

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

deficiente. A infecção recorrente por bactérias piogênicas, ou bactérias formadoras de pus, sugere um defeito nos anticorpos, no complemento ou na função fagocitária, refletindo a função dessas partes do sistema imune na defesa do hospedeiro contra tais infecções. Ao contrário, uma história de infecção fúngica epidérmica persistente, como a candidíase cutânea ou infecções virais recorrentes, é mais sugestiva de um defeito nos mecanismos de defesa mediados por linfócitos T.

12-8 As doenças de imunodeficiência hereditárias são causadas por defeitos em genes recessivos

Antes do advento dos antibióticos, é provável que a maioria dos indivíduos com defeitos imunes herdados morresse nos primeiros meses ou anos de vida, devido a sua suscetibilidade a certas classes de patógeno. Esses casos não eram facilmente identificados, já que muitas crianças normais também morriam de infecção. A maioria dos defeitos genéticos que causam essas doenças são recessivos, e, por essa razão, muitas das imunodeficiências conhecidas são causadas por mutações em genes do cromossoma X. Como os homens possuem apenas um cromossoma X, todos os homens que herdarem um cromossoma X portador de um defeito genético manifestarão doença. Ao contrário, as mulheres portadoras de um cromossoma X defeituoso serão perfeitamente saudáveis, já que seu sistema imune se desenvolve a partir de células-tronco que são naturalmente selecionadas para as quais a inativação do X tem desativado o cromossoma X que tem o gene mutado. Foram descritas imunodeficiências que afetam várias etapas do desenvolvimento de linfócitos B e T, assim como defeitos nas moléculas de superfície que são importantes para a função dessas células. Também ocorrem defeitos nas células fagocitárias, no complemento, nas citocinas, nos receptores de citocinas e nas moléculas mediadoras de respostas efetoras. Assim, a imunodeficiência pode ser causada por defeitos no sistema imune adaptativo ou inato. Exemplos individuais dessas doenças estão apresentados na Figura 12.7. Nenhum é muito comum (uma deficiência seletiva de IgA é a doença mais comumente reportada), e algumas são extremamente raras. Alguns exemplos individuais dessas doenças serão discutidos nas próximas seções.

O uso de técnicas de nocaute gênico em camundongos (ver Apêndice I, Seção A-47) possibilitou a criação de muitos estados de imunodeficiência que estão permitindo aumentar rapidamente o nosso conhecimento sobre a contribuição de proteínas individuais à função imune normal. Contudo, as doenças de imunodeficiências humanas ainda são a melhor fonte de estudos sobre as vias normais de defesa do hospedeiro contra as doenças infecciosas em humanos. Por exemplo, uma deficiência de anticorpo, complemento ou função fagocitária aumenta o risco de infecção por certas bactérias piogênicas. Isso mostra que a via normal da defesa do hospedeiro contra tais bactérias é a ligação de anticorpos, seguida pela fixação de complemento, que permite a captação e a morte de bactérias opsonizadas pelas células fagocíticas. A ruptura de qualquer um dos elos nessa corrente de eventos causa um estado similar de imunodeficiência.

O estudo da imunodeficiência também nos ensina sobre a redundância dos mecanismos de defesa do hospedeiro contra a doença infecciosa. Os dois primeiros seres humanos que foram descobertos com uma deficiência hereditária de complemento eram imunologistas saudáveis. Isso nos ensina duas lições. A primeira é que existem múltiplos mecanismos imunes protetores contra a infecção; por exemplo, embora existam evidências abundantes de que a deficiência de complemento aumenta a sensibilidade a infecções piogênicas, nem todas as pessoas com deficiência de complemento sofrem de infecções recorrentes. A segunda lição relaciona-se ao fenômeno do **artefato de verificação**. Quando uma observação incomum é feita em um paciente com doença, existe uma tentativa de buscar uma ligação causal entre a observação e a doença; porém, ninguém sugeriria que a deficiência de complemento causa uma predisposição genética a tornar-se um imunologista. A deficiência do complemento foi descoberta em imunologistas em

Nome da síndrome de deficiência	Anormalidade específica	Defeito imune	Suscetibilidade
Imunodeficiência combinada severa	Ver Figura 12.14		Geral
Síndrome de DiGeorge	Aplasia tímica	Números variáveis de células T e B	Geral
Deficiência do MHC de classe I	Mutações TAP	Ausência de células T CD8	Inflamação crônica dos pulmões e da pele
Deficiência do MHC de classe II	Ausência de expressão do MHC de classe II	Ausência de células T CDA	Geral
Síndrome de Wiskott-Aldrich	Ligada ao X; gene WASP defeitoso	Respostas humorais a polissacarídeos defeituosas e incapacidade de respostas decorrentes de ativação das células T e disfunção das células T _{reg}	Bactérias encapsuladas extracelulares
Agamaglobulinemia ligada ao X	Perda da tirosina quinase Btk	Ausência de células B	Bactérias extracelulares, vírus
Síndrome Hiper IgM	Deficiência de AID Deficiência de ligante CD40 Deficiência do CD40 Deficiência de NEMO (IKK)	Sem mudança de isotipo e/ou tripermutação somática	Bactérias extracelulares <i>Pneumocystis carinii</i> <i>Cryptosporidium parvum</i>
Imunodeficiência variável comum	Deficiência de ICOS Outras	Defeito na produção de IgA e IgG	Bactérias extracelulares
Seletiva de IgA	Desconhecida ligada ao MHC	Nenhuma síntese de IgA	Infecções respiratórias
Deficiência de fagócitos	Muitas diferentes	Perda de função fagocitária	Bactérias e fungos extracelulares
Deficiências do complemento	Muitas diferentes	Perda de componentes específicos do complemento	Bactérias extracelulares, especialmente espécies de <i>Neisseria</i> spp.
Síndrome linfoproliferativa ligada ao X	Mutante SAP (SH2D1A)	Incapacidade de controlar o crescimento das células B	Tumores de células B induzidos pelo EBV
Ataxia telangiectasia	Mutação no domínio da quinase do ATM	Células T reduzidas	Infecções respiratórias
Síndrome de Bloom	DNA-helicase defeituosa	Células T reduzidas Níveis reduzidos de anticorpos	Infecções respiratórias

Figura 12.7 Síndromes de imunodeficiência humana. O defeito genético específico, a consequência para o sistema imune e as suscetibilidades a doenças resultantes são listados para algumas síndromes comuns e outras raras de imunodeficiência humana. ADA, adenosina deaminase; PNP, purina nucleotídeo fosforilase; TAP, transportadores associados ao processamento antigênico; WASP, proteína da síndrome de Wiskott-Aldrich; EBV, vírus Epstein-Barr; NK, células *natural killer*. Síndromes que levam à imunodeficiência severa combinada estão listadas de forma separada na Figura 12.14. AID, citidina deaminase induzida por ativação; ATM, mutação ataxia telangiectasia; IKK γ , subunidade γ da quinase IKK.

virtude de eles utilizarem seu próprio sangue em seus experimentos. Se uma determinada medida é feita somente em um determinado grupo de pacientes com uma dada doença, é inevitável que os únicos resultados anormais serão descobertos nos pacientes com essa doença. Esse é um artefato de verificação e enfatiza a importância de estudar controles apropriados.

12-9 O principal efeito dos baixos níveis de anticorpos é uma incapacidade de eliminar bactérias extracelulares

As bactérias piogênicas possuem cápsulas polissacarídicas que as tornam irreconhecíveis diretamente por receptores de macrófagos e neutrófilos que estimulam a fagocitose. Essas bactérias escapam da eliminação imediata realizada pela resposta imune inata e são eficientes patógenos extracelulares. As pessoas normais

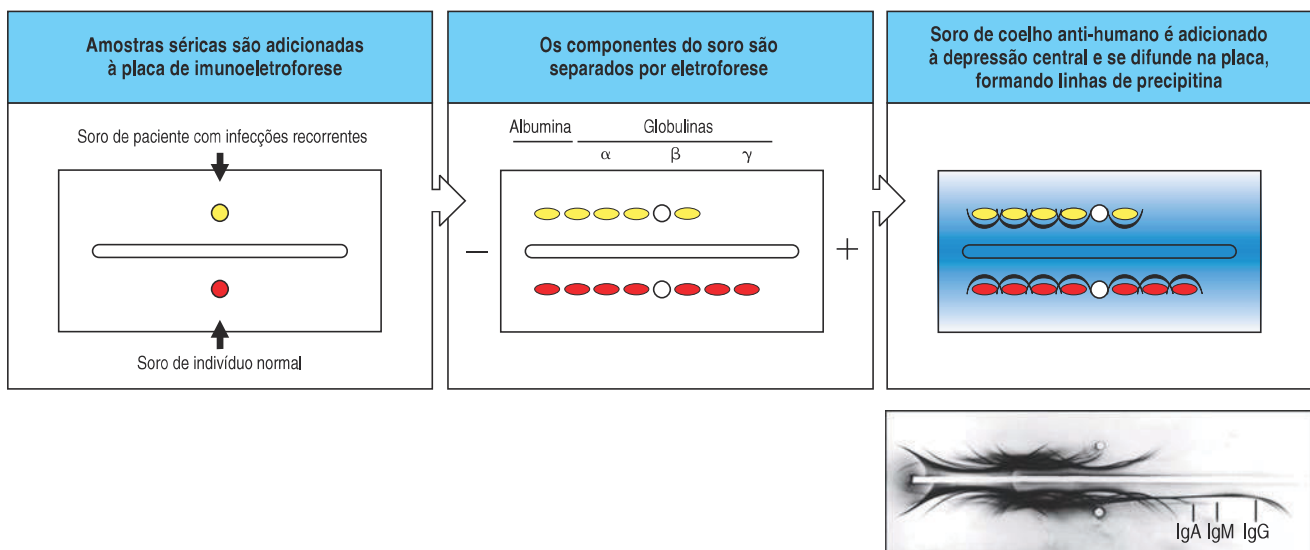
Figura 12.8 A imunoelektroforese revela a ausência de diversos isotipos distintos de imunoglobulinas no soro de um paciente com agamaglobulinemia ligada ao X (XLA). Amostras de soro de um controle normal e de um paciente com infecção bacteriana recorrente causada por uma ausência na produção de anticorpo, refletida na ausência de gamaglobulinas, são separadas por eletroforese em uma lâmina recoberta com ágar. O antissoro produzido contra o soro total humano normal e contendo anticorpos contra muitas de suas diferentes proteínas é colocado em uma linha no meio; cada anticorpo forma um arco de precipitação com a proteína que reconhece. A posição de cada arco é determinada pela mobilidade eletroforética da proteína sérica; as imunoglobulinas migram para a região das gamaglobulinas no gel. A ausência de imunoglobulinas em um paciente com agamaglobulinemia ligada ao X é mostrada na fotografia inferior, na qual diversos arcos estão ausentes no soro do paciente (conjunto superior). Esses são IgM, IgA e várias subclasses de IgG, cada uma reconhecida no soro normal (conjunto inferior) por anticorpos no antissoro contra proteínas séricas humanas. (Fotografia da coleção de C.A. Janeway Sr.)

podem eliminar as infecções por essas bactérias, pois o anticorpo e o complemento as opsonizam, possibilitando a ingestão e a destruição pelos fagócitos. Assim, o principal efeito das deficiências na produção de anticorpos é uma falha em controlar essa classe de infecções bacterianas. A suscetibilidade a algumas infecções virais, notadamente aquelas causadas por enterovírus, também é aumentada em casos de deficiência de anticorpos devido à importância dos anticorpos na neutralização dos vírus infecciosos que penetram no corpo através do intestino.

A primeira descrição de uma doença de imunodeficiência foi relatada por Ogden C. Bruton, em 1952, sobre um menino que não produzia anticorpos. Como a herança desse gene é ligada ao cromossoma X e é caracterizada pela ausência de imunoglobulina no soro, foi, então, denominada **agamaglobulinemia ligada ao X de Bruton (XLA)**. A ausência de anticorpos pode ser detectada por meio de imunoelektroforese (Figura 12.8). Desde então, muitas outras doenças de produção de anticorpos foram descritas, a maior parte delas em consequência de falhas no desenvolvimento ou na ativação dos linfócitos B. As crianças com essas doenças são frequentemente identificadas como resultado de infecções recorrentes com bactérias piogênicas, como *Streptococcus pneumoniae*, e surgimento de infecções crônicas virais, como hepatite B e C, poliovírus e vírus ECHO.

Sabe-se, agora, que o gene defeituoso na XLA codifica uma proteína tirosina quinase chamada Btk (tirosina quinase de Bruton), membro da família de quinases Tec (ver Seção 6-13). Btk é expressa em neutrófilos, bem como em células B, embora apenas as células B sejam defeituosas em pacientes XLA, nos quais a maturação dos linfócitos B é interrompida na etapa de células pré-B. Assim, é provável que a Btk seja necessária para ligar o receptor pré-B aos eventos nucleares que levam ao crescimento e à diferenciação da célula pré-B (ver Seção 7-9). Em pacientes deficientes em Btk, algumas células B amadurecem apesar do defeito, sugerindo que os sinais transmitidos pelas quinases das famílias Tec não são absolutamente necessários.

Uma vez que o gene responsável pela XLA é encontrado no cromossoma X, é possível identificar mulheres portadoras pela análise da inativação do cromossoma X em suas células B. Durante o desenvolvimento embrionário, as células femininas inativam, ao acaso, um de seus dois cromossomas X. Dado que Btk é exigido para o desenvolvimento de um linfócito B, somente as células as quais o alelo normal de *btk* é ativo podem se desenvolver em células B maduras. Desse modo, em portadoras de genes *btk* mutantes, todas as células B têm o cromossoma X normal como X ativo. Ao contrário, os cromossomas X ativos nas células T e macrófagos das portadoras estão igualmente distribuídos entre os cromossomas X com *btk*



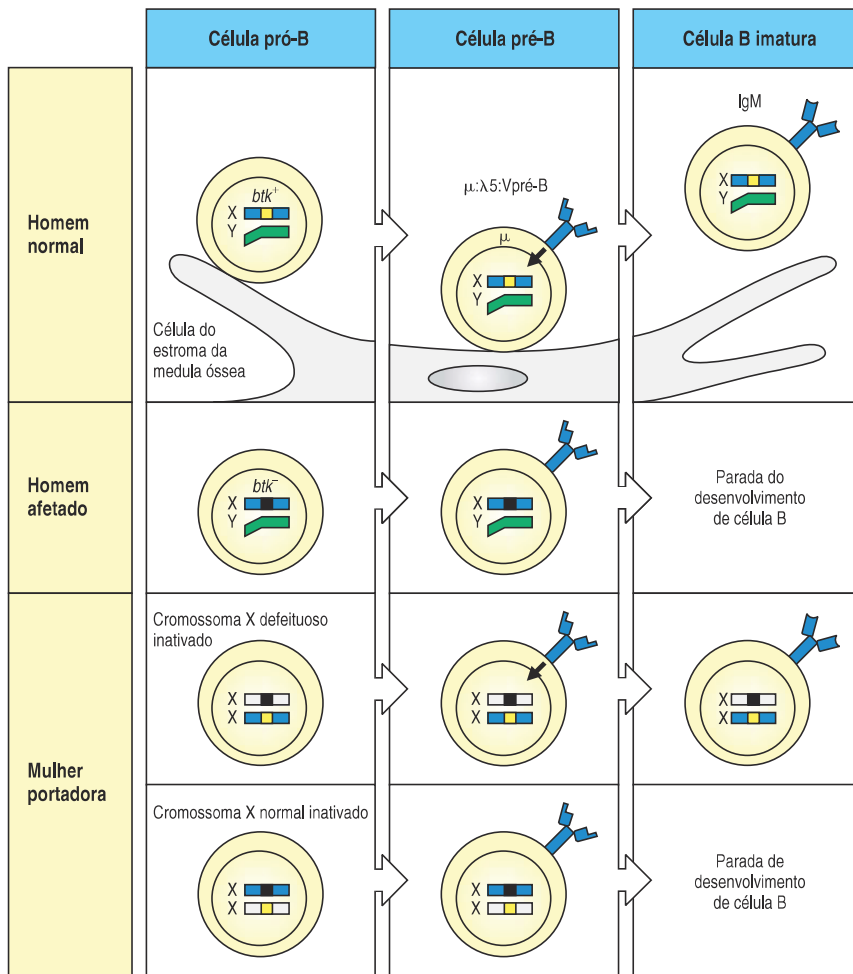


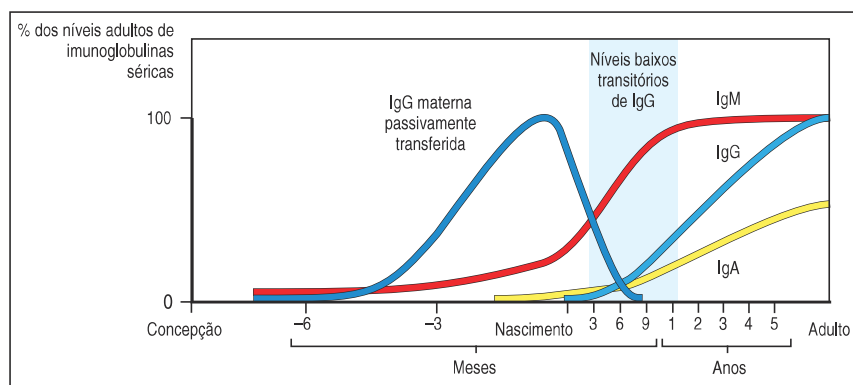
Figura 12.9 O produto do gene *btk* é importante para o desenvolvimento da célula B. Na agamaglobulinemia ligada ao X (XLA), uma tirosina quinase da família Tec denominada Btk, codificada no cromossoma X, é defeituosa. Em indivíduos normais, o desenvolvimento de células B ocorre por uma etapa na qual o receptor pré-B, que consiste em μ : λ 5:Vpré-B, transduz um sinal via Btk, disparando o desenvolvimento subsequente de células B. Em homens com XLA, nenhum sinal pode ser traduzido, e, embora o receptor pré-B seja expresso, as células B não mais se desenvolvem. Em fêmeas de mamíferos, incluindo os seres humanos, um dos dois cromossomas X em cada célula é inativado permanentemente no início do desenvolvimento. Já que a escolha do cromossoma a ser inativado é feita ao acaso, metade das células pré-B de uma portadora expressará um *btk* do tipo selvagem. Isso significa que elas podem expressar somente o gene *btk* defeituoso e não podem prosseguir o seu desenvolvimento. Assim, na portadora, as células B maduras sempre têm o cromossoma X ativo não-defeituoso. Isso contrasta em todos os outros tipos celulares, que expressam o cromossoma não-defeituoso ativo em apenas metade das células B. A inativação não-casual do cromossoma X em uma determinada linhagem é uma indicação clara de que o produto do gene ligado ao cromossoma X é necessário ao desenvolvimento das células dessa linhagem. Algumas vezes também é possível identificar a etapa na qual o produto gênico é exigido, detectando o ponto em que a inativação do cromossoma X é desviada. Empregando esse tipo de análise, pode-se identificar portadores de traços ligados ao X como a XLA, sem a necessidade de conhecer a natureza do gene mutante.

normal e mutante. Isso possibilitou que as mulheres portadoras de XLA fossem identificadas mesmo antes de se conhecer a natureza da proteína Btk. A inativação não-randomizada do X, apenas em células B, também demonstra conclusivamente que o gene *btk* é necessário ao desenvolvimento normal da célula B, mas não ao desenvolvimento de outros tipos celulares, e que o Btk deve agir no interior das células B, e não nas células estromais, ou em outras células necessárias ao desenvolvimento das células B (Figura 12.9).

O defeito mais comum da imunidade humoral é a deficiência transitória na produção de imunoglobulinas, que ocorre nos primeiros 6 a 12 meses de vida. A criança recém-nascida tem níveis iniciais de anticorpo comparáveis aos da mãe, graças ao transporte transplacentário de IgG materna (ver Seção 9-15). À medida que a IgG é catabolizada, os níveis de anticorpo diminuem gradualmente até que a criança comece a produzir quantidades úteis de sua própria IgG, em torno de seis meses de idade (Figura 12.10). Assim, os níveis de IgG são baixos entre três meses e um ano de idade, quando as respostas próprias de IgG ativa são pobres, e isso pode levar a um período de suscetibilidade aumentada a infecções. Isso é especialmente verdadeiro em bebês prematuros, que começam com níveis mais baixos de IgG materna e também atingem a competência imune mais tarde após o nascimento.

As pessoas com defeitos puros de células B resistem eficientemente a muitos patógenos. Porém, a defesa efetiva do hospedeiro contra um subgrupo de bactérias extracelulares piogênicas, incluindo estafilococos e estreptococos, requer a opsonização dessas bactérias com anticorpos específicos. Em indivíduos com defeitos de células B, essas infecções podem ser suprimidas com

Figura 12.10 Os níveis de imunoglobulina, em recém-nascidos, caem a baixos níveis em torno dos seis meses de vida. Os recém-nascidos possuem altos níveis de IgG materna transportada através da placenta durante a gestação. Após o nascimento, a produção de IgM começa quase imediatamente; a produção de IgG, entretanto, não inicia antes de seis meses, período durante o qual o nível total de IgG cai à medida que a IgG materna é catabolizada. Dessa forma, os níveis de IgG permanecem baixos dos três meses até cerca de um ano de vida, o que pode levar à suscetibilidade a doenças.



antibióticos e infusões periódicas de imunoglobulina humana, obtida de um amplo conjunto de doadores. Uma vez que há anticorpos contra muitos patógenos nesse conjunto de imunoglobulinas, ele serve como uma proteção bastante eficiente contra a infecção.

12-10 Algumas deficiências de anticorpo também podem resultar de defeitos na função de células B ou células T

Pacientes com a **síndrome de hiper-IgM** têm desenvolvimento normal de células B e T e níveis séricos normais ou altos de IgM, mas produzem respostas muito limitadas de IgM contra os antígenos dependentes de células T. Eles também produzem outros isotipos de imunoglobulinas que não a IgM e a IgD em pequenas quantidades. Isso os torna suscetíveis a infecções por patógenos extracelulares. Cinco tipos de síndrome de hiper-IgM têm sido distinguidas e têm ajudado na clarificação das vias que são essenciais à recombinação normal da troca do isotipo e à hipermutação somática em células B.

A variante mais comum da síndrome de hiper-IgM é a **síndrome de hiper-IgM ligada ao X**, causada por meio de mutações no gene para o ligante de CD40 (CD154), presente no cromossoma X. O ligante de CD40 normalmente é expresso em células T ativadas, permitindo que elas se liguem através da proteína CD40 nas células B e as ativem (ver Seção 9-4). Nos casos de deficiência do ligante de CD40, as células B não possuem a molécula CD40 ligada, apesar de as células serem normais. Como vimos no Capítulo 4, a interação do ligante de CD40 com o CD40 é essencial para a indução da troca de isotipo e para a formação de centros germinativos (Figura 12.11).

Identificou-se uma síndrome muito similar em pacientes com mutações em dois outros genes. Como se espera, um é o gene que codifica o CD40 no cromossoma 20, no qual foram encontradas mutações em diversos pacientes com uma variante recessiva da síndrome de hiper-IgM. Um outro gene mutado foi encontrado em um raro grupo de pacientes com uma desordem do desenvolvimento, chamada de **imunodeficiência com displasia ectodérmica hipo-hidrótica**, na qual os pacientes não possuem glândulas sudoríparas e apresentam um desenvolvimento anormal do cabelo e dos dentes e também demonstram a síndrome de hiper-IgM. Nessa doença, também conhecida como **deficiência de NEMO**, são encontradas mutações no gene que codifica para uma proteína chamada NEMO (também conhecido como $IKK\gamma$, uma subunidade da quinase IKK), a qual é um componente essencial da via de sinalização intracelular, levando à ativação do fator de transcrição $NF\kappa B$ (ver Figura 6.22).

Esse grupo de síndromes de hiper-IgM mostra que mutações nas diferentes etapas da via ativada pela ligação entre o ligante de CD40 das células T e proteína CD40, das células B, resultam em síndromes de imunodeficiência bastante simi-

lares. Esses pacientes mostram uma proteção reduzida contra vários microrganismos, geralmente bactérias piogênicas e micobactérias.

Os pacientes com síndrome de hiper-IgM ligada ao X também têm defeitos na imunidade mediada por células. Eles são suscetíveis às infecções com *P. carinii*, que normalmente é eliminado pelos macrófagos ativadas. Essa suscetibilidade parece se dever, em parte, à incapacidade das células T de enviarem um sinal de ativação aos macrófagos infectados pela ligação do CD40 nessas células. Um defeito na ativação das células T poderia também contribuir à profunda imunodeficiência nesses pacientes, já que estudos em camundongos sem o ligante de CD40 têm demonstrado a falha de células T antígeno-específicas de se expandirem em resposta à imunização primária com o antígeno.

Outro tipo de síndrome de hiper-IgM é um defeito intrínseco nas células B causado por mutações no gene que codifica a enzima citidina deaminase induzida por ativação (AID; ver Seção 4-17). Este defeito está associado a uma forma mais moderada de imunodeficiência do que outras formas de síndrome. Os pacientes com a **deficiência AID** mostram uma suscetibilidade aumentada a graves infecções bacterianas, porém não sofrem infecções oportunistas como a causada por *P. carinii*. Nesses pacientes, as células B falham em trocar o isotipo de anticorpo e também apresentam uma hipermutação somática bastante reduzida. A consequência é o acúmulo de células B imaturas em centros germinativos anormais, causando o aumento dos linfonodos e do baço. A AID é expressa somente em células B que foram ativadas para a troca do isotipo ou hipermutação, demonstrando seu papel fundamental nesses dois processos. O grau moderado de imunodeficiência associado à síndrome de hiper-IgM causada pela deficiência de AID em comparação ao associado ao ligante de CD40, CD40, ou deficiência de NEMO, ocorre devido à deficiência de AID causar, somente, a falha de respostas normais de anticorpos, ao passo que a deficiência das últimas proteínas está associada a defeitos na função das células B e T. Outra causa de síndrome de hiper-IgM foi recentemente identificada em um pequeno número de pacientes que têm as funções de mutação hipersomática e AID normais, porém defeitos na troca de isotipo. Essa anormalidade genética ainda não foi definida.

Um quarto exemplo de imunodeficiência predominantemente humoral é a imunodeficiência variável comum (CVID). Nessa síndrome há, em geral, uma deficiência em IgM, IgG e IgA ao mesmo tempo. Alguns casos de CVID são familiares. CVID é uma doença na qual a função, tanto das células T como B, está diminuída, apresentando uma variedade de sintomas. Os pacientes são suscetíveis a infecções recorrentes e apresentam níveis reduzidos de imunoglobulinas séricas com respostas anormais de anticorpos. Condições autoimunes e doenças gastrintestinais também têm sido reportadas em alguns pacientes com CVID. As crianças com CVID são mais suscetíveis que as normais a infecções de orelha média (otite média), podendo desenvolver infecções nas articulações, nos ossos, na pele e nas glândulas paratireoides.

Essa condição não é tão severa como algumas imunodeficiências, e a maioria dos pacientes não são geralmente diagnosticados até a vida adulta. Um número significativo de casos de CVID e uma pequena proporção de casos com deficiência em IgA estão associados a um defeito genético em uma proteína transmembrana chamada de ativador transmembrana (do receptor) similar ao TNF e CAML (TACI). Esse é o receptor para a citocina BAFF, a qual é secretada pelas células dendríticas e provê um sinal coestimulatório e de sobrevivência para a ativação das células B e troca de classe (ver Seção 9-13).

Outro defeito genético que tem sido associado a uma pequena percentagem de pessoas com CVID é uma deficiência na molécula coestimulatória ICOS. Como descrito na Seção 8-14, ICOS é uma molécula coestimulatória induzível, superexpressa nas células T quando essas são ativadas. Os efeitos da deficiência de ICOS têm confirmado seu papel essencial no auxílio dos linfócitos T nos últimos estágios da diferenciação, incluindo troca de classe e formação de células de memória.

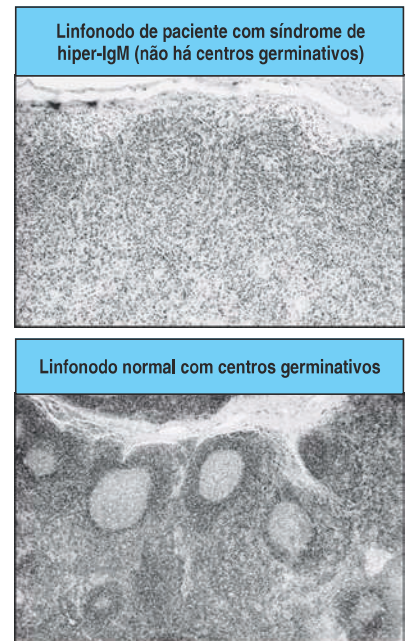


Figura 12.11 Pacientes com a síndrome de hiper-IgM ligada ao X são incapazes de ativar completamente suas células B. Em pacientes portadores da síndrome de hiper-IgM, os tecidos linfoides são destituídos de centros germinativos (quadro superior), diferentemente de um linfonodo normal (quadro inferior). A ativação das células B pelos linfócitos T é necessária tanto para a mudança de isotipo como para a formação dos centros germinativos, onde ocorre extensa proliferação de células B. (Fotografia cortesia de R. Geha e A. Perez-Atayde.)

Acredita-se agora que ROS causa um influxo de íons K^+ à vacúola fagocítica, aumentando o pH acima do nível ótimo para a ação de peptídeos e proteínas microbicidas, que são os agentes-chave na eliminação do microrganismo invasor.

Diversos defeitos genéticos diferentes, que afetam qualquer uma das quatro proteínas constituintes do sistema NADPH oxidase expressa em neutrófilos e monócitos (ver Seção 2-4), podem causar doença granulomatosa crônica. Pacientes com a doença apresentam infecções bacterianas crônicas, que, em alguns casos, conduzem à formação de granulomas. Deficiências nas enzimas glicose-6-fosfato desidrogenase e mieloperoxidase também prejudicam a morte intracelular e conduzem a um fenótipo semelhante, embora menos severo. Finalmente, na **síndrome de Chediak-Higashi** – uma síndrome complexa caracterizada por albinismo parcial, função plaquetária anormal e imunodeficiência severa –, um defeito em uma proteína chamada CSH1, envolvida na formação de vesículas intracelulares e tráfego, produz uma falha na fusão apropriada dos lisossomas com os fagossomas. Nesses pacientes, os fagócitos possuem grânulos aumentados e capacidade prejudicada em induzir a lise intracelular. Esse defeito também prejudica a via geral de secreção, e as consequências são descritas na Seção 12-19.

12-13 Defeitos na diferenciação de células T resultam em imunodeficiências combinadas severas

Embora os pacientes com defeitos de células B possam enfrentar muitos patógenos, os pacientes com defeitos no desenvolvimento de células T são altamente suscetíveis a uma ampla variedade de agentes infecciosos. Isso demonstra o papel central das células T na diferenciação e na maturação da resposta imune adaptativa a, praticamente, todos os antígenos. Como esses pacientes não efetuam nem as respostas de anticorpos dependentes de células T específicas, nem as respostas imunes mediadas por células, não desenvolvendo assim memória imunológica, eles são denominados portadores de **imunodeficiência combinada severa (SCID)**.

Diversos defeitos genéticos podem levar ao fenótipo SCID. Um denominador comum a todas as crianças com SCID é que as células T falham no desenvolvimento, geralmente associado a uma diferenciação defeituosa das células B e em alguns tipos de deficiências genéticas nas células NK. As crianças afetadas sofrem de infecções oportunistas, como adenovírus, vírus Epstein-Barr, *Candida albicans* e *P. carinii*, e normalmente morrem no primeiro ano de vida, a menos que recebam anticorpos e um transplante de medula óssea. A Figura 12.14 mostra as principais causas de SCID.

A **SCID ligada ao X (XSCID)** é a forma mais comum de SCID e às vezes é conhecida como “doença do menino bolha”, após um menino bolha, que viveu em uma bolha estéril por mais de uma década, morrer após um transplante de medula óssea sem sucesso. Os pacientes com XSCID têm uma mutação no gene da cadeia comum (γ_c) do receptor da interleucina-2 (IL-2R). Diversos receptores de citocinas, incluindo os receptores para as IL-2, IL-4, IL-7, IL-9 e IL-15 e IL-21, compartilham uma γ_c e, portanto, todos são defeituosos nesse tipo de SCID. Como resultado desse defeito genético, as células T e as células NK falham no desenvolvimento normal, ao passo que os números de células B, mas não a sua função, são normais. Um tipo de SCID clínico e imunologicamente indistinguível está associado a uma mutação que inativa uma das proteínas na via de sinalização desde o γ_c e outros receptores de citocinas, a quinase Jak3 (ver Seção 6-23). Essa mutação causa o desenvolvimento anormal de células T e NK, porém o desenvolvimento de células B não é afetado.

Outras imunodeficiências, tanto de humanos como de camundongos, têm esclarecido alguns dos papéis de citocinas individuais e seus receptores no desenvolvimento de células T e células NK. Por exemplo, foi reportado uma criança com SCID que não apresentava células NK e células T, porém tinha os genes γ_c e quinase Jak3 normais. Acredita-se que tivesse uma deficiência na cadeia comum β , β_c , compartilhada pelos receptores IL-2 e IL-15. Essa única criança e camundongos

Figura 12.14 Síndromes de imunodeficiência severa combinada. As causas conhecidas de síndromes de imunodeficiência severa combinada (SCID) em humanos e camundongos estão listadas. O gene defeituoso, o processo celular afetado e os fenótipos de células T, B e NK são mostrados. ADA, deaminase adenosina.

Doença	Defeito gênico	Mecanismo afetado	Fenótipo	
			Humano	Camundongo
XSCID	Cadeia γ do receptor da IL-2	Sinalização de citocinas	T ⁻ B ⁺ NK ⁻	T ⁻ B ⁻ NK ⁻
	JAK3	Sinalização de citocinas	T ⁻ B ⁺ NK ⁻	T ⁻ B ⁻ NK ⁻
	Receptor de IL-7	Sinalização de citocinas	T ⁻ B ⁺ NK ⁺	T ⁻ B ⁻ NK ⁺
Deficiência de RAG Síndrome de Omenn	RAG1	Recombinação do receptor do antígeno	T ⁻ B ⁻ NK ⁺	T ⁻ B ⁻ NK ⁺
	RAG2	Recombinação do receptor do antígeno	T ⁻ B ⁻ NK ⁺	T ⁻ B ⁻ NK ⁺
	Artemis	Recombinação do receptor do antígeno	T ⁻ B ⁻ NK ⁺	T ⁻ B ⁻ NK ⁺
Deficiência ADA	ADA	Metabolismo	T ⁻ B ⁻ NK ⁻	T ⁻ B ⁻ NK ⁺

com mutações específicas no gene da cadeia β definem um papel fundamental para a IL-15 como fator de desenvolvimento para as células NK, assim como um papel para a IL-15 na maturação das células T e tráfego. Os camundongos com mutações pontuais na IL-15 ou na cadeia α de seu receptor não apresentam células NK, e o desenvolvimento é relativamente normal nas células T, porém mostram uma capacidade reduzida de *homing* a tecidos linfoides periféricos e uma redução dos números de células T CD8 positivas.

Os humanos com uma deficiência na cadeia α do receptor da IL-7 não têm células T, mas têm níveis normais de células NK, ilustrando que a sinalização através da IL-7 é essencial ao desenvolvimento das células T, mas não das células NK. Em humanos e camundongos que apresentam uma produção defeituosa de IL-2 após estímulo do receptor, o desenvolvimento das células T é normal. Os efeitos mais limitados de defeitos de citocinas individuais estão em contraste aos defeitos globais de desenvolvimento de células T e NK em pacientes com SCID.

Como em todas as deficiências de células T severas, os pacientes com XSCID não fazem respostas de anticorpos efetivas contra a maioria dos antígenos, embora as células B pareçam normais. Como o defeito genético é no cromossoma X, pode-se determinar se a falta de função das células B é somente consequência da falta de auxílio de célula T pelo exame da inativação do cromossoma B em células B de portadores não-afetados (ver Seção 12-9). A maioria, mas não todas, células B virgens que expressam IgM de fêmeas portadoras de XSCID têm inativado o cromossoma X defeituoso, em vez do normal, mostrando que o desenvolvimento das células B é afetado, mas não dependente totalmente, da cadeia γ_c . As células B maduras de memória que sofreram troca de classe têm inativado o cromossoma X defeituoso quase sem exceção. Isso também deve refletir o fato de que a cadeia γ_c é também parte dos receptores IL-4 e IL-21. Portanto, as células B que não apresentam essa cadeia terão defeitos nos receptores IL-4 e IL-21 e não vão proliferar em uma resposta de anticorpos dependente de células T (ver Seção 9-4).

Uma segunda forma de SCID autossômica herdada é devido à **deficiência de adenosina deaminase (ADA)** e à **deficiência de purina nucleotídeo fosforilase (PNP)**. Esses defeitos enzimáticos afetam a degradação de purinas e ambas resultam em um acúmulo de metabólitos de nucleotídeos que são especialmente tóxicos para as células T em desenvolvimento. As células B desses pacientes também são comprometidas, mais em relação à ADA do que à deficiência na PNP.

12-14 Defeitos no rearranjo do gene do receptor do antígeno resultam em SCID

Um terceiro grupo de defeitos que levam à SCID inclui aquele que causa falhas de rearranjo do DNA em linfócitos em desenvolvimento. Por exemplo, os defeitos nos genes *RAG-1* ou *RAG-2* resultam na parada do desenvolvimento linfocitário, devido a uma falha no rearranjo dos genes dos receptores de antígenos. Assim, existe uma ausência completa de células T e B em camundongos com defeitos produzidos por engenharia genética nos genes *RAG*, e em pacientes com formas autossômicas herdadas de SCID, que não possuem uma proteína RAG funcional. Entretanto, existem outras crianças com mutações nos genes *RAG-1* ou *RAG-2* que fazem uma pequena quantidade da proteína RAG, permitindo uma pequena atividade de recombinação V(D)J. Eles sofrem de uma doença severa e distinta conhecida como **síndrome de Omenn**, na qual, além da suscetibilidade aumentada às múltiplas infecções oportunistas, existem também características clínicas muito semelhantes à doença enxerto-*versus*-hospedeiro (ver Seção 14-35), como eritemas, eosinofilia, diarreia e inchaço dos linfonodos. Essas crianças apresentam números normais ou elevados de células T ativadas. Uma possível explicação para esse fenótipo é que níveis muito baixos da atividade RAG levam a uma limitada recombinação de genes de receptores de células T. Contudo, as células B não são encontradas, sugerindo que as células B possuem necessidades mais restritas para a atividade RAG. As células T produzidas nos pacientes com a síndrome de Omenn mostram um repertório anormal de receptores altamente restrito, tanto no timo quanto na periferia, onde esses sofreram expansão clonal e ativação. As características clínicas sugerem fortemente que essas células T periféricas são autorreativas e responsáveis pelo fenótipo de enxerto-*versus*-hospedeiro.

Outro grupo de pacientes com SCID autossômica apresenta um fenótipo muito similar a uma linhagem de camundongos mutantes denominada *scid*; os camundongos *scid* sofrem de uma sensibilidade anormal à radiação ionizante, bem como são portadores de SCID. Eles produzem muito poucas células B e T maduras, pois há uma falha no rearranjo do DNA em seus linfócitos em desenvolvimento; somente raras junções VJ ou VDJ são observadas, e a maioria dessas tem características anormais. Demonstrou-se que o defeito subjacente ocorre na enzima proteína-quinase dependente de DNA (DNA-PK_{CS}), envolvida no processo de rearranjo do gene do receptor de antígeno (ver Seção 4-5). Uma mutação diferente encontrada em alguns indivíduos com SCID ocorre na proteína Artemis, que age na mesma via à DNA-PK_{CS}. Artemis é uma exonuclease que forma um complexo com a DNA-PK_{CS}, sendo também ativada por essa. O papel normal do complexo Artemis:DNA-PK_{CS} é abrir as estruturas em forma de grampo, para permitir a formação das junções VDJ e completar o processo de recombinação.

Outros defeitos em enzimas envolvidas no reparo do DNA e na recombinação estão associados a uma combinação de imunodeficiência, sensibilidade aumentada aos efeitos lesivos das radiações ionizantes e desenvolvimento de câncer. Um exemplo é a **síndrome de Bloom**, uma doença causada por mutações em uma helicase do DNA, enzima que desenrola DNA fita dupla. Outro é a **ataxia telangiectasia (AT)**, em que o defeito subjacente está em uma proteína chamada de ATM (mutação ataxia telangiectasia), que contém um domínio quinase possivelmente envolvido na sinalização intracelular em resposta à lesão do DNA. A enzima DNA ligase IV, que une o DNA na junção V(D)J (ver Seção 4-5), não está presente em um pequeno grupo de pacientes com uma síndrome similar à ataxia telangiectasia, no qual ambas, a recombinação V(D)J e a troca de classe, estão prejudicadas. A DNA ligase IV é um componente da via de ligação de extremidades não-homólogas do reparo do DNA e junção de quebras do DNA em vários processos de reparo. Um mecanismo de reparo defeituoso também causa uma suscetibilidade aumentada ao câncer em tecidos linfóides e outros.

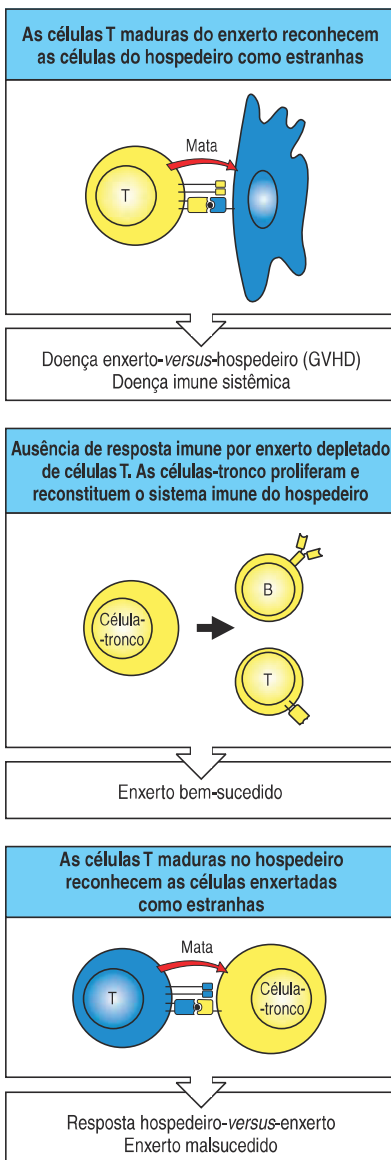


Figura 12.16 O enxerto de medula óssea pode ser utilizado para corrigir imunodeficiências causadas por defeitos na maturação linfocitária, porém dois problemas podem surgir. Primeiro, caso haja células T maduras na medula óssea, elas podem atacar células do hospedeiro, reconhecendo seus antígenos do MHC e causando a doença enxerto-versus-hospedeiro (quadro superior). Isso pode ser evitado por meio da depleção da medula óssea do doador (quadro central). Segundo, se o receptor possui células T competentes, essas podem atacar as células-tronco da medula óssea (quadro inferior). Isso leva à falha do enxerto pelo mecanismo geral da rejeição de transplante (ver Capítulo 13).

volveram um tumor de células T. Isso ocorreu devido a integração do vetor retroviral, utilizado para a terapia gênica, próximo ao produtor de um proto-oncogene chamado de *LMO2*, um gene que regula a hematopoiese.

12-21 Imunodeficiências secundárias são as principais causas que predisõem à infecção e à morte

As imunodeficiências primárias têm nos fornecido bastante conhecimento em relação à biologia de moléculas específicas do sistema imune. Entretanto, essas condições são extremamente incomuns. A imunodeficiência secundária, ao contrário, é bastante comum e muito importante na prática clínica diária. A desnutrição atinge muitas populações em todo o mundo; um aspecto central da desnutrição é a imunodeficiência secundária. Isto afeta particularmente a imunidade mediada por células e na qual a morte em desnutridos é causada por infecção. O sarampo, que está associado à imunossupressão (ver Seção 12-4), é uma importante causa de morte em crianças desnutridas. Nos países desenvolvidos, o sarampo é uma desagradável enfermidade, porém maiores complicações são incomuns, mas o sarampo em indivíduos desnutridos atinge uma alta mortalidade. A tuberculose é uma outra infecção importante na desnutrição. Em camundongos, a deficiência proteica causa imunodeficiência por meio de alterações na função de células apresentadoras de antígeno, porém, em humanos, não é compreendido como a desnutrição afeta especificamente a resposta imune. Ligações entre os sistemas endócrino e imune podem fornecer parte da resposta a essa questão. Os adipócitos (células de gordura) produzem o hormônio leptina, e os níveis de leptina estão diretamente relacionados à quantidade de gordura presente no corpo; os níveis de leptina caem no estado de inanição. Tanto humanos como camundongos com deficiência em leptina geneticamente determinada possuem respostas de células T reduzidas, e, além disso, ocorre atrofia do timo nos camundongos. Tanto em camundongos desnutridos quanto em camundongos com deficiência em leptina, essas anormalidades podem ser revertidas por meio da administração da leptina.

Tumores hematopoiéticos, como leucemia e linfoma, estão associados a estados de imunodeficiência secundária. Dependendo do tipo específico, a leucemia pode estar associada a um excesso de neutrófilos (neutrofilia) ou à deficiência desses (neutropenia). Em ambos os casos, a disfunção dos neutrófilos aumenta a suscetibilidade a infecções bacterianas e fúngicas, como descrito na Seção 12-12. A destruição ou a invasão do tecido linfóide secundário, causadas por linfoma ou metástases de outros cânceres, podem promover infecções oportunistas. A remoção cirúrgica do baço, ou a destruição de sua função por determinadas doenças, está associada a uma predisposição à infecção arrasadora por *S. pneumoniae*, ilustrando o papel de células fagocíticas mononucleares dentro do baço na eliminação desse microrganismo do sangue. Pacientes com disfunção no baço deveriam ser vacinados contra a infecção pneumocócica e tratados profilaticamente com antibióticos durante toda a sua vida.

Infelizmente, a imunossupressão e a suscetibilidade aumentada às infecções são as principais complicações ao uso de citotóxicos para o tratamento do câncer. Esses fármacos matam todas as células em processo de divisão, sendo que as células da medula óssea e dos sistemas linfóides são os principais alvos não-procurados desses agentes. A infecção é um dos maiores efeitos colaterais da terapia com citotóxicos. Isso também ocorre quando esses fármacos ou similares são utilizadas de forma terapêutica como imunossupressores. Outro efeito colateral indesejável da intervenção médica é o risco aumentado de infecção devido aos materiais implantados, como cateteres, válvulas cardíacas artificiais e articulações artificiais. Esses atuam como sítios privilegiados para o desenvolvimento de infecções que resistem à fácil eliminação com o uso de antibióticos. Esses materiais implantados não possuem os mecanismos de defesa inatos dos tecidos normais e atuam como uma matriz protegida para o crescimento de bactérias e fungos. Os catete-

res, utilizados para diálise peritoneal ou para infusão de fármacos ou líquido na circulação, também podem atuar como condutores de bactérias que conseguem, dessa forma, atravessar a barreira defensiva normal da pele.

Resumo

Os defeitos genéticos podem ocorrer em qualquer uma das moléculas envolvidas na resposta imune. Esses defeitos originam doenças típicas de imunodeficiência, as quais, embora raras, fornecem muitas informações sobre o desenvolvimento e a função do sistema imune em seres humanos normais. As imunodeficiências hereditárias ilustram o papel vital da resposta imune adaptativa e das células T em particular, sem as quais as imunidades celular e humoral falham. Elas forneceram informações sobre os papéis separados dos linfócitos B na imunidade humoral e dos linfócitos T na imunidade celular, a importância dos fagócitos e do complemento na imunidade humoral e inata e as funções específicas de diversas moléculas de superfície celular ou de sinalização na resposta imune adaptativa. Existem também algumas doenças imunes hereditárias cujas causas ainda não compreendemos. Sem dúvida, o estudo dessas doenças irá nos ensinar mais sobre a resposta imune normal e seu controle. Os defeitos adquiridos do sistema imune e as imunodeficiências secundárias são muito mais comuns do que as imunodeficiências primárias hereditárias, sendo que a inanição é a principal causa de imunodeficiência e morte em todo o mundo. Na próxima seção, consideraremos a pandemia da síndrome da imunodeficiência adquirida causada pela infecção com o vírus HIV.

Síndrome da imunodeficiência adquirida

O caso mais extremo de imunossupressão causado por um patógeno é a **síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS)** causado pela infecção do **vírus da imunodeficiência humana (HIV)**. A infecção pelo HIV leva a uma perda gradual de imunocompetência, permitindo infecções por organismos que não são normalmente patogênicos. O primeiro caso documentado de infecção por HIV em humanos foi reportado em uma amostra de soro em Kinshasa (República Democrática do Congo) armazenada desde 1959. Portanto, somente em 1981 o primeiro caso de AIDS foi oficialmente registrado. A doença caracteriza-se por uma suscetibilidade à infecção por patógenos oportunistas ou pela ocorrência de uma forma agressiva de sarcoma de Kaposi ou linfoma de células B, acompanhado de uma profunda diminuição do número de células T CD4.

Como parecia se disseminar pelo contato com fluidos corporais, inicialmente se suspeitou que ela seria causada por um novo vírus e, em 1983, o vírus responsável, HIV, foi isolado e identificado. Atualmente está claro que existem pelo menos dois tipos de HIV, o HIV-1 e o HIV-2, os quais são intimamente relacionados. O HIV-2 é endêmico na África Ocidental e atualmente se dissemina na Índia. Porém, a maioria dos casos de AIDS em todo o mundo é causada pelo HIV-1, o mais virulento. Ambos os vírus parecem ter se disseminado em humanos a partir de outras espécies de primatas, sendo que a melhor evidência dessa relação sugere que o HIV-1 foi transmitido aos humanos em, no mínimo, três ocasiões independentes a partir do chimpanzé *Pan troglodytes*, e o HIV-2, a partir do macaco preto *Cercocebus atys*.

O vírus HIV-1 apresenta uma notável variabilidade genética e é classificado de acordo com sua sequência nucleotídica em três grupos: M (*main*), O (*outlier*) e N (*non-M, non-O*). Esses grupos são pouco relacionados, e, por isso, acredita-se terem sido transmitidos dos chimpanzés para o homem por transmissões independentes. O grupo M de vírus é a principal causa de AIDS mundial e se apresenta geneticamente diversificado em uma série de subtipos, algumas vezes conhecidos como clados, que são designados por letras que vão de A à K; em diferentes partes do mundo, diferentes subtipos predominam. A partir de árvores filogenéticas, tem sido possível obter