ASPECTOS DA COMUNICAÇÃO CELULAR E RESPOSTA IMUNE

ATUALIZAÇÃO EM IMUNOLOGIA BÁSICA DO LINFÓCITO T AUXILIAR

Maria Sueli Parreira de Arruda *

Como vivemos em ambiente repleto de microorganismos, parece estranho que não tenhamos infecções com mais frequência. Isso só é possível porque o homem é dotado de mecanismos, tanto locais como generalizados, específicos e inespecíficos, que visam manter sua integridade física. O sistema imunológico é parte importante desse processo e, quando funcionalmente normal, é um mecanismo eficiente de defesa contra agentes estranhos e células em transformação neoplásica.

Para que o sistema imune cumpra sua função é necessário, primeiramente, que os eventuais agressores sejam identificados. Assim, todas as estruturas químicas que entram em contato com o sistema imunológico durante a fase embrionária, são reconhecidas como próprias e, portanto, em condições normais, o sistema imune não reage contra elas; a resposta imunológica se desenvolve quando da introdução de uma molécula estranha, ou seja, não própria, aqui denominada antígeno, em um organismo imunocompetente.

O mecanismo através do qual um determinado antígeno estimula o desenvolvimento da resposta imune é bastante complexo e não se encontra totalmente esclarecido. Sabe-se que após o sistema imune ter identificado o antígeno com estranho, ou seja, após discriminá-lo de suas próprias células, inúmeras funções efetoras são desencadeadas, entre as quais, a formação de proteinas especializadas - os anticorpos e o desenvolvimento de tipos celulares diversos.

As células envolvidas na resposta imunológica são os leucócitos. De modo geral, podemos dizer que os leucócitos patrulham o organismo circulando através dos sistemas sanguíneo e linfático assegurando a vigilância contínua que é pré-requisito para uma defesa eficiente. Dentre os leucócitos, as principais células envolvidas no desenvolvimento e modulação da resposta imune são os macrófagos e os linfócitos.

Nos últimos anos, uma quantidade incrível de informações foram obtidas sobre o papel dessas células na resposta imune. Por serem os linfócitos, especialmente os denominados linfócitos T auxiliares, os maestros da orquestra imunológica, vamos nos ater particularmente a eles.

Os linfócitos T recebem essa denominação porque dependem do timo para amadurecerem; são, portanto, linfócitos timo-dependentes. Eles se originam de células indiferenciadas da medula osséa, que migram para o timo, onde amadurecem.

---

* Professora Assistente do Departamento de Ciências Biológicas da Faculdade de Ciências - UNESP/Câmpus de Bauru.

Os diversos estágios de amadurecimento por que passam nessa glândula se refletem em alterações no contingente de moléculas que carregam em sua superfície; essas moléculas tem sido usadas na identificação dos linfócitos e por isso são referidas como marcadores de superfície. Quando saem do timo e ganham a circulação, os linfócitos T tornam-se efetivamente maduros e podem ser funcionalmente divididos em três subpopulações: a) Linfócitos T auxiliares que, entre outras funções, promovem a ativação de macrófagos, participam do fenômeno de hipersensibilidade tardia, da produção de anticorpos e da geração de linfócitos denominados citotóxicos. Mais ainda, muitas evidências sugerem que esses linfócitos T, além de atuarem como células auxiliares, são também capazes de matar células infectadas, tais como macrófagos, keratinócitos e melanócitos. Deste modo, o linfócito T auxiliar pode oferecer proteção ao organismo, por eliminar células onde os parasitas sobrevivem. Por outro lado, é fácil perceber que tal mecanismo de defesa, se for de grande magnitude, poder acarretar danos teciduais que tornam o equilíbrio entre proteção e patologia muito delicado; b) Linfócitos T citotóxicos, que são as células efetoras da destruição de células tumorais, de células parasitadas e de células transplantadas de doador incompatível. Assim, podemos dizer que que os linfócitos T citotóxicos são estimulados principalmente nas infecções virais, durante o crescimento de tumores e na rejeição de enxertos. Com o auxílio dos linfócitos T auxiliares, os linfócitos citotóxicos proliferam e tornam-se aptos para interagir com as células alvo, resultando em alterações irreversíveis na permeabilidade de sua membrana e culminando com sua destruição e, c) Linfócitos T supressores que, entre outras funções, participam da atividade reguladora do sistema imunológico. De forma simplista, podemos dizer que os linfócitos T supressores constituem uma subpopulação de linfócitos cuja função é suprimir especificamente a resposta imune, tanto pela inibição dos linfócitos T auxiliares como pela inibição da síntese direta de anticorpos pelos plasmócitos.

Assim, o resposta imune compreende componentes genéticos, celulares e moleculares que interagem visando a manutenção da homeostase e da saúde. Classicamente a resposta imune celular era vista como um processo no qual macrófagos " pegavam" a bactéria e a apresentavam para os linfócitos T; neste contato, os linfócitos se tornavam ativados e liberavam substâncias que auxiliavam os macrógafos a eliminar o microorganismo.

Nós sabemos hoje que a resposta imune é um evento muito mais complexo. Sabemos, por exemplo, que um microorganismo pode apresentar mecanismos que o torna capaz de escapar ou neutralizar compartimentos hostis dentro de macrófagos; sabemos também que uma microorganismo não expressa um, mas sim, vários antígenos; que estes antígenos são quebrados em pequenos fragmentos nos lisosomas de macrófagos e, só então apresentados para os linfócitos T; sabemos também que quem apresenta os diversos fragmentos antigênicos aos linfócitos são moléculas especializadas, localizadas na superfície celular, conhecidas como HLA. Como existem muitas moléculas diferentes de HLA, as pessoas podem apresentar diferentes tipos de HLA. Assim, se moléculas diferentes de HLA se ligam a diferentes moléculas de antígenos, os indivíduos podem apresentar respostas diferentes para uma mesma infecção. Além de todas essas alternativas, é preciso lembrar que existem diferentes vias de apresentação dos antígenos as quais estão relacionadas com um tipo específico de linfócito T. Assim, linfócitos T auxiliares reconhecem antígenos

apresentados por moléculas de HLA conhecidas como moléculas de classe II e os linfócitos T supressores, antígenos semelhantes mas que são apresentados por moléculas HLA de classe I. A diferença básica entre elas é que moléculas de classe II se ligam a peptideos gerados a partir de antígenos formados via lisosomas/endosomas, enquanto moléculas de classe I ligam peptídeos originados no citoplasma.

Modernamente, os linfócitos podem ser identificados segundo vários parâmetros. Usando como critério a presença dos marcadores de superfície denominados T4 e T8, os linfócitos podem se classificados como células T4+ (positivas) ou T8+ (positivas). Os linfócitos que possuem o marcador de superfície T4, são também conhecidos como célula CD4+ e aqueles que possuem o marcador T8, como células CD8+ (CD = Cluster of Differentiation). Células CD4+ compreendem linfócitos T auxiliares e os CD8+, os linfócitos T citotóxicos e os supressores.

Sabemos hoje, que as células T operam através de mediadores solúveis, conhecidos como citocinas. Tomando como referência a produção desses mediadores, podemos dizer que as células CD4+ ou seja, os linfócitos T, compreendem 3 subclasses de linfócitos, conhecidas como TH0, TH1 e TH2. As células do tipo TH0 secretam todas ou a maior parte das citocinas liberadas pelas células do tipo TH1 e TH2. As células do tipo TH1 secretam, basicamente, 3 tipos de citocinas: a interleucina-2 (IL-2), um fator de crescimento para células T, o interferon-gama, principal fator ativador de macrófagos e o fator de necrose tumoral, que causa reações necrótica nos tecidos. De modo mais abrangente, podemos dizer que as células TH1 estão principalmente envolvidas na resposta imune celular, mediando a resposta inflamatória celular, conhecida como hipersensibilidade tardia, a ativação de macrófagos, aumentando a apresentação de antígenos, a fagocitose e a produção de óxido nítrico e superóxido. As células TH1 são, ainda, citotóxicas para alguns tipos de células.

As células TH2 secretam vários tipos de interleucinas: IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10 e IL-13. De modo geral, podemos dizer que as células TH2 estimulam a produção de 3 elementos característicos das doenças alérgicas: mastócitos (através da ação combinada de IL-3, IL-4 e IL-10), eosinófilos (pela liberação de IL-5) e IgE, através da liberação de IL-4. Além disso, as células TH2 influenciam o crescimento das células T (através da liberação de IL-9), atuam como fator anti-inflamatório (pela liberação de IL-13) e promovem a diferenciação final dos linfócitos B (através da secreção de IL-6). Assim, as células TH2 estão principalmente envolvidas em mecanismos que regulam a resposta imune humoral.

Para aumentar a complexidade do sistema, as citocinas não exercem uma, mais sim, várias funções. Por exemplo, algumas citocinas liberadas por células TH1 diminuem a ação das células TH2 e da própria célula TH1 e, vice-versa; assim, o efeito de uma determinada citocina depende ainda, do equilíbrio entre as citocinas presentes no local.

Por outro lado, vários fatores com dose, propriedades e sítios de exposição do antígeno e a presença de células naturalmente citotóxicas e as da série mastócitos/eosinófilos direcionam a resposta para o fenotipo TH1 ou TH2: alergenos solúveis e alguns componentes helmínticos promovem a diferenciação de células TH2 e bactérias intracelulares e viroses as do tipo TH1.

Assim, os componentes do sistema imune são interligados por uma rede complexa de comunicação, cuja relação é recíproca e circunscrita. O controle regulador do mecanismo imunológico é função de sua interação e alterações neste mecanismo pode resultar em doença.

Bibliografia:

CALISCH, V. L. & VAZ, C. A. C. Imunologia Básica. ed. Artes Médicas, São Paulo, 1989. 376p.

CATERINO-DE-ARAUJO, A. The T-cell network and the cytokine profile after HIV-1 infection. Brazilian Journal of Medical and Biological Research, 28:2:6, 1995.

CLERICI, M. & SHEARER, G.M. A TH1- TH2 switch is a critical step in the etiology of HIV infection. Immunology today, 14: 107-110, 1993.

ROITT, I. M. Imunologia. 5ª ed, Atheneu, São Paulo, 1993. 294p.

MODELOS MOLECULARES DA MEMBRANA CELULAR

Rosana Rossi Ferreira *

Uma vez que as substâncias solúveis em solventes para lipídeos penetram com facilidade a membrana plasmática, *Overton* postulou, em 1902 que a membrana plasmática era composta por uma delgada camada de lipídeos. *Danielli* e *Davson* propuseram em 1935 um modelo molecular onde a membrana, à maneira de um sanduiche, está composta por uma bicamada lipídica no interior e proteínas aderidas a ambas as superfícies. A partir daí, todos os conhecimentos sobre a organização das membranas biológicas foram resumidos no **Modelo do mosaico fluido**. Este modelo postula o seguinte :

1 - os lipídeos e proteínas estão dispostos em uma espécie de organização em mosaico;

2 - as membranas biológicas são estruturas bastante fluidas, nas quais tanto os lipídeos como as proteinas podem realizar movimentos de translação dentro da bicamada;

3 - as proteínas estão intercaladas a bicamada lipídica que é relativamente contínua. Esta disposição baseia-se na anfipatia destas proteínas, cujas regiões polares estão na superfície da membrana enquanto que as regiões não polares estão inseridas no interior hidrofóbico da mesma. Esta disposição explica porque certas proteínas antigênicas apresentam seus sítios expostos sobre a superfície externa da célula.

Para compreender esta organização é necessário lembrar que tanto lipídeos como muitas proteínas e glicoproteínas são moléculas anfipáticas. O termo **anfipatia** refere-se à presença de grupos hidrofílicos e hidrofóbicos dentro da mesma molécula.

O PAPEL DA MEMBRANA CELULAR

A membrana celular é a parte da célula que determina quais constituintes estão aptos a entrar no citoplasma ou a deixa-lo. Substâncias como moléculas pequenas, gases dissolvidos e ions essenciais tem passagem permitida. Algumas dessas substâncias atravessam a membrana celular difundindo-se em uma direção que depende apenas de seu gradiente de concentração. Já outros constituintes tem que ser transportados contra o seu gradiente de concentração , e para isso a

* Professora Assistente do Departamento de Ciências Biológicas da Faculdade de Ciências/UNESP - Câmpus de Bauru

membrana celular é dotada de mecanismos de transporte ativo. Estes mecanismos de transporte são ativos no sentido de a célula ter que consumir energia metabólica a fim de transportar a substância na direção exigida. Há também o transporte especializado onde proteínas da membrana carreiam aminoácidos e glicose para o interior da célula.

Finalmente, a membrana celular também pode receber mensagens quimicas. Essas mensagens podem vir de células vizinhas (como por exemplo, os sinais neurotransmissores) ou através da detecção de moléculas sinalizadoras de um determinado tipo em sua vizinhança imediata. O local da membrana plasmática onde ocorre a interação com a molécula sinalizadora é denominado receptor.

RECEPTORES

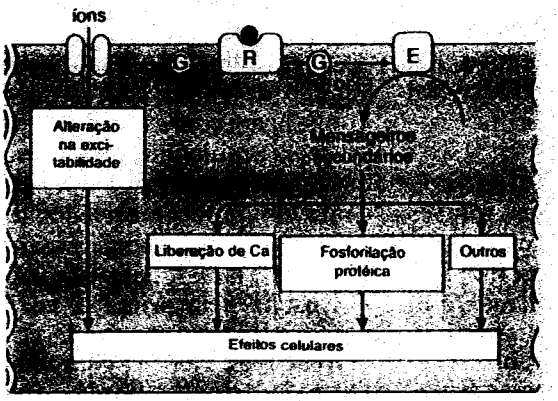
Os receptores de membrana são macromoléculas que apresentam a dupla função de reconhecer um sinal químico e de iniciar uma resposta biológica. Esse sinal químico que liga-se aos receptores pode ser vários agentes celulares como hormônios, neurotransmissores, etc. O receptor irá reconhecer esse sinal formando uma interação chamada de **ligante-receptor**. Os receptores estão inseridos na membrana plasmática das células e em geral são moléculas do sistema biológico tais como proteínas, enzinas ou DNA. Em outras palavras, receptor seria um componente celular cuja interação com uma molécula sinalizadora provoca estímulos que se traduz por efeito biológico.

FAMÍLIA DE RECEPTORES

Os receptores possuem diferentes tipos de efeitos. Uns podem ser muito rápidos como os da transmissão sináptica, outros lento como os efeitos produzidos por hormônios da tireóide ou outros hormônios esteróides. Também há exemplos de escalas de tempo intermediárias. Por essa razão as ligações que se estebelecem entre a molécula sinalizante e o receptor são de tipos muito diferentes. Em geral, as ligações são fracas e em consequência, os efeitos produzidos são reversíveis, isto é, rompe-se as ligações molécula sinalizadora-receptor, a molécula sinalizadora deixa de agir assim que diminui a sua concentrção nos fluidos extra-celulares. Em termos de estrutura molecular e natureza do mecanismo de transdução, podemos distinguir 4 tipos de receptores :

1) Receptores para neurotransmissores rápidos

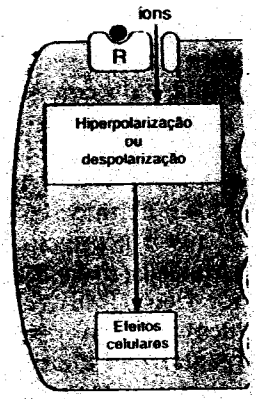
Os receptores desse tipo controlam os eventos mais rápidos do Sistema Nervoso.. Nesses receptores atua um neurotransmissor que exercerá efeitos na membrana pós-sináptica de uma célula nervosa ou muscular e aumenta transitóriamente sua permeabilidade a íons específicos.



Segundos

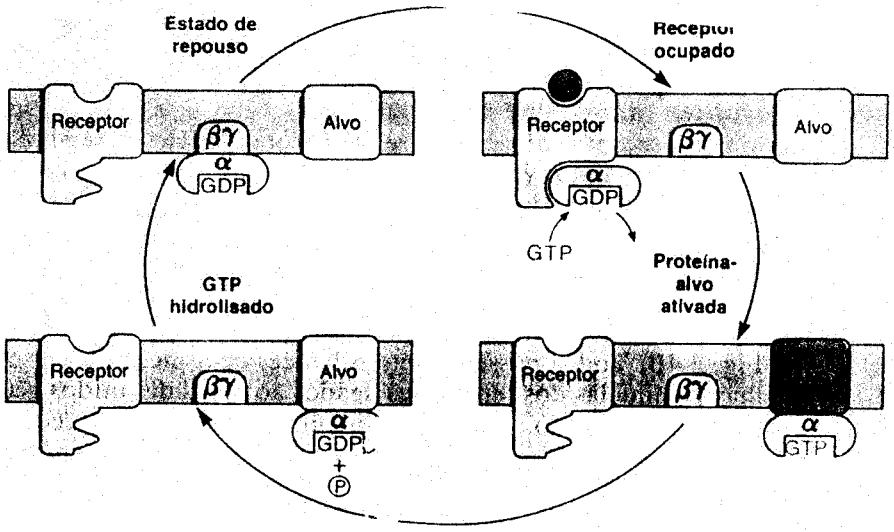
2) Receptores acoplados à Proteína G

Os receptores acoplados à Proteína G consiste na maioria dos receptores conhecidos pelos fisiologistas e farmacologistas. A maioria deles foi dividida em vários subtipos. Todos os representantes desta família possuem a arquitetura básica semelhante. A Proteína G recebeu este nome por causa de sua interação com nucleotídeos guanínicos como o GTP e o GDP. São proteínas que estão sempre alertas ao menor sinal de alguma molécula sinalizadora entrar em contato com o receptor. As proteínas G consistem em 3 subunidades α, β e γ. Os nucleotídeos guanínicos ligam-se à subunidade α que possui atividade enzimática, catalizando a conversão de GTP para GDP.



Escala de tempo

Milissegundos



Passos para a ativação da Proteína G :

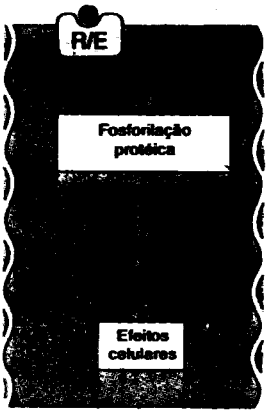
1) **Repouso** : A Proteína G existe como um trímero $\alpha\beta\gamma$, com o GDP ocupando o local na subunidade α.

2) **Ocupação do receptor** : quando o receptor é ocupado por uma molécula de agonista causa a dissociação do GDP ligado, que é substituído por GTP (troca GDP/GTP) que por sua vez causa a dissociação do α-GTP das subunidades $\beta\gamma$.

3) **Alvo** : O α-GTP é a forma .ativada. da Proteína G que associa-se ao alvo que pode ser enzimas e canais iônicos.

4) **Hidrólise do GTP** : O GTP é hidrolisado em GDP pela GDPase. O α-GDP resultante dissocia-se do alvo ou efetor e reassocia-se com $\beta\gamma$, concluindo o ciclo.

As Proteínas G podem ser vistas como um sistema de mensageiros intramembrana, controlando o microcosmo celular mas comunicando-se muito pouco com o mundo exterior.



Minutos

3) Receptores acoplados à Tirosina-quinase

São receptores para hormônios (por exemplo, insulina) e fatores de crescimento que incorporam a tirosina-quinase e modificam os resíduos de tirosina em várias proteinas, porém os mecanismos não são completamente compreensíveis.

Por exemplo, os fatores de crescimento transformam as células, possibilitando a sua divisão . Geralmente fazem isso por estimular a transcrição de regiões especificas do genoma, os oncogênes. Em geral, esses receptores participam em eventos que controlam a transcrição genética.

Horas

4) Receptores que regulam a transcrição de DNA

A regulação da transcrição de DNA mediada por receptor é característica de hormônios esteróides e tireóides e é muito diferente dos mecanismos descritos até agora. Esse receptor é uma proteína intracelular que existe como um constituinte solúvel no citosol ou no núcleo e também é capaz de ligar-se com alta afinidade à cromatina nuclear. O mecanismo é pela estimulação da transcrição de genes selecionados, levando à síntese de proteínas específicas e à produção de efeitos celulares.

Receptores dos esteróides : é uma proteína intracelular que existe como um constituinte solúvel do citosol ou do núcleo, e acredita-se que o DNA esteja enterrado nesse tipo de receptor. A molécula de esteróide atravessa rapidamente a membrana celular pois é lipossolúvel e liga-se ao receptor que parece abrir-se expondo os domínios de ligação do DNA enterrado.