

Imunologia, Intencionalidade e Acaso

Immunology, intentionality and chance

Resumo: Embora os anticorpos sejam usualmente vistos como reagentes bioquímicos específicos produzidos pelo corpo em sua própria defesa, esta produção carece de direcionalidade e segue apenas a dinâmica de manutenção e contínua re-criação do corpo. A diversidade clonal dos linfócitos é um elemento essencial da atividade imunológica e, quando essa diversidade é reduzida em expansões oligoclonais de linfócitos, surge a patogênese. Um novo modo de ver nos permite redefinir a natureza da imunopatologia e propor um novo mecanismo de ação para as vacinas anti-infecciosas.

Palavras-chave: Autopoiese. Sistema imune. Clonalidade. Vacinas.

Abstract: Although antibodies are usually seen as specific biochemical reagents made by the body in its own defense, they are produced without any directionality and follow only the dynamics of body maintenance and continuous re-creation. Lymphocyte clonal diversity is an essential element of immunological activity and, when this diversity is curtailed, (oligoclonal expansions) pathogenesis ensues. A new way of seeing allow us to re-define the nature of immunopathology and to propose a new mechanism of action for anti-infectious vaccination,

Keywords: Autopoiesis. Immune system. Clonality. Vaccines.

Nelson Monteiro Vaz
Universidade Federal de Minas Gerais

Cláudia Rocha Carvalho
Universidade Federal de Minas Gerais

1 Em Busca de uma Teoria Imunológica

Usualmente, tanto leigos como imunologistas profissionais descrevem os anticorpos como se fossem reagentes bioquímicos produzidos pelo organismo para reagir com alvos moleculares específicos. No entanto, como produtos moleculares do organismo de vertebrados mandibulados, as imunoglobulinas detectadas e medidas como se fossem anticorpos não podem ser e não são produzidas por processos intencionais, ou seja, elas não têm um alvo predeterminado. Acreditar no contrário é uma forma velada de animismo, isto é, de atribuir a células ou moléculas intenções que elas não podem ter e não têm.

O organismo não produz *anticorpos* com uma intenção definida, porque essa não é uma maneira de operar acessível ao organismo. Os seres vivos, como máquinas moleculares de auto-produção, não dirigem suas ações a alvos definidos: eles vivem enquanto mantêm sua organização auto-mantenedora/auto-criadora, ou autopoietica (MATURANA; VARELA, 1984) – mais sobre isto adiante.

Em resumo, no sistema imune dos vertebrados, os *anticorpos* são imunoglobulinas produzidas sem um destinatário definido. No entanto, as descrições usuais e o próprio termo *anticorpo* fazem crer que existe uma direcionalidade na produção dessas imunoglobulinas, tendo o antígeno como alvo. Usualmente, isso é dito de forma benevolente, como um simples recurso pedagógico, mas, na realidade, esta descrição animista é uma maneira de ver comum nos imunologistas.

Uma segunda interpretação (selecionista, neodarwinista), surgida ao final dos anos 50, sugere que o organismo produz ao acaso uma enorme variedade de linfócitos cada um dos quais se torna geneticamente (nucleicamente) diferente durante a linfopoiese, cada qual produzindo uma variedade de imunoglobulina com regiões variáveis diferentes. Esse vasto *repertório disponível* de linfócitos, no entanto, é formado por linfócitos em repouso, *dormentes*, que morrerão por apoptose (morte espontânea) se não participarem de interações ativadoras que os resgatem desse estado de dormência a curto prazo.

Na visão seletiva, o resgate desses linfócitos por ativação se daria pelo contato com materiais estranhos ao organismo (antígenos). Estes contatos antigênicos selecionariam para ativação na vasta coleção de linfócitos dormentes, aqueles que expressassem imunoglobulinas com encaixes (paratopos) complementares a detalhes estruturais (epitopos) dos antígenos. A ativação desses linfócitos e sua multiplicação por mitose formaria clones (conjuntos de células idênticas) que se diferenciariam em células que secretam as imunoglobulinas *selecionadas* pelo contacto com os epitopos. Esta seria a origem dos *anticorpos* específicos.

Ao contrário da primeira maneira de ver – antropomórfica, animista – segundo a qual o corpo *se defende* dirigindo anticorpos específicos contra invasores, essa segunda descrição (selecionista, neodarwinista) se apóia em um processo cego a tudo, totalmente sem direção, mas que, por sua vastidão, seria capaz de prover encaixes moleculares que detectariam toda e qualquer molécula invasora. Na solução animista, há um sentido, um direcionamento em tudo o que ocorre. Por sua vez, na solução selecionista, não se atribui qualquer sentido ao que ocorre, e a vida operaria ao sabor do acaso. Uma terceira proposta, que não atribua propósitos a células e moléculas, nem destitua

o ser vivo das regularidades e harmonias que ele, evidentemente, possui, seria bem-vinda.

A geração de clones linfocitários ao acaso é a mola propulsora das idéias de discriminação entre materiais próprios e estranhos (*self/non-self*), segundo a qual os linfócitos são capazes de separar (discriminar) materiais próprios ao organismo (auto-componentes) de materiais estranhos (antígenos). Se não fosse isto – diz a Teoria – ocorreriam agressões *autoimunes* e o corpo se destruiria imunologicamente. Portanto, se os clones surgem *ao acaso*, devem existir mecanismos para eliminar ou conter a auto-reatividade (a autoimunidade patogênica).

Ao proibir a auto-reatividade, isto é, ao descartar a possibilidade de incorporar linfócitos auto-reativos à fisiologia do organismo, as teorias selecionistas criam um sério obstáculo à descrição de *qualquer* ordem ou regularidade na atuação dos linfócitos. Como organizar um *sistema imune* com linfócitos que estão proibidos de interagir uns com os outros e com o resto do organismo?

Para contestar as teorias selecionistas, baseadas na seleção de clones ao acaso e na contenção da auto-reatividade, é necessário demonstrar que: a) os linfócitos reagem entre si de forma fisiológica, não-patogênica; e que, b) existem regularidades, padrões, previsíveis e repetitivos na atividade imunológica, que ela é organizada e é conservada apesar das trocas celulares e moleculares que ocorrem continuamente no viver - algo que é mantido, apesar das variações. Ambas essas demonstrações foram efetivamente realizadas nos últimos anos, mas não foram ainda entendidas como base de uma alternativa teórica.

2 Sistemas e sua Organização

Sempre que destacamos uma unidade, uma entidade ou um fenômeno qualquer em nosso observar e, além disso, destacamos *componentes* nesta unidade, surgem uma *estrutura* e uma *organização* nesta entidade composta. *Sistemas* são entidades compostas e existem enquanto conservam sua *organização*. Sistemas dinâmicos, como os redemoinhos e os seres vivos, mudam continuamente de estrutura, mas conservam sua organização. Maturana e Varela (1987) propõem que os seres vivos se caracterizam por uma *organização autopoietica*, auto-criadora/auto-mantenedora e existem enquanto mantêm tal organização. Mas o

problema de identificar uma organização que é conservada nas entidades compostas é uma questão mais ampla da qual todos podemos nos aperceber. Todas as árvores são diferentes umas das outras, mas todas são árvores; existe uma *arvaridade*, uma organização *árvore* que distinguimos em todas elas. Nos sistemas dinâmicos, como os seres vivos, a organização é aquilo que se conserva enquanto o demais varia. A estrutura dinâmica dos seres vivos varia continuamente, mas certas *relações* entre componentes são conservadas e é isto que distingue as entidades vivas das não-vivas.

Organismos complexos como o dos animais multicelulares contêm vários sub-sistemas em sua constituição, tais como o sistema nervoso e o sistema endócrino. Cada um destes sub-sistemas conserva uma organização particular, que o caracteriza como uma certa classe de sistemas. Há inúmeras diferenças entre o sistema nervoso de mamíferos e aquele de insetos, mas distinguimos ambos como sistemas nervosos, pois distinguimos nos mesmos uma organização comum. Ambos são redes neuronais fechadas nas quais estados relativos de atividade neuronal conduzem a outros estados relativos de atividade neuronal. Similarmente, gostaríamos de definir nos vertebrados mandibulados, que possuem linfócitos, um *sistema imune* como redes de atividade linfocitária que mantêm uma certa organização. Em seguida, mostrar como a atividade desta rede de atividade linfocitária gera os fenômenos imunológicos que distinguimos no viver sadio e na doença.

3 A visão Tradicional

Segundo as teorias imunológicas dominantes (selecionistas, neodarwinistas), uma enorme variedade de linfócitos é gerada *ao acaso* por processos especiais de rearranjo de segmentos gênicos durante a linfopoiese. Os muitos linfócitos que surgem com receptores capazes de encaixar em componentes do próprio corpo devem ter sua ativação e expansão impedida ou regulada de alguma maneira. Muitos outros linfócitos que não encontram encaixes no próprio corpo no momento em que surgem, são destruídos por apoptose. Uns poucos linfócitos, ao encontrar materiais estranhos (antígenos) presentes no organismo no mesmo momento, seriam ativados e se expandiriam para formar clones; eventualmente, anticorpos produzidos por estes clones eliminariam o

antígeno do organismo e tudo voltaria ao *status quo* anterior, agora com a adição de uma frequência aumentada de linfócitos capazes de reagir com um dado antígeno. Isto conferiria ao organismo uma espécie de *memória* imunológica que o capacitaria a fazer respostas imunes específicas mais rápidas e intensas e seria a explicação do mecanismo de ação das vacinas anti-infecciosas.

Doenças infecciosas surgiriam quando estes mecanismos falhassem em eliminar os agentes infecciosos; em grau extremo, essa falha recebe o nome de imunodeficiência, como em defeitos herdados e na AIDS, a síndrome de imunodeficiência adquirida humana que se atribui ao HIV. Mas cada organismo teria imunodeficiências particulares que os tornam mais suscetíveis a certos tipos de infecção e mais resistentes a outros. Doenças alérgicas, como a asma brônquica e as dermatites de contato surgiriam como respostas imunes exageradas, mal reguladas a componentes do meio, muitas vezes inócuos a não ser pela hiper-reatividade que desencadeiam. Por sua vez, doenças chamadas *autoimunes*, como o lupus eritematoso e a diabetes tipo-1 resultariam de respostas imunes desviadas nas quais linfócitos e anticorpos lesam tecidos do próprio corpo. Enfim, as doenças resultariam de insuficiência, excesso ou desvio de respostas imune específicas.

A despeito de um imenso progresso tecnológico a imunologia tem sido incapaz de traduzir este conhecimento em resultados práticos. O número de vacinas anti-infecciosas disponíveis não chega a duas dúzias e, para a maioria delas, não se conhece exatamente o mecanismo de ação, pois inúmeras vacinas contra outras doenças ensaiadas com base nos mesmos princípios têm falhado sistematicamente. Não há tratamentos eficazes contra doenças alérgicas ou autoimunes e estas últimas sequer conseguem ser facilmente diagnosticadas. Não há métodos seguros de transplantação, por exemplo, de medula óssea e as complicações imunológicas da gravidez são ainda mal compreendidas. Além disso, há um grande vazio teórico pois as teorias disponíveis são das décadas 1950-1960 e não incorporaram os desenvolvimentos ocorridos desde então.

4 Imunoglobulinas Naturais

As imunoglobulinas, abreviadas Ig, das quais há diversas classes (IgM, IgD, IgG, IgA,

IgE) são as moléculas circulantes com atividade de anticorpos. Chamamos de imunoglobulinas naturais aquelas encontradas em organismos sadios e que não passaram pelas mãos de imunologistas, isto é, não foram vacinados nem submetidos a outros tipos de intervenção. No modo de ver tradicional, no sentido estrito, estas imunoglobulinas não deveriam existir, ou, se existissem, deveriam ser resultantes de respostas imunes de baixa intensidade a componentes da dieta ou produtos da flora intestinal. Na realidade, a situação é muito diferente. Animais mantidos desde o nascimento em ambientes isentos de germes (*germfree*) e alimentados com dietas sintéticas livres de quaisquer macromoléculas (animais *antigen-free*), formam IgM da mesma maneira que animais mantidos em ambientes convencionais e alimentados com dietas comuns. Suas IgM são idênticas às de animais convencionais tanto em quantidade quanto em variedade e não estão preferencialmente dirigidas para a dieta ou para a flora intestinal: são produzidas por algum mecanismo interno ao organismo e próprio do sistema imune.

Os animais *antigen-free* têm sérias anormalidades imunológicas: quase não formam IgG, IgA e IgM; não possuem tecido linfático associado às mucosas, nem mesmo na mucosa respiratória; nem sequer chegam a formar linfonodos. Mas a frequência de células secretoras de IgM no baço permanece normal. Há, portanto, duas facetas na atividade imunológica: uma que procede na ausência de contatos com materiais externos (antígenos), que vai desde a gênese de uma grande diversidade linfocitária, à secreção de IgM, e está preservada em animais *antigen-free*; outra, que estes animais não exibem e que surge na exposição a antígenos, envolve o aparecimento de centros germinativos nos órgãos linfóides e a secreção de IgG, IgA e IgE.

A análise do espectro de reatividades das imunoglobulinas naturais, principalmente das IgM naturais, é um tema de grande importância. Esta investigação tem sido abordada por métodos que diferem da detecção de anticorpos específicos, por serem métodos mais *globais*, nos quais as imunoglobulinas são expostas simultaneamente a uma mistura complexa de antígenos, como a contida em um extrato de colônias bacterianas, ou de órgãos como o fígado, ou o cérebro; ou ainda expostas a micro-chips (*arrays*) de proteínas dispostas

às centenas em lamínulas. Várias conclusões importantes foram obtidas na análise destes experimentos.

As imunoglobulinas de cada organismo são capazes de formar perfis definidos de reatividade com cada extrato (ou microchip) particular a que são expostas. Estes perfis: a) se estabelecem cedo na ontogênese e, daí em diante, são robustamente estáveis e não se modificam durante a vida sadia do organismo; b) são influenciados por genes sabidamente importantes na atividade imunológica, portanto, não são meros artefatos; e c) tanto em animais como em seres humanos, se modificam, também de forma definida e previsível, durante estados patológicos severos, como doenças autoimunes e parasitoses crônicas graves, como a esquistossomose, a malária, a leishmaniose e a doença de Chagas.

Tudo isto fala a favor de uma *organização* definida e conservada na fisiologia da atividade imunológica que, mesmo em estados patológicos, varia, mas muda de forma previsível, e, por outro lado, fala contra a idéia de que a atividade imunológica seja determinada ao acaso, como suposto pelas teorias tradicionais.

5 Patogênese por Baixa na Plasticidade

Assim como existem, portanto, regularidades, padrões, previsíveis e repetitivos na atividade imunológica, facilmente demonstrados por uma variedade de métodos, existe também uma reatividade fisiológica, não-patogênica dos linfócitos entre si e com componentes do próprio corpo. Isto se aplica tanto às imunoglobulinas naturais quanto aos linfócitos T, pois existem linfócitos T ativados que reagem com peptídeos de origem autóloga. Na realidade, a própria origem e sobrevivência dos linfócitos T depende de sua interação com peptídeos autólogos. Longe de ser algo excepcional e patológico, portanto, as interações de linfócitos entre si mesmos e com o próprio organismo são a regra. Aliás, não poderia ser de outra forma se é que vamos entender o sistema imune como uma unidade composta (um sistema, uma rede linfocitária) que opera em um meio que é próprio ao organismo do qual ela é um componente. Os linfócitos operam interagindo consigo mesmos e com o corpo todo o tempo; reagem inclusive com materiais que estão momentaneamente presentes no corpo, como componen-

tes da dieta, produtos da microbiota intestinal e de infecções eventuais ou crônicas.

Um aspecto crucial da atividade imunológica que, de alguma forma, se perdeu durante os desenvolvimentos das últimas décadas é a grande diversidade de clones envolvidos em todos os aspectos da atividade imunológica normal, sadia. No título de um texto de 1959, isto já era enfatizado por David Talmage (1959, p.1643), que dizia: “Especificidade imunológica: combinações especiais (unique) **de** imunoglobulinas naturais selecionadas provêm uma alternativa ao conceito clássico”. Atualmente, embora se reconheça amplamente que os receptores linfocitários (TCR) e as imunoglobulinas são capazes de se ligar, com graus variáveis de afinidade, a um grande variedade de estruturas (epitopos), esta variabilidade deixou de ser vista como uma expressão da flexibilidade (versatilidade) do sistema, e passou a ser designada como *degeneração* da especificidade, no sentido de que ela é falha e não confiável.

Muito ao contrário, tanto dados clínicos como a experimentação animal demonstram amplamente que uma rigidez aumentada da especificidade, na qual apenas um pequeno número de clones se expande (expansões *oligoclonais*) está associada a estados patológicos que variam de infecções, a imunodeficiências congênitas, a doenças alérgicas e autoimunes. Então, muitos clones de linfócitos moderadamente ativados parecem corresponder à regra de operação fisiológica do organismo, enquanto que poucos linfócitos muito expandidos (expansões *oligoclonais*) estão associados à patogênese. Esta é uma simples extensão da maneira *sistêmica* de ver, pois quando a atividade imunológica sadia é atribuída a um conjunto *organizado* de linfócitos, a patologia estará associada a um desconjuntamento, uma desagregação desta unidade fisiológica.

6 Uma Outra Visão da Vacinação Anti-Infeciosa

As vacinas não são apenas a criação mais importante da imunologia: a imunologia surgiu como uma extensão da bacteriologia médica, com a finalidade específica de produzir mais vacinas anti-infecciosas e outros recursos terapêuticos e diagnósticos. Como todos sabemos, esta expansão não ocorreu como previs-

to e até o presente a invenção de novas vacinas é um problema extremamente delicado. Talvez uma reinterpretação do mecanismo de ação das vacinas anti-infecciosas nos ajude a resolver este impasse.

É do conhecimento geral e epidemiológico que apenas uma parcela, geralmente pequena da população exposta a um dado agente infeccioso efetivamente é infectada e, desta parcela, uma parcela ainda menor exibe efeitos patogênicos, ou seja, efetivamente adoece. As bases imunológicas e biológicas desta variabilidade individual são mal conhecidas, mas há evidências bem nítidas de que, ao menos em algumas situações, a parcela de indivíduos que adoece exibe expansões oligoclonais de linfócitos, enquanto que a parcela que permanece sadia expande uma população mais heterogênea de linfócitos.

Usualmente se imagina que a vacinação anti-infecciosa derive seus efeitos protetores da *memória* imunológica, do desenvolvimento de uma capacidade aumentada de reagir ao agente infeccioso específico. Por outro lado, há também um conjunto bastante claro de evidências de que a atividade inflamatória promovida por linfócitos muitas vezes representa uma parte importante da patogenia. É possível, portanto, que um aumento da intensidade de respostas imunes possa estar associado a um aumento dos efeitos patogênicos.

A contradição envolvida neste problema se resolve quando imaginamos que a diferença talvez resida não apenas na intensidade das reações desencadeadas, mas também em sua heterogeneidade, ou seja, sua diversidade clonal. É possível que os estados patogênicos estejam associados a expansões *oligoclonais* enquanto que as reações não patogênicas envolvam uma maior heterogeneidade clonal.

Neste modo de ver, as vacinas anti-infecciosas poderiam exercer seu efeito protetor pelo aumento da heterogeneidade clonal. Desse modo, resultariam protegidos exatamente aquela parcela de indivíduos que, por motivos genéticos e/ou contingenciais, estariam destinados a fazer respostas *oligoclonais* de grande intensidade quando expostos ao agente infeccioso. A grande vantagem desta teoria é que ela pode ser testada experimentalmente de muitas maneiras e este é o maior valor das teorias científicas.

Referências

MATURANA, H.; VARELA, F. *El Arbol del conocimiento*. Santiago do Chile: Ed. Universitaria, 1984.

TALMAGE, D.W. Immunological specificity, unique combinations of selected natural globulins provide an alternative to the classical concept. *Science*, BethesdaVaz, n. 129, p. 1643-1648, 1959.

Recebido em agosto de 2009

Aprovado para publicação em novembro de 2009

Nelson Monteiro Vaz

Cláudia Rocha Carvalho

Departamento de Bioquímica e Imunologia, e Morfologia, ICB, UFMG, Belo Horizonte MG. E-mail: nvaz@icb.ufmg.br