

# Sumário

Conversa com o Estudante .....	XXIII
Lembrete .....	XXV
Apresentação .....	XXVII
Atualização da Bibliografia .....	XXIX
Introdução .....	XXXI
<b>1. Mecanismos de Resistência Natural do Hospedeiro .....</b>	<b>3</b>
Introdução .....	3
Mecanismos de resistência natural da pele .....	4
Mecanismos de resistência natural dos olhos .....	6
Mecanismos de resistência natural das mucosas .....	8
Sistema gastrointestinal .....	8
Sistema respiratório .....	11
Sistema urogenital .....	12
Mecanismos de resistência natural internos .....	12
Fatores que interferem nos mecanismos de resistência natural .....	16
Bibliografia .....	17
Resumo .....	18
Perguntas .....	20
<b>2. Hematopoese .....</b>	<b>25</b>
Introdução .....	25
Sistema granulocítico polimorfonuclear .....	25
Neutrófilos .....	26
Eosinófilos .....	26
Basófilos .....	27
Sistema fagocítico mononuclear .....	27
Monócitos e macrófagos .....	28
Sistema linfóide .....	28
Sistema de células dendríticas .....	29
Hematopoese .....	29
Estrutura da medula óssea .....	32
Hematopoese na medula óssea .....	34
Hematopoetinas e a maturação celular .....	37
Bibliografia .....	37
Resumo .....	38
Perguntas .....	40

3. **Inflamação como Mecanismo de Resistência Natural a Agentes Infecciosos** .....
  - Introdução .....
  - Migração celular fisiológica .....
  - Inflamação .....
    - Eventos vasculares da inflamação .....
    - Citocinas pró-inflamatórias .....
  - Etapas da migração celular .....
    - Fase de rolamento .....
    - Fase de adesão celular .....
    - Fase de diapedese ou transmigração .....
    - Fase de migração tecidual .....
  - Outras atividades das citocinas pró-inflamatórias .....
  - Bibliografia .....
  - Resumo .....
  - Perguntas .....
  
4. **Mecanismos de Fagocitose** .....
  - Introdução .....
  - Breve histórico sobre a fagocitose .....
  - Fagocitose .....
    - Fase de adesão entre a célula fagocítica e o microrganismo .....
    - Fase de endocitose ou engolfamento .....
    - Mecanismos de morte intracelular .....
    - Digestão e apresentação de antígenos .....
  - A contrapartida dos microrganismos e o mecanismo de opsonização ...
    - Opsonização .....
  - Respostas primária e secundária e a produção de anticorpos .....
  - Estrutura das Imunoglobulinas .....
  - Opsonização mediada pela IgM .....
  - Opsonização mediada pela IgG .....
  - Fagocitose e opsonização – Uma síntese .....
  - Citotoxicidade celular dependente de anticorpos (ADCC) .....
  - Bibliografia .....
  - Resumo .....
  - Perguntas .....
  
5. **Antígenos** .....
  - Introdução .....
  - Estrutura do antígeno .....
  - Tipos de reações presentes na interação antígeno e anticorpo .....
  - Reações cruzadas .....
  - Exemplos de reação cruzada .....
  - Haptenos .....
  - Características importantes para que uma molécula seja imunogênica ..
  - Bibliografia .....
  - Resumo .....
  - Perguntas .....
  
6. **Complexo Principal de Histocompatibilidade (MHC)** .....
  - Introdução .....
  - As moléculas do MHC e os linfócitos T – uma primeira abordagem .....
  - Estrutura das moléculas de classe I .....
    - Estrutura da região de associação aos peptídeos .....
    - Estrutura do domínio tipo imunoglobulina .....
    - Estrutura da região transmembrana e citoplasmática .....
  - Outras proteínas relacionadas ao MHC-I .....
  - Estrutura das moléculas de classe II .....
    - Estrutura da região de associação aos peptídeos .....
    - Estruturas do domínio tipo imunoglobulina das regiões transmembrana e citoplasmática .....

Processamento e apresentação de antígenos para os linfócitos T .....	127
Apresentação via MHC-I .....	127
Mecanismo de processamento e apresentação via MHC-I .....	128
Apresentação via MHC-II .....	130
Mecanismo de processamento e apresentação via MHC-II .....	130
Apresentação de moléculas endógenas via MHC-II .....	132
Outras vias de apresentação .....	132
Bibliografia .....	133
Resumo .....	134
Perguntas .....	136
<b>7. Órgãos Linfóides .....</b>	<b>141</b>
Introdução .....	141
Órgãos linfóides primários .....	142
Timo .....	144
O mecanismo de maturação, diferenciação e seleção dos tímócitos .....	146
Seleção positiva .....	147
Seleção negativa .....	148
Órgãos linfóides secundários .....	149
Sistema linfático .....	149
Tecidos e folículos linfóides .....	150
Tecido linfóide difuso .....	150
Folículos linfóides .....	153
Linfonodo .....	154
Baço .....	155
Bibliografia .....	156
Resumo .....	158
Perguntas .....	160
<b>8. Linfócitos B .....</b>	<b>165</b>
Introdução .....	165
Os linfócitos .....	165
Os linfócitos B e as teorias relacionadas à produção de anticorpos .....	167
Os linfócitos B e o reconhecimento do antígeno .....	168
Eventos intracelulares nos linfócitos B após o reconhecimento do antígeno .....	170
O papel do sistema complemento na ativação do linfócito B .....	173
Imunoglobulinas .....	174
Estrutura das imunoglobulinas .....	175
Alótípos e idiótipos .....	178
Classes ou isotípos das Igs .....	178
IgG .....	179
IgM .....	181
IgA .....	182
IgD .....	182
IgE .....	184
O processo de maturação dos LB .....	184
Células-tronco de origem linfóide .....	186
Célula pró-B precoce .....	187
Célula pró-B tardia .....	188
Célula pré-B .....	188
Célula B imatura .....	190
Células B maduras .....	191
Estímulos que dirigem a maturação de LB .....	191
Linfócitos B não-convencionais .....	193
Bibliografia .....	194
Resumo .....	196
Perguntas .....	199
<b>9. Linfócitos T .....</b>	<b>203</b>
Introdução .....	203
O receptor de linfócito T (TCR) .....	205

A ativação do LT .....	206
As moléculas acessórias: CD3, CD4 e CD8 .....	206
Os sinais de transdução .....	208
As moléculas co-estimuladoras - CD28/CTLA-4 e CD40L .....	216
Outras moléculas acessórias .....	219
Interação CD2 (LFA-2) e CD58 (LFA-3) .....	219
Interação do LFA-1 e das moléculas VLA com seus respectivos ligantes ..	219
Superantígenos .....	220
O processo de maturação dos LT .....	222
Células-tronco linfóide e timócitos pró-T .....	223
Timócitos pré-T .....	224
Timócitos duplo-positivos, linfócitos T imaturos e maduros .....	225
Mecanismos geradores da diversidade dos TCRs .....	227
Bibliografia .....	228
Resumo .....	229
Perguntas .....	232
<b>10. Cooperação Celular .....</b>	<b>237</b>
Introdução .....	237
Antígenos timo-independentes-1 (TI-1) .....	238
Antígenos timo-independentes-2 (TI-2) .....	238
Resposta aos antígenos timo-independentes-2 .....	239
Resposta a antígenos timo-dependentes .....	240
Resposta Th1 .....	244
Produção de IL-2 .....	249
Exemplos de infecções em que a resposta Th1 é protetora .....	250
Resposta Th2 .....	251
Folículos linfóides .....	255
Formação dos centros germinativos .....	256
Mecanismos desencadeados pela resposta Th2 .....	261
Exemplos de infecções em que a resposta Th2 é protetora .....	262
Receptores de citocinas .....	262
Bibliografia .....	263
Resumo .....	265
Perguntas .....	268
<b>11. Células NK, Linfócitos T Citotóxicos e Linfócitos T Gama/Delta .....</b>	<b>273</b>
Introdução .....	273
Células NK .....	273
Atividade citotóxica das células NK .....	274
Alterações na expressão das moléculas do MHC-I .....	278
Linfócitos T citotóxicos .....	280
Os L <sub>Tc</sub> e as quimiocinas .....	283
Linfócitos T gama/delta ( $\gamma\delta$ ) .....	285
Apoptose .....	286
Introdução .....	286
Vias de indução de apoptose .....	288
Sinalização via interação Fas-FasL .....	288
Sinalização via TNF-receptor de TNF .....	290
Bibliografia .....	291
Resumo .....	293
Perguntas .....	295
<b>12. Migração dos Linfócitos .....</b>	<b>299</b>
Introdução .....	299
Adressinas .....	301
Selectinas e ligantes de selectinas .....	301
Integrinas e moléculas da superfamília das imunoglobulinas .....	302
Quimiocinas .....	303
Migração de linfócitos <i>naive</i> .....	307
Migração nos linfonodos e placas de Peyer .....	307

Fase de rolamento .....	307
Fase de adesão celular .....	309
Migração no baço .....	310
Migração de linfócitos T efetores e de memória .....	310
Fase de rolamento .....	311
Fase de adesão celular .....	311
Os dois tipos de LT de memória .....	313
Migração de linfócitos B efetores e de memória .....	315
Migração de células NK .....	316
Migração de células dendríticas .....	317
Bibliografia .....	317
Resumo .....	319
Perguntas .....	322
<b>13. Sistema Complemento .....</b>	<b>327</b>
Introdução .....	327
Sistema complemento .....	328
Nomenclatura do sistema complemento .....	328
Ativação do sistema complemento pela via clássica .....	329
Breve comentário sobre a estrutura das moléculas C4, C3 e C5 .....	333
Ativação da via alternativa .....	335
Ativação da via alternativa via trombina .....	337
Ativação das vias clássica e alternativa pelas colectinas .....	337
Funções biológicas do sistema complemento .....	338
Lise celular .....	338
Opsonização .....	339
Remoção de complexos imunes da circulação .....	340
Solubilização de complexos imunes .....	341
Produção de anafilatoxinas .....	341
Produção de fatores pró-inflamatórios .....	342
Regulação da resposta imune humoral .....	342
Interação entre os sistemas complemento, da coagulação, fibrinolítico e cininas .....	342
Regulação da ativação do sistema complemento .....	342
Proteínas regulatórias .....	343
Evasão dos microrganismos aos mecanismos do sistema complemento .....	347
Os receptores de complemento como iniciadores de infecção .....	348
Bibliografia .....	349
Resumo .....	350
Perguntas .....	353
<b>14. Hipersensibilidade Imediata .....</b>	<b>357</b>
Introdução .....	357
Características gerais das reações de hipersensibilidade .....	358
Mecanismo da hipersensibilidade imediata .....	359
Ativação dos linfócitos Th2 .....	359
Ativação dos mastócitos/basófilos .....	361
A via da fosfolipase C .....	363
A via da fosfolipase A <sub>2</sub> .....	363
Mediadores de mastócitos e basófilos .....	365
Prostaglandinas e tromboxanos .....	367
Reação tardia da hipersensibilidade imediata .....	368
Fatores predisponentes para o desenvolvimento de hipersensibilidade imediata .....	369
Fatores genéticos .....	369
Características dos alérgenos .....	370
Poluentes ambientais .....	371
Redução da resposta Th1 ou aumento da resposta Th2 .....	372
Fatores psicossociais .....	374
Patologias associadas à hipersensibilidade imediata .....	374

Reações anafiláticas .....	375
Alergia alimentar .....	377
Asma .....	379
Rinite alérgica .....	380
Dermatite/eczema atópico .....	381
Urticária .....	382
Testes de avaliação da hipersensibilidade imediata .....	382
Testes cutâneos .....	382
Testes <i>in vitro</i> .....	383
Bibliografia .....	386
Resumo .....	388
Perguntas .....	390
<b>15. Hipersensibilidade Citotóxica/Hipersensibilidade do</b>	
Complexo Imune .....	395
Introdução – Hipersensibilidade citotóxica .....	395
Reações de transfusão .....	395
Doença hemolítica do recém-nascido .....	397
Anemias hemolíticas auto-ímmunes .....	398
Diagnóstico pelo teste de Coombs direto .....	399
Púrpura trombocitopênica .....	401
Rejeição hiperaguda de transplantes .....	401
Doenças auto-ímmunes .....	402
Hipersensibilidade do complexo imune .....	402
Mecanismo da hipersensibilidade do complexo imune .....	404
Fatores que influenciam na deposição dos complexos ímmunes .....	404
Patologias nas quais se desenvolvem mecanismos de hipersensibilidade	
do complexo imune .....	408
Doença do soro .....	409
Reação de Arthus .....	409
Hepatite viral .....	409
Malária .....	409
Febre hemorrágica da dengue .....	410
Detecção de complexos Ag-Ac .....	411
Complexos ímmunes teciduais .....	411
Complexos ímmunes circulantes .....	411
Bibliografia .....	411
Resumo .....	413
Perguntas .....	415
<b>16. Hipersensibilidade Tardia .....</b>	<b>419</b>
Introdução .....	419
Mecanismo da hipersensibilidade tardia .....	420
Fase de sensibilização .....	420
Resposta inflamatória desencadeada no segundo contato .....	423
Hipersensibilidade crônica .....	426
Hipersensibilidade granulomatosa .....	427
Teste cutâneo para a avaliação da sensibilidade a alérgenos de contato ...	428
O teste da tuberculina ou do PPD .....	428
Bibliografia .....	429
Resumo .....	430
Perguntas .....	432
<b>17. Regulação da Resposta Imune .....</b>	<b>437</b>
Introdução .....	437
Tolerância de LT .....	438
Tolerância periférica de LT .....	438
Tolerância de LB .....	446
Tolerância central .....	447
Tolerância periférica .....	449
Outros mecanismos regulatórios .....	451

Características, doses e vias de inóculo do antígeno .....	451
Características das células acessórias no início da resposta imune .....	451
Redução do antígeno nos tecidos e <i>feedback</i> pelo anticorpo .....	452
Produção de antagonistas de citocinas .....	453
Linfócitos T supressores .....	453
Redes idiotípicas .....	454
Regulação neuroendócrina .....	456
Hormônios da hipófise anterior .....	460
Hormônios glicoprotéicos .....	461
Hormônios somatomamotróficos .....	462
Hormônio do crescimento (GH) .....	462
Hormônios da hipófise posterior .....	463
Hormônios esteróides .....	463
Outros hormônios .....	465
Neuropeptídeos – Hormônios hipotalâmicos .....	466
Peptídeos gastrintestinais .....	467
Bibliografia .....	467
Resumo .....	469
Perguntas .....	472
<b>18. Doenças Auto-imunes .....</b>	<b>477</b>
Introdução .....	477
As doenças auto-imunes e o MHC .....	478
Mecanismos imunológicos presentes nas doenças auto-imunes .....	481
Principais causas do surgimento das doenças auto-imunes .....	482
Falha na tolerância central .....	483
Falha na tolerância periférica .....	483
Reação cruzada entre moléculas próprias e antígenos .....	485
Exposição de antígenos seqüestrados por traumas ou infecções .....	487
Alteração de epítomos após infecção ou lesões físicas ou químicas .....	487
Fatores relacionados à dieta .....	489
Fatores neuroendócrinos .....	490
Doenças auto-imunes .....	490
Doenças reumáticas .....	490
Doenças endócrinas .....	499
Doenças gastrintestinais .....	502
Doenças cutâneas .....	503
Doenças do sistema nervoso central (SNC) .....	503
Bibliografia .....	508
Resumo .....	510
Perguntas .....	513
<b>19. Imunologia dos Tumores .....</b>	<b>519</b>
Introdução .....	519
Os proto-oncogenes .....	520
Antioncogenes ou genes supressores do tumor .....	521
A importância dos telômeros na vida da célula .....	522
Metástases .....	522
Nomenclatura dos tumores .....	523
A resposta imune contra os tumores .....	524
Mecanismos da imunidade contra os tumores .....	527
Mecanismos de resistência natural .....	527
Mecanismos de imunidade adquirida .....	528
Antígenos tumorais .....	530
Antígenos reconhecidos por linfócitos T .....	530
Oncogenes .....	533
Antígenos virais .....	534
Antígenos reconhecidos por linfócitos B .....	536
Mecanismos de evasão dos tumores diante da resposta imune .....	538
Redução na expressão de moléculas do MHC-1 .....	538
Falha na resposta de linfócitos T citotóxicos .....	539

Produtos tumorais podem suprimir a resposta imune aos tumores .....	540
Tolerância a antígenos tumorais .....	540
Modulação antigênica .....	541
Mascaramento do tumor .....	541
Imunoterapia .....	541
Estimulação não-específica do sistema imune .....	541
Vacinação com células tumorais transfectadas com genes de moléculas co-estimuladoras ou genes de citocinas .....	542
Vacinação com antígenos ou peptídios tumorais .....	543
Tratamento com citocinas .....	543
Imunoterapia celular adotiva .....	544
Anticorpos associados a toxinas - imunotoxinas .....	545
Bibliografia .....	545
Resumo .....	546
Perguntas .....	549
<b>20. Imunologia dos Transplantes .....</b>	<b>553</b>
Introdução .....	553
Nomenclatura dos enxertos e transplantes .....	554
Mecanismo de rejeição aos transplantes .....	554
A base da alorreatividade de linfócitos T .....	556
O reconhecimento do MHC estranho .....	556
Reconhecimento de outros antígenos no transplante .....	558
Classificação dos mecanismos de rejeição dos transplantes .....	558
Rejeição hiperaguda .....	558
Rejeição aguda .....	560
Rejeição crônica .....	563
Reação enxerto <i>versus</i> hospedeiro .....	564
Prevenção da rejeição de aloenxertos .....	566
Tipagem do HLA .....	570
Obtenção dos anti-soros específicos para HLA-A, HLA-B e HLA-C .....	572
Obtenção dos anti-soros específicos para HLA-D .....	572
Reação cruzada .....	574
A gravidez como aloenxerto fetal .....	574
Bibliografia .....	577
Resumo .....	579
Perguntas .....	581
<b>21. Imunodeficiências Primárias .....</b>	<b>587</b>
Introdução .....	587
Deficiência em linfócitos B .....	588
Agamaglobulinemia associada ao cromossomo X (Síndrome de Bruton) .....	588
Hipogamaglobulinemia transitória da infância .....	593
Deficiência seletiva em subclasses de IgG .....	594
Deficiência seletiva em IgA .....	594
Deficiência em IgG e IgA associada com aumento de IgM (Hiper-IgM) .....	597
Deficiência em LT .....	598
Síndrome de DiGeorge ou aplasia tímica congênita .....	598
Deficiência combinada em linfócitos T e B .....	600
Imunodeficiência severa combinada .....	600
Imunodeficiência severa combinada associada ao X .....	601
Deficiência em adenosina deaminase .....	603
Deficiência em purina nucleosídeo fosforilase .....	604
Disgenesia reticular .....	606
Deficiência na expressão de moléculas do MHC classe I e II .....	606
Defeitos na resposta de fagócitos e outras células da resistência natural .....	609
Doença granulomatosa crônica .....	609
Deficiência em glicose-6-fosfato desidrogenase .....	611
Deficiência em mieloperoxidase .....	612
Síndrome de Chédiak-Higashi .....	612

Deficiência na adesão dos leucócitos .....	613
Deficiência na adesão dos leucócitos tipo 1 .....	613
Deficiência na adesão dos leucócitos tipo 2 .....	615
Defeitos no sistema complemento .....	615
Deficiência nos componentes exclusivos da via alternativa .....	615
Deficiência nos componentes exclusivos da via clássica (C1, C4 e C2) .....	616
Deficiência no componente C3 .....	617
Deficiência nos componentes terminais .....	617
Deficiência nos inibidores séricos das vias alternativa e clássica .....	618
Deficiência nos inibidores de membrana das vias alternativa e clássica .....	619
Outras imunodeficiências .....	620
Bibliografia .....	620
Resumo .....	622
Perguntas .....	626
<b>22. Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) .....</b>	<b>631</b>
Introdução .....	631
Histórico .....	631
Estrutura do HIV .....	633
Ciclo de vida do HIV .....	636
Interação entre a célula hospedeira e o HIV .....	636
Entrada do vírus e a formação de pró-vírus .....	637
Replicação do HIV na célula hospedeira .....	637
Formação de novos vírus e saída das células .....	639
Resposta imune ao HIV .....	640
Infecção primária .....	640
Período de latência .....	641
AIDS .....	642
Diferenças na resposta imune entre pacientes progressores e não-progressores .....	643
Possíveis causas da imunossupressão na infecção pelo HIV .....	644
Lise dos linfócitos mediada pela replicação viral .....	644
Morte de linfócitos T auxiliares pelos linfócitos T citotóxicos .....	644
Alteração na produção de citocinas .....	645
Redução na expressão de moléculas do MHC classe I .....	645
Redução na produção e maturação da afinidade dos anticorpos .....	645
Surgimento de vírus mutantes que não são reconhecidos por linfócitos T citotóxicos .....	646
Concentração de vírus nas células dendríticas foliculares .....	646
Formação de sincício .....	646
Apoptose de linfócitos infectados .....	646
Tratamento da AIDS .....	648
Análogos de nucleosídeos .....	649
Inibidores de proteases .....	649
Vacinas .....	649
Diagnóstico laboratorial da AIDS .....	651
Bibliografia .....	654
Resumo .....	655
Perguntas .....	657
<b>23. Ensaios Imunológicos .....</b>	<b>663</b>
Introdução .....	663
Parâmetros de confiabilidade dos ensaios imunológicos .....	663
Ensaios imunológicos .....	665
Ensaios de precipitação .....	665
Teste do anel ou <i>ring test</i> .....	667
Imunodifusão .....	667
Ensaios de aglutinação .....	674
Ensaios de imunomarcação .....	681
Ensaios imunoenzimáticos .....	688

Técnicas para análise de DNA e RNA empregadas na imunologia .....	694
Técnicas de cultura celular .....	697
Técnicas de modificação genética de animais .....	699
Bibliografia .....	705
Resumo .....	706
Perguntas .....	710
<b>24. Vacinas e Soros .....</b>	<b>715</b>
Introdução .....	715
Mecanismos de imunidade artificialmente adquiridos .....	716
Vacinas .....	716
Histórico .....	716
Tipos de vacina .....	717
Vacinas com microrganismos atenuados .....	718
Vacinas produzidas com peptídios sintéticos .....	721
Vacinas de DNA recombinante inserido em vetores de baixa virulência ..	722
Vacinas de DNA .....	722
Vacinas com microrganismos inativados .....	723
Vacinas com antígenos purificados (subunidades) .....	724
Fatores importantes na administração da vacina .....	725
Doses da vacina .....	725
Vias de administração .....	725
Adjuvantes .....	725
Estado de saúde do indivíduo .....	726
Vacina contra alergia ou dessensibilização .....	727
Vacina contra doenças auto-imunes .....	728
Imunização passiva .....	728
Imunoglobulinas .....	729
Soros .....	729
Bibliografia .....	730
Resumo .....	732
Perguntas .....	734
<b>Apêndices .....</b>	<b>738</b>
1. Moléculas de adesão na interação entre leucócitos .....	739
2. Receptores para Fc de Ig .....	743
3. Receptores de moléculas de complemento CD35 (CR1) e CD21 (CR2) .....	745
4. Família dos receptores de citocinas .....	747
5. Interação entre as moléculas da superfamília das imunoglobulinas	
CD2 e LFA-3 .....	753
6. As citocinas e a indução de diferentes classes de imunoglobulinas .....	755
7. Receptores tipo Toll (TLR) e seus ligantes .....	757
8. Moléculas co-estimuladoras para a sinalização entre células apresentadoras	
de antígenos (APCs) e LT .....	759
9. Características das células dendríticas mielóides e plasmacitóides humana .	761
10. Fatores que regulam a diferenciação Th1/Th2 .....	763
11. Fatores de transcrição ativados pelos complexos citocinas-receptores de	
citocinas .....	765
12. Famílias de receptores de antígenos expressos pelas células dendríticas	
(CD) .....	767
13. Moléculas ou marcadores CD (Classe de diferenciação) .....	769
<b>Bibliografia .....</b>	<b>774</b>
<b>Índice Remissivo .....</b>	<b>775</b>