

Aula Desgravada de Imunologia

Prof. Dr. Luís
Delgado

Desgravada por:

Ruben Rocha

14 - XI - 2001

Versão Corrigida
- 2ª pag.

Sumário

- Condições para uma substância ser imunogénica
- Antígenos reconhecidos pelos linfócitos B – Timo-independentes
- Antígenos reconhecidos pelos linfócitos T – Timo-dependentes

Introdução

A primeira coisa a distinguir é o conceito de imunogenicidade e Antigenicidade. A **imunogenicidade** é a capacidade que as substâncias têm para induzir resposta imunológica, isto é, induzir a produção de anticorpos, ou linfócitos T. A **antigenicidade** em si, é um conceito mais limitado, e consiste na capacidade que a substância tem em ser reconhecida como não própria, ou seja, a capacidade de esta se ligar a anticorpos e TCRs.

Podemos ter substâncias que têm antigenicidade, mas que não induzem resposta imunológica, ou seja não tem imunogenicidade. O seu exemplo mais típico são determinadas substâncias de baixo peso molecular que normalmente não induzem resposta imunológica, mas para o fazer têm que se conjugar com determinado tipo de proteínas do self e dessa forma, presentes ao sistema imunológico, desencadeiam uma resposta. Estas substâncias com antigenicidade e sem imunogenicidade são muitas vezes chamadas de Haptenos. Exemplo de haptenos são sequências de pequenos peptídeos, compostos metálicos, constituintes de medicamentos e seus metabolitos, como por exemplo a penicilina (por si só não induz resposta, mas quando conjugada com proteínas do self é capaz de o fazer) e o níquel (mais nas mulheres).

Haptenos → c/ antigenicidade mas sem imunogenicidade.

Condições para uma substância ser imunogénica

6

① • Estranha ao organismo - (quanto mais afastada (filogeneticamente) a substância, maior a imunogenicidade- a albumina do coelho é mais imunogénica para um primata do que para outro coelho).

② • Peso molecular elevado - quanto mais elevado o peso molecular, mais hipóteses tem de induzir uma resposta imunológica. Habitualmente para funcionar como antigénio, a substância tem peso molecular acima dos 6000-10.000 Da.

③ • Composição e complexidade química da substância - os melhores imunogénios são as proteínas ou polissacarídeos, ao contrário dos ácidos nucleicos ou lípidos. Este último grupo pode adquirir imunogenicidade caso se conjugue com proteínas. Nas proteínas as que funcionam melhor como imunogénios são aquelas que tem na sua composição aminoácidos diferentes (heteropolímeros) e/ou aminoácidos aromáticos (ex.: triptofano)

④ • Susceptibilidade à degradação enzimática - para a maior parte dos antigénios uma boa resposta imunológica implica a captação do antigénio por células especializadas e a sua degradação enzimática (processamento antigénico). Uma substância que é mais resistente a essa degradação enzimática vai logicamente ser menos imunogénica. A resistência à degradação diminui a resposta imunológica, principalmente pelas células T.

⑤ • Constituição genética do hospedeiro- As diferenças genéticas do hospedeiro fazem variar a resposta imunológica (resposta presente/ausente, baixa/elevada). O elevado polimorfismo do complexo major de histocompatibilidade, fruto de um polimorfismo genético, resulta em diferentes afinidades para os diversos antigénios. Assim um MHC com a sua charneira pode ter afinidade para um antigénio A e não ter para um B, e desta forma apresenta apenas o antigénio A às células T. O antigénio B não é reconhecido e não desencadeia resposta imunológica,

⑥ • Forma de ministração do antigénio

° Depende da via de ministração (oral,...) e da dose, obtendo-se respostas quantitativa e qualitativamente diferentes quando variamos a dose e/ou a via. Com uma via pode-se obter uma boa resposta humoral e por outra

via uma boa resposta celular – **desvio imunológico**. A via de ministração pode induzir também **ausência de resposta**. A **tolerância imunológica** consiste nesta modulação (diminuição) da intensidade da resposta imunológica. Por exemplo, a **ministração de um antígeno por via endovenosa** pode induzir **tolerância imunológica em determinados animais**. Nos casos do **transplantes**, o **órgão geneticamente diferente é reconhecido pelo sistema imune e é rejeitado**. Como é óbvio esta resposta não interessa. Nestes casos seria **ótimo anular a resposta e criar tolerância para os antígenos do órgão transplantado**, sem deprimir a restante resposta imune. Isto é de alguma forma possível controlando determinadas doses e vias de ministração dos antígenos do órgão.

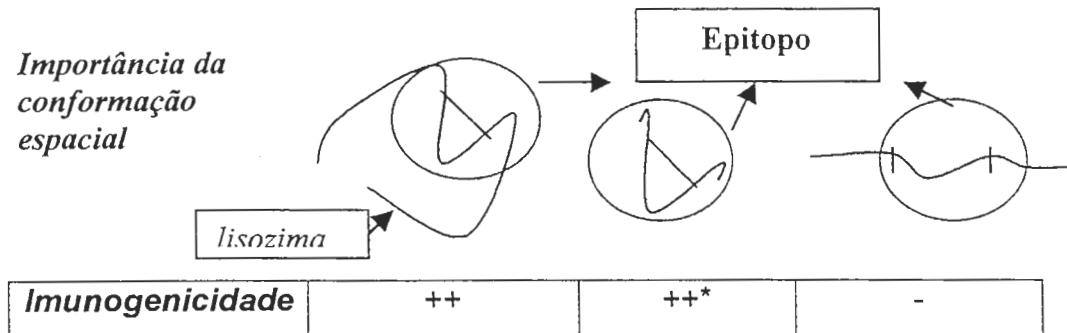
→ ° A forma de ministração depende ainda da conjugação do antígeno com outras substâncias, quer de substâncias potenciadoras, **adjuvantes**, quer de **substâncias que também funcionam como antígenos**. Os adjuvantes são **substâncias inertes**, que **potenciam (aumentam) a resposta ao antígeno**, utilizadas, por exemplo, nos **protocolos de imunização**. São exemplos de adjuvantes: **compostos de cálcio, sais de alumínio...** A **reação inflamatória** por vezes não depende tanto da **patogenicidade do antígeno**, mas dos **adjuvantes**. As **citocinas** podem ser **utilizadas como adjuvantes**. A **conjugação de dois antígenos** pode por em jogo **diferentes constituintes do sistema imunológico**, que não seriam todos activados no caso de só actuar um antígeno. Trata-se de **outra forma de potenciação de imunogenicidade**.

Antígenos reconhecidos pelos linfócitos B – Timo-independentes

Epitopo- **porção mínima** que é efectivamente reconhecida pela porção Fab da Ig da célula B ou pelo TCR da célula T. **Pequenos fragmentos que encaixam no TCR ou na Ig dos linfócitos B.**

Os **epitopos B** pertencem habitualmente a **antígenos solúveis** (característica da **imunidade humoral**). Esses **epitopos são ditos conformacionais**, presentes na **superfície do antígeno** e **resultam do arranjo espacial do antígeno**. Podem também surgir epitopos lineares, mas a maior parte são conformacionais.

Exemplo: *lisozima*



* imunogenicidade para diferente do primeiro caso (anticorpos diferentes).

Reactividade Cruzada entre epitopos diferentes

Podemos ter **epitopos diferentes**, mas que de algum modo os seus arranjos espaciais se assemelham, e um anticorpo que reconhece um vai também reconhecer o outro. Claro que o reconhecimento não vai ser igual, sendo maior a afinidade do anticorpo para o seu antígeno nativo.

Neste contexto, um antígeno tem vários epitopos, por isso numa imunização podemos encontrar diversos anticorpos para os vários epitopos do antígeno. Podemos também, ter **dois antígenos diferentes com epitopos comuns** induzindo o mesmo anticorpo.

Por exemplo, um indivíduo contactou com um determinado antígeno e esse antígeno tem um epitopo similar a uma fracção de uma proteína do self. Neste caso pode ocorrer um caso de **reactividade cruzada em que o sistema imune reage contra proteínas do self**. É o caso das doenças auto-imunes- neste caso fala-se de **auto-reactividade**.

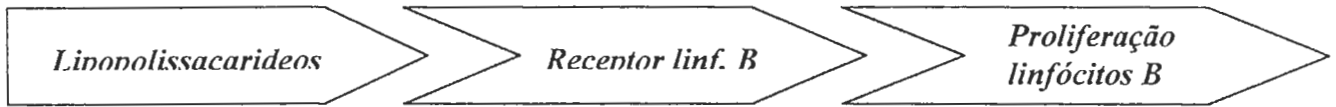
Os Antígenos B, Timo-independentes, apresentam **repetitividade dos seus determinantes antigénicos** e **(não) precisam das células T para estimular as células B**. Distinguem-se dois tipos:

♦ **Tipo I-** são antígenos que além de estimular anticorpos presentes na superfície das células B, estimulam também receptores de proliferação, quando, e só quando, usados em doses muito elevadas. Essa proliferação não se prende só com o linfócito que possui o anticorpo específico, mas com todos os linfócitos B com aquele receptor de proliferação.

imp
~~~~~

Exemplo:

↑
antigénio mitogénico
ou
poli clonal



↑
Antigénio mitogénico ou poli-^{clonais} ~~clonais~~ - Substância que promove proliferação linfocitária, independentemente de ser reconhecida como antígeno pelo anticorpo. Permite a activação de células B com diferentes especificidades.

♦ **Tipo II-** antígenos solúveis que têm epitopos que se entrecruzam na membrana do linfócito B com os anticorpos, agregando-se num dos polos da célula e que desta forma activam os linfócitos B. É o exemplo dos polissacarídeos. Produzem uma resposta monotona, de produção de anticorpos IgM e habitualmente não há comutação isotípica. Por vezes criam uma comutação isotópica, mas necessitam das células T para isso.

Antígenos reconhecidos pelos linfócitos T – Timo-dependentes (a maioria)

Epítopos T- Habitualmente não estão na superfície do antígeno, não são constituintes conformacionais da superfície (da área hidrofílica) da molécula nativa. São geralmente sequências lineares, internas do próprio antígeno que vão ser apresentadas pelo MHC ao TCR.

Por exemplo, um antígeno é reconhecido por uma célula apresentadora de antígenos, é degradado enzimaticamente, e pequenas fracções desse antígeno são apresentadas às células T através do MHC. Claro que um antígeno tem vários epitópos, formando vários epitópos T diferentes, que se combinam com as charneiras das diferentes moléculas do MHC (Nota.: existem várias moléculas diferentes de MHC em cada célula). Pode existir o caso de um indivíduo não reconhecer determinado epitopo por falha da molécula de MHC complementar, daí a importância da carga genética em termos de MHC (Nota.: cada molécula de MHC pode reconhecer diversos epitópos).

Resumindo, o epitopo T tem uma parte que é reconhecida pelo MHC e outra que é reconhecida pelo TCR.

Fim

...boa sorte, divirtam-se!

Ruben Rocha

(rsbar@med.up.pt)

