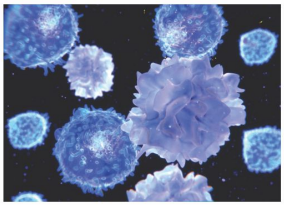


MANUAL PRÁTICO DE ALERGIA E IMUNOLOGIA





Editora

Fátima Rodrigues Fernandes

Revisoras Científicas

Albertina Varandas Capelo

Ana Caroline Cavalcanti Dela Bianca Melo

ASBAI

Associação Brasileira de Alergia e Imunologia

Atheneu

MANUAL PRÁTICO DE ALERGIA E IMUNOLOGIA

Associação Brasileira de Alergia e Imunologia – ASBAI


SAL
SERVIÇO DE ATENDIMENTO AO LEITOR
Tel.: 08000267753
www.atheneu.com.br
(21) 98985-6798
Facebook.com/editoraatheneu
Twitter.com/editoraatheneu
Youtube.com/atheneueditora

MANUAL PRÁTICO DE ALERGIA E IMUNOLOGIA

Associação Brasileira de Alergia e Imunologia – ASBAI

Editora

Fátima Rodrigues Fernandes

Revisoras Científicas

Albertina Varandas Capelo

Ana Caroline Cavalcanti Dela Bianca Melo

ASBAI
Associação Brasileira de Alergia e Imunologia

Atheneu
Rio de Janeiro • São Paulo
2023

EDITORA ATHENEU

São Paulo	—	*Rua Maria Paula, 123 – 18° andar* *Tel.: (11) 2858-8750* *E-mail: atheneu@atheneu.com.br*
Rio de Janeiro	—	*Rua Bambina, 74* *Tel.: (21) 3094-1295* *E-mail: atheneu@atheneu.com.br*

CAPA: Equipe Atheneu

PRODUÇÃO EDITORIAL: MWS Design

CIP-BRASIL. CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO
SINDICATO NACIONAL DOS EDITORES DE LIVROS, RJ

M251

Manual prático de alergia e imunologia / editor Fátima Rodrigues Fernandes ; revisor Albertina Varandas Capelo ; Ana Caroline Cavalcanti Dela Bianca Melo. - 1. ed. - Rio de Janeiro : Atheneu, 2023.
: il. ; 21 cm.

Inclui bibliografia e índice
ISBN 978-65-5586-642-1

1. Alergia - Manuais, guias, etc. 2. Imunologia - Manuais, guias, etc. I. Fernandes, Fátima Rodrigues. II. Capelo, Albertina Varandas. III. Melo, Ana Caroline Cavalcanti Dela Bianca. IV. Título.

22-80604

CDD: 616.97
CDU: 616-022

Gabriela Faray Ferreira Lopes - Bibliotecária - CRB-7/6643

17/10/2022 20/10/2022

Fernandes, F.R.; Capelo, A.V.; Melo, A.C.C.D.B.
Manual Prático de Alergia e Imunologia – ASBAI

©Direitos reservados à Editora Atheneu – Rio de Janeiro, São Paulo, 2023

capítulo 1

Introdução ao Sistema Imune

Dewton de Moraes Vasconcelos
Eli Mansur

Introdução

O sistema imunológico é formado por inúmeros componentes celulares e acelulares e evoluiu ao longo de milhões de anos com o principal objetivo de defesa contra agentes infecciosos, assim como moléculas estranhas. Todos os organismos, unicelulares e pluricelulares, apresentam alguma forma de resposta imune, e mesmo nos unicelulares este sistema pode ser extremamente complexo e elegante. Outras funções fisiológicas do sistema imune são a vigilância contra células danificadas ou cancerosas.[1]

O sistema imune humano geralmente é dividido em imunidades inata e adaptativa. A imunidade inata, não específica, reconhece padrões de reconhecimento associados aos patógenos ou células danificadas. Esta imunidade é rápida, comparada à resposta imune adaptativa, que é antígeno-específica e apresenta uma memória de longa duração.[2]

Resposta imune inata

A imunidade inata é a parte mais antiga evolutivamente do sistema imune. Composta por células, barreiras e moléculas, com ação local ou sistêmica, e é chamada inata por fornecer proteção imediata sem a necessidade de contato prévio. Este componente do sistema imune é a primeira linha de defesa e tem como alvo componentes microbianos conservados, induzindo uma resposta inflamatória pouco tempo após contato com um patógeno. As funções adicionais da imunidade inata são eliminar células

danificadas, ao reconhecer moléculas produzidas e liberadas pelas células sob estresse, dano ou morte, e ativar a resposta imune adaptativa.[1,3-5]

A imunidade inata envolve a maioria dos tecidos do corpo e é exercida por vários tipos celulares, tanto de origem mieloide, como não mieloide. As principais células mieloides são os neutrófilos, os macrófagos, os mastócitos, os basófilos, os eosinófilos e as células dendríticas; enquanto as células não mieloides são as células epiteliais da pele e das mucosas e as células *natural killer* (NK). Além dos componentes celulares, esta parte da resposta imune é constituida por componentes circulantes, como a proteína C reativa, as proteínas do sistema complemento, as defensinas e outros peptídeos antimicrobianos (Tabela 1.1).[4]

Tabela 1.1 – Mecanismos de defesa inespecíficos[3]

Locais	Integridade física da pele e das mucosas; lisozimas nas lágrimas, saliva e outras secreções; acidez gástrica; fluxo das secreções das mucosas do trato respiratório; trânsito intestinal; fluxo urinário
Sistêmicos	Febre; defensinas; interferons; fagocitose e opsonização não antígeno-específicas; morte celular não antígeno-específica: células NK

*NK: *natural killer.*

Geneticamente, o sistema imune inato utiliza um pequeno número de genes que codificam receptores que reconhecem moléculas microbianas conservadas, importantes a viabilidade e virulência dos microrganismos, ou produtos derivados do dano celular. Estes receptores de reconhecimento de padrões, como os receptores semelhantes ao *Toll* (*Toll-like receptors* ou TLR), os receptores semelhantes ao NOD, podem estar na membrana ou em compartimentos intracelulares; reconhecem padrões moleculares associados aos patógenos (PAMP) que estão presentes apenas em microrganismos e são importantes para a sua sobrevivência ou a patogenicidade. São exemplos de PAMP os lipopolissacarídeos (LPS), os peptidoglicanos e as mananas, assim como RNA de dupla-hélice viral.[4]

Os TLR, que nos humanos representam 10 diferentes dímeros, reconhecem individualmente um número limitado de PAMP, mas o conjunto é capaz de detectar quase todos. A sinalização através dos TLR leva à ativação do fator nuclear kappa-B (NF-κB) e outros fatores de transcrição resultando, entre várias respostas imunes, na produção de citocinas pró-inflamatórias, e a maturação das células dendríticas melhorando assim a resposta adaptativa. Os receptores semelhantes ao NOD (*nucleotide oligomerization domain–like receptors* ou NLR) compõem-se de 23 membros intracelulares que detectam produtos microbianos ou o estresse celular, induzindo à

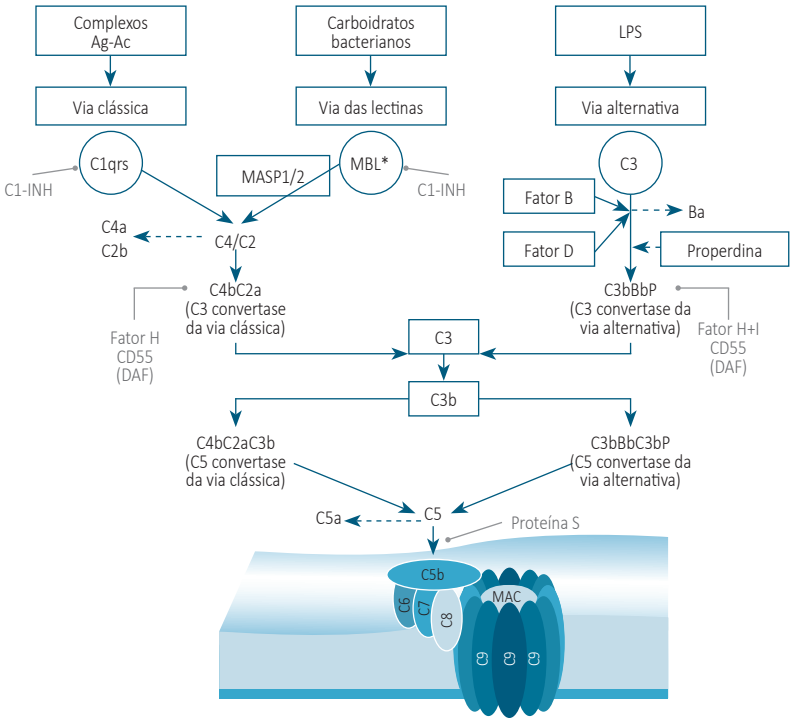
inflamação pela formação do inflamassomo, um complexo citoplasmático composto de NLR, como o NLRP3, proteína adaptadora (ASC) e caspase-1 ativada. O inflamassoma, quando ativado, leva à produção de citocinas inflamatórias, como a interleucina 1β (IL-1β) e IL-18, e à ativação de caspases inflamatórias.[1,4]

O sistema complemento (SC) é uma parte importante e bastante conservada da imunidade inata e é formado por mais de 30 substâncias circulantes e de membranas efetoras e reguladoras, com um papel nas primeiras linhas de defesa contra patógenos, além de ajudar na manutenção da homeostase do sistema imune. As principais funções do SC são:

- A resposta contra microrganismos por opsonização, melhorando assim a fagocitose, quimiotaxia, inflamação e lise de células-alvo.
- A remoção de células apoptóticas e restos celulares e complexos imunes.
- A ligação entre a imunidade inata e a adaptativa aumentando a resposta humoral e a memória imunológica.[6,7]

O SC é formado por enzimas dispostas em 3 vias de cascatas de ativação, conhecidas como a via clássica, alternativa e das lectinas (Figura 1.1). Estas 3 vias convergem em uma via comum terminal cujos componentes se inserem na membrana celular, pela formação do complexo de ataque à membrana (MAC) (C5b-9), levando à lise da célula-alvo.[6] A via clássica é iniciada pelo C1, ao reconhecer complexos imunes; a via alternativa é ativada pelo aumento da clivagem do C3, que sofre uma hidrólise espontânea, pela sua ligação a moléculas de patógenos, como os LPS; e a via das lectinas é iniciada por receptores circulantes de padrões, como a lectina de ligação à manose (MBL) e as ficolinas (Figura 1.1).[7] Estas vias da ativação do SC são conhecidas como as vias canônicas. Mais recentemente, outras vias de ativação do SC, não canônicas, tanto na circulação como dentro das células imunes, estão sendo estudadas. O SC intracelular é atualmente conhecido como o complementossomo, e pode ter uma função importante como um sensor intrínseco de estresse celular.[8] O SC é regulado em várias etapas, iniciação, amplificação, e no ataque à membrana. Esta regulação é necessária para prevenir o dano tecidual inadvertido[6] (Figura 1.1).

O componente celular da resposta imune inata é, também, de extrema importância. Os mastócitos são capazes de produzir, rapidamente, histamina e outras substâncias ativas em resposta à infecção, induzindo a inflamação e a reparação tecidual. Os granulócitos sanguíneos, neutrófilos, eosinófilos e basófilos, têm vida curta e são importantes na resposta imediata a parasitas e bactérias extracelulares com inflamação e vasodilatação, permitindo o rápido influxo das células imunes. Adicionalmente, os neutrófilos e os macrófagos fagocitam e destroem os patógenos e produzem citocinas



Ac: anticorpo; Ag: antígeno; C1-INH: inibidor de C1; DAF: fator acelerador de decaimento (*decay-accelerating factor*); LPS: lipopolissacarídeos; MAC, complexo de ataque à membrana (*membrane attack complex*); MASP: serinoprotease associada à MBL (*mannose binding lectin-associated serine protease*); MBL: lectina de ligação à manose (*mannose binding lectin*). *MBL/ficolinas/colectinas.

Figura 1.1 – Vias de ativação do sistema complemento.[6,7,9] Algumas proteínas reguladórias estão em cinza.

e quimiocinas que ativam e recrutam outras células imunes. Os neutrófilos podem matar microrganismos, também, pela extrusão das armadilhas extracelulares neutrofílicas (NET). As células dendríticas são células apresentadoras profissionais de antígenos com importante papel na ativação dos linfócitos da resposta imune adaptativa. As células NK são consideradas, por muitos, como um elo entre as imunidades inata e adaptativa. As células NK exercem uma resposta rápida antiviral e contra células tumorais, e por terem receptores de anticorpos, são importantes na citotoxicidade celular dependente de anticorpos. Outros grupos celulares importantes na imunidade inata são as células linfoides inatas, as células NKT e as células Tγδ.[1,3,5]

Por muito tempo, a memória imunológica era considerada exclusividade da imunidade adaptativa. Mas nos últimos anos este conceito vem

mudando, e a imunidade treinada, um termo recente, define o fato de que a imunidade inata exibe características adaptativas e uma resposta maior e mais rápida a uma nova infecção pelo mesmo patógeno. Enquanto na imunidade adaptativa este processo é por recombinação gênica, na inata ocorre uma reprogramação funcional epigenética de vias transcricionais. Todavia, a imunidade treinada é de duração mais curta e menos específica que a memória imunológica adaptativa. Este processo já foi evidenciado em várias células, como macrófagos, células dendríticas e células NK, além de células epiteliais e células-tronco. Adicionalmente à imunidade treinada periférica, as células progenitoras na medula óssea podem sofrer a ação da imunidade treinada central.[2]

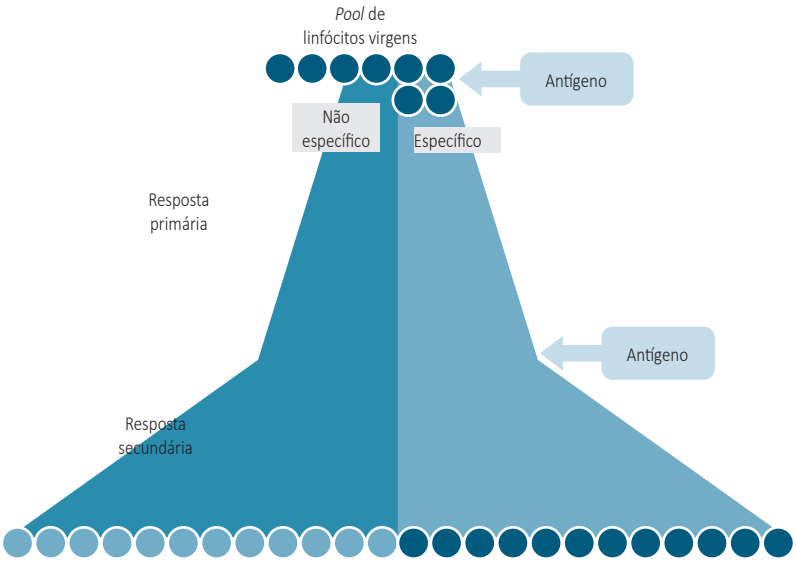
A resposta imune, pelo seu alto poder destrutivo, é estritamente regulada. Citocinas anti-inflamatórias, como a IL-10, são produzidas e inibem os macrófagos e as células dendríticas. Em vários tipos celulares existem vias de sinalização inibitórias que antagonizam as vias de ativação. E, por fim, moléculas na membrana das células do hospedeiro exercem ação inibitória, por exemplo, sobre o SC.[1]

Resposta imune adaptativa

A resposta imune adaptativa, também chamada de imunidade adquirida, usa antígenos específicos para montar estrategicamente uma resposta imune. Ao contrário do sistema imunológico inato, que ataca apenas com base na identificação de ameaças gerais, a imunidade adaptativa é ativada pela exposição a patógenos e usa uma memória imunológica para aprender sobre a ameaça e melhorar a resposta imune de acordo. Para esse fim, as células responsáveis pela resposta imune adaptativa utilizam-se de um receptor "específico". Por outro lado, a resposta imune adaptativa é muito mais lenta para responder a ameaças e infecções do que a resposta imune inata, que está preparada e pronta para lutar o tempo todo (Figura 1.2).

Células do sistema imunológico adaptativo

Ao contrário do sistema imune inato, o sistema imune adaptativo depende de apenas dois tipos de células para realizar suas tarefas: as células B e as células T. No entanto, é importante ressaltar que todas as células primárias da resposta imunológica são derivadas de células-tronco hematopoiéticas multipotentes da medula óssea. A partir dessas células-tronco, duas principais linhagens são geradas: a linhagem mieloide, que gera as células fagocíticas mononucleares (monócitos, macrófagos, células dendríticas etc.) e polimorfonucleares (neutrófilos, eosinófilos, basófilos e mastócitos etc.), as plaquetas e as hemácias; a segunda linhagem é a linfoide, que dá



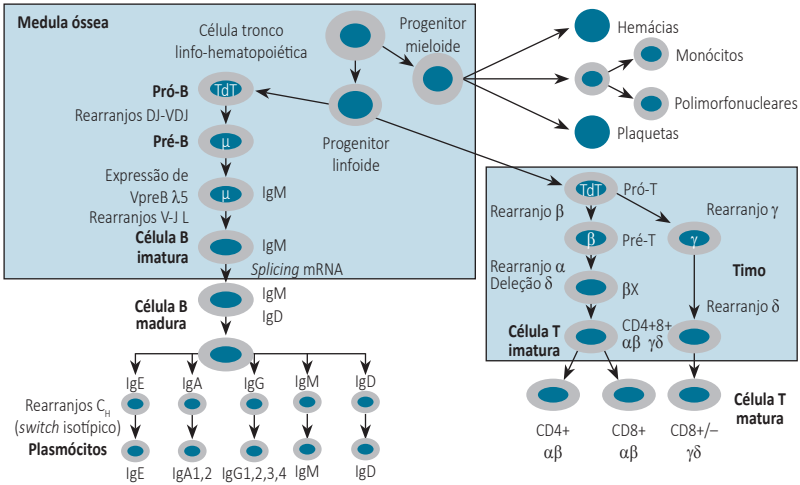
Fonte: Autoria Dr. Dewton de Moraes Vasconcelos.

Figura 1.2 – Funcionamento geral da resposta imune. A resposta adaptativa necessita de estímulos prolongados ou repetidos para gerar uma memória prolongada e eficaz.

origem aos linfócitos T e B.[10,11] Depois que essas células são geradas na medula óssea, elas precisam amadurecer e serem ativadas. Cada tipo de célula segue caminhos diferentes para suas formas finais e maduras (Figura 1.3).

Como citado anteriormente, essas células expressam receptores "específicos" que farão o reconhecimento antigênico, tanto para os linfócitos T, como para os linfócitos B. Uma das principais diferenças entre essas células é que o receptor das células T reconhece os antígenos intracelulares como os vírus, micobactérias, fungos e parasitos intracelulares e células neoplásicas, expressos nas membranas dessas células. Para tanto, as células T necessitam de "apresentação imunológica" por células da resposta inata, de modo a reconhecer o antígeno. Isso significa que as células "apresentadoras de antígenos" da resposta inata processam os antígenos, tornando-os "visíveis" para os linfócitos T em pequenos segmentos peptídicos. Por outro lado, as células B reconhecem os antígenos em sua configuração natural, não necessitando de apresentação e podendo reconhecer antígenos livres no plasma e nas secreções.

A principal pergunta nessa hora seria: se existem virtualmente infinitas possibilidades de geração de antígenos, derivados de todos os seres vivos e ina-



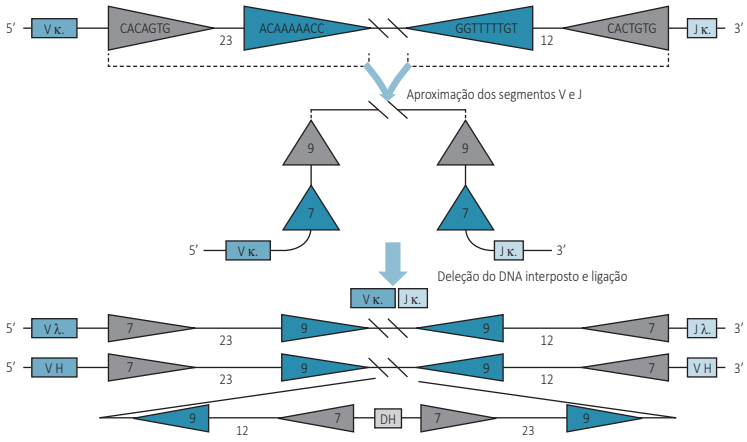
Fonte: Autoria Dr. Dewton de Moraes Vasconcelos.

Figura 1.3 – Esquema simplificado da diferenciação linfoide e mieloide na medula óssea. Em grande parte, esses processos ocorrem na medula óssea, com a exceção da diferenciação e educação dos precursores de células T no timo.

nimados com os quais somos expostos, como podem os linfócitos T e B criar tantos receptores específicos? Se tivéssemos que portar um DNA para cada receptor, nosso código genético teria que ser muito maior, inviabilizando a resposta adaptativa. Para resolver esse problema, a natureza utilizou-se de um sistema criado nos procariotos, denominado de recombinação sítio-específica.

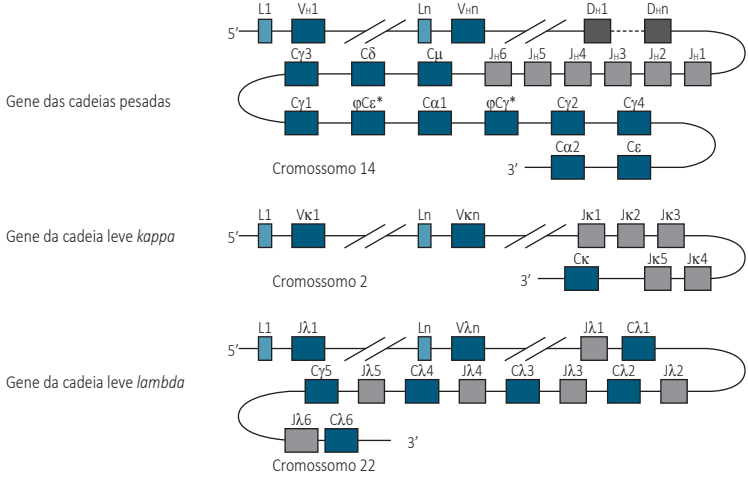
A recombinação sítio-específica (conservadora) é um tipo de recombinação genética em que a troca de fitas de DNA ocorre entre segmentos que possuem certo grau de homologia de sequência.[12-14] As enzimas conhecidas como recombinases sítio-específicas (SSR) realizam rearranjos de segmentos de DNA reconhecendo e ligando-se a sequências de DNA curtas e específicas (sítios), em que clivam a cadeia principal de DNA, trocam as duas hélices de DNA envolvidas e reúnem as fitas de DNA. Os sítios de recombinação têm tipicamente entre 30 e 200 nucleotídeos de comprimento e consistem em dois "motivos" com uma simetria de repetição invertida parcial (palíndromos), aos quais a recombinase se liga, e que flanqueiam uma sequência de cruzamento central em que a recombinação ocorre (Figuras 1.4 e 1.5).

Como esses sistemas geram a quebra das duas hélices do DNA genômico dos genes associados aos receptores dos linfócitos T e B, nossos sistemas de reparo de quebra da dupla hélice do DNA são ativados de forma a corri-



Fonte: Autoria Dr. Dewton de Moraes Vasconcelos.

Figura 1.4 – Funcionamento do sistema de recombinases, com as sequências palindrômicas que guiam a ligação dos segmentos gênicos dos genes de imunoglobulinas e dos receptores de linfócitos T, gerando grande diversidade.



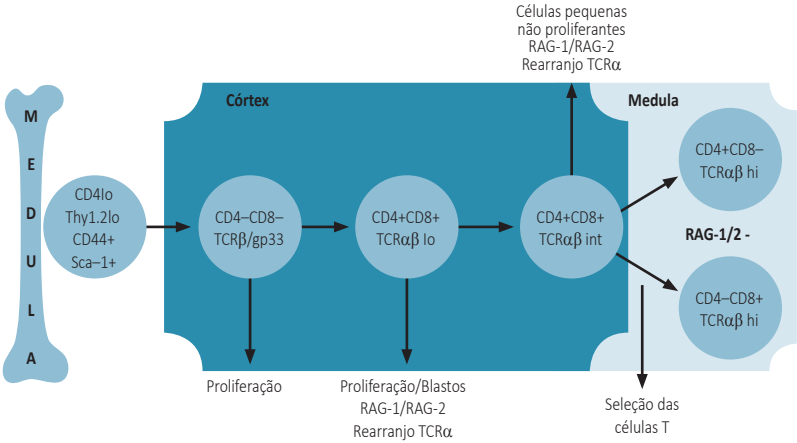
Fonte: Autoria Dr. Dewton de Moraes Vasconcelos.

Figura 1.5 – Organização dos genes de imunoglobulinas. Os genes das cadeias pesadas apresentam todos os segmentos para geração de variabilidade (V, D e J) e para as diversas cadeias constantes (Mu, delta, gama 3, gama 1, alfa 1, gama 2, gama 4, épsilon e alfa 2, respectivamente), enquanto os genes das cadeias leves, *kappa* e *lambda*, expressam os segmentos para a geração de diversidade (V e J) e os segmentos para a geração das regiões constantes dessas proteínas.

gir a grande quantidade de erros gerados nesse processo. Isso explica a relação entre os defeitos do sistema de reparo do DNA a as imunodeficiências combinadas (que serão apresentadas posteriormente neste livro).

Células T

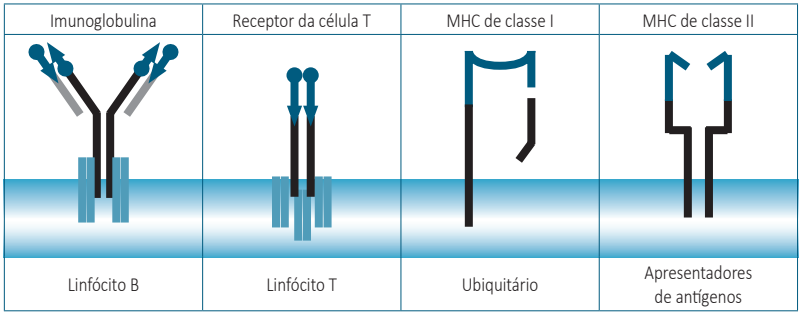
Uma vez formadas na medula óssea, as células progenitoras T migram para o timo (daí o nome "célula T") para amadurecer e se tornar células T.[15] Enquanto no timo, as células T, em desenvolvimento ou timócitos, começam a expressar receptores de células T (TCR) e outros receptores chamados receptores CD4 e CD8. Todas as células T maduras expressam receptores de células T e CD4 ou CD8, não ambos. Assim, algumas células T expressam CD4 e outras expressam CD8 (Figura 1.6).



Fonte: Autoria Dr. Dewton de Moraes Vasconcelos.

Figura 1.6 – Resumo da diferenciação dos linfócitos T no timo. No córtex ocorre a seleção positiva e, na medula, a seleção negativa.

Ao contrário dos anticorpos, que podem se ligar diretamente aos antígenos, os receptores de células T só podem reconhecer antígenos que estão ligados a certas moléculas receptoras, chamadas Complexo Principal de Histocompatibilidade Classe 1 (MHCI) e Classe 2 (MHCII). Essas moléculas do MHC são receptores de superfície ligados à membrana em células apresentadoras de antígenos, como células dendríticas e macrófagos. CD4 e CD8 desempenham um papel no reconhecimento e ativação de células T, direcionando a ligação às moléculas do MHCII ou MHCI, respectivamente (Figura 1.7).



Fonte: Autoria Dr. Dewton de Moraes Vasconcelos.

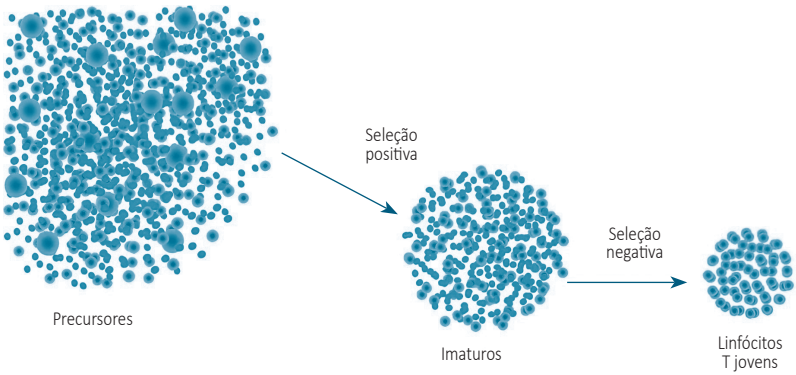
Figura 1.7 – Moléculas responsáveis pelo reconhecimento imunológico. Essas moléculas pertencem à superfamília das imunoglobulinas, moléculas com um domínio "grudento" de ligação a antígenos (azul-escuro) e um domínio constante, responsável pela função ativadora da molécula.

Os receptores de células T precisam passar por um processo chamado rearranjo (ver recombinação sítio-específica), causando a recombinação quase ilimitada de um gene que codifica os receptores de células T. O processo de rearranjo permite muita diversidade de ligação, gerando bilhões de possibilidades de receptores a partir de algumas centenas de segmentos gênicos. Essa diversidade pode, potencialmente, levar a ataques acidentais contra células e moléculas próprias, porque algumas configurações de rearranjo podem, de modo acidental, imitar moléculas e proteínas próprias de uma pessoa. As células T maduras devem reconhecer apenas antígenos estranhos combinados com moléculas de MHC próprias para montar uma resposta imune apropriada.

Para garantir que as células T funcionem adequadamente depois de maduras e liberadas do timo, elas passam por dois processos de seleção (educação tímica) (Figuras 1.8 e 1.9).[16,17]

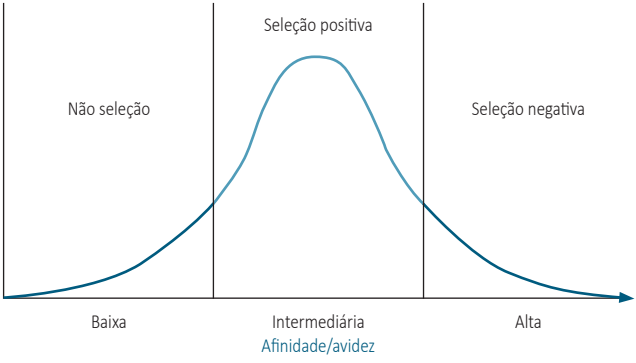
A seleção positiva garante a restrição do MHC testando a capacidade de o MHCI e o MHCII reconhecerem as moléculas do organismo expressas no timo. As células capazes de se ligar a moléculas de MHC apresentadas no timo proliferam. Por outro lado, se essas células não se ligam a moléculas expressas no timo, elas falham no processo de seleção positiva e são eliminadas por apoptose (morte por negligência).

A seleção negativa testa as capacidades de ligação dos receptores de células T que expressam CD4 e/ou CD8. Quando a avidez da ligação a moléculas de MHC próprias for muito elevada, as células são eliminadas por apoptose, devido ao risco de autorreatividade patológica. O ideal para o funcionamento normal da tolerância é quando uma célula T apresenta avi-



Fonte: Autoria Dr. Dewton de Moraes Vasconcelos.

Figura 1.8 – Milhões de precursores dos linfócitos são gerados na medula óssea e no timo. No córtex do timo ocorre a seleção positiva, com grande parte desses precursores morrendo por não reconhecerem as moléculas do MHC próprias. Na medula, em uma fase subsequente, ocorre a seleção negativa, permitindo apenas a sobrevivência de células com afinidade intermediária pelas nossas moléculas de MHC que apresentam os antígenos aos linfócitos T. Ver Figura 1.9 a seguir.



Fonte: Autoria Dr. Dewton de Moraes Vasconcelos.

Figura 1.9 – Modelo da avidez de reconhecimento do receptor de células T às moléculas de MHC próprias.

dez intermediária às moléculas de MHC próprias, permitindo que haja aumento da afinidade na presença de um antígeno estranho.[16,17]

Esses dois processos de seleção são implementados para proteger nossas próprias células e tecidos contra nossa própria resposta imune. Algumas

falhas no sistema de seleção tímica podem levar a doenças autoimunes. O mimetismo molecular de um autoantígeno por um peptídeo de um patógeno infeccioso, como bactérias e vírus, associado à molécula de MHC, pode desencadear doença autoimune devido a uma resposta imune de reação cruzada contra a infecção.

Após a seleção positiva e negativa, ficamos com três tipos de células T maduras: células T auxiliares (Th), células T citotóxicas (Tc) e células T reguladoras (Treg). As células T auxiliares expressam CD4 e ajudam na ativação de Tc, células B e outras células imunes. As células T citotóxicas expressam CD8 e são responsáveis pela eliminação de patógenos e células hospedeiras infectadas. As células T reguladoras expressam CD4 e outro receptor, chamado CD25. As células T reguladoras ajudam a distinguir entre moléculas próprias e não próprias e, ao fazê-lo, reduzem o risco de doenças autoimunes.[18]

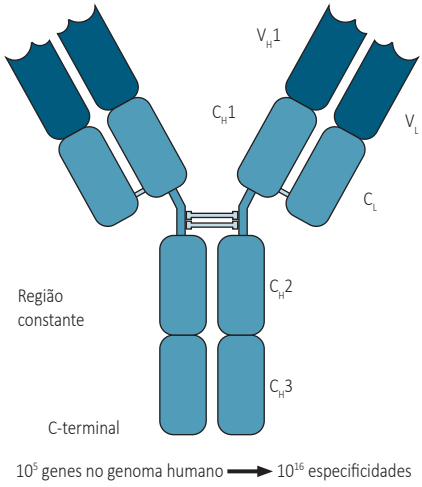
Células B

Após a formação e maturação na medula óssea, as células B virgens movem-se para o sistema linfático para circular por todo o corpo. No sistema linfático, as células B virgens encontram um antígeno, que inicia o processo de maturação da célula B.[19] As células B têm, cada uma, um dos milhões de receptores específicos de antígenos de superfície distintos gerados a partir dos genes no DNA do organismo. Por exemplo, células B virgens expressam anticorpos em sua superfície celular, que também podem ser chamados de anticorpos ligados à membrana (Figura 1.10).

O antígeno deve-se ligar efetivamente ao anticorpo ligado à membrana de uma célula B virgem para desencadear a diferenciação, ou o processo de se tornar uma das novas formas de uma célula B.

As células B de memória expressam o mesmo anticorpo ligado à membrana que a célula B virgem (naïve) original, ou a "célula B parental".[20] Os plasmócitos produzem o mesmo anticorpo que a célula B original, mas não estão ligados à membrana. Em vez disso, os plasmócitos podem secretar anticorpos. Os anticorpos secretados trabalham para identificar patógenos livres que circulam por todo o corpo, de diferentes classes (isótipos) com funções específicas para cada um desses isótipos. Quando as células B virgens se dividem e se diferenciam, tanto plasmócitos quanto células B de memória são produzidos.

As células B também expressam um receptor especializado, chamado receptor de célula B (BCR). Os receptores de células B auxiliam na ligação do antígeno, bem como na internalização e no processamento do antígeno. Os receptores de células B também desempenham um papel importante nas vias de sinalização. Depois que o antígeno é interna-



Fonte: Autoria Dr. Dewton de Moraes Vasconcelos.

Figura 1.10 – Modelo das moléculas de imunoglobulinas (Ig). As regiões de reconhecimento (em vermelho) ocorrem nas cadeias leves e pesadas da Ig e são mantidas nas células B, uma vez que sejam ativadas e se diferenciem. As regiões constantes são responsáveis pelas funções efetoras, como ativação de complemento, ligação a receptores nos fagócitos para promover a opsonização (facilitação da fagocitose) etc. As regiões constantes podem ser de cinco diferentes classes, que podem ainda ser subdivididas em subclasses, no caso da IgG (IgG1, 2, 3 e 4) e da IgA (IgA1 e IgA2).

lizado e processado, a célula B pode iniciar as vias de sinalização, assim como a liberação de citocinas, para se comunicar com outras células do sistema imunológico.

Além disso, as células B também apresentam subtipos, sendo os subtipos principais as células B1 e B2 (Tabela 1.2) e são produtoras de diferentes imunoglobulinas (Tabela 1.3).

Tabela 1.2 – Características gerais das células B1 e B2 (clássicas). Suas diferentes funções são complementares, e a memória é virtualmente restrita ao compartimento B2, assim como a necessidade de interação com os linfócitos T para potencialização de sua função

Propriedade	***Células B1***	***Células B2***
Regiões N	Poucas	Muitas
Repertório da região V	Restrito	Diversificado
Localização	Peritônio, pleura	Todos os locais
Renovação	Autorrenovação *in situ*	Medula óssea

Continua...

Tabela 1.2 – Características gerais das células B1 e B2 (clássicas). Suas diferentes funções são complementares, e a memória é virtualmente restrita ao compartimento B2, assim como a necessidade de interação com os linfócitos T para potencialização de sua função – continuação

Propriedade	*Células B1*	*Células B2*
Produção espontânea de Ig	Elevada	Reduzida
Especificidade para carboidratos	Sim	Raramente
Especificidade para proteínas	Raramente	Sim
Necessidade de auxílio T	Não	Sim
Hipermutação somática	Não	Sim
Desenvolvimento de memória	Não	Sim

Fonte: Autoria Dr. Dewton de Moraes Vasconcelos.

Tabela 1.3 – Características dos diferentes isótipos das imunoglobulinas, com suas principais funções biológicas, quantidade relativa no soro e vida média

%	*IgG*					*IgA*			*IgM*	*IgD*	*IgE*
Quantidade relativa no soro	IgG 75	IgG1 60 a 70	IgG2 14 a 20	IgG3 4 a 8	IgG4 2 a 6	IgA 15	IgA1	IgA2	10	0,2	0,004
Vida média no soro (dias)	23	23	23	7	23	6			5	3	2
Funções biológicas	Proteção do neonato Fixação de complemento Citoxicidade Opsonização					Proteção das mucosas Imunidade antiviral			Resposta precoce. Fixação de complemento	Diferenciação de linfócito B	Resposta alérgica. Imunidade antiparasitária

Fonte: Autoria Dr. Dewton de Moraes Vasconcelos.

Memória imunológica

Como o sistema imunológico adaptativo pode aprender e lembrar de patógenos específicos, ele pode fornecer defesa e proteção duradouras contra infecções recorrentes.[21] Quando o sistema imunológico adaptativo é exposto a uma nova ameaça, as especificidades do antígeno são memorizadas, de modo que somos protegidos de contrair a doença novamente. O conceito de memória imunológica se deve à capacidade do corpo de produzir anticorpos (e receptores das células T) contra diferentes patógenos.

Um bom exemplo de memória imunológica é mostrado nas vacinas. Por exemplo, a vacinação contra um vírus pode ser feita usando vírus ativo, mas enfraquecido ou atenuado, ou usando partes específicas do vírus que não estão ativas. Tanto o vírus inteiro atenuado, quanto as partículas de vírus não podem realmente causar uma infecção ativa. Em vez disso, eles imitam a presença de um vírus ativo para causar uma resposta imune, mesmo que não haja ameaças reais presentes. Ao receber uma vacina, você está expondo seu

corpo ao antígeno necessário para produzir anticorpos específicos para esse vírus e adquirir uma memória do vírus, sem experimentar a doença.

Na Tabela 1.4 encontram-se as principais características das imunidades inata e adaptativa.

Tabela 1.4 – Características da imunidade inata e adaptativa[1,3,22]

	Inata	***Adaptativa***
Especificidade	Receptores com ampla especificidade, reconhecendo moléculas compartilhadas por grupos patógenos relacionados e moléculas de células danificadas	Alta especificidade para epítopos únicos
Diversidade	Limitada. Receptores codificados por genes herdados	Muito grande. Receptores são produzidos, aleatoriamente, por recombinação somática de segmentos gênicos
Memória	Limitada*	Sim
Autotolerância	Sim	Sim
Distribuição	Não clonal	Receptores de antígenos têm distribuição clonal
Velocidade	Imediata	Lenta. Necessidade de desenvolvimento de clones específicos
Barreira	Pele, epitélio das mucosas, moléculas antimicrobianas	Linfócitos nos epitélios, anticorpos secretados nas superfícies dos epitélios
Proteínas sanguíneas	Complemento, lectinas e aglutininas	Anticorpos
Células	Várias células**	Linfócitos

*Ver imunidade treinada.[2] **Fagócitos (macrófagos e neutrófilos), mastócitos, basófilos, eosinófilos, células dendríticas, células NK, células linfoides inatas.

Referências bibliográficas

1. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S, Baker DL, Baker A. Cellular and molecular immunology. 9. ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2018.
2. Netea MG, Domínguez-Andrés J, Barreiro LB, Chavakis T, Divangahi M, Fuchs E et al. Defining trained immunity and its role in health and disease. Nat Rev Immunol. 2020;20:375–88.
3. Virella G (ed.). Medical immunology. 7th. ed. Taylor & Francis: Boca Raton; 2020.
4. Kaur BP, Secord E. Innate Immunity. Immunol Allergy Clin North Am. 2021;41:535–41.
5. McComb S, Thiriot A, Akache B, Krishnan L, Stark F. Introduction to the Immune System. Methods Mol Biol Clifton NJ. 2019;2024:1-24.
6. Brodszki N, Frazer-Abel A, Grumach AS, Kirschfink M, Litzman J, Perez E et al. European Society for Immunodeficiencies (ESID) and European Reference Network on Rare Primary Immunodeficiency, Autoinflammatory and Autoimmune Diseases (ERN RITA) Complement Guideline: Deficiencies, Diagnosis, and Management. J Clin Immunol. 2020;40:576–91.
7. Ling M, Murali M. Analysis of the Complement System in the Clinical Immunology Laboratory. Clin Lab Med. 2019;39:579–90.

8. Wenzel U, Kemper C, Köhl J. Canonical and non-canonical functions of the complement system in health and disease. Br J Pharmacol. 2021;178: 2751–3.
9. Warwick CA, Keyes AL, Woodruff TM, Usachev YM. The complement cascade in the regulation of neuroinflammation, nociceptive sensitization, and pain. J Biol Chem. 2021;297:101085.
10. Poletaev AB, Stepanyuk VL, Gershwin ME. Integrating immunity: the immunculus and self-reactivity. J Autoimmun. 2008;30:68-73.
11. Sun L, Wang X, Saredy J, Yuan Z, Yang X, Wang H. Innate-adaptive immunity interplay and redox regulation in immune response. Redox Biol. 2020; 37:101759.
12. Bode J, Schlake T, Iber M, Schübeler D, Seibler J, Snezhkov E et al. The transgeneticist's toolbox: novel methods for the targeted modification of eukaryotic genomes. Biol Chem. 2000;381:801-13.
13. Kolb AF. Genome engineering using site-specific recombinases. Cloning Stem Cells. 2002;4:65-80.
14. Turan S, Bode J. Site-specific recombinases: from tag-and-target- to tag-and-exchange--based genomic modifications. FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol. 2011;25:4088-107.
15. Luan R, Liang Z, Zhang Q, Sun L, Zhao Y. Molecular regulatory networks of thymic epithelial cell differentiation. Differ Res Biol Divers. 2019;107:42-9.
16. Speck-Hernandez CA, Assis AF, Felicio RF, Cotrim-Sousa L, Pezzi N, Lopes GS et al. Aire disruption influences the medullary thymic epithelial cell transcriptome and interaction with thymocytes. Front Immunol. 2018;9:964.
17. Passos GA, Speck-Hernandez CA, Assis AF, Mendes-da-Cruz DA. Update on Aire and thymic negative selection. Immunology. 2018;153:10-20.
18. Mikami N, Kawakami R, Chen KY, Sugimoto A, Ohkura N, Sakaguchi S. Epigenetic conversion of conventional T cells into regulatory T cells by CD28 signal deprivation. Proc Natl Acad Sci U S A. 2020;117:12258-68.
19. Cyster JG, Allen CDC. B Cell Responses: Cell Interaction Dynamics and Decisions. Cell. 2019;177:524-40.
20. Akkaya M, Kwak K, Pierce SK. B cell memory: building two walls of protection against pathogens. Nat Rev Immunol. 2020;20:229-38.
21. Palm A-KE, Henry C. Remembrance of things past: long-term B cell memory after infection and vaccination. Front Immunol. 2019;10:1787.
22. Vivier E, Malissen B. Innate and adaptive immunity: specificities and signaling hierarchies revisited. Nat Immunol. 2005;6:17-21.