

Falhas nos Mecanismos de Defesa do Hospedeiro

12

No curso normal de uma infecção, o agente infeccioso dispara uma resposta imune inata que causa alguns sintomas. Os antígenos estranhos do agente infeccioso, reforçados com sinais da resposta imune inata, induzem uma resposta imune adaptativa que elimina a infecção e estabelece um estado de imunidade protetora. Entretanto, isso nem sempre ocorre, e, neste capítulo, examinaremos três circunstâncias em que há falha na defesa do hospedeiro contra a infecção: cessação ou subversão de uma resposta imune normal pelo patógeno; deficiências hereditárias de defesa devido a defeitos genéticos e síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), uma suscetibilidade generalizada à infecção que se deve à falha do hospedeiro em controlar e eliminar o vírus da imunodeficiência humana (HIV).

A propagação de um patógeno depende da sua capacidade de replicar-se em um hospedeiro e disseminar-se para novos hospedeiros. Assim, os patógenos comuns devem crescer sem ativar uma resposta imune demasiadamente vigorosa e, inversamente, não devem causar a morte do hospedeiro muito rapidamente. Os patógenos mais bem-sucedidos persistem ou porque não induzem uma resposta imune ou porque são capazes de escapar dessa resposta, uma vez que ela tenha ocorrido. Ao longo de milhões de anos de coevolução com seus hospedeiros, os patógenos desenvolveram diversas estratégias para evitar a sua destruição pelo sistema imune, e essas são examinadas na primeira parte deste capítulo.

Na segunda parte deste capítulo, abordaremos as **doenças de imunodeficiência**, quando ocorre falha nas defesas do hospedeiro. Na maioria dessas doenças, um gene defeituoso resulta na eliminação de um ou mais componentes do sistema imune, levando a uma suscetibilidade aumentada à infecção por classes específicas de patógenos. Doenças de imunodeficiência causadas por defeitos no desenvolvimento de linfócitos T ou B, na função fagocitária e em componentes do sistema do complemento têm sido descobertas. Na última parte deste capítulo, consideraremos como a infecção persistente das células do sistema imune pelo HIV leva à AIDS, um exemplo de deficiência adquirida. O estudo de todas essas imunodeficiências já tem proporcionado uma importante contribuição a nossa compreensão dos mecanismos de defesa do hospedeiro e, em longo prazo, pode nos ajudar a sugerir novos métodos de controle ou prevenção de doenças infecciosas, incluindo a AIDS.

Evasão e subversão das defesas imunes

Assim como os vertebrados desenvolveram muitas defesas diferentes contra os patógenos, esses também elaboraram estratégias para escapar dessas defesas. Essas vão desde a resistência à fagocitose até a evasão do reconhecimento pelo sistema imune adaptativo e também a supressão ativa das respostas imunes. Começaremos vendo como alguns patógenos permanecem um passo na frente da resposta imune adaptativa.

12-1 A variação antigênica permite que os patógenos escapem da imunidade

Um modo pelo qual um agente infeccioso pode escapar à vigilância imune consiste em alterar seus antígenos; isso é conhecido como **variação antigênica** e é particularmente importante para os patógenos extracelulares, os quais são geralmente eliminados pelos anticorpos contra suas estruturas de superfície (ver Capítulo 9). Há três modos principais de variação antigênica. Primeiro, diversos agentes infecciosos apresentam uma ampla variedade de tipos antigênicos. Existem, por exemplo, 84 tipos conhecidos de *Streptococcus pneumoniae*, uma importante causa de pneumonia bacteriana, nos quais cada tipo difere dos demais quanto à estrutura de sua cápsula polissacarídica. Os diferentes tipos são identificados por meio de anticorpos específicos utilizados como reagentes em testes sorológicos e, assim, são conhecidos como **sorotipos**. A infecção por um sorotipo de um organismo pode conduzir a uma imunidade tipo-específica, que protege contra a reinfecção por esse tipo, mas não por um sorotipo distinto. Assim, do ponto de vista do sistema imune adaptativo, cada sorotipo de *S. pneumoniae* representa um organismo distinto, com o resultado de que essencialmente o mesmo patógeno pode causar doença muitas vezes no mesmo indivíduo (Figura 12.1).

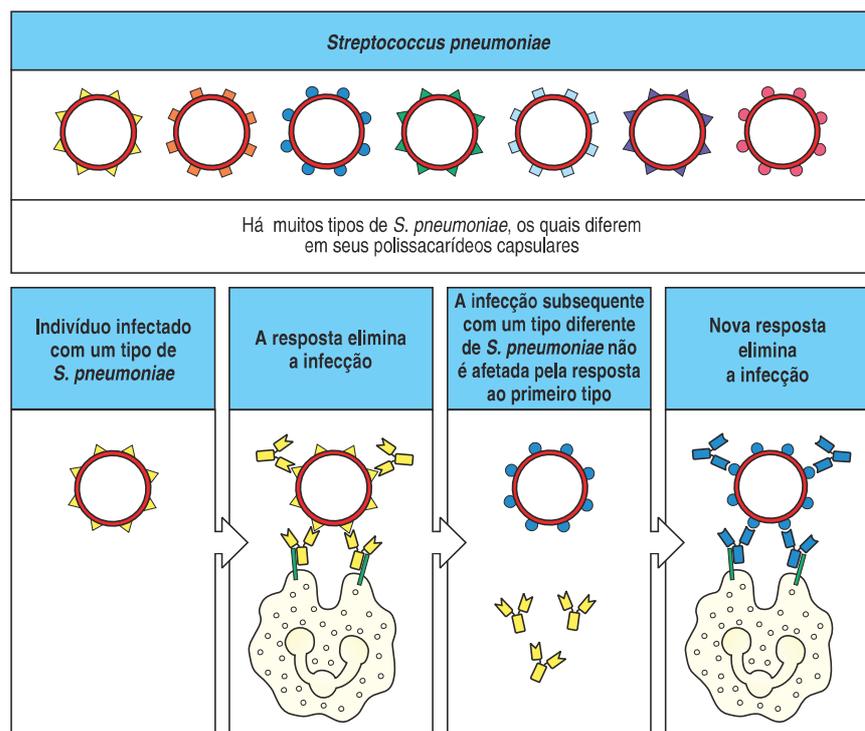


Figura 12.1 A defesa do hospedeiro contra o *Streptococcus pneumoniae* é tipo-específica. As diferentes cepas de *S. pneumoniae* possuem polissacarídeos capsulares antígenicamente distintos. A cápsula impede a fagocitose efetiva até que a bactéria seja opsonizada pelo anticorpo específico e pelo complemento, possibilitando que os fagócitos a destruam. Anticorpos contra um tipo de *S. pneumoniae* não reagem de modo cruzado com outros tipos, de modo que um indivíduo imune a um tipo não possui imunidade protetora a uma infecção posterior com um tipo diferente. Um indivíduo deve gerar uma nova resposta imune adaptativa cada vez que for infectado por um tipo diferente de *S. pneumoniae*.

Um segundo mecanismo mais dinâmico de variação antigênica é uma característica importante do vírus influenza. Em qualquer momento, um único tipo de vírus é responsável pela maioria das infecções de influenza em todo o mundo. A população humana gradualmente desenvolve imunidade protetora contra esse tipo de vírus, basicamente dirigindo um anticorpo neutralizante contra a hemaglutinina viral, a principal proteína de superfície do vírus influenza. Como o vírus é rapidamente eliminado dos indivíduos imunes, o vírus poderia correr o risco de esgotar seus hospedeiros potenciais, caso ele não tivesse desenvolvido duas maneiras distintas para modificar seu tipo antigênico (Figura 12.2).

A primeira dessas, a **deriva antigênica**, é causada por mutações pontuais nos genes que codificam a hemaglutinina e uma segunda proteína de superfície, a neuraminidase. A cada dois ou três anos, surge uma variante do vírus da gripe com mutações que permitem ao vírus escapar da neutralização por anticorpos na presente população. Outras mutações afetam epítopos reconhecidos por células T e, em particular, por células T CD8, de modo que as células infectadas com o vírus mutante escapam da destruição. Indivíduos imunes à antiga variante são, portanto, suscetíveis à nova variante, mas como as mudanças nas proteínas virais são relativamente pequenas, há alguma reação cruzada com anticorpos e células T de memória produzidas contra a variante prévia do vírus, e assim a maior parte da população tem um certo nível de imunidade (ver Seção 10-27). Uma epidemia resultante da deriva antigênica é relativamente moderada.

O outro tipo de mudança antigênica no vírus influenza é conhecido como **desvio antigênico**, e deve-se a grandes mudanças na hemaglutinina dos vírus. O desvio antigênico causa grandes pandemias de doença severa, frequentemente com mortalidade substancial, já que a nova hemaglutinina é pouco reconhecida – se é – por anticorpos e células T direcionados contra a variante prévia. O desvio antigênico deve-se à redis-

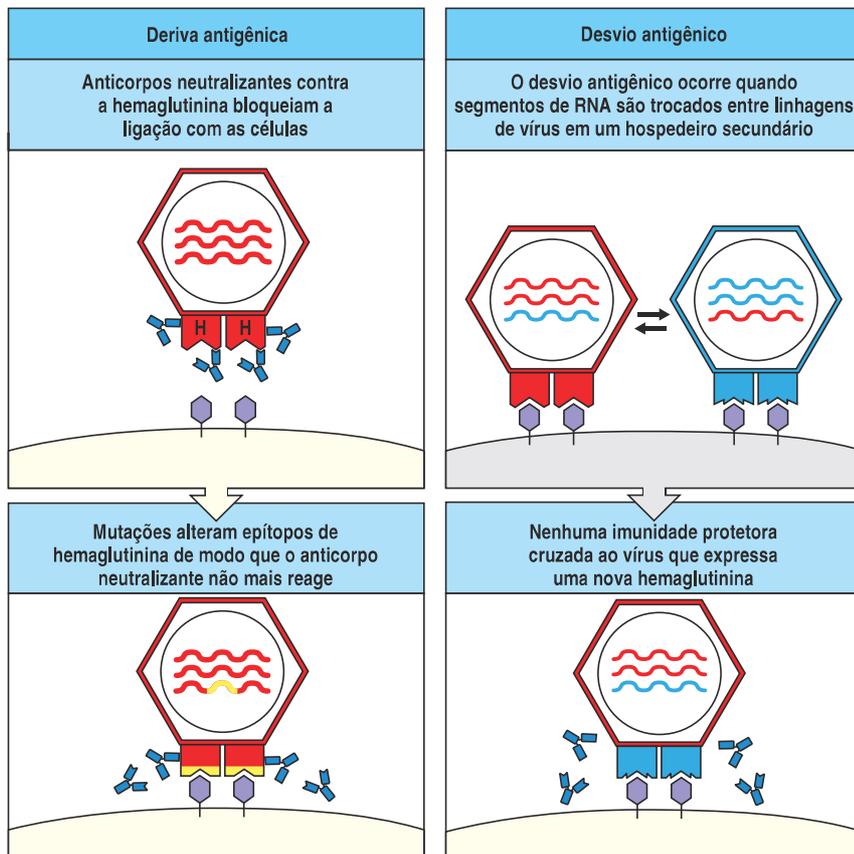


Figura 12.2 Dois tipos de variações permitem a infecção repetitiva com o vírus da gripe tipo A. O anticorpo neutralizante que controla a imunidade protetora é direcionado à proteína de superfície viral hemaglutinina (H), que é responsável pela ligação e penetração do vírus nas células. A deriva antigênica (quadros à esquerda) envolve o surgimento de mutantes pontuais que alteram os sítios de ligação para anticorpos protetores na hemaglutinina. O novo vírus pode crescer em um hospedeiro que é imune à cepa anterior. Entretanto, uma vez que as células T e alguns anticorpos ainda podem reconhecer epítopos que não foram alterados, as novas variedades causam apenas doença moderada em indivíduos previamente infectados. O desvio antigênico (quadros à direita) é um evento raro que envolve a redistribuição do RNA segmentado do genoma viral entre dois vírus da gripe, provavelmente em aves ou porco. Esses vírus alterados no antígeno apresentam grandes modificações em sua molécula de hemaglutinina, e, assim, as células T e os anticorpos produzidos nas infecções precedentes não são protetores. Essas cepas desviadas causam infecção grave que se dissemina amplamente, causando as pandemias de influenza que ocorrem a cada 10 a 50 anos. Existem oito moléculas de RNA em cada genoma viral, mas, simplificando, somente três delas são mostradas.

tribuição do genoma de RNA segmentado do vírus influenza humana e vírus relacionados à gripe animal em um hospedeiro animal, nos quais o gene da hemaglutinina do vírus animal substitui o gene de hemaglutinina no vírus humano.

O terceiro mecanismo de variação antigênica envolve rearranjos programados. O exemplo mais notável ocorre nos tripanossomas africanos, em que alterações no principal antígeno de superfície ocorrem repetidamente em um único hospedeiro infectado. Os tripanossomas africanos são protozoários transmitidos por insetos, que se replicam nos espaços teciduais extracelulares do organismo e causam a tripanossomíase ou doença do sono em humanos. O tripanossoma é revestido com um tipo único de glicoproteína, a glicoproteína variante-específica (VSG), que induz uma potente resposta protetora de anticorpos, a qual rapidamente elimina a maioria dos parasitas. O genoma do tripanossoma, porém, contém cerca de 1.000 genes VSG, cada um codificando uma proteína com diferentes propriedades antigênicas. O gene VSG é expresso ao ser colocado em um sítio de expressão ativo no genoma do parasita. Somente um gene VSG é expresso em um dado momento e pode ser alterado por rearranjo genético, que coloca um novo gene VSG no sítio de expressão (Figura 12.3). Assim, tendo seu próprio sistema de rearranjo genético que pode alterar a proteína VSG produzida, os tripanossomas mantêm-se um passo à frente de um sistema imune capaz de gerar muitos anticorpos distintos por rearranjo genético. Os poucos tripanossomas com essas glicoproteínas de superfície alteradas escapam dos anticorpos produzidos pelo hospedeiro, e essas variantes multiplicam-se e causam uma recorrência da doença (ver Figura 12.3, quadro inferior). Anticorpos são agora produzidos contra a nova VSG, repetindo-se todo o ciclo. Esse ciclo crônico de depuração antigênica leva a lesões por complexos imunes e inflamação e, eventualmente, a lesões neurológicas, resultando, por fim, em coma, o que dá o nome comum de doença do sono. Esses ciclos de ação evasiva tornam as infecções por tripanossomas muito difíceis para o sistema imunológico derrotar e constituem um importante problema de saúde na África. A malária é outra doença importante causada por um parasita protozoário que varia seus antígenos para fugir da eliminação pelo sistema imune.

A variação antigênica por rearranjos de DNA também ocorre em bactérias e contribui para o sucesso de dois importantes agentes bacterianos - *Salmonella typhimurium*, uma causa comum de intoxicação alimentar por salmonela, e *Neisseria gonorrhoeae*, que causa a gonorreia, uma importante doença sexualmente transmitida e um crescente problema de saúde pública nos EUA. A *S. typhimurium* regularmente alterna duas versões de sua proteína de superfície flagelina. A inversão de um segmento de DNA contendo o promotor de um gene da flagelina desliga a expressão do gene e permite a expressão de um segundo gene de flagelina, que codifica uma proteína antigenicamente distinta. A *N. gonorrhoeae* possui diversos antígenos variáveis, dos quais o mais notável é a proteína pilina, a qual é responsável pela adesão da bactéria à superfície da mucosa. Assim como as VSGs dos tripanossomas africanos, há mais de uma variante gênica, dos quais apenas uma está ativa em um dado momento. De tempos em tempos, um gene diferente de pilina substitui o gene ativo à frente do promotor de pilina. Todos esses mecanismos auxiliam o patógeno a escapar de uma resposta imune que, em outros aspectos, é específica e efetiva.

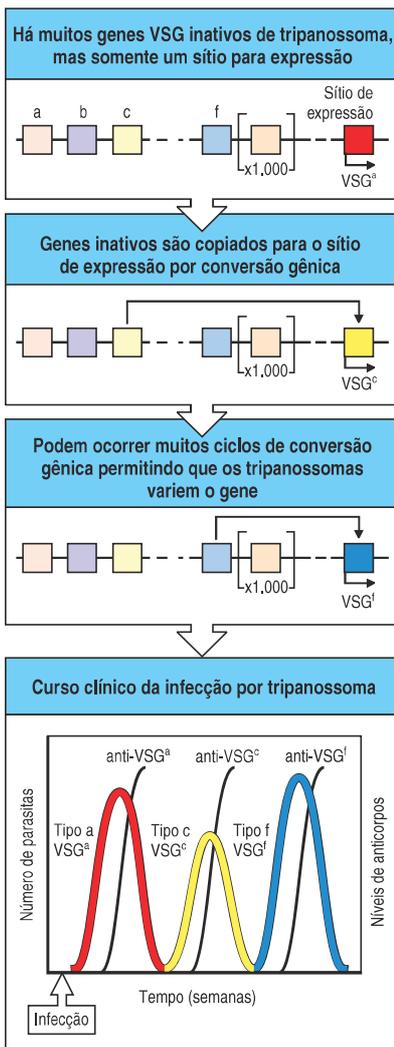


Figura 12.3 A variação antigênica nos tripanossomas permite que eles escapem da vigilância imune. A superfície de um tripanossoma é recoberta com uma glicoproteína variante-específica (VSG). Cada tripanossoma possui cerca de 1.000 genes que codificam diferentes VSGs, embora somente o gene em um sítio específico de expressão dentro do telômero, em uma extremidade do cromossoma, esteja ativo. Embora diversos mecanismos genéticos tenham sido observados para alterar o VSG expresso, o mais comum é a duplicação gênica. Aqui, um

gene inativo, que não está no telômero, é copiado e transposto para o sítio de expressão telomérica, onde se torna ativo. Quando um indivíduo é infectado pela primeira vez, ele fabrica anticorpos contra a VSG expressa inicialmente pela população de tripanossomas. Um pequeno número de tripanossomas muda espontaneamente seu gene VSG para um novo tipo, e embora o anticorpo do hospedeiro elimine a variante inicial, a nova variante não é afetada. À medida que a nova variante cresce, toda a sequência de eventos é repetida.

12-2 Alguns vírus persistem *in vivo*, parando de replicar-se até que a imunidade desapareça

Uma vez que tenham penetrado dentro das células, os vírus geralmente traem sua presença diante do sistema imunológico, dirigindo a síntese de proteínas virais, cujos fragmentos são exibidos pelas moléculas do MHC de superfície da célula infectada, onde são detectados pelos linfócitos T. Para replicar-se, um vírus deve produzir proteínas virais, e os vírus de multiplicação rápida que produzem viroses agudas são, assim, prontamente detectados pelas células T, que normalmente os controlam. Alguns vírus, entretanto, podem entrar em um estado conhecido como **latência**, durante o qual não há replicação viral. No estado latente, o vírus não causa doença, mas, uma vez que não há peptídeos virais indicando sua presença, não pode ser eliminado. Tais infecções latentes podem ser reativadas, e isso resulta em doença recorrente.

Um exemplo é o vírus do herpes simples (HSV), a causa das úlceras bucais, o qual infecta as células epiteliais e se dissemina aos neurônios sensoriais que servem a área infectada. Uma resposta imune efetiva controla a infecção epitelial, porém o vírus persiste em estado latente nos neurônios sensitivos. Fatores como luz solar, infecções bacterianas ou alterações hormonais reativam o vírus, que, então, viaja pelos axônios dos neurônios sensitivos e reinfecta os tecidos epiteliais (Figura 12.4). Nesse ponto, a resposta imune se torna, outra vez, ativa e controla a infecção local por meio da morte das células epiteliais, produzindo, assim, uma nova ulceração. Esse ciclo pode ser repetido muitas vezes.

Existem duas razões pelas quais os neurônios sensoriais permanecem infectados: primeiro, o vírus está quiescente e, assim, poucas proteínas virais são produzidas, gerando poucos peptídeos derivados do vírus para se apresentar em moléculas do MHC de classe I; segundo, os neurônios conduzem níveis muito baixos de moléculas do MHC de classe I, dificultando a ação de células T CD8 de reconhecer e atacar os neurônios infectados. Esse baixo nível de expressão de moléculas do MHC de classe I pode ser benéfico, uma vez que reduz o risco de que os neurônios – que não se regeneram ou o fazem lentamente – sejam inadequadamente atacados pelas células T CD8. Ele também torna os neurônios, de forma incomum, vulneráveis às infecções persistentes. Os vírus do herpes frequentemente entram em latência: herpes zoster (ou varicela zoster), o vírus que causa a varicela, permanece latente em um ou alguns gânglios da raiz dorsal após a doença aguda ter sido eliminada e pode ser reativado por estresse ou imunossupressão. Assim, dissemina-se pelos nervos e reinfecta a pele para causar a doença conhecida como **cobreiro**, marcada pelo reaparecimento do exantema clássico da varicela na área cutânea servida pela raiz dorsal lesada. Diferentemente de herpes simples, onde a reativação ocorre frequentemente, o herpes zoster, em geral, é reativado apenas uma vez no tempo de vida de um hospedeiro imunocompetente.

Outro membro do grupo herpes vírus, o Epstein-Barr vírus (EBV), estabelece uma infecção persistente na maioria dos indivíduos. O EBV entra em latência dentro de células B após causar uma infecção primária que muitas vezes passa sem ser diagnosticada. Em uma minoria de indivíduos infectados, geralmente, aqueles que a contraem de adultos, a infecção aguda de células B é mais grave, causando uma doença conhecida como **mononucleose infecciosa** ou febre glandular. O EBV infecta as células B, por meio de sua ligação ao CR2 (CD21), um componente do complexo correceptor de células B, e a moléculas de MHC de classe II. Na infecção primária, a maioria das células infectadas proliferam e produzem vírus, levando, por sua vez, à proliferação de células T antígeno-específicas e ao excesso de leucócitos mononucleados no sangue, o que dá nome à doença. Os vírus são liberados das células B, destruindo-as no processo, os quais podem ser recuperados a partir da saliva. Eventualmente, a infecção é controlada por células T CD8 específicas, que matam as células B infectadas em proliferação. Uma fração dos linfócitos B de memória, porém, fica em infecção latente, e o EBV permanece quiescente nessas células.

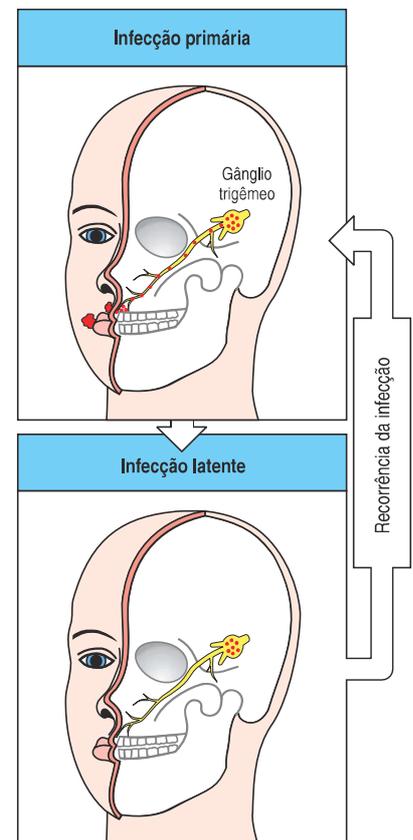


Figura 12.4 Persistência e reativação da infecção pelo vírus do herpes simples. A infecção cutânea inicial é eliminada por uma resposta imune eficaz, mas a infecção residual persiste nos neurônios sensitivos, como os do gânglio trigêmeo, cujos axônios inervam os lábios. Quando o vírus é reativado, geralmente por algum estresse ambiental e/ou por alterações do estado imunológico, a pele na área servida pelo nervo é reinfectada pelo vírus no gânglio, resultando em uma nova ulceração. Esse processo pode repetir-se muitas vezes.

Essas duas formas de infecção estão acompanhadas por padrões diferentes de expressão viral de genes. O EBV tem um genoma de DNA grande que codifica para mais de 70 proteínas. Muitas dessas são necessárias à replicação viral e são expressas pelo vírus na replicação, provendo uma fonte de peptídeos virais por meio dos quais as células infectadas podem ser reconhecidas. Em uma infecção latente, ao contrário, o vírus sobrevive dentro da célula B hospedeira sem replicar-se, e uma pequena porção de proteínas virais é expressa. Uma dessas é o antígeno nuclear 1 de Epstein-Barr (EBNA-1), que é necessária à manutenção do genoma viral. EBNA-1 interage com o proteossoma (ver Seção 5-3), impedindo a sua própria degradação em peptídeos que desencadeariam uma resposta das células T.

As células com infecção latente podem ser isoladas coletando células B de indivíduos que aparentemente eliminaram sua infecção pelo EBV: na ausência de células T, as células com infecção latente que mantiveram o genoma do EBV se transformam em linhagens imortais, o equivalente à tumorigênese *in vitro*. As células B infectadas pelo EBV, algumas vezes, sofrem transformação maligna *in vivo*, originando um linfoma de células B denominado linfoma de Burkitt (ver Seção 7-30). Nesse linfoma, a expressão dos peptídeos TAP-1 e TAP-2 é reduzida (ver Seção 5-6) e, portanto, as células não são capazes de processar antígenos endógenos para a apresentação no contexto das moléculas HLA de classe I (o MHC de classe I humano). Essa deficiência provê uma explicação de como esses tumores escapam ao ataque dos linfócitos citotóxicos CD8. Pacientes com imunodeficiências adquiridas e hereditárias da função das células T têm um risco aumentado de desenvolvimento de linfomas de células B associados ao EBV, supostamente como resultado da falha de vigilância imune.

12-3 Alguns patógenos resistem à destruição pelos mecanismos de defesa do hospedeiro ou os exploram para o seu próprio benefício

Alguns patógenos induzem uma resposta imune normal, mas têm desenvolvido mecanismos especializados para resistir aos seus efeitos. Por exemplo, algumas bactérias que são ingeridas de modo normal pelos macrófagos evoluíram para resistir à destruição por esses fagócitos; elas utilizam os macrófagos como hospedeiros primários. O *Mycobacterium tuberculosis*, por exemplo, é ingerido pelos macrófagos, mas impede a fusão do fagossoma com o lisossoma, protegendo-se das ações bactericidas dos conteúdos lisossômicos.

Outros microrganismos, como a *Listeria monocytogenes*, escapam do fagossoma para o citoplasma dos macrófagos, onde podem-se multiplicar facilmente. Assim, disseminam-se pelas células dos tecidos adjacentes, sem sair da célula para o meio extracelular. Eles fazem isso recrutando a proteína do citoesqueleto actina, que se une em filamentos na parte posterior da bactéria. Os filamentos de actina impulsionam a bactéria à frente em projeções vacuolares para as células adjacentes; esses vacúolos são, então, lisados pela *Listeria*, liberando diretamente a bactéria no citoplasma da célula adjacente. Desse modo, *Listeria* evita o ataque por anticorpos, porém as células infectadas ainda são suscetíveis à morte por células T citotóxicas. O parasita protozoário *Toxoplasma gondii* gera sua própria vesícula, a qual não se funde com nenhuma outra vesícula celular e assim isola o parasita do restante da célula. Isso deve permitir que peptídeos de *T. gondii* permaneçam menos acessíveis para serem carregados em moléculas do MHC.

A bactéria espiroqueta *Treponema pallidum*, a causa da sífilis, pode evitar a sua eliminação por anticorpos e estabelecer uma infecção severa e persistente nos tecidos. Acredita-se que o *T. pallidum* evite o reconhecimento pelos anticorpos revestindo a sua superfície com moléculas do hospedeiro até que tenha invadido tecidos como o sistema nervoso central, onde não é facilmente alcançado por anticorpos. Outra espiroqueta, que parasita carrapatos, a *Borrelia burgdorferi*, que

Estratégia viral	Mecanismo específico	Resultado	Exemplos de vírus
Inibição da imunidade humoral	Receptor Fc codificado pelo vírus	Bloqueia a função efetora dos anticorpos ligados a células infectadas	Herpes simples Citomegalovírus
	Receptor de complemento codificado pelo vírus	Bloqueia as vias efetoras mediadas pelo complemento	Herpes simples
	Proteína de controle do complemento codificada pelo vírus	Inibe a ativação do complemento da célula infectada	Vacína
Inibição da resposta inflamatória	Homólogo de citocina codificado pelo vírus, p. ex., receptor de β -quimiocina	Sensibiliza as células infectadas aos efeitos da β -quimiocina: vantagem desconhecida para o vírus	Citomegalovírus
	Receptor de citocina solúvel codificado pelo vírus, p. ex., homólogo do receptor IL-1, TNF ou interferon- γ	Bloqueia os efeitos das citocinas inibindo sua interação com os receptores do hospedeiro	Vacína Vírus do mixoma do coelho
	Inibição viral da expressão da molécula de adesão, p. ex., LFA-3, ICAM-1	Bloqueia a adesão dos linfócitos às células infectadas	Vírus Epstein-Barr
	Proteção da ativação de NF κ B por sequências curtas que imitam TLRs	Bloqueia as respostas inflamatórias induzidas por IL-1 ou bactérias	Vacína
Bloqueio do processamento e apresentação de antígenos	Inibição da expressão do MHC de classe I	Prejudica o reconhecimento das células infectadas pelas células T citotóxicas	Herpes simples Citomegalovírus
	Inibição do transporte de peptídeos pela TAP	Bloqueia a associação de peptídeos ao MHC de classe I	Herpes simples
Imunossupressão do hospedeiro	Citocina codificada pelo vírus, homóloga à IL-10	Inibe os linfócitos T _H 1 Reduz a produção de interferon- γ	Vírus Epstein-Barr

Figura 12.5 Mecanismos de subversão do sistema imune do hospedeiro por vírus das famílias herpes e varicela.

causa a doença de Lyme, ocorre como resultado de uma infecção crônica causada pela bactéria. Algumas cepas de *B. burgdorferi* podem evitar a lise causada pelo complemento se revestindo com o fator inibitório H do complemento sintetizado pelo hospedeiro (ver Seção 2-17), que se une a proteínas do receptor na membrana externa da bactéria.

Finalmente, muitos vírus têm desenvolvido mecanismos que subvertem vários aspectos do sistema imune. Os mecanismos utilizados incluem a captura de genes celulares para citocinas ou receptores de citocinas, a síntese de moléculas reguladoras do complemento, a inibição da síntese ou montagem do MHC de classe I (como observado nas infecções causadas por EBV) e a produção de proteínas de distração que mimetizam os domínios TIR, os quais formam parte da via de sinalização do receptor TLR/IL-1 (ver Figura 6.34). O citomegalovírus humano produz uma proteína chamada de UL18, homóloga a uma proteína HLA de classe I. A interação entre a UL18 e a proteína receptora LIR-1, um receptor inibitório das células NK, acredita-se, faz com que o vírus seja capaz de prover um sinal inibitório à resposta imune inata (ver Seção 2-31).

A subversão das respostas imunes é uma das áreas de rápida expansão no campo das relações hospedeiro-patógeno. Exemplos de como os membros das famílias dos vírus herpes e poxvírus subvertem as respostas do hospedeiro são mostrados na Figura 12.5.

anergia, que nesse contexto significa especificamente a ausência de hipersensibilidade tardia a uma ampla variedade de antígenos não-relacionados ao *M. leprae* (ver Seção 7-6 para uma definição mais geral de anergia utilizada em outros contextos). Na lepra tuberculoide, em contraste, há uma potente imunidade mediada por células com ativação de macrófago, que controla, mas não erradica a infecção. A patologia causada na lepra tuberculoide é principalmente causada pela resposta inflamatória a esses microrganismos persistentes.

12-5 As respostas imunes podem contribuir diretamente para a patogênese

A lepra tuberculoide é apenas um exemplo de uma infecção em que a patologia é causada principalmente pela resposta imune, fenômeno conhecido como **imunopatologia**. Isso é verdadeiro até certo ponto, na maioria das infecções; por exemplo, a febre que acompanha uma infecção bacteriana é causada pela liberação de citocinas produzidas por macrófagos. Um exemplo clinicamente importante de imunopatologia é a bronquiolite sibilante causada pela infecção do **vírus sincicial respiratório (VSR)**. A bronquiolite causada pelo VSR é a principal causa de internação hospitalar de crianças pequenas no mundo ocidental, com até 90.000 internações e 4.500 óbitos a cada ano, somente nos Estados Unidos. A primeira indicação de que a resposta imune ao vírus poderia ter um papel na patogênese dessa doença veio da observação de que lactentes vacinados com uma preparação de vírus mortos precipitados em alúmen sofriam de uma forma pior da doença do que as crianças não-vacinadas. Isso ocorria porque a vacina falhava em induzir anticorpos neutralizantes, mas era eficiente em produzir células T_H2 . Quando as crianças vacinadas entravam em contato com o vírus, as células T_H2 liberavam interleucinas IL-3, IL-4 e IL-5, que induziam broncoespasmo, aumento de secreção mucosa e eosinofilia tecidual. Camundongos podem ser infectados com o VSR e desenvolver uma doença semelhante à observada em seres humanos.

Outro exemplo de uma resposta imune patogênica é a resposta ao ovo do esquistossomo. Os esquistossomos são vermes parasitas que colocam ovos na veia porta hepática. Alguns dos ovos atingem o intestino e são eliminados nas fezes, disseminando a infecção; outros se alojam na circulação porta do fígado, onde irão desencadear uma potente resposta imune, levando à inflamação crônica, à fibrose hepática e, eventualmente, à insuficiência hepática. Esse processo reflete a ativação excessiva das células T_H1 e pode ser modulado pelas células T_H2 , IL-4 ou células T CD8, que também podem produzir IL-4.

12-6 As células T reguladoras podem afetar o resultado de uma doença infecciosa

Alguns patógenos escapam da resposta imune pela interação com células regulatórias, as quais foram discutidas na Seção 8-19. As células T regulatórias (T_{reg}) naturais CD4 CD25 são produzidas no timo e migram à periferia, onde ajudam na manutenção da tolerância, como discutido no Capítulo 14, e acredita-se que controlem as respostas imunes pela supressão da proliferação dos linfócitos que reconhecem autoantígenos. Outras células T CD4 regulatórias originam-se a partir da diferenciação de células T CD4 virgens na periferia. A interação entre as células T regulatórias e os patógenos pode gerar uma resposta protetora a favor do hospedeiro; mas se leva à imunossupressão das respostas imunes, pode agir como um mecanismo de evasão imune do patógeno. Exemplos desse último incluem infecções crônicas persistentes como HCV e, talvez, HIV. Os pacientes infectados com HCV têm números mais elevados de células T_{reg} naturais recirculantes, que os indivíduos saudáveis, e *in vitro* a depleção de T_{reg} aumenta as respostas dos linfócitos citotóxicos contra o vírus. Durante as infecções com o protozoário *Leishmania major*, as células T_{reg} acumulam-se na derme, onde diminuem a capacidade das células T efetoras de eliminar os patógenos do local.

Ao contrário, estudos tanto em humanos como em camundongos têm demonstrado que a inflamação que ocorre durante as infecções oculares com HSV estão limitadas pela presença das células T_{reg} . Se essas células são eliminadas desses camundongos antes da infecção por HSV, ocorre uma forma de doença mais grave, mesmo quando são utilizadas doses menores de vírus para causar a infecção. As células T_{reg} também limitam a inflamação na doença pulmonar que ocorre em camundongos imunodeficientes infectados com o fungo, patógeno oportunista *Pneumocystis carinii*, que é um patógeno comum presente em humanos imunodeficientes.

Resumo

Os agentes infecciosos podem causar doenças recorrentes ou persistentes, evitando os mecanismos de defesa do hospedeiro normal ou subvertendo-os, a fim de promover sua própria replicação. Existem várias formas de evasão ou subversão da resposta imune. A variação antigênica, a latência, a resistência aos mecanismos imunes efetores e a supressão da resposta imune, todos contribuem para as infecções persistentes e clinicamente importantes. Em alguns casos, a resposta imune é parte do problema: alguns patógenos utilizam a ativação imune para disseminar a infecção, e outros não causariam doença se não fosse pela resposta imune. Cada um desses mecanismos nos ensina algo sobre a natureza da resposta imune e suas fraquezas, e cada um exige uma abordagem clínica diferente para prevenir ou tratar a infecção.

Doenças de imunodeficiências

As imunodeficiências ocorrem quando um ou mais componentes do sistema imunológico são defeituosos. As imunodeficiências são classificadas como primárias ou secundárias. As primárias são causadas por mutações que afetam um dos diversos genes que controlam a expressão e as atividades das respostas imunes. As manifestações clínicas das imunodeficiências primárias são altamente variáveis; a maioria das imunodeficiências primárias é verificada na clínica como infecção recorrente ou superinfecção em crianças muito pequenas, apesar de anormalidades hereditárias moderadas não mostrarem sintomas clínicos até os últimos anos de vida. Em contraste, as imunodeficiências secundárias são adquiridas como consequência de outras doenças, ou são secundárias a fatores ambientais, como inanição, ou são uma consequência adversa de intervenção médica.

Examinando quais infecções acompanham uma determinada imunodeficiência herdada ou adquirida, podemos verificar quais componentes do sistema imune são importantes na resposta a um dado agente infeccioso. As doenças de imunodeficiência herdada também revelam como as interações entre os diferentes tipos celulares contribuem para a resposta imune e para o desenvolvimento dos linfócitos T e B. Finalmente, essas doenças hereditárias podem nos levar ao gene defeituoso, frequentemente revelando novas informações sobre as bases moleculares dos processos imunes e fornecendo os dados necessários para diagnóstico, aconselhamento genético e eventual terapia gênica.

12-7 A história de infecções repetidas sugere um diagnóstico de imunodeficiência

Os pacientes com imunodeficiência são, em geral, detectados clinicamente por meio de uma história de infecções recorrentes com o mesmo patógeno ou patógenos similares. O tipo de infecção é um guia para identificar qual parte do sistema imune está

Resumo

Os tratamentos existentes para as respostas imunes indesejadas, como reações alérgicas, autoimunidade e rejeição de enxertos, dependem amplamente de três tipos de fármacos, denominados anti-inflamatórios, citotóxicos e imunossuppressores. Fármacos anti-inflamatórios, dos quais os mais potentes são os corticoides, são utilizados para os três tipos de respostas. Entretanto, eles possuem um amplo espectro de ação e uma grande variação de efeitos colaterais tóxicos; sua dose precisa ser controlada cuidadosamente. Eles são normalmente utilizados em combinação com fármacos imunossuppressores ou citotóxicos. Os fármacos citotóxicos matam todas as células em divisão e, desse modo, previnem a proliferação dos linfócitos, porém suprimem todas as respostas imunes indiscriminadamente e matam outros tipos de células em divisão. Os fármacos imunossuppressores atuam interferindo nas vias de sinalização intracelular de células T. Eles são menos tóxicos do que os fármacos citotóxicos, porém também inibem todas as respostas imunes indiscriminadamente. Eles também são muito mais caros do que os fármacos citotóxicos.

Fármacos imunossuppressores são os fármacos de escolha no tratamento de pacientes transplantados: eles podem ser utilizados para inibir a resposta imune ao enxerto antes desta estar estabelecida. As respostas autoimunes já estão bem estabelecidas no momento do diagnóstico e, em consequência disso, são mais difíceis de serem inibidas. Elas são, portanto, menos responsivas a fármacos imunossuppressores e, por essa razão, são, em geral, controladas com uma combinação de corticosteroides e fármacos citotóxicos. Em experimentos com animais, tentativas têm sido realizadas para direcionar a imunossupressão mais especificamente, por meio do bloqueio da resposta a autoantígenos com o uso de anticorpos ou peptídeos antigênicos, ou por meio do desvio da resposta imune a uma via não-patogênica pela manipulação do ambiente das citocinas ou pela administração oral do antígeno, onde uma resposta imune não-patogênica pode ser induzida. Muitas dessas abordagens para o tratamento estão começando a ser testadas em seres humanos, em alguns casos com muito sucesso. O desenvolvimento e a introdução de antagonistas do TNF- α têm sido um dos triunfos da imunoterapia. Muitos agentes biológicos estão sendo desenvolvidos, e alguns entrarão na prática clínica (Figura 15-11). Todos possuem a desvantagem de terem alto custo de produção e serem complicados de administrar. Um objetivo importante da indústria farmacêutica é produzir fármacos com pequenas moléculas que possuam alvos e efeitos similares àqueles das terapias biológicas atuais.

Utilizando a resposta imune para atacar tumores

O câncer é uma das três principais causas de morte nas nações industrializadas, junto com as doenças infecciosas e as doenças cardiovasculares. À medida que o tratamento das doenças infecciosas e a prevenção da doença cardiovascular continuam a melhorar, e a expectativa média de vida aumenta, o câncer provavelmente irá se tornar a doença fatal mais comum nesses países. Os cânceres são causados pelo crescimento progressivo da progênie de uma única célula transformada. Portanto, para curá-lo, é preciso remover ou destruir todas as células malignas sem matar o paciente. Uma forma atraente de fazer isso seria induzir uma resposta imune contra o tumor, a qual seria capaz de discriminar as células tumorais de suas contrapartes celulares normais, da mesma forma que a vacinação contra um patógeno viral ou bacteriano induz uma resposta imune específica que fornece proteção somente contra o patógeno. Abordagens imunológicas ao tratamento do câncer vêm sendo tentadas por mais de um século, porém somente na década passada que a imunoterapia ao câncer se tem mostrado realmente promissora. Um importante avanço conceitual tem sido a integração de abordagens convencionais como cirurgia ou quimioterapia, as quais reduzem substancialmente o tumor, com imunoterapia.

Agentes terapêuticos usados no tratamento de doenças autoimunes humanas				
Alvo	Agente terapêutico	Doença	Reversão da doença	Desvantagens
Integrinas	Anticorpo monoclonal (mAb) integrina $\alpha 4$ -específico	Esclerose múltipla recorrente (EM) Artrite reumatoide (AR) Doença óssea inflamatória	Redução na taxa de recorrência; retardamento na progressão da doença	Risco aumentado de infecção; encefalopatia multifocal progressiva
Células B	mAb CD20-específico	AR Lúpus eritematoso sistêmico (LES) EM	Melhora na artrite, possivelmente no LES	Risco aumentado de infecção
HMG-coenzima A redutase	Estatinas	EM	Redução na atividade da doença	Hepatotoxicidade; rabdomiólise
Células T	mAb CD3-específico	Diabetes melito tipo I	Uso reduzido de insulina	Risco aumentado de infecção
	Proteína de fusão CTLA4-imunoglobulina	AR Psoríase EM	Melhora na artrite	
Citocinas	mAb TNF-específico e proteína de fusão TNFR solúvel	AR Doença de Crohn Artrite psorítica Espondilite anquilosante	Melhora na incapacidade; reparo de juntas na artrite	Risco aumentado de tuberculose e outras infecções; sutil aumento no risco de linfoma
	Antagonista do receptor IL-1	AR	Melhora a incapacidade	Baixa eficiência
	mAb IL-15-específico	AR	Pode melhorar a incapacidade	Risco aumentado de infecção oportunista
	mAb IL-6 receptor-específico	AR	Atividade reduzida da doença	Risco aumentado de infecção oportunista
	Interferons tipo I	EM recorrente	Redução na taxa de recorrência	Toxicidade no fígado: síndrome semelhante à influenza é comum

Figura 15.11 Novos agentes terapêuticos para a autoimunidade humana. A categoria de agente terapêutico foi codificada por cores de acordo com as vias que esses têm como alvo, identificadas na Figura 15.6.

15-14 O desenvolvimento de tumores transplantáveis em camundongos levou à descoberta de respostas imunes protetoras contra os tumores

A descoberta de que os tumores poderiam ser induzidos em camundongos após o tratamento com carcinógenos químicos ou irradiação, acoplado com o desenvolvimento de linhagens endocruzadas de camundongos, tornou possível realizar os experimentos-chave que levaram à descoberta das respostas imunes aos tumores. Esses tumores podiam ser transplantados entre os camundongos, e o estudo experimental da rejeição tumoral baseia-se geralmente em seu uso. Se esses tumores portam moléculas do MHC estranhas ao camundongo no qual foram transplantados, as células tumorais são facilmente reconhecidas e destruídas pelo sistema imune, um fato que foi explorado para desenvolver as primeiras linhagens congênicas de camundongos em relação ao MHC. Assim, a imunidade específica

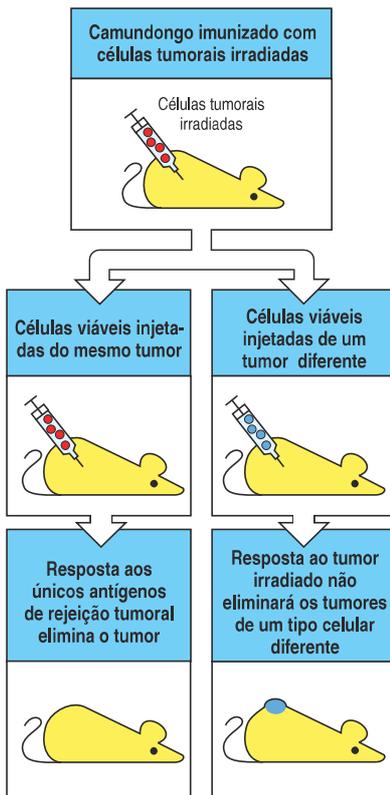


Figura 15.12 Os antígenos de rejeição tumoral são específicos a tumores individuais. Camundongos imunizados com células tumorais irradiadas e desafiados com células viáveis do mesmo tumor podem, em alguns casos, rejeitar uma dose letal de tal tumor (quadros à esquerda). Isso é o resultado de uma resposta imune aos antígenos de rejeição tumoral. Se os camundongos imunizados são desafiados com células viáveis de um tumor diferente, não existe uma proteção e o camundongo morre (quadros à direita).

aos tumores deve ser estudada dentro de linhagens endocruzadas, de modo que o hospedeiro e o tumor possam ser pareados para o tipo de MHC.

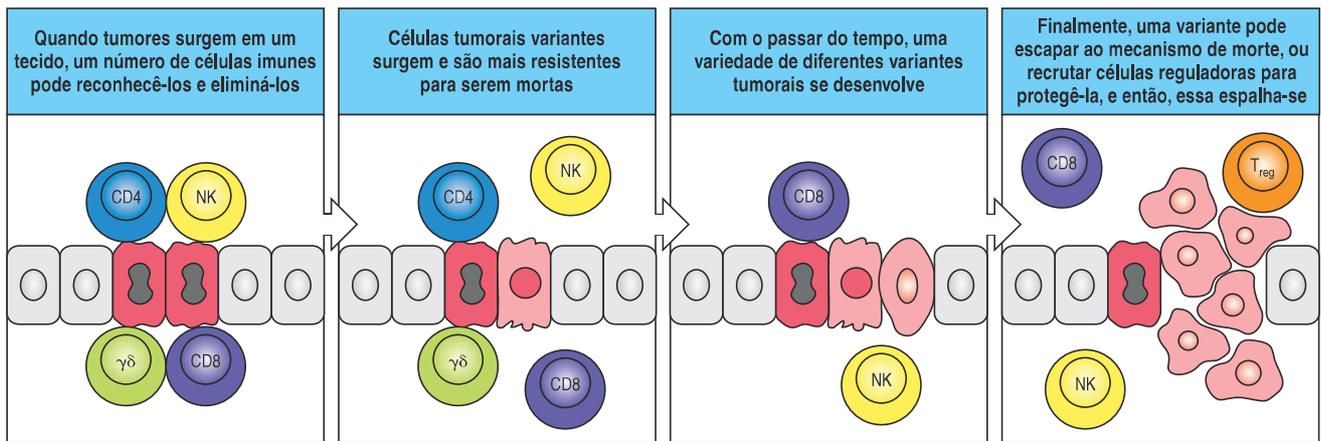
Em camundongos, os tumores transplantáveis exibem um padrão variável de crescimento quando injetados em receptores singênicos. A maioria dos tumores cresce de forma progressiva e eventualmente mata o hospedeiro. Contudo, se os camundongos são injetados com células tumorais irradiadas que não podem crescer, com frequência eles são protegidos contra a injeção subsequente de uma dose normalmente letal de células viáveis do mesmo tumor. Entre os tumores transplantáveis, parece haver um espectro de imunogenicidade: as injeções de células tumorais irradiadas parecem induzir vários graus de imunidade protetora contra uma injeção de células tumorais viáveis em um local distante. Esses efeitos protetores não são observados em camundongos com deficiência de células T, mas podem ser conferidos pela transferência adotiva de células T de camundongos imunes, mostrando a necessidade de células T para mediar todos esses efeitos.

Essas observações indicam que os tumores expressam peptídeos antigênicos que podem tornar-se alvos para uma resposta de células T específica às células tumorais. Os antígenos expressos por tumores murinos experimentalmente induzidos, frequentemente denominados **antígenos de rejeição tumoral (TRAs)**, são, em geral, específicos para um tumor individual. Assim, a imunização com células tumorais irradiadas de um tumor X protege um camundongo singênico da injeção de células vivas do tumor X, mas não de um tumor singênico diferente Y, e vice-versa (Figura 15.12).

15-15 Os tumores podem evitar a rejeição de muitas formas

F. M. Burnet denominou a capacidade do sistema imunológico de detectar e destruir as células tumorais de “**vigilância imune**”. No entanto, tem se tornado claro que a relação entre o sistema imune e o câncer é consideravelmente mais complexa. O conceito de vigilância imune tem sido modificado e atualmente é considerado em três fases. A primeira delas é a “fase de eliminação”, a qual é aquela primeiramente denominada vigilância imune e na qual o sistema imune reconhece e destrói células tumorais em potencial (Figura 15.13). Então, segue uma “fase de equilíbrio”, que ocorre se a eliminação não é realizada com sucesso e na qual as células tumorais sofrem modificações ou mutações que objetivam a sua sobrevivência, como um resultado da pressão seletiva imposta pelo sistema imune. Esse processo é conhecido como **imunoedição**, pois ele comporá as propriedades das células tumorais que sobrevivem. A fase final é a “fase de escape”, que ocorre quando algumas células tumorais acumularam mutações suficientes para enganar as atenções do sistema imune; o tumor é então capaz de crescer desimpedido e de tornar-se clinicamente detectável.

Camundongos com deleções de genes-alvo que removem componentes específicos da imunidade inata e adaptativa têm fornecido as melhores evidências de que a vigilância imune influencia o desenvolvimento de certos tipos de tumores. Por exemplo, camundongos que não possuem perforina, parte do mecanismo de morte das células NK e células T CD8 citotóxicas (ver Seção 8-28) mostraram um aumento na frequência de linfomas – tumores do sistema linfóide. Linhagens de camundongo sem proteínas RAG e STAT-1, e assim deficientes tanto em mecanismos da imunidade adaptativa quanto em alguns mecanismos da imunidade inata, desenvolvem tumores epiteliais de intestino e mama. Camundongos sem linfócitos T que expressam receptores $\gamma:\delta$ apresentam uma suscetibilidade aumentada aos tumores de pele induzidos pela aplicação tópica de carcinógenos, ilustrando um papel das células T $\gamma:\delta$ intraepiteliais (ver Seção 11-10) na sobrevivência e na morte de células epiteliais anormais. Estudos das várias células efetoras do sistema imune têm identificado tanto o IFN- γ como o IFN- α como importantes na eliminação de células tumorais, direta ou indiretamente por meio de



suas ações em outras células. As células T $\gamma\delta$ são a principal fonte de IFN- γ , que pode explicar sua importância na remoção de células cancerosas mencionada anteriormente.

De acordo com a hipótese de imunoeedição, aquelas células tumorais que sobrevivem à fase de equilíbrio adquiriram muitas mutações que preveniram sua eliminação pelo sistema imune. Em um indivíduo imunocompetente, as células não-mutadas estão continuamente sendo removidas pela resposta imune, retardando o crescimento do tumor, porém quando o sistema imune está comprometido, a fase de equilíbrio rapidamente se transfere para a de escape e, assim, nenhuma das células tumorais é removida. Um excelente exemplo clínico para embasar a presença da fase de equilíbrio é a ocorrência de câncer em receptores de órgãos transplantados. Um estudo relatou o desenvolvimento de melanoma entre 1 a 2 anos após transplante em dois pacientes que receberam rins do mesmo doador, uma paciente que teve melanoma maligno, tratada com sucesso na época, 16 anos antes de sua morte. Presume-se que as células do melanoma, que são conhecidas por se espalharem facilmente a outros órgãos, estavam presentes nos rins dessa paciente, porém estavam em uma fase de equilíbrio com o sistema imune. Assim, as células do melanoma não foram completamente eliminadas pelo sistema imune; um sistema imune competente, entretanto, mantém o número de células sob vigilância. Em virtude dos sistemas imunes dos receptores estarem imunossuprimidos, ocorreu a rápida divisão das células do melanoma e estas, então, espalharam-se para outras partes do corpo.

Entretanto, a maioria dos tumores espontâneos comuns não é tão usual em indivíduos imunodeficientes e não parece estar sujeita à vigilância imune. Os principais tipos tumorais que ocorrem com frequência aumentada em camundongos ou pessoas imunodeficientes são aqueles associados a vírus; a vigilância imune parece ser crucial para o controle dos tumores associados a vírus, e, além disso, a imunoterapia tumoral é geralmente mais eficiente para tumores induzidos por vírus.

Não surpreende que os tumores originados de forma espontânea raramente sejam rejeitados pelas células T, pois, em geral, eles provavelmente não possuem peptídeos antigênicos distintos ou não possuem moléculas de adesão ou coestimuladoras necessárias para desencadear uma resposta primária das células T (Figura 15.14, primeiro quadro). Mesmo os tumores que expressam antígenos tumorais específicos podem ser tratados como “próprios” se não causam inflamação. Se os antígenos forem capturados por células apresentadoras de antígenos, como as células dendríticas imaturas, e forem apresentados aos linfócitos T na ausência de sinais coestimuladores, isso resultará em anergia ou deleção das células T (ver Seção 7-26).

Figura 15.13 As células malignas podem ser controladas por vigilância imune. Alguns tipos de células tumorais são reconhecidos por uma variedade de células do sistema imune, as quais podem eliminá-los. Se as células tumorais não são completamente eliminadas, surgem variantes que finalmente escapam do sistema imune e proliferam para formar um tumor.

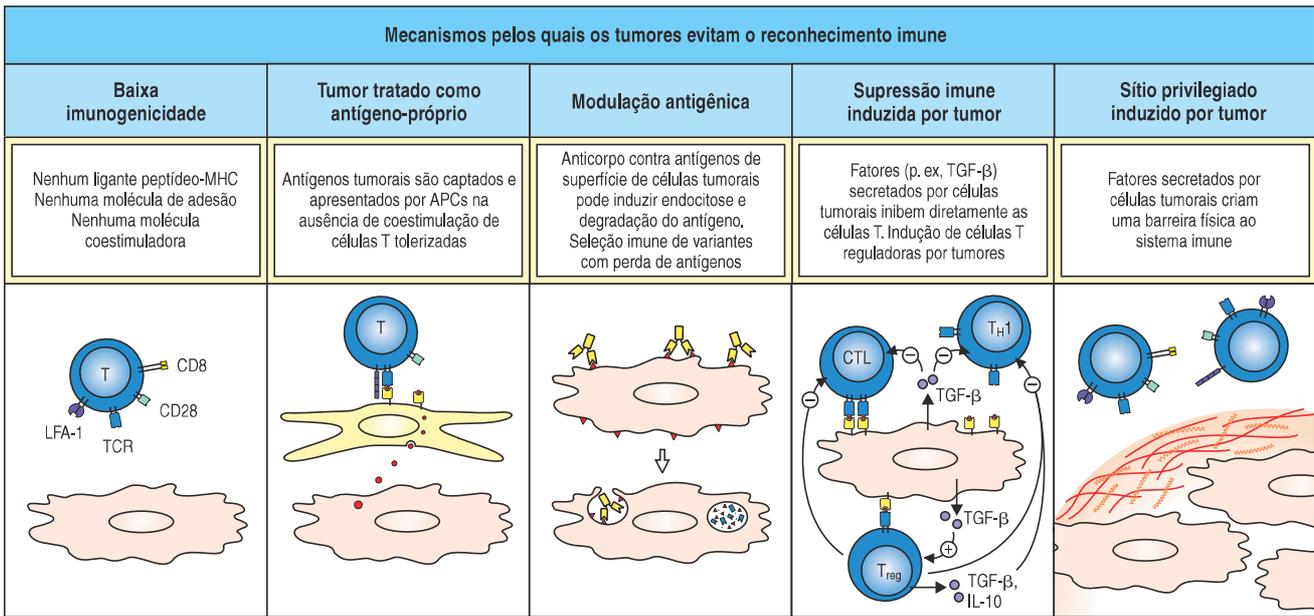


Figura 15.14 Os tumores podem escapar do reconhecimento imune de diversas formas. Primeiro quadro: os tumores podem ter baixa imunogenicidade. Alguns tumores não têm peptídeos de proteínas novas que possam ser apresentados pelas moléculas do MHC, e, assim, parecem normais para o sistema imune. Outros perdem uma ou mais moléculas do MHC, e a maioria não expressa as proteínas coestimuladoras necessárias para ativar as células T virgens. Segundo quadro: os antígenos tumorais apresentados na ausência de sinais coestimuladores fazem com que as células T se tornem tolerantes a estes. Terceiro quadro: os tumores podem inicialmente expressar antígenos aos quais o sistema imune responde, mas os perdem devido à internalização induzida por anticorpos ou por variação antigênica.

O processo de instabilidade genética que leva à mudança antigênica é agora considerado como parte de uma fase de equilíbrio, que pode levar à expansão do tumor quando o sistema imune perde a corrida e não é mais capaz de se adaptar. Quando um tumor é atacado por células que respondem a um dado antígeno, qualquer tumor que não expressar esse antígeno terá uma vantagem seletiva. Quarto quadro: tumores frequentemente produzem substâncias com TGF- β , que inibem a resposta imune diretamente ou que podem recrutar células T reguladoras que podem por si secretar citocinas imunossupressoras. Quinto quadro: células tumorais podem secretar moléculas como o colágeno que forma barreira física ao redor do tumor, evitando o acesso de linfócitos. APC, célula apresentadora de antígeno.

Durante a fase de equilíbrio, existem numerosos mecanismos pelos quais os tumores podem evitar o estímulo de uma resposta imune ou evadir quando esta ocorre (ver Figura 15.14). Os tumores tendem a ser geneticamente instáveis e podem perder seus antígenos por mutação; na presença de uma resposta imune, os mutantes perderiam seus antígenos e seriam selecionados para escapar da resposta imune. Alguns tumores, como os cânceres de colo e cervical, perdem a expressão de uma determinada molécula do MHC de classe I (Figura 15.15), talvez por meio da imunosseleção por células T específicas para um peptídeo apresentado pela molécula do MHC de classe I. Em estudos experimentais, quando um tumor perde a expressão de todas as moléculas do MHC de classe I, não pode mais ser reconhecido pelas células T citotóxicas, embora possa tornar-se suscetível às células NK (Figura 15.16). Todavia, os tumores que perdem somente uma molécula do MHC de classe I podem ser capazes de evitar o reconhecimento pelas células T CD8 citotóxicas específicas, permanecendo resistentes às células NK, conferindo-lhes uma vantagem seletiva *in vivo*.

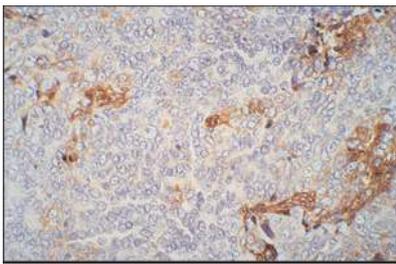


Figura 15.15 Perda da expressão de MHC de classe I em um carcinoma prostático. Alguns tumores podem escapar da vigilância imune por meio da perda da expressão de moléculas do MHC de classe I, evitando seu reconhecimento pelas células T CD8. Uma secção de um câncer de próstata humano que foi marcado com um anticorpo conjugado à peroxidase contra moléculas de HLA de classe I é mostrado. A coloração marrom correlacionada à expressão do HLA de classe I é restrita aos linfócitos infiltrantes e a células do estroma tecidual. As células tumorais que ocupam a maioria dessa secção não mostram coloração. (Fotografia, cortesia de G. Stamp.)

Outra forma pela qual os tumores podem escapar do ataque imune é por meio do recrutamento de efeitos supressores de células T reguladoras. As células T_{reg} CD4 CD25 têm sido encontradas em uma variedade de cânceres e podem ser expandidas especificamente em resposta a antígenos tumorais. Em modelos murinos de câncer, a remoção de células T reguladoras aumenta a resistência ao câncer, ao passo que sua transferência a um receptor T_{reg}-negativo permite que o câncer se desenvolva. A expansão de células T_{reg} CD4 CD25 também pode ser a razão para a relativa baixa eficiência de tratamento com IL-2 em melanomas. Apesar de aprovada para uso clínico, IL-2 leva a uma resposta benéfica a longo prazo em relativamente poucos pacientes. Além disso, uma possível terapia adicional teria de depletar ou inativar as células T reguladoras junto à administração de IL-2.

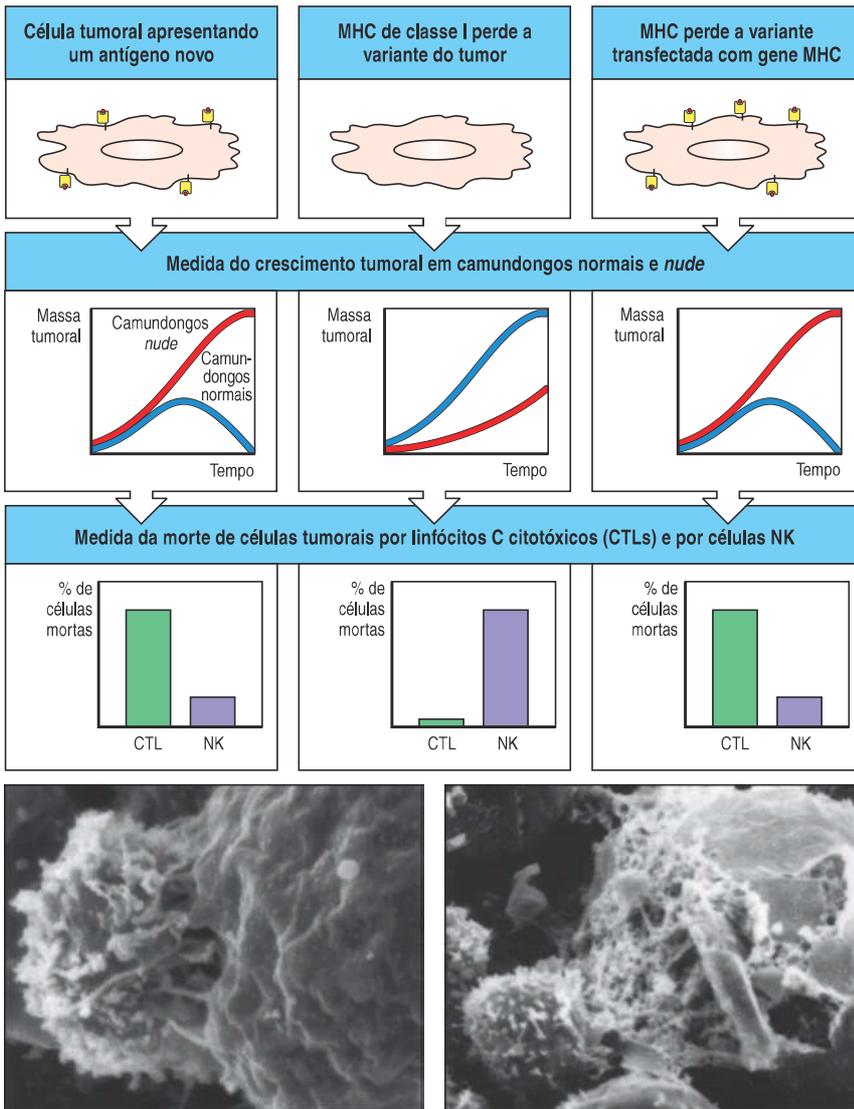


Figura 15.16 Os tumores que perdem a expressão de todas as moléculas do MHC de classe I, como mecanismo de escape da vigilância imune, são mais suscetíveis à morte pelas células NK (matadoras naturais, *natural killer*). A regressão dos tumores transplantados é devida em grande parte à ação dos linfócitos T citotóxicos (CTLs), que reconhecem os peptídeos novos ligados aos antígenos do MHC de classe I na superfície da célula (quadros à esquerda). As células NK têm receptores inibidores que se ligam às moléculas do MHC de classe I, de modo que variantes do tumor com baixos níveis de MHC de classe I, embora menos sensíveis às células T CD8 citotóxicas, tornam-se suscetíveis às células NK (quadros centrais). Embora os camundongos *nude* não possuam células T, eles apresentam níveis de células NK acima do normal, e, assim, os tumores sensíveis às células NK não crescem tão bem nesses animais quanto nos animais normais. A transfecção com genes MHC de classe I pode restaurar tanto a resistência às células NK quanto a suscetibilidade às células T CD8 citotóxicas (quadros à direita). Os quadros inferiores mostram micrografias eletrônicas de células NK atacando células leucêmicas. À esquerda: logo após ligar-se à célula-alvo, a célula NK lança numerosas extensões de microvilos e estabelece uma ampla zona de contato com a célula leucêmica. Nas duas fotografias, NK é a célula menor, à esquerda. À direita: 60 minutos após a mistura, podem-se observar longos processos microvilosos estendendo-se da célula NK (embaixo, à esquerda) até a célula leucêmica; a membrana plasmática está enrolada e fragmentada. (Fotografias cortesia de J. C. Hiserodt.)

Muitos tumores escapam de uma resposta imune por meio da produção de citocinas imunossupressoras. O TGF- β foi identificado pela primeira vez no sobrenadante de uma cultura de tumor (daí o seu nome fator de crescimento transformante β) e, como vimos, ele tende a suprimir as respostas das células T inflamatórias e a imunidade celular, as quais são necessárias para controlar o crescimento tumoral. De maneira interessante, o TGF- β também tem-se mostrado a induzir o desenvolvimento de células T reguladoras. Vários tumores de diferentes tecidos, como o melanoma, o carcinoma de ovário e o linfoma de células B, demonstraram produzir a citocina imunossupressora IL-10, que pode reduzir o desenvolvimento e a atividade das células dendríticas, assim como inibir diretamente a ativação das células T.

Outro tipo de escape do sistema imune é a criação, por alguns tumores, de seus próprios sítios imunológicos privilegiados (ver Seção 14-5). Tais tumores crescem em nódulos rodeados por barreiras físicas, como o colágeno e a fibrina. Esses tumores podem ser invisíveis para o sistema imune, o qual ignora a sua existência, e, assim, eles podem crescer dessa maneira até que a massa tumoral seja muito grande para ser controlada, mesmo se as barreiras físicas forem destruídas, ou ocorrer inflamação. Assim, existem muitas maneiras diferentes pelas quais os tumores evitam o reconhecimento e a destruição pelo sistema imune.

Figura 15.17 Proteínas seletivamente expressas em tumores humanos são candidatas a antígenos de rejeição tumoral. As moléculas listadas aqui têm sido reconhecidas por linfócitos T citotóxicos de pacientes com o tipo de tumor listado.

Antígenos de rejeição tumoral em potencial têm uma variedade de origens			
Classe de antígeno	Antígeno	Natureza do antígeno	Tipo de tumor
Oncogene tumor-específico mutado ou supressor de tumor	Quinase 4 ciclina-dependente	Regulador do ciclo celular	Melanoma
	β -catenina	Transmissão em via de transdução de sinal	Melanoma
	Caspase-8	Regulador de apoptose	Carcinoma de célula escamosa
	Ig de superfície/diotipo	Anticorpo específico após rearranjos gênicos em clones de célula β	Linfoma
Célula germinativa	MAGE-1 MAGE-3	Proteínas testiculares normais	Melanoma Mama Glioma
Diferenciação	Tirosinase	Enzima na via de síntese da melanina	Melanoma
Expressão gênica anormal	HER-2/neu	Receptor de tirosina quinase	Mama Ovário
	Tumor de Wilms	Fator de transcrição	Leucemia
Modificação pós-traducional anormal	MUC-1	Mucina subglicosilada	Mama Pâncreas
Modificação pós-transcricional anormal	GP100 TRP2	Retenção de introns no mRNA	Melanoma
Proteína oncoviral	Proteínas HPV tipo 16, E6 e E7	Produtos gênicos de transformação viral	Carcinoma cervical

15-16 Os linfócitos T podem reconhecer antígenos específicos em tumores humanos, e a transferência adotiva de células T está sendo testada em pacientes com câncer

Os antígenos de rejeição tumoral reconhecidos pelo sistema imune são peptídeos das proteínas das células tumorais que são apresentados às células T pelas moléculas do MHC (ver Seção 15-14). Esses peptídeos podem tornar-se os alvos de uma resposta de células T específica para o tumor, mesmo que possam estar presentes em células normais. Por exemplo, estratégias para induzir imunidade aos antígenos relevantes em pacientes com melanoma podem induzir vitiligo, uma destruição autoimune de células pigmentadas na pele saudável. Diversas categorias de antígenos de rejeição tumoral podem ser distinguidas, e exemplos são mostrados na Figura 15.17. A primeira categoria consiste em antígenos que são estritamente específicos do tumor. Esses antígenos são o resultado de mutações pontuais ou rearranjos gênicos, os quais aparecem frequentemente como parte do processo de oncogênese. As mutações pontuais podem despertar uma resposta de células T tanto por meio da ligação *de novo* de um peptídeo às moléculas do MHC de classe I como pela criação de um novo epítipo para as células T pela mo-

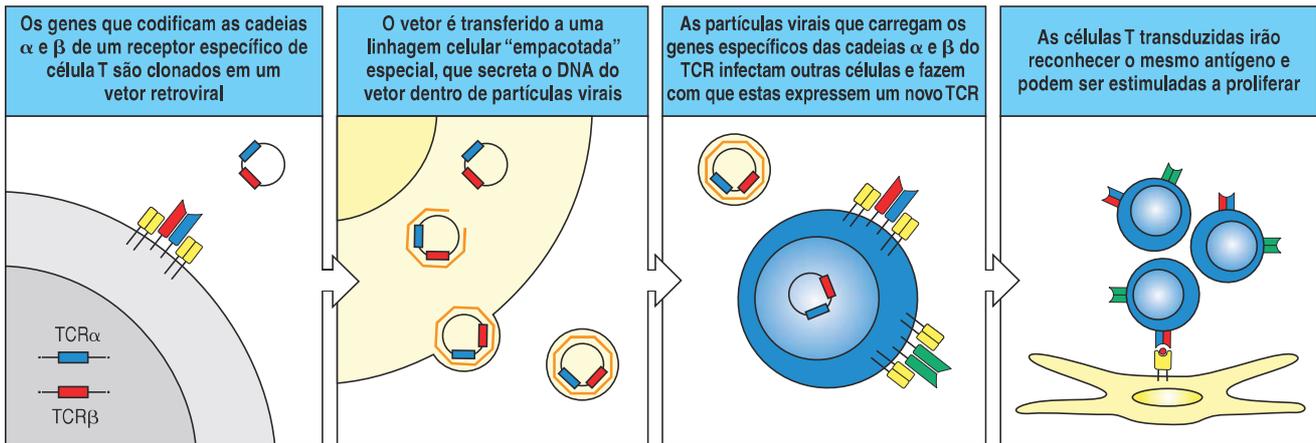


Figura 15.20 Transferência retroviral de genes de receptores de célula T. Constructos de DNA retroviral são transfectados em células empacotadas para a produção de partículas virais. Linfócitos sanguíneos periféricos são policlonalmente ativados, utilizando-se anticorpos anti-CD3 ou partículas ligadas com anticorpos anti-CD3/CD28. Dois dias após a ativação, os linfócitos são expostos a partículas virais, e cinco dias após a ativação, a expressão do receptor de célula T pode ser demonstrada por análise de FACS. A estimulação antigênica *in vitro* ou *in vivo* leva à expansão de células que expressam o receptor de célula T introduzido.

Após tratamento e transplante de medula óssea para tratar a CML, os linfócitos maduros da medula óssea do doador administrados no paciente podem ajudar a eliminar qualquer tumor residual. Essa técnica é conhecida como infusão de linfócitos doadores (DLI). Até o momento, ainda não está claro se a extensão da resposta clínica deve-se ao efeito enxerto-*versus*-hospedeiro, no qual o linfócito do doador responde a aloantígenos expressos nas células leucêmicas, ou se uma resposta antileucêmica específica é importante (ver Seção 14-35). É encorajador que se possa separar linfócitos *in vitro* que medeiam tanto a resposta enxerto-*versus*-hospedeiro quanto o efeito enxerto-*versus*-leucemia. A capacidade de instruir as células do doador contra peptídeos específicos da leucemia oferece a perspectiva de aumentar o efeito antileucêmico enquanto se minimiza o risco de doença enxerto-*versus*-hospedeiro.

Existe uma boa razão para se acreditar que a imunoterapia de células T contra antígenos tumorais é uma abordagem clínica possível. A terapia adotiva de células T envolve a expansão *ex vivo* de células T específicas do tumor a números grandes e a infusão destas nos pacientes. As células são expandidas *in vitro* por meio da cultura com IL-2, anticorpos anti-CD3 e células apresentadoras de antígenos alógenas, que fornecem um sinal coestimulador. A terapia adotiva de células T é mais eficiente se o paciente está imunossuprimido antes do tratamento, e seus efeitos são reforçados pela administração sistêmica de IL-2. As células T direcionadas em malignidades que expressam antígenos do vírus Epstein-Barr (EBV) também podem ser expandidas de uma maneira antígeno-específica por meio da utilização de linhagens de células B linfoblastoides do paciente transformadas com EBV. Outra abordagem que tem despertado muito interesse é a transferência de genes de receptores de células T tumor-específicos por meio de vetores retrovirais nas células T de pacientes antes da reinfusão. Isso pode causar efeitos de longo prazo como o resultado da capacidade das células T em se tornarem células de memória, e não há qualquer requerimento para histocompatibilidade quando as células transfundidas são derivadas do paciente (Figura 15.20).

15-17 Anticorpos monoclonais contra antígenos tumorais, isolados ou ligados a toxinas, podem controlar o crescimento do tumor

O advento dos anticorpos monoclonais sugeriu a possibilidade de detectar e destruir tumores produzindo anticorpos contra os antígenos tumorais específicos (Figura 15.21). Isso depende de se encontrar um antígeno tumoral específico que seja uma molécula da superfície celular. Algumas das moléculas de superfície celular usadas em experimentos clínicos são mostradas na Figura 15.22, e alguns desses tratamentos têm sido licenciados para terapia. Alguns resultados preliminares notáveis foram relatados recentemente no tratamento do câncer de mama

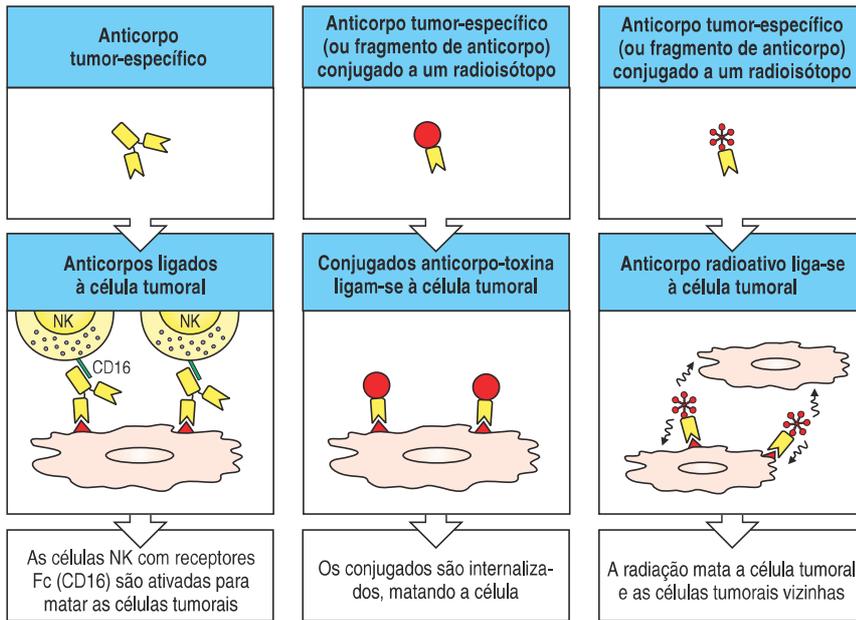


Figura 15.21 Anticorpos monoclonais que reconhecem antígenos tumor-específicos podem ser utilizados para eliminar tumores. Anticorpos tumor-específicos dos isotipos corretos podem lisar as células tumorais por meio do recrutamento de células efectoras, como as células NK, ativando as células NK via seus receptores Fc (quadros à esquerda). Outra estratégia envolve a união de um anticorpo a uma toxina potente (quadros centrais). Quando um anticorpo se liga à célula tumoral e é endocitado, a toxina é liberada do anticorpo e pode matar a célula tumoral. Se o anticorpo é acoplado a um radioisótopo (quadros à direita), a ligação do anticorpo à célula tumoral liberará radiação suficiente para matar a célula tumoral. Além disso, as células tumorais vizinhas podem receber uma dose letal de radiação, mesmo que não estejam ligadas ao anticorpo. Fragmentos de anticorpos têm sido utilizados para substituir anticorpos inteiros na combinação com toxinas ou radioisótopos.

com um anticorpo monoclonal humanizado conhecido como trastuzumab (Herceptina), que tem como alvo o receptor HER-2/neu, o qual está superexpresso em cerca de um quarto das pacientes com câncer de mama. Como já discutimos na Seção 15-16, essa superexpressão resulta na indução de uma resposta de célula T antitumoral, embora o HER-2/neu também esteja associado a um péssimo prognóstico. Acredita-se que a Herceptina atue bloqueando a interação entre o receptor e seu ligante natural e pela regulação negativa do nível de expressão do receptor. Os efeitos desse anticorpo podem ser amplificados quando combinados com quimioterapia convencional. Um segundo anticorpo monoclonal que tem mostrado excelentes resultados no tratamento de linfoma de célula B não-Hodgkin é o anticorpo anti-CD20 rituximab, que desencadeia apoptose quando o CD20 se liga a células B (ver Seção 15-9).

Origem do tecido tumoral	Tipo de antígeno	Antígeno	Tipo de tumor
Linfoma/leucemia	Antígeno de diferenciação	CD5 Idiotipo CD52 (CAMPATH-1)	Linfoma de célula T Linfoma de célula B Linfoma de célula T e B/ leucemia
	Receptor de sinalização de célula B	CD20	Linfoma não-Hodgkin de célula B
Tumores sólidos	Antígenos de superfície, Glicoproteína	CEA, mucina-1	Tumores epiteliais (mama, colo, pulmão)
	Carboidrato	Lewis ^x CA-125	Tumores epiteliais Carcinoma de ovário
	Receptores do fator de crescimento	Receptor do fator de crescimento epidérmico HER-2/neu Receptor IL-2 Fator de crescimento endotelial vascular (VEGF)	Tumores de pulmão, mama, cabeça e pescoço Tumores de mama, ovário Tumores de células T e B Câncer de colo Pulmão, próstata, mama
	Antígeno extracelular estromal	FAP- α Tenaxina Metaloproteinasas	Tumores epiteliais Glioblastoma multiforme Tumores epiteliais

Figura 15.22 Exemplos de antígenos tumorais que têm sido alvos para anticorpos monoclonais em triagens terapêuticas. CEA, antígeno carcinoembrionário.

Tumores sólidos são sustentados pelo crescimento de vasos sanguíneos dentro deles, e a importância desse processo na sobrevivência do tumor é ilustrada pelo efeito de direcionar ao fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) uma citocina requerida para o crescimento de vasos sanguíneos. Melhoras significativas na sobrevivência de pacientes com câncer colorretal avançado foram verificadas quando estes foram tratados com um anticorpo anti-VEGF humanizado, bevacizumab, em combinação com quimioterapia convencional. Esse anticorpo, juntamente com outro, cetuximab, que tem como alvo o receptor EGF, estão licenciados para o tratamento de câncer colorretal.

Problemas com os anticorpos monoclonais específicos ou seletivos ao tumor, como agentes terapêuticos, incluem a variação antigênica dos tumores (ver Figura 15.13), a ineficiência das células em matá-los após a ligação ao anticorpo monoclonal, a ineficiente penetração do anticorpo na massa tumoral (que pode ser atenuado com o uso de pequenos fragmentos de anticorpos) e antígenos-alvo solúveis que lavam o anticorpo. O primeiro problema pode ser frequentemente superado ligando-se o anticorpo a uma toxina, produzindo um reagente denominado **imunotoxina** (ver Figura 15.21): duas das toxinas mais usadas são a cadeia A da ricina e a toxina de *Pseudomonas*. Ambas as abordagens requerem que o anticorpo seja internalizado para permitir a clivagem da sua toxina no compartimento endocítico, permitindo a penetração da cadeia tóxica na célula, matando-a. Toxinas acopladas a anticorpos ativos têm apresentado um sucesso limitado na terapia contra o câncer, mas fragmentos de anticorpos, como as moléculas Fv de cadeia única (ver Seção 3-3), mostraram-se mais promissores. Um exemplo de uma imunotoxina de sucesso é o anticorpo recombinante Fv anti-CD22 fusionado ao fragmento da toxina de *Pseudomonas*. Ele induziu a remissão completa de dois terços de um grupo de pacientes com um tipo de leucemia de células B, conhecida como leucemia da célula pilosa, na qual a doença é resistente à quimioterapia convencional.

Duas outras abordagens utilizando conjugados de anticorpos monoclonais envolvem a ligação da molécula de anticorpo a fármacos quimioterápicos, como a adriamicina, ou a radioisótopos. No primeiro caso, a especificidade do anticorpo monoclonal a um antígeno da superfície celular tumoral concentra o fármaco no local do tumor. Após a internalização, o fármaco é liberado nos endossomas, exercendo seu efeito citostático ou citotóxico. Uma variação dessa abordagem é a ligação de um anticorpo a uma enzima que metaboliza um pró-fármaco não-tóxico a um fármaco citotóxico ativo, uma técnica conhecida como terapia de pró-fármaco/enzima direcionada por anticorpo (ADEPT). Essa técnica tem a potencial vantagem de que uma pequena quantidade de enzima, localizada pelo anticorpo contra o tumor, pode produzir maiores quantidades do fármaco citotóxico ativo na vizinhança das células tumorais, que podem ser unidas diretamente ao anticorpo. Os anticorpos monoclonais ligados a radioisótopos (ver Figura 15.21) concentram a fonte radioativa no sítio tumoral. Esta estratégia tem sido utilizada com sucesso para tratar linfoma de célula B refratário com anticorpos anti-CD20 ligados ao yttrium-90 (ibritumomab tiuxetan). Anticorpos monoclonais acoplados a radioisótopos com emissão γ também têm sido utilizados com eficiência para a imagem de tumores com o propósito de diagnóstico e monitoramento do crescimento tumoral (Figura 15.23).

Essas abordagens têm a vantagem de matar as células tumorais vizinhas, pois o fármaco ou as emissões radioativas liberadas podem afetar as células adjacentes àquelas que se ligam realmente ao anticorpo. Finalmente, combinações de anticorpos monoclonais ligados a toxinas, a fármacos ou a radioisótopos, junto com estratégias de vacinação voltadas à indução da imunidade mediada pelas células T, poderão proporcionar a mais efetiva imunoterapia contra o câncer.

15-18 A intensificação da resposta imune aos tumores pela vacinação é promissora para a prevenção e a terapia do câncer

O principal resultado obtido em vacinas contra o câncer desde a última edição deste livro foi a prevenção de um câncer induzido por um vírus. No final do ano

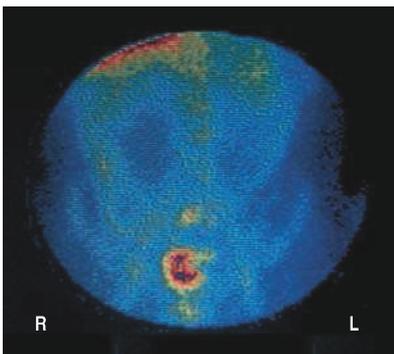


Figura 15.23 O câncer colorretal recorrente pode ser detectado com um anticorpo monoclonal radiomarcado contra o antígeno carcinoembrionário. Um paciente com uma possível recidiva de um câncer colorretal recebeu uma injeção intravenosa de um anticorpo monoclonal marcado com índio-111 contra o antígeno carcinoembrionário. O tumor recorrente é visto como duas manchas vermelhas localizadas na região pélvica. Os vasos sanguíneos são fracamente delineados pelo anticorpo circulante que não se ligou ao tumor. (Fotografia cortesia de A.M. Peters.)