ATIVAÇÃO DE CÉLULAS T

Célula T

1 semana no timo- células T virgens
(1-2 x 10^6 por dia em camundongo)

morte

Ativação ou "priming":
encontro inicial com MHC-peptídeo nos linfonodos

↓

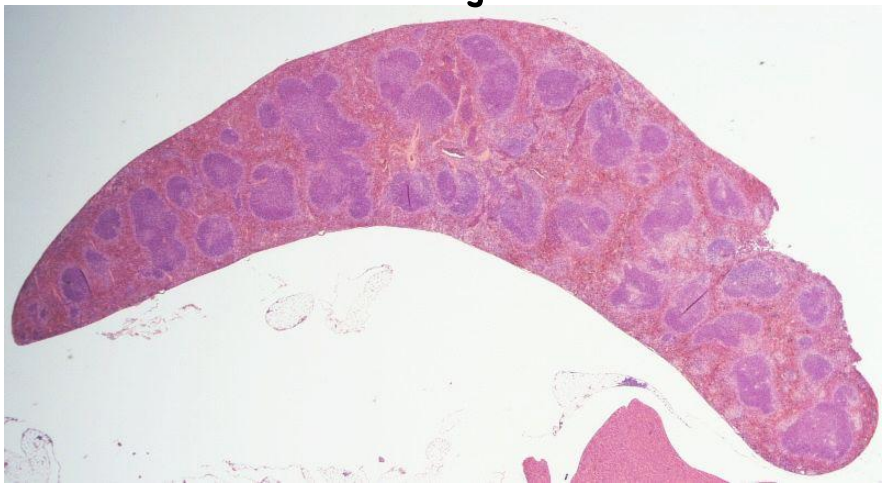
Expansão clonal- células efetoras
(4-5 dias)

↓

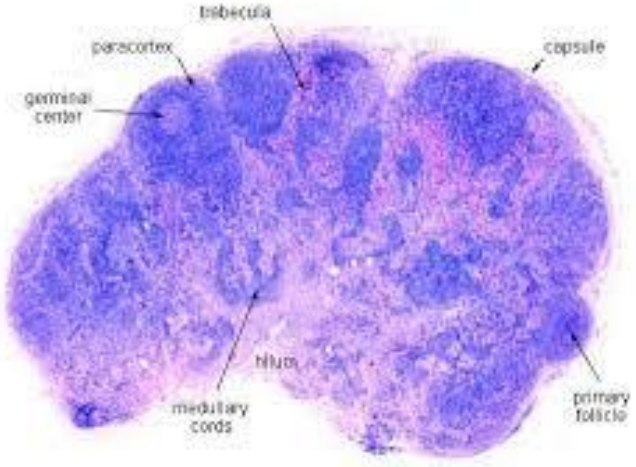
Vida longa (anos)

Linfócitos T virgens saem do timo e circulam pelos vasos sanguíneos e linfáticos, passando por órgãos linfóides secundários

Baço



Linfonodo



Placa de Peyer



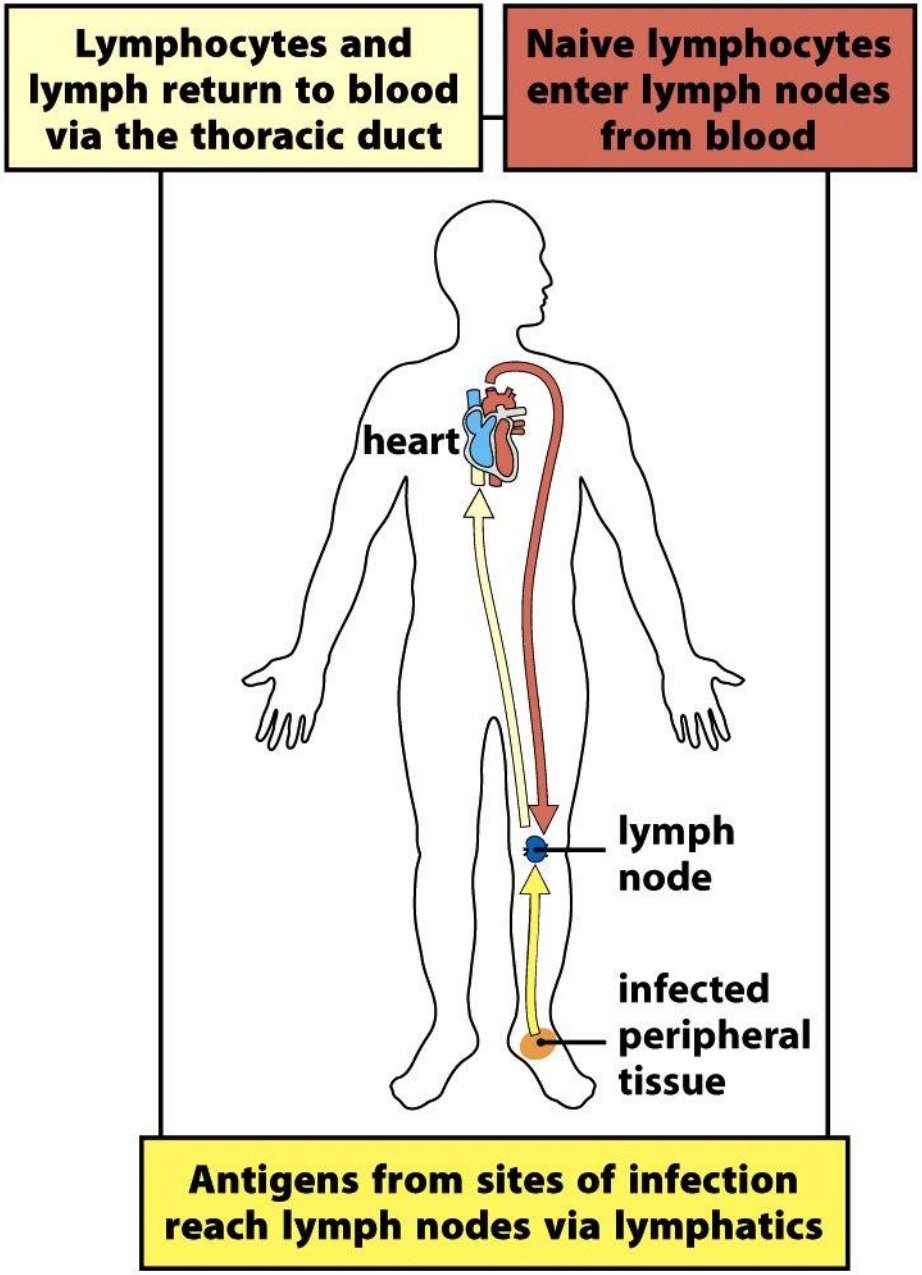
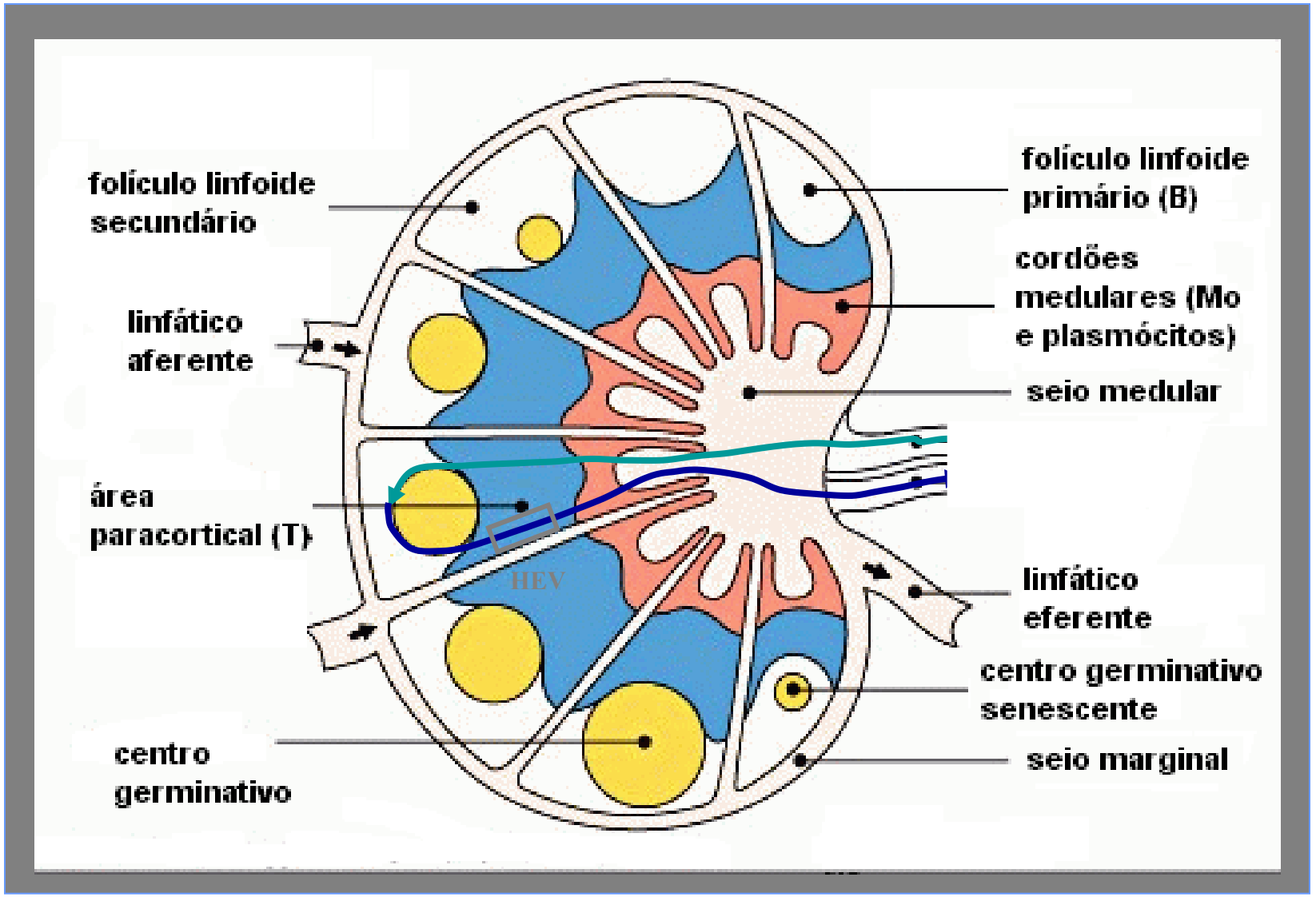


Figure 1-17 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

A ativação dos linfócitos T ocorre apenas nos órgãos linfóides secundários



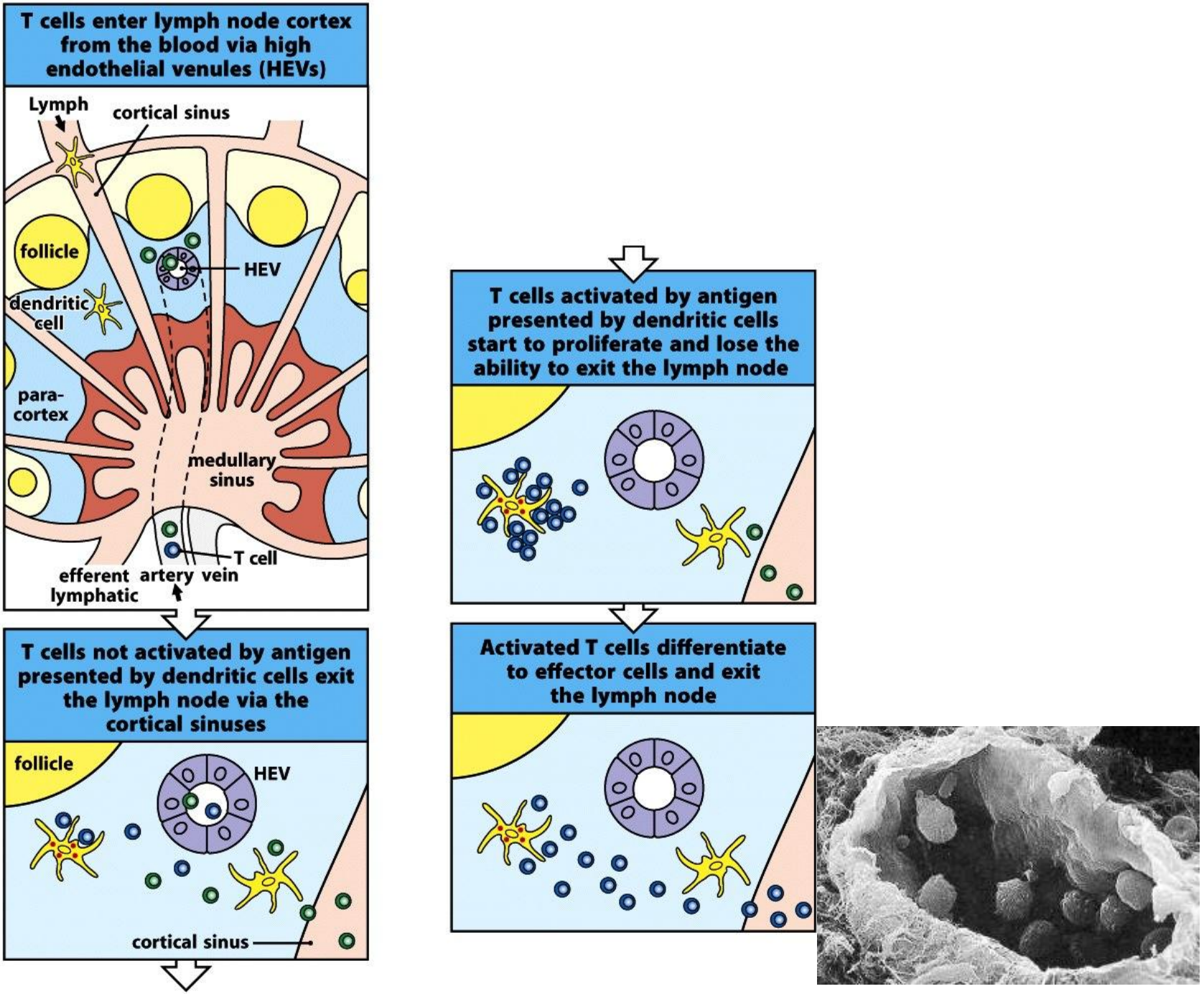
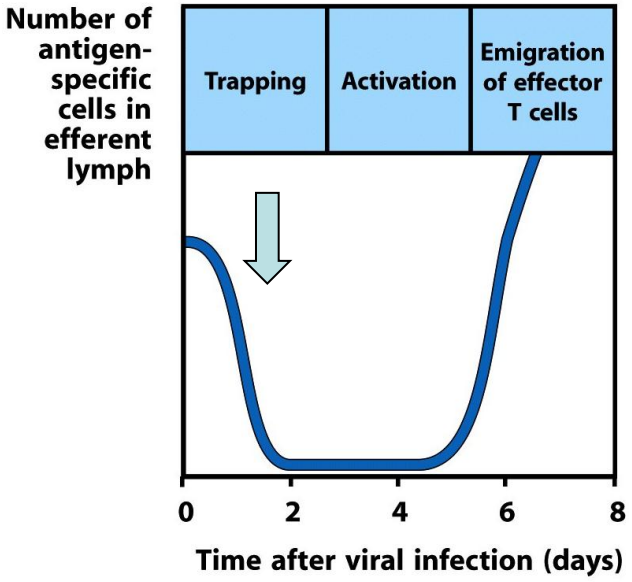


Figure 8-2 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

Célula T

Contato com milhares de DCs diariamente nos linfonodos

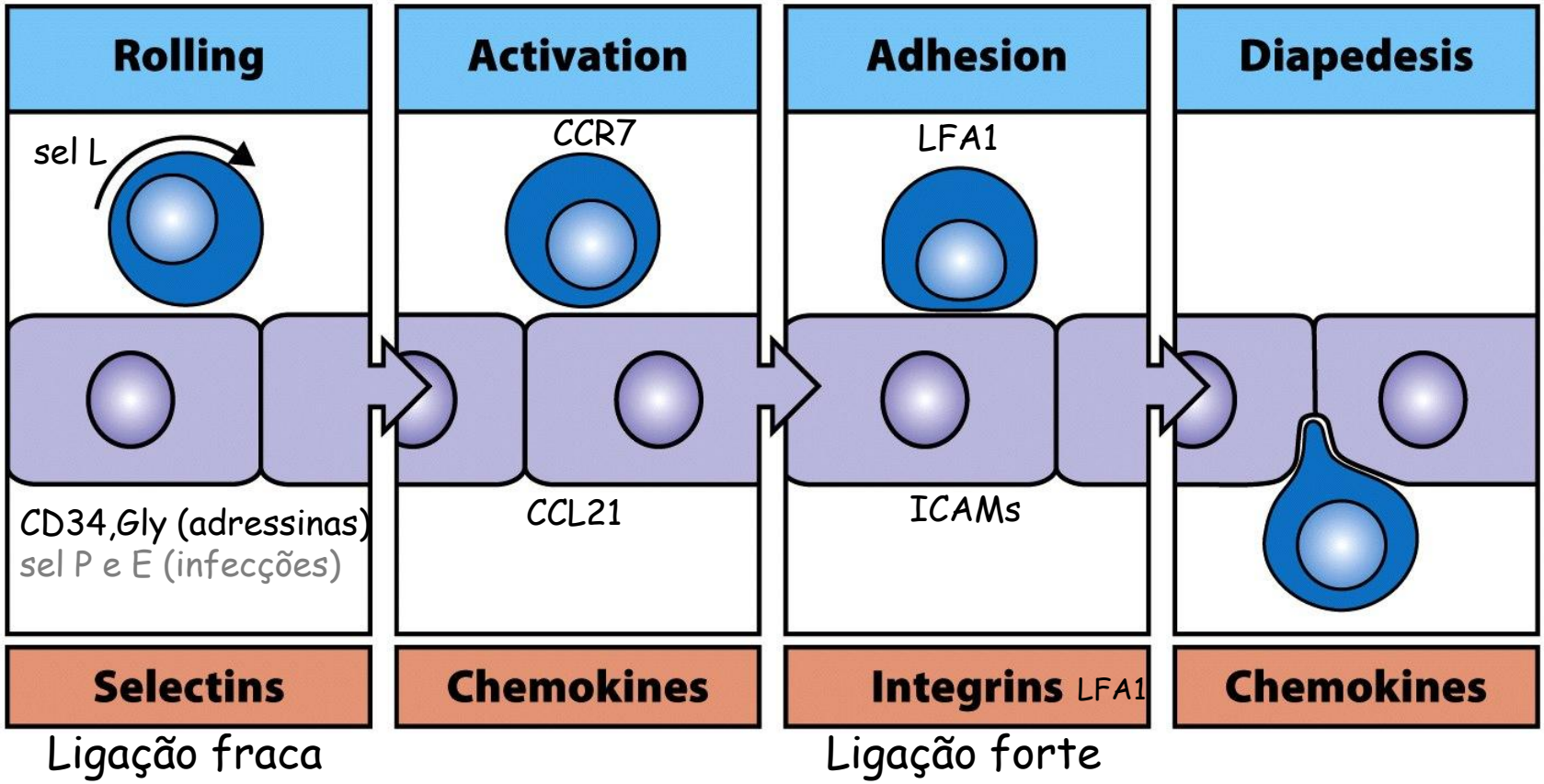
Seleção eficaz de célula(s) específicas para um antígeno



igure 8-3 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

Entrada das células T nos linfonodos

CélT virgem com CCR7 atraída por CCL21 (HEV e estroma linfonodo)



LFA1: célT, macrófagos, neutrófilos (infecção)

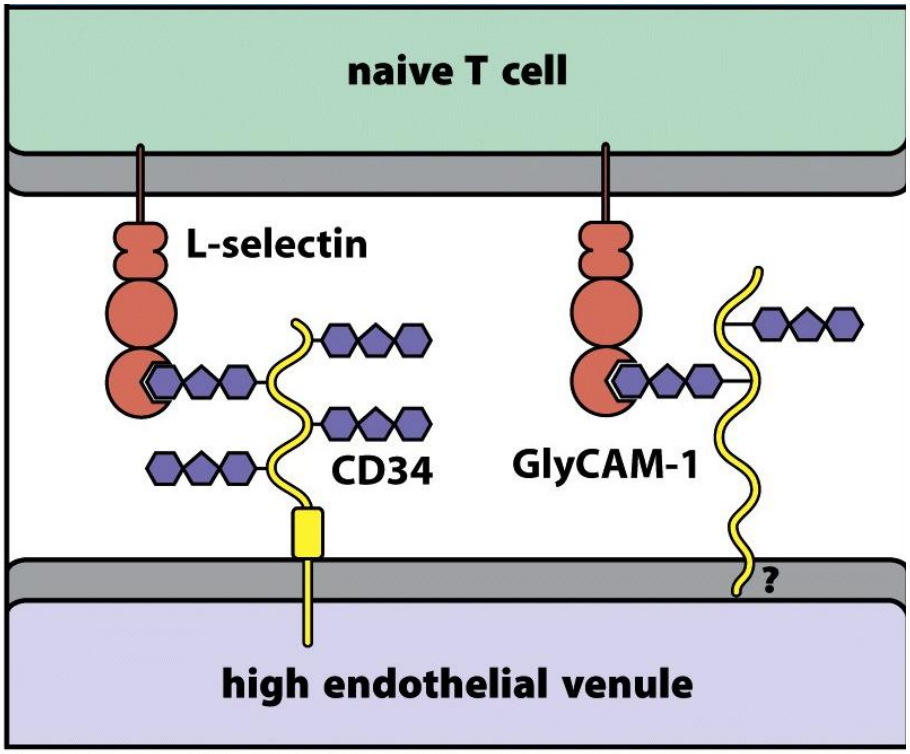


Figure 8-5 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

adressinas

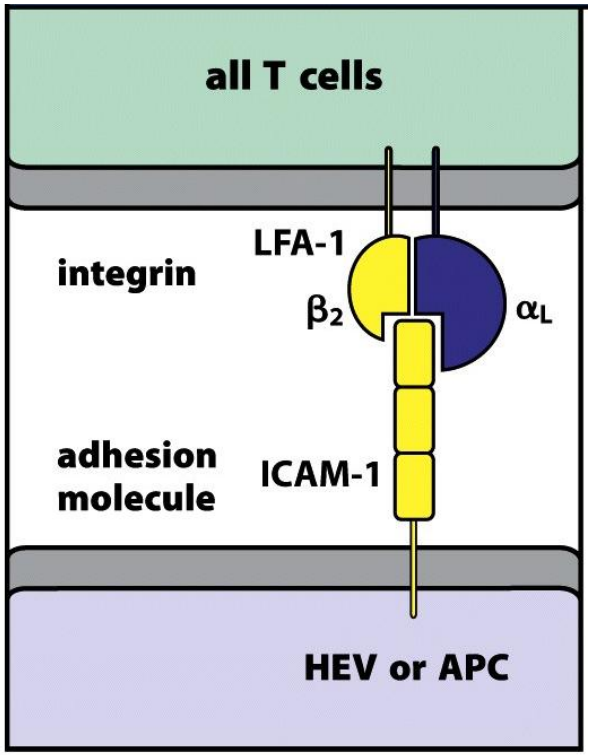


Figure 8-6 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

Molécula de adesão Igs

Adesão e entrada de célT no linfonodo

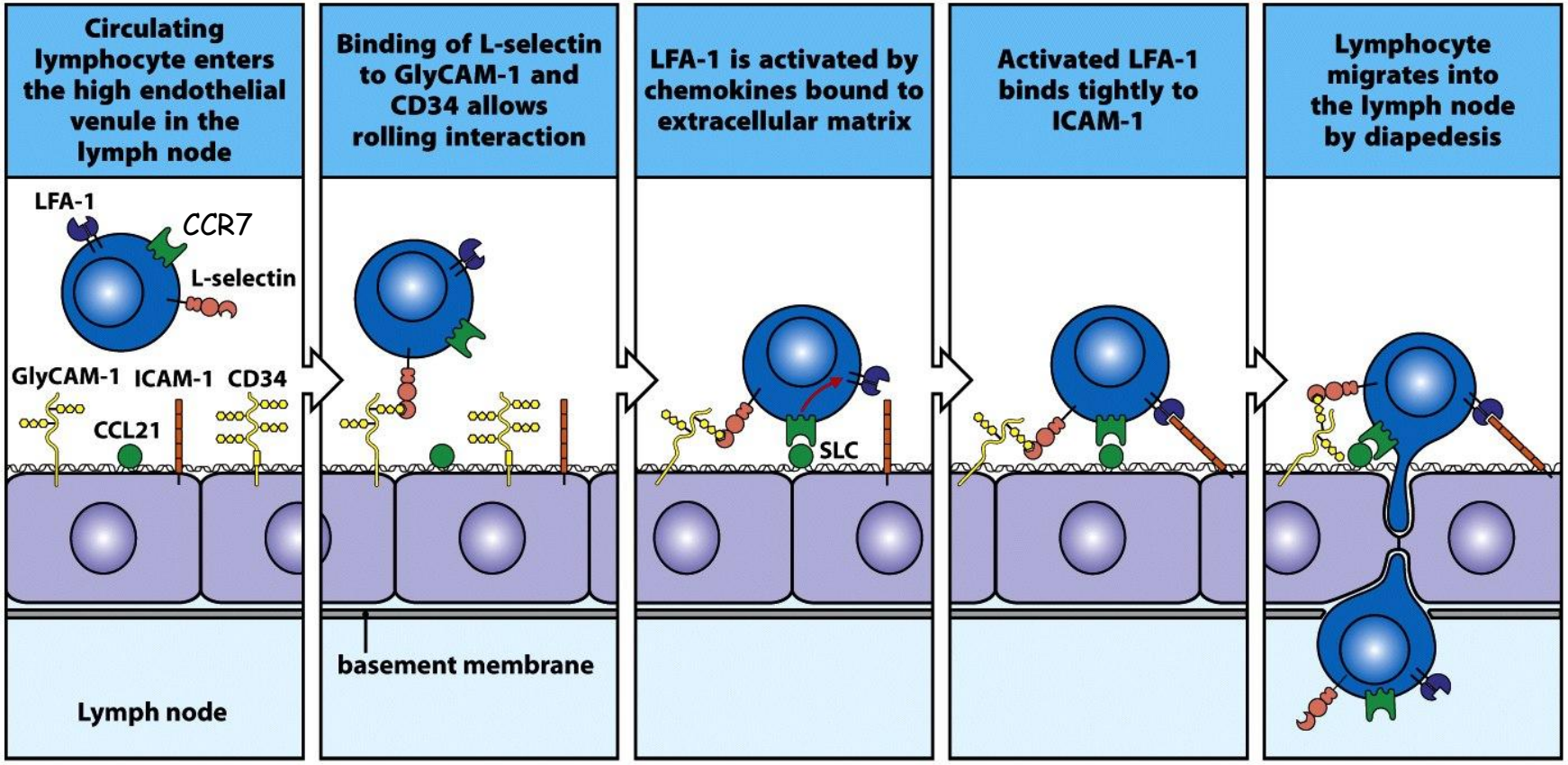
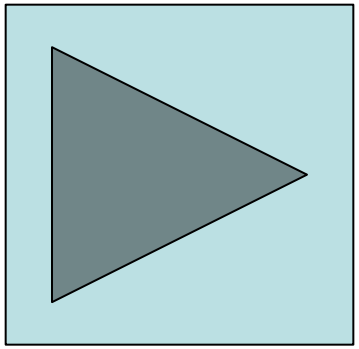


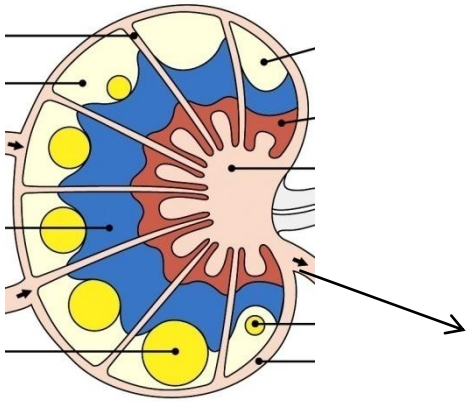
Figure 8-8 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

CCL21 ou CCL19 (MIP3b)

CCL21: LFA1 com mais afinidade por ICAM e mais LFA1 no contato (mobilidade da membrana)



A saída da célT do linfonodo



Pelos vasos eferentes linfáticos

Guiada por gradiente de S1P (esfingosina 1-fosfato): mais alto em linfa e sangue do que em órgãos linfóides

-Cél T naive tem receptor S1P

-Cél ativada em proliferação perde receptor S1P

-Cél ativada após proliferação volta a expressar receptor S1P

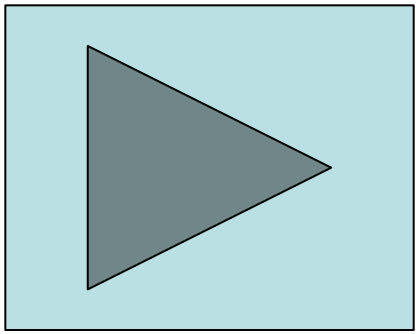
Imunossupressor FTY720: mimetiza S1P, liga receptor e evita saída de célT ativada do linfonodo

Retenção das célsT no linfonodo: encontro de APC com antígeno específico no MHC

Órgãos linfóides são necessários para ativação de cél T virgem, encontro com antígeno na pele não basta
(Camada de pele com patógeno: não houve ativação de célT)

Infecção:
- aprisionamento de antígenos de patógenos por APCs no tecido
-maturação de APCs= expressão de moléculas coestimuladoras

APCs com antígenos vão até órgãos linfóides secundários e lá ativam célulasT



Células apresentadoras de antígeno

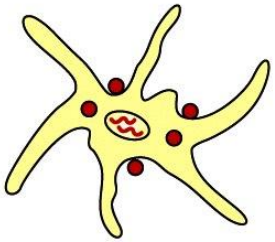
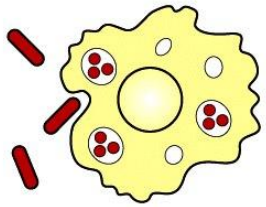
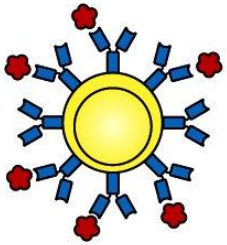
	Dendritic cells	Macrophages	B cells
			
Antigen uptake	+++ Macropinocytosis and phagocytosis by tissue dendritic cells Viral infection	Phagocytosis +++	Antigen-specific receptor (Ig) ++++
MHC II expression	Low on tissue dendritic cells High on dendritic cells in lymphoid tissues	Inducible by bacteria and cytokines – to +++	Constitutive Increases on activation +++ to ++++
Co-stimulator delivery	Constitutive by mature, nonphagocytic lymphoid dendritic cells ++++	Inducible – to +++	Inducible – to +++
Antigen presented	Peptides Viral antigens Allergens	Particulate antigens Intracellular and extracellular pathogens	Soluble antigens Toxins Viruses
Location	Ubiquitous throughout the body	Lymphoid tissue Connective tissue Body cavities	Lymphoid tissue Peripheral blood

Figure 8-16 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

Maior eficiência de ativação (priming) de célsT: DCs

DCs convencionais: participação direta na ativação de célsT virgens

pDCs (plasmocitoides): pouco participantes na ativação de célsT
Produzem IFN em resposta a infecção viral, tem TLR 7 e 9

APCs: DCs convencionais

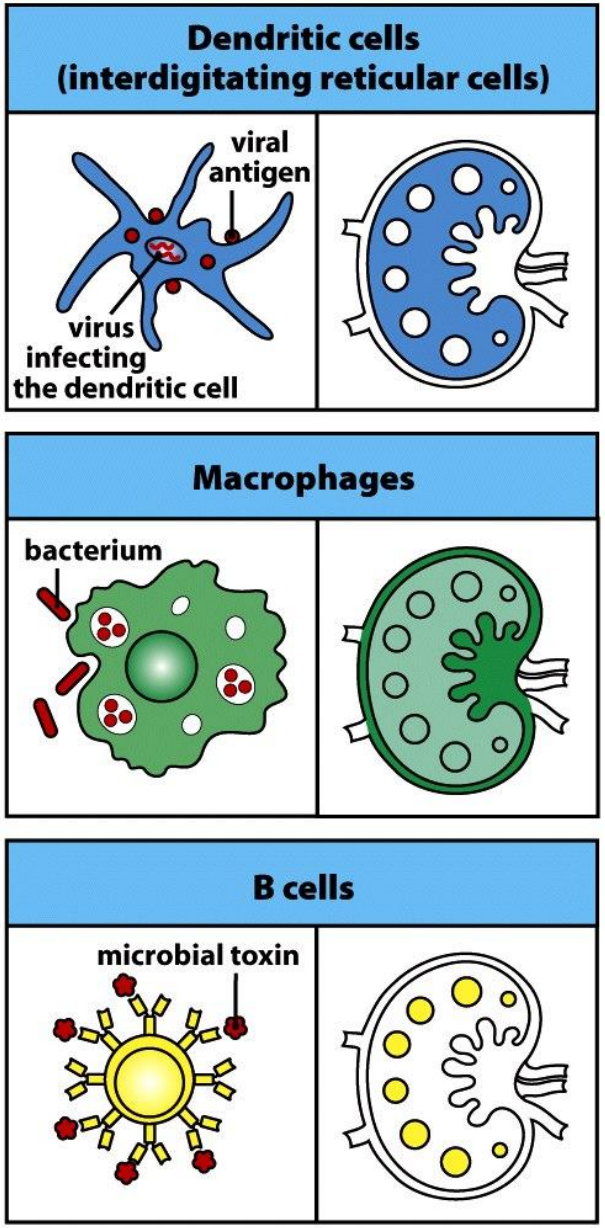


Figure 8-10 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

Captura de antígeno pelas DCs e tipo de cél T ativada

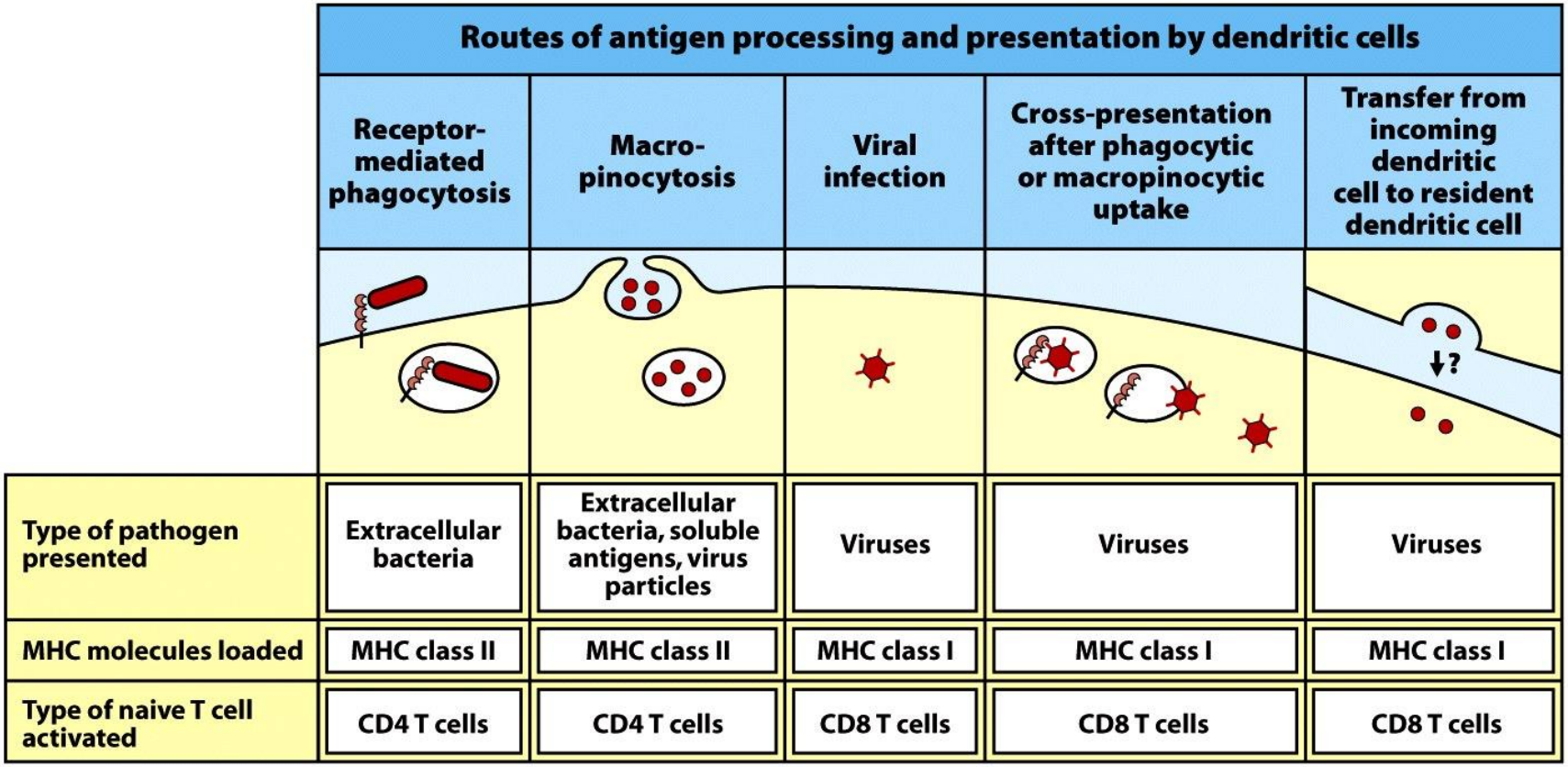
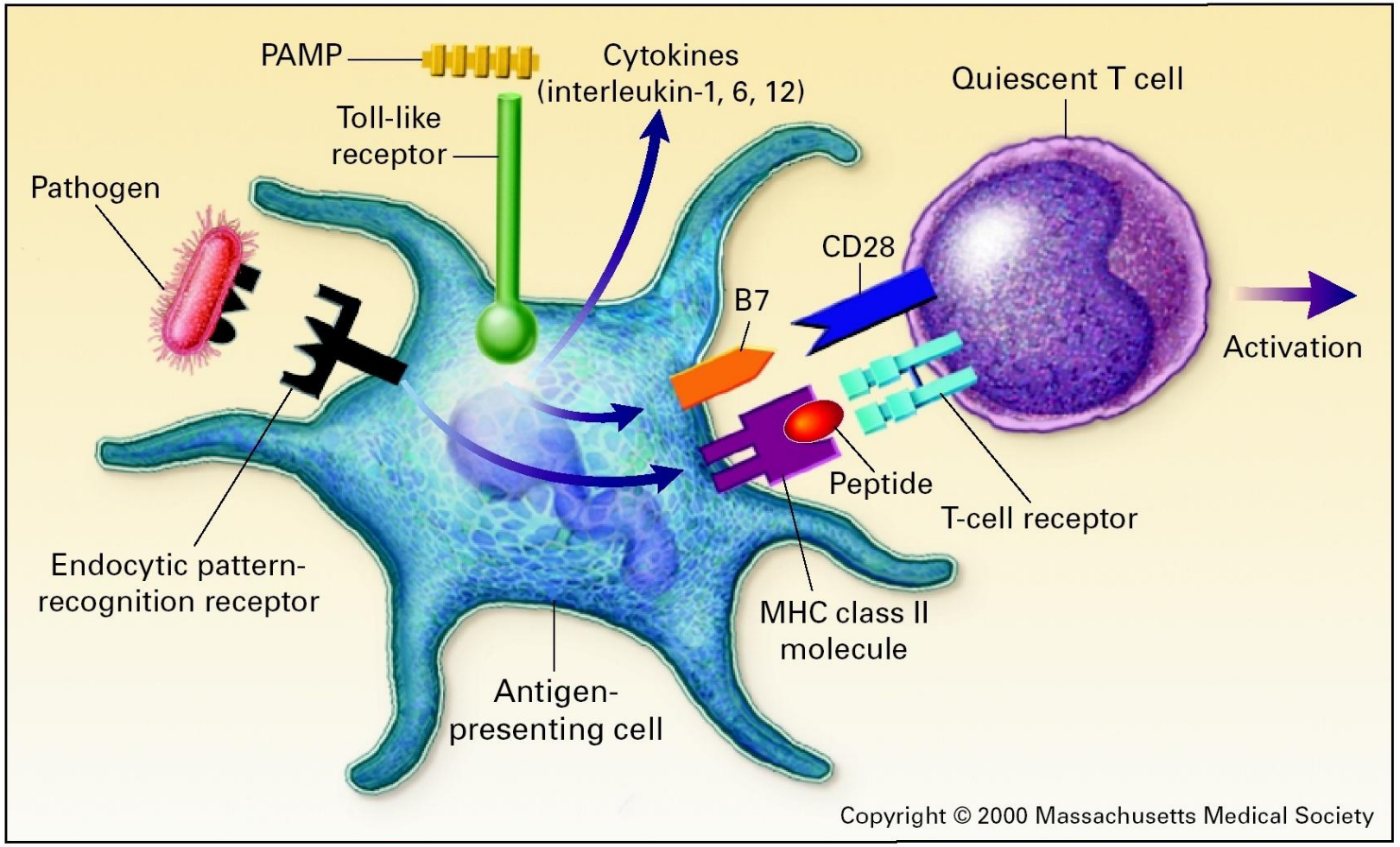


Figure 8-12 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

ex: de cél Langerhans
Para DCs do linfonodo

PAMPs ativam APCs



Medzhitov R, Janeway C Jr. Innate Immunity.
N Engl J Med 2000; 343:338-44.

The New England
Journal of Medicine

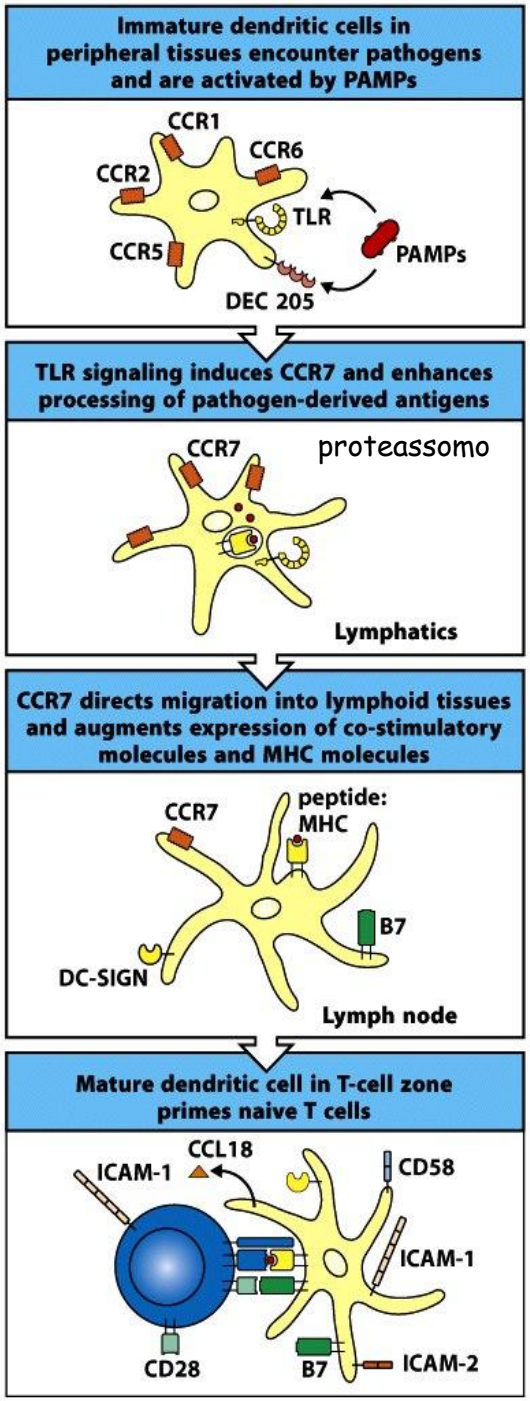


Figure 8-14 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

Patógeno (adjuvante)=maturação DCs
↑ processamento de antígenos
↑ CCR7=migração para linfonodo (CCL21)

↑ Moléculas coestimuladoras B7
↑ MHC I e II
↓ fagocitose

↑ produção CCL18, que atrai célT

Ativação de célsT

Moléculas da superfamília das imunoglobulinas são importantes nas interações dos linfócitos com APCs

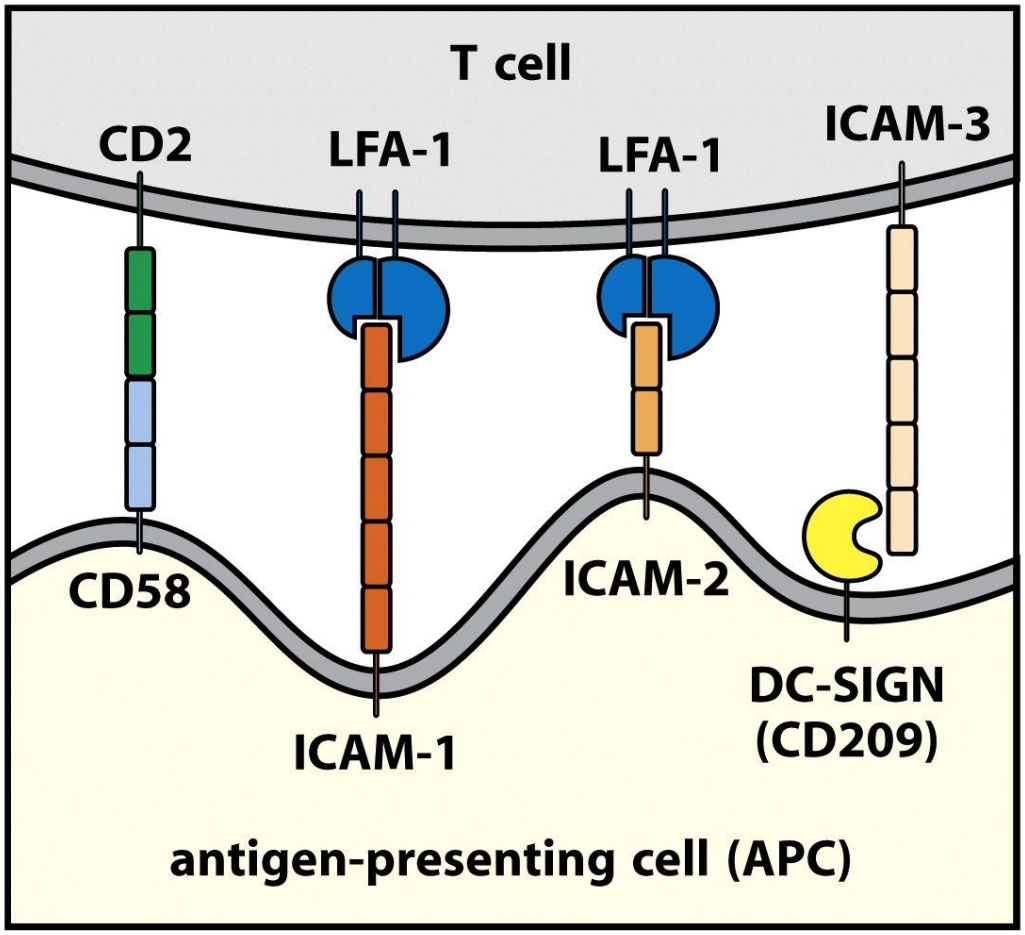


Figure 8-17 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

DCs

Interações fracas entre célsT e APCs são estabilizadas pelo reconhecimento TCR-MHC peptídio

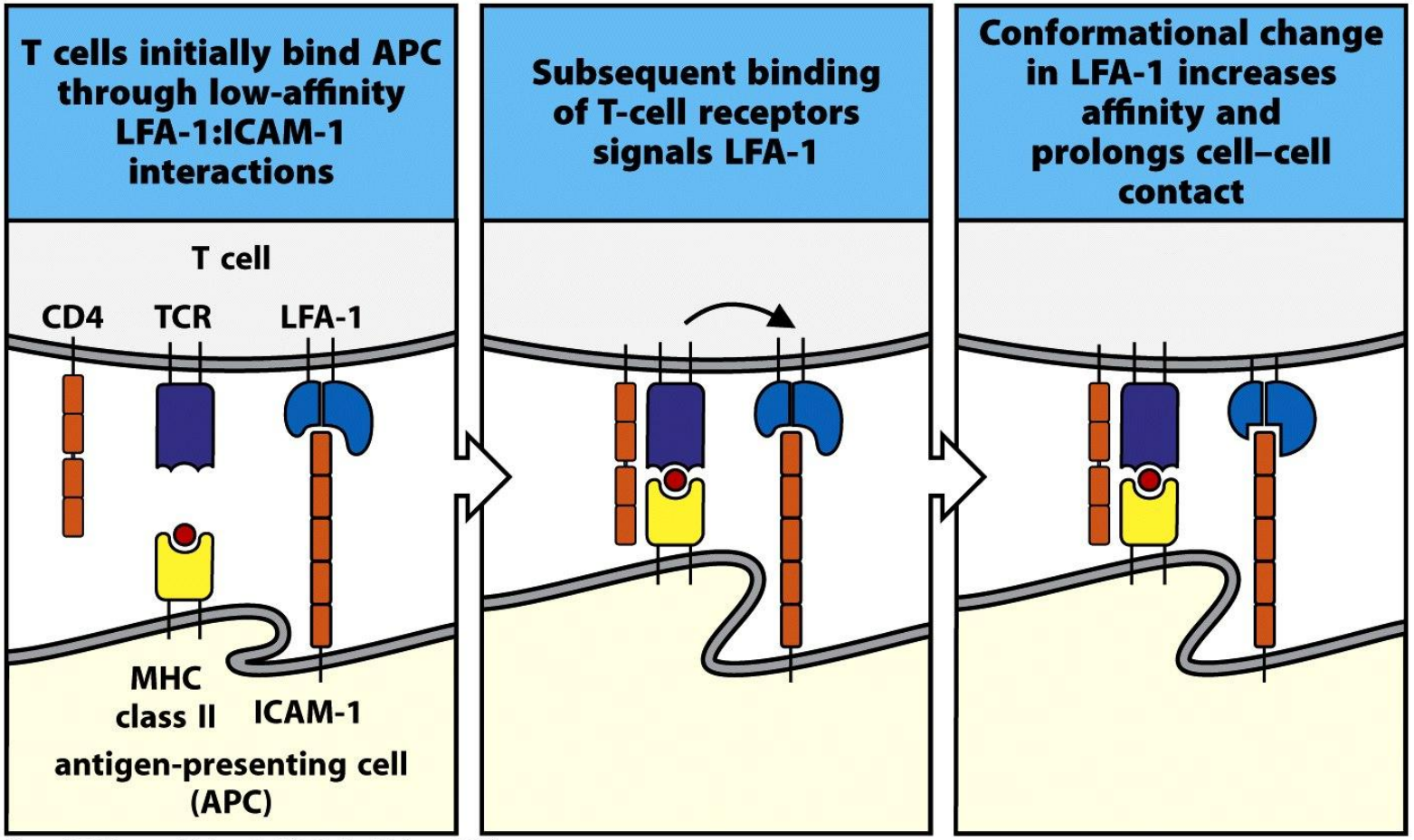


Figure 8-18 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

associação por dias!

Três sinais são necessários para ativação de células T virgens pelas APCs

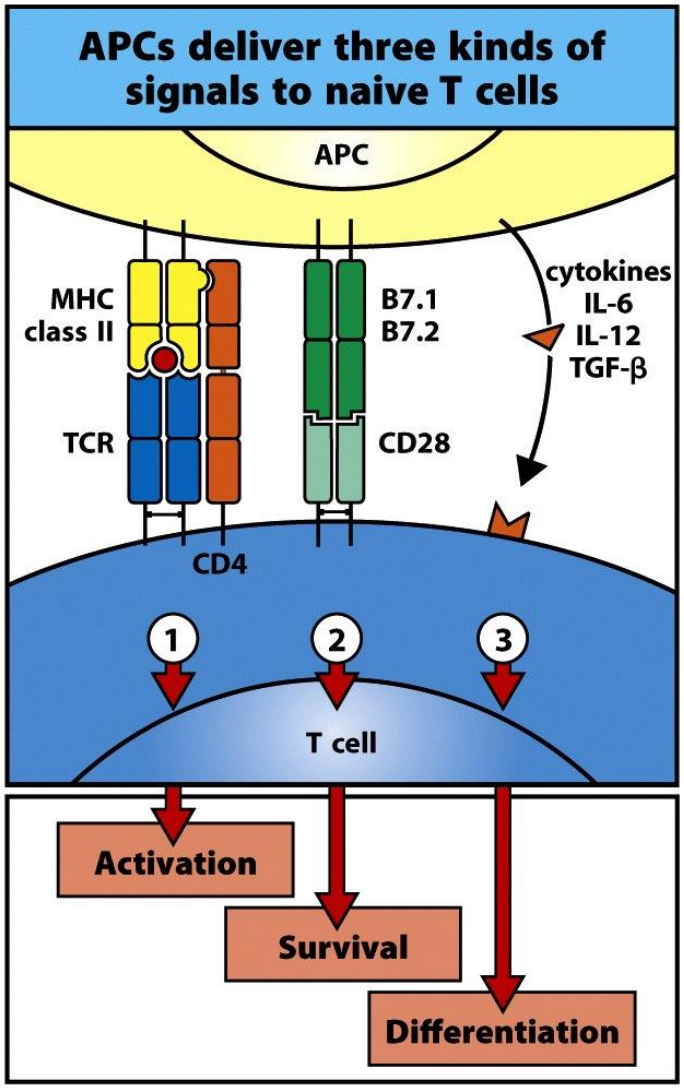


Figure 8-19 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

Coestímulo:
B7.1 e B7.2=
CD80 e CD86
(ou anti-CD28)

Regulação negativa do segundo sinal por CTLA4

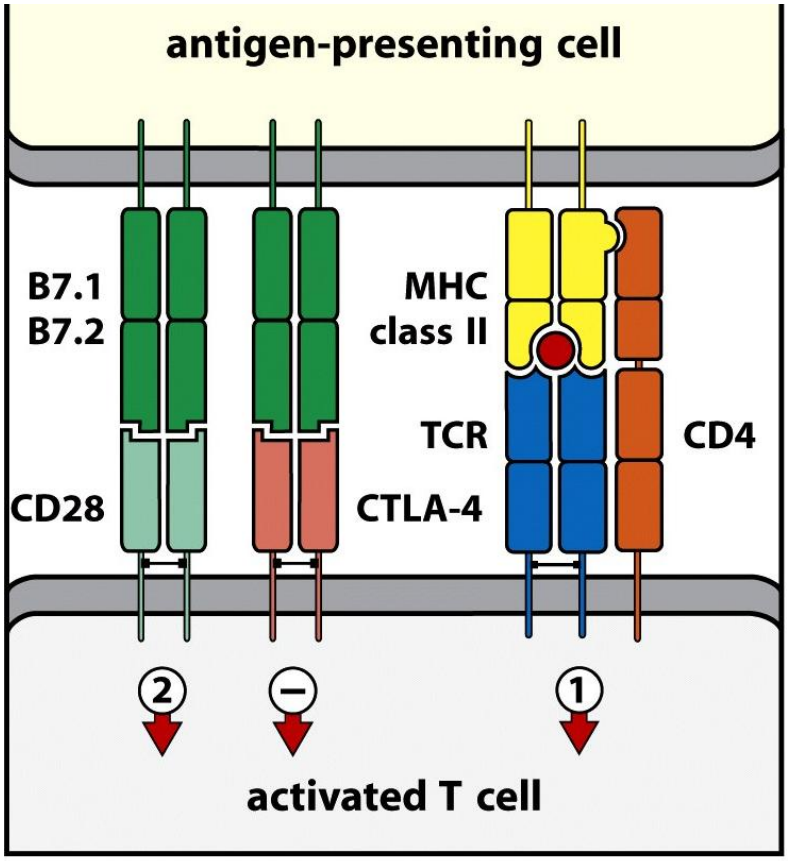


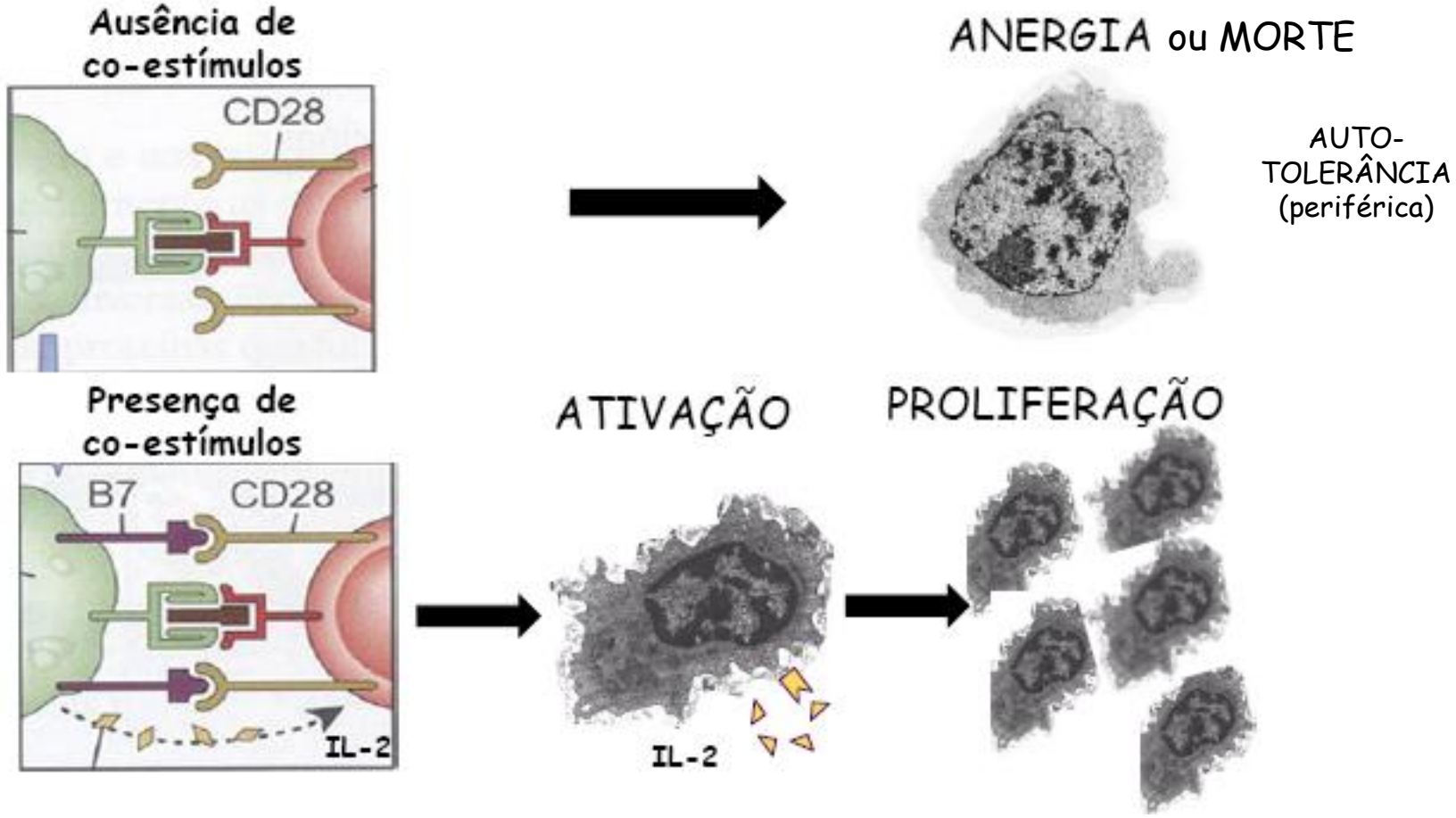
Figure 8-22 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

CD28 e CTLA4 ligam B7 da APC
CD28= sobrevivência e proliferação
CTLA4= inibição por competição

CélulaT ativada expressa CTLA4, que tem 20x mais afinidade por B7 do que CD28

(deficiência de CTLA4: proliferação massiva de célsT)

Cél T: ativação x anergia



Anergia

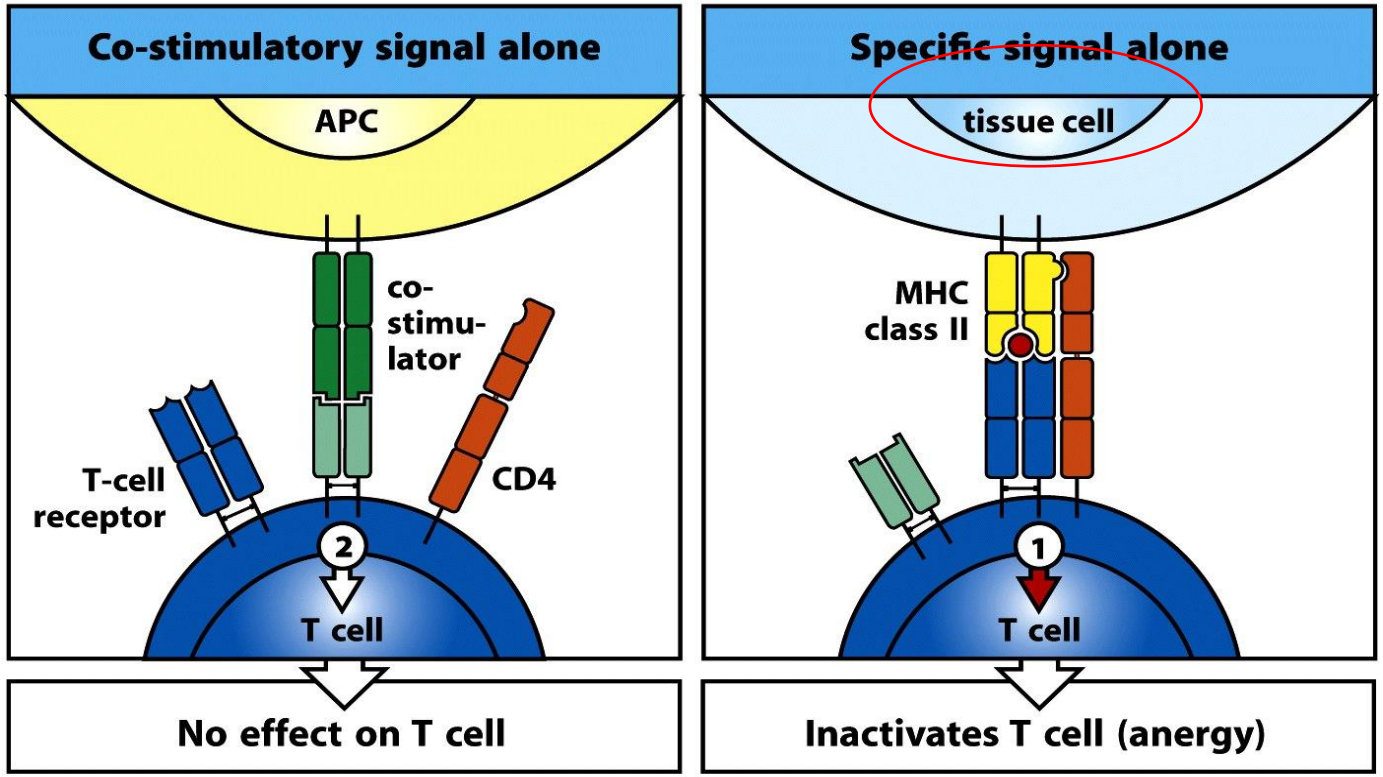


Figure 8-23 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

Não responde ao mesmo antígeno em APC
Não produz IL-2 nem se diferencia em efetora

Evita proliferação de céls auto reativas

Pq anergia e não apenas morte? Compete com célT autorreativa pela ligação a MHC-peptídeo das APCs?

Requerimento de sinal antígeno específico + sinal co-estimulatório previne respostas contra antígenos próprios

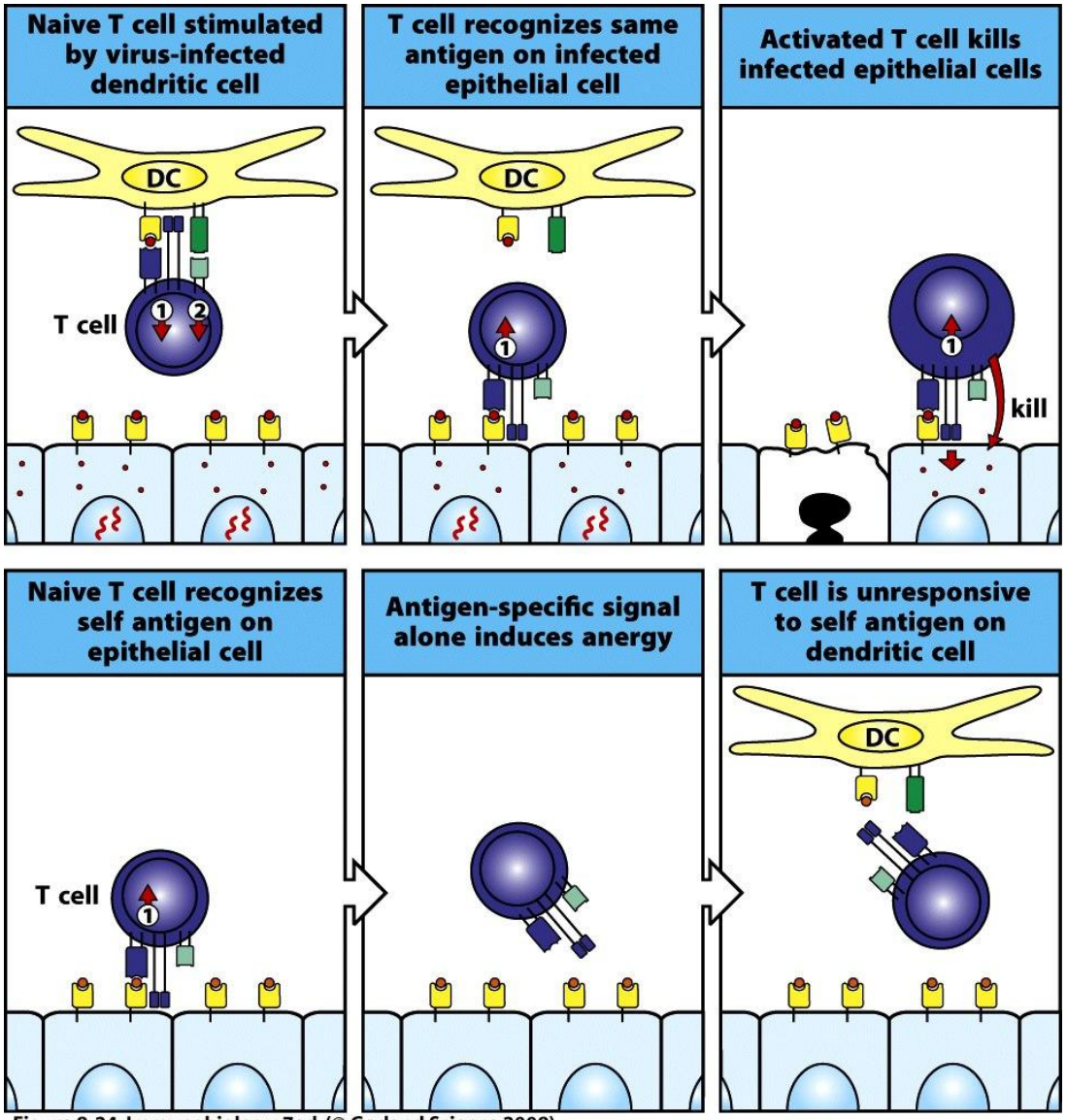


Figure 8-24 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

Ativação induz receptores para IL-2 de alta afinidade

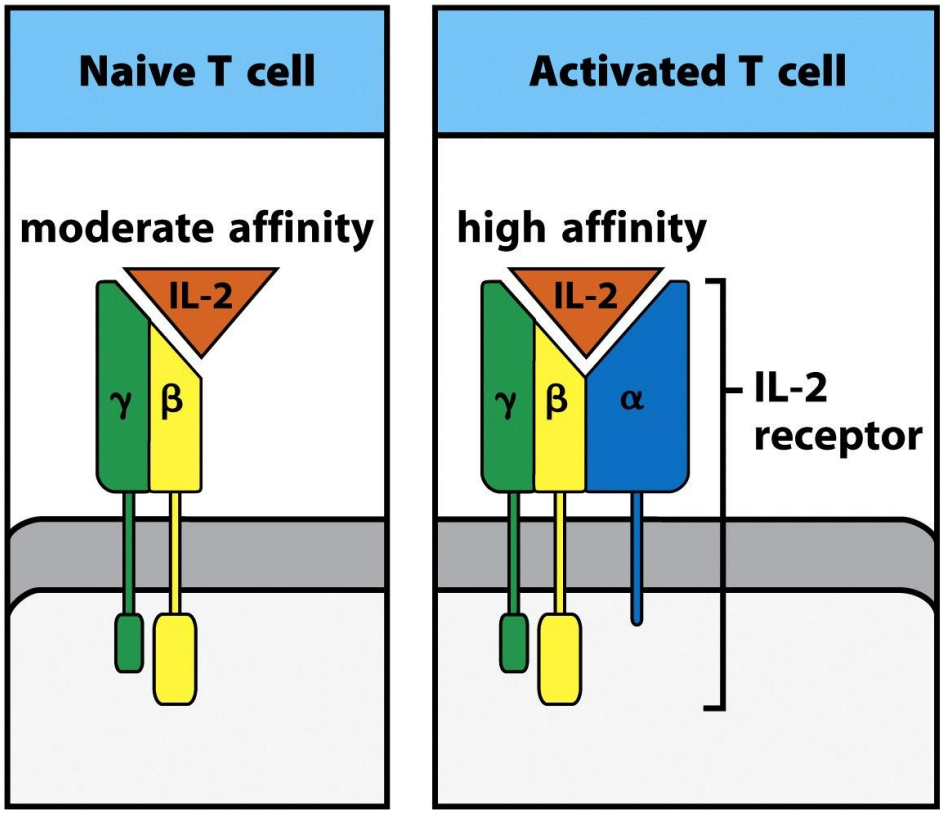


Figure 8-20 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

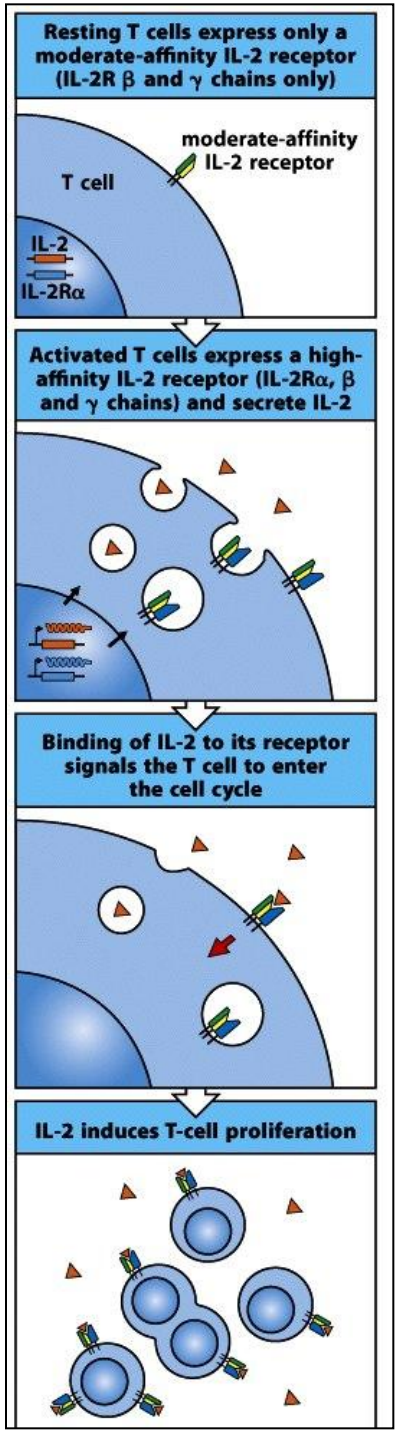
Encontro célT com antígeno específico+ coestímulo:

-Célula T virgem entra em G1

-Produz IL-2 e cadeia α do receptor da IL-2 (CD25) que aumenta muito sua afinidade

-Ligação IL-2 ao "novo" IL2R leva à progressão do ciclo

Ativação induz produção de IL-2



Ligação TCR-MHC-pep:

-ativação NFAT, AP-1 e NFKB, que transcrevem IL-2

Ligação CD28 a B7:

-aumenta AP-1 e NFKB=↑ 3x transcrição IL-2
-estabiliza RNA IL-2 (3´UTR)= ↑ 20-30x tradução
Resultado: 90x mais IL-2!

Célula divide 2-3x/dia por vários dias

Imunossupressores usados em transplantes bloqueiam produção de IL-2 e proliferação de célsT

-Ciclosporina: fungo da Noruega
-Tacrolimus (FK506) e Rapamicina (Sirolimus): bactéria *Streptomyces* do Japão e Ilha de Páscoa (Rapa Nui), respectivamente

-Ciclosporina e Tacrolimus : inibem atividade fosfatase da calcineurina impedindo produção de IL-2 e proliferação de céls T em resposta ao antígeno

- Rapamicina inibe quinase mTOR, envolvida na via PI3quinase-Akt, impedindo proliferação de céls T

Célula ativada (efetora) responde sem co-estimulação

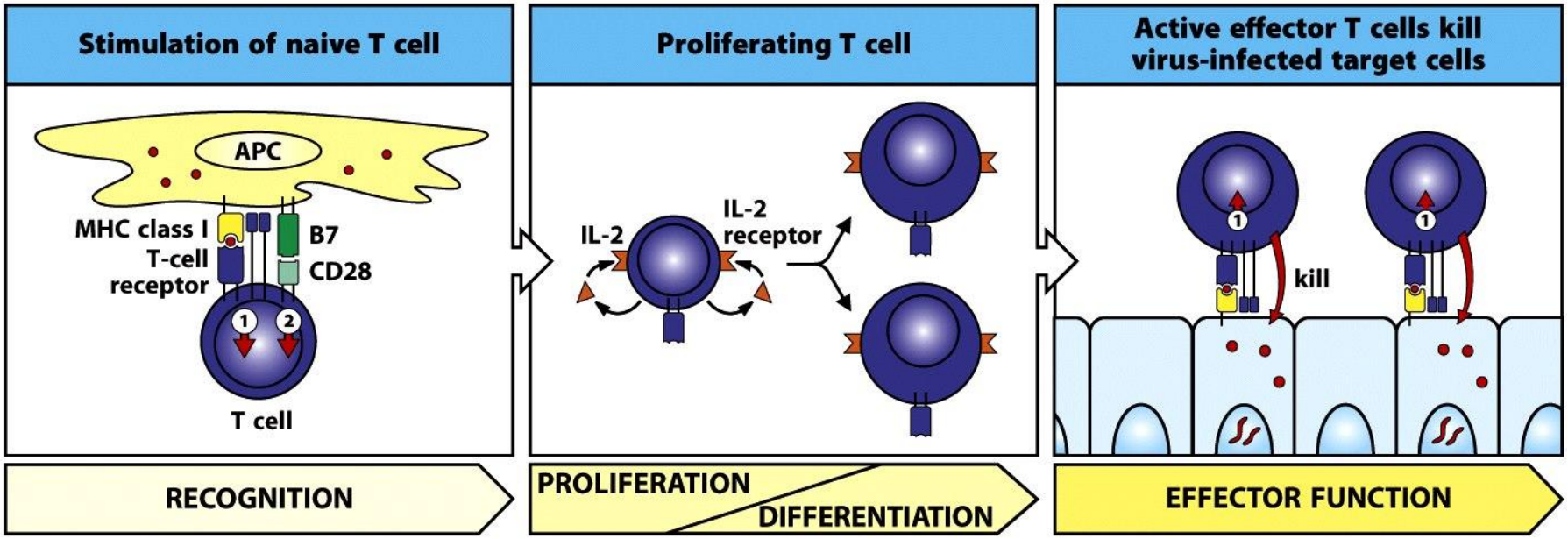


Figure 8-25 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

Ativação induz mudanças em moléculas de superfície

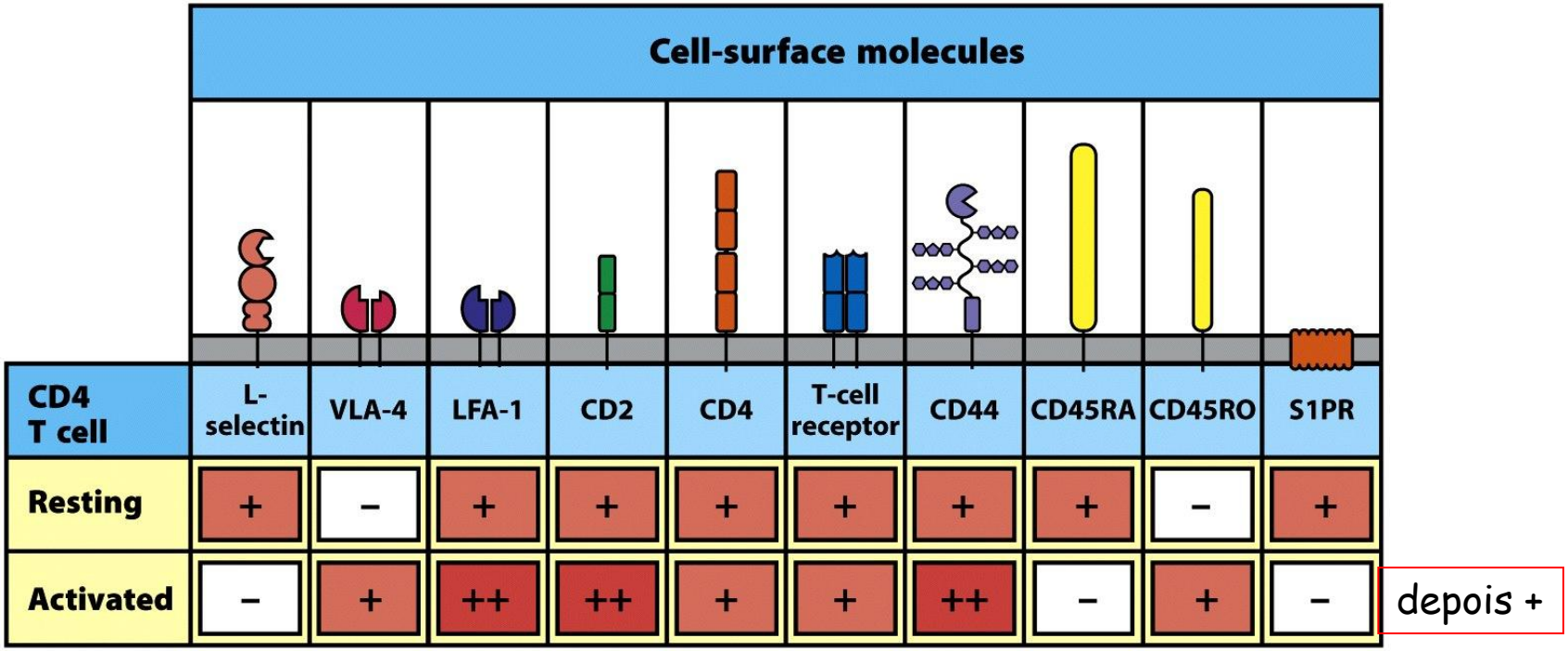


Figure 8-26 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

- ✓ L-selectin (CD62L): liga GlyCAM-1 e CD34 expressas nas HEVs dos linfonodos
- ✓ VLA-4 (very late activation antigen): liga VCAM-1 de endotélio ativado por inflamação
- ✓ LFA-1: liga-se a ICAM-1 e -2 de APCs e células endoteliais
- ✓ CD2 (LFA-2): liga-se ao CD58 (LFA-3) das APCs
- ✓ CD45RO: associa-se ao TCR e ao CD4, isoforma mais sensível a MHC:peptídio
- ✓ S1PR ("sphingosine-1 phosphate receptor"): diminui durante proliferação e aumenta após esta, induzindo saída dos linfonodos

Subpopulações de célsT efetoras geradas após ativação

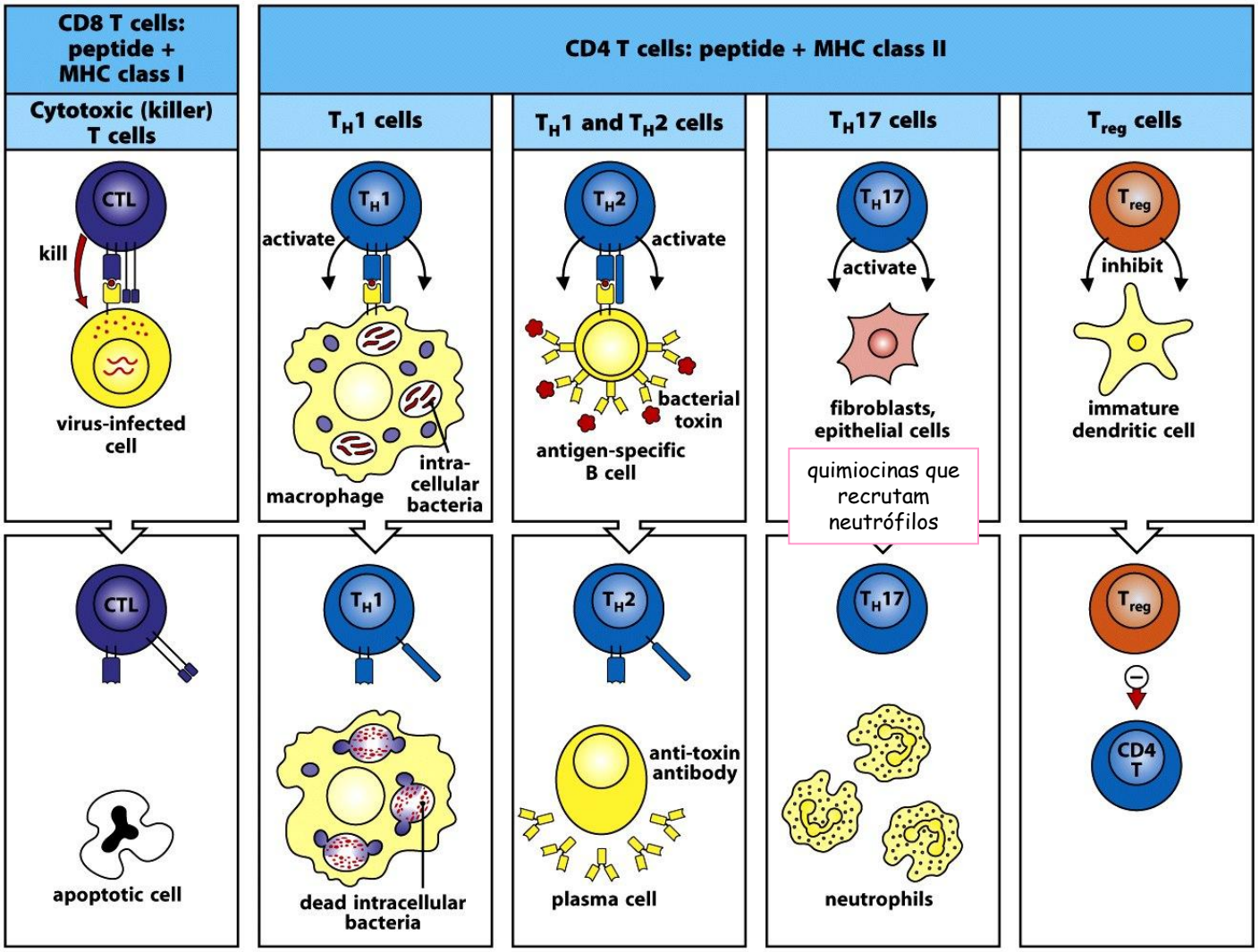


Figure 8-27 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

Sinal 3 diferencia célsT CD4 para vias efetoras

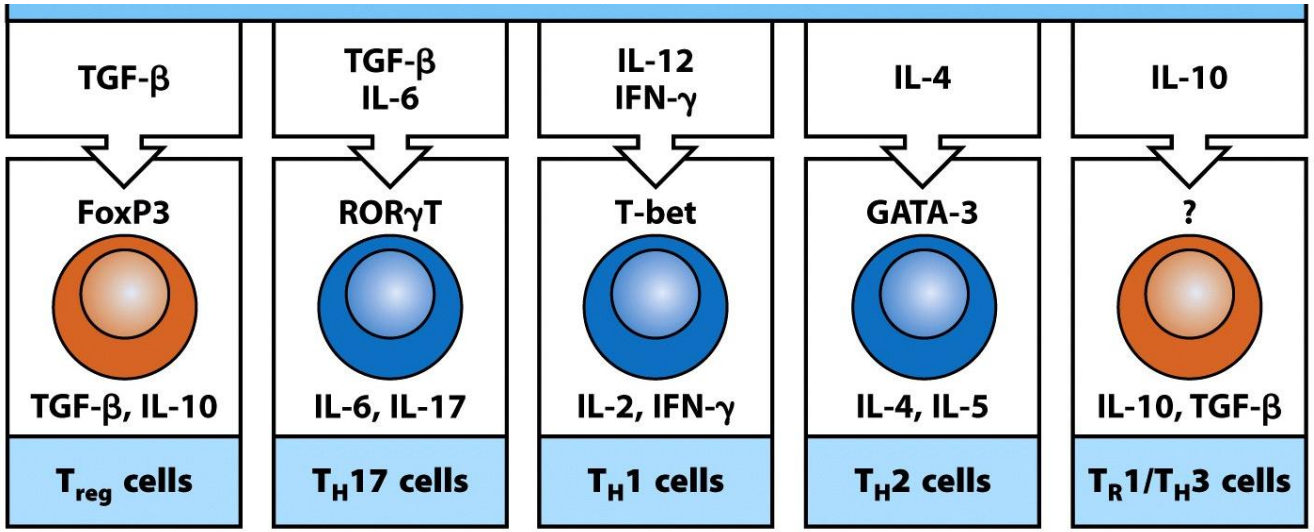


Figure 8-29 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

Subpopulações reguladoras adaptativas

IFN produzido por NK, DCs, macs induz Tbet e IL12R nas célsTh1

⇩

Resposta celular IgG opsonizante

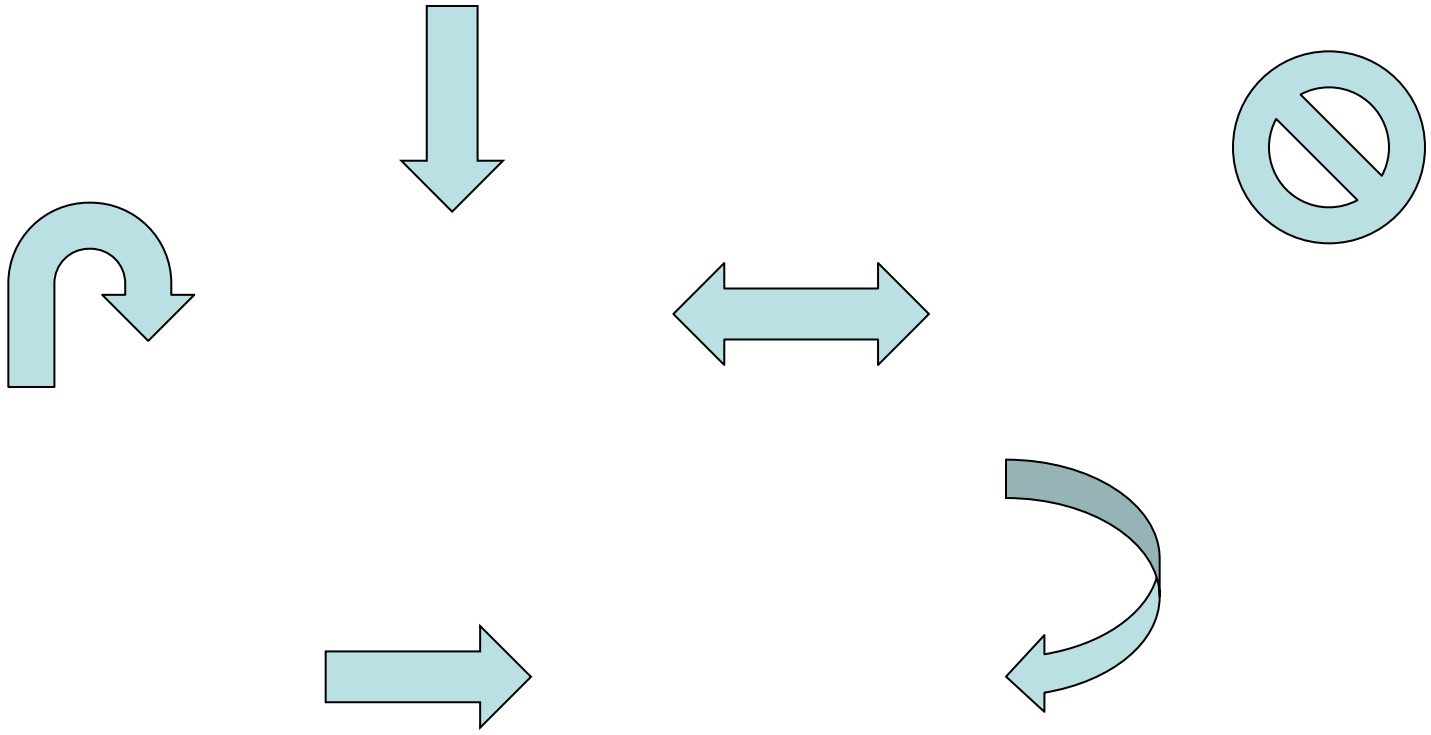
Moléculas de DCs induzem IL4 e GATA3 nas célsT

⇩

IgM, IgA, IgE

Cél T CD8 não requer sinal 3 mas precisa de coestímulo mais forte para se tornar efetora

Um pouco de sinalização...



Decifrando os efeitos dos sinais 1 e 2 em termos moleculares

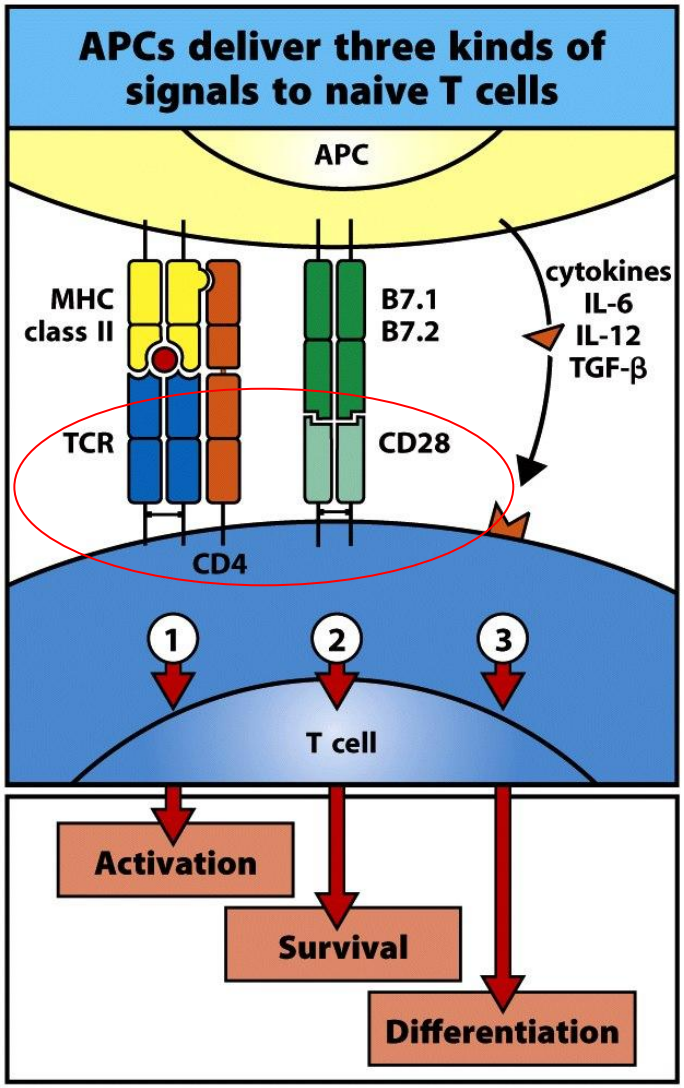
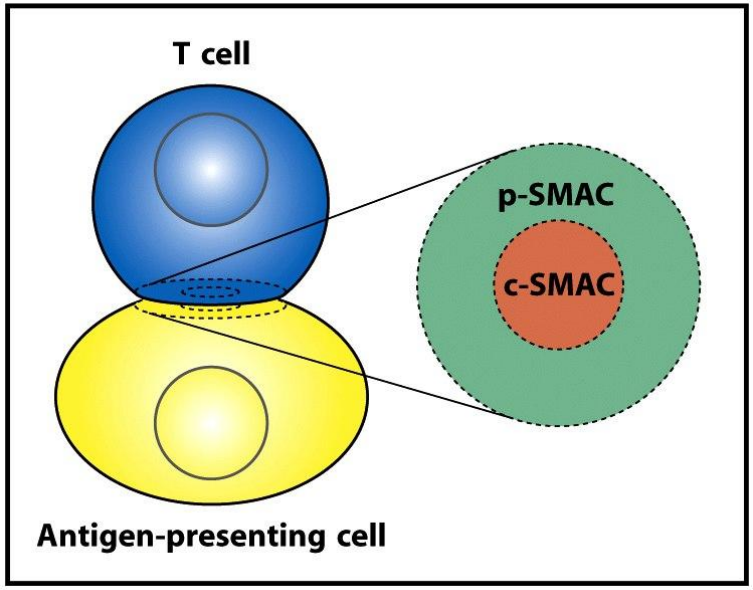


Figure 8-19 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

Ativação do receptor de célT pela sinapse imunológica

Sinapse imunológica: estrutura de contato entre célT e APC
SMAC= complexo de ativação supramolecular



central	c-SMAC	p-SMAC	periférico
	TCR CD2 CD4 CD8 CD28 PKC-θ	LFA-1 ICAM-1 talin	

Figure 6-13 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

Outer ring (red) pSMAC	Inner circle (green) cSMAC
LFA-1:ICAM-1	TCR, CD4, CD28 MHC:peptide

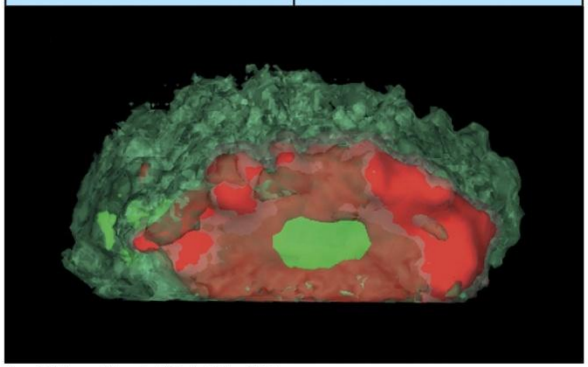


Figure 8-31 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

Sinalizações durante ativação de célsT

Quinases Lck, Fyn e ZAP70

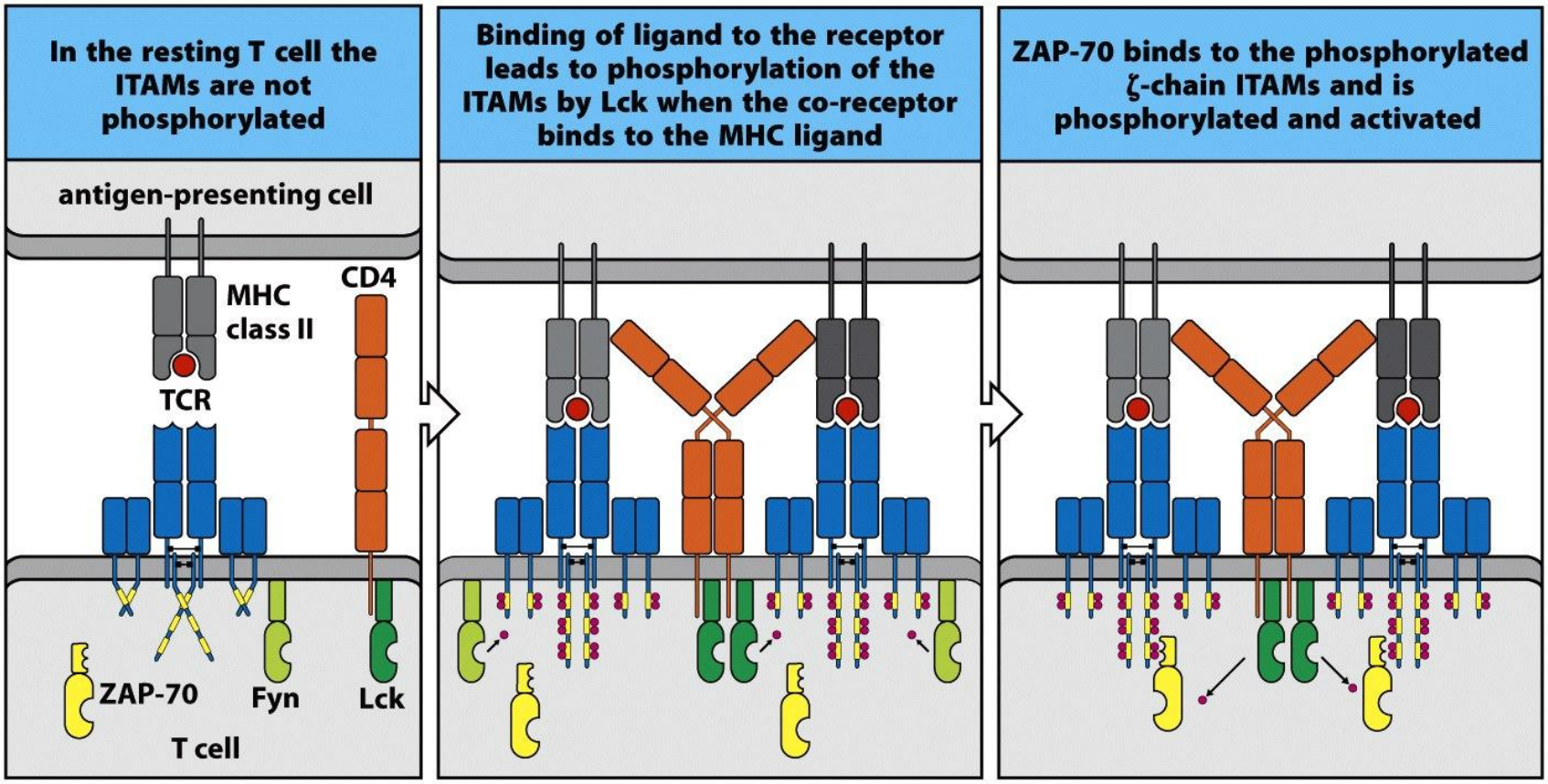


Figure 6-14 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

Fosforilação de proteínas de arcabouço recruta PLCγ

Prots de arcabouço

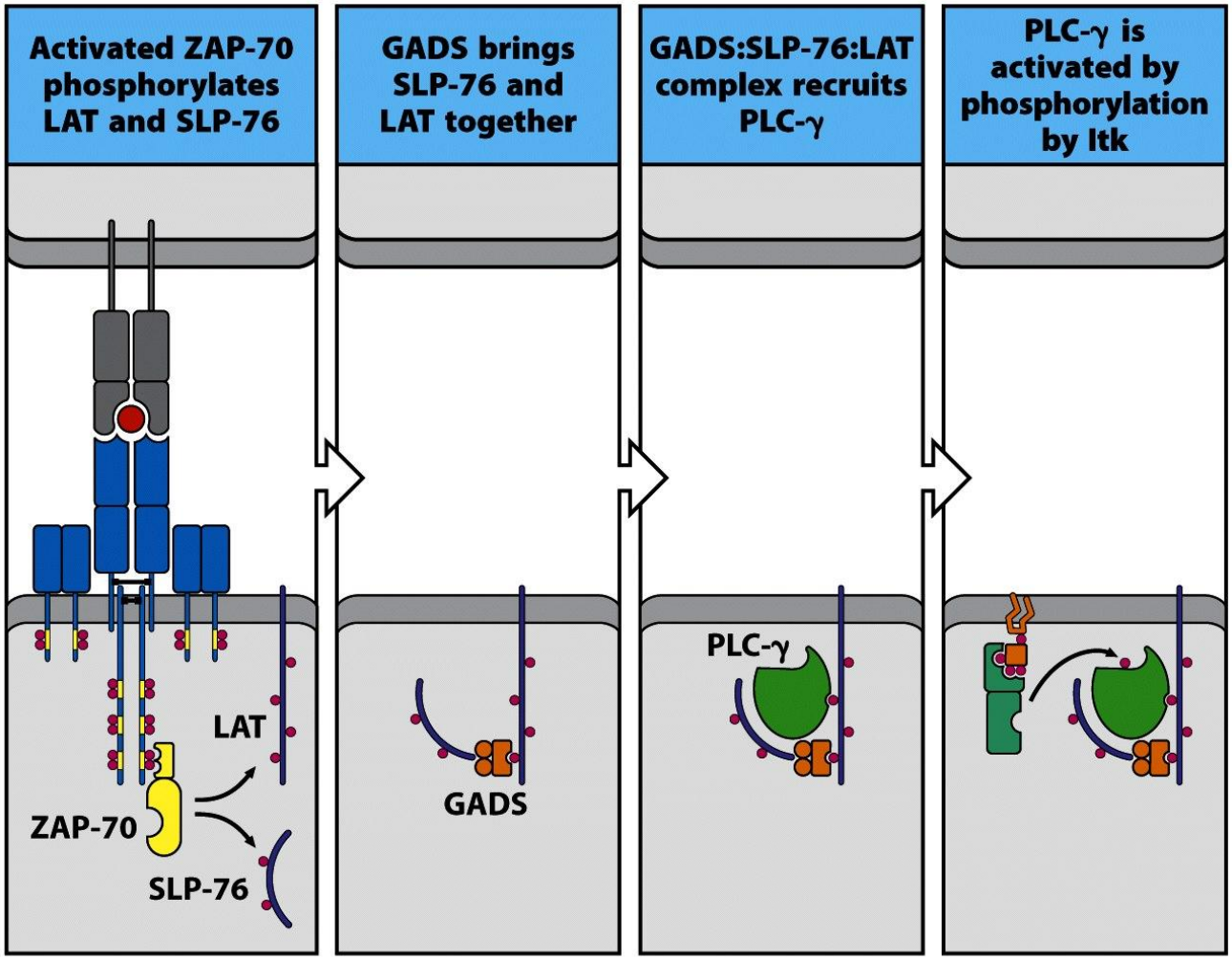
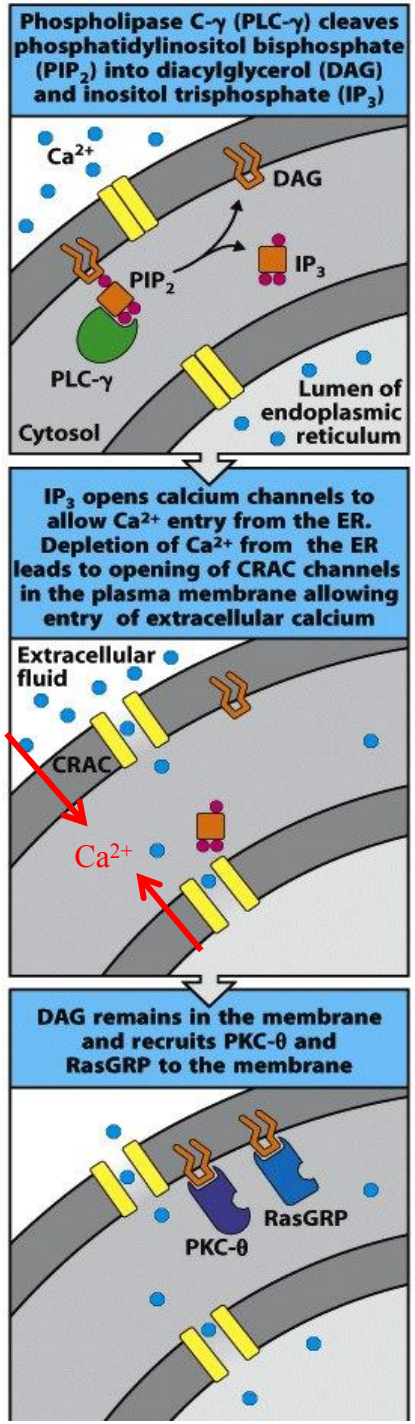


Figure 6-16 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

Itk: recrutada por SLP e PIP3

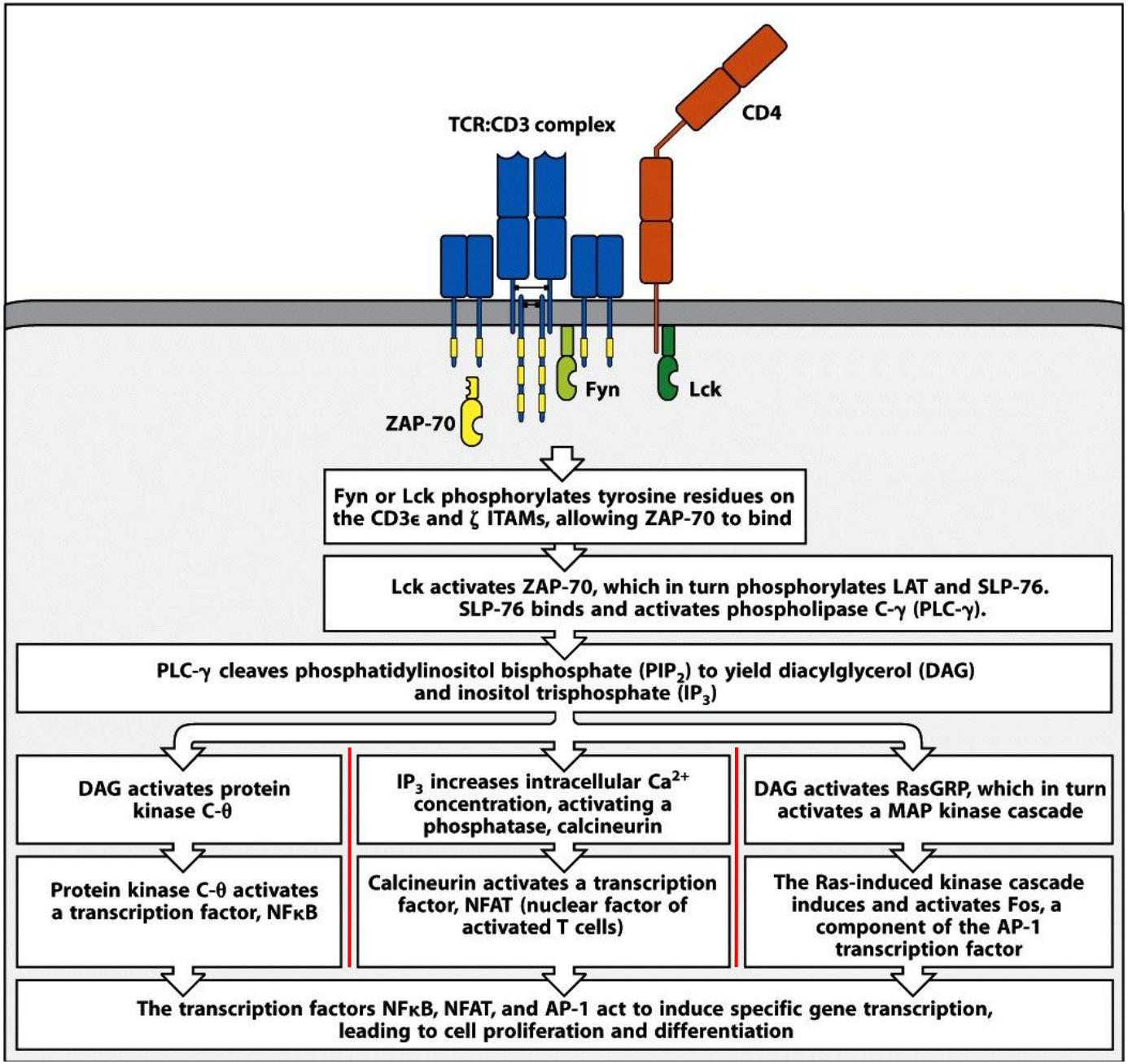
Itk é ativada por CD28 diretamente e por PIP3



Ativação da PLCγ:

Degrada lipídio de membrana PIP2 (fosfatidilinositol bifosfato) em PIP3 (inositol trifosfato) e DAG (diacilglicerol)

3 vias ativadas por Ca^{2+} e DAG


TCR:CD3 complex
CD4
Fyn
Lck
ZAP-70
Fyn or Lck phosphorylates tyrosine residues on the CD3ε and ζ ITAMs, allowing ZAP-70 to bind
Lck activates ZAP-70, which in turn phosphorylates LAT and SLP-76. SLP-76 binds and activates phospholipase C-γ (PLC-γ).
PLC-γ cleaves phosphatidylinositol bisphosphate (PIP_2) to yield diacylglycerol (DAG) and inositol trisphosphate (IP_3)
DAG activates protein kinase C-θ
IP_3 increases intracellular Ca^{2+} concentration, activating a phosphatase, calcineurin
DAG activates RasGRP, which in turn activates a MAP kinase cascade
Protein kinase C-θ activates a transcription factor, NFκB
Calcineurin activates a transcription factor, NFAT (nuclear factor of activated T cells)
The Ras-induced kinase cascade induces and activates Fos, a component of the AP-1 transcription factor
The transcription factors NFκB, NFAT, and AP-1 act to induce specific gene transcription, leading to cell proliferation and differentiation
1
2
3

1

DAG recruta PKC e ativa NFKb

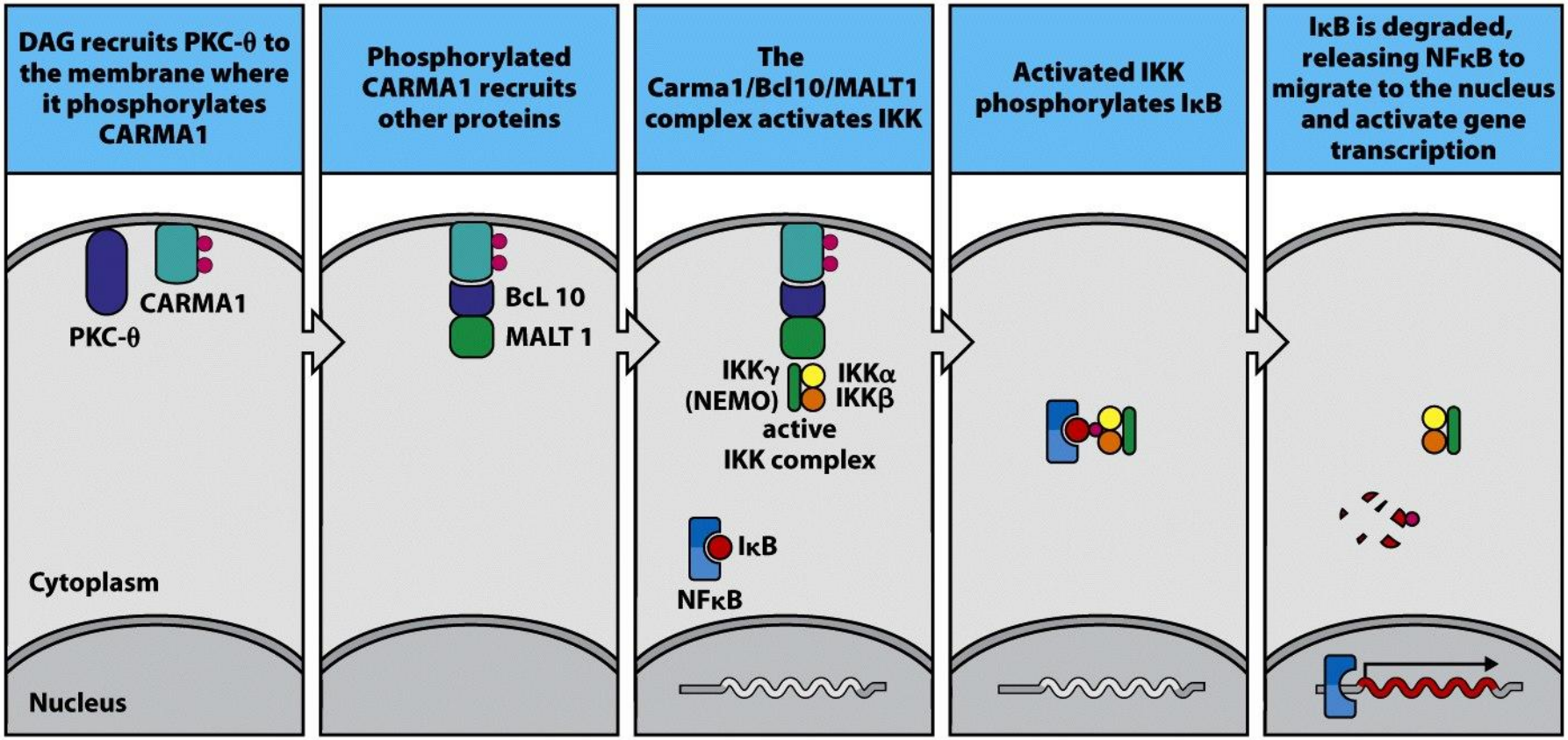


Figure 6-22 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

2

Cálcio ativa NFAT

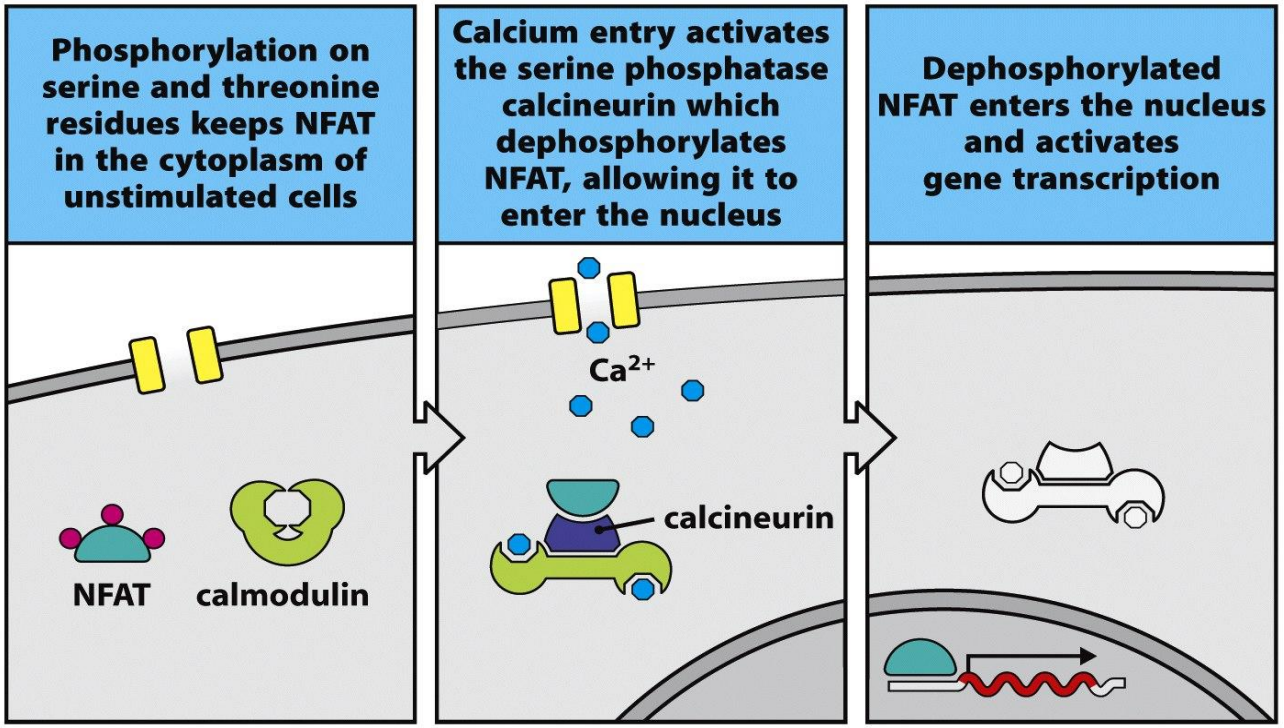
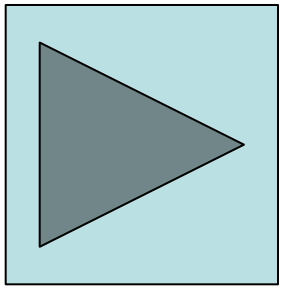


Figure 6-21 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

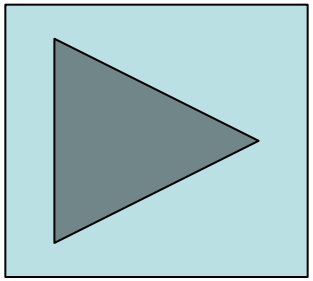
NFAT= fator de céls T ativadas (nome errado, há em todas as céls)
No citoplasma fosforilado quando em repouso

Ciclosporina e Tacrolimus : inibem atividade fosfatase da calcineurina

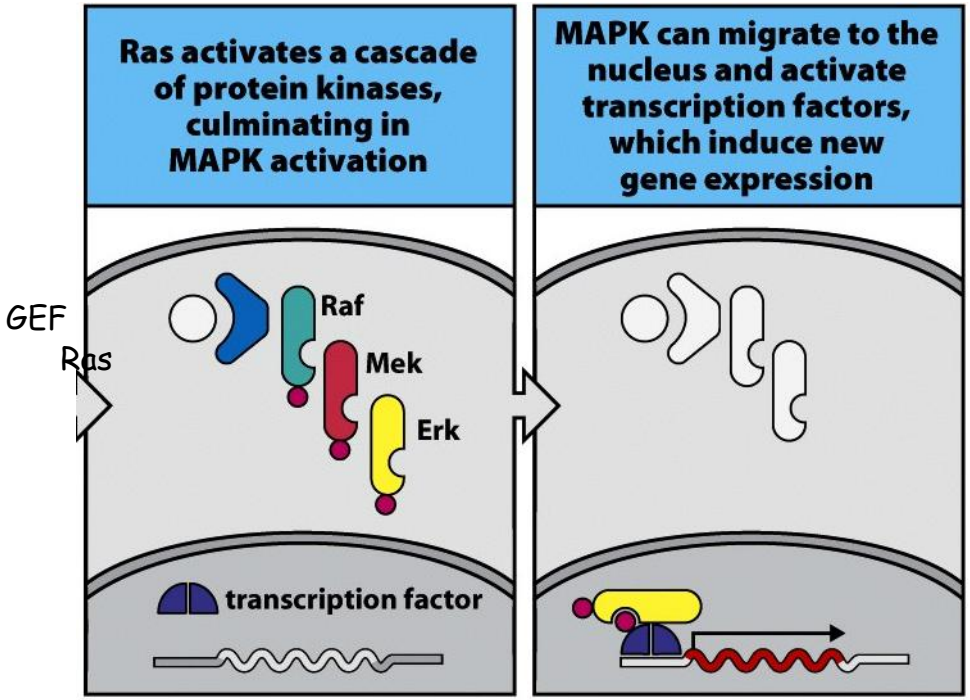
6-3



DAG ativa cascata MAPKK



DAG ativa cascata MAPKK



GEF= fator de troca de guanina, ativa Ras
Ras=prot G pequena

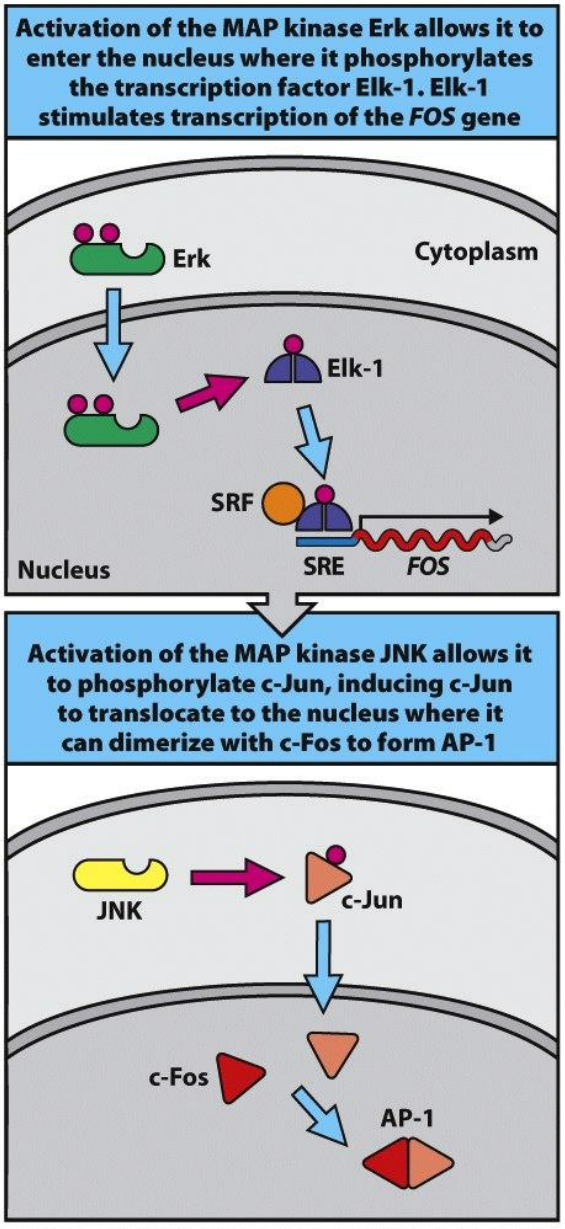


Figure 6-20 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

AP1= Jun (constitutivo no citoplasma) e Fos (induzido)
Jun fosforilado transloca para o núcleo

Vias 1, 2 e 3 induzem transcrição de IL-2

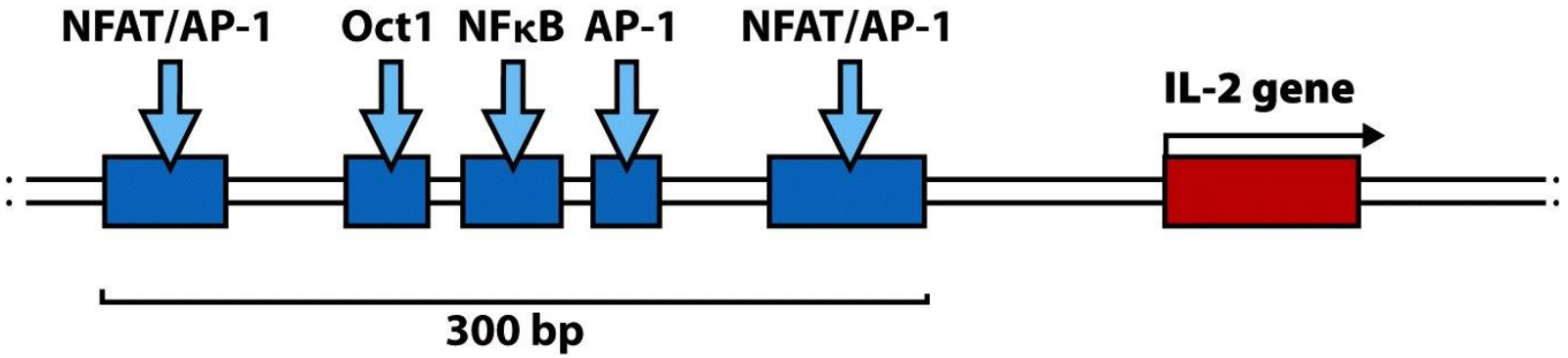


Figure 6-23 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

Oct1 constitutivo em linfócitos

Sinalização integrada por TCR e coestimulador CD28

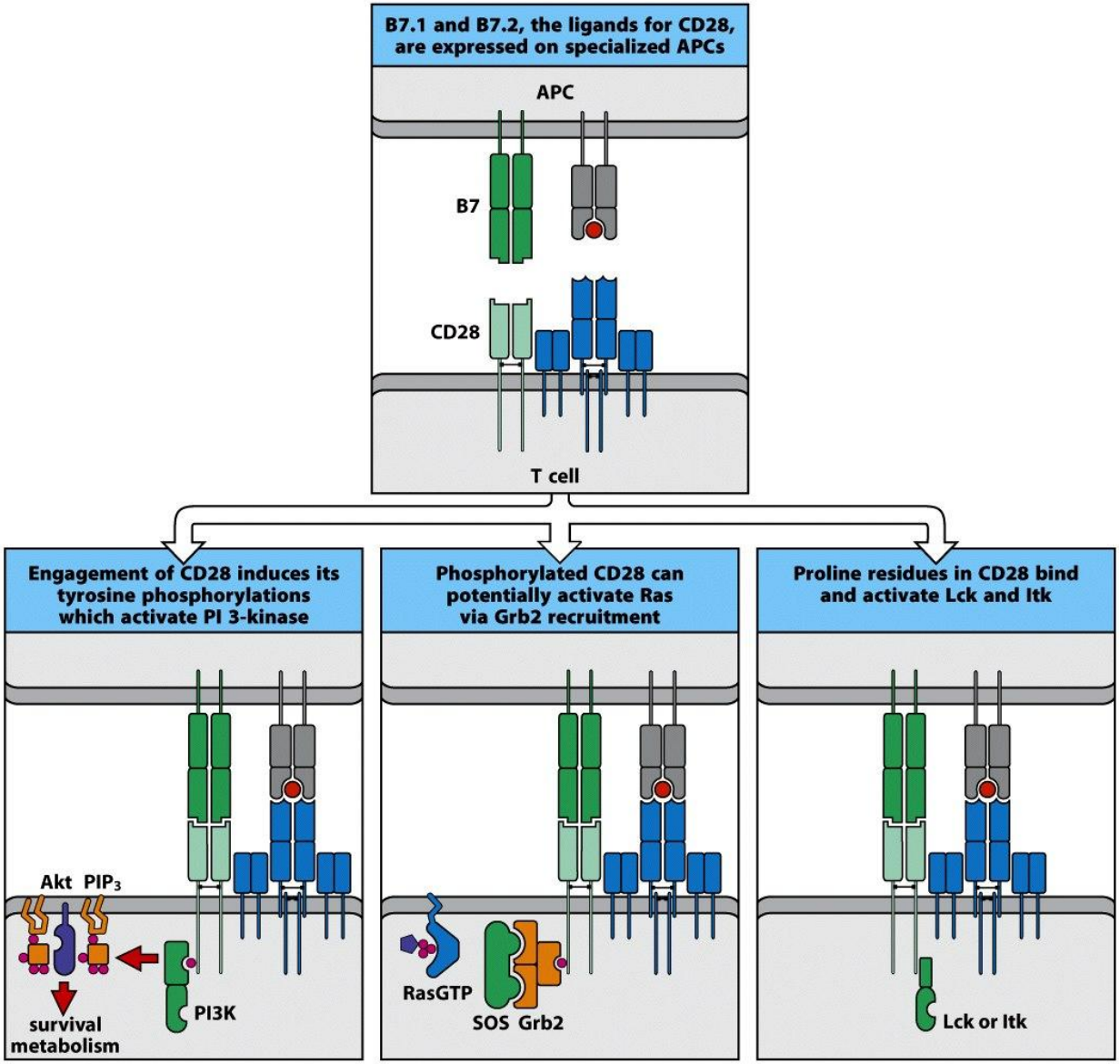
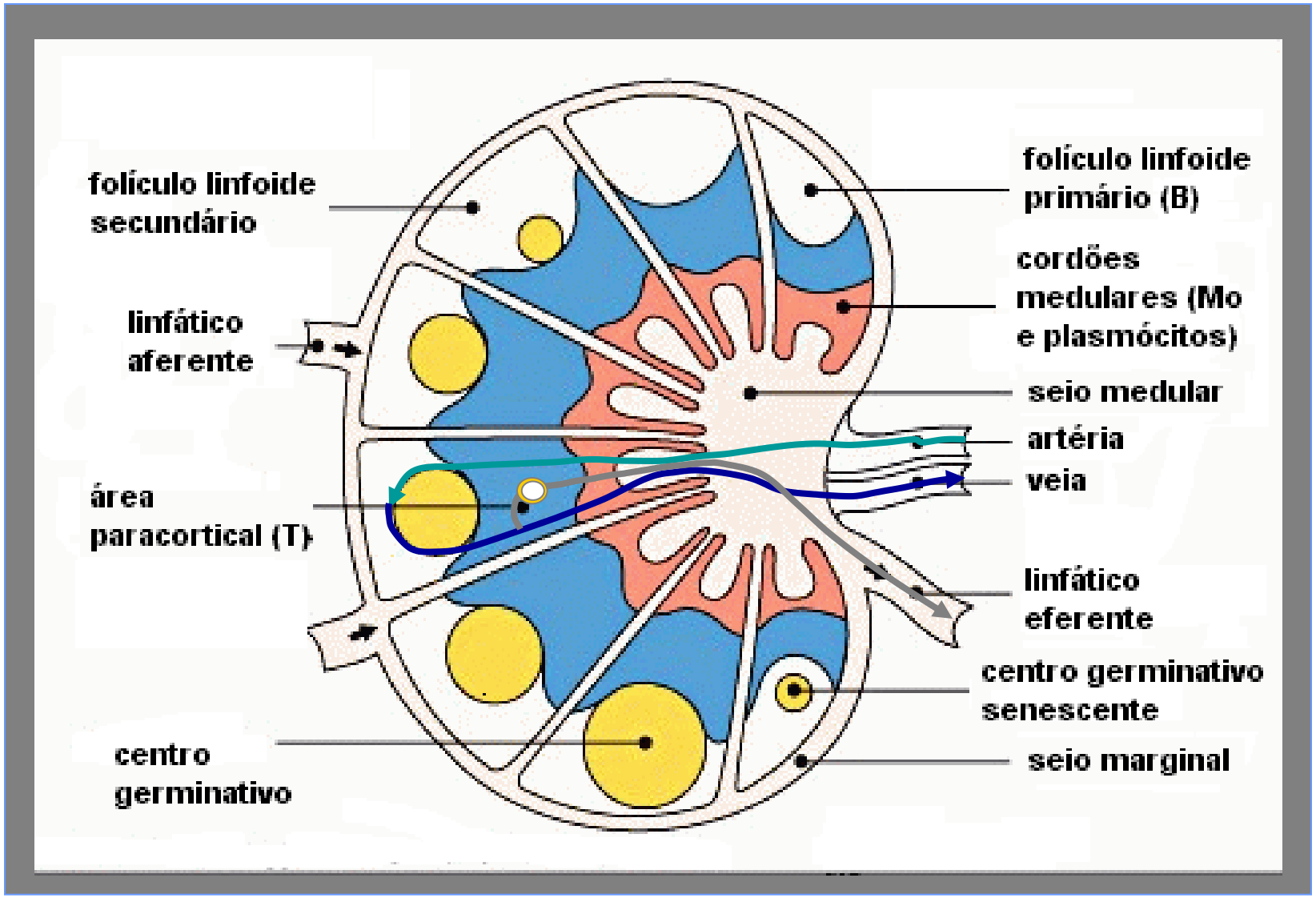


Figure 6-28 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

Os linfócitos T ativados deixam os linfonodos pelo vaso linfático eferente



E retornam ao sangue pelo ducto toráxico

