

IMUNOLOGIA – CAPÍTULO DOZE

IMUNIDADE MEDIADA POR CÉLULAS:

Interações célula-célula em respostas imunes específicas

Dr Gene Mayer

Tradução: PhD. Myres Hopkins

[EM INGLÊS](#)

Dê a sua opinião
[CONTATO](#)

[BUSCA](#)



[More Sharing Services](#)[COMPARTILHE ESTE FAVORITO](#)[IMPRIMA ESTA PÁGINA](#)

[E-MAIL](#)
[DR MYRES HOPKINS](#)

[ESCOLA DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DA CAROLINA DO SUL](#)

[« Previous](#)

[Next »](#)

Dr Richard Hunt

LEITURA SUGERIDA
Male et al. Immunology
7th edição Capítulos 8 e 10

OBJETIVOS

1. Discutir o papel central das células Th nas respostas imunes
2. Descrever as interações célula-célula que ocorrem nas: (i) respostas de anticorpos a antígenos dependentes de células T, (ii) gênese das células T citotóxicas, e (iii) ativação de macrófagos e células NK.
3. Discutir os mecanismos de morte por células T citotóxicas e células NK
4. Discutir respostas a antígenos independentes de T.

I. PAPEL CENTRAL DAS CÉLULAS TH NAS RESPOSTAS IMUNES

Como mostrado na Figura 1, depois que as células Th reconhecem um antígeno específico apresentado por uma APC, elas podem iniciar vários processos imunes centrais. Eles incluem: 1) seleção dos mecanismos efetores apropriados (ex. Ativação de células B ou geração de Tc); 2) indução da proliferação das células efetoras apropriadas e 3) aumento da atividade funcional de outras células (ex. Granulócitos, macrófagos, células NK).

Há três subpopulações de células Th: Células Th0, Th1 e Th2. Quando células não iniciadas Th0 encontram um antígeno em tecidos linfóides secundários, elas são capazes de se diferenciar em células inflamatórias Th1 ou em células auxiliares Th2, que podem ser distinguidas pelas citocinas que elas produzem (Figura 2). Se uma célula Th0 se torna uma Th1 ou uma Th2 depende das citocinas no meio, que são influenciadas pelo antígeno. Por exemplo, alguns antígenos estimulam a produção de IL-4 o que favorece a geração de células Th2 enquanto que outros antígenos estimulam a produção de IL-12, que favorece a geração de células Th1. Células Th1 e Th2 afetam células diferentes e influenciam o tipo da resposta imune, como mostrado na Figura 3. Citocinas produzidas pelas células Th1 ativam macrófagos e participam na geração de células Tc, resultando em uma resposta imune mediada por células. Contrariamente, citocinas produzidas pelas células Th2 ajudam a ativar células B, resultando na produção de anticorpos. Além disso, citocinas Th2 também ativam granulócitos. Igualmente importante, cada subpopulação pode exercer influências inibitórias uma em relação à outra. IFN- γ produzido pelas células Th1 inibem a proliferação de células Th2 e IL-10 produzida pelas células Th2 inibe a produção de IFN- γ pelas células Th1. Além disso, embora não mostrado, IL-4 inibe a produção de células Th1. Assim, a resposta imune é dirigida ao tipo de resposta que é requerida para lidar com o patógeno encontrado – respostas mediadas por células para patógenos intracelulares ou respostas humorais contra patógenos extracelulares.

Células Th1
 células Th2
 modelo do carreador-hapteno
 CD28
 B7
 CD40
 ligante CD40
 CD5
 células B1
 células B2
 LTC
 ligante Fas
 Perforina
 Granzimas
 Caspases
 IFN- γ
 Ativação

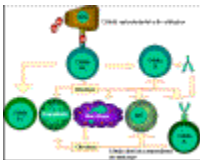


Figura 1

Células Th estão no centro da imunidade mediada por células. As células apresentadoras de antígenos apresentam antígenos à célula T auxiliar (Th). A célula Th reconhece epitópos específicos que são selecionados como epitópos-alvos. Mecanismos efetores apropriados estão agora determinados. Por exemplo, células Th auxiliam as células B a fazerem anticorpos e também ativam outras células. Os sinais de ativação produzidos por células Th são citocinas (linfocinas) mas citocinas similares feitas pelos macrófagos e outras células também participam neste processo.

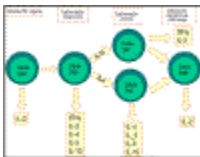


Figura 2

Diferenciação da células Th murinas. Células Th do rato se diferenciam em sub-sistemas que sintetizam padrões diferentes de linfocinas. Isso também ocorre em humanos

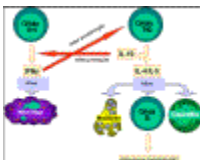
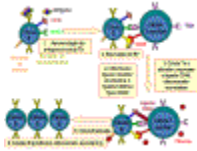


Figura 3

Seleção de mecanismos efetores pelas células Th1 e Th2. Além de determinar várias vias efetoras em virtude da sua produção de linfocina, células Th1 desligam as células Th2 e vice-versa



Moléculas envolvidas nas interações de células B e TH



Antígeno  é processado pela célula B. Co-estimuladores são expressos. O peptídeo antigênico processado  é apresentado em associação com antígenos de MHC classe II. A célula T reconhece o peptídeo juntamente com o antígeno de MHC e os co-estimuladores. A célula T expressa o ligante CD40. Este último se liga ao antígeno CD40 na célula B e as células B se dividem e se diferenciam. Anticorpos são produzidos pela célula B



Figura 5

Cooperação de células na resposta imune

Células apresentadoras de antígenos (ex. células dendríticas) apresentam antígenos processados a células T virgens, iniciando-as. Células B também processa o antígeno e o apresenta às células T. Elas então recebem sinais das células T que fazem com que elas se dividam e se diferenciem.

Algumas células B formam células formadoras de anticorpos, enquanto algumas formam células B de memória.

II. INTERAÇÕES CÉLULA-CÉLULA EM RESPOSTAS POR ANTICORPOS A ANTÍGENOS EXÓGENOS DEPENDENTES DE CÉLULAS T

A. Modelo do carreador-hapteno

Historicamente, uma das mais importantes descobertas em imunologia foi que células T e células B eram necessárias para a produção de anticorpos para uma proteína complexa. Uma grande contribuição para a nossa compreensão deste processo veio de estudos de formação de anticorpos anti-hapteno. Estudos com conjugados carreador-hapteno estabeleceram que: 1) Células Th2 reconheceram os determinantes em carreadores e células B reconheceram os determinantes em haptenos; 2) interações entre células B hapteno-específicas e células Th carreador-específicas apresentavam restrição ao MHC; e 3) Células B podem atuar tanto no reconhecimento como na apresentação do antígeno.

Células B ocupam uma posição especial nas respostas imunes porque elas expressam imunoglobulina (Ig) e moléculas de MHC classe II na sua superfície. Elas são portanto capazes de produzir anticorpos que têm a mesma especificidade que é expressa pelos seus receptores de imunoglobulina; além disso elas podem funcionar como uma célula apresentadora de antígeno. Em termos do modelo conjugado carreador-hapteno, acredita-se que o mecanismo seja o seguinte: o hapteno é reconhecido pelo receptor de Ig, o carreador-hapteno é trazido para o interior da célula B, processado, e os fragmentos peptídicos da proteína carreadora são apresentados à célula T auxiliar. A ativação da célula T leva à produção de citocinas que fazem com que as células B hapteno-específicas se tornem ativadas para produzir anticorpos solúveis anti-hapteno. A figura 4 sumariza as interações que ocorrem entre célula B e célula T.

Observe que há sinais múltiplos emitidos às células B neste modelo de interação de células Th2-célula B. Como no caso da ativação de células T onde o sinal derivado do reconhecimento pelo TCR de uma molécula peptídeo-MHC que foi por si só insuficiente para a ativação da

célula T, o mesmo acontece para a célula B. A ligação de um antígeno ao receptor de imunoglobulina libera um sinal para a célula B, mas este é insuficiente. Sinais secundários liberados pelas moléculas co-estimulatórias são necessários; o mais importante destes é CD40L na célula T que liga a CD40 na célula B para iniciar a liberação de um segundo sinal.

B. Respostas humorais primárias

Células B não são as melhores células apresentadoras de antígenos em uma resposta humoral primária; células dendríticas ou macrófagos são mais eficientes. Entretanto, com algumas poucas modificações o modelo carreador-hapteno de interações célula-célula descrito acima também se aplica para interações em uma resposta humoral primária (Figura 5). Em uma resposta primária a célula Th2 encontra primeiro o antígeno apresentado pelas células dendríticas ou macrófagos. A célula Th2 “iniciada” pode então interagir com células B que encontraram antígeno e estão apresentando peptídios em associação com moléculas de MHC classe II. As células B ainda requerem dois sinais para a ativação – um sinal é a ligação do antígeno à Ig de superfície e o segundo sinal vem do acoplamento CD40/ligante CD40 durante a interação célula-célula de Th2/B. Além disso, citocinas produzidas pelas células Th2 ajudam as células B a proliferarem e se diferenciarem em plasmócitos secretores de anticorpos.

C. Respostas humorais secundárias

Como consequência da resposta primária, muitas células de memória T e células B são produzidas. Células B de memória têm um receptor de Ig de alta afinidade (devido à maturação de afinidade), que os permite ligar e apresentar antígeno em concentrações muito menores do que é necessário para macrófagos ou células dendríticas. Além disso, células T de memória são mais facilmente ativadas do que células T não iniciadas. Assim, interações celulares B/Th são suficientes para gerar respostas humorais secundárias. Não é necessário (embora possa ocorrer) “iniciar” células Th de memória com antígenos apresentados pelas células dendríticas ou macrófagos.

D. Mudança de classe

Citocinas produzidas por células Th2 ativadas não apenas estimulam a proliferação e diferenciação de células B, elas ajudam a regular a classe do anticorpo produzido. Diferentes citocinas influenciam a mudança para classes diferentes de anticorpos com diferentes funções. Dessa forma a resposta humoral é desenhada para se ajustar ao tipo de patógeno encontrado (ex. Anticorpos IgE para infecções parasitárias por vermes). A Tabela 1 mostra os efeitos de diferentes citocinas na classe de anticorpo produzido.

Citocina	IgG1	IgG2a	IgG2b	IgG3	IgA	IgE	IgM
IL-4	Induz	Inibe		Inibe		Induz	Inibe
IL-5					Aumenta a produção		
IFN-gamma	Inibe	Induz		Induz		Inibe	Inibe
TGF-beta			Induz	Inibe	Induz		Inibe

Regulação isotípica por citocinas de células T murinas.
 Certas citocinas induzem (verde) ou inibem (rosa) a produção de certos isotipos de anticorpos. Inibição em sua maioria resulta de mudança para um isotipo diferente.

Tabla 1

II. INTERAÇÕES CÉLULA-CÉLULA EM RESPOSTAS HUMORAIS A ANTÍGENOS EXÓGENOS INDEPENDENTES DE CÉLULAS T

Respostas humorais a antígenos independentes de células T (T-independentes) não requerem interações célula-célula. A natureza polimérica desses antígenos permite a ligação cruzada de receptores de antígenos em células B resultando na ativação. Não ocorre resposta secundária, maturação de afinidade ou mudança de classe. Respostas a antígenos T-independentes são devidas à ativação de uma subpopulação de células B chamada células CD5+ B (também chamadas células B1), que as distinguem das células B convencionais que são CD5- (também chamadas células B2).

Células CD5+ (B1)

Células CD5+ são as primeiras células B a aparecerem na ontogenia. Elas expressam IgM de superfície mas muito pouco ou nenhum IgD e elas produzem primariamente anticorpos IgM de genes da linhagem germinativa minimamente e somaticamente mutados. Anticorpos produzidos por essas células são de baixa afinidade e são frequentemente poli-reativos (ligam múltiplos antígenos). A maioria das IgM no soro é derivada de células B CD5+. Células B CD5+ não produzem células de memória. Uma característica importante dessas células é que elas se auto-renovam, contrariamente às células B convencionais que precisam ser substituídas na medula óssea. Células B CD5+ são encontradas em tecidos periféricos e são a célula B predominante na cavidade peritoneal. Células B1 são uma defesa importante contra muitos patógenos bacterianos que caracteristicamente têm polissacarídeos nas suas paredes celulares. A importância dessas células na imunidade é ilustrada pelo fato de que muitos indivíduos com defeitos em células T ainda são capazes de resistir a muitos patógenos bacterianos.



Figura 6

Células LTC se diferenciam em resposta ao antígeno. Para se diferenciarem em linfócitos T citotóxicos funcionais, pre-CD8+ LTCs devem receber dois sinais diferentes. Primeiro, eles devem reconhecer o antígeno apresentado por células expressando MHC-I (as células estimuladoras) e, segundo, eles devem ser estimulados por citocinas. IL-2, interferon-gama e outros são feitos pelas células T auxiliares CD4+ como resultado da interação destas com células apresentadoras de antígeno expressando MHC classe II. Como resultado desses dois sinais, as pré LTC se diferenciam em uma LTC ativa que vai lisar as células-alvos que carregam o mesmo antígeno. Adaptado de Abbas, et. al. *Cellular and Molecular Immunology*. 3rd Ed., p. 292.

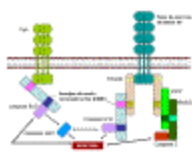


Figura 7

Morte de células-alvos por LTCs mediada por Fas e TNF

IV. INTERAÇÕES CÉLULA-CÉLULA EM IMUNIDADE MEDIADA POR CÉLULAS (GERAÇÃO DE CÉLULAS TC EM RESPOSTA A ANTÍGENOS ENDÓGENOS NO CITOSOL)

Linfócitos T citotóxicos não estão totalmente maduros quando eles deixam o timo. Eles têm um TCR funcional que reconhece antígeno, mas eles não lisam uma célula-alvo. Eles precisam diferenciar-se em células efetoras totalmente funcionais. Células citotóxicas diferenciam-se a partir de uma "pré-LTC" em resposta a dois sinais:

Antígeno específico associado com MHC classe I, em uma célula estimuladora
Citocinas produzidas por células Th1, especialmente IL-2, e IFN-gama. Isto é mostrado na Figura 6.

A. Aspectos da lise mediada por LTC

1. A morte por LTC é antígeno-específica. Para ser morta por uma LTC, a célula-alvo deve carregar o mesmo antígeno associado a MHC classe I que disparou a diferenciação do pré-LTC.
2. A morte por LTC requer contato celular. LTCs são estimuladas a matar quando elas reconhecem o antígeno alvo associado com uma molécula de MHC de superfície. Células adjacentes desprovidas do alvo apropriado antígeno-MHC não são afetadas.
3. LTCs não são comprometidas quando elas lisam as células-alvos. Cada LTC é capaz de matar sequencialmente inúmeras células-alvos.

B. Mecanismos de morte mediada por LTC

LTCs utilizam vários mecanismos para matar células-alvos, alguns dos quais requerem contato direto célula-célula e outros resultam da produção de certas citocinas. Em todos os casos a morte das células-alvos é resultado de apoptose.

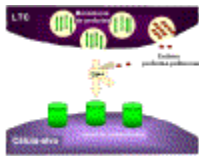
1. Morte mediada por Fas- e TNF (Figura 7)

Assim que são produzidas as LTCs expressam o ligante Fas na sua superfície, que se liga aos receptores Fas nas células-alvos. Além disso, TNF- α secretado pelas LTCs podem se ligar aos receptores de TNF nas células-alvos. Os receptores de Fas e TNF são famílias de receptores estreitamente relacionadas, quando encontram seus ligantes, pois encurtam os receptores. Esses receptores também contém domínios de morte na porção citoplasmática do receptor, que após o encurtamento pode ativar caspases que induzem apoptose na célula-alvo.

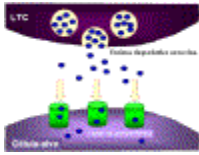
2. Morte mediada por grânulos (Figura 8)

LTCs totalmente diferenciadas têm numerosos grânulos que contém perforina e granzimas. Por ocasião do contato com células-alvos, perforina é liberada e polimeriza a formação de canais na membrana da célula-alvo. Granzimas, que são proteases de serina, penetram na célula-alvo através dos canais e ativam caspases e nucleases na célula-alvo resultando em apoptose.

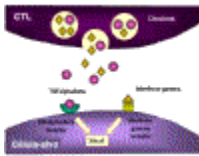
Figura 8
Mecanismos de destruição de células-alvos por LTC



1. LTC degranula e libera monômeros de perforina nas redondezas. Enzimas que polimerizam perforina para formar canais de perforinas também são liberadas e estas juntamente com Ca^{++} catalizam a formação de canal na membrana da célula-alvo.



2. O LTC também podem liberar enzimas degradadoras e toxinas que viajam através dos canais de perforina e danificam a célula-alvo



3. Citocinas tais como TNF alfa e TNF beta são liberadas do LTC ou de macrófagos próximos. Interferon gama também podem ser liberadas dos LTCs ou de outras células linfóides próximas. Eles se ligam a receptores na célula-alvo e dispara apoptose

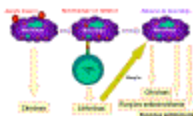


Figura 9

Macrófagos exercem um papel central no sistema imune antes de a imunidade por células T e B se iniciar. Macrófagos processam os antígenos e os apresentam às células T, que liberam linfocinas, que ativam os macrófagos para exercerem várias outras funções inclusive a produção de mais citocinas.

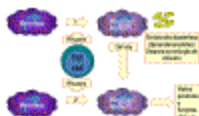


Figura 10

A ativação de macrófago decorre da interação de múltiplas citocinas e de outros fatores. Na via 1, TNF-alfa é liberado dos macrófagos como resultado da ativação pelo interferon-gama e da interação com componentes bacterianos que disparam a produção de citocina. Como exemplo de tal componente disparador temos o lipopolissacarídeo bacteriano. O TNF-alfa da via 1 leva à produção de óxido nítrico pelo macrófago ativado pelo interferon na via 2.

V. INTERAÇÕES CÉLULA-CÉLULA NA IMUNIDADE MEDIADA POR CÉLULAS (ATIVAÇÃO DE MACRÓFAGOS EM RESPOSTA A ANTÍGENOS ENDÓGENOS EM VESÍCULAS)

Macrófagos têm um papel central no sistema imune. Como mostrado na Figura 9, macrófagos estão envolvidos em:

- Defesa inicial como parte do sistema imune inato
- Apresentação de antígeno a células Th
- Várias funções efetoras (ex., produção de citocina, atividade bactericida e tumoricida). De fato macrófagos têm um papel importante não somente na imunidade mas também na reorganização dos tecidos. Entretanto, devido à sua potente atividade, macrófago pode também danificar tecidos. A Tabela 2 sumariza as várias funções dos macrófagos na imunidade e na inflamação.

<p>inflamação - Febre</p> <p>Produção de: IL-6, TNF alfa, IL-1 – age como pirogênico</p>	<p>Dano em tecidos</p> <p>Hidrolases Produção de peróxido de hidrogênio C3a do complemento Produção de TNF alfa</p>
<p>Imunidade</p> <p>Seleção de linfócitos a serem ativados: IL-12 resulta na ativação de Th1 IL-10 resulta na ativação de Th2</p> <p>Ativação de linfócitos: Produção de IL-1 Processamento e apresentação de antígeno</p>	<p>Ação antimicrobiana</p> <p>Produção oxigênio-dependente de: peróxido de hidrogênio superóxido radical hidroxílico ácido hipocloroso</p> <p>Produção oxigênio-independente de: hidrolases ácidas proteínas catiônicas lisozima</p>
<p>Reorganização de tecidos</p> <p>Secreção de uma variedade de fatores: Enzimas degradativas (elastase, hialuronidase,colagenase) Fatores de estimulação de fibroblastos Estimulação de angiogênese</p>	<p>Atividade anti-tumoral</p> <p>Fatores tóxicos Peróxido de hidrogênio C3a do complemento Proteases Arginase Óxido nítrico TNF alfa</p>

Tabla 2

Muitas destas funções dos macrófagos podem ser realizadas apenas por macrófagos ativados. A ativação de macrófagos pode ser definida como alterações quantitativas na expressão de vários produtos gênicos que permitem o macrófago ativado executar algumas funções que não podem ser realizadas por macrófagos não ativados.

A ativação de macrófagos é uma função importante das células Th1. Quando as células Th1 são ativadas por uma APC tal como um macrófago, elas liberam IFN- γ , que é um dos dois sinais necessários para ativar um macrófago. Lipopolissacarídeos (LPS) de bactéria ou TNF- α produzido por macrófagos expostos a produtos bacterianos liberam o segundo sinal (Figura 10).

Mecanismos efetores empregados pelos macrófagos incluem a produção de:

- TNF- α , que pode induzir a apoptose
- Óxido nítrico e outros intermediários reativos de nitrogênio
- Intermediários reativos de oxigênio
- Proteínas catiônicas e enzimas hidrofóbicas; citotoxicidade celular dependente de anticorpo (ADCC)

Ativação de macrófago por células Th1 é muito importante na proteção contra muitos patógenos diferentes. Por exemplo, *Pneumocystis carinii*, um patógeno extracelular, é controlado em indivíduos normais por macrófagos ativados; é, entretanto, uma causa de morte comum em pacientes de SIDA porque eles são deficientes em células Th1. Similarmente, *Mycobacterium tuberculosis*, um patógeno intracelular que reside em vesículas, não é eficientemente morto por macrófagos a menos que eles sejam ativados; conseqüentemente esta infecção é um problema em pacientes de SIDA.

VI. INTERAÇÕES CÉLULA-CÉLULA EM IMUNIDADE MEDIADA POR CÉLULAS (ATIVAÇÃO DE CÉLULAS NK)

Citocinas produzidas por células Th1 ativadas, particularmente IL-2 e IFN- γ , também ativam células NK para se tornarem células assassinas ativadas por linfocina (células LAK). Células LAK são capazes de matar células infectadas por vírus ou células tumorais de maneira não restrita ao MHC. De fato, a susceptibilidade de células-alvos à morte por células NK e LAK é inversamente proporcional à expressão de moléculas de MHC de classe I (ver aula sobre imunidade inata). Os mecanismos efetores usados pelas células NK e LAK para matar células-alvos é similar ao usado pelas LTCs (ex., perforina e granzimas). Células NK e LAK são também capazes de matar células cobertas por anticorpos por ADCC.

IMUNOLOGIA – CAPÍTULO TREZE

CITOCINAS E IMUNORREGULAÇÃO

Dr Gene Mayer

Tradução: PhD. Myres Hopkins

[EM INGLÊS](#)

[CONTATO](#)

[BUSCA](#)



[COMPARTILHE ESTE FAVORITO IMPRIMA ESTA PÁGINA](#)

[E-MAIL](#)
[DR MYRES HOPKINS](#)

[ESCOLA DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DA CAROLINA DO SUL](#)

[« Previous](#) [Next »](#)

Editado e ilustrado por
Dr Richard Hunt

LEITURA SUGERIDA
Male et al. Immunology
7th edição Cap.. 6 e 11

OBJETIVOS

Ressaltar as principais citocinas que são mediadoras da: (i) imunidade natural, (ii) imunidade adaptativa e (iii) hematopoiese.

Discutir a regulação das respostas imune

PALAVRAS CHAVE

Monocinas, Linfocinas, Interleucinas, Quimiocinas, Redundância, TNF- α , IL-1, IL-10, IL-12, Interferons, IFN- γ , IL-2, IL-4, IL-5, TGF- β , GM-CSF, M-CSF, G-CSF, Tregss

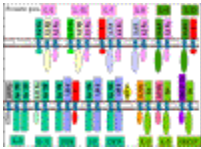


Figura 1 Receptores para várias citocinas mostrando subunidades comuns

I. VISÃO GERAL

Citocinas são um grupo diversificado de proteínas não humorais que agem como mediadoras entre células. Elas foram inicialmente identificadas como produtos das células imunes que agem como mediadoras e reguladores dos processos imunes mas agora se sabe que muitas citocinas são produzidas por células que não são do sistema imune e que têm efeito no sistema não-imune também. Citocinas estão sendo usadas clinicamente como modificadores de resposta biológica para o tratamento de várias doenças. O termo citocina é um termo geral usado para descrever um grande grupo de proteínas mas há outros termos que são comumente usados para descrever tipos particulares de citocinas. Estes incluem:

- Monocinas, citocinas produzidas pelas células mononucleares fagocíticas
- Linfocinas, citocinas produzidas por linfócitos ativados, especialmente células Th
- Interleucinas, citocinas que agem como mediadores entre leucócitos

Citocinas não são tipicamente armazenadas como proteínas pré-formadas. Ao invés disso a sua síntese é iniciada por transcrição gênica e seus RNAm têm vida curta. Eles são produzidos à medida que são necessitados para as respostas imunes. Muitas citocinas individuais são produzidas por muitos tipos de células e agem em muitos tipos celulares (isto é, elas são pleiotrópicas) e em muitos casos citocinas têm ações similares (isto é, elas são redundantes). A redundância é devida à natureza dos receptores de citocina. Receptores para citocinas são heterodímeros (às vezes heterotrímeros) que podem ser agrupados em famílias em que uma subunidade é comum a todos os membros de uma dada família. Alguns exemplos são mostrados na Figura 1. Uma vez que a subunidade comum a todos os membros da família funciona na ligação da citocina e na transdução de sinal, um receptor para uma citocina pode responder a outra citocina da mesma família. Assim, um indivíduo que não tem IL-2, por exemplo, não é severamente afetado porque outras citocinas (IL-15, IL-7, IL-9, etc.) assumem a sua função. Similarmente, uma mutação em uma subunidade de receptor de citocina que não seja a comum tem muito pouco efeito. Por exemplo, uma mutação no gene para a subunidade gama da IL-2R causa imunodeficiência combinada severa ligada ao X (XSCID) caracterizada por defeitos celulares de células T e B completos ou quase completos.

Uma citocina frequentemente influencia a síntese de outras citocinas. Elas podem produzir cascatas, ou aumentam ou suprimem a produção de outras citocinas. Além disso, elas podem frequentemente influenciar a ação de outras citocinas. Os efeitos podem ser:

- Antagonístico
- Aditivo
- Sinérgico

Citocinas se ligam a receptores específicos em células-alvo com grande afinidade e as células que respondem a citocinas são: 1) a mesma célula que secretou a citocina (autócrina); 2) uma célula próxima (parácrina) ou 3) uma célula distante atingida por meio da circulação (endócrina). Respostas celulares a citocinas são geralmente lentas (horas) porque elas requerem síntese *de novo* RNAm e de proteínas

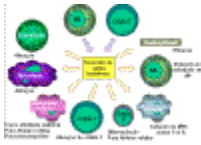


Figura 2

Ações imunorregulatórias do interferon gama no sistema imune. Observe as atividades antiproliferativa e antiviral são mais fracas do que as do IFN alfa e IFN beta. IFN gama é a mais potente dos três na ativação de macrófago e na indução da expressão de MHC classe II

II. CATEGORIAS DE CITOCINAS

Citocinas podem ser agrupadas em diferentes categorias baseadas nas suas funções ou suas origens mas é importante lembrar que devido ao fato de elas poderem ser produzidas por muitos tipos diferentes de células e agirem em muitos tipos diferentes de células, qualquer tentativa de categorizá-las será sujeita a limitações.

A. Mediadores da imunidade natural

Citocinas que têm papel importante no sistema imune inato incluem: TNF- α , IL-1, IL-10, IL-12, interferons tipo I (IFN- α e IFN- β), IFN- γ , e quimiocinas.

1. TNF- α

Fator de necrose tumoral alfa é produzido por macrófagos ativados em resposta a micróbios, especialmente ao lipopolissacarídeo (LPS) de bactéria Gram negativa. É um mediador importante em inflamação aguda. Ele media o recrutamento de neutrófilos e macrófagos para os locais da infecção através da estimulação das células endoteliais que produzem moléculas de adesão e pela produção de quimiocinas que são citocinas quimiotáticas. TNF- α também age no hipotálamo para produzir febre e promove a produção de proteínas de fase aguda.

2. IL-1

Interleucina 1 é uma outra citocina inflamatória produzida pelos macrófagos ativados. Seu efeito é similar ao do TNF- α e também ajuda a ativar células T.

3. IL-10

Interleucina 10 é produzida pelos macrófagos ativados e células Th2. É predominantemente uma citocina inibidora. Ela inibe a produção do IFN- γ pelas células Th1, que muda as respostas imunes para um tipo Th2. Ela também inibe a produção de citocina por macrófagos ativados e a expressão de moléculas de MHC classe II e moléculas co-estimulatórias em macrófagos, resultando no bloqueio das respostas imunes.

4. IL-12

Interleucina 12 é produzida pelos macrófagos ativados e células dendríticas. Ela estimula a produção de IFN- γ e induz a diferenciação de células Th para se tornarem células Th1. Além disso, ela aumenta as funções citolíticas de Tc em células NK.

5. Interferons tipo I

Interferons tipo I (IFN- α e IFN- β) são produzidos por muitos tipos de células e eles funcionam inibindo a replicação viral nas células. Eles também aumentam a expressão de moléculas de MHC classe I em células tornando-as mais susceptíveis à morte pelas CTLs. Interferons tipo I também ativam células NK.

6. INF- γ

Interferon gama é uma citocina importante produzida primariamente pelas células Th1, embora ela possa também ser produzida pelas células Tc e NK em uma extensão menor. Ela tem numerosas funções tanto no sistema imune inato como no adaptativo como mostrado na Figura 2.

7. Quimiocinas

Quimiocinas são citocinas quimiotáticas produzidas por muitos tipos de leucócitos e outros tipos celulares. Elas representam uma grande família de moléculas que funcionam no

recrutamento de leucócitos para os locais da infecção e participam no tráfico de linfócitos

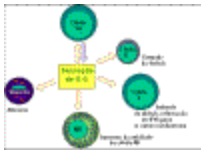


Figura 3

Ações imunorregulatórias da interleucina-2

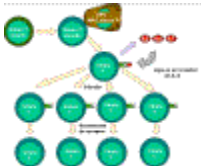


Figura 4

Proliferação de célula T e citocinas. Quando células T estão em repouso elas não fazem citocinas tais como as interleucinas 2, 4 ou 7. Nem expressam grandes quantidades de seus receptores. Não há receptores para IL-2. A ativação de células T leva à formação de receptores de IL-2 de alta afinidade e à indução da síntese e secreção de IL-2 e IL-4. Estes se ligam aos seus receptores e as células proliferam. Quando a estimulação por interleucinas diminui (ex. Quanto a estimulação do antígeno diminui), os receptores diminuem e a fase proliferativa está terminada. Obs.: estimulação pelas citocinas pode ser parácrina e autócrina.

B. Mediadores da imunidade adaptativa

Citocinas que têm uma participação importante no sistema imune adaptativo incluem: IL-2, IL-4, IL-5, TGF- β , IL-10 e IFN- γ .

1. IL-2

Interleucina 2 é produzida pelas células Th, embora ela possa também ser produzida pelas células Tc em menor extensão. Ela é o mais importante fator de crescimento para as células T. Ela promove o crescimento de células B e pode ativar células NK e monócitos como mostrado na Figura 3. IL-2 age em células T de forma autócrina. A ativação de células T resulta na expressão de IL-2R e na produção de IL-2. A IL-2 se liga à IL-R e promove a divisão celular. Quando as células T não estão mais sendo estimuladas pelo antígeno, a IL-2R irá eventualmente decair e a fase proliferativa termina. Figura 4.

2. IL-4

Interleucina 4 é produzida pelos macrófagos e células Th2. Ela estimula o desenvolvimento de células Th2 a partir de células Th virgens e promove o crescimento de células Th2 diferenciadas resultando na produção de uma resposta humoral. Ela também estimula a mudança de classe de Ig para o isotipo IgE.

3. IL-5

Interleucina 5 é produzida pelas células Th2 e funciona na promoção do crescimento e diferenciação de células B e eosinófilos. Ela também ativa eosinófilos maduros.

4. TGF- β

Fator de transformação de crescimento beta é produzido pelas células T e muitos outros tipos celulares. Ela é primariamente uma citocina inibidora. Ela inibe a proliferação de células T e a ativação de macrófagos. Ela também age nos PMNs e nas células endoteliais bloqueando os efeitos de citocinas pró-inflamatórias.

C. Estimuladores da hematopoiese

Algumas citocinas estimulam a diferenciação de células hematopoiéticas. Elas incluem GM-CSF que promove a diferenciação de progenitores de medula óssea, M-CSF, que promove crescimento e diferenciação de progenitores em monócitos e macrófagos e G-CSF, que promove produção de PMNs

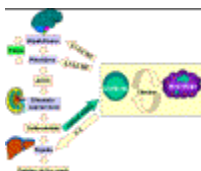


Figura 5a

Rede da citocina. Comunicação entre linfócitos e macrófagos e o hipotálamo, suprarrenais e o fígado

III. REDE DE CITOCINAS

Embora tenhamos focalizado a produção e ação de citocinas nas células do sistema imune, é importante lembrar que muitas delas têm efeitos em outras células e sistemas de órgãos. Um diagrama esquemático mostrando algumas das interações na rede de citocinas é apresentada na Figura 5a, b e c.



Figura 5b

Rede da citocina. Comunicação entre linfócitos e macrófagos e outras células e tecidos

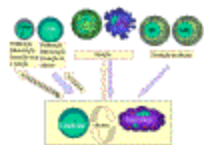


Figura 5c

Rede de citosina. Comunicação entre linfócitos e macrófagos e outros componentes do sistema imune

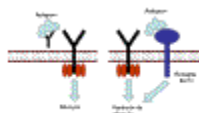


Figura 6

Regulação por anticorpo. Anticorpo solúvel compete com Ig de superfície pela ligação ao antígeno (esquerda) ou anticorpos solúveis se ligam ao receptor de Fc produzindo um sinal

IV. IMUNORREGULAÇÃO

A magnitude de uma resposta imune é determinada pelo equilíbrio entre ativação por antígeno de linfócitos e influências regulatórias negativas que impedem ou silenciam a resposta. Mecanismos regulatórios podem agir no reconhecimento, ativação ou fases efetoras de uma resposta imune. Exemplos de regulação que já foram discutidos incluem:

- Reconhecimento de antígeno na ausência de co-estimulação resultando em anergia
- Reconhecimento de antígeno com acoplamento de B7 em CTLA-4 resultando em regulação negativa da ativação de célula T
- Citocinas com atividades estimulatórias ou inibitórias nas células imunes
- Interações idiótipo/anti-idiótipo levando à estimulação ou inibição de respostas imunes.

Além destas há outras formas pelas quais as respostas imunes podem ser reguladas.

A. Regulação pelo anticorpo (Figura 6)

Anticorpos solúveis podem competir com os receptores de antígeno nas células B e bloquear ou impedir a ativação da célula B. Além disso complexos antígeno-anticorpo podem se ligar aos receptores Fc nas células B, enviando um sinal inibidor às células B.

B. Regulação por células T regulatórias (Tregs)

Células T regulatórias (Tregs) são uma população de células recentemente descrita que regulam respostas imunes. Elas não impedem a ativação inicial de célula T; ao contrário, elas inibem uma resposta contínua e impedem respostas crônicas e potencialmente danosas. Elas não têm características de células Th1 ou Th2 mas elas podem suprimir as respostas de Th1 e Th2.

1. Tregs de ocorrência natural – O timo gera células CD4+/CD25+/Foxp3+ que funcionam como Tregs. Essas Tregs suprimem respostas imunes de uma forma dependente de contato celular mas o mecanismo de supressão ainda não está determinado.
2. Tregs induzidas – Na periferia algumas células T são induzidas para se tornarem Tregs por antígeno e IL-10 ou TGF- β . Tregs induzidas por IL-10 são CD4+/CD25+/Foxp3- e são referidas como células Tr1. Essas células suprimem as respostas imunes pela secreção de IL10. Tregs induzidas por TGF- β são CD4+/CD25+/Foxp3+ e são referidas como Tregs induzidas. Essas células suprimem pela secreção de TGF- β .
3. Tregs CD8+ – Algumas células CD8+ podem também ser induzidas pelo antígenos e IL-10 para se tornarem uma célula Treg. Essas células são CD8+/Foxp3+ e elas suprimem por um mecanismo dependente de contato celular ou por secreção de citocinas. Essas células têm sido demonstradas in vitro e hoje em dia se sabe que elas existem in vivo.

Tabela 1 - CARACTERÍSTICAS DAS CITOCINAS

Citocina	Célula Produtora	Alvo celular	Efeitos primários
IL-1	Monócitos Macrófagos Fibroblastos Células epiteliais Células endoteliais Astrócitos	Células T; células B Células endoteliais Hipotálamo Fígado	Molécula co-estimulatória Ativação (inflamação) Febre Reactantes de fase aguda
IL-2	Células T; Células NK	Células T Células B Monócitos	Crescimento Crescimento Ativação
IL-3	Células T	Progenitores de medula óssea	Crescimento e diferenciação
IL-4	Células T	Células T virgens Células T Células B	Diferenciação em uma célula TH 2 Crescimento Ativação e crescimento; Mudança de classe isotípica para IgE
IL-5	Células T	Células B Eosinófilos	Crescimento e ativação
IL-6	Células T; Macrófagos Fibroblastos	Células T; Células B maduras Fígado	Molécula co-estimulatória Crescimento (em humanos) Reactantes de fase aguda
Família IL-8	Macrófagos; Células epiteliais; Plaquetas	Neutrófilos	Ativação e quimiotaxia
IL-10	Células T (TH2)	Macrófagos Células T	Inibe atividade de APC Inibe produção de citocina
IL-12	Macrófagos; Células NK	Células T virgens	Diferenciação em célula TH 1

IFN-gamma	Células T; Células NK	Monócitos Células endoteliais Muitas células de tecidos – especialmente macrófagos	Ativação Ativação Aumento de MHC classe I e II
TGF-beta	Células T; Macrófagos	Células T Macrófagos	Inibe activation e crescimento Inibe activação
GM-CSF	Células T; Macrófagos; Células endoteliais, Fibroblastos	Progenitores de medula óssea	Crescimento e diferenciação
TNF-alpha	Macrófagos; Células T	Semelhante a IL-1	Semelhante a IL-1

IL = interleucina GM-CSF = fator estimulador de colônia de granulocito-macrófago
 IFN = interferon TNF = fator de necrose tumoral
 TGF = fator de transformação de crescimento