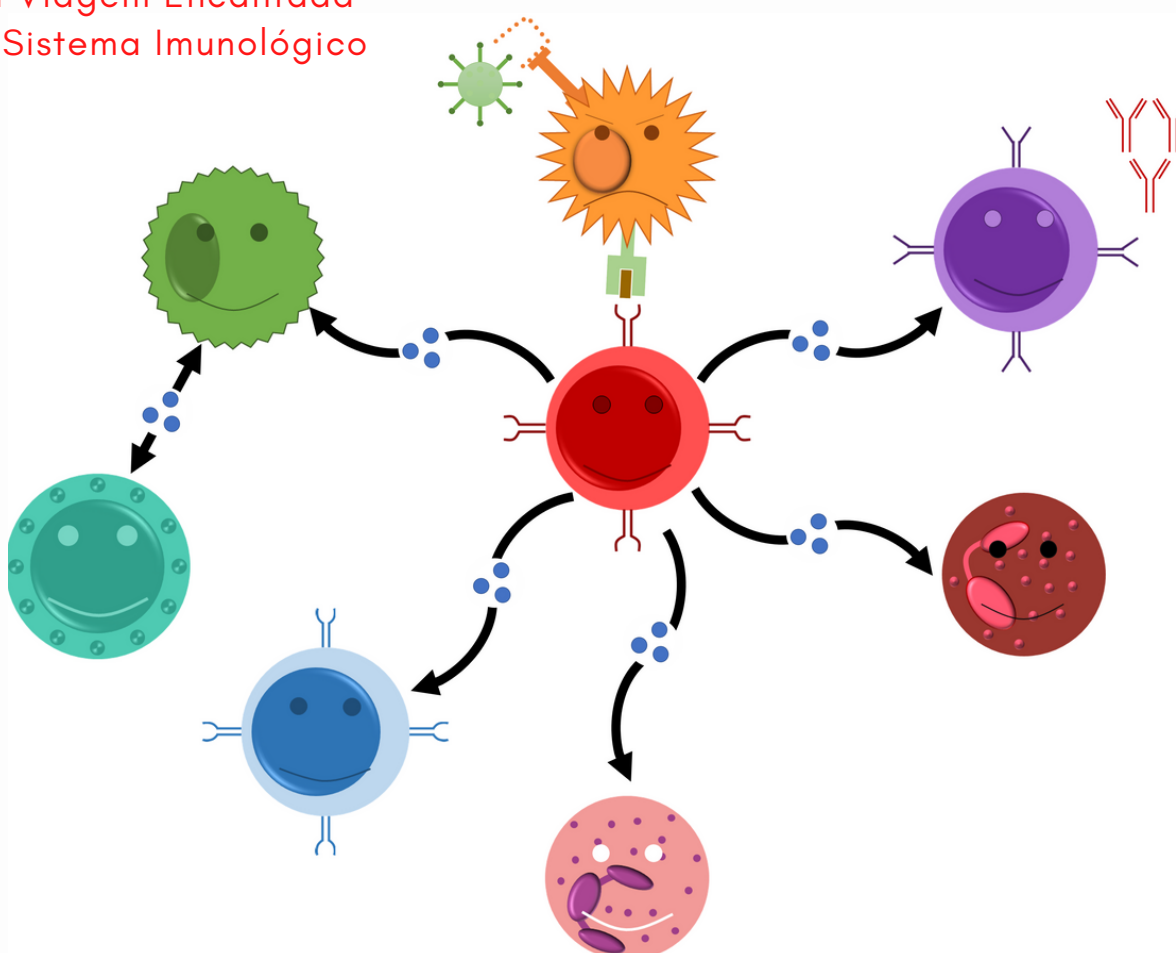


**PARA TODOS OS
ESTUDANTES DA
ÁREA DA SAÚDE**

Uma Viagem Encantada
pelo Sistema Imunológico

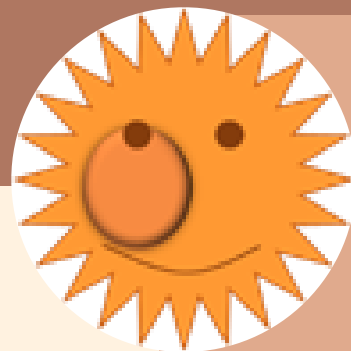


IMUNOLOGIA BÁSICA: PARTE 1

**Silvia Fernandes Ribeiro da Silva
Sônia Leite da Silva**

FORTALEZA-CE, 2021

**ISBN
CIP**



Imunologia Básica: Parte 1

Criação dos imunogames: Adah Sophia Rodrigues Vieira

Revisão de conteúdo: Ariana Amorim de Paula
Silvia Fernandes Ribeiro da Silva
Sônia Leite da Silva

Revisão de texto: Martha Studart

Diagramação: Silvia Fernandes Ribeiro da Silva

Ilustração: Tales Melo Nogueira de Araújo

Catálogo: Gabriela Alves Gomes

Dados Internacionais da Catalogação na Publicação (CIP)

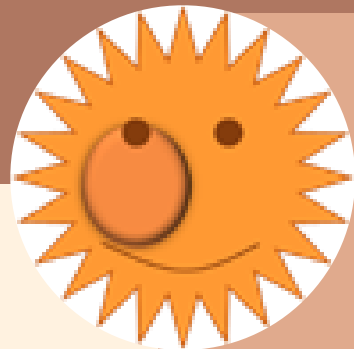
S586i Silva, Silvia Fernandes Ribeiro da.
Imunologia Básica: Parte 1 / Silvia Fernandes Ribeiro da Silva, Sônia Leite da Silva -- Fortaleza: [s. n.], 2021.
65 p.
ISBN 978-65-00-16891-4
1. Imunologia. 2. Imunidade. I. Silva, Sônia Leite da. II. Título.

CDU 577.27

Índice para Catálogo Sistemático:

1. Imunologia: 577.27
ISBN: 978-65-00-16891-4

Autoras



Imunologia Básica: Parte 1

Silvia Fernandes Ribeiro da Silva

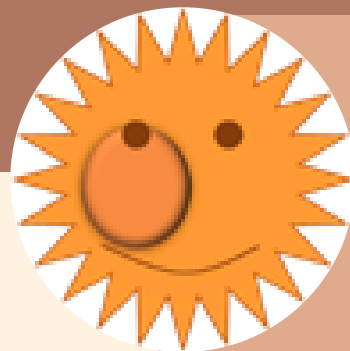
- Professora Titular do Curso de Medicina da UNIFOR.
- Professora de Imunologia do Curso de Medicina da UNICHRISTUS.
- PhD em Ciências da Saúde pela UFRN.
- Mestre em Imunologia de Transplantes de Órgãos e Tecidos pela Faculdade de Medicina de Besançon - França.
- Farmacêutica Bioquímica.
- <http://lattes.cnpq.br/4896534503049824>

Sônia Leite da Silva

- Professora Titular do Curso de Medicina da UNIFOR.
- PhD em Farmacologia pela UFC.
- Mestre em Ciências Médicas pela UFC.
- Residente de Clínica Médica pela UEL - PR.
- Residente em Nefrologia pelo Hospital Evangélico - PR e pelo Hospital Necker-Paris.
- Médica Nefrologista.
- <http://lattes.cnpq.br/00259282234177>



Coautores



Imunologia Básica: Parte 1

Adah Sophia Rodrigues Vieira

Monitora de Imunologia em 2020

Aluna do 8º semestre da Medicina/UNIFOR

<http://lattes.cnpq.br/3498683305591897>

Adriane Macêdo Feitosa

Monitora de Imunologia em 2017

Médica

<http://lattes.cnpq.br/3228837942062781>

Ariana Amorim de Paula

Monitora de Imunologia em 2015

Médica

<http://lattes.cnpq.br/245093468018877>

Giovana Barroso de Melo Rios

Monitora de Imunologia em 2020

Aluna do 8º semestre de Medicina/UNIFOR

<http://lattes.cnpq.br/5656722119646686>

Shirley Cristina Reis Ferreira

Aluna do 6º semestre de Medicina/UNICHRISTUS

<http://lattes.cnpq.br/0262010308127123>

Tales Melo Nogueira de Araújo

Monitor de Imunologia em 2019

Aluno do 7º semestre de Medicina/UNIFOR

<http://lattes.cnpq.br/8994388909321409>



Prefácio

O presente *e-book* foi elaborado por várias mãos para proporcionar a você, estudante da área da saúde, uma leitura leve e simples da ciência imunologia, considerada por muitos complexa e difícil. A sua complexidade assusta quando o leitor, que está estudando pela primeira vez, depara-se com inúmeros componentes do sistema imunológico (células sanguíneas, células teciduais, receptores, citocinas e anticorpos) e com um emaranhado de informações e mecanismos abstratos, que, na concepção do iniciante, não se conectam e não têm uma razão ou motivo para tal. Dessa forma, o estudante se questiona e, às vezes, não entende por que tem que estudar imunologia.

“Um certo dia perguntei a um aluno se ele estava gostando de imunologia. A sua resposta veio rápida e clara: não, não estou vendo uma lógica na imunologia.”

É difícil mostrar uma lógica quando os seus conteúdos são tratados separadamente, um após o outro, sem o cuidado de estabelecer conexões entre eles e a prática clínica. A descrição desses conteúdos separados sem início, meio e fim, muitas vezes, soa artificial.

“É como ouvir a banda Legião Urbana, escutando a voz do Renato Russo e o som de violão, guitarra e bateria separados, um após o outro.” Vocês conseguem se imaginar ouvindo a música “Pais e Filhos” assim, com tudo separado, sem conexão?

É fato que uma banda de rock precisa estar com o grupo completo, e os seus instrumentos devem ser tocados em harmonia para que a melodia não se perca. Assim é a ciência imunologia. Deve-se estudá-la conhecendo os seus componentes e fazendo conexões entre eles para que os mecanismos envolvidos em uma dada resposta imunológica sejam compreendidos como um todo.

A imunologia é tão complexa que já foi comparada a um desenho animado. Vocês se lembram de Tom e Jerry? Do incansável Tom correndo atrás do Jerry, e do Jerry sempre encontrando um meio de escapar do Tom? E o pior é que, no fim, o Jerry sempre conseguia escapar, e o Tom, por sua vez, tinha que se conformar com o seu fracasso.

"Imaginem a seguinte cena de Tom e Jerry: a luz da sala é acesa quando Tom, ao entrar correndo, tropeça numa cadeira e, ao cair, bate no interruptor e assusta Jerry, que pula contra a porta, a qual se fecha com força, derrubando um quadro. O quadro, então, bate no interruptor, apaga a luz e cai na cabeça de Tom."

A imunologia é assim, cheia de trapalhadas, na qual Tom é o antígeno que insiste em entrar no nosso organismo e causar doença, e Jerry é o nosso sistema Imunológico, sempre atento e buscando uma saída pra escapar do antígeno.

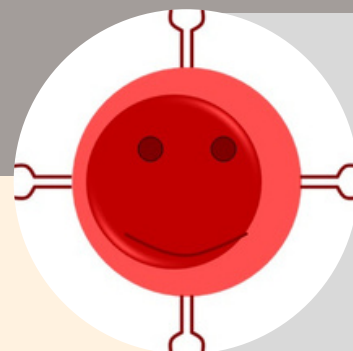
Foi com essa intenção que eu e a Profa. Sônia Leite, em parceria com nossos ex-monitores e com alguns alunos, apaixonados pela imunologia, escrevemos este *e-book* de imunologia básica em três partes: **Parte 1 - Imunidade Inata; Parte 2 - Imunidade Celular; e Parte 3 - Imunidade Humoral.**

Acreditamos que o *e-book* vai proporcionar a você a compreensão dos mirabolantes e variados mecanismos imunológicos. E, quem sabe, tornar-se mais um apaixonado.

Um excelente aprendizado a todos.

Profa. Dra. Silvia Fernandes

Agradecimentos



A ideia de fazer este *e-book* veio do desejo de tornar o estudo da imunologia prazeroso. A ordem é "desmistificar" o seu conteúdo, tornando-o palpável e fácil de ser compreendido. Temos, com este *e-book*, dois grandes desafios: despertar o interesse dos alunos pela imunologia e ampliar os seguidores dessa ciência.

A paixão que tenho pela imunologia nasceu em sala de aula, quando ainda era estudante, e vislumbrava o **Professor Naidu Talapala** desenhando os variados e complicados mecanismos de defesa do sistema imunológico utilizando um giz branco e o quadro negro. Confesso que, a princípio, não foi fácil. Muitas vezes, eu balançava a cabeça me questionando o que era aquilo. Hoje eu sei: era arte! A arte de ensinar! O Prof Naidu explicava aquilo tudo, muitas vezes, sorrindo, mas a arte de ensinar que ele empregava naqueles desenhos despertou o amor pela imunologia que até hoje pulsa em mim. Depois de muitos anos, tive a oportunidade de estar com ele em uma banca de mestrado como colegas de profissão e, naquela ocasião, foi o momento ideal para agradecê-lo e dizer que ele foi o culpado de eu ter me tornado professora de imunologia. **Meu eterno agradecimento.**

Agradeço à **Universidade de Fortaleza**, em nome da **Dra. Fátima Veras**, que me convidou para fazer parte do grupo seletivo de professores da casa e, com isso, proporcionou-me a oportunidade de ensinar e aprender imunologia.

Aos meus milhares de **alunos** com quem compartilhei o conhecimento e aprendi muito mais do que ensinei. Uma parte abraçou a ideia e, juntos, encontramos uma forma mais fácil de falar sobre imunologia. **Meus coautores, dedico a vocês este e-book.**

Um agradecimento a **Deus**, que me brilhou com a vida e me mostrou o caminho certo a ser trilhado, à minha **família** e aos **amigos** sempre presentes.

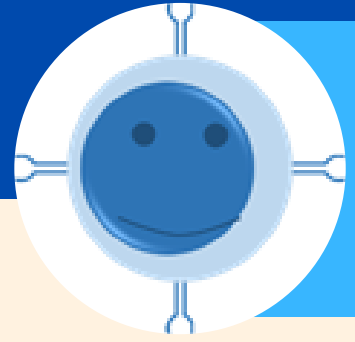
E, por fim, um agradecimento especial à **minha mãe**, que me motivou a sonhar, mas me ensinou também a correr atrás e a concretizar meus sonhos. **Obrigada, mãe! Eis aqui um sonho concretizado, fruto dos seus ensinamentos.**

Sumário



1. Introdução- Uma Viagem no Tempo.....	12
2. Imunidade Inata.....	17
3. Barreiras Físicas e Químicas.....	19
4. Células do Sistema Imunológico.....	20
5. Células da Imunidade Inata.....	21
6. Fagocitose.....	28
7. Receptores de Reconhecimento.....	29
8. Opsonização.....	32
9. Inflamação Aguda.....	34
a. Resposta Inflamatória.....	35
b. Citocinas Pró-inflamatórias e Quimiocinas.....	36
c. Macrófagos e Mastócitos na Inflamação.....	40
d. Migração de Neutrófilos.....	42
e. Selectinas e Integrinas.....	43
f. Mediadores da Inflamação.....	47
10. Defesa Antiviral.....	49
a. Interferon Tipo I.....	49
b. Células Natural Killer.....	51
11. Questões para Treinamento.....	55
12. Immunogames.....	57
a. Imunidade Inata 1.....	57
b. Imunidade Inata 2.....	58
c. imunidade Inata 3.....	59
13. Nossas Referências.....	60
14. Comentários das Questões.....	62
15. Resoluções dos Immunogames.....	64

Siglas



Células APCs - Células apresentadoras de antígenos

DAMPs - Padrões moleculares associados ao dano

G-CSF - Fator estimulador de colônia de granulócitos

IFN - Interferon

IL - Interleucina

ILC - Célula linfoide inata

M - Macrófago

MHC - Complexo principal de histocompatibilidade

PAMPs - Padrões moleculares associados ao patógeno

PMN - Polimorfonuclear

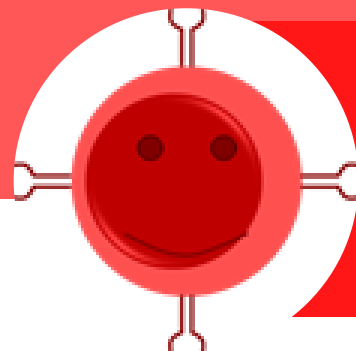
ROS - Espécie reativa de oxigênio

TCR - Receptor de célula T

Th - Linfócito helper

TNF - Fator de necrose tumoral

Figuras



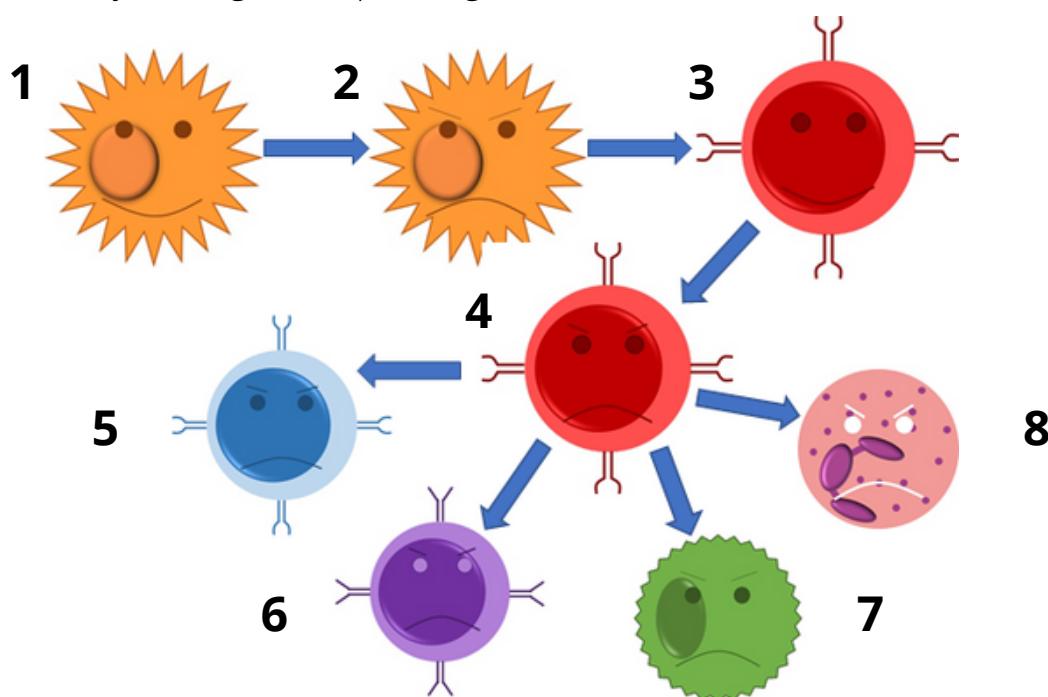
A palavra "arte" vem do termo latino que significa técnica ou habilidade e pode ser expressa de diversas maneiras: na pintura, na escrita, na música, no teatro, no cinema e no desenho.

Como escrever sobre imunologia sem a arte dos desenhos? É impossível.

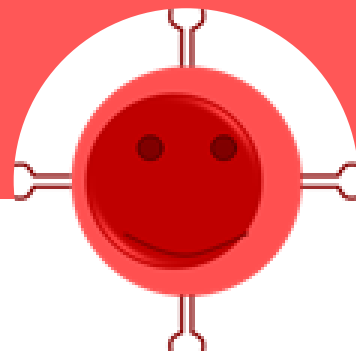
Como fazer o leitor compreender a diferença teórica entre uma célula em repouso e ativada? Não é fácil.

O presente *e-book* foi brilhantemente ilustrado com os desenhos do estudante de medicina **Tales Melo Nogueira de Araújo**, que conseguiu fazer com que as células do sistema imunológico ganhassem animações lúdicas, podendo mostrar ao leitor suas reações e seus sentimentos.

Quando o nosso organismo está em homeostase, a célula dendrítica está feliz (1), mas, quando essa célula se encontra com um antígeno, fica superzangada (2) e vai alertar o linfócito T da invasão. O linfócito, a princípio, está tranquilo e feliz (3), mas, quando sabe da invasão, transforma-se, fica enfurecido (4) e vai avisar os outros soldados do sistema imunológico, os quais ficam com muita raiva, claro (5 a 8)! Afinal, você já viu alguém ir para a guerra sorrindo?



Games



A arte de criar também é considerada uma ferramenta positiva para o processo ensino-aprendizagem. Os **immunogames** criados pela estudante de medicina **Adah Sophia Rodrigues Vieira** vieram ao encontro da premissa do *e-book* de tornar o estudo da imunologia leve e prazeroso.

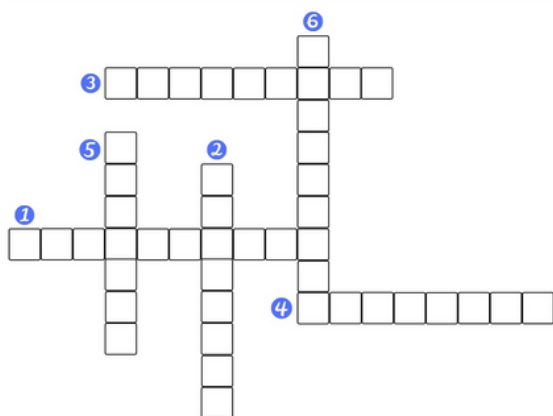
Ao final de cada capítulo, o leitor terá o prazer de aprender imunologia brincando!

Aprender imunologia fazendo caça-palavras, palavras-cruzadas e decifrando charadas! Por que não?

IMMUNOGAMES - IMUNIDADE INATA: CAÇA-PALAVRAS

o a p l u r i p o t e n t e e
p e i a g e d a f v m a r e i
s t e t r m e c a n u d e l n
o o d g r a n u l o c i t o t
n n v e l s d n c r e f r a e
i m a l p o r i r u s e i t r
z r m a r e i l o c a n g a f
a d s t e p t o t e o m e l e
c e g a n t i v i r a l m e r
a i n o s e c n e r v m i t o
o n t i a g a a p o p t o s n

IMMUNOGAMES - IMUNIDADE CELULAR: PALAVRA-CRUZADA



IMMUNOGAMES - IMUNIDADE INATA: CHARADAS

1

Sou um leucócito polimorfonuclear muito importante na imunidade inata. Quem sou eu?

Eu sou uma célula que secreta duas citocinas muito importantes no recrutamento leucocitário. Quem sou eu? E quais são essas citocinas?

2

3

A minha função é garantir que os leucócitos cheguem ao local da infecção. Quem sou eu?

Silvia Fernandes Ribeiro da Silva
Sônia Leite da Silva

No X Fórum Nacional de Ensino Médico realizado em Fortaleza-Ceará, em 2019, um dos tópicos discutidos foi sobre conteúdos que não podem faltar no currículo das faculdades de Medicina. Diante dessa premissa, uma palestrante da Faculdade de Medicina da Universidade de Porto-Portugal, convidada para falar sobre o tema, disse, em seu primeiro slide, que:

“A imunologia não pode estar ausente da formação médica, pois para compreender a fisiopatologia das doenças do século XXI, como obesidade, diabetes, AIDS, tuberculose, depressão, doenças neurodegenerativas e patologia geriátrica, é imperativo que o estudante de medicina compreenda os mecanismos imunológicos envolvidos nessas doenças.”

(Profa. Dra. Maria Amélia)

Apesar de o estudo da imunologia e sua importância ter sido enaltecido durante o Século XXI, essa ciência teve seu início em 1798, quando um médico inglês, **Edward Jenner (Figura 1)**, observou que uma doença que causava pústulas no casco de cavalos (varíola bovina) era transmitida para os mamilos das vacas e se manifestava nas mãos e nos punhos dos empregados que faziam a ordenha. Essas observações levaram Jenner a fazer um experimento ousado para a época. Ele aplicou o líquido das pústulas das mãos de um ordenhador no antebraço de um menino de oito anos. Após algumas semanas, aplicou, no mesmo menino, o conteúdo da pústula de um indivíduo com varíola humana. Os resultados obtidos por Jenner e as suas conclusões foram surpreendentes: a exposição do menino a uma infecção branda, causada pela varíola bovina, tinha-o tornado imune à infecção letal pela varíola humana.



Figura 1. Edward Jenner, pai da imunologia.

Transcorridos mais de dois séculos, o princípio do experimento de Jenner ainda é usado para a produção de vacinas (do latim "*vaccinus*", ou derivado de vacas) contra microrganismos infecciosos, como o SARS-CoV-2, causador da pandemia de 2020.

De forma geral, diz-se que a imunologia estuda o sistema imunológico, que funciona como nosso sistema de defesa. Mas defesa contra quem? Para que precisamos de um sistema de defesa? Se olharmos ao nosso redor, podemos perceber que não vivemos sozinhos no mundo. Existem milhares de patógenos (vírus, bactérias, fungos, helmintos e protozoários) com potencial de causar desde infecções leves a infecções fatais, com sua gravidade podendo variar de um indivíduo para outro (**Figura 2**).

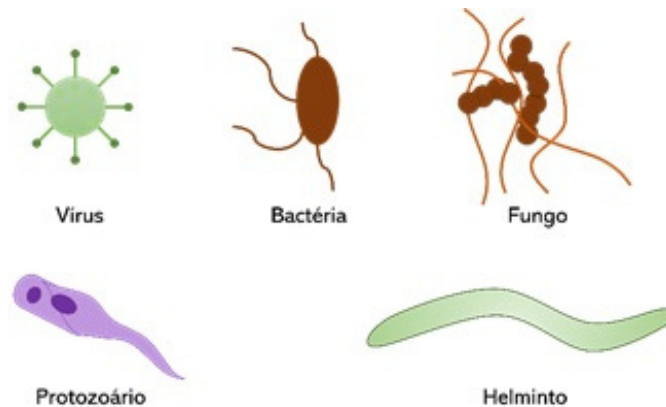


Figura 2. Patógenos que causam doenças infecciosas aos seus hospedeiros.

Assim, para que possamos nos defender desses patógenos, contamos com um sistema imunológico capaz de elaborar mecanismos de defesa que proporcionem um estado de imunidade contra as infecções causadas por eles.

E o que significa imunidade? A palavra imunidade vem do latim "*immunitas*", que significa "livre de" ou, simplesmente, proteção contra encargos jurídicos que, na imunologia, são representados pelas doenças. De uma forma mais geral, imunidade é a capacidade de o sistema imunológico proporcionar proteção contra microrganismos que tenham potencial de causar doenças infecciosas. Há duas formas de proteção: a imunidade inata e a imunidade adquirida.

Ambas utilizam células de defesa, que, diante de um microrganismo invasor, são ativadas e desenvolvem um ataque que elimina esse invasor. Para tanto, essas células têm que ter o potencial de distinguir substâncias (proteínas e moléculas) pertencentes ao nosso organismo (ditas "próprias") daquelas oriundas de outro organismo ("não próprias"). Essa capacidade de diferenciar o "próprio" do "não próprio" é primordial, uma vez que o sistema imunológico é frequentemente desafiado pelo "não próprio", e deve, a princípio, reagir somente a ele.

Quando o sistema imunológico reage contra proteínas próprias, ocorre o desenvolvimento das chamadas doenças autoimunes, como diabetes mellitus do tipo 1, artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico, entre outras. É importante ressaltar que, às vezes, quando o sistema imunológico reage ao "não próprio", pode acarretar alguns danos que, na tentativa de combater o patógeno, acabam sendo prejudiciais ao próprio indivíduo, como na sepse ou na SARA (síndrome da angústia respiratória aguda).

A **Figura 3** mostra que há diferenças em relação ao tempo para que as duas imunidades participem da nossa defesa. Observe que a defesa inata tem início em minutos ou em poucas horas, pois as defesas dessa imunidade dita inicial já estão prontas para o ataque. Porém os componentes da imunidade adquirida necessitam de mais tempo para se preparar, sendo uma defesa mais tardia representada na figura como dias.

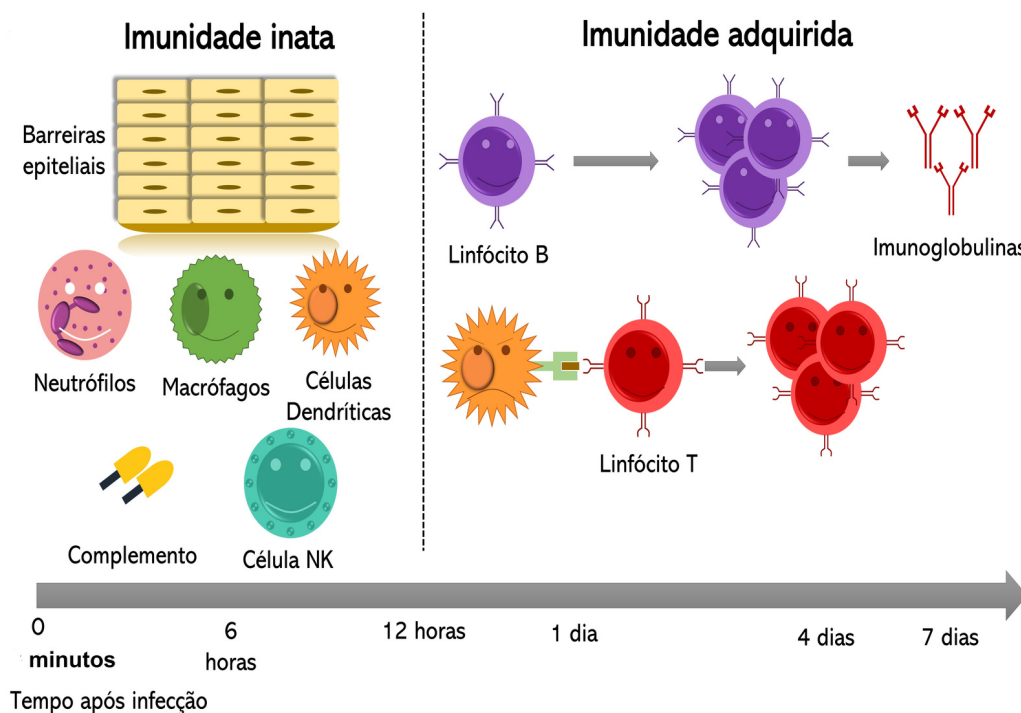


Figura 3. Componentes do sistema imunológico inato e do adquirido.

Nos próximos capítulos, falaremos separadamente da imunidade inata e da adquirida, mas, para facilitar o entendimento, vamos viajar um pouco e visitar uma cidade francesa chamada **Carcassonne**. Você conhece (**Figura 4**)?



Figura 4. Cidade de Carcassonne, França.

A cidade de **Carcassonne** é uma grande fortaleza medieval protegida por duas enormes muralhas que a cercam totalmente. Imagine agora que o nosso corpo é essa cidade, e que a imunidade inata é representada pelas duas muralhas. A muralha mais externa é a barreira física (pele e mucosas), que impede a entrada de patógenos. A segunda muralha é representada pelas células de defesa que habitam os tecidos (macrófagos e células dendríticas) e pelas células que se encontram na corrente sanguínea, os leucócitos. Os leucócitos, uma vez recrutados, juntam-se aos macrófagos para fortalecer a segunda muralha. Mas, caso o invasor consiga ultrapassar essas duas muralhas, células mensageiras da defesa inata, as células dendríticas, vão avisar as células da imunidade adquirida, os linfócitos, que se encontram no interior da cidade. Com as informações detalhadas do invasor, os linfócitos se reúnem e elaboram uma estratégia de ataque mais poderosa e eficaz, que leva à morte desse invasor.

Quando pensar na **imunidade inata**, lembre-se dela como sendo a linha de frente de uma batalha, o "front", formada por soldados bem posicionados e prontos para atacar invasores, ou antígenos (**Figura 5**). Porém, caso ocorra uma nova invasão pelos mesmos invasores, esses soldados sempre agirão da mesma forma, usando as mesmas estratégias do primeiro ataque, pois não se lembram desse primeiro momento. Diz-se que essa defesa inicial não gera **memória imunológica**.

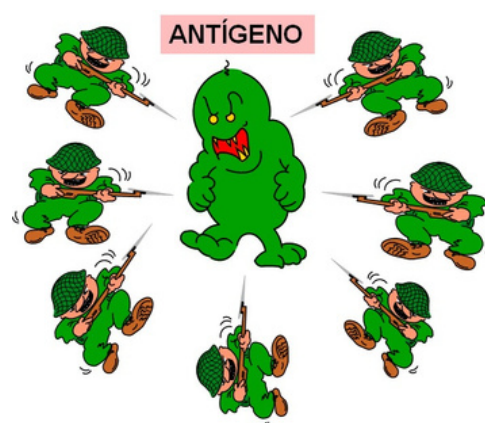


Figura 5. Imunidade inata, o "front" da batalha contra o antígeno.

Decerto que, se os invasores não forem fortes o suficiente e nem estiverem bem equipados com seus mirabolantes mecanismos de escape, esses soldados da linha de frente sairão vitoriosos, e não haverá necessidade de chamar reforço. Porém, se os invasores não forem derrotados, cabe a esses soldados cercarem-nos, enquanto um batalhão de choque especializado se prepara para a batalha final. Esse batalhão de choque é formado por linfócitos, que compõem a defesa tardia chamada de **imunidade adquirida (Figura 6)**. Essa defesa tem uma grande qualidade: a cada novo encontro contra o mesmo invasor, surge com a estratégia de ataque já organizada, pois esse batalhão é fortalecido pela **memória imunológica**.

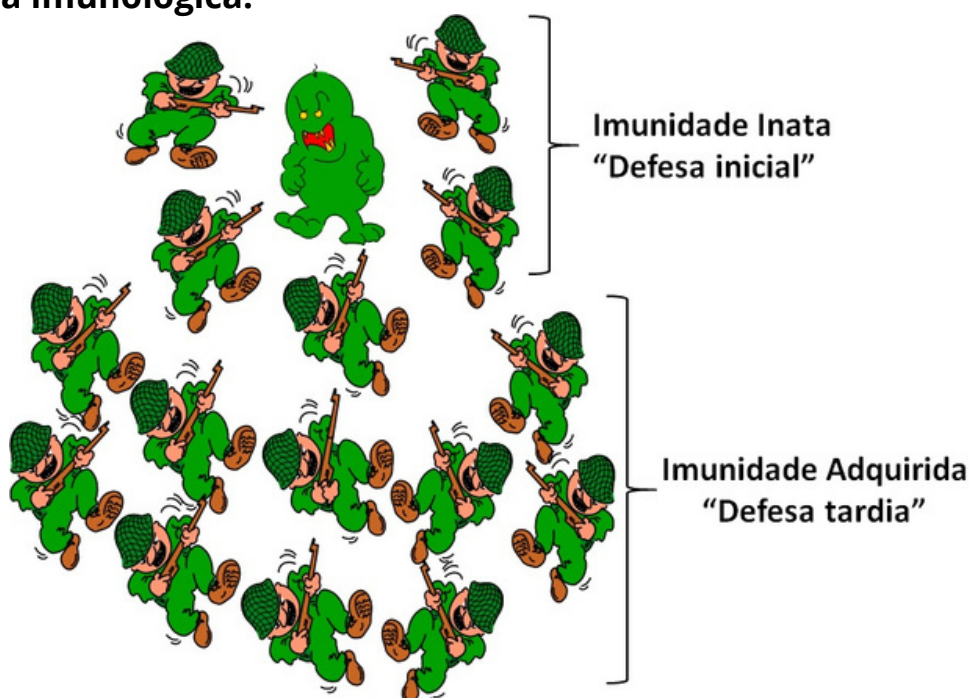


Figura 6. Imunidade inata: defesa inicial, e imunidade adquirida: defesa tardia.

Agora que você conheceu um pouco sobre o nosso sistema de defesa, abra o coração e mergulhe nesta viagem encantada, repleta de perigos, magias e mirabolantes mecanismos imunológicos elaborados pelas nossas células de defesa, cujo objetivo principal é proteger o nosso organismo da invasão de patógenos e/ou de substâncias estranhas “não próprias”, que, na imunologia, chamamos de **antígenos (Figura 7)**.



Figura 7. Antígeno. Finalmente falaram de mim! Você vai ouvir falarem mais ainda. 😊😊😊😊😊

Adriane Macêdo Feitosa
Silvia Fernandes Ribeiro da Silva

Introdução

A imunidade inata, como o próprio nome sugere, nasce com o indivíduo, é natural, já está previamente pronta, ou seja, é independente de qualquer exposição aos **antígenos** que venha a ocorrer após o nascimento.

Quando ocorre a invasão de microrganismos, a imunidade inata nos protege nos primeiros minutos ou nas primeiras horas, sendo possível até nos primeiros dias. Como descrito anteriormente, as células dessa defesa inicial estão posicionadas no “front”, e os mecanismos utilizados pelos seus componentes garantem uma resposta rápida e eficiente contra a invasão de antígenos.

É só você se imaginar dentro de um elevador com a lotação completa. Se a pessoa ao seu lado espirrar e liberar alguns microrganismos, esses antígenos liberados poderão entrar pela sua via aérea e chegar até os seus pulmões. Porém, no trajeto, podem ficar retidos nos cílios das células epiteliais da via aérea ou no muco. E, caso cheguem até os pulmões, os macrófagos alveolares podem fagocitá-lo, e você nem perceberá o que ocorreu.

Rapidez é a sua principal qualidade, mas a sua especificidade é limitada, pois as células de defesa da imunidade inata reconhecem moléculas compartilhadas por diversos microrganismos que chamamos de **PAMPs**. Por exemplo, se o macrófago estiver diante de três bactérias GRAM negativas distintas (X, Y e Z), não consegue fazer a distinção entre elas (**Figura 8**). Ele as fagocita, pois elas compartilham algo em comum, como os lipopolissacarídeos (LPS). Uma vez que o macrófago tem receptor para o LPS, vai reconhecer essas moléculas mesmo sem saber qual bactéria está combatendo. Devido a isso, diz-se que o reconhecimento é **inespecífico**.

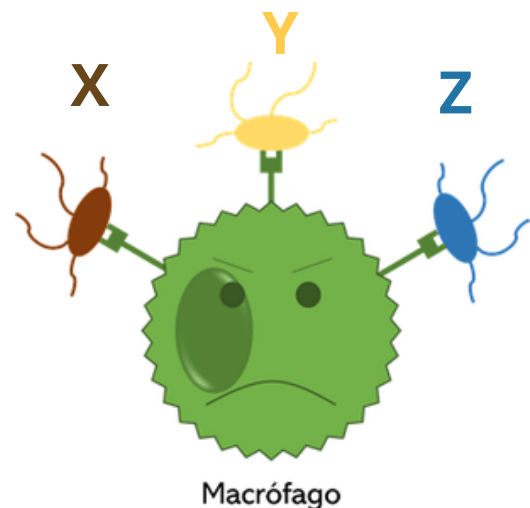


Figura 8. Macrófago reconhecendo três bactérias GRAM negativas (X, Y e Z).

Curiosidades

Você sabia que os **PAMPs**, ou padrões moleculares associados a patógenos, são reconhecidos pelas células da imunidade inata? É dessa forma que essas células reconhecem os microrganismos, porém não fazem a distinção entre eles.

Outra característica da defesa inata é a incapacidade de suas células de defesa de lembrarem que já participaram do combate às bactérias X, Y ou Z. Elas sofrem de “Alzheimer” precoce...rsrsrs, pois não são dotadas da propriedade inerente da imunidade adquirida, a memória imunológica. Cada encontro dessas células com os antígenos ocorre como se fosse a primeira vez. Como consequência, não há aumento na qualidade da resposta imune, ou seja, a intensidade da resposta não aumenta com a reexposição.

Resumindo: a imunidade inata é a primeira linha de defesa, sua resposta é sempre rápida, porém ela se desenvolve sempre da mesma forma, independentemente do antígeno. A qualidade da resposta não varia e não proporciona uma imunidade permanente porque não é gerada memória imunológica.

A imunidade inata é formada por um grupo de células que protegem a segunda muralha da cidade de **Carcassonne**, conforme citado na introdução. Essas células são macrófagos, células dendríticas e mastócitos que habitam os nossos tecidos, sendo, por isso, chamadas de células teciduais. Além disso, também temos as células sanguíneas que, quando recrutadas para reforçar a segunda muralha, migram rapidamente para o tecido. Essas células são os granulócitos (neutrófilos, eosinófilos e basófilos), sendo o neutrófilo a principal célula da inflamação aguda.

Vale ressaltar que a imunidade inata não é formada somente por células. As **barreiras físicas e químicas** também são importantes na proteção da primeira muralha de **Carcassonne**.

Barreiras Físicas e Químicas

As barreiras físicas e químicas nos protegem naturalmente e, muitas vezes, nem percebemos que elas estão agindo contra os antígenos. Primeiramente, há a barreira física à entrada dos antígenos, a qual é representada pela pele, que recobre as superfícies externas do nosso corpo, e pelas mucosas, que recobrem as superfícies internas dos tratos respiratório, digestivo e geniturinário.

Qualquer microrganismo que queira adentrar o nosso organismo necessita primeiro ultrapassar essas barreiras físicas, que são praticamente impermeáveis quando íntegras. O epitélio da pele é queratinizado e apresenta glândulas sudoríparas, que secretam ácido lático, uma substância microbicida que causa lise dos microrganismos inibindo a sua proliferação. Além disso, existem as glândulas sebáceas, que produzem outra substância microbicida, os ácidos graxos. Não podemos nos esquecer do pH ácido do suor, que inibe o crescimento bacteriano. Porém enfatiza-se que, para reconhecer a importância da pele, é necessário que sua integridade seja interrompida, como por um corte ou por um simples arranhão. Como consequência, ocorrerá invasão de microrganismos seguida de infecção do tecido.

Outras barreiras físico-químicas são formadas pelas junções oclusivas entre as células epiteliais, pelo muco formado por alguns epitélios, como o das vias aéreas e o do intestino, ou pelos cílios presentes em algumas células. Por último, ainda existem as substâncias antimicrobianas produzidas pelas nossas células, como:

- lisozimas presentes nas lágrimas e na saliva;
- defensinas e catelicidinas encontradas na pele;
- criptocidinas da mucosa intestinal;
- ácidos, como ácido clorídrico no trato gastrointestinal.

Curiosidades

Você sabia que a célula epitelial da nossa pele produz antibióticos naturais que têm ação antimicrobiana? Pois é! Esse antibiótico é a defensina, que pode ter a sua produção aumentada sob a influência de duas citocinas secretadas pelos macrófagos, o TNF-alfa e a IL-1.

Células do Sistema Imunológico

Origem

Todas as células do sistema imunológico têm origem na medula óssea do indivíduo adulto a partir de uma única célula-mãe precursora capaz de originar todas as células sanguíneas circulantes. Essa célula é chamada de **célula hematopoética pluripotente**, ou mais popularmente conhecida como **célula-tronco**. O processo pelo qual todas as células do sangue são originadas, diferenciadas em linhagens mieloides e linfoides e, finalmente, tornadas maduras e prontas para exercer suas funções é chamado de **hematopoese**.

A linhagem mieloide dá origem a granulócitos (neutrófilos, eosinófilos e basófilos), monócitos, células dendríticas, hemácias e plaquetas. Por outro lado, a partir da linhagem linfóide, são gerados os linfócitos T, linfócitos B, células linfoides inatas e células natural killer (células NK) (**Figura 9**).



Figura 9. Células do sistema imunológico inato e do adquirido.

Curiosidades

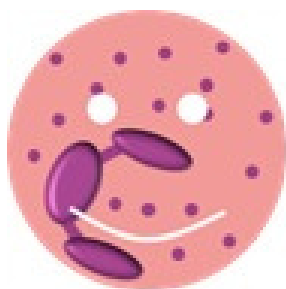
Você sabia que os transplantes de medula óssea são realizados com células-tronco obtidas a partir da punção do osso das cristas ilíacas de um doador? Entretanto o mais interessante é que o transplante é feito como se fosse uma transfusão sanguínea. As células-tronco do doador são injetadas na veia do antebraço do receptor, e essas células, quando se encontram na corrente sanguínea, dirigem-se para a medula, alojam-se e, então, iniciam a hematopoese em sua nova casa.

Células da Imunidade Inata

A- Granulócitos

As células classificadas como granulócitos (neutrófilos, eosinófilos e basófilos) possuem, em seu citoplasma, grânulos que podem ser visualizados por meio de corantes utilizados na hematologia.

Neutrófilos ou Polimorfonucleares (PMN)



Quem sou eu? Sou tão rápido que acabo sendo o primeiro a chegar à festa, mas isso não é um problema para mim. O pior é que sempre ando em bando e, no fim da festa, não consigo voltar para casa.

Os neutrófilos são os leucócitos mais abundantes do sangue, sendo considerados a principal célula da resposta inflamatória aguda. Quando recrutados em um tecido inflamado, migram rapidamente para o tecido no qual exercem a sua principal função: a fagocitose. Porém é uma viagem sem volta, pois morrem em combate, não retornando para o sangue de onde saíram.

Os grânulos dos neutrófilos contêm um arsenal de enzimas (lisozima, elastase e collagenase) e de substâncias microbidas (defensinas e catelicidinas). Afinal, lembre-se de que os neutrófilos são excelentes fagócitos e que necessitam das enzimas e das substâncias microbidas para digerirem o antígeno fagocitado. Porém há um detalhe: quando eles as utilizam, não são substituídas e, como consequência, entram em apoptose. Os neutrófilos são chamados de polimorfonuclear devido à sua morfologia nuclear, que pode ser visualizada em forma de bastão ou segmentada em dois a cinco segmentos. Mas é visualizada, principalmente, em três segmentos. São doutores em bactérias, mas podem também fagocitar outros microrganismos, como vírus ou fungos.

Lembre-se: essa não é a praia dele! rrsrrsrs.

Curiosidades

Você sabia que o famoso "pus" que vemos nas feridas, especialmente nas infectadas, é formado por restos de neutrófilos? Pois é! Como já foi dito, os neutrófilos morrem em combate.

Curiosidades

Você sabia que a produção de neutrófilos pode ser acelerada na medula óssea quando os precursores mieloides são estimulados pelas citocinas G-CSF (fator estimulador de colônia de granulócitos) e GM-CSF (fator estimulador de colônia de granulócito-macrófago)?

Você sabia que, no leucograma, 45,5% a 73,5% dos leucócitos são neutrófilos? Pois é! Quando os seus valores estão acima de 73,5%, diz-se que o paciente está com neutrofilia relativa, e abaixo de 45,5% de neutropenia relativa. As neutrofilias ocorrem principalmente nos processos inflamatórios agudos, em resposta a infecções bacterianas ou não, mas também se encontram na apendicite aguda e no infarto agudo do miocárdio.

Eosinófilos



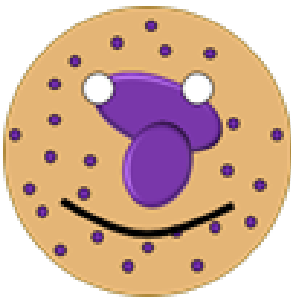
Quem sou eu? Sou bonito e gosto de me vestir bem. Cor? Adoro o rosa! Gosto de andar em pequenos grupos e, às vezes, entro em algumas paradas meio sinistras, que não cheiram bem, mas enfrento-as com bravura.

Se os neutrófilos são doutores em bactérias, os eosinófilos são doutores em helmintos, mas também podem estar em número elevado nos processos alérgicos, indicando eosinofilia. Os seus grânulos são corados em vermelho alaranjado pela eosina (corante rosado) e são ricos em proteína básica principal, proteína catiônica eosinofílica e peroxidase eosinofílica, que são letais às paredes dos parasitas. No leucograma, os seus valores normais encontram-se entre 0,0 e 4,4%.

Curiosidades

Você sabia que as citocinas GM-CSF, IL-3 e IL-5 promovem a maturação rápida dos eosinófilos a partir dos precursores da linhagem mieloide presentes na medula óssea? Pois é! Em uma infestação por helmintos, o Th2 secreta grandes quantidades de IL-5, que estimulam a sua produção na medula óssea, com consequente eosinofilia.

Basófilos



Quem sou eu? Alguns me acham meio esquisitão porque gosto de preto. Sou muito reservado e, às vezes, não me deixo achar facilmente. Gosto de sumir de vez em quando.

Os basófilos estão presentes na circulação sanguínea em menor número e representam 1% dos leucócitos. Os seus grânulos são negros e maiores do que os dos outros granulócitos. Além disso, são ricos em histamina e heparina e têm funções bastante similares às dos mastócitos. Quando se encontram aumentados no sangue, ocorre o que se chama de basofilia, e podem indicar processos alérgicos ou leucemia.

B- Agranulócitos ou Mononucleares

Monócitos



Quem sou eu? Sou muito bonito e bem maior do que os meus amigos leucócitos. Quando não estou me sentindo muito bem, melhoro o astral indo para outro lugar e lá, rapidamente, me transformo e fico ainda mais bonito. Gosto muito de comer. Juro que não entendo os veganos!

São fagócitos mononucleares que, quando se encontram no sangue, são chamados de monócitos, mas, quando migram para os tecidos, para completar o seu amadurecimento, tornam-se macrófagos (**Figura 10**).

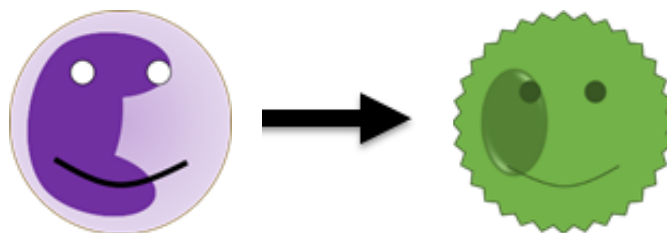


Figura 10. Monócito à esquerda e macrófago à direita.

Os macrófagos são encontrados em vários tecidos, e o seu nome muda em função do tecido no qual se localizam. Por exemplo, quando presentes nos pulmões, são chamados de macrófagos alveolares; no fígado, de células de *Kupffer*; e no cérebro, de micróglia.

Mas lembre-se: não importa a mudança do nome, o seu espírito é de um macrófago, que tem como principal função fagocitar microrganismos e restos celulares. Além da fagocitose, os macrófagos também secretam várias citocinas (TNF-alfa, IL-1, IL-6, IL-8 e IL-12), que participam do processo de migração dos neutrófilos para o tecido inflamado.

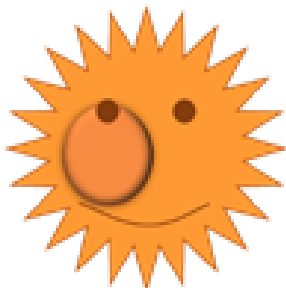
Curiosidades

Você sabia que os macrófagos apresentam antígenos (peptídeos) para os linfócitos T? Esse papel de célula apresentadora de antígenos (Células APCs) é muito importante e necessário quando os macrófagos se encontram em perigo e precisam da ajuda dos linfócitos T auxiliares, os T helper ou TCD4+.

Você sabia que os macrófagos, quando participam da fagocitose de microrganismos, são chamados de M1 e, quando estão participando do reparo tecidual, são chamados de M2? Falaremos sobre isso mais adiante, mas fica a dica aqui.

Você se lembra do pus que citamos ao falar dos neutrófilos mortos? Pois é! Quem limpa a bagunça deixada nessa batalha são os macrófagos, considerados os garis do sistema imunológico.

C- Células Dendríticas



Quem sou eu? Sou muito atenta. Nada passa por mim sem que eu perceba. Às vezes, as pessoas não me entendem porque eu não sei guardar segredos. Mas garanto que só repasso coisas importantes. Confie em mim...rsrsrsrs.

As células dendríticas são também fagócitos, mas elas fagocitam objetivando capturar os microrganismos para apresentar os seus fragmentos, chamados de peptídeos, para os linfócitos T helper ou TCD4+. Elas são as principais células APCs e são encontradas principalmente nos tecidos. Quando necessário, migram rapidamente para os linfonodos para participar do início de uma resposta imune adquirida.

Na intimidade, nós as chamamos de **“fofoqueiras do sistema imune”**. E como tal, exercem eficientemente esse papel como principal célula APC. Funcionam como verdadeiras sentinelas, ficando à espreita, e observando tudo para depois contar os detalhes do que aconteceu no tecido inflamado para os linfócitos T virgens, caso os macrófagos e os neutrófilos não consigam destruir os microrganismos invasores.

Curiosidades

Você sabia que, se as células dendríticas não funcionarem corretamente, a imunidade tardia, chefiada pelos linfócitos T helper, terá dificuldade em defender o nosso corpo? Os linfócitos T, apesar de poderosos, são dependentes das células dendríticas para identificar o invasor. Dependência total!

D- Células Linfoides Inatas (ILCs)



Quem sou eu? Na sala de aula falam pouco de mim, mas fui manchete na pandemia do COVID-19. Não sou fagócito, não mato ninguém, mas tenho uma qualidade que poucos têm na defesa inata: secreto citocinas. Às vezes, o meu nome e a minha função confundem as pessoas. Mas já vou logo dizendo: não sou linfócito!

As células ILCs não são linfócitos T helper CD4+, mas têm funções semelhantes a eles. Por exemplo, os linfócitos T helper virgens, quando ativados, podem se diferenciar em três subtipos de linfócitos T helper efetor: os Th1, Th2 ou Th17. Cada um desses subtipos secreta diferentes citocinas e participa de diferentes respostas imunes. Da mesma forma, as ILCs são também agrupadas em três subtipos (ILC-1, ILC-2 e ILC-3), que diferem em função das citocinas que secretam e dos seus papéis na nossa defesa.

As ILCs são encontradas principalmente nos tecidos dos pulmões e dos intestinos, mas, diferentemente dos linfócitos, são raras na corrente sanguínea. Uma característica das ILCs que as tornam importantes na defesa inata é o fato de serem residentes nesses tecidos de barreiras epiteliais e estarem prontas para atacar os microrganismos que rompem essas barreiras.

Outra coisa que difere as ILCs dos linfócitos T é que as ILCs não expressam, em suas membranas, um receptor típico dos linfócitos T, chamado TCR (receptor de células T). Porém as ILCs pertencem à mesma linhagem dos linfócitos T, B e da célula NK, ou seja, originam-se do mesmo progenitor linfóide na medula óssea.

As células ILC-1 secretam a citocina IFN-gama (interferon) e, como veremos na imunidade celular, é a mesma citocina secretada pelo Th1. Por outro lado, as ILC-2 e ILC-3 se assemelham aos Th2 e Th17. As ILC-2 secretam as citocinas IL-4 e IL-13, e as ILC-3 secretam a IL-17 e IL-22, como os Th2 e Th17 respectivamente.

Como as funções e as participações das ILCs nas respostas imunes sofrem a influência direta das citocinas secretadas, então, a ILC-1, as ILC-2 e as ILC-3 participam da defesa contra diferentes microrganismos. A ILC-1 é importante na defesa contra microrganismos intracelulares; as ILC-2 estão presentes nas alergias e participam da defesa contra helmintos; e as ILC-3, na defesa contra fungos e bactérias extracelulares.

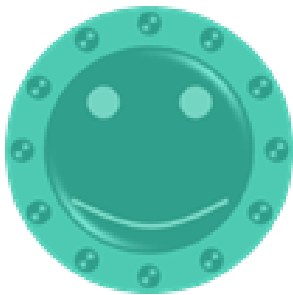
Curiosidades

Você sabia que as células NK são as primeiras ILCs relatadas e que se assemelham às células ILC-1, pois também secretam o IFN-gama? Pois é! Assim, temos duas células da imunidade inata que secretam IFN-gama, a ILC-1 e a célula NK.

Você sabia que o maior número de ILCs nas pessoas infectadas pelo SARS-CoV-2 foi associado com a menor chance de hospitalização e a menor duração de hospitalização? Pois é! As ILCs têm um grande papel em manter a homeostase, mantendo a integridade das barreiras epiteliais no pulmão e no intestino.

Você sabia que, com o aumento da idade, ocorre diminuição do número de ILCs no nosso organismo? Pois é! Alguns autores acreditam que essa diminuição pode explicar o fato de as infecções pelo SARS-CoV-2 serem mais graves nos idosos.

E- Células Natural Killer ou Células NK



Quem sou eu? Tenho alguns irmãos, mas eles não andam comigo. Mas tudo bem, sei me virar bem sozinha! Às vezes, quando perco a paciência, sou meio violenta e saio atirando em todas as direções. Fazer o quê, né? Ninguém é perfeito!

As células NK são classificadas como linfócitos, pois se originam da linhagem linfóide, como os linfócitos T, mas, como não necessitam do timo para amadurecer e não expressam em sua membrana um receptor típico dos linfócitos T (receptor de células T-TCR), elas fazem parte da imunidade inata.

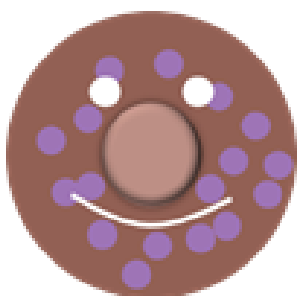
Na imunidade inata, as células NK participam da defesa inicial contra os vírus e da vigilância imunológica contra células tumorais. Em seu citoplasma, existem grânulos ricos em proteínas (perforinas e granzimas) necessários para a sua ação citotóxica. São, portanto, as células assassinas da imunidade inata.

Mas também, aqui pra nós, de uma célula que tem um nome de “killer”, não poderíamos esperar outra coisa, né? 😊😊

Curiosidades

Você sabia que, na inflamação aguda, as células NK podem ajudar os macrófagos, aumentando a sua capacidade microbicida? Sabe como? Secretando uma potente citocina ativadora de macrófago chamada de interferon-gama (IFN-gama).

F- Mastócitos



Quem sou eu? Todos dizem que tenho o pavio curto. Por qualquer besteira, eu libero o conteúdo dos meus grânulos e, quando faço isso, percebo que as pessoas não gostam muito. Ficam espirrando o tempo todo. Desculpa aí! Prometo que vou me controlar.

Os mastócitos são células residentes nos tecidos que apresentam, em seu citoplasma, grânulos pré-formados ricos em mediadores inflamatórios como a histamina, que são liberados rapidamente quando necessário. Mas existem também mediadores que são produzidos após a sua ativação, como as prostaglandinas e os leucotrienos. Falaremos um pouco mais sobre eles na resposta inflamatória aguda e nas alergias.

Curiosidades

Você sabia que os mastócitos, considerados sentinelas da pele e dos tecidos, quando ativados, secretam também citocinas? Pois é! Eles secretam o TNF e a IL-1, que estudaremos na inflamação aguda, mas também secretam IL-4 e IL-5. Veremos, na Parte 2 desse e-book, que a IL-4 participa da diferenciação do linfócito T helper em Th2, que estimula a produção de IgE, e que a IL-5 é uma citocina ativadora de eosinófilos. Eles secretam muitas citocinas que contribuem para a alergia.

Convite

Agora que você já conhece as principais células da imunidade inata, que tal conhecermos um dos mecanismos utilizados pelos fagócitos para matar um microrganismo: a **FAGOCITOSE**?

Fagocitose

É um dos principais mecanismos utilizados pelas células da imunidade inata, ditas **fagócitos**, para eliminação de patógenos do nosso corpo. A própria palavra já nos dá essa pista do seu significado, já que o prefixo "fago" vem do grego e quer dizer "devorar". É um processo ativo que ocorre com gasto de energia. O seu objetivo final é a destruição de partículas grandes (microrganismos) e de restos de células mortas.

A **Figura 11** mostra que o processo de fagocitose tem várias etapas:

- inicialmente o microrganismo é reconhecido pelos diferentes receptores de reconhecimento de antígenos localizados na membrana dos fagócitos (esses receptores de reconhecimento serão descritos na página 29);
- o fagócito emite prolongamentos citoplasmáticos (**pseudópodes**) que envolvem esse microrganismo;
- ocorre a fusão dos pseudópodes e a formação de um vacúolo com o microrganismo no seu interior (**fagossomo**);
- os lisossomos, ricos em enzimas, fundem-se com o fagossomo formando o vacúolo digestivo ou **fagolisossomo**;
- e, por fim, ocorre a morte do microrganismo. Nessa etapa, diz-se que o antígeno foi fragmentado ou processado em peptídeos.

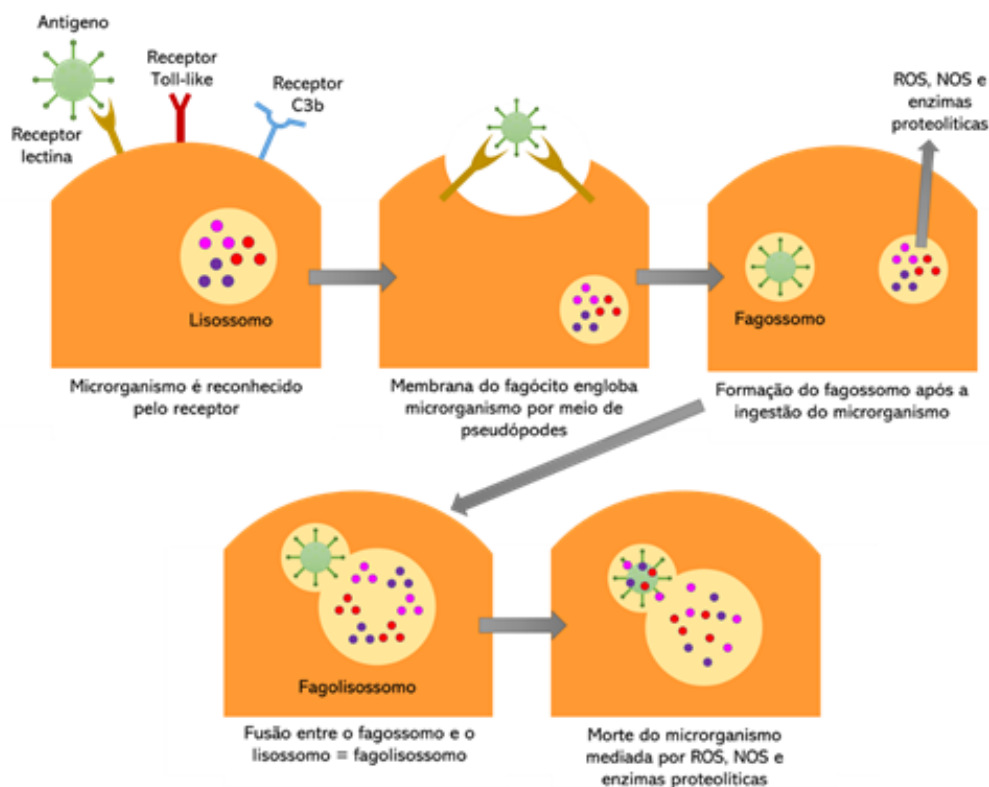


Figura 11. Etapas da fagocitose.

Curiosidades

Você sabia que, no fagolisossomo, existem substâncias potencialmente microbidas que estão envolvidas na destruição dos microrganismos? São as espécies reativas de oxigênio ou ROS: peróxido de hidrogênio (H_2O_2), ânion superóxido (O_2^-), radicais hidroxila (OH^-) e oxigênio singlete (1O_2). Além dos ROS, existem as espécies reativas de nitrogênio ou RNS: óxido nítrico - (NO) e as enzimas proteolíticas (lisozima, elastase e catepsina).

Você sabia que o processo de formação dos ROS é chamado de explosão oxidativa? Pois é! No lisossomo, há um complexo enzimático chamado de fagócito oxidase (NADPH-oxidase), que capta o O_2 molecular e o transforma em ROS, sendo o H_2O_2 muito utilizado como antisséptico e alvejante.

Receptores de Reconhecimento

Como já relatado anteriormente, a primeira etapa que ocorre durante o processo da fagocitose é o reconhecimento do microrganismo invasor ou de células danificadas do nosso corpo. Esse reconhecimento é feito por receptores expressos pelos fagócitos, como mostrado no macrófago da figura abaixo (**Figura 12**).

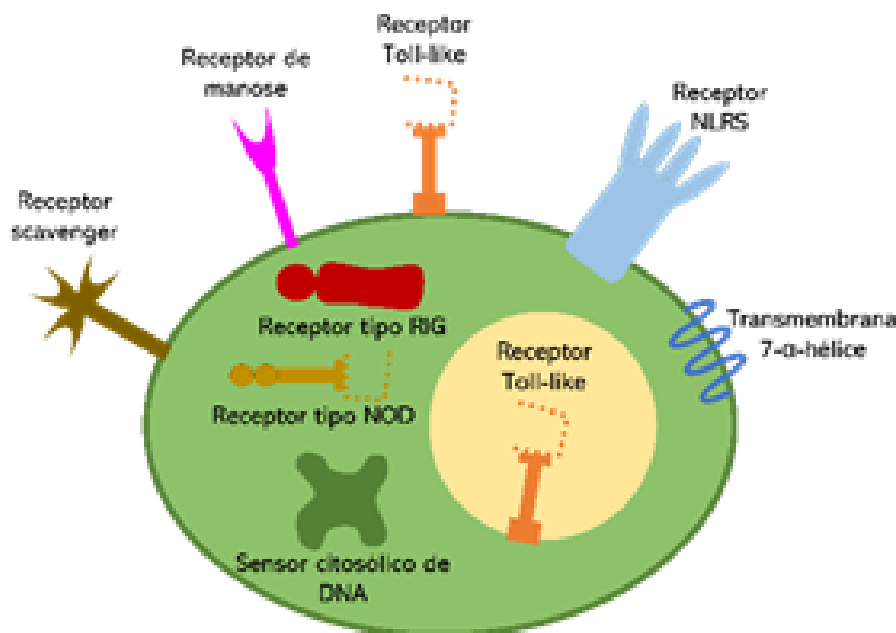


Figura 12. Receptores de reconhecimento.

Os receptores de reconhecimento podem ser encontrados na membrana externa da célula, no citoplasma ou no endossomo:

- receptores de membrana:
 - Toll-like (Toll);
 - Scavenger;
 - NOD-like (NLRs);
 - receptor transmembrana 7-alfa-hélice;
 - receptor de manose.
- receptores ou sensores citoplasmáticos:
 - NOD-like (NLRs).
- receptores presentes no endossomo:
 - Tipo RIG;
 - Toll-like.

Esses receptores reconhecem estruturas compartilhadas por microrganismos chamadas de **PAMPs (padrões moleculares associados ao patógeno)**, tais como: lipídio da parede bacteriana (Toll 1 e 2); flagelina (Toll 5); manose (receptor de manose); RNA microbiano (Toll 3, 7 e 8); DNA microbiano (Toll 9); RNA viral (RLR); e peptídeo glicano bacteriano (NLR).

Os fagócitos também expressam receptores que reconhecem moléculas liberadas pelas nossas células que foram danificadas por infecções. Essas moléculas são chamadas de **DAMPs (padrões moleculares associados ao dano)**.

Curiosidades

Você sabia que, durante uma infecção, várias células são danificadas pelos microrganismos? Além disso, você sabia que, durante uma resposta inflamatória, milhares de neutrófilos morrem em combate? Pois é! O sistema imunológico precisa, a partir do reconhecimento dos DAMPs, retirar esses restos celulares para que o tecido possa ser recuperado e restaurado.

RESUMINDO: agora que aprendemos um pouco mais sobre a fagocitose, imagine a invasão do nosso organismo por uma bactéria. Quando ocorre essa invasão, o macrófago residente no tecido invadido reconhece os PAMPs dessa bactéria por meio dos seus receptores Toll like. A ligação do Toll like ao PAMP estimula a emissão dos pseudópodes para formar o fagossomo. Após a fusão do fagossomo com o lisossomo, ocorrerá a formação do fagolisossomo e a explosão oxidativa, com formação de ROS de alto poder microbicida, que vai destruir a bactéria fagocitada.

Quando ocorre o reconhecimento de PAMPs, as células dendríticas e os macrófagos são ativados. Como mostra a **Figura 13**, as células dendríticas são estimuladas a fagocitar o microrganismo. Em seguida, desprendem-se do tecido para facilitar a sua migração para o linfonodo mais próximo. Além disso, aumentam a expressão de moléculas do MHC e passam a expressar novas moléculas, as moléculas B7. Essas moléculas serão discutidas mais adiante, pois são importantes para a ativação dos linfócitos T e para o início da imunidade adquirida.

Por outro lado, os macrófagos aumentam a sua capacidade fagocítica, produzem os ROS e começam a produzir e secretar citocinas (TNF-alfa e IL-1), importantes no recrutamento e na migração de neutrófilos para o tecido inflamado.

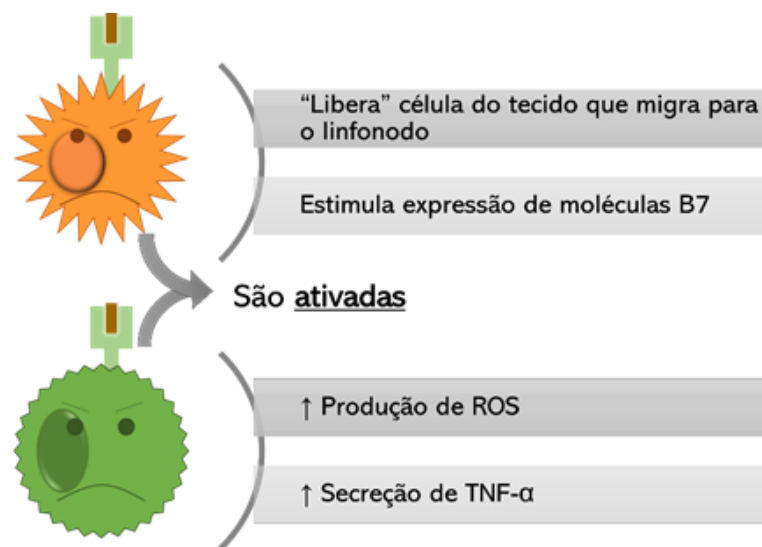


Figura 13. Consequência do reconhecimento de padrões (PAMPs) por células dendríticas e macrófagos.

Curiosidades

Você sabia que as células, quando se encontram em repouso, inativas, são incapazes de secretar citocinas? Pois é! Isso vale para todas as células do nosso sistema imunológico. Elas somente passam a produzir e a secretar citocinas quando se encontram ativadas. Nunca se esqueça disso!

Você sabia que alguns microrganismos inibem o processo da fagocitose? Pois é! O pneumococo, por exemplo, tem em sua estrutura uma cápsula que o protege da fagocitose e do reconhecimento pelos receptores de PAMPs. E consequentemente não ocorre a fagocitose. Simples assim! Mas claro que o nosso sistema imunológico pensou em uma saída: a **OPSONIZAÇÃO**, descrita a seguir.

Opsonização

Por definição, é o processo de facilitação da fagocitose pela deposição de **opsoninas** sobre a parede do microrganismo.

"Aqui pra nós, qual o significado dessa definição?
Affff, complicada!
Calma! Temos outras formas de explicar"... rrsrsrs.

Para facilitar, vamos começar conhecendo as opsoninas

Opsoninas são proteínas produzidas pelo sistema imunológico que se depositam sobre a parede dos antígenos com o objetivo de facilitar o seu reconhecimento pelos fagócitos. Como mostrado na **Figura 14**, a bactéria foi recoberta com quatro opsoninas (**proteína C reativa, proteína C3b, proteína ligadora de manose e anticorpo IgG**). Nesse contexto, diz-se que a bactéria está **opsonizada**, ou seja, pronta para o abate, ou para a fagocitose.

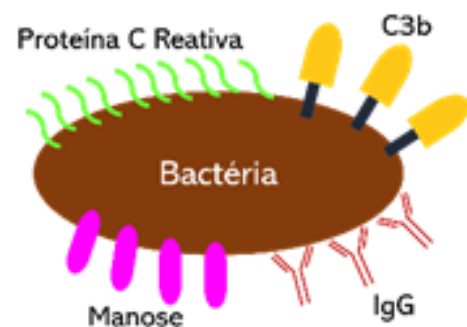


Figura 14. Bactéria opsonizada.

A palavra opsonina é derivada da palavra grega "**opson**", que significa molho, condimentos. Assim, quando um antígeno está opsonizado, os fagócitos, que têm receptores para essas opsoninas, ligam-se facilmente à bactéria (**Figura 15**), iniciando o processo de fagocitose.

Veja, na figura ao lado, que as opsoninas funcionam como uma "ponte" entre o antígeno e os receptores dos fagócitos.

Como já foi citado, em algumas situações, as opsoninas são necessárias para que a fagocitose ocorra. Simples assim! :) :)

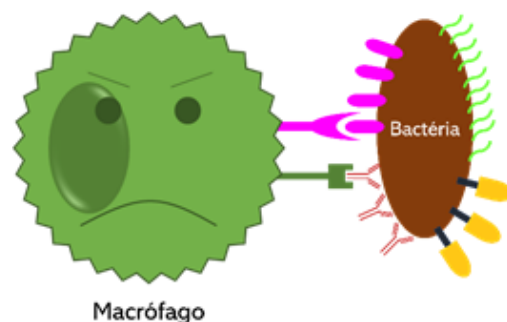


Figura 15. Receptores do macrófago ligados à proteína ligadora de manose em rosa, e à IgG, em vermelho.

Que tal um desafio?

Agora vamos ver se você compreendeu o processo de opsonização!

Veja a figura abaixo e tente se colocar na posição de um fagócito. Agora, como fagócito, identifique as opsoninas que foram colocadas sobre as bolas do sorvete para deixar você com "água na boca". Identificou?

Esse sorvete foi "exageradamente opsonizado" com várias opsoninas: calda de chocolate, marshmallow, raspas de castanha, cereja e biscoitos (**Figura 16**). Hummmm... Babei! rrsrsrs.



Figura 16. Bolas de sorvete opsonizadas.

Convite

Agora que você já conhece os componentes celulares da imunidade inata, incluindo os receptores de reconhecimento de padrões e os processos de fagocitose e opsonização, vamos conhecer, a seguir, os dois principais mecanismos pelos quais a imunidade inata pode nos proteger contra a invasão e a infecção por microrganismos:

A **INFLAMAÇÃO AGUDA** e a **DEFESA ANTIVIRAL**.

Adah Sophia Rodrigues Vieira
Silvia Fernandes Ribeiro da Silva

Mecanismos da Imunidade Inata

I - Inflamação Aguda

Inflamação vem do latim "inflammare", que significa "acender", o que define esse processo como um estado de alerta e combate em que se encontra o organismo após ser incitado. A origem desse incitador pode ser um patógeno ou um dano tecidual decorrente de algum ferimento.

Para compreendermos melhor o que ocorre no tecido abaixo da pele que sofreu uma lesão por corte ou por queimadura, vamos acompanhar o caso de **Alice**:

"Alice, 21 anos, estudante de medicina, estava na praia com os amigos e cortou o seu dedo ao abrir uma lata de refrigerante. Ao final do dia, notou que o local do corte estava vermelho, dolorido, inchado e quente. Sem entender por que seu dedo estava daquele jeito, **Alice** colocou um curativo no local e começou a refletir sobre o que poderia ter acontecido."

O processo inflamatório, ou a resposta inflamatória que se desenvolveu após o corte da pele de **Alice**, normalmente é autolimitado, uma vez que é "apagado" quando a lesão é reparada. Esse processo é regulado por substâncias que controlam o grau de resposta à lesão, para que o organismo não entre em um estado de **hiperinflamação**, no qual a resposta imunológica causa mais dano ao organismo do que a própria lesão inicial. Vale ressaltar que, apesar do estigma patológico que o termo "inflamação" traz consigo, ele é um processo natural e necessário para restaurar o equilíbrio imunológico.

No geral, a inflamação ocorre em dois níveis: clínico e celular. Sob a perspectiva clínica, ela é caracterizada por cinco sinais típicos: **dor, rubor, calor, edema e perda da função**. Essas manifestações clínicas são explicadas, em nível celular, por três fenômenos: **vasodilatação, aumento da permeabilidade vascular e migração de neutrófilos para o local da lesão**. Essas duas formas de caracterização serão mais bem explicadas no decorrer do capítulo.

Inflamação Aguda vs Crônica

Antes de iniciarmos o estudo sobre a inflamação, é importante diferenciar a inflamação aguda da crônica. A primeira, também denominada de precoce ou inicial, é caracterizada pelos sinais e fenômenos anteriormente descritos, que duram de minutos a horas, mas podem durar até dias. Já a inflamação crônica vai ocorrer quando o causador da resposta inflamatória não é eliminado imediatamente, gerando uma resposta mais contínua e permanente. Portanto é um processo que costuma provocar mais sequelas, uma vez que há mudanças no local da resposta, como fibrose e formação de novos vasos (neovascularização).

Curiosidades

Você sabia que o patologista, quando visualiza a lâmina de um corte histológico ao microscópio óptico, pode diferenciar uma inflamação aguda da crônica? Pois é! Na inflamação aguda, o tecido fica repleto de neutrófilos, enquanto, na crônica, as células predominantes são linfócitos e monócitos. Fica a dica!

Resposta Inflamatória

Estímulo Inicial

Para iniciarmos o estudo sobre inflamação aguda, vamos levar em consideração o desenrolar da história de **Alice** para que, assim, possamos responder, ao final deste capítulo, o que aconteceu no tecido ao redor do corte.

Células danificadas podem liberar substâncias denominadas padrões moleculares associados a dano (**DAMPs**), como foi explicado no capítulo anterior. Esses padrões são secretados quando há dano celular devido à infecção ou quando há algum outro tipo de lesão na célula, seja por toxinas, traumas ou queimaduras.

Curiosidades

Você sabia que geralmente os DAMPs não são secretados pelas células que entram em estado de apoptose (morte celular)? Eles são liberados por células saudáveis que sofreram dano celular com o intuito de estimular a resposta imune inata. Nesses casos, os DAMPs são chamados de alarminas, porque sua presença fora da célula alerta o sistema imunológico de que alguma coisa está errada.

No caso de **Alice**, como o corte do dedo não ocorreu em ambiente estéril, o tecido foi invadido por bactérias, causando infecção. Assim, além dos **DAMPs**, as bactérias têm, em suas paredes, os **PAMPs** (padrões moleculares associados ao patógeno), como por exemplo, a manose, o ácido lipoteicoico ou o lipopolissacarídeo. Uma vez que os PAMPs e/ou DAMPs são reconhecidos pelos receptores de reconhecimento de padrões das células da imunidade inata (macrófagos, neutrófilos e células dendríticas), ocorrerá ativação das vias de transdução de sinais com objetivo principal de produzir e liberar **citocinas pró-inflamatórias e quimiocinas**, das quais falaremos mais a seguir.

Citocinas Pró-inflamatórias e Quimiocinas

As citocinas fazem parte de um grupo de proteínas que tem como função regular e estimular o processo inflamatório.

Mas como assim? O que são essas funções? Quem as produz?
Calma gente! Vamos por partes...rsrsrsrs

As citocinas, conhecidas como moléculas de comunicação intercelular, podem ser produzidas por várias células do nosso organismo (macrófagos, células dendríticas, células endoteliais e algumas células epiteliais) em resposta ao reconhecimento dos **PAMPs/DAMPs**. Uma vez liberadas, elas podem ter **ação autócrina**, quando agem sobre a própria célula que as produziu; **parácrina**, quando agem sobre as células próximas ao local de sua produção; ou **endócrina**, quando entram na corrente sanguínea e vão agir nas células situadas distante do local em que foram produzidas (**Figura 17**). Além disso, as citocinas podem apresentar um efeito em cascata, ou seja, a liberação de uma citocina estimula a produção e a liberação de outra citocina, e assim por diante.

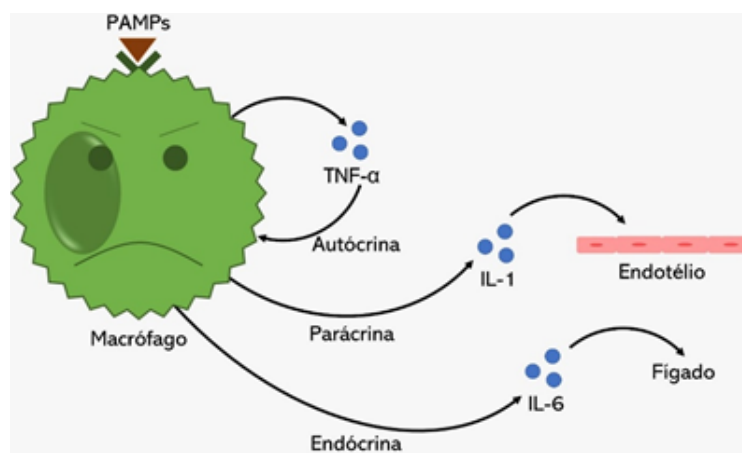


Figura 17. Ações autócrina (TNF-alfa), parácrina (IL-1) e endócrina (IL-6) de citocinas secretadas pelos macrófagos na inflamação.

Assim como as citocinas, as **quimiocinas** são moléculas essenciais para a progressão da resposta inflamatória, sendo secretadas por macrófagos e outras células, em resposta às citocinas. Entre as quimiocinas, podemos citar a **IL-8** e as proteínas do complemento **C5a** e **C3a**. Contudo, diferentemente das citocinas, que podem exercer diversas funções, as quimiocinas têm o papel específico de realizar a quimiotaxia, que é a movimentação direcionada de um leucócito para o local de infecção, seguindo um gradiente crescente de concentração de quimiocinas ou quimioatraentes (**Figura 18**).

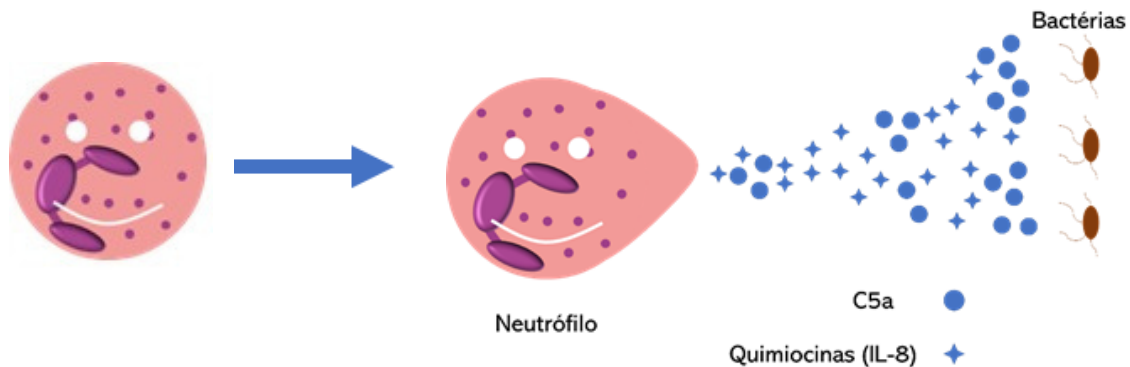


Figura 18. Neutrófilo sendo atraído e direcionado para o foco inflamatório, guiado pelas quimiocinas.

Curiosidades

Para entendermos melhor como funciona a quimiotaxia, vamos imaginar uma situação em que você chega a sua casa depois de um dia longo na faculdade, com muita fome e, ao abrir a porta, sente um cheiro de lasanha à bolonhesa. Instintivamente, você segue o cheiro até o seu local de origem, a cozinha! Nesse exemplo, você é a célula, o cheiro é a quimiocina, e a cozinha é o local para onde a quimiocina quer que você vá. Fácil né?

Durante a inflamação aguda, a quimiocina produzida é primordial para que os neutrófilos se direcionem para o local exato em que se encontra o patógeno invasor ou, simplesmente, onde está o foco inflamatório. Isso será melhor apresentado posteriormente no capítulo.

Voltando a comentar sobre as citocinas, para a imunidade inata, as três principais **citocinas pró-inflamatórias** são: **TNF- α** , **IL-1** e **IL-6**. Sendo assim, vamos falar um pouco de cada uma delas a seguir.

TNF- α - (Fator de Necrose Tumoral - alfa)

É uma citocina secretada principalmente pelos macrófagos, mas pode também ser secretada pelas células dendríticas e por outros tipos de células em resposta ao reconhecimento de PAMPs/DAMPs. Suas principais funções são:

- ativar as células endoteliais, estimulando a expressão de E-selectina e de ligantes de integrinas;
- induzir o aumento da temperatura causando febre pela alteração do mecanismo de termorregulação que está localizado no hipotálamo;
- estimular a produção de quimiocinas por parte de macrófagos e outros tipos celulares.

Curiosidades

Você sabia que, como o TNF- α é uma citocina pró-inflamatória, existe uma terapia medicamentosa (anti-TNF) que pode ser usada para tratar patologias inflamatórias crônicas, como a artrite reumatoide? Pois é! Essa terapia é muito utilizada na reumatologia.

IL-1 - Interleucina 1

Assim como o TNF- α , a IL-1 é uma importante citocina da resposta inflamatória aguda, e sua principal fonte são macrófagos, monócitos e vários outros tipos celulares.

Além de suas funções serem semelhantes às do TNF- α , a IL-1 também estimula a síntese hepática de proteínas de fase aguda, cuja concentração aumenta em resposta à inflamação (proteína C reativa, proteína ligadora de manose, proteínas do complemento C3, fibrinogênio, componente sérico amilóide P). A IL-1 age sobre as células-tronco, estimulando a medula óssea a aumentar a produção de neutrófilos.

Curiosidades

Você se lembra do termo que utilizamos quando, no leucograma, o número de neutrófilos está acima dos seus valores normais? Neutrofilia é o termo. Veja aí que uma citocina, a IL-1, secretada pelo macrófago pode estimular a produção de neutrófilos melhorando a eficácia do combate aos invasores.

Show, né? Um verdadeiro trabalho em equipe!

IL-6 - Interleucina 6

É uma citocina essencial para a progressão da resposta inflamatória. É produzida por macrófagos, fibroblastos e células endoteliais em resposta tanto aos PAMPs quanto ao TNF- α e à IL-1, exemplificando o efeito em cascata que comentamos anteriormente. As principais funções dessa citocina são semelhantes às da IL-1 (**Figura 19**), ou seja:

- síntese hepática de proteínas de fase aguda (proteína C reativa, fibrinogênio e proteína C3);
- aumento da produção de neutrófilos na medula óssea;
- participação da diferenciação dos linfócitos TCD4⁺ em Th17, que são os linfócitos T secretores de IL-17.

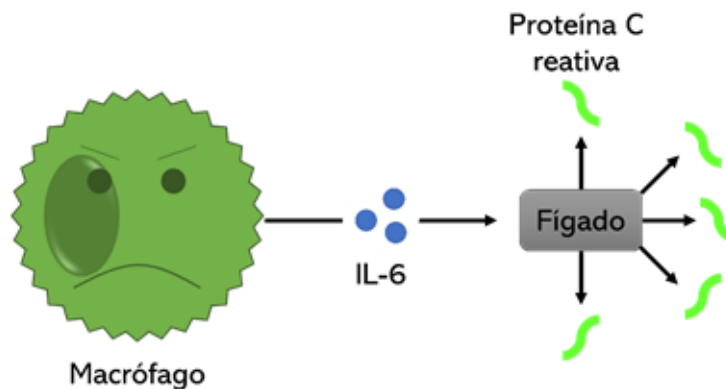


Figura 19. A IL-6, secretada pelo macrófago, induzindo o fígado a produzir proteínas de fase aguda.

Curiosidades

Você sabia que a proteína C reativa é muito usada na clínica como marcador da inflamação aguda? O valor normal dessa proteína é < 0,5 mg/dL, mas, em uma resposta inflamatória, o seu valor pode se apresentar 100 vezes acima do seu valor normal, ou seja, quanto maior a intensidade do processo inflamatório maior a quantidade de IL-6 produzida e maior a produção dessa proteína pelo fígado.

Você sabia que a proteína C reativa e o fragmento C3b da proteína C3 do complemento são excelentes opsoninas? Esse macrófago pensa em tudo! Mais adiante, vamos discutir o processo de recrutamento e migração dos neutrófilos para o tecido inflamado, orquestrado pelos macrófagos. Você acha que os macrófagos convidariam os neutrófilos para um banquete e não estimulariam a produção de opsoninas para melhorar o sabor do antígeno a ser fagocitado? Pois é! O macrófago é um excelente anfitrião!

Convite

Agora que você foi apresentado às principais citocinas pró-inflamatórias, vamos conhecer melhor duas células teciduais que participam diretamente da migração dos neutrófilos do sangue para o tecido inflamado: os **MACRÓFAGOS** e os **MASTÓCITOS**.

Macrófagos e Mastócitos Iniciam a Inflamação

Macrófagos



O macrófago (**M**) é um dos componentes do sistema fagocítico mononuclear e, como já descrito anteriormente, é uma das células que participam do início da resposta inflamatória aguda, sendo a principal fonte de citocinas pró-inflamatórias (TNF- α , IL-1 e IL-6) e de quimiocinas.

A **Figura 20** mostra que as citocinas (IFN-gama, IL-4 e IL-13) podem influenciar as funções exercidas pelos macrófagos nas respostas imunes. Por exemplo, o macrófago pode ser ativado de modo clássico, também chamado de **M1**, exercendo um fenótipo fagocítico microbicida e inflamatório, ou ser ativado de modo alternativo (**M2**), cuja função é promover o remodelamento tecidual, a formação de novos vasos e a cicatrização. O macrófago também pode exercer a função de apresentador de antígenos (Célula APC), porém essa função será mais bem explicada nos próximos capítulos.

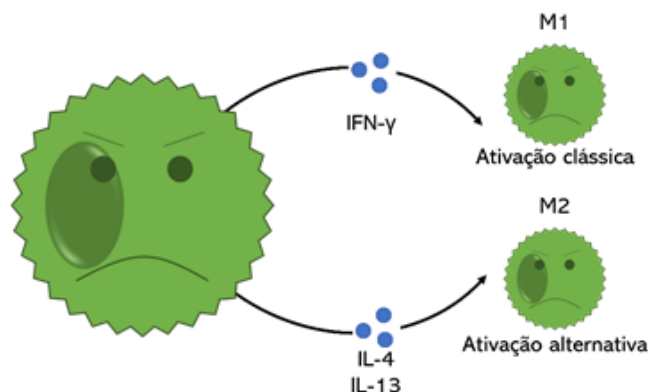
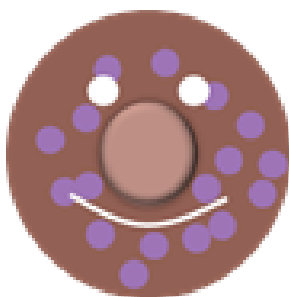


Figura 20. Diferenciação de macrófago em M1 e M2 orquestrada por citocinas.

Nos casos de inflamação aguda, vai ocorrer a ativação clássica do macrófago (M1), sendo a fagocitose o mecanismo de defesa mais utilizado por ele (ver sessão **Fagocitose**, página 28).

Mastócitos



O mastócito é uma célula tecidual que, como já citado no início deste capítulo, contém grânulos ricos em aminas vasoativas, sendo as mais conhecidas a histamina e a heparina, esta última com função anticoagulante. Esses mediadores são liberados por um processo denominado “degranulação” (**Figura 21**).

A degranulação pode ocorrer nas seguintes situações: em resposta à lesão celular e aos PAMPs, quando proteínas C5a se ligam a seus receptores; e quando antígenos se ligam à IgE, que se encontra em sua membrana. Discutiremos sobre isso mais adiante.

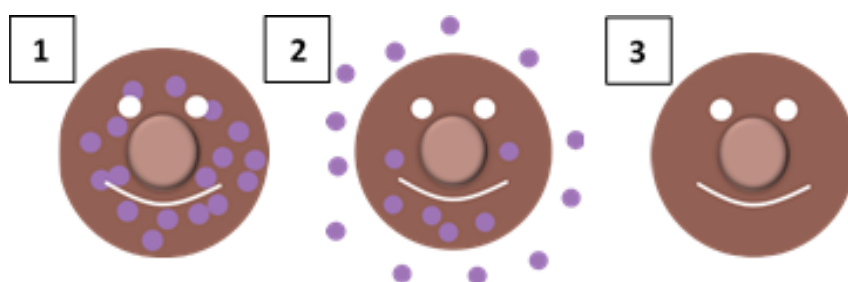


Figura 21. Mastócitos em várias situações: em repouso (1), degranulando (2) e degranulado (3).

A **histamina** secretada pelo mastócito causa vasodilatação (origem do calor e do rubor), cujo objetivo é aumentar a concentração de neutrófilos próximo ao local inflamado. Além disso, induz a contração das células endoteliais, aumentando a permeabilidade vascular, que causa extravasamento de plasma rico em proteínas (edema) e de células inflamatórias, os neutrófilos. Ambos os fenômenos são essenciais para facilitar o recrutamento dos neutrófilos, que vamos falar a seguir.

REVISANDO: antes de seguirmos com o nosso aprendizado, que tal fazer uma breve recapitulação do que vimos até agora? Então, vamos voltar o raciocínio para o corte no dedo de Alice. A ilustração a seguir resume brevemente o que sabemos até agora (**Figura 22**). Veja o macrófago e o mastócito secretando seus mediadores pró-inflamatórios em resposta à invasão tecidual por patógenos (PAMPs) e à lesão tecidual (DAMPs), preparando o vaso sanguíneo e o endotélio para a migração do neutrófilo do vaso para o tecido inflamado.

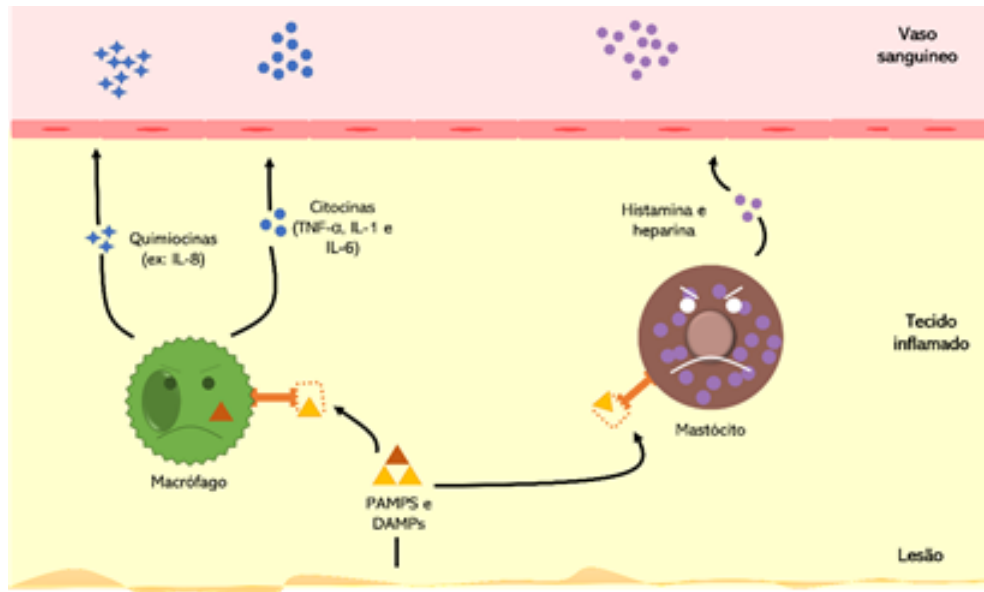


Figura 22. Macrófago e mastócito no início do processo inflamatório secretando os seus mediadores pró-inflamatórios após o reconhecimento de PAMPs e DAMPs.

Migração dos Neutrófilos

Agora vamos falar de um dos momentos mais importantes na inflamação aguda, que é a migração do neutrófilo do sangue para o tecido inflamado. Mas, antes de entender como essa migração ocorre, é necessário conhecermos três moléculas que trabalham de forma coordenada para auxiliar essa migração: **selectinas, integrinas e quimiocinas**.

Você já conheceu o papel das quimiocinas na inflamação. Vamos agora comentar um pouco sobre as selectinas e integrinas, que funcionam como **moléculas de adesão**.

Primeiramente, vamos fazer uma analogia com um rio que tem uma forte correnteza em seu meio e uma pessoa que, desconhecendo o perigo, decide nadar. Imaginou? Agora imagine, às margens desse rio, muitas raízes de grandes árvores. Nesse caso, se essa pessoa conseguir nadar até a margem do rio e segurar nessas raízes, pode sair do rio sem problemas, concorda comigo? Por outro lado, se, nas margens desse rio, houver um concreto liso, como ela conseguirá sair? Só com reza forte...rsrsrsrsrs.

Feita essa analogia, vamos agora trocar os personagens: o rio e sua correnteza serão substituídos pelo sangue e seu fluxo sanguíneo; a pessoa nadando, pelo neutrófilo; e as raízes, pelas selectinas e integrinas.

Selectinas

As selectinas são moléculas de adesão expressas nas células endoteliais em resposta às citocinas TNF- α e IL-1 secretadas pelos macrófagos. Sob a ação dessas citocinas, as células endoteliais passam a expressar as **E-selectinas** para dentro do vaso, cujo ligante encontra-se nos neutrófilos, as **L-selectinas**. Porém vale ressaltar aqui que essas moléculas têm **baixa afinidade**.

E o que isso quer dizer? No momento que o neutrófilo é atraído para a margem do vaso sanguíneo pelas quimiocinas, a ligação entre a E-selectina e a L-selectina ocorre, mas como é uma ligação de baixa afinidade e fraca, o fluxo sanguíneo arrasta o neutrófilo, ele se desprende da parede do vaso e volta para o sangue. A seguir, o neutrófilo tenta de novo se fixar na parede do vaso, mas, enquanto existirem somente selectinas, ele ficará rolando sobre o endotélio e não conseguirá se fixar.

Dica: E-selectina de “Endotélio” e L-selectina de “Leucócito”.

Integrinas

As integrinas, assim como as selectinas, são moléculas de adesão, porém de **alta afinidade**. A integrina já é expressa na superfície dos neutrófilos, mas em estado não ativado, ou seja, de baixa afinidade. Essa integrina só se torna ativa, apresentando alta afinidade pelo seu ligante que está no vaso, chamado de ligante de integrina, após a ação das quimiocinas secretadas pelo endotélio e pelos macrófagos ativados. Por outro lado, os ligantes de integrina somente são expressos na parede dos vasos sob a influência do TNF- α e da IL-1.

E qual a importância da alta afinidade das integrinas?

Lembre-se de que o fluxo sanguíneo é forte e que tende a arrastar o neutrófilo, que tenta, em vão, fixar-se nas selectinas do endotélio. Agora, com o auxílio do $\text{TNF-}\alpha$, da IL-1 e da participação das quimiocinas, o neutrófilo consegue finalmente se fixar e aderir fortemente ao vaso. Uma vez estando firmemente aderido, consegue sair do vaso e ir para o tecido.

Ufa! Coitado do neutrófilo!

Agora vamos colocar em prática o que aprendemos. A **Figura 23** mostra um tecido normal com os macrófagos e os mastócitos em estado de repouso. Diz-se que estão em repouso quando o tecido está saudável, ou seja, não se encontram patógenos e seus PAMPs, e não há lesão celular com liberação de DAMPs. Nessas condições, as células teciduais não secretam os seus mediadores inflamatórios. Veja também que, no vaso sanguíneo, tudo segue normal: o calibre do vaso, o fluxo sanguíneo com os leucócitos (neutrófilos, eosinófilos e linfócitos), as hemácias e as plaquetas. Lembre-se, ainda, de que a parte líquida do sangue é chamada de plasma.

Veja que, na figura abaixo, todas as células do sangue e do tecido estão sorridentes, ou seja, todas se encontram em repouso, pois o organismo está em **homeostase**. Entretanto, para que ocorra a migração do neutrófilo do vaso sanguíneo para o tecido, esse tecido tem que estar inflamado.

Adeus homeostase! :) :) :)

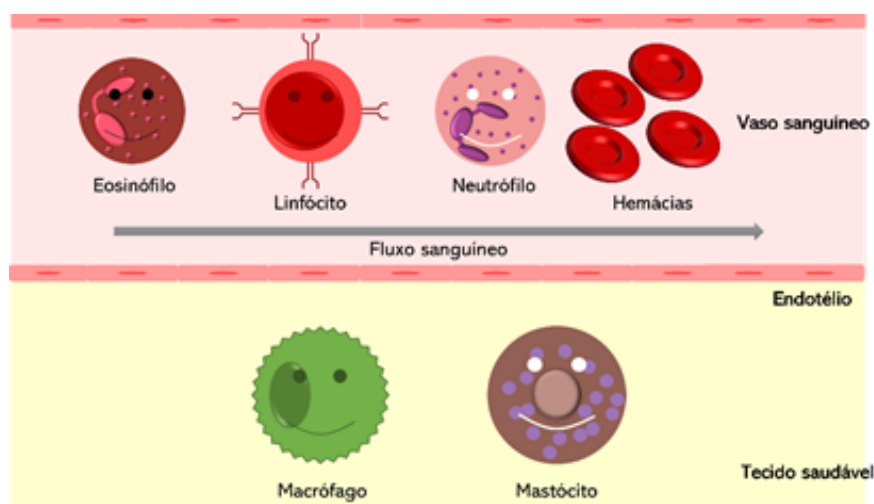


Figura 23. Tecido normal com suas células teciduais e o vaso com seu fluxo sanguíneo conduzindo as células sanguíneas.

Para compreendermos como ocorre a migração do neutrófilo, que tal voltar ao caso de **Alice**, que cortou o dedo abrindo a lata de refrigerante? Como a lata de refrigerante não estava isenta de microrganismos, podemos deduzir que ocorreu a entrada desses microrganismos (PAMPs) na pele danificada. Além disso, o corte provocou lesão das células epiteliais com liberação de DAMPs. Nessa situação, os receptores de reconhecimento de padrões dos macrófagos em repouso se ligam a esses PAMPs/DAMPs. Essa etapa de reconhecimento ativa os macrófagos, que passam a secretar a sua primeira citocina, o $\text{TNF-}\alpha$, que, por uma ação autócrina, estimula-o a secretar a sua segunda citocina, a IL-1. Essas citocinas agem no endotélio levando-o a expressar **selectinas** e a secretar **quimiocinas**. Além dessas citocinas, os macrófagos secretam quimiocinas e IL-6, que estimulam o fígado a produzir proteínas de fase aguda, as quais funcionarão como **opsoninas**. Por outro lado, simultaneamente, os mastócitos soam o alarme, liberando **histamina** de seus grânulos (degranulação), alertando o sistema imunológico inato sobre a lesão e a invasão de bactérias no tecido (**Figura 24**).

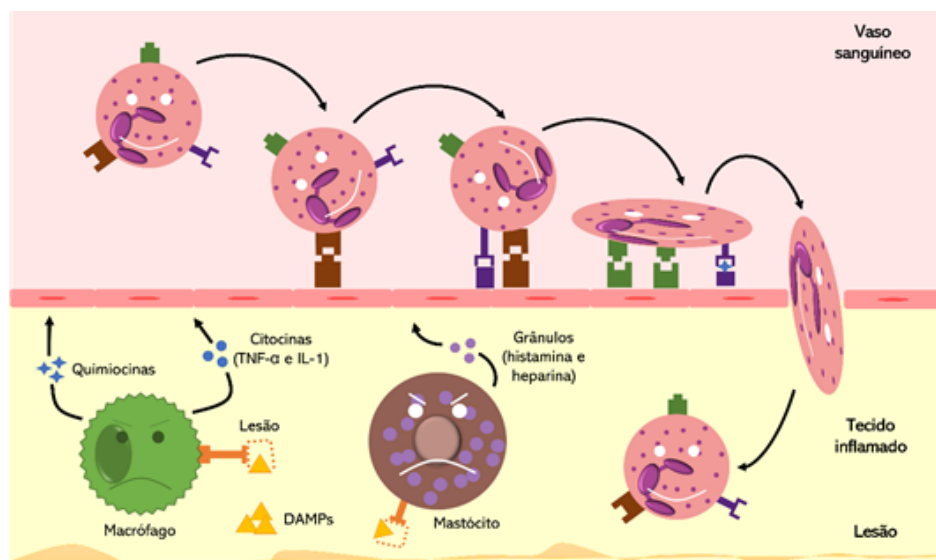


Figura 24. Migração dos neutrófilos do vaso sanguíneo para o tecido inflamado facilitada pelos mediadores secretados por macrófagos e mastócitos.

A **histamina** secretada pelo mastócito induz dois processos importantes: a **vasodilatação** e o **aumento da permeabilidade do vaso**. O primeiro processo objetiva acumular leucócitos no vaso, em especial, os neutrófilos, já que se trata de uma inflamação aguda; e o segundo, possibilita a passagem do neutrófilo por entre as células do endotélio, uma vez que essas células, sob o efeito da histamina, contraem-se, possibilitando a **diapedese** do neutrófilo. Ops! Ainda não expliquei o que é diapedese. Continue lendo!

Veja, na **Figura 25**, as etapas do processo de migração do neutrófilo:

- **marginação** do neutrófilo estimulada pelas quimiocinas, que atraem o neutrófilo para a margem do endotélio;
- **rolamento** do neutrófilo facilitado pela fraca ligação que ocorre entre as selectinas e seu ligante (L-selectina), impulsionado pelo fluxo sanguíneo;
- **adesão** do neutrófilo ao endotélio viabilizada pela forte ligação da integrina ao ligante de integrina e, por fim... Tcham! Tcham! Tcham!
- **diapedese**, que é a passagem do neutrófilo por entre as células endoteliais.

Agora, finalmente no tecido, o neutrófilo segue as quimiocinas. Lembre-se do "cheiro da lasanha à bolonhesa" realizando o seu movimento direcionado a favor de um aumento crescente de quimiocinas, chamado de **quimiotaxia**. Chegando à cozinha, ou seja, ao foco inflamatório, o neutrófilo "faminto" vai fagocitar as bactérias que invadiram o tecido. A figura abaixo mostra todas as etapas da migração dos neutrófilos do sangue até o tecido inflamado para exercer a fagocitose (**Figura 25**).

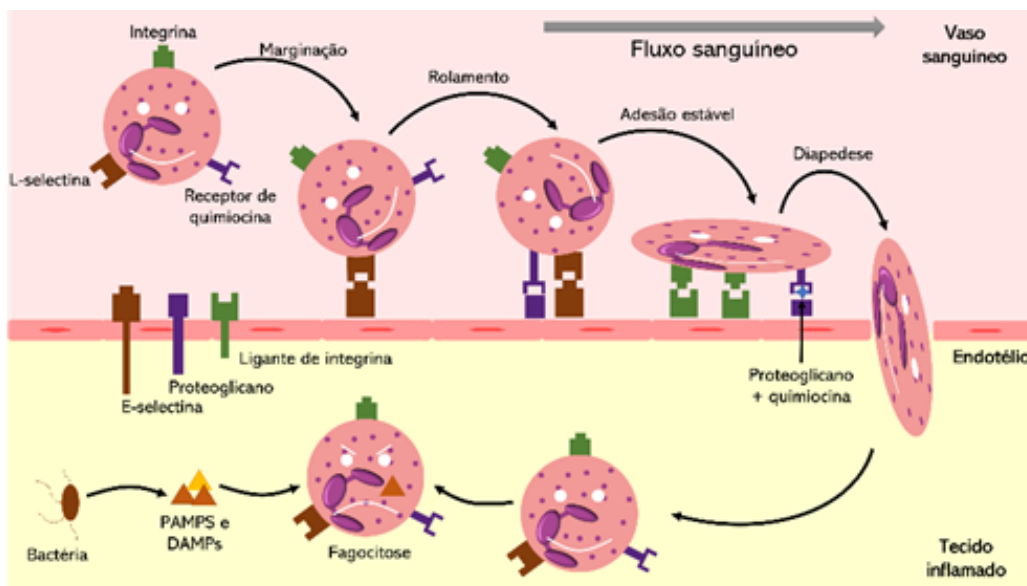


Figura 25. Etapas do processo de migração do neutrófilo do vaso sanguíneo para o tecido inflamado.

Curiosidades

O que poderia acontecer se os neutrófilos de um paciente não expressassem integrinas na sua membrana? Haveria algum prejuízo para a inflamação aguda? Haveria sim, um enorme prejuízo! Os neutrófilos simplesmente não conseguiriam aderir ao endotélio e ficariam rolando, seguindo o fluxo sanguíneo, ou seja, ficariam confinados na corrente sanguínea. Nesses casos de imunodeficiência congênita, somente um transplante de medula óssea poderia reverter o quadro.

Curiosidades

Você sabia que o neutrófilo pode imobilizar o invasor e até mesmo matá-lo por meio da extrusão de seu DNA e do conteúdo de seus grânulos ricos em enzimas microbidas? Pois é! Ao realizar isso, cria uma rede extracelular (NET), na qual o patógeno fica preso e é destruído. Esse mecanismo somente é possível quando o neutrófilo está ligado à matriz tecidual pela sua integrina. Porém esse processo, apesar de eficiente, tem a desvantagem de acarretar a morte do neutrófilo.

Convite

A partir de agora, vamos abordar resumidamente os outros mediadores produzidos durante a inflamação e que têm também importância nesse processo. Bon courage à tous!

Mediadores da Inflamação

Os mediadores da inflamação são substâncias que regulam e controlam o processo inflamatório. Eles podem estar presentes no plasma ou podem ser produzidos por uma célula após um dado estímulo. Não vamos nos aprofundar muito sobre esse assunto, apenas citaremos os principais mediadores e algumas funções:

- aminas vasoativas (ver tópico "Mastócito"): histamina e heparina;
- citocinas (ver tópico "Citocinas");
- derivados do ácido araquidônico: prostaglandina: causa vasodilatação, aumenta a permeabilidade vascular, induz febre e participa da quimiotaxia; leucotrieno: causa vasoconstrição, estimula a quimiotaxia e aumenta a permeabilidade vascular;
- cininas: bradicinina: causa vasodilatação, aumenta a permeabilidade vascular e acarreta dor;
- sistema complemento (veja **Parte 3: Imunidade Humoral**).

Curiosidades

Você sabia que o ácido araquidônico é um componente dos fosfolípidos da membrana? Quando ocorre um estímulo, a fosfolipase A2 é ativada e vai atuar na membrana, liberando o ácido araquidônico. Este, por sua vez, pode sofrer a ação da cicloxigenase, dando origem às prostaglandinas, ou da lipoxigenase, produzindo leucotrienos.

REVISANDO: então é isto! Conseguimos destrinchar passo a passo o que acontece no nosso organismo durante uma resposta inflamatória aguda e como o sistema imunológico inato soluciona isso. Caso Alice viesse pedir a você para explicá-la, aposto que nem hesitaria!

É válido ressaltar uma última vez que todos os fenômenos e eventos vistos aqui acontecem de modo DINÂMICO e SIMULTÂNEO, devendo ser interpretados como uma banda de rock, na qual cada instrumento tem o seu papel para compor a melodia final, de modo coletivo. Antes de finalizar, que tal abriremos espaço para um questionamento?

E se a defesa inata falhar? O que acontece?

Você se lembra da célula dendrítica, a “fofoqueira do sistema imune”, que descrevemos na introdução? Ela tem um importante papel na conexão entre as imunidades inata e adquirida. A função da célula dendrítica, neste contexto, é fagocitar o antígeno e processá-lo em pequenos fragmentos, os peptídeos. Esses peptídeos ligam-se a moléculas do MHC de classe II para serem apresentados ao salvador da pátria, os linfócitos T CD4+.

Mas não fique preocupado, pois, mais adiante, discutiremos isso com detalhes.

O que precisa ficar bem claro agora é que, se a imunidade inata falhar, a célula dendrítica entrará em ação e fornecerá todas as informações sobre o antígeno, nos mínimos detalhes, ao “todo poderoso linfócito T CD4+”, que é o centro do universo imunológico. Pense num cabra bom!

Curiosidades

Você sabia que temos dois tipos de moléculas do MHC, as de classe I e as de classe II? E que cada uma apresenta peptídeos para linfócitos T diferentes? Pois é! As moléculas de classe I apresentam os peptídeos para os linfócitos T citotóxicos ou T CD8+, e as de classe II, para os linfócitos T CD4+. Falaremos mais sobre isso no capítulo de Imunidade Celular (Parte 2).

Convite

Nas páginas seguintes, abordaremos a **DEFESA ANTIVIRAL** e os mecanismos envolvidos para combater os vírus. Boa leitura!

Giovana Barroso de Melo Rios
Silvia Fernandes Ribeiro da Silva
Shirley Cristina Reis Ferreira

Mecanismos da Imunidade Inata

II - Defesa Antiviral

A defesa imune inata contra infecções virais ocorre pela ação dos **interferons do tipo I** com a participação das **células natural killer** ou células NK.

Interferon do tipo I

Os interferons (**IFN**) do tipo I são citocinas produzidas por diferentes tipos de células em resposta à infecção viral, sendo um importante mecanismo inato da nossa defesa antiviral. Existem dois tipos de IFN tipo I: o alfa (**IFN-α**) e o beta (**IFN-beta**), sendo que os IFN-α são os mais importantes na defesa antiviral e, portanto, serão abordados com mais detalhe neste capítulo.

Quando um vírus injeta o seu material genético (RNA ou DNA) em uma célula sadia, essa célula é estimulada a produzir e a secretar o IFN-alfa no meio extracelular (**Figura 26**), que se liga a receptores específicos presentes nas células vizinhas ainda não infectadas. Essa ligação ativa dois mecanismos: um, que interfere na síntese das proteínas do vírus, bloqueando a sua replicação; e outro, que ativa uma endorribonuclease, que decompõe os RNAs mensageiros dos vírus, interferindo também na síntese dos produtos virais.

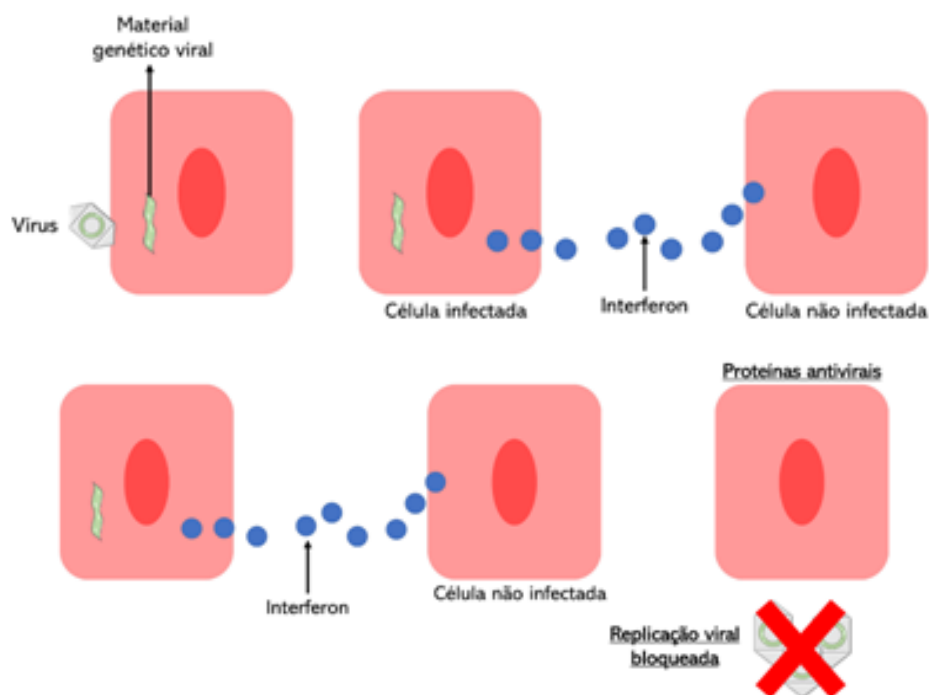


Figura 26. Produção e ação do interferon alfa na defesa antiviral.

O **estado antiviral**, proporcionado pelos IFN- α , é uma das suas principais qualidades, que confere às células uma resistência à infecção viral. Essa ação antiviral é principalmente uma ação parácrina, ou seja, a célula infectada secreta IFN- α que vai proteger as células vizinhas ainda não infectadas da ação do vírus. Empatia é o forte no sistema imune! rsrsrs.

Como consequência, o IFN- α , ao proteger as células vizinhas não infectadas, bloqueia a disseminação viral, interrompendo, assim, a infecção. Alguns estudos têm mostrado que o IFN- α pode também ter uma ação autócrina, inibindo a replicação viral na própria célula infectada.

Curiosidades

Você sabia que o IFN- α , quando inibe a replicação viral, permite que as células não infectadas formem um cordão de isolamento ao redor das células infectadas, impedindo a disseminação do vírus? Bem pensado! Ponto para o sistema imunológico inato!

Outras ações importantes do IFN-alfa:

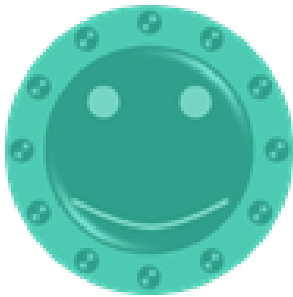
- aumenta a ação citotóxica das duas células assassinas do sistema imunológico: a célula NK da imunidade inata e o T CD8+ da imunidade adquirida;
- participa da diferenciação dos T CD4+ no subtipo Th1;
- induz o aumento da expressão das moléculas do MHC de classe I, possibilitando o reconhecimento da célula infectada pelos T CD8+ efetores.

Curiosidades

Você sabia que o IFN- α é muito usado na clínica? Pois é! Os infectologistas usam o IFN-alfa como antiviral na terapêutica da hepatite C, e os oncologistas também o usam no tratamento de alguns tumores.

Você sabia que, no início da pandemia da CoVid-19, a terapia com IFN- α foi cogitada para inibir a replicação do vírus nos pacientes com infecção grave? Agora que temos uma noção básica da ação dessa citocina, podemos perceber que há uma lógica nessa tentativa de conter a infecção viral. O que você acha? E se eu disser que um dos mecanismos de escape do SARS-CoV-2 é inibir a produção do IFN- α pela célula infectada? Ê! Ê! Eu odeio esse coronavírus!

Células Natural Killer ou Células NK



Como já descrito anteriormente, as células NK participam da vigilância imunológica, sendo relevantes no combate aos vírus, e também participam da destruição das células tumorais.

São células mononucleares que apresentam numerosos grânulos citoplasmáticos, cujo nome, *killer*, deriva do fato de “matarem” células infectadas, impedindo, assim, a perpetuação de parasitas que dependem da célula para sobreviver, como no caso dos vírus. Além disso, o termo “natural” refere-se ao fato de não precisarem de uma nova diferenciação para exercer o seu papel, ou seja, elas já estão prontas para o ataque.

Como mostra a **Figura 27**, a célula NK expressa receptores que podem ativar ou inibir o ataque à célula-alvo infectada: **o receptor ativador e o inibidor**.

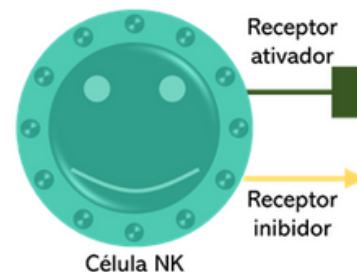


Figura 27. Célula NK e seus receptores: ativador e inibidor.

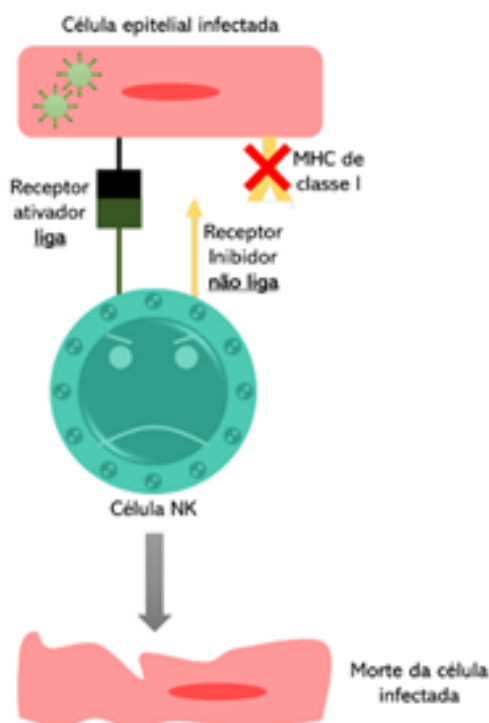


Figura 28. Célula NK ativada, com consequente morte da célula infectada.

O receptor inibidor tem afinidade com moléculas do MHC de classe I, que normalmente encontram-se presentes em todas as células nucleadas do organismo. Assim, quando o receptor inibidor da NK não se liga ao MHC de classe I de uma dada célula, a célula NK entende que essa célula não está normal, pois não apresenta o padrão normal de expressão de moléculas do MHC de classe I. Como consequência, o seu receptor ativador será ativado, e a célula, destruída (**Figura 28**).

Depois do reconhecimento de uma célula infectada, a célula NK tem à sua disposição duas armas potentes com capacidade de destruir uma célula em cerca de 30 a 60 minutos. As armas utilizadas encontram-se em seus grânulos citotóxicos e são conhecidas como **perforinas** e **granzimas B**. As perforinas são proteínas formadoras de poros que, quando lançadas sobre a célula infectada, “perfuram” a sua membrana, permitindo a entrada de água e induzindo a sua morte por lise osmótica. Além disso, a granzima B, quando liberada, penetra na célula através dos poros formados pela perforina.

A granzima B é uma protease que ativa diretamente as caspases, danificando o DNA da célula e de várias proteínas celulares essenciais, induzindo a morte celular por apoptose (**Figura 29**).

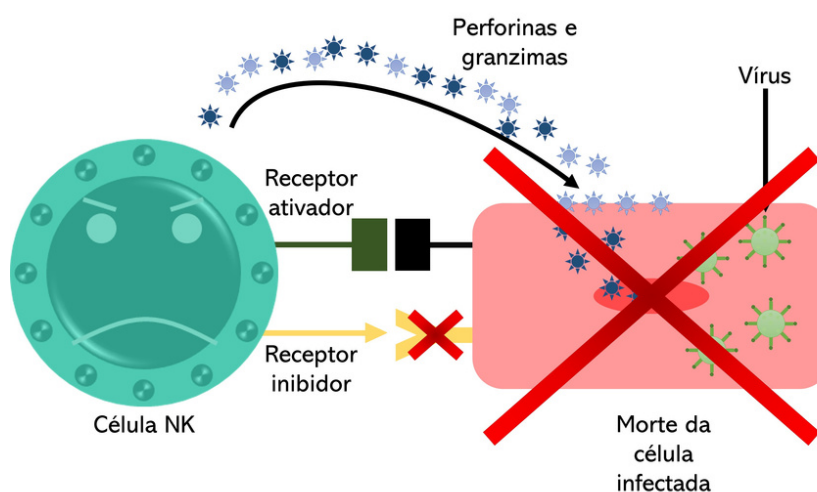


Figura 29. Morte da célula infectada pela célula NK.

Porém, se o receptor inibidor da NK interage com a moléculas do MHC de classe I, ela entende que está tudo bem com a célula. Diante disso, o receptor ativador não se ligará ao seu ligante, levando à inibição da célula NK, e essa célula sadia será poupada da morte (**Figura 30**).

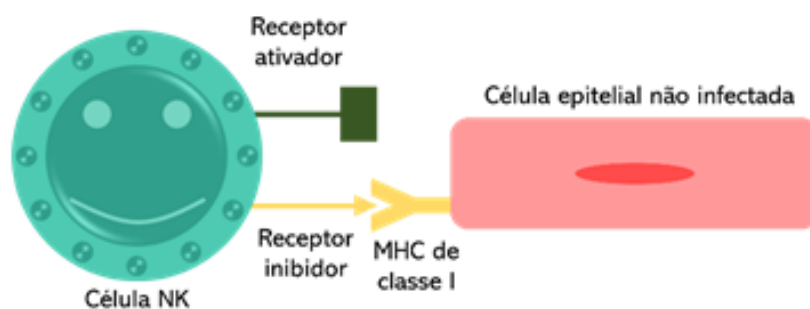


Figura 30. Célula NK inibida pelo reconhecimento da molécula do MHC de classe I.

Curiosidades

Você sabia que alguns vírus podem produzir proteínas que se ligam ao receptor inibidor da célula NK? Pois é! Essas proteínas virais funcionam como ligantes do receptor de inibição e, assim, inibem a ativação das células NK. Como consequência, o vírus escapa do ataque da célula NK. Ponto para o vírus!

Outra função da célula NK é a produção de **interferon do tipo II** ou interferon gama (**IFN-gama**), que é uma citocina ativadora de macrófagos, potencializando a sua capacidade microbida e capacitando-o a destruir os microrganismos fagocitados. Esse fenômeno é retroalimentado pela liberação de **IL-12** pelos macrófagos, que, por sua vez, recrutam e ativam as células NK (**Figura 31**). Assim, esse sistema de *feedback* positivo constitui uma verdadeira barreira contra microrganismos invasores do nosso corpo e uma demonstração de cooperação entre duas células da imunidade inata, objetivando o bem comum: a paz do organismo.

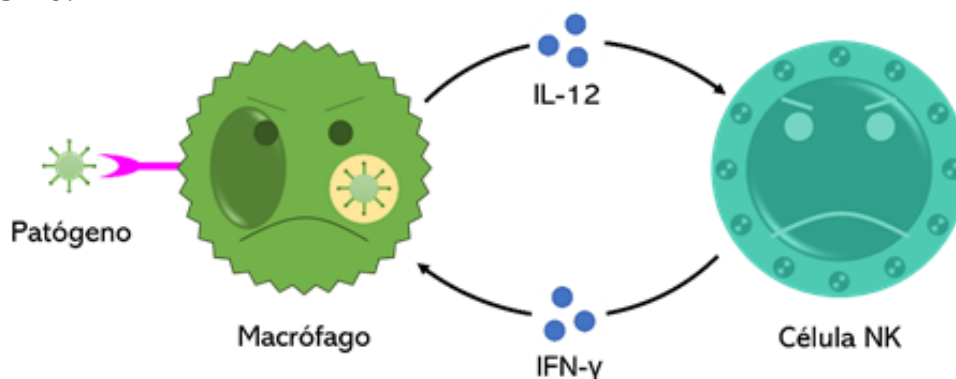


Figura 31. Cooperação celular entre o macrófago e a célula NK mediada por citocinas (IFN-gama e IL-12).

A célula NK também pode, em algumas circunstâncias, reconhecer células infectadas com ajuda da imunidade adquirida por um mecanismo chamado de **ADCC** (citotoxicidade celular dependente de anticorpo). A ADCC foi descrita, pela primeira vez, como uma função das células NK, as quais utilizam seu receptor Fc gama III para se ligar às células-alvo recobertas de anticorpos IgG.

Como mostrado na **Figura 32**, a ligação do receptor Fc gama III às IgGs presentes sobre a membrana da célula-alvo ativa a célula NK. A célula NK ativada passa a sintetizar e secretar o **IFN-gama**, além de descarregar o conteúdo dos seus grânulos (perforinas e granzimas) sobre a célula-alvo, levando à sua morte.

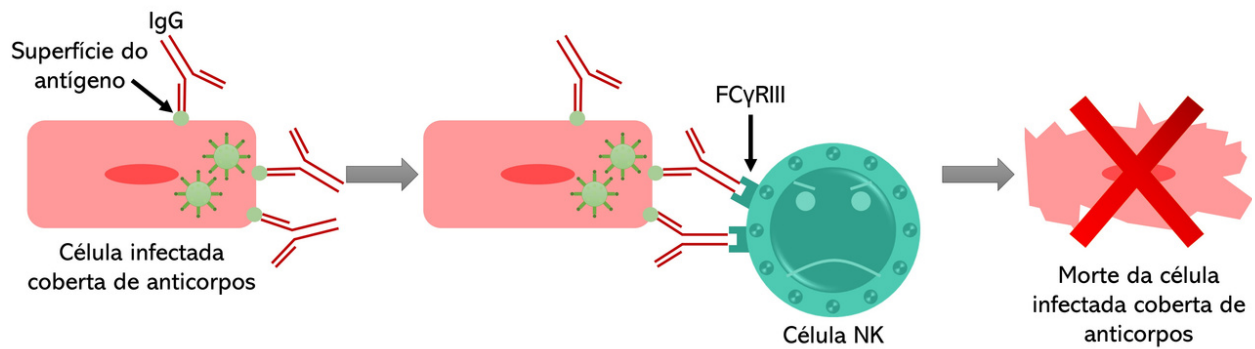


Figura 32. Citotoxicidade celular dependente de anticorpo (ADCC).

Convite

As páginas seguintes foram elaboradas para você com muito carinho. Elas contêm questões para treinamento e *immunogames*. O objetivo inicial é testar o seu conhecimento e, ao final, a ordem é se divertir um pouco com os *immunogames*. As respostas encontram-se no final do *e-book*.

1. A.M.F, 19 anos, chegou ao consultório do otorrinolaringologista relatando disfonia (rouquidão) há três dias, sem sintomas prévios. Há um dia, houve início de disfagia e de tosse. Em uma das vezes que tossiu, percebeu a presença de secreção esverdeada opaca. Ao exame, a médica também constatou hiperemia da faringe e hipertrofia das tonsilas palatinas (amígdalas). Marque o item correto:

- a) os linfócitos, principais células de defesa na inflamação aguda, deslocaram-se para a faringe e as amígdalas da paciente por meio de marginação, rolamento, adesão e diapedese
- b) os neutrófilos, células importantes na resposta imediata, foram os responsáveis pela cor esverdeada da secreção, pois, ao fagocitar os patógenos, eles sofreram apoptose e se tornaram constituintes da secreção, alterando sua coloração.
- c) os macrófagos residentes, ao detectar o patógeno, liberaram IL-5 e IFN-gama realizaram o recrutamento dos neutrófilos, principais células de resposta aguda.
- d) para evitar que o patógeno se difundisse pelas vias aéreas, houve ação de importantes elementos da imunidade adquirida, como os cílios nas vias aéreas e o muco, entre outros.

2. Quando os microrganismos tentam invadir o nosso corpo, eles se deparam com vários obstáculos que tentam impedir essa invasão e nos proteger. Os primeiros a participar de nossa defesa são os que compõem a Imunidade Inata. Como comentamos durante o capítulo, diversas células fazem parte dela. Para fixar o aprendizado e evitar a confusão, correlacione as colunas abaixo entre o nome da célula e sua respectiva função:

- (1) Neutrófilo (2) Eosinófilo (3) Basófilo 4) Monócito (5) Dendrítica
(6) Natural Killer (7) Mastócito

- () "Meu nome deriva de corantes que são usados na histologia. Faço parte da resposta alérgica e da defesa contra parasitas."
- () "Eu sou a fofoqueira do pedaço. Conecto informações da imunidade inata com a adquirida. Sou a principal no que faço."
- () "Sou cheio de grânulos e sou essencial para a produção e a liberação de diversas substâncias inflamatórias."
- () "Sou o único linfócito que faz parte da imunidade Inata. Gosto de matar todos os microrganismos com meus grânulos."
- () "Tenho alguns grânulos, mas meu negócio mesmo é fagocitar. Dou a minha vida lutando para salvá-los."
- () "Sou a forma jovem da minha família. Quando amadureço, torno-me um excelente fagócito. Fico lá no tecido, à espreita, esperando para atacar."
- () "Sou rico em grânulos grandes pretos que são cheios de histamina e heparina. Gosto de soltá-los, de vez em quando, no sangue."

3. A fagocitose é um dos processos mais importantes que aprendemos nesta parte do livro. Considerando que alguém levou um corte que foi invadido por bactérias e que o seu macrófago residente foi ativado, assinale a sequência correta dos processos:

- a) Reconhecimento por DAMPS e PAMPS - emissão dos pseudópodes - fagossomo - fagolisossomo - morte do microrganismo.
- b) Emissão dos pseudópodes - reconhecimento por DAMPS e PAMPS - fagossomo - magolisossomo - Morte do microrganismo.
- c) Emissão dos pseudópodes - reconhecimento por DAMPS e PAMPS - fagolisossomo - fagossomo - morte do microrganismo.
- d) Reconhecimento por DAMPS e PAMPS - emissão dos pseudópodes - fagolisossomo - fagossomo - morte do microrganismo.

4. Assinale as células fagocíticas do sistema imunológico inato.

- a) Célula NK, macrófago e neutrófilo.
- b) Neutrófilo, macrófago e célula dendrítica.
- c) Mastócito e eosinófilo.
- d) Somente neutrófilo.

5. Qual o mecanismo de ataque do macrófago?

- a) Liberação de grânulos citoplasmáticos.
- b) Liberação de histamina e mediadores lipídicos.
- c) Morte celular por apoptose.
- d) Fagocitose e formação do fagolisossomo.

6. Quais as células do sistema imunológico inato capazes de apresentar antígenos?

- a) Neutrófilo e macrófago.
- b) Eosinófilo, mastócito e basófilo.
- c) Célula dendrítica e macrófago.
- d) Macrófago e mastócito.

7. Qual a citocina responsável pelo estado antiviral nas células?

- a) IFN-gama.
- b) IFN-alfa.
- c) TNF-alfa.
- d) IL-6.

8) Quais os grânulos presentes na célula NK envolvidos na apoptose da célula infectada?

- a) Histaminas e heparinas.
- b) Perforinas e granzimas.
- c) Grânulos aurofílicos.
- d) Leucotrienos.

IMMUNOGAMES - IMUNIDADE INATA 1

1

Sou um leucócito polimorfonuclear muito importante na imunidade inata. Quem sou eu?

Eu sou uma célula que secreta duas citocinas muito importantes no recrutamento leucocitário. Quem sou eu? E quais são essas citocinas?

2

3

A minha função é garantir que os leucócitos cheguem ao local da infecção. Quem sou eu?

Sou uma célula conhecida por ser "sensível demais", porém, na imunidade inata, eu também tenho o meu papel. Quem sou eu?

4

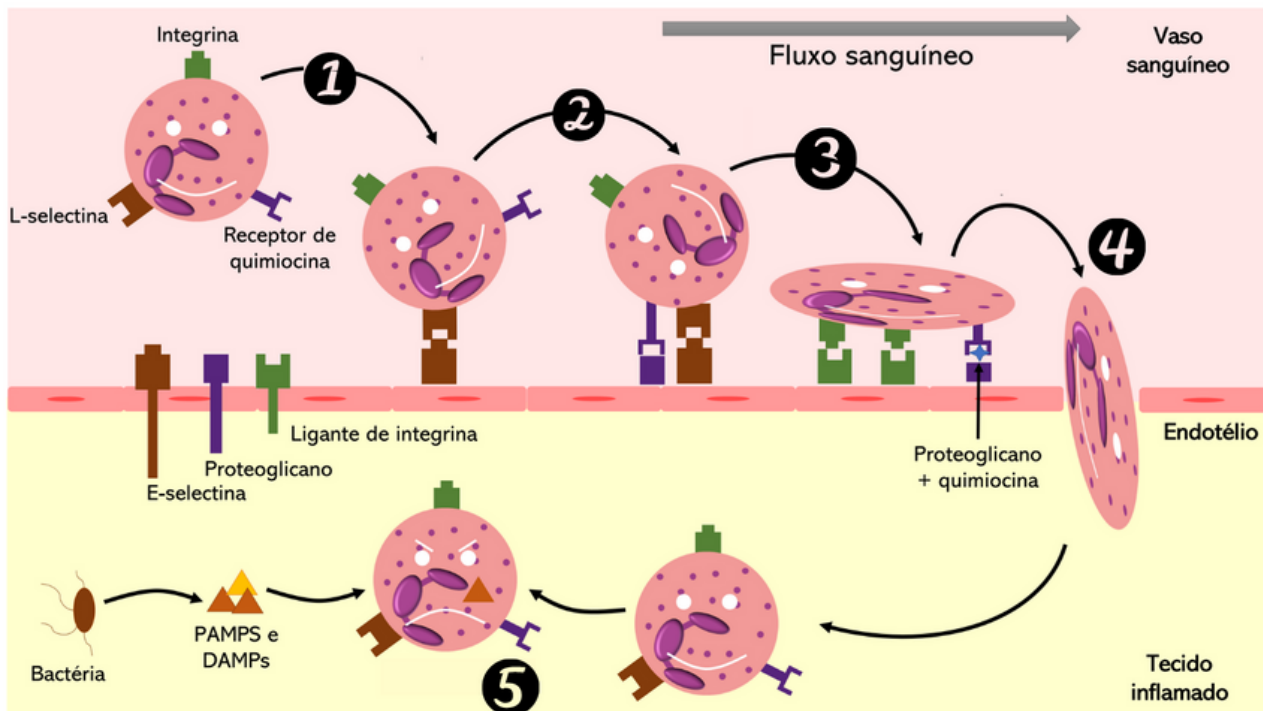
5

Perforinas e granzimas são meus meios de defesa, além disso, o IFN- γ que secreto auxilia meus irmãos no combate. Quem sou eu?

IMMUNOGAMES - IMUNIDADE INATA 2

RECRUTAMENTO DOS LEUCÓCITOS

(INDIQUE O NOME DA FASE EM CADA NÚMERO)



- 1 _____
- 2 _____
- 3 _____
- 4 _____
- 5 _____

IMMUNOGAMES - IMUNIDADE INATA 3

o a p l u r i p o t e n t e e
 p e i a g e d a f v m a r e i
 s t e t r m e c a n u d e l n
 o o d g r a n u l o c i t o t
 n n v e l s d n c r e f r a e
 i m a l p o r i r u s e i t r
 z r m a r e i l o c a n g a f
 a d s t e p t o t e o m e l e
 c e g a n t i v i r a l m e r
 a i n o s e c n e r v m i t o
 o n t i a g a a p o p t o s n

- ➡ Na medula óssea, essa célula precursora dá origem a todas as células sanguíneas circulantes: célula hematopoiética _____.
- ➡ Outro modo de se referir às células que possuem grânulos citoplasmáticos (neutrófilos, basófilos e eosinófilos).
- ➡ Célula apresentadora de antígeno conhecida como a "fofoqueira" do sistema imune: célula _____.
- ➡ Uma célula quando infectada por um vírus, induz a ativação de um estado _____ e inicia a liberação de _____ alfa.
- ➡ Nome do processo no qual substâncias do sistema imune facilitam a realização da fagocitose.

ABBAS, Abul K. et al. Imunologia básica: funções e distúrbios do sistema imunológico. 5. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2017. ISBN 978-85-352-8551-2.

ABBAS, Abul K. et al. Imunologia celular e molecular. Tradução: Anderson de Sá Nunes, Soraya Imon De Oliveira. 9. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2019. ISBN 978-85-352-9074-5.

ALBERTS, Bruce et al. Biologia molecular da célula. Artmed Editora, 2010.

COICO, Richard; SUNSHINE, Geoffrey. Imunologia. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2019. p. 1-369.

CRUVINEL, Wilson de Melo et al. Sistema imunitário: Parte I. Fundamentos da imunidade inata com ênfase nos mecanismos moleculares e celulares da resposta inflamatória. Rev. Bras. Reumatol., São Paulo, v. 50, n. 4, p. 434-447, Agosto. 2010. Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0482-50042010000400008&lng=en&nrm=iso>.

DELVES, P. J. et al. ROITT - Fundamentos da Imunologia. 13. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2018. p. 1-513.

GARCIA, Thamy Jay et al. Efeitos colaterais do tratamento da hepatite C no polo aplicador do ABC. Revista da Associação Médica Brasileira, v. 58, n. 5, p. 543-549, 2012.

HOCHBERG, M. C. et al. Rheumatology: Section 1 - The Scientific Basis of Rheumatic Disease. 4. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008. p. 3-188.

MITCHELL, Richard N. et al. Robbins & Cotran: fundamentos de patologia. Tradução: Adriana Pittela Sudré. 9. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2017. ISBN 978-85-352-8651-9.

MURPHY, Kenneth et al. Imunobiologia de Janeway. 8. ed. Porto Alegre: Artmed, 2014. ISBN 978-85-8271-040-1.

MURRAY, Patrick R.; ROSENTHAL, Ken; PFALLER, Michael. Microbiologia médica 8 ed.

MYERS, Robert P. et al. Interferon for acute hepatitis C. Cochrane Database of Systematic Reviews, n. 4, 2001.

NEGRIN, Robert S.; SCHIFFER, Charles A. Interferon alfa for the treatment of chronic myeloid leukemia. UpToDate, Waltham, MA.(Accessed on May 14, 2016.) PubMed.

PLAYFAIR, J. H. L; CHAIN, B. M.. Imunologia Básica: guia ilustrado de conceitos básicos. 9. ed. São Paulo: Manole, 2013. p. 8-109.

RAISON, Charles L.; AFDHAL, Nezam H. Neuropsychiatric side effects associated with interferon plus ribavirin for treatment of hepatitis C: Recognition and risk factors.

ROBBINS, S. L. et al. Robbins e Cotran Patologia: bases patológicas das doenças. 9. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2019.

SADIK, Christian D.; KIM, Nancy D.; LUSTER, Andrew D.. Neutrophils cascading their way to inflammation. Trends in Immunology: A Cell Press Journal, v. 32, n. 10, p. 452-460, out./2011.

SHERWOOD, Edward R.; TOLIVER-KINSKY, Tracy. Mechanisms of the inflammatory response. Best Practice & Research Clinical Anesthesiology, v. 18, n. 3, p. 385-405, set./2004.

ZENG, Yan-Ming et al. Comparative effectiveness and safety of ribavirin plus interferon-alpha, lopinavir/ritonavir plus interferon-alpha, and ribavirin plus lopinavir/ritonavir plus interferon-alpha in patients with mild to moderate novel coronavirus disease 2019: study protocol. Chinese medical journal, v. 133, n. 9, p. 1132-1134, 2020.

1. Resposta: b)

O item a) está incorreto, pois são os neutrófilos as principais células na inflamação aguda, e não os linfócitos; o item b) está correto; o item c) está errado, pois são liberadas IL-1 e TNF-alfa pelos macrófagos; Já o item d) também está incorreto, pois esses são elementos da imunidade inata, e não da adquirida.

2. Resposta: 2-5-7-6-1-4-3

O nome do eosinófilo é devido ao fato de ele ser corado pela eosina (corante rosado). É de fundamental importância na defesa contra helmintos e nos processos alérgicos. A célula dendrítica é a principal apresentadora de antígeno no nosso sistema imunológico e, apesar de fazer parte da imunidade inata, ela faz a apresentação para células da imunidade adquirida. O mastócito é rico em grânulos, sendo crucial na produção de mediadores inflamatórios, como na cascata do ácido araquidônico. A natural killer, apesar de fazer parte da imunidade inata, é um linfócito. Rica em grânulos (perforinas e granzimas), que age na indução da apoptose de células infectadas. Os monócitos são fagócitos mononucleares que ficam na corrente sanguínea e, ao passarem para os tecidos, amadurecem em macrófagos que podem residir naquele tecido e realizar fagocitose quando necessário. Por fim, o basófilo é rico em grânulos negros de heparina e histamina e fica na corrente sanguínea.

3. Resposta: item a)

A ordem correta das etapas da fagocitose é: primeiro, o reconhecimento por meio dos receptores de DAMPS e PAMPS; depois, o fagócito emite pseudópodes (braços) para englobar aquele patógeno; ao englobá-lo, há a formação do fagossomo (vesícula endossômica) que, apenas em seguida, vai se fundir com o lisossomo e formar o fagolisossomo; dentro dessa vesícula é que vai ocorrer a destruição do patógeno.

4. Resposta: item b)

O item a) está incorreto, pois a célula NK não é fagocítica, seu mecanismo de morte é por meio da liberação de granzimas e perforinas; o item b) está correto; o item c) está incorreto, pois tanto o mastócito quanto o eosinófilo não realizam fagocitose, uma vez que seus mecanismos de morte baseiam-se na degranulação; o item d) está errado, pois não cita a célula dendrítica como fagócito.

5. Resposta: item d)

O mecanismo de ataque do macrófago consiste na fagocitose, processo intermediado por receptores reconhecedores de padrão (RRPs) e pseudópodes, os quais levam à formação do fagolisossomo e à posterior destruição do patógeno por espécies reativas de oxigênio, enzimas lisossomais e óxido nítrico.

6. Resposta: item c)

Existem três tipos de células com capacidade de apresentar antígenos: a célula dendrítica, o macrófago e o linfócito B. Entretanto as que fazem parte do sistema imunológico inato são a célula dendrítica e o macrófago, sendo a célula dendrítica a mais eficaz entre as três.

7. Resposta: item b)

Os interferons (IFN) do tipo I são citocinas produzidas por diferentes tipos de células em resposta à infecção viral. Dentre eles, o mais importante na indução do estado viral é o IFN-alfa. O item a) está incorreto, pois o IFN- γ é responsável pelo aprimoramento da função fagocítica do macrófago; o item b) está correto; os itens c) e d) estão incorretos, pois apresentam citocinas pró-inflamatórias, uma vez que geram o início da cascata inflamatória junto à IL-1.

8. Resposta: item b)

A célula NK é uma célula linfoide do sistema imunológico inato, responsável pela defesa antiviral. Seu mecanismo de morte consiste na liberação de grânulos que levam à morte celular por apoptose. Esses grânulos são as perforinas (proteínas que “perfuram” a membrana da célula, iniciando um processo de lise osmótica) e as granzimas (proteases que danificam o DNA da célula, levando à ativação das caspases e posterior apoptose celular).

IMMUNOGAMES - IMUNIDADE INATA (GABARITO)

ImmunoGames – Imunidade Inata: Charadas

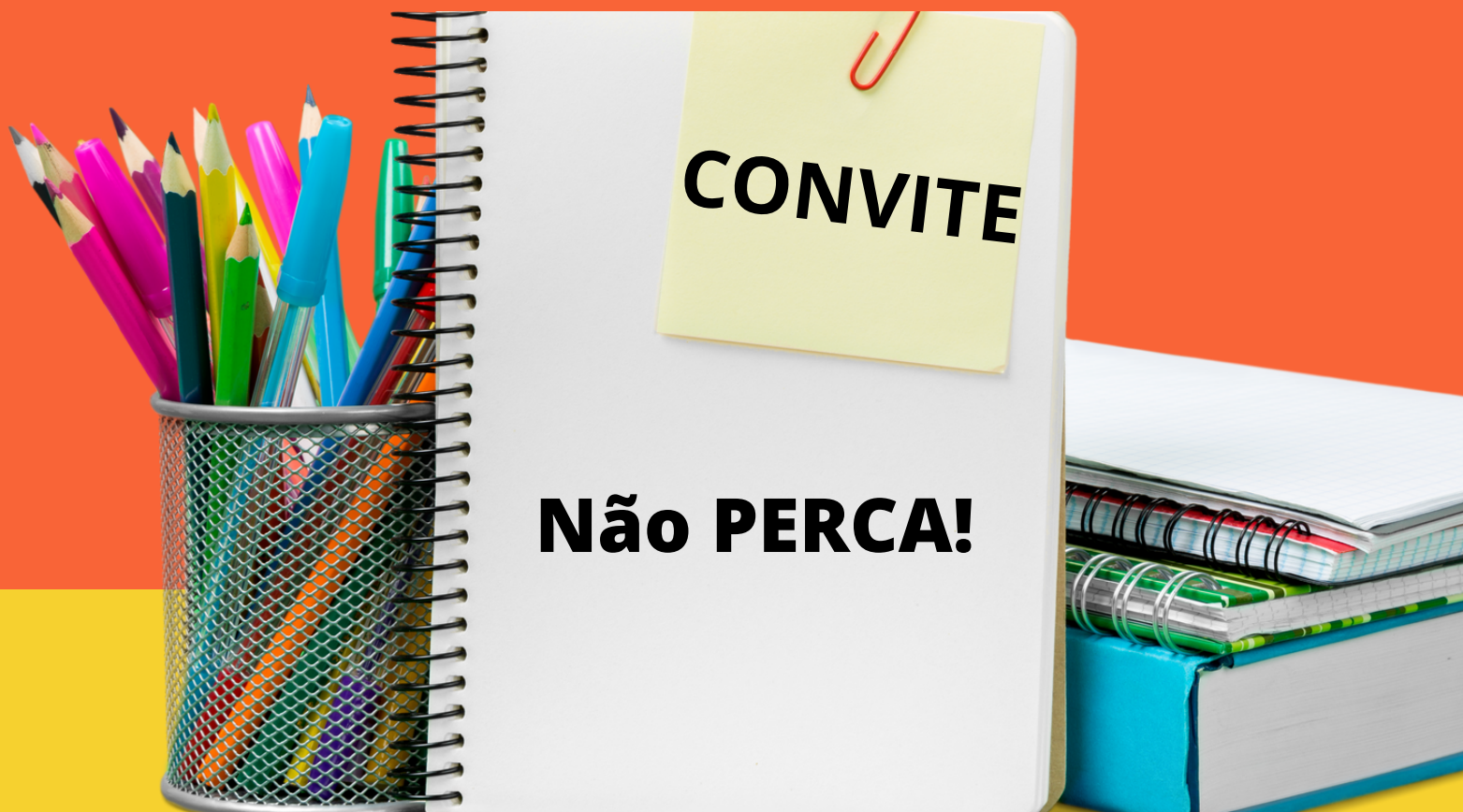
- | | |
|-------------------------------|--------------|
| 1) Neutrófilo | 4) Mastócito |
| 2) Macrófago. TNF-alfa e IL-1 | 5) Célula NK |
| 3) Quimiocina | |

ImmunoGames – Imunidade Inata: Esquema

- | | |
|-------------------|---------------------------------------|
| 1) Marginação | 4) Diapedese ou transmigração celular |
| 2) Rolamento | 5) Fagocitose |
| 3) Adesão estável | |

ImmunoGames – Imunidade Inata: Caça-palavras



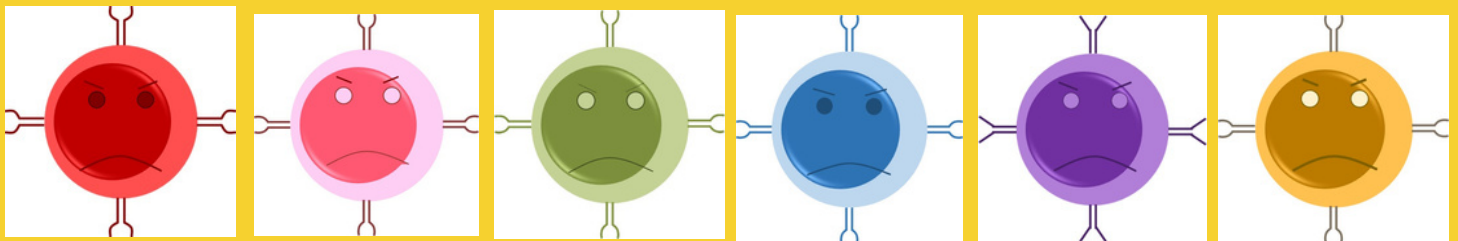


Imunologia Básica: Parte 2 e Parte 3

Parte 2: Imunidade Celular

Parte 3: Imunidade Humoral

Venha conhecer as travessuras dos linfócitos:
os bravos heróis da imunidade adquirida



Th1

Th2

Th17

T CD8

B

T REG