

## *Alergia e Resposta Imune*

O ser humano é permanentemente agredido pelo meio ambiente, através de inúmeros agentes (animados e não-animados), tendo desenvolvido, na sua já longa evolução, um conjunto de mecanismos que lhe permitem distinguir o que é “próprio” do que não o é, e eliminar o último, quer seja um micro organismo patogénico, quer seja uma substância inócua como, por exemplo, uma proteína de um determinado pólen.

A resposta imune compreende uma sequência muito complexa de fenómenos que visam o reconhecimento e eliminação do antigénio, e pode encontrar-se alterada por:

- não existir um reconhecimento apropriado (o que conduz à auto imunidade),
- não produzir uma resposta adequada (caso das imunodeficiências),
- ser uma resposta exagerada ou inapropriada, que vai determinar mais prejuízo que benefício para o organismo, e que tem merecido a aplicação do termo de hipersensibilidade.

É esta última situação que vamos abordar, de forma muito esquemática, aconselhando, para o seu aprofundamento, as leituras complementares indicados no fim do capítulo.

## *INFLAMAÇÃO e ALERGIA*

As afecções alérgicas constituem um grupo de entidades nosológicas extremamente frequentes, cuja prevalência tem aumentando nas últimas décadas.

Desde há alguns anos que se consubstanciou a noção de que a inflamação é fulcral para o estabelecimento destas afecções.

As reacções inflamatórias são, por princípio, benéficas para o organismo, representando um mecanismo de reparação auto-limitado.

Desta forma, poder-se-á admitir uma disrupção do equilíbrio necessário ao controle destes mecanismos, em relação ao aparecimento destas doenças.

As doenças alérgicas são, pois, um conjunto de afecções caracterizadas por uma inflamação induzida por um antigénio (alergénio) ambiental, sendo a sua entrada no organismo efectuada por via inalatória, digestiva, contacto cutâneo ou injeção, originando uma resposta localizada a um órgão, ou generalizada.

Classicamente são descritas quatro reacções alérgicas (ou de hipersensibilidade):

- de tipo I, nas quais a imunoglobulina E (IgE) se fixa em receptores específicos na superfície celular, particularmente de mastócitos e basófilos, originando uma exposição alérgica a sua activação, e libertação de mediadores da inflamação, o que se observa, por exemplo, na rinite, asma, urticária, anafilaxia;
- de tipo II, em que a IgG ou IgM, ou ambas activam o complemento pela via clássica, que se pode observar, por exemplo, na alergia a fármacos;
- de tipo III, em que os anticorpos IgG ou IgM formam complexos imunes com o antigénio e o complemento, activando factores quimiotáticos, induzindo inflamação tecidual, como se observa, por exemplo, na alveolite alérgica extrínseca;

- de tipo IV, em que linfócitos T sensibilizados reagem com o alérgeno, libertam linfocinas e recrutam outras células para o local da resposta, de que é exemplo a reacção tuberculínica e que está envolvida na dermatite de contacto.

Esta classificação relativamente simples de Gell e Coombs foi modificada por outros autores, com introdução de subtipos de reacções, no sentido da sua melhor adequação.

Contudo, sabe-se que a inflamação alérgica engloba outros mecanismos e, por outro lado, que podem ocorrer situações de doença por mecanismos não alérgicos, como, por exemplo, nas situações de asma brônquica.

Talvez por isso haja quem já não inclua estas reacções clássicas nos seus textos, e prefira focar a "inflamação e seus mecanismos", com quatro classes de inflamação induzida imunologicamente:

- imunidade mediada por células (ou hipersensibilidade retardada),
- imunidade mediada por complexos imunes,
- imunidade mediada por IgE,
- hipersensibilidade basofílica cutânea.

Embora as classificações sejam excelentes auxiliares, a realidade é que a inflamação alérgica não comporta "espartilhos", e a sua complexidade ultrapassa as tentativas de esquematização.

Como as afecções respiratórias são as mais frequentes, e um dos modelos de estudos das alergopatias mais frequentemente utilizado tem sido a asma brônquica, servir-nos-emos desta como referência para a breve revisão que se segue.

Quando um alérgeno entra no organismo, existem células especializadas, as células apresentadoras de antígeno - macrófagos alveolares e intersticiais, células dendríticas (e outras) que são activadas e vão iniciar uma cascata muito complexa de fenómenos.

Após ligação à célula, o alérgeno é ingerido por endocitose, degradado no compartimento lisossómico e parte da sua molécula transportada até à superfície celular, ligada à molécula de classe II do complexo major de histocompatibilidade (CMH) sendo, então, apresentado aos linfócitos T CD<sub>4</sub><sup>+</sup>, para reconhecimento do péptido estranho.

Como se sabe, as células CD<sub>4</sub>, só fazem o seu reconhecimento mediante apresentação no contexto das moléculas de classe II, enquanto as CD<sub>8</sub>, só o fazem pelas moléculas da classe I.

Estas células CD<sub>4</sub>, são igualmente activadas pela Interleucina1 (IL<sub>1</sub>), libertada pelo macrófago.

Mas, para esta activação contribuem ainda, diversas moléculas de adesão da superfície celular - integrinas como a LFA<sub>1</sub> ("Lymphocyte functional antigen") e superfamília das imunoglobulinas, como as moléculas de adesão intercelular 1 e 2 (ICAM<sub>1</sub> e ICAM<sub>2</sub>), cuja adesividade, por exemplo, aumenta com a activação linfocitária.

A este propósito valerá a pena recordar alguns aspectos que têm vindo a ser acentuados nos últimos anos, no que concerne estas moléculas de adesão.

Facilmente se aceita que a adesão das moléculas umas às outras, e mesmo à matriz extracelular, é fundamental e imprescindível em numerosos processos, e particularmente na resposta inflamatória.

As moléculas de adesão actualmente conhecidas agrupam-se em várias "famílias", de acordo com a sua estrutura molecular: integrinas, superfamília das imunoglobulinas, selectinas, carboidratos de superfície, caderinas e enderessinas vasculares, algumas das quais estão em fase de investigação não lhes sendo possível atribuir, por enquanto, significado particular.

Uma resposta inflamatória implica uma comunicação de células de um determinado tecido com células circulantes.

Esta comunicação é efectuada através da produção e libertação de mediadores e da adesão intercelular, estando envolvidas interacções complexas entre os mediadores e as moléculas de adesão. Assim, compreende-se que a adesão celular possa determinar a libertação de mediadores, e que estes possam alterar a expressão de moléculas de adesão, como foi atrás referido.

A resposta inflamatória começa por um processo de adesão de leucócitos às células endoteliais de que resulta um rolamento daquelas células na superfície do endotélio das vénulas post-capilares. Nesta fase estão envolvidas as selectinas.

Num segundo tempo, a célula endotelial ou o leucócito ficam activadas, traduzindo a resposta à primeira fase ou a um mediador, e verifica-se uma modificação do património em moléculas de adesão.

Por último e como consequência a uma adesão firme, observa-se a diapedese entre as células endoteliais, e a migração para os tecidos.

Nesta fase, as citocinas libertadas e os factores quimiotácticos criam um gradiente que facilita e dirige a migração.

No caso da patologia alérgica, e em particular na asma brônquica, já existe um conjunto de estudos que nos permitem concluir que estes mecanismos são importantes no estabelecimento do fenómeno inflamatório.

Cingimo-nos ao eosinófilo, como exemplo, por ser uma célula chave do processo, que muitas vezes, parece ter uma chamada selectiva.

Esta célula possui uma integrina - VLA<sub>4</sub>, que é o ligando do VCAM<sub>1</sub>.

Uma maior estimulação da produção de VCAM<sub>1</sub> no endotélio poderá conduzir a uma maior ligação dos eosinófilos. É conhecido que a IL<sub>4</sub>, que tão importante se afigura no panorama da inflamação alérgica, determina uma estimulação da produção de VCAM<sub>1</sub> em células endoteliais de cultura.

Assim, será possível admitir que a libertação de citocinas pelos linfócitos TH<sub>2</sub> (IL<sub>4</sub>, IL<sub>5</sub>, GM-CSF) possa influenciar este processo, induzindo a IL<sub>4</sub> maior produção de VCAM<sub>1</sub>, determinando a IL<sub>5</sub> o gradiente que facilitaria a atracção dos eosinófilos.

É uma hipótese que, pela sua lógica, não poderá deixar de ser considerada.

Mas regressemos ao linfócito CD<sub>4+</sub>.

Admite-se, actualmente, que esta subpopulação linfocitária se pode dividir em dois subtipos, de acordo com a sua produção de linfocinas:

- os TH<sub>1</sub> - que produzem interleucinas 2 e 12 (IL<sub>2</sub>, IL<sub>12</sub>), interferão gama (IFN $\gamma$ ) e factor de necrose tumoral beta (TNF $\beta$ );
- e os TH<sub>2</sub> - que libertam IL<sub>4</sub>, IL<sub>5</sub>, IL<sub>9</sub>, IL<sub>10</sub>, IL<sub>13</sub>;

- ambas as células produzem IL<sub>3</sub>, TNF $\alpha$  e factor de estimulação das colónias de granulócitos e macrófagos (GM-CSF).

Conhecendo-se a importância da influência da IL<sub>4</sub> na produção da IgE pelas células B facilmente se aceita o interesse que o fenotipo TH<sub>2</sub> tem despertado, e a sua ligação às doenças alérgicas, e à asma brônquica em particular, existindo quem tenha demonstrado, em doenças asmáticas, um predomínio de células CD<sub>4</sub> broncoalveolares, com um padrão de libertação de citocinas TH<sub>2</sub>. Os linfócitos destes doentes são positivos para IL<sub>3</sub>, IL<sub>4</sub>, IL<sub>5</sub> e GM-CSF e quando estimulados, não sintetizam INF $\gamma$ , que se sabe inibir a síntese da IgE.

Admitem-se, assim, acções de certo modo antagónicas dos dois subtipos celulares CD<sub>4</sub>, e sabendo-se que os TH<sub>1</sub> intervêm na reacção hipersensibilidade retardada e na síntese da IgG, poder-se-á inferir que diferentes tipos de estímulos poderão determinar diferentes formas de inflamação.

Este conjunto de linfocinas têm numerosas acções que se podem sintetizar como:

- mediadores da comunicação intercelular;
- quimiotáticas;
- hematopoiéticas;
- proliferação, diferenciação e
- activação de células imunocompetentes.

Como exemplo, poder-se-á citar a combinação de IL<sub>3</sub>, IL<sub>4</sub>, IL<sub>10</sub> na produção dos mastócitos e da IL<sub>5</sub> na dos eosinófilos, duas das células que têm indiscutível importância na inflamação do asmático.

Por outro lado, sabe-se, também, que na interacção de mastócitos e eosinófilos intervêm as citocinas - para não falarmos na interacção de outras células, como o fibroblasto, que forma com o eosinófilo e mastócito um triângulo de extrema importância, pois o fibroblasto é capaz de regular o número, a função, o preenchimento granular do mastócito, e mesmo a síntese de citocinas por esta célula, intervindo o mastócito no fibroblasto pela sua libertação de histamina, heparina, IL<sub>1</sub> e TNF $\alpha$ .

A estimulação alérgica do mastócito, pela formação da ponte nas moléculas de IgE, da superfície, faz com que este liberte várias citocinas, com a IL<sub>3</sub>, IL<sub>5</sub> e GM-CSF, IL<sub>6</sub>, TNF $\alpha$  influenciando as três primeiras a activação de eosinófilos e basófilos, determinando a libertação de vários mediadores, entre os quais as proteínas catiónica e básica major do eosinófilo, leucotrieno C<sub>4</sub> (LTC<sub>4</sub>) que, por sua vez vão intervir na actividade mastocitária.

Por outro lado, admite-se que a libertação de TNF $\alpha$  pelo mastócito explica o aumento da selectina E e ICAM<sub>1</sub> observado na reacção alérgica tardia e que a IL<sub>4</sub> aumenta o recrutamento de eosinófilos e células T através da sua capacidade em estimular a expressão de VCAM<sub>1</sub> promovendo a IL<sub>5</sub> a quimiotaxia dos eosinófilos.

Mas estas células são, igualmente, importantes por libertarem um conjunto de substâncias interactivas que podem, isoladamente ou em combinação, simular a sintomatologia da alergia, e que, classicamente, se denominam de mediadores da inflamação (é óbvio que todas as substâncias que acima focámos podem estar englobadas na designação).

Estes mediadores são libertados na sequência de uma cascata de fenómenos iniciados pela activação imunológica e não-imunológica de várias células: mastócitos e basófilos, eosinófilos, neutrófilos, plaquetas, macrófagos e células do epitélio brônquico.

Na origem (formação-acumulação) de diversos destes mediadores estão o mastócito e o basófilo, sendo a libertação daquela, em variadas circunstâncias, um fenómeno complexo, não totalmente esclarecido, embora se conheçam alguns dos seus aspectos.

A acção de inúmeros agentes, que incluem substâncias medicamentosas e tóxicas e particularmente a IgE específica (ou intervenção do complemento), induz a desgranulação mastocitária.

Um breve parêntese sobre a IgE formada em quantidades exageradas em numerosos doentes, pela estimulação de alergénios, como atrás focámos.

Basicamente, a regulação da produção de IgE parece efectuar-se a 3 níveis:

- a interacção de células T e B;
- factores de supressão ou aumento da glicosilação - que parecem determinar se os factores de ligação aumentam ou suprimem a formação de IgE;
- factores de ligação da IgE às células efectoras.

A IgE liga-se aos mastócitos e basófilos por receptores de alta afinidade, e por receptores de baixa afinidade (FcE RII) a eosinófilos, macrófagos, plaquetas, células B e T, que, igualmente sensibilizadas, poderão participar nas reacções mediadas pela IgE.

A clássica formação da ponte entre 2 moléculas de IgE, fixadas na superfície dos mastócitos, e o antigénio, determinará uma cascata de fenómenos, que culminará na libertação dos mediadores inflamatórios:

- pré formados - histamina (Hi), factores quimiotáticos, enzimas, heparina,
- neo-formados - prostaglandinas, tromboxanos, leucotrienos, factor activador das plaquetas, etc...

Estes mediadores exercem importantes acções de atracção e activação de células como o eosinófilo, neutrófilo, monocito, plaquetas cujos produtos granulares e de membrana contibuem juntamente com outras substâncias - os neuropeptidos, particularmente os da vertente de excitação do sistema não adrenérgico não colinérgico (NANC) e em especial a substância P (SP) e neuroquininas A e B (NKA, NKB) para acções no músculo liso, vasculares, nas glândulas mucosas, e epiteliais, que vão originar a sintomatologia dos nossos doentes.