

FORMAS DE DEFESA DO SISTEMA IMUNOLÓGICO CONTRA DIFERENTES TIPOS DE MICROORGANISMOS

ROBSON CABRAL VALADÃO

RESUMO

O sistema imunológico precisa estar alerta contra a diversidade de microrganismos que entram em contato com o corpo humano e impedir que haja reações maléficas. Nossa primeira barreira imunológica, a pele, possui componentes moleculares e celulares envolvidos na imunidade inata. Caso essa primeira defesa falhe, muitas vezes pela ação do próprio microrganismo que já possui meios de driblar o ataque do nosso sistema, entra em cena outros componentes moleculares e celulares mais específicos, diversificados e potentes. Cada tipo de microrganismo causa uma reação diferenciada, seja a nível molecular ou celular. O objetivo do presente resumo é justamente explicar como ocorre essa atuação específica do sistema imunológico frente a essa variedade de patógenos e seus próprios componentes de defesa. Foi utilizado como método uma revisão bibliográfica de artigos que tratam do tema na plataforma Scielo. Para bactérias extracelulares temos as barreiras naturais, como pele e mucosas, imunidade inata com proteína C reativa, sistema complemento, células NK, neutrófilos, macrófagos, anticorpos, citocinas produzidas por células T e quimiocinas. Bactérias intracelulares podem estimular tanto células T CD4 quanto células T CD8. Os vírus, na fase inicial, a defesa é feita através da imunidade inata por macrófagos, células NK e interferons, dando sequência, a ativação da imunidade adaptativa, células T CD8 com sua função de citotoxicidade, tentando provocar lise celular e posteriormente opsonização do que restar da carga viral por meio dos anticorpos, sendo ativos pela participação também das células T CD4. Os protozoários escapam do sistema imune, principalmente do inato, por seus mecanismos de conservação para o parasitismo. Ativando então a imunidade adaptativa por APCs, atuando tanto células T CD4 quanto T CD8. Helmintos, devido ao tamanho e a diversidade metabólica, ativam múltiplos mecanismos da resposta imunológica, principalmente com produção de IgE e ação de eosinófilos. Os fungos ativam principalmente os fagócitos, que tendam destruí-los pela produção de NO e de outras citocinas. As morfologias, os tamanhos, seus componentes moleculares ligado a membrana e fisiologias diversas desses microrganismos impulsionaram nosso sistema imunológico a se adaptar e adquirir novos componentes, ao logo da evolução, justamente na tentativa de impedir qualquer invasão indesejada.

Palavras-chave: imunidade inata; imunidade adaptativa; células de defesa; patógenos; infecção;

ABSTRACT

The immune system needs to be alert against the diversity of microorganisms that meet the human body and prevent harmful reactions. Our first immune barrier, the skin, has molecular and cellular components involved in innate immunity. If this first defense fails, often by the action of the microorganism itself that already has ways of circumventing the attack of our system, other more specific molecular and cellular components, diversified and powerful, enter the scene. Each type of microorganism causes a differentiated reaction, either at the molecular or cellular level. The objective of this abstract is precisely to explain how this specific action of the immune system occurs in the face of this variety of pathogens and their own defense components. A bibliographic review of articles dealing with the theme on the Scielo platform was used as a method. For extracellular bacteria we have natural barriers such as skin and mucous membranes, innate immunity with C-

reactive protein, complement system, NK cells, neutrophils, macrophages, antibodies, cytokines produced by T cells and chemokines. Intracellular bacteria can stimulate both CD4 T cells and CD8 T cells. The viruses, in the initial phase, the defense is made through innate immunity by macrophages, NK cells and interferons, following, the activation of adaptive immunity, CD8 T cells with their cytotoxicity function, trying to provoke cell lysis and later opsonization than the viral load remains through antibodies, being active by the participation of CD4 T cells. Protozoa escape from the immune system, from the innate, by its conservation mechanisms for parasitism. Then activating adaptive immunity by APCs, acting both CD4 and Cd8 T cells. Helminths, due to size and metabolic diversity, activate multiple mechanisms of immune response, with IgE production and eosinophil action. Fungi activate phagocytes, which tend to destroy them by the production of NO and other cytokines. The morphologies, sizes, their molecular components linked to membrane and various physiologies of these microorganisms have boosted our immune system to adapt and acquire new components, at the end of evolution, precisely to prevent any unwanted invasion.

Key Words: innate immunity; adaptive immunity; defense cells; pathogens; infection;

1 INTRODUÇÃO

Células e moléculas específicas constituem nosso sistema imunológico para defesa da diversidade de antígenos que entram em contato com nosso corpo diariamente. Alguns deles não causam reação ou ativação de nossas defesas. Outros, chamamos de imunógenos, são causadores de infecções, pelas reações oriundas dos próprios mecanismos defensores na tentativa de combate a esses invasores (MURPHY, 2014).

No decorrer da evolução dos organismos vivos, microrganismos foram adquirindo maneiras de driblar e/ou bloquear nossas defesas naturais. Em contrapartida, nosso sistema imunológico também evoluiu na tentativa de evitar invasões indesejadas. O próprio termo imunidade origina-se do latim *imunitas*, fazendo referência aos senadores romanos que possuíam proteção contra processos legais em seus mandados, sendo historicamente a imunidade significando proteção contra doenças, principalmente as infecciosas (ABBAS, 2019).

Microrganismos infecciosos, substâncias estranhas não infecciosas e componentes de células danificadas podem ativar nossas defesas, sendo está a principal função fisiológica do sistema imunológico, reagindo a esses microrganismos ou moléculas reconhecidas como diferentes do próprio, independentemente da reação fisiopatológica que pode causar (ROITT, 2018).

O sistema imunológico encontra-se dividido em dois, devido a algumas características particulares e tipos células envolvidos. Inicialmente, nos primórdios da evolução humana,

o sistema imune inato, ou natural, atua com especificidade limitada a grupos de microrganismos e moléculas de células lesadas do hospedeiro com moléculas similares entre si. Possui uma diversidade somente para receptores específicos codificados por genes herdados. Não fazem memória imunológica e tem como componentes as barreiras células e químicas primárias, como pele, epitélios de mucosas, moléculas antimicrobianas, sistema complemento, lectinas e aglutinas como proteínas sanguíneas e células com função de fagocitose (macrófagos, neutrófilos), células dendríticas (mais conhecidas como APCs), células *natural killer* (NK), mastócitos, basófilos e eosinófilos (ABBAS, 2019).

Devido também a evolução que ocorreu aos microrganismos contra essa primeira linha de defesa, nosso sistema foi criando sua segunda divisão chamada de imunidade adaptativa, ou adquirida, com uma especificidade muito maior para antígenos microbianos e não microbianos, a diversidade ampla, com genes sendo recombinados para formação de uma variedade de receptores celulares, criando memória a partir do primeiro contato com o invasor e tendo como barreiras células e químicas os linfócitos (células T e células B), anticorpos tanto circulando na corrente sanguínea e pela linfa quanto secretado nas superfícies epiteliais (CARVALHO, 1998). Na década de 50 houve o conhecimento desses diferentes componentes no combate a diversidade de microrganismos pela documentação da descoberta dos anticorpos atuando na destruição de bactérias extracelulares e ao longo dos anos mais pesquisas e novos achados foram sendo encontrados, trazendo à tona a atuação específica de cada componente do sistema imunológico contra a variedade de microrganismos. Como exemplo temos a subpopulação das células T em Th1, Th2 e Th3 mediada por citocinas na sua proliferação e diferenciando, e produzindo também diferentes citocinas para a imunopatogênese das doenças infecciosas (MACHADO, 2005).

O objetivo do presente resumo é explanar o conhecimento mais específico da atuação de cada tipo celular e molecular do sistema imunológico contra a variedade de microrganismos que ele entra em contato.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

Foi realizado uma revisão bibliográfica das literaturas sobre imunologia, extraíndo deles os conceitos principais e diferenciados dos tipos de imunidade. Posteriormente, pela plataforma Scielo foi realizado uma pesquisa com os descritores: imunidade inata;

imunidade adaptativa; células de defesa; patógenos; infecção; Sendo encontrado um total de 9.762 artigos relacionados. Como critério de inclusão selecionamos somente os que continham os descritos e estavam diretamente relacionados ao tema do resumo, em idioma português, sem delimitação do ano. Como critério de exclusão, artigos no idioma inglês e espanhol não foram considerados, bem como aqueles que se concentravam em patologias específicas, a forma de resposta do sistema imunológica e estudos em não humanos. Selecionamos dois artigos para realização do presente resumo devido ambos abordarem diretamente a proposta do título estudado.

2 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A proliferação e diferenciação celular do sistema imunológico está intimamente ligada com os estímulos, primeiramente internos, recebendo do próprio organismo e posteriormente externos, oriundos de microrganismos ou substâncias não microbianas reconhecidas como não- próprias. Estímulos esses na sua grande maioria de citocinas produzidas pelas próprias células, sejam elas as pluripotentes, com capacidade de divisão em diversos tipos ou aquelas já com sua linhagem determinada. Um ciclo de feedback positivo, retroalimentação que mantêm, ou procura manter, a quantidade de células e componentes de acordo com a necessidade imunológica seja de rastreamento na procura de antígenos, seja já na resposta para uma infecção instalada.

A forma como esses componentes moleculares e as células do sistema imunológico irão agir, ou seja, de qual maneira atuaram e quais citocinas serão liberadas, depende diretamente do tipo de microrganismo que elas entrarão em contato. Ou serão reconhecidos imediatamente após ultrapassarem a primeira barreira de defesa, pele e mucosas e entrarem na corrente sanguínea ou sistema linfático ou serão fagocitados e peptídeos apresentados na superfície celular por moléculas do complexo de histocompatibilidade (MHC).

Ambos os tipos de imunidade, inato e adaptativa atuam na maioria das vezes simultaneamente e são codependentes para sua ativação, continuidade de ataque ou inativação quando não existe mais ameaça.

Para bactérias extracelulares, sendo as infecções causadas pelas mesmas as mais frequentes, as barreiras naturais do organismo humano, a imunidade inata e a produção de anticorpos entraram em ação. Primeiramente a pele e mucosas com sua integridade será o primeiro desafio para entrada delas. Em seguida temos os movimentos mucociliares do

trato respiratório que eliminam aquelas que procuram essa via. Caso seja pelo trato gastrointestinal, o PH ácido do estomago destrói muitas espécies. Fluidos salivares e secreções prostáticas também atuaram como barreiras naturais.

A febre é uma das formas naturais do organismo tentar destruir também, não só bactérias extracelulares, como vírus. As citocinas pró-inflamatórias, produzidas nas fases iniciais da infecção, como fator de necrose tumoral α (TNF- α), interleucina 1 (IL-1) e interleucina 6 (IL- 6) atuam no hipotálamo, ativando os mecanismos de termorregulação do corpo, na tentativa de inibir a multiplicação. Elas também estimulam a síntese de moléculas de adesão, facilitando a passagem de células dos vasos sanguíneos para o sítio de infecção e atuam nos neutrófilos e macrófagos para produzirem óxido nítrico (NO) e destruir a bactéria, onde inicia a atuação da imunidade inata.

A ativação do sistema imunológico propriamente dito ocorre pelas células fagocitárias, sistema complemento, proteína C reativa e produção de citocinas e quimiocinas da imunidade inata. A proteína C reativa atuará como opsonina, caso haja fosfolipídios na membrana dessas bactérias, ativando assim os neutrófilos para fagocitose. Ela também possui capacidade para ativar o sistema complemento, onde a proteína C3b se liga a membrana bacteriana facilitando a opsonização e ligando-se a um receptor específico das células fagocitárias ou ao final dos processos das cascatas de sinalização das proteínas envolvidas, ocorrerá a geração do complexo de ataque a membrana (C5-C9 – MAC) que se acoplará a membrana bacteriana provocando a lise celular. Também é estimulado a síntese de TNF- α , induzindo a produção de NO que consegue destruir esses microrganismos.

As principais células envolvidas no ataque a esse tipo de microrganismos são os neutrófilos e macrófagos, destruindo aquelas que são sensíveis ao NO e peróxido de hidrogênio liberados por elas, ou com sua habilidade de fagocitose, onde no interior dessas células haverá enzimas como mieloperoxidase e outras substâncias, como azudrocidina, com propriedades microbidas. Basófilos e mastócitos são ativados por fatores do sistema complemento, C3a, C4a e C5a, liberando mediadores quimiostáticos, as quimiocinas, que junto com essas proteínas atraem leucócitos da imunidade adaptativa para o local da infecção.

Macrófagos também produziram IL-12, causando diferenciação de linfócitos T do subtipo Th0 (naive ou não específico) para Th1. Basófilos, mastócitos e macrófagos produziram IL-4, estimulando a também diferenciação de Th0 para Th2 que irão ativar linfócitos B na produção de anticorpos, entrando em cena a imunidade adaptativa.

Bactérias extracelulares que consegue driblar a fagocitose, com atividade antifagocítica

são alvos dos anticorpos. Estes opsonizam as mesmas e ligam sua porção Fc a receptores na membrana de neutrófilos e macrófagos, inibindo os bloqueadores da fagocitose e permitindo que estas células englobem esses microrganismos.

Anticorpos também podem ativar o sistema complemento, por meio da via clássica, neutralizando essas bactérias e impedindo que elas aderem a mucosas do trato gastrointestinal e respiratório.

Bactérias intracelulares são aquelas específicas com a capacidade de bloquear as ações das vesículas enzimáticas imunológicas e dos fagolisossomos, podendo sobreviver dentro da célula, nutrir e se reproduzir sem interferência. A sobrevivência dentro de macrófagos é sua principal característica, onde podem escapar de qualquer ação da imunidade inata ou adaptativa no meio extracelular.

Quando o macrófago consegue fragmentar essas bactérias, utilizam peptídeos delas para serem ligados a moléculas MHC e apresentadas aos linfócitos. A apresentação através de MHC classe II ativa linfócitos T CD4 que secretam interferon- γ (INF- γ), potencializando a produção de NO intracelular para destruição da bactéria. Se a apresentação for por meio de MHC classe I, ocorrerá a ativação de linfócitos CD8, ou citotóxicos, que destruirão o macrófago infectado por meio da ativação de apoptose.

A principal causa de mortalidade da população envolvendo microrganismos está ligada às doenças virais. Desencadeadas pela necessidade que o vírus tem de utilizar nossas células para sua reprodução, acarretando a destruição delas e liberando de novas cepas, que irão reinfetar outras células repetindo o ciclo. Para eles, macrófagos e células NK serão as primeiras a tentarem destruí-los nas fases iniciais da infecção.

Células infectadas por vírus produzem interferons tipo I (INF- α e INF- β), com a propriedade de proteger células não infectadas. O INF- γ irá atuar ativando macrófagos potencializando sua ação para destruição viral e células NK, fazendo-as produzirem granzima e perforina, que destruirão células já infectadas. Paralelo a isso, macrófagos também produzem IL-12, que estimulam ainda mais as células NK, com sua citotoxicidade, a produzir mais INF- γ , aumentando o potencial microbicida presente nesse específico processo de retroalimentação.

Essa forma de defesa da imunidade inata contra os vírus está representada na figura 1.

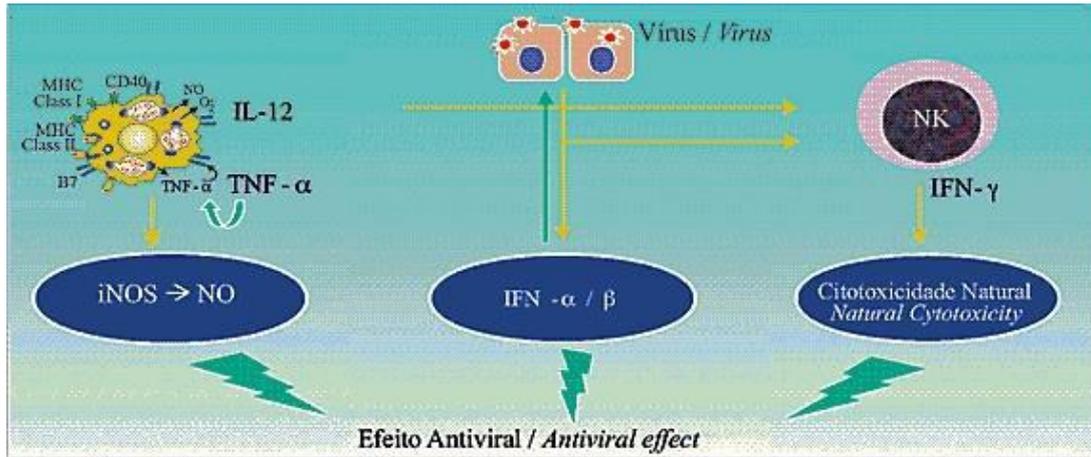


Figura 1: Os diversos mecanismos de atividade antiviral na imunidade inata

Entrando na imunidade adaptativa, ocorre ativação das células T CD4, que irão ativar células B para produção de anticorpos. Esses anticorpos neutralizaram os vírus que se encontram extracelularmente, seja no início da infecção ou quando ocorre a destruição de uma célula e liberação deles na corrente para infectar outra, impedindo que haja penetração. Ligam-se também a células já infectadas, sinalizando as células NK para que atuem destruindo-as.

Ocorre também produção e liberação de granzimas e perforinas pelas células T CD8 quando reconhecem antígenos virais apresentados por moléculas MHC I de células já infectadas, causando lise e destruição viral.

Naqueles hospedeiros que já estão sensibilizados, seja por infecção anterior ou imunização, a ação dos anticorpos é mais rápida, devido as células de memórias, interceptando esses vírus antes que possam encontrar uma célula não infectada, ou a infecção torna-se amenizada, podendo até ser assintomática. A figura 2 mostra a associação dessas infecções virais e suas patologias.

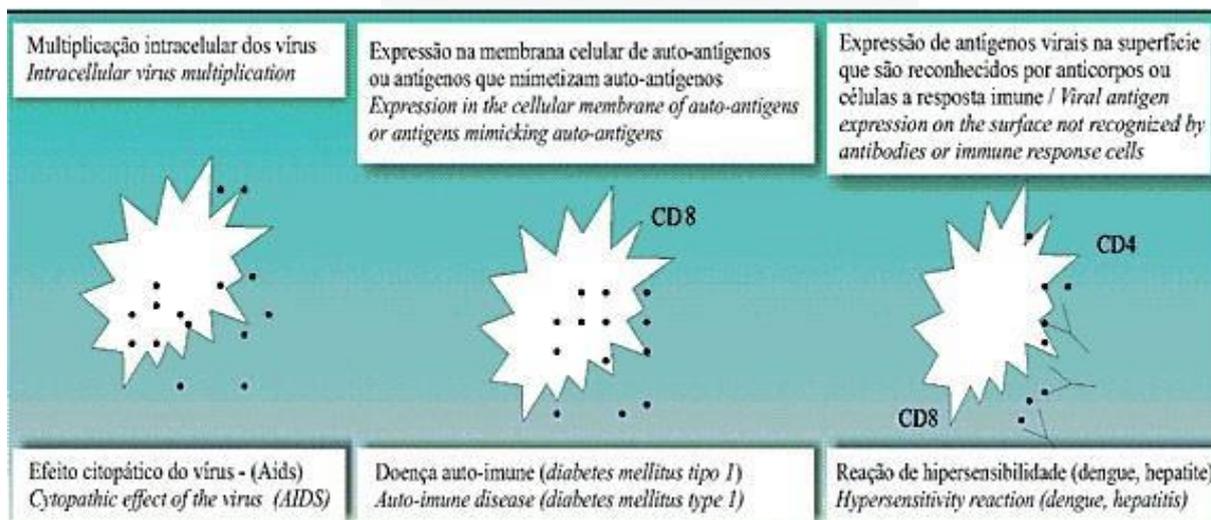


Figura 2: Patologia Associada a Infecções Virais

Outro microrganismo intracelular com grande capacidade de bloqueio das agressões do sistema imunológico e conseguem sobreviver dentro das células por longos períodos são os protozoários. Eles possuem mecanismos de neutralização inicial do sistema complemento, já driblando a imunidade inata logo que infectam o hospedeiro.

Na resposta adaptativa são ativados os linfócitos T CD4 via ligação de receptor de MHC II oriundos de macrófagos e células dendríticas infectadas. Essas mesmas células podem expressar em sua superfície MHC I, ativando também linfócitos T CD8. O quadro 1 mostra esses mecanismos de defesa.

Protozoários <i>Protozoans</i>	Células predominantemente infectadas <i>Predominantly infected cells</i>	Mecanismos de defesa <i>Protection Mechanism</i>
<i>Leishmania</i>	Macrófagos / <i>Macrophages</i>	Produção de IFN- γ , NO e citotoxicidade por célula CD8 <i>Production of IFN-γ, NO and cytotoxicity by CD8 cell</i>
<i>Ameba</i>	Neutrófilos, macrófagos / <i>Neutrophil, macrophages</i>	Produção de IFN- γ e NO / <i>Production of IFN-γ and NO</i>
<i>T. cruzi</i>	Cardiomiócitos / <i>Cardiomyocytes</i>	Citotoxicidade por células CD8, ativação de macrófagos por células CD4 e produção de NO <i>Cytotoxicity by CD8 cells, activation of macrophages by CD4 cells and NO production</i>
<i>Toxoplasma gondii</i>	Células do SNC, olhos, músculos, outras <i>SNC cells, eyes, muscles, others</i>	Produção de NO por macrófagos ativados pelas células TCD4+ e TCD8+ <i>NO production by macrophages activated by TCD4+ and TCD8+ cells</i>
<i>Plasmodium</i>	Hepatócitos / <i>Hepatocytes</i>	Citotoxicidade por células TCD8+ e produção de IFN- γ , TNF- α e NO <i>Cytotoxicity by TCD8+ cells and production of of IFN-alpha, TNF-alpha and NO</i>

Quadro 1: Principais Mecanismos de Defesa Contra Protozoários

A ativação de células T do subtipo TH2 por protozoários pode ser mais maléfica para o hospedeiro, em uma resposta exacerbada devido as citocinas que são liberadas e suas ações no dano tecidual e fatores inflamatórios. Os neutrófilos atuaram principalmente no combate a amebíase, células CD4 e CD8 na doença de Chagas e na malária há uma grande produção de TNF- α e NO, potencializando nessas doenças essa reação mais prejudicial que benéfica.

O sistema imunológico precisa de um equilíbrio muito maior para combater protozoários do que outros microrganismos, justamente para conter o parasita sem provocar grande destruição tecidual.

Os fagócitos estão presentes como principal mecanismo de defesa contra os fungos, produzindo NO na tentativa de destruí-los. O INF- γ aumentará a funcionalidade de macrófagos e neutrófilos também tentando combatê-los. São microrganismos mais oportunistas, aproveitando-se de uma depressão ou imunossupressão do sistema imunológico para infectar o organismo e sobreviver, bem como seus locais mais propícios para alojamento sejam unhas, onde não há atuação possibilidade de atuação de células do sistema imunológico, como a pele, mais precisamente a epiderme, onde não há circulação sanguínea, ou seja, também sem possibilidade da chegada de células imunológicas ou moléculas protetoras, mas grande deposito de células mortas que sejam como nutrientes para eles.

Helmintos são os maiores, com atividade metabólica mais elaborada em comparação aos outros parasitas e membranas de revestimento com receptores mais complexos para elaboração de uma recombinação gênica no organismo humano produtora eficaz de anticorpos contra eles.

Alguns conseguem viver por anos no hospedeiro devido também a evolução que tiveram em seus mecanismos de escape ao reconhecimento do sistema imunológico. Um bem elaborado exemplo é a cobertura de antígenos do hospedeiro pelo *Schistosoma mansoni* que deixa de ser estranho para o organismo.

Pela imunidade adaptativa, a produção de IL-4, IL-5 e IL-13 pelas células T CD4 e T CD8 induzem a produção de anticorpos IgE para tentar destruí-los e ativação de eosinófilos, as principais células atuantes na defesa contra helmintos. IgE também se liga a basófilos e mastócitos ativando-os a produzirem e liberarem histaminas e outros mediadores moleculares que podem levar a destruição desses microrganismos. A IL-4 e

IL-13 juntas aumentam a produção e liberação de fatores de inflamação, secreção de muco e aumento do peristaltismo, na tentativa de expulsar vermes já adultos.

4 CONCLUSÃO

A explanação do resumo traz um conhecimento mais conciso sobre as formas que o sistema imunológico, com seus mediadores moleculares e células atuam contra microrganismos em geral e o modo desses microrganismos driblarem, neutralizarem ou bloquearem as defesas do organismo. Compreendemos a funcionalidade desse sistema de uma forma generalizada, primeiramente como o próprio sistema imunológico se comporta com suas divisões e como esses microrganismos, partindo daqueles evolutivamente mais simples até os mais complexos, atuam. Existem a necessidade de mais pesquisas, principalmente uma revisão integrativa elaborada para atualização desses saberes, pois eles encontram-se espalhados em diversas publicações, evidências pela quantidade que foram encontradas usados os descritores, mas não mais centradas em uma única. Reforço desse argumento é justamente pelo ano de produção de ambos os artigos que foram utilizados para realização deste.

A bibliográfica física atual procura sempre trazer edições com as novas descobertas realizadas pela ciência em suas pesquisas, porém, também, de uma forma generalizada de compreensão.

Muito ainda há que ser descoberto acerca da gama variedade de componentes e suas funcionalidades do sistema imunológico, bem como a necessidade de novas publicações centradas no tema, principalmente pelos avanços com novas investigações e revelação de espécies que há dez anos ainda não havia. Ou seja, conhecer de uma forma generalizada auxilia na compreensão da fisiopatologia de cada microrganismos, porém, para cada um há espécies diferenciadas, com a diversidade morfológica, metabólica e de defesa que eles utilizam para continuarem existindo e que precisam ser compreendidas para elaborar novas terapêuticas, bem como maneiras de prevenção antes do contato deles com o organismo humano.

REFERÊNCIAS

ABBAS, K.A.; LICHTMAN, A. H.; PILLAI, S. Imunologia celular e molecular. 9^a ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2019.

CARVALHO, B. T. C.; NUDELMAN, V.; SAMPAIO, M. M. S. C. Mecanismos de defesa contra infecções. **Jornal de Pediatria**. Rio de Janeiro; 74(sup.1): S3-S11, nov-dez. 1998.

MACHADO, P. R. L. et al. Mecanismos de resposta imune às infecções. **Anais Brasileiros de Dermatologia**. Rio de Janeiro; 79(6): 647-664, nov-dez. 2004.

MURPHY, K. *Imunobiologia de Janeway*. 8ª ed. Porto Alegre: Artmed, 2014.

ROITT, I. M. cols. *Fundamentos de imunologia*. 13ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2018.