CAPÍTULO 4

Bases Imunológicas da Patologia

José Alexandre Marzagão Barbuto

Professor Associado, Departamento de Imunologia, Instituto de Ciências Biomédicas, USP;

Professor Associado, Disciplina de Medicina Molecular, Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina, USP

4.1 Introdução

O sistema imune desempenha um papel singular na homeostasia do organismo. Embora todos os sistemas, obviamente, estejam voltados à manutenção da homeostasia e reajam a perturbações da mesma, eles o fazem de maneira "dirigida", isto é, reagem a perturbações que afetam suas funções e são, de certa maneira, "previsíveis", isto é, são detectáveis pelos mesmos receptores que as células do sistema usam para realizar suas funções.

Neste sentido, o sistema imune é único, porque desenvolve um conjunto de receptores capazes de reconhecer qualquer molécula – até mesmo aquelas que não existem na natureza (o teste do di-nitro-cloro-benzeno é um exemplo claro deste potencial) - e, assim, capacita o organismo a reagir especificamente à presença das mesmas. Com isto, o organismo adquire um meio de se adaptar – ou procurar fazê-lo – a "todas" as situações de estresse.

Com isto, também, acaba-se por ter participação do sistema imune em "todas" as situações patológicas, onde ele contribui, de maneira mais ou menos evidente, para a evolução da doença – muitas vezes colaborando para o retorno à homeostasia, mas também, frequentemente, levando à extensão ou manutenção da lesão inicial. Com isto, torna-se bastante claro que para o estudo da patologia, a compreensão da fisiologia do sistema imune, de como ele reconhece e reage a perturbações da homeostasia, é essencial.

4.2 Os receptores clonais do sistema imune, a seleção de seu repertório e o reconhecimento de antígenos

O sistema imune é capaz de reconhecer, isto é, interagir especificamente com, "qualquer" molécula. Para ser capaz disto, ele conta com receptores que são gerados nos órgãos linfóides primários, aleatoriamente, por recombinação de segmentos gênicos nas células precursoras dos **linfócitos T** (no timo) e dos **linfócitos B** (na medula óssea) e que tem **distribuição clonal** entre as células diferenciadas que deixam estes órgãos.

Isto quer dizer que o sistema, como um todo, é capaz de reconhecer "qualquer" molécula (há um limite de tamanho da entidade molecular reconhecida, mas, dentro deste limite, o repertório de reconhecimento é "completo"), mas também que cada linfócito T ou B reconhece, usando este **receptor clonal**, apenas uma molécula – que por ser assim reconhecida é chamada de **antígeno**.

Embora haja algumas diferenças entre os mecanismos moleculares de geração dos receptores, tanto os receptores dos linfócitos T, os **TCR**, quando os dos linfócitos B, as imunoglobulinas de membrana (**mIg**) dependem do rearranjo aleatório (qualquer um dos muitos segmentos gênicos referentes a uma determinada porção do receptor pode ser usado), mas ordenado (os segmentos gênicos são "organizados" e apenas os segmentos referente a uma determinada porção do receptor é usado para integrar o gene "final").

Vale notar que às diversas combinações (na ordem de 10^6), possíveis pelo número de segmentos gênicos disponíveis no genoma da célula, somam-se outros mecanismos

geradores de diversidade: a inserção de nucleotídeos "novos" no gene do receptor e a relativa imprecisão do rearranjo entre os segmentos (diversidade juncional), o que permite a inserção ou perda de aminoácidos nas áreas da proteína codificadas pela sequencia encontrada na junção dos segmentos e aumenta ainda mais a diversidade do repertório imunológico (para a ordem de 10^{13} no caso das imunoglobulinas e, no caso do TCR, na ordem de 10^{18} combinações possíveis).

Por fim, num fenômeno ainda mais curioso, que ocorre, não na geração do repertório, mas durante a resposta imune nos órgãos linfóides secundários (principalmente no baço), observa-se elevada taxa de mutação somática especificamente nas porções das mIg que interagem com os antígenos – o que contribui para que se observe uma **maturação de afinidade** dos **anticorpos** ao longo da resposta a determinado antígeno.

Se a geração aleatória dos receptores clonais confere ao sistema imune a capacidade de reconhecer "qualquer" molécula, cria também um problema: como distinguir as moléculas? Ou melhor dizendo: como reagir ao reconhecer uma determinada molécula?

Um processo razoavelmente claro é o de **seleção negativa**, que ocorre nos órgãos primários. Lá são eliminadas as células com receptores que apresentam alta afinidade por moléculas presentes nestes órgãos (essencialmente moléculas próprias, porque a entrada de moléculas "estranhas" é bastante restrita em tais órgãos).

É importante notar que esta "eliminação" pode significar uma "re-entrada" no processo de geração dos receptores, (para os linfócitos B), uma mudança funcional nos timócitos, que leva os linfócitos T deles oriundos a se tornarem linfócitos T reguladores (***Treg****), ou à morte, de fato, tantos dos precursores dos linfócitos T quanto B.* Esta eliminação se torna muito evidente, por exemplo, ao se observar a fisiologia do sistema ABO de grupos sanguíneos, ou a fisiopatologia de imunodeficiências congênitas, como a **APECED** (do inglês: *Autoimmune Polyendocrinopathy Candidiasis Ectodermal Dystrophy*) ou a **IPEX** (do inglês: *Immune dysregulation, Polyendocrinopathy, Enteropathy, X-linked syndrome*), onde os processos de seleção tímica são afetados e o sistema imune falha na distinção entre o próprio e o não-próprio.

Se os mecanismos de **seleção negativa**, permitem que se explique porque o sistema imune, normalmente não apresente mecanismos auto-agressivos, eles não são suficientes para explicar todas as "escolhas" que o sistema imune realiza, entre **resposta imune** e **tolerância imunológica.** *Esta última não deve ser definida como "ausência" de resposta, mas também, como um fenômeno onde o sistema responde, adquire memória, mas no sentido de "aceitar" a presença de um antígeno no organismo e não de eliminá-lo, como ocorre na "resposta".*

Assim, este é um problema que começa, mas não se restringe à distinção entre o próprio, presente nos estados homeostáticos, e o não-próprio, que pode estar presente em estados homeostáticos (microbiota normal, alimentos), mas que também pode ser característico dos estados onde a homeostasia se rompeu – uma infeção, por exemplo.

Para lidar com isto, o sistema imune utiliza, além dos receptores clonais, um segundo tipo de receptor, que reconhece padrões moleculares característicos dos estados onde a homeostasia se rompeu: os *Pattern Recognition Receptors* (PRR). E, como que forçando a conexão entre o reconhecimento pelos dois receptores para a função do sistema, observa-se no sistema imune uma estratégia sequencial na geração dos receptores clonais.

Pois, ao se estudar a diferenciação tímica dos precursores dos linfócitos T, notar-se-á que, antes de ocorrer a seleção negativa das células e de seus receptores, ocorre uma **seleção positiva**.

Para que um timócito ultrapasse a barreira imposta por esta seleção, é preciso que seu receptor clonal reaja com moléculas presentes no timo: as moléculas codificadas pelo **complexo principal de histocompatibilidade** (**CPH**), o qual, no ser humano é chamado de **HLA** (do inglês, *Human Leukocyte Antigens*).

Estas moléculas apresentam grande polimorfismo (há dezenas de alelos para os diversos loci do complexo) e podem ser separadas entre moléculas de **classe I** (as moléculas HLA-A, HLA-B e HLA-C) e moléculas de **classe II** (HLA-DR, HLA-DP e HLA-DQ). As moléculas de classe I são expressas na membrana de, essencialmente, todas as células nucleadas do organismo, enquanto as moléculas de classe II só o são num grupo restrito de células, que, exatamente por as expressarem, desempenham o papel de **células apresentadoras de antígenos** (**APC**, do inglês, Antigen Presenting Cells) "profissionais" (a seguir se verá o porque da distinção entre APC, de modo geral, e APC profissionais).

Tanto as moléculas de classe I, quanto as de classe II, apresentam em sua estrutura tridimensional "fendas" moleculares que estão, sempre, ocupadas por peptídeos derivados do **processamento de antígenos** que é feito no interior das células.

E é este complexo molecular, HLA-fragmento antigênico (usualmente um peptídeo com 8-12 aminoácidos) que é reconhecido pelo TCR e que é responsável pela seleção positiva que ocorre no timo. Assim, todos os linfócitos T, antes de reconhecerem antígenos não-próprios, reconheceram antígenos próprios no **contexto de moléculas codificadas pelo CPH** do próprio indivíduo (o que, considerando o polimorfismo do CPH, os deixa funcionais apenas quando interagem com APC próprias).

É apenas depois, na etapa de seleção negativa, que as células cujo TCR tem alta afinidade pelo próprio são eliminadas (funcionalmente, como vimos) e se chega a um repertório de linfócitos T com baixa afinidade pelos antígenos que são normalmente apresentados na superfície das células do organismo.

Em linfócitos T maduros, a interação fraca que ocorre entre seus TCR e o que a APC apresenta (HLA+ fragmentos antigênicos "normais") não é suficiente para ativar a célula e apenas quando os fragmentos antigênicos "normais" são substituídos por outros, que aumentem a afinidade da interação molecular, é que a célula recebe um sinal, que poderia levar à resposta imune.

Assim, o repertório dos linfócitos B é moldado pelas moléculas (próprias), que estão presentes na medula óssea durante a ontogenia deste tipo celular, mas o dos linfócitos T, embora também seja influenciado por moléculas (também próprias) presentes no microambiente tímico, sofre uma seleção muito mais estrita e seu repertório de reconhecimento é **restrito pelo HLA** do indivíduo.

Como a resposta dos linfócitos B é, na maior parte das situações, dependente de "auxílio" dos linfócitos T, tem-se a resposta imune essencialmente ligada à apresentação dos antígenos no contexto do HLA e, portanto, moldada pelas interações entre os linfócitos T e as APC.

É preciso ainda salientar uma segunda maneira pela qual a resposta imune é restrita. Fez-se referência à classificação das moléculas do HLA naquelas de classe I e as de classe II, assim como de sua distribuição diversa, mas há ainda que notar que também os linfócitos T podem ser separados em duas subpopulações.

Ambas expressam o TCR gerado pelos mesmos mecanismos e selecionado por sua capacidade de interação com o complexo HLA-fragmento antigênico. No entanto, a ativação do linfócito T pelo engajamento do TCR com seu ligante só acontece quando diversas outras moléculas de membrana do linfócito T e da APC também interagem. E, entre estas, a primeira interação necessária, após aquela do TCR, é a das moléculas **CD4** ou **CD8**, que tem afinidade pelas moléculas codificadas pelo CPH, em suas porções que não variam, independentemente dos alelos presentes no indivíduo.

Entretanto, embora a afinidade seja irrestrita em relação aos alelos do HLA carregados pelas APC, CD4 e CD8 se distinguem pela afinidade do CD4 por moléculas de classe II e a do CD8, por moléculas de classe I. Devido a esta seletividade, os timócitos imaturos, que expressam tanto CD4, quanto CD8, à medida sofrem o processo de seleção positiva, deixam de expressar uma ou outra destas moléculas, mantendo apenas aquela que se associa ao TCR quando este interage com seu ligante na APC.

Desta forma **linfócitos T CD4+** quase sempre reconhecem antígenos no contexto de moléculas de classe II, e portanto a eles apresentados por APC profissionais, enquanto qualquer célula nucleada pode apresentar antígenos para os **linfócitos T CD8+**, uma vez que estes reconhecem os antígenos no contexto de moléculas de classe I do CPH. Assim, a **APC profissional**, expressando constitutivamente as moléculas de classe II, é a célula que interage diretamente com os linfócitos T CD4+ e, portanto, abre a possibilidade para todas as reações imunes, enquanto todas células as células nucleadas, apresentando moléculas de classe I, podem atuar como APC para linfócitos CD8+.

Completando este sistema de reconhecimento e controle de ativação, embora os linfócitos T CD8+ possam reconhecer antígenos apresentados por qualquer célula nucleada do organismo, este reconhecimento é insuficiente para sua ativação. Como citamos, a ativação dos linfócitos T depende de várias interações moleculares – muitas vezes englobadas sob o termo enganador de "segundo" sinal (enganador porque faz pensar em um "único" sinal, quando são vários sinais) – o qual, para um linfócito T *naïve* (não previamente ativado), só é dado por uma APC profissional, e uma APC profissional só adquire a capacidade de ativar um linfócito T CD8+ após ter apresentado de maneira "adequada" (i.e. com todos os sinais necessários), ela mesma, com um linfócito T CD4+ e dele ter recebido a "licença" para ativar linfócitos T CD8+.

*Este controle tão estrito faz sentido quando se considera que uma das consequências do reconhecimento de uma célula por um linfócitos T CD8+ é a indução de apoptose da célula reconhecida (a **célula-alvo**), num processo muito eficiente de **citotoxicidade celular**.*

Em conclusão, o sistema imune pode ser visto como um sistema de reconhecimento molecular capaz, em teoria, de reconhecer qualquer molécula, mas submetido a processos de seleção de repertório e controle de ativação muito particulares. Estes processos levam a um sistema onde a ativação de um linfócito T CD4+, por sua interação com uma APC profissional, define, essencialmente, o padrão de resposta de todo o sistema.

4.3 As APC profissionais, o reconhecimento dos distúrbios da homeostasia e os mecanismos de imunidade inata

Como vimos, é a interação entre a APC profissional e o linfócito T que está no cerne da ativação do sistema imune. Embora três tipos celulares desempenhem o papel de "APC profissional", os linfócitos B, os **macrófagos** e as **células dendríticas** (**DC**), o papel de iniciar, de fato, a ativação dos linfócitos T *naïve* parece ser desempenhado apenas pelas DC. Estas células, de modo semelhante ao que acontece com os macrófagos, estão distribuídas em todo o organismo onde capturam, processam e expõem na membrana fragmentos de todas as moléculas presentes em seu microambiente.

Continuamente também, as DC migram dos tecidos aos órgãos linfóides secundários, onde apresentam as moléculas capturadas aos linfócitos T. Entretanto, a consequência desta interação, na maioria delas, é a indução de tolerância. Esta indução periférica de tolerância é necessária para a homeostasia, porque, embora os mecanismos de seleção do repertório diminuam muito a possibilidade de ativação dos mecanismos efetores do sistema pelo reconhecimento de moléculas próprias, ela não é suficiente. Além disso, diante de algumas moléculas estranhas também não haveria vantagem adaptativa em desenvolver uma resposta efetora do sistema imune, que procurasse eliminar a molécula – pense-se em alimentos, por exemplo.

Essencialmente, o que deveria ser "sinal" para o desencadeamento de uma resposta contra determinada molécula, seria a existência de perturbação da homeostasia associada a ela e não apenas a sua presença.

E, de fato, é a perturbação da homeostasia num determinado microambiente que pode levar ao desencadeamento da resposta. Isto, porque as DC, e também muitas outras células do organismo, expressam os ***Pattern Recognition Receptors*** (**PRR**).

Estes consistem num amplo conjunto de receptores, cujos genes já são codificados pelo genoma da célula (ao contrário dos receptores clonais do sistema imune) e que reconhecem **padrões moleculares**, quer sejam aqueles característicos de microrganismos (os lipopolissacarídeos bacterianos, p.ex.), que são englobados sob o nome de ***Pathogen-Associated Molecular Patterns*** (**PAMP**s), ou padrões moleculares do próprio organismo, mas apenas gerados ou expostos em condições patológicas e, então, chamados de ***Damage-Associated Molecular Patterns*** (**DAMP**s).

Quando uma DC reconhece a perturbação da homeostasia, através de seus PRR, tem início um processo de "maturação" da célula. Ao mesmo tempo, a DC deixa o tecido onde recebeu o sinal de ativação e migra, mais eficientemente, para os órgãos linfóides secundários, onde se dirige às áreas T-dependentes. Nestas áreas é maior a probabilidade de encontro da DC carregando moléculas capturadas num tecido onde a homeostasia havia se rompido, com um linfócito T reativo com os antígenos por ela apresentados. Caso estes antígenos sejam "novos", isto é, antígenos que não foram ainda apresentados num contexto de homeostasia (e portanto indutor de tolerância), pode ter início uma resposta efetora do sistema.

A ativação dos PRR não tem papel apenas no desencadeamento de uma resposta imune específica. Antes mesmo desta, o organismo associa o reconhecimento dos distúrbios homeostáticos pelos PRR a **mecanismos inatos de imunidade**, que se desenrolam de maneira relativamente constante, mas cujo fim aparente é a eliminação do estímulo que lhes deu início e, portanto, a restauração da homeostasia no tecido agredido.

Obviamente que, em paralelo, a maturação das DC que acompanha a ativação dos mecanismos inatos de imunidade permite que o sistema imune organize uma resposta específica linfocitária – a **resposta imune "adquirida**" – mas esta nem sempre ocorrerá ou será necessária para que a homeostasia se restaure.

Os PRR tem ampla distribuição, em diversos tipos celulares, e em diferentes celulares, sendo encontrados no núcleo, no citoplasma, associados a membranas (internas e externas) da célula, e, até mesmo, no plasma sanguíneo. Seu engajamento pode dar origem a respostas da célula, as quais, eventualmente podem controlar a perturbação que lhe deu origem, mas que em geral, se "ampliam" e levam a respostas teciduais, das quais a **reação inflamatória**, é a mais característica.

Esta reação, que é a de qualquer tecido vascularizado submetido a uma agressão, se dirige essencialmente à restauração da integridade do tecido e, para fazer isto explora um fenômeno ancestral: a **fagocitose**. Assim, as alterações vasculares típicas da inflamação, o aumento da permeabilidade vascular e a infiltração leucocitária do tecido inflamado, estão orientados para a fagocitose. Até mesmo a resposta imune adquirida, que pode se seguir, se manifesta, muitas vezes, na produção de anticorpos que tem como função mais evidente, a facilitação da fagocitose, ou **opsonização** (para usar um termo clássico da imunologia).

Esta orientação para a fagocitose se confirma, ao se considerar o **sistema complemento**. Este sistema atua como um "PRR" solúvel, pois é "reconhecendo" determinados padrões moleculares que sofre ativação (pelas **via alternativa** ou pela **via das lectinas**). E esta ativação, embora leve a diversas outras consequências, tem como principal efeito, a opsonização de partículas, pelo recobrimento das mesmas por C3b, a molécula central do sistema. Além do mais, a formação das **anafilatoxinas** (C3a e C5a), potencializando a própria reação inflamatória, e seu efeito quimiotático sobre os fagócitos estão também dirigidos ao mesmo "fim": o favorecimento da fagocitose.

No entanto, não é apenas a fagocitose que atua como mecanismo efetor da imunidade inata e, novamente, o complemento pode servir de introdução ao fenômeno da **citotoxicidade**. A formação do **complexo de ataque a membrana** (**MAC**) pela polimerização dos fatores C6, C7, C8 e, principalmente C9 na membrana da célula-alvo pode levar a mesma à morte por lise osmótica. Sabe-se que esta não é a atividade do sistema com maior relevância biológica, mas ela claramente tem papel na imunidade inata do organismo (demonstrado, por exemplo, pela susceptibilidade dos indivíduos deficientes em C9 a infecções por *Neisseria meningitidis*, uma bactéria que é sensível à lise pelo complemento).

Contudo, a citotoxicidade mediada pelo complemento não é a única forma de citotoxicidade a atuar na imunidade inata; há um tipo celular cujo nome vem exatamente desta função, as células ***natural killer*** (**NK**).

As células NK são capazes de reconhecer determinados alvos celulares e leva-los à morte por apoptose (não por lise osmótica, como o complemento), sem qualquer "preparação" – dai o "natural" em seu nome - ao contrário dos linfócitos T CD8+, que podem ser citotóxicos, mas somente quando previamente ativados.

Aqui também, a atividade que mais chama a atenção, a citotoxicidade exercida pelas NK, não é a única e pode não ser, sequer, a principal – as células NK parecem ter um papel muito relevante na modulação da imunidade inata e no direcionamento da resposta adquirida, algo que depende de sua capacidade de produção de **citocinas**, entre elas, o **interferon-gama (IFN-gama**).

Também aqui merece atenção o papel que as moléculas do CPH desempenham. Enquanto as moléculas de classe I são o "alvo" dos linfócitos CD8+, sendo necessária a expressão destas moléculas (apresentando um peptídeo "adequado", obviamente) para que um linfócito T CD8+ citotóxico reconheça e induza a apoptose de uma célula-alvo, as células NK, embora também reconheçam as moléculas de classe I, o fazem independentemente do peptídeo presente na fenda e, até mesmo, do alelo expresso pela célula, mas este reconhecimento leva à inibição da atividade citotóxica da célula NK.

Seria como se houvesse um sistema de segurança: enquanto a célula expressa moléculas de classe I e pode, em teoria, ser reconhecida pelos linfócitos T CD8+, ela está "imune" às células NK, por outro lado, se perde este "salvo-conduto", ela se torna susceptível às mesmas.

Note-se, porém, que não é apenas a ausência de sinais inibidores que torna uma célula sensível à morte pelas NK, ela deve, também, expressar determinados moléculas que ativam a célula NK.

Vale, por fim, mencionar que os mecanismos de imunidade inata não se desenvolvem apenas no local da lesão. Na verdade, a resposta é sistêmica e pode, quando a lesão desencadeadora é extensa o suficiente, ser detectada como alterações em proteínas do plasma – as **proteínas de fase aguda** (novamente, muitas delas, atuando como agentes opsonizantes) – ou gerais no metabolismo – como a **febre**.

Esta última contribui, de fato, para a resistência do organismo a infecções, embora, muitas vezes, aparente ser um processo patológico.

4.4 Os mecanismos efetores da imunidade adquirida

Uma vez ativada, a imunidade adquirida (aquela que depende do reconhecimento de antígenos por receptores clonais do sistema) pode se manifestar por diversos mecanismos efetores e, embora, muitas vezes, uma resposta pareça ser realizada por um único mecanismo, na maior parte das vezes ela inclui vários, se não todos eles.

Todavia, é aquele que mais contribui para a resolução do distúrbio (ou para o distúrbio, quando se trata de uma doença auto-agressiva), que "domina" o quadro, e, portanto, é mais facilmente detectado e, consequentemente, caracterizado uma determinada situação.

A primeira distinção que se pode fazer é nos padrões de resposta é aquela entre as **resposta imune humoral** e a **resposta imune celular**. Estas foram definidas muito antes de se ter conhecimento aprofundado sobre o sistema imune e o foram por ensaios muito simples: a imunidade consequente à resposta humoral é transferível pelo soro, enquanto a imunidade devido à imunidade celular não o é, mas pode ser transferida por células do sistema imune.

Seria possível definir imunidade humoral como aquela que depende de **anticorpos** – mas não que a imunidade celular é aquela que depende de linfócitos T, pois estas células, principalmente os linfócitos T CD4+, de função "auxiliadora"- usualmente chamados de **linfócitos T *"helper"*** (Th) determinam, essencialmente, todos os padrões da resposta imune efetora – inclusive da resposta humoral.

E este papel do linfócito T CD4+ que, em última análise, define os padrões da resposta imune adquirida. Isto acontece porque, uma vez ativado, o linfócito T pode seguir diferentes caminhos de diferenciação, assumindo padrões de expressão de fatores de transcrição, moléculas de superfície (principalmente receptores para quimiocinas) e secreção de citocinas, que vão determinar o padrão de ativação e resposta dos demais tipos celulares do sistema imune.

A resposta imune humoral, portanto, depende, da interação entre os linfócitos Th e os linfócitos B. Nesta interação, o linfócito B atua como APC profissional, e recebe, por sua vez, os sinais de membrana e solúveis (citocinas principalmente) que levarão à sua diferenciação, à troca de classes das imunoglobulinas (IgM, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, IgA2, IgD ou IgE) que produzem e, portanto, determinarão o tipo de anticorpo que os plasmócitos deles derivados, secretarão.

De maneira muito simplificada, pode-se caracterizar a IgM como a primeira imunoglobulina a ser produzida (e secretada) e, por ter uma estrutura pentamérica, é a que apresenta a maior avidez pelos antígenos – é também a mais eficiente na ativação do complemento pela chamada **via clássica** (aquela dependente de anticorpos).

A IgG, no ser humano, é a única a atravessar a placenta conferindo ao feto proteção, e também, moldando seu repertório – serão moléculas presentes no microambiente onde ocorre a seleção clonal! A IgA é típica das mucosas e, ao contrário das demais, é muito pouco "inflamatória" – atuando mais no sentido de evitar outras reações do organismo. Em contraste, tem-se a IgE, típica das reações alérgicas, que é "explosivamente" inflamatória. Por fim, tem-se a IgD, uma classe (ou isotipo) de imunoglobulinas com função pouco definida na fisiologia da resposta imune.

A IgD, é produzida ao mesmo tempo que a IgM por "*splicing*" alternativo do mRNA que codifica ambas as cadeias pesadas, da IgM e da IgD, e não depende de um rearranjo do DNA, como acontece na troca de classes para os outros tipos de imunoglobulinas.

Passando a resposta celular, novamente, percebe-se que os linfócitos T CD4+ continuam a determinar os padrões de resposta, que, neste aspecto, pode depender, predominantemente, de duas vias efetoras: a citotoxicidade celular e a a **ativação de macrófagos.**

Na citotoxicidade celular, tem-se processo específico – onde as células efetoras são os **LT citotóxicos**, em geral CD8+, como vimos. Neste caso, tem-se um mecanismo que é

ativado pelo reconhecimento específico de antígenos (tanto pelo linfócito T CD4+, quanto pelo linfócito T CD8+), seguido de um processo efetor também específico – pois depende, mais uma vez, do reconhecimento do antígenos no contexto de moléculas de classe I do HLA.

Por outro lado, a ativação de macrófagos depende de reconhecimento específico de antígenos, pelo linfócito Th (geralmente CD4+), mas, uma vez ocorrendo, tem efetuação inespecífica, pois macrófagos ativados adquirem capacidades microbicidas e tumoricidas muito aumentadas, que, no entanto não são específicas – isto é, não se dirigem apenas contra os agentes que levaram à ativação do linfócito T.

Esta dicotomia da resposta é, obviamente, uma super-simplificação do que ocorre. Sabe-se, hoje, que uma vez ativados, os linfócitos T podem seguir caminhos de diferenciação bastante diversos e, portanto, assumir funções muito diversas também. Se inicialmente estes padrões de diferenciação permitiram que se criasse os termos Th1 e Th2, associando-se os Th1 às respostas celulares e os Th2 às respostas humorais, sabe-se que nem esta dicotomia é tão clara (nem todas as respostas humorais dependem de Th2 e vice-versa), nem os subtipos de Th são apenas dois. Na verdade, em diferentes processos fisiopatológicos, expressando diferentes fatores de transcrição e produzindo diferentes citocinas, já foram descritos linfócitos Th0, Th1, Th2, Th9, Th17, Th22 e Tfh, além de uma subpopulação de função oposta, a de contenção da resposta, os linfócitos T reguladores (Treg). Finalmente, é preciso lembrar que divisões rígidas não refletem o que ocorre no organismo e, portanto, mesmo em situações onde predomina um tipo de resposta ou subtipo celular, podem-se encontrar outras subpopulações de LT ativas ou mesmo, células cujos padrões de expressão gênica e de função não se "encaixam" em nenhum subtipo "padrão", mostrando a complexidade e dinamismo do sistema imune.

4.5 Os mecanismos de controle da resposta imune

Obviamente, diante de um sistema com mecanismos efetores tão eficientes, que podem se dirigir contra qualquer molécula, é preciso que haja mecanismos de controle muito eficazes.

E, de fato, estes existem e seu desvelamento mais recente tem contribuído para avanços significativos da tradução para a clínica do conhecimento básico da fisiologia do sistema imune.

Antes de entrar nos mecanismos do sistema, talvez, valha considerar que um dos mecanismos mais eficazes de controle da resposta é sua eficiência: sem antígenos, a resposta imune não se mantem! Mas, mesmo com a persistência do antígeno – e especialmente em tal situação – o sistema imune apresenta mecanismos capazes de se autorregular.

Uma forma desta regulação acontecer é através da própria multiplicidade de padrões: respostas de padrões diversos se controlam. Por exemplo, enquanto citocinas de padrão Th1, estimulam a resposta Th1, elas inibem a resposta Th2 e vice-versa.

Além de ser uma forma de controlar a resposta, esta característica acaba permitindo que o padrão da resposta inicial confira ao sistema um "rumo", que é mantido em encontros

subsequentes com o mesmo antígeno – o que, pode ser benéfico, mas que, em situações onde a resposta inicial "errou", torna-se um problema terapêutico.

Outro mecanismo, este mais tipicamente inibidor das respostas efetoras, é a indução de Treg. Estas células podem ter origem na periferia ou no timo. Neste órgão primário, uma das formas pelas quais os clones auto-reativos são "eliminados" é pela indução de sua diferenciação em Treg.

Tais Treg "naturais" são importantes na manutenção da tolerância aos antígenos próprios, pois ao reconhecê-los (o que fazem com maior afinidade que outras subpopulações), secretam citocinas capazes de inibir a resposta de outras subpopulações linfocitárias. Na periferia, sua origem pode ser traçada à apresentação por APC não ativadas – portanto, apresentando antígenos presentes em tecidos em homeostasia (como discutiu-se anteriormente).

Tanto uma, quanto a outra subpopulação de Treg é capazes de impedir por completo ou limitar muito as respostas imunes e, sua modulação, portanto, pode ser usada terapeuticamente. Há mecanismos reguladores que modificam a resposta das células pela modulação da expressão de diferentes receptores de membrana. Assim, linfócitos ativados aumentam a expressão de Fas, molécula que os leva à morte ao interagir com seu ligante, o FasL, que pode ser expresso em diferentes células e tecidos.

Por fim, há um fenômeno descrito mais recentemente e que teve grande impacto em nossa compreensão do sistema e que abriu muitas possibilidades de intervenção – e que já impactaram significativamente o tratamento, por exemplo, do câncer. Este fenômeno é a existência **checkpoints da resposta imune**.

Tais checkpoints consistem em interações moleculares que ocorrem durante a interação entre os linfócitos e as APC e que podem modificar por completo o resultado desta interação. Um dos primeiros checkpoints é consequência da perda de expressão da molécula CD28, por linfócitos T após sua ativação. CD28 interagindo com as moléculas CD80 ou CD86 da APC, dá sinais ativadores ao linfócito T, que deixam de ser dados, portanto.

Todavia, este checkpoint inclui, ainda outro componente, o linfócito perde CD28, mas passa a expressar CTLA-4. Esta molécula, interagindo com os mesmos ligantes de CD28, dará sinais inibidores ao linfócito T, inibindo sua proliferação (e função, em alguns casos).

Além desta interação, entre CTLA-4 (nos LT) e CD80 e CD86 (nas APC), a interação entre PD-1 (no LT) e PD-L1 e PD-L2 (nas APC), e várias outras (LAG-3 e TIM-3, por ex.) provocam inibição da resposta. Há também outros checkpoints, que, no entanto, são modificadores positivos da resposta (Ox-40, ICOS e 4-1BB, p.ex.).

Em resumo, a expressão de cada uma destas moléculas pode ajudar a caracterizar o estado funcional de linfócitos num determinado tecido ou durante determinada resposta e a interferência com a interação destas moléculas com seus ligantes (por anticorpos monoclonais, muitos dos quais já disponíveis na clínica) apresenta grande potencial terapêutico. Neste caso, há que se mencionar o câncer, onde os checkpoints da resposta imune contribuem para o escape tumoral, e onde a intervenção terapêutica tem dado resultados muito positivos.

4.6 Conclusão

Não há como pretender que esta introdução ao sistema imune seja suficiente para compreender sua fisiologia e, ainda menos, sua fisiopatologia. Todavia, ela pretendeu fornecer apenas um "arcabouço" funcional, onde os fenômenos imunes encontrados nas mais diversas condições patológicas possam ser colocados em perspectiva dentro do sistema imune.

Com isto, a participação do sistema imune no processo patológico pode se tornar mais coerente e, portanto, mais passível de compreensão e, eventualmente, de utilização diagnóstica.