

CAPÍTULO 2

O SISTEMA IMUNOLÓGICO

Neste capítulo será feita uma revisão sobre o sistema imunológico dos animais vertebrados visando fundamentar os aspectos biológicos necessários ao desenvolvimento e formalização da engenharia imunológica como um novo paradigma de computação. A ênfase é dada a uma visão sistêmica da imunologia, tentando apresentar uma perspectiva de processamento de informação, como arquitetura, mecanismos e princípios imunológicos incorporados. Particular atenção será dada ao princípio da seleção clonal e aos mecanismos de maturação de afinidade, além da teoria da rede imunológica.

“Mente e saúde . . . O homem é o único ser vivo capaz de ser seu próprio agente agressor, através de seus pensamentos, angústias e inseguranças diante da vida” – L. V. Bonamin

2.1. Introdução

A palavra *imunologia* é derivada do Latim *immunis* ou *immunitas* cujo significado é “isento de carga”, sendo que a carga pode referir-se a uma taxa monetária imposta ao cidadão, uma regra ou lei de restrição de direitos e liberdade, ou uma enfermidade. Indivíduos que não sucumbem a uma doença quando infectados são ditos *imunes* e o status de uma resistência específica a uma determinada doença é chamado de *imunidade*.

Definição 2.1: A *imunologia* é o ramo da biologia responsável pelo estudo das reações de defesa que conferem resistência às doenças (Klein, 1990).

Definição 2.2: O sistema que defende o animal contra o ataque constante de *microorganismos* é chamado de *sistema imunológico* (Tizard, 1995).

O sistema imunológico é fundamental para a sobrevivência do animal e, por isso, precisa atuar de forma eficiente. Existe uma grande quantidade de componentes e mecanismos distintos atuando no sistema imunológico. Alguns destes elementos são otimizados para defender contra um único invasor enquanto outros são direcionados contra uma grande variedade de *agentes infecciosos*.

Existe uma redundância considerável no sistema imunológico, de forma que vários mecanismos de defesa sejam ativados contra um único invasor. Sob o ponto de vista tanto biológico quanto de engenharia, a presença de mecanismos de *aprendizagem* e *memória* são características fundamentais do sistema imunológico. Ele possui a capacidade de extrair

informações dos agentes infecciosos e disponibilizá-las para uso futuro em casos de novas infecções pelos mesmos agentes ou agentes similares.

Este capítulo visa introduzir não apenas aqueles conceitos do sistema imunológico utilizados no desenvolvimento da engenharia imunológica, mas também apresentar uma visão genérica dos principais elementos e processos envolvidos em uma resposta imune, de forma que o leitor adquira subsídios para compreender outras abordagens de sistemas imunológicos artificiais.

O capítulo inicia com um breve histórico da pesquisa em imunologia, seguido de uma visão geral dos princípios e mecanismos de defesa do sistema imune, enfatizando o sistema adaptativo. O capítulo é concluído com um estudo sobre a teoria da rede imunológica.

2.2. Breve Histórico da Pesquisa em Imunologia

A imunologia é uma ciência relativamente nova. Sua origem é atribuída à Edward Jenner, que descobriu, há aproximadamente 200 anos, em 1796, que a vacínia (ou *cowpox*), induzia proteção contra a varíola, uma doença freqüentemente fatal. Jenner batizou seu processo de *vacinação*, uma expressão ainda utilizada para descrever a inoculação de indivíduos sãos, com amostras atenuadas ou mortas de agentes causadores de doenças, objetivando a proteção futura contra a enfermidade (Janeway *et al.*, 2000).

Quando Jenner introduziu a vacinação, ele nada sabia sobre os agentes infecciosos que causam as doenças. No século XIX, Robert Koch provou que as doenças infecciosas eram causadas por *microorganismos patogênicos*, cada qual responsável por uma determinada *enfermidade* ou *patologia*. Atualmente, existem quatro grandes categorias de microorganismos causadores de doença ou *patógenos*: os *vírus*, as *bactérias*, os *fungos* e os *parasitas*.

As descobertas de Koch e outros pesquisadores do século XIX possibilitaram o desenvolvimento da imunologia, estendendo a vacinação para outras doenças. Por volta de 1880, Louis Pasteur projetou com sucesso uma vacina contra a cólera aviária e desenvolveu uma vacina anti-rábica também bem sucedida na inoculação de uma criança mordida por um cão raivoso. Tantos triunfos práticos resultaram na busca pelos mecanismos de proteção imunológica.

Pasteur, embora bem sucedido no desenvolvimento de vacinas, possuía muito pouco conhecimento sobre os mecanismos envolvidos no processo de *imunização*. Ele sugeriu que organismos na vacina eram capazes de remover nutrientes essenciais do corpo e, assim, evitar o crescimento e proliferação dos agentes causadores de doença. Aproximadamente dez anos mais tarde, em 1890, Emil von Behring e Shibasaburo Kitasato demonstraram que a proteção induzida pelos processos de vacinação não se devia a remoção de nutrientes, mas estavam associadas ao surgimento de fatores de proteção no soro dos indivíduos vacinados. Estas substâncias foram denominadas de *anticorpos*, as quais se ligavam especificamente e eram capazes de neutralizar os agentes infecciosos. Emil von Behring recebeu, em 1901, o primeiro prêmio Nobel em medicina pelo seu trabalho sobre a produção de anticorpos (Tizard, 1995).

A primeira grande controvérsia em imunologia surgiu quando Elie Metchnikoff demonstrou em 1882, primeiro em animais invertebrados e depois nos mamíferos, que algumas células eram capazes de “comer” microorganismos. Estas células foram denominadas de *fagócitos*, e ele propôs que elas compunham o principal mecanismo de defesa contra estes microorganismos. Ele sugeriu que os anticorpos apresentavam pouca importância no sistema imunológico. O conflito quanto à relevância dos fagócitos e anticorpos foi resolvido em 1904 quando Almroth Wright e Joseph Denys demonstraram que os anticorpos eram capazes de se ligar a bactérias e promover a sua destruição pelos fagócitos (Tizard, 1995).

Ainda na última década do século XIX, Paul Ehrlich formulou uma teoria denominada de *teoria da cadeia lateral* (*side-chain theory*). A principal premissa desta teoria era a de que a superfície dos *glóbulos brancos* ou *leucócitos* (células mediadoras do sistema imunológico) está coberta com diversas *cadeias laterais*, ou *receptores*, que formam ligações químicas com os *antígenos* encontrados (Cziko, 1995). De forma ampla, *antígenos* correspondem a quaisquer moléculas capazes de serem reconhecidas pelo sistema imune (URL 1; Dreher, 1995; Timmis, 2000; Janeway *et al.*, 2001). Dado qualquer antígeno, pelo menos um destes receptores seria capaz de reconhecer e se ligar a ele. A informação essencial para a produção de todos os anticorpos necessários seria *providenciada* pelos genes do animal. Por esta razão, esta teoria também é conhecida como *germinal* (ou *providencial*), referindo-se ao conjunto total de genes (*genoma*) que é transmitido de um organismo ou par de organismos para seus descendentes. Ele também verificou um crescimento explosivo na produção de anticorpos após a exposição a um dado antígeno e desenvolveu uma técnica para estimar a quantidade de anticorpos no sangue. Em sua teoria, o contato com um dado antígeno seria responsável por *selecionar* e *estimular* uma célula a sintetizar aqueles receptores particulares, que seriam posteriormente secretados para a corrente sanguínea sob a forma de anticorpos. Estas características de seleção e estimulação celulares também permitem a caracterização da teoria de Ehrlich como *seletivista*, uma vez que os antígenos seriam os responsáveis pela seleção de células pré-existentes cujos receptores apresentam uma alta *afinidade* ao estímulo antigênico (Silverstein, 1985). A *afinidade* corresponde à força de ligação entre moléculas como, por exemplo, um antígeno e um anticorpo. O prêmio Nobel de 1908 foi dividido por Ehrlich e Metchnikoff.

No período entre 1910 e 1930, experimentos desenvolvidos por Obermayer, Pick e principalmente por Jules Bordet e Karl Landsteiner com *haptens artificiais* (antígenos inexistentes na natureza, ou seja, artificialmente sintetizados), levaram ao abandono, por mais de meio século, da *teoria seletivista* de Ehrlich. Jules Bordet recebeu o prêmio Nobel em 1919 pelo descobrimento de um conjunto de proteínas que atuam juntas no ataque a formas extracelulares de agentes patogênicos. Este conjunto de proteínas foi denominado de *sistema complemento*, ou simplesmente *complemento*. Em 1930, Karl Landsteiner recebeu o prêmio Nobel pela identificação dos diferentes tipos sanguíneos, resultando no sucesso dos procedimentos de transfusão de sangue.

Entre 1914 e 1955 predominava o ponto de vista de que era inconcebível que qualquer teoria seletivista sobre a formação de anticorpos estivesse correta (Piattelli-Palmarini, 1986). As propostas teóricas originadas no período de 1930 a 1950 foram principalmente de

caráter sub-celular. As atenções se concentraram na biosíntese de moléculas de anticorpos produzidas pelas células. A conclusão foi de que o antígeno deveria trazer para a célula as informações referentes à estrutura complementar da molécula de anticorpo, introduzindo uma teoria chamada de *instrucionista (template instruction theory)*. Os primeiros trabalhos conhecidos na linha instrucionista foram executados por Breinl e Haurowitz, e posteriormente desenvolvidos e defendidos pelo ganhador do prêmio Nobel Linus Pauling (Jerne, 1974a; Cziko, 1995). Pauling postulou que todos os anticorpos possuem a mesma seqüência de *aminoácidos*, mas que sua conformação tridimensional seria determinada durante a síntese por contato direto com o antígeno, que serviria como um *padrão* ou *molde (template)*.

As teorias seletivistas da formação de anticorpos foram reavivadas por Niels K. Jerne logo em seguida, nos anos 50. Jerne assumiu que uma população diversa de anticorpos naturais surge durante o desenvolvimento, mesmo na ausência de antígenos. O antígeno se combinaria através da seleção de anticorpos circulantes contendo estruturas complementares a este antígeno. A qualidade de uma resposta a um dado antígeno dependeria da concentração dos anticorpos circulantes e poderia ser melhorada pela exposição prévia ao antígeno.

Restou a McFarlane Burnet (e também a Talmage) assumir que cada célula produz e expressa em sua superfície um único tipo de molécula de anticorpo, e que o *evento seletivo* é o estímulo dado pelo antígeno, sendo que aquelas células que produzem anticorpos complementares a ele irão se proliferar (*expansão clonal*) e secretar anticorpos. Nesta *teoria da seleção* (ou *expansão clonal*, Burnet (1959) assumiu que a diversidade dos anticorpos era gerada por processos aleatórios, como *mutação somática*, durante o período pré-natal, de forma que logo após o nascimento, o animal teria um *repertório fixo de anticorpos*. Além disso, ele postulou a morte de qualquer célula portadora de anticorpos capazes de reconhecer *antígenos próprios*, denominadas *células auto-reativas*, durante este período de geração de diversidade (Bell & Perelson, 1978). Peter Medawar confirmou experimentalmente a teoria da seleção clonal proposta por Burnet. Estes estudos sobre como o organismo reage aos agentes externos e apresentam *tolerância* (ausência de reação) às células do próprio organismo, resultaram em mais um prêmio Nobel na imunologia para Medawar e Burnet.

Em 1971, Jerne argumentou que a eliminação de células auto-reativas fornecia um mecanismo poderoso de *seleção negativa* favorecendo a diversidade celular frente à possibilidade de reconhecer antígenos muito parecidos com o próprio. Considerações sobre como os antígenos próprios, particularmente aqueles das moléculas de anticorpo, denominados de *idiotopos*, poderiam afetar a geração de diversidade e a regulação das respostas imunes, levaram Jerne a propor sua *teoria da rede imunológica* (Jerne, 1973, 1974a,b, 1984, 1985), que lhe rendeu um prêmio Nobel em 1984.

Mais recentemente, Susumo Tonegawa (1983) formalizou seu estudo sobre *estrutura e geração da diversidade das moléculas de anticorpo*, propondo que no genoma de uma célula germinal está contida, em múltiplos segmentos gênicos ao longo de um cromossomo, a informação genética para codificar uma molécula de anticorpo. Ele demonstrou como os anticorpos são gerados e como eles se combinam a uma grande variedade de moléculas.

Dessa forma, ele contribuiu para resolver um importante dilema da imunologia: ‘Como, partindo de um genoma finito, é possível sintetizar uma diversidade de receptores capaz de reconhecer uma variedade praticamente infinita de agentes patogênicos?’. Este trabalho garantiu mais um prêmio Nobel para a imunologia no ano de 1987.

Nos últimos anos, grande parte dos estudos em imunologia tem se concentrado nos problemas da *apoptose celular, apresentação de antígenos, citocinas, regulação e maturação da resposta imune, memória imunológica, doenças auto-imunes, vacinas de DNA e sinalização intra- e intercelular*.

Dentre os principais desafios da imunologia para o século XXI, Abbas & Janeway (2000) destacam o aumento da compreensão dos mecanismos de controle da *resposta imune adaptativa*, de forma que seja possível convertê-la de um estado agressivo para um estado benigno em situações como resposta a *alérgenos*, antígenos próprios (doenças auto-imunes) e *tecidos transplantados*. Além disso, um aumento na eficácia das respostas a certos vírus como do HIV, malária, tuberculose e a alguns tumores também poderia ser alcançado através da manipulação da *resposta imune adaptativa*.

A Tabela 2.1 resume as principais tendências e seus respectivos pesquisadores no campo da imunologia até o início dos anos 90.

Tabela 2.1. Períodos da história da imunologia (adaptado de Jerne, 1974a).

Tendências	Período	Pioneiros	Noções
Aplicação	1796-1870	Jenner E Koch R	Imunização Patologia
	1870-1890	Pasteur L Metchnikoff E	Imunização Fagocitose
Descrição	1890-1910	von Behring E & Kitasato S Ehrlich P	Anticorpos Receptores celulares
	1910-1930	Bordet J Landsteiner K	Especificidade/Complemento Haptenos/Tipos sanguíneos
Mecanismos (Sistema)	1930-1950	Breml & Haurowitz Pauling L	Síntese de anticorpos Instrucionismo
	1950-1980	Burnet J & Talmage Jerne N	Seleção clonal Rede e interação celular
Molecular	1980-1990	Tonegawa S	Estrutura e diversidade de receptores de antígenos

2.3. Princípios Fundamentais e Elementos Constituintes

O sistema imunológico representa a principal barreira do hospedeiro contra as infecções, e tem a capacidade de realizar uma resposta rápida e efetiva contra os patógenos invasores. Além disso, pode elaborar um outro tipo de resposta igualmente eficaz, porém mais lenta e duradoura. Estes dois tipos de respostas são efetuadas pelos *sistemas imune inato e adaptativo*, respectivamente.

Ambos os sistemas (inato e adaptativo) dependem da atividade das *células brancas*, ou *leucócitos*. A imunidade inata é mediada principalmente pelos *macrófagos* e *granulócitos*, enquanto a imunidade adaptativa é mediada pelos *linfócitos*, como ilustrado na Figura 2.1.

As células do *sistema imune inato* estão imediatamente disponíveis para o combate contra uma ampla variedade de patógenos, sem exigir prévia exposição aos mesmos, e atuam do mesmo modo em todos os indivíduos normais. Os *macrófagos* e *neutrófilos* possuem a capacidade de ingerir e digerir vários microorganismos e partículas antigênicas. O macrófago também possui a habilidade de apresentar antígenos a outras células, sendo portanto denominado de *célula apresentadora de antígeno* (APC – *antigen presenting cells*). Os granulócitos, ou *leucócitos polimorfonucleares*, constituem um grupo de células com núcleos multilobulados contendo *grânulos* citoplasmáticos preenchidos com elementos químicos (*enzimas*), como ilustrado na Figura 2.2. Os neutrófilos são os elementos celulares mais numerosos e importantes da resposta imune inata, e também têm a capacidade de ingerir patógenos. Os *eosinófilos* são importantes principalmente na defesa contra infecções por parasitas, e a função dos *basófilos* ainda não é bem conhecida (Janeway *et al.*, 2000).

Uma *resposta imune específica*, como a produção de anticorpos a um determinado agente infeccioso, é conhecida como uma *resposta imune adaptativa*. Os anticorpos são produzidos pelos linfócitos B (ou células B) em resposta a infecções, e sua presença em um indivíduo reflete as infecções às quais o mesmo já foi exposto. Os linfócitos são capazes de desenvolver uma memória imunológica, ou seja, reconhecer o mesmo estímulo antigênico caso ele entre novamente em contato com o organismo, evitando assim o re-estabelecimento da doença (Sprent, 1994; Ahmed & Sprent, 1999). Assim, a resposta imune adaptativa aperfeiçoa-se a cada encontro com um antígeno.

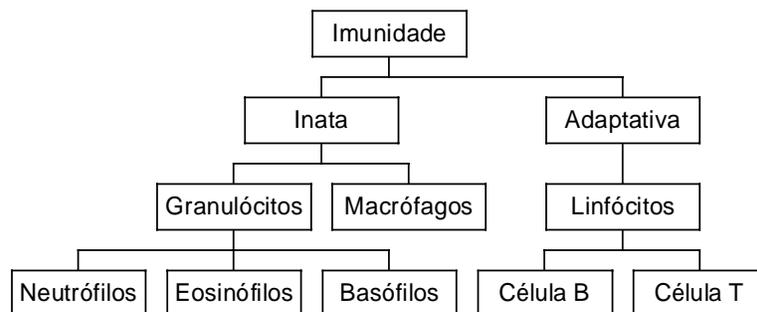


Figura 2.1. Mecanismos de defesa e seus principais mediadores.



Figura 2.2. Grânulos preenchendo os granulócitos ou leucócitos polimorfonucleares.

Os *linfócitos* que medeiam uma resposta imune adaptativa são responsáveis por *reconhecer* e *eliminar* os agentes patogênicos, proporcionando a imunidade duradoura, a qual pode ocorrer após a exposição a uma doença ou vacinação. A grande maioria dos linfócitos encontra-se em estado inativo, e possuirão atividade quando houver algum tipo de interação com um estímulo antigênico, necessário para a ativação e proliferação linfocitária. Existem dois tipos principais de linfócitos: *linfócitos* B (ou *células* B) e *linfócitos* T (ou *células* T), como ilustrado na Figura 2.1. As células B e T expressam, em suas superfícies, receptores de antígeno altamente específicos para um dado determinante antigênico (Seção 2.7).

Enquanto a resposta imune adaptativa resulta na imunidade contra a re-infecção ao mesmo agente infectante, a resposta imune inata permanece constante ao longo da vida de um indivíduo, independente da exposição ao antígeno (Scroferneker & Pohlmann, 1998). Esta é uma importante diferença entre a resposta adaptativa e a resposta inata. Em conjunto, os sistemas inato e adaptativo contribuem para uma defesa notavelmente eficaz, garantindo que, embora passemos nossas vidas cercados por germes potencialmente patogênicos, apresentemos resistência às enfermidades. Devido à grande importância do sistema imune adaptativo, ele será estudado em maiores detalhes na Seção 2.6.

2.4. Mecanismos Básicos de Defesa do Sistema Imunológico

Nosso corpo é protegido por uma grande variedade de células e moléculas que operam em harmonia, sendo que o alvo principal de uma resposta imunológica é o antígeno (Ag). A Figura 2.3 apresenta um esquema simplificado dos principais mecanismos de reconhecimento e ativação do sistema imunológico.

Células apresentadoras de antígeno (APCs) especializadas, como macrófagos, circulam pelo corpo ingerindo e digerindo os patógenos encontrados, fragmentando-os em *peptídeos* antigênicos (Nossal, 1993) (I). Partes destes peptídeos se ligam a moléculas do *complexo de histocompatibilidade principal* (MHC – *major histocompatibility complex*) e são apresentados na superfície celular (II) sob a forma de um *complexo MHC/peptídeo* (Seção 2.7.2). As *células* T possuem receptores de superfície (Figura 2.6(b)) que têm a função de reconhecer diferentes complexos MHC/peptídeo (III). Uma vez *ativados* pelo reconhecimento MHC/peptídeo, as células T se dividem e secretam *linfocinas* (sinais químicos) que mobilizam outros componentes do sistema imunológico (IV). Diferente dos receptores das células T, entretanto, os receptores das células B são capazes de reconhecer partes livres solúveis dos antígenos, sem as moléculas do MHC (V). As *células* B, que também possuem moléculas receptoras de especificidade única em suas superfícies, respondem a estes sinais.

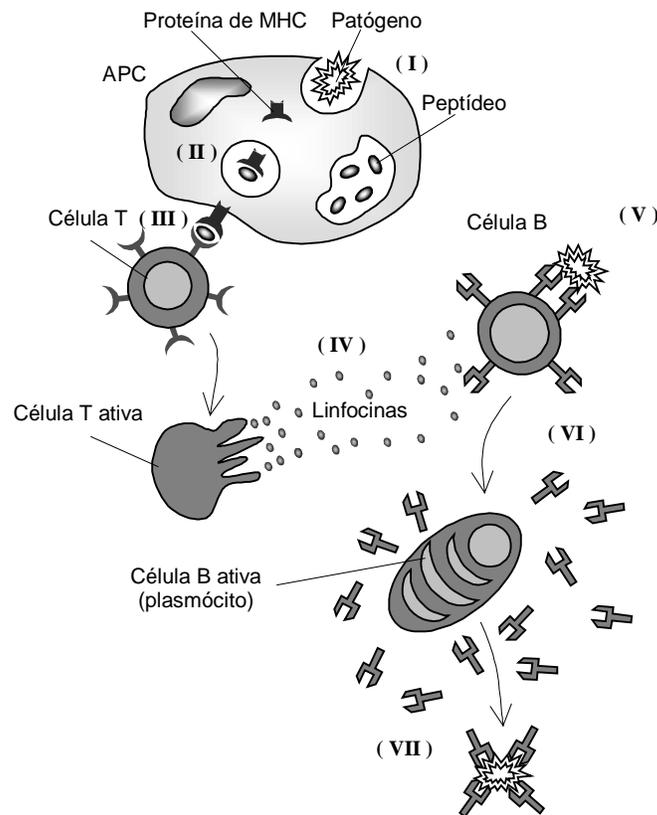


Figura 2.3. Esquema simplificado dos mecanismos de reconhecimento e ativação do sistema imunológico.

Quando ativadas, as células B se dividem e se diferenciam em *plasmócitos*, secretando anticorpos em altas taxas, que são formas solúveis dos seus receptores (VI). A ligação dos anticorpos aos antígenos encontrados faz com que o patógeno seja neutralizado (VII), levando à sua destruição pelas enzimas do *sistema complemento* ou por fagócitos. Algumas células B e T se transformam em *células de memória*, as quais permanecem na circulação garantindo uma resposta rápida e eficaz contra uma futura exposição àquele antígeno.

2.5. Anatomia do Sistema Imunológico

Os tecidos e órgãos que compõem o sistema imunológico estão distribuídos por todo o nosso corpo. São conhecidos como *órgãos linfóides*, uma vez que estão relacionados com a produção, crescimento e desenvolvimento dos *linfócitos*. Nos órgãos linfóides, os linfócitos interagem com diversos tipos de células, seja durante seu processo de maturação, seja durante o início de uma resposta imune adaptativa. Os órgãos linfóides podem ser divididos em *primários* (ou *centrais*), responsáveis pela produção e maturação de linfócitos, e *secundários* (ou *periféricos*) nos quais os linfócitos encontram os estímulos antigênicos, iniciando as respostas adaptativas.

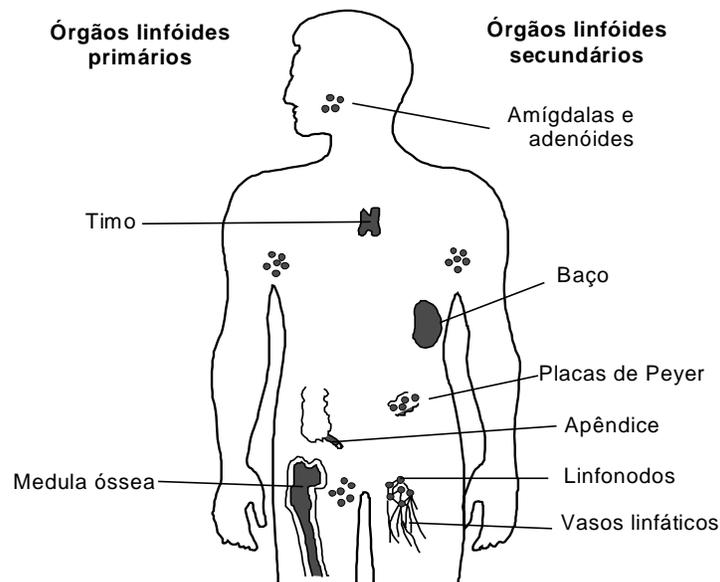


Figura 2.4. Anatomia do sistema imunológico (órgãos linfóides).

Os órgãos linfóides (Figura 2.4) e suas principais funções incluem:

1. Órgãos linfóides primários:

- *Medula óssea*: é o local da *hematopoese*, ou seja, a geração dos elementos celulares do sangue, incluindo as *hemácias*, os monócitos, os leucócitos polimorfonucleares (granulócitos), os linfócitos B e as plaquetas. Nos mamíferos, a medula óssea é também o sítio de desenvolvimento das células B e a fonte de células-tronco que dão origem aos linfócitos T após a migração para o timo;
- *Timo*: órgão localizado na porção superior do tórax onde ocorre o desenvolvimento das células T. Algumas células migram para o timo a partir da medula óssea, e lá se multiplicam e amadurecem, transformando-se em células T.

2. Órgãos linfóides secundários:

- *Amígdalas e Adenóides*: constituem grandes agregados de células linfóides organizadas como parte do sistema imune associado a mucosas ou ao intestino;
- *Linfonodos*: atuam como regiões de convergência de um extenso sistema de vasos que coletam o fluido extracelular dos tecidos, fazendo-o retornar para o sangue. Este fluido celular é produzido continuamente por filtração do sangue e é denominado de *linfa*. É também o ambiente onde ocorre a resposta imune adaptativa;
- *Apêndice e Placas de Peyer*: linfonodos especializados contendo células imunológicas destinadas a proteção do sistema gastrointestinal;
- *Baço*: é o maior órgão linfóide secundário. É também o único órgão linfóide entreposto na corrente sanguínea constituindo-se, portanto, no local onde os linfócitos combatem os organismos que invadem a corrente sanguínea. Contém uma *polpa vermelha* responsável pela remoção de células sanguíneas envelhecidas, e uma *polpa branca* de células linfóides que responde aos antígenos levados ao baço pelo sangue;

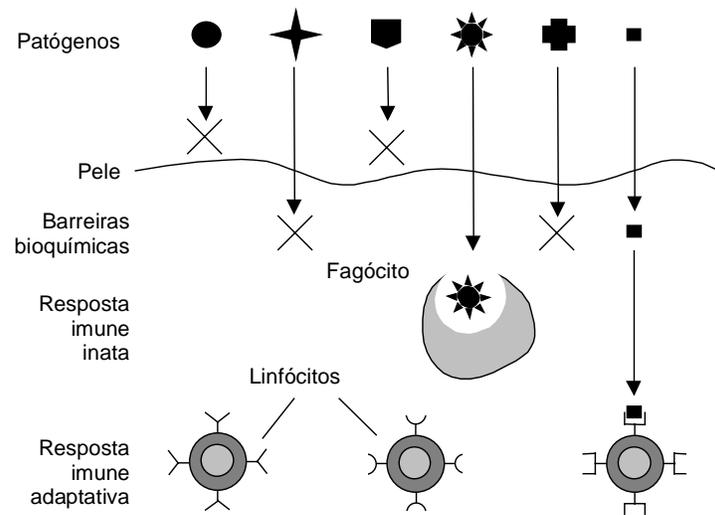


Figura 2.5. Estrutura multicamadas do sistema imunológico.

- *Vasos linfáticos*: rede de canais que transporta a linfa para o sangue e órgãos linfóides. Os vasos aferentes drenam o líquido dos tecidos e carregam as células portadoras dos antígenos dos locais de infecção para os órgãos linfáticos (linfonodos). Nos linfonodos, as células apresentam o antígeno aos linfócitos que estão recirculando, os quais elas ajudam a ativar. Uma vez que estes linfócitos específicos passaram por um processo de proliferação e diferenciação, eles deixam os linfonodos como células efetoras através dos vasos linfáticos eferentes.

O sistema imunológico possui uma arquitetura de múltiplas camadas, com mecanismos de regulação e defesa espalhados em vários níveis (Figura 2.5). As camadas de proteção podem ser divididas como a seguir (Janeway *et al.*, 2000; URL 1; Rensberger, 1996; Hofmeyr; 1997, 2000):

- *Barreiras físicas*: a pele funciona como uma espécie de escudo protetor contra os invasores, sejam estes maléficos ou não. O sistema respiratório também ajuda na manutenção dos antígenos distantes. Seus mecanismos de defesa incluem a apreensão de pequenas partículas nos pêlos e mucosas nasais e a remoção de elementos via tosse e espirros. A pele e as membranas que fazem parte do sistema respiratório e digestivo também contém macrófagos e anticorpos;
- *Barreiras bioquímicas*: fluidos como a saliva, o suor e as lágrimas contêm enzimas como a *lisozima*. Os ácidos estomacais eliminam grande parte dos microorganismos ingeridos junto com a comida e a água. O pH e a temperatura corporais podem apresentar condições de vida desfavoráveis para alguns microorganismos invasores;
- *Sistema imune inato*: é a primeira linha de defesa contra muitos microorganismos comuns. Ele é formado por células fagocitárias, como os macrófagos e os neutrófilos (Figura 2.1), além de fatores solúveis como o complemento e algumas enzimas. As células do sistema imune inato desempenham um papel crucial na iniciação e posterior direcionamento das respostas imunes adaptativas, principalmente devido ao fato de que as respostas adaptativas demoram um certo

período de tempo (da ordem de dias) para exercer seus efeitos. Portanto, a resposta inata apresenta um papel muito importante no controle das infecções durante esse tempo;

- *Sistema imune adaptativo*: Devido à grande importância deste sistema, ele será discutido separadamente a seguir.

2.6. Sistema Imune Adaptativo

Todos os organismos vivos são capazes de apresentar algum tipo de resistência a patógenos, mas a natureza desta resistência difere basicamente de acordo com o tipo de organismo. Tradicionalmente, a imunologia aborda, quase exclusivamente, as reações de defesa dos *vertebrados* (animais contendo ossos) e, em particular, dos mamíferos exemplificados pelos camundongos e humanos (Klein, 1990). Os animais vertebrados desenvolveram um sistema de defesa com a característica principal de ser *preventivo*, ou seja, o sistema imune dos vertebrados é capaz de se prevenir contra qualquer tipo de antígeno que pode ser encontrado (ou sintetizado).

Os linfócitos são as principais células do sistema imune adaptativo, presentes apenas nos animais vertebrados, evoluíram para proporcionar meios de defesa mais versáteis e um maior nível de proteção face às novas infecções pelo mesmo agente, do que os apresentados pelo sistema imune inato. Entretanto, as células do sistema imune inato desempenham um papel crucial no desencadeamento e posterior regulação das respostas imunes adaptativas.

Cada *linfócito virgem* que penetra na corrente circulatória é portador de receptores de antígeno com uma única especificidade. A especificidade destes receptores, contudo, é determinada por um mecanismo de rearranjo gênico especial que atua durante o desenvolvimento linfocitário na medula óssea e no timo, a fim de gerar centenas de diferentes variantes dos genes codificadores das moléculas receptoras. Assim, embora um linfócito individual seja portador de um receptor de especificidade única, a especificidade de cada linfócito é diferente, e os milhões de linfócitos do organismo podem apresentar milhões de especificidades distintas. Os linfócitos sofrem, então, um processo parecido com a *seleção natural* durante a vida do indivíduo (Lederberg, 1988; Klein, 1995): somente aqueles que encontram um antígeno com o qual seu receptor pode interagir serão ativados para proliferar e se diferenciar em células efetoras.

No Capítulo 4, discutiremos brevemente a *teoria da evolução natural* que deu origem a *computação evolutiva*, relacionando a evolução das células imunológicas com a evolução do indivíduo. Este aspecto é particularmente importante para o desenvolvimento e caracterização da engenharia imunológica, a ser proposta no próximo capítulo.

O mecanismo seletivo atualmente aceito foi proposto por McFarlane Burnet (1959) para explicar por que os anticorpos, que podem ser produzidos em resposta a virtualmente qualquer antígeno, são produzidos em cada indivíduo apenas contra aqueles antígenos aos quais ele foi exposto. O autor postulou a existência, no hospedeiro, de muitas células potencialmente produtoras de anticorpos diferentes, cada uma tendo a capacidade de sintetizar um anticorpo de especificidade distinta e exibindo, em sua superfície, o mesmo

tipo de anticorpo ligado à membrana e atuando como receptor de antígeno. Após a ligação do anticorpo de superfície ao antígeno, a célula é ativada para proliferar e produzir uma numerosa prole, conhecida como *clone*. Essas células secretam anticorpos com uma especificidade idêntica à do receptor de superfície. Este princípio recebeu o nome de *teoria da seleção clonal*, e constitui a parte central da imunidade adaptativa. Suas implicações para o processo de aprendizagem e memória imunológica são muitas, razão pela qual a seleção clonal será estudada separadamente na Seção 2.8.

2.7. Reconhecimento de Padrões

Do ponto de vista de *reconhecimento de padrões* no sistema imunológico, a característica mais importante das células B e T é que ambas possuem *moléculas receptoras* (*reconhecedoras*) em suas superfícies capazes de reconhecer antígenos. Os receptores das células B e T reconhecem antígenos com características distintas. O receptor da célula B pode interagir com moléculas antigênicas livres em solução, enquanto o receptor das células T reconhece antígenos processados e ligados à uma molécula de superfície denominada de complexo de histocompatibilidade principal (ver Figura 2.3).

O *receptor de antígeno da célula B* (BCR – *B cell receptor*) é o anticorpo ligado à membrana, e que será secretado quando a célula for ativada. As principais funções da célula B, cujo nome provem do fato de que sua maturação ocorre na medula óssea (*bone marrow*), incluem a produção e secreção de anticorpos como resposta aos agentes patogênicos. Cada célula B produz um tipo específico de anticorpo, capaz de reconhecer e se ligar a uma determinada proteína. A secreção e ligação de anticorpos a antígenos constituem formas de sinalizar outras células para que estas façam a ingestão, processamento e/ou remoção da substância ligada. A Figura 2.6(a) ilustra uma célula B com destaque para a molécula de anticorpo. O reconhecimento imunológico ocorre em nível molecular e é baseado na *complementaridade* entre a região de ligação do receptor e uma porção do antígeno chamada *epítipo*. Enquanto os anticorpos possuem um único tipo de receptor, os antígenos podem possuir múltiplos epítopos, significando que um único antígeno pode ser reconhecido por diferentes moléculas de anticorpo, como ilustrado na Figura 2.6(b). Devido à sua grande importância tanto para o sistema biológico quanto para os sistemas artificiais, a Seção 2.7.1 será dedicada exclusivamente à molécula de anticorpo.

A célula T é assim chamada devido ao fato de que sua maturação ocorre no *timo* (Dreher, 1995). Suas funções incluem a regulação das ações de outras células e o ataque direto às células infectadas do organismo hospedeiro. Os linfócitos T podem ser divididos em dois grandes subgrupos: células T auxiliares (T_H – *T helper*) e células T citotóxicas (T_K – *T killer* ou *T citotóxic*). O *receptor de antígeno da célula T* (TCR – *T cell receptor*) possui algumas diferenças estruturais em relação aos receptores das células B (Figura 2.7(a)), como será discutido na Seção 2.7.2. Enquanto o BCR é capaz de reconhecer antígenos livres, o TCR reconhece apenas antígenos processados (fragmentados sob a forma de peptídeos) e ligados à uma molécula de superfície chamada complexo de histocompatibilidade principal, ou MHC. A Figura 2.7(b) ilustra o TCR e sua ligação ao complexo MHC/peptídeo.

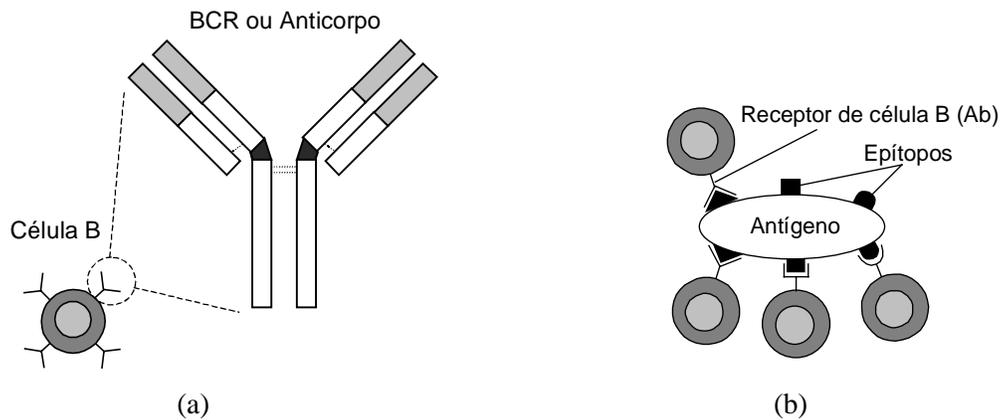


Figura 2.6. Linfócito B. (a) Célula B com destaque para a molécula de anticorpo em sua superfície (Seção 2.7.1). (b) A porção de um antígeno que é reconhecida por um anticorpo é chamada epítopo. Enquanto os anticorpos são mono-específicos, os antígenos podem apresentar vários epítomos distintos.

Existem duas grandes classes de moléculas de MHC (Germain, 1994, 1995), chamados de MHC classe I (MHC-I) e MHC classe II (MHC-II). As moléculas de classe I são encontradas em todas as células, enquanto as moléculas de classe II são encontradas em um conjunto de células chamadas células apresentadoras de antígeno (APC), como por exemplo as células B, os macrófagos e as *células dendríticas* (Banchereau & Steinman, 1998). As células T citotóxicas reconhecem antígenos ligados a moléculas de MHC-I, permitindo a detecção de células infectadas por vírus. As células T auxiliares interagem com antígenos ligados ao MHC-II. As células apresentadoras de antígeno capturam uma proteína antigênica do ambiente e a processam (ingestão e digestão) de forma a cortá-la em pequenos fragmentos chamados *peptídeos*. Alguns destes peptídeos ou fragmentos peptídicos ligam-se a uma molécula de MHC-II e o complexo MHC/peptídeo é transportado para a superfície da APC, onde ele pode interagir com uma célula T auxiliar (T_H). Este processo está ilustrado na Figura 2.7.

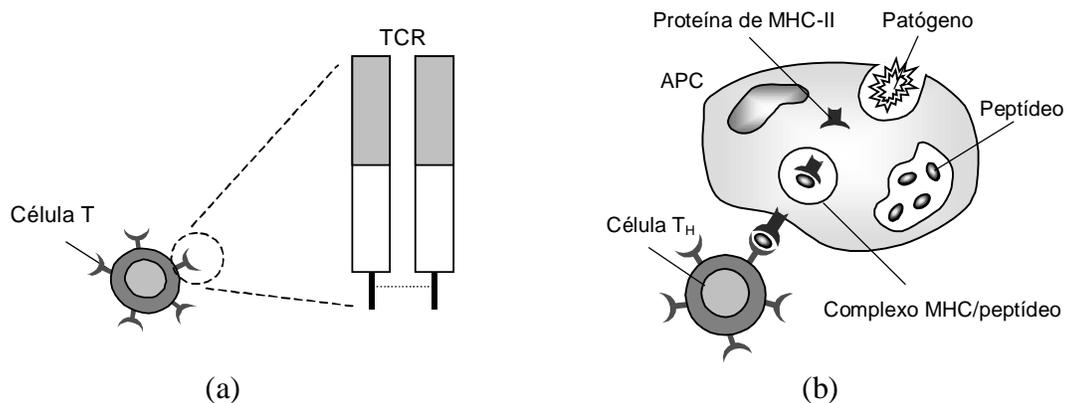


Figura 2.7. Linfócito T. (a) Célula T com destaque para o TCR (Seção 2.7.2). (b) O receptor de célula T (TCR) se liga ao complexo formado por uma molécula de MHC próprio mais um peptídeo antigênico.

Ambos os sistemas apresentam peptídeos de moléculas *próprias* e também de moléculas exógenas ou *não-próprias*. As células T, portanto, precisam discriminar entre o que é *próprio* e o que é *não-próprio*, assunto que será abordado na Seção 2.9.

2.7.1. A Molécula de Anticorpo e a Diversidade Imunológica

O anticorpo, ou imunoglobulina, é uma glicoproteína composta por quatro *cadeias polipeptídicas*: duas *cadeias leves* (L) idênticas e duas *cadeias pesadas* (H) também idênticas (Tonegawa, 1983, 1985; Janeway *et al.*, 2000; Perelson & Weisbuch, 1997), como ilustrado na Figura 2.8. Extensivas análises de cadeias polipeptídicas das moléculas de imunoglobulina revelaram que elas são compostas por uma região aminoterminal altamente variável (*região variável*) e uma região carboxiterminal (*região constante*) com poucos tipos distintos. A região variável, ou região-V, é responsável pelo reconhecimento antigênico. Estas subregiões são usualmente chamadas de *regiões determinadas por complementaridade* (CDR – *complementarity-determining regions*). A região constante, ou região-C, é responsável por uma variedade de funções efetoras, como fixação do complemento e ligação a outros receptores celulares do sistema imune. Portanto, a molécula de anticorpo é bifuncional, podendo ligar-se a um antígeno e exercer uma atividade biológica (efetora).

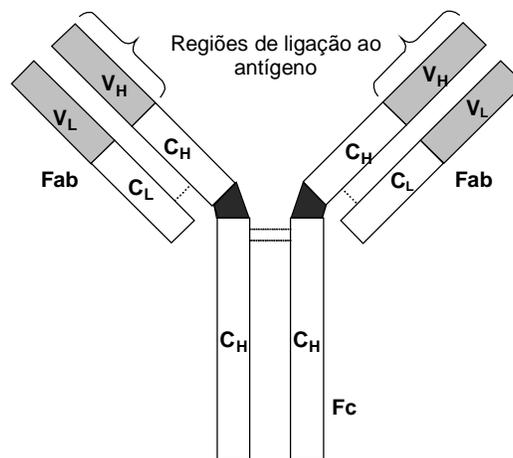


Figura 2.8. Esquema da molécula de anticorpo. A região variável (região-V) é responsável pelo reconhecimento e ligação ao antígeno, e a região constante (região-C) é responsável por uma variedade de funções efetoras, tais como a fixação do complemento. A molécula é simétrica possuindo dois sítios idênticos de ligação ao antígeno (Fab) e um sítio (Fc) que se liga aos receptores em células efetoras, ou interagem com as proteínas do complemento. Os subíndices L e H referem-se as cadeias leves e pesadas, respectivamente.

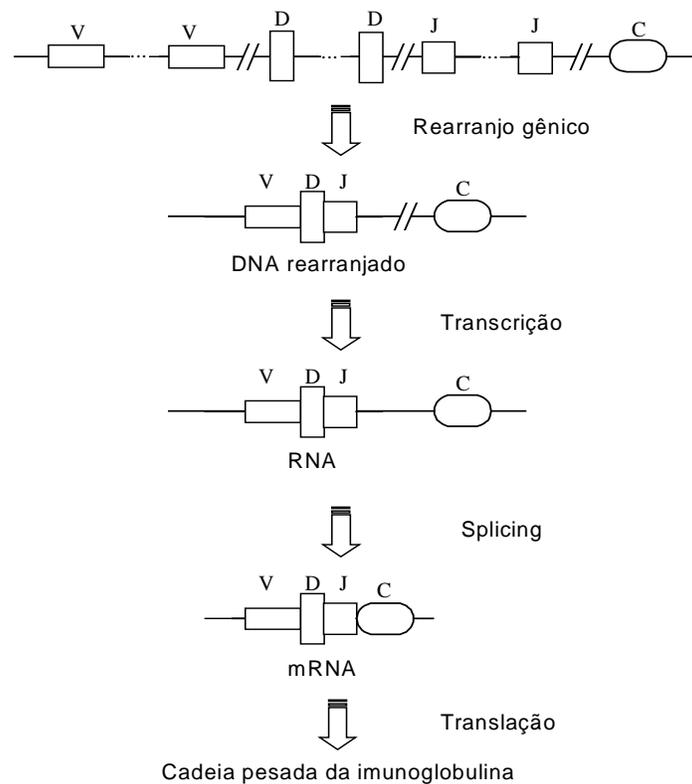


Figura 2.9. O processo de rearranjo gênico que leva à formação da cadeia pesada de uma molécula de anticorpo. Fragmentos gênicos (exatamente um de cada biblioteca) são concatenados de forma ordenada. Cada cadeia recebe em sua extremidade um fragmento constante C. Um processo de *transcrição* une C a V(D)J e o *splicing* do RNA junta as seqüências reunidas da região-V às seqüências que codificam a região-C, resultando na cadeia pesada da molécula de anticorpo (adaptado de Oprea, 1999).

Uma característica importante da molécula de anticorpo (e também do TCR a ser estudado posteriormente) é o fato de que no genoma de cada indivíduo existem múltiplos segmentos gênicos, com seqüências relativamente distintas, que codificam uma parte do receptor, ou seja, existem bibliotecas de fragmentos gênicos. Estes segmentos gênicos devem ser colocados juntos para formar uma molécula completa de imunoglobulina ativa nos linfócitos B. Além disso, mutações somáticas com taxas elevadas (*hipermutação*) podem ser introduzidas em um gene de imunoglobulina. Tanto a recombinação genética quanto a mutação somática contribuem para o crescimento da diversidade da informação genética codificada no genoma.

De forma simplificada, os rearranjos de DNA que reúnem o material genético que codifica as regiões V e C de uma molécula de imunoglobulina unem segmentos separados do DNA da região-V, um dos quais é adjacente ao DNA que codifica a região-C. Na cadeia leve, estes segmentos recebem a denominação de V (variável) e J (junção). A junção de um segmento V com um segmento J cria um segmento contínuo de DNA que codifica toda a região-V da cadeia leve. A região-V da cadeia pesada é codificada por 3 segmentos

gênicos. Além dos segmentos gênicos V e J, um terceiro segmento denominado D (diversidade) é encontrado entre os segmentos V e J da cadeia pesada. A Figura 2.9 ilustra o processo de síntese da cadeia pesada de uma molécula de imunoglobulina.

A presença dos mecanismos de recombinação genética e mutação somática como formas de geração da diversidade populacional dos anticorpos é intrigante (Tonegawa, 1985). Por que dois sistemas distintos teriam evoluído para exercer a mesma função? Os dois mecanismos estão sob um controle estrito durante o desenvolvimento das células B. A recombinação dos segmentos gênicos das imunoglobulinas ocorre primeiro, e está completa no momento em que as células são expostas pela primeira vez ao estímulo antigênico. Isto gera uma população celular com ampla variedade em sua especificidade, permitindo que algumas delas sejam compatíveis com um dado estímulo antigênico. O mecanismo de mutação somática é, então, chamado para operar durante a proliferação (ou *clonagem*) das células selecionadas, onde um *clone* é uma célula ou conjunto de células descendentes de uma mesma célula mãe. Através da troca das bases *nucleotídicas*, a hipermutação somática permite refinar a resposta imunológica ao antígeno reconhecido, criando genes de moléculas de imunoglobulina cujos produtos são capazes de reconhecer com maior afinidade aquele antígeno. A atuação conjunta destes mecanismos de geração e diversificação dos anticorpos faz com que o sistema imunológico seja capaz de produzir uma quantidade quase infinita de receptores celulares distintos partindo de um genoma finito.

A Seção 2.8.2 discute a maturação de afinidade dos anticorpos, ou seja, os processos de hipermutação somática e *edição de receptores* (ou recombinação V(D)J), responsáveis por um aumento da diversidade populacional e pela melhoria na capacidade de reconhecimento antigênico pelos receptores linfocitários.

2.7.2. O Receptor de Célula T (TCR) e a Diversidade Imunológica

Existem quatro cadeias polipeptídicas que podem formar dois tipos de TCR, cada qual contendo duas destas quatro cadeias. Duas cadeias polipeptídicas estão ligadas por uma ponte dissulfídrica, numa estrutura semelhante a um fragmento Fab de imunoglobulina, como ilustrado na Figura 2.10. A diversidade da região-V de um TCR é gerada de forma similar à diversidade das moléculas de imunoglobulina, porém com algumas características distintas (Tizard, 1995).

As quatro cadeias polipeptídicas de um TCR estão codificadas por quatro bibliotecas distintas de genes (α , β , γ e δ) que se assemelham aos segmentos gênicos que codificam as cadeias leve e pesada de uma molécula de imunoglobulina. Todas as quatro bibliotecas contêm segmentos gênicos V, J e C, e as bibliotecas β e δ também contêm segmentos D.

Outra diferença das bibliotecas gênicas das moléculas de imunoglobulina é que cada biblioteca gênica do TCR apresenta dois genes de região-C. Nas bibliotecas α/δ estes dois genes da região-C são funcionalmente e estruturalmente diferentes, de forma que um codifica a região constante α ($C\alpha$) e outro codifica a região constante δ ($C\delta$). Todas as células T_H e T_K rearranjam e expressam genes α e β , enquanto uma pequena subpopulação utiliza genes γ e δ (Tizard, 1995).

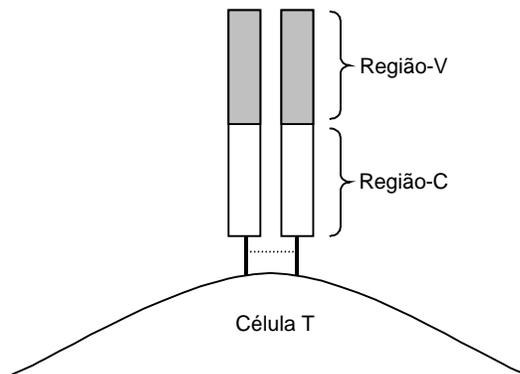


Figura 2.10. Um TCR é formado por duas das quatro cadeias polipeptídicas α , β , γ e δ , sendo que cada cadeia contém uma porção semelhante ao domínio constante e uma porção semelhante ao domínio variável da molécula de imunoglobulina.

Além de apresentarem formas distintas de reconhecimento antigênico, a molécula de imunoglobulina possui dois sítios idênticos de ligação ao antígeno (Figura 2.6) e pode ser secretada, enquanto o TCR possui um único sítio e é sempre uma molécula de superfície celular (Figura 2.7).

A ativação das células T necessita mais do que a ligação do TCR ao complexo MHC/peptídeo. São necessários sinais co-estimulatórios. A ausência ou presença dos sinais co-estimulatórios também é importante para determinar se a interação do TCR com o complexo MHC/peptídeo irá levar à ativação ou à indução de tolerância (Seção 2.9).

2.8. Princípio da Seleção Clonal

Uma vez que cada célula apresenta um padrão (forma) distinto de receptor antigênico, o número de linfócitos que pode se ligar a um determinado antígeno é restrito. A fim de produzir células efetoras específicas em quantidade suficiente para combater uma infecção, um linfócito ativado deve se proliferar antes que sua prole se diferencie em células efetoras.

O *princípio* (ou *teoria*) da *seleção* (ou *expansão*) *clonal* está associado às características básicas de uma resposta imune adaptativa a um estímulo antigênico. Ele estabelece que apenas aquela célula capaz de reconhecer um determinado estímulo antigênico irá se proliferar, sendo, portanto, selecionada em detrimento das outras.

Quando um animal é exposto a um antígeno, uma subpopulação de linfócitos (células B) responde através da produção de anticorpos. Cada célula secreta um único tipo de anticorpo, que é relativamente específico para o antígeno. Através da ligação do antígeno com o receptor da célula B e, dado um *segundo sinal* (ou *sinal co-estimulatório*) de células acessórias como a célula T_H , um antígeno estimula a célula B a se proliferar (dividir) e transformar-se em uma célula terminal capaz de secretar anticorpos em altas taxas. Estas células são chamadas de *plasmócitos*.

As células B, além de se proliferar e diferenciar em plasmócitos, também podem se diferenciar em *células B de memória*, caracterizadas por longos períodos de vida. As

células de memória circulam pelo sangue, vasos linfáticos e tecidos, provavelmente não produzem anticorpos (Perelson *et al.*, 1978), mas quando re-expostas ao mesmo estímulo antigênico começam a se diferenciar em plasmócitos capazes de produzir anticorpos pré-selecionados pelo antígeno específico que estimulou a *resposta primária*. Além disso, linfócitos em desenvolvimento e que se apresentam como potencialmente auto-reativos são removidos do repertório antes de seu amadurecimento (Seção 2.9.2). A Figura 2.11 ilustra o princípio da seleção clonal.

A seleção clonal ocorre tanto no caso dos linfócitos B quanto no caso das células T. As células T não secretam anticorpos, mas são muito importantes na *regulação* da resposta das células B, sendo preeminentes nas respostas imunes mediadas por células (Figura 2.3, Seção 2.4).

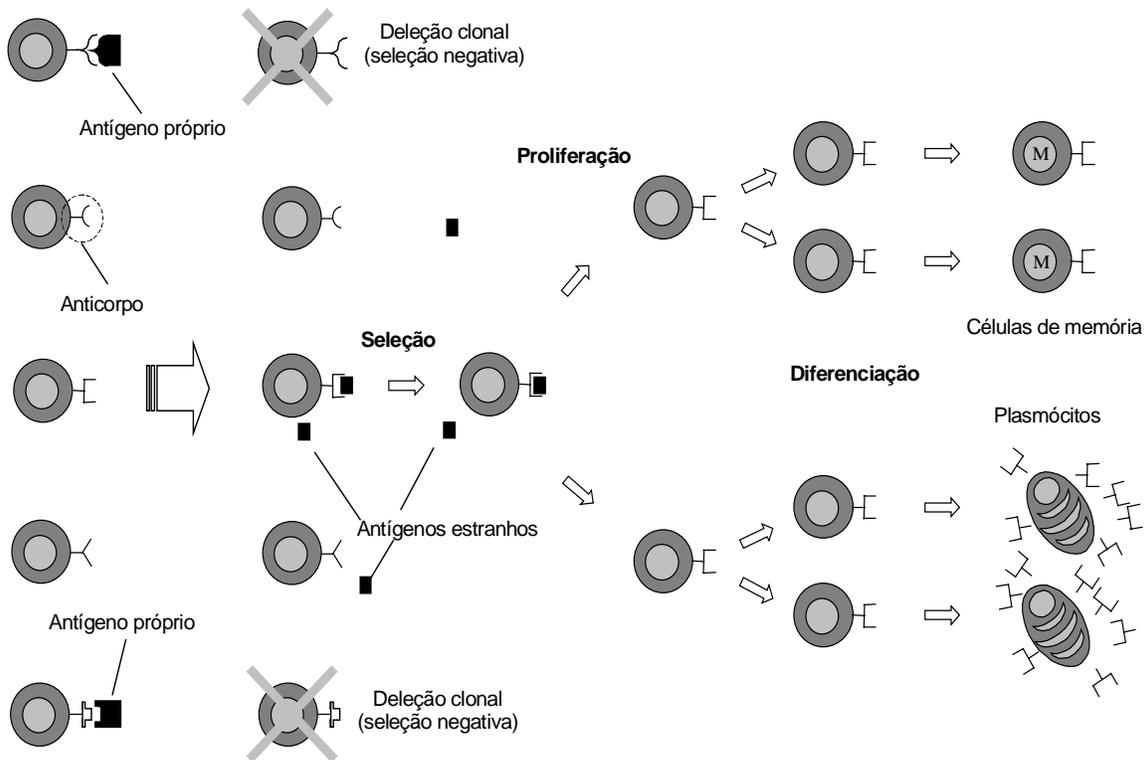


Figura 2.11. Esquema do princípio da seleção clonal. Os formatos distintos dos receptores celulares (anticorpos) correspondem a representações pictóricas distintas. Durante o processo de geração do repertório linfocitário, algumas células são portadoras de receptores que se ligam a antígenos próprios sendo, portanto, eliminadas precocemente no desenvolvimento, antes que sejam capazes de responder, assegurando uma tolerância aos antígenos próprios. Quando o antígeno interage com o receptor num linfócito maduro, tal célula é ativada e começa a se dividir. Origina-se um clone de progênie idêntica, que irá se diferenciar em células efetoras (plasmócitos) e de memória.

Em resumo, as principais características da teoria da seleção clonal são (Burnet, 1978):

- Eliminação ou inativação dos novos linfócitos diferenciados capazes de reagir com padrões antigênicos expressos por elementos do próprio organismo, denominados *antígenos próprios* (Seção 2.9.2). Esta característica assegura uma *tolerância*, ou ausência de resposta, ao próprio;
- A interação de uma molécula estranha com um receptor de linfócito capaz de ligar-se a essa molécula leva à ativação linfocitária;
- Restrição fenotípica de um padrão para cada célula diferenciada e retenção deste padrão pelos descendentes clonais; e
- Geração de variações genéticas aleatórias, através de um mecanismo de hipermutação somática, expressas sob a forma de diversos tipos de anticorpos.

2.8.1. Aprendizagem por Reforço e Memória Imunológica

Para que o sistema imunológico seja capaz de proteger nosso organismo, o reconhecimento antigênico não é suficiente: também é preciso que haja recursos suficientes para montar uma resposta imunológica efetiva contra os agentes patogênicos. Como em situações *presa-predador* típicas, o tamanho da subpopulação de linfócitos, ou seja, o *tamanho do clone* específico para o antígeno, em relação ao tamanho da população de antígenos, é crucial na determinação do resultado da infecção. A *aprendizagem imunológica* envolve o aumento do tamanho da população e afinidade Ag-Ab (antígeno-anticorpo) de linfócitos que reconheceram determinado antígeno. Como o número total de linfócitos do sistema imunológico é regulado, um aumento no tamanho de alguns clones específicos resulta na redução do tamanho de outros clones. Entretanto, o número total de linfócitos não permanece absolutamente constante. Se o sistema imunológico aprendesse apenas pelo crescimento populacional de alguns clones específicos, ele deveria esquecer alguns antígenos aprendidos previamente, aumentar o tamanho global do sistema ou constantemente reduzir a quantidade de células geradas aleatoriamente e responsáveis pela introdução e manutenção da diversidade populacional (Perelson & Weisbuch, 1997).

Durante a evolução do sistema imunológico, um organismo encontra um dado antígeno repetidas vezes. Uma resposta imune adaptativa à exposição inicial de um dado antígeno é composta por um conjunto pequeno de clones de células B, cada um produzindo anticorpos de diferentes especificidades (*afinidades*). A eficiência da resposta adaptativa a encontros secundários poderia ser consideravelmente aumentada através do armazenamento de células produtoras de anticorpos com alta afinidade àquele antígeno, denominadas de *células de memória*, de forma que se tenha um grande clone inicial nos encontros subsequentes (Ada & Nossal, 1987). Ao invés de “partir do começo” toda vez que um dado estímulo antigênico é apresentado, essa estratégia garante que a velocidade e eficácia da resposta imunológica se aperfeiçoe após cada infecção (Perelson *et al.*, 1978, Farmer *et al.*, 1986). Este esquema é característico de uma estratégia de *aprendizagem por reforço* (Sutton & Barto, 1998), onde o sistema está continuamente melhorando a capacidade de executar sua tarefa (Seção 4.2.1.2.3).

Para ilustrar a resposta (memória) imunológica, considere que um antígeno Ag_1 é introduzido em um animal em um tempo 0. Poucos anticorpos específicos a Ag_1 estarão

presentes no soro e, após uma fase de *latência*, os anticorpos contra o antígeno Ag_1 começam a aumentar em concentração e afinidade até um certo nível e, assim que a infecção é eliminada sua concentração começa a cair (*resposta primária*). Quando outro antígeno Ag_2 (diferente de Ag_1) é introduzido, o mesmo padrão de resposta é apresentado, mas para um tipo de anticorpo de especificidade distinta daquela apresentada pelos anticorpos que reconheceram Ag_1 , demonstrando a especificidade da resposta imune adaptativa. Por outro lado, uma característica importante da memória imunológica é sua associatividade: células B adaptadas a um certo tipo de antígeno Ag_1 apresentam uma *resposta secundária* mais rápida e eficiente não somente a Ag_1 , mas também a um antígeno estruturalmente relacionado como, por exemplo, Ag_1' . Este fenômeno é chamado de *reação imunológica cruzada*, ou *resposta reativa cruzada* (*cross-reactive response*) (Hoffmann, 1986; Ada & Nossal, 1987; Sprent, 1994; Smith *et al.*, 1997; Hodgkin, 1998; Mason, 1998). Esta memória associativa é chamada de *capacidade de generalização*, ou simplesmente *generalização*, na literatura de *redes neurais artificiais* (Haykin, 1999). A Figura 2.12 ilustra as respostas primária, secundária e reativa cruzada.

Comparando-se a resposta primária com a secundária, esta última é caracterizada por uma fase de latência menor, e uma maior e mais prolongada taxa de produção de anticorpos. Além disso, uma dose de antígenos substancialmente menor do que a requerida para iniciar uma resposta primária pode desencadear uma resposta secundária.

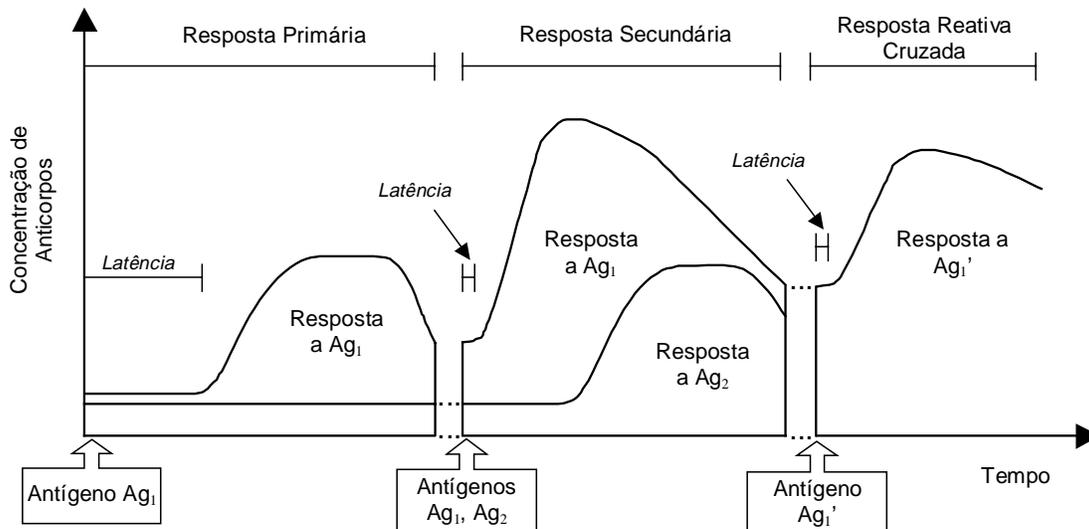


Figura 2.12. Resposta imunológica primária, secundária e reativa cruzada. Depois que um antígeno Ag_1 é visto uma vez (*resposta primária*), encontros subsequentes com o mesmo antígeno, ou um antígeno similar Ag_1' (*reação cruzada*), provocará uma resposta mais rápida e eficiente (*resposta secundária*), não apenas a Ag_1 , mas também a Ag_1' . As respostas primárias a antígenos distintos (Ag_1 e Ag_2) são similares.

Alguns autores sugerem que as células de memória permanecem em um estado de repouso antes de atuar numa resposta secundária (Allen *et al.*, 1987; Coutinho, 1989). Estas células de memória seriam funcionalmente independentes das outras células, sendo a memória uma propriedade do clone, pelo menos no contexto de respostas secundárias. Sprent (1994) sugeriu que células de memória típicas estão semi-ativadas, agindo em respostas pequenas a estímulos persistentes.

Essa discussão sobre o estado funcional das células de memória é importante, pois em duas das ferramentas computacionais a serem propostas nesta tese um conjunto de células de memória é considerado funcionalmente independente dos outros membros do repertório imunológico. Isso se deve ao fato de que, sob uma perspectiva de engenharia e baseado em evidências estatísticas, células com maiores afinidades devem ser preservadas como candidatas de alta qualidade ao reconhecimento de antígenos, e não devem ser substituídas por candidatas de qualidade inferior.

Em resumo, a aprendizagem e memória imunológica podem ser adquiridas através dos seguintes mecanismos (Ahmed & Sprent, 1999; Janeway *et al.*, 2000):

Aprendizagem:

- Exposição repetida ao estímulo antigênico;
- Aumento do tamanho de clones específicos; e
- Maturação de afinidade do receptor.

Memória:

- Existência de linfócitos com períodos prolongados de vida que persistem em um estado de repouso até um segundo encontro antigênico;
- Exposição repetida ao antígeno mesmo na ausência de infecção, ou em infecções crônicas; e
- Reatividade cruzada.

Além da teoria da seleção clonal, a *teoria da rede idiotípica* (ou *teoria da rede imunológica*), a ser discutida na Seção 2.10, apresenta uma abordagem conceitualmente diferente para explicar fenômenos como aprendizagem e memória imunológica.

2.8.2. Maturação de Afinidade

Em uma resposta imunológica auxiliada pelas células T, o repertório de células B ativadas por antígenos é diversificado basicamente por dois mecanismos: *hipermutação somática e edição de receptores* (Tonegawa, 1983, 1985; Berek & Ziegner, 1993; Nussenzweig, 1998; George & Gray, 1999). Somente os descendentes com alta afinidade antigênica são selecionados para fazerem parte do conjunto de células de memória.

Os anticorpos presentes em uma resposta de memória (resposta secundária) possuem, em média, maiores afinidades do que aqueles das respostas primárias. Este fenômeno, que é restrito às respostas dependentes das células T, é chamado de *maturação de afinidade*. Esta maturação, ou amadurecimento, requer que a região de ligação ao antígeno, região-V (Seção 2.7), na resposta secundária, seja estruturalmente diferente (contenha diferentes

seqüências gênicas) daquelas apresentadas nas respostas primárias. Três mecanismos distintos de mutação podem ser observados na região-V dos anticorpos (Allen *et al.*, 1987):

- Mutações pontuais;
- Pequenas deleções; e
- Troca não recíproca de seqüências, seguindo uma conversão genética.

Mutações aleatórias são introduzidas nos genes da região-V durante a expansão clonal dos linfócitos B e ocasionalmente uma dessas mudanças irá provocar um aumento da afinidade do anticorpo ao estímulo antigênico que o selecionou. Estes descendentes com alta afinidade antigênica são então selecionados para fazerem parte do conjunto de memória. Não somente um mecanismo de mutação é utilizado para diversificar o repertório de anticorpos, mas também algum mecanismo deve existir tal que células B raras com receptores mutantes de alta afinidade sejam selecionadas e predominem nas respostas futuras. Devido à natureza aleatória do processo de mutação somática, uma grande parcela dos genes mutantes torna-se não funcional, ou desenvolve receptores *auto-reativos* (Storb, 1998). Estas células com receptores de baixa afinidade, ou as células auto-reativas, devem ser eficientemente eliminadas (ou tornarem-se *anérgicas*) de forma que elas não contribuam significativamente para o conjunto de memória (Berek & Ziegner, 1993; Adams, 1996; Nussenzweig, 1998; George & Gray, 1999).

A forma com que as células B contendo receptores de baixa afinidade, ou auto-reativos, são eliminadas ainda não é muito bem compreendida, mas provavelmente ocorre *apoptose* no centro germinativo (Coutinho, 1989; Nossal, 1992). A apoptose é um processo de morte celular programada, onde uma cascata de eventos intracelulares resultam na condensação e fragmentação do DNA, morte e fagocitose dos resíduos celulares (McConkey *et al.*, 1990; Cohen, 1993; Schwartz & Banchereau, 1996).

A análise do desenvolvimento do repertório de anticorpos expresso pelas células B nos centros germinativos demonstra claramente o papel que a mutação seguida de seleção exerce na maturação da resposta imunológica. Ambos os processos são vitais na maturação da resposta imune. O aumento da afinidade dos anticorpos da resposta primária para a secundária, e assim sucessivamente, demonstra que a maturação da resposta imunológica é um processo contínuo, como ilustrado na Figura 2.13.

Existem três aspectos essenciais de uma resposta imune adaptativa: *diversidade* suficiente para combater um universo antigênico, *distinção próprio/não-próprio*, e *memória imunológica*. Na teoria da seleção clonal originalmente proposta por Burnet (1959), a memória seria fornecida pela expansão do tamanho de um determinado clone específico ao estímulo antigênico, e a mutação aleatória seguida de seleção permitiria o aumento da afinidade deste clone. Além disso, células auto-reativas seriam deletadas durante seu desenvolvimento. Resultados recentes sugerem que o sistema imunológico pratica não somente a seleção clonal de linfócitos, mas também uma *seleção molecular de receptores* (Nussenzweig, 1998). Ao invés da deleção clonal esperada de todas as células auto-reativas, ocasionalmente alguns linfócitos B sofrem uma *edição de receptores*: estas células B deletam seus receptores auto-reativos e desenvolvem receptores completamente novos através da recombinação genética dos elementos componentes das bibliotecas V(D)J.

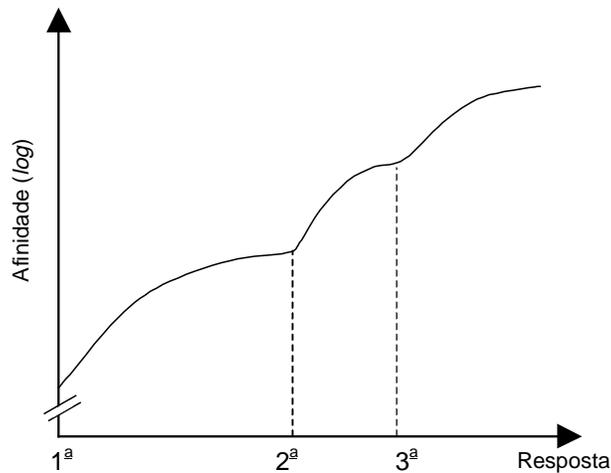


Figura 2.13. Esboço do processo de maturação de afinidade durante sucessivas respostas imunes adaptativas.

Embora a edição e seleção de receptores não façam parte do modelo proposto por Burnet, a teoria de seleção clonal pode certamente acomodar a edição de receptores caso a seleção de receptores ocorra antes da seleção celular. Qualquer clone com alta afinidade desenvolvido por hipermutação somática ou edição de receptores seria preferencialmente expandido, mas algumas células de baixa afinidade também poderiam fazer parte do repertório mantendo, assim, a diversidade populacional.

George & Gray (1999) defenderam a existência do mecanismo de edição de receptores durante a maturação de afinidade como uma estratégia capaz de permitir que um receptor saia de uma região de *ótimo local* em uma *superfície de afinidade*. A Figura 2.14 ilustra esta idéia considerando todas as possíveis regiões de ligação ao antígeno no eixo x , onde as regiões adjacentes estão mais próximas entre si. A afinidade antígeno-anticorpo (Ag-Ab) é mostrada no eixo y . Se um dado anticorpo Ab_1 é selecionado durante uma resposta primária, então pequenas mutações seguidas de seleção permitem que o sistema imunológico explore regiões locais em torno de Ab_1 tomando pequenos passos na direção de um anticorpo com maior afinidade, levando à um *ótimo local* Ab_1^* . Como os mutantes de baixa afinidade são descartados, os anticorpos não podem ‘descer a montanha’. A edição de receptores permite que um anticorpo execute grandes passos através da superfície, caindo em posições onde a afinidade pode ser inferior à anterior (Ab_2). Entretanto, ocasionalmente o salto resultará em um anticorpo numa posição da montanha onde a região de escalada é mais promissora (Ab_3). Partindo deste ponto, mutações somáticas seguidas de seleção permitem a determinação do *ótimo global* das regiões de ligação, Ab_3^* .

Em resumo, pequenas mutações são úteis para a exploração local do espaço de regiões de ligação, enquanto a edição de receptores permite que a resposta imunológica saia de ótimos locais insatisfatórios. Assim, os dois processos executam funções complementares no processo de maturação de afinidade. Somando-se aos mecanismos de mutação somática e edição de receptores, uma fração de novas células é constantemente gerada pela medula óssea e adicionada ao repertório de linfócitos, mantendo a diversidade populacional.

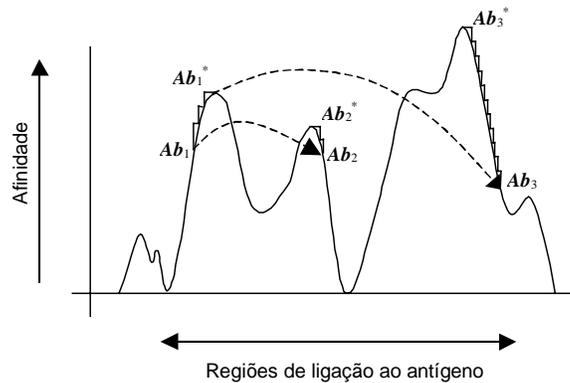


Figura 2.14. Representação esquemática de um espaço de formas para as regiões de ligação ao antígeno. Mutações somáticas seguidas de seleção permitem a determinação de ótimos locais, enquanto a edição de receptores pode introduzir modificações mais expressivas, permitindo que novos candidatos sejam posicionados em regiões do espaço que levarão à obtenção do ótimo global.

2.8.2.1. Regulação do Mecanismo de Hipermutação

O mecanismo de hipermutação opera seletivamente durante a proliferação celular a uma taxa próxima a 1×10^{-3} por par-base das regiões variáveis. Uma vez que o comprimento combinado destas regiões variáveis é de aproximadamente 700 pares-base, em média uma mutação a cada divisão celular é introduzida (Allen *et al.*, 1987; Berek & Ziegner, 1993; Perelson & Weigel, 1998).

Um rápido acúmulo de mutações é necessário para uma rápida maturação da resposta imunológica, mas a maioria das mudanças introduzidas resultarão em anticorpos auto-reactivos ou de baixa afinidade. Se uma célula que acabou de sofrer uma mutação capaz de aumentar sua afinidade antigênica continuar sendo mutada à mesma taxa durante as respostas imunológicas seguintes, então o acúmulo de variações indesejadas pode causar a perda das variações que levaram ao aumento da afinidade. Dessa forma, um curto pico de hipermutação somática, seguido de um intervalo para seleção e expansão clonal devem formar a base do processo de maturação. O mecanismo de seleção deve fornecer uma regulação do processo de hipermutação, que é dependente da afinidade do receptor. Células com receptores de baixa afinidade permanecem sendo mutadas, enquanto células com altas afinidades devem ter suas taxas de mutação controladas, e até inativadas (Kepler & Perelson, 1993a,b).

2.9. Distinção Próprio/Não-Próprio

Para cada um dos dois tipos principais de linfócitos, B e T, é possível considerar três classes de repertórios celulares (Jerne, 1974; Coutinho *et al.*, 1984; de Boer & Perelson, 1991; Perelson & Weisbuch, 1997; Storb, 1998):

- *Repertório potencial*: determinado pela quantidade, estrutura e mecanismos de expressão dos genes que codificam os BCRs ou TCRs, mais os possíveis variantes somáticos derivados deles;
- *Repertório disponível* (ou *expresso*): definido como o conjunto de moléculas que está disponível para ser utilizado como receptores celulares, ou seja, todos aqueles receptores que podem, mas não necessariamente estão sendo utilizados;
- *Repertório ativo*: em uso pelas células ativas e que participam diretamente na resposta imunológica.

O sistema imunológico em sua capacidade de reconhecer antígenos é *completo*. As moléculas de anticorpo e os receptores de linfócitos T podem, em essência, reconhecer qualquer molécula própria ou não-própria, até mesmo aquelas artificialmente sintetizadas. As moléculas de anticorpo possuem *idiotopos imunogênicos*, ou seja, elas possuem epítomos que podem ser reconhecidos por outros anticorpos. O *axioma da completude imunológica* propõe que estes anticorpos serão reconhecidos por outros anticorpos. Este argumento leva ao conceito da *rede imunológica*, que será discutido na próxima seção. Os principais fatores que resultam na completude imunológica dos repertórios linfocitários são: a *diversidade* obtida por mutação, edição e rearranjo genético, a *reatividade cruzada* e a *multi-especificidade* (Inman, 1978; Perelson & Oster, 1979; Tonegawa, 1983; Coutinho *et al.*, 1984; Jerne, 1985; Varela *et al.*, 1988). A reatividade cruzada e a multi-especificidade são algumas das principais razões pelas quais um repertório linfocitário menor que um possível conjunto de antígenos pode ser capaz de reconhecer todos os elementos deste conjunto antigênico (Inman, 1978; Hodgkin, 1998; Mason, 1998). A idéia por trás da multi-especificidade é a de que um anticorpo específico é capaz de reconhecer antígenos com formas relativamente distintas, desde que uma quantidade mínima de interações complementares ocorram entre um epítomo deste antígeno e a região-V da molécula de anticorpo (Inman, 1978; Perelson & Weisbuch, 1997).

A completude do repertório linfocitário representa um paradoxo, pois qualquer molécula pode ser reconhecida, inclusive as próprias, que também passam a ser vistas como antígenos, ou *antígenos próprios*. Para que o sistema imunológico funcione apropriadamente, é preciso que ele seja capaz de distinguir as células e moléculas do próprio organismo, chamadas de *próprio*, e moléculas estranhas, chamadas *não-próprio*, que são, em princípio, indistinguíveis (Perelson & Weisbuch, 1997). Se o sistema imunológico não for capaz de fazer esta distinção, então uma resposta imunológica será desencadeada contra os antígenos próprios, causando *doenças auto-imunes*. A ausência de resposta contra um antígeno próprio é chamada de *tolerância ao próprio* (Tizard, 1995; Kruisbeek, 1995; Schwartz & Banchereau, 1996).

Além da característica aleatória na produção dos receptores linfocitários, um encontro entre um receptor e um antígeno não resulta inevitavelmente na ativação do linfócito, mas pode casualmente provocar a morte ou inativação (*anergia*) celular. Assim, existe um mecanismo de *seleção negativa* que evita que os linfócitos auto-específicos (auto-reativos) se tornem auto-agressivos. Por outro lado, uma pequena porcentagem de células sofre uma *seleção positiva* tornando-se células capazes de montar uma resposta imunológica, chamadas de *células imunocompetentes*, para constituir o *repertório linfocitário disponível*.

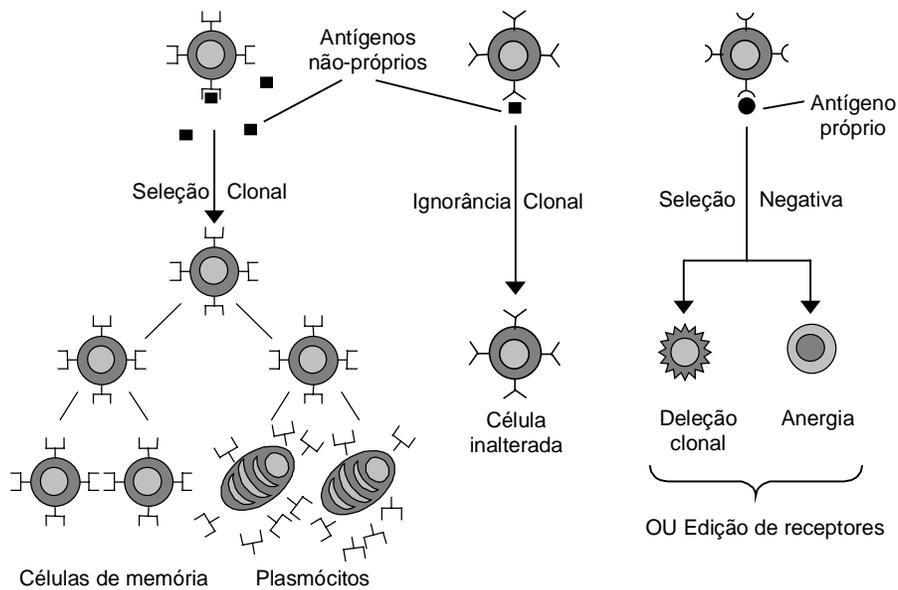


Figura 2.15. Esquema das principais interações entre antígenos e linfócitos.

Alguns dos principais resultados do encontro de um antígeno com um receptor linfocitário estão ilustrados na Figura 2.15, e podem ser listados juntamente com suas principais causas (Parijs & Abbas, 1998; Mani, 1999):

- *Expansão Clonal* (Seção 2.8): reconhecimento antigênico na presença de sinais co-estimulatórios;
- *Seleção Positiva* (Seção 2.9.1): reconhecimento de um complexo MHC-próprio/peptídeo;
- *Seleção Negativa* (Seção 2.9.2): reconhecimento de antígenos próprios nos órgãos linfóides centrais, ou reconhecimento de antígenos próprios na periferia na ausência de sinais co-estimulatórios; e
- *Ignorância Clonal*: todas as circunstâncias nas quais uma célula imunocompetente falha na resposta a um antígeno como, por exemplo, se a concentração antigênica for muito baixa.

2.9.1. Seleção Positiva

A *seleção positiva* dos linfócitos B e T tem como objetivo principal selecionar aqueles linfócitos capazes de operar como células imunocompetentes, ou seja, atuar em uma resposta imune adaptativa. Para isso, é preciso que os linfócitos sejam capazes de reconhecer os seus ligantes (von Boehmer, 1994).

2.9.1.1. Seleção Positiva de Células T

Todas as células T devem reconhecer antígenos associados a moléculas de MHC-próprio que formam os complexos MHC/peptídeo, ou MHC-próprio/peptídeo. Sendo assim, é primeiramente necessário selecionar aquelas células T cujos receptores são capazes de

reconhecer e se ligar às moléculas de MHC-próprio. Este processo é denominado *seleção positiva*. Figurativamente, diz-se que a seleção positiva dos linfócitos T permite que o sistema imunológico seja capaz de reconhecer o próprio.

A seleção positiva visa assegurar que as células T maduras sejam capazes de reconhecer, preferencialmente, antígenos estranhos (não-próprios) no contexto de moléculas do MHC-próprio (Anderson *et al.*, 1999; von Boehmer, 1994). Dentre as principais conseqüências da seleção positiva das células T, que ocorre no timo, destacam-se:

- as células T são selecionadas para posterior desenvolvimento em células imunocompetentes;
- término do processo de rearranjo genético do TCR; e
- alteração do período de vida da célula.

2.9.1.2. Seleção Positiva das Células B

A seleção positiva das células B maduras envolve o resgate da morte celular. Como resultado do reconhecimento e ligação ao antígeno, e auxílio da célula T_H, os linfócitos B em proliferação sofrem hipermutações. Aquelas células filhas mutantes que se ligam mais eficientemente ao antígeno são selecionadas para expansão e, portanto, resgatadas da morte celular.

Comparando-se com as células T, a seleção positiva das células B maduras se assemelha a seleção positiva das células T imaturas. No caso das células T imaturas, elas são resgatadas da morte celular devido ao reconhecimento de uma molécula de MHC-próprio, enquanto as células B maduras são resgatadas da morte celular devido ao reconhecimento de um antígeno não-próprio.

2.9.2. Seleção Negativa

O conceito de seleção negativa, seguindo o reconhecimento de um ligante por um receptor celular, permite o controle dos linfócitos que possuem receptores anti-próprios. A seleção negativa descreve o processo no qual a interação do linfócito com o antígeno resulta na morte (*deleção clonal*) ou anergia (*anergia clonal*) deste linfócito, como ilustrado na Figura 2.15. A célula B ou T é simplesmente eliminada do repertório ou inativada (Nossal, 1994). A seleção negativa pode ser central ou periférica. Os órgãos linfóides primários (centrais) são projetados para não permitir a entrada de antígenos externos e preservar os antígenos próprios, enquanto os órgãos linfóides secundários (periféricos) são projetados para filtrar e concentrar os elementos não-próprios, promovendo reações co-estimulatórias a uma resposta imunológica (Zinkernagel & Kelly, 1997).

2.9.2.1. Seleção Negativa das Células T

O processo de *seleção tímica* (dentro do timo) é baseado nas seguintes considerações. O timo é composto por uma grande quantidade de células apresentadoras de antígenos, incluindo macrófagos, células dendríticas e células epiteliais especializadas. O timo é protegido por uma barreira sangüínea que faz com que estas APCs primariamente apresentem complexos MHC-próprio/peptídeo ao repertório de células T que está sendo

formado. A seleção tímica resulta da interação das células T imaturas (*timócitos*) com os ligantes MHC-próprio em células APCs dentro do timo, resultando na morte (deleção clonal) daquelas células T que forem auto-reativas. O tempo e a extensão deste processo de deleção depende da afinidade da ligação do TCR ao antígeno próprio. Células T que se ligam aos antígenos próprios com alta afinidade são deletadas precocemente e de forma mais efetiva do que aquelas que se ligam com baixas afinidades.

A seleção tímica não é perfeita, e algumas células T auto-reativas podem escapar para a periferia como células imunocompetentes, causando o risco de uma doença auto-imune. O sinal para a ativação de uma célula T requer mais do que a simples ligação do complexo MHC/peptídeo ao TCR: vários processos adjuntos, como a ligação de moléculas de adesão, são necessários para a ativação celular. Na ausência de atividade co-estimulatória, a união do TCR ao complexo MHC/peptídeo pode levar à inativação (anergia) deste linfócito. O sistema imune inato é responsável pela liberação de uma grande quantidade de sinais co-estimulatórios para a resposta imune adaptativa.

2.9.2.2. Seleção Negativa das Células B

A tolerância promovida pelas células T seria insuficiente para a proteção contra doenças auto-imunes. Células B imaturas dentro da medula óssea também são sensíveis a uma indução de tolerância por seleção negativa, caso elas encontrem um antígeno na ausência dos sinais co-estimulatórios liberados principalmente pelas células T. Da mesma forma que as células T, linfócitos B auto-reativos também podem escapar da seleção negativa centralizada. Neste caso, a ativação ou tolerância da célula B será resultado da quantidade, avidéz, tempo e de quais sinais co-estimulatórios estarão presentes. Uma ligação brusca e repentina (característica de antígenos estranhos) do receptor ao antígeno geralmente induz uma resposta clonal, enquanto uma estimulação constante e relativamente fraca leva à inibição e posterior apoptose (Schwartz & Banchereau, 1996). Este mecanismo de tolerância periférica serve tanto para as células B quanto para as células T e está ilustrado na Figura 2.16.

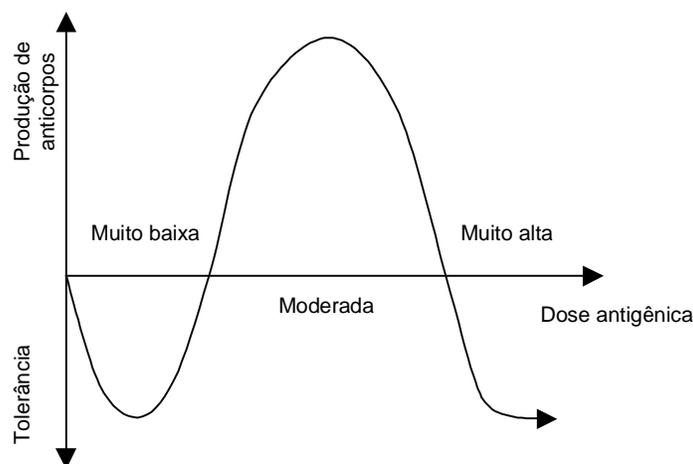


Figura 2.16. Altas e baixas doses antigênicas induzem tolerância, enquanto uma dose moderada resulta em uma produção de anticorpos (adaptado de Tizard, 1995).

2.10. Teoria da Rede Imunológica

Nesta seção, objetivamos apresentar os conceitos básicos da *teoria da rede imunológica*, originalmente proposta por Niels Kaj Jerne (1974a). Alguns modelos específicos de rede imunológica serão apresentados e discutidos na Seção 3.4.3.5 e um novo modelo será proposto na Seção 5.5. Referências sobre conceitos e modelos de rede imunológica podem ser encontrados em Hoffmann (1975); Richter (1975, 1978); Bonna & Kohler (1983); Coutinho *et al.* (1984); Jerne (1984); Langman & Cohn (1986); Farmer *et al.* (1986); Segel & Perelson (1988); Perelson (1988, 1989); Coutinho (1989, 1995); Varela & Stewart (1990a,b); Stewart & Varela (1991); de Boer & Perelson (1991); Calenbuhr *et al.* (1995); Detours *et al.* (1996); Bernardes & dos Santos (1997); Perelson & Weisbuch (1997).

Ao invés de explicar os processos de sinalização celular e a interação de anticorpos, células e seus mecanismos efetores, a teoria de rede inicialmente proposta (Jerne, 1974a) apresentava um novo ponto de vista sobre a atividade linfocitária, a produção de anticorpos, a seleção do repertório pré-imune, a distinção próprio/não-próprio e a tolerância imunológica, a memória e a evolução do sistema imunológico (Varela & Coutinho, 1991). Foi sugerido que *o sistema imunológico é composto por uma rede regulada de células e moléculas que se reconhecem mesmo na ausência de antígenos*. Este ponto de vista estava em conflito com a teoria da seleção clonal (ver Seção 2.8) já existente naquela época, que assumia que o sistema imunológico era composto por um conjunto discreto de clones celulares originalmente em repouso, sendo que a atividade apenas existiria quando um estímulo externo se apresentasse ao organismo.

As Seções 2.7 e 2.8.2 discutiram a aleatoriedade nos processo de geração e maturação das moléculas de anticorpo. Esta aleatoriedade leva à idéia de que novas moléculas (anticorpos) podem ser vistos como elementos invasores ao organismo, sendo tratados como antígenos. Na nova proposta da rede imunológica, o termo região de ligação do anticorpo (região-V) foi mudado para *paratopo*, e determinante antigênico substituído por *epítopo*.

Os epítopos e os paratopos são considerados então como as duas características essenciais para o reconhecimento imunológico. Foi demonstrado experimentalmente que as moléculas de anticorpo também apresentavam epítopos, que poderiam exercer alguma funcionalidade. Um *idiotipo* foi definido como o conjunto de epítopos apresentados pela região-V de um conjunto de moléculas de anticorpo, e um *idiotopo* era cada epítopo idiotípico. Os padrões de idiotopos eram determinados pelas mesmas regiões variáveis das cadeias polipeptídicas dos anticorpos que determinavam os paratopos (ver Figura 2.8). Foi proposta uma definição formal para o sistema imunológico:

Definição 2.3: O sistema imunológico é constituído por uma rede enorme e complexa de paratopos que reconhecem conjuntos de idiotopos, e de idiotopos que são reconhecidos por conjuntos de paratopos, assim, cada elemento pode reconhecer e ser reconhecido (Jerne, 1974a).

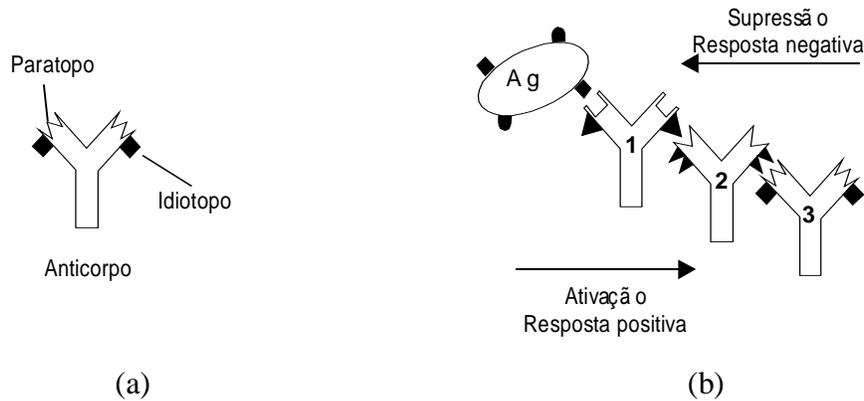


Figura 2.17. Teoria da rede imunológica. (a) Molécula de anticorpo destacando o paratopo e idioto. (b) Respostas positiva e negativa resultantes da interação de um paratopo com um idioto ou um epítipo.

Os linfócitos poderiam responder positivamente ou negativamente ao sinal de reconhecimento. Uma resposta positiva levaria à proliferação e ativação celular, resultando na secreção de anticorpos, enquanto uma resposta negativa levaria à tolerância e supressão. A Figura 2.17 ilustra a molécula de anticorpo com destaque para o idioto, o paratopo, e as respostas positiva e negativa.

O comportamento da rede imunológica, ou *rede idiotípica*, ilustrado na Figura 2.18, pode ser explicado como a seguir (Jerne, 1974a). Quando um dado antígeno invade o nosso organismo, seu epítipo é reconhecido (com vários graus de especificidade) por um conjunto de diferentes paratopos, chamado p_1 . Estes paratopos do conjunto p_1 estão associados a um conjunto de idiotopos i_1 . O símbolo p_1i_1 denota o conjunto total de moléculas de anticorpo e linfócitos B capazes de reconhecer este antígeno. Dentro da teoria da rede imunológica, cada paratopo do conjunto p_1 reconhece um conjunto de idiotopos, e todo o conjunto p_1 reconhece um conjunto ainda maior de idiotopos. Este conjunto i_2 de idiotopos é chamado de *imagem interna* do epítipo (ou antígeno), pois ele é reconhecido pelo mesmo conjunto p_1 que reconhece o antígeno. O conjunto i_2 está associado a um conjunto p_2 de paratopos expresso por moléculas e receptores celulares do conjunto p_2i_2 .

Além disso, cada idioto do conjunto p_1i_1 é reconhecido por um conjunto de paratopos, de forma que todo o conjunto i_1 é reconhecido por um conjunto p_3 ainda maior de paratopos que estão associados aos idiotopos i_3 de anticorpos e linfócitos pertencentes a um conjunto p_3i_3 chamado de conjunto anti-idiotípico. Seguindo este esquema, é possível chegar a conjuntos cada vez maiores de receptores que reconhecem e são reconhecidos por conjuntos previamente definidos na rede. Além do conjunto p_1i_1 , existe um conjunto paralelo p_xi_1 de moléculas e receptores que apresentam idiotopos do conjunto i_1 associados a paratopos que não reconhecem o antígeno dado. As setas indicam um efeito estimulatório quando os idiotopos são reconhecidos por paratopos em receptores celulares e um efeito supressivo quando os paratopos reconhecem os idiotopos em receptores celulares.

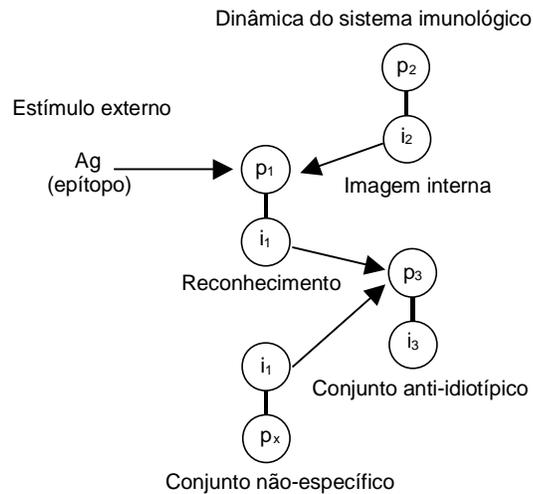


Figura 2.18. Visão detalhada da rede idiotípica (adaptado de Jerne, 1974a).

A teoria de rede é particularmente interessante para o desenvolvimento de ferramentas computacionais, pois ela fornece uma medida aproximada de propriedades emergentes como aprendizagem e memória, tolerância ao próprio, tamanho e diversidade de populações celulares. Estas propriedades não podem ser compreendidas partindo-se de uma análise de componentes isolados e serão exploradas no Capítulo 5 para o desenvolvimento de um modelo de rede imunológica artificial a ser aplicada a problemas de compressão de dados e clusterização.

É possível destacar três características das redes imunológicas (Varela *et al.*, 1988; Bersini & Varela, 1990; Varela & Coutinho, 1991):

- *Estrutura*: responsável pela descrição dos padrões de interconexão entre seus componentes celulares e moleculares, desconsiderando as conseqüências destas interações. Os eventos importantes são os próprios elementos do sistema e não suas interações;
- *Dinâmica*: a dinâmica da rede imunológica trata as interações entre os diversos componentes do sistema: as variações das regiões-V como resultado das interações mútuas e ações recíprocas entre as células e moléculas da rede;
- *Metadinâmica*: uma propriedade única do sistema imunológico, que vai além da dinâmica de rede, é a contínua produção de novos anticorpos. Como mencionado anteriormente, qualquer novo elemento possível, mesmo que sintetizado artificialmente, pode interagir com o sistema imunológico. Existe uma constante renovação do repertório linfocitário e, conseqüentemente, da estrutura da rede via o recrutamento destes novos linfócitos e a morte de elementos não estimulados ou auto-reativos. A metadinâmica representa o potencial que o sistema imunológico possui de introduzir diversidade, garantindo sua capacidade de combater novos antígenos.

Em resumo, a característica central da teoria da rede imunológica é a definição da identidade molecular do indivíduo, pois a tolerância é uma propriedade global que não pode ser reduzida à existência ou à atividade de um clone específico. Ela surge de uma estrutura em forma de rede que se expressa no início da evolução do sistema imunológico e é seguida pela aprendizagem ontogênica da composição molecular do ambiente no qual o sistema imunológico se desenvolve. A organização em rede impõe um padrão de dinâmica para os anticorpos que é distinto das respostas imunológicas a antígenos externos. Estes padrões de dinâmica são perfeitamente compatíveis com a manutenção da memória que não está localizada em células de memória, mas distribuída pela rede.