

RESUMO SOBRE O SISTEMA IMUNE

O sistema imune tem como principal finalidade a defesa do organismo contra as doenças infecciosas, ou seja, resistência à infecção, e, tem também importância na homeostasia, e, na vigilância. A *homeostasia* consiste na manutenção do equilíbrio interno, enquanto a *vigilância* corresponde à identificação do que é próprio ou não do organismo.

A infecção é conceituada como a reprodução e o desenvolvimento de micróbios patogênicos (que provocam doença) no hospedeiro.

Os linfócitos e todos os elementos existentes no sangue são desenvolvidos a partir da *célula-tronco* ou *unidade formadora de colônia* (ou *CFU* sigla de *colony forming unit* ou unidade formadora de colônia), consistindo em uma população primordial de precursores hematolinfóides desenvolvidos a partir de células mesenquimais nas ilhotas sangüíneas do saco vitelino do embrião, sendo também denominadas como *células primordiais*. Posteriormente, ocorre a colonização da medula óssea, fígado, e, baço, além da migração das células progenitoras dos linfócitos B e T para os órgãos linfóides primários.

Os componentes do sistema imune são:

O *sistema hematopoético*;

O *fígado*;

O *baço*.

SISTEMA HEMATOPOÉTICO

O **sistema hematopoético** compreende a medula óssea e o tecido linfático (constituindo o sistema linfático) que produzem células sangüíneas.

A medula óssea constitui a fonte de todas as células do sistema imune, e, um ponto de contínua proliferação celular para substituição das células sangüíneas. O tecido linfático é constituído basicamente pelos nódulos linfáticos, linfonodos, baço, e, timo.

As células da medula óssea são denominadas *células pluripotentes* ou *células-tronco pluripotenciais* porque são capazes de diferenciar-se em diferentes células sangüíneas, portanto, levando a *hematopoese* (ou *hemopoese* que significa a formação do sangue) produzindo:

1 - Macrófagos;

2 - Leucócitos (ou glóbulos brancos);

3 - Eritrócitos (ou glóbulos vermelhos ou hemácias);

4 - Plaquetas.

Nesta Apostila estudaremos apenas os macrófagos e leucócitos que são as mais importantes células de defesa do sistema imune.

1 – Macrófagos

Os **macrófagos** inicialmente são chamados de monoblastos (ainda na medula óssea), depois se dividem dando origem aos promonócitos, e, posteriormente, evoluem para os **monócitos** que, quando alcançam a corrente sangüínea têm a vida de um a três dias. Quando ocorre processo inflamatório no organismo há aumento da produção dos monócitos, e, com intensa migração para o local da inflamação secretando substâncias como: Fatores que ativam linfócitos T e B, componentes do sistema do complemento, fatores do sistema de coagulação do sangue (fatores V, VII, IX, X), e, outros como a interferon gama, e, a interleucina 1.

Os macrófagos tem importante papel no início da resposta imunológica se ligando ao antígeno e o apresentando aos linfócitos T, e, B além de ser o maior produtor da interleucina 1 (IL-1) que, ativa os linfócitos, e, provoca a elevação da temperatura corporal durante o processo infeccioso.

As **interleucinas** são proteínas de peso molecular baixo e que agem como mensageiras entre o sistema imunológico e os órgãos hematopoiéticos, tendo as funções de ativar o crescimento e a diferenciação celular, ativar a inflamação, e, provocar a morte de outras células. Existem diferentes interleucinas com variadas funções.

Quando os monócitos migram para o espaço extracelular, alguns autores denominam os monócitos de macrófagos, e, de acordo com o local em que se encontram, os macrófagos recebem denominações diferentes, como no fígado que são chamados de células de Kupffer, e, de micróglia no SNC.

2 – Leucócitos

Os **leucócitos** correspondem às células mais importantes para o sistema imune, mas, nem todos os tipos de leucócitos são produzidos na medula óssea.

Os leucócitos são classificados em *granulócitos* (pois, contém grânulos), e, *agranulócitos* (porque não contém grânulos ao microscópio).

O **granulócitos** ou **leucócitos polimorfonucleares** são produzidos na medula óssea sendo denominados: *Neutrófilos*, *eosinófilos*, e, *basófilos*. Esta subdivisão está relacionada às propriedades tintoriais dos grânulos no citoplasma. Os granulócitos são células móveis, e, que atingiram sua diferenciação máxima, não mais se dividindo.

Os leucócitos **agranulócitos** são produzidos no sistema linfático, e, correspondem aos *linfócitos*, e, aos *monócitos*.

Os **neutrófilos** compreendem 50 a 70% de todos os leucócitos, e, são os principais fagócitos do organismo humano além de serem os primeiros a situarem-se no local da lesão celular. Os neutrófilos são citados por alguns autores apenas como *polimorfonucleares* ou *polimorfos*. Possuem a vida média de oito horas, podendo atingir a vida média de doze horas ao microscópio, mas, em caso de infecção a vida média pode diminuir para duas a quatro horas. O ataque dos neutrófilos contra os micróbios incluem três fases:

- Movimento dirigido ao longo de um gradiente de concentração de uma determinada substância para o micróbio considerado como alvo (denominada *quimiotaxia* também definida como indução dos fagócitos ao antígeno), e, leva a adesão inicial dos neutrófilos ao endotélio vascular, principalmente ao longo do revestimento das pequenas veias pós-capilares, e, posterior penetração destes fagócitos através de junções intercelulares migrando para o local extravascular da infecção (os leucotrienos também têm função quimiotáxica e ativadora dos leucócitos, e, serão estudados com os derivados do ácido araquidônico).

- Ingestão do microrganismo no interior de um vacúolo fagocítico circundado por membrana (conceituada como *fagocitose*);

- Destruição do micróbio através da liberação dos conteúdos dos grânulos nos vacúolos fagocíticos, pois, contém proteínas bactericidas, mieloperoxidase, catepsinas, e, com conseqüente formação de superóxido e íon hidroxila (que são radicais livres).

Os **eosinófilos** contém histamina e heparina tendo papel importante em reações de hipersensibilidade, e, tem ação contra parasitas multicelulares, como contra helmintos, pois, embora não consiga também englobar através da fagocitose (devido ao tamanho do antígeno), os eosinófilos liberam seus constituintes granulares (inclusive uma proteína e uma neurotoxina) no meio extracelular podendo lesar estes parasitas (em Clínica Médica, geralmente, consideramos que o aumento de eosinófilos, denominada eosinofilia, revela reação alérgica e/ou parasitose, sendo o nível normal em torno de 2 a 4% do total de leucócitos).

Os **basófilos** também tem papel na resposta inflamatória contendo grânulos cheios de heparina e histamina, mas, compreendem apenas menos de 1% do total de leucócitos.

Os **linfócitos** são classificados(ou divididos) em três grupos: **células T**, **células B**, e, **células killer naturais** (ou células NK).

Células T ou **Linfócitos T**.

As células (ou linfócitos T) têm este nome porque saem da medula óssea muito jovens ocorrendo o processo de maturação no timo (T= timo), e, em caso de exposição ao antígeno, proliferam-se e diferenciam-se em um dos vários tipos de células T, como:

Células T auxiliares ou **Linfócito T helper** (ou T4) são as que ajudam as células B na resposta humoral (ou seja, na produção de anticorpos), pois, após serem ativadas, secretam grande número de proteínas semelhantes a hormônios denominadas *linfocinas*, servindo para controlar e coordenar outras células do sistema imune. Entretanto, quando o linfócito T helper se liga ao antígeno, a continuidade do processo de ativação deste linfócito necessita da interleucina-1 (IL-1) que é produzida pelo macrófago. Após esta ativação pelo IL-1, o linfócito T helper passa a produzir um receptor para a interleucina-2 (IL-2), e, o próprio linfócito T helper passa a fabricar a IL-2 que é o fator de crescimento do linfócito, e, age também sobre os linfócitos B, as células NK, e, sobre os linfócitos granulares grandes.

As **células T citotóxicas** são as que têm as funções de atacar diretamente o antígeno, principalmente os antígenos tumorais presentes nas células neoplásicas (destruindo-as), e, de liberar mediadores químicos denominados *linfocinas* (que podem atrair macrófagos e linfócitos no local da lesão). O linfócito T citotóxico não depende da IL-1 para iniciar sua ativação, mas, precisa de IL-2 porque não consegue fabricar em quantidade suficiente.

Antígenos de histocompatibilidade (HLA).

O ser humano possui numa região do cromossomo 6 denominada MHC (M = major, H = histocompatibility; C = complex), os genes herdados de ambos os genitores que determinam especificamente as proteínas localizadas nas superfícies da maioria de suas células (ou seja, a composição química das proteínas que existirão nas superfícies de suas células durante a vida do indivíduo) que são denominadas **antígenos de histocompatibilidade** ou H.L.A. (que significa *H = human; L = leucocyte; A = antigen*) porque foi inicialmente detectado nos leucócitos do organismo humano, mas, sua distribuição é muito mais ampla, inclusive existem em variadas espécies animais.

Como o Linfócito T não consegue reconhecer o antígeno quando está sozinho, o macrófago (ou outra célula acessória que recebe o nome de *célula apresentadora de antígeno*) tem a importante função de apreender o antígeno e desmontá-lo em fragmentos menores expondo, assim, para o Linfócito T os antígenos de histocompatibilidade (ou seja, as proteínas da superfície do antígeno), pois, somente com a apresentação do antígeno e das respectivas proteínas do complexo de histocompatibilidade o Linfócito T é estimulado.

Os HLA estão divididos em três grupos: I, II, e, III. Estes grupos se subdividem como:

Classe I - HLA – A, HLA-B, HLA – C, HLA – E, HLA – F, HLA – G;

Classe II – HLA – D (que se subdivide em DN, DO, DP, DQ, DR);

Classe III – correspondem a três componentes do sistema complemento (B, C2, e, C4), e, a enzima citocromo P- 450 (alguns autores não consideram os HLA da classe III como antígenos de histocompatibilidade verdadeiros).

A frequência com que um determinado HLA aparece na população depende de fatores raciais e geográficos. Os HLA estão relacionados também à incidência de diferentes doenças principalmente reumáticas, embora ainda não esclarecida esta associação, acredita-se que, uma das explicações seja que o próprio HLA do organismo humano seja confundido com o antígeno.

Atualmente, sabe-se que em caso de transplantes de órgãos (por exemplo, transplante de rim, de coração ou outro órgão) são os antígenos de histocompatibilidade que tem importante papel na aceitação ou rejeição do tecido transplantado, ou seja, estas proteínas existentes nas superfícies das células do tecido doador devem ser compatíveis com o sistema imunológico do paciente que recebe a doação (por este motivo deve-se o nome histocompatibilidade significando a compatibilidade ou não entre os tecidos de indivíduos). Em caso de transplante de medula óssea, por exemplo, recomenda-se que o doador seja irmão do paciente que necessita do transplante.

Células B ou Linfócitos B

As **células B** tem esse nome porque a maturação se processa na medula óssea, sendo que nas aves esta estrutura corresponde à *bursa (de Fabricius)* (portanto, B = bursa). Estas células são as responsáveis pela produção de anticorpos ou imunoglobulinas. Na superfície da célula B (ou linfócito B) existem proteínas (denominadas receptores) com a função de reconhecer moléculas estranhas, e, a célula B produz o clone dessa proteína que reconheceu o respectivo antígeno (molécula estranha), o que constitui o anticorpo específico. Assim, como existem diferentes locais de reconhecimento de antígeno na superfície da célula B, o organismo humano (e dos demais mamíferos), pode reconhecer, praticamente, todas as proteínas estranhas que chegarem, e, produzir diferentes anticorpos de acordo com estas proteínas.

O anticorpo consiste em uma molécula de proteína em forma de Y, sendo que os braços do Y, denominados porções “Fab”, correspondem aos locais de reconhecimento de antígenos específicos, e, a haste do Y, conhecida como porção “Fc”, tem a função de ativar os mecanismos de defesa do hospedeiro.

A Resposta Imune Humoral (RIH) é mediada principalmente por anticorpos, que são proteínas (gamaglobulinas) formadas por plasmócitos (linfócitos B). Plasmócito é o linfócito B diferenciado e capaz de secretar anticorpos ativamente. Assim, anticorpos também podem ser chamados de **gamaglobulinas** ou imunoglobulinas, e, tem como principal função neutralizar, e, eliminar o antígeno que estimulou a sua produção. Esse processo de eliminação é feito de diversas formas, principalmente através da fixação do complemento, opsonização (alteração da superfície do antígeno para facilitar a fagocitose), reação anafilática (levando à desgranulação de mastócitos com a conseqüente liberação de histamina), neutralização da substância, e, aglutinação. Portanto, podemos resumir as seguintes funções dos anticorpos:

- 1 – Neutralização de alguns vírus e de algumas toxinas bacterianas;
- 2 – Fixação mais eficaz a parasitas multicelulares, o que facilita a sua destruição, (por exemplo, as moléculas do anticorpo formam uma ligação entre o parasita e os eosinófilos, provocando danos ou até a morte do parasita);
- 3 – Ativação mais seletiva da cascata do sistema complemento;
- 4 – Facilita a fagocitose de microrganismos principalmente por neutrófilos e macrófagos (pois, o anticorpo também é uma opsonina).

O anticorpo consiste em uma molécula de proteína em forma de Y, sendo que os braços do Y, denominados porções “Fab”, correspondem aos locais de reconhecimento de antígenos específicos, e, a haste do Y, conhecida como porção “Fc”, tem a função de ativar os mecanismos de defesa do hospedeiro.

No organismo humano existem cinco diferentes classes de imunoglobulinas sendo designadas por letras: A, G, M, E, D, (ou seja, IgA, IgG, IgM, IgE, e, IgD). Quando o linfócito B torna-se completamente diferenciado em célula secretora de anticorpo é denominado **plasmócito**.

O **IgA** tem ação antiviral prevenindo a ligação do vírus com as células epiteliais do aparelho respiratório e gastrointestinal (como se fosse uma cola ligada aos vírus impedindo a penetração no organismo), portanto, leva a neutralização do vírus.

As **imunoglobulinas G (IgG)** formam cerca 75% das imunoglobulinas totais do soro, entretanto, quando ocorre uma estimulação antigênica, inicialmente formam-se os anticorpos M (IgM), e, posteriormente, os anticorpos IgG, sendo que estes tem importante papel no estímulo a fagocitose (preparando as células e/ou partículas para a ingestão pelos fagócitos).

A **IgM** consiste no primeiro anticorpo a surgir no organismo, tanto a ser fabricado no recém-nascido, como após uma infecção no adulto, portanto, é considerado um anticorpo de resposta primária. Devido ao alto peso molecular (900.000) e muito pontos de ligação com o antígeno torna-se eficiente nas reações de aglutinação, inclusive sendo o principal receptor para antígeno na superfície da célula B além de ser eficiente na ativação do sistema complemento e promoção da lise do antígeno.

A **IgE** embora apresente baixa concentração no organismo, através da ligação com mastócitos e basófilos (onde existem receptores para a IgE) levam a liberação do conteúdo dos grânulos destes leucócitos que promovem a contração de musculatura lisa, e, com a tentativa de expulsar os parasitas. Mas, às vezes, os anticorpos IgE podem reagir com o pólen ou outros elementos do meio ambiente provocando a liberação dos materiais destes granulócitos, e, conseqüentes reações alérgicas.

A **IgD**, correspondente a 0,2% do total de imunoglobulinas do soro, possivelmente, funciona como receptor para antígenos na superfície do linfócito B, os estudos sobre a IgD são bastante limitados devido tanto a baixa concentração sérica desta imunoglobulina, e, como pela sua labilidade.

Principalmente quando um micróbio patogênico invade o organismo humano, tanto o Linfócito T como o Linfócito B passam para os tecidos afetados, deixando a corrente sanguínea através de alguns locais como os existentes em vênulas pós-capilares onde as células do endotélio são altas, grandes e colunares (na maioria dos vasos sanguíneos as células endoteliais são achatadas e finas).

Células Killer (ou células natural Killer)

As **células killer** são células linfóides não T, e, não B especializadas, e, têm ação sobre células infectadas pelo vírus e sobre células tumorais consideradas células alvo. Mas, esta ação depende do anticorpo que age como opsonina na célula alvo.

FÍGADO

O **fígado** participa da resposta imune principalmente através da fagocitose pelas *células de Kupffer*, e, pela produção da *Proteína C reativa (PCR)*.

O fígado produz a proteína C reativa (que é um fator sérico) durante a fase aguda, em resposta à interleucina – 6 (IL-6) e outras citocinas, e, o aumento desta proteína encontra-se relacionado, freqüentemente, à infecção bacteriana. Mas, a PCR também pode ser elevada em caso de algumas doenças não infecciosas como: Infarto agudo do miocárdio, tumores malignos, pacientes queimados e outras situações.

O fígado também processa a formação de outras proteínas relacionadas à fase aguda como a mucoproteína, a ceruloplasmina, e, a haptoglobina.

Os hepatócitos (células do fígado) e os monócitos são únicas células capazes de produzir todos os elementos do **sistema complemento**, embora outras células como as células endoteliais e a mesangiais renais produzam alguns dos elementos deste sistema que é constituído por mais de trinta proteínas que, embora normalmente, encontram-se na forma inativa, quando surge um sinal específico provoca a ativação do sistema complemento (também chamada *cascata do complemento* quando ativado) com variadas funções no sistema imune como:

Lise da membrana do antígeno (provocando orifícios na membrana), e lise de células; serve como opsonina (opsonização consiste na alteração da membrana do antígeno para facilitar a fagocitose); age sobre os vasos sanguíneos promovendo a vasodilatação o que facilita a saída de células de defesa da circulação para o local onde existe o processo infeccioso; neutraliza vírus; e, atrai fagócitos para o local da inflamação (ação quimiotática). Quando ativado, o sistema complemento pode interagir com o sistema de coagulação sanguínea promovendo a formação de trombos (devido a agregação de plaquetas).

BAÇO

Para fins de estudo, os órgãos linfóides são divididos em dois grupos principais: Um central (formado pelo timo e medula óssea), e, o grupo periférico (formado pelo baço, linfonodos, e, tecido linfóide associado a mucosas).

Enquanto nos órgãos linfóides centrais ocorre a maturação dos linfócitos independente da presença do antígeno, entretanto, para que a maturação prossiga nos órgãos linfóides periféricos é indispensável a presença do antígeno. Assim, como o baço pertence ao grupo periférico, a sua

importância imunológica depende mais da presença do antígeno que ativa os linfócitos adequadamente programados, tornando-as células imunologicamente funcionais.

O baço também tem função não imunológica, exercendo durante a vida fetal humana a função de órgão hematopoiético, e, no adulto, em situações patológicas, esta função pode existir. Outra função não imunológica do baço é realizar a fagocitose de hemácias velhas, leucócitos gastos, e, de plaquetas através dos macrófagos que são abundantes neste órgão. Estes macrófagos também produzem bilirrubina derivada da degradação da hemoglobina.

Obs: Objetivando reduzir o quantitativo de folhas a serem impressas pelo profissional de saúde ou aluno(a), as referências bibliográficas de todas as Apostilas encontram-se separadamente na Bibliografia nesse site (www.easo.com.br)