

## IMUNOLOGIA

**Imunologia** é o ramo da biologia que estuda o sistema imunitário (ou imunológico). Ele lida, entre outras coisas, com o funcionamento fisiológico do sistema imune de um indivíduo no estado sadio ou não, mal funcionamento do sistema imune em casos de doenças imunológicas (doenças autoimunes, hipersensitividade, deficiência imune rejeição pós enxerto); características físicas, químicas e fisiológicas dos componentes do sistema imune *in vitro*, *in situ* e *in vivo*. O ramo da imunologia que estuda a sua interação com o comportamento e o sistema neuroendócrino chama-se psiconeuroimunologia.

### História

O conceito de Imunologia foi criado por Elie Metchnikoff em 1882. Após espetar uma larva transparente de estrela-do-mar com o acúleo de uma roseira, Metchnikoff verificou um acúmulo de células cercando a ponta afiada, 24 horas após a injúria. Uma resposta activa (inexistente naquela época - ver Teoria dos Humores) dos organismos foi então proposta, baseada nas observações da Fagocitose (termo cunhado pelo próprio Metchnikoff). Esta actividade seria fundamental na manutenção da integridade dos organismos, sendo que a defesa aparece como um fenómeno secundário.

### Conceito

As células responsáveis pela imunidade são os linfócitos e os fagócitos. Os linfócitos podem apresentar-se como linfócitos T ou linfócitos B (estes são responsáveis pela produção de anticorpos), as células T citotóxicas (CD8) destroem células infectadas por vírus e os linfócitos T auxiliares (CD4) coordenam as respostas imunes. Além das defesas internas existem também defesas externas (Ex: pele – barreira física, ácidos gordos e comensais). As defesas externas são a primeira barreira contra muitos organismos agressores. No entanto, muitos conseguem penetrar, activando assim as defesas internas do organismo. O sistema imune pode sofrer um desequilíbrio que se apresenta como imunodeficiência, hipersensibilidade ou doença auto-imune.

As respostas imunes podem ser adaptativas ou inatas: as respostas adaptativas reagem melhor cada vez que encontram um determinado patógeno e a resposta inata, ao contrário da adaptativa, sempre dá a mesma resposta mesmo quando é exposta várias vezes ao patógeno. Os fagócitos coordenam as respostas inatas e os linfócitos coordenam as respostas imunes adaptativas.

Os principais componentes do sistema imune são as células T, células B, linfócitos grandes granulares (células NK), fagócitos mononucleares (monócitos), neutrófilos, eosinófilos, basófilos, mastócitos (denominação dos basófilos infundidos nos tecidos), plaquetas e células teciduais.

Os linfócitos T e B são responsáveis pelo reconhecimento específico dos antígenos. Cada célula B está geneticamente programada para codificar um receptor de superfície específico para um determinado antígeno, os linfócitos T constituem várias subpopulações diferentes com uma variedade de funções.

As células citotóxicas reconhecem e destroem outras células que se tornaram infectadas. Essas células são: Ta<sup>1</sup>, Ta<sup>2</sup>, Tc e LGG. As células auxiliares que controlam a inflamação são: basófilos, mastócitos e plaquetas. Os basófilos e mastócitos possuem granulocidades no seu

citoplasma e uma série de mediadores que provocam inflamação nos tecidos circundantes. As plaquetas também podem liberar mediadores inflamatórios quando activadas durante a trombogênese ou por complexos antígeno-anticorpo.

As moléculas envolvidas no desenvolvimento da resposta imune compreendem os anticorpos e as citosinas, produzidas pelos linfócitos, e uma ampla variedade de outras moléculas conhecidas como proteínas de fase aguda, porque as suas concentrações séricas elevam-se rapidamente durante a infecção. As moléculas que promovem a fagocitose são conhecidas como opsoninas.

O sistema complementar é um conjunto de aproximadamente 20 proteínas séricas cuja principal função é o controle do processo inflamatório. As proteínas deste sistema promovem a fagocitose, controlam a inflamação e interagem com os anticorpos na resposta imune.

As citosinas são moléculas diversas que fornecem sinais para os linfócitos, fagócitos e outras células do organismo. Todas as citosinas são proteínas ou péptidos, algumas contendo glicoproteínas.

Os principais grupos de citosinas são: Interferons (IFNs) (limitam a propagação de certas infecções virais), Interleucinas (ILs) (a maioria delas está envolvida na indução de divisão e diferenciação de outras células), Fatores estimuladores de colónias (CSFs) (divisão e diferenciação das células tronco na medula óssea e dos precursores dos leucócitos sanguíneos), Quimiocinas (direcciona a movimentação das células pelo organismo) e outras citosinas (são particularmente importantes nas reacções inflamatórias e citotóxicas).

### **Anticorpos**

Os anticorpos são um grupo de proteínas séricas produzidas pelos linfócitos B. Eles são a forma solúvel do receptor de antígenos. Os anticorpos ligam-se especificamente aos antígenos e assim promovem efeitos secundários. Enquanto uma parte da molécula do anticorpo se liga ao antígeno (chamada porção Fab do AC), outras regiões interagem com outros elementos do sistema imune (chamada porção Fc do AC), como os fagócitos ou com uma das moléculas do complemento.

### **Antígenos.**

Antígenos são quaisquer moléculas que possam ser reconhecidas pelo sistema imune adaptativo. O reconhecimento do antígeno é a base principal de todas as respostas imunes adaptativas. O ponto essencial a ser considerado com relação ao antígeno é que a estrutura é a força iniciadora e condutora de todas as respostas imunes. O sistema imune evoluiu com a finalidade de reconhecer os antígenos e destruir e eliminar a sua fonte. Quando o antígeno é eliminado, o sistema imune é desligado.

A seleção clonal envolve a proliferação de células que reconhecem um antígeno específico. Quando um antígeno se liga às poucas células que podem reconhecê-lo, estas são rapidamente induzidas a proliferar e em poucos dias existirá uma quantidade suficiente delas para elaborar uma resposta imune adequada.

### **Outras Definições**

Diferentes sistemas efectores estão disponíveis para controlar a enorme diversidade de patógenos.

Neutralização - os anticorpos podem combater os patógenos simplesmente por se ligarem a eles;

Fagocitose – internalização do material estranho, que sofre uma endocitose no fagossomo;

Reações citotóxicas – são direccionadas contra células muito grandes para sofrerem fagocitose. As células de defesa direccionam os seus grânulos para a célula-alvo, as células-alvo serão lesadas em suas membranas externas pela perforina. Algumas células citotóxicas também podem sinalizar para as células-alvo que então iniciam um processo de autodestruição, conhecido como apoptose.

A inflamação é a concentração das células do sistema imune no local da infecção e compreende três eventos: aumento do suprimento sanguíneo para a área afectada, aumento da permeabilidade capilar e migração dos leucócitos, dos capilares para os tecidos circundantes.

O processo de migração celular é controlado pelas quimiocinas na superfície do endotélio das vénulas dos tecidos inflamados. As quimiocinas activam as células circulantes promovendo a sua ligação ao endotélio e iniciando a migração dos leucócitos através deste.

Quando o sistema imune se defronta com um patógeno extracelular o seu objectivo é destruí-lo e neutralizar os seus produtos. Nas respostas intracelulares, os linfócitos T destroem a célula infectada ou determinam que a própria célula parasitada destrua o parasita por si própria.

O princípio da vacinação está baseado em dois elementos fundamentais da resposta imune adaptativa: memória e especificidade. O objectivo no desenvolvimento da vacina é alterar o patógeno ou as suas toxinas de tal modo que eles se tornem inócuos sem perderem a antigenicidade.

O sistema imune pode sofrer um desequilíbrio, esta falência do sistema imune pode ocasionar:

Imunodeficiência - resposta imune ineficiente;

Hipersensibilidade - resposta imune exagerada; Doenças auto-imunes – reacção inadequada aos antígenos autólogos.

O **sistema imunológico**, também conhecido como **sistema imunitário**, compreende todos os mecanismos pelos quais um organismo multicelular se defende de invasores externos, como bactérias, vírus, protozoários, fungos.

Existem dois tipos de mecanismos de defesa: os inatos ou não específicos, como a protecção da pele, a acidez gástrica, as células fagocitárias ou a secreção de lágrimas; e o sistema imunitário adaptativo, que compreende a acção selectiva dos linfócitos e a produção de anticorpos específicos.



## Mecanismos inatos ou não específicos

O sistema inato é composto por mecanismos de defesa não-específicos, que constituem uma resposta indiferenciada ao agente invasor. Constituem as estratégias de defesa mais antigas, sendo algumas destas formas encontradas nos seres multicelulares mais primitivos, nas plantas e fungos.

### Barreiras físicas

- A pele é a principal barreira. A sua superfície lipofílica é construída por células mortas ricas em queratina, uma proteína fibrilar, que impede a entrada de microorganismos. As secreções ligeiramente ácidas e lípidicas das glândulas sebáceas e sudoríparas criam um microambiente cutâneo hostil ao crescimento excessivo de bactérias.
- O ácido gástrico é uma poderosa defesa contra a invasão por bactérias do intestino. Poucas espécies são capazes de resistir ao baixo pH e enzimas destruidoras que existem no estômago.
- A saliva e as lágrimas contêm enzimas bactericidas, como a lisozima, que destroem a parede celular das bactérias.
- No intestino, as numerosas bactérias da microbiota normal competem com potenciais patógenos por nutrientes e locais de fixação, diminuindo a probabilidade de estes últimos se multiplicarem em número suficiente para causar uma doença. É por isso que o consumo demasiado de antibióticos orais pode levar à depleção da microbiota benéfica normal do intestino e, com cessação do tratamento, espécies perigosas podem multiplicar-se sem competição, causando, posteriormente, diversas doenças.
- O muco é outra defesa, revestindo as mucosas. Ele sequestra e inibe a mobilidade dos corpos invasores, sendo a sua composição hostil para muitos microorganismos. Além disso, contém anticorpos do tipo IgA.

### Fagócitos

Os fagócitos são células, como os neutrófilos e macrófagos, que têm a capacidade de estender porções celulares (pseudópodes) de forma direcionada, englobando uma partícula ou microorganismo estranho. Este microorganismo é contido num vacúolo, o fagossoma, que depois é fundido com lisossomas, vacúolos ricos em enzimas e ácidos, que digerem a partícula ou organismo. Os fagócitos reagem a citocinas produzidas pelos linfócitos, mas também fagocitam, ainda que menos eficazmente, de forma autónoma sem qualquer estimulação. Naturalmente esta forma de defesa é importante contra infecções bacterianas, já que vírus são demasiado pequenos e a maioria dos parasitas demasiado grandes para serem fagocitados. A fagocitose também é importante na limpeza dos detritos celulares após infecção ou outro processo que leve a morte celular nos tecidos. No entanto os fagócitos morrem após algumas fagocitoses, e se o número de invasores e de detritos for grande, poderão ambos, fagócitos e bactérias, ficar presos num líquido pastoso e rico em proteínas estruturais, que se denomina pus.

Estas células produzem também radicais livres, formas altamente reactivas de oxigénio, que danificam as bactérias e outros invasores além dos tecidos a sua volta.

Algumas bactérias como o *Mycobacterium tuberculosis*, agente da tuberculose, têm mecanismos de defesa contra a digestão após fagocitose, e sobrevivem dentro do fagócito parasitando-o e escondendo-se aí dos linfócitos.

Fagócitos e células relacionadas:

- Neutrófilos: são granulócitos, fagocíticos móveis, os mais abundantes e são sempre os primeiros a chegar ao local da invasão e sua morte no local da infecção forma o pus. Eles ingerem, matam e digerem patógenos microbianos. São derivados dos mastócitos e basófilos.
- Macrófago: célula gigante, sendo forma madura do monócito, tem capacidade de fagocitar e destruir microorganismos intracelulares. A sua diferenciação é estimulada por citocinas. É mais eficaz na destruição dos microorganismos, tem vida longa ao contrário do neutrófilo. São móveis e altamente aderentes quando em atividade fagocítica. Macrófagos especializados incluem: células de Kupffer (fígado), células de Langerhans (pele) e células da Glia (Sistema Nervoso Central).
- Basófilo e Mastócito: são granulócitos polimorfonucleados que produzem citocinas em defesa contra parasitas, também são responsáveis pela inflamação alérgica mediadas por IgE.
- Eosinófilo: São granulócitos polimorfonucleados que participam na defesa contra parasitas também participando de reações de hipersensibilidade via mecanismo de citotoxicidade. Envolvido em manifestações de alergia e asma, via especificidade por antígeno IgE.

Os neutrófilos, eosinófilos e basófilos também são conhecidos como polimorfonucleados (devido aos seus núcleos lobulados) ou granulócitos.

### **Sistema complemento**

O sistema complemento é um grupo de proteínas produzidas pelo fígado, presentes no sangue. Elas reconhecem e ligam-se a algumas moléculas presentes em bactérias (via alternativa), ou são activados por anticorpos ligados a bactérias (via clássica). Então inserem-se na membrana celular do invasor e criam um poro (chamado de MAC, ou Complexo de Ataque a Membrana), pelo qual entra água excessiva, levando à lise (rebutamento osmótico da célula).

Outras proteínas não específicas incluem a proteína c-reativa, que também é produzida no fígado e se liga a algumas moléculas comuns nas bactérias mas inexistentes nas pessoas, activando o complemento e a fagocitose.

### **Resposta inflamatória**

A resposta inflamatória é fundamentalmente uma reação inespecífica, apesar de ser na prática controlada pelos mecanismos específicos (pelos linfócitos). Caracteriza-se por cinco sintomas

e sinais, definidos na antiguidade greco-romana: calor, rubor, tumor (edema), dor e em último caso (crônicos) perda da função.

A inflamação é desencadeada por fatores libertados pelas células danificadas, mesmo se por danos mecânicos. Esses mediadores (bradicinina, histamina) sensibilizam os receptores da dor, e produzem vasodilatação local (rubor e tumor), mas também atraem os fagócitos, principalmente neutrófilos (quimiotaxia). Os neutrófilos que chegam primeiro fagocitam invasores presentes e produzem mais mediadores que chamam linfócitos e mais fagócitos. Entre as citocinas produzidas, as principais são Interleucina 1 (IL-1) e TNF (Fator de necrose Tumoral)

### **Sistema imunitário adaptativo ou específico**

Todo o sistema específico se concentra na capacidade das células imunitárias distinguirem proteínas produzidas pelas células do próprio corpo (antigénio "self" - ou seja do próprio organismo), e proteínas produzidas por invasores ou pelas células humanas sob o controlo de vírus (antigénio "non-self" - ou seja, que não é reconhecido como sendo do próprio organismo). Esta distinção é feita através de receptores, os TCR (T-cell receptors) ou BCR (B cell receptors que são anticorpos presos à membrana). Estes receptores, TCR ou BCR, para serem eficazes têm de ser produzidos com milhões de conformações. De outro modo não se ligariam a muitos tipos de proteínas de invasores, e não os reconheceriam. Esta diversidade de receptores não caberia no genoma da célula, e milhões de genes, cada um para cada receptor possível, não seria prático. O que acontece é que há algumas famílias de genes, tendo cada uma vários membros ligeiramente diferentes. Através de um processo especial e único nas células humanas, estes genes nos linfócitos recombina-se, um de cada família, num único gene, de forma totalmente aleatória.

Assim, por exemplo, cada anticorpo ou BCR dos linfócitos B tem seis porções, e é criado de dois genes únicos desse linfócito, gerados pela recombinação (união) de um gene aleatório de cada família. Se houver seis famílias, com 50, 30, 9, 6, 40, 5 membros, o número possível total de anticorpos diferentes é de  $50 \times 30 \times 6 \times 9 \times 40 \times 5 = 16$  milhões. Além disso há outros processos muito complexos que aumentam a diversidade dos BCR ou TCR ainda mais, por mutação acelerada dos genes em causa. A variabilidade dos anticorpos é na prática ilimitada, e o sistema imunitário cria anticorpos contra qualquer molécula, e mesmo contra moléculas artificiais nunca existentes na natureza.

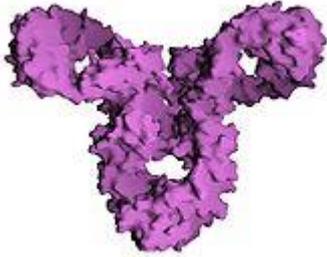
Muitos dos TCR e BCR assim gerados vão reagir com péptidos próprios. Uma das funções do Timo e Medula óssea é manter os jovens linfócitos sequestrados até que seja possível determinar quais reagem com moléculas do próprio organismo. Essa função é feita por células especializadas desses órgãos que apresentam aos linfócitos jovens moléculas produzidas por elas (e portanto próprias). Todos os linfócitos que reagem a elas são destruídos, e apenas aqueles indiferentes a própria (mais possivelmente reactivos a não-próprios) são largados na corrente sanguínea.

Os linfócitos que não reagem a própria são milhões, cada um com milhões de configurações possíveis de receptores e haverá inclusive vários, cada um com receptor para zonas diferentes de cada proteína microbiana possível. A esmagadora maioria dos linfócitos nunca encontra uma proteína para a qual o seu receptor seja específico. Aqueles poucos que a encontram, são estimulados e multiplicam-se. São geradas células efectoras com o receptor específico (produtoras de anticorpos ou citotóxicas, ou ainda coordenadoras) e células memória. As células de memória são quiescentes, têm vida longa e são capazes de reconhecer esse

antígeno mesmo muito depois, multiplicando-se em maior número e respondendo mais rapidamente a infecções futuras.

O sistema imunitário específico é controlado e efectuado largamente pelos linfócitos. Há vários tipos de linfócitos.

### **Linfócitos B e produção de anticorpos**



Estrutura dos anticorpos, com duas regiões de ligação ao antígeno e uma região constante de interacção com leucócitos.

Os linfócitos B possuem um BCR, que é em tudo semelhante ao anticorpo, mas está preso na membrana. Os linfócitos B concentram-se nos ganglios linfáticos, onde filtram a linfa, à espera de uma molécula que seja não-self e reaja especificamente com o seu receptor aleatório. Para cada molécula possível há vários linfócitos específicos. Logo assim que haja uma ligação específica antígeno-receptor e se o linfócito for estimulado simultaneamente por citocinas produzidas pelos linfócitos T  $CD4^+$  (reguladores, ou Helper), eles multiplicam-se e diferenciam-se em plasmócitos e em células-memória. Estas, se a infecção se repetir muitos anos depois, podem iniciar a resposta mais rapidamente. Os plasmócitos produzem então grandes quantidades de BCR solúvel e não preso à membrana, ou seja, anticorpos específicos para aquela molécula.

Os anticorpos são assim proteínas receptoras livres no sangue, que são específicas e se ligam à molécula não-self e possivelmente invasora. Os anticorpos podem assim ligar-se a antígenos na superfície de bactérias, vírus ou parasitas. Eles os eliminam de várias formas. Podem neutralizar o invasor directamente (cobrindo a superfície de um vírus e impedindo-o de se ligar aos seus receptores nas células por exemplo); atrair fagócitos (que reconhecem e são estimulados por eles); activar o sistema complemento de forma a lisa-los; ou ainda estimular as células citotóxicas (assassinas) para destruírem as células identificadas pelo anticorpo.

Os linfócitos que produzem anticorpos algo eficazes (do tipo IgM) ainda sofrem novo processo de selecção nos foliculos linfóides. Aí, multiplicam-se rodeadas de linfócitos T  $CD4^+$  que secretam citocinas, as quais induzem por mecanismos complexos altas taxas de mutação nos seus genes dos anticorpos. Depois destroem os linfócitos B que produzem anticorpos com menor afinidade para o antígeno e estimulam a divisão dos que têm maior afinidade (graças a mutações fortuitas), podendo esta no final ser muitas vezes superior nos sobreviventes.

Há vários tipos de anticorpos: IgM é sempre o primeiro tipo a ser produzido; IgG é o principal grupo de anticorpos sanguíneos e há vários subtipos, aparece mais tarde que IgMs, e têm maior afinidade após hipermutação; os IgAs são anticorpos secretados para as mucosas,

como intestino, genitais e brônquios; as IgE têm funções de luta contra parasitoses; os IgD estimula o sistema imunitário.

### **Linfócito T8 e citotoxicidade**

Os Linfócitos T CD8<sup>+</sup> são os linfócitos citotóxicos ou também chamado de Killers. Eles têm cada um, um tipo de receptor específico nas suas membranas, gerado aleatoriamente numa fase de recombinação genética do seu desenvolvimento, denominado de TCR (*T-cell receptor*, semelhante aos anticorpos da célula B, mas de localização membranar). Esses receptores ligam-se a outros que todas as células humanas possuem (complexo MHC I), e que apresentam péptidos (fragmentos de proteínas) que elas estejam a produzir à superfície da célula. No caso que os complexos MHC I (Complexo de Histocompatibilidade) - péptido seja reconhecidos por uma célula T CD8<sup>+</sup>, esta última desencadeará a morte da célula que apresenta o péptido através de enzimas citolíticas chamadas de porinas que induzem a apoptose da célula alvo por desequilíbrio osmótico.

Todos os linfócitos T CD8<sup>+</sup> que têm receptores que reagem a substâncias do próprio corpo morrem durante o seu "estágio" no timo. Quando o linfócito T CD8<sup>+</sup> reconhece um antígeno não-self com o seu receptor numa molécula MHC classe I de uma célula do organismo, ele liberta substâncias (perforina) que criam um poro na membrana, lisando (rompendo osmoticamente) a célula, ou então libertam mediadores (granzima) que induzem a célula a iniciar a apoptose (morte celular programada). Há milhões de linfócitos CD8<sup>+</sup> em circulação no organismo, cada um com receptores aleatórios para todos os péptidos possíveis não-self. Normalmente o linfócito T CD8<sup>+</sup> naive só mata as células se for estimulado por citocinas dos linfócitos T CD4<sup>+</sup> (reguladores: ver mais à frente). Se um linfócito T CD8<sup>+</sup> com determinado receptor for estimulado dessa forma, ele divide-se em mais células citotóxicas e um pequeno grupo de células quiescentes e de longa esperança de vida, as células memória, manter-se-ão em circulação (entre o sangue e os gânglios linfáticos). Estas células de memória podem ser activadas mais tarde de uma forma mais eficiente, mais rápida e independentemente da presença de citocinas produzidas pelos linfócitos CD4<sup>+</sup>, após reconhecimento do péptido para o qual são específicas apresentado por uma molécula de MHC classe I.

### **Fagócitos**

Apesar de os fagócitos serem um mecanismo inato, já que respondem a qualquer corpo estranho, eles também são efectores de primeira linha das decisões dos linfócitos.

Os fagócitos, especialmente os macrófagos, respondem a citocinas geradas pelos linfócitos (IL-1). Os monócitos são os precursores dos macrófagos e eles transformam-se em macrófagos se estimulados por citocinas dos T4. Além disso são atraídos por outras citocinas e factores libertados de células em locais de infecção activa.

Se estimulados apropriadamente pelas citocinas libertadas de forma localizada e controlada pelos linfócitos T4, os macrófagos libertam suficientes quantidades de enzimas e radicais livres para destruir totalmente uma região localizada, matando ambos invasores e células humanas.

Além disso, sob controle dos linfócitos, os macrófagos são responsáveis por algumas reacções imunológicas específicas como o granuloma e o abscesso. O granuloma ocorre na invasão por micobactérias e fungos, sendo o exemplo mais célebre a tuberculose. É uma reacção ordenada por citocinas dos T4, quando há infecção intracelular dos próprios

fagocitos. De forma a impedir a disseminação pelo sangue do invasor dentro dessas células móveis, os linfócitos T4 secretam citocinas que chamam mais macrófagos, e os tornam mais resistentes à infecção ("alerta de bactéria endocelular"). Além disso as citocinas provocam a adaptação pelos macrófagos de morfologia epitelial em volta do núcleo da invasão, com numerosas camadas de células imobilizadas ligadas por conexões impermeáveis, de forma a sequestrar o invasor. A micobactéria da tuberculose não se pode disseminar e permanece localizada. Hoje mil milhões de pessoas saudáveis têm micobactérias controladas dessa forma nos seus pulmões (visível nas radiografias). Só naqueles poucos que têm um episódio de grande debilidade imunitária é que o organismo escapa e se inicia a tuberculose propriamente dita. O abscesso é semelhante mas em redor de um cisto/quisto de pus. É importante para sequestrar bactérias piogénicas cuja toxicidade mata os fagócitos (formando o pus) e não permite a limpeza eficaz.

### **Linfócito T4 e supervisão da resposta**

Os Linfócitos T4, ou helper, são os controladores de toda a resposta imunitária. São eles que "decidem" que reacções desenvolver a uma invasão, activando ou inibindo todas as outras células imunitárias através de citocinas (espécie de hormonas ou mediadores moleculares). Daí que na doença que ataca os próprios T4, a SIDA/AIDS, todo o sistema imunitário colapse.

Os linfócitos T4 conseguem decidir se há invasão ou não porque cada um deles contém um receptor gerado aleatoriamente o TCR (*T-cell receptor*, semelhante aos anticorpos da célula B, mas membranar). Todos os fagócitos e ainda algumas outras células como as células dendríticas ou de Langerhans, depois de digerir as proteínas do invasor, apresentam péptidos (pedaços) delas numa proteína membranar, o MHC II (*major histocompatibility complex*). Os TCR dos T4 ligam-se a essas MHC2 com péptido e se a ligação for eficaz, libertam citocinas. Nenhum linfócito T4 tem receptores para proteínas do próprio corpo porque esses foram destruídos na sua fase de desenvolvimento no Timo. Se os níveis dessas citocinas forem suficientemente altos, e se outros factores menos bem conhecidos existirem no sangue, o T4 "decide" que há uma invasão e de que tipo é, dando origem a uma resposta imunitária específica. Ele então produz outras citocinas estimulando todas as outras células para o tipo de resposta apropriado. Tal como todos os outros linfócitos, os T4 estimulados multiplicam-se e alguns servem de células-memória para mais rápida resposta ao mesmo invasor no futuro.

Há basicamente dois tipos de células T4 helper, correspondendo a dois tipos de resposta. Não se sabe exactamente o que desencadeia um tipo ou o outro. A resposta TH1 caracteriza-se por produção de citocinas como IL-2, IFN-gama e TNF-beta. Há activação dos macrófagos e da fagocitose, e dos mecanismos citotóxicos (linfócitos T), levando a extensa destruição das zonas infectadas. É eficaz na eliminação dos patógenos intracelulares (vírus e bactérias intracelulares). Na resposta TH2 há secreção de IL-4 e IL-5. Caracteriza-se pelo estímulo da produção de anticorpos pelos linfócitos B. É eficaz contra organismos que circulem no sangue, como bactérias extracelulares e parasitas.

Que resposta, TH1 ou TH2, é produzida, tem importância para a progressão da infecção. Por exemplo na Lepra, uma infecção pela bactéria intracelular *Mycobacterium leprae*, a resposta TH1 é extremamente eficaz e os danos são mínimos (lepra tuberculóide); mas se for activada uma resposta TH2, ineficaz contra organismos intracelulares, surge a lepra comum, com danos profundos e desprendimento de pele (lepra lepromatosa).

Há ainda um terceiro tipo de linfócito T regulador, os linfócitos supressores, que limitam e suprimem a reacção imunitária, um mecanismo muito importante considerando a destruição extrema que o sistema imunitário pode produzir.

### Outras células

- Linfócitos Natural-Killer: os NK são linfócitos granulares que, tal como os T8 são citotóxicos, destroem células humanas tumorais ou infectadas por vírus. Aderem-se a célula-alvo infectada e induzem a sua morte. São importantes na destruição das células humanas com antígenos não-self (por infecção viral ou neoplasia) e que são atacadas por anticorpos específicos. Os NK possuem dois ligantes para a célula alvo, um ativador (B7) e um inibidor expresso pelo MHC. Caso o NK se ligue ao ativador e não encontre um MCH expressando um antígeno próprio, ele lisará a célula alvo através de porinas, caso ele encontre o ativador e o inibidor, se desligará da célula alvo sem lhe causar danos.

Complementando o que foi visto acima, os **mastócitos** são células do tecido conjuntivo, originadas a partir de células mesenquimatosas (células de grande potência de diferenciação que dão origem às células do tecido conjuntivo). Possuem citoplasma rico em grânulos basófilos (coram-se por corantes básicos). Sua principal função é armazenar potentes mediadores químicos da inflamação, como a histamina, heparina, ECF-A (fator quimiotáxico – de atração- dos eosinófilos) e fatores quimiotáxicos (de atração) dos neutrófilos. Elas participam de reacções alérgicas (de hipersensibilidade), atraindo os leucócitos até o local e proporcionando uma vasodilatação. A vasodilatação aumenta a temperatura no local inflamado, dificultando a proliferação de microrganismos e estimulando a migração de células de defesa. Algumas das substâncias liberadas no local da inflamação alcançam o centro termorregulador localizado no hipotálamo, originando a febre (elevação da temperatura corporal). Apesar do mal-estar e desconforto, a febre é um importante fator no combate às infecções, pois além de ser desfavorável para a sobrevivência dos microrganismos invasores, também estimula muitos dos mecanismos de defesa de nosso corpo.

### Citocinas

As citocinas são hormonas do sistema imunitário que permitem às células comunicar entre si e com outras de outros órgãos. São um sistema incrivelmente complexo e inteligente ainda pouco conhecido. Algumas citocinas mais importantes:

- IL-1: libertadas aquando de infecções. Produzem nos centros cerebrais regulatórios febre, tremores, calafrios e mal-estar; promovem a inflamação, estimulam os linfócitos T. A sua acção é responsável por estes sintomas comuns na maioria das doenças. No cérebro há libertação de prostaglandina E2, que estimula o centro da temperatura, aumentando a sua configuração. A aspirina inibe a formação da prostaglandina (bloqueia a enzima que a produz) e é por isso que diminui a febre e mal estar nas afecções virais.
- IL-2: Estimula a multiplicação dos linfócitos T e B. Antes chamada de Fator de proliferação de Linfócitos
- IL-3: Estimula o crescimento e a secreção de histamina.

- IL-4: Estimula multiplicação dos linfócitos B; produção de anticorpos, resposta do tipo TH2.
- IL-5: Estimula multiplicação e diferenciação de linfócitos B; produção de IgA e IgE, alergias.
- IL-6: Estimula a secreção de anticorpos.
- IL-7: Induz a diferenciação em células B e T progenitoras.
- IL-8: Quimiocina; induz a adesão ao endotélio vascular e o extravazamento aos tecidos.
- IFN-alfa: Interferon. Ativa as células em estado de "alerta viral". Produção diminuída de proteínas, aumento de enzimas antivirais (como as que digerem a dupla hélice de RNA típica dos vírus) e aumentam também a apresentação de péptidos internos nos MHC I aos linfócitos. Estimula os linfócitos NK e T8.
- IFN-gama: Ativa os macrófagos, tornando-os mais eficientes e agressivos; promove a inflamação, e estimula a resposta TH1, inibindo a TH2.
- TNF-alfa: Induz a secreção da citocina e é responsável pela perda extensiva de peso associada com inflamação crônica.
- TNF-beta: Ativa os fagócitos. Estimula a resposta citotóxica (TH1).

### Órgãos linfóides

- A medula óssea é o local onde se situam as células estaminais, que dão origem a todas as células do sistema imune e ainda das plaquetas e eritrócitos. É ainda o local de maturação de todas estas células, com exceção dos linfócitos T.
- O timo é o local de maturação dos linfócitos T.
- Os gânglios linfáticos são órgãos pequenos com forma de feijão, situados em todo o corpo. Eles contêm linfócitos B e linfócitos T4 e T8, e são os locais de recolha de antígenos (filtração) da linfa. Aí se organizam e controlam as defesas e formam folículos linfóides onde os linfócitos B com receptores específicos para os antígenos se maturam em plasmócitos produtores de anticorpos. Aí também se maturam os linfócitos T8 específicos do antígeno em linfócitos citotóxicos. As células apresentadoras de antígenos como célula de Langerhans e os fagócitos afluem aos gânglios para apresentar antígenos recolhidos (ou fagocitados) da periferia aos linfócitos.
- O baço possui 4 funções fisiológicas. Primeira: Armazenamento de Hemácias. Segundo: Destruição das hemácias velhas, alteradas, ou parasitadas. Terceira: Filtrar o sangue e reter microrganismo e outros corpos estranhos a serem fagocitados. Quarta: Colocar **linfócitos B e linfócito T** em contato com os antígenos.
- O fígado é primariamente um órgão metabólico, mas também alberga muitos fagócitos e é ele que produz as proteínas imunitárias como o sistema complemento. Controla as invasões intestinais, já que filtra todo o sangue proveniente do intestino, pela veia porta.
- O intestino e os brônquios são importantes órgãos imunitários. Contêm uma camada com folículos linfóides (o MALT -*mucosa associated lymphoid tissue* ou BALM),

plenos de linfócitos, que reagem aos antígenos e outras reacções contra eles. Controlam também a flora normal de bactérias intestinais.

- As tonsilas (amígdalas) são aglomerados de tecido linfóide em redor da entrada da faringe, controlando os invasores que entram pela boca. e orgão sistema imunológico humano

### **Alergias, doença autoimune, leucemias, transplantes imunodeficiência**

As alergias são reacções imunitárias a um antígeno estranho despropositadas. No indivíduo alérgico, o sistema imunitário não consegue distinguir alguns antígenos não-self inócuos, como grãos de pólen, de antígenos pertencentes a invasores perigosos. Logo gera-se uma reacção imunitária a estímulos que não põem a integridade do indivíduo em risco.

As doenças autoimunes são devidas à perda da capacidade dos linfócitos em distinguir os antígenos self dos não-self. O sistema ataca as próprias células do corpo, julgando-as invasoras. É possível que muitas destas doenças, sejam devido à má função das células que destroem os linfócitos com receptores reactivos ao self.

Por razões ainda não conhecidas, as mulheres sofrem mais do que os homens com a maioria das doenças autoimunes (como lupus, artrite reumatóide e esclerose múltipla), que são aparentemente mais prováveis em pessoas com determinados genes MHC, que apresentam os péptidos self de forma mais críptica aos linfócitos. Há poucas doenças autoimunes que atingem mais homens que mulheres, como a espondilite anquilosante.

As leucemias (na medula óssea e sangue) e linfomas (nos gânglios linfáticos) são neoplasias (ou seja cancro) das células do sistema imunitário. Elas decorrem muitas vezes com efeitos auto-imunes e de imunodeficiência e são altamente invasivas, já que circulam livremente pelo sangue e linfa.

A rejeição de transplantes deve-se ao facto de as proteínas MHC da pessoa que doa o órgão serem diferentes (há grande variabilidade dos genes MHC, uma característica que protege a humanidade das infecções: há sempre alguém que sobrevive por ter um MHC que apresente os péptidos invasivos suficientemente cedo). Os linfócitos interpretam um péptido self apresentado por uma MHC de conformação diferente da habitual como sendo não-self, e matam as células do órgão transplantado. Este problema é reduzido com escolha de pessoas com MHC semelhantes para doações de órgãos (frequentemente irmãos, pais e filhos), e pode ser algo controlada com imunossuppressores como os glucocorticóides.

A imunodeficiência é causada por uma falta de Linfócitos, ou por um défice destes, pode também ser causada por uma deficiência de fagócitos. Contudo como os agentes do sistema imunitário interagem entre si quando existe a falta de um desses agentes todo o sistema imunitário fica ameaçado. A imunodeficiência pode ser congénita ou adquirida. Na Imunodeficiência congénita o sujeito sofre de uma desordem séria do sistema imunitário, em que os indivíduos não possuem nem linfócitos B nem Linfócitos T, como o nome indica esta doença normalmente é de nascença, e os indivíduos têm de ser submetidos a um ambiente isolado e completamente estéril. Esta deficiência é devida a um funcionamento anormal da medula óssea. O tratamento da doença pode passar por um transplante eficaz de medula óssea. Na imunodeficiência adquirida o sujeito adquire a deficiência do sistema imunitário mais tarde, o caso mais pragmático desta doença é o HIV, em que com uma diminuição dos Linfócitos T dá-se um enfraquecimento progressivo do organismo, que fica sujeito doenças oportunistas, doenças que em indivíduos com um sistema imunitário completo não têm

qualquer efeito ou que são pouco eficazes, mas que num caso em que o indivíduo se encontra com um sistema imunitário debilitado mostram-se muito eficazes e até mesmo mortais.