

## Princípios da imunidade inata e adaptativa

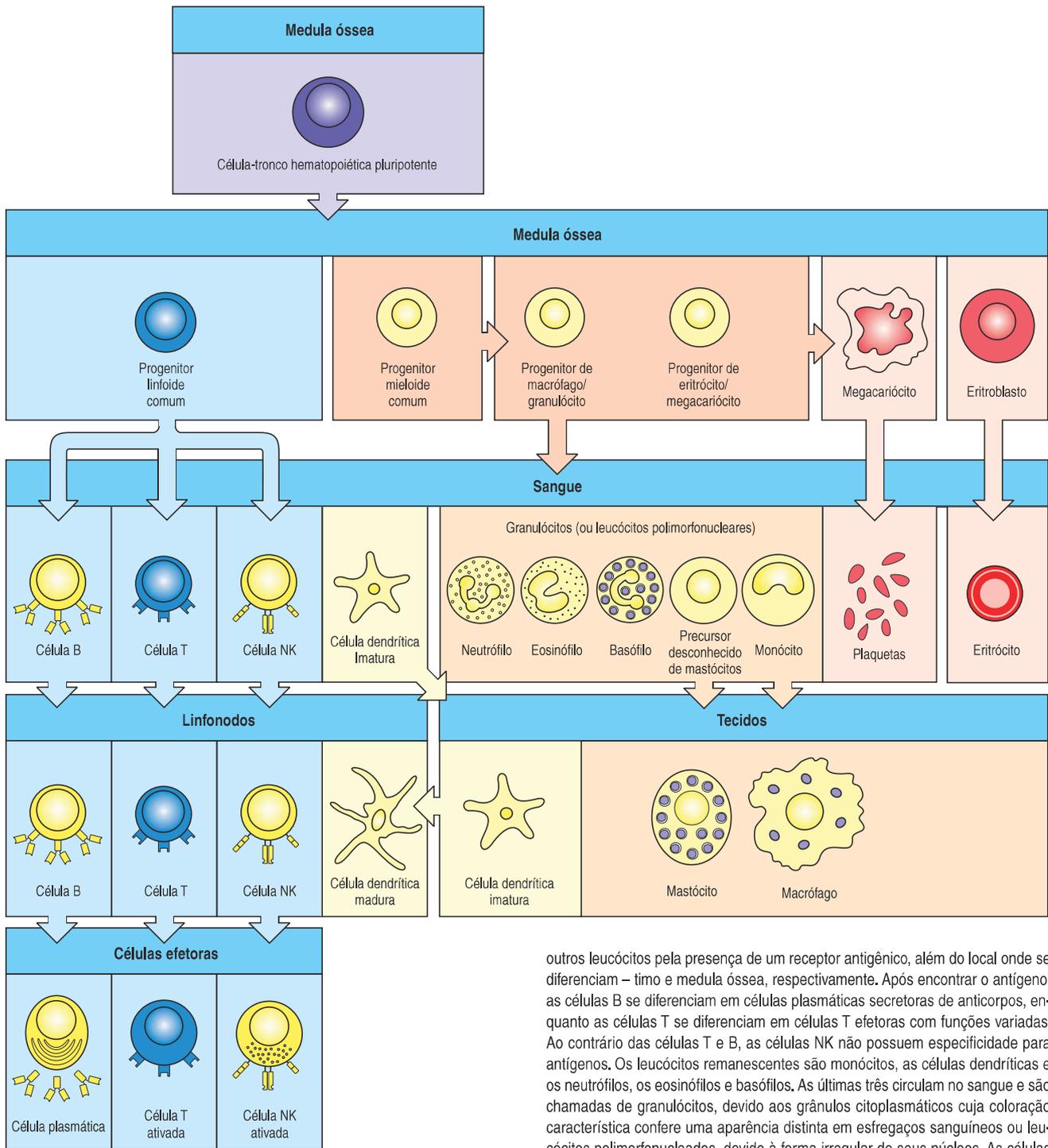
O corpo é protegido de agentes infecciosos e dos danos que eles causam, e de outras substâncias nocivas, como as toxinas de insetos, por uma variedade de células efetoras e moléculas, que juntas constituem o **sistema imune**. Nesta parte do capítulo, discutiremos os principais princípios fundamentais da resposta imune e introduziremos as células e tecidos do sistema imune, dos quais a resposta imune depende.

### 1-1 Funções da resposta imune

Para proteger o indivíduo de maneira eficaz contra uma doença, o sistema imune deve satisfazer quatro principais características. A primeira é o **reconhecimento imunológico**: a presença de uma infecção deve ser detectada. Esta tarefa é realizada pelas células sanguíneas brancas do sistema imune inato, as quais proporcionam uma resposta imediata, e pelos linfócitos do sistema imune adaptativo. A segunda tarefa é conter a infecção e, se possível, eliminá-la por completo, o que traz a ativa as **funções imune efetoras**, assim como o sistema do complemento de proteínas sanguíneas, anticorpos, e a capacidade destrutiva dos linfócitos e outras células sanguíneas brancas. Ao mesmo tempo, a resposta imune deve ser mantida sob controle para que não cause nenhum prejuízo ao próprio organismo. A **regulação imune**, ou a capacidade do sistema imune de se autorregular é, portanto, um aspecto importante nas respostas imunes, e a falha de tal regulação contribui para o desenvolvimento de determinadas condições como as alergias e as doenças autoimunes. A quarta tarefa é proteger o indivíduo contra a recorrência de uma doença devida a um mesmo patógeno. Uma característica particular do sistema imune adaptativo é capaz de produzir **memória imunológica**, de modo que, tendo sido exposta uma vez a um agente infeccioso, uma pessoa produzirá uma resposta forte e imediata contra qualquer exposição subsequente ao mesmo patógeno, isto é, ela terá uma imunidade protetora contra ele. Buscar maneiras de produzir imunidade de longa duração contra patógenos que não provocam essa imunidade naturalmente é um dos maiores desafios dos imunologistas hoje.

Quando um indivíduo encontra um agente infeccioso pela primeira vez, as defesas iniciais contra a infecção são barreiras físicas e químicas que impedem a entrada de microrganismo no corpo. Normalmente, isso não é considerado como parte do sistema imune próprio, e somente quando estas barreiras são superadas ou evadidas o sistema imune inicia sua ação. As primeiras células que respondem são as células sanguíneas brancas fagocíticas, tais como os macrófagos, que formam parte do sistema imune inato. Essas células são aptas a ingerir e matar micróbios pela produção de uma variedade de químicos tóxicos e enzimas de degradação poderosas. O sistema imune é de origem antiga, algumas formas da defesa inata contra a doença são encontradas em animais e plantas. Os macrófagos de humanos e outros vertebrados, por exemplo, são provavelmente os descendentes diretos, na evolução, de células fagocíticas presentes em animais simples, assim como aqueles que Metchnikoff observou em invertebrados como estrelas-do-mar.

A resposta imune inata ocorre rapidamente no momento de exposição a um organismo infeccioso. Sobrepondo-se à resposta imune inata, mas levando dias ao invés de horas para se desenvolver, o sistema imune adaptativo é capaz de eliminar as infecções mais eficientemente do que a resposta imune inata. Ela está presente apenas em vertebrados e depende primorosamente das funções de reconhecimento de linfócitos, que possuem a habilidade de distinguir um determinado patógeno e direcionar nele a resposta imune mais fortemente. Essas células podem reconhecer e responder a antígenos individuais por meio de **receptores de antígenos** altamente especializados na superfície dos linfócitos. Os bilhões de



**Figura 1.3** Todos os elementos celulares do sangue, incluindo as células do sistema imune, derivam das células tronco hematopoiéticas pluripotentes da medula óssea. Estas células pluripotentes dividem-se para produzir dois tipos de células-tronco. Um progenitor linfóide comum, que dá origem à linhagem linfóide (azul) de células sanguíneas brancas ou leucócitos, as células matadoras naturais (NK) e os linfócitos B e T. Um progenitor mielóide comum dá origem à linhagem mielóide (vermelho e amarelo), que compreende o restante dos leucócitos, os eritrócitos (hemácias) e os megacariócitos que produzem as plaquetas, importantes para a coagulação sanguínea. Os linfócitos T e B são distintos dos

outros leucócitos pela presença de um receptor antigénico, além do local onde se diferenciam – timo e medula óssea, respectivamente. Após encontrar o antígeno, as células B se diferenciam em células plasmáticas secretoras de anticorpos, enquanto as células T se diferenciam em células T efectoras com funções variadas. Ao contrário das células T e B, as células NK não possuem especificidade para antígenos. Os leucócitos remanescentes são monócitos, as células dendríticas e os neutrófilos, os eosinófilos e basófilos. As últimas três circulam no sangue e são chamadas de granulócitos, devido aos grânulos citoplasmáticos cuja coloração característica confere uma aparência distinta em esfregaços sanguíneos ou leucócitos polimorfonucleados, devido à forma irregular de seus núcleos. As células dendríticas imaturas (amarelo) são células fagocíticas que entram nos tecidos, elas maturam após encontrar um patógeno potencial. O progenitor linfóide comum também dá origem a uma subpopulação menor de células dendríticas, mas para manter a clareza, esta via de desenvolvimento não será ilustrada. Contudo, como existem mais células mielóides progenitoras comuns do que progenitores linfóides comuns, a maioria das células dendríticas do organismo se desenvolvem a partir de progenitores mielóides comuns. Os monócitos entram nos tecidos, onde se diferenciam em macrófagos fagocíticos. A célula precursora que dá origem aos mastócitos ainda é desconhecida. Os mastócitos também entram nos tecidos onde completam sua maturação.

linfócitos presentes coletivamente no corpo possuem um grande repertório de receptores antigênicos, o que permite que o sistema imune reconheça e responda virtualmente a qualquer antígeno a que a pessoa possa estar exposta. Reconhecendo e desenvolvendo a resposta específica contra um determinado patógeno é que a resposta imune adaptativa direciona os recursos do sistema imune para combater este patógeno, capacitando o organismo a dominar os patógenos que evadiram e superaram a imunidade inata. Os anticorpos e linfócitos ativados produzidos nesta fase da resposta também persistem após a infecção original ter sido eliminada e impedem reinfecções imediatas. Os linfócitos também são responsáveis pela imunidade duradoura que é produzida após uma resposta imune adaptativa a muitos patógenos, de modo que a resposta a uma segunda exposição ao mesmo microrganismo é mais rápida e intensa em magnitude, mesmo quando a exposição ocorre muitos anos depois.

## 1-2 As células do sistema imune derivam de precursores da medula óssea

Ambas as respostas imunes, inata e adaptativa, dependem de atividades das células sanguíneas brancas ou de **leucócitos**. Todas estas células são originárias da **medula óssea**, e muitas delas também se desenvolvem e maturam neste ambiente. Elas então migram para cuidar dos tecidos periféricos – algumas delas residindo dentro dos tecidos, outras circulando na corrente sanguínea e em um sistema especializado de vasos chamado de **sistema linfático**, que drena fluidos extracelulares e células livres dos tecidos, transportando-as pelo corpo como **linfa** e, finalmente, as devolve ao sistema sanguíneo.

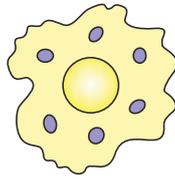
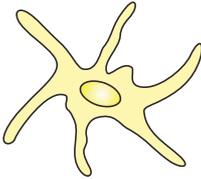
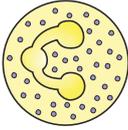
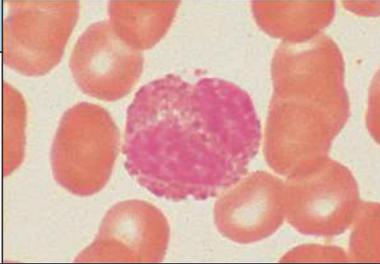
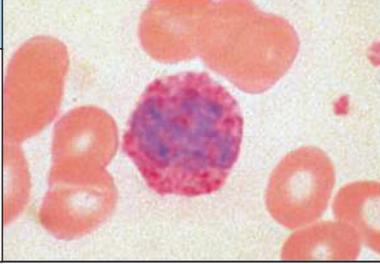
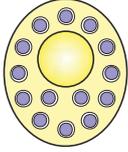
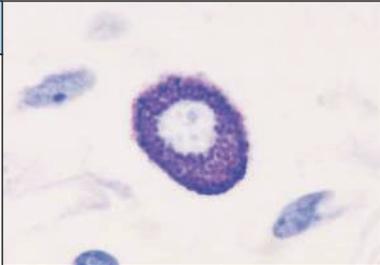
Todos os elementos celulares do sangue, incluindo as células sanguíneas vermelhas, que transportam oxigênio, as plaquetas, que deflagram a coagulação sanguínea em tecidos lesados e as células sanguíneas brancas do sistema imune, derivam de **células tronco hematopoéticas** da medula óssea. Assim como essas células podem dar origem a todos os diferentes tipos de células sanguíneas, elas são geralmente conhecidas como células-tronco hematopoéticas pluripotentes. Elas dão origem a células-tronco de potencial de desenvolvimento mais limitado, que são os progenitores imediatos das células sanguíneas vermelhas, plaquetas, e as duas principais categorias de células brancas, as linhagens **linfoide** e **mieloide**. Os diferentes tipos de células sanguíneas e suas linhagens são resumidos na Figura 1.3.

## 1-3 A linhagem mieloide compreende a maioria das células do sistema imune inato

O **progenitor mieloide comum** é o precursor de macrófagos, granulócitos, mastócitos e células dendríticas do sistema imune inato, e também de megacariócitos e células sanguíneas vermelhas, que não serão tratados aqui. As células da linhagem mieloide são apresentadas na Figura 1.4.

Os macrófagos residem na maioria dos tecidos corporais e são a forma madura dos **monócitos**, que circulam no sangue e migram continuamente nos tecidos, onde se diferenciam. Juntos, os monócitos e macrófagos compõem um dos três tipos de fagócitos no sistema imune: os outros são os granulócitos (termo coletivo para células sanguíneas brancas chamadas neutrófilos, eosinófilos e basófilos) e as células dendríticas. Os macrófagos são células de vida relativamente longa e realizam muitas funções diferentes através da resposta imune inata e da resposta imune adaptativa subsequente. Uma de suas funções é a de engolfar e matar microrganismos invasores. Neste papel fagocítico eles são uma importante defesa de primeira linha na imunidade inata e também descartam os patógenos e as células-alvo infectadas na resposta imune adaptativa. Os monócitos e macrófagos são fagocíticos, mas a maioria das infecções ocorre nos tecidos, de modo que são os macrófagos que primeiramente realizam esta importante função de proteção. Outro papel importante e crucial dos macrófagos é coordenar as respostas imu-

**Figura 1.4 Célula mielóides da imunidade inata e adaptativa.** As células da linhagem mielóide desempenham diversas funções importantes na resposta imune. As células são mostradas esquematicamente à esquerda com a forma na qual estão representadas ao longo deste livro. No quadro central, estão as fotomicrografias de cada tipo celular. Macrófagos e neutrófilos são primariamente células fagocíticas que engolfam patógenos para sua destruição dentro das vesículas intracelulares, uma função que essas células desempenham tanto na resposta imune inata quanto na adaptativa. As células dendríticas são fagocíticas quando imaturas e podem aprisionar patógenos; após a maturação, elas atuam como células apresentadoras de antígenos para as células T, iniciando a resposta imune adaptativa. Os macrófagos também podem apresentar antígenos às células T, ativando-as. As outras células mielóides são primariamente células secretoras, que liberam o conteúdo dos grânulos citoplasmáticos quando ativadas por anticorpos durante a resposta imune adaptativa. Acredita-se que os eosinófilos estejam envolvidos no ataque a grandes parasitas recobertos por anticorpos, tais como os vermes, ao passo que a função dos basófilos ainda não está bem esclarecida. Os mastócitos são células dos tecidos que desencadeiam a resposta inflamatória local contra um antígeno pela liberação de substâncias que atuam nos vasos sanguíneos locais, eles são importantes, também, nas respostas alérgicas.

Célula		Função ativada
<b>Macrófago</b> 		Fagocitose e ativação de mecanismos bactericidas  Apresentação de antígeno
<b>Célula dendrítica</b> 		Captura do antígeno na periferia  Apresentação de antígeno
<b>Neutrófilo</b> 		Fagocitose e ativação de mecanismos bactericidas
<b>Eosinófilo</b> 		Matar anticorpos cobertos por parasitas
<b>Basófilo</b> 		Desconhecida
<b>Mastócito</b> 		Liberação de grânulos contendo histamina e agentes ativos

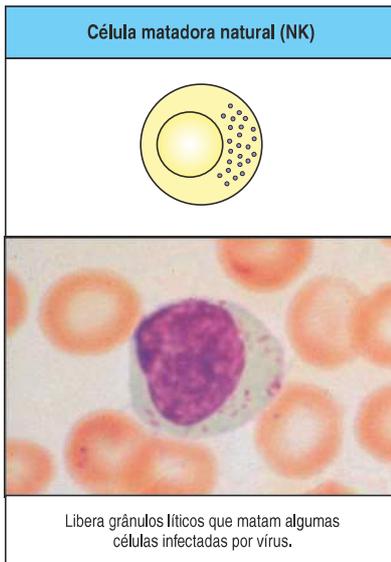
nes. Eles auxiliam a induzir a inflamação, que, como veremos, é um pré-requisito a uma resposta imune bem-sucedida e secretam proteínas de sinalização que ativam outras células do sistema imune e as recrutam para a resposta imune. Tanto quanto seu papel especializado no sistema imune, os macrófagos atuam como células limpadoras do organismo, eliminando células mortas e restos celulares.

Os **granulócitos** são assim chamados porque possuem grânulos densamente corados em seu citoplasma; são também chamados de **leucócito polimorfonucleares** devido ao seu núcleo de forma estranha. Existem três tipos de granulócitos: neutrófilos, eosinófilos e basófilos, os quais podem ser identificados pelas diferentes propriedades de coloração dos grânulos. Em comparação aos macrófagos, eles têm uma vida relativamente curta, sobrevivendo por apenas alguns dias, e são produzidos em maiores quantidades durante as respostas imunes, quando eles deixam o sangue e migram para os locais de infecção ou inflamação. Os **neutrófilos** fagocíticos são as células mais numerosas e importantes nas respostas imunes inatas. Eles capturam uma variedade de microrganismos por fagocitose e os destroem eficientemente em vesículas intracelulares usando enzimas de degradação e outras substâncias antimicrobianas armazenadas em seus grânulos citoplasmáticos. Seu papel será discutido com mais detalhes no Capítulo 2. Deficiências hereditárias na função dos neutrófilos levam a uma infecção bacteriana devastadora que será fatal se não tratada.

As funções de proteção dos eosinófilos e basófilos são menos entendidas. Seus grânulos contêm uma variedade de enzimas e proteínas tóxicas, que são liberadas quando a célula é ativada. Acredita-se que os eosinófilos e basófilos são importantes principalmente na defesa contra parasitas, os quais são muito grandes para serem ingeridos pelos macrófagos ou neutrófilos, mas sua principal importância clínica é seu envolvimento nas reações inflamatórias alérgicas, em que seus efeitos são mais prejudiciais do que protetores. As funções dessas células são discutidas no Capítulo 9 e seus papéis na inflamação alérgica, no Capítulo 13.

Os **mastócitos**, cujo precursor sanguíneo ainda não está bem definido, diferenciam-se nos tecidos. Embora mais conhecido por seu papel em coordenar as respostas alérgicas, o qual será discutido no Capítulo 13, acredita-se que eles atuem na proteção das superfícies internas do organismo contra os patógenos e estão envolvidos na resposta contra vermes parasíticos. Eles possuem grandes grânulos em seu citoplasma, os quais são liberados quando os mastócitos são ativados; isso ajuda a induzir a inflamação.

As **células dendríticas** são a terceira classe das células fagocíticas do sistema imune. Elas possuem longos processos semelhantes a dedos, como os dendritos das células nervosas, o que dá a elas o seu nome. As células dendríticas imaturas migram da medula óssea para a corrente sanguínea para entrar nos tecidos. Elas capturam substâncias particuladas por fagocitose e ingerem continuamente grandes quantidades de fluido extracelular e seu conteúdo, por um processo conhecido como **macropinocitose**. Como os macrófagos e neutrófilos, elas degradam os patógenos que capturaram, mas sua principal função no sistema imune não é a eliminação de microrganismos. Ao contrário, as células dendríticas que encontraram microrganismos invasores maturam-se em células capazes de ativar uma determinada classe de linfócitos, os linfócitos T, descritos a seguir. As células dendríticas desempenham essa função apresentando os antígenos patogênicos em sua superfície, de modo que eles possam ser reconhecidos e tratados por este tipo de linfócitos. Como discutiremos mais adiante neste capítulo, apenas o reconhecimento do antígeno não é suficiente para ativar um linfócito T que nunca havia encontrado este antígeno anteriormente. As células dendríticas maduras, contudo, possuem propriedades adicionais que as permitem ativar os linfócitos T. Células que podem apresentar antígenos para inativar e ativar os linfócitos T pela primeira vez são conhecidas como **células apresentadoras de antígenos (APCs)** e estas células formam uma ligação crucial entre a resposta imune inata e a resposta imune adaptativa. Os macrófagos também podem atuar como células apre-



**Figura 1.5 Células NK.** Estas células são grandes, granulares e semelhantes aos linfócitos, com importantes funções na imunidade inata, principalmente contra infecções intracelulares sendo capazes de matar outras células. Diferentemente dos linfócitos, elas não possuem receptores antígeno-específicos. (Fotografia cortesia de B. Smith.)

sentadoras de antígeno, e são importantes em determinadas situações. As células dendríticas, contudo, são as células especializadas em apresentar o antígeno aos linfócitos e iniciar a resposta imune adaptativa.

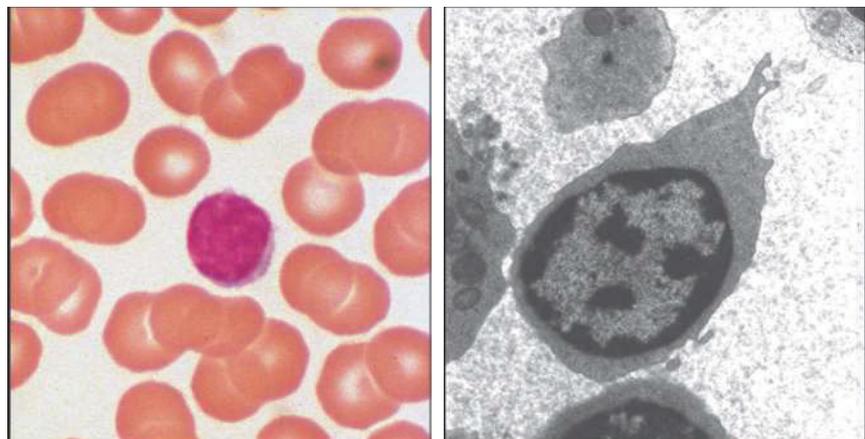
#### 1-4 Os linfócitos do sistema imune adaptativo e as células matadoras naturais da imunidade inata pertencem à linhagem linfoide

O **progenitor linfoide comum** na medula óssea dá origem aos linfócitos antígeno-específicos do sistema imune adaptativo e, também, a um tipo de linfócito que responde à presença de infecção, mas não é específico para antígeno, e, portanto, é considerado como parte do sistema imune inato. Este último é uma grande célula com um citoplasma granular distinto e é chamado de **célula matadora natural (célula NK)** (Figura 1.5). Estas células são capazes de reconhecer e matar algumas células anormais, como, por exemplo, algumas células tumorais e células infectadas com o vírus herpes. Suas funções na imunidade inata estão descritas no Capítulo 2.

Finalmente, chegamos aos linfócitos antígeno-específicos, os quais constituem o principal interesse deste livro. A partir desse momento, o termo linfócito será usado para se referir somente aos linfócitos antígeno-específicos, a não ser que seja especificado de outra forma. O sistema imune deve ser capaz de produzir uma resposta imune contra qualquer tipo de patógeno entre uma ampla variedade que uma pessoa possa encontrar ao longo da vida. Os linfócitos tornam isso possível coletivamente através de receptores de antígenos altamente variáveis presentes em sua superfície, através dos quais eles reconhecem e ligam os antígenos. Cada linfócito maduro possui uma variante única de um protótipo de receptor de antígeno, de modo que a população de linfócitos expressa uma grande repertório de receptores altamente diversos em relação aos seus sítios de ligação do antígeno. Entre os bilhões de linfócitos circulantes no organismo, em um dado momento, sempre haverá algum que possa reconhecer um antígeno estranho.

Na ausência de uma infecção, a maioria dos linfócitos que circulam no organismo são pequenas células sem sinais distintos, com poucas organelas citoplasmáticas e a grande parte da cromatina nuclear inativa, como mostra seu estado condensado (Figura 1.6). Esta aparência é típica de células inativas. Não surpreende que até os anos 1960 os livros textos descreviam essas células, agora o foco central da imunologia, como não tendo nenhuma função conhecida. Sem dúvida, esses pequenos linfócitos não têm atividade funcional até que eles encontrem seu antígeno-específico. Os linfócitos que ainda não foram ativados pelo antígeno são conhecidos como **linfócitos virgens**. Os linfócitos que já encontraram seu antígeno, tornaram-se ativados, e diferenciaram-se em linfócitos totalmente funcionais são conhecidos como **linfócitos efetores**.

**Figura 1.6 Linfócitos são principalmente células pequenas e inativas.** O quadro à esquerda mostra uma fotomicrografia de um pequeno linfócito, o núcleo foi corado de roxo com hematoxilina e eosina, cercado por hemácias (as quais não possuem núcleo). Observe a mancha mais escura de cromatina condensada do núcleo do linfócito, indicando pouca atividade transcricional, a ausência relativa de citoplasma e o pequeno tamanho. O quadro à direita mostra uma microscopia eletrônica de transmissão de um pequeno linfócito. Observe a evidência de inatividade funcional: cromatina condensada, o citoplasma escasso e a ausência de retículo endoplasmático rugoso. (Cortesia de N. Rooney.)



Existem dois tipos de linfócitos: **os linfócitos B (células B) e os linfócitos T (células T)**, cada um com diferentes funções no sistema imune e tipos distintos de receptores antigênicos. Após o antígeno se ligar a um **receptor de antígeno de células B ou receptor de células B**, na superfície da célula B, o linfócito irá proliferar e diferenciar-se em **células plasmáticas**. Esta é a forma efetora dos linfócitos B e seus anticorpos produzidos, os quais são a forma secretada dos receptores de célula B e possuem especificidade antigênica idêntica. Dessa forma, o antígeno que ativa uma determinada célula B se torna o alvo dos anticorpos produzidos pela progênie desta célula. As moléculas de anticorpos como uma classe são conhecidas como **imunoglobulinas (Ig)**, e os receptores de antígeno dos linfócitos B são, também, conhecidos como **imunoglobulina de membrana (mIg) ou imunoglobulina de superfície (sIg)**.

O **receptor de antígeno de células T ou receptor de células T (TCR)** é relacionado à imunoglobulina, mas é distinto em sua estrutura e propriedade de reconhecimento. Após a ativação de uma célula T depois de seu primeiro contato com o antígeno, ela prolifera e diferencia-se em um dos diferentes tipos funcionais de **linfócitos T efetores**. As funções das células T se dividem em três classes: morte, ativação e regulação. As **células T citotóxicas** matam as células que estão infectadas com vírus ou outro tipo de patógeno intracelular. As **células T auxiliares** produzem outros sinais adicionais essenciais que ativam as células B ativadas por antígenos a diferenciarem e produzir anticorpos. Algumas dessas células T podem também ativar os macrófagos a se tornarem mais eficientes para matar os patógenos capturados. Voltaremos às funções das células T citotóxicas e T auxiliares mais adiante neste capítulo, e suas ações serão descritas em detalhes nos Capítulos 8 e 10. As **células T reguladoras** suprimem a atividade de outros linfócitos e auxiliam a controlar as respostas imunes. Essas serão discutidas nos Capítulos 8, 10 e 14.

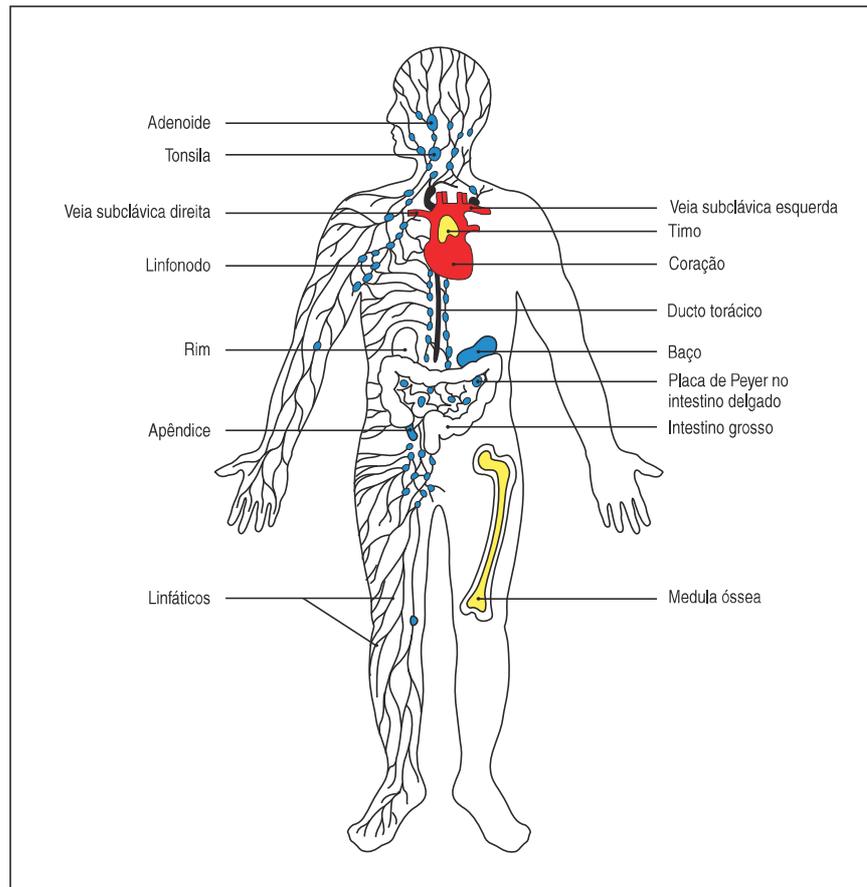
Durante o desenvolvimento de uma resposta imune, algumas células B e T são ativadas pelo antígeno, diferenciando-se em **células de memória**. Estas são os linfócitos responsáveis pela imunidade de longa-duração, que produzidos após uma doença ou vacinação. As células de memória irão, prontamente, diferenciar-se em células efetoras numa segunda exposição a seu antígeno específico. A memória imunológica está descrita no Capítulo 10.

### 1-5 Linfócitos amadurecem na medula óssea ou no timo e então se reúnem nos tecidos linfoides por todo o organismo

Os linfócitos circulam pelo sangue e pela linfa e, também, são encontrados em grande número nos **tecidos linfoides** ou **órgãos linfoides**, que são organizados em agregados de linfócitos em uma rede de células não-linfoides. Os órgãos linfoides podem ser grosseiramente divididos em **órgãos linfoides centrais** ou **primários**, onde os linfócitos são produzidos, e **órgãos linfoides periféricos** ou **secundários**, onde os linfócitos virgens maduros são mantidos e as respostas imune adaptativas são iniciadas. Os órgãos linfoides centrais são a medula óssea e o **timo**, um órgão localizado no tórax superior. Os órgãos periféricos compreendem os **linfonodos**, o **baço** e os **tecidos linfoides da mucosa** do intestino, dos tratos respiratório e nasal, do trato urogenital e de outras mucosas. A localização dos principais tecidos linfoides é mostrada esquematicamente na Figura 1.7, e os órgãos linfoides periféricos individuais serão descritos com mais detalhes mais adiante neste capítulo. Os linfonodos são interconectados por um sistema de vasos linfáticos, que drenam fluido extracelular dos tecidos para os linfonodos, e retornam ao sangue.

Ambos os linfócitos B e T se originam da medula óssea, mas apenas os linfócitos B amadurecem na medula. Os linfócitos T precursores migram para o timo, de onde eles receberam o nome, e lá amadurecem. O “B” dos linfócitos B originou-se da **bursa de Fabricius**, um órgão linfoide de galinhas jovens, onde os linfócitos amadurecem; felizmente, pode ser igualmente empregado para aqueles derivados da medula óssea. Uma vez atingido o amadurecimento completo, os dois ti-

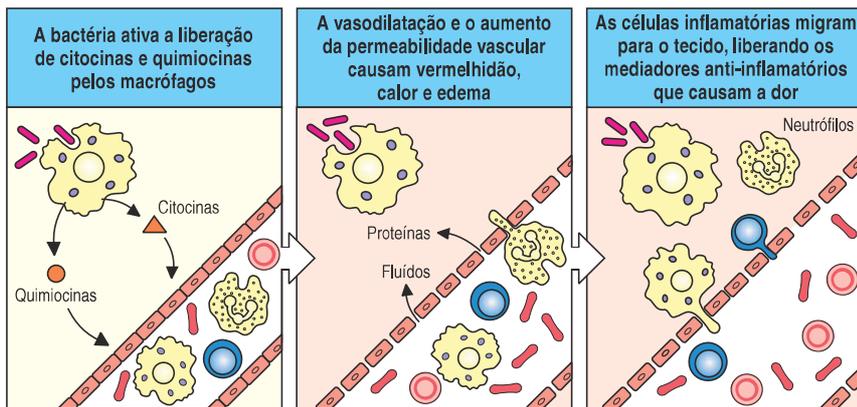
**Figura 1.7 Distribuição dos tecidos linfoides no organismo.** Os linfócitos são derivados das células-tronco da medula óssea e se diferenciam nos órgãos linfoides centrais (amarelo): as células B na medula óssea e as células T no timo. Essas células migram desses tecidos e são levadas pela circulação sanguínea até os órgãos linfoides periféricos (azul). Estes incluem os linfonodos, o baço e os tecidos linfoides associados à mucosa, como as tonsilas, as placas de Peyer e o apêndice. Os órgãos linfoides periféricos são os locais de ativação dos linfócitos pelo antígeno, e os linfócitos recirculam entre o sangue e esses órgãos até encontrar seu antígeno específico. Os vasos linfáticos drenam o fluido extracelular dos tecidos periféricos, através dos linfonodos para o ducto torácico, desembocando na veia subclávia esquerda. Esse fluido, conhecido como linfa, leva o antígeno capturado pelas células dendríticas e macrófagos para os linfonodos recirculando os linfócitos dos linfonodos de volta para o sangue. Os tecidos linfoides também estão associados a outras mucosas, como as que revestem os brônquios (não apresentado).



pos de linfócitos entram na corrente sanguínea como linfócitos maduros virgens. Eles circulam através dos tecidos linfoides periféricos, onde uma resposta imune adaptativa é iniciada se um linfócito encontra seu antígeno correspondente. Contudo, antes disso, uma resposta imune inata contra a infecção geralmente, já ocorreu, e agora vemos como isso alerta o restante do sistema imune para a presença de um patógeno.

### 1-6 A maioria dos agentes infecciosos ativa o sistema imune inato e induz a uma resposta inflamatória

A pele, o revestimento interno da mucosa epitelial que reveste as vias aéreas e o intestino são as primeiras defesas contra os patógenos invasores, formando uma barreira química e física contra a infecção. Os microrganismos que rompem essas defesas encontram células e moléculas que imediatamente desenvolvem uma resposta imune inata. Os macrófagos que residem nestes tecidos são a primeira linha da defesa contra bactéria, por exemplo, as quais eles reconhecem por meio de receptores que ligam aos constituintes comuns de muitas superfícies bacterianas. O comprometimento desses receptores ativa o macrófago a engolfar a bactéria e degradá-la internamente, e a secretar proteínas chamadas de citocinas e quimiocinas, bem como outras moléculas biologicamente ativas. Uma resposta similar ocorre contra vírus, fungo e outros parasitas. **Citocina** é o nome geral dado a qualquer proteína que é secretada por células e afeta o comportamento das células vizinhas portadoras de receptores adequados. As **quimiocinas** são proteínas secretadas que atraem células portadoras de receptores de quimiocinas, como os neutrófilos e monócitos, da corrente sanguínea para o tecido infectado (Figura 1.8). As citocinas e quimiocinas liberadas pelos macrófagos ativados iniciam o



**Figura 1.8 A infecção ativa uma resposta inflamatória.** Os macrófagos que encontram bactérias ou outros patógenos nos tecidos são ativados para liberar citocinas que aumentam a permeabilidade dos vasos sanguíneos permitindo que fluidos e proteínas passem para os tecidos. Essas células também produzem quimiocinas que direcionam a migração dos neutrófilos para o local de infecção. A adesão das células endoteliais dos vasos sanguíneos também é alterada de modo que as células aderem à parede e são capazes de passar por ela. Primeiro estão representados os neutrófilos, e depois os monócitos passam do sangue para os tecidos, como mostra a figura. O acúmulo de fluidos e de células no local de infecção causa vermelhidão, inchaço, aquecimento e dor, coletivamente denominados inflamação. Os neutrófilos e os macrófagos são as principais células inflamatórias. Mais tarde, durante a resposta imune, os linfócitos podem também contribuir para a inflamação.

processo conhecido como **inflamação**. A inflamação de um tecido infectado tem vários efeitos benéficos no combate à infecção. Ela recruta células e moléculas da imunidade inata da circulação para os tecidos onde são necessárias para destruir o patógeno diretamente. Além disso, aumenta o fluxo de linfa contendo microrganismos e as células portadoras de antígenos para os tecidos linfoides vizinhos, onde ativarão os linfócitos e iniciarão a resposta imune adaptativa. Finalmente, uma vez que a resposta imune adaptativa foi ativada, a inflamação também recruta os efetores do sistema imune adaptativo, as moléculas de anticorpo e as células T efetoras para os locais de infecção.

A inflamação local e a fagocitose das bactérias invasoras talvez possam ser ativadas como resultado da ativação de um grupo de proteínas plasmáticas conhecidas coletivamente como **complemento**. A ativação do sistema do complemento pela superfície bacteriana leva a uma cascata de reações proteolíticas que recobre os microrganismos, mas não as células do próprio corpo, com fragmentos do complemento. Os micróbios revestidos pelo complemento são reconhecidos e ligados aos **receptores do complemento** específicos nos macrófagos, levando à fagocitose e a sua destruição.

A inflamação é, tradicionalmente, definida por quatro palavras do latim: *calor, dolor, rubor e tumor*, significando calor, dor, rubor e inchaço, o que reflete os efeitos das citocinas e de outros mediadores inflamatórios nos vasos sanguíneos locais. A dilatação e o aumento da permeabilidade dos vasos sanguíneos durante a inflamação leva a um aumento do fluxo sanguíneo local e ao extravasamento de fluido para os tecidos, causando calor, rubor e inchaço. As citocinas e os fragmentos do complemento têm efeitos importantes no endotélio que reveste os vasos sanguíneos. As próprias células endoteliais também produzem citocinas em resposta à infecção. As citocinas inflamatórias produzem mudanças nas propriedades de adesão das células endoteliais, fazendo a adesão dos leucócitos circulantes nas células endoteliais e sua migração entre elas para o local da infecção, para onde são atraídos por quimiocinas. A migração das células para dentro dos tecidos e suas ações locais causam a dor.

Os principais tipos de células presentes na fase inicial de uma resposta inflamatória são os macrófagos e neutrófilos, sendo que estes últimos são recrutados para o tecido inflamado e infectado em grande número. Os macrófagos e neutrófilos são também conhecidos como **células inflamatórias**. Como os macrófagos, os neutrófilos possuem receptores de superfície para constituintes bacterianos comuns e para o complemento, e são as principais células que capturam e destroem os microrganismos invasores. O influxo de neutrófilos é logo seguido por monócitos, que rapidamente se diferenciam em macrófagos, reforçando e mantendo a resposta imune inata. Mais lentamente, os eosinófilos também migram para o tecido inflamado e também contribuem para a destruição do microrganismo invasor.

Além de destruir diretamente os patógenos, a resposta imune inata tem consequências cruciais para o início da resposta imune adaptativa, como será visto na próxima seção. Isso ocorre principalmente pela ação das células dendríticas.

### 1-7 A ativação de células apresentadoras de antígeno especializadas é o primeiro passo necessário para indução da imunidade adaptativa

A indução de uma resposta imune adaptativa inicia quando um patógeno é ingerido por uma célula dendrítica imatura no tecido infectado. Estas células fagocíticas especializadas residem na maioria dos tecidos e, como os macrófagos, são de longa duração comparadas a outras células sanguíneas brancas. Elas se originam na medula óssea (ver Seção 1-3), e, enquanto imaturas, migram através da corrente sanguínea para suas estações periféricas, onde avaliam o ambiente para a presença de patógenos.

Como os macrófagos e neutrófilos, as células dendríticas imaturas também possuem receptores em suas superfícies, que reconhecem características comuns de muitos patógenos, como os **lipopolissacarídeos bacterianos**. Os componentes microbianos ligados a estes receptores estimulam as células dendríticas a engolir o patógeno e degradá-lo intracelularmente. Células dendríticas imaturas também recolhem material extracelular continuamente, incluindo partículas virais e bactérias, pelo mecanismo de macropinocitose independente de receptor e são, dessa forma, capazes de internalizar e degradar patógenos que seus receptores da superfície celular não detectam. A função das células dendríticas, contudo, não é primeiramente destruir os patógenos, mas sim levar antígenos patogênicos aos órgãos linfoides periféricos e lá apresentá-los aos linfócitos T. Capturando os patógenos e seus componentes, as células dendríticas migram para os tecidos linfoides periféricos, onde maturam em células apresentadoras de antígeno altamente efetivas. Elas apresentam fragmentos de antígenos patogênicos em sua superfície e a produção de proteínas de superfície celular conhecidas como **moléculas coestimuladoras**, que, como o nome sugere, fornecem sinais que atuam juntamente com os antígenos para estimular os linfócitos T a proliferar e diferenciar-se em sua forma completamente funcional final (Figura 1.9). Pelo fato de as células B não serem ativadas pela maioria dos antígenos sem o “auxílio” das células T auxiliares ativadas, a ativação de linfócitos T virgens é um estágio inicial essencial em virtualmente todas as respostas imunes adaptativas.

As células dendríticas ativadas também secretam citocinas que influenciam as respostas imunes inata e adaptativa, tornando essas células vigilantes essenciais que determinam se e como o sistema imune responde à presença de agentes infecciosos. A maturação das células dendríticas e seu papel central na apresentação dos antígenos as células T virgens são discutidos no Capítulo 8.

**Figura 1.9 As células dendríticas iniciam as respostas imunes adaptativas.** As células dendríticas imaturas residentes nos tecidos capturam os patógenos e seus antígenos por macropinocitose e por endocitose mediada por receptor. Elas são estimuladas pelo reconhecimento da presença dos patógenos a migrar para os linfonodos regionais, pelos vasos linfáticos, para os linfonodos regionais, onde chegam como células dendríticas não-fagocíticas completamente maduras que expressam o antígeno e as moléculas coestimuladoras necessárias para ativar os linfócitos T virgens que reconhecem o antígeno, estimulando a proliferação e a diferenciação dos linfócitos.

