

Aula 00

*FioCruz - Tecnologista em Saúde Pública
(Perfil Imunodiagnóstico - TE09)
Conhecimentos Específicos - 2023
(Pós-Edital)*

Autor:

Ana Cristina dos Santos Lopes

03 de Janeiro de 2024

Sumário

Imunologia - Parte I	2
1 - Considerações Iniciais.....	2
2 - O sistema imunológico.....	3
3 - Imunidade inata	8
3.1 - Reconhecimento de antígeno.....	9
3.2 - Barreiras anatômicas	9
3.3 - Células da imunidade inata.....	10
3.4 - Inflamação.....	13
3.5 - Sistema complemento	14
4 - Imunidade adaptativa	18
4.1 - Linfócitos B.....	20
4.2 - Linfócitos T.....	25
4.3 - Reconhecimento de antígenos.....	29
4.4 - Memória imunológica.....	31
4.5 - Citocinas.....	33
6 - Considerações Finais	37
Lista de Questões.....	38
Questões Comentadas	41
Gabarito.....	47
Glossário	48
Referências	63



IMUNOLOGIA - PARTE I

1 - Considerações Iniciais

Na aula de hoje vamos dar início ao estudo de **Imunologia**, que por ser um conteúdo muito extenso será dividido em duas aulas. Nesta primeira aula abordaremos os tópicos: **imunidade inata, imunidade adaptativa e imunoenaios**. E nas próximas aulas iremos estudar os tópicos: **distúrbios imunológicos, imunodiagnóstico e imunologia de tumores**.

A **imunologia** é um ramo da biologia que abrange o **estudo do sistema imunológico** em todos os organismos vivos. A imunologia organiza, mede e contextualiza o funcionamento fisiológico do sistema imunológico nos **estados de saúde e doenças**; o mau funcionamento do sistema imunológico em distúrbios imunológicos (como doenças autoimunes, hipersensibilidade, deficiência imunológica e rejeição de transplantes); e as características físicas, químicas e fisiológicas dos componentes do sistema imunológico *in vitro*, *in situ* e *in vivo*.

A imunologia tem aplicações em vários ramos da medicina, particularmente nas áreas de transplante de órgãos, oncologia, reumatologia, virologia, bacteriologia, parasitologia, psiquiatria e dermatologia. Além disso, é um tópico cobrado de forma recorrente em concursos para a área da Análises Clínicas, sobretudo os **métodos diagnósticos baseados na imunologia**.

Então, sem mais demora, vamos começar a nossa aula.



Bons estudos!



2 - O sistema imunológico

O estudo dos componentes moleculares e celulares que compõem o sistema imunológico, incluindo sua função e interação, é o principal objetivo da imunologia. O **sistema imunológico** dos vertebrados é dividido em um **sistema imunológico inato** (mais primitivo) e um **sistema imunológico adquirido ou adaptativo**. O sistema adaptativo é subdividido em componentes **humorais (anticorpos)** e componentes **celulares (linfócitos)**.

O sistema imunológico tem a capacidade reconhecer e diferenciar o que é próprio do organismo (**autorreconhecimento**) e o que não pertence ao organismo (possíveis invasores). Um **antígeno** é uma **substância que inicia uma resposta imune** e as **células envolvidas no reconhecimento de antígenos** são os **linfócitos**. Uma vez que os linfócitos reconhecem os antígenos, eles secretam **anticorpos**, que são **proteínas que neutralizam os microrganismos** causadores de doenças (**patógenos**). Os anticorpos não matam diretamente os patógenos, mas identificam os antígenos como alvos para destruição por outras células imunológicas, como **fagócitos** (célula que realizam fagocitose) ou **células natural killers (NK)**.

A **resposta humoral** (mediada por anticorpos) acontece através da **interação entre anticorpos e antígenos**. Anticorpos são proteínas específicas liberadas por uma classe de células imunológicas conhecidas como **linfócitos B**, enquanto antígenos são definidos como qualquer coisa que provoque a geração de anticorpos. A imunologia baseia-se na compreensão das propriedades dessas duas entidades biológicas e na resposta celular a ambas.

Está ficando cada vez mais claro que as respostas imunes contribuem para o desenvolvimento de muitos distúrbios comuns que não são normalmente vistos como distúrbios imunológicos, incluindo doenças metabólicas, cardiovasculares, cânceres e distúrbios neurodegenerativos, como a doença de Alzheimer. Além disso, também há implicações diretas do sistema imunológico nas doenças infecciosas (tuberculose, malária, hepatite, pneumonia e infestações por helmintos).

A parte da imunologia chamada de **imunologia clínica** é o estudo de doenças causadas por distúrbios do sistema imunológico (falha, ação aberrante e proliferação maligna de células do corpo). Também envolve doenças de outros sistemas, onde as reações imunológicas atuam na fisiopatologia e nas características clínicas.

As doenças causadas diretamente por distúrbios do sistema imunológico se enquadram em três grandes categorias:

- **imunodeficiências**: doenças nas quais partes do sistema imunológico **falham em fornecer uma resposta adequada** (doença granulomatosa crônica e doenças imunológicas primárias);
- **autoimunidades**: doenças nas quais o **sistema imunológico ataca o próprio corpo** (lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatoide, tireoidite de Hashimoto e miastenia gravis);
- **hipersensibilidades**: distúrbios nos quais o sistema imunológico **responde inadequadamente a elementos inofensivos** para o organismo (asma e outras alergias).



A doença mais conhecida que afeta o sistema imunológico é a **AIDS**, uma **imunodeficiência** caracterizada pela supressão de células TCD₄⁺ (linfócitos auxiliares), células dendríticas e macrófagos pelo vírus da imunodeficiência humana (**HIV**).

A imunologia clínica também estuda maneiras de impedir a destruição de aloenxertos pelo sistema imunológico (**rejeição de transplantes**).

Em relação ao **imunodiagnóstico**, a **especificidade da ligação entre anticorpo e antígeno** faz com que o anticorpo seja uma excelente ferramenta para a detecção de substâncias através de várias técnicas. Os anticorpos específicos para um antígeno alvo podem ser conjugados com um **marcador de radioisótopo** ou **fluorescente**, ou ainda com uma **enzima formadora de cor** para detectá-lo. No entanto, a semelhança entre alguns antígenos pode levar a resultados falso-positivos e outros erros em testes por anticorpos que reagem de maneira cruzada com antígenos que não possuem correspondências exatas.

Já em relação à **imunologia de tumores**, o estudo da interação do sistema imunológico com as células cancerígenas pode levar a testes **diagnósticos** e **imunoterapias** capazes de detectar e combater o câncer.

Esta introdução foi um resumo de tudo que vamos estudar nesta aula. Veremos cada um desses tópicos de forma bem aprofundada e realizaremos várias questões de concursos passados. Vamos começar?

2.1 - Órgãos do sistema imunológico

O sistema de defesa do corpo humano é composto por órgãos e sistemas de vasos, como os vasos linfáticos, além de células e proteínas. As superfícies interna e externa do corpo, que incluem a **pele** e as membranas **mucosas**, formam um tipo de parede protetora mecânica e são as primeiras **barreiras contra patógenos**.

O sistema imunológico é composto por órgãos que controlam a produção e a maturação de células de defesa (os linfócitos). A **medula óssea** e o **timo** (uma glândula situada acima do coração e atrás do osso esterno) são os chamados **órgãos linfóides primários (geradores ou centrais)**.

A medula óssea produz células de defesa chamadas de **leucócitos** ou **glóbulos brancos**. Dentre os leucócitos, merecem destaque os **linfócitos**, que atuam na imunidade adaptativa e podem ser dos subtipos **B ou T**. Os linfócitos B (timo-independentes) são completamente desenvolvidos na medula óssea. Os linfócitos T (timo-dependentes), por outro lado, migram da medula óssea para o timo para completar seu processo de desenvolvimento. Isso significa que é no timo que os linfócitos T se desenvolvem em células capazes de reconhecer proteínas não próprias, os chamados antígenos.

Os **órgãos linfóides secundários (periféricos)** são os locais onde as células de defesa realizam seu trabalho. Esses órgãos incluem os **linfonodos**, o **baço**, as **tonsilas palatinas (amígdalas)** e outros **tecidos especializados nas membranas mucosas** do intestino, por exemplo. Nesses locais, as células de defesa têm contato constante com substâncias exógenas (não pertencentes ao corpo) e patógenos.



2.1.1 - Órgãos linfoides primários

A **medula óssea** é um tecido esponjoso situado **dentro dos ossos**. É onde a maioria das **células de defesa são produzidas e se multiplicam**. As células então migram da medula óssea para a corrente sanguínea e atingem outros órgãos e tecidos, onde amadurecem e se especializam. No nascimento, muitos ossos contêm medula óssea vermelha, que produz ativamente células de defesa. Ao longo da vida, a medula óssea vermelha vai se transformando gradativamente em tecido adiposo. Os adultos têm apenas medula óssea vermelha em alguns ossos, por exemplo nas costelas, no esterno e no osso pélvico.

O **timo** só é totalmente desenvolvido em crianças. A partir da adolescência, é lentamente transformado em tecido adiposo. O órgão está situado atrás do esterno, acima do coração. Os linfócitos T são diferenciados no timo. Essas células são responsáveis pela coordenação do sistema imunológico inato e adaptativo, entre outras funções.

O "T" nos linfócitos T significa timo, o local onde amadurecem. Os linfócitos T se movem pelo corpo e monitoram constantemente as superfícies de todas as células em busca de mudanças. Para poder fazer esse trabalho, eles "aprendem" no timo quais **estruturas** nas superfícies celulares são "**próprias**" e quais "**não são próprias**". Ao entrar em **contato com um elemento não-próprio**, os linfócitos T se transformam nos chamados **linfócitos T efetores**, que desencadeiam e regulam diferentes **reações de defesa**. Esse tipo de célula inclui **linfócitos T citotóxicos**, que podem **destruir** células infectadas por um patógeno. Os **linfócitos T auxiliares** são outro tipo de linfócitos efetores, que **apoiam outras células** imunológicas na execução de suas funções. Estudaremos melhor as funções dos linfócitos mais adiante nesta aula.



Durante a infância, o tecido do timo também produz dois hormônios, chamados **timosina** e **timopoiatina**, que têm como função a **maturação de células de defesa nos linfonodos**.

2.1.2 - Órgãos linfoides secundários

Linfonodos

O sistema linfático dos linfonodos e vasos linfáticos é importante para a **troca contínua de substâncias entre o sangue e os tecidos do corpo**. Fluidos saem constantemente do sangue e as células e proteínas de defesa migram para o tecido circundante. A maior parte desse fluido é posteriormente transportada de volta aos vasos sanguíneos e o restante é removido pelo sistema de drenagem dos vasos



linfáticos, que forma uma rede de vasos de paredes finas. Os linfonodos filtram e limpam a linfa em direção aos vasos linfáticos maiores. Por fim, a linfa viaja para a veia cava superior, onde entra na corrente sanguínea.

Dessa forma, os linfonodos funcionam como estações de "filtro biológico". Eles contêm células de defesa que capturam patógenos e ativam a produção de anticorpos específicos no sangue. Quando os linfonodos se tornam inchados, dolorosos ou rígidos, pode ser um sinal de uma reação de defesa ativa (infecção ou, mais raramente, alterações malignas).

Baço

O **baço** está situado na porção superior esquerda do abdome, abaixo do diafragma, e desempenha uma variedade de funções no sistema imune. No feto, o baço **produz principalmente células sanguíneas e de defesa**. Após o nascimento, este órgão é responsável principalmente pela **remoção das células sanguíneas e por funções imunológicas**, que incluem:

- Armazenamento de diferentes células imunológicas que são liberadas no sangue para chegar aos órgãos, quando necessário: 1) macrófagos podem atacar substâncias não-próprias e patógenos diretamente; 2) os linfócitos T inspecionam a superfície celular, ajudam no controle da defesa e também podem destruir diretamente células que foram reconhecidas como não-próprias ou como patógenos; 3) os linfócitos B produzem anticorpos, quando necessário;
- É responsável pela reciclagem de hemácias (eritrócitos);
- Armazenamento e reciclagem de plaquetas (trombócitos).

Dizemos que o baço é um órgão muito **vascularizado**, pois sempre há muito sangue fluindo através de seu tecido. Ao mesmo tempo, é um tecido muito **macio**. Dessa forma, em ferimentos graves, como os resultantes de **acidentes** automobilísticos, o baço pode romper-se facilmente. Algumas vezes, o baço precisa ser operado para conter uma **hemorragia**. Se o sangramento não puder ser interrompido, o órgão precisa ser removido e outros órgãos de defesa assumem a maioria de suas tarefas.



Histologia do baço

Polpa branca: Parte do baço que é composta predominantemente por linfócitos, organizados em folhas linfoides periarteriolares e folículos e outros leucócitos. O restante do baço contém linhas sinusoides com células fagocíticas e sangue, denominado polpa vermelha.



Polpa vermelha: Um compartimento anatômico e funcional do baço composto por sinusoides vasculares, dispersos e dentre os quais existe grande número de hemácias, macrófagos, células dendríticas, linfócitos esparsos e plasmócitos. Os macrófagos da polpa vermelha limpam o sangue de microrganismos, outras partículas estranhas e hemácias danificadas.

Tonsilas palatinas (amígdalas)

As **tonsilas palatinas (amígdalas)** também pertencem ao sistema imune. Devido à sua posição especial na garganta e palato, suas células de defesa entram em contato com patógenos muito facilmente e **podem ativar o sistema imunológico imediatamente**. Seu tecido é composto principalmente por linfócitos. Além das tonsilas palatinas no lado direito e esquerdo, que são comumente chamadas apenas de tonsilas ou amígdalas, há também as adenoides acima do céu da garganta, a tonsila lingual (amígdala lingual) na base da língua e mais tecido linfático nas laterais da garganta. Este tecido linfático pode assumir a função das adenoides, se estas forem removidas.

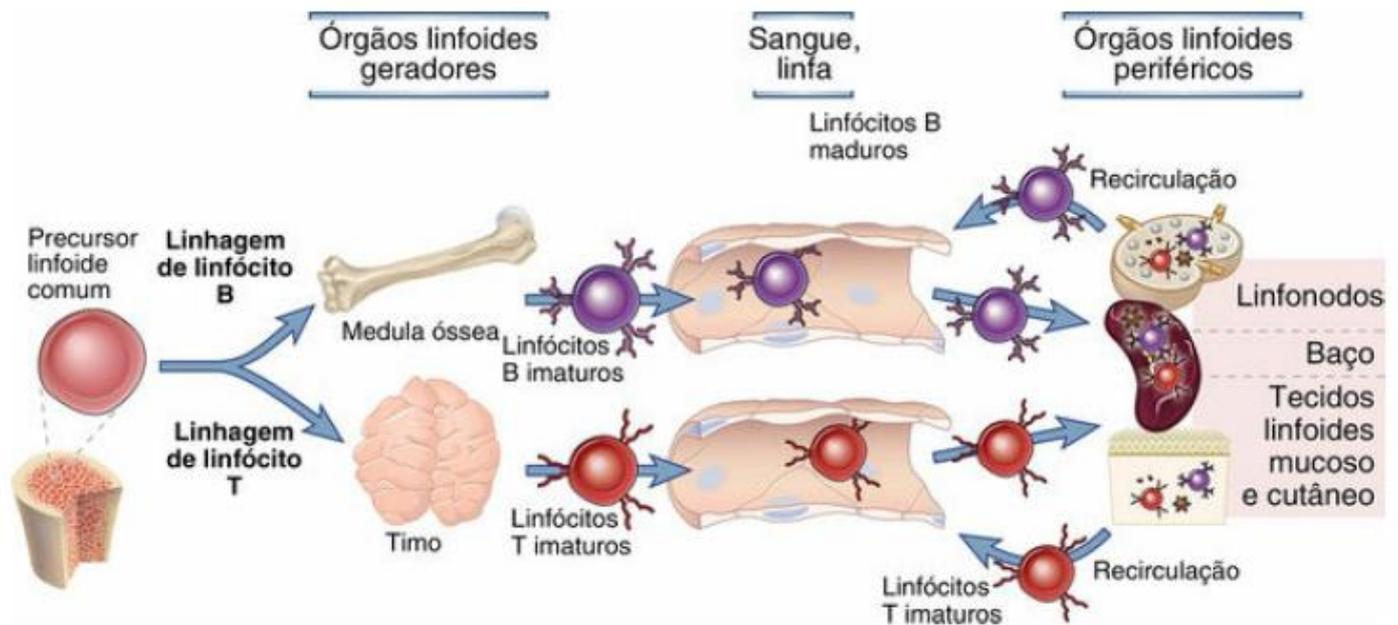
Tecido linfático associado ao intestino e a outras membranas mucosas do corpo

O **intestino** desempenha um papel fundamental na defesa do corpo contra patógenos. **Mais da metade de todas as células que produzem anticorpos são encontradas na parede intestinal**, especialmente na última porção do intestino delgado e no apêndice. Essas células reconhecem patógenos e outras substâncias não-próprias, os marcam e destroem. Elas também armazenam informações sobre essas substâncias não-próprias para poder reagir mais rapidamente no próximo contato. O intestino grosso também contém **bactérias residentes**, a chamada **flora intestinal**. Essas bactérias no intestino grosso dificultam que outros patógenos se estabeleçam e entrem no corpo. O sistema imunológico do intestino tolera as bactérias da flora intestinal.

Outras partes do corpo que podem servir como porta de entrada para patógenos também contêm tecido linfóide nas membranas mucosas. Esse tecido é chamado de **tecido linfóide associado à mucosa (MALT - do inglês mucosa-associated lymphoid tissue)**. Patógenos podem entrar no corpo através das vias aéreas ou do trato urinário, por exemplo. O tecido linfóide pode ser encontrado nos brônquios e nas mucosas do nariz, na bexiga urinária e na vagina com as **células de defesa diretamente abaixo da membrana mucosa**, onde impedem a adesão de bactérias e vírus.

A figura abaixo resume o que estudamos sobre as funções dos órgãos linfóides primários e secundários.





Legenda: *Maturação dos linfócitos: Os linfócitos se desenvolvem a partir de células-tronco da medula óssea, amadurecem nos órgãos linfoides geradores (medula óssea e timo para células B e T, respectivamente) e, então, circulam através do sangue aos órgãos linfoides secundários (linfonodos, baço e tecidos linfoides regionais, tais como tecidos linfoides associados à mucosa). As células T completamente maduras deixam o timo, mas as células B imaturas deixam a medula óssea e completam seu amadurecimento nos órgãos linfoides secundários. Os linfócitos imaturos podem responder aos antígenos estranhos nestes tecidos linfoides secundários ou retornar pela drenagem linfática ao sangue e recircular através de outros órgãos linfoides secundários.*

Fonte: Abbas, *Imunologia Celular e Molecular*, 6ª edição.

3 - Imunidade inata

Os mecanismos do **sistema imune inato** combatem os microrganismos ou toxinas que conseguem invadir o corpo. A resposta inata é geralmente desencadeada quando os microrganismos são identificados por **receptores de reconhecimento de padrões**, que reconhecem **componentes que são conservados** entre grandes grupos de microrganismos, ou quando células danificadas, lesionadas ou estressadas enviam sinais de alerta, muitos dos quais são reconhecidos pelos mesmos receptores que reconhecem patógenos. As **respostas imunes inatas não são específicas**, o que quer dizer que esses sistemas respondem aos patógenos de maneira genérica. Além disso, este sistema **não confere imunidade duradoura (memória)** contra um patógeno.

As principais funções do sistema imunológico inato incluem:

- Recrutamento de células imunes para locais de infecção através da produção de **mediadores químicos**, como as **citocinas**;
- Ativação da **cascata de complemento** para identificar bactérias, ativar células e promover a depuração de complexos de anticorpos ou células mortas;

- Identificação e remoção de substâncias estranhas presentes em órgãos, tecidos, sangue e linfa, por leucócitos especializados;
- Ativação do sistema imunológico adaptativo através de um processo conhecido como **apresentação de antígenos**;
- Atuação como **barreira física e química** aos agentes infecciosos, através de medidas físicas, como a **pele**, e medidas químicas, como **fatores de coagulação** no sangue, que são liberados após uma contusão ou outra lesão que rompe a barreira física de primeira linha (não confundir com barreira física ou química de segunda linha, como a barreira hematoencefálica, que protege o sistema nervoso dos patógenos que já obtiveram acesso ao corpo do hospedeiro).

3.1 - Reconhecimento de antígeno

As células do sistema imunológico inato usam **receptores de reconhecimento de padrões (PRRs** - do inglês *pattern recognition receptors*) para **reconhecer estruturas moleculares produzidas por patógenos**. PRRs são sensores do hospedeiro que detectam moléculas típicas dos patógenos. São proteínas expressas, principalmente, por células do sistema imunológico inato, como células dendríticas, macrófagos, monócitos, neutrófilos e células epiteliais, para identificar duas classes de moléculas: **padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs** - do inglês *pathogen-associated molecular patterns*), associados a patógenos microbianos, e **padrões moleculares associados a danos (DAMPs** - do inglês *damage-associated molecular patterns*), que estão associados a componentes das células do hospedeiro que são liberados durante a lesão ou a morte celular.

O reconhecimento de PAMPs extracelulares ou endossômicos é mediado por proteínas transmembranares conhecidas como **receptores do tipo toll (TLRs** - do inglês *toll-like receptors*). Os TLRs compartilham um *motif* estrutural típico, o **Leucine rich repeats (LRR)**, que lhes confere uma aparência específica e também é responsável pela funcionalidade do TLR. TLRs foram descobertos pela primeira vez em *Drosophila* e desencadeiam a síntese e secreção de citocinas e a ativação de outros mecanismos de defesa do hospedeiro necessários para respostas imunes inatas ou adaptativas. Até o momento, dez membros funcionais da família TLR foram descritos em humanos.

Os TLRs não são os únicos receptores da imunidade inata, mas são os mais estudados. Dentre os outros receptores, podemos citar: o **receptor de formil peptídeo**, o **receptor de manose** e o **receptor scavenger**.

3.2 - Barreiras anatômicas

As **barreiras anatômicas** incluem **barreiras físicas, químicas e biológicas**. As **superfícies epiteliais** formam uma barreira física impermeável à maioria dos agentes infecciosos, agindo como a **primeira linha de defesa contra organismos invasores**. A descamação do epitélio da pele também ajuda a remover bactérias e outros agentes infecciosos que aderiram às superfícies epiteliais. Além disso, a falta de vasos



sanguíneos, a incapacidade da epiderme de reter a umidade e a presença de glândulas sebáceas na derme fornecem um ambiente inadequado para a sobrevivência de microrganismos.

No **trato gastrointestinal e respiratório**, o movimento devido ao peristaltismo ou cílios, respectivamente, ajuda a remover agentes infecciosos. Além disso, o muco retém agentes infecciosos. A flora intestinal pode impedir a colonização de bactérias patogênicas, secretando substâncias tóxicas ou competindo com bactérias patogênicas por nutrientes ou aderência às superfícies celulares. Por fim, a ação das **lágrimas e saliva** ajuda a prevenir infecções dos olhos e da boca.

3.3 - Células da imunidade inata

A maioria dos leucócitos difere de outras células do corpo por não estarem fortemente associados a um órgão ou tecido específico. Portanto, sua função é semelhante à função de organismos unicelulares independentes. A maioria dos leucócitos é capaz de se mover livremente, interagir e capturar detritos celulares, partículas estranhas e microrganismos invasores (embora os macrófagos, mastócitos e células dendríticas sejam menos móveis). Ao contrário de muitas outras células do corpo, a maioria dos leucócitos da imunidade inata não pode se dividir ou se reproduzir por conta própria, mas são produtos de células-tronco hematopoiéticas multipotentes presentes na medula óssea.

Os **leucócitos da imunidade inata** incluem: **células assassinas naturais (*natural killers* ou NK), mastócitos, eosinófilos, basófilos, e as células fagocíticas, que incluem macrófagos, neutrófilos e células dendríticas**. Essas células funcionam dentro do sistema imunológico, identificando e eliminando patógenos que podem causar infecções. As células inatas também são mediadoras importantes no desenvolvimento de órgãos linfoides e na ativação do sistema imune adaptativo.

3.3.1 - Fagócitos

A **fagocitose** é uma característica importante da imunidade celular inata realizada por células chamadas fagócitos que **englobam, ou "engolem", patógenos ou partículas**. Os fagócitos geralmente vasculham o corpo em busca de patógenos, mas podem ser recrutados para locais específicos por **citocinas**, que são sinais moleculares altamente especializados.

Depois que um patógeno é englobado por um fagócito, ele fica preso em uma vesícula intracelular chamada **fagossomo**, que posteriormente se funde com outra vesícula chamada **lisossomo** para formar um **fagolisossomo**. O patógeno é morto pela atividade das **enzimas digestivas ou por radicais livres** liberados no fagolisossomo. As células fagocíticas do sistema imunológico incluem neutrófilos, macrófagos e células dendríticas.



Neutrófilos

Os **neutrófilos** são normalmente encontrados na corrente sanguínea e são o tipo de **fagócito mais abundante**, normalmente representando 50% a 60% do total de leucócitos em circulação. Durante a fase aguda da inflamação, principalmente como resultado de infecção bacteriana, os neutrófilos **migram para o local da inflamação** em um processo chamado **quimiotaxia** e são geralmente as **primeiras células a chegar ao local da infecção**.

Os grânulos dos neutrófilos contêm uma variedade de substâncias tóxicas que matam ou inibem o crescimento de bactérias e fungos. Os neutrófilos também atacam os patógenos produzindo agentes oxidantes fortes, incluindo peróxido de hidrogênio, radicais livres de oxigênio e hipoclorito. A medula óssea de um adulto saudável normal produz mais de 100 bilhões de neutrófilos por dia e mais de 10 vezes mais durante uma inflamação aguda.

Macrófagos

Macrófagos são grandes leucócitos fagocíticos, capazes de se **mover para fora do sistema vascular**, migrando através das paredes dos vasos capilares e entrando nas áreas entre as células em busca de patógenos invasores. Nos tecidos, os macrófagos específicos de órgãos são diferenciados das **células fagocíticas presentes no sangue**, chamadas **monócitos**. Os macrófagos são os **fagócitos mais eficientes** e podem fagocitar um número substancial de bactérias ou outras células ou microrganismos. A ligação de moléculas bacterianas a receptores na superfície de um macrófago o faz "engolir" e destruir as bactérias através da geração de uma "**explosão respiratória**", causando a liberação de espécies reativas de oxigênio. Os patógenos também estimulam o macrófago a produzir **quimiocinas**, que **recrutam outras células para o local da infecção**.

Macrófagos são células versáteis que residem nos tecidos e produzem uma ampla gama de produtos químicos, como enzimas, proteínas de complemento e citocinas. Eles também podem atuar como sequestradores que eliminam do corpo células lesadas e outros detritos e como **células apresentadoras de antígenos** que **ativam o sistema imunológico adaptativo**.

Células dendríticas

As **células dendríticas** são células fagocíticas que estão presentes em tecidos que fazem **contato com o ambiente externo**, principalmente a **pele** (onde geralmente são chamadas de **células de Langerhans**) e o revestimento mucoso interno do **nariz, pulmões, estômago e intestinos**. Elas receberam este nome devido à sua semelhança com dendritos neuronais, mas as células dendríticas não estão associadas ao sistema nervoso. As células dendríticas servem como um elo entre os tecidos corporais e o sistema imunológico inato e adaptativo, pois **apresentam antígenos aos linfócitos T**.



3.3.2 - Granulócitos

Granulócitos são leucócitos que possuem **grânulos no citoplasma**. Nesta categoria estão os neutrófilos, mastócitos, basófilos e eosinófilos. Eles secretam **mediadores químicos** envolvidos na **defesa contra parasitas** e em **reações alérgicas**.

Eosinófilos

Após a ativação, os **eosinófilos** secretam uma gama de proteínas e radicais livres altamente tóxicos e eficazes na **morte de parasitas**, mas também podem **danificar os tecidos durante uma reação alérgica**. A ativação e liberação de toxinas pelos eosinófilos são, portanto, fortemente reguladas para evitar qualquer destruição inadequada do tecido.

Basófilos

Quando ativados por um encontro com patógenos, os **basófilos** liberadores de **histamina** são importantes na **defesa contra parasitas** e desempenham um importante papel em **reações alérgicas**, como a asma.

Mastócitos

Os **mastócitos** residem no **tecido conjuntivo** e nas **membranas mucosas**. Eles estão intimamente associados à **cicatrização de feridas** e à **defesa contra patógenos**, mas também são frequentemente associados à **alergia e anafilaxia** (reações alérgicas graves que podem causar a morte). Quando ativados, os mastócitos liberam rapidamente grânulos característicos, ricos em **histamina e heparina**, juntamente com vários mediadores hormonais e quimiocinas, ou citocinas quimiotáticas no ambiente. A histamina dilata os vasos sanguíneos, causando os sinais característicos de inflamação e recruta neutrófilos e macrófagos.

3.3.3 - Células *natural killers*

As **células exterminadoras naturais (natural killers ou NK)** são **linfócitos** pertencentes ao sistema imune inato que não atacam diretamente os microrganismos invasores. Em vez disso, as células NK **destroem as células hospedeiras comprometidas**, como células **tumorais** ou infectadas por **vírus**, reconhecendo essas células por uma condição conhecida como "**perda de expressão do próprio**" (*missing self*). Este termo descreve células com baixos níveis de um marcador de superfície celular chamado **MHC I** (complexo principal de histocompatibilidade ou *major histocompatibility complex*) - uma situação que pode surgir em infecções virais de células hospedeiras.



Elas receberam o nome de exterminadoras naturais por causa da ideia inicial de que **não precisam ser ativadas para matar células com "perda de expressão do próprio"**. Por muitos anos, não era claro como as células NK reconheciam células tumorais e células infectadas. Sabe-se agora que a composição do MHC na superfície dessas células é alterada e as células NK são ativadas através do reconhecimento de "perda de expressão do próprio". As células normais do corpo não são reconhecidas e atacadas pelas células NK porque expressam antígenos MHC-próprios intactos.

3.4 - Inflamação

A inflamação é uma das primeiras respostas do sistema imunológico a infecções ou irritações e é estimulada por fatores químicos liberados pelas células lesadas e serve para estabelecer uma barreira física contra a disseminação da infecção e promover a cicatrização do tecido danificado após a eliminação dos patógenos.

A inflamação é produzida por **eicosanoides** e **citocinas**, que são **liberadas por células lesadas ou infectadas**. Eicosanoides incluem **prostaglandinas**, que produzem **febre** e a **dilatação dos vasos sanguíneos** associados à inflamação, e **leucotrienos**, que **atraem leucócitos**. Citocinas comuns incluem: **interleucinas** responsáveis pela **comunicação** entre os leucócitos; **quimiocinas** que promovem **quimiotaxia**; e **interferons** que têm **efeitos antivirais**, como desativar a síntese de proteínas na célula hospedeira. Fatores de crescimento e fatores citotóxicos também podem ser liberados. Essas citocinas e outros produtos químicos recrutam células imunológicas para o local da infecção e promovem a cicatrização do tecido danificado após a remoção dos patógenos.

Os fatores químicos produzidos durante a inflamação (histamina, bradicinina, serotonina, leucotrienos e prostaglandinas) sensibilizam os receptores de dor, causam vasodilatação local dos vasos sanguíneos e atraem fagócitos, especialmente neutrófilos. Os neutrófilos estimulam outras partes do sistema imunológico, liberando fatores que recrutam leucócitos e linfócitos adicionais. Citocinas produzidas por macrófagos e outras células do sistema imunológico inato mediam a resposta inflamatória. Essas citocinas incluem TNF, HMGB1 e IL-1.

A resposta inflamatória é caracterizada pelos seguintes sinais e sintomas:

- **Rubor**: vermelhidão da pele, devido ao aumento da circulação sanguínea local;
- **Calor**: aumento da temperatura local, como sensação de calor em torno de uma infecção localizada ou febre sistêmica;
- **Tumor**: inchaço dos tecidos afetados, como a garganta durante o resfriado comum ou as articulações afetadas pela artrite reumatoide;
- **Dor**: dor local, como articulações doloridas ou dor de garganta, ou em todo o corpo;
- **Perda de função**: possível disfunção dos órgãos ou tecidos envolvidos;
- **Aumento da produção de muco**, que pode causar sintomas como coriza ou tosse produtiva.



3.5 - Sistema complemento

O **sistema complemento** é caracterizado como uma **cascata bioquímica** que tem como função **atacar as superfícies de células invasoras**. Ele contém mais de 20 proteínas diferentes e recebe este nome por sua capacidade de "complementar" a morte de patógenos por anticorpos. O complemento é o **principal componente humoral da resposta imune inata**.

O sistema complemento consiste em várias proteínas pequenas que são sintetizadas principalmente pelo fígado (algumas são produzidas por macrófagos teciduais, monócitos sanguíneos e células epiteliais do sistema geniturinário e do trato gastrointestinal) e circulam no sangue como precursores inativos. Quando estimuladas por um dos vários gatilhos, as proteases do sistema clivam proteínas específicas para liberar citocinas e iniciam uma **cascata amplificadora de clivagens adicionais**.

A ativação do sistema complemento se dá pela ligação direta aos patógenos ou pela ligação das proteínas do complemento aos anticorpos que se ligaram aos patógenos. Este sinal de reconhecimento desencadeia uma resposta de morte rápida. A velocidade da resposta é resultado da **amplificação do sinal** que ocorre após a **ativação proteolítica sequencial de moléculas de complemento**, que também são proteases. Depois que as proteínas do complemento se ligam ao patógeno, elas ativam sua atividade de protease, que por sua vez ativa outras proteases do complemento, e assim por diante. Isso produz uma **cascata catalítica que amplifica o sinal inicial por feedback positivo controlado**. A cascata resulta na produção de peptídeos que **atraem células imunológicas, aumentam a permeabilidade vascular e opsonizam (revestem) a superfície de um patógeno, marcando-o para destruição**. Essa deposição de complemento também pode **matar células diretamente**, ao causar alterações na sua membrana plasmática.

Então, esquematizando, a cascata é composta por muitas proteínas plasmáticas que trabalham juntas para:

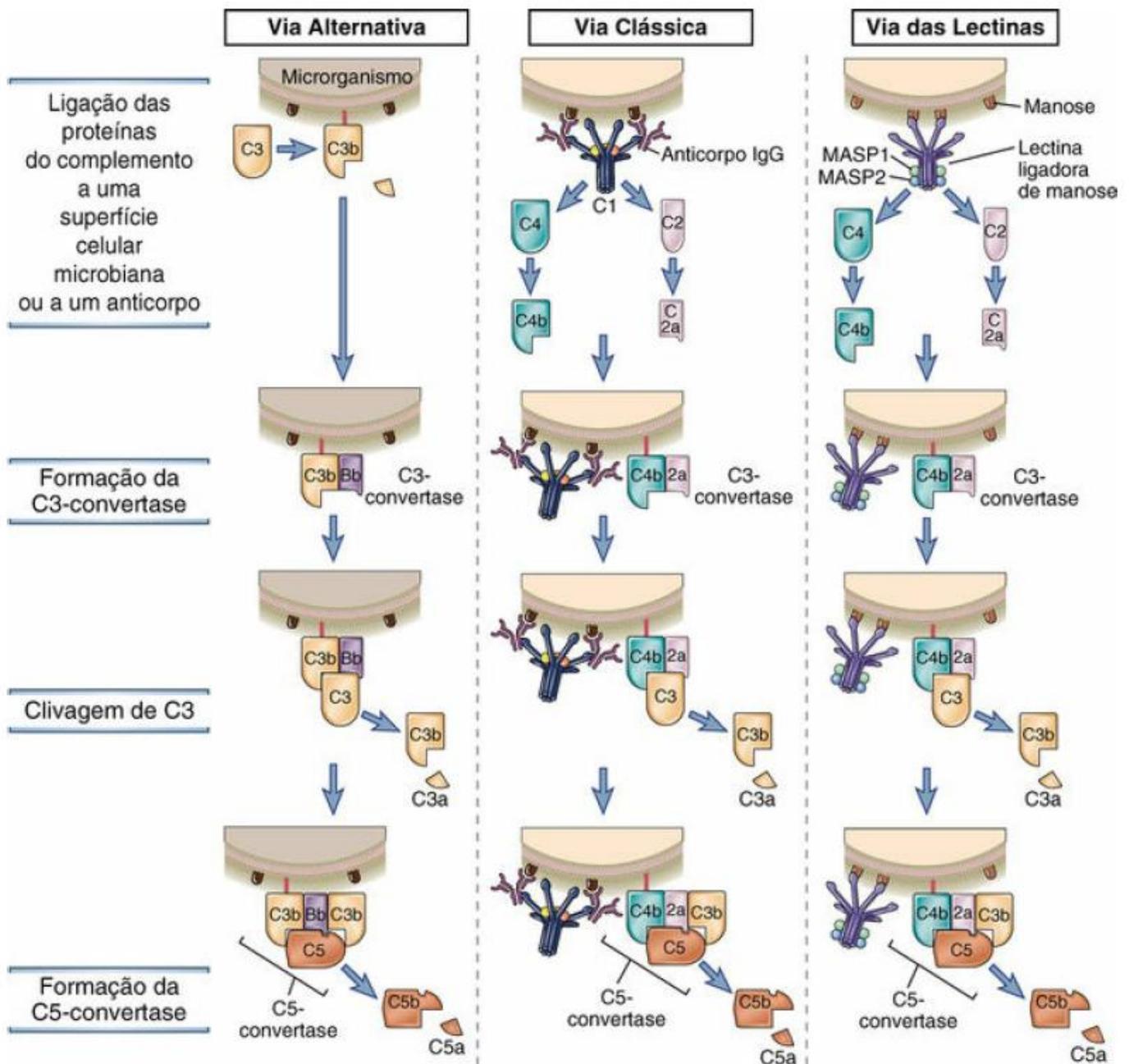
- desencadear o **recrutamento de células inflamatórias**;
- "marcar" patógenos para destruição por outras células, **opsonizando** ou revestindo a superfície do patógeno;
- formar "buracos" na membrana plasmática do patógeno, resultando em **citólise** da célula patogênica, causando a morte do patógeno;
- eliminar do corpo **complexos antígeno-anticorpo** neutralizados.

Três vias bioquímicas ativam o sistema do complemento: a via clássica do complemento, a via alternativa do complemento e a via da lectina.

- **Via clássica**: começa quando o anticorpo se liga à bactéria;
- **Via alternativa**: inicia "espontaneamente" e é ativada na superfície das células microbianas na ausência de anticorpo;
- **Via da lectina**: começa quando as lectinas se ligam à manose dos microrganismos.

Vejamos as três vias de ativação do sistema complemento esquematizadas na figura a seguir.





Legenda: Etapas iniciais da ativação do complemento pelas vias alternativa, clássica e das lectinas. A via alternativa é ativada pela ligação do C3b a diversas superfícies ativadoras, como as paredes celulares microbianas; a via clássica é iniciada pela ligação do C1 aos complexos antígeno-anticorpo; e a via das lectinas é ativada pela ligação de uma lectina plasmática a microrganismos. O C3b que é gerado pela ação da C3-convertase que se liga à superfície celular microbiana ou ao anticorpo e torna-se um componente da enzima que cliva C5 (C5-convertase) e inicia as etapas seguintes na ativação do complemento. As etapas posteriores de todas as três vias são as mesmas (mostrado na próxima figura), e o complemento ativado de todas as três vias serve às mesmas funções.

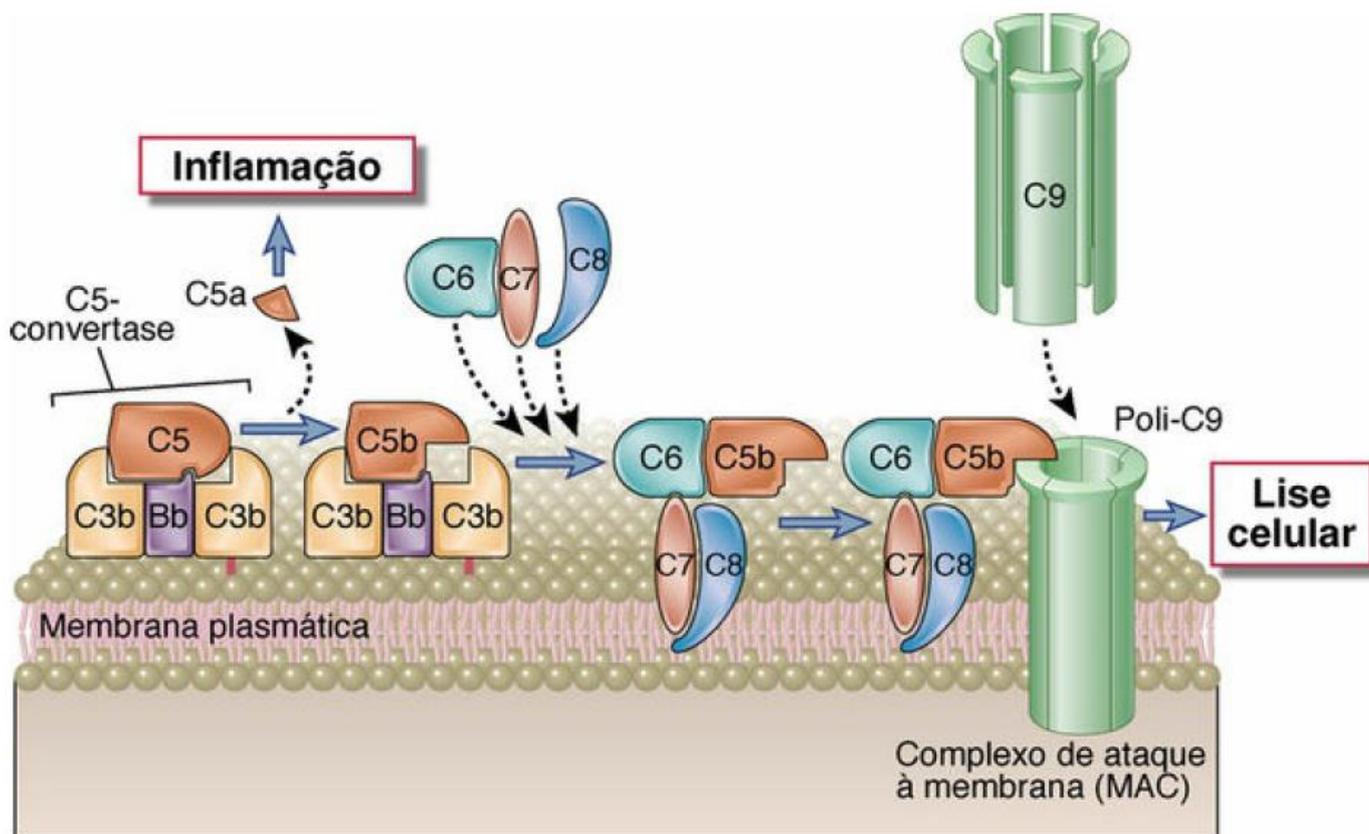
Fonte: Abbas, *Imunologia Celular e Molecular*, 6ª edição.

C5a é uma proteína quimiotática importante, ajudando a recrutar células inflamatórias. C3a e C5a têm atividade de anafilatoxina, desencadeando diretamente a degranulação de mastócitos, além de aumentar a permeabilidade vascular e a contração muscular lisa. C5b inicia a via de ataque à membrana,



que resulta no **complexo de ataque à membrana (MAC)** - do inglês *membrane attack complex*), consistindo em **C5b, C6, C7, C8 e C9** polimérico. MAC é o **produto final citolítico da cascata de complemento**, forma um canal transmembranar, que causa **lise osmótica da célula alvo**. Por fim, as células de Kupffer e outros tipos de células de macrófagos ajudam a limpar patógenos revestidos por complemento.

Vejamos como se dá a formação do MAC na figura abaixo.



Legenda: Etapas finais da ativação do complemento e formação do MAC. A C5-convertase associada à célula cliva C5 e gera C5b, que fica ligada à convertase. C6 e C7 ligam-se sequencialmente e o complexo C5b,6,7 se insere na membrana plasmática; em seguida, ocorre a inserção de C8. Até 15 moléculas de C9 podem, então, polimerizar em torno do complexo para formar o MAC, o que cria poros e induz a lise celular. O C5a liberado na proteólise do C5 estimula a inflamação.

Fonte: Abbas, *Imunologia Celular e Molecular*, 6ª edição.



Resumindo, o sistema complemento aciona as seguintes funções imunológicas:

- **Fagocitose:** por antígenos opsonizantes (C3b tem atividade opsonizante mais importante);

- **Inflamação**: atraindo macrófagos e neutrófilos;
- **Complexo de ataque à membrana** (MAC): rompendo a parede celular de bactérias.

O sistema complemento é um dos assuntos mais difíceis dentro da disciplina de imunologia, por isso deixei bem esquematizado e ilustrado para facilitar o entendimento. Agora vamos ver como este conteúdo é cobrado em prova.



(SELECON - Prefeitura de Boa Vista - RR - 2020) O sistema de complemento é composto por diversas proteínas plasmáticas circulantes que atuam como mediadores da resposta inflamatória nos seres humanos. A via clássica de ativação de complemento se difere da via alternativa por utilizar, em seu processo, os complementos do tipo:

- A) C₁, C₂ e C₅
- B) C₂, C₃ e C₄
- C) C₁, C₂ e C₄
- D) C₂, C₃ e C₅

Comentários:

Conforme podemos ver na figura que ilustra as etapas iniciais da ativação do complemento pelas vias alternativa, clássica e das lectinas, a via clássica utiliza os complementos dos tipos **C₁, C₂ e C₄**, ao passo que a via alternativa é ativada pela ligação do C₃b a diversas superfícies ativadoras.

Gabarito: alternativa C.

(UFG - 2018) Uma criança de cinco anos de idade apresentou febre, vômitos em jato, inapetência, astenia, irritação e cefaleia intensa. A hipótese diagnóstica foi de meningite, e o médico assistente suspeitou de deficiência do sistema complemento, uma vez que as infecções foram recorrentes. Considerando que os resultados das dosagens de C₃, C₄ e C₅ foram normais e a dosagem de C₉ foi diminuída, a função deficitária do sistema complemento é no mecanismo de

- A) recrutamento de células inflamatórias.
- B) ativação de linfócitos B.
- C) lise celular.
- D) opsonização.



Comentários:

Letra A: errada. C9 não participa do recrutamento de células inflamatórias. Essa função é exercida pela C5a.

Letra B: errada. C9 não tem função de ativação de linfócitos B.

Letra C: correta. Conforme estudamos, C9 faz parte do complexo de ataque à membrana (MAC), que tem como função a lise da célula alvo. **Este é o nosso gabarito.**

Letra D: errada. C9 não realiza opsonização, essa função é realizada principalmente pela C3b.

4 - Imunidade adaptativa

O **sistema imune adaptativo**, também conhecido como **sistema imune adquirido** ou **sistema imune específico**, é um subsistema do sistema imune geral composto por células e processos sistêmicos **altamente especializados** que eliminam patógenos ou impedem sua proliferação.

Assim como o sistema inato, o sistema adquirido inclui componentes de **imunidade humoral** e componentes de **imunidade mediados por células**. Ao contrário do sistema imune inato, o sistema imunológico adquirido é **altamente específico** para diversos patógenos. A imunidade adquirida também é capaz de fornecer uma **proteção duradoura**, como por exemplo, alguém que se recupera do sarampo fica protegido contra essa patologia por toda a vida. Em outros casos, no entanto, não ocorre a proteção vitalícia, como por exemplo em casos de infecção por *Helicobacter pylori*. Tal fato se relaciona à capacidade da imunidade adquirida de criar **memória imunológica** após uma resposta inicial a um patógeno específico, o que leva a uma **resposta aumentada** nos encontros subsequentes com esse mesmo patógeno. Esse processo de imunidade adquirida é a base da **vacinação**.

A resposta adquirida do sistema imunológico destrói patógenos invasores e as moléculas tóxicas que eles produzem. Contudo, às vezes o sistema adquirido é **incapaz de distinguir moléculas estranhas prejudiciais de moléculas inofensivas**, o que leva ao surgimento de **alergias**, como a rinite alérgica ou a asma.

Enquanto na imunidade inata os receptores específicos de patógenos já estão codificados na linhagem germinativa, na imunidade adquirida os receptores específicos de patógenos são adquiridos ao longo da vida.

O sistema imune adquirido é altamente adaptável devido à **hipermutação somática** (um processo de mutações somáticas aceleradas) e da **recombinação V(D)J** (uma recombinação genética irreversível dos segmentos gênicos dos receptores de antígenos). Esse mecanismo permite que **um pequeno número de genes gere um grande número de receptores de antígenos diferentes**, que são então expressos de forma exclusiva em cada linfócito. Como o rearranjo gênico leva a uma mudança irreversível no DNA de cada célula, todas as progênes (descendentes) dessa célula herdam genes que codificam a mesma especificidade de receptor, incluindo os linfócitos B de memória e os linfócitos T de memória, que são os elementos chave para a imunidade específica de longa duração.



As células que realizam a resposta adquirida são conhecidas como **linfócitos**. O corpo humano possui cerca de 2 trilhões de linfócitos, constituindo 20 a 40% dos leucócitos. O sangue periférico contém 2% de linfócitos circulantes, o restante circula dentro dos tecidos e do sistema linfático.

A resposta imune por anticorpos e a resposta imune mediada por células são conduzidas por dois linfócitos diferentes (linfócitos B e linfócitos T, respectivamente), que são derivados das mesmas células-tronco hematopoiéticas multipotentes e são morfologicamente indistinguíveis um do outro até depois de ativados. Os **linfócitos T** também podem ser chamados de linfócitos **timodependentes** e os **linfócitos B** também podem ser chamados de linfócitos **timo-independentes**.

Conforme estudamos anteriormente, os progenitores dos linfócitos T migram da medula óssea para o timo, onde são chamados **timócitos**, e neste órgão se desenvolvem em linfócitos T. Em humanos, aproximadamente 1–2% do *pool* de linfócitos recircula a cada hora para otimizar as chances de encontrar um antígeno específico nos tecidos linfoides secundários (ou periféricos). Em indivíduos adultos, os órgãos linfoides periféricos contêm linfócitos B e T em pelo menos três estágios de diferenciação:

- **linfócitos *naive***: células que não amadureceram, deixaram a medula óssea ou o timo, entraram no sistema linfático, mas ainda não encontraram seu antígeno cognato;
- **linfócitos efetores**: foram ativados por seu antígeno cognato e estão ativamente envolvidos na eliminação de um patógeno;
- **linfócitos de memória**: sobreviventes de infecções passadas.



A imunidade adquirida é desencadeada quando um patógeno escapa do sistema imune inato, gerando sinais de perigo, que ativam células dendríticas. As principais funções do sistema imune adquirido incluem:

- Reconhecimento e diferenciação de antígenos específicos "não-próprios" dos "próprios", durante o processo de apresentação do antígeno;
- Geração de respostas específicas para eliminar ao máximo patógenos ou células infectadas por patógenos;
- Desenvolvimento da memória imunológica, na qual os patógenos são "lembrados" através dos linfócitos B de memória e linfócitos T de memória.

Nos seres humanos, leva cerca de quatro a sete dias para o sistema imune adaptativo montar uma resposta significativa.

4.1 - Linfócitos B

Os linfócitos B são as células responsáveis pela **síntese de anticorpos** que circulam no plasma sanguíneo e na linfa e são os principais componentes da **imunidade humoral**. Anticorpos (também conhecidos como **imunoglobulina, Ig**), são proteínas grandes em **forma de Y** usadas pelo sistema imunológico para identificar e neutralizar estruturas estranhas (**antígenos**).

Os linfócitos B expressam um único receptor de célula B (**BCR** - do inglês *B cell receptor*), neste caso, uma molécula de anticorpo ligada à membrana. Todo BCR de qualquer clone de linfócitos B reconhece e se liga a apenas um antígeno específico. Uma diferença importante entre os linfócitos B e os linfócitos T é como cada célula "vê" um antígeno. Os linfócitos T reconhecem seu antígeno cognato em uma forma processada (um peptídeo em uma molécula de MHC), enquanto os linfócitos B reconhecem antígenos em sua forma nativa.

Depois que um linfócito B encontra seu antígeno específico e recebe sinais adicionais de um linfócito T auxiliar (tipo predominantemente Th2), diferencia-se em uma célula efetora, conhecida como **plasmócito**. Os plasmócitos são células de **vida curta (2 a 3 dias)** que **secretam anticorpos**. Esses anticorpos se ligam aos antígenos, tornando-os alvos mais fáceis para os fagócitos e desencadeiam a cascata do complemento. Aproximadamente 10% dos plasmócitos sobrevivem para se tornar linfócitos B de memória de longa duração antígeno-específicos. Já preparadas para produzir anticorpos específicos, essas células podem ser recrutadas para responder rapidamente se o mesmo patógeno reinfectar o hospedeiro, enquanto o hospedeiro ainda apresenta poucos ou nenhum sintoma.

A ligação antígeno-anticorpo pode desencadear cinco mecanismos imunológicos diferentes:

- **Aglutinação**: reduz o número de unidades infecciosas a serem tratadas;
- **Ativação do complemento**: causa inflamação e lise celular;
- **Opsonização**: revestimento do antígeno com o anticorpo para aumentar a fagocitose;
- **Citotoxicidade mediada por células dependente de anticorpos (ADCC** - do inglês *antibody-dependent cellular cytotoxicity*): anticorpos ligados à célula alvo causam destruição por macrófagos, eosinófilos e células NK;
- **Neutralização**: bloqueia a adesão de bactérias e vírus à mucosa.

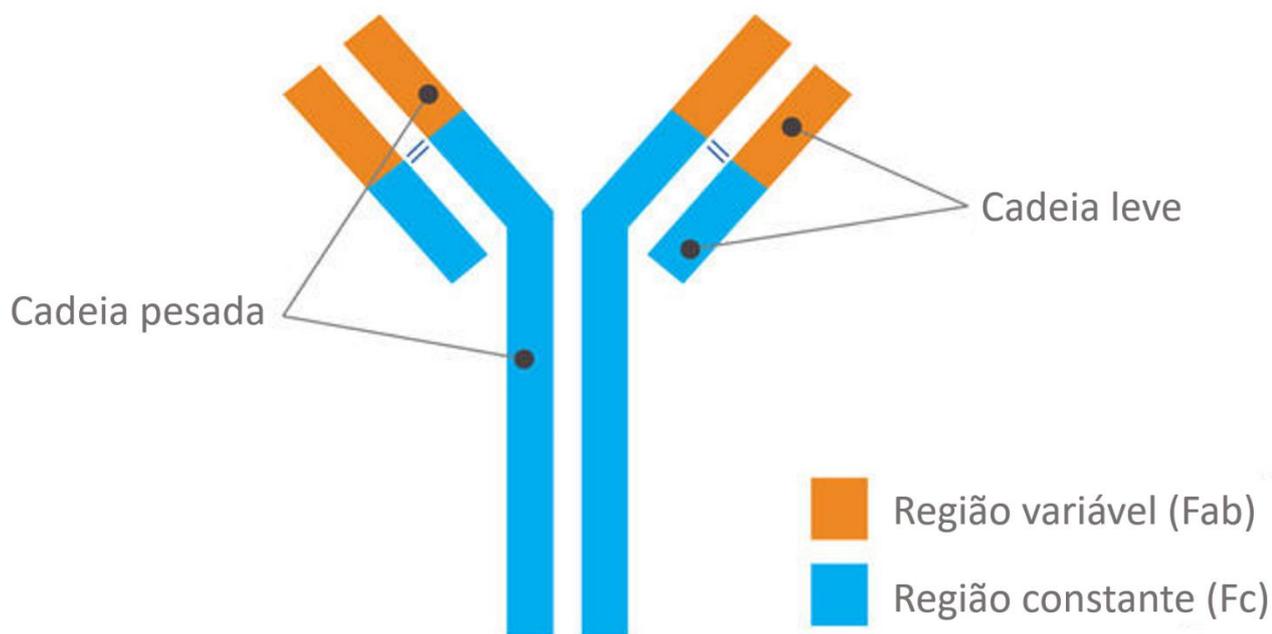


Nas respostas por anticorpos, os **linfócitos B** são ativados para **secretar anticorpos** (também chamados de **imunoglobulinas**). Os anticorpos circulam pela corrente sanguínea e se ligam a um antígeno estranho, causando a sua inativação. **Antígenos** são quaisquer **substâncias que estimulam a resposta imune adquirida**.

4.1.1 - Anticorpos

Os **anticorpos** (Ab), também conhecidos como **imunoglobulinas** (Ig) são glicoproteínas que constituem a maior parte da fração gama globulina das proteínas plasmáticas. Trata-se de uma proteína grande em **forma de Y** produzida principalmente por **plasmócitos** e usada pelo sistema imunológico para **neutralizar patógenos** como bactérias e vírus. Cada ponta do "Y" (**região Fab**) de um anticorpo contém um **paratopo** (análogo a uma **fechadura**) que é específico para um **epítopo** específico (análogo a uma **chave**) em um antígeno, permitindo que essas duas estruturas se liguem com precisão. Usando esse mecanismo de ligação, um anticorpo pode marcar um microrganismo ou uma célula infectada para ser atacada por outros componentes do sistema imunológico ou neutralizar diretamente seu alvo (por exemplo, inibindo uma parte de um microrganismo essencial para sua invasão e sobrevivência). Dependendo do antígeno, a ligação pode impedir o processo biológico causador da doença ou ativar macrófagos para destruir a substância estranha. A capacidade de um anticorpo se comunicar com os outros componentes do sistema imunológico é mediada por sua **região Fc** (localizada na base do "Y"), que contém um sítio de glicosilação conservado envolvido nessas interações.

Em relação à sua estrutura, os anticorpos são tipicamente compostos por unidades estruturais básicas - cada uma com **duas grandes cadeias pesadas e duas pequenas cadeias leves**. Existem vários tipos diferentes de cadeias pesadas de anticorpos que definem os cinco tipos diferentes de **fragmentos cristalizáveis (Fc** - do inglês *crystallisable fragments*) que podem ser ligados aos **fragmentos de ligação ao antígeno (Fab)**. **Os cinco tipos diferentes de regiões Fc permitem que os anticorpos sejam agrupados em cinco isotipos** (conforme veremos mais adiante).



Legenda: Estrutura geral de um anticorpo (imunoglobulina) evidenciando suas principais estruturas. Enquanto a região Fc define o isotipo do anticorpo, a região Fab é responsável pela sua especificidade.

Apesar de os anticorpos possuírem uma estrutura geral muito parecida, uma pequena região na extremidade da proteína é extremamente variável (**região Fab**), permitindo a existência de **milhões de**

anticorpos com as estruturas das extremidades ligeiramente diferentes, ou sítios de ligação ao antígeno. Tal região é conhecida como **região hipervariável**, o que permite que cada uma das variantes possa se ligar a um antígeno diferente. Essa enorme diversidade de **paratopos** de anticorpos nos fragmentos de ligação a antígenos permite que o sistema imunológico reconheça uma variedade igualmente ampla de antígenos.

A especificidade de ligação dos anticorpos é gerada através de eventos aleatórios de recombinação de um grupo de segmentos de genes que codificam diferentes sítios de ligação aos antígenos (paratopos), seguidos por mutações aleatórias nessa área do gene do anticorpo, que criam uma diversidade adicional. Este **processo de recombinação que produz uma diversidade de paratopos de anticorpos clonais** é chamado **recombinação V (D) J** ou VJ. Basicamente, o paratopo do anticorpo é poligênico, composto por três genes, V, D e J. Cada locus do paratopo também é polimórfico, de modo que durante a produção do anticorpo, um alelo de V, um de D e um de J é escolhido. Esses segmentos gênicos são então reunidos usando recombinação gênica aleatória para produzir o paratopo. A **região onde os genes são recombinados aleatoriamente** é a **região hipervariável** usada para reconhecer diferentes antígenos em uma base clonal.

Os genes de anticorpos também se reorganizam em um processo chamado **troca de isotipo** que **altera um tipo de fragmento Fc da cadeia pesada para outro**, criando um **isotipo diferente** do anticorpo que retém a região variável específica do antígeno. Isso permite que um único anticorpo seja usado por diferentes tipos de receptores Fc, expressos em diferentes partes do sistema imunológico.



Interação antígeno-anticorpo

O **paratopo** do **anticorpo** interage com o **epítopo** do **antígeno**. Normalmente, um antígeno contém epítomos distintos em sua superfície, que se organizam de forma descontínua.

Anticorpo e antígeno interagem por complementaridade espacial (**modelo chave e fechadura**). As forças moleculares envolvidas na interação Fab-epítopo são fracas e inespecíficas, o que significa que a ligação entre anticorpo e antígeno é reversível e a afinidade do anticorpo em relação a um antígeno é relativa, e não absoluta. Essa ligação relativamente fraca quer dizer que **é possível que um anticorpo reaja de maneira cruzada com antígenos distintos com diferentes afinidades relativas**.

Frequentemente, uma vez que um anticorpo e um antígeno se ligam, eles se tornam um **imunocomplexo**, que funciona como uma estrutura única e pode atuar como um antígeno por si só, sendo reconhecido por outros anticorpos.



Da mesma forma, os **haptenos** são **pequenas moléculas que não provocam resposta imune por si mesmas**, mas uma vez que se ligam às proteínas, o **complexo resultante hapteno-carreador se torna antigênico**.

Os anticorpos se apresentam sob diferentes categorias conhecidas como **classes** ou **isotipos**. Em mamíferos placentários existem **cinco isotipos de anticorpos**, denominados **IgA, IgD, IgE, IgG e IgM**. Cada um deles é nomeado com um prefixo "Ig" de imunoglobulina (sinônimo de anticorpo) e diferem em suas propriedades biológicas, locais de atuação e capacidade de lidar com antígenos diferentes, conforme descrito na tabela a seguir. Os diferentes sufixos dos isotipos de anticorpos indicam os **diferentes tipos de cadeias pesadas** que o anticorpo possui, com cada classe de cadeia pesada nomeada em ordem alfabética: **α (alfa), γ (gama), δ (delta), ε (epsilon) e μ (mu)**, que dão origem às imunoglobulinas IgA, IgG, IgD, IgE e IgM, respectivamente.



Classe	Estrutura	Descrição
IgA	Principalmente dímero (também monômero e trímero)	Encontrado em áreas mucosas , como intestino, trato respiratório e trato urogenital. Também encontrado na saliva, lágrimas e leite materno .
IgD	Monômero	Funciona principalmente como um receptor de antígeno nos linfócitos B imaturos (que não foram expostos a antígenos). É capaz de ativar basófilos e mastócitos para produzir fatores antimicrobianos.
IgE	Monômero	Liga-se a alérgenos e desencadeia a liberação de histamina dos mastócitos e basófilos e está envolvido na alergia (hipersensibilidade imediata) . Também protege contra parasitas helmínticos .
IgG	Monômero	Fornece a maioria da imunidade baseada em anticorpos contra patógenos invasores (opsonização, ativação do complemento, citotoxicidade mediada por célula e dependente de anticorpo, imunidade neonatal, inibição por retroalimentação dos linfócitos B). O único anticorpo capaz de atravessar a placenta para conferir imunidade passiva ao feto.
IgM	Monômero ou pentâmero	Expresso na superfície dos linfócitos B (como monômero) e na forma secretada (como pentâmero) com avidéz muito alta. Elimina patógenos nos estágios iniciais da imunidade humoral mediada por linfócitos B antes que haja IgG suficiente.

O isotipo de anticorpo de um linfócito B muda durante o desenvolvimento e a ativação da célula. **Os linfócitos B imaturos, que nunca foram expostos a um antígeno, expressam apenas o isotipo IgM em uma forma ligada à superfície celular**. O linfócito B, nesta forma pronta para responder, é conhecido como



"linfócito B *naive*" e expressa na superfície IgM e IgD. A co-expressão de ambos os isotipos de imunoglobulina torna o linfócito B pronto para responder ao antígeno.

A ativação dos linfócitos B segue o envolvimento da molécula de anticorpo ligada à célula com um antígeno, fazendo com que a célula se divida e se diferencie em uma célula produtora de anticorpos, o **plasmócito**, que **começa a produzir anticorpo em uma forma secretada em vez de uma forma ligada à membrana**. Algumas células filhas dos linfócitos B ativados sofrem troca de isotipo, um mecanismo que faz com que a produção de anticorpos mude de IgM ou IgD para outros isotipos de anticorpos, IgE, IgA ou IgG, que têm papéis definidos no sistema imunológico.

Assim sendo, os anticorpos podem ocorrer em duas formas físicas: uma forma **solúvel**, que é secretada da célula e se torna livre no plasma sanguíneo, e uma forma **ligada à membrana**, que é anexada à superfície de um linfócito B e é chamada de receptor de célula B (**BCR**). Na maioria dos casos, a **interação do linfócito B com um linfócito T auxiliar é necessária para produzir a ativação completa do linfócito B** e, portanto, a geração de anticorpos após a ligação ao antígeno. Anticorpos solúveis são liberados no sangue, nos tecidos e em muitas secreções para continuar buscando por microrganismos invasores.



(SELECON - Prefeitura de Boa Vista - RR - 2020) As proteínas plasmáticas se destacam no organismo humano pela sua diversidade de funções, dentre essas se destacam as imunoglobulinas responsáveis pela imunidade humoral. A classe de imunoglobulina mais abundante secretada no sangue durante a fase inicial de uma resposta primária por anticorpos é a:

- A) IgA
- B) IgE
- C) IgG
- D) IgM

Comentários:

A classe de imunoglobulina que elimina patógenos nos **estágios iniciais** da imunidade humoral mediada por linfócitos B, antes que haja IgG suficiente, é a **IgM**.

Gabarito: alternativa D.

(IBFC - SESACRE - 2019) Os anticorpos são proteínas circulantes produzidas em resposta à exposição a estruturas não próprias, conhecidas como antígenos. Sobre os anticorpos, assinale a alternativa incorreta.

- A) São mediadores da imunidade inata



- B) São sintetizados exclusivamente por linfócitos B
- C) Todas as moléculas de anticorpos compartilham as mesmas características estruturais básicas
- D) É um mecanismo de imunidade adaptativa ou adquirida

Comentários:

Letra A: INCORRETA. Os anticorpos são mediadores da **imunidade adaptativa ou adquirida**, e não da imunidade inata. **Este é o nosso gabarito.**

Letra B: correta. Os linfócitos B são as únicas células que produzem anticorpos.

Letra C: correta. A estrutura básica dos anticorpos é bastante semelhante (em forma de Y).

Letra D: correta. Os anticorpos são elementos da imunidade adaptativa ou adquirida.

4.1.2 - Resposta humoral

Um linfócito B identifica patógenos quando os anticorpos em sua superfície se ligam a um antígeno estranho específico. Este **complexo antígeno-anticorpo é absorvido pelo linfócito B e processado por proteólise em peptídeos**. O linfócito B exibe esses peptídeos antigênicos em suas moléculas superficiais de **MHC classe II**. Essa combinação de MHC e antígeno atrai um **linfócito T auxiliar**, que libera linfocinas e ativa o linfócito B. Quando o linfócito B ativado começa a se dividir, sua prole (plasmócitos) secreta milhões de cópias do anticorpo que reconhece esse antígeno. Esses anticorpos circulam no plasma sanguíneo e na linfa, ligam-se a patógenos que expressam o antígeno e os marcam para destruição por ativação do **complemento**, ou para captação e destruição por **fagócitos**. Os anticorpos também podem neutralizar os patógenos diretamente, ligando-se a toxinas bacterianas ou interferindo nos receptores que vírus e bactérias usam para infectar células.

4.2 - Linfócitos T

Existem dois subtipos principais de linfócitos T: o linfócito T **citotóxico (CD8)** e o linfócito T **auxiliar (CD4)**. Além disso, existem também os linfócitos T reguladores, que desempenham um importante papel na modulação da resposta imune. Vamos estudar cada um deles separadamente.

4.2.1 - Linfócito TCD8 (citotóxico)

Os **linfócitos T citotóxicos (TCD8)** são um subgrupo de linfócitos T que **induzem a morte de células** infectadas por vírus (e outros patógenos), células danificadas ou disfuncionais.

Assim como nos linfócitos B, cada tipo de linfócito T reconhece um antígeno diferente. Os linfócitos T citotóxicos são ativados quando seu receptor de células T (**TCR** - do inglês *T-cell receptor*) se liga a esse



antígeno específico em um complexo com o receptor **MHC de classe I** de outra célula. O reconhecimento desse complexo MHC-antígeno é auxiliado por um **co-receptor** no linfócito T, chamado **CD8**.

Uma vez ativado, o linfócito T citotóxico passa por um processo chamado **seleção clonal**, no qual ganha funções e se divide rapidamente para produzir um exército de células efetoras. O linfócito T circula por todo o corpo em busca de células onde os receptores do MHC I carreguem esse antígeno. Quando um linfócito T ativado entra em contato com essas células, libera **citotoxinas**, como a **perfurina**, que **forma poros na membrana plasmática da célula alvo**, permitindo a entrada de íons, água e toxinas, causando a ruptura ou **lise**. Outra toxina, chamada **granulisina** (uma protease), induz a célula alvo a sofrer **apoptose** (morte celular). A morte de células hospedeiras pelos linfócitos T é particularmente importante na **prevenção da replicação de vírus**.

Para limitar danos extensos ao tecido durante uma infecção, a ativação do linfócito T citotóxico é rigorosamente controlada e, em geral, requer um sinal de ativação muito forte do complexo MHC-antígeno ou sinais de ativação adicionais fornecidos pelos linfócitos T auxiliares.

Na resolução da infecção, a maioria das células efetoras morre e os fagócitos as eliminam, mas **algumas dessas células permanecem como células de memória**. Em um encontro posterior com o mesmo antígeno, essas células de memória se diferenciam rapidamente em células efetoras, reduzindo drasticamente o tempo necessário para montar uma resposta eficaz.

4.2.2 - Linfócito TCD₄ (auxiliar)

Os **linfócitos T auxiliares (TCD₄) regulam as respostas imunes inatas e adaptativas** e ajudam a determinar quais respostas imunes o corpo produz para um determinado patógeno. Essas células **não possuem atividade citotóxica** e não matam células infectadas ou eliminam patógenos diretamente. Em vez disso, elas **controlam a resposta imune direcionando outras células** para realizar essas tarefas.

Os linfócitos T auxiliares expressam receptores de células T (**TCRs**) que reconhecem o antígeno ligado às moléculas de **MHC de Classe II**. O complexo MHC-antígeno também é reconhecido pelo **co-receptor CD₄** do linfócito auxiliar, que recruta moléculas dentro do linfócito T que são responsáveis pela sua ativação.

Os linfócitos T auxiliares apresentam uma associação mais fraca com o complexo MHC-antígeno do que a associação observada para os linfócitos T citotóxicos, o que significa que muitos receptores (cerca de 200 a 300) no linfócito T auxiliar devem ser ligados por um complexo MHC-antígeno para ativar o linfócito auxiliar, enquanto os linfócitos T citotóxicos podem ser ativados pelo envolvimento de uma única molécula de MHC-antígeno.

A ativação dos linfócitos T auxiliares também requer maior tempo de interação com uma célula apresentadora de antígeno. A **ativação de um linfócito T auxiliar em repouso faz com que ele libere citocinas que influenciam a atividade de muitos tipos de células**, incluindo a **APC** (célula apresentadora de antígeno, do inglês - *Antigen-Presenting Cell*) que o ativou. Os sinais de citocinas produzidos pelos linfócitos T auxiliares **umentam a função microbicida dos macrófagos e a atividade dos linfócitos T**



citotóxicos. Além disso, a ativação dos linfócitos T auxiliares provoca uma regulação positiva das moléculas expressas na superfície do linfócito T, como o ligante CD40 (também chamado CD154), que fornece sinais estimuladores extras normalmente necessários para **ativar os linfócitos B produtores de anticorpos**.



O **vírus da imunodeficiência humana (HIV)** liga-se ao **CD4** e a um receptor de quimiocina na superfície do linfócito T auxiliar para conseguir entrar na célula.

Assim sendo, a relevância dos linfócitos T auxiliares CD4+ é destacada durante uma infecção pelo HIV. O HIV é capaz de subverter o sistema imunológico, atacando especificamente os linfócitos **TCD4+**, precisamente as células que podem impulsionar a liberação do vírus, mas também as células que impulsionam a imunidade contra todos os outros patógenos encontrados durante a vida de um organismo (causando a **imunossupressão** e facilitando a ocorrência de **infecções oportunistas**).

O número de linfócitos TCD4 e TCD8 no sangue é frequentemente usado para monitorar a progressão da infecção pelo HIV.

4.2.3 - Respostas imunológicas Th₁, Th₂, Treg e Th₁₇

Classicamente, dois tipos de respostas de linfócitos T auxiliares CD4+ efetores podem ser **induzidos por uma célula apresentadora de antígeno** (APC) profissional, designados **Th₁** e **Th₂**. Os fatores que determinam se uma infecção desencadeia uma resposta do tipo Th₁ ou Th₂ não são totalmente compreendidos, mas a resposta gerada desempenha um papel importante na **eliminação de diferentes patógenos**.

A **resposta Th₁** é caracterizada pela produção de **interferon-gama (IFN-γ)**, que ativa as **atividades bactericidas dos macrófagos**, e induz os **linfócitos B a produzir anticorpos opsonizantes** (marcadores de fagocitose) e fixadores de complemento, e leva à **imunidade mediada por células**. Em geral, as respostas Th₁ são **mais eficazes contra patógenos intracelulares** (vírus e bactérias que estão dentro das células hospedeiras).

A **resposta Th₂** é caracterizada pela liberação de **Interleucina 5 (IL₅)**, que induz **eosinófilos na eliminação de parasitas**. A resposta Th₂ também produz **Interleucina 4 (IL₄)**, o que facilita a **troca do isotipo do linfócito B**. Em geral, as respostas Th₂ são **mais eficazes contra bactérias extracelulares, parasitas**, incluindo **helmintos e toxinas**. Como os linfócitos T citotóxicos, a maioria dos linfócitos auxiliares CD4+ morre na resolução da infecção, restando alguns como linfócitos de memória CD4+.



Cada vez mais há fortes evidências de uma diversidade mais ampla nos subconjuntos de linfócitos T auxiliares CD₄⁺ efetores. Os **linfócitos T reguladores (Treg)** foram identificados como importantes reguladores negativos da imunidade adaptativa, pois **limitam e suprimem o sistema imunológico para controlar respostas imunes aberrantes a autoantígenos**, um mecanismo importante no **controle do desenvolvimento de doenças autoimunes**.

Os linfócitos T auxiliares 17 (**Th17**) são um subconjunto de linfócitos auxiliares (gerados a partir de células TCD₄⁺) **pró-inflamatórios**, caracterizados pela produção de **interleucina 17 (IL-17)**. Eles estão relacionados aos linfócitos T reguladores e os sinais que fazem com que os Th17s se diferenciem inibem a diferenciação de Treg. No entanto, os Th17s são distintos das linhagens Th1 e Th2 em termos de desenvolvimento. Os linfócitos Th17 desempenham um papel importante na manutenção das **barreiras mucosas** e contribuem para a eliminação de patógenos nas superfícies mucosas. Eles também foram implicados em **distúrbios autoimunes e inflamatórios**. A perda de populações de linfócitos Th17 nas superfícies mucosas tem sido associada à **inflamação crônica** e **translocação bacteriana**.

O fator de crescimento transformador beta (**TGF-β**), interleucina 6 (**IL-6**), interleucina 21 (**IL-21**) e interleucina 23 (**IL-23**) contribuem para a formação de Th17 em camundongos e humanos. Dessa forma, os linfócitos Th17 são diferenciados quando os linfócitos T *naive* são expostos às citocinas mencionadas acima. Essas citocinas são produzidas por células apresentadoras de antígenos (APCs) ativadas após o contato com patógenos.



Linfócitos Th1: Um subgrupo de linfócitos T auxiliares CD₄⁺ que secretam um grupo particular de citocinas, incluindo **IFN-γ**, e cuja principal função é estimular a **defesa contra infecções mediada por fagócitos**, especialmente contra microrganismos intracelulares.

Linfócitos Th2: Um subgrupo funcional de linfócitos T auxiliares CD₄⁺ que secretam um grupo particular de citocinas, incluindo **IL-4, IL-5 e IL-3**, e cuja principal função é estimular **reações imunes mediadas por IgE e eosinófilo/mastócito**.

Linfócitos Th17: Um subgrupo funcional de linfócitos T auxiliares CD₄⁺ que secretam um grupo particular de citocinas, incluindo **IL-17 e IL-22**, que são **protetoras contra infecções bacterianas e fúngicas** e também medeiam **reações inflamatórias nas doenças autoimunes e outras doenças inflamatórias**.



(UFG - 2018) Os microrganismos *Trypanosoma cruzi*, *Leishmania spp.*, *Toxoplasma gondii* e *Plasmodium spp.* apresentam mecanismos de patogenicidade que contribuem para a sobrevivência intracelular. A combinação para uma resposta imunológica adequada a estes patógenos é

- A) IL-12 com diferenciação de linfócito th₁, secreção de IFN γ , indução de fagocitose e produção de óxido nítrico.
- B) IL-4 com diferenciação de linfócito th₂, secreção de IL-5, indução de desgranulação e produção de histamina.
- C) TNF com diferenciação de linfócito th₁₇, secreção de IL-17, indução de inflamação e produção de células mieloides.
- D) TGF β com diferenciação de linfócito t regulador, secreção de IL-10, indução de supressão e produção de IL-10 e TGF β .

Comentários:

Letra A: correta. A resposta Th₁ é caracterizada pela produção de interferon-gama (IFN- γ), que ativa os macrófagos, induz os linfócitos B a produzir anticorpos opsonizantes (marcadores de fagocitose) e fixadores de complemento, e leva à imunidade mediada por células. Em geral, as respostas Th₁ são mais eficazes contra **patógenos intracelulares**, que é o caso dos protozoários apresentados no enunciado. **Este é o nosso gabarito.**

Letra B: errada. A resposta Th₂ é caracterizada pela liberação de Interleucina 5 (IL₅), que induz eosinófilos na depuração de parasitas. A resposta Th₂ também produz Interleucina 4 (IL₄), o que facilita a troca do isotipo do linfócito B. Em geral, **as respostas Th₂ são mais eficazes contra bactérias extracelulares**, parasitas, incluindo helmintos e toxinas.

Letra C: errada. Os linfócitos T auxiliares 17 (Th₁₇) são um subconjunto de células auxiliares pró-inflamatórias definidas pela produção de interleucina 17 (IL-17). Os linfócitos Th₁₇ desempenham um papel importante na manutenção das barreiras mucosas e contribuem para a liberação de patógenos nas superfícies mucosas. Eles também estão implicados em desordens autoimunes e inflamatórias.

Letra D: errada. Este conjunto de respostas imunológicas não é o mais efetivo para a situação apresentada, de patógenos intracelulares.

4.3 - Reconhecimento de antígenos

Conforme já estudamos, as células do sistema imunológico adaptativo são os linfócitos B e T, que são responsáveis pela resposta imune humoral e pela resposta imune mediada por células, respectivamente. Também vimos que os linfócitos T citotóxicos (TCD₈) **reconhecem apenas antígenos acoplados às moléculas de MHC de classe I**, enquanto os linfócitos T auxiliares (TCD₄) e linfócitos T reguladores **reconhecem apenas antígenos acoplados às moléculas de MHC de classe II**.

Em contraste, o **receptor específico de antígeno do linfócito B** é uma **molécula de anticorpo** na superfície desta célula, e **reconhece patógenos inteiros sem a necessidade de processamento do antígeno**. Cada linhagem de linfócitos B expressa um anticorpo diferente, de modo que o conjunto



completo de receptores de antígenos dos linfócitos B representa todos os anticorpos que o corpo pode fabricar.

Vamos entender o mecanismo de apresentação de antígenos aos linfócitos T por moléculas de MHC no tópico a seguir.

4.3.1 - Apresentação de antígenos

Os linfócitos B e T transportam moléculas receptoras que reconhecem alvos específicos. Os **linfócitos T** reconhecem um alvo "não próprio", como um patógeno, **somente depois que os antígenos** (pequenos fragmentos do patógeno) **são processados e apresentados** em combinação com um receptor "próprio" chamado molécula do **complexo principal de histocompatibilidade (MHC** - do inglês *major histocompatibility complex*). Em humanos, o MHC também é chamado de **sistema antígeno leucocitário humano (HLA** - do inglês *human leukocyte antigen*).

A imunidade adquirida depende da capacidade das células imunológicas de distinguir entre as próprias células do corpo e os invasores indesejados. As células saudáveis do hospedeiro expressam antígenos "**auto**" ou "**próprios**". Esses antígenos são diferentes daqueles na superfície de bactérias, ou na superfície de células hospedeiras infectadas por vírus (antígenos "**não próprios**" ou "**estranhos**"). A resposta imune adquirida é desencadeada pelo reconhecimento do antígeno estranho acoplado a uma molécula de MHC.

Todas as **células nucleadas** são capazes de apresentar antígenos através das moléculas do **MHC de classe I**. Algumas células denominadas "**células apresentadoras de antígenos profissionais**" (APCs - do inglês *professional antigen-presenting cells*), possuem **tanto o MHC de classe I quanto o MHC de classe II**. As APCs incluem as **células dendríticas**, os **linfócitos B** e os **macrófagos**, e possuem ligantes especiais reconhecidos pelos receptores nos linfócitos T, sendo especialmente equipadas para apresentar antígenos e estimular linfócitos T *naive*.



Molécula do complexo maior de histocompatibilidade (MHC): Uma proteína heterodimérica membranar codificada no locus MHC que serve como uma molécula apresentadora de peptídeos para o reconhecimento pelos linfócitos T. Existem dois tipos estruturalmente distintos de moléculas de MHC.

Moléculas do complexo maior de histocompatibilidade de classe I (MHC I, do inglês *class I major histocompatibility complex molecule*): presentes na maioria das células



nucleadas, ligam peptídeos derivados de proteínas citosólicas e são reconhecidas pelos linfócitos TCD8+.

Moléculas do complexo maior de histocompatibilidade de classe II (MHC II, do inglês *class II major histocompatibility complex molecule*): estão amplamente restritas a células dendríticas, macrófagos e linfócitos B, ligam peptídeos derivados de proteínas extracelulares que são internalizadas pelas vesículas endocíticas ou fagocíticas e são reconhecidas pelos linfócitos TCD4+.



(FAUEL - Pref. Guarapuava/PR - 2019) O sistema Imune pode adquirir auto-tolerância por meio de alguns mecanismos. Assinale a alternativa **INCORRETA** para estes mecanismos:

- A) Por meio da deleção clonal de linfócitos T autorreativos.
- B) Por meio da deleção clonal de linfócitos B autorreativos.
- C) Por meio da supressão funcional de linfócitos T e B autorreativos.
- D) Por meio das células APCs clássicas.

Comentários:

Letra A: correta. A deleção clonal de linfócitos autorreativos contribui para eliminar linfócitos que reagem com moléculas "próprias", logo, é um mecanismo que contribui para a auto-tolerância.

Letra B: correta. Está correta pela mesma justificativa da alternativa A.

Letra C: correta. A supressão de linfócitos autorreativos contribui para inibir a ação de linfócitos que reagem com moléculas "próprias", logo, é um mecanismo que contribui para a auto-tolerância.

Letra D: INCORRETA. As células apresentadoras de antígeno profissionais (APCs) não interferem nos mecanismos de auto-tolerância ou auto-reatividade. **Este é o nosso gabarito.**

4.4 - Memória imunológica

Quando os linfócitos B e T são ativados e começam a se replicar, alguns de seus descendentes se tornam **células de memória de vida longa**. Durante a vida de um indivíduo, essas células de memória lembram cada patógeno específico encontrado e podem gerar uma forte resposta se o patógeno for detectado novamente. Após a interação com um antígeno encontrado anteriormente, as células de memória apropriadas são selecionadas e ativadas. Dessa maneira, **as exposições subsequentes a um**



antígeno produzem uma resposta imune mais forte e mais rápida. A memória imunológica pode ser do tipo memória de curto prazo passiva ou memória de longo prazo ativa.

4.4.1 - Memória passiva

A **memória passiva** é geralmente de **curto prazo**, durando entre alguns dias e vários meses. Os recém-nascidos não tiveram exposição prévia a microrganismos e são particularmente vulneráveis a infecções. Várias formas de proteção passiva são **fornecidas pela mãe**. No útero, a **IgG materna** é transportada diretamente **através da placenta**, para que, ao nascer, os bebês tenham altos níveis de anticorpos, com a mesma gama de especificidades de antígenos que sua mãe. O **leite materno** também contém anticorpos (principalmente **IgA**) que são transferidos para o intestino do bebê, protegendo contra infecções bacterianas, até que o recém-nascido possa sintetizar seus próprios anticorpos.

Essa imunidade é considerada passiva porque o feto, na verdade, não produz células de memória ou anticorpos, mas apenas os "empresta". A imunidade passiva de curto prazo também pode ser transferida artificialmente de um indivíduo para outro através de soro rico em anticorpos.

4.4.2 - Memória ativa

Em geral, a **imunidade ativa** é de **longo prazo** e pode ser adquirida por uma **infecção** seguida pela ativação dos linfócitos B e T, ou adquirida artificialmente por **vacinas**, em um processo chamado **imunização**.

Historicamente, as doenças infecciosas têm sido a principal causa de morte na população humana. Dois fatores importantes foram desenvolvidos para combater sua disseminação: saneamento e imunização. A imunização (comumente chamada de vacinação) é a indução deliberada de uma resposta imune e representa a manipulação mais eficaz do sistema imunológico desenvolvida pela ciência. As imunizações são bem-sucedidas porque utilizam a especificidade natural do sistema imunológico e sua indutibilidade.

O princípio por trás da **imunização** é a **introdução de um antígeno**, derivado de um organismo causador de doença, que **estimula o sistema imunológico** a desenvolver imunidade protetora contra esse organismo, mas que por si só **não causa os efeitos patogênicos** desse organismo.

A maioria das **vacinas virais** é baseada em **vírus vivos atenuados**, enquanto muitas **vacinas bacterianas** são baseadas em **componentes acelulares** de microrganismos, incluindo componentes de toxinas inofensivos. Muitos antígenos derivados de vacinas acelulares não induzem fortemente uma resposta adaptativa, e a maioria das vacinas bacterianas exige a adição de adjuvantes que ativam as células apresentadoras de antígenos do sistema imunológico inato para aumentar a **imunogenicidade**.





Estamos falando de antígenos desde o início da aula, mas você sabe o que são antígenos e a origem dessa nomenclatura?

Um antígeno é definido como **qualquer substância que se liga a um anticorpo específico e provoca uma resposta imune adaptativa.**

O termo **antígeno**, que em inglês é "**antigen**", deriva da expressão "**antibody generator**", que significa **gerador de anticorpos.**

4.5 - Citocinas

As **citocinas** são um grupo de **pequenas proteínas** (~ 5 a 20 kDa) que são importantes na **sinalização celular**. Por serem peptídeos, não são capazes de atravessar a bicamada lipídica das células para entrar no citoplasma.

As citocinas incluem **quimiocinas**, **interferons** (IFN), **interleucinas** (IL), **linfocinas** e **fatores de necrose tumoral** (TNF). Hormônios e fatores de crescimento geralmente não estão incluídos neste grupo. As citocinas são produzidas por uma ampla gama de células, incluindo células imunológicas, como macrófagos, linfócitos B, linfócitos T e mastócitos, bem como células endoteliais, fibroblastos e várias células estromais. Uma determinada citocina pode ser produzida por mais de um tipo de célula.

Elas agem através de receptores e são especialmente importantes no sistema imunológico, uma vez que **modulam o equilíbrio entre as respostas imunes humoral e celular** e **regulam a maturação, o crescimento e a capacidade de resposta de determinadas populações celulares**. Algumas citocinas aumentam ou inibem a ação de outras citocinas de maneiras complexas.

São importantes em estados de saúde e de doença, especificamente nas respostas do hospedeiro à infecção, respostas imunes, inflamação, trauma, sepse, câncer e reprodução.





Nomenclatura das citocinas

As citocinas foram classificadas como linfocinas, interleucinas e quimiocinas, com base em sua função presumida, célula de secreção ou alvo de ação. Como as citocinas são caracterizadas por considerável **redundância** e **pleiotropismo**, algumas dessas distinções se tornaram obsoletas.

- O termo **interleucina** foi inicialmente usado para as citocinas cujos alvos presumidos são principalmente leucócitos. Hoje em dia este termo é amplamente utilizado para designar moléculas de citocinas mais recentes e tem pouca relação com sua função presumida. A grande maioria é produzida por linfócitos T auxiliares.

- **Linfocinas**: produzidas por linfócitos;
- **Monocinas**: produzidas por monócitos;
- **Interferons**: envolvidos em respostas antivirais;
- **Fatores estimuladores de colônias**: auxiliam no crescimento de células em meios semissólidos;
- **Quimiocinas**: mediadoras da quimioatração (quimiotaxia) entre células.

Uma classificação que se mostra mais útil na prática clínica divide citocinas imunológicas entre aquelas que melhoram as **respostas imunes celulares, tipo 1** (TNF α , IFN- γ , etc.) e **tipo 2** (TGF- β , IL-4, IL-10, IL-13, etc.), que favorecem as **respostas de anticorpos**. As citocinas em um desses dois grupos tendem a inibir os efeitos das citocinas do outro grupo, característica que pode estar relacionada com a patogênese dos distúrbios autoimunes.

Várias citocinas inflamatórias são **induzidas pelo estresse oxidativo**. O fato de as citocinas desencadearem a liberação de outras citocinas e também levarem ao aumento do estresse oxidativo as torna importantes na **inflamação crônica**, bem como em outras respostas imunes, como febre e produção de proteínas de fase aguda pelo fígado (como IL-1,6, IL-12, IFN- α).

As citocinas também desempenham um papel nas vias anti-inflamatórias e são um possível tratamento para dor causada por inflamação ou lesão de nervo periférico. **Existem citocinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias** que regulam essa via.





As **citocinas que medeiam a imunidade inata** são produzidas principalmente por **macrófagos ativados** e incluem as seguintes:

- o TNF e a IL-1 são mediadores de reações inflamatórias agudas e microrganismos;
- as quimiocinas recrutam leucócitos para locais de inflamação;
- a IL-12 e IL-18 estimulam a produção da citocina ativadora de macrófago IFN- γ ;
- os IFNs tipo I são citocinas antivirais;
- a IL-10 é um inibidor de macrófagos e células dendríticas;
- IL-23 e IL-27 regulam respostas inflamatórias dependentes dos linfócitos T.

Essas citocinas trabalham nas respostas da imunidade inata e diferentes classes de microrganismos, e algumas (IL-12, IL-18, IL-23, IL-27) modificam respostas imunes adquiridas que se seguem à resposta imune inata.

As **citocinas que medeiam e regulam as respostas imunes adquiridas** são produzidas principalmente por **linfócitos T estimulados por antígenos**, e elas incluem as seguintes:

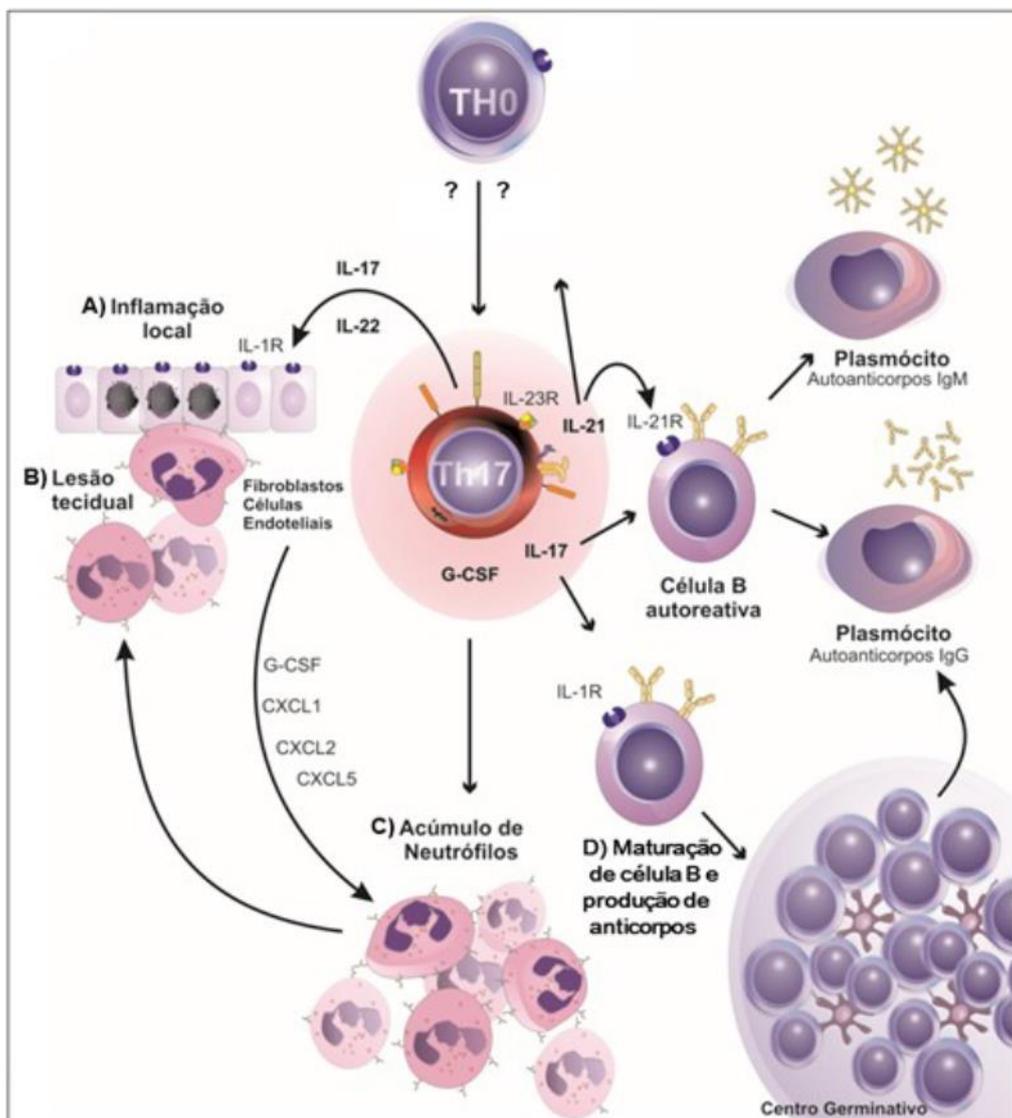
- a IL-2 é um fator de crescimento do linfócito T;
- a IL-4 estimula a produção de IgE e o desenvolvimento de linfócitos Th2 a partir de linfócitos T auxiliares *naives*;
- a IL-5 ativa eosinófilos;
- a IL-13 promove produção de IgE, secreção de muco e fibrose tecidual na doença alérgica e infecções parasitárias;
- o IFN- γ é um ativador de macrófagos e contribui para diferenciação de linfócitos T auxiliares produtores de IFN- γ ;
- o TGF- β inibe a proliferação de linfócitos T e a ativação de leucócitos.

Fonte: Abbas, Imunologia Celular e Molecular, 6ª edição.





(UFG - 2018) A representação esquemática a seguir ilustra um conjunto de alterações imunológicas evidenciadas no lúpus eritematoso sistêmico (A, B, C, D). Tais alterações decorrem da ação de uma subpopulação específica de linfócito T auxiliar que secreta diferentes citocinas.



As citocinas responsáveis pela diferenciação desse linfócito T auxiliar são:

- A) IL-2 e TGF-beta.
- B) IL-12 e TNF-alfa.
- C) IL-4, IL-13 e IL-10.
- D) TGF-beta, IL-6 e IL-21.

Comentários:

A figura evidencia uma subpopulação de linfócitos T auxiliares pró-inflamatórios chamados Th₁₇, que são definidos pela produção de interleucina 17 (IL-17). Estes linfócitos estão associados a distúrbios autoimunes e inflamatórios. O fator de crescimento transformador beta (**TGF-β**), interleucina 6 (**IL-6**), interleucina 21 (**IL-21**) e interleucina 23 (**IL-23**) contribuem para a formação de Th₁₇.

A alternativa que apresenta as citocinas responsáveis pela diferenciação do linfócito Th₁₇ é a letra D.

Gabarito: letra D.

6 - Considerações Finais

Chegamos ao final de mais uma aula. A imunologia é um assunto bastante extenso e que despensa nas provas de concursos. Então, estudem bastante, façam revisões e resolvam muitas questões sobre o tema.

Além das questões comentadas ao longo da aula, eu também disponibilizei várias questões de concursos recentes no final deste PDF. Não esqueçam de conferir e praticar bastante.

Se tiverem dúvidas, sugestões ou críticas fiquem à vontade para entrar em contato comigo no fórum de dúvidas. Também podem me seguir no meu canal do Instagram. Estou sempre à disposição para ajudá-los.

Ana Cristina Lopes

Instagram: <https://www.instagram.com/prof.anacristinalopes/>



LISTA DE QUESTÕES



O sistema imunológico

1. (ADM&TEC - Pref. Serra Talhada/PE - 2018 - adaptada) Leia as afirmativas a seguir:

- I. Os linfócitos B saem maduros da medula óssea, enquanto os linfócitos T precisam migrar para o Timo, onde irão sofrer o processo de maturação.
- II. Quando os monócitos migram para os tecidos, eles se transformam em macrófagos, que são células com baixo poder de fagocitose.

Marque a alternativa CORRETA:

- A) As duas afirmativas são verdadeiras.
- B) A afirmativa I é verdadeira, e a II é falsa.
- C) A afirmativa II é verdadeira, e a I é falsa.
- D) As duas afirmativas são falsas.

2. (IADES - PCDF - 2016) O sistema imune é formado por células e moléculas responsáveis pela resposta imunológica à introdução de substâncias estranhas. Quanto às respostas imunológicas, assinale a alternativa correta.

- A) A imunidade nativa é a defesa que se desenvolve em resposta a infecções.
- B) Uma pessoa que se curar após adquirir sarampo possuirá maior quantidade de linfócitos em razão da imunidade adquirida, porém as respectivas células ainda não possuirão anticorpos específicos.
- C) Na imunidade humoral, os linfócitos T reagem à presença de microrganismos, bloqueando infecções.
- D) As respostas imunológicas adquiridas possuem diversas características, sendo duas delas a especificidade e a diversidade, segundo as quais há uma resposta específica para cada antígeno, inclusive para diferentes porções de uma proteína complexa, um polissacarídeo ou outra macromolécula.
- E) A vacinação, espécie de imunidade passiva, causa ao organismo exposição a infecções, gerando especificidade e memória.



3. (IADES - HUOL-UFRN - 2013) Considerando que o sistema imune tem importante papel na defesa do corpo contra microrganismos infecciosos, não faz (em) parte do sistema imunológico o(s), a(s)

- A) baço.
- B) células NK.
- C) leucócitos.
- D) timo.
- E) trombócitos.

4. (IADES - HUOL-UFRN - 2013) A função do sistema imunológico é a defesa contra substâncias estranhas, incluindo microrganismos e macromoléculas como proteínas e polissacarídeos, e a reação do organismo contra esses agentes é denominada imunidade. No entanto, a imunidade pode ser classificada como inata ou natural, imunidade adquirida, imunidade celular e imunidade humoral. Quanto aos componentes celulares que fazem parte de cada tipo de imunidade, assinale a alternativa correta.

- A) Imunidade inata ou natural: linfócitos; imunidade adquirida: anticorpos; imunidade celular: células NK, e, imunidade humoral: linfócitos T.
- B) Imunidade inata ou natural: IgM e IgG; imunidade adquirida: neutrófilos; imunidade celular; macrófagos; e, imunidade humoral: linfócitos B.
- C) Imunidade inata ou natural: células fagocitárias; imunidade adquirida: basófilos; imunidade celular: células NK; e, imunidade humoral: anticorpos.
- D) Imunidade inata ou natural: células fagocitárias; imunidade adquirida: linfócitos; imunidade celular: linfócitos T; e, imunidade humoral: linfócitos B.
- E) Imunidade inata ou natural: leucócitos; imunidade adquirida: sistema complemento; imunidade celular: monócitos; e, imunidade humoral: linfócitos B.

Imunidade inata

5. (IBFC - SESACRE - 2019 - adaptada) A imunidade inata é a primeira resposta aos microrganismos que previne, controla e elimina a infecção do hospedeiro por patógenos. Qual dos elementos a seguir não pertence à imunidade inata?

- A) Células dendríticas



- B) Linfócitos T e B
- C) Sistema complemento
- D) Células fagocíticas

Imunidade adaptativa

6. (UFG - 2018) Uma paciente do sexo feminino, de 15 anos de idade, foi diagnosticada aos oito anos com alergia a proteínas do leite de vaca e ao trigo. A persistência do quadro clínico resultou na necessidade de evicção dos alérgenos. A opção terapêutica a ser considerada, no caso dessa paciente ingerir um destes alimentos, é a administração de

- A) Anti-IgA.
- B) Anti-IgE.
- C) Anti-IgG.
- D) Anti-IgM.

7. (IADES - SES-DF - 2014) A memória imunológica provém das células denominadas

- A) neutrófilos.
- B) basófilos.
- C) linfócitos.
- D) eosinófilos.
- E) monócitos.

8. (IADES - MEJC-UFRN - 2013) Assinale a alternativa que não apresenta mecanismos de defesa inespecíficos a parasitas.

- A) Bactérias existentes em glândulas sebáceas.
- B) Sistema humoral.
- C) Neutrófilos existentes no sangue.
- D) Sistema fagocitário mononuclear.
- E) Secreções de mucosas, como mucina ou ácido clorídrico.



QUESTÕES COMENTADAS



HORA DE
PRATICAR!

O sistema imunológico

1. (ADM&TEC - Pref. Serra Talhada/PE - 2018 - adaptada) Leia as afirmativas a seguir:

- I. Os linfócitos B saem maduros da medula óssea, enquanto os linfócitos T precisam migrar para o Timo, onde irão sofrer o processo de maturação.
- II. Quando os monócitos migram para os tecidos, eles se transformam em macrófagos, que são células com baixo poder de fagocitose.

Marque a alternativa CORRETA:

- A) As duas afirmativas são verdadeiras.
- B) A afirmativa I é verdadeira, e a II é falsa.
- C) A afirmativa II é verdadeira, e a I é falsa.
- D) As duas afirmativas são falsas.

Comentários:

I: certa. Os linfócitos B completam todo seu processo de maturação na medula óssea enquanto os linfócitos T precisam passar um período no timo para completar seu amadurecimento.

II: errada. Quando os monócitos migram para os tecidos, eles se transformam em macrófagos. Os macrófagos são os fagócitos mais eficientes e podem fagocitose um número substancial de bactérias ou outras células ou microrganismos.

Portanto, a afirmativa I é verdadeira e a II é falsa.

Gabarito: alternativa B.



2. (IADES - PCDF - 2016) O sistema imune é formado por células e moléculas responsáveis pela resposta imunológica à introdução de substâncias estranhas. Quanto às respostas imunológicas, assinale a alternativa correta.

- A) A imunidade nativa é a defesa que se desenvolve em resposta a infecções.
- B) Uma pessoa que se curar após adquirir sarampo possuirá maior quantidade de linfócitos em razão da imunidade adquirida, porém as respectivas células ainda não possuirão anticorpos específicos.
- C) Na imunidade humoral, os linfócitos T reagem à presença de microrganismos, bloqueando infecções.
- D) As respostas imunológicas adquiridas possuem diversas características, sendo duas delas a especificidade e a diversidade, segundo as quais há uma resposta específica para cada antígeno, inclusive para diferentes porções de uma proteína complexa, um polissacarídeo ou outra macromolécula.
- E) A vacinação, espécie de imunidade passiva, causa ao organismo exposição a infecções, gerando especificidade e memória.

Comentários:

A **alternativa A** está incorreta. A **imunidade inata** é a defesa que se desenvolve em resposta a infecções.

A **alternativa B** está incorreta. A infecção por sarampo gera memória imunológica, que se caracteriza pela presença de linfócitos T e B de memória, sendo que estes últimos **produzirão anticorpos específicos**.

A **alternativa C** está incorreta. Na **imunidade humoral**, os **linfócitos B** reagem à presença de microrganismos, produzindo **anticorpos**.

A **alternativa D** está correta e é o gabarito da questão. A **especificidade** e a **diversidade** são características importantes da imunidade **adquirida**.

A **alternativa E** está incorreta. A vacinação gera **imunidade ativa** e **não expõe** o organismo a infecções. O princípio por trás da **imunização** é a **introdução de um antígeno**, derivado de um organismo causador de doença, que **estimula o sistema imunológico** a desenvolver imunidade protetora contra esse organismo, mas que por si só **não causa os efeitos patogênicos** desse organismo.

3. (IADES - HUOL-UFRN - 2013) Considerando que o sistema imune tem importante papel na defesa do corpo contra microrganismos infecciosos, não faz (em) parte do sistema imunológico o(s), a(s)

- A) baço.
- B) células NK.
- C) leucócitos.
- D) timo.
- E) trombócitos.



Comentários:

A **alternativa A** está incorreta. O baço é um órgão linfóide secundário. Logo, faz parte do sistema imunológico.

A **alternativa B** está incorreta. As células exterminadoras naturais (*natural killers* ou NK) são linfócitos pertencentes ao sistema imune inato.

A **alternativa C** está incorreta. O termo leucócitos abrange várias células de defesa do organismo, como linfócitos, monócitos (que dão origem aos macrófagos), neutrófilos, eosinófilos e basófilos.

A **alternativa D** está incorreta. O timo é um órgão linfóide primário, onde ocorre a diferenciação dos linfócitos T.

A **alternativa E** está correta e é o gabarito da questão. Trombócitos são plaquetas, elementos que participam da coagulação e hemostasia. Não pertencem ao sistema imunológico.

4. (IADES - HUOL-UFRN - 2013) A função do sistema imunológico é a defesa contra substâncias estranhas, incluindo microrganismos e macromoléculas como proteínas e polissacarídeos, e a reação do organismo contra esses agentes é denominada imunidade. No entanto, a imunidade pode ser classificada como inata ou natural, imunidade adquirida, imunidade celular e imunidade humoral. Quanto aos componentes celulares que fazem parte de cada tipo de imunidade, assinale a alternativa correta.

A) Imunidade inata ou natural: linfócitos; imunidade adquirida: anticorpos; imunidade celular: células NK, e, imunidade humoral: linfócitos T.

B) Imunidade inata ou natural: IgM e IgG; imunidade adquirida: neutrófilos; imunidade celular; macrófagos; e, imunidade humoral: linfócitos B.

C) Imunidade inata ou natural: células fagocitárias; imunidade adquirida: basófilos; imunidade celular: células NK; e, imunidade humoral: anticorpos.

D) Imunidade inata ou natural: células fagocitárias; imunidade adquirida: linfócitos; imunidade celular: linfócitos T; e, imunidade humoral: linfócitos B.

E) Imunidade inata ou natural: leucócitos; imunidade adquirida: sistema complemento; imunidade celular: monócitos; e, imunidade humoral: linfócitos B.

Comentários:

A **alternativa A** está incorreta. Os linfócitos não pertencem à imunidade inata e os linfócitos T não atuam imunidade humoral.



A **alternativa B** está incorreta. IgM e IgG são anticorpos, pertencem à imunidade adquirida, e não à imunidade inata. Os neutrófilos são da imunidade inata, e não da adquirida.

A **alternativa C** está incorreta. Os basófilos atuam na imunidade inata, e não na imunidade adquirida.

A **alternativa D** está correta e é o gabarito da questão. Esta é a única alternativa que apresenta uma correspondência correta entre os componentes celulares e cada tipo de imunidade.

A **alternativa E** está incorreta. O sistema complemento é um elemento da imunidade inata, e não da adquirida.

Imunidade inata

5. (IBFC - SESACRE - 2019 - adaptada) A imunidade inata é a primeira resposta aos microrganismos que previne, controla e elimina a infecção do hospedeiro por patógenos. Qual dos elementos a seguir não pertence à imunidade inata?

- A) Células dendríticas
- B) Linfócitos T e B
- C) Sistema complemento
- D) Células fagocíticas

Comentários:

A **alternativa A** está incorreta. Células dendríticas são APCs, pertencem à imunidade inata.

A **alternativa B** está correta e é o gabarito da questão. Os linfócitos T e B pertencem à imunidade adaptativa ou adquirida.

A **alternativa C** está incorreta. O sistema complemento é um mecanismo pertencente à imunidade inata.

A **alternativa D** está incorreta. As células fagocíticas são parte do sistema imune inato.

Imunidade adaptativa

6. (UFG - 2018) Uma paciente do sexo feminino, de 15 anos de idade, foi diagnosticada aos oito anos com alergia a proteínas do leite de vaca e ao trigo. A persistência do quadro clínico resultou na



necessidade de evicção dos alérgenos. A opção terapêutica a ser considerada, no caso dessa paciente ingerir um destes alimentos, é a administração de

- A) Anti-IgA.
- B) Anti-IgE.
- C) Anti-IgG.
- D) Anti-IgM.

Comentários:

Os anticorpos que desencadeiam as reações de hipersensibilidade do tipo I (alergias) são os IgE. Logo, como terapia, esta paciente deve fazer uso de **anti-IgE**.

Gabarito: alternativa B.

7. (IADES - SES-DF - 2014) A memória imunológica provém das células denominadas

- A) neutrófilos.
- B) basófilos.
- C) linfócitos.
- D) eosinófilos.
- E) monócitos.

Comentários:

Quando os **linfócitos B e T** são ativados e começam a se replicar, alguns de seus descendentes se tornam **células de memória de vida longa**. Logo, a memória imunológica provém das células denominadas **linfócitos**.

Gabarito: alternativa C.

8. (IADES - MEJC-UFRN - 2013) Assinale a alternativa que não apresenta mecanismos de defesa inespecíficos a parasitas.

- A) Bactérias existentes em glândulas sebáceas.
- B) Sistema humoral.
- C) Neutrófilos existentes no sangue.
- D) Sistema fagocitário mononuclear.



E) Secreções de mucosas, como mucina ou ácido clorídrico.

Comentários:

Quando o enunciado fala sobre "**mecanismos da defesa inespecífica**" ele está se referindo à **imunidade inata**. Logo, o que a questão está pedindo é o elemento que **não** pertence à imunidade inata. Conforme estudamos, as bactérias das glândulas sebáceas, os neutrófilos, o sistema fagocitário mononuclear e as secreções de mucosas são todos elementos da imunidade inata. A única alternativa que apresenta um elemento da **imunidade adquirida** é a letra B, que cita o **sistema humoral**, mediado por **anticorpos**.

Gabarito: alternativa B.



GABARITO



GABARITO

1. B
2. D
3. E

4. D
5. B
6. B

7. C
8. B



GLOSSÁRIO



A disciplina de imunologia usa muitos termos diferentes que precisam ser memorizados. Para ajudar na compreensão da aula e na memorização do conteúdo, vou listar a seguir a definição dos termos mais utilizados. As definições foram extraídas do livro de Imunologia Celular e Molecular do autor Abul K. Abbas, a maior referência no estudo de imunologia.

Alérgeno - Antígeno que ativa uma reação de hipersensibilidade imediata (alérgica). Os alérgenos são proteínas ou compostos químicos ligados a proteínas que induzem respostas de anticorpo IgE em indivíduos atópicos.

Alergia - Distúrbio causado por uma reação de hipersensibilidade imediata, frequentemente denominada de acordo com o tipo de antígeno (alérgeno) que ativa a doença, como alergia alimentar, alergia à picada de abelha e alergia à penicilina. Todas essas condições são o resultado da produção de IgE estimulada pelas células T auxiliares produtoras de IL-4, seguida por alérgeno e ativação de mastócitos dependente de IgE.

Anafilaxia - Uma forma grave de hipersensibilidade imediata na qual existe uma ativação sistêmica de mastócitos e basófilos e a liberação de mediadores causa broncoconstrição, edema tecidual e colapso cardiovascular.

Anticorpo - Um tipo de molécula glicoproteica, também chamada de imunoglobulina (Ig), produzida pelos linfócitos B e que se liga aos antígenos, frequentemente com um alto grau de especificidade e afinidade. A unidade estrutural básica de um anticorpo é composta de duas cadeias pesadas idênticas e duas cadeias leves idênticas. As regiões variáveis N-terminal das cadeias pesada e leve formam os locais de ligação do antígeno, ao passo que as regiões constantes C-terminal das cadeias pesadas interagem funcionalmente com outras moléculas no sistema imune. Cada indivíduo tem milhões de anticorpos diferentes, cada um com um único local de ligação ao antígeno. Os anticorpos secretados desempenham várias funções efetoras, incluindo neutralização de antígenos, ativação do complemento e promoção da destruição de microrganismos dependente de leucócitos.

Anticorpo monoclonal - Anticorpo que é específico para um antígeno e é produzido por um hibridoma de célula B (uma linhagem celular derivada da fusão de uma célula B única normal e uma linhagem tumoral de célula B imortal). Os anticorpos monoclonais são amplamente usados em pesquisa, diagnóstico clínico e terapia.



Antígeno - Uma molécula que se liga a um anticorpo ou a um TCR. Os antígenos que se ligam aos anticorpos incluem todas as classes de moléculas. A maioria dos TCRs liga-se somente a fragmentos de peptídeos de proteínas complexados com moléculas de MHC; ambos ligantes de peptídeo e proteína nativa dos quais são derivados são chamados de antígenos de células T.

Antígenos de grupo sanguíneo ABO - Antígenos de carboidratos ligados principalmente a proteínas ou lipídios de superfície celular que estão presentes em muitos tipos celulares, incluindo hemácias. Estes antígenos diferem entre os indivíduos, dependendo de alelos herdados que codificam as enzimas necessárias para a síntese dos antígenos de carboidratos. Os antígenos ABO agem como aloantígenos que são responsáveis pelas reações nas transfusões de sangue e na rejeição hiperaguda a aloenxertos.

Antígenos de grupo sanguíneo Rh - Um sistema complexo de aloantígenos proteicos expressos nas membranas das hemácias e que são a causa das reações de transfusão e doença hemolítica no recém-nascido. O antígeno de Rh clinicamente mais importante é o designado como D.

Antígenos de leucócito humano (HLA, do inglês *human leukocyte antigens*) - Moléculas de MHC expressas na superfície das células humanas. As moléculas de MHC humanas foram primeiramente identificadas como aloantígenos na superfície das células brancas sanguíneas (leucócitos) que ligam anticorpos séricos em indivíduos previamente expostos a células de outros indivíduos (p. ex., mães ou receptores de transfusão).

Apresentação de antígenos - Localização de peptídeos ligados pelas moléculas de MHC na superfície de uma APC que permite o reconhecimento específico pelos TCRs e a ativação das células T.

Artrite reumatoide - Doença autoimune caracterizada primariamente por dano inflamatório nas articulações e, algumas vezes, inflamação dos vasos sanguíneos, pulmões e outros tecidos. Células T CD4+, linfócitos B ativados e plasmócitos são encontrados nos revestimentos da articulação inflamada (sinóvia) e numerosas citocinas pró-inflamatórias, incluindo IL-1 e TNF, estão presentes no fluido sinovial (articular).

Atopia - Propensão de um indivíduo em produzir anticorpos IgE em resposta a vários antígenos ambientais e em desenvolver fortes reações de hipersensibilidade (alergia). Pessoas com alergia a antígenos ambientais, como pólen ou ácaros, são ditas serem atópicas.

Autoanticorpo - Anticorpo produzido em um indivíduo que é específico para seu próprio antígeno. Os autoanticorpos podem causar danos a células e tecidos e são produzidos em excesso nas doenças autoimunes sistêmicas, como o lúpus eritematoso sistêmico.

Autofagia - Processo normal pelo qual a célula degrada seus próprios componentes pelo catabolismo lisossomal. A autofagia tem papel na defesa imune inata contra infecções, e polimorfismos de genes que regulam a autofagia estão ligados a risco de algumas doenças autoimunes.

Autoimunidade - Estado de responsividade do sistema imune aos próprios antígenos que ocorre quando mecanismos de autotolerância falham.

Autotolerância - Irresponsividade do sistema imune adaptativo aos próprios antígenos, amplamente como resultado da inativação ou morte dos linfócitos reativos induzida pela exposição a esses antígenos. A



autotolerância é uma característica fundamental do sistema imune normal, e a falha na autotolerância leva a doenças autoimunes.

Avidez - Força total das interações entre duas moléculas, tais como um anticorpo e um antígeno. A avidéz depende de ambas afinidade e valência de interações. Dessa maneira, a avidéz de um anticorpo IgM pentamérico, com 10 locais de ligação a antígenos, para um antígeno multivalente pode ser muito maior do que a avidéz de uma molécula IgG dimérica para o mesmo antígeno. A avidéz pode ser usada para descrever as forças das interações célula-célula, que são mediadas por muitas interações de ligações entre moléculas da superfície celular.

Cadeia leve de imunoglobulina - Um de dois tipos de cadeias polipeptídicas em uma molécula de anticorpo. A unidade estrutural básica de um anticorpo inclui duas cadeias leves idênticas, cada uma ligada por ponte dissulfeto a uma de duas cadeias pesadas idênticas. Cada cadeia leve é composta de um domínio Ig variável (V) e um domínio Ig constante (C). Existem dois isotipos de cadeia leve, chamados de κ e λ , ambos funcionalmente idênticos. Cerca de 60% dos anticorpos humanos têm cadeias leve κ , e 40% apresentam cadeias leve λ .

Cadeia pesada de imunoglobulina - Um de dois tipos de cadeias polipeptídicas em uma molécula de anticorpo. A unidade estrutural básica de um anticorpo inclui duas cadeias pesadas ligadas por ponte dissulfeto idênticas e duas cadeias leves idênticas. Cada cadeia pesada é composta de um domínio Ig variável (V) e três ou quatro domínios Ig constantes (C). Os diferentes isotipos de anticorpos, incluindo IgM, IgD, IgG, IgA e IgE, são distinguidos por diferenças estruturais nas regiões constantes de suas cadeias pesadas. As regiões constantes da cadeia pesada também medeiam funções efetoras, tais como ativação do complemento ou engajamento de fagócitos.

Célula apresentadora de antígeno (APC, do inglês *antigen presenting cell*) - Uma célula que dispõe fragmentos peptídicos de antígenos proteicos, em associação com moléculas de MHC, na sua superfície e ativa células T específicas para antígenos. Em adição à disposição de complexos peptídeo-MHC, as APCs também expressam moléculas coestimulatórias para otimizar a ativação dos linfócitos T.

Células assassinas naturais (NK, do inglês *natural killer*) - Um subgrupo de células linfoides inatas que atuam nas respostas imunes inatas para matar células infectadas por microrganismos através de mecanismos líticos diretos e pela secreção de IFN- γ . Células NK não expressam receptores de antígenos clonalmente distribuídos do tipo Ig ou TCRs, e sua ativação é regulada pela combinação de receptores estimuladores e inibitórios da superfície celular, estes últimos reconhecendo as próprias moléculas de MHC.

Células dendríticas - Células derivadas da medula óssea encontradas no epitélio e em tecidos linfoides que são morfológicamente caracterizadas pelas finas projeções membranosas. Existem muitas subclasses de células dendríticas com funções diversas. As células dendríticas clássicas atuam como células de sentinela inatas e tornam-se APCs para linfócitos T inativos após ativação. Além disso, são importantes para o início das respostas imunes adaptativas ao antígeno proteico. Células dendríticas clássicas imaturas (em repouso) são importantes para a indução da tolerância aos próprios antígenos. As células dendríticas plasmacitoides produzem abundantes interferons de tipo 1 em resposta à exposição a vírus.

Células T auxiliares - Uma classe de linfócitos T cujas funções são ativar macrófagos e promover inflamação em respostas imunes mediadas por célula e promover a produção de anticorpo em célula B nas respostas



imunes humorais. Essas funções são mediadas por citocinas secretadas e por ligação de ligantes CD40 de célula T aos macrófagos ou CD40 de célula B. A maioria das células T auxiliares expressa a molécula CD4.

Células T regulatórias - Uma população de células T que inibe a ativação de outras células T e é necessária para a manutenção da tolerância periférica aos próprios antígenos. A maioria das células T regulatórias é CD4⁺ e expressa a cadeia α do receptor de IL-2 (CD25), CTLA4 e fator de transcrição FoxP3.

Choque séptico - Uma grave complicação de infecções bacterianas que se espalha pela corrente sanguínea (sepsis) e é caracterizada por colapso vascular, coagulação intravascular disseminada e distúrbios metabólicos. Esta síndrome é atribuída aos efeitos dos componentes da parede celular bacteriana, como LPS ou peptidoglicano, que se ligam aos TLRs nos vários tipos celulares e induzem a expressão de citocinas inflamatórias, incluindo TNF e IL-12.

Citocinas - Proteínas que são produzidas e secretadas por diferentes tipos celulares e medeiam reações inflamatórias e imunes. As citocinas são os principais mediadores de comunicação entre células do sistema imune.

Citometria de fluxo - Método de análise do fenótipo de populações celulares requerendo um instrumento especializado (citômetro de fluxo) que pode detectar fluorescência em células individuais em suspensão e, assim, determina o número de células que expressam a molécula na qual o marcador fluorescente se liga, bem como a quantidade relativa de molécula expressa. Suspensões de células são incubadas com anticorpos fluorescentes marcados, e a quantidade de marcador ligado a cada célula da população é medida após a passagem das células individuais através do fluorímetro, utilizando um feixe de laser.

Citotoxicidade mediada por célula dependente de anticorpo (ADCC, do inglês *antibody dependent cell cytotoxicity*) - Processo pelo qual as células NK são direcionadas para células recobertas com IgG, resultando na lise das células cobertas por anticorpo. Um receptor específico para a região constante da IgG, chamado de Fc γ RIII (CD16), é expresso na membrana celular da célula NK e medeia a ligação à IgG.

Classificador de células ativado por fluorescência (FACS, do inglês *fluorescence-activated cell sorter*) - Uma adaptação do citômetro de fluxo que é usado para a purificação de células a partir de uma população misturada e de acordo com qual fluorescência e intensidade a célula marcada se liga. Primeiramente, as células são coradas com um marcador fluorescente, como um anticorpo específico para um antígeno de superfície de uma população celular. As células são, então, passadas individualmente através do fluorímetro com um laser incidente e coletadas em diferentes tubos de acordo com campos eletromagnéticos cujos tamanhos e direção são variados de acordo com a medida da intensidade do sinal fluorescente.

Clone - Um grupo de células, todas derivadas um precursor comum único, que mantém muitas das características genóticas e fenóticas compartilhadas pela célula de origem. Na imunidade adaptativa, todos os membros de um clone de linfócitos compartilham os mesmos genes de Ig ou TCR recombinados clonalmente, embora a reorganização dos genes Ig V de diferentes células dentro de um clone de células B possa variar em sequência devido a uma hipermutação somática que ocorre após a recombinação VDJ.

Complemento - Um sistema de proteínas séricas e de superfície celular que interagem umas com as outras e com outras moléculas do sistema imune para gerar importantes efetores das respostas imunes inata e adaptativa. As vias clássica, alternativa e da lectina do sistema complemento são ativadas por complexos



antígeno-anticorpo, superfícies microbianas e lectinas plasmáticas ligadas aos microrganismos, respectivamente, e consistem em uma cascata de enzimas proteolíticas que geram mediadores inflamatórios e opsoninas. Todas as três vias levam à formação de um complexo lítico na célula terminal comum e que é inserido nas membranas celulares.

Complexo BCR (receptor de célula B) - Um complexo multiproteico expresso na superfície dos linfócitos B que reconhece o antígeno e traduz os sinais de ativação dentro da célula. O complexo BCR inclui Ig de membrana, que é responsável pela ligação do antígeno, e proteínas $Ig\alpha$ e $Ig\beta$, que iniciam os eventos de sinalização.

Complexo de ataque à membrana (MAC, do inglês *membrane attack complex*) - Complexo lítico de componentes terminais da cascata do complemento, incluindo múltiplas cópias de C_9 , que se forma nas membranas das células-alvo. O MAC causa alterações iônicas letais nas células.

Complexo maior de histocompatibilidade (MHC, do inglês *major histocompatibility complex*) - Um grande locus genético (no cromossoma 6 humano e cromossoma 17 murino) que inclui genes altamente polimórficos que codificam moléculas ligantes de peptídeos reconhecidas pelos linfócitos T. O locus MHC também inclui genes que codificam citocinas, moléculas envolvidas no processamento de antígeno e proteínas do complemento.

Diabetes melito tipo 1 - Doença caracterizada pela falta de insulina e que causa várias anormalidades metabólicas e vasculares. A deficiência de insulina resulta de destruição autoimune das células β produtoras de insulina nas ilhotas de Langerhans do pâncreas, normalmente durante a infância. Células CD_4^+ e CD_8^+ , anticorpos e citocinas têm sido implicados no dano à ilhota pancreática. Também denominado diabetes melito dependente de insulina.

Doença autoimune - Doença causada pela interrupção da autotolerância de tal forma que o sistema imune adaptativo responde aos autoantígenos e medeia o dano a células e tecidos. As doenças autoimunes podem ser causadas por ataque contra um órgão ou tecido (p. ex., esclerose múltipla, tireoidite ou diabetes tipo 1) ou contra antígenos múltiplos e sistemicamente distribuídos (p. ex., lúpus eritematoso sistêmico).

Doença do enxerto versus hospedeiro - Uma doença que ocorre nos receptores de transplantes de medula óssea e que é causada pela reação de células T maduras na medula transplantada com aloantígenos nas células do hospedeiro. A doença afeta mais frequentemente a pele, o fígado e os intestinos.

Doença granulomatosa crônica - Uma rara imunodeficiência herdada causada por mutações nos genes que codificam componentes do complexo da enzima oxidase de fagócitos e que é necessária para a morte do microrganismo por leucócitos polimorfonucleares e macrófagos. A doença é caracterizada por recorrentes infecções intracelulares bacterianas e fúngicas, frequentemente acompanhadas por respostas imunes crônicas mediadas por células e formação de granulomas.

Doenças de hipersensibilidade - Distúrbios causados por respostas imunes. As doenças de hipersensibilidade incluem as doenças autoimunes, nas quais as respostas imunes são direcionadas contra autoantígenos, e aquelas que resultam de respostas descontroladas ou excessivas contra antígenos estranhos, como microrganismos e alérgenos. O dano tecidual que ocorre nas doenças de



hipersensibilidade é decorrente dos mesmos mecanismos efetores usados pelo sistema imune para proteção contra os microrganismos.

Endossoma - Uma vesícula intracelular ligada à membrana onde proteínas extracelulares são internalizadas durante o processamento do antígeno. Os endossomas têm um pH ácido e possuem enzimas proteolíticas que degradam proteínas em peptídeos que se ligam às moléculas de MHC de classe II. Um subgrupo de endossomas ricos em MHC de classe II, chamado de MIIC, tem papel especial no processamento de antígenos e apresentação pela via de classe II.

Ensaio de imun absorção ligado à enzima (ELISA) - Método de quantificação de um antígeno imobilizado em uma superfície sólida pelo uso de um anticorpo específico com uma enzima covalentemente acoplada. A quantidade de anticorpo que se liga ao antígeno é proporcional à quantidade de antígeno presente e é determinada por medida espectrofotométrica da conversão de um substrato claro a um produto colorido causado pela enzima acoplada.

Fab (fragmento, ligante de antígeno) - Fragmento proteolítico de uma molécula de anticorpo IgG que inclui uma cadeia leve completa pareada com um fragmento de cadeia pesada contendo o domínio variável e somente o primeiro domínio constante. Os fragmentos Fab retêm a habilidade de se ligar monovalentemente a um antígeno, mas não podem interagir com receptores Fc IgG nas células ou com complemento. Dessa maneira, as preparações Fab são usadas na pesquisa e aplicações terapêuticas quando a ligação do antígeno é desejada sem a ativação das funções efetoras. (O fragmento Fab retém a região da dobra da cadeia pesada.)

Fagocitose - Processo pelo qual certas células do sistema imune inato, incluindo macrófagos e neutrófilos, engolfam grandes partículas (> 0,5 µm em diâmetro), tais como um microrganismo. A célula circunda a partícula com extensões de sua membrana plasmática mediante um processo dependente de energia do citoesqueleto. Este processo resulta na formação de uma vesícula intracelular denominada fagossoma, que contém a partícula ingerida.

Fc (fragmento, cristalino) - Fragmento proteolítico de IgG que contém somente regiões carboxiterminais de duas cadeias pesadas ligadas a um dissulfeto. O Fc também é usado para descrever a região correspondente de uma molécula de Ig intacta que medeia funções efetoras através de ligação a receptores da superfície celular ou a proteína C1a do complemento. (Fragmentos Fc são assim denominados porque eles tendem a cristalizar a partir da solução.)

Granzimas - Uma enzima serinoprotease encontrada nos grânulos de CTLs e células NK que é liberada por exocitose, entra nas células-alvo, quebra proteoliticamente e ativa as caspases, que então clivam vários substratos e induzem a apoptose da célula-alvo.

Halótipo Grupo de alelos de MHC herdados de um dos pais e, assim, em um cromossoma.

Hapteno - Uma pequena molécula que pode se ligar a um anticorpo, mas deve estar acoplada a uma macromolécula (carreador) para estimular uma resposta imune adaptativa específica para aquela molécula. Por exemplo, a imunização com dinitrofenol (DNP) sozinho não estimula uma resposta de anticorpo contra DNP, mas a imunização com uma proteína com um hapteno DNP covalentemente ligado desencadeará a resposta.



Hibridoma - Uma linhagem celular derivada por fusão, ou hibridização celular somática, entre um linfócito normal e uma linhagem tumoral de linfócito imortalizado. Os hibridomas de célula B criados por fusão das células B normais de especificidade antigênica definida com uma linhagem células de mieloma são usados para produção de anticorpos monoclonais. Os hibridomas de células T criados por fusão de uma célula T normal de especificidade definida com uma linhagem tumoral de célula T são comumente usados na pesquisa.

Hipersensibilidade de contato - Estado de responsividade imune a certos agentes químicos que leva a reações de hipersensibilidade do tipo retardada mediada por células T após contato com a pele. Substâncias que disparam a hipersensibilidade de contato, incluindo íons de níquel e urushiol na erva venenosa, se ligam e modificam as próprias proteínas nas superfícies das APCs, que são então reconhecidas pelas células CD4+ ou CD8+.

Hipersensibilidade do tipo retardada (DTH, do inglês *delayed-type hypersensitivity*) - Uma reação imune na qual a ativação de macrófagos dependente de célula T e a inflamação causam lesão tecidual. Uma reação DTH à injeção subcutânea de antígeno frequentemente é usada como um ensaio para a imunidade mediada por célula (p. ex., teste cutâneo com derivado de proteína purificada para a imunidade ao *Mycobacterium tuberculosis*).

Hipersensibilidade imediata - Tipo de reação imune responsável pelas doenças alérgicas, que é dependente da ativação mediada por antígeno de mastócitos teciduais recobertos por IgE. Os mastócitos liberam mediadores que induzem aumento na permeabilidade vascular, vasodilatação, contração de músculo liso bronquial e visceral e inflamação local.

Histamina - Uma amina biogênica armazenada nos grânulos dos mastócito e um importante mediador da hipersensibilidade imediata. A histamina liga-se a receptores específicos em vários tecidos e induz aumento na permeabilidade vascular e contração da musculatura brônquica e do músculo liso intestinal.

Homeostasia - No sistema imune adaptativo, a manutenção do número constante e o repertório diverso de linfócitos, apesar do surgimento de novos linfócitos e da tremenda expansão de clones individuais que podem ocorrer durante as exposições aos antígenos imunogênicos. A homeostasia é alcançada por meio de várias vias reguladas de morte e inativação de linfócitos.

Imunoblot - Uma técnica analítica na qual anticorpos são usados para detectar a presença de um antígeno ligado (i.e., ligados) a uma matriz sólida, como papel de filtro (também conhecida como *Western blot*).

Imunidade - Proteção contra doença, normalmente doença infecciosa, mediada por células e tecidos que são coletivamente chamados de sistema imune. De maneira geral, a imunidade se refere à habilidade e responder às substâncias estranhas, incluindo microrganismos e moléculas não infecciosas.

Imunidade adaptativa - Forma de imunidade que é mediada por linfócitos e estimulada pela exposição a agentes infecciosos. Contrapondo-se à imunidade inata, a imunidade adaptativa é caracterizada por uma requintada especificidade para macromoléculas distintas e por memória, que é a habilidade de responder mais vigorosamente a exposições repetidas ao mesmo microrganismo. A imunidade adaptativa é também chamada de imunidade específica ou imunidade adquirida.



Imunidade humoral - Tipo de resposta imune adaptativa mediada por anticorpos produzidos pelos linfócitos B. A imunidade humoral é o principal mecanismo de defesa contra microrganismos extracelulares e suas toxinas.

Imunidade inata - Proteção contra infecção que se baseia em mecanismos que existiam antes da infecção, são capazes de uma rápida resposta aos microrganismos e reagem essencialmente da mesma maneira a repetidas infecções. O sistema imune inato inclui barreiras epiteliais, células fagocíticas (neutrófilos, macrófagos), células NK e sistema complemento e citocinas, amplamente sintetizadas por células dendríticas e fagócitos mononucleares, que regulam e coordenam muitas atividades das células da imunidade inata.

Imunidade mediada por célula (CMI, do inglês *cell-mediated immunity*) - Forma de imunidade adaptativa que é mediada por linfócitos T e serve como mecanismo de defesa contra vários tipos de microrganismos que são fagocitados pelos fagócitos ou por células não fagocíticas infectadas. As respostas imunes mediadas por célula incluem ativação de fagócitos mediada por célula T CD4 + e morte de células infectadas mediada por CTL CD8 +.

Imunidade passiva - Forma de imunidade a um antígeno que é estabelecida em um indivíduo por meio da transferência de anticorpos ou linfócitos de um indivíduo que está imunizado aos antígenos. O receptor de tal transferência pode se tornar imune ao antígeno sem nunca ter sido exposto ou ter respondido ao antígeno. Um exemplo de imunidade passiva é a transferência de soro humano contendo anticorpos específicos para certas toxinas microbianas ou veneno de cobra a um indivíduo previamente imunizado.

Imunocomplexos - Um complexo multimolecular de moléculas de anticorpo com antígeno ligado. Pelo fato de cada molécula de anticorpo ter um mínimo de dois locais de ligação ao antígeno e muitos antígenos serem multivalentes, os imunocomplexos podem variar grandemente em tamanho. Os imunocomplexos ativam mecanismos efetores da imunidade humoral, tais como a via clássica do complemento e a ativação da fagocitose mediada por receptor Fc. A deposição de imunocomplexos circulantes nas paredes dos vasos sanguíneos ou o glomérulo renal podem levar a inflamação e doença.

Imunodeficiência adquirida - Deficiência no sistema imune que é adquirida após o nascimento, normalmente por causa de infecção (p. ex., AIDS) e não está relacionada com defeito genético. Sinônimo de imunodeficiência secundária.

Imunodeficiência combinada grave (SCID, do inglês *severe combined immunodeficiency*) - Doenças de imunodeficiência nas quais ambos os linfócitos B e T não se desenvolvem ou não funcionam apropriadamente e, assim, ambas as imunidade humoral e imunidade mediada por célula são prejudicadas. Crianças com SCID normalmente têm infecções durante o primeiro ano de vida e sucumbem a essas infecções a menos que a imunodeficiência seja tratada. A SCID tem várias causas genéticas.

Imunodeficiência congênita - Um defeito genético no qual uma deficiência herdada em algum aspecto do sistema imune inato ou adaptativo leva a uma suscetibilidade a infecções. A imunodeficiência congênita é frequentemente manifestada precocemente na infância e adolescência, mas algumas vezes é detectada tardiamente na vida. Sinônimo de imunodeficiência primária.



Imunofluorescência - Técnica na qual uma molécula é detectada pelo uso de um anticorpo marcado com um indicador fluorescente. Por exemplo, na microscopia de imunofluorescência, células que expressam um antígeno de superfície em particular podem ser coradas com anticorpo conjugado à fluoresceína específico para o antígeno e, então, visualizado com o microscópio de fluorescência.

Imunógeno - Antígeno que induz uma resposta imune. Nem todos os antígenos são imunógenos. Por exemplo, compostos de baixo peso molecular (haptens) podem se ligar aos anticorpos, mas não estimularão uma resposta imune a menos que estejam ligados a macromoléculas (carreadores).

Imunoglobulina (Ig) - Sinonímia com anticorpo.

Imuno-histoquímica - Uma técnica para detectar a presença de um antígeno em seções histológicas de tecidos por meio do uso de um anticorpo acoplado a uma enzima que é específica para o antígeno. A enzima converte um substrato incolor em uma substância insolúvel colorida que precipita no local onde o anticorpo, e assim o antígeno, estão localizados. A posição do precipitado colorido e, portanto, do antígeno na seção do tecido é observada em microscópio de luz convencional. A imuno-histoquímica é uma técnica de rotina na patologia diagnóstica e em vários campos de pesquisa.

Imunoprecipitação - Uma técnica para o isolamento de uma molécula a partir de uma solução através de sua ligação a um anticorpo e, então, tornando o complexo antígeno-anticorpo insolúvel, por precipitação com um segundo anticorpo ou acoplamento do primeiro anticorpo a uma partícula isolada.

Imunossupressão - Inibição de um ou mais componentes do sistema imune adaptativo como resultado de uma doença subjacente ou intencionalmente induzida por fármacos com o propósito de prevenção ou tratamento de rejeição a enxerto ou doença autoimune. Um fármaco imunossupressor comumente utilizado é a ciclosporina, que bloqueia a produção de citocina pela célula T.

Imunoterapia - Tratamento de uma doença com agentes terapêuticos que promovem ou inibem as respostas imunes. Imunoterapia do câncer, por exemplo, envolve a promoção das respostas imunes ativas aos antígenos tumorais ou administração de anticorpos antitumorais ou células T para estabelecer a imunidade passiva.

Inflamação - Uma reação complexa de tecidos vascularizados à infecção ou lesão celular e que envolve acúmulo extravascular de proteínas plasmáticas e leucócitos. A inflamação aguda é um resultado comum das respostas imunes inatas, e a resposta imune adaptativa local também pode promover inflamação. Embora a inflamação sirva com função protetora no controle de infecções e na promoção de reparo tecidual, ela também pode causar dano aos tecidos e doença.

Isotipo - Um de cinco tipos de anticorpo, determinado pela presença de uma entre cinco formas diferentes de cadeia pesada. Os isotipos de anticorpo incluem IgM, IgD, IgA e IgE, e cada isotipo realiza um grupo diferente de funções efetoras. Variações estruturais adicionais caracterizam subtipos distintos de IgG e IgA.

Leucemia - Doença maligna de precursores da medula óssea de células sanguíneas na qual grande número de células leucêmicas normalmente ocupa a medula óssea e frequentemente circula na corrente sanguínea. Leucemias linfocíticas são derivadas de precursores de célula B ou T, leucemias mielogênicas são



provenientes de precursores de granulócitos ou monócitos e leucemias eritroides originam-se de precursores de hemácias.

Ligação cruzada - Teste realizado para minimizar a chance de reações adversas na transfusão ou rejeição a transplantes, no qual um paciente que requer transfusão de sangue ou transplante de órgão é testado para a presença de anticorpos préformados contra antígenos de superfície celular do doador (normalmente antígenos de grupo sanguíneo ou antígenos de MHC). O teste envolve a mistura de soro do receptor com leucócitos ou hemácias do potencial doador e a análise para aglutinação ou lise das células dependente do complemento.

Linfócito B - O único tipo celular capaz de produzir moléculas de anticorpo e, assim, o mediador das respostas imunes humorais. Os linfócitos B, ou células B, desenvolvem-se na medula óssea, e as células B maduras são encontradas principalmente nos folículos linfoides dos tecidos linfoides secundários, na medula óssea e, em baixo número, na circulação.

Linfócito T - O componente-chave das respostas imunes mediadas por células no sistema imune adaptativo. Os linfócitos T amadurecem no timo, circulam no sangue, populam os tecidos linfoides secundários e são recrutados para os locais periféricos de exposição do antígeno. Eles expressam os receptores de antígenos (TCRs) que reconhecem fragmentos de peptídeos de proteínas estranhas ligados às próprias moléculas de MHC. Os subgrupos funcionais de linfócitos incluem células T auxiliares CD4+ e CTLs CD8+.

Linfócitos de memória - Células B e T de memória são produzidas pela estimulação do antígeno em linfócitos inativos e sobrevivem em um estado funcionalmente quiescente por muitos anos após o antígeno ser eliminado. Os linfócitos de memória medeiam respostas rápidas e aumentadas a subsequentes exposições aos antígenos.

Linfoma - Um tumor maligno de linfócitos B ou T geralmente proveniente de e espalhando-se entre os tecidos linfoides, mas podendo disseminar-se a outros tecidos. Os linfomas frequentemente expressam características fenotípicas de linfócitos normais dos quais eles foram derivados.

Linfonodos - Pequenos órgãos nodulares, encapsulados e ricos em linfócitos, situados ao longo dos canais linfáticos e distribuídos por todo o corpo, onde as respostas imunes adaptativas aos antígenos surgidos na linfa se iniciam. Os linfonodos têm uma arquitetura anatômica especializada que regula as interações das células B, células T, células dendríticas e antígenos, para maximizar a indução das respostas imunes protetoras.

Lúpus eritematoso sistêmico (SLE, do inglês *systemic lupus erythematosus*) - Doença autoimune sistêmica crônica que afeta predominantemente mulheres e é caracterizada por rash, artrite, glomerulonefrite, anemia hemolítica, trombocitopenia e envolvimento do sistema nervoso central. Muitos anticorpos diferentes são encontrados em pacientes com SLE, particularmente anticorpos anti-DNA. Muitas das manifestações do SLE são decorrentes da formação de imunocomplexos compostos de autoanticorpos e seus antígenos específicos, com deposição destes complexos nos pequenos vasos sanguíneos em vários tecidos. O mecanismo para a quebra da autotolerância no SLE não é compreendido.



Memória - Propriedade do sistema imune adaptativo em responder mais rapidamente, com maior magnitude e mais efetivamente a exposições repetidas a um antígeno, quando comparado com a resposta à primeira exposição.

Oponina - Uma molécula que se torna ligada à superfície do microrganismo e pode ser reconhecida pelos receptores de superfície de neutrófilos e macrófagos e que aumenta a eficiência da fagocitose do microrganismo. As opsoninas incluem anticorpos IgG, que são reconhecidos pelo receptor Fcγ nos fagócitos, e fragmentos de proteínas do complemento, que são reconhecidos por CR₁ (CD35) e pela integrina Mac-1 de leucócito.

Oponização - Processo de ligação de opsoninas, como IgG ou fragmentos do complemento, às superfícies microbianas para marcarem os microrganismos para a fagocitose.

Padrões moleculares associados ao dano (DAMPs, do inglês *damage-associated molecular patterns*) - Moléculas endógenas que são produzidas ou liberadas por células lesionadas ou morrendo e que se ligam a receptores de reconhecimento padrão e estimulam as respostas imunes inatas. Exemplos incluem proteínas do grupo de alta mobilidade-1 (HMGB1, do inglês *high-mobility group box 1*), ATP extracelular e ácido úrico.

Padrões moleculares associados ao patógeno (PAMPs, do inglês *pathogen-associated molecular patterns*) - Estruturas produzidas por microrganismos, mas não por células de mamíferos (hospedeiro), que são reconhecidas pelo sistema imune inato estimulado. Exemplos incluem lipopolissacarídeo bacteriano e RNA viral de fita dupla.

Patogenicidade - Habilidade de um microrganismo em causar doença. Vários mecanismos podem contribuir para a patogenicidade, incluindo produção de toxinas, estimulação de respostas inflamatórias do hospedeiro e perturbação do metabolismo celular do hospedeiro.

Perforina - Uma proteína que é homóloga à proteína C₉ do complemento e está presente nos grânulos de CTLs e células NK. Quando a perforina é liberada dos grânulos de CTLs ou células NK ativadas, ela promove a entrada de granzimas nas células-alvo, levando à morte apoptótica da célula.

Placas de Peyer - Tecido linfoide organizado na lâmina própria de intestino delgado na qual as respostas imunes aos patógenos intestinais ou outros antígenos ingeridos podem ser iniciadas. As placas de Peyer são compostas principalmente de células B, com pequenos números de células T e células acessórias, todas organizadas nos folículos, similarmente às encontrados nos linfonodos, frequentemente com centros germinativos.

Plasmócito - Um linfócito B secretor de anticorpo, terminalmente diferenciado com uma aparência histológica característica, incluindo formato oval, núcleo excêntrico e halo perinuclear.

Processamento antigênico - Conversão intracelular de antígenos proteicos derivados do espaço extracelular ou do citosol em peptídeos e transformação desses peptídeos em moléculas de MHC para serem disponibilizadas aos linfócitos T.



Quimiotaxia - Movimento das células direcionadas por um gradiente de concentração química. O movimento dos leucócitos dentro dos vários tecidos frequentemente é direcionado por gradientes de citocinas de baixo peso molecular chamadas de quimiocinas.

Radioimunoensaio - Método imunológico altamente sensível e específico de quantificação da concentração de um antígeno em uma solução que depende de um anticorpo marcado radioativamente e específico para um antígeno. Normalmente, dois anticorpos específicos para o antígeno são usados. O primeiro anticorpo não está marcado, mas ligado a um suporte sólido, onde ele se liga e imobiliza o antígeno cuja concentração é determinada. A quantidade do segundo anticorpo, marcado, que se liga ao antígeno imobilizado, como determinado pelos detectores radioativos, é proporcional à concentração de antígeno na solução em teste.

Reação de fase tardia - Um componente da reação de hipersensibilidade imediata que ocorre 2 a 4 horas após a desgranulação do mastócito e que se caracteriza por um infiltrado inflamatório de eosinófilos, basófilos, neutrófilos e linfócitos. Ataques repetidos desta reação inflamatória de fase tardia podem causar dano tecidual.

Reação de máculas e pápulas - Inchaço e vermelhidão local na pele no local de uma reação de hipersensibilidade imediata. Amácula reflete aumento na permeabilidade vascular e a pápula decorre de maior fluxo sanguíneo local, ambas as alterações resultantes de mediadores como liberação de histamina dos mastócitos dérmicos ativados.

Receptores de reconhecimento padrão - Receptores de sinalização do sistema imune inato que reconhecem PAMPs e DAMPs e, assim, ativam as respostas imunes inatas. Exemplos incluem receptores do tipo Toll (TLRs, do inglês *Toll-like receptors*) e receptores do tipo Nod (NLRs, do inglês *Nod-like receptors*).

Receptores do tipo Toll - Uma família de receptores de padrão de reconhecimento do sistema imune inato que são expressos na superfície e nos endossomas de muitos tipos celulares, bem como reconhecem as estruturas microbianas, como endotoxina e RNA viral, e transduzem sinais que levam à expressão de genes inflamatórios e antivirais.

Região constante (C) - Porção da cadeia polipeptídica da Ig ou TCR que não varia na sequência entre diferentes clones e não está envolvida na ligação do antígeno.

Região variável - Região N-terminal extracelular de uma cadeia de Ig pesada ou leve ou um TCR α , β , γ ou cadeia δ que contém sequências variáveis de aminoácidos que diferenciam entre cada clone de linfócitos e que são responsáveis pela especificidade para o antígeno. As sequências variáveis de ligação ao antígeno estão localizadas para estender as estruturas das alças ou segmentos hipervariáveis.

Restrição de MHC - Característica de linfócitos T de que reconhecem um antígeno peptídico estranho somente quando estão ligados a uma forma alélica particular de uma molécula de MHC.

Seleção negativa - Processo pelo qual os linfócitos em desenvolvimento que expressam os receptores de antígenos autorreativos são eliminados, contribuindo, assim, para a manutenção da autotolerância. A seleção negativa dos linfócitos T em desenvolvimento (timócitos) é mais bem compreendida e envolve



ligação de alta afinidade do timócito às próprias moléculas de MHC com peptídeos ligados nas APCs tímicas, levando à morte apoptótica do timócitos.

Seleção positiva - Processo pelo qual células T em desenvolvimento no timo (timócitos) cujos TCRs se ligam às próprias moléculas de MHC são salvas da morte celular programada, ao passo que os timócitos cujos receptores não reconhecem as próprias moléculas de MHC morrem. A seleção positiva garante que as células T maduras são restritas ao próprio MHC e as células T CD8+ são específicas para complexos de peptídeos com moléculas de MHC de classe I e células T CD4+ para complexos de peptídeos com moléculas de MHC de classe II.

Síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS, do inglês *acquired immunodeficiency disease syndrome*) - Doença causada por infecção com vírus da imunodeficiência humana (HIV) que é caracterizada por depleção das células T CD4+, levando a um profundo defeito na imunidade mediada por células. Clinicamente, a AIDS inclui infecções oportunistas, tumores malignos e encefalopatia.

Sistema linfático - Um sistema de vasos distribuídos pelo corpo e que coleta fluidos teciduais denominados linfa, originalmente derivada do sangue, e retorna, através do ducto torácico, para a circulação. Os linfonodos são intercalados ao longo desses vasos e recebem e retêm antígenos presentes na linfa.

Soroconversão - Produção de anticorpos detectáveis no soro e específicos para um microrganismo durante o curso de uma infecção ou na resposta à imunização.

Sorologia - Estudo dos anticorpos sanguíneos (soro) e suas reações com antígenos. O termo sorologia frequentemente é utilizado para o diagnóstico de doenças infecciosas pela detecção de anticorpos específicos para o microrganismo no soro.

Sorotipo - Um subgrupo antigenicamente distinto de uma espécie de um organismo infeccioso que é diferenciado de outros subgrupos por testes sorológicos (i.e., anticorpo sérico). As respostas imunes humorais a um sorotipo de microrganismo (p. ex., vírus da influenza) podem não ser protetoras contra outro sorotipo.

Superantígenos - Proteínas que se ligam e ativam todas as células T em um indivíduo que expressa um quadro ou família particular de genes V β TCR. Os superantígenos são apresentados pelas células T através da ligação a regiões não polimórficas das moléculas de MHC de classe II nas APCs e interagem com regiões conservadas dos domínios TCR V β . Várias enterotoxinas estafilocócicas são superantígenos. Sua importância reside na habilidade de ativar muitas células T, o que resulta em grandes quantidades de citocinas produzidas e uma síndrome clínica que é similar ao choque séptico.

Tecido linfoide associado à mucosa (MALT, do inglês *mucosa-associated lymphoid tissue*) - Coleção de linfócitos, células dendríticas e outros tipos celulares dentro da mucosa dos trato gastrointestinal e respiratório, locais das respostas imunes adaptativas aos antígenos. Os tecidos linfoides associados à mucosa contêm linfócitos intraepiteliais, principalmente células T, e coleções organizadas de linfócitos, frequentemente ricos em células B, abaixo do epitélio da mucosa, tais como as placas de Peyer no intestino ou amígdalas faríngeas.



Tecido linfoide associado ao intestino (GALT, do inglês *gut-associated lymphoid tissue*) - Coleções de linfócitos e APCs dentro da mucosa do trato gastrointestinal onde são iniciadas as respostas imunes adaptativas à flora microbiana intestinal e antígenos ingeridos.

Técnica de imunoperoxidase - Uma técnica de imuno-histoquímica comum na qual um anticorpo acoplado a horshedish peroxidase é usado para identificar a presença de um antígeno em uma seção de tecido. A enzima peroxidase converte o substrato incolor a um produto marrom insolúvel que é observável em microscópio de luz.

Timócito - Um precursor do linfócito T maduro presente no timo.

Tolerância - Irresponsividade do sistema imune adaptativo aos antígenos, como resultado da inativação ou morte de linfócitos específicos para antígeno, induzida pela exposição aos antígenos. A tolerância aos próprios antígenos é uma característica normal do sistema imune adaptativo, mas a tolerância aos antígenos estranhos pode ser induzida sob certas condições de exposição ao antígeno.

Tolerógeno - Antígeno que induz tolerância imunológica, contrapondo-se a um imunógeno, que induz resposta imune. Muitos antígenos podem ser tolerógenos ou imunógenos, dependendo de como eles são administrados. As formas tolerogênicas dos antígenos incluem grandes doses de proteínas administradas sem adjuvantes e antígenos oralmente administrados.

Transplante alogênico - Transplante de um órgão ou tecido de um doador que é da mesma espécie, mas geneticamente não idêntico ao receptor (também chamado de alotransplante).

Transplante autólogo - Transplante de tecido ou órgão no qual o doador e o receptor são o mesmo indivíduo. Transplantes autólogos de medula óssea e pele são realizados na clínica médica.

Transplante de célula-tronco hematopoética - Transplante de célula-tronco hematopoética coletada do sangue ou medula óssea. É clinicamente realizado para tratar distúrbios hematopoéticos ou linfopoéticos e doenças malignas e também é usado em vários experimentos imunológicos em animais.

Transplante - Processo de transferência de células, tecidos ou órgãos (i.e., enxertos) de um indivíduo para outro ou de um local para outro no mesmo indivíduo. O transplante é usado para o tratamento de uma variedade de doenças nas quais existe um distúrbio funcional de um tecido ou órgão. A principal barreira para o sucesso no transplante entre indivíduos é a reação imunológica (rejeição) ao enxerto transplantado.

Ubiquitinação - Ligação covalente de uma ou várias cópias de um pequeno polipeptídeo denominado ubiquitina a uma proteína. A ubiquitinação frequentemente serve para marcar proteínas para a degradação proteolítica pelos lisossomos ou proteassomas, este último sendo o passo crítico na via de MHC de classe I do processamento e apresentação de antígeno.

Urticária - Inchaço e vermelhidão transientes e localizados da pele, causados pelo extravasamento de fluido e proteínas plasmáticas de pequenos vasos para a derme e durante uma reação de hipersensibilidade imediata.



Vacina - Uma preparação de antígeno microbiano, frequentemente combinada com adjuvantes, que é administrada aos indivíduos para induzir imunidade protetora contra infecções microbianas. O antígeno pode ser na forma viva, mas microrganismos avirulentos, microrganismos mortos, componentes macromoleculares purificados de um microrganismo ou um plasmídeo que contenha um DNA complementar que codifica um antígeno microbiano também podem ser utilizados.

Vírus da imunodeficiência humana (HIV, do inglês *human immunodeficiency virus*) - O agente etiológico da AIDS. O HIV é um retrovírus que infecta uma variedade de tipos celulares, incluindo células T auxiliares expressando CD4, macrófagos e células dendríticas, e causa destruição crônica e progressiva do sistema imune.

Vírus Epstein-Barr (EBV, do inglês *Epstein-Barr virus*) - Um vírus de dupla hélice de DNA da família do herpes-vírus que é o agente etiológico da mononucleose infecciosa e está associado a alguns tumores malignos de célula B e carcinoma nasofaríngeo. O EBV infecta linfócitos B e algumas células epiteliais por ligação específica a CR2 (CD21).

Western blot - Uma técnica imunológica para determinar a presença de uma proteína em amostra biológica. O método envolve separação de proteínas na amostra por eletroforese, transferência da proteína do gel de eletroforese para a membrana de suporte, por meio de ação capilar (blotting), e, finalmente, a detecção da proteína pela ligação de um anticorpo específico para aquela proteína e marcado enzimaticamente ou radioativamente.

Xenoantígeno - Antígeno em um enxerto de outra espécie.



REFERÊNCIAS

ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A. H.; PILLAI, S. Imunologia Celular e Molecular. 6. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008.

BURTIS, Carl, A. BRUNS, David E. Tietz Fundamentos de Química Clínica e Diagnóstico Molecular. Tradução da 7ª edição. Rio de Janeiro: Elsevier Editora Ltda. 2016.

INSTITUTE FOR QUALITY AND EFFICIENCY IN HEALTH CARE (IQWiG). What are the organs of the immune system? 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279395/>>.

SOBRAU - Sociedade Brasileira de Autoimunidade. Disponível em: <<https://www.sobrau.com/>>.



ESSA LEI TODO MUNDO CONHECE: PIRATARIA É CRIME.

Mas é sempre bom revisar o porquê e como você pode ser prejudicado com essa prática.



1 Professor investe seu tempo para elaborar os cursos e o site os coloca à venda.



2 Pirata divulga ilicitamente (grupos de rateio), utilizando-se do anonimato, nomes falsos ou laranjas (geralmente o pirata se anuncia como formador de "grupos solidários" de rateio que não visam lucro).



3 Pirata cria alunos fake praticando falsidade ideológica, comprando cursos do site em nome de pessoas aleatórias (usando nome, CPF, endereço e telefone de terceiros sem autorização).



4 Pirata compra, muitas vezes, clonando cartões de crédito (por vezes o sistema anti-fraude não consegue identificar o golpe a tempo).



5 Pirata fere os Termos de Uso, adultera as aulas e retira a identificação dos arquivos PDF (justamente porque a atividade é ilegal e ele não quer que seus fakes sejam identificados).



6 Pirata revende as aulas protegidas por direitos autorais, praticando concorrência desleal e em flagrante desrespeito à Lei de Direitos Autorais (Lei 9.610/98).



7 Concurseiro(a) desinformado participa de rateio, achando que nada disso está acontecendo e esperando se tornar servidor público para exigir o cumprimento das leis.



8 O professor que elaborou o curso não ganha nada, o site não recebe nada, e a pessoa que praticou todos os ilícitos anteriores (pirata) fica com o lucro.



Deixando de lado esse mar de sujeira, aproveitamos para agradecer a todos que adquirem os cursos honestamente e permitem que o site continue existindo.