

# IMPACTO DA IMUNOLOGIA NA MEDICINA CONTEMPORÂNEA

MACHADO CAETANO

Departamento de Imunologia. Faculdade de Ciências Médicas. Lisboa.

Os conceitos da Imunologia<sup>1</sup> são muito antigos e derivam fundamentalmente do estudo da resistência à infecção. Já muito antes da descoberta dos microorganismos se sabia que a cura duma infecção se acompanhava de resistência à re-infecção.

É clássico recordar a profilaxia da varíola já 1000 anos a.C. e que os chineses a partir do século XI usavam escaras variolicas, por via intradérmica, para preservar a beleza das filhas.

A Imunologia clássica precedeu a Bacteriologia, vindo depois a beneficiar largamente desta ciência com quem esteve intimamente associada muitos anos.

Foi Edward Jenner que, em 1798, usando crostas de varíola bovina na profilaxia da varíola humana, deu o primeiro passo científico na Imunologia. Seguiram-se depois os trabalhos de Koch (1880) com a descoberta da hipersensibilidade retardada na tuberculose e de Louis Pasteur (1881) intensificando o desenvolvimento da imunização preventiva.

Confundidas ainda com a Bacteriologia, surgem uma série de descobertas históricas: as toxinas bacterianas (Roux e Yersin, 1885), as antitoxinas (Von Behring e Kitasato, 1890), a alexina — complemento (Buchner 1893), a lise imunológica por anticorpo e complemento (Pfeiffer e Bordet, 1894), os testes de aglutinação bacteriana (Durham e Von Gruber, 1896), o teste diagnóstico para a febre tifóide (Widal, 1896), etc.

Na entrada do século XX surgem os grandes debates sobre as Teorias humoral e celular da defesa, que tinham como chefes de fila Paul Erlich — teoria humoral da formação dos anticorpos e Elie Metchnikoff — teoria celular da imunidade. O debate, que se arrastou entre 1900 e 1944, foi útil porque incentivou investigações cuidadosas nas 2 vias, que viriam a confirmar-se como complementares e não antagonicas.

Um novo sobressalto histórico, que abriu as portas da nova era da imunologia, pode dizer-se que começou há cerca de 30 anos, quando JERNE, BURNET e MEDAWAR definiram as teorias da selecção clonal, e da tolerância do Próprio (self). Com um verdadeiro substrato anatomo fisiológico, altamente dinâmico e intrincado, define-se o Sistema Imunitário e alicerça-se uma nova ciência biológica independente que se tornaria a mais interdisciplinar das ciências médicas. Descreveu-se o Sistema Imunitário com os seus órgãos linfoides primários e secundários; os linfócitos T e B como células de defesa específica: o sistema coadjuvante mononuclear fagocítico (SMF) movel (polinucleares e monócitos) e fixo (sistema reticulo endotelial - SRE) como sistema de defesa inespecífico, intimamente associado nas suas funções ao sistema específico, descrevem-se em detalhe os sistemas de amplificação biológica (complemento, cininas, coagulação, fibrinólise) e as suas relações com a resposta imunitária (RI) *específica*, descreveu-se a estrutura das imunoglobulinas (Ig) e suas funções, classifica-se a interpenetração fisiológica e fisiopatológica das relações entre o macrófago (MO) e os linfócitos T e B, descrevem-se os mediadores solúveis linfocitários e macrófágicos (linfocinas e monocinas), as subpopulações T (auxiliadora-T<sub>H</sub> supressora-T<sub>s</sub>,

assassina T<sub>k</sub> e da hipersensibilidade retardada T<sub>DTH</sub>), definem-se os marcadores de superfície para as diferentes subpopulações, analisam-se os fenómenos base da RI específica — a activação, proliferação e diferenciação linfocitária, a acção dos mitogénios, a origem genética da diversidade dos anticorpos (Ac), aprofundam-se os estudos sobre a tolerância do Próprio, descrevem-se as bases genéticas da individualidade biológica — o complexo maior de histocompatibilidade (MHC) e a sua importância na imunocompetência, na restrição da RI, na susceptibilidade à doença e, dum modo mais lato, na conservação do indivíduo e da espécie, desenvolvem-se os conhecimentos sobre a regulação da RI e consequentemente sobre a imunomodulação humoral e celular por via biológica e farmacológica, progredem os estudos imunogenéticos que conduzem à clonagem e estudo sequencial do DNA, aprofundam-se os conhecimentos da estrutura dos Ac e as bases genéticas da sua formação, compreende-se melhor a teoria da rede de Jerne, criam-se os primeiros hibridomas e produzem-se os primeiros Ac monoclonais «in vitro», ao mesmo tempo que avançam os processos de manipulação celular com a produção de hibridomas T e produção de factores de crescimento, e se dão os primeiros passos especificamente dirigidos na imunomodulação biológica, humoral e celular.

É evidente que o impacto destes conhecimentos se fez em todas as ciências biológicas básicas, particularmente na Bioquímica, Genética, Virulogia, Fisiologia, Biologia, Embriologia, Citologia, Histologia e até Anatomia, fora as ciências biológicas aplicadas das quais se destacam as Ciências Médicas.

Outras áreas foram também beneficiadas, havendo que citá-las, ainda que não estejam implicadas no contexto desta lição. Refiro-me à Agricultura, à Indústria, à Sociologia, à Antropologia, às Ciências Naturais em geral e à própria Filosofia.

## A defesa do Próprio

Pode dizer-se que existe uma *natureza* Própria (self) em cada um de nós, que é talhada à medida do património genético que herdamos dos nossos progenitores. Esta individualidade biológica — inexistente entre gémeos homozigóticos — é dependente duma série de loci localizados em diferentes cromossomas, e entre os quais se destacam os que constituem o complexo maior de histocompatibilidade (MHC). Este perfil genético de cada um, objectiva-se nos marcados antigénicos celulares, que definem o nosso mapa de identidade antigénica. Dele dependem em última análise múltiplos aspectos biológicos que se iniciam na compatibilidade ou incompatibilidade feto-materna, passam pela susceptibilidade e resistência aos agressores externos (microorganismos, agentes cancerígenos, etc) determinam o nosso *índice* de saúde e condicionam a nossa sobrevivência, quíçá a determinação da nossa morte.

O impacto dos conhecimentos nesta área projecta-se fundamentalmente no estudo das imunodeficiências, patologia infecciosa, parasitária, tumoral e ainda na transplantação de tecidos e órgãos que abordaremos no final da nossa lição.

## Imunodeficiências

Os defeitos congénitos do SI são, como Robert Good afirmou — *verdadeiras experiências da natureza* e o seu estudo permitiu passos fundamentais no início da *engenharia celular*. De facto, a ausência congénita duma linha celular, dum gene, dum enzima, permitiu estudos que levaram a avanços espectaculares no conhecimento da evolução ontogénica e filogénica do SI, da diferenciação das populações celulares e funções humoral e celular, da ecotaxia linfocitária. A fácil reprodutibilidade fisiológica da RI «in vitro» e a descoberta dos mitogénios e marcadores, veio contribuir decisivamente para clarificar a amálgama das D.I. com o consequente impacto destes conhecimentos e tecnologia utilizada em muitas outras ciências — Biologia, Embriologia, Histologia, Fisiologia, Genética, Bioquímica, Criobiologia, Farmacologia, Cirurgia de Transplantação, Clínica Médica e Cirúrgica.

Bastará citar como exemplo a importância que a transplantação de órgãos linfoides primários teve na afirmação da transplantação de medula óssea, hoje aplicada com êxito no tratamento das aplasias medulares, leucémias agudas e crónicas, linfomas e cancro metastáticos, hemoglobinopatias congénitas, oeritroblastopenias e agranulocitoses, trombastenia de Glanzman e osteopetrose congénita.

Relembremos ainda que pelos estudos da estrutura e síntese das moléculas de imunoglobulina se clarificaram aspectos fundamentais da síntese das proteínas, e doenças moleculares, clarificando-se mais correctamente as doenças imunoproliferativas e em particular as paraproteinemias. A repercussão fundamental fez-se sobretudo no controlo genético da síntese e secreção proteica, na regulação génica na clonagem do DNA e finalmente na produção de hibridomas, último passo de engenharia genética.

Pode dizer-se que nenhuma outra descoberta tem tal impacto nas Ciências Biológicas do século XX, como a fabricação do 1.º hibridoma por Kohler e Milstein em 1975. A fusão celular duma célula normal *imunizada* com um plasmócito de mieloma, viria a produzir um híbrido celular perpétuo, sintetizando infinitivamente o anticorpo monoclonal específico para o imunogénio inicial. A repercussão desta descoberta não pode ainda hoje vislumbrar-se em toda a dimensão. O impacto já se fez sentir em todas as ciências biológicas básicas e aplicadas e ainda na Indústria e na Agricultura. O Homem já conseguiu pela engenharia genética pôr o Mundo do invisível a trabalhar para si. A clonagem de DNA e a hibridação celular são hoje aplicadas a nível industrial na preparação de hormonas, enzimas, etc., solucionando muitos problemas médicos. A insulina e o interferão, são exemplos desta nova era que revolucionou toda a indústria farmacêutica e química. Os soros monoclonais permitem hoje uma caracterização celular certa, e daí o progresso na classificação das leucémias e linfomas e na terapêutica. Abriam-se perspectivas à imunomodulação dirigida, por Ac monoclonais anti-idiotipo que auxiliam ou suprimem especificamente uma determinada RI e às terapêuticas anti-tumorais por citostáticos imunoguidados, em que um liposoma *carregado* do citostático é dirigido especificamente ao seu alvo pelo Ac monoclonal acoplado.

Estes são alguns exemplos frisantes dum impacto que ressoará longos anos na Medicina Contemporânea.

## Doenças Infecciosas e Parasitárias

Apoiada pela moderna Microbiologia e Virulogia, a Imunologia avançou nos últimos decénios com as vacinas anti-polio, anti-rubéola, anti-sarampo, anti-cólera, anti-meningococos, anti-Hepatite B, projectando assim saúde e econo-

mia pelo Mundo. Não podemos esquecer que devemos à Imunologia a irradiação da primeira doença infecciosa na Terra — a varíola e que a ela outras se seguirão.

No entanto os estudos imunológicos ligados às doenças infecciosas vieram a ter particular importância em outras áreas da Medicina. Referimos-nos por exemplo às implicações virais na imunoproliferação e à definição nosológica de várias afecções. Pela caracterização imunológica de células infectadas com o vírus de Epstein-Barr foi possível definir as linfoproliferações benignas, malignas e intermédias e unir pela etiopatogénese afecções aparentemente independentes como a mononucleose infecciosa, o carcinoma nasofaríngeo e o linfoma de Burkitt.

Como contributo para a compreensão fisiopatológica de inúmeras afecções, bastará citar a descoberta do papel dos imunocomplexos com antigénio infeccioso, ou outro parasitário em grande número de nefropatias, pneumopatias, hepatopatias, vasculites, doenças oftalmológicas, neurológicas, etc. No aspecto epidemiológico, citemos o impacto da serologia dos vírus A, B e não A não B, a classificação dos diferentes vírus de gripe, o diagnóstico da rubéola e a profilaxia das suas embriopatias, etc.

Finalmente citaremos a importância da Imunologia na classificação das relações dos vírus oncogénicos com o Hospedeiro e as consequências fisiopatológicas da reactividade imunológica no quadro clínico, na evolução e prognóstico das doenças infecciosas — lepra, hepatite, doença neurológica viral, etc.

## Tumores

A Cancerologia beneficiou sem dúvida dum tremendo impacto com a evolução dos conhecimentos imunológicos. Concebe-se hoje que um tumor só se desenvolve num Hospedeiro quando as barreiras imunológicas de defesa são ultrapassadas.

Essa falência pode ser devida à incompetência imunológica do Hospedeiro (primária, ou secundária) ou ao mecanismo de escape de origem tumoral. A incidência aumentada de tumores no velho, na criança e nos deficientes imunológicos ou imunossuprimidos é esclarecedora. Poderemos dizer que há provas cabais da resposta imunitária em todos os cancros humanos, infelizmente muitas vezes deficiente para a versatilidade da sobrevivência das células tumorais. A Imunologia contribuiu para elucidar os mecanismos da carcinogénese, classificar os tumores por marcadores imunológicos, avaliar as relações Hospedeiro-Tumor, pesquisar os mecanismos de fuga tumorais e através de tecnologia de base humoral celular, contribuir no diagnóstico, prognóstico e terapêutica de grande número de doenças neoplásicas. Citemos a utilização do CEA e alfa-fetoproteína no diagnóstico e prognóstico das neoplasias do aparelho digestivo e fígado, o BCG, o C. «Parvum», o DNBC e o interferão na imunoterapia inespecífica e os anticorpos monoclonais e hibridomas celulares Tk na imunoterapia específica. Ainda que já atrás referidas, não podemos deixar de salientar a transplantação de medula óssea, hoje também utilizada após irradiação linfóide total, no tratamento dos doentes neoplásicos.

## Doenças por hipersensibilidade

Neste capítulo os conhecimentos imunológicos projectaram a sua colaboração a praticamente todas as especialidades médicas. A classificação fisiopatológica destes estados por Gell e Coombs<sup>1-4</sup> viria a ajudar a compreensão dos fenómenos em jogo. Todavia os 4 tipos principais de hiper-



que ultrapassaram a definição do *self* e se projectaram em tudo o que diz respeito à sobrevivência do indivíduo e da espécie. Assim partindo da Imunologia de Transplantação se progrediu na compreensão da resposta a microorganismos e tumores na definição fisiológica dos parâmetros implicados na lise duma célula infectada por um vírus ou duma neoplasia, na compreensão afim da tolerância a um tumor e a um enxerto.

Sem dúvida que os estudos sobre transplantação iluminaram o conhecimento sobre RI e sua regulação, heterogeneidade dos linfócitos, cooperação, teoria de rede, receptores e ainda as interrelações entre os mecanismos de defesa específicos e inespecíficos.

### Impacto da Transplantação na Medicina

A repercussão dos conhecimentos imunológicos atrás referidos e em particular do Complexo Maior de Histocompatibilidade (MHC) fez-se na Biologia, Genética, Bioquímica, Microbiologia, Embriologia, Ciências morfológicas, criobiologia com impacto no conhecimento da ontogenia e filogenia das espécies, hereditariedade, biologia comparada, antropologia, medicina geográfica, correntes migratórias e dum modo geral na História do Homem.

A descoberta do que reconhece e protege o Próprio, levou à compreensão dos mecanismos de defesa anti-infecciosa e anti-tumoral ao discernimento dos fenómenos e doenças de auto-imunidade, à definição da carta genética e fenotípica da individualidade, aos progressos na tipagem tecidual para transplantação e escolha do par dador/receptor, a mais perfeita exclusão da paternidade e finalmente à avaliação do condicionalismo genético à susceptibilidade e resistência aos agentes patogénicos e doenças.

Assim o impacto na Medicina e Cirurgia foi óbvio.

Ressaltam ainda ligados à transplantação o melhor conhecimento das relações fetomaternas, os progressos nefrológicos, cardiológicos, hepatológicos e pneumológicos, doenças do metabolismo e doutras especialidades médico cirúrgicas, sem falar no impacto no desenvolvimento de novas especialidades como a Biónica (ciência da construção de órgãos artificiais), da Criobiologia e Bancos de tecidos e órgãos.

Mas todo este impacto técnico científico ficaria vazio se a ele se não aliasse o conteúdo humanístico que deve ser parte integrante de quem se dedica à Ciência.

Em cada momento, há que reavaliar as descobertas científicas e encaminhá-las para o bem estar da Humanidade. No momento de pausa o cientista deve contemplar os benefícios humanos vindos da ciência como o artista contempla o seu quadro. Ao ver, observar e contemplar um quadro de

Picasso lembro para o exercício da Medicina a frase de EMILE BERNARD, em *Connaissance de l'Art — Ver é um acto visual, observar um acto do espírito e contemplar um acto da alma. Quem atinge o 3.º acto entra no domínio da Arte.*

Ao traçar o perfil do impacto da Imunologia na Medicina Contemporânea, desejei viajar convosco *contemplando*.

### REFERÊNCIAS

1. BIER, O. G.; SILVA, W. D.; GÖTZE, O and MOTA, I.: (1981). *Fundamentals of Immunology*. Springer - Verlag, New York.
2. CALNE, R. Y.: (1975). *Organ grafts. Current topics in Immunology series, n.º 4* (eds. J. Turk). Edward Arnold.
3. DAUSSET, J.: (1981). *HLA - 1982. Complexe majeur d'histocompatibilité de l'Homme*. (Eds. J. Dausset). Flammarion Med. Sci.
4. FESTENSTEIN, H. and DEMANT, P.: (1978). *HLA and HA2. Basic Immunogenetics. Biology and Clinical Relevance. Currents Topics in Immunology Series n.º 9* (Eds. Turk). Edward Arnold.
5. FONGEREAU, M. and DAUSSET, J.: (1980). *Immunology 80. Progress in Immunology IV* (eds. M. Fongerau and J. Dausset). Academic Press, London.
6. FUNDENBERG, H. H.; STITES, D. P.; CALDWELL, J. L. and WELLS, J. V.: (1980). *Basic & Clinical Immunology*. 3rd. Lange Medical Publications, Los Altos, California.
7. DORF, M. E.: (1981) *The Role of the Major Histocompatibility Complex in Immunobiology* (Eds. M.E. Dorf). John Wiley & Sons, Chichester.
8. GLENN, J. L. and FISCHER, T. J.: (1981) *Manual of Allergy and Immunology* (Eds. J. L. Glenn and Fischer T. J.). Little Brown and Cie, Boston.
9. IRVINE, J.: (1979) *Medical Immunology* (Eds. W. J. Irvine) Tevot Scientific Publ. Edingurg.
10. PARKER, C. W.: (1980) *Clinical Immunology I, II* (Eds. C. W. Parker). W. B. Saunders Cie, Philadelphia.
11. ROITT, I.: (1980) *Essential Immunology, 4th Ed.* (Blackwell Sc. Publ., Oxford.
12. *Transplantations Proceedings*. Vol XII. n.º 4, Dec. 1980, Grune & Stratton, New York.
13. VOLLER, A.; BARTLETT, A. and BIOWELL, D.: (1981) *Immunoassays for the 80s* (Eds. A. Voller, A. Bartlett and D. Bidwell). MPT Press, Lancaster, England.

Pedido de separatas: Machado Caetano  
Departamento de Imunologia  
Faculdade de Ciências Médicas  
Campo Mártires da Pátria  
1100 Lisboa. Portugal