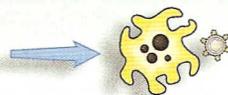
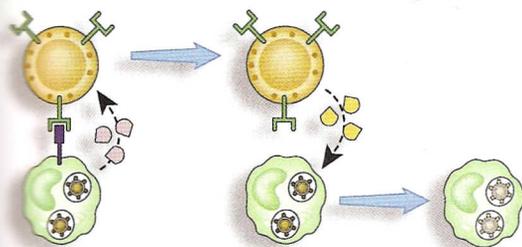


Captura e Apresentação dos Antígenos aos Linfócitos



O que os Linfócitos Vêm



A resposta imunológica adquirida é iniciada quando os receptores antigênicos dos linfócitos reconhecem os antígenos. Os linfócitos B e T diferem em relação aos antígenos que reconhecem. Os receptores de antígenos dos linfócitos B, ou seja, os anticorpos ligados à membrana, podem reconhecer uma grande variedade de macromoléculas (proteínas, polissacarídeos, lipídios e ácidos nucleicos), assim como pequenas substâncias químicas em solução ou associadas à superfície celular. Conseqüentemente, as respostas humorais mediadas pelas células B podem ser geradas contra vários tipos de antígenos da membrana celular dos microorganismos e antígenos solúveis. Por outro lado, a maioria dos linfócitos T só pode identificar fragmentos peptídicos de antígenos protéicos, e assim mesmo apenas quando estes são apresentados por moléculas especializadas nas células do hospedeiro. Conseqüentemente, as respostas imunológicas mediadas pelas células T só podem ser geradas contra os antígenos protéicos dos microorganismos que estão associados às células do hospedeiro. Este capítulo aborda a natureza dos antígenos

Antígenos Reconhecidos pelos Linfócitos T

Captura dos Antígenos Protéicos pelas Células Apresentadoras de Antígenos

Estrutura e Função das Moléculas do MHC

Processamento dos Antígenos Protéicos

- Processamento dos Antígenos Internalizados para Apresentação pelas Moléculas do MHC da Classe II
- Processamento dos Antígenos Citosólicos para Apresentação pelas Moléculas do MHC da Classe I
- O Significado Fisiológico da Apresentação de Antígenos Associados ao MHC

Outras Funções das Células Apresentadoras de Antígenos

Antígenos Reconhecidos pelos Linfócitos T

Resumo

reconhecidos pelos linfócitos. O Capítulo 4 descreve os receptores que os linfócitos usam para detectar esses antígenos.

A indução das respostas imunológicas pelos antígenos é um processo extraordinário que tem de superar muitas barreiras aparentemente intransponíveis. A primeira dessas barreiras é a baixa quantidade de linfócitos T virgens específicos para qualquer antígeno, que pode ser menor do que um em cada 10^5 . Essa pequena fração de linfócitos precisa localizar e reagir rapidamente ao antígeno, onde quer que seja introduzido. A segunda barreira é representada pelos diversos tipos de patógenos que precisam ser combatidos por tipos diferentes de resposta imunológica adquirida. De fato, o sistema imunológico precisa reagir de diversas maneiras até mesmo para o mesmo microorganismo em diferentes estágios de sua vida. Por exemplo, se um patógeno, como um vírus, entra na circulação e se encontra livre no sangue, o sistema imunológico precisa produzir anticorpos que liguem o microorganismo, evitem que ele infecte as células do hospedeiro e ajudem a eliminá-lo. Mas depois que o microorganismo infecta as células do hospedeiro, os anticorpos não são mais eficazes, sendo necessário ativar os linfócitos T citolíticos (CTLs), para que destruam as células infectadas e eliminem os reservatórios da infecção. Assim, nos confrontamos com duas questões importantes.

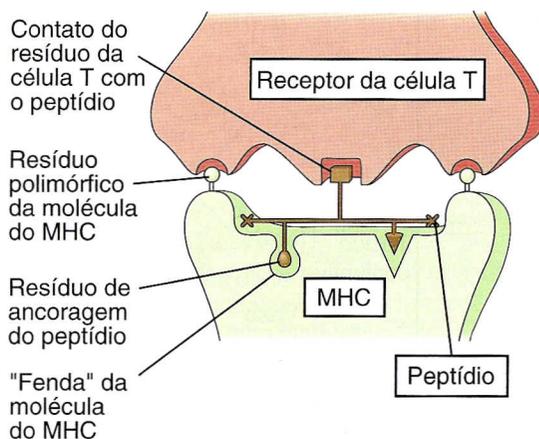
- Como os poucos linfócitos específicos para qualquer antígeno microbiano encontram o patógeno, especialmente levando-se em consideração que os microorganismos podem entrar em qualquer lugar do corpo?
- Como as células do sistema imunológico produzem as células e moléculas efetoras mais indicadas para erradicar um determinado tipo de infecção, como os anticorpos contra os microorganismos extracelulares e os CTLs, para destruir as células infectadas com patógenos em seu citoplasma?

A resposta a ambas as questões é que o sistema imunológico desenvolveu um sistema altamente especializado para capturar e apresentar antígenos aos linfócitos. As pesquisas realizadas por imunologistas, biólogos celulares e bioquímicos levaram a uma profunda compreensão sobre como os antígenos protéicos são capturados, metabolizados e apresentados para serem reconhecidos pelos linfócitos T. Esse é o principal ponto abordado neste capítulo. No entanto, sabemos muito menos sobre como os antígenos são capturados para serem reconhecidos pelos linfócitos B. No final do capítulo, apresentamos um resumo do pouco que sabemos sobre como os antígenos protéicos e não-protéicos são reconhecidos pelas células B.

Antígenos Reconhecidos pelos Linfócitos T

A maioria dos linfócitos T reconhece antígenos peptídicos que estão ligados a e são apresentados pelas moléculas do complexo de histocompatibilidade maior (MHC) das células apresentadoras de antígenos (APCs). O MHC é um *locus* genético cujos produtos principais desempenham o papel de moléculas apresentadoras de peptídeos no sistema imunológico. Os diferentes clones de células T de todos os indivíduos só podem reconhecer os peptídeos quando eles são apresentados pelas moléculas do MHC. Essa propriedade das células T é chamada de **restrição pelo MHC**. Assim, cada célula T tem uma especificidade dupla: o receptor da célula T (TCR) reconhece alguns aminoácidos de antígenos peptídicos e também reconhece os resíduos da molécula do MHC que está apresentando o peptídeo (Fig. 3-1). As propriedades das moléculas do MHC e o significado da restrição pelo MHC são descritos mais adiante neste capítulo. O Capítulo 4 descreve como as células T do hospedeiro aprendem a reconhecer apenas os antígenos apresentados pelas moléculas do MHC. Deve-se salientar que existem populações relativamente pequenas de células T que podem reconhecer lipídios e outros anti-

Figura 3-1 Um modelo de como um receptor da célula T (TCR) reconhece um complexo composto de um antígeno peptídico apresentado por uma molécula do complexo de histocompatibilidade maior (MHC). As moléculas do MHC são expressas nas células apresentadoras de antígeno e apresentam peptídeos derivados de antígenos protéicos. Os peptídeos se ligam às moléculas do MHC por resíduos de ancoragem, que ligam os peptídeos às fendas nas moléculas do MHC. O TCR de todas as células T reconhece alguns resíduos do peptídeo e alguns resíduos (polimórficos) da molécula do MHC.



genos não-peptídicos apresentados por moléculas não-polimórficas semelhantes às moléculas do MHC da classe I, mas sua função não é bem conhecida.

As células especializadas que capturam os antígenos microbianos e os apresentam para serem reconhecidos pelos linfócitos T são chamadas de **células apresentadoras de antígenos**. Os linfócitos T virgens precisam ver os antígenos apresentados pelas APCs “profissionais” para iniciar a resposta imunológica contra os antígenos protéicos (como foi explicado no Capítulo 1, o termo *professional* refere-se à habilidade dessas células de apresentar antígenos às células T e fornecer os sinais adicionais necessários para ativar as células T virgens). As células T efetoras diferenciadas precisam reconhecer outra vez os antígenos apresentados por diversas APCs para ativar as funções efetoras das células T nas respostas imunológicas humorais mediadas por células. Inicialmente, abordaremos a maneira como as APCs apresentam antígenos para desencadear as respostas imunológicas e a seguir o papel das moléculas do MHC nesse processo.

Captura dos Antígenos Protéicos pelas Células Apresentadoras de Antígenos

Os antígenos protéicos dos patógenos que entram no corpo são capturados pelas APCs profissionais e concentrados nos órgãos linfóides periféricos, onde a resposta imunológica é iniciada (Fig. 3-2). Os microorganismos entram no corpo principalmente pela pele (por contato), trato gastrointestinal (por ingestão) e trato respiratório (por inalação). (Alguns microorganismos transmitidos por insetos são injetados na corrente sanguínea como resultado da picada do inseto.) Todas as interfaces entre o corpo e o ambiente externo são revestidas por um epitélio contínuo, cuja principal função é fornecer uma barreira física à infecção. Os epitélios contêm uma população de APCs profissionais que pertencem a uma linhagem de células dendríticas; as mesmas células estão presentes nas áreas ricas em células T dos órgãos linfóides periféricos e, em menor quantidade, na maioria dos outros órgãos (Fig. 3-3). Na pele, as células dendríticas epidérmicas são chamadas de células de Langerhans. Essas células dendríticas epiteliais são consideradas “imaturas” porque não são eficazes na estimulação dos linfócitos T. As células dendríticas imaturas expressam receptores de membrana que se ligam aos microorganismos, tais como os receptores para os resíduos terminais de manose nas glicoproteínas, uma característica tipicamente bacteriana, mas que não estão presentes nas glicoproteínas dos mamíferos. As células dendríticas usam esses receptores para capturar e fazer a endocitose dos antígenos

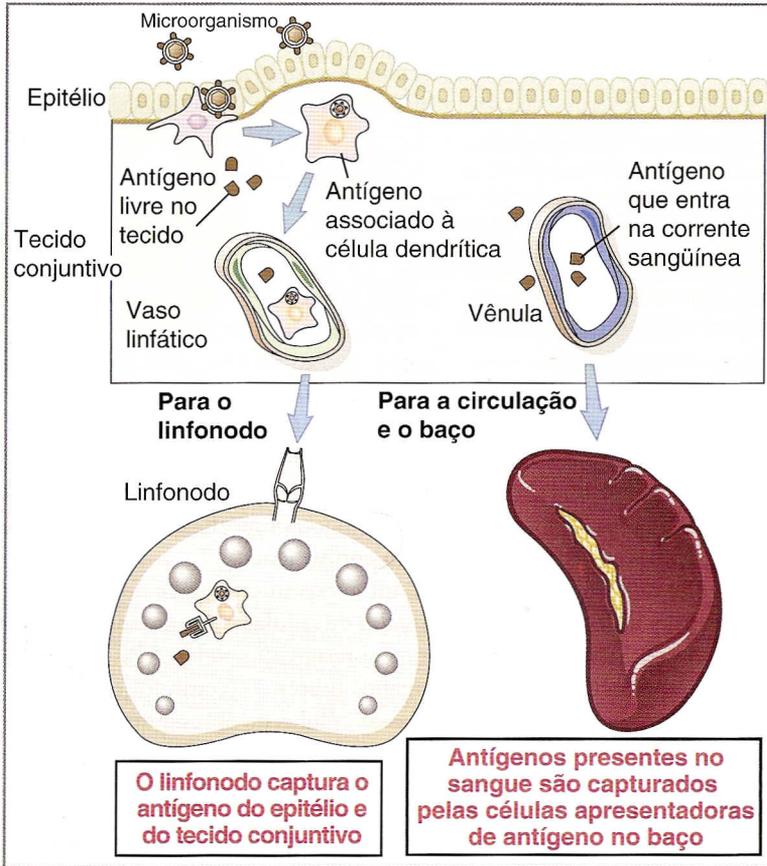


Figura 3-2 Captura e apresentação dos antígenos microbianos. Os microorganismos entram através de um epitélio, sendo capturados pelas células apresentadoras de antígenos que aí residem, ou entram nos vasos linfáticos ou sanguíneos. Os patógenos e seus antígenos são transportados para os órgãos linfóides periféricos, os linfonodos e o baço, onde os antígenos protéicos são apresentados aos linfócitos T.

microbianos. Alguns antígenos microbianos solúveis podem entrar nas células dendríticas por pinocitose. Ao mesmo tempo, os microorganismos estimulam as reações da imunidade inata ligando-se aos receptores *Toll-like* (TLRs) nas células dendríticas, assim como nas células epiteliais e macrófagos residentes nos tecidos. Isso resulta na produção de citocinas inflamatórias, como o fator de necrose tumoral (TNF) e a interleucina-1 (IL-1). A combinação de citocinas e a sinalização direta do TLR ativa a célula dendrítica, resultando em diversas alterações fenotípicas e de função.

As células dendríticas ativadas perdem sua adesividade para o epitélio e passam a expressar receptores de superfície que são específicos para as citocinas quimioatrativas (quimiocinas) produzidas nas zonas de células T dos linfonodos. Essas quimiocinas direcionam as células dendríticas que saíram do epitélio para que migrem para os linfonodos através dos vasos linfáticos (Fig. 3-4). Durante a migração, as células dendríticas amadurecem, passando de células projetadas para capturar antígenos para APCs capazes de estimular os linfócitos T. Esse amadurecimento se reflete no aumento da síntese e na expressão estável de moléculas do MHC, que apresentam os antígenos às células T, e de outras moléculas, chamadas de co-estimuladores,

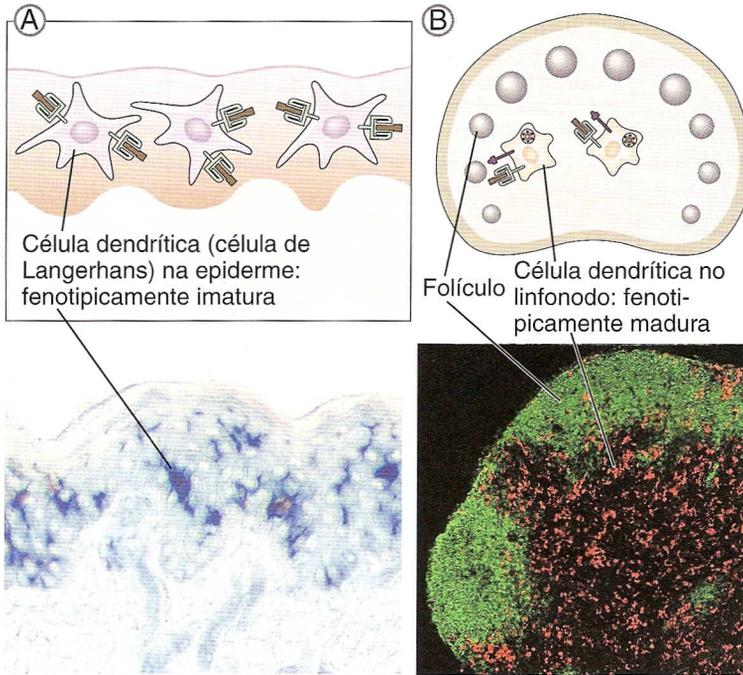


Figura 3-3 Células dendríticas. A. Células dendríticas imaturas residem nos epitélios, como a pele, formando uma rede de células com processos que se interdigitam, vistos como células azuis na secção da pele com coloração imunistoquímica com um anticorpo que reconhece essas células. (A microfotografia da pele é uma cortesia do Dr. Y-J. Liu, DNAX, Palo Alto, Calif.) B. Células dendríticas maduras residem nas áreas ricas em células T dos linfonodos (e baço, não exibido), podendo ser vistas na secção de um linfonodo com coloração com anticorpos conjugados com fluorocromo contra as células dendríticas (*vermelhas*) e células B nos folículos (*verdes*). (Cortesia das Dras. Kathryn Pape e Jennifer Walter, University of Minnesota Medical School, Minneapolis.)

que são necessárias para uma resposta completa das células T (abordado mais adiante). O amadurecimento das células dendríticas é presumivelmente uma resposta aos produtos dos microorganismos que essas células encontram. Se um patógeno penetra no epitélio e entra no tecido conjuntivo ou nos órgãos parenquimatosos, ele pode ser capturado pelas células dendríticas imaturas que vivem nesses tecidos e outra vez transportado para os linfonodos. Os antígenos solúveis na linfa são capturados pelas células dendríticas que residem nos linfonodos, e os antígenos no sangue são tratados da mesma maneira pelas células dendríticas do baço.

O resultado dessa seqüência de eventos é que os antígenos protéicos dos microorganismos que entram no corpo são transportados para as regiões dos linfonodos onde é mais provável que os antígenos encontrem os linfócitos T, sendo aí concentrados. Lembre-se que os linfócitos T virgens circulam continuamente através dos linfonodos, sendo estimado que cada célula T virgem pode circular através de alguns linfonodos pelo menos uma vez ao dia. Conseqüentemente, as APCs profissionais, transportando o antígeno capturado e as células T virgens que o reconhecem, são unidas nos linfonodos. Esse processo é muito eficiente: se antígenos microbianos são introduzidos em qualquer lugar do corpo, estima-se que em 12 a 18 horas se inicie, nos linfonodos que drenam aquela região, uma resposta das células T a eles.

Tipos diferentes de APCs desempenham funções distintas nas respostas imunológicas dependentes das células T. As células dendríticas são as principais indutoras de tais respostas,

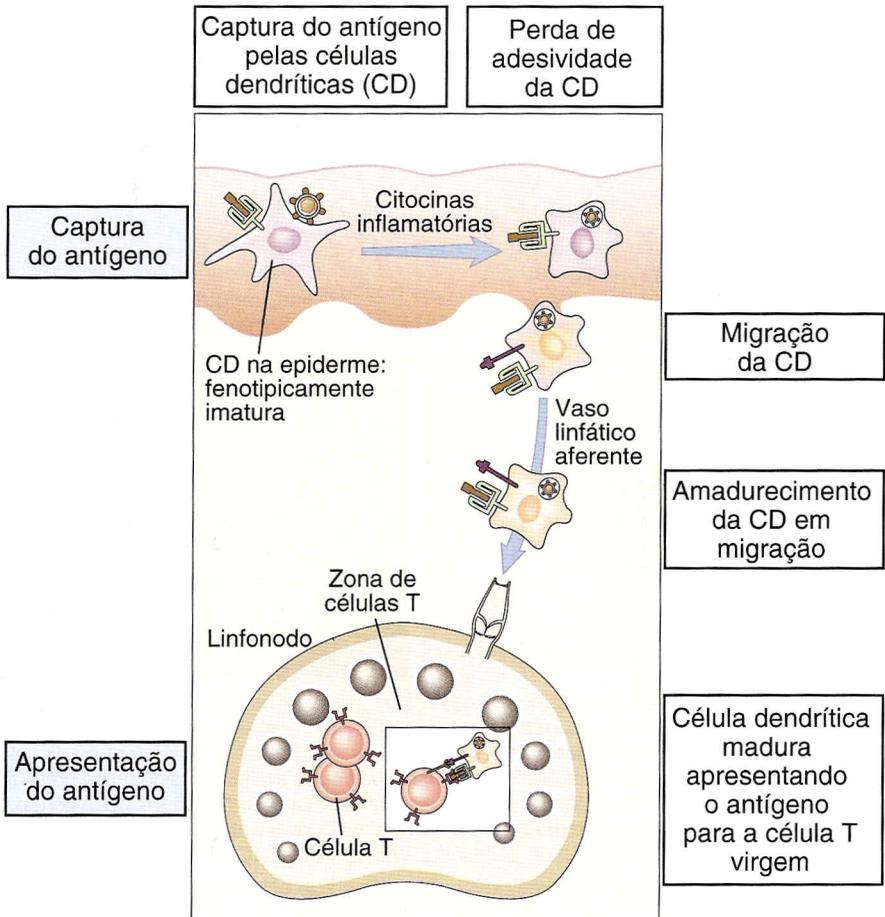


Figura 3-4 Captura e apresentação dos antígenos protéicos pelas células dendríticas. As células dendríticas imaturas no epitélio (pele, no exemplo aqui mostrado, onde as células dendríticas são chamadas de células de Langerhans) capturam os antígenos microbianos e deixam o epitélio. Elas migram para os linfonodos regionais, sendo atraídas pelas quimiocinas aí produzidas. Durante sua migração, e provavelmente em resposta ao microorganismo, as células dendríticas amadurecem. Nos linfonodos, elas apresentam os antígenos aos linfócitos T virgens. As células dendríticas podem expressar proteínas diferentes em sua membrana, dependendo do estágio de amadurecimento em que se encontram. As células dendríticas imaturas expressam receptores de superfície que capturam os antígenos microbianos, enquanto as células dendríticas maduras expressam níveis elevados de moléculas do MHC e co-estimuladores, cuja função é estimular as células T.

porque são as APCs mais potentes na ativação dos linfócitos T virgens. Elas não só iniciam as respostas das células T como também podem influenciar a natureza da resposta. Por exemplo, existem grupos de células dendríticas que podem direcionar a diferenciação das células T $CD4^+$ virgens em populações distintas que atuam na defesa contra os diversos tipos de microorganismos (Cap. 5). O macrófago, que está presente em grande quantidade em todos os tecidos, é outro tipo importante de APC. Nas reações imunológicas mediadoras pelas células, os macrófagos fagocitam os patógenos e apresentam seus antígenos às células T efetoras que, por sua vez, ativam os macrófagos para que destruam os microorganismos (Cap. 6). Os linfócitos B ingerem

os antígenos protéicos, apresentando-os às células T auxiliares; esse processo é importante para o desenvolvimento da imunidade humoral (Cap. 7). Como é discutido mais adiante, todas as células nucleadas podem apresentar antígenos derivados de microorganismos presentes no seu citoplasma às CTLs.

As APCs profissionais também podem estar envolvidas no desencadeamento da resposta dos linfócitos T $CD8^+$ contra os antígenos dos patógenos intracelulares. Compreendemos melhor a seqüência de captura e transporte do antígeno para os órgãos linfóides para a apresentação dos antígenos dos patógenos extracelulares para os linfócitos $CD4^+$. Mas alguns patógenos, como os vírus, infectam rapidamente as células do hospedeiro e só podem ser erradicados pelas CTLs que destroem as células infectadas. O sistema imunológico, especialmente os linfócitos T $CD8^+$, deve ser capaz de reconhecer os antígenos desses microorganismos moleculares. Entretanto, os vírus podem infectar qualquer tipo de célula, e não apenas as APCs profissionais, e essas células podem não produzir todos os sinais necessários para iniciar a ativação das células T. Como, então, os linfócitos T $CD8^+$ virgens são capazes de responder aos antígenos intracelulares das células infectadas? Um mecanismo provável é que as células apresentadoras de antígenos ingerem as células infectadas, apresentando os antígenos presentes nessas células para que sejam reconhecidos pelos linfócitos T $CD8^+$ (Fig. 3-5). Esse processo é chamado de **apresentação cruzada**, indicando que um tipo celular, a APC profissional, pode apresentar os antígenos de outras células, as células infectadas, e ativar os linfócitos T virgens específicos para aquele antígeno. As APCs profissionais que ingerem células infectadas também podem apresentar os antígenos microbianos para os linfócitos T auxiliares $CD4^+$. Assim, as duas classes de linfócitos, as células $CD4^+$ e $CD8^+$, específicas para o mesmo patógeno são ativadas próximas umas das outras. Como veremos no Capítulo 6, esse processo pode ser importante na diferenciação estimulada por antígenos das células T $CD8^+$ virgens em CTLs efetoras, o que geralmente requer o auxílio das células $CD4^+$. Depois que as células T $CD8^+$ se diferenciam em CTLs, elas destroem as células infectadas sem a necessidade das APCs profissionais ou de outros sinais além do reconhecimento do antígeno (Cap. 6).

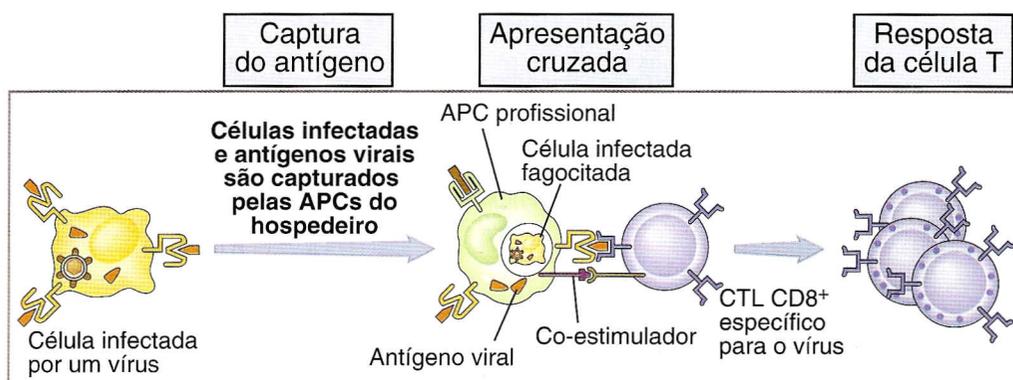


Figura 3-5 Apresentação cruzada pelas APCs profissionais dos antígenos microbianos presentes nas células infectadas. As células infectadas com patógenos intracelulares, como os vírus, são ingeridas (capturadas) pelas APCs profissionais, e os antígenos do patógeno são metabolizados e apresentados em associação às moléculas do MHC. As células T reconhecem os antígenos microbianos e os co-estimuladores expressos nas APCs sendo ativadas. Neste exemplo, mostramos células T $CD8^+$ (CTL) reconhecendo antígenos associados a moléculas do MHC da classe I; a mesma apresentação cruzada pode ser feita em associação às moléculas do MHC da classe II para que os antígenos sejam reconhecidos pelas células T auxiliares $CD4^+$.

Agora que sabemos como os antígenos protéicos são capturados, transportados para os órgãos linfóides periféricos e aí concentrados, a próxima questão é como os antígenos são apresentados aos linfócitos T? Para responder a essa pergunta, primeiro é preciso entender o que são as moléculas do MHC e como é o seu funcionamento nas respostas imunológicas.

Estrutura e Função das Moléculas do MHC

As moléculas do MHC são proteínas presentes na membrana das APCs que apresentam antígenos peptídicos para reconhecimento pelos linfócitos T. Descobriu-se que o MHC é o *locus* genético que é o principal determinante de aceitação ou rejeição de enxertos de tecidos trocados entre indivíduos. Ou seja, os indivíduos que possuem *loci* do MHC idênticos (animais consangüíneos ou gêmeos idênticos) aceitam enxertos uns dos outros, enquanto indivíduos com *loci* do MHC diferentes rejeitam tais enxertos. É claro que a rejeição de enxertos não é um fenômeno biológico natural, e, conseqüentemente, os genes do MHC e as moléculas que eles codificam não evoluíram apenas para serem intermediários nesse processo. Atualmente sabemos que a função fisiológica das moléculas do MHC é a apresentação dos peptídeos derivados de antígenos protéicos aos linfócitos T específicos para antígenos. Essa função é a explicação para o fenômeno da restrição pelo MHC das células T, mencionado anteriormente.

O *locus* do MHC é uma coleção de genes encontrada em todos os mamíferos (Fig. 3-6). As proteínas do MHC humanas são chamadas de **antígenos leucocíticos humanos (HLA)**, pois essas proteínas foram descobertas como antígenos dos leucócitos que podiam ser identificados com anticorpos específicos. Os genes que codificam essas moléculas formam o *locus* do HLA. Em todas as espécies, o *locus* do MHC contém dois conjuntos de genes altamente polimórficos, chamados de genes do MHC da classe I e da classe II. Esses genes codificam as moléculas do MHC das classes I e II que apresentam os peptídeos às células T. Além dos genes polimórficos, o *locus* do MHC contém muitos genes não-polimórficos. Alguns desses genes não-polimórficos

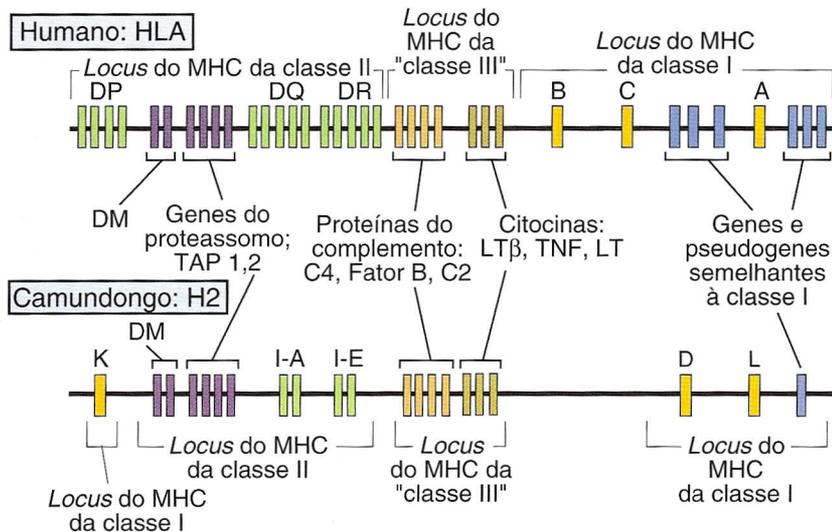
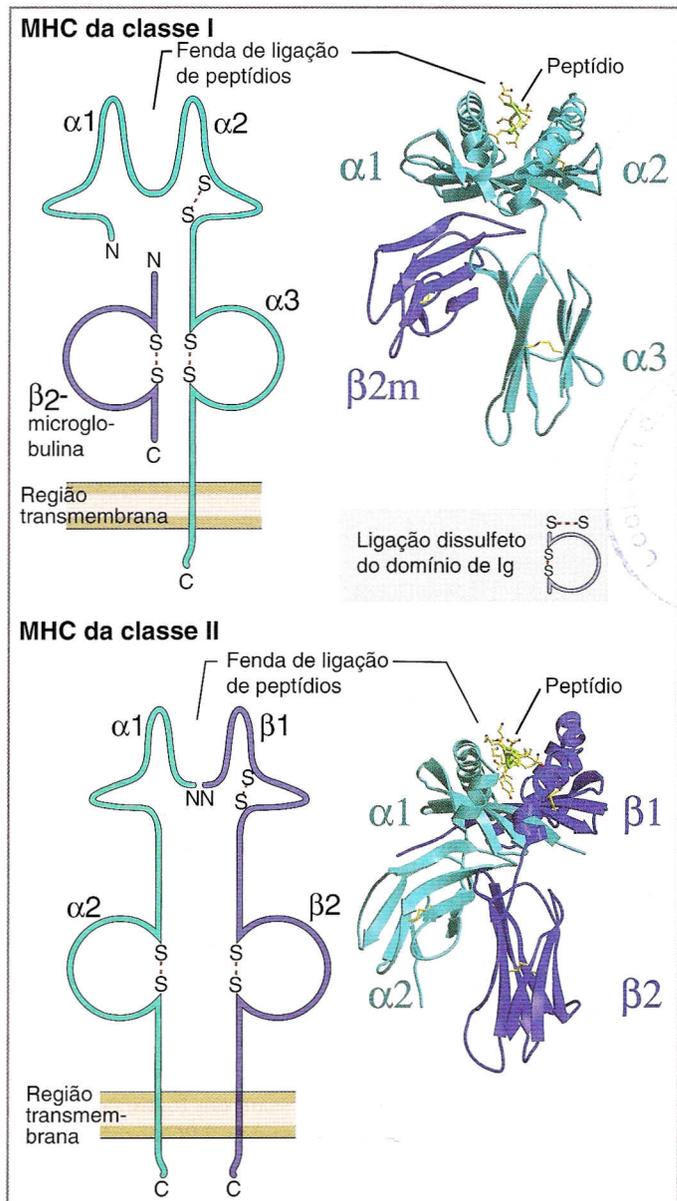


Figura 3-6 Os genes do *locus* MHC. São apresentados os mapas esquemáticos do MHC humano (chamado de complexo HLA) e o MHC do camundongo (chamado de complexo H2), ilustrando os principais genes que codificam as moléculas envolvidas nas respostas imunológicas. O tamanho dos genes e a distância entre eles não obedecem a uma escala.

codificam as proteínas envolvidas na apresentação do antígeno, enquanto outros codificam proteínas cuja função é desconhecida.

As moléculas do MHC das classes I e II são proteínas da membrana que contêm, na sua porção amino terminal, uma fenda que liga peptídios. Apesar de a composição da subunidade das moléculas das classes I e II ser diferente, sua estrutura geral é muito semelhante (Fig. 3-7). Cada molécula da classe I consiste em uma cadeia α ligada de maneira não-covalente a uma proteína chamada β_2 -microglobulina, codificada por um gene localizado fora do MHC. Os domínios aminoterminais α_1 e α_2 da molécula do MHC da classe I formam uma fenda de

Figura 3-7 A estrutura das moléculas do MHC da classe I e do MHC da classe II. Os diagramas esquemáticos e modelos da estrutura cristalina das moléculas do MHC da classe I e do MHC da classe II mostram os domínios das moléculas e as semelhanças fundamentais entre elas. Os dois tipos de molécula do MHC contêm fendas de ligação de peptídios e regiões constantes que se ligam ao CD8 (o domínio α_3 da molécula da classe I) ou ao CD4 (o domínio β_2 da molécula da classe II). β_2m , β_2 -microglobulina. (A estrutura cristalina é uma cortesia do Dr. P. Bjorkman, California Institute of Technology, Pasadena.)



ligação de peptídeos grande o suficiente para acomodar peptídeos de oito a 11 aminoácidos. O assoalho da fenda é a região que liga o peptídeo para apresentá-lo aos linfócitos T, enquanto as laterais e a porção superior da fenda entram em contato com o receptor da célula T (que também entra em contato com parte do peptídeo) (Fig. 3-1). Os resíduos polimórficos das moléculas da classe I, ou seja, os aminoácidos que são diferentes nas moléculas do MHC de pessoas diferentes, se localizam nos domínios α_1 e α_2 da cadeia α . Alguns desses resíduos polimórficos contribuem para variações no assoalho da fenda de ligação de peptídeos e, conseqüentemente, para a habilidade das diversas moléculas do MHC de ligarem peptídeos. Outros resíduos polimórficos contribuem para variações na porção superior das fendas, influenciando no reconhecimento pelas células T. O domínio α_3 é constante e contém o local de ligação para o receptor CD8 da célula T. Como veremos no Capítulo 5, a ativação da célula T requer o reconhecimento do peptídeo antigênico associado ao MHC pelo receptor da célula T e o reconhecimento simultâneo da molécula MHC pelo co-receptor. Assim, as células T CD8⁺ só podem responder aos peptídeos apresentados pelas moléculas do MHC da classe I, as moléculas do MHC às quais o co-receptor CD8 se liga.

Cada molécula do MHC da classe II consiste em duas cadeias, α e β . As regiões aminoterminais das duas cadeias, chamadas de domínios α_1 e β_1 , contêm resíduos polimórficos e formam uma fenda maior, que acomoda peptídeos contendo de 10 a 30 resíduos. O domínio β_2 , não-polimórfico, contém o local de ligação para o co-receptor CD4 da célula T. Como o CD4 se liga às moléculas do MHC da classe II, as células T CD4⁺ só podem responder aos peptídeos apresentados pelas moléculas do MHC da classe II.

Diversas características dos genes e moléculas do MHC são importantes para o funcionamento normal dessas moléculas (Fig. 3-8).

Os genes do MHC se expressam de maneira co-dominante, ou seja, os alelos herdados do pai e da mãe se expressam igualmente. Como existem três genes polimórficos da classe I, chamados de HLA-A, HLA-B e HLA-C nos seres humanos, e cada pessoa herda um conjunto desses genes do pai e um da mãe, qualquer célula do corpo expressa seis moléculas diferentes da classe I. Existem também três conjuntos de genes polimórficos da classe II, chamados de HLA-DR, HLA-DQ e HLA-DP, mas nesse caso tanto a cadeia α quanto a β são polimórficas, e a cadeia α de um alelo pode se associar à cadeia β do outro alelo. Esse tipo de mistura leva à formação de algumas moléculas da classe II "híbridas", de forma que pode haver a expressão de até 10 a 20 moléculas diferentes da classe II.

Os genes do MHC são altamente polimórficos, ou seja, existem muitos alelos diferentes entre os diversos indivíduos da população. O polimorfismo é tão grande que dois indivíduos na população em geral não apresentam o mesmo conjunto de genes e moléculas do MHC. Como os aminoácidos polimórficos determinam quais peptídeos são apresentados por determinada molécula do MHC, a existência de múltiplos alelos garante que sempre haverá alguns membros da população que poderão apresentar qualquer antígeno protéico microbiano. O desenvolvimento do polimorfismo do MHC assegura que a população será capaz de lidar com a grande diversidade de microorganismos e não sucumbirá a um patógeno novo ou que tenha sofrido uma mutação, pois pelo menos alguns indivíduos serão capazes de apresentar uma resposta imunológica eficaz aos peptídeos antigênicos desses microorganismos. As moléculas do MHC são codificadas por seqüências herdadas de DNA, e as variações (responsáveis pelo polimorfismo) não são causadas pela recombinação genética (como ocorre com os receptores antigênicos; Cap. 4).

As moléculas da classe I se expressam em todas as células nucleadas, mas as moléculas da classe II se expressam principalmente nas APCs profissionais, como as células dendríticas, e nos macrófagos e linfócitos B. O significado fisiológico dessa expressão extremamente diferente é descrito mais adiante.

Característica	Significado	
Expressão co-dominante: Os alelos do pai e da mãe de cada gene do MHC se expressam	Aumenta o número de moléculas do MHC diferentes que podem apresentar peptídeos às células T	
Genes polimórficos: Muitos alelos diferentes estão presentes na população	Garante que indivíduos diferentes sejam capazes de apresentar e responder a diferentes peptídeos microbianos	
Células que expressam o MHC: Classe II: APCs profissionais, macrófagos, células B Classe I: Todas as células nucleadas	Os linfócitos T auxiliares CD4 ⁺ interagem com as células dendríticas, macrófagos, linfócitos B CTLs CD8 ⁺ podem destruir qualquer célula infectada com vírus	

Figura 3-8 Propriedades das moléculas e genes do MHC. São apresentadas algumas das principais características das moléculas e genes do MHC, assim como sua importância para as respostas imunológicas.

As fendas de ligação de peptídeos das moléculas do MHC ligam peptídeos derivados de antígenos protéicos, apresentando-os para reconhecimento pelas células T (Fig. 3-9). Existem bolsas no assoalho das fendas da maioria das moléculas do MHC. As cadeias laterais dos antígenos protéicos cabem nessas bolsas, ancorando os peptídeos na fenda da molécula do MHC. Os peptídeos que são ancorados nas fendas através das cadeias laterais (também chamados de resíduos de ancoragem) contêm alguns aminoácidos que se curvam para cima, sendo reconhecidos pelos receptores de antígenos das células T.

Diversas características da interação dos peptídeos antígenicos com as moléculas do MHC são importantes para que se entenda a função de apresentação de antígenos das moléculas do MHC (Fig. 3-10).

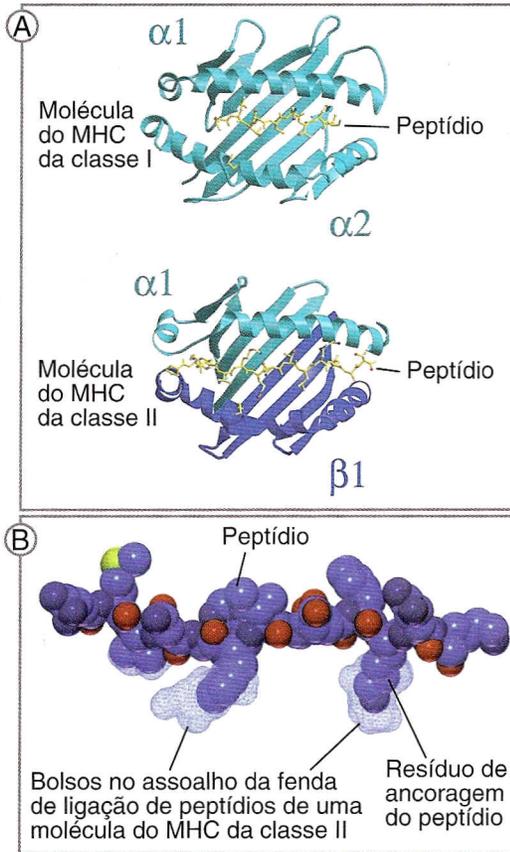


Figura 3-9 A ligação dos peptídeos às moléculas do MHC. A. Estrutura cristalina das moléculas do MHC mostrando como os peptídeos (em amarelo) se posicionam no assoalho da fenda de ligação de peptídeos, estando disponíveis para serem reconhecidos pelas células T. (Cortesia do Dr. P. Bjorkman, California Institute of Technology, Pasadena.) B. Vista lateral de um corte de um peptídeo ligado a uma molécula do MHC da classe II mostrando como os resíduos de ancoragem de um peptídeo se prendem aos bolsos da fenda da molécula do MHC. (De Scott CA, PA Peterson, L Teyton e IA Wilson. Crystal structures of two I-A^d-peptide complexes reveal that high affinity can be achieved without large anchor residues. *Immunity* 8:319-329, 1998. © Cell Press; com permissão.) Essas estruturas são a base para a representação esquemática do reconhecimento dos peptídeos pelas células T mostrada na Figura 3-1.

Cada molécula do MHC pode apresentar apenas um peptídeo de cada vez, porque possui apenas uma fenda, mas cada molécula do MHC é capaz de apresentar diversos tipos de antígenos. Um determinado peptídeo pode ser apresentado pela molécula do MHC desde que as bolsas nas moléculas do MHC possam acomodar os resíduos de ancoragem. Conseqüentemente, apenas um ou dois resíduos em um peptídeo precisam se encaixar na fenda da molécula do MHC. Assim, considera-se que as moléculas do MHC possuam uma especificidade “ampla” para a ligação de peptídeos: cada molécula pode ligar muitos peptídeos, mas não todos. É claro que isso é uma característica essencial, já que cada indivíduo possui apenas algumas moléculas do MHC diferentes que devem ser capazes de apresentar grandes quantidades e variedades de antígenos. Exceto por raras exceções, as moléculas do MHC ligam apenas peptídeos, e não outros tipos de antígenos. É por isso que as células T CD4⁺ e células T CD8⁺ restritas pelo MHC só podem reconhecer e responder a antígenos protéicos, a fonte natural de peptídeos. Depois que os peptídeos se ligam às moléculas do MHC e são apresentados na superfície da célula, eles permanecem ligados por muito tempo, até mesmo por dias. Já que existem poucas restrições estruturais nessa ligação, muitos peptídeos diferentes podem se ligar ao mesmo tipo de molécula do MHC. A baixa taxa de desligamento garante que depois que uma molécula do MHC tenha se ligado a um peptídeo, ela o apresentará por um tempo suficiente para maximizar a chance de que uma célula T específica encontre aquele peptídeo, iniciando uma resposta.

Característica	Significado	
Cada molécula do MHC apresenta um peptídeo de cada vez	Cada célula T responde a um único peptídeo ligado a uma molécula do MHC	
Os peptídeos são adquiridos durante a montagem intracelular	As moléculas do MHC das classes I e II apresentam peptídeos de diversos compartimentos celulares	<p>Peptídeo na vesícula endocítica</p> <p>MHC da classe II</p>
		<p>β2-microglobulina + α + Peptídeo citosólico transportado para o retículo endoplasmático</p> <p>MHC da classe I</p>
Especificidade ampla	Muitos peptídeos diferentes podem se ligar à mesma molécula do MHC	
Taxa de desligamento muito lenta	A molécula do MHC apresenta peptídeos pelo tempo necessário para que sejam localizados pela célula T	
O peptídeo é necessário para a estabilidade da expressão	Apenas as moléculas do MHC ligadas a peptídeos se expressam para que sejam reconhecidas pelas células T	
As moléculas do MHC só se ligam aos peptídeos	Células T restritas pelo MHC só respondem aos antígenos protéicos e não a outras substâncias químicas	

Figura 3-10 Características da ligação dos peptídeos às moléculas do MHC. São apresentadas algumas características importantes da ligação dos peptídeos às moléculas do MHC juntamente com sua importância para as respostas imunológicas.

As moléculas do MHC adquirem sua carga peptídica durante sua biossíntese e montagem dentro das células. Conseqüentemente, as moléculas do MHC apresentam peptídios provenientes de microorganismos que estão dentro das células do hospedeiro, sendo por isso que as células T restritas pelo MHC reconhecem microorganismos associados às células e são os mediadores da imunidade contra os patógenos intracelulares. As moléculas do MHC da classe I também adquirem peptídios provenientes de proteínas citosólicas, e as moléculas do MHC da classe II, peptídios provenientes de proteínas presentes nas vesículas intracelulares. Os mecanismos e o significado desses processos são discutidos mais adiante. Apenas moléculas do MHC carregando peptídios são expressas de forma estável na superfície das células. Isso acontece porque as moléculas do MHC precisam unir suas duas cadeias e ligar um peptídio para atingir uma estrutura estável, e, por isso, as moléculas “vazias” são degradadas dentro das células. Essa exigência de ligação com peptídios garante que apenas moléculas do MHC “úteis”, ou seja, que estejam portando peptídios, se expressem na superfície das células para serem reconhecidas pelas células T.

Em cada indivíduo, as moléculas do MHC podem apresentar peptídios derivados de proteínas estranhas, ou seja, microbianas, assim como peptídios derivados das proteínas do próprio indivíduo. Essa incapacidade das moléculas do MHC de discriminar entre antígenos estranhos e próprios leva a duas perguntas. Em primeiro lugar, a qualquer momento a quantidade de proteínas próprias é muito maior do que a de antígenos microbianos. Por que, então, as moléculas do MHC disponíveis não estão constantemente ocupadas por peptídios próprios, sendo, assim, incapazes de apresentar antígenos estranhos? A resposta mais provável é que novas moléculas do MHC são sintetizadas constantemente, prontas para aceitar novos peptídios, sendo inclinadas a capturar qualquer peptídio presente na célula. Além disso, para reconhecer um peptídio, uma célula T só precisa ter contato com 0,1% a 1% das cerca de 10^5 moléculas do MHC na célula apresentadora de antígenos. Assim, até mesmo pouquíssimas moléculas do MHC ligadas a um peptídio são suficientes para iniciar uma resposta imunológica. Em segundo lugar, se moléculas do MHC ligam constantemente peptídios próprios, por que não desenvolvemos respostas imunológicas a auto-antígenos, a chamada resposta imunológica auto-imune? A resposta a essa pergunta é que as células T específicas para auto-antígenos são destruídas ou desativadas; esse processo é discutido no Capítulo 9. Apesar de parecer confuso o fato de que as moléculas do MHC apresentem peptídios próprios, essa é, na realidade, a chave para a função normal de fiscalização das células T. Assim, as células T patrulham o corpo constantemente à procura de peptídios associados ao MHC, sem reagir a peptídios oriundos de proteínas próprias, mas capazes de responder aos raros peptídios microbianos.

As moléculas do MHC são capazes de apresentar peptídios, mas não antígenos protéicos bacterianos. Devem existir mecanismos que convertam as proteínas que ocorrem naturalmente em peptídios capazes de se ligarem às moléculas do MHC. Essa conversão é chamada de **processamento antigênico**, e será descrita na próxima seção.

Processamento dos Antígenos Protéicos

As proteínas extracelulares que são internalizadas em vesículas pelas APCs profissionais são processadas e apresentadas por moléculas do MHC da classe II, enquanto as proteínas no citosol de células nucleadas são processadas e apresentadas por moléculas do MHC da classe I (Fig. 3-11). Essas duas vias de processamento antigênico envolvem organelas e proteínas celulares diferentes (Fig. 3-12). Elas são projetadas para pegar amostras de todas as proteínas presentes nos ambientes extracelular e intracelular. A segregação das vias de processamento antigênico também garante que diferentes classes de linfócitos T reconheçam antígenos de compartimentos diferentes, como será discutido adiante.

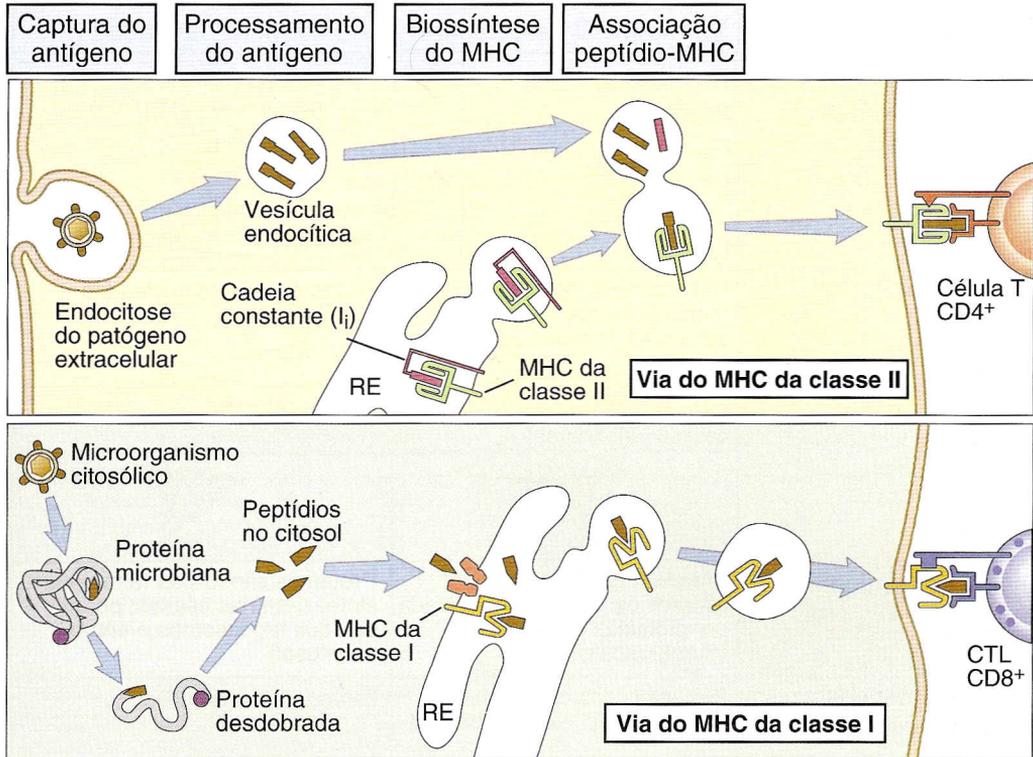


Figura 3-11 Vias do processamento intracelular dos antígenos proteicos. A via do MHC da classe II converte antígenos proteicos, que se encontram em vesículas após a endocitose pelas APCs, em peptídeos que se ligam a moléculas do MHC da classe II para reconhecimento pelas células T CD4⁺. A via do MHC da classe I converte as proteínas presentes no citoplasma em peptídeos que se ligam a moléculas do MHC da classe I para serem reconhecidas pelas células T CD8⁺. RE, retículo endoplasmático.

Processamento dos Antígenos Internalizados para Apresentação pelas Moléculas do MHC da Classe II

As APCs podem internalizar microorganismos ou proteínas microbianas através de diversos mecanismos (Fig. 3-13). Os microorganismos podem se ligar a receptores de superfície específicos para determinados produtos microbianos ou a receptores que reconhecem anticorpos ou produtos da ativação do complemento que estão ligados aos patógenos. Os linfócitos B internalizam proteínas que se ligam especificamente aos receptores antigênicos das células (Cap. 7). Algumas APCs podem fagocitar microorganismos ou pinocitar proteínas sem nenhum evento específico de reconhecimento. Após a internalização pelas APCs por qualquer uma dessas vias, as proteínas microbianas entram nas vesículas intracelulares, chamadas de endossomos ou fagossomos, que podem se fundir com os lisossomos. Nessas vesículas, as proteínas são degradadas por enzimas proteolíticas, gerando diversos peptídeos de comprimentos e seqüências variáveis.

As APCs sintetizam moléculas do MHC da classe II constantemente no retículo endoplasmático (RE). Cada nova molécula da classe II transporta com ela uma proteína chamada de cadeia constante, que contém uma seqüência (chamada de peptídeo de cadeia constante da classe II ou CLIP) que se liga fortemente à sua fenda. Assim, a fenda da molécula do

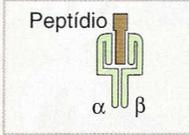
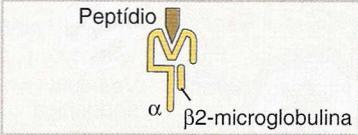
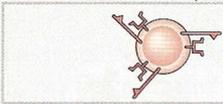
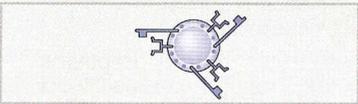
Característica	Via do MHC da classe II	Via do MHC da classe I
Formação do complexo estável peptídeo-MHC	Cadeias polimórficas α e β , peptídeo 	Cadeia α polimórfica, β 2-microglobulina, peptídeo 
Tipos de APCs	Células dendríticas, fagócitos mononucleares, linfócitos B; células endoteliais, epitélio tímico	Todas as células nucleadas
Células T responsivas	Células T CD4 ⁺ (principalmente células T auxiliares) 	Células T CD8 ⁺ 
Fonte dos antígenos protéicos	Proteínas dos endossomos/lisossomos (a maioria é formada por proteínas extracelulares internalizadas)	Proteínas citosólicas (a maioria sintetizada nas células; podem sair dos fagossomos e entrar no citosol)
Enzimas responsáveis pela geração de peptídeos	Proteases dos endossomos e lisossomos (p. ex., catepsinas)	Proteassomo citosólico
Local em que o peptídeo se liga ao MHC	Vesícula especializada	Retículo endoplasmático
Moléculas envolvidas no transporte dos peptídeos e na carga das moléculas do MHC	Cadeia constante, DM	TAP

Figura 3-12 Características das vias de processamento antigênico.

MHC da classe II recém-sintetizada está ocupada. Essa molécula do MHC da classe II “inacessível” começa sua jornada para a superfície celular em uma vesícula exocítica que se funde com um endossomo contendo peptídeos oriundos da digestão de proteínas extracelulares. O mesmo endossomo contém uma proteína semelhante à proteína da classe II chamada de DM, cuja função é remover o CLIP da molécula do MHC da classe II. Após sua remoção, a fenda da molécula fica disponível para aceitar peptídeos. Se a molécula do MHC da classe II é capaz de se ligar a um dos peptídeos gerados a partir das proteínas ingeridas, o complexo se torna estável, sendo encaminhado para a superfície celular. Se a molécula do MHC não encontrar um peptídeo com o qual possa se ligar, a molécula vazia é instável, sendo degradada por proteases presentes nos endossomos. Qualquer antígeno protéico pode originar muitos peptídeos, mas apenas alguns deles (talvez apenas um ou dois) podem se ligar às moléculas do MHC presentes no indivíduo. Conseqüentemente, apenas os peptídeos oriundos de antígenos intactos estimulam respostas imunológicas nos indivíduos; esses peptídeos são chamados de **epítopes imuno-dominantes** do antígeno.

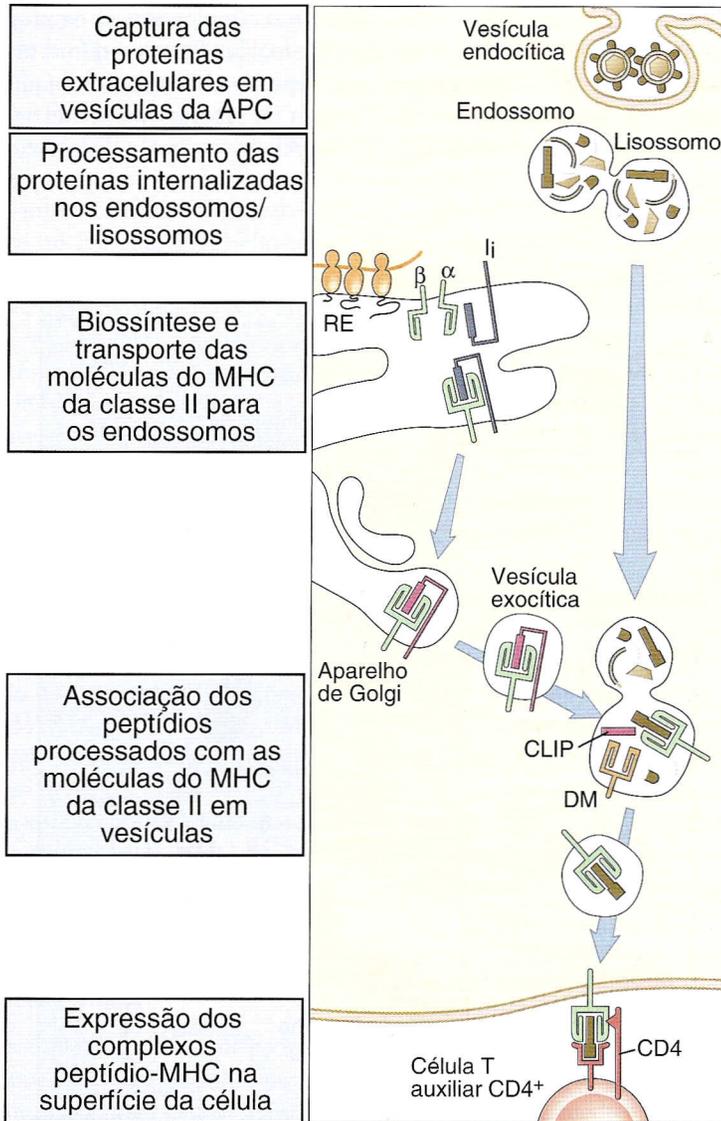


Figura 3-13 A via do MHC da classe II de processamento de antígenos vesiculares internalizados. Os antígenos protéicos são ingeridos pelas APCs no interior de vesículas, onde são degradados em peptídeos. As moléculas do MHC da classe II entram nessas vesículas e perdem o peptídeo CLIP que ocupa a fenda da molécula recém-formada. Essas moléculas do MHC da classe II são capazes de ligar peptídeos derivados da proteína endocitada. Os complexos peptídeo-MHC da classe II são transportados para a superfície celular, sendo reconhecidos pelas células T CD4⁺.

Processamento dos Antígenos Citosólicos para Apresentação pelas Moléculas do MHC da Classe I

As proteínas antigênicas podem ser produzidas no citoplasma a partir de vírus que vivem em células infectadas, de alguns microorganismos fagocitados que podem sair das vesículas e entrar no citoplasma, e de genes do hospedeiro que sofreram mutação ou foram alterados, como nos

tumores. Todas essas proteínas, assim como as proteínas citoplasmáticas da própria célula que já não são mais úteis, são alvo da destruição pela proteólise. Essas proteínas são desdobradas, marcadas de maneira covalente com um pequeno peptídeo chamado de ubiquitina, e passam “enfileiradas” por uma organela proteolítica chamada de proteassoma, onde as proteínas desdobradas são degradadas pelas enzimas (Fig. 3-14). Algumas classes de proteassomas clivam

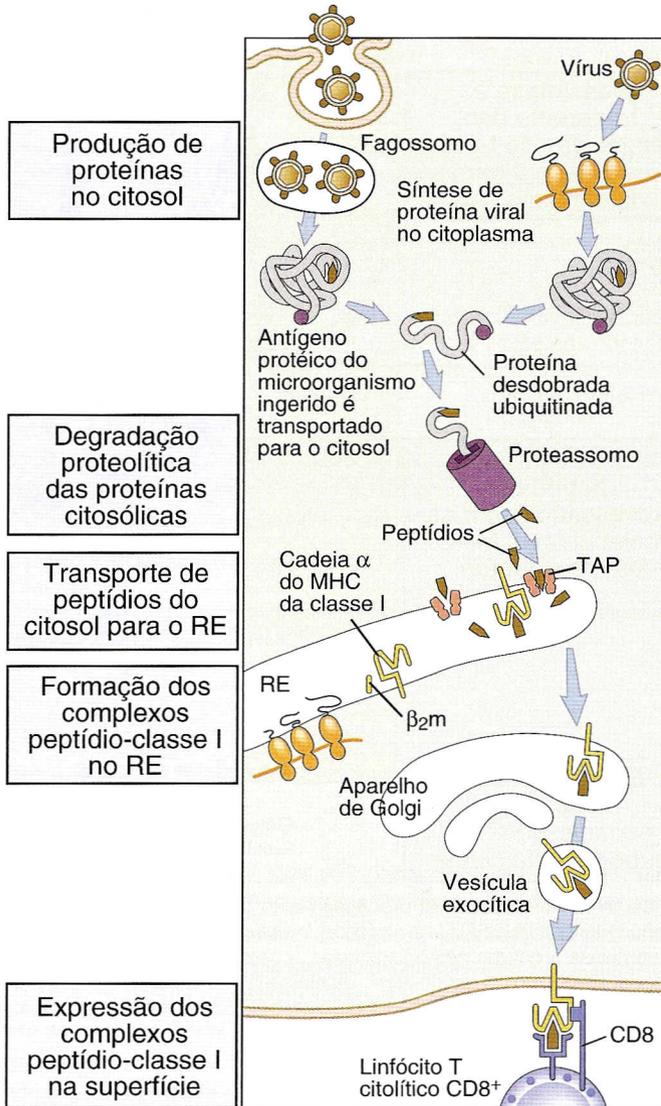


Figura 3-14 A via do MHC da classe I de processamento dos antígenos citosólicos. As proteínas que entram no citoplasma das células são provenientes de microorganismos fagocitados ou produzidas por patógenos, como os vírus, que residem no citoplasma de células infectadas. As proteínas citoplasmáticas são desdobradas, ubiquitinadas e degradadas nos proteassomos. Os peptídeos produzidos são transportados pelo transportador TAP para o retículo endoplasmático (RE), onde se ligam às moléculas do MHC da classe I recém-sintetizadas. Os complexos peptídeo-MHC da classe I são transportados para a superfície celular, sendo reconhecidos pelas células T CD8⁺.

proteínas citosólicas de maneira eficaz em peptídios de tamanho e propriedades seqüenciais típicos dos peptídios que ligam moléculas do MHC da classe I. Mas a célula se defronta com outro desafio: os peptídios estão no citoplasma enquanto as moléculas do MHC estão sendo sintetizadas no RE, e os dois devem ser reunidos. Esse problema é superado por uma molécula transportadora especializada, chamada de transportador associado ao processamento antigênico (TAP), que pega peptídios no citoplasma e os transporta ativamente através da membrana do RE para o seu interior. (Esse é o oposto da direção normal do tráfego de proteínas, que é do local de síntese no RE para o citoplasma ou membrana plasmática.) Moléculas do MHC da classe I recém-sintetizadas se ligam frouxamente à face interna da molécula de TAP. Assim, conforme os peptídios entram no RE, eles podem ser capturados pelas moléculas do MHC da classe I. (Lembre-se de que as moléculas do MHC da classe II não são capazes de se ligar aos peptídios no RE devido à presença da cadeia constante.) Se uma molécula da classe I encontra um peptídio com o encaixe correto, o complexo é estabilizado e transportado para a superfície celular. Durante esse transporte, o complexo peptídio classe I pode interceptar endossomos, mas agora a molécula da classe I não está mais disponível para se ligar a outros peptídios, e, como foi estabilizada, é capaz de resistir à proteólise pelas proteases endossômicas. Se uma molécula da classe I não encontrar um peptídio no RE, a molécula fica instável, sendo degradada pelas proteases.

A luta constante entre os microorganismos e seus hospedeiros é bem ilustrada pelas numerosas estratégias que os vírus desenvolveram para bloquear a via do MHC da classe I de apresentação antigênica. Essas estratégias incluem a remoção de moléculas do MHC recém-sintetizadas do RE, inibição da transcrição dos genes do MHC e bloqueio do transporte de peptídios pelo transportador TAP. Ao inibir a via do MHC da classe I, os vírus diminuem a apresentação de seus antígenos às células T CD8⁺, podendo, assim, escapar do sistema imunológico adquirido. Essas estratégias de evasão viral são contrabalançadas, em parte, pela capacidade das células *natural killer* do sistema imunológico inato, de reconhecer e destruir células infectadas por vírus que perderam a expressão do MHC da classe I (Cap. 2). O Capítulo 6 apresenta uma discussão mais aprofundada sobre esses mecanismos de evasão do sistema imunológico pelos vírus.

O Significado Fisiológico da Apresentação dos Antígenos Associados ao MHC

Era de se esperar que um sistema de processamento e apresentação protéicos tão precisamente regulado desempenhasse um papel muito importante na estimulação das respostas imunológicas. De fato, muitas características fundamentais da imunidade mediada pela célula T estão intimamente relacionadas com a função de apresentação de peptídios das moléculas do MHC.

A vantagem da restrição do reconhecimento pelas células T a peptídios associados ao MHC é que elas só reconhecerão e responderão a antígenos associados a uma célula. Isso ocorre, em parte, porque as moléculas do MHC são proteínas da membrana celular, e, em parte, porque a ligação do peptídio e a expressão subsequente das moléculas do MHC dependem das etapas de biossíntese e montagem intracelulares. Em outras palavras, as moléculas do MHC só podem se ligar aos peptídios dentro das células, onde os antígenos de patógenos fagocitados ou intracelulares estão presentes. Conseqüentemente, os linfócitos T só podem reconhecer os antígenos de microorganismos fagocitados ou intracelulares, que são os tipos de patógenos que devem ser combatidos pela imunidade celular.

Ao segregar as vias das classes I e II de processamento antigênico, o sistema imunológico é capaz de responder a microorganismos extracelulares e intracelulares da melhor forma para combatê-los (Fig. 3-15). Os patógenos extracelulares são capturados pelas APCs, incluindo os

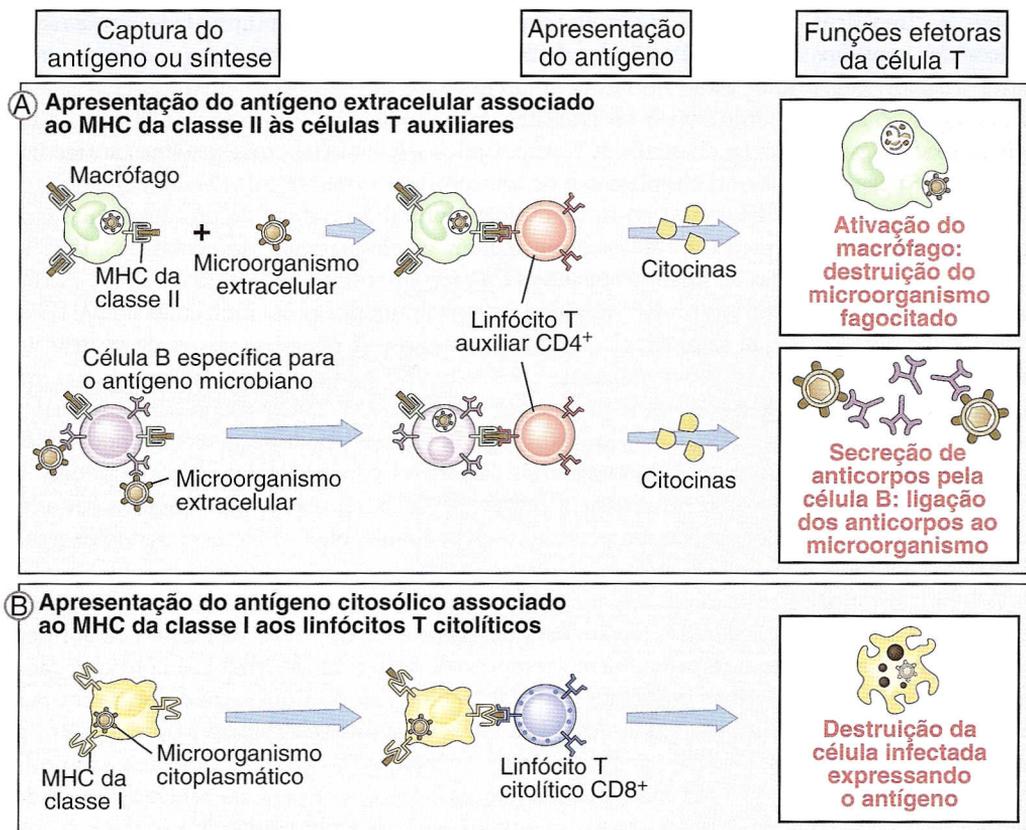


Figura 3-15 O papel da apresentação de antígenos associados ao MHC no reconhecimento dos microorganismos pelas células T CD4⁺ e CD8⁺. A. Antígenos protéicos de microorganismos extracelulares que são fagocitados pelos macrófagos e linfócitos B entram na via do MHC da classe II de processamento antigênico. Como resultado, essas proteínas são reconhecidas pelos linfócitos T auxiliares CD4⁺, cujas funções incluem ativar os macrófagos, para que destruam os microorganismos que foram fagocitados, e as células B, para que produzam anticorpos contra microorganismos e toxinas extracelulares. B. Antígenos protéicos de patógenos que vivem no citoplasma de células infectadas entram na via do MHC da classe I de processamento antigênico. Como resultado, essas proteínas são reconhecidas pelas CTLs CD8⁺ cuja função é destruir células infectadas.

linfócitos B e macrófagos, sendo apresentados pelas moléculas da classe II que se expressam principalmente nessas células (e nas células dendríticas). Devido à especificidade do CD4 para a classe II, os peptídeos associados à classe II são reconhecidos pelos linfócitos T CD4⁺, que funcionam como células auxiliares. Essas células T auxiliares ajudam os linfócitos B a produzir anticorpos, e as células fagocitárias a ingerir e destruir os microorganismos, ativando os dois mecanismos efetores mais indicados para eliminar patógenos extracelulares ingeridos. Nenhum desses mecanismos é eficaz contra os vírus que vivem no citoplasma das células do hospedeiro. Antígenos citosólicos são processados e apresentados pelas moléculas do MHC da classe I, que se expressam em todas as células nucleadas — como era de se esperar, porque todas as células nucleadas podem ser infectadas por alguns vírus. Os peptídeos associados às moléculas da classe I são reconhecidos pelos linfócitos T CD8⁺, que se diferenciam em CTLs. As CTLs destroem as células infectadas e erradicam a infecção, sendo o mecanismo mais eficaz para eliminar

patógenos citoplasmáticos. Assim, a natureza da resposta imunológica protetora aos diversos microorganismos é otimizada ao conectar diversas características da apresentação de antígenos e do reconhecimento pela célula T: as vias de processamento de antígenos vesiculares e citosólicos, a expressão celular de moléculas do MHC da classe II e da classe I, a especificidade dos co-receptores CD4 e CD8 para as moléculas da classe II e da classe I, e as funções das células CD4⁺, como células auxiliares, e CD8⁺, como CTLs.

Este capítulo se iniciou com duas perguntas: como os raros linfócitos T específicos para um antígeno encontram seu antígeno e como as respostas imunológicas apropriadas são geradas contra os microorganismos extracelulares e intracelulares? Entender a biologia das APCs e o papel das moléculas do MHC na apresentação dos peptídeos derivados de antígenos protéicos tem fornecido respostas satisfatórias para ambas as perguntas, especificamente para as respostas imunológicas mediadas pelas células T.

Outras Funções das Células Apresentadoras de Antígenos

As APCs, além de apresentarem peptídeos para que sejam reconhecidos pelas células T, também expressam “segundos sinais” para a ativação das células T. O conceito do “segundo sinal” na ativação dos linfócitos foi apresentado no Capítulo 1 e será abordado novamente quando as respostas das células T e B forem discutidas (Caps. 5 e 7). Lembre-se que o antígeno é o sinal 1 necessário e o sinal 2 é fornecido pelos microorganismos ou pelas APCs reagindo aos microorganismos. A necessidade do “sinal 2” garante que as respostas do sistema imunológico adquirido sejam geradas contra os patógenos e não contra substâncias não-infecciosas inofensivas, mesmo que haja linfócitos capazes de reconhecer tais substâncias. Diferentes tipos de produtos microbianos e de respostas imunológicas inatas podem ativar as APCs para que expressem o segundo sinal para a ativação dos linfócitos. Por exemplo, muitas bactérias produzem uma substância chamada de lipopolissacarídeo (LPS, conhecida, também, como endotoxina). Quando as bactérias são capturadas pelas APCs para que seus antígenos protéicos sejam apresentados, o LPS atua nessa célula, estimulando duas alterações. Em resposta ao LPS, as APCs expressam proteínas de superfície, chamadas de **co-estimuladoras**, que são reconhecidas pelos receptores presentes nas células T, e secretam citocinas que são reconhecidas pelos receptores de citocinas das células T. Os co-estimuladores e as citocinas atuam juntamente com o reconhecimento de antígenos pelo receptor da célula T para estimular a proliferação e diferenciação das células T. Nesse caso, o antígeno é o sinal 1 e os co-estimuladores e citocinas fornecem o sinal 2 para o desenvolvimento da imunidade mediada pela célula T.

Antígenos Reconhecidos pelos Linfócitos B

Os linfócitos B usam anticorpos ligados à membrana para reconhecer a ampla variedade de antígenos, incluindo proteínas, polissacarídeos, lipídios e substâncias químicas de tamanho pequeno. Esses antígenos podem se expressar na superfície dos patógenos (p. ex., antígenos capsulares ou do envelope) ou podem ser solúveis (p. ex., toxinas secretadas). As células B se diferenciam em células secretoras de anticorpos em resposta ao antígeno e a outros sinais (Cap. 7). Os anticorpos secretados entram na circulação e nos líquidos das mucosas e ligam-se aos antígenos, levando à sua neutralização e eliminação. Os receptores de antígenos das células B e os anticorpos que são secretados geralmente reconhecem antígenos em sua conformação original, sem a necessidade de processamento antigênico ou apresentação por um sistema especializado. Aparentemente também não há necessidade de uma população de APCs especializadas para apresentar os antígenos às células B virgens. Conseqüentemente, o reconhecimento dos

antígenos pelas células B parece ser menos regulado do que o reconhecimento pelos linfócitos T. Como a ativação das células B ocorre nos órgãos linfóides periféricos, como o baço e os linfonodos, podem existir mecanismos para capturar os microorganismos, e até mesmo antígenos não-bacterianos de composições químicas diversas, nesses órgãos. Se esses mecanismos existem, eles devem manter os antígenos em sua conformação nativa, disponibilizando-os para os linfócitos B. Mas pouco se sabe sobre como linfócitos B específicos para um determinado antígeno (que são tão raros quanto as células T específicas para um peptídeo) localizam aquele antígeno nos órgãos linfóides.

Os folículos linfóides ricos em células B nos linfonodos e baço contêm uma população de células chamadas de células dendríticas foliculares (FDCs) que apresentam antígenos às células B ativadas. As FDCs usam seus receptores Fc para ligar os antígenos que estão cobertos de anticorpos, e seus receptores para o componente C3d do complemento para ligar antígenos cobertos por complemento. Esses antígenos são reconhecidos por linfócitos B específicos durante as respostas imunológicas humorais e selecionam principalmente os linfócitos B que ligam os antígenos com alta afinidade. Esse processo é abordado no Capítulo 7.

RESUMO

- ▶ O desencadeamento das respostas imunológicas contra antígenos protéicos dos microorganismos depende de um sistema especializado de captura e apresentação desses antígenos para que sejam reconhecidos pelas raras células T virgens específicas. Os patógenos e antígenos microbianos que entram no corpo através do epitélio são capturados pelas células apresentadoras de antígenos profissionais (APCs), principalmente as células dendríticas, localizadas no epitélio e transportadas para os linfonodos regionais, ou são capturados pelas APCs residentes nos linfonodos e baço. Esses antígenos protéicos dos microorganismos são apresentados pelas APCs às células T virgens que circulam pelos órgãos linfóides.
- ▶ As moléculas codificadas pelo complexo principal de histocompatibilidade (MHC) apresentam os peptídeos derivados de antígenos protéicos.
- ▶ As proteínas do compartimento extracelular que são ingeridas pelas APCs profissionais são degradadas proteoliticamente dentro de vesículas, e os peptídeos gerados se ligam à fenda das moléculas do MHC da classe II recém-sintetizadas. Essas moléculas são reconhecidas pelo CD4 e, por isso, as células T auxiliares CD4⁺ são específicas para os peptídeos derivados de proteínas extracelulares associados ao MHC da classe II.
- ▶ As proteínas produzidas por microorganismos que vivem no citoplasma de células infectadas ou originárias de microorganismos fagocitados que entram no citoplasma são degradadas por proteases citosólicas, ligando-se à fenda das moléculas do MHC da classe I recém-sintetizadas. Essas moléculas são reconhecidas pelo CD8 e por isso os linfócitos T citolíticos CD8⁺ são específicos para os peptídeos derivados de proteínas citosólicas associadas ao MHC.
- ▶ O papel das moléculas do MHC na apresentação de antígenos garante que as células T só reconheçam antígenos protéicos associados a uma célula, e que o tipo certo de célula T (célula auxiliar ou citolítica) responda ao microorganismo que possa combater melhor.
- ▶ Os microorganismos ativam as APCs para que expressem proteínas de membrana (chamadas de co-estimuladores) e secretem citocinas que forneçam sinais que atuam juntamente com os antígenos para estimular as células T específicas. A necessidade desse segundo sinal garante que as células T respondam a antígenos microbianos e não a substâncias não-microbianas inofensivas.

- ▶ Os linfócitos B reconhecem antígenos protéicos e não-protéicos, mesmo em sua configuração original. Não sabemos se um sistema especializado de apresentação é essencial para induzir a resposta das células B. As células dendríticas foliculares (FDCs) apresentam antígenos às células B dos centros germinativos e selecionam células B de alta afinidade durante a resposta imunológica humoral.

Questões de Revisão

- 1 Quando os antígenos entram através da pele, em que órgãos eles se concentram? Que tipo(s) de célula desempenha(m) um papel importante nesse processo de captura de antígenos?
- 2 O que são as moléculas do MHC? Como as moléculas do MHC humanas são chamadas? Como foram descobertas e qual é a sua função?
- 3 Quais são as diferenças entre os antígenos que são apresentados pelas moléculas do MHC da classe I e da classe II?
- 4 Descreva a seqüência de eventos pelos quais as moléculas do MHC da classe I e da classe II capturam os antígenos para serem apresentados.
- 5 Que população de linfócitos T reconhece os antígenos apresentados pelas moléculas do MHC da classe I e da classe II? Quais as moléculas das células T que contribuem para a sua especificidade para os peptídeos antigênicos associados às moléculas do MHC da classe I e da classe II?