

proliferação, as células T efetoras reexpressam os receptores S1P e são, novamente, capazes de migrar em resposta ao gradiente de S1P. A regulação da saída, tanto dos linfócitos efetores quanto dos linfócitos virgens dos órgãos linfoides periféricos pela S1P, é a base para um novo tipo de imunossupressor, a FTY720. A FTY720 inibe a resposta imune em modelos animais de transplantes e de autoimunidade impedindo que os linfócitos retornem para a circulação, causando uma rápida linfopenia. *In vivo*, a FTY720 torna-se fosforilada e mimetiza a S1P como um antagonista para os receptores S1P. A FTY720 fosforilada pode inibir a saída dos linfócitos por seus efeitos nas células endoteliais, que aumentam a formação das junções ocludentes fechando as saídas, ou pela ativação crônica dos receptores S1P, levando à inativação e à regulação negativa dos receptores.

#### 8-4 As respostas de células T iniciam-se nos órgãos linfoides periféricos por meio das células dendríticas ativadas

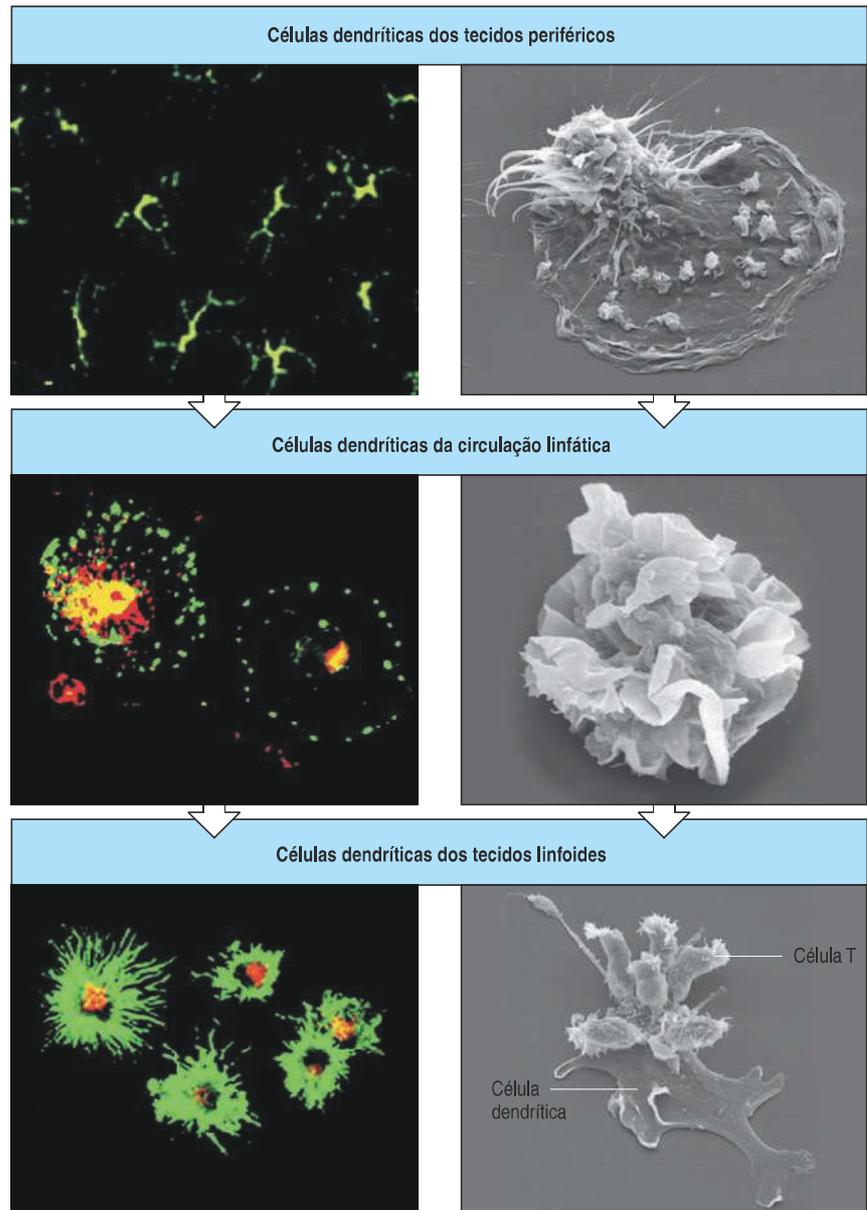
A primeira vez que se demonstrou a importância dos órgãos linfoides periféricos para iniciar a resposta imune adaptativa ocorreu por meio de um experimento genial no qual uma camada de pele foi isolada do organismo, de modo a manter a circulação sanguínea, mas sem drenagem linfática. O antígeno colocado nessa camada não ativou uma resposta de células T, demonstrando que as células T não se sensibilizam somente no tecido infectado. Os patógenos e seus produtos devem, portanto, ser transportados para os tecidos linfoides. Os antígenos introduzidos diretamente na circulação sanguínea são aprisionados pelas células apresentadoras de antígenos no baço. Os patógenos que infectam outros locais, como um corte na pele, são transportados pela linfa e aprisionados nos linfonodos mais próximos ao local da infecção (ver Seção 1-15). Os patógenos que infectam as superfícies das mucosas são transportados diretamente através da mucosa para os tecidos linfoides, como as tonsilas e as placas de Peyer do intestino.

O transporte do antígeno do local de infecção para o tecido linfóide mais próximo é auxiliado ativamente pela resposta imune inata. Uma resposta da imunidade inata é uma reação inflamatória ao local de infecção, que aumenta a taxa de entrada de plasma sanguíneo para o tecido infectado, aumentando a drenagem de fluido extracelular para a linfa, levando consigo o antígeno livre, que é, então, levado até os tecidos linfoides. Mais importante do que a ativação da resposta adaptativa é a indução da maturação das células dendríticas teciduais que aprisionaram antígenos solúveis ou particulados no local da infecção (Figura 8.9). As células dendríticas imaturas residentes nos tecidos podem ser ativadas por meio de seus TLRs, os quais sinalizam a presença dos patógenos (ver Figura 2.16), pelos tecidos danificados, ou por citocinas produzidas durante a resposta inflamatória. As células dendríticas respondem a esses sinais, migrando para os linfonodos e expressando moléculas coestimuladoras que são necessárias, além do antígeno, à ativação das células T virgens. Nos tecidos linfoides, essas células dendríticas maduras apresentam o antígeno para as células T virgens e ativam quaisquer células T específicas para o antígeno, para dividir e maturar em células efetoras que entram novamente na circulação.

Os macrófagos que são encontrados na maioria dos tecidos, incluindo o tecido linfóide, e as células B, as quais estão localizadas principalmente nos tecidos linfoides, podem ser induzidas de maneira similar por meio dos mesmos receptores inespecíficos para o antígeno para expressar moléculas coestimuladoras e atuar como células apresentadoras de antígenos. A distribuição das células dendríticas, dos macrófagos e das células B nos linfonodos está representada de forma esquemática na Figura 8.10. Somente esses três tipos de células expressam as moléculas coestimuladoras necessárias para ativar as células T virgens. Além disso, todas elas expressam essas moléculas apenas quando ativadas durante uma infecção. As células dendríticas podem capturar, processar e apresentar antígenos de todas as fontes, os quais são apresentados principalmente nas áreas de células T, e direcionar a expansão clonal inicial e a diferenciação de maneira esmagadora das células T virgens em

### Figura 8.9 Células dendríticas em diferentes estágios de maturação.

Os quadros à esquerda mostram micrografias de fluorescência de células dendríticas coradas para moléculas do MHC de classe II em verde e para proteínas lisossomais em vermelho. Os quadros da direita mostram micrografias eletrônicas de varredura de células dendríticas. As células dendríticas imaturas possuem longas expansões, ou dendritos, dos quais recebem o nome (quadros superiores). O corpo das células é difícil de distinguir, mas elas possuem muitas vesículas endocíticas que coram tanto para o MHC de classe II quanto para os lisossomos. Quando estas duas cores se sobrepõem, temos uma fluorescência em amarelo. As células dendríticas imaturas são ativadas e deixam os tecidos migrando através dos linfáticos em direção aos tecidos linfoides secundários. Durante essa migração, ocorrem mudanças em sua morfologia. As células dendríticas perdem a capacidade de fagocitar antígenos e começam a aparecer as proteínas lisossômicas coradas em vermelho, que são diferentes das moléculas do MHC de classe II coradas em verde (quadro central). As células dendríticas agora possuem muitas pregas de membrana, como mostrado no quadro à direita, o que deu a essas células o seu primeiro nome: células "com véus". Finalmente, nos linfonodos, essas células se tornam células dendríticas maduras que expressam altos níveis de complexos peptídeo:MHC e moléculas coestimuladoras e são potentes ativadoras de células T CD4 e T CD8 virgens. No linfonodo, as células não fazem fagocitose, e a coloração vermelha dos lisossomos é bastante distinta da coloração verde das moléculas do MHC de classe II expressa em grande quantidade em expansões das células dendríticas (quadros inferiores). A micrografia da esquerda mostra a morfologia típica de uma célula dendrítica madura e sua interação com a célula T. (Micrografias fluorescentes cortesia de I. Mellman, P. Pierre e S. Turley. Micrografias eletrônica de varredura cortesia de K. Dittmar.)



células T efectoras. Os macrófagos e as células B se especializam no processamento e na apresentação de patógenos ingeridos ou de antígenos solúveis, respectivamente, e interagem principalmente com células T CD4 efectoras instruídas.

### 8-5 Há duas classes funcionais distintas de células dendríticas

As células dendríticas são derivadas dos progenitores linfoides e mieloides na medula óssea. Elas saem da medula óssea para migrar através do sangue por todos os tecidos do organismo e também diretamente para os órgãos linfoides periféricos. Pelos menos duas amplas classes de células dendríticas são atualmente reconhecidas: as chamadas **células dendríticas convencionais (cDC)**, referindo-se às células dendríticas que participam mais diretamente na apresentação do antígeno e à ativação das células T virgens, e as **células dendríticas plasmacitoides (pDC)**, uma linhagem distinta que produz grande quantidade de interferon, principalmente em resposta a uma infecção viral, mas não parece ser tão importante para a ativação das células

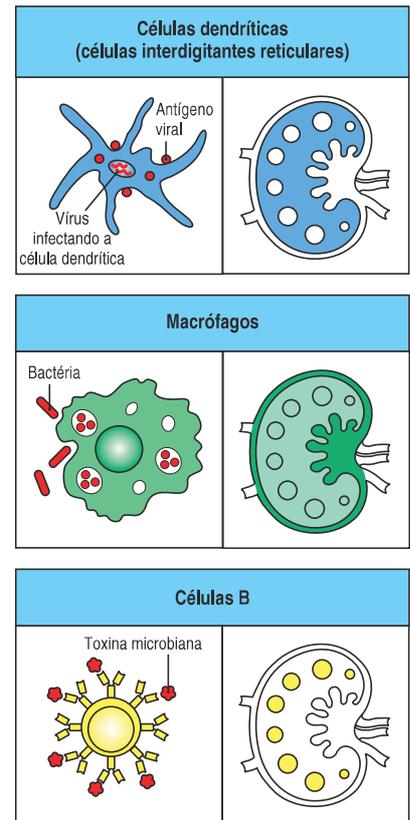
**Figura 8.10 As células apresentadoras de antígeno distribuem-se diferentemente no linfonodo.** As células dendríticas são encontradas por todo o córtex do linfonodo nas áreas de célula T. Os macrófagos distribuem-se através de todo o linfonodo, mas são encontrados principalmente nos seios marginais, onde a linfa aferente chega antes de permear todo o tecido linfóide, e também nos cordões medulares, onde

a linfa eferente chega antes de passar pelos eferentes linfáticos em direção ao sangue. As células B são encontradas principalmente nos folículos. Acredita-se que esses três tipos de células apresentadoras de antígeno estão adaptados a apresentar diferentes tipos de patógenos ou produtos de patógenos, mas as células dendríticas maduras são as principais ativadoras de células T virgens.

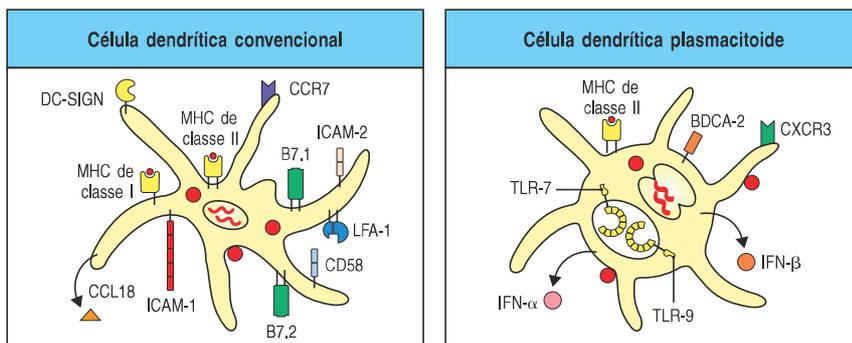
T virgens (Figura 8.11). Neste livro, todas as menções feitas às células dendríticas se referem às células dendríticas convencionais, a não ser que seja especificado.

As células dendríticas podem ser identificadas pela expressão de moléculas de superfície específicas. As células dendríticas, os macrófagos e os monócitos expressam integrinas de cadeias  $\alpha$  diferentes e, portanto, apresentam distintas integrinas  $\beta_2$  na sua superfície. A integrina predominante dos leucócitos nas células dendríticas convencionais é a  $\alpha_x\beta_2$ , também conhecida como **CD11c:CD18** ou receptor do complemento-4 (CR4). Essa integrina é um receptor para o produto da clivagem do C3 do complemento, o iC3b, fibrinogênio e ICAM-1. Em camundongos, células dendríticas CD11c positivas podem ser posteriormente divididas em três subpopulações: aquelas que expressam o CD4, que expressam o homodímero CD8 $\alpha$  ou aquelas que não expressam esses receptores. Ainda não está claro se a expressão diferencial desses marcadores tem significância funcional, mas a subpopulação de células dendríticas “CD11c-bright” pode diferir na produção de citocinas, como a IL-12, a qual pode atuar na resposta imune adaptativa subsequente, como veremos. Por outro lado, monócitos e macrófagos expressam baixos níveis de CD11c e expressam predominantemente a integrina  $\alpha_M\beta_2$ , também denominada **CD11b:CD18** ou **Mac-1**. As células dendríticas plasmacitoides também não expressam altos níveis de CD11c e foram identificadas, no homem, pela expressão de marcadores específicos, como o antígeno de células dendríticas sanguíneas 2 (BDCA-2 *blood dendritic cell antigen 2*), uma lectina tipo C) ou, em camundongos, pela lecitina H semelhante à imunoglobulina ligadora de ácido siálico (Siglec-H), e ambas podem atuar no reconhecimento dos patógenos.

As células dendríticas são encontradas em grande parte do epitélio de superfície e na maioria dos órgãos sólidos, como o coração e os rins. Ali elas apresentam um fenótipo imaturo associado a baixos níveis de proteínas do MHC e de moléculas coestimuladoras B7 (ver Seção 2-10) e assim ainda não estão equipadas para estimular as células T virgens. As células dendríticas imaturas também compartilham com suas semelhantes, os macrófagos, a capacidade de reconhecer e ingerir patógenos por meio de receptores que reconhecem os padrões moleculares associados aos patógenos e são muito ativas na captura do antígeno por fagocitose por meio de receptores como a lectina DEC 205. Outros antígenos extracelulares são capturados de maneira inespecífica por um processo de **macropinocitose**, no qual grandes volumes de fluido circundantes são englobados.



**Figura 8.11 Células dendríticas convencionais e plasmacitoides desempenham papéis distintos na resposta imune.** As células dendríticas convencionais maduras (quadro à esquerda) estão principalmente relacionadas à ativação das células T virgens. Há várias subpopulações de células dendríticas convencionais, mas todas elas processam antígenos eficientemente, e quando maturam, expressam as proteínas do MHC e moléculas coestimuladoras para instruir as células T virgens. As proteínas de superfície celular expressas pelas células dendríticas maduras estão descritas no texto. As células dendríticas imaturas não possuem muitas moléculas na superfície celular, mas possuem vários receptores de superfície que reconhecem as moléculas dos patógenos, incluindo a maioria dos receptores semelhantes ao Toll (TLRs). As células dendríticas plasmacitoides (quadro à direita) são sentinelas, principalmente para as infecções virais, e secretam grandes quantidades de interferons de classe I. Esta categoria de células dendríticas são menos eficientes na instrução das células T, mas expressam os receptores intracelulares TLR-7 e TLR-9, que detectam infecções virais.



Vias de processamento e apresentação do antígeno pelas células dendríticas					
	Fagocitose mediada pelo receptor	Macropinocitose	Infecção viral	Apresentação cruzada após captura fagocítica ou macropinocítica	Transferência de células dendríticas para células dendríticas locais
Tipo de patógeno apresentado	Bactérias extracelulares	Bactérias extracelulares, antígenos solúveis, partículas virais	Vírus	Vírus	Vírus
Moléculas do MHC carregadas	MHC de classe II	MHC de classe II	MHC de classe I	MHC de classe I	MHC de classe I
Tipo de células T virgens ativadas	Células T CD4	Células T CD4	Células T CD8	Células T CD8	Células T CD8

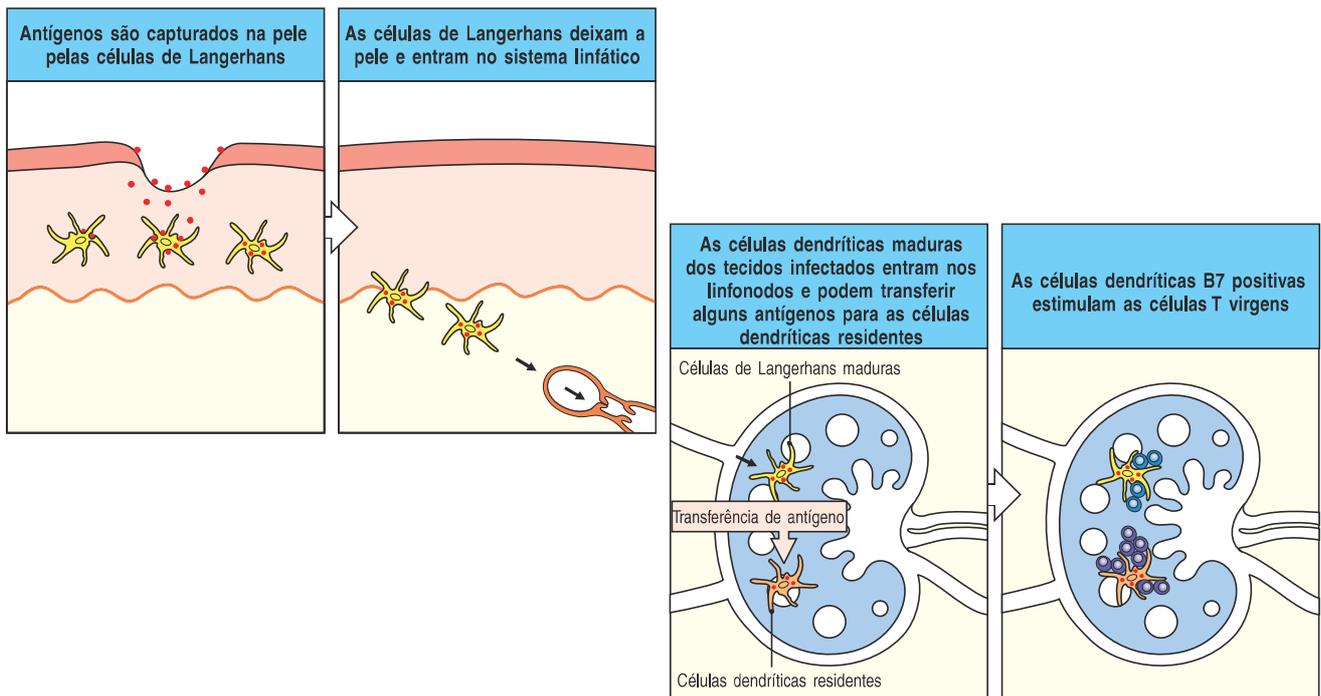
**Figura 8.12** Diferentes vias pelas quais as células dendríticas capturam, processam e apresentam os antígenos proteicos. O aprisionamento do antígeno no sistema endocítico, seja por fagocitose mediada por receptor ou por macropinocitose, é considerada a principal via de distribuição do antígeno para as moléculas do MHC de classe II para apresentação para às células T CD4 (dois primeiros quadros). Acredita-se que a produção de antígenos no citosol, por exemplo, como resultado de uma infecção viral, seja a principal via de distribuição do antígeno para as moléculas do MHC de classe I para apresentação às células T CD8 (terceiro quadro). É possível, entretanto, que os antígenos endógenos sejam aprisionados na via endocítica para serem levados ao citosol para eventual distribuição para as moléculas do MHC de classe I para apresentação às células T CD8, um processo denominado apresentação cruzada (quarto quadro). Finalmente, os antígenos parecem ser transmitidos de uma célula dendrítica a outra para apresentação às células T CD8, embora os detalhes dessa via ainda não estejam bem esclarecidos (quinto quadro).

### 8-6 As células dendríticas processam antígenos de uma ampla gama de patógenos

Os vários mecanismos de captura de material extracelular permitem que as células dendríticas apresentem os antígenos de qualquer tipo de patógeno (Figura 8.12). O primeiro mecanismo dá-se por meio dos receptores fagocíticos, como o receptor de manose e o DEC 205. Esses receptores reconhecem uma ampla variedade de bactérias e vírus. Os antígenos capturados dessa maneira entram na via endocítica, onde podem ser processados e apresentados às moléculas do MHC de classe II (ver Capítulo 5) para serem reconhecidos pelas células T CD4. Alguns microrganismos evoluíram para escapar do reconhecimento pelos receptores fagocíticos (ver Capítulo 2), mas esses patógenos podem ser capturados por células dendríticas por macropinocitose e entrar na via endocítica dessa maneira (ver Figura 8.12).

Uma segunda via é a entrada diretamente no citosol, por exemplo, por meio de uma infecção viral. As células dendríticas são particularmente importantes na estimulação das respostas de células T aos vírus, os quais falham na indução da atividade coestimuladora em outros tipos de células apresentadoras de antígenos. As células dendríticas são suscetíveis à infecção por um grande número de vírus, os quais entram nas células se ligando às proteínas de superfície celular que atuam como receptores de entrada para os vírus. Esses vírus entram no citoplasma das células dendríticas e sintetizam suas proteínas usando a maquinária de síntese de proteínas das células dendríticas, levando as proteínas virais para processamento nos proteossomas e apresentação dos peptídeos virais ligados a moléculas do MHC de classe I na superfície, como em qualquer outro tipo de célula infectada por vírus (ver Capítulo 5). Isso permite que as células dendríticas apresentem o antígeno e ativem as células T CD8 virgens, cujos receptores de células T reconhecem o antígeno apresentado pelas moléculas do MHC de classe I. As células T CD8 efetoras são células citotóxicas que podem reconhecer e matar as células infectadas por vírus.

A captura de partículas virais extracelulares por fagocitose ou macropinocitose para a via endocítica também pode resultar na apresentação de peptídeos virais ligados à molécula do MHC de classe I, um fenômeno conhecido como apresentação cruzada. Isso porque o processamento do antígeno ocorre por meio de uma via alternativa, a via endocítica comum, como descrito na Seção 5-4. Por meio dessa via, os vírus que não são capazes de infectar as células dendríticas ainda podem estimular respostas antivirais eficazes pelas células T CD8. Assim, qualquer infecção viral pode levar à geração de células T CD8 efectoras citotóxicas. Além disso, os peptídeos virais apresentados nas células dendríticas pelas moléculas



do MHC de classe II ativarão as células T CD4, as quais ativarão a produção de células T CD4 efectoras, que estimularão a produção de anticorpos antivirais pelas células B, e a produção de citocinas, que intensificarão a resposta imune.

Em alguns casos, em infecções com o herpes simples ou com o vírus da influenza, as células dendríticas que migram dos tecidos periféricos para os linfonodos podem não ser as mesmas células que finalmente irão apresentar o antígeno para as células T virgens. Na infecção pelo herpes simples, por exemplo, células dendríticas imaturas residentes na pele, denominadas células de Langerhans, capturam o antígeno na pele e transportam-no para os linfonodos drenantes (Figura 8.13). Ali, alguns antígenos são transferidos para uma subpopulação de células dendríticas CD8 positivas residentes nos linfonodos, as quais parecem ser as células dendríticas dominantes responsáveis pela ativação das células T CD8 virgens para desenvolverem-se em células T citotóxicas antivirais nesta doença. Isso significa que os antígenos dos vírus que infectam, mas que matam rapidamente as células dendríticas, ainda podem ser apresentados por células dendríticas não-infectadas que capturaram o antígeno por apresentação cruzada e foram ativadas por meio de seus TLRs e suas quimiocinas.

As células de Langerhans são típicas células dendríticas convencionais imaturas. Elas são ativamente fagocíticas e contêm grandes grânulos conhecidos como grânulos de Birbeck. Esses são compartimentos de recirculação endossomal formados onde se acumula a langerina – uma lectina transmembrana com especificidade ligadora de manose. Na presença de uma infecção na pele, as células de Langerhans irão capturar o antígeno patogênico por qualquer uma das vias mencionadas. O encontro com o patógeno também ativa a sua migração para os linfonodos regionais (ver Figura 8.13). Ali elas perdem rapidamente a capacidade de capturar o antígeno, mas aumentam brevemente a síntese de moléculas do MHC. Na chegada aos linfonodos, elas também expressam as moléculas coestimuladoras B7 e um grande número de moléculas de adesão que permitem que elas interajam com as células T específicas para o antígeno. Dessa maneira, as células de Langerhans capturam os antígenos dos patógenos invasores e se diferenciam em células dendríticas maduras que são capazes de apresentar esses antígenos e ativar as células T.

Acredita-se que as células dendríticas apresentem antígenos de fungos e parasitas, bem como de vírus e bactérias. Por exemplo, as células dendríticas imaturas resi-

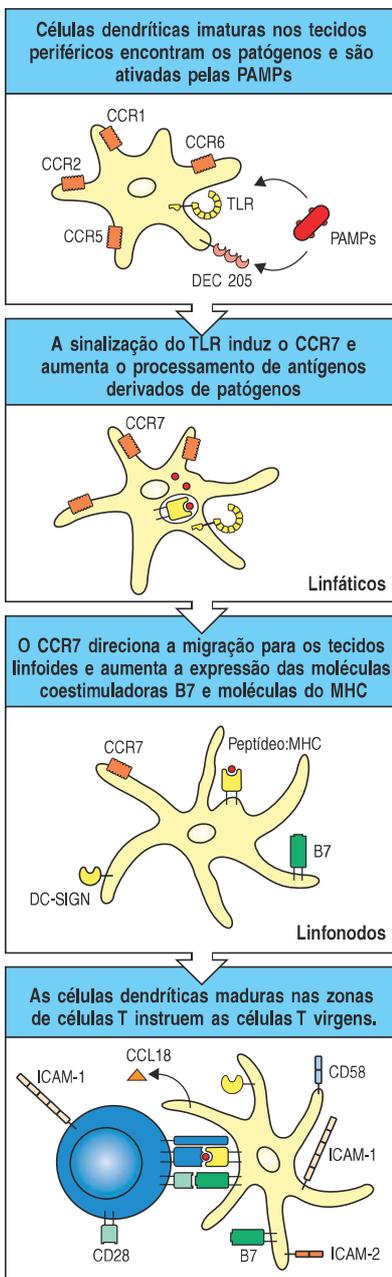
**Figura 8.13** As células de Langerhans capturaram o antígeno na pele, migram para os órgãos linfoides periféricos e apresentam os antígenos estranhos para células T. As células de Langerhans (amarelo) são células dendríticas imaturas. Elas ingerem o antígeno de várias maneiras, mas não possuem atividade coestimuladora (primeiro quadro). Na presença de infecção, elas capturam o antígeno localmente na pele e migram para os linfonodos. Lá elas diferenciam-se em células dendríticas que não podem mais ingerir antígeno, mas agora possuem atividade coestimuladora. Agora elas podem instruir as células T CD4 e CD8 virgens. No caso de algumas infecções virais, como pelo herpes simples, algumas células dendríticas que chegam dos locais de infecção são capazes de transferir os antígenos para as células dendríticas residentes (laranja) nos linfonodos (terceiro quadro) para apresentação de antígenos restritos ao MHC de classe I para as células T CD8 virgens (quarto quadro).

dentos no baço são capacitadas para avaliar os antígenos de agentes infecciosos, como os parasitas da malária que estão presentes no sangue e induzem uma forte imunidade de células T para esses agentes após receberem um estímulo derivado do patógeno para maturarem. As células dendríticas também apresentam aloantígenos derivados de órgãos transplantados, ativando a rejeição do enxerto (ver Capítulo 14), e apresentam os antígenos proteicos do ambiente, ativando a sensibilização que resulta em alergia (ver Capítulo 13). Em princípio, qualquer antígeno não-próprio será imunogênico se for capturado e subsequentemente apresentado por uma célula dendrítica ativada. A fisiologia normal das células dendríticas é para migrar, e isto é ainda aumentado pelo estímulo, como o transplante, que ativa o revestimento dos linfáticos. Esta é razão pela qual as células dendríticas são tão potentes estimulando as reações contra os tecidos transplantados.

### 8-7 A sinalização dos TLRs induzidas pelos patógenos nas células dendríticas maduras induz sua migração para os órgãos linfoides e intensifica o processamento do antígeno

Veremos as etapas da maturação das células dendríticas em mais detalhes. O conjunto da sinalização dos TLR e os sinais recebidos de quimiocinas, atuando de maneira ainda não muito bem compreendida, convertem as células dendríticas imaturas residentes nos tecidos periféricos em células dendríticas maduras que chegam aos tecidos linfoides. Quando ocorre uma infecção, as células dendríticas reconhecem as moléculas dos patógenos, como os lipopolissacarídeos (LPS) bacterianos, ou resíduos de manose por meio dos receptores, como os TLRs e DEC 205, e isso inicia sua ativação (Figura 8.14, quadro superior). Esses sinais são extremamente importantes na determinação do início da resposta imune adaptativa. Vários membros da família TLR são expressos nas células dendríticas dos tecidos e acredita-se que estejam envolvidos na detecção e na sinalização da presença de várias classes de patógenos (ver Figura 2.16). No homem, as células dendríticas convencionais expressam todos os TLRs conhecidos, exceto o TLR-9, o qual, entretanto, é expresso por células dendríticas plasmacitoides juntamente com o TLR-1 e o TLR-7 e outros TLRs em menor grau. Outros receptores que podem ligar-se aos patógenos, como os receptores do complemento, ou os receptores fagocíticos, como o receptor de manose, podem contribuir para a ativação das células dendríticas, bem como para a fagocitose.

A sinalização do TLR resulta em uma alteração significativa na expressão dos receptores de quimiocinas expressos pelas células dendríticas, que facilitam sua entrada para os tecidos linfoides periféricos (Figura 8.14, segundo quadro). Essa mudança no comportamento das células dendríticas é frequentemente denomi-



**Figura 8.14 Células dendríticas convencionais possuem pelo menos duas maneiras definidas de maturação para tornarem-se potentes células apresentadoras de antígenos nos tecidos linfoides periféricos.** As células dendríticas imaturas originam-se dos progenitores da medula óssea e migram pela circulação sanguínea para a maioria dos tecidos, incluindo sua entrada direta nos tecidos linfoides periféricos. A sua entrada em determinado tecido baseia-se em determinados receptores que elas expressam: CCR1, CCR2, CCR5, CCR6, CXCR1 e CXCR2 (nem todos estão apresentados para simplificar). As células dendríticas imaturas nos tecidos são altamente fagocíticas por meio de receptores como o DEC205 e são ativamente macropinocíticas, mas elas não expressam moléculas coestimuladoras. Elas possuem a maioria dos diferentes tipos de receptores semelhantes ao Toll (TLRs) (ver no texto). Nos locais de infecção, as células dendríticas imaturas são expostas aos patógenos levando à ativação de seus TLRs (quadro superior). A

sinalização dos TLRs licencia as células dendríticas que iniciem a maturação, a qual envolve a indução do receptor de quimiocina CCR7. A sinalização por meio do TLR também aumenta o processamento de antígenos capturados nos fagossomas (segundo quadro). As células dendríticas que expressam o CCR7 são sensíveis ao CCL19 e CCL21, os quais as direcionam para os linfonodos drenantes. O CCL19 e o CCL21 fornecem mais sinais de maturação que resultam em altos níveis de moléculas coestimuladoras B7 e moléculas do MHC. Elas também expressam altos níveis de moléculas de adesão específicas de células dendríticas à DC-SIGN (terceiro quadro). Nos linfonodos drenantes, as células dendríticas convencionais maduras tornam-se poderosas ativadoras de células T virgens, mas não são mais capazes de realizar a fagocitose. Elas expressam as moléculas B7.1, B7.2, MHC de classe I e MHC de classe II, bem como altos níveis das moléculas de adesão ICAM-1, ICAM-2, LFA-1, DC-SIGN e CD58 (quadro inferior).

nada **licenciamento**, pois agora as células se comprometeram com um programa de diferenciação que irá capacitá-las para ativar as células T. A sinalização do TLR induz a expressão do receptor CCR7, o qual torna a célula dendrítica ativada sensível à quimiocina CCL21 produzida pelos tecidos linfoides e induz sua migração por meio dos vasos linfáticos e para os tecidos linfoides. Enquanto as células T têm de cruzar a parede das vênulas endoteliais altas para deixar a corrente sanguínea e chegar às zonas de células T, as células dendríticas entram pelos aferentes linfáticos e migram dos sinus marginais diretamente para as zonas de células T.

As proteínas derivadas dos patógenos que entram nas células dendríticas por meio de fagocitose são processadas no compartimento endocítico para apresentação por meio das moléculas do MHC de classe II (ver Figura 8.14, segundo quadro). Recentemente foi reconhecido que a eficiência do processamento do antígeno no compartimento endocítico é muito aumentada pelos sinais emitidos pelos TLRs. Isto foi demonstrado por experimentos nos quais a produção de complexos peptídeo:MHC pode ser seguido nas partículas fagocitadas contendo proteína antigênica específica e/ou ligantes TLR. Os fagossomas nos quais as proteínas antigênicas estavam colocalizadas na partícula com o ligantes TLR, como o LPS bacteriano, produziram eficientemente complexos peptídeo:MHC específicos, ao passo que na ausência de colocalização do ligante TLR havia pouco ou mesmo nenhum complexo peptídeo:MHC. Este parece ser um mecanismo de ligação da sinalização do TLR de um fagossoma para o processamento do antígeno e carregamento do peptídeo:MHC no mesmo fagossoma, permitindo que a célula dendrítica classifique as várias fontes de antígenos entre aqueles que representam os próprios e aqueles não-próprios. Este mecanismo preferencialmente fornece peptídeos derivados de patógenos em um conjunto de complexos peptídeo:MHC que são transportados para a superfície das células dendríticas onde podem ser apresentados às células T virgens no contexto da coestimulação.

Além de induzir a migração para os tecidos linfoides, acredita-se que a sinalização do CCL21 por meio do CCR7 contribua para as mudanças posteriores de maturação que ocorrem nas células dendríticas, de modo que quando elas chegam nas zonas de células T dos órgãos linfoides, elas apresentem um fenótipo completamente diferente (Figura 8.14, terceiro quadro). Como células dendríticas nos tecidos linfoides, elas não são mais capazes de englobar antígenos por fagocitose ou macropinocitose. Agora elas expressam altos níveis de moléculas do MHC de classe I e de classe II, o que permite que elas apresentem peptídeos do patógeno de maneira estável, já capturados e processados. Igualmente importante, neste período, elas apresentam altos níveis de moléculas coestimuladoras B7 em sua superfície. Há duas glicoproteínas transmembrana estruturalmente relacionadas denominadas B7.1 (CD80) e B7.2 (CD86), as quais emitem os sinais coestimuladores pela interação com os receptores das células T virgens. As células dendríticas maduras também expressam altos níveis de moléculas de adesão, incluindo a DC-SIGN, e secretam a quimiocina CCL18, que atrai especificamente as células T virgens. Juntas, essas propriedades permitem que as células dendríticas estimulem uma forte resposta nas células T virgens (Figura 8.14, quadro inferior).

Apesar dessa apresentação intensificada de antígenos derivado dos patógenos, as células dendríticas maduras também apresentam alguns peptídeos próprios, os quais podem ser um problema para a manutenção da autotolerância. Entretanto, no timo, o repertório de células T com os receptores que reconhecem os peptídeos próprios apresentados pelas células dendríticas é eliminado (ver Capítulo 7), evitando, assim, as respostas de células T contra antígenos próprios únicos. Além disso, as células dendríticas dos tecidos que chegam ao fim da vida nos tecidos sem terem sido ativadas por uma infecção também passam pelos vasos linfáticos em direção aos tecidos linfoides locais. Elas apresentam os complexos peptídeos próprios:MHC em sua superfície, derivados da degradação de suas próprias proteínas em proteínas dos tecidos presentes no fluido extracelular. Devido ao fato de que essas células não expressam as moléculas coestimuladoras adequadas, elas

não possuem a mesma capacidade de ativar as células T virgens como as células dendríticas maduras ativadas. Embora os detalhes ainda não estejam bem definidos, acredita-se que ao invés de as células dendríticas imaturas e não-licenciadas apresentarem peptídeos próprios, elas induzem um estado de não-responsividade nas células T virgens a esses antígenos.

Acredita-se que a degradação de patógenos intracelulares revele componentes dos patógenos, que não peptídeos, que desencadeiam a ativação das células dendríticas. Por exemplo, DNA viral ou bacteriano contendo motivos dinucleotídeos CpG não-metilados induzem a rápida ativação das células dendríticas plasmacitoides, provavelmente como consequência do reconhecimento do DNA pelo TLR-9, o qual está presente nas vesículas intracelulares (ver Figura 2.17). A exposição ao DNA bacteriano ativa as vias de sinalização do NFκB e da proteína quinase ativada por mitógeno (quinase MAP) (ver Figura 6.35), levando à produção de citocinas como IL-6, IL-12, IL-18, interferon-α (IFN-α) e interferon-γ (IFN-γ) pelas células dendríticas. Por sua vez, as citocinas atuam nas células dendríticas, aumentando a expressão das moléculas coestimuladoras. As proteínas de choque de calor são outros constituintes internos bacterianos que podem ativar a função de apresentação de antígenos das células dendríticas. Acredita-se que alguns vírus sejam reconhecidos pelos TLRs do interior das células dendríticas como consequência da produção de RNA de dupla fita durante sua replicação. Como discutido na Seção 2-29, a infecção viral também induz a produção de IFN-α e IFN-β por todos os tipos de células infectadas. Esses dois tipos de interferon podem ativar ainda mais as células dendríticas, aumentando a expressão de moléculas coestimuladoras.

Acredita-se que a indução da atividade coestimuladora nas células apresentadoras de antígenos pelos constituintes microbianos permite que o sistema imune faça uma distinção entre os antígenos derivados de agentes infecciosos daqueles associados com proteínas inócuas, incluindo as proteínas próprias. Além disso, muitas proteínas estranhas não induzem uma resposta imune quando injetadas isoladamente, provavelmente porque elas não são capazes de induzir a atividade coestimuladora nas células apresentadoras de antígenos. Entretanto, quando tais proteínas são misturadas com bactérias, elas tornam-se imunogênicas, porque as bactérias induzem a atividade coestimuladora essencial nas células que ingerem a proteína. As bactérias usadas desta maneira são conhecidas como adjuvantes (ver Apêndice I, Seção A-4). Veremos no Capítulo 14 como as proteínas próprias misturadas com adjuvantes bacterianos podem induzir uma doença autoimune, ilustrando a importância crucial da regulação da atividade coestimuladora na discriminação do próprio e do não-próprio.

### 8-8 As células dendríticas plasmacitoides detectam infecções virais e produzem citocinas pró-inflamatórias e interferons do tipo I em abundância

As células dendríticas convencionais discutidas nas seções anteriores estão comprometidas, principalmente com a atividade das células T virgens. A linhagem de células dendríticas plasmacitoides desempenha um importante papel adjuvante na modificação da resposta imune, principalmente contra os vírus. Essas células dendríticas expressam o CXCR3, um receptor para as quimiocinas CXCL9, CXCL10 e CXCL11, os quais são induzidos nos tecidos linfoides pela citocina IFN-γ. Então, as células dendríticas plasmacitoides migram do sangue para os linfonodos onde está ocorrendo uma resposta inflamatória contra um patógeno. As células dendríticas plasmacitoides humanas foram inicialmente reconhecidas como uma rara população de células no sangue periférico que produz grande quantidade de interferon do tipo I (IFN-α e IFN-β) em resposta aos vírus. Tais células, também denominadas **células produtoras de interferon** (IPCs *interferon-producing cells*), não possuem as proteínas marcadoras de superfície que as identificam como células T, células B, monócitos ou NK, mas expressam moléculas do MHC de classe II, sugerindo uma origem linfoide. Eventualmente, foram identificados marcadores específicos, como

o BDCA-2 e o Siglec-H (ver Seção 8-5), os quais distinguem, respectivamente, células plasmacitoides humanas e de camundongos de outras populações de leucócitos.

As células dendríticas plasmacitoides expressam um subgrupo de TLRs, principalmente o TLR-7 e o TLR-9. Esses TLRs estão localizados nos compartimentos endossômicos e conferem sensibilidade aos RNAs virais de fita simples e aos resíduos CpG não-metilados presentes no genoma de muitos vírus de DNA. A exigência do TLR-9 para perceber uma infecção causada por vírus de DNA já foi demonstrada, por exemplo, pela incapacidade das células dendríticas plasmacitoides deficientes de TLR-9 em produzir interferon do tipo I em resposta à infecção pelo vírus herpes simples. Acredita-se que alguns dos marcadores específicos dessas células, como o Siglec-H, esteja envolvido na captura e na apresentação dos vírus ou outros patógenos para os TLR-s intracelulares. Além disso, as células dendríticas plasmacitoides humanas e de camundongos podem produzir a citocina pró-inflamatória IL-12, embora a quantidade seja bem menor daquela produzida pelas células dendríticas convencionais. Como vimos na Seção 2-29, os interferons do tipo I estimulam uma rápida resposta antiviral em células somáticas não-infectadas. Esses interferons também possuem um efeito na promoção do desenvolvimento e maturação das células dendríticas a partir dos monócitos sanguíneos. As células dendríticas plasmacitoides expressam poucas moléculas do MHC de classe II e moléculas co-estimuladoras em sua superfície e processam o antígeno com menor eficiência quando comparadas às células dendríticas convencionais. Por essas razões, as células dendríticas plasmacitoides não são tão eficazes na promoção da proliferação de células T antígeno-específicas virgens e acredita-se que não sejam importantes para iniciarem diretamente as respostas imunes de células T.

Entretanto, elas podem atuar como auxiliares para apresentação de antígenos pelas células dendríticas convencionais. Essa cooperação entre as células dendríticas convencionais e plasmacitoides foi revelada em muitos estudos com camundongos infectados com a bactéria intracelular *Listeria monocytogenes*. Normalmente, a estimulação com a bactéria ou com o ligante sintético TLR-9 contendo CpG induz as células dendríticas convencionais a produzirem rapidamente uma determinada quantidade de citocina IL-15 seguida da manutenção da produção de IL-12. A IL-12 produzida pelas células dendríticas convencionais é importante no direcionamento de um determinado tipo de resposta de células T CD4 eficaz contra essa bactéria, como veremos. Quando a IL-15 ou as células dendríticas plasmacitoides são eliminadas, a produção de IL-12 pelas células dendríticas convencionais fica reduzida, e o camundongo torna-se suscetível à *Listeria*. Parece que a IL-15 produzida como resultado da estimulação do TLR atua de maneira autócrina induzindo a expressão da proteína transmembrana **CD40** nas células dendríticas convencionais. Ao mesmo tempo, a sinalização por meio do TLR-9 induz a expressão da proteína transmembrana **ligante CD40** (CD40L ou CD154, assim chamado devido ao fato de ligar-se ao CD40) nas células dendríticas plasmacitoides. Isso permite que as células dendríticas plasmacitoides ativem a sinalização por meio do CD40 nas células dendríticas convencionais, as quais têm a capacidade de manter a produção de IL-12.

### **8-9 Os macrófagos são células de varredura que podem ser induzidas por patógenos para apresentar os antígenos estranhos às células T virgens**

Os dois outros tipos celulares que podem atuar como células apresentadoras de antígenos às células T virgens são os macrófagos e as células B. Como vimos no Capítulo 2, muitos dos microrganismos que penetram no hospedeiro são ingeridos e destruídos pelos fagócitos que proporcionam uma primeira linha de defesa inata e antígeno não-específica contra as infecções. Entretanto, os patógenos desenvolveram muitos mecanismos para evitar sua eliminação pelos mecanismos de imunidade inata. Um desses mecanismos é resistir à morte pelos fagócitos. Os macrófagos que se tenham ligado e ingerido microrganismos, mas que não tenham sido capazes de eliminá-los, contribuem para a resposta imune adaptativa atuando como

células apresentadoras de antígeno. Como veremos mais adiante neste capítulo, a resposta imune adaptativa, por sua vez, é capaz de estimular a capacidade microbicida e fagocítica dessas células de maneira que elas possam matar o patógeno.

Além de encontrarem-se nos tecidos, os macrófagos também são encontrados nos órgãos linfoides (ver Figura 8.10). Eles estão presentes em muitas áreas de linfonodos, principalmente nos seios marginais, onde os aferentes entram no tecido linfoide, e nos cordões medulares, onde a linfa eferente é coletada antes de seguir para a circulação (ver Figura 1.18). Ali, sua principal função é ingerir os microrganismos e os antígenos particulados, impedindo que eles entrem na circulação. Embora os macrófagos processem os microrganismos e antígenos ingeridos e apresentem os peptídeos antigênicos em sua superfície em conjunto com suas moléculas coestimuladoras, acredita-se que sua principal função nos tecidos linfoides seja a de varredura e eliminação dos patógenos e de linfócitos apoptóticos.

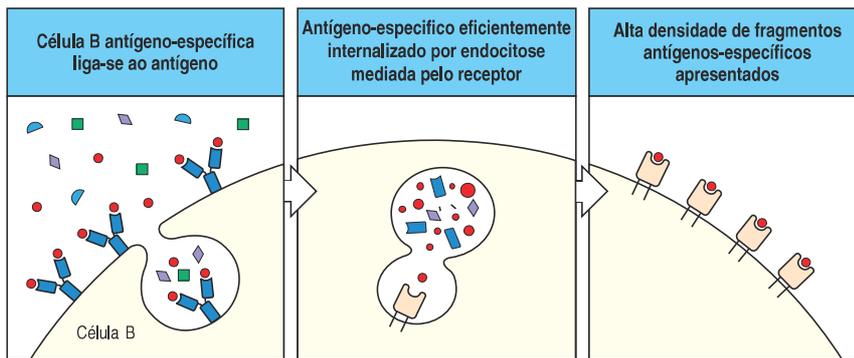
Os macrófagos em repouso possuem poucas, ou nenhuma, molécula do MHC de classe II em sua superfície e também não expressam B7. A expressão simultânea de moléculas do MHC de classe II e B7 são induzidas pela ingestão de microrganismos e pelo reconhecimento de seus padrões moleculares estranhos. Os macrófagos, como as células dendríticas dos tecidos, possuem uma variedade de receptores que reconhecem componentes da superfície dos microrganismos, incluindo o receptor de manose, o receptor de varredura, os receptores para o complemento e vários TLRs (ver Capítulo 2). Esses receptores estão envolvidos na ingestão de microrganismos por fagocitose e na sinalização para a secreção de citocinas pró-inflamatórias que promovem o recrutamento e a ativação de mais fagócitos. Além disso, esses receptores podem ter o mesmo papel que os receptores encontrados em células dendríticas teciduais, permitindo que os macrófagos atuem como células apresentadoras de antígenos. Uma vez que os microrganismos se ligam aos receptores, são ingeridos e degradados nos fagossomas e fagolisossomas, gerando peptídeos que podem ser apresentados por moléculas do MHC de classe II. Ao mesmo tempo, os receptores que reconhecem esses microrganismos transmitem um sinal que induz a expressão das moléculas do MHC de classe II e B7.

Os macrófagos estão continuamente varrendo células mortas ou células que estão morrendo, as quais são fontes ricas em antígenos próprios, de modo que é especialmente importante que os macrófagos não sejam capazes de ativar células T na ausência de infecção microbiana. As células de Kupffer dos sinusoides hepáticos e os macrófagos da polpa vermelha esplênica, em particular, removem do sangue a cada dia um grande número de células que morrem. As células de Kupffer expressam poucas moléculas do MHC de classe II e não expressam o TLR-4, o receptor que sinaliza a presença de LPS bacteriano. Assim, embora gerem grande quantidade de peptídeos próprios em seus endossomas, esses macrófagos não parecem evocar uma resposta autoimune.

Até o momento, há poucas evidências de que os macrófagos iniciem a imunidade de células T, de modo que é provável que a expressão de moléculas coestimuladoras seja mais importante para a expansão das respostas primárias e secundárias já iniciadas pelas células dendríticas. Pode ser considerado importante para as células T efetoras ou de memória que entram nos locais de infecção.

### **8-10 As células B são altamente eficientes na apresentação de antígenos que se ligam às suas imunoglobulinas de superfície**

Os macrófagos não podem ingerir com eficiência antígenos solúveis. Em contraste, as células B são adaptadas à ligação de moléculas solúveis específicas por meio de suas imunoglobulinas de superfície e irão internalizar as moléculas ligadas por endocitose mediada por receptor. Se o antígeno contém um componente proteico, a célula B processará a proteína internalizada em fragmentos peptídicos e apresentará os fragmentos peptídicos como complexos peptídeo:MHC de classe



**Figura 8.15** Células B podem usar sua imunoglobulina de superfície para apresentar antígeno de forma muito eficiente para células T. A imunoglobulina de superfície permite às células B ligarem-se e internalizarem antígeno específico de forma muito eficiente, especialmente se o antígeno está presente como uma proteína solúvel, como é o caso da maioria das toxinas. O antígeno internalizado é processado em vesículas intracelulares, onde se liga a moléculas do MHC de classe II. As vesículas são transportadas para a superfície celular, onde os complexos do MHC de classe II:peptídeo estranho podem ser reconhecidos por células T. Quando o antígeno proteico não é específico para o receptor de célula B, sua internalização é ineficiente, e apenas uns poucos fragmentos dessas proteínas são subsequentemente apresentados na superfície da célula B (não-mostrado).

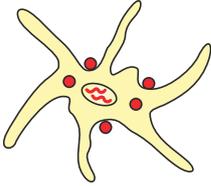
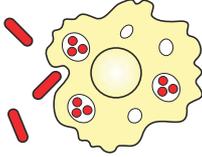
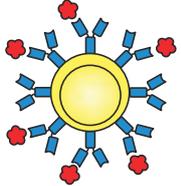
II. Esse mecanismo de ingestão do antígeno é muito eficiente, concentrando o antígeno específico na via endocítica. As células B expressam constitutivamente altos níveis de moléculas do MHC de classe II, e, assim, altos níveis de complexos peptídeo:MHC de classe II específicos são formados na superfície das células B (Figura 8.15). Essa via de apresentação de antígeno permite que as células B sejam alvos para as células T CD4 antígeno-específicas, induzindo sua diferenciação, como veremos no Capítulo 9.

As células B não expressam constitutivamente atividade coestimuladora, mas, como as células dendríticas e os macrófagos, elas podem ser induzidas por vários constituintes microbianos para expressar as moléculas B7. De fato, a B7.1 foi identificada inicialmente como uma molécula expressa em células B ativadas por LPS, e a B7.2 predominantemente expressa por células B *in vivo*. Essas observações ajudaram a explicar por que é essencial a coinjeção de adjuvantes bacterianos para produzir uma resposta imune às proteínas solúveis, como a ovoalbumina, a lisozima de ovo de galinha e o citocromo *c*, que podem necessitar das células B como células apresentadoras de antígeno. O fato também explica por que, embora as células B apresentem proteínas solúveis com eficiência, é improvável que possam induzir uma resposta imune contra proteínas solúveis próprias na ausência de infecção.

Embora muito do que sabemos sobre o sistema imune em geral, e sobre a resposta de células T em particular, tenha sido proveniente de observações do estudo da resposta imune contra proteínas imunogênicas solúveis apresentadas pelas células B, não está clara a importância das células B na indução de células T virgens nas respostas imunes naturais. Antígenos proteicos solúveis não são abundantes durante infecções naturais. A maioria dos antígenos naturais, como bactérias e vírus, é particulada, ao passo que toxinas bacterianas agem pela ligação às superfícies celulares e, assim, estão presentes em baixas concentrações em solução. Entretanto, há alguns imunógenos naturais que penetram no organismo como moléculas solúveis, como, por exemplo, as toxinas de insetos, anticoagulantes que são injetados pelos insetos que sugam sangue, veneno de cobra e muitos alérgenos. Entretanto, as células dendríticas dos tecidos poderiam também ser responsáveis pela ativação de células T virgens que reconhecem esses antígenos, pois eles podem ser capturados por macropinocitose. Embora as células dendríticas dos tecidos não possam concentrar esses antígenos da mesma maneira que as células B antígeno-específicas, elas podem encontrar mais facilmente as células T virgens com a especificidade antigênica apropriada, limitando o número de células B específicas. As chances de uma célula B encontrar uma célula T que possa reconhecer antígenos peptídicos que ela expressa são grandemente aumentadas, pois essa célula T virgem que é retida nos tecidos linfóides encontra esses antígenos na superfície de células dendríticas.

A Figura 8.16 compara os três tipos de células apresentadoras de antígenos. Em cada um desses tipos celulares, a expressão da atividade coestimuladora é controlada, de modo a provocar as respostas contra os patógenos evitando a imunização contra o próprio.

**Figura 8.16 As propriedades das diferentes células apresentadoras de antígeno.** As células dendríticas, os macrófagos e as células B são os principais tipos celulares envolvidos na apresentação de antígenos estranhos para células T virgens. Essas células diferem nos seus meios de internalização de antígeno, expressão do MHC de classe II, expressão de coestimuladores, o tipo de antígeno apresentado eficientemente, suas localizações no corpo e suas moléculas de adesão (não mostrado).

	Células dendríticas	Macrófagos	Células B
			
Aquisição de antígeno	+++ Macropinocitose e fagocitose por células dendríticas teciduais, infecção viral	Fagocitose	Receptor antígeno-específico (Ig) ++++
Expressão do MHC	Baixa nas células dendríticas teciduais, alta nas células dendríticas dos tecidos linfoides	Induzível por bactérias e citocinas – para +++	Constitutiva; aumenta com a ativação +++ para ++++
Fornecimento de coestimulo	Constitutiva por células dendríticas linfoides não-fagocíticas maduras	Induzível – para +++	Induzível – para +++
Antígeno apresentado	Peptídeos, antígenos virais, alérgenos	Antígenos particulados e patógenos intra e extracelulares	Antígenos solúveis, toxinas, vírus
Localização	Ubíqua pelo corpo	Tecido linfóide, tecido conjuntivo, cavidades corporais	Tecido linfóide, sangue periférico

**Resumo**

Uma resposta imune adaptativa é produzida quando uma célula T faz contato com uma célula apresentadora de antígeno ativada madura nos órgãos linfoides periféricos. Para assegurar que as raras células T antígeno-específicas vasculhem o organismo eficientemente para a presença de células apresentadoras de antígenos com patógenos raros, as células T recirculam continuamente pelos órgãos linfoides amostrando os antígenos de vários locais de infecção levados pelas células apresentadoras de antígenos. A migração das células T virgens para os órgãos linfoides é guiada pelo receptor de quimiocina, o CCR7, o qual se liga à quimiocina CCL21 produzida pelas células do estroma da zona de células T dos órgãos linfoides periféricos. A selectina-L expressa pelas células T virgens inicia o rolamento dessas células sobre as superfícies especializadas das vênulas endoteliais altas, e o contato com a CCL21 induz uma mudança na integrina LFA-1 expressa pelas células T para uma configuração com afinidade pela ICAM-1 expressa no endotélio das vênulas. Isso inicia o processo de forte adesão, diapedese e migração das células T para as zonas de células T. Nesse local, as células T virgens encontram as células dendríticas portadoras de antígeno. Há duas principais populações de células dendríticas, as células dendríticas convencionais, CD11c positivas e as células dendríticas plasmacitoides. As células dendríticas convencionais vasculham continuamente os tecidos periféricos para a presença de patógenos invasores e são elas as células responsáveis pela ativação dos linfócitos virgens. O contato com o patógeno emite um sinal para as células dendríticas por meio do TLR e de outros receptores que aceleram o processamento do antígeno e a produção de complexos peptídeo estranho:MHC próprio. A sinalização do TLR também induz a expressão do CCR7 pelas células dendríticas, as quais direcionam sua migração para as zonas de células T dos órgãos linfoides periféricos, onde encontram e ativam as células T virgens.

Alguns outros tipos celulares são capazes de atuar como células apresentadoras de antígenos para as células T virgens, mas as células dendríticas são as ativadoras

mais potentes das células T virgens e acredita-se que elas iniciem a maioria das respostas de células T contra os microrganismos patogênicos. Os macrófagos capturam eficientemente antígenos particulados como as bactérias e são induzidos por agentes infecciosos a expressarem as moléculas do MHC de classe II e atividade coestimuladora. A habilidade única das células B de ligar e internalizar antígenos proteicos solúveis por meio de seus receptores e apresentar os peptídeos processados como um complexo peptídeo:MHC pode ser importante na ativação das células T para fornecer um auxílio antígeno-específico às células B. Em todos os três tipos de células apresentadoras de antígenos, a expressão de moléculas coestimuladoras é ativada em resposta aos sinais de receptores que também atuam na imunidade inata para sinalizar a presença de um agente infeccioso.

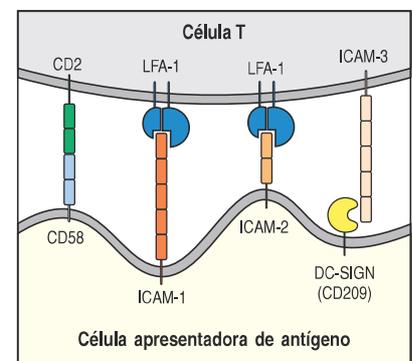
## Ativação das células T virgens por meio das células dendríticas ativadas por patógenos

As repostas de células T são iniciadas quando células T CD4 ou CD8 virgens maduras encontram uma célula apresentadora de antígeno adequadamente ativada apresentando o ligante peptídeo:MHC adequado. Já descrevemos o tráfego das células T virgens e das células dendríticas para as zonas específicas dos órgãos linfoides periféricos, onde elas podem encontrar uma a outra na zona de células T. Agora, descreveremos a geração de células T efetoras a partir das células T virgens. A ativação e a diferenciação das células T virgens, frequentemente denominada ativação (*priming*), são distintas das respostas posteriores das células T efetoras contra o antígeno em sua célula-alvo e das respostas das células T de memória instruídas contra os encontros subsequentes com o mesmo antígeno. A ativação das células T CD8 virgens gera células T citotóxicas capazes de matar diretamente as células infectadas por patógenos. As células CD4 se desenvolvem em uma diversidade de tipos efetoras, dependendo da natureza dos sinais que ela recebe durante a instrução. A atividade efetora CD4 pode incluir citotoxicidade, mas, com frequência, envolve a secreção de uma série de citocinas que direcionam a resposta das células-alvo.

### 8-11 A interação inicial das células T virgens com as células apresentadoras de antígenos é mediada pelas moléculas de adesão celular

À medida que migram através da região cortical do linfonodo, as células T virgens se ligam transitoriamente a cada célula apresentadora de antígeno que encontram. As células dendríticas maduras se ligam eficientemente às células T virgens, por meio de interações entre LFA-1, ICAM-3 e CD2, na célula T, e ICAM-1, ICAM-2, DC-SIGN e CD58 na célula apresentadora de antígeno (ver Figura 8.17). A ligação da ICAM-3 à molécula DC-SIGN ocorre somente entre as células T e as células dendríticas, ao passo que outras moléculas de adesão atuam de forma sinérgica na ligação entre linfócitos e os três tipos de células apresentadoras de antígeno. Talvez devido a esse sinergismo, foi difícil distinguir a função exata de cada uma dessas moléculas de adesão. Indivíduos carentes de LFA-1 podem ter respostas normais de células T, e este também parece ser o caso em camundongos geneticamente modificados, os quais não possuem o CD2. Não seria surpreendente se houvesse redundância suficiente nas moléculas mediadoras das interações de adesão das células T para permitir que ocorram respostas imunes na ausência de qualquer uma delas; tal redundância molecular foi observada em outros processos biológicos complexos.

A ligação transitória de células T virgens às células apresentadoras de antígeno é crucial no fornecimento de tempo para que as células T entrem em contato com um grande número de moléculas do MHC na superfície de cada célula apresentadora de antígeno, em busca da presença de um peptídeo específico. Naqueles casos raros em que uma célula T virgem reconhece seu ligante peptídeo:MHC es-



**Figura 8.17** As moléculas de superfície celular da superfamília das imunoglobulinas são importantes nas interações dos linfócitos com células apresentadoras de antígenos. No encontro inicial entre as células T e as células apresentadoras de antígeno, a ligação do CD2 com o CD58 na célula apresentadora de antígenos sinergiza com a ligação de LFA-1 a ICAM-1 e ICAM-2. Uma interação que parece ser exclusiva entre as células T virgens e as células dendríticas é a que ocorre entre ICAM-3 presente em células T virgens e uma molécula recentemente identificada, o DC-SIGN (CD209), presente especificamente nas células dendríticas. DC-SIGN é uma lectina tipo C que se liga ao ICAM-3 com alta afinidade. LFA-1 é a integrina heterodimérica  $\alpha L:\beta_2$  CD11a:CD18. ICAM-1, 2 e 3 são conhecidas também como CD54, CD102 e CD50, respectivamente.

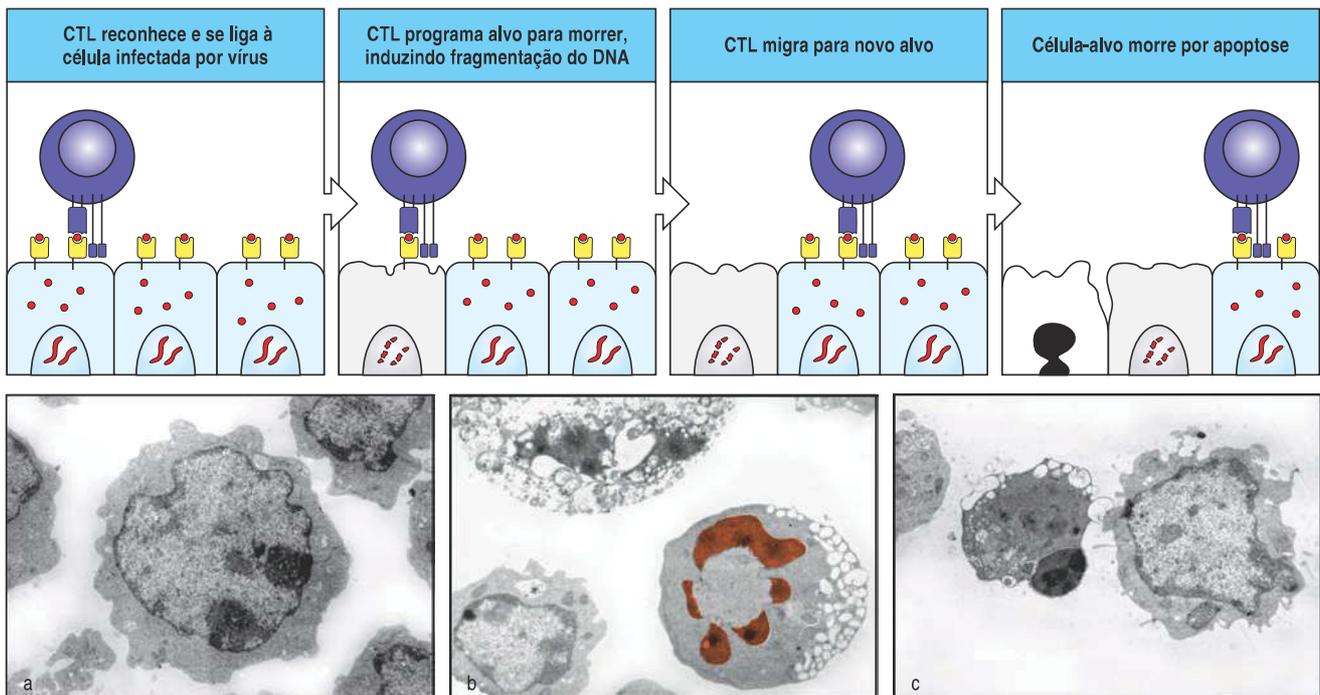
## Citotoxicidade mediada por células T

Todos os vírus e algumas bactérias se multiplicam no citoplasma das células infectadas; na verdade, o vírus é um parasita altamente sofisticado que não possui equipamento metabólico ou biossintético próprio e, como consequência, pode replicar-se apenas dentro de células. Embora sejam suscetíveis aos anticorpos antes de entrarem nas células, uma vez no interior das células, esses patógenos não estão mais acessíveis aos anticorpos e podem ser eliminados somente pela destruição ou modificação das células infectadas das quais dependem. Essa função na defesa do hospedeiro é desempenhada pelas células T citotóxicas CD8, embora as células T CD4 também possam adquirir capacidades citotóxicas. O papel crucial das células T citotóxicas na limitação dessas infecções é visto na suscetibilidade aumentada de animais artificialmente deficientes dessas células T ou de camundongos ou seres humanos que não possuem as moléculas do MHC de classe I que apresentam o antígeno para as células T CD8. A eliminação das células infectadas sem a destruição do tecido sadio requer que os mecanismos citotóxicos das células T CD8 sejam poderosos e acuradamente dirigidos.

**Figura 8.36 Células T CD8 citotóxicas podem induzir apoptose em células-alvo.** O reconhecimento específico dos complexos MHC:peptídeo em uma célula-alvo (quadros superiores) por uma célula T CD8 citotóxica (CTL) leva à morte da célula-alvo por apoptose. As células T citotóxicas se reciclam, podendo matar múltiplos alvos. Cada morte requer a mesma série de passos, incluindo a ligação do receptor e a liberação direcionada de proteínas citotóxicas estocadas em grânulos líticos. O processo de apoptose é mostrado nas micrografias (quadros inferiores), nas quais o quadro a mostra uma célula sadia com um núcleo normal. Cedo na apoptose (quadro b), a cromatina torna-se condensada (em vermelho), e, apesar de a célula liberar vesículas membranosas, a integridade da membrana celular é mantida, em contraste com a célula necrótica na parte superior do mesmo campo. Nos estágios tardios da apoptose (quadro c), o núcleo da célula (célula do meio) está muito condensado, nenhuma mitocôndria é visível e a célula perdeu a maior parte do citoplasma e da membrana devido à liberação das vesículas. (Fotografia (x3500) cortesia de R. Windsor e E. Hirst.)

### 8-27 As células T citotóxicas podem induzir as células-alvo a sofrer morte celular programada

As células podem morrer de várias maneiras. A lesão física ou química, como a privação de oxigênio que ocorre no músculo cardíaco durante um ataque do coração, ou um dano na membrana mediado por anticorpos ou complemento, leva à desintegração celular ou necrose. O tecido morto ou necrosado é ingerido e degradado pelas células fagocíticas, que eventualmente limpam o tecido danificado e cicatrizam a lesão. A outra forma de morte celular é conhecida como morte celular programada, a qual pode ocorrer por apoptose ou por morte celular autofágica. A apoptose é uma resposta celular normal crucial no tecido em remodelação, ocorrendo durante o desenvolvimento e a metamorfose em animais multicelulares. Como vimos no Capítulo 7, a maioria dos timócitos morre por apoptose quando



fracassam na seleção positiva. As primeiras alterações observadas na apoptose são a formação de bolhas no núcleo, alteração na morfologia celular e, eventualmente, fragmentação do DNA. A célula, então, autodestrói-se, encolhendo-se pela liberação de vesículas ligadas à membrana e se degradando até que reste pouca coisa. Uma característica da apoptose é a fragmentação do DNA nuclear em segmentos de 200 pares de bases, por meio da ativação de nucleases que clivam o DNA entre os nucleossomas. Como descrito no Capítulo 5, a autofagia é o processo de degradação de proteínas senescentes ou anormais e organelas. Na morte celular programada autofágica, grandes vacúolos degradam organelas celulares antes da condensação e da destruição do núcleo, que é característico da apoptose.

As células T citotóxicas matam seus alvos induzindo-os à apoptose (Figura 8.36). Quando células T citotóxicas são misturadas com células-alvo e rapidamente colocadas em contato por centrifugação, elas podem induzir as células-alvo antígeno-específicas a morrerem dentro de cinco minutos, embora possam decorrer horas para que a morte se torne completamente evidente. A rapidez desta resposta reflete a liberação de moléculas efetoras pré-formadas, as quais ativam uma via apoptótica no interior da célula-alvo.

O mecanismo para indução de apoptose, que não depende de grânulos citotóxicos, envolve os membros da família do TNF, principalmente o Fas e o ligante Fas. Diferentemente da morte celular em tecidos infectados, este mecanismo é principalmente usado para regular o número de linfócitos. Os linfócitos ativados expressam o Fas e o ligante Fas e, assim, as células T citotóxicas podem matar outros linfócitos através da ativação das caspases, as quais induzem a apoptose no linfócito-alvo. Assim, as interações Fas-ligante Fas são importantes no término da proliferação dos linfócitos depois que uma resposta imune iniciada por um patógeno tenha sido eliminada. Assim como as células T citotóxicas, as células  $T_H1$  e algumas células  $T_H2$  parecem ser capazes de matar células por essa via. A importância do Fas na manutenção da homeostasia dos linfócitos pode ser observada pelo efeito de mutações nos genes que codificam o Fas e o ligante Fas. Camundongos e seres humanos com uma forma mutante do Fas desenvolvem uma doença linfoproliferativa associada à autoimunidade severa, a qual está descrita com mais detalhes na Seção 14-19. Uma mutação no gene que codifica o ligante Fas em outra linhagem de camundongo cria um fenótipo quase idêntico. Esse fenótipo mutante representa o exemplo melhor caracterizado de autoimunidade generalizada causada por um único defeito gênico.

Assim como a morte da célula hospedeira, o mecanismo de apoptose pode também atuar diretamente nos patógenos citosólicos. Por exemplo, as nucleases que são ativadas na apoptose para destruir o DNA celular também podem degradar o DNA viral, prevenindo a montagem de vírions e, assim, a liberação de vírus infecciosos que podem infectar as células vizinhas. Outras enzimas ativadas durante a apoptose podem destruir outros patógenos citosólicos não-virais. A apoptose é, portanto, preferível à necrose como meio de eliminação de células infectadas. Nas células que morrem por necrose, os patógenos intactos são liberados das células mortas e podem continuar a infectar células saudáveis ou parasitar os macrófagos sadios que os ingerem.

### 8-28 Proteínas efetoras citotóxicas que ativam a apoptose se localizam nos grânulos das células T citotóxicas CD8

O principal mecanismo de ação das células T citotóxicas é a liberação, dependente de cálcio, de **grânulos citotóxicos** após o reconhecimento do antígeno na superfície de uma célula-alvo. Esses grânulos são lisossomas modificados que contêm ao menos três classes distintas de proteínas efetoras citotóxicas, expressas especificamente em células T citotóxicas (Figura 8.37). Tais proteínas são armazenadas na forma ativa em grânulos citotóxicos, mas condições especiais no interior dos grânulos impedem que elas exerçam suas funções até que sejam liberadas. Uma dessas proteínas citotóxicas, conhecida como **perforina**, atua na liberação

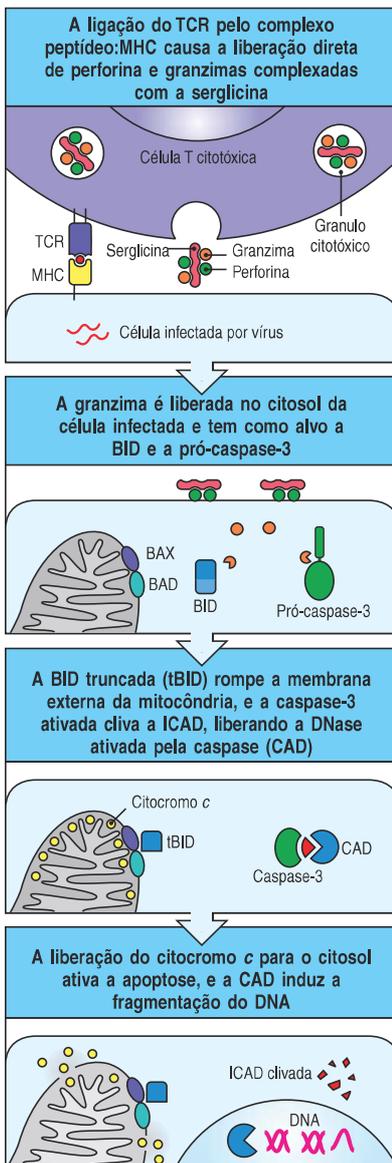
Proteína em grânulos líticos das células T citotóxicas	Ações nas células-alvo
Perforina	Auxilia na entrega do conteúdo dos grânulos para o citoplasma das células-alvo
Granzimas	Serina-proteases, que ativam a apoptose uma vez dentro do citoplasma da célula-alvo
Granulisina	Possui ação antimicrobiana e pode induzir apoptose

Figura 8.37 Proteínas efetoras citotóxicas liberadas por células T citotóxicas.

do conteúdo dos grânulos citotóxicos na membrana das células-alvo. A importância da perforina na citotoxicidade está bem ilustrada em camundongos que tiveram seu gene da perforina nocauteado. Eles apresentam um defeito severo na capacidade de montar uma resposta de célula T citotóxica a muitos vírus, embora não todos. Outra classe de proteínas citotóxicas compreende uma família de serina proteases chamadas de **granzimas**, sendo cinco no homem e dez em camundongos. A terceira proteína citotóxica, a **granulisina**, que é expressa no homem, mas não em camundongos, possui atividade antimicrobiana, sendo que em altas concentrações é também capaz de induzir apoptose nas células-alvo. Os grânulos que armazenam a perforina, a granzima e a granulisina podem ser vistos em células efetoras citotóxicas CD8 em tecidos infectados.

As perforinas e as granzimas são necessárias para a morte celular efetiva. Os papéis das perforinas e das granzimas têm sido investigados em experimentos com base nas similaridades entre os grânulos citotóxicos das células T CD8 e os grânulos dos mastócitos, que são mais fáceis de ser estudados. A liberação dos grânulos dos mastócitos ocorre após a ligação cruzada dos receptores de superfície celular para IgE da mesma forma que ocorre a liberação dos grânulos das células T citotóxicas após a agregação dos receptores de célula T nas sinapses imunológicas. Acredita-se que o mecanismo de sinalização para a liberação dos grânulos seja o mesmo ou similar nos dois casos, porque tanto o receptor para IgE quanto o receptor de células T possuem motivos ITAM nos seus domínios citoplasmáticos, e a ligação cruzada leva à fosforilação da tirosina dos ITAMs (ver Capítulo 6). Quando uma linhagem de mastócitos é transfectada com o gene para perforina ou granzima, o produto gênico é armazenado nos grânulos dos mastócitos. Quando a célula é ativada, esses grânulos são liberados. Quando as células são transfectadas somente com o gene para perforina, os mastócitos podem matar outras células, mas é preciso um grande número de células transfectadas, pois a morte é ineficiente. Por outro lado, os mastócitos transfectados somente com o gene para a granzima B não são capazes de matar outras células. Entretanto, quando os mastócitos são transfectados com perforina e também com um gene codificando a granzima B, as células ou seus grânulos purificados tornam-se tão eficazes na morte de alvos quanto os grânulos das células citotóxicas. Isso sugere que a perforina atua causando a formação de poros na membrana da célula-alvo pelos quais as granzimas passam para o interior da célula-alvo. Contudo, parece que a perforina e as granzimas formam complexos multiméricos com o proteoglicano **serglicina**, que é o proteoglicano primário dos grânulos citotóxicos, e atuam como suporte (Figura 8.38). A granzima B não se difunde simplesmente do espaço extracelular através do poro de perforina como se acreditava; em vez disso, ela é liberada na forma de complexos multiméricos para o citosol sem a formação aparente de um poro na membrana plasmática, um mecanismo mais semelhante ao da entrada viral. Apesar de o mecanismo exato ainda não estar bem definido, as perforinas parecem atuar como translocadoras desses complexos e mediar a liberação da granzima ligada para o citosol.

As granzimas induzem a apoptose na célula-alvo ativando as caspases. A granzima B cliva e ativa a caspase-3, que é uma cisteína protease que cliva após os resíduos de ácido aspártico (daí o nome caspase). A caspase-3 ativa uma cascata proteolítica



**Figura 8.38** As perforinas, as granzimas e as serglicinas são liberadas dos grânulos citotóxicos e liberam granzimas para o citosol das células-alvo para induzir a apoptose. O reconhecimento de seu antígeno em uma célula infectada por vírus por uma célula T CD8 citotóxica induz a liberação do conteúdo de seus grânulos citotóxicos de maneira direta. As perforinas e as granzimas, complexadas com o proteoglicano serglicina, são liberadas como um complexo na membrana da célula-alvo (quadro superior). Por meio de um mecanismo desconhecido, a perforina coordena a entrada do conteúdo dos grânulos para

o citosol da célula-alvo sem a formação aparente de poro, e as granzimas atuam nos alvos intracelulares específicos como a proteína BID e pró-caspase3. Direta ou indiretamente, as granzimas causam a clivagem do BID em um BID truncado (tBID) e a clivagem da pró-caspase-3 em uma caspase ativada (segundo quadro). O tBID atua na liberação do citocromo c no citosol pela mitocôndria, e a caspase-3 ativada tem como alvo a ICAD para liberar a DNase ativada por caspase (CAD) (terceiro quadro). O citocromo c no citosol promove a apoptose, e o CAD fragmenta o DNA (quadro inferior).

tica de caspases que eventualmente ativam a desoxirribonuclease ativada por caspase (CAD), clivando uma proteína inibidora (ICAD) que se liga e inativa a CAD. Acredita-se que essa nuclease seja a enzima que degrada o DNA (ver Figura 8.38). A granzima B também ativa outras vias de morte celular. Um alvo importante para ela é a proteína BID (*BH3-interacting domain death agonist protein*, proteína agonista do domínio de morte que interage com a BH3). Quando a BID é clivada diretamente pela granzima B ou indiretamente pela caspase-3 ativada, a membrana externa mitocondrial se rompe, causando a liberação das moléculas pró-apoptóticas do espaço intermembrana, como o citocromo *c*. Acredita-se que outras granzimas promovam a apoptose, tendo diferentes componentes celulares como alvo.

As células que sofrem morte celular programada são rapidamente ingeridas pelos fagócitos, os quais reconhecem mudanças na membrana celular: a fosfatidilserina, que é normalmente encontrada apenas na camada interna da membrana celular, substitui a fosfatidilcolina como fosfolípido predominante na camada externa. A célula ingerida é completamente degradada e digerida pelos fagócitos, sem a indução de proteínas coestimuladoras. Assim, a apoptose é, em geral, um processo imunológico “silencioso”, isto é, as células apoptóticas não contribuem ou estimulam respostas imunes.

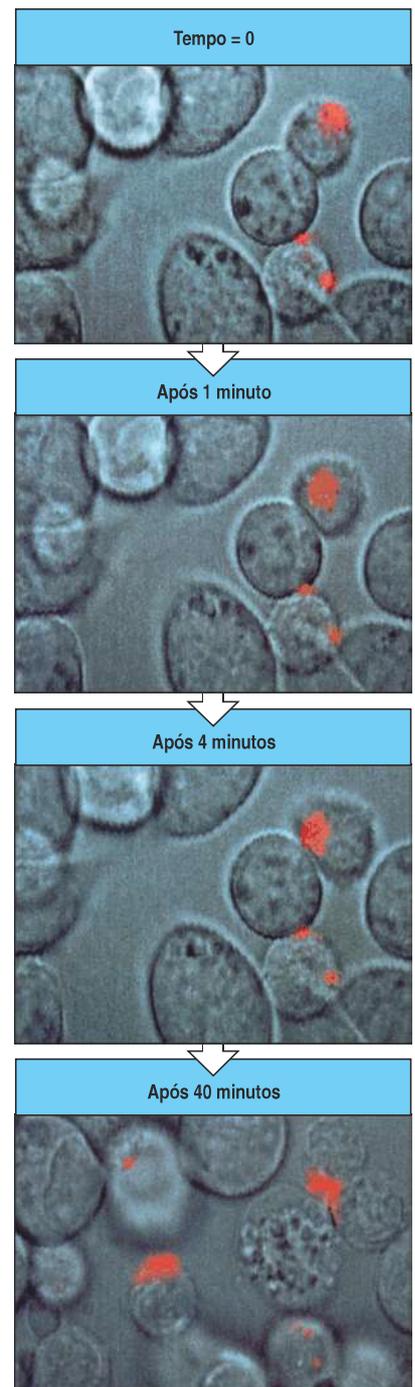
### 8-29 As células T citotóxicas matam seletivamente e de forma seriada os alvos que expressam um antígeno específico

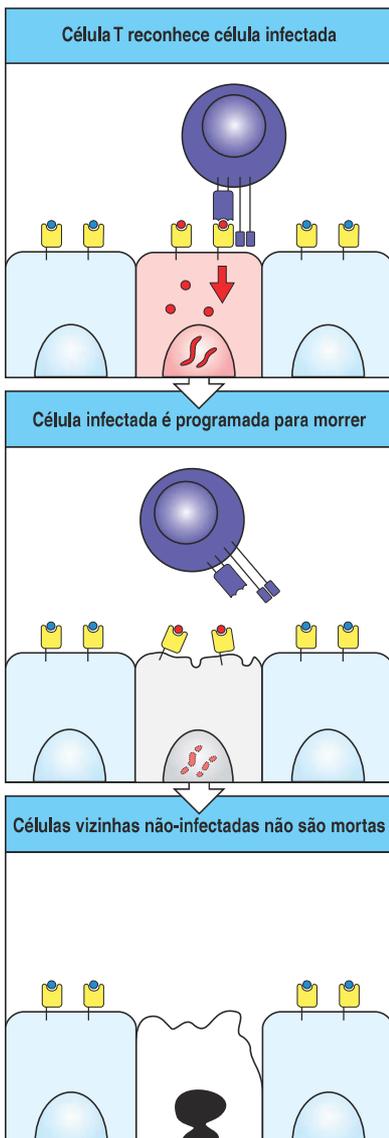
Quando uma mistura de duas células-alvo, uma portadora de antígeno específico e a outra não, é apresentada às células T, em partes iguais, os linfócitos T matam só as células-alvo portadoras do antígeno específico. A célula “espectadora inocente” e a própria célula T citotóxica não são mortas. Provavelmente, as células T citotóxicas não são mortas porque a liberação das moléculas efetoras citotóxicas é altamente polarizada. Como vimos na Figura 8.32, as células T citotóxicas orientam seu complexo de Golgi e os centros organizadores de microtúbulos, focalizando a secreção para o ponto de contato com a célula-alvo. O movimento dos grânulos em direção ao ponto de contato é mostrado na Figura 8.39. As células T citotóxicas ligadas a várias células-alvo diferentes reorientam seus aparelhos secretores em direção a cada célula, matando-as uma por uma, sugerindo fortemente que o mecanismo pelo qual os mediadores citotóxicos são liberados permite o ataque em apenas um ponto de contato em um determinado momento. A ação estreitamente focalizada das células T CD8 citotóxicas permite que elas matem uma única célula infectada em um tecido, sem criar lesões tissulares disseminadas (Figura 8.40), o que é de importância vital em tecidos nos quais a regeneração celular não acontece, como nos neurônios do sistema nervoso central, ou é muito limitada, como nas ilhotas pancreáticas.

Células T citotóxicas podem matar seus alvos rapidamente porque armazenam proteínas citotóxicas pré-formadas na forma inativa no ambiente dos grânulos citotóxicos. Proteínas citotóxicas são sintetizadas e carregadas para os grânulos durante o primeiro encontro de uma célula T precursora citotóxica virgem com seu antígeno específico. A ligação do receptor de célula T induz a síntese *de novo*

**Figura 8.39 As moléculas efetoras são liberadas de grânulos de células T de maneira altamente polar.** Os grânulos das células T citotóxicas podem ser marcados com corantes fluorescentes, permitindo que eles sejam vistos sob o microscópio, e seus movimentos podem ser seguidos por fotografias a intervalos fixos. Aqui mostramos uma série de fotos tiradas durante a interação de uma célula T citotóxica com uma célula-alvo, que, no final, é morta. No quadro superior, no tempo 0, a célula T (direita superior) recém estabeleceu contato com a célula-alvo (diagonalmente inferior). Neste ponto,

os grânulos da célula T, marcados com um corante fluorescente vermelho, estão distantes do ponto de contato. No segundo quadro, após um minuto, os grânulos começaram a mover-se em direção à célula-alvo, um movimento que se completa no terceiro quadro, após 4 minutos. Após 40 minutos, no último quadro, os conteúdos do grânulo foram liberados no espaço entre a célula T e o alvo, que começa a entrar em apoptose (note o núcleo fragmentado). A célula T irá agora desligar-se da célula-alvo e pode reconhecer e matar outros alvos. (Fotografias cortesia de G. Griffiths.)





**Figura 8.40** As células T citotóxicas matam as células-alvo que portam antígeno específico, mas poupam as células vizinhas não-infectadas. Todas as células em um tecido são suscetíveis à morte pelas proteínas citotóxicas das células T CD8 efetoras, porém apenas as células infectadas são mortas. O reconhecimento específico pelo receptor de célula T identifica qual alvo matar, e a liberação polarizada de grânulos (não mostrada) assegura que as células vizinhas sejam poupadas.

de perforina e granzimas nas células T CD8 efetoras, de modo que o conteúdo dos grânulos citotóxicos é repostado. Isso torna possível que uma única célula T CD8 possa matar vários alvos sucessivamente.

### 8-30 As células T citotóxicas também atuam liberando citocinas

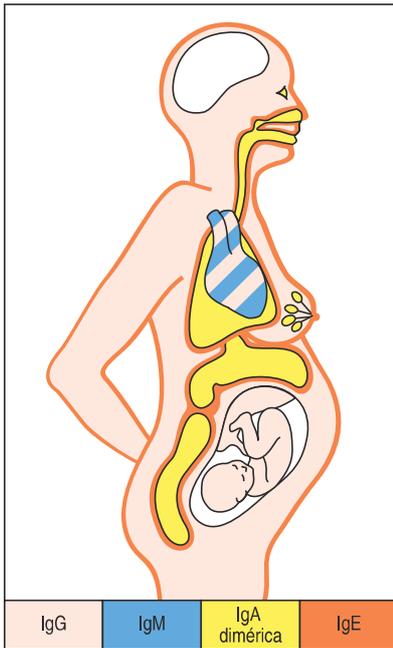
A indução de apoptose nas células-alvo é a principal forma pela qual as células T CD8 citotóxicas eliminam uma infecção. Entretanto, a maioria das células T CD8 citotóxicas também liberam as citocinas IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  e LT- $\alpha$ , as quais contribuem para a defesa do hospedeiro de várias maneiras. O IFN- $\gamma$  inibe diretamente a replicação viral e também induz o aumento da expressão de moléculas do MHC de classe I e de outras proteínas que estão envolvidas no carregamento de peptídeos para essas moléculas do MHC de classe I recém-sintetizadas nas células infectadas, aumentando a chance de que as células infectadas sejam reconhecidas como células-alvo para o ataque citotóxico. O IFN- $\gamma$  também ativa os macrófagos, recrutando-os para os locais de infecção, como células efetoras ou como células apresentadoras de antígeno. O TNF- $\alpha$  ou o LT- $\alpha$  podem agir em sinergia com o IFN- $\gamma$  na ativação dos macrófagos e matando algumas células-alvo por meio de sua interação com o TNFR-1, o qual induz apoptose (ver Seção 8.26). Assim, as células T CD8 citotóxicas efetoras atuam de várias maneiras, limitando a disseminação dos patógenos citosólicos. A importância relativa de cada um desses mecanismos está sendo rapidamente determinada com o uso da tecnologia de nocautes gênicos em camundongos.

### Resumo

As células T CD8 citotóxicas efetoras são essenciais na defesa do hospedeiro contra os agentes patogênicos que vivem no citosol, os mais comuns sendo os vírus. As células T citotóxicas podem matar qualquer célula que hospede tais patógenos, reconhecendo os peptídeos estranhos que são transportados para a superfície celular, ligados a moléculas do MHC de classe I. As células T CD8 citotóxicas desempenham sua função lítica pela liberação de dois tipos de proteína citotóxicas pré-formadas: as granzimas, que parecem capazes de induzir apoptose em qualquer tipo de célula-alvo; e a perforina, que atua durante a liberação das granzimas na célula-alvo, e a granulicina. Essas propriedades permitem que a célula T citotóxica ataque e destrua virtualmente qualquer célula infectada com um patógeno citosólico. Uma molécula ligada à membrana, o ligante Fas, expressa nas células T CD8 e em algumas células T CD4, também é capaz de induzir apoptose, mediante sua ligação ao Fas expresso em algumas células-alvo. No entanto, essa via parece ser mais importante na remoção de linfócitos ativados portadores do Fas após a eliminação de uma infecção e na manutenção da homeostase dos linfócitos. As células T CD8 citotóxicas também produzem IFN- $\gamma$ , que é um inibidor da replicação viral e um importante indutor da expressão de moléculas do MHC de classe I e da ativação de macrófagos. As células T citotóxicas matam alvos infectados com grande precisão, poupando as células normais adjacentes. Essa precisão é crucial ao minimizar o dano tissular, ao mesmo tempo em que leva à erradicação das células infectadas.

## Ativação dos macrófagos por células T<sub>H</sub>1

Alguns microrganismos, como as micobactérias, são patógenos intracelulares que crescem primariamente nos fagossomas dos macrófagos, onde são protegidos dos efeitos tanto dos anticorpos como das células T citotóxicas. Esses micróbios se mantêm no ambiente, em geral hostil, do fagócito, inibindo a fusão dos lisossomas aos fagossomas onde eles crescem, ou prevenindo a acidificação dessas vesículas, as quais são necessárias à ativação das proteases lisossômicas. Tais micror-



**Figura 9.22** As classes de imunoglobulinas são seletivamente distribuídas no corpo. IgG e IgM predominam no plasma, e IgG e IgA monomérica são os principais anticorpos no líquido extracelular do corpo. IgA dimérica predomina nas secreções pelo epitélio, incluindo o leite materno. O feto recebe IgG a partir da mãe por transporte transplacentário. IgE é encontrada principalmente associada a mastócitos logo abaixo das superfícies epiteliais (especialmente do trato respiratório, trato gastrointestinal e pele). O cérebro é normalmente desprovido de imunoglobulina.

**Figura 9.23** Várias doenças comuns são causadas por toxinas bacterianas. Essas toxinas são todas exotoxinas – proteínas secretadas por bactérias. Anticorpos IgG e IgA de alta afinidade protegem contra essas toxinas. Bactérias também possuem endotoxinas não-secretadas, como lipopolissacarídeos, que são liberados quando a bactéria morre. As endotoxinas também são importantes na patogênese da doença, mas, neste caso, a resposta do hospedeiro é mais complexa, pois o sistema imune inato tem receptores para algumas dessas (ver Capítulo 2).

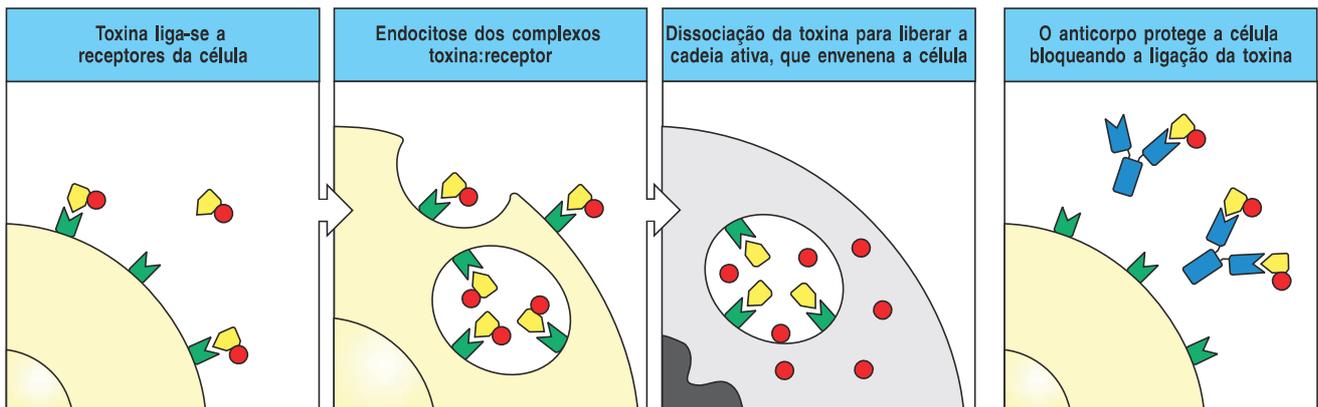
ambientes. À medida que amadurecem e produzem seus próprios anticorpos de todos os isotipos, esses são distribuídos seletivamente para diferentes locais no corpo (Figura 9.22). Assim, ao longo da vida, a troca de classes e a distribuição destes através do corpo fornecem uma proteção efetiva contra a infecção nos espaços extracelulares.

### 9-16 Os anticorpos IgG e IgA de alta afinidade podem neutralizar toxinas bacterianas

Muitas bactérias causam doenças pela secreção de proteínas denominadas toxinas bacterianas, que lesam ou interrompem a função das células do hospedeiro (Figura 9.23). Para ter efeito, uma toxina deve interagir especificamente com uma molécula que serve como receptor na superfície da célula-alvo. Em muitas toxinas, o domínio de ligação do receptor está em uma cadeia polipeptídica, mas a função tóxica é desempenhada por uma segunda cadeia. Anticorpos que se ligam ao sítio de ligação no receptor, na molécula da toxina, podem impedir que a toxina se ligue à célula e, assim, proteger a célula do ataque tóxico (Figura 9.24). Os anticorpos que atuam dessa forma para neutralizar as toxinas são denominados anticorpos neutralizantes.

A maioria das toxinas é ativa em concentrações nanomolares: uma única molécula de toxina diftérica pode matar uma célula. Assim, para neutralizar as toxinas, os anticorpos devem ser capazes de difundir-se nos tecidos e ligar-se à toxina rapidamente e com alta afinidade. A capacidade dos anticorpos IgG em difundir-se facil-

Doença	Organismo	Toxina	Efeitos <i>in vivo</i>
Tétano	<i>Clostridium tetani</i>	Toxina tetânica	Bloqueia a ação inibitória do neurônio, levando à contração muscular crônica
Difteria	<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	Toxina diftérica	Inibe a síntese proteica, levando ao dano da célula epitelial e miocárdite
Gangrena gasosa	<i>Clostridium perfringens</i>	Toxina clostridial	Ativação da fosfolipase, levando à morte celular
Cólera	<i>Vibrio cholerae</i>	Toxina do cólera	Ativa adenilato ciclase, eleva o cAMP nas células, levando a alterações nas células epiteliais do intestino que causam perda de água e eletrólitos
Antraz	<i>Bacillus anthracis</i>	Complexo tóxico do antraz	Aumenta a permeabilidade vascular, levando a edema, hemorragia e colapso circulatório
Botulismo	<i>Clostridium botulinum</i>	Toxina botulínica	Bloqueia a liberação de acetilcolina, levando à paralisia
Coqueluche	<i>Bordetella pertussis</i>	Toxina pertussis	ADP-ribosilação das proteínas G, levando à linfoproliferação
		Citotoxina traqueal	Inibe os cílios e causa perda das células epiteliais
Escarlatina	<i>Streptococcus pyogenes</i>	Toxina eritrogênica	Vasodilatação, levando à exantema da escarlatina
		Leucocidina estreptolisinas	Mata os fagócitos, permitindo a sobrevivência da bactéria
Intoxicação alimentar	<i>Staphylococcus aureus</i>	Enterotoxina estafilocócica	Atua nos neurônios intestinais para induzir vômito. Também é um mitógeno potente de células T (superantígeno SE)
Síndrome do choque tóxico	<i>Staphylococcus aureus</i>	Toxina da síndrome do choque tóxico	Causa hipotensão e perda cutânea. Também é um potente mitógeno de células T (superantígeno TSST-1)



mente pelos líquidos extracelulares e sua alta afinidade tornam estes os principais anticorpos neutralizantes de toxinas encontradas nos tecidos. Da mesma forma, os anticorpos IgA neutralizam as toxinas nas superfícies mucosas do corpo.

As toxinas da difteria e do tétano são duas toxinas bacterianas nas quais as funções tóxicas e de ligação ao receptor estão em duas cadeias proteicas separadas. Assim, é possível imunizar indivíduos, normalmente lactentes, com moléculas de toxina modificadas, nas quais a cadeia tóxica foi desnaturada. Essas toxinas modificadas, que são denominadas toxoides, não possuem atividade tóxica, mas retêm o sítio de ligação ao receptor. Assim, a imunização com o toxoide induz anticorpos neutralizantes que protegem contra a toxina nativa.

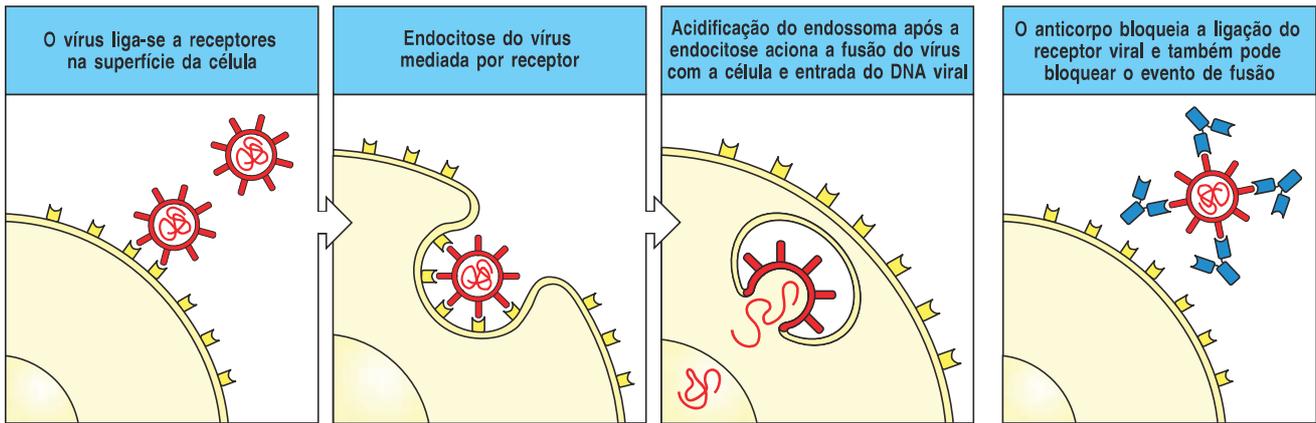
Alguns venenos de insetos ou animais são tão tóxicos que uma única exposição pode causar lesão tecidual severa ou morte; para esses, a resposta imune adaptativa é lenta demais para ser protetora. A exposição a esses venenos é um evento raro, e vacinas protetoras ainda não foram desenvolvidas para uso em seres humanos. Em vez disso, anticorpos neutralizantes são produzidos pela imunização de outras espécies, como os cavalos, com venenos de insetos e cobras para produzir anticorpos antiveneno (antiveninas). Essas antiveninas são injetadas nos indivíduos expostos para protegê-los contra os efeitos tóxicos do veneno. A transferência de anticorpos dessa maneira é conhecida como imunização passiva (ver Apêndice I, Seção A-37).

### 9-17 Anticorpos IgG e IgA de alta afinidade podem inibir a infectividade dos vírus

Os vírus animais infectam as células pela ligação a um receptor específico de superfície celular, frequentemente uma proteína específica para o tipo celular que determina quais células eles podem infectar. A hemaglutinina do vírus influenza, por exemplo, liga-se aos resíduos terminais de ácido siálico nos carboidratos presentes nas células epiteliais do trato respiratório. Ela é conhecida como hemaglutinina, pois reconhece e liga resíduos de ácido siálico similares em hemácias de galinha aglutinando essas células vermelhas do sangue. Os anticorpos contra a hemaglutinina podem inibir a infecção pelo vírus influenza. Esses anticorpos são denominados anticorpos neutralizantes virais, e, assim como na neutralização de toxinas, os anticorpos IgA e IgG de alta afinidade são particularmente importantes.

Muitos anticorpos que neutralizam o vírus fazem isso bloqueando diretamente a ligação viral aos receptores de superfície (Figura 9.25). Porém, algumas vezes, os vírus são neutralizados de modo bem-sucedido quando apenas uma única molécula de anticorpo é ligada a uma partícula viral que possui muitas proteínas de ligação ao receptor em sua superfície. Nesses casos, o anticorpo deve causar algu-

**Figura 9.24 Neutralização de toxinas por anticorpos IgG protege as células de sua ação danosa.** Várias bactérias (assim como venenos de insetos e cobras) causam efeitos danosos pela produção de proteínas tóxicas (ver Figura 9.23). Essas toxinas são normalmente compostas por várias misturas distintas. Uma parte da molécula tóxica liga-se ao receptor da célula, que permite que a molécula seja internalizada. Uma outra parte da molécula da toxina, então, entra no citoplasma e envenena a célula. Anticorpos que inibem a ligação da toxina podem prevenir, ou neutralizar, esses efeitos.



**Figura 9.25 Infecção viral das células pode ser bloqueada por anticorpos neutralizantes.** Para que um vírus se multiplique dentro da célula, ele deve introduzir nela seus genes. A primeira etapa na entrada é normalmente a ligação do vírus a um receptor na superfície da célula. Para vírus envelopados, como mostrado na figura, a entrada no citoplasma requer a fusão do envelope viral com a membrana da célula. Para alguns vírus, esse evento de fusão ocorre na superfície da célula (não mostrado); para outros, ele pode ocorrer apenas dentro do meio mais ácido dos endossomas, como mostrado aqui. Vírus não-envelopados também devem ligar-se a receptores na superfície da célula, mas eles entram no citoplasma pelo rompimento dos endossomas. Anticorpos ligados às proteínas virais de superfície neutralizam o vírus, inibindo sua ligação inicial à célula ou a sua entrada subsequente.

ma alteração no vírus que rompa sua estrutura e o impeça de interagir com seus receptores ou interfira na fusão das membranas virais com a superfície celular, depois que o vírus se engajou em seu receptor de superfície.

### 9-18 Os anticorpos podem bloquear a adesão de bactérias às células do hospedeiro

Muitas bactérias possuem moléculas de superfície celular denominadas adesinas, que permitem que elas se liguem à superfície das células do hospedeiro. Essa reação de aderência é crucial para a capacidade dessas bactérias de causar doença, seja penetrando na célula, como fazem as espécies de *Salmonella*, seja permanecendo aderidas à superfície celular, como os patógenos extracelulares (Figura 9.26). *Neisseria gonorrhoeae*, o agente causal da doença sexualmente transmissível gonorreia, possui uma proteína de superfície celular conhecida como pilina, que permite à bactéria aderir às células epiteliais do trato urinário e reprodutor, e é essencial para sua infectividade. Os anticorpos contra a pilina podem inibir essa reação adesiva e impedir a infecção.

Os anticorpos IgA secretados nas superfícies mucosas dos tratos intestinal, respiratório e reprodutivo são particularmente importantes na prevenção da infecção, impedindo a adesão de bactérias, vírus ou outros patógenos às células epiteliais que revestem essas superfícies. A adesão de bactérias às células dentro dos tecidos também pode contribuir para a patogênese, e os anticorpos IgG contra as adesinas podem proteger da lesão tanto quanto os anticorpos IgA protegem as superfícies mucosas.

### 9-19 Os complexos antígeno:anticorpo ativam a via clássica do complemento por meio da ligação à molécula C1q

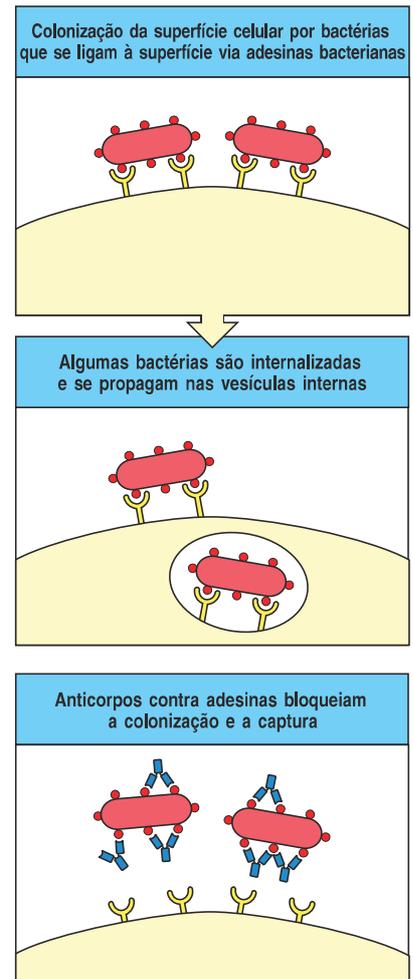
Outra maneira pela qual os anticorpos podem proteger contra infecções é por meio da ativação da cascata das proteínas do complemento. Essas proteínas foram descritas no Capítulo 2, porque elas podem também ser ativadas na superfície dos patógenos na ausência de anticorpos, como parte da resposta imune inata. A ativação do complemento ocorre via uma série de reações proteolíticas de clivagem, na qual componentes inativos, presentes no plasma, são clivados para formar enzimas proteolíticas que se ligam covalentemente à superfície do patógeno. Todas as vias conhecidas de ativação do complemento convergem para gerar o mesmo grupo de ações efetoras: a superfície do patógeno ou o complexo imune é recoberto com fragmentos ligados covalentemente (principalmente C3b), que atuam como opsoninas para promover a captura e a remoção pelos fagócitos. Ao mesmo tempo, peptídeos pequenos com atividade

inflamatória e quimiotóxica são liberados (principalmente C5a), de modo que fagócitos são recrutados para o local. Além disso, os componentes finais do complemento podem formar um complexo de ataque à membrana que danifica algumas bactérias.

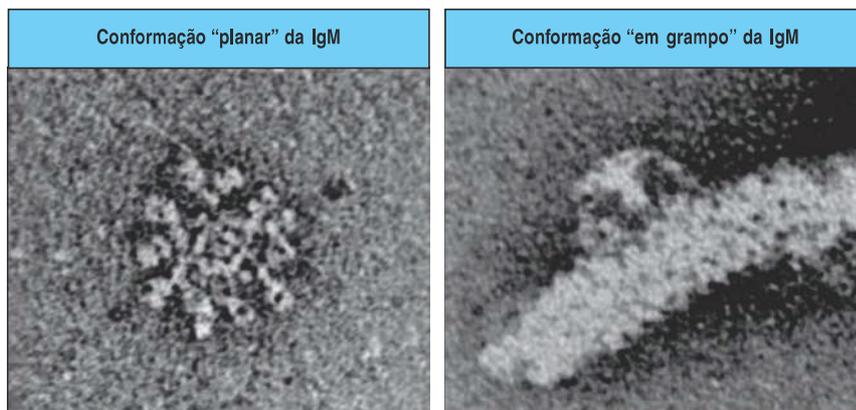
Os anticorpos iniciam a ativação do complemento por uma via conhecida como via clássica, porque foi a primeira via de ativação do complemento a ser descoberta. Os detalhes completos dessa via, e as duas outras vias de ativação do complemento conhecidas foram apresentados no Capítulo 2, mas, nesta seção, descreveremos como os anticorpos são capazes de iniciar a via clássica após se ligarem ao patógeno ou após a formação de complexos imunes.

O primeiro componente da via clássica de ativação do complemento é C1, que é um complexo de três proteínas denominadas C1q, C1r e C1s. Duas moléculas de C1r e C1s são ligadas a cada molécula de C1q (ver Figura 2.27). A ativação do complemento é iniciada quando os anticorpos ligados à superfície de um patógeno ligam C1q. C1q pode ligar-se a anticorpos IgM ou IgG, mas devido às exigências estruturais necessárias da ligação a C1q, nenhum desses isotipos de anticorpos pode ativar o complemento em solução. A cascata é iniciada somente quando os anticorpos estão ligados a múltiplos sítios em uma superfície celular, normalmente a de um patógeno.

A molécula C1q possui seis cabeças globulares unidas a um pedúnculo comum por longos domínios filamentosos, que lembram as moléculas de colágeno; o complexo C1q inteiro assemelha-se a um buquê de seis tulipas unidas pelos caules. Cada cabeça globular pode ligar-se a um domínio Fc, e a ligação de duas ou mais cabeças globulares ativa a molécula C1q. No plasma, a molécula pentamérica de IgM tem uma conformação planar que não se liga ao C1q (Figura 9.27, quadro à esquerda); porém, a ligação à superfície de um patógeno deforma o pentâmero de IgM, de modo que ele parece um grampo (ver Figura 9.27, quadro à direita), e essa distorção expõe os sítios de ligação para as cabeças de C1q. Embora C1q se ligue com baixa afinidade a algumas subclasses de IgG em solução, a energia de ligação necessária à ativação de C1q é obtida somente quando uma única molécula de C1q pode ligar-se a duas ou mais moléculas de IgG que são mantidas a uma distância de 30-40 nm uma da outra como resultado da ligação ao antígeno. Isso requer que muitas moléculas de IgG sejam ligadas a um único patógeno. Por essa razão, a IgM é muito mais eficiente em ativar o complemento do que a IgG. A ligação de C1q a uma única molécula de IgM ligada, ou a duas ou mais moléculas de IgG ligadas (Figura 9.28), leva à ativação de uma atividade enzimática em C1r, ativando a cascata do complemento. Isso mostra a ligação dos anticorpos na ativação da cascata do complemento, que, como discutido no Capítulo 2, também pode ser ativada por meio da ligação direta de C1q à superfície do patógeno.

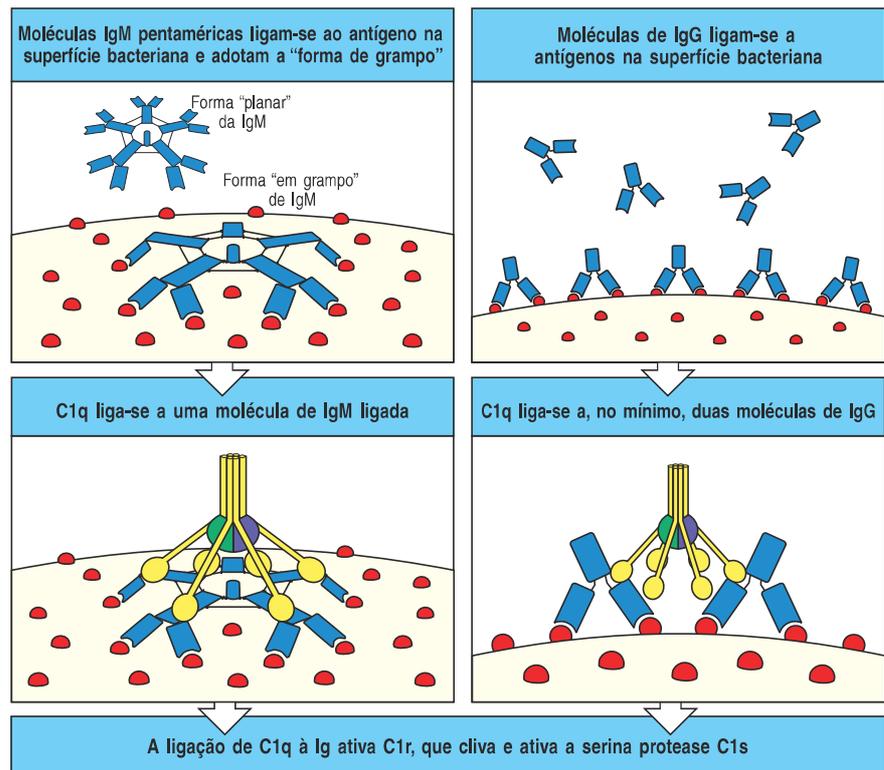


**Figura 9.26** Anticorpos podem prevenir a ligação de bactérias à superfície da célula. Várias infecções bacterianas requerem uma interação entre a bactéria e um receptor da superfície da célula. Isso é particularmente verdadeiro para as infecções das superfícies mucosas. O processo de ligação envolve interações moleculares muito específicas entre adesinas de bactérias e seus receptores na célula hospedeira; anticorpos contra adesinas bacterianas podem bloquear essas infecções.



**Figura 9.27** As duas conformações da IgM. O quadro à esquerda mostra a conformação planar da IgM solúvel; o quadro à direita mostra a conformação em grampo da IgM ligada a um flagelo bacteriano. (Fotografias [x 760.000], cortesia de K. H. Roux.)

**Figura 9.28** A via clássica de ativação do complemento é iniciada pela ligação de C1q ao anticorpo em uma superfície como a superfície bacteriana. Nos quadros à esquerda, uma molécula de IgM, curvada na conformação “em grampo” pela ligação de vários epítomos idênticos na superfície de um patógeno, permite que as cabeças globulares de C1q se liguem a seus pedaços de Fc na superfície do patógeno. Nos quadros à direita, múltiplas moléculas de IgG ligadas à superfície de um patógeno permitem a ligação de uma única molécula de C1q a dois ou mais pedaços de Fc. Em ambos os casos, a ligação de C1q ativa a C1r associada, que se torna uma enzima ativa que cliva a pró-enzima C1s, gerando uma serina protease que inicia a cascata clássica do complemento (ver Capítulo 2).



### 9-20 Os receptores do complemento são importantes na remoção dos complexos imunes da circulação

Muitos antígenos solúveis pequenos formam complexos antígeno:anticorpo conhecidos como complexos imunes, que contêm pouquíssimas moléculas de IgG para ligarem prontamente aos receptores Fc $\gamma$ , discutidos na próxima parte deste capítulo. Esses antígenos incluem as toxinas ligadas a anticorpos neutralizantes e restos de microrganismos mortos. Esses complexos imunes são encontrados após a maioria das infecções e removidos da circulação pela ação do complemento. Os complexos imunes solúveis desencadeiam sua própria remoção, ativando o complemento, novamente por meio da ligação de C1q, levando à ligação covalente de componentes ativados C4b e C3b ao complexo, que é, então, eliminado da circulação pela ligação de C4b e C3b ao receptor de complemento 1 (CR1) presente na superfície dos eritrócitos. Os eritrócitos transportam os complexos ligados de antígeno, de anticorpo e de complemento para o fígado e o baço. Aqui, os macrófagos que possuem receptores CR1 e Fc removem os complexos da superfície dos eritrócitos sem destruir as células e, então, os degradam (Figura 9.29). Até mesmo agregados ainda maiores de antígeno e anticorpo particulados podem ser solubilizados pela ativação da via clássica do complemento e a consequente ligação de C3b aos agregados; esses podem, então, ser removidos pela ligação aos receptores do complemento.

Os complexos imunes que não são removidos tendem a depositar-se nas membranas basais dos pequenos vasos sanguíneos, mais notavelmente aqueles dos glomérulos renais, onde o sangue é filtrado para formar a urina. Os complexos imunes que passam pela membrana basal do glomérulo se ligam ao receptor de complemento CR1 nos podócitos renais, células que se situam abaixo da membrana basal. O significado funcional desses receptores nos rins é desconhecido; porém, eles têm um papel importante na patologia que pode surgir em algumas doenças autoimunes.

**Figura 9.29 CR1 eritrocitário auxilia a eliminar os complexos imunes da circulação.** CR1 na superfície do eritrócito tem um papel importante na eliminação dos complexos imunes da circulação. Os complexos

imunes ligam-se a CR1 nos eritrócitos, que os transportam para o fígado e o baço, onde são removidos por macrófagos que expressam receptores tanto para Fc como para componentes do complemento ligados.

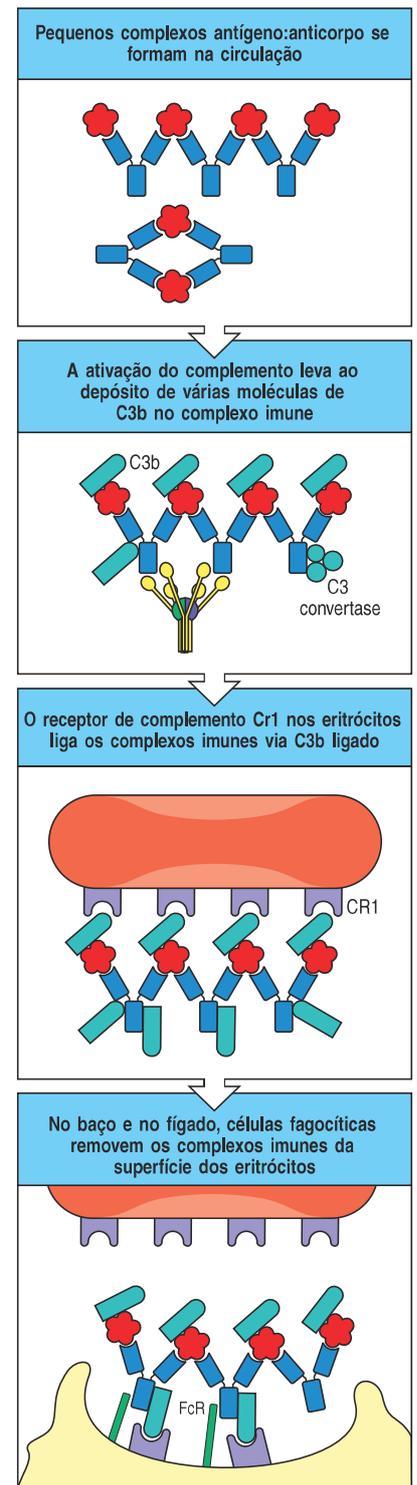
Na doença autoimune lúpus eritematoso sistêmico, que descreveremos no Capítulo 14, níveis excessivos de complexos imunes circulantes produzem grandes depósitos de antígeno, de anticorpo e de complemento nos podócitos, lesando o glomérulo; a insuficiência renal é o principal perigo nessa doença. Os complexos imunes também podem ser uma causa de patologia em pacientes com deficiências nos componentes iniciais do complemento. Esses pacientes não eliminam os complexos imunes efetivamente e também sofrem lesão tecidual, de modo similar, em especial nos rins.

**Resumo**

A resposta de anticorpos dependente de células T inicia com a secreção de IgM, porém avança rapidamente para a produção de classes de anticorpos adicionais. Cada classe é especializada tanto em sua localização no corpo quanto nas funções que pode realizar. Os anticorpos IgM são encontrados principalmente no sangue; eles possuem uma estrutura pentamérica. IgM é especializado em ativar o complemento eficientemente após a ligação ao antígeno e em compensar pela baixa afinidade de um sítio de ligação ao antígeno típico de IgM. Os anticorpos IgG são, em geral, de afinidade maior, sendo encontrados no sangue e no líquido extracelular, onde podem neutralizar toxinas, vírus e bactérias, opsonizá-los para fagocitose e ativar o sistema do complemento. Os anticorpos IgA são sintetizados como monômeros, que penetram no sangue e em líquidos extracelulares, ou como moléculas diméricas pelas células plasmáticas na lâmina própria de vários tecidos de mucosa. Os dímeros de IgA são, então, transportados seletivamente através da camada epitelial para locais como a luz do intestino, onde neutralizam toxinas e vírus e bloqueiam a entrada de bactérias através do epitélio intestinal. A maioria dos anticorpos IgE está ligada à superfície de mastócitos, que se localizam, principalmente, logo abaixo das superfícies corporais; a ligação do antígeno à IgE desencadeia reações de defesa locais. Os anticorpos podem defender o corpo contra patógenos extracelulares e seus produtos tóxicos de diversas formas. A mais simples é pela interação direta com os patógenos ou seus produtos, por exemplo, pela ligação ao sítio ativo das toxinas e sua neutralização, ou pelo bloqueio da sua habilidade de ligar-se às células do hospedeiro através de receptores específicos. Quando anticorpos do isotipo apropriado se ligam a antígenos, eles podem ativar a via clássica do complemento, que resulta na eliminação do patógeno por meio de vários mecanismos descritos no Capítulo 2. Complexos imunes solúveis de antígenos e anticorpos também fixam o complemento e são eliminados da circulação por meio de receptores para o complemento, presentes nas células vermelhas do sangue.

**Destruição de patógenos recobertos por anticorpos via receptores Fc**

A capacidade dos anticorpos de alta afinidade para neutralizar toxinas, vírus ou bactérias pode proteger contra a infecção, mas não resolve, por si só, o problema de como remover os patógenos e seus produtos do corpo. Além disso, muitos patógenos não podem ser neutralizados por anticorpos e devem ser destruídos por outros meios. Muitos anticorpos patógeno-específicos não se ligam a alvos neutralizantes



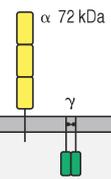
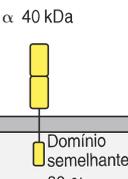
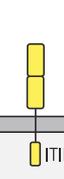
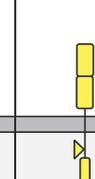
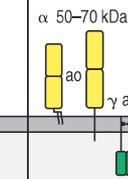
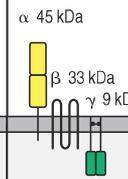
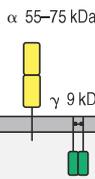
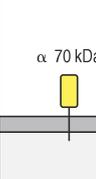
na superfície do patógeno e, por isso, devem estar ligados a outros mecanismos efetores para exercer o seu papel na defesa do hospedeiro. Já vimos como a ligação do anticorpo ao antígeno pode ativar o complemento. Outro importante mecanismo de defesa é a ativação de uma série de **células efetoras acessórias** portadoras de receptores, denominados **receptores Fc**, porque eles são específicos para a porção Fc dos anticorpos. Esses receptores facilitam a fagocitose, por macrófagos, células dendríticas e neutrófilos de microrganismos neutralizados e patógenos extracelulares resistentes. Outras células não-fagocíticas – células NK, eosinófilos, basófilos e mastócitos (ver Figura 1.4) – são acionadas para secretar os mediadores armazenados quando seus receptores Fc são engajados. Esses mecanismos aumentam a efetividade de todos os anticorpos sem levar em conta a que eles estão ligados. As células que têm o receptor Fc são ativadas quando seus receptores Fc são agregados pela ligação a múltiplas regiões Fc das moléculas de anticorpo cobrindo o patógeno. Elas também podem ser ativadas por mediadores solúveis, incluindo produtos da cascata do complemento, os quais podem ser ativados pelos anticorpos.

**Figura 9.30 Distintos receptores para a região Fc das diferentes classes de imunoglobulina são expressos em diferentes células acessórias.** A estrutura da subunidade e as propriedades de ligação desses receptores e os tipos celulares que os expressam são mostrados. A composição exata da cadeia de qualquer receptor pode variar de um tipo celular para outro. Por exemplo, o Fc $\gamma$ RIII nos neutrófilos é expresso como uma molécula com um ancoramento de membrana glicosilfosfatidilinositol, sem cadeias  $\gamma$ , ao passo que, nas células NK, é uma molécula transmembrana associada a cadeias  $\gamma$ . O Fc $\gamma$ RII-B1 difere do Fc $\gamma$ RII-B2 pela presença de um éxon adicional na região intracelular. Esse éxon impede que o Fc $\gamma$ RII-B1 seja internalizado durante a ligação cruzada. As afinidades de ligação são provenientes de dados de receptores humanos. \*Apenas alguns alotipos de Fc $\gamma$ RII-A se ligam à IgG2. †Nestes casos, a expressão do receptor Fc é induzível, e não constitutiva. ‡ Nos eosinófilos, o peso molecular da cadeia CD89 $\alpha$  é 70-100 kDa.

### 9-21 Os receptores Fc das células acessórias são receptores sinalizadores específicos para imunoglobulinas de diferentes isotipos

Os receptores Fc são uma família de moléculas de superfície celular que se ligam à porção Fc das imunoglobulinas. Cada membro da família reconhece a imunoglobulina de um ou mais isotipos de cadeia pesada, intimamente relacionados, por meio de um domínio de reconhecimento na cadeia  $\alpha$  do receptor Fc. A maioria dos receptores Fc é membro da superfamília dos genes das imunoglobulinas. Diferentes tipos de células portam diferentes grupos de receptores Fc, e o isotipo do anticorpo determina que tipos de células estarão engajados em uma determinada resposta. Os diferentes receptores Fc, as células que os expressam e sua especificidade por diferentes classes de anticorpos são apresentados na Figura 9.30.

A maioria dos receptores Fc atua como parte de um complexo de subunidades múltiplas. Somente a cadeia  $\alpha$  é necessária ao reconhecimento específico; as demais cadeias são necessárias para o transporte para a superfície celular e para a emissão de sinais quando uma região Fc é ligada. Alguns receptores Fc $\gamma$ , o re-

Receptor	Fc $\gamma$ RI (CD64)	Fc $\gamma$ RII-A (CD32)	Fc $\gamma$ RII-B2 (CD32)	Fc $\gamma$ RII-B1 (CD32)	Fc $\gamma$ RIII (CD16)	Fc $\epsilon$ RI	Fc $\alpha$ RI (CD89)	Fc $\alpha/\mu$ R
<b>Estrutura</b>								
<b>Ligação ordem de afinidade</b>	IgG1 $10^8 M^{-1}$ 1) IgG1=IgG3 2) IgG4 3) IgG2	IgG1 $2 \times 10^6 M^{-1}$ 1) IgG1 2) IgG3=IgG2* 3) IgG4	IgG1 $2 \times 10^6 M^{-1}$ 1) IgG1=IgG3 2) IgG4 3) IgG2	IgG1 $2 \times 10^6 M^{-1}$ 1) IgG1=IgG3 2) IgG4 3) IgG2	IgG1 $5 \times 10^5 M^{-1}$ IgG1=IgG3	IgE $10^{10} M^{-1}$	IgA1, IgA2 $10^7 M^{-1}$ IgA1=IgA2	IgA, IgM $3 \times 10^9 M^{-1}$ 1) IgM 2) IgA
<b>Tipo celular</b>	Macrófagos Neutrófilos† Eosinófilos† Células dendríticas	Macrófagos Neutrófilos Eosinófilos Plaquetas Células de Langerhans	Macrófagos Neutrófilos Eosinófilos	Células B Mastócitos	Células NK Eosinófilos Macrófagos Neutrófilos Mastócitos	Mastócitos Eosinófilos† Basófilos	Macrófagos Neutrófilos Eosinófilos†	Macrófagos Células B
<b>Efeito da ligação</b>	Captação Estimulação Ativação da copilação respiratória Indução da morte	Captação Liberação de grânulos (eosinófilos)	Captação Inibição da estimulação	Sem captura Inibição da estimulação	Indução de morte (células NK)	Secreção de grânulos	Captação Indução de morte	Captação

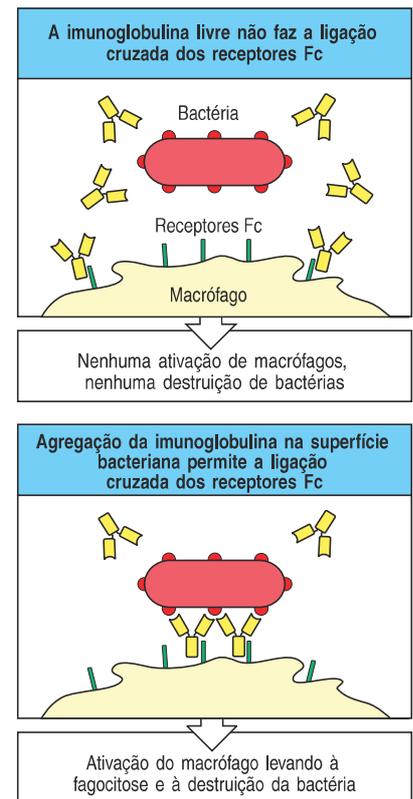
ceptor I Fc $\alpha$  e o receptor de alta afinidade para a IgE utilizam a cadeia  $\gamma$  para sinalização; a cadeia  $\gamma$ , que está intimamente relacionada à cadeia  $\zeta$  do complexo receptor de células T, associa-se não-covalentemente à cadeia  $\alpha$  de ligação à Fc. O FC $\gamma$ RII-A humano é um receptor de cadeia única em que o domínio citoplasmático da cadeia  $\alpha$  substitui a função da cadeia  $\gamma$ . O FC $\gamma$ RII-B1 e o FC $\gamma$ RII-B2 são também receptores de cadeia única, mas funcionam como receptores inibitórios, visto que contêm um ITIM que se liga à inositol 5'-fosfatase SHIP (ver Seção 6-20). Embora a função mais proeminente dos receptores Fc seja a ativação das células acessórias contra os patógenos, eles também podem contribuir de outras formas para as respostas imunes. Por exemplo, o receptor FC $\gamma$ RII-B regula negativamente células B, mastócitos, macrófagos e neutrófilos, ajustando o limiar de ativação no qual os complexos imunes ativarão essas células. Os receptores Fc expressos pelas células dendríticas permitem a ingestão dos complexos antígeno:anticorpo e a apresentação dos peptídeos antigênicos às células T.

### 9-22 Os receptores Fc nos fagócitos são ativados por anticorpos ligados à superfície dos patógenos, permitindo a ingestão e a destruição dos patógenos pelos fagócitos

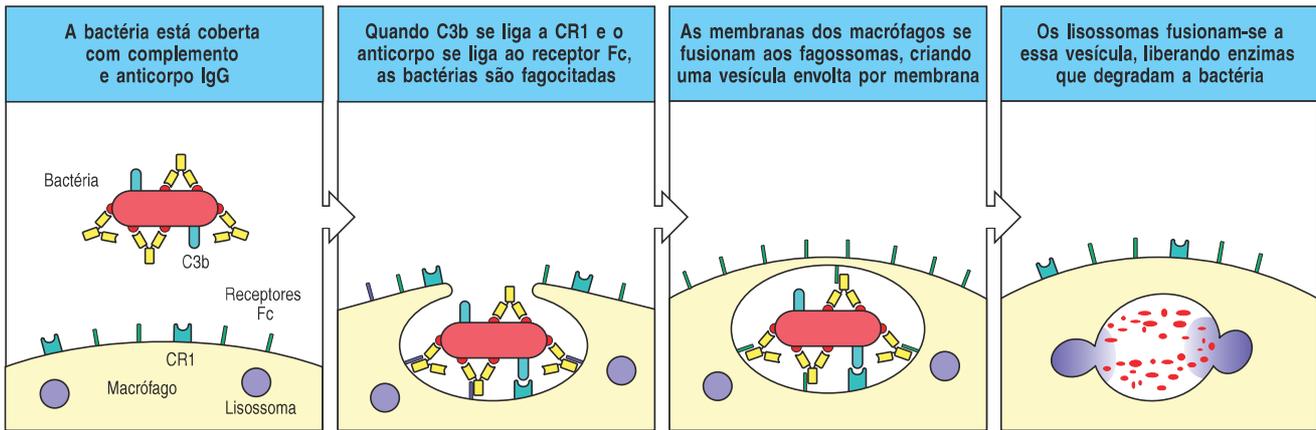
Os fagócitos são ativados por anticorpos IgG, especialmente IgG1 e IgG3, que se ligam a receptores Fc $\gamma$  específicos na superfície do fagócito (ver Figura 9.30). Como a ativação do fagócito pode iniciar uma resposta inflamatória e causar lesão tecidual, é essencial que os receptores Fc dos fagócitos sejam capazes de distinguir as moléculas de anticorpo ligadas a um patógeno da maioria das moléculas de anticorpos livres que não estão ligadas a nada. Essa distinção é possível pela agregação ou multimerização dos anticorpos, que ocorre quando os anticorpos se ligam a antígenos multiméricos ou a partículas antigênicas multivalentes, como vírus e bactérias. Os receptores Fc na superfície de uma célula ligam-se a partículas revestidas de anticorpos com maior avides do que os monômeros de imunoglobulinas, e esse é o principal mecanismo pelo qual os anticorpos ligados são diferenciados da imunoglobulina livre (Figura 9.31). O resultado é que os receptores Fc permitem que as células detectem os patógenos por meio de moléculas de anticorpo ligadas. Assim, o anticorpo específico combinado com receptores Fc fornece às células fagocíticas que não possuem especificidade intrínseca a capacidade de identificar e remover patógenos e seus produtos dos espaços extracelulares.

As células portadoras de receptores Fc mais importantes na resposta imune humoral são as células fagocíticas das linhagens monocítica e mielocítica, particularmente os macrófagos e os neutrófilos (ver Capítulo 2). Muitas bactérias são reconhecidas diretamente, ingeridas e destruídas por fagócitos, e essas bactérias não são patogênicas em indivíduos normais. Os patógenos bacterianos, contudo, frequentemente possuem cápsulas de polissacarídeo que os permite resistir ao engolfamento direto pelos fagócitos. Entretanto, essas bactérias tornam-se suscetíveis à fagocitose quando são recobertas com anticorpos e complemento que engajam os receptores Fc $\gamma$  ou Fc $\alpha$  e CR1 nas células fagocíticas, desencadeando a captação das bactérias (Figura 9.32). O estímulo da fagocitose pela ligação de antígenos cobertos com complemento pelos receptores de complemento é particularmente importante nas respostas imunes iniciais, antes que ocorra a troca de isotipo dos anticorpos. Os polissacarídeos capsulares pertencem à classe TI-2 de antígenos timo-independentes (ver Seção 9-11) e, portanto, podem estimular a produção inicial de anticorpos IgM, que são bastante eficazes na ativação do sistema do complemento. Assim, a ligação de IgM às bactérias encapsuladas aciona a opsonização dessas bactérias por complemento e sua imediata ingestão e destruição por fagócitos que carregam receptores de complemento. Recentemente, um receptor Fc para IgM foi descoberto, sugerindo que IgM pode promover a fagocitose diretamente *in vivo*.

Tanto o processo de internalização quanto o de destruição dos microrganismos são grandemente aumentados pelas interações entre as moléculas revestindo um



**Figura 9.31 O anticorpo ligado é distinto da imunoglobulina livre devido ao seu estado de agregação.** As moléculas de imunoglobulina livre ligam-se à maioria dos receptores Fc com uma afinidade muito baixa e não podem fazer ligação cruzada com receptores Fc. Entretanto, a imunoglobulina ligada ao antígeno se liga aos receptores Fc com alta avides, porque várias moléculas de anticorpo que estão ligadas à mesma superfície se ligam a múltiplos receptores Fc na superfície da célula acessória. Esse receptor Fc com ligação cruzada envia um sinal para ativar a célula portadora. Com receptores Fc que possuem ITIMs, o resultado é a inibição.



**Figura 9.32 Os receptores Fc e complemento nos fagócitos desencadeiam a captura e a degradação das bactérias revestidas por anticorpos.** Várias bactérias resistem à fagocitose por macrófagos e neutrófilos. Entretanto, os anticorpos ligados a essas bactérias permitem que elas sejam ingeridas e degradadas pela interação dos múltiplos domínios Fc distribuídos na superfície da bactéria com os receptores Fc da superfície do fagócito. O revestimento pelos anticorpos também induz à ativação do sistema do complemento e à ligação dos componentes do complemento à superfície da bactéria. Esses podem interagir com os receptores do complemento (p. ex., CR1) no fagócito. Receptores Fc e receptores do complemento atuam sinergicamente na indução dos fagócitos. Bactérias revestidas com anticorpos IgG e complemento são, portanto, ingeridas mais rapidamente do que aquelas recobertas somente com IgG. A ligação dos receptores Fc e do complemento sinaliza para o fagócito aumentar a taxa de fagocitose, fundir lisossomas com fagossomas e aumentar sua atividade bactericida.

microorganismo opsonizado e seus receptores na superfície do fagócito. Quando um patógeno revestido de anticorpo se liga aos receptores  $Fc\gamma$  na superfície de um fagócito, por exemplo, a superfície da célula se estende em torno da superfície da partícula por meio da ligação sucessiva de receptores  $Fc\gamma$  às regiões Fc do anticorpo ligados à superfície do patógeno. Esse é um processo ativo que é desencadeado pela estimulação dos receptores  $Fc\gamma$ . A endocitose da partícula leva a seu englobamento em uma vesícula citoplasmática acidificada, denominada fagossoma. O fagossoma, então, funde-se com um ou mais lisossomas para gerar um fagolisossoma, liberando as enzimas lisossômicas para o interior do fagossoma, onde elas destroem a bactéria (ver Figura 9.32). O processo de destruição bacteriana nos fagolisossomas foi descrito em detalhes na Seção 2-4.

Algumas partículas são grandes demais para serem ingeridas por um fagócito; os vermes parasitários são um exemplo. Nesse caso, o fagócito fixa-se à superfície do parasita, recoberto por anticorpos, por meio de seus receptores  $Fc\gamma$ ,  $Fc\alpha$  ou  $Fc\epsilon$ , e os lisossomas se fundem com a membrana de superfície aderida. Essa reação descarrega o conteúdo do lisossoma na superfície do parasita, lesando-o diretamente no espaço extracelular. Assim, os receptores  $Fc\gamma$  e  $Fc\alpha$  podem desencadear a internalização das partículas externas por fagocitose ou a externalização das vesículas internas por exocitose. Enquanto os principais fagócitos na destruição das bactérias são macrófagos e neutrófilos, grandes parasitas como os helmintos são normalmente atacados por eosinófilos (Figura 9.33). A ligação cruzada de IgE ligada ao  $Fc\epsilon RI$  de alta afinidade normalmente resulta em exocitose. Veremos nas próximas três seções que as células NK e os mastócitos também liberam mediadores armazenados nas suas vesículas, quando seus receptores Fc estão agregados.

### 9-23 Os receptores Fc ativam as células NK para destruir os alvos recobertos com anticorpos

Células infectadas são normalmente destruídas por células T que foram ativadas por peptídeos estranhos ligados a moléculas do MHC de superfície celular. Entretanto, as células infectadas por vírus também podem sinalizar a presença de uma infecção intracelular, expressando proteínas virais em sua superfície que podem ser reconhecidas por anticorpos. As células ligadas a esses anticorpos podem, então, ser mortas por uma célula linfóide especializada não-T e não-B, denominada célula matadora natural (célula NK), como discutido no Capítulo 2. As células NK são grandes células linfóides com grânulos intracelulares proeminentes; elas compõem uma pequena fração das células linfóides sanguíneas periféricas. Essas células não possuem receptores conhecidos específicos para antígenos, mas são capazes de reconhecer e matar uma variedade limitada de células anormais. Elas foram descobertas pela primeira vez devido a sua capacidade de matar algumas células tumorais, mas agora são conhecidas por terem um papel importante na imunidade inata.

A destruição de células-alvo recobertas por anticorpo pelas células NK é denominada **citotoxicidade mediada por célula dependente de anticorpos (ADCC, antibody dependent cell-mediated cytotoxicity)** e é desencadeada quando o anticorpo ligado à superfície de uma célula interage com receptores Fc na célula NK (Figura 9.34). As células NK expressam o receptor Fc $\gamma$ RIII (CD16), o qual reconhece as subclasses IgG1 e IgG3. O mecanismo de ataque é exatamente análogo ao das células T citotóxicas, envolvendo a liberação de grânulos citoplasmáticos contendo perforina e granzimas (ver Seção 8-28). A importância da ADCC na defesa contra a infecção por bactérias ou vírus ainda não foi plenamente estabelecida. Todavia, a ADCC representa outro mecanismo pelo qual, por meio do engajamento de um receptor Fc, os anticorpos podem dirigir um ataque antígeno-específico por uma célula efetora que não possui especificidade pelo antígeno.

### 9-24 Mastócitos, basófilos e eosinófilos ativados ligam o anticorpo IgE via receptor Fc $\epsilon$ de alta afinidade

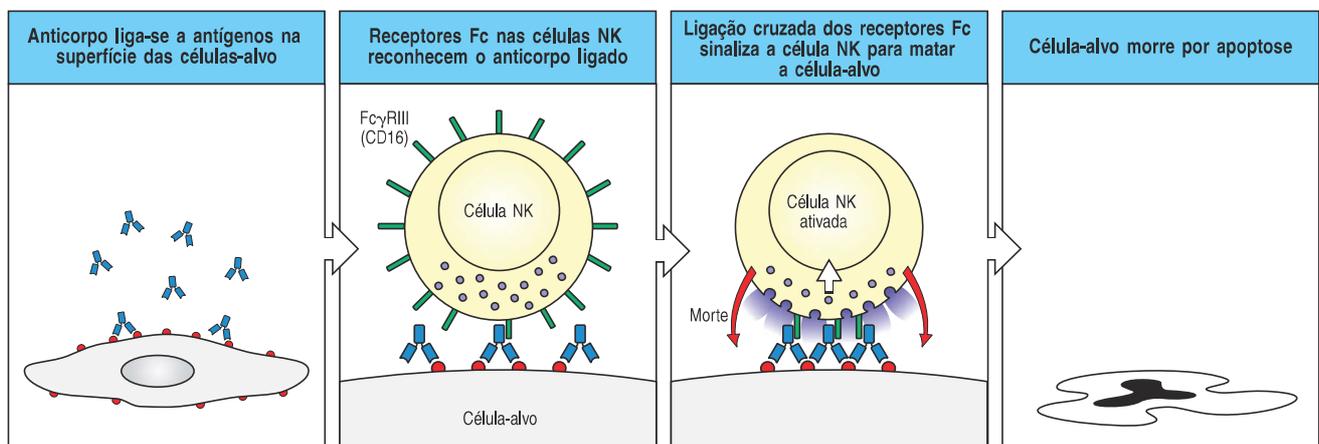
Quando patógenos atravessam as barreiras epiteliais e estabelecem um foco local de infecção, o hospedeiro deve mobilizar suas defesas e dirigi-las para o local de crescimento do patógeno. Um dos mecanismos pelo qual isto é alcançado é a atração de um tipo celular especializado conhecido como **mastócito**. Os mastócitos são células grandes que contêm grânulos citoplasmáticos especiais contendo uma mistura de mediadores químicos, incluindo a histamina, que age rapidamente para tornar os vasos sanguíneos locais mais permeáveis. Os mastócitos possuem um aspecto característico após a coloração com azul de toluidina, o que os torna facilmente identificáveis nos tecidos (ver Figura 1.4). Eles são encontrados em concentrações particularmente elevadas nos tecidos conjuntivos vascularizados logo abaixo das superfícies epiteliais corporais, incluindo os tecidos submucosos dos tratos gastrointestinal e respiratório e a derme que está situada logo abaixo das camadas epidérmicas da pele.

Os mastócitos podem ser ativados para liberar seus grânulos e secretar mediadores inflamatórios lipídicos e citocinas por meio de anticorpos ligados a receptores Fc específicos para IgE (Fc $\epsilon$ RI) e IgG (Fc $\gamma$ RIII). Vimos que a maioria dos receptores Fc se liga de modo estável à região Fc dos anticorpos somente quando esses estão ligados a um antígeno. Em contraste, o Fc $\epsilon$ RI liga-se a anticorpos IgE monoméricos com uma afinidade muito alta, medida em aproximadamente  $10^{10}$  M<sup>-1</sup>. Assim, mesmo com os baixos níveis de IgE encontrados circulando em indivíduos normais, uma porção substancial da IgE total está ligada ao Fc $\epsilon$ RI, encontrado em mastócitos e em seus semelhantes circulantes, os granulócitos basofílicos ou basófilos. Os eosinófilos também podem expressar receptores Fc, mas expressam Fc $\epsilon$ RI apenas quando ativados e recrutados para um sítio inflamatório.

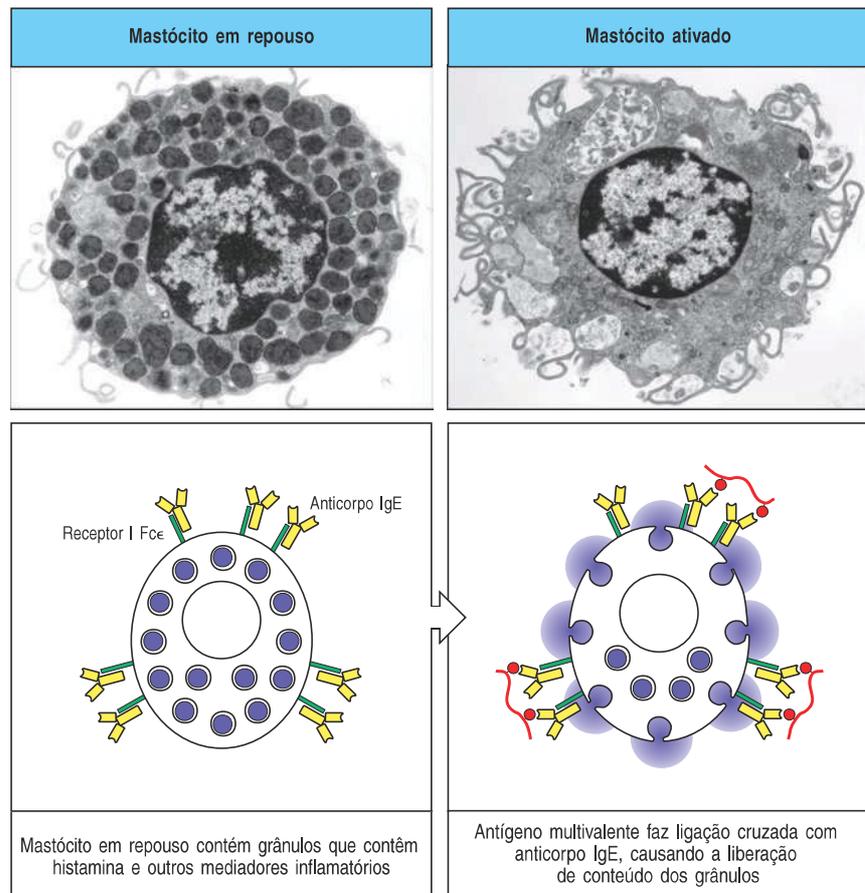


**Figura 9.33 Eosinófilos atacando uma larva do esquistossoma na presença de soro de um paciente infectado.** Parasitas grandes, como vermes, não podem ser ingeridos pelos fagócitos. Entretanto, quando os vermes estão recobertos com anticorpos, especialmente IgE, os eosinófilos podem atacá-lo pela sua ligação ao Fc $\epsilon$ RI de alta afinidade. Ataques similares podem ser realizados por outras células portadoras de receptores Fc contra vários alvos grandes. Essas células liberam o conteúdo tóxico de seus grânulos diretamente no alvo, processo conhecido como exocitose. (Fotografia cortesia de A. Butterworth.)

**Figura 9.34 Células-alvo cobertas por anticorpos podem ser mortas por células NK na citotoxicidade mediada por células dependente de anticorpo (ADCC).** Células NK (ver Capítulo 2) são grandes células linfoides granulares não-T e não-B que têm Fc $\gamma$ RIII (CD16) na sua superfície. Quando estas células encontram células cobertas com anticorpo IgG, elas rapidamente matam a célula-alvo. A importância de ADCC na defesa do hospedeiro ou dano tecidual ainda é controversa.



**Figura 9.35 A ligação cruzada do anticorpo IgE na superfície dos mastócitos leva à rápida liberação de mediadores inflamatórios.** Os mastócitos são células grandes encontradas no tecido conjuntivo, que podem ser diferenciadas por grânulos secretores que contêm vários mediadores inflamatórios. Elas ligam-se estavelmente aos anticorpos IgE monoméricos pelo receptor  $I Fc\epsilon$  de alta afinidade. A ligação cruzada do antígeno das moléculas de anticorpo IgE ligadas aciona a rápida degranulação, liberando mediadores inflamatórios para os tecidos ao redor. Esses mediadores desencadeiam uma inflamação localizada, que recruta células e proteínas necessárias à defesa do hospedeiro para o local da infecção. Essas células também são ativadas durante reações alérgicas, quando os alérgenos se ligam à IgE nos mastócitos. (Fotografias cortesia de A. M. Dvorak.)



Embora os mastócitos sejam normalmente associados de modo estável com a IgE ligada, eles não são ativados simplesmente pela ligação de antígenos monoméricos a esta IgE. A ativação dos mastócitos ocorre apenas quando a IgE ligada sofre ligação cruzada com um antígeno multivalente. Esse sinal ativa o mastócito a liberar o conteúdo de seus grânulos, o que ocorre em segundos (Figura 9.35), a sintetizar e a liberar mediadores lipídicos, como a prostaglandina  $D_2$  e o leucotrieno  $C_4$ , e a secretar citocinas, como  $TNF-\alpha$ , iniciando, assim, uma resposta inflamatória local. A degranulação libera a histamina armazenada, causando um aumento local no fluxo sanguíneo e na permeabilidade vascular, que conduz rapidamente a um acúmulo de fluido e proteínas do sangue, incluindo anticorpos, no tecido circundante. Logo, há um influxo de células transportadas pelo sangue, como leucócitos polimorfonucleares e, posteriormente, macrófagos, eosinófilos e linfócitos efetores. Esse influxo pode durar de poucos minutos a algumas horas e produz uma resposta inflamatória no sítio de infecção. Portanto, os mastócitos formam uma parte da linha de frente das defesas do hospedeiro contra os patógenos que penetram no corpo através das barreiras epiteliais.

### 9-25 A ativação de células acessórias mediada por IgE tem um importante papel na resistência à infecção parasitária

Acredita-se que os mastócitos realizam pelo menos três funções importantes na defesa do hospedeiro. Primeiro, sua localização próxima às superfícies corporais permite que eles recrutem elementos efetores específicos e inespecíficos aos locais onde os agentes infecciosos têm maior probabilidade de penetrar no organismo. Segundo, eles aumentam o fluxo de linfa dos sítios de deposição de antígeno para os linfonodos regionais, onde os linfócitos virgens são ativados pela primeira vez. Terceiro, sua

capacidade de desencadear a contração muscular pode contribuir para a expulsão física dos patógenos dos pulmões ou intestino. Os mastócitos respondem rapidamente à ligação do antígeno aos anticorpos IgE ligados à sua superfície. A sua ativação leva ao recrutamento e à ativação de basófilos e eosinófilos, que contribuem ainda mais para a resposta mediada por IgE. Existem evidências crescentes de que essas respostas mediadas por IgE são cruciais para a defesa contra a infestação parasitária.

Um papel para os mastócitos na eliminação dos parasitas é sugerido pelo acúmulo de mastócitos no intestino, denominado **mastocitose**, que acompanha a infecção por helmintos, e por observações de camundongos mutantes  $W/W^V$ , que apresentam uma deficiência profunda de mastócitos causada por uma mutação do gene *c-kit*. Esses camundongos mutantes apresentam eliminação reduzida dos nematódeos intestinais *Trichinella spiralis* e espécies de *Strongyloides*. A eliminação das espécies de *Strongyloides* é ainda mais prejudicada em camundongos  $W/W^V$  que não possuem IL-3 e, assim, além de não possuírem mastócitos, falham em produzir basófilos. Por isso, ambos mastócitos e basófilos parecem contribuir para a defesa contra esses parasitas helmintos. Outra evidência indica a importância de anticorpos IgE e eosinófilos na defesa contra os parasitas. As infecções por certas classes de parasitas, particularmente os helmintos, estão fortemente associadas à produção de anticorpos IgE e a presença anormal de uma grande quantidade de eosinófilos (eosinofilia) no sangue e nos tecidos. Além disso, experimentos em camundongos mostram que a depleção de eosinófilos utilizando soro policlonal antieosinófilo aumenta a severidade da infecção pelo parasita helminto *Schistosoma mansoni*. Os eosinófilos parecem ser diretamente responsáveis pela destruição do helminto; o exame dos tecidos infectados mostra eosinófilos degranulados aderidos aos helmintos, e experimentos *in vitro* demonstraram que os eosinófilos podem matar o *S. mansoni* na presença de anticorpos específicos antiesquistossoma do tipo IgE, IgG ou IgA (ver Figura 9.31).

O papel de IgE, de mastócitos, de basófilos e de eosinófilos também pode ser observado na resistência aos carrapatos ixodídeos hematófagos. A pele normal, no local de uma picada de carrapato, mostra mastócitos degranulados e um acúmulo de basófilos e eosinófilos também degranulados, um indicador de ativação recente. A resistência à alimentação subsequente por esses carrapatos se desenvolve após a primeira exposição, sugerindo um mecanismo imunológico específico. Os camundongos com deficiência de mastócitos não apresentam essa resistência adquirida às espécies de carrapato e, em porquinhos-da-índia, a depleção de basófilos ou eosinófilos utilizando anticorpos policlonais específicos também reduz a resistência à alimentação dos carrapatos. Finalmente, experimentos recentes mostraram que a resistência aos carrapatos, em camundongos, é mediada por um anticorpo IgE específico.

Assim, muitos estudos clínicos e experimentais conferem um papel para esse sistema de ligação da IgE ao  $Fc\epsilon RI$  de alta afinidade, na resistência do hospedeiro aos patógenos que penetram através de epitélios. Veremos mais adiante, no Capítulo 13, que esse mesmo sistema responde por muitos dos sintomas em doenças alérgicas, como asma e febre do feno, e na resposta com risco de vida conhecida como anafilaxia sistêmica.

## Resumo

Os patógenos revestidos de anticorpos são reconhecidos por células efetoras através de receptores Fc que se ligam a múltiplas regiões constantes (frações Fc) fornecidas pelos anticorpos ligados aos patógenos. Essa ligação ativa a célula e desencadeia a destruição do patógeno por fagocitose, liberação de grânulos ou ambos. Os receptores Fc compreendem uma família de proteínas; cada uma delas reconhece imunoglobulinas de determinados isotipos. Os receptores Fc em macrófagos e neutrófilos reconhecem as regiões constantes de anticorpos IgG ou IgA ligadas a um patógeno e ativam o engolfamento e a destruição de bactérias recobertas com IgG ou IgA. A ligação ao receptor Fc também induz a produção de agentes microbicidas nas vesículas intracelulares do fagócito. Os eosinófilos são importantes na elimina-

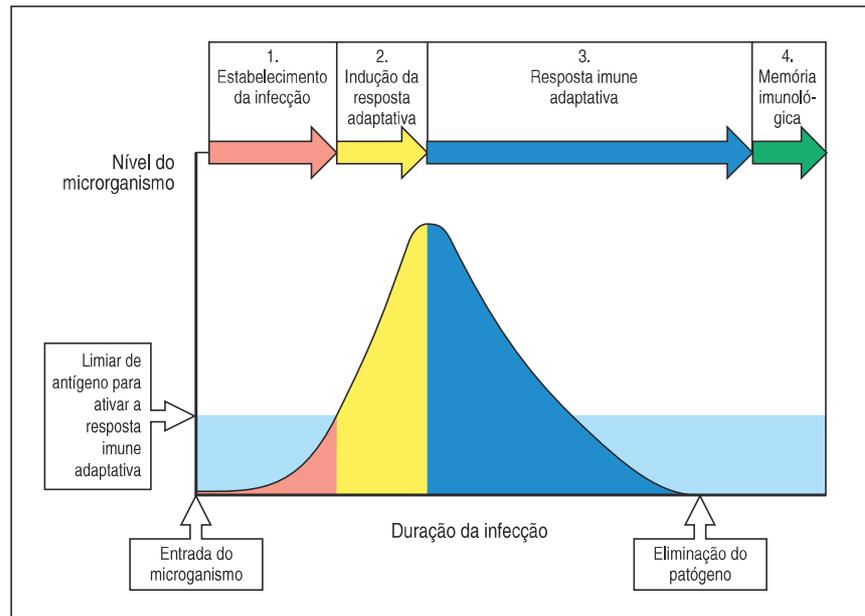
ção dos parasitas grandes demais para serem engolfados: eles portam receptores Fc específicos para a região constante da IgG, bem como receptores de alta afinidade para IgE; a agregação desses receptores ativa a liberação de substâncias tóxicas na superfície do parasita. Células NK, mastócitos teciduais e basófilos sanguíneos também liberam o conteúdo de seus grânulos quando seus receptores Fc são engajados. O receptor de alta afinidade para IgE é expresso constitutivamente por mastócitos e basófilos e é induzido nos eosinófilos ativados. Ele difere de outros receptores Fc, pois pode ligar-se ao anticorpo monomérico livre, permitindo uma resposta imediata aos patógenos no local da primeira entrada nos tecidos. Quando a IgE ligada à superfície de um mastócito é agregada pela ligação ao antígeno, ela ativa a liberação de histamina e muitos outros mediadores, que aumentam o fluxo sanguíneo para os locais de infecção, e depois recruta anticorpos e células efetoras para esses sítios. Os mastócitos são encontrados, principalmente, abaixo das superfícies epiteliais da pele e abaixo da membrana basal dos tratos digestivo e respiratório. A sua ativação por substâncias inócuas é responsável por muitos dos sintomas das reações alérgicas agudas, como será descrito no Capítulo 13.

### Resumo do Capítulo 9

A resposta imune humoral à infecção envolve a produção de anticorpos por células plasmáticas derivadas dos linfócitos B, a ligação desses anticorpos ao patógeno e a eliminação do patógeno por células fagocíticas e moléculas do sistema imune humoral. Normalmente, a produção de anticorpos requer a ação de células T auxiliares específicas para um fragmento peptídico do antígeno reconhecido pela célula B. A célula B, então, prolifera e se diferencia, primeiro na borda das zonas de células T e B nos tecidos linfoides secundários, depois na borda da zona de células T e na polpa vermelha e, finalmente, no centro germinativo, onde a hipermutação somática gera diversidade aos receptores de células B expressos por um clone de células B. As células B que se ligam ao antígeno mais avidamente são selecionadas para diferenciação subsequente pela necessidade contínua de contato com o antígeno e a necessidade de apresentar peptídeos derivados do antígeno às células T auxiliares do centro germinativo. Esses eventos permitem que a afinidade dos anticorpos aumente durante o curso de uma resposta de anticorpos, especialmente em respostas repetidas ao mesmo antígeno. As células T auxiliares também dirigem a troca de classe, levando à produção de anticorpos de várias classes, que podem ser distribuídos para vários compartimentos corporais.

A IgM é produzida naturalmente pelas células B-1, assim como precocemente na resposta de células convencionais ou B-2. IgM tem um papel importante na proteção contra a infecção na corrente sanguínea, e os isotipos secretados mais tarde, como IgG, difundem-se nos tecidos. Certos patógenos que possuem vários determinantes antigênicos e expressam mitógenos que estimulam as células B intrinsecamente podem produzir IgM e alguma IgG, independentemente de células T auxiliares. Tais antígenos são chamados antígenos TI, e os anticorpos gerados por esses antígenos podem fornecer uma resposta imune protetora inicial. A IgA multimérica é produzida na lâmina própria e transportada através das superfícies epiteliais, ao passo que a IgE é feita em pequenas quantidades e se liga avidamente à superfície dos mastócitos. Os anticorpos que se ligam com alta afinidade a sítios críticos em toxinas, vírus e bactérias podem neutralizá-los. Porém, os patógenos e seus produtos são destruídos e removidos do corpo principalmente por meio da captação pelos fagócitos e degradação dentro dessas células. Os anticorpos que revestem os patógenos se ligam a receptores Fc nos fagócitos que, assim, são ativados para engolfar e destruir o patógeno. A ligação das regiões C dos anticorpos aos receptores Fc em outras células leva à exocitose de mediadores armazenados; isto é particularmente importante nas infecções parasitárias, nas quais os mastócitos que expressam Fc $\epsilon$  e os eosinófilos ativados são acionados pela ligação do antígeno ao anticorpo IgE para liberar mediadores inflamatórios diretamente na superfície do parasita. Os anticorpos também podem iniciar a destruição do patógeno ativando o sistema do comple-

**Figura 10.1 O curso de uma típica infecção aguda que é eliminada por uma reação imune adaptativa.** 1. O nível do agente infeccioso aumenta à medida que o patógeno se replica. 2. Quando a quantidade de patógeno excede a dose limiar de antígeno necessário a uma resposta adaptativa, a resposta é iniciada; o patógeno continua a crescer, impedido apenas pelas respostas do sistema imune inato. Nesse estágio, a memória imunológica também começa a ser induzida. 3. Após 4-7 dias, as células efetoras e as moléculas da resposta adaptativa começam a eliminar a infecção. 4. Quando a infecção é eliminada e a dose de antígeno cai abaixo do limiar de resposta, a resposta cessa, mas os anticorpos, as células efetoras residuais e também a memória imunológica garantem proteção duradoura contra a reinfeção na maioria dos casos.



## O curso da resposta imune à infecção

A resposta imune é um processo dinâmico, no qual sua natureza e intensidade mudam todo o tempo. Ela inicia com uma resposta da imunidade inata relativamente inespecífica e se torna mais direcionada ao patógeno e mais poderosa com o início da resposta imune adaptativa que rapidamente se desenvolve. Nesta parte do capítulo, veremos como as diferentes fases da resposta imune são orquestradas no espaço e no tempo, como a resposta se desenvolve e como mudanças em moléculas de superfície celular especializadas e quimiocinas guiam os linfócitos aos locais apropriados de ação nos diferentes estágios.

A imunidade inata é um pré-requisito essencial para a resposta imune primária adaptativa, porque as moléculas coestimuladoras, que são induzidas nas células do sistema imune inato durante sua interação com os microrganismos, são essenciais à ativação dos linfócitos antígeno-específicos (ver Capítulo 8). Células do sistema imune inato passam outros importantes sinais secretando citocinas que influenciam as características da resposta adaptativa ao tipo de patógeno encontrado. Para isto acontecer, células de diferentes locais se comprometem a coordenar a ativação específica de células T e B virgens, e a migração de células locais específicas nos tecidos linfoides é, portanto, crítico para a coordenação da resposta adaptativa.

### 10-1 O processo infeccioso pode ser dividido em várias fases distintas

O processo infeccioso pode ser desdobrado em etapas (ver Figura 2.6), mas no Capítulo 2 consideramos somente as respostas da imunidade inata. Aqui, retornaremos às várias etapas da infecção, mas iremos agora integrar a resposta imune adaptativa no cenário.

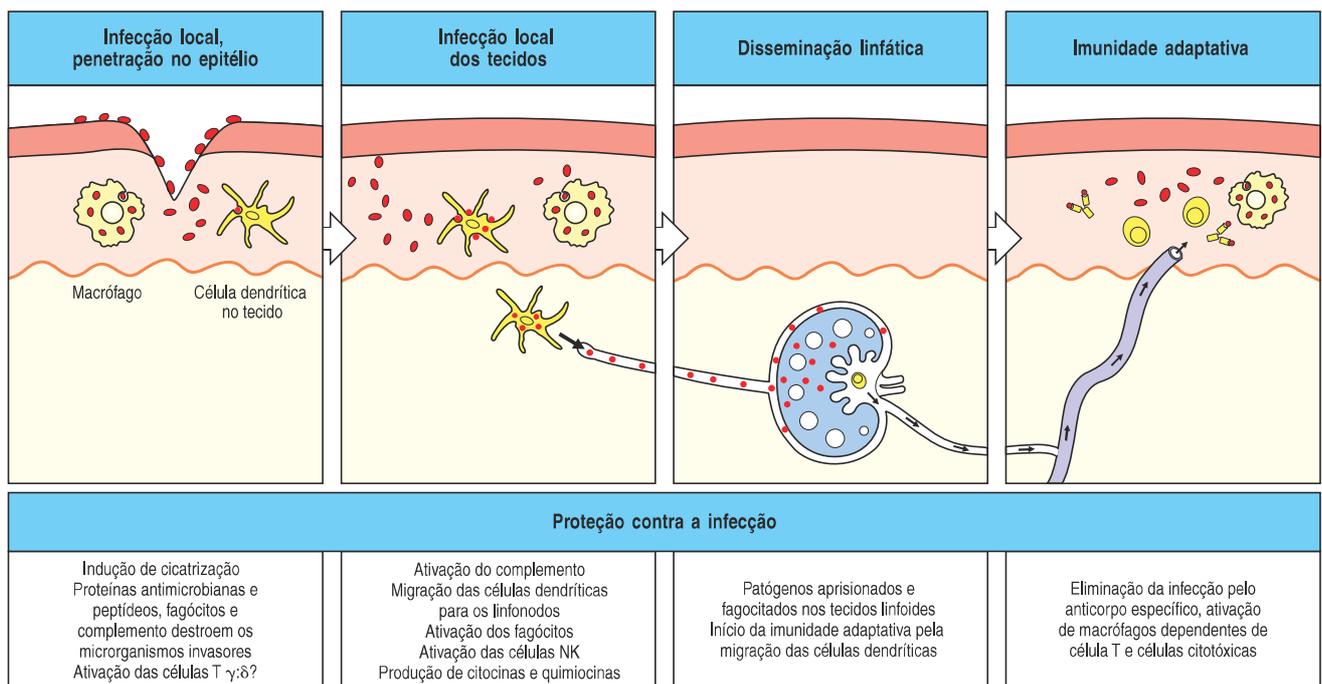
Na primeira etapa de uma infecção por um patógeno, um novo hospedeiro é exposto a partículas infecciosas disseminadas por um indivíduo infectado ou presente no ambiente. O número, a via, o modo de transmissão e a estabilidade de um agente infeccioso fora do hospedeiro determinam sua infectividade.

Alguns patógenos, como o antraz, são espalhados por esporos que são altamente resistentes ao calor e ao ressecamento, ao passo que outros, como o vírus da imunodeficiência humana (HIV), são disseminados apenas pela troca de fluidos corporais ou tecidos, pois são incapazes de sobreviver como agentes infecciosos fora do organismo.

O primeiro contato com um novo hospedeiro ocorre através das superfícies epiteliais, que pode ser a pele, ou as superfícies mucosas internas dos tratos respiratório, gastrointestinal ou geniturinário. Como a maioria dos patógenos entra no organismo através das superfícies mucosas, as respostas imunes que ocorrem neste compartimento especializado do sistema imune são de grande importância e são consideradas em detalhe no Capítulo 11. Após estabelecer contato, um agente infeccioso deve estabelecer um foco de infecção. Isso envolve a adesão à superfície epitelial e sua colonização, ou penetração para replicar nos tecidos (Figura 10.2, primeiro quadro). As feridas e as picadas de insetos que danificam a barreira epitelial possibilitam que alguns patógenos atravessem a pele. Muitos microrganismos são repelidos ou mantidos em cheque neste estágio pela imunidade inata através de uma série de receptores codificados por genes não-rearranjados que discriminam entre superfícies autólogas e microbianas estranhas, ou entre células normais e infectadas (ver Capítulo 2). Estas respostas não são tão eficazes quanto as respostas imunes adaptativas, que se revelam extremamente poderosas, uma vez que são antígeno-específicas e tem o patógeno como alvo. Contudo, as respostas inatas podem evitar que uma infecção se estabeleça, ou, se isso falhar, conter e evitar que o patógeno se espalhe pela corrente sanguínea enquanto o organismo desenvolve uma resposta imune adaptativa.

Somente quando um microrganismo estabelece um foco infeccioso é que ocorre a doença no hospedeiro. Com a exceção das infecções pulmonares, nas quais a infecção primária pode constituir uma ameaça séria à vida do paciente, pouco dano será causado, a não ser que o agente seja capaz de disseminar-se a partir do local da infecção original ou possa secretar toxinas capazes de se espalharem para outras partes do corpo. Os patógenos extracelulares se disseminam por extensão direta do foco infeccioso, por vasos linfáticos ou sanguíneos. Em geral, a disseminação pela corrente circulatória ocorre apenas após o sistema

**Figura 10.2 As infecções e as respostas contra elas podem ser divididas em uma série de estágios.** Esses estão ilustrados aqui como um microrganismo infeccioso (em vermelho) penetrando através de um epitélio. O microrganismo deve primeiro aderir às células epiteliais e, então, atravessar o epitélio. Uma resposta local não-adaptativa ajuda a conter a infecção e direciona o antígeno aos linfonodos locais, levando a uma resposta adaptativa e à eliminação da infecção. O papel das células T  $\gamma:\delta$  é incerto, como indicado pelo ponto de interrogação.



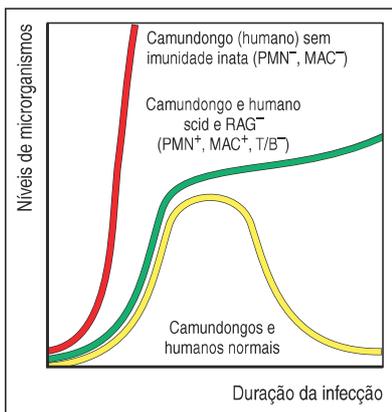
linfático ter sido dominado pela carga infecciosa. Os patógenos intracelulares obrigatórios devem disseminar-se de célula para célula, seja pelo contato direto de uma célula com outra, seja por sua liberação nos fluidos extracelulares e reinfeção, tanto de células adjacentes quanto distantes. Ao contrário, algumas bactérias que causam gastroenterites exercem seus efeitos sem se disseminarem para os tecidos. Elas estabelecem um foco infeccioso na superfície epitelial no lúmen do intestino e não causam uma patologia direta, mas secretam toxinas que causam dano *in situ* ou após atravessarem a barreira epitelial e entrarem na circulação sanguínea.

A maioria dos agentes infecciosos apresentam um grau significativo de especificidade ao hospedeiro, causando doença em apenas uma ou algumas espécies relacionadas. Não se sabe, com certeza, o que determina essa especificidade, mas a necessidade de fixação a uma superfície celular é um fator crítico. Assim como outras interações entre as células do hospedeiro são também comumente requeridas para a replicação, a maioria dos patógenos tem um alcance limitado. O mecanismo molecular de especificidade do hospedeiro compreende uma área do conhecimento conhecida como patogênese molecular que extrapola o objetivo deste livro.

A imunidade adaptativa é desencadeada quando uma infecção escapa ou domina os mecanismos da defesa inata e gera quantidades perceptíveis de antígeno (ver Figura 10.1). As respostas imunes adaptativas são depois iniciadas no tecido linfóide local, em resposta aos antígenos apresentados por células dendríticas ativadas durante o curso da resposta imune inata (Figura 10.2, segundo e terceiro quadros). As células T antígeno-específicas e células B secretoras de anticorpos são produzidas por expansão clonal e diferenciação por vários dias, como descrito em maiores detalhes nos Capítulos 8 e 9. Durante este período, a resposta induzida pela imunidade inata, como as respostas na fase aguda de produção de interferon (ver Seções 2-28 e 2-29), continuam a funcionar. Eventualmente, as células T antígeno-específicas e anticorpos são liberados na circulação e recrutados aos locais de infecção (Figura 10.2, último quadro). A cura envolve a eliminação das partículas infecciosas extracelulares pelos anticorpos, e os resíduos intracelulares da infecção são eliminados pela ação das células T efetoras.

Após muitos casos de infecção, há pouco ou nenhum dano residual após uma resposta primária eficaz. Em outros, porém, a infecção ou a resposta contra a mesma pode determinar importante lesão tecidual. Além disso, alguns patógenos, como o citomegalovírus ou o *Mycobacterium tuberculosis*, são contidos, mas não eliminados completamente, podendo permanecer na forma latente. Se a resposta imune adaptativa é enfraquecida posteriormente, como na síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), essas doenças reaparecem como infecções sistêmicas virulentas. Iremos nos deter nas estratégias usadas por certos patógenos para escapar ou subverter a imunidade adaptativa e estabelecer uma infecção persistente ou crônica na primeira parte do Capítulo 12. Além de eliminar o agente infeccioso, uma resposta adaptativa eficaz deve prevenir a reinfeção. Para alguns agentes, essa proteção é essencialmente absoluta, ao passo que para outros, a reinfeção é reduzida ou atenuada na reexposição.

Não se sabe como muitas infecções são tratadas unicamente por mecanismos não-adaptativos da imunidade inata, porque tais infecções são eliminadas precocemente e produzem poucos sintomas ou patologias. Deficiências que ocorrem naturalmente nas defesas não-adaptativas são raras, então raramente será possível estudar suas consequências. A imunidade inata parece, contudo, ser essencial para a defesa efetiva do hospedeiro, como evidenciado pela progressão da infecção em camundongos, nos quais há a falta de componentes da imunidade inata, mas os quais têm um sistema imune adaptativo intacto (Figura 10.3). A imunidade adaptativa é também essencial, como evidenciado pelas síndromes de imunodeficiência associadas a defeitos em vários componentes da resposta imune adaptativa.



**Figura 10.3** A evolução temporal da infecção em camundongos e humanos normais e imunodeficientes. A curva vermelha mostra o rápido crescimento de microrganismos na ausência da imunidade inata, quando macrófagos (MAC) e leucócitos polimorfonucleares (PMN) estão ausentes. A curva verde mostra o curso da infecção em camundongos e humanos que possuem imunidade inata, mas não têm células T nem B e, portanto, não possuem imunidade adaptativa. A curva amarela mostra o curso normal de uma infecção em camundongos ou humanos imunocompetentes.