



Ultriusque Cosmi, de R. Fludd Oppenheim, 1619 A Divina Forma Humana

Timo

Jose Alvarez Mosig (Pepe)

O timo é um órgão bilobado que faz parte do sistema imunológico, ou seja, do sistema de defesa do organismo, encarregado de detectar e repelir a invasão de diferentes tipos de microorganismos (vírus, bactérias, fungos, protozoários, vermes, etc.).

Situado no peito, atrás do osso esterno, seu produto são os linfócitos-T, chamados assim por serem derivados do timo (T de timo-derivados). Além dos linfócitos-T, existem no organismo outros tipos de linfócitos que não são produzidos no timo, como os linfócitos-B, envolvidos na produção dos anticorpos. No entanto, os linfócitos-T constituem os elementos centrais no funcionamento do sistema imunológico, e por este papel central, sua ausência (ou a ausência do timo) frequentemente resulta na morte do indivíduo. Clara expressão da importância dos linfócitos-T é o quadro da AIDS (síndrome da imunodeficiência adquirida), doença em que o vírus HIV determina a queda progressiva das defesas do organismo e a morte do indivíduo, ao destruir seletiva e gradualmente grande parte dos linfócitos-T. O timo já está presente no nascimento, desempenhando um papel fundamental do fim da gestação à infância. Na adolescência, ele começa a regredir, de forma que no indivíduo idoso sobra apenas um pequeno resto atrofiado. No entanto, seu declínio na vida adulta não acarreta nenhum problema para o organismo, uma vez que o produto do timo, os linfócitos-T, já foi exportado e distribuído por todo o corpo, onde poderá exercer sua importante função durante toda a vida do indivíduo. De forma metafórica podemos dizer que, na vida adulta, o timo está distribuído por todo o organismo. A capacidade dos linfócitos e de outras células do sistema imune de atuar frente aos patógenos deriva da existência, em sua membrana celular, de receptores que reconhecem (enxergam) as estruturas (moléculas) dos diferentes microorganismos. Esses receptores se encaixam perfeitamente nas moléculas dos patógenos, como se se tratasse de uma chave e uma fechadura.

As células evolutivamente mais antigas do sistema imunológico, como os macrófagos, apresentam em sua superfície uma coleção de receptores diferentes (um conjunto de chaves diferentes), sendo que cada tipo de receptor é capaz de interagir com um tipo de estrutura do universo dos microorganismos. Do ponto de vista da capacidade de reconhecimento, todos os macrófagos são iguais, uma vez que todos expressam o mesmo conjunto de receptores. Por outro lado, como este conjunto inclui por volta de 30-40

tipos de receptores diferentes, pode-se dizer que o repertório de reconhecimento dos macrófagos não é muito amplo.

Já nos linfócitos, tanto nos linfócitos-T como nos linfócitos-B (que são produzidos na medula do interior dos ossos), a estratégia de reconhecimento apresenta algumas diferenças fundamentais em relação à do macrófago. Em primeiro lugar, cada linfócito apresenta um único tipo de receptor em sua superfície, receptor que é específico para uma única estrutura molecular (uma única chave que se encaixa em uma única fechadura). Segundo, cada linfócito expressa um tipo de receptor diferente, comportando-se como se fosse um superespecialista, equipado para reconhecer uma única estrutura. Como temos um número enorme de linfócitos em nosso organismo (na faixa de trilhões), possuímos um número igualmente elevado de receptores diferentes, podendo-se dizer que, em conjunto, os linfócitos dispõem de possibilidades quase ilimitadas de reconhecimento. Na realidade, o conjunto de especialidades desse exército linfocitário é tão amplo que, para qualquer estrutura molecular presente na natureza, e até mesmo para as que foram sintetizadas pelo homem e não existem em forma natural, sempre haverá algum linfócito que a reconheça. Assim, o surgimento do sistema linfocitário (que veio a acontecer quando apareceram os vertebrados) representou uma expansão imensa das formas de reconhecimento, um grande aperfeiçoamento das possibilidades de defesa do organismo. Esta otimização do reconhecimento foi de tal ordem que contribuiu para o aumento do tempo de vida dos vertebrados em relação ao dos seus predecessores.

Agora, como é possível que o timo (assim como a medula) consiga fabricar trilhões de células, cada uma delas equipada com um tipo de receptor diferente? A gênese de um exército tão variado é garantida por mecanismos genéticos especiais que criam ao acaso uma grande diversidade de receptores, de um único tipo para cada linfócito. A geração de tal diversidade acontece de forma semelhante à operação em um imenso vestiário, onde, com quinhentos pares de sapatos, quinhentas camisas e quinhentas calças, um indivíduo pode se vestir de até 125 milhões de formas diferentes (500 vezes 500 vezes 500). Na nossa analogia, um determinado linfócito escolheria (ao acaso) um par de sapatos, uma camisa e uma calça deste grande vestiário, enquanto que o linfócito ao lado escolheria (também ao acaso) uma outra combinação de peças. A geração de uma diversidade tão ampla determina, entretanto, um grande perigo potencial, a possibilidade de se gerarem estruturas que reconheçam os constituintes das células do organismo. Como os diferentes tipos de receptores linfocitários são gerados às cegas, com antecedência à entrada dos patógenos e na ignorância de quais são os constituintes moleculares dos patógenos e quais os das células do indivíduo, a existência de linfócitos com reatividade frente às estruturas próprias torna-se uma conseqüência inevitável. Dessa forma, para impedir as conseqüências desastrosas de uma auto-agressão, um processo de seleção (educação ou aprendizado) torna-se necessário. No que se refere aos linfócitos-T, este processo acontece no próprio timo, onde, assim que formados, eles são checados quanto a sua capacidade de reconhecimento e eliminados ou desarmados quando reconhecem as estruturas de nosso próprio corpo. Todo dia, desde o nascimento até a adolescência e a partir daí de forma mais discreta, são gerados no timo milhões e milhões de linfócitos-T, dos quais somente vão ser deixados com todo o potencial beligerante aqueles que não corram o risco de reconhecer e atacar as estruturas moleculares do indivíduo. Assim, a construção do exército que irá fazer frente aos eventuais futuros invasores microbianos se dá por referência às estruturas próprias, alistando nas fileiras unicamente guardiães que respeitem a composição molecular do indivíduo. Dessa forma, a atividade de defesa dos linfócitos-T deriva de sua capacidade de reconhecer e eventualmente destruir o que é estranho ao indivíduo, qualquer entidade que lhe seja molecularmente diferente, diversa das estruturas moleculares próprias. A capacidade de distinguir o próprio do não-próprio é uma das características fundamentais das células do sistema imunológico, sendo que, no caso dos linfócitos-T, esta propriedade

não é geneticamente determinada, mas aprendida durante seu desenvolvimento no timo. É por meio do conhecimento do que é o próprio que se constrói a relação com o mundo de fora.

O timo é, portanto, o educador que garante o respeito à identidade molecular do organismo. Tolerância ao próprio e potencial de reatividade ao que não é próprio constituem os produtos desse processo educativo, garantindo uma forma de reconhecimento dos patógenos muito mais refinada que a das células da estirpe macrofágica. Após sofrerem a educação tímica, os linfócitos-T deixam o timo e vão patrulhar incessantemente todo o organismo, vasculhando por todo lado, dentro e fora das células, à procura das fechaduras em que suas chaves se encaixam. No caso de uma infecção, uma pequena fração desse imenso exército linfocitário poderá reconhecer as estruturas moleculares do microorganismo desencadeante e, reagindo a elas, propiciará diversas ações que levarão à erradicação do agente infeccioso.

Pelo alto poder de reatividade, um tal sistema de guardiães tem de ser muito bem controlado. De cara, além das estruturas moleculares próprias do organismo, o sistema imunológico deve respeitar também elementos como os alimentos que ingerimos, os quais, mesmo que estranhos (diferentes de nós), não representam nenhum perigo para a nossa integridade. Um bom sistema de linfócitos-T é um sistema equilibrado, que reage na medida certa, sem exageros nem deficiências. Um sistema de linfócitos-T em desequilíbrio para a hiper-reatividade pode reagir tanto frente a elementos próprios como a elementos estranhos inócuos, desencadeando auto-imunidade e alergias. Do outro lado, um sistema imune hiporreativo resulta em infecções crônicas ou repetitivas, mesmo por microorganismos considerados de baixa patogenicidade. Múltiplos são os mecanismos que mantêm nosso sistema imune em um estado otimizado. Recentemente, está se dando uma atenção especial à sua conexão com outros sistemas do organismo, como o sistema endócrino, sistema nervoso vegetativo e sistema nervoso central, e cada vez é mais aceita a idéia da influência destes sistemas sobre a resposta imunológica. Os linfócitos têm receptores para encefalinas, endorfinas, catecolaminas e hormônios, e estima-se que variações nestes mediadores devam refletir-se em mudanças funcionais dos linfócitos (que poderão levar à hipo ou à hiper-reatividade), um processo que foi ignorado por muitos anos e que só agora começa a ser desvendado.

Além da otimização das possibilidades de reconhecimento, consequência da multiplicação do número de receptores, o surgimento do timo e do sistema linfocitário trouxe uma outra ferramenta de importância fundamental na defesa contra os microorganismos, a memória imunológica. Como descrito acima, o primeiro contato de um indivíduo com um determinado patógeno determina a ativação de uma fração dos linfócitos, aqueles cujos receptores se encaixam nas estruturas moleculares do referido patógeno. Esta reação linfocitária, que normalmente resulta na eliminação da entidade estranha, não regride totalmente quando da eliminação desta. Assim, os linfócitos-T envolvidos na resposta inicial permanecem no organismo já curado em um estado de prontidão reativa, um estado de pré-ativação, que poderá expressar-se como uma resposta imunológica acelerada e de alta eficiência caso o mesmo patógeno volte a invadir o corpo. Dessa forma, pode-se dizer que a reação linfocitária à entrada de um patógeno dota o indivíduo de uma memória da experiência. O status de prontidão reativa das células de memória é, entretanto, específico, ou seja, afeta exclusivamente os linfócitos que foram ativados com a primeira entrada do patógeno. A efetividade da memória imunológica é de tal ordem que impede que um grande número de microorganismos (como os vírus do sarampo, caxumba, etc.) possa se instalar no nosso organismo mais de uma vez, garantindo um status de "imunidade" ao indivíduo que entrou em contato com eles.

Feita esta introdução ao timo e a seu produto, os linfócitos-T, fiquei curioso pela sua história, assim como pelo nome dado a este órgão fundamental. Nas fontes acadêmicas, descobri que o primeiro artigo científico sobre a função imunológica do timo é relativamente recente, de 1961, quando Jacques Miller

descreveu na revista *Lancet* que a remoção do timo de um animal jovem determina uma redução considerável dos linfócitos no sangue e em outros locais (“The immunological function of the thymus”). Em relação à origem do nome, verifiquei que foi Galeno, no século II da nossa era, quem chamou *thymus* ao órgão bilobado, de cor cinza-rosácea, situado no peito, porque, se diz, lembrava-lhe um maço de tomilho. Mas a planta tomilho (*thymus* em latim) era denominada assim porque era queimada como incenso. O altar que existia nos teatros gregos era chamado de *thymele*, e *thymos* era a ascensão da fumaça, a queima do incenso, o sacrifício aos deuses – todos eles acontecendo no peito, no altar interno. Significava a aspiração, os cantos de louvor, o espírito e a expressão do amor. Era a alma-sopro da qual dependia a energia do homem e a sua coragem (Diamond, M. D.). Prosseguindo a pesquisa nesta direção, encontrei que *thymos* deriva da raiz indo-européia *dheu*, que significa “acender em chamas”, “surgir em uma nuvem”, “fumar” (de uma pessoa indignada se diz que ela solta fumaça). Em sânscrito o vocábulo era *dhuna*, do qual vêm *fumaça* e *perfume*. Na Bíblia, e mais concretamente no Livro dos Reis, se faz também alusão a *thymos* como causa da raiva e da paixão.

Assim, a origem da palavra timo remonta à antiga Grécia, e, possivelmente, à civilização indo-européia. Na Grécia, a palavra “*thymos*” foi utilizada por Platão e seu mestre Sócrates, assim como por Homero. Há indicações de que, para os gregos, *thymos* significava a *alma ativa*, a alma perecível – diferente da *psyché* ou alma passiva e imortal. Essa alma ativa seria equivalente à razão, à consciência (“*awareness*”) e estaria associada à respiração (sopro, alma, palavra), ao coração (desejos e intenções) e ao fígado (emoções).

Em um determinado momento na *Ilíada*, Aquiles diz: “Levantando-se como fumaça no peito dos homens Agamemnon irritou-me, mas deixemos os grandes serem grandes e aquietemos o *thymos* no nosso peito”. Assim, *thymos* é metaforicamente interpretado como “levantar fumaça no peito”. Expressa o princípio da vitalidade e, portanto, no seu lado físico, a respiração. Como atestado por Homero, *thymos* é o ânimo ou o coração, a sede das paixões e da ira, mas também da coragem e do entusiasmo. Neste sentido, uma pessoa que tem *thymos* pode ser chamada de entusiasta, dotada da força passional de reagir prontamente. Em conseqüência, *thymos* não tem a ver unicamente com a tendência à ira ou à indignação, mas com uma disposição anímica para acender e reagir energicamente, com dignidade, coragem, auto-estima e ardor espiritual.

Como indicado por John Onians, *thymos* referia-se originalmente ao sopro, à respiração. Era a matéria da consciência, o espírito, a alma-sopro, da qual dependia a energia e coragem do homem. Mesmo na sua mais remota origem, *thymos* denota “levantar-se em chamas” como nuvem ou espírito, o que nos remete ao conceito de alma e energia vital.

Para Platão, *thymos* é a parte da alma que denota o orgulho, a indignação, a vergonha e a necessidade de reconhecimento. É um atributo guerreiro, um aspecto da vida interior que dá significado à beligerância. Sem *thymos* o homem não é mais do que um animal muito inteligente, com cérebro e necessidades físicas, mas sem autonomia moral. Para Platão, *thymos* coexiste em nós com a razão e os desejos, sendo que, às vezes, nos leva a agir de uma maneira não razoável. Fechando com chave de ouro esta investigação sobre a etimologia de *timo*, fiquei estarrecido ao me deparar com o Livro 2 da “*República*”, e mais especificamente com o capítulo sobre “o Caráter e a Educação dos Guardiães”, em que Platão escreve: “A cidade luxuosa terá necessidade de um exército e portanto, de uma classe de especialistas, chamados ‘Guardiães’ (*phylakes*), os defensores da *polis*. A justiça será um dos seus objetivos mais importantes. Para realizarem bem o seu trabalho, os ‘Guardiães’ deverão ser dotados de vigor físico, de *thymos*, da capacidade de se comportar gentilmente com aqueles conhecidos e agressivamente com aqueles desconhecidos.” Uma bela descrição do *thymos* no nosso peito, tanto da entidade anímica, como do timo físico, berço e educador dos guardiães da identidade molecular do indivíduo.