

## Imunologia na prática pneumológica.

### Conceitos actuais sobre defesa imunológica do pulmão\*

#### IV. Mecanismos de Resposta Celular T (Parte I)

A. SEGORBE LUIS

Cabe ao linfócito T um papel central na regulação dos fenómenos imuno-inflamatórios. Da sua actuação depende a activação de células B, a secreção de linfocinas, a acção lítica sobre células identificadas como portadoras de antígenos estranhos e a regulação de múltiplos aspectos funcionais das células inflamatórias.

Os linfócitos T não reconhecem os antígenos na forma livre, mas apenas quando determinados fragmentos da sua molécula nativa lhes são apresentados conjugados com moléculas do sistema de histocompatibilidade na membrana de células, ditas assessoras ou apresentadoras.

O receptor antígeno dos linfócitos T ("TcR" de "T-cell Receptor"), determinante da sua especificidade e via principal de activação linfocitária, possui características estruturais homólogas às das imunoglobulinas obedecendo, também, a uma regulação génica combinatoria (Figura 1). O repertório de especificidades do "TcR" é imenso!

O TcR apresenta-se constituído por duas cadeias polipeptídicas,  $\alpha$  e  $\beta$ , unidas por uma ligação dissulfureto, e articula-se, por ligação não covalente, com um complexo molecular, também integrado por polipeptídeos transmembranários, o CD3 ("CD" de "Classes de Diferenciação" ou "Clusters of Differentiation", nomenclatura dos "International Workshops on Human Leukocyte Differentiation Antigens").

O complexo CD3 é o transdutor da activação do TcR através de uma proteína G da membrana, activadora da Fosfolipase C que, por sua vez, cataliza a

\* Curso Realizado no âmbito do X Congresso de Pneumologia (Coordenador: Prof. A. Segorbe Luis). Lisboa, 13 de Novembro de 1994.

Recebido para publicação em 95.7.27 (Texto IV, Parte I)

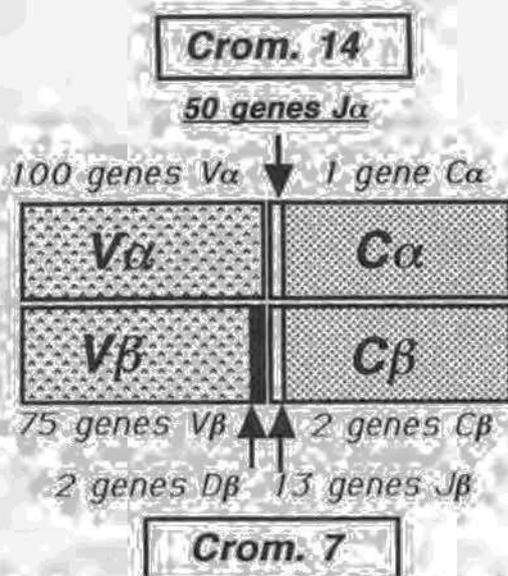


Fig. 1 - Regulação genética do receptor antigénico dos Li T (esquema de J. CLOUT in *L'Immunologie en Directe*: 27, 1994).

hidrólise do difosfato de inositol (IP3) e o diacilglicerol (DAG). O IP3 vem promover a mobilização do cálcio intracelular e o influxo de cálcio extracelular e o DAG induz a translocação da proteinocinase C para a membrana, activando-a. O incremento do cálcio intracelular e a activação da proteinocinase C sinergizam para que, através de proto-oncogenes, ocorra a activação génica e se inicie os fenómenos de transcrição, conducentes à expressão de receptores interleucínicos e outros, de antígenos HLA da classe II e moléculas de adesão, bem como, à síntese de Interleucina-2 e de outras linfocinas. Diversas proteínas são fosforiladas na sequência da activação do TcR.

Certos linfócitos T, 1 a 5% dos linfócitos CD3<sup>+</sup> circulantes, apresentam um receptor TcR  $\gamma/\delta$ . Correspondem, na sua maioria, a células "CD3<sup>+</sup> CD4<sup>+</sup> CD8<sup>-</sup>" e caracterizam-se por um particular tropismo para a pele e mucosas.

Uma vez que a activação do TcR  $\gamma/\delta$  se tem afigurado menos dependente da restrição imposta pelo reconhecimento das moléculas HLA da classes I ou II e, também, porque a sua diversidade génica se

tem revelado menor que a do TcR  $\alpha/\beta$ , considera-se que ao TcR  $\gamma/\delta$  corresponda um repertório antigénico relativamente limitado.

Os linfócitos  $\gamma/\delta$  estarão particularmente envolvidos na defesa da integridade dos tecidos em contacto com o exterior, enquanto os linfócitos  $\alpha/\beta$  responderiam pela vigilância do meio interno, assegurando, também, a génese da resposta imunitária secundária.

Importa lembrar a noção de superantígeno já que o seu conceito implica o reconhecimento por uma ou mais famílias de TcR. Assim, a resposta a um superantígeno envolverá a activação de um número relativamente elevado de células T. O exemplo paradigmático de superantígeno é o da enterotoxina do *Staphylococcus aureus* que activa os Li T portadores de TcR das famílias génicas  $V\beta 3$  e  $V\beta 8$ .

No processo de activação dos linfócitos T, a estimulação do "TcR" centra outras interacções com células apresentadoras. Aliás, a estimulação dos TcR, *per se*, revela-se insuficiente para a produção de Interleucina-2 e a proliferação de clãs de Li T CD4 "helper".

O envolvimento de outras moléculas vem promover a mensagem antigénica, assegurando a ampliação do sinal de activação do TcR e o aparecimento de novos sinais transmembranários. As moléculas de adesão são intervenientes activos neste processo, além de assegurarem a interacção dos linfócitos T com o estroma (Figura 2).

A molécula CD28 tem uma função que contempla não só a acção de reforço da adesão entre linfócitos T e entre estes e células apresentadoras, mas, também, a de intervenção como via de transdução complementar do sinal de activação recebido pelo TcR, actuando no sentido de estabilizar a transcrição dos RNAm de forma a ampliar, assim, a indução da secreção de linfocinas. O CD28 é, deste modo, a porta de entrada mais importante dos sinais de co-estimulação de Li T, sendo o seu ligando natural nas células acessórias, a molécula B7 (CD80).

A intervenção do par B7-CD28 estende-se a todas as subclases de células T, CD4 e CD8, TH1 e TH2, TcR  $\alpha/\beta$  e TcR  $\gamma/\delta$ .

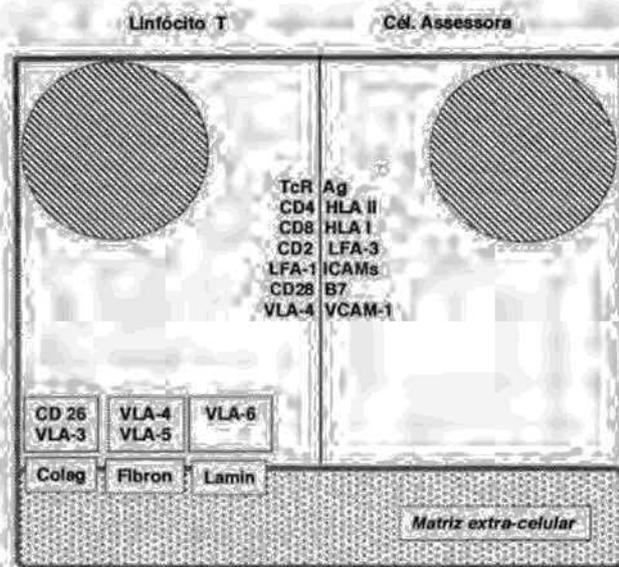


Fig. 2 – O envolvimento de múltiplas moléculas na informação antigénica e na adesão do Li T ao estroma.

A demonstração de que as células T activadas poderão também expressar moléculas B7 coloca a possibilidade delas próprias poderem actuar como células apresentadores de antígeno.

Na comunicação bi-direccional entre células B e T também se verifica o envolvimento de B7 e CD28, a par da expressão de CD40 e do ligando respectivo, em complemento da interacção [MHC-Ag] – [TcR].

O antígeno CD2 é o mais primitivo dos antígenos de diferenciação entre os que identificam nas células T periféricas. Já presentes na fase de tímócito, constitui o marcador comum das células T circulantes. Os anticorpos monoclonais anti-CD2 inibem especificamente a formação de rosetas espontâneas com glóbulos vermelhos de carneiro, técnica classicamente utilizada na separação e identificação de células T. Além disso, os anticorpos anti-CD2 serão capazes de inibir uma série de funções inerentes aos linfócitos T, incluindo as de citotoxicidade específica e a da linfoblastogénese à fitohemaglutinina.

Por outro lado, o antígeno CD2 tem elevada afinidade de ligação a uma molécula, o LFA3, presente na membrana de numerosas células, nomeadamente de monócitos e macrófagos, granulócitos, células

endoteliais e também em 40 a 60% dos linfócitos circulantes.

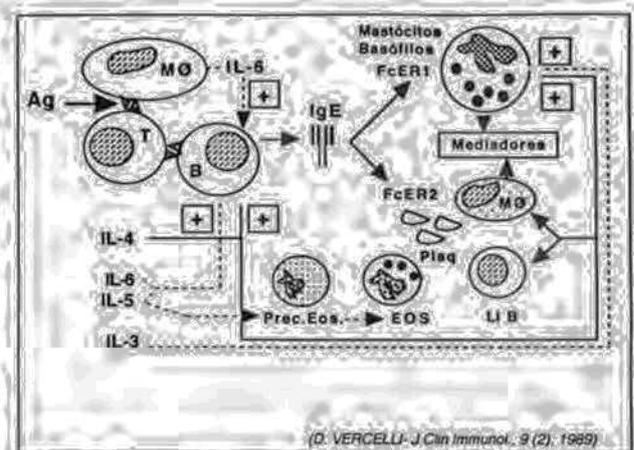
Crê-se que a união do CD2 com o LFA3 constitua uma das chaves da adesão entre linfócitos e células epiteliais timicas, essencial na maturação dos linfócitos em fase anterior à presença do receptor antigénico, TcR – CD3.

Na fase postimica, a ligação CD2-LFA3 facilita a activação linfocitária e contribui para o tráfego de leucócitos.

Uma outra molécula de adesão celular, presente nos linfócitos T e nos restantes leucócitos, a LFA1 ("Lymphocyte function-associated antigen", CD11a), com afinidade de ligação às moléculas ICAM, profusamente distribuídas nas membranas celulares, também favorecerá a interacção entre linfócitos e células assessoras, células endoteliais e epiteliais.

Coube a REINHERZ E. e SCHLOSSMAN S. a descrição inicial, em 1980, da presença na membrana de linfócitos T de antígenos associados a funções imunes distintas, passíveis de definir subpopulações neste sistema.

As células T que evidenciaram estar envolvidas na



(D. VERCELLI- J.Clin Immunol. 9 (2), 1989)

Fig. 3 – Papel regulador do linfócito T na resposta alérgica: na sequência do reconhecimento dos epitópos antigénicos, o Li T *auxilia* as células B através da secreção de Interleucinas "TH2".

Qualquer dos elementos celulares presentes são também fonte de citocinas e de outros mediadores inflamatórios.

promoção da anticorpo-génese possuíam o antígeno de diferenciação T4 (CD4), constituindo 50 a 70% dos linfócitos T circulantes. Os linfócitos CD4<sup>+</sup> foram então designados de "Helper", uma vez que exerciam funções auxiliaadoras. Os mesmos autores demonstraram que as actividades citotóxica e supressora dos linfócitos T se associavam à presença do antígeno T8 (CD8), razão porque estes linfócitos passaram a ser designados de "Supressores" e "Citotóxicos".

Veio a demonstrar-se que os anticorpos monoclonais anti-CD4 e anti-CD8 exercem um efeito inibidor na resposta a antígenos celulares, aspecto que veio a sugerir o seu envolvimento nos fenómenos de reconhecimento antigénico pelos linfócitos. Com efeito, os linfócitos CD4<sup>+</sup> limitam-se a reconhecer o antígeno apenas quando este é apresentado em conjugação com as moléculas da classe II do sistema HLA (HLA-DR, DP e DQ); por sua vez, os linfócitos CD8<sup>+</sup> reconhecem o antígeno conjugado com as moléculas da classe I do mesmo sistema.

De notar que a conjugação com as moléculas HLA da classe I privilegiará as proteínas antigénicas sintetizadas de novo na célula apresentadora — incluem-se neste grupo os antígenos virais — e que os antígenos exógenos — bacterianos, fúngicos e parasitários —, processados nos fagolisosomas, serão preferencialmente apresentados em conjunto com as moléculas HLA da classe II.

Esta especificidade de associação sugere que as moléculas CD4 e CD8 participem funcionalmente na interacção dos linfócitos T com células apresentadoras do antígeno e com as células-alvo, através da ligação a uma região não polimórfica da molécula dos antígenos de histocompatibilidade correspondente. Desta forma, as moléculas CD4 actuam como co-receptores funcionalmente articulados com o receptor antigénico das células T, complementando-lhe a ligação aos epitopos antigénicos conjugados com os antígenos de histocompatibilidade da classe II na membrana da célula informadora. No caso dos linfócitos CD8, a intervenção dos antígenos de histocompatibilidade da classe I poderá decorrer não apenas no período de activação, mas também, na fase

efectora, nomeadamente na "orientação" (restrição) da actividade citolítica desta subpopulação linfocitária.

Todavia, a associação entre os fenótipos CD4 e CD8 e as acções reguladoras descritas não poderá ser considerada em termos absolutos, uma vez que foi inequivocamente demonstrada a intervenção de Li CD4<sup>+</sup> em fenómenos de citotoxicidade.

A demonstração de que as células T necessárias à resposta por anticorpos e à génese de hipersensibilidade retardada para determinado antígeno eram, nos dois casos, detentoras do CD4, apontava para a existência de subclasses funcionais no seio dos linfócitos CD4<sup>+</sup>. Mais tarde, a marcação por anticorpos monoclonais de diversas moléculas da membrana dos linfócitos CD4 veio a confirmar a existência de diferenças fenotípicas no seio das células auxiliaadoras. Depois, por técnicas de clonagem, veio a demonstrar-se que a secreção de certas linfocinas, a activação macrofágica e a génese de hipersensibilidade retardada tinham por base subgrupos celulares no seio dos linfócitos CD4<sup>+</sup>.

Desta forma, confirmou-se a existência das subclasses TH1 e TH2 no ratinho, e no rato, das subclasses OX 22<sup>+</sup> e OX 22<sup>-</sup>, bem como na espécie humana, de linfócitos com homologia fenotípico-funcional.

Na verdade, numerosos estudos vieram confirmar que os Li CD4 integram estas duas subclasses celulares, envolvidas em respostas celulares distintas e definidas pelo repertório de citocinas que segregam quando activadas. Aliás, a "constelação" citocínica vigente vem a orientar de forma determinante a diferenciação das células CD4 "naive".

Face a um agente microbiano, o sistema imunitário inato, integrado por macrófagos, células NK, linfócitos  $\gamma\delta$  e mastócitos, produzirá certas citocinas com acção determinante na diferenciação de células "naive" em células TH1 ou TH2.

Assim, é conhecida a acção da IL-12 e do IFN $\gamma$  em favor do desenvolvimento de clãs TH1 e da IL-4 na diferenciação de células TH2. Por outro lado, é reconhecida a regulação negativa da IL-10 na diferenciação de clãs TH1.

As células CD4<sup>+</sup>-TH2, produzem preferencialmen-

te IL-4 e IL-5 e as células CD4<sup>+</sup>-TH1, IL-2 e IFN- $\gamma$ . O perfil citocínico dos Li TH2 situa-os como potencialmente vocacionados para a promoção da anticorpo-gênese, designadamente na resposta a alergénios e na vigilância imunológica dirigida aos designados patogêneos extracelulares, enquanto os Li TH1, ao assegurarem a activação de macrófagos e promoverem a citotoxicidade, terão um papel dominante na defesa imunitária a agentes patogénicos de parasitismo intracelular.

Um outro aspecto relevante na resposta celular T prende-se com a aquisição de memória.

Sabe-se hoje que os Li T com elevada expressão de CD45RA, uma das isoformas do CD45 (antes designado LCA), correspondem a elementos celulares "naïve", linfócitos que não passaram pela activação antigénica, enquanto que os Li T CD45RO correspondem a células já condicionadas pelo contacto antigénico.

A aquisição de "memória" envolve uma capacidade acrescida de activação, de recirculação e de extravasão para os tecidos, uma vez que se acompanha de uma maior expressão membranária de moléculas envolvidas na interacção com células apresentadoras do antígeno, células endoteliais e do conectivo (Quadro I).

A recirculação e a domiciliação de linfócitos têm como fins biológicos assegurar a oferta das especificidades dos seus receptores antigénicos e, em termos funcionais, unificar os diversos compartimentos linfóides. Nestes âmbito, as moléculas de adesão desempenham um papel fundamental.

Nos tecidos não linfóides, o percurso linfocitário faz-se preferencialmente a nível das vénulas pós-capilares, enquanto que nos órgãos e estruturas linfóides é envolvido o endotélio alto venular (EAV).

Sabe-se que os linfócitos T "naïve" se comportam de forma uniforme na medida em que a sua domiciliação se faz sistematicamente para o tecido linfóide secundário (gânglios linfáticos, baço, placas de Peyer, amígdalas,...), onde, num ambiente diferenciado para a apresentação antigénica, transitam para o estágio de "memória".

QUADRO I

Modificação fenotípica da membrana dos Li T na conversão "naïve" -> "memória"

<b>Molécula</b>	<b>Expressão</b>
CD2	2,8 x
LFA-1	2,4 x
LFA-3	- => +
VLA-4	2,7 x
VLA-5	3,6 x
VLA-6	3,4 x
CD 29	3,7 x
CD 44	2,1 x
<b>CD 45RO</b>	<b>29 x</b>
CD 45RA	+ => -
CD 4	=
CD 8	=
CD 3	=

A molécula de adesão que domicilia os linfócitos "naïve" corresponde à Selectina L, reconhecida pelo Ac mon MECA-79. Os contra-receptores respectivo, GlyCAMs, porque expressos constitutivamente com uma alta densidade no EAV dos gânglios linfáticos, asseguram a transmigração do endotélio sem a dependência de "gatilhos" activadores para o envolvimento das integrinas, nomeadamente do LFA-1. Também o CD31 (PECAM-1), em ligação homotípica, poderá estar envolvido neste processo.

Na fase maturativa de "memória", os Li-T adquirem a capacidade de domiciliação para o compartimento linfóide terciário (pele, mucosas,...), revelando uma maior heterogeneidade fenotípica e uma expressão acrescida de certas moléculas de adesão, podendo apresentar a perda de outras, caso da Selectina L.

É a selectividade de certas interacções moleculares que viabiliza a domiciliação dos linfócitos "memória".

Por exemplo, os Li-T com tropismo para o intestino têm uma expressão elevada da Integrina  $\alpha 4\beta 7$  que reconhece o ligando MadCAM-1 presente no endoté-

lio alto venular das Placas de Peyer e dos gânglios mesentéricos.

Já o trânsito de Li-T para a pele fundamenta-se na interacção entre a Selectina E expressa no endotélio venular da derme e o receptor de domiciliação CLA (cutaneous lymphocyte-associated antigen), presente em linfócitos-Selectina L.

Os Li-T "memória" que afluem ao pulmão são CLA e Selectina L, sendo incerto se a Integrina  $\alpha\beta 7$  (ou MLA, "Mucosal Lymphocyte Antigen"), presente em 50% das células, vem a desempenhar um papel localizador determinante.

Em pleno processo inflamatório, esta selectividade de migração dos Li "memória" perde-se, aspecto a que não é alheia a activação de Integrinas  $\beta 1$  e  $\beta 2$  e o aumento de expressão endotelial de Selectina E, VCAM-1 e ICAMs.

Como se depreende, a migração de "linfócitos memória" para os tecidos vem a desempenhar um papel fundamental na vigilância imunitária face a agressores microbianos e na génese dos fenómenos imunoalérgicos.

A expressão da activação dos Li T culmina, afinal, uma série de eventos que evoluíram desde as modificações bioquímicas referidas, passaram pela expressão de novas moléculas na membrana e pela secreção de linfocinas.

Cabe às linfocinas, segregadas por linfócitos activados, um papel determinante na regulação da actividade dos linfócitos T e de outros intervenientes celulares nas respostas imuno-inflamatórias.

Os termos "Interleucina" (com acção entre leucócitos) e "Citocina", hoje utilizados, surgiram em resultado da demonstração da multiplicidade de origem e de efeitos biológicos de certas linfocinas até então rotuladas segundo a actividade inicialmente identificada.

Por convenção no VI Congresso Internacional de Imunologia (1986), o termo "Interleucina" deverá qualificar os produtos já caracterizados bioquimicamente na espécie humana, correspondendo-lhes um número de ordem de conhecimento. No entanto, como é sabido, os designativos com base na função têm

persistido para algumas citocinas, apesar de já identificadas.

Produzidas em resposta à estimulação antigénica, as citocinas caracterizam-se por apresentar uma estrutura polipeptídica não polimórfica, cujas acções biológicas não dependem da natureza do estímulo indutor.

O número de Interleucinas caracterizadas tem vindo a crescer, tendo sido reconhecidas, em 1994, como bem definidas, treze!. Algumas delas agrupam-se por actividades funcionais, como é o caso dos factores quimiotáticos (IL-8, NCP-1 e outros), dos Interferões (IFN- $\alpha$ ,  $\beta$  e  $\gamma$ ) e da já extensa família de Factores de Crescimento e Transformantes (GM-CSF, G-CSF, M-CSF, ..., TGF- $\beta 1$  a 3, PDGF  $\alpha$  e  $\beta$ , IGF-1, ...).

A Interleucina-1 afigura-se particularmente necessária no processo de activação de linfócitos T quando o número de células acessoras for relativamente reduzido. A IL-1 ( $\alpha$  e  $\beta$ ) exerce, além disso, um vasto conjunto de acções pró-inflamatórias.

No quadro de uma estimulação antigénica, ou mitogénica, para a expressão da reactividade dos linfócitos T, a secreção de IL-2 e a expressão dos seus receptores na membrana celular da própria célula T constituem etapas fundamentais.

A intervenção biológica desta interleucina envolverá dois aspectos primordiais: síntese essencialmente a cargo dos linfócitos CD4<sup>+</sup>, os quais recebem das células acessoras o estímulo antigénico e um segundo sinal de activação, liderado pela IL-1.

— Actuação dependente da disponibilidade de receptores específicos de alta afinidade, cuja expressão em linfócitos T auxiliares, supressores e citolíticos é igualmente despertada pelo agente activador.

A especificidade associa-se apenas à fase de indução da secreção e da expressão dos receptores membranários (e não à de actuação), uma vez que qualquer célula que apresente os receptores de alta afinidade poderá ser o alvo da acção da IL-2.

O receptor de maior afinidade para a IL-2 (Kd de  $10^{-12}$  M) — o que desperta o sinal transmembranário, seguido de um processo de fosforilação e de activação

de uma tirosino-cinase específica e da transcrição génica, conducentes à progressão para as fases S, G2 e M do ciclo celular – integra duas subunidades glicoproteicas: uma, de 55 kDa, de maior expressão e semivida, mas de menor afinidade (Kd de  $10^{-8}$  M), reconhecida pelo anticorpo monoclonal anti-CD25, e outra de 70-75 kDa, de semivida breve (15'), logo, detectável em menor número, de afinidade intermédia (Kd de  $10^{-9}$  M).

O aparecimento de receptores membranários de IL-2 é transitório. Retirado, ou eliminado, o estímulo, o estímulo antigénico, o nível de transcrição dos genes reguladores da síntese de IL-2 e da expressão dos seus receptores decresce progressivamente. Depois, será a própria IL-2 que, ao ligar-se aos receptores de alta afinidade, acaba por modular a disponibilidade destes.

Paralelamente à secreção de IL-2 e à expressão membranária dos seus receptores (IL-2R), ocorre a secreção de IL-2R solúveis (IL-2Rs), caracterizados por uma semivida mais longa que a própria interleucina.

Os níveis de IL-2Rs poderão assinalar um processo de activação linfocitária T em curso. É provável que a libertação de receptores solúveis e a ligação à IL-2 biodisponível configurem a tentativa biológica de controlar uma expansão excessiva de linfócitos reactivos.

É possível integrar os efeitos biológicos decorrentes da acção da IL-2 em quatro grandes planos: o da proliferação clonal dos próprios linfócitos secretores (efeito autócrino); o da estimulação de outros linfócitos, não secretores de IL-2, activados pelo mesmo antígeno (caso das células CD8<sup>+</sup>); o da expansão do "pool" de células memória; o da activação de células não-T que apresentem IL-2R, como as células NK, os linfócitos B, e os próprios macrófagos.

A acção endócrina da IL-2 afigura-se pouco importante, sendo a sua esfera de acção, autócrina e parácrina, essencialmente local.

Não serão menos importantes os seus efeitos biológicos indirectos, nomeadamente, o da actividade quimiotáctil para linfócitos T e o da promoção da secreção de outras citocinas, como a IL-6 e o IFN $\gamma$ .

A actividade NK, a diferenciação de linfócitos B e de células T citolíticas, a activação macrofágica e a modulação da expressão de antígenos de histocompatibilidade, são etapas condicionadas, de forma directa ou indirecta, pelo IL-2.

A IL-3 é um factor de crescimento e de diferenciação de células progenitoras medulares, precursoras das linhagens celulares eritróide, granulocítica, monocitária e megacariocítica. A sua acção sinergiza a função dos actores de crescimento GM-CSF e G-CSF.

A IL-7, produzida por células da matriz extracelular tímica e medular, é um factor de proliferação de tímócitos e células pré-B.

A IL-9, produzida por células CD4, é um factor estimulante de clãs TH2 e de mastócitos.

A IL-10 é um produto de clãs TH2 e exerce acção inibidora da actividade proliferativa e secretora de clãs TH1, sendo capaz, portanto, de efeito supressor dos fenómenos de hipersensibilidade de tipo tuberculínico. A sua acção inibidora estende-se aos monócitos, amputando-lhes a capacidade de apresentação antigénica por redução da expressão de moléculas HLA da classe II.

Cabe referir ainda citocinas que desempenham um papel determinante em fenómenos inflamatórios e em reacções alérgicas que, de forma directa ou indirecta, dependem da resposta celular T (Quadros 2 e Figura 2).

Conforme já se referiu, a IL-4 é produzida por uma subclasse de Li CD4 (TH2) e actua em células B promovendo a síntese de IgE, a expressão de receptores de IgE e de moléculas HLA. Em relação às células T, a IL-4 contribui para o desenvolvimento de clãs TH2, por acção autócrina e parácrina. Ao ser, também, um factor que contribui para a proliferação de mastócitos, a IL-4 acaba por ocupar um plano fulcral nas respostas por IgE.

A IL-5, também produzida pela mesma subclasse de células TH2, desempenha, entre outras acções, um papel crucial como factor de desenvolvimento, proliferação e activação dos leucócitos eosinófilos. Em acção sinérgica com a IL-4 promove a expressão de CD23 (receptor de baixa afinidade para IgE).

A IL-6, produzida sobretudo por células da linha-

## QUADRO II

Perfil de secreção de citocinas de linfócitos citotóxicos e "Helper".

	LI Citotóxicos	LI "Helper"	
		TH1	TH2
IFN $\gamma$	++	++	-
IL-2	+	++	-
IL-3	+	++	++
IL-4	-	-	++
IL-5	-	-	++
IL-6	-	-	++
IL-10	-	-	++
TNF $\beta$	+	++	-
GM-CSF	++	++	+
TNF $\alpha$	+	++	+

gem monócitomacrofágica e, em menor grau, por linfócitos T, células carcinomatosas e outras, sinergiza com a IL-3 na promoção da hematopoiese e com a IL-4 e IL-5 na diferenciação de linfócitos B. Conjuntamente com a IL-1 e o TNF- $\alpha$ , activa células NK e promove a síntese hepática de Proteínas da Fase Aguda. É, além disso, um factor de crescimento de plasmacitomas.

A IL-8 integra a família das quimiocinas, uma nova classe de citocinas constituída por pequenas proteínas segregadas por células inflamatórias e pelo endotélio e epitélio activados. Caracterizam-se por evidenciarem capacidade activadora de leucócitos e exercerem efeitos reguladores na sua migração.

A acção das quimiocinas caracteriza-se por certa selectividade, como no caso da IL-8 que evidencia actividade quimiotáctil para neutrófilos e não para monócitos; outras quimiocinas atraem monócitos (RANTES, MCP-1, -2, -3 e MIP-1 $\alpha$ /MIP-1 $\beta$ ) e não neutrófilos, e outras, apenas linfócitos, como a Linfofactina.

A IL-8 é produzida por macrófagos, fibroblastos, células endoteliais e epiteliais activadas e parece ocupar um lugar central na patogenia de infecções em que os neutrófilos respondem pela agressão proteásica e oxidativa e pela fibrogénese.

O IFN $\gamma$  tem uma origem essencialmente linfocitária, sendo segregado na sequência da activação antigénica. Além da sua acção antiviral e de ser um importante activador de células NK, o IFN $\gamma$  promove a activação de macrófagos. Ao estimular a expressão

de antígenos HLA da classe II, o IFN $\gamma$  acaba por favorecer a activação linfocitária, a função "helper" e a sua própria síntese.

Na sequência de uma activação dos linfócitos T, o IFN $\gamma$  segregado actuará ainda em células endoteliais e epiteliais, de forma a reforçar a expressão membrana de antígenos HLA da classe II e de moléculas ICAM-1 e a intensificar a síntese de IL-1 e IL-8.

A activação de macrófagos pelo IFN $\gamma$  promove, além disso, uma maior capacidade de secreção de TNF e de metabolização do 25-hidroxicalciferol, de forma a gerar-se 1,25-dihidroxicalciferol (aspectos funcionalmente relevantes na patologia granulomatosa).

A intervenção reguladora do 1,25-dihidroxicalciferol nos fenómenos imunes locais tem por base o facto de macrófagos e linfócitos T activados evidenciarem um aumento da actividade da 1-hidroxilase. Esta modificação enzimática viabiliza a génese do metabolito biologicamente mais activo da vitamina D, o 1,25-hidroxicalciferol. Sabe-se que da sua acção, a de induzir a produção, de peróxido de hidrogénio e a produção do TNF, resulta um aumento considerável do poder bacteriostático de macrófagos. Por outro lado, o 1,25-hidroxicalciferol favorece a diferenciação de monócitos.

Afiguram-se, pois, bastante complexos e diversificados os mecanismos de resposta celular T.

A eles voltaremos na Parte II do presente texto.

Nota: A bibliografia do tema será indexada e incluída na Parte II.