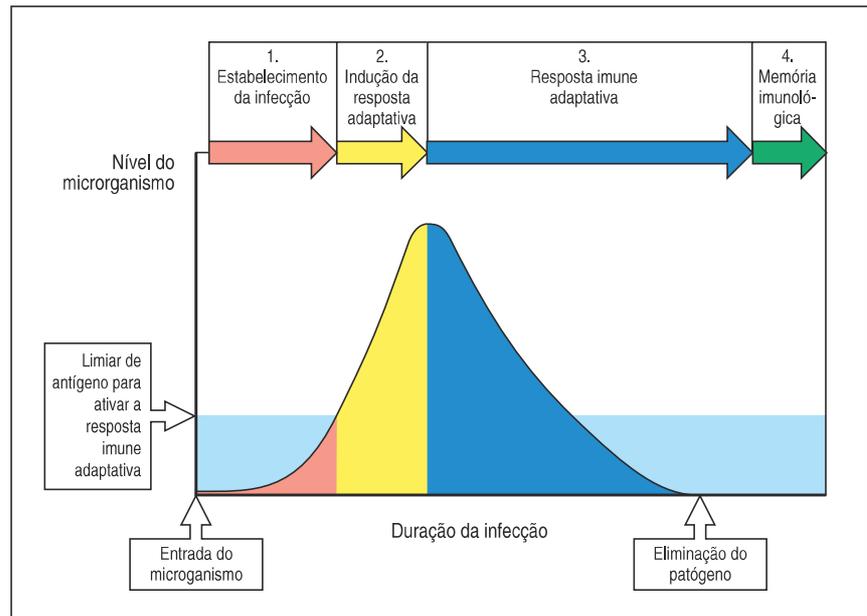


Ao longo deste livro, examinamos os mecanismos individuais pelos quais as respostas imunes – inata e adaptativa – atuam para proteger o hospedeiro contra microrganismos invasores. Neste capítulo, consideraremos como as células e as moléculas do sistema imunológico trabalham como um sistema defensivo integrado para eliminar ou controlar o agente infeccioso, bem como o sistema imune adaptativo proporciona a imunidade protetora persistente. Este é o primeiro, entre vários capítulos, nos quais examinaremos o papel do sistema imunológico como um todo na saúde e na doença. Nos capítulos subsequentes, veremos como ocorrem falhas na defesa imune e respostas indesejáveis, e como a resposta imune pode ser manipulada para beneficiar o indivíduo.

No Capítulo 2, vimos como a imunidade inata está envolvida nas fases iniciais da infecção. Entretanto, os patógenos desenvolveram estratégias que permitiram, pelo menos em algumas ocasiões, que se esquivassem ou dominassem os mecanismos da defesa imune inata, estabelecendo um foco infeccioso a partir de onde eles podem se disseminar. Nessas circunstâncias, a resposta imune inata prepara o terreno para a indução de uma resposta imune adaptativa. Na **resposta imune primária**, que ocorre quando um patógeno é encontrado pela primeira vez, vários dias são necessários para a expansão clonal e diferenciação dos linfócitos virgens em células T efetoras e células B secretoras de anticorpos, como descrito nos Capítulos 8 e 9. Na maioria dos casos, essas células têm como objetivo a eliminação do patógeno (Figura 10.1).

Durante esse período, a **memória imunológica** específica é estabelecida. Isso assegura uma rápida reindução de anticorpos específicos aos antígenos e de células T efetoras nos encontros subsequentes com o mesmo patógeno, proporcionando uma proteção duradoura contra a reinfecção. A memória imunológica será discutida na parte final deste capítulo. As respostas da memória diferem em relação às respostas primárias. Discutiremos as razões disto, e o que se sabe sobre como é mantida a memória imunológica.

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 reinfecção 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 a locais específicos 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.

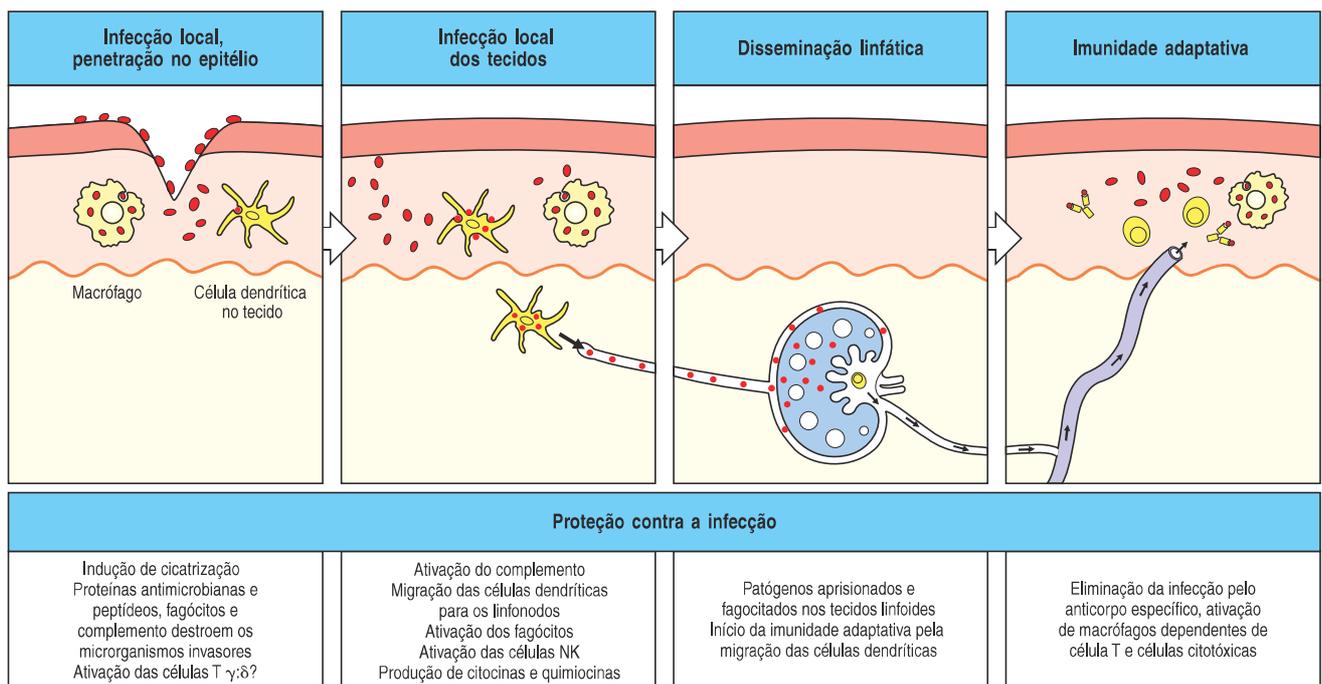
Na primeira etapa de uma infecção por um patógeno, um novo hospedeiro é exposto a partículas infecciosas disseminadas por um indivíduo infectado ou presente no ambiente. O número, a via, o modo de transmissão e a estabilidade de um agente infeccioso fora do hospedeiro determinam sua infectividade.

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 trato 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.

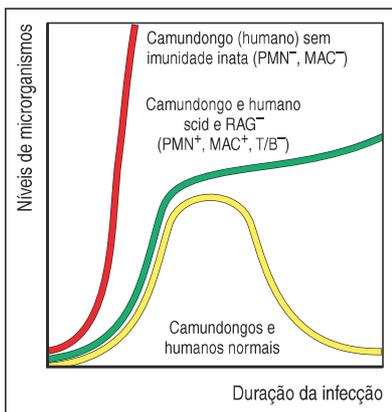


Figura 10.3 A evolução temporal da infecção em camundongos e humanos normais e imunodeficientes. A curva vermelha mostra o rápido crescimento de microrganismos na ausência da imunidade inata, quando macrófagos (MAC) e leucócitos polimorfonucleares (PMN) estão ausentes. A curva verde mostra o curso da 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.

10-2 As respostas inespecíficas da imunidade inata são necessárias ao início de uma resposta adaptativa

O estabelecimento de um foco infeccioso nos tecidos e a resposta do sistema imune inato a essa infecção produzem mudanças no local. Muitas dessas mudanças foram descritas nos capítulos anteriores, mas os revisaremos brevemente para fornecer uma estrutura coerente para a indução da resposta adaptativa.

A primeira ocorrência durante uma infecção bacteriana é a inflamação do tecido infectado. Isso é decorrente, inicialmente, da ativação de macrófagos residentes por componentes bacterianos, como os lipopolissacarídeos (LPS) atuando por meio de receptores semelhantes ao Toll dos macrófagos (TLRs). As citocinas e as quimiocinas secretadas pelos macrófagos ativados, principalmente o fator de necrose tumoral- α (TNF- α), induzem inúmeras mudanças nas células endoteliais dos capilares sanguíneos das redondezas - um processo chamado de ativação das células endoteliais. A inflamação pode também resultar da ativação do complemento, devido à produção de anafilatoxinas, como C3a e C5a, as quais são capazes de ativar o endotélio vascular. Em uma infecção primária, o complemento é ativado principalmente pelas vias alternativas e da MBL (ver Figura 2.25).

A ativação do endotélio vascular causa a liberação dos corpos de Weibel-Palade pelas células endoteliais que expressam a célula de adesão celular selectina-P em sua superfície (ver Seção 2-25). A ativação também induz a síntese e a tradução do RNA que codifica a selectina-E, a qual também é expressa na superfície das células endoteliais. Essas duas selectinas causam a aderência e o rolamento de um grande número de leucócitos na superfície das células endoteliais, como os leucócitos polimorfonucleares, os neutrófilos e os monócitos. As citocinas também induzem a produção de moléculas de adesão ICAM-1 nas células endoteliais. Ao unirem-se às moléculas de adesão, como LFA-I, nos neutrófilos e monócitos, as ICAM-1 fortalecem a interação com as células endoteliais e auxiliam a penetração de um grande número de neutrófilos e monócitos no tecido infectado, formando um foco inflamatório (ver Figura 2.49). Quando os monócitos maturam em macrófagos e se tornam ativados, mais e mais células inflamatórias são atraídas ao tecido infectado, mantendo e reforçando a resposta inflamatória. A resposta inflamatória é interpretada como sinalizadora da presença de uma infecção para as células endoteliais, mas a resposta ainda é inespecífica para os antígenos do patógeno.

O segundo efeito crucial da infecção é a ativação de potenciais células apresentadoras de antígeno profissionais, as células dendríticas, que se localizam na maioria dos tecidos, como descrito nas Seções 8-4 e 8-6. As células dendríticas capturam o antígeno no tecido infectado e, como os macrófagos, são ativadas por meio de receptores imunes inatos que respondem aos constituintes comuns dos patógenos como TLRs (Seção 2-7) e proteínas NOD (Seção 2-9). As células dendríticas ativadas aumentam sua síntese de moléculas do MHC de classe II e, principalmente, iniciam a expressão de moléculas coestimuladoras B7.1 e B7.2 em sua superfície. Como descrito no Capítulo 8, essas células apresentadoras de antígeno são retiradas do tecido infectado pela linfa, juntamente com sua carga de antígenos, entrando nos órgãos linfoides secundários, nos quais iniciarão a resposta imune adaptativa. Elas chegam em grande número aos linfonodos drenantes, ou a outros tecidos linfoides próximos, atraídas pelas quimiocinas CCL19, CCL20 e CCL21, que são produzidas pelo estroma do linfonodo e pelas células do endotélio vascular.

Uma vez que as células dendríticas chegam aos linfonodos, elas parecem ter atingido seu destino final. Eventualmente, elas morrem nesses tecidos, mas antes disso atuam na ativação dos linfócitos T virgens antígeno-específicos. Os linfócitos virgens estão passando continuamente pelos linfonodos, deixando o sangue através da parede das vênulas endoteliais altas (ver Figura 8.8). Aque-

As células T virgens que são capazes de reconhecer o antígeno na superfície das células dendríticas são ativadas a se dividirem e a maturarem em células efetoras que retornarão à circulação. Quando há uma infecção localizada, as mudanças induzidas nas vênulas da vizinhança pela inflamação induzem essas células T efetoras a deixarem os vasos sanguíneos e migrarem para os locais da infecção.

Assim, a liberação localizada de citocinas e quimiocinas nos sítios de infecção tem consequências de grande efeito. As mudanças induzidas na parede dos vasos sanguíneos, além de recrutarem neutrófilos e macrófagos, também permitem que linfócitos T efetores recém-ativados entrem no tecido infectado.

10-3 As citocinas produzidas nas fases iniciais da infecção influenciam a diferenciação das subpopulações de células T CD4 em T_H17

A diferenciação das células T CD4 virgens nas distintas populações de células T efetoras CD4 - T_H17 , T_H1 e T_H2 , ou subpopulações reguladoras (ver Capítulo 8) - ocorre durante a progressão de uma infecção e depende dos efeitos da infecção nas células apresentadoras de antígeno. As condições criadas pelas células dendríticas durante o contato inicial das células T com seus antígenos têm impacto no resultado da resposta imune adaptativa, determinando a quantidade relativa de diferentes tipos de células T produzidas. Ao contrário, as subpopulações das células T geradas influenciam a extensão da ativação do macrófago e qual será a predominância das populações de anticorpos.

Os mecanismos celular e transcricional que controlam essa decisão de diferenciação nas células T CD4 têm sido mais bem definidos ultimamente e foram introduzidos no Capítulo 8. Sabe-se que as citocinas presentes na fase inicial de ativação das células T CD4 influenciam enormemente suas subseqüentes diferenciações.

A primeira subpopulação de células T efetoras a ser gerada em resposta à infecção é frequentemente as células T_H17 . Uma vez encontrado o patógeno, a primeira resposta da célula dendrítica é sintetizar IL-6 e TGF- β . Na ausência de IL-4, INF- γ , ou IL-12, estas duas citocinas induzem as células T virgens a diferenciarem-se em células T_H17 , e não em células T_H1 ou T_H2 (Figura 10.4, quadros à direita). As células T_H17 deixam o nódulo linfático e migram para pontos infecciosos distantes. Nesses locais, elas encontram os antígenos dos patógenos e são estimuladas a sintetizarem e a liberarem citocinas, que incluem vários membros da família IL-17, como IL-17A e IL-17E (também conhecida como IL-25). O receptor para IL-17 é expresso unicamente em células como os fibroblastos, as células epiteliais e os queratinócitos. A interleucina IL-17 induz estas células a secretarem várias citocinas, incluindo a IL-6, as quimiocinas CXCL8 e CXCL2 e os fatores hematopoiéticos, como o fator estimulador de colônia de granulócito (G-CSF) e o fator estimulador de colônia de granulócito-macrófago (GM-CSF). Essas quimiocinas podem agir diretamente para recrutar neutrófilos, ao passo que a ação de G-CSF e de GM-CSF fornece a informação à medula óssea para aumentar a produção de neutrófilos e macrófagos. Essas citocinas podem também alterar o local de diferenciação dos monócitos para os macrófagos, mas isto não foi confirmado, especialmente no que diz respeito às células T_H17 .

Assim, uma importante ação da interleucina IL-17 nos locais de infecção é induzir células locais a secretarem citocinas e quimiocinas que atraem neutrófilos. As células T_H17 também produzem IL-22, citocina relacionada à IL-10. A interleucina IL-22 age cooperativamente com IL-17 para induzir a expressão de peptídeos antimicrobianos, como as defensinas- β , através de queratinócitos da epiderme. Desta maneira, a presença de células T_H17 patógeno-específicas atua como um eficiente amplificador de uma resposta inflamatória aguda pelo sistema imune inato nos locais recém-infectados. As células T CD4 que adquirem o fenótipo das células T_H17 não são unicamente as células que podem produzir

IL-17 em resposta a infecções. As células T CD8 também têm mostrado serem capazes de produzir IL-17.

A citocina também influencia o sistema imune, ao preveni-lo de produzir respostas inapropriadas aos próprios antígenos ou organismos comensais, organismos esses que normalmente habitam o organismo. Mesmo na ausência de infecção, as células dendríticas capturam os antígenos próprios e os antígenos externos e eventualmente os carregam para os tecidos linfoides secundários, onde eles podem encontrar células T virgens antígeno-específicas. Os mecanismos regulatórios previnem que o sistema imune forme uma resposta adaptativa errônea em tais circunstâncias. Os sinais pró-inflamatórios usuais não estão presentes, e as células dendríticas não são ativadas; ao invés disso, eles parecem ativamente gerar tolerância aos antígenos das células T encontradas (Figura 10.4, quadros à esquerda). Estas células dendríticas produzem a citocina TGF- β , e não as outras citocinas que afetam a diferenciação das células T CD4. A citocina TGF- β por si só inibe a proliferação e a diferenciação de células T_H17, T_H1 e T_H2, e, quando a célula T CD4 encontra seu peptídeo:MHC cognato na presença de TGF- β , ele adquire o fenótipo de uma célula T reguladora, e isso pode inibir a ativação de outras células T. As células T reguladoras induzidas desta maneira, fora dos órgãos centrais linfoides, são chamadas de células adaptativas reguladoras e algumas expressam o fator transcricional FoxP3 (ver Seção 8-20). As células reguladoras, na teoria, não devem ser específicas para os antígenos dos patógenos – os quais ainda não foram encontrados –, mas devem ser específicas aos seus próprios antígenos ou peptídeos de organismos comensais. Outra célula T reguladora que expressa FoxP3 parece adquirir seu fenótipo regulatório no timo, e isso é chamado de célula T reguladora natural (ver Seção 7-18).

Os caminhos recíprocos para o desenvolvimento das células T_H17 e das células T reguladoras parecem ser usados em um sistema evolucionário antigo de ativação e de inativação, porque proteínas similares a TGF- β e IL-17 estão presentes em invertebrados que possuem sistema imune intestinal primitivo. Isso pode sugerir que a dicotomia entre as células T_H17 e as células T reguladoras é amplamente relacionado à manutenção do balanço linfocítico nos tecidos expostos a um grande número de patógenos potenciais, como nas mucosas do intestino e do pulmão, onde a rápida resposta à infecção é crítica. Por exemplo, a interleucina IL-17 produzindo células T tem importante papel nos camundongos na resistência a infecções no pulmão por bactérias Gram-negativas, como *Klebsiella pneumoniae*. Os camundongos com ausência do receptor IL-17 são significativamente mais suscetíveis a infecções no pulmão por este patógeno comparados aos camundongos normais, e eles demonstram diminuição na produção de G-CSF e de CXCL2 e menor recrutamento de neutrófilos nos pulmões infectados. As células T_H17 também promovem resistência no intestino ao nematoide *Nippostrongylus brasiliensis*. Este efeito parece dever-se à indução ou recrutamento de uma população de leucócitos não-T e não-B por IL-17E, talvez similarmente aos basófilos que secretam as citocinas T_H2 IL-4, IL-5 e IL-13. Essas citocinas, particularmente a IL-13, promovem resistência a *N. brasiliensis*, devido, por exemplo, à indução da sua expulsão do intestino através do aumento da produção de muco (ver Capítulo 11).

10-4 As citocinas produzidas nas fases finais de uma infecção influenciam a diferenciação das células T CD4 em células T_H1 ou T_H2

As células T_H1 e T_H2 foram as primeiras subpopulações de células CD4 efectoras a serem identificadas e analisadas. Contudo, como vimos, elas não são as primeiras a serem geradas em resposta aos patógenos. As respostas T_H1 e T_H2 altamente polarizadas surgem durante prolongada ou crônica infecção, quando a completa remoção do patógeno requer a atividade dos fatores especializados dessas subpopulações de células T. Conforme a resposta imune progride, a produção de TGF- β

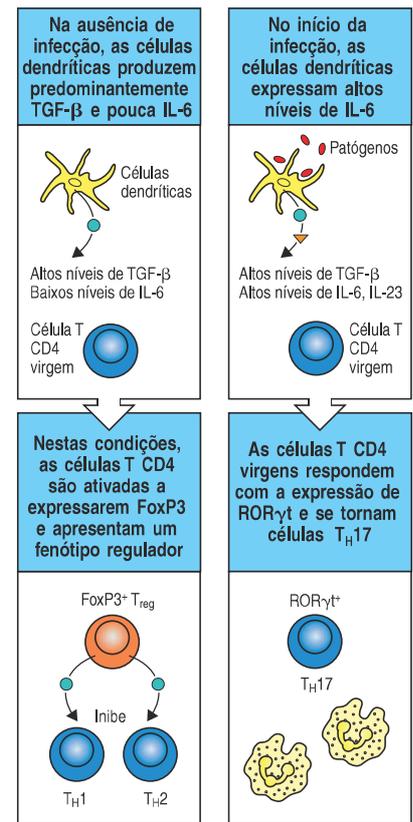


Figura 10.4 No início da infecção, a diferenciação das células T CD4 virgens muda de um programa regulador para um programa T_H17. O balanço entre a produção de TGF- β e de IL-6 induz tanto o fator de transcrição FoxP3, que é característico das células T reguladoras, como o ROR γ t (membro "órfão" da família de receptores nucleares), característico das células T_H17. Na ausência de infecção, a produção de TGF- β pelas células dendríticas predomina, e a produção da IL-6 é baixa. Nestas condições, as células T que encontraram seus antígenos cognatos serão induzidas a expressarem FoxP3 e adquirir, predominantemente, um fenótipo regulador, ao passo que aquelas que não encontraram seu antígeno permanecem virgens. Durante o início da infecção, as células dendríticas começam a produzir IL-6 antes da produção de outras citocinas como a IL-12; sob estas condições, as células T virgens começam a expressar ROR γ t e se tornam T_H17. As citocinas IL-17 e IL-17F, produzidas por esta subpopulação de células T, induz as células, como as epiteliais, a secretarem quimiocinas que atraem células inflamatórias, como neutrófilos.

que é essencial para sua sobrevivência. A fonte de INF- γ parece ser proveniente das células NK da imunidade inata e das células T CD8 virgens, que começam a ser secretadas nas primeiras horas após a infecção. Acredita-se que é muito cedo para qualquer expansão significativa das células T CD8 patógeno-específicas, que deveriam, inicialmente, ser raras em contribuir de uma maneira antígeno-específica, e muito cedo para a diferenciação das células T_H1, que poderiam ajudar a ativar as células T CD8. A produção precoce de INF- γ pelas células NK e T CD8 pode ser bloqueada experimentalmente por anticorpos contra IL-12 e IL-18, sugerindo que estas citocinas são as responsáveis. A fonte de IL-12 e IL-18 não foram identificadas neste experimento, mas elas são produzidas por macrófagos e pelas células dendríticas em resposta à ativação via TLRs. Estes experimentos indicam que as células T CD8 virgens podem contribuir não especificamente em um tipo de defesa inata, não exigindo células T CD4, em resposta a sinais precoces na infecção.

10-9 As respostas dos anticorpos desenvolvem-se nos tecidos linfoides sob orientação das células T CD4 auxiliares

A migração para a periferia é claramente importante para as ações efetoras das células T CD8 citotóxicas patógeno-específicas e para as células T_H17 e T_H1. Porém, as funções mais importantes das células T CD4 auxiliares, ambas as células T_H1 e T_H2 dependem de suas interações com as células B, e essas interações ocorrem nos tecidos linfoides. As células B específicas para antígenos proteicos não podem ser ativadas para proliferar, formar centros germinativos ou diferenciar-se em células plasmáticas até que encontrem uma célula T auxiliar que seja específica para um dos peptídeos derivados daquele antígeno. As respostas imunes humorais aos antígenos proteicos não podem ocorrer até que células T auxiliares tenham sido produzidas.

Uma das questões mais interessantes em imunologia é como dois linfócitos antígeno-específicos – a célula B virgem ligadora de antígeno e a célula T auxiliar – encontram-se para iniciar uma resposta de anticorpos dependente de células T. Como aprendemos no Capítulo 9, a resposta provável está na via migratória das células B através dos tecidos linfoides e na presença das células T auxiliares nessa via (Figura 10.14). Se as células B ligam seu antígeno específico na zona de células T nos órgãos linfoides periféricos, elas recebem sinais específicos das células T auxiliares e proliferam nas áreas de células T dos tecidos linfoides (ver Figura 10.14, segundo quadro). Na ausência de sinais das células T, essas células B antígeno-específicas morrem em menos de 24 horas após a chegada à zona das células T. As células B que não fazem contato com seus antígenos entram nos folículos linfoides e eventualmente continuam a circular entre a linfa, o sangue e os tecidos linfoides periféricos.

Cerca de cinco dias após a imunização primária, focos primários de células B em proliferação surgem nas áreas das células T, o que se correlaciona com o tempo necessário para as células T auxiliares se diferenciarem. Algumas das células B ativadas no foco primário podem migrar para os cordões medulares dos linfonodos ou para aquelas partes da polpa vermelha próximas às zonas de células T do baço, onde elas tornam-se células plasmáticas e secretam anticorpos específicos por alguns dias (ver Figura 10.14, terceiro quadro). Outras migram para o folículo (ver Figura 10.14, quarto quadro), onde proliferam ainda mais, formando um centro germinativo no qual sofrem hipermutação somática e maturação da afinidade – a produção das células B com receptores com maior afinidade pelo antígeno (ver Seções 4-18 e 9-8).

O antígeno é retido por longos períodos nos folículos linfoides na forma de complexos antígeno:anticorpo na superfície das células dendríticas. Os complexos antígeno:anticorpo, os quais se tornam recobertos por fragmentos de C3, são retidos por receptores do fragmento do complemento (CR1, CR2 e CR3), bem como por receptores Fc não-fagocíticos das células dendríticas foliculares (ver Figura 9.14). A função desse antígeno não está clara. Existem evidências de que ele não é em absoluto requerido para a estimulação das células B nos centros germinativos (ver Seção 9-10), mas é provável que ele regule a resposta persistente de anticorpo.

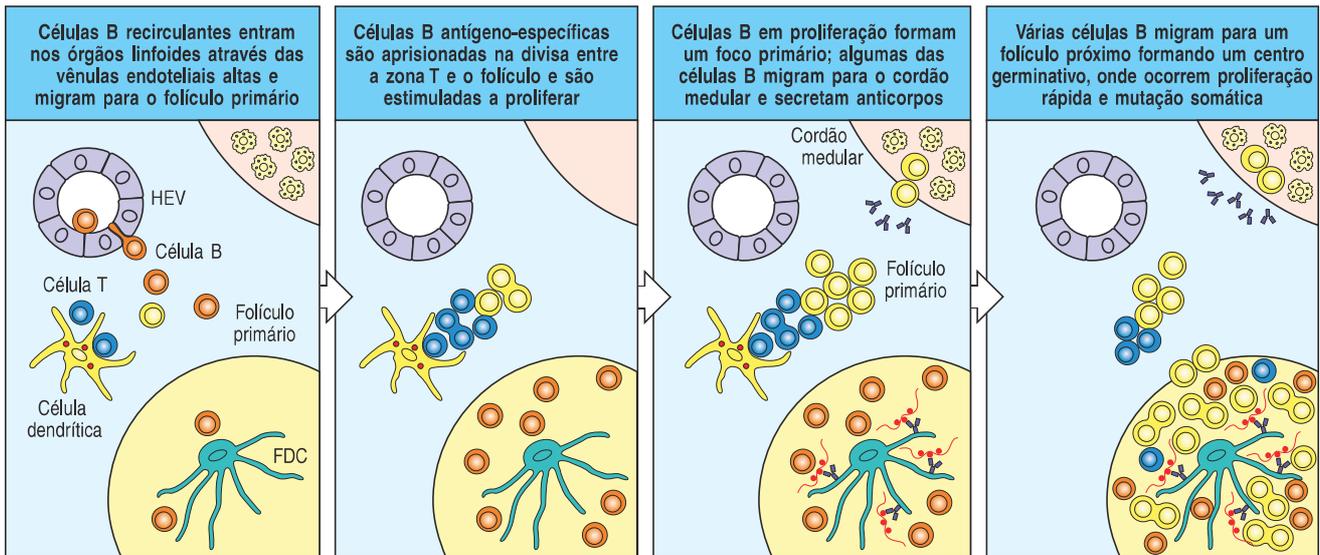


Figura 10.14 As regiões especializadas dos tecidos linfoides periféricos proporcionam um ambiente onde as células B virgens antígeno-específicas podem interagir com células T auxiliares específicas para o mesmo antígeno. Primeiro quadro: células T específicas para uma proteína estranha (células azuis) se tornam ativadas para auxiliarem o status celular na região das células através das células dendríticas apresentadoras de antígeno. Poucas células T virgens que entram através de HEV irão expressar receptores específicos para alguma proteína estranha (células amarelas), mas a maioria não irá (células marrons). Segundo quadro: células B que não se ligaram aos seus antígenos na região das células T passam através da mesma e entram nos folículos linfoides, de onde elas irão continuar sua circulação através dos tecidos linfoides periféricos. A rara célula B virgem antígeno-específica captura uma proteína estranha via seus receptores de antígenos nas células B, apresentando esses peptídeos das proteínas MHC para as células T antígeno-

no-específicas. Então, as células B e T específicas para a mesma proteína estranha estão aptas a interagir. Terceiro quadro: a interação entre as células T estimula as células B antígeno-específicas a proliferarem e a formarem o foco primário, resultando em troca de isotipo. Algumas das células B ativadas migram para os cordões medulares, onde se dividem, diferenciam-se em plasmócitos e secretam anticorpos por alguns dias. Quarto quadro: outras células B ativadas migram para os folículos linfoides primários, onde proliferam rapidamente para formar um centro germinativo sob influência das células T auxiliares antígeno-específicas (em azul). O centro germinativo é o sítio de hipermutação somática e seleção de células B de alta afinidade (maturação da afinidade) (ver Capítulo 9). O antígeno (em vermelho) aprisionado na forma de um complexo imune (complexo antígeno:anticorpo:complemento) na superfície da célula dendrítica folicular (FDC) pode estar envolvido na estimulação das células B durante a maturação da afinidade.

A proliferação, a hipermutação somática e a seleção das células B com alta afinidade que ocorrem nos centros germinativos durante uma resposta primária de anticorpos foram descritas no Capítulo 9. As moléculas de adesão e quimiocinas que governam o comportamento migratório das células B provavelmente são muito importantes para esse processo, mas pouco se sabe sobre sua natureza. O par quimiocina/receptor CXCL13/CXCR5, o qual controla a migração das células B para os folículos, pode ser importante principalmente no direcionamento das células B para os centros germinativos. Um outro receptor de quimiocina, CCR7, que é ricamente expresso nas células T e pouco expresso nas células B, pode apresentar um papel no direcionamento temporário das células B para a interface com a zona de células T. Os ligantes do CCR7, o CCL19 (MIP-3 β) e o CCL21 (SLE), são abundantemente expressos na zona de células T (ver Seção 7-27) e podem atrair as células B que regulam positivamente a expressão de seus receptores CCR7.

10-10 As respostas dos anticorpos são mantidas nos cordões medulares e na medula óssea

As células B ativadas nos focos primários migram para os folículos adjacentes ou para sítios extrafoliculares que constituem locais de proliferação. As células B crescem exponencialmente nesses sítios, por dois a três dias, e sofrem seis ou sete divisões celulares antes que a progênie saia do ciclo celular e forme as células plasmáticas produtoras de anticorpos *in situ* (Figura 10.15, quadro superior). A maioria dessas células plasmáticas tem uma expectativa de vida de dois a três dias e, após, sofre apoptose. Cerca de 10% das células plasmáticas nesses sítios extrafoliculares vivem mais tempo; sua origem e seu destino final são desconhecidos. As

células B que migram aos folículos primários para formar os centros germinativos sofrem mudança de isotipo e maturação da afinidade antes de se tornarem células de memória, ou deixam os centros germinais para tornarem-se células produtoras de anticorpo de vida relativamente longa (ver Seções 9-7 a 9-9).

Essas células B deixam os centros germinativos como plasmoblastos (células pré-plasmáticas). Os plasmoblastos originários dos folículos das placas de Peyer e dos linfonodos mesentéricos migram através da linfa e do sangue até a lâmina própria do intestino e outras superfícies epiteliais. Aquelas originárias dos linfonodos periféricos ou dos folículos esplênicos migram para a medula óssea (ver Figura 10.15, quadro inferior). Nesses sítios distantes de produção de anticorpos, os plasmoblastos se diferenciam em células plasmáticas que possuem uma expectativa de vida de meses a anos após a resposta imune inicial. Ainda não se sabe se esse suprimento de células plasmáticas é reabastecido pela contínua, mas ocasional, diferenciação das células de memória. Estudos da resposta a antígenos não-replicadores mostram que os centros germinais estão presentes por somente cerca de três a quatro semanas após a exposição inicial ao antígeno. Um pequeno número de células B, porém, continua a proliferar nos folículos durante meses. Essas podem ser as precursoras das células plasmáticas antígeno-específicas na mucosa e na medula óssea ao longo dos meses e anos subsequentes.

10-11 Os mecanismos efetores usados para eliminar uma infecção dependem do agente infeccioso

A maioria das infecções envolve aspectos da imunidade mediada por células e imunidade humoral e em muitos casos ambas são úteis na eliminação ou na contenção do patógeno, como mostrado na Figura 10.16, embora a importância dos diferentes mecanismos efetores e das efetivas populações de anticorpos envolvidas variem de acordo com os diferentes patógenos. Como aprendemos no Capítulo 8, as células T citotóxicas são importantes porque destroem as células infectadas por vírus, e, em algumas doenças causadas por vírus, elas são a classe dominante de linfócitos presentes no sangue durante a infecção primária. Não obstante, não deve ser esquecido o papel dos anticorpos na eliminação dos vírus do organismo: o de prevenir para que estes não tomem conta. O vírus Ebola causa a febre hemorrágica e é um dos vírus mais letais; alguns pacientes sobrevivem, e alguns mesmo infectados permanecem assintomáticos. Em ambos os casos, uma forte resposta precoce antiviral IgG na infecção parece ser essencial para a sobrevivência. A resposta do anticorpo parece eliminar o vírus do sangue e fornece tempo para o organismo ativar as células T citotóxicas. Por outro lado, essas respostas do anticorpo não ocorrem nas infecções que são fatais, o vírus continua a replicar-se, e, mesmo com a ativação de algumas células T, a doença progride.

As células T citotóxicas também são requeridas na destruição das células infectadas com alguns patógenos extracelulares bacterianos, como a *Rickettsia*, o agente causador do tifo. Em contraste, as micobactérias, que vivem dentro das vesículas dos macrófagos, são principalmente checadas pelas células CD4 e T_H1, que ativam os macrófagos infectados a matarem as bactérias. Os anticorpos são a principal reação imune que elimina a infecção primária contra bactérias comuns extracelulares, como *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus pneumoniae*. Os anticorpos IgM e IgG produzem componentes contra a superfície bacteriana que opsonizam as bactérias e as tornam mais suscetíveis à fagocitose.

A Figura 10.16 também mostra os mecanismos envolvidos na imunidade contra a reinfeção, ou imunidade protetora, contra esses patógenos. A indução da imunidade protetora é o objetivo do desenvolvimento das vacinas e, para atingir esse objetivo, é necessária a indução de uma resposta imune adaptativa que tenha especificidade antigênica e elementos funcionais apropriados para combater determinado patógeno. Os patógenos que possuem múltiplos epítomos para as células B e T, e, assim, geram vários anticorpos e respostas das células T, mas nem todas

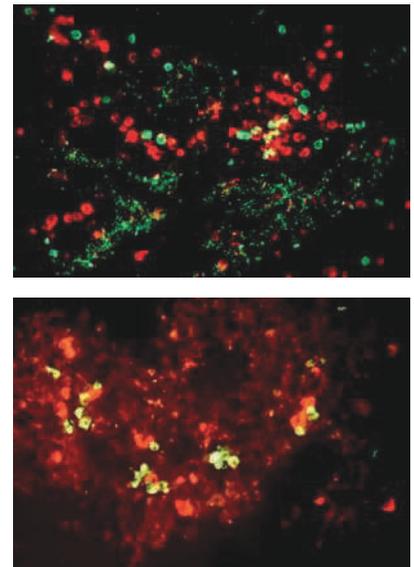


Figura 10.15 Os plasmócitos estão dispersos nos cordões medulares e na medula óssea. Nesses locais, eles secretam anticorpos em altas quantidades diretamente na circulação sanguínea para distribuição para o resto do organismo. Na micrografia superior, as células plasmáticas nos cordões medulares dos linfonodos são coradas em verde (com fluoresceína anti-IgA) se secretam IgA, e em vermelho (rodamina anti-IgG) se secretam IgG. As células plasmáticas nesses sítios extrafolículos têm vida curta (2-4 dias). Os seios linfáticos estão circundados por uma coloração granular verde, seletiva para IgA. Na micrografia inferior, células plasmáticas de vida longa (3 semanas a 3 meses, ou mais) na medula óssea são marcadas com anticorpos específicos para as cadeias leves (fluoresceína anti- λ e rodamina anti- κ). As células plasmáticas secretoras de imunoglobulinas contendo cadeias leves λ estão em amarelo. As células que secretam imunoglobulinas com cadeias leves κ estão em vermelho. Cortesia de P. Brandtzaeg.

serão igualmente efetivas na eliminação da doença. A imunidade protetora consiste em dois componentes: os reagentes imunes, como as células T efetoras ou os anticorpos gerados na infecção inicial ou por meio da vacinação, e a memória imune persistente (Figura 10-17), que consideraremos na última parte deste capítulo.

O tipo de anticorpo ou célula T efetora que oferece proteção depende da estratégia infecciosa ou do tipo de vida do patógeno. Assim, quando anticorpos opsonizadores como IgG1 estão presentes (ver Seção 9-14), a opsonização e a fagocitose dos patógenos serão mais eficientes. Em presença de IgE específica, os patógenos também são capazes de ativar os mastócitos, iniciando rapidamente uma resposta inflamatória por meio da liberação de histamina e leucotrienos. Em muitos casos, a imunidade protetora mais eficaz é mediada por anticorpos neutralizantes, que impedem que os patógenos estabeleçam uma infecção, e a maioria das vacinas estabelecidas contra infecções virais agudas na infância, funcionam primeiramente pela indução de anticorpos protetores. A imunidade efetiva contra o vírus da pólio, por exemplo, requer anticorpos preexistentes (ver Figura 10.16), porque o vírus infecta rapidamente os neurônios motores, destruindo-os, a menos que seja neutralizado por anticorpos que impeçam a disseminação no organismo. Na pólio, uma IgA específica nas superfícies epiteliais também pode neutralizar o vírus antes que ele penetre no organismo. Assim, a imunidade protetora pode envolver mecanismos efetores (IgA, nesse caso) que não atuam na eliminação da infecção primária (ver Figura 10-16).

Quando uma resposta imune primária adaptativa tem sucesso no controle da infecção, frequentemente, eliminará a infecção do organismo pelo mecanismo efetor, como discutimos nos Capítulos 8 e 9. Contudo, como abordaremos no Capítulo 12, muitos patógenos escapam da eliminação e persistem ao longo de toda a vida no hospedeiro. O vírus do herpes zoster, que causa a catapora como infecção

Figura 10.16 Diferentes mecanismos efetores são utilizados para eliminar infecções primárias por diferentes patógenos e para proteger contra reinfecções subsequentes. Os mecanismos de defesa empregados para eliminar uma infecção primária estão identificados pelo sombreado vermelho. O sombreado amarelo indica um papel na imunidade protetora. Os sombreados mais claros indicam mecanismos que ainda não estão bem estabelecidos. Está claro que os mesmos tipos de patógenos induzem respostas imunes protetoras semelhantes, refletindo similaridades em seus estilos de vida. As respostas T CD4 indicadas neste diagrama se referem somente àquelas envolvidas na ativação dos macrófagos. Além disso, em praticamente todas as doenças, as respostas das células T CD4 auxiliares estarão envolvidas na estimulação da produção de anticorpos, na troca de população e na produção de células de memória.

	Agente infeccioso	Doença	Imunidade humoral				Imunidade mediada por célula	
			IgM	IgG	IgE	IgA	Células T CD4 (macrófagos)	Células T CD8 (citotóxicas)
Vírus	Varicela zoster	Catapora						
	Vírus Epstein-Barr	Mononucleose						
	Vírus influenza	Gripe						
	Vírus da pólio	Poliomielite						
Bactérias Intracelulares	<i>Rickettsia prowazekii</i>	Tifo						
	Micobactérias	Tuberculose, lepra						
Bactérias extracelulares	<i>Staphylococcus aureus</i>	Furúnculos						
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Pneumonia						
	<i>Neisseria meningitidis</i>	Meningite						
	<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	Difteria						
	<i>Vibrio cholerae</i>	Cólera						
Fungos	<i>Candida albicans</i>	Candidíase						
Protozoários	<i>Plasmodium</i> spp.	Malária						
	<i>Trypanosoma</i> spp.	Tripanossomíase						
Vermes	Esquistossomo	Esquistossomose						

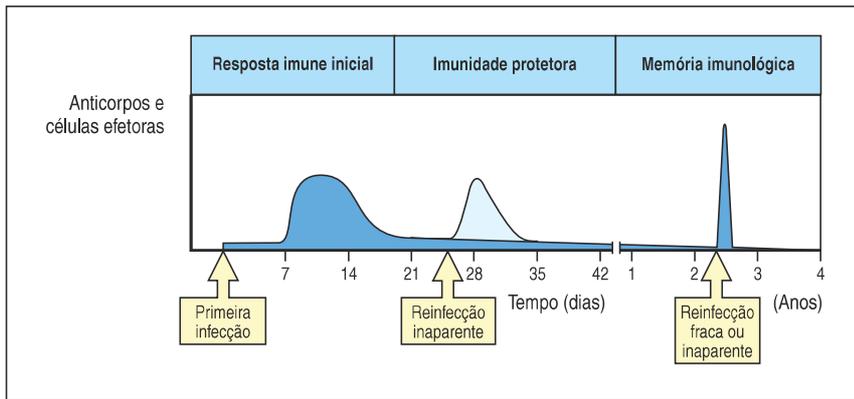


Figura 10.17 A imunidade protetora consiste em reagentes imunes pré-formados e memória imunológica. Na primeira vez em que um patógeno é encontrado, os anticorpos antígeno-específicos e as células T efetoras são produzidas. Os seus níveis declinam gradualmente depois que uma infecção é eliminada. Uma reinfecção é rapidamente eliminada por esses reagentes imunes. Existem poucos sintomas, mas os níveis dos reagentes imunes aumentam (pico em azul). As reinfecções subsequentes levam a um rápido aumento nos níveis de anticorpos patógeno-específicos e no número de células T efetoras devido à memória imunológica, e os sintomas da doença podem ser suaves ou mesmo inaparentes.

primária, fica latente no organismo por longo tempo sem causar doença, mais tarde, em função de algum fator prejudicial ao organismo, como o estresse, pode tornar-se reativo e causar herpes zoster (cobreiro).

10-12 A resolução de uma infecção é acompanhada pela morte da maioria das células efetoras e pela produção de células de memória

Quando uma infecção é efetivamente eliminada pelo sistema imune adaptativo, ocorrem dois eventos. As ações das células efetoras removem o estímulo específico que originalmente as recrutou. Na ausência desse estímulo, elas, então, sofrem “morte por negligência,” removendo a si mesmas por apoptose. As células em apoptose são rapidamente eliminadas pelos macrófagos, os quais reconhecem o lipídeo de membrana fosfatidilserina. Esse lipídeo é normalmente encontrado apenas na superfície interna da membrana plasmática, mas nas células apoptóticas ele rapidamente se redistribui para a superfície externa, onde pode ser reconhecido por receptores específicos em várias células. Assim, o final da infecção leva não somente à remoção do patógeno, mas também à perda da maioria das células efetoras específicas para o patógeno.

Entretanto, algumas das células efetoras são retidas, proporcionando a matéria-prima para as respostas das células T e B de memória. Essas são crucialmente importantes para a ação do sistema imune adaptativo. As células T de memória, que consideraremos no final deste capítulo, são mantidas para sempre. Entretanto, os mecanismos responsáveis pela indução da apoptose na maioria das células efetoras e pela retenção de apenas algumas são desconhecidos. É provável que a resposta resida nas citocinas produzidas pelo ambiente, pelas próprias células T, ou pela afinidade dos receptores por seus antígenos.

Resumo

A resposta imune adaptativa é necessária para a proteção efetiva do hospedeiro contra os microrganismos patogênicos. A resposta do sistema imune inato contra os patógenos auxilia o início da resposta imune adaptativa. As interações com esses patógenos levam à ativação de células dendríticas ao *status* de células apresentadoras de antígeno ativadas e à produção de citocinas que direcionam a qualidade da resposta das células T. Os antígenos do patógeno são transportados aos órgãos linfoides locais pelas células migratórias apresentadoras de antígeno e são apresentados às células T virgens antígeno-específicas, que recirculam continuamente através dos órgãos linfoides. A preparação das células T e a diferenciação das células T efetoras ocorrem na superfície das células dendríticas carregadas com o antígeno. As células T efetoras armadas deixam o órgão linfóide para efetuar imunidade celular nos sítios de infecção, ou permanecem no órgão linfóide,

para participar da imunidade humoral pela ativação das células B ligadoras de antígeno. Diferentes tipos de resposta das células T CD4 ocorrem em diferentes estágios da infecção e a diferentes tipos de patógenos. Durante os estágios iniciais da infecção, as citocinas, através das células dendríticas, direcionam a resposta das células T_H17 , que são potentes indutores da inflamação aguda nos locais da infecção. Nas infecções mais crônicas, outras citocinas destas células começam a diminuir a diferenciação de T_H17 . As células T CD8 apresentam um papel importante na imunidade protetora, especialmente na proteção do hospedeiro contra infecções por vírus e infecções intracelulares por *Listeria* e outros patógenos microbianos que têm formas especiais de entrar no citoplasma das células do hospedeiro. As respostas primárias das células T CD8 aos patógenos normalmente requerem a ajuda das células T CD4, mas podem ocorrer em resposta a alguns patógenos sem essa ajuda. As respostas independentes de CD4 podem levar à geração e à expansão das células T citotóxicas antígeno-específicas ou à ativação inespecífica de células T CD8 virgens para secretarem $INF-\gamma$, que contribui para a proteção do hospedeiro. Idealmente, a resposta imune adaptativa elimina o agente infeccioso e fornece ao hospedeiro um estado de imunidade protetora contra a reinfecção pelo mesmo patógeno.

Memória imunológica

Já vimos como é produzida uma resposta imune primária apropriada, agora veremos como a imunidade protetora de longa duração é gerada. O estabelecimento da memória imunológica é talvez a consequência mais importante da resposta imune adaptativa, conhecida como a capacidade que o sistema imune possui de responder rápida e efetivamente a patógenos encontrados anteriormente – e preveni-los de causar a doença. As respostas de memória – chamadas de **respostas imunes secundárias**, **respostas imunes terciárias** e assim por diante, dependendo do número de exposições ao antígeno, também diferem qualitativamente das respostas primárias. Isso é particularmente claro no caso da produção de anticorpos, em que as características dos anticorpos produzidos em respostas secundárias ou subsequentes diferem daquelas elaboradas na resposta primária ao mesmo antígeno. As respostas das células T de memória podem também ser distinguidas qualitativamente das respostas das células T virgens ou efetoras. O principal foco desta seção é o caráter alterado das respostas de memória, embora também sejam resumidos os mecanismos sugeridos para explicar a persistência da memória imune após a exposição ao antígeno.

10-13 A memória imunológica tem duração prolongada após a infecção ou a vacinação

A maioria das crianças nos países desenvolvidos está agora vacinada contra o vírus do sarampo. Antes que a vacinação fosse disseminada, muitos eram naturalmente expostos a esse vírus e sofriam de uma doença aguda, desagradável e potencialmente perigosa. Seja por vacinação ou infecção, as crianças expostas ao vírus adquirem proteção duradoura contra o sarampo, e para a maioria das pessoas dura por toda a vida. O mesmo é verdadeiro para muitas outras doenças infecciosas agudas: o estado de proteção é consequência da memória imunológica.

A base da memória imunológica tem sido de difícil exploração experimental. Embora o fenômeno tenha sido relatado pela primeira vez pelos gregos antigos e tenha sido explorado rotineiramente nos programas de vacinação por mais de 200 anos, ainda não está claramente estabelecido se a memória imune reflete uma população de **células de memória** especializadas de vida longa ou se depende da persistência do antígeno original. Este mecanismo de manutenção da memória