



DIVERSIDADE EM IMUNOLOGIA

NELSON MONTEIRO VAZ*

RESUMO Na geração da diversidade imunológica, milhões de células (linfócitos, por exemplo) e moléculas (anticorpos) diferentes são geradas somaticamente, *de novo* em cada organismo vertebrado; os genes envolvidos na ativação de linfócitos e na formação de anticorpos não são herdados inteiros. Linfócitos e anticorpos, diversos entre si, reagem uns com os outros e constituem uma rede complexa multiconectada (o sistema imune), na qual a complexidade é essencial. Reduções dessa diversidade (clonal) dos linfócitos (expansões oligoclonais) acarretam formas graves de doenças infecciosas, alérgicas e autoimunes. A imunologia atual está no processo de incorporar abordagens sistêmicas nas quais essa diversidade é importante nas associações com a microbiota nativa e com proteínas da dieta.

PALAVRAS-CHAVE Imunologia. Especificidade. Degeneração.

DIVERSITY IN IMMUNOLOGY

ABSTRACT In the generation of immunological diversity, millions of different cells (such as lymphocytes), and molecules (antibodies) are assembled by somatic processes, *de novo* in each vertebrate organism. The genes involved in the lymphocyte activation and antibody production are not inherited as whole genes. Lymphocytes and antibodies, different from one another, react with each other and form a complex multiconnected network – the immune system – in which complexity is essential. Reductions in (lymphocyte clonal) diversity (oligoclonal expansions) are associated with severe forms of infectious, allergic and autoimmune diseases. Current immunology is learning to deal with systemic approaches in which clonal diversity is important in the associations with the native microbiome and dietary proteins.

KEYWORDS Immunology. Specificity. Degeneration.

* Professor emérito de Imunologia - ICB - Universidade Federal de Minas Gerais

Email: nvaznvaz@gmail.com

Recebido em 9/12/2015. Aprovado em 19/3/2016

Diversidade

Ao refletir sobre a diversidade, penso na amplitude do que poetas, filósofos e políticos podem ver como diverso, diferente. Considerando minha história e limitações, comento o sentido da diversidade como imunologista. Do pouco que sei de Biologia e de Epistemologia, faço alguns reparos.

Diversidade é diversidade para alguém, para um observador humano que vive imerso na linguagem humana e por meio dela distingue e vivencia uma realidade. Essa diversidade depende do modo de fazer distinções, da maneira de separar, de discriminar. Precisamos da diversidade e, ao mesmo tempo, trabalhamos contra ela. Em seu diário, George Braques, o cubista, escreveu: “Um limão ao lado de uma laranja deixa de ser limão, e a laranja deixa de ser laranja, e eles se tornam frutas”. Pensar em diversidade é pensar em sua geração, em processos que dividem, separam, espalham, mas também em processos opostos, que unificam, identificam, buscam uma síntese.

Como imunologista que apresenta a diversidade dos linfócitos (e dos anticorpos) e dos antígenos, busco apenas chamar a atenção para duas coisas. Primeiro, para a enorme diversidade celular (linfocitária) e molecular (dos anticorpos), que é fundamental para construir a atividade imunológica e possibilitar a dinâmica de sua organização estável, sua unidade. Cecília Meireles nos lembra que “um alfabeto não é inventado letra a letra”. Em segundo lugar, lembrar que não há uma relação unívoca (um-a-um) entre antígenos e anticorpos: há milhares de moléculas que “servem” com anticorpos para cada detalhe antigênico.

Se tivesse espaço, mostraria como a doença (a imunopatologia) muitas vezes surge por desconexão, pela redução da diversidade na composição do organismo, como se fosse o surgimento de uma liberdade espúria que rompe a normalidade anterior. Uma patologia que surge pela redução da biodiversidade interna (celular, molecular) do organismo (Vaz and Carvalho, 2015).

Diversidade na imunologia

Em sua discussão sobre o processo evolutivo, Donald Forsdyke diz: “Para realmente entender a evolução precisamos antes entender o desenvolvimento histórico de ideias sobre a evolução. Mas para realmente entender sua história, precisamos primeiro entender a evolução.”¹ Isso cabe como uma luva na imunologia: para entendê-la, precisamos entender sua história. Mas para entender a história, precisamos antes decidir o que ela é. Uma história de quê? Aquilo que decidirmos que a imunologia é determinará o que poderemos saber sobre ela. O modo de ver determina não apenas o que se vê, mas o que se discute, as perguntas que se faz e o critério para validar as respostas e, por fim, determina o que se faz (Maturana, 2003).

É fácil entender a importância da diversidade na imunologia. Leigos e especialistas já sabem o que a imunologia é. Sabem que as respostas imunes, como a formação de anticorpos, são como “estranhamentos”, respostas do corpo que se seguem à invasão do corpo por materiais “estranhos” (antígenos), principalmente aqueles contidos em agentes infecciosos, como vírus, micróbios e parasitas. Sabem também que essas respostas são específicas, dirigidas exclusivamente para o material desencadeante; são especiais, particulares, não afetam outros materiais. (Eu ia dizer que são “igualmente estranhos”, mas me dei conta de que essa definição é impossível)

Leigos e especialistas sabem também – ou podem conceber – que a diversidade de materiais “estranhos” a um dado organismo é praticamente ilimitada. Isso expõe imediatamente em cena o problema mais importante da imunologia: como reagir de forma específica (exclusiva, particular, especial para cada coisa) se a diversidade de materiais estranhos é ilimitada? Reconhecer o desconhecido é claramente impossível. Além disso, se os materiais que nos invadem são similares aos que compõem o próprio corpo – como efetivamente são; alimentamo-nos de animais cujos tecidos contêm moléculas muito semelhantes às nossas – então, como conter as respostas imunes para os constituintes do próprio corpo? Enfim, como pode o corpo discriminar entre o próprio e o estranho: responder ao que é estranho e não responder ao que é próprio?

De repente, muitos problemas. E para simplificá-los, temos que complicá-los ainda mais. O primeiro problema é que nada à primeira vista é tão específico quanto se acredita. Um único anticorpo ou um receptor em um linfócito – a célula formadora

¹“To really understand evolution we must first understand the historical development of ideas on evolution. But to really understand its history, we must first understand evolution.” Essa é uma versão do “ciclo hermenêutico” de Gadamer.<
<http://post.queensu.ca/~forsdyke/evolutio.htm>>

do anticorpo – pode reagir com milhões de estruturas diferentes (Wooldridge et al., 2011). A especificidade imunológica é muito degenerada, ou melhor, poliespecífica (Wucherpfennig et al., 2009; Eisen and Chakraborty, 2010). O segundo é que nem tudo o que é externo ao organismo é “estranho”, desencadeia um estranhamento, uma reação imunológica progressiva. Os “antígenos” são grandes moléculas (macromoléculas) produzidas por outros seres vivos, proteínas em sua maioria, e o corpo está sempre exposto a uma enorme diversidade de proteínas que lhe são externas, mas não são estranhas. Há moléculas externas e familiares, como as presentes nos alimentos e também as produzidas pelos trilhões de micróbios que atravessam a vida conosco, vivem sobre nossa pele e nossas mucosas: o microbioma nativo. O terceiro problema se refere à atividade imunológica. Vista como um “estranhamento” (o estranhar), essa atividade é um fenômeno cognitivo que está ligado ao conhecer, à epistemologia, ao estudo de como um ser vivo pode conhecer qualquer coisa, separar uma coisa de outra, distinguir. Quando abordamos o problema da imunologia como um problema cognitivo, procuramos entendê-lo e resolvê-lo segundo aquilo que entendemos como cognição. Isso acarreta outros problemas. A psicologia cognitiva enfrenta dificuldades com termos e conceitos importados da “psicologia da vovó” (folk psychology); por exemplo, todo mundo “sabe” o que é “memória”! Esse modo de ver é um grande obstáculo a um entendimento mais adequado.

Não se fala de uma “imunologia da vovó”, mas ela existe e nos atrapalha muito. Todo mundo sabe o que são vacinas e anticorpos e por que rejeitamos transplantes – todo mundo, menos os imunologistas mais preocupados.

O microbioma e a dieta

Durante um século e meio de pesquisa em imunologia, os trilhões de micróbios que vivem sobre nosso corpo (na pele, nas mucosas) foram praticamente ignorados porque, regra geral, eles não são patogênicos, não são vistos como “causas” de doenças. A imunologia surgiu como um ramo da bacteriologia médica, no estudo de doenças infecciosas agudas e graves. Embora ignorados pelas pesquisas até recentemente, os antígenos da microbiota nativa não são ignorados pelo organismo. Ao contrário, eles estão profundamente inseridos na atividade imunológica e no enredamento dessa atividade em aspec-

tos fundamentais de nosso viver. São tantos micróbios, e eles são tão importantes que alguns cientistas afirmam que “nunca fomos indivíduos” – somos “holobiontes”, somos como consórcios, condomínios (Gilbert, Sapp and Tauber, 2013; Moczek et al., 2015).

Até recentemente, a importância dos alimentos e de sua diversidade também foi, em grande parte, ignorada pela imunologia. Nos últimos 30 anos, houve um apercebimento crescente de uma “imunologia de mucosas”. Foi criada uma sociedade científica especial para tratar desses fenômenos, e há uma revista denominada “imunologia de mucosas”. Mas essa é uma divisão terrível, indesejável, porque não se trata de fenômenos “especiais”, separados, mas do dia a dia imunológico do organismo. É preciso colocar esses fenômenos em uma posição central, exatamente porque eles são a fisiologia – o normal – da atividade imunológica.

Animais criados como “isentos de germes” (germ-free) – camundongos nascidos por cesariana e postos em bolhas de plástico estéreis – desenvolvem graves defeitos imunológicos. Se a dieta que recebem é artificial e sem macromoléculas (antigen-free), esses defeitos se tornam mais severos, e os animais não chegam sequer a desenvolver linfonodos (Hauray et al., 1997). Na UFMG, Menezes, Faria e colaboradores mostraram que animais criados em gaiolas comuns, abertas, expostos aos micróbios do ambiente, mas que recebem uma dieta sem proteínas, balanceada com aminoácidos, desenvolvem defeitos imunológicos similares a animais “isentos de germes” (Menezes et al., 2006; Amaral et al., 2010).

Não há dúvida alguma, portanto, que antígenos dos alimentos e do microbioma são importantes para a atividade imunológica. A dificuldade em acomodar esses conhecimentos na maneira usual de ver a imunologia está em que a contínua exposição aos antígenos da dieta e do microbioma no viver normal não resulta em respostas imunes cada vez mais intensas, como ocorre, por exemplo, quando se repete uma vacinação anti-infecciosa. Nos séculos XVIII e XIX, Jenner e Pasteur inventaram maneiras de criar uma imunidade artificial a certas doenças, inventaram vacinas. As vacinas sugerem que o corpo desenvolve uma “memória” imunológica; elas contêm produtos de agentes infecciosos ou formas atenuadas (enfraquecidas) desses agentes. O corpo “responde” a esses materiais sem adoecer e desenvolve a capacidade de responder mais intensa e rapidamente a um eventual contato com o agente patogênico selvagem. Uma das formas de resposta é a produção de anticorpos, e essa produção aumenta muito em um segundo contato com o mesmo antígeno, em respostas imunes ditas “secundárias”.

Mas o contato diário com os antígenos (as proteínas externas) da dieta e do microbioma não resulta em respostas “secundárias; o corpo não desenvolve essa “memória” ao que se passa em suas mucosas, sua reatividade não é progressiva. Não temos uma memória imunológica do que comemos, no sentido de responder cada vez mais com anticorpos aos alimentos ingeridos. No entanto, esse é modo diário, comum, normal da atividade dos linfócitos. É o que mais precisaríamos entender. O convívio com micróbios raramente desencadeia doenças infecciosas agudas como as doenças humanas que foram mais estudadas pela imunologia e criaram a maneira de ver atual. A pesquisa em imunologia começou na medicina, na bacteriologia médica; hoje ela precisa de ligações mais fortes com a biologia evolutiva, com a biologia do desenvolvimento e a ecologia – um conjunto de conhecimentos abreviado na expressão evo-eco-devo (Gilbert, Bosch & Ledon-Rettig, 2015; MocZeg et al., 2015).

Esses problemas mais gerais tendem a se tornar mais atraentes como o “retorno do organismo” às discussões em Biologia. Dito assim, isso parece estranho porque a Biologia foi sempre entendida como o estudo dos organismos, mas, a partir do século XIX, o organismo como um todo foi desaparecendo das discussões em biologia. Esse interesse agora retorna com muita intensidade (Nicholson, 2014). A imunologia não pode escapar a essas novas perguntas sobre a diversidade biológica.

Relativamente especial

Em um filme recente, Chico Buarque diz que é mais difícil para ele compor uma melodia do que para um iniciante, porque ele já compôs tantas melodias e, claro, quer fazer agora o que não fez ainda, o que não sabe ainda como será. Para um imunologista treinado, definir um anticorpo é mais difícil que para um iniciante, porque ele já pensou em anticorpos de mil maneiras. O leigo e o não especialista certamente sabem o que é um anticorpo. Não estão errados, mas há outros modos de ver.

Eu fiz uma proposta radical sobre os anticorpos com base no que aprendi sobre viver na linguagem humana, com Varela, Maturana e Mpodozis, neurocientistas-epistemólogos chilenos que encontrei na ordem acima (Vaz and Varela, 1978; Varela and Anspach, 1994; Maturana, 2002; Maturana and Poerksen, 2004; Maturana and Mpodozis, 2000; Mpodozis, 2011). Digo que as observações imunológicas são especí-

ficas; podem ser muito finamente específicas, mas as células (linfócitos) e moléculas às quais essas observações se referem, não são (Vaz, 2011).

Como entidades específicas, essas células e moléculas são configuradas (surgem) na observação do imunologista. É o imunologista que transforma imunoglobulinas que o organismo produziu espontaneamente em anticorpos específicos; é ele ou ela que cola um rótulo específico nas imunoglobulinas. Não é um passe de mágica. Cada imunoglobulina traz consigo uma forma específica que possibilita certas ligações, mas ela não tem a direcionalidade que os testes imunológicos pressupõem.

A identificação de hemácias humanas como do “grupo A” por reação com anticorpos “anti-A” é perfeitamente específica, mas as centenas de milhares de moléculas diferentes de imunoglobulina que possibilitam essa reação, presentes no “soro anti-A”, não tinham e não têm como alvo os detalhes antigênicos de hemácias humanas do “grupo A”. Elas reagiriam também com mel de abelhas, baba de quiabo e *Shigella flexneri*, se esses testes fossem feitos. Ao surgirem no organismo onde as colhemos, as imunoglobulinas não tinham direcionalidade alguma: elas reagiriam, ou não, com estruturas presentes no organismo naquele dado momento. A especificidade das imunoglobulinas e dos receptores (clonais) linfocitários é altamente degenerada (Eisen and Chakraborty, 2010).

Essa teoria da relatividade imunológica inclui o observador humano na observação e o define como parte indispensável do que é objetivamente descrito. É uma proposta mais fácil de entender e, creio eu, mais ampla que a “incerteza” criada pela teoria quântica; é mais próxima do que dizia Bohr, do que de Einstein e Heisenberg (Lindley, 2007). A diversidade molecular e celular na atividade imunológica é real, tão real quanto à objetividade de nossas observações. Um único organismo, por mecanismos somáticos, faz variar continuamente milhões de moléculas, todas capazes de reagir com um único antígeno específico, quando as testamos. É como na canção de Silvio Rodriguez: “Não são as mesmas, mas são iguais”. É como se fossem.

Enfim, a mensagem que pude apenas esboçar aqui diz que a atividade imunológica gera uma enorme diversidade celular e molecular e que essa diversidade é essencial na operação do sistema imune. Quando ela se reduz intensamente, adoecemos. Essa não é ainda o ponto de vista de leigos e muitos especialistas, mas rapidamente isso vai mudar. Espero.

Referências

- AMARAL, J. F. and GOMES-SANTOS, A. C.. PAULA-SILVA, J.; NICOLI, J.R.; VIEIRA, L.Q.; FARIA, A.M.C.; MENEZES, J.S. "Antigenic dietary protein guides maturation of the host immune system promoting resistance to *Leishmania major* infection in C57BL/6 mice." *Immunology* 29 (3): 455-464, 2010.
- EISEN, H. N., & CHAKRABORTY, A. K. (2010). Evolving concepts of specificity in immune reactions. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 107(52), 2010, 22373-22380. doi:10.1073/pnas.1012051108
- GILBERT, S. F., et al. (2012). A Symbiotic View of Life: We Have Never Been Individuals. *Quarterly Review of Biology* 87: 326-341, 2012.
- GILBERT, S. F., BOSCH, T. C. LEDON-RETTIG, C. Eco-Evo-Devo: developmental symbiosis and developmental plasticity as evolutionary agents. *Nat Rev Genet* 16(10): 611-622, 2015.
- HAURY, M., SUNDBLAD, A., GRANDIEN, A., BARREAU, C., COUTINHO, A., & NOBREGA, A. The repertoire of serum IgM in normal mice is largely independent of external antigenic contact. *Eur J Immunol*, 27(6), 1557-1563, 1997.
- LINDLEY, D. *Uncertainty. Einstein, Heisenberg, Bohr, and the struggle for the soul of science*. New York: Anchor Books, 2007. p.127
- MATURANA, H. Prefácio. *Guia Incompleto de Imunobiologia*. Como se o organismo importasse. N. Vaz, N. and Faria, A.M.C. Belo Horizonte, COOPMED, 1993.
- MATURANA, H., & Mpodozis, J. The origin of species by means of natural drift. *Revista Chilena de Historia Natural* 73:261-310 (2000), 73, 261-310, 2000.
- MATURANA, H. 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, 2002.
- MATURANA, H., & Poerksen, B. *From Being to Doing: The Origins of Biology of Cognition*. Heidelberg: Carl-Auer, 2004.
- MENEZES, J. S., Andrade, M. C., Senra, B., Rodrigues, V. S., Vaz, N. M. & Faria, A. M. (2006). Immunological activities are modulated by enteral administration of an elemental diet in mice. *Clin Nutr* 25(4): 643-652, 2016.
- MOCZEK, A. P., Sears, K. E., Stollewerk, A., Wittkopp, P. J., Diggle, P., Dworkin, I., Extavour, C. G. . The significance and scope of evolutionary developmental biology: a vision for the 21st century. *Evol Dev*, 17(3), 198-219. doi:10.1111/ede.12125, 2015
- MPODOZIS, J. M. Posfácio- O modo de ouvir. In Editora-UFSC (Ed.), *Vaz , N.M., Mpodozis, J.M., Botelho, J.F. and Ramos, G.C. Onde está o organismo? – Derivas e outras histórias na Biologia e na Imunologia*. (pp. 195-202). Florianópolis SC Brasil: Editora UFSC, 2011.
- NICHOLSON, D. J. The return of the organism as a fundamental Explanatory concept in Biology. *Philosophy Compass* 9(5): 347-359, 2014.

- VARELA, F. J., & ANSPACH, M. R. "The Body Thinks: The Immune System and the Process of Somatic Individuation." (t. b. W. Whobrey, Trans.). In H. U. Gumbrecht & K. L. Pfeiffer (Eds.), *In Materialities of Communication* (pp., 273– 285.). Stanford: Stanford University Press, 1994.
- VAZ, N. M., & Varela, F. G. Self and nonsense: an organism-centered approach to immunology. *Med. Hypothesis*, 4, 231-257. doi:[http://dx.doi.org/10.1016/0306-9877\(78\)90005-1](http://dx.doi.org/10.1016/0306-9877(78)90005-1), 1978
- VAZ, N. M. The specificity of immunological observations. *Constructivist Foundations*, 6(3), 334-351, 2015.
- VAZ, N. M., & CARVALHO, C. R. (2015). On the origin of immunopathology. *J Theor Biol*, 375, 61–70. doi:[10.1016/j.jtbi.2014.06.006](https://doi.org/10.1016/j.jtbi.2014.06.006)
- WOOLDRIDGE, L., EKERUCHE-MAKINDE, J., VAN DEN BERG, H. A., SKOWERA, A., MILES, J. J., TAN, M. P., SEWELL, A. K. A single autoimmune T-cell receptor recognizes over a million different peptides. *Journal of Biological Chemistry*, 287(2), 1168-1177, 2012.
- WUCHERPFENNIG, K. W., ALLEN, P. M., CELADA, F., COHEN, I. R., DE BOER, R. J., CHRISTOPHER GARCIA, K., SERCARZ, E. E. Polyspecificity of T cell and B cell receptor recognition. *Semin Immunol*, 19(4), 216-224, 2007.