ONTOGENIA DE CÉLULAS T

1. Linfócitos T e seu receptor (TCR)

2. Rearranjos para formação do TCR

3. Maturação / seleção das células T no timo

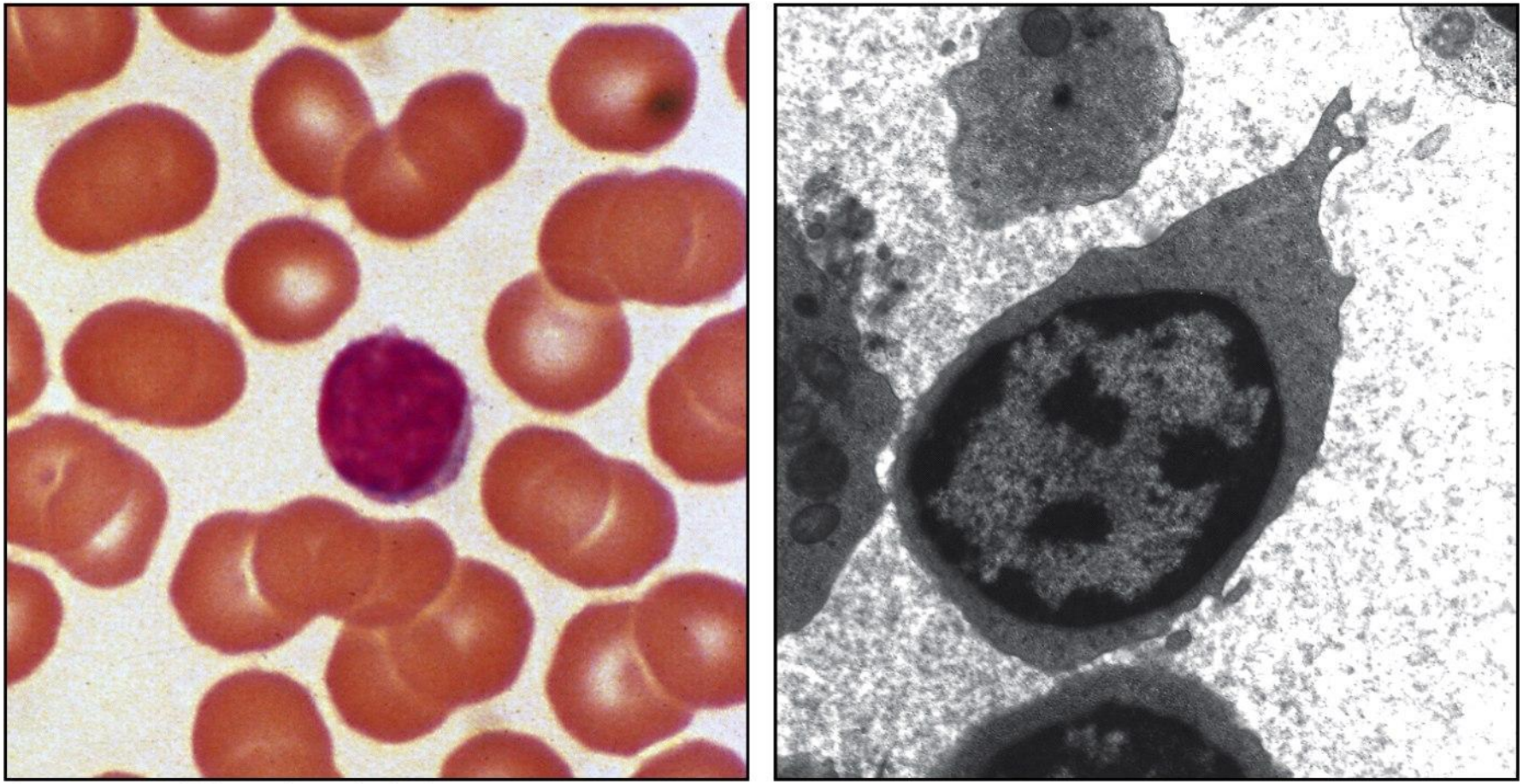
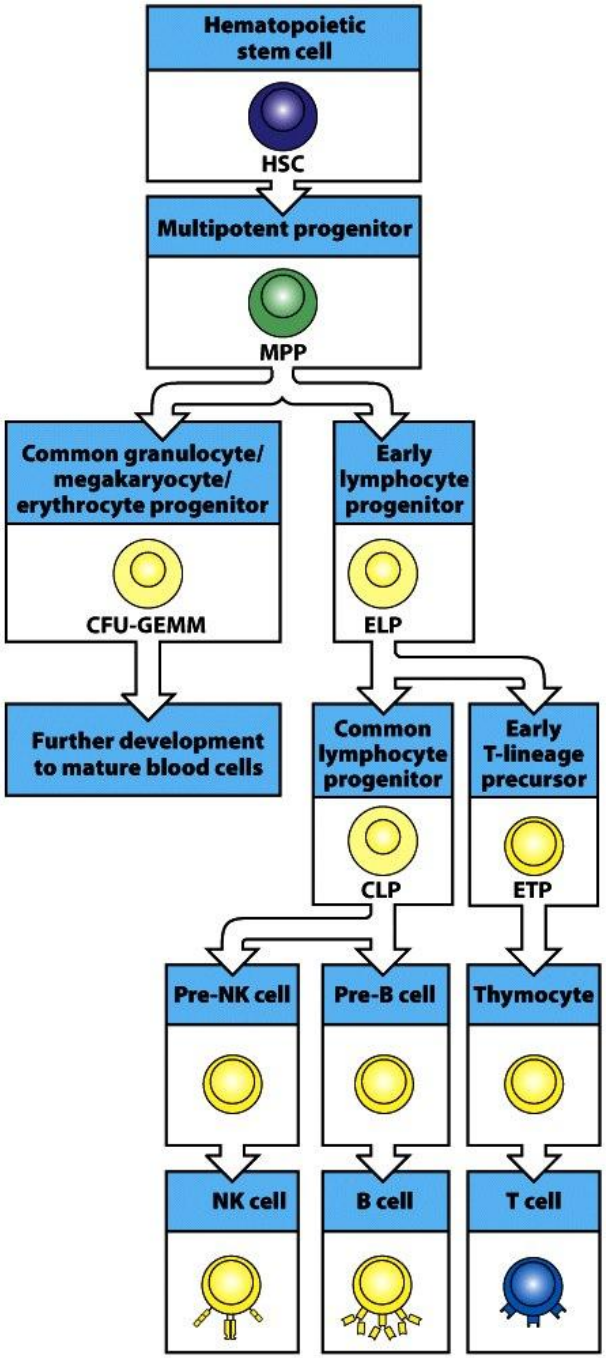


Figure 1-6 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

Linfócito “naive”: inativo, cromatina condensada



Migram para o timo

Figure 7-2 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

cél T γδ

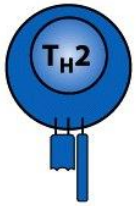
	CD8 cytotoxic T cells	CD4 T_H1 cells	CD4 T_H2 cells	CD4 T_H17 cells	CD4 regulatory T cells (various types)
Types of effector T cell					
Main functions in adaptive immune response	Kill virus-infected cells	Activate infected macrophages Provide help to B cells for antibody production	Provide help to B cells for antibody production, especially switching to IgE	Enhance neutrophil response	Suppress T-cell responses
Pathogens targeted	Viruses (e.g. influenza, rabies, vaccinia) Some intracellular bacteria	Microbes that persist in macrophage vesicles (e.g. mycobacteria, *Listeria*, *Leishmania donovani*, *Pneumocystis carinii*) Extracellular bacteria	Helminth parasites	Extracellular bacteria (e.g. *Salmonella enterica*)	

Figure 8-1 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

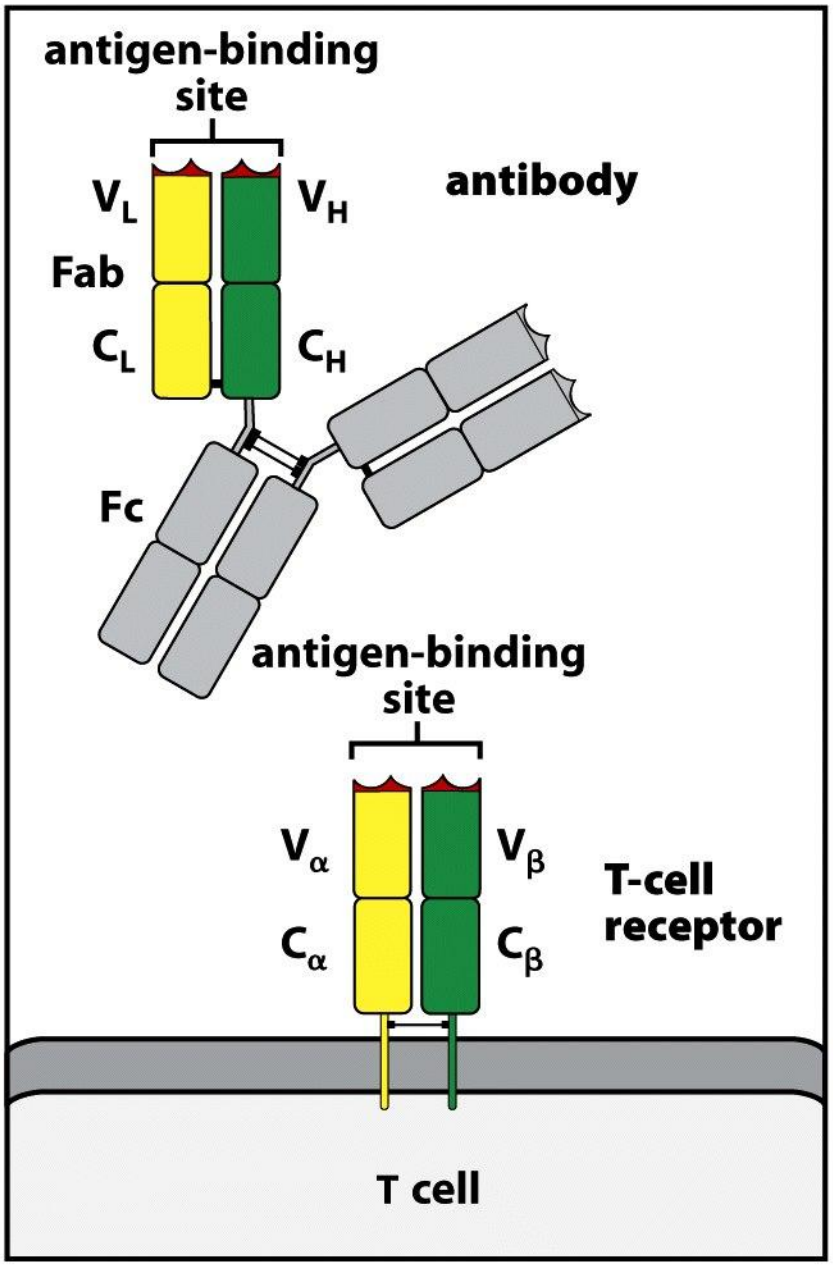


Figure 3-11 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

TCR parece Fab das Imunoglobulinas

Cada linfócito T: 30.000 TCRs iguais

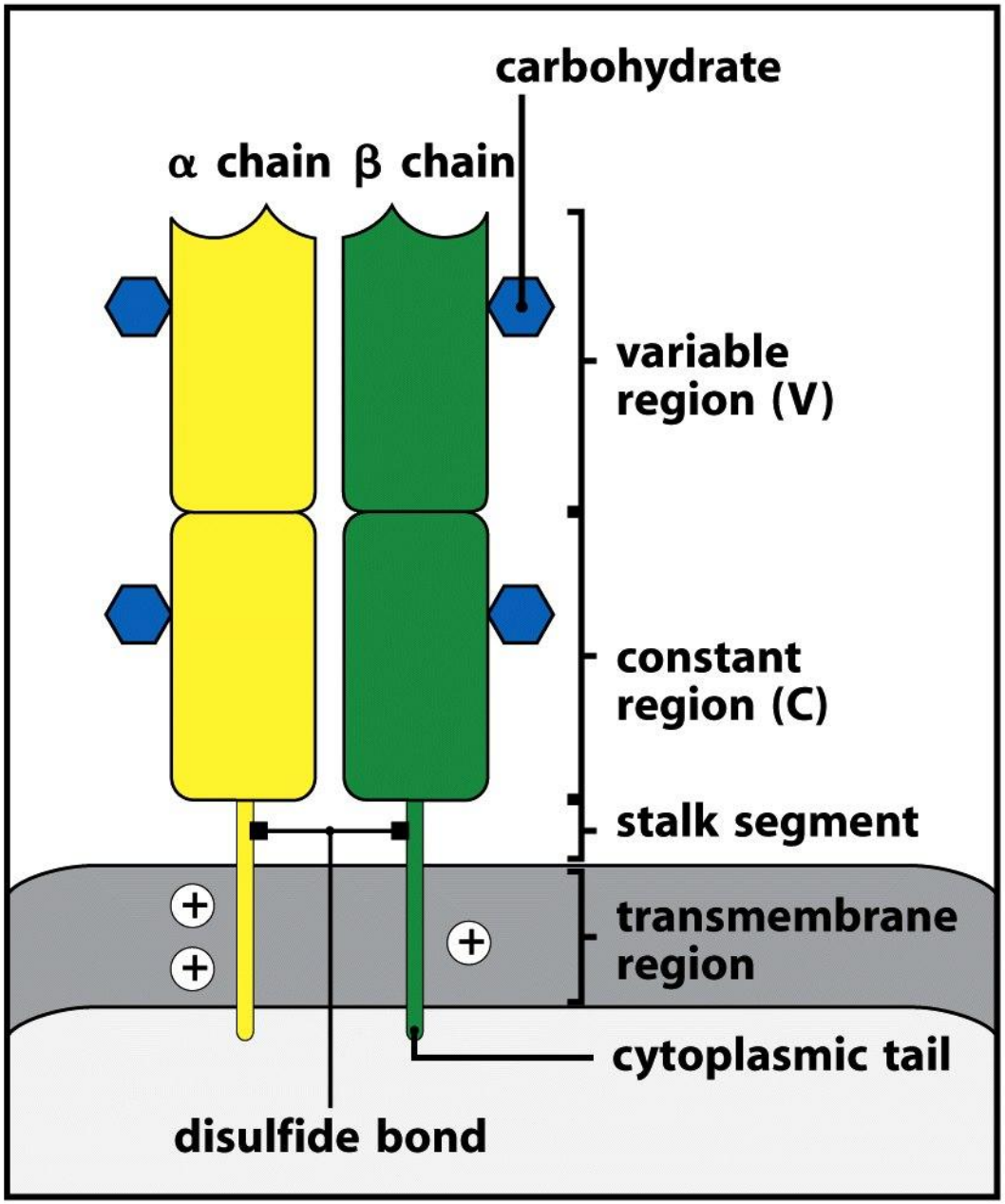


Figure 3-12 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

Domínios Ig: domínios discretos (folhas β paralelas) separados por dobras

(curta)

CDRs (regiões determinantes de complementaridade) 1,2,3-sítios de ligação ao antígeno

Ligação Cα-Cβ auxiliada por carboidratos (pontes H)

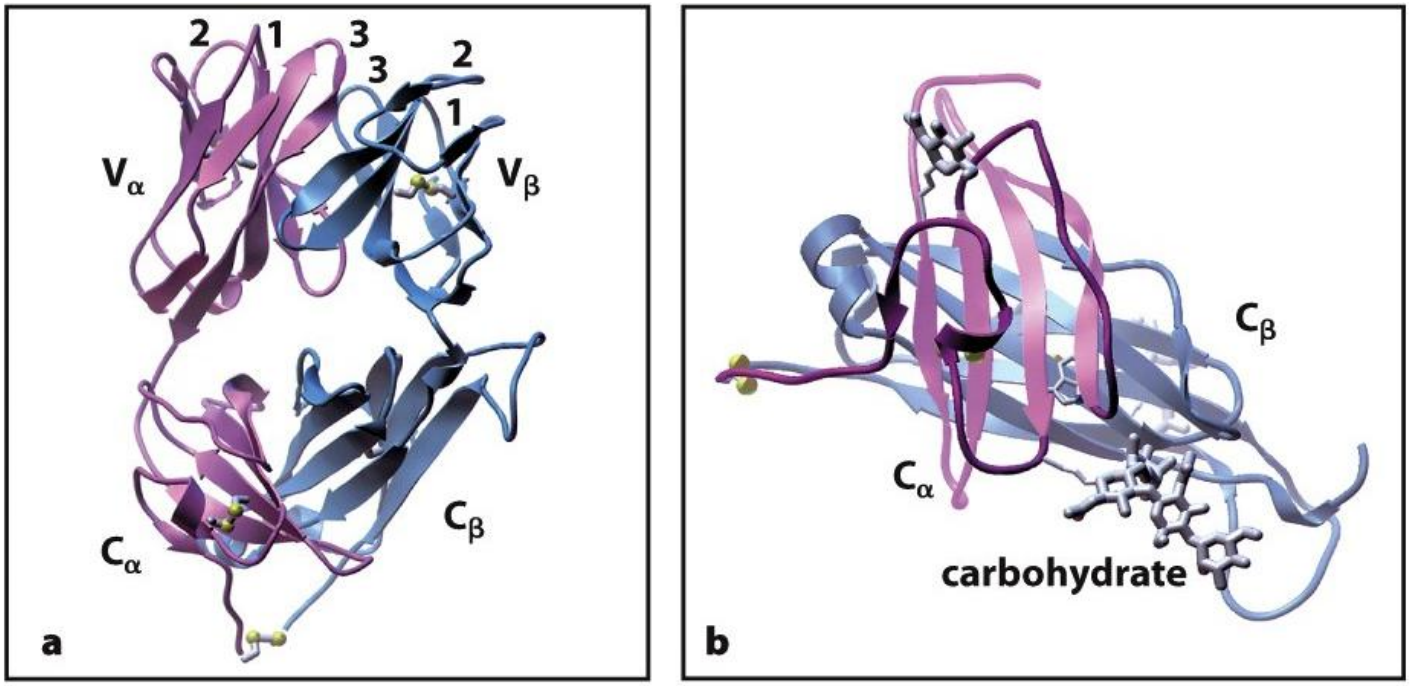
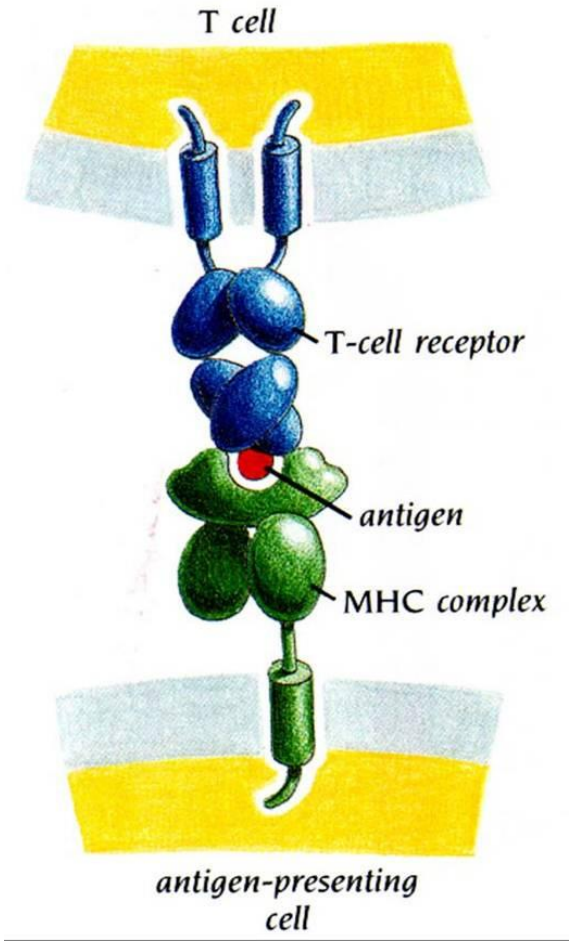


Figure 3-13 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

Reconhecimento TCR ≠ reconhecimento BCR/Ig

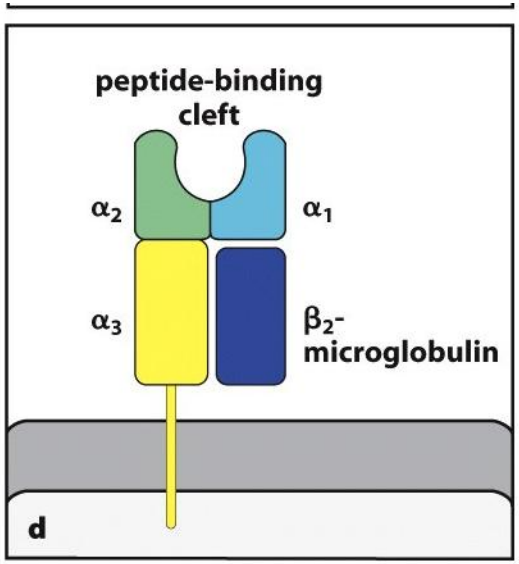


BCR/Igs interagem com patógeno e seus produtos solúveis
TCR reconhecem antígenos na superfície de células próprias

BCR tem dois sítios de ligação a antígeno, TCR um

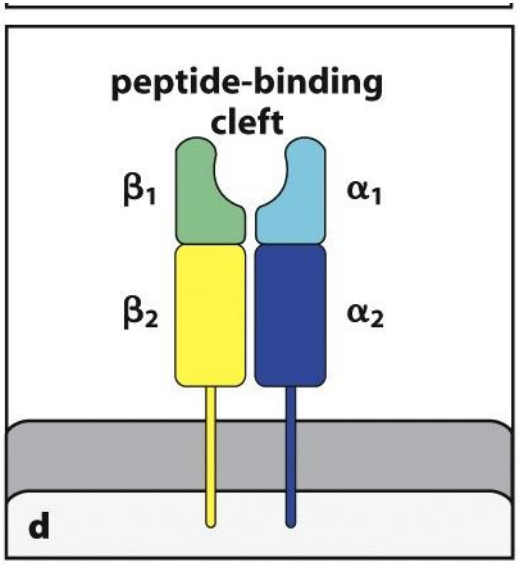
Ig é solúvel, TCR sempre fixo à membrana

MHC I



ence 2008)

MHC II



ence 2008)

MHC I: cadeia a (1,2,3) ligada a β2 microglobulina
Peptídios pequenos (8-10aas)
MHC II: cadeias α e β. Peptídios maiores (até 30aas)

Tissue	MHC class I	MHC class II
Lymphoid tissues		
T cells	+++	+*
B cells	+++	+++
Macrophages	+++	++
Dendritic cells	+++	+++
Epithelial cells of the thymus	+	+++
Other nucleated cells		
Neutrophils	+++	–
Hepatocytes	+	–
Kidney	+	–
Brain	+	– †
Non-nucleated cells		
Red blood cells	–	–

Figure 3-27 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

IFNγ aumenta expressão de MHC I e II e pode induzir MHC II onde não era expresso

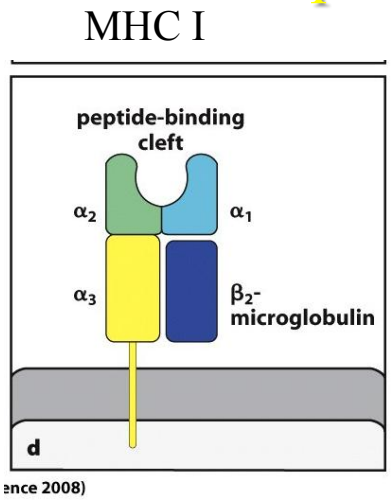
Ligação do TCR ao MHC I- peptídio

α
CDR1 e 2: roxo
CDR3: amarelo

β
CDR1 e 2: azul
CDR3: verde

CDR1 e 2: contato com MHC
CDR3: contato com peptídio

Peptídio



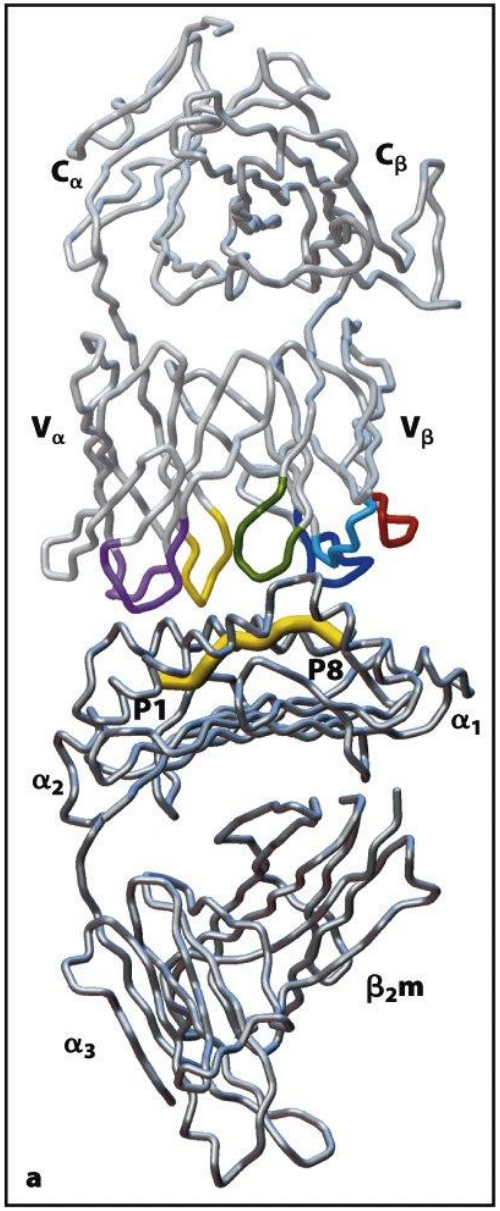
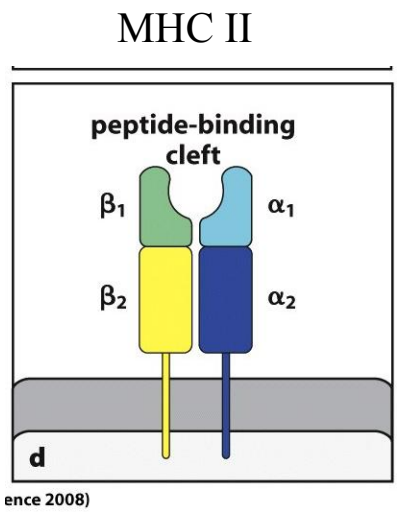


Figure 3-22 Immunobiology, 7ed. (© Garland Scie

Ligação do TCR ao MHC II- peptídio

Peptídio



ence 2008)

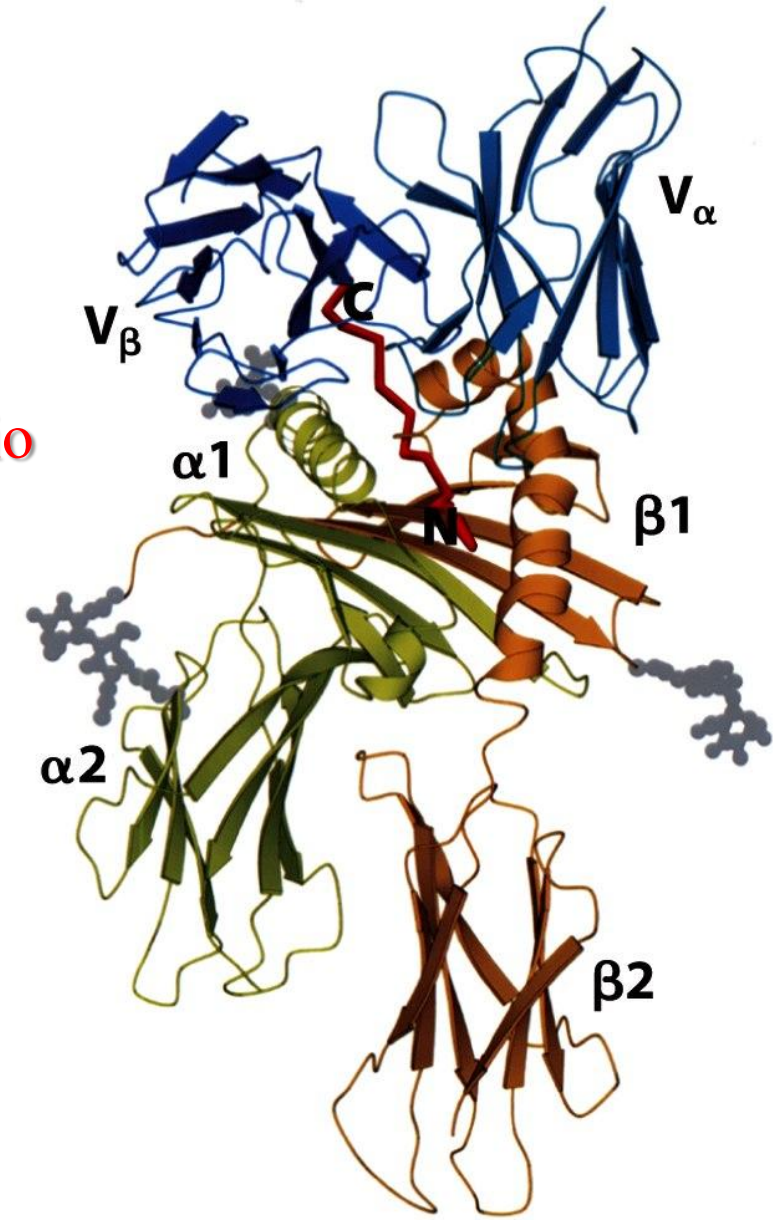


Figure 3-23 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

Ligação do TCR (CDRs) ao MHC- peptídio

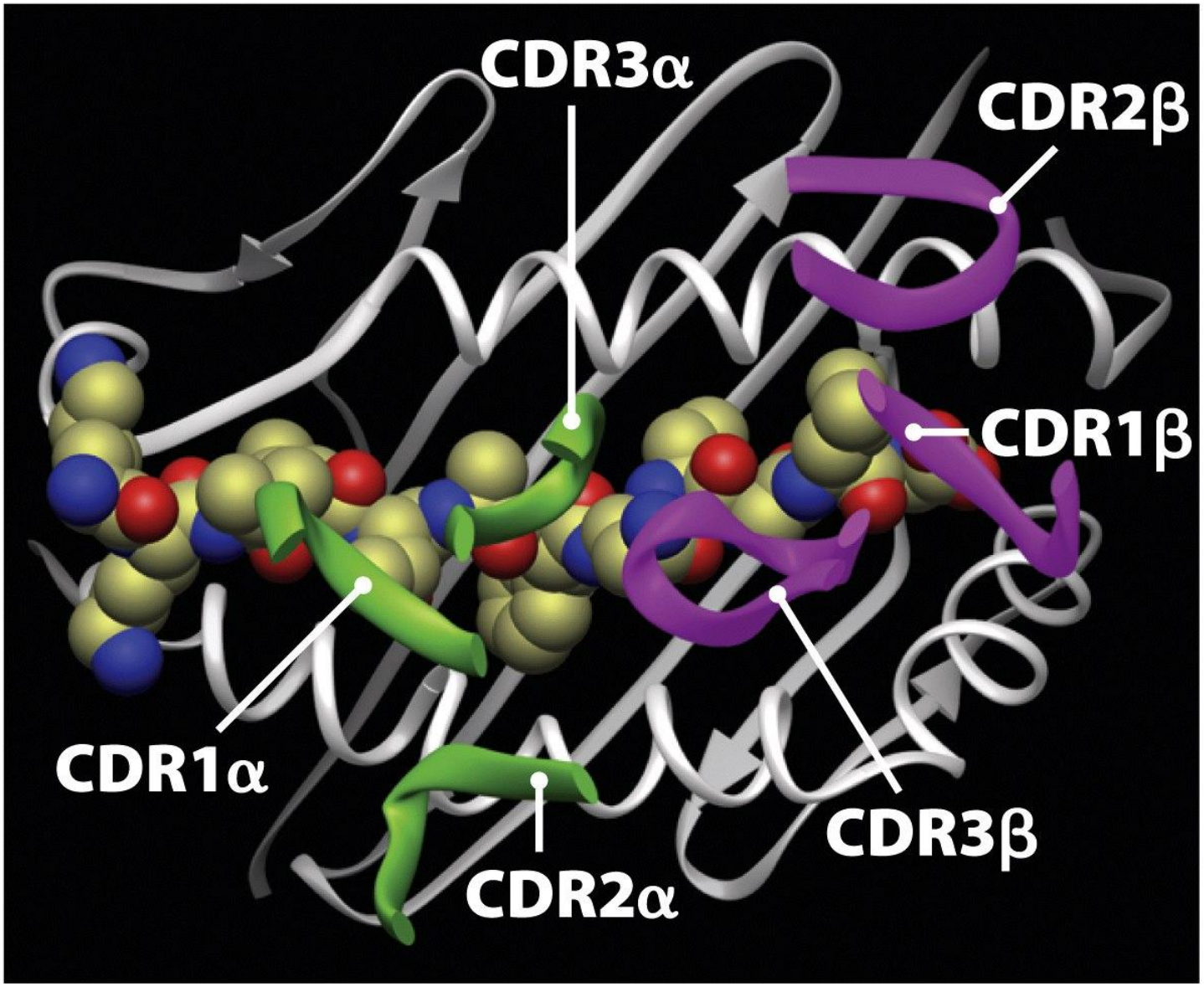


Figure 4-13 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

Energia de ligação: contato TCR-peptídio ou TCR-MHC?

1. Ligação TCR-MHC: posicionamento inicial TCR

1. Ligação TCR-peptídio e MHC: ligação ou dissociação

Poucos aminoácidos fazem contato TCR, MHC, peptídio.
Mutações/polimorfismos: efeitos significativos ou não

TCR é instável na membrana da célula T

Células transfectadas com cDNA cadeias α e β do TCR não tem receptor na superfície; heterodímero é degradado

Estabilização do "complexo" TCR e transporte até membrana
graças ao complexo CD3 (γ, δ e ε) e ζ

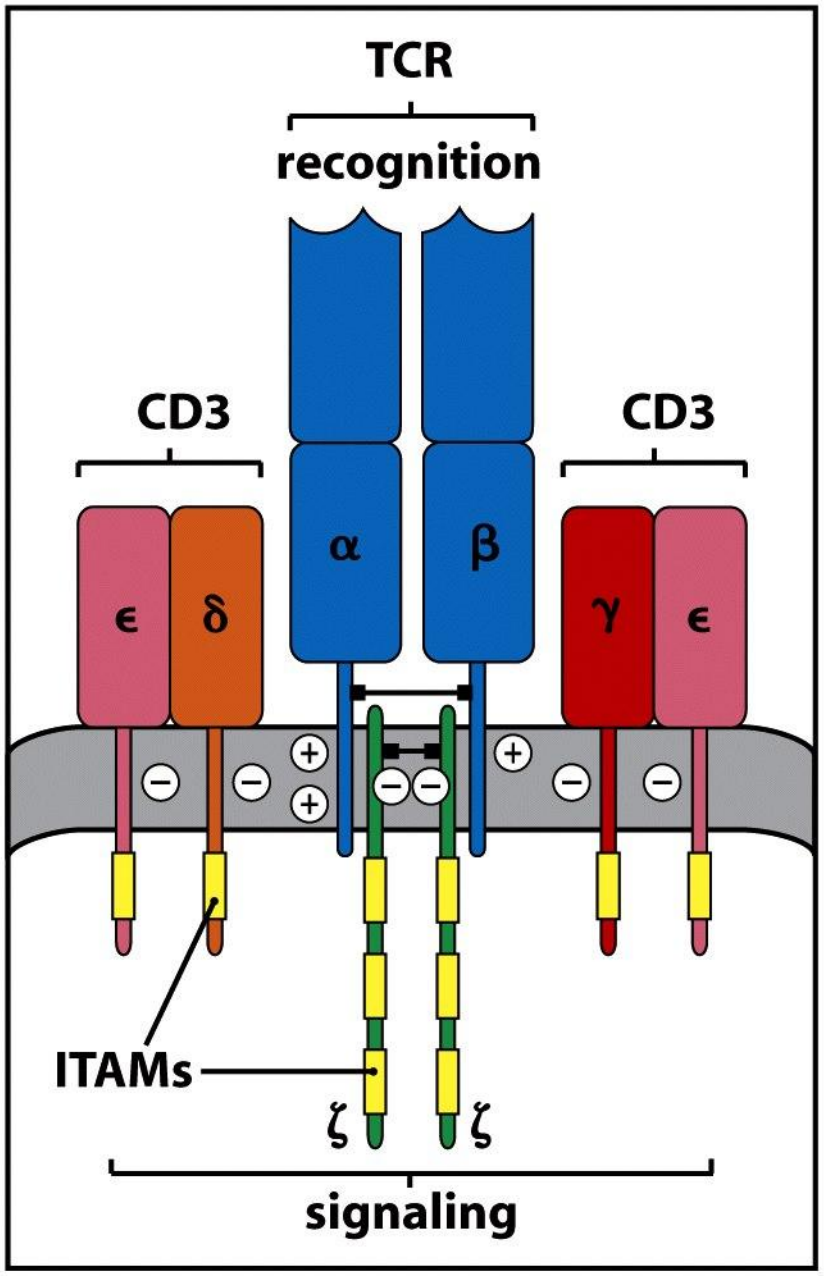


Figure 6-10 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

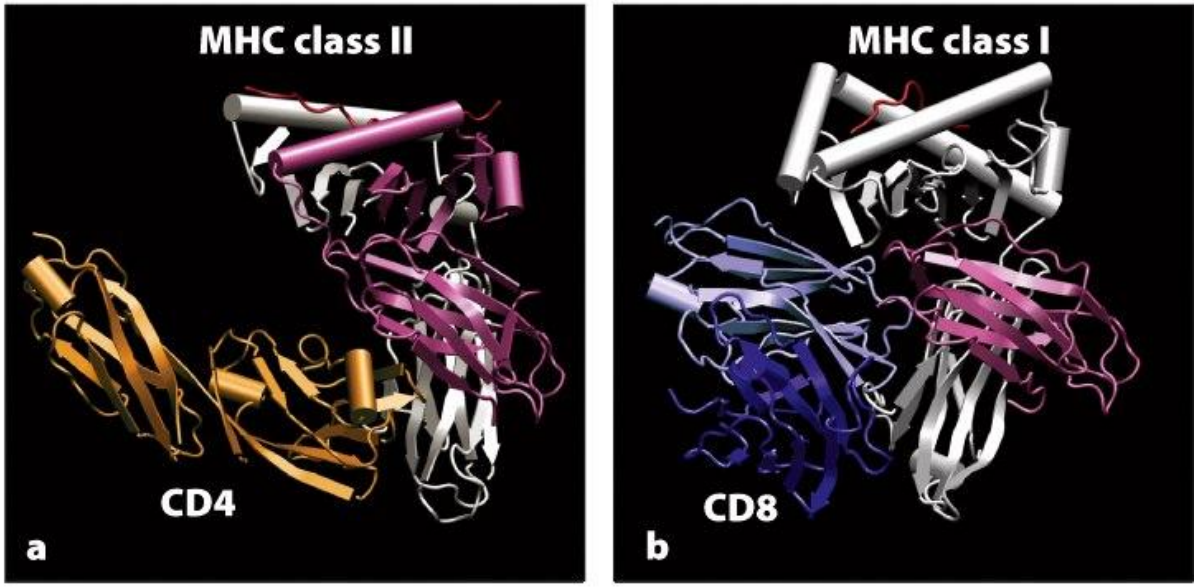
CD3: Domínios Ig
Ligação ao TCR por cargas opostas

ITAMs= motivo ativador do imunorreceptor de tirosina
(Igs, NKR, FcR)

Que outra(s) molécula(s) se associa(m) ao TCR?

Co-receptores CD4 e CD8

CD4 liga MHC II (regiões invariáveis)
CD8 MHC I (regiões invariáveis)
Ambos ligam TCR



CD4: 4 domínios imunoglobulina
Liga MHC II ($\beta 2$) via D1

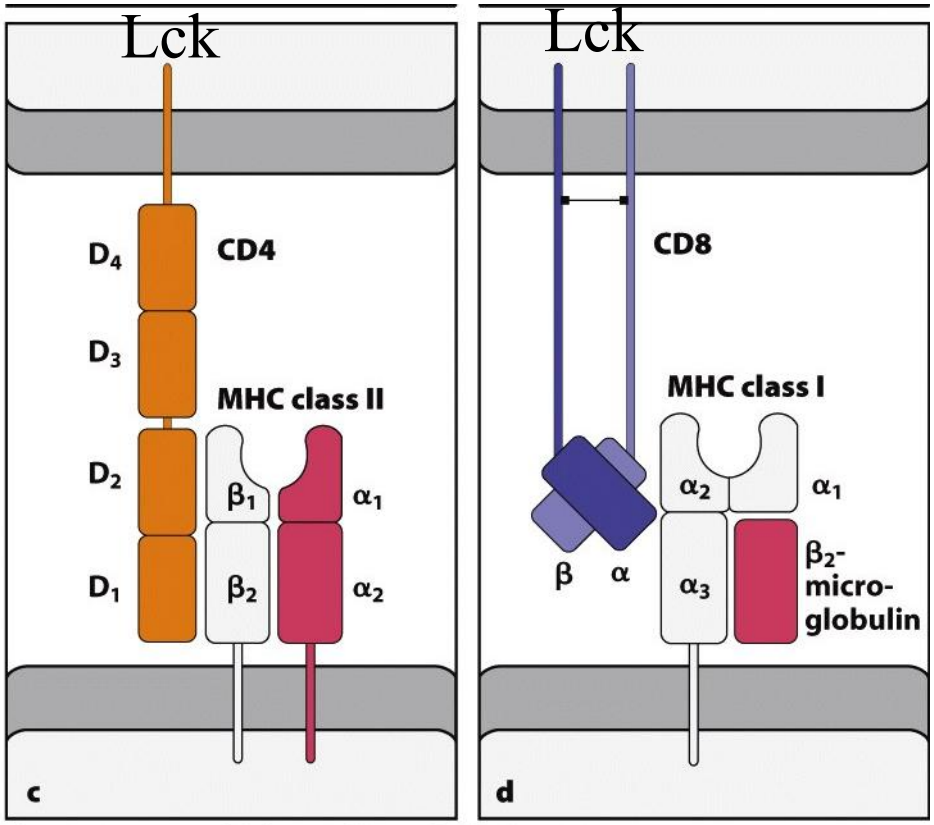


Figure 3-25 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

CD8: dímero Ig
Liga MHC I ($\alpha 2,3$)
Redução da ligação por sialilação do CD8 durante maturação/ ativação das célsT

Consequências da associação com co-receptores

CD4/CD8 aumentam 100x sensibilidade da célula T ao antígeno

Cél T CD4: ativada por 10-50 ligações MHC-peptídio

Cél T CD8: ativada por 1-3 ligações MHC-peptídio

Cél B: ativada por ~20 ligações ao antígeno

Células γδ

Dois conjuntos:
1-No tecido linfóide, com receptores diversificados. Reconhecem antigenos diretamente (sem MHC) ou ligados a MHCs não clássicos e respondem rapidamente produzindo citocinas

2-Intraepiteliais, com receptores limitados- ligam antígenos epiteliais expressos em infecções como proteínas de choque térmico, MHC 1B, nucleotídeos e fosfolipídios raros

Rearranjos para formação do TCR: Recombinação somática

Loci das cadeias α e β do TCR

Cromossomo 14

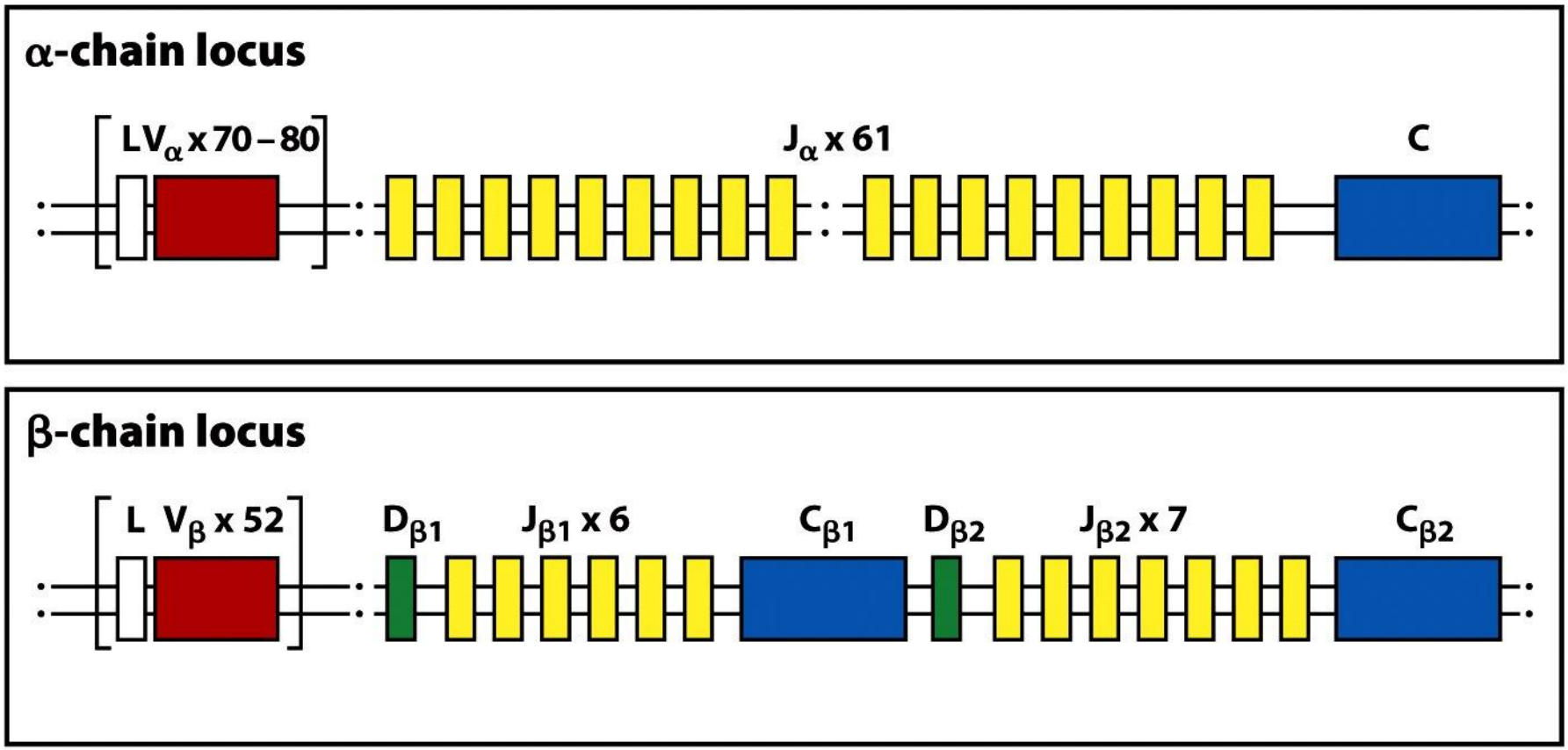


Figure 4-9 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

Cromossomo 7

Segmento C: região constante, região transmembrana e citoplasmática
L= lider, V= variável, J= de junção, D= de diversidade

Rearranjo das cadeias α e β do TCR no timo

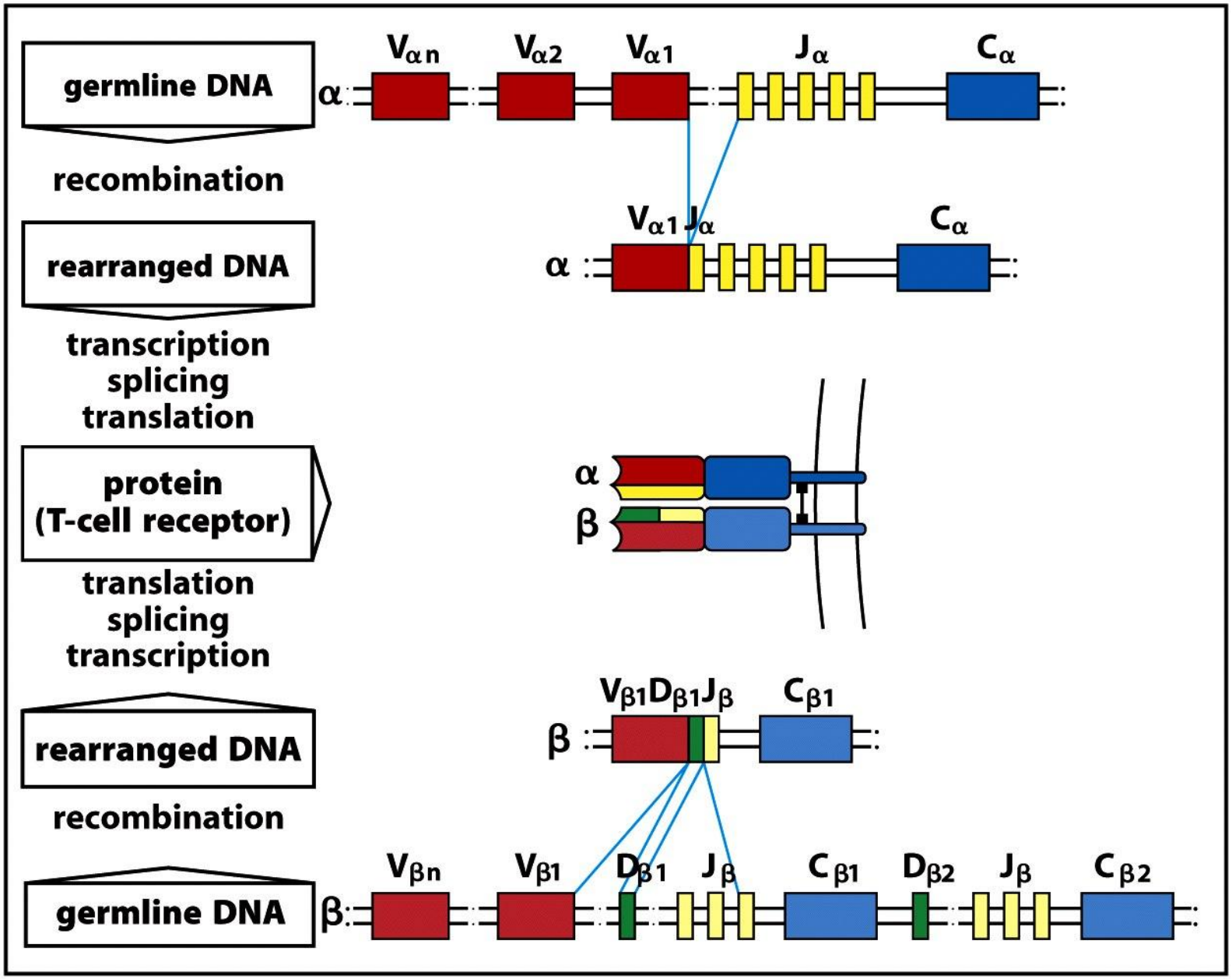


Figure 4-10 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

Mecanismos de recombinação semelhantes aos de céls B

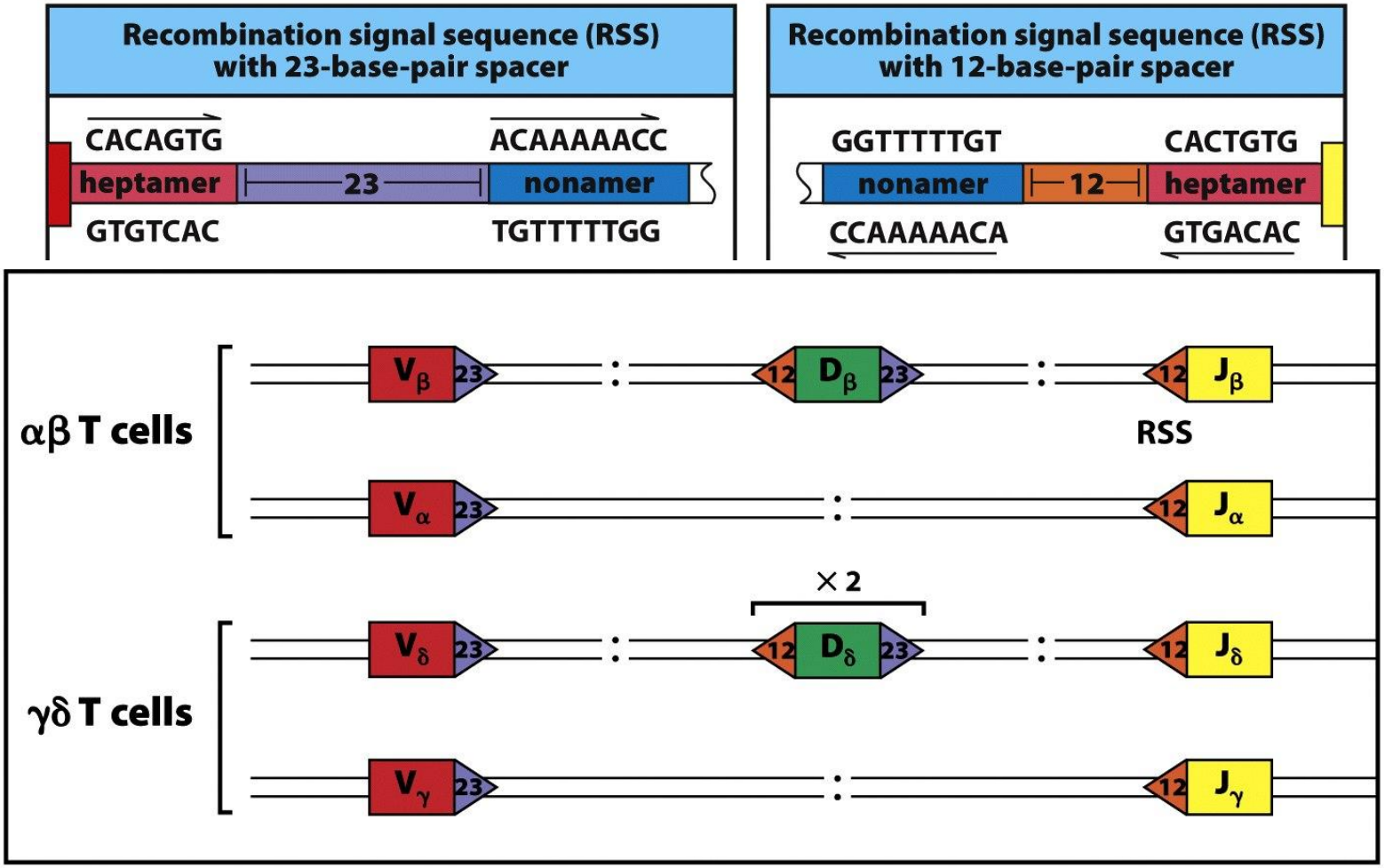


Figure 4-11 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

RSS= sequência sinal de recombinação

Regra 12/23 (12= uma, 23=duas voltas da hélice de DNA)

DNAs circulares= TRECs (círculos de excisão do TCR). Marcadores de céls recém emigradas do timo.

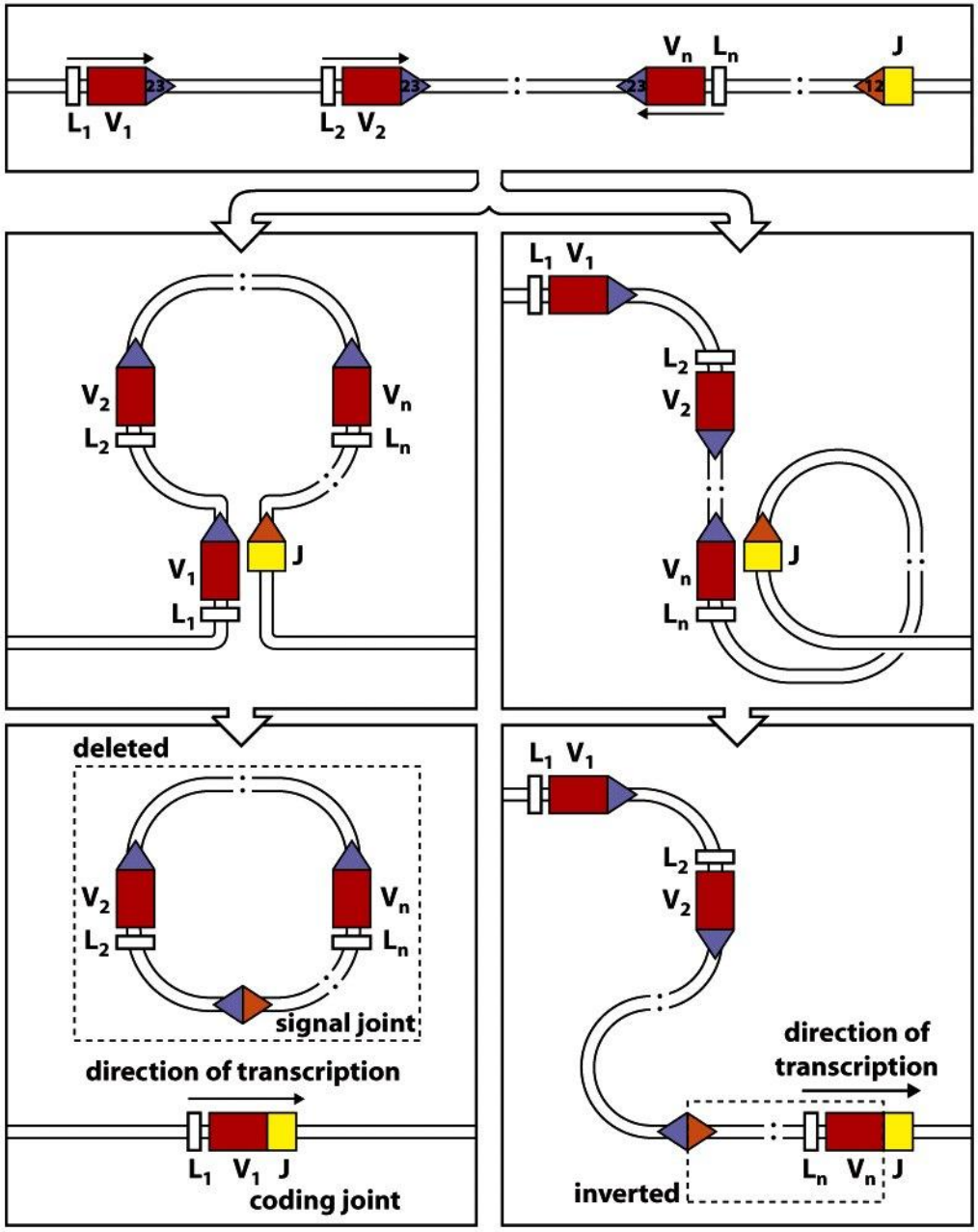
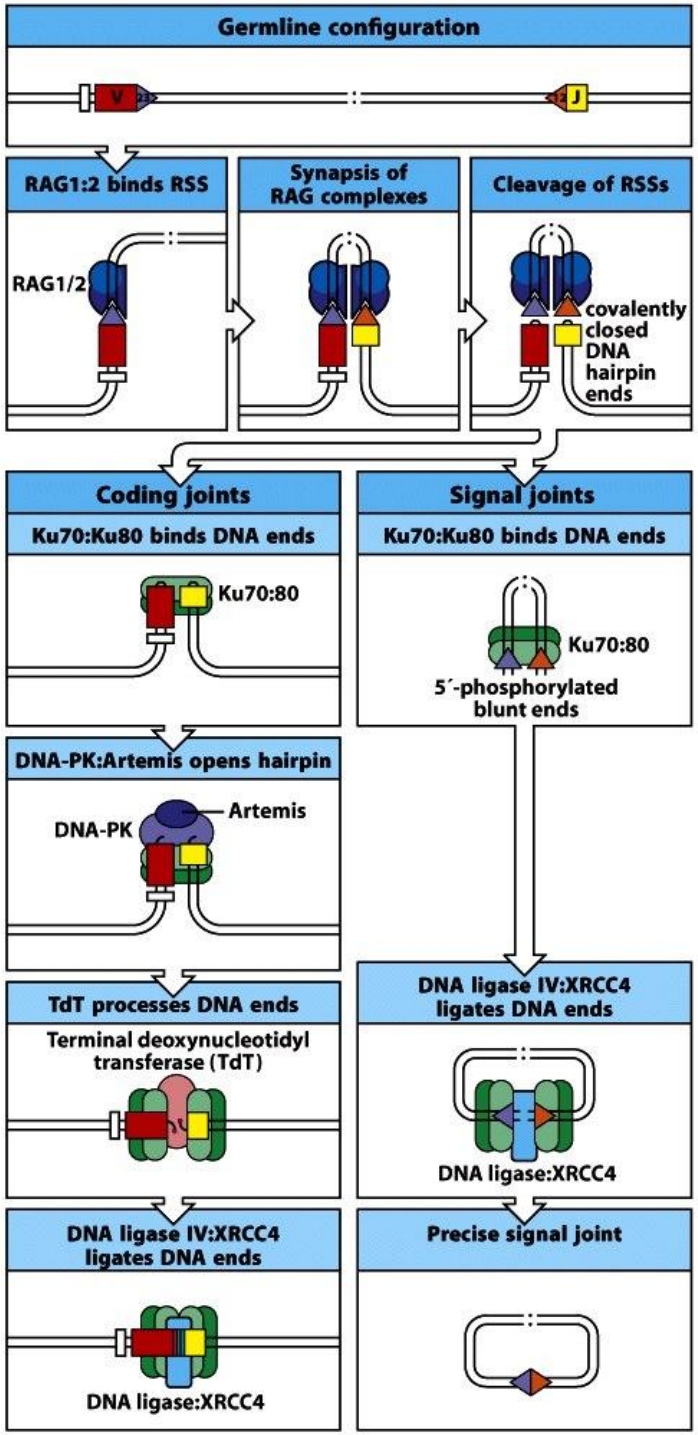


Figure 4-6 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)



RAG *(recombination activating genes)* 1 e 2 (linfócitos em desenvolvimento) ligam-se a RSSs=clivagem

Ligação Ku70:80-DNA PK: fosforilação e ativação da nuclease Artemis= quebra grampo

TdT adiciona nts (N)
DNA ligase/XRCC4

* Mecanismo de recombinação semelhante a vírus e transposons

Mutações nas recombinases/ enzimas reparadoras

Camundongo RAG ko: não tem céls B nem T

RAG1 ou RAG2 mutados em humanos- síndrome de Omenn: não tem céls B, tem poucas céls T (oligoclonais)

Camundongo SCID (severe combined ID)- ko RAG1 ou RAG2 ou Ku ou DNA-PKs ou Artemis: não tem céls B nem T
Defeitos no reparo de quebras no DNA, hipersensíveis a radiação ionizante

Defeitos em Artemis em humanos- RS-SCID: deficiências de céls B e T, radiossensibilidade

Diversidade dos TCRs:

Combinações V-J (cadeia α) e VDJ (cadeia β)

Adição de nucleotídeos P e N nas junções nas cadeias α e β

Combinação entre as cadeias α e β

Regiões CDR1,2: segmentos V das cadeias α e β-ligação a MHC
Regiões CDR3: segmentos VJ (α) e DJ (β)
Grande variabilidade, ligação ao peptídio

Diferenças em relação às Imunoglobulinas

Não há dois loci de cadeia "leve"- um locus da cadeia α

Não há hipermutação somática

Igs têm diferentes regiões constantes que determinam isotipos com funções efetoras distintas
TCR tem Cα e Cβ (2 segmentos praticamente iguais, sem função efetora)

Igs têm maior variação ao longo da molécula (CDR 1,2,3)
TCR tem CDR1 e 2 mais conservados e grande variação em CDR3

Element	Immunoglobulin		α:β T-cell receptors	
	H	κ+λ	β	α
Variable segments (V)	40	70	52	~70
Diversity segments (D)	25	0	2	0
D segments read in three frames	rarely	–	often	–
Joining segments (J)	6	5(κ) 4(λ)	13	61
Joints with N- and P-nucleotides	2	50% of joints	2	1
Number of V gene pairs	1.9×10^6		5.8×10^6	
Junctional diversity	$\sim 3 \times 10^7$		$\sim 2 \times 10^{11}$	
Total diversity	$\sim 5 \times 10^{13}$		$\sim 10^{18}$	

CDR3

Figure 4-12 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

* Não inclui hipermutação somática Igs

Event	Process	Nature of change	Process occurs in:	
			B cells	T cells
V-region assembly	Somatic recombination of DNA	Irreversible	Yes	Yes
Junctional diversity	Imprecise joining, N-sequence insertion in DNA	Irreversible	Yes	Yes
Transcriptional activation	Activation of promoter by proximity to the enhancer	Irreversible but regulated	Yes	Yes
Switch recombination	Somatic recombination of DNA	Irreversible	Yes	No
Somatic hypermutation	DNA point mutation	Irreversible	Yes	No
IgM, IgD expression on surface	Differential splicing of RNA	Reversible, regulated	Yes	No
Membrane vs secreted form	Differential splicing of RNA	Reversible, regulated	Yes	No

Figure 4-28 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

Linfócitos γδ

αβ T Cells	γδ T Cells
Imunidade celular adquirida	Imunidade inata?
Orgãos linfóides (circulação)	Tecidos periféricos (IEL)
Grande diversidade de TCR, reconhecendo enorme variedade de antigénios	Diversidade de TCR limitada; Reconhecem "stress-induced self"??
Reconhecem antigénio peptídico apresentado por MHC	MHC não é necessário para seleccão ou função

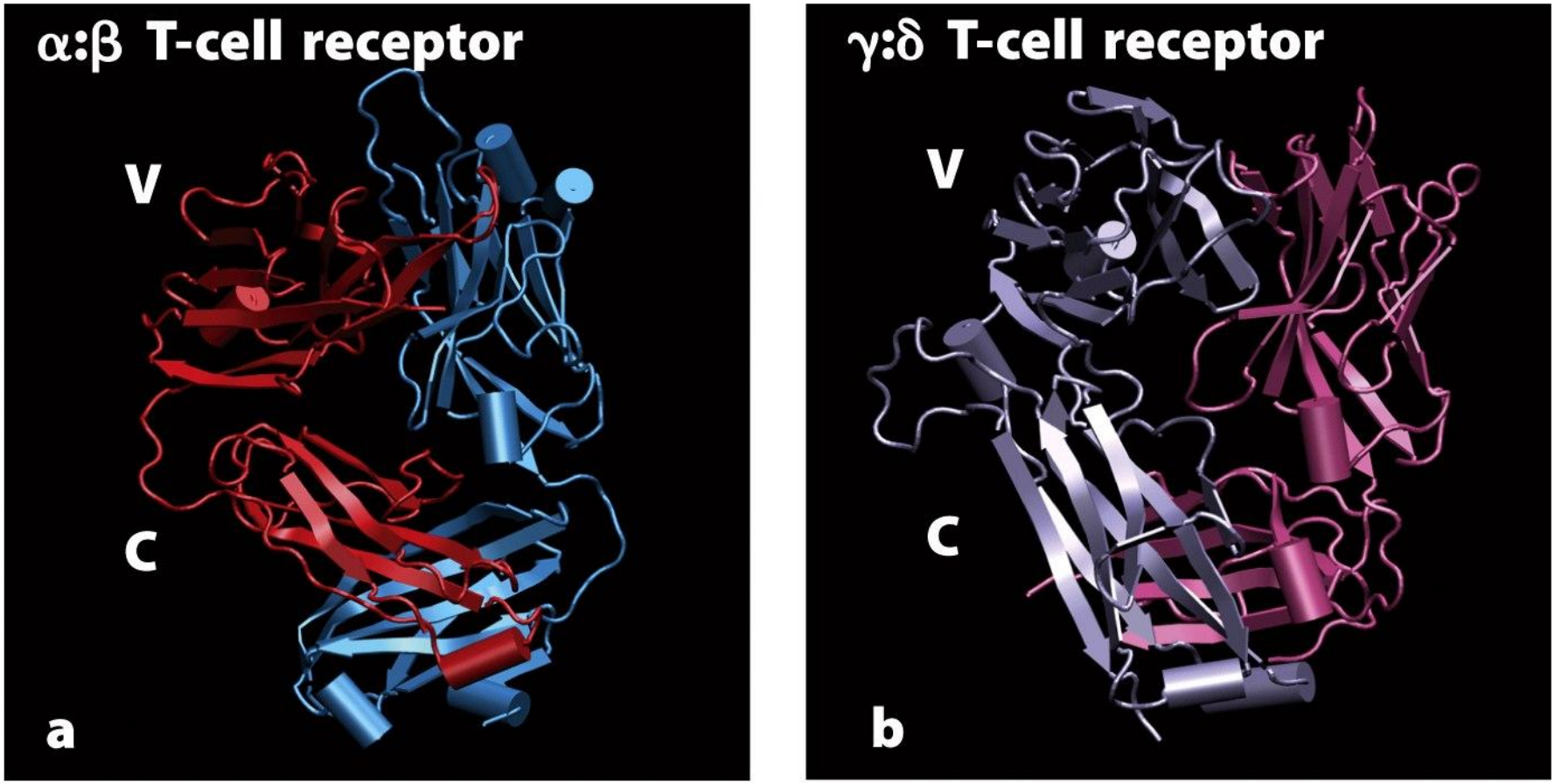
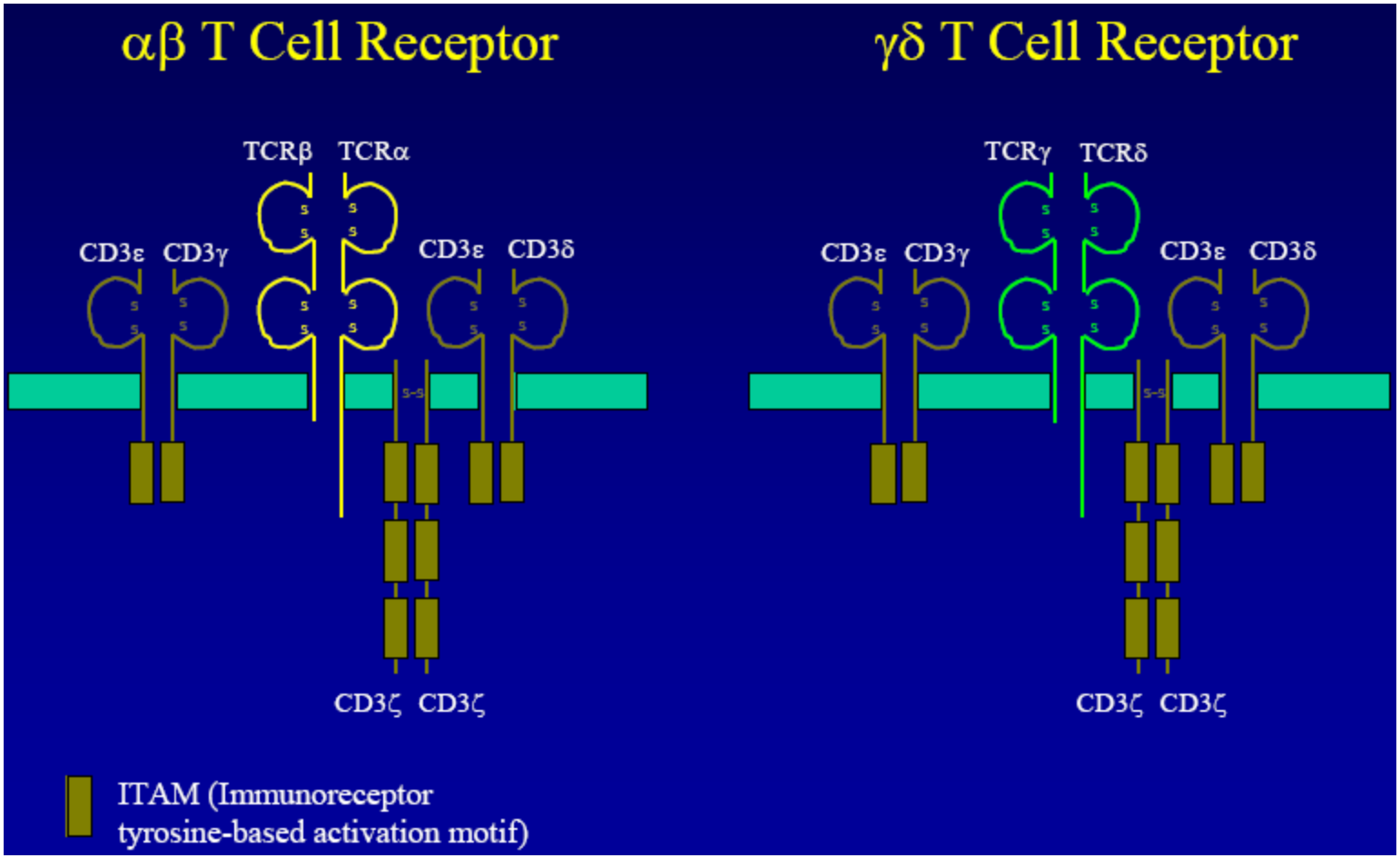


Figure 3-28 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)


αβ T Cell Receptor
TCRβ
TCRα
CD3ε
CD3γ
CD3ε
CD3δ
CD3ζ
CD3ζ
γδ T Cell Receptor
TCRγ
TCRδ
CD3ε
CD3γ
CD3ε
CD3δ
CD3ζ
CD3ζ
ITAM (Immunoreceptor
tyrosine-based activation motif)

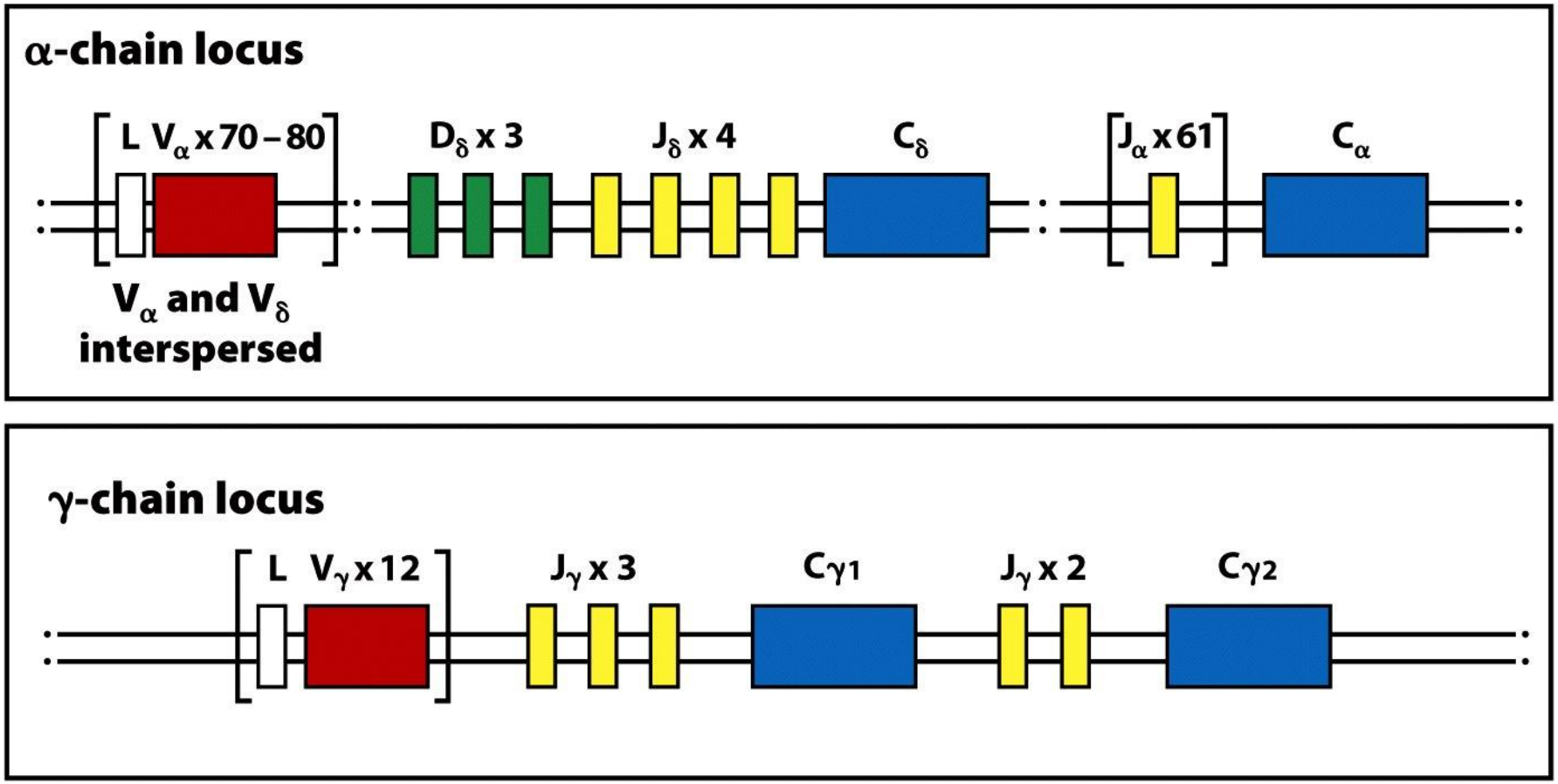


Figure 4-14 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

Menos segmentos V nas cadeias γ e δ

Segmentos gênicos da cadeia δ entre os segmentos Vα e Jα

Segmentos Vδ localizados a 3´dos Vα: rearranjo da cadeia α exclui segmentos da δ

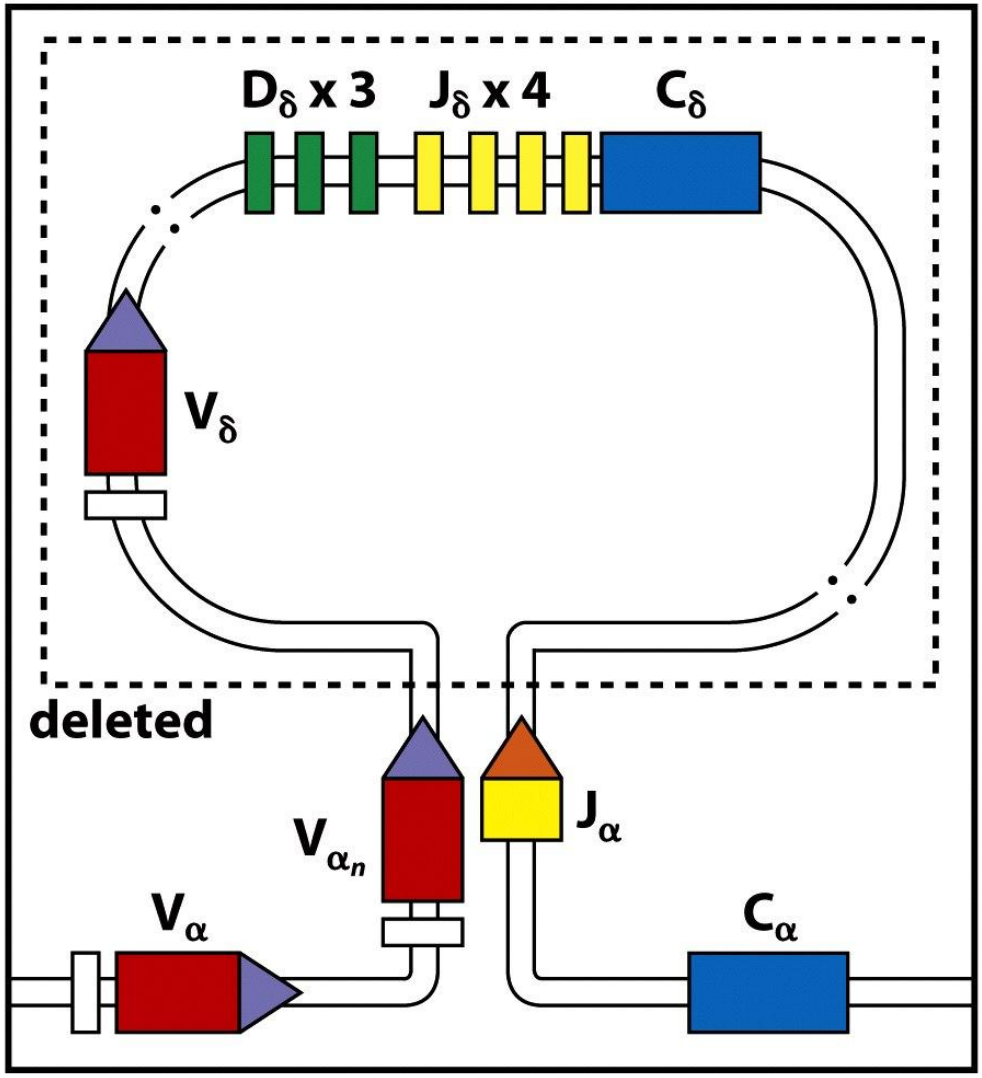


Figure 4-15 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

TCR αβ ou γδ?

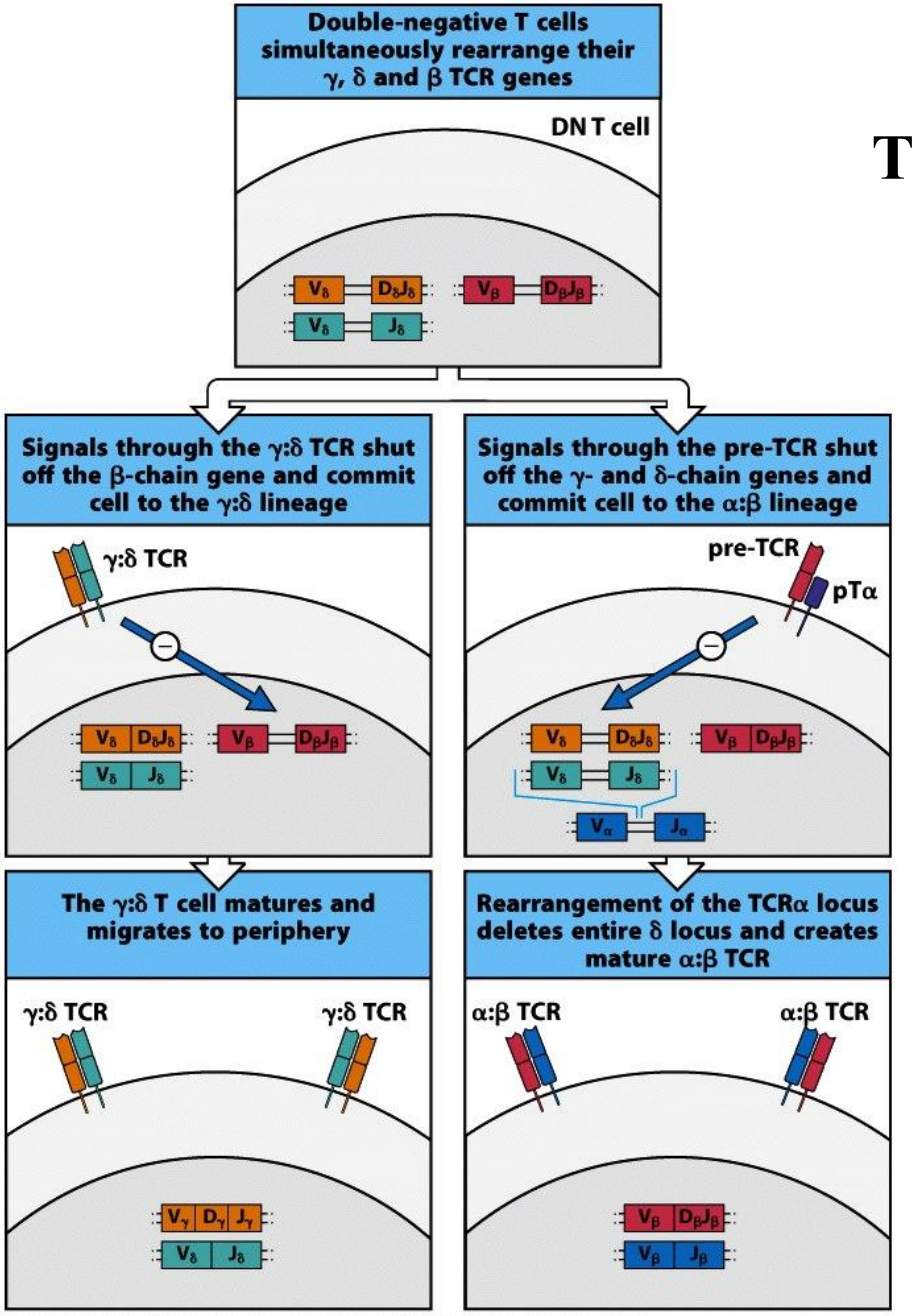


Figure 7-22 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

Maturação das células T no timo

Seleção das células T no timo

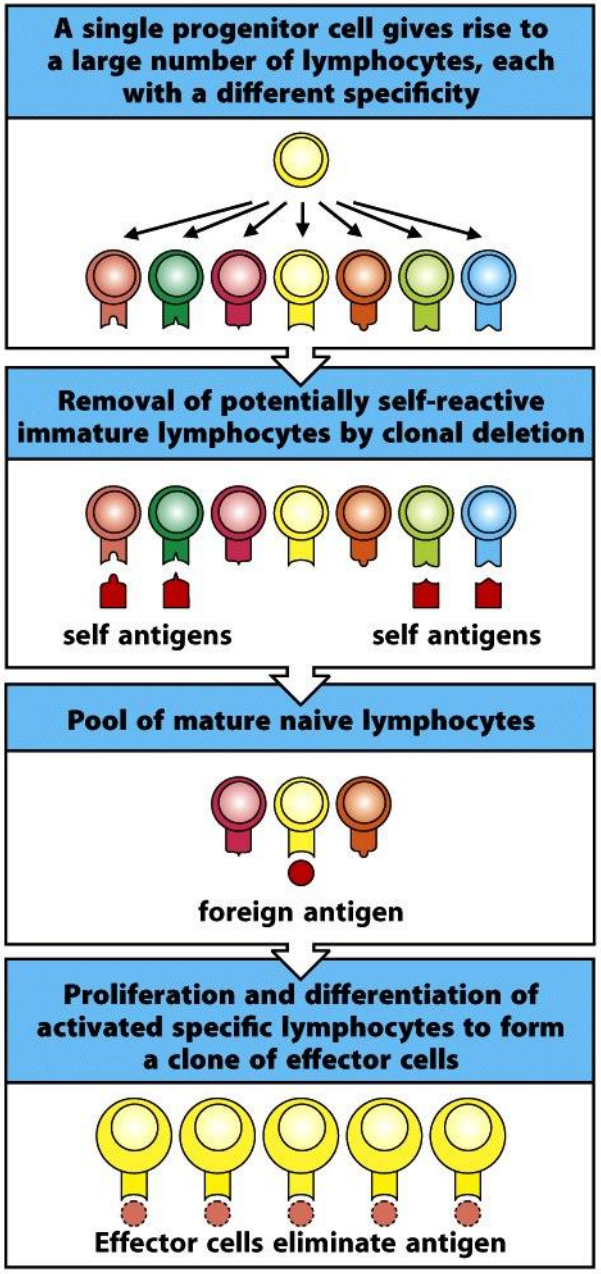


Figure 1-11 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

Macfarlane Burnet- 1950

Seleção clonal: Macfarlane Burnet (1950)

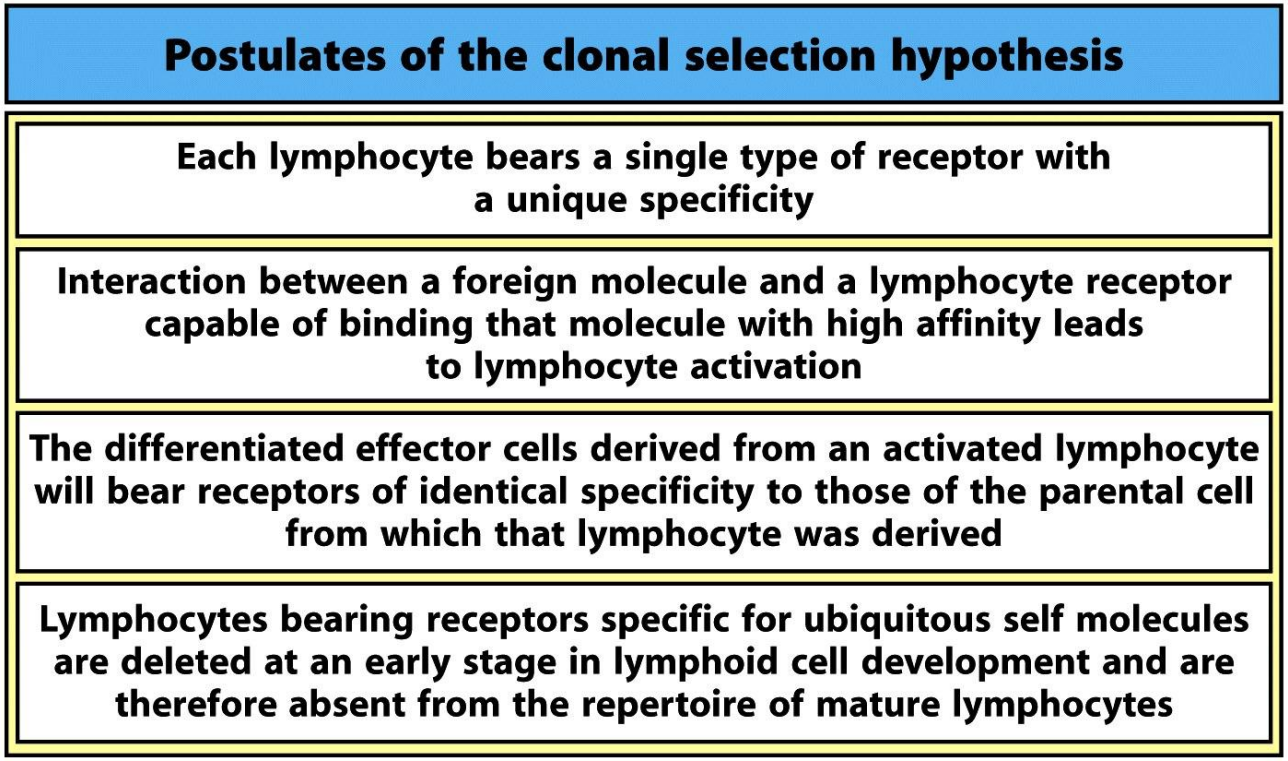


Figure 1-12 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

LINFÓCITOS T e NOBEL PRIZE

Geração da diversidade de receptores de linfócitos T

Prêmio Nobel de Medicina em 1987- Susumu Tonegawa (Igs)

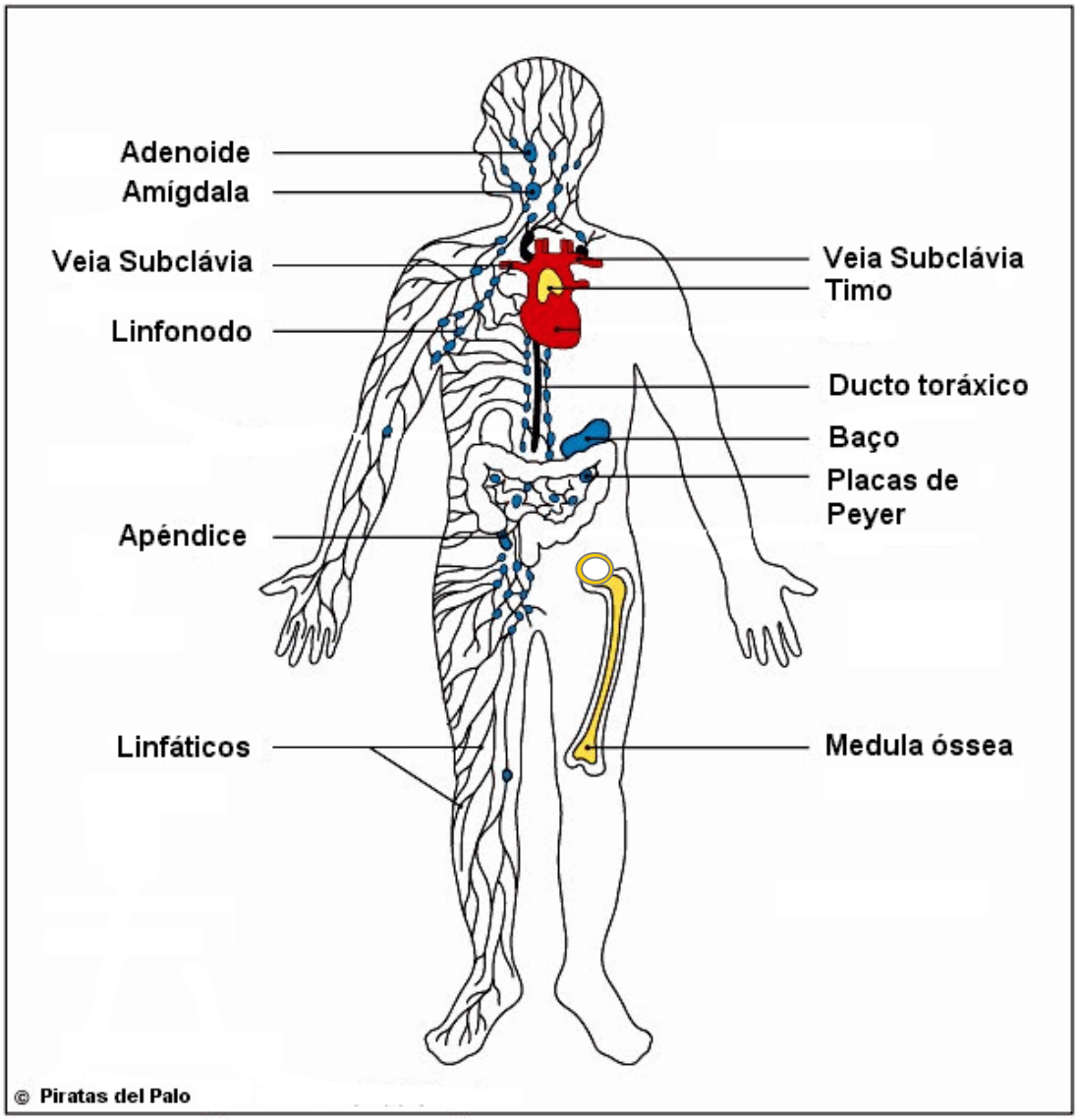
Linfócitos T restritos ao próprio MHC são selecionados no timo

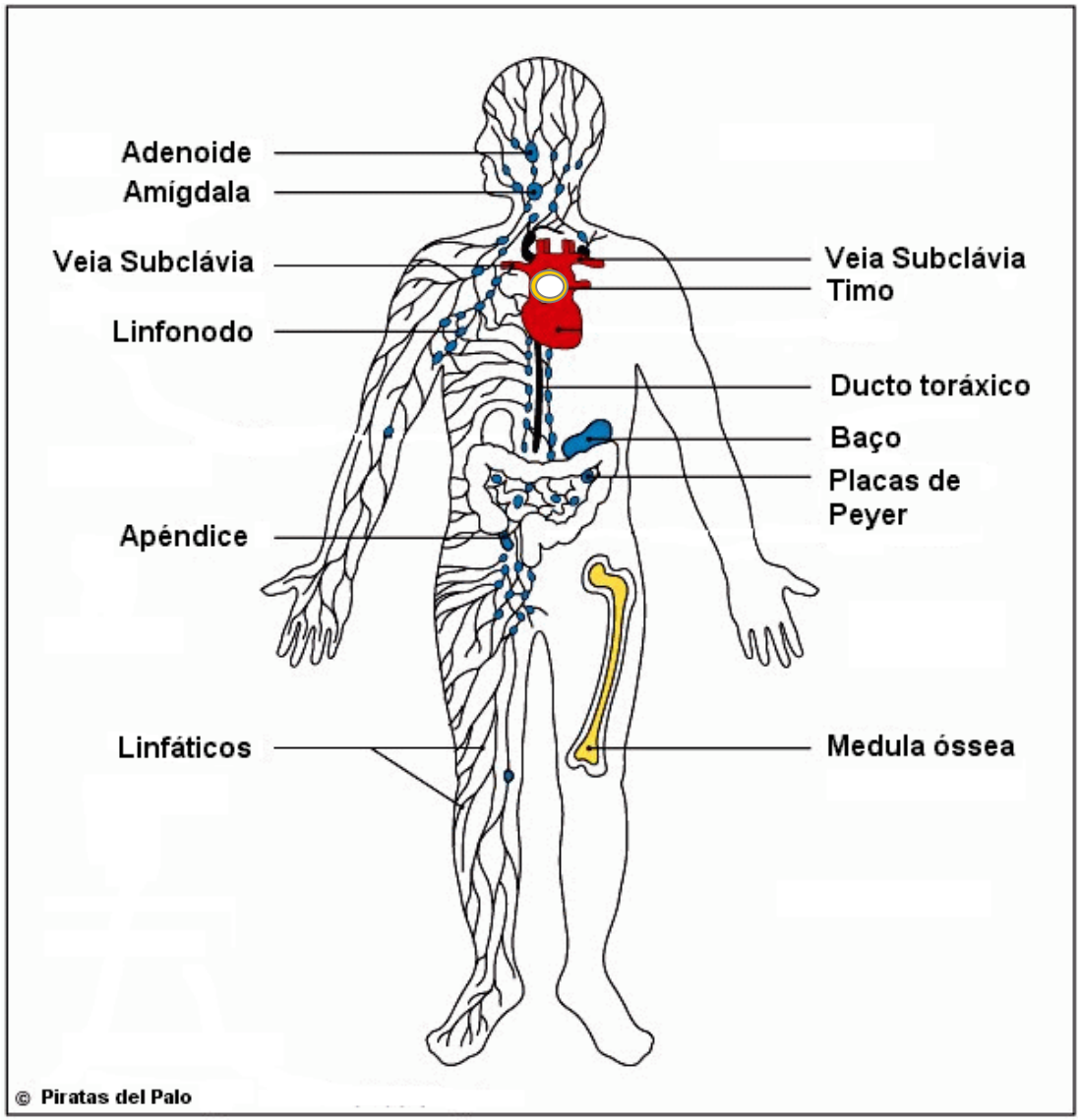
Prêmio Nobel de Medicina em 1996
Peter C. Doherty e Rolf Zinkernagel

Indução de tolerância imunológica de linfócitos T

Prêmio Nobel de Medicina em 1960
F. Macfarlane Burnet e Peter B. Medawar

Precursores da medula óssea migram para o timo, onde se tornam linfócitos T maduros




Adenoide
Amígdala
Veia Subclávia
Linfonodo
Apéndice
Linfáticos
Veia Subclávia
Timo
Ducto toráxico
Baço
Placas de Peyer
Medula óssea
© Piratas del Palo

A entrada de células progenitoras linfóides no timo ocorre em 11.5 de gestação no camundongo e 8 semanas em humanos. Papel de CCL21 e CCL25 (no timo)

Receptor	Receptor-expressing cells in the thymus‡	Ligand§	Ligand-expressing cells in the thymus‡	Role in the thymus as identified in gene-knockout mice
CCR4	$CD62L^{-}CD69^{+}$ SP thymocytes (R, F)[53] $CD3^{+}CD4^{+}CD8^{low}$ thymocytes (F)[82] Medullary thymocytes (R)[83]* $CD4^{+}CD8^{low}$ and DP thymocytes (F)[83]*	CCL17 (TARC) CCL22 (MDC)	Dendritic cells (R)[80,81] Mostly in the medulla (R)[81] Outer walls of Hassall's corpuscles (H)[82,83]* A fraction of mTECs (H)[82]*	Not determined, although possibly associated with negative selection
CCR7	SP thymocytes (R, F)[52,53,82] (P)[41,54] TCR-stimulated DP thymocytes (P)[54] DN1 and DN2 thymocytes (P)[41] SP and a fraction of DP thymocytes (F)[83,108]*	CCL19 (ELC, MIP3β) CCL21 (SLC, 6Ckine)	A fraction of mTECs (H)[54] Endothelial venules in the medulla (H)[88] Medulla, CMJ, blood vessels (H)[41] mTECs (high levels), cTECs (low levels), dendritic cells (R)[88] mTECs (H)[83]* Most mTECs (H)[54] Medulla, CMJ, cortical dendritic cells and macrophages (H)[41] mTECs (high levels), cTECs (low levels)[88]	Attraction of positively selected thymocytes to the medulla[54] Guidance of postnatal thymus exit[88] Outward relocation of DN thymocytes towards the outer cortex[41] Attraction of fetal progenitor cells to pre-vascular fetal thymus[20]
CCR9	DP thymocytes and $CD62L^{-}CD69^{+}$ SP thymocytes (F)[53,109–111] DN3–DN4, DP and a fraction of SP thymocytes (P)[42] DP thymocytes and γδ T cells (P)[112] DP thymocytes (high levels), SP thymocytes (low levels) (R)[110] DP and SP thymocytes (F)[113]*	CCL25 (TECK)	cTECs and mTECs (H)[41] cTECs and a fraction of mTECs (H)[109] mTECs (high levels), cTECs (low levels) (R)[109]	Outward relocation of DN2 or DN3 thymocytes to the subcapsular region[42] Fetal thymus accumulation[21]
CXCR4	DN1–DN4 thymocytes (R, F)[22,40,52] DN, DP and SP thymocytes (R, F)[22,52] Dendritic cells (H)[114]* DP and SP thymocytes (P, F)[108]*	CXCL12 (SDF1, SDF1α)	Medulla, CMJ (H)[41] A subset of cTECs, not in the medulla (R)[40] Hassall's corpuscles, epithelial cells (H)[114]*	Outward relocation of DN thymocytes towards the outer cortex[40] Development of DN thymocytes[22]

Yousuke Takahama 2006. Nature Rev. Immunol

Desenvolvimento do timo:

Camundongo: continua até 3-4 semanas após o nascimento

Homem: desenvolvido ao nascimento
Timo encolhe a partir da puberdade, baixa produção de céls T no adulto (timectomia na puberdade)

Célula progenitora recebe sinais no timo via receptor Notch1, que ativa genes comprometidos com desenvolvimento de célula T

Notch1 R: necessário durante todo o desenvolvimento de céls T: formação dos TCRs $\alpha\beta$ x $\gamma\delta$, CD4 x CD8

Que células saem do timo?

Céls DN: 5% dos timócitos

Cél T γδ:20% das DNs

T NK: 20% das DNs

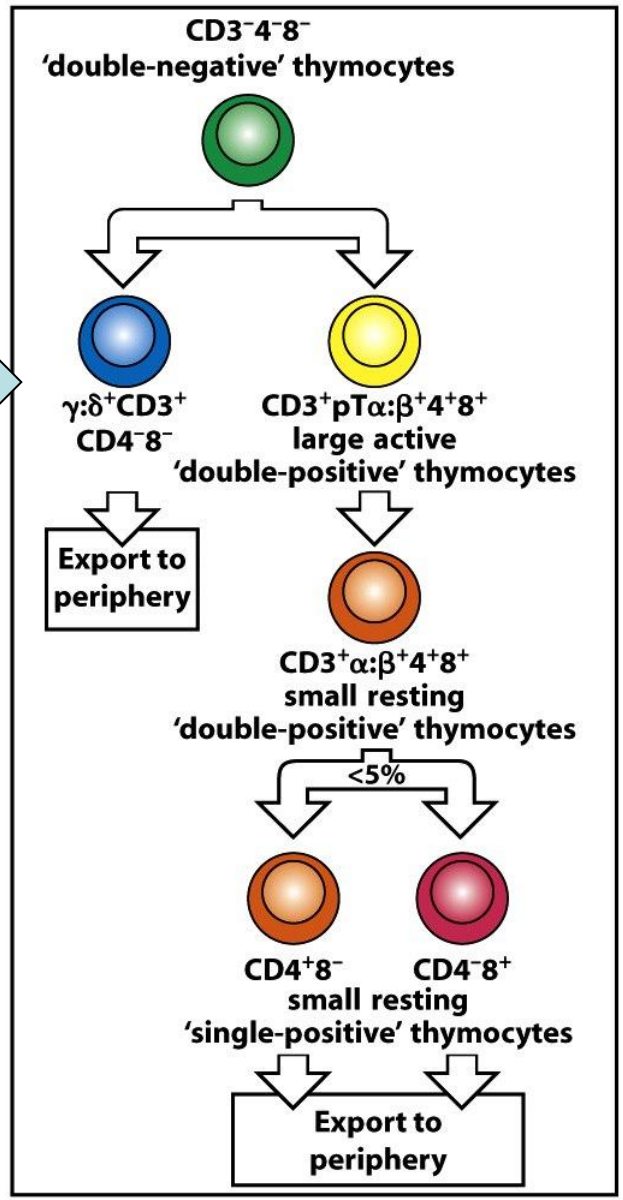


Figure 7-19 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

Células T NK

- Muitas apresentam CD4
- TCR αβ de baixa diversidade- cadeia α invariável e 3 cadeias β diferentes
- Receptor NK1.1 (céls NK)
- No timo, reconhecem antígenos de lipídios e glicolipídios microbianos em CD1 de DCs, monócitos e alguns timócitos
- Fora do timo, CD1 é induzida por infecção
- Capazes de produzir IL4 e IFNγ; IL4 geralmente após contato com vermes, direcionando para resposta Th2

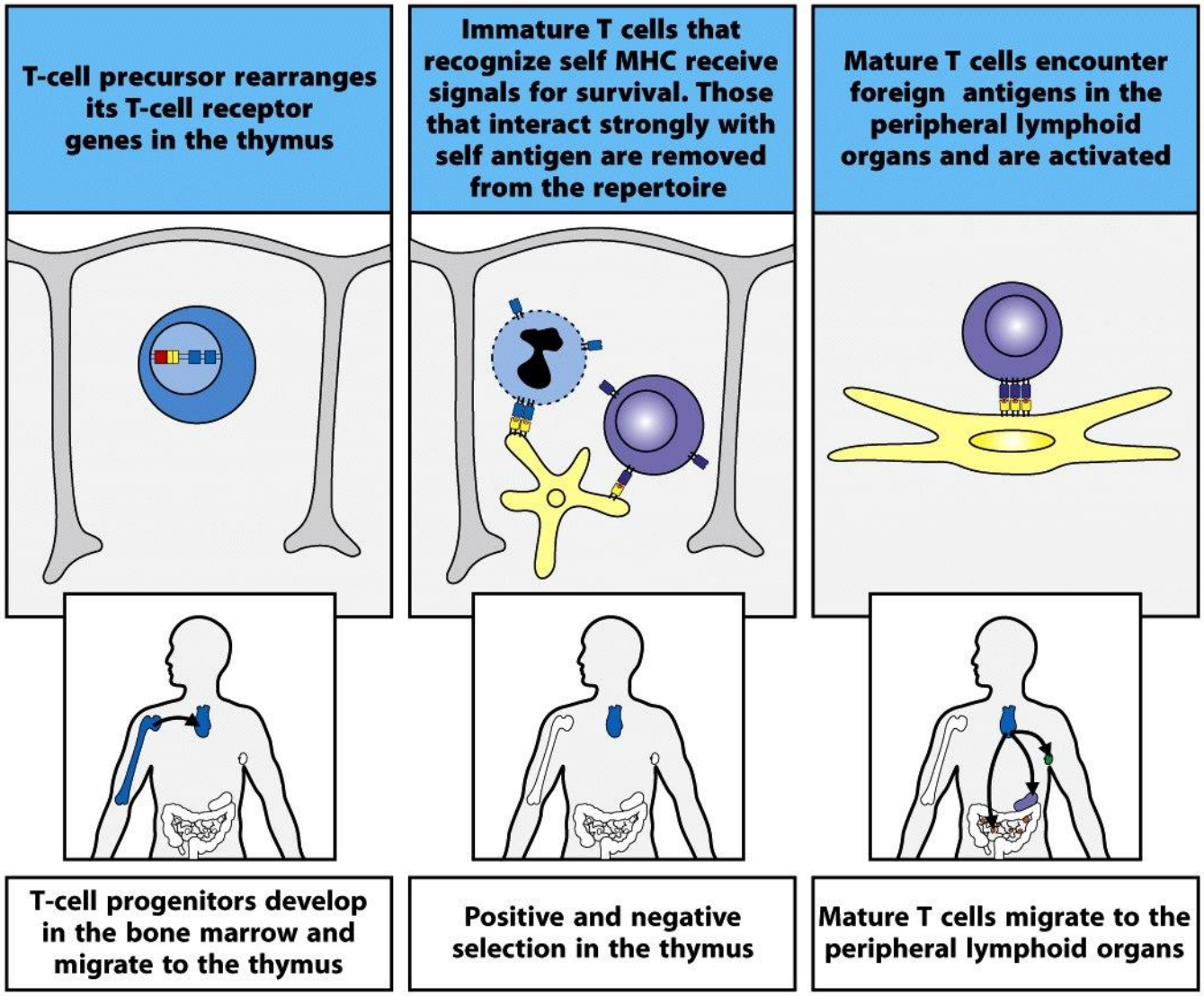


Figure 7-14 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

Extensão da seleção tímica

Camundongo jovem:

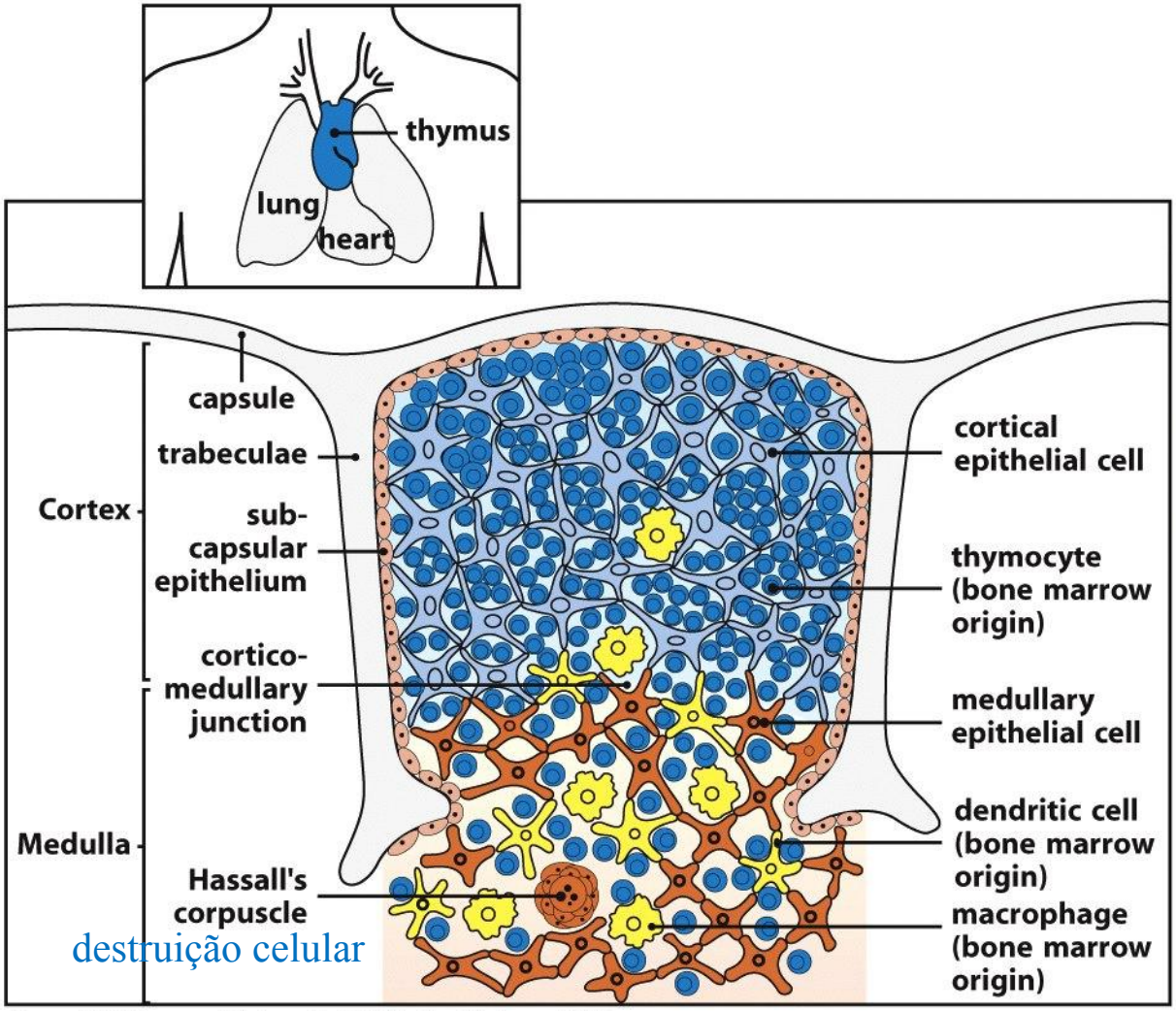
Timo com 10^8 timócitos

- $5x10^7$ novas células/dia

- $1\text{-}2x10^6$ (2-4%) saem do timo/dia

Demais: morte por apoptose, corpúsculos apoptóticos nos macrófagos do timo

O timo



destruição celular

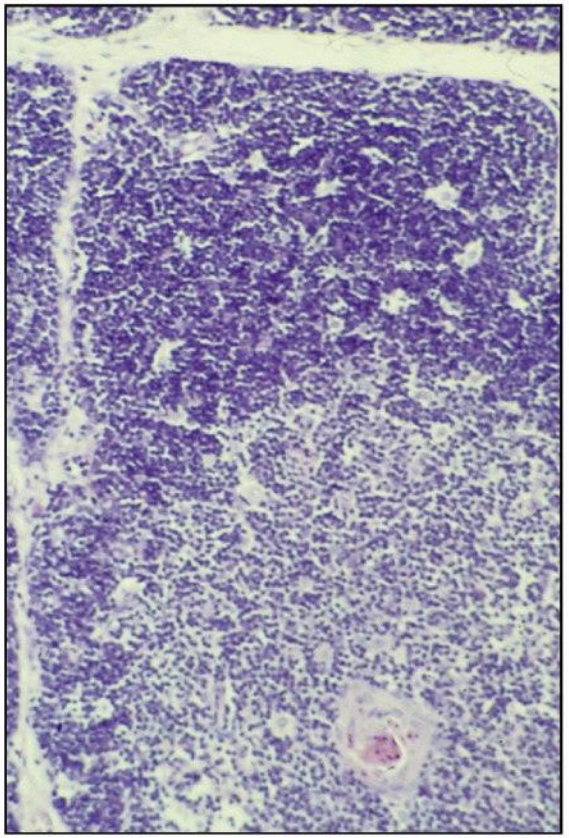
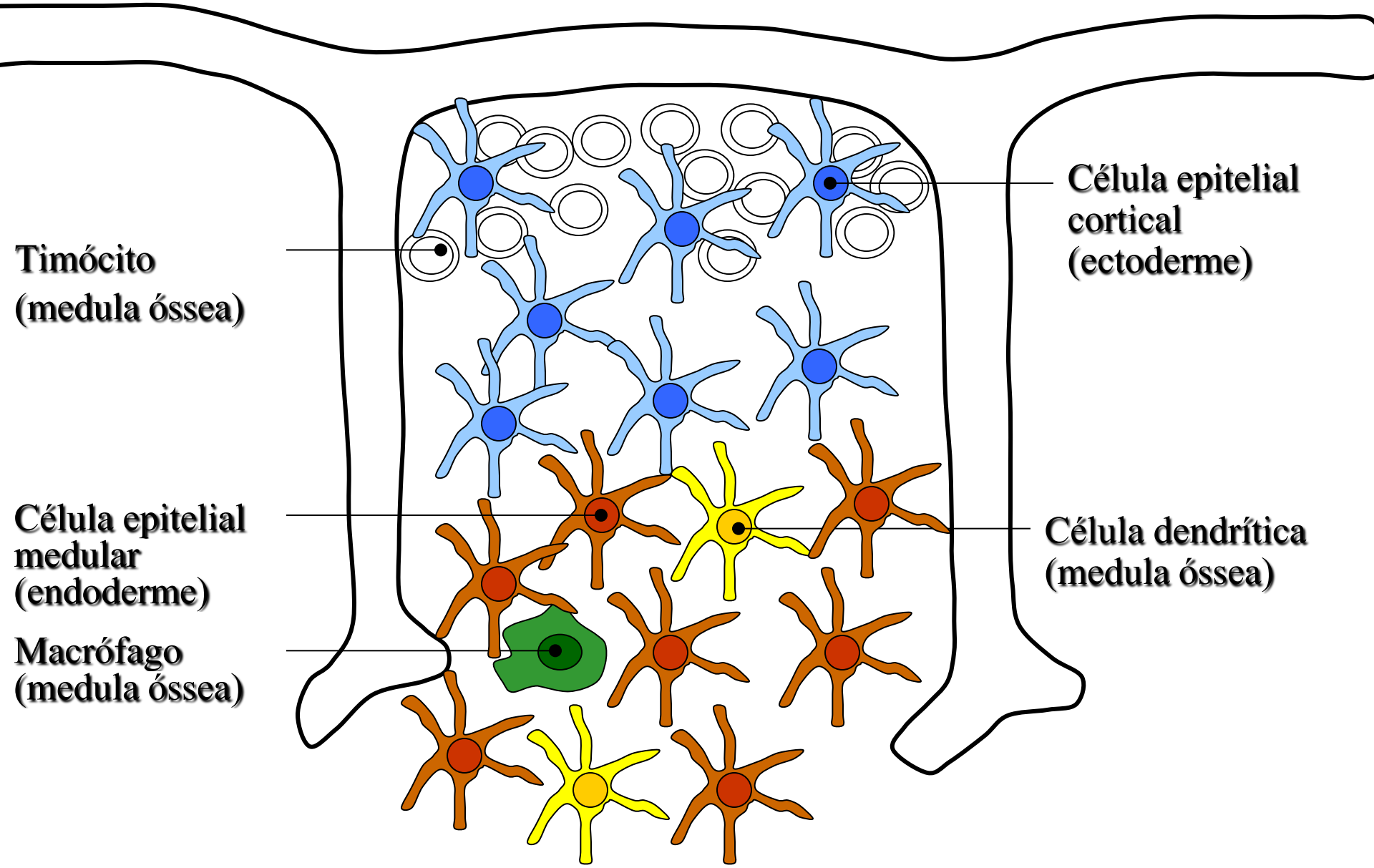


Figure 7-15 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)


Célula epitelial cortical (ectoderme)
Timócito (medula óssea)
Célula epitelial medular (endoderme)
Célula dendrítica (medula óssea)
Macrófago (medula óssea)

Rede de céls epiteliais envolve os timócitos

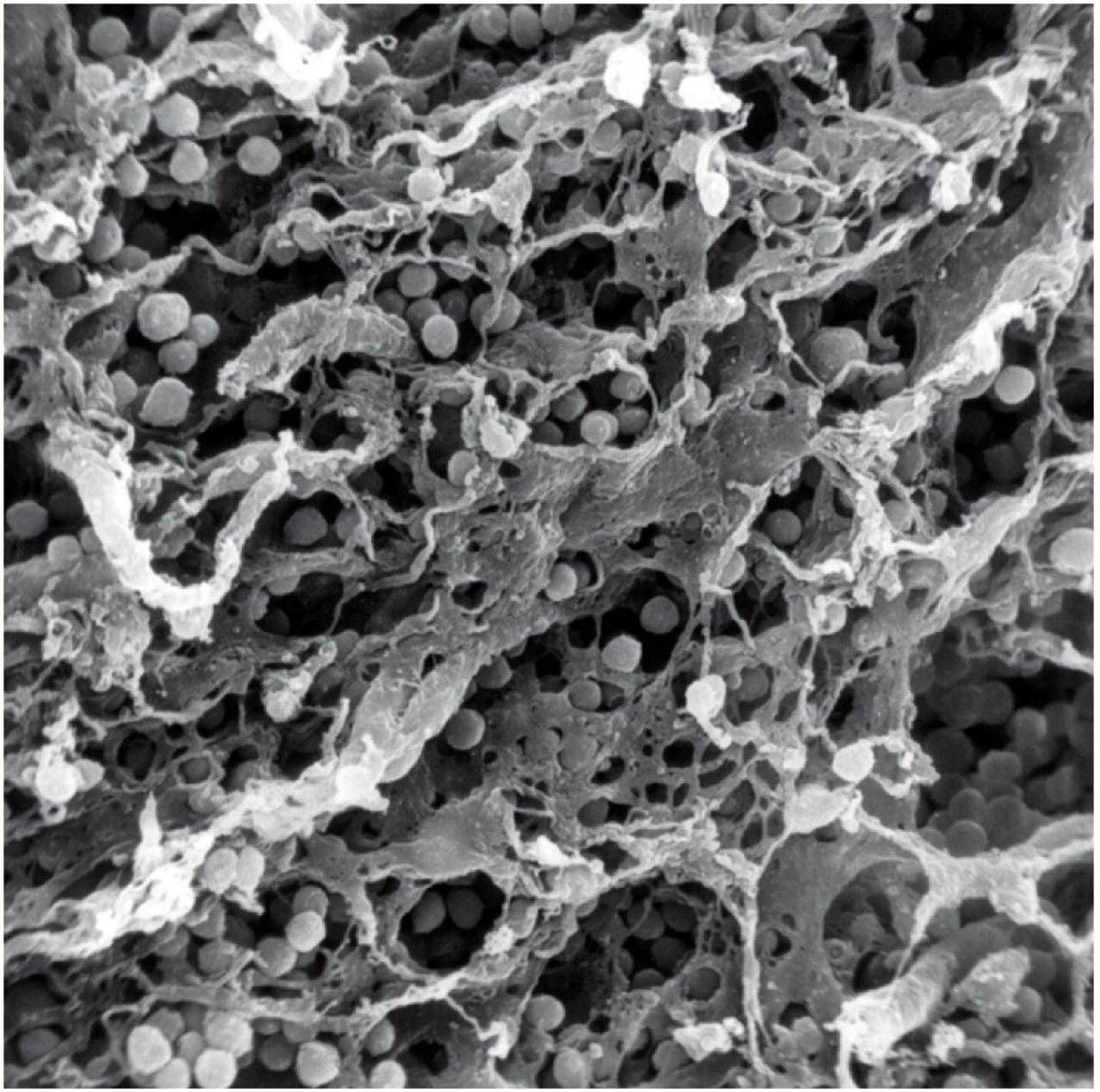


Figure 7-16 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

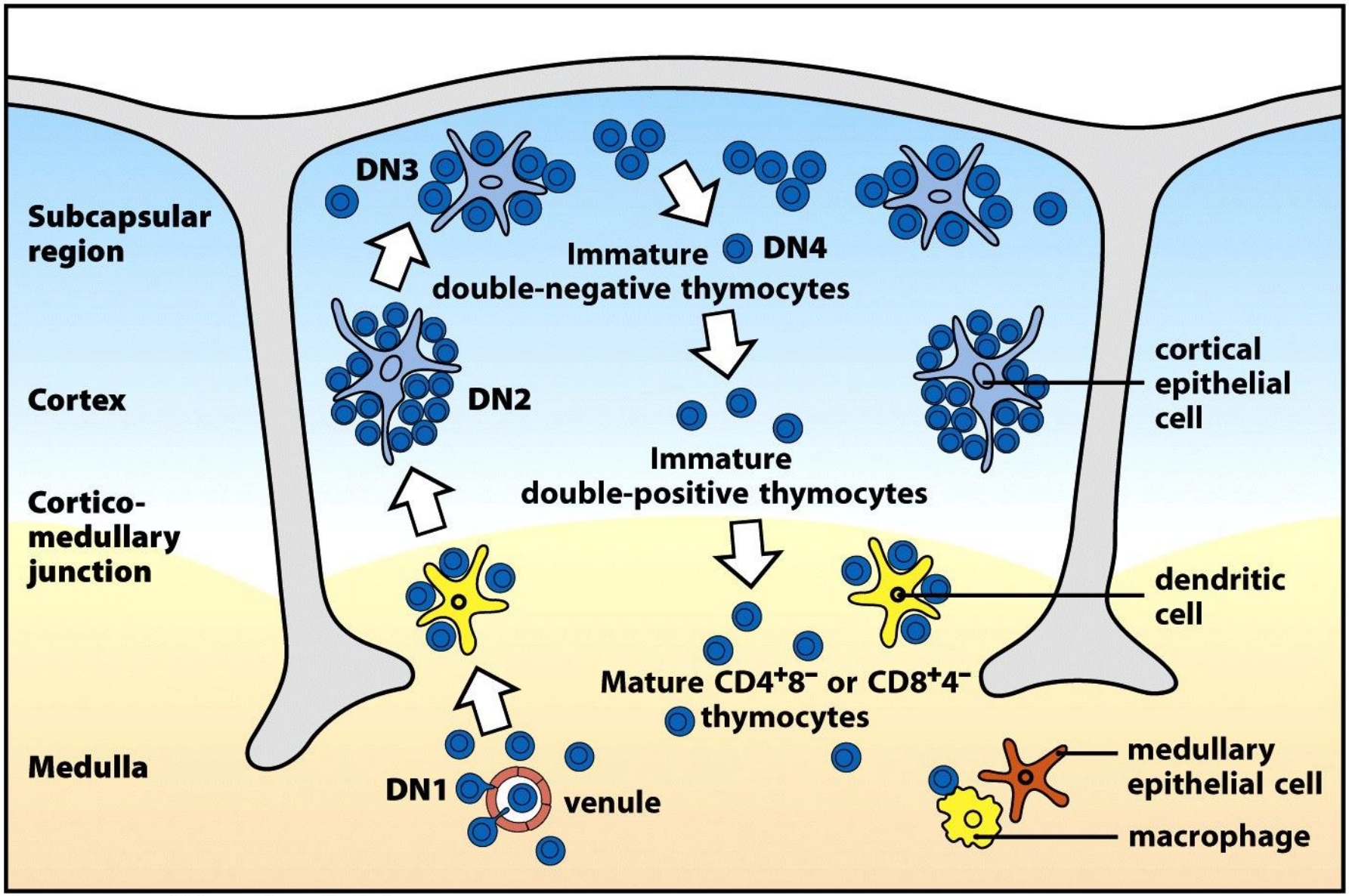


Figure 7-21 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

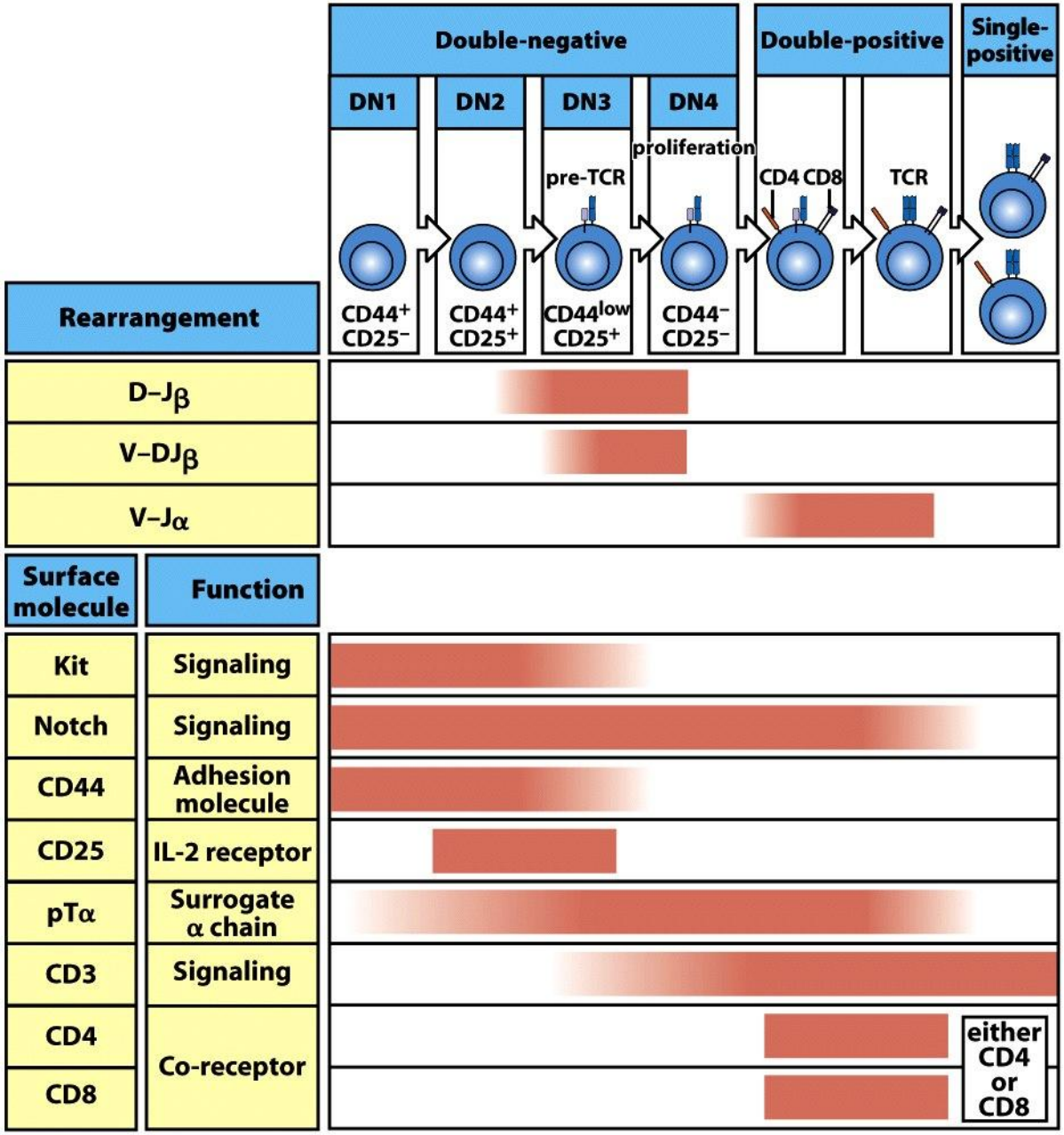


Figure 7-20 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

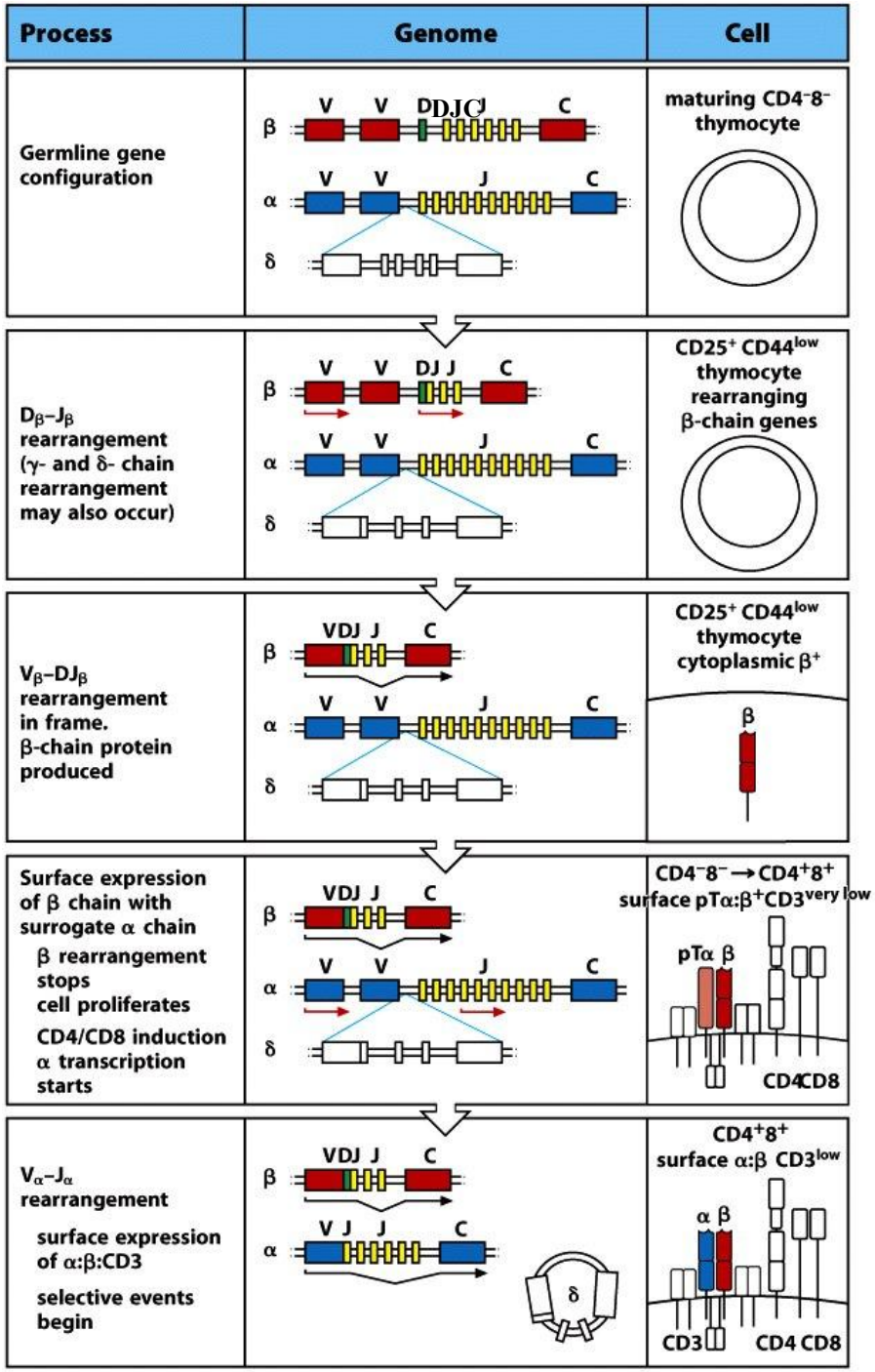
Rearranjo β: DN2 e DN3
-Improdutivo=morte (ou γδ)
-Produtivo: perda CD25
Função CD25?
Kit, IL7R e Notch são essenciais (ko)

Complexo preTCR-CD3: proliferação, interrupção dos rearranjos β, início do rearranjo a

DPs: Maioria dos timócitos
Vida curta, rearranjo α, TCRlow
Seleção positiva

Duração (cmdg): 3semanas

Rearranjos no genoma ao longo da maturação



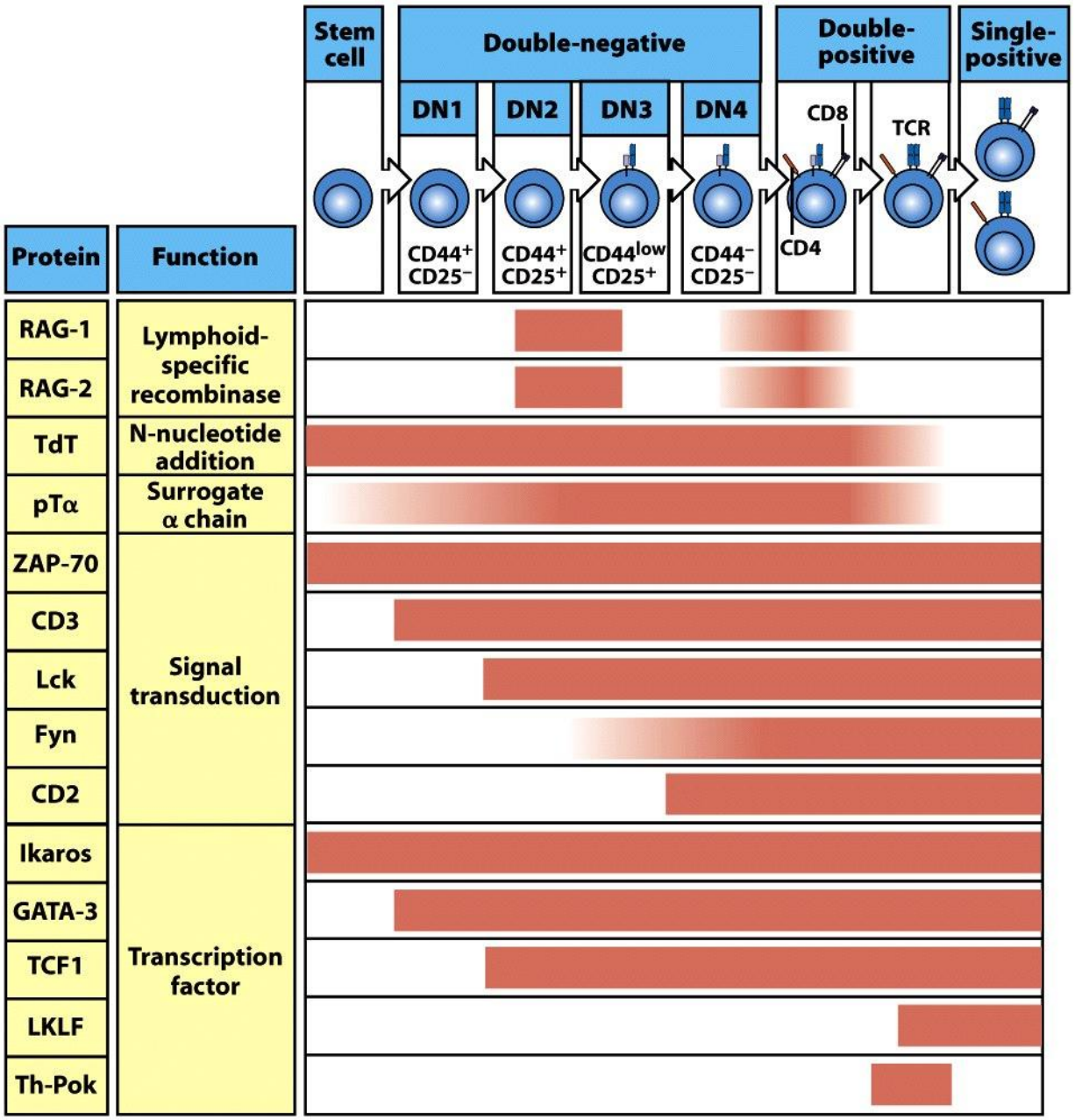


Figure 7-25 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

DN3-4: rearranjo β, fosforilação e degradação RAG-2 (exclusão alélica β) (exp Tg cadeia β pronta)

Proliferação DN4-DP

DP: Transcrição RAGs: rearranjo α= TCR αβ

Lck, ZAP70, Fyn: quinases
Fyn: desnecessária?

Ikaros e GATA3: necessários precocemente

Ausência de exclusão alélica para cadeia α

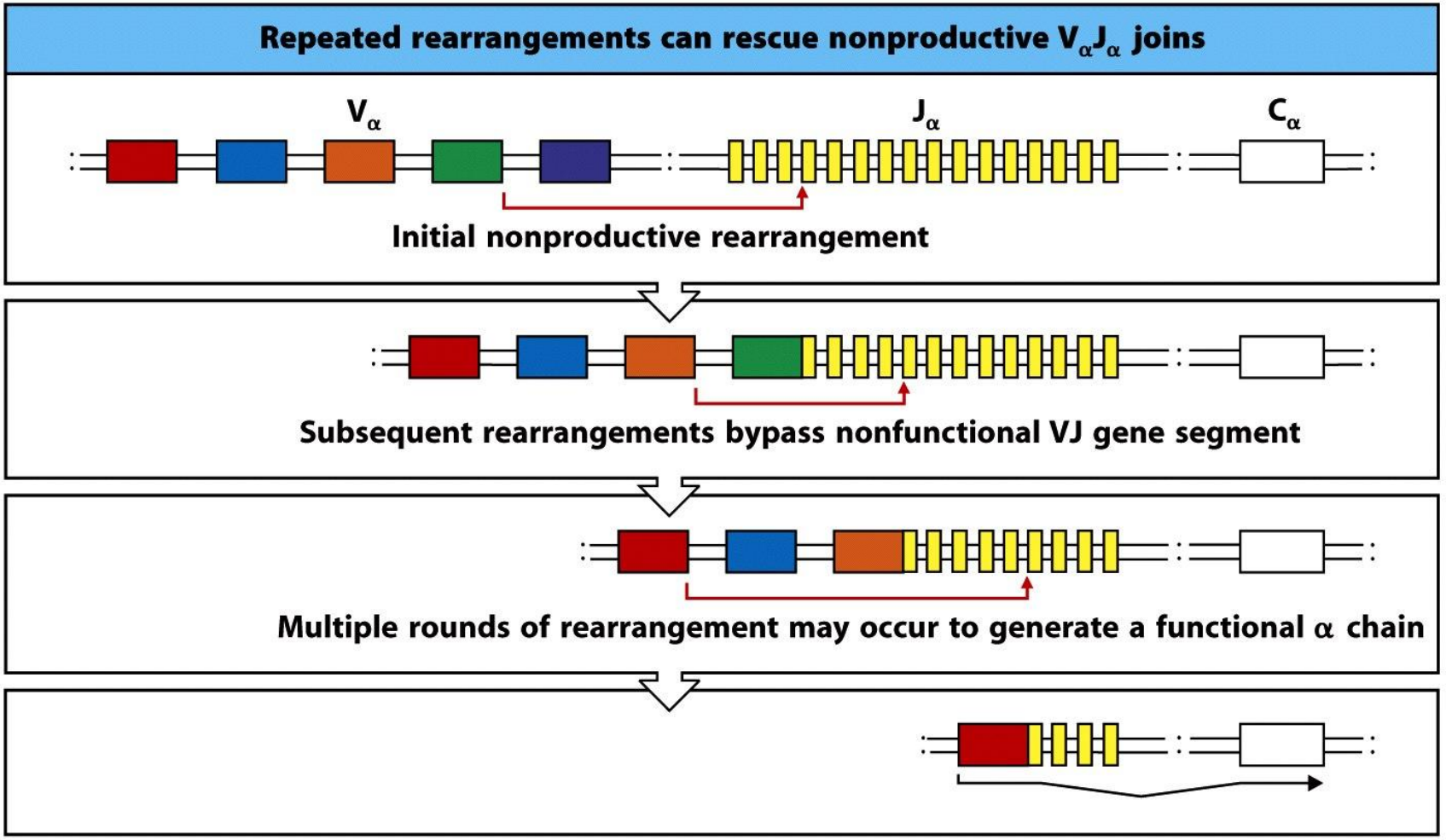


Figure 7-26 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

Rearranjo de α não é inibido por TCR na membrana, só durante seleção positiva= Mais de 1 TCR por linfócito! (1 só especificidade)

Linfócitos γδ

Loci β, γ e δ sofrem rearranjo quase simultaneamente.

TCR γδ tem sinal inibitório mais forte do que pré-TCR αβ

Geralmente cadeia β rearranja antes:
- inibe outros rearranjos de β (fosforila e inativa RAG2) (tg TCRβ)
- pre-TCR sinaliza continuamente via Lck inibindo rearranjo γδ

Após DN4: sinal do pre-TCR ativa expressão RAG1 e 2 e rearranjo de α que exclui δ.

Sinais inibitórios γδ e pre-TCR distintos.

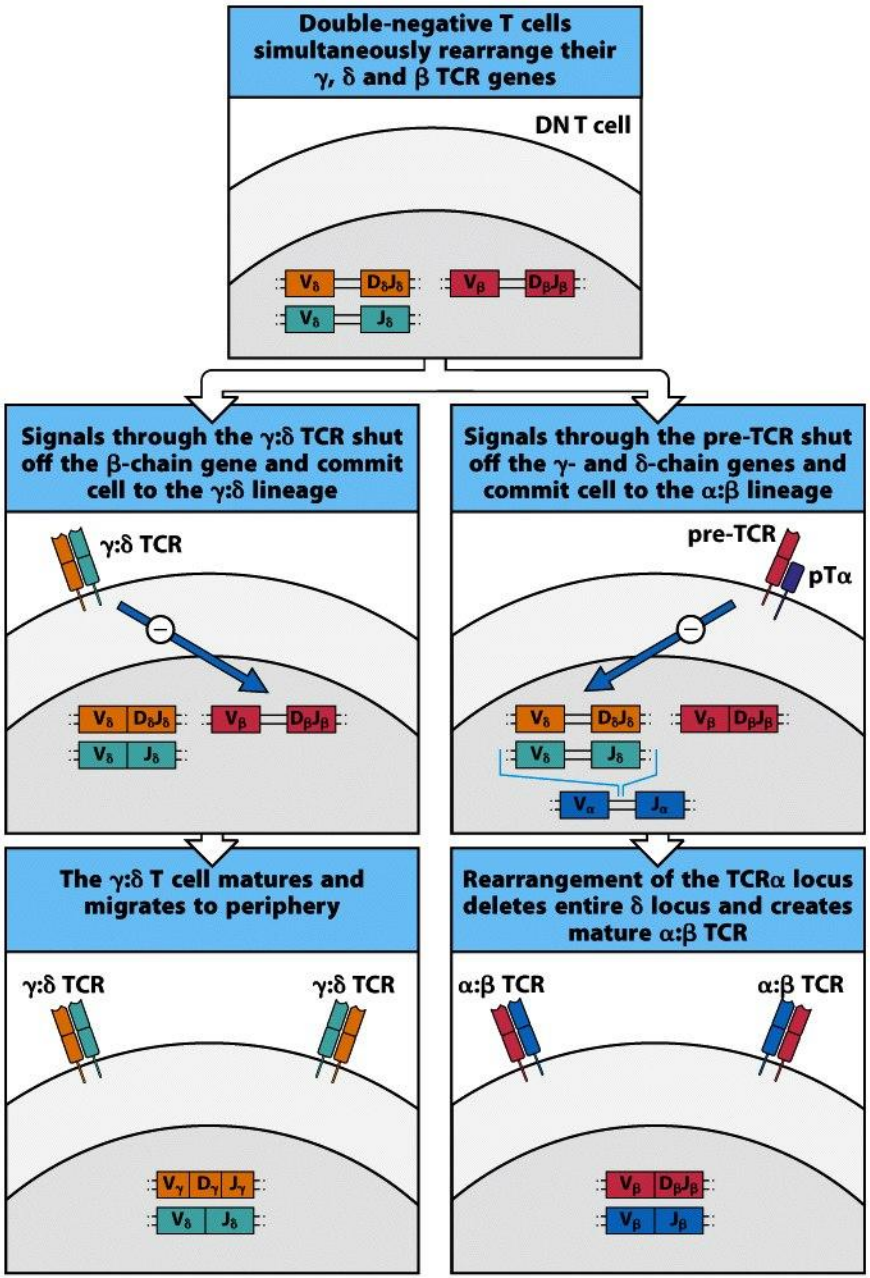


Figure 7-22 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

Linfócitos γδ em camundongos

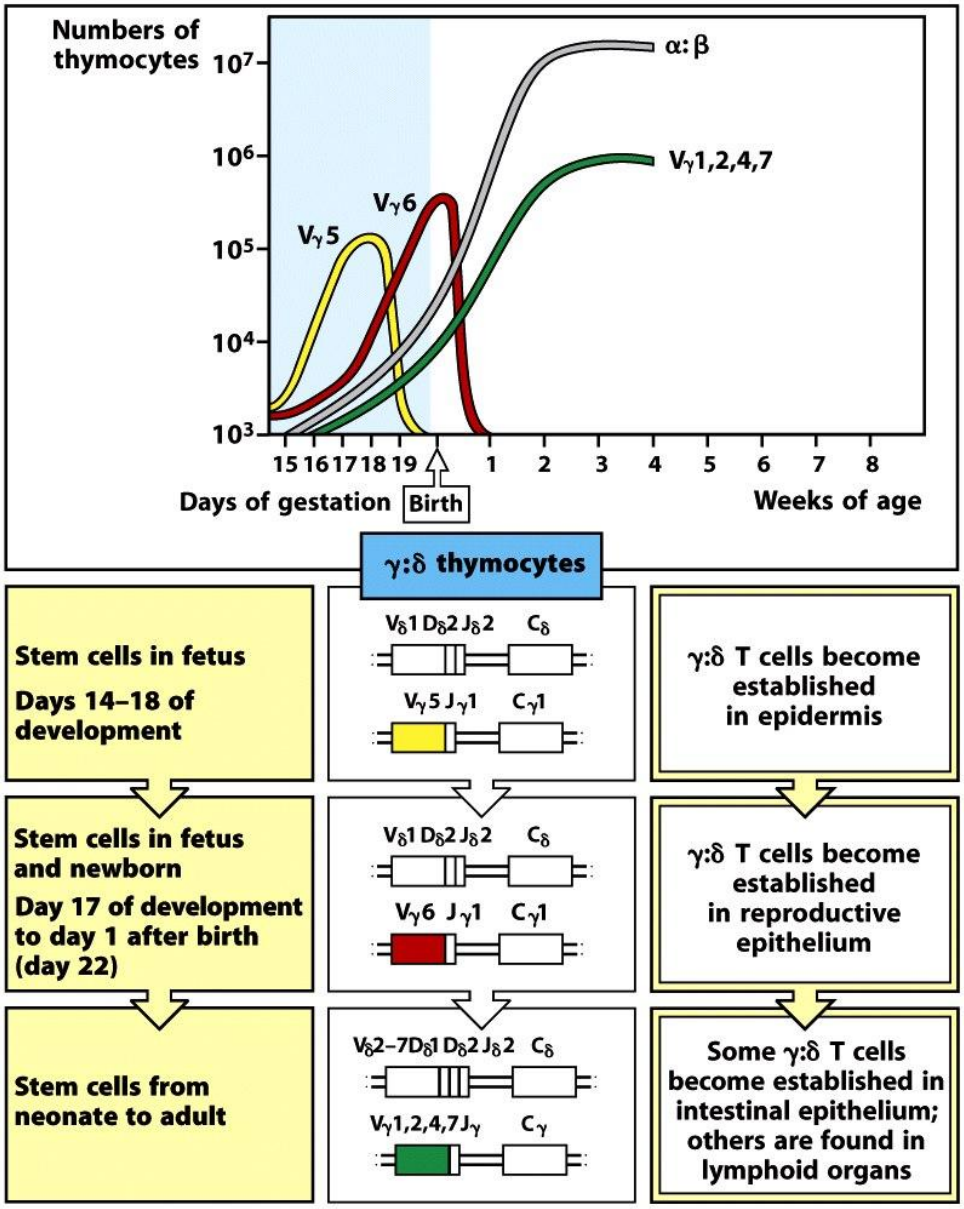


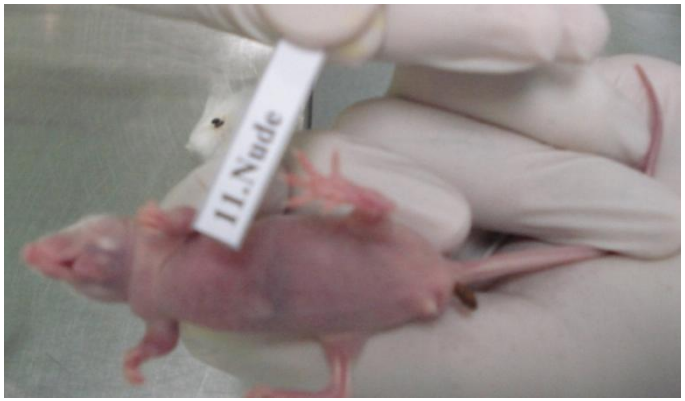
Figure 7-23 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

Ondas de céls T γδ (1 especificidade) antes do nascimento
Após nascimento, produção contínua de cels T γδ (maior diversidade)
e αβ (95%).

População ausente em humanos

Camundongo NUDE

Deleção do gene Whn (diferenciação epitelial): ausência de timo



Quais as deficiências associadas? Têm céls T e B?

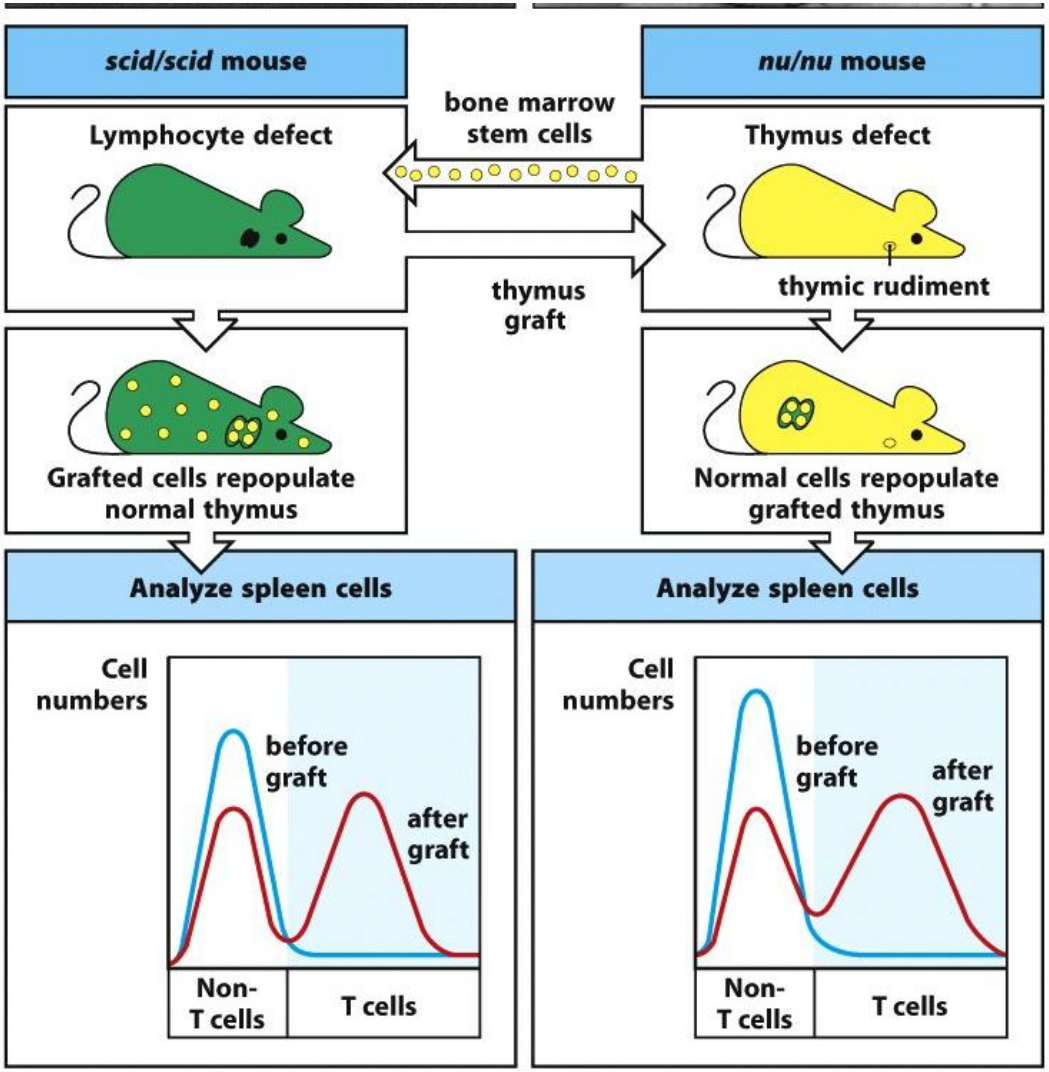


Figure 7-17 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

Deleção do gene Whn (diferenciação epitelial): ausência de timo

Seleção das células T no timo: Papel do complexo MHC-antígeno

Percurso das células T αβ no timo

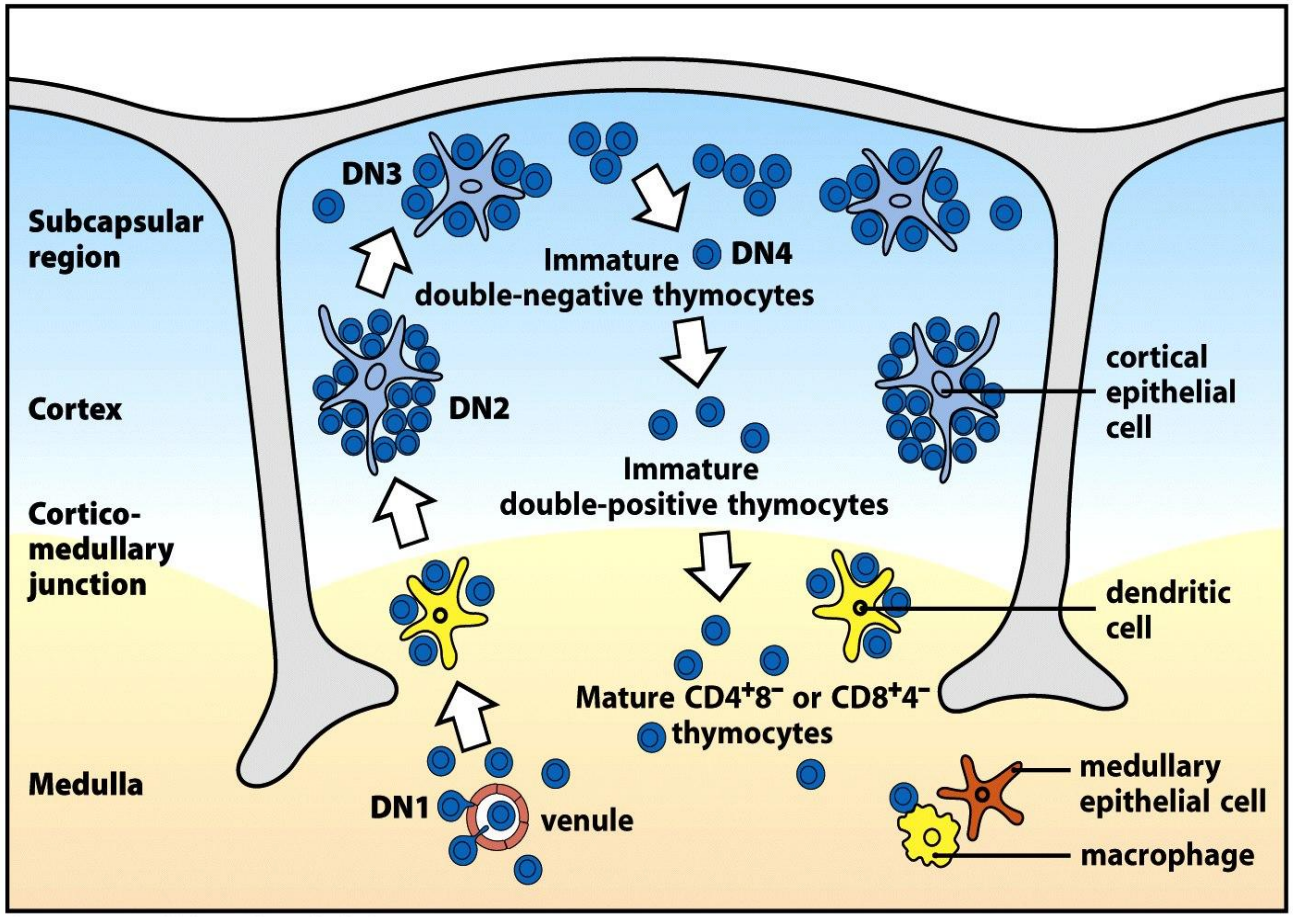
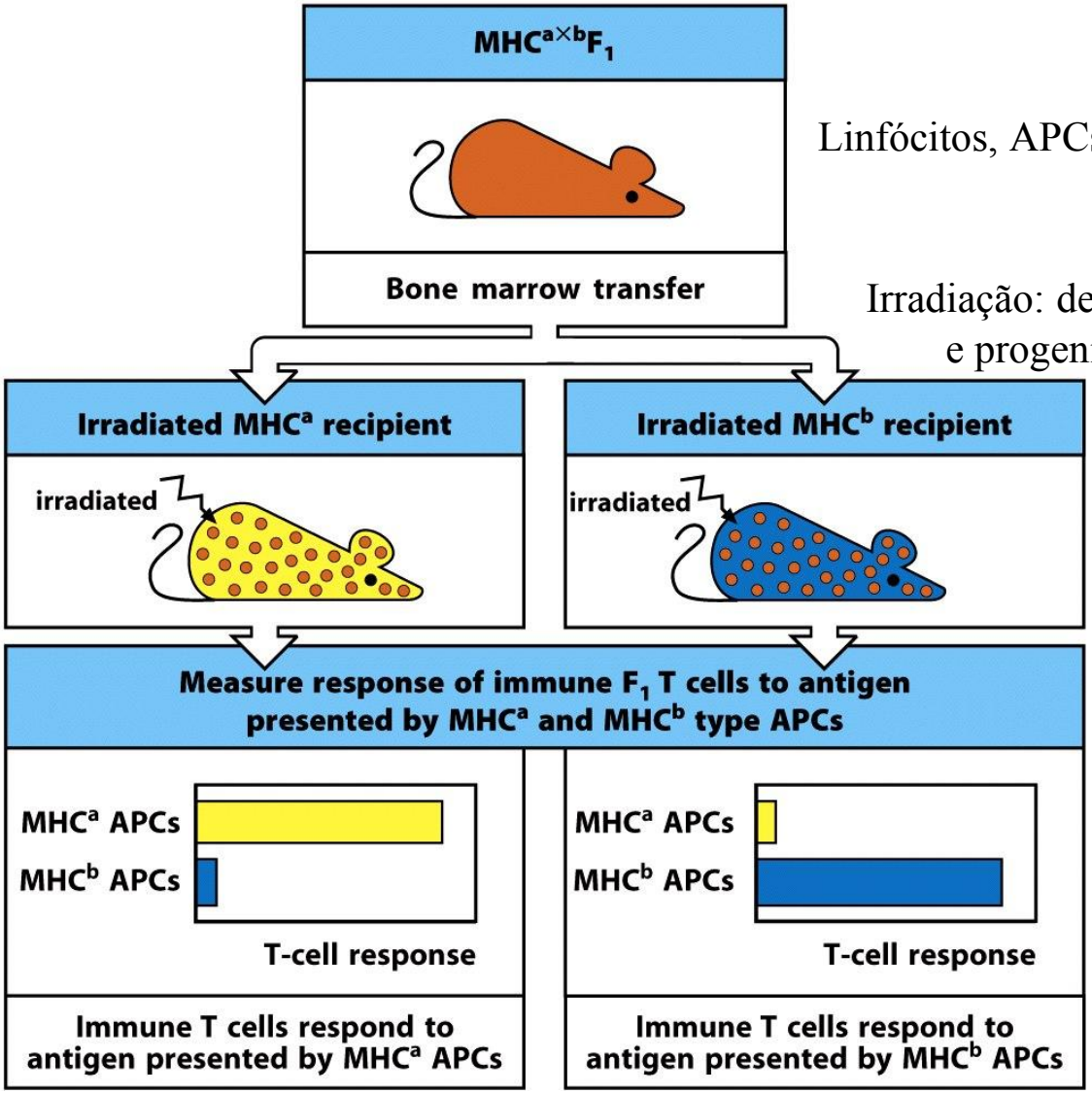


Figure 7-21 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

DPs: 3-4 dias de vida
Resgate da morte por seleção positiva

SELEÇÃO POSITIVA: restrição ao MHC (II)
Feita por células do timo



Linfócitos, APCs

Irradiação: destruição de linfócitos e progenitores da medula

Timo MHCa

Timo MHCb

Fink and Bevan, 1978

Bone marrow donor	Recipient	Mice contain APC of type:	Secondary T-cell responses to antigen presented *in vitro* by APC of type:	
			MHC^a APC	MHC^b APC
$MHC^{a\times b}$	MHC^a	$MHC^{a\times b}$	Yes	No
$MHC^{a\times b}$	MHC^b	$MHC^{a\times b}$	No	Yes
MHC^a	MHC^b	MHC^a	No	No
MHC^a	MHC^b + MHC^b APC	$MHC^a + MHC^b$	No	Yes

Figure 7-28 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

Injeção de APCs MHCb com antígeno

Seleção é feita por céls do timo que não são mortas na irradiação: céls epiteliais do córtex

Modelos animais nude/timectomizados com enxertos tímicos

Camundongo MHC axb que recebe timo MHC a responde a qual MHC?

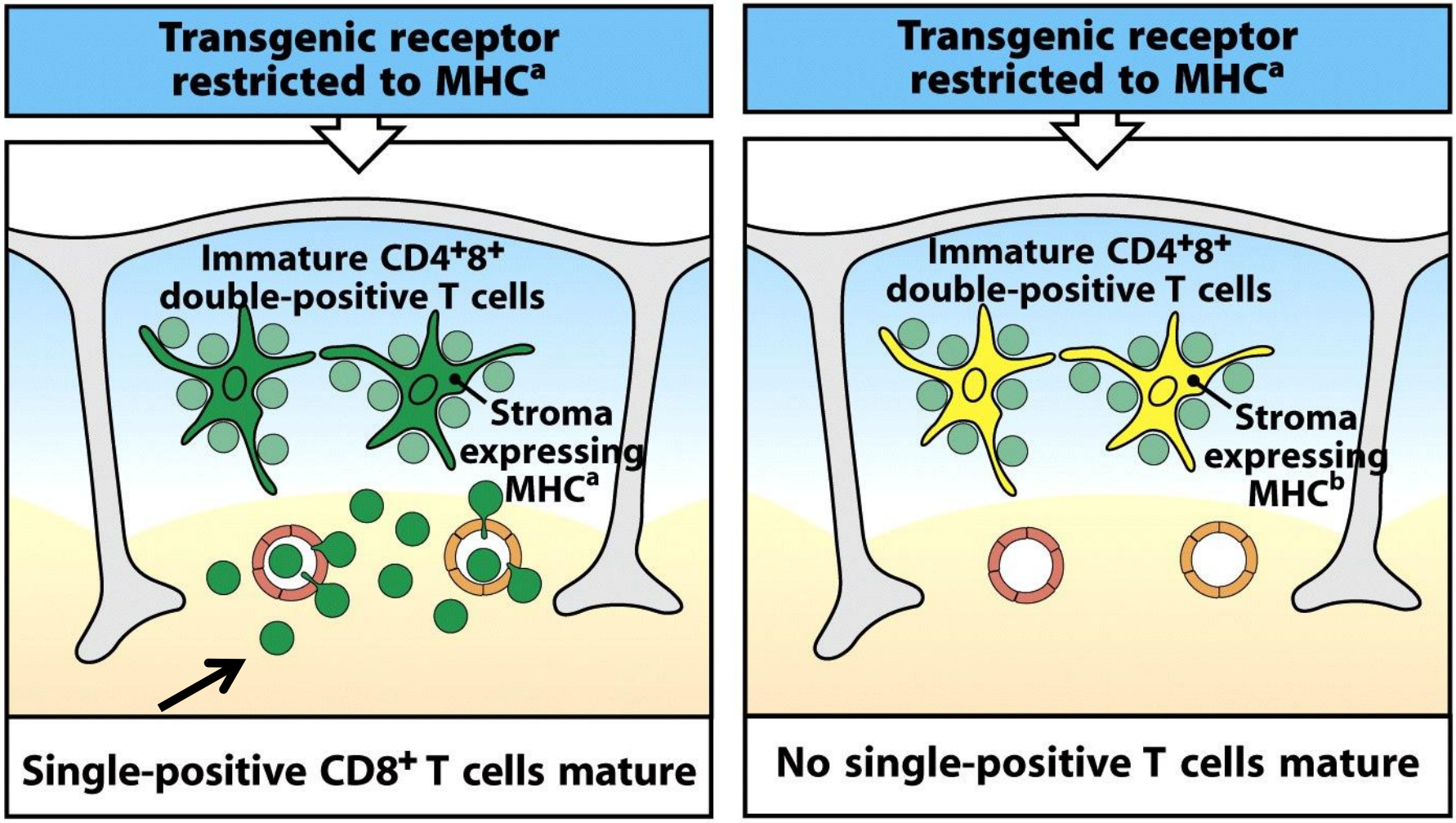


Figure 7-29 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

SELEÇÃO POSITIVA: restrição ao MHC I

Zinkernagel et al, 1978. Cytotoxic T cells learn specificity for self H2 during differentiation in the thymus. Nature

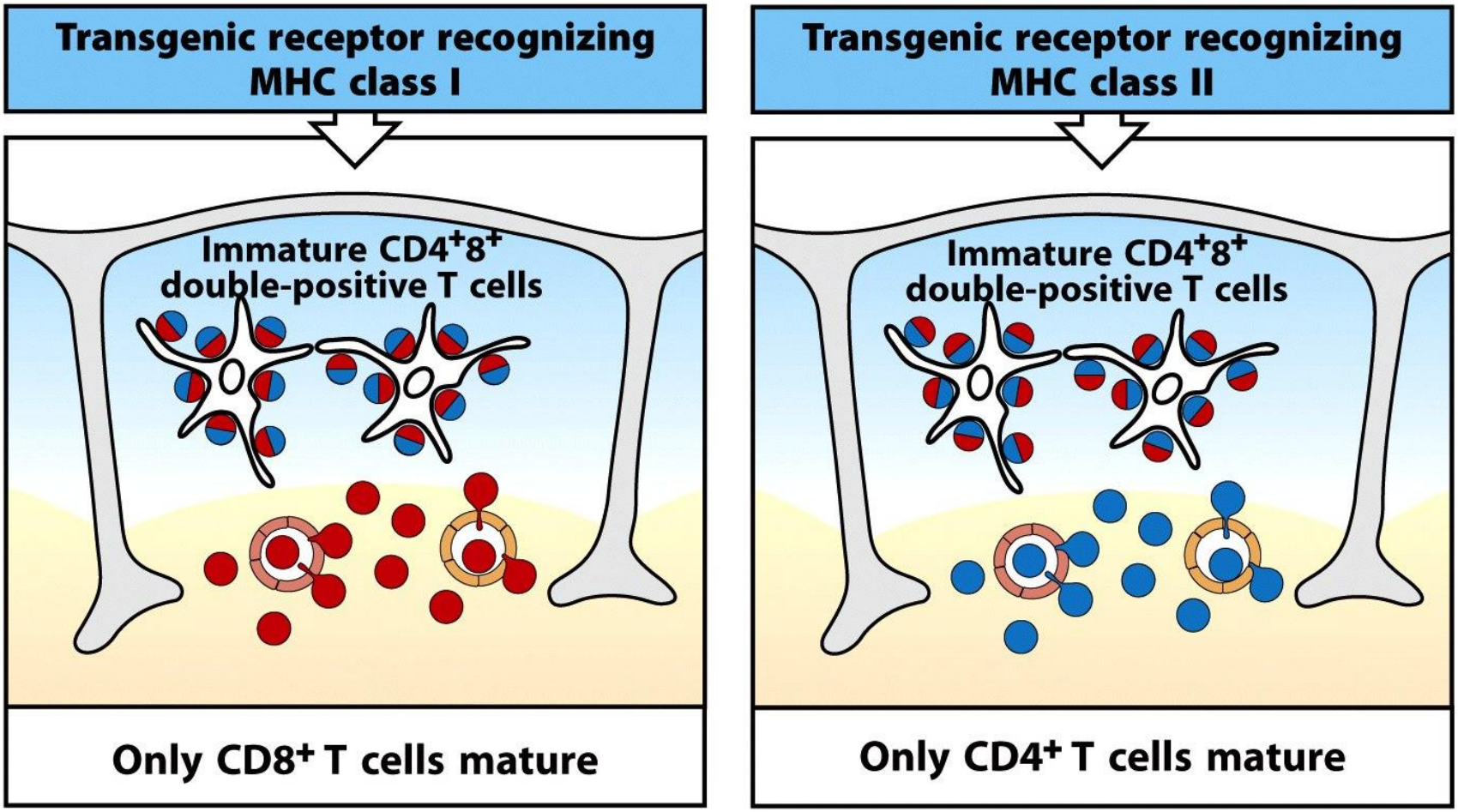


Figure 7-30 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

TCR específico para MHC I ou II determina manutenção de CD8 ou CD4

10-30% TCR reconhecem MHC-peptídio próprios e sofrem seleção positiva

Síndrome do linfócito nu (ID humana): ausência de MHC I ou II

Exp tg no cortex

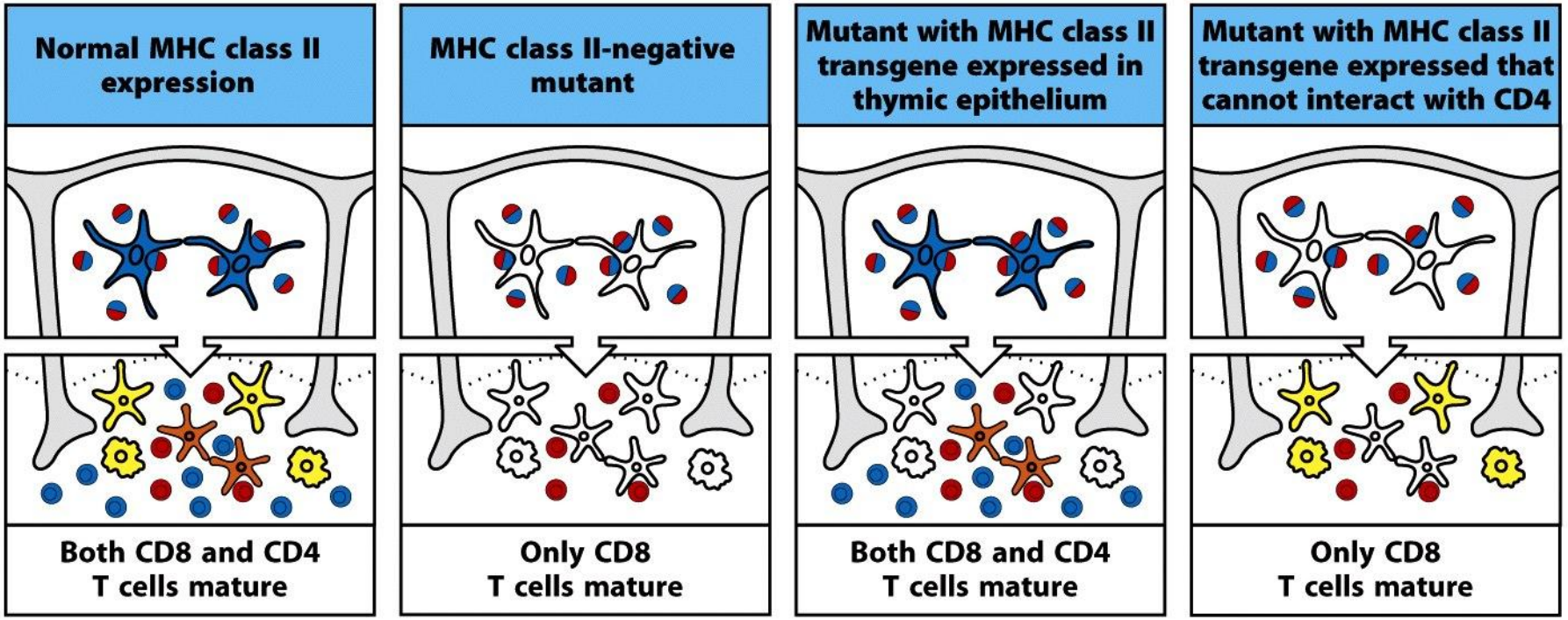


Figure 7-32 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

Céls epiteliais do timo: MHC I e II

MHCs devem interagir com CD4 ou CD8

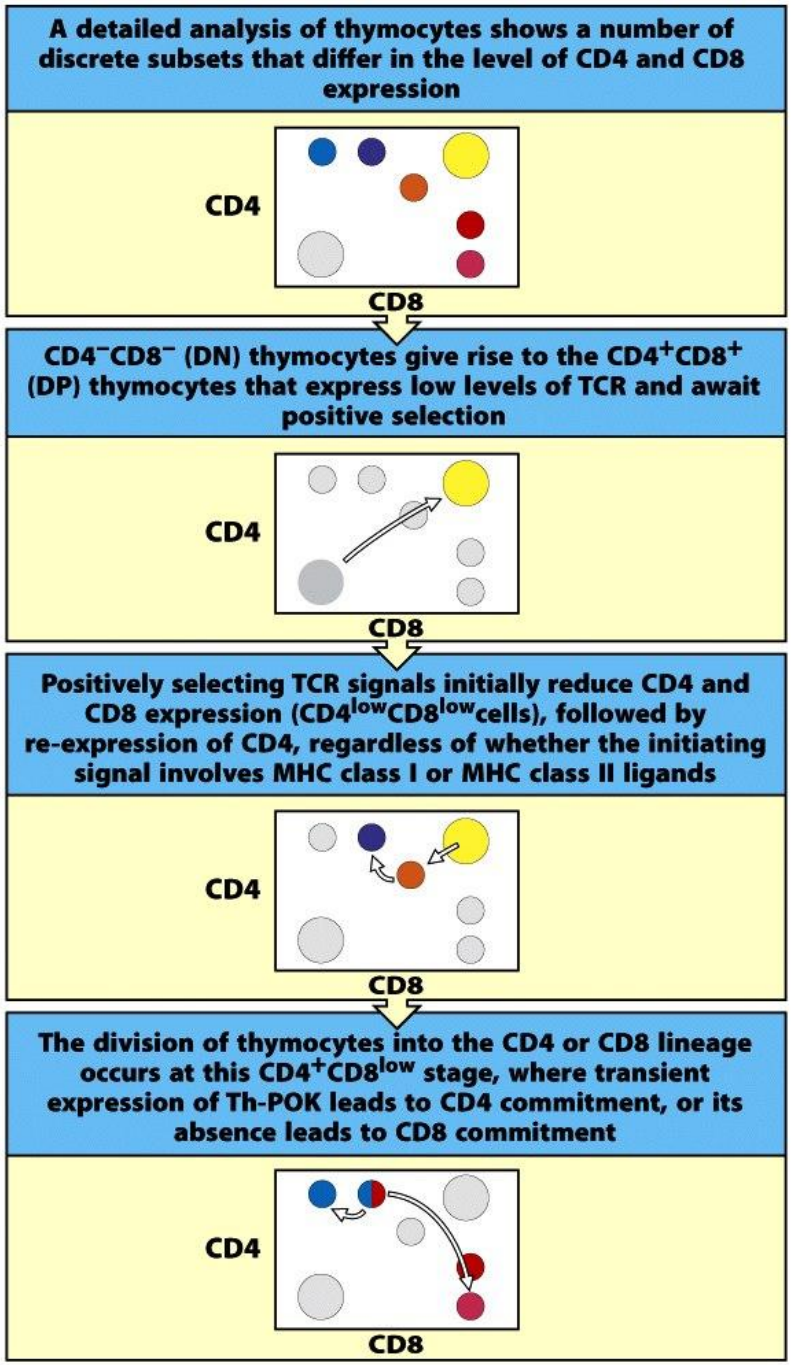


Figure 7-31 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

Sinalização por Lck é mais forte se a seleção é feita em MHC II, e dirige para CD4.
ThPOK é fator de transcrição essencial para direcionamento para CD4 (ThPOK ko só gera células CD8)

Treg CD4CD25: seleção e desenvolvimento pouco conhecidos

SELEÇÃO NEGATIVA

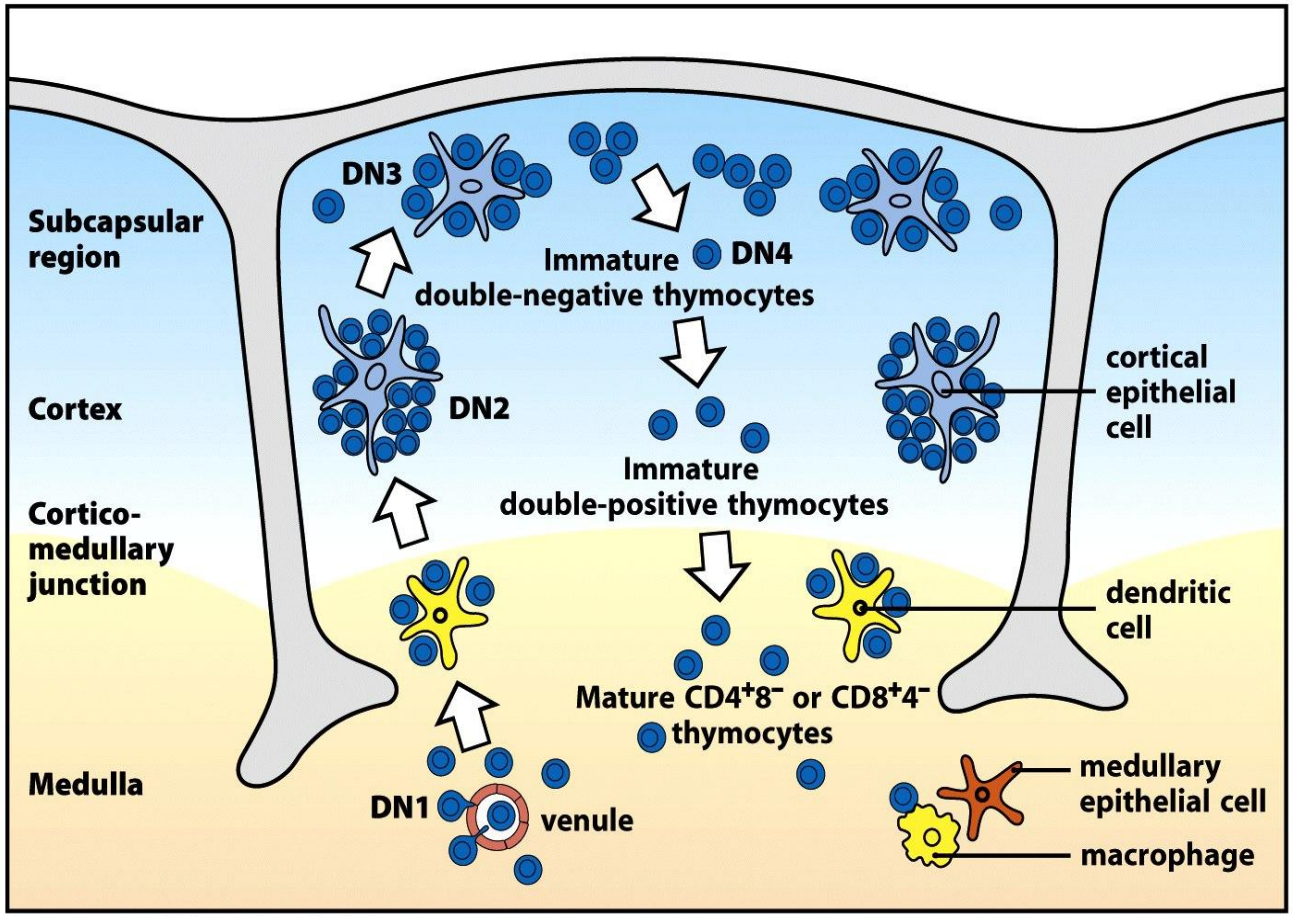


Figure 7-21 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

Córtex:
DPs sob seleção positiva
(céls epiteliais MHC I e II)

Medula:
Seleção negativa
(céls epiteliais e DCs)

Seleção negativa: Reconhecimento leva à apoptose

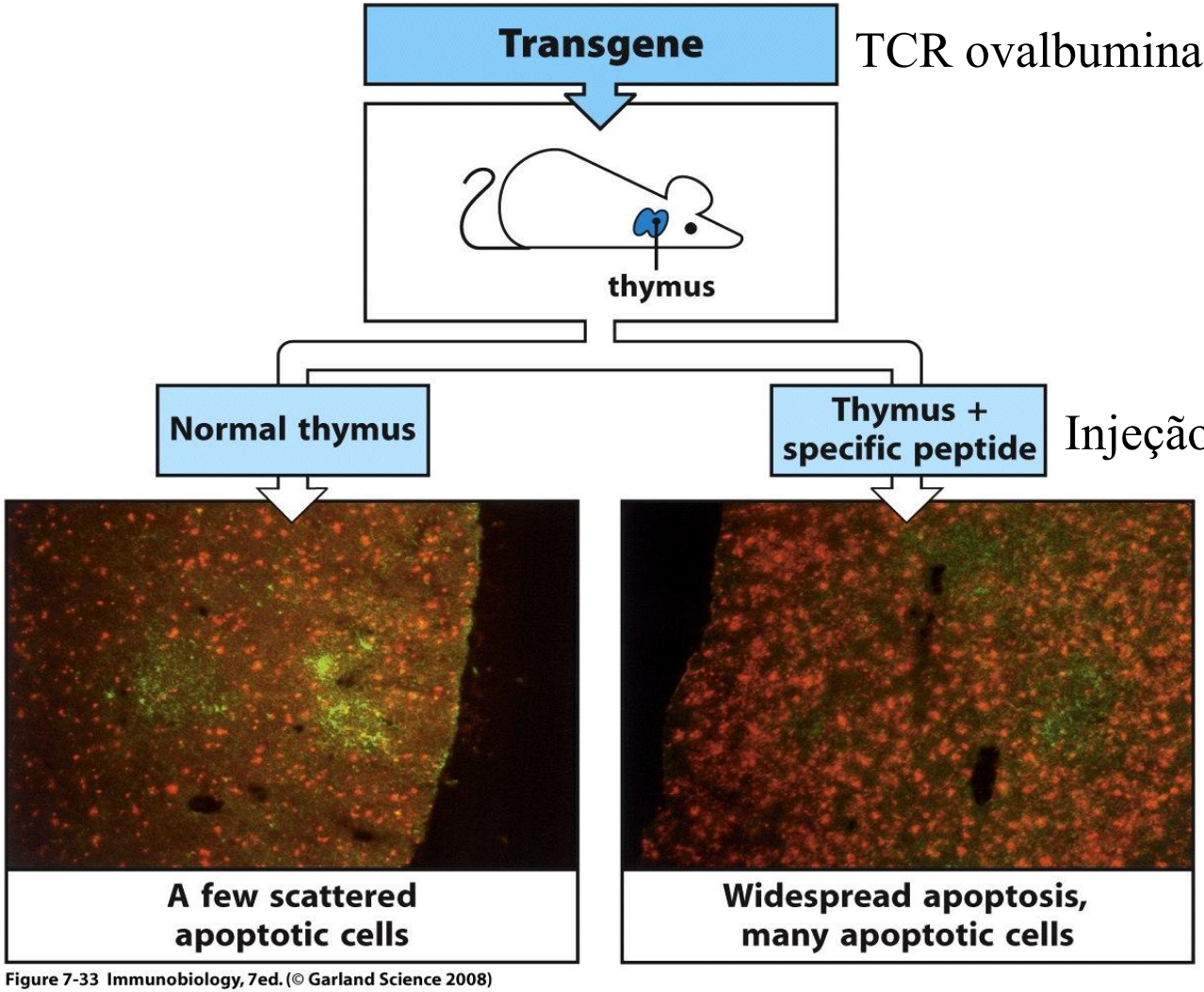
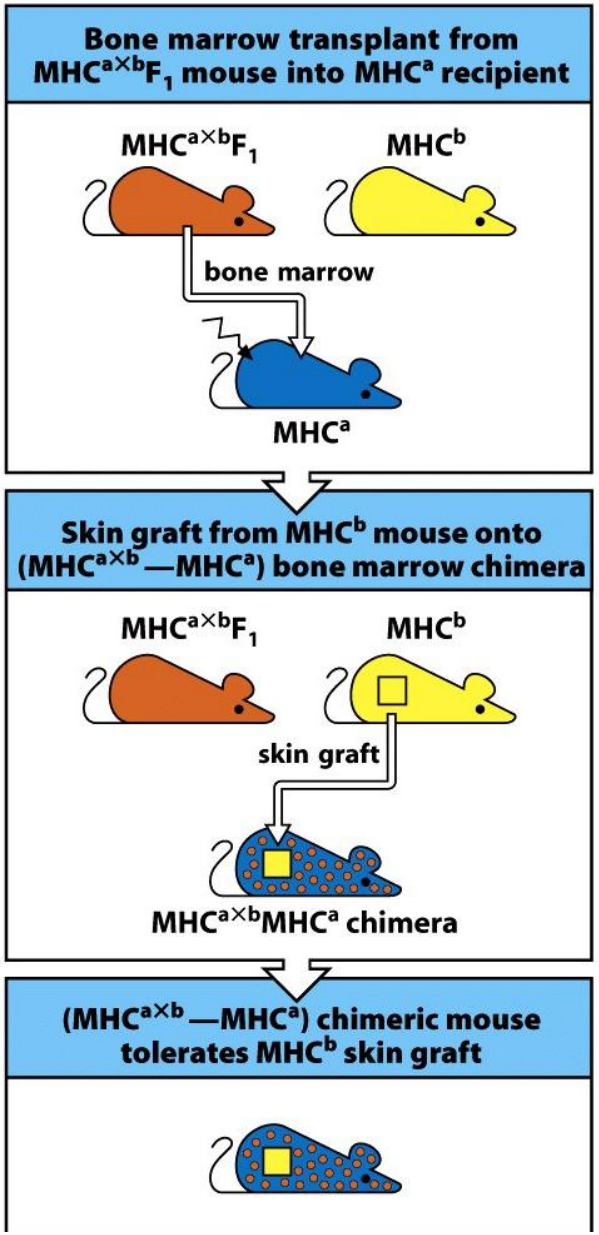


Figure 7-33 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

OBS: “timing” de maturação em camundongo tg pode ser distinto, TCR pode ser mais precoce (sem rearranjo)

Seleção negativa: Importância de DCs e macrófagos (MO)



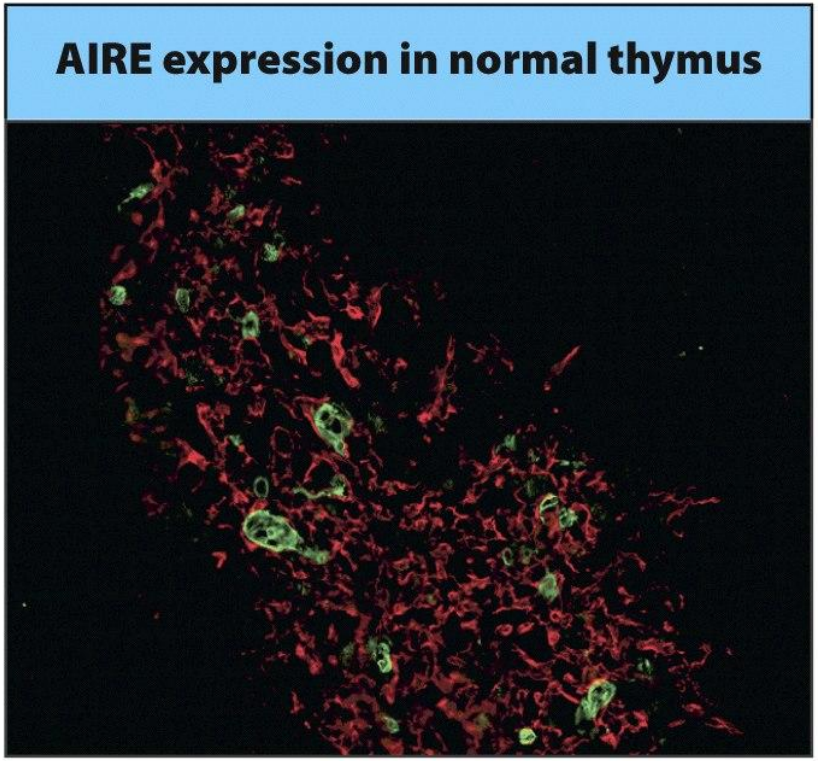
Timo: MHCa
Céls MO: MHC a e b
Deleção de célsT reativas a MHC b por contato com céls medulares MHC axb!

Seleção negativa- principalmente na medula tímica

Para haver morte de células T auto-reativas a antígenos tecido-específicos, é necessário que elas encontrem o complexo MHC-peptídio específico na medula do timo

Como isso é possível?

AIRE (regulador autoimune): fator de transcrição expresso em células da medula tímica, induzido por LTα



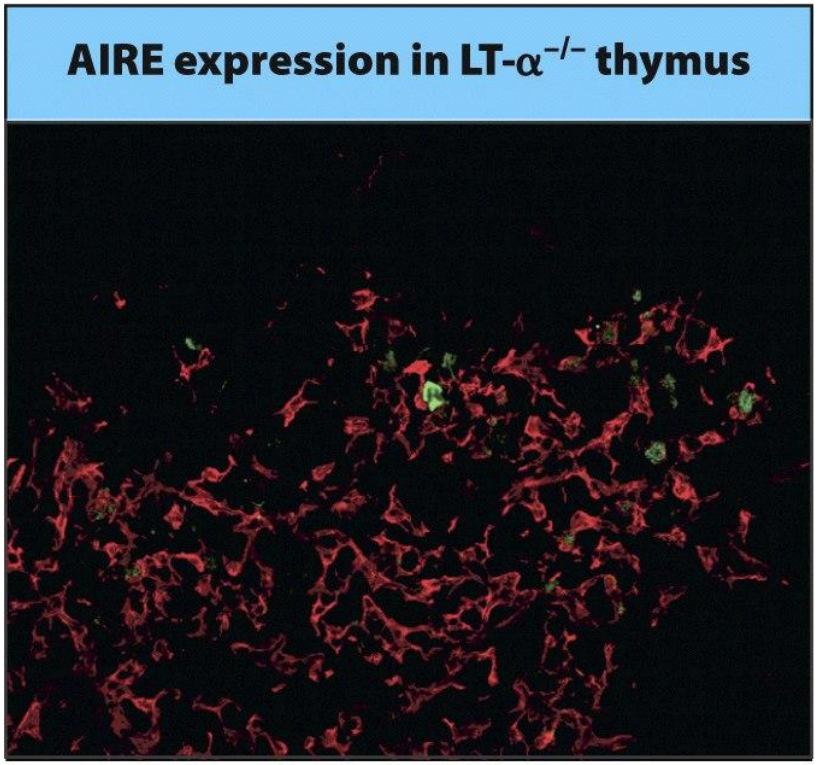


Figure 7-34 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

Verde: AIRE

vermelho: medula tímica

O fator de transcrição AIRE (*autoimune regulated gene*) induz expressão de proteínas de tecidos periféricos **nas céls medulares do timo**

Table 1. Summary of the cell type–specific pattern of promiscuous gene expression

	SAP	CRP	Complement C5	α-fetoprotein	Albumin	Haptoglobin	α1-antitrypsin	PLP	MOG	S100β	GAD67[a]	GAD65[a]	Somatostatin	Trypsin2	Elastase	Insulin[a]	Tyrosinase	Gp100	P1A	Thyroglobulin	Lactalbumin	α1-crystallin	Retinal S antigen	NAChRα1	IFABP	Amylase1
cTECs	–	–/+	+	–	–	–	–	+	–	–	–	–	–/+	–/+	+	–	–	+	–/+	+	–/+	+	+	–	–/+	+
mTECs	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
DCs	–	–	+	–	–	–	–	–/+	–	+	–	–	–/+	–	–/+	–	–	+	–/+	–	–	+	–	–	–	–
Macrophages	–	–	–/+	–	–	–	–	–/+	–	+	–	–	–	–	+	–	–	+	–	–	–/+	–/+	+	–	–	–/+

Jens Derbinski, Antje Schulte, Bruno Kyewski and Ludger Klein*

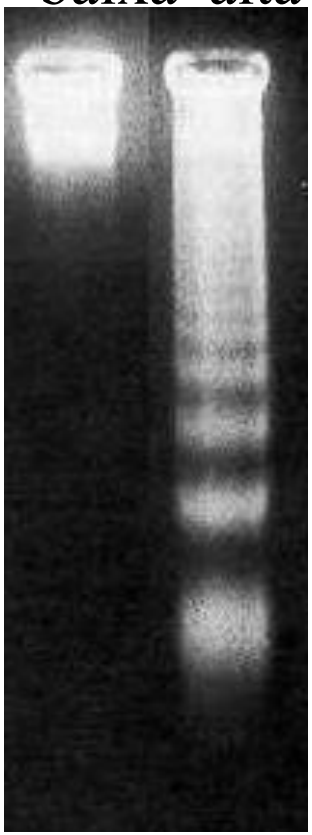
Published online: 15 October 2001, DOI: 10.1038/ni723

Mutações em AIRE =síndrome APECED
(*Autoimmune poliendocrinopathy candidiasis ectodermal distrofy*)

Seleção negativa x afinidade

DNA extraído de linfócitos $CD4^+$ do timo que entraram em contato com MHC-peptídeos de diferentes afinidades

baixa alta



Fragmentação de DNA=morte por apoptose decorrente da seleção negativa das células auto-reativas

Afinidade x avidez

A afinidade/avidez dos TCRs pelos complexos peptídeo-MHC (próprios) influencia a seleção tímica

Os timócitos que possuem TCRs que se ligam com alta afinidade/avidez aos complexos MHC-peptídeos das células apresentadoras são negativamente selecionados

Afinidade = intensidade de ligação de uma molécula (anticorpo ou TCR) com o seu ligante (antígeno ou MHC-peptídeo).

Avidez = soma das interações entre moléculas (o conjunto de TCRs de uma célula e o conjunto de MHC-peptídeos de outra célula).

A avidez depende da afinidade e da valência das interações

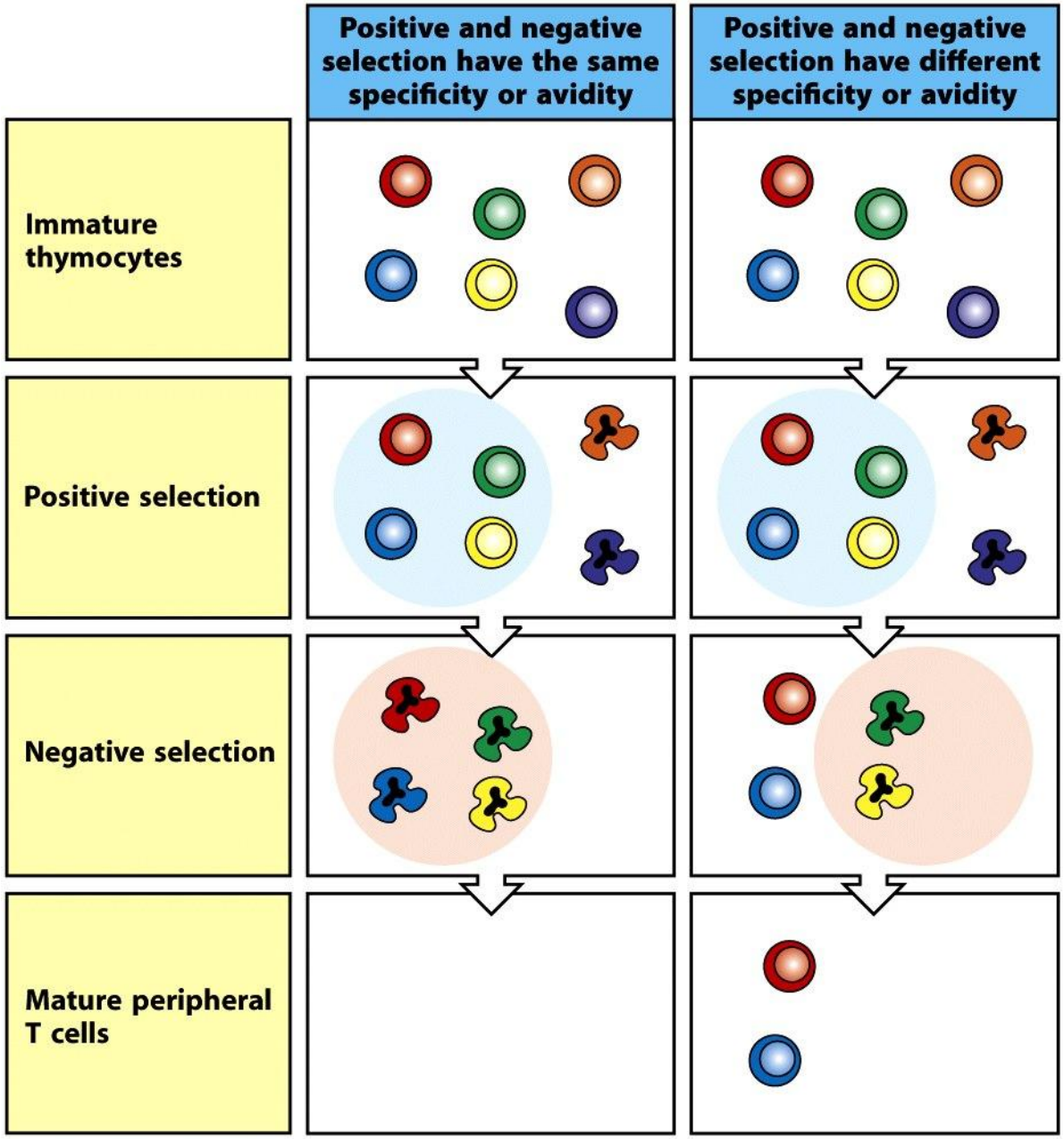
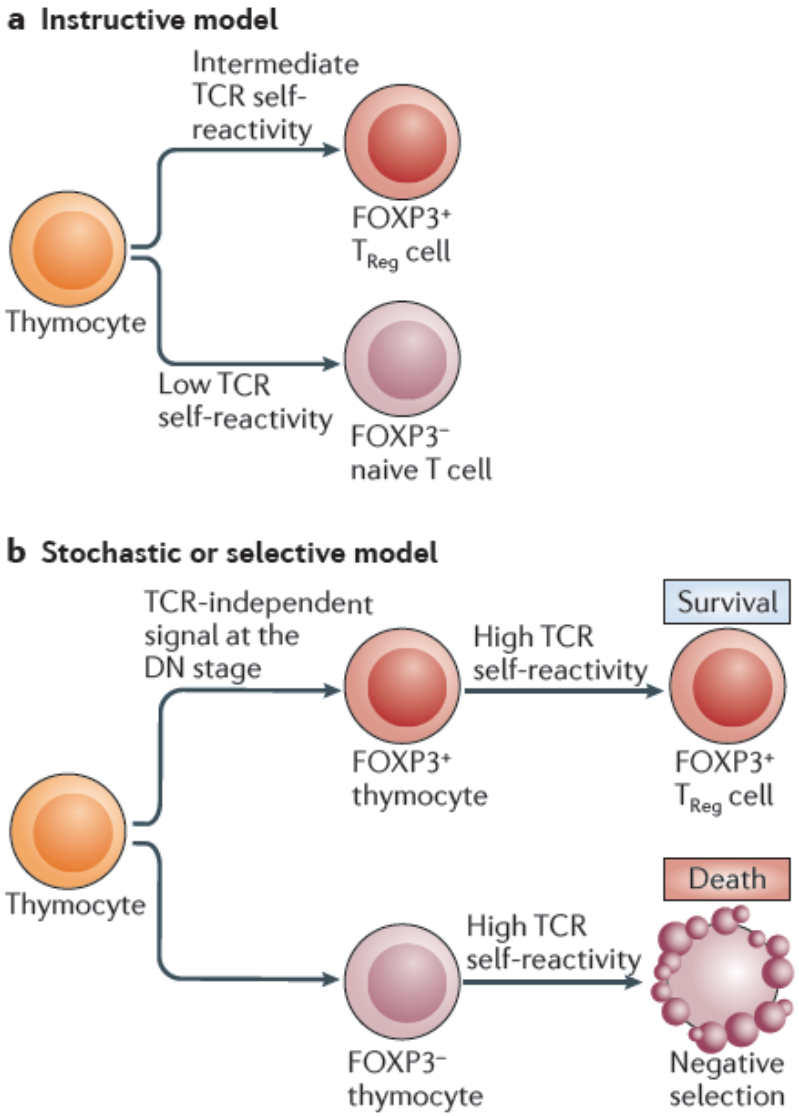


Figure 7-36 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

Seleção tímica de Tregs naturais CD4CD25

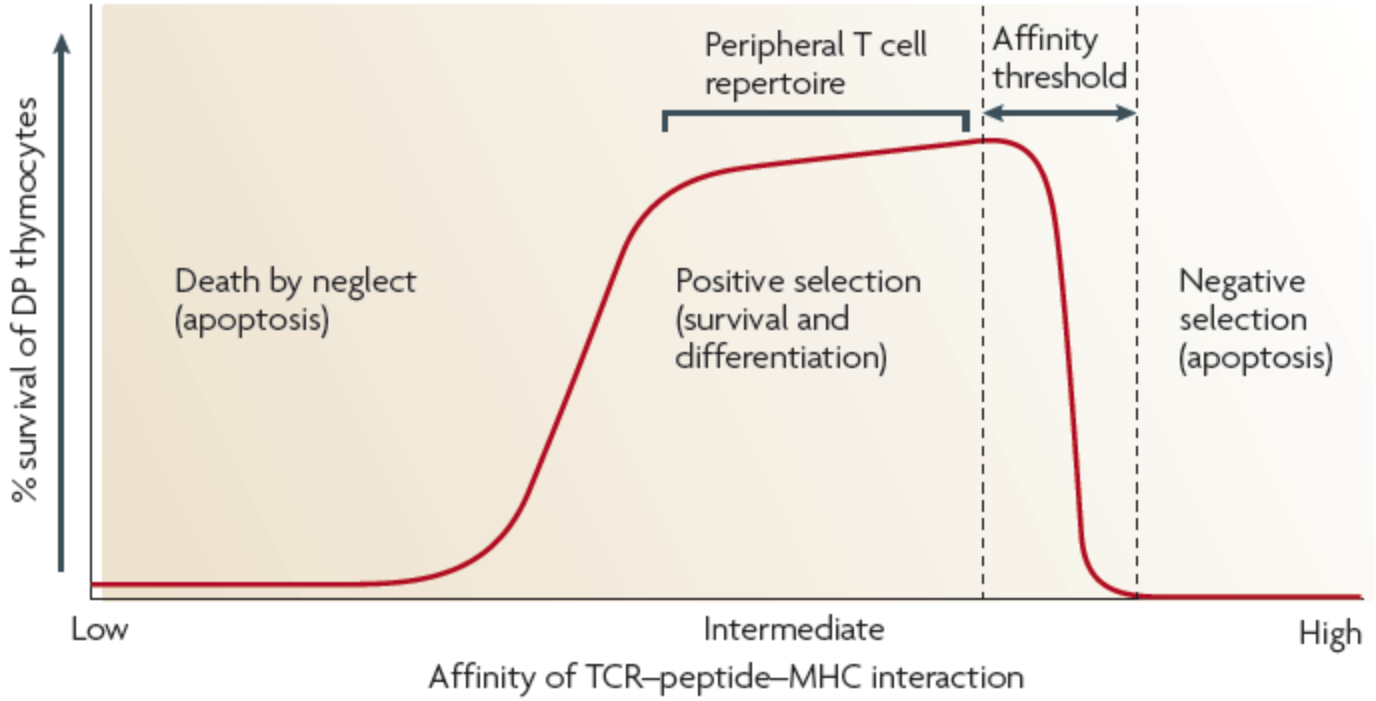


Chyi-Song Hsieh, et al., Nature Rev Immunol
VOLUME 12 | MARCH 2012 | **157**

The thymus selects the useful, neglects the useless and destroys the harmful.

von Boehmer H, Teh HS, Kisielow P. 1989

Resultado final das seleções tímicas



Ludger Klein et al., 2009. Antigen presentation in the thymus for positive selection and central tolerance induction. *Nature Rev Immunol 9.*

Transplante de timo trata crianças com imunodeficiência severa- Agencia FAPESP, 9/4/13

Síndrome diGeorge

Deleções no cromossomo 22q11
Defeitos cardíacos, faciais, endócrinos e imunes
Ausência de timo

Segundo a pediatra Mary Louise Markert, que coordena a equipe médica responsável pelo transplante na Duke University, o procedimento é indicado para os casos mais severos da síndrome de DiGeorge, nos quais o bebê nasce sem o timo.

"Por meio de um teste sanguíneo é possível verificar se há células T circulantes e se elas expressam a proteína CD45RA – um indicador de que aquele linfócito passou pelo amadurecimento no timo. Em um bebê saudável, 70% das células T devem expressar esse marcador. Quando o exame indica 0% ou 1%, há algo muito errado com o timo.
Quando um cirurgião cardíaco opera um bebê com cardiopatia congênita, precisa muitas vezes remover uma parte do timo. As células são cultivadas em laboratório e cortadas em fatias bem finas. Após duas ou três semanas, essas fatias são implantadas no músculo da coxa da criança receptora. Elas passam a crescer na perna e os glóbulos brancos imaturos produzidos na medula óssea começam a se dirigir ao local para receber o treinamento. Quando tudo dá certo, quatro meses após o transplante as células T maduras já podem ser detectadas na corrente sanguínea."

A equipe realizou o procedimento em 64 crianças com a forma completa de DiGeorge e em dois portadores de uma mutação no gene Foxn1 – caracterizada pela ausência de timo e de cabelo.
Sobreviveram 45 portadores da síndrome DiGeorge e os dois portadores da mutação Foxn1 operados. O tempo de sobrevida pós-transplante varia entre 2 meses e 19 anos, com média de 7,2 anos.