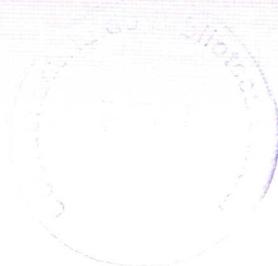


# Imunidade Inata

## A Defesa Inicial Contra as Infecções

# 2



Todos os organismos multicelulares, incluindo as plantas, invertebrados e vertebrados, possuem mecanismos intrínsecos para defendê-los contra as infecções microbianas. Como esses mecanismos de defesa estão sempre presentes, são prontamente reconhecíveis e eliminam os patógenos, diz-se que eles constituem a **imunidade inata** (também chamada de imunidade inata ou nativa). Os componentes da imunidade inata formam o sistema imunológico inato. A característica em comum dos mecanismos da imunidade inata é que eles reconhecem e respondem aos microorganismos, mas não reagem a substâncias não-bacterianas. Ela também pode ser desencadeada pelas células do hospedeiro que são danificadas pelos microorganismos. A imunidade inata contrapõe-se à imunidade adquirida, que precisa ser estimulada e se adapta para encontrar o microorganismo antes de se tornar eficaz. Além disso, as respostas imunológicas adquiridas podem ser direcionadas tanto contra os antígenos microbianos quanto os não-microbianos.

Acreditou-se por muitos anos que a imunidade inata fosse inespecífica e fraca, sendo ineficaz no combate à maioria das infecções. Atualmente sabemos que a imunidade inata está direcionada especificamente contra

### Reconhecimento dos Microorganismos pelo Sistema Imunológico Inato

#### Componentes da Imunidade Inata

- Barreiras Epiteliais
- Fagócitos: Neutrófilos e Monócitos/Macrófagos
- Células *Natural Killer*
- O Sistema do Complemento
- Citocinas da Imunidade Inata
- Outras Proteínas Plasmáticas da Imunidade Inata

#### Evasão da Imunidade Inata pelos Microorganismos

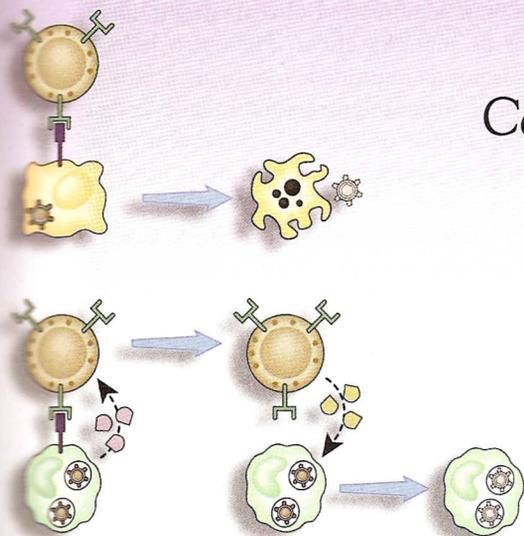
#### O Papel da Imunidade Inata na Estimulação das Respostas da Imunidade Adquirida

#### Resumo

# Imunidade Inata

## A Defesa Inicial Contra as Infecções

# 2



Todos os organismos multicelulares, incluindo as plantas, invertebrados e vertebrados, possuem mecanismos intrínsecos para defendê-los contra as infecções microbianas. Como esses mecanismos de defesa estão sempre presentes, são prontamente reconhecíveis e eliminam os patógenos, diz-se que eles constituem a **imunidade inata** (também chamada de imunidade inata ou nativa). Os componentes da imunidade inata formam o sistema imunológico inato. A característica em comum dos mecanismos da imunidade inata é que eles reconhecem e respondem aos microorganismos, mas não reagem a substâncias não-bacterianas. Ela também pode ser desencadeada pelas células do hospedeiro que são danificadas pelos microorganismos. A imunidade inata contrapõe-se à imunidade adquirida, que precisa ser estimulada e se adapta para encontrar o microorganismo antes de se tornar eficaz. Além disso, as respostas imunológicas adquiridas podem ser direcionadas tanto contra os antígenos microbianos quanto os não-microbianos.

Acreditou-se por muitos anos que a imunidade inata fosse inespecífica e fraca, sendo ineficaz no combate à maioria das infecções. Atualmente sabemos que a imunidade inata está direcionada especificamente contra

### Reconhecimento dos Microorganismos pelo Sistema Imunológico Inato

#### Componentes da Imunidade Inata

- Barreiras Epiteliais
- Fagócitos: Neutrófilos e Monócitos/Macrófagos
- Células *Natural Killer*
- O Sistema do Complemento
- Citocinas da Imunidade Inata
- Outras Proteínas Plasmáticas da Imunidade Inata

#### Evasão da Imunidade Inata pelos Microorganismos

#### O Papel da Imunidade Inata na Estimulação das Respostas da Imunidade Adquirida

#### Resumo

microorganismos, sendo um mecanismo de defesa inicial poderoso capaz de controlar, e até mesmo erradicar as infecções antes que a imunidade adquirida se torne ativa. Além de fornecer a defesa inicial contra infecções, a imunidade inata também instrui o sistema imunológico adquirido a responder aos diversos microorganismos de maneira eficaz. Por outro lado, a resposta imunológica adquirida geralmente usa mecanismos da imunidade inata para erradicar infecções. Assim, existe uma comunicação bidirecional constante entre a imunidade inata e a imunidade adquirida. Por essas razões, há um grande interesse na definição dos mecanismos da imunidade inata para que se possa aprender como aproveitá-los para otimizar a defesa contra as infecções.

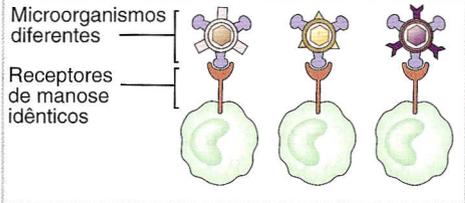
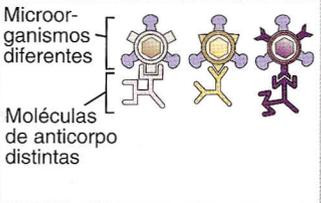
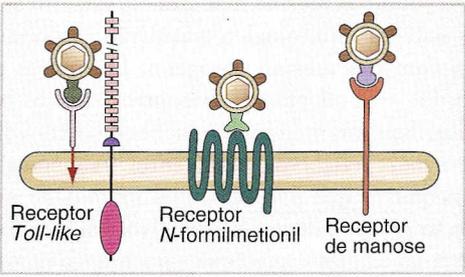
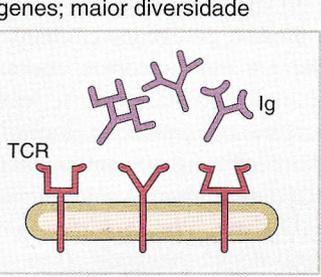
A maior parte deste livro é dedicada à descrição do sistema imunológico adquirido e como os linfócitos, as células do sistema imunológico adquirido, reconhecem e respondem aos microorganismos infecciosos. Antes de iniciar a discussão sobre o sistema imunológico adquirido, as reações iniciais de defesa da imunidade inata serão abordadas neste capítulo. A discussão concentra-se em três perguntas principais:

- Como o sistema imunológico inato reconhece os microorganismos?
- Como os diversos componentes do sistema imunológico inato combatem os diversos tipos de microorganismos?
- Como as reações imunológicas inatas estimulam a resposta imunológica adquirida?

## Reconhecimento dos Microorganismos pelo Sistema Imunológico Inato

A especificidade da imunidade inata difere da especificidade dos linfócitos, o sistema de reconhecimento da imunidade adquirida, em vários aspectos (Fig. 2-1).

Os componentes da imunidade inata reconhecem estruturas que são comuns a diversas classes de microorganismos e que não estão presentes nas células do hospedeiro. Cada componente do sistema imunológico inato pode reconhecer muitas bactérias, vírus ou fungos. Por exemplo, os fagócitos expressam receptores para o lipopolissacarídeo bacteriano (LPS, também chamado de endotoxina) presente em muitas espécies bacterianas, mas que não é produzido pelas células dos mamíferos. Outros receptores de fagócitos reconhecem resíduos manoses terminais nas glicoproteínas; muitas glicoproteínas bacterianas possuem manose terminal, ao contrário das glicoproteínas dos mamíferos, que terminam com o ácido siálico ou *N*-acetilgalactosamina. Os fagócitos respondem ao RNA de dupla hélice encontrado em muitos vírus, mas não são encontrados células dos mamíferos, e aos nucleotídeos CpG não-metilados, que são comuns no DNA bacteriano, mas não são encontrados no DNA dos mamíferos. As moléculas microbianas que são os alvos da imunidade inata são às vezes chamadas de padrões moleculares, indicando que são compartilhados por microorganismos do mesmo tipo. Os receptores da imunidade inata que reconhecem essas estruturas compartilhadas são chamados de receptores de reconhecimento de padrões. Alguns componentes da imunidade inata são capazes de se ligar às células do hospedeiro, mas não são ativados por essas células. Por exemplo, se as proteínas plasmáticas do sistema do complemento são depositadas nas células do hospedeiro, sua ativação é bloqueada pelas moléculas reguladoras que estão presentes nessas células, mas não estão presentes nos microorganismos. Esses e outros exemplos de reconhecimento do sistema imunológico inato são discutidos mais adiante neste capítulo. Em contraste com a imunidade inata, o sistema imunológico adquirido é específico para estruturas microbianas ou não-microbianas, chamadas de antígenos, e que não são necessariamente compartilhadas por classes de patógenos, podendo ser diferentes entre microorganismos de um mesmo tipo.

	Imunidade inata	Imunidade adquirida
<b>Especificidade</b>	<p>Para estruturas compartilhadas por classes de microorganismos ("padrões moleculares")</p>  <p>Microorganismos diferentes Receptores de manose idênticos</p>	<p>Para detalhes estruturais das moléculas microbianas (antígenos); pode reconhecer antígenos não-microbianos</p>  <p>Microorganismos diferentes Moléculas de anticorpo distintas</p>
<b>Receptores</b>	<p>Codificados na linhagem germinativa; diversidade limitada</p>  <p>Receptor Toll-like Receptor N-formilmetionil Receptor de manose</p>	<p>Codificados por genes produzidos pela recombinação somática dos segmentos dos genes; maior diversidade</p>  <p>TCR Ig</p>
<b>Distribuição dos receptores</b>	<p>Não-clonal: receptores idênticos em todas as células da mesma linhagem</p>	<p>Clonal: clone de linfócitos com especificidades distintas expressam receptores diferentes</p>
<b>Discriminação entre próprio e não-próprio</b>	<p>Sim; as células do hospedeiro não são reconhecidas ou podem expressar moléculas que evitam reações imunológicas inatas</p>	<p>Sim; baseada na seleção contra linfócitos auto-reativos; pode ser imperfeita (dando origem à auto-imunidade)</p>

**Figura 2-1** A especificidade das imunidades inata e adquirida. As características importantes da especificidade e dos receptores das imunidades inata e adquirida estão aqui resumidas, apresentando alguns exemplos nos painéis.

Outra característica da imunidade inata que a torna um mecanismo de defesa altamente eficaz é que seus componentes evoluíram para reconhecer estruturas que geralmente são essenciais para a sobrevivência e infectividade dos microorganismos. Conseqüentemente, um patógeno não pode escapar da imunidade inata simplesmente através da mutação ou por não expressar os alvos de reconhecimento: os microorganismos que não expressam formas funcionais dessas estruturas perdem sua habilidade de infectar e colonizar o hospedeiro. Por outro lado, os patógenos freqüentemente escapam da imunidade adquirida através da mutação dos antígenos que são reconhecidos pelos linfócitos, pois tais antígenos normalmente não são essenciais para a sobrevivência dos patógenos.

Os receptores do sistema imunológico inato estão codificados na linhagem germinativa, não sendo produzidos pela recombinação somática dos genes. Esses receptores de reconhecimento de padrão codificados na linhagem germinativa evoluíram como uma adaptação protetora contra microorganismos potencialmente danosos. Em contraste, os receptores de antígenos dos linfócitos, ou seja, anticorpos e receptores das células T, são produzidos pela recombinação

aleatória dos genes durante a fase de amadurecimento dessas células (Cap. 4). A recombinação genética pode gerar muito mais receptores estruturalmente diferentes do que podem ser produzidos pelos genes herdados naturalmente, mas esses receptores diferentes não podem apresentar uma especificidade predeterminada para os microorganismos. Conseqüentemente, a especificidade da imunidade adquirida é muito mais diversa do que a da imunidade inata, e o sistema imunológico adquirido é capaz de reconhecer muito mais estruturas quimicamente distintas. Estima-se que a população total de linfócitos possa reconhecer mais de um bilhão de antígenos diferentes; por outro lado, todos os receptores da imunidade inata provavelmente reconhecem menos de mil padrões microbianos. Além disso, os receptores do sistema imunológico adquirido são distribuídos clonalmente, ou seja, cada clone de linfócitos (células B e células T) tem um receptor específico para um determinado antígeno. Por outro lado, no sistema imunológico inato os receptores não são distribuídos clonalmente; ou seja, receptores idênticos são expressos em todas as células de um determinado tipo, como os macrófagos. Conseqüentemente, muitas células da imunidade inata podem reconhecer o mesmo microorganismo.

**O sistema imunológico inato responde da mesma maneira em encontros subseqüentes com o mesmo patógeno, enquanto o sistema imunológico adquirido responde de maneira mais eficaz a cada encontro sucessivo com um mesmo patógeno.** Em outras palavras, o sistema imunológico adquirido se lembra dos e se adapta aos encontros com os patógenos. Esse é o fenômeno da memória imunológica. Isso garante que as reações de defesa do hospedeiro sejam altamente eficazes contra infecções de repetição ou persistentes. A memória é uma característica determinante da imunidade adquirida que não ocorre na imunidade inata.

**O sistema imunológico inato não reage contra o hospedeiro.** Essa incapacidade do sistema imunológico inato de reagir contra as células e moléculas do hospedeiro se deve em parte à especificidade inerente da imunidade inata para estruturas microbianas e em parte ao fato de que as células dos mamíferos expressam proteínas reguladoras que evitam reações imunológicas inatas. O sistema imunológico adquirido também discrimina entre próprio e não-próprio; no sistema imunológico adquirido são produzidos linfócitos capazes de reconhecer auto-antígenos, mas eles são destruídos ou desativados ao se encontrarem com os auto-antígenos.

Depois dessa introdução a algumas características da imunidade inata, a discussão continua com uma descrição dos componentes do sistema imunológico inato e como eles funcionam na defesa do hospedeiro contra as infecções.

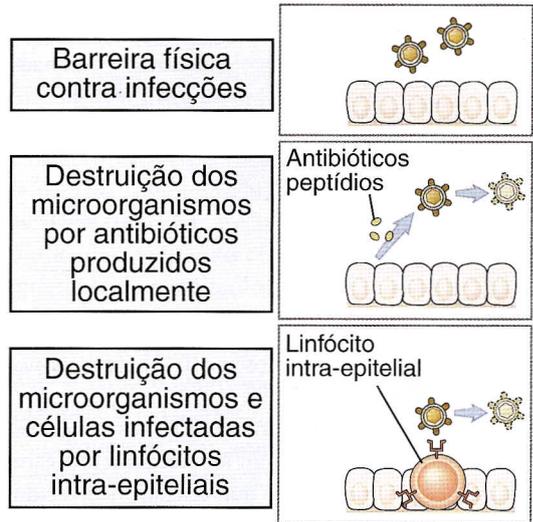
## Componentes da Imunidade Inata

- O sistema imunológico inato consiste em epitélio, que fornece barreiras às infecções, células na circulação e nos tecidos, e diversas proteínas plasmáticas. Esses componentes desempenham papéis diversos mas complementares, bloqueando a entrada dos microorganismos e eliminando aqueles que entram nos tecidos do hospedeiro.

### Barreiras Epiteliais

As portas de entrada freqüentes dos microorganismos, isto é, a pele, o trato gastrointestinal e o trato respiratório, são protegidas por um epitélio contínuo que fornece barreiras física e química contra as infecções (Fig. 2-2). A pele, o trato gastrointestinal e o trato respiratório são as três principais interfaces entre o corpo e o ambiente externo. Os microorganismos do ambiente externo podem entrar através dessas interfaces pelo contato físico, ingestão ou respiração. Todas as três portas de entrada são revestidas por um epitélio contínuo que interfere fisicamente na entrada dos patógenos. As células epiteliais também produzem antibióticos peptídios que

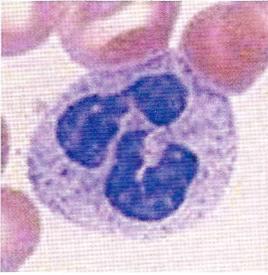
**Figura 2-2** Funções do epitélio na imunidade inata. O epitélio presente nos portais de entrada dos microorganismos funciona como uma barreira física, produz substâncias antimicrobianas e acredita-se que possua linfócitos que destroem os patógenos e as células infectadas.



destroem as bactérias. Além disso, o epitélio contém um tipo de linfócito, chamado de linfócito intra-epitelial, que pertence à linhagem das células T, mas expressa receptores de antígenos de diversidade limitada. Algumas dessas células T expressam receptores compostos de duas cadeias, chamadas de cadeias  $\gamma$  e  $\delta$ , que são semelhantes, mas não idênticas, aos receptores das células T  $\alpha\beta$  altamente diversos, expressos na maioria dos linfócitos T (Caps. 4 e 5). Os linfócitos intra-epiteliais, incluindo as células T  $\gamma\delta$ , geralmente reconhecem os lipídios microbianos e outras estruturas que são compartilhadas por microorganismos do mesmo tipo. Esses linfócitos presumivelmente servem de sentinela contra agentes infecciosos que tentam romper o epitélio, mas a especificidade e a função dessas células ainda são pouco conhecidas. Uma população de linfócitos B, chamada de células B-1, lembra as células T intra-epiteliais na diversidade limitada do seu receptor de antígenos. As células B-1 não são encontradas nos epitélios, mas principalmente na cavidade peritoneal, onde podem responder aos patógenos e toxinas microbianas que passam pelas paredes do intestino. A maioria dos anticorpos IgM circulantes encontrados no sangue de indivíduos normais, chamados de anticorpos naturais, é produzida pelas células B-1, e muitos desses anticorpos são específicos para carboidratos presentes nas paredes celulares de muitas bactérias.

### Fagócitos: Neutrófilos e Monócitos/Macrófagos

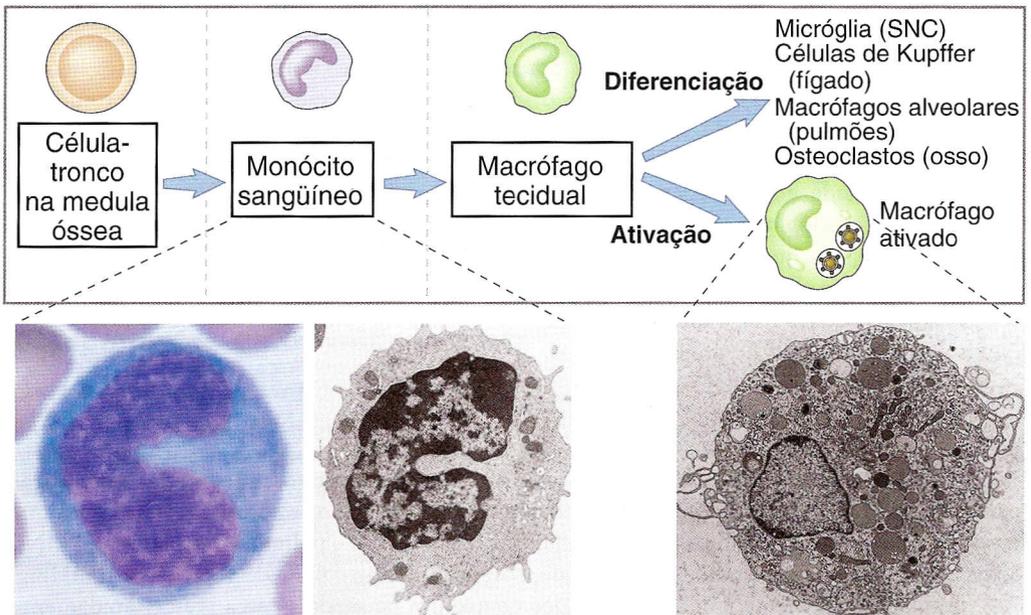
Os dois tipos de fagócitos circulantes, os neutrófilos e os monócitos, são células sanguíneas recrutadas para locais de infecção, onde reconhecem e ingerem os microorganismos para que sejam destruídos. Os neutrófilos (também chamados de leucócitos polimorfonucleares ou PMNs) são os leucócitos mais abundantes no sangue, totalizando entre 4.000 e 10.000 por  $\text{mm}^3$  (Fig. 2-3). Em resposta às infecções, a produção dos neutrófilos na medula óssea cresce rapidamente e seu número pode aumentar para 20.000 por  $\text{mm}^3$ . A produção de neutrófilos é estimulada pelas citocinas, conhecidas como fatores estimulantes de colônias, que são produzidas por muitos tipos celulares em resposta às infecções, e que atuam nas células-tronco da medula óssea, estimulando a proliferação e o amadurecimento dos precursores dos neutrófilos. Os neutrófilos são o primeiro tipo celular a responder à maioria das infecções, particularmente às infecções bacterianas e fúngicas. Eles ingerem os microorganismos na circulação e entram rapidamente nos



**Figura 2-3** Morfologia dos neutrófilos. Microfotografia ótica de um neutrófilo sangüíneo mostrando o núcleo multilobulado, razão pela qual essas células são também chamadas de leucócitos polimorfonucleares, e os grânulos citoplasmáticos pálidos (a maioria é composta de lisossomos).

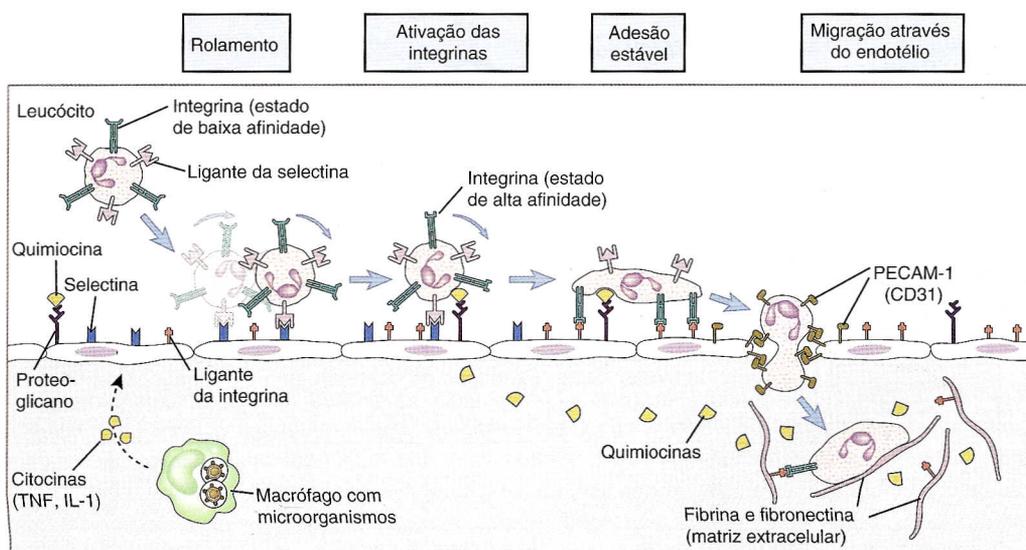
tecidos extravasculares nos locais de infecção, onde também ingerem os patógenos, morrendo depois de algumas horas.

Os monócitos são menos abundantes do que os neutrófilos, totalizando 500 a 1.000 células por  $\text{mm}^3$  (Fig. 2-4). Eles também ingerem microorganismos no sangue e nos tecidos. Ao contrário dos neutrófilos, os monócitos que entram nos tecidos extravasculares sobrevivem por longos períodos; nos tecidos, os monócitos se diferenciam em células chamadas **macrófagos** (Fig. 2-4). Os monócitos sangüíneos e os macrófagos dos tecidos representam dois estágios de uma mesma linhagem celular, geralmente chamada de sistema fagocitário mononuclear. Macrófagos residentes são encontrados no tecido conjuntivo e em todos os órgãos do corpo, onde desempenham a mesma função que as células fagocitárias mononucleares recém-recrutadas da circulação.



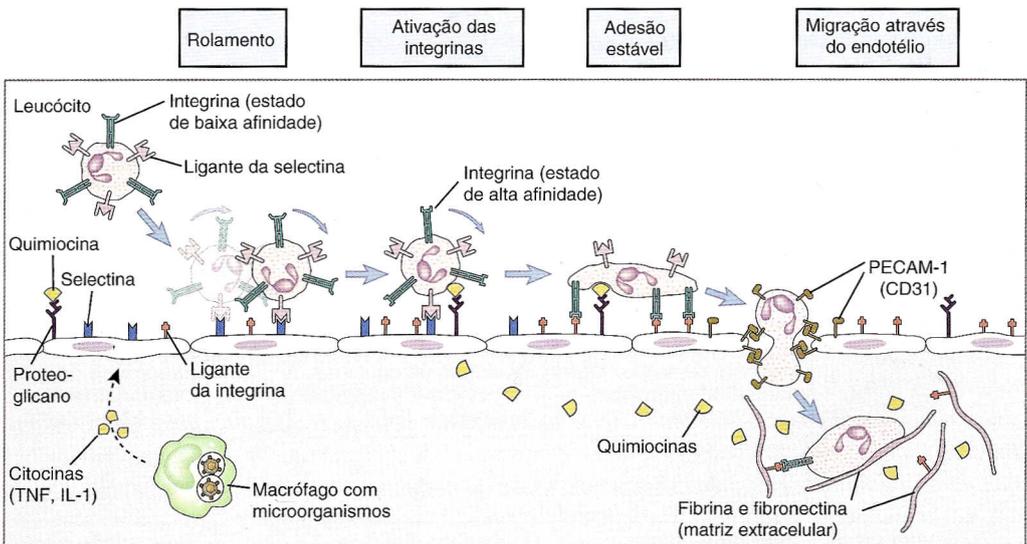
**Figura 2-4** Estágio do amadurecimento dos fagócitos mononucleares. Os fagócitos mononucleares originam-se de precursores na medula óssea. O monócito é o estágio circulante dessas células; são exibidas uma microfotografia ótica e uma microfotografia eletrônica de um monócito com seus vacúolos fagocitários e lisossomos. Nos tecidos, essas células se tornam macrófagos; elas podem ser ativadas por microorganismos e podem se diferenciar em formas especializadas residentes em diversos tecidos. A microfotografia eletrônica de uma porção de um macrófago ativado mostra numerosos vacúolos fagocitários e organelas citoplasmáticas. (De Fawcett DW. Bloom and Fawcett Textbook of Histology, 12th ed. WB Saunders, Philadelphia, 1994.)

Os neutrófilos e os monócitos migram para os locais de infecção extravascular ligando-se às moléculas de adesão endotelial e em resposta a estímulos quimioatrativos que são produzidos na presença dos patógenos (Fig. 2-5). Se um agente infeccioso penetra em um epitélio e entra no tecido subepitelial, os macrófagos residentes reconhecem o patógeno e respondem produzindo proteínas solúveis, denominadas citocinas (descritas mais detalhadamente adiante). Duas dessas citocinas, chamadas de fator de necrose tumoral (TNF) e interleucina-1 (IL-1), agem no endotélio dos pequenos vasos no local da infecção. Essas citocinas estimulam as células endoteliais para que expressem duas moléculas de adesão chamadas de E-selectina e P-selectina (o nome “selectina” refere-se à propriedade de essas moléculas ligarem carboidrato ou lectina). Os neutrófilos e monócitos circulantes expressam carboidratos de superfície que se ligam fracamente às selectinas. Os neutrófilos ligam-se ao endotélio, o fluxo de sangue destrói essa ligação e a ligação se forma novamente mais adiante e assim sucessivamente, resultando no rolamento dos leucócitos na superfície endotelial. Os leucócitos expressam outro conjunto de moléculas de adesão, chamadas de integrinas porque elas “integram” sinais extrínsecos nas alterações do citoesqueleto. As integrinas estão presentes em um estado de baixa afinidade nos leucócitos que não foram ativados. Conforme essas células rolam pelo endotélio, os macrófagos teciduais, que se encontraram com o patógeno, e as células endoteliais, em resposta ao TNF e IL-1 derivados dos macrófagos, produzem citocinas chamadas de quimiocinas (citocinas quimioatrativas). As quimiocinas ligam-se à superfície luminal das células endoteliais, sendo apresentadas em altas concentrações aos leucócitos que estão rolando pelo endotélio. Essas quimiocinas estimulam um rápido aumento na afinidade das integrinas dos leucócitos pelos ligantes presentes no endotélio. Ao mesmo tempo, o TNF e a IL-1 estimulam o endotélio a expressar os ligantes para as integrinas. A forte ligação das integrinas aos seus ligantes interrompe o rolamento dos



**Figura 2-5** Seqüência de eventos na migração dos leucócitos para os locais de infecção. Os macrófagos que encontram os microorganismos nos locais de infecção produzem citocinas (p. ex., TNF e IL-1) que ativam as células endoteliais das vênulas próximas a produzir selectinas, ligantes para as integrinas, e quimiocinas. As selectinas são intermediárias na fraca ligação ao endotélio e no rolamento dos neutrófilos; as integrinas estimulam a forte adesão dos neutrófilos; e as quimiocinas ativam os neutrófilos, estimulando sua migração através do endotélio para o local da infecção. Os monócitos e linfócitos T ativados usam os mesmos mecanismos para migrar para os locais de infecção.

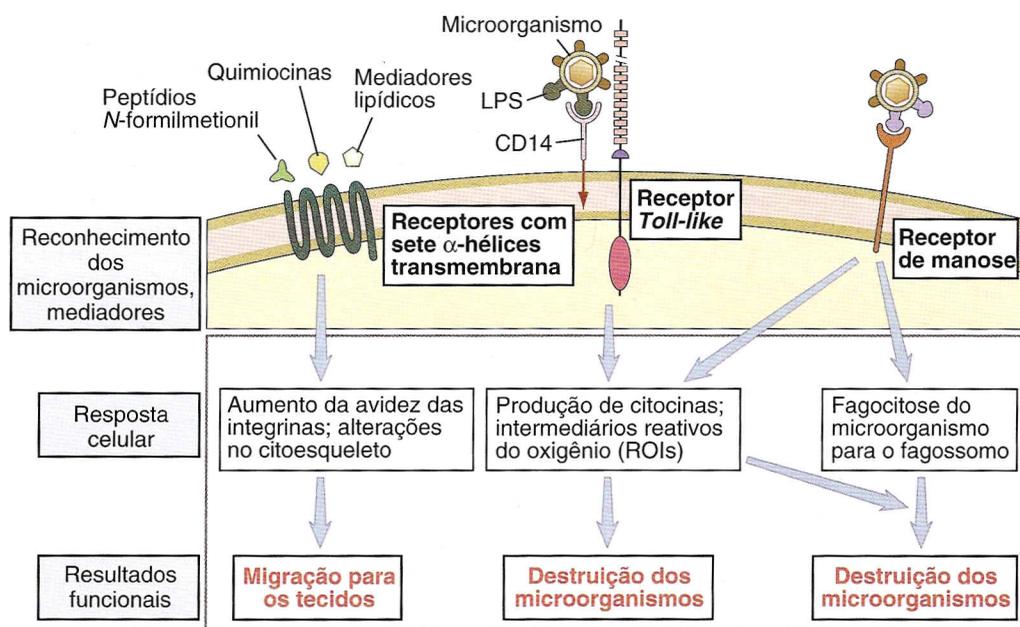
Os neutrófilos e os monócitos migram para os locais de infecção extravascular ligando-se às moléculas de adesão endotelial e em resposta a estímulos quimioatrativos que são produzidos na presença dos patógenos (Fig. 2-5). Se um agente infeccioso penetra em um epitélio e entra no tecido subepitelial, os macrófagos residentes reconhecem o patógeno e respondem produzindo proteínas solúveis, denominadas citocinas (descritas mais detalhadamente adiante). Duas dessas citocinas, chamadas de fator de necrose tumoral (TNF) e interleucina-1 (IL-1), agem no endotélio dos pequenos vasos no local da infecção. Essas citocinas estimulam as células endoteliais para que expressem duas moléculas de adesão chamadas de E-selectina e P-selectina (o nome “selectina” refere-se à propriedade de essas moléculas ligarem carboidrato ou lectina). Os neutrófilos e monócitos circulantes expressam carboidratos de superfície que se ligam fracamente às selectinas. Os neutrófilos ligam-se ao endotélio, o fluxo de sangue destrói essa ligação e a ligação se forma novamente mais adiante e assim sucessivamente, resultando no rolamento dos leucócitos na superfície endotelial. Os leucócitos expressam outro conjunto de moléculas de adesão, chamadas de integrinas porque elas “integram” sinais extrínsecos nas alterações do citoesqueleto. As integrinas estão presentes em um estado de baixa afinidade nos leucócitos que não foram ativados. Conforme essas células rolam pelo endotélio, os macrófagos teciduais, que se encontraram com o patógeno, e as células endoteliais, em resposta ao TNF e IL-1 derivados dos macrófagos, produzem citocinas chamadas de quimiocinas (citocinas quimioatrativas). As quimiocinas ligam-se à superfície luminal das células endoteliais, sendo apresentadas em altas concentrações aos leucócitos que estão rolando pelo endotélio. Essas quimiocinas estimulam um rápido aumento na afinidade das integrinas dos leucócitos pelos ligantes presentes no endotélio. Ao mesmo tempo, o TNF e a IL-1 estimulam o endotélio a expressar os ligantes para as integrinas. A forte ligação das integrinas aos seus ligantes interrompe o rolamento dos



**Figura 2-5** Seqüência de eventos na migração dos leucócitos para os locais de infecção. Os macrófagos que encontram os microorganismos nos locais de infecção produzem citocinas (p. ex., TNF e IL-1) que ativam as células endoteliais das vénulas próximas a produzir selectinas, ligantes para as integrinas, e quimiocinas. As selectinas são intermediárias na fraca ligação ao endotélio e no rolamento dos neutrófilos; as integrinas estimulam a forte adesão dos neutrófilos; e as quimiocinas ativam os neutrófilos, estimulando sua migração através do endotélio para o local da infecção. Os monócitos e linfócitos T ativados usam os mesmos mecanismos para migrar para os locais de infecção.

leucócitos. O citoesqueleto dos leucócitos é reconhecido e as células se espalham na superfície endotelial. As quimiocinas também estimulam a motilidade dos leucócitos. Com isso, os leucócitos começam a migrar através da parede do vaso, seguindo o gradiente de concentração da quimiocina até o local da infecção. A seqüência de rolamento mediada pela selectina, a firme adesão mediada pela integrina e a motilidade mediada pela quimiocina levam à migração dos leucócitos do sangue para um local de infecção extravascular em questão de minutos após a infecção. (Como veremos no Capítulo 6, a mesma seqüência de eventos é responsável pela migração dos linfócitos T ativados para os tecidos infectados.) O acúmulo de leucócitos no local de infecção, com a vasodilatação concomitante e o aumento da permeabilidade vascular, é chamado de inflamação. As deficiências hereditárias nos ligantes das integrinas e selectinas causam um recrutamento leucocitário deficiente para os locais de infecção e uma maior suscetibilidade a infecções. Essas disfunções são chamadas de deficiências de adesão leucocitária.

Os neutrófilos e os macrófagos reconhecem os microorganismos no sangue e nos tecidos extravasculares através de receptores na sua superfície que são específicos para produtos microbianos (Fig. 2-6). Existem vários tipos de receptores específicos para diversas estruturas ou padrões que são encontrados freqüentemente nas moléculas microbianas. Os **receptores Toll-like** (TLRs) são homólogos a uma proteína da *Drosophila*, chamada *Toll*, essencial para a proteção das moscas contra as infecções. Esses receptores são específicos para diferentes componentes dos microorganismos. Por exemplo, o TLR-2 é essencial para a resposta dos macrófagos a diversos lipoglicanos bacterianos, o TLR-4 para o lipopolissacarídeo bacteriano (LPS, ou endotoxina), o TLR-5 para um componente do flagelo bacteriano chamado de flagelina, e o TLR-9 para os nucleotídeos CpG não-metilados das bactérias. Os sinais gerados pela ligação dos recepto-



**Figura 2-6** Receptores e respostas dos fagócitos. Os neutrófilos e os macrófagos usam diversos receptores de membrana para reconhecer os microorganismos, produtos microbianos e substâncias produzidas pelo hospedeiro durante as infecções. Esses receptores ativam respostas celulares que estimulam a inflamação e erradicam os patógenos. São exibidos apenas alguns exemplos de receptores de diversas classes. LPS, lipopolissacarídeo.

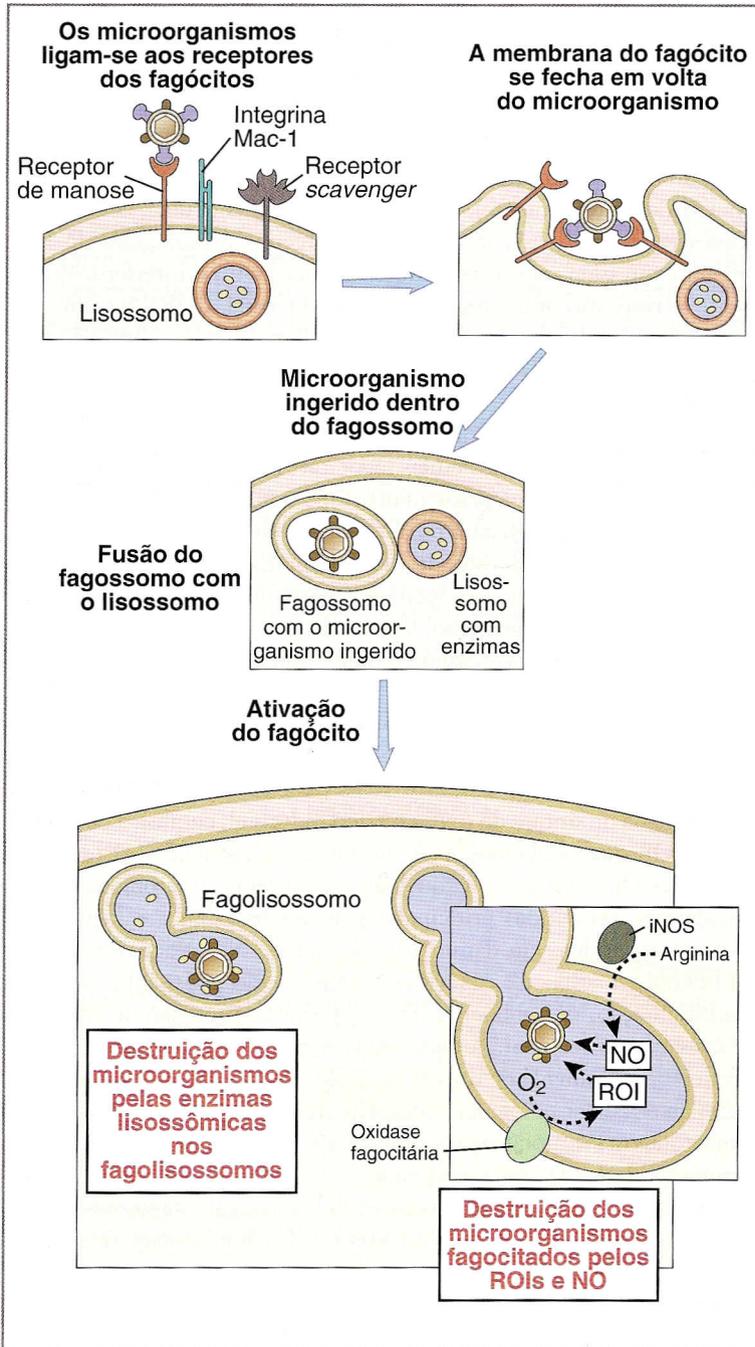
res *Toll-like* ativam um fator de transcrição chamado de NF- $\kappa$ B (fator nuclear  $\kappa$ B) que estimula a produção de citocinas, enzimas e outras proteínas envolvidas nas funções antimicrobianas dos fagócitos ativados (discutido mais adiante). Os neutrófilos e os macrófagos expressam receptores que reconhecem outras estruturas microbianas e que promovem a fagocitose e a destruição dos patógenos. Entre esses receptores inclui-se um que reconhece peptídios contendo *N*-formilmetionina (produzido pelos microorganismos, mas não pelas células do hospedeiro), receptores de manose (mencionados anteriormente), integrinas (especialmente uma, conhecida como Mac-1) e receptores *scavenger* (específicos para diversos patógenos e moléculas do hospedeiro). Os macrófagos também expressam receptores para citocinas, como o *interferon- $\gamma$*  (IFN- $\gamma$ ), que são produzidos durante as respostas imunológicas inata e adquirida. O IFN- $\gamma$  é um ativador poderoso das funções microbicidas das células fagocitárias. Além disso, as células fagocitárias expressam receptores para produtos da ativação do complemento e para anticorpos, e esses receptores ligam avidamente microorganismos cobertos por proteínas do complemento ou anticorpos (estes últimos apenas na imunidade adquirida). O processo de revestimento dos microorganismos para o reconhecimento eficiente pelas células fagocitárias é chamado de opsonização.

O reconhecimento dos patógenos pelos neutrófilos e macrófagos leva à sua fagocitose e à ativação dos fagócitos para que destruam os microorganismos ingeridos (Fig. 2-7). A fagocitose é um processo no qual o fagócito estende sua membrana plasmática em torno da partícula microbiana reconhecida, a membrana se fecha e a partícula é internalizada em uma vesícula ligada à membrana chamada de fagossomo. Os fagossomos se fundem com os lisossomos, formando os fagolisossomos. Ao mesmo tempo em que o microorganismo está sendo ligado pelos receptores de fagócitos e ingerido, os receptores mandam sinais que ativam diversas enzimas no fagolisossomo. Uma dessas enzimas, chamada de oxidase fagocitária, converte o oxigênio molecular em ânion superóxido e radicais livres. Essas substâncias são chamadas de intermediários reativos do oxigênio (ROIs), sendo tóxicas para os microorganismos ingeridos. Uma segunda enzima, chamada de sintase do óxido nítrico induzível, catalisa a conversão da arginina em óxido nítrico (NO), que também é uma substância microbicida. O terceiro conjunto de enzimas são as proteases lisossômicas que quebram as proteínas microbianas. Todas essas substâncias microbicidas são produzidas principalmente nos lisossomos e fagolisossomos, agindo nos microorganismos ingeridos sem danificar os fagócitos. Nas reações mais fortes, a mesma enzima pode ser liberada no espaço extracelular e causar lesão nos tecidos do hospedeiro. É por essa razão que a inflamação, normalmente uma resposta de proteção do hospedeiro contra as infecções, pode causar lesão tecidual. A deficiência hereditária da oxidase fagocitária é a causa de uma imunodeficiência chamada de doença granulomatosa crônica. Nesse distúrbio, os fagócitos são incapazes de erradicar patógenos intracelulares e o hospedeiro tenta conter a infecção atraindo mais macrófagos e linfócitos, resultando em coleções de células em torno dos microorganismos que são chamadas de granulomas.

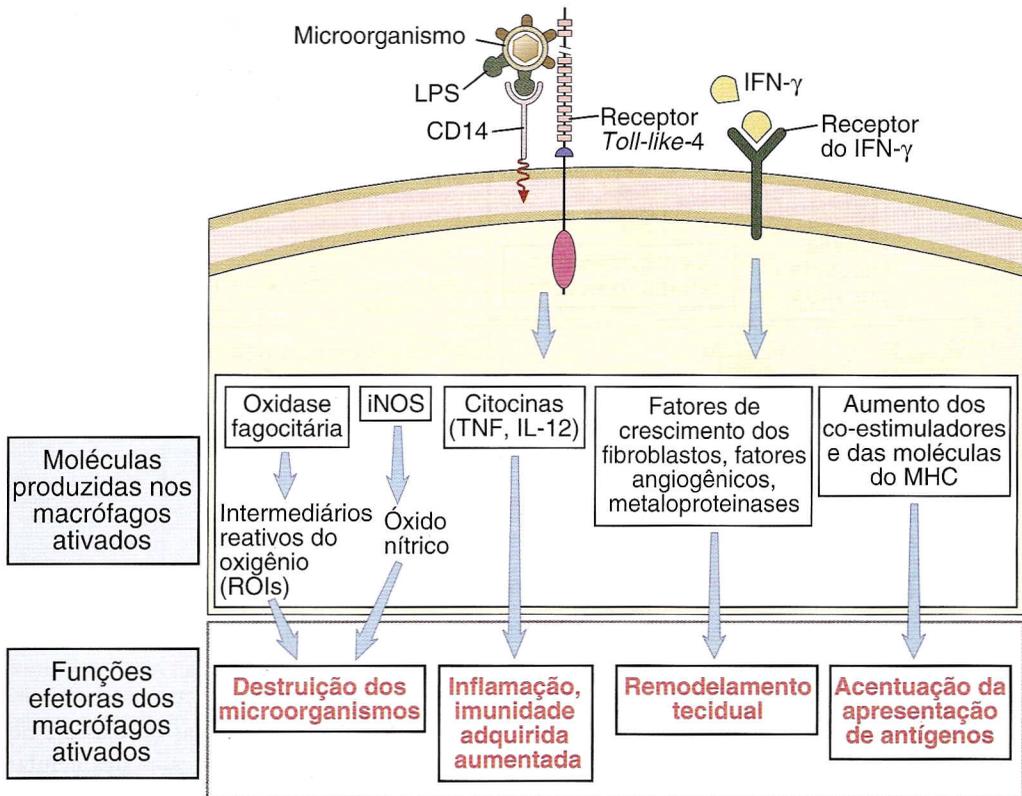
Além da destruição dos microorganismos fagocitados, os macrófagos desempenham diversas funções importantes na defesa contra as infecções (Fig. 2-8). Os macrófagos produzem as citocinas, que são mediadores importantes na defesa do hospedeiro (veja discussão mais adiante). Eles secretam fatores de crescimento e enzimas que remodelam tecidos danificados, substituindo-os por tecido conjuntivo. Os macrófagos também estimulam os linfócitos T e respondem aos produtos das células T: essas reações são importantes na imunidade celular e estão descritas no Capítulo 6.

### ↙ Células Natural Killer

As células *natural killer* (NK) são uma classe de linfócitos que respondem aos microorganismos intracelulares destruindo as células infectadas e produzindo uma citocina que ativa os macró-

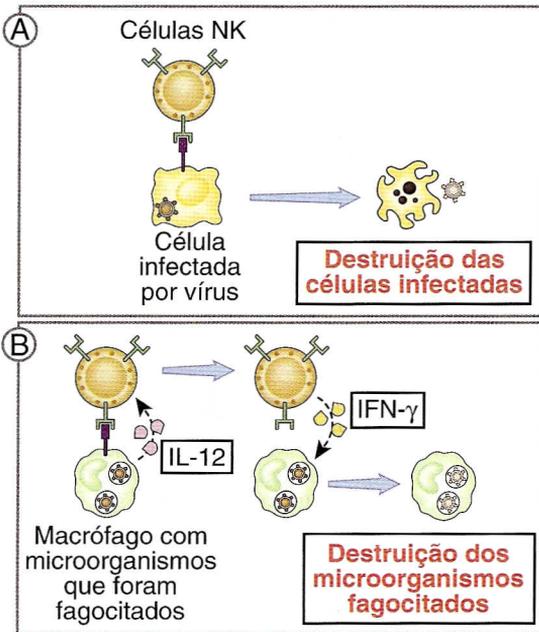


**Figura 2-7** Fagocitose e destruição intracelular dos microorganismos. Os macrófagos e neutrófilos expressam muitos receptores em sua superfície que podem se ligar aos microorganismos para fagocitá-los; são exibidos alguns exemplos desses receptores. Os patógenos são ingeridos nos fagossomos, que se fundem com lisossomos, e os microorganismos são destruídos pelas enzimas e por diversas substâncias tóxicas produzidas nos fagolisossomos. As mesmas substâncias podem ser liberadas pelos fagócitos e destruir patógenos extracelulares (não exibidos). iNOS, sintase do óxido nítrico induzível; NO, óxido nítrico; ROI, intermediário reativo do oxigênio.



**Figura 2-8** Funções dos macrófagos ativados. Os macrófagos podem ser ativados pelos sinais de muitos receptores de superfície. Os dois exemplos exibidos incluem o receptor para a endotoxina bacteriana (LPS), que faz a transdução dos sinais através de um receptor *Toll-like*, e o receptor para a citocina ativadora de macrófagos mais importante, o IFN- $\gamma$ . Os sinais dos receptores estimulam a produção das diversas proteínas que são intermediárias das funções importantes dos macrófagos. Diferentes receptores de superfície dos macrófagos podem simular respostas distintas ou que se sobrepõem. As vias bioquímicas de sinalização usadas por esses receptores são complexas; elas estimulam a produção de fatores de transcrição que resultam na produção de várias proteínas.

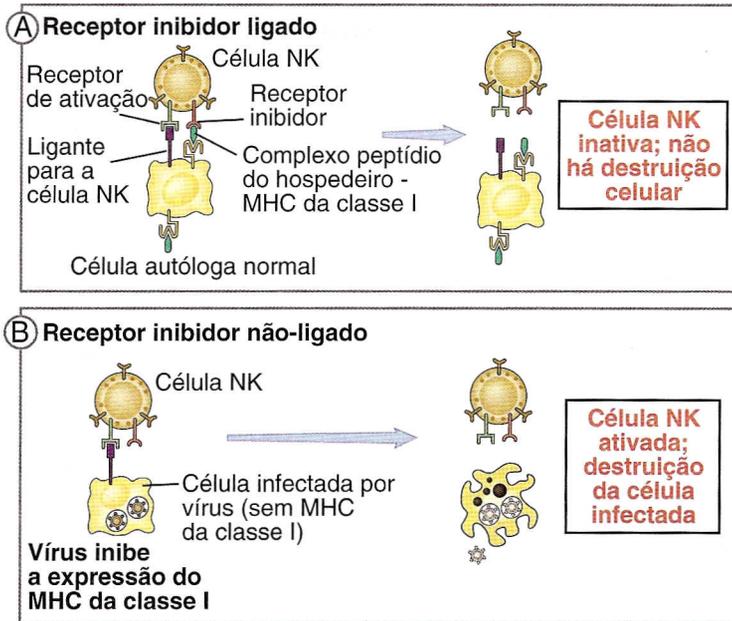
fagos, o IFN- $\gamma$  (Fig. 2-9). As células *natural killer* representam cerca de 10% dos linfócitos do sangue e dos órgãos linfóides periféricos. Essas células contêm uma grande quantidade de grânulos citoplasmáticos e expressam marcadores de superfície característicos, mas não expressam receptores de imunoglobulinas e de células T, os receptores das células B e T, respectivamente. As células NK reconhecem as células do hospedeiro que foram alteradas pela infecção microbiana. Apesar de os mecanismos de reconhecimento dessas células não serem completamente compreendidos, sabe-se que elas expressam diversos receptores para moléculas das células do hospedeiro e que alguns desses receptores ativam as células NK, enquanto outros as inibem. Entre os receptores que as ativam estão aqueles que reconhecem moléculas de superfície expressas normalmente quando as células do hospedeiro estão infectadas por vírus, incluindo as células fagocitárias contendo vírus e bactérias. Outros receptores de ativação reconhecem moléculas de superfície nas células do hospedeiro que poderiam, em teoria, ativar as células NK para que destruam as células normais. Isso geralmente não ocorre porque as células NK expressam receptores inibidores que reconhecem as células normais do hospedeiro, sendo, assim, inibidas.



**Figura 2-9** Funções das células *natural killer* (NK). A. As células NK destroem as células do hospedeiro infectadas por microorganismos intracelulares, eliminando, assim, os reservatórios de infecção. B. As células NK respondem à IL-12 produzida pelos macrófagos e secretam IFN- $\gamma$ , que ativa os macrófagos para que destruam os microorganismos que foram fagocitados.

Esses receptores inibidores são específicos para diversos alelos das moléculas da classe I do complexo de histocompatibilidade maior (MHC), que são proteínas expressas nas células nucleadas de todos os indivíduos. (O Capítulo 3 descreve a importância das moléculas MHC na apresentação de antígenos peptídicos aos linfócitos T.) As duas principais famílias de receptores inibidores das células NK são os receptores semelhantes às imunoglobulinas (KIRs), que compartilham uma homologia estrutural com as moléculas de imunoglobulina (descritas no Cap. 4), e os receptores formados por uma proteína chamada CD94 e uma subunidade da lectina chamada de NKG2. As duas famílias de receptores inibidores contêm motivos estruturais nos domínios citoplasmáticos, chamados de motivos de inibição do imunorreceptor baseada em tirosina (ITIMs), que são fosforilados quando os receptores se ligam a moléculas MHC da classe I. Os ITIMs fosforilados ligam e ativam as proteínas fosfatases tirosina citoplasmáticas. Essas fosfatases removem os fosfatos dos resíduos de tirosina de diversas moléculas de sinalização, bloqueando a ativação das células NK através dos receptores de ativação. Conseqüentemente, quando os receptores de inibição das células NK encontram as moléculas MHC do hospedeiro, essas células são desligadas (Fig. 2-10). Muitos vírus possuem mecanismos que bloqueiam a expressão das moléculas da classe I nas células infectadas, o que permite que escapem dos linfócitos T citolíticos CD8<sup>+</sup> (CTLs) específicos para o vírus em questão (Cap. 6). Quando isso acontece, não ocorre a ligação dos receptores inibitórios da célula NK e elas são ativadas para eliminar as células infectadas por tais vírus. A habilidade das células NK, para proteger contra infecções, é acentuada pelas citocinas secretadas pelos macrófagos que tiveram contato com o microorganismo. Uma dessas citocinas se chama interleucina-12 (IL-12). As células *natural killer* também expressam receptores para a porção Fc de alguns anticorpos IgG, usando esses receptores para se ligar a células recobertas por anticorpos. O papel dessa reação na imunidade humoral é descrito no Capítulo 8.

Quando as células NK são ativadas, elas respondem de duas maneiras (Fig. 2-9). Em primeiro lugar, a ativação desencadeia a liberação das proteínas contidas nos grânulos cito-



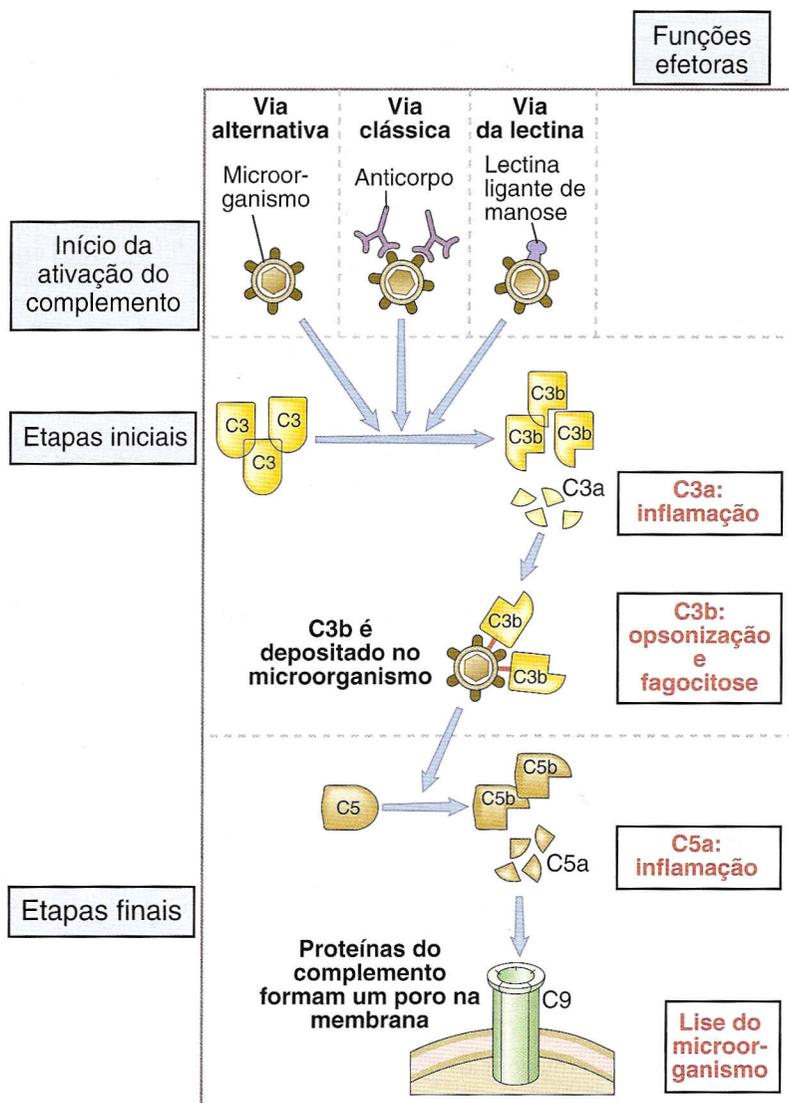
**Figura 2-10** A função dos receptores inibidores das células NK. A. Os receptores inibidores das células NK reconhecem as moléculas MHC da classe I do hospedeiro, assegurando assim que não ataquem as células normais do hospedeiro (que sempre expressam moléculas MHC da classe I nas quais estão ligados peptídeos do hospedeiro). B. As células NK são ativadas pelas células infectadas nas quais a expressão das moléculas MHC da classe I está reduzida, pois os receptores inibidores não estão ligados na ausência dessas moléculas. Assim, as células infectadas são destruídas.

plasmáticos das células NK em direção às células infectadas. Essas proteínas incluem as moléculas que alteram a permeabilidade da membrana plasmática das células infectadas e outras moléculas que entram nas células infectadas e ativam as enzimas que induzem a morte por apoptose. Os mecanismos citolíticos das células NK são os mesmos mecanismos usados pelos CTLs para destruir as células infectadas (Cap. 6). O resultado dessas reações é que as células NK destroem as células do hospedeiro que estão infectadas. Ao destruir as células infectadas, as células NK, como os CTLs, também eliminam reservatórios celulares da infecção, erradicando assim as infecções causadas pelos microorganismos intracelulares, como os vírus. Em segundo lugar, as células NK ativadas sintetizam e secretam a citocina  $\text{IFN-}\gamma$ . O  $\text{IFN-}\gamma$  ativa os macrófagos para se tornarem mais eficazes na destruição dos microorganismos fagocitados. Assim, as células NK funcionam de forma cooperativa para eliminar os microorganismos intracelulares; os macrófagos ingerem os microorganismos e produzem  $\text{IL-12}$ ; a  $\text{IL-12}$  ativa as células NK que secretam  $\text{IFN-}\gamma$  que, por sua vez, ativa os macrófagos para que destruam os microorganismos. Como será abordado no Capítulo 6, a mesma seqüência de reações envolvendo os macrófagos e os linfócitos T é a parte central das reações mediadas por células da imunidade adquirida.

Assim, o hospedeiro e os vírus estão envolvidos em uma luta evolucionária constante: o hospedeiro usa linfócitos T citolíticos para reconhecer os antígenos virais apresentados pelo MHC, os vírus inibem a expressão do MHC, enquanto as células NK evoluíram para responder à ausência das moléculas MHC. O resultado da infecção depende de quem ganha essa luta evolucionária, o hospedeiro ou o microorganismo.

## O Sistema do Complemento

O sistema do complemento é uma coleção de proteínas presentes na circulação e ligadas à membrana que são importantes na defesa contra os microorganismos. Muitas proteínas do complemento são enzimas proteolíticas e sua ativação envolve a ativação seqüencial dessas enzimas, algumas vezes chamada de cascata enzimática. A cascata do complemento pode ser ativada por três vias (Fig. 2-11). A **via alternativa** é desencadeada quando algumas proteínas do



**Figura 2-11** Vias de ativação do complemento. A ativação do sistema do complemento pode ser iniciada por três vias distintas, todas levando à produção de C3b (as etapas iniciais). O C3b inicia as etapas posteriores da cascata do complemento, culminando com a produção de numerosos peptídeos e C9 polimerizado (que forma o "complexo de ataque à membrana", assim chamado porque forma buracos nas membranas plasmáticas). São exibidas as principais funções das proteínas produzidas nas diversas etapas. A ativação, funções e regulação do sistema do complemento são abordadas com mais detalhes no Capítulo 8.

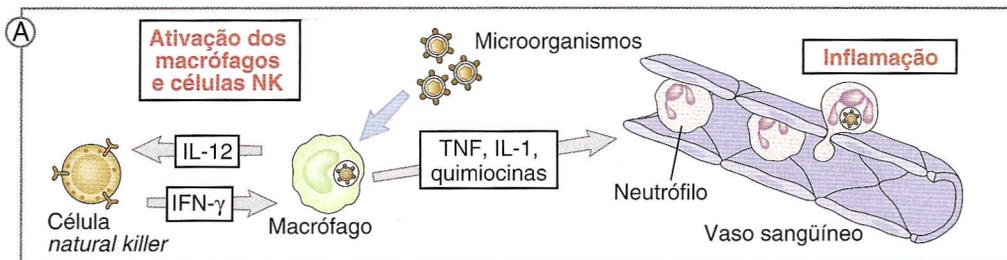
complemento são ativadas na superfície dos microorganismos e não podem ser controladas porque as proteínas reguladoras do complemento não estão presentes nos patógenos (mas estão presentes nas células do hospedeiro). Essa via é um componente da imunidade inata. A **via clássica** é desencadeada depois que anticorpos se ligam a microorganismos ou outros antígenos, sendo um componente do braço humoral da imunidade adquirida. A **via da lectina** é ativada quando uma proteína plasmática, a lectina ligante de manose, se liga à manose terminal nas glicoproteínas da superfície dos microorganismos. A lectina ativa proteínas da via clássica, mas como é iniciada na ausência de anticorpos, é um componente da imunidade inata. As proteínas ativadas do complemento são enzimas proteolíticas que lisam outras proteínas do complemento. O componente central do complemento é uma proteína plasmática chamada de C3, que é clivada pelas enzimas geradas nas etapas iniciais. O principal fragmento proteolítico de C3, chamado de C3b, se liga de maneira covalente a microorganismos, sendo capaz de ativar proteínas do complemento presentes na superfície bacteriana. As três vias de ativação do complemento diferem em como são iniciadas, mas compartilham as etapas finais, desempenhando as mesmas funções efetoras.

O sistema do complemento tem três funções na defesa do hospedeiro. Em primeiro lugar, o C3b reveste os microorganismos, ligando-os às células fagocitárias através de receptores para o C3b expressos por essas células. Em segundo lugar, alguns produtos da degradação das proteínas do complemento são quimioatrativos para neutrófilos e monócitos, promovendo a inflamação no local da ativação do complemento. Em terceiro lugar, a ativação do complemento culmina na formação de um complexo protéico polimérico que se insere na membrana celular microbiana, formando poros que levam à lise osmótica ou à morte do microorganismo. O Capítulo 8 apresenta uma discussão mais detalhada da ativação e das funções do complemento, abordando os mecanismos efetores da imunidade humoral.

### **Citocinas da Imunidade Inata**

**Em resposta aos patógenos, os macrófagos e outras células secretam proteínas, chamadas de citocinas, que são intermediárias em muitas reações celulares da imunidade inata (Fig. 2-12).** As citocinas são proteínas solúveis que servem de mediadoras nas reações imunológicas e inflamatórias, sendo responsáveis pela comunicação entre leucócitos e entre os leucócitos e outras células. A maioria das citocinas cuja estrutura molecular está definida é chamada, por convenção, de interleucina, o que significa que essas moléculas são produzidas pelos leucócitos e atuam nos leucócitos. (Na realidade, essa definição é muito limitada, pois muitas citocinas são produzidas por ou atuam em outras células, além dos leucócitos, e muitas citocinas que preenchem esses critérios têm outros nomes por motivos históricos.) Na imunidade inata, os macrófagos ativados, ao reconhecerem os microorganismos, são a principal fonte de citocinas. Por exemplo, a ligação do lipopolissacarídeo ao seu receptor nos macrófagos é um estímulo poderoso para que essas células produzam tais citocinas. As bactérias desencadeiam uma reação semelhante através de outros receptores dos macrófagos, muitos dos quais são membros da família de receptores *Toll-like*. Citocinas também são produzidas na imunidade celular. Nesse tipo de imunidade adquirida, as principais fontes de citocinas são os linfócitos T auxiliares (Cap. 5).

Todas as citocinas são produzidas em pequenas quantidades em resposta a um estímulo externo, como um microorganismo. Elas se ligam a receptores de alta afinidade nas células-alvo. A maioria das citocinas age nas células que as produzem (chamadas de ações autócrinas) ou nas células adjacentes (ações parácrinas). Na reação imunológica inata contra as infecções, pode ser ativado um grande número de macrófagos, de forma que são produzidas grandes quantidades de citocinas que podem atuar em locais distantes de onde foram secretadas.



**B**

Citocina	Fonte(s) principal(is)	Principais alvos celulares e efeitos biológicos
Fator de necrose tumoral (TNF)	Macrófagos, células T	Células endoteliais: ativação (inflamação, coagulação) Neutrófilos: ativação Hipotálamo: febre Fígado: síntese das proteínas da fase aguda Músculo, tecido adiposo: catabolismo (caquexia) Muitos tipos de células: apoptose
Interleucina (IL-1)	Macrófagos, células endoteliais, algumas células epiteliais	Células endoteliais: ativação (inflamação, coagulação) Hipotálamo: febre Fígado: síntese das proteínas da fase aguda
Quimiocinas	Macrófagos, células endoteliais, linfócitos T, fibroblastos, plaquetas	Leucócitos: quimiotaxia, ativação
Interleucina-12 (IL-12)	Macrófagos, células dendríticas	Células NK e células T: síntese do IFN- $\gamma$ , aumento da atividade citolítica Células T: diferenciação T <sub>H</sub> 1
Interferon- $\gamma$ (IFN- $\gamma$ )	Células NK, linfócitos T	Ativação dos macrófagos Alguma estimulação da resposta de alguns anticorpos
IFNs do tipo I (IFN- $\alpha$ , IFN- $\beta$ )	IFN- $\alpha$ : Macrófagos IFN- $\beta$ : Fibroblastos	Todas as células: estado antiviral, aumento da expressão das moléculas MHC da classe I Células NK: ativação
Interleucina-10 (IL-10)	Macrófagos, células T (principalmente T <sub>H</sub> 2)	Macrófagos: inibição da produção de IL-12, redução na expressão de co-estimuladores e moléculas MHC da classe II
Interleucina-6 (IL-6)	Macrófagos, células endoteliais, células T	Fígado: síntese das proteínas da fase aguda Células B: proliferação de células produtoras de anticorpos
Interleucina-15 (IL-15)	Macrófagos, outras	Células NK: proliferação Células T: proliferação
Interleucina-18 (IL-18)	Macrófagos	Células NK e células T: síntese de IFN- $\gamma$

**Figura 2-12** As citocinas da imunidade inata. A. Os macrófagos que respondem aos patógenos produzem citocinas que estimulam a inflamação (recrutamento dos leucócitos) e ativam as células NK, que produzem o IFN- $\gamma$ , uma citocina que ativa os macrófagos. B. São enumeradas algumas características importantes das principais citocinas da imunidade inata. O IFN- $\gamma$  participa tanto da imunidade inata quanto da adquirida, sendo abordado novamente no Capítulo 5. O nome "fator de necrose tumoral" (TNF) originou-se de uma experiência que demonstrou que uma citocina induzida pelo lipopolissacarídeo destruiu tumores em ratos. Atualmente sabemos que esse efeito resulta da trombose dos vasos sanguíneos do tumor induzida pelo TNF, que é uma forma exagerada de uma reação que ocorre na inflamação. O nome "interferon" refere-se à habilidade dessas citocinas de interferirem na infecção viral. O IFN- $\gamma$  apresenta uma reação antiviral fraca quando comparado com os IFNs do tipo I.

As citocinas da imunidade inata desempenham várias funções. Como discutido inicialmente neste capítulo, o TNF, a IL-1 e as quimiocinas são as principais citocinas envolvidas no recrutamento dos neutrófilos e monócitos para os locais de infecção. Em altas concentrações, o TNF produz trombose sangüínea e reduz a pressão arterial por meio de uma combinação de contratilidade miocárdica reduzida e vasodilatação. Infecções disseminadas, graves, com bactérias gram-negativas podem levar a uma síndrome clínica potencialmente fatal, chamada de **choque séptico**, que se caracteriza por hipotensão arterial (choque), coagulação intravascular disseminada e distúrbios metabólicos. Todas as manifestações clínicas e patológicas do choque séptico são causadas por níveis muito elevados de TNF, que são produzidos pelos macrófagos em resposta ao lipopolissacarídeo bacteriano. Os macrófagos também produzem IL-12 em resposta ao lipopolissacarídeo e a muitos microorganismos fagocitados. O papel da IL-12 na ativação das células NK, levando à ativação dos macrófagos, já foi mencionado. As células *natural killer* produzem IFN- $\gamma$ , cuja função como uma citocina ativadora dos macrófagos também já foi descrita. Como o IFN- $\gamma$  também é produzido pelas células T, ele é considerado uma citocina tanto da imunidade inata quanto da imunidade adquirida. Nas infecções virais, os macrófagos e outras células infectadas produzem citocinas, chamadas de interferons do tipo I, que inibem a replicação viral e evitam a disseminação da infecção para as células sadias. Um IFN do tipo I, chamado de IFN- $\alpha$ , é usado clinicamente para tratar a hepatite viral crônica.

### Outras Proteínas Plasmáticas da Imunidade Inata

Além do complemento, diversas proteínas circulantes estão envolvidas na defesa contra as infecções. A lectina ligante de manose (MBL) é uma proteína que reconhece carboidratos microbianos e pode cobrir os microorganismos para que sejam fagocitados, ou ativar a cascata do complemento pela via da lectina. A MBL pertence à família de proteínas das colectinas, que são semelhantes ao colágeno e contêm um domínio que liga carboidratos (lectina). O surfactante pulmonar também pertence à família das colectinas, protegendo as vias aéreas das infecções. A proteína C-reativa (PCR) liga-se à fosforilcolina dos microorganismos, revestindo-os para que sejam fagocitados pelos macrófagos que expressam um receptor para a PCR. Os níveis circulantes de muitas dessas proteínas plasmáticas aumentam rapidamente após a instalação de uma infecção. Essa resposta protetora é chamada de **resposta da fase aguda** à infecção.

As respostas imunológicas inatas aos diversos tipos de microorganismos podem variar, sendo projetadas para eliminá-los da melhor maneira possível. As bactérias e fungos extracelulares são combatidos por fagócitos, pelo sistema do complemento e pelas proteínas da fase aguda. A defesa contra as bactérias e vírus intracelulares é mediada pelos fagócitos e células NK, e as citocinas fornecem a comunicação entre essas células.

### Evasão da Imunidade Inata pelos Microorganismos

Os patógenos evoluíram de forma a resistir contra os mecanismos da imunidade inata, sendo, conseqüentemente, capazes de entrar e colonizar seus hospedeiros (Fig. 2-13). Algumas bactérias intracelulares resistem à destruição no interior dos fagócitos. A *Listeria monocytogenes* produz uma proteína que permite que ela escape das vesículas fagocitárias e entre no citoplasma das células infectadas, onde não é mais suscetível aos intermediários reativos do oxigênio e ao óxido nítrico (que são produzidos principalmente nos fagolisossomos). A parede celular das micobactérias contém um lipídio que inibe a fusão das vesículas contendo bactérias ingeridas com os lisossomos. Outros patógenos possuem uma parede celular resistente à ação das proteí-

Mecanismos da evasão do sistema imunológico	Microorganismo (exemplo)	Mecanismo
Resistência à fagocitose	<i>Pneumococcus</i>	O polissacarídeo capsular inibe a fagocitose
Resistência aos intermediários reativos do oxigênio nos fagócitos	Estafilococos	Produção de catalase, que fragmenta os intermediários reativos do oxigênio
Resistência à ativação do complemento (via alternativa)	<i>Neisseria meningitides</i>	A expressão do ácido siálico inibe as convertases C3 e C5
	<i>Streptococcus</i>	A proteína M bloqueia a ligação do C3 ao microorganismo e a ligação do C3b aos receptores do complemento
Resistência contra os antibióticos peptídios antimicrobianos	<i>Pseudomonas</i>	Síntese de um lipopolissacarídeo modificado que resiste à ação dos antibióticos peptídios

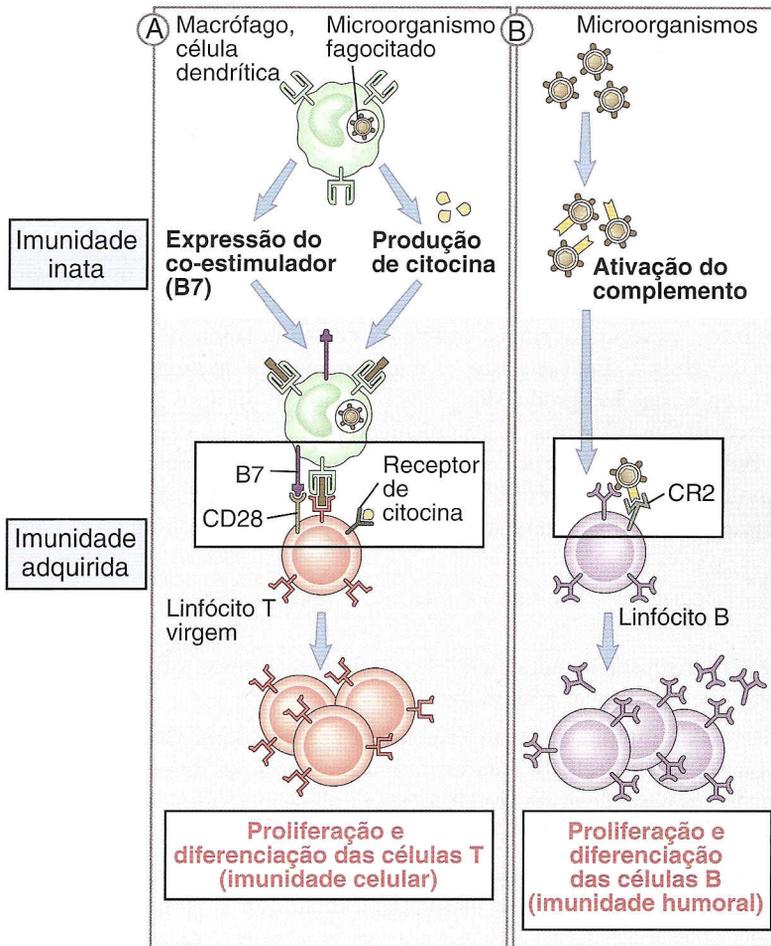
**Figura 2-13** Evasão do sistema imunológico inato pelos microorganismos. São apresentados alguns exemplos dos métodos pelos quais os microorganismos podem evadir ou resistir à imunidade inata.

nas do complemento. Como será abordado nos Capítulos 6 e 8, os mesmos mecanismos permitem que os microorganismos resistam aos mecanismos efetores das imunidades celular e humoral, os dois braços da imunidade adquirida.

## O Papel da Imunidade Inata na Estimulação das Respostas da Imunidade Adquirida

Até o momento, demos maior atenção a como o sistema imunológico inato reconhece os microorganismos e combate as infecções. Mencionamos no início deste capítulo que, além de suas funções de defesa, a resposta imunológica inata tem uma importante função de alertar o sistema imunológico adquirido de que é necessário que seja desencadeada uma resposta imunológica eficaz. Nesta seção final, são resumidos alguns dos mecanismos pelos quais as respostas imunológicas inatas estimulam as respostas imunológicas adquiridas.

A resposta imunológica inata gera moléculas que funcionam como “segundos sinais” que, junto com os antígenos, ativam os linfócitos T e B. No Capítulo 1 foi apresentado o conceito de que a ativação completa dos linfócitos específicos para um determinado antígeno requer dois sinais: o próprio antígeno representa o “sinal 1”, enquanto microorganismos, respostas imunológicas inatas aos patógenos e dano às células do hospedeiro pelos microorganismos podem fornecer o “sinal 2” (Fig. 1-9, Cap. 1). Essa necessidade de um segundo sinal dependente dos patógenos garante que os linfócitos respondam a agentes infecciosos e não a substâncias inofensivas, não-infecciosas. Em situações experimentais ou nas vacinações, as respostas imunológicas adquiridas podem ser induzidas por antígenos sem a presença dos microorganismos. Em todos esses casos, os antígenos têm de ser administrados associados a substâncias, chamadas de **adjuvantes**, que desencadeiam as mesmas reações imunológicas inatas que os patógenos. De fato, muitos adjuvantes potentes são produtos dos microorganismos. A natureza e o mecanismo de ação do segundo sinal são descritos detalhadamente na discussão sobre a ativação dos linfócitos T e B (Caps. 5 e 7). Por enquanto, é útil a descrição de dois exemplos para ilustrar o segundo sinal gerado durante as reações imunológicas inatas (Fig. 2-14).



**Figura 2-14** O papel da imunidade inata no estímulo da resposta imunológica adquirida. A. Os macrófagos respondem aos microorganismos fagocitados expressando co-estimuladores (p. ex., proteínas B7, que são reconhecidas pelo receptor CD28 das células T) e secretando citocinas (p. ex., IL-12). Os co-estimuladores e a IL-12 agem com o reconhecimento antigênico na ativação das células T. B. O sistema do complemento é ativado pelos patógenos gerando proteínas, como a C3d, que se ligam a eles. Os linfócitos B reconhecem os antígenos microbianos, através de seus receptores antigênicos, e o C3d, através de um receptor chamado de receptor do complemento do tipo 2 (CR2). Os sinais do receptor antigênico e do CR2 atuam em conjunto para ativar as células B. Repare que nos dois exemplos o segundo sinal age nos linfócitos que também reconhecem especificamente antígenos nos microorganismos, sendo este o "sinal 1".

Os microorganismos, ou o IFN- $\gamma$  produzido pelas células NK em resposta aos patógenos, estimulam as células dendríticas e os macrófagos a produzirem dois tipos de segundo sinal que podem ativar os linfócitos T. Em primeiro lugar, as células dendríticas e os macrófagos expressam moléculas de superfície, chamadas de **co-estimuladores**, que se ligam a receptores nas células T virgens e, junto com o antígeno, ativam as células T. Em segundo lugar, as células dendríticas e os macrófagos secretam a citocina IL-12, que estimulam a diferenciação das células T virgens em células efetoras da imunidade celular.

Os patógenos no sangue ativam o sistema do complemento pela via alternativa. Uma das proteínas produzidas durante a ativação do complemento, chamada de C3d, se liga de forma

covalente ao microorganismo. Quando os linfócitos B reconhecem os antígenos microbianos através de seus receptores antigênicos, reconhecem, ao mesmo tempo, o C3d ligado ao patógeno através de um receptor para essa proteína. A combinação do reconhecimento do antígeno e do C3d inicia o processo de diferenciação das células secretoras de anticorpos. Assim, um produto do complemento atua como um segundo sinal para a resposta humoral.

Esses exemplos ilustram as características importantes dos estímulos que funcionam como segundos sinais, ou seja, tais sinais não só estimulam a imunidade adquirida como direcionam a natureza da resposta imunológica adquirida. Os microorganismos intracelulares e que foram fagocitados precisam ser eliminados pela imunidade celular, a resposta imunológica adquirida mediada pelos linfócitos T. Os patógenos que foram ingeridos ou que vivem no interior dos macrófagos induzem os segundos sinais, ou seja, os co-estimuladores e a IL-12, os quais estimulam a resposta da célula T. Em contraste, os microorganismos no sangue precisam ser combatidos pelos anticorpos, que são produzidos pelos linfócitos B durante a resposta humoral. Esses microorganismos ativam o sistema do complemento que, por sua vez, estimula a ativação das células B e a produção de anticorpos. Assim, os diversos tipos de patógenos induzem tipos de respostas imunológicas inatas diferentes que, por sua vez, estimulam tipos de resposta imunológica adquirida mais adequados para combater os diversos patógenos.

## RESUMO

- ▶ Todos os microorganismos multicelulares contêm mecanismos intrínsecos de defesa contra as infecções, que constituem a imunidade inata.
- ▶ Os mecanismos da imunidade inata respondem aos microorganismos e não a substâncias não-microbianas, são específicos para estruturas presentes nas diversas classes de patógenos, são intermediados por receptores codificados na linhagem germinativa e não são acentuados por exposições repetidas.
- ▶ Os principais componentes da imunidade inata são o epitélio, os fagócitos e as células *natural killer* (NK), citocinas e proteínas plasmáticas, incluindo as proteínas do sistema do complemento.
- ▶ O epitélio fornece barreiras físicas contra os microorganismos, produz antibióticos e contém linfócitos que podem prevenir infecções.
- ▶ Os principais fagócitos, os neutrófilos e monócitos/macrófagos, são células sanguíneas recrutadas para os locais de infecção, onde reconhecem os patógenos através de diversos receptores. Os neutrófilos e macrófagos ingerem os microorganismos para destruição intracelular, secretam citocinas e respondem de outras maneiras para eliminar os patógenos e reparar os tecidos infectados.
- ▶ As células *natural killer* destroem as células do hospedeiro infectadas com patógenos intracelulares e produzem IFN- $\gamma$ , uma citocina que ativa os macrófagos para que destruam os microorganismos fagocitados.
- ▶ O sistema do complemento é uma família de proteínas que são ativadas seqüencialmente por alguns tipos de microorganismos e pelos anticorpos (no braço humoral da imunidade adquirida). As proteínas do complemento cobrem (opsonizam) os microorganismos para que sejam fagocitados, estimulam a inflamação e destroem os patógenos.
- ▶ As citocinas da imunidade inata estimulam a inflamação (TNF, IL-1, quimiocinas), ativam as células NK (IL-12) e os macrófagos (IFN- $\gamma$ ) e previnem as infecções virais (IFN do tipo I).

- Além da defesa inicial contra as infecções, as respostas imunológicas inatas fornecem o “segundo sinal” para a ativação dos linfócitos B e T. Essa exigência de um segundo sinal garante que a imunidade adquirida seja desencadeada por microorganismos (os indutores naturais das reações imunológicas inatas) e não por substâncias não-bacterianas.

### **Questões de Revisão**

- 1 Como a especificidade da imunidade inata difere da especificidade da imunidade adquirida?
- 2 Dê três exemplos da habilidade dos mecanismos da imunidade inata de reconhecerem os microorganismos, mas não as células dos mamíferos.
- 3 Quais são os mecanismos pelos quais o epitélio da pele previne a entrada dos microorganismos?
- 4 Como os fagócitos ingerem e destroem os microorganismos?
- 5 Qual o papel das moléculas MHC no reconhecimento das células infectadas pelas células NK e qual o significado fisiológico desse reconhecimento?
- 6 Qual o papel das seguintes citocinas contra as infecções: (a) TNF, (b) IL-12 e (c) interferon do tipo I?
- 7 Como as respostas imunológicas inatas acentuam a imunidade adquirida?