

SANTOS, Gabriela Sena; SENA, Andrea Dantas; AQUINO, Maria Eduarda; DUARTE, Maria do Carmo. **Resposta imune adaptativa (humoral e celular)**. Aula apresentada no dia 22 de julho de 2021. Faculdade Pernambucana de Saúde. 2021. ISBN: 978-65-87018-96-6 .

A imunidade inata é a primeira linha de defesa do nosso corpo, e é inespecífica, atuando sempre da mesma forma para prevenir e combater as infecções. No entanto pode ocorrer de micro-organismos e patógenos vencerem essa imunidade, então cabe a imunidade adaptativa continuar o processo.

Como já foi dito em aulas anteriores, quando a imunidade adaptativa começa a atuar, a inata não para. Elas se complementam e atuam paralelamente.

Continuando a comparação, sobre a especificidade, a imunidade inata é bastante inespecífica, e reconhece, com o mesmo receptor, vários padrões. Já a imunidade adaptativa é bem mais específica, como veremos mais na frente, nossos anticorpos e receptores são extremamente variados e específicos para cada patógeno.

Além disso, a distribuição dos receptores na imunidade adaptativa contribui para a diversidade, pois temos basicamente um receptor específico para o patógeno em cada célula. Esse receptor só vai se multiplicar quando essa conexão com o antígeno ocorrer e a expansão clonal acontecer.

Ambas as imunidades diferenciam as células próprias do corpo das não próprias.

Algumas outras diferenças são nos tipos de células, a imunidade inata apresenta barreiras epiteliais, fagócitos, células natural killers, células dendríticas e sistema complemento, enquanto a imunidade adaptativa vai utilizar de algumas dessas células para exercerem seus papéis, mas traz também algumas diferentes, como os linfócitos B e T e os anticorpos.

Sobre o tempo de ativação, a imunidade inata costuma ser ativada nas primeiras 12h da infecção, e a adaptativa demora de 1-7 dias para se ativar.

Os mecanismos efetores, isso é, as estratégias para vencer os patógenos também são diferentes. E por fim, como grande diferença, temos a memória imunológica, que a imunidade adaptativa é capaz de gerar e que faz com que novas infecções pelo mesmo patógenos desencadeie respostas mais rápidas e mais efetivas do que a primeira.

Entramos agora na imunidade adaptativa propriamente dita. Para iniciar eu trouxe esse conceito de passivo e ativo. A imunidade adaptativa passiva se dá quando ocorre a transferência de anticorpos diretamente para o indivíduo. De forma natural nós passamos anticorpos da mãe para o filho com o aleitamento materno, e de forma artificial, quando necessário, podemos passar com um soro, como quando ocorre uma picada de cobra, passamos pelo soro antiofídico os anticorpos porque não daria tempo de ativar a imunidade adaptativa.

Quanto a imunidade adaptativa ativa, é a mais comum, que é quando o indivíduo se expõe diretamente ao antígeno. Pode ser de forma natural, como com a doença, mas também pode ser artificial, com a vacinação.

O objetivo principal da vacinação é justamente gerar uma resposta mais efetiva para quando a pessoa for exposta a doença, pois com as pequenas doses que a vacina traz, ou com o patógeno inoculado ou seja como for, a primeira resposta é estimulada e gera memória. Vemos aqui nessa tabela que a imunidade ativa gera memória, mas a passiva, não gera, quando a gente simplesmente recebe os anticorpos. Veremos mais na frente o porquê.

Continuando sobre a imunidade adaptativa, vamos falar das células que a compõem. Primeiro nos temos as células apresentadoras de antígenos, que apresentarão os patógenos, temos os linfócitos que processarão essa informação e temos as células efetoras, compostas dos linfócitos ativados e de algumas outras moléculas.

Primeiramente vamos falar da importância das células apresentadoras de antígenos. Como eu falei no início, as células do sistema imune adaptativo são muito variadas, mas nós não temos uma grande quantidade de células com o mesmo receptor, para o mesmo antígeno, caso o corpo não tenha tido contato com ele. Porque é desnecessário a gente ficar produzindo clones de células que nós não sabemos se vamos precisar. Por isso, temos circulando no nosso corpo uma grande variedade de células com receptores, mas em pequena quantidade se formos olhar pra cada uma. Pra gente entender a importância das APCs, é só pensar assim:

Imagine que um patógeno invadiu nosso corpo. Qual a probabilidade, de uma célula com o receptor pra esse patógeno encontrar com ele pra combatê-lo? Baixa. E é por isso que os APCs pegam esse patógeno e os levam para os órgãos linfoides, para que lá eles possam ir ao encontro daquela célula que tem seu receptor, que pela circulação também vai passar pelo órgão linfóide.

Vamos aos representantes das APCs, então. Temos algumas células que são do sistema imune inato, e faz sentido se pensarmos que esse patógeno primeiro passou pelo sistema inato, conseguiu vencer e agora precisa ir de encontro ao seu receptor específico pra uma resposta mais direcionada.

Primeiramente temos as células dendríticas, como maior representantes. Ele vai apresentar o patógeno para o linfócito virgem lá no linfonodo, ativando esse linfócito e o tornando efetor.

Depois os macrófagos, que apresentam o antígeno para a linfócito efetor auxiliar, que vai tornar esse macrófago uma célula efetora.

Linfócitos B, que inicialmente vão atuar como apresentadores de antígenos para iniciar a resposta adaptativa humoral.

E também temos células nucleadas do nosso corpo, que quando são infectadas se tornam APCs também.

Começando a falar mais especificamente das células dendríticas, elas são a principal ponte entre o sistema imune inato e o adaptativo. Por estar super abundante em epitélio, que são locais estratégicos por serem entradas comuns de patógenos, elas são a principal célula apresentadora de antígenos do nosso corpo,

Podemos diferenciá-las em clássicas e plasmocitoides. As clássicas estão bem relacionadas com a nossa autotolerância, pois elas são especializadas em apresentar células do nosso corpo que estão danificadas, como linfócitos reativos, por exemplo. Já as plasmocitoides são especialistas em apresentar vírus, e por lidar bastante com esse tipo de patógenos elas também secretam interferons, que vimos em aulas anteriores que interferem na replicação viral.

Para levar o microorganismo pros linfonodos, as células dendríticas reconhecem eles a partir de receptores PAMPS em sua membrana. Dessa forma, ela digere os antígenos proteicos em peptídeos e os apresenta a partir do Complexo principal de Histocompatibilidade, o MHC, que vai ser o complexo que irá se conectar com os linfócitos T para ativá-los. Além de apresentar o antígeno pelo MHC da sua membrana, quando a célula dendrítica fagocita esse antígeno, ela também vai produzir citocinas e quimiocinas que vão promover o recrutamento de mais células dendríticas pro local de infecção, ajudando no processo.

A apresentação cruzada acontece quando a célula dendrítica engloba uma célula infectada. Dessa forma ela ativa linfócitos T citotóxicos que vão estimular a morte desse composto inteiro, célula infectada + célula dendrítica.

Continuando com nossas células apresentadoras, temos os macrófagos. Eles irão realizar a fagocitose do patógeno, do antígeno, e irão apresentá-lo em sua membrana para o linfócito T auxiliar efetor, que a partir de citocinas irá fazer com que esse macrófago faça a digestão do antígeno no fagolisossomo. Vamos destrinchar um pouco mais esse processo quando falarmos de imunidade celular.

Os linfócitos B são os linfócitos responsáveis pela resposta humoral, isto é, quando o antígeno não está dentro de uma célula. Nas membranas do linfócito B nós encontramos anticorpos super específicos para cada

antígeno. Quando o linfócito B está nessa forma, com os anticorpos apenas na membrana e sem secretar nada, chamamos ele de NAIVE. Os linfócitos B naive se encontram principalmente nos órgãos linfoides. Quando o antígeno chega nesse órgão e se liga ao anticorpo específico na membrana do linfócito B, ele apresenta esse antígeno para o linfócito T auxiliar, que novamente, a partir de citocinas vai ativar esse linfócito B e dar início a fase efetora da imunidade humoral, em que o linfócito B se torna plasmócito, pois agora secreta os anticorpos específicos daquele antígeno que entram na circulação inativando o patógeno.

Pra finalizar nossas células apresentadoras, temos as células comuns do corpo, as células nucleadas, que encontramos em todo local. Elas desempenham papel de APCs quando são infectadas, por exemplo, por algum vírus ou bactéria intracelular, ou quando são danificadas de qualquer forma. Essa célula não é especializada em matar o microorganismo, então o que acontece: ela apresenta o antígeno para o linfócito T citotóxico, que vai fazer com que essa célula seja destruída por inteiro, matando junto o patógeno.

Vamos agora falar sobre o MHC de forma mais aprofundada. Esse complexo é encontrado na membrana dessas células e serve como sistema chave fechadura, para que o receptor do linfócito consiga identificar o patógeno. Sua localização vai depender da sua classe, vamos ver no próximo slide.

Entre as funções dessa molécula, temos em diferenciar o antígeno extra do intra celular, assim como apresentação para os linfócitos TCD4 e TCD8. Mas como ele faz isso? Bem, temos duas classes de MHC. Os MHC de classe um apresentam os micro-organismos intracelulares, para os linfócitos TCD8, isto é, os linfócitos T citotóxicos. Vamos dar um exemplo, um vírus infecta uma célula. O MHC vai apresentar esse vírus pra os linfócitos T citotóxicos que enviarão sinais que levarão a destruição dessa célula infectada.

Já o MHC de classe dois, ele reconhece microrganismos extracelulares. Para isso, uma APC vai apresentar esse antígeno a partir do MHC de classe 2 para o linfócito TCD4, o auxiliar, e ele vai enviar sinais para a destruição desse antígeno. Por isso, encontramos MHC de classe 2 apenas nas células apresentadoras de antígeno especializadas, ou seja, todas as que estudamos a não ser as células comuns do corpo.

Agora que já sabemos por quem e como o antígeno é apresentado, vamos falar das respostas, de como o nosso sistema vai lutar contra esses microrganismos.

Nós temos a imunidade humoral e a imunidade celular. A humoral vai acontecer quando os microrganismos são extracelulares. Já a celular, ocorre quando o microrganismo é intracelular, seja porque ele foi fagocitado por

um macrófago por exemplo, ou porque ele é infectou uma célula, como um vírus ou bactéria intracelular.

No caso da imunidade humoral, o linfócito que vai atuar predominantemente é o linfócito B. Quando o antígeno extracelular chega, pela circulação, até os linfócitos B, eles são reconhecidos pelos anticorpos de membrana do linfócito B, e aí são apresentados. O linfócito T auxiliar irá então ativar o linfócito B e fazer com que ele produza e secrete vários clones daquele anticorpo, que irão para a corrente sanguínea para atuar contra o antígeno. Então, os mecanismos efetores são os anticorpos secretados.

Na celular, no caso de microrganismos fagocitados, o linfócito T auxiliar irá reconhecer o microrganismo apresentado pelo fagócito e irá enviar sinais para que o próprio fagócito destrua o antígeno, porque ele tem meios para isso. O fagócito, macrófago, célula dendrítica, eles tem o poder de matar so o microrganismo que fagocitaram.

Mas e no caso de uma célula infectada? Que não tem essa especialização? Nesse caso, o antígeno apresentado para o linfócito T citotóxico fará com que ele envie sinais para aquela célula sofrer apoptose, ou seja, irá matá-la por inteiro.

Achamos pertinente falar um pouco sobre a como os linfócitos, que vão atuar nessa imunidade humoral e celular, são maturados.

Ambos os linfócitos B e T são derivados do precursor linfoide comum. As células B terminam sua maturação na medula óssea e os linfócitos T no timo por isso recebem esse nome. Apesar de maduros, eles são considerados NAIVE, ou viagens pois ainda não foram ativados. Eles ficam nos órgãos linfoides esperando sua ativação, como já vimos antes, os linfócitos B com seus anticorpos de membrana esperando um antígeno extracelular e os linfócitos T esperando uma célula apresentadora de antígenos trazer algo pra elas. Quando ativadas, essas células voltam para a circulação em direção ao sitio de infecção.

Aqui estamos mostrando os principais linfócitos como já falamos, temos o B realizando as acoes que falamos anteriormente. Importante lembrar que o linfócito B quando inativado, ele secreta IgM e IgD, anticorpos que são responsáveis também por ativar o sistema complemento. Quando ativado ele faz a toca de isótopo, e passa a secretar o anticorpo específico daquele antígeno.

O linfócito T auxiliar também, que quando ativado, ativa os macrófagos na resposta celular, os linfócitos B na resposta humoral e em ambas secretam citocinas inflamatórias

O linfócito T citotóxico induz a apoptose daquela célula infectada e aqui trazemos esse linfócito T regulador, que vai atuar suprimindo a resposta imunológica quando está já fez o seu papel, sendo indispensável para o sistema imune.

Os anticorpos são proteínas circulantes produzidas pelos linfócitos B e secretadas em resposta a antígenos. Têm uma região constante e outra variável e é responsável por várias interações e funções, inclusive efetora na imunidade humoral.