

Curso de Extensão em **IMUNOLOGIA**



Realização



2018



UNILOGOS®
Intelligence Educational

Grupo Educacional Unilogos

Presidente

Professor Doutor Gabriel C.D. Lopes

Vice-Presidente

Doutor Stephan Breu

Diretor-Geral

Doutor Uanderson P. da Silva

Diretor Administrativo

Doutor Dion P. Shuecvk

Coordenador Pedagógico

Msc. Elias Abraão Neto

Projeto Gráfico e Diagramação

Rogério dos Reis Ferreira

Edição

Grupo Educacional Unilogos

Address: 7950 NW 53rd Street – Suite 337 – Miami – Flórida – 33166

Register Florida State: Authentication Code Number 150218100844-400269643344#1

Av. Alberto Torres 1393 – 3º Andar, Alto – Teresópolis, Rio de Janeiro, Brasil

Copyright 2018 Grupo Educacional Unilogos – Todos os Direitos Reservados

Nenhuma parte desta publicação poderá ser reproduzida ou transmitida de qualquer modo ou por qualquer outro meio, eletrônico ou mecânico, incluindo fotocópia, gravação ou qualquer outro tipo de sistema de armazenamento e transmissão de informação, sem prévia autorização, por escrito, do Grupo Educacional Unilogos.

Sumário

Introdução	4
A) Varíola: o início da história	5
B) A Teoria da Imunidade Celular de Elie Metchnikoff	8
C) Imunidade Humoral	10
D) A Imunologia dos tempos modernos	12
E) A Imunidade Inata	13
F) A Imunidade Adaptativa	17
G) As células sanguíneas do sistema immune	19
H) Sistemas Experimentais em Imunologia	21
I) Anticorpos	24
J) Propriedades gerais da Imunoglobulina	27
Considerações Finais.....	31
Referências Bibliográficas	32



Introdução

As palavras e expressões imunologia, imunidade, resposta imunológica (ou resposta imune), sistema imunológico (ou sistema imune), imunodeficiência e outras variações certamente já foram ouvidas e lidas por você. Você também deve ter ouvido falar em “contagem de células CD4 positivas” e “testes de ELISA”, enquanto assistia a uma reportagem sobre AIDS em algum telejornal, por exemplo.

Pois bem, a Imunologia, no decorrer de sua história, contou com conhecimentos acumulados ao longo de muitos anos na prática da Medicina. As observações registradas na história dessa ciência relatam casos de pessoas que adoeciam, mas que, no entanto, sobreviviam a um surto epidêmico de uma determinada doença, tornando-se resistentes (imunes) a essa moléstia. Essas pessoas, ao entrarem em contato pela segunda vez com a doença, não apresentavam mais sintomas (tornavam-se imunes) e podiam cuidar de outros doentes. Como poderíamos hoje definir a Imunologia, esta disciplina que vamos começar a estudar? Para que possamos conceituá-la de forma clara até o final desta aula, vamos fazer uma “viagem” no tempo recorrendo a um passado para conhecermos as implicações da Medicina, Zoologia, Química, Microbiologia e Genética. Sim, você está surpreso? O “nascimento” da Imunologia e a sua consolidação contaram com a participação de muitas outras áreas da ciência.

Veremos que, na história da Medicina, foram feitos alguns experimentos com seres humanos inimagináveis nos dias de hoje! Essa viagem nos auxiliará a entender por que a Imunologia, uma ciência que investiga os fenômenos imunológicos, dependeu, e ainda depende, de outros campos do conhecimento.



A) Varíola: o início da história

Provavelmente, o relato mais antigo sobre o fenômeno da IMUNIDADE pode ser atribuído a Tucídides (um grande historiador da Guerra do Peloponeso), ao descrever em 430 a.C. o episódio no qual uma praga assolou Atenas (há alguns relatos na literatura médica indicando que essa praga tenha sido a VARÍOLA, mas esse fato não foi definitivamente comprovado). Ele observou que somente as pessoas que haviam se recuperado da praga podiam cuidar de outras doentes, pois não contraíam a moléstia pela segunda vez. Na época de Tucídides, e mesmo antes, a humanidade acreditava que as pragas e as doenças eram fenômenos sobrenaturais, influenciados por espíritos, deuses e demônios.

Foi somente muitos anos depois, no século XV, que apareceram as primeiras descrições de indução de imunidade na tentativa de salvar vidas humanas, prevenindo a infecção pela varíola. Esta doença matou milhões de pessoas ao longo da história da humanidade. Como exemplo de sua antiguidade, citamos o fato de que cabeças mumificadas de pessoas que morreram nos milênios que antecederam a Cristo evidenciavam traços da infecção. A cabeça mumificada do faraó egípcio Ramsés V, morto ainda jovem, 1.157 anos antes de Cristo, apresentava sinais bem preservados de cicatrizes de varíola.

Vários relatos do século XV descreveram procedimentos realizados pelos chineses e turcos, mostrando que crostas dissecadas de pústulas de varíola humana (apenas de casos de sobreviventes à doença) eram inaladas ou sopradas nas narinas das crianças com o auxílio de um tubo de prata. Há indícios também de que havia, em diferentes partes do mundo, a prática de se fazer pequenas incisões na pele de pessoas saudáveis, para inocular, com uma fina haste, material líquido proveniente das pústulas de doentes de varíola. Esses procedimentos conferiam imunidade contra a varíola humana e eram chamados



VARIOLIZAÇÃO. Como dissemos no início desta aula, havia experimentos com seres humanos que, hoje em dia, são inconcebíveis! Imagine, pegar o material das pústulas de pessoas doentes e inocular em indivíduos saudáveis!

A varíola, uma das primeiras doenças a serem clinicamente definidas na história da Medicina, influenciou a compreensão da imunidade certamente pela sua importância epidemiológica (muitas crianças morriam de varíola no passado) e pelo fato de que a imunidade adquirida contra a doença ser aparentemente definitiva, ou seja, de longa duração.

Havia, no entanto, muita polêmica e crítica em relação à variolização por parte do clero e mesmo de alguns médicos daquela época. Porém, a prática se perpetuou por uma razão óbvia: a taxa natural de mortalidade das pessoas que contraíam varíola era de 15 a 20% (ou seja, de cada 100 pessoas que pegavam a doença, cerca de 15 a 20 morriam).

A prática da variolização proporcionava a diminuição da taxa natural de mortalidade para cerca de 2 a 3%. Não havia, portanto, como negar o seu benefício. Na Inglaterra, a variolização ganhou força maior com o exemplo dado pelo príncipe e pela princesa de Gales, que permitiram que seus próprios filhos fossem inoculados. Isto aconteceu em 1722.

Várias décadas depois, em 1796, o médico inglês EDWARD JENNER introduziu um grande avanço nos procedimentos da variolização. Naquela época, Jenner fazia atendimentos médicos em área rural da Inglaterra e observou que ordenhadores que contraíam a varíola bovina, uma forma branda da moléstia que provocava pústulas no úbere e nas tetas das vacas, se tornavam imunes à varíola humana.

Este fato o deixou muito intrigado e o levou a formular a seguinte hipótese: se o fluido das pústulas da varíola bovina fosse inoculado em indivíduos saudáveis, eles se tornariam imunes à varíola humana? Para testar essa hipótese,



Jenner inoculou fluido da varíola bovina em um garoto de 8 anos de idade e, posteriormente, infectou-o, intencionalmente, com a varíola humana!

Felizmente, ele estava certo, e o garoto não adoeceu. O médico inglês, aparentemente, nunca se questionou sobre a razão e o meio de as pessoas adquirirem imunidade a partir da prática da variolização com material bovino. Vejam, não se sabia naquela época que algumas doenças podiam ser causadas por microrganismos!

Na época de Jenner, acreditava-se que as pessoas já nasciam predestinadas a contraírem determinadas doenças. A teoria formulada por Thomas Fuller é um exemplo disso: ele acreditava que as pessoas nasciam com as “sementes” ou “óvulos” causadores de determinada doença. É interessante observar que, por trás dessa inocente concepção de agente causador de doença, havia uma formulação correta de AGENTE ETIOLÓGICO. Assim, ele propôs que a “semente” da varíola era diferente da “semente” do sarampo etc. Ou seja, havia na hipótese de Fuller a percepção de que para cada doença havia uma determinada “semente” ou “óvulo”, o que nada mais era do que um agente etiológico, porém concebido como “semente” ou “óvulo” e não como um organismo.



B) A Teoria da Imunidade Celular de Elie Metchnikoff

Em 1884, o zoólogo russo ELIE METCHNIKOFF propôs a teoria da imunidade celular baseando-se nos princípios da teoria evolutiva de Charles Darwin (você estudou sobre isso na disciplina Evolução). Ele sugeriu que as funções digestivas intracelulares de organismos primitivos haviam persistido na escala evolutiva e se expressavam na capacidade de ingestão e digestão de células móveis capazes de exercerem a fagocitose (isto é, os fagócitos) de metazoários e animais superiores. Metchnikoff propôs que a capacidade fagocítica era o elemento primário para a promoção do fenômeno da imunidade, tão discutida na década de 1880. Ou seja, ele acreditava que a fagocitose do agente infeccioso, realizada pelas células fagocíticas do organismo vacinado ou naturalmente infectado, é que proporcionava o fenômeno da imunidade adquirida com a vacinação ou com a primeira infecção.

Então, em 1884, ele sugeriu que os leucócitos (devido à sua capacidade fagocítica) teriam um papel importante na defesa contra agentes infecciosos. O que teria levado Metchnikoff a propor tal explicação? Certamente sua experiência como zoólogo foi determinante para isso. Vejam por quê: ele havia observado que macrófagos de invertebrados marinhos eram capazes de ingerir e destruir corpos estranhos e até bactérias. Ou ainda, se os fagócitos não os destruía, os corpos estranhos ou bactérias eram contidos em células gigantes ou em GRANULOMAS, que se formavam em função da sua ingestão.

Convidado por Pasteur na década de 1880 para trabalhar no recém-fundado Instituto Pasteur, em Paris, Metchnikoff teve vários seguidores, que defendiam a teoria da imunidade celular. Este pesquisador, brilhantemente, propôs que a fagocitose exercia papel importante na inflamação e que se



constituía em importante mecanismo evolutivo que protegia o organismo. O pensamento de Metchnikoff sobre a imunidade celular e inflamação somente foi amplamente aceito muitos anos depois.

As publicações dos seus trabalhos e dos de seu grupo estimularam a crítica de adeptos da outra escola de pensamento, ou seja, da escola que acreditava que a imunidade humoral é que seria responsável pela proteção. As disputas entre ambas as correntes de pensamento duraram mais de trinta anos!

A revolução conceitual por que passava a Medicina no século XIX possivelmente explica o porquê da duradoura cisão entre as duas correntes de pensamento. Durante milênios esta ciência sofreu grande influência e dominação do conceito grego de que as doenças eram o resultado do desequilíbrio (quantitativo e qualitativo) dos humores (líquidos) do corpo. Assim, era natural que o COMPONENTE HUMORAL do sangue, responsável pela imunidade fosse estudado pelos cientistas da época para desvendar o fenômeno.



C) Imunidade Humoral

A imunidade humoral, definida naquela época, se referia à propriedade exclusiva do soro, responsável pela proteção de animais e seres humanos vacinados ou naturalmente infectados. Em 1888, Emile Roux e Alexandre Yersin demonstraram que os sintomas da DIFTERIA podiam ser reproduzidos em animais, apenas com a injeção de SOBRENADANTES DE CULTURAS de bactérias causadoras daquela doença, ou seja, uma toxina solúvel é que causava os sintomas da doença.

Os experimentos desses pesquisadores mostravam que, pelo menos em algumas situações, as toxinas produzidas pelas bactérias eram suficientes para causar doenças, sem a necessidade das bactérias per se. Logo em seguida, em 1890, Emil von Behring e Shibasaburo Kitasato, atentos aos resultados descritos anteriormente, demonstraram que a VACINAÇÃO (OU IMUNIZAÇÃO) com a toxina diftérica e com o TOXÓIDE TETÂNICO produzia “alguma substância” no sangue que neutralizava ou destruía as toxinas, prevenindo, portanto, as doenças causadas por essas toxinas.

Esses pesquisadores demonstraram ainda que, se o soro de um animal vacinado com o toxóide tetânico fosse transfundido a um outro animal não-vacinado, o animal receptor do soro também se tornaria protegido contra a ação da toxina tetânica. Soros de animais vacinados com aquelas toxinas passaram a ser utilizados para tratar doentes com difteria ou tétano, obtendo-se sucesso quando administrados aos pacientes durante os estágios iniciais das doenças. A expectativa de se poder tratar moléstias com soros de animais imunizados provocou um grande crescimento da pesquisa nessa área.

A substância que neutralizava as toxinas, e que estava presente no soro dos animais vacinados, foi denominada “antitoxina”. Logo em seguida, o



termo ANTICORPO foi utilizado para denominar genericamente essa nova classe de substâncias do soro. O material responsável pela geração dos anticorpos foi denominado ANTÍGENO.



D) A Imunologia dos tempos modernos

Podemos agora definir que a Imunologia contemporânea continua a ser uma ciência experimental como o foi desde a teoria dos germes de Louis Pasteur. O avanço da Imunologia, como ciência experimental, depende da capacidade de os imunologistas manipularem as condições que cercam os fenômenos imunológicos de maneira controlada. O que viabiliza conclusões sobre o funcionamento do sistema imune a partir de tais experimentos. Atualmente, o conceito de imunidade é ampliado para organismos vegetais.

Algumas moléculas que fazem parte do sistema imune de animais compartilham semelhanças, no nível genético, com moléculas envolvidas na resistência de plantas contra doenças causadas por vírus, por exemplo. Veremos alguns tipos de moléculas envolvidas na defesa de plantas ao longo desta disciplina. Você viu que muito do conhecimento adquirido na história da Imunologia se deu por meio da observação de fatos do cotidiano, alguns dos quais foram pensados e interpretados considerando-se conceitos de evolução darwinianos.

Pela observação cuidadosa e interpretação crítica, pode-se desdobrar uma grande descoberta. Pense nisso.



E) A Imunidade Inata

O nascimento da Imunologia como ciência se deu em plena revolução da medicina e, naquele contexto, a imunidade adquirida foi a primeira a ser estudada. Isto porque, como vimos, a imunidade adaptativa conta com a participação dos anticorpos que são produzidos em resposta a um estímulo antigênico. A discussão vigente sobre o fenômeno da imunidade se dava em torno da busca de vacinas que promoveriam a prevenção ou a cura.

Assim, estudos sobre a imunidade humoral e, em consequência, sobre os anticorpos, ocuparam durante muitas décadas o centro de atenção e foram objeto de investimento de programas de pesquisas em Imunologia. Por causa destas circunstâncias, a imunidade inata em vertebrados (em especial em seres humanos) não foi investigada em profundidade durante muito tempo.

No entanto, recentemente observamos crescente interesse e investimento em estudos que se dedicam a investigar, em maior profundidade, a imunidade inata de vertebrados superiores. Sem dúvidas, este fato decorre dos avanços que os estudos em IMUNOLOGIA COMPARADA têm trazido para a Imunologia como um todo. Assim, estudos sobre a imunidade em insetos, vermes (helminthos) e até em plantas têm demonstrado a existência de moléculas e de mecanismos envolvidos na resposta imune, a qual é bastante eficiente na eliminação de patógenos como vírus, fungos e bactérias, por exemplo.

De fato, a imunidade eficiente de invertebrados e plantas explica e justifica a fabulosa quantidade de espécies de animais e plantas (na casa dos milhões) que permanecem adaptadas desde o seu surgimento no planeta até o presente. Uma vez que a imunidade adaptativa surgiu apenas a partir dos vertebrados superiores, os demais seres vivos contam só com a imunidade inata para se defenderem de organismos invasores. Estudos em Genética Molecular



mostram que muitos genes e seus produtos, bem como mecanismos (envolvendo elementos celulares e humorais) da imunidade inata, são compartilhados entre invertebrados e vertebrados (incluindo seres humanos). As plantas também compartilham com os animais semelhanças moleculares e mecanismos intracelulares de eliminação de agentes infecciosos envolvidos na resposta a patógenos.

Um exemplo de classe de moléculas pertencentes à imunidade inata que são compartilhadas entre animais superiores, inferiores e plantas são aquelas denominadas “antibióticos intracelulares”. Essas moléculas têm em comum o fato de serem de natureza proteica e de exibirem atividades antimicrobianas de largo espectro.

Dentre os antibióticos intracelulares (presentes em plantas, insetos e humanos, por exemplo) estão as “defensinas”, que são pequenos peptídeos com atividades contra bactérias (gram-negativas e gram-positivas), fungos e alguns vírus que contêm envelope. Os neutrófilos, que são células que compõem a imunidade inata e pertencem à linhagem hematopoiética granulocítica com altíssima capacidade fagocítica (como veremos na próxima aula) sintetizam muitas moléculas envolvidas na imunidade contra patógenos, dentre elas as defensinas.

Os grânulos primários se formam nos estágios iniciais do processo de diferenciação dos neutrófilos; os grânulos secundários se formam mais tardiamente. Ambos contêm muitas moléculas envolvidas na resposta imune (dentre elas diferentes tipos de defensinas). Ao longo de nosso curso, iremos abordar mais vezes este assunto.

A imunidade inata dos vertebrados superiores guarda o princípio (presente em toda a escala evolutiva) de utilizar “receptores para padrões de reconhecimento” (do inglês pattern recognition receptors PRRs), que são



estruturas moleculares presentes na superfície das células componentes da imunidade inata (como, por exemplo, macrófagos e neutrófilos) que reconhecem “padrões moleculares” encontrados em microrganismos e não encontrados em células de eucariotos.

Estes padrões moleculares são também conhecidos como padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs, do inglês Pathogen Associated Molecular Patterns). Vejamos alguns exemplos de moléculas de microrganismos que são padrões moleculares para reconhecimento associados a patógenos (PAMPs) e que são reconhecidas pelos PRRs: peptideoglicanas presentes na parede de bactérias; polissacarídeos (manana); monossacarídeos (manose); lipopolissacarídeos (LPS) presentes na parede celular de bactérias gram-negativas; RNA dupla-hélice produzido durante infecções de vírus de RNA. Portanto, estes padrões moleculares são reconhecidos como estranhos (não-próprios) por componentes celulares da imunidade inata (fagócitos) dos vertebrados superiores, que o fazem através dos PRRs presentes na sua superfície celular.

Na mosca de frutas (a drosófila), foram identificados um grupo de PRRs que foram batizados de receptores Toll. Os receptores Toll, presentes na superfície de células da hemolinfa das drosófilas, reconhecem PAMPs e, por isso, são importantes na defesa daquelas moscas contra patógenos. Em animais superiores, foram descobertos receptores na superfície de fagócitos similares aos receptores Toll das drosófilas e, por isso, foram batizados de TLR, do inglês Toll like receptores (que quer dizer receptores similares aos receptores Toll). Veja a Figura 2.4, que exemplifica uma única célula contendo, na sua superfície, diferentes tipos de TLR que reconhecem diferentes PAMPs. Em humanos, pelo menos dez TLRs têm sido descritos, e alguns já têm a sua localização cromossômica identificada. Na Figura 2.4, mostramos três TLRs: TLR-2, TLR-3 e TLR-5 que, respectivamente, reconhecem lipoproteínas e PEPTIDEOGLICANAS de



origem bacteriana; RNA de dupla-hélice de origem viral e FLAGELINAS. Vamos supor que um indivíduo foi infectado pelo vírus “D”, cujo material genômico é constituído por RNA (o vírus HIV, que causa a AIDS, é um exemplo deste tipo de vírus). Ocorrerá a interação de RNA viral (de dupla-hélice) com moléculas de TLR-3 presentes na superfície de um fagócito (componente celular da imunidade inata). Estes fagócitos irão interagir com os linfócitos T que, por sua vez, irão interagir com os linfócitos B. Estes últimos produzirão anticorpos contra o vírus D, os quais irão auxiliar na eliminação de partículas virais do indivíduo.

Assim, a ação dos anticorpos somada às ações contra a replicação do vírus D, mediada pelos fagócitos e linfócitos T, contribuirá (em conjunto) para o desenvolvimento da imunidade do indivíduo contra o vírus D. Este fato é um exemplo concreto (embora seja a simulação de uma situação) de que elementos celulares da imunidade inata (fagócitos) interagem com elementos da imunidade adaptativa (linfócitos T e B) para comporem a imunidade, como um todo, do indivíduo, conforme comentamos anteriormente.



F) A Imunidade Adaptativa

A imunidade adaptativa, conforme vimos, aparece na escala filogenética a partir dos peixes mandibulados. Na imunidade adaptativa estão envolvidas as participações de linfócitos B e T, células do sistema imunológico que reconhecem antígenos de maneira bastante específica (apresentam especificidade refinada).

Tanto os linfócitos B quanto os linfócitos T são os responsáveis pela especificidade refinada e pela memória imunológica da resposta imune adaptativa. Chamamos “repertório imunológico” o conjunto de possibilidades de reconhecimento de antígenos (o qual é mensurável numericamente) por parte do sistema imune.

Os anticorpos e os TCRs são os elementos moleculares chave que permitem ao sistema imune de vertebrados superiores apresentarem um espantoso repertório imunológico. Para se ter uma ideia, o repertório imunológico constituído pelos linfócitos B pode discriminar entre 10^9 e 10^{11} determinantes antigênicos!

A especificidade refinada dos linfócitos se deve a uma propriedade que é exclusiva destes tipos celulares e os diferem de todos os demais tipos celulares que compõem o sistema imunológico e os demais sistemas dos animais vertebrados. Essa propriedade diz respeito à organização genômica que codifica para os anticorpos e os TCRs. Os genes que codificam para estas moléculas sofrem um processo de rearranjo somático denominado RECOMBINAÇÃO SOMÁTICA, o qual é aleatório e dotará cada linfócito B e T de uma única estrutura molecular para reconhecimento antigênico (respectivamente o anticorpo e o TRC). Por causa desta característica, todos os demais linfócitos B e T que se



originarem a partir daquele que sofreu a recombinação somática serão idênticos e pertencerão a um mesmo CLONE de linfócitos B ou de T.

Portanto, apenas a partir do momento em que os linfócitos B e T sofrem o processo de recombinação somática é que os mesmos estão prontos (maduros) para atuarem como células competentes para a resposta imune. Em uma aula específica sobre este assunto, veremos em detalhes os mecanismos moleculares da recombinação somática, que é responsável pela geração do vasto repertório de reconhecimento antigênico composto pelo conjunto de linfócitos B e T de um indivíduo.

Para que os linfócitos B e T específicos atuem contra um determinado antígeno, necessitam sofrer “expansão clonal”. A expansão clonal consiste na multiplicação sucessiva (proliferação) de células (clones) de linfócitos específicos para o antígeno em questão. A Figura 2.5 ilustra a expansão clonal de linfócitos B contra o antígeno X. Note que, no exemplo, o antígeno X foi capaz de estimular a expansão de três diferentes clones de linfócitos B. Os vários clones mostrados neste exemplo, embora reconheçam o antígeno X, diferem entre si, por serem capazes de reconhecer diferentes partes da molécula. Cada clone contém imunoglobulina de apenas um tipo, ou seja, imunoglobulina que reconhece uma determinada parte do antígeno X. A esta parte determinada do antígeno X que é reconhecida pelo respectivo anticorpo chamamos determinante antigênico ou epitopo. Portanto, um único antígeno (dependendo do seu tamanho) pode conter vários determinantes antigênicos ou epitopos.



G) As células sanguíneas do sistema imune

As células que compõem o sistema imune dos vertebrados superiores têm sua origem na medula óssea, pela hematopoiese, a partir das célulastronco.

Em seres humanos e em camundongos, a maioria das células do sangue é originada e amadurece na medula óssea. Uma exceção são os linfócitos T, que são originados na medula e amadurecem no timo. As células do sangue que não são hemácias (ou eritócitos) são coletivamente chamadas células brancas ou glóbulos brancos ou leucócitos.

Em humanos, a hematopoiese se inicia na membrana do saco vitelínico nas primeiras semanas da vida embrionária. No terceiro mês de gestação, essa função passa a ser desempenhada pelo fígado e pelo baço fetal. Nestes dois órgãos, a função hematopoiética permanece até o sétimo mês, quando a medula óssea assume esta função. Entretanto, já no nascimento, a hematopoiese fica restrita à medula óssea e, progressivamente, com a idade, apenas na medula dos ossos chatos, de tal forma que, a partir da puberdade, esta função ocorre principalmente nos ossos do esterno, nos ossos ilíacos, vértebras e costelas.

As células sanguíneas se originam da célula-tronco destinada a se diferenciar em célula-tronco hematopoiética, que dá origem às linhagens específicas precursoras das células do sangue, que são as eritróides (hemáceas); as megacariocíticas (megacariócitos que dão origem às plaquetas); as granulocíticas (neutrófilos, eosinófilos e basófilos); as monocíticas (monócitos, macrófagos e células dendríticas) e as linfocíticas (linfócitos, células dendríticas e células NK).

A diferenciação e proliferação das células precursoras hematopoiéticas se dão a partir de estímulos (CITOCINAS e outros) provenientes de células do estroma da medula óssea. Muitas destas citosinas são chamadas



fatores estimuladores de colônias (CSFs, do inglês colony-stimulating factors) ou fatores de crescimento, porque elas foram descobertas, originalmente, devido à sua habilidade em estimular colônias de células leucocíticas ou eritróides na medula óssea. As citosinas são essenciais na hematopoiese e também funcionam como os elementos da “sintonia fina” da função da medula óssea em resposta a um estímulo antigênico. Vamos entender melhor este assunto com um exemplo fictício! Suponhamos que um indivíduo se infecte com o protozoário “D”.

A resposta imune contra o protozoário “D” ativará elementos celulares e moleculares da imunidade inata e da imunidade adaptativa, e muitos neutrófilos (sobre os quais falaremos a seguir) serão consumidos. Várias citosinas serão produzidas tanto por células da imunidade inata quanto da imunidade adaptativa. Algumas dessas citosinas estimularão especificamente a proliferação e diferenciação de células progenitoras na medula, comprometidas com a produção de mais neutrófilos.



H) Sistemas Experimentais em Imunologia

Os sistemas experimentais podem ser do tipo in vivo ou in vitro. Os sistemas in vivo envolvem os animais e podem dar ao pesquisador uma ideia global do efeito de um determinado tratamento no organismo animal. Entretanto, as várias inter-relações moleculares e celulares que compõem os sistemas in vivo podem dificultar a interpretação dos resultados, embora tenham a vantagem de nos mostrar a repercussão dos experimentos em questão no sistema imune do animal. Por outro lado, os sistemas in vitro se baseiam na utilização de elementos do sistema imune (moléculas e ou células) mantidos sob condições controladas, o que se constitui em vantagem quando se deseja estudar especificamente as interações moleculares e/ou populações celulares em determinadas situações.

MODELO EXPERIMENTAL ANIMAL

Ao longo da história da Imunologia, alguns cientistas como, por exemplo, Edward Jenner, no final do século XVIII, utilizaram seres humanos para realizar suas experiências. Obviamente, por razões éticas, esta é uma prática inconcebível nos dias de hoje, quando realizadas nos moldes daquela época.

Entretanto, você já deve ter percebido que as pesquisas realizadas em todas as áreas da Ciência visam, de maneira direta ou indireta, à promoção da saúde ou à melhoria da qualidade da vida humana. Assim, para que um produto seja liberado para utilização humana (como, por exemplo, vacinas e drogas), ele deve passar por rigorosos testes que vão de ensaios in vitro a testes in vivo, que utilizam desde pequenos roedores a primatas não-humanos (macacos), até



serem liberados para testes em um pequeno grupo de voluntários humanos. Portanto, para desenvolver as suas pesquisas, os cientistas modernos desenvolveram vários modelos in vivo e in vitro para realizarem os seus experimentos. Os modelos in vivo podem ser constituídos por animais normais (não geneticamente modificados), animais que foram geneticamente modificados a partir de animais normais ou animais portadores de deficiências naturais (deficiências congênitas).

Na Imunologia, os animais são amplamente usados pelos pesquisadores com diversas finalidades, tais como a produção de anticorpos, que podem ser utilizados como imunoterápicos ou ferramentas para pesquisa (veja a Aula 6 de Biologia Celular I); desenvolvimento de vacinas ou drogas; estudo das interações parasita/hospedeiro ou mesmo para entender o funcionamento do sistema imune. Você pode estar se perguntando: apesar de todo o progresso da Ciência nas últimas décadas, ainda há muito por ser descoberto sobre a maneira como opera o sistema imune? Sim, existem várias interações celulares e moleculares que ainda não foram totalmente esclarecidas, e o entendimento destes pontos poderá fornecer subsídios para intervenções terapêuticas mais adequadas no tratamento de várias doenças. O estudo do sistema imune nos vertebrados depende da escolha do modelo animal mais adequado, de acordo com os respectivos objetivos.

Vejamos estes exemplos. Se o estudo necessita de uma grande quantidade de soro, os animais adequados podem ser coelhos, ovinos, caprinos ou equinos. No caso de uma vacina contra uma doença infecciosa, por exemplo, o animal a ser escolhido deve ser susceptível ao agente etiológico, para que se possa analisar a eficácia da vacina. Se o agente infeccioso infecta seletivamente humana e primatas, os ensaios in vivo podem se restringir aos macacos, chimpanzés e babuínos, o que dificulta bastante o seu estudo, principalmente



pela elevação dos custos dos experimentos. Um exemplo desta última situação é o vírus da AIDS, o HIV.



I) Anticorpos

Os anticorpos são também conhecidos como imunoglobulinas. A molécula de anticorpo é uma glicoproteína produzida pelos linfócitos B, a partir do reconhecimento do antígeno pelo BCR e tem a propriedade de interagir com o antígeno de maneira específica. Certamente você deve ter ficado curioso (a) para saber mais a respeito desta molécula, não é mesmo? Pois agora é a hora!

Na virada do século XIX para o XX, EMIL A. VON BEHRING e SHIBASABURO KITASATO demonstraram experimentalmente a indução da imunidade humoral contra toxinas de origem bacteriana.

No início do século XX, pessoas acometidas pela difteria e tétano já podiam ser tratadas com soro antitoxina. Porém, naquela época, os anticorpos eram conhecidos somente por algumas de suas propriedades: neutralizar toxinas, aglutinar hemácias, induzir a lise de bactérias.

Somente por volta de 1930, a estrutura molecular dos anticorpos foi demonstrada como sendo uma glicoproteína. Coletivamente, os anticorpos formam uma família de proteínas plasmáticas, conhecidas como imunoglobulinas, cujo domínio constitutivo básico, o domínio imunoglobulina, é usado de várias formas em muitas moléculas do sistema imune e em outros sistemas biológicos. A região da molécula do anticorpo que reconhece o antígeno tem uma grande variabilidade estrutural e é denominada região variável ou região V.

Os anticorpos produzidos por um clone de células B se ligam especificamente (através de interações químicas não covalentes) aos antígenos. O repertório total de anticorpos, o qual reflete o total de clones de linfócitos B presentes em um indivíduo, é suficientemente grande para assegurar que qualquer estrutura possa ser identificada.



Por outro lado, a região da molécula de anticorpo que participa das suas funções efetoras não varia do mesmo modo e é conhecida como região constante ou região C. Estas regiões compreendem cinco classes principais e são denominadas isotipos, que diferem entre as espécies animais, e são especializadas na ativação de diferentes mecanismos efetores da imunidade.

ESTRUTURA BÁSICA DO ANTICORPO

A molécula de anticorpo de todas as classes é representada por um modelo básico constituído de duas cadeias polipeptídicas leves (cadeia L do inglês light) de peso molecular (PM) aproximado de 23 kDa e duas cadeias pesadas (cadeia H do inglês heavy) com PM variáveis entre 50 e 75 kDa, dependendo da classe do anticorpo.

Essa denominação (VH e VL) se deve ao fato de que estas regiões apresentam uma grande variabilidade polipeptídica, ou seja, uma grande variação na sequência de aminoácidos, o que resulta num espantoso repertório de anticorpos (da ordem de $10^7 - 10^9$ possibilidades). Isto significa dizer que para cada estrutura molecular presente na Natureza haverá possibilidade de reconhecimento (interação química não covalente) por parte dos anticorpos.

É importante informar a vocês que os anticorpos não reconhecem apenas estruturas de natureza protéica, mas também outros tipos de moléculas como carboidratos, ácidos nucleicos (DNA e RNA), vitaminas etc. Isto acontece em consequência do enorme repertório dos linfócitos B, e porque do ponto de vista estrutural os anticorpos reconhecem os antígenos na sua região variável, conforme veremos a seguir, a qual é espacialmente definida como uma fenda onde várias estruturas podem se encaixar com maior ou menor grau de afinidade,



bem como com maior ou menor grau de encaixe (uma espécie de ajuste tridimensional).

As regiões variáveis correspondem à parte da molécula que se liga ao antígeno e estão localizadas na porção amino-terminal do anticorpo. O restante da molécula corresponde à região mais constante e é denominada constante pesada (CH) e constante leve (CL) e inclui a porção carboxi-terminal da molécula.

Além das pontes intercadeias, as moléculas de anticorpo têm também as pontes intracadeias que ligam dois aminoácidos distantes da cadeia polipeptídica da estrutura primária da proteína, formando domínios globulares que caracterizam esta família de proteínas. Na molécula de anticorpo, cada domínio globular corresponde a uma alça centrada pela presença de uma ponte dissulfeto intracadeia.

Assim, na cadeia leve, temos os domínios VL e CL (variável e constante leve, respectivamente); na cadeia pesada, observamos os domínios VH (variável pesada) e CH1, CH2, CH3 (constante pesada, com os domínios 1, 2 e 3).



J) Propriedades gerais da Imunoglobulina

Imunoglobulina G (IgG)

A IgG é produzida e secretada pelas células B diferenciadas (plasmócito) encontradas, principalmente, no baço, linfonodos e medula óssea. Por ser uma molécula monomérica, a sua estrutura corresponde basicamente à estrutura do anticorpo que descrevemos até agora.

A IgG é a classe de imunoglobulina encontrada em maior concentração no sangue e, por essa razão, é o isotipo principal envolvido nos mecanismos de defesa mediado por anticorpo. Além disso, é a única classe de imunoglobulina a atravessar a barreira placentária em humanos. Assim, por exemplo, quando a mãe toma a vacina antitetânica durante a gravidez, ela estará imunizando o feto e protegendo-o de desenvolver tétano na cicatriz umbilical. Essa propriedade está relacionada à composição química dos fragmentos Fc e não ao tamanho da molécula, pois a IgA, com o mesmo PM, não atravessa a placenta. A molécula de IgG, apresenta ainda, outras propriedades funcionais que serão comentadas nas próximas aulas à medida que elas forem descritas.

Imunoglobulina M (IgM)

A IgM é também produzida e secretada pelos plasmócitos, principalmente no baço, linfonodo e medula óssea. Depois da IgG, é a segunda maior concentração de imunoglobulina encontrada no soro de mamíferos. Os anticorpos da classe IgM podem apresentar-se na forma de monômeros ou pentâmeros. A forma monomérica se expressa ligada à membrana plasmática de linfócitos B e, assim, se constitui como receptor de células B (BCR). A molécula de IgM apresenta, de uma forma geral, a mesma estrutura de anticorpo que já



descrevemos, acrescida de um quarto domínio na cadeia pesada denominado CH4 e são destituídas da região da dobradiça. Já a forma secretada de IgM se apresenta na forma de pentâmeros, ou seja, esta forma é constituída de cinco unidades monomérica de IgM.

As subunidades monoméricas são interligadas por pontes dissulfetos nos domínios CH3 e CH4, arranjadas de forma concêntrica pela região Fc, deixando a região Fab voltada para o exterior.

O primeiro anticorpo a ser produzido frente a um estímulo antigênico específico é a IgM que caracteriza resposta primária e, em geral, está associada à infecção aguda, isto é, o indivíduo teve uma infecção recente ou ela ainda está em curso. Esta molécula tem grande capacidade de fixação do complemento pela via clássica (comentaremos mais a respeito na próxima aula, na qual falaremos sobre o sistema complemento) e alta eficiência em aglutinar antígenos. A aglutinação se deve à forma pentamérica da molécula que congrega cinco unidades monomérica de IgM, sendo capaz de se ligar em até dez epitopos. Assim, fica fácil de imaginar que a IgM pode se ligar simultaneamente a várias partículas de antígeno formando uma rede. A esta rede denominamos aglutinação.

Imunoglobulina A (IgA)

A IgA é o anticorpo que predomina nas secreções mucosas, e existem duas subclasses conhecidas: a IgA1 e a IgA2. Ela é secretada por plasmócitos presentes nas paredes dos tratos intestinal, respiratório, geniturinário pele e glândulas mamárias. No soro, ela está presente em concentrações baixas e na forma de monômeros. Já nas secreções mucosas, ela está presente em alta concentração e geralmente na forma de dímero, porém, pode também se apresentar na forma de trímeros e tetrâmeros. A forma dimérica é a forma predominante das imunoglobulinas A nas secreções e é denominada IgA



secretora (SIgA). É secretada pelos plasmócitos na forma de dois monômeros de IgA ligadas por pontes dissulfeto e pela cadeia polipeptídica J, a mesma cadeia que une as subunidades da IgM pentamérica.

A IgA polimérica é secretada pelos plasmócitos subepiteliais e se liga fortemente ao receptor poli-Ig (receptor de imunoglobulina polimérica).

A IgA secretada se liga ao receptor poli-Ig na face interna do epitélio da mucosa. A seguir, o anticorpo associado ao receptor é endocitado, formando uma vesícula, em que a molécula de IgA é transportada através da célula epitelial até a face externa do epitélio quando o receptor poli-Ig é clivado enzimaticamente, liberando a SIgA juntamente com parte do receptor, que passa a ser denominado peça secretora.

A peça secretora na SIgA tem o papel de proteger a molécula de IgA das enzimas proteolíticas presentes nas diversas secreções mucosas. A principal função da SIgA nas mucosas é se ligar aos patógenos, impedindo que estes se liguem à superfície das mucosas estabelecendo uma infecção.

Imunoglobulina E (IgE) monoglobulina E (IgE)

A IgE é produzida por plasmócitos localizados, principalmente, abaixo das superfícies corpóreas como pele e mucosas. Ela se apresenta na forma de monômero e tem também um domínio CH4 adicional na cadeia pesada.

Essa imunoglobulina é encontrada em concentrações extremamente baixa na circulação.

A IgE tem um tropismo pelos mastócitos, basófilos e eosinófilos, ou seja, liga-se com alta afinidade aos receptores de Fc presentes nas superfícies destas células. Atenção, a ligação da IgE à superfície dessas células se dá pela



fração Fc, sendo que a fração Fab, que se liga ao antígeno, fica voltada para o meio externo.

A função da IgE está relacionada à indução da inflamação e à resposta imune efetora contra helmintos. Entretanto, a IgE é conhecida, principalmente, pelos seus efeitos patológicos que são as reações alérgicas.

Imunoglobulina D (IgD)

A IgD é uma molécula monomérica constituída basicamente de duas cadeias pesadas do tipo δ (delta) e duas cadeias leves do tipo κ (káppa) ou λ (lambda). Está presente no soro, em concentrações muito reduzidas e são bastante instáveis.

A IgD juntamente com a IgM monomérica estão presentes na superfície de células B e funcionam como receptores. A função efetora da IgD, se há, ainda não foi descrita. Vimos, nesta aula, a organização molecular e estrutural dos anticorpos e sua divisão em classes e subclasses. Potencialmente, podemos desenvolver anticorpos contra todos os antígenos presentes na Natureza; essa variabilidade, na especificidade dos anticorpos, é definida pela recombinação dos vários genes que codificam as imunoglobulinas.

Esta “versatilidade” da especificidade do anticorpo, associado à sua produção em grande quantidade, a partir do reconhecimento e estimulação do antígeno específico, faz dele a principal molécula da resposta imune humoral, que desencadeia vários mecanismos moleculares e celulares que resultam na proteção.

Esses mecanismos serão apresentados ao longo de outras aulas desta disciplina. Esperamos que você tenha entendido um pouco mais sobre os anticorpos.



Considerações Finais

O relato mais antigo do fenômeno da imunidade é atribuído a Tucídides, que descreveu como pessoas sobreviviam à praga de Atenas em 430 a.C., se tornaram imunes e puderam cuidar de doentes. Somente no século XV, com a prática da variolização, observamos as primeiras tentativas de indução da imunidade com o objetivo de salvar vidas. Posteriormente, esta técnica foi aperfeiçoada por Edward Jenner, com o uso da varíola bovina.

Em 1870, Louis Pasteur estabeleceu os princípios da atenuação, utilizando a bactéria causadora da cólera aviária. As bases dessas descobertas são utilizadas até hoje nas vacinas aplicadas em humanos ou animais.

Duas teorias dividiram os imunologistas do século XIX: a imunidade celular e a imunidade humoral, responsável pela ação protetora contra agentes infecciosos.

Décadas mais tarde, ficou esclarecido que ambas as teorias estavam corretas. O conhecimento atual que temos sobre Imunologia resultou da participação de cientistas de diversas áreas do conhecimento que, via de regra, interpretavam os fenômenos naturais de imunidade e os resultados de seus experimentos de imunização com base na sua formação acadêmica.



Referências Bibliográficas

ABBAS, Abul K.; LICHTMAN, Andrew H. Cellular and molecular immunology. 5.ed. Philadelphia: Saunders, 2003. 562p.

CDC. Smallpox vaccination and adverse events training module. Disponível em: . Acesso em: 29 nov. 2004.

KUBY, Janis. Immunology. 4.ed. New York: WH Freeman and Company, 2000. 664p.

O PORTAL dos imunobiológicos: vacinas, soro, imunoglobulinas. Disponível em: . Acesso em: 19 jan. 2005.

PAUL, William E. Fundamental immunology. 4.ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1999. 1589p. Sobre a história de Frankenstein FRANKENSTEIN. 20 nov. 2004.

História de transplantes na Medicina: REVISTA Prática Hospitalar. 20 nov. 2004.

ABBAS, Abul K.; LICHTMAN, Andrew H. Cellular and molecular immunology. 5.ed. Philadelphia: Saunders, 2003. 562p.

BORREGAARD, Niels. Antibiotic molecules: intracelular. In: ENCYCLOPEDIA of Life Sciences. London: Nature Publishing Group, 2001.

KUBY, Janis. Immunology. 4.ed. New York: Freeman, 2000. 664p. LEER, Robert I. Primate defensins. Nature Reviews Microbiology, New York, v. 2, p. 727-738, sept. 2004.



TAKEDA, Kiyoshi; KAISHO, T.; AKIRA, Shizuo. Toll-like receptors. Japan, Annu. Rev Immunol, v. 21, p. 335-76, 2003.

BORROR, Donald J.; DELONG, Dwight M. Introdução ao estudo dos insetos. São Paulo: Edgard Blücher, 1988.

BUZZI, Zundir José; MIYAZAKI, Rosina D. Entomologia didática. 3.ed. Paraná: Ed. UFPR, 1999.

DALY, Howell V.; DOYEN, John T.; PURCELL, Alexander H. Introduction to Insect biology and diversity. 2.ed. New York: Oxford University Press, 1998.

ROSS, Herbert H.; ROSS, Charles A.; ROSS, June R. P. A textbook of entomology. 4.ed. Singapore: John Wiley & Sons Publishing, 1982.

STRONG, Donald R.; LAWTON, John H.; SOUTHWOOD, Richard. Insects on plants: community patterns and mechanisms. London: Blackwell Scientific Publications, 1984.