

**Mário J. Antunes e Manuel E. Correia**

**O Sistema Imunitário Humano,  
Conceitos e Princípios Básicos para Informáticos.**

Technical Report Series: DCC-2006-3

---

**U. PORTO**

**FC FACULDADE DE CIÊNCIAS  
UNIVERSIDADE DO PORTO**

---

Departamento de Ciência de Computadores  
Faculdade de Ciências da Universidade do Porto  
Rua do Campo Alegre, 1021/1055,  
4169-007 PORTO,  
PORTUGAL

Tel: 220 402 926 Fax: 220 402 950 Web: [www.dcc.fc.up.pt](http://www.dcc.fc.up.pt)

# O SISTEMA IMUNITÁRIO HUMANO, CONCEITOS E PRINCÍPIOS BÁSICOS PARA INFORMÁTICOS.

Mário J. Antunes

Departamento de Ciência de Computadores  
Faculdade de Ciências da Universidade do Porto

[mario.antunes@estg.ipleiria.pt](mailto:mario.antunes@estg.ipleiria.pt)

Manuel E. Correia

Departamento de Ciência de Computadores  
Faculdade de Ciências da Universidade do Porto

[mcc@dcc.fc.up.pt](mailto:mcc@dcc.fc.up.pt)

Maio de 2006

## **1. Introdução**

O sistema imunitário humano (SIH) é fundamental para a sobrevivência do homem, actuando de forma eficiente na defesa do organismo contra microrganismos invasores, como sejam bactérias e vírus. Trata-se de um sistema complexo estudado pelos imunologistas, constituído por diversos componentes que interagem no sentido de assegurar a reacção a agentes externos ao corpo humano.

Pelas suas características, modo de funcionamento e sucesso na defesa do corpo humano, o SIH tem suscitado um interesse crescente na comunidade científica, nomeadamente da área das ciências da computação. Este interesse deve-se essencialmente às semelhanças que podem ser encontradas entre o corpo humano e um sistema de computação, mais genericamente uma rede de computadores. Ambos são distribuídos e susceptíveis de serem invadidos por um agente estranho. Assim, é possível definir uma comparação entre o funcionamento do SIH e de um sistema de detecção de intrusões numa rede. De uma forma geral, ambos funcionam num ambiente distribuído e têm como objectivo principal implementar mecanismos de detecção de intrusos, correspondentes a entidades não conhecidas do sistema. No primeiro caso encontram-se as bactérias, vírus e outros patógenos não pertencentes ao corpo humano, enquanto no

segundo se identificam claramente ataques direccionado a um computador, ou a um conjunto de computadores, por exemplo do tipo *Denial of Service* (DoS), vírus, injeção de código malicioso ou *spyware*. Embora a segurança seja de particular importância para o trabalho que se pretende desenvolver, as analogias estendem-se a outras áreas, nomeadamente na gestão de sistemas operativos, *datamining*, resolução de problemas de optimização e escalonamento, gestão de produção, reconhecimento de padrões e segurança.

Os sistemas de detecção de intrusões (*Intrusion Detection Systems - IDS*) asseguram a defesa do sistema de intrusos, identificando ataques e, de acordo com as definições efectuadas, reagindo em conformidade. Genericamente, os IDS analisam o tráfego da rede e confrontam os padrões analisados com a informação que têm numa base de dados de ataques. Se o padrão analisado corresponder a um dos ataques, essa informação é registada, podendo ocorrer uma acção reactiva. No entanto, este tipo de funcionamento apenas contempla ataques já reconhecidos e registados, não tornando o sistema proactivo no sentido de reconhecer ataques que não constem da base de dados. Os sistemas imunes artificiais (*Artificial Immune Systems - AIS*) aplicados à segurança em redes pretendem resolver este problema, implementando os IDS com os algoritmos, conceitos e mecanismos do SIH, tornando assim um sistema de computação também imune a ataques do exterior.

Este documento descreve os princípios e conceitos mais importantes do SIH, indispensáveis à compreensão da bibliografia relativa aos AIS e à sua implementação em segurança de redes de computadores. A leitura sistematizada da bibliografia de referência na área de imunologia permite constatar a complexidade do SIH e a diversidade dos seus mecanismos. Por outro lado, uma análise aos trabalhos mais relevantes de AIS realça a natureza emergente desta área de investigação e deixa antever a existência de espaço para a criação de novos algoritmos e conceitos inspirados no SIH.

O secção 2 descreve os princípios fundamentais do funcionamento do SIH. A secção 3 apresenta a sua estrutura e na secção 4 a sua anatomia, descrevendo os principais componentes. Na secção 5 apresenta-se uma breve descrição da resposta imunitária, introduzindo alguns conceitos do sistema adaptativo. O secção 6 detalha o sistema imunitário adaptativo, sem dúvida o mais aliciante e atractivo para a implementação AIS e de arquitecturas de computação inspiradas no SIH. A secção 7 termina este documento apresentando as principais conclusões à leitura realizada, nomeadamente o interesse desta temática para o estudo da segurança em redes.

A abrangência do SIH é grande, não sendo possível descrever, numa primeira fase, todos os tópicos com detalhe e profundidade. Por isso, este documento é auto-contido, e deverá ser tratado de forma independente da análise do estado da arte em sistemas imunes artificiais, sistemas de detecção de intrusões e outros que possam realizar-se no âmbito deste trabalho. Por

esse motivo, o seu conteúdo será actualizado em permanência, detalhando os conceitos e tópicos do SIH, sempre que tais sejam considerados relevantes para a investigação que será levada a cabo.

## **2. Princípios fundamentais**

A imunidade é uma função do organismo que assegura a sua capacidade de resistência às agressões de substâncias estranhas, como microrganismos e substâncias químicas nocivas, designadas de patogénios.

A imunidade pode caracterizar-se como sendo inata, natural ou não específica; e adaptativa, também designada de específica, sendo ambos os tipos implementados pelo sistema imunitário e assegurado por uma componente celular própria designada de leucócitos (células leucócitas ou glóbulos brancos). A imunidade inata está sempre presente no organismo e reage da mesma forma em qualquer exposição. Quanto á adaptativa, o organismo reconhece e destrói as substâncias estranhas mas a sua resposta vai melhorando em cada exposição ao patogénio.

No corpo humano, a célula representa a menor porção de matéria viva, estando dotada de uma capacidade de auto-duplicação, sendo as células leucócitas (leucócitos ou glóbulos brancos) a componente celular mais importante do SIH. As células são constituídas por várias moléculas, mais ou menos complexas, que asseguram e controlam as reacções bioquímicas no organismo. Podem ser simples, como a molécula da água, hidrogénio e oxigénio, ou mais complexas como as proteínas. Este último tipo de moléculas encontra-se na maioria das células e pode também ser simples, ou homoproteínas, constituída somente por aminoácidos, ou mais complexa como as glicoproteínas.

No sistema imunitário adaptativo, os antigénios são grandes moléculas correspondendo a substâncias não identificadas pelo SIH como sendo do próprio organismo, estimulando assim aquele a reagir através da produção de proteínas de anticorpos para a defesa do organismo. Os antigénios podem dividir-se em dois tipos: próprios e não próprios. Os primeiros são moléculas produzidas pelo organismo e podem, em certos casos, estimular a destruição de tecidos que não era suposto serem eliminados, originado doenças auto-imunes (p.e. a esclerose múltipla). Os antigénios não próprios não são produzidos pelo organismo, sendo nel introduzidos, como é o caso das bactérias, vírus e outros microrganismos capazes de provocar doenças.

O SIH constitui a principal barreira à entrada de invasores causadores de infecções no organismo, como os vírus, bactérias, fungos e parasitas, designados de patogéneos. Trata-se de um sistema composto por várias camadas de protecção, cada uma implementando vários mecanismos de defesa, conforme se ilustra na Figura 1.

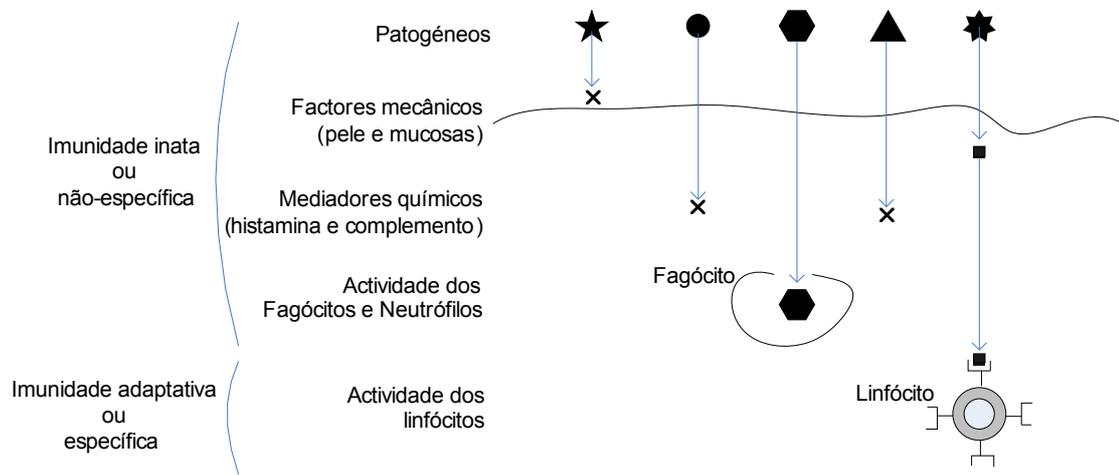


Figura 1 - Estrutura em camadas do sistema imunitário

A primeira linha de defesa está a cargo das barreiras físicas, constituída pela pele, pelos e mucosas nasais do sistema respiratório e a pele e membranas do sistema digestivo, que impedem a entrada de microrganismos ou os removem da superfície corporal. Após o patógeno ultrapassar esta primeira barreira, depara-se com uma outra, de natureza bioquímica, onde se encontram em actividade vários mediadores químicos. Á superfície há um conjunto de mediadores químicos (lisozimas e secções ácidas), como a saliva, suor, lágrimas e ácido clorídrico no estômago, que matam ou evitam a entrada de microrganismos nas células. Também o pH e a temperatura corporais poderão ser desfavoráveis à proliferação de alguns microrganismos invasores. A histamina e o complemento são mediadores que favorecem o estabelecimento da inflamação, atraindo leucócitos par ao local da infecção e estimulando a destruição dos patogénios. Também os interferãos, proteínas produzidas pela maioria das células, protegem o organismo contra infecções virais.

Uma vez dentro do organismo, e na última linha de defesa do sistema imune inato, os patogénios mais comuns são destruídos rápida e eficazmente por células fagocitárias, designadamente os macrófagos e os neutrófilos, originando uma resposta inflamatória. Por exemplo, as infecções bacterianas dão origem a uma reacção do sistema imunitário e, consequentemente a uma resposta inflamatória. Em primeiro lugar, os mediadores químicos, activados ou libertados pelas bactérias, provocam uma vasodilatação que se traduz num aumento do fluxo sanguíneo e na conseqüente chegada de fagócitos à área afectada. De seguida, estas células iniciam a fagocitose e destruição das bactérias. Se a fagocitose foi bem sucedida, dá-se início á reparação dos tecidos lesados. Caso contrário, serão activados mais mediadores químicos para atrair mais fagócitos e, consequentemente, iniciar um novo processo de fagocitose, até à eliminação da bactéria. A inflamação, juntamente com a fagocitose, representam os mecanismos mais importantes desencadeados pelo sistema imune inato. Conforme se pode constatar, as células fagocitárias desempenham um papel preponderante na

destruição do patógeno e posterior redirecionamento para a resposta imune adaptativa, especialmente pelo facto de se realizar no momento imediato à infecção.

Por outro lado, a resposta imune adaptativa, ou específica, é assegurada por células que reconhecem especificamente um determinado patógeno e produzem anticorpos para combater o agente infeccioso. Trata-se de uma resposta imune adaptativa uma vez que é assegurada por células que, além de reconhecerem um antígeno e produzirem anticorpos respectivos, são capazes de desenvolver memória imunológica, ou seja, reconhecer o mesmo estímulo antigénico. Desta forma é possível aperfeiçoar a resposta a cada novo encontro com o antígeno.

### 3. Componente celular

As células predominantes no SIH são os leucócitos, também designados por glóbulos brancos, assegurando as funções de resposta inata e adaptativa. A Figura 2 esquematiza as células constituintes de cada tipo de imunidade, sendo possível identificar vários grupos de acordo com o tipo de função que desempenham.

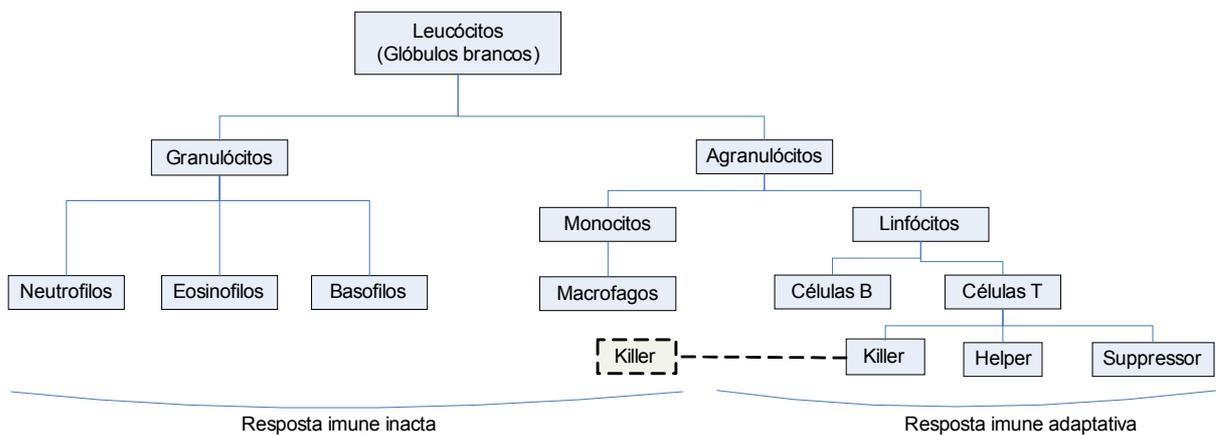


Figura 2 - Componentes celulares do sistema imunitário

Os leucócitos são o componente celular mais importante do sistema imunitário, representam cerca de 5% do volume de sangue existente no corpo humano adulto e têm uma acção indispensável no sistema imunitário, tanto ao nível da resposta inata como adaptativa. Os leucócitos são produzidos na medula óssea e no tecido linfático, sendo posteriormente libertados no sangue e transportados para todo o organismo. Para serem eficazes, os leucócitos têm de ser conduzidos para os locais onde são necessários, ou seja, onde existe uma infecção. Para tal, são libertados pelas células dos tecidos vários mediadores químicos e componentes de microrganismos que actuam como sinais químicos para atrair os leucócitos, conforme referido no capítulo 3. A fagocitose consiste na destruição de microrganismos pelas células fagocitárias, cujas mais importantes são os neutrófilos e os macrófagos.

Os leucócitos estão divididos em cinco tipos principais, cada um com funções específicas, agrupados em granulócitos e agranulócitos.

Os granulócitos, correspondentes a cerca de 60% do total de leucócitos, são células com núcleo multilobulado e que contêm grânulos citoplásmicos preenchidos com elementos químicos, nomeadamente enzimas. É possível identificar três formas distintas:

- **neutrófilos**: embora tenham um tempo de vida curto (até 2 dias), existem em maior número e, juntamente com os macrófagos, são importantes no processo de fagocitose de microorganismos na resposta imune inata;
- **eosinófilos**: libertam químicos tóxicos que atacam alguns parasitas; reduzem a resposta inflamatória através da produção de algumas enzimas;
- **basófilos**: libertam mediadores químicos (histamina) para promover a inflamação.

Por outro lado, os agranulócitos dividem-se em dois tipos de células: monócitos e linfócitos, correspondendo respectivamente a cerca de 30 a 40% % e aproximadamente 7% do total de leucócitos no sangue. Após a sua produção na medula óssea, ao sair do sangue os monócitos transformam-se em macrófagos, fagocitando bactérias, células mortas, fragmentos de células e outros corpos estranhos existentes nos tecidos. Os macrófagos têm também a habilidade de apresentar antígenos a outras células, sendo também denominadas de células apresentadoras de antígeno (*Antigen Presenting Cell* - APC). Juntamente com os neutrófilos, estas células desempenham um papel predominante e essencial na resposta imune inata.

A resposta imune adaptativa é assegurada pelos linfócitos, constituídos por um núcleo redondo em cujo citoplasma forma um fino anel em redor. A resposta é adaptativa na medida em que o sistema se adapta, reconhecendo tipos específicos de patógenos. Após a primeira infecção com um determinado patógeno não referenciado pelo SIH e a consequente resposta, o sistema aprende a lidar com esse patógeno, memorizando-o. Esta característica permite que as sucessivas infecções com o mesmo patógeno sejam tratadas de uma forma mais rápida e eficiente pelo SIH. Ao contrário da resposta inata, a adaptativa é mais lenta especialmente na primeira infecção com um patógeno desconhecido, sendo detectada normalmente em 96 horas e podendo demorar cerca de três semanas a ser tratada.

As células predominantes do sistema imune adaptativo são os linfócitos, dividindo-se em células-B e células-T. A sua principal função é a produção de anticorpos e outros mediadores químicos responsáveis pela destruição de microorganismos. Embora sejam produzidos na medula óssea, os linfócitos deslocam-se pelo sangue para os tecidos linfáticos (gânglios linfáticos, baço, amígdalas, nódulos linfáticos e timo), onde proliferam e produzem mais linfócitos. Pela sua complexidade e importância, o sistema imune adaptativo será descrito detalhadamente no capítulo .

#### 4. Anatomia do sistema imunitário

O sistema imunitário é distribuído, sendo a sua regulação e controlo assegurada por vários órgãos e tecidos do nosso corpo. Os órgãos linfóides asseguram a produção, crescimento e desenvolvimento (maturação) dos linfócitos, coordenando a sua actividade e iteração com outros tipos de células durante o processo de maturação e no início de uma resposta imune adaptativa.

Os órgãos do SIH classificam-se em primários, responsáveis pela produção e maturação dos linfócitos; e secundários, para onde os linfócitos circulam através da corrente sanguínea, respondendo a estímulos de antigénios dando início às respostas adaptativas. A Figura 3 ilustra a localização dos órgãos componentes do sistema imunitário.

Os órgãos principais são:

- Medula óssea (*bone marrow*), corresponde ao local de produção dos elementos celulares do sangue a partir de células estaminais, onde se incluem alguns leucócitos. Corresponde também ao local de desenvolvimento das células B.
- Timo (*Thymus*): local onde se desenvolvem e amadurecem as células T, produzidas na medula (células pré-T).

Os órgãos secundários incluem:

- Amígdalas e adenóides (*Tonsils and adenoids*)
- Nós linfáticos (*Lymph nodes*): actuam como região de convergência dos vasos, recolhendo o fluído extra-celular dos tecidos, designado de linfa, e fazendo-o retornar ao sangue pela corrente sanguínea.
- Apêndice (*Appendix*) e placas de Peyer (*Peyer's patches*): nós linfáticos especializados para protecção do sistema gastrointestinal.
- Baço (*Spleen*): pela sua localização, constitui o local privilegiado para o combate entre os linfócitos e os organismos que invadem a corrente sanguínea.
- Vasos linfáticos (*Lymphatic vessels*): rede de canais que transporta a linfa para o sangue e para os nós linfáticos. Drenam o líquido dos tecidos e transportam as células do tipo APC (macrófagos) dos locais de infecção para os nós linfáticos. Aí, as células apresentam o antigénio aos linfócitos que estão em circulação, ajudando-os a activar.

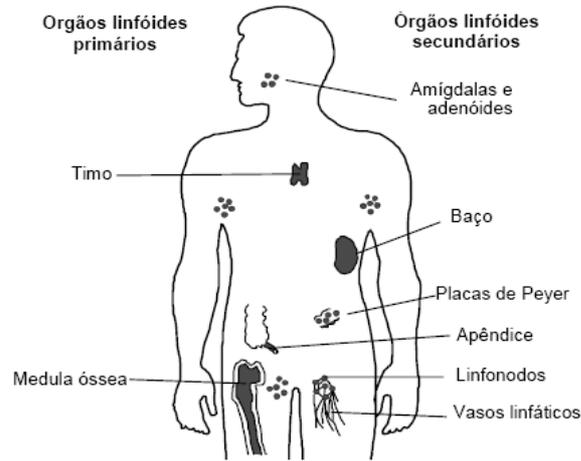


Figura 3 - Anatomia do sistema imunitário (adaptado de Leandro de Castro)

Os linfócitos amadurecem nos órgãos linfáticos principais (medula e timo), transformando-se assim em células maduras e funcionais (secção ). Nos órgãos linfáticos secundários, após terem sido transportados pela corrente sanguínea, os linfócitos interagem entre si, com células do tipo APC e com os antígenos para produzir uma resposta imunitária. Por essa razão, quando ocorre uma infecção, é frequente sentir um inchaço nos gânglios linfáticos, resultado da actividade do SIH na preparação da resposta imunitária.

A relação entre o sistema circulatório e imunitário é estreita. O sangue é bombeado pelo coração através das artérias, sendo a sua distribuição realizada pelas veias, onde circulam os diversos elementos sanguíneos, entre os quais os linfócitos. As células e a linfa são misturadas no sangue e no sistema linfático, permitindo a este a monitorização de invasores no organismo.

## 5. Funcionamento

O sistema imunitário implementa vários mecanismos de resposta imune que levam à destruição, mais ou menos rápida dos agentes invasores. De seguida apresenta-se o processo genérico de resposta do SIH, introduzindo-se alguns termos e conceitos que, pela sua complexidade, serão detalhados mais adiante neste documento. Para melhor compreensão, a Figura 4 pretende ilustrar os mecanismos descritos.

De uma forma sintética, a resposta do sistema imunitário implementa os seguintes passos principais:

1. Existe um conjunto de células, denominadas células do tipo APC, como os macrófagos, que circulam pelo nosso corpo ingerindo, digerindo e destruindo os patógenos que encontram, fragmentando-os em peptídeos antígenos.
2. Uma parte desses peptídeos ligam-se a moléculas do tipo Complexo Major de Histocompatibilidade (*Major Histocompatibility Complex - MHC*), sendo apresentados

na superfície da célula sob a forma de um “Complexo MHC/peptídeo”. A molécula MHC será abordada em detalhe na secção .

3. As células-T possuem receptores de superfície cuja função é reconhecer pares de “Complexo MHC/peptídeo” diferentes.
4. Após a activação pelo reconhecimento “Complexo MHC/peptídeo”, as células-T dividem-se e libertam linfocina que mobilizará outros componentes do sistema imunológico, nomeadamente as células-B. Estas células possuem moléculas receptoras de especificidade única, permitindo-lhes também responder à chamada.
5. Quando activadas, as células B dividem-se e diferenciam-se em plasmócitos, libertando anticorpos em alta escala, cujas formas são as dos seus receptores.
6. A ligação dos anticorpos aos antígenos encontrados faz com que o patogénio em causa possa ser neutralizado.

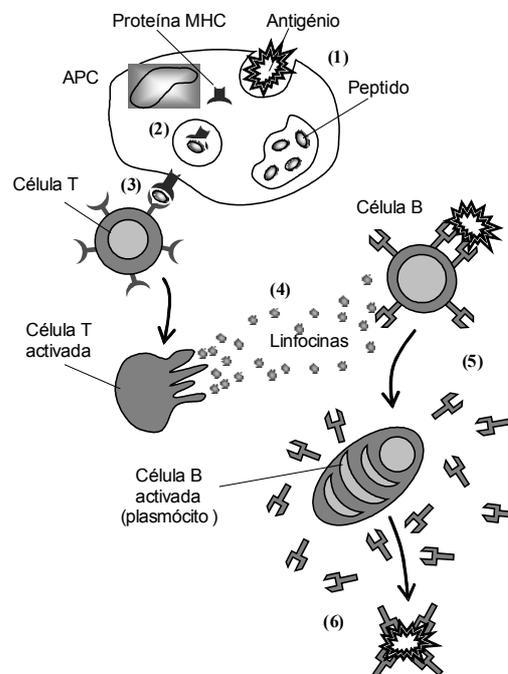


Figura 4 - Esquema dos mecanismos de reconhecimento e activação do sistema imunitário (adap. Kim)

Foi referida anteriormente a distinção entre os dois sistemas imunes existentes e os seus elementos constituintes. A descrição de funcionamento apresentada realça também a iteração entre o sistema imunitário adaptativo e inato, identificam-se a destruição do antígeno pelo macrófago (sistema inato) e o tratamento dos peptídeos pelas células T. Embora se possam descrever diferentes tipos de imunidade, o sistema reage de forma concertada. As categorias são apenas divisões artificiais, usadas para realçar alguns aspectos particulares de cada tipo de imunidade. Assim, torna-se claro que o sistema imunitário reage em bloco, envolvendo nas respostas imunitárias componentes de mais de um tipo de imunidade, com o objectivo de destruir o patogénio.

## 6. O Sistema Imune Adaptativo

A imunidade adaptativa corresponde à capacidade do organismo em reconhecer, reagir e memorizar uma determinada substância, estimulada pelos antígenos (próprios ou não próprios). A actividade do sistema imune adaptativo é assegurada por dois tipos de linfócitos específicos: células do tipo B (células B) e células do tipo T (células T), conforme ilustrado na Figura 2. As células B são activadas pela exposição do organismo a um antígeno, levando à produção de anticorpos para a sua produção. Por esse facto, este tipo de imunidade através de células B designa-se também de imunidade mediada por anticorpos. Já as células T são responsáveis pela imunidade mediada por células, sendo a sua activação regulada pelas células do tipo APC (por exemplo, macrófagos) e pelas células T auxiliares (*helper*). Existem várias sub-populações de células T, cada uma reconhecendo um determinado antígeno. Uma vez activadas, estas células dividem-se várias vezes, dando origem a células T de combate ao antígeno (por exemplo, as células T citotóxicas), responsáveis pelas reacções imunitárias mediadas por células e a células T de memória.

O ciclo de vida das células T e B é de extrema importância para a compreensão da resposta imune adaptativa. Todas as células são produzidas na medula óssea, a partir de células estaminais. De seguida, passam por um processo de desenvolvimento levado a cabo na medula óssea (células B) e no timo (células T), onde são criados os seus receptores de acordo com a componente genética do indivíduo. A especificidade destes receptores é determinada por um rearranjo dos genes do indivíduo, levado a cabo durante o desenvolvimento dos linfócitos, originando centenas de diferentes variantes dos genes codificadores das moléculas receptoras. Desta forma, embora um linfócito individual apenas tenha um receptor de especificidade única, essa especificidade é diferente, permitindo que os milhões de linfócitos existentes no organismo apresentem milhões de especificidades diferentes, podendo assim combater os vários tipos de antígenos. Após a fase de desenvolvimento, através de um processo de selecção, apenas serão activadas as células que encontram um antígeno com o qual o seu receptor pode interagir. Este mecanismo, denominado selecção clonal (secção), constitui um processo evolutivo do SIH, sendo de grande importância na manutenção da garantia de diversidade dos anticorpos, bem como no processo de aprendizagem e memória do sistema imunitário adaptativo. As secções seguintes detalham cada uma destas fases do ciclo de vida das células linfocíticas.

### 6.1 Origem e maturação dos linfócitos

Todas as células sanguíneas, incluindo os linfócitos, são geradas na medula óssea a partir de células indiferenciadas, ou estaminais, num processo que se inicia ainda no ventre materno e continua ao longo da vida. Algumas dessas células dão origem a células pré-T que migram para

o timo, onde se dividem e maturam, dando origem às células-T. Relativamente às células-B o processo é semelhante, embora a produção e maturação se realizem na medula óssea, conforme se ilustra na Figura 5.

Já maduras, as células T e B circulam da medula e do timo para os gânglios linfáticos e posteriormente para a corrente sanguínea. Nos gânglios linfáticos ocorre um processo de replicação de células T, o que permite que na maioria das pessoas o número de células deste tipo se mantenha estável ao longo de toda a vida.

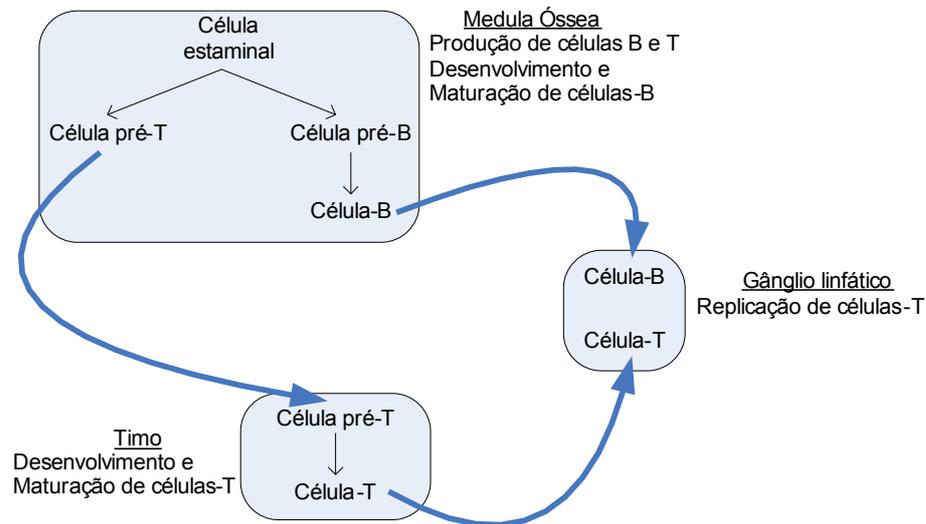


Figura 5 - Ciclo de vida dos linfócitos

Durante a maturação das células na medula e no timo, ocorre um processo de selecção positiva das células pré-B e pré-T, cujo objectivo principal é eliminar as que não são competentes para uma resposta imunitária. As restantes sobrevivem e amadurecem, transformando-se em células B e T. Estas são compostas por sub-populações de linfócitos semelhantes, constituindo os clones. Embora cada clone só possa responder a um determinado antigénio, reconhecido pelos receptores, o número de sub-populações (clones) existentes é em tal número que o SIH pode reagir à maioria das moléculas existentes. Para assegurar a não reacção a antigénios próprios, alguns clones são eliminados ou inactivados por um processo de selecção negativa (secção), evitando que a sua resposta poderia destruir as células do próprio organismo, originando doenças auto-imunes.

## 6.2 Reconhecimento específico

Os linfócitos são, geralmente, activados pelos antigénios, dependendo a sua forma do tipo de linfócito e do antigénio envolvidos. No entanto, há dois princípios gerais de activação dos linfócitos: em primeiro lugar, têm de reconhecer o antigénio e, após o reconhecimento, deverá verificar-se um aumento do número de linfócitos para efectuar uma destruição eficaz do antigénio. Este reconhecimento é efectuado através de proteínas específicas que se localizam na

superfície das células, denominadas receptores de antígeno, que interagem com uma região específica do antígeno, denominada de determinante de antígeno ou epitopo. Conforme se pode verificar na Figura 6, a superfície do antígeno tem vários determinantes diferentes. A ligação com a célula linfocítica, estimulada pela resposta do SIH, não se realiza em todas as regiões do antígeno, mas apenas numa que seja reconhecida pelo receptor de antígeno. Ou seja, qualquer determinantes antigénico apenas se pode combinar com um receptor antigénico específico.

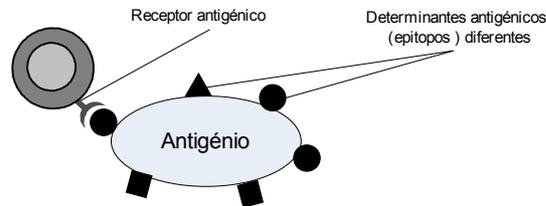


Figura 6 - Noção de determinantes de antígeno

Ambas as células B e T contém receptores que deverão ser capazes de reconhecer um vasto conjunto de formas de epitopes dos antígenos, com características distintas. Os receptores das células B podem interagir com moléculas de antígeno livres em solução, enquanto o das células T reconhece antígenos processados e ligados a uma molécula de superfície específica, denominada Complexo Major de Histocompatibilidade (MHC – Major Complex Histocompatibility).

### 6.3 Receptor da célula B

O receptor da célula B (*B Cell Receptor* - BCR) corresponde a um anticorpo (também designado de molécula de imunoglobina ou gamaglobulina) ligado à membrana celular, que será libertado quando a célula for activada. Os anticorpos podem afectar directamente os antígenos através de dois mecanismos distintos: ligando-se ao determinante antigénico, interferindo na capacidade deste para desempenhar a sua função, ou combinando-se com um determinante antigénico de dois antígenos diferentes, tornando ambos menos eficazes.

O anticorpo é uma glicoproteína e tem na sua composição quatro cadeias polipeptídicas (família de pequenas moléculas formadas pela ligação, numa determinada ordem, de vários aminoácidos), com duas regiões variáveis iguais. A região variável (região-V) é responsável pelo reconhecimento antigénico, enquanto a região constante (região-C) desempenha acções biológicas, como a fixação de mediadores químicos e a ligação a outros receptores celulares do sistema imunitário. A molécula de BCR é simétrica, possuindo dois locais idênticos de ligação ao antígeno (Fab) e um outro de ligação aos receptores da célula. Os subíndices L e H referem-se às cadeias leves (Light) e pesadas (Heavy). As cadeias pesadas formam um “Y”, tendo adjacentes e em paralelo as cadeias leves.

Cada célula B produz um tipo específico de anticorpo, capaz de reconhecer e de se ligar a uma proteína específica. A ligação de anticorpos a antígenos representa formas de sinalizar outras células para que estas procedam à ingestão, processamento e remoção da substância. Na Figura 7 ilustra-se uma célula B e a constituição do correspondente receptor (molécula de anticorpo).

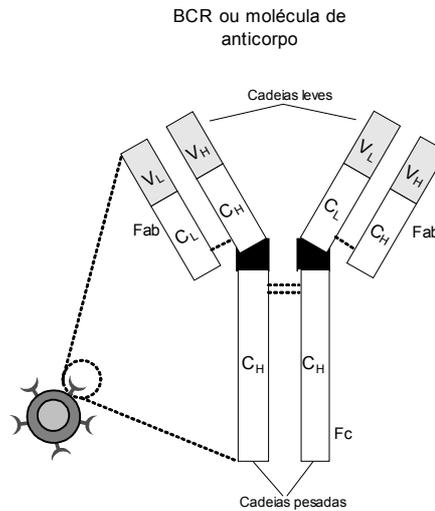


Figura 7 - Constituição do receptor da célula B

No genoma de um indivíduo existem vários segmentos de genes, com sequências relativamente distintas, que permitem codificar uma parte do receptor, permitindo assim a construção de uma biblioteca de genes. Estes segmentos devem ser juntos para formar a molécula completa de anticorpo activa na célula B. Também as mutações somáticas em elevadas taxas (hipermutação somática) podem ser introduzidas no anticorpo, contribuindo também para o crescimento da diversidade da informação genética codificada no genoma.

Os genes que determinam a forma do receptor na região-V variam entre anticorpos. Por outro lado, os da região-C são constantes, assegurando as funções biológicas quando a região variável do receptor reconhece o epítipo de um antígeno. A cadeia leve da região-V é constituída por duas regiões distintas: variável (V) e J(junção). A junção de um segmento V com um J cria um segmento contínuo de DNA, codificando toda a região-V da cadeia leve. Na cadeia pesada da região-V, além dos segmentos V e J, existe um terceiro denominado D(Diversidade) enquadrado entre os segmentos V e J, conforme se ilustra na Figura 8.

A região variável da cadeia pesada permite maiores combinações genéticas, comparativamente à cadeia leve, devido à existência do componente de diversidade (D). Por oposição, a região constante contempla apenas o segmento genético C. Cada região conta com um número definido de genes para o processo de rearranjo, seleccionados a partir das bibliotecas V, J, D ou C. A ilustra o processo de organização genética das células B. Os fragmentos de genes são seleccionados aleatoriamente da biblioteca respectiva e sofrem um processo de rearranjo, resultando uma molécula de RNA, correspondente à molécula original de DNA alterada. Este

mecanismo leva à possibilidade de uma infinidade de combinações de segmentos de genes de DNA expressos sob a forma de RNA. De seguida, os fragmentos resultantes são ligados através de um mecanismo de transcrição de RNA, seguindo-se a junção das regiões VDJ e C, através do processo de *splicing*, produzindo o mRNA (*messenger RNA*). Designa-se de mensageiro por ser o responsável pela transferência da informação de DNA até à célula.

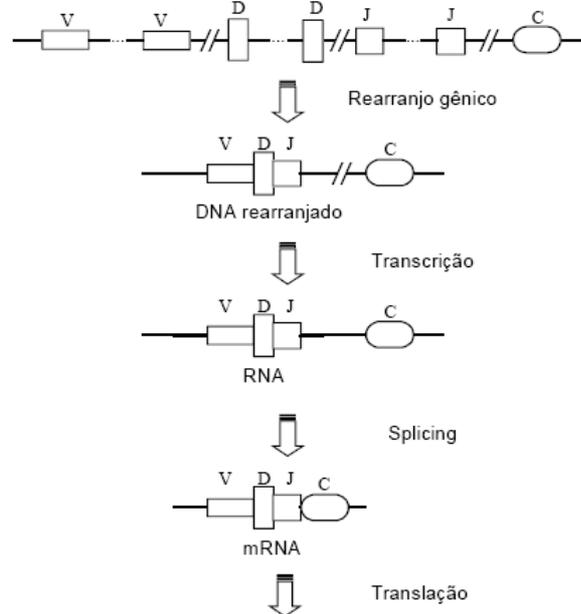


Figura 8 - Processo de síntese da cadeia pesada do anticorpo (adaptado de Leandro e Kim)

A recombinação genética, associado à mutação somática permite gerar uma diversidade populacional muito vasta. A recombinação genética ocorre em primeiro, estando terminada quando as células são expostas pela primeira vez a um estímulo antigénico, gerando uma população celular com ampla variedade específica. Durante a proliferação, ou clonagem, ocorre a hipermutação somática das células, permitindo refinar a resposta imunológica, criando anticorpos capazes de reconhecer com mais afinidade um determinado antígeno conhecido.

O reconhecimento imunológico ocorre ao nível molecular e baseia-se na complementaridade entre a região variável do receptor e o epítipo, correspondendo este a uma parte do antígeno. Se, por um lado, um anticorpo possui um único receptor, um antígeno possui vários epítipos. Ou seja, um único antígeno pode ser reconhecido por diferentes moléculas de anticorpo, conforme se ilustrado na Figura 9.

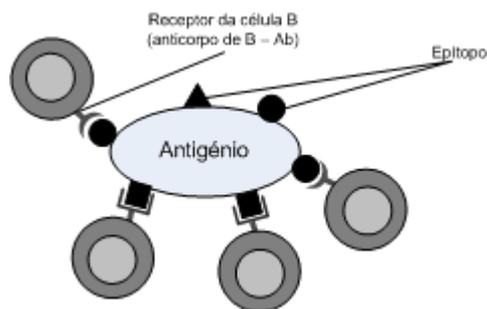


Figura 9 - Porções do antígeno reconhecido pelas células

Além dos mecanismos de ajustamento genético descritos, as células B adoptam outros que permitem aumentar a diversidade dos seus receptores. Em primeiro lugar, estão disponíveis duas cadeias leves diferentes,  $\kappa$  e  $\lambda$ , devendo as células B escolher apenas uma. Ou seja, pretende-se aumentar a diversidade de arranjos da série de genes de forma progressiva, associando cadeias leves e pesadas de diferentes bibliotecas de genes.

Outra estratégia consiste na possibilidade das células B e pré-B poderem escolher posições de junção diferentes em cada segmento de genes, durante a criação do mRNA, aumentando a diversidade das combinações genéticas.

Também nas regiões constantes é possível manter diversidade. Os genes desta região são seleccionados da biblioteca C, logo após a selecção dos segmentos VDJ. A cadeia pesada tem 5 classes diferentes de genes que podem ser usados na região-C, podendo os mesmos segmentos VDJ ligar-se a 5 diferentes genes do tipo C. Neste caso serão produzidos anticorpos com a mesma especificidade (região-V igual) mas com funções biológicas diferentes (região-C diferente).

Por fim, uma última estratégia é a mutação somática, associada ao facto dos genes da região-V poderem ser alterados, de forma aleatória e em qualquer ponto, por exemplo durante a fase de proliferação das células B.

#### 6.4 Receptor da célula T

O receptor da célula T (TCR – T Cell Receptor), ilustrado na Figura 10, reconhece apenas antígenos processados (fragmentados sob a forma de peptídeos) por outras células (p.e. macrófagos) e ligados á molécula de MHC.

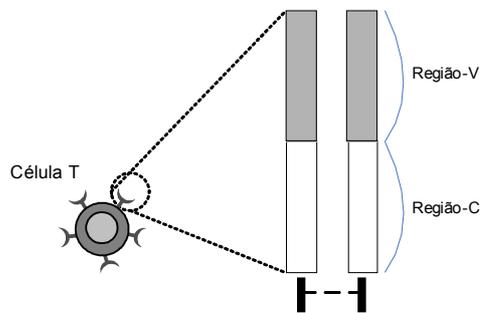


Figura 10 - Constituição do receptor da célula T

Os antígenos do MHC fixam-se à membrana celular e, através da sua região variável, reconhecem e podem ligar-se a auto-antígenos ou a antígenos estranhos, conforme se ilustra na Figura 11. Na figura é visível o processo de fagocitose do antígeno levada a cabo por uma célula do tipo APC (p.e. o macrófago) e a associação dos fragmentos do antígeno (peptídeos) a uma proteína de MCH.

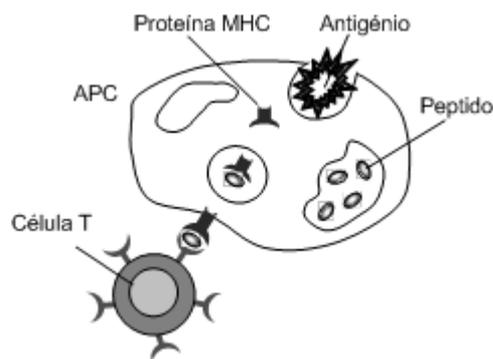


Figura 11 - Ligação da célula T a um complexo MHC/peptídeo

Existem duas classes distintas de moléculas de MHC, denominadas MHC classe I (MHC-I) e MHC classe II (MHC-II). As moléculas MHC-I existem em todas as células enquanto as MHC-II apenas existem em células apresentadoras de antígeno (APC), como é o caso das células B, macrófagos e células dendríticas.

A resposta imune é simples e contempla os seguintes passos. Primeiro, as células T citotóxicas reconhecem os antígenos ligados a moléculas MHC-I, permitindo assim a detecção de células infectadas. As células T auxiliares ( $T_H$ -célula T Helper) interagem com os antígenos ligados a moléculas MHC-II. Por outro lado, as células APCs processam a proteína do antígeno, cortando-a em vários fragmentos (peptídeos). Alguns destes peptídeos ligam-se a uma molécula MHC-II, sendo o complexo MHC/peptídeo transportado para a superfície da célula APC, onde poderá interagir com a célula  $T_H$ .

A exposição do organismo a um antígeno pode conduzir à activação das células B e à destruição de anticorpos responsáveis pela destruição dos antígenos. Por esse facto se designa este tipo de imunidade como sendo mediada por anticorpos.

Existem quatro cadeias polipeptídicas, codificadas em quatro bibliotecas de genes distintas ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  e  $\delta$ ), que podem formar dois tipos de receptores TCR, cada um contendo duas cadeias, unidas por uma ponte, conforme se ilustra na Figura 10. À semelhança do BCR, cada cadeia do TCR contém uma área semelhante à região-C e outra análoga à região-V. As diferenças principais entre o TCR e BCR referem-se ao uso de formas distintas de reconhecimento antigénico. Enquanto o anticorpo (BCR) possui dois sítios idênticos de ligação ao antigénio (correspondendo à região variável do receptor - Figura 7), o TCR liga-se apenas pela molécula de superfície celular (Figura 10).

À semelhança das células B, as células T passam por um processo de desenvolvimento que se traduz na criação do mRNA, tendo mecanismos semelhantes àquelas para garantir a diversidade de genes.

No entanto, a geração de diversidade de receptores das células T não usa a mutação somática durante a fase de desenvolvimento do receptor, como ocorre nas células B.

## 6.5 Activação

Tanto as células B e T reconhecem os antigénios existentes na superfície de células estranhas ao organismo ou próprias (do organismo). Este reconhecimento estimula as células, activando o sistema imune adaptativo a responder e a eliminar os antigénios. A reacção do sistema está directamente relacionada com o grau de reconhecimento realizado pela receptor ao antigénio. O grau de reconhecimento mede a quantidade de antigénios que pode ser reconhecida pelos receptores de uma célula, ou seja, define o grau de afinidade existente entre o linfócito e o antigénio. Conforme se ilustra na Figura 12, para o caso das células B, se a afinidade for alta, acima de um determinado limite, a célula é activada. Caso contrário a célula morre e não contribui no ataque à infecção.

Os anticorpos das células B maduras são activados pelos eptopos dos antigénios, podendo este processo realizar-se de forma directa ou indirecta, através de células  $T_H$ . A escolha do processo de activação prende-se com o grau de afinidade existente entre o linfócito e o antigénio, sendo definido um limite mínimo de afinidade para definir o método de activação. Se a afinidade de uma célula B com o antigénio estiver acima desse limite, a célula será activada directamente e iniciará posteriormente o processo de proliferação através da selecção clonal. Caso contrário, será activada indirectamente através de uma célula  $T_H$ .

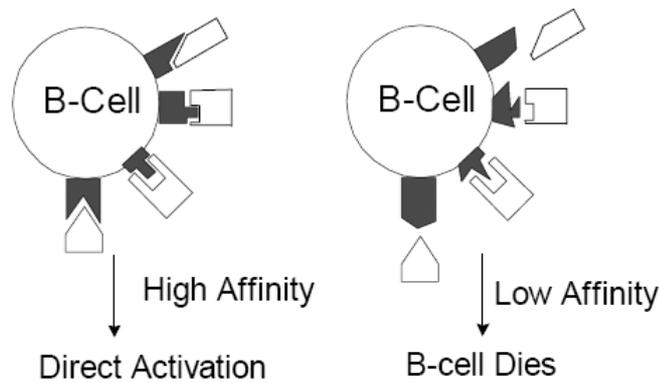


Figura 12 - Activação celular - noção de afinidade (retirado de Kim)

Relativamente às células T, estas são activadas pela ligação às moléculas de MHC. As moléculas MCH I são reconhecidas por células T do tipo CD<sup>8</sup> (contém glicoproteína CD8), também designadas células T citotóxicas, enquanto nas de MCH II o reconhecimento é realizado por células T do tipo CD4 (contém glicoproteína CD8). A diferença entre estes dois tipos de células T está relacionada com a acção a tomar após o reconhecimento do antígeno. Após o reconhecimento de uma célula T CD8 na superfície de uma célula infectada, a célula T CD8 é activa e elimina a célula afectada. Por outro lado, as células T CD4 actuam como células auxiliares, activando as células B sempre que a sua afinidade é fraca.

Em muitos casos, tanto nas células B como nas T, além do reconhecimento do antígeno pelas células, que origina a sua activação, é necessário recorrer à co-estimulação por outros sinais. A co-estimulação é normalmente realizada por citocinas (ou linfocinas se as células envolvidas forem linfócitos), que são proteínas ou peptídeos produzidos por uma célula, permitindo regular quimicamente as células vizinhas. Há certas células que se combinam com moléculas de superfície de outras células, funcionando como um sinal que estimula a resposta por parte de uma dessas células. Outra forma de co-estimulação consiste na acção desencadeada pela glicoproteína CD4 das células T na activação e a sua ligação ao macrófago, através da ligação aos antígenos do tipo MCH II.

## 6.6 Selecção clonal

O mecanismo selectivo do sistema imunitário aceite foi proposto em 1959 por McFarlane Burnet e designa-se de selecção clonal. Atendendo a que podem ser produzidos anticorpos em resposta a qualquer antígeno, a teoria da selecção clonal no SIH pretende explicar porque razão esses anticorpos apenas são produzidos, em cada indivíduo, contra os antígenos aos quais ele foi exposto.

<sup>1</sup> CD significa *Cluster Differentiation* (diferenciação por grupos) e corresponde a um sistema utilizado para classificar muitas moléculas de superfície, como é o caso do MCH I e MCH II.

Através dos mecanismos de rearranjo genético e de mutação somática, apresentados na secção , torna-se possível ter uma vasta variedade de anticorpos. No entanto, atendendo a que cada célula apresenta um padrão distinto do receptor de antígeno, o número de células linfócitas que se pode ligar a um determinado antígeno é reduzido. Portanto, no caso de uma infecção, torna-se necessário produzir células de efeito específico, em número suficiente para combater a infecção. Para tal, a célula capaz de reconhecer um determinado estímulo antígeno deverá proliferar, criando clones seus. Este é o princípio da selecção (ou expansão) clonal, de vital importância na resposta a um estímulo de um antígeno, por parte do sistema imune adaptativo. No caso das células B, a clonagem dá origem a dois tipos de novas células B: plasmócitos e células B de memória. As primeiras serão estimuladas pelos antígenos e divididas, transformando-se numa célula terminal capaz de produzir altas taxas de anticorpos. As segundas correspondem a células com um tempo de vida grande, que circulam pelo organismo e que, quando expostas novamente ao mesmo antígeno, diferenciam-se em plasmócitos capazes de produzir anticorpos do antígeno específico que estimulou a resposta primária. Estas células têm a vantagem de acelerar o tempo de resposta do SIH a uma infecção recorrente.

A selecção clonal ocorre também nas células T. Embora estas não produzam anticorpos, a sua actividade é de primordial importância na regulação da respostas das células B.

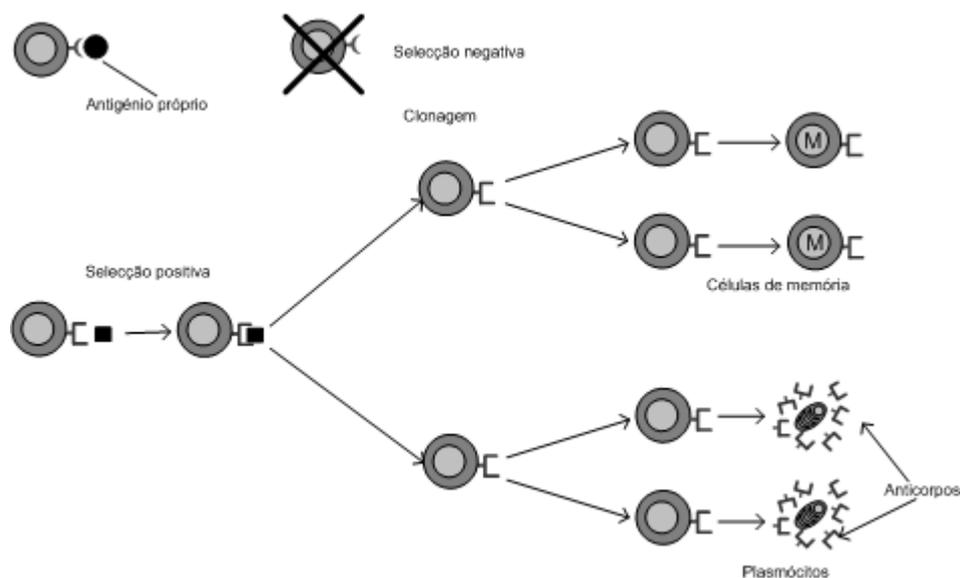


Figura 13 - Princípio da selecção clonal

A Figura 13 representa o processo de selecção clonal de células B. O processo inicia-se com a eliminação de linfócitos que reajam a padrões antigénios do próprio organismo (antígenos próprios), também designada de selecção negativa, assegurando assim tolerância, ou ausência de resposta a células do próprio organismo. Este aspecto é particularmente importante, evitando uma resposta do sistema imunitário a células do próprio organismo, o que poderia originar uma destruição das mesmas. Quando o antígeno reconhece e interage com o receptor da célula (selecção positiva), esta é activada e inicia-se a proliferação, ou clonagem de células. O

resultado dessa clonagem são células plasmócitas que libertam um elevado número de anticorpos para combater a infecção e células de memória, que permanecerão no organismo durante longos períodos de tempo, sendo activadas numa segunda resposta ao mesmo antigénio.

## 6.7 Tolerância ao próprio

A tolerância é um estado em que os linfócitos não respondem a um antigénio específico, sendo de extrema importância para garantir que o sistema imunitário não reage contra os auto-antígenos (ou antígenos próprios, mais precisamente antígenos do próprio organismo), provocando assim doenças auto-imunes. Os receptores de anticorpos das células B são gerados aleatoriamente através da mutação somática, havendo a possibilidade de serem criados anticorpos que reconheçam as células de antigénio do próprio. Este facto leva à morte de células importantes do organismo, causando doenças auto-imunes. No entanto, este tipo de doenças não é muito frequente porque o SIH tem mecanismos de tolerância ao próprio, que serão descritos de seguida.

Durante a fase de desenvolvimento no timo, as células T são submetidas a vários rearranjos dos genes sendo, por fim, submetidas à selecção negativa. Este mecanismo permite eliminar as células geradas e amadurecidas cujos epitopos reconheçam os antígenos do próprio organismo. No entanto, há uma parte das células T que não passam pelo timo. Neste caso, há um conjunto de pares celulares que, quando se encaixam, dão origem à morte de uma das células. Por exemplo, quando a proteína CD28 na superfície de uma célula  $T_K$  interage com a proteína B7-20 na superfície da célula APC, a célula  $T_K$  destrói a célula APC. Também as células T do tipo supressoras são usadas na garantia dos níveis de tolerância, suprimindo respostas imunitárias ao próprio organismo.

Nas células B o processo de selecção negativa decorre na medula óssea. Após o rearranjo genético, as células maduras que reconhecerem uma célula de antigénio própria são eliminadas. No processo de clonagem das células B, as novas células resultantes (clones) não serão submetidas ao processo de selecção negativa. Neste caso, a garantia de tolerância ao próprio é assegurada pelas células  $T_K$ .

Além do problema de tolerância ao próprio, há ainda outros mecanismos relacionados, implementados pelo SIH. Por exemplo, um número insuficiente de anticorpos pode causar uma imunodeficiência e aumentar a probabilidade de infecção. Do mesmo modo, um número elevado de anticorpos pode originar a destruição de células essenciais do próprio organismo e causar doenças auto-imunes. O mecanismo de regulação da quantidade de anticorpos é assegurado por anticorpos idiotipos, ou seja, que podem ligar-se a outros anticorpos em vez de se ligarem a antígenos. Desta forma, tanto antígenos como anticorpos competem pela ligação

ao anticorpo, na sua região-V. Este mecanismo permite que antígenos e anticorpos se liguem a outros anticorpos, garantindo que o anti-anticorpo que conseguir efectuar a ligação com sucesso, possa eliminar a ligação entre o anticorpo e o antígeno. Esta medida, proposta na teoria da rede imune (secção ) por Jerne pretende contribuir para uma regulação apropriada do nível de respostas do sistema imunitário.

## **6.8 Aprendizagem e Memória imunológica**

O reconhecimento de um antígeno por parte do sistema imunitário não é suficiente para garantir uma protecção eficaz do organismo. É necessário que o SIH implemente outras formas de resposta imunitário que aumente o tamanho do clone específico para um determinado antígeno, relativamente ao tamanho da população de antígenos. Tal é conseguido por processos de aprendizagem, aumentando o tamanho da população e afinidade antígeno-anticorpo de linfócitos que reconhecem determinado antígeno.

Esses processos de aprendizagem podem ser conseguidos de duas formas: reforçando a aprendizagem do SIH (aprendizagem por reforço) ou através das células B de memória que são produzidas durante a selecção clonal (secção ). No primeiro processo recorre-se a uma exposição repetida a um estímulo de um antígeno, aumentando assim o tamanho de clones específicos e concretizando a maturação e afinidade dos receptores. No segundo processo, as células B de memória permanecem em estado de repouso durante largos períodos de tempo, reagindo a um segundo encontro com um antígeno. Esta reacção secundária é bastante mais rápida e eficaz do que a anterior.

## **6.9 Teoria da rede imunitária**

Em 1974 Niels K. Jerne apresentou a teoria da rede imunitária, apresentando um novo ponto de vista sobre a actividade dos linfócitos, a produção de anticorpos, a distinção próprio/não próprio e a tolerância imunológica.

Em linhas gerais, a teoria define que o SIH é constituído por uma rede regulada de células e moléculas que se reconhecem mesmo na ausência de antígenos. Ou seja, contradiz o que foi dito anteriormente, nomeadamente que são os antígenos que activam as células de um determinado clone. No entanto, através desta rede torna-se possível verificar as interacções internas entre antígenos, anticorpos e células, já que pode haver ligações entre os três tipos de componentes, conforme se apresenta na Figura 14.

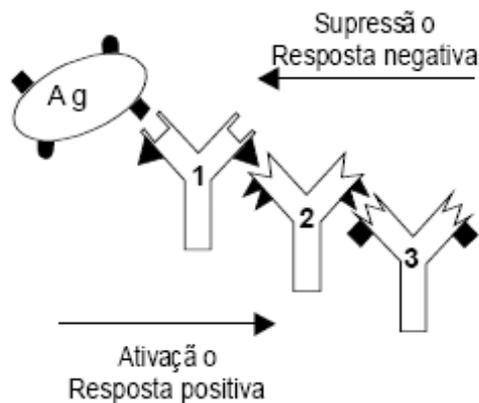


Figura 14 - Interação entre o antígeno, receptor da célula e anticorpo

Nesta nova teoria, a região de ligação do anticorpo (região-V) passa a denominar-se paratopo, sendo o determinante de antígeno designado de epitopo, contribuindo ambas para o reconhecimento imunológico.

A rede funciona da seguinte forma: quando os anticorpos se ligam a antígenos, dividem-se e proliferam, podendo os seus clones ligarem-se novamente a antígenos e proliferarem (resposta positiva) ou ligarem-se a anti-anticorpos, permanecendo assim intactas e morrendo (resposta negativa). Este princípio básico de funcionamento fomenta a definição de uma rede em larga escala, constituída por antígenos, anticorpos e anti-anticorpos.

Desta teoria ressalta a definição de identidade molecular do indivíduo não dependente da actividade de um clone específico mas sim de uma estrutura em rede. É possível ainda definir o carácter paralelo e distribuído do SIH, nomeadamente pelo facto das várias interações anticorpo-antígeno e anticorpo-anti-anticorpo ocorrerem em paralelo e em locais distribuídos, levando à definição de um nível apropriado de respostas imunitárias.

## 7. Conclusões

O estudo realizado ao SIH revela vários motivos de interesse na sua aplicação à segurança numa rede de computadores, mais precisamente na detecção de intrusões. Primeiro, os seus princípios e algoritmos de funcionamento demonstram uma eficiência e eficácia na prevenção e detecção de intrusões, motivando a sua implementação em modelos de intrusão em redes de computadores. Em segundo, a analogia entre o corpo humano e uma rede de computadores, bem como entre o sistema imunitário e a segurança na rede é, em certos aspectos, ideal para modelar problemas semelhantes. Ambos são sistemas distribuídos e têm necessidade de reagir a ataques de agentes externos (patógenos no corpo humano e ataques à rede). A perfeição com que o sistema imunitário humano protege o organismo leva a crer que os seus princípios poderão ser aproveitados para proteger outro tipo de sistemas, como as redes de computadores. Por último, o crescente aumento do tipo e forma de ataques, bem como a rapidez com que se propagam, implica que os sistema de segurança sejam reactivos em tempo útil, à semelhança do

que acontece com o SIH. Por exemplo, a detecção de ataques baseada numa base de dados de ataques ocorridos deixa em aberto a reacção a novos, que nunca tenham sido detectados.

A análise ao funcionamento do SIH permite concluir que é nos algoritmos e princípios empregues na resposta imune adaptativa onde se concentra o maior interesse. Também é este componente do SIH que se revela mais complexo, nomeadamente pelo facto de ser adaptativo, estando em constantes mutações ao longo da vida do indivíduo. Pela sua analogia e pelo carácter perfeito com que são usados no SIH, os principais mecanismos empregues na implementação de sistemas imunes artificiais, aplicados à intrusão em redes são a distinção entre próprio e não próprio, a selecção clonal, a selecção negativa, a tolerância, a memorização e a aplicação da teoria da rede imune. Embora importantes e interessantes para a segurança, nem todos estes aspectos estão implementados nos sistemas imunes artificiais, estando alguns ainda no seu começo de investigação e adaptação.

É possível identificar uma área crucial para a qualidade dos sistemas a desenvolver e para a sua implementação num problema real: o processamento do DNA e os rearranjos ao longo da vida do indivíduo, indispensável para garantir a diversidade e quantidade de anticorpos para atacar o maior número de antigénios. Embora entre em contradição com alguns conceitos básicos do SIH, a teoria da rede imune contribui com a ideia de uma rede onde antigénios e anticorpos, tentando assim garantir um maior nível de tolerância ao próprio, bem como uma maior regulação do número de células produzidas e utilizada pelo sistema. Estas duas ideias são de particular interesse no domínio da detecção e reacção a intrusões.

É importante salientar que, mesmo para os imunologistas, alguns dos princípios apresentados ainda não estão completamente esclarecidos, constituindo nalguns casos apenas modelos de funcionamento teóricos. Por exemplo, a previsão e a cura das doenças auto-imunes e de imunodeficiência continua ainda por conseguir.

## **8. Bibliografia**

- [1] Anatomy and Physiology; Rod R. Seeley, Trent D. Stephens, Philip Tate; McGraw-Hill Education; ISBN: 0071150900
- [2] Immunology 5<sup>th</sup> Ed; Janis Kuby, Richard Goldsby, Thomas Kindt, Barbara Osborne; W.H.Freeman & Co Ltd; ISBN: 0716749475; <http://www.whfreeman.com/immunology5e/>
- [3] Integrating Artificial Immune Algorithms for Intrusion Detection; PhD thesis; Jung Won Kim; Department Computer Science – University College London; July'2002
- [4] Engenharia Imunológica: Desenvolvimento e aplicação de ferramentas computacionais inspiradas em sistemas imunológicos artificiais; PhD Thesis; Leandro Castro; UniCamp, S.Paulo, Brasil; Maio'2001

- [ 5 ] Nature immunology - <http://www.nature.com/ni/index.html>
- [ 6 ] Journal of immunology - <http://www.jimmunol.org/>
- [ 7 ] Basic Concepts in Immunology; John Clancy Ed. 1997; ISBN: 0070113718
- [ 8 ] How the Immune System Works; Lauren Sompayrac; Ed. 2003; ISBN: 063204702X
- [ 9 ] Immunology Link - <http://www.immunologylink.com/>
- [10] Basic principles of specific immunity and immunization - <http://www.mansfield.ohio-state.edu/~sabedon/black17.htm>
- [11] Understanding the immune system - How It Works; U.S. Department of health and human services - National Institutes of health  
[http://www.niaid.nih.gov/publications/immune/the\\_immune\\_system.pdf](http://www.niaid.nih.gov/publications/immune/the_immune_system.pdf)
- [12] Clonal selection theory - The Origins of the Clonal Selection Theory of Immunity;  
<http://post.queensu.ca/~forsdyke/theorimm0.htm>