

## Co-estimuladores na auto-imunidade e tolerância

A resposta imune adaptativa lida com uma ampla variedade de formas antigênicas e mudanças. A resposta é caracterizada por duas etapas: a presença do antígeno e uma co-estimulação paralela. Ambas são necessárias para garantir a ativação de células T antígeno-específicas e memória.<sup>1,2</sup> Um problema potencial cresce quando antígenos "self" (ou auto-antígenos) são processados e interpretados como estranhos.<sup>3</sup> A família de ligantes e receptores B7 atuam de forma importante na supervisão auto-imune. A família de ligantes B7 são proteínas transmembrana do tipo I que contém somente um domínio tipo-V Ig-like.<sup>2,4</sup>

Entre os cinco receptores conhecidos existem dois receptores de ativação (CD28 e ICOS) e três receptores de inibição, ou tolerância (PD-1, CTLA-4 e BTLA).<sup>5-7</sup> CTLA-4 (CD152) é o melhor conhecido dos três receptores de tolerância. É um homodímero de 42kDa que é expresso constitutivamente em células T regulatórias CD4+CD25+ (Tregs), e induzíveis por células T "naive" modificadas antigenicamente.<sup>8,9</sup> Sugere-se que a presença de CTLA-4 represente uma estimulação crônica auto-antígeno das Tregs.<sup>10</sup>

Alternativamente, B7-1 (CD80) pode ser utilizado por células dendríticas (CD) para induzir a secreção de IL-10 ou TGF- $\beta$  pelas Tregs. TGF- $\beta$  e IL-10 servem para limitar qualquer resposta imune que surge a partir de apresentação auto-antígeno contínua em baixos níveis para células T potencialmente auto-reativas.<sup>8-11</sup> Em células T "naive", CTLA-4 atua como imunossupressor.

Seguida da exposição ao antígeno (compromisso de TCR) e ligação a CD28, CTLA-4 é mobilizado a partir de reservas intracelulares. Ele se concentra numa área chamada de sinapse imunológica onde moléculas de CD28 e TCR estão localizadas. Nesta região, CTLA-4 além de romper a organização sináptica, liga-se ao TCR e interrompe sinais de ativação (Figura 1).<sup>6,9</sup> Alternativamente, CTLA-4 pode se ligar a seu ligante B7-1 presente na membrana de CD. Isto inicia a sinalização "reversa" por B7-1, culminando na ativação da enzima IDO (indol-amina deoxigenase). A IDO destrói triptofano e o produto de degradação promove a apoptose em células T.<sup>12,13</sup>

Sabe-se menos sobre PD-1 e BTLA. Sua ausência, entretanto, leva a desordens do tipo auto-imune.<sup>7,14,15</sup> Presume-se que ambos atuem periféricamente. PD-1 é uma proteína de 55kDa que parece ser tanto constitutiva quanto induzida. No timo, ela é encontrada em tímocitos duplo-negativos. Sua presença pode fazer com que tímocitos precisem de altos níveis de antígenos "self" para se tomarem maduros. Logo, exposição a baixos níveis de antígeno irá levar a perda de clones auto-reativos devido à falha na maturação.<sup>15</sup> PD-1 também é induzido pela ativação em CD, células T e B. Sua ligação resulta na parada do ciclo celular e diferenciação.<sup>2,14,15</sup> Notavelmente, seu ligante, quando expresso em células endoteliais (CEs), pode temporariamente proteger as CEs da ativação de linfócitos existentes na corrente sanguínea.<sup>15</sup> BTLA também parece ser produzido após ativação de células T, particularmente no tipo TH1.7,14 Sua função aparente é "downregulation" da produção de citocinas e proliferação celular.<sup>5</sup> Apenas três receptores B7 supressores são conhecidos atualmente.

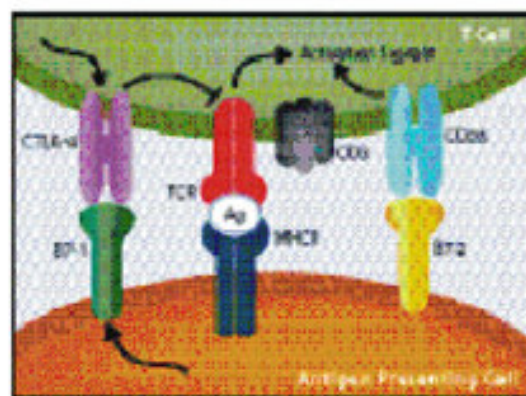


Figura 1 Apresentação de antígeno (Ag) e o envolvimento de TCR, quando acompanhado por um sinal co-estimulatório tal como B7-2 com CD28, resulta em sinais de ativação de células T e aparecimento de B7-1 e CTLA-4 em suas respectivas superfícies celulares. A ligação de CTLA-4 por B7-1 (ou B7-2) inibe as atividades TCR/CD3.

### Referências:

1. Goodnow, C.C. (2001) *Lancet* 357:2115.
2. Nishimura, H. & T. Honjo (2001) *Trends Immunol.* 22:265.
3. Prud'homme, G.J. (2004) *J. Leukoc. Biol.* 75:epub Dec 4.
4. Carreno, B.M. & M. Collins (2003) *Trends Immunol.* 24:524.
5. Zang, X. et al. (2003) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 100:10388.
6. Carter, L.L. & B.M. Carreno (2003) *Immunol. Res.* 28:49.
7. Watanabe, N. et al. (2003) *Nat. Immunol.* 4:670.
8. Read, S. et al. (2000) *J. Exp. Med.* 192:295.
9. Sansom, D.M. et al. (2003) *Trends Immunol.* 24:313.
10. Thornton, A.M. et al. (2004) *Eur. J. Immunol.* 34:366.
11. Mittrucker, H-W. & S.H.E. Kaufmann (2004) *Eur. J. Immunol.* 34:306.
12. Ueda, H. et al. (2003) *Nature* 423:505.
13. Grohmann, U. et al. (2002) *Nat. Immunol.* 3:1097.
14. Freeman, G.J. et al. (2000) *J. Exp. Med.* 192:1027.
15. Carreno, B.M. & M. Collins (2002) *Annu. Rev. Immunol.* 20:29.

[www.ciambarella.com.br](http://www.ciambarella.com.br)

LABTRADE DO BRASIL  
55 11 - 5543 1455

LGC DO BRASIL  
55 21 - 2592 6642

**HyCLONE + GRUPO CIAMBARELLA = PARCERIA DE SUCESSO!**

A história da HyClone começa em 1967, quando seu fundador Dr. Rex Spendllove, na época professor da Universidade do Estado de Utah, estudava uma doença viral, fatal em crianças, especialmente em países em desenvolvimento. Naquela época, a qualidade dos soros fetais bovinos (SFB's) disponíveis comercialmente, era tão precária, que o Dr. Spendllove foi forçado a desenvolver métodos próprios para a produção de um soro de alta qualidade, capaz de preencher os requisitos de sua pesquisa.

Reconhecendo a necessidade da comunidade científica quanto a um SFB de qualidade, ele fundou a HyClone, empresa cuja missão e a ação objetivaram atender a essa necessidade.



Hoje, a HyClone é uma empresa atuante em todo mundo e que, entre outros itens, fornece materiais para cultivo de células animais com aplicação na pesquisa e produção. Ela é globalmente conhecida pelo seu SFB e demais soros de qualidade, avalizados pelas

comunidades científicas brasileira e internacional. Além disso, a HyClone produz meios de cultura clássicos e meios livres de proteína e/ou soro formulados para as linhagens celulares mais comuns.

Seu Departamento de Pesquisa e de Desenvolvimento atua, diretamente ou através de seus representantes, junto ao usuário no sentido de desenvolver formulações customizadas. Sua linha de produtos também inclui os BioProcess Container Systems (BPC's) – bolsas descartáveis e estéreis, ideais para o armazenamento, preparo, dispensa e transporte de líquidos estéreis. Além das apresentações padrão, os BPC's poderão vir a ser configurados sob encomenda, de acordo com as necessidades particulares do usuário.

A LGC do Brasil – empresa do Grupo Ciambarella – é representante exclusiva da HyClone para todo o território nacional, há mais de dez anos. A partir da divulgação de suas diversas linhas de produtos e da expressiva demanda destes em nosso país, foi desenvolvida ao longo do tempo, uma relação de respeito, confiabilidade e parceria entre as duas empresas, a qual culminou na criação da LGC Biotecnologia.

**Visite nosso estande durante a Expo-FeSBE 2004, conheça um pouco mais sobre as nossas linhas de produtos e reserve amostras dos meios de cultura LGC Biotecnologia.**

Através de processo de transferência de tecnologia e do uso do sistema HyNetics – desenvolvido pela HyClone – esta nova empresa, de capital totalmente nacional, produz no Brasil uma linha de meios de cultura, com tecnologia, qualidade e garantia HyClone.



A tecnologia HyNetics permite a formulação de meios de cultura e de reagentes líquidos estéreis, utilizando superfícies de contato totalmente descartáveis, eliminando a necessidade de testes de validação a cada lote e impedindo contaminações cruzadas. Todo o sistema (bolsas, tubulações e filtros) é manufaturado a

partir do uso de componentes totalmente inertes, grau USP XXIII, classe VI.

Atualmente, já dispomos os meios de cultura RPMI-1640, DME, MEM e HBSS para a venda. Em breve, nossa linha de produção se estenderá a todos os meios mais comumente utilizados, tais como IMDM, 199, McCOY'S 5A, misturas nutrientes HAM'S F-10 e F-12, soluções balanceadas de sais, reagentes líquidos para cultura celular, entre outros. Agora, é possível encontrar no mercado nacional um produto de qualidade, pronto para uso, com assessoria e atendimento locais, a preços competitivos.

**HyClone****GRUPO CIAMBARELLA**

**O "catalisador" desta parceria de sucesso é você que, além de consumidor, é o nosso companheiro nesta jornada!**

**Programação de eventos 2004**

07 a 10 de setembro 50º Congresso Nacional de Genética

04 a 08 de outubro XIX Meeting of the Brazilian Society of Immunology

Florianópolis SC

Ouro Preto MG

**www.ciambarella.com.br**LABTRADE DO BRASIL  
55 11 - 5543 1455**LGC**  
BiotecnologiaLGC DO BRASIL  
55 21 - 2592 6642