

## Sistema Imunológico: órgãos linfóides e recirculação linfocitária

A vigilância em relação à agressão de agentes exógenos tem a estratégia de ser feita por células circulantes que se originam em órgãos linfóides centrais, linfócitos T (LT), no timo, e linfócitos B (LB) na medula óssea, e que depois de passarem para a circulação vão recircular no compartimento sanguíneo e vão estacionar em órgãos linfóides secundários, onde chegam através das veias pós-capilares com endotélio especializado que permite, através de certos sinais moleculares de membrana, a travessia dos linfócitos para os órgãos linfóides secundários e estacionar aí à espera do encontro com o antígeno (atg).

→ Nos órgãos linfóides secundários encontramos LB já maduros capazes de reconhecer cada um deles o seu atg, e estão em locais estrategicamente colocados para facilitar o contacto com o atg. Os órgãos linfóides secundários são locais onde há condições para a retenção de agentes agressores, quer tenham entrado na circulação, como é o caso do baço, quer tenham entrado nos tecidos, o que é o caso da drenagem linfática dos mesmos, que praticamente acompanha todas as barreiras e mucosas.

A estratégia do sistema imunológico em ser um sistema móvel de células que recirculam (particularmente os LB) é uma estratégia de um sistema que se mantém em vigilância constante em relação aos agentes agressores que são especificamente reconhecidos por estas células. O reconhecimento é feito através de receptores que cada um deles tem, receptores que no caso dos LB são anticorpos, proteínas que existem também em circulação produzidas pelos LB. Os anticorpos funcionam como receptores para o agente agressor.

As células B possuem imunoglobulinas (Ig) que têm uma estrutura básica em Y. Estas Ig funcionam como receptor para o atg da célula B.

As células B ao diferenciarem-se na medula óssea têm como fim de diferenciação expressar receptores de membrana, receptores que têm estrutura comum mas que têm a sua parte terminal variável que se adapta apenas a um determinado atg.

Cada célula B funciona como uma célula capaz de reconhecer o seu atg específico. É um sistema que funciona como um pool de células que à medida que se organizam na medula óssea saem para fora e vão organizar este receptor de tal maneira

que a sua parte terminal seja diferente de célula para célula, enquanto que a maior parte da estrutura do receptor é igual em todas as células B.

As células imunocompetentes organizam o seu receptor de maneira constante mas, há uma pequena zona que é organizada de maneira diferente para cada célula, o que permite que cada célula possa reconhecer com mais facilidade um único agressor.

As células B organizam inicialmente Ig de superfície para colocar na membrana mas, quando estimuladas, podem expor esta proteína à distância.

Este mesmo receptor capaz de reconhecer o atg na superfície dos LB pode passar à circulação quando a célula B é estimulada de maneira que estes anticorpos, proteínas solúveis, podem chegar a pontos muito distantes do organismo onde se deu a estimulação antigénica. Esta característica de libertar o receptor específico na circulação que depois pode interagir com o agente agressor num ponto distante no organismo através de receptores solúveis que são as Ig circulantes, é uma estratégia de funcionamento particular das células B, e que se traduz pelo facto das células B serem responsáveis pela imunidade humoral → circulam nos "humores"

As proteínas têm mais facilidade em sair para fora dos tecidos. As Ig podem passar para o exterior dos vasos e interagir à distância sobre atg solúveis. Uma das características de funcionamento das células B é que respondem a atg solúveis e produzem o seu receptor específico depois de estimuladas.

Este sistema responde especificamente a um atg. Qualquer agente agressor tem na sua superfície determinados constituintes chamados epítomos antigénicos que podem ser reconhecidos mais eficazmente por anticorpos distintos. Isto é, vamos ter um sistema de "chaves" em que qualquer uma delas vai encaixar mais perfeitamente num destes epítomos antigénicos.

Temos um sistema capaz de reconhecer especificamente o agente agressor e quando o reconhece, porque é ele que tem um epítopo que se combina particularmente com este receptor de superfície, esta célula B organiza toda uma resposta para eliminar aquele agente agressor.

Para cada atg há um receptor, uma família de células B que tem determinado receptor capaz de reconhecer o atg. Portanto, a resposta é específica para o agente agressor, ao contrário do que acontece na resposta inespecífica que funciona independentemente da natureza do agente agressor.

O LB através de receptores de superfície reconhece os epítomos do atg, as células B são estimuladas e após vários passos sintetizam para o exterior "chaves" que têm a

mesma especificidade da chave inicial. Isto é, a célula B vai produzir e exportar Ig solúveis que tem exactamente a mesma capacidade de reconhecimento do atg da célula original. A estratégia das células B é esta, quando reconhecem o atg vão ser estimuladas e após estimulação há diferenciação numa célula produtora destes mesmos receptores, o plasmócito.

O plasmócito é uma fábrica de proteínas que tem a característica de produzir exactamente réplicas daquelas "chaves", que podem ser um pouco maiores mas a "serrilha" é a mesma.

Depois das células B serem estimuladas pelo atg, sofrem diferenciação e evoluem para uma célula que exporta grandes quantidades de anticorpos solúveis para a circulação. Estas Ig solúveis vão actuar com o atg em muitos outros pontos do organismo. Interactuam de maneira a conseguir eliminar o atg solúvel, seja qual for o ponto onde este atg se encontre.

Esta característica dos LB evoluíram para célula produtora de anticorpos solúveis capazes de interactuar com o atg e colocar os anticorpos em circulação é a razão pela qual dizemos que os LB são responsáveis pela resposta imunitária do tipo humoral.

Existem diferenças entre as imunoglobulinas que fazem com que umas possam ser mais eficazes do que outras. Quando reconhece o atg, a célula B vai proliferar, entra em mitose e tem capacidade de dar origem a células filhas de maneira a replicar a célula que foi estimulada. As células filhas têm características funcionais próximas da célula mãe, algumas são cópias exactas, constituindo as células memória, outras vão evoluir para plasmócitos, produtores de Ig solúveis que poderão passar para a circulação.

Ocorre então ~~expansão clonal~~ e a célula B estimulada dá origem a outras células filhas. Quando a célula B reconhece o objecto solúvel é activada, de tal maneira que vai duplicar. As células filhas vão aumentando o clone de células capazes de reconhecer o atg e algumas destas células são iguais às células originais, outras diferenciam-se em plasmócitos, capazes de exportar proteínas que têm o mesmo receptor que tinha a célula mãe.

O plasmócito tem capacidade de síntese proteica elevada, exporta proteínas que tem a mesma Ig de superfície, com a mesma especificidade que tinha a célula mãe que evoluiu para este plasmócito.

Quando o agente agressor entra em contacto com o meio interno, já ultrapassou as barreiras iniciais do sist. imunológico inespecífico, encontra células B capazes de

Plasmócitos → produzem Igs solúveis.

reconhecer alguns dos seus constituintes externos, da membrana, os tais atg, e também encontra múltiplos clones de células B, em que cada um tem o seu receptor específico. Estas células B são estimuladas, dando origem a células filhas iguais às células mãe, com o mesmo receptor para o atg que tinha a célula mãe. Algumas células mantêm-se cópias fiéis da célula estimulada, outras diferenciam-se em plasmócitos capazes de produzir Ig solúveis que passam para a circulação e, portanto, a hipótese de encontrar o atg vai aumentar exponencialmente. Mesmo que o atg esteja noutra parte do organismo vai entrar em contacto com o anticorpo solúvel de forma a ser eliminado.

O sistema imunológico pretende eliminar o atg. Mesmo após a sua eliminação, a população celular capaz de reconhecer o atg foi duplicada e ficam algumas células no organismo que são as células memória.

⇒ O sist imunológico específico retém memória do contacto com o atg e parte dessa memória está no mecanismo de expansão clonal. O atg foi reconhecido por estas células B, que proliferam e deram origem a células filhas capazes de reconhecer o mesmo atg.

Nesta resposta, a expansão do clone dá origem, por um lado a células efectoras, os plasmócitos, e por outro lado a outras células que são réplica da célula inicialmente estimulada pelo atg que formam as células memória. Isto faz com que quando há novo contacto com o atg, mesmo após algum tempo, o nº de células capazes de reconhecer esse atg seja maior. O sist adquire capacidade de melhorar a eficácia da resposta em

⇒ termos quantitativos, por isso dizemos que é uma resposta adquirida ou adaptativa. No 2º contacto com o atg o pool de células efectoras é maior e o pool de células memória que se vai originar também é maior. Há então aquisição de capacidade de resposta mais precoce. À medida que o sist entra em contacto com o mesmo atg, a resposta vai melhorando em termos de rapidez, porque temos mais hipóteses de reconhecer o atg, e em termos de quantidade de resposta, porque o pool de células efectoras também é maior.

O sist mantém memória de contacto do atg. Com a repetição do contacto temos uma resposta quantitativa e qualitativamente mais eficaz e que contribui para a eliminação mais eficaz do atg. Portanto é uma resposta específica que mantém memória do contacto com o atg. Isto traduz-se em interpretação terapêutica com vacinação. A vacinação consiste em pôr o sist imunológico do indivíduo em contacto com atg que nós sabemos à partida que são prováveis que o indivíduo encontre precocemente no meio ambiente quando nasce e sai da cavidade uterina, que é um ambiente esterilizado.

onde há isolamento do contacto com o meio externo. O calendário vacinal começa logo após o nascimento com determinados agentes antigénicos com os quais sabemos que vai haver contacto. Muitas vezes são agentes antigénicos agressivos, são determinados microorganismos cuja capacidade de fazer uma agressão com morbilidade e mortalidade elevada é muito grande.

Portanto, põe-se o indivíduo precocemente em contacto com uma toxina diftérica, modificada (a toxina do tétano modificada quimicamente) de maneira a deixar de ter toxicidade para o indivíduo, mas mantendo a sua estrutura antigénica global. Há então um primeiro contacto com expansão clonal. Se o indivíduo tiver o azar de entrar em contacto com a toxina, já tem expansão clonal, porque já houve contacto primário com o atg e vamos ter a certeza que o sist consegue responder com maior rapidez e eficácia para eliminar a toxina do indivíduo.

No sist específico, o indivíduo adquire resistência à agressão microbiana. Os microorganismos podem modificar a sua estrutura de superfície, variando os atg de superfície, de maneira a escapar ao sist de memória imunológica.

## LINEÓCITOS T

Os LT têm a característica de ter um receptor para o atg que é particular para cada célula T. Cada célula T consegue identificar apenas um atg através de um receptor chamado TCR. São receptores que não reconhecem atg solúveis em circulação, mas reconhecem pequenas modificações de estruturas do próprio self.

LB: através de Ig de membrana reconhecem o agente agressor em circulação.

LT: reconhecem componentes estranhos ao organismo que estão na membrana celular das células do próprio indivíduo.

Temos uma célula infectada por um microorganismo, esta célula do self mostra à sua superfície uma mensagem de qualquer coisa que está lá dentro e que é estranho. Esta coisa estranha são pequenos constituintes do microorganismo que vão sendo arrastados para a membrana celular por moléculas do MHC do próprio organismo.

O MHC é um sist de genes complicado, que codifica as proteínas de superfície e que tem a ver com a compatibilidade entre tecidos aquando de um transplante.

Alguns fragmentos de constituintes víricos que infectaram a célula, levam a que esta célula seja identificada como "non-self". As células T aprenderam a discriminar

determinadas células do organismo quando têm ao nível do MHC qualquer coisa que não devia lá estar. Para responder, a célula T tem de chegar ao ponto onde está o atg e não pode exportar o receptor à distância para eliminar o agente agressor. As células T actuam elas próprias por contacto. Estão então implicadas na resposta imunitária do tipo celular.

Células T:

- Têm códigos de restrição para poderem ser estimuladas.
- São capazes de modificar através de moléculas solúveis, as citocinas, o comportamento de outras células que estão à volta.

Características importantes das células T:

- São activadas quando reconhecem através do TCR qualquer coisa que modificou moléculas do próprio indivíduo.

- Precisam de moléculas de co-estimulação para poderem ser estimuladas. ← imp

As células T precisam do código certo, porque não podem ser bloqueadas definitivamente. Quando o código de activação funciona, há expansão clonal dando origem a células que são exactamente a réplica da célula original, formando o pool de células memória, e células efectoras que dão resposta efectora. Esta resposta implica participação activa das células T.

As células T podem migrar para outros pontos do organismo, podem caminhar para os tecidos... Há então uma dinâmica mais lenta do que os LB, a célula T chega mais tardiamente ao local de acção. ← imp

A resposta efectora das células T é mais lenta e por isso chamamos imunidade do tipo retardado, porque demora 24 a 48h a manifestar-se, enquanto que a resposta dependente dos anticorpos é rápida, ocorre em apenas 1 a 2 min. ← imp

LB: actuam à distância por anticorpos solúveis.

LT: têm que ir ao local para poder actuar, também têm células memória, mas são elas próprias que eliminam o atg.

Características da resposta imunitária específica ou adquirida:

- Especificidade de resposta em relação ao agente agressor.
- Memória do contacto com o atg torna no 2º contacto a resposta mais eficaz.

Como é que os LB e os LT eliminam o atg?

O sist. baseia-se em células que circulam até encontrar o atg, quando o encontram vão proliferar, mas esta proliferação não pode ficar eterna porque se não, para cada estímulo antigénico, iríamos acabar com uma proliferação maligna de células imunológicas, de linfócitos, em resposta a esse contacto com o atg.

Ao olhar para o sist. imunológico vemos um conjunto enorme de células capazes de reconhecer uma grande diversidade de atg, mas quando o atg penetra em contacto com esta população celular, o que vai fazer é perturbar a dinâmica destas células, porque vai impor uma expansão clonal de um determinado clone. Esta ~~expansão~~ tem que ~~terminar~~ e ~~termina à custa da eliminação do agente perturbador que é o atg~~.

A estratégia de eliminação do atg é diversificada e é diferente se se trata de células T ou de anticorpos. Toda a base de eliminação do atg vai recorrer a sistemas imunológicos de resposta imunológica inespecífica. O sist. quer eliminar o mais rapidamente possível o agente agressor de maneira a não causar grandes perturbações nas células que estão à volta e de maneira a que este sist. dinâmico de células que estão em contacto umas com as outras possam voltar ao seu equilíbrio inicial.

Eliminação recorre a mecanismos de resposta imunológica inespecífica.

Estratégia de eliminação do atg:

Para o caso dos anticorpos:

Os anticorpos podem eliminar o atg simplesmente combinando-se com ele, uma vez que tem a capacidade de ao se ligarem ao atg, regular a sua proliferação, podendo ligar-se com ele à distância. A ligação do anticorpo ao atg pode ser o suficiente para que o atg deixe de exercer a sua acção, funcionando um pouco como um anticorpo

⇒ neutralizante

⇒ Outra maneira de actuar é a formação de um complexo anticorpo-antigénio, que faz com que este atg seja facilmente imobilizado, não dissemine pelo organismo, sendo complexado aos anticorpos. Esses complexos atg-anticorpo são estruturas grandes que depois são facilmente removidas da circulação, essencialmente por recurso a células

- Neutralização

- Imobilização

- Anticorpo funciona como Opsonina → @ especificq qd as células

fagocíticas, células que fazem parte da resposta imunológica inespecífica, nomeadamente os monócitos e os macrófagos.

Quando falamos da resposta imunológica inespecífica, dissemos que as células fagocíticas são participantes celulares activos neste tipo de resposta imunológica, e dissemos também que alguns sistemas solúveis, em particular o sistema do complemento, vai potenciar essa fagocitose, porque as partículas revestidas por alguns fragmentos do complemento são mais facilmente captadas pelas células fagocíticas. E a essa remoção nós chamamos opsonização, isto é, tornar um microorganismo, uma partícula "apetecível" para a fagocitose.

É de referir que os anticorpos podem funcionar também como opsoninas, isto porque muitas células fagocíticas têm receptores para os anticorpos receptores que se ligam à parte terminal do Y, que é uma parte constante que existe em todas as Igs, chamado fragmento (Fc). E o que acontece é que muitas células fagocíticas têm receptores de membrana para esse fragmento Fc, combinando-se idealmente com aquele quando esta Ig está ligada ao atg. Então, os anticorpos ao reconhecer o seu atg podem funcionar como opsoninas, ditas opsoninas especiais, na medida em que vão opsonizar um dado atg, aquele que conseguem combinar na sua porção terminal hipervariável, funcionando assim como opsoninas mais sofisticadas do que as opsoninas do sist. do complemento. Por conseguinte, podem opsonizar uma grande diversidade de microorganismos, desde que estes tenham a capacidade de pôr este sist. a funcionar. Esta opsonização é selectiva uma vez que estes anticorpos se combinam especificamente com o fragmento do atg que está na membrana da bactéria, favorecendo a fagocitose daquele atg em particular; em relação a outra bactéria de outra estirpe, os anticorpos não vão actuar, porque não se combinam com esse atg.

*Opsonização selectiva*

Em relação aos LT:

Podem eliminar o atg de várias maneiras, sendo uma delas cooperar com o próprio funcionamento dos LB, isto é, as células T têm a capacidade de poder potenciar a produção de determinadas Igs, e esta capacidade pode ser particularmente importante para a resposta de eliminação de alguns atg.

Assim, uma maneira das células T poderem actuar é cooperando com as células B, chamando-se a este tipo de funcionamento, um funcionamento auxiliar ou "helper". Uma característica funcional de algumas células T é que cooperam com a produção de

anticorpos, por exemplo, favorecendo a diferenciação em plasmócitos, designando-se essas células T como células auxiliares ou "T-helper".

⇒ Outra forma das células T cooperarem com a eliminação do atg é produzindo outro grupo de citocinas, o qual vai favorecer a actividade citotóxica de outras células, por exemplo dos macrófagos. ←

As células T dirigem-se sobretudo para identificar modificações das células do próprio indivíduo, pelo que têm uma função primordial na resposta em relação a agentes microbianos que vão entrar dentro das células, habitualmente designados por microorganismos intracelulares. É para estes microorganismos intracelulares que estas células T são particularmente importantes, pois a própria célula T pode adquirir citotoxicidade e destruir a célula infectada, tratando-se de células citotóxicas, ou então, essa destruição pode recorrer à acção macrofágica, produzindo citocinas que vão potenciar a actividade citotóxica dos macrófagos, e neste caso trata-se de uma actividade T-auxiliar.

⇒ As próprias células T podem, através da ~~produção de interferão~~, colaborar também com aspectos da resposta inespecífica, característica esta que é comum a toda a resposta imunológica específica, pois a eliminação do atg muitas vezes vai recrutar componentes da resposta inespecífica, os quais são como que optimizados pela resposta imunológica específica. Por exemplo, as células T auxiliares ao produzirem interferão potenciam a actividade citotóxica das células "natural killer", células estas que têm citotoxicidade natural para células tumorais e para células infectadas por vírus, e cuja citotoxicidade é, então, potenciada pelo interferão produzido por estas células T.

Tânia Teixeira

Turma 2