



# DERIVA IMUNOLÓGICA:

a história natural dos linfócitos\*

NELSON M. VAZ\*\*, GUSTAVO C. RAMOS\*\*\*, KAY SAALFELD\*\*\*\* E JORGE MPODOZIS\*\*\*\*\*

**RESUMO** O surgimento do sistema imune na filogênese dos vertebrados mandibulados com sua vasta coleção de receptores linfocitários expressos de forma clonal é usualmente visto como um processo otimizado para a defesa do organismo. Há uma clara associação entre o neodarwinismo, a visão dominante na Biologia atual e a descrição usual da atividade imunológica, conhecida como imunidade adaptativa. Neste texto, sugerimos que toda uma nova abordagem à origem dos sistemas vivos, denominada por Maturana e Mpodozis deriva filogênica natural, aplicada à imunologia, pode substituir a explicação neodarwinista sobre a origem da atividade imunológica. Além disso, pelo emprego dos conceitos de tímpanos (spandrels) e de exaptação, criados por Gould e colaboradores, revemos dados da imunologia comparada e afirmamos que o sistema imune não se formou como um sistema otimizado para a defesa do organismo, mas pode ser visto como um tímpano (spandrel), uma consequência de processos que originalmente não estavam relacionados a interações do organismo com materiais estranhos. Afirmamos também que a inserção de linfócitos na dinâmica do organismo era necessária para contornar o potencial imunopatogênico de expansões clonais.

**PALAVRAS-CHAVE** Deriva natural. Imunologia. Exaptação.

## IMMUNOLOGICAL DRIFT: the natural history of lymphocytes

**ABSTRACT** The development of the immune system in the phylogeny of jawed vertebrates with its vast array of clonally expressed lymphocyte receptors is usually viewed as optimized for the defense of the organism. There is a clear association between Neo-Darwinism, the dominant view in current Biology, and the usual description of immunological activity as adaptive immunity. Here we suggest that a completely new approach to the origin of living systems, named by Maturana and Mpodozis as natural phylogenetic drift, when applied to immunology, may replace the usual Neo-Darwinian explanation of the origin of the immunological activity. In addition, using the concepts of spandrels and exaptation created by Gould and co-workers, we review data from comparative immunology and claim that the immune system was not formed as a system optimized for the defense of the organism, but rather may be viewed as a spandrel, a consequence of processes not originally linked to interactions with foreign materials. We also claim that the insertion of lymphocytes in the normal dynamics of cellular turnover was necessary to circumvent potential pathogenic effects of clonal expansions.

**KEYWORDS** Natural drift. Immunology. Exaptation.

\*Trechos deste manuscrito foram publicados em inglês em um periódico cuja publicação foi encerrada: Ramos, G. C., N. M. Vaz and K. Saalfeld (2006). "Wings for flying, lymphocytes for defence: Spandrels, exaptation and specific immunity". *Complexus* 3: 211-216.

\*\* Professor do Departamento de Bioquímica e Imunologia, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG)

E-mail: nvaz@icb.ufmg.br

\*\*\* Bolsista PDE/CNPq, Deutsches Zentrum für Herzinsuffizienz, Universitätsklinikum Würzburg

\*\*\*\* Professor do Departamento de Ecologia, Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC)

\*\*\*\*\* Professor Facultad de Ciencias, Departamento de Biología, Universidad de Chile

Recebido em 16/09/2014. Aprovado em 13/02/2015.

## Introdução

No século XX, uma maneira de ver sob a perspectiva do neodarwinismo se tornou tão forte que para muitos cientistas foi admitida como um fato e uma condição prioritária para o pensamento biológico. Essa maneira de ver, baseada em adaptações e funções, chamada por Gould de “o programa adaptacionista” (Gould and Lewontin, 1979; Gould and Vrba, 1982) guiou a condução da pesquisa e do ensino médico e biológico e orientou o desenvolvimento de vastas áreas de conhecimento. A Imunologia moderna é um bom exemplo dessa influência.

Na segunda metade do século XX, a Imunologia passou a ser baseada em conceitos neo-Darwinistas e a ser por eles corroborada, assim como também passou a corroborá-los. Nessa imunologia neo-Darwinista (Burnetiana), um chamado “sistema imune” dedicado à defesa do organismo é visto como um agregado de linfócitos que não podem reagir entre si nem com componentes do organismo. Essa abordagem foi muito importante na descrição de muitos fenômenos imunológicos, mas muitos outros aspectos permanecem não resolvidos.

Neste texto, defendemos que, devido à forte associação entre as teorias imunológicas e o neodarwinismo, alterações importantes no pensamento imunológico requerem o desenraizamento de seus fundamentos neodarwinistas. Nesse sentido, aplicamos à Imunologia conceitos e metáforas propostas por Gould e coautores, que contradizem o chamado “programa adaptacionista” (Gould and Lewontin, 1979; Gould and Vrba, 1982). Em substituição, propomos basear a Imunologia em outros princípios, desenvolvidos por Maturana e Mpodozis (1992; 2000), denominados Deriva Filogênica Natural. Essa reconstrução possibilita adotar programas de investigação baseados na estrutura e organização dos sistemas vivos, em lugar de suas funções ou de sua capacidade para competir.

## O programa adaptacionista

O “programa adaptacionista” admite que o organismo, em suas mudanças, segue as mudanças do meio e confere certa “onipotência” à seleção natural, considerando-a causa direta de praticamente todas as formas, funções e comportamentos orgânicos. O organismo passa a ser compreendido e estudado como um conjunto de estruturas individualizadas (características), cada uma delas otimizada pela seleção natural ao desempenho de uma função específica (Gould and Lewontin, 1979). Essa visão teleológica preocupa-se em compreender a função das características biológicas, ou seja, tornou-se funcionalista. Nessa maneira de ver, a estrutura e a organização dos sistemas tornaram-se questões secundárias.

Em um questionamento desse programa adaptacionista, Gould e coautores introduziram dois novos conceitos – tímpanos (spandrels) (Gould e Lewontin, 1979) e exaptação – para indicar “características que são úteis em consequência de sua estrutura e organização interna, não por um processo otimizador de seleção natural” (Gould e Vrba, 1982). Um exemplo nítido de exaptação é a relação entre penas, asas e o voo. Essas estruturas sempre foram tidas como adaptadas para o voo das aves e, de fato, não há dúvidas de que elas possibilitam o voo. No entanto, uma vez que as penas já estavam presentes em pequenos dinossauros terópodos, possivelmente úteis no isolamento térmico, tais estruturas não podem mais ser consideradas como adaptações para o voo (Flank, 1998). A relação entre asas e o voo em insetos parece também ter sido exaptada de insetos que se deslocam sobre superfícies líquidas (Marden, et al., 2000). A importância desse conceito de exaptação está em mostrar que o programa adaptacionista pode explicar alguns padrões evolutivos, mas não é nem suficiente nem necessário para a compreensão do processo evolutivo (O’Grady, 1984).

Ao serem gerados em um processo que inclui recombinação de segmentos gênicos e mutações somáticas, com seu suceder aleatório e, em seguida, ativados por antígenos externos ao corpo (imunidade), ou inibidos (suprimidos, regulados) pelo contato com componentes do corpo (tolerância), os linfócitos que passam a compor o “sistema imune” não podem lhe dar forma (organização) e se tornam um ponto passivo de encontro de forças externas, que estão além de seu controle. O mesmo pode ser dito em relação à seleção natural (El Hani and Emmeche, 2000).

A Teoria Sintética da Evolução (o neodarwinismo) é hoje considerada pela maioria dos cientistas um fato consumado e a única maneira de conceber a evolução. Entretanto, essa teoria apresenta sérios problemas porque, de certa forma, em sua origem, deixou de fora a Biologia do Desenvolvimento e a Ecologia e se desenvolveu apoiada quase exclusivamente na Genética, negligenciando assim importantes processos biológicos. Seria demasiado superficial (e quixotesco) tecer em poucos parágrafos a crítica a uma teoria que foi tão onipresente e importante para a biologia por mais de 150 anos. Essas críticas podem ser encontradas, no entanto, em diversos artigos acadêmicos, hoje seminais (Gould e Lewontin, 1979; Gould e Vrba, 1982; Kimura, 1969), e em livros – antigos (Piaget, 1976) e recentes (Pigliucci and Müller, 2010). Nesse contexto, cabe mencionar um recente encontro de biologia evolutiva realizado em Altenberg, onde renomados pesquisadores declararam “independência ao neodarwinismo” na medida em que propunham diferentes caminhos explicativos para abordagens evolutivas (Pigliucci and Müller, 2010). Esse encontro foi considerado tão revolucionário que passou a ser chamado de Woodstock da evolução. Neste breve ensaio, discutimos apenas alguns conceitos propostos pelo paleontologista S. J. Gould e colaboradores na década de 70, que ajudam a inverter a lógica neodarwinista e a trocar perguntas finalistas baseadas na função (um resultado do processo evolutivo) por perguntas baseadas na história de construção dos organismos.

## *Gould: os tímpanos (spandrels) da Catedral de São Marcos e a exaptação*

Em um texto hoje clássico, Gould e Lewontin (1979) usaram um exemplo da arquitetura para defender a preponderância de características estruturais sobre interpretações funcionais, que pode ser útil em discussões biológicas. Tomaram como exemplo de suas ideias os tímpanos (spandrels) da Catedral de São Marco, em Veneza. O vão central dessa catedral apresenta desenhos em mosaicos sobre estruturas em forma de triângulo invertido, desenhos tão elaborados e harmoniosos que nos levam a observá-los como a causa central da arquitetura à sua volta. Entretanto, isso inverte a compreensão apropriada dos fatos. Construir grandes espaços triangulares para a elaboração dos mosaicos não foi a

intenção primária durante a construção da Basílica. Os tímpanos (spandrels) surgiram em razão de outra decisão arquitetônica: montar uma cúpula sobre quatro entradas com bordas em forma de arco. Uma vez feita tal escolha, surgiram consequências arquitetônicas inevitáveis: as quatro estruturas em forma de triângulo invertido. Foi sobre tais estruturas, surgidas *a posteriori*, que os mosaicos foram pintados. Na arquitetura e nas artes, essas estruturas são denominadas tímpanos (spandrels) e são definidas como um espaço triangular deixado quando uma figura curva e uma fronteira retangular se interseccionam. Ou seja, uma estrutura que surge como consequência de estruturas arquitetônicas anteriores e não como intenção primária. Gould e Lewontin (1979) sugerem que os tímpanos (spandrels) podem ser usados como metáforas de estruturas biológicas, algo que “projeta as propriedades físicas – forma, posição, constituição e número – que devem surgir como consequências inevitáveis de razões primárias ou alterações em estruturas complexas”.

**A Teoria Sintética da Evolução (o neodarwinismo) é considerada pela maioria dos cientistas um fato consumado e a única maneira de conceber a evolução.**

Alguns anos mais tarde, Gould e Vrba (1982) propuseram um outro conceito em biologia evolutiva – exaptação – vinculado ao exemplo dos tímpanos (spandrels) que promove uma reavaliação do termo “adaptação”. Argumentaram que o termo “adaptação” tem uma conotação claramente teleológica: ad + aptus – na direção de uma competência. Na perspectiva neodarwinista, a teleologia se explica pelas pressões seletivas que guiam a evolução no sentido de organismos mais aptos. Entretanto, ver cada característica útil como “adaptada” reforça o programa adaptacionista e dificulta a consideração de outras possibilidades. Gould and Vrba (1982) separaram “adaptação” – aquelas características criadas pela seleção para uma dada função – da exaptação – aquelas características não criadas pela seleção, mas que se tornam úteis pelos seus efeitos. A principal implicação do termo exaptação é que, se a utilidade de uma característica é um mero efeito (consequência), então, não é adequado atribuir sua origem à sua função.

Maturana and Mpodozis (1992; 2000) seguem uma abordagem muito diferente da de Gould, mas são também cuidadosos em não confundir os resultados (os efeitos, as consequências) que derivam da operação de um mecanismo com o próprio mecanismo que os gerou. Gould e Vrba separam adaptações de exaptações como duas visões diferen-

tes de mundo, e essa proposta foi inserida no contexto da morfologia evolutiva porque eram ambos paleontologistas. Mas a distinção entre os dois conceitos é útil para todas as áreas de discussão biológica, incluindo a Imunologia, que é o tema de nosso texto.

De acordo com Gould (1997), a diferença entre uma característica adaptativa e uma exaptativa pode ser feita de duas maneiras: a primeira é conhecer a ordem histórica de emergência de uma certa característica e então indagar se sua função atual surgiu junto com essa origem, história, ou *a posteriori*. Uma utilidade *a posteriori* assinala uma exaptação. Uma maneira mais fácil, porém, inferencial, é baseada no registro fóssil, em um contexto filogenético.

## *Imunologia comparada*

Na Imunologia comparada, considera-se como pontos críticos da evolução do sistema imunológico o surgimento conjunto do complexo principal de histocompatibilidade (MHC), dos receptores de células T (TCRs), das imunoglobulinas (Ig), e ainda dos elementos que possibilitam o processo de diversificação destes receptores (Khalturin, et al., 2004). Tanto os receptores de linfócitos B (as imunoglobulinas) quanto os receptores de células T (TCR) passam por um processo somático característico de rearranjo gênico, responsável pela geração da diversidade de receptores. Esse processo de rearranjo inclui a união de dois ou três distintos elementos gênicos, que transcrevem as regiões: variável (V), junção (J) e diversidade (D). Nesse processo podem ocorrer variações no ponto exato de secção dos elementos gênicos, gerando parte da variabilidade. Trata-se de um processo ainda associado com a adição de nucleotídeos extras nas junções dos elementos gênicos, produzindo o que é chamado de região N. Os processos de rearranjo genéticos e mutações pontuais apresentam um potencial combinatório para produzir uma imensa diversidade de receptores (Bartl, et al., 2002).

Durante o processo de rearranjo dos elementos gênicos, duas recombinases denominadas genes ativadores de recombinação – RAG (RAG1 e RAG2) – desempenham um papel crucial. Essas duas enzimas foram encontradas inicialmente apenas nos vertebrados mandibulados, e seu surgimento coincide com o surgimento do sistema imune (ou imunidade adaptativa). Buscado, durante muito tempo, em linhagens de animais ancestrais, um processo evolutivo lento, gradual e direcionado (adaptativo)

para essa função de recombinação nunca foi encontrado. Parece estabelecido que o surgimento desses genes se deu por um processo de transmissão horizontal – diretamente do genoma de um vírus ou micro-organismo para o genoma de um animal multicelular ancestral (Schatz, 2004). Os principais indícios que corroboram essa hipótese são:

1. com a exceção surpreendente de sua presença em ouriços do mar (Fugmann et al., 2006), que, apesar disso, não formam linfócitos, jamais foram encontradas moléculas com boa homologia para RAG1 e RAG2 em nenhum outro organismo multicelular, além dos vertebrados mandibulados;
2. foi estabelecida alta homologia entre RAG1 e RAG2, respectivamente, com integrases e com “fatores de integração ao hospedeiro” de micro-organismos;
3. o segmento espaçador entre os genes RAG1 e RAG2 apresenta pedaços de retrotransposons; e
4. construções de RAG1 e RAG2 demonstraram atividade de transposon na transfecção de células de mamíferos (Marchalonis, et al., 2002).

Esses dados possibilitam supor que a evolução do processo de diversificação dos principais receptores do sistema imune tem um caráter exaptativo; que esses genes inicialmente não foram adaptados para otimizar um possível mecanismo de defesa do hospedeiro e que esses elementos surgiram e evoluíram em um contexto diferente; possivelmente tais genes existiam em um vírus ou micro-organismos, como participantes de processos não imunológicos, como a integração do DNA viral ao DNA de outra célula (que é uma forma de junção de elementos gênicos). Em um momento pontual e fortuito, esse gene foi integrado ao genoma de um vertebrado mandibulado (um peixe ancestral) e se tornou parte da evolução de seu genoma (Herrin and Cooper, 2010).

A transferência horizontal de genes, uma forma não direcionada de evolução, é um fenômeno mais geral, o que levou Brosius (1999) a afirmar: “Os genomas foram formados por um bombardeamento maciço com retroelementos e retroseqüências”. Entre as muitas características adquiridas por transferência horizontal de genes, talvez o exemplo mais dramático seja a sincitina, um mediador importante da morfogênese da placenta dos mamíferos, que foi identificada como a proteína do envelope de um retrovírus (Mi, et al., 2000). Portanto, é importante enfatizar a ausência de processos direcionados por pressões seletivas para a geração de um repertório diversificado de receptores de defesa.

Outra questão bastante curiosa refere-se à regulação da expressão dos genes RAG. O gene responsável pela ativação dessas recombinases já estava presente em ciclostomados, o grupo ancestral mais próximo dos organismos que receberam os genes microbianos (Dong, et al., 2004). A não ser que se admita que esses genes já estivessem lá “prevendo e esperando” a inserção de um gene viral, parece bastante claro que a alça de ativação gênica dessas recombinases também representa um fenômeno exaptativo sem a direcionalidade usualmente imaginada.

Essa exaptação de uma integrase viral para uma recombinase em vertebrados parece coincidir com um período importante da evolução do sistema imunológico. O surgimento da chamada imunidade adaptativa é uma etapa evolutiva intrigante porque, em lugar de uma evolução tipicamente lenta e gradual, ela surgiu como um “big bang” (Schluter et al., 1999). Nas palavras de Schluter et al. (1999 apud Bartl et al., 2002), “[...] parece que a imunidade adaptativa desenvolveu-se como uma explosão, ou, toda de uma só vez, em um ancestral dos vertebrados mandibulados, com todos os componentes surgindo do nada.”

Esse seria um caso em que a evolução agiu rapidamente por meio de múltiplos precursores envolvidos em processos não relacionados à defesa imunológica.

Essa emergência súbita, assim como muitos dados da imunologia comparada, parece demonstrar dois aspectos: o primeiro, já citado, são as sugestões de uma condição exaptativa; o segundo é o fato de esse processo evolutivo constituir um exemplo perfeito do equilíbrio pontuado de Eldredge and Gould (1972).

Para argumentar em favor desse equilíbrio pontuado na gênese do sistema imunológico, é necessário atentar para as escalas de tempo em que esses processos ocorreram. Há aproximadamente 525 milhões de anos surgiram os primeiros Craniata (antigamente Vertebrata), organismos que não apresentavam nem linfócitos, nem nenhum outro componente funcional da chamada imunidade adaptativa (Khalturin, et al., 2004). Há aproximadamente 438 milhões de anos, houve uma divisão de clados, separando os amandibulados (Agnatha) dos mandibulados (Gnatostomata). Representantes vivos de Agnatha são as lampreias, atualmente muito utilizadas em estudos de imunologia comparada, já que não apresentam um sistema imunológico (ou imunidade adquirida) (Herrin and Cooper, 2010). Por sua vez, os representantes vivos dos mandibulados são todos os peixes cartilaginosos (tubarões, raias e quimeras), todos os peixes ósseos e de-

mais grupos de tetrápodos que evoluíram desses peixes. Todos os vertebrados mandibulados exibem um sistema imunológico completo. Por isso, admite-se que esse sistema surgiu em um ponto após a separação entre amandibulados e mandibulados. E, ainda, como esse sistema está presente tanto em peixes cartilagosos quanto em peixes ósseos, admite-se ainda que tenha surgido antes dessa divergência cartilagosos/ósseos. É nesse ponto que reside a curiosidade: o período entre a formação de mandíbulas e a separação entre peixes ósseos e cartilagosos é tão curto no registro fóssil que ainda hoje há dúvidas sobre quem surgiu primeiro, se os peixes ósseos ou cartilagosos (ambos aparecem juntos no registro fóssil) (Pough 1999). Ou seja, a exemplo do surgimento da notocorda, das vértebras e mandíbulas, o surgimento do sistema imunológico também foi extremamente rápido no tempo geológico (pontual) e sem apresentar formas intermediárias. Além disso, uma vez tendo surgido, esse sistema permaneceu desde então (aproximadamente 438 milhões de anos) praticamente inalterado, o que corresponde ao período de estase na Teoria do Equilíbrio Pontuado (Eldredge and Gould, 1972).

A proposta deste texto não é estudar com profundidade os aspectos da evolução do sistema linfocitário, mas mostrar que essa evolução não parece ter seguido uma lógica neodarwinista, o que faz inviabilizar a ideia de um sistema otimizado para a função de defesa do organismo. A proposta de um surgimento exaptativo (não direcionado) do processo de diversificação de imunoglobulinas e TCRs implica ver a defesa imunológica como uma consequência de algo diferente (uma exaptação) e corrobora também a teoria do equilíbrio pontuado. Rinkevich (2004), embora defenda argumentos diferentes, também refuta a ideia de uma filogênese para a detecção de patógenos.

Há outros exemplos de componentes do sistema imune que participavam previamente de outros processos fisiológicos e que podem ser exemplos de exaptação. As glicoproteínas do MHC parecem ter originado também de contextos não imunológicos, originados de chaperonas (Bartl, et al., 2002); as desoxinucleotidil transferases terminais (TdT), que também participam do processo diversificação dos receptores imunológicos, apresentam alta similaridade com outras enzimas de reparo de DNA (Bartl, et al., 2002).

A via Toll/NF- $\kappa$ B está envolvida no desenvolvimento embrionário de diversas espécies (e.g. *Drosophila* e *Xenopus*). Portanto, obviamente tem relações com ligantes endógenos (Han, et al., 2000). Esse é um exemplo importante, pois inicialmente acreditava-se que se tratava de receptores evoluídos para reconhecerem padrões molecu-

lares associados a patógenos (Sandor and Buc, 2005). Observações posteriores identificaram ligantes endógenos para esses receptores, como proteínas de choque-térmico (heat-shock proteins HSPs).

## *Metchnikoff novamente*

A ideia de uma origem não voltada para a defesa do corpo estava presente nos anos iniciais do surgimento da Imunologia. Metchnikoff, conhecido pela Teoria Celular da Imunidade, na verdade, preocupava-se com questões mais amplas que a defesa imunológica. Envolvido em um contexto filogenético, Metchnikoff acreditava em uma ligação entre a atividade imunológica e outras atividades biológicas, assim como a nutrição e o desenvolvimento. Ao estudar a atividade imunológica nesse contexto, Metchnikoff descrevera a fagocitose como uma “adaptação” de mecanismos de nutrição pré-existentes em organismos mais ancestrais, o que significa uma exaptação desses mecanismos (Tauber, 2000). A fagocitose de células apoptóticas é atualmente reconhecida como um mecanismo indispensável do desenvolvimento embrionário, assim como o do viver adulto (Franc et al., 1996). Esses exemplos podem ser interpretados como instâncias de exaptação.

Em resumo, há uma série de eventos exaptativos na evolução da atividade imunológica que não apoiam a ideia de um sistema gradualmente adaptado para funções defensivas do organismo – a imunidade adaptativa. Portanto, é enganador apresentar a defesa anti-infecciosa atual como a razão principal que deu origem ao sistema imune na evolução. No entanto, no cenário usual, surge a pergunta: se a função do sistema imune não é a defesa do corpo, qual seria, então, essa função?

Nas seções seguintes, argumentaremos que a busca de funções não é útil ao entendimento da organização de um sistema. A importância do termo exaptação está em abrir novas avenidas de questionamento. Um sistema exaptado não tem funções: há efeitos – biologicamente úteis – mas que derivam de sua organização. No programa adaptacionista, que se preocupa principalmente com funções, compreender a organização e a estrutura de um sistema se torna um problema secundário.

Esses conceitos introduzidos por Gould são ótimas críticas ao programa adaptacionista, mas não configuram uma teoria alternativa. Somos favoráveis a uma abor-

dagem em que os autores dizem que a seleção natural é uma consequência – e não um mecanismo – do processo evolutivo (Maturana e Mpodozis, 1992; 2000). Encontramos nessa abordagem, denominada Deriva Filogênica Natural, uma compreensão profunda do viver sob uma perspectiva sistêmica e histórica que tem profundas consequências para o entendimento da imunologia. Na sequência deste texto, mencionaremos brevemente como o pensamento evolutivo tradicional influenciou o desenvolvimento da imunologia. Também será possível constatar que novas discussões biológicas implicam revisões em nossos conceitos imunológicos. O leitor interessado poderá encontrar essas discussões expandidas em um pequeno livro que publicamos recentemente em colaboração com Jorge Mpodozis (Vaz, Mpodozis, Ramos, Botelho, 2011).

Portanto, é enganador apresentar a defesa anti-infecciosa atual como a razão principal que deu origem ao sistema imune na evolução.

## *A Teoria de Seleção Clonal da imunidade e o neodarwinismo*

A Imunologia é um exemplo notável de como um segmento importante do conhecimento biomédico pode ser dominado pelo programa adaptacionista e como isso pode limitar a compreensão de muitos fenômenos e da própria natureza da atividade imunológica.

Burnet (1959) propôs uma teoria que modificava e preenchia lacunas importantes em uma teoria anterior, de Jerne (1955), que falava em uma origem espontânea dos anticorpos. Burnet considerou os linfócitos a origem celular dos “anticorpos naturais”; propôs uma estrutura clonal (uma célula - um anticorpo) e ressaltou a importância de um fenômeno caracterizado pouco antes, conhecido como “tolerância imunológica específica” (Billingham, Brent and Medawar, 1953). Com esse gesto de Burnet, cada anticorpo virava uma célula (um linfócito), de forma análoga ao que Morgan fizera com os genes arrumados em cromossomas, concentrando todo um processo (a ação gênica) em uma molécula (o gene).

Com o conceito de autotolerância (self/nonself discrimination), que volta a reatividade imunológica exclusivamente para materiais externos ao corpo (antígenos) e

impede a interação de linfócitos entre si e com o organismo, a teoria clonal de Burnet estava blindada contra teorias sistêmicas, para as quais a conexão entre os componentes é uma condição *sine qua non* para o surgimento do sistema.

No meio século de intensa pesquisa em imunologia que se seguiu, muitas contradições foram encontradas na interpretação agressiva e monocausal da atividade imunológica. Os aspectos mais importantes falavam contra uma origem aleatória da atividade imunológica, começando pelo controle genético da imunogenicidade (Benacerraf & McDevitt, 1972), passando, em seguida, pelo envolvimento do MHC que conduziu ao esclarecimento de mecanismos de atuação de linfócitos T (Lanzavecchia, 1985; Ada, 1994). A teoria da rede idiótípica (Jerne, 1974), um primeiro passo na direção de teorias sistêmicas era muito incompleta e foi entendida como a produção de antianticorpos com efeitos reguladores de respostas imunes. Seus aspectos mais importantes (Eigen-behaviour, imagens internas, etc.) foram negligenciados, e a teoria foi esquecida (Eichmann, 2008).

Embora sem romper com o neodarwinismo, Coutinho e colaboradores nos anos 1980-90 produziram uma avalanche de dados incompatíveis com a teoria clonal, contradizendo a interpretação original de Medawar sobre a natureza da tolerância imunológica (Bandeira et al., 1989). Dos laboratórios do Institute Pasteur, em Paris, liderados por Avrameas e Coutinho, surgiram as primeiras caracterizações de “padrões” ou perfis de reatividade em imunoglobulinas naturais, mais tarde imensamente expandidas por Cohen e colaboradores, em Israel (Avrameas, 1991; Nóbrega et al., 2002; Cohen, 2013; 2014). Igualmente incompatíveis com a teoria clonal, dados sobre a chamada “tolerância oral” mostraram que: (a) animais adultos são facilmente tolerizáveis (a alimentos) por uma via fisiológica (Vaz et al., 1997); (b) a “tolerância” não é uma inibição, e sim uma estabilização da reatividade específica (Verdolin et al., 2001), e a injeção de antígenos tolerados desencadeia fenômenos anti-inflamatórios importantes (Carvalho et al., 2007).

Na imunidade “adaptativa”, a seleção clonal equivale à seleção natural, isto é, linfócitos representam organismos, e a atividade imunológica é vista como um exemplo dos mecanismos evolutivos durante a vida de um único organismo. Nesse modo de ver, a própria atividade imunológica valida a teoria evolutiva.

## O fechamento operacional do sistema imune

Poucos anos após a proposta de Jerne sobre uma rede idiotípica conectando os anticorpos, Jerne, (1974), Vaz e Varela (1978) propuseram que a conectividade entre linfócitos “se fecha sobre si mesma”<sup>1</sup>. Essa noção de um “fechamento” da organização deriva diretamente da definição de sistemas com base nas ideias de Maturana (Maturana and Varela, 1980; 1987; Maturana, 2002; Maturana and Poerksen, 2004). Vaz e co-autores ressaltam que o meio em que o sistema imune opera é o organismo do qual ele é um componente; portanto, o meio-externo é um metameio inacessível aos linfócitos. Para o sistema imune nada é estranho, não existe dentro nem fora – a discriminação entre próprio e estranho torna-se um pseudoproblema.

1. Neste fechamento, importam não apenas a conectividade idiotípica, mas também outras formas de conectividade (Vaz and Faria, 1990).

Aceitar que isso se passa implica aceitar que existe uma atividade imunológica sadia e fisiológica que, embora influenciada pela presença de antígenos, pode se dar na ausência total de antígenos. Esse é um ponto importante que tem sido estudado, por exemplo, em camundongos isentos de germes (germfree) e mesmo animais “isentos de antígenos” (germfree alimentados com dietas “elementais”, isentas de macromoléculas).

Embora demonstrem defeitos na linfopoiese

e uma síntese deficiente de IgG e IgA, os

animais mantêm um nível normal de IgM

(Hashimoto et al., 1978; Bos et al., 1986). As IgM

de animais criados em condições “isentas de antígenos”

desenvolvem o mesmo perfil de reatividade com misturas complexas de antígeno que o de animais criados em condições SPF (Specific Pathogen Free), próximas às convencionais. Isso sugere que a síntese de IgM prossegue de forma essencialmente independente da presença de antígenos externos (Haury, et al. 1997).

Ao considerar a abundância de evidências atuais sobre uma autorreatividade fisiológica, Parnes (2004) também nos alerta de que um novo entendimento sobre as doenças autoimunes e seu tratamento é mandatário. Se a autoimunidade patogênica não resulta de uma autorreatividade espúria – uma reatividade que se desviou de alvos que deveriam ser externos – seu tratamento por imunossupressão – destruição indiscriminada de linfócitos – é evidentemente inadequado.

Para o sistema imune nada é estranho, não existe dentro nem fora – a discriminação entre próprio e estranho torna-se um pseudoproblema.

## Todas as doenças, ou nenhuma

A imunologia não nasceu do estudo de plantas e animais, como a genética ou a bioquímica. Nasceu do estudo das doenças. A evolução das ideias na imunologia como uma ciência “biomédica” está na fonte de suas contradições, porque seu lado biológico se expandiu sob a influência de seu lado médico. Isso introduziu um poderoso viés antropomórfico (cognitivo) que transfere a responsabilidade de uma suposta “defesa” do corpo contra “germes” para células (como fagócitos e linfócitos) e moléculas (como anticorpos) que, obviamente, são destituídas de qualquer intencionalidade e não “reconhecem” ou não têm “memória” de coisa alguma.

Neste ensaio, propomos uma interpretação completamente diferente, mas ainda condizente com a avalanche de dados experimentais obtidos desde a segunda metade do século vinte e que tem seu fulcro em dois eventos revolucionários na imunologia experimental.

O primeiro evento se deu nos “anos dourados” da imunologia, entre 1953 e 1959, quando surgiram os conceitos e as teorias que daí em diante guiariam seu desenvolvimento. Trata-se da caracterização da chamada “tolerância” imunológica na rejeição de enxertos de pele por Medawar e colaboradores, entendida como a supressão (inibição) de repostas imunes específicas (Billingham, Brent and Medawar, 1953). Além de ser um mau termo, tolerância é um termo inadequado, uma negação protelada. A “tolerância” não é uma inibição, mas uma estabilização robusta da atividade específica (Verdolin et al., 2001). Isso faz uma enorme diferença conceitual, porque entender que o corpo estabiliza a dinâmica imunológica que mantém com seus próprios componentes não é negar que tais interações existam.

O segundo evento, como vimos, é mais recente e tem a ver como a filogênese da atividade imunológica chamada recombinatória ou adaptativa, surgida “subitamente” nos vertebrados mandibulados, conhecida como o big-bang imunológico (Schluter et al., 1999). A origem dos linfócitos nesse processo é atribuída à aquisição de um transposon de origem provavelmente viral. Em tempo geológico muito curto, surgiu um processo muito complexo – a imunidade adaptativa. Sem comentar detalhes desse processo, digamos apenas que ele resultou da emergência de linfócitos como uma célula *sui generis*, com um grande potencial patogênico. Na visão “clonal”, segundo a

teoria que domina o pensamento imunológico há meio século, os linfócitos surgem em um processo que gera uma enorme diversidade, supostamente necessária para lidar com uma diversidade equivalente de materiais estranhos (imunogênicos) que o organismo encontra em seu viver e do qual precisa se defender. Cada linfócito surge com um receptor original (seu receptor clonal, BCR ou TCR), recém-inventado por meio de processos que embaralham segmentos gênicos, possibilitados (ou impostos) pela ação do transposon de origem viral. O resultado é o surgimento de uma célula que, ao contrário de todas as outras células do organismo, expressa um receptor que não tem um alvo definido no organismo. Vamos agora unir em um só argumento os significados da tolerância imunológica e da imunopatologia.

O aspecto mais importante da tolerância é a ideia de “horror autotóxico”, criada por Ehrlich nos anos fundadores para mostrar que o corpo não reage imunologicamente (tem uma repulsa, um horror) aos seus próprios componentes. Burnet transformou essa ideia na “autotolerância” ou “tolerância natural”, um processo supostamente necessário para desviar o potencial patogênico dos linfócitos dos tecidos do próprio corpo<sup>2</sup>. Mesmo assim, persiste ainda uma patologia na ação dos linfócitos – conhecida como “imunopatologia – lesões aos tecidos surgidas como efeitos colaterais da necessidade de eliminar materiais estranhos da intimidade dos tecidos entendida como uma espécie de “fogo amigo”.

A “autotolerância” ou “tolerância natural” não pode mais ser explicada pela ausência de linfócitos autorreativos. Durante várias décadas foram acumuladas abundantes evidências de interações não patogênicas de linfócitos e de anticorpos (“autoanticorpos”) com tecidos do corpo (Coutinho, Kazatchkine and Arameas, 1995). A própria gênese dos linfócitos T no timo depende de formas especiais de interação dos linfócitos com células do epitélio tímico (Marella et al., 2014). Os linfócitos ditos intraepiteliais, que existem em enorme quantidade na pele e nas mucosas e são quase monoclonais, reagem com produtos de células epiteliais lesadas, em um processo que é mais um processo de reparo que de “defesa” (Abadie et al., 2012). Imunoglobulinas que reagem com componentes do corpo (“autoanticorpos”), inclusive com outras imunoglobulinas, são abundantes em animais sadios (Coutinho, Kazatchkine and Avrameas, 1995). Em resumo, a “discriminação self/nonself”, que serviu de apoio à teoria imunológica durante mais de meio século, é um pseudoproblema.

2. Em nossa proposta, descrita adiante, a blindagem do organismo contra o potencial patogênico dos linfócitos depende da criação de conexões adequadas entre os linfócitos e não da destruição de linfócitos autorreativos; na verdade, a reatividade de linfócitos entre si é indispensável à criação de um sistema imune sob qualquer hipótese.

## *Atentar para aquilo que se conserva*

A assimilação fisiológica de uma grande variedade de materiais antigênicos é evidente nos contatos com macromoléculas da dieta (Vaz et al., 1997; Pordeus et al., 2009) e com produtos da microbiota comensal (Grice et al., 2009; Gill and Finlay, 2011; Kau et al., 2011; Faith et al., 2013). Em conjunto, essas duas fontes de materiais potencialmente imunogênicos, além de diárias e continuamente cambiáveis, ultrapassam de longe qualquer outra forma de exposição a antígenos. Infelizmente, esses contatos têm sido vistos como geradores de um tipo especial de tolerância imunológica, conhecida como “tolerância mucosa” (Mestecky et al., 2007; Scurlock et al., 2010). Essa consideração tende a focar a atenção sobre o ponto mais importante, ou seja, de que essas exposições não provocam respostas imunes progressivas; portanto, não há “memória” imunológica para as formas mais comuns e cotidianas de exposição a materiais imunogênicos. Isso deveria nos conduzir a outras perguntas sobre a natureza da atividade imunológica como algo distinto da imunidade anti-infecciosa.

Na realidade, nosso entendimento da imunidade anti-infecciosa é muito precário. Embora o conhecimento em imunologia seja enorme e muito detalhado, conhecemos nossas vacinas quase tão mal quanto Jenner conhecia a vacina contra a varíola que inventou no século dezoito. Persiste ainda não resolvido um grave problema: é muito fácil induzir a produção de anticorpos para bactérias, vírus ou parasitas, mas raramente essa produção tem consequências protetoras. Em resumo, continuamos sem saber como “atenuar” agentes infecciosos para usá-los em vacinas, nem sabemos ao certo que papel anticorpos específicos desempenham na proteção contra infecções. Usualmente entendida como o desenvolvimento de uma reatividade progressiva, o estabelecimento da memória imunológica possibilita obter respostas imunes mais rápidas, intensas e duradouras e credita-se a essa memória imunológica a eficácia de vacinas anti-infecciosas. Se assim fosse, porém, haveria vacinas contra todas as doenças infecciosas, porque é relativamente fácil estabelecer essa reatividade de tipo secundário (essa memória), mas raramente ela se associa à proteção imunológica desejada. Na realidade, muitas vezes, essa mudança para uma reatividade progressiva facilita reações patológicas.

Uma mudança significativa na maneira de ver ocorreria se, em vez da reatividade progressiva que se instala com a memória imunológica, concentrássemos nossa aten-

ção em seu avesso: na conservação (estabilidade) da atividade imunológica; se, em vez de atentarmos para as variações da atividade imunológica, como são as respostas imunes específicas, atentássemos para aquilo que não varia. Dizemos conservação (estabilidade) e não regulação, porque na maneira atual de pensar, a regulação de respostas imunes específicas só pode ser entendida como respostas regulatórias que demandam outras respostas regulatórias, e isso cria uma regressão infinita de respostas a respostas. Estudar a conservação (estabilidade) da atividade imunológica, por outro lado, não mais se refere a respostas imunes específicas: tem um caráter global capaz de nos fazer olhar para atividade imunológica de maneira sistêmica e descrever genuinamente um sistema imune, em vez de um conglomerado de linfócitos dissociados uns dos outros e do organismo do qual fazem parte.

## *Revisitando Weigert*

Mas se as doenças ditas autoimunes não são explicáveis pela mera presença de linfócitos autorreativos, como explicá-las? Uma crítica importante ao conceito de autoimunidade patogênica forma o núcleo de uma revisão importante sobre as relações mantidas entre a imunologia e a patologia experimental europeia na primeira metade do século vinte, que sugere uma origem comum para doenças “autoimunes” e doenças ditas “alérgicas” (Parnes, 2003). Que os linfócitos estão envolvidos na patologia se admite desde o século dezenove; a presença de linfócitos é característica das inflamações crônicas e, de maneira geral, eles estão presentes nos tecidos lesados. Na primeira metade do século XX, o conceito dominante nessa especulação era a inflamação, concebida como uma reação do corpo a lesões dos tecidos que desempenhava o duplo papel de regeneradora e destruidora. Parnes chama a atenção para a teoria de Siva de Carl Weigert.

Por volta de 1870, Cohnheim demonstrou a diapedese na inflamação. Com isso, a inflamação passou de um sintoma a um mecanismo fisiológico concreto. Carl Weigert, discípulo de Cohnheim, fez uma síntese da bacteriologia com a patologia e foi um dos primeiros a entender que bactérias poderiam ser a etiologia das doenças, mas não eram uma explicação. Foi Weigert quem esboçou a síntese das ideias de Cohnheim sobre a inflamação com suas próprias ideias sobre as lesões primárias dos tecidos. A inflamação é

parte do processo regenerativo (reparador), mas, muitas vezes, o processo é exacerbado e causa mais dano que a lesão inicial. Weigert propôs a Teoria de Siva (pronuncia-se Shiva) – na qual a doença surge como excessos no processo reparador. No Hinduísmo, Siva é um dos três deuses primários: Brahma, o criador; Vishnu, o preservador; Siva, o destruidor. No entanto, Siva tem uma destrutividade construtiva; ele destrói para dar lugar a novas entidades. A destruição visa à regeneração. A lesão causada diretamente pelo agente patogênico – que Weigert chamava de “lesão primária” – pode ser pouco notável e claramente não poderia ser responsabilizada pelo complexo processo destrutivo que caracteriza muitas doenças. O que causava as lesões aos tecidos, então? Weigert foi claro e simples: o próprio corpo! A noção de inflamação como irritação local é substituída pela noção de reatividade do organismo inteiro (Parnes, 2003).

Para Weigert, toda doença começa com uma lesão aos tecidos (a “lesão primária”), e a doença é a reação do próprio corpo a essa lesão. A inflamação é parte dessa reação e tem aspectos reparadores, mas, muitas vezes, se torna excessiva e causa mais dano que a lesão primária. Os processos proliferativos são assim como recapitulações dos processos de desenvolvimento. Na verdade, o corpo nunca está completo e requer contínua manutenção. As características das diversas doenças dependeriam de quando e onde esses processos reparadores e seus excessos se instalam. Com a emergência da teoria de seleção clonal (Burnet, 1959), as preocupações com o envolvimento da inflamação e de processos reparadores nas doenças foram substituídas por uma visão de linfócitos (expansões e deleções clonais) como o fiel da balança em doenças infecciosas, alérgicas e autoimunes. Surge uma cisão paradoxal entre a imunologia e o estudo da inflamação em seus aspectos mais gerais.

Como ficaria uma versão atualizada da teoria de Weigert, que incluía a atividade imunológica dos linfócitos como atualmente a conhecemos? Virtualmente todas as doenças envolvem a participação de linfócitos e, portanto, poderíamos chamar todas elas de “autoimunes”. Mas, nesse caso, o carácter “autoimune” perderia seu valor classificatório. O que causa, então, as lesões da autoimunidade patogênica? O próprio corpo, distúrbios e excessos em sua dinâmica de autocriação/manutenção. E é nesse sentido que vemos a participação dos linfócitos com seus receptores destituídos de um alvo definido.

## *Um novo entendimento dos linfócitos*

Durante vários anos, no laboratório de um de nós, discutia-se o que parecia ser um enigma importante na relação de linfócitos com “agentes” infecciosos. Linhagens de camundongos Rag-KO (Rag-/-) nos quais a operação das recombinases foi impedida por manipulações genômicas não possuem linfócitos. No entanto, esses animais podem viver e se reproduzir normalmente em ambientes SPF (Specific Pathogen Free), que são simplesmente biotérios limpos, isentos dos patógenos específicos mais comuns a esses animais. Nos ambientes SPF, portanto, os animais estão expostos a uma enorme variedade de micro-organismos, ditos não patogênicos. Isso invalida a crença comum de que a presença de linfócitos é condição indispensável à proteção anti-infecciosa. Na verdade, a imunidade se refere a “doenças infecciosas” e não a “infecções”; vivemos em íntimo contato com uma variedade tão grande de micro-organismos que pesquisadores importantes concluíram que nós “nunca fomos indivíduos” (Gilbert, Sapp and Tauber, 2012). Os linfócitos parecem importantes para as relações do organismo com bactérias intestinais de maneiras mais complexas do que em uma simples “defesa”; na verdade, o intestino não se desenvolve muito bem na ausência de bactérias. Os linfócitos parecem importantes na placentação, mas animais Rag-/- se reproduzem normalmente; os linfócitos parecem importantes nas relações com a dieta, mas, novamente, os Rag-/- se nutrem normalmente; enfim, os linfócitos parecem influenciar processos importantes, mas, ao mesmo tempo, são supérfluos.

Pode-se dizer que vemos uma atividade linfocitária na formação placentária do intestino e nas relações com a dieta, justamente porque aqui se trata de exemplos de situações nas quais o corpo evita as expansões clonais ordinariamente vistas como a maneira padrão de defesa anti-infecciosa. É como se nessas situações o corpo se blindasse dos linfócitos. Essa é uma interpretação bem diferente da filogênese da atividade linfocitária.

Sob influência de um transposon viral, os linfócitos surgiram no organismo de peixes ancestrais dos vertebrados como um tipo celular com peculiaridades inusitadas: o receptor recém-inventado que ele expressa não tem um alvo definido no organismo. Isso oferece riscos imediatos ao organismo, uma vez que o linfócito é também uma célula móvel, capaz de se multiplicar e gerar mil outras em cerca de uma semana (expansão clonal); cada uma dessas células é capaz de secretar várias substâncias (citocinas) ativas sobre outras células.

Propomos que o processo desenvolvido no organismo que possibilitou uma célula como essa ser domada e inserida na fisiologia foi o de condicionar sua sobrevivência à ligação do receptor clonal em outras células já ativadas, em cuja vizinhança o microambiente é favorável ao término da diferenciação do linfócito. Na ausência desse contato inicial, o linfócito se destrói por apoptose em algumas horas ou dias. De maneira um tanto caricata, podemos dizer que os linfócitos não surgiram gradualmente para proteger o organismo, mas, ao contrário, surgiram subitamente, e o organismo foi forçado a desenvolver maneiras de se proteger dele. Foi isso que deu origem a um sistema imune multiconectado.

Essa hipótese é compatível com os achados recentes de que há uma grande frequência de clones linfocitários reativos com proteínas abundantes e ubíquas no organismo, tais como produtos do complexo principal de compatibilidade histológica (MHC); proteínas de choque térmico (heat-shock proteins, HSP); receptores clonais de linfócitos T e as próprias imunoglobulinas. Essa frequência aumentada faz parte da hipótese do “homúnculo imunológico” (Cohen and Young, 1991; Cohen, 1992a,b) formado por conexões do sistema imune com um conjunto de componentes do organismo que formariam um núcleo do qual todas as demais atividades do sistema teriam origem. Esse homúnculo adiciona a noção de uma hierarquia de componentes imunogênicos, já que esses componentes diferem em relevância “self”. Contudo, persistiria o problema de explicar por que tais componentes são mais importantes que outros, a origem e a lógica de criação dessa hierarquia. Cohen sugere que os componentes mais importantes são os mais conservados na filogênese, como as heat-shock proteins, e isso nos leva a compreender, em parte, a eficiência da imunização com peptídeos modificados de HSP-60 em influenciar o curso de doenças autoimunes (Cohen, 2013; 2014), mas ainda não explica como a conservação filogenética implicaria maior relevância imunológica.

Nossa proposta sugere que a sobrevivência de linfócitos emergentes depende do estabelecimento de conexões com outros linfócitos previamente ativados porque isso forneceria o suprimento de citocinas necessário ao prosseguimento da diferenciação linfocitária. Essa não é a proposta da rede idiotípica (Jerne, 1974), mas é compatível com ela (e com o homúnculo, de Cohen), visto que defende a importância de uma rede de relações entre linfócitos. É também compatível com propostas de Coutinho, Varela e Stewart nos anos 1980-90 (Coutinho, 2003; Varela, Coutinho and Stewart, 1992) e, em certa medida, com propostas de Tauber (2011).

## Conclusões

Nossa proposta tem várias características que a destacam de outras teorias:

1. Rompe com o esquema estímulo-resposta que acompanha a imunologia desde seu período fundador.

2. Abandona as teorias “seletivas” (neodarwinismo) adotadas pela imunologia a partir dos anos 1950-60.

3. Rompe com a ideia de que a efetividade da vacinação anti-infecciosa deriva da memória imunológica, isto é, de uma reatividade progressiva (expansões clonais) a cada contato com o antígeno (não citado no texto).

4. Propõe que a convivência harmônica (não patogênica) com micro-organismos, vírus e parasitas potencialmente patogênicos (e com os próprios tecidos do corpo) deriva da pluralidade de conexões (diversidade clonal) estabelecidas nessa relação. (A pluralidade da microbiota não está enfatizada no texto.)

5. Abandona a noção de “self” e a discriminação self/nonself que, de forma velada, atribuem capacidades cognitivas a um suposto “sistema imune” que, na realidade, é um mero agregado de componentes destituído de uma organização histórico-sistêmica.

6. Embora compatível com as propostas de Coutinho e colaboradores (atividade imunológica natural) e de Cohen e colaboradores (homúnculo imunológico), a proposta adiciona a noção fundamental de uma organização [relações invariantes entre componentes em meio a contínuas trocas estruturais (Maturana e Mpodozis, 1992; 2000)] que caracteriza genuinamente a natureza histórico-sistêmica da atividade imunológica.

7. Propõe explicações para a frequência clonal aumentada em relação a certos componentes do corpo, notadamente *heat-shock proteins* e para a efetividade terapêutica de procedimentos empíricos tais como a imunização com peptídeos modificados dessas proteínas e “vacinações” com linfócitos T como formas de interferência (perturbações/compensações) na organização invariante do sistema imune.

8. Pelos mesmos mecanismos (perturbações / compensações da organização), explica também a efetividade eventual do uso de imunoglobulinas endovenosas em altas doses (IVIg) no tratamento de doenças autoimunes e outras condições patológicas.

9. Pelos mesmos mecanismos (perturbações / compensações da organização), sugere como a exposição parenteral a antígenos tolerados (em adjuvante) desencadeia

processos anti-inflamatórios capazes de inibir o desencadeamento de fenômenos imunológicos não relacionados.

10. Finalmente, propõe uma ligação mais estreita da imunologia com as chamadas ciências cognitivas; assume e legitima a atividade do imunologista como um observador humano ao descrever a especificidade das observações imunológicas.

11. Descreve a imunidade anti-infecciosa como um resultado da manutenção da organização histórico-sistêmica da atividade imunológica, nega que essa atividade seja um mecanismo dedicado à proteção do corpo e que as doenças infecciosas sejam expressões de insuficiência de respostas imunes e/ou da memória imunológica; que as reações e doenças alérgicas dependam de respostas imunes excessivas; que as doenças autoimunes dependam de respostas imunes desviadas que atingem os tecidos do corpo.

12. Finalmente, adota a deriva natural como explicação da origem, diversidade e conservação das linhagens de seres vivos.

## Coda

Em resumo, argumentamos que a defesa imunológica é um resultado possível do que se passa, não um mecanismo a dirigir o que se passa – um comentário que nada diz sobre os sistemas envolvidos em sua geração. Aceitar que isso é assim abre novas questões e abordagens na Imunologia, mas exige uma ruptura com o nó conceitual que une a Imunologia ao neodarwinismo (funcionalismo). Dados da imunologia comparada apoiam a ideia de uma deriva filogênica (exaptada) da rede linfocitária, e não um mecanismo instruído por patógenos, uma evolução adaptada para funções de defesa. Encarar a rede imunológica como um tímpano (*spandrel*) nos permite focar a atenção na estrutura e organização do sistema imune e sua inserção no organismo. Por um lado, o encaixe dessa nova aplicação das metáforas de Gould pode afetar a Imunologia da mesma forma que afetou a Biologia evolutiva: elas pedem a rejeição do programa adaptacionista (funcionalismo) do neodarwinismo. No entanto, as metáforas de Gould não configuram uma teoria alternativa. Por outro lado, o conceito da Deriva Filogênica Natural de Maturana e Mpodozis faz parte de toda uma nova teoria, baseada na conservação da organização e da congruência operacional do sistema vivo com seu meio em uma dinâmica histórico-sistêmica, na qual funções são vistas como

comentários (legítimos) emitidos por um observador humano. Essa mudança radical gera novas abordagens à Imunologia que incluem a descrição de uma rede linfocitária verdadeiramente sistêmica e pode levar a um novo entendimento de sua organização e operação que eventualmente leve a benefícios clínicos.

## Referências

- ABADIE, V., Discepolo, V. and Jabri, B. (2012). "Intraepithelial lymphocytes in celiac disease immunopathology." *Semin Immunopathol* 34 (4): 551-566.
- ADA, G. (1994). "Twenty years into the saga of MHC-restriction." *Immunol. Cell Biol.* 72: 447-454.
- AVRAMEAS, S. (1991). "Natural antibodies: from 'horror autotoxicus' to 'gnothi seauton'." *eImmunol. Today* 12(5): 154-158.
- BANDEIRA, A., A. Coutinho, et al. (1989). "Transplantation tolerance correlates with high levels of T and B lymphocyte activity." *Proc.Natl.Acad.Sci.* 86: 272-276.
- BARTL, S., M. Baish, et al. (2003). "Did the Molecules of Adaptive Immunity Evolve from the Innate Immune System?" *Integrative and Comparative Biology* 43(2): 338-346.
- BENACERRAF, B. and H. O. McDevitt (1972). "Histocompatibility-Linked Immune Response Genes." *Science* 175: 273.
- BILLINGHAM, R. E., L. Brent, et al. (1953). "Actively acquired tolerance of foreign cells." *Nature* 172: 603-606.
- BOS, N. A., R. Benner, et al. (1986). "'Background' Ig-secreting cells in pregnant germfree mice fed a chemically defined ultrafiltered diet." *J Reprod Immunol* 9(3): 237-246.
- BROSIUS, J. (1999). "Genomes were forged by massive bombardments with retroelements and retrosequences." *Genetica* 107(1-3): 209-238.
- BURNET MF (1959). *The clonal selection theory of immunity*. Nashville-London, The Vanderbilt and Cambridge University Presses.
- CARVALHO, C. R., Costa, R. A., Azevedo-Junior, G. M., Ruiz de Souza, V. & Vaz, N. M. 2007. "Strain and age differences in ear wound healing in mice". *Developmental Biology*, 306, 390-391.
- COHEN, I. R. & Young, D. B. 1991. "Autoimmunity, microbial immunity and the immunological homunculus". *Immunology Today*, 12, 105-110.
- COHEN, I. R. 1992. "The cognitive principle challenges clonal selection". *Immunol Today*, 13, 441-444.
- COHEN, I. R. 1992. "The cognitive paradigm and the immunological homunculus". *Immunol Today*, 13, 490-494.
- COHEN, I. R. 2013. "Autoantibody repertoires, natural biomarkers, and system controllers". *Trends Immunol*, 34, 620-625.

COHEN, I. R. 2014. "Acyivation of benign autoimmunity as both tumor and autoimmune disease immunotherapy: A comprehensive review". *Journal of Autoimmunity*.

COUTINHO, A., Kazatchkine, M. D. and Avrameas, S. (1995). "Natural autoantibodies." *Curr Opin Immunol* 7(6): 812-818.

DONG, M., Fu, Y., Yu, C., Su, J., Huang, S., Wu, X., Wei, J., Yuan, S., Shen, Y. and Xu, A. (2005) Identification and characterisation of a homolog of an activation gene for the recombination activating gene 1 (RAG 1) in amphioxus. *Fish & Shellfish Immunol.* 19 (2): 165-174.

EICHMANN, K. (2008). *The Network Collective - Rise and Fall of a Scientific Paradigm*. Berlin, Birkhauser.

EL-HANI, C. N. and Emmeche, C. (2000) On Some Theoretical Grounds for an Organism-centered Biology: Property Emergence, Supervenience, and Downward Causation. *Theory Biosci.* 119: 234-275.

ELDREDGE, N. and Gould, S. (1972). *Punctuated Equilibria: An Alternative to Phyletic Gradualism*, chapter 5, pages 82-115. Freeman, Cooper and Co.

FAITH, J. J., Guruge, J. L., Charbonneau, M., Subramanian, S., Seedorf, H., Goodman, A. L., Clemente, J. C., Knight, R., Heath, A. C., Leibel, R. L., Rosenbaum, M. & Gordon, J. I. (2013) The long-term stability of the human gut microbiota. *Science*, 341, doi:10.1126/science.1237439.

FRANC, N.C, K. White, R. Alan, and B. Ezekowitz (1999) Phagocytosis and development: back to the future. *Current Opinion in Immunology* 11: 47-52.

FUGMANN, S. D., Mwssier, C., Novack, L. A., Cameron, R. A. & Raast, J. P. 2006. An ancient evolutionary origin of the Ragi/2 gene locus. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 103, 3728-33.

GILBERT, S. F., J. Sapp, et al. (2012). "A Symbiotic View of Life: We Have Never Been Individuals." *Quarterly Review of Biology* 87: 326-341.

GILL, N. and B. B. Finlay (2011). "The gut microbiota: challenging immunology." *Nat Rev Immunol* 11(10): 636-637.

GOULD, S. J. and Lewontin (1979) The Spandrels of San Marco and the Panglossian Paradigm: A critique of the adaptationist programme. *Proc. Royal Soc. Lond.* 205B (1161): 581-598.

GOULD, S. J. and Vrba, E. S. (1982) Exaptation, a missing term in the science of form. *Paleobiology* 8 (1): 4-15.

GOULD, S. J. (1997). Ladders and cones: constraining evolution by canonical icons. *Hidden Stories of Science*. R. B. Silvers. New York, New York Review of Books.: 37-67.

GRICE, E. A., Kong, H. H., Conlan, S., Deming, C. B., Davis, J., Young, A. C., Nisc Comparative Sequencing Program, Bouffard, G. G., Blakesley, R. W., Murray, P. R., Green, E. D., Turner, M. L. & Segre, J. A. (2009) Topographical And Temporal Diversity Of The Human Skin Microbiome. *Science*, 234, 1190-1192.

HAN, J. H., Lee, S. H., Tan, H. Q., LeMosy, E. K. and Hashimoto, C. (2000) Gastrulation Defective is a serine protease involved in activating the receptorToll to polarize the Drosophila embryo. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 97 (16): 9093-9097.

HASHIMOTO, K., H. Handa, K. Umehara, and S. Sasaki (1978) Germfree mice reared on an "antigen-free" diet. *Lab Anim Sci* 28 (1): 38-45.

- HAURY, M., A. Sundblad, A. Grandien, C. Barreau, A. Coutinho, and A. Nobrega (1997) The repertoire of serum IgM in normal mice is largely independent of external antigenic contact. *Eur J Immunol* 27 (6): 1557-1563.
- HERRIN, B. R. and M. D. Cooper (2010). "Alternative adaptive immunity in jawless vertebrates." *J Immunol* 185(3): 1367-1374.
- JERNE, N. K. (1955). "The natural selection theory of antibody formation." *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 41: 849-857.
- JERNE, N. K. (1974) Towards a network theory of the immune system. *Ann. Inst. Pasteur/ Immunol.* 125C: 373-389.
- KAU, A. & Ahern Pp, G. N., Goodman Al, Gordon Ji. (2011) Human Nutrition, The Gut Microbiome And The Immune System. *Nature.*, 474, 327-336.
- KHALTURIN, K., Panzer, Z., Cooper, M. D. and Bosh, T. C. (2004). Recognition strategies in the innate immune system of ancestral chordates. *Mol. Immunol.* 41 (11):1077-87.
- KIMURA, M. and Ohta, T. (1974) On some principles governing molecular evolution. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 71 (7): 2848-2852.
- LANZAVECCHIA, A. (1985). "Antigen-specific interaction between T and B cells." *Nature* 314: 537-539.
- MARCHALONIS, J. J., Whitfield, G. K. and Schluter, F. S. (2003) Rapid Evolutionary Emergence of the `Combinatorial Recognition Repertoire. *Integr. Comp. Biol.* 43: 347-359.
- MARDEN, J. H., B. C. O'Donnell, et al. (2000). "Surface-skimming stoneflies and mayflies: the taxonomic and mechanical diversity of two-dimensional aerodynamic locomotion." *Physiol Biochem Zool* 73(6): 751-764.
- MARRELLA, V., Poliani, P. L., Notarangelo, L. D. and Villa, A. (2014). "Rag defects and thymic stroma: lessons from animal models." *Front Immunol* 5: 259.
- MATURANA, H. and Varela, F. (1980) *Autopoiesis and cognition. The realization of the living.* Dordrecht, Reidel.
- MATURANA, H.R. and F.J. Varela (1987) *The Tree of Knowledge. Biological Basis of Human Understanding.* Boston.: New Science Library
- MATURANA, H.R. and J. Mpodozis (1992) *Origen de las especies por medio de la deriva natural. Ó, La diversificación de los linajes través de la conservación y cambio de los fenotipos ontogénicos.* Santiago: Museo Natural de Historia Natural.
- MATURANA, H. R. and J. Mpodozis (2000) The origin of species by means of natural drift. *Revista Chilena de Historia Natural* 73: 261-310 (2000) 73: 261-310.
- MATURANA, H. R. (2002) Autopoiesis, structural coupling and cognition: a history of these and other notions in the biology of cognition. *Cybernetics & Human Knowing* 9 (3-4): 5-34.
- MATURANA, H. and B. Poerksen (2004) From Being to Doing: *The Origins of Biology of Cognition.* Heidelberg: Carl-Auer.
- MESTECKY, J., Russell, M. W. & Elson, C. O. (2007) Perspectives On Mucosal Vaccines: Is Mucosal Tolerance A Barrier? *The Journal Of Immunology*, 179, 5633-5638.

- MI S, Lee X, Li X, Veldman GM, Finnerty H, Racie L, LaVallie E, Tang XY, Edouard P, Howes S, Keith JC Jr, McCoy JM. (2000) Syncytin is a captive retroviral envelope protein involved in human placental morphogenesis. *Nature*; 403(6771):785-9. Nobrega, A., B. Stransky, Nicolas, N. & Coutinho, A.. (2002). "Regeneration of natural antibody repertoire after massive ablation of lymphoid system: robust selection mechanisms preserve antigen binding specificities." *J Immunol* 169(6): 2971-2978.
- O'GRADY, R. T. (1984) Evolutionary theory and teleology. *J. Theor. Biol.* 107 (4): 563-578.
- PARNES, O. (2003). "Trouble from within: allergy, autoimmunity, and pathology in the first half of the twentieth century." *Stud. Hist. Phil. Biol. & Biomed. Sci.* 34: 425-454.
- PARNES, O. (2004) From interception to incorporation: degeneracy and promiscuous recognition as precursors of a paradigm shift in immunology. *Mol. Immunol.* 40: 985-991.
- PIAGET, J. (1976). *Comportement: Moteur de l'Evolution*. Paris, Gallimard.
- PIGLIUCCI, M. and G. D. Müller, Eds. (2010). *Evolution. The Extended Synthesis*. Cambridge, Mass, MIT Press.
- PORDEUS, V., Ramos, G. C., Carvalho, C. R., Barbosa sde Castro Junior , Cunha , A., P. & Vaz, N. M. (2009) Immunopathology and oligoclonal T cell expansions. Observations in immunodeficiency, infections, allergy and autoimmune diseases. *Current Trends in Immunology*, 10, 21-29.
- RAMOS, G. C., Vaz NM and Saafeld, K (2006). "Wings for flying, lymphocytes for defence: Spandrels, exaptation and specific immunity." *Complexus* 3: 211-216.
- RINKEVICH, B. (2004) Primitive immune systems: Are your ways my ways? *Immunol. Rev.* 198: 25-35.
- SANDOR, F., Buc, M. (2005). Toll-like receptors. I. structure, function and their ligands. *Folia. Biol. (Praha)*; 51(5):148-57.
- SCHATZ, D. G. (2004) Antigen receptor and the evolution of a recombinase. *Sem. Immunol.* 16: 245-256.
- SCHLUTER, S. F., R. M. Bernstein, H. Bernstein, and J. J. Marchalonis (1999) 'Big Bang' emergence of the combinatorial immune system. *Dev Comp Immunol* 23 (2): 107-111.
- SCURLOCK, A. M., Vickery, B. P., Hourihane, J. O. & Burks, A. W. (2010) Pediatric Food Allergy and Mucosal Tolerance. *Mucosal Immunol*, 3, 345-54.
- TAUBER, A. I. (2000) Moving beyond the immune self. *Sem. Immunol.* 12: 241-248.
- TAUBER, A. I. (2011). "The Cognitivist Paradigm 20 Years Later." *Cognitive Foundations* 6(3): 334-351.
- VARELA, F. J., Coutinho, A. and Stewart, J. (1992). What is the immune network for? *Thinking about Biology: An invitation to current theoretical biology*. W. Stein and F. Varela. New Jersey, Addison Wesley.
- VAZ, N.M. and Varela, F. J. (1978) Self and Nonsense: an organism centered approach to immunology. *Med. Hyp.* 4: 231-267.
- VAZ, N. M. & Faria, A. M. C. 1990. The construction of immunological identity. *Ciência e Cultura*, 42, 430-444.
- VAZ, N. M., A. M. C. Faria, et al. (1997). "Immaturity, ageing and oral tolerance." *Scand. J. Immunol.* 46: 225-229.

VAZ, N. M., Ramos, G. C., Pordeus, V. & Carvalho, C. R. (2006) The conservative physiology of the immune system. A non-metaphoric approach to immunological activity. *Clin Dev Immunol*, 13, 133-142.

VAZ, N. M., G. C. Ramos, Pordeus, V. & Carvalho, C.R.. (2006). "The conservative physiology of the immune system. A non-metaphoric approach to immunological activity." *Clin Dev Immunol* 13(2-4): 133-142.

VAZ N. M. (2011) The specificity of immunological observations. *Constructivist Foundations*, 6, 334-351.

VAZ, N. M., J. M. Mpodozis, et al. (2011). *Onde está o organismo? - Derivas e outras histórias na Biologia e na Imunologia*. Florianópolis, Editora-UFSC.

VERDOLIN, B. A., et al. (2001). "Stabilization of serum antibody responses triggered by initial mucosal contact with the antigen independently of oral tolerance induction." *Braz. J. Biol. Med. Res.* 34(2): 211-219.