

## COOPERAÇÃO CELULAR

Monitor: Osvaldo

### Sumário

1. Introdução
2. Apresentação do antígeno para célula T
3. A interação entre as células T e as células B
4. Cooperação celular na imunidade mediada por células.
5. Imuno-regulação
6. Auto avaliação
7. Bibliografia indicada

## 1. Introdução

Na ativação de uma resposta imune eficiente, é importante a interação de diferentes populações de linfócitos e outros tipos de células. Algumas vezes, é necessário mais do que a presença do antígeno para deflagrar a resposta, sendo o segundo sinal recebido pelas células uma peça principal. A regulação das respostas é feita de diversas formas, tendo em vista que uma reação imune exacerbada também é prejudicial, como se vê nas doenças autoimunes e hipersensibilidades.

## 2. Apresentação do antígeno para as células T.

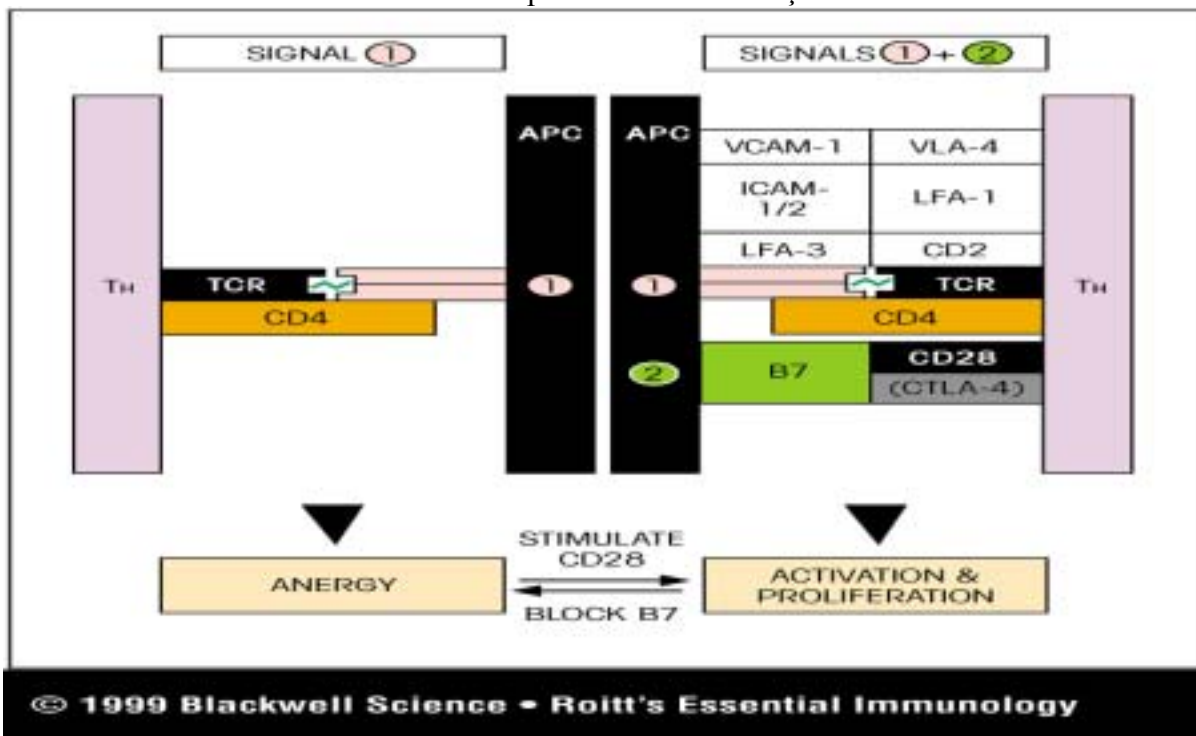
- A interação com as células apresentadoras de antígeno (APC) é essencial para a ativação dos linfócitos T.
- *Processamento do antígeno*; Refere-se a degradação do antígeno em fragmentos peptídicos que se associam a moléculas de MHC classe II.
- *Tipos de APC*;
  - Monócitos sanguíneos (antígenos particulados).
  - Linfócitos B com receptores de alta afinidade (sIgM ou sIgD). São as APC mais importantes quando o antígeno está em baixas concentrações (antígenos solúveis).
  - Macrófagos. Induzem a proliferação e diferenciação de células T através da produção de citocinas (antígenos particulados).
  - Células dendríticas foliculares (não é o mesmo que células de Langerhans da pele).
  - Os linfonodos podem ser infectados por vírus e apresentarem os antígenos virais (antígenos peptídicos ou aptenos).

- *Moléculas de superfície que interagem durante a apresentação do antígeno;*
  - Fornecem um segundo sinal para a ativação dos linfócitos T. Sem este segundo sinal não há uma resposta adequada e as células T tornam-se inativas, produzindo um estado de tolerância imunológica específica (anergia clonal).

Linfócito T	Célula APC
TCR e CD4	MHC II e peptídeo
LFA -1	ICAM-1
CD28	B7.1 B7.2
CD2	LFA-3

O CD28 é provavelmente o co-estimulador mais importante. B7.1 e B7.2 são encontradas em macrófagos, células dendríticas e células B. A CTLA-4\* é homóloga da CD28, competindo pela ligação com a B7.1 e a B7.2. A estimulação da CD28 prolonga e aumenta a produção de IL-2, que é responsável pela indução e proliferação dos linfócitos T e reduz a expressão da porção  $\alpha$  do receptor de IL-2, a qual aumenta a afinidade deste receptor pela IL-2.

\* A CTLA-4 é uma molécula necessária para limitar da ativação das células T.



- *Citocinas envolvidas no processo de apresentação do antígeno;*
  - IL-1 e IL-6. São produzidas pelas APC, inclusive macrófagos e induzem expressão de receptores para o fator de crescimento de células T ou IL-2.
  - IL-12. Favorece a produção de  $INF\gamma$  e induz o desenvolvimento de células T virgens em células T auxiliar.

**OBS:** A apresentação de antígeno não é um processo unidirecional. As células T, na medida em que são ativadas, liberam citocinas como  $INF\gamma$  e o GM-CSF (fator estimulador de colônia de granulócito-macrófago), além de sinais de superfície como o ligante CD40 que potencializa ainda mais a função das APC.

### 3. Interação entre as células T e as células B.

- A resposta mediada por anticorpos é resultado de uma série de interações celulares que ocorrem em uma seqüência ordenada;
  - As células T são ativadas quando os antígenos são apresentados pelas APC,
  - As células B interagem com as APC,
  - Os linfócitos B ativados proliferam e se diferenciam em plasmócitos e células B de memória.

Interações entre as células T e B

Linfócito T	Linfócito B
TCR e CD4	MHC II e peptídeo
CD2	LFA-3
LFA-1	ICAM-1
CD28	B7.1 (CD80) B7.2 (CD86)
CD40L	CD40

OBS: A interação CD40-CD40L é mais importante para ativação das células B. Em algumas circunstâncias, a estimulação por CD40L na ausência de contato com antígeno resulta em morte da célula B por apoptose. Na ausência de co-estimulação (B7-CD28), a apresentação de antígeno por células B às células T virgens resulta em sua inativação.

- Características dos linfócitos B
  - *Receptor de antígeno das células B (BCR)* – formado por glicoproteínas transmembranares  $Ig-\alpha$  e  $Ig-\beta$  juntamente com a imunoglobulina de membrana, onde se liga o antígeno. Com exceção dos antígenos T-independentes, o contato com o antígeno é insuficiente para ativar as células B, sendo necessário auxílio das células T para produzir resposta.

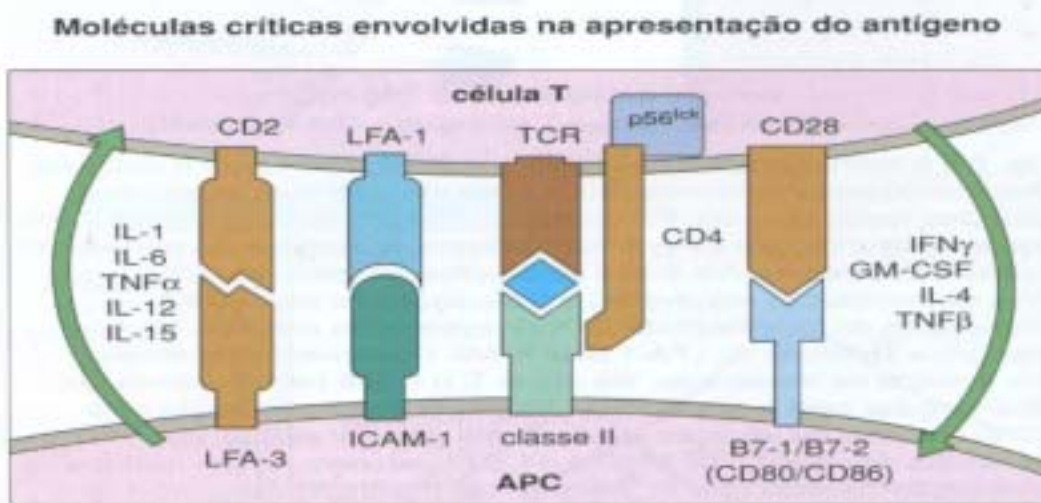
- *Linfócito B como célula apresentadora de antígeno* – as células B são eficientes na captação de antígeno através do BCR (endocitose mediada por receptor) devido à imunoglobulina atuar como receptor de alta afinidade. São ineficazes na captação de antígenos por fagocitose ou pinocitose. O antígeno é processado e combina-se com moléculas recém sintetizadas de MHC II. A sinalização do BCR também induz aumento na expressão de moléculas MHC II; estimula expressão de B7.1 e B7.2; aumenta a afinidade de ligação do LFA-1.
- *Marcadores de superfície dos linfócitos B maduros*

Marcador	Função
IgD	
CR1 e CR2(CD21)	Receptores do Complemento
5'-nucleotidase (CD73)	Função desconhecida
CD23	Proteína de ligação de Oligossacarídeo
LFA(cel T)	
ICAM-1(cel T)	Proteínas de Adesão
CD22(cel B)	
Selectina L	Receptor de residência, as localiza nos linfonodos
MHC II	Apresentação de antígeno às Th (através do TCR e da CD4)
CD40	Principais moléculas
CD40L	envolvidas na ativação do linfócito B

- *Antígenos T-independentes* – A resposta por anticorpos pode ser induzida por 2 tipos de antígenos. A maioria dos antígenos protéicos requer o auxílio das células T antígeno-específicas para produzir uma resposta humoral (antígenos T-dependentes). Porém alguns antígenos não necessitam da presença de células Th, sendo denominados T-independentes. Tipos de antígenos TI:
  1. Tipo 1: quando presentes em altas concentrações, induzem ativação de muitas células B, tanto específicas quanto inespecíficas – por isso denominados **ativadores de células B policlonais**. Também estimulam fortemente macrófagos a produzirem IL-1 e TNF- $\alpha$ . Exemplo: lipopolissacarídeo
  2. Tipo 2: não possuem propriedades de ativadores de células B policlonais, nem ativam macrófagos. Em geral, são antígenos poliméricos altamente repetitivos, como polissacarídeos de paredes bacterianas ou flagelos bacterianos.
- *Características;*
  1. São grandes moléculas poliméricas com unidades repetidas,
  2. São resistentes a degradação,
  3. A maioria de origem bacteriana,
  4. Provocam geralmente respostas mais fracas do que os antígenos T-dependentes,

5. Geram, principalmente, resposta IgM (ao invés de IgG), provavelmente a não ativação da CD40,
6. Não induzem a diferenciação de células B de memória.

- São necessários 2 tipos de sinal para ativar uma célula B;
  - Interação do antígeno (Ag) com os receptores imunoglobulina de superfície (sIg) nas células B;
  - Sinais estimulatórios provenientes das células Th que respondem ao antígeno (Ag) processado e ligado ao MHC II (ligação de CD40-CD40L e produção de IL-4 pela célula T ativada).



**Fig. 8.4** Moléculas envolvidas nas interações entre células T e APC. A figura mostra as várias citocinas e a direção de suas ações. Observe-se que outras moléculas de superfície celular, ainda não caracterizadas, também podem ter uma papel relevante na apresentação do antígeno.

- Citocinas das células T importantes na ativação das células B;
  - IL-2. Induz a maturação de linfócitos B (e mudança de classe de anticorpos para IgE e IgG4) e maturação de células T.
  - IL-4 e IL-13.
  - TNF $\alpha$  e TNF $\beta$ . Importantes para o crescimento das células B.

OBS: A interação entre os linfócitos T e B também não é um processo unidirecional, mas sim com duas vias em que as células B apresentam o Ag para as células T e recebem sinais provenientes destas para divisão e diferenciação em plasmócitos produtores de imunoglobulinas.

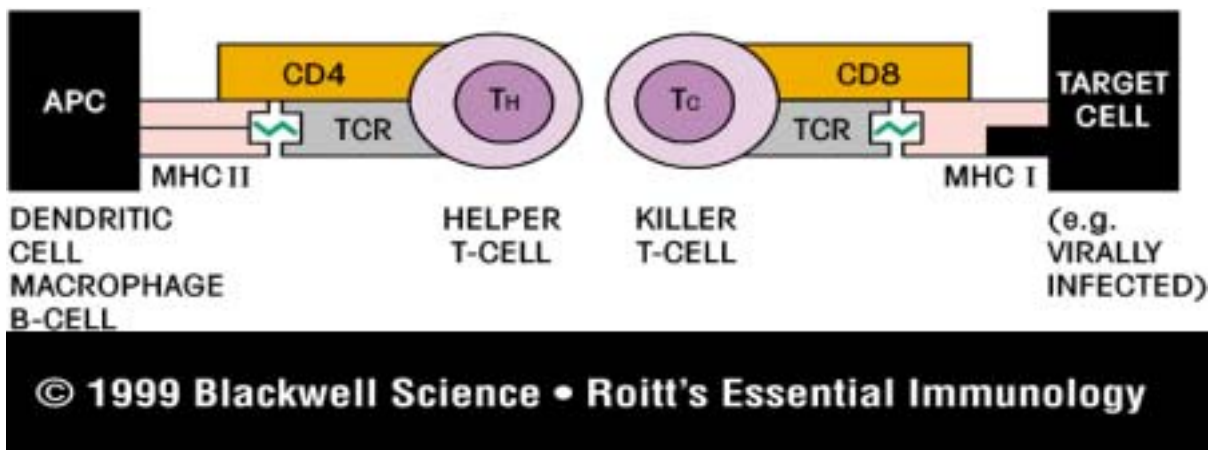
## 4. Cooperação celular na imunidade mediada por células

### 1. Características dos linfócitos T

**1.1. Receptor de antígenos da célula T (TCR)** – os linfócitos T apenas reconhecem o antígeno na forma de fragmentos peptídicos ligados a moléculas da classe I ou II do MHC próprio, através do TCR. O receptor é um complexo com pelo menos 8 cadeias peptídicas, dentre elas as cadeias  $\alpha$  e  $\beta$ , que possuem as regiões aminoterminais bastante polimórficas, podendo reconhecer diferentes peptídeos no MHC. Cada célula T possui apenas um tipo de dímero  $\alpha/\beta$ , respondendo, assim, a apenas um tipo de peptídeo. O TCR possui associado ao dímero  $\alpha/\beta$  um complexo de proteínas chamado CD3, responsável pela transdução de sinais.

**OBS:** Os receptores de células T (TCR) reconhecem a seqüência de aminoácidos na fenda do MHC e não a conformação dos determinantes “conformacionais” reconhecidos pelos anticorpos.

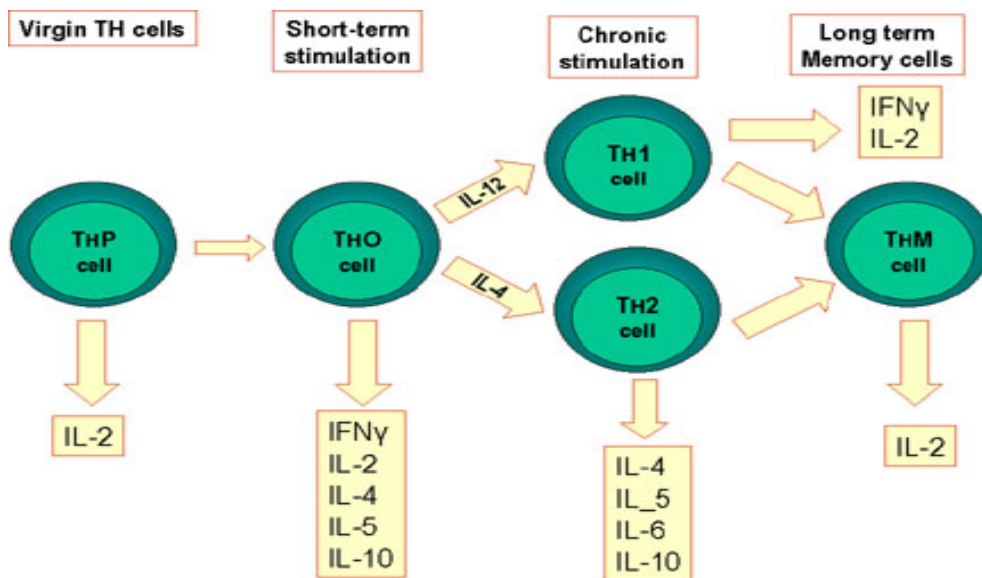
**1.2. Co-receptores CD4 e CD8** – ligam-se, respectivamente, ao MHC II e MHC I, em região próxima a membrana. Responsáveis por transdução de sinais.



### 2. Sub-populações de linfócitos T auxiliares

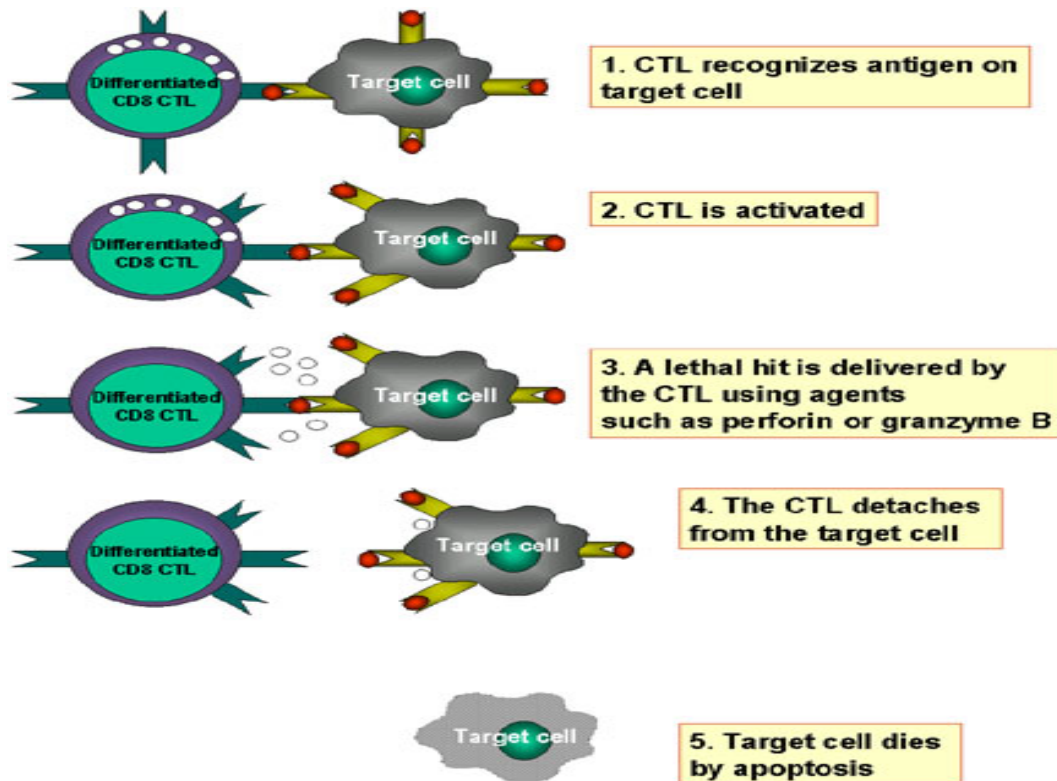
- **Th1** – produzem IL-2, TNF- $\beta$  e IFN- $\gamma$ . Promovem reações mediadas por macrófagos e outros fagócitos – potencializam a fagocitose. O IFN- $\gamma$  induz troca de classe para IgG1.

- **Th2** – produzem IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13. A IL-4 promove troca de classe para IgE e IG4. Estas citocinas atuam em conjunto na quimioatração de células B, mastócitos, basófilos e eosinófilos.
- **Th0** – têm capacidade de se diferenciar em qualquer subtipo de Th, capacidade de secretar tanto IFN- $\gamma$  quanto IL-4. Em qual subtipo de célula Th ela vai se diferenciar é determinada pelas linfocinas do meio. IL-12 induz diferenciação para Th1. IFN- $\gamma$  inibe diferenciação para Th2. IL-4 e IL-10 induzem diferenciação para Th2 e inibem diferenciação para Th1.



Fonte: <http://www.med.sc.edu:85/bowers/imm-reg.htm>

3. **Ação dos linfócitos T citotóxicos (CTL)** – Os linfócitos T citotóxicos podem ser ativados diretamente pelas células APC, quando estas expressam muitos sinais estimulatórios (B7.1 e B7.2). No entanto, na maioria das vezes, eles precisam de cooperação das células CD4<sup>+</sup> Th1 para serem ativados. Uma vez ativados os linfócitos T citotóxicos interagem com as células-alvo e liberam o conteúdo de seus grânulos. Os grânulos dos linfócitos Tc possuem perforina (citolisina) e granzimas. As moléculas de perforina formam poros na membrana plasmática da célula-alvo, porém estes não são suficientes para destruir as células. Através dos poros, as granzimas entram na célula-alvo e deflagram a apoptose. A interação Fas-FasL também está relacionada, porém parece ser mais importante para a regulação imune do que para as funções do CTL.



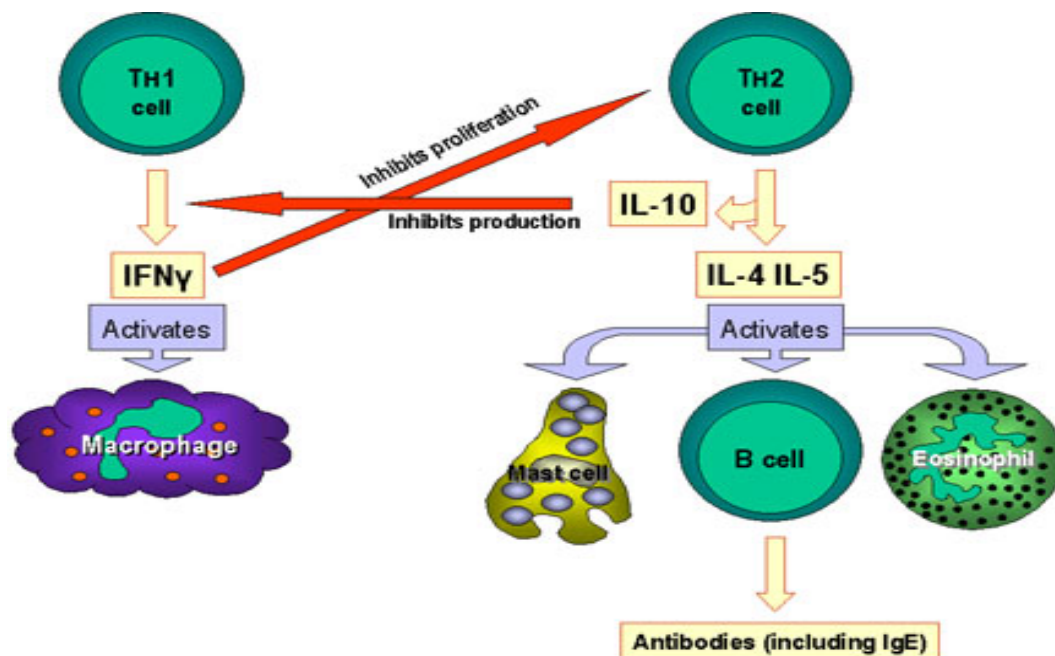
## 5. Imuno-regulação

### 1. Fatores

- **Papel do antígeno:**
  - Diferenças químicas – antígenos protéicos induzem imunidade e humoral. Os polissacarídeos e lipídeos são incapazes de estimular células T através das moléculas de MHC classes I e II, porém podem ser reconhecidos via apresentação por outras moléculas como o CD1.
  - Quantidade – de um modo geral, quantidades muito grandes de antígenos tendem a induzir tolerância.
  - Via – antígenos protéicos administrados subcutânea ou intradermicamente são, em geral, imunogênicos; administrados intravenosa ou oralmente muitas vezes induzem a falta de imunidade específica.



- *Células acessórias* – macrófagos e linfócitos B em repouso são deficientes em co-estimuladores. Os antígenos apresentados por estas APCs podem deixar de estimular as células Th virgens e induzir tolerância as células T. Já as células dendríticas e macrófagos ativados são APCs competentes – expressam co-estimuladores (B7.1 e B7.2), altos níveis de MHC-II e secretam citocinas.
- *Sub-populações de linfócitos T* – as células Th2 podem suprimir a imunidade mediada por células através da produção de IL-10 que inibe a ativação do macrófago. As principais funções da IL-10 são inibir a produção de citocinas pelos macrófagos (TNF, IL-1, quimiocinas e IL-2) e inibir as funções acessórias dos macrófagos na ativação da célula T (expressão de MHC I e II, B7.1 e B7.2 e CD40)– inibe, portanto, a inflamação imune específica inata e a mediada por células T.
- *Ações das citocinas sobre as células T e B;*
  - O IFN- $\gamma$  é produzido por células Th1, Tc ativadas e células NK; tem como efeito final promover reações inflamatórias ricas em macrófagos e ao mesmo tempo inibir reações ricas em eosinófilos dependentes de IgE (resposta Th2), inibindo sua produção.
  - O TGF- $\beta$  (chamado mais recentemente de Th3 ou supressor), produzido por muitos tipos celulares, macrófagos e linfócitos T ativados, é um potente inibidor das células T e B, atenuando as respostas imunes e inflamatórias.
  - A IL-10 inibe a produção de INF- $\gamma$  e de TNF $\alpha$  pelos macrófagos, favorecendo as respostas do tipo Th2 e a ativação das células B.
  - A IL-2 é um fator de crescimento para os linfócitos.



Fonte: <http://www.med.sc.edu:85/bowers/imm-reg.htm>

## 2. Mecanismos

- **Tolerância** (a ser visto em outra aula)
- **Linfócito T “supressor”** – atualmente acredita-se que exista uma população de linfócitos T “supressores”, produtores de TGF-  $\beta$ , porém as várias populações de células T (Th1 e Th2) são capazes de se regularem, pois a IL-10 produzida pela célula Th2 suprime a célula Th1 e o IFN $\gamma$  produzido pela célula Th1 suprime a resposta Th2.
- **Regulação idiotípica** – os idiótipos – componentes dos receptores para antígeno – são potencialmente imunogênicos, podendo induzir respostas imunes contra receptores antigênicos expressos pelos linfócitos do indivíduo, podendo servir de função reguladora.
- **“Feedback” pelo anticorpo** – a ligação de complexos antígeno-anticorpo a receptores de Fc na superfície do linfócito B suprime a ativação do linfócito, sendo um mecanismo de retroalimentação negativa após produção máxima de anticorpos.

## 6. Auto-avaliação

01. *Quais as diferenças entre as interações que ocorrem entre as células T e APC e células T e B? Qual a importância do segundo sinal?*
02. *Qual a diferença entre o reconhecimento de antígeno pelos linfócitos T e pelos linfócitos B?*
03. *Quais as diferenças entre as subpopulações de linfócitos Th? Cite correlacionando as principais citocinas envolvidas na diferenciação das subpopulações.*
04. *Quais os principais mecanismos de ação do linfócito B?*
05. *Como o tamanho do antígeno e a via de apresentação podem influenciar na resposta imune?*
06. *Quais são os principais mecanismos de imunoregulação?*

## 7. Bibliografia Indicada

Imunologia Médica

Daniel P. Stites, Abba I. Terr, Tristram G. Parslow.  
Capítulos: 9 (Linfócitos T e células Natural Killer)

Imunologia Celular e Molecular

Abul K. Abbas, Andrew H. Lichtman, Jordan S. Pober  
Capítulos: 9 (Ativação de linfócitos B e produção de anticorpos) ; 10 (Regulação das respostas imunes) e 12 (Citocinas)

<http://www.med.sc.edu:85/book/immunol-sta.htm>

<http://www.med.sc.edu:85/bowers/imm-reg.htm>