

# Linfocitos e linfoquinas

Gustavo Nobre\*

## Resumo

Os linfocitos constituem a principal categoria de células que participam na resposta imune.

Os linfocitos T têm receptores para o antígeno (TCR) nas suas membranas.

Os antígenos são processados pelos macrófagos ou células equivalentes e são apresentados aos linfocitos T, no contexto de moléculas do MHC (Major Histocompatibility Complex).

Os superantígenos, que incluem vários produtos bacterianos, não necessitam de ser processados por células apresentadoras; reagem diretamente com uma região constante das moléculas do MHC e estimulam de modo não específico, as células T.

A tecnologia do hibridoma com a produção de anticorpos monoclonais constituiu um importante factor de progresso na Imunologia. Subclasses de linfocitos e de outros leucocitos, podem diferenciar-se pelos antígenos presentes na sua superfície. Antígenos individualizados, identificados por dois ou mais anticorpos monoclonais, foram designados por Classes de Diferenciação (CD = Clusters of Differentiation).

A citofluorimetria foi um grande avanço na Imunologia Clínica, permitindo a contagem das subclasses de linfocitos.

A função do sistema imune é modulada por numerosas substâncias que servem de intermediários entre os linfocitos e outras células (linfoquinas, interleuquinas, factores estimulantes do crescimento, etc.) designados, na generalidade, por citoquinas.

As citoquinas estão implicadas na patogénese de certas doenças e são úteis no tratamento do cancro e doenças imunodeficiência.

**Palavras Chave:** Linfoquinas, interleuquinas, citoquinas, linfocitos e resposta imune.

## Abstract

*The lymphocytes and the lymphokines.*

*The lymphocytes are the major groups of cells that participate in the immune response.*

*Lymphocytes have T-cell antigen receptors (TCR) on their membranes.*

*The antigens are processed by the macrophages or macrophage-like cells and are presented to T-cells, in the context of major histocompatibility complex (MHC) molecules.*

*The superantigens that include various bacterial products, do not require processing by antigen-presenting cells, interact directly with invariant regions of the MHC molecules and stimulate T-cells nonspecifically.*

*The hybridoma technology and monoclonal antibodies has enormously increased the scope of research in Immunology.*

*Subsets of lymphocytes and other leukocytes can be differentiated by the antigens of their surface. The discrete antigens identified by two or more monoclonal antibodies are designated clusters of differentiation (CD).*

*Flow cytometry is a great advance in diagnostic immunology and allows the enumeration of the different types of lymphocytes.*

*The function of the immune system is modulated by numerous signalling compounds produced by lymphoid and other cells (lymphokines, interleukines, stimulating growth factors, etc.) designated generally by cytokines.*

*The cytokines are implicated in the pathogenesis of certain diseases and are useful in the treatment of the cancer and immunodeficiency diseases.*

**Key words:** Lymphokines, interleukines, cytokines, lymphocytes, immune response.

O conceito de imunidade celular foi extraordinariamente profícuo, mas revelou-se incluir mecanismos variados de defesa, perante microrganismos e substâncias estranhas. Nele se inserem fenómenos tão diversos como: 1. Processos não específicos de fagocitose exercidos por macrófagos, 2. Citotoxicidade não específica exercida por linfocitos NK

\* *Professor de Microbiologia da Faculdade de Medicina de Lisboa. Director do Laboratório de Análises Clínicas do Centro de Saúde da Amadora.*

(**Natural Killer**), 3. Processamento dos antígenos por macrófagos que os fragmentam em péptidos de peso molecular mais baixo e os apresentam a linfócitos, 4. Reacções específicas de hipersensibilidade ou de imunidade mediadas por linfócitos, 5. Reacções específicas de citotoxicidade mediadas também por linfócitos.

Vários mecanismos estão envolvidos nestes processos e que levam à destruição de microrganismos, desde fenómenos de oxidação mediados por radicais superóxido, libertação de citoquinas com as acções mais diversas, que vão chamar a campo, várias outras células, até à produção de substâncias com acção citotóxica directa, como as **perfurinas**, comuns a células NK, linfócitos citotóxicos e eosinófilos, que abrem autênticos orifícios nas membranas das células alvo e cujo mecanismo se aproxima do que se verifica com o complemento.

As experiências de Mackaness nos anos 60, foram elucidativas sobre o papel desempenhado por macrófagos e linfócitos na defesa perante infecções como a tuberculose, em que a imunidade humoral tem importância secundária.

Mackaness verificou que linfócitos de animais imunes eram desprovidos de efeito protector, quando transferidos para recipientes irradiados pelos Raios X. Admitiu que os linfócitos para exercerem a sua acção imune necessitavam de uma outra célula que tinha sido destruída pelas radiações e essa célula era o macrófago-monócito. Além disso, linfócitos de dadores imunizados pelo BCG, eram incapazes de proteger recipientes normais contra **Listeria**, apesar dos dadores serem eles próprios altamente resistentes a este microrganismo, a não ser que os recipientes fossem infectados, também eles, com BCG. Este resultado levou-o a pensar que a activação dos macrófagos do hospedeiro recipiente dos linfócitos imunes depende de um factor humoral libertado por linfócitos imunes na presença de antígeno específico.

Este factor elaborado por linfócitos após reacção com o antígeno específico, veio a designar-se por **linfoquina** ou em aceção mais geral, por **citoquina**, e no caso em questão é o interferão gama.

O papel fundamental dos linfócitos na resposta imune celular, ficou assim estabelecido.

## O linfócito na resposta imune

Há duas categorias fundamentais de linfócitos. Os linfócitos B, assim designados, porque nas aves se

diferenciam na **Bursa de Fabricius** e produzem os anticorpos humorais (várias classes de imunoglobulinas), após diferenciação em plasmócitos e os linfócitos T que se diferenciam no timo e estão implicados em fenómenos de hipersensibilidade de tipo retardado, imunidade celular, rejeição de enxertos e acções citotóxicas. No entanto, durante muito tempo, desconhecia-se qual o receptor para o antígeno nos linfócitos T e o modo como estes reagiam com o primeiro.

As moléculas de antígeno, parecia não reagirem directamente com as células T correspondentes. O antígeno, certamente, deveria ser processado em fragmentos adequados para ser apresentado por células acessórias apropriadas. Antígenos ligados às células T, raramente se demonstraram.

Meuer e col. nos E.U.A. deram-nos as primeiras informações conclusivas sobre a estrutura bioquímica do receptor para o antígeno nas células T (TCR). Eles desenvolveram clones de linfócitos T citolíticos, aloreactivos e mostraram que tais clones, portadores de estruturas superficiais T4 (assim se designavam os linfócitos CD4<sup>+</sup>) reagiam com antígenos da Classe II do MHC, enquanto clones com estruturas T8 (CD8<sup>+</sup>) reagiam com antígenos da Classe I do MHC. Actualmente, sabe-se que os receptores para os antígenos nas células T (TCR), são glicoproteínas constituídas por heterodímeros de sub-unidades designados por alfa, beta, gama e teta que são codificados por 4 genes distintos.

Foi no início dos anos 70, que se começou a suspeitar que os antígenos de transplantação do MHC estavam também implicados na resposta imune em geral. Em 1974, dois imunologistas de Canberra, Zinkernagel e Doherty misturaram linfócitos T **killer** de ratinhos com células infectadas do mesmo animal e verificaram que as primeiras só destruíam as segundas quando provinham de ratinhos do mesmo tipo antigénico do MHC. Parecia, portanto, que moléculas do MHC eram necessárias para os linfócitos T funcionarem adequadamente.

Só em 1985 se esclareceu qual o papel desempenhado pelas moléculas do MHC. Emil Unanue em Saint Louis (E.U.A.), purificou estas moléculas e provou que elas ligadas a fragmentos de antígenos, são reconhecidas pelos linfócitos T **helper**. Funcionam como uma chave que abre a porta da resposta imune.

Em 1987, os bioquímicos Strominger e Wiley da Universidade de Harvard, obtiveram cristais de

moléculas do MHC e examinaram a sua forma e modo como reflectiam a luz. Concluíram que a sua molécula é constituída por duas cadeias de átomos, designadas por alfa e beta, que formam uma fenda com as dimensões exactas para poder funcionar como suporte do fragmento proteico do antigénio a ser presente à célula T.

Actualmente, sabe-se que o MHC (designado no homem por complexo HLA) é crucial na resposta imune. Os seus genes localizam-se no cromossoma 6.

No MHC há, pelo menos, 6 moléculas, 3 da Classe I e 3 da Classe II. Os genes que codificam estas moléculas, são 3 da Classe I, HLA - A, B e C e 3 da Classe II, HLA - DR, DQ e DP. Há uma Classe III que corresponde a genes que codificam proteínas do complemento: C2, C4 e B.

Os antigénios da Classe I encontram-se à superfície de todas as células do nosso organismo. As moléculas da Classe II encontram-se em macrófagos e linfócitos B. Tanto uns como outros encontram-se à superfície de células apresentadoras (macrófagos e outras) e servem para apresentação do antigénio aos linfócitos T.

Os genes do complexo HLA variam de pessoa para pessoa. Cada molécula do MHC tem cerca de 20 formas diferentes e, assim, cada pessoa tem uma combinação de moléculas do MHC, que é única e lhe é própria. O sistema HLA é o sistema antigénico conhecido, mais polimorfo. Têm-se identificado centenas de alelos.

O clone de linfócitos com especificidade para um determinado antigénio (segundo a teoria da selecção clonal) tem, assim, de reconhecer não só o antigénio respectivo, mas as moléculas do MHC da célula apresentadora.

O conhecimento da estrutura dos receptores nos linfócitos T e do modo como estes reagem com os antigénios respectivos, levou à demonstração da existência de substâncias produzidas por vários microrganismos, que fugiam às regras já conhecidas e que se designaram por **superantigénios**.

Estes antigénios tinham a propriedade de, em concentrações relativamente baixas, estimular grande percentagem de células T. Contrariamente aos antigénios convencionais, os superantigénios não necessitam de ser processados por células apresentadoras, mas reagem directamente com regiões relativamente constantes das moléculas da Classe II do

MHC e fora da fenda que serve de suporte aos antigénios convencionais. Desta maneira, os superantigénios podem ligar-se a uma variedade grande de moléculas da Classe II do MHC. O complexo superantigénio-MHC reage com o receptor das células T (TCR), também, fora do sulco que é a área de reconhecimento do antigénio convencional. Assim, a interacção do superantigénio com as células T, é não-específica. Há contudo, uma certa especificidade envolvida, porquanto, o superantigénio reage com uma parte variável (V) da cadeia beta do TCR. Assim, todas as células T portadoras de uma certa região V beta serão estimuladas pelo superantigénio.

São superantigénios, toxina estreptocócica da es-carlatina, enterotoxinas e toxina exfoliativa dos estafilococos, proteína M dos estreptococos e toxinas pirogénicas de certos grupos de estreptococos responsáveis por síndrome tóxico com **shock**.

A sintomatologia causada pelos superantigénios provém da libertação de citoquinas, o que pode estar implicado em doenças tão diversas como febre reumática, eczema atópico e **psoríasis guttata**.

### **Antigénios de diferenciação dos leucocitos**

A técnica de obtenção de anticorpos monoclonais, é do conhecimento corrente, desde que Köhler e Milstein, do Medical Research Council Laboratory of Molecular Biology, em Cambridge, publicaram na Nature, em 1975, a técnica do hibridoma.

No seu método original, um ratinho é imunizado repetidamente com um antigénio desejado, e o baço que contém linfócitos B em proliferação, é removido. Os linfócitos B, normalmente, morrem em cultura, mas podem ser imortalizados por fusão com células de mieloma não secretório.

O hibridoma resultante, pode então segregar grandes quantidades de anticorpos codificados pelos linfócitos B e os clones mais adequados são seleccionados.

Os anticorpos monoclonais abriram largas perspectivas de investigação e diagnóstico no campo da Imunologia. Conjugados com um fluorocrómio (isotiocianato de fluoresceína ou ficoeritrina) podem usar-se em técnicas de imunofluorescência, imunoenzimáticas e radioimunológicas.

Milhares de anticorpos monoclonais foram produzidos contra células hematopoiéticas humanas desde a invenção do hibridoma. Numa tentativa para classificar os antigénios que se encontram à

superfície de leucocitos humanos e conseguir uma nomenclatura uniforme para estas estruturas, realizou-se em Paris em 1982, uma reunião internacional sobre antígenos de diferenciação de leucocitos humanos. Laboratórios de todo o Mundo, trocaram os seus anticorpos monoclonais, para comparação por métodos imunológicos e bioquímicos. Grupos de anticorpos monoclonais que demonstraram capacidade semelhante de ligação e distribuição tecidual, foram designados por CD (**Cluster of Differentiation**).

Os CD são efectivamente a expressão de antígenos bem definidos (a maioria proteínas e glicoproteínas) presentes na superfície da célula.

A estes antígenos correspondem genes que foram clonados e sequenciados e muitos foram localizados em cromossomas específicos. A transfecção do ácido nucleico destes genes em células hospedeiras adequadas, confirma a individualidade destes marcadores.

Estes antígenos não são, contudo, simplesmente marcadores de diferenciação mas desempenham funções importantes para a célula:

1. Reconhecem antígenos que promovem a activação e maturação das células, mediante receptores adequados (TCR), já descritos anteriormente.
2. Intervêm na regulação imune como receptores para citocinas.
3. Funcionam como enzimas da membrana.
4. Medeiam a aderência da célula a outras células e a componentes da matriz extracelular.
5. São receptores para factores de crescimento essenciais.
6. São receptores para proteínas séricas.

Em reunião que teve lugar em Viena em 1989, foram reconhecidas 78 CD. Destacamos alguns desses marcadores mais vulgarizados:

CD2 - Encontra-se em linfocitos T e na maior parte das células NK.

CD3 - É o principal marcador dos linfocitos T.

Receptor para os antígenos (TCR).

CD4 - Encontra-se em uma subclasse de linfocitos T e monocitos.

Receptor para os antígenos no contexto da Classe II do MHC.

É receptor para HIV.

CD5 - Encontra-se na maior parte de células T e em uma subclasse de linfocitos B, que está envolvida na produção de autoanticorpos.

CD7 - Encontra-se em muitos linfocitos T, em plaquetas e células NK.

CD8 - Encontra-se em uma subclasse de linfocitos T e células NK.

Receptor para os antígenos no contexto de antígenos da Classe I do MHC.

CD19 - Encontra-se em todas as células da linha dos linfocitos B.

CD20 - Encontra-se também em linfocitos B e é geralmente o marcador usado para a sua contagem.

CD29 - Marcador dos linfocitos B de "memória".

CD56 - Encontra-se em células NK e é um dos marcadores usados para a sua contagem.

A citofluorimetria quantitativa (**Flow cytometry**) para a contagem das várias subclasses de linfocitos, é, actualmente, um valioso instrumento de trabalho para o diagnóstico e prognóstico de várias situações clínicas, incluindo transplantação de órgãos e de medula óssea, diagnóstico de leucémias e linfomas e avaliação de situações de imunodeficiência. A técnica permite, com anticorpos monoclonais, dirigidos contra antígenos superficiais das células e conjugados com fluorocromios, distinguir: linfocitos T, linfocitos B, células NK e várias subclasses dentro destas populações.

## Citoquinas

O termo **citoquina** aplica-se a um grande conjunto de substâncias produzidas principalmente por leucocitos, que servem de intermediários na regulação do sistema imunitário. Os **interferões** são, entre estas substâncias, as conhecidas há mais tempo.

Designam-se por **linfoquinas**, as produzidas por linfocitos, monocitos e macrófagos e por **interleuquinas**, as produzidas duma maneira geral, por leucocitos.

Há outras citoquinas cuja designação se baseia nas suas propriedades biológicas, como, CSF (**Colony Stimulating Factor**), TGF (**Transforming Growth Factor**) e TNF (**Tumor Necrosis Factor**).

As citoquinas são glicoproteínas de baixo peso molecular (10.000 a 60.000 Da), muitas delas, já bem caracterizadas sob o ponto de vista químico. Uma das mais conhecidas, a interleuquina-2 (IL-2), é uma proteína de 133 aminoácidos, com peso molecular de cerca de 15.000 Da. Os respectivos genes foram clonados em 1983 e a sua produção conseguida por engenharia genética, em células bacterianas (**Escherichia coli**) ou células de eucariotas. Actualmente,

pelo menos, 20 citocinas já foram clonadas e obtidas por engenharia genética.

A Comissão de Nomenclatura para as Interleuquinas da OMS, recomenda que o termo de interleuquina só deve ser atribuído a substâncias cujas moléculas já tenham sido purificadas e os seus genes clonados e expressos. Devem ser naturalmente segregadas por células do sistema imunitário e intervir como mediadoras em processos potencialmente importantes da resposta imune.

As citocinas têm efeitos locais e sistémicos. São necessárias para uma resposta imune normal. Actuam em conjunto, segundo esquema complexo e em "cascata", de tal modo que uma vai induzir a produção de outra. A regulação das próprias citocinas é extremamente complexa e só agora começamos a vislumbrar o seu processo.

As citocinas mais importantes estão referidas no Quadro I.

Os interferões são proteínas antigenicamente distintas, que podem ser induzidas na maior parte das células por diferentes estímulos.

Inicialmente observou-se que culturas de células infectadas por vírus, produzem uma proteína que reagia com outras células e lhes conferia resistência à infecção por muitos vírus. Actualmente, sabe-se que os interferões afectam profundamente várias funções vitais, quer a nível celular, quer do organismo em geral, como, o metabolismo, proliferação celular, estimulação hormonal, imunidade e desenvolvimento de tumores.

Os interferões constituem três famílias de moléculas proteicas, alfa, beta e gama. Os interferões alfa e beta diminuem a replicação viral e têm acção anti-proliferativa sobre numerosos tipos celulares. Não actuam directamente nos vírus, mas induzem nas células numerosas proteínas (mais de duas dúzias) que interferem com a tradução do genoma viral.

O interferão gama é o que tem mais interesse em Imunologia. A sua produção é induzida em linfócitos T, por antígenos para os quais, as células T estão sensibilizadas e é o principal activador dos macrófagos.

### Quadro I

#### Citoquinas mais importantes

Citoquinas	Origem	Algumas funções
Interferão alfa	Linfócitos B e macrófagos	Inibição da replicação viral e proliferação celular
Interferão beta	Fibroblastos, células epiteliais e macrófagos	Inibição da replicação viral e proliferação celular
Interferão gama	Linfócitos T	Activação de macrófagos
IL - 1	Macrófagos, queratinócitos	Activação de linfócitos B e T
IL - 2	Linfócitos T	Proliferação de linfócitos T, B e NK
IL - 3	Linfócitos T	Proliferação de células hematopoiéticas
IL - 4	Linfócitos T e Mastócitos	Diferenciação de linfócitos B
IL - 5	Linfócitos T e Mastócitos	Proliferação e diferenciação de eosinófilos
IL - 6	Macrófagos, linfócitos T, fibroblastos	Multifuncional
IL - 7	Células do estroma da medula óssea	Regulação da proliferação de linfócitos T
IL - 8	Macrófagos, queratinócitos e fibroblastos	Quimiotaxia de neutrófilos
IL - 9	Linfócitos T	Proliferação de linfócitos T, timócitos e mastócitos
IL - 10	Linfócitos T e mastócitos	Inibição da síntese de citocinas
G - CSF GM - CSF M - CSF	Linfócitos T	Estimulação da hematopoiese
TNF alfa, beta	Macrófagos, neutrófilos, linfócitos T e NK	Multifuncionais

A interacção dos interferões com outras citoquinas é muito complexa. Por exemplo, a produção de interferão gama é muitas vezes acompanhada da produção de outras citoquinas. Os macrófagos activados pelo interferão gama produzem TNF. A IL-1 pode induzir a produção de IL-2, que por sua vez induz interferão gama ou beta.

As interleuquinas (IL) são dez. A IL-1 que também se designa por LAF (**Lymphocyte Activating Factor**) é produzida por macrófagos e outras células envolvidas na activação de linfócitos B e T, em resposta a antigénios ou mitogénios. Afecta um largo espectro de outros tipos de células, mas o papel mais importante é a activação de linfócitos T, do que resulta a produção de IL-2. No sistema nervoso central funciona como **pirogénio endógeno**.

A IL-2 também se designa por factor de crescimento de células T. É produzida por linfócitos T auxiliares (**helper**), após estimulação antigénica. Potencia a proliferação de outros linfócitos T, linfócitos B e linfócitos NK (**natural killer**).

A IL-3 estimula a proliferação e diferenciação de células reticulares da medula óssea.

A IL-4 é um factor de estimulação e diferenciação de linfócitos B. Parece desempenhar um papel importante na modulação da resposta imune e inflamatória.

A IL-5 é um factor importante de diferenciação e proliferação de eosinófilos. Está também envolvida na produção de IgA.

A IL-6 é multifuncional, produzida por várias categorias de células, em resposta a numerosos estímulos. A diversidade de acções biológicas da IL-6, sugere um papel importante na mediação da resposta imune e inflamatória a infecções e outros tipos de agressões.

A IL-7 é factor de regulação da proliferação de linfócitos T. Induz a formação de linfócitos K (**killer**) activados a partir de linfócitos T (CD4<sup>+</sup> e CD8<sup>+</sup>). Tem funções imunoreguladoras.

A IL-8 é um potente factor quimiotáctico para neutrófilos, produzida por monocitos, queratinocitos e fibroblastos.

A IL-9 é um factor produzido por linfócitos T que promove a proliferação das próprias células T, timócitos e mastócitos.

A IL-10 é um inibidor da síntese de citoquinas em vários tipos de células. É um factor de regulação negativo. As suas propriedades sugerem que pode

atenuar reacções de hipersensibilidade de tipo retardado.

Há vários CSF (**Colony Stimulating Factor**) que estimulam a função, maturação e proliferação de macrófagos (M-CSF), granulócitos (G-CSF) e granulócitos e macrófagos (GM-CSF). São todos eles produzidos por linfócitos T e estabelecem a ligação entre os sistemas linfático e hematopoiético.

Há dois TNFs (**Tumor Necrosis Factors**): alfa conhecido também por caquectina e beta, conhecido por linfotóxina. São produzidos por numerosas células, neutrófilos, linfócitos, macrófagos, células NK e outras. São potentes factores pleiotrópicos, devido à ubiquidade dos seus receptores, importantes na inflamação, defesa tumoral e proliferação celular, incluindo cicatrização de feridas.

TGFs (**Transforming Growth Factors**) são uma família de factores de crescimento polipeptídicos, multifuncionais, cujos receptores estão presentes em quase todos os tipos celulares de mamíferos.

Podemos concluir que as citoquinas têm, geralmente, várias funções e que muitas vezes há sobreposição de funções.

Duma maneira geral, a IL-1, IL-6 e IL-8 são pró-inflamatórias, a IL-2 e IL-9 são potentes factores de crescimento linfocitário e a IL-4 e IL-5 estão envolvidas na produção das várias imunoglobulinas pelos linfócitos B.

Alterações na produção de citoquinas e na capacidade de resposta das células onde actuam, têm sido implicadas na patogénese do cancro, doenças infecciosas, doenças auto-imunes e alergias.

Já vimos que a sintomatologia causada por superantigénios provém da libertação de citoquinas. Pelo menos, a IL-4 e a IL-5 estão implicadas em reacções inflamatórias alérgicas.

Os seus efeitos inflamatórios específicos podem ser bloqueados por anti-citoquinas ou anticorpos contra receptores das citoquinas. Assim se estabeleceu que a IL-4 é necessária para a produção de anticorpos IgE, e que o infiltrado eosinófilo é bloqueado por uma anti-IL-5.

Por outro lado, verifica-se que níveis elevados de IL-6 estão associados a doenças auto-imunes, glomerulo-nefrite proliferativa, psoríase e algumas doenças malignas (plasmacitoma, mieloma).

As citoquinas produzidas actualmente por métodos de engenharia genética, à escala industrial, têm numerosas aplicações terapêuticas.

Os interferões alfa e gama já foram licenciados nos E.U.A., pelo Food and Drug Administration. O interferão alfa usa-se no tratamento de condilomas acuminados, hepatite C, leucémia, SIDA e sarcoma de Kaposi.

O interferão gama foi aprovado como imunomodulador no tratamento de doenças granulomatosas crônicas. São promissores os resultados no tratamento de carcinomas baso e espinocelulares, hepatite B, papilomatose laríngea e leucémia mieloide crônica.

Várias interleuquinas se têm usado em terapêutica ou têm indicações terapêuticas, embora a mais utilizada seja a IL-2. A IL-7 poderá ser benéfica no tratamento de deficiências imunitárias e cancro. A IL-10 pode vir a ser útil no tratamento de sépsis, artrite reumatoide, psoríase, certas doenças auto-imunes, como, diabetes do tipo I e esclerose em placas, como agente anti-inflamatório e para prolongar a sobrevivência de enxertos.

O GM-CSF tem-se utilizado no transplante de medula e o M-CSF pode ser potencialmente útil no tratamento do cancro e micoses.

O TNF tem-se ensaiado em clínica como agente anti-tumoral.

A imunoterápia com IL-2 desenvolveu-se a partir da observação que células tumorais podiam ser destruídas **in vitro**, por linfócitos estimulados por IL-2. Tem-se usado na terapêutica do cancro metastático do rim, melanoma, linfoma não-Hodjkin e cancros colo-rectais. É a medicação mais activa no cancro do rim e um dos raros medicamentos eficazes no melanoma. O uso deste tipo de terapêutica está, no entanto, limitado pela sua toxicidade. Dá lugar a um síndrome de fuga capilar clinicamente grave.

Embora a IL-2 não tenha acção directa no endotélio vascular, ela estimula a libertação de outras citoquinas, incluindo IL-1, TNF e interferão gama. A activação de células endoteliais leva a que os vasos sanguíneos se tornem permeáveis a macromoléculas. A passagem de líquido para os tecidos, leva a hipovolémia, hipotensão e é responsável por aumento de peso, edemas, dispneia, edema pulmonar e em casos graves, alterações psíquicas, como, desorientação, confusão, alterações da personalidade, alucinações e sonolência.

A descoberta dos receptores específicos da IL-2, deixa igualmente prever uma imunoterápia de segunda geração, baseada em substâncias antagonistas ou inibidoras das citoquinas.

## Bibliografia

- 1 - Baron S e col. The interferons. Mechanisms of action and clinical applications. J.A.M.A. 1991; 266: 1375-1383.
- 2 - Becker W M. Monoclonal antibodies. Arb.Paul-Ehrlich-Institut 1988; 82: 107-112.
- 3 - Claman H N. The biology of the immune response. J.A.M.A. 1992; 268: 2790-2796.
- 4 - Degos L. De la greffe à l'histocompatibilité. Presse Méd. 1993; 22: 1511-1514.
- 5 - Fitch F W. T-cell clones and T-cell receptors. Microbiol.Rev. 1986; 50: 50-69.
- 6 - Georgiev V, Albright J F. Cytokines and their role as growth factors and in regulation of immune responses. Ann.New York Acad.Sci. 1993; 685: 584-602.
- 7 - Hamblin T J. Interleukin 2. B.M.J. 1990; 300: 275-276.
- 8 - Hawkins R E e col. Monoclonal antibodies in Medicine. Adapting antibodies for clinical use. B.M.J. 1992; 305: 1348-1352.
- 9 - Lanier L L, Jackson A L. Monoclonal antibodies: Differentiation antigens expressed on leukocytes, In: Rose,N.R. e col. (eds) - Manual of Clinical Laboratory Immunology, 4ª ed., Am.Soc.Microbiol. Washington 1992, pg. 157-163.
- 10 - Llewelyn M B e col. Monoclonal antibodies in Medicine. Discovery of antibodies. B.M.J. 1992; 305: 1269-1272.
- 11 - Mackaness G B. The influence of immunologically committed lymphoid cells on macrophage activity in vivo. J.Exp.Med. 1969; 129: 973-992.
- 12 - Marx, J.L. - How killer cells kill their targets. Science 1986; 231: 1367-1369.
- 13 - Misfeldt M L. Microbial "Superantigens". Inf.Immunity 1990; 58:2409-2413.
- 14 - Plaut M. Cytokines and modulation of diseases of immediate hyper sensitivity. Ann.New York Acad.Sci. 1993; 685: 512-520.
- 15 - Rossio J L e col. Cytokine testing in clinical trial monitoring, In: Rose,N.R. e col. (eds) Manual of Clinical Laboratory Immunology, 4ª ed., Am.Soc.Microbiol. Washington 1992, pg. 942-947.
- 16 - Schlievert P M. Role of superantigens in human disease. J.Inf.Dis.1993; 167: 997-1002.
- 17 - Sculier J P e col. Immunothérapie adoptive par interleukine-2. Presse Med. 1989; 18: 1155-1158.
- 18 - Sous-Comité de nomenclature OMS-VISI pour les interleukines. Nomenclature des protéines régulatrices sécrétoires du système immunitaire (interleukines). Bull.OMS 1991;69: 485-486.
- 19 - Todd J. A most intimate foe. How the immune system can betray the body it defends. The Sciences, March/April 1990: 20-27.
- 20 - Tursz T. L'interleukine 2. Place actuelle et avenir en cancérologie. Presse Méd. 1991; 20: 241-243.
- 21 - Zumla A. Superantigens, T cells and Microbes. Clin.Inf.Dis. 1992; 15: 313-320.