Imunologia

PROFESSOR
Dr. Jean Carlos Fernando Besson

ACESSE AQUI O SEU LIVRO NA VERSÃO **DIGITAL!**

EXPEDIENTE

DIREÇÃO UNICESUMAR

Reitor Wilson de Matos Silva **Vice-Reitor** Wilson de Matos Silva Filho **Pró-Reitor de Administração** Wilson de Matos Silva Filho **Pró-Reitor Executivo de EAD** William Victor Kendrick de Matos Silva **Pró-Reitor de Ensino de EAD** Janes Fidélis Tomelin **Presidente da Mantenedora** Cláudio Ferdinandi

NEAD - NÚCLEO DE EDUCAÇÃO A DISTÂNCIA

Diretoria Executiva Chrystiano Mincoff, James Prestes, Tiago Stachon **Diretoria de Graduação e Pós-graduação** Kátia Coelho **Diretoria de Cursos Híbridos** Fabricio Ricardo Lazilha **Diretoria de Permanência** Leonardo Spaine **Diretoria de Design Educacional** Paula Renata dos Santos Ferreira **Head de Graduação** Marcia de Souza **Head de Metodologias Ativas** Thuinie Medeiros Vilela Daros **Head de Recursos Digitais e Multimídia** Fernanda Sutkus de Oliveira Mello **Gerência de Planejamento** Jislaine Cristina da Silva **Gerência de Design Educacional** Guilherme Gomes Leal Clauman **Gerência de Tecnologia Educacional** Marcio Alexandre Wecker **Gerência de Produção Digital e Recursos Educacionais Digitais** Diogo Ribeiro Garcia **Supervisora de Produção Digital** Daniele Correia

PRODUÇÃO DE MATERIAIS

Coordenador de Conteúdo Barbara Leticia da Silva Guedes de Moura; Maria Fernanda Francelin Carvalho; Renato Castro da Silva **Designer Educacional** Vanessa Graciele Tiburcio **Curadoria** Katia Salvato **Revisão Textual** Cintia Prezoto Ferreira **Editoração** Lucas Pinna Silveira Lima **Ilustração** André Azevedo; Eduardo Alves; Geison Odlevati Ferreira **Realidade Aumentada** Maicon Douglas Curriel; Matheus Alexander de Oliveira Guandalini **Fotos** Shutterstock; Pixabay; Freepik.

FICHA CATALOGRÁFICA

C397 **CENTRO UNIVERSITÁRIO DE MARINGÁ**.
Núcleo de Educação a Distância. **BESSON,** Jean Carlos Fernando.

Imunologia. Jean Carlos Fernando Besson. Maringá - PR: Unicesumar, 2021.

260 p.

ISBN: 978-65-5615-716-0

"Graduação - EaD".

1. Imunologia 2. Imunidade 3. Ciência. EaD. I. Título.

CDD - 22 ed. 616.079

Bibliotecário: João Vivaldo de Souza CRB- 9-1679

Pró Reitoria de Ensino EAD Unicesumar
Diretoria de Design Educacional

NEAD - Núcleo de Educação a Distância
Av. Guedner, 1610, Bloco 4 - Jd. Aclimação - Cep 87050-900 | Maringá - Paraná
www.unicesumar.edu.br | 0800 600 6360

AVALIE ESTE LIVRO!



ACESSE O QRCODE

CRIAR MOMENTOS DE APRENDIZAGENS
INESQUECÍVEIS É O NOSSO OBJETIVO E POR ISSO,
GOSTARÍAMOS DE SABER COMO FOI SUA EXPERIÊNCIA.

Conta para nós! leva ***menos de 2 minutos*** *Vamos lá?!*

DIGITE O CÓDIGO

02511147

Aa

RESPONDA A PESQUISA

?

MEU CURRÍCULO



Aqui você pode conhecer um pouco mais sobre mim, além das informações do meu currículo.

JEAN CARLOS FERNANDO BESSON

Olá, aluno(a)! Sou o professor Jean Besson, moro em Maringá - PR. Sou biólogo, com doutorado na área de doenças autoimunes. Gosto muito de viajar com amigos e vivenciar bons momentos na companhia de pessoas especiais, conhecer novas culturas e curtir a natureza.

Gosto muito de fazer trilhas e conhecer novos lugares. Eu tive a oportunidade de realizar intercâmbio durante o meu doutorado e morei um ano e meio nos EUA, onde conheci várias pessoas e fiz muitos amigos de diversas nacionalidades, foi uma experiência incrível. Dentre as várias delas, acabei descobrindo um novo "hobby", as escaladas em parques e reservas biológicas preservadas. A primeira experiência neste contexto, foi a escalada no Parque Nacional de Zion, em Utah. Além disso, durante a minha estadia nos EUA, também visitei várias cavernas e reservas biológicas nos estados Nevada, Minnesota, Colorado e Flórida. Desde então, sempre me programo para conhecer novos locais. O próximo passo é visitar com os meus amigos a Serra do Corvo Branco, em Santa Catarina, e a mística Chapada dos Veadeiros, em Goiás.

Meu currículo:
https://apigame.unicesumar.edu.br/qrcode/11774

RECURSOS DE IMERSÃO

REALIDADE AUMENTADA

Sempre que encontrar esse ícone, esteja conectado à internet e inicie o aplicativo Unicesumar Experience. Aproxime seu dispositivo móvel da página indicada e veja os recursos em Realidade Aumentada. Explore as ferramentas do App para saber das possibilidades de interação de cada objeto.

RODA DE CONVERSA

Professores especialistas e convidados, ampliando as discussões sobre os temas.

PÍLULA DE APRENDIZAGEM

Uma dose extra de conhecimento é sempre bem-vinda. Posicionando seu leitor de QRCode sobre o código, você terá acesso aos vídeos que complementam o assunto discutido

PENSANDO JUNTOS

Ao longo do livro, você será convidado(a) a refletir, questionar e transformar. Aproveite este momento.

EXPLORANDO IDEIAS

Com este elemento, você terá a oportunidade de explorar termos e palavras-chave do assunto discutido, de forma mais objetiva.

EU INDICO

Enquanto estuda, você pode acessar conteúdos online que ampliaram a discussão sobre os assuntos de maneira interativa usando a tecnologia a seu favor.

Quando identificar o ícone de QR-CODE, utilize o aplicativo Unicesumar Experience para ter acesso aos conteúdos on-line. O download do aplicativo está disponível nas plataformas: Google Play App Store

IMUNOLOGIA

Olá, aluno(a)! Você já deve ter ouvido falar sobre a Imunologia como ciência em algum momento de sua vida. O nosso organismo é capaz de criar diferentes estratégias que impossibilitam que infecções possam provocar maiores danos em nosso organismo. Neste cenário, a Imunologia compreende o estudo do sistema imunológico frente aos agentes agressores diários, sejam eles alimentos, células e tecidos que possam provocar quebras homeostáticas. Um clássico exemplo para refletir sobre a importância da Imunologia refere-se à pandemia da doença do novo coronavírus (covid-19), causada pelo vírus SARS-CoV-2.

Pesquisadores do mundo todo se mobilizaram e realizaram inúmeros experimentos em busca da vacina contra o vírus. Você sabe como são produzidas as vacinas e como elas geram anticorpos de memória para combater o vírus em exposições futuras? Para isso, vamos pensar em um caso fictício: uma mulher de 35 anos procurou a unidade de atendimento básica, e recebeu a primeira dose da vacina "x" contra o novo SARS-CoV-2. Trinta dias depois, ela retornou ao estabelecimento e recebeu a segunda dose da mesma vacina. Você sabe como o sistema imunológico conseguiu reconhecer o vírus? Você sabe dizer por que ela não ficou doente? Qual é a importância de receber a primeira e a segunda dose da vacina? Será que ela nunca irá se contaminar por este vírus? A imunidade vai durar para o resto da vida dela?

O sistema imunológico apresenta células especializadas chamadas de linfócitos que reconhecem os corpos estranhos, chamados de "antígenos" e os eliminam. No caso da vacina para o novo SARS-CoV-2, são utilizadas parte da estrutura do vírus, como uma proteína, por exemplo, ou o próprio material genético. Quando é aplicada a primeira dose da vacina, o sistema imunológico realiza o processamento dos antígenos utilizando células especializadas. Dentre elas, os linfócitos passam a produzir anticorpos neutralizantes contra o vírus. A vacinação é realizada utilizando uma pequena quantidade de antígenos, por isso, a pessoa não fica doente. O processo de desenvolvimento dos anticorpos dura em média quatorze dias. Posteriormente, é feita uma segunda dose da vacina com o intuito de aumentar ainda mais a quantidade de anticorpos. Como o sistema imunológico já foi instruído em um primeiro momento e ele já conhece o vírus, a resposta da segunda dose será mais rápida em termos de produção de anticorpos quando comparadas à primeira etapa, durando cerca de metade do tempo. Dessa forma, a memória produzida contra este vírus vai durar por toda a vida do indivíduo. E mesmo imunizado, ele poderá ser infectado com o vírus, entretanto, o indivíduo poderá ser assintomático e desenvolver sinais mais brandos e menos graves da doença.

Pense: em que outros momentos o sistema imunológico atua em nosso organismo combatendo os antígenos? Por exemplo, que tal você pesquisar como este sistema atua eliminando

bactérias ingeridas a partir do consumo de alimentos contaminados? Durante sua busca, analise os principais pontos de como esse sistema funciona e anote as informações a respeito, pois este será um dos temas abordados neste material.

O sistema imunológico dispõe de várias linhagens de células fagocitárias, que englobam, especialmente, as bactérias. Quando internalizadas, estes microrganismos são digeridos enzimaticamente e os restos celulares são eliminados por ação do sistema linfático. Existem receptores de reconhecimento de padrões localizados na superfície de células fagocíticas, e neles se ligam as bactérias patogênicas que serão eliminadas pelo sistema imunológico, possibilitando a eliminação dos corpos estranhos, conhecidos como antígenos. Esse ciclo acontece da mesma forma no caso da vacinação, sendo que a única diferença é que o "corpo estranho" será administrado em concentrações mínimas quando comparados a uma infecção natural. Dessa forma, o sistema imune é treinado a desenvolver células e anticorpos para combater os agentes agressores. Além disso, o sistema imune também será capaz de armazenar células de memória e, assim, em uma reexposição ao mesmo microrganismo, o sistema imune já terá a sua informação genética e irá eliminá-lo rapidamente.

Neste livro, você terá a oportunidade de conhecer os seguintes assuntos da Imunologia: órgão linfoides; respostas imunes inatas e adaptativas; marcadores celulares; estudo das classes e subclasses de anticorpos; atividade hemolítica do soro através de frações e subfrações das proteínas do complemento; Hipersensibilidades tipo I, II, III e IV; imunopatologia das infecções; imunopatologia das respostas imunossupressoras; imunopatologias e doenças autoimunes; estudos clínicos laboratoriais de imunopatologias; tolerância imunológica e transplantes; imunopatologia das neoplasias; vacinas e imunoterapias.

Acredito que alguns destes temas você nunca tenha ouvido falar antes, mas você pode ter certeza que estes temas relacionados ao curso da resposta imunológica são importantes para a sua atuação profissional, especialmente no entendimento de respostas alérgicas, doenças autoimunes, infecções oportunistas e imunodeficiências. Dessa forma, você precisa prestar atenção nos conteúdos abordados, fazer anotações e aprofundar seu conhecimento com pesquisas, além de ser um estudante sempre ativo, visto que temos uma área em constante atualização.

Eu acredito que, agora, você está um pouco preocupado, por conta de ser assuntos novos, mas tenho certeza que, ao final da disciplina, você estará mais tranquilo e, também, vai entender com muita profundidade e de forma integradora e clara os novos temas estudados. Então, respire fundo, pegue o seu caderno, coloque uma música agradável e vamos aos estudos.

CAMINHOS DE APRENDIZAGEM

1 11
INTRODUÇÃO À IMUNOLOGIA

2 39
CÉLULAS, TECIDOS E ÓRGÃOS LINFOIDES

3 65
RESPOSTA IMUNE INATA (RII)

4 99
RELAÇÃO ANTÍGE-NOS-ANTICORPOS & DIFERENCIAÇÃO DE LINFÓCITOS

5 119
RESPOSTA IMUNE HUMORAL: SISTEMA COMPLEMENTO E ANTICORPOS

6 147
COMPLEXO PRINCIPAL DE HISTOCOMPATIBILI-DADE (MHC) E ATIVAÇÃO E DIFERENCIAÇÃO DE LINFÓCITOS

7 173
REAÇÕES DE HIPERSENSIBILIDADE

8 195
IMUNOLOGIA DO CÂNCER E DOS TRANSPLANTES

9 223
TOLERÂNCIA IMUNOLÓGICA, DOENÇAS AUTOIMUNES E IMUNODEFICIÊNCIAS

1 Introdução à Imunologia

Dr. Jean Carlos Fernando Besson

OPORTUNIDADES DE APRENDIZAGEM

Nesta unidade, você será apresentado ao mundo da Imunologia, conhecendo os principais cientistas e suas curiosas descobertas que levaram ao conhecimento e elucidação de diversos mecanismos e vias que nós iremos estudar em nossa disciplina. Além disso, nós também iremos estudar as células que atuam nas respostas imunológicas, observando sua morfologia e funções relevantes para o sistema imunológico eliminar todos os agentes infecciosos de nosso corpo. Esta apresentação será muito importante, pois, a partir dela, você poderá entender a íntima relação entre as células estudadas e seus respectivos receptores e moléculas circulantes em nosso organismo.

Olá, aluno(a)! Você já deve ter percebido que todas as vezes que nos ferimos com um prego enferrujado ou, então, quando nós somos vacinados, o nosso organismo é capaz de desenvolver estratégias de defesa: combate os corpos estranhos, no caso do ferimento por um prego enferrujado, e cria memória após a vacinação, respectivamente. Contudo você já se questionou sobre o que esses dois eventos diferentes têm em comum? Pois é, esses processos ocorrem devido à ativação do nosso sistema imunológico! Graças a ele, nós conseguimos sobreviver aos ataques de bactérias, fungos, vírus e outros corpos estranhos. Esse sistema também pode desenvolver anticorpos e células de memória que, em uma próxima reexposição ao mesmo agente agressor, será capaz de neutralizá-lo e eliminá-lo num curto período de tempo e, em muitos casos, nosso organismo não apresenta nenhum sintoma. Diante dessas informações, você consegue perceber a importância do sistema imunológico? E mais, você sabe como funciona esse sistema, quais são seus constituintes?

O sistema imunológico é formado por dois tipos de respostas imunológicas, a inata ou inespecífica, que é aquela que já nascemos com ela. Não possui memória, ou seja, não produz anticorpos e é considerada a primeira linha de defesa, sendo capaz de responder a todos os corpos estranhos, pois suas células, chamadas de leucócitos, atuam feito um exército que elimina todas as substâncias não próprias do organismo que encontrar pelo caminho, por exemplo, num corte em um dedo com prego enferrujado, os leucócitos eliminam todos os corpos estranhos. Já a resposta imune adaptativa ou adquirida ou específica apresenta memória e especificidade, ou seja, ela apresenta células chamadas de linfócitos que produzem anticorpos específicos para o tipo de molécula a ser eliminada, é esta linha de defesa que possibilita a criação de células de memória; por exemplo, após a vacinação, criamos células de memória que produzem os anticorpos específicos caso o indivíduo imunizado entrar em contato com o agente agressor em questão.

Quando você pensa no sistema imunológico, o que pensa especificamente sobre ele? Em quais situações ele é ativado no seu organismo? Quais as células envolvidas em toda a sua coordenada ativação e eliminação dos agentes infecciosos? Você já parou para pensar que, no seu futuro como um profissional da saúde, a imunologia estará intimamente relacionada com inúmeros protocolos para tratamento de doenças? O que seria necessário você saber para melhorar a qualidade de vida do seu paciente? Como você se imaginaria neste cenário, em meio a células, anticorpos, doenças autoimunes e antioxidantes? E no caso do "emagrecimento", como ocorre a remodelagem do tecido adiposo? Quais células predominam neste cenário e como são ativadas em tal processo? Nesse contexto, convido você a fazer uma pesquisa sobre como o sistema imunológico pode ser útil em várias situações, no tratamento e prevenção de doenças e, especialmente, no processo de emagrecimento e remodelagem do tecido adiposo. Durante sua pesquisa, analise os principais pontos de como esse sistema funciona e anote as informações a respeito no Diário de Bordo a seguir, pois vamos falar disso no decorrer da nossa unidade.

Você já deve ter percebido, em sua pesquisa, alguns termos novos e algumas situações que não tenham ficado claras para você neste momento, especialmente com relação a uma célula específica chamada de macrófago. Essa célula faz fagocitose, ou seja, internaliza substâncias e digere em seu interior. No entanto, em casos de obesidade mórbida, estas células alteram seu fenótipo e passam a não eliminar os agentes infecciosos, passando a produzir proteínas e toxinas que causam um estado

inflamatório de baixa intensidade, possibilitando a infecção por outras doenças causadas por microrganismos. O macrófago é superimportante para remodelagem do tecido adiposo durante o processo de emagrecimento, inclusive, essa célula libera substâncias que sinalizam para todo o organismo, em especial para o músculo, que o processo está ocorrendo. Considerando a sua pesquisa, anote o nome das variantes dos fenótipos dos macrófagos, sua localização, sua função e liste onde ocorre a programação anormal do macrófago e como ele afeta o tecido adiposo em especial. Para isso, utilize o Diário de Bordo disponível para você. No entanto, não se preocupe caso você não encontrar algum dos elementos apresentados anteriormente, nós iremos trabalhar com este conteúdo no decorrer da unidade. Por isso, preste muita atenção enquanto estiver estudando e você conseguirá imaginar como uma célula imunológica funciona, como ela reconhecerá uma molécula não própria em nosso organismo ou, mesmo, imaginar como as células imunológicas atuam na remodelação do tecido adiposo, como no caso proposto e nas pesquisas realizadas por você.

DIÁRIO DE BORDO



A **imunologia** se refere à ciência que compreende o estudo do nosso sistema imunológico, ou seja, refere-se à capacidade do nosso corpo de eliminar agentes agressores, chamados de "**antígenos**". Este processo de defesa é capaz de eliminar qualquer agente biológico, como vírus e bactérias; agentes físicos, como as partículas de poeira ou pólen; e agentes químicos, como as toxinas ou produtos produzidos por agentes biológicos, ou seja, combatendo qualquer tipo de infecção.

O **sistema imunológico** compreende uma ampla e complexa rede de células, tecidos, órgãos e moléculas que trabalham em conjunto visando a eliminação de antígenos causadores de infecção nos vertebrados hospedeiros. De maneira geral, podemos pensar no sistema imune como um "exército de soldados" que trabalham em conjunto, cada um apresenta uma forma ou função que percebe a presença de materiais estranhos no corpo humano. Este reconhecimento ocorre devido à grande capacidade das células reconhecerem substâncias e removê-las com eficácia (NISAR *et al.*, 2020).

Este sistema tão rico e complexo evoluiu do ponto de vista histofuncional e molecular, apresentando um poderoso e complexo número de mecanismos de defesa para nos proteger de patógenos que se aproveitam de recursos fornecidos pelo vertebrado hospedeiro. Os **patógenos** são os **corpos estranhos**, ou seja, são antígenos que apresentam natureza intracelular quando infectam células individuais, como, por exemplo, os vírus. Os patógenos de natureza extracelular dividem-se dentro dos tecidos ou cavidades corporais e constituem as bactérias.

A habilidade de diferenciar células ou moléculas estranhas no nosso organismo está ligada a dois tipos de imunidade denominados **resposta imune inata (RII) ou não específica ou resposta imune**

adaptativa (RIA) ou específica. A RII já nasce com o indivíduo, sendo responsável pela eliminação de quase todos os patógenos e outros corpos estranhos. Trata-se de um tipo de imunidade que não depende de exposição prévia ao antígeno, porém, não desenvolve **memória (anticorpos)**. Este tipo de resposta é muito semelhante para a maioria dos tipos de infecções, bloqueando a entrada de corpos estranhos e outros patógenos.

A RIA não nasce com o indivíduo, ela se desenvolve a partir da exposição prévia a um corpo estranho, resultando no desenvolvimento de células de memória que, inclusive, estão relacionadas ao desenvolvimento de anticorpos. Este tipo de imunidade é capaz de reconhecer e eliminar antígenos que não foram eliminados pela RII de maneira seletiva, atacando apenas aquele agente agressor em um momento específico, resultando na produção de proteínas especializadas chamadas de anticorpos (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2015).

Tanto a RII quanto a RIA compreendem duas grandes funções do sistema imunológico, o **reconhecimento do antígeno,** que se refere ao momento em que as células imunológicas entram em contato com o agente agressor por meio de receptores e ativam cascatas de sinalização, e a **erradicação do antígeno,** na qual a célula efetivamente elimina o antígeno com muita rapidez e possibilita que algumas células de memória sejam armazenadas para infecções futuras (ARNETH, 2021).

Como esse processo ocorre? Imagina que você perfurou seu dedo com um prego. Ao passo que o prego penetra em sua pele, traz inúmeras bactérias, contaminando o seu corpo. As **células imunes** no tecido perfurado reconhecem o prego e as bactérias como um agente agressor e ativam a sinalização para produzir moléculas que reagem contra estes antígenos, ou seja, esse mecanismo se refere a RII. Outras células são atraídas para este local e, em conjunto, este "**exército**" (RIA) trava uma verdadeira batalha contra os antígenos locais, promovendo a erradicação deles e gerando "células de memória". Dessa forma, em uma próxima reexposição a estes antígenos, o sistema imunológico já estará "treinado" a combater esses agentes agressores em um curto período de tempo (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2015).

Essas funções descritas anteriormente resultam de estudos e observações de longa data. Para compreender melhor as respostas imunológicas, precisamos conhecer um pouco mais sobre a **história da imunologia**. Os primeiros estudos datam 430 a.C, no **século V,** quando um grande historiador chamado Tucídides observou, na guerra do Peloponeso, os indivíduos que se recuperavam de uma praga que assolava Atenas. O historiador observou que as pessoas que se recuperaram da peste conseguiam cuidar de outras pessoas doentes, ele chegou à conclusão que as pessoas que resistiram à praga eram resistentes a uma reinfecção.

No **século XV** surgiram os primeiros estudos relacionados ao desenvolvimento da imunidade induzida intencionalmente. Chineses e turcos utilizaram preparações de crostas secas originárias de pápulas da varíola e aplicaram nas feridas da pele ou inaladas por outros indivíduos saudáveis. Este processo foi denominado "**variolação**". A variolação se tornou um fenômeno muito comum no oriente médio e, em 1718, Lady Mary Wortley Montagu que, na época era a esposa do embaixador britânico em Constantinopla, observou os efeitos positivos deste fenômeno na população nativa local e realizou a técnica em seus próprios filhos.

Em 1798, Edward Jenner, conhecido atualmente como o "**pai da imunologia**", desenvolveu o primeiro produto imunoterápico da história, a **vacina** contra a varíola. Ele preparou um fluido utilizando pápulas de varíola de uma pessoa doente e inoculou o fluído em um menino de oito anos saudável (Figura 1), e a criança ficou **imunizada** e não desenvolveu a doença. Jenner realizou mais estudos relacionados à variolação, ele percebeu que vacas portadoras da varíola bovina eram imunes à varíola humana. Ele teve uma nova ideia, preparou uma solução fluida de pápulas de varíolas coletada das vacas e injetou em pessoas saudáveis. O resultado novamente foi positivo e as **pessoas se tornaram imunes à varíola ao atingir a imunidade coletiva ou de rebanho.**



Figura 1 - Jenner sendo auxiliado por duas enfermeiras e imunizando uma criança / Fonte: Nisar et al. (2020, p. 5).

Descrição da Imagem: a imagem apresenta Jenner sentado imunizando uma criança com auxílio de duas mulheres, possivelmente auxiliares de seu experimento. Uma das mulheres segura com as duas mãos a cabeça da criança, enquanto a outra, localizada atrás da cadeira, está analisando a situação.

Em 2020, iniciamos uma dura jornada, a luta global contra o coronavírus e a covid-19, que atingiu a população de todos os continentes. Devido ao aumento na prevalência dessa doença, e de forma tão explosiva, logo ela passou a ser considerada uma pandemia, visto que se estendeu por grandes áreas, chegando a envolver todo o planeta Terra (NISAR et al., 2020).

Essa não é a primeira vez que a humanidade luta contra um agente invisível mortal. No século XX, houve uma grande batalha contra a meningite e o vilão conhecido como meningococo. Este vilão só foi contido quando surgiram as primeiras vacinas e campanhas de vacinação contra a meningite, ou seja, as pessoas, ao serem vacinadas, foram expostas a uma pequena dose do meningococo. Posteriormente, a eficácia na imunização de indivíduos que foram expostos ao meningococo foi comprovada quando as pessoas não desenvolveram a doença ou, se desenvolveram, foi de forma branda ou assintomática.

Fonte: adaptado de Carvalheiro (2020).

Essas observações intuitivas revolucionaram o campo da imunologia e contribuíram para estudos de **Louis Pasteur** (Figura 2) relacionados à **imunização contra a cólera.** O cientista inoculou bactérias causadoras da cólera atenuadas em galinhas e observou que os animais não desenvolveram a doença e, ainda, tornaram-se imunes contra ela. A cepa atenuada foi chamada de vacina. O nome é derivado do latim "*vacca*", que significa "vaca" em homenagem aos estudos de Jenner descritos anteriormente. Os experimentos com galinhas e vacas serviram como pilares para os estudos em Imunologia e, a partir de então, ficou constatado que a administração de um patógeno enfraquecido ou, até mesmo, **atenuado** (não causador da doença) era capaz de proteger contra diversas doenças (NISAR *et al.*, 2020).



Figura 2 - O cientista Louis Pasteur, pioneiro do processo de imunização contra a cólera / Fonte: Nisar *et al*. (2020, p. 6).

Descrição da Imagem: a imagem apresenta o meio corpo do cientista Louis Pasteur. Observa-se que ele está sentado de frente ao observador, com o antebraço direito apoiado na cadeira, e as mãos entrelaçadas. Seu rosto apresenta sinais da idade e barba cheia.

Apesar de Pasteur ter sido o primeiro pesquisador a provar que a vacinação funcionou, ele ainda não compreendia o mecanismo pelo qual a imunidade se desenvolvia. Neste sentido, em 1890, foram os estudos experimentais de Emil von Behring e Shibasaburo Kitasato que evidenciaram o **mecanismo de imunidade**. Os dois cientistas demonstraram que o soro produzido por animais que foram imunizados previamente contra a difteria poderia, em certa medida, ser transferido para animais não imunizados. Este estudo rendeu-lhes um Prêmio Nobel de Medicina, em 1901.

Durante a próxima década, outros grupos de cientistas evidenciaram que o componente ativo do soro imune possui a capacidade de **neutralizar as toxinas e bactérias aglutinantes**, no entanto, a imunidade humoral só foi confirmada na década de 30. Os estudos de Elvin Kabat demonstraram que uma fração do soro, inicialmente chamada gamaglobulina (denominada **imunoglobulina ou anticorpos**), foi responsável pela imunidade desenvolvida após a **imunização**. As moléculas chamadas de anticorpos contidas nos fluidos corporais, conhecidos como humores, configuraram o que chamamos hoje em dia de **imunidade humoral**.

Outro importante momento na história da Imunologia foi a descoberta da **fagocitose** pelo cientista russo Ilya Metchnikov (Figura 3), em 1883. O pesquisador se dedicava a pesquisas relacionadas à infecção da pulga d'água (*Daphnia*) por certo tipo de fungo. Em seus estudos, ele descobriu que certos **glóbulos brancos**, que ele denominou de **fagócitos**, foram capazes de ingerir estes patógenos. Este estudo foi o primeiro a comprovar a existência do processo de fagocitose, ou seja, uma célula maior era capaz de englobar um antígeno e realizar a sua digestão. O cientista formulou a hipótese de que estas células eram responsáveis por um processo de **imunidade celular** (NISAR *et al*., 2020).

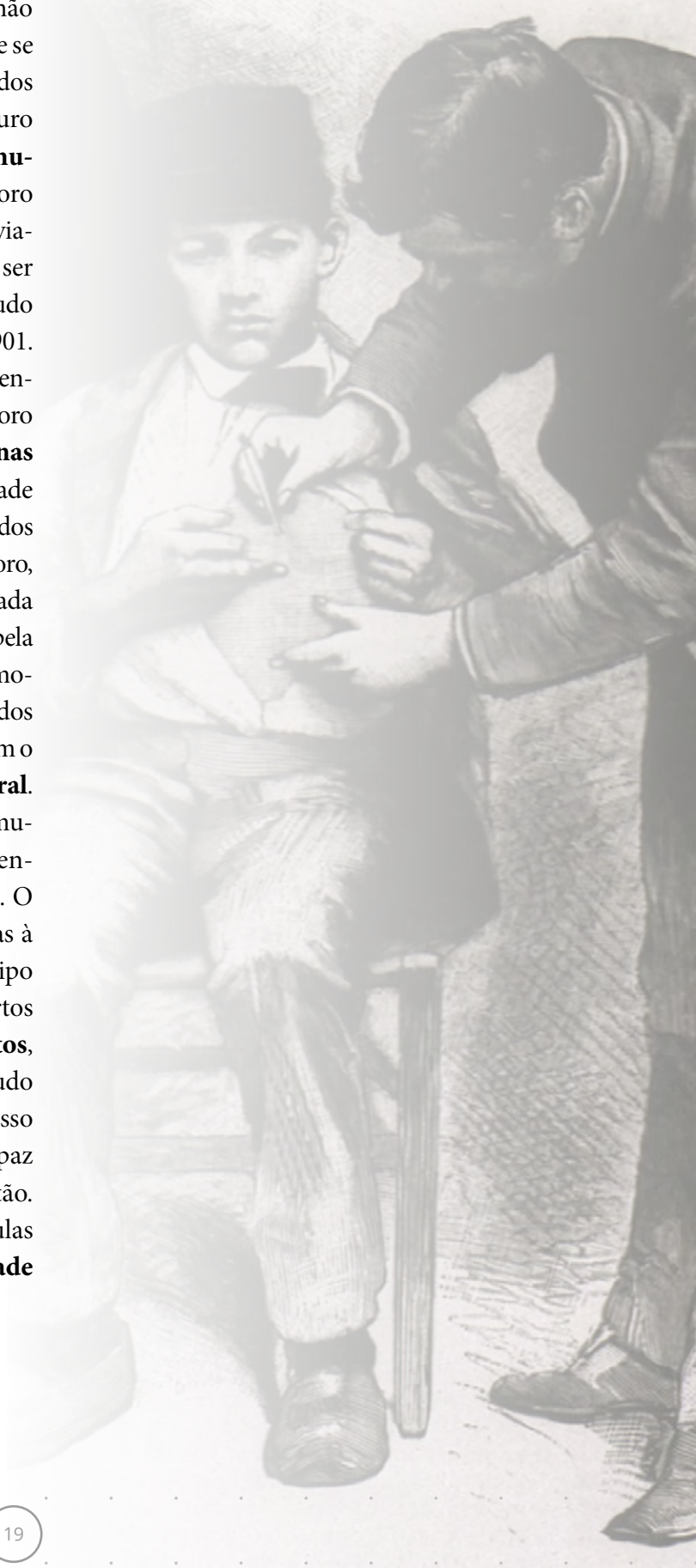




Figura 3 - O zoólogo russo Ilya Metchnikov, responsável pela descoberta do processo de fagocitose / Fonte: Tauber (2003, p. 897).

Descrição da Imagem: Na imagem é possível visualizar a fotografia em preto e branco de um homem com cabelos e barba longos, vestindo uma camisa e um jaleco sobre a mesma. Ele está sentado atrás de uma bancada de laboratório, o braço direito está apoiado sobre a bancada e na mão esquerda ele segura uma caneta. Sobre a bancada do lado direito há um microscópio e, também, alguns frascos e papéis.

Aproximadamente em 1900, Jules Bordet (Figura 4) revelou, após seus experimentos, que o sistema imunológico também era capaz de reagir contra **substâncias não patogênicas** como, por exemplo, as células vermelhas do sangue. Nestes experimentos, o soro foi retirado de um animal que havia sido inoculado com um material que não causava danos, ou seja, não era um antígeno, e injetado em outro animal. Embora o soro não apresentasse material patogênico, houve reação imunológica específica, pois os grupos sanguíneos entre os animais eram diferentes. A partir desses experimentos, foi descoberto o **sistema ABO** em humanos e serviu como base para a realização da **transfusão sanguínea** (NISAR *et al.*, 2020).



Figura 4 - Cientista Jules Bordet que descobriu o sistema ABO do sangue de humanos / Fonte: Schmalstieg e Goldman (2009, p. 218).

Descrição da Imagem: a imagem apresenta, em meio corpo, o cientista Jules Bordet, que está de frente ao observador, trajando roupa social escura. Nota-se seu cabelo curto e arrumado, e bigode cheio.

Se uma pessoa for do tipo sanguíneo "A" e receber sangue de outra pessoa do tipo "B", podem ocorrer reações imunológicas, pois existem tipos de açúcares em cada grupo A ou B que apresentam comportamento de antígeno. Assim, o sangue tipo "A" reage contra o sangue tipo "B", ativando uma resposta imunológica específica que pode levar à morte. Esta sensacional descoberta rendeu a Landsteiner um Prêmio Nobel, em 1930. O pesquisador Karl Landsteiner também demonstrou que a inoculação de qualquer produto químico orgânico em um animal induz a produção de anticorpos que possuem a capacidade de reagir especificamente ao produto químico. Estes experimentos evidenciaram que os anticorpos possuem capacidade de reagir de maneira ilimitada com várias substâncias.

Os animais desenvolveram um sistema de defesa extremamente versátil que os protege da invasão de microrganismos patogênicos. Como comentado anteriormente, o sistema imune possui células e moléculas com habilidade para reconhecer antígenos prejudiciais para o nosso corpo. Em conjunto, as células e as moléculas atuam juntas em uma rede dinâmica, agindo na neutralização ou destruição dos corpos estranhos. As células sanguíneas responsáveis pelo sistema imunológico são chamadas de leucócitos ou glóbulos brancos. Nos seres humanos, a hematopoiese, processo que compreende a formação e desenvolvimento de todas as células sanguíneas, inicia-se nas primeiras semanas de desenvolvimento.

Durante o terceiro mês de gestação, as células-tronco hematopoéticas migram do saco vitelínico para o fígado fetal e depois para o baço. Do terceiro ao sétimo mês de gestação, o fígado e o baço têm papéis importantes na hematopoiese. Após o sétimo mês de gestação, ocorre a diferenciação de células-tronco hematopoiéticas na medula óssea, que se torna o local responsável pelo processo de hematopoiese. Após o nascimento, o baço e o fígado apresentam pouca ou nenhuma atividade hematopoética. Durante a hematopoiese (Figura 5), a célula-tronco hematopoética se diferencia ao longo de duas vias, dando origem a uma célula progenitora linfoide comum ou, então, a uma célula progenitora mieloide comum (NISAR *et al.*, 2020).

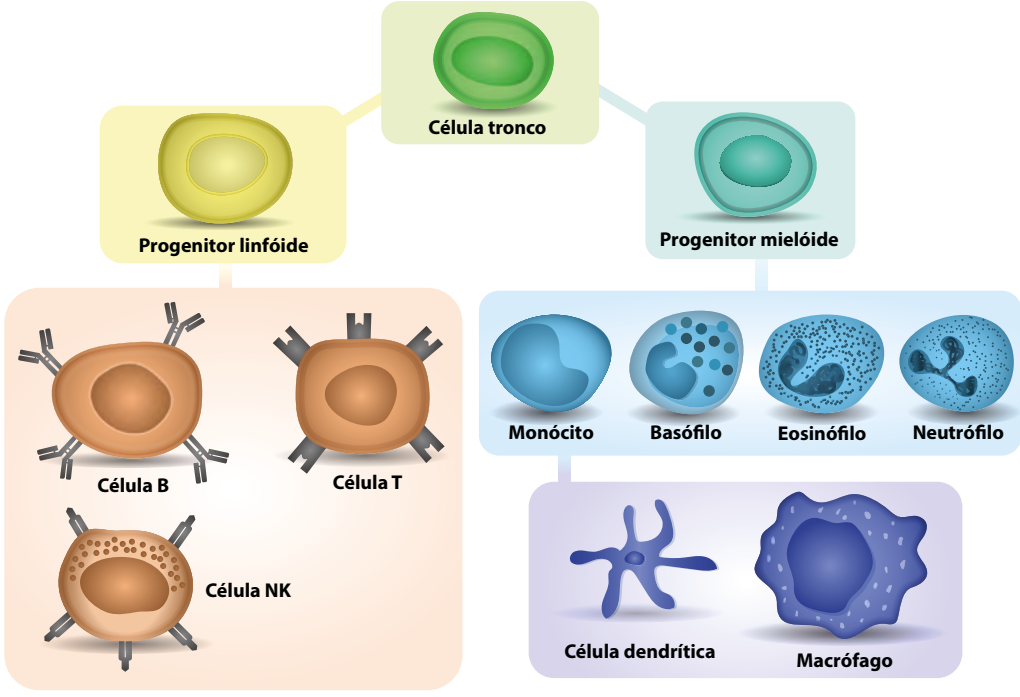


Figura 5 - O processo de hematopoiese. Uma célula hematopoética tronco é capaz de se diferenciar em um progenitor linfoide ou mieloide comum, onde o progenitor linfoide pode originar uma célula B, T ou NK. O progenitor mieloide pode se diferenciar em basófilo, eosinófilo, mastócitos, neutrófilos e monócitos, esta última também pode sofrer transformações, originando células dendríticas ou macrófagos.

Descrição da Imagem: Podemos observar uma célula tronco hematopoética, em verde, originando, abaixo, duas outras células: o progenitor linfóide, à esquerda, em amarelo, e o progenitor mieloide, à direita, em azul petróleo. Abaixo do progenitor linfoide sai um balão em que contém as três células diferenciadas, com seus receptores na membrana celular: a célula B, T e, mais abaixo, a NK, todas em tom amarronzado. Abaixo do progenitor mieloide, à direita, sai um novo balão representando as células diferenciadas, todas em azul, com pontinhos, núcleo e inclusões citoplasmáticas, representando as diferenciações do Monócito, Basófilo, Eosinófilo e Neutrófilo. Abaixo delas, um novo balão, saindo do Monócito, demonstrando as diferenciações que este pode passar: uma célula dendrítica, com aspecto de estrela e um núcleo mais definido, e um macrófago, uma célula maior, com núcleo aumentado, e pontilhados mais claros representando suas inclusões citoplasmáticas.

As células progenitoras linfoides comuns são responsáveis por se diferenciar e originar as células mononucleares chamadas de **linfócitos** (Figura 6)**.** Estas células constituem, aproximadamente, de 20 a 40% dos glóbulos brancos do corpo e 99% das células encontradas na **linfa** (NISAR *et al.*, 2020). São capazes de circular no sangue e na linfa e possuem habilidade para migrar para os espaços de tecido e órgãos linfoides. De acordo com as moléculas expressas em sua superfície e em suas funções, estas células podem ser subdivididas em três populações: **células B, células T e células NK** (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2015).

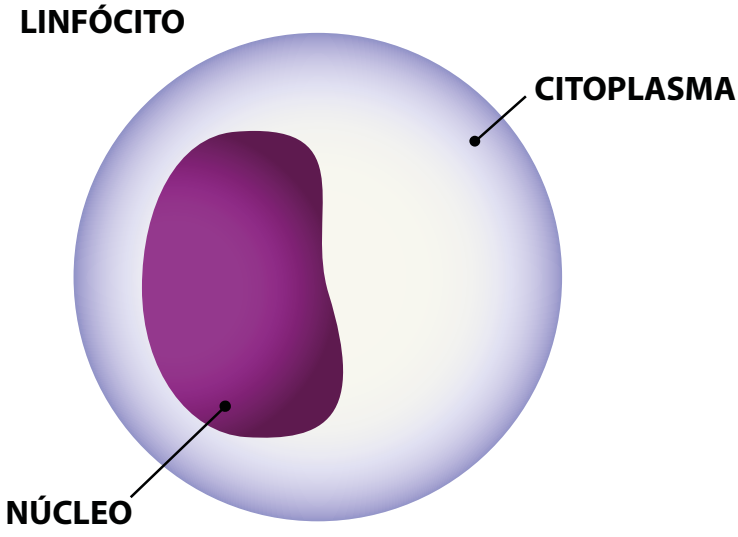


Figura 6 - A morfologia de um linfócito não diferenciado

Descrição da Imagem: é possível observar a morfologia padrão de um linfócito saudável e não diferenciado: formato arredondado com uma estrutura ovalada em seu interior chamada de núcleo.

As **células B** (Figura 7) apresentam este nome por conta do seu local de maturação, sendo, em humanos, denominadas medula óssea (do inglês *bone marrow*), e, por exemplo, nas aves, as células B amadurecem na **Bursa de Fabricius**. A principal função desta subpopulação é produzir moléculas de anticorpos que constituem o componente celular central da resposta imune humoral, somente estas células produzem anticorpos. Nós iremos estudar este processo mais adiante, mas, resumidamente, a produção de anticorpo ocorre após o reconhecimento de um antígeno por essa célula. Posteriormente, as células B se diferenciam em células B ativadas, chamadas de **plasmócitos secretores de anticorpos e células de memória.**

As **células T** (Figura 7) apresentam este nome por conta do seu local de maturação, sendo originárias da medula óssea, e finalizam sua maturação no **timo**. A principal característica dessas células é que elas expressam um receptor responsável pelo reconhecimento de antígenos. Em suas membranas, as células T apresentam dois grupos de moléculas distintas e relacionadas a sua função, denominadas CD4+ e CD8+.

As moléculas CD4+ (Figura 7) estão relacionadas ao reconhecimento de antígenos e apresentação destes para a célula B ser ativada e produzir anticorpos, ou seja, estes linfócitos são chamados de **linfócitos TCD4+ auxiliares** e atuam **na eliminação de bactérias intracelulares e extracelulares,**

fungos, parasitas e vírus e está relacionado, ainda, ao desenvolvimento de processos alérgicos. As moléculas CD8+ (Figura 7) estão relacionadas à liberação de enzimas e ativação de mecanismos relacionados ao processo de apoptose, ou seja, estes linfócitos são chamados de **linfócitos TCD8+ citotóxicos ou CTLs.** Atuam na eliminação **de vírus e algumas bactérias e parasitas** que se multiplicam no citoplasma de células hospedeiras, onde ficam protegidos do **ataque dos anticorpos** (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2015).

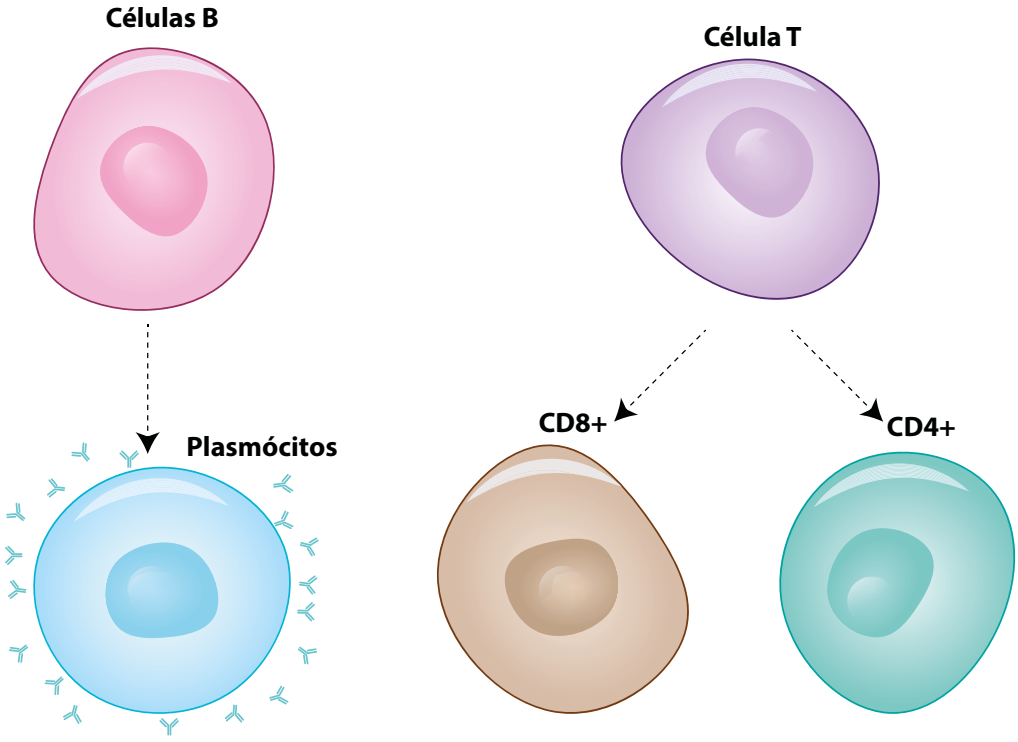


Figura 7 - A diferenciação dos linfócitos B e T. O linfócito B, ao ser ativado, transforma-se em um plasmócito produtor de anticorpos, ao passo que a célula T se diferencia em CD4 + e CD8 +

Descrição da Imagem: podemos observar, do lado esquerdo, que uma célula B com fenótipo imaturo tem formato arredondado, e em seu interior tem uma estrutura ovalada menor, que se transforma (transformação representada por meio de uma seta) em plasmócito fenotipicamente maduro, que tem o mesmo formato, porém está rodeado por estruturas pequenas em formato de Y. Também observamos do lado direito, uma célula T imatura, com o formato arredondado e, em seu interior, tem uma estrutura ovalada menor, que pode ser diferenciada em dois fenótipos maduros (transformação representada por meio de setas), sendo chamados CD4 + ou CD8 +.

As células *natural killer* (**células NK**) (Figura 8) perfazem de 5 a 10% dos linfócitos localizados no sangue periférico humano. A principal característica que diferem elas dos linfócitos B e T é a não expressão das moléculas de membrana e presença de receptores específicos. Apesar dessa diferença, é importante salientar que as NK apresentam funções semelhantes aos linfócitos CTLs que serão discutidas posteriormente. A função delas é atuar na **destruição de células infectadas com patógenos intracelulares e também células tumorais** (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2015).

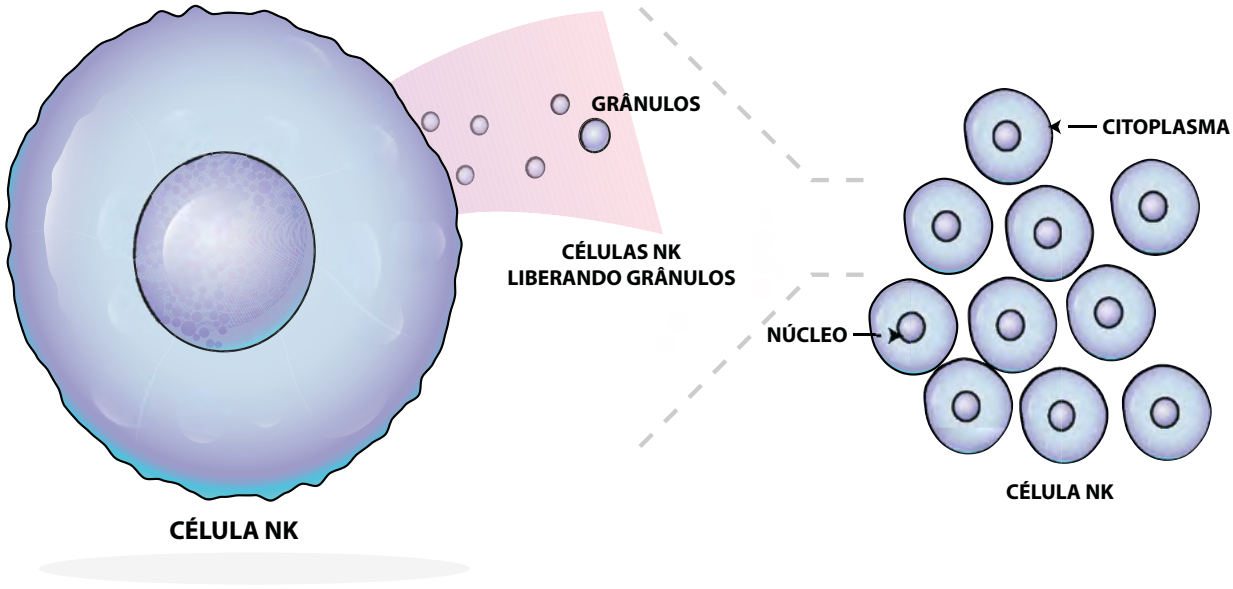


Figura 8 - A célula NK liberando seus grânulos e atacando citoplasma e núcleo de células contaminadas por antígenos

Descrição da Imagem: do lado esquerdo, há uma célula com formato arredondado com margens irregulares e com uma estrutura redonda no meio de tamanho pequeno. Esta célula libera grânulos secretores pela margem direita superior. Do lado direito da figura, há um aglomerado de pequenas células com o mesmo formato.

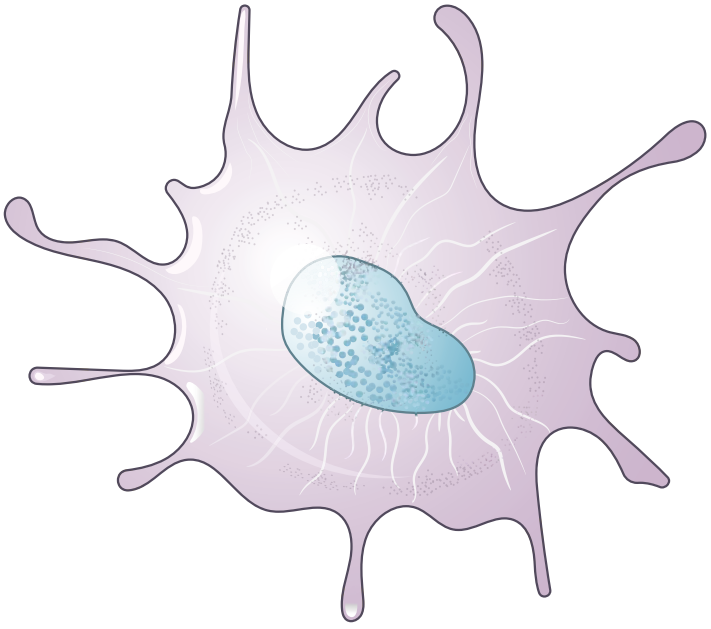
É bem conhecido que a prática regular de exercícios físicos promove a melhoria das funções do sistema imunológico, que passa a produzir muitas substâncias anti-inflamatórias chamadas de "citocinas", que ativam células como as NK.

Exercícios com duração prolongada e de alta intensidade podem causar uma regulação negativa da função imune, suprimindo a imunidade celular e aumentando a susceptibilidade ao desenvolvimento de infecções. A intensidade moderada de exercícios física é considerando ótima para a ativação de células NK, enquanto que a alta intensidade acaba inibindo estas células, esse processo decorre do aumento do hormônio cortisol (ou hormônio do estresse) que bloqueia a liberação de citocinas anti-inflamatórias.

Os exercícios de baixa intensidade são considerados boas estratégias para o iniciante ou indivíduos que apresentam problemas crônicos de saúde devido aos efeitos benéficos na função do sistema imunológico resultando na ativação de células NK.

Fonte: adaptado de Suzuki e Hayashida (2021).

As **células progenitoras mieloides** comuns originam os glóbulos vermelhos e brancos sanguíneos como as **células dendríticas, basófilos, mastócitos, eosinófilos, monócitos, neutrófilos e plaquetas**. As células dendríticas (Figura 9) apresentam este nome peculiar, pois sua morfologia lembra os dendritos das células nervosas. São originárias da medula óssea, desenvolvem-se a partir de monócitos (que será discutido mais adiante) e sua função é realizar a apresentação de antígenos para outras células como, por exemplo, as células B, responsáveis pela produção de anticorpos, discutidas anteriormente. Por conta dessa especialização, estas células também são classificadas como **células apresentadoras de antígenos (APCs)** (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2015).



CÉLULA DENDRÍTICA

Figura 9 - Célula dendrítica com seu respectivo núcleo e prolongamentos citoplasmáticos

Descrição da Imagem: pode ser observada a estrutura de uma célula dendrítica que apresenta prolongamentos citoplasmáticos que lembram uma "estrela-do-mar".

Os **basófilos** (Figura 10) são células que apresentam como principal característica morfológica um núcleo lobulado e correspondem a menos de 1% das células do sistema imunológico, são classificados como células granulocíticas não fagocitárias. A função dessas células é atuar em **processos inflamatórios e reações alérgicas agudas e crônicas e infecções parasitárias**. Outra importante característica é que estas células contêm **heparina anticoagulante**, que evita a coagulação

do sangue de forma rápida e **histamina**, um importante vasodilatador que promove **aumento do fluxo sanguíneo** para os tecidos (NISAR *et al.*, 2020).

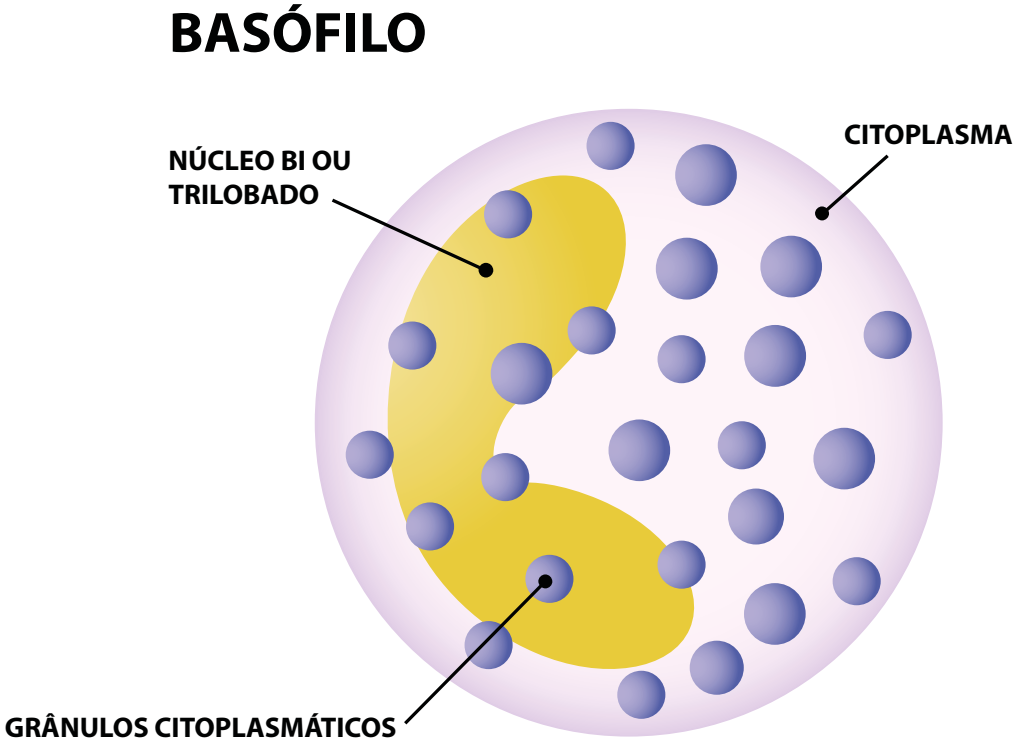


Figura 10 - Morfologia de um basófilo contendo citoplasma, grânulos citoplasmáticos e núcleo lobulado (bi ou trilobado)

Descrição da Imagem: é possível identificar, no centro da imagem, um basófilo que apresenta núcleo trilobulado e citoplasma contendo grânulos citoplasmáticos.

Os **mastócitos** (Figura 11) também são formados na medula óssea e finalizam sua maturação quando caem na circulação sanguínea e adentram nos tecidos. São localizados, especialmente, na pele, no tecido conjuntivo de vários tecidos e nos epitélios gastrointestinais, geniturinários e respiratórios. Assim como os basófilos, os mastócitos também atuam em **processos inflamatórios, induzindo a inflamação por meio da liberação de heparina e histamina presentes em grânulos. Esse processo denominado de granulação ocorre quando receptores de superfície são ativados por anticorpos (IgE) na presença de determinados antígenos**. Outra importante função envolve o **recrutamento de células fagocíticas como os macrófagos e neutrófilos** para o local da inflamação. Atuam na defesa do nosso organismo contra patógenos, reações alérgicas e cicatrização de feridas (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2015).

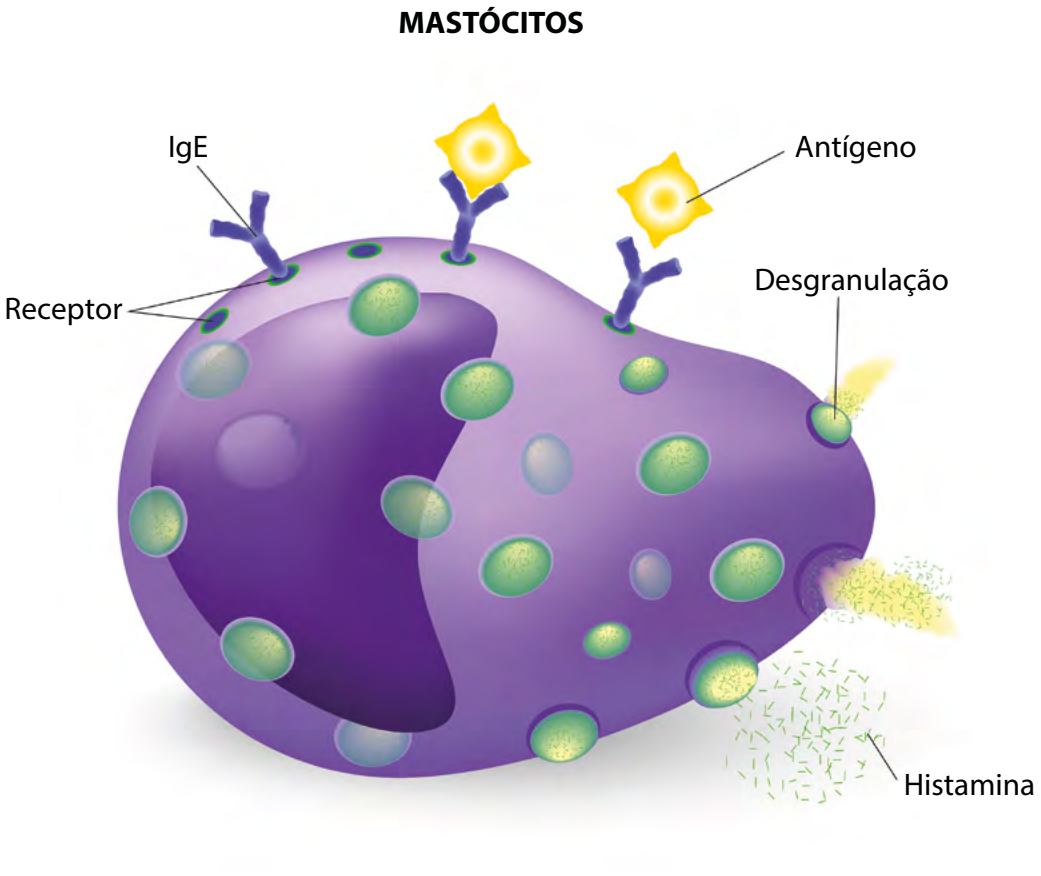


Figura 11 - Um mastócito sendo ativado por um antígeno. No processo, o anticorpo IgE é reconhecido por um receptor de alta afinidade, ativando a degranulação de histamina vasodilatadora, promovendo inflamação

Descrição da Imagem: Podemos observar uma célula em roxo, representando um mastócito, com seus grânulos de histamina, em verde, e receptores celulares, espaços diferenciados em azul, na membrana. Ligados a alguns receptores estão anticorpos IgE, estruturas em "Y", em azul, que, ao se ligarem, em sua porção superior, a estruturas amarelas em formato quadricular, representando os antígenos, ativam os grânulos verdes de histamina, promovendo a sua ruptura e a liberação de histaminas, sendo representadas por partículas verdes, liberadas próximas à célula.

Os **eosinófilos** (Figura 12) são células que apresentam um núcleo bilobado e correspondem a 2% a 5% dos leucócitos. São semelhantes aos neutrófilos (células fagocíticas móveis) e podem migrar do sangue para os espaços de tecido. Sua principal função é **combater protozoários e infecções parasitárias por helmintos**. Possuem grânulos acidófilos que, após serem ativadas, essas células produzem proteínas responsáveis por **destruir agentes agressores gigantes e fragmentá-los** para que as células apresentadoras de antígenos e fagocíticas eliminem os restos celulares (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2015).

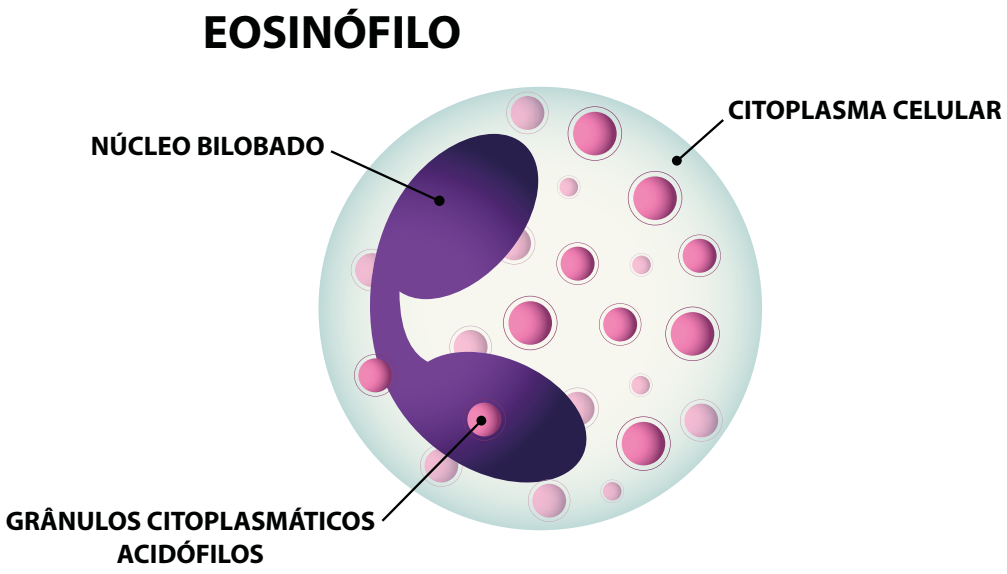


Figura 12 - Morfologia de um eosinófilo contendo citoplasma, grânulos citoplasmáticos acidófilos e núcleo bilobado

Descrição da Imagem: pode ser observado a morfologia de um eosinófilo bilobulado, ou seja, é uma célula redonda, com um núcleo que apresenta dois lobos e contém, em seu citoplasma, pequenos grânulos.

Os **neutrófilos** (Figura 13) são as principais células que predominam no processo inflamatório agudo e correspondem a cerca de 50 a 60% das células fagocíticas. São derivadas na medula óssea, apresentam núcleo multilobulado e circulam no sangue periférico por, aproximadamente, 7 até 10 horas antes de se deslocarem para os tecidos onde vivem por alguns dias (NISAR *et al.*, 2020).

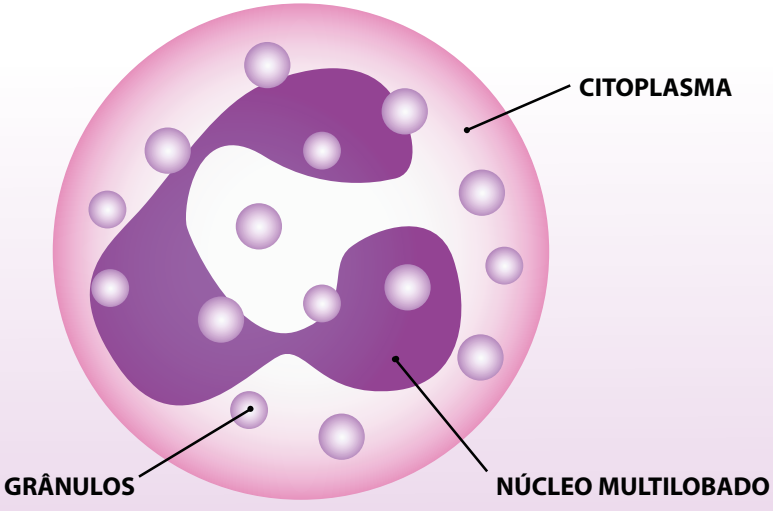


Figura 13 - Morfologia de um neutrófilo contendo citoplasma, grânulos e núcleo multilobulado.

Descrição da Imagem: pode ser observado a morfologia de uma célula denominada neutrófilo, a qual tem a forma redonda com o núcleo multilobulado, além de conter, em seu citoplasma, pequenos grânulos.

Essa linhagem de célula fagocítica libera certos tipos de **enzimas que matam bactérias e fungos.** O processo resultante do aumento transitório no número de neutrófilos circulantes é chamado **leucocitose**, sendo utilizada, clinicamente, como uma indicação de infecção. Existem outras células que fazem fagocitose, como os macrófagos, que vamos estudar na sequência, porém ao contrário destes, os neutrófilos armazenam enzimas líticas e substâncias bactericidas contidas nos **grânulos primários e secundários**.

Outra linhagem de células fagocíticas muito importante compreende os **monócitos** (Figura 14) caracterizados como leucócitos mononucleares ameboides constituídos com um citoplasma não granulado e lisossomos (NISAR *et al.*, 2020).

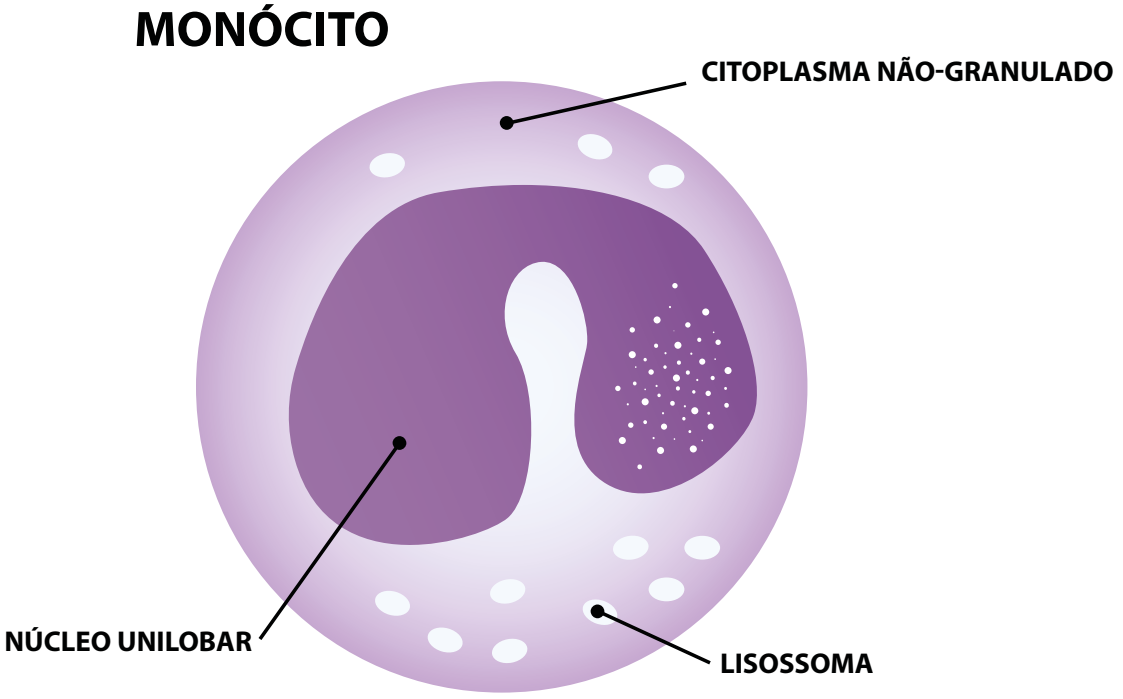


Figura 14 - Morfologia de um monócito contendo citoplasma não granulado, lisossomos e núcleo unilobado

Descrição da Imagem: pode ser observada a morfologia de uma célula denominada monócito, a qual tem a forma redonda com o núcleo unilobulado, além de conter, em seu citoplasma, numerosas estruturas pequenas e redondas chamadas de lisossomos.

Os monócitos oriundos da medula óssea **migram para os tecidos e se diferenciam em macrófagos** (Figura 15) de tecidos específicos ou em células dendríticas (descritas anteriormente) em **resposta à inflamação.** Os monócitos ficam armazenados no baço e se movem pelos vasos sanguíneos para os tecidos infectados por algum tipo específico de antígeno que será fagocitado (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2015).

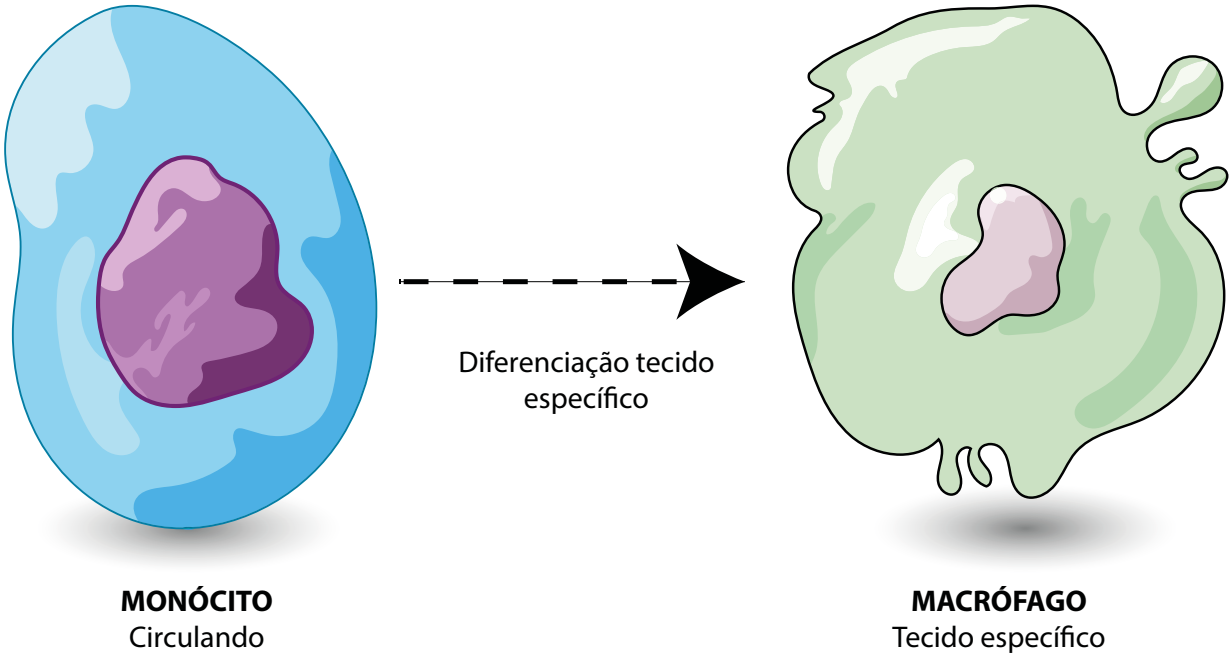


Figura 15 - As alterações morfológicas de um monócito circulante que, ao atingir um tecido específico, sofre diferenciação e se transforma em macrófagos, tecido específicos que vão fagocitar os antígenos.

Descrição da Imagem: pode ser observada, do lado esquerdo, uma célula com formato oval e núcleo com mesmo formato, como se estivesse em movimento; há uma seta, da esquerda para a direita, onde está escrito "diferenciação tecido específico". Do lado direito, há outra célula com formato, margem e núcleo irregulares.

Os **macrófagos** (Figura 16) também **são células apresentadoras de antígenos (APCs)** e, após a sua diferenciação, **fagocitam patógenos e células tumorais**. **Existem dois tipos de macrófagos: os fixos,** que permanecem em determinado tecido, e os **móveis** que se deslocam por movimento ameboide em todos os tecidos. Existem **diferentes denominações** para os macrófagos dependendo da sua localização, por exemplo: os macrófagos do fígado são chamados células de Kupffer; no cérebro são as micróglias; nos ossos são osteoclastos; e no pulmão os macrófagos alveolares (NISAR *et al.*, 2020).

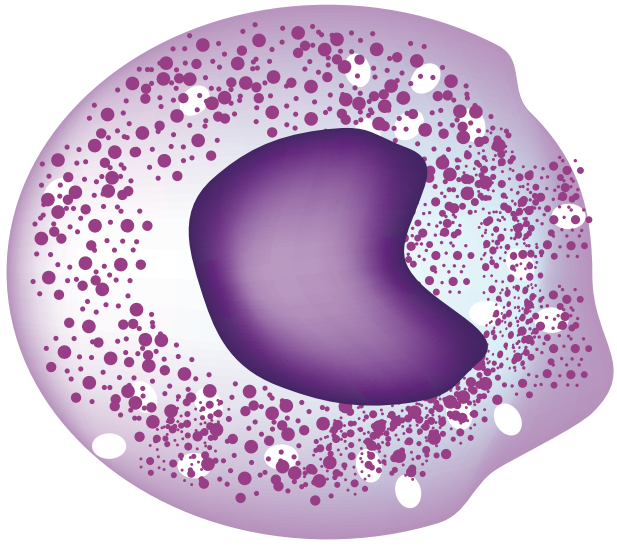


Figura 16 - A morfologia de um macrófago

Descrição da Imagem: pode ser observada a morfologia padrão de uma célula denominada macrófago recém-diferenciado, em que tem forma arredondada e núcleo ovalado com uma margem levemente invaginada. No citoplasma, há numerosas estruturas pequenas e redondas.

Aproximadamente cem anos se passaram desde a descoberta dos macrófagos pelo russo Ilya Metchnikov (Figura 3). Em 2003, pesquisadores classificaram estas células em dois tipos: M1 e M2. Os macrófagos residentes no tecido adiposo de obesos são do tipo M1 são pró-inflamatórios e causam inflamação e resistência à insulina. Os macrófagos residentes no tecido adiposo saudável são do tipo M2 e apresentam funções anti-inflamatórias, combatendo substâncias tóxicas. A perda de peso está associada com a mudança reversa do fenótipo de macrófagos M1 em transição para o fenótipo M2 anti-inflamatório. Essas descobertas destacam que a obesidade desempenha um papel importante no estabelecimento da resistência à insulina e contribui para o desenvolvimento de diabetes mellitus, devido ao número e ao tipo dos macrófagos envolvidos. A obesidade está, portanto, associada à desestabilização do equilíbrio entre os macrófagos M1 e M2, levando ao número de macrófagos M1.
Fonte: adaptado de Chylikova *et al*. (2018).



Vamos integrar melhor o conteúdo com um podcast? Neste espaço, eu vou apresentar para você as relações do novo coronavírus SARS-Cov 2, causador da covid-19 com a Imunologia. Vou apresentar novos termos e como eles explicam o processo de infecção e desenvolvimento da doença, passo importante neste primeiro momento de apresentação da Imunologia. Preste bastante atenção aos novos termos, anote e, posteriormente, nas próximas unidades, eu resgatarei tais definições para você.

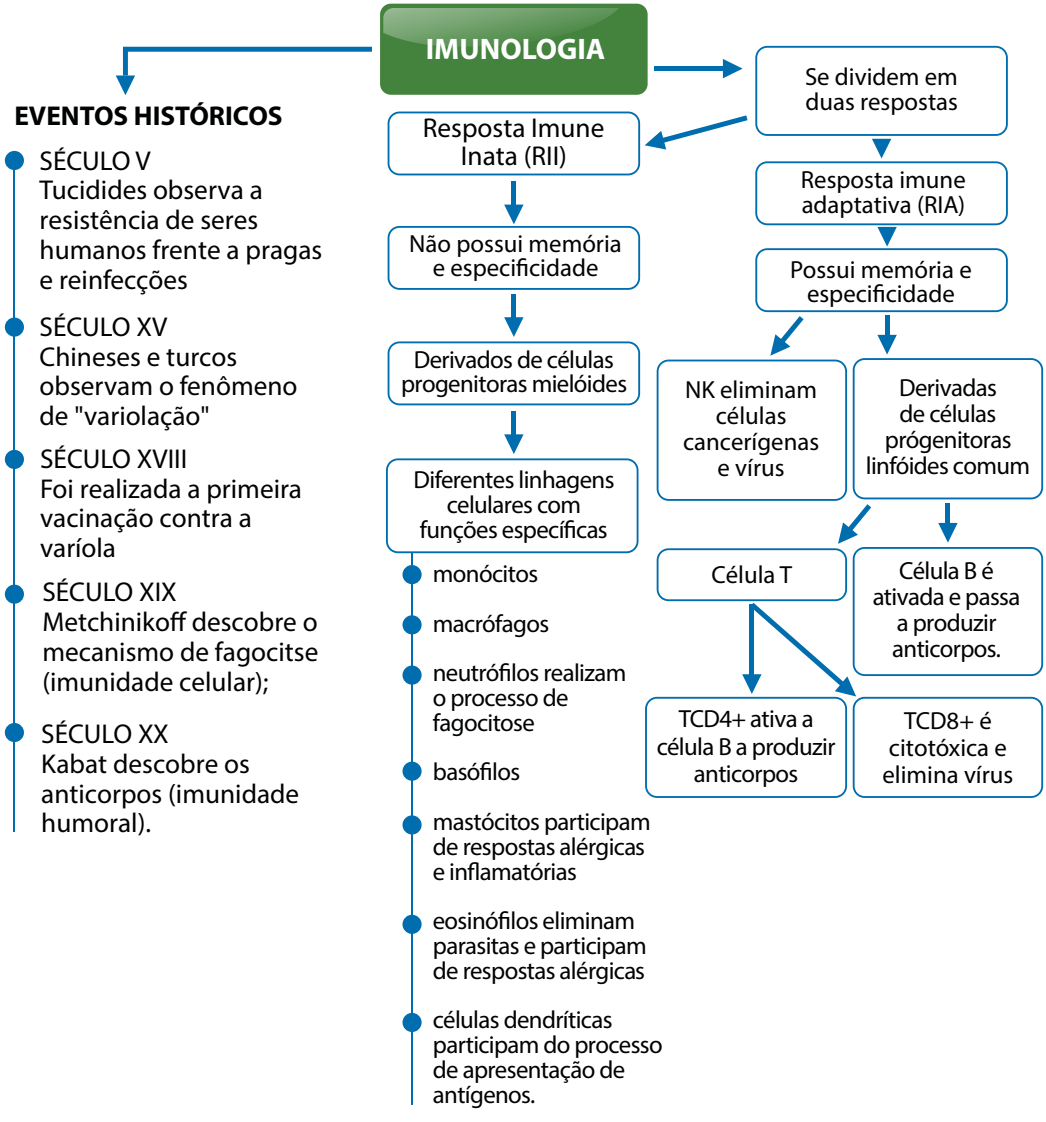
Caro(a) aluno(a), espero que você tenha entendido a importância dos experimentos feitos por cientistas, os quais contribuíram para o desenvolvimento dos estudos em Imunologia, bem como nortearam a evolução e adaptação dos seres humanos frente aos diversos tipos de antígenos presentes em nosso cotidiano. É muito importante saber do histórico e desenvolvimento de uma determinada área que contribui para o avanço da ciência, tecnologia e, consequentemente, para o tratamento de inúmeras doenças.

Espero ter auxiliado você em relação à caracterização e função das células envolvidas nas respostas imunológicas inata e adaptativa, são elas que nos defendem diariamente, produzem anticorpos, neutralizam toxinas e permitem que nossa vida tenha continuidade e resista ao ataque de bactérias, fungos, parasitas, vírus e inúmeras outras substâncias nocivas ao nosso corpo.

Na próxima unidade, trabalharemos a caracterização dos órgãos e tecidos linfoides e sua relação com o sistema linfático. Esses estudos serão importantes para entender o papel das respostas imunológicas inatas e adaptativas e, também, a relação direta com as células apresentadas para você nesta sessão.

Você deve ter percebido que o sistema imunológico apresenta muita plasticidade, ou seja, a partir de um precursor em comum, uma célula é estimulada a se transformar em outra muito mais potente, metabolicamente ativa e funcionamento desenvolvido. Você conseguiu verificar a íntima relação entre os macrófagos M1 e M2 na remodelação do tecido adiposo em situações de intensa inflamação ou emagrecimento. Você também percebeu a imunomodulação das células NK durante o exercício físico de intensidade moderada. Dessa forma, é fundamental que você entenda a importância dos diferentes protocolos na prevenção e tratamento de doenças, visto que, além dos macrófagos, NK, e todas as outras células imunológicas apresentadas nesta unidade, podem ser coordenadas pela ingestão balanceada de antioxidantes, nutrientes e vitaminas.

Vamos fechar esta unidade desenvolvendo um mapa mental sobre os principais eventos históricos que marcaram a história da imunologia, e as principais características das células que fazem parte do sistema imunológico. Para dar uma mãozinha na revisão, convido você a produzir o seu próprio mapa mental e, assim, esquematizá-lo da forma que julgar mais adequado para seus estudos. Você poderá visualizar, revisar e memorizar todo conteúdo estudado nesta primeira unidade.



Fonte: o autor.

MAPA MENTAL

1. Louis Pasteur é considerado o pai da imunologia moderna por causa de seus estudos no final do século XIX, que popularizou a teoria microbiana da doença, e isso introduziu a esperança de que todas as doenças infecciosas podem ser prevenidas por meio de medidas profiláticas e vacinação. Com relação aos principais eventos históricos relacionados aos estudos em imunologia, analise as sentenças e assinale a alternativa correta.

   I) No século V, o historiador Tucídides observou que pessoas que eram contaminadas por uma determinada infecção eram infectadas novamente.

   II) No século XV, chineses e russos estudaram o desenvolvimento da imunidade induzida intencionalmente, tal processo foi denominado "variolação".

   III) No século XVIII, Edward Jenner produziu a primeira vacina registrada na história a partir de um fluído de pápulas de uma pessoa portadora de varíola.

   IV) No século XIX, o cientista russo Elie Metchnikoff descreveu a estrutura de um anticorpo ao estudar a infecção de uma espécie de pulga d'água por um fungo.

   Estão corretas:

   a) Apenas I e II.
   b) Apenas II e III.
   c) Apenas III e IV.
   d) Apenas I, II e IV.
   e) Apenas I, III e IV.

2. As células hematopoéticas multipotentes da medula óssea são um tipo de células-tronco que podem se regenerar. Todas as células do sangue se originam da célula-tronco hematopoiética. Essas células se diferenciam ao longo de duas linhagens: a célula progenitora mieloide comum e a célula progenitora linfoide comum. Com relação ao processo de diferenciação dessas células, analise as sentenças e assinale a alternativa correta.

   I) A célula progenitora linfoide comum pode se diferenciar em mastócitos.

   II) A célula progenitora mieloide comum pode se diferenciar em células NK.

   III) A célula progenitora linfoide comum pode se diferenciar em linfócitos.

   IV) A célula progenitora mieloide comum pode se diferenciar em neutrófilos.

   Estão corretas:

   a) Apenas I e II.
   b) Apenas II e III.
   c) Apenas III e IV.
   d) Apenas I, II e IV.
   e) Apenas I, III e IV.

3. As células responsáveis por diversas funções no sistema imune se encontram organizadas em tecidos e órgãos e isto permite que a resposta imune seja adequada quanto ao tipo de antígeno. Dentre estas células, destacam-se os linfócitos que apresentam características morfológicas próprias. Com relação às características dessas células, analise as sentenças e assinale a alternativa correta.

   I) As células B, após serem ativadas, tornam-se plasmócitos e produzem determinados tipos de moléculas denominadas anticorpos.

   II) Os macrófagos são linfócitos que atuam na apresentação de antígenos para as células B serem ativadas e produzir anticorpos.

   III) Os linfócitos TCD4 + atuam no reconhecimento e apresentação de antígenos para as células B serem ativadas e produzir anticorpos.

   IV) Existem dois tipos de linhagens celulares especiais denominadas células NK e linfócitos TCD8 + que atuam eliminando os vírus.

   Estão corretas:

   a) Apenas I e II.

   b) Apenas II e III.

   c) Apenas III e IV.

   d) Apenas I, II e IV.

   e) Apenas I, III e IV.

4. Os leucócitos também denominados de glóbulos brancos são células sanguíneas responsáveis em defender o corpo contra antígenos. Essas células são formadas, no adulto, dentro dos ossos, em uma área específica determinada medula óssea vermelha. Com relação às características dessas células, analise as sentenças e assinale a alternativa correta.

   I) Os neutrófilos são células derivadas da medula óssea, apresentam núcleo multilobulado e possuem a função de fagocitose.

   II) Os eosinófilos apresentam um núcleo bilobado e sua função é combater protozoários e infecções parasitárias por helmintos.

   III) Os monócitos são células mononucleares ameboides constituídas com um citoplasma não granulado e também com lisossomos.

   IV) Os basófilos apresentam um núcleo lobulado e sua função é atuar em reações alérgicas agudas e crônicas e fagocitose de vírus.

Estão corretas:

a) Apenas I e II.
b) Apenas II e III.
c) Apenas I, II e III.
d) Apenas I, II e IV.
e) Apenas I, III e IV.

5. Os mastócitos são células especializadas na defesa do nosso organismo contra patógenos, em reações alérgicas e também no processo de cicatrização de feridas, são formados na medula óssea e finalizam sua maturação quando caem na circulação sanguínea e adentram nos tecidos. Com relação às características dessa célula, analise as sentenças e assinale a alternativa correta.

I) São responsáveis por induzir processos inflamatórios por meio da liberação de heparina e histamina presentes em grânulos.
II) O processo inflamatório é mediado por receptores de superfície ativados por IgE na presença de determinados tipos de antígenos.
III) São responsáveis pelo recrutamento de células fagocitárias, como os basófilos e neutrófilos para o local específico da inflamação.
IV) Existem dois tipos de mastócitos, os fixos em determinados tecidos e os móveis que se deslocam por todos os tecidos.

Estão corretas:

a) Apenas I e II.
b) Apenas II e III.
c) Apenas III e IV.
d) Apenas I, II e IV.
e) Apenas I, III e IV.

MEU ESPAÇO

2

Células, Tecidos e Órgãos Linfoides

Dr. Jean Carlos Fernando Besson

OPORTUNIDADES DE APRENDIZAGEM

Nesta unidade, você irá estudar todos os componentes celulares do sistema imunológico, suas características morfológicas, funções e organizações teciduais. Essa caracterização inicial é muito importante para o entendimento das respostas imunes inatas e adaptativas que serão discutidas nas próximas unidades. Neste contexto, também serão discutidas as relações destas células com os tecidos e órgãos linfoides que se comunicam por meio do sistema linfático.

Olá aluno(a), você já se perguntou como os nossos tecidos conseguem eliminar aquela bactéria que você ingere junto com aquele cachorro quente saboroso? Quais são as células responsáveis por fazer a eliminação dos vírus quando você está com gripe? Será que todas as células do nosso corpo desenvolvem a mesma função? Elas se localizam em todos os lugares e na mesma proporção? Você já pensou em quais locais esse processo de defesa contra os antígenos do ambiente são reconhecidos e eliminados? Existem poucos ou muitos órgãos? Como eles atuam e qual é o papel do sistema linfático nesta sinalização? Pois é, esses processos ocorrem devido à ativação do nosso sistema imunológico e envolve os órgãos linfoides primários e secundários. Todo o aparato celular e molecular do sistema imunológico depende do suporte de tecidos e órgãos que se comunicam entre si utilizando como principal "elo" de comunicação o sistema linfático, conferindo eficiência no processo de eliminação dos antígenos.

O sistema imunológico é formado por órgãos linfoides primários ou geradores, e compreende dois tipos, a medula óssea produtora de células B e o timo produtor dos linfócitos T. A medula óssea produz linfócitos B por toda a nossa vida, enquanto o timo traz consigo todos os linfócitos T formados. À medida que vamos envelhecendo, o nosso timo vai reduzindo de tamanho. Essa involução ocorre por conta da troca de tecidos funcionais por tecido fibroso e/ou adiposo, afetando diretamente na qualidade das respostas imunes. Além disso, existem os órgãos linfoides secundários ou periféricos, em que os componentes da resposta imunológica atuam eliminando os antígenos. Estes locais são considerados os campos de batalhas, é ali que as células e anticorpos atacam as bactérias, fungos, protozoários e vírus, e as células de memória recebem os estímulos iniciais para serem formadas e ficarem em posição até a nova reexposição ao mesmo tipo de antígeno. Esse processo é comum tanto para as respostas de infecções normais como, por exemplo, um indivíduo com catapora que foi contaminado por um amigo. Da mesma forma, é nesta região que responde quando você é vacinado contra a catapora e passa a produzir seus próprios anticorpos. À medida que você elimina os antígenos, células de memória são formadas e permanecem para sempre.

A partir dessas informações, convido você a pensar nas seguintes situações: em qual outro momento os órgãos linfoides atuam em nosso organismo facilitando o reconhecimento dos antígenos, combatendo e eliminando corpos estranhos? Como o sistema imunológico pode ser útil juntamente com o sistema linfático no combate ao câncer de mama, por exemplo? Qual é a relação dos linfonodos no combate deste tipo de câncer? Para responder a estas questões, peço que, neste momento, você faça uma pesquisa em busca destas respostas e analise os principais pontos de como esse sistema funciona. Você pode anotar as informações a respeito no espaço disponibilizado a seguir, chamado Diário de Bordo, pois vamos falar disso no decorrer da nossa unidade.

Você deve ter percebido, em sua pesquisa, alguns termos novos e algumas situações que não tenham ficado claras para você neste momento. Existem várias células imunológicas que são classificadas de acordo com suas funções. As células da resposta imune inata compreendem os macrófagos e os neutrófilos que fazem fagocitose, as células dendríticas que apresentam prolongamentos citoplasmáticos e capturam os antígenos para apresentar para outras células especializadas. Existem também os basófilos e mastócitos que fazem a sinalização celular liberando histamina e potencializando a inflamação

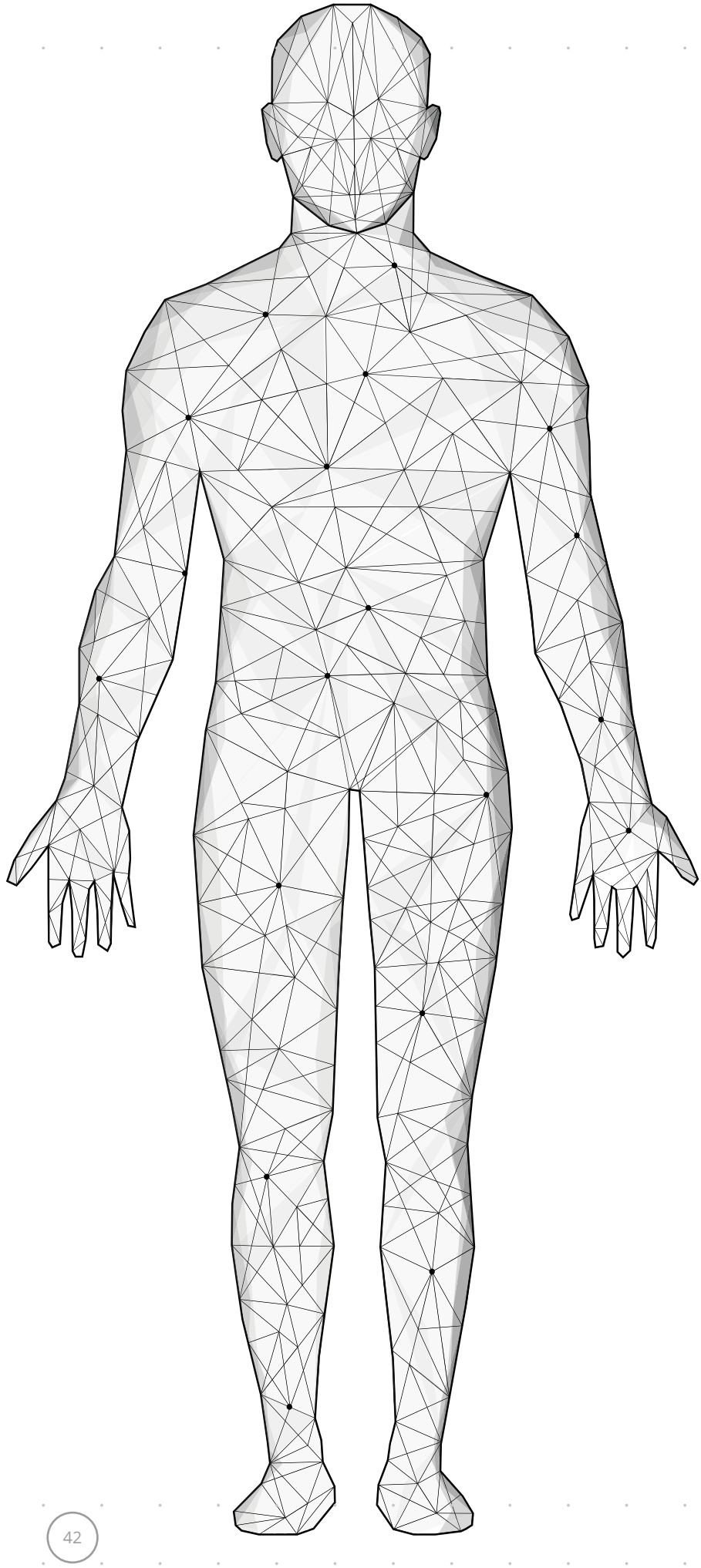
local. Os eosinófilos também possuem função similar aos basófilos e mastócitos, porém, combatem os parasitas que adentram em nosso organismo.

Existem, ainda, as células *natural Killer* ou simplesmente "NK" que eliminam, principalmente, os vírus e as células tumorais. As células da resposta imune adaptativa compreendem os linfócitos B responsáveis por produzir os anticorpos e os linfócitos T que eliminam os antígenos e auxiliam os linfócitos B. Os órgãos linfoides geradores ou primários produzem estas células, sendo o timo responsável pela produção dos linfócitos T e a medula óssea responsável pela produção dos linfócitos B e de todas as outras células da resposta imune adaptativa. O sistema linfático possibilita que todas estas células se comuniquem entre si e circule pelo nosso corpo, auxiliando no combate aos agentes agressores. Não se preocupe, nós iremos trabalhar com este conteúdo no decorrer da unidade. Por isso, preste muita atenção enquanto estiver estudando e anote em seu Diário de Bordo as informações extraídas na pesquisa.

DIÁRIO DE BORDO

O **sistema imunológico** depende de vários tipos de órgãos **linfoides** que estão relacionados com o **funcionamento e o desenvolvimento dos mecanismos celulares e moleculares contra os antígenos.** Toda a formação deste sistema se inicia no desenvolvimento embrionário e a sua maturação completa ocorrerá na vida adulta de cada indivíduo. Mantém-se constante por períodos indeterminados e só declina durante o envelhecimento. Após o nascimento, o recém-nascido apresenta seus órgãos imunológicos em diferentes **estágios de desenvolvimento**, ou seja, morfologicamente e funcionalmente, nem todos eles estão prontos para atuar na defesa imune. Dessa forma, você pode imaginar um dos motivos de neonato apresentar certa fragilidade imunológica?

As **células do sistema imune** são derivadas de **células-tronco hematopoiéticas no fígado fetal,** e, posteriormente, após o nascimento, quem produz estas células é a **medula óssea**. No caso do sistema imunológico humano, os órgãos responsáveis por garantir a eficácia nas defesas contra os antígenos são os órgãos **linfoides primários e secundários**. A **função** destes tecidos está relacionada aos processos de **proliferação, diferenciação e maturação dos leucócitos** e, em especial dos linfócitos, além de contribuir na secreção dos anticorpos (proteínas) que eliminam rapidamente todos os corpos estranhos.



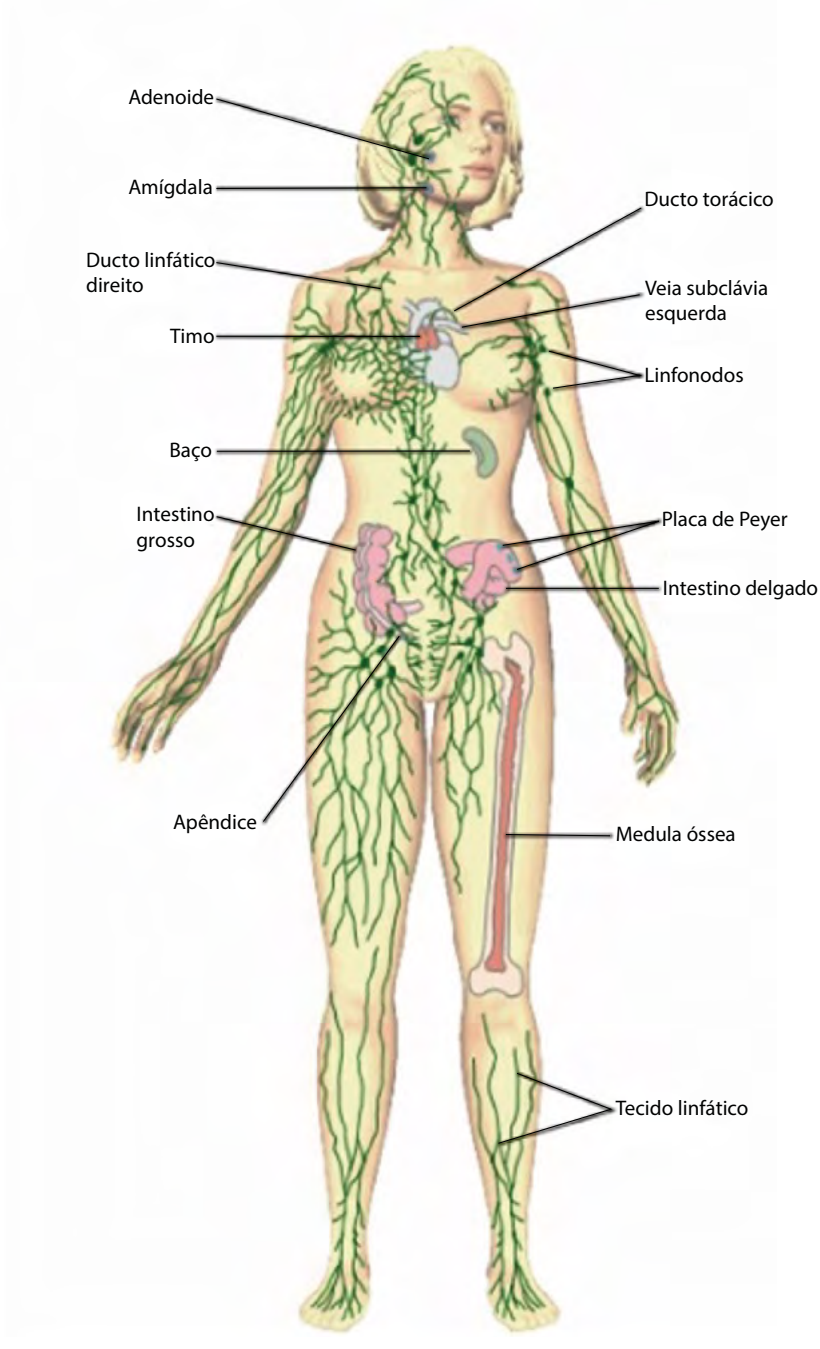


Figura 1 - Órgãos e tecidos linfoides, e sua intercomunicação com o sistema linfático / Fonte: adaptada de Bogen (2004, p. 68).

Descrição da Imagem: é possível observar o corpo de uma mulher em posição anatômica indicando a localização dos órgãos e tecidos linfóides e sua relação com o sistema linfático. Na face, encontra-se a adenoide; no pescoço as tonsilas. Na região anterior do peito, podem ser observados a veia subclávia esquerda e os ductos linfáticos esquerdo e direito, este último ligado ao timo que se pode ser visto no quadrante superior direito do tórax. O baço se localiza no quadrante inferior esquerdo do tórax. Os linfonodos axilares abaixo das axilas. Também é possível observar, na região abdominal, a presença do intestino delgado e grosso em continuidade e na transição entre ambos, especificamente no íleo estão as placas de Peyer observadas na região esquerda próxima ao quadril, em contrapartida, na porção oposta (direita) se localiza o apêndice. Na perna esquerda, é possível observar na diáfise do fêmur a representação da medula óssea. Por todo o corpo da mulher estão distribuídos vasos linfáticos representados em verde.

Em termos estruturais e funcionais, todos os órgãos estão interconectados entre si pelos **vasos linfáticos e sanguíneos** por onde circulam todas as células imunológicas e, em especial, dos linfócitos que conferem memória contra reinfecções futuras. Os órgãos linfoides primários também são conhecidos como "**centrais" ou geradores**, e existem dois principais tipos: a medula óssea responsável pelo amadurecimento das células B e o desenvolvimento de seus receptores, e o timo, responsável pelo amadurecimento das células T e o desenvolvimento de seus receptores.

Após a maturação dos linfócitos nos órgãos linfoides primários, eles migram para os órgãos linfoides **secundários**, também chamados de "**periféricos**". Após o trajeto pelos vasos linfáticos e sanguíneos sofrem proliferação e diferenciação. Os órgãos linfoides secundários compreendem os linfonodos, baço, amigdalas, adenoides e placas de Peyer encontradas nos tecidos linfoides associadas à mucosa do intestino delgado.

O **timo** é um órgão linfoide (também chamado de glândula) que armazena os linfócitos T, bilobado e encapsulado localizado acima do coração. Ele se divide em lóbulos e, histologicamente, apresenta duas partes chamadas de córtex e medula. A atividade do timo é maior na infância e começa a declinar lentamente a partir da puberdade; no entanto, a atividade tímica nunca desaparecerá, apenas será reduzida. Para você melhor entender, imagine que um recém-nascido ou uma criança apresentam um timo bem maior do que um adulto, ou seja, à medida que envelhecemos, o nosso timo atrofia e reduz seu tamanho, e isso ocorre devido a liberação diária dos linfócitos T para o sistema linfático e sanguíneo até chegar nos órgãos linfoides secundários.

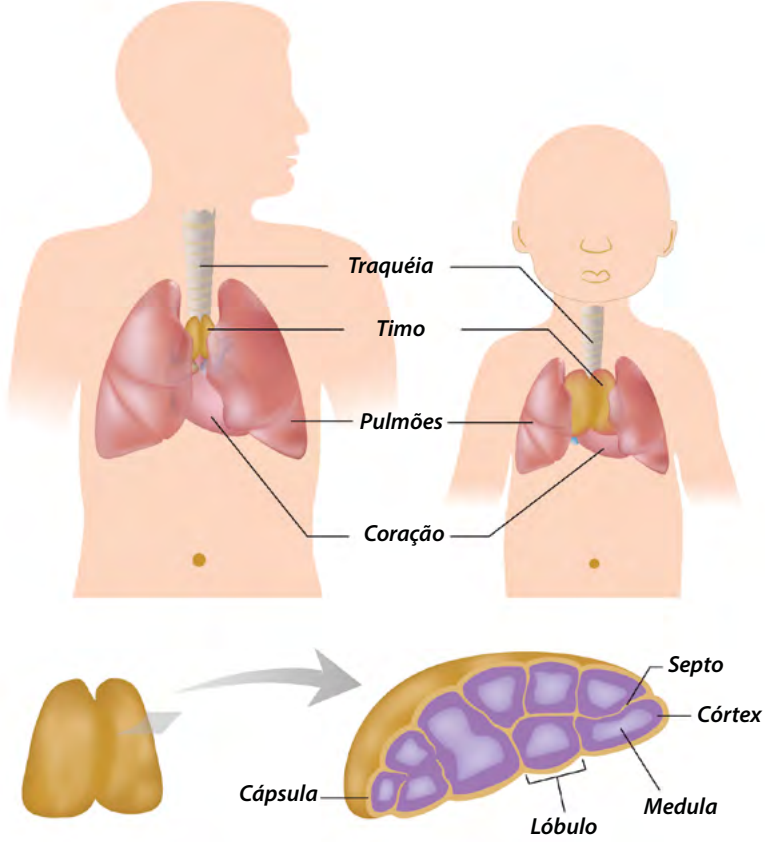


Figura 2 - Localização anatômica e as características estruturais do timo

Descrição da Imagem: é possível identificar duas representações corpóreas, do lado esquerdo um adulto e do lado direito uma criança. Em ambas as representações podemos ver a localização do timo próximo à traqueia, ao coração e pulmões. Abaixo das representações, observa-se uma ampliação do timo em corte transversal, indicando sua cápsula, lóbulos, medula, córtex e septo.

O timo apresenta células epiteliais, estromais, dendríticas e macrófagos as quais auxiliam em sua principal função relacionada à maturação de células T, por isso este órgão se enquadra como "primário" ou "gerador". Dessa forma, o timo será capaz de produzir um número suficiente de **células T**, tendo cada uma delas um único receptor e respondendo, especificamente, a cada antígeno. Além disso, também são descritas funções endócrinas ao timo, especialmente devido à função das células epiteliais produzirem os hormônios timosina e timopoietina que são fundamentais para o desenvolvimento e maturação de células T chamadas de "timócitos".

A **medula óssea** se localiza no interior de nossos ossos, é considerada um tipo de tecido esponjoso responsável pela produção das plaquetas, célula vermelha e branca do nosso corpo, em especial, produz as células/linfócitos B. Os bebês recém-nascidos possuem sua medula óssea ativa logo após o nascimento, o que significa que estão produzindo novas células (lembre-se que durante o desenvolvimento fetal, as células imunológicas são produzidas pelo saco vitelínico, e quem produz os **linfócitos B** é o fígado fetal).

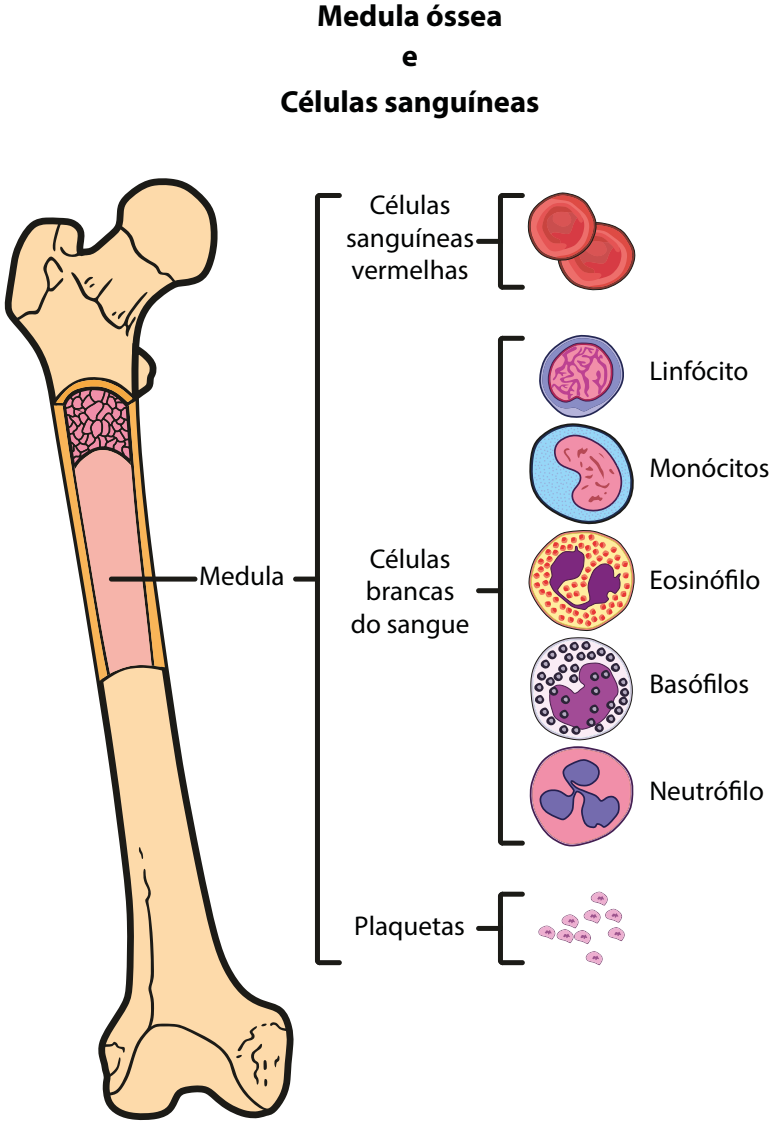


Figura 3 - Localização anatômica da medula óssea e os tipos de células encontradas neste tecido

Descrição da Imagem: É possível identificar a medula óssea dentro do fêmur, especificamente na região esquerda da imagem. A porção direita da imagem ilustra a morfologia de todas as células produzidas ali dentro. No canto superior direito, está representado as células da linhagem vermelha, ou seja, as hemácias. Na região mediana da porção direita, estão as células da linhagem branca, linfócitos, monócitos, eosinófilos, basófilos e neutrófilos, por exemplo. No canto inferior estão as plaquetas.

A **medula óssea** é a fonte de todas as células imunológicas, sendo considerada um importante tecido hematopoiético. Elas produzem os linfócitos B que, a partir do quinto mês de gestação, amadurecem e se transformam em células plasmáticas chamadas "plasmócitos", que produzem os anticorpos que neutralizam vários antígenos, como as bactérias e os vírus.

A medula óssea também armazena grande quantidade de **células-tronco mesenquimais (MSC),** que possuem a capacidade de se diferenciar em outras linhagens celulares. Muitos cirurgiões têm utilizado aspiração de medula óssea (Figura 4), especialmente na região da crista ilíaca (popularmente conhecida como "bacia"). Elas são utilizadas na recuperação das células "adoecidas"; potencialmente, as MSCs fornecerão uma fonte direta de células para **reparo do tecido hospedeiro**. Após a aspiração e preparação, a concentração de célula poderá ser aumentada de 6 a 7 vezes. O médico irá aplicar a solução (Figura 5), na mesma pessoa ou em outra diferente e o conteúdo produzirá uma série de fatores de crescimento, como os fatores de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), fator de crescimento transformador- β (TGF-β) e fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) (IMAM *et al.,* 2017).

ASPIRAÇÃO DE CÉLULAS NA MEDULA ÓSSEA

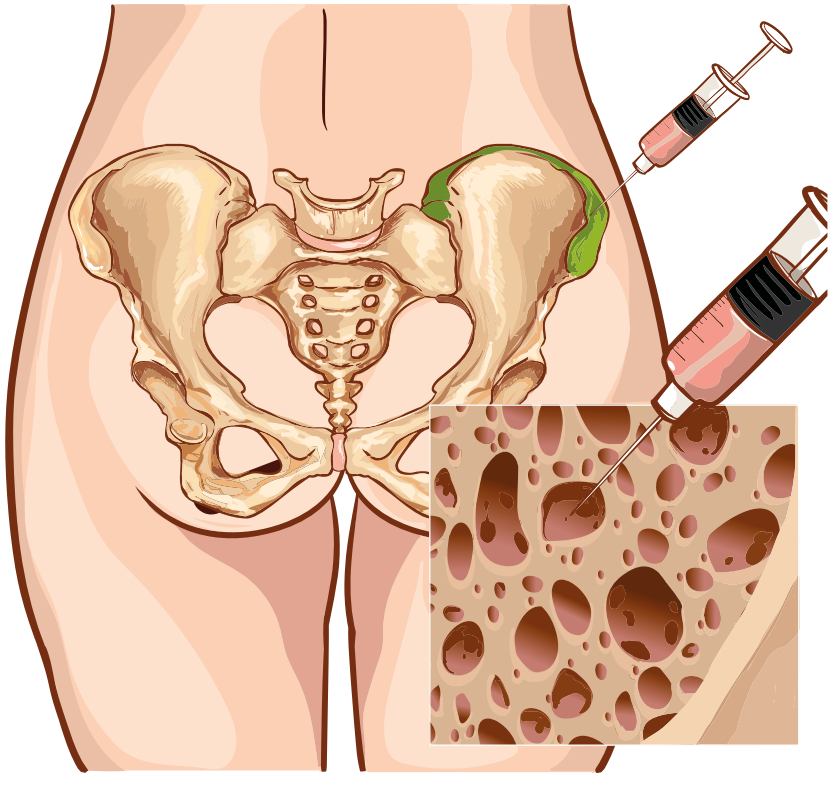


Figura 4 - Realização de uma aspiração (punção) de células da medula óssea

Descrição da Imagem: é possível observar uma ilustração da região pélvica. Por meio de uma seringa, está sendo realizada uma aspiração (punção) de células da medula óssea na crista ilíaca.



Figura 5 - Aplicação de células isoladas na medula óssea

Descrição da Imagem: a imagem apresenta um ambiente hospitalar todo em tons azuis. Um médico com vestimentas cirúrgicas (máscara, touca, luvas e avental) se encontra em pé ao lado de uma maca com um paciente recebendo a solução. Em suas mãos o médico segura uma seringa com líquido vermelho (células isoladas).

O **baço** é considerado o maior órgão do sistema linfático, trata-se de um órgão encapsulado com o formato de feijão e com interior revestido por tecido esponjoso chamado de polpa esplênica, localizado no lado esquerdo do corpo, logo abaixo do diafragma. O baço filtra o sangue e captura os antígenos presentes em nossa circulação pelo sangue, portanto, responde a infecções sistêmicas. O baço apresenta dois compartimentos, a polpa vermelha e a polpa branca separada por uma zona marginal.

A polpa vermelha apresenta o sangue rico em hemácias e misturas com células dendríticas, macrófagos e algumas poucas células plasmáticas e linfócitos. Nesta região, ocorre a depuração (eliminação) dos glóbulos vermelhos senescentes (velhos) e defeituosos. **A polpa branca** se localiza ao redor das artérias esplênicas formando uma bainha peri-arteriolar (PALS) composta por linfócitos T. Existe, ainda, outra região localizada perifericamente, a PALS, chamada de zona marginal, que contém as células B e os macrófagos, formando os folículos linfoides primários.

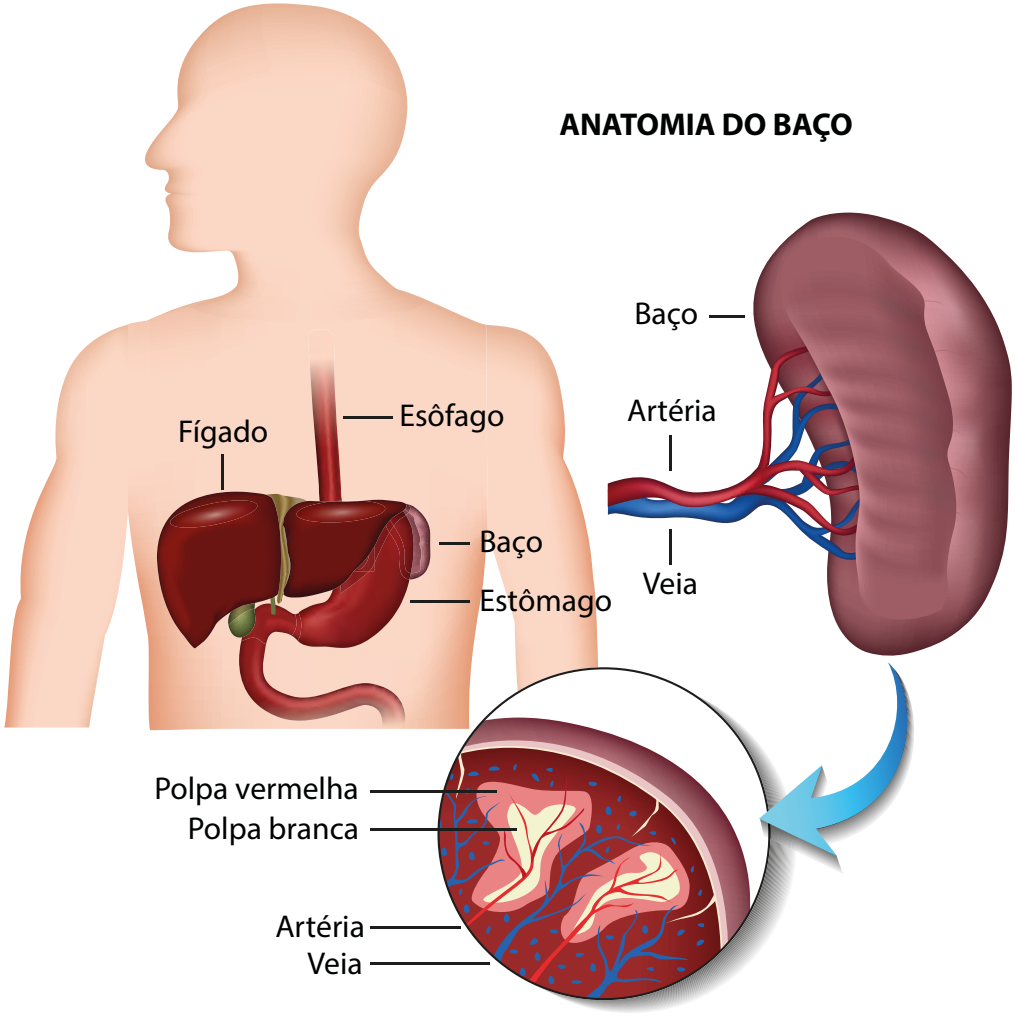


Figura 6 - A localização anatômica e as características estruturais do baço

Descrição da Imagem: é possível identificar, no canto superior esquerdo da imagem e em posição anatômica, a representação de um homem, nele está sendo indicado a posição do baço próximo ao fígado e estômago. Sequencialmente, no canto superior direito, o baço está sendo ampliado, e na região inferior da imagem o baço está sendo representado em corte transversal para identificar as polpas vermelha e branca, e suas artérias e veias.

Esta região atua como um "filtro" que remove os antígenos e os apresenta para os linfócitos T. Para ter uma melhor ideia sobre este órgão, ele pode ser classificado como o **órgão mais importante do sistema linfático** devido às características apresentadas anteriormente e que contribuem na proteção contra vários patógenos, toxinas e substâncias nocivas que adentram nosso corpo diariamente. Além disso, ele mantém o nosso sangue "limpo", removendo resíduos e mantendo os glóbulos vermelhos e plaquetas funcionais.

Os gânglios linfáticos humanos ou simplesmente **linfonodos** são estruturas encapsuladas em forma de feijão (assim como o baço) ou apresentam morfologia oval.

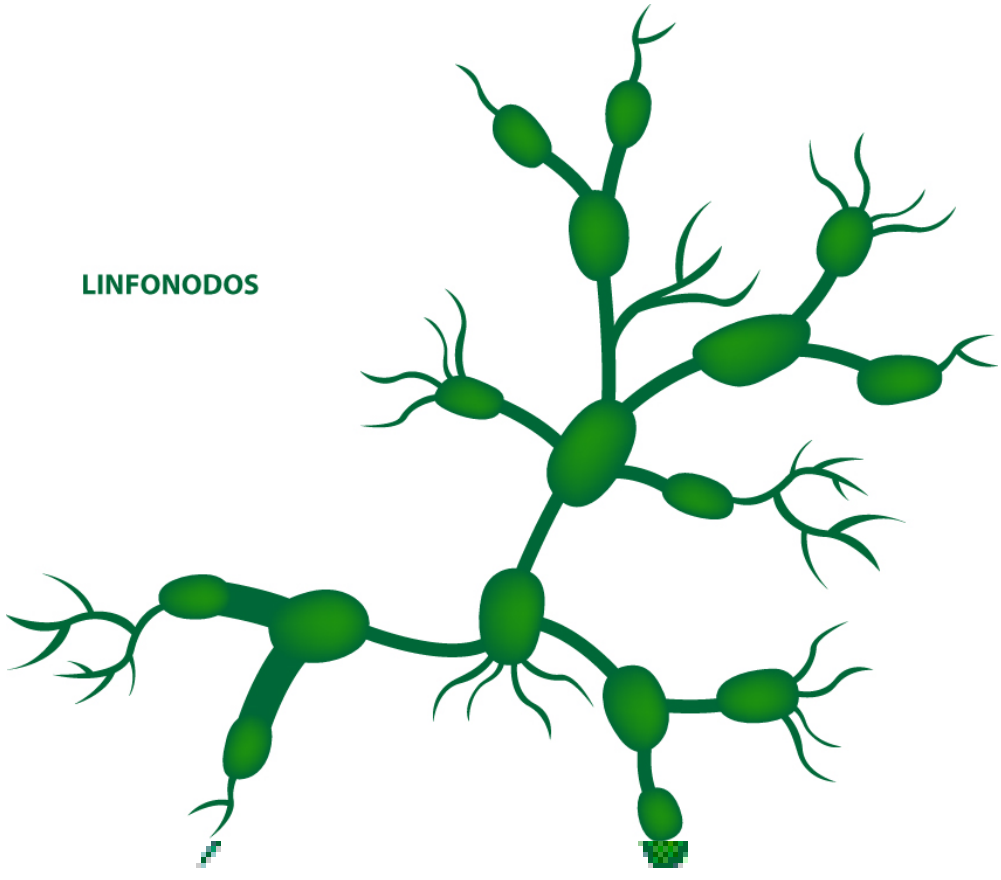


Figura 7 - Estrutura de uma cadeia de linfonodos

Descrição da Imagem: a ilustração mostra uma cadeia de linfonodos representados na cor verde. Seu formato lembra um feijão (morfologia oval) e estão ligados uns aos outros como uma ramificação.

A principal função deles está relacionada à **captura dos antígenos circulantes na linfa** (sistema linfático), ou seja, durante a circulação da linfa nos vasos linfáticos, ocorre a drenagem dos líquidos trazendo consigo células e partículas. Então, os linfonodos realizam uma espécie de "inspeção", verificando o que pode ser próprio ou não próprio (antígeno) do nosso corpo. Morfologicamente, um linfonodo pode ser dividido em três regiões: o córtex, paracórtex e medula, cada um fornecendo um diferente tipo de microambiente.

O **córtex** é a camada mais externa e contém, principalmente, linfócitos B, além de células dendríticas foliculares e macrófagos, todos organizados em grupos chamados de folículos primários. Após a estimulação antigênica, folículos primários amadurecem e se tornam folículos secundários consistindo em anéis concêntricos de densamente linfócitos empacotados e central germinativo, macrófagos e células dendríticas. Os **centros germinativos** apresentam grandes quantidades de linfócitos B em proliferação e células plasmáticas intercaladas com macrófagos e células dendríticas. É ali que ocorre uma intensa ativação de células B e diferenciação em células plasmáticas (plasmócitos) e, por último, as células de memória.

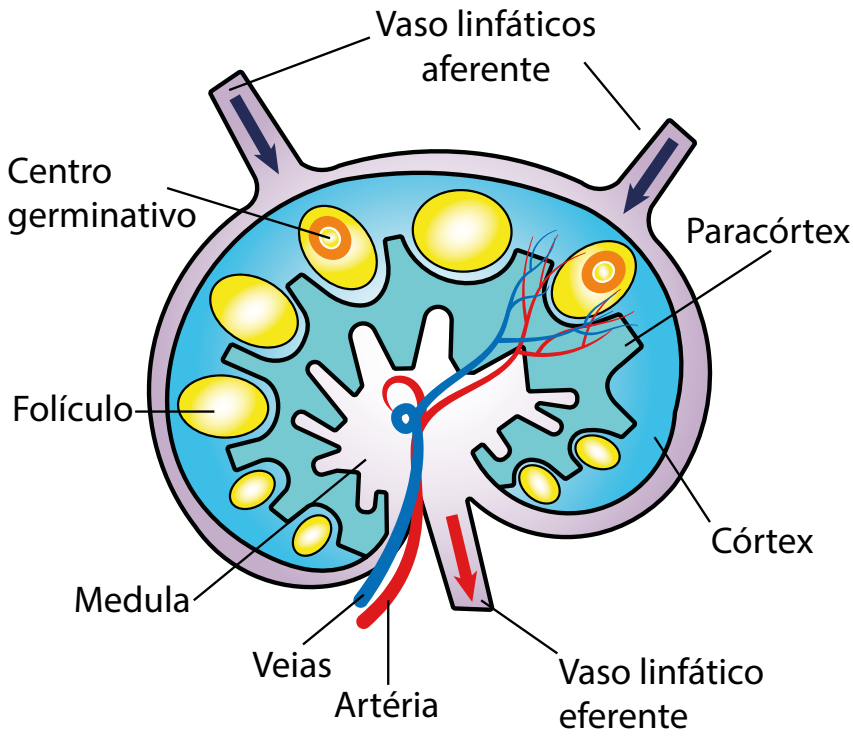


Figura 8 - Localização anatômica e as características estruturais dos linfonodos

Descrição da Imagem: na imagem, é possível identificar a estrutura de um linfonodo evidenciada em corte transversal. As artérias e veias adentram o linfonodo pela região inferior na imagem e chegam à região central chamada de medula. Perifericamente à medula, encontram-se os folículos contendo os centros germinativos separados da região medular pelo paracórtex. Os vasos linfáticos estão adentrando os linfonodos pela região superior da imagem ao passo que os vasos linfáticos eferentes estão saindo do linfonodo pela região inferior da imagem, exatamente onde as veias e artérias estão adentrando o tecido.

O **paracórtex** é a região logo abaixo do córtex, que é composto predominantemente por células dendríticas e linfócitos T. Trata-se de uma área dependente do timo para que ocorra sua estimulação. A **região medular** é mais interna, mais esparsamente povoada por células. Muitas dessas células são células plasmáticas, que produzem anticorpos necessários para eliminação dos antígenos. Os linfonodos são encontrados em regiões estratégicas de combate em nosso organismo como, por exemplo, nas axilas (linfonodos axilares), pescoço (linfonodos cervicais) e virilha (linfonodo inguinal) e dentro das cavidades abdominal (abdômen), retro-peritoneal (próximo ao intestino) ou mediastino (próximo ao coração e timo) e poplíteos (região do joelho).

Devemos lembrar que todos os nossos tecidos linfoides atuam em parceria com os sistemas **circulatório e linfático**. Este último constitui uma extensa rede de vasos que **transportam fluido por todo o corpo**. Esses vasos devolvem os fluidos extravasados do corpo para o retorno a nossa circulação, evitando o acúmulo em determinadas regiões. Uma importante característica do sistema linfático é a presença de uma série de nódulos linfáticos, dispostos em grupos generalizados em grandes confluências de drenagem linfática, como na axila, pelve, canal femoral, pescoço e face, e ao longo do curso da aorta descendente e veia inferior cava (LOUKAS *et al.*, 2011).

Para auxiliar no tratamento do câncer de mama, faz-se necessário a retirada cirúrgica (**ressecção**) dos linfonodos (**linfadenectomia axilar**) para auxiliar na eliminação de áreas contaminadas por células malignas. O número de linfonodos removidos pode variar de acordo com o caso (COOK *et al*., 2021).

O sistema imunológico das mucosas é organizado como um complexo de dois grandes grupos de linfócitos únicos localizados dentro do epitélio e linfócitos localizados na lâmina própria da mucosa, ligados por gânglios linfáticos que drenam a mucosa e por tecidos linfoides mais ou menos organizados associados ao epitélio da mucosa. **O tecido linfoide associado à mucosa (MALT)** é classificado como **tecido linfoide organizado associados ao epitélio da mucosa**. O nosso corpo pode ser considerado como um ecossistema simbiótico de células e de microrganismos, que se encontram nas barreiras da mucosa.

O sistema imunológico da nossa mucosa é fundamental para a simbiose, permitindo a absorção de nutrientes e a eliminação de patógenos prejudiciais. O **MALT** representa importantes locais contendo as membranas mucosas de contato **localizadas nos tratos gastrointestinal, urogenital e respiratório (incluindo cavidades oral e nasal, faringe e a membrana conjuntiva dos olhos)**. Estes tecidos contribuem para as células do sistema imune na captura de substâncias exógenas e agentes infecciosos, além da pele.

O sistema imunológico da mucosa do intestino funciona em equilíbrio entre a exclusão de antígenos e a exclusão de patógenos que podem ser prejudiciais, ao passo que permite a absorção de nutrientes, manutenção da microflora saudável e camada de muco. O MALT é considerado um **tecido linfoide secundário**, em contraste com o timo e a medula óssea, que são considerados como órgãos linfoides primários, isto é, independentes de antígenos. O epitélio da mucosa e o epitélio que faz parte do estroma do timo têm em comum o fato de educarem os linfócitos T a amadurecerem em células capazes de se distinguirem de não próprias e de prejudiciais de não prejudiciais, respectivamente.

Estruturalmente falando, estes tecidos são locais que alocam as células B e T que são ativadas pelos antígenos, gerando células efetoras e de memória (iremos estudar), gerando imunidade para a mucosa. Diferentemente dos linfonodos, o MALT não possui vasos linfáticos aferentes em contraste com os linfonodos. Exemplos bem conhecidos de MALT são as **placas de Peyer (tecido linfoide associado ao intestino ou GALT**), **as amígdalas e adenoide na área nasal e oronasofaríngea (NALT, no homem, é chamado de anel de Waldeyer) e os tecido linfoides associado aos brônquios (BALT)** (KUPER; WIJNANDS; ZANDER, 2017).

Após esta apresentação do MALT, precisamos resumir suas principais características antes de comentar sobre cada um deles. Todas as membranas mucosas que revestem o trato gastrointestinal,

respiratório e urogenital representam os principais locais de entrada e captura de antígenos em nosso corpo, e todos eles em conjunto formam o MALT. A função deles é iniciar respostas imunes a antígenos específicos encontrados ao longo de todas as superfícies mucosas. Estes tecidos podem ser divididos funcionalmente em locais efetores e locais **indutivos envolvidos na ativação das células B (plasmócitos) pelas células T, resultando na produção do anticorpo IgA** (iremos estudar em breve).

Os tecidos linfoides associados ao trato respiratório superior (**NALT**) compreendem a adenoides e as amígdalas ou tonsilas palatinas (Figura 9), elas configuram uma das primeiras linhas de defesa imunológica do nosso corpo e estão estrategicamente localizadas nesta região para mediar as funções **imunológicas locais e regionais** à **exposição a antígenos do ar externo** (microrganismos, comida, fármacos, poeiras etc.). Anatomicamente, as adenoides fazem parte do anel de Waldeyer, uma estrutura linfoide constituída na sua porção superior pelas tonsilas faríngeas (adenoides), lateralmente às duas tonsilas palatinas (localizadas na entrada da orofaringe) e inferiormente às tonsilas linguais, situada na base da língua.

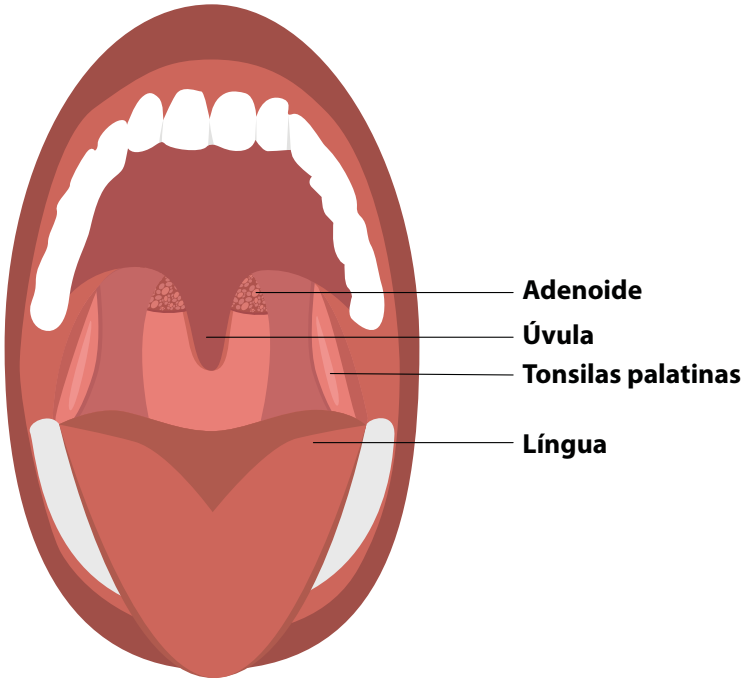


Figura 9 - Localização anatômica das amígdalas e adenoide

Descrição da Imagem: a figura mostra uma ilustração da boca aberta, sendo possível visualizar estruturas localizadas na abertura da garganta. Cada estrutura está sinalizada com seu respectivo nome, são elas: adenoide (localizada na parede posterior da faringe), úvula (encontrada no palato mole, ladeada pelas amígdalas), tonsilas palatinas ou amígdalas (localizadas na entrada da faringe) e a língua (posicionada na cavidade oral).

As infecções respiratórias recorrentes ou crônicas podem induzir alterações histomorfológicas e funcionais na **barreira imunológica das adenoides**, às vezes tornando necessário a remoção cirúrgica. Várias condições diferentes podem levar à **hipertrofia adenoide** (Figura 10), mas é comumente assumido pela (por exemplo) exposição ao fumo passivo e doenças alérgicas (BRAMBILLA *et al.*, 2014).

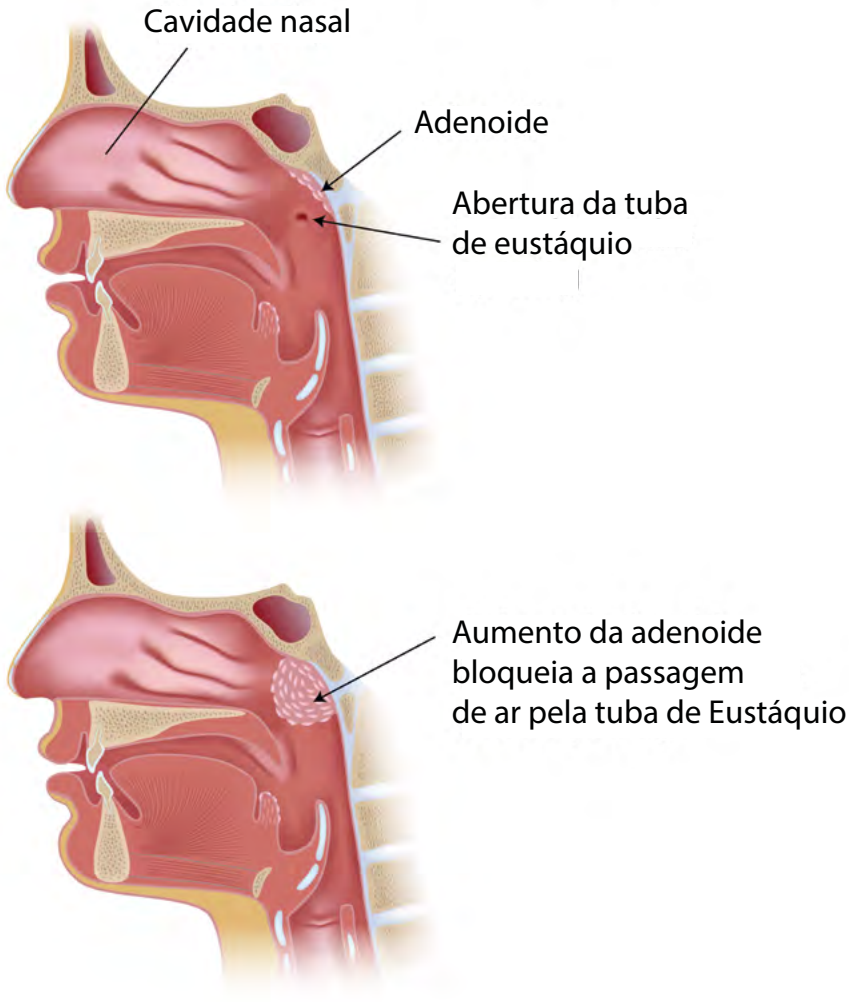


Figura 10 - Estrutura de amígdala normal e hipertrofiada, bloqueando a passagem de ar.

Descrição da Imagem: Na imagem temos um corte transversal da região nasofaríngea, onde é possível identificar a presença massa celular na região posterior da cavidade oral obstruindo a passagem de ar.

Tanto a adenoide quanto a amígdala (**anel de Waldeyer**) auxiliam o organismo contra as infecções, especialmente, capturam bactérias e vírus que entram no **organismo pela garganta**. As amígdalas (tonsilas) se localizam uma em cada lado da parte posterior da garganta, enquanto as adenoides se localizam mais acima e mais para trás com relação às amígdalas, especificamente onde o canal nasal se conecta com a garganta (NISAR *et al.*, 2020).

As **amígdalas são visíveis na boca enquanto as adenoides** não, elas atuam como filtros que removem detritos e antígenos que entram em contato com o trato respiratório, e quando inflamam, aumentam de tamanho (Figura 13). Estruturalmente, são classificadas como agregados de tecido linfoide situados perto da entrada dos **tratos digestivo e respiratório** e desempenham um papel fundamental no nosso sistema imunológico. Eles atuam como uma linha de frente de defesa, formando a resposta imunológica inicial aos patógenos inalados ou ingeridos. Quando os pacientes e médicos discutem sobre as "amígdalas", geralmente se referem às amígdalas palatinas, localizadas na parte posterior da garganta (Figura 11) (MASTERS; LASRADO, 2020).

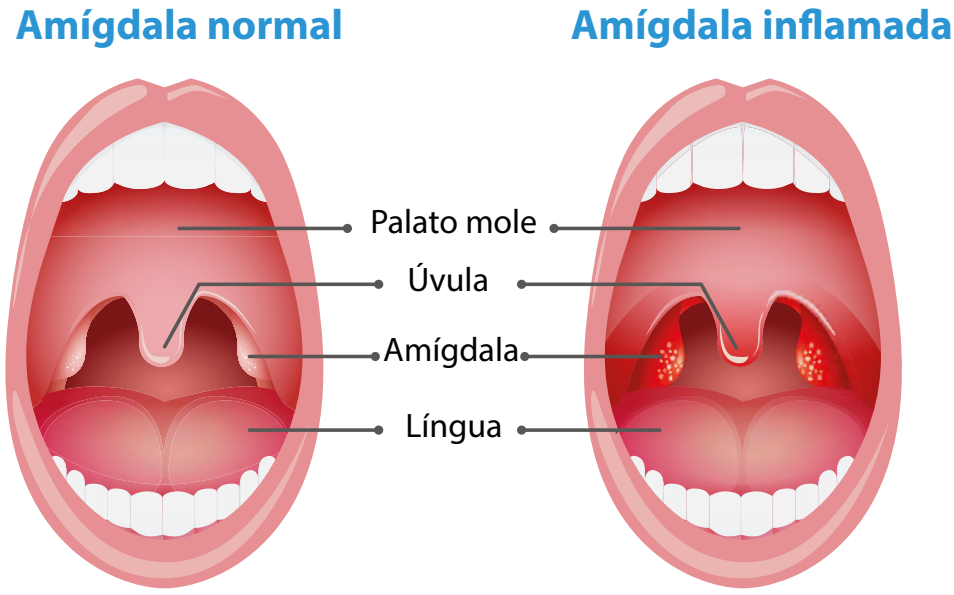


Figura 11 - Alterações estruturais das amígdalas devido à inflamação

Descrição da Imagem: a figura apresenta a ilustração de duas bocas abertas sendo possível visualizar dentes, língua, amígdala, úvula e palato mole. Na visão do observador, a boca do lado esquerdo tem seu interior em tom rosado claro, já a boca do lado direito apresenta em seu interior uma cor avermelhada devido à inflamação, principalmente nas amígdalas, que estão com aspecto de inchaço.

As **placas de Peyer** são também conhecidas como as "amígdalas" do intestino delgado e estão alocadas na parede epitelial do Íleo e tem como principal função capturar, destruir e remover qualquer antígeno presente no trato gastrointestinal e correspondem ao tecido linfoide associado ao intestino (GALT) (NISAR *et al.*, 2020). As placas de Peyer são um grupo de folículos linfoides bem organizados, **localizados na lâmina própria e submucosa da porção distal do intestino delgado** (como dito anteriormente, ficam localizadas no íleo - Figura 12).

Ao observar em um microscópio, estes folículos lembram uma "mancha" e auxiliam as células imunológicas do intestino a identificar os antígenos e a produzir anticorpos. Eles crescem e aumentam em número até um máximo por volta dos 15 a 25 anos de idade; após, diminuem em número com o aumento da idade.

SISTEMA DIGESTÓRIO

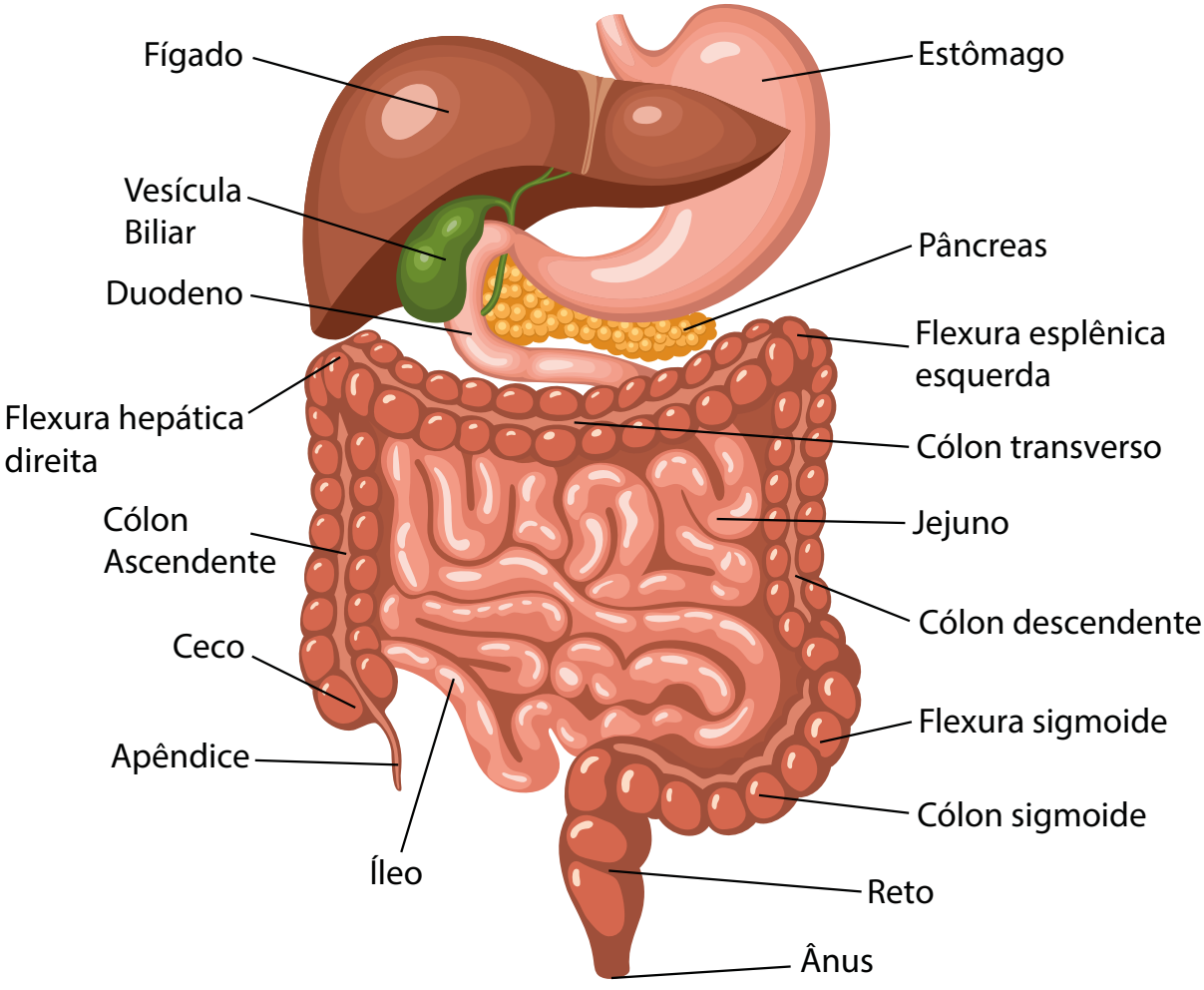


Figura 12 - Sistema digestório e órgãos anexos

Descrição da Imagem: é possível identificar, na imagem, os órgãos do trato digestório. No canto superior central, encontram-se o fígado, estômago, pâncreas e vesícula biliar e intestino delgado localizado bem no centro da imagem. Na região esquerda da imagem, pode ser identificado o intestino grosso, tendo início a partir do íleo em comunicação com o apêndice, ceco e cólon transverso ascendente, que faz uma dobra na flexura hepática esquerda, passando pela região central onde se localiza o cólon transverso que termina na flexura hepática direita, em rumo ao cólon descendente, flexura sigmoide e cólon sigmoide, respectivamente, representados na região direita da imagem. Na porção direita e inferior, estão localizados o reto e ânus.

As principais células encontradas nestes folículos são as células B. No entanto, existem outras células imunes como as células T, células plasmáticas, mastócitos, eosinófilos, macrófagos e basófilos. **As placas de Peyer, em sua superfície, contêm células M e enterócitos** (Figura 13) que auxiliam no reconhecimento dos antígenos. Em especial, os enterócitos endocitam a forma particulada de antígenos e os levam para as células apresentadoras de antígenos (APCs).

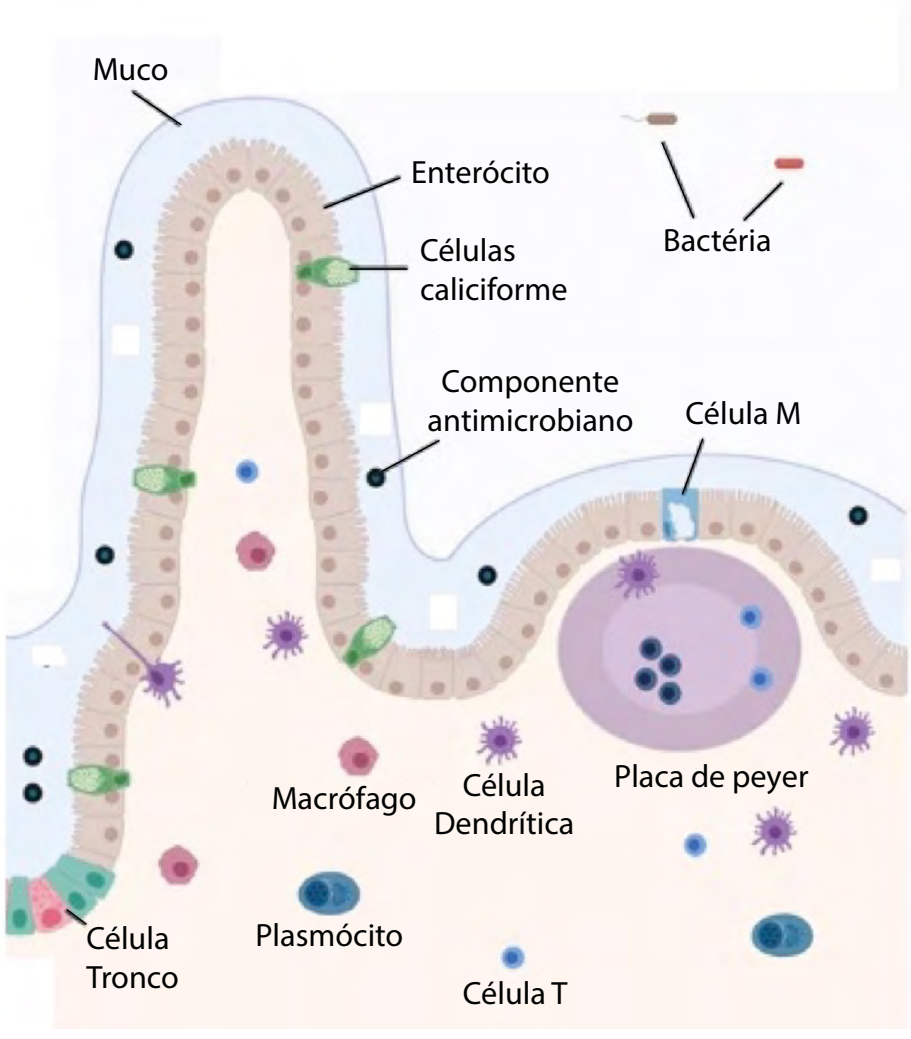


Figura 13 - Localização da Placa de Peyer no Íleo e suas respectivas células realizando a sinalização celular
Fonte: adaptada de Beukema, Faas e De Vos (2020).

Descrição da Imagem: é possível identificar a presença de uma placa de Peyer no Íleo (formato circular), localizada próxima ao enterócito na porção inferior direita da imagem. Também é possível observar várias células dispersas pelo intestino.

Durante um processo de **infecção por *Salmonella typhi*** (Figura 14), ocorrerá a necrose do intestino nas placas de Peyer, causando a **perfuração do íleo** que ocorre durante a terceira semana da doença febril.

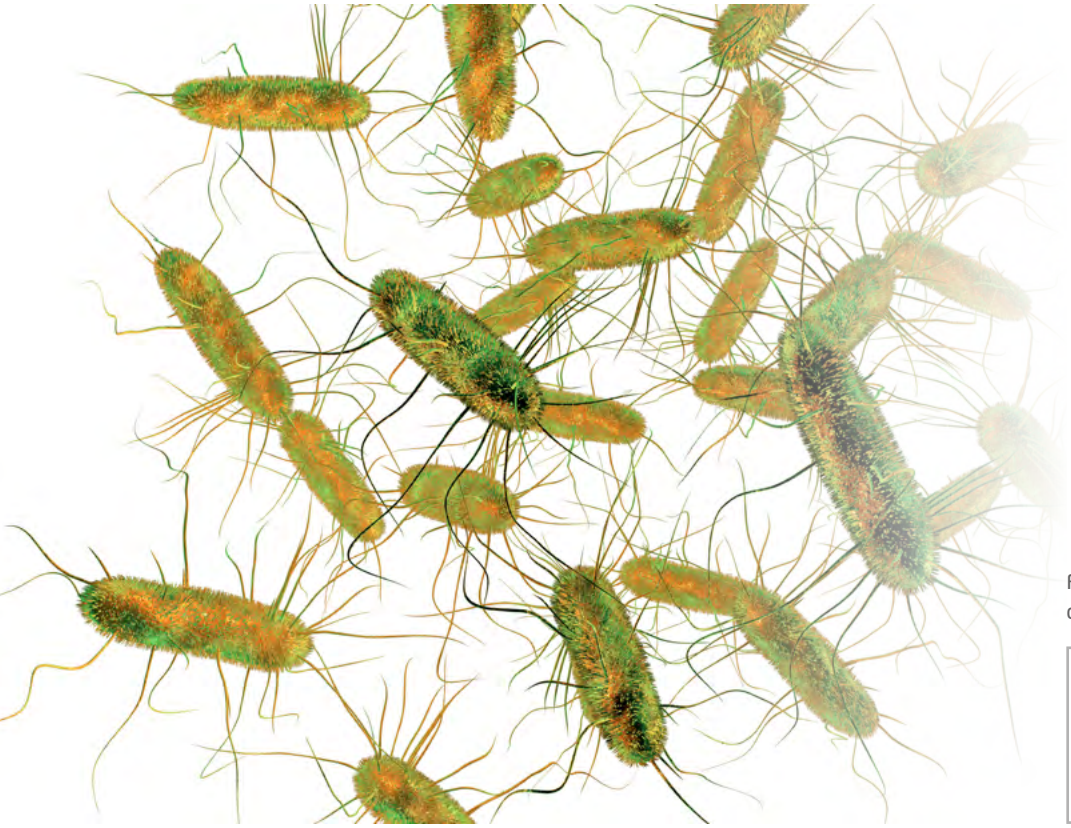


Figura 14 - Representação esquemática da bactéria *S. typhi*

Descrição da Imagem: é possível observar várias bactérias *S. Typhi* representadas na coloração verde-amarelado e apresentam forma de bastonete com vários flagelos (lembram ramificações).



Figura 15 - Representação esquemática do adenovírus

Descrição da Imagem: é possível identificar um adenovírus representado em simetria icosaédrica e coloração roxa (lembrando a textura de uma amora). Apresenta estruturas filiformes com tamanho superior à superfície icosaédrica.

As placas de Peyer também são responsáveis pelo desenvolvimento **da intussuscepção intestinal muito comum em bebês**, especialmente durante o **período de desmame** e também devido à infecção viral com **adenovírus** (Figura 15) na primeira infância. Essa apresentação sugere que a exposição do intestino do bebê a novos patógenos causa a hipertrofia das placas de Peyer no íleo terminal rico em linfoides, resultando em intussuscepção recorrente ou obstrução intestinal. Como parte da **patogênese da alergia alimentar**, as placas de Peyer e a vasculatura da lâmina própria permitem a circulação de células inflamatórias para as estruturas imunológicas (PANNEERSELVAM; BUDH, 2020).

O trato respiratório contém uma quantidade considerável de tecido linfoide na forma de nódulos nas paredes dos brônquios, bem como nos linfócitos, que se distribuem difusamente por todo o pulmão e as paredes das vias respiratórias. Todos esses tecidos linfoides funcionam, pelo menos em parte, independentemente do sistema imunológico sistêmico. Porque as células B preparadas podem viajar entre o intestino tecidos linfoides, bem como para o trato respiratório e glândulas lacrimais e mamárias; eles são considerados parte de um sistema imunológico comum da mucosa. As agregações de linfoides nas células na mucosa brônquica, morfologicamente, assemelham-se ao tecido linfoide associado ao intestino (GALT), são chamados **de tecido linfoide associado aos brônquios** (**BALT**) (Figura 16) (CHOUDHARY; P DAS, 2019).

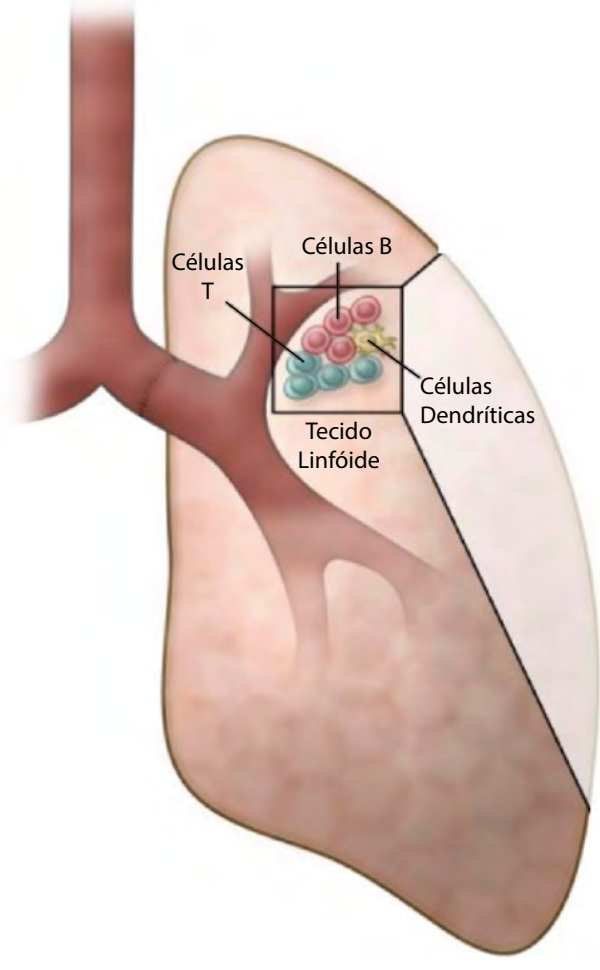


Figura 16 - Localização do BALT nos pulmões e suas principais populações celulares / Fonte: adaptada de Lendermon e McDeyer (2019).

Descrição da Imagem: na imagem é ilustrado um pulmão do lado direito na vista do observador, em que é possível identificar a presença do BALT localizado próximo aos brônquios, no canto superior central da imagem.

O tecido linfoide associado ao brônquio (BALT) é um **tecido linfoide secundário da mucosa localizado nos brônquios**. Este tecido é estimulado em resposta à exposição microbiana ou outros tipos de inflamação pulmonar. Nele, podemos observar a presença de células B, T e dendríticas (DCs). Estruturalmente, o BALT é caracterizado como um agrupamento densamente compactado de linfócitos com estruturas foliculares, contendo epitélio especializado das vias aéreas sem cílios e **muito parecido com as placas de Peyer no intestino delgado,** sua principal função é capturar os antígenos inalados (RANDALL, 2010).



Olá! Neste podcast, vamos fazer uma relação direta com os efeitos deletérios do álcool e do envelhecimento nos linfócitos, comparando as alterações e indicando como este grupo de células pode ser prejudicado ou destruído. Vamos lá conhecer?

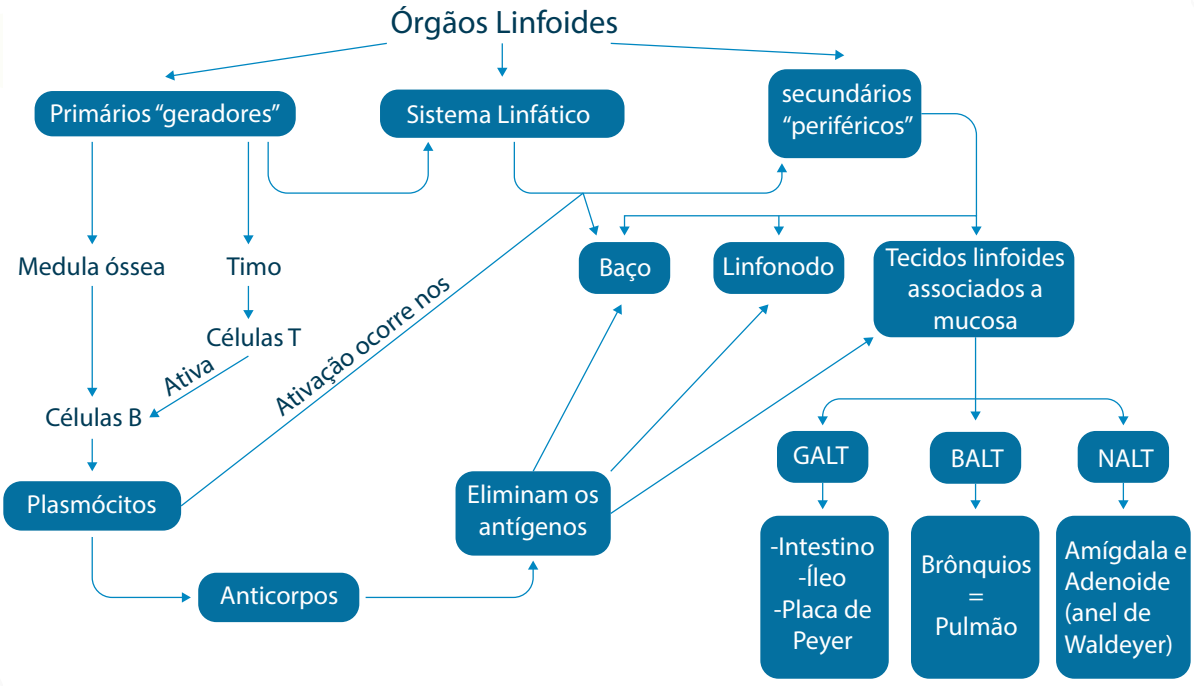
Caro(a) aluno(a), espero que você tenha entendido a importância dos órgãos linfoides primários e secundários para o funcionamento do sistema imunológico. Devemos sempre pensar que o sistema imunológico atua como um "exército" especializado. Cada célula representa uma "função" que está intimamente relacionada com o órgão linfoide, onde a célula é produzida ou que pode eliminar o antígeno. Dessa forma, você pode imaginar que o órgão linfoide pode ser comparado a um campo de batalha. São neles que este processo de eliminação ocorre, em especial, nos órgãos linfoides secundários.

O órgão linfoide primário é um local semelhante ao berçário cheio de bebezinhos recém-nascidos, em especial a medula óssea, que armazena a célula B, e o timo, que armazena as células T. Sempre que iniciamos o estudo de uma nova área, é muito importante saber dos ricos detalhes que envolvem as descobertas e o desenvolvimento histórico que nortearam o avanço da ciência, tecnologia e tratamento de inúmeras doenças. Tanto os órgãos primários quanto os secundários estão unidos pelo sistema linfático que auxilia na comunicação entres as células imunológicas.

Na próxima unidade, trabalharemos a introdução aos mecanismos das respostas imunológicas inatas e adaptativas. Esses estudos serão importantes para entender o papel das respostas biológicas, bem como analisar suas diferentes estratégias para o retorno à normalidade após a cura da doença ou enfermidade e criação de células de memória importantes para uma reexposição futura ao mesmo antígeno.

Você deve ter percebido que o sistema imunológico apresenta muitas células com funções específicas e complementares. Em conjunto, estas células trabalham potencializando suas funções com a finalidade de preservar o nosso organismo contra qualquer tipo de substância. Toda a produção das células é realizada pela medula óssea, a única exceção são os linfócitos T, produzidos e maturados no timo. A comunicação das células e destes tecidos é feita pelo sistema linfático, formado por vários vasos intercomunicados. O estudo destes elementos é importante para que você consiga entender melhor o funcionamento do nosso corpo e também como ele evita o desenvolvimento de doenças específicas ou, no caso de uma doença surgir, como fazer com que essa doença seja contida e, também, desenvolvida memória contra o agente causador da doença. Dessa forma, num futuro distante ou próximo, se o mesmo agente causador da doença entrar em contato com seu organismo, o seu sistema imunológico já sabe como atuar num menor período de tempo.

Vamos fechar esta unidade desenvolvendo um mapa mental sobre os principais eventos característicos relacionados aos órgãos e tecidos do sistema imunológico e, ainda, abordar os principais conceitos e definições relacionados às suas funções. Para dar uma mãozinha na revisão, convido você a produzir o seu próprio mapa mental e, assim, você poderá esquematizá-lo da forma que julgar mais adequado para seus estudos. Dessa forma, você poderá visualizar, revisar e memorizar todo conteúdo estudado nesta unidade, de uma maneira diferente, colorida e ilustrativa. Sugiro você utilizar diferentes cores e ilustrações para valorizar ainda mais o seu mapa, então, mãos à obra.



Fonte: o autor.

MAPA MENTAL

1. Os órgãos linfoides incluem medula óssea vermelha, timo, baço e grupos de linfonodos. Estes tecidos apresentam várias funções em nosso corpo, especialmente na remoção de corpos estranhos (antígenos) (NIGAM; KNIGHT, 2020). Com relação à classificação dos órgãos linfoides, analise a imagem e assinale a alternativa correta.

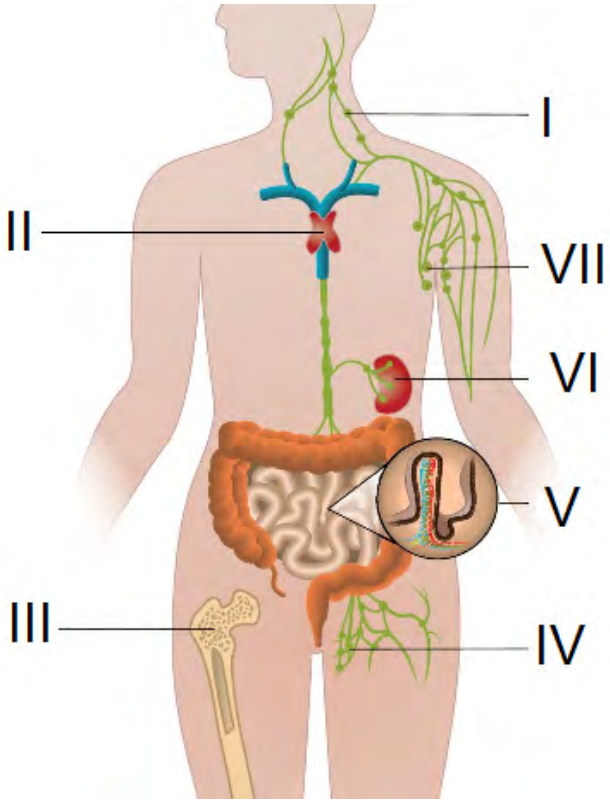


Figura - Órgãos linfoides primários e secundários / Fonte: adaptada de Nigam e Knight (2020).

Descrição da Imagem: é possível observar o corpo de um homem em posição anatômica indicando a localização de alguns órgãos e sistema linfático (tonsilas e adenoides, timo, linfonodos, baço, placas de Peyer e medula óssea).

I) O número I compreende um tipo de órgão linfoide secundário.
II) Os números II e III compreendem dois órgãos linfoides primários.
III) Os números IV e V compreendem dois órgãos linfoides primários.
IV) O número VI representa um órgão linfoide que pode ser primário ou secundário.
V) O número VII representa um tecido linfoide primário.

Estão corretas:

a) Apenas I e II.

b) Apenas II e III.

c) Apenas III e IV.

d) Apenas I, II e V.

e) Apenas I, IV e V.

2. Os órgãos linfoides primários e secundários são muito importantes para o funcionamento do sistema imunológico. Estes tecidos apresentam funções específicas que se relacionam ao tipo de célula que cada um deles apresenta na remoção dos antígenos e geração de células de memória (NIGAM; KNIGHT, 2020). Com relação à função dos órgãos linfoides, analise a imagem e assinale a alternativa correta.

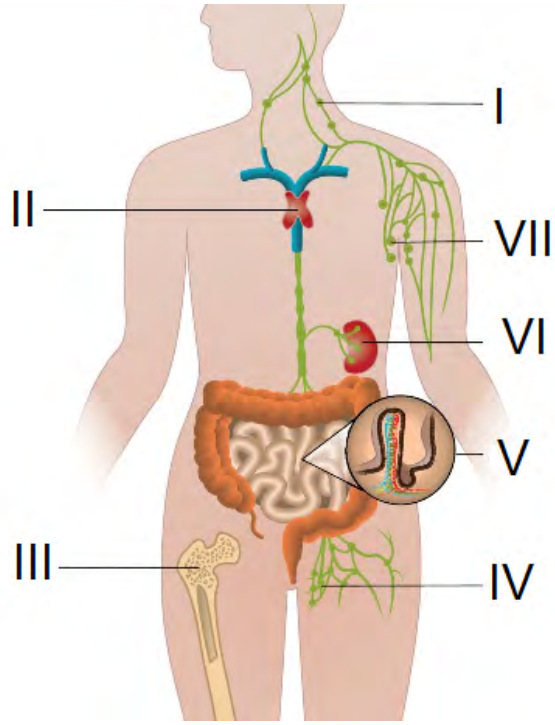


Figura - Órgãos linfoides primários e secundários / Fonte: adaptada de Nigam e Knight (2020).

Descrição da Imagem: é possível observar o corpo de um homem em posição anatômica indicando a localização de alguns órgãos e sistema linfático (tonsilas e adenoides, timo, linfonodos, baço, placas de Peyer e medula óssea).

I) O número I compreende um linfonodo responsável por produzir as células B e T.

II) O número II compreende o timo responsável por produzir células B.

III) O número III compreende a medula óssea, responsável por produzir células T.

IV) O número V compreende a Placa de Peyer que captura antígenos no Íleo

V) Os números I, IV e VII representam linfonodos que capturam antígenos.

Estão corretas:

a) Apenas I e V.

b) Apenas II e III.

c) Apenas IV e V.

d) Apenas I, II e IV.

e) Apenas I, III e IV.

3. O baço é considerado o maior órgão do sistema linfático, trata-se de um órgão encapsulado com o formato de feijão e com interior revestido por tecido esponjoso chamado de polpa esplênica, localizado no lado esquerdo do corpo, logo abaixo do diafragma. Com relação às características do baço, analise as afirmativas e assinale a alternativa correta.

I) O baço filtra o sangue e captura os antígenos que adentram nosso organismo, respondendo rapidamente a infecções sistêmicas.

II) O baço apresenta dois compartimentos, a polpa vermelha e a polpa branca, separadas por uma zona marginal.

III) A polpa branca realiza a eliminação dos glóbulos vermelhos considerados senescentes e defeituosos.

IV) A polpa vermelha se localiza ao redor das artérias esplênicas e possui células como linfócitos B e T e macrófagos.

Estão corretas:

a) Apenas I e II.

b) Apenas II e III.

c) Apenas III e IV.

d) Apenas I, II e IV.

e) Apenas I, III e IV.

4. O sistema imunológico das mucosas é organizado como um complexo de dois grandes grupos de linfócitos únicos localizados dentro do epitélio e linfócitos localizados na lâmina própria da mucosa, ligados por gânglios linfáticos que drenam a mucosa e por tecidos linfoides mais ou menos organizados associados ao epitélio da mucosa. Com relação às características dos tecidos linfoides associados à mucosa, analise as afirmativas e assinale a alternativa correta.

   I) Os tecidos linfoides associados às mucosas (MALT) são encontrados no trato respiratório e gastrointestinal.

   II) Os tecidos linfoides associados aos brônquios (BALT) são encontrados nos tecidos dos brônquios pulmonares.

   III) Os tecidos linfoides associados ao intestino (GALT) são encontrados no íleo do intestino grosso.

   IV) Os tecidos linfoides associados ao nariz e nasofaringe são encontrados nas amígdalas e adenoides.

   Estão corretas:

   a) Apenas I e II.
   b) Apenas II e III.
   c) Apenas III e IV.
   d) Apenas I, II e IV.
   e) Apenas I, III e IV.

5. Os linfonodos apresentam como principal função a **captura dos antígenos circulantes na linfa,** drenando os líquidos que trazem consigo células e partículas. Eles realizam uma espécie de "inspeção", verificando o que pode ser próprio ou não próprio (antígeno) do nosso corpo. Considerando as estruturas dos linfonodos, analise as afirmativas e assinale a alternativa correta.

   I) Morfologicamente, ele pode ser dividido em três regiões: o córtex, paracórtex e adrenal.

   II) O córtex contém os centros germinativos ricos em células B, dendríticas e macrófagos.

   III) O paracórtex é uma região dependente do timo para que ocorra sua estimulação.

   IV) A região adrenal possui células plasmáticas que ativadas produzem anticorpos.

   Estão corretas:

   a) Apenas I e II.
   b) Apenas II e III.
   c) Apenas III e IV.
   d) Apenas I, II e IV.
   e) Apenas I, III e IV.

3 Resposta Imune Inata (RII)

Dr. Jean Carlos Fernando Besson

OPORTUNIDADES DE APRENDIZAGEM

Nesta unidade, serão abordadas as principais características referentes à resposta imune inata. Especificamente, esta resposta compreende a primeira e segunda linha de defesa do nosso organismo. Mais detalhadamente, a resposta imune inata pode ser classificada em dois tipos: celular e humoral. Na primeira, será apresentada as células e receptores, ao passo que, na segunda resposta, as proteínas produzidas pelas células e atuantes na neutralização de antígenos.



Olá aluno(a), para iniciarmos esta unidade, peço que imagine o seguinte contexto, em um belo dia de verão, você está aproveitando suas férias em uma praia de Florianópolis e resolve caminhar descalço pela areia para recarregar as energias. Em um momento de descuido, enquanto aprecia a beleza da natureza, acaba pisando em um ouriço-do-mar. Além do desconforto causado pela lesão perfurante, o ouriço-do-mar, como mecanismo de defesa, libera espinhos com veneno, podendo causar uma infecção ou desencadear uma reação alérgica. Graças ao sistema inato, nós conseguimos sobreviver aos ataques de bactérias, fungos, vírus e outras substâncias nocivas ao nosso organismo. Você já se perguntou quanto tempo leva para esta resposta eliminar um antígeno do nosso organismo? Como ela é ativada? Qual a sequência de ativação da primeira e segunda linha de defesa, respectivamente?

O sistema imunológico é formado por dois tipos de respostas imunológicas, a inata ou inespecífica, aquela que já nascemos com ela, e a resposta imune adaptativa, adquirida ou específica a qual desenvolvemos durante toda a nossa vida. A resposta imune inata não pode desenvolver anticorpos e células de memória disponíveis para uma reexposição ao mesmo agente agressor. Dessa forma, podemos dizer que ela não possui memória, e seus receptores de reconhecimento de padrões de antígenos são limitados ao reconhecimento de moléculas específicas, ou seja, não possuem especialização.

A primeira linha de defesa é composta por barreiras físicas, como os epitélios da mucosa ou a própria pele; barreiras químicas compostas por moléculas produzidas por estas células, como, por exemplo, o muco produzido nos tratos respiratório e gastrointestinal e, ainda, pelo próprio pH do tecido em questão. Existem, também, as barreiras biológicas compostas pelos produtos antimicrobianos produzidos pelas células de defesa e também pelas células da nossa microbiota normal. A segunda linha de defesa é composta por células chamadas de leucócitos, que compreende um grande grupo que inclui macrófagos, neutrófilos, basófilos, eosinófilos, mastócitos, natural killer e células dendríticas. Além do

componente celular, a segunda linha é formada pelo componente humoral que inclui várias proteínas de sinalização, em especial, podemos destacar as citocinas e o sistema – complemento que cooperam com as células listadas anteriormente no combate aos antígenos.

A todo momento, o sistema imunológico está atuando em nosso organismo, reconhecendo, combatendo e eliminando corpos estranhos. Para que compreenda melhor, peço que pesquise como a resposta imune inata pode ser útil no combate ao vírus SaRS-CoV-2, causador da covid-19. Durante essa pesquisa, analise os principais pontos de como a resposta imune inata atua contra o vírus e anote as informações a respeito, pois vamos falar disso no decorrer da unidade. Registre seus resultados no Diário de Bordo disponibilizado a seguir.

Você deve ter percebido, em sua pesquisa, alguns termos novos e algumas situações que não tenham ficado claras para você neste momento. No entanto, não se preocupe, nós iremos trabalhar com este conteúdo no decorrer da unidade. Por isso, preste muita atenção enquanto estiver estudando e você conseguirá compreender como as duas primeiras linhas de defesa funcionam, como elas reconhecem uma molécula não própria em nosso organismo ou, mesmo, idealizar como as células sinalizam com as proteínas e atuam no controle e eliminação dos antígenos, como no caso do acidente com o ouriço-do-mar e, também, na luta contra a covid-19.

DIÁRIO DE BORDO

Nas unidades anteriores foram apresentadas as células imunológicas e os tecidos linfoides relacionados à função destas. A partir de agora, iremos aplicar os conceitos iniciais com a resposta imunológica propriamente dita. Você deve pensar na resposta imunológica comparada a um exército no qual cada soldado apresentará uma função específica, auxiliando, inclusive, outros soldados. O nosso **sistema imunológico** é composto por **três linhas de defesa** que se "conversam" por meio de moléculas e receptores que reconhecem estes sinais.

Estas três linhas de defesa estão **agrupadas,** inicialmente, em dois tipos de respostas imunológicas que discutiremos agora: a **resposta imunológica inata (RII) ou não específica** (Figura 1). A principal característica deste tipo de resposta compreende seu potencial de defesa contra antígenos a partir de **células solúveis e moléculas** que fornecem um tipo de resposta que **não possui memória nem especificidade**, ou seja, nesta resposta, não serão produzidos os anticorpos, considerados as moléculas proteicas que sinalizam e atuam com outras células, garantindo eficácia na eliminação de agentes infecciosos.

Em contraponto à resposta imune inata, destaca-se a resposta **imune adaptativa (RIA) ou específica** (Figura 1), sendo responsável pela **produção de anticorpos e células de memória chamadas de linfócitos**. Esta resposta é muito especial, é por causa dela que o nosso organismo é capaz de se lembrar futuramente e te defender contra um antígeno que você já entrou em contato em algum momento de sua vida, que são produzidos os anticorpos que atuam na defesa da maioria dos agressores em nosso organismo. É **nesta resposta** que podemos citar as **vacinas** como agentes que estimulam a memória e a especificidade, ou seja, se você for vacinado em algum momento contra a SARS-CoV2 (agente etiológico da covid-19), possivelmente você **não desenvolverá a doença e caso a desenvolva, será de uma forma mais branda**.

Em resumo, você irá desenvolver células de memória e produzir anticorpos contra o vírus e, no caso de uma reinfecção, o seu sistema imunológico é "instruído" molecularmente pelas células de memória, estimulando a produção de anticorpos e eliminando o vírus de forma organizada e precisa. Todas as nossas células, tecidos, receptores e moléculas imunológicas apresentam uma íntima e organizada relação, atuando em parceria, a fim de eliminar e bloquear qualquer molécula ou substância estranha. Na imunologia, os corpos estranhos são denominados **antígenos**, e tudo aquilo que for reconhecido como próprio em nosso organismo, como, por exemplos as nossas proteínas, lipídeos e carboidratos que for do seu corpo, será chamado de **molécula "própria" ou "self".**

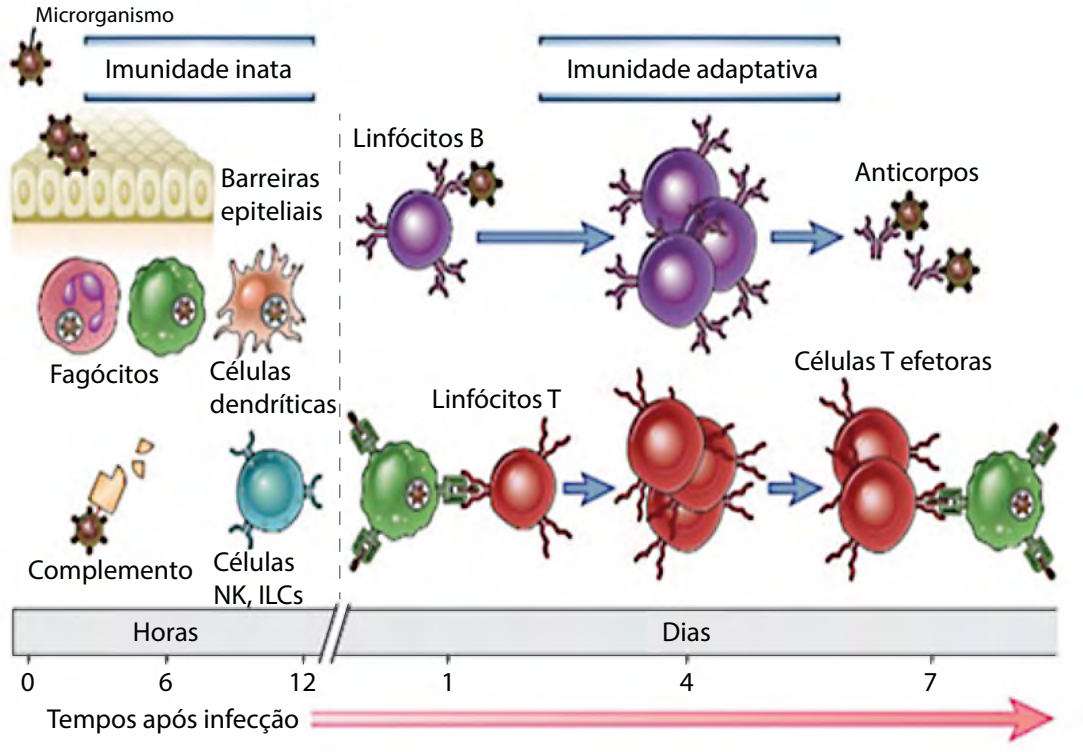


Figura 1 - Relação entre as respostas imunes inata e adaptativa / Fonte: adaptada de Abbas, Lichtman e Pillai (2015).

Descrição da Imagem: A figura contém a caracterização da resposta imune inata e adaptativa de acordo com o tempo após infecção. Está dividida em duas partes: a imunidade inata, à esquerda, de 0 a 12 horas, e a imunidade adaptativa, à direita, de 1 a 7 dias, configurando a terceira linha de defesa. Na imunidade inata, há a representação de um microrganismo ultrapassando as barreiras epiteliais, do lado esquerdo superior da imagem, deparando-se, abaixo delas, com uma célula rosa e uma verde, os fagócitos, e uma alaranjada em aspecto estelar, a célula dendrítica. Dentro dessas três células, há uma vesícula contendo o microrganismo, representando o seu englobamento por essas células. Abaixo delas há a representação de uma partícula do sistema complemento e de células NK e ILCs, entrando em contato com o microrganismo. Na segunda parte da figura, à direita, há a representação da ativação da imunidade adaptativa. Na parte superior, há uma célula roxa com seu receptor celular em Y ligado ao microrganismo, representando o linfócito B. Essa célula passa pela expansão clonal, representada com uma seta saindo desse linfócito B inicial, e se multiplicando em 3 células roxas com o mesmo tipo de receptor. Desse grupo celular sai uma outra seta, representando a produção de anticorpos: o receptor do linfócito B, agora liberado, solto da membrana do linfócito, liga-se ao microrganismo, representando a efetivação humoral da resposta imune adaptativa. Abaixo dessa sequência há a representação da ativação dos linfócitos T, células vermelhas, com outro tipo de receptor na membrana. Primeiro, há uma célula verde, o fagócito da resposta imune inata com o microrganismo englobado, entrando em contato com um linfócito T, célula vermelha. Há uma seta mostrando o processo de multiplicação do linfócito T, após a apresentação do microrganismo pela célula fagocítica, em três outros linfócitos T vermelhos. Destes, sai uma nova seta, em que há duas células efetoras, em vermelho, em contato com um outro fagócito verde, representando o processo de efetivação celular da resposta imune adaptativa.

Por outro lado, quando seu corpo detectar alguma molécula que seja geneticamente diferente, elas serão chamadas de **moléculas não próprias ou "não-self"**. O reconhecimento "self e não-self" está ligado às principais diferenciações entre a especificidade e memória observadas na RIA. A **especificidade** se refere à capacidade de expressão de receptores especializados que reconhecem e respondem a certos tipos de antígenos e direcionam respostas elaboradas de acordo com a natureza química ou molecular do antígeno; a **memória** se compreende a habilidade da RIA em gerar anticorpos e células de memória que garantem rapidez e eficiência em uma próxima infecção pelo mesmo **agente infecciosos** (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2015).

É importante relembrar quais são os agentes infecciosos que podem causar doenças ou infecções gravíssimas nos seres humanos. Existe uma diversidade de **bactérias, fungos, vírus, protozoários e parasitas** que não podem ser vistos a olho nu vivendo em todas as superfícies terrestres, desde as regiões mais quentes até as áreas mais geladas onde ninguém pode habitar. Os primeiros estudos sobre os microrganismos surgiram por volta de 1674, quando o biólogo holandês Anton van Leeuwenhoek realizou estudos em seu laboratório, observando gotículas de água em seu microscópio. Assim, ele descobriu estruturas nomeadas na ocasião de "**animálculos**" (MURRAY; ROSENTHAL; PFALLER, 2014).

Posteriormente, o biólogo dinamarquês Otto Müller, utilizando os estudos prévios Leeuwenhoek, classificou as **bactérias em gêneros e espécies** e, mais tarde, o patologista alemão Friedrich Henle descreveu, em 1840, a "**teoria do germe**", relacionando-os com doenças e seus prováveis mecanismos. Estas observações trouxeram grandes inovações para os estudos posteriores, envolvendo os mecanismos imunológicos. Por volta de 1910, o químico alemão Paul Ehrlich descobriu o **primeiro agente antibacteriano**, utilizado no controle de bactérias do tipo espiroquetas, causadora da **sífilis**. Em 1928, o cientista Alexander Fleming descobriu a **penicilina**, em 1935, Gerhard Domagk descobriu a **sulfonamida** e, posteriormente, em 1943, Selman Wakman descobriu a **estreptomicina**.

Neste cenário envolvendo **imunologia, microbiologia, parasitologia e patologia**, um dos principais marcos que trouxeram inovação no campo da ciência e tecnológica contra os antígenos foram os experimentos de John Enders que, em 1946, cultivou um vírus *in vitro*. A partir deste experimento, foram **desenvolvidas as primeiras vacinas** que revolucionaram o cenário das **pandemias** e **doenças negligenciadas** em todo o globo (MURRAY; ROSENTHAL; PFALLER, 2014).

Vamos iniciar os estudos sobre a **primeira linha de defesa** do sistema imunológico imaginando que você consumiu um saboroso cachorro quente contaminado com bactérias patogênicas da espécie *Salmonella* (Figura 2) que levaram você a desenvolver uma forte diarreia. Quando este tipo de situação ocorre, podemos perceber um importante reflexo de jogar para fora as toxinas e bactérias agressoras. Todo o processo é desencadeado pela primeira linha de defesa **composta por barreiras biológicas, físicas e químicas do nosso organismo**.

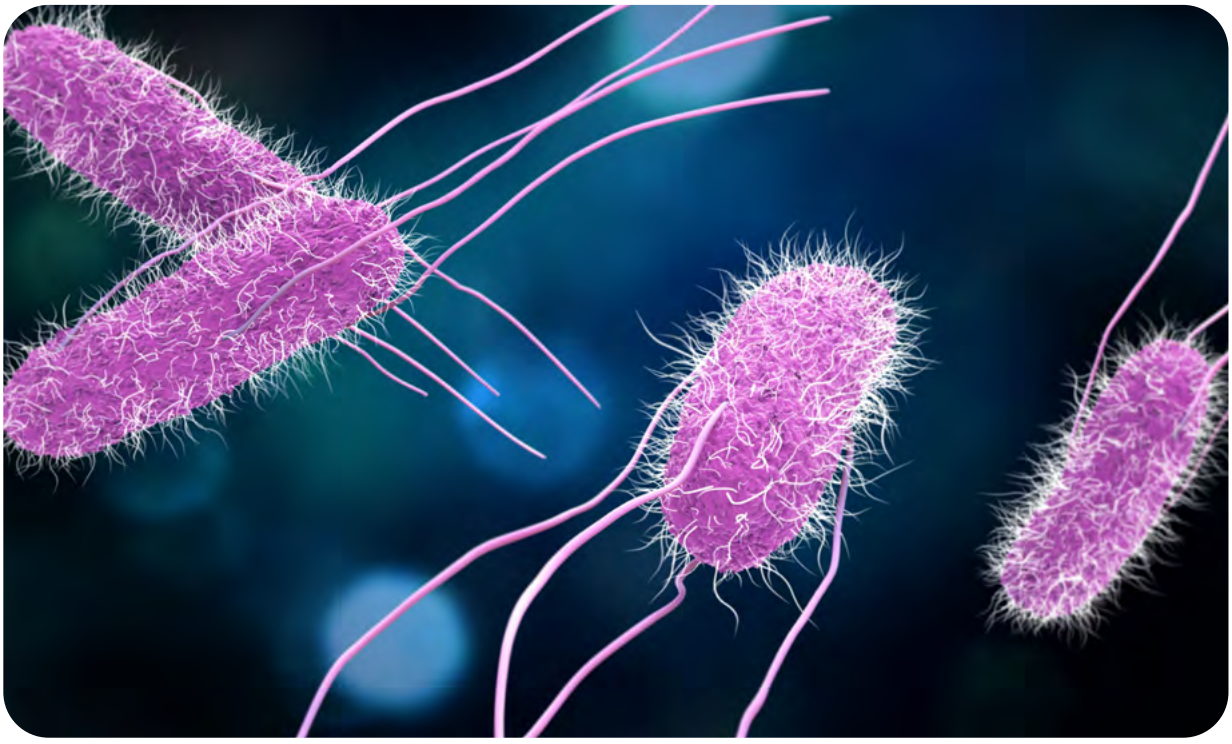


Figura 2 - Representação esquemática da bactéria *Salmonella* utilizada como exemplo na intoxicação alimentar

Descrição da Imagem: a figura apresenta uma ilustração 3D da bactéria *Salmonella*. Ao fundo temos uma cor escura e, em primeiro plano, quatro bactérias na cor roxa em forma de bastonete, com flagelos lembrando caudas e, ao redor de sua estrutura, várias fímbrias que parecem ramificações.

A **primeira linha de defesa da RII** é formada **por barreiras físicas (epiteliais e pele)**, sua principal **função é limitar a passagem de microrganismos** para os nossos tecidos saudáveis. As barreiras epiteliais (Figura 3) são de grande importância por conta da sua estrutura organizacional. A morfologia do epitélio e da pele apresentam **células justapostas unidas por junções intracelulares** que limitam a passagem do antígeno. As barreiras epiteliais podem apresentar certos tipos de linfócitos especiais, incluindo os **linfócitos T intraepiteliais**, que podem auxiliar na defesa do hospedeiro produzindo proteínas chamadas citocinas, ativando fagócitos e matando células infectadas.

EPITÉLIO COLUNAR

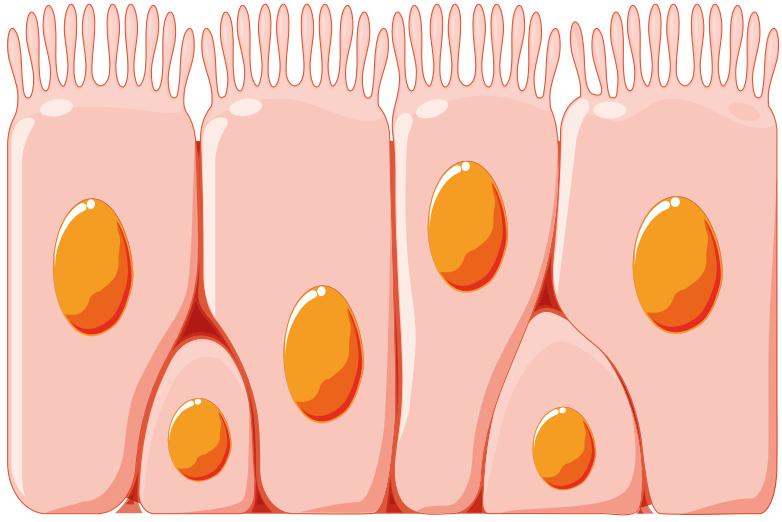


Figura 3 - Representação esquemática do epitélio colunar localizado no intestino delgado

Descrição da Imagem: a figura representa, por meio de uma ilustração, o epitélio colunar, em que pode ser observado seis células justapostas unidas por junções de adesão (barreira física), e na parte superior delas, observamos as microvilosidades.

Nos casos das porções mais externas destes tecidos, podemos destacar as camadas de **queratina** (na pele) e a secreção **muco** (nas mucosas) que auxiliam como importantes **barreiras químicas**. O muco é secretado em nossas camadas mucosas pelas **células caliciformes**, ele é considerado uma importante molécula do sistema imunológico, pois contém proteínas especiais, denominadas de **mucinas ácidas, básicas ou neutras,** que são capazes de eliminar os antígenos.

A **secreção** do muco é observada, especialmente, no **trato gastrointestinal e no trato respiratório**, e a sua função está intimamente relacionada ao **controle do pH ácido**. Dessa forma, quanto menor for o pH, mais difícil será o crescimento e o desenvolvimento de microrganismos. Também devemos associar as funções do muco na manutenção do pH ácido, os microrganismos e, em especial, as bactérias microbiota transitória.

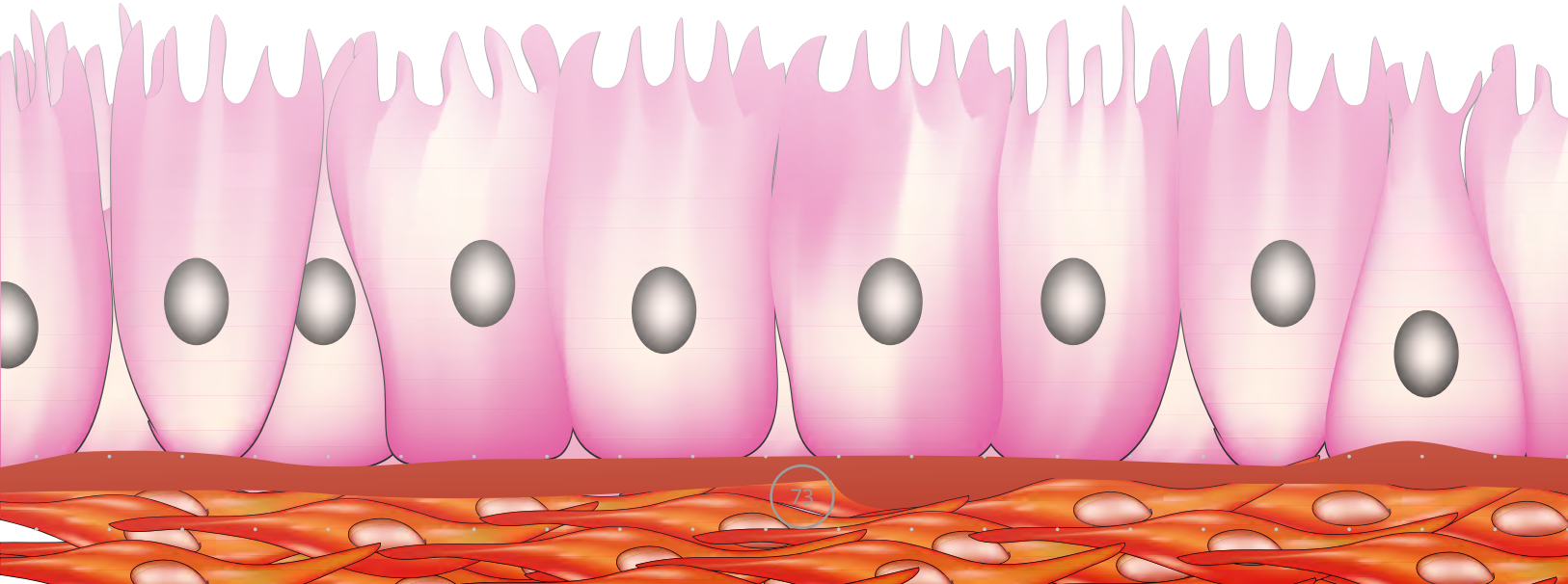
Além do muco e da queratina, as barreiras químicas incluem as substâncias **antimicrobianas** produzidas por células do epitélio e estão associadas a outras barreiras. Estas moléculas antimicrobianas impedem o crescimento de outras bactérias maléficas. A nossa **microbiota normal** bacteriana é composta por tipos de bactérias não patogênicas, ou seja, colonizam as mucosas e não deixam outros patógenos se desenvolverem no organismo porque elas realizam um processo de competição e produzem substâncias tóxicas a esses patógeno. Podemos pensar, de certa maneira, que são bactérias do bem, e uma importante fonte dessas **bactérias benéficas** são obtidas das preparações de **probióticos** contendo os *lactobacillus* vivos, que melhoram o trânsito intestinal e fortalecem a nossa microbiota intestinal.

Existe uma variedade de microrganismos, incluindo bactérias, leveduras e fungos. Eles são encontrados em preparações alimentícias, que constituem os probióticos, importantes suplementos alimentares para saúde humana, pois produzem uma variedade de moléculas consideradas "antibióticos". As comunidades microbianas intestinais podem influenciar na imunomodulação, na redução da inflamação e na restauração da homeostase intestinal quando vivem em "simbiose" com nosso organismo.

Os probióticos podem ser usados como terapia adjuvante junto com drogas anticâncer, reduzindo o nível de inflamação. Da mesma forma, eles são classificados como ingredientes alimentares não digeríveis que estimulam seletivamente o crescimento e o metabolismo de bactérias saudáveis no trato intestinal, melhorando o equilíbrio intestinal de um organismo. Ambos, os probióticos e prebióticos, podem influenciar a microbiota, o que poderia influenciar positivamente o desenvolvimento do sistema imunológico e sua perturbação, protegendo contra o crescimento patógenos maléficos.

Fonte: adaptado de Sharma *et al*. (2021).

Outro importante componente desta barreira é a manutenção do **pH ideal** (predominantemente ácidos) nestes locais, favorecendo a eliminação de grande parte dos agentes infecciosos. Existe, ainda, uma terceira barreira, a **biológica** composta por várias proteínas, como as **desensinas e catelecidinas** (Figura 4) que fornecem proteção imediata contra a invasão de agentes agressores. Essas moléculas são constantemente secretadas por células granulocíticas da resposta imune e provocam a lise das células infectadas pelos antígenos (ABBAS; LITCHMANN; PILLAI, 2015).



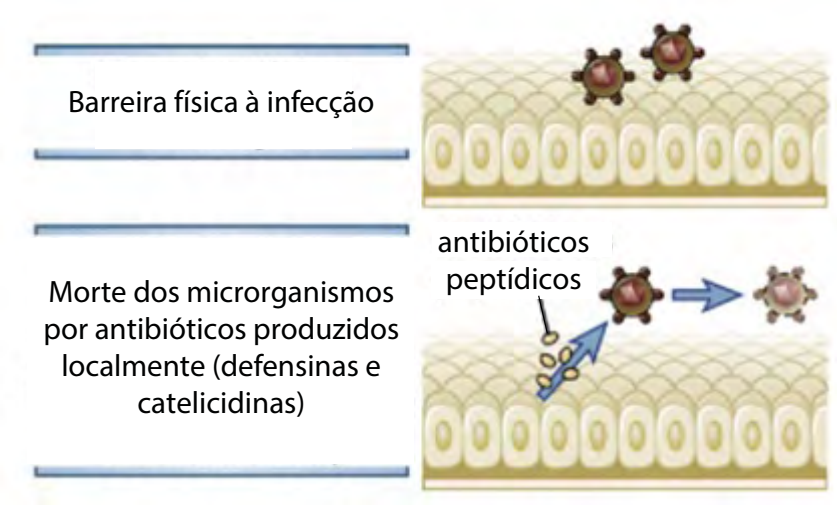


Figura 4 - Primeira linha de defesa - Barreiras biológicas, físicas e químicas / Fonte: adaptada de Abbas, Litchmann e Pillai (2015).

Descrição da Imagem: a ilustração, na parte superior, contém os dizeres "Barreira física à infecção" e uma figura representando a barreira física: várias células justapostas impedindo a entrada de dois microrganismos em marrom. Na parte inferior da ilustração, há a inscrição "Morte dos microrganismos por antibióticos produzidos localmente (defensinas e catelicidinas)" e a imagem dessa camada celular, agora com a representação dessas substâncias, saindo da barreira física e entrando em contato com o microrganismo. Há uma seta saindo desse arranjo e indicando o microrganismo eliminado.

Em alguns casos, somente as barreiras biológicas, físicas e químicas não são capazes de neutralizar e eliminar os antígenos, dessa forma, será necessário ativar um segundo gatilho, ou melhor, ativar a **segunda linha de defesa**. Trata-se ainda de uma estratégia localizada **dentro da RII** e composta por células e moléculas que defendem o nosso organismo utilizando a sinalização com **receptores e moléculas**, de forma que a ativação da RIA (terceira linha) só ocorrerá caso a segunda linha não obtenha sucesso em seus mecanismos.

Considerando que, nesta resposta, os receptores desencadeiam uma importante função, necessitamos conhecê-los, a fim de entender suas ações sinalizadoras. Os principais receptores que reconhecem os antígenos são chamados de **receptores de reconhecimento de padrões (RRPs)**, possuem grande afinidade por diferentes grupos de antígenos, como do tipo **PAMPS** (padrões moleculares associados aos patógenos), **DAMPs** (danos moleculares associados ao patógeno) e os **VAMPs** (venenos associados aos patógenos). Existem quatro principais classes de receptores de RRPs, que serão descritas a seguir.

Vamos **exemplificar** diferentes situações de defesa para sua melhor compreensão destas moléculas. Se você for infectado pelo vírus SaRS-COV-2 e desenvolver covid-19, as proteínas presentes na estrutura do vírus serão reconhecidas pelos RRPs. Estas proteínas (Figura 5) chamadas de glicoproteínas do tipo espícula, hemaglutininas-esterases, RNA e proteínas N presentes no envelope do vírus são considerados PAMPS.

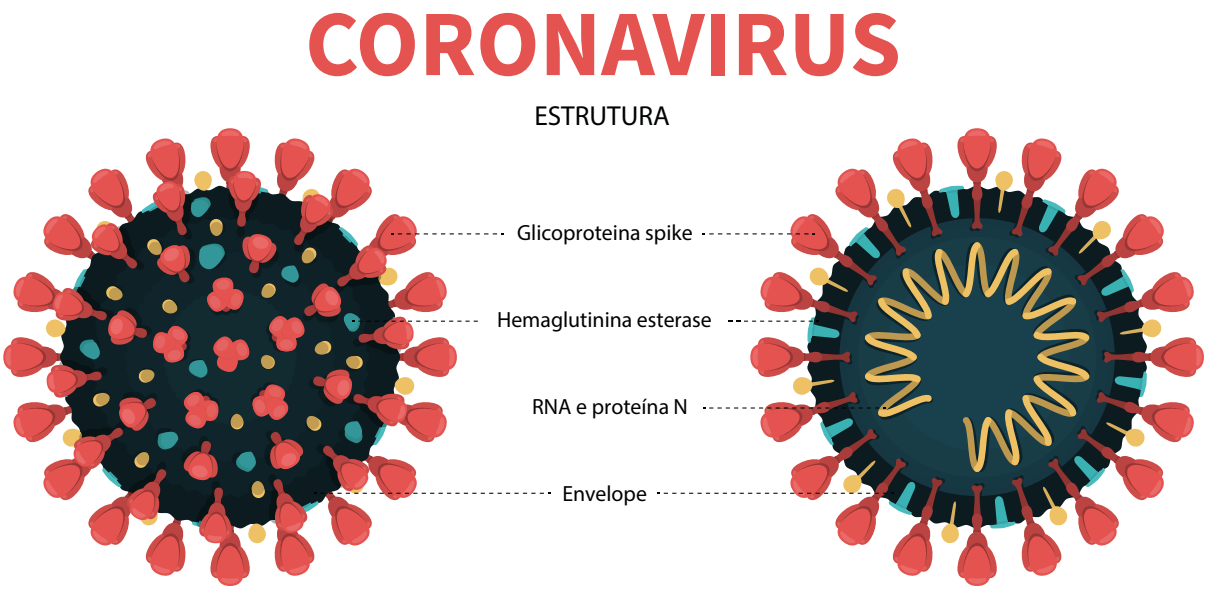
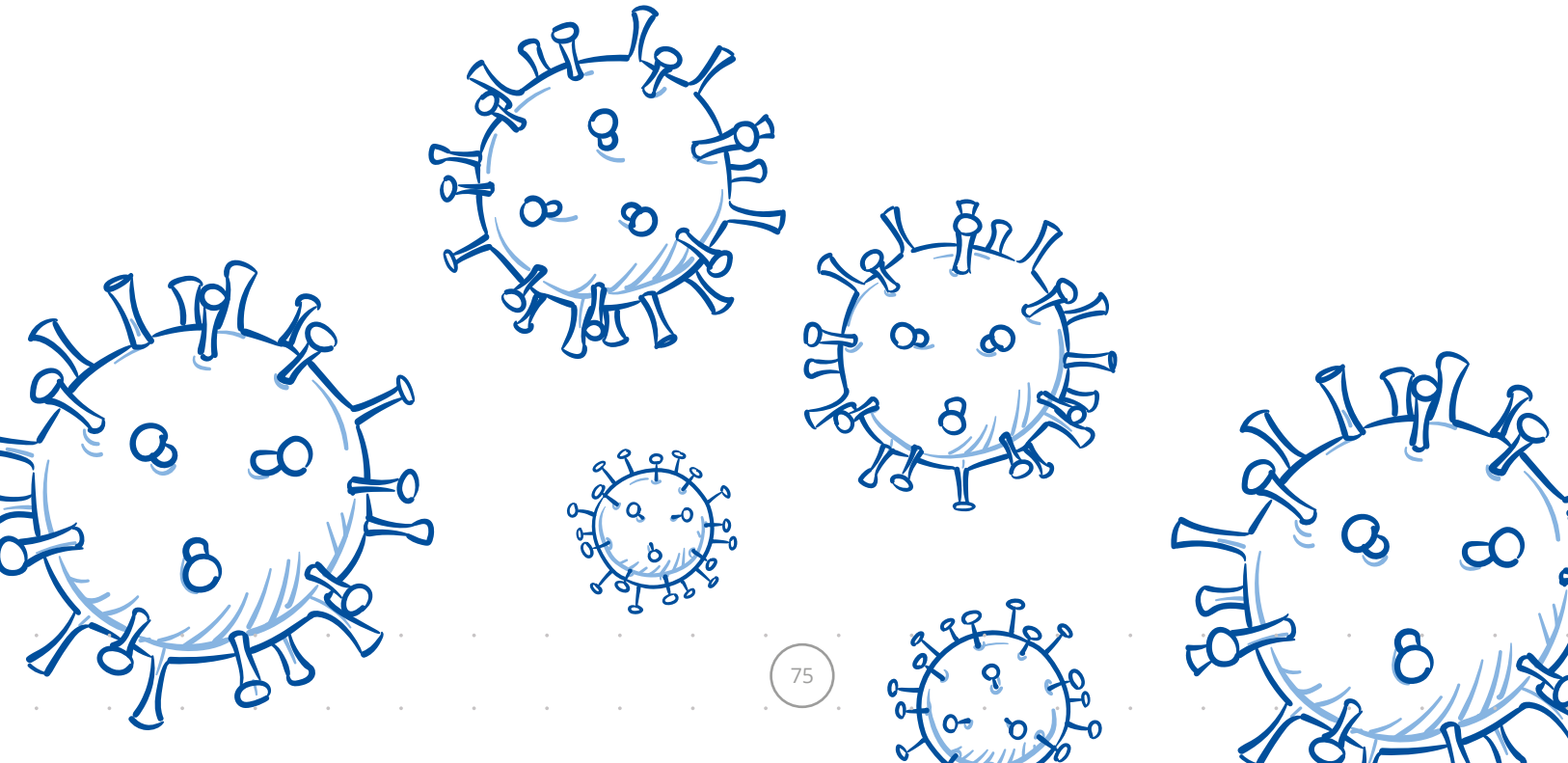


Figura 5 - Representação esquemática do vírus SaRS-CoV-2 causador da covid-19

Descrição da Imagem: é possível identificar a estrutura molecular no novo SaRS-CoV-2 causador da covid-19. Do lado esquerdo, há a representação do envelope viral fechado, em preto, podendo ser observadas, na sua superfície, estruturas vermelhas maiores que representam as glicoproteínas; estruturas azuis, um pouco menores, representando a hemaglutinina esterase; e estruturas menores ainda, em amarelo, representando as proteínas N. Do lado direito, podemos observar o mesmo envelope viral, agora em corte coronal, expondo o interior do envelope, em que podemos observar as porções das glicoproteínas, das hemaglutininas esterases e das proteínas N que ficam ancoradas na superfície do envelope. É possível também observar o material genético, representado por uma espiral circular em amarelo, no interior do envelope viral.

Quando as células começam a morrer por conta do vírus, os fragmentos contendo partes de organelas e citoplasmas são considerados DAMPs (Figura 6) quando se ligarem aos RRPs.



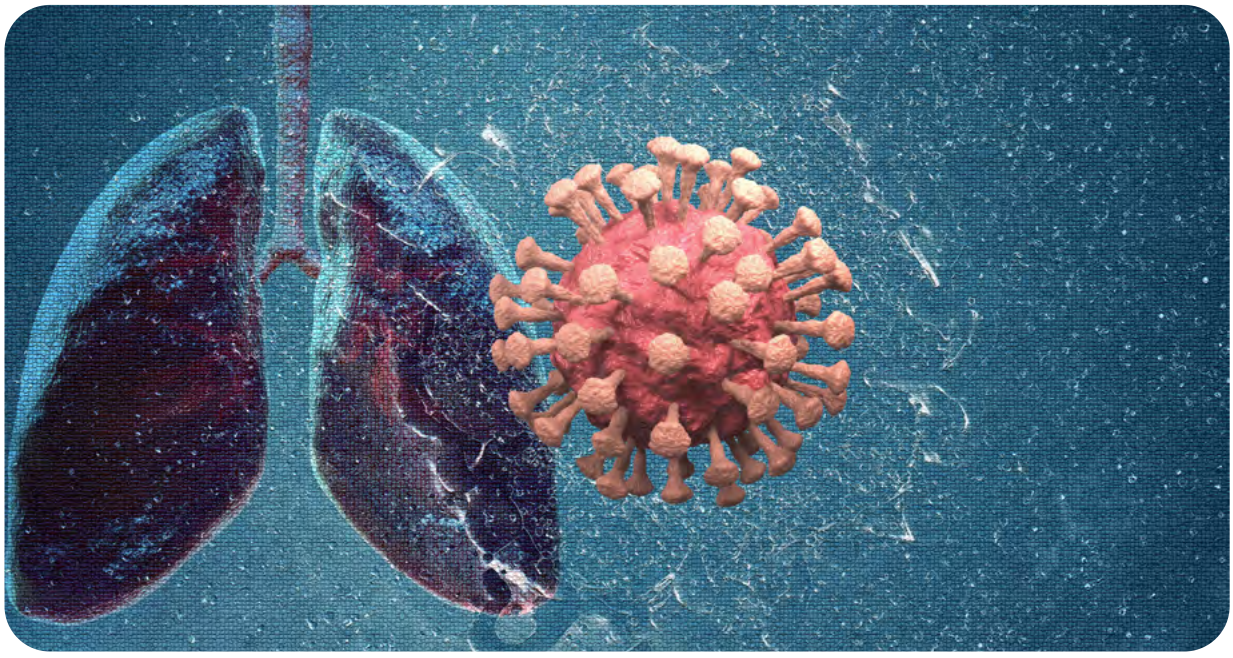


Figura 6 - Representação esquemática do vírus atacando o pulmão

Descrição da Imagem: ao lado esquerdo da figura está o órgão pulmão, e ao seu lado direito um vírus, sendo possível identificar o ataque viral aos pulmões.



Figura 7 - Ouriço-do-mar

Descrição da Imagem: a imagem retrata uma espécie de ouriço-do-mar (estrutura com muitos espinhos) submerso em água.

Agora, relembre a situação que foi apresentada no início da unidade, onde você estava curtindo a praia e pisou em um ouriço-do-mar. Imagine que, após o fim da pandemia, você foi para Florianópolis curtir o verão. Você está no mar e, de repente, sente que pisou em alguma coisa e, ao remover o seu pé, você observa que foi em um ouriço-do-mar. Pois bem, as toxinas presentes em suas estruturas podem ser denominadas de VAMPs (Figura 7) quando se ligarem aos seus RRPs.

Existem alguns tipos especializados de RRPs muito importantes para o reconhecimento de PAMPs, DAMPs e VAMPs. Os receptores do **tipo-Toll (Toll-like),** abreviados pela sigla **TLR** (Figura 8), são glicoproteínas alocadas na membrana plasmáticas das células da RII e encontradas nas vesículas endossomais das células fagocitárias. Sua função é reconhecer ligantes microbianos pelo TLR ativando vias de sinalização e fatores de transcrição, que vão induzir a expressão de genes, cujos produtos são importantes para respostas inflamatórias e antivirais.

A nível de membrana plasmática, existe outro receptor muito importante, chamado de **receptores de lectina (CLR)**. Estes receptores reconhecem açúcares como manose e glicose (açúcares encontrados na membrana plasmática de microrganismos), mananas, dectinas e a própria lectina e iniciam a resposta imunológica. Nas próximas unidades, iremos estudar o Sistema complemento e voltar a falar dos CLRs (Figura 8).

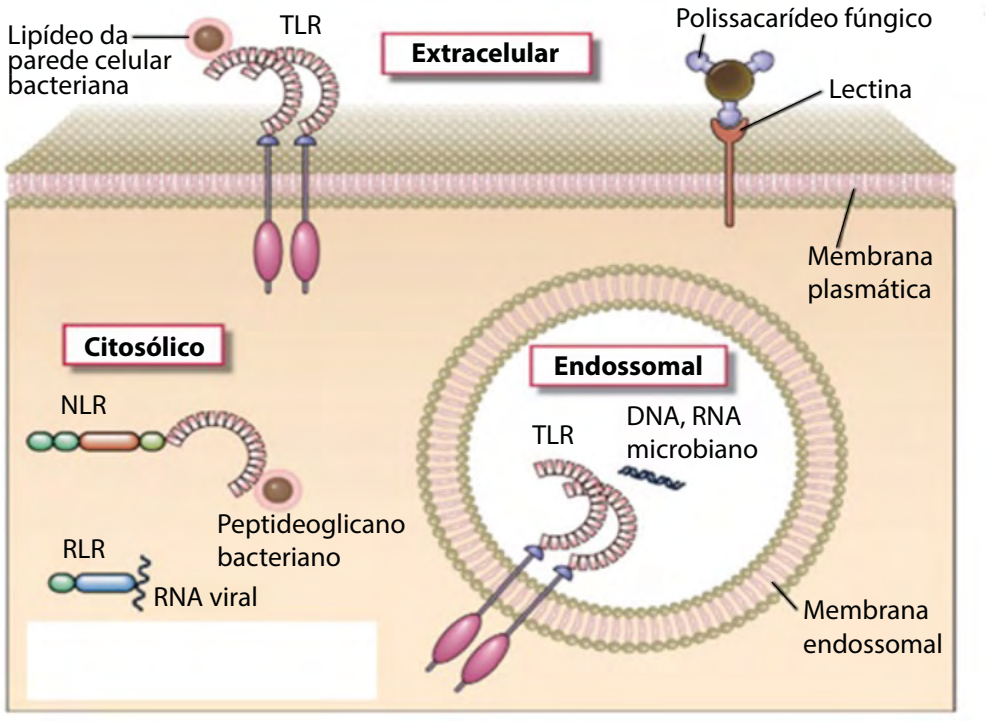


Figura 8 - Tipos de RRPs - Receptores de Reconhecimento de Padrões / Fonte: adaptada de Abbas, Lichtman e Pillai (2015).

Descrição da Imagem: a figura apresenta uma ilustração da membrana intra e extracelular, onde, na superfície da membrana, encontramos os receptores de lectina que reconhecem resíduos de açúcares, e ao lado esquerdo, estão os receptores TLR. Ao centro da ilustração temos os TLRs localizados nas vesículas endossomais, que reconhecem DNA e RNA microbianos. Os receptores tipo NLR estão ao lado esquerdo, ligado ao peptidoglicano localizado no citosol, e o RLR logo abaixo, reconhecendo molécula de RNA viral também no citosol.

As lectinas são potentes inibidoras de vírus. Elas podem reconhecer o vírus e se ligar irreversivelmente aos seus açúcares por meio de seus locais de ligação. As lectinas são efetivas contra vírus como HIV, influenza, vírus da hepatite C e novo SaRS-CoV-2 (coronavírus) (Figura 9) (THIRUMDAS *et al.*, 2021).

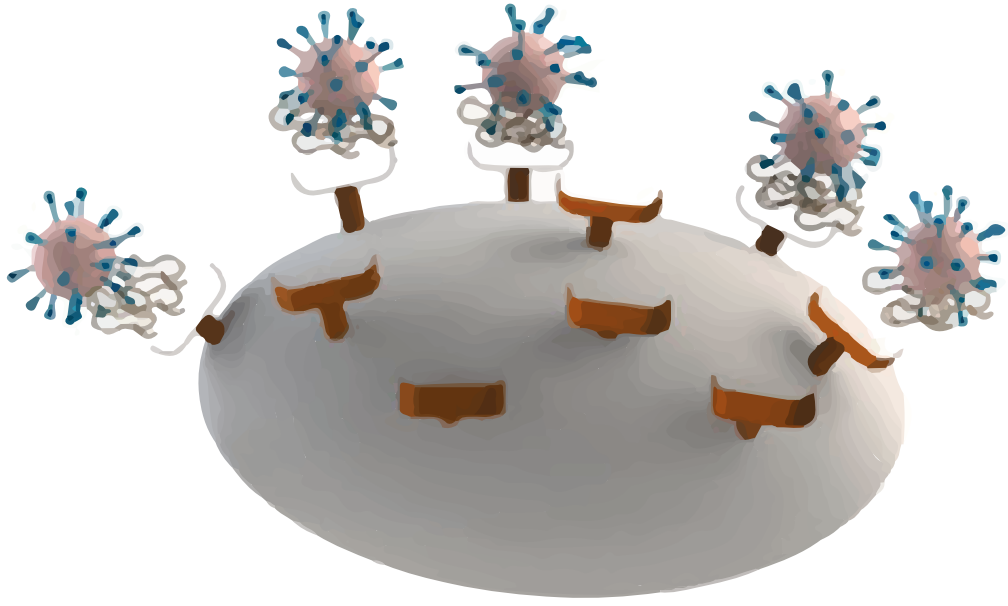


Figura 9 - Lectinas (marrom) reconhecendo o novo coronavírus (SaRS-cov-2) / Fonte: adaptada de Thirumdas *et al.* (2021).

Descrição da Imagem: É possível identificar na imagem o reconhecimento de cinco estruturas virais por receptores de lectinas.

Além dos TLRs, existem outros tipos de receptores localizados no citosol e que atuam no reconhecimento dos PAMPs e dos DAMPs. Estes receptores auxiliam na identificação de células infectadas e dos produtos inflamatórios resultantes da infecção no citosol. Vamos iniciar com duas classes citosólicas de receptores, os **NOD (NLR) e os tipo RIG (RLR)** (Figura 8). Eles promovem a inflamação local ou estimulam a produção da citocina de interferon tipo I (IFN-I), importante na sinalização das células da RII. Imunologicamente falando, o nosso Sistema deve estar preparado para detectar infecções no cytosol. Especialmente devido a porções dos ciclos de vida de alguns microrganismos, especialmente dos vírus, em especial a montagem de partícula viral, ocorre no citosol.

Agora que os RRPs já foram devidamente apresentados, vamos classificar a segunda linha de defesa da RII. Inicialmente, podemos dividi-la em **resposta imune inata do tipo celular (RII-C) e resposta imune inata do tipo humoral (RII-H)**. Os componentes da resposta RII-C são as **células especializadas** (apresentadas na Unidade 1), e que atuam na linha de frente contra os antígenos (ABBAS; LITCHMANN; PILLAI, 2015).

Com relação aos componentes celulares, podemos resgatar as **principais funções celulares** descritas anteriormente. As células fagocíticas (**monócitos, macrófagos e neutrófilos**) são responsáveis por realizar fagocitose e digestão dos antígenos, já os **basófilos e os mastócitos** são descritos como

células sinalizadoras atuantes em processos alérgicos, e os **eosinófilos** combatem os parasitas. As células dendríticas capturam antígenos e os apresentam a outras células da resposta imune e, por último, as **natural killers** (NK) eliminam os antígenos virais, células cancerígenas e velhas (senescentes).

Vale a pena ressaltar que os **neutrófilos** (Figura 10) descritos anteriormente são importantes células que atuam na eliminação de vírus e apresentam os receptores do tipo RRPs (receptores de reconhecimento de padrão) que, ao se ligarem aos microrganismos, ativam os mecanismos de fagocitose. Quando os neutrófilos reconhecem patógenos microbianos, eles desenvolvem funções diferentes e estratégias para destruí-los. A degradação permite aos neutrófilos desgranularem para o meio ambiente o conteúdo de seus **grânulos citoplasmáticos** (Figura 11)**, contendo substâncias antimicrobianas.**

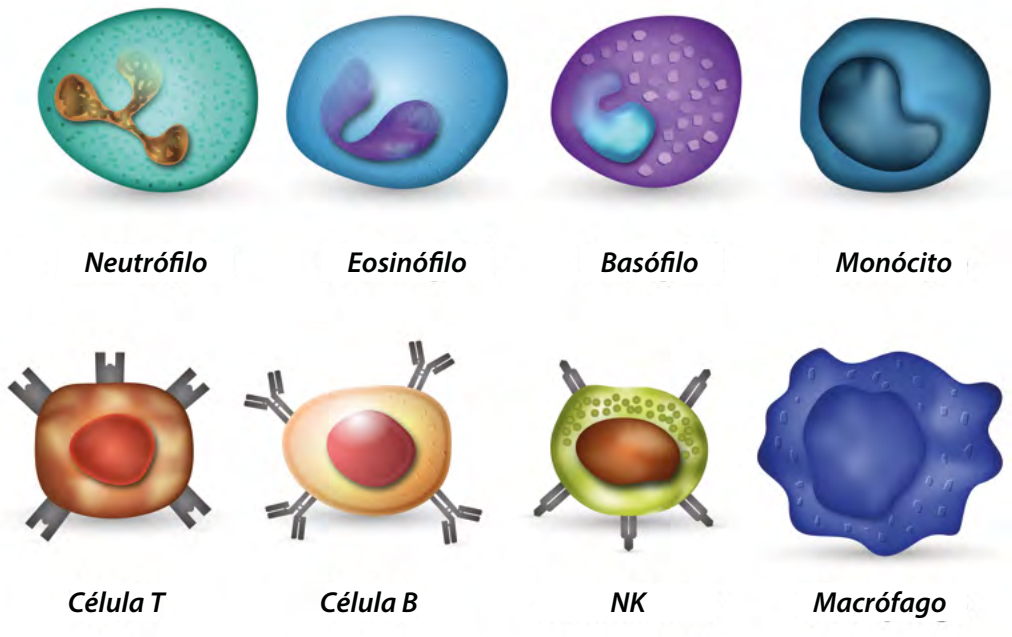


Figura 10 - Caracterização morfológica das células da resposta imune inata e adaptativa

Descrição da Imagem: a ilustração apresenta oito tipos de células. Da esquerda para a direita, temos os componentes celulares mieloides neutrófilos, eosinófilos, basófilos, monócitos. Na parte inferior da ilustração, temos, da esquerda para a direita, as células da resposta imune adaptativa, o linfócito T e B, e as células linfoides inatas representada pelas células NK e, por último, o macrógafo.

Os neutrófilos apresentam um complexo enzimático **NADPH oxidase** (Figura 11) e produzem grandes quantidades **de espécies reativas de oxigênio** (ROS), como o íon peróxido de hidrogenio (O2-), tóxico para muitos microrganismos. A fagocitose envolve a ingestão do microrganismo em um vacúolo fagocítico que, após a maturação, torna-se um **fagolisossomo** (Figura 11). Nessa nova organela, o microrganismo é digerido pela ação do baixo pH e da degradação de inúmeras enzimas. Quando o microrganismo é muito grande para ser ingerido, os neutrófilos também podem sofrer **NETose** (Figura 11), produzindo armadilhas extracelulares formadas por fibras de DNA e proteínas dos seus grânulos.

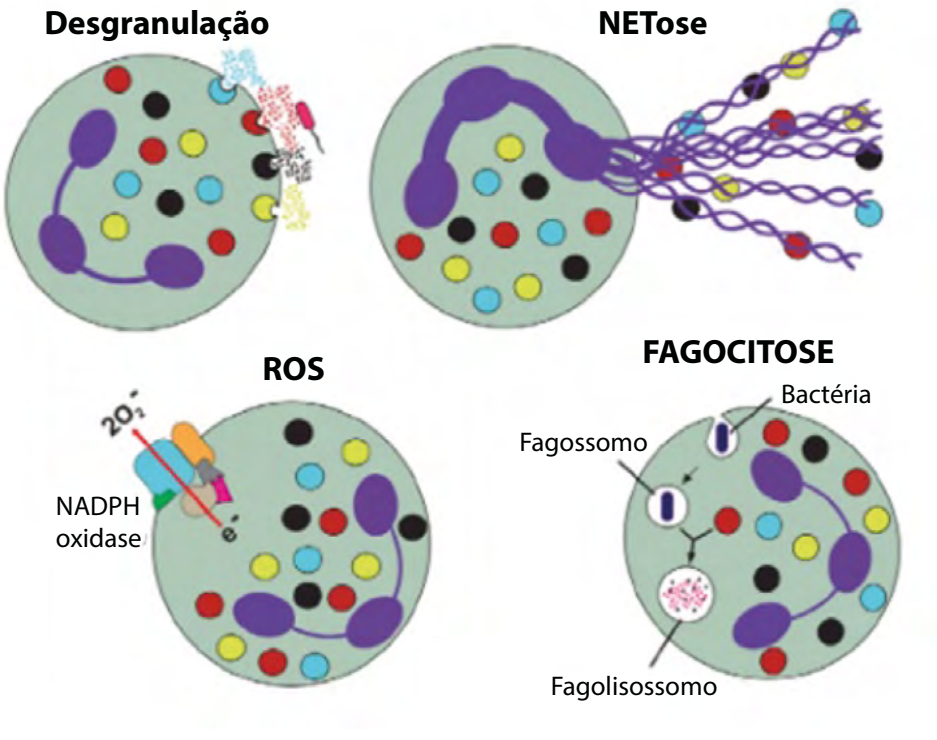


Figura 11 - Resumo das funções neutrofílicas /Fonte: adaptada de Rosales (2020).

Descrição da Imagem: a figura apresenta quatro ilustrações. A primeira ilustração, na parte superior e canto esquerdo, traz uma representação esquemática das especializações dos neutrófilos no processo de desgranulação, liberando enzimas ácidas. A segunda ilustração, no canto superior e direito, representa o processo de Netosis ou "armadilhas neutrofílicas" com DNA para atrair os antígenos. No canto inferior esquerdo, observa-se a produção de ROS pelo complexo NADPH-oxidase. Por último, no canto inferior direito, observa-se fagocitose de uma bactéria ao serem englobadas em um fagossomo e depois se fundem com os lisossomos, formando os fagolisossomos.

No processo inflamatório, o neutrófilo é a célula que **predomina na fase aguda do processo,** migrando para os tecidos afetados, em que completam suas funções efetoras. Após este período, a maioria destas células sofrem **apoptose** e morrem nesses locais, onde são fagocitados por macrófagos locais. Isso também promove a reparação e remodelação do tecido. Os neutrófilos também são capazes de realizar uma migração reversa e **retornam para a circulação sanguínea**, onde se deslocam para o pulmão antes de retornar à medula óssea para eliminação final (ROSALES, 2020).

Neste sentido, imagine que você apresenta um pequeno ferimento causado pela **perfuração por um prego**. Após algumas horas ou poucos dias, será observada a formação de pus no local de infecção, provavelmente, os neutrófilos já morreram no tecido como reflexo da eliminação do antígeno. Os neutrófilos maduros circulantes no sangue podem se mover para diferentes tecidos em diferentes momentos. Após cumprirem suas funções, estas células podem ser **eliminadas pelo olho e pela mucosa oral, onde protegem o corpo de infecções** (Figura 12). Outros neutrófilos viajam de volta para a medula óssea (Figura 12). Acredita-se que os neutrófilos se movam para o fígado e o baço para eliminação.

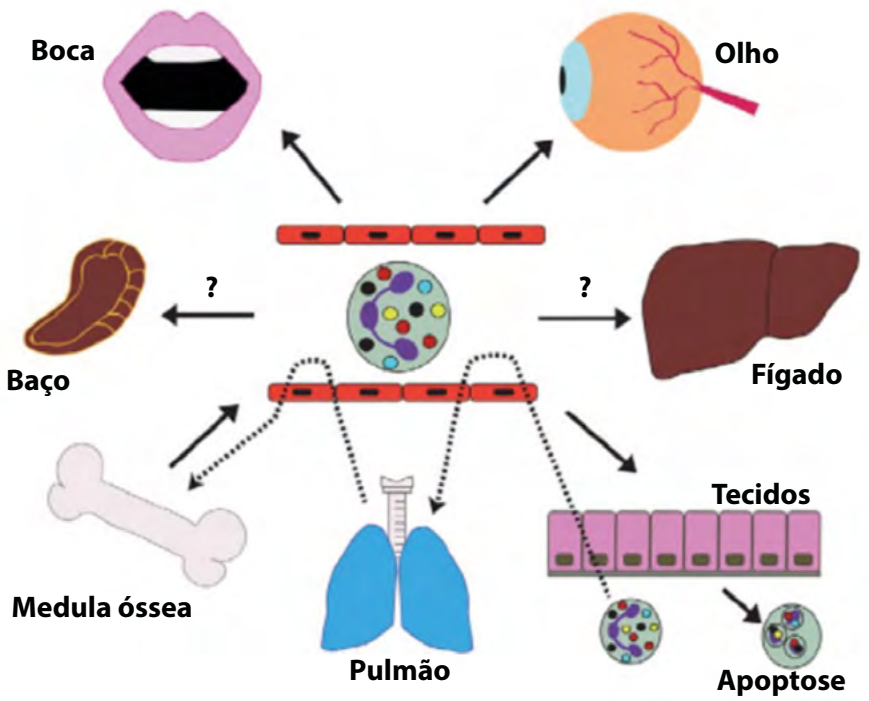


Figura 12 - Representação esquemática dos principais órgãos e tecidos que os neutrófilos podem ser eliminados após cumprirem suas funções na RII / Fonte: adaptada de Rosales (2020).

Descrição da Imagem: na figura, é possível observar as células e tecidos onde os neutrófilos são depurados (eliminados) após cumprir suas funções. Ilustrado na figura os pulmões, medula óssea, fígado, baço, bocas, olhos e tecidos epiteliais, onde a apoptose é comum de ocorrer.

Os **monócitos** circulantes em nosso sangue são capazes de se diferenciar e originar **macrófagos**, que, por sua vez, apresentam receptores para opsoninas (proteínas) do sistema complemento e induzem a **fagocitose** (Figura 13) do microrganismo em questão. Os macrófagos também apresentam **receptores específicos para os PAMPs** e citocinas que contribuem diretamente para a relação de cooperação entre estas linhagens celulares e desempenham várias e diversas funções nas respostas homeostáticas e imunológicas.



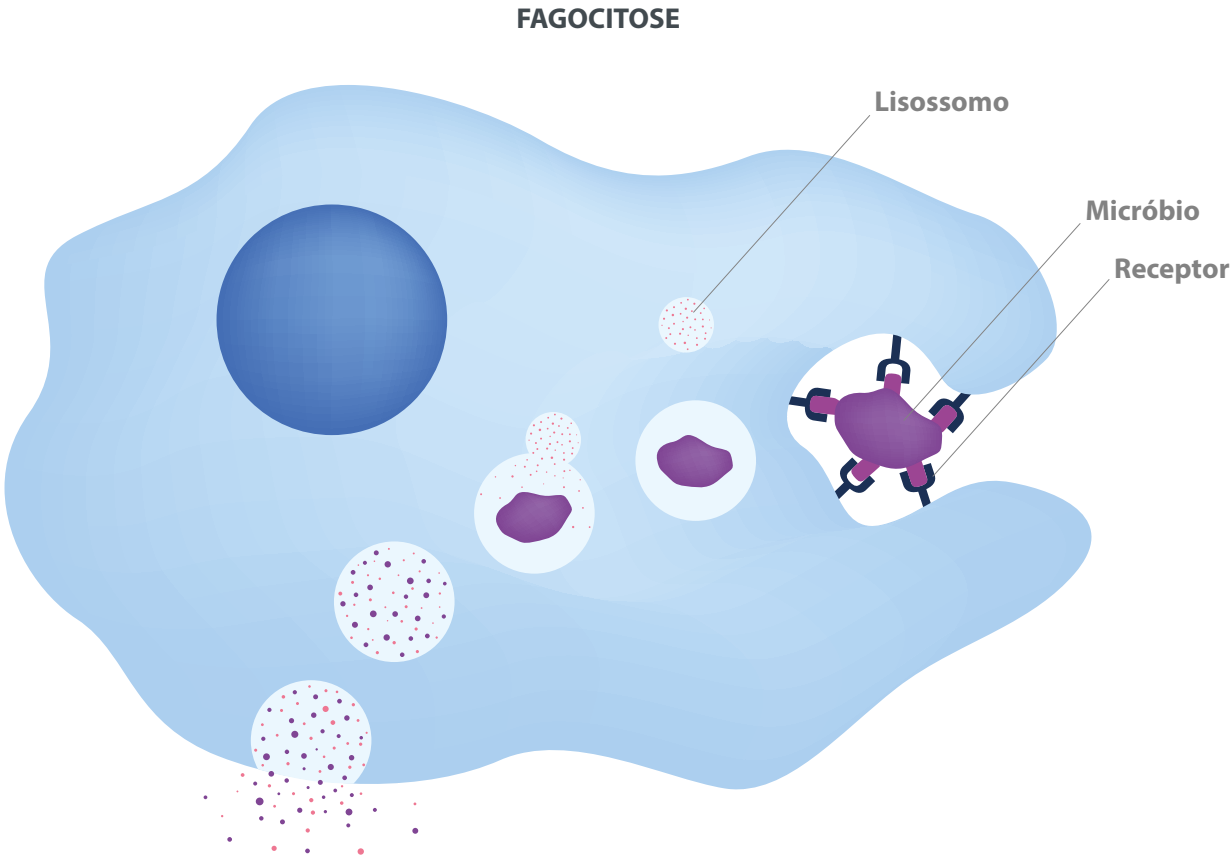


Figura 13 - Processo de fagocitose

Descrição da Imagem: na imagem, é possível notar o macrófago realizando o processo de fagocitose (a ilustração lembra o formato de ovo frito) e dentro dele temos 5 fases. Ao lado direito, temos, em um primeiro momento, o micróbio (antígeno), representado em uma forma irregular, após ser reconhecido pelo RRP, em um segundo momento, é internalizado e, então, é formado um fagossomo e fagolissossomo, respectivamente. Por diferença de pH e ação enzimática, o micróbio em um quarto momento é digerido e, por último, eliminado na circulação do sistema linfático.

Os **sinais** desencadeados por patógenos ou inflamatórios promovem a **diferenciação** de macrófagos, modulando rapidamente a expressão de genes-chave. Estas células são altamente especializadas em **detectar o microambiente** e modificar suas propriedades de acordo com a necessidade naquele momento e devido essa propriedade, eles possuem a plasticidade de diferenciação em **duas classes: um perfil pró-inflamatório (M1) e um perfil pró-anti-inflamatório (M2).**

Os macrófagos **M1 iniciam e mantêm respostas inflamatórias**, secretando citocinas pró-inflamatórias, ativando células endoteliais e induzindo o recrutamento de outras células imunológicas para o tecido inflamado. Em contrapartida, os **macrófagos M2 promovem a resolução da inflamação**, eliminam células apoptóticas, promovem a fagocitose, auxiliam na deposição de colágeno e coordenam a liberação de moléculas anti-inflamatórias (VIOLA *et al.*, 2019).

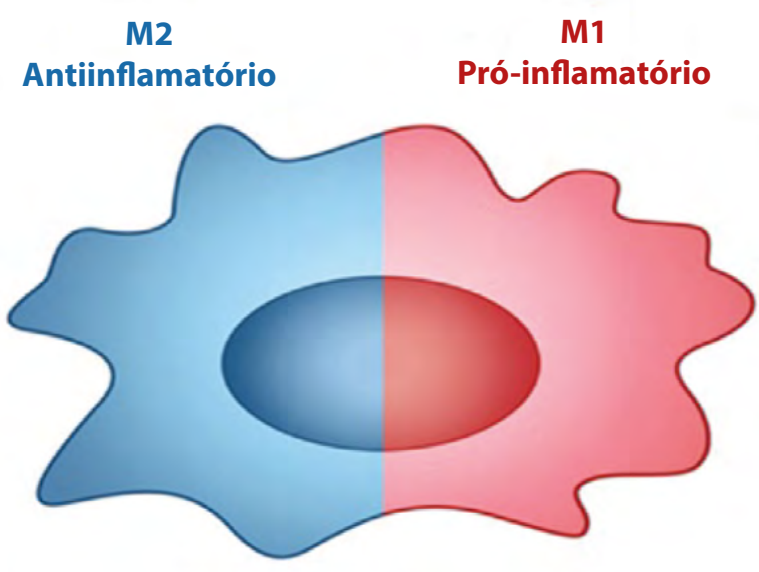


Figura 14 - Plasticidade de diferenciação em duas classes / Fonte: adaptada de Bohlson *et al.*, (2014, p. 4).

Descrição da Imagem: na figura, está representada a plasticidade dos macrófagos e sua polarização (ilustração lembra o formato de um ovo frito, com um círculo ao centro e ao redor um outro círculo bem irregular). Ao lado direito da imagem, temos o M1 (pró-inflamatório), representado na cor vermelha e, ao lado esquerdo, o M2 (anti-inflamatório), representado na cor azul.

As **células dendríticas (DCs)** também podem sofrer diferenciação a partir dos monócitos e em menor intensidade, também são capazes de fazer fagocitose, porém, elas são importantes para a apresentação de antígenos para outras células e produzem citocinas necessárias para a **ativação de células T da RIA** (Figura 15). Isto é, imagine que as DCs são células apresentadoras de antígenos profissionais extremamente necessários entre os sistemas imunológico inato e adaptativo.

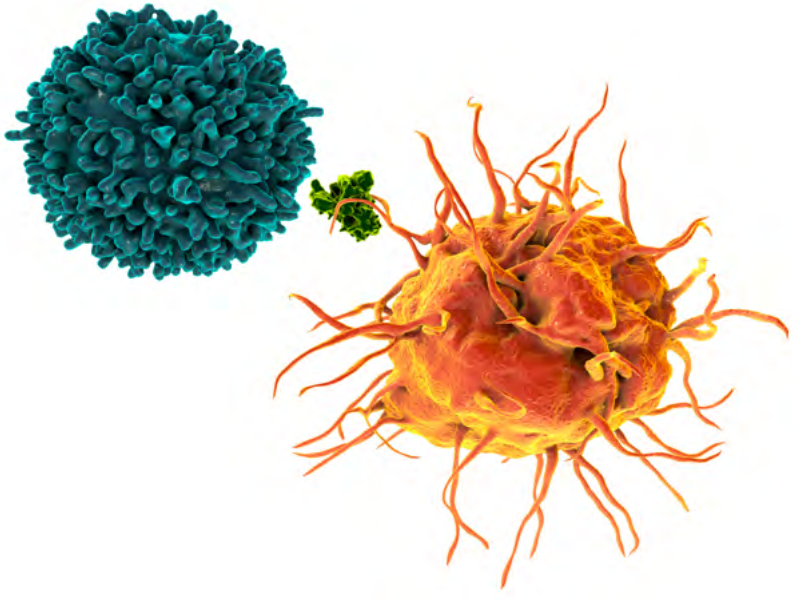


Figura 15 - Célula dendrítica apresentando antígeno para outra célula

Descrição da Imagem: na ilustração em 3D, é notável, em maior tamanho, a célula dendrítica na cor laranja com várias ramificações, onde encontra-se ligada ao antígeno, representado na cor verde, pequeno e formato irregular. Na sequência, esta célula dendrítica está apresentando o antígeno para o linfócito T, representado na cor azul, formato esférico e ao seu redor pequenos grumos.

Estas células apresentam uma interessante capacidade de preparar células T virgens para combater infecções e câncer, bem como na manutenção da homeostase e tolerância imunológicas (QIAN; CAO, 2018). Sua **heterogeneidade fenotípica** (Figura 16) e funcional aponta para sua grande **plasticidade** e capacidade de modular, especialmente de acordo com seu microambiente, coordenando a ativação da RIA. Dessa forma, as DCs imaturas sofrem estímulos dos patógenos, citocinas, DAMPs e PAMPs e **sofrem maturação fenotípica**, transformando-se em células dendríticas maduras.

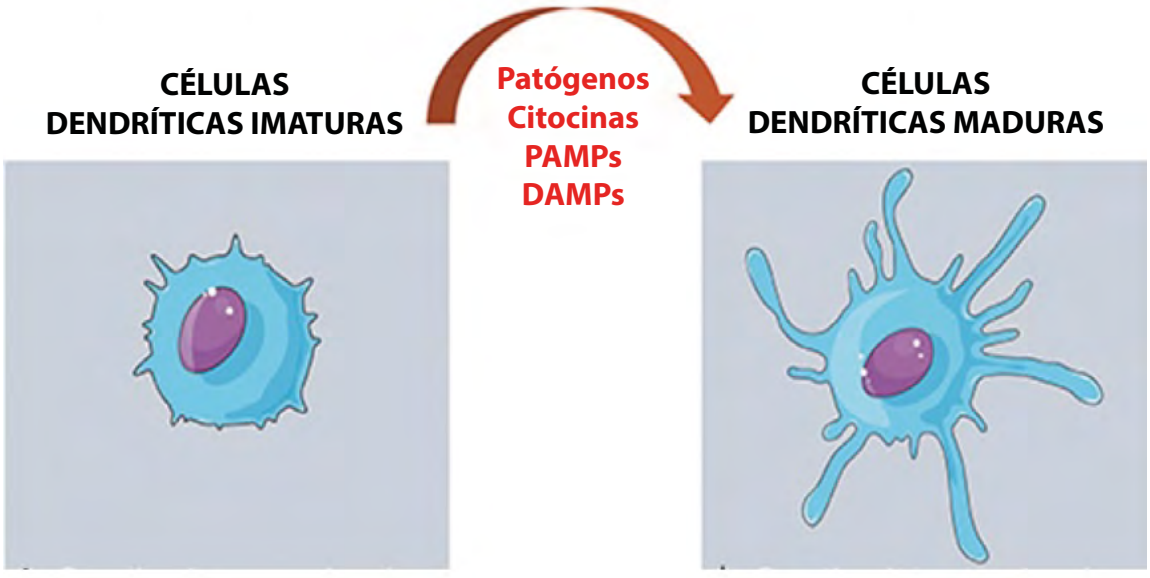


Figura 16 - Diferentes fenótipos de células dendríticas / Fonte: adaptada de Patente *et al*. (2019).

Descrição da Imagem: a figura mostra, a sua esquerda, a célula dendrítica imatura sofre estímulos modulados por PAMPs, ou DAMPS, assim como a presença de determinados patógenos e linhagens de citocinas e, posteriormente, transformam-se em células dendríticas madura que visivelmente apresenta diferenças com relação ao fenótipo imaturo.

As subpopulações cDC1 e CDC2s humanas (Figura 17) estão presentes no sangue e em tecidos linfoides e não linfoides. A função da cDC1 é apresentar células tumorais e contaminadas com vírus para os linfócitos TCD8, enquanto cDC2 induz respostas especializadas dos linfócitos TCD4, denominadas respostas Th1, Th2 e Th17 (iremos estudar posteriormente). As pDCs (Figura 17) são encontradas em praticamente todos os nossos tecidos e são responsáveis por secretar as citocinas da família dos interferons, responsáveis pela eliminação dos vírus (PATENTE *et al*., 2019).

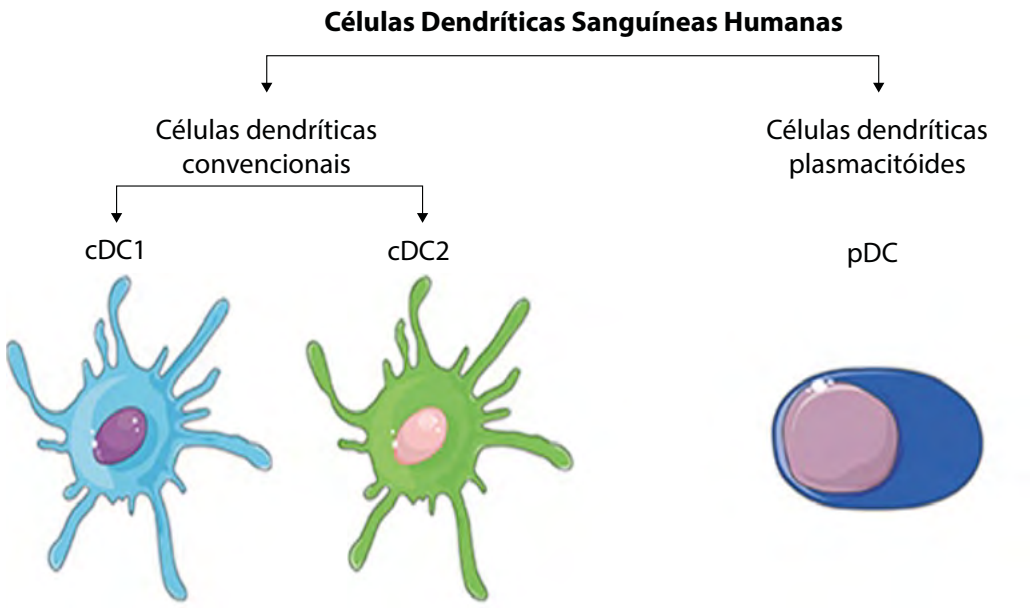


Figura 17 - Células dendríticas sanguíneas humanas / Fonte: adaptada de Patente *et al*. (2019).

Descrição da Imagem: a ilustração mostra as células dendríticas humanas encontradas em nosso sangue e estão classificadas em dois grupos principais, à esquerda da figura estão as convencionais (cDC1 e cDC2) e à direita as plasmacitoides (pDC).

Vamos sintetizar o trabalho das DCs utilizando o exemplo do prego apresentado anteriormente. Imagine que você apresenta um pequeno ferimento causado pela **perfuração por um prego** (Figura 18). Inicialmente, após o estímulo (prego contaminado com bactérias) adentrar o seu dedo, ocorrerá a ativação do monócito (1) que sofre estímulos a nível nuclear e se transformará em um DC imatura. Na sequência, são produzidas citocinas que ativam (2) a DC que se torna madura (3), sendo responsáveis por apresentar os antígenos às células da RII. Caso estas últimas não consigam eliminar o antígeno, as DC maduras podem ativar a RIA, apresentando os antígenos para elas.

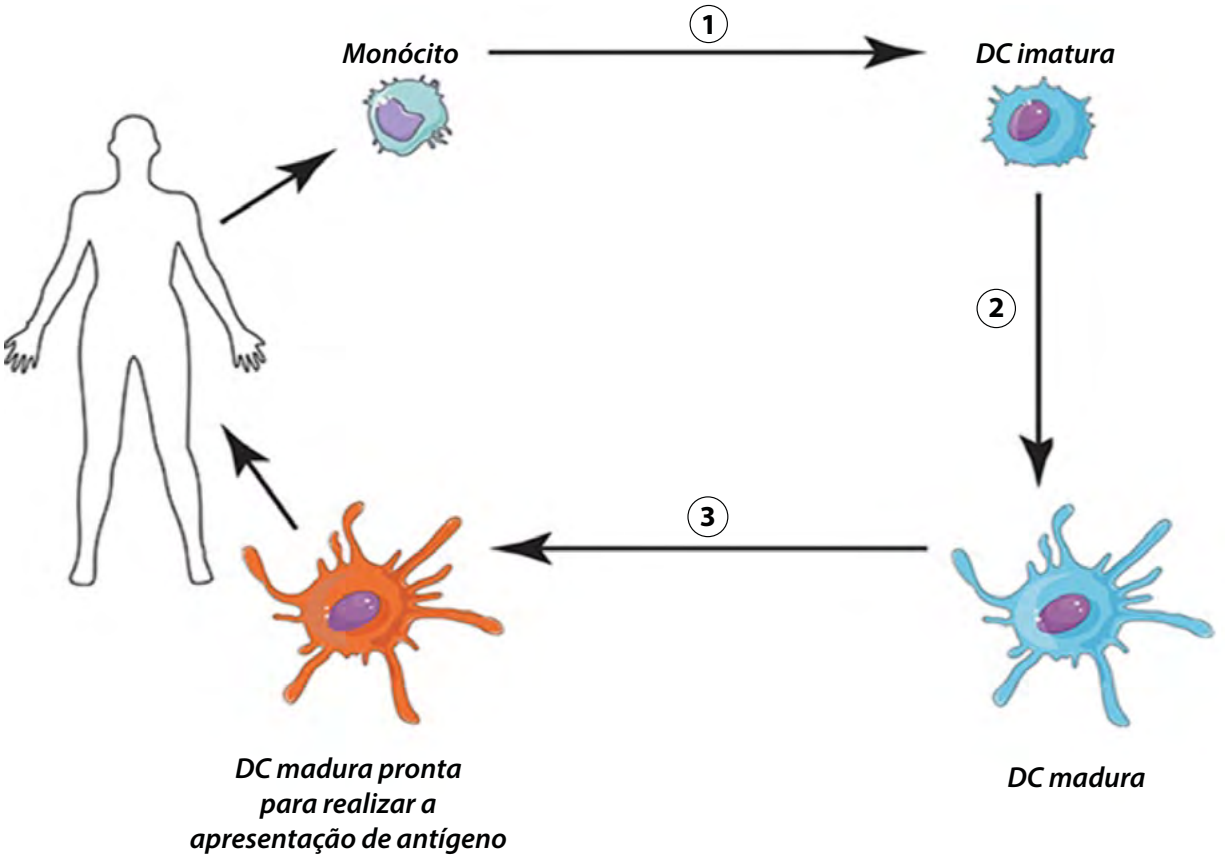


Figura 18 - Ciclo de maturação das células dendríticas / Fonte: adaptada de Patente et al. (2019).

Descrição da Imagem: na figura, temos um ciclo de maturação das DCs em uma situação hipotética de infecção por antígenos. Ao lado esquerdo, temos a representação de um corpo humano e, em sentido horário, uma flecha indicando um monócito; dele sai outra flecha com o número 1 e em direção horizontal a DC imatura. Outra flecha com o número 2 agora apontando para baixo vai até a DC madura. Em continuação, outra flecha vai em direção horizontal até a DC madura pronta para realizar a apresentação de antígeno e, ao final, uma última flecha apontando para o corpo humano finalizando o ciclo.

Com relação à sinalização de moléculas que atuam em processos alérgicos, podemos destacar os **basófilos e os mastócitos** (Figura 19). Essas linhagens celulares, quando ativadas, liberam potentes mediadores inflamatórios que atuam localmente, dentre estas principais moléculas, podemos destacar a histamina. Um exemplo claro deste processo é a alergia aos frutos do mar que pode ser potencialmente fatal.

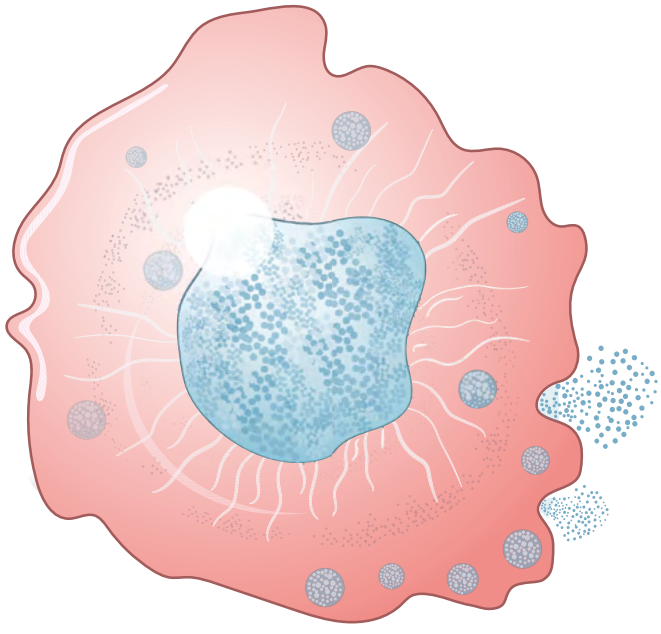


Figura 19 - Mastócito

Descrição da Imagem: Ilustração da estrutura de um mastócito (lembra um ovo frito), em seu citoplasma tem inúmeros grânulos e um núcleo central.

Embora apresentem funções muito similares, os basófilos **e mastócitos são células distintas**, com suas **próprias vias de desenvolvimento, localizações em tecidos específicos e tempo de vida diferentes**. Eles compartilham, no entanto, mecanismos de ativação comuns, um perfil único de mediadores secretados após a ativação e, provavelmente, **papéis semelhantes em várias doenças humanas.**

Tanto os mastócitos quanto os basófilos possuem grânulos basofílicos em seus citoplasmas e expressam, em suas superfícies celulares, o receptor de imunoglobulina E de alta afinidade (IgE), denominado FcεRI e estão associadas às respostas imunes T helper 2 (Th2), que iremos discutir posteriormente. Quando IgE se liga ao receptor de alta afinidade, ocorre a ativação dos basófilos ou mastócitos (Figura 20). Ambas as células estão relacionadas ao desenvolvimento de **doenças alérgicas, inflamatórias e autoimunes.**

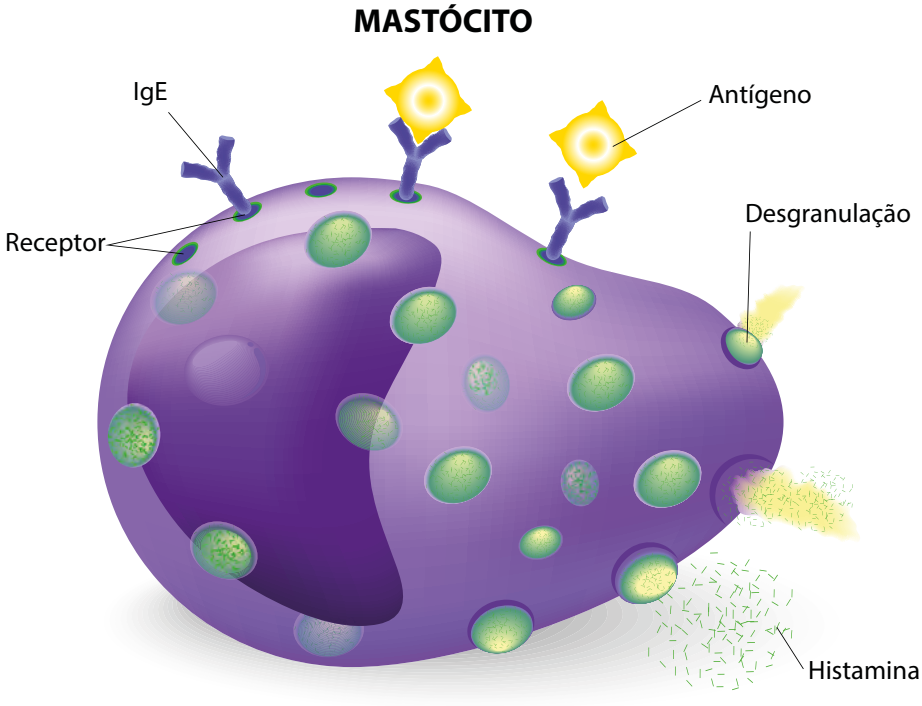


Figura 20 - Processo de desgranulação de um mastócito

Descrição da Imagem: A imagem apresenta um basófilo ou mastócito em cor roxa, com vários pontos na cor verde, alguns estão desgranulando (se desfazendo) e liberando histamina após a ativação da célula na presença do IgE acoplado ao antígeno, e ligado no receptor de alta afinidade na membrana plasmática.

Os **mastócitos** são frequentemente **ativados diretamente nos tecidos que são locais de inflamação**. Por outro lado, os **basófilos são células transportadas pelo sangue que devem ser recrutadas dentro do tecido onde alcançam sua ativação final**. Os marcadores de ativação de mastócitos e basófilos podem ser classificados em dois tipos principais: **mediadores secretores e marcadores de ativação associados à membrana.** A maioria dos mediadores secretados por mastócitos e basófilos são moléculas pré-formadas, por exemplo a histamina e as proteases, que são praticamente produzidas apenas por essas células *in vivo* (KABASHIMA *et al*., 2018).

Os **eosinófilos** atuam em respostas alérgicas, porém a sua principal atuação é no controle **antiparasitário** devido à capacidade de algumas de suas enzimas promoverem a **lise de vermes de grande porte**. Estas células representam menos de 5% dos leucócitos sanguíneos em condições normais, porém, a sua quantidade no sangue aumenta dramaticamente durante a infecção por vermes. Assim como os basófilos e o mastócitos, a **IgE** apresenta um importante papel na **ativação** destas células nos locais de infecção (HUANG; APPLETON, 2016).

O aumento da incidência de casos de alergia alimentar é um problema de saúde pública de interesse global, visto que a sensibilização em excesso de mastócitos e basófilos podem causar rapidamente a morte. Produzir alimentos hipoalergênicos de alta qualidade, baixo custo e ecologicamente corretos é uma nova tendência da indústria alimentícia para as próximas décadas. A técnica de irradiação de alimentos é uma tecnologia não térmica de processamento de alimentos, é uma ferramenta poderosa para reduzir a alergenicidade de alimentos, incluindo mariscos, soja, amendoim, leite, nozes, ovo, trigo e peixe.

Os princípios de irradiação dos alimentos, incluem mecanismos de redução de alergenicidade e dependem dos tipos e características de irradiação. Estes processos envolvem a descontaminação e remoção microbiana, melhoria ou preservação do valor nutricional, redução de substâncias nocivas aos produtos alimentícios. Além disso, estudos comprovam o aumento do seu valor nutricional e sua vida útil, tornando-se uma tecnologia alternativa competitiva às técnicas tradicionais, como os tratamentos de aquecimento.

Fonte: adaptado de PI *et al*. (2021).

Você já deve ter ouvido falar na doença negligenciada chamada popularmente "barriga da água", causada pelo parasita *Schistossoma mansonii* (Figura 21A). Imagine que, ao adentrar o nosso organismo, o parasita é atacado por eosinófilos que reconhecem o **anticorpo IgE, o qual se liga ao seu receptor de alta afinidade (Fc)**, ativando o eosinófilo que sofre desgranulação, liberando suas enzimas que digerem o parasita (Figura 21B).

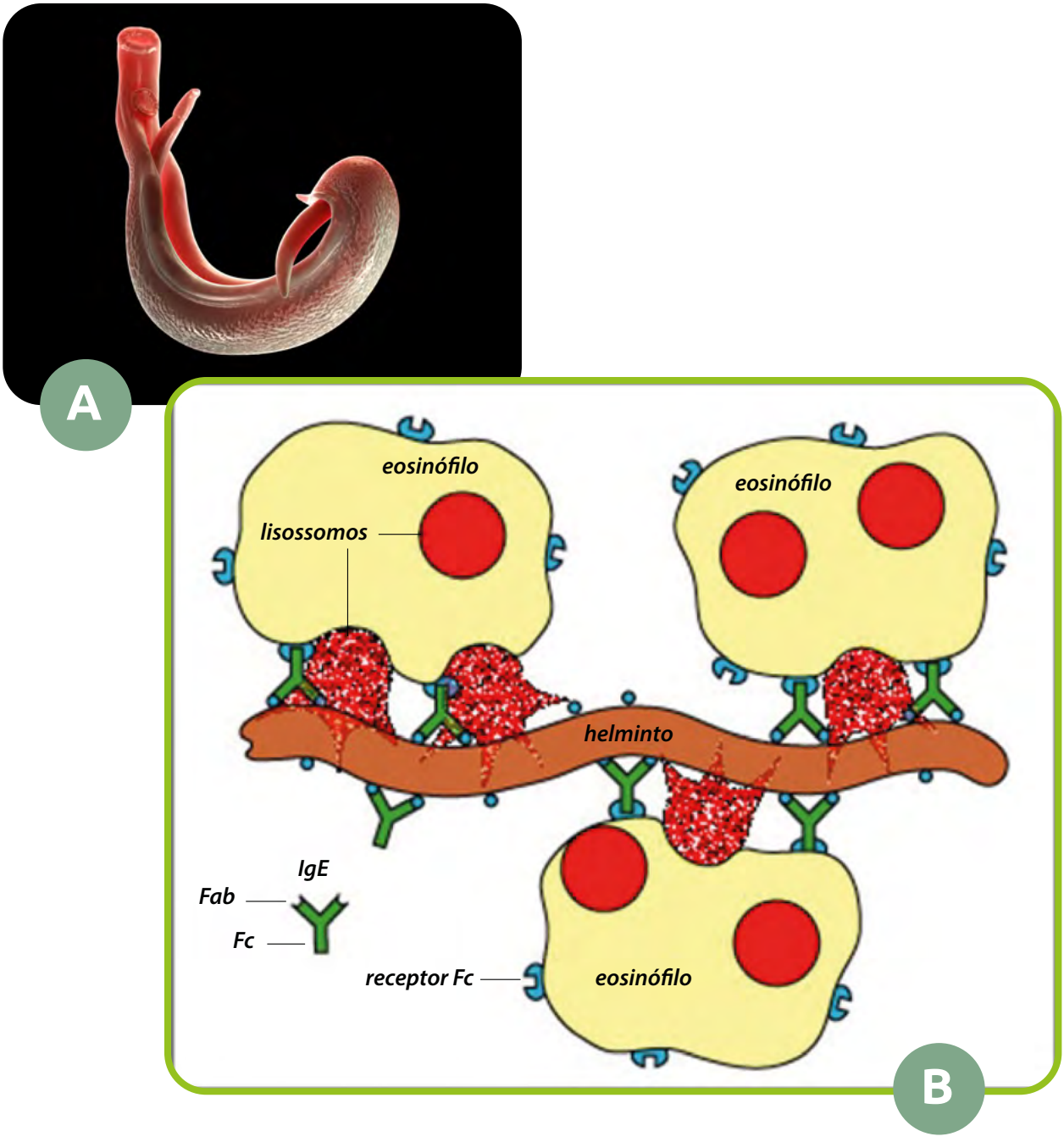


Figura 21 - A. *Schistossoma mansoni*. B. Representação da ativação do eosinófilo a um parasita na presença de IgE resultando na liberação de enzimas / Fonte: adaptada de Zhang e Mutapi (2006).

Descrição da Imagem: na figura da esquerda, há a representação esquemática do *Schistossoma mansoni*. À direita, é possível identificar três eosinófilos reconhecendo vários anticorpos do tipo IgE, atacando uma espécie de helminto (parasita).

As **células Natural Killer** são linfócitos inatos derivados da medula óssea que são encontrados na maioria dos órgãos, com a maior população de células NK residindo no sangue. Estas células apresentam granulares grandes contendo enzimas chamadas **granzimas e perforinas** (Figura 22) que auxiliam na eliminação de células infectadas por vírus e tumores. Apesar de apresentarem morfologia semelhante à dos linfócitos, elas atuam na RII. Seus mecanismos efetores envolvem a liberação das granzimas e perforinas que destroem o tecido infectado por vírus.

Além disso, elas expressam **receptores** (Figura 22) que estimulam a apoptose das células contaminadas e também estimulam a secreção de **citocinas que amplificam reações inflamatórias** após infecções bacterianas e cancerígenas. O seu funcionamento não envolve memória ou requer sensibilização, portanto, essas células não estão envolvidas no aumento diretamente no desenvolvimento da RIA; embora sejam linfócitos, elas não produzem anticorpos (MEZA GUZMAN; KEATING; NICHOLSON, 2020).

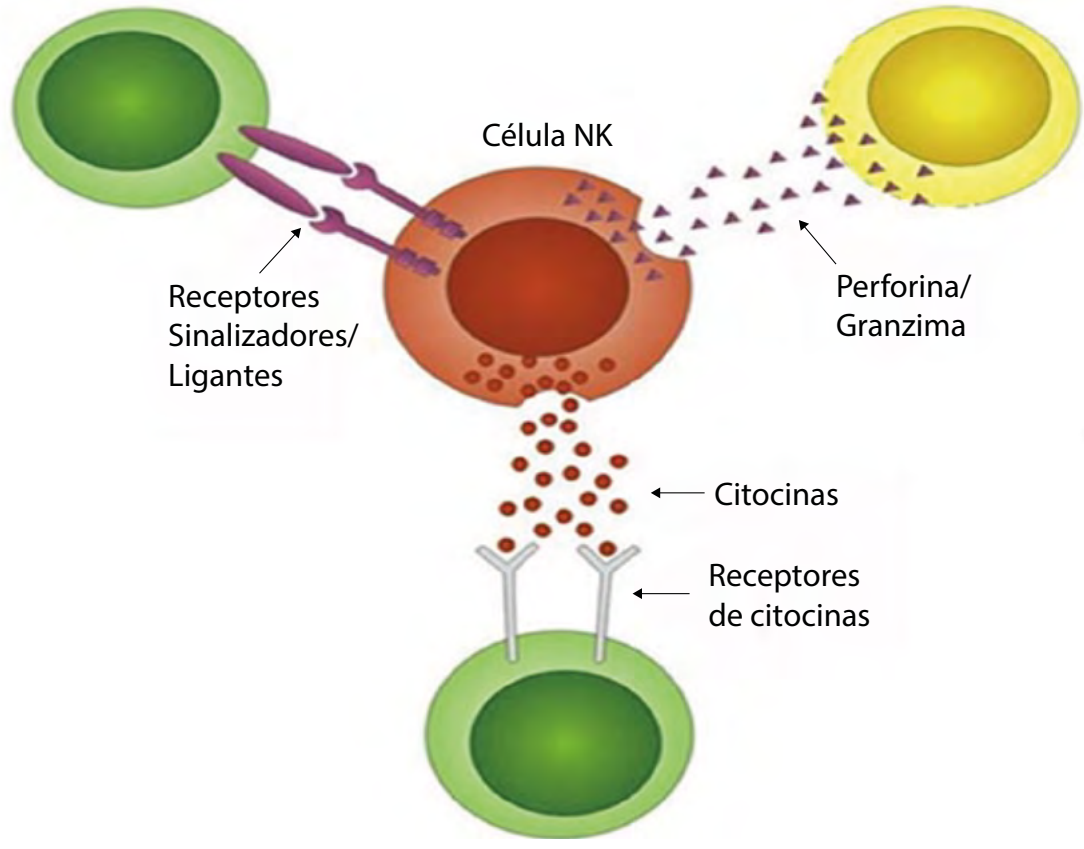


Figura 22 - Ativação da célula NK / Fonte: adaptada de Wu, Wang e Gao (2015).

Descrição da Imagem: a ilustração é uma representação dos mecanismos efetores das células NK. Ela está localizada no centro da figura em cor vermelha. Ao lado direito da célula NK ocorre uma liberação de enzimas (granzimas e perforinas) com uma célula na cor amarela. Abaixo da célula NK ocorre a secreção de citocinas e ao lado esquerdo da célula a expressão de receptores de morte celular programada (apoptose).

Os componentes da RII-H englobam as **colectinas, ficolinas, pentraxinas e as proteínas do sistema complemento** (Figura 23) que auxiliam a RII-C realizando a marcação dos antígenos que serão eliminados. Para você entender a função delas, imagine o trabalho do carteiro que recebe uma correspondência e deve entregar em um determinado endereço. Imagina que o selo da carta seja a proteína, a carta seja o antígeno e o carteiro a célula da resposta imune. Logo, você imagina que o selo vai indicar a procedência e o destino dessa carta (antígeno) para a célula (carteiro).

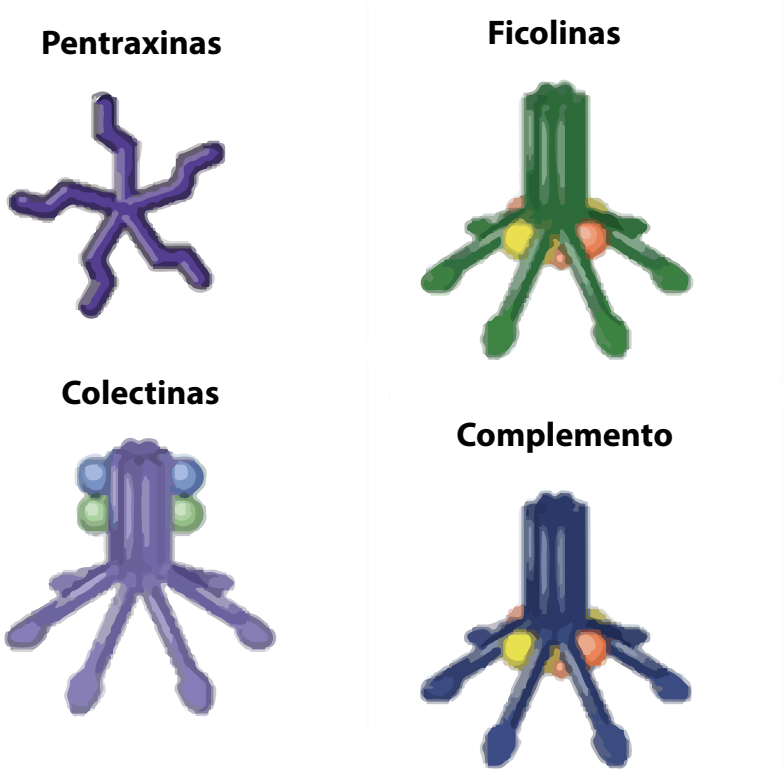


Figura 23 - Colectinas, ficolinas, pentraxinas e as proteínas do sistema complemento / Fonte: adaptada de Abbas, Lichtman e Pillai (2015).

Descrição da Imagem: A ilustração apresenta os componentes das respostas humorais da resposta imune inata. A primeira ilustração é a pentraxinas (semelhante a uma estrela de cinco pontas) que circulam no plasma. A segunda, terceira e quarta ilustração são, respectivamente, colectinas circulantes nos alvéolos e no plasma, as moléculas solúveis chamadas ficolinas e as proteínas plasmáticas do sistema complemento (ambas lembram o formato de um polvo).

Existem outras proteínas chamadas de **citocinas pró e anti-inflamatórias que regulam a RII-C e sinalizam para ativação da RIA**. Tanto as citocinas quanto o sistema complemento será apresentado com maior profundidade nas próximas unidades, por hora, você deve saber que eles existem e que são classificados como componentes humorais da segunda linha de defesa.

Apesar da segunda linha de defesa ser complexa e organizada, os **microrganismos causadores de diversas doenças e inflamações crônicas evoluíram ao longo dos anos e criaram estratégias para enganar e burlar esta segunda linha de defesa.** Neste sentido, o nosso sistema imunológico também se desenvolveu, evoluiu e ficou extremamente organizados para eliminar os "antígenos inteligentes". Assim, para facilitar a eliminação destes últimos, faz-se necessária a ativação e desenvolvimento dos mecanismos de defesa mais potentes e especializados, que resultem na **secreção de anticorpos e ativação e estabelecimento de células de memória disponíveis para futuras infecções**.

Quando a resposta imune inata aos microrganismos é ativada e não é totalmente eficiente no combate dos antígenos, ela estimulará as respostas imunes adaptativas e **influenciará na natureza** das respostas adaptativas. **A janela imunológica nesta transição será de doze horas**, ou seja, se você comeu o cachorro quente contaminado com *Salmonella*, a sua RII deve eliminá-lo em até doze horas, se ela não conseguir neste período, ela irá produzir citocinas para ativar a RIA. Devemos imaginar uma **intensa e ordenada cooperação entre a RII e a RIA;** neste sentido, a RIA potencializa os mecanismos protetores da RII, tornando-os mais aptos e efetivos no combate a microrganismos patogênicos.

Funcionalmente, a **RIA difere da RII por conta da sua habilidade na distinção das substâncias**, isso ocorre por conta da expressão **de receptores mais especializados** (quando comparados aos RRPs), essa habilidade é chamada de "**especificidade**" e, ainda, devido a habilidade de **responder mais lentamente a exposições repetidas ao mesmo microrganismo**, essa habilidade é conhecida como **"memória**" (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2015).

Convido você a ouvir o podcast sobre as principais características da microbiota e sua relação direto do sistema imunológico com o desenvolvimento das doenças autoimunes.



Caro(a) aluno(a), espero que você tenha entendido as principais características da resposta imune inata e a sua classificação dentro das duas primeiras linhas de defesa. Perceba que, para o entendimento destes mecanismos, nós utilizamos os órgãos linfoides primários e secundários e as principais células apresentadas nas duas unidades anteriores, para o funcionamento do sistema imunológico.

Como comentado anteriormente, nós devemos sempre pensar que o sistema imunológico atua como um "exército" especializado. Cada célula representa uma "função" que está intimamente relacionada com os processos em si. No entanto, em algumas ocasiões, o sistema imune inato não consegue eliminar os antígenos em uma janela imunológica de doze horas. Dessa forma, faz-se necessário ativar a resposta imune adaptativa ou adquirida que configura a terceira linha de defesa que nós iremos estudar na próxima unidade.

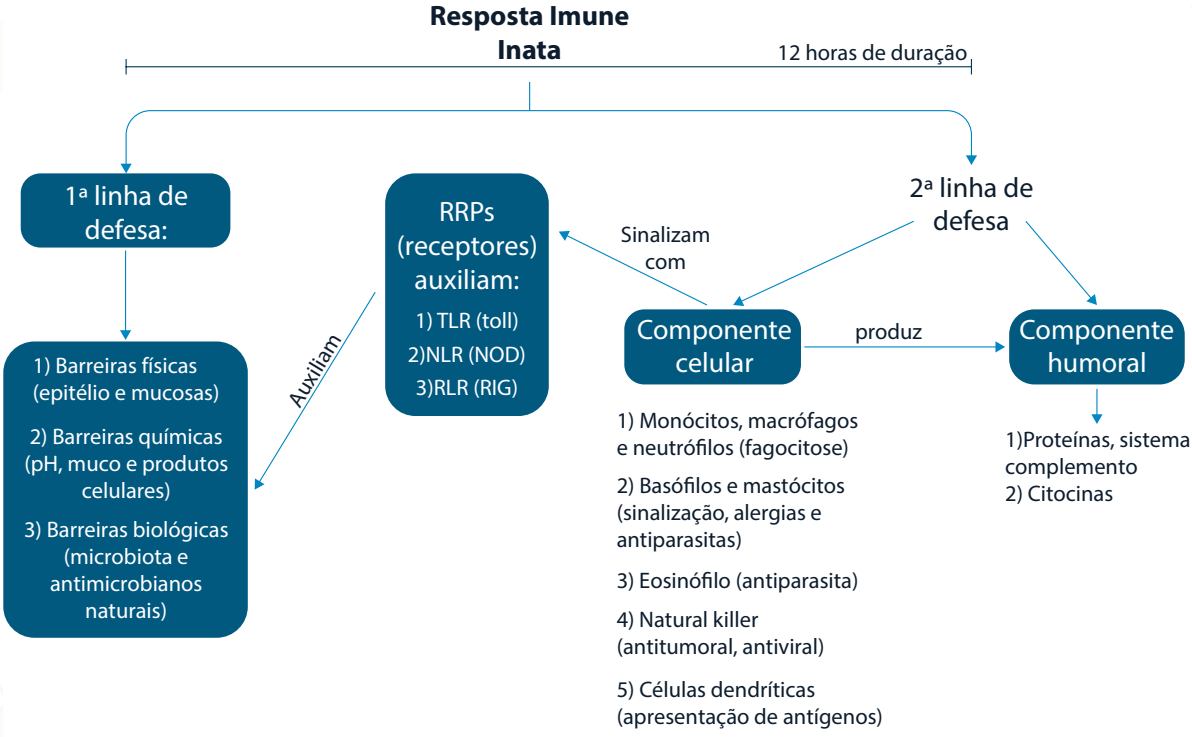
O órgão linfoide primário é um local semelhante a um berçário cheio de bebezinhos recém-nascidos, em especial, a medula óssea que armazena a célula B, e o timo que armazena as células T. Sempre que iniciamos o estudo de uma nova área, é muito importante saber dos ricos detalhes que envolvem as descobertas e o desenvolvimento histórico que nortearam o avanço da ciência, tecnologia e tratamento de inúmeras doenças. Tanto os órgãos primários quanto os secundários estão unidos pelo sistema linfático que auxilia na comunicação entres as células imunológicas.

Na próxima unidade, trabalharemos a introdução aos mecanismos da resposta imunológica adaptativa e vamos analisar suas diferentes estratégias para o retorno à normalidade após a cura da doença ou enfermidade e criação de células de memória e anticorpos importantes para uma reexposição futura ao mesmo antígeno.



MAPA MENTAL

Vamos fechar esta unidade desenvolvendo um mapa mental sobre os principais eventos e características relacionadas à primeira e segunda linha de defesa imunológica e, ainda, abordar os principais conceitos e definições ao desenvolvimento da resposta imune inata. Para dar uma mãozinha na revisão, convido você a produzir o seu próprio mapa mental, assim, você poderá esquematizá-lo da forma que julgar mais adequado para seus estudos. Dessa forma, você poderá visualizar, revisar e memorizar todo conteúdo estudado nesta unidade, de uma maneira diferente, colorida e ilustrativa. Sugiro você utilizar diferentes cores e ilustrações para valorizar ainda mais o seu mapa, então, mãos à obra!



Fonte: o autor.

1. As respostas imunológicas são caracterizadas por uma intensa sinalização entre receptores celulares e componentes humorais que circulam pelo sangue, plasma e outros compartimentos em nosso organismo. Indique em quais linhas de defesa são produzidos os componentes humorais do sistema imunológico.

   a) Primeira e segunda linha de defesa.
   b) Segunda e terceira linha de defesa.
   c) Primeira e terceira linha de defesa
   d) Primeira, segunda e terceira linha de defesa
   e) Apenas na terceira linha de defesa.

2. Para o sistema imune inato reconhecer e sinalizar frente um agente agressor chamado de antígeno, faz-se necessária a sinalização mediada por receptores de reconhecimento de padrão. A respeito desses receptores, analise as afirmativas e assinale a alternativa correta.

   I) Os receptores do tipo PAMP se localizam na membrana plasmática e reconhecem açúcares.
   II) Os receptores do tipo NLR se localizam nas vesículas endocíticas e reconhecem DNA e RNA.
   III) Os receptores do tipo CLR se localizam na membrana plasmática e nas vesículas endossomais de células fagocíticas.
   IV) Os receptores do tipo PAMP se localizam no citosol e na membrana plasmática de neutrófilos.

   Assinale a alternativa correta:

   a) Apenas I e II estão corretas.
   b) Apenas II e III estão corretas.
   c) Apenas I está correta.
   d) Apenas II, III e IV estão corretas.
   e) Nenhuma das alternativas está correta.

3. O processo de fagocitose é uma importante função do sistema imunológico, pois, a partir de sinalizações com receptores, os antígenos são reconhecidos, internalizados e digeridos. Com relação ao processo de fagocitose, é correto afirmar que as células que apresentam esta função são:

   a) Macrófagos e mastócitos.
   b) Linfócitos e mastócitos.
   c) Eosinófilos e monócitos.
   d) Macrófagos e neutrófilos.
   e) Basófilos e neutrófilos.

4. A resposta imunológica inata é composta por diferentes células, receptores e moléculas que cooperam entre si e possibilitam a neutralização e eliminação de antígenos em até doze horas. Caso esta resposta não seja totalmente eficiente, ela irá ativar a resposta imune adaptativa. (SHIN, 2014). Com base nos mecanismos na sinalização destas respostas, analise a imagem e assinale a alternativa correta.

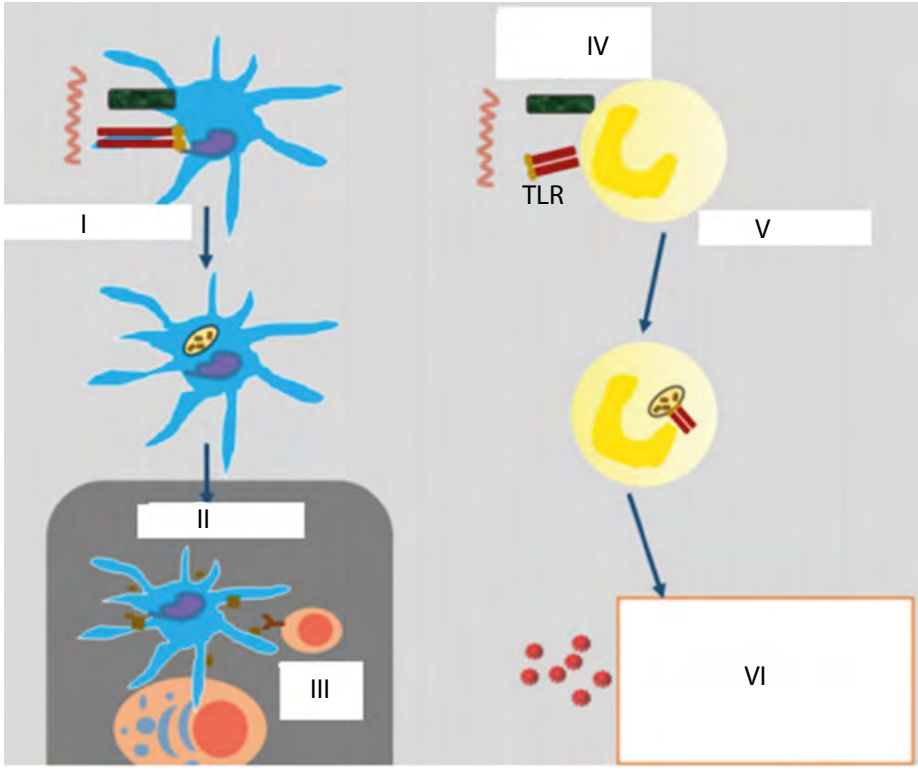


Figura 1 - Componentes celulares e moleculares da resposta imune inata / Fonte: adaptada de Shin (2014).

Descrição da Imagem: é possível identificar uma sequência de eventos celulares e moleculares relacionados à maturação de células dendríticas em tecido linfoide.

a) I indica uma DC; II indica a DC migrando para um tecido linfoide; III indica a DC apresentando o antígeno para um linfócito T; IV indica um macrófago iniciando o processo de fagocitose; V indica o macrófago englobando o antígeno; e VI representam as citocinas liberadas pelo macrófago.

b) I indica uma DC; II indica a DC migrando para um tecido linfoide; III indica a DC apresentando o antígeno para um linfócito T; IV indica um monócito iniciando o processo de fagocitose; V indica o macrófago englobando o antígeno; e VI representam as citocinas liberadas pelo macrófago.

c) I indica um macrófago; II indica o macrófago migrando para um tecido linfoide; III indica o macrófago apresentando o antígeno para um linfócito T; IV indica um macrófago iniciando o processo de fagocitose; V indica o macrófago englobando o antígeno; e VI representam as citocinas liberadas pelo macrófago.

d) I indica um macrófago; II indica o macrófago migrando para um tecido linfoide; III indica o macrófago apresentando o antígeno para um linfócito T; IV indica um monócito iniciando o processo de fagocitose; V indica o macrófago englobando o antígeno; e VI representam as citocinas liberadas pelo macrófago.

e) I indica uma DC; II indica a DC migrando para um tecido linfoide; III indica a DC apresentando o antígeno para um linfócito T; IV indica um neutrófilo iniciando o processo de fagocitose; V indica o neutrófilo englobando o antígeno; e VI representam as citocinas liberadas pelo neutrófilo.

5. As células da RII compreendem a segunda linha de defesa do sistema imunológico, elas atuam produzindo proteínas específicas que são classificadas como os componentes humorais da segunda linha de defesa. Além disso, as células auxiliam as barreiras biológicas, físicas e químicas da primeira linha de defesa da RII (WARRINGTON *et al*., 2011). Observe a imagem, analise as afirmativas e assinale a alternativa correta.

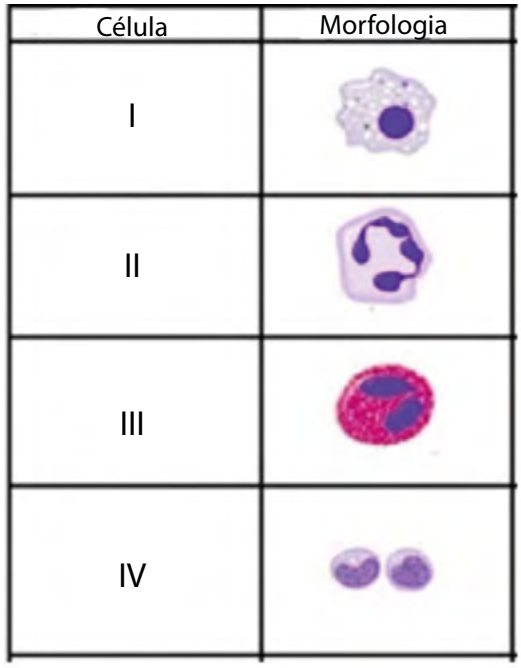


Figura 2 - Células de imunidade inata / Fonte: adaptada de Warrington *et al*. (2011).

Descrição da Imagem: é possível identificar, com base em aspectos morfológicos, quatro padrões distintos entre as células da RII

I) A célula I apresenta a mesma função da célula II.

II) A célula II predomina em resposta alérgicas.

III) A célula III predomina em respostas inflamatórias agudas.

IV) A célula IV pode se diferenciar em uma célula tipo II.

Assinale a alternativa correta:

a) Apenas I e II estão corretas.

b) Apenas II e III estão corretas.

c) Apenas I está correta.

d) Apenas II, III e IV estão corretas.

e) Nenhuma das alternativas está correta.

MEU ESPAÇO

4 Relação Antígenos-Anticorpos & Diferenciação de Linfócitos

Dr. Jean Carlos Fernando Besson

OPORTUNIDADES DE APRENDIZAGEM

Nesta unidade, você será apresentado às principais características da resposta imune adaptativa ou adquirida (RIA). Serão apresentadas as relações entre linfócitos B e T, seus respectivos receptores BCR e TCR e a importância desta sinalização para o curso da RIA. Será detalhado o processo de reconhecimento de antígenos, ativação e proliferação dos linfócitos, resultando na secreção dos anticorpos e os processos de contração e homeostasia com retorno às condições padrão de antes da infecção e formação de células de memória disponíveis para reinfecções pelo mesmo antígeno. Com relação aos antígenos, iremos discutir suas principais características, natureza química e a sinalização na RII e RIA e a relação deles com o período de janela imunológica de transição padrão referido como doze horas.

Caro(a) aluno(a), você já deve ter percebido que o nosso corpo é capaz de responder de formas diferentes a um mesmo tipo de antígeno. Por exemplo, se você for contaminado com SARS-CoV-2, conhecido como o "vírus" causador da covid-19, você pode desenvolver a doença de forma assintomática ou apresentando todos sinais e sintomas. Será que o nosso organismo apresenta especificidade e memória contra os antígenos? Como ocorrem estes fenômenos imunológicos? Como o anticorpo produzido pode contribuir para tal fenômeno? E os receptores das células imunes, eles são similares aos de outras células do corpo humano? E a resposta imune inata, ela auxilia neste processo? Quais elementos celulares e humorais inatos auxiliam de forma significativa esta resposta "mais elaborada e eficiente"? Você já pensou se a resposta a antígenos presentes em alimentos, fármacos e toxinas são reconhecidos da mesma forma e pelos mesmos receptores nas respostas imunes inatas e adaptativas?

Além das duas primeiras linhas de defesa apresentadas anteriormente e referentes à resposta imune inata, o nosso sistema imunológico dispõe de uma terceira linha de defesa conhecida como resposta imune adaptativa ou adquirida que se divide em dois componentes, chamados de "celulares e humorais". O componente celular é composto pelos linfócitos B e T. Os linfócitos B produzem as proteínas conhecidas como anticorpos, que eliminam os antígenos. Quando o antígeno é proteico, o linfócito B necessita da "ajuda" do linfócito TCD4+ para ser ativado, transformar-se em plasmócitos e secretar anticorpos (componente humoral), quando se tratam de antígenos glicídico, lipídicos ou ácidos nucléicos, o linfócito B é capaz de reconhecê-los sozinhos utilizando seus receptores BCR, tornam-se plasmócitos e produzem anticorpos. Além de ativar o linfócito B, o do linfócito TCD4+ conhecido como "auxiliar", pode se diferenciar em outros fenótipos chamados de "*T helper*" e produzir as citocinas (componente humoral) pró-inflamatórias ou anti-inflamatórias que cooperam com as células da imunidade inata e também os linfócitos TCD8+. Por outro lado, os linfócitos TCD4+ também podem se diferenciar em células T regulatórias "*TREGs*" que suprimem a resposta imune inata ou adaptativa quando elas não são mais necessárias. Os linfócitos TCD8+, conhecidos como citotóxicos (*CTLs*) apresentam funções semelhantes às células NK discutidas nas unidades passadas. Eles secretam e eliminam potentes enzimas chamadas de perforinas e granzimas que destroem a célula contaminada com antígeno e estão envolvidas na ativação de mecanismos de apoptose. Além disso, também secretam citocinas que sinalizam com células da resposta imune inata e linfócitos T auxiliares.

Quando você pensa em uma resposta mais elaborada, especializada e com formação de células de memória, como você imagina que este processo ocorre? E no caso de doenças autoimunes? Já parou para pensar quais são as características imunológicas relacionadas ao desenvolvimento do diabetes mellitus do tipo 1 (DM-tipo 1), e qual seria a relação do processo de tolerância imunológica com o desenvolvimento da DM-1? Neste contexto, convido você a fazer uma pesquisa sobre a relação da imunidade adaptativa com a covid-19 e a DM-tipo 1. Durante essa pesquisa, analise os principais pontos relacionados à imunidade adaptativa frente ao vírus e a doença autoimune, faça a anotação dos principais elementos encontrados, pois vamos falar disso no decorrer da nossa unidade.

Você deve ter percebido, em sua pesquisa, alguns termos novos e algumas situações que não tenham ficado claras para você neste momento, especialmente com relação à natureza química e estrutura dos antígenos ou até mesmo com relação à sinalização dos componentes celulares e humorais da resposta

imune adaptativa. Tanto na covid-19 quanto na DM-tipo 1, existe um padrão de respostas especializadas dependentes de linfócitos B e T, e seus receptores BCR e TCR, promovendo o reconhecimento de antígenos e a ativação e proliferação dos linfócitos, secreção dos anticorpos e retorno às condições padrão com formação de células de memória. No caso da covid-19, a formação de células de memória é fundamental para um quadro de reinfecção; por outro lado, na DM-1, as células de memória são prejudiciais por se tratar de uma doença autoimune que destrói as ilhotas beta pancreáticas, causando inflamação do pâncreas, redução da secreção de insulina e aumento da glicemia sanguínea. Não se preocupe, caso você não encontre nenhum dos mecanismos apresentados anteriormente, nós iremos trabalhar com este conteúdo no decorrer desta unidade. Por isso, preste muita atenção enquanto você estiver estudando e se apropriando dos novos temas.

DIÁRIO DE BORDO

A **terceira linha de defesa** do sistema imunológico é chamada de resposta **imune adaptativa** ou adquirida (**RIA**), a qual se **subdivide** em resposta **celular** (**RIA-C**) e resposta **humoral** (**RIA-H**). A **RIA-C é composta,** basicamente, por **linfócitos B e T**, e a **RIA-H por citocinas** (proteínas pró e anti-inflamatórias e anticorpos) produzidos pelos linfócitos B ativados.

Existem diferentes **linhagens de linfócitos T** que apresentam funções especializadas de acordo com o seu fenótipo de diferenciação, em especial os linfócitos T auxiliares (**TCD4+)** são capazes de produzir citocinas frente aos antígenos e alterar o seu fenótipo TCD4+ em outras linhagens chamadas de **T helper (TH)**, iremos estudar estas características nas próximas unidades. Estes linfócitos produzem citocinas que são capazes de **estimular a proliferação** e diferenciação de outras células, inclusive do **linfócito B** produtor de **anticorpos**, e também de células da RII como os macrófagos e as células dendríticas (Figura 1).

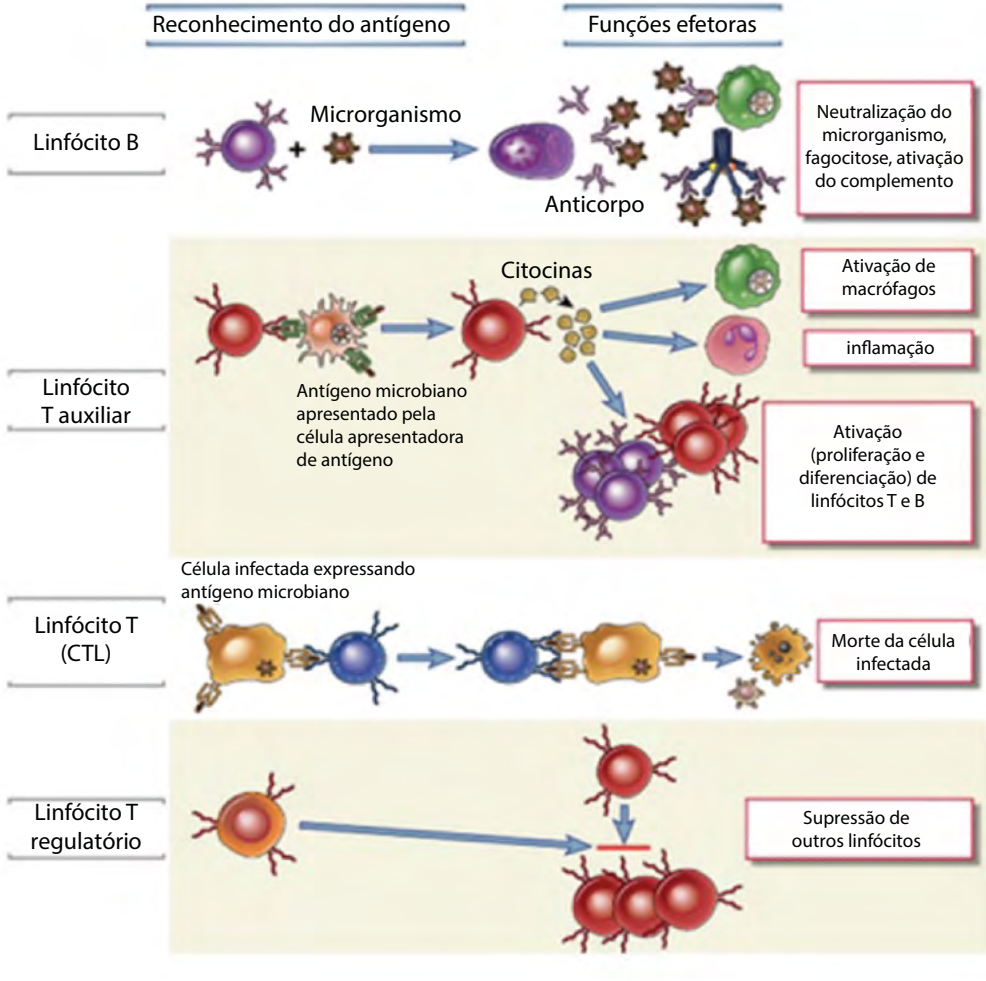


Figura 1 - Relação dos componentes celulares e humorais da resposta imune adaptativa
Fonte: adaptada de Abbas, Lichtman e Pillai (2015).

Descrição da Imagem: é possível identificar a relação dos linfócitos B e T com suas funções efetoras, a secreção de citocinas e produção de anticorpos. Os linfócitos B reconhecem o antígeno, são ativados e se tornam plasmócitos secretores de anticorpos que promovem neutralização, fagocitose e ativação do complemento. No linfocito T auxiliar, as células apresentadoras de antígenos apresentam os antígenos proteicos aos linfócitos TCD4+, que liberam citocinas como o interferon gama que ativam macrófagos, estimulam a resposta Th e potencializam a inflamação, além de ativar outras células T e outras B que passam a produzir anticorpos. Os linfócitos TCD8+ quando ativados, estimulam a célula infectada a sofrer a morte celular programada. Os linfócitos T-regulatório (TREGS) suprimem a atividade de outros linfócitos quando a ação deles não for necessária.

Também existem os linfócitos **TCD8+** que são chamados de citotóxicos (**CTLs**) (Figura 1), eles eliminam as células ou antígenos por meio da **liberação de enzimas** e ativam mecanismos de morte celular. Com relação a sua funcionalidade, estas células apresentam características semelhantes às células NK apresentadas na unidade anterior. A principal função dos CTLs é **eliminar as células infectadas por vírus** ou outro tipo de antígeno estranho ou, ainda, atacam e destroem **células tumorais ou metastáticas** em nosso organismo.

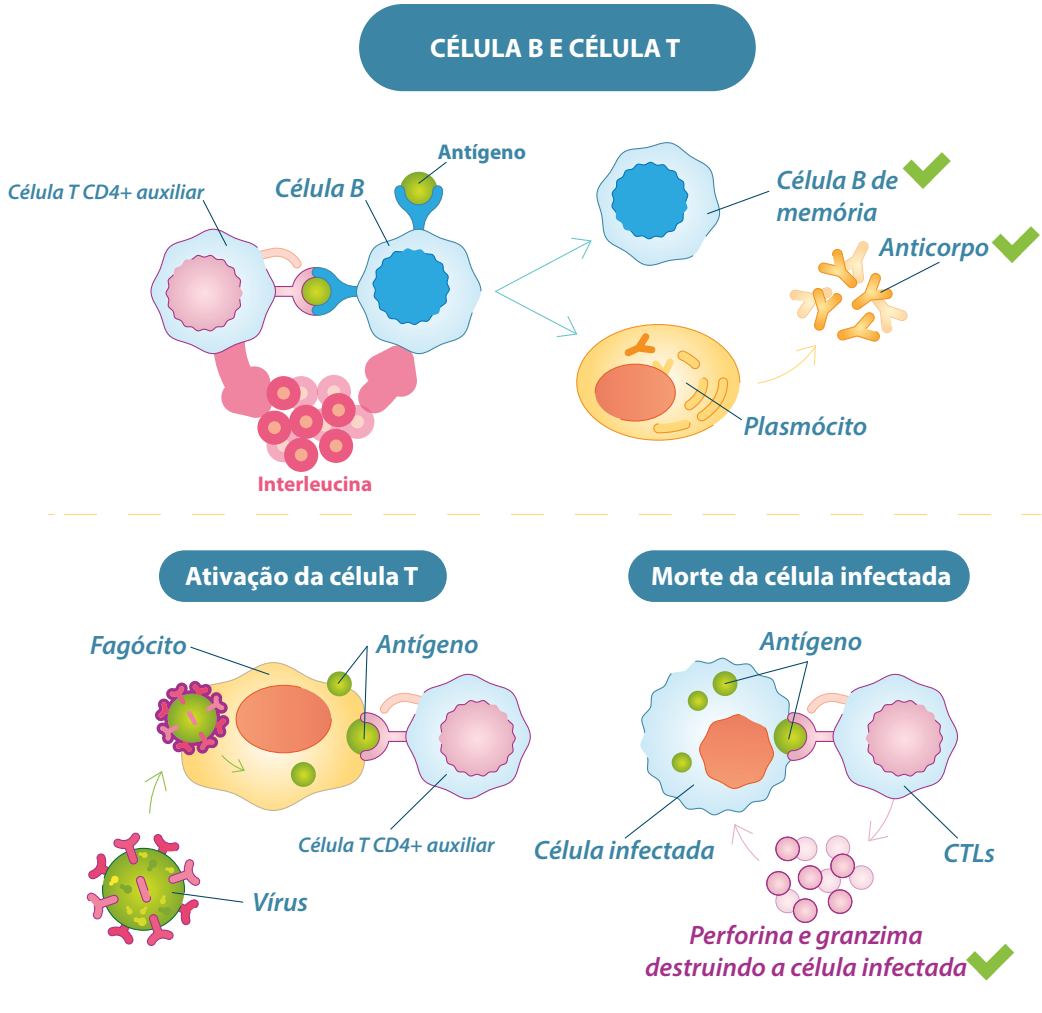


Figura 2 - A ativação do linfócito B na presença de antígenos proteicos

Descrição da Imagem: é possível observar na região superior da imagem o processo de ativação do linfócito B na presença de antígenos proteicos dependente da ação dos linfócitos TCD4+ auxiliar, os quais estão apresentando o antígeno proteico e liberando citocinas responsáveis por sinalizar que o processo está ocorrendo para a célula B durante o processo. Após a sinalização, a célula B se diferenciou em plasmócito produtor de anticorpos neutralizantes. Ao final do processo de eliminação de antígenos, alguns plasmócitos se tornaram células de memória que, no futuro, serão mais rapidamente ativadas na presença do mesmo antígeno proteico. Na região inferior da imagem, especificamente no quadrante à esquerda, é possível observar o linfócito TCD4+ sendo ativado quando um macrófago fagocítico apresenta antígenos proteicos para ele, posteriormente, esta célula sofre diferenciação em fenótipo maduro e produz citocinas que ativam os linfócitos CTLs, então, como mecanismos efetores são liberados as perforinas e granzimas que matam a célula infectada, este processo pode ser visualizado na região inferior direita da imagem.

O mecanismo de ação dos CTLs envolve a liberação de enzimas chamadas "**perforinas e granzimas**" que perfuram e destroem as células contaminadas pelo antígeno (Figura 2). Os linfócitos **TCD4+ auxiliares cooperam com os CTLs** na eliminação dos vírus, este processo ocorre especialmente quando um macrófago faz a apresentação de antígeno para esta célula que passam a **produzir citocinas que ativam os CTLs** (Figura 2) (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2015).

Um dos principais focos da imunoterapia (técnicas que contribuem para potencializar a atividade do sistema imune) atual é potenciar a atividade dos CTLs dentro de um tumor, para promover a eficácia dos CTLs nos tecidos linfoides e para estabelecer uma imunidade antitumoral durável e eficiente. Fonte: Farhood, Najafi e Mortezaee (2019).

Os linfócitos **TCD4+ auxiliares** contribuem diretamente para **ativação da célula B** quando o **antígeno** apresentado for de **natureza proteica.** Neste sentido, a células B ativada se torna um "plasmócito" secretor de anticorpos que neutralizam e eliminam os agentes infecciosos e, ao final do "combate", uma pequena quantidade de plasmócitos se tornam células de memórias que serão utilizadas novamente no futuro em caso de reexposição ao mesmo antígeno (Figura 2).

Os linfócitos **TCD4+ auxiliares** podem também **se diferenciar** em outro fenótipo celular chamado de linfócitos "*T regulatórios" (**TREGs**)*, estas células são muito importantes para o funcionamento do sistema imunológico adaptativo, são elas que **inibem** as **respostas** imunológicas quando elas **não** são mais **necessárias** (Figura 1). Didaticamente, pense nelas como sendo **"as gerentes" do sistema imunológico**, elas "monitoram" se os linfócitos estão trabalhando de forma correta e especializada, caso não, elas os "eliminam" (iremos estudar estas características nas próximas unidades).

Todas as **células T** apresentadas anteriormente dispõem de um tipo de receptor especializado, denominados de **receptor** de célula T (**TCR**), ele **confere especificidade para o linfócito** e, nesta região, ocorrerá a ligação ao antígeno, sendo apresentado por uma célula da RII. Este receptor em termos **estruturais** se apresenta **configurado** morfologicamente **como "anticorpo"** (parece com a letra Y) (Figura 3). Em termos funcionais, este receptor é formado por **proteínas** associadas na sua superfície celular, **denominadas de" CD3".**

Quando os linfócitos T auxiliares ou citotóxicos são estimulados por **antígenos especialmente de natureza proteica**, eles serão ativados e irão sofrer diferenciação e, assim, dependendo da especificidade da célula, o TCR e um dos coreceptores CD4 e/ou CD8 vão promover uma cascata de sinalização. Os

linfócitos T só **reconhecem antígenos** processados e necessariamente apresentados pelas moléculas do complexo principal de histocompatibilidade **(MHC) expressas na superfície das células apresentadoras de antígenos (célula dendrítica ou macrófago).**

Visualmente, quando você observa a estrutura do TCR, é possível identificar a sua expressão na membrana do linfócito, associado ao complexo CD3. Este último é formado por cinco diferentes proteínas da família das imunoglobulinas. Funcionalmente, devemos sempre lembrar que a principal **função deste receptor é promover o reconhecimento do MHC**, ao passo que o complexo CD3, realiza a sinalização celular, enviando **sinais de transcrição para o núcleo linfocitário, promovendo a proliferação dos linfócitos** (Figura 3) (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2015).

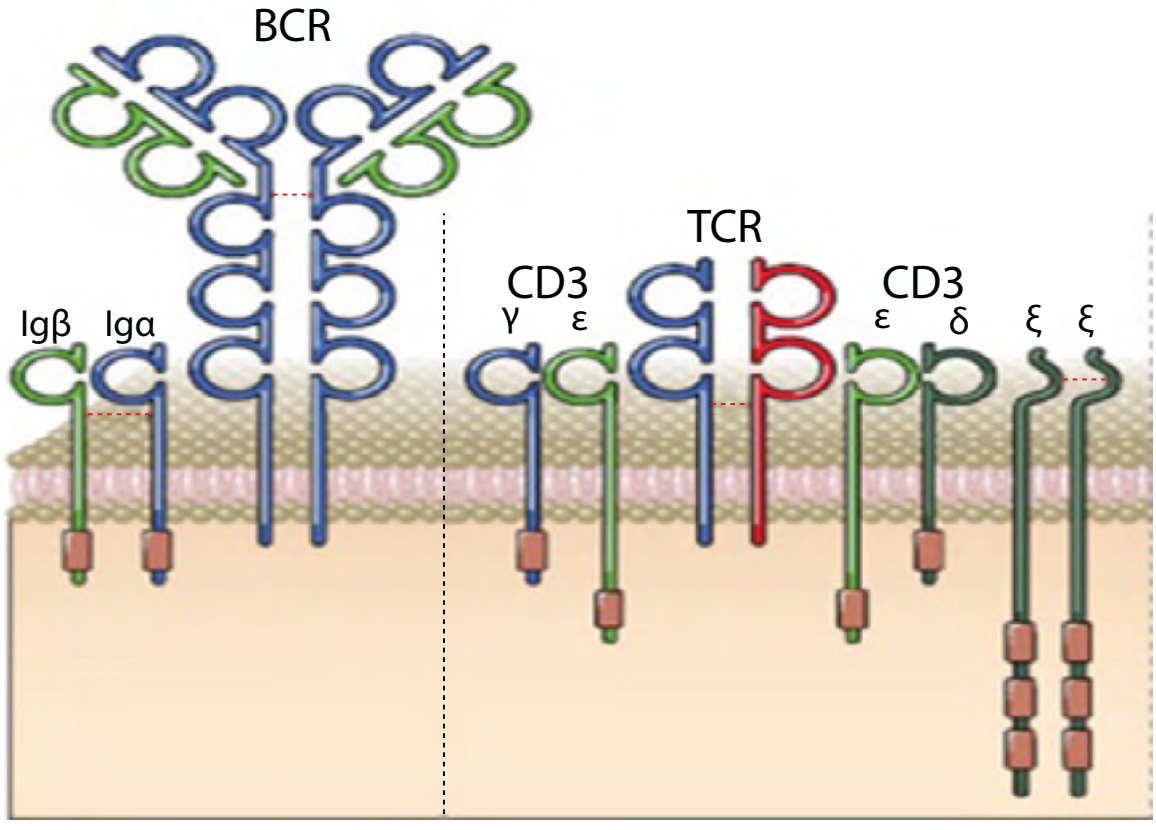


Figura 3 - Receptores de células T (TCR) associados às moléculas CD3 cadeia delta, épsilon e gama
Fonte: Adaptado de Abbas, Lichtman e Pillai (2015).

Descrição da Imagem: é possível identificar, na porção direita da imagem, os três domínios na configuração do receptor da célula T, sendo o extracelular onde se localiza o complexo TCR e as proteínas CD3. O receptor da célula B (BCR) pode ser visualizado na porção esquerda da imagem associado a moléculas Igα e Igβ também apresentam domínio transmembranar que se comunica com o domínio intracelular citoplasmático.

Em uma infecção por SARS-CoV-2, o vírus é capaz de evitar ou retardar a ativação da RII em humanos. Sem essas respostas, o vírus se replica e a RIA não é ativada adequadamente. Em casos leves da covid-19, o atraso temporal na ativação da RII é suficiente para resultar em infecção assintomática (~40% das infecções por SARS-CoV-2 são assintomáticas) ou clinicamente classificadas como uma doença leve ("leve" é uma definição clínica da covid-19 que significa não requerimento de hospitalização) porque as respostas das células T e dos anticorpos ocorrem de forma relativamente rápida, controlam a infecção e estão associadas à resolução bem-sucedida de casos de covid-19. Estudos de pacientes com covid-19 observaram que as respostas de células T específicas para SARS-CoV-2 estão significativamente associadas a doenças mais leves, sugerindo que as respostas das células T podem ser importantes para o controle e resolução de uma infecção primária por SARS-CoV-2.
Fonte: adaptado de Sette e Crotty (2021).

Para melhor compreensão da relação RII x RIA, precisamos nos atentar à diferenciação das respostas imunológicas, definir termos e apresentar peculiaridades destas estruturas, especialmente dos **antígenos.** Tais moléculas **são** conhecidas por todos como os **"corpos estranhos" ou "agentes infecciosos" ou "agentes patogênicos**". Normalmente, são moléculas particuladas associadas ou não às bactérias, fungos, vírus, protozoários ou até mesmo remanescentes de restos celulares destruídos do hospedeiro. Os antígenos são **reconhecidos por receptores de antígenos estimulando a ativação da RII e RIA**.

Por meio destes **receptores** que nosso sistema imune consegue **julgar** se os conjuntos de carboidratos, lipídios e proteínas são ***self*** (próprios) ou ***não self*** (não próprios do organismo). Este mecanismo é chamado de "**tolerância imunológica**", e nós iremos estudar melhor o processo quando formos trabalhar com as doenças autoimunes. A priori, para você entender inicialmente este processo, podemos pensar que o nosso **sistema imune é "apresentado"** às nossas **macromoléculas**.

Se não houver reações direcionadas contra os nossos "antígenos próprios", podemos dizer que houve tolerância imunológica e, desta forma, não ocorrem destruição do nosso tecido saudável, porém, se houver reação imune direcionada contra o tecido saudável, ocorrerá a quebra da tolerância imunológica, resultando em inflamação exacerbada e **desenvolvimento de doença autoimune**.

Um **exemplo clássico de quebra da tolerância imunológica é o desenvolvimento da diabetes mellitus tipo I**. Trata-se de uma doença autoimune resultante do **ataque de células da RII e RIA contra o pâncreas**, especificamente contra as ilhotas beta pancreáticas. Isso ocorre, normalmente, na

adolescência ou vida adulta "jovem" por conta da expressão de fatores genéticos e ambientais e resulta na **falha da produção de insulina**, levando ao **acúmulo de glicose não metabolizada** (Figura 4).

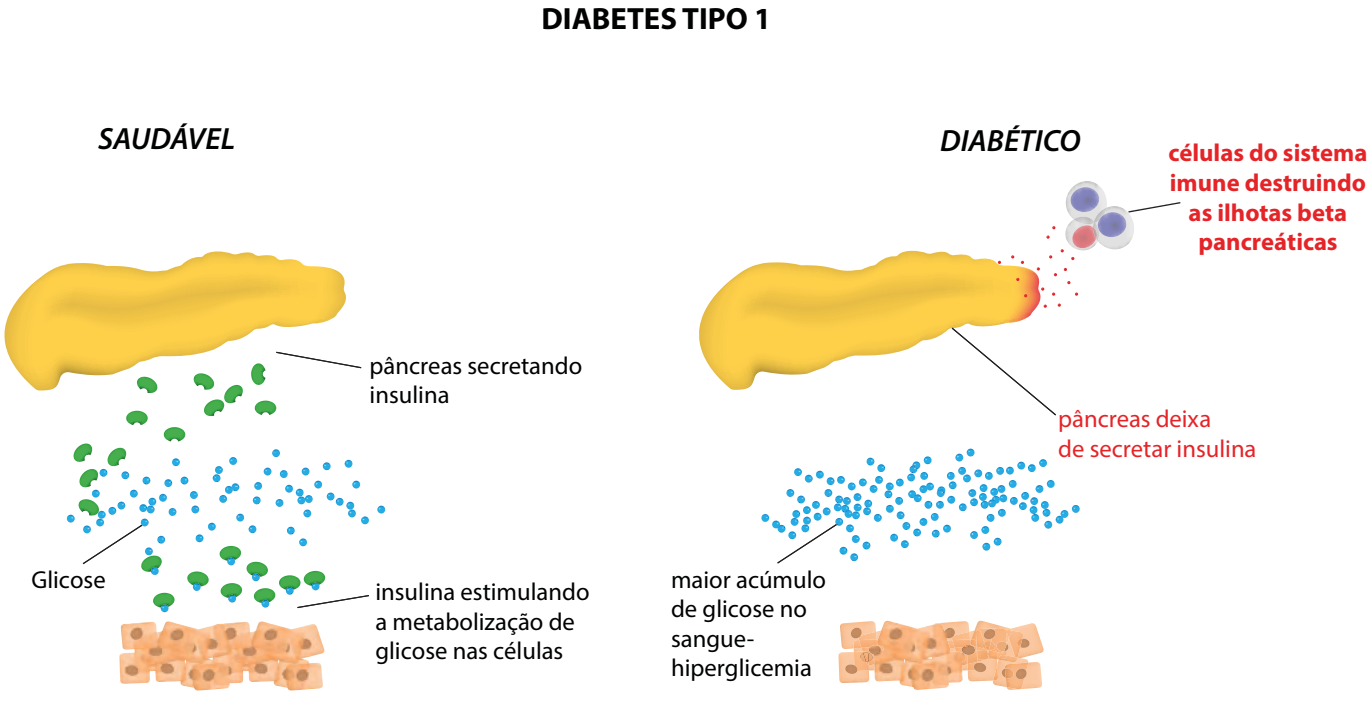


Figura 4 - Funcionamento correto do pâncreas "saudável" e de um "diabético"

Descrição da Imagem: na imagem estão dois pâncreas ativos. À esquerda, pode ser observado o pâncreas "saudável" produtor de insulina que sinaliza corretamente para as células alvo possibilitarem a entrada das moléculas de glicose. O segundo pâncreas localizado à direita na imagem evidencia o "mal" funcionamento, ou seja, não ocorre a produção de insulina, pois o sistema imune está "atacando e destruindo" as ilhotas pancreáticas, impossibilitando a entrada das moléculas de glicose nas células alvo.

O processo de **imunopatogênese** da doença se inicia quando a APC apresenta o antígeno proteico **(autoantígeno)** capturado (no caso, proteínas da ilhota beta pancreática) e ativa o linfócito B, que se diferencia em plasmócito, que gera anticorpos contra as ilhotas. Paralelamente, os linfócitos T auxiliares liberam citocinas que ativam os CTLs, os quais destroem as ilhotas por meio da liberação de suas enzimas e ativação de mecanismos apoptóticos. Neste caso, as células TREGs não são capazes de inibir tais mecanismos de ocorrerem. Outras células da RII, como os neutrófilos, células NK e macrófagos, também atacam as ilhotas, resultando em destruição celular, **falhas na secreção de insulina** e aumento na concentração de glicose sanguínea, **configurando a hiperglicemia** (Figura 5). A pessoa se torna insulinodependente para o resto de sua vida (DIMEGLIO; EVANS-MOLINA; ORAM, 2018).

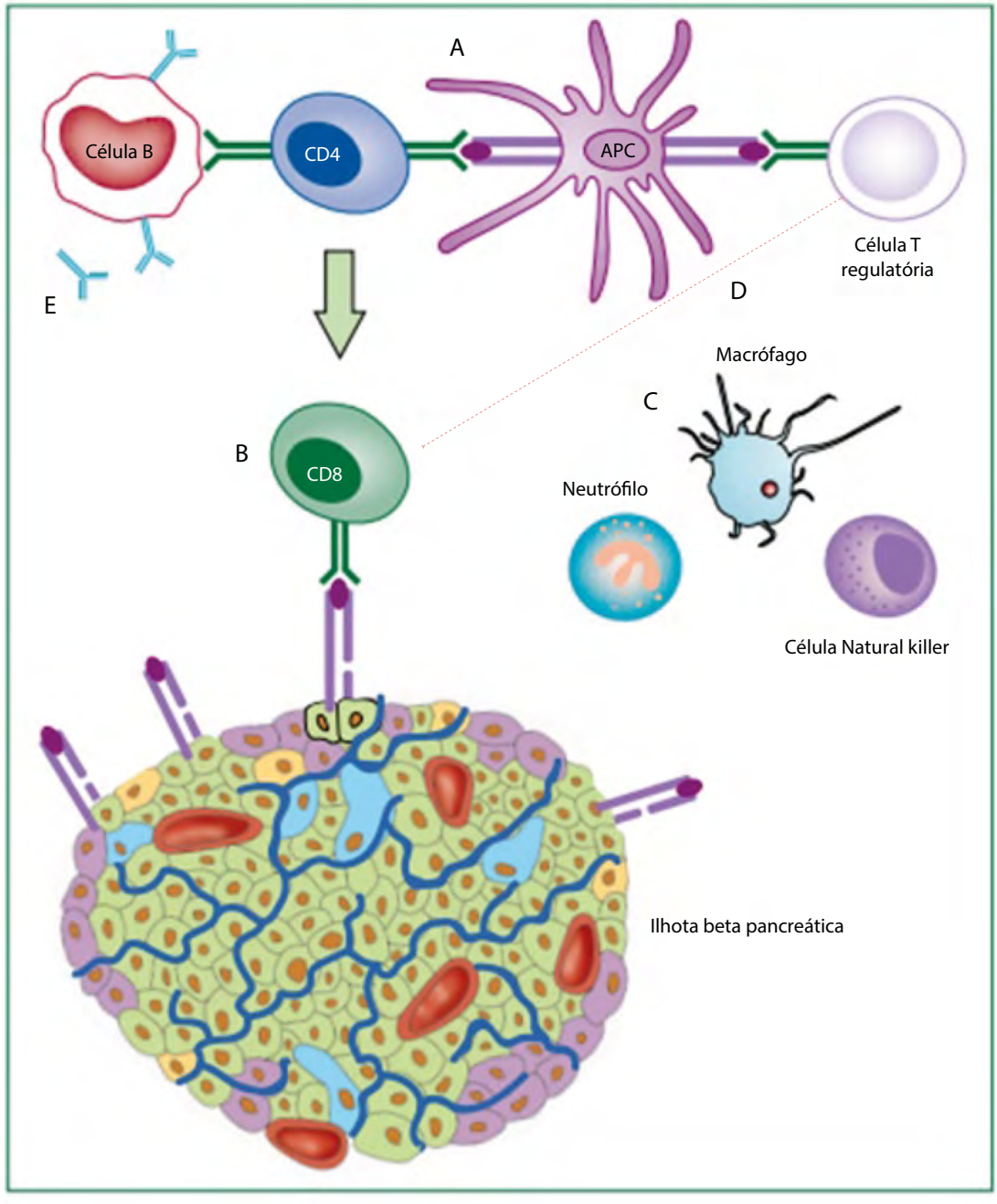


Figura 5 - Processo de imunopatogênese da diabetes mellitus tipo 1 / Fonte: adaptada de Dimeglio; Evans-Molina e Oram (2018).

Descrição da Imagem: Na imagem, é possível observar o processo de imunopatogênese da diabetes mellitus tipo 1. O processo se inicia no canto superior direito quando a APC apresenta as proteínas da ilhota beta pancreática para o linfócito auxiliar, ativando o linfócito B, que se diferencia em plasmócito, que gera anticorpos contra as ilhotas (Letra A). Paralelamente, no canto superior esquerdo, os linfócitos T auxiliares liberam citocinas que estão ativando os CTLs, os quais destroem as ilhotas por meio da liberação de suas enzimas e ativação de mecanismos apoptóticos (Letra B) observados na porção inferior esquerda da imagem. Outras células da RII como os neutrófilos, células NK e macrófagos também atacam as ilhotas, resultando em destruição celular (Letra C). As células TREGs estão localizadas no canto superior direito da imagem, não são capazes de inibir tais mecanismos de destruição (Letra D), ocorrendo no canto inferior esquerdo da imagem. Assim, em conjunto, a destruição da célula culminará em falhas graves na secreção de insulina e aumento na concentração de glicose sanguínea, configurando a hiperglicemia.

Além dos autoantígenos, existem os antígenos chamados de "**alérgenos",** que provocam reações alérgicas, ou seja, se você se alimenta de frutos-do-mar, as estruturas proteicas presentes neles ativam uma **resposta alérgica local ou sistêmica**.

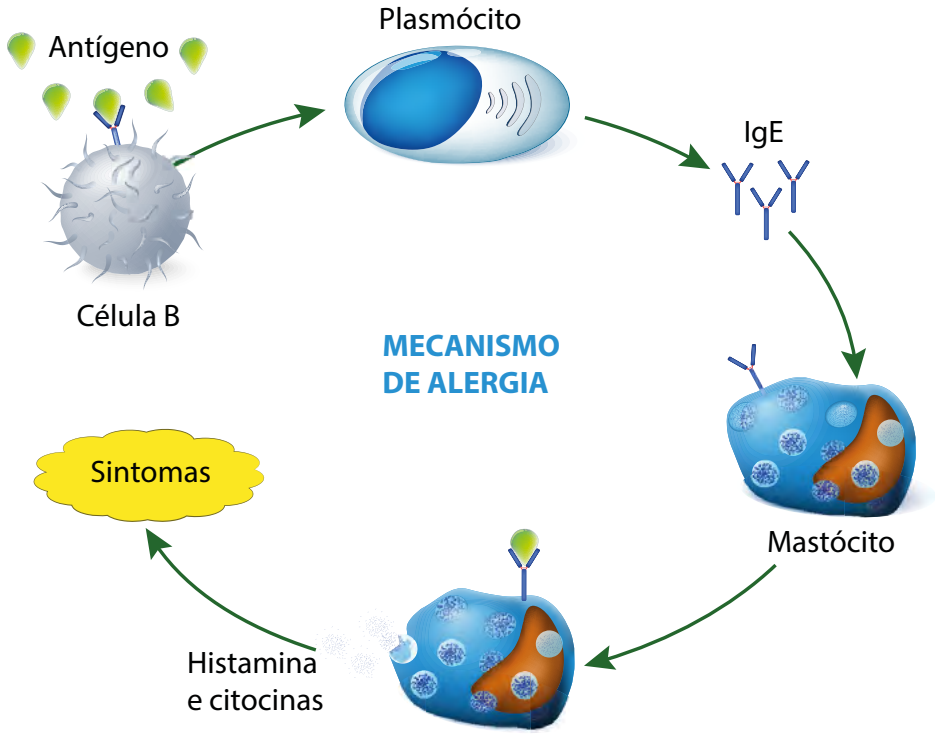


Figura 6 - Mecanismo da resposta alérgica

Descrição da Imagem: é possível identificar, na imagem, um fluxo em sentido horário do mecanismo da resposta alérgica, utilizando como exemplo a resposta à frutos-do-mar. No canto superior esquerdo, o processo de resposta alérgica é iniciado quando um linfócito B reconhece o antígeno alérgico. Imagine que ele foi ativado por proteínas encontradas nos frutos-do-mar. Uma seta segue o fluxo para o canto superior direito, onde o linfócito B se diferencia em plasmócito, secretando o anticorpo IgE que, por sua vez, ativa o mastócito. Em sequência, no canto inferior esquerdo, a seta indica os mastócitos que liberam por degranulação citocinas e histamina que causam os sintomas da alergia como, por exemplo: diarreia, coceira (prurido), broncoconstrição, vasodilatação e exantemas (manchas avermelhadas na pele).

Existem, ainda, os antígenos denominados de **haptenos,** caracterizados por **pequenas moléculas** naturais (lipídeos, peptídeos, lipopolissacarídeos ou nucleotídeos) que, quando estão **"sozinhas", não induzem a ativação da resposta imune**, elas **necessitam** de outra proteína carreadora, **"acoplamento" a uma molécula carreadora** e, assim, tornam-se antígenos. Um exemplo seria as respostas desencadeadas por antibióticos, como a penicilina que, sozinhos, são haptenos, porém, quando encontram proteínas sanguíneas, acoplam-se e estimulam a resposta imune (Figura 7) (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2015).

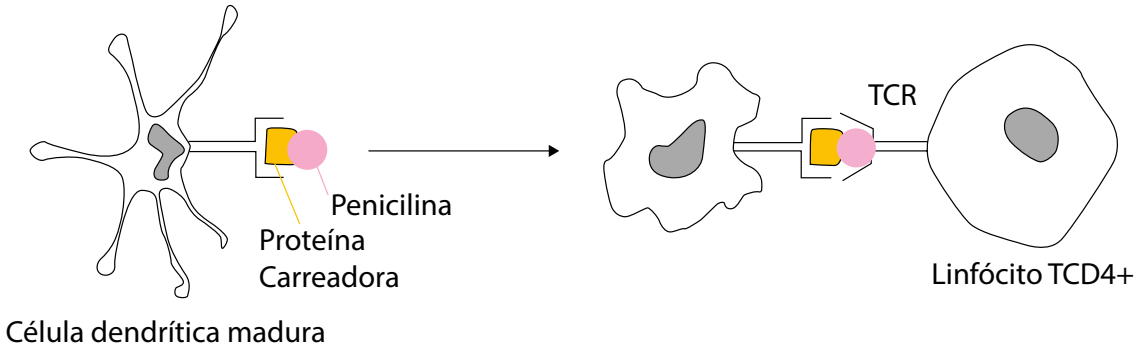


Figura 7 - Célula dendrítica apresentando um hápteno, que, no exemplo, é a penicilina acoplada a outra proteína de maior tamanho, sendo apresentada para um linfócito auxiliar / Fonte: adaptada de Hori *et al.* (2015).

Descrição da Imagem: é possível identificar o mecanismo de apresentação da penicilina como exemplo de hápteno. Na porção esquerda da imagem, é possível identificar uma célula dendrítica apresentando a penicilina destacada em formato de esfera na cor rosa, complexada com a proteína carreadora em formato retangular destacada na cor amarela. Na porção direita da imagem, está ocorrendo a apresentação do complexo hápteno-carreador para o linfócito T auxiliar, o processo está sendo mediado pelo receptor TCR, expresso na região esquerda do linfócito que apresenta morfologia esférica.

O consumo da carne do peixe baiacú pode ser fatal por conta da presença da neurotoxina não proteica tetrodotoxina (TTX). Após o consumo do peixe, a TTX cai na circulação sanguínea e se liga e bloqueia os canais de sódio, alterando o potencial de ação nas membranas das células nervosas e tecidos musculares. A toxicidade da TTX é 100 vezes maior do que o veneno da aranha Viúva-Negra e 10.000 vezes maior do que o cianeto. No momento, não existe nenhum antídoto conhecido para combater os efeitos da intoxicação da TTX (TONON et al., 2020). Devido à apreciação e consumo do peixe e considerando a letalidade dele, várias pesquisas visam o desenvolvimento de anticorpos policlonais, visando a neutralização da toxina em caso de intoxicação após o consumo da carne do peixe. Basicamente, anticorpos policlonais são criados contra antígenos haptênicos da TTX complexado com proteínas carreadoras, dessa forma, muitas vidas podem ser salvas em caso de intoxicação (TAKAISHI *et al*., 2017).

Existem os **aloantígenos** (Figura 8), antígenos expressos a nível de superfície celular (membranas) e **diferem entre os indivíduos da mesma espécie**. Imagine um transplante de fígado onde os doadores e receptores precisam ser compatíveis, com intuito de evitar reações cruzadas como resposta da ativação do sistema imune pelos aloantígenos. Isto é, quando o indivíduo transplantado "recebe" parte do fígado, ele recebe os "aloantígenos" do doador. Não se preocupe com os detalhes, nós iremos discutir nas próximas unidades.

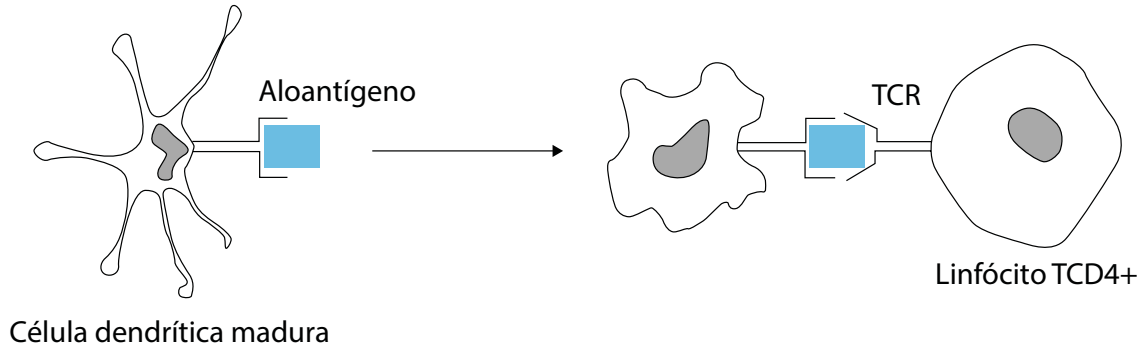


Figura 8 - Célula dendrítica apresentando um aloantígeno/ Fonte: adaptada em Hori *et al.* (2015).

Descrição da Imagem: é possível identificar o mecanismo de apresentação de aloantígeno que pode ser aqueles encontrados no fígado recebido de um doador em um transplante. Na porção esquerda da imagem, é possível identificar uma célula dendrítica apresentando o aloantígeno destacada em formato retangular na cor azul. Na porção direita da imagem, está ocorrendo a apresentação do aloantígeno para o linfócito T auxiliar, o processo está sendo mediado pelo receptor TCR expresso na região esquerda do linfócito que apresenta morfologia esférica.

Por último, temos os **superantígenos,** que são **estruturalmente complexos** e estimulam uma **exacerbada resposta imunológica**, um clássico exemplo é a Síndrome do Choque tóxico causada pela extensiva liberação de enterotoxinas por bactérias GRAM positivas (Figura 9).

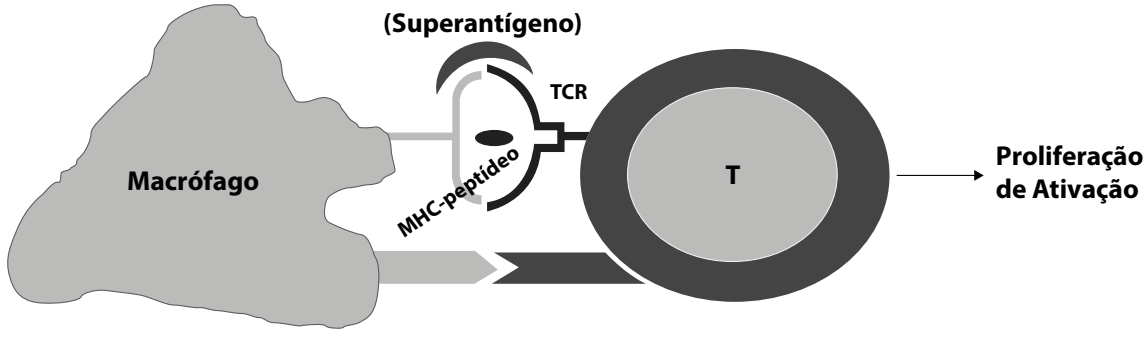


Figura 9 - Macrófago apresentando um superantígeno via a expressão do MHC contendo a grande sequência de aminoácidos Fonte: adaptada de Krakauer (2010).

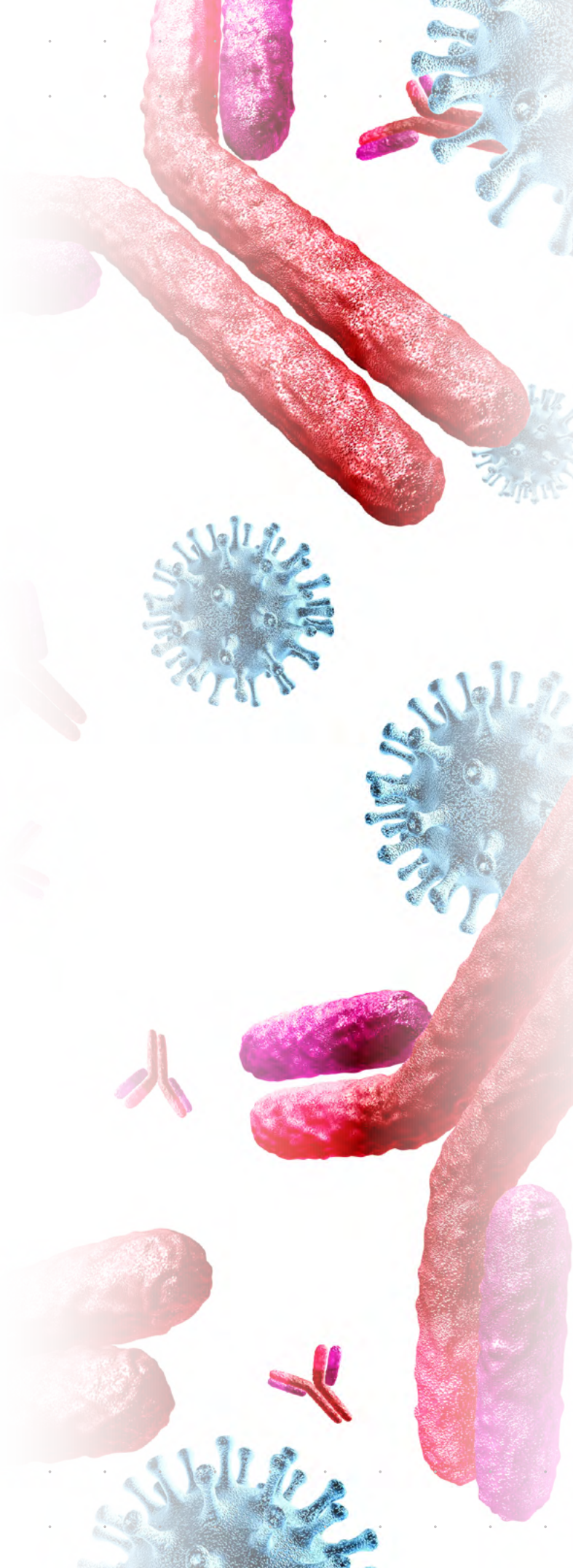
Descrição da Imagem: é possível identificar o mecanismo de apresentação de superantígeno. Na porção esquerda da imagem, é possível identificar um macrófago expressando o complexo MHC-peptídeo em sua superfície irregular apresentando o superantígeno para um linfócito T, podendo ser observado à direita na imagem e com morfologia esférica. O processo está sendo mediado pelo receptor TCR expresso na região esquerda do linfócito T.

Existe uma **grande cooperação entre a RII e a RIA** quando ocorre quebra da homeostasia corporal e algum **antígeno infecta** as nossas células ou tecidos saudáveis. Estes antígenos podem se apresentar na **forma de moléculas de DNA ou RNA** ou, até mesmo, serem de **natureza glicídica, lipídica e proteica**. No início da infecção, entram em ação **a primeira e segunda linha de defesa** da resposta imune **inata**. Inicialmente, os **antígenos** tendem a ser **capturados** e eliminados.

Quanto à sinalização, os **antígenos** podem ser considerados **PAMPs** (padrão molecular associados ao patógeno) que iniciam a ativação da resposta imunológica, sendo considerados componentes estruturais, como os carboidratos, lipídios e proteínas. Existem, também, os **DAMPs** (danos moleculares associados ao patógeno), eles surgem quando já existem infecção ou inflamação em curso, por exemplo, a formação do pús exibe partes de células mortas, contendo citoplasma e organelas corrompidas e estes materiais são considerados DAMPs.

Tanto os PAMPs quanto os DAMPs estimulam a RII ao **se ligarem nos RPPs** localizados na membrana plasmáticas, no citosol e nas vesículas endossomais das células que fazem fagocitose, estimulando a transcrição de fatores de inflamação e citocinas que potencializam a resposta imune. No entanto, quando a **RII não consegue eliminar o antígeno** em uma janela imunológica de aproximadamente **doze horas**, ocorre a sinalização via **citocinas liberadas** pelas células da RII que **ativam a RIA-C e RIA-H**.

A **sinalização da RIA** frente aos antígenos **depende da natureza química** e do tipo de estrutura dessas moléculas. Os antígenos de natureza **glicídica e lipídica** (chamados de resposta a **antígenos T-independentes**) são reconhecidos **diretamente pelo BCR e ativam as células B**, dessa forma, elas se diferenciam em **plasmócitos secretores de anticorpos** (Figura 10). Esse processo ocorre nos **órgãos linfoides secundários**, em áreas extrafoliculares, ou seja, fora do folículo linfoides ou nos tecidos linfoides secundários dos tratos gastrointestinal, respiratório e urogenital, **gerando células de memória de vida curta**, isso quer dizer que as células de memória produzidas não serão direcionadas para a medula óssea (onde são produzidas novas células B) e, em caso de nova reinfecção, o sistema imune **não será capaz de "se lembrar"** da natureza e **origem do antígeno**.



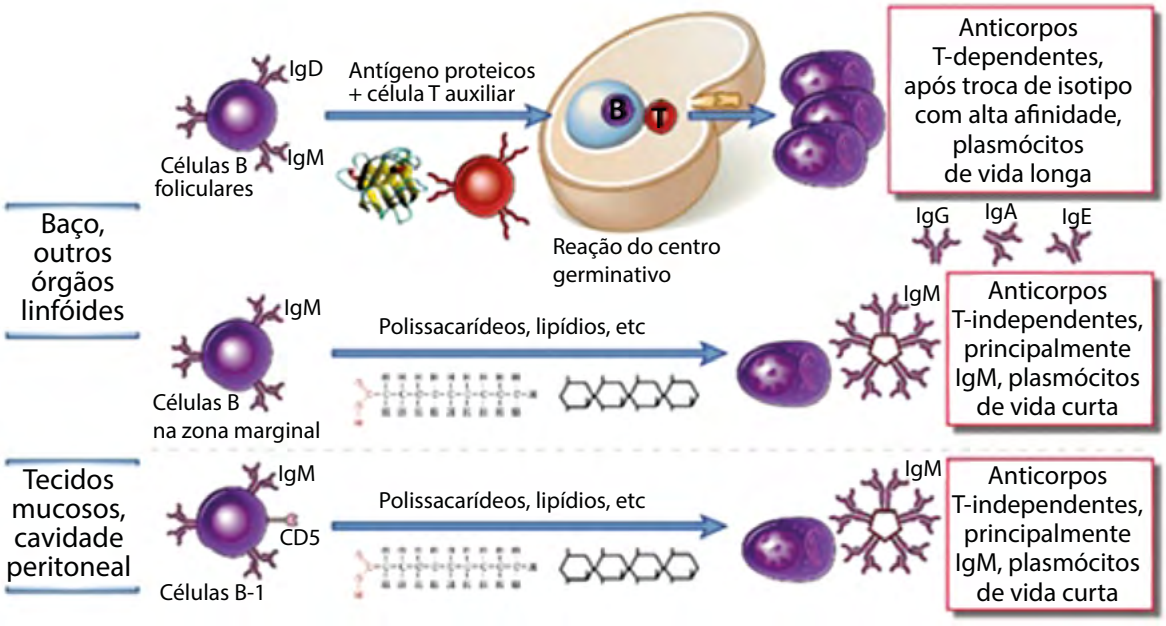


Figura 10 - O processo de apresentação de antígeno proteico para célula B / Fonte: adaptada de Abbas Lichtman e Pillai (2015).

Descrição da Imagem: é possível identificar a relação das células B que apresentam resposta T-dependentes na região superior da imagem, evidenciando os antígenos proteicos apresentados aos linfócitos TCD4+ no centro germinativo, ativando a célula B que resulta na produção de plasmócitos de vida longa que trocam de classe. Assim IgD e IgM se tornam IgA, IgE e IgG. A resposta T-independentes pode ser observada na porção inferior da imagem, os antígenos lipídicos e glicídicos não necessitam de células T, induzem apenas a produção de IgM que não troca de classe, gerando plasmócitos de vida curta.

A **sinalização da RIA** frente aos **antígenos proteicos** apresentam algumas particularidades. Os antígenos proteicos, também conhecidos como **antígenos T-dependentes,** ligam-se ao complexo BCR na superfície da célula B (a qual expressa a proteína de superfície MHC classe II). A **célula B processa o antígeno, apresenta para o linfócito TCD4+** (expressa também a proteína de MHC classe II), posteriormente, a célula B é ativada, diferenciando-se fenotípicamente em plasmócito secretor de anticorpos. Tal processo ocorre **nos folículos linfoides secundários do linfonodo e na polpa branca do baço;** após esse processo, ocorre a formação de **células de memória**.

A **RIA** é ativada doze horas após a RII, ou seja, se a RII não for totalmente efetiva para a eliminação dos antígenos, é iniciada uma cascata de respostas **divididas em diferentes fases** (Figura 11): as três primeiras realizam o **reconhecimento dos antígenos**, dessa forma, a célula B expressa o receptor BCR e a T o TCR, e verificam se o antígeno é um ácido nucléico, carboidrato, lipídio ou proteína. Na sequência, ocorre a **ativação dos linfócitos** que se tornam totalmente "maduros" e, de acordo com o seu mecanismo efetor, irá promover a eliminação do antígeno configurando a "fase efetor". Após a eliminação dos antígenos, ocorre o declínio da RIA e este processo é chamado de **contração** e os linfócitos, previamente estimulados, morrem por apoptose à medida que o organismo retorna a sua **homeostasia**. Alguns linfócitos são selecionados para se tornarem "**células de memória**", estando disponíveis para a defesa em caso de reinfecção pelo mesmo antígeno. O **tempo de resposta pode variar de indivíduo para indivíduo** (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2015).

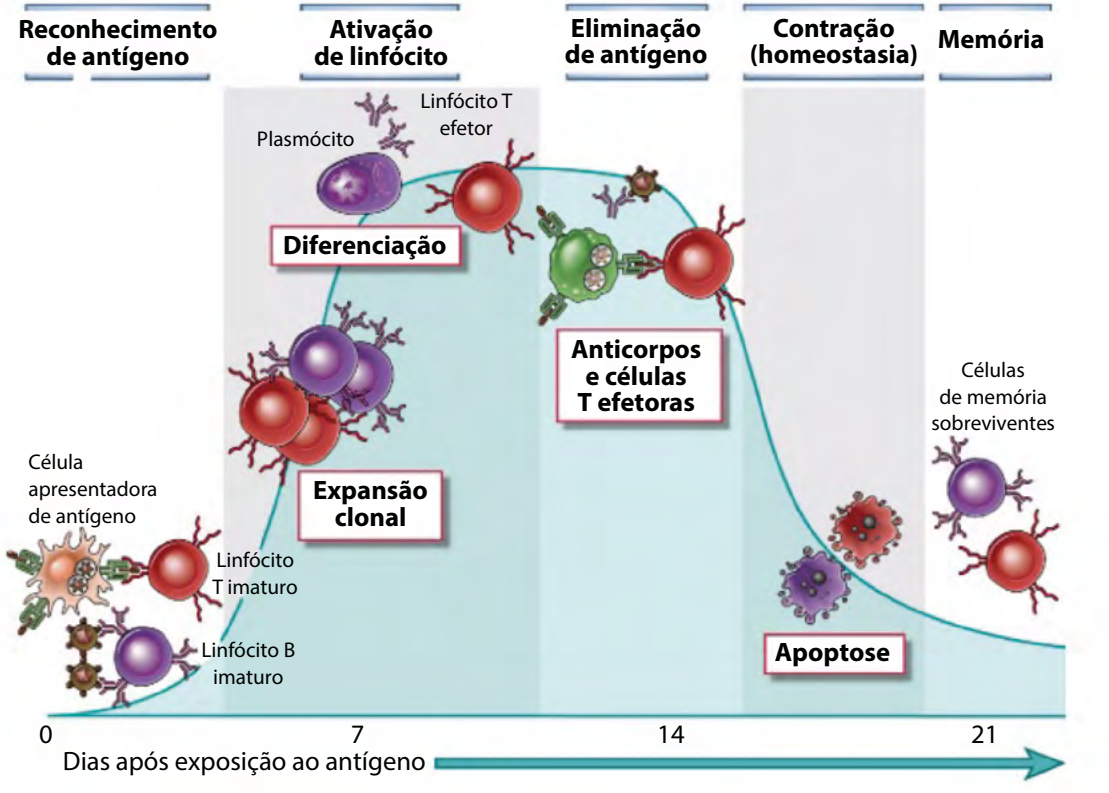


Figura 11 - Fases da RIA iniciadas doze horas após a ativação da RII / Fonte: adaptada de adaptada de Abbas Lichtman e Pillai (2015).

Descrição da Imagem: é possível observar um gráfico ilustrando as cinco fases da RIA. Inicialmente, o reconhecimento de antígeno ocorre a partir da hora doze após a ativação da RII. Na imagem, é possível observar, no canto inferior esquerdo, uma célula apresentadora de antígeno (cor ocre), apresentando o antígeno para o linfócito T ilustrado na cor vermelha e do linfócito B ilustrado na cor roxa. Aproximadamente no dia cinco, estes linfócitos iniciam sua proliferação, formando vários clones idênticos aos linfócitos originais. Por volta do sétimo dia, estes linfócitos se diferenciam e se especializam, estando disponíveis para eliminar os antígenos. Este processo pode ser observado no canto superior na região mediana da imagem. Na sequência, após a eliminação dos antígenos, os linfócitos remanescentes começam a morrer por apoptose por volta do décimo quarto dia, e algumas destas células são selecionadas e se transformam em células de memória por volta do vigésimo primeiro dia. Tal processo de declínio referente a estas duas fases podem ser vistas desde a região mediana superior da imagem até o canto inferior direito.

Finalizamos a nossa quarta unidade, discutindo as principais características relacionadas aos principais tipos de antígenos, levando em consideração sua natureza química e aspectos estruturais. Relacionamos, também, as diferenças entre antígenos glicídicos, lipídicos e proteicos no processo de ativação das células B, resultando na formação de plasmócitos de vida curta ou longa secretores de anticorpos. Na próxima sessão, vamos discutir os componentes humorais da RII, ou seja, as características do sistema complemento e também apresentar os componentes humorais da RIA, com ênfase na estrutura padrão de um anticorpo e apresentar os diferentes tipos de anticorpos, discutindo o processo de troca de classe e a maturação da afinidade destas proteínas.

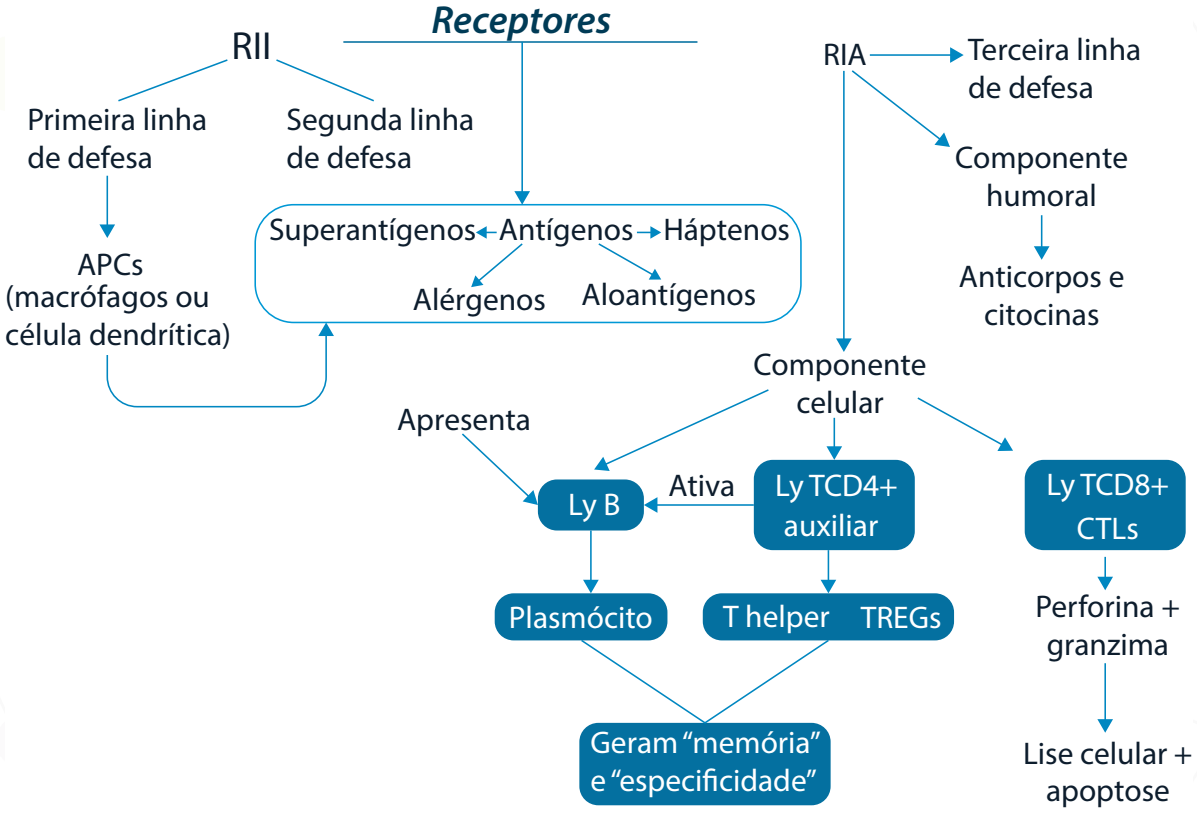
Convido você a ouvir a importância do ritmo circadiano para o desenvolvimento das respostas imunológicas e manutenção do sistema imune inato e adaptativo.

Você deve ter percebido que, nos estudos referentes a covid-19, quanto a DM-1, a apresentação dos antígenos ocorreu da mesma forma. Tanto o vírus quanto a ilhota beta pancreática apresentam antígenos "proteicos" que são apresentados pela APC ao linfócito TCD4+, que por sua vez, também apresentam para o linfócito B produzir "anticorpos". Em ambos os casos, temos uma sinalização T-dependente, visto que utilizou antígeno proteico e gerou anticorpos de vida longa (IgG) que será discutido na próxima unidade. Estes anticorpos vão atuar de maneiras distintas. No caso da covid-19, ele será fundamental para destruição do vírus em caso de reinfecção, que vem sendo amplamente discutido desde 2019, com início da pandemia. Na DM-1, o anticorpo tem um papel inverso e maléfico, pois a criação da "memória celular" faz com que tanto os linfócitos, quanto anticorpos e citocinas destruam ainda mais as ilhotas beta pancreáticas, levando a um quadro hiperinsulinêmico e insulinodependente que se inicia na vida infantil ou jovem do indivíduo.



MAPA MENTAL

Vamos fechar esta unidade desenvolvendo um mapa mental sobre as principais características relacionadas a RIA e sua relação com a RII e com os antígenos. Para dar uma mãozinha na revisão, convido você a produzir o seu próprio mapa mental e, assim, você poderá esquematizá-lo da forma que julgar mais adequado para seus estudos. Dessa forma, você poderá visualizar, revisar e memorizar todo conteúdo estudado nesta primeira unidade, de uma maneira diferente, colorida e ilustrativa. Sugiro você utilizar diferentes cores e ilustrações para valorizar ainda mais o seu mapa, então, mãos à obra.



Fonte: o autor.

1. As respostas imunológicas são caracterizadas por uma intensa sinalização entre receptores celulares e componentes humorais que circulam pelo sangue, plasma e outros compartimentos em nosso organismo. **Indique** em quais linhas de defesa são produzidos os componentes humorais do sistema imunológico.

   a) Primeira e segunda linha de defesa.
   b) Segunda e terceira linha de defesa.
   c) Primeira e terceira linha de defesa
   d) Primeira, segunda linha e terceira linha de defesa.
   e) Apenas na terceira linha de defesa.

2. Para o sistema imune inata reconhecer e sinalizar frente um agente agressor chamado de antígeno, faz-se necessária a sinalização mediada por receptores de reconhecimento de padrão. A respeito desses receptores, analise as afirmativas e **assinale** a alternativa correta.

   I) Os receptores tipo PAMP se localizam na membrana plasmática e reconhecem açúcares.
   II) Os receptores tipo DAMP se localizam nas vesículas endocíticas e reconhecem RNA.
   III) Os receptores do tipo TCR se localizam na membrana plasmática das células T.
   IV) Os receptores do tipo BCR se localizam na membrana plasmática de células B.

   Assinale a alternativa correta:

   a) Apenas I e II estão corretas.
   b) Apenas II e III estão corretas.
   c) Apenas III e IV estão corretas.
   d) Apenas II, III e IV estão corretas.
   e) Nenhuma das alternativas está correta.

3. Caio, de cinco anos de idade, foi diagnosticado recentemente com diabetes mellitus tipo 1. O médico relatou para sua mãe Vanessa que seu filho apresenta uma "falha" no sistema imunológico, que resulta na destruição das células no pâncreas que produzem insulina. Por conta disso, por toda sua vida, Caio precisará da aplicação de insulina produzida em outro mamífero e que, se realizar o processo corretamente, ele terá uma vida normal. Com base no termo "falha" do sistema imunológico, é **correto** afirmar que se trata:

   a) Falhas no processo de tolerância imunológica.
   b) Falhas no processo de reconhecimento de antígenos.
   c) Falhas no processo de produção de anticorpos.
   d) Falhas no processo de ativação de linfócitos.
   e) Falhas no processo de formação de células de memória.

4. Eric é médico e trabalha nos serviços de saúde em sua cidade e, durante a pandemia da covid-19, foi infectado pelo novo vírus SARS-CoV-2 na segunda onda da doença, em janeiro de 2021. Ele apresentou um quadro brando da doença, e se recuperou muito bem; em maio de 2021, ele foi reinfectado novamente pelo mesmo vírus, porém, desta vez ele foi assintomático e descobriu ao acaso após sua esposa Alana apresentar a doença. Ele fez o teste rápido que constatou a reinfecção. Com base no caso de Eric, **indique** a provável causa dele ser assintomático.

   a) Provavelmente, ele utilizou anticorpos produzidos na primeira infecção em janeiro.
   b) Provavelmente, somente a resposta imune inata havia sido ativada em janeiro.
   c) Provavelmente, ele contraiu uma carga menor do vírus e não apresentou sintomas.
   d) Provavelmente, ele não havia produzido anticorpos suficientes na primeira infecção.
   e) Provavelmente, as células de memória foram ativadas e estão eliminando o vírus.

5. A sinalização da RIA frente aos antígenos depende da natureza química e do tipo de estrutura deles. Já é conhecido os locais onde ocorrem a apresentação de antígenos e o tipo de anticorpo secretado. A respeito destas características, analise as afirmativas e **assinal**e a alternativa correta.

   I) Os antígenos glicídicos são T independentes e geram células de memória de vida longa.
   II) Os antígenos lipídicos são T independentes e geram células de memória de vida longa.
   III) Os antígenos proteicos são T dependentes e geram células de memória de vida longa.
   IV) Os haptenos são antígenos que necessitam ser complexados para estimular a resposta.

   Assinale a alternativa correta:

   a) Apenas I e II estão corretas.
   b) Apenas II e III estão corretas.
   c) Apenas III e IV estão corretas.
   d) Apenas II, III e IV estão corretas.
   e) Nenhuma das alternativas está correta.

5

Resposta Imune Humoral: Sistema Complemento e Anticorpos

Dr. Jean Carlos Fernando Besson

OPORTUNIDADES DE APRENDIZAGEM

Iremos trabalhar, nesta unidade, a caracterização dos componentes humorais da resposta inata e adaptativa e a relação entre eles. Inicialmente, será discutido o papel das três vias do sistema complemento envolvidas nos processos de opsonização e inflamação tecidual. Posteriormente, será apresentado a estrutura e função dos anticorpos, seu processo de produção a partir da ativação de células B e a descrição de características clínicas importantes para o estudo destas proteínas.

Olá, aluno(a), você já parou para analisar quais são os mecanismos que possibilitam que o nosso corpo seja capaz de eliminar antígenos e relembrar da estrutura deles muitos anos depois. Como e onde estes processos ocorrem? Qual é a razão do constante interesse nos estudos dos anticorpos? Será que essas proteínas entram nas nossas células e eliminam os antígenos? Ou será que os anticorpos têm receptores nas superfícies de nossas células e eles trabalham de forma cooperativa? Será que um anticorpo e imunoglobulina são a mesma coisa e apresentam homologias quanto a suas funções? Quais são as diferenças entre IgA, IgD, IgE, IgG e IgM? O que significa anticorpo de vida curta ou de vida longa? Qual a relação dos anticorpos com o sistema complemento e com a fagocitose? Seria o sistema complemento o principal responsável pelas respostas inflamatórias e alérgicas. Toda a organização celular e molecular do sistema imunológico está intimamente relacionada com os componentes humorais dos sistemas imunes inato e adaptativo, sendo controlado também por proteínas chamadas citocinas.

O sistema imune inato apresenta uma relação direta dos seus componentes celulares e humorais. Neste contexto, existe uma coordenada e regulada resposta entre as proteínas chamadas anafilotoxinas e opsoninas responsáveis pelos processos de inflamação e fagocitose, respectivamente. A via clássica é dependente dos anticorpos IgM e IgG para ser ativadas; a via alternativa não precisa de nenhum evento ou moléculas específicas para ser ativada, basta apenas a molécula C3b se ligar à superfície de um patógeno. A via das lectinas depende de uma lectina ligadora de manose para ser ativada. As três vias precisam ser reguladas por proteínas que indicam o término do processo; caso não ocorra essa regulação, podem surgir doenças autoimunes ou inflamatórias crônicas. O sistema imune adaptativo também apresenta íntima relação de seus componentes celulares e humorais. Neste último caso, os anticorpos ou imunoglobulinas são proteínas responsáveis por neutralizar e eliminar os antígenos, inclusive, auxiliando a resposta imune inata e o sistema complemento como descrito anteriormente.

Existem cinco classes de anticorpos "IgA", IgD", IgE, "IgM" e "IgG" que são produzidos por células B ativadas chamadas de plasmócitos. Essas proteínas são muito importantes para a nossa sobrevivência frente aos patógenos. Toda vez que você fica doente, seu corpo combate o agente agressor e as células B são ensinadas a "fabricar" anticorpos contra ele. Pode se passar cinquenta anos, se você ficar doente pelo mesmo agente agressor, o seu sistema imune sabe o que e como fazer para eliminá-lo rapidamente e, possivelmente, você será assintomático em tal processo.

A partir das informações iniciais fornecidas anteriormente, eu te convido a realizar duas pesquisas em especial: na primeira, pesquise a relação direta dos anticorpos com processos alérgicos. Quais são os alimentos que mais causam reações alérgicas, o principal anticorpo e a principal molécula que sinaliza em reações alérgicas. Na segunda pesquisa, gostaria que você entendesse a relação dos anticorpos IgM e IgG com o quadro clínico da covid-19 causada pelo SARS-CoV-2. Entenda qual é a relação destes anticorpos com os quadros de reinfecção pelo vírus e quais deles indicam que a infecção está em "em curso" ou se ela foi "combatida" e o indivíduo criou "memória" celular. Para responder a estas questões, peço que, neste momento, você faça uma pesquisa detalhada em buscas das duas respostas e analise os principais pontos inerentes a estes processos relacionados aos anticorpos. Você pode anotar as informações a respeito no espaço disponibilizado a seguir, chamado Diário de Bordo, pois vamos falar disso no decorrer da nossa unidade.

Em suas pesquisas relacionadas à primeira pergunta, você deve ter encontrado a relação direta dos anticorpos IgE com as respostas alérgicas. Existem vários alimentos que podem causar reações alérgicas, especialmente castanhas, nozes, peixes e frutos do mar. O anticorpo IgE produzido é capaz de ativar células inatas, como basófilos e mastócitos que liberam histamina e outros mediadores inflamatórios, causando alergias e, até mesmo, choque anafilático. Na segunda pergunta, você deve ter constatado as diferenças entre os anticorpos IgM e IgG na relação direta com a evolução da covid-19 e a carga viral do SARS-CoV (agente etiológico da doença). Existe um período de janela imunológica que corresponde a vários estágios de detecção do vírus e evolução do sistema imune inata.

Aproximadamente, por volta do sétimo dia de infecção, a célula B ativada e, agora, chamada de "plasmócito" produz IgM que, clinicamente, indica que a infecção é aguda. Isto é, você está combatendo e transmitindo o vírus. Por volta de quatorze dias, o IgM sofre alterações genéticas em um processo chamado de troca de classe de anticorpos e passa a se chamar IgG, que indica clinicamente que a doença se encontra em período crônico. Em resumo, ele indica que você está eliminando o que ainda resta do vírus em seu corpo e criando memória, ou seja, em uma próxima reinfecção, o seu sistema imune já sabe todo o trajeto que ele deve fazer para combater o vírus por um menor tempo. Caso algo não tenha ficado claro até agora, não se preocupe! Nós iremos trabalhar com este conteúdo no decorrer da unidade. Por isso, preste muita atenção enquanto estiver estudando e anote em seu Diário de Bordo as informações extraídas na pesquisa.

DIÁRIO DE BORDO

Anteriormente, nós discutimos as principais generalidades da resposta imune inata e adaptativa, baseadas em características celulares e receptores. Nesta unidade, nós vamos trabalhar com os detalhes dos componentes humorais da resposta imune inata (sistema complemento) e componentes humorais da resposta imune adaptativa (anticorpos). Dessa forma, iremos nos aprofundar nos mecanismos destas moléculas sinalizadoras e entender a relação direta com seus receptores. Para facilitar a integração do conteúdo dos elementos celulares e humorais, vamos, brevemente, relembrar as linhas de defesa.

A **primeira linha** de defesa é composta por "barreiras biológicas, físicas e químicas", as quais se organizam e bloqueiam a entrada de antígenos em nosso corpo. É natural pensar, inicialmente, nas nossas mucosas e nossa pele que bloqueiam grande parte da entrada de bactérias, fungos, parasitas e vírus em nosso organismo. Na nossa **segunda linha** de defesa estão localizadas as diferentes células que produzem os componentes humorais que vamos estudar nesta unidade. São diversas as proteínas que atuam intensamente na resposta imune inata, eliminando moléculas antigênicas; em especial, vamos discutir o papel das proteínas do sistema complemento.

A **terceira linha** de defesa é classificada como um tipo de resposta que apresenta especificidade e memória. A especificidade é conferida devido a presença de receptores linfocitários capazes de reconhecer antígenos e estimular respostas mais complexas e organizadas. A capacidade de memória está intimamente relacionada à habilidade das células de se recombinar e, posteriormente, vão "se lembrar" do antígeno, estimulando respostas específicas e elaboradas que resultam na produção de anticorpos, os quais bloqueiam e eliminam o antígeno.

Como discutido anteriormente, o **antígeno** é definido como toda molécula ou substância capaz de estimular a resposta imune. As proteínas do sistema complemento e os anticorpos reconhecem os epítopos (parte do antígeno) também conhecida como determinante antigênico. Os antígenos podem ter vários epítopos semelhantes ou que podem também diferir entre si; muito embora vários antígenos possam vir a ser reconhecidos, apenas alguns deles são capazes de produzirem as respostas imunes adaptativas humorais. Toda vez que um antígeno estimula uma resposta imunológica, ele é chamado de "imunógeno".

Existe uma relação direta entre os componentes humorais inatos e adaptativos (Figura 1). Imagine que você ingeriu um determinado alimento contendo antígenos bacterianos. Inicialmente, os anticorpos se ligam aos antígenos, como se estivesse "cercando" o agente agressor. Na sequência, após a ativação do sistema complemento, as suas proteínas são atraídas aos anticorpos e sinalizam para células da imunidade inata ou adaptativa "destruir" o antígeno bacteriano.

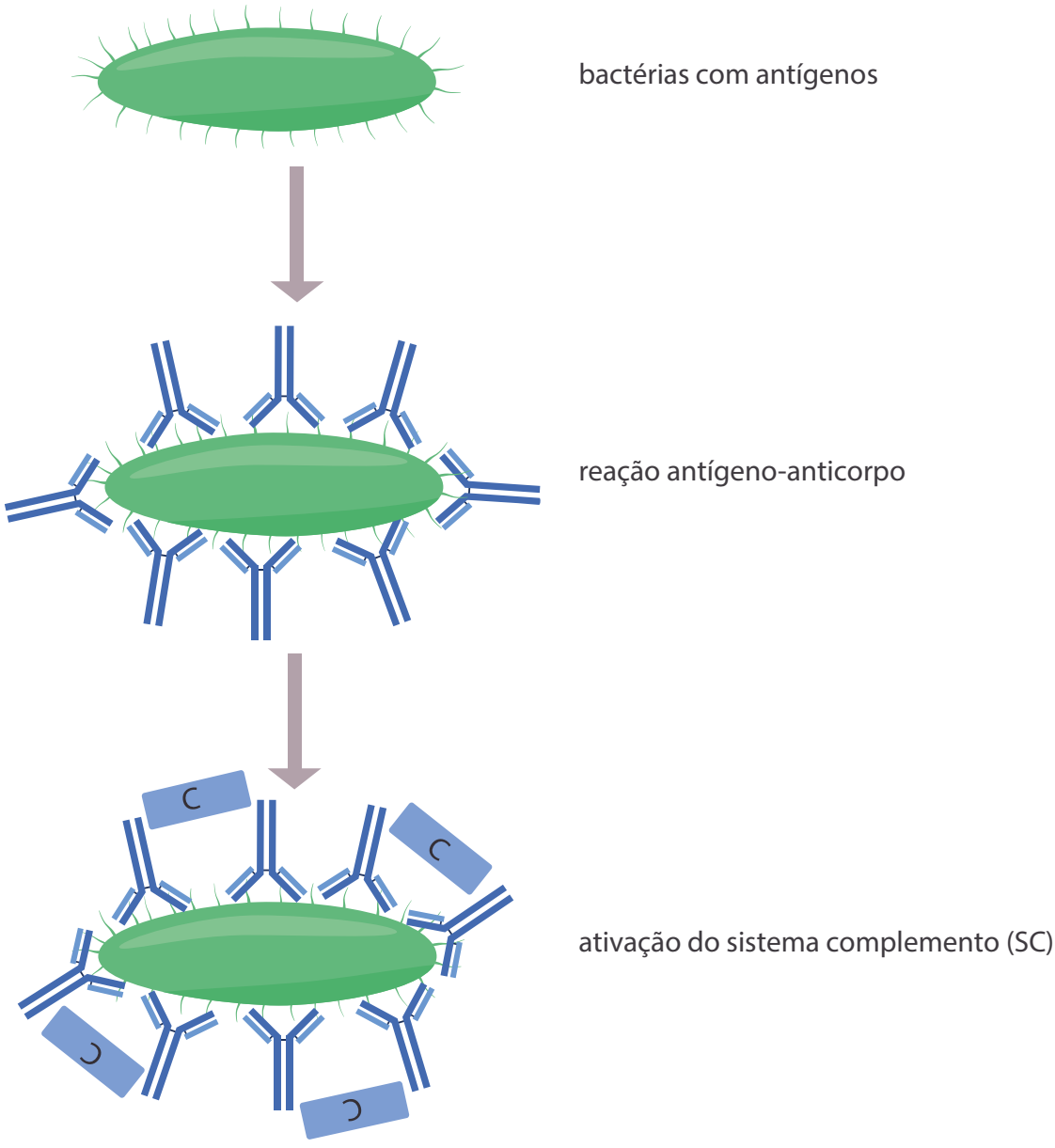


Figura 1 - Relação dos componentes humorais inatos e adaptativos

Descrição da Imagem: é possível observar, no canto superior da imagem, a presença de um antígeno representado por um círculo oval na coloração verde. Inicialmente, os anticorpos se ligam aos antígenos, como se estivesse "cercando" o agente agressor, este processo pode ser visto na região mediana da imagem. Na sequência, especificamente na região mediana da imagem, é possível identificar oito anticorpos na forma de "Y" representadas na cor azul "cercando o antígeno". Na região inferior da imagem, podemos observar a ligação de quatro proteínas do sistema complemento, representadas em formas de cubos, coloração azul e marcadas com a letra C. Cada proteína está ligada a dois anticorpos distintos.

Vamos iniciar a apresentação dos componentes humorais, o primeiro a ser apresentado será o **sistema complemento** (SC) definido como um conjunto de proteínas de natureza plasmáticas que atuam como um potente e complexo mecanismo efetor humoral do sistema imune, auxiliando os

efeitos de outros componentes da resposta imune, como, por exemplo, os anticorpos. Ele pode ser dividido em três vias: **clássica, alternativa e lectinas** e apresentam diferentes proteínas, especialmente as "anafilotoxinas", que auxiliam na ativação da resposta imune, e as "opsoninas" que auxiliam na fagocitose de microrganismos (Figura 2).

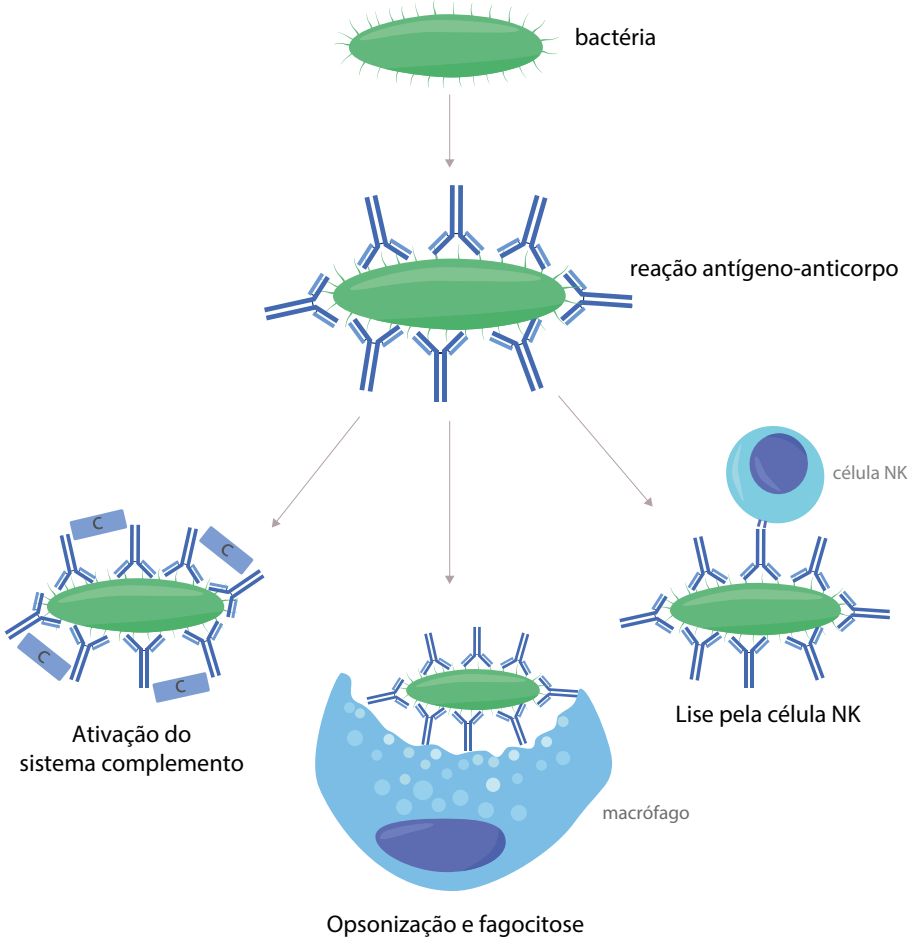


Figura 2 - Função integrada do SC e dos anticorpos

Descrição da Imagem: é possível observar, no canto superior da imagem, a presença de um antígeno representado por um círculo oval na coloração verde. Inicialmente, os anticorpos se ligam aos antígenos, como se estivesse "cercando" o agente agressor, este processo pode ser visualizado na região mediana da imagem. Posteriormente, são apresentadas três funções integradas entre os anticorpos e os SC. No canto inferior esquerdo, é possível identificar oito anticorpos na forma de "Y" representadas na cor azul "cercando o antígeno" ligados a quatro proteínas do sistema complemento representadas em formas de cubos, coloração azul e marcadas com a letra c. Cada proteína está ligada a dois anticorpos distintos, esta função é conhecida como "ativação do sistema complemento".

Na região inferior mediana, é apresentada a função de opsonização e fagocitose. É possível observar um macrófago representado na coloração azul englobando os oito anticorpos na forma de "Y" representadas na cor azul "cercando o antígeno" ligados a quatro proteínas do sistema complemento representadas em formas de cubos, coloração azul e marcadas com a letra c, indicando que a fagocitose propriamente dita está ocorrendo. No canto inferior direito, é possível identificar o mecanismo de **citotoxicidade mediada**

por anticorpos (ADCC). Neste caso, uma célula NK representada na coloração azul está reconhecendo um dos oito anticorpos na forma de "Y" representadas na cor azul "cercando o antígeno", indicando a função de lise celular mediada por anticorpos ou simplesmente ADCC, conforme dito anteriormente.

As três vias do sistema complemento apresentam similaridades e diferenças quanto ao seu processo de ativação. No entanto, elas resultam nas mesmas proteínas e funções (Figura 3).

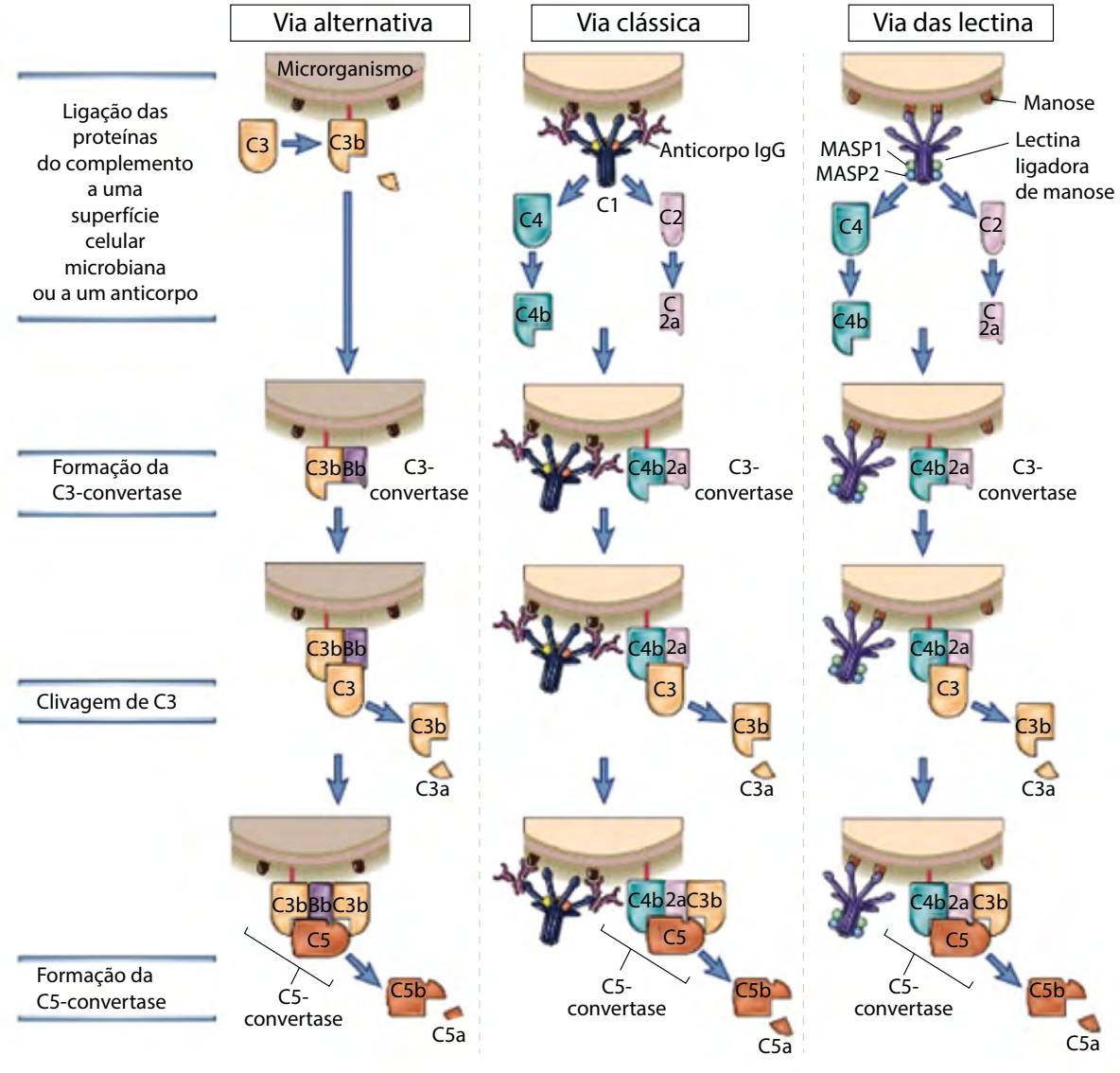


Figura 3 - Apresentação das vias clássicas, alternativa e das lectinas evidenciando as diferenças na ativação e formação de C3 e C5 convertases / Fonte: adaptada de Abbas, Lichtman e Pillai (2015).

Descrição da Imagem: é possível identificar a ativação da via alternativa a ligação de C3 na superfície microbiana; para ativação da via clássica, faz-se necessário a presença de anticorpos IgM ou IgG e na via das lectinas, existe a presença de lectinas ligadoras de manose, que se "ligam" a glicose ou manose.

As **anafilotoxinas** (C3a, C4a e C5a) promovem a inflamação tecidual ao se ligarem em receptores específicos C3aR e C5aR; as opsoninas (C3b, C4b e C5b) se ligam a receptores do complemento (CR) e realizam uma espécie de "marcação" do antígeno para serem fagocitados por células fagocíticas (Figura 4). Para facilitar o seu entendimento, didaticamente, imagine que a proteína do complemento é um "selo", o antígeno é uma "carta" e a célula do sistema imune o "carteiro". Neste contexto, podemos pensar que assim como a "carta" só tem seu destino final de entrega a partir do momento que o "carteiro" reconhece corretamente o "selo", o sistema imune tem função semelhante. As células só conseguem saber se o anticorpo precisa eliminar o antígeno se ele estiver "marcado para morrer" por essas preciosas proteínas. Além das proteínas que fazem a marcação, existem outras que promovem citólise (destruição) a partir da formação do complexo de ataque à membrana (CAM ou MAC), mediado pela organização de proteínas estruturais de superfície chamadas de C5b, C6, C7, C8 e C9.

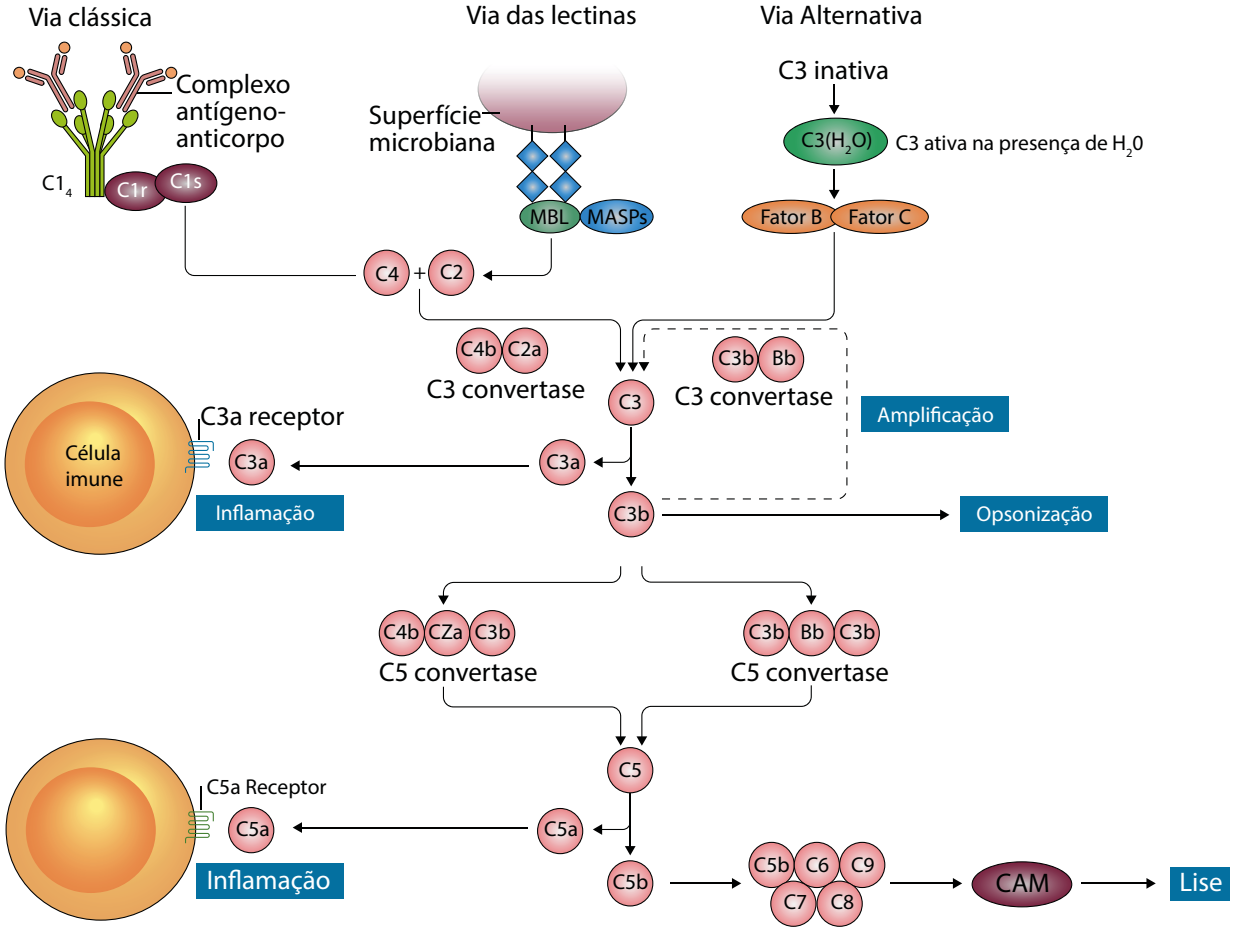


Figura 4 - Resumo esquemático das vias clássicas, alternativa e das lectinas / Fonte: adaptada de Trouw, Pickering e Blom (2017).

Descrição da Imagem: é possível identificar a ativação da via alternativa a ligação de C3 na superfície microbiana; para ativação da via clássica, faz-se necessário a presença de anticorpos IgM ou IgG; e na via das lectinas, existe a presença de lectinas ligadoras de manose, que se "ligam" a glicose ou manose. Além disso, é possível identificar os receptores para anafilotoxinas e a formação do complexo de ataque à membrana (CAM).

Em conjunto, essas proteínas visam a destruição dos microrganismos e impedem que ocorram danos excessivos aos tecidos do hospedeiro. De forma comum, às três vias (clássica, alternativa e das lectinas) apresentam o mesmo complexo enzimático chamado convertase-3 (C3) que promove a "quebra" de zimogênios (pró-enzimas) inativos, que, ao serem ativados, promovem citólise, inflamação e opsonização. No entanto, para formar C3, existem algumas particularidades em cada via, e essas diferenças serão apresentadas (Figuras 3 e 4).

A via clássica é a única dependente da presença de anticorpos, especificamente de dois tipos: IgM ou IgG. Eles se fixam aos antígenos, formando estruturas denominadas complexos antígeno-anticorpo. Após a ligação, esse complexo se liga e ativam C1 (estrutura molecular contendo diferentes proteínas, sendo duas moléculas de C1q e C1s, respectivamente e duas moléculas de C1r. Cada molécula C1 possui a capacidade de dividir outras moléculas chamadas C2 e C4, constituindo um importante mecanismo de amplificação na cascata do SC (Figuras 3 e 4).

Posteriormente, C2 é clivada nos fragmentos C2a e C2b, e C4 é clivada gerando os fragmentos C4a e C4b. Os fragmentos C2a e C4b, por sua vez, se combinam e formam a C3 convertase. Este complexo irá clivar proteoliticamente (quebra) C3 (que entra na via) em fragmentos C3a e C3b, o fragmento C3b irá se ligar posteriormente a convertase-5 (C5), e a sua principal função será destruir microrganismos que apresentam lipopolissacarídeos (Figuras 3 e 4).

Em contrapartida, a via alternativa não depende de anticorpos para ser ativada, sua função está relacionada com o rápido combate de infecção frente a bactérias infectantes. Sua ativação ocorre a partir do primeiro contato com o antígeno. A molécula C3 se combina com outras proteínas do complemento, chamadas de "fator B, P e D", formando o complexo C3-convertase. Sequencialmente, esse complexo interage com outra molécula C3, a qual é clivada proteoliticamente (quebrada) em fragmentos C3a, que participa de processos inflamatórios, e C3b, promovendo a "opsonização", conforme já descrito na via clássica. Posteriormente, este fragmento C3b irá se ligar covalentemente a convertase-5 (C5) (Figuras 3 e 4).

A via das lectinas é ativada contra infecções bacterianas e fúngicas, usualmente, ela entra em ação, sendo ativada após os macrófgos realizarem a fagocitose de bactérias, vírus e outros antígenos, além de serem importantes no processo de secreção das citocinas (proteínas reguladoras do sistema imune). Estas moléculas estimulam o fígado a produzir as lectinas (proteínas que se ligam à superfície de células bacterianas e fúngicas e que apresentam em sua superfície açúcares do tipo manose e glicose. A principal lectina secretada é do tipo ligadora da manose (MBL). Quando a lectina MBL se liga à superfície de uma célula infectada ou doente, ela atua como opsonina e ativa C2 e C4, as quais serão clivadas, liberando C2a e C2b. A molécula C2a permanece na via, paralelamente, C4 é clivada proteoliticamente em C4a e C4b, essa última permanece na via e se liga a C2a e em conjuntos ativam C3 (Figura 03). Desta forma, após a clivagem, ocorrerá a formação e liberação dos elementos clivados: C3a (anafilotoxina) e C3b (opsonina), esta última irá se ligar, posteriormente, a convertase-5 (C5) (Figuras 4 e 5).

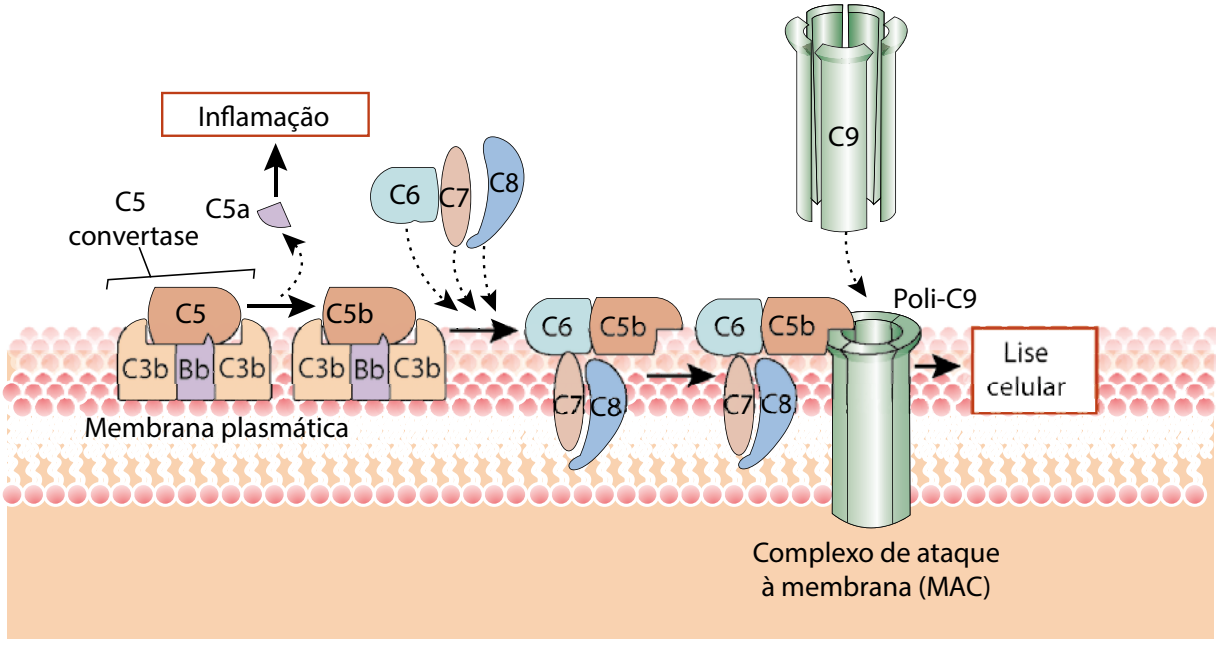


Figura 5 - Representação do processo de citólise na via alternativa mediado por C5-convertase
Fonte: adaptada de Abbas, Lichtman e Pillai (2015).

Descrição da Imagem: a imagem representa o processo de citólise a partir da formação do CAM (C5b-cauda poli-C9), embora a imagem representada caracterize a via alternativa, o processo ocorre da mesma forma na via clássica e das lectinas, basta C5 ser clivada em C5a e C5b e o processo se iniciará da mesma forma nas três vias.

Após a formação de C3b, ocorrerá processo de **citólise** com a **formação do CAM**, esse processo ocorrerá da mesma forma nas três vias. Após a formação de C3, com liberação de C3b, ocorre a formação da convertase-5 (C5), na sequência, ocorre a clivagem proteolítica em C5a e C5b, essa última se liga em C6, C7 e C8, que se fixam na membrana do "agente" invasor, possibilitando que a cauda poli-9 promova a formação do CAM que "perfura" a membrana e permite a entrada de líquido extracelular.

Durante o processo de opsonização, as proteínas C3b, C4b ou C5b vão ligar-se na membrana da célula, enviando sinais para as células fagocitarias (neutrófilos ou macrófagos), as quais apresentam receptores e promovem a fagocitose. As anafilotoxinas induzem o mastócito a liberar as moléculas, como a histamina, dessa forma, ocorre o aumento da permeabilidade vascular e a contração da musculatura lisa do pulmão (Figura 05) (WILLRICH, 2020). Este fenômeno é muito comum de ocorrer nos processos alérgicos e normalmente, os principais gatilhos são medicamentos, pólen, pelos e, principalmente, alimentos, e podem ser fatal se causarem uma reação anafilática (vamos estudar posteriormente).

É importante pensar, também, na regulação do SC. Quando se faz necessário inativar o complemento, ou seja, imagine que a infecção foi combatida e o antígeno eliminado em sua totalidade. As células saudáveis do hospedeiro regulam o SC, elas possuem ácido siálico (carboidrato característico dos eucariotos) e expressam proteínas regulatórias que inibem a ativação do complemento. Dessa forma,

impedem que ocorram "danos" às células saudáveis do hospedeiro. Esse processo garante o retorno à homeostasia e, também, apresenta direta relação com a expressão de proteínas de superfície para reconhecimento daquilo que é próprio ou não próprio em nosso organismo e que iremos estudar no próximo tópico. Se este processo não ocorrer com eficiência, o hospedeiro pode morrer quase que instantaneamente, após alguns minutos. Um exemplo da desregulação do SC são as reações alérgicas (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2015).

Quando o sistema complemento não é regulado de maneira correta, ele pode resultar nos desenvolvimentos de várias doenças, especialmente de doenças autoimunes reumáticas comuns, como lúpus eritematoso sistêmico (LES), artrite reumatoide (AR) e vasculite sistêmica. As evidências que ligam a ativação do complemento a essas doenças incluem a presença de deposição de complemento nos tecidos afetados, níveis diminuídos de proteínas do complemento e altos níveis de fragmentos de ativação do complemento no sangue e/ou líquido sinovial de pacientes com essas doenças, bem como dados de modelos experimentais. Falhas na inibição de C5 podem resultar no desenvolvimento de inflamação glomerular na nefrite lúpica ou de tratar a microangiopatia trombótica no desenvolvimento do LES. O sistema do complemento é um dos múltiplos mediadores de lesão tecidual em doenças complexas, como o LES.
Fonte: adaptado de Trouw, Pickering e Blom (2017)

A **alergia alimentar** é uma resposta anormal a um alimento causada pelo anticorpo imunoglobulina E (IgE) (Figura 6). Em crianças, os alimentos que, na maioria das vezes, desencadeiam reações alérgicas incluem ovo, leite de vaca, amendoim, nozes, soja e trigo. Em adultos, esta lista inclui peixes e crustáceos, além de amendoim e nozes. As reações alérgicas podem ser fatais quando envolvem dificuldade respiratória e ou cardiovascular; entretanto, a maioria das reações não é severa. É estimado que a alergia alimentar acomete de 2 a 5% dos adultos, em contrapartida, afeta entre 6 a 8% das crianças (IWEALA; CHOUDHARY; COMMINS, 2018). Iremos estudar, na sequência, os anticorpos e especificamente IgE, no entanto, é importante fazer uma integração de conteúdo com o SC e as anafilotoxinas.

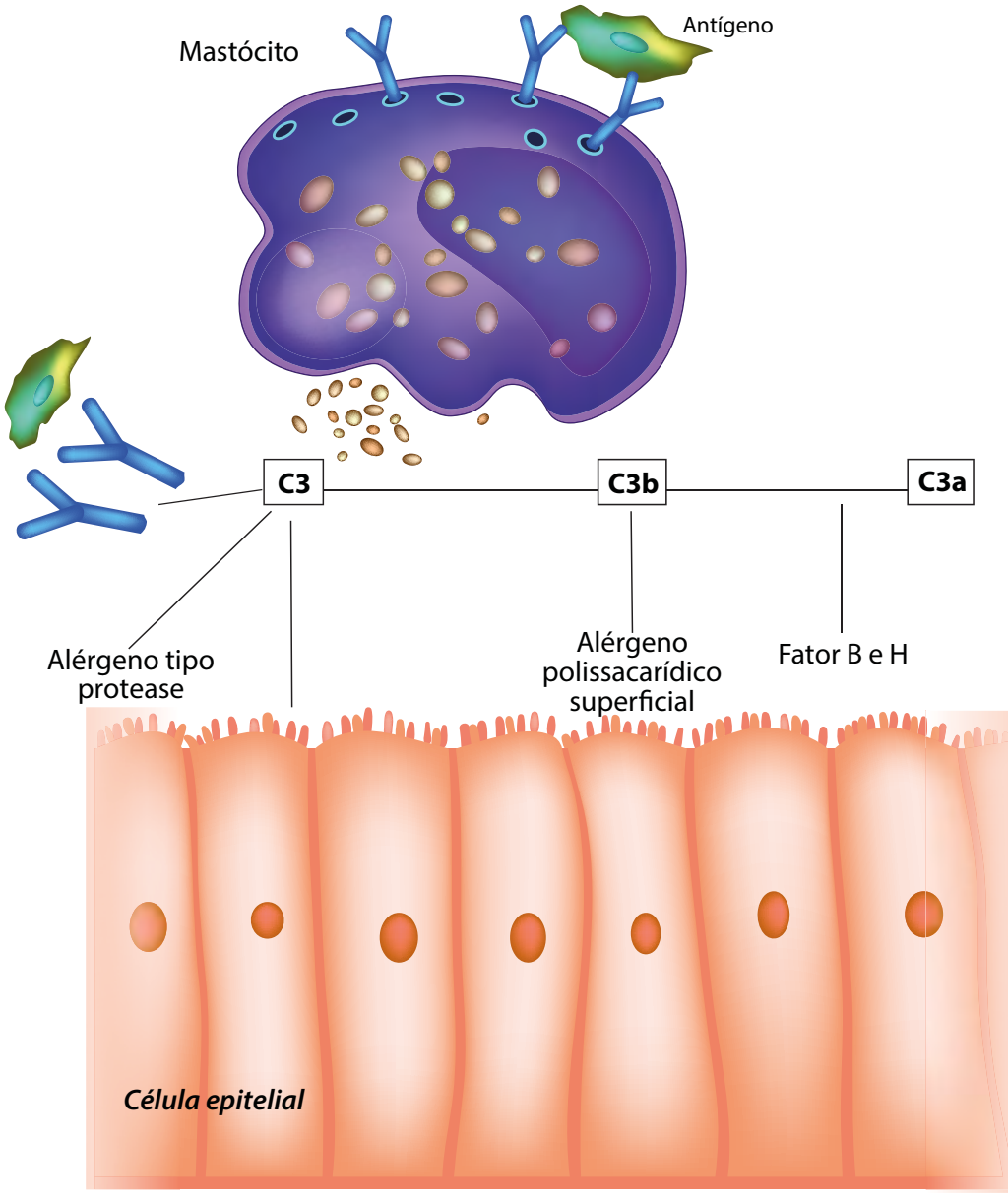


Figura 6 - Desgranulação de mastócitos em quadro alérgico

Descrição da Imagem: é possível identificar, na parte superior da imagem, a presença de um mastócito sendo ativado por anticorpo IgE na presença de um antígeno e sofrendo processo de desgranulação de mediadores inflamatórios, como a histamina. Esta última está sendo liberada na porção mediana da imagem, especificamente do lado esquerdo. As moléculas liberadas estão atraindo novas moléculas C3, C3b e C3a que estão ativando complemento e promovendo efeitos em células epiteliais representadas na região inferior da imagem.

Embora qualquer alimento possa causar alergia mediada por IgE, alguns alimentos são responsáveis pela maioria das reações, em especial, vale ser destacado o consumo de amendoim, frutos do mar, nozes e peixes resultando na Síndrome da Alergia Oral (SAO). Ela afeta até 5% da população mundial e se manifesta como uma forma geralmente leve de alergia alimentar causada por contato da boca e

garganta com frutas e vegetais crus e, às vezes, nozes. Os sintomas mais frequentes de OAS são coceira ou inchaço leve da boca, rosto, lábios, língua e garganta, geralmente se desenvolvendo dentro de minutos após comer alimentos crus, frutas ou vegetais. Um importante detalhe é que após o aquecimento ou cozimento destes alimentos, os epítopos (parte de antígenos) são desnaturados e não promovem a reação alérgica (IWEALA; CHOUDHARY; COMMINS, 2018).

A maioria dos pacientes alérgicos a frutos do mar são alérgicos a qualquer um ou mais peixes com barbatanas ou um ou mais crustáceos ou moluscos. Apenas 10% dos pacientes alérgicos são reativos aos alimentos em ambos os grupos. Neste contexto, uma pessoa com alergia a um tipo específico (por exemplo, camarão), muitas vezes, pode continuar a comer com segurança outros tipos de frutos do mar (por exemplo, peixes e, possivelmente, alguns moluscos). Amendoim e nozes também são alimentos com grande potencial de desenvolver alergias alimentares nos adultos. Na maioria dos casos, a alergia a nozes se desenvolveu na infância e persiste na idade adulta; ao contrário do que é encontrado com alergias a frutos do mar (IWEALA; CHOUDHARY; COMMINS, 2018). Estudos também indicam que o consumo de peixes escombrídeos, como o atum, pode causar reações alérgicas, isso ocorre devido à presença de moléculas semelhantes à histamina (Figura 7) (SICHERER; SAMPSON, 2018).



Figura 7 - Atum - tipo de peixe escombrídeo

Descrição da Imagem: é possível visualizar um exemplar de peixe escombrídeo, neste caso, o atum. Ele apresenta um tipo de molécula alérgica com estrutura semelhante à histamina.

Agora que já vimos as características do SC e sua relação direta com os anticorpos, vamos estudar as principais características e funções dos anticorpos. Já sabemos que o antígeno é uma molécula capaz de produzir a resposta imune e, neste cenário, o sistema imune e, especificamente, os anticorpos reconhecem os epítopos que configuram uma parte específica do antígeno, também chamada de determinante antigênico. Os antígenos podem evidenciar vários epítopos, os quais podem ser semelhantes ou apresentar diferenças entre si, contudo, vários antígenos podem ser reconhecidos, mas apenas alguns deles são capazes de produzirem as respostas imunes adaptativas humorais.

As moléculas responsáveis por estimular as respostas imunes são chamadas de imunógenos e elas podem ser caracterizadas como macromoléculas pertinentes para a ativação de células B responsáveis por secretar os anticorpos. Esta secreção depende da ligação dos antígenos aos receptores BCR, localizados na superfície da célula B, em alguns casos, esta ativação necessitará da presença dos linfócitos TCD4+. Os anticorpos ou imunoglobulinas (Ig) são proteínas normalmente circulantes e produzidas nos vertebrados (Figura 8). Quando as células B são ativadas, elas passam a ser chamadas de efetoras ou plasmócitos após a apresentação de antígenos (Figura 9).

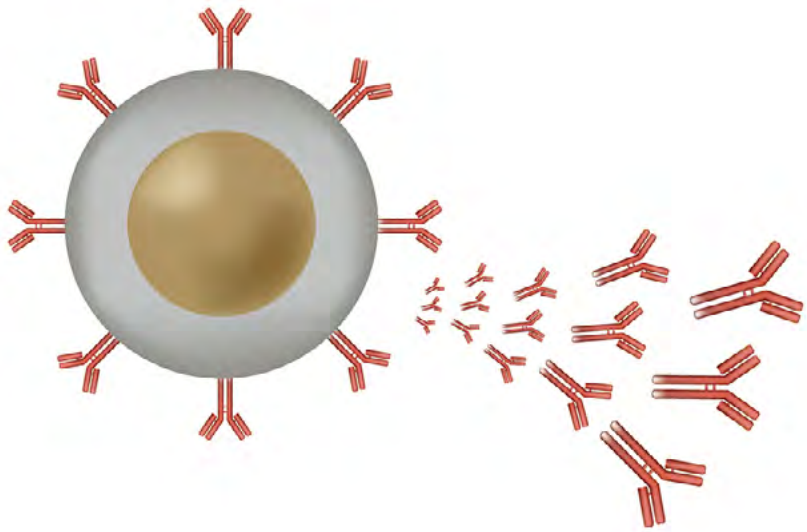


Figura 8 - Anticorpo sendo secretado

Descrição da Imagem: é possível visualizar um plasmócito localizado na porção esquerda e superior da imagem secretando anticorpos; quinze moléculas de anticorpos que estão deixando a membrana da célula, eles podem ser observados a partir da região central da figura.

Os **anticorpos** são descritos como moléculas específicas por conta da sua capacidade de reconhecer os antígenos e são apresentados como os principais mediadores da RIA-H. Usualmente, eles podem ser encontrados sob duas formas: anticorpos de superfície ou secretados. Os anticorpos de superfície são chamados de **IgD e IgM**, ligados à membrana da célula B, e sua principal função é atuar como receptores para antígenos. Os anticorpos secretados são chamados de **IgA, IgE e IgG** e residem na circulação, nas mucosas e nos tecidos.

ATIVAÇÃO DA CÉLULA B

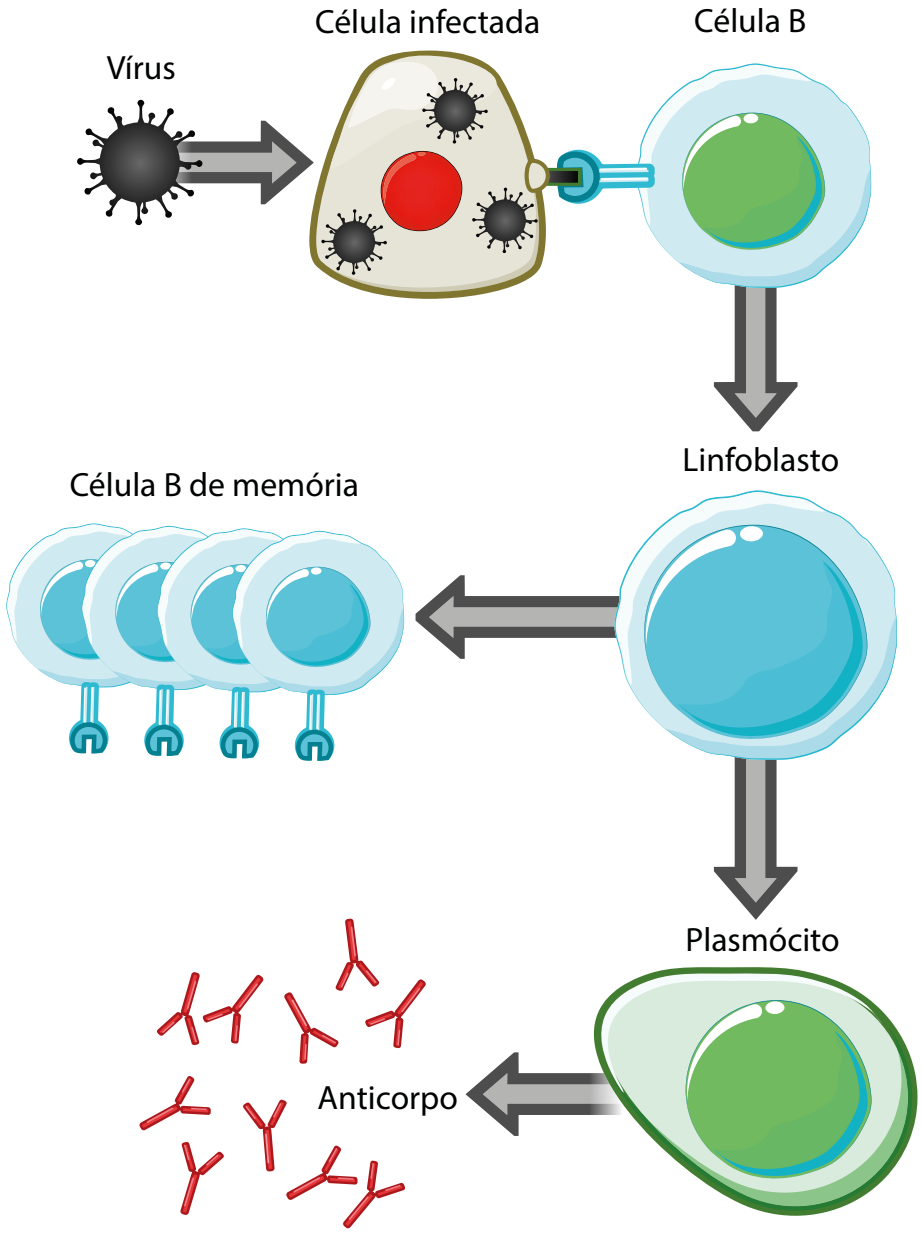


Figura 9 - Ativação da célula B

Descrição da Imagem: é possível visualizar o processo de ativação da célula B resultando na secreção de anticorpos e desenvolvimento de células B de memória. O processo está ocorrendo nos órgãos linfoides secundários. O processo se inicia com o vírus localizado no canto superior esquerdo da imagem, infectando uma célula do hospedeiro (região mediana superior da imagem) e sendo reconhecido pelo BCR da célula B na região superior direita da imagem. Na sequência, a célula B se torna um linfoblasto (ou célula B efetora), localizada na região mediana e direita da imagem. O linfoblasto pode seguir duas vias: na primeira, ele dá origem a vários clones celulares de memória observados na região mediana e esquerda da imagem. Na segunda via, o linfoblasto pode originar um plasmócito, observado no canto inferior direito da imagem. Ele está secretando dez anticorpos secretores observados em conjunto no canto inferior esquerdo da imagem.

A função de anticorpos de superfície (IgD e IgM) (Figura 10) é expressar o complexo BCR que, quando ligados ao antígeno em sua superfície, desencadeia uma série de sinais e reações dentro do linfócito B, que resultará na liberação de anticorpos secretores específicos para o antígeno apresentado (Figura 8). Os anticorpos também apresentam a função de neutralização de antígenos ou toxinas bacterianas, neste contexto, as bactérias intracelulares e/ou os vírus (Figura 9). Tais antígenos contaminam e infectam uma célula saudável do hospedeiro, ligando-se a moléculas localizadas na superfície dessas células-alvo, porém, os anticorpos são capazes de bloquear essa ligação, então, podemos dizer que houve uma neutralização do antígeno mediada por anticorpos.

TIPOS DE ANTICORPOS

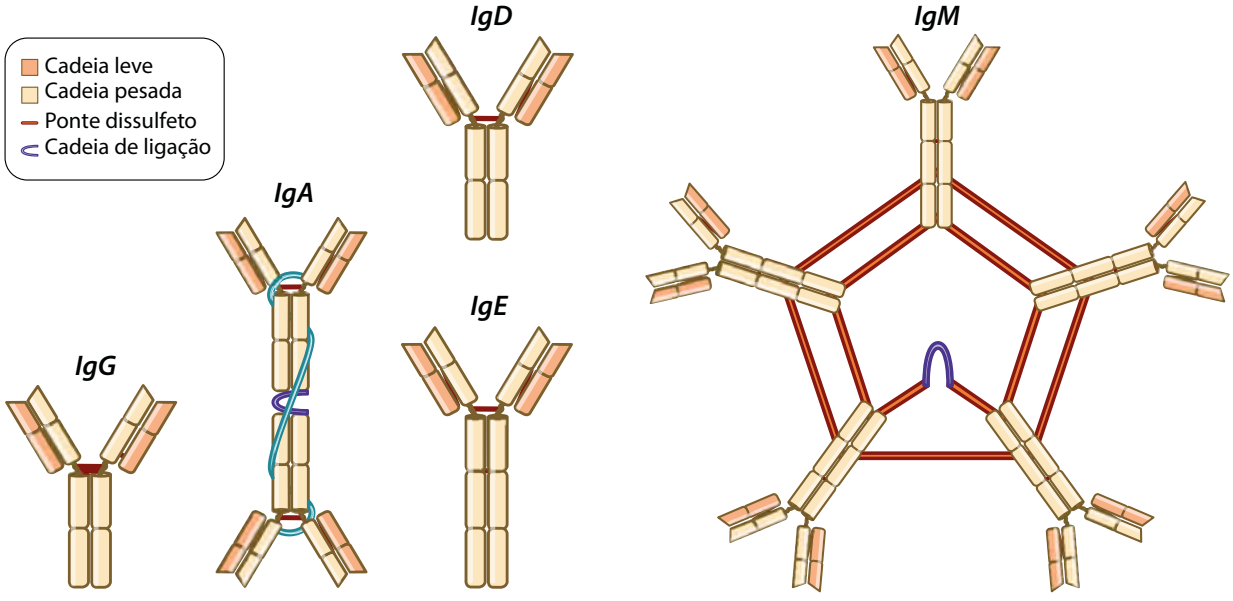


Figura 10 - Tipos de anticorpos

Descrição da Imagem: é possível identificar as cinco classes de anticorpos. Da esquerda para direita, estão: IgG (estrutura monomérica); IgA (estrutura dimérica) IgD (monomérico) localizado acima do IgE (também monomérico) e IgM (pentamérico).

Como vimos estudando o SC, a função de opsonização dos antígenos extracelulares resultará na fagocitose dos antígenos pelas células do sistema fagocítico (macrófago e neutrófilos). Nesse caso, as opsoninas (proteínas de marcação produzidas pelo sistema complemento) promovem uma ligação a nível de superfície do antígeno ou das células infectadas, sinalizando diretamente para os anticorpos os quais enviam sinais para as células fagocíticas, eliminando o antígeno. Quando o patógeno está sendo "opsonizado", ele também ativa a via clássica do sistema complemento, facilitando a lise de determinados antígenos, estimulando a formação de poros em suas membranas.

Os anticorpos apresentam estrutura básica simétrica comum a todas as suas cinco classes. Sua estrutura lembra a letra "Y", sendo constituído por quatro cadeias polipeptídicas que estão ligadas entre si e unidas

por pontes dissulfeto. As quatro cadeias, por sua vez, são divididas em duas cadeias leves e duas cadeias pesadas, e estas apresentam regiões variáveis e constantes (Figura 11). As regiões variáveis possuem esse nome, pois a sua sequência de aminoácidos se modifica, garantindo a especificidade do anticorpo para os diferentes antígenos. As regiões constantes não variam de acordo com os antígenos, elas variam de acordo com as classes de anticorpos, ou seja, suas cadeias pesadas diferem entre os anticorpos.

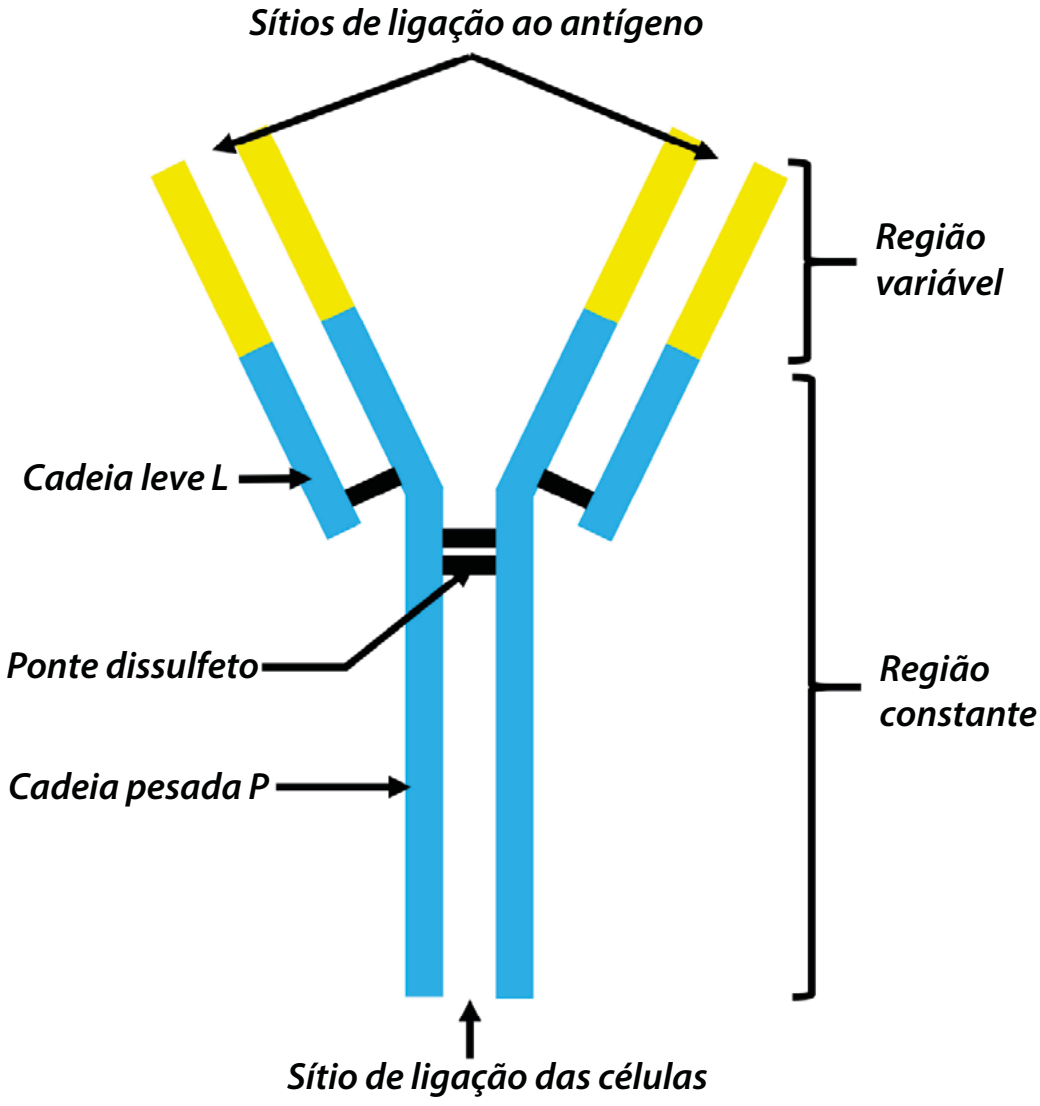


Figura 11 - Estrutura do anticorpo

Descrição da Imagem: a imagem representa a estrutura simétrica de um anticorpo, contendo quatro cadeias polipeptídicas, sendo elas divididas em duas cadeias pesadas e duas cadeias leves e unidas por pontes dissulfeto. Apresenta, ainda, uma região variável (amarelo), que indica a região onde o antígeno se fixa (onde se localiza a porção Fab) e uma região constante (azul) que se liga ao receptor da célula (porção Fc) que estará atuando junto ao anticorpo no processo de defesa.

As cadeias leves dos anticorpos podem ser de dois tipos κ (kappa), a forma mais frequente, e λ (lambda), a forma menos frequente (Figura 11) . Cada anticorpo só poderá conter um dos dois tipos apresentados. As cadeias pesadas variam entre as cinco classes, sendo o IgA formado por cadeia pesada do tipo α (alfa), IgD tipo δ (delta), IgE tipo ε (épsilon), IgG tipo γ (gama) e IgM tipo μ (mi). Os anticorpos possuem dois sítios de ligação que se ligam a dois antígenos iguais, essa região de ligação é chamada região Fab (composta pela cadeia leve e por parte da cadeia pesada) e por essa região conter a parte variável dos anticorpos, ela vai se ligar ao antígeno.

A região Fc é composta pelas regiões constantes das cadeias pesadas, é ela que determina a função do anticorpo (Figura 11). Por exemplo, quando o anticorpo tem a função de receptor, é a região Fc que estará ligada à superfície da célula B e vai iniciar uma cascata de sinalização que resultará na secreção de novos anticorpos. Outro exemplo, quando o anticorpo faz a "opsonização de um antígeno", o fagócito vai reconhecer o complexo antígeno-anticorpo por meio da região Fc. Conforme descrito anteriormente, a cadeia pesada vai determinar a função de cada anticorpo.

A **IgA** é um anticorpo encontrado nas mucosas e secreções, encontrada predominantemente na forma dimérica, presentes no colostro (leite materno), lágrima, saliva, suco gástrico e suor (Figura 10). Sua principal função é oferecer proteção ao sistema gastrointestinal e respiratório (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2015). A IgA é o isotipo de anticorpo mais abundante no sistema imunológico da mucosa. Estruturalmente, a IgA na superfície da mucosa é uma estrutura dimérica, enquanto a IgA sérica é monomérica. IgA secretora (sIgA) é uma das IgAs poliméricas compostas por IgA dimérica. A maioria dos sIgAs é produzida pelo intestino e apresenta um importante papel durante a homeostase do sistema imunológico da mucosa, especialmente no controle da microbiota comensal e patógenos. Em recém-nascidos, a IgA materna presente no colostro (leite materno) é a única fonte de sIgA (IgA secretado), garantindo a imunidade do bebê após o nascimento (LI; JIN; CHEN, 2020).

A **IgD** é considerada um anticorpo sinalizador de membrana, e sua principal função, conhecida até o momento, é atuar como um receptor de antígeno das células B (Figura 10). A IgE é um anticorpo monomérico, que auxilia na eliminação de helmintos e estão relacionados, ainda, a reações alérgicas, ligando-se em receptores de alta afinidade localizados nos basófilos e mastócitos, como apresentado anteriormente (Figuras 6) (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2015).

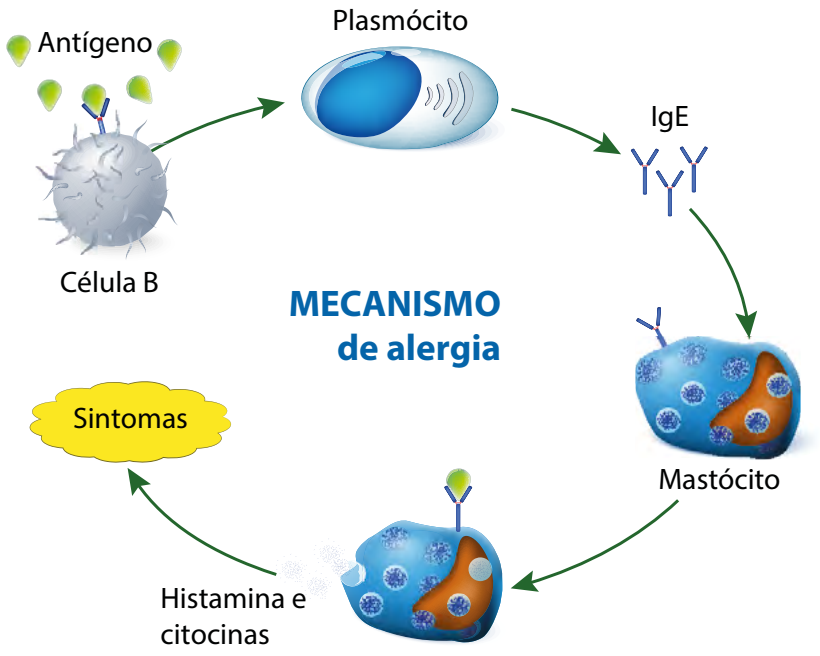


Figura 12 - Produção de IgE em resposta alérgica

Descrição da Imagem: a imagem representa o ciclo de ativação da célula B resultando em sintomas referentes a uma reação alérgica. No canto superior esquerdo da imagem, é possível observar uma célula B reconhecendo antígenos e sendo ativada no canto superior mediano da imagem. Na sequência, estão sendo liberadas três moléculas de IgE na região superior e direita da imagem. Na porção inferior, na região direita, pode ser visto um mastócito sendo ativado por uma molécula IgE, que se liga em sua superfície. Posteriormente, na região mediana e inferior da imagem, o antígeno se liga ao IgE localizado na superfície do mastócito, a célula sofre desgranulação e libera histamina e outras citocinas, que vão causar sintomas a nível sistêmico representados na região esquerda da figura.

O diagnóstico e o tratamento da alergia alimentar são complicados por conta da abundância de proteínas homólogas de reação cruzada em alimentos comestíveis e aeroalérgenos. Isso resulta no desenvolvimento de pacientes com sensibilização alérgica, testando positivamente a muitos alimentos biologicamente relacionados. No entanto, muitos destes pacientes são sensibilizados a alimentos sem exibir reatividade clínica. Embora os diagnósticos moleculares tenham melhorado a capacidade de identificar a reatividade cruzada clinicamente relevante, a abordagem ideal para os pacientes requer uma compreensão dos aspectos epidemiológicos dos pacientes, bem como a especificidade do alimento, especialmente considerando a estabilidade das proteínas e os fatores específicos do paciente relacionados à sua resposta imunológica. Fonte: adaptado de Cox, Eigenmann e Sicherer (2021).

O **IgG** é um anticorpo monomérico que predomina na linfa, líquidos corporais e sangue. São chamados de anticorpos séricos e dotados da capacidade de atravessar a placenta, transferindo imunidade passiva ao feto durante a gestação (Figura 10). Estes anticorpos indicam que houve alguma infecção no passado, sendo fundamentais para o diagnóstico e tratamento de inúmeras doenças. Suas funções ainda englobam a opsonização, neutralização e ativação do complemento (Figura 13).

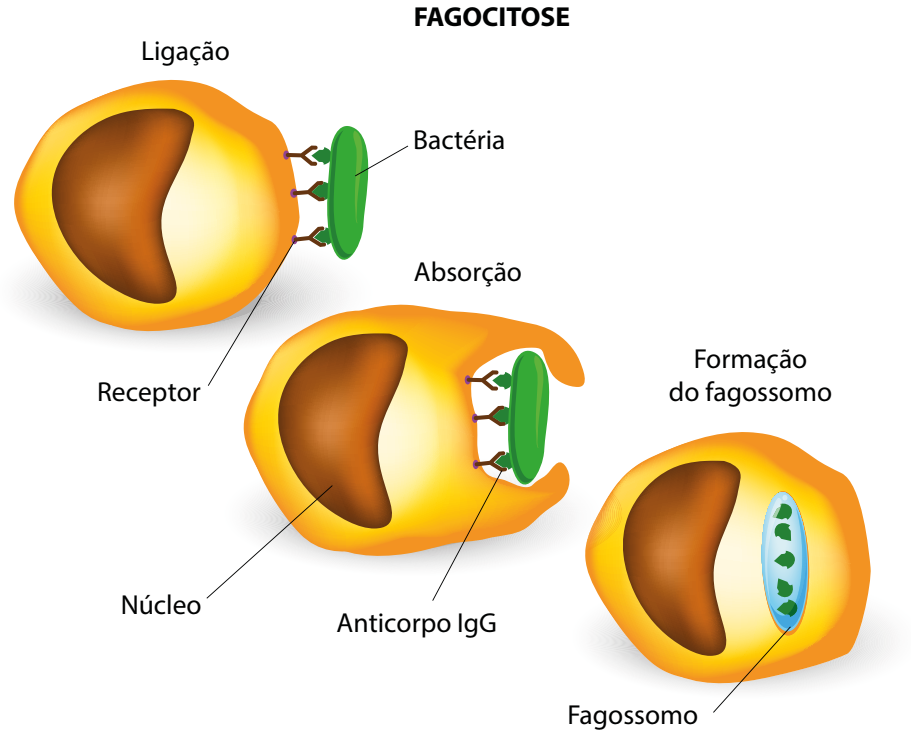


Figura 13 - Produção de IgE em resposta alérgica

Descrição da Imagem: a imagem representa as funções integradoras entre o anticorpo IgG e as células do sistema fagocitário. No canto superior esquerdo, é possível observar o IgG atuando como elo entre uma bactéria e um macrófago. Ele se liga à região Fc anticorpo por meio de seus receptores de alta afinidade. Na região central da imagem, é possível visualizar o macrófago englobando a bactéria e, no canto inferior direito, pode ser visualizado o fagossomo contendo a bactéria no interior do macrófago. É neste momento que ocorre a digestão enzimática.

O **IgM** é um anticorpo pentamérico que predomina nas infecções agudas e, também, podem estar associados às membranas das células B em forma monomérica ou atuando como receptores e ativando o SC na forma pentamérica (Figura 10). Quando o anticorpo se liga ao seu antígeno (região Fab), vão ocorrer três processos, o primeiro é chamado de maturação da afinidade ou hipermutação somática, nesse processo, a ligação do anticorpo com antígeno fica mais forte, ou seja, mais específica.

O segundo processo é a mudança da configuração membranar (IgD e IgM) para a configuração secretora (IgA, IgE ou IgG), que poderão ser direcionadas ao sangue e outras secreções do nosso organismo, além de conferir a imunidade das mucosas (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2015). Paralelamente ao segundo processo, ocorrerá o terceiro processo referente à mudança de classe da cadeia pesada e isso será definido pela citocina secretada pelo **linfócito T** (no caso dos

linfócitos T dependentes, conforme discutido anteriormente) (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2015).

Para entender melhor este processo, imagine os anticorpos atacando o novo SARS-CoV-2 responsável pela covid-19 (Figura 14). Primeiro, é secretado IgD e IgM na membrana da célula B, a partir do momento que são produzidos certos tipos de citocinas, elas "avisam" para estes dois receptores membranares que eles devem se transformar em IgG, considerado um anticorpo mais especializado para combater o vírus. A cada vez que o nosso corpo combate um antígeno e desenvolve novas moléculas de IgG, ele se torna mais forte no combate a novas infecções no futuro.

Então, imagine o seguinte: se uma pessoa desenvolveu covid-19 em 2020, ela produziu células de memória produtoras de IgG. Se ela se contaminar em 2021 novamente, ela vai desenvolver anticorpos muito mais fortes e resistentes. A cada nova exposição, o nosso sistema imunológico se fortalece. Este é o motivo da aplicação de duas ou três doses de vacina, "ensinar" nossos anticorpos a se especializarem.

REALIDADE AUMENTADA

Veja como ocorre o processo de fagocitose mediada por macrófagos .

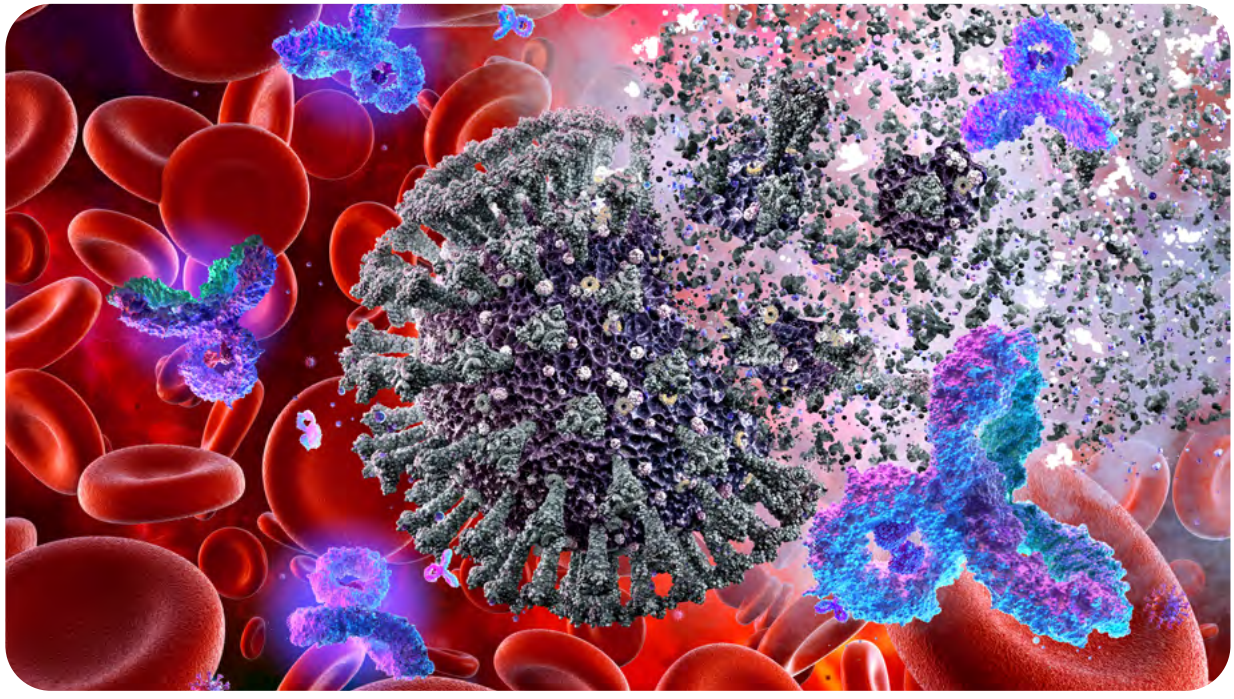


Figura 14 - IgG atacando o novo vírus SARS-COV-2 responsável pela covid-19

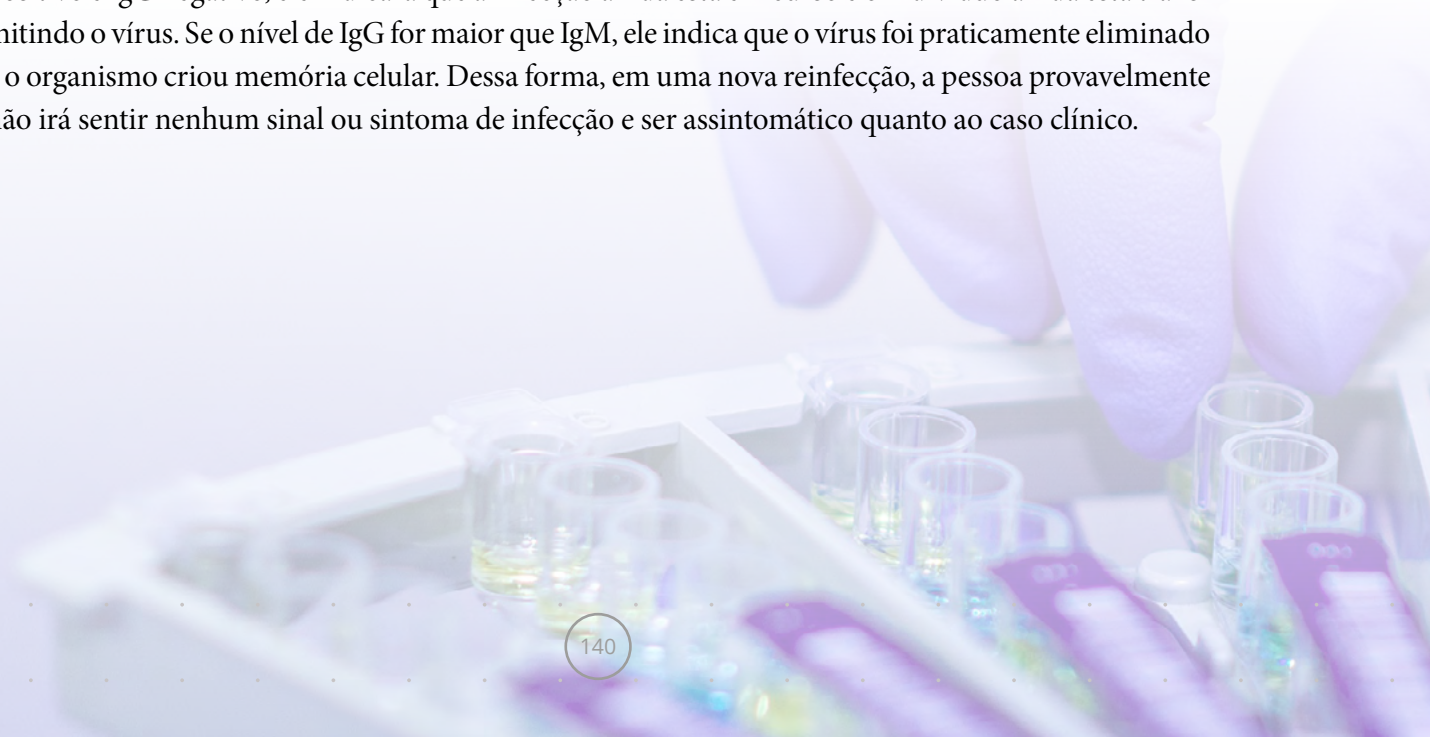
Descrição da Imagem: a imagem ilustra um vírus SARS-COV-2 responsável pela covid-19 circundado por hemácias sendo atacado por seis moléculas de IgG.

Vamos entender melhor a relação entre IgM e IgG no cenário da covid-19. Após a infecção inicial, exatamente nos primeiros cinco dias, a concentração de antígenos é muito alta e é neste período de incubação do SARS-CoV que os sintomas têm início. Usualmente, é feito um teste de biologia molecular chamado RT-PCR, que indica a presença ou ausência do material genético do vírus em nosso organismo.

Após este período, os sinais de pneumonia passam a se expressar com intensidade e, aproximadamente por volta do sétimo dia, ocorre o estímulo a partir das proteínas virais e ativação da célula B com auxílio dos linfócitos TCD4+, transformando-se em plasmócito e secretando IgM (anticorpo de vida curta). Posteriormente, entre o nono e o décimo dia, ocorrerá a troca de classe. Assim, o IgM de vida curta dará origem ao IgG de vida longa. Após vinte e um dias, mais ou menos, ocorreu a transição total da classe M para G, indicando que o sistema imunológico combateu o vírus e foi capaz de produzir células de memória para uma nova reinfecção no futuro. Quando você é imunizado, ocorre a mesma situação do gráfico (Figura 15).

Você sabia que várias doenças autoimunes ou aquelas causadas por microrganismos podem ser identificadas em exames laboratoriais a partir de coletas de sangue. Especialmente, as concentrações de IgM e IgG auxiliam neste diagnóstico, indicando quadros de infecções agudas e crônicas, respectivamente.

Para interpretar um exame laboratorial é simples, após o início dos sintomas, é recomendado esperar que ocorra esta janela imunológica de transição do IgM para IgG, aproximadamente 21 dias é suficiente, porém, esse período pode variar de pessoa para pessoa. Se no resultado do exame o nível de IgM estiver positivo e IgG negativo, ele indicará que a infecção ainda está em curso e o indivíduo ainda está transmitindo o vírus. Se o nível de IgG for maior que IgM, ele indica que o vírus foi praticamente eliminado e o organismo criou memória celular. Dessa forma, em uma nova reinfecção, a pessoa provavelmente não irá sentir nenhum sinal ou sintoma de infecção e ser assintomático quanto ao caso clínico.



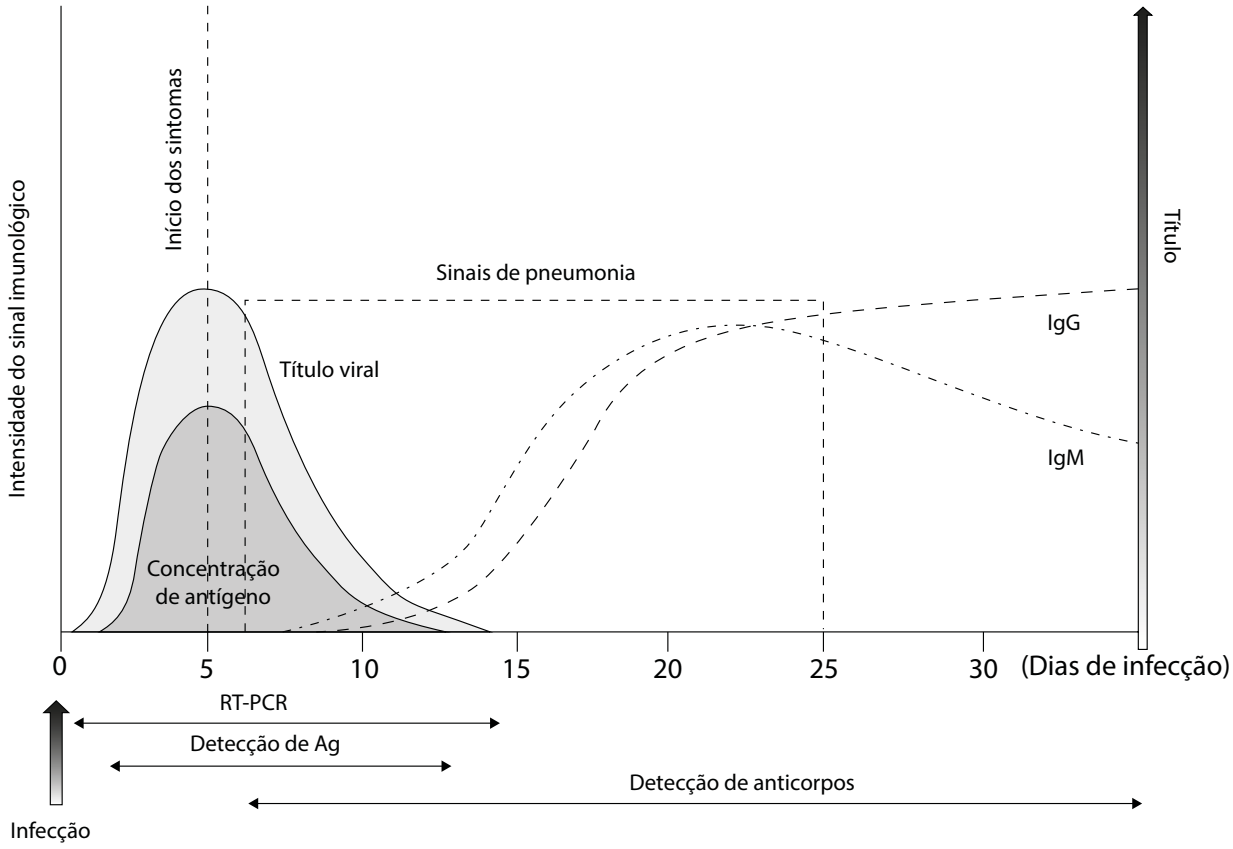


Figura 15 - Relação do IgM e IgG com a infecção pelo vírus SARS-CoV-2 em quadro de pneumonia em paciente com covid-19
Fonte: adaptada de Xavier et al. (2020).

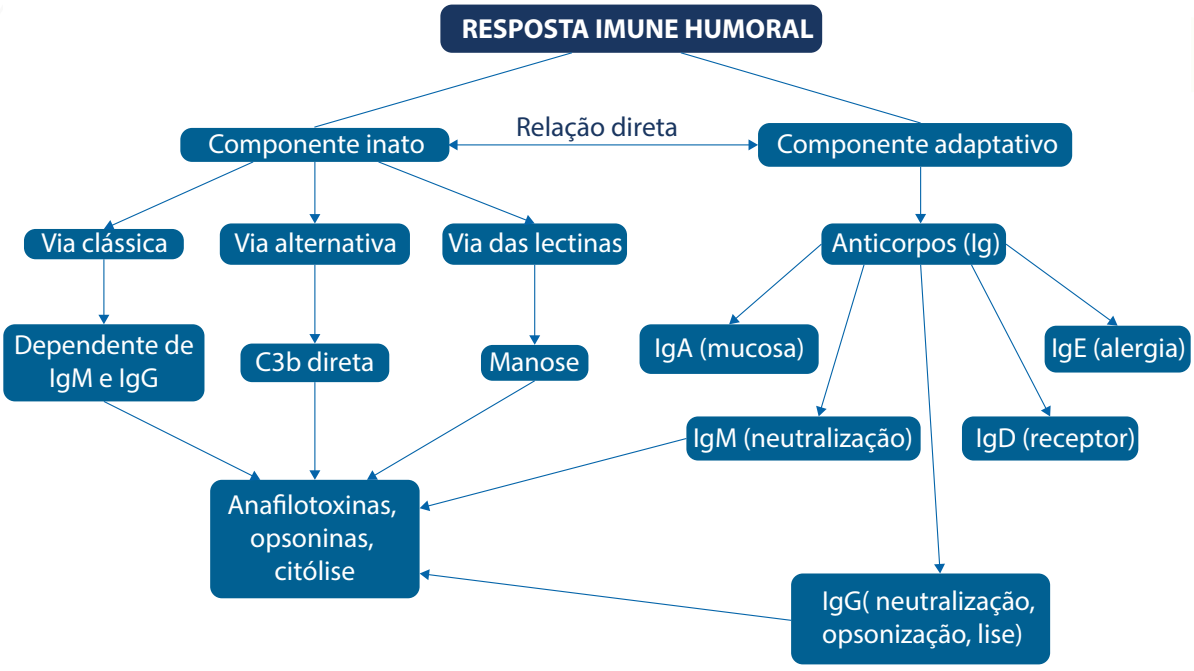
Descrição da Imagem: na imagem, é possível identificar um gráfico indicando a formação de células de anticorpos a partir da observação do aumento de IgG em comparação a IgM ao final de 30 dias. Nota-se o período de incubação do vírus SARS-CoV2, causador da covid-19. Do dia 0 a 5 ocorre a incubação do vírus que pode ser detectado pela técnica RT-PCR. Esta técnica permite identificar o RNA viral aproximadamente do terceiro até o décimo segundo dia de infecção. Após o quinto dia, a carga viral começa a reduzir, ao passo que a imunidade adaptativa é ativada por volta do oitavo dia. Neste período de tempo ou de "janela imunológica", é iniciada a produção da imunidade celular (linfócitos B e T) e imunidade humoral, com produção inicial de IgM e, posteriormente, soroconversão e troca de classe para IgG. Os anticorpos podem ser identificados a partir do sétimo dia de infecção, bem como ocorre o início de pneumonia em casos mais graves. Caso a produção de memória celular e humoral ocorrer com sucesso, a pneumonia irá desaparecer por volta do vigésimo quinto dia.



Vamos entender melhor a relação das cinco classes de anticorpos IgA, IgD, IgE, IgM e IgG na transição das respostas imunes adaptativas e relacionar com as diferentes “janelas imunológicas” e principais funções do sistema imune e suas peculiaridades.

Olá, finalizamos mais uma unidade, na qual podemos estudar as características do SC e relacionar com os anticorpos. Dessa forma, integrando os componentes humorais das respostas imunológicas inata e adaptativa, relacionando com os diferentes tipos de receptores e com os antígenos. Estudamos, principalmente, a diferença entre a especificidade e a memória entre RII e RIA e a importância dos anticorpos, especialmente das cinco classes de anticorpos existentes na forma de receptores (IgD e IgM) e nas formas secretoras que estimulam processos de opsonização e neutralização, além de atravessar a placenta e garantir a imunidade fetal (IgG) e de atuar na defesa das mucosas (IgA) e em processos alérgicos e defesa contra parasitas (IgE).

Você deve ter percebido que o sistema imunológico apresenta uma íntima relação entre os componentes humorais da resposta imune inata e adaptativa. Em conjunto, o sistema complemento e os anticorpos potencializam as funções dos leucócitos e linfócitos com a finalidade de preservar o nosso organismo contra qualquer tipo de substância. Vamos fechar esta unidade desenvolvendo um mapa mental sobre estas características apresentadas. Para dar uma mãozinha na revisão, convido você a produzir o seu próprio mapa mental e, assim, poderá esquematizá-lo da forma que julgar mais adequado para seus estudos. Você poderá visualizar, revisar e memorizar todo conteúdo estudado nesta unidade.



Fonte: o autor.

MAPA MENTAL

1. O sistema complemento é formado por diversas proteínas que desempenham um papel importante na defesa e inflamação do hospedeiro. A ativação do complemento resulta na oposição dos patógenos e sua remoção pelos fagócitos, bem como na lise celular. A ativação inadequada do complemento e as deficiências do complemento são a causa subjacente da fisiopatologia de muitas doenças. Com relação às características das proteínas do sistema imune, analise as afirmativas e assinale a resposta correta.

   I) As anfilotoxinas como C3b e C5a promovem inflamação tecidual.

   II) A formação do CAM está relacionada com a função de citólise do complemento.

   III) As opsoninas C2b e C3b "marcam" os antígenos para as células fagocíticas.

   IV) A via clássica do sistema complemento é dependente de anticorpos.

   Estão corretas apenas:

   a) Apenas I e II.

   b) Apenas II e III.

   c) Apenas I e III.

   d) Apenas II e IV

   e) Apenas III e IV.

2. A resposta imune adaptativa é muito importante para o desenvolvimento de memória e especificidade. Ela é responsável pela secreção de anticorpos com funções variadas, contribuindo significativamente para a eliminação de antígenos. Esses anticorpos são produzidos por células B efetoras ativadas, chamadas de plasmócitos. A respeito das funções dos anticorpos, considere Verdadeiro (V) ou Falso (F):

   ( ) Os anticorpos IgD e IgM são considerados receptores das células B.

   ( ) O anticorpo IgA está relacionado com a imunidade das mucosas.

   ( ) Os anticorpos IgE e IgG conferem imunidade ao feto.

   Assinale a alternativa correta.

   a) V; V; F.

   b) F; F; V.

   c) V; F; V.

   d) F; F; F.

   e) V; V; V.

3. O processo de fagocitose é uma importante função do sistema imunológico, pois, a partir de sinalizações com receptores, os antígenos são reconhecidos, internalizados e digeridos. Neste contexto, as opsoninas são importantes moléculas que auxiliam no processo de fagocitose. Com relação ao processo de fagocitose e sua relação com o reconhecimento de opsoninas, é correto afirmar que as células que apresentam esta função são:

   a) Macrófagos e mastócitos.
   b) Linfócitos e mastócitos.
   c) Eosinófilos e monócitos.
   d) Macrófagos e neutrófilos.
   e) Basófilos e neutrófilos.

4. Após receber a picada de uma abelha, uma criança de sete anos de idade desenvolveu um quadro severo de alergia. Houve a intensa liberação de histamina na corrente sanguínea, resultando no desenvolvimento de reações chamadas “anafiláticas”, essa reação é provocada quando o anticorpo “x” ativa os mastócitos, resultando na liberação de uma molécula sinalizadora “y”. Com base neste relato, é possível indicar que “x” e “y” são, respectivamente:

   a) ”x” (IgA) e “y” (citocina).
   b) ”x” (IgE) e “y” (histamina).
   c) ”x” (IgA) e “y” (opsonina).
   d) ”x” (IgE) e “y” (anafilotoxina).
   e) ”x” (IgA) e “y” (catepsina).

MEU ESPAÇO

Complexo Principal de Histocompatibilidade (MHC) e Ativação e Diferenciação de Linfócitos

Dr. Jean Carlos Fernando Besson

OPORTUNIDADES DE APRENDIZAGEM

Nesta unidade, será discutida a apresentação de antígenos com base no processamento e apresentação do complexo peptídeo MHC na superfície das células especializadas em tais processos.

Você já pensou no motivo de os transplantes realizados a partir de tecidos de outras espécies não serem rejeitados? E entre indivíduos da mesma espécie? Como será que o nosso organismo consegue identificar rapidamente que um antígeno está atacando as células saudáveis? Será que a natureza do antígeno interfere nesta identificação? Será que existem diferenças quando os antígenos identificados são de natureza glicídica, lipídica ou proteica? Será que existem moléculas que sinalizam atraindo os linfócitos para determinadas regiões? Se elas existem, quais suas particularidades? Como os linfócitos são ativados e se diferenciam? Será que existe uma integração na ativação das células B e T? Como estas células sabem exatamente o momento certo de eliminar os antígenos? Qual seria o "elo" entre a apresentação e processamento de antígenos entre imunidade inata ou adaptativa? Seria o MHC o principal complexo proteico responsável pela diferenciação das respostas celulares e humorais do sistema inato e adaptativo? Pense a respeito e tente relacionar todo este dinamismo molecular do sistema imune com as funções das diferentes linhagens celulares.

O complexo principal de histocompatibilidade (MHC) se refere a um importante complexo de proteínas, sua função é apresentar as estruturas proteicas (de tamanhos variados) dos antígenos para os linfócitos. Dessa forma, estas células são ativadas e se diferenciam em respostas complexas e elaboradas baseadas também no tipo de citocina secretada. O MHC é extremamente importante para o reconhecimento de bactérias, fungos e vírus, também é uma importante ferramenta para a realização dos transplantes, desenvolvimento gestacional, transfusões sanguíneas e estudo das doenças autoimunes. O MHC em humanos é chamado de antígeno leucocitário humano (HLA), a partir dessa proteína, é possível realizar testes de histocompatibilidade entre indivíduos da mesma espécie ou espécies diferentes.

A partir desta breve apresentação das informações relevantes descritas, eu convido você a pesquisar como ocorre o processamento de antígenos para as classes de MHC I e II e, também, quais são as funções das respostas Th1, Th2 e Th17 na eliminação dos antígenos. Entenda como o antígeno é internalizado pelas células e como o MHC é montado no interior delas. Pesquise como o MHC é exocitado e depositado na membrana plasmática da célula que realizou o processamento de antígenos. Com relação às respostas Th: identifique as citocinas e as particularidades referentes aos fenótipos Th1, Th2 e Th17. Para responder a estas questões, peço, por gentileza, que você realize uma busca detalhada acerca destes componentes e compare os principais pontos entre as classes MHC e também entre as linhagens fenotípicas Th. Você pode anotar as informações a respeito no espaço disponibilizado a seguir, chamado Diário de Bordo, pois vamos falar disso no decorrer da nossa unidade.

Em suas pesquisas, você deve ter encontrado a diferença entre o processamento de antígenos entre as classes de MHC I e II. Comparando o processo, você deve ter percebido que o processamento citosólico do MHC classe I é feito por células nucleares. Em sua fenda de ligação, podem um número de seis até dezesseis resíduos de aminoácidos, e sua apresentação é restrita aos linfócitos TCD8+. Por outro lado, o processamento endocítico do MHC classe II é feito, principalmente, por células apresentadoras de antígenos ou, ainda, por células epiteliais e tímicas. Em sua fenda de ligação, podem um número de dezessete até trinta resíduos de aminoácidos ou mais e sua apresentação é restrita aos linfócitos TCD4+. Este último pode se diferenciar em respostas Th1, Th2 e Th17. A resposta Th1 combate antígenos intracelulares como as bactérias e protozoários intracelulares e os vírus e sua função depende quase

que exclusivamente da citocina IFN-gama. A resposta Th2 combate os helmintos e outros parasitas e atuam em respostas alérgicas, suas funções dependem das citocinas IL-4, IL-5 e IL-17. A resposta Th17 combate antígenos extracelulares como as bactérias e os fungos, suas funções dependem das citocinas IL-1, IL-17, IL-21 e IL-22. Caso algo não tenha ficado muito claro, não se preocupe! Nós iremos trabalhar com estes componentes celulares e humorais no decorrer da unidade. Por isso, preste muita atenção enquanto estiver estudando e anote em seu Diário de Bordo as informações extraídas na pesquisa.

DIÁRIO DE BORDO

Existem três classes de MHC: tipo I é expresso por todas as células nucleadas do nosso organismo e apresenta os antígenos para os linfócitos TCD8+ serem ativados e se diferenciarem. O tipo II é expresso pelas células apresentadoras de antígenos que incluem as células dendríticas, linfócitos B e macrófagos. Além disso, as células epiteliais do timo e as células endoteliais também expressam essa classe e sua função é apresentar os antígenos para os linfócitos TCD4+ serem ativados e se diferenciarem em linhagens T helper (Th1, Th2 e Th17) ou T regulatórias (TREGs). Dependendo do tipo de citocina sendo expressa, estes linfócitos podem ativar os linfócitos B e, também, os TCD8+ dependendo da ocasião. Existe, também, o MHC classe três que não será abordado na unidade, ele codifica proteínas do sistema complemento que já foram estudadas anteriormente.

Como visto anteriormente, a **apresentação de antígenos** é considerada um importante fenômeno imunológico para as respostas imunes inatas e adaptativas. As células dendríticas e os macrófagos são as duas linhagens de células apresentadoras de antígenos (APC) da **imunidade inata,** ao passo que a célula ou linfócito B atua como APC na **imunidade adaptativa**. Essas células possibilitam a rápida identificação de proteínas antigênicas causadoras de danos. Essas não são as únicas células capazes de identificar moléculas próprias ou não próprias em nosso organismo, assim como as APCs, todas as células nucleadas encontradas no organismo de um mamífero fazem este reconhecimento.

Este processo de reconhecimento ocorre por conta da expressão de um complexo de proteínas chamado **complexo maior de histocompatibilidade** (do inglês: Major Histocompatibility Complex) **MHC.** Graças a esta proteína expressa na superfície das APCs e das células nucleadas, o nosso organismo identifica a presença de um vírus, por exemplo. São também estas moléculas de MHC que devem ser suprimidas para a realização de um transplante renal e, posteriormente, para que o enxerto não sofra rejeição. Em ambos os exemplos, ocorre diretamente a ativação dos linfócitos T, que dependem diretamente da expressão de MHC.

Diferentes populações de linfócitos T são ativados de acordo com o tamanho dos peptídeos processados e expressos na superfície de uma APC ou outra célula nucleada. Como mencionado anteriormente, o MHC é caracterizado como uma proteína expressa em superfícies celulares (Figura 1). Esta expressão está intimamente relacionada a sua função codificadora de proteínas de superfície que promovem o reconhecimento dos antígenos apresentados aos linfócitos T (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2015).

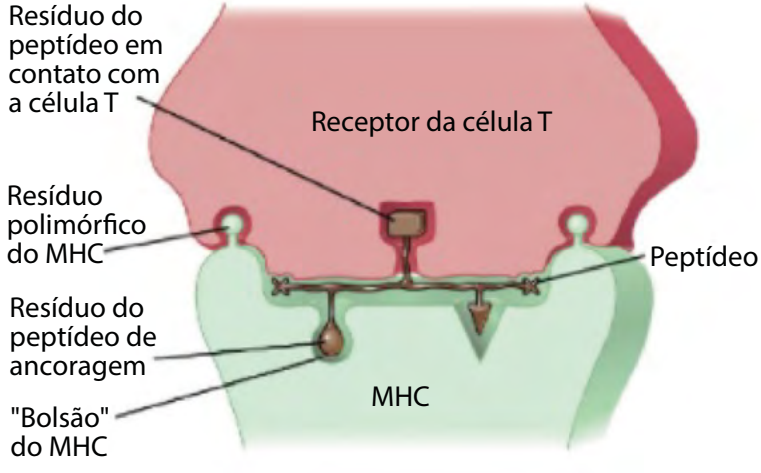
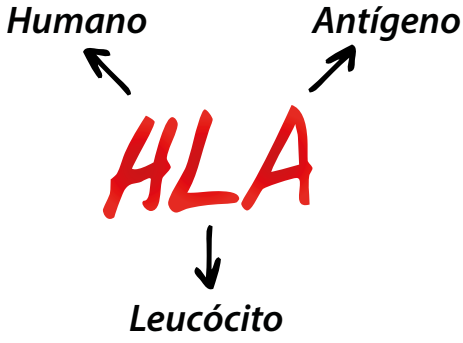


Figura 1 - Proteína MHC expressa nas superfícies celulares / Fonte: adaptada de Abbas, Lichtman e Pillai (2015).

Descrição da Imagem: na imagem, temos duas estruturas assimétricas posicionadas uma na parte superior e outra na parte inferior da imagem, elas estão encaixadas e posicionadas centralmente. A estrutura de cima em cor vermelha representa o receptor da célula T, a estrutura de baixo, em cor verde, representa o MHC. A esquerda das estruturas temos os seguintes textos identificando as partes dessas estruturas: resíduo do peptídeo em contato com a célula; receptor da célula T; peptídeo; MHC; Bolsão do MHC; Resíduo polimórfico do MHC; Resíduo do peptídeo de ancoragem; resíduo do peptídeo em contato com a célula T.

Dessa forma, a **imunidade adaptativa** consegue, facilmente, distinguir antígenos proteicos próprios e não próprios considerados "agentes agressores" para o organismo. É importante salientar que o processamento de antígenos envolvendo MHC é restrito apenas aos antígenos proteicos, ou seja, se eles forem antígenos dos tipos ácidos nucleicos, glicídicos e lipídicos, não ocorre a expressão do MHC (SHARMA *et al.*, 2017). Nos humanos, o MHC é chamado de antígeno leucocitário humano (Human Leukocyte Antigen) HLA (Figura 3) e se localiza no braço curto do cromossomo 6. Existem variações entre o MHC nos mamíferos, porém, existem também similaridades nos alelos dos cromossomos homólogos, isso possibilita que seja realizado transplantes entre diferentes espécies.



Os **antígenos leucocitários humanos** foram identificados, pela primeira vez, entre 1958 a 1964, a partir de estudos com anticorpos em humanos após uma transfusão de sangue e estudos com gestantes. Como os anticorpos não reagiram a todos os leucócitos da mesma forma quando testados entre indivíduos da mesma família, percebeu-se, desde o início, que os genes HLA eram polimórficos. As especificidades detectadas com os anticorpos receberam nomes locais (MAC, 4a, 4b, LA1, LA2), dados por três laboratórios que fizeram as descobertas iniciais. Conforme os pesquisadores começaram a investigar esses antígenos leucocitários polimórficos, a comunidade percebeu a necessidade de trabalhar em conjunto para definir a relação entre os aloantígenos (antígenos entre diferentes indivíduos da mesma espécie), compartilhando reagentes e desenvolvendo ensaios. Este esforço cooperativo começou em 1964 com o primeiro Workshop Internacional de Histocompatibilidade (HURLEY, 2020).

Didaticamente, o MHC pode ser classificado em três tipos: são as classes I, II e III, contudo, somente as classes I e II participam do processo de apresentação de antígenos para o linfócito T. A classe III codifica proteínas específicas que participam diretamente na ativação do sistema complemento e outras linhagens proteicas que atuam em mecanismos inflamatórios (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2015).

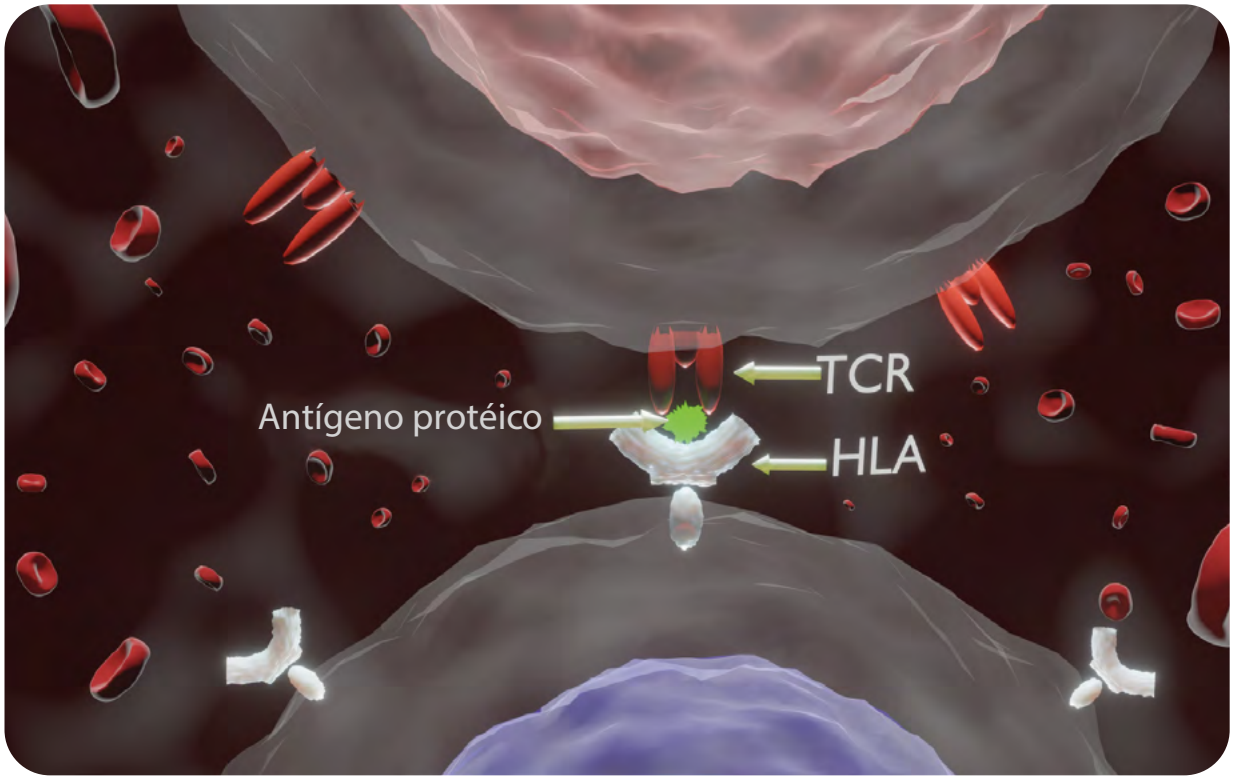


Figura 2 - Representação esquemática do MHC humano - "HLA"

Descrição da Imagem: é possível identificar a expressão de três moléculas HLA posicionadas na superfície de uma célula circulante no sangue, ao redor desta célula pode ser visualizada várias hemácias. Próximo desta célula principal, pode ser observado um linfócito T contendo três receptores TCR. Um destes receptores está acoplado com uma molécula HLA da outra célula, e no meio desta ligação se localiza um antígeno proteico.

Vamos estudar um pouco mais sobre as características relacionadas ao MHC e HLA. Irei apresentar a importância dos caracteres imunogenéticos no contexto das respostas imunológicas inatas e adaptativas e as relações com o desenvolvimento do câncer, doenças autoimunes e infecciosas. Aperte o play.

O **MHC classe I e II** apresentam um único sítio de ligação para o peptídeo, assim, diferentes partes de proteínas podem se ligar a uma mesma molécula de MHC, porém, apenas uma por vez. O MHC de **classe I** (Figura 3) é expresso em todas as células nucleadas dos mamíferos. Estruturalmente, esta classe é configurada da seguinte forma:

1. Presença de domínio extracelular que se assemelham à estrutura de uma imunoglobulina (formato de "Y"), contendo três cadeias alfa 1(α1), 2(α2), 3(α3) e uma cadeia beta-2 microglobulina.
2. Presença de domínio transmembranar.
3. Presença de domínio citosólico.

A fenda de ligação do peptídeo (região que o peptídeo se conecta com o TCR) é localizada no domínio extracelular e pode acomodar peptídeos contendo de seis a dezesseis resíduos de aminoácidos. Estes peptídeos são apresentados apenas para os linfócitos TCD8+, chamados "citotóxicos".

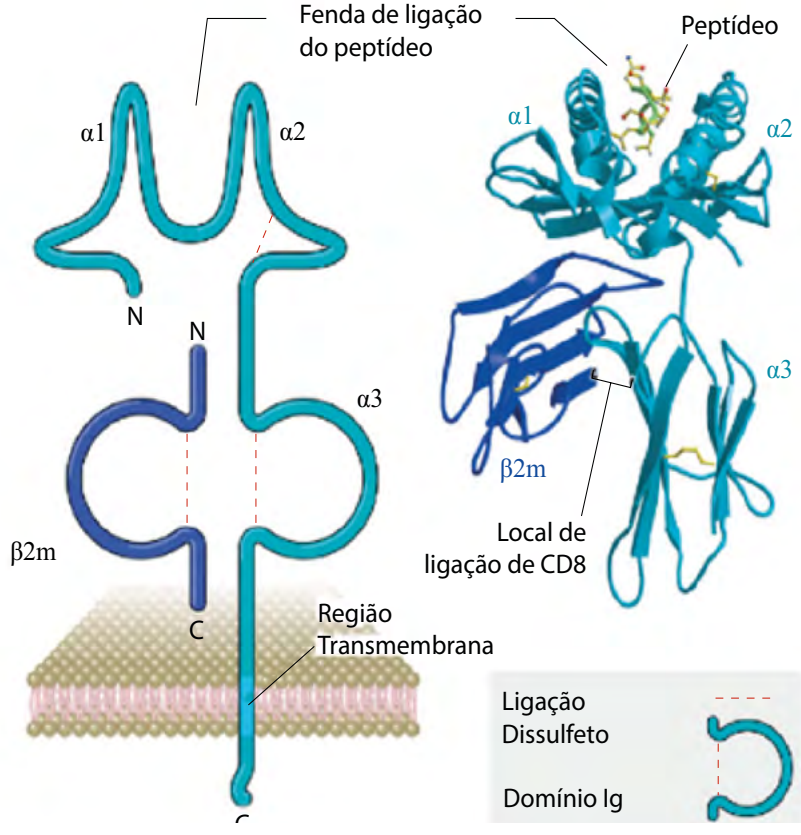


Figura 3 - Ilustração da proteína MHC classe I / Fonte: adaptada de Abbas, Lichtman e Pillai (2015).

Descrição da Imagem: a ilustração representa a estrutura da proteína MHC de classe I, indicando diferentes estruturas: a primeira localizada abaixo da membrana plasmática; a segunda indicando uma região transmembranar; e a terceira indicando o domínio extracelular indicando a posição de diferentes estruturas denominadas: Fenda de ligação do peptídeo; regiões N; α1, α2; α3, C; N; β2m, locais de ligação do peptídeo, peptídeo, domínio Ig, local de ligação de CD8; ligação dissulfeto.

O MHC de **classe II** (Figura 4) pode ser expresso em todas as APCs, em células epiteliais do timo e nas células endoteliais localizadas nos vasos sanguíneos. Estruturalmente, esta classe é configurada da seguinte forma:

1. Presença de domínio extracelular que se assemelham a estrutura de uma imunoglobulina, contém duas cadeias alfa 1(α1) e 2(α2) e duas cadeias beta 1 (β1) e 2 (β2).
2. Presença de domínio transmembranar.
3. Presença de domínio citosólico.

A fenda de ligação do peptídeo (região que o peptídeo se conecta com o TCR) é localizada no domínio extracelular e pode acomodar peptídeos contendo dezessete ou mais resíduos de aminoácidos. Estes peptídeos são apresentados apenas para os linfócitos TCD4+, chamados "auxiliares".

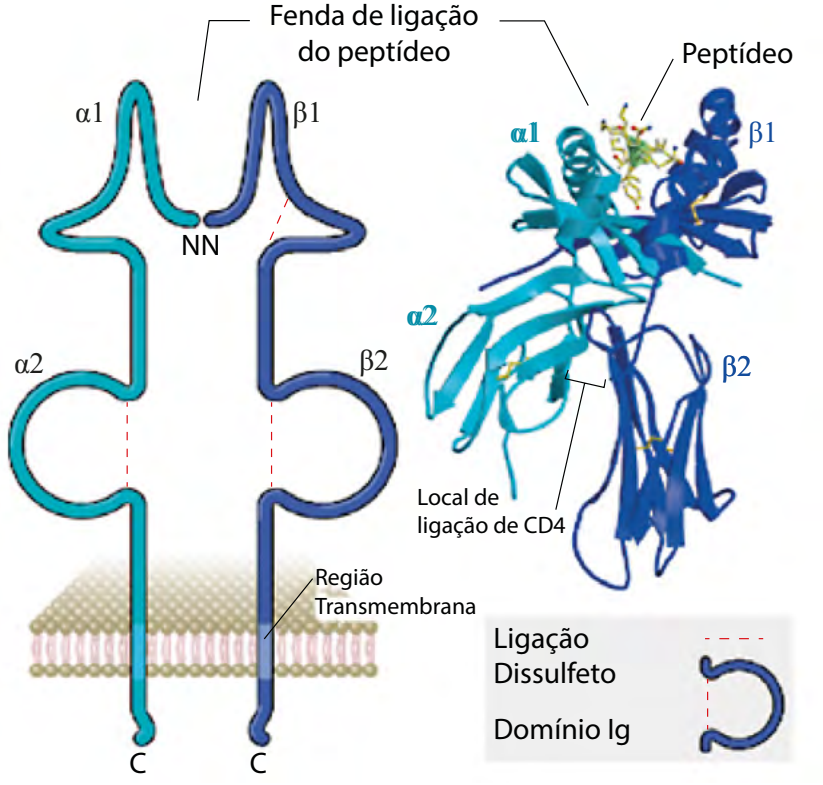


Figura 4 - Representação esquemática da proteína MHC classe II / Fonte: adaptado de Abbas, Lichtman e Pillai (2015).

Descrição da Imagem: a ilustração representa a estrutura da proteína MHC de classe II, indicando diferentes estruturas: a primeira localizada abaixo da membrana plasmática; a segunda indicando uma região transmembranar; e a terceira indicando o domínio extracelular e a posição de diferentes estruturas denominadas: Fenda de ligação do peptídeo; regiões N; α1, α2, C; NN; β1, β2 , locais de ligação do peptídeo, peptídeo, domínio Ig, local de ligação de CD4; ligação dissulfeto.

Após o reconhecimento dos antígenos proteicos, ocorrerá o **processamento.** Neste sentido, são descritas diferenças e particularidades entre as classes I e II. **Na classe I** (Figura 5), os antígenos proteicos intracelulares são internalizados pela célula a partir do citoplasma ou quando são fagocitados e capturados pelos fagossomos. Estas estruturas são vesículas que armazenam temporariamente o antígeno e, posteriormente, realizam sua liberação no citosol, onde, na sequência, ocorre a degradação de proteínas em peptídeo de tamanho reduzido.

O processo de degradação ocorre em uma espécie de "cilindro proteico" denominado proteossoma. A sua função é fragmentar os peptídeos maiores em menores, facilitando o transporte destes últimos até o retículo endoplasmático (RE) por meio de uma proteína transportadora chamada "TAP". No interior do RE, as cadeias do MHC classe I começam a ser construídas e, após a sua montagem, os peptídeos fragmentados anteriormente se ligam à fenda de ligação do MHC classe I. Na etapa final, o novo complexo peptídeo-MHC classe I é exocitado (expresso fora da célula que fez o seu processamento) e fundido com a membrana plasmática da célula nucleada. O último estágio do processo compreende a apresentação propriamente dita do antígeno processado para o linfócito TCD8 + citotóxico (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2015).

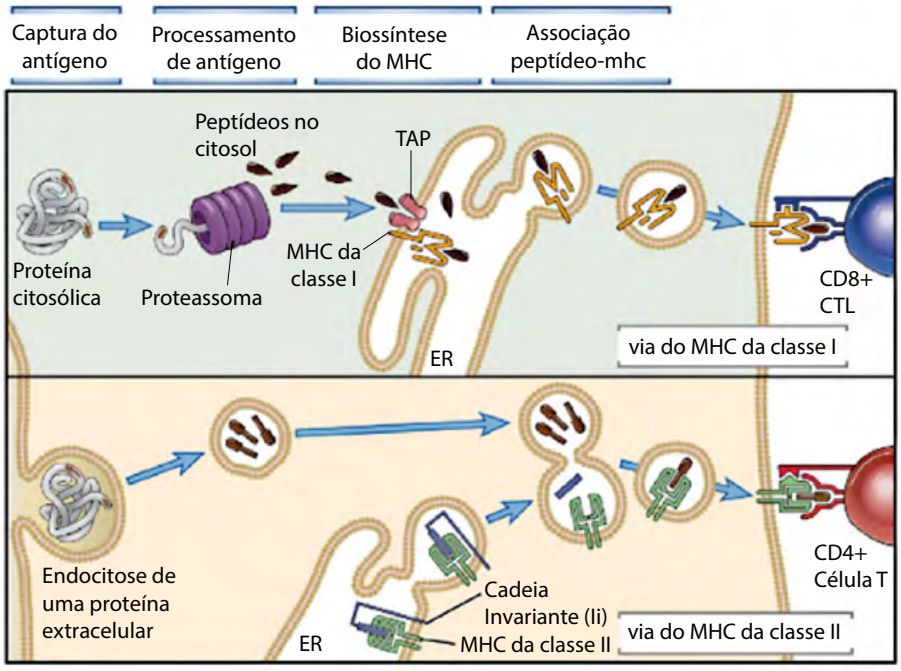


Figura 5 - Representação esquemática dos processamentos citosólicos (classe I) e endocítico (classe II) do MHC / Fonte: adaptada de Abbas, Lichtman e Pillai (2015).

Descrição da Imagem: a imagem é dividida em duas, na parte superior, da esquerda para direita, observa-se uma proteína citosólica sendo internalizada e direcionada ao proteassoma, depois fragmentada em peptídeos menores e carregada até o RE pela proteína TAP. Na sequência, o MHC classe I é montado e o peptídeo é adicionado em sua fenda de ligação. A última etapa evidencia a fusão do complexo MHC classe I - peptídeo na forma de vesículas sendo exocitado e fundido com a membrana plasmática de uma célula nucleada e apresentado ao linfócito TCD8+. Na parte inferior da imagem, também da esquerda para a direita, observa-se uma proteína extracelular sendo endocitada e depois fragmentada por enzimas lisossomais. Paralelamente, no RE são montadas as cadeias do MHC de classe II. Em dado momento, ocorre a fusão dos peptídeos já degradados pelas cadeias de MHC classe II. O complexo MHC classe II - peptídeos também é exocitado e fundido com a membrana plasmática de uma célula nucleada e apresentado ao linfócito TCD4+.

O processamento de antígenos para o MHC **classe II** (Figura 06) se inicia quando uma proteína extracelular é internalizada por endocitose. Ao adentrar o interior do citosol, a vesícula endocítica se funde diretamente com os lisossomos, ao passo que as enzimas presentes nestas organelas apresentam baixo pH. Desta forma, as proteínas são fragmentadas em peptídeos menores. Simultaneamente, no RE, as moléculas da classe II são montadas e permanecem com sua fenda de ligação ao peptídeo estabilizada por uma estrutura chamada cadeia invariante (Ii).

Posteriormente, fora do RE, ocorre a fusão do MHC classe II com o peptídeo, neste momento, a cadeia Ii é totalmente removida da fenda e o peptídeo consegue se ligar no lugar da cadeia Ii removida e o complexo peptídeo-MHC classe II é formado. Na sequência, ocorre a exocitose por meio da fusão da vesícula exocítica à membrana plasmática da APC (célula apresentadora de antígeno) e a apresentação para o linfócito TCD4+ que, por sua vez, pode se diferenciar em uma resposta mais elaborada com a presença de diferentes padrões de citocinas responsáveis por padrões de respostas mais detalhadas (Figura 6) (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2015).

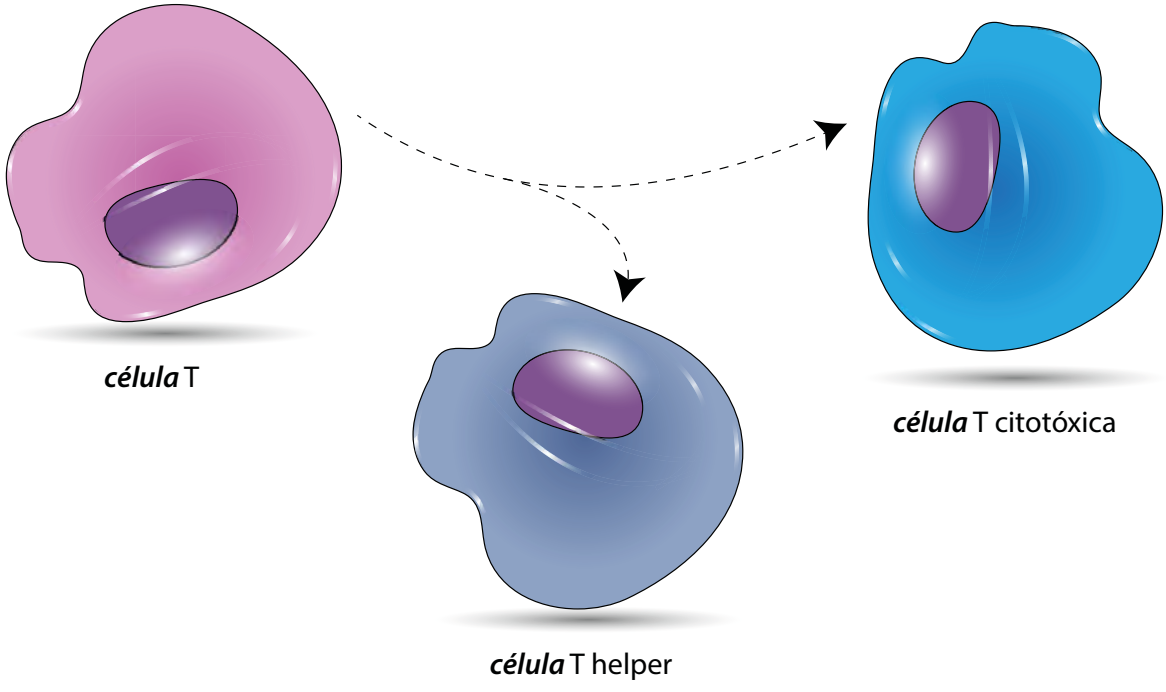


Figura 6 - Padrão de diferenciação de linfócitos

Descrição da Imagem: na imagem, temos o desenho de três células nucleadas. O primeiro desenho, no canto superior esquerdo, é uma célula de coloração rosa e núcleo roxo, representando o linfócito TCD4+; o segundo desenho, no centro da imagem, é uma célula de coloração azul e núcleo roxo, representando a célula T helper; e o terceiro desenho, no canto superior direito, é uma célula de coloração azul clara e núcleo roxo representando o linfócito TCD8+.

O MHC é muito importante para o reconhecimento imunogenético entre diferentes espécies. Isso

ocorre devido ao polimorfismo (variabilidade genética) entre indivíduos da mesma espécie, possibilitando a ligação de uma variedade imensa de peptídeos diferentes à sua estrutura. A função dessa estrutura é possibilitar que o sistema imunológico tenha grande capacidade em responder e sinalizar corretamente contra agentes patogênicos como bactérias, fungos e vírus, eliminando-os.

O MHC também tem importante papel para a realização de transplantes entre indivíduos da mesma espécie ou entre diferentes espécies. É importante salientar que o MHC de cada indivíduo é expresso de forma codominante, ou seja, 50% advém do pai e 50% da mãe; mesmo assim, os irmãos podem não apresentar 100% de compatibilidade, visto que as variações alélicas são muitas. Contudo, pode ser que você seja 99% compatível com uma pessoa da Austrália, sem, necessariamente, serem parentes, isso é possível por conta das inúmeras combinações genéticas.



Existem vários exames que detectam aloanticorpos de HLA que podem ser induzidos pela gravidez, rejeição de transplantes ou transfusão de hemácias com redução de leucócitos conhecidas por estimular a produção de tais anticorpos (NICKEL *et al.*, 2020).

Muito bem, agora que você estudou o processo de apresentação e processamento de antígenos, precisa entender como os linfócitos T e B realizam o seu trabalho para eliminar estes agentes agressores. A **imunidade celular** da resposta imune adaptativa se desenvolve do reconhecimento de microrganismos no interior das células do hospedeiro, mediado diretamente pelos linfócitos T. Vamos iniciar as apresentações da imunidade celular pelos linfócitos TCD4+ auxiliares; após a apresentação de antígenos, eles possuem a plasticidade de se diferenciar em outros fenótipos, é como se, para cada função específica, eles utilizassem um "uniforme" de cor diferente.

Neste cenário, eles desenvolvem **funções mais especializadas e controladas** pelas proteínas chamadas citocinas. Elas, inclusive, aumentam a expressão de determinados genes, e os TCD4+ ganham um novo nome, sendo chamados linfócitos T *helper* (Th) – um importante detalhe se refere ao fato dos linfócitos TCD8+ não apresentarem esta capacidade de diferenciação. O processo de diferenciação dos linfócitos TCD4+ imaturos em linhagens Th é iniciado a partir da sinalização de células apresentadoras de antígenos, como, por exemplo, as células dendríticas, os macrófagos e as células B.

As citocinas importantes para o processo são secretadas pelo próprio linfócito TCD4+ ou por outras células do sistema imune. Este conjunto de fatores promove a mudança de fenótipo na presença de fatores de transcrição que aumentam a expressão do gene da citocina responsável por tal mudança. As respostas Th resultantes deste processo são muito importantes, pois elas são capazes de gerar quatro respostas muito bem elaboradas e descritas a seguir:

Resposta 1 - Gerar células de memória para possíveis quadros de reinfecção pelo mesmo antígeno no futuro.

Resposta 2 - Ativação de linfócitos B que se diferenciam em plasmócitos secretores de anticorpos específicos (imunidade humoral).

Resposta 3 - Estimular a ativação de desenvolvimento de linfócitos TCD8+ citotóxicos (Figura 8) que passam a secretar enzimas muito importantes para a destruição dos antígenos e células do hospedeiro contaminadas (imunidade celular).

Resposta 4 - Secreção de citocinas que estimulam as células da resposta imune inata (imunidade inespecífica).

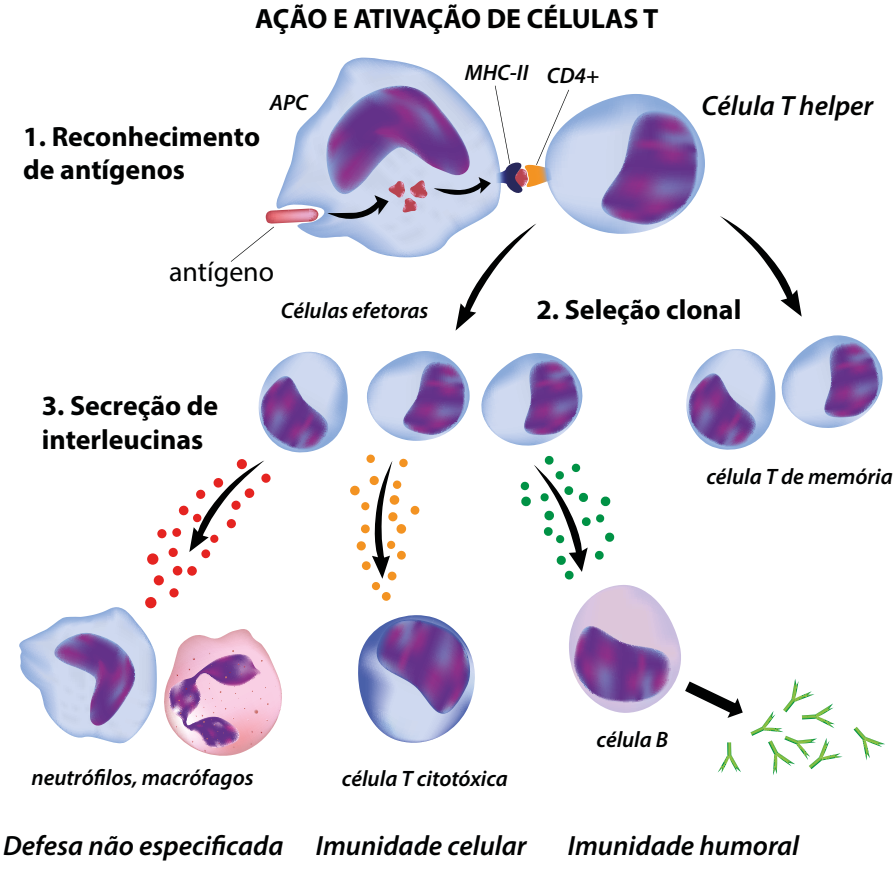


Figura 7 - Relação das respostas Th com outros fenômenos imunológicos

Descrição da Imagem: é possível ver três etapas nesta imagem: etapa 01: A parte superior evidencia uma célula APC, formato irregular, coloração azul clara apresentando e processando o antígeno e ativando um linfócito TCD4+, de formato circular e coloração azul clara. Este, por sua vez, sofre diferenciação e expansão clonal (etapa 2) e as células mudam o seu formato de circular para oval e mantêm a coloração azul clara, passando a liberar citocinas (etapa 3) representadas pelas cores vermelha, laranja e verde indicadas por setas. Com base nestas três etapas, estes linfócitos TCD4+ podem realizar quatro funções básicas. A primeira pode ser observada na região superior direita, indicando a formação de células de memória, elas apresentam formato redondo e coloração azul clara. A segunda pode ser visualizada no canto inferior à direita, mostrando ativação da célula B; ela apresenta cor azul clara e está secretando oito anticorpos representados pela cor verde. A terceira função pode ser vista no canto inferior central, indicando a ativação dos linfócitos TCD8+, com coloração azul e formato esférico, e a quarta e última função pode ser observada no canto inferior esquerdo, indicando a ativação de células da resposta imune inata, especialmente dos neutrófilos com formato esférico irregular e coloração azul e o macrófago com formato esférico irregular e coloração vermelha. Todos os núcleos das células representadas na imagem apresentam coloração roxa.

Como mencionado anteriormente, as **funções dos linfócitos TCD4+/Th** dependem do tipo de citocina que está sendo expressa e, neste contexto, o aumento ou a diminuição desta citocina específica poderá resultar na ativação ou diminuição da resposta necessária, variando de acordo com a natureza do antígeno proteico. Segundo Ruterbusch *et al.* (2020), existem quatro padrões principais de respostas Th (Figura 8):

Tipo Th1: a sua função possibilita a eliminação de antígenos proteicos de natureza intracelulares, como, por exemplo: bactérias intracelulares, protozoários e vírus.

Tipo Th2: a sua função possibilita a eliminação de helmintos e parasitas, além disso, atuam em processos alérgicos.

Tipo Th17: a sua função possibilita a eliminação de antígenos proteicos de natureza extracelulares, como, por exemplo: bactérias extracelulares e fungos.

Tipo TREGs: as respostas T regulatórias possibilitam a supressão da resposta imune quando ela não for mais necessária. Elas possuem receptores de citocinas inibitórias. Nós iremos estudar melhor essas células nas próximas unidades.

A imagem apresenta três desses padrões de resposta.

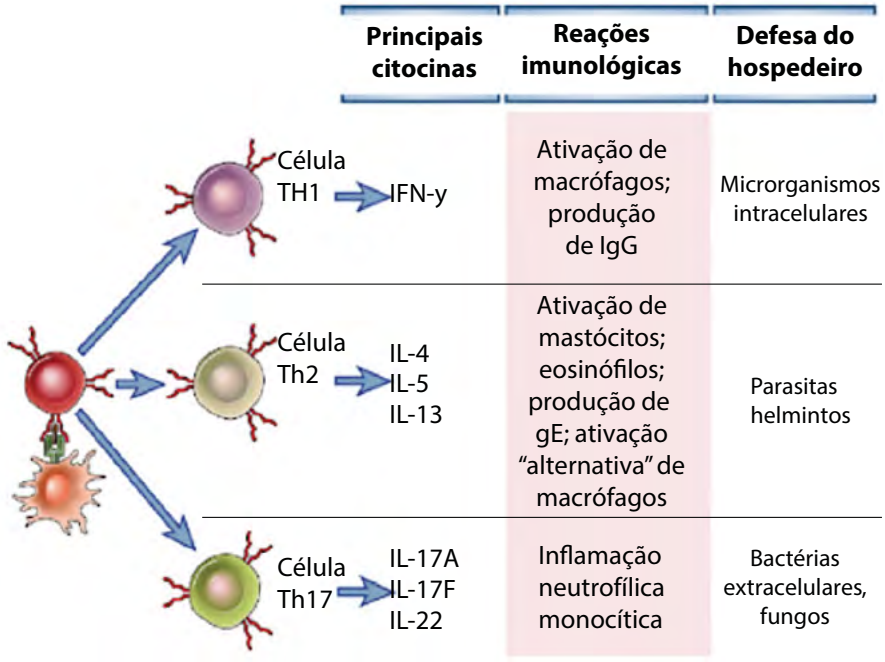


Figura 8 - Representação dos subgrupos Th1, Th2 e Th17 resultantes da diferenciação dos linfócitos TCD4+
Fonte: adaptada de Abbas, Lichtman e Pillai (2015).

Descrição da Imagem: é possível identificar diferentes tipos de citocinas envolvidas nas respostas mediadas por linfócitos TCD4+ no desenvolvimento da resposta Th. Podemos perceber que na diferenciação de linfócitos TCD4+ (TH1) e na presença da citocina IFN-y, esta resposta irá ativar macrófagos e atuar na produção de IgG que atuará na eliminação de antígenos intracelulares. A diferenciação de linfócitos TCD4+ (TH2) ocorre na presença das citocinas IL-4, IL-5 e IL-13 e atuam na ativação dos mastócitos e dos eosinófilos, na produção de IgE e, ainda, na ativação da via alternativa dos macrófagos. Estas respostas promovem a eliminação de helmintos e parasitas. A diferenciação de linfócitos TCD4+ (TH17) ocorre na presença das citocinas IL-17A, IL-17F e IL-22, atuam em inflamação monocíticas e neutrofílicas e promovem a eliminação de bactérias extracelulares e fungos.

Para entender essas respostas, precisamos entender suas relações com as citocinas. Usualmente, uma célula produtora de citocinas recebe um estímulo e, a partir daí, passam a produzi-las (Figura 9). Após a liberação, elas se ligam em um receptor compatível com uma estrutura em uma célula-alvo, desencadeando uma sequência de sinal e estimulando um efeito necessário para o combate do antígeno.

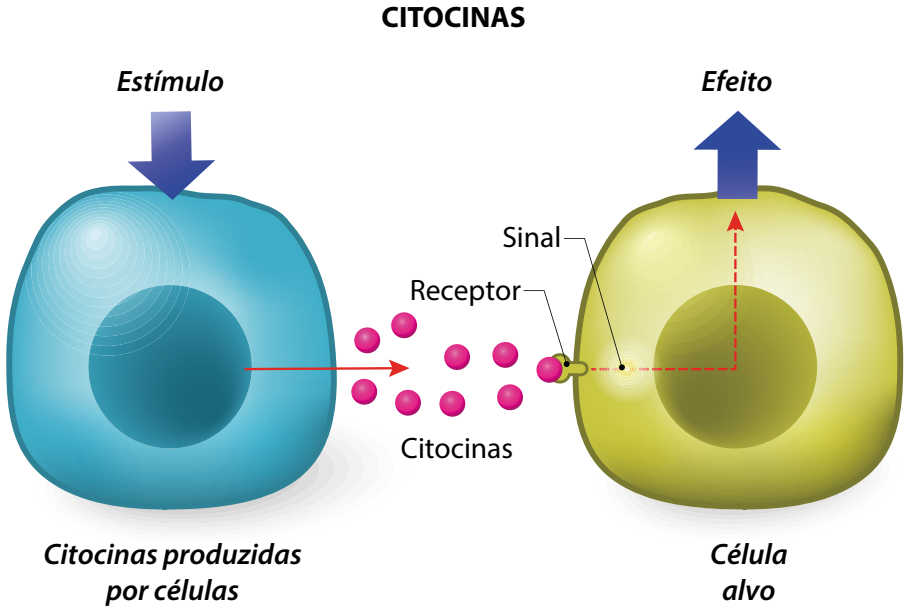


Figura 9 - Produção e sinalização das citocinas

Descrição da Imagem: a imagem apresenta uma célula com formato esférico e coloração azul recebendo um estímulo agressivo e produzindo citocinas. Estas moléculas esféricas com tamanho reduzido e coloração rosa se ligam a receptores localizados nas células-alvo, com formato esférico e coloração verde. Quando elas se ligam nessas células, ativam uma cascata de sinalização que resultarão em uma função específica.

As Citocinas utilizam três padrões específicos de sinalização que são importantes para cada resposta imune desejada (Figura 10):

a) **Sinalização autócrina**: a célula secreta a citocina e ela mesma reconhece. Isso ocorre porque os receptores são compatíveis.

b) **Sinalização parácrina**: uma célula "A" secreta a citocina e a célula "B" reconhece. Isso ocorre porque os receptores da célula "B" são compatíveis com a estrutura da citocina secretada pela célula "A".

c) **Sinalização endócrina**: uma célula "A" secreta a citocina que é secretada na corrente sanguínea e migra para outro tecido e encontra a célula "B". A citocina é reconhecida, pois os receptores da célula "B" são compatíveis com a estrutura da citocina secretada pela célula "A".

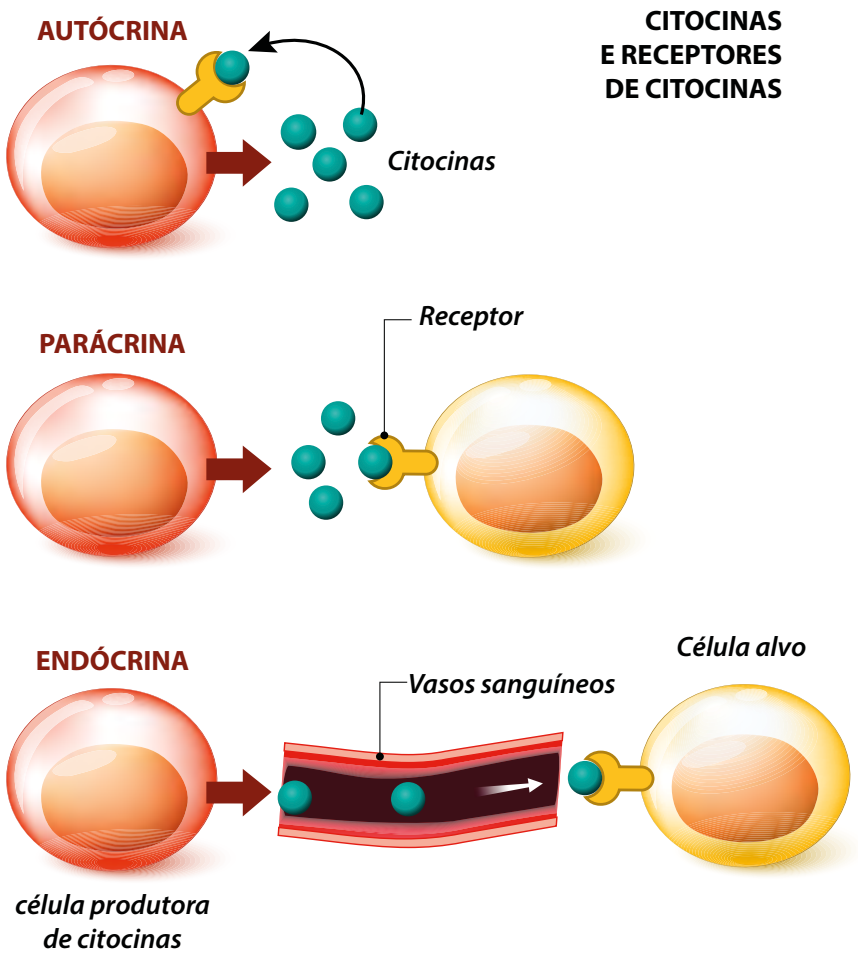


Figura 10 - Sinalização entre citocinas

Descrição da Imagem: na figura, três processos são apresentados em forma de desenho: no primeiro desenho, na parte superior da imagem, há o desenho de uma célula na cor laranja com núcleo de cor amarela; na superfície dessa célula, do lado direito, há o desenho de um receptor em forma de Y com uma bola verde; logo abaixo desse receptor, há o desenho de uma flecha na cor marsala, indicando para algumas pequenas bolas verdes que representam as citocinas, esse primeiro desenho indica sinalização autócrina. No segundo desenho, no centro da imagem, há uma célula na cor laranja com núcleo na cor amarela, há uma flecha na superfície dessa célula indicando para pequenas bolas verdes que representam as citocinas; do lado direito das citocinas, há o desenho de uma célula de cor amarela claro e núcleo amarelo; na superfície dessa célula amarela, do lado esquerdo, há o desenho de um receptor também na cor amarela em forma de Y e com uma citocina em sua superfície, esse segundo desenho indica sinalização parácrina. No terceiro desenho, na parte inferior da imagem, há o desenho de uma célula na cor laranja e núcleo na cor amarela, uma flecha na superfície do lado direito dessa célula indica um vaso sanguíneo cortado ao meio com as laterais na cor vermelha e centro marrom escuro, sobre esse vaso há o desenho de duas pequenas bolas verdes que estão indo em direção ao receptor em forma de Y, desenhado na superfície de uma célula de cor amarela e núcleo amarelo. As células secretam; o produto secretado cai na corrente sanguínea e acaba sendo reconhecido por receptores de outras células. Esse terceiro desenho indica a sinalização endócrina.

A resposta fenotípica TCD4+ **Th1** atua contra microrganismos que foram endocitados por células fagocíticas, eliminando os microrganismos intracelulares, especialmente as bactérias e os vírus. A sinalização do processo ocorre quando linfócitos Th1 produzem citocinas específicas, como o IFN-gama (interferon-gama) ativador de mastócitos e reguladora da fagocitose. Além disso, esta citocina também é capaz de estimular os linfócitos B (Figura 12) a produzir IgG que atua no processo de opsonização de microrganismos. Os macrófagos ativados liberam diversas citocinas e moléculas inflamatórias que

promovem inflamação e o aumento de mais moléculas da classe II de MHC e, dessa forma, resultará na ativação e diferenciação de novos linfócitos TCD4+. Quando a infecção cessa e as concentrações de IFN-gama reduzem, o tecido lesado é eliminado, e o hospedeiro retorna ao seu estado homeostático normal.

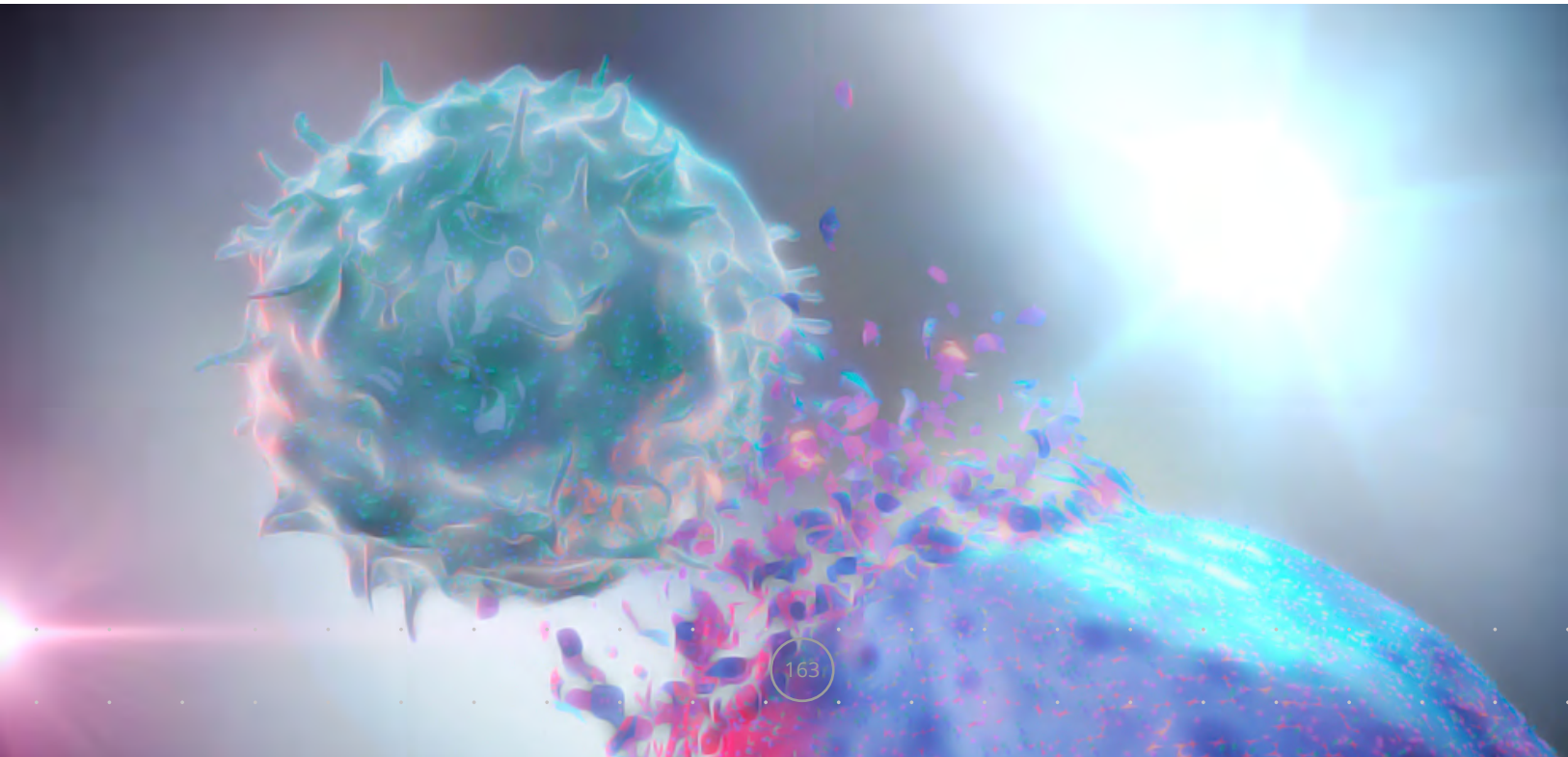
A resposta fenotípica TCD4+ **Th2** combate os helmintos e outros tipos e atua em reações alérgicas. Em especial, os helmintos, por serem grandes, não são capazes de serem destruídos por macrófagos ou neutrófilos, e os eosinófilos promovem fragmentação dessas estruturas (RUTERBUCH *et al.*, 2020). Diferentes citocinas atuam nesta resposta, em especial, destaca-se a IL-4 secretada pelo linfócito TCD4+ e atua na diferenciação de novos linfócitos TCD4+ Th2 que, por sua vez, ativa células B secretoras de IgE e IgG. A IL-5 ativa os eosinófilos a expressar receptores para IgE e IgG, potencializando a destruição do helminto. A IL-13 tem função homóloga a IL-4, ativando os macrófagos a eliminar restos de helmintos destruídos.

Além disso, a IL-13 atua no reparo e fibrose tecidual e estimula a secreção de muco nas células do epitélio respiratório, é importante destacar que ela não atua na diferenciação do fenótipo Th. Em respostas do tipo alérgicas, basófilos e mastócitos, utilizam as mesmas citocinas descritas anteriormente para secretar IgE e IgG. Estas moléculas se ligam em seus receptores promovendo a degranulação de mediadores químicos, proporcionando alterações vasculares e inflamatórias nos processos alérgicos. A resposta Th2 é capaz de suprimir a resposta Th1 devido ao aumento de IL-4 que, por sua vez, ativa macrófagos que secretam IL-10 e TGF-beta (fator transformador de crescimento do tipo beta), inibindo a resposta Th1.

A resposta fenotípica TCD4+ **Th17** promove a eliminação de microrganismos extracelulares, como bactérias e fungos. O processo de sinalização é iniciado a partir do momento que as células dendríticas têm o primeiro contato com estes microrganismos e passam a produzir citocinas, como Il-1, IL-6 e IL-23. Estas moléculas estimulam o linfocito TCD4+ a se diferenciar em resposta Th17. A inibição desta resposta ocorre pela combinação do IL-4 produzido pela resposta Th2 e do IFN-gama produzido pela resposta Th1. As respostas Th17 atuam, especialmente, na imunidade de mucosas, principalmente no trato gastrointestinal. A ação de TGF-beta nestes tecidos pode potencializar ainda mais a diferenciação fenotípica Th17, a qual depende também da microbiota local. A IL-17, que se divide em dois tipos, IL-17A e IL17F, estimula o recrutamento de neutrófilos para os locais de infecção, além disso, também estimula a produção de defensinas atuantes no sistema imune inato. A IL-21 promove a ativação e diferenciação de linfócitos TCD8+ e das células NK (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2015).

Existe uma importante **relação entre as respostas Th1/Th2 durante a gestação** e que pode explicar a tolerância materna ao aloantígeno fetal. Esta relação foi apresentada, em 1993, e basicamente indica a dominação da imunidade Th2, que anula a imunidade Th1 durante a gravidez, protegendo o feto do ataque das células Th1 maternas. Quando este processo não ocorre com sucesso, podem ser desencadeadas complicações obstétricas, como as perdas recorrentes da gravidez e o estado de pré-eclâmpsia (aumento da pressão arterial da gestante). O paradigma da dicotomia Th1 e Th2 foi incorporado com um conceito de imunidade de células T regulatórias (Treg), descrito, pela primeira vez, em 1979, para explicar melhor a tolerância materno-fetal. Além disso, avanços na imunologia revelaram a existência de subconjuntos adicionais de células Th na junção materno-fetal, incluindo respostas Th9, Th22 e células foliculares Th (Tfh) na proteção do feto (WANG et al., 2020).

As **respostas Th** são muito importantes para a sinalização e ativação dos linfócitos TCD8+ citotóxicos e dos linfócitos B. No caso dos linfócitos TCD8+ citotóxicos, a presença de tipos de citocinas, especialmente das respostas Th1 e Th17, sinalizam de forma parácrinas para a ativação destas células. Após serem ativados, estes linfócitos reconhecem o antígeno apresentado pela célula nucleada expressando MHC classe I. Posteriormente, eles liberam duas classes de enzimas: "perforinas" que perfuram a membrana da célula contaminada, e as "granzimas" envolvidas na ativação de mecanismos indutores de morte celular no citoplasma, resultando em apoptose celular (Figura 11).



CÉLULA T CITOTÓXICA

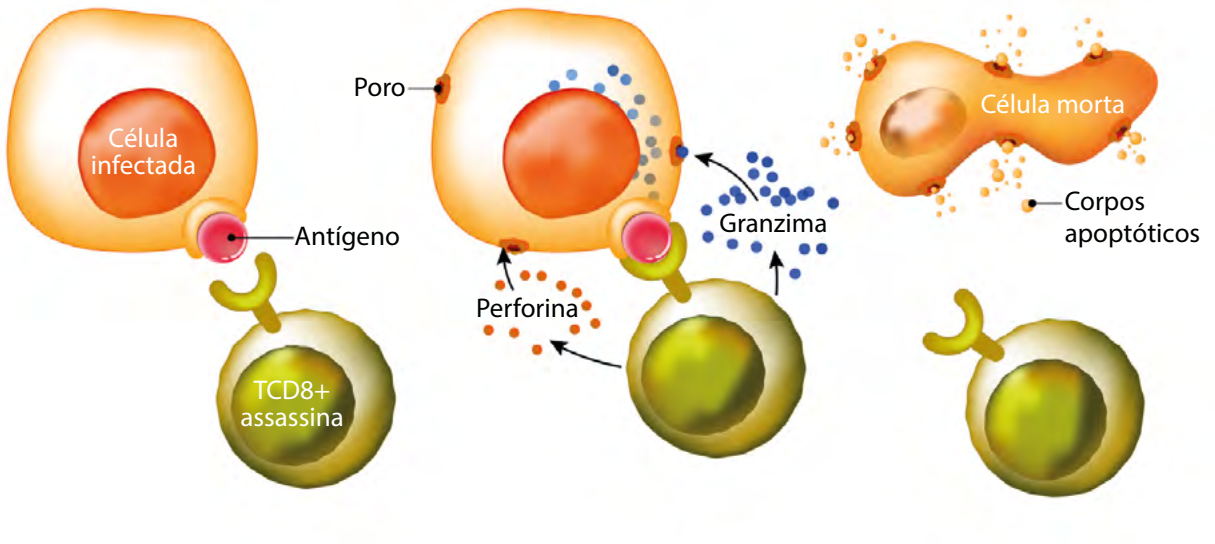


Figura 11 - Ativação do linfócito TCD8+

Descrição da Imagem: observa-se três processos sequenciais envolvendo uma célula. No primeiro, à esquerda, a célula infectada com formato esférico e coloração laranja expressa o antígeno em sua superfície. Esta molécula de coloração rosa e formato circular é reconhecida pelo receptor do linfócito TCD8+, que apresenta formato circular, de coloração verde. O receptor tem formato de letra "u" e também apresenta a coloração verde. Posteriormente, na segunda imagem ao centro, após este reconhecimento, ocorre a liberação de enzimas, as perforinas (formato de microesferas e coloração vermelha) perfuram a membrana e as granzimas (formato de microesferas e coloração azul) e atacam o núcleo. A terceira imagem ao lado direito evidencia a célula atacada sofrendo morte celular, ou seja, a célula atacada não apresenta mais o formato circular e apresenta, agora, contornos irregulares e formato de letra "S", reduzindo seu tamanho e liberando corpos apoptóticos com formato de pequenas vesículas com mesma coloração da célula atacada (laranja).

Os linfócitos TCD4+ / Th também são importantes para a ativação e diferenciação do linfócito B, dependendo do tipo de citocina produzida durante a ativação e diferenciação em plasmócitos secretores de anticorpo ou células B de memória (Figura 12). Estas moléculas promoverão a mudança de classe de IgD e IgM para IgA, IgE e IgG como vimos anteriormente. Toda essa sinalização vai depender de duas principais características: o antígeno deve ser de origem proteica e o tamanho do peptídeo deve ser maior que dezessete resíduos de aminoácidos.

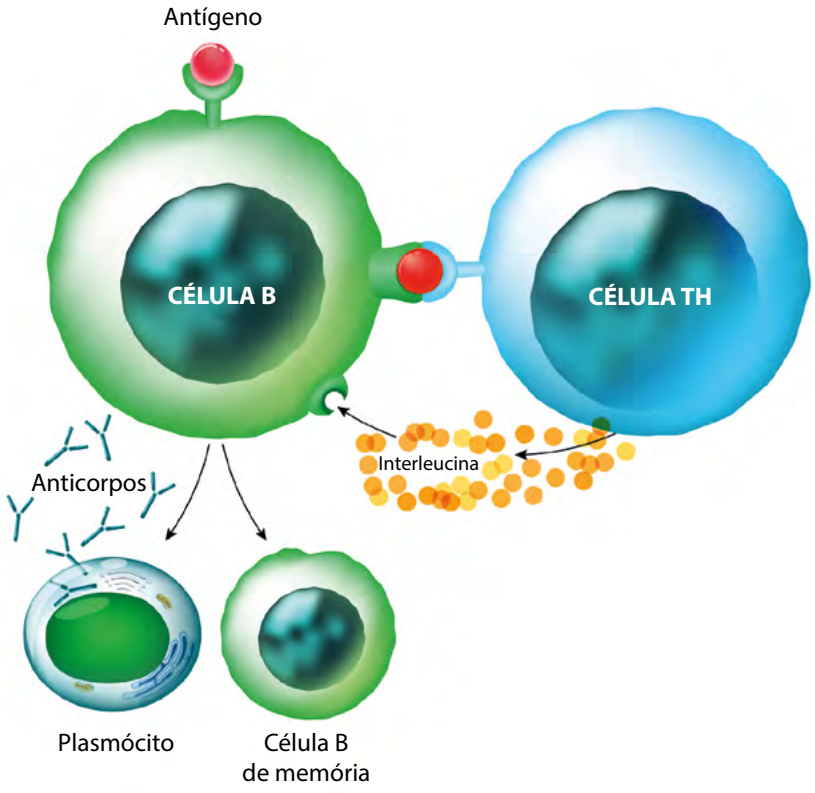


Figura 12 - Ativação e diferenciação de células B

Descrição da Imagem: é possível observar uma célula B com formato circular e de coloração verde, reconhecendo um antígeno proteico a partir de um receptor de superfície de coloração verde, sendo ativada por células Th, com formato circular e coloração azul, por meio da ligação do seu receptor de superfície também de coloração azul. Entre os dois receptores, podemos visualizar o antígeno, com formato esférico e coloração vermelha. O processo de ativação também evidencia a liberação de citocinas pelos linfócitos Th, estas moléculas com formato microesférico e de coloração laranja se ligam em seus receptores específicos na célula B. Este processo está estimulando duas respostas específicas: na célula inferior no canto esquerdo, ocorre a diferenciação de células B em plasmócitos secretores de anticorpos, estas células apresentam formato oval, coloração verde clara e os sete anticorpos liberados em forma de Y tem cor verde. No canto direito e inferior, observa-se a formação de células B de memória, que apresentam coloração verde oliva e formato circular.

É importante relembrar o que já vimos em unidades passadas e relacionar com as citocinas. O tipo de anticorpo atuante contra o antígeno precisa da citocina chave produzida pela resposta Th para estimular a troca de classe de anticorpos na imunidade humoral. Este processo ocorre na região variável do anticorpo (Figura 13) e possibilita a ligação do epítopo do antígeno e posterior ativação da célula B.

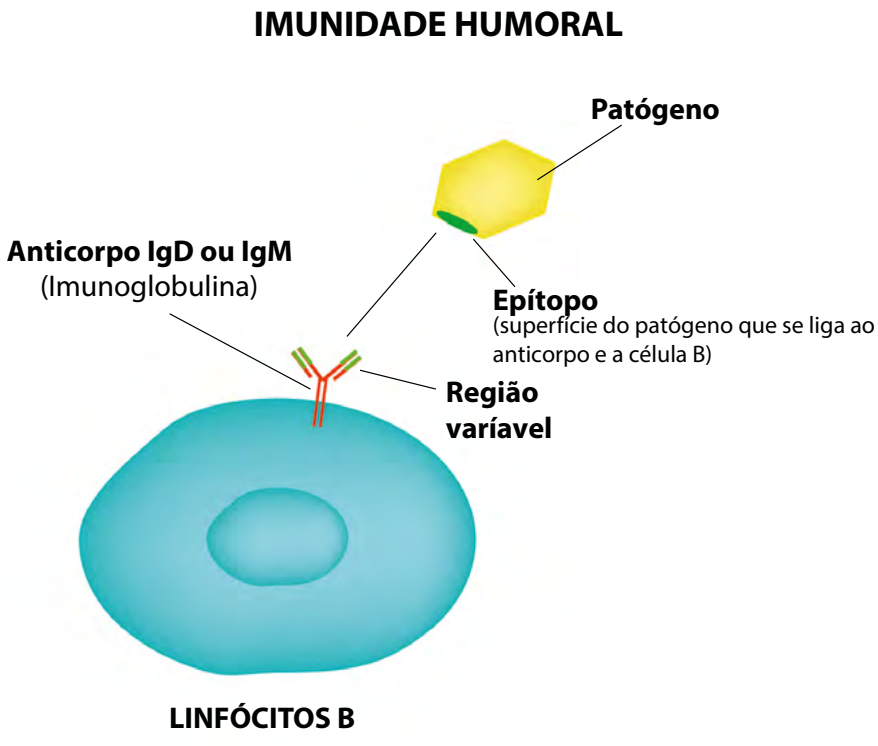


Figura 13 - Imunidade humoral na resposta imune adaptativa

Descrição da Imagem: é possível observar uma célula B, com formato circular e coloração azul reconhecendo o epítopo de um antígeno proteico de um patógeno. Esta molécula apresenta forma de losango, coloração amarela, e a porção do epítopo possui porção verde. É nesta região que a porção variável de um anticorpo de membrana com formato de Y, coloração laranja e verde se liga.

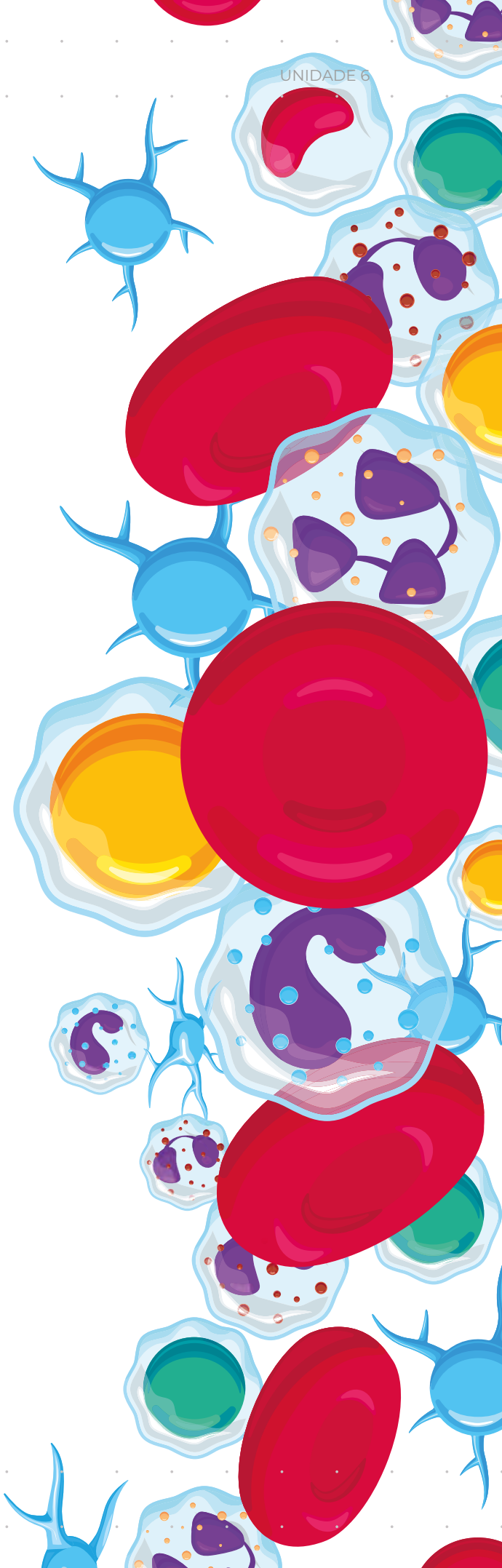
Estamos finalizando mais uma unidade. Pudemos estudar as características do SC e relacionar com os anticorpos, integrando os componentes humorais das respostas imunológicas inata e adaptativa, relacionando com os diferentes tipos de receptores e com os antígenos. Estudamos, principalmente, a diferença entre a especificidade e a memória entre RII e RIA. A importância dos anticorpos, especialmente das cinco classes existentes na forma de receptores (IgD e IgM), nas formas secretoras que estimulam processos de opsonização, neutralização e opsonização, além de garantir a imunidade fetal (IgG), de atuar na defesa das mucosas (IgA) e em processos alérgicos e defesa contra parasitas (IgE).

Ao longo de nossa unidade, foram apresentados vários e importantes pontos relacionados à dinâmica de reconhecimento de antígenos ligados a outros fenômenos imunológicos. Neste sentido, é importante desenvolver uma visão crítica e integrada dos elementos. A presença do MHC para reconhecimento de moléculas próprias e não próprias do nosso organismo é considerado um grande marco para a existência da espécie humana e também de outros mamíferos, bem como para o diagnóstico e tratamento de doenças.

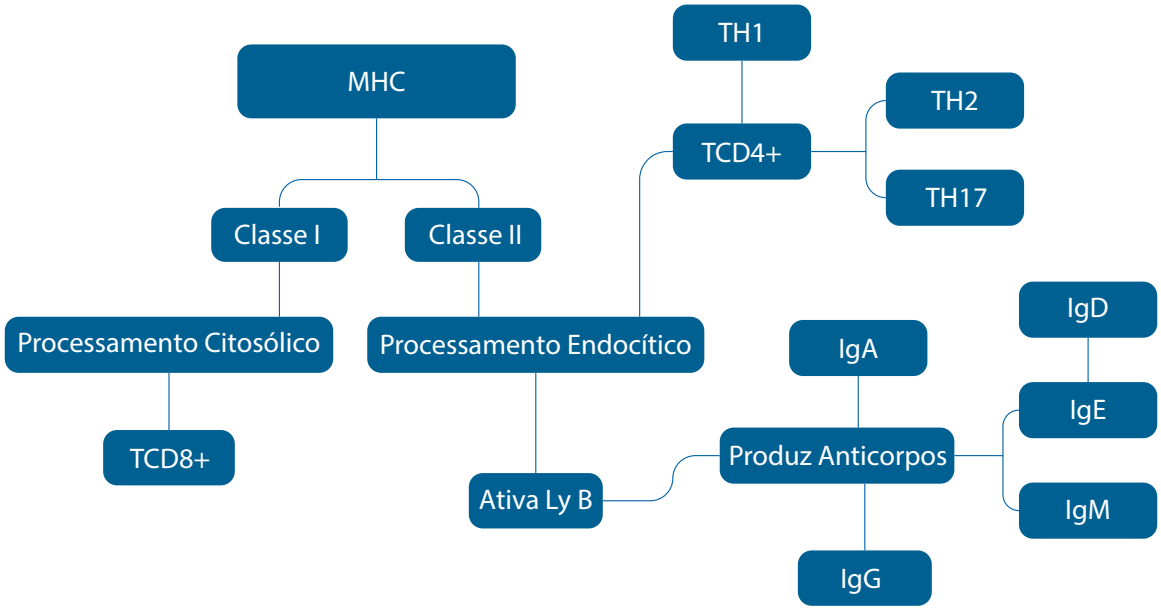
Podemos imaginar que a eliminação de bactérias intra ou extracelulares, ou mesmo dos fungos e vírus só ocorre devido à expressão desta proteína, assim como a realização bem sucedida de transplantes e o não desenvolvimento de doenças autoimunes. Caso o MHC deixe de ser processado ou apresentado para os linfócitos, o indivíduo entraria em um estado de imunossupressão catastrófica, com falhas homeostáticas e podendo levar à morte. Ele não produziria anticorpos e células de memória, não conseguiria manter o funcionamento básico de células e tecidos fundamentais.

O HLA representa o nosso MHC, ele difere, por exemplo, do MHC dos camundongos, que é chamado de H2. Apesar dessa diferença, nós apresentamos compatibilidade com outros mamíferos, alguns sendo mais compatíveis e outros menos. Esse processo de compatibilidade é determinado pelo polimorfismo dos nossos alelos correspondentes aos genes localizados no braço curto do nosso cromossomo humano. O nosso HLA é expresso de maneira codominante, metade dele é materna e outra metade paterna.

Contudo, existem algumas particularidades, e apenas gêmeos idênticos ou monozigóticos apresentam quase que em sua totalidade o MHC idêntico. Eventualmente, filhos dos mesmos pais podem não apresentar compatibilidade e, até mesmo, pais e filhos podem não ser compatíveis. Outra curiosidade é a compatibilidade quase total com pessoas que não apresentam parentesco e que vivem em outras partes do mundo e, neste caso, a explicação mais plausível são as combinações genéticas naturais. A variabilidade genética se torna um fenômeno complexo e aleatório que permite doar ou receber órgãos entre diferentes pessoas sem nenhum vínculo genético.



Você deve ter percebido que a expressão do MHC apresenta várias peculiaridades e muitos detalhes que envolvem a montagem de complexos proteicos e sinalização celular. Dependendo da linhagem celular, são expressas duas classes de interesse para o processamento de antígenos, sendo elas as classes I e II. Além disso, a diferenciação de linfócitos T está intimamente relacionada a estes processos. Vamos fechar esta unidade desenvolvendo um mapa mental sobre estas características apresentadas. Para dar uma mãozinha na revisão, convido você a produzir o seu próprio mapa mental e, assim, você poderá esquematizá-lo da forma que julgar mais adequado para seus estudos. Você poderá visualizar, revisar e internalizar o conteúdo estudado nesta primeira unidade.



Fonte: o autor.

MAPA MENTAL

1. O complexo principal de histocompatibilidade, também chamado de MHC, é muito importante para o funcionamento e ativação de várias células da resposta imunológica, especialmente dos linfócitos T. Estas células atuam reconhecendo antígenos com tamanho variado, possibilitando o desenvolvimento de linhagens específicas e, ainda, linhagens de memória. Com relação às características do MHC, analise as afirmativas e assinale a resposta correta.

   I) As células nucleadas do organismo, necessariamente, expressam as classes I e II.

   II) As moléculas da classe I e II reconhecem fragmentos peptídicos de mesmo tamanho.

   III) As moléculas do MHC não realizam o reconhecimento de antígenos glicolipídicos.

   IV) Existem duas vias de processamento para o MHC chamadas citosólicas e endocíticas.

   Estão corretas apenas:

   a) Apenas I e II.

   b) Apenas II e III.

   c) Apenas I e III.

   d) Apenas II e IV

   e) Apenas III e IV.

2. As respostas T helper (Th) são importantes estratégias que atuam na imunidade adaptativa, eliminando grupos específicos de antígenos. Este tipo de resposta é baseado na diferenciação de linfócitos TCD4+ em respostas efetoras frente a alguns tipos citocinas. Considerando as características das respostas Th, analise as afirmativas e assinale a resposta correta.

   I) A diferenciação da resposta Th17 está relacionada com o aumento de IL-13.

   II) A diferenciação da resposta Th2 está relacionada com o aumento de IL-4.

   III) A diferenciação da resposta Th17 está relacionada com o aumento de IL-17.

   IV) A ativação de Th1 e bloqueio de Th2 mantêm o desenvolvimento gestacional.

   Estão corretas apenas:

   a) Apenas I e II.

   b) Apenas II e III.

   c) Apenas I e III.

   d) Apenas II e IV

   e) Apenas III e IV.

3. A atuação dos linfócitos TCD4+/Th dependem da expressão de determinados tipos de citocinas, as quais modulam as funções destes linfócitos. Quando ocorre o aumento ou mesmo a diminuição de certos tipos específicos de citocinas, poderá ocorrer uma alteração no tipo de resposta desejada. Considerando as funções das respostas Th, analise as afirmativas e assinale a resposta correta.

   I) A resposta Th17 tem como função eliminar os antígenos de natureza proteica encontrados em bactérias extracelulares e fungos.

   II) A resposta Th2 tem como função eliminar os helmintos e outros parasitas, bem como atuam em processos alérgicos frente a antígenos.

   III) A resposta TREG tem como função eliminar os antígenos de natureza proteica encontrados em bactérias intracelulares, protozoários e vírus.

   IV) A resposta Th9 tem como principal função suprimir as respostas imunológicas do organismo quando elas não forem mais necessárias.

   Estão corretas apenas:

   a) Apenas I e II.

   b) Apenas II e III.

   c) Apenas I e III.

   d) Apenas II e IV

   e) Apenas III e IV.

4. Bárbara é estudante do curso de nutrição e atendeu uma paciente que apresentou sequelas pós covid-19. Ao elaborar um protocolo para sua paciente, ela precisou revisar suas aulas de imunologia para revisar as principais características do sistema imunológico. Dessa forma, ela poderá introduzir, na dieta de sua paciente, importantes vitaminas e imunomoduladores. Com base na imagem a seguir, leia as afirmativas elaboradas por Bárbara, considerando V (verdadeiro) ou F (falso) e assinale a alternativa correta.

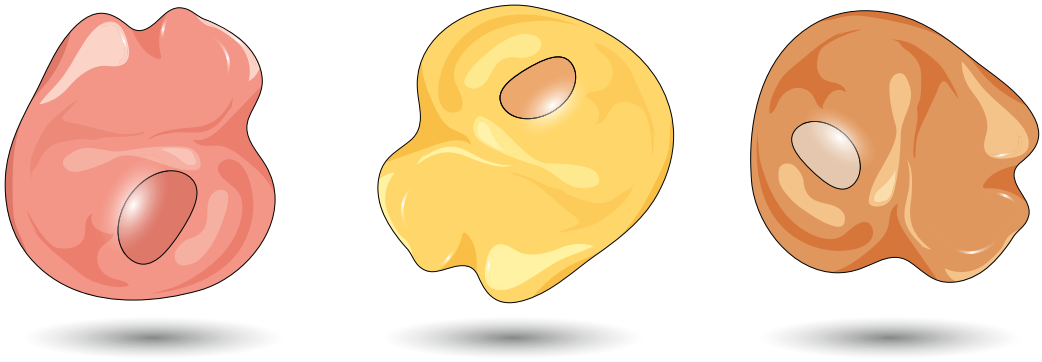


Figura 1 - Linfócitos

Descrição da Imagem: a imagem apresenta três linhagens de linfócitos, sendo eles tipo B; TCD4+ e TCD8+.

( ) A célula B é um APC que processa e apresenta o complexo peptídeo MHC-classe II para os linfócitos TCD8+.

( ) A célula TCD8+ citotóxica depende de citocinas produzidas pelas respostas Th1 e Th17 para ser ativada.

( ) A célula TCD4+ auxiliar, com base em seu MHC classe dois e citocinas, pode resultar em linhagens Th1 e Th2.

( ) A célula TCD8+ citotóxica, com base em seu MHC classe um e citocinas, pode resultar em linhagens Th17 e TREG.

A sequência correta é:

a) F; V; V; F.

b) F; V; F; F.

c) F; F; V; F.

d) F; F; F; V.

e) V, V; V; V.

AGORA É COM VOCÊ

MEU ESPAÇO

7

Reações de Hipersensibilidade

Dr. Jean Carlos Fernando Besson

OPORTUNIDADES DE APRENDIZAGEM

Nesta unidade, serão apresentadas as quatros principais reações de hipersensibilidades que ocorrem em tecidos saudáveis em casos onde o sistema imunológico seja estimulado de forma exacerbada. Serão apresentados os principais componentes celulares e humorais envolvidos em cada tipo específico de reação, bem como exemplificado situações cotidianas relacionadas com cada tipo de reação de hipersensibilidade, bem como o tempo de duração de cada uma delas.

Olá, aluno(a)! Você já se perguntou como o sistema imunológico identifica uma molécula capaz de estimular uma resposta alérgica? Quais são as células e anticorpos envolvidos nos mecanismos alérgicos e qual o tempo de duração de uma resposta alérgica? O que pode acontecer quando uma pessoa recebe uma transfusão sanguínea com um grupo sanguíneo diferente do seu? E quando o fator Rh da mãe e do feto são diferentes? Ocorrem reações alérgicas? Qual é a diferença entre uma dermatite atópica e de contato? Será que a natureza do antígeno interfere no tipo de dermatite desencadeada pelo sistema imune? Todas as reações de hipersensibilidade envolvem anticorpos e linfócitos? E as doenças autoimunes são resultantes de respostas estimuladas por mecanismos envolvidos em reações de hipersensibilidade? Pense a respeito e tente relacionar todos estes fenômenos das reações de hipersensibilidade com as respostas imunes celulares e humorais.

As reações de hipersensibilidade são classificadas em quatro tipos específicos de acordo com os componentes celulares e moleculares envolvidos. As reações do tipo I, chamadas de "imediata" ou anafilática, ocorrem quando alguns antígenos denominados "alérgenos" são reconhecidos por células B que são sensibilizadas e se transformam em plasmócitos secretores de anticorpos IgE. Em uma próxima reexposição ao mesmo alérgeno, os anticorpos IgE produzidos se ligam em receptores de alta afinidade presentes na superfície de basófilos e mastócitos que são ativados e sofrem degranulação, liberando mediadores inflamatórios que promovem inflamação, vasodilatação e broncoconstrição.

As reações do tipo II, chamadas de "citotóxicas", ocorrem quando antígenos de superfície estimulam células B a se diferenciarem em plasmócitos que passam a secretar anticorpos IgM e IgG que se ligam aos antígenos de superfície, causando a lise celular e ativando o sistema complemento; este processo é muito comum em casos de eritroblastose fetal, quando o fator Rh da mãe e do feto são diferentes. As reações do tipo III ou complexo antígeno-anticorpos também envolve ação das células B que reconhecem antígenos e produzem anticorpos IgM ou IgG. A associação dos antígenos com anticorpos forma os complexos imunes que se depositam no interior dos vasos sanguíneos, ativam o sistema complemento e estimulam os PMNs, especialmente os neutrófilos a destruírem os tecidos. Este tipo de reação é muito comum em caso de doenças autoimunes, como o lúpus eritematoso sistêmico. No caso das reações tipo IV ou tardias, os linfócitos TCD8+ reconhecem os antígenos e sinalizam para as APCs, que processam os antígenos e apresentam para os linfócitos TCD4+ que, por sua vez, ativam macrófagos que causam destruição dos tecidos. Este tipo de resposta é muito comum em casos de infecções granulomatosas causadas por parasitas.

A partir desta breve apresentação das informações relevantes descritas, eu convido você a pesquisar como surgem as propensões a respostas alérgicas e qual sua relação com infecções que ocorrem durante a infância. Pesquise também qual é a importância da administração de adrenalina em casos de um choque anafilático causado durante uma alergia alimentar e qual é a importância da traqueostomia para salvar a vida de uma pessoa em caso de choque. Para responder a estas questões, peço, por gentileza, que você realize uma busca detalhada acerca destas informações e analise a importância dos componentes celulares e moleculares durante estes processos. Anote as informações a respeito no espaço disponibilizado a seguir, chamado Diário de Bordo, pois vamos falar disso no decorrer da nossa unidade.

Em suas pesquisas, você deve ter encontrado sobre a importância de expor o sistema imune logo após o parto a diferentes tipos de micróbios, de forma que o sistema imune sofra transformações positivas e, dessa forma, ocorram reduções no desenvolvimento de doenças, inclusive as de natureza alérgica. Você também deve ter visto que algumas substâncias, como alimentos, medicamentos e o pólen são capazes de ativar respostas imunológicas de hipersensibilidade muito complexas, que podem resultar em choque anafilático e morte. Contudo, com administração intramuscular de adrenalina, este processo pode ser minimizado e o paciente consegue se restabelecer. Caso seja necessário, se o paciente desenvolver um edema de glote, é feito a traqueostomia para auxiliar na ventilação pulmonar e evitar o desequilíbrio ácido básico no sangue e o choque anafilático. Caso algo não tenha ficado muito claro, não se preocupe! Nós iremos trabalhar com estes componentes celulares e humorais no decorrer da unidade. Por isso, preste muita atenção enquanto estiver estudando e anote, em seu Diário de Bordo, as informações extraídas na pesquisa.

DIÁRIO DE BORDO

Uma reação de hipersensibilidade pode ser caracterizada como um estado exagerado ou não apropriado de respostas imunológicas ativadas, desencadeando efeitos adversos variáveis no organismo e, inclusive, podendo resultar no desenvolvimento de lesões. As reações de hipersensibilidade podem ser classificadas em quatro tipos: I, II, III e IV (Figura 1) e diferem entre si com base em sua duração e quanto ao tipo de resposta imune ativada.

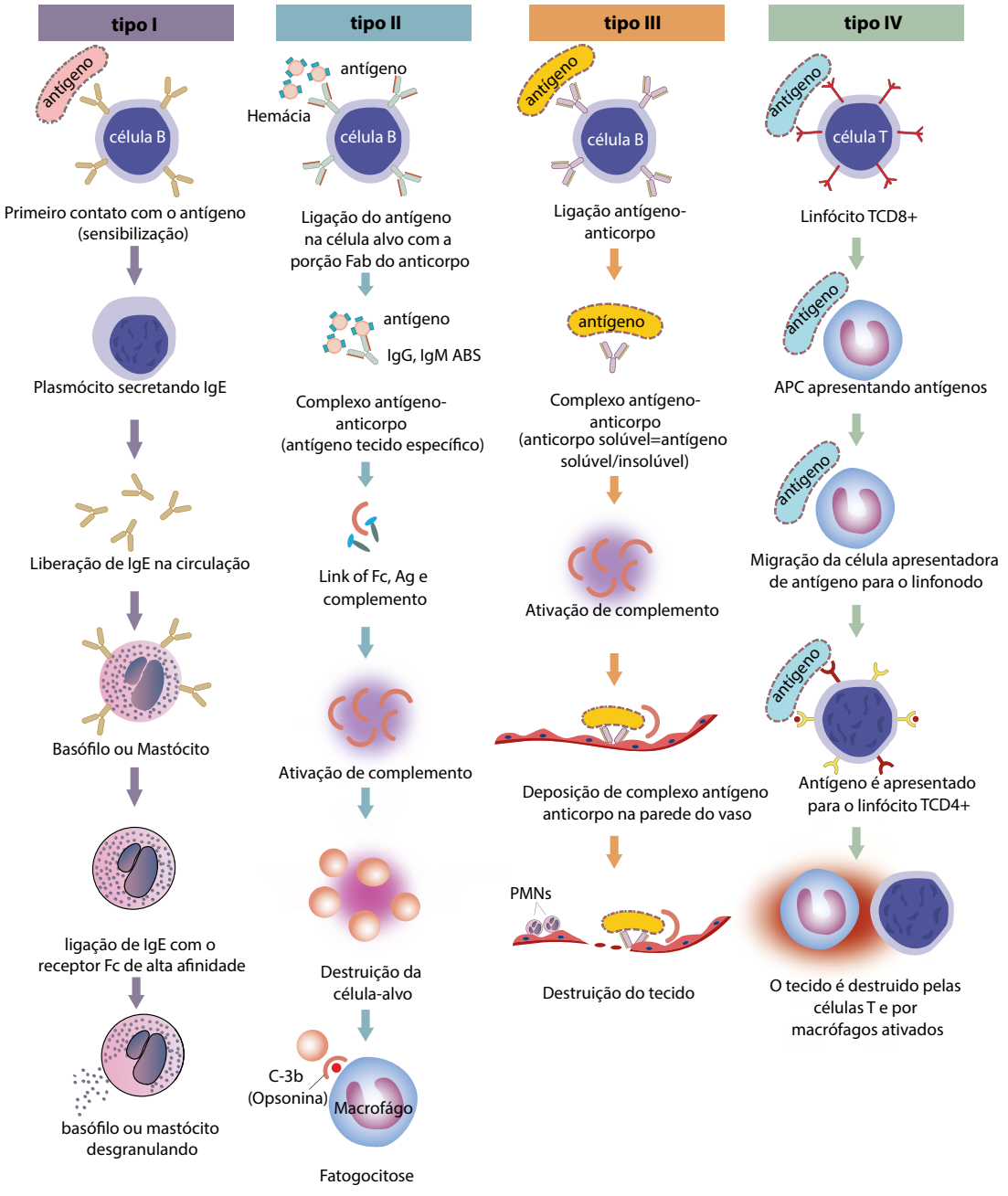


Figura 1 -Representação esquemática das reações de hipersensibilidade tipo I / Fonte: adaptada de Mohan (2010).

Descrição da Imagem: na imagem, é possível observar os quatro mecanismos principais de cada reação de hipersensibilidade. A reação do tipo I pode ser visualizada no canto esquerdo da imagem. A célula B está reconhecendo um antígeno do tipo alérgeno durante o primeiro contato na fase de sensibilização; posteriormente, ela se torna um plasmócito e secreta IgE. Estes anticorpos se ligam a receptores de alta afinidade (Fc) presentes na superfície de basófilos e mastócitos, em seguida, estas células são ativadas e sofrem degradação. Na reação do tipo II representada na área central da imagem, é possível observar uma célula B reconhecendo antígenos de hemácias e produzindo anticorpos IgM ou IgG. Estes anticorpos se ligam à superfície de hemácias e ativam proteínas do sistema complemento que destroem as hemácias. Os fragmentos das hemácias são marcados por opsoninas (C3b) e fagocitados por ação dos macrófagos. Na região central da imagem, também pode ser visualizada a reação do tipo III, neste caso, a célula B também reconhece antígenos e produz anticorpos IgM ou IgG. A associação dos antígenos com anticorpos forma os complexos imunes que se depositam no interior dos vasos sanguíneos, ativam o sistema complemento e estimulam os PMNs, especialmente os neutrófilos a destruírem os tecidos. Na região direita da imagem, é possível observar uma reação do tipo IV. Neste caso, os linfócitos TCD8+ reconhecem os antígenos e sinalizam para as APCs, que processam os antígenos e apresentam para os linfócitos TCD4+ que, por sua vez, ativam macrófagos que causam destruição dos tecidos.

As reações do tipo I, também chamadas de atópicas ou anafiláticas (Figura 02) são rapidamente ativadas a partir do reconhecimento de um antígeno denominado "alérgeno". Este processo ocorre quando o indivíduo é sensibilizado previamente pela mesma substância, ou seja, se você comeu um determinado alimento hoje e está com sintomas alérgicos, provavelmente, você já teve contato com ele antes, então, você já foi previamente "sensibilizado". As reações anafiláticas têm início entre 15-30 minutos após o contato com o antígeno (MOHAN, 2010).

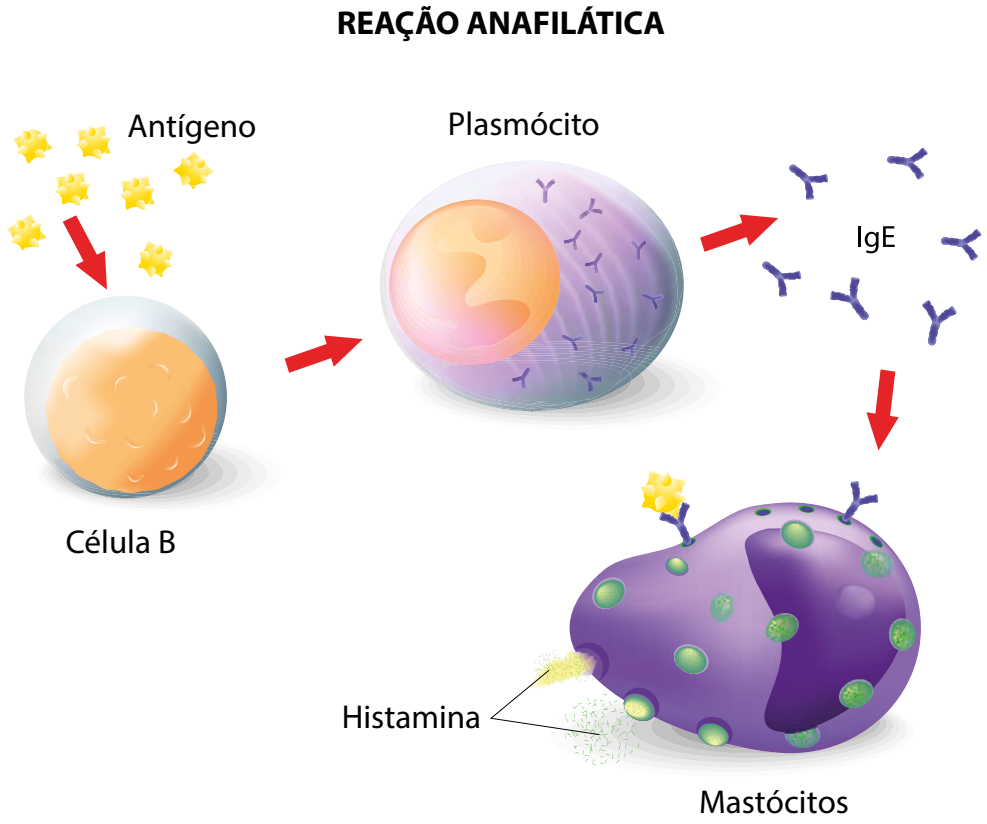


Figura 2 - Reação anafilática

Descrição da Imagem: na imagem, é possível identificar, à esquerda, uma célula B (formato circular) reconhecendo o antígeno (alérgeno). Posteriormente, ela sofre ativação e se torna um plasmócito secretor de IgE (seu formato agora é oval). Os componentes humorais, por sua vez, são reconhecidos por receptores de alta afinidade na superfície do mastócito, o qual é ativado e sofre degradação, liberando histamina que promove alterações nos tecidos afetados.

Estas reações são imunomediadas pelos anticorpos IgE e as origens das respostas alérgicas podem variar. Existem evidências que indicam que a capacidade de responder ao antígeno e produzir IgE estão ligados à base genética. Existe também a possibilidade de uma pessoa ser alérgica a várias substâncias, isso pode acontecer se esta pessoa produzir uma alta concentração de IgE e possuir um baixo nível de células T supressoras. Outra hipótese para explicar a alta incidência de respostas alérgicas é o contato com os poluentes ambientais, eles podem aumentar a permeabilidade da mucosa e permitir maior absorção de alérgenos, elevando o nível de IgE. Além disso, as respostas alérgicas podem estar associadas ao estabelecimento de determinadas infecções virais no trato respiratório em um indivíduo suscetível.

As principais células que atuam em reações de hipersensibilidade do tipo I são os linfócitos B, que, quando ativados, tornam-se plasmócitos secretores de IgE. Também participam destas respostas os basófilos, eosinófilos, mastócitos e neutrófilos. Em um primeiro contato do hospedeiro com o antígeno, ocorre a fase de sensibilização e os linfócitos B circulantes que se transformam em IgE, os quais possuem capacidade de se ligar aos receptores Fc presentes abundantemente na superfície dos mastócitos e basófilos, consideradas as principais células efetoras da reação tipo I.

Durante o segundo contato com o mesmo antígeno, rapidamente, ocorre a secreção e liberação de IgE nos receptores de alta afinidade (Fc) expressos na superfície dos mastócitos-basófilos, promovendo danos celulares decorrentes da liberação dos grânulos contendo enzimas pró-inflamatórias e outras moléculas que atuam em processos inflamatórios, como a histamina, serotonina, peptídeo intestinal vasoativo (VIP), fatores quimiotáticos, leucotrienos B4 e D4, prostaglandinas (tromboxano A2, prostaglandina D2 e E2) e fator de ativação plaquetária. Estas moléculas causam graves efeitos, dentre eles (MOHAN, 2010):

- Aumento da permeabilidade vascular.
- Contração do músculo liso.
- Vasoconstrição precoce seguida de vasodilatação.
- Choque anafilático.
- Aumento da secreção gástrica.
- Aumento das secreções nasais e lacrimais.
- Aumento da migração de eosinófilos e neutrófilos no local da lesão, bem como seu aumento no sangue (eosinofilia e neutrofilia).

O aumento da urbanização pode ter um efeito negativo direto sobre a prevalência de doenças alérgicas, as quais vêm aumentando significativamente nos últimos cinquenta anos. Vários estudos indicam que o nosso sistema imune deve ser "treinado" desde o primeiro segundo após o parto. A hipótese dos "velhos amigos" propõe que um sistema imunológico equilibrado requer exposição a uma gama diversificada de micróbios ambientais durante a infância. Acredita-se que a exposição a esses micróbios ative mecanismos imunorreguladores que reduzem o risco de doenças ou de reações imunológicas inadequadas, inclusive, as doenças alérgicas. Viver em ambientes urbanos, provavelmente, reduz as oportunidades de contato com esses micróbios, como contato reduzido com animais de fazenda, mais tempo gasto em ambientes fechados e menos exposição ao ambiente natural.
Fonte: adaptado de Allen e Koplin (2019).

As manifestações da reação de hipersensibilidade do tipo I podem variar quanto a sua intensidade e gravidade e causar irritação local, especialmente na garganta, nariz, pele e pulmões. Alergênicos comuns que podem estimular estas reações anafiláticas sistêmicas são: Alergia alimentar (alimentos como peixe, leite de vaca e ovos); Agentes inalantes (poeira); Antissoros (exemplo o soro antitétano); Medicamentos (antibióticos como a penicilina); Picada de abelha ou vespa; Pólen (rinite alérgica); Alérgeno de contato (anafilaxia cutânea causando pápula e urticária - Figura 03) (MOHAN, 2010).



Figura 3 - Urticária na pele resultante de uma reação anafilática

Descrição da Imagem: na imagem, é possível observar, em zoom, uma pele clara, porém avermelhada com vergões, apresentando um desenvolvimento de urticária na pele.

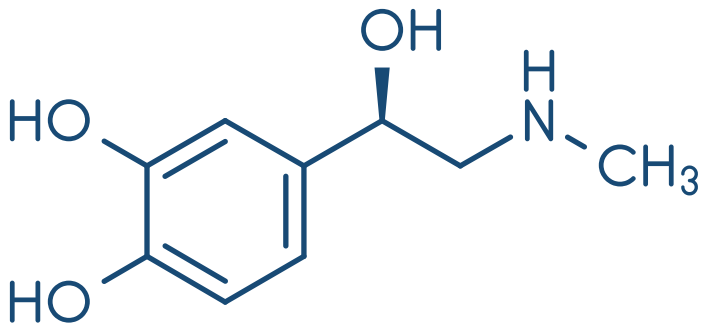
Em casos mais graves, estas reações de hipersensibilidade estimulam o desenvolvimento de um angioedema (Figura 04), uma doença hereditária autossômica dominante caracterizada por edema laríngeo, edema das pálpebras, lábios, língua e tronco.



Figura 4 - Angioedema resultante de uma reação anafilática

Descrição da Imagem: na imagem, podemos identificar um homem, de pele clara, cabelos castanho-claros, olhos azuis e barba por fazer, ele está vestindo uma camiseta branca; o fundo da imagem é escuro. É possível observar que a glabela (região entre as sobrancelhas), os olhos, o nariz e o lábio superior desse homem se encontram bastante edemaciados e as regiões abaixo de ambos os olhos estão avermelhadas, caracterizando o desenvolvimento de angioedema.

A administração de adrenalina (Figura 05) é considerada a principal intervenção no combate da anafilaxia. A sua administração rápida e oportuna auxilia no controle dos sintomas graves da reação. Quando aplicado dentro de 30 minutos do início dos primeiros sintomas, diminui o risco de morte. A solução não diluída 1: 1000 (1 mg / ml) de adrenalina é administrada por via intramuscular na dose de 0,01 mg / kg (dose máxima de 0,5 mg em adultos e 0,3 mg em crianças) no lado ântero lateral da coxa. Quando necessário, as injeções de adrenalina são repetidas a cada 5 a 15 minutos, geralmente nas primeiras duas horas após a primeira dose (TARCZÓN *et al.*, 2021).



Adrenalina

Figura 5 - Estrutura química da adrenalina

Descrição da Imagem: na imagem, é possível identificar a estrutura química da adrenalina, fármaco de escolha no controle do choque anafilático que é composto por íons OH e pontes de hidrogênio.

A traqueostomia (Figura 6) é considerada um dos primeiros procedimentos cirúrgicos, com ilustrações retratando-a já em 3600 a.C. no antigo Egito. É considerado um procedimento cirúrgico para criar uma abertura na traqueia anterior para facilitar a respiração. Historicamente, a traqueostomia representou o único tratamento disponível para a desobstrução das vias aéreas superiores, e essa continua sendo uma indicação importante para a traqueostomia na atualidade, embora existam vários outros. Uma traqueostomia pode ser necessária em um ambiente de emergência para contornar uma via aérea obstruída, como, por exemplo, no choque anafilático (RAIMONDE; WESTHOVEN; WINTERS, 2020). Eventualmente, uma pessoa se alimenta de frutos do mar e desenvolve uma reação anafilática forte, resultando no edema de glote. Além da aplicação de adrenalina, pode ser que o paciente necessite de uma traqueostomia para voltar a respirar.

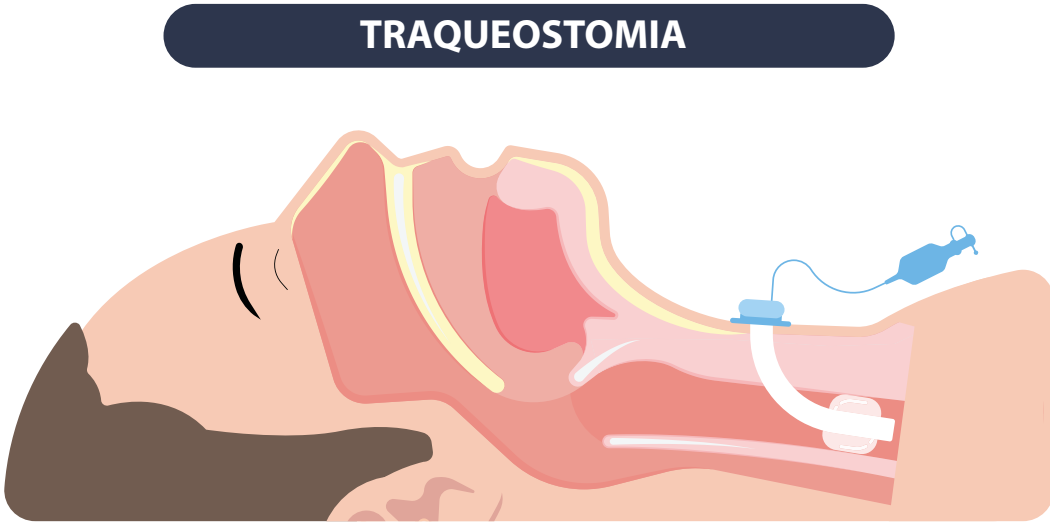


Figura 6 - Traqueostomia

Descrição da Imagem: na imagem, temos a ilustração de uma cabeça e pescoço humano vista lateralmente. No desenho, é possível identificar, em um corte sagital, a região nasofaríngea e traqueia, ambos ilustrados na cor salmão. No pescoço, é possível identificar um corte, onde é inserido a cânula de traqueostomia, essa cânula possui uma válvula unidirecional desenhada na cor azul clara e está sobre o tórax no desenho, ela fica fora do corpo, sobre o corte da traqueostomia há o conector da cânula, desenhado também na cor azul clara e também fica fora do corpo, inserido dentro do corte há uma cânula de coloração branca e na sua porção final há um pequeno balão insuflado, também de coloração branca.

Vamos estudar um pouco mais das características relacionadas aos alimentos alérgicos com maior potencial de desenvolver reações anafiláticas rápidas, apresentando as principais características dos processos alérgicos nas reações de hipersensibilidade do tipo I.

Na reação tipo II ou citotóxica, ocorrem reações desencadeadas por anticorpos IgM e IgG que atacam antígenos de superfície das células, provocando a sua destruição. A reação também é rápida, sendo ativa entre 15-30 minutos após a exposição ao antígeno. Nestes tipos de reações, ocorre a participação do sistema complemento, das células NK, eosinófilos, macrófagos, neutrófilos e plaquetas. A hipersensibilidade do tipo II é desencadeada após a ligação dos anticorpos a antígenos em tecidos específicos, especialmente nas células sanguíneas.

Um importante mecanismo neste tipo de reação é chamado de citotoxicidade mediada por anticorpos (ADCC - Figura 7). Os antígenos na superfície da célula-alvo atraem a região Fab do anticorpo, formando um complexo antígeno-anticorpo. O fragmento Fc do anticorpo forma uma ligação com o sistema complemento, ativando a via clássica, gerando a opsonina C3b que atua como uma opsonina que atrai fagocitos e inicia o processo de fagocitose. Além disso, o complexo antígeno anticorpo ativa a formação do CAM que ataca e destrói a célula alvo (MOHAN, 2010).

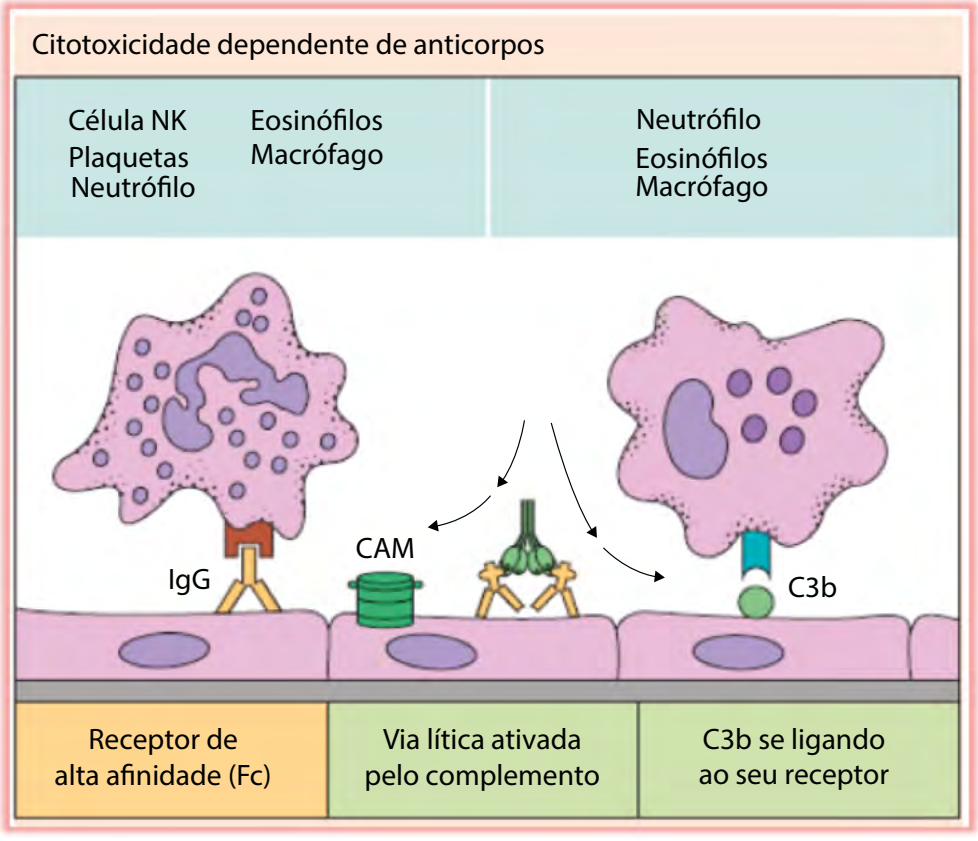


Figura 7 - Mecanismo ADCC / Fonte: adaptada de Mehraj *et al.* (2020, p. 122).

Descrição da Imagem: na imagem, é possível identificar o mecanismo ADCC apresentado em três figuras. Na primeira, indicada no canto esquerdo, podemos ver um neutrófilo se ligando ao anticorpo IgG a partir do seu receptor de alta afinidade (fc). A segunda imagem posicionada na porção central indica ativação do sistema complemento e formação do CAM. A terceira imagem, no canto direito, evidencia a ação da opsonina C3b, ligando-se ao receptor e um macrófago durante o processo de opsonização.

Estes tipos de reações ocorrem em casos de anemia hemolítica autoimune. Neste caso, ocorrem lesões nas hemácias provocadas por autoanticorpos que reagem com antígenos presentes na membrana dos glóbulos vermelhos. Também pode ocorrer frente a reações de transfusão de sangue relacionadas à incompatibilidade entre os grupos sanguíneos. Também pode ocorrer nos casos de Doença hemolítica do recém-nascido ou eritroblastose fetal, na qual os glóbulos vermelhos (Figura 8) fetais são destruídos pelos anticorpos maternos que conseguem cruzar a placenta (MOHAN, 2010).

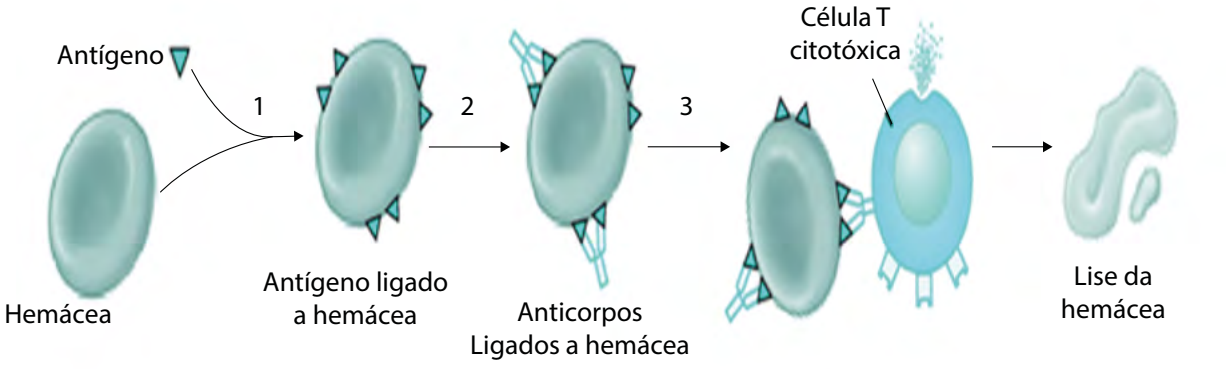


Figura 8 - Hemácia atacada por anticorpos / Fonte: Taniguchi *et al*. (2007, p. 368).

Descrição da Imagem: na imagem, é possível observar uma hemácia sendo atacada por anticorpos. Eles reconhecem açúcares de superfície da hemácia como sendo antígenos e ativam complemento causando a lise da célula.

Um dos melhores exemplos de reações citotóxicas é a incompatibilidade Rh de um recém-nascido. Elas ocorrem quando a mãe possui fator Rh- e o feto Rh+.
Fonte: adaptado de Basu e Banik (2018).

As reações de hipersensibilidade do tipo III, também conhecidas como "citotóxicas", promovem a deposição de complexos imunes (antígeno-anticorpos) em tecidos específicos (Figura 1). Também ocorre exacerbada ativação do sistema complemento, culminando em inflamação e desenvolvimento de lesões celulares (Figura 9). A reação tem início, aproximadamente, seis horas após a exposição ao antígeno. São consideradas reações inespecíficas e são desencadeadas quando os complexos imunes não são devidamente removidos dos tecidos pelo sistema imune. Três fatores etiológicos estão envolvidos com a formação dos complexos antígeno-anticorpos:

a) Surgem em decorrência da persistência de uma infecção microbiana ou viral considerada de baixo grau. As bactérias e os vírus podem estimular uma resposta fraca de anticorpos que, ao se ligarem a antígenos, podem ficar circulando nos fluidos corporais, e quando não são eliminados, podem se depositar na parede dos vasos sanguíneos, das articulações ou dos glomérulos renais.

b) Surgem em decorrência da inalação de antígenos exógenos que se fixam nos pulmões. Uma vez inalado, o antígeno se combina com anticorpo no fluido alveolar e forma um complexo antígeno-anticorpo que é depositado nas paredes alveolares.

c) Surgem a partir de processos autoimunes como resultado da formação de autoanticorpos contra antígenos próprios, resultando na formação de complexo autoantígeno/autoanticorpo, resultando no desenvolvimento de doenças autoimunes (vamos estudá-las na próxima unidade).

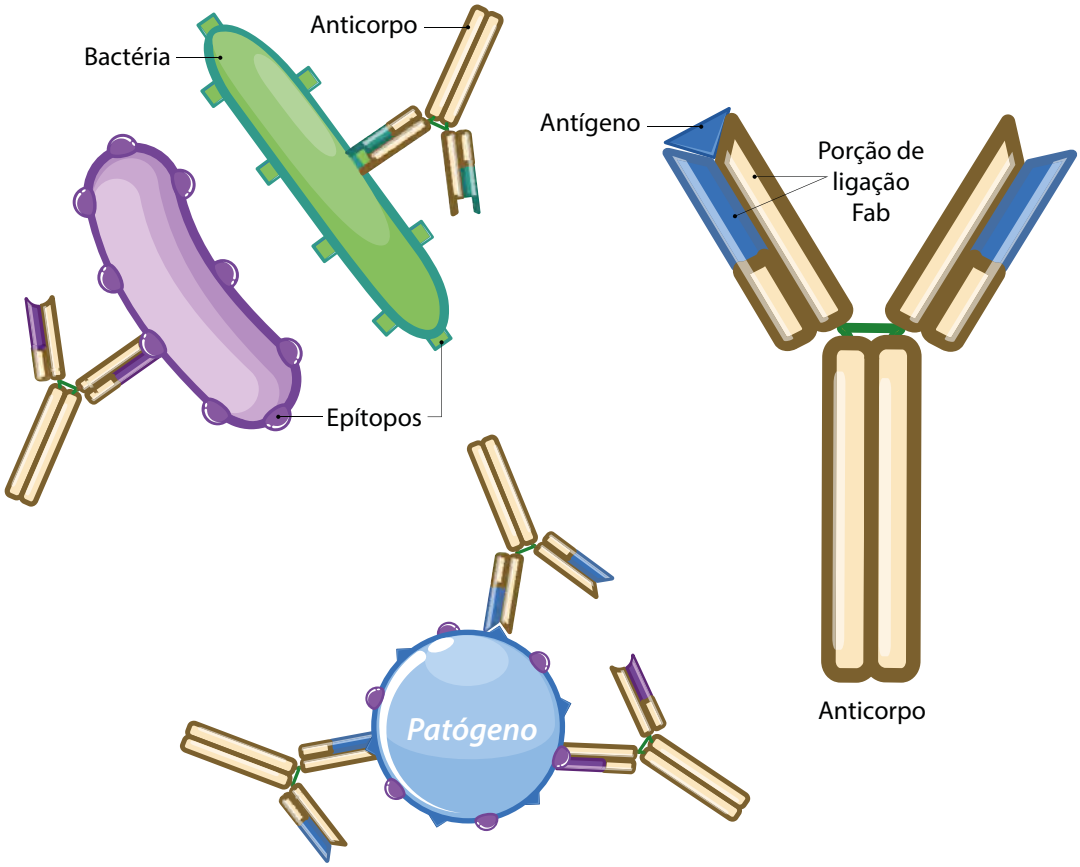


Figura 9 - Formação de um complexo imune antígeno-anticorpo

Descrição da Imagem: na imagem, é possível observar três desenhos: no primeiro, localizado no canto superior esquerdo, é possível observar duas bactérias distintas, uma bactéria em forma de bastão, com pequenas meias-luas ao redor da sua superfície representando os epítopos, ambos em coloração roxa clara; um anticorpo, representado em forma de Y, de coloração creme, está ligado a um epítopo dessa bactéria roxa, por meio da sua região Fab. Ao lado dessa bactéria, há o desenho de outra bactéria, em forma de bastão e com pequenos quadrados em sua superfície, representando seus epítopos, ambos em coloração verde clara, um anticorpo em formato de Y de coloração creme está se ligando ao um epítopo dessa bactéria verde, por meio da sua região Fab. Do lado direito da imagem, há o desenho de um anticorpo em forma de Y e de coloração creme e suas regiões Fab, o braço esquerdo desse antígeno é dividido em dois, o lado esquerdo é de coloração creme até a metade e a outra metade é azul escura, o lado direito é de coloração creme, a ponta desse braço forma uma espécie de V, onde o antígeno está encaixado, representado na forma de um pequeno triângulo de coloração azul escura. O braço direito desse antígeno é dividido em dois, o lado esquerdo é de coloração creme, o lado direito é de coloração creme até a metade e a outra metade é azul escura, a ponta desse braço forma uma espécie de V. No centro da imagem, na parte inferior, há o desenho de uma estrutura redonda de cor azul clara, representando um patógeno com pequenas meias-luas de coloração roxa e triângulos na coloração azul, desenhados na sua superfície, representando os epítopos. Ao redor desse patógeno, há o desenho de três anticorpos em forma de Y e coloração creme, dois deles estão se ligando aos epítopos azuis em forma de triângulo e um está se ligando ao epítopo roxo em forma de meia lua.

REALIDADE AUMENTADA

Acesse o QR Code e veja como ocorre a formação e desenvolvimento de um complexo imune ou antígeno-anticorpo.

Para facilitar o seu entendimento, imagine que tanto na reação de hipersensibilidade tipo II quanto na III são formados os complexos antígeno-anticorpo, entretanto, existem diferenças quanto a esta formação. Nas reações do tipo II, o antígeno é específico do tecido, e nas reações do tipo III, os antígenos não são específicos do tecido, eles são corpos estranhos, por exemplo, antígenos resultantes da degradação de parasitas. A reação do tipo III envolve a participação de anticorpos IgG e IgM e de outras células como mastócitos e neutrófilos, e seus mecanismos são apresentados na Figura 1. Existem alguns pré-requisitos básicos que o sistema imunológico estabelece para formar os complexos imunes antígeno-anticorpos, é como se fosse um "passo a passo" do processo e ocorre da seguinte forma:

a) Os imunocomplexos são formados pela interação de solúveis anticorpo e antígeno solúvel ou insolúvel que não são removidos do corpo; o fluido é depositado nos tecidos (Figura 10).

b) Usualmente, anticorpos de pequeno tamanho e antígenos de médio tamanho precipitam o fluido corporal e se depositam nos tecidos (MOHAN, 2010).

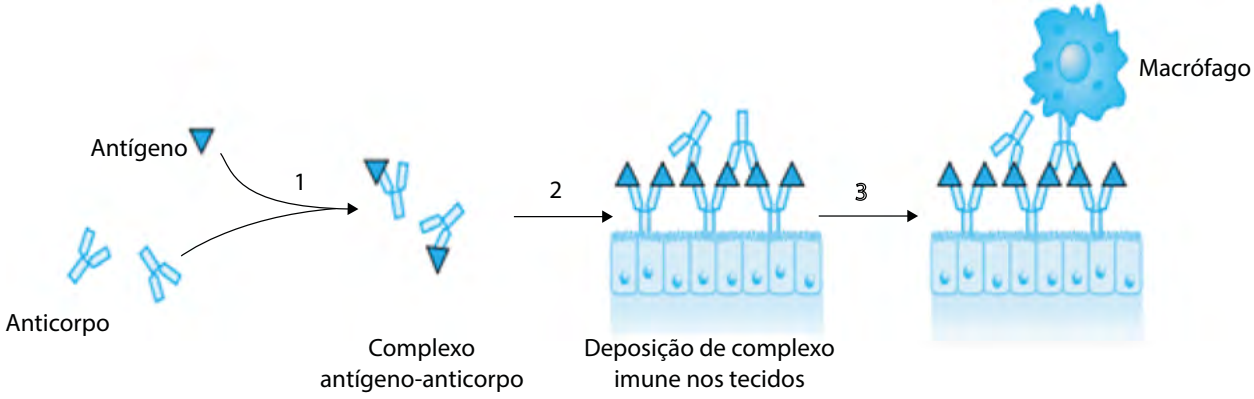


Figura 10 - Quimioatração de macrófagos a partir de complexos imunes antígeno-anticorpo
Fonte: adaptada de Taniguchi *et al.* (2007).

Descrição da Imagem: na imagem, é possível observar três situações: na primeira, no canto esquerdo, antígenos estão se ligando a anticorpos, formando um complexo imune antígeno-anticorpo. Na segunda imagem, na região central, o complexo imune é depositado no tecido saudável, liberando moléculas quimiotrativas para macrófagos. Na terceira imagem, no canto direito, é possível observar macrófagos ligando-se à região Fc do anticorpo e atacando o tecido saudável.

c) É necessário que no componente ocorra ligação da região Fc do anticorpo com as proteínas do sistema complemento, ativando a via clássica, resultando na formação das anafilotoxinas C3a e C5a e do CAM (Figuras 10 e 11).

d) A C3a estimula a liberação de histamina dos mastócitos e promove o aumento da permeabilidade vascular e formação de edema; a C5a libera mediadores pró-inflamatórios e agentes quimiotáticos para neutrófilos (Figuras 10 e 11).

e) Os macrófagos e os neutrófilos se acumulam no tecido e liberam citocinas que estimulam a destruição tecidual (Figuras 10 e 11) (MOHAN, 2010).

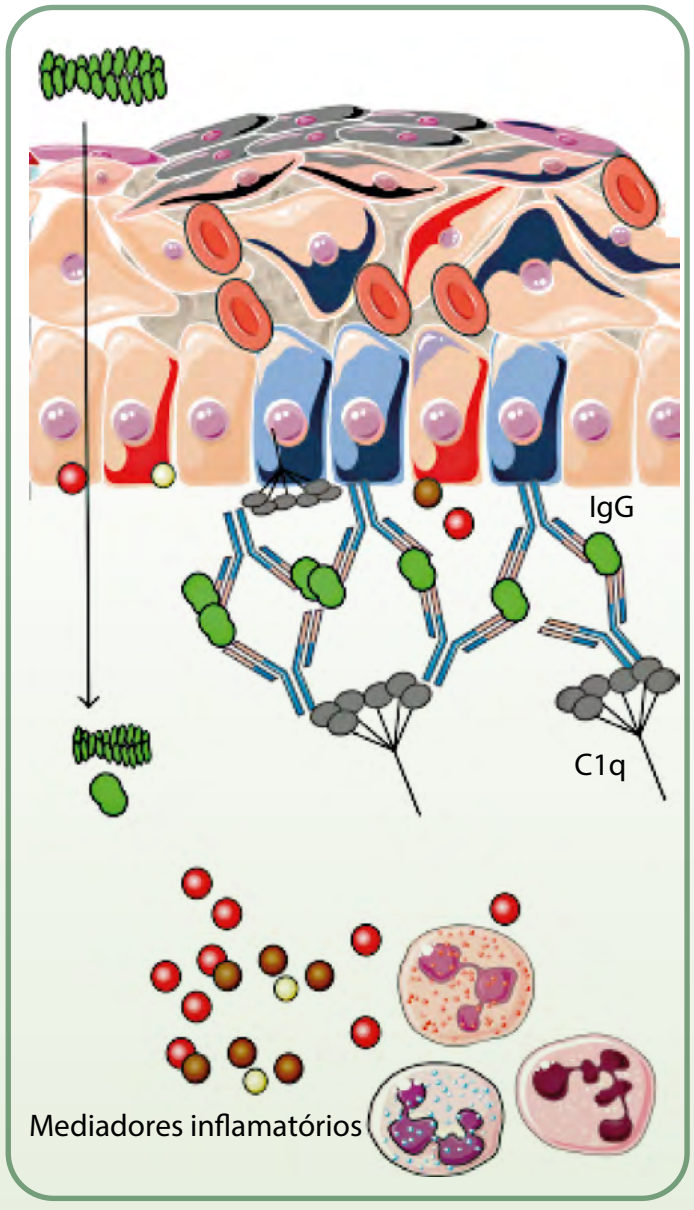


Figura 11 - Deposição de imunocomplexos com ativação da via clássica do sistema complemento / Fonte: adaptada de Rojas *et al.* (2014).

Descrição da Imagem: na imagem, é possível ver a formação de imunocomplexos com ativação da via clássica do complemento, resultando na liberação de mediadores inflamatórios com potencial quimioatrativo para neutrófilos.

As reações de hipersensibilidade do tipo IV, também denominadas "reações tardias" correspondem ao desenvolvimento de lesões teciduais causadas, especialmente, por basófilos, mastócitos, macrófagos e linfócitos TCD8+. Uma importante característica destas reações se refere ao não envolvimento de anticorpos (ao contrário do tipo I, II e III). Entretanto, são consideradas as reações mais lentas em decorrência da sensibilização dos linfócitos T. A reação ocorre cerca de 24 horas após exposição ao antígeno e o efeito é prolongado, podendo durar até 14 dias.

Estas reações são desencadeadas em alguns processos específicos que envolvem reações imunológicas contra infecção por micobactérias, em reações granulomatosas criadas contra os bacilos da lepra (Figura 12) e da tuberculose. Ocorre, ainda, em situações onde o sistema imunológico esteja combatendo células cancerígenas ou infectadas por vírus. Também são comuns em reações de rejeição do enxerto transplantado no hospedeiro (iremos estudar na próxima unidade). Existem alguns passos subsequentes envolvidos nos desenvolvimentos destas reações (MOHAN, 2010).

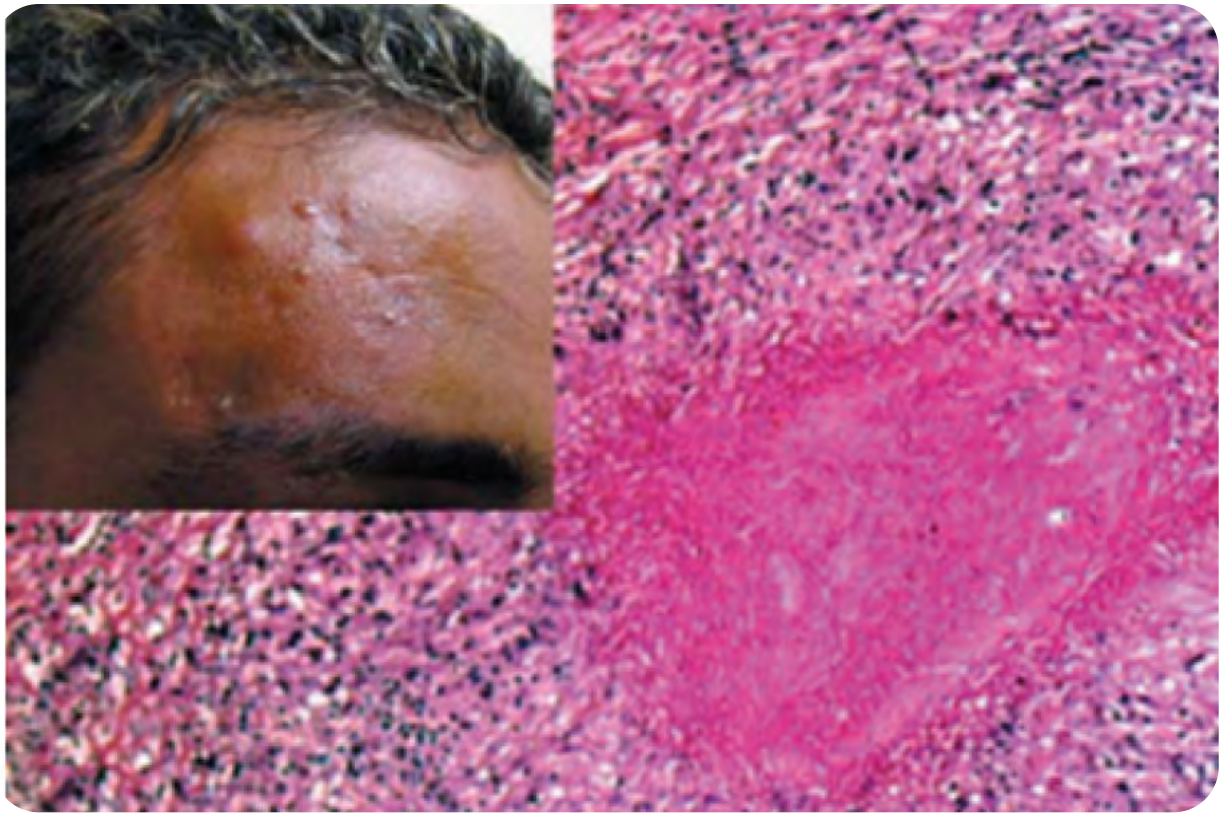


Figura 12 - Formação de granuloma em caso de hanseníase causada pela *Mycobacterium leprae*
Fonte: adaptada de Trindade *et al.*, (2008).

Descrição da Imagem: na imagem, é possível ver duas imagens. No canto superior esquerdo, observa-se a formação de granuloma na região dos ossos frontal e parietal na face. Na imagem apresentada no canto inferior direito, corada por hematoxilina e eosina, observa-se a formação de um granuloma hipercorado em rosa escuro.

a) O antígeno é reconhecido por linfócitos T CD8 + (CTLs) e processado por células nucleadas e apresentadoras de antígeno.

b) As células apresentadoras de antígeno migram para o linfonodo, em que o antígeno é apresentado aos linfócitos T CD4 + (auxiliares ou "Th").

c) Os linfócitos Th liberam citocinas, há proliferação e ativação dos macrófagos.

d) Em conjunto, os linfócitos Th e os macrófagos liberam mediadores pró-inflamatórios e causam destruição celular (MOHAN, 2010).

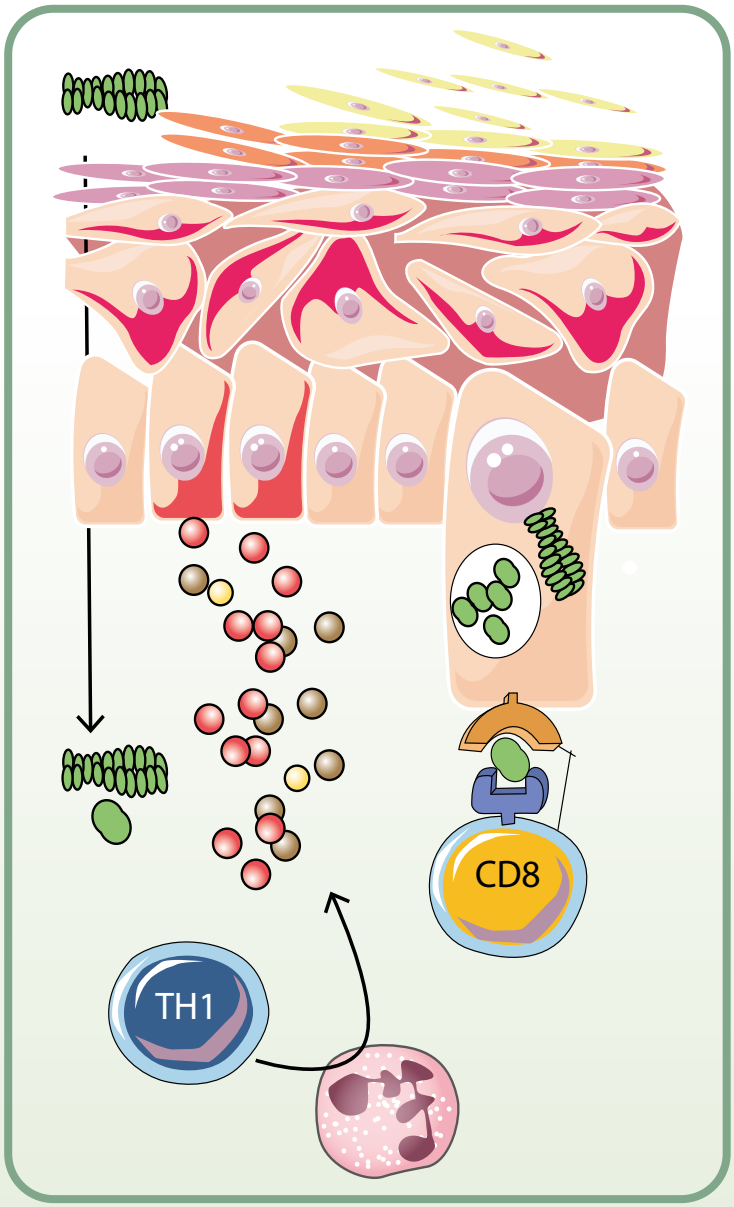


Figura 13 - Ativação de uma reação tipo IV ou "tardia" / Fonte: adaptada de Rojas *et al.* (2014).

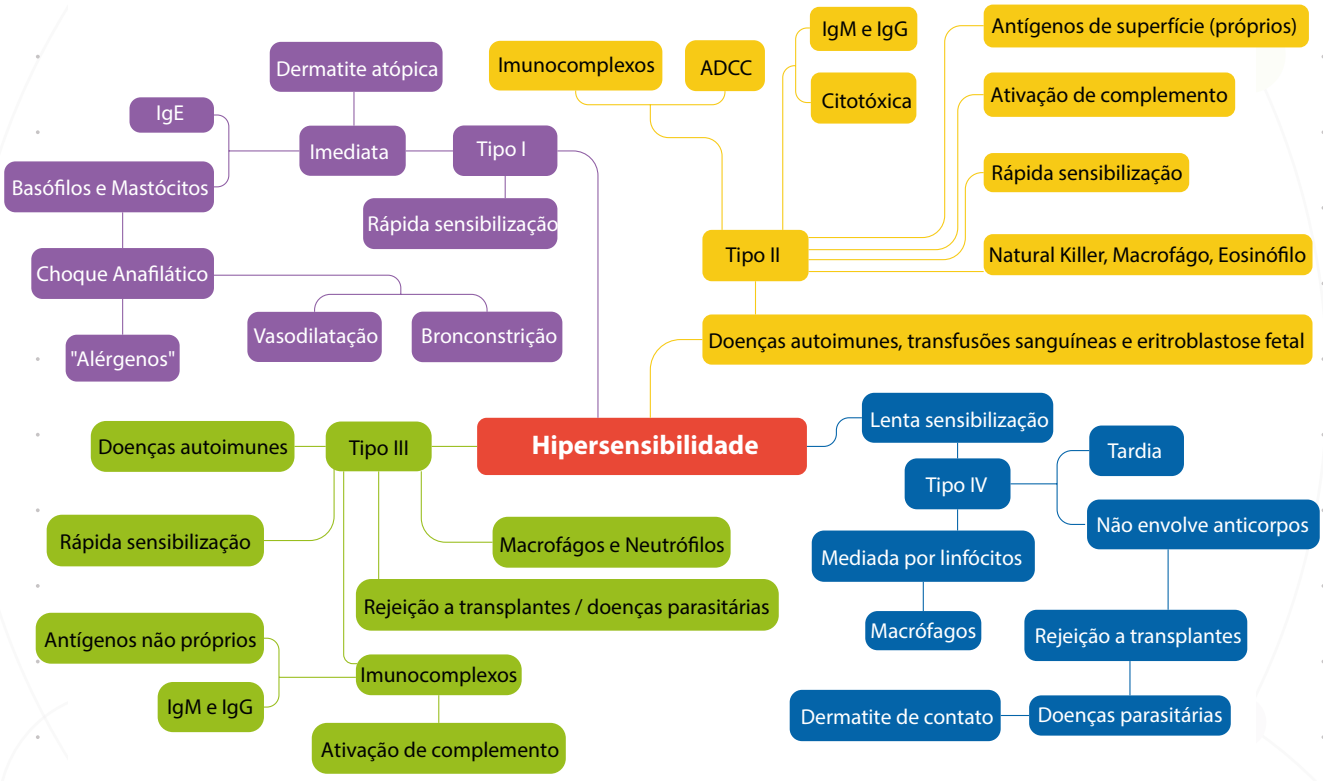
Descrição da Imagem: na imagem, é possível identificar um antígeno sendo processado por uma célula nucleada apresentando para um linfócito TCD8+ e paralelamente. Os linfócitos Th reconhecem as moléculas liberadas pela célula nucleada durante a apresentação de antígenos e, juntamente com o neutrófilo, estão desencadeando uma resposta inflamatória contra o antígeno.

A dermatite atópica é causada por uma reação de hipersensibilidade tipo I, sendo mediada por imunoglobulina E (IgE) e infecções cutâneas. Ocorre especialmente em bebês e crianças, acometendo principalmente a face e pescoço. A patogênese da dermatite é multifatorial, vários fatores contribuem para o seu desenvolvimento, dentre eles a espessura da pele, pH, flora, umidade ou suor, calor e fricção. A dermatite de contato, por sua vez, desenvolve-se a partir de uma reação de hipersensibilidade do tipo IV. Neste caso, o sistema imunológico estimula o desenvolvimento de células T efetoras de memória contra moléculas de baixo peso molecular ou proteínas endógenas a partir de uma sensibilização imunológica prévia e assintomática.
Fonte: adaptado de Rundle *et al*. (2017).

Olá aluno(a), finalizamos mais uma unidade, na qual você pôde compreender os principais aspectos relacionados ao desenvolvimento das reações de hipersensibilidade. Todos nós, em algum momento de nossas vidas, já desenvolvemos algum "processo" alérgico ao consumir um alimento, ingerir um medicamento ou mesmo em contado com a lã de uma blusa de frio. Contudo, estes processos são muito densos e envolvem várias células, e nem todas as dermatites são iguais, a "atópica", por exemplo, decorre de uma reação de hipersensibilidade do tipo I; enquanto a de contato é resultante de uma reação de hipersensibilidade tipo IV. Além dessas reações de hipersensibilidade, existem outras duas, a tipo II e III, que compartilham características e diferenças entre si.

Em ambos os casos, são gerados complexos imunes antígeno-anticorpo, porém, na reação do tipo II, estes complexos são depositados na superfície de tecidos a partir da ligação de anticorpos com antígenos próprios, isso ocorre, por exemplo, em casos de transfusão sanguínea entre pessoas com grupos sanguíneos diferentes. No caso das reações do tipo III, o complexo antígeno-anticorpo é formado quando o anticorpo se liga a um antígeno não próprio na superfície de um tecido. Isso ocorre, por exemplo, no caso da hanseníase, o anticorpo se liga aos antígenos da micobactéria *Mycobaterium leprae* na superfície de um tecido saudável, causando lesões e inflamações. As alterações ou restrições sugeridas aos pacientes que apresentam reações de hipersensibilidade são consideradas importantes estratégias no controle, prevenção ou, até mesmo, tratamento de doenças relacionadas aos distúrbios imunológicos frente ao descontrole ou exacerbação das reações de hipersensibilidade.

Vocês devem ter percebido que existem muitas particularidades no desenvolvimento das reações de hipersensibilidade. São várias células e anticorpos envolvidos, além da sinalização com proteínas do sistema complemento e liberação de muitas enzimas e outros mediadores inflamatórios promovendo o desenvolvimento de uma lesão. Vamos fechar esta unidade desenvolvendo um mapa mental sobre estas características apresentadas. Para dar uma mãozinha na revisão, convido você a produzir o seu próprio mapa mental, dessa forma, você poderá esquematizá-lo da maneira que julgar mais adequado para seus estudos. Assim, você poderá visualizar, revisar e memorizar todo conteúdo estudado nesta primeira unidade.



Fonte: o autor.

MAPA MENTAL

1. A anafilaxia e outras reações de hipersensibilidade de início imediato são, ocasionalmente, difíceis de diferenciar umas das outras, especialmente quando se suspeita de reação alérgica a antibióticos. O manejo imediato da anafilaxia inclui administração imediata de adrenalina, anti-histamínicos, corticosteroides e outras opções de tratamento, dependendo dos sintomas. Após 30-120 minutos da reação, uma amostra de sangue para os níveis de triptase sérica deve ser obtida e, após 4-6 semanas, o teste cutâneo com o medicamento suspeito de causar uma reação alérgica deve ser realizado. Com relação às características das reações de hipersensibilidade do tipo I, analise as afirmativas a seguir e assinale a resposta correta.

   I) As principais células que atuam neste tipo de reação são os leucotrienos e células B.

   II) As principais classes de anticorpos que atuam neste tipo de reação são o IgE e IgM.

   III) Nestas respostas, os anticorpos IgE se ligam aos mastócitos que sofrem degradação.

   IV) Durante a desgranulação, mediadores lipídicos e histamina são liberados no tecido.

   Estão corretas apenas:

   a) Apenas I e II.

   b) Apenas II e III.

   c) Apenas I e III.

   d) Apenas II e IV

   e) Apenas III e IV.

2. As reações de hipersensibilidade são classificadas de acordo com o tempo de início e com o mecanismo envolvido: alérgico ou não alérgico. Existem vários tipos de citocinas e anticorpos envolvidos na ativação e estabelecimento das reações de hipersensibilidade, desencadeando diversos sinais e sintomas característicos de cada antígeno sinalizando no curso destas reações e, inclusive, desencadeando quadros de dermatite. Com base nos dois principais tipos de dermatite desencadeadas em reações de hipersensibilidade, analise as afirmativas a seguir e assinale a alternativa correta.

   a) A reação de hipersensibilidade tipo IV resulta no desenvolvimento de dermatite atópica, e a reação do tipo I resulta no desenvolvimento de dermatite de contato.

   b) A reação de hipersensibilidade tipo IV resulta no desenvolvimento de dermatite atópica, e a reação do tipo II resulta no desenvolvimento de dermatite de contato.

   c) A reação de hipersensibilidade tipo III resulta no desenvolvimento de dermatite atópica, e a reação do tipo II resulta no desenvolvimento de dermatite de contato.

   d) A reação de hipersensibilidade tipo II resulta no desenvolvimento de dermatite atópica, e a reação do tipo III resulta no desenvolvimento de dermatite de contato.

   e) A reação de hipersensibilidade tipo I resulta no desenvolvimento de dermatite atópica, e a reação do tipo IV resulta no desenvolvimento de dermatite de contato.

3. Jerusa trabalha em uma indústria alimentícia. Na semana passada, ela procurou atendimento médico após contato com luvas. Ela relatou que utiliza luvas para manusear os alimentos e, então, o médico, ao ouvir o relato, logo desconfiou que se tratava de uma reação de hipersensibilidade. Esses profissionais são considerados como grupo de risco devido à exposição intensa às proteínas do látex ou de aditivos químicos utilizados na produção das luvas. Considerando esse contexto, avalie as seguintes asserções e a relação proposta entre elas e ASSINALE a opção CORRETA.

I) Jerusa apresenta hipersensibilidade tipo I mediada por células IgE, pois o látex é considerado um antígeno que induz a produção de imunoglobulinas classe E (IgE) específicas.

PORQUE

II) Houve ativação de células T, neste caso, estas células são produzidas como resposta a alguns aditivos químicos utilizados na produção das luvas e não pela sensibilização às proteínas.

a) As asserções I e II são proposições verdadeiras, e a II é uma justificativa da I.
b) As asserções I e II são proposições verdadeiras, mas a II não é uma justificativa da I.
c) A asserção I é uma proposição verdadeira, e a II é uma proposição falsa.
d) A asserção I é uma proposição falsa, e a II é uma proposição verdadeira.
e) As asserções I e II são proposições falsas.

MEU ESPAÇO

Imunologia do Câncer e dos Transplantes

Dr. Jean Carlos Fernando Besson

OPORTUNIDADES DE APRENDIZAGEM

Nesta unidade, serão apresentadas as principais respostas imunológicas envolvidas na rejeição dos enxertos, evidenciando os diferentes tipos de transplantes e principais componentes celulares e humorais envolvidos nas reações de rejeição. Além disso, serão também apresentadas as principais características das respostas imunológicas contra tumores, indicando os mecanismos de evasão tumorais e a importância da imunoterapia no controle do câncer.

Olá, aluno(a)! Você já se perguntou como o sistema imunológico identifica uma célula metastática com potencial de estimular o desenvolvimento do câncer? Quais são as células e anticorpos envolvidos no controle do tumor? Qual será o principal mecanismo envolvido na evasão da resposta imune, ou seja, como o "tumor" engana o sistema imunológico? Qual a relação dos anticorpos com o diagnóstico do câncer? E no caso dos transplantes, qual é a relação dos grupos sanguíneos com os mecanismos de rejeição do transplante? Qual é a diferença entre os termos "enxerto" e "transplante"? Como ocorrem as reações de rejeição subaguda, aguda e crônica? Quais são as principais estratégias relacionadas aos mecanismos de sinalização imunológica envolvidas nos transplantes entre diferentes espécies? Pense a respeito e tente relacionar todos estes fenômenos das reações relacionadas com as respostas imunes celulares e humorais dos enxertos e dos tumores.

As respostas antitumorais envolvem, especialmente, o reconhecimento dos antígenos tumorais pelas células NK e pelos linfócitos TCD8 +. Em ambos os casos, ocorre a liberação de potentes enzimas que destroem o tumor de forma dinâmica e efetiva, entretanto, o tumor consegue desenvolver estratégias que burlam as defesas imunológicas, sendo este processo chamado de "evasão" da resposta imune. Além disso, o diagnóstico do câncer pode ser realizado a partir da dosagem de anticorpos específicos, especialmente daqueles produzidos contra antígenos oncofetais, os quais devem ser manifestados apenas no período embrionário e que, quando expressos após o nascimento, indicam o desenvolvimento de um tumor.

No caso dos transplantes, num primeiro momento, é importante diferenciar "enxerto" e transplante. No primeiro caso, o enxerto indica o tipo de tecido que é inserido em outro local em um mesmo indivíduo ou entre indivíduos da mesma espécie ou de espécies diferentes. Normalmente, nem sempre todos os transplantes ocorrem com sucesso e, em alguns casos, ocorrem reações de rejeição do enxerto. Tais reações são classificadas em três tipos principais, que diferem entre si, especialmente em decorrência do tempo de ativação e de acordo com os fenômenos imunológicos envolvidos.

A reação hiperaguda ocorre após alguns minutos, por outro lado, a rejeição aguda pode durar dias, e a crônica pode ocorrer após alguns anos depois da realização do transplante. Os principais mecanismos de rejeição envolvem um descontrole relacionado à deposição de proteínas do sistema complemento e disfunção dos linfócitos TCD8+, TCD4+ (TH1 e TH17) e envolvem, ainda, outras células da imunidade inata e adaptativa que atacam as células endoteliais do vaso sanguíneo e podem causar endotelialite e fibrose.

A partir desta breve apresentação das informações relevantes descritas, eu convido você a pesquisar os diferentes tipos de enxertos que podem ser realizados entre os mamíferos. Além disso, pesquise também qual é a importância da imunossupressão com ciclosporina após a realização de um transplante. Para responder a estas questões, peço, por gentileza, que você realize uma busca detalhada acerca destas informações e analise a importância dos componentes celulares e moleculares durante estes processos. Você pode anotar as informações a respeito no espaço disponibilizado a seguir, chamado Diário de Bordo, pois vamos falar disso no decorrer da nossa unidade.

Em suas pesquisas, você deve ter encontrado quatro tipos principais de enxertos que podem ser realizados nos mamíferos, sendo eles: o autotransplante, o isoenxerto, o aloenxerto e o xenoenxerto. O sucesso do transplante depende das técnicas que envolvem imunossupressão, realizadas antes e após

a troca entre enxertos. Especialmente, é utilizado o fármaco ciclosporina, que bloqueia o reconhecimento dos antígenos pelos linfócitos, evitando a sua ativação. Caso algo não tenha ficado muito claro, não se preocupe! Nós iremos trabalhar com estes componentes celulares e humorais no decorrer da unidade. Por isso, preste muita atenção enquanto estiver estudando e anote em seu Diário de Bordo as informações extraídas na pesquisa.

DIÁRIO DE BORDO

Como vimos anteriormente, o **sistema HLA** (antígeno leucocitário humano) é descrito como um importante elemento imunogenético relacionado à regulação do sistema imunológico. Sua função é determinar se os antígenos ou outros tipos de proteínas genéticas no organismo são próprias ou não próprias do tecido. Este processo é conhecido como histocompatibilidade, e foi descoberto na **superfície de leucócitos**. Após alguns estudos, foi constatado que o HLA corresponde a complexos genes que codificam proteínas na superfície de todas as células do corpo e plaquetas. Eles possuem grande importância na determinação da combinação entre **doador e receptor** no caso de transplantes de órgãos. Dessa forma, eles são também chamados de complexo principal de histocompatibilidade (**MHC**) ou complexo HLA, localizados no braço curto do cromossomo 6 em todas as células nucleadas e plaquetas.

Dependendo das características do HLA ou MHC, eles são divididos em **três classes** (Figura 1). Devido à variabilidade genética ocorrente na combinação entre os genes maternos e paternos, o nosso HLA se expressa de forma **codominante** (50% do seu pai e 50% de sua mãe), resultando em genes altamente polimórficos.

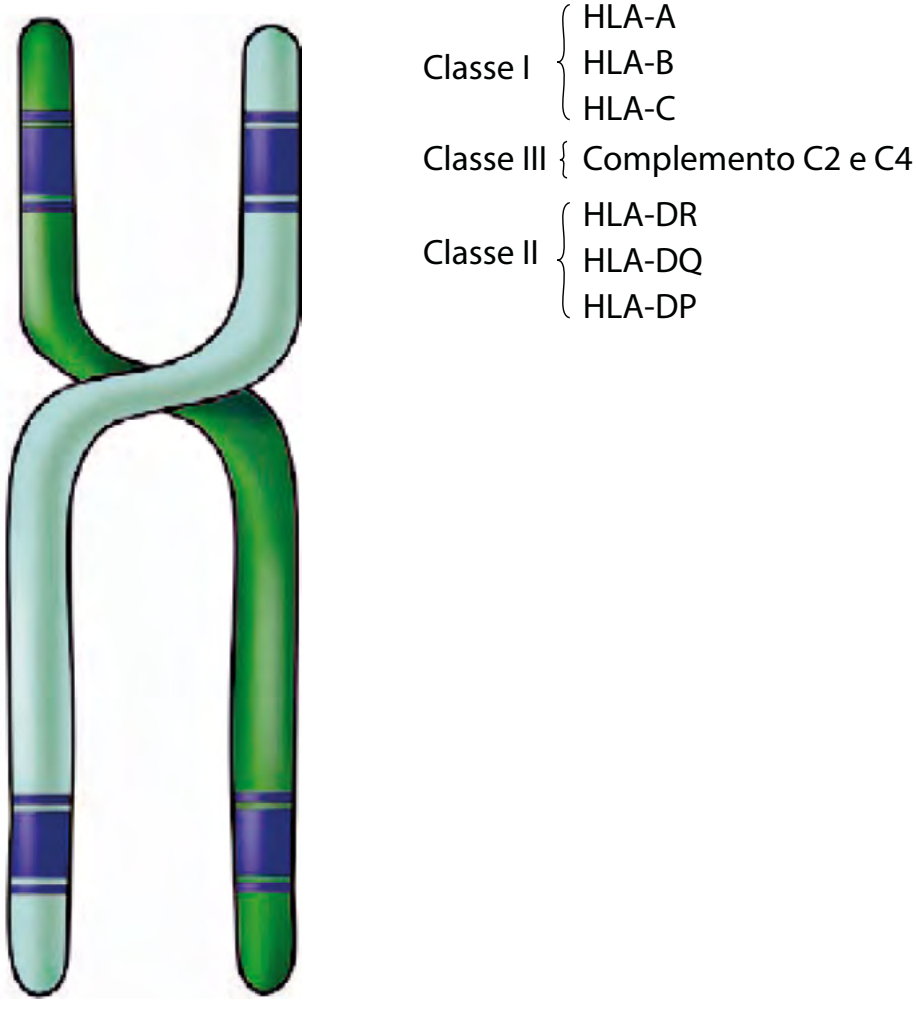


Figura 1 - Localização do MHC/HLA no cromossomo 6 / Fonte: adaptada de Mohan (2010).

Descrição da Imagem: na imagem está representada a estrutura do cromossomo 6, em "X". A parte superior é mais curta em relação à inferior. No braço curto, há destacada uma região que representa a localização do MHC e suas três classes. A classe I apresenta os loci HLA-A, HLA-B, HLA-C, a classe II apresenta o loci HLA-D que se subdivide em outros três tipos de loci: HLA-DQ, HLA-DR e HLA-DP. Já a classe III codifica as proteínas do sistema complemento C2 e C4.

Com base nas três classes, o HLA pode ser classificado da seguinte forma:

- Os antígenos **MHC de classe I** têm loci como HLA-A, HLA-B e HLA-C. Quando são expressos, eles apresentam receptores para linfócitos **TCD8 +**, e sua função é identificar antígenos destas linhagens de linfócitos.

- Os antígenos **MHC de classe II** têm apenas um único loci, o HLA-D. Este loci, por sua vez, apresenta mais outros três loci, DR, DQ e DP. Quando são expressos, eles apresentam receptores para linfócitos **TCD4 +**, e sua função é identificar antígenos destas linhagens de linfócitos.

- Os antígenos **MHC de classe III** codificam componentes do **sistema complemento** (C2 e C4) codificado no complexo HLA, entretanto, não estão associados à expressão HLA e não são usados na identificação do antígeno.

Em virtude do alto polimorfismo dos genes classes I e II, eles apresentam um grande número de alelos em loci, eles são numerados (HLA-A1, HLA-A2, HLA-A91, e assim sucessivamente). Neste espectro de grande **variabilidade genética**, os antígenos codificados para os genes do HLA presente na superfície das células auxiliam o reconhecimento pelo sistema imune, ou seja, pense nisso como sendo um "selo" na carta que você envia pelo correio. Para saber o destino, o carteiro tem que identificar o selo para saber onde enviar ou onde entregar a carta. Por isso, é dito que o MHC faz o **reconhecimento genético** de antígenos próprios (self) ou não próprios (não self), instruindo os linfócitos B e T. Existem três principais funções relacionadas à expressão das moléculas HLA/MHC, elas incluem:

a) **Regulação do sistema imunológico**: tanto as classes I e II apresentam importante papel na histocompatibilidade antigênica e **regulação das respostas imunes** celulares e humorais. A classe I regula a função citotóxica dos linfócitos TCD8 +, especialmente durante as infecções virais e eliminação de células cancerígenas.

b) **Associação de doenças com HLA:** existe uma relação direta entre o aumento do número de doenças associadas com certos tipos de antígenos de histocompatibilidade específicos, especialmente nos casos de doenças inflamatórias, distúrbios hereditários do metabolismo e no desenvolvimento de doenças autoimunes (iremos estudá-las na próxima unidade).

c) **Transplante de órgãos**: uma das principais funções do HLA está relacionada à combinação **doador-aceptor durante a troca de enxertos** na realização de um transplante. Isto porque o sistema imune do receptor é capaz de reconhecer os antígenos de histocompatibilidade no doador e, dessa forma, seguir dois caminhos: aceitá-lo ou rejeitá-lo, de acordo com os mecanismos celulares e humorais envolvidos no processo.

Com base nas relações doador-aceptor (receptor), didaticamente, os transplantes são classificados em quatro grupos distintos:

1. Os **autoenxertos** (Figura 2) são enxertos em que o doador e o receptor são o mesmo indivíduo. Por exemplo, a retirada de tecido no glúteo e transplante na região dorsal (MOHAN, 2010).

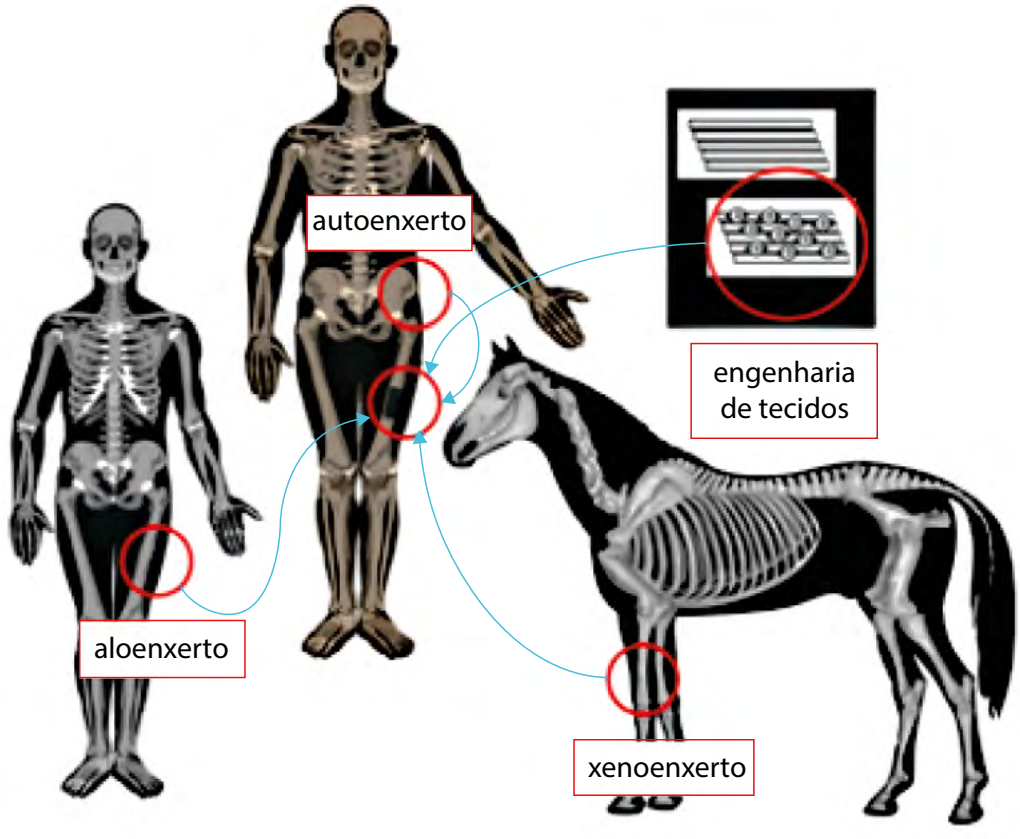


Figura 2 - Autoenxerto, aloenxerto e xenoenxerto / Fonte: adaptada de Harsini e Tafti (2018).

Descrição da Imagem: é possível visualizar quatro desenhos: um corpo humano à esquerda, um no centro, um cavalo mais à direita inferior, todos os três com seus esqueletos em evidência, e um ícone representando a engenharia tecidual, na parte superior à direita da imagem, retratando os três tipos de possíveis transplantes. O primeiro corpo humano, no canto esquerdo da imagem, tem sobre os seus joelhos um retângulo com fundo branco escrito aloenxerto, cuja coxa contém um círculo vermelho e uma flecha azul apontando para a coxa esquerda do outro corpo humano, no centro da imagem, representando o aloenxerto, que é realizado entre dois seres humanos distintos. No quadril do ser humano, no centro da imagem, há um círculo vermelho, e o desenho de uma flecha azul apontando para outro círculo vermelho na coxa desse mesmo corpo humano, representando o autoenxerto, que é realizado entre o mesmo indivíduo com auxílio de técnicas envolvendo a engenharia tecidual. A engenharia tecidual está representada pelo ícone no canto superior direito, em que há um círculo vermelho e uma flecha azul apontando para o ser humano do centro, indicando a intersecção da engenharia tecidual no autoenxerto. Na parte centro-inferior da imagem, há o cavalo com seu esqueleto em evidência. Em sua pata dianteira há um retângulo de fundo branco com a inscrição "xenoenxerto" e acima desse retângulo há um círculo vermelho e uma flecha azul que vai em direção ao círculo vermelho da coxa esquerda do corpo humano central, retratando esse tipo de transplante, entre seres geneticamente diferentes.

2. Os **isoenxertos** são enxertos em que o doador e o receptor apresentam o mesmo genótipo. Por exemplo, transplante de tecidos entre gêmeos univitelinos (idênticos) (Figura 3).



Figura 3 - Isoenxerto é realizado entre gêmeos idênticos (univitelinos)

Descrição da Imagem: na imagem é possível observar três duplas de gêmeos idênticos, duas mulheres ao centro e outras duas duplas de homens em cada lateral da imagem.

3. Os **aloenxertos** (Figura 2) são aqueles em que o doador é da mesma espécie, porém apresenta um genótipo diferente. Por exemplo, transplante de rim de pai para filho (quando eles são compatíveis).

4. Os **xenoenxertos** (Figura 2) são enxertos realizados quando o doador e receptor são de espécies diferentes. Por exemplo, a válvula (enxerto) do coração de um mamífero transplantada em um humano (MOHAN, 2010).

Vamos estudar um pouco mais das características relacionadas aos transplantes de fígado, considerado um dos principais tipos de transplantes realizados na atualidade, apresentando as principais características relacionadas ao sucesso ou rejeição do enxerto.

Todos os tipos de enxertos apresentados são realizados em seres humanos, contudo, os xenoenxertos são aqueles que mais apresentam **potencial de serem rejeitados,** pois apresentam maior divergência genética entre espécies. Os principais tipos de enxertos realizados atualmente são de órgãos específicos, incluindo, especialmente, coração, córnea, fígado, medula óssea, ossos, pâncreas, pele, pulmões, rins e coração. Os que ocorrem com mais frequência são medula, ossos, pele e rins. O sucesso do transplante depende da **não rejeição do HLA** entre o doador e receptor.

Graças a novas pesquisas na área da imunogenética, foram realizados numerosos estudos acerca do HLA e da sua relação com os transplantes. Dessa forma, atualmente, é muito provável um indivíduo encontrar um possível doador que apresente sua histocompatibilidade. Ao mesmo tempo, não necessariamente o doador necessita ser um familiar, por exemplo. Os **transplantes** (Figura 4) compreendem os procedimentos nos quais as células, tecidos e órgãos que constituem o "enxerto" de um indivíduo são retirados e novamente inseridos em outro indivíduo geneticamente diferente (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2015).

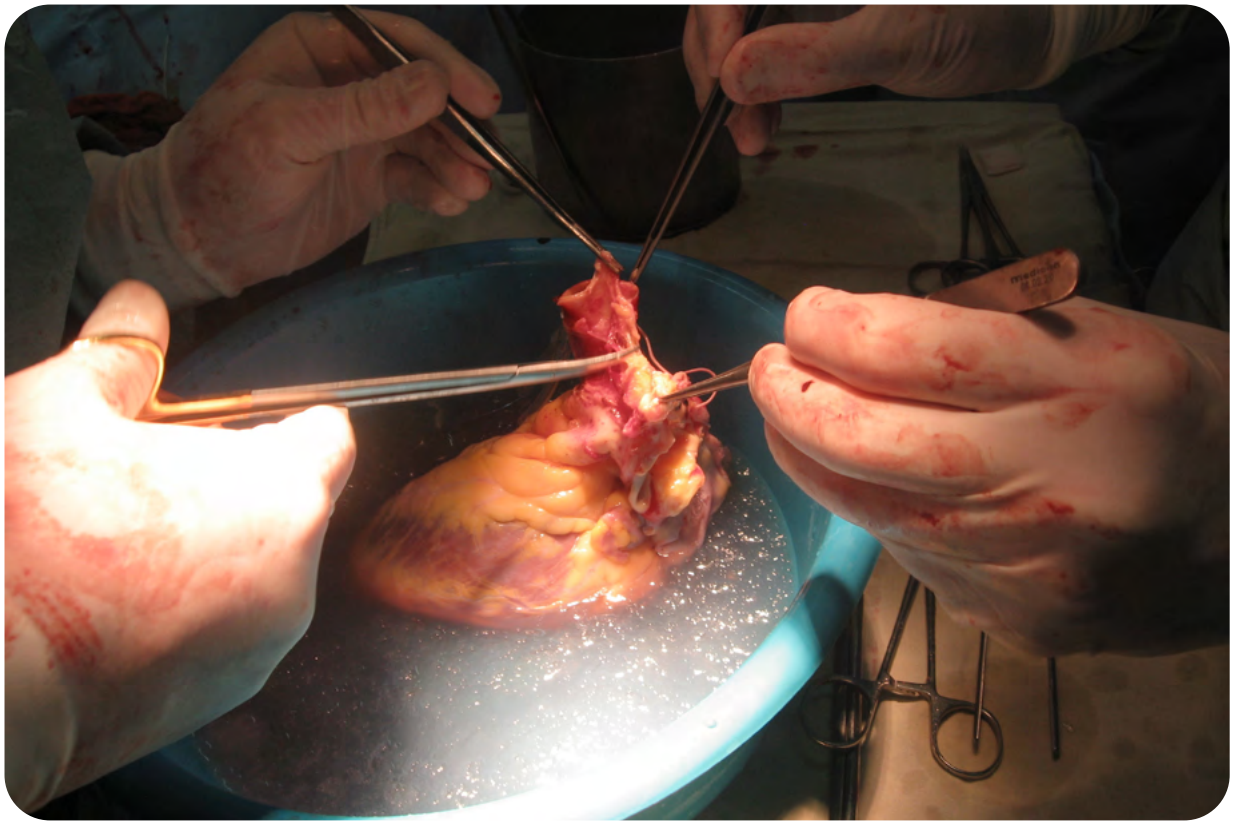


Figura 4 - Transplante de coração

Descrição da Imagem: na imagem, é possível observar dois pares de mãos com luvas manipulando com instrumentos cirúrgicos um coração retirado de um doador, que está dentro de um recipiente com um líquido e sendo preparado para o transplante.

O MHC foi identificado, pela primeira vez, em camundongos na década de 30, entretanto, o HLA foi descoberto até 1952, quando Dausset identificou o HLA-A2. Desde essa descoberta, vários fenômenos imunológicos relacionados ao sistema HLA e seu papel no transplante alogênico foram descritos. Esses avanços foram fomentados por colaborações entre especialistas em histocompatibilidade, médicos de transplante e, em anos posteriores, por fabricantes de ensaios para tipagem de HLA e detecção de anticorpos. No final da década de 60, os anticorpos para HLAs ficaram bem conhecidos como a causa da rejeição do aloenxerto. Durante a década de 70, o teste de citotoxicidade dependente do complemento (CDC) se tornou o protocolo padrão para determinar a elegibilidade para um aloenxerto renal específico.
Fonte: adaptado de Montgomery *et al*. (2018).

É importante, neste contexto, também diferenciar transplantes e transfusões. Esta última corresponde a um procedimento em que as **células sanguíneas** circulantes ou o plasma sanguíneo de uma pessoa são coletados e transfundidos em outro indivíduo. Nestes casos, alguns princípios básicos devem ser observados.





Figura 5 - Transfusão sanguínea

Descrição da Imagem: na imagem, é possível visualizar, em primeiro plano, uma bolsa de sangue utilizada para a transfusão sanguínea e, ao fundo, desfocado, um ambiente hospitalar.

A base para a rejeição do transplante entre indivíduos geneticamente diferentes decorre, especificamente, devido à ativação massiva da resposta imune adaptativa, especialmente das reações coordenadas por linfócitos. Neste cenário, os transplantes realizados são baseados nos tipos de enxertos apresentados anteriormente. Nos enxertos do tipo **"autólogos"** (autoenxertos), algum tipo de material biológico é retirado de um indivíduo e transplantado nele mesmo. Os enxertos **"singênicos"** (isoenxertos) correspondem ao transplante de materiais biológicos entre indivíduos geneticamente idênticos, especialmente no caso de irmãos gêmeos.

No caso de enxerto **"alogênico"** (aloenxertos), ocorre o transplante de material biológico entre indivíduos da mesma espécie, entretanto, eles são considerados geneticamente diferentes. As moléculas que são reconhecidas como corpos estranhos são chamadas de aloantígenos, que reagem com linfócitos alorreativos. Os enxertos do tipo **"xenogênico"** (xenoenxerto) são realizados entre indivíduos de espécies diferentes (Figura 6), que, neste caso, ocorrerá o reconhecimento molecular dos tecidos transplantados como "corpos estranhos" ou, simplesmente, de **"xenoantígenos",** os quais reagem fortemente com os **linfócitos xenorreativos** (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2015).

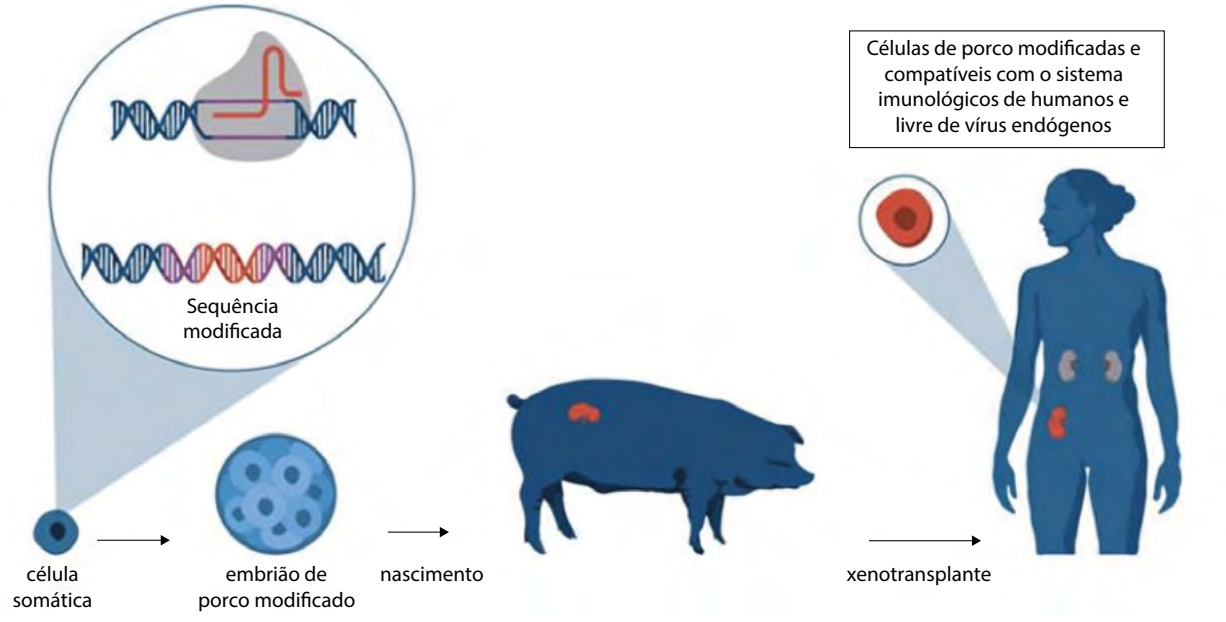


Figura 6 - Representação esquemática de um xenotransplante / Fonte: adaptada de Edwards (2020).

Descrição da Imagem: na figura, é possível identificar um fluxo que se inicia da esquerda para a direita, em que, primeiro, temos uma célula somática de um porco que foi alterada geneticamente em laboratório para obter um rim saudável, livre de contaminação e compatível imunologicamente com humanos. Na sequência, uma seta aponta para um embrião de porco modificado, logo após uma seta com a escrita "nascimento", que aponta para um porco com o rim em evidência. Uma seta que sai do porco com a escrita "xenotransplante" vai até uma silhueta do corpo humano, onde temos em evidência o rim transplantado.

A **rejeição** de transplantes alogênicos é desencadeada no momento em que os receptores da célula T reconhecem o aloantígeno intacto a partir da apresentação da APC (célula apresentadora de antígeno) do doador, sendo tal processo denominado **via direta.** Por outro lado, a rejeição pode ocorrer por **via indireta**, a partir da internalização e processamento destes antígenos pelas APC do hospedeiro. Tal processo ocorre devido à internalização da APC, juntamente com o tecido enxertado. Dessa forma, o enxerto passa a expressar o MHC associado ao seu peptídeo e, concomitantemente, ocorre a apresentação de antígenos para as células T. O sucesso do transplante dependerá também da compatibilidade entre os grupos sanguíneos dos doadores e receptores.

A rejeição do enxerto é desencadeada pelos linfócitos TCD8+ que matam as células do enxerto e, também, pelos linfócitos TCD4+ que desencadeiam uma resposta inflamatória exacerbada. Existem três mecanismos principais relacionados à rejeição dos enxertos: **rejeição hiperaguda** (Figura 7a), **reação aguda** (Figura 7b) e **rejeição crônica** (Figura 7c).

A **rejeição hiperaguda** é desencadeada a partir da sinalização de anticorpos pré-formados que reagem cruzadamente com as células endoteliais, localizadas na parte interna dos vasos sanguíneos, que usualmente são ativadas quando grupos sanguíneos são diferentes entre o doador e hospedeiro. Dessa forma, após minutos ou horas, ocorrerá a ativação do sistema complemento, resultando na formação de trombose intravascular, seguida por necrose da parede do vaso.

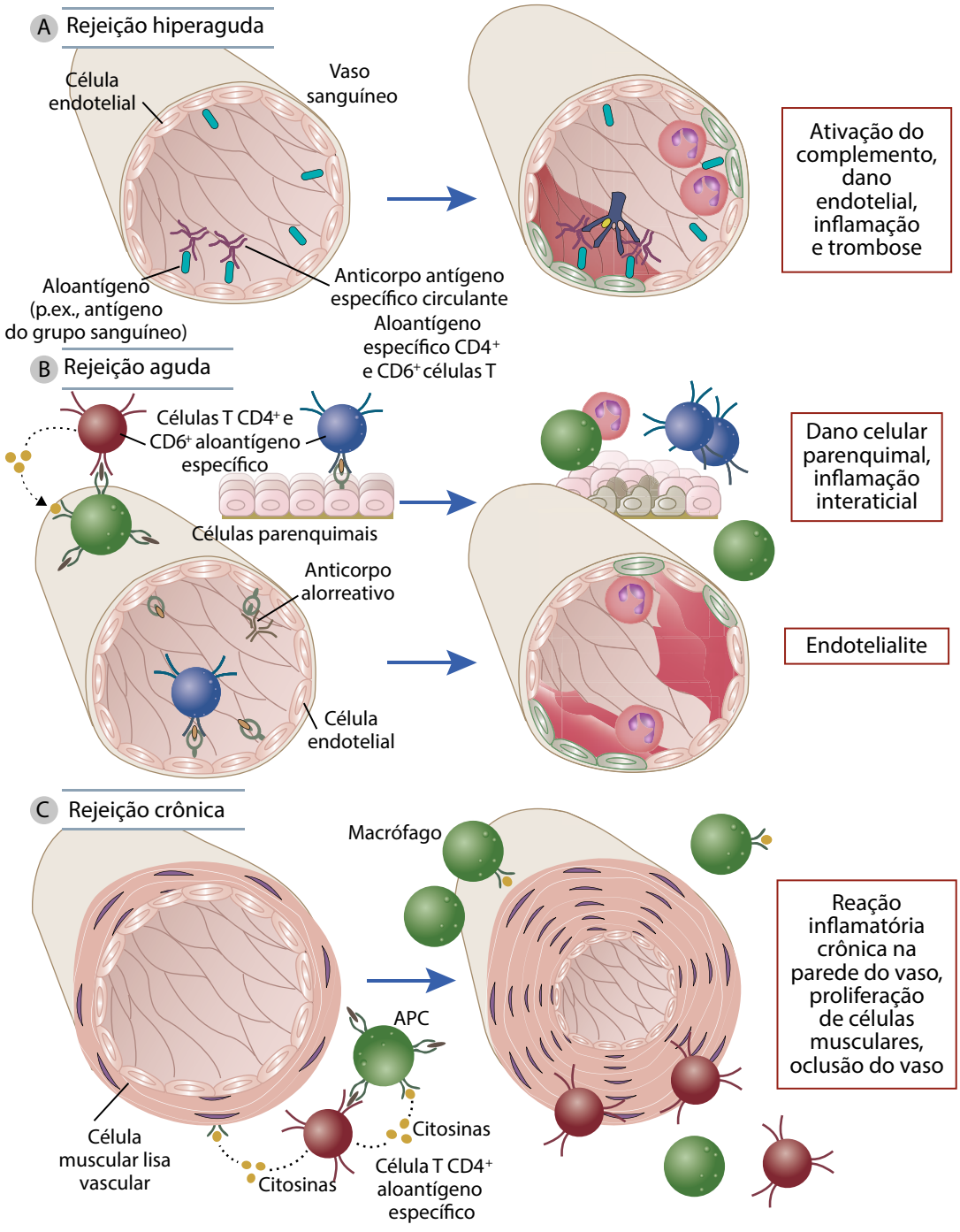


Figura 7 - É possível identificar os três mecanismos de rejeição frente aos aloenxertos, rejeição hiperaguda, aguda e crônica / Fonte: adaptado de Abbas, Lichtman e Pillai (2015).

Descrição da Imagem:na imagem "A", podemos observar o início do processo de rejeição de enxerto, especificamente a fase hiperaguda, que se inicia horas a dias após o transplante. Na imagem "B", podemos observar a fase aguda de rejeição, a qual resulta em respostas celulares e humorais direcionadas ao enxerto após semanas e meses da realização do transplante. Na imagem "C", podemos observar as respostas crônicas que resultam em trombose intravenosa e alterações teciduais no parênquima circunjacente após meses ou anos do aloenxerto.

Na **reação aguda** (Figura 07b), ambos os linfócitos (TCD8+ e TCD4+) reagem contra os aloantígenos localizados nas células endoteliais, além disso, atuam contra as células do parênquima do tecido adjacente, desencadeando graves danos teciduais, inclusive, formando imunocomplexos (Figura 08). Concomitantemente, os anticorpos alorreativos pré-formados a partir da inserção do enxerto no hospedeiro potencializam a lesão no tecido parenquimático, desencadeando inflamação intersticial com endotelialite. Neste caso, ocorrerá a sinalização das respostas fenotipicamente diferenciadas a partir de linfócitos TCD4 + (Th1 e Th17) (Figura 09), cujo processo pode perdurar por semanas a meses.

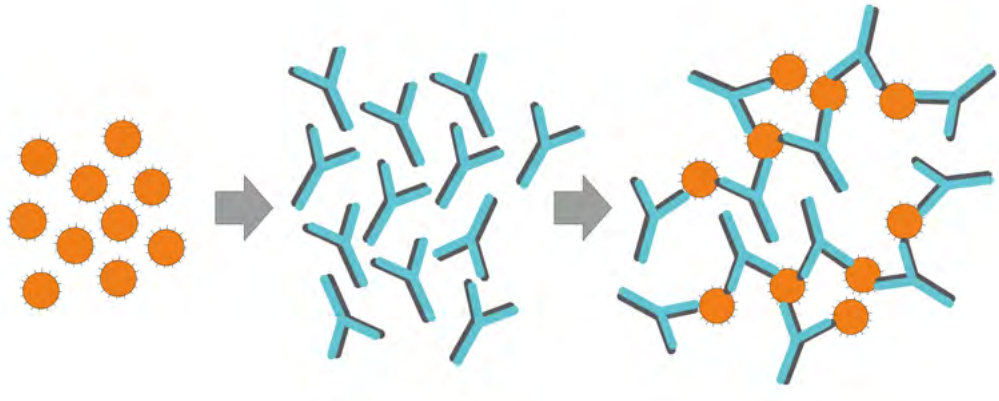


Figura 8 - Imunocomplexos

Descrição da Imagem: na imagem, é possível observar várias células do enxerto em formato circular com pequenos espinhos ao longo de sua superfície e de coloração laranja ao lado esquerdo, sendo reconhecidas por vários anticorpos em formato de Y e coloração azul clara à sua direita. Do lado direito da imagem, há a formação dos complexos imunes onde as células e os anticorpos estão ligados uns aos outros, as bolas laranjas estão ligadas nas pontas do Y.

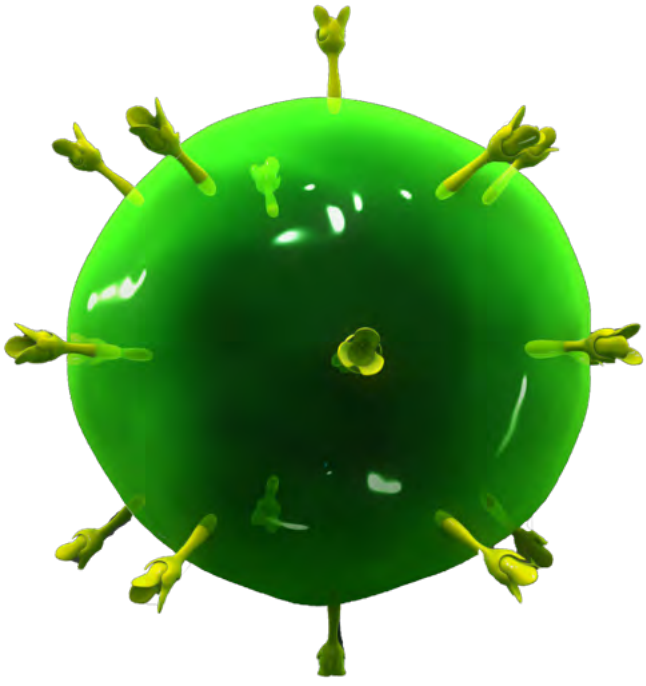


Figura 9 - Célula Th

Descrição da Imagem: na imagem, é possível observar a morfologia de um linfócito TCD4+ diferenciado em resposta Th, em formato circular e na cor verde.

A **rejeição crônica** (Figura 7c) promoverá a oclusão arterial como reflexo da demasiada proliferação das células musculares lisas e da camada mais interna do vaso (túnica íntima). Neste cenário, será observada uma exacerbação da resposta inflamatória na parede do vaso, causando a oclusão e danos isquêmicos. Tal processo poderá ter início alguns meses depois ou mesmo anos após o transplante ser realizado. Clinicamente, a maneira mais efetiva de prevenir a rejeição é a utilização de técnicas imunossupressoras, com a função de controlar as células T ou eliminá-las, sendo que estas técnicas podem modular as citocinas envolvidas neste processo (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2015).

Atualmente, um dos principais tipos de fármacos **imunossupressores é a ciclosporina** (Figura 10), amplamente utilizada para tratar a rejeição de órgãos após o transplante. Especialmente indicada para controlar fenômenos imunológicos após o transplante de órgãos sólidos, o uso clínico da ciclosporina é indicado para o tratamento da rejeição de órgãos em transplantes alogênicos de rim, fígado e coração. Além disso, também pode ser administrada no tratamento de pacientes com **doenças autoimunes**, especialmente nos casos de artrite reumatoide, psoríase e em pacientes com esclerose lateral amiotrófica e uveíte (TAPIA; BASEHORE; ZITO, 2020).

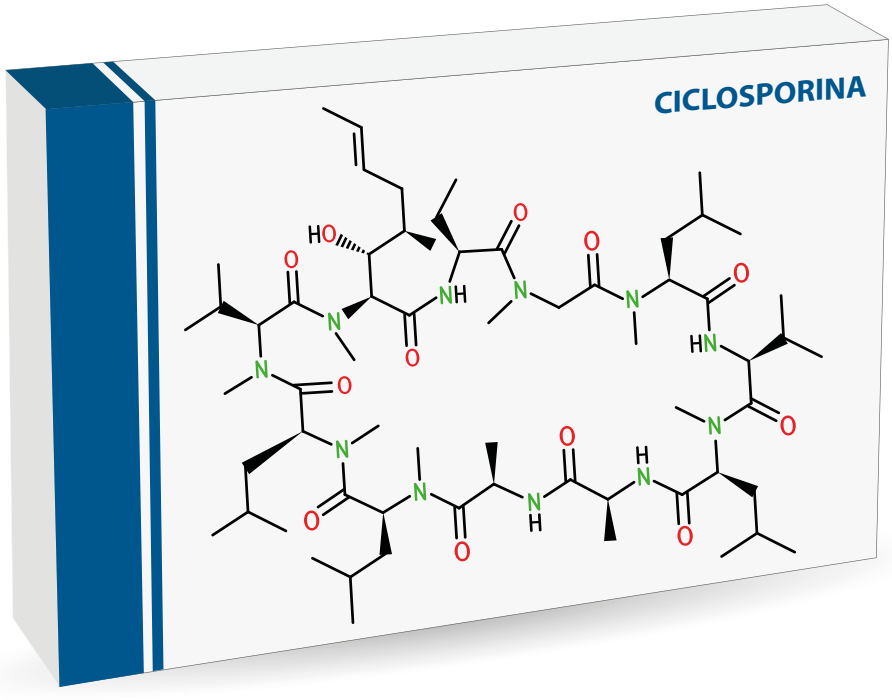
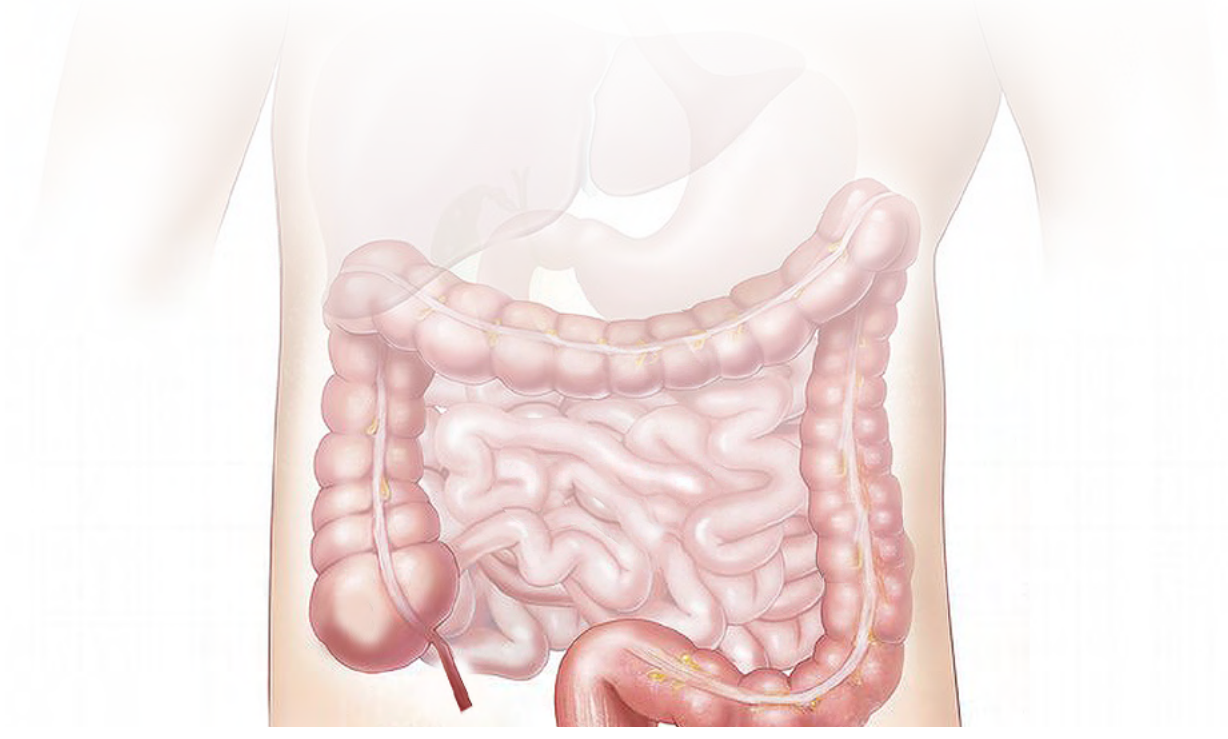


Figura 10 - Ciclosporina

Descrição da Imagem: na imagem, tem-se a representação de uma caixa de medicamento, branca, com uma faixa vertical à esquerda em azul, com a inscrição "Ciclosporina" no canto superior direito; e na frente, há a estrutura molecular deste imunossupressor.

A ciclosporina (Cs) é um fármaco imunossupressor muito importante e melhora muito as taxas de sobrevivência de pacientes e enxertos após o transplante de órgãos sólidos. Além disso, é cada vez mais utilizada para tratar doenças autoimunes. No entanto, o uso crônico de Cs está associado a altas incidências de nefrotoxicidade e ao eventual desenvolvimento de insuficiência renal crônica. Por exemplo, a maioria dos pacientes de transplante cardíaco, tratados com Cs, apresentam algum dano renal após o transplante, enquanto todos os pacientes em tratamento de longo prazo com Cs evidenciam nefrotoxicidade crônica, que é, geralmente, caracterizada por atrofia tubular, influxo de células inflamatórias, fibrose tubulointersticial listrada, arteriolopatia e aumento da imunogenicidade intra renal.
Fonte: adaptado de Wu *et al*. (2018).

Atualmente, o transplante de fezes (Figura 11) tem sido muito discutido por conta do impacto positivo na microbiota intestinal e controle de diversas doenças. O microbioma intestinal mantém a homeostase do organismo controlando a execução de funções cruciais, especialmente a extração de nutrientes dos alimentos, treinamento do sistema imunológico do hospedeiro e resistência a patógenos. Várias dessas funções são conferidas pelos diversos metabólitos produzidos pelo microbioma (KAAKOUSH, 2020).



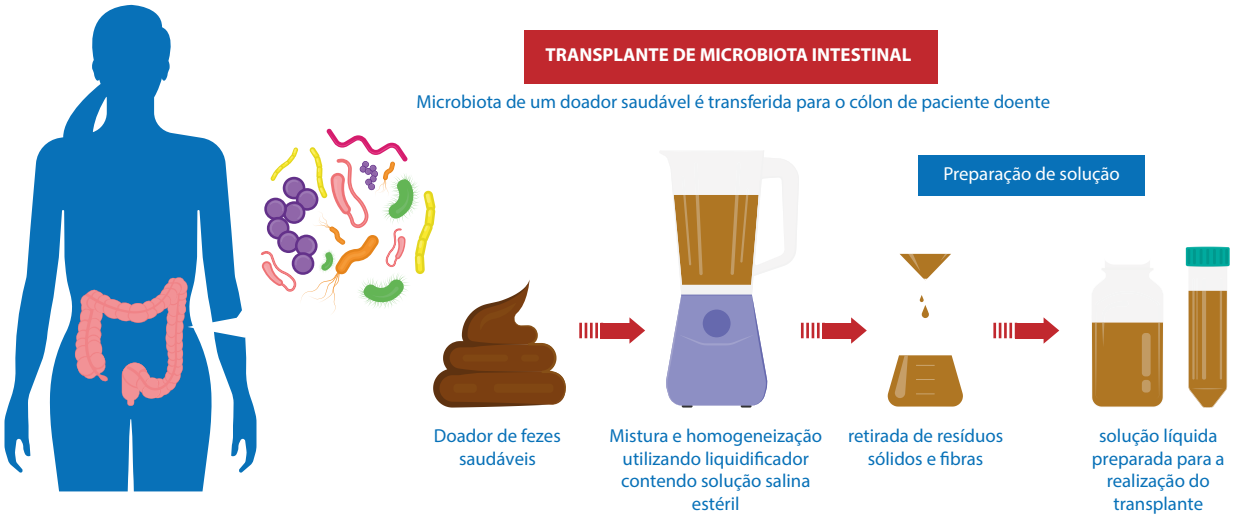


Figura 11 - Transplante de microbiota fecal

Descrição da Imagem: na imagem, é possível ver como é o processamento das fezes que contém um microbioma de excelência que será transplantado. No centro da imagem, na parte superior, está escrito "Transplante de Microbiota Fecal"; abaixo está escrito "Microbiota de um doador saudável que é transferida para o cólon de paciente doente". No canto esquerdo da imagem, há o desenho de um corpo humano de cor azul e seu intestino está em evidência, desenhado na cor salmão; ao lado do corpo há o desenho de um círculo com fundo branco e dentro dele há o desenho de vários microrganismos, há um agrupado de bolinhas roxas, esperilos laranjas, vibrião verde e espiroquetas amarelas, representando a microbiota intestinal. Ao lado do balão, há o desenho das fezes que serão transplantadas, de coloração marrom, uma flecha na cor vermelha sai das fezes em direção a um liquidificador, a base do liquidificador é roxa e o copo é transparente, dentro do copo do liquidificador estão as fezes. Nesse momento, as fezes serão homogeneizadas e misturadas com uma solução salina, do liquidificador sai uma seta vermelha em direção a um frasco de erlenmeyer com um funil em sua boca, nesta etapa, as fibras e resíduos sólidos são retirados, uma flecha sai do frasco de erlenmeyer em direção a um frasco com tampa branca e outro com tampa verde, dentro deles estão as fezes prontas para o transplante.

Por conta deste importante papel na saúde, um desequilíbrio na diversidade e composição do microbioma, bem como na capacidade funcional, pode desencadear a desregulação do metabolismo do hospedeiro e das respostas imunológicas e, consequentemente, resultar no desenvolvimento de doenças gastrointestinais ou extragastrointestinais. O transplante de microbiota fecal (TMF) é o tratamento superior para infecção recorrente por *Clostridioides difficile*, a melhor evidência para os benefícios terapêuticos da TMF inclui o controle de doenças autoimunes, como a colite ulcerosa, com uma taxa de sucesso de 30%.

Além do reconhecimento de tecidos enxertados, os **linfócitos TCD8+** (Figura 12) reconhecem também **antígenos tumorais** e iniciam uma efetiva e ordenada resposta de combate contra estas moléculas. Tais antígenos incluem diferentes moléculas resultantes da expressão dos oncogenes e, ainda, da expressão de proteínas celulares ou proteínas normais as quais passam a ser expressas de forma desordenada ou, ainda, tais antígenos passam a ser produzidos a partir de moléculas secretadas por vírus oncogênicos.

Assim como os linfócitos TCD8+, as células NK (Figura 13) e os macrófagos ativados também atuam no combate dos antígenos tumorais. Além disso, os tumores apresentam diferentes estratégias visando a "evasão" da resposta imune direcionadas a eles. Tais estratégias incluem a regulação negativa das moléculas de MHC, promovendo o reconhecimento do antígeno tumoral mediado pela célula T para que não ocorra (Figura 14). Além disso, poderá ocorrer também o crescimento seletivo de células, as quais não expressam os antígenos tumorais e, dessa forma, acabam "enganando" os macrófagos e as células NK.

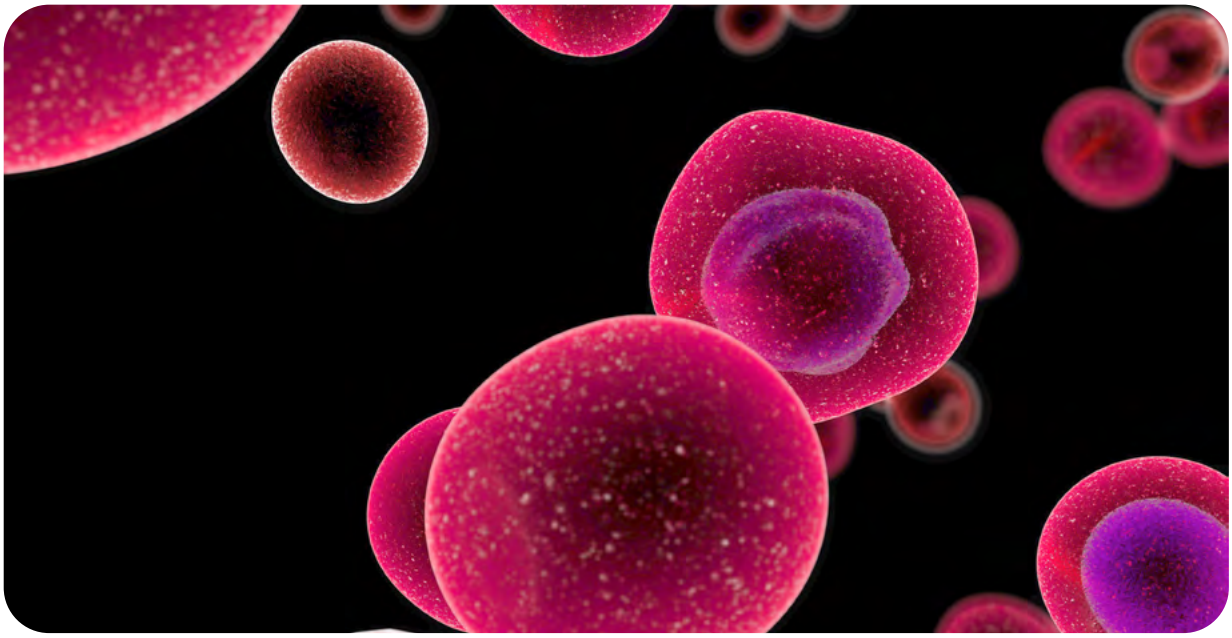


Figura 12 - Reconhecimento de antígenos tumorais

Descrição da Imagem: na imagem, é possível identificar um fundo preto e várias células de formato redondo e coloração rosa, algumas delas têm núcleo de coloração roxa clara. Essa imagem mostra as células do sistema imune reconhecendo antígenos tumorais na circulação sanguínea.

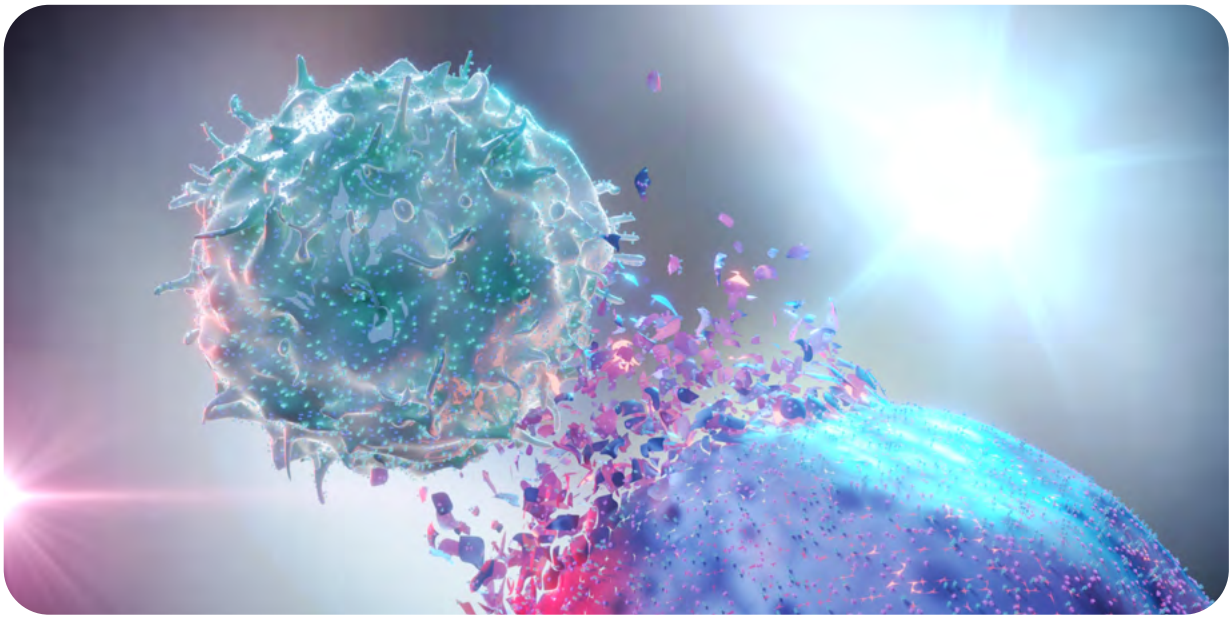


Figura 13 - NK destruindo célula tumoral

Descrição da Imagem: a imagem evidencia, no canto inferior direito, uma célula NK, de coloração azul clara, rompendo-se e liberando suas enzimas para a destruição de uma célula tumoral de coloração verde clara que está localizada no canto esquerdo da imagem.

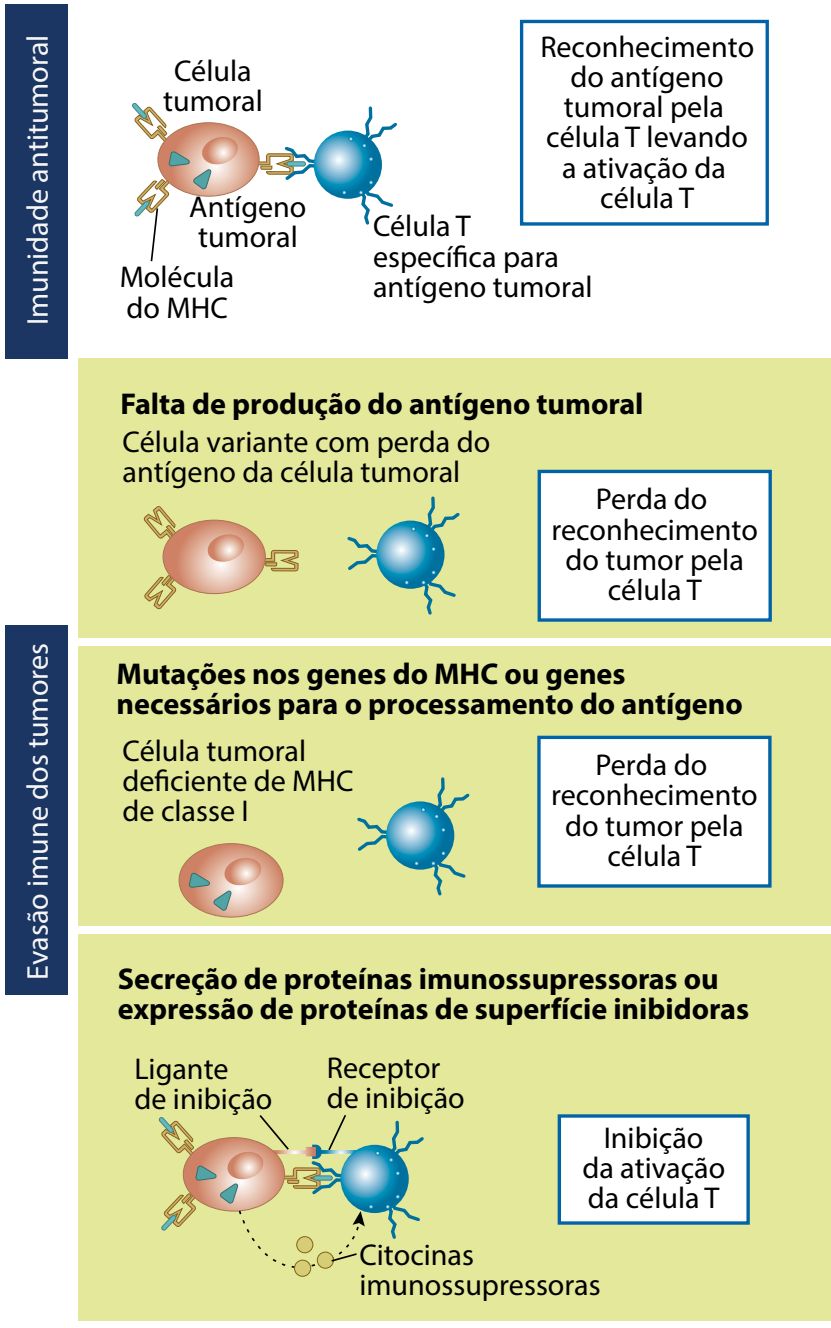


Figura 14 - Mecanismos de evasão tumoral / Fonte: adaptada de Abbas, Lichtman e Pillai (2015).

Descrição da Imagem: na imagem, podemos observar quatro diferentes momentos frente à resposta antitumoral e mecanismos de evasão. Na primeira imagem, localizada no canto superior central, observa-se a resposta antitumoral com eficácia; o linfócito T, mediado pelo MHC, está reconhecendo o antígeno tumoral e sendo ativado. Na imagem logo abaixo, observa-se o primeiro mecanismo de evasão tumoral; neste caso, a célula tumoral sofre mutação e o antígeno tumoral não é expresso pelo MHC classe I e o linfócito T não é ativado. Na imagem seguinte, observa-se o segundo mecanismo de evasão tumoral, neste caso, a célula tumoral sofre mutação e o antígeno tumoral, assim como o MHC classe I, deixam de ser expressos e o linfócito T não é ativado. Na imagem logo abaixo, observa-se o terceiro mecanismo de evasão tumoral, neste caso, a célula tumoral apresenta um receptor ligante para o linfócito T, que não é ativado por dois motivos, o receptor ligante mencionado e pela presença de citocinas imunossupressoras.

Além destes mecanismos, as células tumorais também podem secretar substâncias imunossupressoras solúveis, bem como expressar receptores inibitórios que, ao se ligarem nos linfócitos, os inibem (Figura 14). Os anticorpos são secretados de forma específica para os antígenos tumorais (Figura 15) e podem ser utilizados como uma importante estratégia para o diagnóstico do câncer. Usualmente, estes anticorpos são secretados contra antígenos oncofetais, expressos na vida fetal especialmente e, neste contexto, caso estas moléculas estejam sendo expressas, elas podem indicar o crescimento descontrolado do tumor.

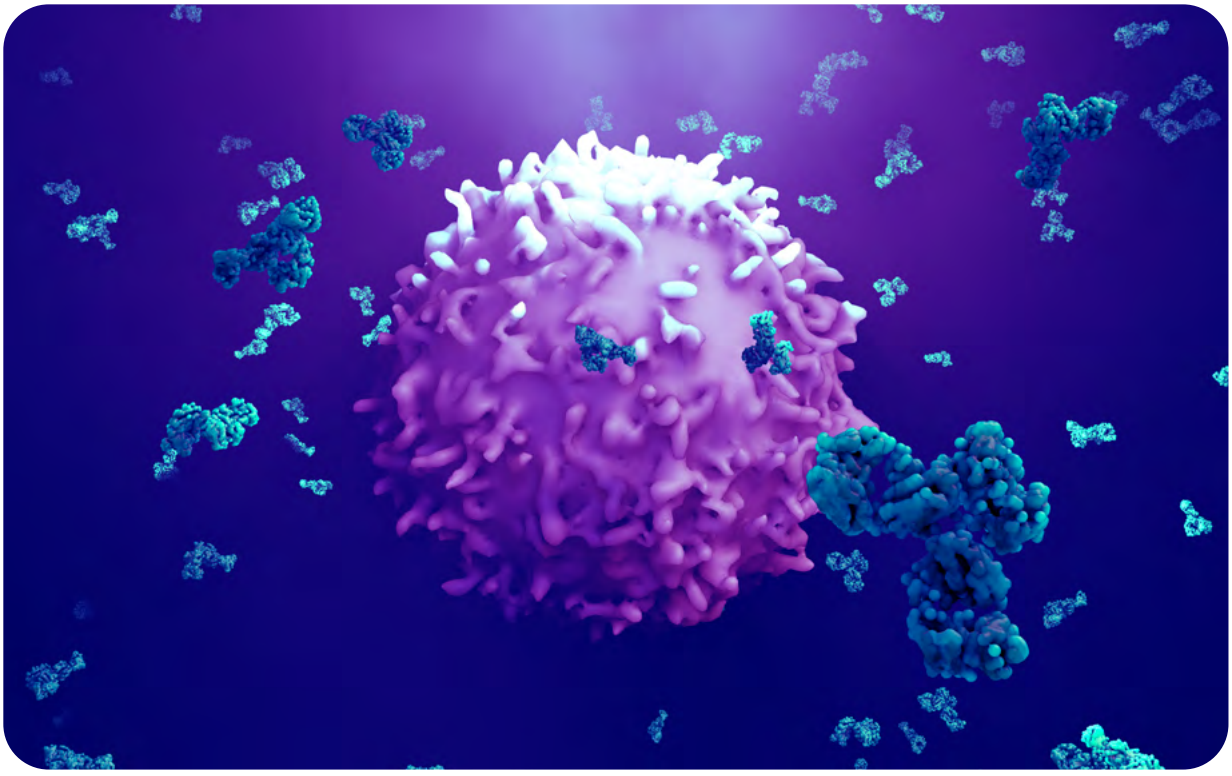


Figura 15 - Anticorpos atacando célula tumoral

Descrição da Imagem: na imagem de fundo azul escuro, podemos observar a sinalização de vários anticorpos frente uma célula tumoral, ao centro. Eles estão se ligando em sítios específicos da célula, marcando-a para ser destruída por uma célula imunológica.

A **imunoterapia** é muito importante no controle e tratamento dos tumores. Este conjunto de técnicas inclui imunização ativa (aplicação de vacinas) relacionadas à imunidade antitumoral, visando o bloqueio dos mecanismos relacionados à regulação da resposta imune. Um clássico exemplo é a vacina contra o vírus HPV (papilomavírus - Figura 16), relacionado ao desenvolvimento de câncer de colo uterino especialmente. Dessa forma, as respostas imunológicas podem ser estimuladas por vacinações preparadas a partir dos próprios antígenos encontrados nas células tumorais ou, ainda, utilizando citocinas que promovem o estímulo da resposta imunológica bloqueada anteriormente pelo próprio tumor.

O HPV causa infecção viral mais comum do trato reprodutivo, sexualmente transmissível e muito comum no mundo. Cerca de 12% das mulheres estão infectadas com HPV em todo o mundo. Fonte: adaptado de Rezqalla et al. (2021).



Figura 16 - Vacina contra o HPV

Descrição da Imagem: na imagem, no canto esquerdo, há uma mão com uma luva azul, sobre uma superfície branca, segurando um frasco pequeno de tampa branca e vidro transparente com um líquido amarelo e uma etiqueta de cor branca colada onde está escrito "vacina HPV" em vermelho. Do lado direito da imagem, há uma seringa com agulha e ao lado há um estetoscópio.

No caso da **imunização passiva**, podem ser administrados anticorpos antitumorais provenientes de um outro indivíduo. Além disso, podem também ser utilizados anticorpos conjugados com algum tipo de fármaco tóxico (imunotoxinas) com a finalidade de neutralizar os tumores. Também é possível utilizar linfócitos T reativos contra o tumor ou células NK isoladas dos pacientes e cultivadas *in vitro* em laboratório em condições adequadas de crescimento, sendo esta técnica chamada de terapia gênica (Figura 17).

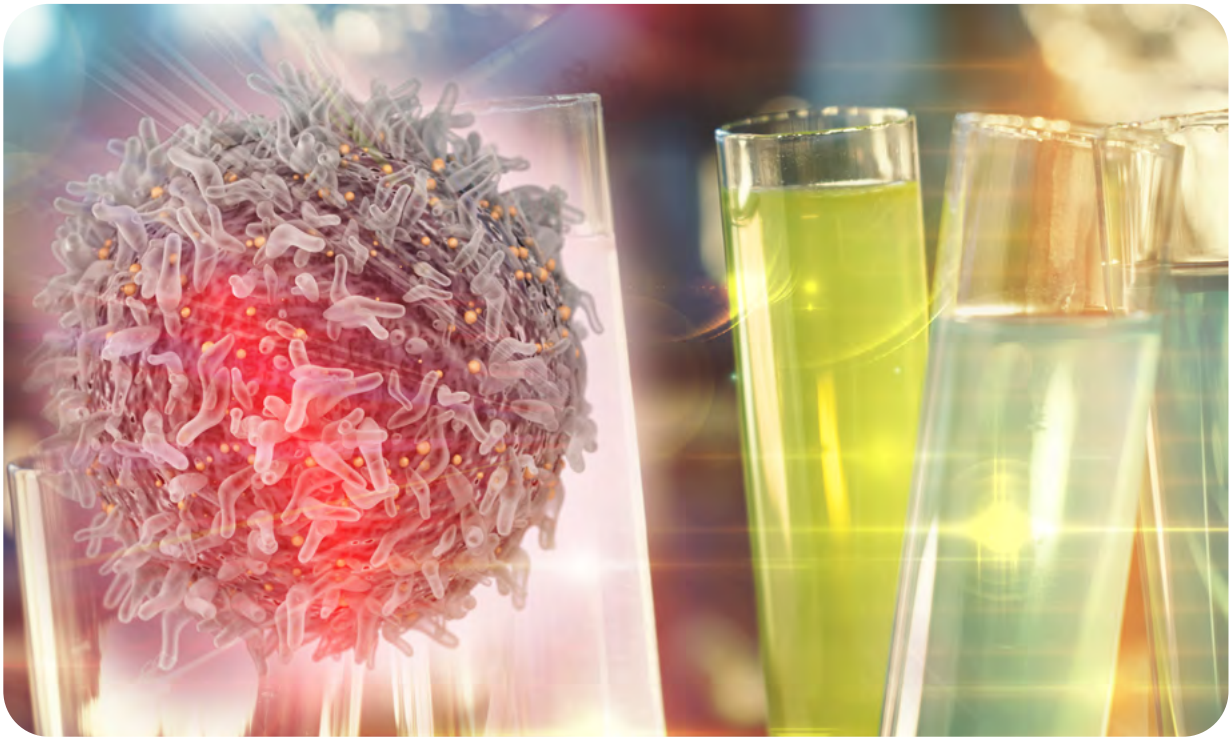


Figura 17 - Terapia gênica utilizando células tumorais

Descrição da Imagem: na imagem, podemos observar o processo de terapia gênica do câncer utilizando o crescimento de células tumorais em tubo de ensaio. Ao lado direito da figura, temos quatro tubos de ensaios e, ao lado esquerdo, em zoom, saindo de um dos tubos, uma célula tumoral.

Todos os antígenos, ao entrarem em contato com o tecido hospedeiro, deixam "evidências" teciduais, como se fossem marcas na cena de um crime. Dessa forma, materiais como o DNA, RNA ou até mesmo grupos de proteínas podem ser utilizados no **diagnóstico imunológico** de doenças tumorais, infecciosas ou mesmo indicando um processo de rejeição de tecido utilizando amostras clínicas. Devido à praticidade e à segurança, existem técnicas específicas que auxiliam no diagnóstico imunológico e garantem certa eficiência para o processo. Neste contexto, para realizar as técnicas, não é necessário isolar o agente infeccioso, pois ele pode estar presente em certas amostras químicas inativadas.

As células infectadas com vírus podem ser marcadas com sondas de DNA. Estas sondas contêm nove nucleotídeos ou plasmídeos bacterianos que armazenam o genoma do vírus e, nesta técnica, é possível realizar cortes histológicos para visualização deste material. A base molecular desta técnica utiliza a marcação da sonda de DNA que é adicionada à amostra. Tal sonda contém timidina marcada com a biotina. Após a adição na amostra, ela deverá ser aquecida para promover a desnaturação do DNA. Posteriormente, a amostra deverá ser resfriada, possibilitando a hibridização da sonda na sua sequência complementar. O último passo envolve a adição na amostra de avidina, marcada com peroxidase de rábano silvestre para se ligar à biotina da sonda e, por último, é adicionado o substrato capaz de corar o núcleo da célula infectada pelo vírus (Figura 18).

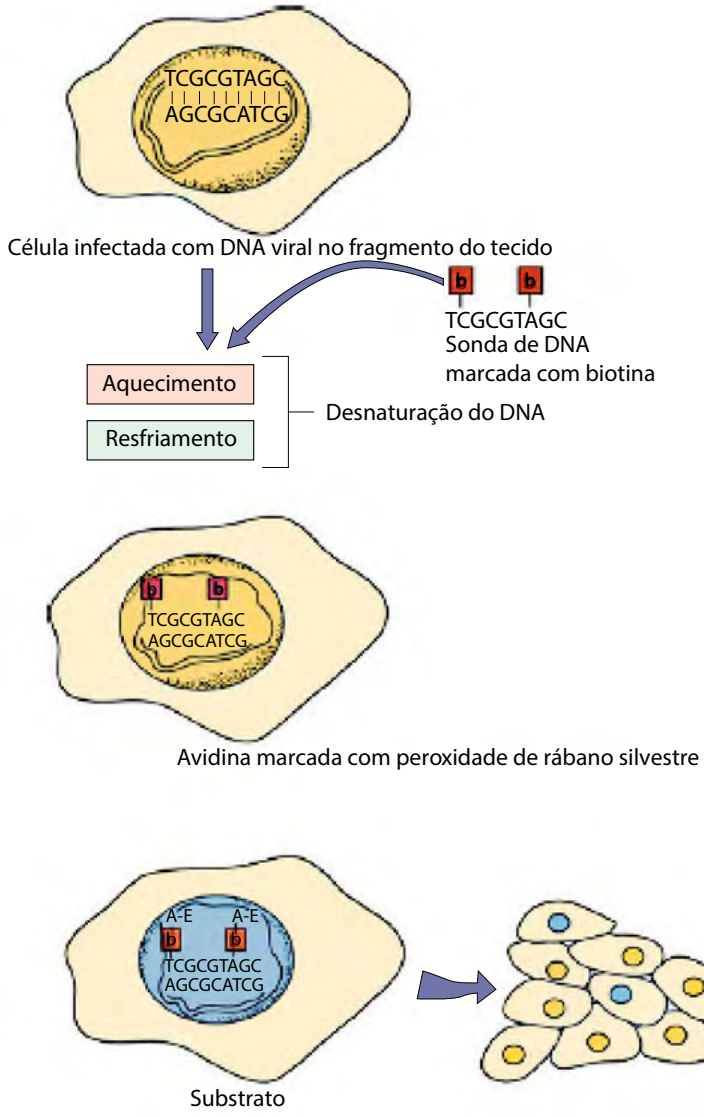


Figura 18 - Sondas de DNA / Fonte: adaptada de Murray, Rosenthal e Pfaller (2014).

Descrição da Imagem: na parte superior da figura, temos uma representação de célula infectada com DNA viral, deste sai uma seta para baixo apontando para a desnaturação do DNA, com os processos de "aquecimento" e "resfriamento". Ao lado direito se encontra a sonda de DNA marcada com biotina, desta também sai uma seta em direção à desnaturação do DNA. Na segunda imagem, há uma representação de uma célula com outro tipo de sonda em seu interior, avidina marcada com peroxidase de rábano silvestre. A terceira imagem, abaixo, tem-se uma outra célula, com outro tipo de sonda, a de substrato, apontando para um aglomerado.

Outra importante técnica utilizada no diagnóstico de doenças relacionadas à ativação do sistema imune é a reação da polimerase em cadeia (PCR) (Figura 19). Esta técnica permite amplificar uma sequência de DNA conhecida. O processo é iniciado quando a amostra em questão é misturada com a enzima DNA polimerase termoestável. Além disso, também são adicionados à amostra o desoxirribonucleotídeo trifosfato e um par de primers complementares às extremidades daquela sequência alvo do material genético que será amplificado.

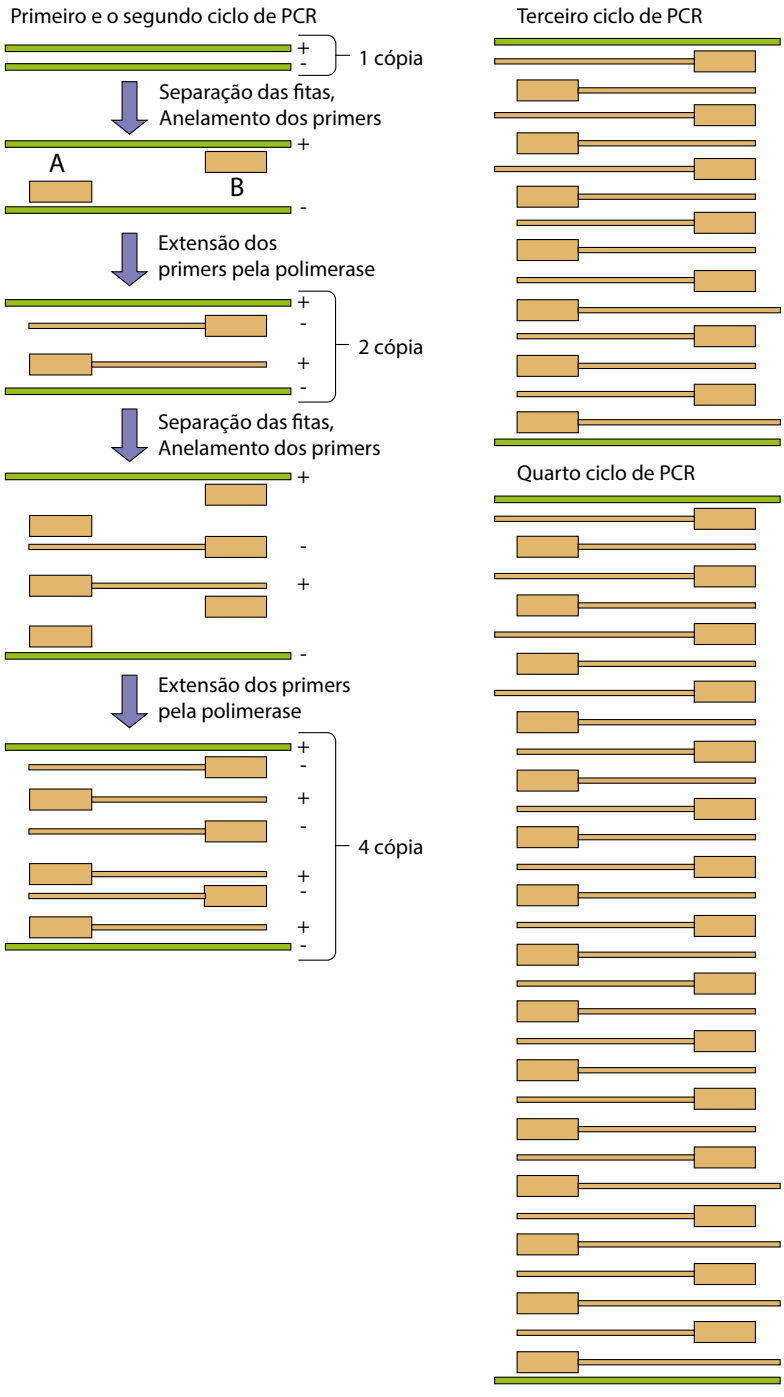


Figura 19 - Técnica PCR / Fonte: adaptado de Murray, Rosenthal e Pfaller (2014).

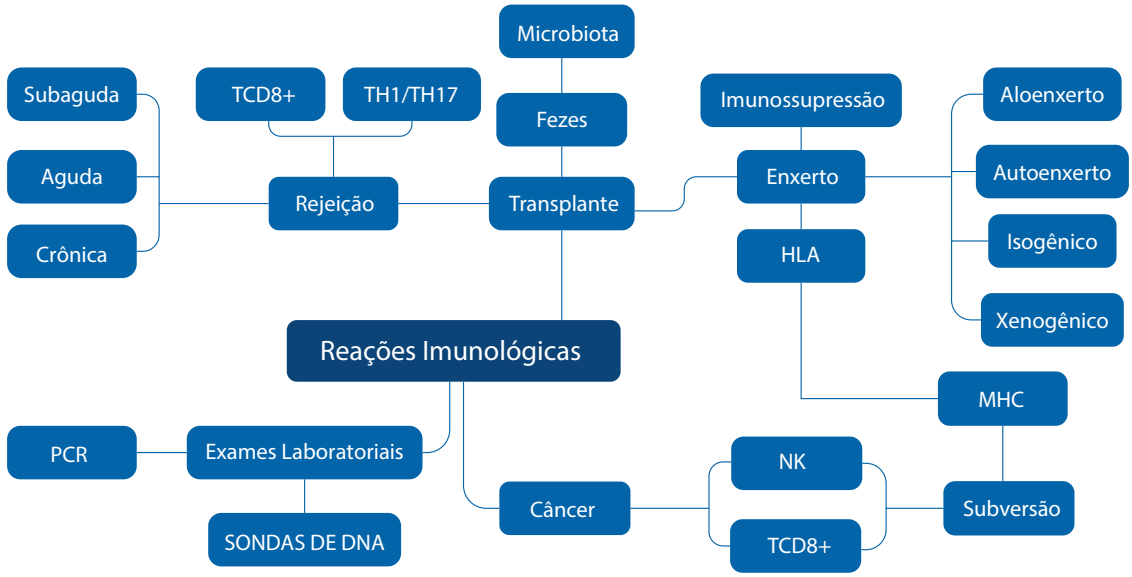
Descrição da Imagem: a imagem evidencia uma sequência tempo da extensão e leitura dos primers complementares a partir da amostra biológica, ou seja, desde o primeiro ciclo até o quarto ciclo, indicando a separação das fitas de DNA e a extensão dos primers. Ao lado esquerdo, temos o primeiro e segundo ciclos de PCR que se inicia com 1 cópia, logo após, uma seta indica a separação das fitas e anelamento dos primers, abaixo temos a extensão dos primers pela polimerase e uma seta indicando 2 cópias, assim o ciclo se repete na separação e extensão, mais uma vez, formando 4 cópias. Ao lado direito, há a representação do terceiro e quarto ciclos de PCR, finalizando o processo de amplificação de uma sequência de DNA conhecida.

Na sequência, a solução final deverá ser aquecida, induzindo a desnaturação do DNA e resfriada, para que ocorra a ligação dos primers ao DNA-alvo e a extensão desses primers ligados ao DNA por ação de uma polimerase. Tal ciclo deverá ser repetido de vinte até quarenta vezes, e após o primeiro ciclo, a sequência inicial estabelecida pelo par de primers iniciadores será amplificada. A técnica também pode ser aplicada para a transcrição reversa do RNA que pode ser amplificado após a sua conversão.

Finalizamos mais uma unidade na qual você pôde compreender os principais aspectos relacionados ao desenvolvimento de respostas imunológicas celulares e moleculares que ocorrem contra células tumorais ou sinalizam nos processos de rejeição de transplantes. Entretanto, dependendo da linhagem tumoral, as células metastáticas são capazes de subverter a resposta imunológica e, de certa maneira, "enganar o sistema imune", propiciando um ambiente perfeito para o crescimento tumoral. Os transplantes se tornaram práticas recorrentes na atualidade e, na maior parte das vezes, o enxerto transplantado não causa rejeição subaguda, aguda e crônica. Existem exames laboratoriais específicos que possibilitam identificar o comportamento do sistema imune frente a uma infecção, rejeição de transplante e desenvolvimento de tumor. Os aspectos nutricionais afetam diretamente a imunorregulação do sistema imune frente ao tratamento oncológico ou após a realização de um transplante. Diante disso, é importante relacionar a importância dos macro e micronutrientes, visando o estabelecimento do sistema imune fragilizado no caso destes pacientes.



Você deve ter percebido que existem muitas particularidades no desenvolvimento das reações de rejeição de transplantes e respostas antitumorais. São várias células e anticorpos envolvidos, além da sinalização com proteínas do sistema complemento e liberação de muitas enzimas e outros mediadores inflamatórios promovendo o desenvolvimento de uma lesão ou combate de células tumorais, inclusive, as células tumorigênicas podem subverter a resposta imunológica. Vamos fechar esta unidade desenvolvendo um mapa mental sobre estas características apresentadas. Para dar uma mãozinha na revisão, convido você a produzir o seu próprio mapa mental e, assim, poderá esquematizá-lo da forma que julgar mais adequado para seus estudos.



Fonte: o autor.

MAPA MENTAL

1. Quando um agente infeccioso invade o nosso corpo, ele deixa "marcas" teciduais capazes de possibilitar que técnicas moleculares identifiquem o material genético, contribuindo para o diagnóstico imunológico. Nesse contexto, assinale corretamente quais são os materiais que podem ser utilizados no diagnóstico imunológico de doenças a partir da utilização de amostras clínicas.

   a) Apenas DNA e proteínas.
   b) Apenas DNA e RNA.
   c) Apenas RNA e proteínas.
   d) Apenas proteínas.
   e) DNA, RNA e proteínas.

2. Os tumores são capazes de expressar antígenos que suprimem as respostas imunológicas, ou seja, dessa forma, o sistema imune é impedido de eliminar as células tumorais. Acerca das características relacionadas à evasão das respostas imunes contra tumores, analise as afirmativas e assinale a alternativa correta:

   I) As células tumorais podem regular negativamente a expressão de moléculas MHC.
   II) As células tumorais expressam receptores que inibem os linfócitos ao se ligarem a eles.
   III) As células tumorais podem produzir substâncias imunossupressoras insolúveis.

   Estão corretas:

   a) Apenas I.
   b) Apenas II.
   c) Apenas III.
   d) Apenas I e II.
   e) Apenas II e III.

3. Os imunossupressores, como a ciclosporina, são fundamentais para o tratamento e manutenção dos enxertos após a realização de transplantes. Considerando os tipos de enxertos, analise as afirmativas e assinale a alternativa correta.

   I) A retirada de um tecido "X" e o transplante deste tecido no mesmo indivíduo pode ser classificado como enxerto alogênico.

   II) A retirada de um tecido de um indivíduo e o transplante em outro indivíduo geneticamente idêntico pode ser classificado com enxerto singênico.

   III) Quando um tecido foi retirado de um doador e transplantado em outro indivíduo da mesma espécie, porém geneticamente diferente, pode ser classificado como enxerto autólogo.

   IV) Quando um tecido cardíaco é retirado de uma espécie X e transplantado substituindo o mesmo tecido cardíaco em outra espécie Y, podemos classificar como enxerto xenogênico.

   Estão corretas:

   a) Apenas I e II.
   b) Apenas I e III.
   c) Apenas II e III.
   d) Apenas II e IV.
   e) Apenas III e IV.

MEU ESPAÇO

Tolerância Imunológica, Doenças Autoimunes e Imunodeficiências

Dr. Jean Carlos Fernando Besson

OPORTUNIDADES DE APRENDIZAGEM

Nesta unidade, serão discutidos importantes aspectos acerca dos mecanismos de tolerância imunológica, evidenciando o papel dos órgãos linfoides primários e secundários. Além disso, também serão apresentadas as principais doenças autoimunes e as imunodeficiências mais comumente observadas em casos de quebra dos mecanismos de tolerância imune.

Caro(a) aluno (a), o desenvolvimento de técnicas e protocolos que possibilitaram estudar o papel dos antígenos teciduais e sua sinalização com o sistema imunológico dos mamíferos foram cruciais para o entendimento das rejeições de enxertos, estabelecimento de doenças autoimunes e desenvolvimento de imunopatologias. Neste cenário, considerando os conteúdos abordados nas unidades anteriores, você sabe quais são as principais estratégias que o sistema imunológico dispõe para identificar e diferenciar os antígenos próprios ou exógenos dos não próprios ou endógenos? Quais são as principais células envolvidas no reconhecimento dos antígenos próprios? O que é tolerância imunológica? Em quais órgãos ela ocorre? Como surgem as doenças autoimunes? Quais são as manifestações gerais e sistêmicas de uma doença autoimune? Qual será o principal mecanismo envolvido no estabelecimento destas doenças? Qual a relação do sistema imune inato e adaptativo com as doenças autoimunes e com as imunodeficiências? Qual é a diferença entre as imunodeficiências primárias e combinadas? Qual é o papel do HLA frente a tolerância de autoantígenos? Quais são as principais estratégias relacionadas aos mecanismos de sinalização imunológica envolvidas na quebra de tolerância frente aos antígenos próprios? Pense a respeito e tente relacionar todos estes fenômenos das reações imunológicas celulares e humorais com os mecanismos de tolerância imunológica central e periférica.

Os mecanismos de tolerância imunológica são muito importantes para a diferenciação de antígenos próprios e não próprios em nosso organismo. Especialmente, os linfócitos B e T devem ser apresentados a todas as moléculas do nosso organismo, sendo elas carboidratos, lipídios e proteínas. O reconhecimento desses antígenos é feito a partir da expressão de receptores na superfície destas células. Quando ocorre a seleção positiva durante a tolerância central nos órgãos primários e secundários, os linfócitos reconhecem com baixa afinidade os autoantígenos e não reagem contra eles. Diante destes cenários, podemos entender que estes linfócitos estão aptos para combater apenas antígenos externos. Por outro lado, durante a seleção negativa nos órgãos linfoides primários e secundários, caso os linfócitos reajam fortemente com antígenos próprios, eles deverão sofrer modificações estruturais e funcionais ou são eliminados por fagocitose. Caso estas modificações não ocorram, serão desencadeadas respostas em que a tolerância imunológica será quebrada, resultando no desenvolvimento de doenças autoimunes ou imunodeficiências.

A partir desta breve apresentação das informações relevantes descritas, eu convido você a pesquisar quais são os principais mecanismos envolvidos no estabelecimento da AIDS/HIV (AIDS, sigla em inglês para a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida - *Acquired Immunodeficiency Syndrome*/ HIV - Vírus da Imunodeficiência Humana). Esta doença surgiu no início da década de 80 e, atualmente, não existe nenhuma vacina efetiva para controle e diminuição da AIDS.

Existem tratamentos efetivos que reduzem a carga viral, entretanto, o vírus provoca uma grande instabilidade genômica, ocasionando a subversão do sistema imunológico, especialmente, bloqueando as funções das células TCD4+. Pensando neste contexto, qual seria o grande impacto nas disfunções destas linhagens celulares? E qual seria a relação direta com o não desenvolvimento da vacina e o comprometimento do funcionamento dos linfócitos TCD4+? Será que o processamento de antígenos virais do retrovírus HIV apresenta falhas na sinalização e, por isso, a linhagem TCD4+ não é ativada?

Fique atento(a) com a relação do retrovírus HIV durante a infecção, especialmente dos linfócitos TCD4+, com ênfase no desenvolvimento da janela imunológica e aumento da carga viral. Para responder

a estas questões, peço, por gentileza, que você realize uma busca detalhada acerca destas informações e análise as importâncias dos componentes celulares e moleculares durante estes processos. Você pode anotar as informações a respeito no espaço disponibilizado a seguir, chamado Diário de Bordo, pois vamos falar disso no decorrer da nossa unidade.

A AIDS surgiu no início da década de 80 e, atualmente, é caracterizada como um tipo grave de imunodeficiência causada pelo vírus HIV. No início da infecção, o vírus afeta negativamente a função de células da resposta imune inata, porém, os linfócitos TCD4+ são considerados as células mais prejudicadas pelo vírus. Em um primeiro momento, o vírus infecta o hospedeiro ao se ligar aos receptores CD4. Posteriormente, o genoma viral é transcrito de forma reversa em DNA e essa molécula acaba sendo alterada e é incorporada na célula do hospedeiro, ocasionando a morte dos linfócitos TCD4+ de memória nos tecidos mucosos e ocorrendo, inclusive, a disseminação viral pelos linfonodos. Inicialmente, durante um período chamado de "janela imunológica", o vírus se replica de forma lenta e progressiva, quase que simultaneamente, as células T são destruídas e a infecção se crônifica, resultando no aumento da carga viral. O vírus HIV e a AIDS não matam, entretanto, eles abrem precedentes para o surgimento de infecções oportunistas e desenvolvimento de tumores a partir da eliminação das células TCD4+. Caso alguma informação não tenha ficado muito clara, não se preocupe! Nós iremos trabalhar com estes componentes celulares e humorais no decorrer da unidade. Por isso, preste muita atenção enquanto estiver estudando e anote, em seu Diário de Bordo, as informações extraídas na pesquisa.

DIÁRIO DE BORDO



Nas unidades anteriores, nós discutimos sobre a habilidade do sistema imunológico eliminar os antígenos exógenos. Entretanto, nós também devemos pensar em como o sistema imune reconhece os antígenos próprios e não reagem contra eles. Este processo é chamado de **tolerância imunológica.** Graças a este fenômeno, os carboidratos, lipídeos e proteínas de nosso organismo são reconhecidos imunologicamente e não são eliminados. Neste cenário, eles são chamados de tolerógenos e, necessariamente, são "apresentados", especialmente, aos **linfócitos B e T** (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2015).

Tal processo é baseado em um tipo de apresentação considerada de "baixa afinidade", em que os nossos antígenos próprios não deverão estimular a ativação dos linfócitos. Caso isso venha a acontecer, ocorrerá a quebra da tolerância imunológica e o desenvolvimento de uma doença autoimune, rejeição de enxerto ou, até mesmo, o desenvolvimento de doenças causadas por disfunções do sistema imune. No fenômeno de tolerância imunológica, o antígeno próprio do organismo do mamífero é exposto e apresentado aos linfócitos e, posteriormente, não deverá ser ativada nenhuma resposta linfocitária.

Este processo de tolerância imunológica apresenta duas interfaces principais:

- **PREVENÇÃO:** pode, em determinadas situações, ser induzida, com a finalidade de prevenir possíveis rejeições em transplantes.

- **TRATAMENTOS:** pode, em determinadas situações, ser induzido, com a finalidade de auxiliar no tratamento de doenças autoimunes, alérgicas ou inflamatórias (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2015).

Didaticamente, o fenômeno de tolerância imunológica pode se classificar em **dois tipos: Tolerância central,** em que os mecanismos referentes a este processo ocorrem nos órgãos linfoides primários, como medula óssea e timo, e **tolerância periférica,** no qual os mecanismos referentes a este processo ocorrem nos órgãos linfoides secundários, como baço e linfonodos. Os órgãos linfoides primários são responsáveis por produzir e diferenciar os linfócitos. A linhagem B está alocada na medula óssea, e a linhagem T alocada no timo. Estas células se encontram em estado imaturo e, necessariamente, deverão ter um primeiro contato com os nossos autoantígenos nestes locais (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2015).

Vamos conhecer a **TOLERÂNCIA CENTRAL DOS LINFÓCITOS T?** Os linfócitos T, em estado naïve, são conhecidos como "timócitos" e quando eles são apresentados aos autoantígenos, necessariamente, devem expressar receptores para o reconhecimento destas moléculas. Quando estes receptores se ligam com baixa afinidade aos autoantígenos, eles não reagem a eles e, então, ocorre a seleção positiva no timo e estão prontos para combater os antígenos não próprios ou externos. Por outro lado, caso os linfócitos T reconheçam os antígenos próprios com alta afinidade, estas células devem sofrer o processo de seleção negativa do timo. Neste cenário, os linfócitos T autorreativos são eliminados por apoptose, entretanto, uma pequena quantidade destas células poderão se originar das células T regulatórias (TREGs), vão migrar para os tecidos linfoides secundários e sua função, nestes locais, será promover a eliminação de autoantígenos reativos nestes tecidos (Figura 1) (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2015).

No caso da **TOLERÂNCIA PERIFÉRICA DOS LINFÓCITOS T,** a função deste processo é realizar uma nova verificação da capacidade autorreativa dos linfócitos T nos órgãos linfoides secundários, especialmente no baço e nos linfonodos. É realizada uma segunda apresentação de autoantígenos nestes tecidos e, novamente, se o linfócito T não reagir contra os antígenos próprios, eles sofrerão seleção positiva, ou seja, estão prontos para reagir contra antígenos exógenos. Contudo, se algum linfócito T autorreativo escape da tolerância central e não seja totalmente eliminado, ele será submetido a um novo processo de seleção negativa, agora, no baço ou nos linfonodos. Didaticamente, este processo ocorrerá da seguinte forma (Figura 1) (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2015).

a) **ANERGIA:** neste processo, as células TREGs provenientes da seleção negativa central passam a expressar linhagens de receptores inibitórios que vão bloquear a ativação do linfócito T autorreativo.

b) **SECREÇÃO DE CITOCINAS VIA TREGs**: as células TREGs passam a produzir citocinas como IL-10 e TGF-beta, as quais inibem os linfócitos T.

c) **APOPTOSE:** as células T autorreativas passam a expressar receptores de morte celular e sofrem apoptose.

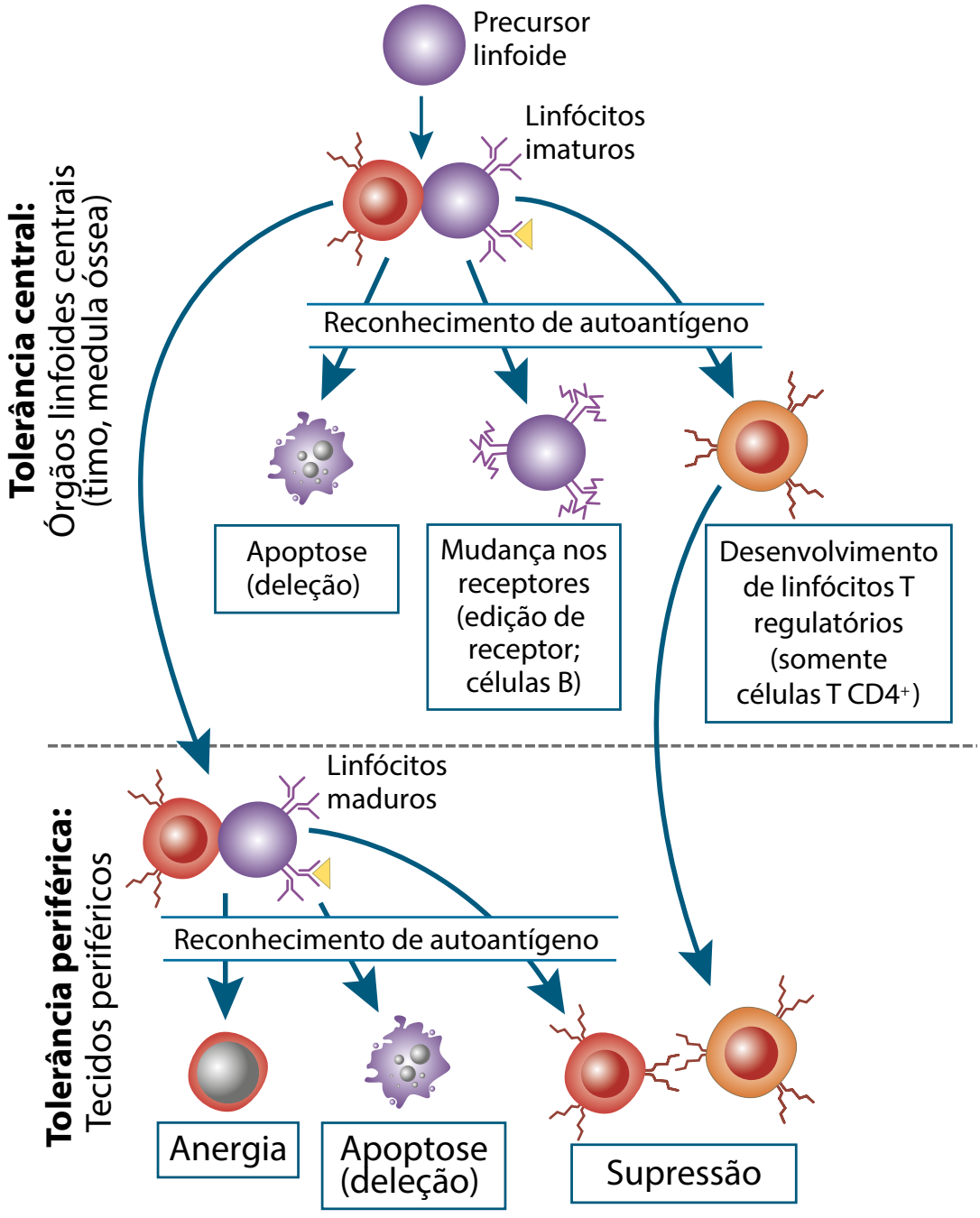


Figura 1 - Representação dos processos de tolerância das células B e T / Fonte: adaptado de Abbas, Lichtman e Pillai (2015).

Descrição da Imagem: na imagem, é possível visualizar os principais mecanismos relacionados ao processo de seleção central das células B e T representada em dois quadros. No quadro superior, está sendo apresentada a tolerância central ocorrendo nos órgãos linfoides primários (timo e medula óssea). Neste caso, observa-se um precursor linfoide comum originando linfócitos B e T imaturos. Estas células estão reconhecendo autoantígenos e, durante a tolerância central, ambas podem seguir três caminhos distintos: sofrer apoptose ou deleção, sofrer mudanças ou edição nos receptores, especialmente no caso dos linfócitos B. O linfócito TCD4+, por exemplo, poderá originar uma célula TREG. No quadro inferior, está sendo representada a tolerância periférica, nos órgãos linfoides secundários. É possível observar que, após a maturação e seleção nos órgãos linfoides primários, tanto a célula B quanto a T migram para os tecidos linfoides periféricos e, novamente, passam pelo processo de seleção, podendo seguir por três caminhos distintos: sofrem anergia, apoptose ou são suprimidos (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2015).

Para a **TOLERÂNCIA CENTRAL DOS LINFÓCITOS B,** da mesma forma que as células T, os linfócitos B são apresentados aos autoantígenos. Caso ocorra a apresentação e reconhecimento de baixa afinidade pelos receptores expressos por essas células, elas sofrem o processo de seleção positiva e estão prontas para reagir contra antígenos exógenos. Entretanto, quando as células B naïves e imaturas reconhecem os autoantígenos, com alta afinidade, necessariamente, elas sofrem processo de seleção negativa, sofrendo o processo de "edição de receptores". Este processo é importante para o estabelecimento de uma nova configuração para estas células, as quais deixam de se ligar aos autoantígenos. Contudo, caso tal processo não ocorra com sucesso, as células são eliminadas por apoptose (Figura 1) (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2015).

A **TOLERÂNCIA PERIFÉRICA DOS LINFÓCITOS B** têm a função de realizar uma nova verificação da capacidade autorreativa dos linfócitos B nos órgãos linfoides secundários, especialmente no baço e nos linfonodos. É realizada uma segunda apresentação de autoantígenos nestes tecidos e, novamente, se o linfócito B não reagir contra os antígenos próprios, eles sofrerão seleção positiva, ou seja, estão prontos para reagir contra antígenos exógenos. Contudo, se algum linfócito B autorreativo escape da tolerância central e não seja totalmente eliminado, ele será submetido a um novo processo de seleção negativa, agora, no baço ou nos linfonodos. Caso algum linfócito B autorreativo não seja eliminado, essas células poderão ser eliminadas via apoptose ou ser inibidas por células TREGs e seus respectivos receptores inibitórios (Figura 1) (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2015).

De forma geral, devemos pensar na propriedade de tolerância imunológica com a finalidade de controlar o funcionamento do sistema imunológico, mantendo os aspectos fisiológicos ordenados e estabelecendo a manutenção da homeostasia em nosso organismo. Quando ocorrem **fenômenos genéticos e ambientais** que alteram este processo, eles poderão resultar em quebras na tolerância. Dessa forma, você se deita para dormir "saudável" e acorda com algum tipo de doença autoimune. Grande parte destes tipos de doenças se relacionam a determinados tipos de características poligênicas de cada indivíduo, ou seja, são herdadas de nossos pais (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2015).



O HLA desempenha um papel fundamental na apresentação de antígenos de peptídeos intracelulares e extracelulares e na regulação das respostas imunes inatas e adaptativas. Desde a descoberta do HLA, há 60 anos, os estudos acerca das características imunogenéticas desta molécula contribuíram de forma significativa para a compreensão do sistema imunológico e, também, especialmente, na caracterização da patogênese de diversas doenças. O HLA apresenta grande relevância clínica para determinação da compatibilidade imunológica doador-receptor no transplante de órgãos. Rotineiramente, antes de qualquer transplante, é realizada a genotipagem desta molécula, indicando o sucesso ou não do transplante. Além disso, estudos do polimorfismo dos alelos relacionados a esta molécula possibilitam grande evolução acerca da investigação diagnóstica de certas doenças autoimunes. Neste cenário, é importante considerar a capacidade do HLA de influenciar a seleção tímica, bem como a anergia periférica de células T. Fonte: adaptado de Bodis, Toth e Schwarting (2018).

A **imunogenética** explica que os polimorfismos genéticos que resultam da combinação dos genes durante o crossing-over resultam no estabelecimento destas doenças. Os principais gatilhos para as manifestações clínicas estão intimamente associados a diversos gatilhos que confluem para o estabelecimento destes tipos de doenças. Neste cenário, como vimos anteriormente, os genes MHC acabam sofrendo modificação, ocasionando a autoimunidade. Estudos acerca da genotipagem de nosso **HLA,** localizados no braço curto do cromossomo seis, evidenciam que existem inúmeros alelos associados às manifestações clínicas dessas doenças. Além disso, a predisposição genética (Figura 2) de cada um de nós pode estar diretamente ligada ao desenvolvimento destas doenças, especialmente às infecções prévias e não curadas. Nestas situações, poderão ocorrer certos tipos de **reações cruzadas** entre os antígenos dos microrganismos causadores da infecção e os próprios **autoantígenos**, culminando na quebra da tolerância imunológica (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2015).

Além das infecções causadas por microrganismos, determinados tipos de alterações órgão-específicas associadas à **isquemia ou trauma** podem aumentar a exposição de autoantígenos, os quais se encontram em estado "oculto" do sistema imune. Com relação ao gênero, as mulheres são muito mais susceptíveis do que os homens a desenvolver uma doença autoimune. Essa incidência está relacionada diretamente com o perfil de diferenciação hormonal, porém, são relatados outros fatores que podem interferir nesta logística (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2015).

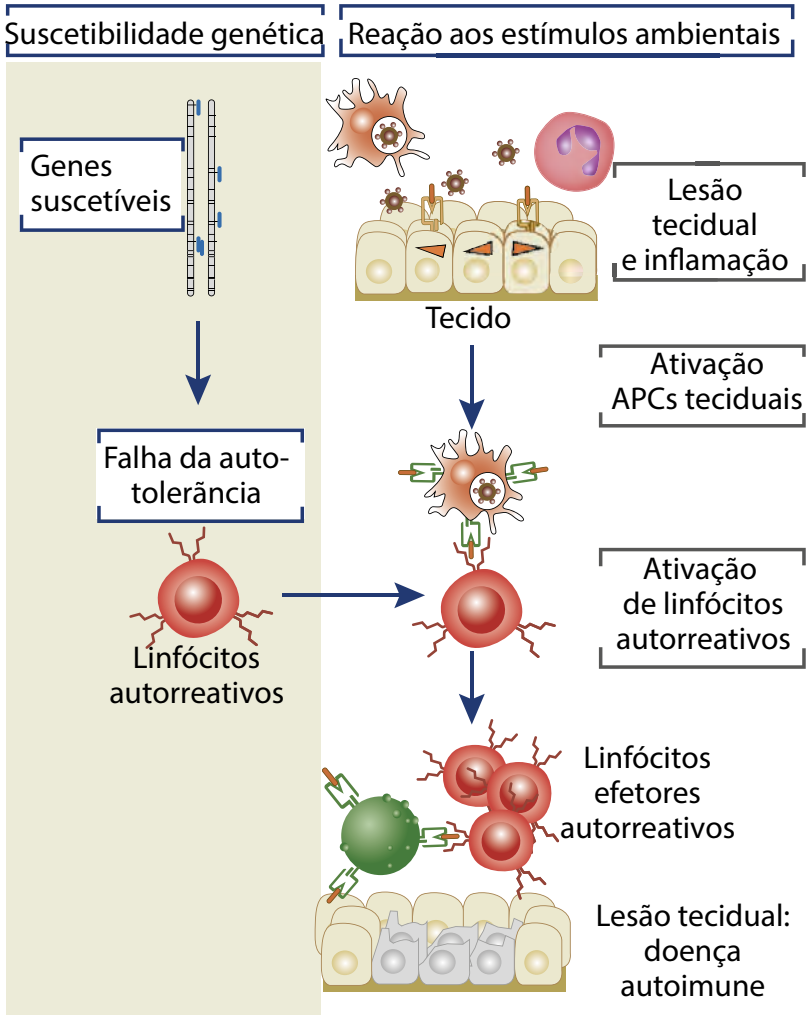


Figura 2 - Relação entre susceptibilidade genética e relação com os estímulos ambientais que resultam nas manifestações das doenças autoimunes / Fonte: adaptado de Abbas, Lichtman e Pillai (2015).

Descrição da Imagem: é possível identificar, na imagem, dois quadros: o primeiro, localizado à esquerda, evidencia relação da susceptibilidade genética indicando que existem os genes susceptíveis a falhas da autotolerância e promovem o desenvolvimento de linfócitos autorreativos. O segundo quadro, à direita, evidencia a reação dos organismos a estímulos ambientais, promovendo o desenvolvimento de lesões teciduais e inflamações no tecido saudável. Nestes casos, as células apresentadoras de antígenos apresentam o autoantígeno ao linfócito autorreativo, que expressa o gene alterado. Em decorrência deste erro imunogenético, os linfócitos autorreativos são ativados, proliferam e combatem os autoantígenos expressos no tecido saudável, ocasionando uma lesão tecidual.

O desenvolvimento de um tipo de **doença autoimune** pode ocorrer de forma silenciosa e demasiadamente lenta. Dependendo do tipo de HLA expresso, tais doenças podem ser mais graves e apresentar suas manifestações clínicas baseadas no perfil de mecanismos específicos que elas apresentam. Algumas destas doenças apresentam alterações sistêmicas e as suas manifestações podem depender diretamente da distribuição dos autoantígenos, os quais serão reconhecidos por linfócitos (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2015).

Existem vários tipos de doenças autoimunes, e os mais comumente encontrados no Brasil serão listadas a seguir:

- **ARTRITE REUMATOIDE:** corresponde a um tipo de doença autoimune com natureza debilitante que afeta, especialmente, o revestimento das **articulações sinoviais** (Figura 3), podendo ocasionar incapacidade progressiva dos membros superiores e inferiores. As principais manifestações incluem dores nas articulações (artralgia), inchaço (edema), vermelhidão e até limitação da amplitude de movimento (GUO *et al*., 2018).

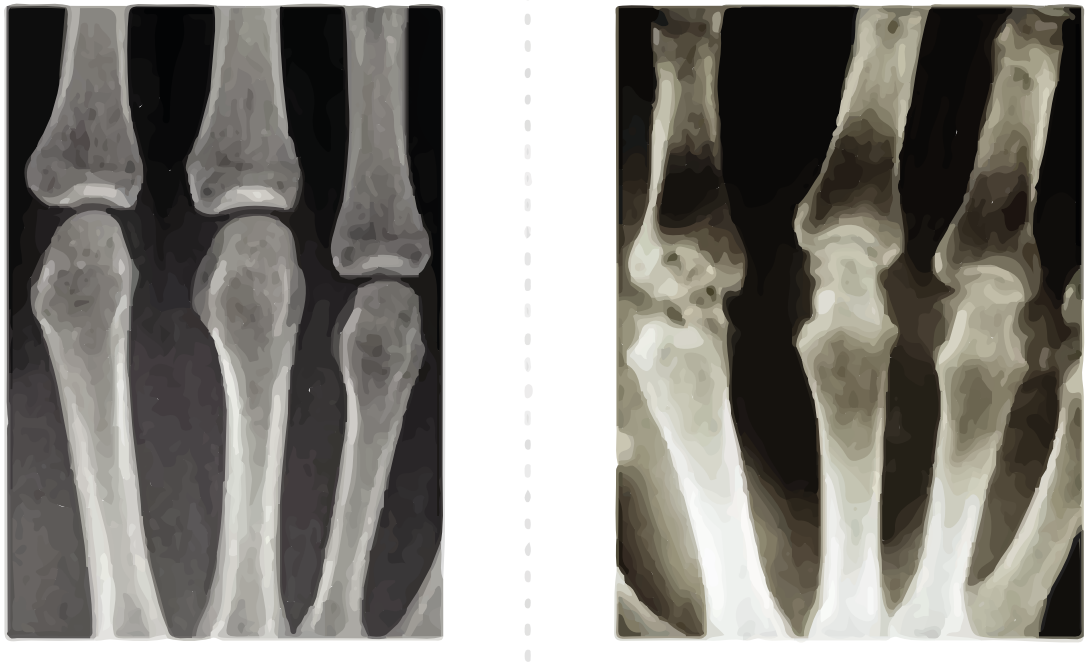


Figura 3 - Mão com artrite reumatoide / Fonte: adaptada de Smolen e Steiner (2003).

Descrição da Imagem: na imagem, há imagens de raio-x de duas mãos, e cada uma delas evidenciando três articulações metacarpofalângicas. A mão localizada na esquerda está saudável. Por outro lado, a mão localizada na direita é de um paciente com artrite reumatoide. Pode ser observada a destruição óssea a partir da formação dos espaços articulares que se estreitaram ou desapareceram como um sinal de degradação da cartilagem e destruição de osso adjacente, também denominado 'erosões'.

- **DIABETES MELLITUS TIPO 1**: corresponde a um tipo de doença autoimune de natureza endócrina que afeta, especialmente, o funcionamento do pâncreas endócrino, resultando na destruição das ilhotas beta pancreáticas, responsáveis pela secreção de insulina. Normalmente, manifesta-se na infância, acompanhado de neuropatia diabética (Figura 4) e o paciente se torna **insulinodependente** para metabolizar glicose no organismo (EIZIRIK; PASQUALI; CNOP, 2020).

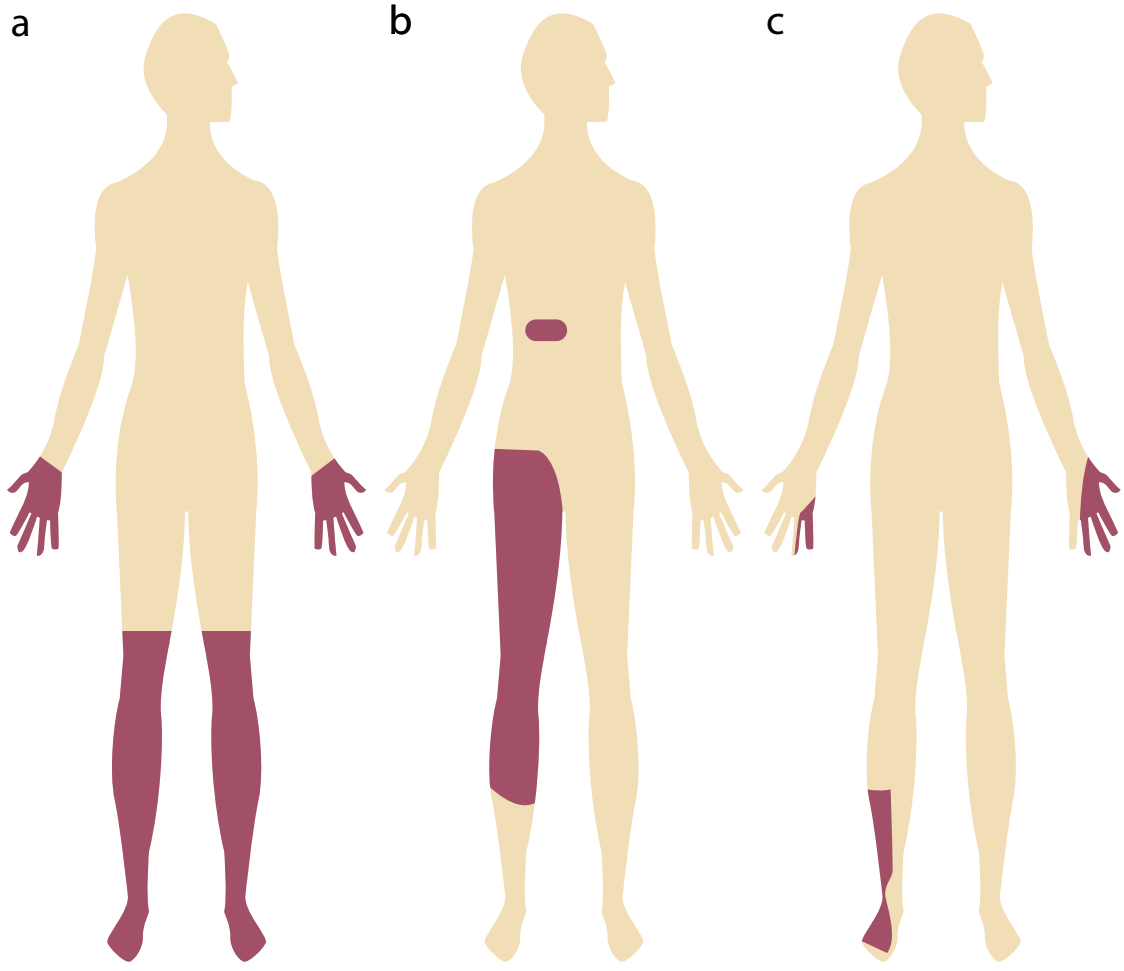


Figura 4 - Partes do corpo afetadas pela neuropatia diabética / Fonte: adaptada de Feldman *et al.* (2019).

Descrição da Imagem: a imagem apresenta o desenho de três corpos humanos, identificados por A, B e C. No primeiro desenho, A, do lado esquerdo da imagem, o corpo é de coloração bege clara, as mãos e as pernas estão destacadas na cor vermelha escura. O segundo desenho, B, no centro da imagem, o corpo também é de coloração bege clara, na região do abdômen, do lado esquerdo, há um retângulo evidenciado na cor vermelha escura e a região do quadril esquerdo, coxa e uma parte da perna também estão evidenciados em vermelha escura. Por último, o terceiro desenho, C, do lado direito da imagem, o corpo é de coloração bege clara, na mão direita, os dedos polegar, indicador e médio estão evidenciados na cor vermelha escura. Na mão esquerda, os dedos mindinho e anelar estão evidenciados na cor vermelha escura. O pé, tornozelo e uma parte da perna do lado esquerdo também estão evidenciados.

- **DOENÇA CELÍACA:** corresponde a um tipo de doença autoimune do trato gastrointestinal e que afeta, especialmente, o funcionamento do intestino delgado, resultando na atrofia das vilosidades intestinais, hiperplasia de criptas e inflamação. O principal gatilho para esta doença é a ingestão do **glúten,** associado à proteína gliadina, encontrados em alguns cereais, especialmente no centeio, cevada e trigo (Figura 5) (SHAAKER, 2021).

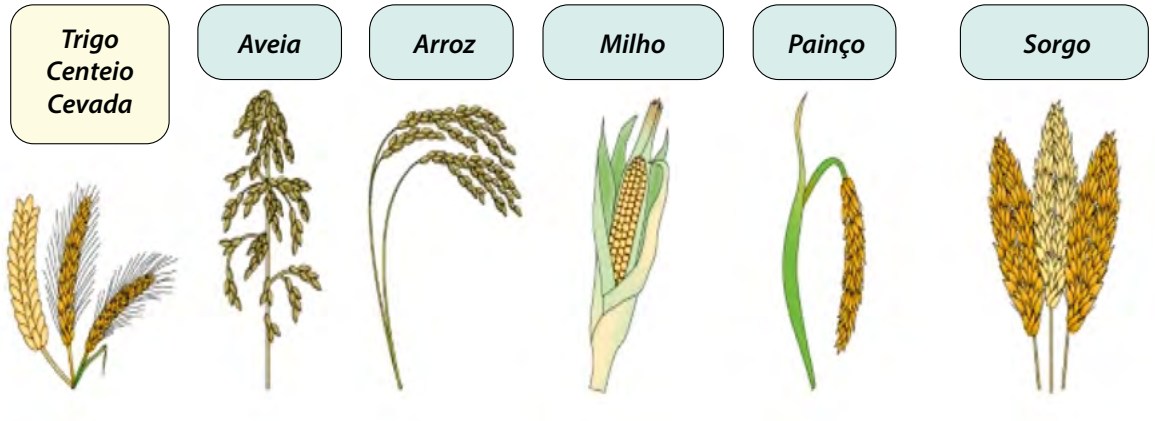


Figura 5 - Alimentos nocivos e não nocivos ao desenvolvimento de doenças celíaca / Fonte: adaptada de Lindfors *et al.* (2019).

Descrição da Imagem: na imagem, podemos observar o desenho de seis alimentos do grupo dos cereais. Do lado esquerdo, iniciando a sequência dos alimentos, há o desenho de três galhos, na cor amarelo mostarda, acima deles, está escrito "Trigo, Centeio e Cevada"; ao lado, há o desenho de outro galho, na cor cinza, acima dele está escrito "Aveia"; ao lado há o desenho de outro galho, na cor cinza, acima dele está escrito "Arroz"; ao lado há o desenho de uma espiga de milho com as palhas na cor bege por fora e verdes por dentro, abertas em uma parte, evidenciando os grãos da espiga em amarelo, acima dele está escrito "Milho"; ao lado há o desenho de um galho na cor verde clara no caule e os grãos na cor amarelo mostarda, acima está escrito "Painço"; e por último, do lado direito da imagem, há o desenho de três galhos na cor amarelo mostarda e acima está escrito "Sorgo".



- **ESCLEROSE MÚLTIPLA:** corresponde a um tipo de doença autoimune neurodegenerativa que ocasiona a desmielinização dos **neurônios** do sistema nervoso central, resultando na desmielinização destas células e causando inflamação crônica da medula espinal (Figura 6a) e do cérebro (Figura 6b) (LASSMANN, 2018).

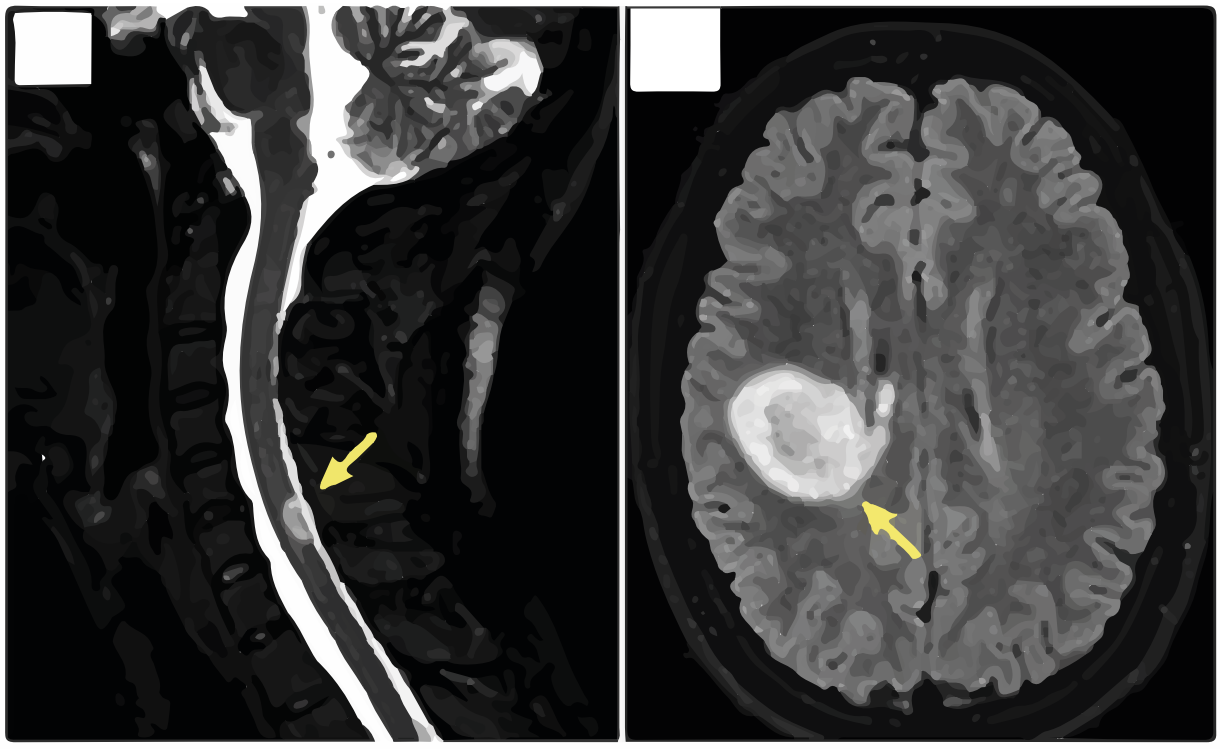
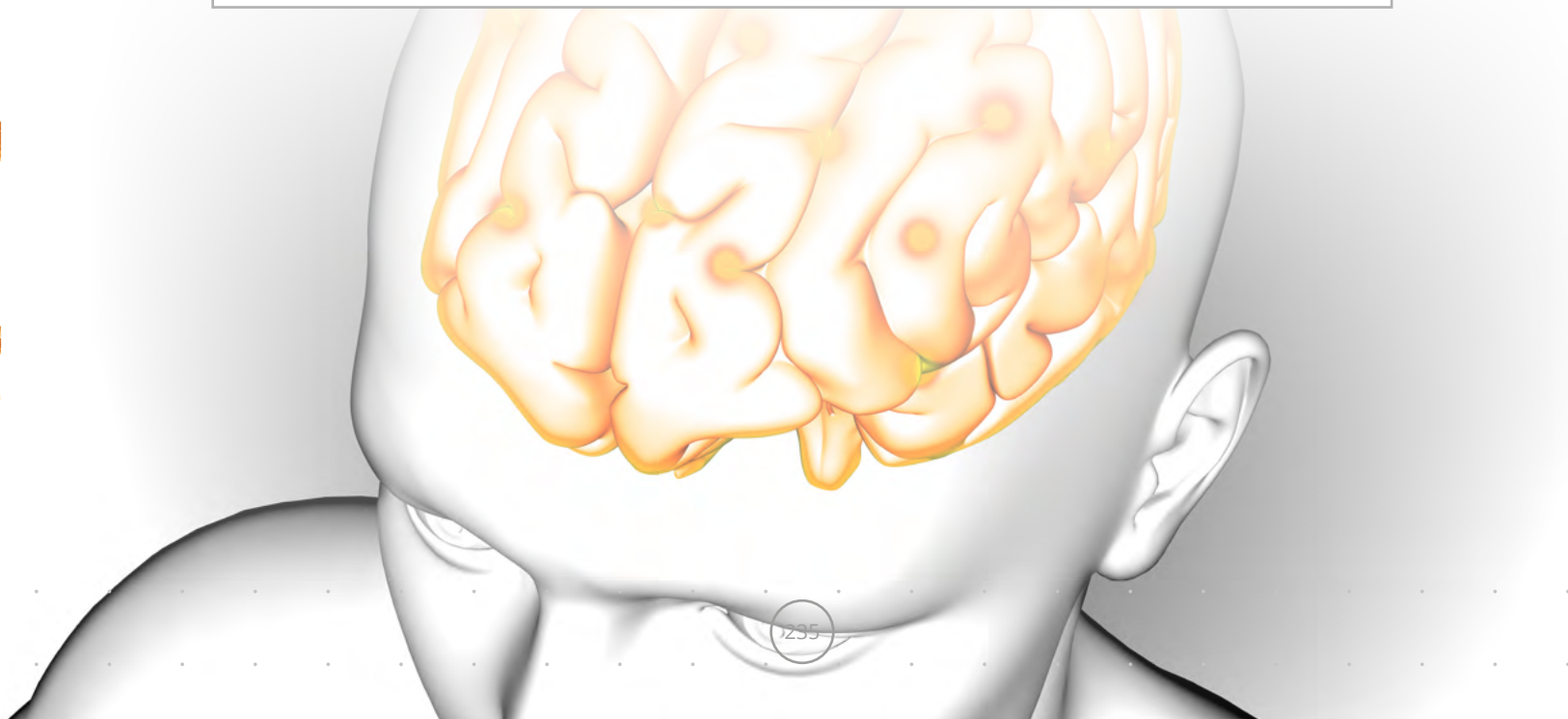


Figura 6 - Focos de inflamação na medula espinal e no cérebro / Fonte: adaptada de Filippi, Bar-or e Piehl (2018).

Descrição da Imagem: na figura, é possível visualizar duas imagens de ressonância magnética, do lado esquerdo, está a imagem da coluna cervical em um corte sagital evidenciando as vértebras e o canal medular; no centro da imagem, há uma flecha em amarelo, evidenciando uma estrutura redonda, dentro do canal medular. Do lado direito, está a imagem do cérebro, em um corte axial, do lado esquerdo do cérebro há uma flecha em amarelo indicando uma estrutura circular.



- **SÍNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ:** corresponde a um tipo de doença autoimune neurodegenerativa que ocasiona a desmielinização dos **nervos periféricos** (Figura 7), resultando na desmielinização destas estruturas, comprometendo o funcionamento dos músculos, inclusive, em casos mais severos, causando insuficiência respiratória e até a morte (ABBASSI; AMBEGAONKAR, 2019).

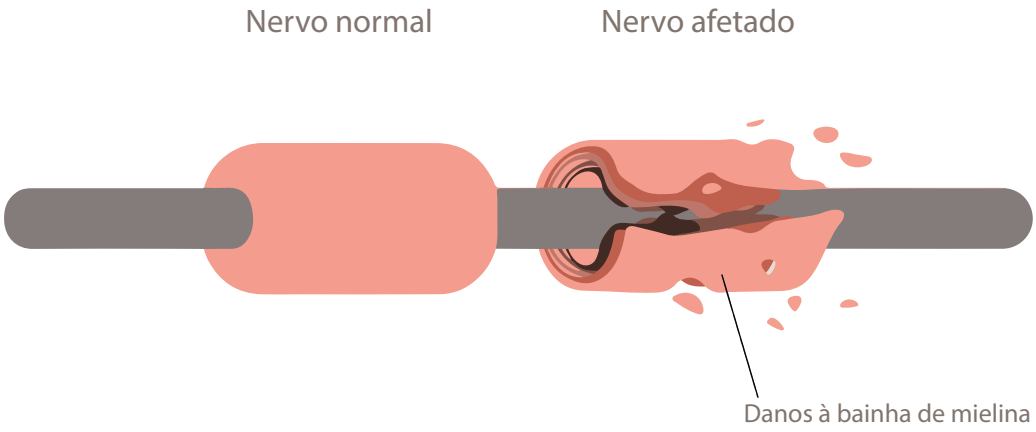
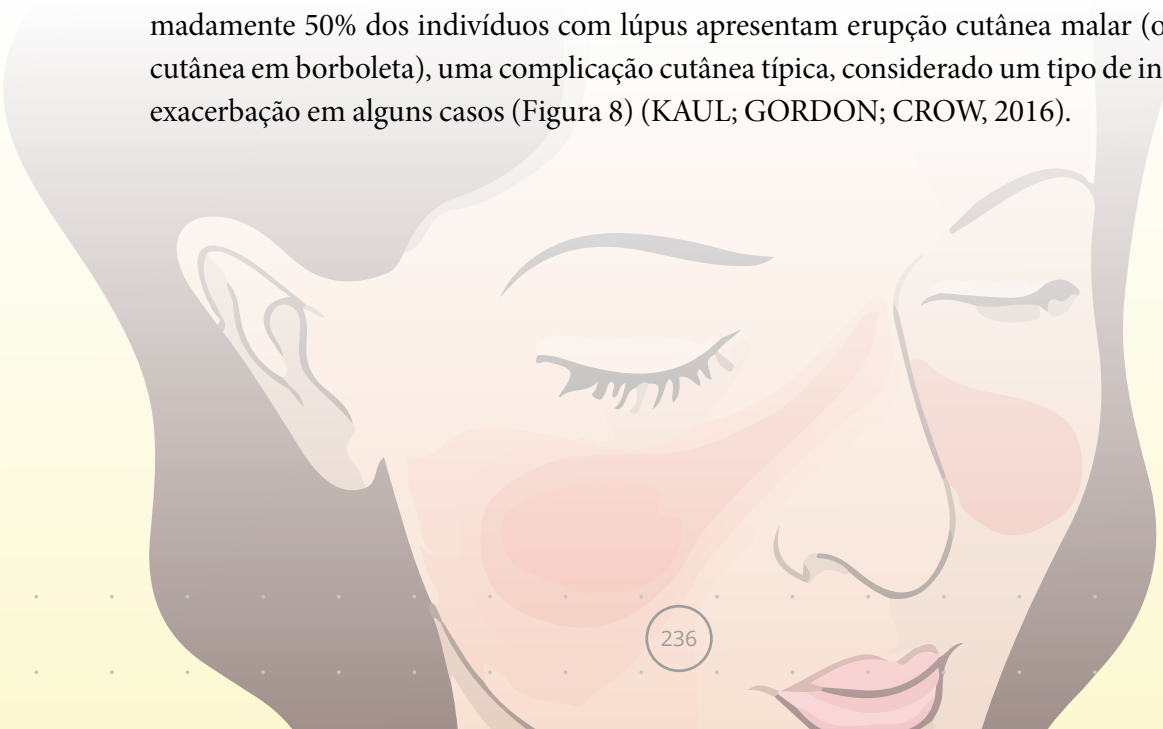


Figura 7 - Desmielinização de nervos periféricos

Descrição da Imagem: na imagem, é possível observar o desenho de um cilindro cinza, representando um nervo, coberto, parcialmente, por dois cilindros rosas que representam bainhas de mielina. Um dos cilindros rosas, do lado esquerdo, está inteiro, enquanto o outro, do lado direito, está rasgado representando, respectivamente, o nervo normal e o nervo afetado.

- **LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO:** corresponde a um tipo de doença autoimune inflamatória que ocasiona a deposição de imunocomplexos em articulações (**artrite**), as quais ficam inchadas. Os imunocomplexos também podem se depositar nos vasos sanguíneos e nos rins, causando **vasculite e nefrite,** respectivamente (ELGENDI, 2021). Usualmente, aproximadamente 50% dos indivíduos com lúpus apresentam erupção cutânea malar (ou erupção cutânea em borboleta), uma complicação cutânea típica, considerado um tipo de indicação de exacerbação em alguns casos (Figura 8) (KAUL; GORDON; CROW, 2016).



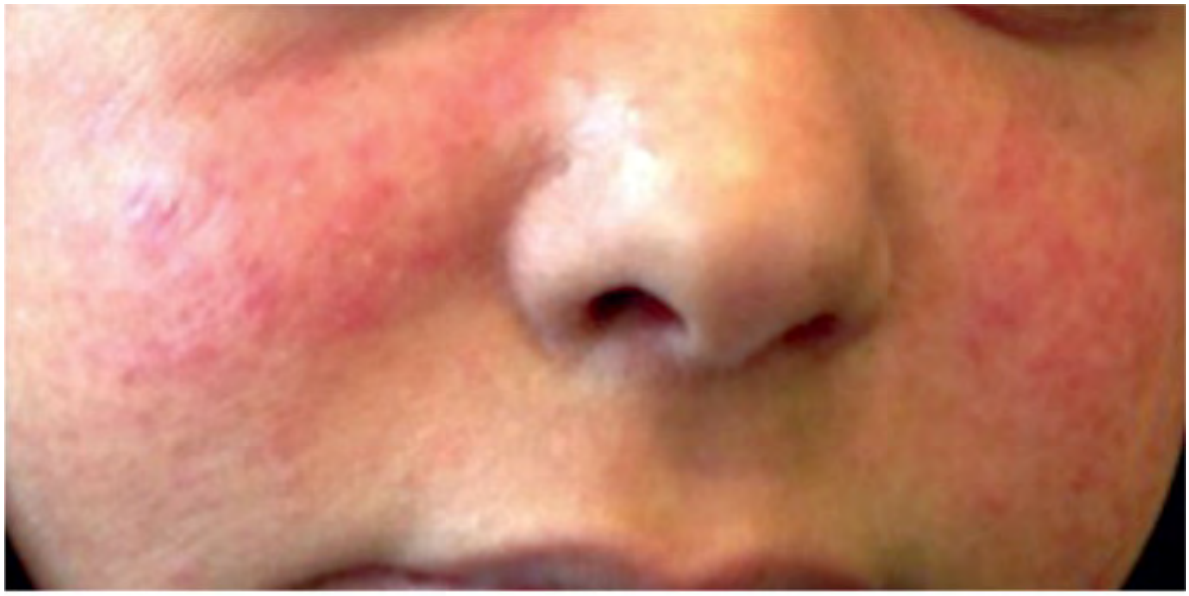


Figura 8 - Erupção cutânea malar / Fonte: adaptada de Kaul, Gordon e Crow (2016).

Descrição da Imagem: na imagem, podemos observar uma parte de um rosto, evidenciando o nariz, bochechas e uma parte do lábio superior. As bochechas apresentam uma erupção cutânea malar, uma vermelhidão, que é uma complicação típica de pacientes com o lúpus eritematoso sistêmico (LES).

Em muitas doenças reumáticas autoimunes, existe maior risco de desenvolvimento de câncer em comparação com a população em geral. Avanços recentes sugerem que a inflamação crônica ocasionada por doenças reumáticas ou suas terapias podem favorecer o desenvolvimento do câncer. Além disso, as respostas imunes antitumorais podem causar reações cruzadas com os próprios tecidos, resultando no desenvolvimento de autoimunidade. O aumento da incidência de malignidade em doenças reumáticas autoimunes é bem descrito e, neste cenário, as recomendações de rastreamento do câncer baseadas em evidências em pacientes com doenças reumáticas autoimunes é complexo devido à heterogeneidade dos fenótipos reumáticos clínicos, locais de risco para o crescimento do tumor e baseados, também, na exposição e tratamento utilizando antineoplásicos e antirreumáticos.
Fonte: adaptado de Masetti *et al*. (2021).

- **ESPONDILITE ANQUILOSANTE:** corresponde a um tipo de doença autoimune debilitante e reumática inflamatória resultante de alterações no esqueleto axial do indivíduo, ocasionando inflamação nas costas associadas a alterações na coluna vertebral (chamada de **"coluna bambu"**). Além disso, causa surdez neurológica, dor e rigidez na cintura pélvica (ZHAO *et al.*, 2020).

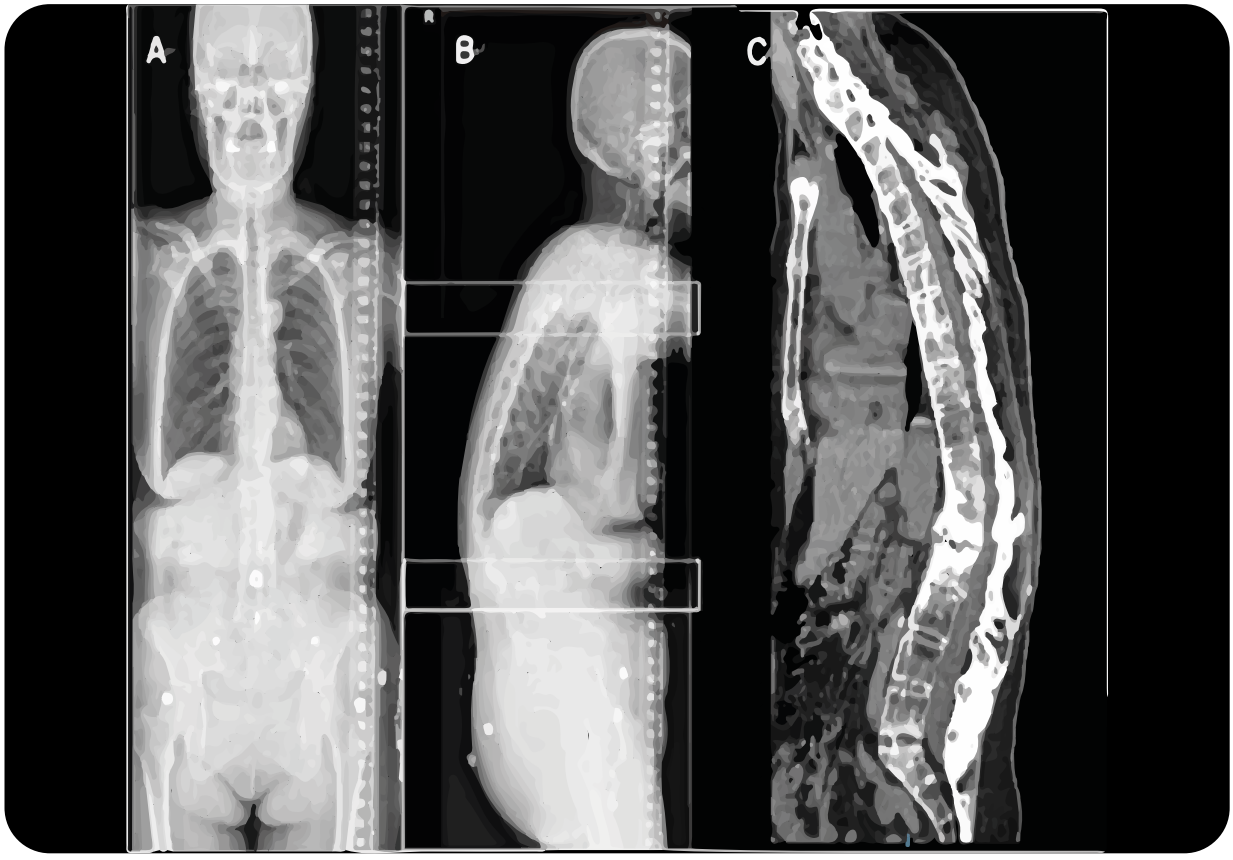


Figura 9 - Coluna "bambu"/ Fonte: adaptada de Min *et al.* (2019).

Descrição da Imagem: na figura, é possível observar três imagens do corpo humano, identificadas por A, B e C, sendo duas radiografias A e B e uma tomografia C. Na primeira imagem A, do lado esquerdo, podemos visualizar a radiografia frontal do corpo humano, mostrando da cabeça até uma parte das coxas; na segunda imagem B, no centro da figura, podemos observar uma radiografia lateral do corpo humano, mostrando também da cabeça até uma parte das coxas. Na terceira imagem C, do lado direito, podemos observar uma tomografia da coluna total (inteira), em um corte sagital (de lado), evidenciando todas as vértebras, canal medular, indicando calcificação vertebral e osteoporose.

- **FOGO SELVAGEM:** corresponde a um tipo de doença autoimune de natureza dermatológica resultante de alterações das camadas da pele (Figura 10), ocasionada por disfunções da proteína desmogleína. Esta doença também é conhecida mundialmente como **"pênfigo"** e suas manifestações clínicas estão intimamente relacionadas à separação das camadas da epiderme, com formação de bolhas. Além disso, o paciente sente muita dor, visto que a perda do revestimento externo aumenta a sensibilidade a estímulos ambientais e mecânicos (TIMÓTEO, 2019).



Figura 10 - Fogo selvagem / Fonte: adaptada de Hans-Filho *et al*. (2018).

Descrição da Imagem: na imagem, é possível observar um senhor, em vista frontal, com as mãos na cintura. Toda a extensão do seu corpo até a cintura pélvica apresenta a formação de placas resultantes do desenvolvimento de fogo selvagem, a região do antebraço esquerdo, do pescoço e do peito são as áreas mais afetadas.

O **tratamento** das doenças autoimunes visa promover a redução e a demasiada ativação, especialmente dos linfócitos, reduzindo os impactos das manifestações clínicas para o organismo ou tecido do hospedeiro afetado pelas alterações e possíveis falhas no processo de tolerância imunológica. Usualmente, estes tratamentos devem ser capazes de controlar a concentração de citocinas, bem como de outras linhagens de proteínas, com o intuito de bloquear ou destruir os linfócitos autorreativos.

Além das doenças autoimunes, também existem as **imunodeficiências** associadas a algum tipo de "defeito", referente a algum componente celular ou humoral nas respostas inata e adaptativa. São descritos dois principais grupos de imunodeficiências, primárias e secundárias (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2015).

As imunodeficiências **primárias** incluem um grande número de doenças relacionadas aos defeitos estruturais e funcionais do sistema imune, aumentando a chance de desenvolvimento de infecções. Estes tipos de imunodeficiências, normalmente, alteram o funcionamento de células B e T.

Um clássico exemplo destes tipos de imunodeficiências é a **doença granulomatosa crônica (DGC),** resultante de um tipo de defeito da resposta imune, comprometendo o funcionamento de enzimas envolvidas no processo de fagocitose, ou seja, a fagocitose não ocorre. Além dessa doença, existe também a **síndrome de Chediak-Higashi,** resultante de defeitos na resposta imune inata, ocasionado alterações nos processos de fusão de vesículas fagocíticas com as vesículas lisossômicas. Também pode ocasionar alterações no funcionamento de neutrófilos, macrófagos, células dendríticas e células NK. Dessa forma, abre precedentes para o estabelecimento de infecções com formação do pus (infecções piogênicas) (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2015).

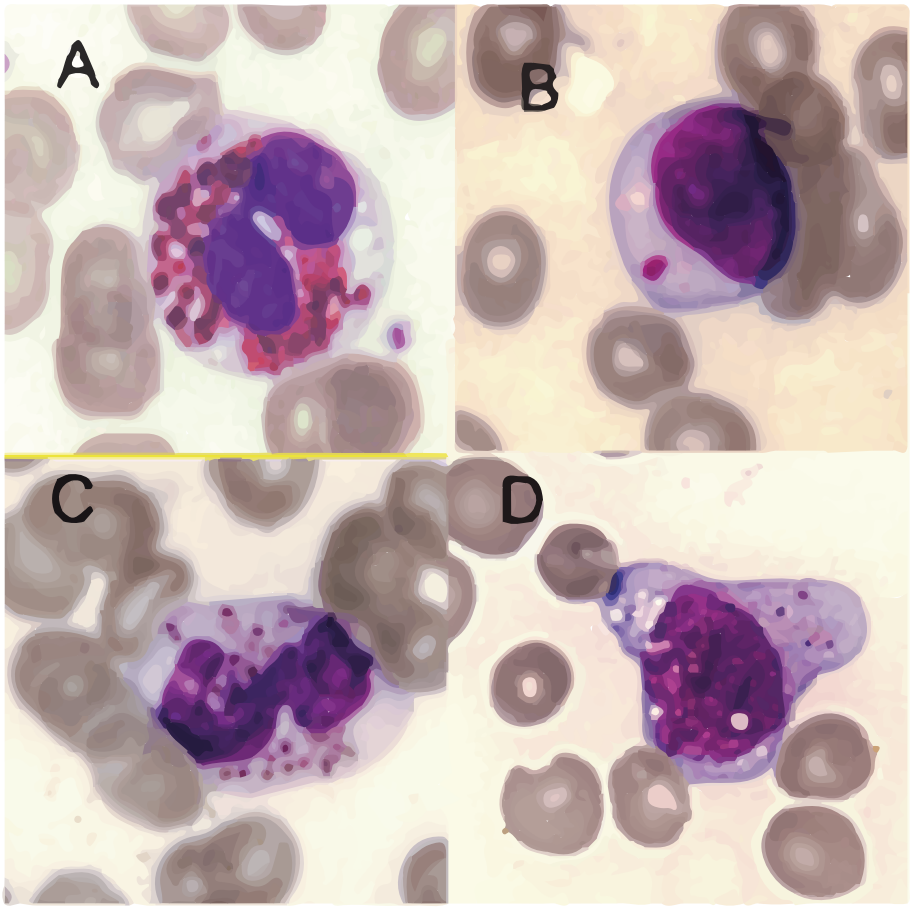


Figura 11 - Síndrome de Chediak-Higashi / Fonte: adaptada de Azambuja *et al*. (2011).

Descrição da Imagem: na imagem, é possível observar grânulos azurófilos gigantes no sangue periférico de paciente com a Síndrome de Chediak-Higashi. A imagem apresenta quatro quadrantes, A, B, C e D. O primeiro quadrante A, do lado esquerdo superior, evidencia um eosinófilo gigante, uma estrutura redonda com pequenas bolinhas vermelhas e uma estrutura roxa em seu interior. O segundo quadrante B, do lado direito superior, evidencia um linfócito gigante, uma estrutura cilíndrica com um núcleo roxo azulado grande em seu interior. O terceiro quadrante C, do lado esquerdo inferior, evidencia um neutrófilo gigante, uma estrutura cilíndrica com pequenas bolinhas vermelhas e roxas e uma estrutura roxa grande em seu interior. O quarto quadrante D, do lado direito inferior, evidencia um monócito gigante, uma estrutura ovalada com uma estrutura roxa em seu interior.

As imunodeficiências **combinadas** incluem um grande número de doenças relacionadas ao comprometimento de resposta imune inata, especialmente associadas a falhas no funcionamento dos sistemas complemento e fagocitária (McCUSKER; UPTON; WARRINGTON, 2018). Também podem ocorrer as imunodeficiências **combinadas graves** resultantes das alterações no funcionamento dos linfócitos B e T associados às alterações específicas nas sinalizações de citocinas ou mesmo surgindo como reflexo de mutações que afetam a ativação das células T. Alguns exemplos destas doenças incluem a **Síndrome de DiGiorge,** ocasionada por falhas no desenvolvimento do epitélio do timo. A **síndrome do linfócito nu** resulta da deficiência de moléculas do MHC classe II, desencadeando falhas na seleção positiva no processo de tolerância imunológica das células T.

A **ataxia telangiectasia** promove diversas alterações imunológicas, comprometendo o funcionamento das células B quanto T. Considerando a imunidade humoral e secreção de anticorpos, ocorre com certa frequência diversos tipos de deficiência de IgA e IgG2 resultantes de alteração da proteína (ATM), também observada em casos de ataxia-telangiectasia, como reflexo de mutações que comprometem a troca de classes de anticorpos. A **síndrome de Wiskott-Aldrich** (Figura 12) associada ao cromossomo X, ocasiona deficiências na ativação de células T, aumentando o risco e a susceptibilidade a certos tipos de infecções bacterianas (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2015).



Figura 12 - Síndrome de Wiskott-Aldrich / Fonte: adaptada de Rivers *et al.* (2019).

Descrição da Imagem: a figura apresenta três imagens. Na primeira imagem, do lado esquerdo, é possível ver a cabeça, os braços e uma parte do tórax de um bebê, que está deitado. Em suas mãos e na face há manchas vermelhas. Na imagem do centro, podemos observar o tórax, os braços e as mãos de um bebê, as mãos apresentam lesões avermelhadas. Na última, é possível ver os membros inferiores de um bebê, que está de fralda, os pés e as pernas apresentam lesões avermelhadas. Essas regiões avermelhadas indicam manifestações clínicas associadas à Síndrome de Wiskott-Aldrich.

REALIDADE AUMENTADA

Acesse o QR Code e conheça processo de infecção dos linfócitos TCD4+ pelo vírus HIV .

A **síndrome linfoproliferativa** também está ligada ao cromossomo X e aumento de infecções, principalmente da mononucleose, resultando no aumento na apoptose de células T.

Atualmente, a **Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS)** é considerada uma das principais imunodeficiências graves e mais bem caracterizadas do ponto de vista imunológico. É causada pela infecção do retrovírus HIV, este tipo de imunodeficiência surge, inicialmente, em decorrência da infecção dos macrófagos, células dendríticas e dos linfócitos TCD4+ (Figura 13). Esta última linhagem celular é a mais prejudicada pelo vírus, pois ele estimula a eliminação das células contaminadas. O início da infecção se dá pela ligação do vírus aos receptores CD4. Dessa forma, o genoma viral é transcrito de forma reversa em DNA e essa molécula é incorporada na célula do hospedeiro (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2015).

Na fase aguda, os linfócitos TCD4+ de memória presentes nos tecidos mucosos são eliminados ao passo que os vírus são disseminados pelos linfonodos. Na sequência, o vírus inicia lentamente sua replicação ao mesmo tempo que as células T são destruídas e a infecção se cronifica, aumentando a carga viral. Este processo é chamado de "janela imunológica". O vírus HIV e a AIDS não matam, entretanto, eles abrem precedentes para o surgimento de infecções oportunistas e desenvolvimento de tumores a partir da eliminação das células TCD4+ (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2015).

Além disso, este vírus pode sofrer inúmeras mutações e este processo pode auxiliar na evasão das respostas imunológicas do hospedeiro, possibilitando que ele se torne resistente aos tratamentos farmacológicos e impossibilitando o desenvolvimento uma vacina efetiva contra o vírus (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2015).

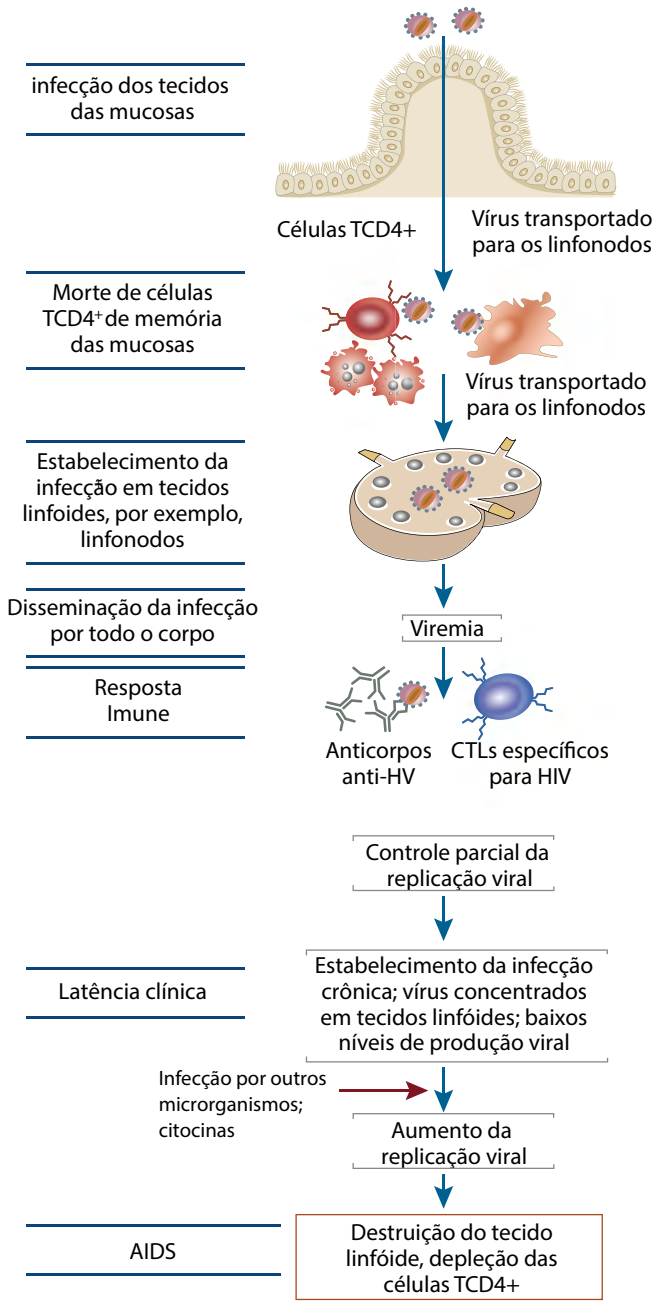


Figura 13 - É possível identificar as fases envolvidas na destruição dos tecidos linfoides, resultando na depleção de linfócitos TCD4+ e estabelecimento da AIDS / Fonte: adaptada de Abbas, Lichtman e Pillai (2015).

Descrição da Imagem: na imagem, é possível identificar o processo de infecção dos tecidos da mucosa pelo vírus HIV, o qual é apresentado pelas células dendríticas aos linfócitos TCD4+ nos linfonodos. Posteriormente, o vírus causa a morte das células TCD4+ de memória, resultando na perda da sinalização dos linfócitos TCD8+ e na produção de anticorpos, evidenciando o controle parcial da replicação viral, ocasionando uma infecção. Posteriormente, no período de latência clínica após a infecção primária, a infecção viral entra em um estado de latência clínica devido ao aumento da viremia, nesta fase, estabelece-se uma infecção crônica com disseminação do vírus com carga viral reduzida em diversos tecidos linfoides. Paralelamente, a infecção viral abre precedentes para outros tipos de infecções oportunistas que alteram o perfil de citocinas locais, esse fenômeno aumenta ainda mais a replicação viral, ocasionando o agravamento da AIDS e potencializando a depleção das células TCD4+.

Título: Clube de Compras Dallas
Ano: 2013
Sinopse: Diagnosticado com AIDS em 1986, numa das épocas mais alarmantes da doença, o eletricista Ron Woodroof se recusa a aceitar o prognóstico terminal e procura tratamentos alternativos, passando a contrabandeá-los do México.



A busca pelo “paciente zero", conhecido popularmente como a primeira pessoa a ser infectada em uma epidemia, é considerado um importante marco para a identificação de agentes etiológicos, como os vírus causadores de surtos de doenças infecciosas. No entanto, o próprio termo não existia antes do surgimento da epidemia de HIV / AIDS, na década de 80. Neste cenário, Gaétan Dugas, um homem cujo diagnóstico de câncer de pele, em 80, assumiu significados muito diferentes conforme a epidemia de HIV / AIDS se desenvolveu e que recebeu difamação póstuma generalizada quando foi incorretamente identificado como paciente zero do surto norte-americano.
Fonte: adaptada de McKey (2021).

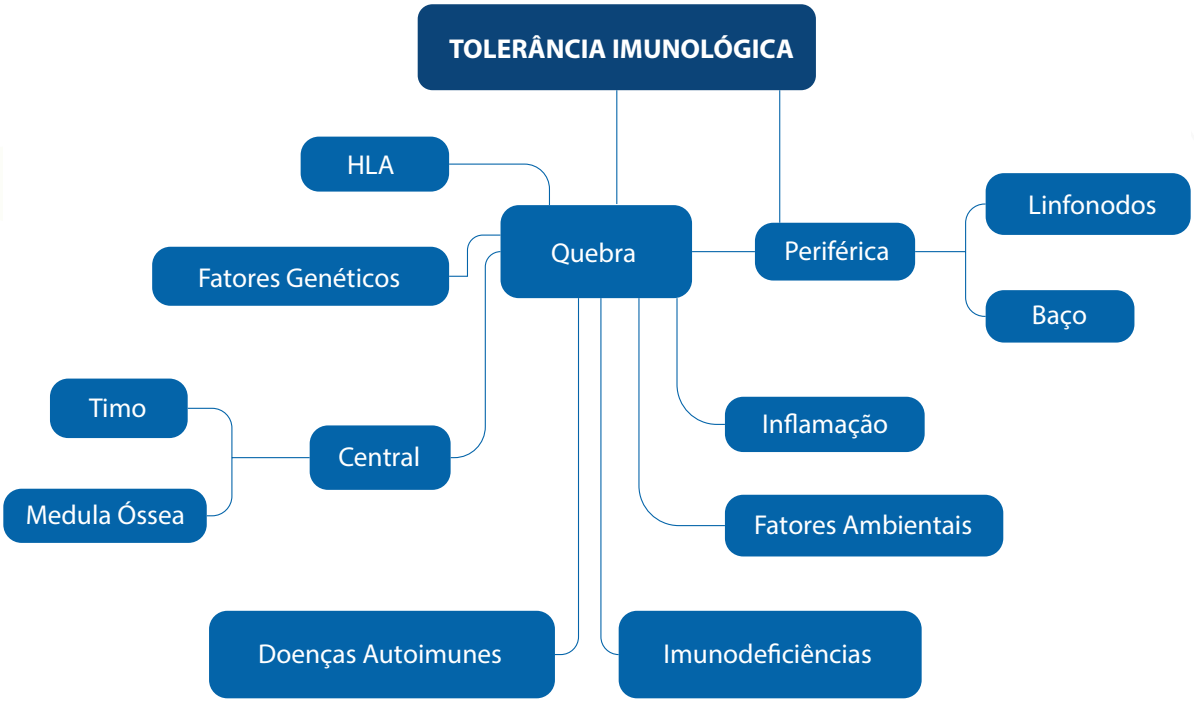
Vamos estudar um pouco mais das características relacionadas ao vírus HIV/AIDS, evidenciando a história e origem do vírus, as características clínicas e o desenvolvimento dos fármacos utilizados no tratamento da doença.

Finalizamos, aqui, a nossa última unidade na disciplina de Imunologia. Nesta última etapa da construção do seu conhecimento, nós discutimos vários elementos muito importantes para o entendimento da tolerância imunológica. Tal processo permite que os linfócitos B e T sejam devidamente apresentados a todas as macro e micromoléculas do nosso corpo. O reconhecimento dos antígenos é feito a partir dos receptores de superfície celular e ocorre nos órgãos linfoides primários e secundários. Clinicamente, quando os linfócitos deixam de reconhecer os autoantígenos como próprios e passam a interpretá-los como não próprios, surgem as doenças autoimunes, como diabetes mellitus tipo I, doença celíaca, lúpus eritematoso sistêmico e espondilite anquilosante, causando prejuízos à vida dos pacientes. Também podem ocorrer o desenvolvimento de imunodeficiências, como a AIDS. O entendimento das bases imunopatológicas sobre as doenças autoimunes são muito importantes para o entendimento da evolução clínica sobre as inflamações e imunodeficiências. A quebra da tolerância imunológica ocasiona o desenvolvimento e descontrole de mediadores inflamatórios que desencadeiam uma série de quebras homeostáticas, influenciando no mal funcionamento das células.

Esse comportamento alterado do sistema imunológico compromete a melhora e evolução do paciente em qualquer tipo de patologia de base, evidenciando um grande desafio no estabelecimento de protocolos direcionados para controle glicêmico, perda de peso e intervenções clínicas direcionadas para pacientes oncológicos.

É importante conhecer todos os aspectos que tangem a evolução clínica destas doenças e relacionar com os aspectos atuantes na imunorregulação do sistema imune frente ao tratamento dessas doenças e no manejo clínico destes pacientes. Diante disso, é importante relacionar a importância dos macro e micronutrientes, visando o estabelecimento do sistema imune fragilizado no caso destes pacientes.

Você deve ter percebido que existem muitas particularidades na quebra da tolerância imunológica e no estabelecimento das doenças autoimunes e das imunodeficiências. Vamos fechar esta unidade desenvolvendo um mapa mental sobre essas características apresentadas. Para dar uma mãozinha na revisão, convido você a produzir o seu próprio mapa mental e, assim, poderá esquematizá-lo da forma que julgar mais adequado para seus estudos.



Fonte: o autor.

MAPA MENTAL

1. As doenças autoimunes surgem como resultado da combinação de vários fatores, que incluem as predisposições genéticas que se combinam com inúmeros fatores ambientais, resultando na quebra do processo de tolerância imunológica. Com base nas principais características das doenças autoimunes, analise as afirmativas e assinale a alternativa correta.

   I) As doenças autoimunes sistêmicas dependem da restrição de autoantígenos em determinados tecidos e que são reconhecidos por linfócitos.

   II) As doenças autoimunes órgão específicas dependem da ativação de células T autorreativas em tecidos específicos.

   III) O tratamento das doenças autoimunes promoverá o controle de citocinas e também de outras proteínas consideradas chave para o processo.

   IV) Os polimorfismos genéticos associados à combinação genética dos progenitores não estão relacionados com o desenvolvimento das doenças autoimunes.

   Estão corretas:

   a) Apenas I e II.
   b) Apenas I e III.
   c) Apenas II e III.
   d) Apenas II e IV.
   e) Apenas III e IV.

2. O sistema imune é muito dinâmico e eficiente, ele atua na eliminação de antígenos exógenos que infectam o hospedeiro, entretanto, certos componentes da resposta imune inata e adaptativa podem apresentar deficiências e resultar na expressão de imunodeficiências. Com base nas características dessas doenças, analise as afirmativas a seguir e assinale a resposta correta.

   I) A Síndrome de DiGiorge é resultante das falhas relacionadas ao desenvolvimento do epitélio do timo.

   II) A síndrome de Wiskott-Aldrich, ligada ao cromossomo Y, poderá ocasionar certos tipos de deficiências que afetam a ativação de células T.

   III) A AIDS surge em decorrência da infecção do tecido hospedeiro por um retrovírus capaz de eliminar linfócitos TCD8+.

   IV) A síndrome de Chediak-Higashi resulta a partir de defeito na imunidade inata, incluindo falhas no processo de fagocitose.

Estão corretas:

a) Apenas I e II.
b) Apenas I e IV.
c) Apenas II e III.
d) Apenas II e IV.
e) Apenas III e IV.

3. A tolerância imunológica que ocorre com as células B e T é considerada um importante fenômeno imunológico que dispõe de mecanismos específicos que auxiliam o sistema imune a não reagir contra antígenos próprios. Com base nas principais características do processo de tolerância imunológica, analise as afirmativas.

I) No baço ocorre o processo de tolerância central de células B.
II) Na medula óssea ocorre o processo de tolerância periférica de células B.
III) No timo ocorre o processo de tolerância central de células T.
IV) No linfonodo ocorre o processo de tolerância periférica de células T.

Estão corretas apenas:

a) Apenas I e II.
b) Apenas I e III.
c) Apenas II e III.
d) Apenas II e IV
e) Apenas III e IV.

UNIDADE 1

ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A. H.; PILLAI, S. **Imunologia Celular e Molecular**. 8. Ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015.

ARNETH, B. Trained innate immunity. **Immunologic Research**, v. 69, p. 1-7, 2021.

CARVALHEIRO, J. Os coletivos da Covid-19. **Estudos Avançados**, v. 34, n. 99, p. 7-24, 2020.

CHYLIKOVA, J. *et al.* M1/M2 macrophage polarization in human obese adipose tissue. **Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub**, v. 162, n. 2, p. 79-82, 2018.

NISAR, S. *et al.* Introduction to immunology. **Basics and fundamentals of immunology**, p. 1-52, 2020.

SCHMALSTIEG JR., F. C.; GOLDMAN, A. S. Jules Bordet (1870–1961): a bridge between early and modern immunology. **Journal of medical biography**, v. 17, n. 4, p. 217-224, 2009.

SUZUKI, K.; HAYASHIDA, H. Effect of Exercise Intensity on Cell-Mediated Immunity. **Sports**, v. 9, n. 1, p. 8, 2021.

TAUBER, A. I. Metchnikoff and the phagocytosis theory. **Nature reviews Molecular cell biology**, v. 4, n. 11, p. 897-901, 2003.

UNIDADE 2

BEUKEMA, M.; FAAS, M. M.; DE VOS, P. The effects of different dietary fiber pectin structures on the gastrointestinal immune barrier: impact via gut microbiota and direct effects on immune cells. **Experimental & Molecular Medicine**, v. 52, n. 9, p. 1364-1376, 2020.

BOGEN, S. A. Organs and tissues of the immune system. **Immunology, Infection, and Immunity**, Wiley Online Library, 2004.

BRAMBILLA, I. *et al.* Adenoids in children: advances in immunology, diagnosis, and surgery. **Clinical anatomy**, v. 27, n. 3, p. 346-352, 2014.

CHOUDHARY, R. K.; P Das. Studies on bronchus associated lymphoid tissue (BALT) of black Bengal goat. **J Pharmacogn Phytochem**, v. 8, n. 5, 2019, p. 179-183.

COOK, J. A. *et al.* Immediate Lymphatic Reconstruction after Axillary Lymphadenectomy: A Single--Institution Early Experience. **Annals of Surgical Oncology**, v. 28, n. 3, p. 1381-1387, 2021.

IMAM, M. A. *et al.* A systematic review of the clinical applications and complications of bone marrow aspirate concentrate in management of bone defects and nonunions. **International orthopaedics**, v. 41, n. 11, p. 2213-2220, 2017.

KUPER, C. F.; WIJNANDS, M. V. W.; ZANDER, S. A. L. Mucosa-associated lymphoid tissues, **Immunopathology in toxicology and drug development**. Humana Press, Cham, 2017, p. 81-121.

LENDERMON, E, A.; McDyer, J. F. Foxp3+ T lymphocytes: immune regulators within the lung allograft. **The Journal of clinical investigation**, v. 129, n. 2, p. 494-495, 2019.

LOUKAS, M. *et al*. The lymphatic system: a historical perspective. **Clinical Anatomy**, v. 24, n. 7, p. 807-816, 2011.

MASTERS, K. G.; LASRADO, S. A. Head and Neck, Tonsils. **StatPearls [Internet]**, 2020.

NIGAM, Y.; KNIGHT, J. The lymphatic system 2: structure and function of the lymphoid organs**. Nursing Times**, p. 44-48, 2020.

NISAR, S. *et al*. Introduction to Immunology. **Basics and fundamentals of immunology**, p. 1, 2020.

PANNEERSELVAM, D.; BUDH, D. P. Peyer Patches. **StatPearls [Internet]**, 2020.

RANDALL, T. D. Bronchus-associated lymphoid tissue (BALT): structure and function. **Advances in immunology**, v. 107, p. 187-241, 2010.

UNIDADE 3

ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A. H.; PILLAI, S. **Imunologia Celular e Molecular**. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015.

BOHLSON, S. S. *et al*. Complement, c1q, and c1q-related molecules regulate macrophage polarization. **Frontiers in immunology**, v. 5, p. 402, 2014.

HUANG, L.; APPLETON, J. A. Eosinophils in helminth infection: defenders and dupes. **Trends in parasitology**, v. 32, n. 10, p. 798-807, 2016.

KABASHIMA, K. *et al*. Biomarkers for evaluation of mast cell and basophil activation. **Immunological reviews**, v. 282, n. 1, p. 114-120, 2018.

MEZA GUZMAN, L. G.; KEATING, N.; NICHOLSON, S. E. Natural killer cells: tumor surveillance and signaling. **Cancers**, v. 12, n. 4, p. 952, 2020.

MURRAY, P. R.; ROSENTHAL, K.; PFALLER, M. **Microbiologia médica.** 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2014.

PATENTE, T. A. *et al*. Human dendritic cells: their heterogeneity and clinical application potential in cancer immunotherapy. **Frontiers in immunology**, v. 9, p. 3176, 2019.

PI, X. *et al*. Food irradiation: a promising technology to produce hypoallergenic food with high quality. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, p. 1-16, 2021.

QIAN, C.; CAO, X. Dendritic cells in the regulation of immunity and inflammation. In: **Seminars in immunology**. Academic Press, 2018. p. 3-11.

ROSALES, C. Neutrophils at the crossroads of innate and adaptive immunity. **Journal of leukocyte biology**, v. 108, n. 1, p. 377-396, 2020.

SHARMA, V. *et al.* Probiotics and Prebiotics Having Broad Spectrum Anticancer Therapeutic Potential: Recent Trends and Future Perspectives. **Current Pharmacology Reports**, p. 1-13, 2021.

SHIN, O. S. Insight into the pathogenesis of Lyme disease. **Journal of Bacteriology and Virology**, v. 44, n. 1, p. 10-22, 2014.

THIRUMDAS, R. *et al.* Role of food nutrients and supplementation in fighting against viral infections and boosting immunity: A review. **Trends in Food Science & Technology**, v. 110, p. 66-77, 2021.

VIOLA, A. *et al.* The metabolic signature of macrophage responses. **Frontiers in immunology**, v. 10, p. 1462, 2019.

WARRINGTON, R. *et al.* An introduction to immunology and immunopathology. **Allergy, Asthma & Clinical Immunology**, v. 7, n. 1, p. 1-8, 2011.

WU, S-F.; WANG, W-J.; GAO, Y-G. Natural killer cells in hepatitis B virus infection. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 19, n. 4, p. 417-425, 2015.

ZHANG, P.; MUTAPI, F. IgE: a key antibody in Schistosoma infection. **Electron J Biol**, v. 2, p. 11-14, 2006.

UNIDADE 4

ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A. H.; PILLAI, S. **Imunologia Celular e Molecular**. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015.

DIMEGLIO, L. A.; EVANS-MOLINA, C.; ORAM, R. A. Type 1 diabetes. **The Lancet**, v. 391, n. 10138, p. 2449-2462, 2018.

FARHOOD, B.; NAJAFI, M.; MORTEZAEE, K. CD8+ cytotoxic T lymphocytes in cancer immunotherapy: a review**. Journal of cellular physiology**, v. 234, n. 6, p. 8509-8521, 2019.

HORI, T. *et al.* Ultraviolet-induced alloantigen-specific immunosuppression in transplant immunity. **World journal of transplantation**, v. 5, n. 1, p. 11, 2015.

KRAKAUER, T. Therapeutic down-modulators of staphylococcal superantigen-induced inflammation and toxic shock. **Toxins**, v. 2, n. 8, p. 1963-1983, 2010.

SETTE, A; CROTTY, S. Adaptive immunity to SARS-CoV-2 and COVID-19. **Cell**, v. 184, n. 4, p. 861-880, 2021.

TAKAISHI, S. *et al.* Haptenic properties of tetrodotoxin conjugated to carrier proteins by using dithiol reagents. ***The JSFS 85th Anniversary-Commemorative International Symposium". Fisheries Science for Future Generations***". p.1-2, 2017.

TONON, L. A. C. *et al.* New tetrodotoxin analogs in Brazilian pufferfishes tissues and microbiome. **Chemosphere**, v. 242, p. 125211, 2020.

UNIDADE 5

ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A. H.; PILLAI, S. **Imunologia Celular e Molecular**. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015.

COX, A. L.; EIGENMANN, P. A.; SICHERER, S. H. Clinical relevance of cross-reactivity in food allergy. **The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice**, v. 9, n. 1, p. 82-99, 2021.

IWEALA, O. I.; CHOUDHARY, S. K.; COMMINS, S. P. Food allergy. **Current gastroenterology reports**, v. 20, n. 5, p. 1-6, 2018.

LI, Y.; JIN, L.; CHEN, T. The effects of secretory IgA in the mucosal immune system. **BioMed research international**, v. 2020, p. 1-6, 2020.

SICHERER, S. H.; SAMPSON, H. A. Food allergy: a review and update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and management. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 141, n. 1, p. 41-58, 2018.

TROUW, L. A.; PICKERING, M. C.; BLOM, A. M. The complement system as a potential therapeutic target in rheumatic disease. **Nature Reviews Rheumatology**, v. 13, n. 9, p. 538-547, 2017.

WILLRICH, M. A. V. The complement system. **Contemporary Practice in Clinical Chemistry. Academic Press**, p. 391-412, 2020.

XAVIER, A. R. *et al*. Covid-19: manifestações clínicas e laboratoriais na infecção pelo novo coronavírus. **J Bras Patol Med Lab**, v. 56, p. 1-9, 2020.

UNIDADE 6

ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A. H.; PILLAI, S. **Imunologia Celular e Molecular**. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015.

HURLEY, C. K. Naming HLA diversity: a review of HLA nomenclature. **Human immunology,** v. 82, n. 7, p. 457-465, 2020.

NICKEL, R. S. *et al*. Human leukocyte antigen (HLA) class I antibodies and transfusion support in paediatric HLA-matched haematopoietic cell transplant for sickle cell disease. **British journal of haematology**, v. 189, n. 1, p. 162-170, 2020.

RUTERBUSCH, M. *et al*. In Vivo CD4+ T Cell Differentiation and Function: Revisiting the Th1/Th2 Paradigm. **Annual Review of Immunology**, v. 38, p. 705-725, 2020.

SHARMA, P.; KUMAR, P.; SHARMA, R. The major histocompatibility complex: a review. **Asian J Pharm Clin Res**, v. 10, n. 2, p. 33-36, 2017.

WANG, W. *et al*. T helper (Th) cell profiles in pregnancy and recurrent pregnancy losses: Th1/Th2/Th9/Th17/Th22/tfh cells. **Frontiers in Immunology**, v. 11, p. 1-14, 2020.

UNIDADE 7

ALLEN, K. J.; KOPLIN, J. J. What can urban/rural differences in food allergy prevalence tell us about the drivers of food allergy?. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 143, n. 2, p. 554-556, 2019.

BASU, S.; BANIK, B. K. Hypersensitivity: an overview. **Immunology: Current Research**, v. 2, n. 1, p. 1000105, 2018.

MEHRAJ, U. *et al*. Type II hypersensitivity (antibody-mediated cytotoxic hypersensitivity). **The Fundamentals of Hypersensitivities and Allergies**, n. 1 p. 1-233, 2020.

MOHAN, H. **Textbook of pathology**. 6. ed. JP Medical Ltd, 2010.

RAIMONDE, A. J.; WESTHOVEN, N.; WINTERS, R. Tracheostomy. **StatPearls [Internet]**, 2021. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559124/. Acesso em: 29 nov. 2021.

ROJAS, J. *et al*. Successful management of insulin allergy and autoimmune polyendocrine syndrome type 4 with desensitization therapy and glucocorticoid treatment: a case report and review of the literature. **Case reports in immunology**, v. 2014, p.1-11, 2014.

RUNDLE, C. W. Contact dermatitis considerations in atopic dermatitis. **Clinics in dermatology**, v. 35, n. 4, p. 367-374, 2017.

TANIGUCHI, C. M. *et al*. Drug toxicity. **Principles of Pharmacology**: The Pathophysiologic Basis of Drug Therapy**.** 2. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2007.

TARCZÓN, I. *et al*. The 2020 update on anaphylaxis in paediatric population. **Advances in Dermatology and Allergology/Postępy Dermatologii i Alergologii**, v. 38, n. 1, 2021.

TRINDADE, M. A. B. *et al*. Leprosy with necrosis in granulomatous reaction. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 12, n. 5, p. 460-460, 2008.

UNIDADE 8

ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A. H.; PILLAI, S. **Imunologia Celular e Molecular**. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015.

EDWARDS, Z. Despite medical and ethical complications, is xenotransplantation a potential solution to human organ shortages? **Medicine**, 2020. Disponível em: https://ysjournal.com/despite-medical--and-ethical-complications-is-xenotransplantation-a-potential-solution-to-human-organ-shortages/. Acesso em: 02 dez. 2021.

HARSINI, S. M.; TAFTI, A. K. Bone regenerative medicine and bone grafting. **J Tissue Sci Eng**, v. 9, n. 2, p. 1000220, 2018.

KAAKOUSH, N. O. Fecal transplants as a microbiome-based therapeutic. **Current Opinion in Microbiology**, v. 56, p. 16-23, 2020.

MOHAN, H. **Textbook of pathology**. 6. ed. JP Medical Ltd, 2010.

MONTGOMERY, R. A. *et al*. HLA in transplantation. **Nature Reviews Nephrology**, v. 14, n. 9, p. 558-570, 2018.

MURRAY, P. R.; ROSENTHAL, K.; PFALLER, M. **Microbiologia médica.** 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2014.

REZQALLA, J. *et al*. Human Papillomavirus (HPV): unawareness of the causal role of HPV infection in cervical cancer, HPV vaccine availability, and HPV vaccine uptake among female schoolteachers in a Middle Eastern country. **Journal of Infection and Public Health**, v. 14, n. 5, p. 661-667, 2021.

TAPIA, C.; BASEHORE, B. M.; ZITO, P. M. Cyclosporine. **StatPearls [Internet]**. StatPearls Publishing, 2020.

WU, Q. *et al*. Mechanism of cyclosporine A nephrotoxicity: oxidative stress, autophagy, and signalings. **Food and chemical toxicology**, v. 118, p. 889-907, 2018.

UNIDADE 9

ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A. H.; PILLAI, S. **Imunologia Celular e Molecular**. 8. Ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015.

ABBASSI, N.; AMBEGAONKAR, G. Guillain-Barre syndrome: a review. **Paediatrics and Child Health**, v. 29, n. 11, p. 459-462, 2019.

AZAMBUJA, A. P. de *et al*. Four cases of Chédiak-Higashi syndrome. **Revista brasileira de hematologia e hemoterapia**, v. 33, p. 315-316, 2011.

BODIS, G.; TOTH, V.; SCHWARTING, A. Role of human leukocyte antigens (HLA) in autoimmune diseases. **Rheumatology and therapy**, v. 5, n. 1, p. 5-20, 2018.

EIZIRIK, D. L.; PASQUALI, L.; CNOP, M. Pancreatic β-cells in type 1 and type 2 diabetes mellitus: different pathways to failure. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 16, n. 7, p. 349-362, 2020.

ELGENDI, S. Z. M. A. Systemic Lupus Erythematosus. International Egyptian **Journal of Nursing Sciences and Research,** v. 1, n. 2, p. 31-35, 2021.

FELDMAN, E. L. *et al*. Diabetic neuropathy. **Nature reviews Disease primers**, v. 5, n. 1, p. 1-18, 2019.

FILIPPI, M.; BAR-OR, A.; PIEHL, F. *et al.* Multiple sclerosis. ***Nat Rev Dis Primers,*** v. 4, n. 43, 2018.

GUO, Q. *et al.* Rheumatoid arthritis: pathological mechanisms and modern pharmacologic therapies. **Bone research**, v. 6, n. 1, p. 1-14, 2018.

HANS-FILHO, G. *et al.* Fogo selvagem: endemic pemphigus foliaceus. **Anais brasileiros de dermatologia**, v. 93, p. 638-650, 2018.

KAUL, A.; GORDON, C.; CROW, M. Systemic lupus erythematosus. **Nat Rev Dis Primers**, v. 2, 16039 (2016).

LASSMANN, H. Multiple sclerosis pathology. **Cold Spring Harbor perspectives in medicine**, v. 8, n. 3, p. a028936, 2018.

LINDFORS, K. *et al.* Coeliac disease. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 5, n. 1, p. 1-18, 2019.

MASETTI, R. *et al.* Autoimmunity and cancer. **Autoimmunity Reviews**, p. 102882, 2021.

McCUSKER, C.; UPTON, J.; WARRINGTON, R. Primary immunodeficiency. **Allergy, Asthma & Clinical Immunology**, v. 14, n. 2, p. 61, 2018.

MCKAY, R. A. **Patient Zero and the Making of the AIDS Epidemic**. Chicago: University of Chicago Press, 2021.

MIN, Y. *et al.* The surgical treatment strategies for thoracolumbar spine fractures with ankylosing spondylitis: a case report. **BMC surgery**, v. 19, n. 1, p. 1-8, 2019.

RIVERS, E. *et al.* How I manage patients with Wiskott Aldrich syndrome. **British journal of haematology**, v. 185, n. 4, p. 647-655, 2019.

SHAAKER, H. M. Celiac Disease. *In*: Cases on Medical Nutrition Therapy for Gastrointestinal Disorders. **IGI Global,** 2021. p. 93-114.

SMOLEN, J. S.; STEINER, G. Therapeutic strategies for rheumatoid arthritis. **Nature reviews Drug discovery**, v. 2, n. 6, p. 473-488, 2003.

TIMÓTEO, R. P. Pemphigus foliaceus patients (Fogo selvagem) treated with kinesiotherapy presented lower levels of proinflamatory cytokines. **Journal of exercise rehabilitation**, v. 15, n. 3, p.460, 2019.

ZHAO, J. *et al.* Prevalence of ankylosing spondylitis in a Chinese population: a systematic review and meta-analysis. **Rheumatology international**, v. 40, n. 6, p. 859-872, 2020.

CONFIRA SUAS RESPOSTAS

UNIDADE 1

1. B. A afirmativa I está errada. Afirmativa correta seria da seguinte forma “no século V, o historiador Tucídides observou que pessoas que eram contaminadas por uma infecção se tornavam resistentes a uma reinfecção”.

   Afirmativa IV está errada. Afirmativa correta seria da seguinte forma: “no século XIX, o cientista russo Elie Metchnikoff descreveu o mecanismo de fagocitose ao estudar a infecção de uma espécie de pulga d'água por um fungo”.

2. C. A afirmativa I está errada. Os mastócitos somente têm origem a partir de uma célula progenitora mieloide comum.

   A afirmativa II está errada. As células NK somente têm origem a partir de uma célula progenitora linfoide comum.

3. E. A afirmativa II está errada, visto que os macrófagos não são classificados como linfócitos.

4. C.

   A afirmativa IV está errada. Os basófilos apresentam um núcleo lobulado e sua função é atuar em processos inflamatórios, reações alérgicas agudas e crônicas e infecções parasitárias.

5. A. A afirmativa III está errada, visto que os basófilos não são células fagocitárias. A afirmativa IV está errada, visto que os macrófagos podem ser fixos ou móveis.

UNIDADE 2

1. A. A afirmativa III está errada. Os números IV e V representam a placa de Peyer e os linfonodos, respectivamente, e são considerados órgãos linfoides secundários.

   A afirmativa IV está errada, ele representa o baço, considerado um órgão linfoide secundário.

   A afirmativa V está errada. O número VII representa um linfonodo considerado tecido linfoide secundário.

2. C. Afirmativa I está errada, pois compreende um linfonodo que não produz células T e nem B.

   Afirmativa II está errada, pois compreende o timo responsável por produzir células T.

   Afirmativa III está errada, pois compreende a medula óssea, responsável por produzir células B.

3. A. Afirmativa III está errada. A polpa vermelha realiza a eliminação dos glóbulos vermelhos considerados senescentes e defeituosos.

   Afirmativa IV está errada. A polpa branca se localiza ao redor das artérias esplênicas e possui células como linfócitos B e T e macrófagos.

4. D. A afirmativa III está errada, os tecidos linfoides associados ao intestino (GALT) são encontrados no íleo do intestino delgado.

5. B. Afirmativa I está errada. Morfologicamente, ele pode ser dividido em três regiões: o córtex, paracórtex e medula.

   Afirmativa IV está errada. A região medular possui células plasmáticas que ativadas produzem anticorpos.

UNIDADE 3

1. B. Na segunda linha de defesa, são encontrados as proteínas do complemento, as pentraxinas, as colectinas e as citocinas. Na terceira linha de defesa, são encontrados os anticorpos e as citocinas.

2. E. sendo:

   I) Incorreta. PAMP não é receptor, é um antígeno.

   II) Incorreta. NLR é um receptor citosólico.

   III) Incorreta. CLR é um receptor de membrana plasmática e não é encontrado em vesículas endossomais.

   IV) Incorreta. DAMP não é receptor, é um antígeno.

3. D. Macrófagos e neutrófilos.

4. A. I indica uma DC; II indica a DC migrando para um tecido linfoide; III indica a DC apresentando o antígeno para um linfócito T; IV indica um macrófago iniciando o processo de fagocitose; V indica o macrófago englobando o antígeno; e VI representam as citocinas liberadas pelo macrófago.

5. C. Apenas I.

   Afirmativa I está correta: A célula I (macrófago) apresenta a mesma função da célula II (neutrófilo).

   Afirmativa II está errada: A célula II (neutrófilo) predomina em inflamações agudas.

   Afirmativa III está errada: A célula III (eosinófilo) é especializada no combate de parasitas.

   Afirmativa IV está errada: A célula IV (monócito) pode se diferenciar em uma célula tipo I (macrófago).

UNIDADE 4

1. B. Na segunda linha de defesa, são encontradas as proteínas do complemento, as pentraxinas, as colectinas e as citocinas. Na terceira linha de defesa, são encontrados os anticorpos e as citocinas.

2. C. A afirmativa I está errada, PAMP não é receptor, é um padrão molecular associado ao patógeno (antígeno). A afirmativa II está errada, DAMP não é receptor, é um dano molecular associado ao patógeno (antígeno).

3. A. Caio apresenta intensa resposta de linfócitos contra suas ilhotas beta pancreáticas, pois as proteínas do pâncreas são reconhecidas como não self (não próprias) pelos seus linfócitos B e T.

4. E. Provavelmente, as células de memória foram ativadas e estão eliminando o vírus, por isso ele apresenta um quadro assintomático.

5. C. A afirmativa I está errada, os antígenos glicídicos são T independentes e geram células de memória de vida curta. A afirmativa II está errada, os antígenos lipídicos são T independentes e geram células de memória de vida curta.

UNIDADE 5

1. D. A afirmativa I está errada. A molécula C3b é uma opsonina e não uma anafilotoxina. A afirmativa III está errada. A molécula C2b não é uma opsonina.

2. A. Afirmativa verdadeira, os anticorpos IgD e IgM são considerados receptores das células B. Afirmativa verdadeira, o anticorpo IgA está relacionado com a imunidade das mucosas. Afirmativa Falsa. Apenas o anticorpo IgG confere imunidade ao feto. O IgE está relacionado aos processos alérgicos.

3. D. (macrófagos e neutrófilos).

4. B. (“x” (IgE) e “y” (histamina).

UNIDADE 6

1. E. Afirmativa I errada – As células nucleadas do organismo, necessariamente, expressam apenas a classe I. Afirmativa II errada - As moléculas da classe I e II reconhecem fragmentos peptídicos de tamanhos diferentes.

2. B. Afirmativa I errada - A diferenciação da resposta Th17 não está relacionada com o aumento de IL-13. Afirmativa IV errada - A ativação de Th2 e bloqueio de Th1 mantêm o desenvolvimento gestacional.

3. A. Afirmativa III errada. A resposta Th1 tem como função eliminar os antígenos de natureza proteica encontrados em bactérias intracelulares, protozoários e vírus. Afirmativa IV errada. A resposta TREG tem como principal função suprimir as respostas imunológicas do organismo quando elas não forem mais necessárias.

4. A. Falsa - A célula B é um APC que processa e apresenta o complexo peptídeo MHC-classe II para os linfócitos TCD4+. Verdadeira - A célula TCD8+ citotóxica depende de citocinas produzidas pelas respostas Th1 e Th17 para ser ativada. Verdadeira - A célula TCD4+ auxiliar com base em seu MHC classe dois e citocinas pode resultar em linhagens Th1 e Th2. Falsa - A célula TCD8+ não resulta em linhagens Th ou TREGs após sua ativação.

UNIDADE 7

1. E. I - errada. As principais células que atuam neste tipo de reação são os basófilos, mastócitose células B. II - Errada. A principal classe de anticorpos que atua neste tipo de reação é o IgE

2. E. A reação de hipersensibilidade tipo I resulta no desenvolvimento de dermatite atópica e areação do tipo IV resulta no desenvolvimento de dermatite de contato. Apenas nestes casos enessa ordem são desenvolvidas dermatites. As hipersensibilidades tipo II e III estão relacionadasà formação de complexos antígeno-anticorpo, não estando relacionados ao desenvolvimentode dermatite.

3. D. A afirmativa I está errada, IgE é um anticorpo e não célula. A afirmativa II é verdadeira, e ela se refere às características de hipersensibilidade tipo IV.

4. D. A afirmativa I está errada, IgE é um anticorpo e não célula. A afirmativa II é verdadeira, e ela se refere às características de hipersensibilidade tipo IV.

UNIDADE 8

1. E. Compreende o DNA, RNA e as proteínas.

2. D. Afirmativa III está errada. As células tumorais podem produzir substâncias imunossupressoras solúveis.

3. D. Afirmativa I está errada. Trata-se de enxerto autólogo. Afirmativa III, está errada, trata-se de enxerto alogênico.

UNIDADE 9

1. C. Afirmativa I errada. As doenças autoimunes sistêmicas dependem da distribuição de autoantígenos reconhecidos por linfócitos.

   Afirmativa IV errada. Os polimorfismos genéticos resultantes da combinação dos genes dos progenitores servem como gatilhos para o desenvolvimento destas doenças.

2. B. Afirmativa II está errada. A síndrome de Wiskott-Aldrich ligada ao cromossomo X pode causar deficiências na ativação de células T.

   Afirmativa III está errada. Na AIDS resulta de uma infecção por um retrovírus que é capaz depletar os linfócitos TCD4+.

3. E. Afirmativa I errada. O processo de tolerância central de células B ocorre na medula óssea.

   Afirmativa II errada. O processo de tolerância periférica de célula B ocorre nos linfonodos ou baço.

MEU ESPAÇO