GOVERNO DO ESTADO DO CEARÁ

Secretaria da Educação

ESCOLA ESTADUAL DE EDUCAÇÃO PROFISSIONAL - EEEP

ENSINO MÉDIO INTEGRADO À EDUCAÇÃO PROFISSIONAL

CURSO TÉCNICO EM BIOTECNOLOGIA

IMUNOLOGIA

GOVERNO DO
ESTADO DO CEARÁ

Secretaria da Educação

GOVERNADOR
Camilo Santana

VICE-GOVERNADORA
Maria Izolda Cela de Arruda Coelho

SECRETÁRIO DA EDUCAÇÃO
Maurício Holanda Maia

SECRETÁRIO ADJUNTO DA EDUCAÇÃO
Armando Amorim Simões

SECRETÁRIA EXECUTIVA DA EDUCAÇÃO
Antonia Dalila Saldanha de Freitas

COORDENADORA DO GABINETE
Maria da Conceição Avila de Mesquita Viñas

COORDENADORIA DA EDUCAÇÃO PROFISSIONAL
Marta Emília Silva Vieira

Apostila de Imunologia

Apostila de Imunologia.....1
1.Introdução à Imunologia.....2
2.Células do Sistema Imune 7
3.Tecidos e Órgãos do Sistema Imune 15
4.Imunidade Inata ou Natural.....22
5.Sistema Complemento.....25
6.Imunidade Adquirida.....30
7.Antígenos, Receptores de Antígenos e Moléculas Acessórias.....33
7.1 Antígenos 33
8.Imunoglobulinas.....44
9.Citocinas.....49

1. Introdução à Imunologia

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 1: A imunologia é o ramo da biologia responsável pelo estudo das reações de defesa que conferem resistência às doenças.

Definição 2: O sistema que defende o animal contra o ataque constante de micro-organismos é chamado de sistema imunológico.

O sistema imunológico é fundamental para a sobrevivência dos animais 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.

1.1 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 frequentemente 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. 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 micro-organismos patogênicos, cada qual responsável por uma determinada enfermidade ou patologia. Atualmente, existem quatro grandes categorias de micro-organismos 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.

Anos depois, embora bem-sucedido no desenvolvimento de vacinas, Pasteur 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.

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” micro-organismos. Estas células foram denominadas de fagócitos, e ele propôs que elas compunham o principal mecanismo de defesa contra estes micro-organismos. 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.

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. De forma ampla, antígenos correspondem a quaisquer moléculas capazes de serem reconhecidas pelo sistema imune. 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.

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 haptenos 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. 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, que postulou que todos os anticorpos possuem a mesma sequência 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. 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, 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.

2. Células do Sistema Imune

As células do sistema imunológico estão amplamente distribuídas no corpo, estando presente no sangue, linfa, tecidos epitelial, conjuntivo e no interior de vários órgãos. Estas células podem ainda estarem organizadas em órgãos linfóides (linfonodo, baço, timo, medula óssea e tecido linfóide associado às mucosas - MALT) ou formarem estruturas menores designadas como nódulos linfóides (tonsilas, placas de Peyer, apêndice) sendo estes pertencentes ao MALT.

2.1 Macrófagos

Os macrófagos inicialmente são chamados de monoblastos (ainda na medula óssea), depois se dividem dando origem aos promonócitos, e, posteriormente, evoluem para os monócitos que, quando alcançam a corrente sanguínea têm a vida de um a três dias. Quando ocorre processo inflamatório no organismo há aumento da produção dos monócitos, e, com intensa migração para o local da inflamação secretando substancias como: Fatores que ativam linfócitos T e B, componentes do sistema do complemento, fatores do sistema de coagulação do sangue (fatores V, VII, IX, X), e, outros como a interferon gama, e a interleucina 1 (Figura 1).

Os macrófagos têm importante papel no início da resposta imunológica, se ligando ao antígeno e o apresentando aos linfócitos T, e B além de ser o maior produtor da interleucina 1 (IL-1) que, ativa os linfócitos, e provoca a elevação da temperatura corporal durante o processo infeccioso.

As interleucinas são proteínas de peso molecular baixo e que agem como mensageiras entre o sistema imunológico e os órgãos hematopoiéticos, tendo as funções de ativar o crescimento e a diferenciação celular, ativar a inflamação, e, provocar a morte de outras células. Existem diferentes interleucinas com variadas funções. Quando os monócitos migram para o espaço extracelular, alguns autores denominam os monócitos de macrófagos, e, de acordo com o local em que se encontram, os macrófagos recebem

denominações diferentes, como no fígado que são chamados de células de Kupffer, e, de micróglia no Sistema Nervoso Central.

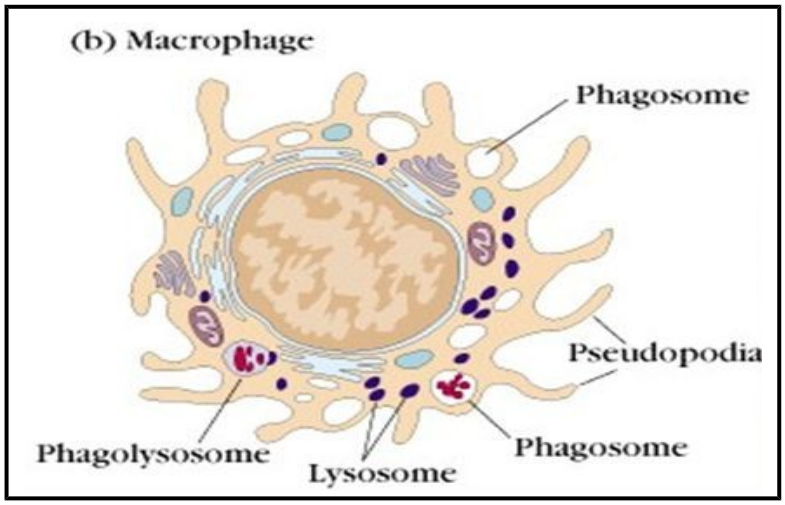


Figura 1: Estrutura do macrófago.

2.2 Leucócitos

Os leucócitos correspondem às células mais importantes para o sistema imune, mas, nem todos os tipos de leucócitos são produzidos na medula óssea. Os leucócitos são classificados em granulócitos (pois, contém grânulos), e, agranulócitos (porque não contém grânulos ao microscópio).

2.2.1 Granulócitos

O granulócitos ou leucócitos polimorfonucleares são produzidos na medula óssea sendo denominados: Neutrófilos, eosinófilos, e, basófilos (Figura 2). Esta subdivisão está relacionada às propriedades tintoriais dos grânulos no citoplasma. Os granulócitos são células móveis, e, que atingiram sua diferenciação máxima, não mais se dividindo. Os leucócitos agranulócitos são produzidos no sistema linfático, e, correspondem aos linfócitos, e, aos monócitos.

2.2.1.1 Neutrófilos

Os neutrófilos compreendem 50 a 70% de todos os leucócitos, e, são os principais fagócitos do organismo humano além de serem os primeiros ao situarem-se no local da lesão celular. Os neutrófilos são citados por alguns autores apenas como polimorfonucleares ou polimorfos. Possuem a vida média de oito horas, podendo atingir a vida média de doze horas ao microscópio, mas, em caso de infecção a vida média pode diminuir para duas a quatro horas. O ataque dos neutrófilos contra os micróbios incluem três fases: - Movimento dirigido ao longo de um gradiente de concentração de uma determinada substancia para o micróbio considerado como alvo (denominada quimiotaxia também definida como indução dos fagócitos ao antígeno), e, leva a adesão inicial dos neutrófilos ao endotélio vascular, principalmente ao longo do revestimento das pequenas veias pós-capilares, e, posterior penetração destes fagócitos através de junções intercelulares migrando para o local extravascular da infecção (os leucotrienos também têm função quimiotáxica e ativadora dos leucócitos, e, serão estudados com os derivados do ácido araquidônico). - Ingestão do microrganismo no interior de um vacúolo fagocítico circundado por membrana (conceituada como fagocitose); Destruição do micróbio através da liberação dos conteúdos dos grânulos nos vacúolos fagocíticos, pois, contém proteínas bactericidas, mieloperoxidase, catepsinas, e, com conseqüente formação de superóxido e íon hidroxila (que são radicais livres).

2.2.1.2 Eosinófilos

Os eosinófilos contêm histamina e heparina tendo papel importante em reações de hipersensibilidade, e, tem ação contra parasitas multicelulares, como contra helmintos, pois, embora não consiga também englobar através da fagocitose (devido ao tamanho do antígeno), os eosinófilos liberam seus constituintes granulares (inclusive uma proteína e uma neurotoxina) no meio extracelular podendo lesar estes parasitas (em Clínica Médica, geralmente, consideramos que o aumento de eosinófilos, denominada eosinofilia, revela reação alérgica e/ou parasitose, sendo o nível normal em torno de 2 a 4% do total de leucócitos).

2.2.1.3 Basófilos

Os basófilos também têm papel na resposta inflamatória contendo grânulos cheios de heparina e histamina, mas, compreendem apenas menos de 1% do total de leucócitos.

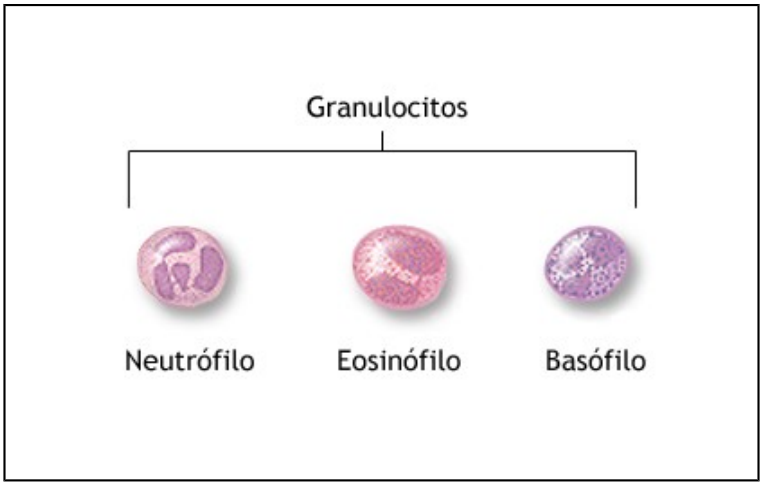


Figura 2: Os tipos de Granulócitos: Neutrófilos, Eosinófilos e Basófilos.

2.3 Células T, Células B e Células NK

Os linfócitos são classificados (ou divididos) em três grupos: células T, células B, e, células killer naturais (ou células NK). Células T ou Linfócitos T. As células (ou linfócitos T) têm este nome porque saem da medula óssea muito jovens ocorrendo o processo de maturação no timo (T= timo), e, em caso de exposição ao antígeno, proliferam-se e diferenciam-se em um dos vários tipos de células T.

2.3.1 Células T auxiliares ou Linfócito T helper (ou T4)

São as que ajudam as células B na resposta humoral (ou seja, na produção de anticorpos), pois, após serem ativadas, secretam grande número de proteínas semelhantes a hormônios denominadas linfocinas, servindo para controlar e coordenar outras células do sistema imune. Entretanto, quando o linfócito T helper se liga ao antígeno, a continuidade do processo de ativação deste linfócito necessita da interleucina-1 (IL-1) que é produzida pelo macrófago. Após esta ativação pelo IL-1, o linfócito T helper passa

a produzir aum receptor para a interleucina-2 (IL-2), e, o próprio linfócito T helper passa a fabricar a IL-2 que é o fator de crescimento do linfócito, e, age também sobre os linfócitos B, as células NK, e, sobre os linfócitos granulares grandes (Figura 3).

2.3.2 Células T efetoras ou Linfócito T citotóxico

As células T citotóxicas são as que têm as funções de atacar diretamente o antígeno, principalmente os antígenos tumorais presentes nas células neoplásicas (destruindo-as), e, de liberar mediadores químicos denominados linfocinas (que podem atrair macrófagos e linfócitos no local da lesão). O linfócito T citotóxico não depende da IL-1 para iniciar sua ativação, mas, precisa de IL-2 porque não consegue fabricar em quantidade suficiente (Figura 3).

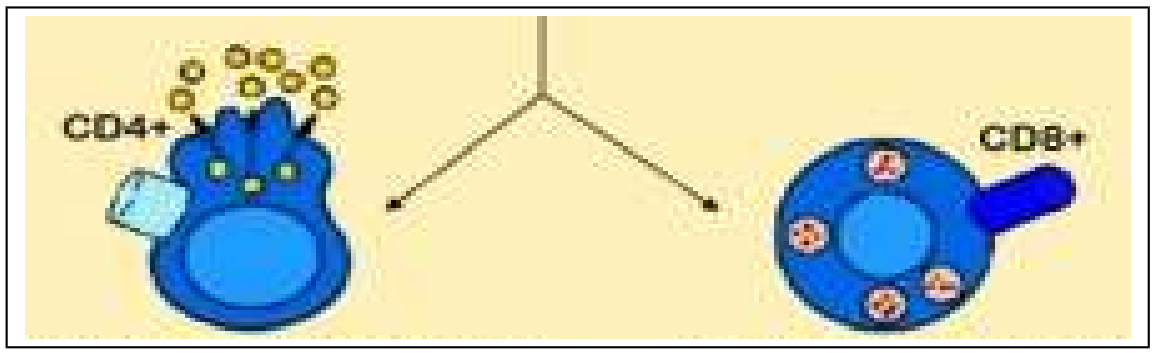


Figura 3: Esquematização da estrutura dos linfócitos T helper e linfócitos T citotóxico.

2.3.3 Células Natural Killer (NK)

As células Natural Killer (NK) têm origem na medula óssea, a partir de um progenitor comum aos LTs, constituindo de 5% a 20% das células mononucleares do sangue. São uma importante linha de defesa inespecífica, reconhecendo e lisando células infectadas por vírus, bactérias e protozoários, bem como células tumorais. Ademais, recrutam neutrófilos e macrófagos, ativam DCs e linfócitos T e B.14 A expansão e a

ativação das NKs são estimuladas pela IL- 15, produzida por macrófagos, e pela IL-12, indutor potente da produção de IFN-γ e ação citolítica. Uma vez ativadas, as NKs lisam células infectadas e tumorais e secretam citocinas pro-inflamatórias (IL-1, IL-2 e principalmente IFN-γ) (Figura 4)

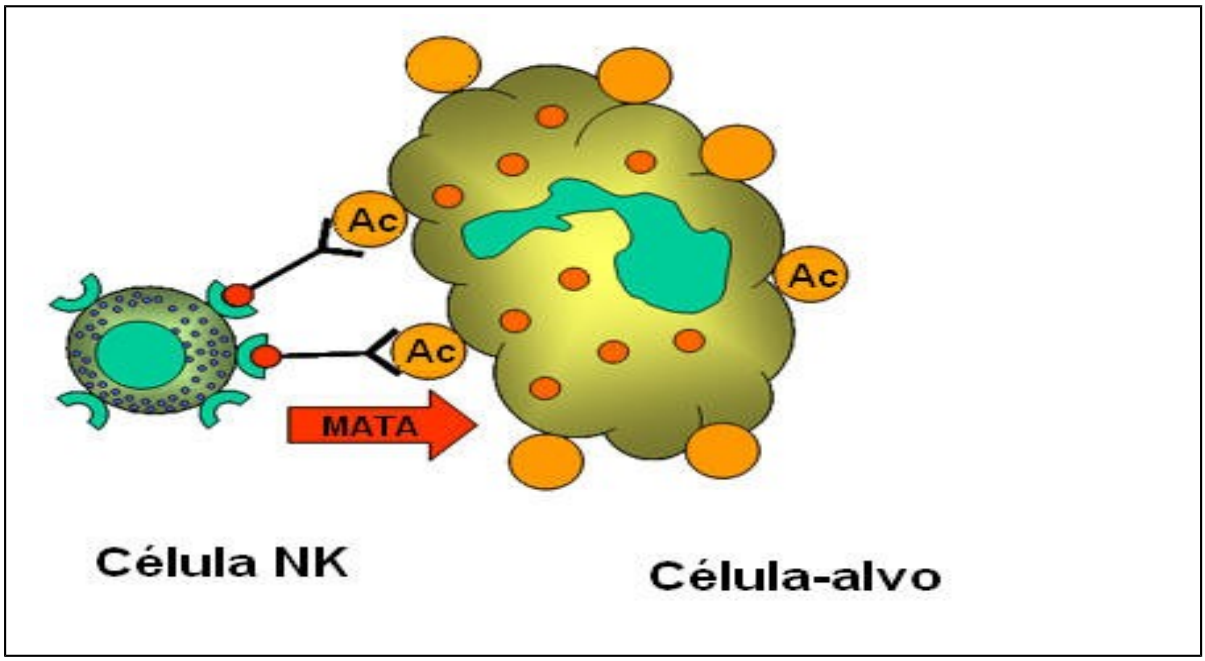


Figura 4: Estrutura da célula natural killer e sua ação contra a célula-alvo.

2.4 Células B ou Linfócitos B

As células B tem esse nome porque a maturação se processa na medula óssea, sendo que nas aves esta estrutura corresponde à bursa (de Fabricius) (portanto, B = bursa). Estas células são as responsáveis pela produção de anticorpos ou imunoglobulinas. Na superfície da célula B (ou linfócito B) existem proteínas (denominadas receptores) com a função de reconhecer moléculas estranhas, e, a célula B produz o clone dessa proteína que reconheceu o respectivo antígeno (molécula estranha), o que constitui o anticorpo específico. Assim, como existem diferentes locais de reconhecimento de antígeno na superfície da célula B, o organismo humano (e dos demais mamíferos), pode reconhecer, praticamente, todas as proteínas estranhas que chegarem, e, produzir diferentes anticorpos de acordo com estas proteínas. O anticorpo

consiste em uma molécula de proteína em forma de Y, sendo que os braços do Y, denominados porções “Fab”, correspondem aos locais de reconhecimento de antígenos específicos, e, a haste do Y, conhecida como porção “Fc”, tem a função de ativar os mecanismos de defesa do hospedeiro. A Resposta Imune Humoral (RIH) é mediada principalmente por anticorpos, que são proteínas (gamaglobulinas) formadas por plasmócitos (linfócitos B) (Figura 5).

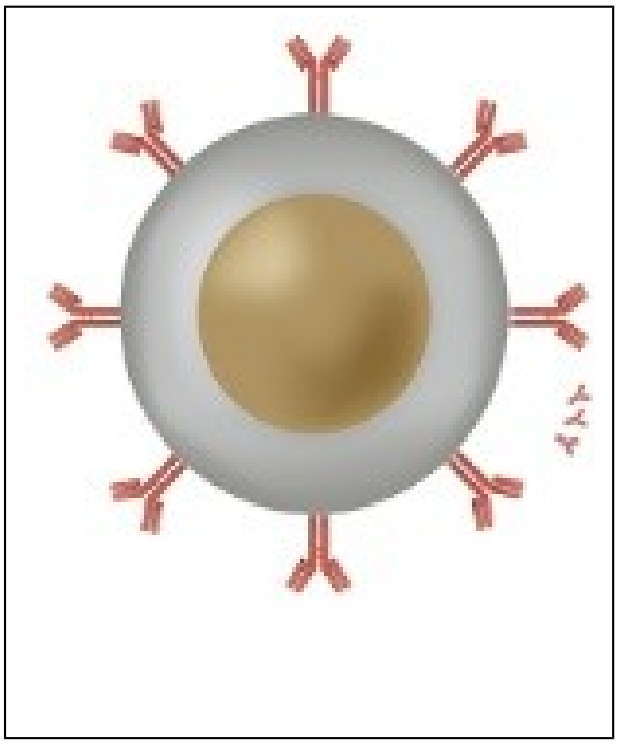


Figura 5: Estrutura do Linfócito B.

2.5 Células Apresentadoras de Antígeno (APC)

São células que apresentam peptídeos associados a moléculas de MHC de classe II a células CD4+ Th. Elas podem ser:

2.5.1 Células Dendríticas

São as células apresentadoras de antígenos mais eficazes. Uma vez que estas células expressam constitutivamente um nível elevado de moléculas MHC de classe II e devido à sua atividade co-estimulatória, elas podem ativar células Th *naive* (Figura 6).

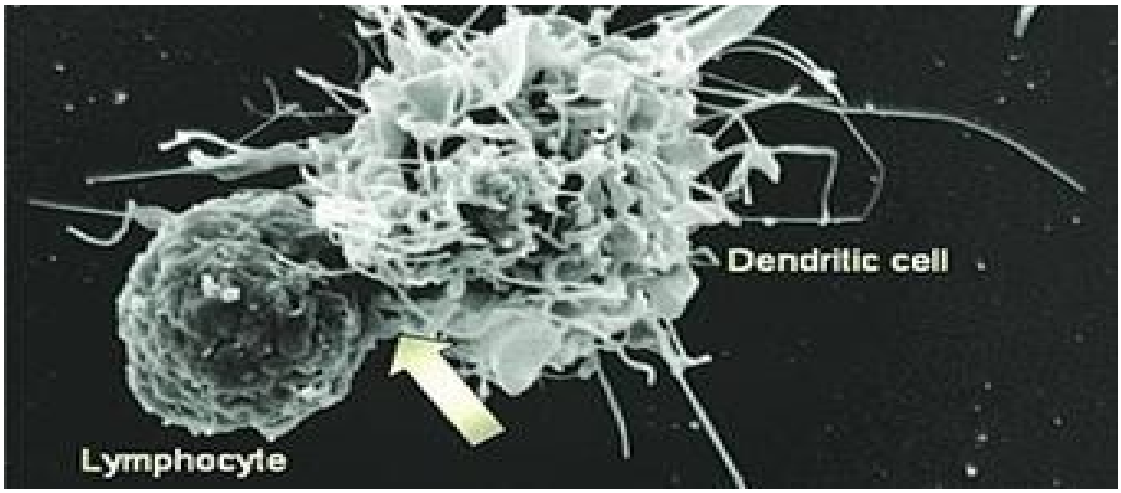


Figura 6: Microscopia eletrônica de varredura da ação de uma célula dendríticas associada a um linfócito.

2.5.2 Macrófagos

Precisam de ser ativados pela fagocitose de partículas antigénicas antes de poderem expressar moléculas de MHC classe II ou a molécula de membrana co-estimulatória B7.

2.5.3 Linfócitos B

Expressam constitutivamente moléculas MHC classe II, mas precisam de ser ativadas antes de expressar a molécula B7 co-estimulatória.

3. Tecidos e Órgãos do Sistema Imune

Todo antígeno desconhecido pelo organismo é transportado para locais onde a resposta imunológica específica é gerada, através da exposição destes antígenos a células especializadas no desenvolvimento da resposta imune. Estas células, linfócitos e células acessórias, se concentram nos tecidos linfóides possibilitando a formação da resposta. Os tecidos linfóides são geralmente classificados em uma hierarquia sendo órgãos linfóides primários o timo, local onde as células T se desenvolvem e atingem sua competência funcional, e a medula óssea, órgão responsável pela produção dos linfócitos B. Já entre os órgãos linfóides secundários encontram-se os linfonodos, baço, o sistema imunológico cutâneo e o sistema imunológico associado às mucosas, onde os linfócitos são expandidos devidos a exposição para o antígeno, produzindo células de memória e efetoras. Geralmente, agregações de células linfóides mal definidas podem ocorrer em praticamente todos os órgãos e tecidos conjuntivo, exceto no sistema nervoso central.

3.1 **Orgãos Linfóides Primários**

São considerados órgãos linfóides primários a medula óssea e o timo. Estes dois órgãos são definidos como primários pois são neles que os linfócitos expressam inicialmente os receptores de antígenos, se desenvolvem fenotipicamente e funcionalmente. Sendo assim, órgãos linfóides primários podem também serem definidos como órgãos geradores (Figura 7).

3.1.1 Medula Óssea

A medula óssea é encontrada nos canais medulares dos ossos chatos e nas cavidades dos ossos esponjosos. Ela consiste em uma estrutura reticular esponjosa localizada entre longas trabéculas. Existem dois tipos de medula óssea com base em sua aparência no exame macroscópico: medula óssea de formação do sangue, cuja cor vermelha é produzida por uma abundância de sangue e de células hematopoiéticas e medula óssea amarela, que está cheia de adipócitos excluindo-se essencialmente as

células hematopoiéticas. Após o desenvolvimento embrionário todas as células sanguíneas são derivadas de células-tronco localizadas na medula óssea, sendo o processo de produção destas células designado como hematopoese.

Durante a hematopoese, as células-tronco pluripotentes dão origem a células-filhas com potencial restrito chamadas células progenitoras ou unidades formadoras de colônia (UFC). Estas são comprometidas com a diferenciação em uma linhagem particular, isto é, eritroide, megacariocítica, granulocítica, monocítica e linfocítica, a qual dá origem aos linfócitos B e células natural killers (NK) que se desenvolvem na própria medula, e aos linfócitos imaturos que se desenvolverão em linfócitos T no timo. Durante o desenvolvimento celular na medula óssea moléculas químicas chamadas citocinas são responsáveis em estimular a expansão e o desenvolvimento de várias colônias leucocíticas ou eritróides, fornecendo um ambiente favorável para a hematopoese.

Estas substâncias são produzidas por células do estroma e macrófagos presentes na medula. A medula óssea também é reconhecida pelo fato de ser o local de produção de anticorpos. Este fato deve-se a presença de plasmócitos, que são gerados nos tecidos linfóides periféricos a partir de linfócitos B que reconheceram um antígeno específico. Estas células estimuladas migram para a medula e lá executam sua função por muitos anos, pois encontram um ambiente favorável para a sua sobrevivência.

3.1.2 Timo

O timo é um órgão bilateral (dois lobos) localizado no mediastino. Da mesma forma que a medula óssea, ele é considerado um órgão linfóide primário, pois é nele que os linfócitos T se desenvolvem. Cada lóbulo do timo é subdividido em vários outros lóbulos, sendo que cada um possui uma região mais externa denominada córtex (zona escura) e uma mais interna denominada medula (zona clara). O córtex é mais rico em pequenos linfócitos do que a medula, característica que faz esta região ser mais corada quando utilizada técnica histológica de coloração.

O timo é um órgão amplamente irrigado por vasos sanguíneos e vasos linfáticos eferentes que drenam para os linfonodos do mediastino. Ele não possui nenhum vaso

linfático aferente como ocorre com os linfonodos. Este órgão possui origem embrionária dupla. Seus linfoblastos precursores originam-se na medula óssea, migrando e invadindo, posteriormente, o epitélio que se desenvolve vindo do endoderma dos terceiro e quarto bolsos faringianos do embrião. Este fato difere dos demais órgãos linfóides que se desenvolvem exclusivamente do mesoderma.

Como órgão linfóide primário o timo é o local de geração dos linfócitos T. Sendo assim, é nele que ocorre a diferenciação dos linfócitos T e a remoção dos linfócitos T reativos contra auto-antígenos, ou seja, antígenos do próprio organismo, uma questão importante para a indução de tolerância aos antígenos próprios. Células imaturas, timócitos, começam seu processo de amadurecimento no córtex, e conforme vão se desenvolvendo migram para a região medular que contém apenas células T desenvolvidas, que deixam o timo e ganham a circulação sanguínea, posteriormente alcançando os tecidos linfóides periféricos. O timo atinge o seu máximo desenvolvimento em relação ao peso corporal imediatamente após o nascimento. No entanto, apresenta seu maior tamanho na puberdade e após esta fase, ele começa a involuir até não ser mais detectado na velhice.

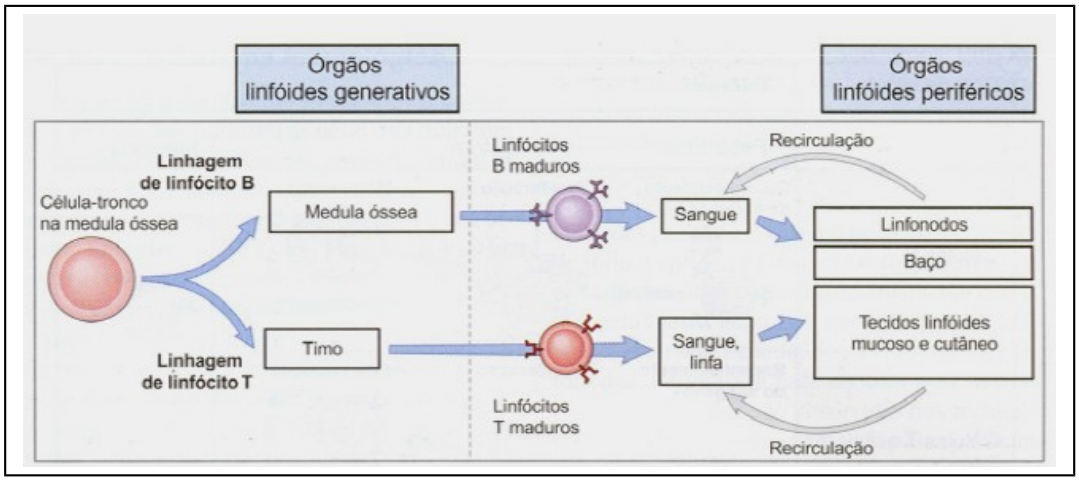


Figura 7: Órgãos linfóides primários.

3.2 Órgãos Linfóides Secundários

Os órgãos linfóides secundários são tecidos anatomicamente distintos que eficientemente concentram antígenos estranhos para que neles ocorra o início da resposta

imune adaptativa. Sendo assim, para eles migram as células apresentadoras de antígenos, possibilitando a interação delas com as células efetoras da resposta imune. Alguns destes órgãos estão espalhados por todo o corpo, dessa forma facilitam uma reação adaptativa rápida. Dentre estes órgãos incluem-se os linfonodos, baço, tecido linfóide associado às mucosas e o sistema imunológico cutâneo.

3.2.1 Linfonodos

O desenvolvimento dos linfonodos ocorre de uma maneira altamente ordenada durante a embriogênese. Estudos histológicos e moleculares possibilitaram a divisão da organogênese dos linfonodos em fases distintas.

Na primeira delas, ocorre a formação dos vasos linfáticos. Posteriormente, uma estrutura primordial análoga dos linfonodos é colonizada por células progenitoras hematopoiéticas circulantes, CD45+, CD4+, e CD3- , chamadas de células indutoras do tecido linfóide. Estas provêm um sinal para a indução da organogênese dos linfonodos. As células indutoras organizam-se e então, acumulam-se no linfonodo formando um grupo de células residentes, possibilitando o início da cascata de eventos intracelulares e extracelulares responsáveis pela maturação do linfonodo.

Estruturalmente os linfonodos são pequenos agregados de tecidos em forma de feijão, cujo diâmetro em humanos geralmente alcança de 2-10mm. Eles estão distribuídos por todo o corpo ao longo dos vasos linfáticos. Podem ser encontrados nas axilas, virilha, pescoço, tórax, abdome e principalmente no mesentério. Cada um deles é cercado por uma cápsula fibrosa na qual vasos linfáticos aferentes penetram liberando a linfa em um seio subcapsular. Válvulas presentes nos vasos linfáticos garantem que o fluxo da linfa ocorra em apenas uma direção. A linfa então é filtrada no córtex, penetra nos seios medulares e posteriormente sai do linfonodo através do vaso linfático eferente pelo hilo.

Os linfonodos consistem então em uma série de filtros em linha que são importantes para a defesa do organismo. Toda linfa derivada do fluido tecidual é filtrada em pelo menos um linfonodo antes de retornar à circulação sanguínea. O córtex dos linfonodos contém alta densidade de células B e células dendríticas foliculares, organizadas em grupos discretos chamados de folículos primários, enquanto o paracórtex é composto por estas células de maneira mais espaça. Os linfócitos entram nos linfonodos por diapedese através das vênulas de endotélio alto (HEVs), enquanto antígenos solúveis

e células apresentadoras de antígeno entram pelos vasos linfáticos aferentes. Alguns folículos possuem uma área central chamada de centro germinativo. Estes se desenvolvem quando ocorre uma resposta a estimulação antigênica (Figura 8).

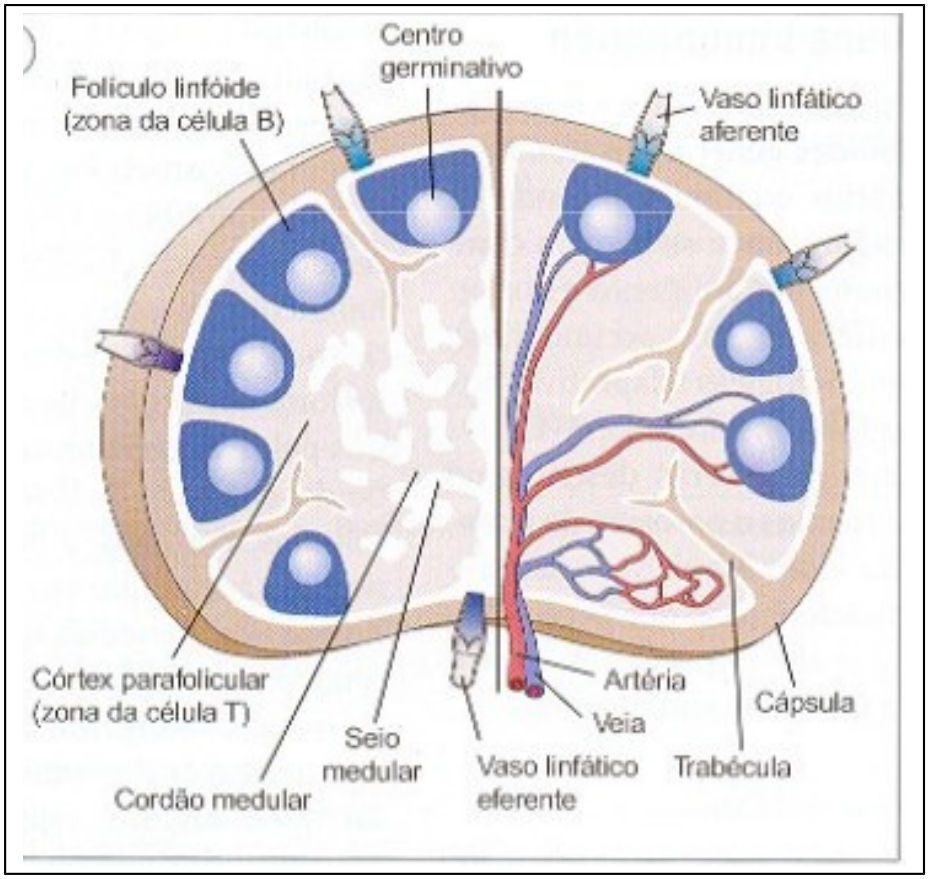


Figura 8: Morfologia do Linfonodo.

3.2.2 Baço

O baço é o maior dos órgãos linfóides do organismo. Ele está envolvido na filtragem do sangue contra antígenos provenientes deste fluído. Portanto, qualquer partícula inerte no sangue é fagocitada por macrófagos ativos neste órgão. Nele também ocorre o processo denominado hemocaterese, ou seja, destruição das hemácias antigas do corpo. Da mesma forma que em outros órgãos linfóides, no baço, ocorre a produção de linfócitos ativados e anticorpos, os quais são entregues para o sangue, podendo assim alcançar todo o organismo. Em mamíferos, o baço está localizado sobre o lado esquerdo

do corpo, entre o diafragma e o fundo do estômago. Ele é delimitado por uma cápsula de tecido conjuntivo denso, da qual emergem as trabéculas que subdividem o parênquima ou polpa esplênica. Do hilo, originam trabéculas grandes, que carregam nervos e artérias para a polpa esplênica. Veias que levam o sangue de volta para a circulação deixam o baço também pelo hilo.

O baço é composto de tecido reticular contendo células reticulares, muitos linfócitos e outras células do sangue, macrófagos e células apresentadoras de antígenos (APCs). Sua polpa pode ser dividida em dois compartimentos, polpa branca e vermelha. A polpa branca está relacionada com a função do desenvolvimento da resposta imunológica no baço. Ela é dividida em bainha linfóide periarteriolar (PALS), e folículos, os quais são zonas bem caracterizadas de células T e B, respectivamente. De forma semelhante a que ocorre nos linfonodos, as diferentes classes de linfócitos são distribuídas no baço por mecanismos de segregação similares. Quimiocinas têm então um papel fundamental na distribuição dos linfócitos para determinadas regiões. Já a polpa vermelha contém macrófagos com a função de retirar micro-organismos e outras partículas do sangue. Apesar de o baço possuir importantes funções para o corpo, ele não é essencial para a vida. Quando o baço deve ser removido por alguma situação (doenças, ruptura, etc), outros órgãos como o fígado e a medula óssea, assumem muitas das funções deste órgão. Mesmo assim, ocorre um aumento significativo do risco de infecções em indivíduos que tiveram o baço retirado.

3.3 Tecido Linfóide Associado às Mucosas

O Tecido linfóide associado às mucosas (MALT) pode ser encontrado em uma grande diversidade de locais anatômicos, como o trato digestivo, respiratório e genitário. Ele é composto pelos microcompartimentos como as placas de Peyer, os nódulos mesentéricos linfáticos, o apêndice e os folículos solitários no intestino, além das tonsilas e adenóides no trato aéreodigestivo. Nas mucosas que ocorrem os contatos entre o ambiente externo e o hospedeiro, o que demonstra a importância destes sítios para a proteção do organismo, envolvendo para isso uma rede de mecanismos imunológicos e não– imunológicos.

O MALT contém grandes números de células linfóides no parênquima dos órgãos mucóides, nos quais formam sítios efetores onde a resposta imune é manifestada. Estas superfícies mucosas apresentam um grande número de APCs, especialmente células dendríticas, que são responsáveis pela captação de antígenos e estimulação das células T. Também estão presentes células secretoras de IgA, células T CD4+ auxiliares, linfócitos B e linfonodos.

Coletivamente, o MALT é um dos maiores órgãos linfóides, contendo até 70% de todas as células imunes do corpo. Vasos linfáticos por onde as células do sistema imune e os antígenos são transportados estão presentes nele também. Destes vasos, estes componentes ganham acesso aos linfonodos regionais, onde a resposta é amplificada. As tonsilas são tecidos linfóides parcialmente encapsulados localizado abaixo do epitélio da cavidade oral e faringeana. Dependendo de sua localização elas são chamadas de palatinas, faringe ou tonsilas linguais. Tonsilas palatinas estão localizadas na parte posterior do palato macio. Elas possuem cerca de 10-20 invaginações que epiteliais, formando criptas. Seu tecido linfóide contém linfócitos livres nódulos linfóides geralmente com centros germinativos. As placas de Peyer são coleções de linfócitos organizadas presentes na lâmina própria do intestino. Elas têm uma semelhança anatômica com os órgãos linfóides secundários, com áreas claramente definidas de células T e B.

O epitélio simples associado ao folículo (FAE), que recobrem as placas de Peyer, contém células especializadas em tomar amostras de antígenos e micro-organismos do lúmen do intestino. Dessa forma, possibilitando a passagem desses imunógenos através da própria célula. Assim, é possível que APCs processem este material e interajam com linfócitos dando início a resposta imune adaptativa. Existem no apêndice folículos semelhantes as placas de Peyer, estes são encontrados em grande quantidade neste local. É interessante citar que a resposta imunológica aos antígenos orais possui a tendência de gerar tolerância nas células T, além de gerar altos níveis de produção de IgA nos tecidos mucóides.

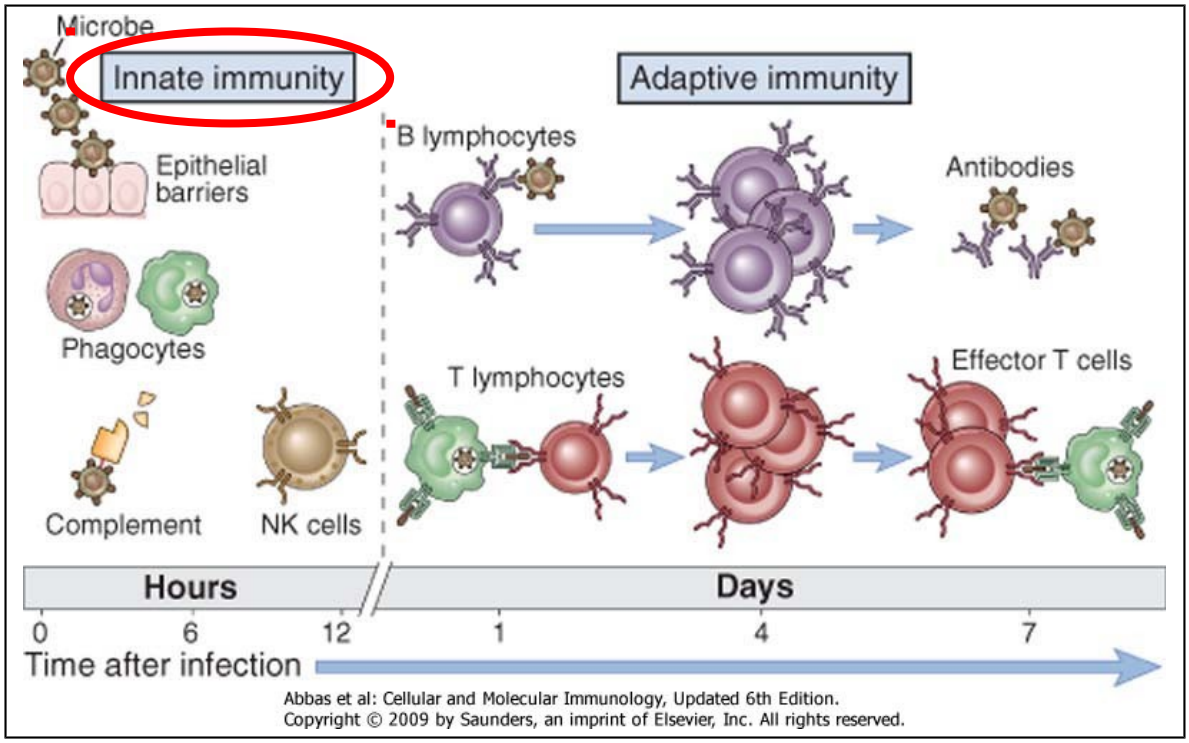
4. Imunidade Inata ou Natural

Imunidade refere-se à habilidade global de um hospedeiro resistir à ação predatória de micróbios que podem prejudicá-lo. A própria definição da palavra patógeno, organismo que pode superar as defesas do corpo e induzir alterações deletérias, demonstra a importância da existência de mecanismos eficazes de proteção do hospedeiro. Dois sistemas constituem a defesa do corpo contra a ação de patógenos, eles podem ser divididos por uma linha evolucionária germinal antiga, na qual um, o mais antigo desenvolveu-se para proporcionar uma resposta rápida (inespecífica) à invasão pelos microrganismos. Já o outro, de evolução mais tardia, responde mais lentamente a infecção, porém de forma específica. Esses dois sistemas imunes que dão proteção ao organismo são conhecidos como imunidade inata e imunidade adaptativa (adquirida), respectivamente.

A imunidade inata surgiu com os primeiros seres multicelulares, sendo que o benefício da sua existência é destacado pelo fato da maioria dos organismos, sobre nosso planeta, sobreviver apenas com este tipo de imunidade, como por exemplo, as plantas e os insetos. Já a imunidade adaptativa surgiu com os vertebrados mandibulados, e possui como principal vantagem reconhecer praticamente qualquer antígeno existente, além da geração de memória imunológica, diferentemente do sistema inato, que reconhece apenas um número limitado de antígenos. Apesar desta divisão entre os tipos de imunidade, ocorre um contínuo entre estes dois sistemas. Assim sendo, existem complexos mecanismos de interação entre a imunidade inata e a adaptativa, o que faz com que as duas trabalhem em conjunto para a defesa do organismo.

A imunidade inata é primeira linha de defesa do hospedeiro contra patógenos. Ela é constituída principalmente por elementos mecânicos, químicos e celulares. A epiderme e as mucosas estão entre os elementos mecânicos que funcionam como barreiras para a entrada do patógeno. Associadas a elas estão propriedades fisiológicas como baixo pH do estômago, a ação ciliar, motilidade, descamação e a secreção de muco, produção da saliva e da lágrima que contém lisozima. Elementos químicos podem ser divididos em três subcomponentes: moléculas de reconhecimento de padrões, as quais podem ser solúveis ou associadas às células; proteínas ou peptídeos que hidrolisam micróbios; e citocinas e quimiocinas que regulam a resposta imunológica. Já o elemento celular é constituído por

células epiteliais, mastócitos, células dendríticas, células fagocitárias como os macrófagos e granulóctios, células natural killers e células Tγδ. A imunidade inata é responsável pela construção da resposta inflamatória. Esta é ocasionada em uma primeira instância por macrófagos, leucócitos polimorfonucleares e mastócitos através de receptores nestas células relacionados à resposta imune inata. O agente inflamatório age sobre os tecidos e induz a liberação de mediadores químicos que sobre tais receptores, produzem aumento da permeabilidade vascular e exsudação de plasma e células sanguíneas para o interstício. Dessa forma este mecanismo possibilita a defesa contra muitos agentes agressores. Contudo, a reação inflamatória pode em alguns casos levar a processos fisiológicos que causam dano ao tecido do hospedeiro.



4.1 Padrões de Reconhecimento na Resposta Imune Inata

Após o patógeno aderir à superfície epitelial causando danos, sinais são gerados ocasionando a produção de quimiocinas, citocinas, prostaglandinas e leucotrienos pelo epitélio. Estas substâncias indicam dano no tecido. Células dendríticas e macrófagos também interagem com o microrganismo invasor, através da detecção do patógeno por moléculas nestas células especializadas no

reconhecimento de estruturas padrões presentes nos patógenos. Este mecanismo de reconhecimento é a base da ativação do sistema imune inato.

Patógenos são caracterizados por arranjos específicos de moléculas chaves chamados de padrões moleculares associados aos patógenos (PAMPs) que são reconhecidos pelos receptores de reconhecimento de padrões (PRRs). Diferentes PRRs reagem com específicos PAMPs mostrando distintos padrões de expressão e vias de sinalização ativas específicas, o que gera distintas respostas a diferentes patógenos. Os PAMPs são estruturas vitais das células microbianas, as quais têm alterado pouco durante a evolução. Assim, representam os principais alvos no reconhecimento do sistema imune inato.

Dentre estas estruturas destacam-se os lipopolissacarídeos e ácidos teicólicos que estão presentes nas células bacterianas gram-negativas e gram-positivas, respectivamente; os motivos não metilados CpGs, os quais caracterizam DNAs de células bacterianas; RNA de fita-dupla representando a assinatura estrutural de vírus de RNA; e os polímeros de manose que são componentes da parede celular de células de leveduras. Nenhuma dessas estruturas são sintetizadas pelo organismo hospedeiro e todas elas são compartilhadas por grandes grupos de patógenos e são essenciais para a sua fisiologia. Os PRRs são encontrados sobre muitas das células do sistema imune inato incluindo células epiteliais macrófagos, monócitos, granulócitos, mastócitos e células dendríticas. Eles podem ser expressos sobre a superfície das células, em compartimentos intracelulares, ou secretados na circulação sanguínea e fluídos teciduais. As principais funções dos PRRs incluem opsonização, ativação do sistema complemento e cascata de coagulação, fagocitose, ativação de vias sinalizatórias da inflamação e indução da apoptose (Figura 9).

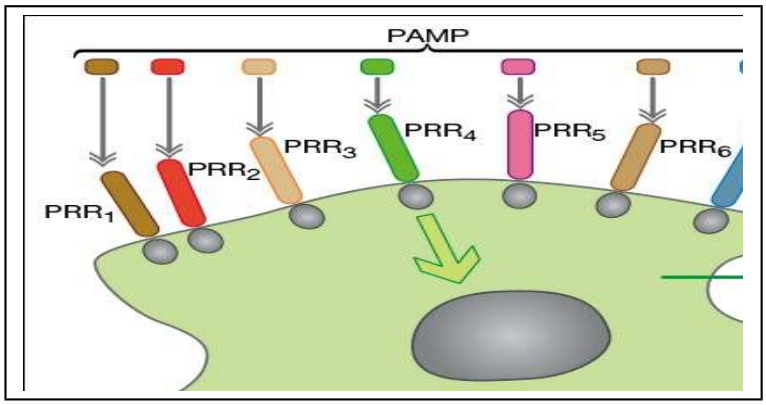


Figura 9: Ligação entre os PAMPs e os PRRs

5. Sistema Complemento

Historicamente, o termo complemento (C) era usado para se referir a um componente termo lábil do soro que era capaz de lisar bactéria (atividade destruída (inativada) pelo aquecimento do soro a 56 graus C por 30 minutos). Entretanto, o complemento é hoje conhecido por contribuir para as defesas do hospedeiro também de outras maneiras. O complemento pode opsonizar bactéria para uma melhor fagocitose; pode recrutar e ativar várias células incluindo células polimorfonucleares (PMNs) e macrófagos; pode participar na regulação de respostas de anticorpos e pode auxiliar na eliminação de complexos imunológicos e células apoptóticas.

O Complemento também tem efeitos detrimentais para o hospedeiro; contribui para inflamação e danos tissulares e pode disparar anafilaxia. O complemento compreende mais de 20 proteínas séricas diferentes que são produzidas por uma variedade de células incluindo, hepatócitos, macrófagos e células epiteliais do intestino. Algumas proteínas do complemento ligam-se a imunoglobulinas ou a componentes de membrana das células. Outras são proenzimas que, quando ativadas, clivam uma ou mais outras proteínas do complemento. Com a clivagem algumas das proteínas do complemento liberam fragmentos que ativam células, aumentam a permeabilidade vascular ou opsonizam bactéria. Esse sistema pode ocorrer por diferentes vias: Via Clássica, Via Alternativa e Via das Lectinas, que serão discutidas a seguir;

5.1 Via Clássica do Sistema Complemento

Nessa via a montagem e a organização das convertases são habitualmente iniciadas por anticorpos da classe IgG ou IgM formando complexos com o antígeno. Várias outras substâncias, tais como os complexos da proteína C-reativa (PCR), determinados vírus e bactérias gram-negativas, também podem ativar esta via. Os ativadores são reconhecidos por C1q, uma das três proteínas do complexo C1. Esta ligação ativa C1r que ativa a pró-enzima C1s. Então, C1s ativado cliva C4, resultando na fixação covalente do seu principal fragmento, C4b, à superfície do ativador. O componente C2 liga-se a C4b e é clivado por C1 em dois fragmentos, dos quais C2b permanece ligado a C4b, completando a montagem do complexo C4b2b, que é a C3 convertase da via clássica. Esta cliva C3

resultando na ligação de muitos C3b à superfície do ativador e na ligação posterior de C3b à subunidade C4b, formando a C5 convertase da via clássica (Figura 11).

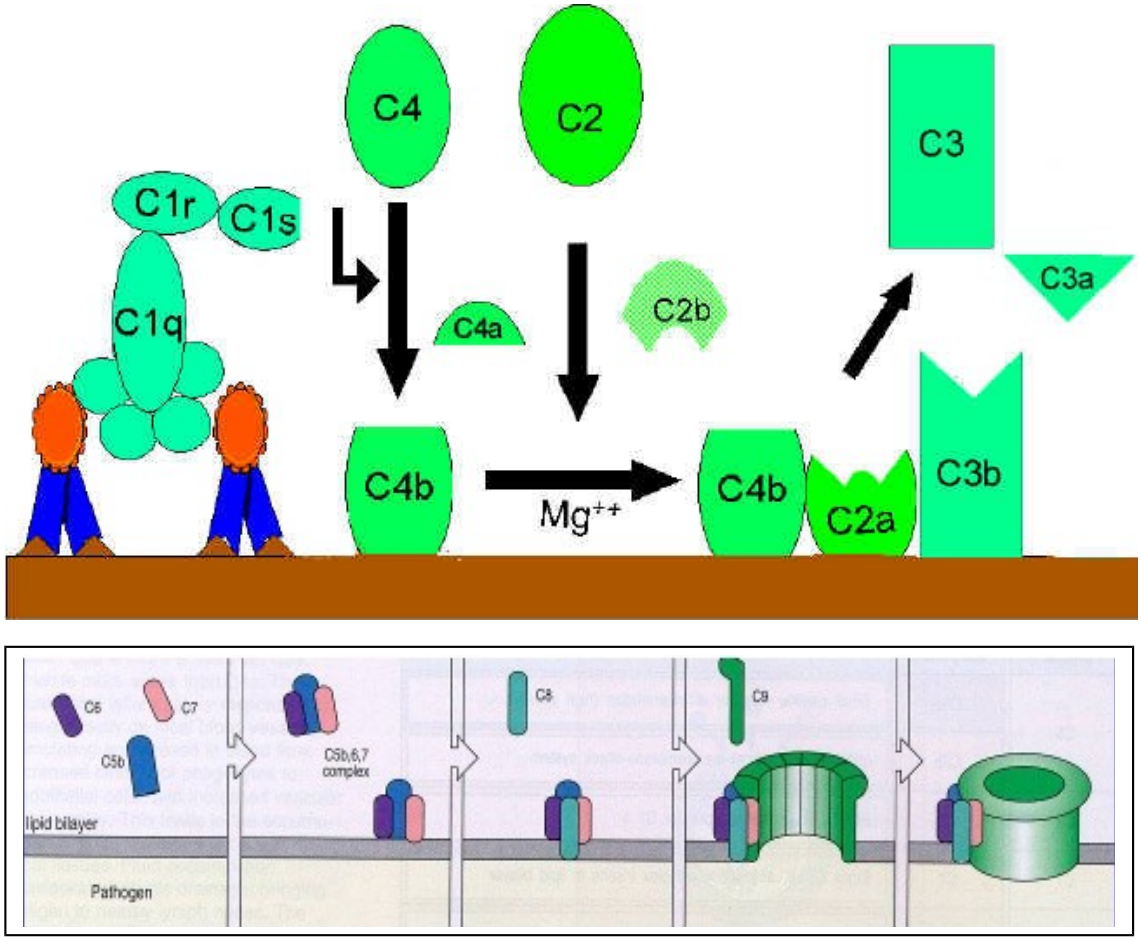


Figura 11: Ativação do sistema complemento (Via Clássica).

5.2 Via Alternativa do Sistema Complemento

Esta via foi denominada alternativa por razões históricas, por ter sido descoberta após a via clássica. A ativação desta via inicia-se a partir da hidrólise espontânea tiol-éster localizada na cadeia alfa do componente C3, gerando o C3(H20).Esta molécula exibe sítios reativos que permite a ligação de uma proteína plasmática, fator B (fB), formando o complexo C3(H2O)B. O fB então é clivado por uma enzima denominada fator D (fD). Esta clivagem origina 2 fragmentos Ba e Bb. O fragmento Bb fica ligado a

C3(H2O), gerando o C3(H2O)Bb, que na presença de íons Mg^{++}, tem atividade serino-protease, clivando o C3 em C3a e C3b. Assim como o C3(H2O), C3b também apresenta sítio de ligação com o fB. Formando o complexo C3bBb, após clivagem do fB pelo fD. O C3bBb atua então como C3 convertase, clivando mais moléculas de C3, formando C3bBb3b que cliva C5 em C5a e C5b. O fragmento C5b permanece ligado ao complexo e os outros componentes (C6, C7, C8 e C9)se ligam para a formação MAC (complexo de ataque a membrana) (Figura 11).

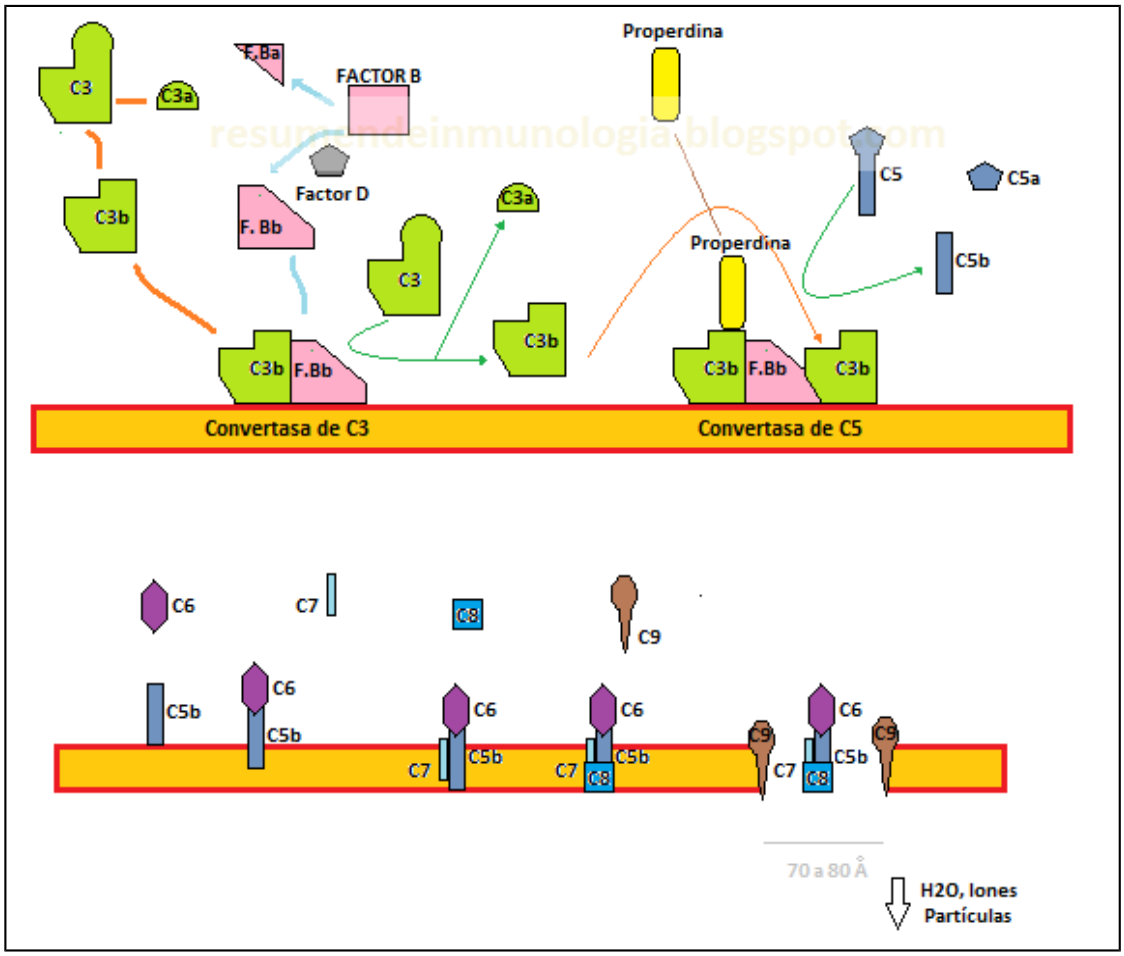
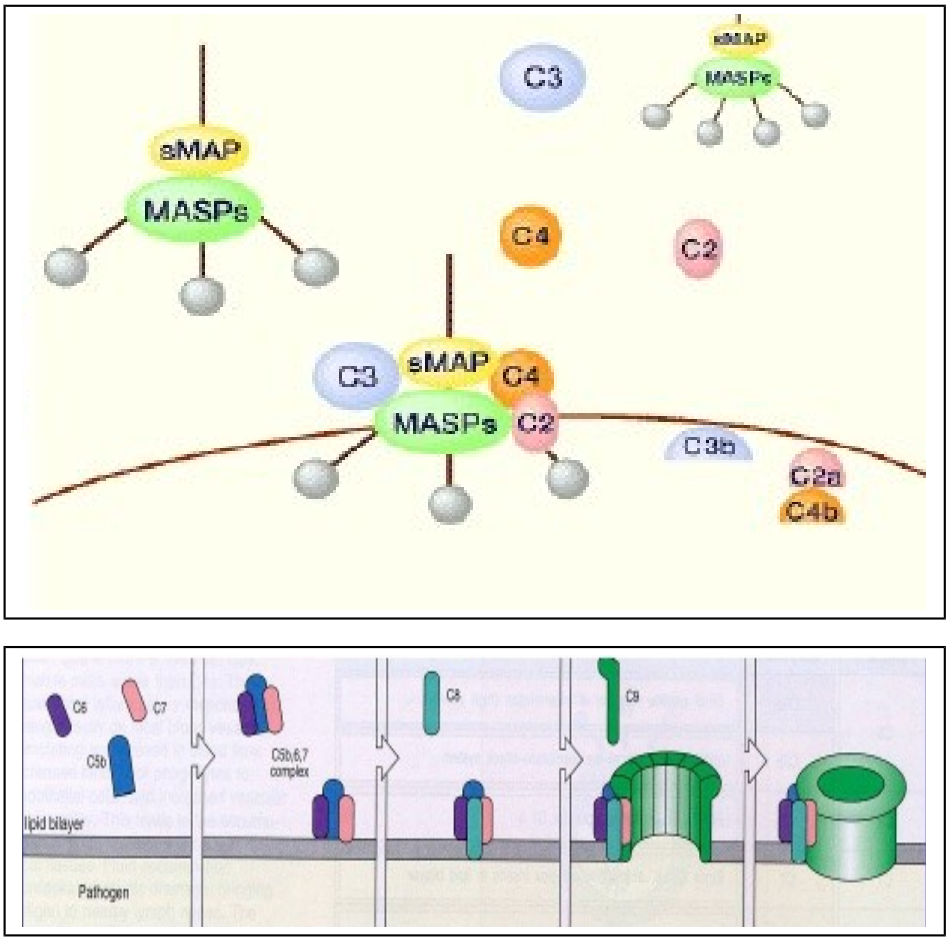


Figura 11: Esquematização da formação do sistema complemento (Via Alternativa).

5.3 Via das Lectinas do Sistema Complemento

A via da lectina utiliza uma proteína similar a C1q para ativar a cascata do complemento, a lectina ligadora de manose (MBL). A MBL liga-se os resíduos de manose e outros açúcares, organizados em um padrão, que recobrem superficialmente muitos patógenos. A lectina ligadora de manose é uma molécula formada por duas a seis cabeças, semelhante a C1q, que formam um complexo com duas serina proteases a MASP-1 e MASP-2. MASP-2 é similar as proteínas C1r e C1s. Quando o complexo MBL liga-se à superfície de um patógeno, MASP-2 é ativada para clivar C4, em C4a e C4b, também e C2 em C2a e C2b, originando a C3 convertase da via da lectina - C4b2b. O papel de MASP-1 ainda não está bem claro na ativação do complemento. As pessoas deficientes em MBL têm maior suscetibilidade a infecções na infância, o que mostra a importância da via da lectina na defesa do hospedeiro (Figura 12).



Figuras 12: Formação do sistema complemento via das lectinas.

5.4 Controle da Ativação do Complemento

A multiplicidade e a potência das atividades biológicas geradas quando o complemento é ativado, e, em particular, a capacidade do complemento em mediar as reações inflamatórias agudas e de produzir lesões letais nas membranas celulares constituem uma ameaça não apenas para os patógenos invasores, mas também às células e aos tecidos do hospedeiro. Esse potencial de autolesão da ativação do complemento é normalmente mantido sob controle efetivo por diversos inibidores e inativadores que atuam em pontos de amplificação enzimática, bem como em nível das moléculas efetoras. Em seu conjunto, as proteínas de controle do complemento realizam duas funções importantes: asseguram que a ativação do complemento seja proporcional à concentração e à duração da presença dos ativadores do complemento e protegem as células do hospedeiro contra o potencial deletério dos produtos de ativação do complemento.

6. Imunidade Adquirida

Além de sua imunidade natural, o organismo humano tem a habilidade de desenvolver imunidade extremamente poderosa e específica contra agentes invasores tais como bactérias, vírus, toxinas e, até mesmo, tecidos estranhos de outros animais. Isto é denominada imunidade adquirida. A imunidade adquirida é induzida por um sistema imune especial formado de anticorpos e linfócitos ativados que atacam e destroem organismos específicos ou toxinas, especialmente as alergias. A imunidade adquirida pode muitas vezes conferir proteção extrema. Por exemplo, certas toxinas, tais como a toxina paralisante do botulismo ou a toxina do tétano, podem ser bloqueadas em doses tão altas quanto 100.000 vezes a quantidade que seria letal sem imunidade. Esta é a razão pó que o processo conhecido como vacinação é tão importante na proteção dos seres humanos contra doenças e toxinas.

6.1 Tipos Básicos de Imunidade Adquirida

Dois tipos básicos mais diretamente relacionados de imunidade adquirida ocorrem no organismo. Em deles, o organismo desenvolve anticorpos circulantes, que são globulinas do sangue capazes de atacar agentes invasores. Este tipo de imunidade é chamado imunidade humoral ou imunidade célula B (porque os linfócitos B produzem os anticorpos). O segundo tipo de imunidade adquirida é alcançado através da formação de grandes quantidades de linfócitos ativados que são designados especificamente para destruir o agente estranho. Este tipo de imunidade é chamado de imunidade celular ou imunidade célula T (Porque os linfócitos ativados são os linfócitos T).

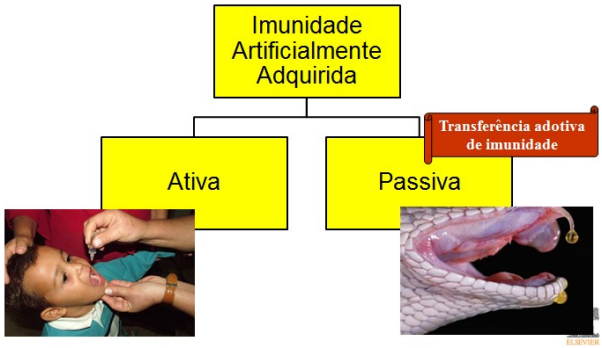
6.2 Os Dois Tipos de Imunidade Adquirida são Iniciados pelos Antígenos

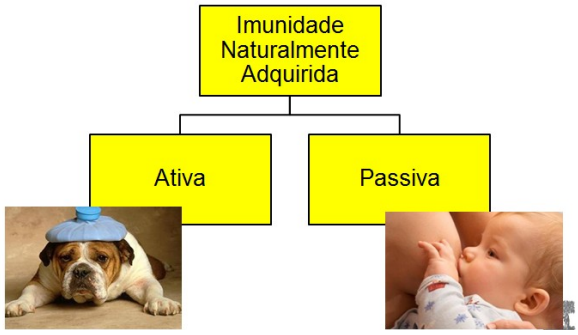
Desde que a imunidade adquirida não ocorre até depois da primeira invasão por um organismo ou toxina estranha, está claro que o organismo deve ter algum mecanismo para reconhecer a invasão inicial. Cada toxina ou tipo de organismo quase sempre contém um ou mais compostos químicos específicos, na configuração, que são diferentes de

todos os outros compostos. Em geral, são proteínas ou grandes polissacarídeos, e são eles que iniciam a imunidade adquirida. Estas substâncias são chamadas de antígenos. Para uma substância ser antigênica, normalmente deve ter um alto peso molecular, 8.000 ou mais. Além disso, o processo de antigenicidade normalmente depende da ocorrência periódica de grupos moleculares, chamados de epítopos, na superfície de grandes moléculas, o que explica por que proteínas e grandes polissacarídeos são quase sempre antigênicos devido ao fato de ambos possuírem este tipo de característica esterioquímica.

RESUMO DOS TIPOS DE IMUNIDADE:

- **Imunidade Natural (inata, nativa)**
  - Defesa inicial contra microorganismos
  - Resposta similar para qualquer microorganismo
    - Específica para *estruturas comuns*
- **Imunidade Adquirida (adaptativa) -** PODE SER ARTIFICIAL OU NATURAL
  - Magnitude e capacidade de defesa aumentam com exposições posteriores a M.O. específico





7. Antígenos, Receptores de Antígenos e Moléculas Acessórias

7.1 Antígenos

Os antígenos são substâncias que podem ser reconhecidas pelas células T, células B ou ambas através de receptores representados por anticorpo ou TCR (receptor de célula T) particular. Podem ser divididos em: Antígeno completo ou imunógeno, o qual é capaz de ativar uma resposta imune e o Antígeno incompleto: o qual não é capaz de ativar uma resposta imune.

7.1.1 Fatores que Influenciam a Imunogenicidade

7.1.1.1Fatores do Imunógeno

Fator principal: ser reconhecido como não-próprio. Outros fatores: peso molecular, complexidade química, degradabilidade.

7.1.1.2 Fatores do sistema biológico

Características genéticas de cada indivíduo, idade, nutrição, via de administração da substância e sua dose. Com relação à dose, pode acontecer um fenômeno conhecido como tolerância de alta dose, que se caracteriza em uma falha ou ausência da indução de resposta. 3 – Epítopos Também conhecidos como determinantes antigênicos, os epítopos são porções do antígeno que reúnem aspectos físicos e químicos que favorecem o reconhecimento a regiões específicas dos anticorpos ou TCR´s. Uma única molécula antigênica normalmente possui vários epítopos diferentes.

7.1.2 Epítopos de células B

7.1.2.1 Características gerais

1- Ligam-se a moléculas de imunoglobilina;
2- Não necessitam de processamento por APC´s
3- Estão localizados na superfície das proteínas;

4- Possuem 3 a 20 resíduos de aminoácidos ou carboidratos.

7.1.3 Epítopos Conformacionais e Lineares

Epítopos lineares são aqueles formados por resíduos dispostos seqüencialmente de maneira linear num antígeno protéico ou polissacarídico. Não são afetados por nenhum tratamento que altere a estrutura tridimensional da substância. Epítopos conformacionais são aqueles formados pelas estruturas secundária, terciária ou quaternária de uma proteína, ou pelo dobramento tridimensional normal de um polissacarídeo. Eles perdem suas funções de epítopos se desnaturados.

7.1.4 Epítopos de células T

7.1.4.1 Características gerais

Os TCR só se ligam a epítopos que formam complexos com moléculas de MHC (Complexo Principal de Histocompatibilidade), podendo, dessa forma, sofrer processamento e, nesse mecanismo, ser apresentados por uma APC. Para ser imunogênica, uma molécula deve ter, pelo menos, um epítopo de célula T.

7.1.5 Haptenos

Embora substâncias com peso molecular menor que 8.000 raramente atuem como antígenos, mesmo assim a imunidade pode se desenvolver contra substâncias de baixo peso molecular de uma maneira especial, como se segue: caso o composto de baixo peso molecular, chamado de hapteno, primeiro se combine com uma substância antigênica, tal como uma proteína, então a combinação resultará numa resposta imune. Os anticorpos ou linfócitos ativados que se desenvolvem contra a associação então reagirão separadamente contra a proteína ou hapteno. Por esta razão, numa segunda exposição ao hapteno, alguns anticorpos ou linfócitos reagirão com ele antes que ele possa de disseminar pelo corpo e causar danos.

7.1.6 Interação antígeno-anticorpo

Os antígenos possuem estruturas químicas que favorecem a complementaridade com o anticorpo, através de ligações não-covalentes. Essas interações são semelhantes ao que acontece com reações envolvendo enzimas. Portanto são reversíveis e possuem afinidades diferentes com diversas substâncias. Como um anticorpo pode se relacionar com antígenos com afinidades diversas, ele pode ligar-se com um que não seja o seu antígeno de melhor complementariedade através de ligações mais fracas com regiões semelhantes, mas não idênticas, àquele que o induziu. Essa ligação é chamada de reação cruzada.

7.1.7 Adjuvantes

Adjuvantes são substâncias que podem aumentar a resposta a um imunógeno se for administrado junto a este. Isto pode ser feito prolongando a retenção do imunógeno, estimulando migração de células do sistema imunológico ou através da produção local de citocinas. Os únicos adjuvantes liberados para o uso humano são os Sais de Alumínio e o MF59. Outros exemplos são: adjuvante de Freund completo, muramil di- ou tripeptídios, Endotoxina bacteriana, BCG, lipossomos, ISCOMs, hidróxido de berílio e algumas citocinas.

7.1.8 Superantígenos

Normalmente, um antígeno T-dependente é capaz de ativar apenas uma pequena fração de células T (ativação monoclonal ou oligoclonal). Porém, existem alguns antígenos que podem ativar vários clones de celúlas T. Esses antígenos capazes de fazer uma ativação policlonal são chamados de superantígenos. Eles ligam-se fora da fenda de ligação do MHC e à cadeia β do TCR e respondem de modo forte (Figura 4). Essa superestimulação é responsável pela seleção negativa de alguns tipos de células T no Timo.

7.2 Receptores de Antígenos

7.2.1 Complexo Principal de Histocompatibilidade (MHC)

Produtos gênicos codificados no Complexo Principal de Histocompatibilidade foram inicialmente identificados como sendo importantes na rejeição a tecidos transplantados. Além disso, genes no MHC foram considerados altamente polimórficos (i.e. na população existem muitas formas alélicas diferentes dos genes). Estudos de endocruzamento em camundongos mortraram que genes no MHC também estavam envolvidos no contrôle tanto da respostas imune humoral como resposta na mediada por células. Por exemplo, algumas linhagens de camundongos podiam responder a um antígeno particular mas outras linhagens não e essas linhagens diferiam somente em um ou mais genes do MHC. Estudos subsequentes mostraram que existiam dois tipos de moléculas codificadas pelo MHC: Moléculas de classe I e de classe II. Moléculas de classe I foram encontradas em todas a células nucleadas (não em células vermelhas do sangue) enquanto que moléculas de classe II foram encontradas somente nas células apresentadoras de antígenos (APCs), que incluem células dendríticas, macrófagos, células B e alguns outros tipos

Somente após a descoberta de como o receptor de célula T (TCR) reconhece o antígeno é que o papel dos genes de MHC na resposta imune foi compreendido. Foi demonstrado que o TCR reconhece peptídios antigênicos em associação com moléculas de MHC. Células T reconhecem porções de proteínas antigênicas que são ligadas covalentemente a produtos dos genes de MHC. Células T citotóxicas (Tc) reconhecem peptídios ligados a moléculas de MHC classe I e células T auxiliares (Th) reconhecem peptídios ligados a moléculas de MHC classe II. As estruturas tridimencionais das moléculas de MHC e TCR foram determinadas por cristalografia de raios X de forma que pudemos ter uma visão clara de como os produtos de genes de TCR, MHC e antígeno interagem.

7.2.1.1 MHC classe I

As moléculas de MHC classe I são compostas de duas cadeias polipeptídicas: Uma longa cadeia α e uma curta cadeia β chamada β2-microglobulina. A cadeia α tem quatro regiões: Primeiro, uma região citoplasmática, contendo sítios de fosforilação e de ligação a elementos do citoesqueleto. Segundo, uma região transmembrana contendo aminoácidos hidrofóbicos pelos quais a molécula é ancorada na membrana celular. Terceiro, um domínio altamente conservado tipo imunoglobulina α3 ao qual se liga CD8. Quarto, uma região de ligação a peptídio altamente polimórfica formada a partir dos domínios α1 e α2. A β2- microglobulina se associa com a cadeia α e auxilia a manter a conformação apropriada da molécula (Figura 13).

Uma análise de qual parte das moléculas de MHC classe I é mais variável demonstra que a variabilidade é mais pronunciada nos domínios α1e α2, que compreende a região de ligação ao peptídio (Figura 3). A estrutura da fenda de ligação, revelada pela cristalografia de raios X, mostra que é composta de duas α helices formando uma parede de cada lado e oito lâminas de folha-beta formando um assoalho. O peptídio é ligado no interior da fenda e os resíduos que a cobrem fazem contato com o peptídio. Esses são os resíduos que são mais polimórficos. A fenda irá acomodar peptídios com comprimento de aproximadamente 8-10 aminoácidos. Se um peptídio em particular vai ligar ou não à fenda vai depender dos aminoácidos que cobrem a fenda.

No MHC há 6 genes que codificam moléculas de classe I: HLA-A, HLA –B, HLA-C, HLA-E, HLA-F e HLA-G. Entre estas HLA-A, HLA –B e HLA-C são as mais importantes e são as mais polimórficas. A tabela 1 mostra o grau de polimorfismo em cada um desses loci.

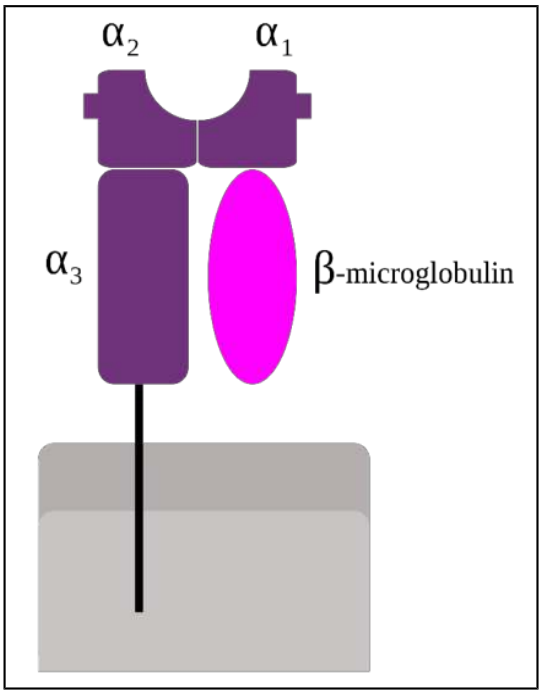


Figura 13: Estrutura do MHC classe I.

7.2.1.2 MHC classe II

Moléculas de MHC classe II são compostas de duas cadeias polipeptídicas uma α e uma β de tamanho aproximadamene igual (Figura 6). Ambas as cadeias têm quatro regiões: primeiro, uma região citoplasmática contendo regiões de fosforilação e elementos de ligação ao citoesqueleto; segundo, uma região transmenbrana contendo aminoácidos hidrofóbicos pelos quais a molécula é ancorada na membrana celular, terceiro, um domínio α2 altamente conservado e um domínio β2 altamente conservado ao qual se liga CD4, e uma região de ligação a peptídio altamente polimórfica formada pelos domínios α1 e β1.

Assim como no caso das moléculas de MHC Classe I, uma análise de qual parte das moléculas de MHC classe II é mais variável demonstra que a variabilidade é mais pronunciada nos domínios α1 e β1, que compreende a região de ligação ao peptídio (Figura 7). A estrutura da fenda de ligação ao peptídio, revelada por cristalografia de raios X, mostra que, como nas moléculas de MHC classe I, a fenda é composta de duas α helices formando uma parede de cada lado e oito oito lâminas de folha-beta formando um assoalho. Ambas as cadeiasα1 e β1 contribuem para a estrutura da fenda de

ligação ao peptídio. O peptídio se liga à fenda e os resíduos que cobrem a fenda fazem contato com o peptídio. Esses são os resíduos que são mais polimórficos. A fenda de moléculas de Classe II é aberta em um dos lados de forma que esta pode acomodar peptídios mais longos de aproximadamente 13-25 aminoácidos com alguns dos aminoácidos localizados do lado de fora da fenda. Se um peptídio particular irá ligar à fenda ou não vai depender dos aminoácidos que cobrem a fenda. Devido ao fato de que moléculas de classe I são polimórficas, diferentes moléculas de classe II irão ligar diferentes peptídios. Assim como no caso das moléculas de classe I, cada molécula de classe II irá ligar somente certos peptídios e haverá um conjunto de critérios que um peptídio deve cumprir para se ligar à fenda (regiões de ancoragem) (Figura 14).

No MHC há 5 loci que codificam moléculas de classe II, cada um deles contendo um gene para uma cadeia α e pelo menos um gene para uma cadeia β. Os loci são designados como HLA-DP, HLA –DQ, HLA-DR, HLA-DM, e HLA-DO. Dentre esses, HLA-DP, HLA –DQ, e HLA-DR são os mais importantes e os mais polimórficos. Tabela 2 mostra o grau de polimorfirmo de cada um desses loci.

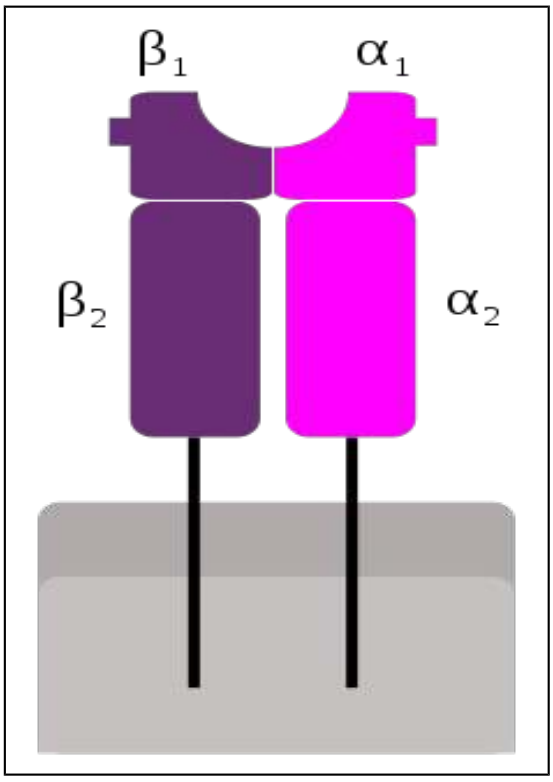


Figura 14: Estrutura do MHC classe II.

7.2.2 Receptor de Células T (TCR)

O TCR é um heterodímero composto de uma cadeia α e uma β de aproximadamente igual tamanho. Cada cadeia tem uma cauda citoplasmática curta mas de tamanho suficiente para transduzir um sinal de ativação para a célula. Ambas as cadeias têm uma região transmembrana que compreende os aminoácidos hidrofóbicos pelos quais a molécula é ancorada na membrana celular. Ambas as cadeias têm uma região constante e uma região variável semelhante às cadeias de imunoglobulina. A região variável de ambas as cadeias contêm regiões hipervariáveis que determinam a especificidade para o antígeno. Cada célula T carrega um TCR de uma única especificidade (há exclusão alélica) (Figura 15).

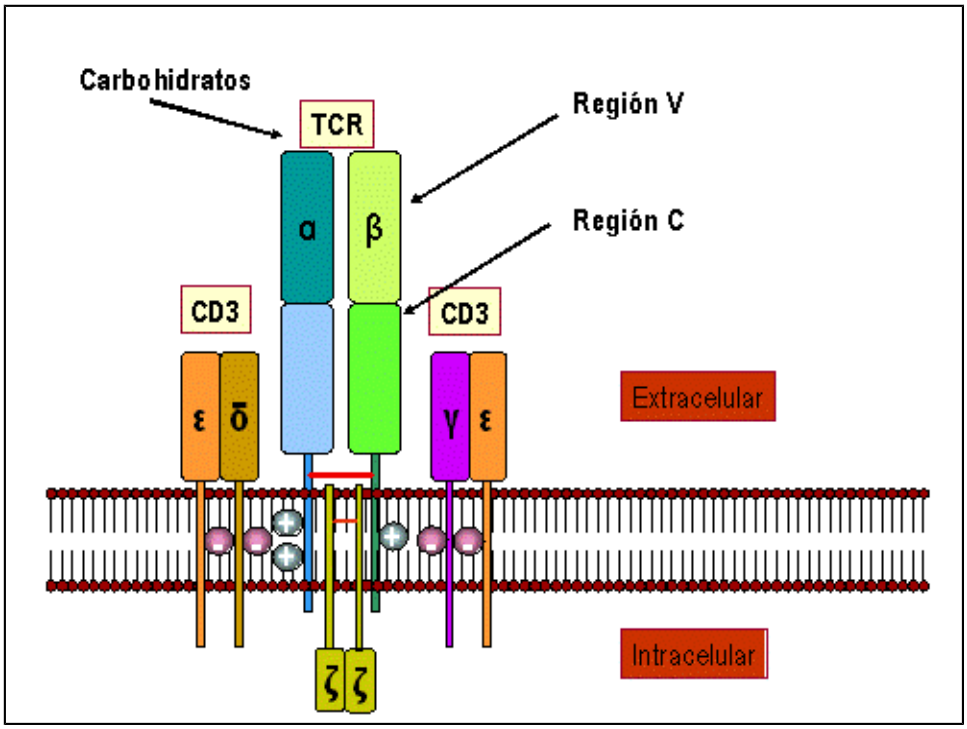


Figura 15: Estrutura do TCR.

7.2.3 Receptor de Celulas B (BCR)

Receptor de antígeno das células B (BCR) – formado por glicoproteínas transmembranares Ig-α e Ig-β juntamente com a imunoglobulina de membrana, onde se liga o antígeno. Com exceção dos antígenos T independentes, o contato com o antígeno é insuficiente para ativar as células B, sendo necessário auxílio das células T para produzir resposta (Figura 16).

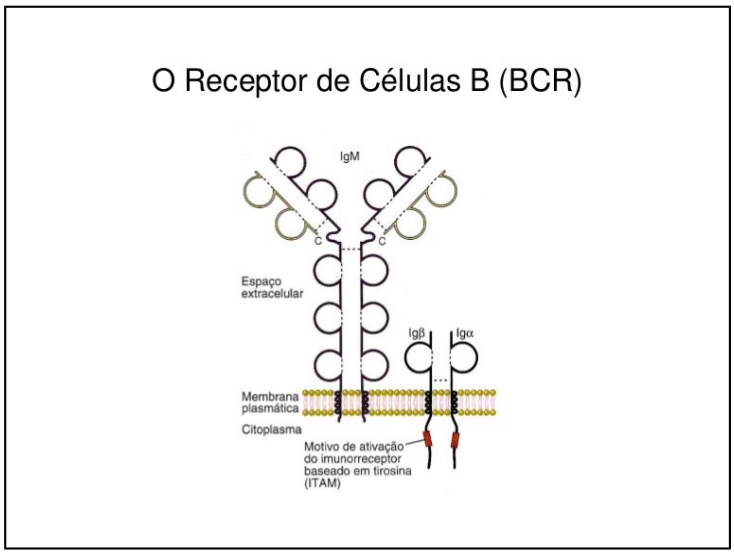


Figura 16: Estrutura do BCR.

7.3 Moléculas Acessórias

7.3.1Moléculas Acessórias dos Linfócitos T

7.3.1.1 CD4

Tem como principais funções a adesão e transdução do sinal, é expresso em APC's e se liga ao MHC classe II.

7.3.1.2 CD8

Adesão e transdução do sinal, são suas principais funções. É expresso em APC's e se liga ao MHC classe I (Figura 17).

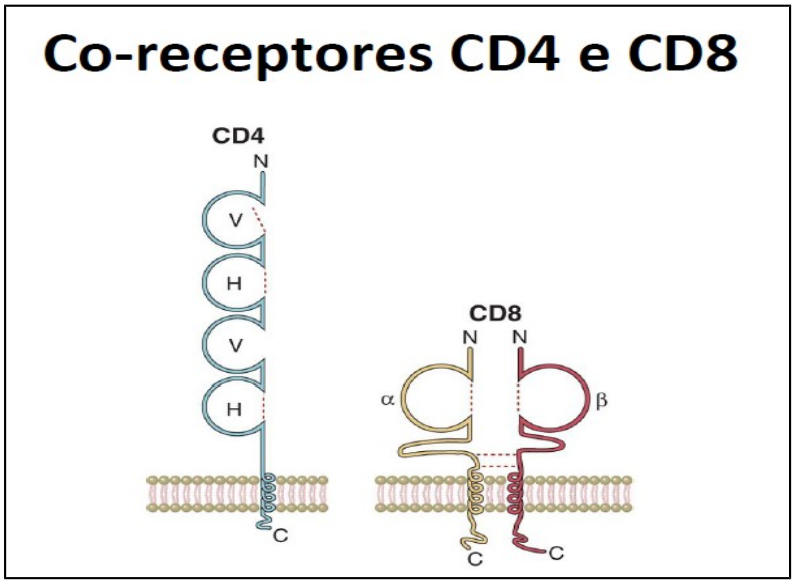


Figura 17: Estrutura dos co-receptores CD4 e CD8.

7.3.1.3 CD28

Sua principal função é a de transdução do sinal, gerando uma co-estimulação das células imunológicas. São expressas em APC's e se ligam ao B7-1 (Figura 18).

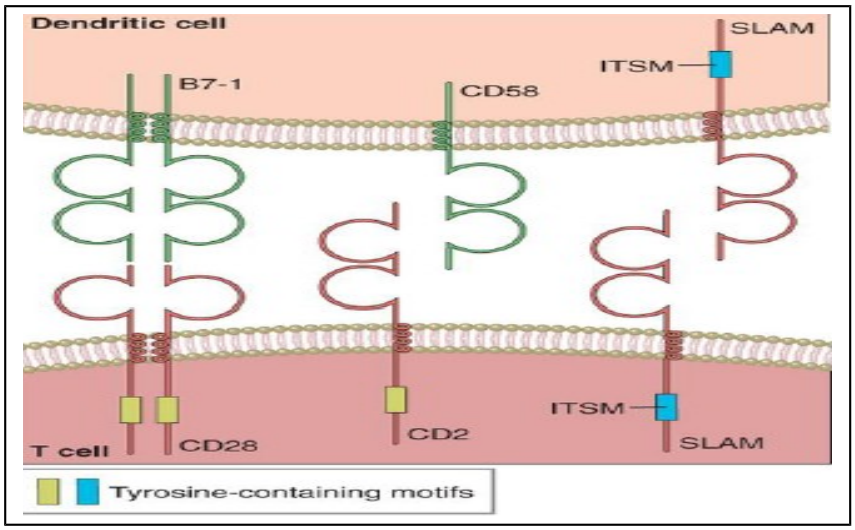


Figura 18: Estrutura do CD28.

7.3.1.4 LFA-1

Sua principal função é de adesão celular, expresso principalmente em APC's e endotelial e se liga ao ICAM-1 (Figura 19)

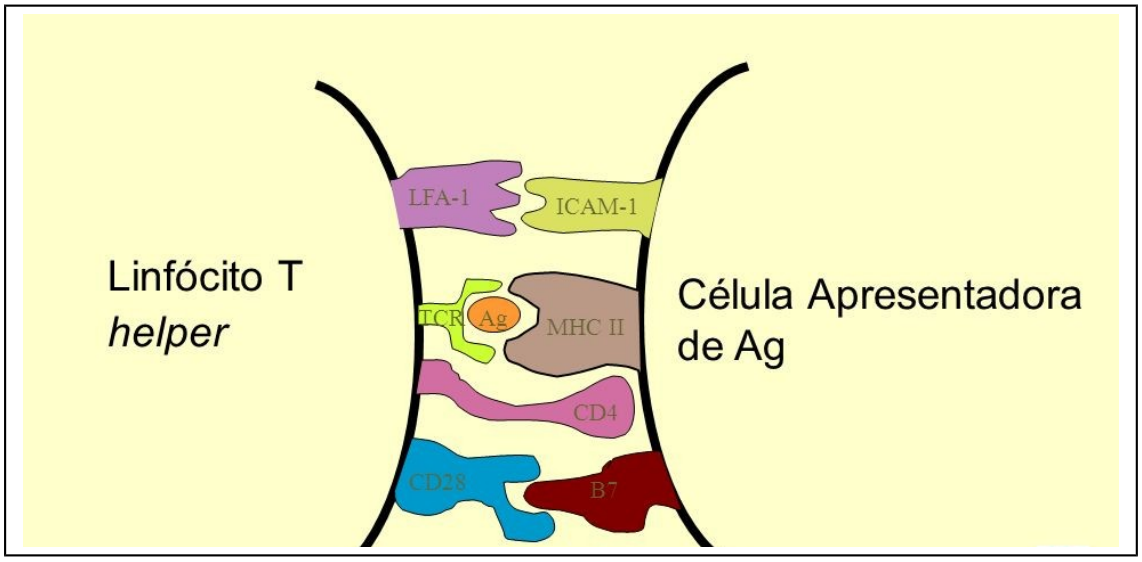


Figura 19: Estrutura do LFA-1 e sua ligação ao ICAM-1.

8. Imunoglobulinas

Plasmócito é o linfócito B diferenciado e capaz de secretar anticorpos ativamente. Assim, anticorpos também podem ser chamados de gamaglobulinas ou imunoglobulinas, e, tem como principal função neutralizar, e, eliminar o antígeno que estimulou a sua produção. Esse processo de eliminação é feito de diversas formas, principalmente através da fixação do complemento, opsonização (alteração da superfície do antígeno para facilitar a fagocitose), reação anafilática (levando à desgranulação de mastócitos com a conseqüente liberação de histamina), neutralização da substância, e, aglutinação.

Portanto, podemos resumir as seguintes funções dos anticorpos:

1 – Neutralização de alguns vírus e de algumas toxinas bacterianas;

2 – Fixação mais eficaz a parasitas multicelulares, o que facilita a sua destruição, (por exemplo, as moléculas do anticorpo formam uma ligação entre o parasita e os eosinófilos, provocando danos ou até a morte do parasita);

3 – Ativação mais seletiva da cascata do sistema complemento;

4 – Facilita a fagocitose de microrganismos principalmente por neutrófilos e macrófagos (pois, o anticorpo também é uma opsonina).

O anticorpo consiste em uma molécula de proteína em forma de Y, sendo que os braços do Y, denominados porções “Fab”, correspondem aos locais de reconhecimento de antígenos específicos, e, a haste do Y, conhecida como porção “Fc”, tem a função de ativar os mecanismos de defesa do hospedeiro.

No organismo humano existem cinco diferentes classes de imunoglobulinas sendo designadas por letras: A, G, M, E, D, (ou seja, IgA, IgG, IgM, IgE, e, IgD). Quando o linfócito B torna-se completamente diferenciado em célula secretora de anticorpo é denominado plasmócito.

1- IgA - Tem ação antiviral prevenindo a ligação do vírus com as células epiteliais do aparelho respiratório e gastrintestinal (como se fosse uma cola ligada aos vírus impedindo a penetração no organismo), portanto, leva a neutralização do vírus (Figura 20).

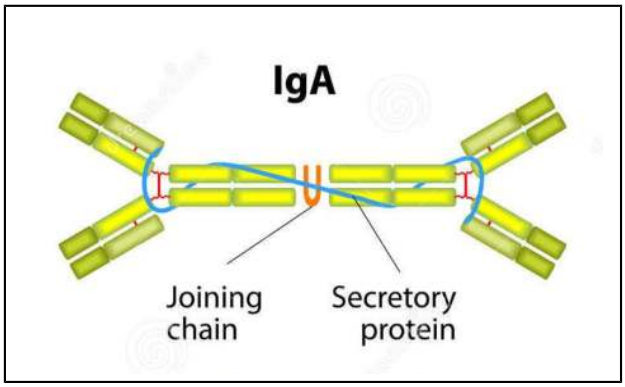


Figura 20: Estrutura da IgA.

2- IgG - Formam cerca 75% das imunoglobulinas totais do soro, entretanto, quando ocorre uma estimulação antigênica, inicialmente formam-se os anticorpos M (IgM), e, posteriormente, os anticorpos IgG, sendo que estes tem importante papel no estímulo a fagocitose (preparando as células e/ou partículas para a ingestão pelos fagócitos) (Figura 21).

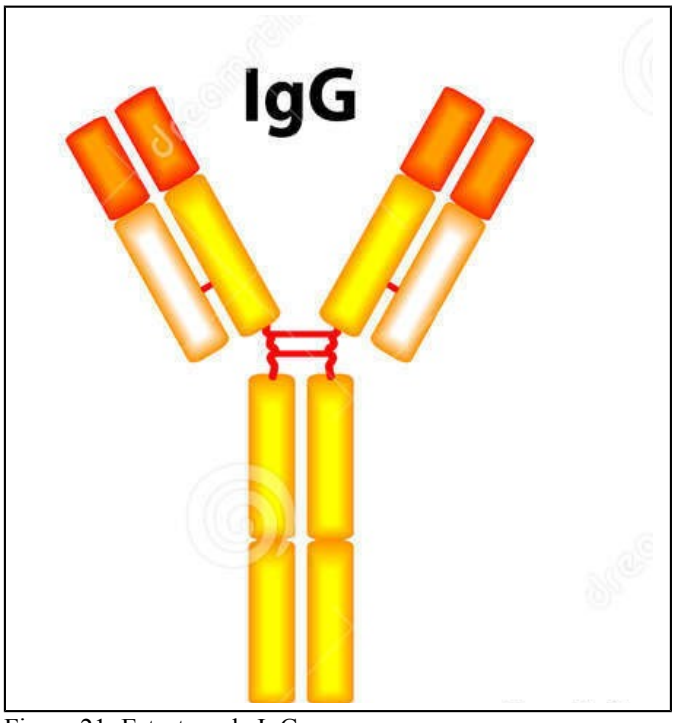


Figura 21: Estrutura da IgG.

3- IgM - Consiste no primeiro anticorpo a surgir no organismo, tanto a ser fabricado

no recém-nascido, como após uma infecção no adulto, portanto, é considerado um anticorpo de resposta primária. Devido ao alto peso molecular (900.000) e muito pontos de ligação com o antígeno torna-se eficiente nas reações de aglutinação, inclusive sendo o principal receptor para antígeno na superfície da célula B além de ser eficiente na ativação do sistema complemento e promoção da lise do antígeno (Figura 22).

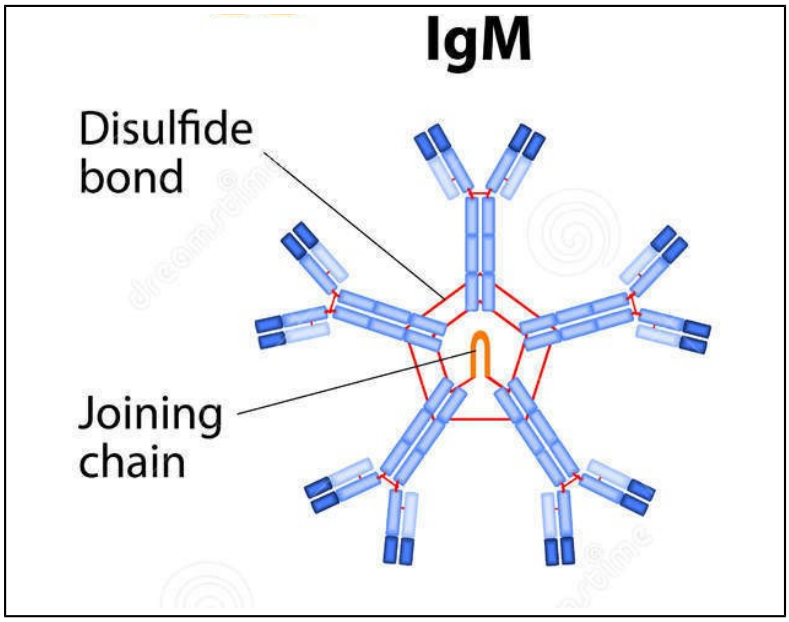


Figura 22: Estrutura da IgM.

4- IgE - Embora apresente baixa concentração no organismo, através da ligação com mastócitos e basófilos (onde existem receptores para a IgE) levam a liberação do conteúdo dos grânulos destes leucócitos que promovem a contratura de musculatura lisa, e, com a tentativa de expulsar os parasitas. Mas, às vezes, os anticorpos IgE podem reagir com o pólen ou outros elementos do meio ambiente provocando a liberação dos materiais destes granulócitos, e, conseqüentes reações alérgicas (Figura 23).

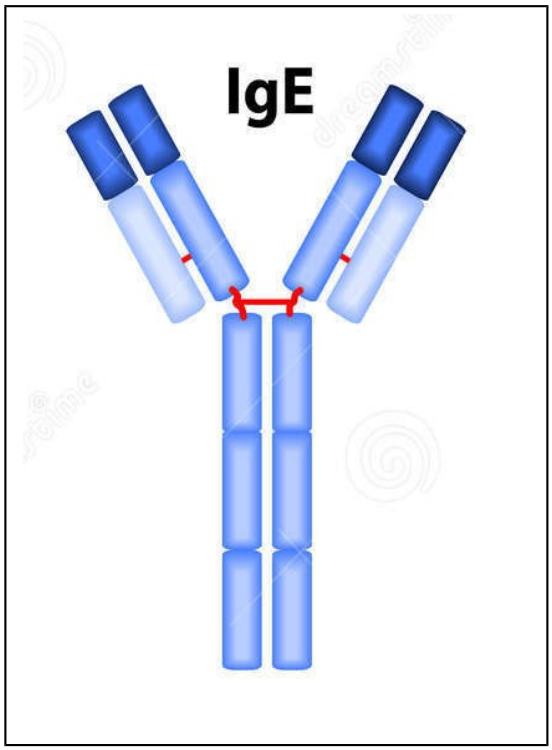


Figura 23: Estrutura da IgE.

5- IgD - Correspondente a 0,2% do total de imunoglobulinas do soro, possivelmente, funciona como receptor para antígenos na superfície do linfócito B, os estudos sobre a IgD são bastante limitados devido tanto a baixa concentração sérica desta imunoglobulina, e, como pela sua labilidade. Principalmente quando um micróbio patogênico invade o organismo humano, tanto o Linfócito T como o Linfócito B passam para os tecidos afetados, deixando a corrente sangüínea através de alguns locais como os existentes em vênulas pós-capilares onde as células do endotélio são altas, grandes e colunares (na maioria dos vasos sangüíneos as células endoteliais são achatadas e finas). Células Killer (ou células natural Killer) As células killer são células linfóides não T, e, não B especializadas, e, têm ação sobre células infectadas pelo vírus e sobre células tumorais consideradas células alvo. Mas, esta ação depende do anticorpo que age como opsonina na célula alvo (Figura 24).

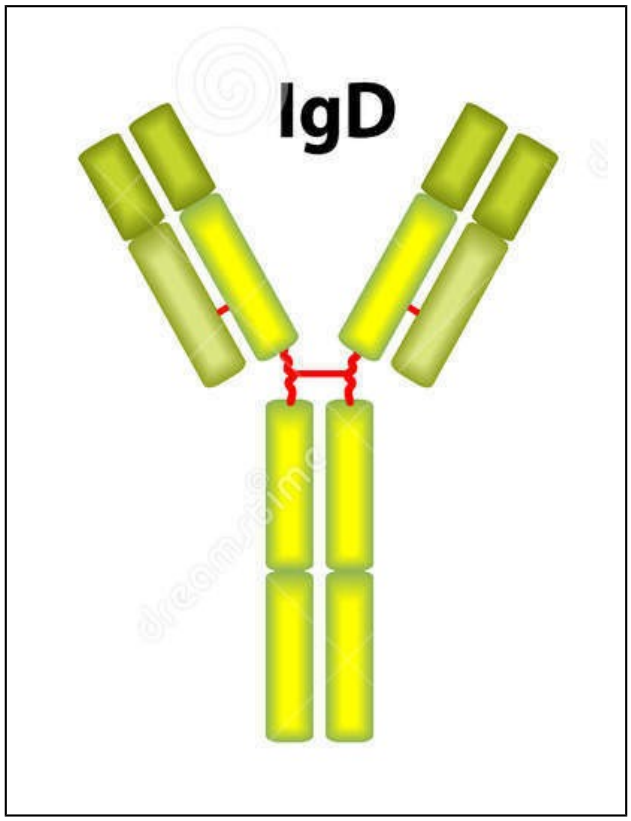


Figura 24: Estrutura da IgD.

9. Citocinas

As citocinas são polipeptídeos ou glicoproteínas extracelulares, hidrossolúveis, variando entre 8 e 30 kDa. São produzidas por diversos tipos de células no local da lesão e por células do sistema imunológico através da ativação de proteinoquinases ativadas por mitógenos. Diferentemente dos hormônios clássicos, as citocinas não são armazenadas como moléculas pré formadas e atuam especialmente por mecanismos parácrino (em células vizinhas) e autócrino (nas próprias células produtoras).

Diferentes tipos de células secretam a mesma citocina, e uma única citocina pode agir em diversos tipos de células, fenômeno denominado pleiotropia. As citocinas são redundantes em suas atividades, ou seja, ações semelhantes podem ser desencadeadas por diferentes citocinas. Com frequência, são formadas em cascata, ou seja, uma citocina estimula suas células-alvo a produzir mais citocinas.

Essas substâncias se ligam a receptores específicos, ativando mensageiros intracelulares que regulam a transcrição gênica. Dessa forma, as citocinas influenciam a atividade, a diferenciação, a proliferação e a sobrevida da célula imunológica, assim como regulam a produção e a atividade de outras citocinas, que podem aumentar (pró-inflamatórias) ou atenuar (anti-inflamatórias) a resposta inflamatória.

Algumas citocinas podem ter ações pró (Th1) ou anti-inflamatórias (Th2), de acordo com o microambiente no qual estão localizadas. Dentre as consideradas pró-inflamatórias, temos as interleucinas (IL) 1, 2, 6, 7 e FNT (fator de necrose tumoral). As anti-inflamatórias são IL-4, IL-10, IL-13 e FTCβ (fator transformador de crescimento β).

As citocinas são mediadores necessários para conduzir a resposta inflamatória aos locais de infecção e lesão, favorecendo a cicatrização apropriada da ferida. No entanto, a produção exagerada de citocinas pró-inflamatórias a partir da lesão pode manifestar-se sistemicamente com instabilidade hemodinâmica ou distúrbios metabólicos. Após lesões ou infecções graves, a resposta exacerbada e persistente de citocinas Th1 pode contribuir para lesões em órgão-alvo, levando à insuficiência de múltiplos órgãos e à morte. As citocinas Th2 podem minimizar alguns desses efeitos indesejáveis.

Como não é possível classificar as citocinas quanto à célula de origem ou quanto à função biológica, elas foram agrupadas em interleucinas (IL, numerada sequencialmente

de IL-1 a IL-35), fatores de necrose tumoral (FNT), quimiocinas (citocinas quimiotáticas) e interferons (IFN):

9.1 **Interleucinas**

9.1.1 Interleucina-1 (IL-1)

A IL-1 é primariamente produzida por macrófagos e monócitos, assim como por células não imunológicas, tais como fibroblastos e células endoteliais ativadas durante lesão celular, infecção, invasão e inflamação. Embora tenha meia-vida plasmática de apenas 6 minutos, recentemente tem-se sugerido que a IL-1 tem importante função no desenvolvimento e na manutenção da dor pós-operatória.

9.1.2 Interleucina-2 (IL-2)

A IL-2 é uma proteína de 15 kDa, produzida principalmente por células-T-CD4 e em menor quantidade por células-TCD8+. Possui meia-vida plasmática inferior a 10 minutos, contribui para a geração e a propagação de respostas imunológicas específicas do antígeno.

9.1.3 Interleucina-4 (IL-4)

A IL-4 é uma glicoproteína de 15 kDa, com propriedades antiinflamatórias e produzida por linfócitos-T-CD4, mastócitos, eosinófilos e basófilos. Essa interleucina é um dos mais precoces e importantes mediadores de indução e controle da síntese e liberação de proteínas de fase aguda pelos hepatócitos durante estímulos dolorosos, como trauma, infecção, operação e queimadura.

9.1.4 Interleucina-6 (IL-6)

A IL-6 é uma citocina pró-inflamatória que promove maturação e ativação de neutrófilos, maturação de macrófagos e diferenciação/manutenção de linfócitos-T

citotóxicos e células matadoras naturais. Além disso, ativa astrócitos e micróglia, e regula a expressão de neuropeptídeos após lesão neuronal, contribuindo para sua regeneração.

9.2 Fator de Necrose Tumoral α (FNTα)

O FNTα, também conhecido como caquetina, é uma citocina pró-inflamatória produzida principalmente por monócitos, macrófagos e linfócitos-T, que são abundantes no peritôneo e no tecido esplâncnico. Também está presente nos neurônios e células da glia, desempenhando funções importantes tanto na hiperalgesia inflamatória quanto na neuropática. O FNT existe em duas formas: uma transmembrana de 26 kDa e outra secretada de 17 kDa, ambas biologicamente ativas.

9.3 Quimiocinas

É uma superfamília de pequenas moléculas proteicas (8-16kDa) com elevada homologia, que controlam seletiva e especificamente a adesão, quimiotaxia e ativação leucocitária, estando, por isso, envolvidas quer na inflamação, quer na homeostasia e desenvolvimento orgânico. São as responsáveis pela regulação de todo o processo dinâmico de trânsito celular. As quimiocinas são produzidas essencialmente por monócitos e macrófagos, e também por células estruturais, células endoteliais e fibroblastos.

9.4 Interferon

O interferon (IFN) é uma proteína produzida pelas células do organismo dos animais vertebrados e alguns invertebrados, com a finalidade de defendê-los contra agentes externos, tais como bactérias, vírus, fungos e células neoplásicas.

Esta proteína produz uma resistência antiviral em células teciduais que não foram infectadas. Em seguida à síntese proteica, a proteína sai da célula, alcançando a circulação sanguínea, até chegar às células que ainda não foram atacadas pelas partículas virais. Esta proteína, por sua vez, irá se ligar à membrana dessas células, resultando na

ativação do gene que codifica as proteínas antivirais. São produzidas na fase inicial da infecção, formando a primeira barreira de resistência a diversas viroses.

Existem grupos de interferons: o IFNα e o IFNβ, são produzidos pelas células infectadas por vírus; IFNg são produzidas por linfócitos T e por algumas outras células. Os interferons são subdivididos em subtipos. O α, β e γ são sintetizadas pelas células do sistema imunitário, em resposta à presença de parasitas, vírus, bactérias e tumores; são utilizadas no tratamento de esclerose múltipla, câncer sistêmico, hepatite C e leucemia.

Referências

1- ABBAS, A. K., Lichtman, A. H. Imunologia Celular e Molecular, 5º ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2005.

2- CLIMENI, B. S. O.; MONTEIRO, M. V., SAMARONI, M.; ZANATTA, J. sistema complemento – revisão de literatura. revista científica eletrônica de medicina veterinária. Ano VII – Número 12 – Janeiro de 2009.

3- GOLDSBY, R.A.; KINDT, T.J. & OSBORNE, B.A. Kuby Imunologia. 4ª ed. Rio de Janeiro, Revinter, 2002.

4- PECONICK, A. P. & KALKS, K. H. M. Apostila "Sistema Complemento", Lavras, 2011.

5- PECONICK, A. P. & KALKS, K. H. M. Apostila "Orgãos do Sistema Imune", Lavras, 2011.

Hino Nacional

Ouviram do Ipiranga as margens plácidas
De um povo heróico o brado retumbante,
E o sol da liberdade, em raios fúlgidos,
Brilhou no céu da pátria nesse instante.

Se o penhor dessa igualdade
Conseguimos conquistar com braço forte,
Em teu seio, ó liberdade,
Desafia o nosso peito a própria morte!

Ó Pátria amada,
Idolatrada,
Salve! Salve!

Brasil, um sonho intenso, um raio vívido
De amor e de esperança à terra desce,
Se em teu formoso céu, risonho e límpido,
A imagem do Cruzeiro resplandece.

Gigante pela própria natureza,
És belo, és forte, impávido colosso,
E o teu futuro espelha essa grandeza.

Terra adorada,
Entre outras mil,
És tu, Brasil,
Ó Pátria amada!
Dos filhos deste solo és mãe gentil,
Pátria amada,Brasil!

Deitado eternamente em berço esplêndido,
Ao som do mar e à luz do céu profundo,
Fulguras, ó Brasil, florão da América,
Iluminado ao sol do Novo Mundo!

Do que a terra, mais garrida,
Teus risonhos, lindos campos têm mais flores;
"Nossos bosques têm mais vida",
"Nossa vida" no teu seio "mais amores."

Ó Pátria amada,
Idolatrada,
Salve! Salve!

Brasil, de amor eterno seja símbolo
O lábaro que ostentas estrelado,
E diga o verde-louro dessa flâmula
- "Paz no futuro e glória no passado."

Mas, se ergues da justiça a clava forte,
Verás que um filho teu não foge à luta,
Nem teme, quem te adora, a própria morte.

Terra adorada,
Entre outras mil,
És tu, Brasil,
Ó Pátria amada!
Dos filhos deste solo és mãe gentil,
Pátria amada, Brasil!

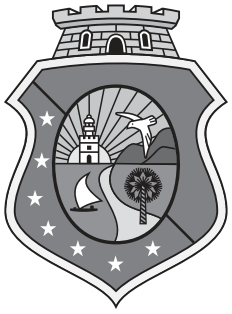
Hino do Estado do Ceará

Poesia de Thomaz Lopes
Música de Alberto Nepomuceno
Terra do sol, do amor, terra da luz!
Soa o clarim que tua glória conta!
Terra, o teu nome a fama aos céus remonta
Em clarão que seduz!
Nome que brilha esplêndido luzeiro
Nos fulvos braços de ouro do cruzeiro!

Mudem-se em flor as pedras dos caminhos!
Chuvas de prata rolem das estrelas...
E despertando, deslumbrada, ao vê-las
Ressoa a voz dos ninhos...
Há de florar nas rosas e nos cravos
Rubros o sangue ardente dos escravos.
Seja teu verbo a voz do coração,
Verbo de paz e amor do Sul ao Norte!
Ruja teu peito em luta contra a morte,
Acordando a amplidão.
Peito que deu alívio a quem sofria
E foi o sol iluminando o dia!

Tua jangada afoita enfune o pano!
Vento feliz conduza a vela ousada!
Que importa que no seu barco seja um nada
Na vastidão do oceano,
Se à proa vão heróis e marinheiros
E vão no peito corações guerreiros?

Se, nós te amamos, em aventuras e mágoas!
Porque esse chão que embebe a água dos rios
Há de florar em meses, nos estios
E bosques, pelas águas!
Selvas e rios, serras e florestas
Brotem no solo em rumorosas festas!
Abra-se ao vento o teu pendão natal
Sobre as revoltas águas dos teus mares!
E desfraldado diga aos céus e aos mares
A vitória imortal!
Que foi de sangue, em guerras leais e francas,
E foi na paz da cor das hóstias brancas!



GOVERNO DO
ESTADO DO CEARÁ

Secretaria da Educação