

# A resposta Imunológica como um Modelo de Seleção Natural Aleatória, de Charles Darwin a Susumo Tonegawa: Um Texto (Provocativo) para não Imunologistas

Jorge Neumann<sup>1\*</sup> 

1. Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre  – Laboratório de Imunologia de Transplantes – Porto Alegre (RS), Rio Grande do Sul, Brasil.

\*Autor correspondente: [neumann.ltx@gmail.com](mailto:neumann.ltx@gmail.com)

Editora de Seção: Edna Frasson de Souza Montero 

Recebido: Mar. 02, 2025 | Aprovado: Mar. 04, 2025

## RESUMO

O início e a maturação da resposta imune emulam precisamente o que Darwin escreveu no século XIX sobre a Seleção Natural e a Evolução das Espécies. A competição feroz entre espécies fez algumas desaparecerem e algumas mudarem durante a evolução, levando esse processo vários milhares de anos. Incrivelmente, ainda está em discussão por alguns em nosso século XXI. Observando como o sistema imunológico amadurece sua resposta a um determinado antígeno, podem-se ver semelhanças impressionantes entre esse processo de maturação e o que aprendemos com as observações de Darwin, com a maior diferença sendo a velocidade. Em vez de milhares de anos, a resposta imune evolui em questão de dias ou algumas semanas, usando essencialmente os mesmos mecanismos de competição.

**Descritores:** Darwinismo; Evolução; Seleção natural; Resposta imune; Maturação imune.

*The Immune Response as a Model of Random Natural Selection, from Charles Darwin to Susumo Tonegawa: A (Provocative) Text for Non-Immunologist*

## ABSTRACT

The beginning and the maturation of the immune response emulates quite precisely what Darwin wrote in the XIX century about the Natural Selection and the Evolution of the Species. The fierce competition between species made some of them disappear and some changed during evolution, taking this process several thousand years. Incredibly, it is still under discussion by some in our XXI century. Looking at how the immune system matures its response to a given antigen, one can see striking similarities between this maturation process and what we learned from Darwin's observations, with the biggest difference being the speed. Instead of thousands of years, the immune response evolves in a matter of days or a few weeks, using essentially the same competition mechanisms.

**Descriptors:** Darwinism; Evolution; Natural selection; Immune response; Immune

*“A seleção natural age somente por meio da preservação de variações de alguma forma vantajosas, que, consequentemente, perduram.”<sup>1</sup>*

Desde a descoberta dos genes por Mendel em 1866, um dogma na genética foi estabelecido: um gene seria responsável por uma proteína. Esse dogma era muito lógico, considerando o que se sabia na época e o que se aprendeu nas muitas décadas seguintes. No entanto, ele não respondeu a uma pergunta que preocupava os imunologistas. Desde que o conceito de anticorpo foi formulado por Erlich no final do século XIX, sabe-se que cada indivíduo deve possuir uma enorme capacidade de construir diferentes especificidades desses agentes. Com um repertório médio estimado hoje em bem mais de dez milhões de anticorpos diferentes que

uma pessoa pode produzir, mesmo que todo o nosso genoma fosse direcionado para produzir essas proteínas, não teríamos genes suficientes para gerar tantos anticorpos diferentes.

Durante décadas, esse fato intrigou imunologistas e geneticistas. Ficou evidente que apenas uma pequena fração do nosso genoma poderia ser dedicada a essa tarefa. Mas como podemos produzir tantas proteínas diferentes com apenas um pequeno número de genes?

Durante vários anos, nenhuma teoria proposta foi aceita devido à absoluta falta de consistência. No entanto, no final da década de 1960, surgiu uma que finalmente poderia explicar tantas proteínas diferentes a partir de um número limitado de genes: a recombinação genética.

Susumo Tonegawa, enquanto trabalhava no Instituto de Imunologia da Basileia, foi instigado a usar sua experiência em biologia molecular para elucidar essa questão. Sua abordagem foi demonstrar que uma célula-tronco na medula óssea sofre perdas e rearranjos em seu DNA no momento em que começa a se diferenciar em um linfócito. Ele provou que essas perdas estavam relacionadas a um determinado grupo de genes responsáveis pela produção de anticorpos em linfócitos B ou na produção de receptores de linfócitos T (demonstrado muito mais tarde). Essas descobertas resultaram em uma rara publicação sem coautores, o que lhe rendeu, em 1987, o Prêmio Nobel de Medicina, concedido por sua descoberta.<sup>2</sup>

O que Tonegawa provou foi que um único gene não era responsável pela síntese da imunoglobulina, mas vários. Ele demonstrou que dois mecanismos genéticos importantes contribuem de fato para a geração da diversidade de anticorpos.

O primeiro mecanismo é o próprio rearranjo. Apenas o embaralhamento dos genes V, D e J (os responsáveis pela região do anticorpo que reconhece os antígenos), como sabemos agora, pode produzir mais de 1,2 milhão de anticorpos diferentes. Esse embaralhamento é totalmente independente do antígeno.<sup>2</sup>

Depois disso, vem outro mecanismo para gerar diversidade, também apresentado por Tonegawa. Esse é impulsionado por antígenos e muito mais interessante do ponto de vista da seleção natural.

As células B maduras que residem nos órgãos linfoides secundários são constantemente desafiadas pelos antígenos apresentados a elas. O anticorpo na superfície do linfócito B atua como um receptor para essa célula. A maioria das células desse repertório — com seus anticorpos receptores — não reconhece esses alvos potenciais, permanece inativa e acaba desaparecendo. No entanto, algumas dessas células, por meio de seu anticorpo/receptor, podem ter alguma interação com esse alvo em potencial. Nesse caso, informações são enviadas ao núcleo dessas células, desencadeando a divisão e a multiplicação.<sup>2</sup>

Aqui começa um mecanismo fascinante. A cada divisão, esse linfócito B é submetido a um processo chamado hipermutação somática. Não há nenhum local em todo o organismo mais propenso a mutações do que aquele que codifica a região variável/hipervariável da imunoglobulina.

O resultado é que o anticorpo da célula-filha geralmente será diferente do anticorpo da célula-mãe original que foi inicialmente estimulada. Abrem-se algumas possibilidades:

1. A mutação é silenciosa, e a proteína/anticorpo é a mesma;
2. A mutação resulta em um anticorpo disfuncional, e a célula é eliminada;
3. A mutação produz um anticorpo que, embora ainda funcional, é menos eficiente do que o da célula originalmente estimulada;
4. A mutação produz um anticorpo que tem maior especificidade e/ou afinidade com o antígeno-alvo.

Desde que essa segunda geração de células B permaneça exposta ao antígeno que desencadeou o processo, algumas possibilidades se abrem. A célula 2, com a mutação disfuncional, deixa a luta porque perdeu a capacidade de interagir com o antígeno. A célula 1 receberá a mesma carga de estímulo que a geração anterior e continuará a se expandir por mais uma geração no mesmo ritmo da anterior. A célula 3 receberá menos estímulo para produzir um anticorpo menos eficiente e se multiplicará menos. A célula 4, por sua vez, por ter um anticorpo/receptor mais capaz de interagir com o antígeno, ou mais ávido por ele, receberá um estímulo maior para se multiplicar e, conseqüentemente, gerará mais células-filhas.<sup>2</sup>

Em um novo ciclo de divisão, todo esse processo é repetido, sempre com uma vantagem para a célula, que, por meio de mutação, produz um anticorpo melhor em sua capacidade de interagir com o antígeno. Após algumas gerações, o anticorpo produzido é muito mais eficiente do que o original, que foi gerado aleatoriamente na medula óssea. Esse é o principal mecanismo de maturação da resposta imune adquirida, em geral muito semelhante entre os linfócitos B e T.<sup>2</sup>

E o que tudo isso tem a ver com Charles Darwin?

Esse não é um modelo de seleção natural? Não é esse o mecanismo de *Sobrevivência do mais apto*, nas palavras de Darwin? Ele escreveu:

[...] em uma área totalmente povoada de habitantes; ... à medida que as formas favorecidas aumentam em número, geralmente as menos favorecidas diminuem e se tornam raras. A raridade, como nos diz a geologia, é a precursora da extinção.

Nós temos visto que as espécies que são mais numerosas em indivíduos têm a melhor chance de produzir variações favoráveis em um determinado período. ... Portanto, espécies raras serão modificadas ou aprimoradas menos rapidamente em determinado período; conseqüentemente, serão derrotadas na corrida pela vida pelos descendentes modificados e aprimorados das espécies mais comuns.

[...] no capítulo sobre a Luta pela Existência, que são as formas mais próximas — variedades da mesma espécie ... — que, por terem quase a mesma estrutura, constituição e hábitos, geralmente entram em competição mais feroz umas com as outras; conseqüentemente, cada nova variedade, durante seu processo de formação, vai tendencialmente agredir mais severamente seus parentes mais próximos e tentar exterminá-los [tradução nossa].<sup>2</sup>

A maturação da resposta imune adaptativa, portanto, segue exatamente o modelo da seleção natural darwiniana, em que podemos substituir a palavra “espécie” por “clone de linfócito B (ou T)”. Em ambos os casos, a aleatoriedade desempenha um papel fundamental, produzindo mutações que podem ou não trazer uma vantagem competitiva. Uma vez obtida a vantagem, ela inevitavelmente levará ao desaparecimento da espécie, ou do linfócito clone, que perdeu a competitividade pela sobrevivência.

A Teoria da Seleção Natural levou décadas para começar a ser levada a sério. Sua aceitação universal ainda enfrenta resistência e depende de observações e descobertas meticulosas, principalmente em fósseis. Foram necessários milhões de anos de evolução causada por mutações e seleção para chegar ao estágio atual em que nos encontramos.

A resposta imune adaptativa é um modelo de seleção natural que pode ser observado em um período de semanas. Os mecanismos de seleção e aprimoramento são os mesmos. É a seleção darwiniana em *velocidade astronômica*.

## CONFLITOS DE INTERESSE

Nada a declarar.

## DISPONIBILIDADE DE DADOS DE PESQUISA

Todos os conjuntos de dados foram gerados ou analisados no estudo atual.

## FINANCIAMENTO

Não aplicável.

## AGRADECIMENTOS

Não aplicável.

## REFERÊNCIAS

1. Darwin C. On the origin of species by means of natural selection, or the preservation of favored races in the struggle for life. Norwalk: Easton Press; 1991. p. 83-4.
2. Tonegawa S. Somatic generation of antibody diversity. Nature 1983;302:575-81. <https://doi.org/10.1038/302575a0>