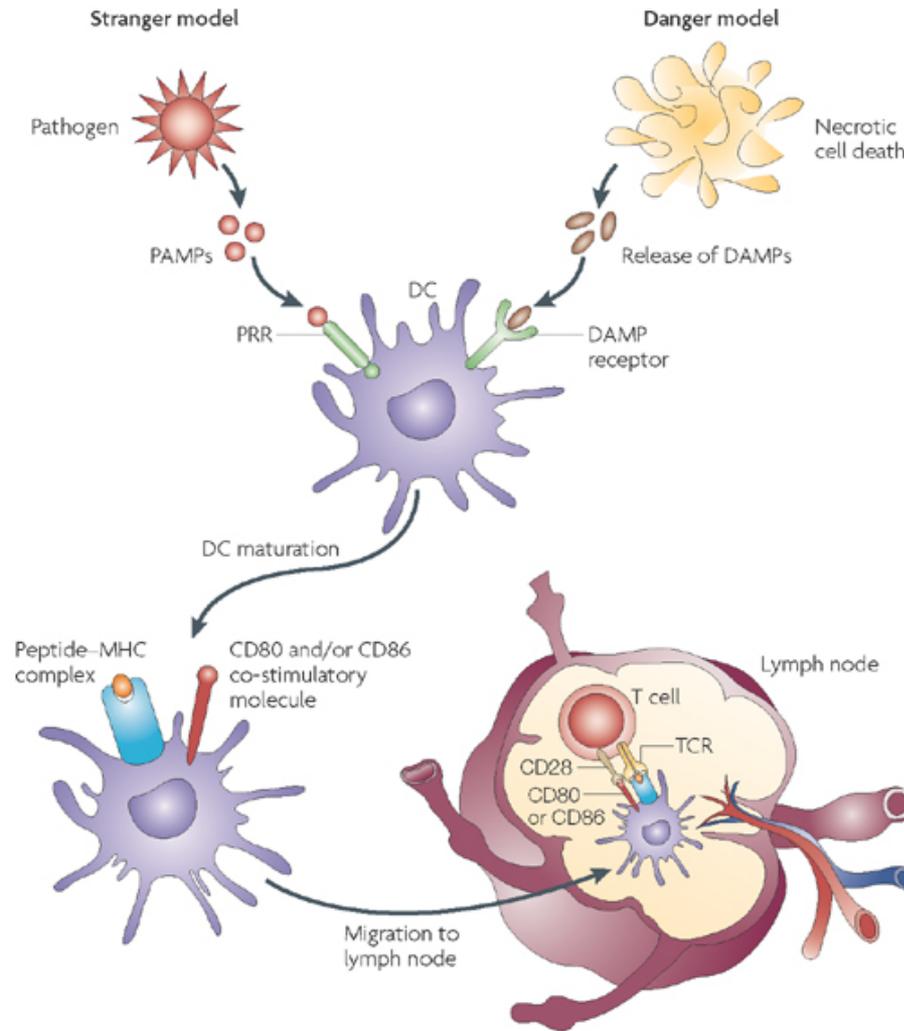


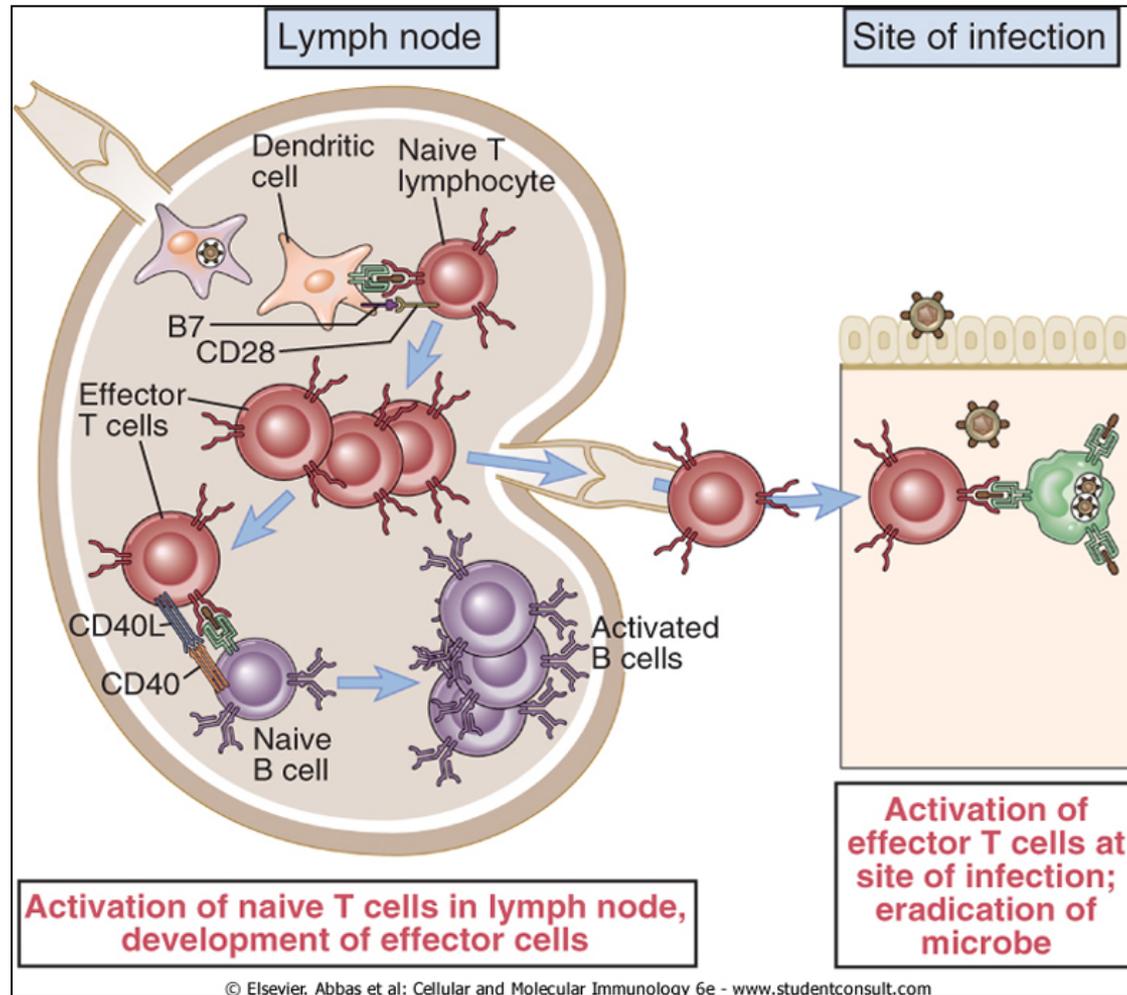
# **LINFÓCITOS T, SUAS SUB- POPULAÇÕES E ATIVIDADES EFETORAS**

Vera Calich- 2019

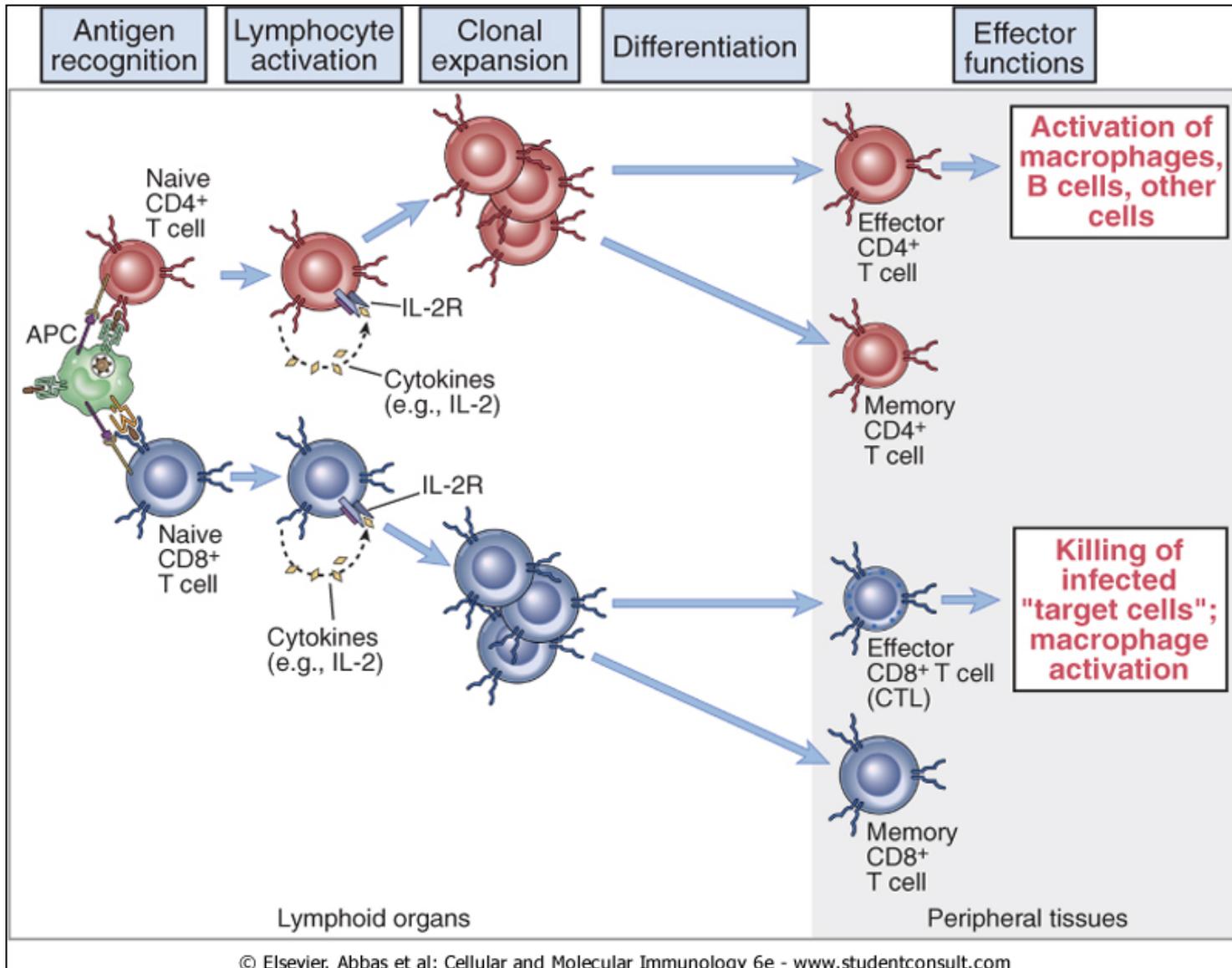
# A CÉLULA DENDRÍTICA É CENTRAL PARA A ATIVAÇÃO DE CELS T



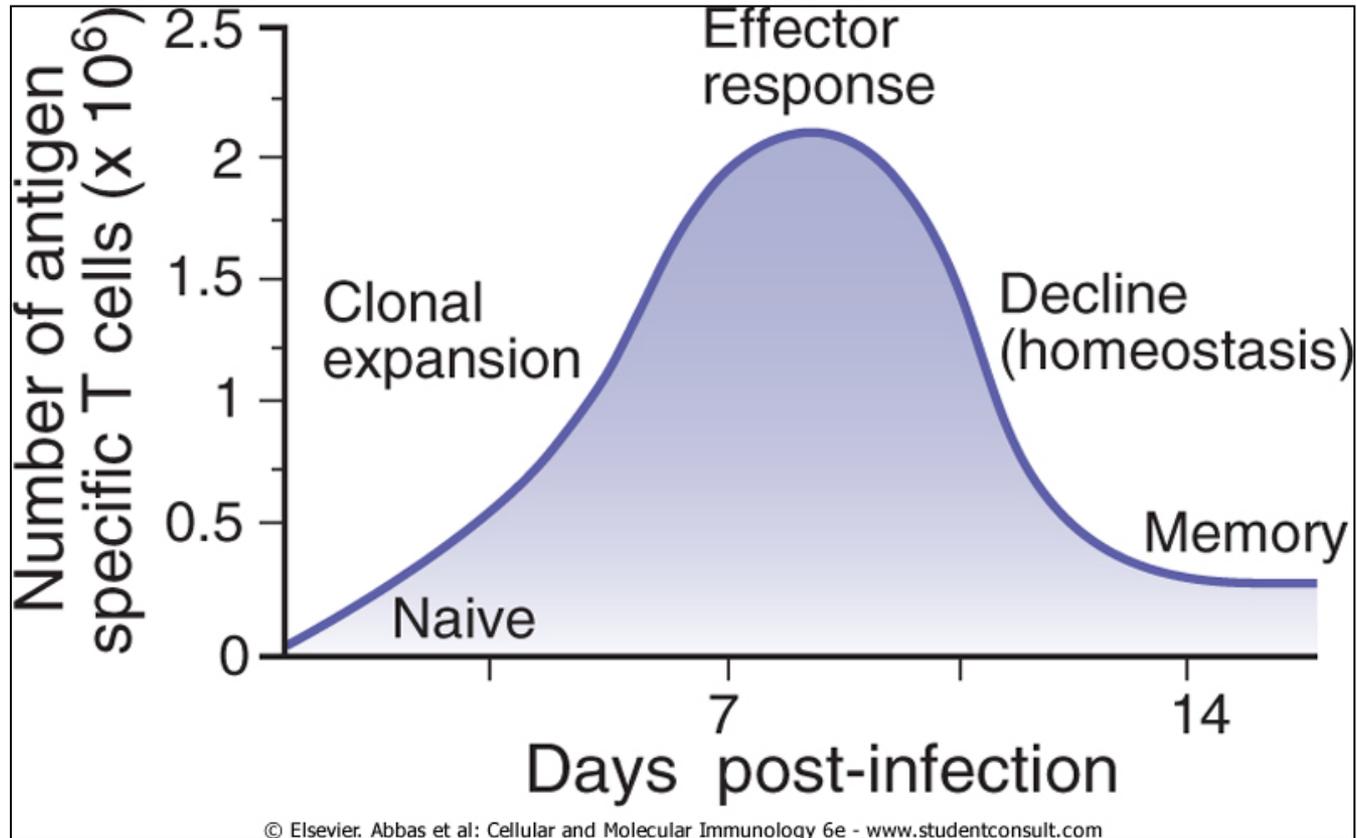
# Ativação de linfócitos T virgens e efetores pelo antígeno (peptídeo + APCs)



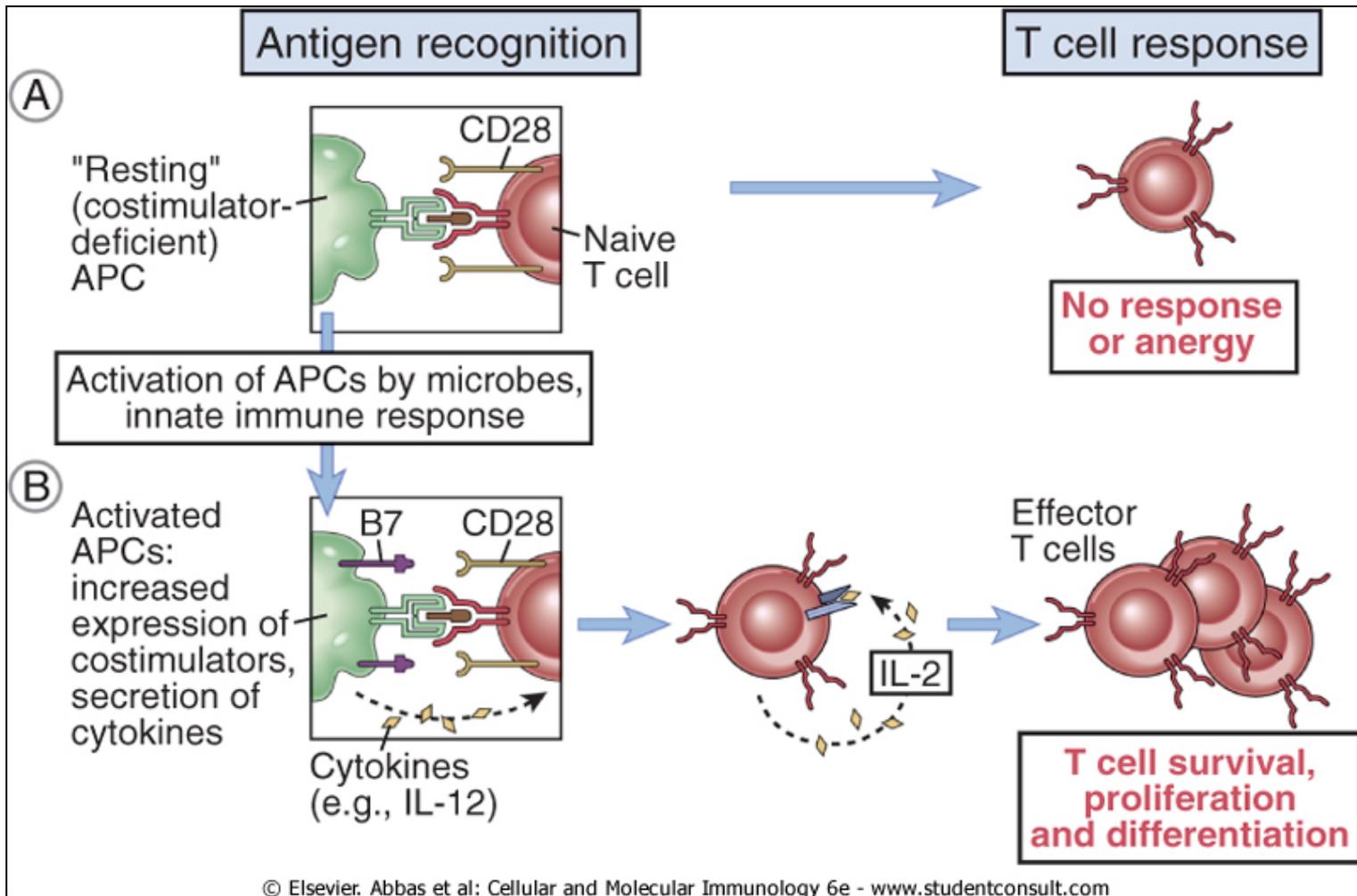
# Fases da ativação de linfócitos T DC4+ e T CD8+



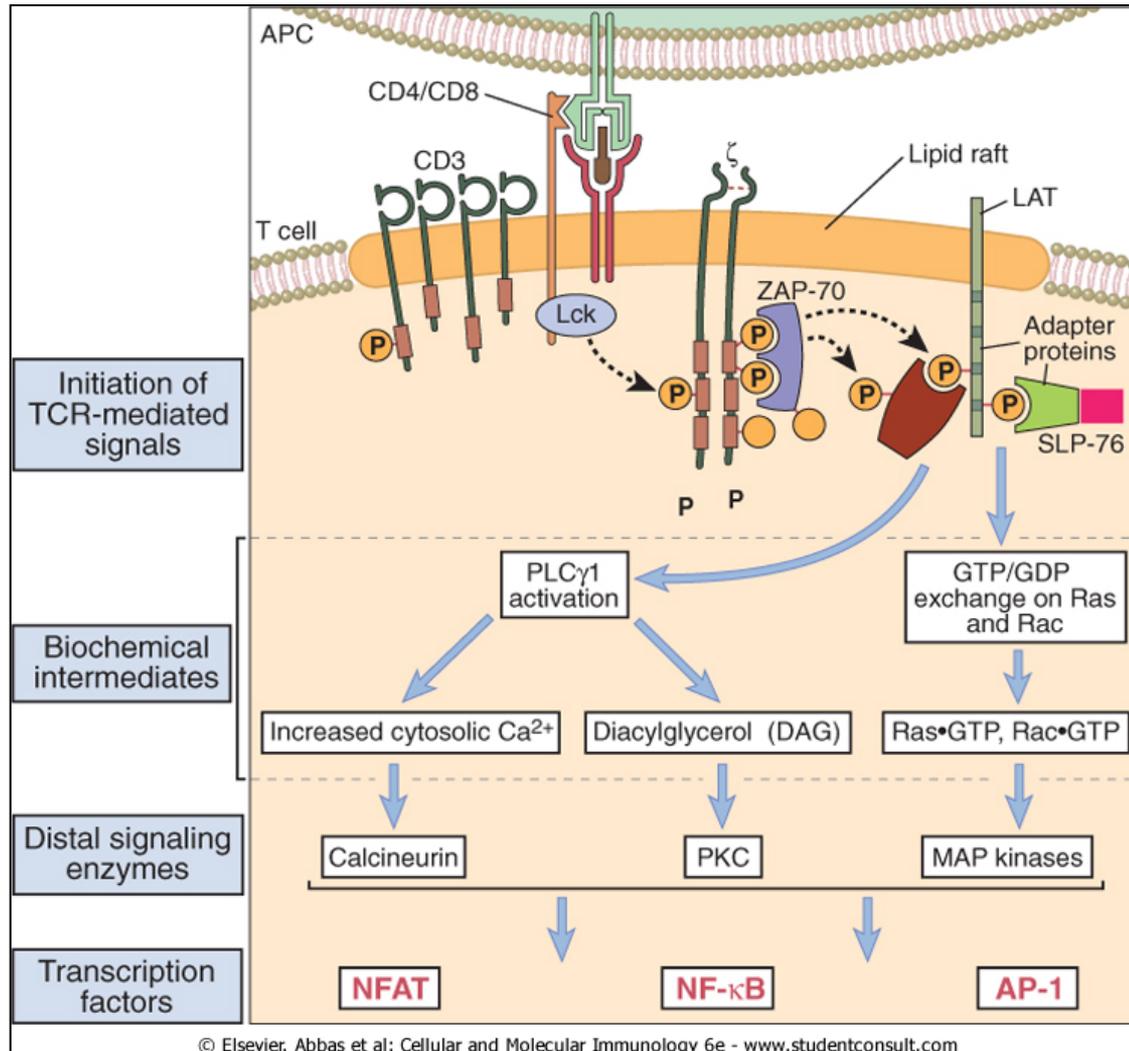
# Expansão e contração clonal de linfócitos T



# Função da co-estimulação na ativação de linfs T (CD28-B7)

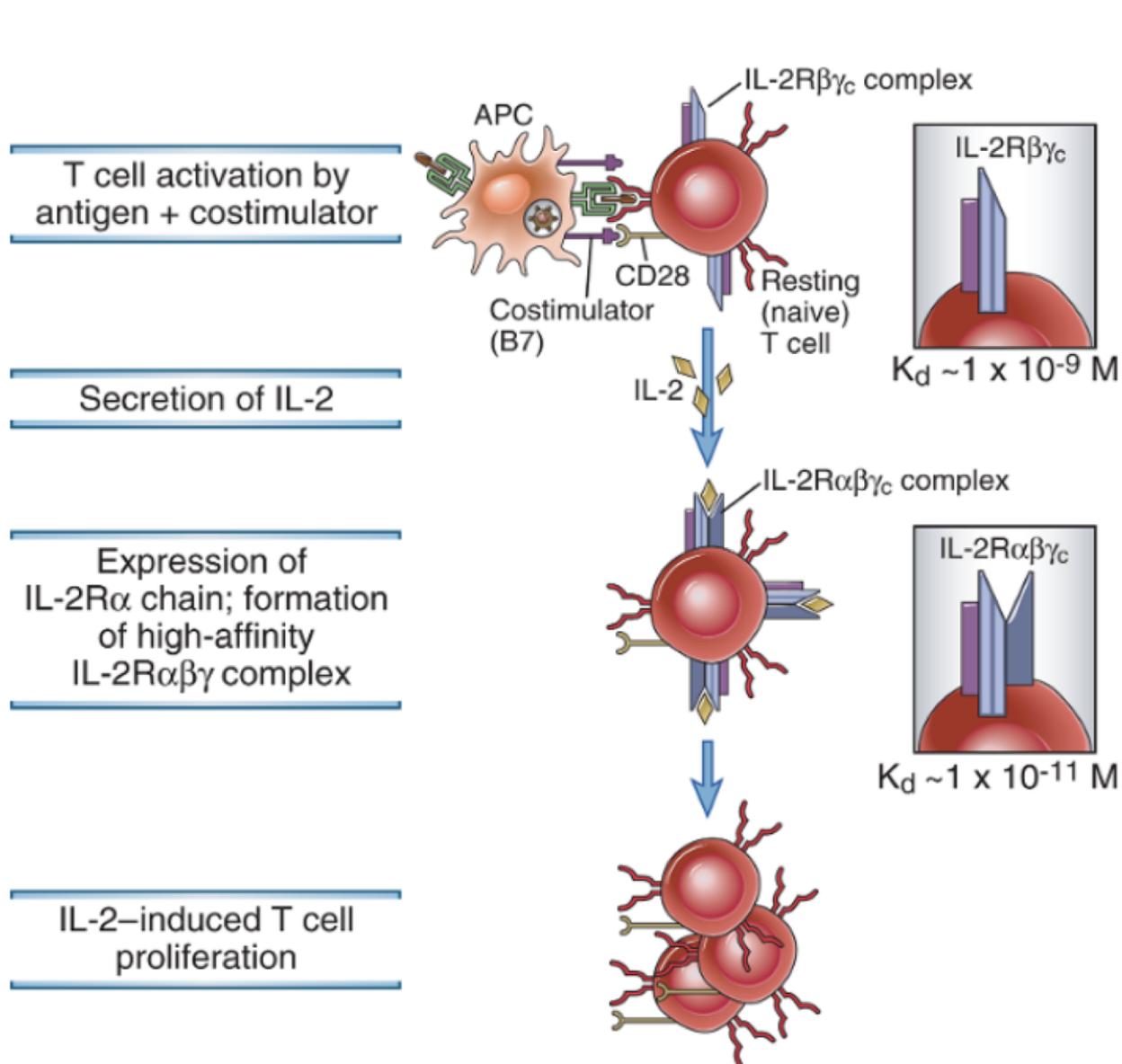


# Eventos de sinalização intracelular durante a ativação de linfs T “o Complexo TCR (TCR+CD4/CD8+CD3)”

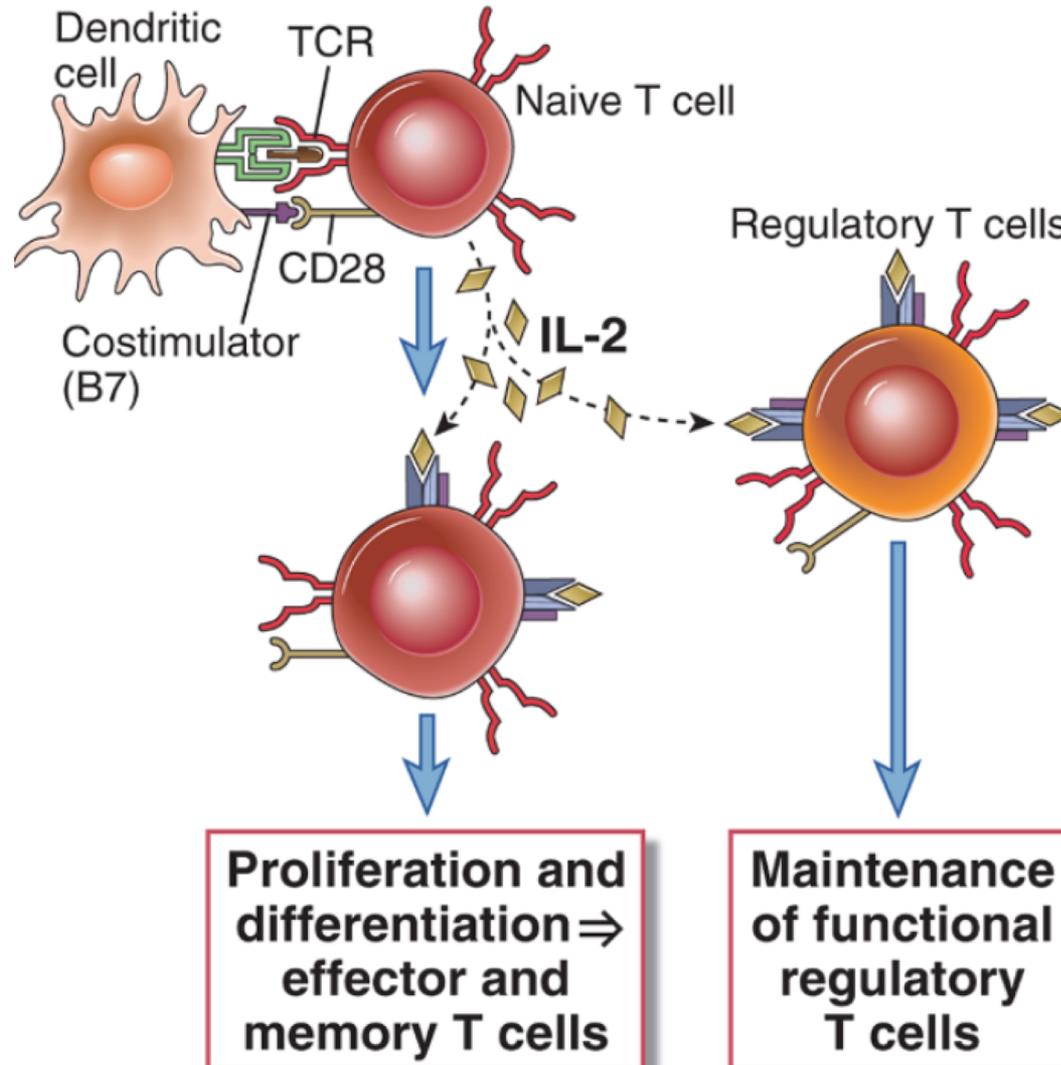


“balsas lipídicas de membrana”

# Indução de Receptor de IL-2 de Alta Afinidade

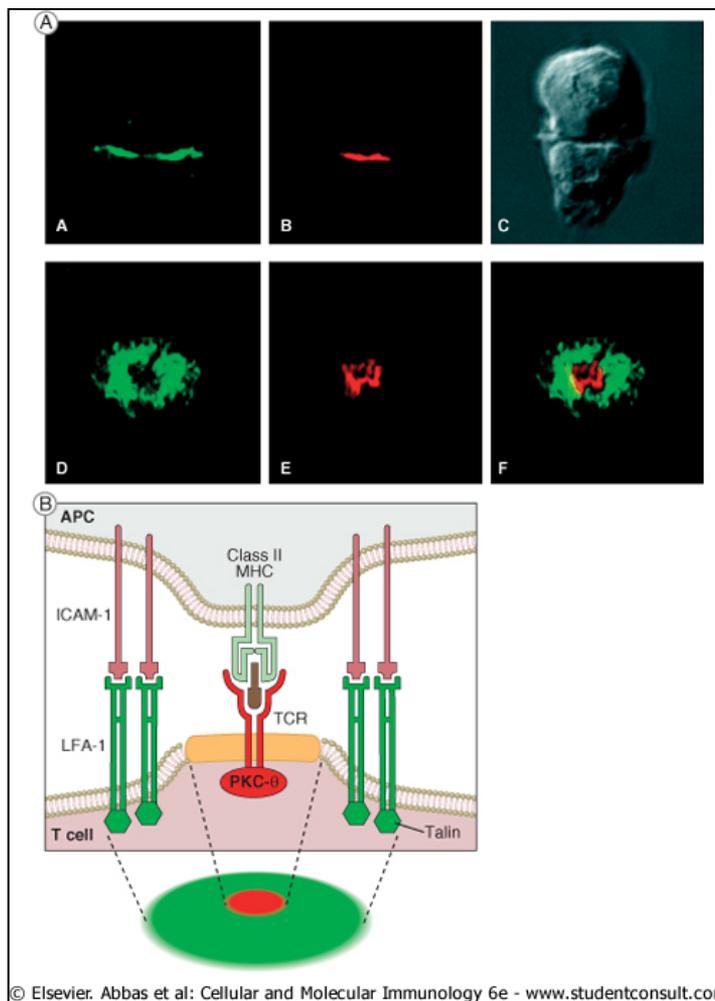


# Funções de IL-2: Proliferação de Linfs T Ag-Específicos e Expansão de Cels Treg



# A “Sinapse Imunológica”

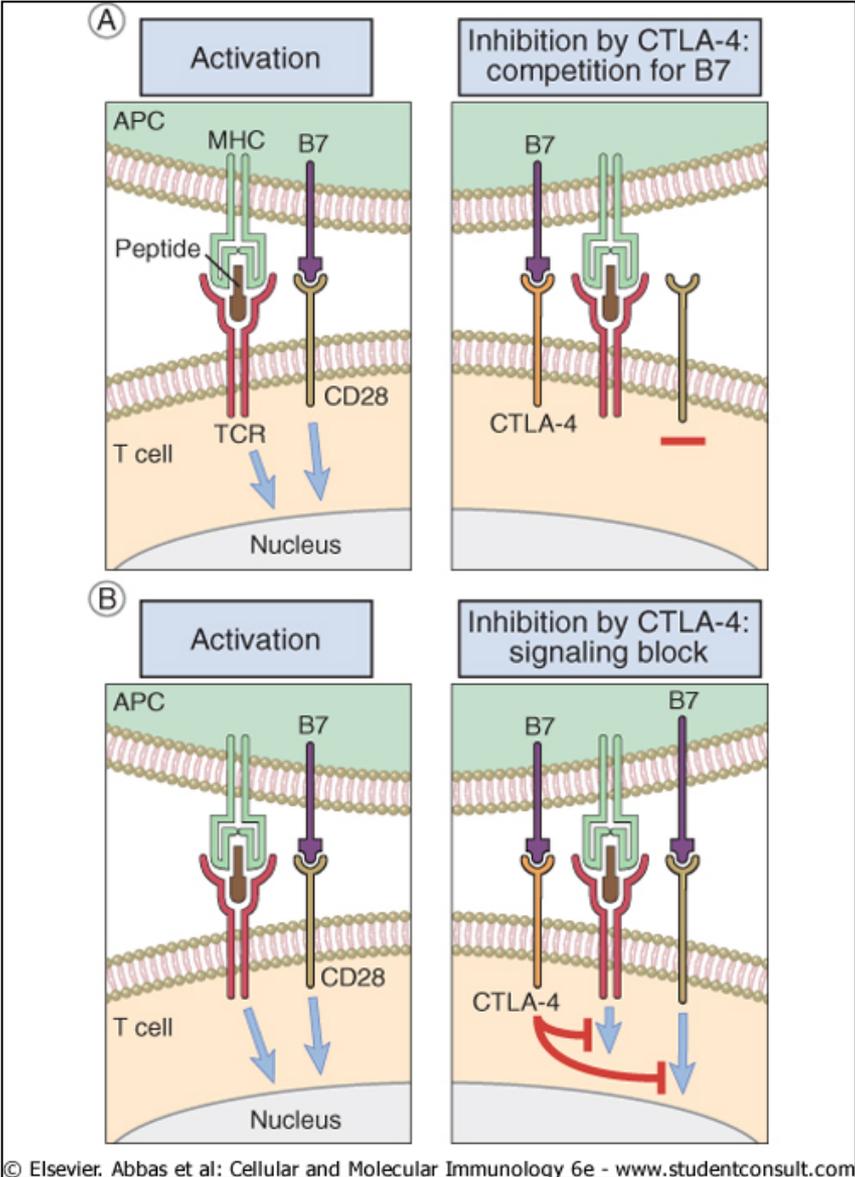
O complexo TCR e molecs co-estimulatórias se agregam em balsas lipídicas de membrana



Anti-LFA-1-marcado  
com fluoresceína

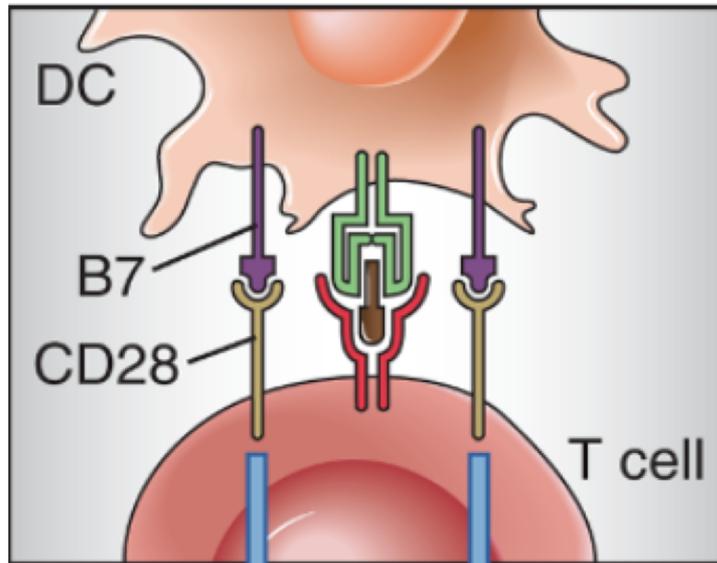
Anti-TCR-marcado  
com rodamina

# Ativação de cels T pelo par CD28/B7 e inativação pelo par CTLA-4/B7

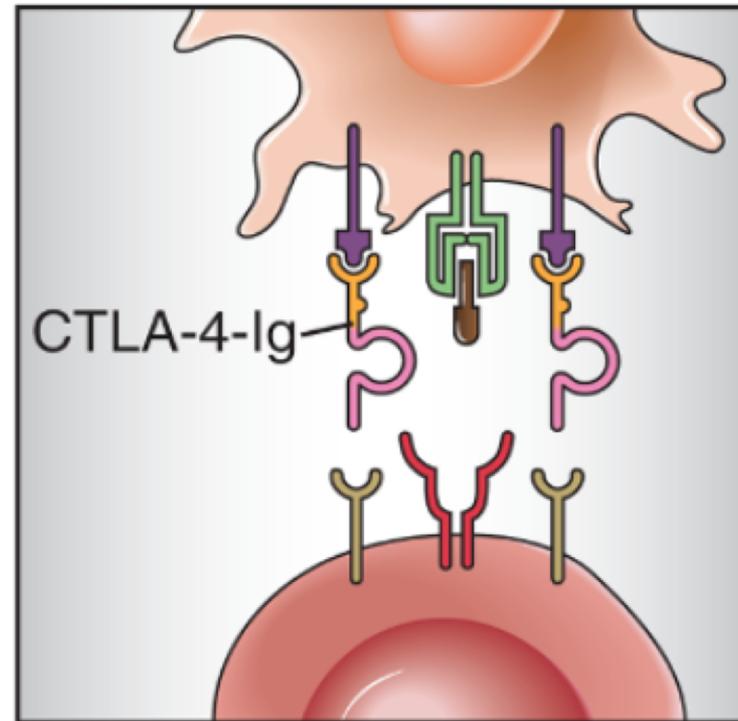


© Elsevier. Abbas et al: Cellular and Molecular Immunology 6e - www.studentconsult.com

# Imunossupressão por CTLA-4-Ig

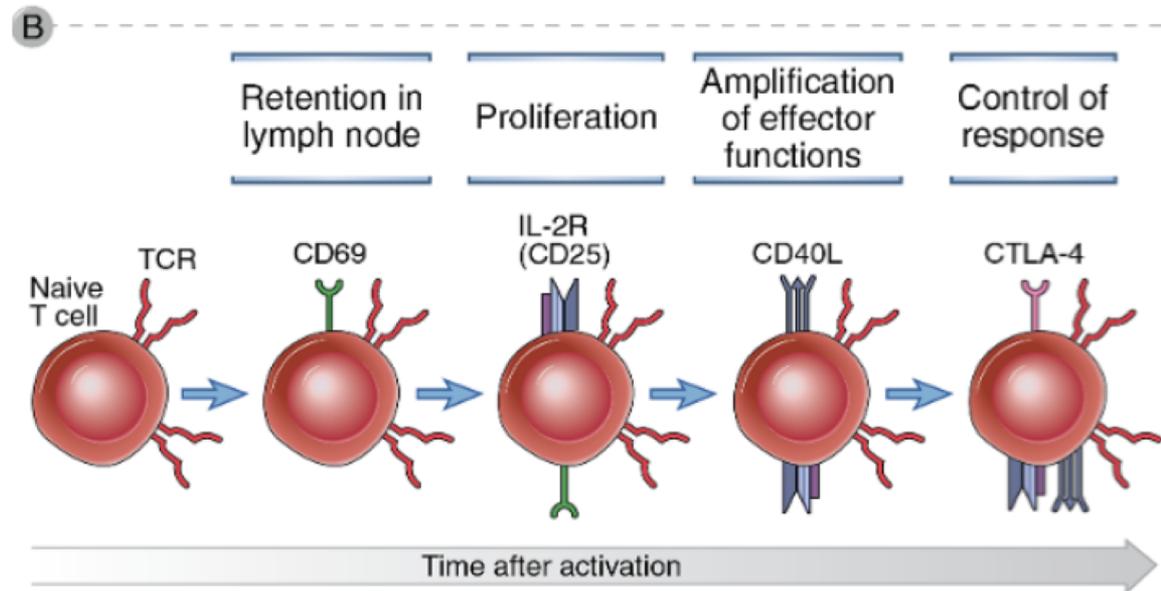
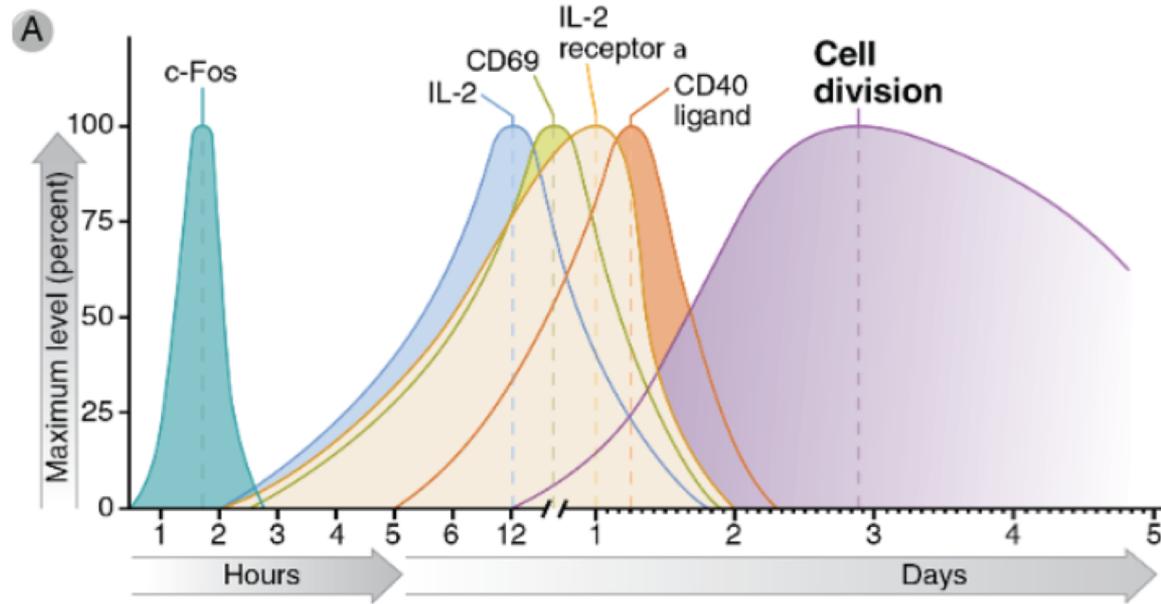


**Activation**

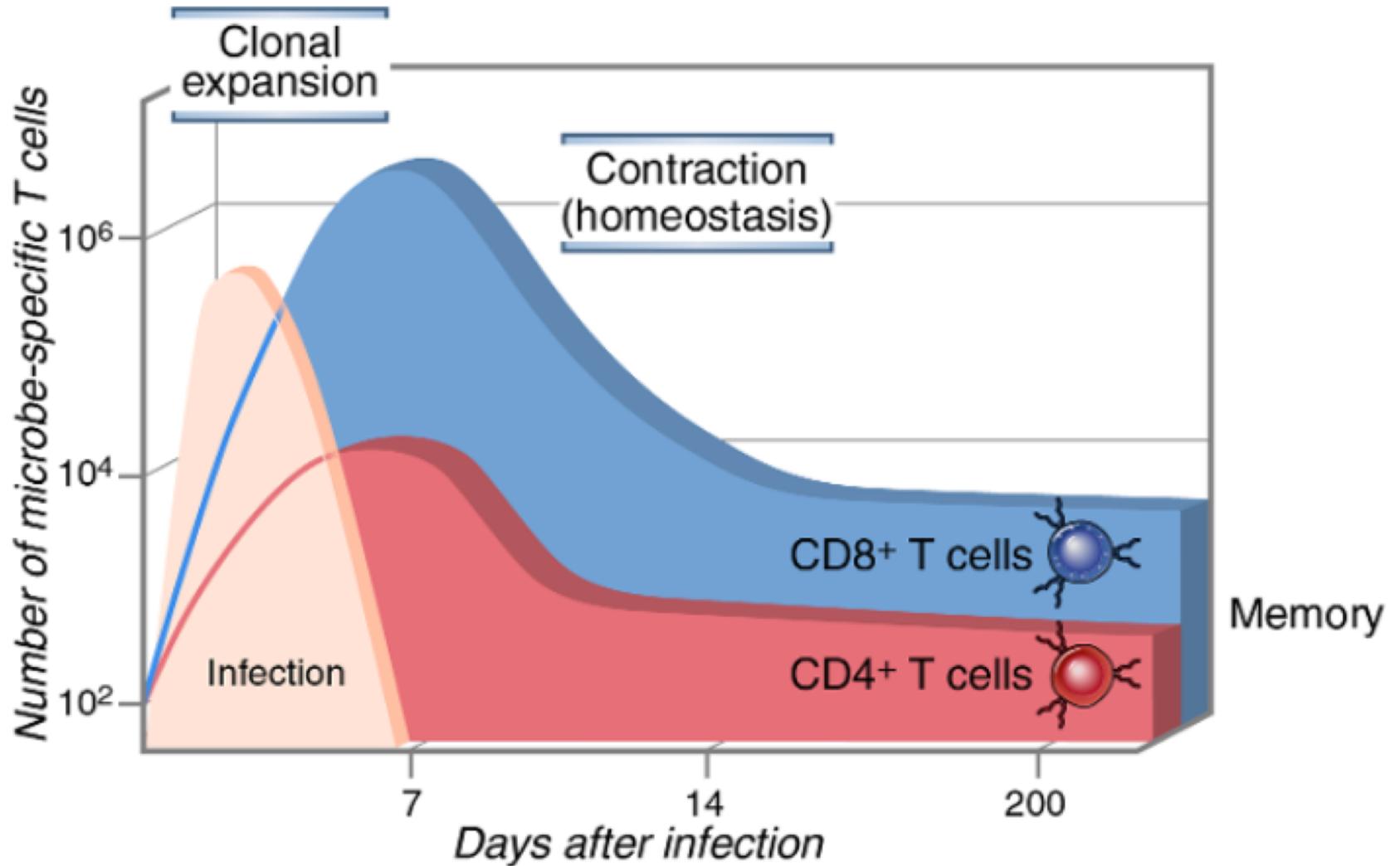


**Costimulatory  
blockade**

# Ativação Sequencial de Cels T



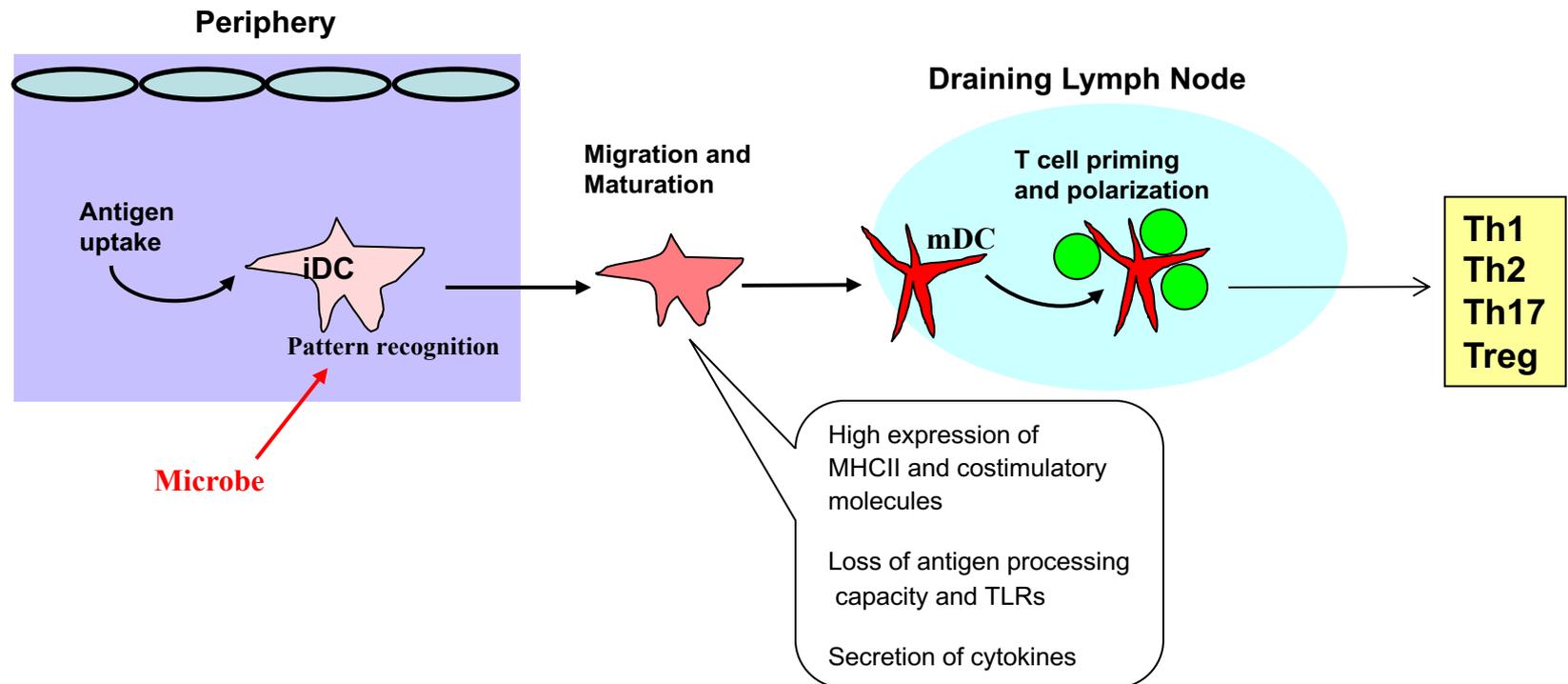
# Expansão Clonal e Contração da Resposta de Cels T



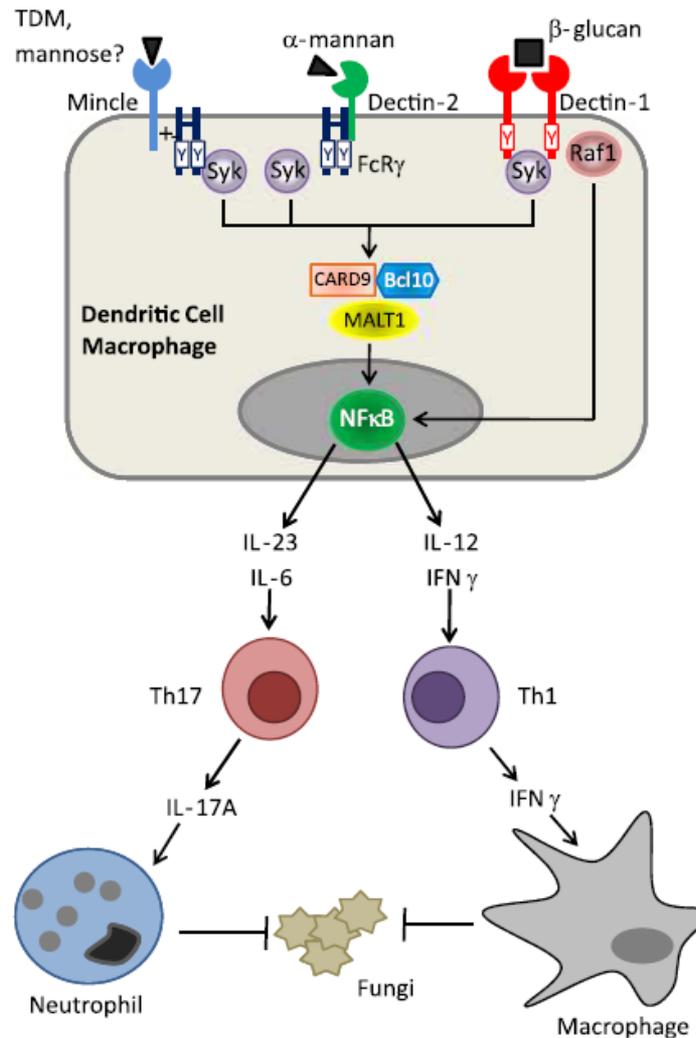
## Mecanismos de Desativação do Sistema Morte (ou Inativação) dos Linfócitos Induzida por Ativação (Activation Induced Cell Death- AICD)

1. **Falta de antígeno:** falta o estímulo fundamental e a resposta deixa de expandir
2. APC + T Após várias divisões há **expressão de CTLA-4 em T + B7 em APC** resultando em apoptose de T
3. APC + T Após várias divisões há **expressão de Fas-FasL**, resultando em apoptose de T
4. APC + T No início, na cel T há muita proteína bcl2 que é anti-apoptótica. Após várias divisões há **redução de bcl2** resultando em **apoptose de T**

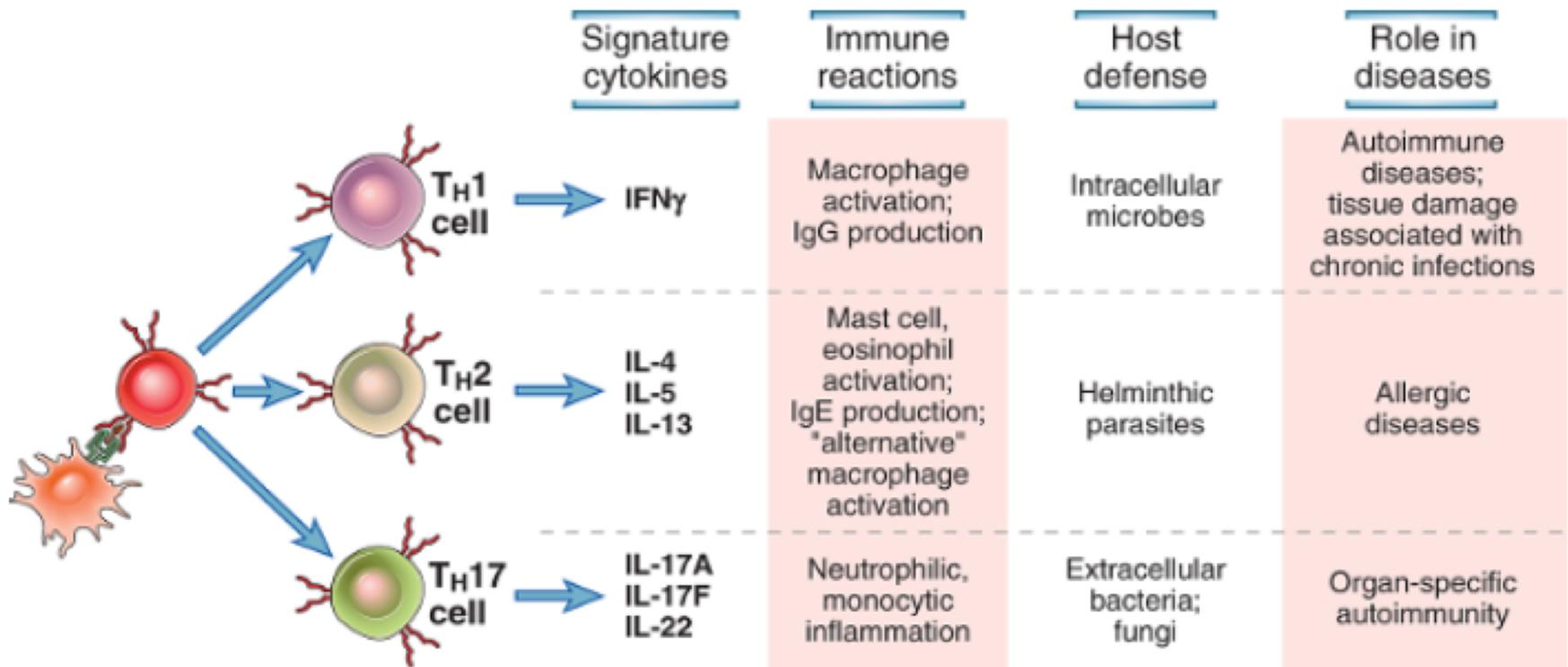
# As Células Dendríticas (DCs) Iniciam e Polarizam a Resposta Imune



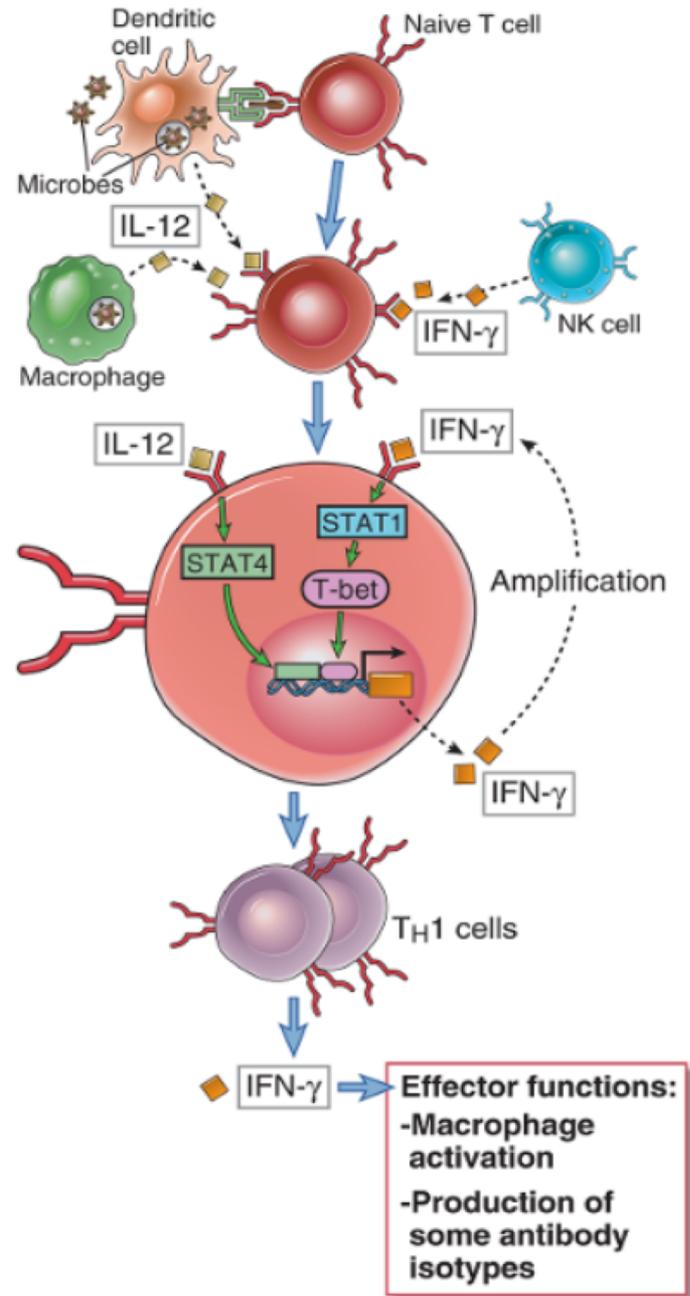
# A citocina produzida pela DC depende do tipo de patógeno e do PRR utilizado na interação



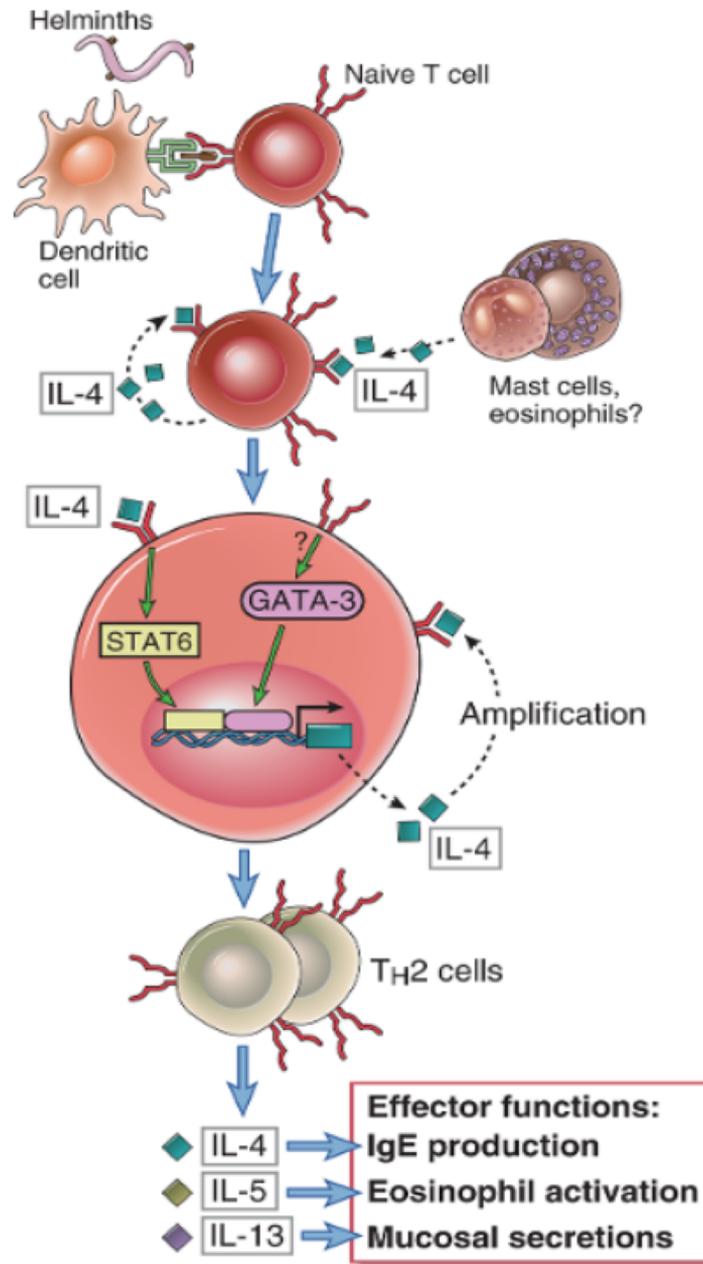
# Subpopulações de Linfócitos TCD4 : Th1, Th2, Th17



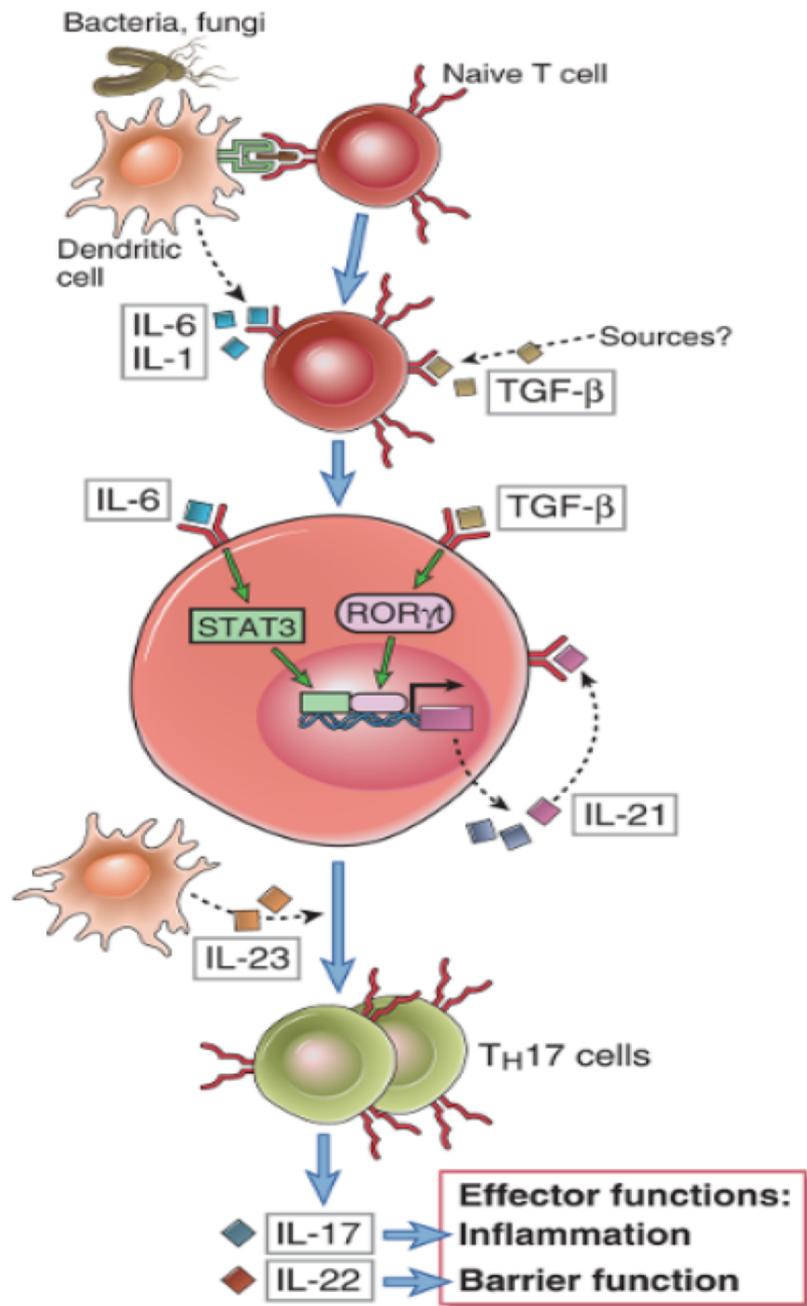
# Mecanismo de Diferenciação de Linfócitos Th1



# Mecanismo de Diferenciação de Linfócitos Th2

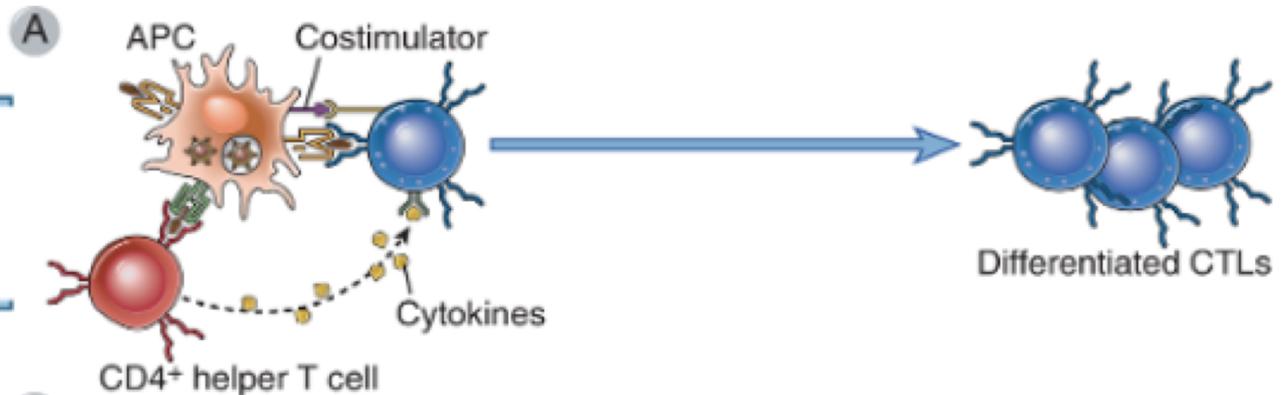


# Mecanismo de Diferenciação de Linfócitos Th17

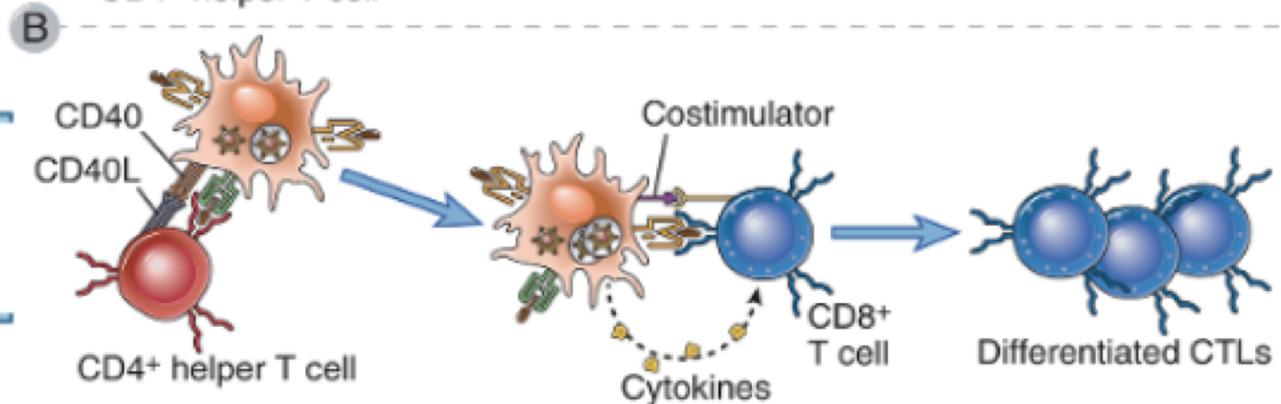


# Linfs T CD4 Cooperam com a Diferenciação de T CD8

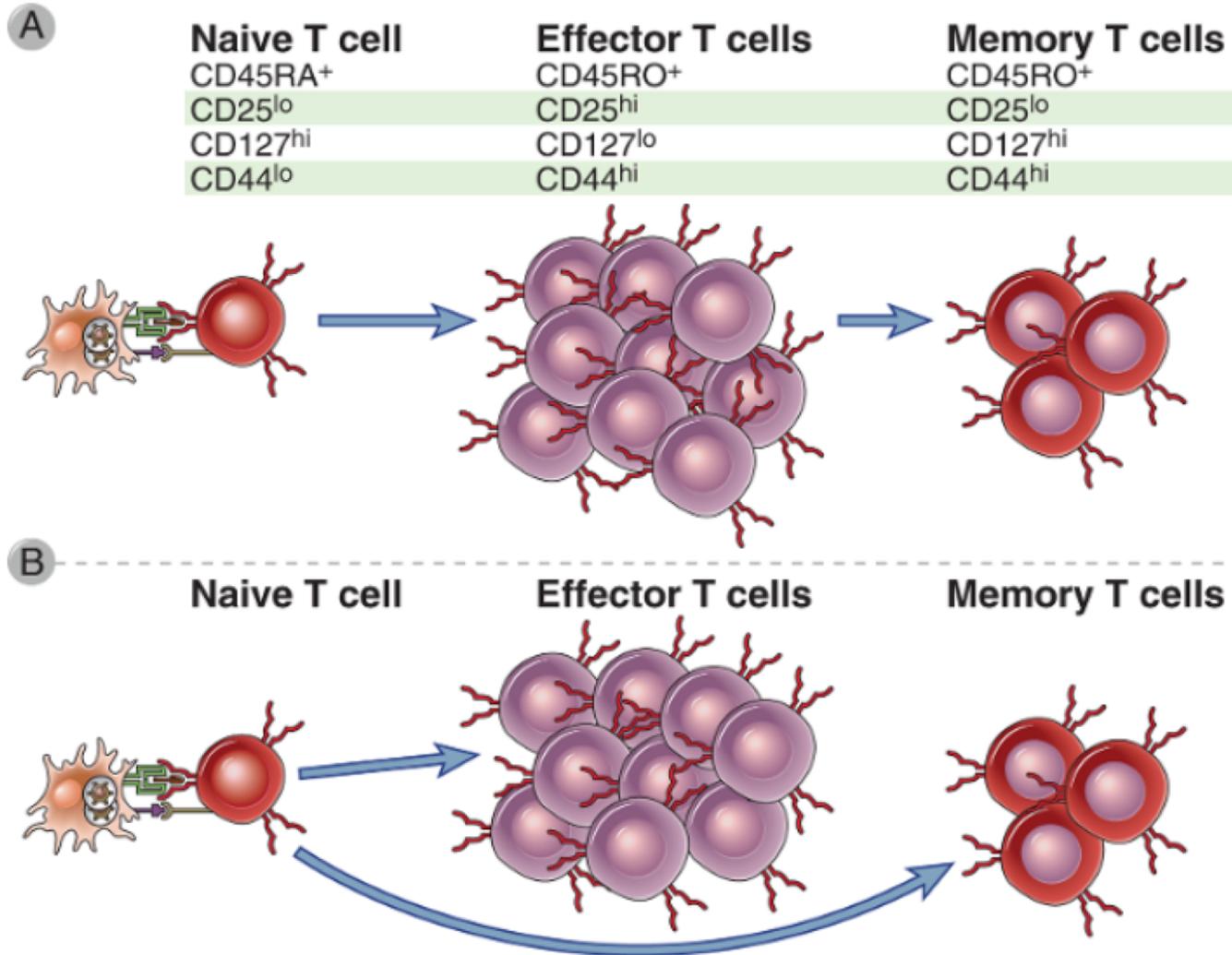
CD4<sup>+</sup> helper T cells produce cytokines that stimulate CTL differentiation



CD4<sup>+</sup> helper T cells enhance the ability of APCs to stimulate CTL differentiation



# Características: T Naïve, T Efetora e T Reguladora (Treg)



## Células de Memória

- ✓ Longa Vida (altos níveis Bcl2, Bcl-X<sub>L</sub>, inibem apoptose)
- ✓ CD45RO+
- ✓ Receptor p/ IL-7 (CD127+)
- ✓ Mantidas por citocinas (IL-7) e não por ag
- ✓ Menos dependentes de co-estimulação
- ✓ Rápida ativação (cromatina alterada) com pequena quantidade de ag
- ✓ Memória Th1, Th2 ou Th17 ou T indiferenciada

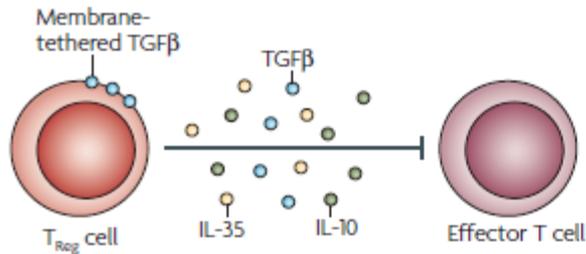
# Memória Central X Memória Periférica

Memória Central: {  
Linfócitos c/ altos níveis de L-selectina e CCR7  
Homing em LN  
Recirculam pouco; proliferam muito  
Receptores para IL-7 (CD127): auto-renovação (~a cels tronco),  
Altos níveis de proteínas anti-apoptóticas (ex: bcl2)

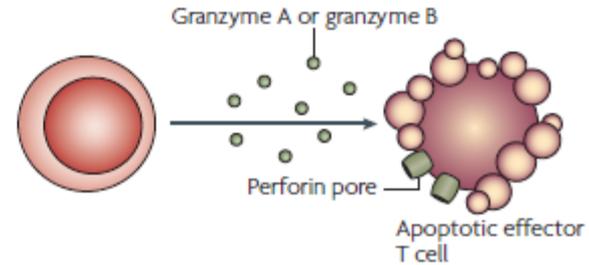
Memória Periférica: {  
Cels T de memória que recirculam muito  
Baixos níveis de L-selectina e IL-7 R  
Altos níveis de receptores de P e E selectina  
Altos níveis de integrina e ICAMs  
Secretam grandes quantidades de citocinas na reestimulação  
Baixos níveis de prots anti-apoptóticas

# Mecanismos Supressores das Cels T Regulatoras (T-reg)

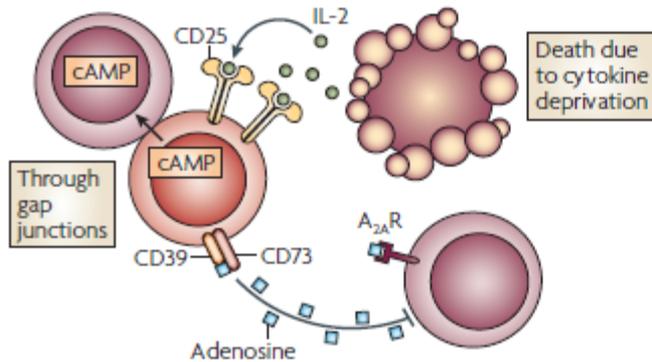
**a Inhibitory cytokines**



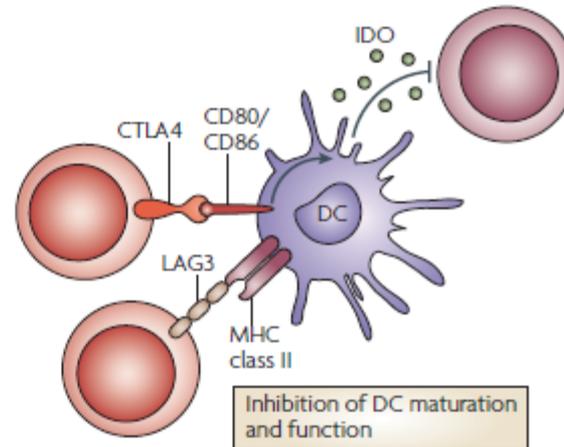
**b Cytolysis**



**c Metabolic disruption**



**d Targeting dendritic cells**

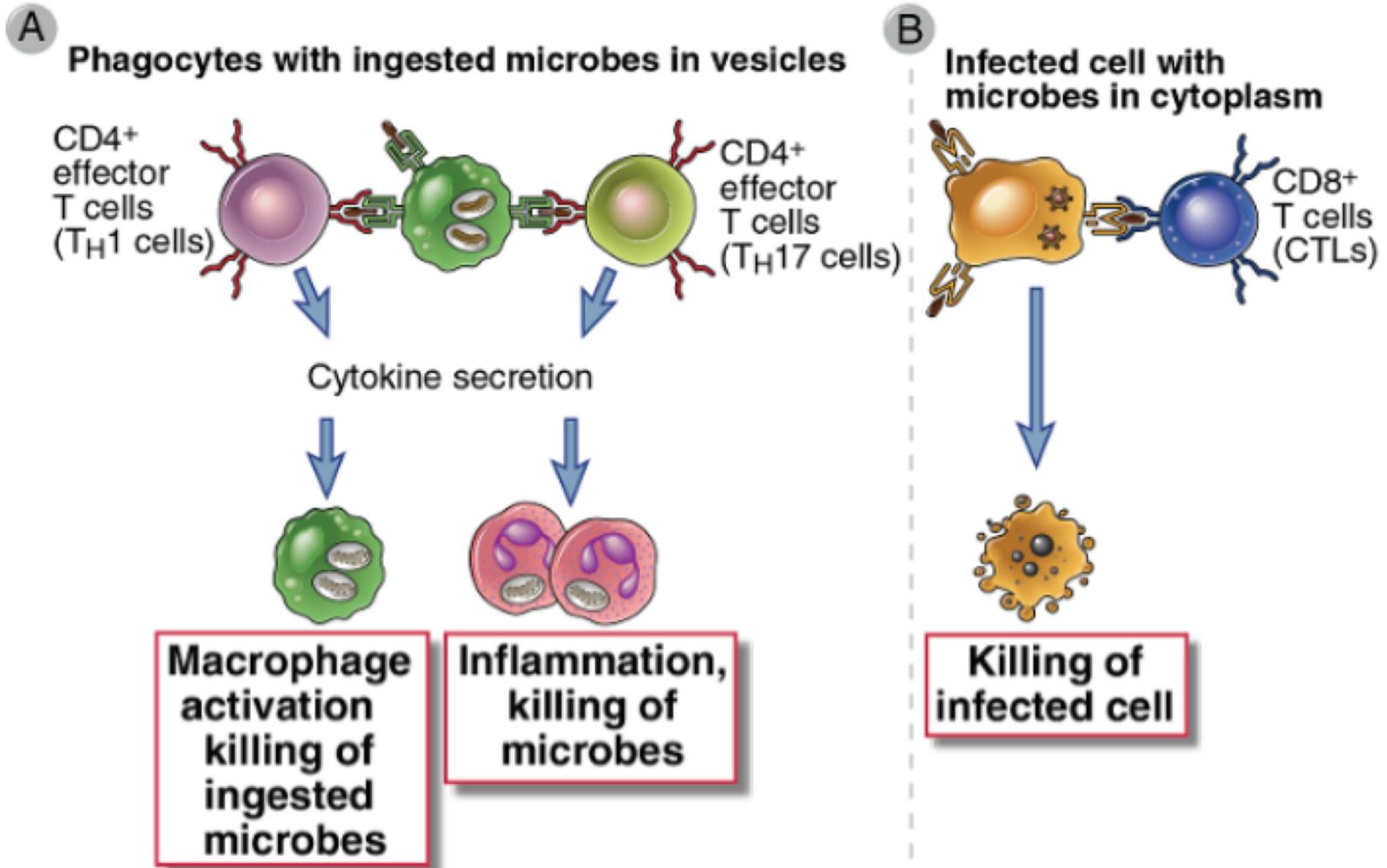


Consumo de IL-2  
 Geração de cAMP ou Adenosina (anti-inflamatória)  
 a partir de ADP/ATP (pró-inflamatórios) pelas  
 Ectonucleotidasas CD39/CD73

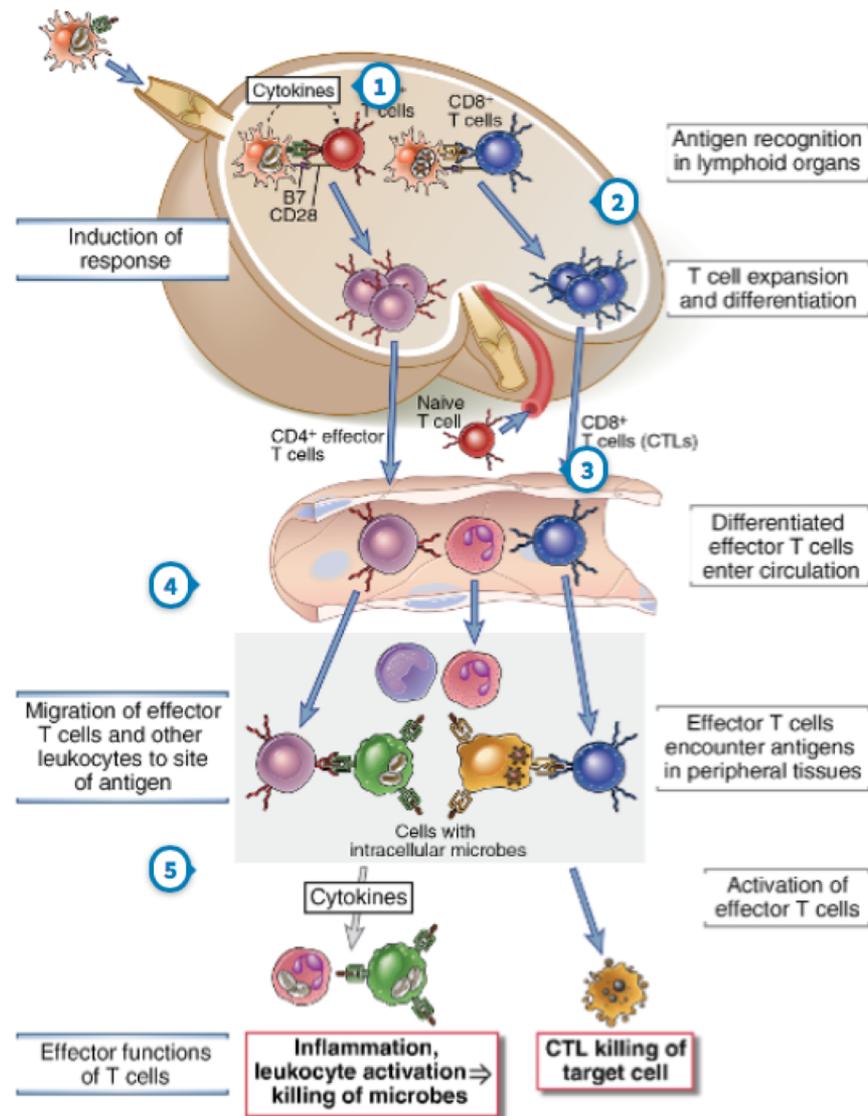
Indução de IDO via CTLA4/B7,  
 Depleção de Triptofano  
 Produção de Kinureninas supressoras

# FUNÇÕES EFETORAS DE LINFÓCITOS T

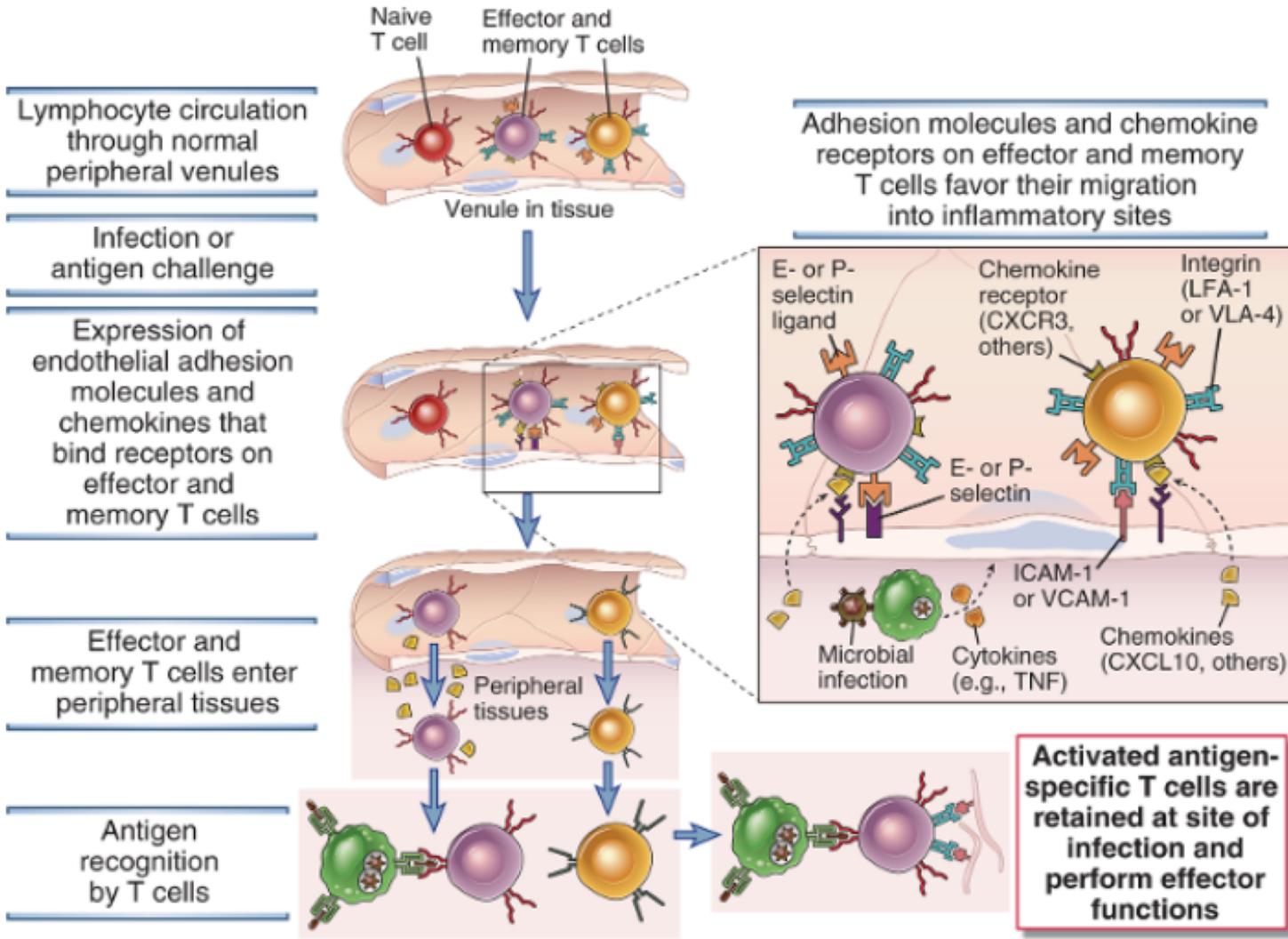
# Tipos de Imunidade Mediados por Linfs TCD4+ (T Helper) e T CD8+ (T Citotóxicos)



# Indução e Fase Efetora de Imunidade Mediada por Linfs T

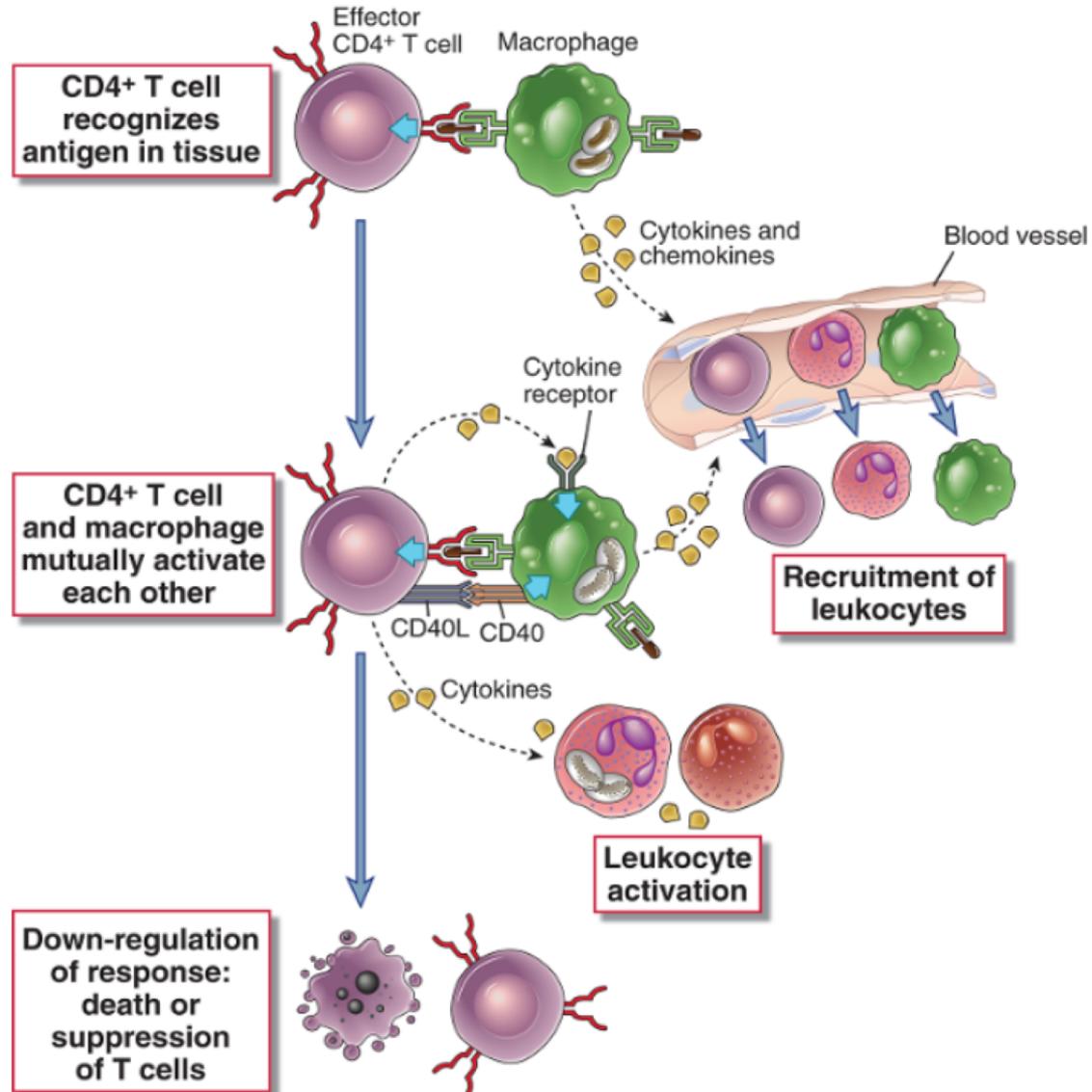


# Recrutamento e Migração de Linfócitos e Macrófagos para os Sítios de Infecção

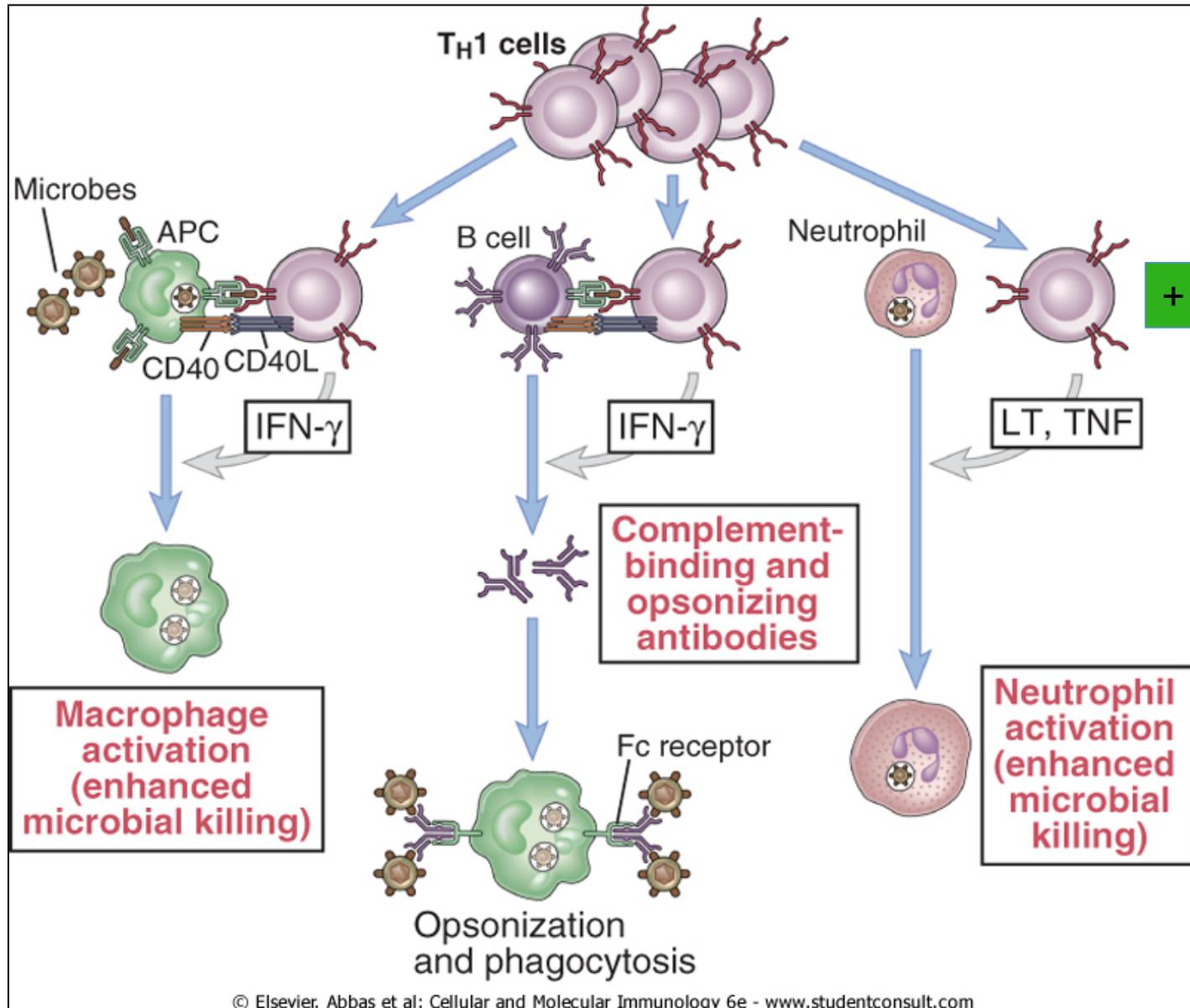


# Ativação de Cels T em Tecidos Periféricos

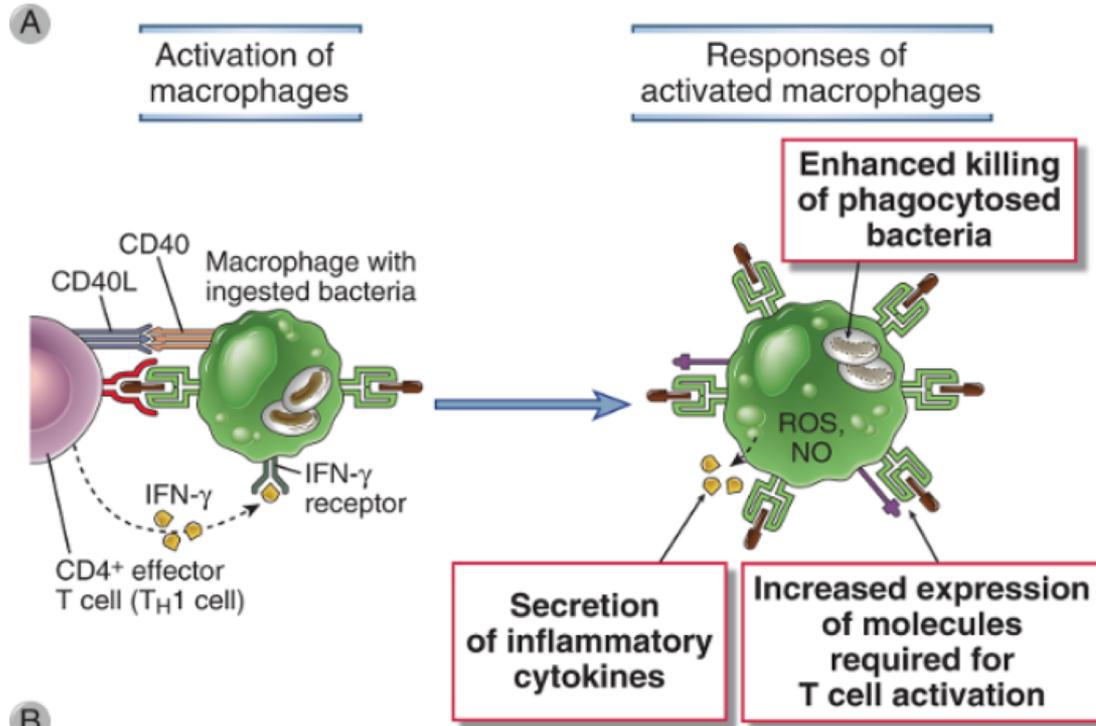
## Importância do DC40-DC40L



# Funções efetoras das células Th1



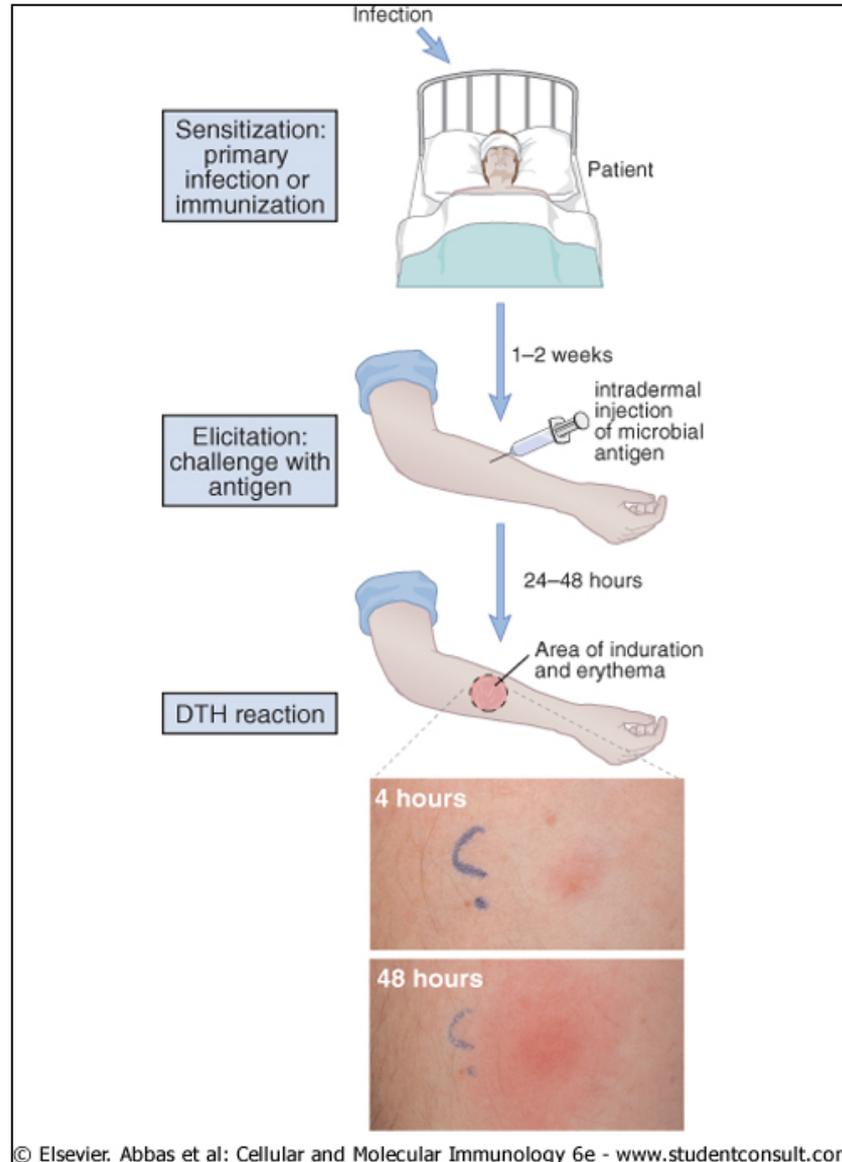
# Macrófagos M1, Mediadores e Funções



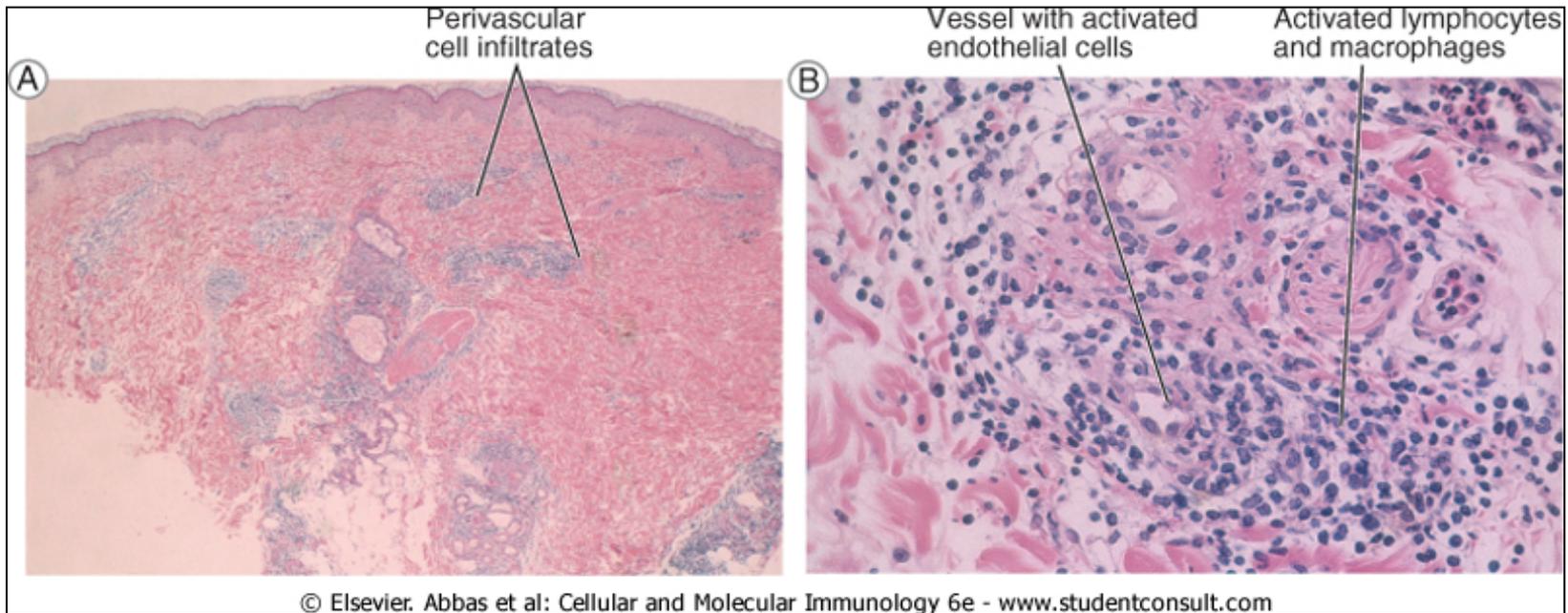
**B**

Macrophage response	Role in cell-mediated immunity
Production of reactive oxygen species, nitric oxide, increased lysosomal enzymes	Killing of microbes in phagolysosomes (effector function of macrophages)
Secretion of cytokines (TNF, IL-1, IL-12) and chemokines	TNF, IL-1, chemokines: leukocyte recruitment (inflammation) IL-12: T <sub>H</sub> 1 differentiation, IFN- $\gamma$ production
Increased expression of B7 costimulators, MHC molecules	Increased T cell activation (amplification of T cell response)

# Reação de HTT (hipersensibilidade do tipo tardio) para detecção de imunidade celular (Th1) in vivo

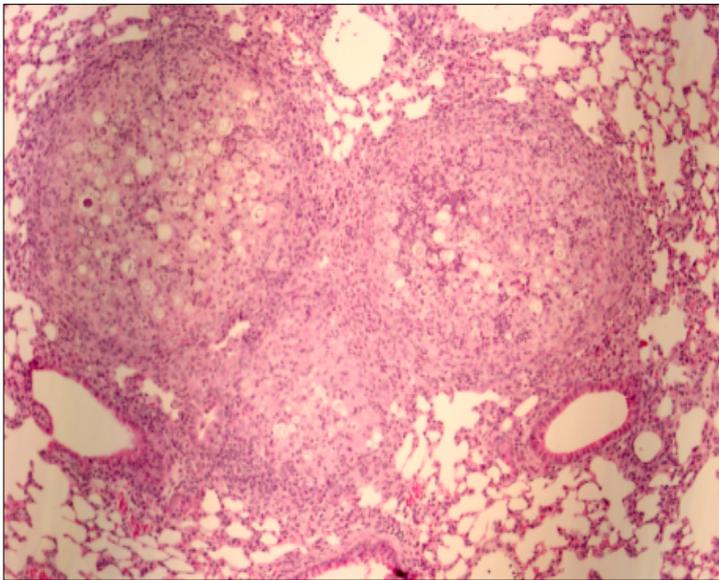


Histologia de pele com reação positiva de HTT  
(acúmulo de linfócitos e macrófagos)

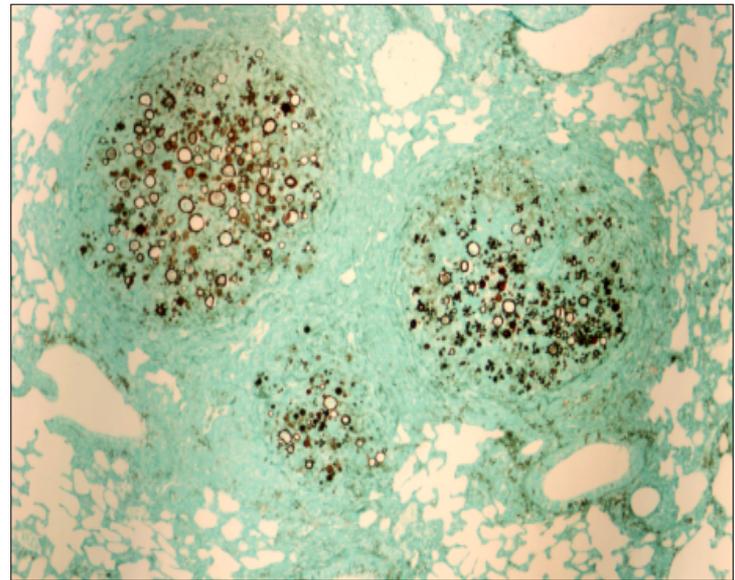


# Histologia: granulomas de pulmão infectado com fungo

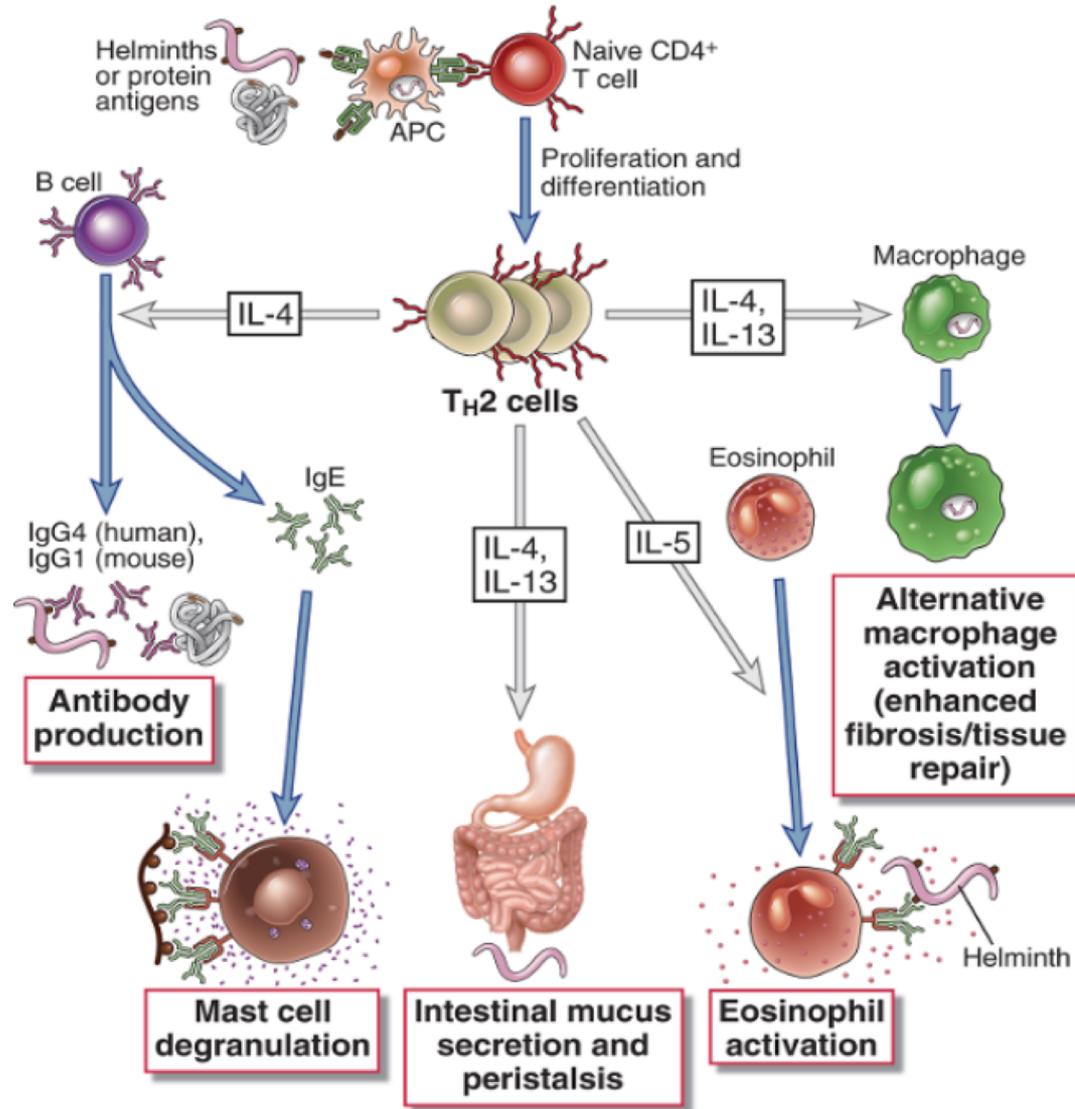
HE



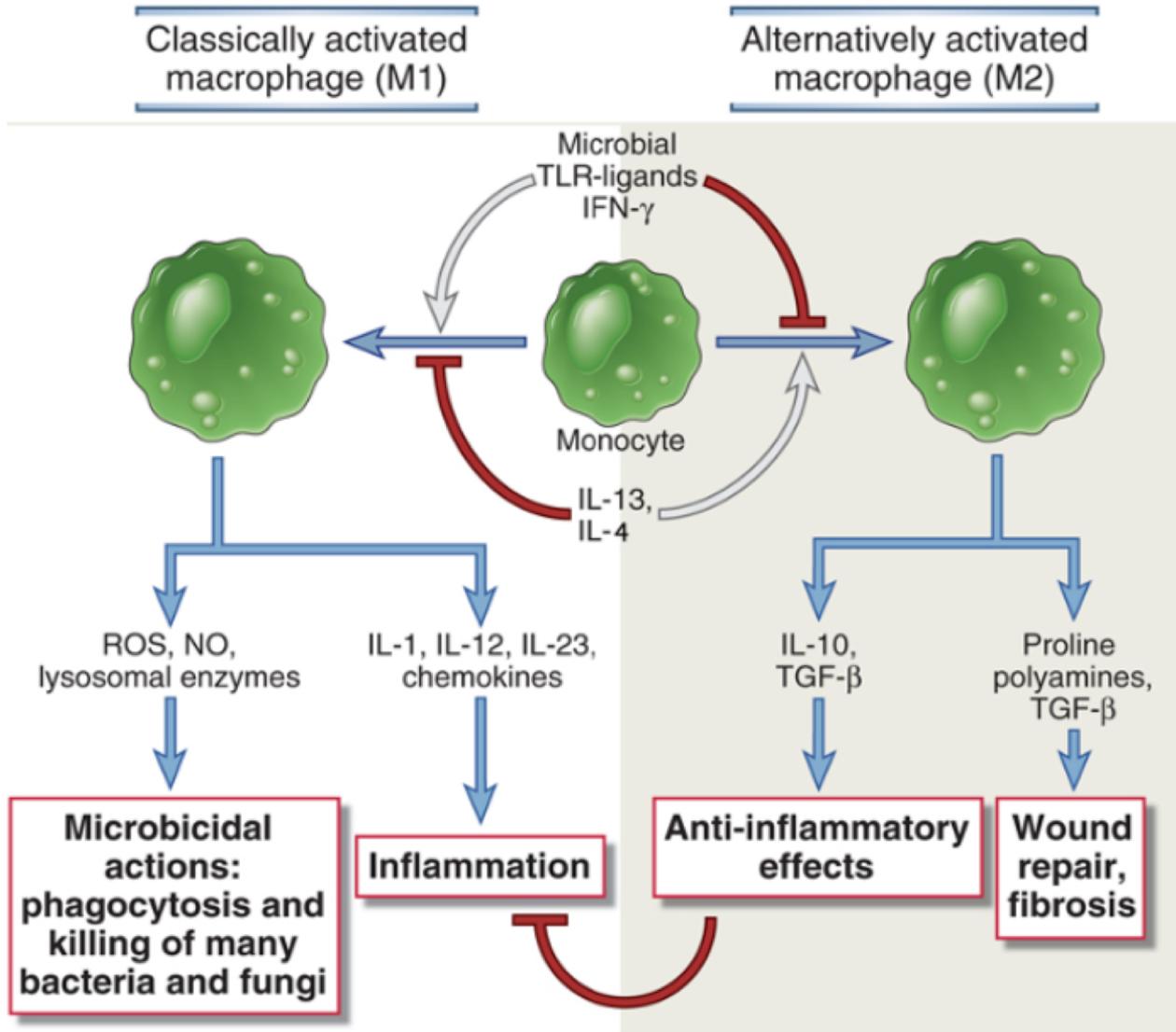
Grocott



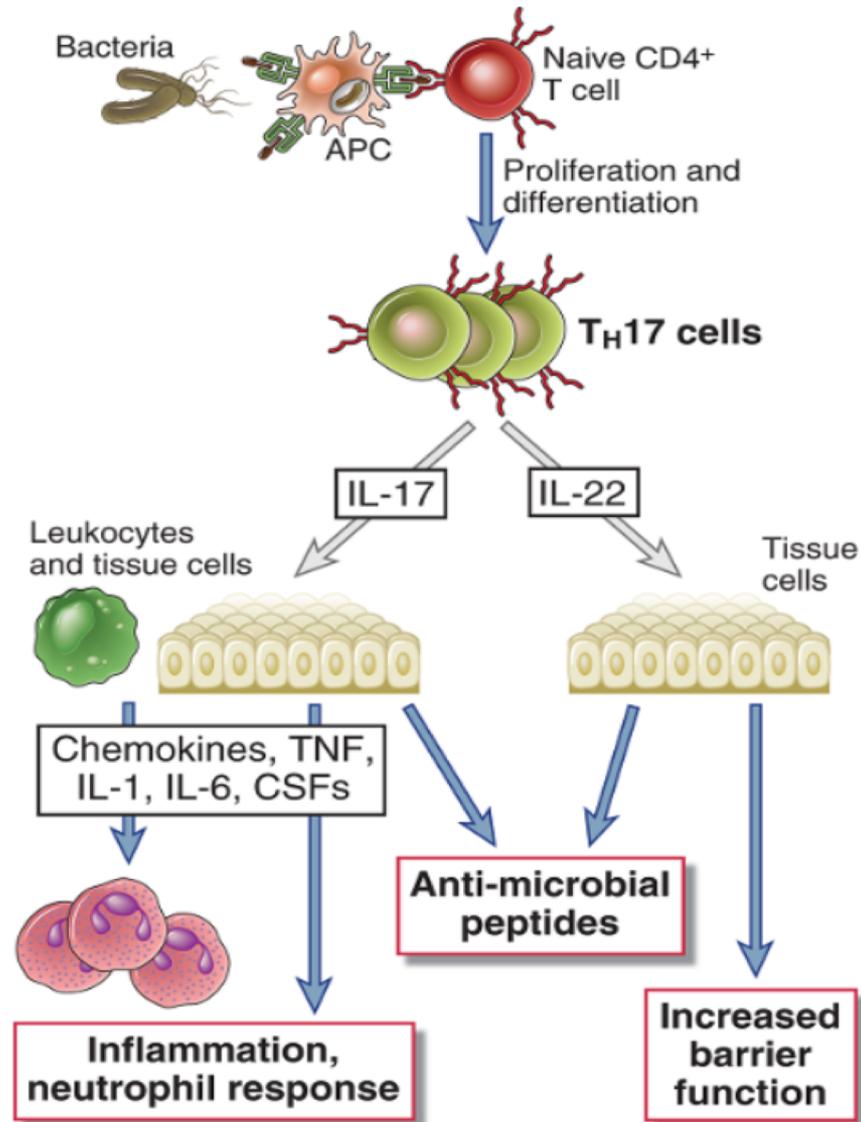
# Mecanismos Efetores Th2: Helmintos e Alergia



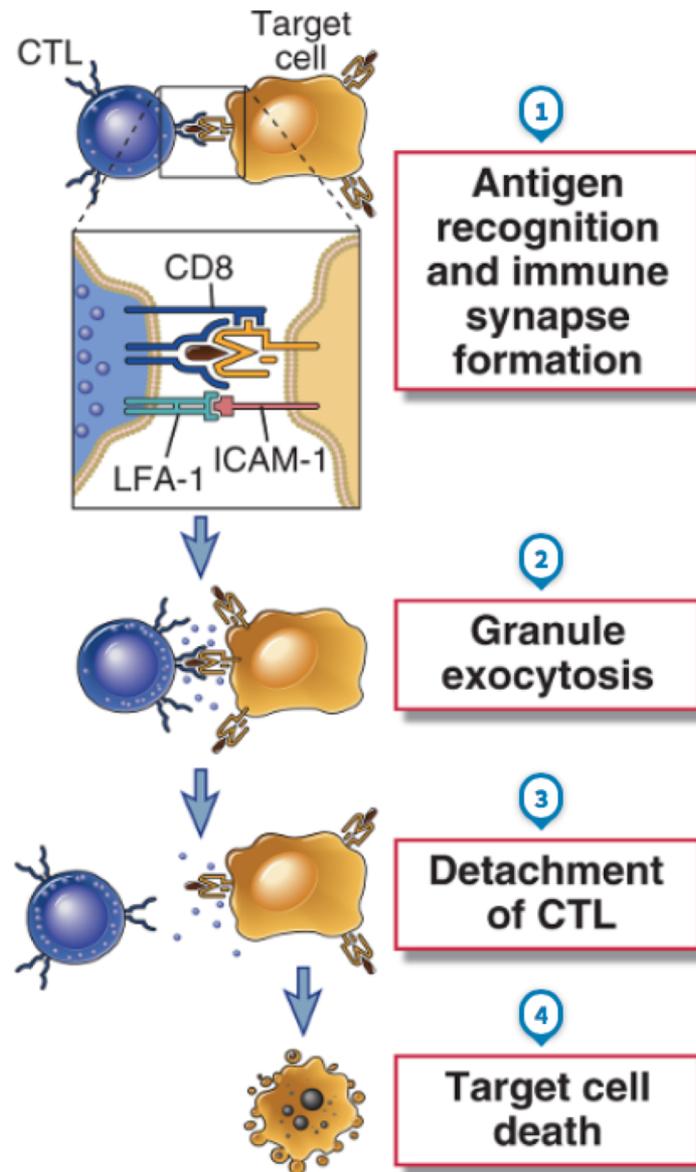
# Macrófagos M2 ou Alternativamente Ativados



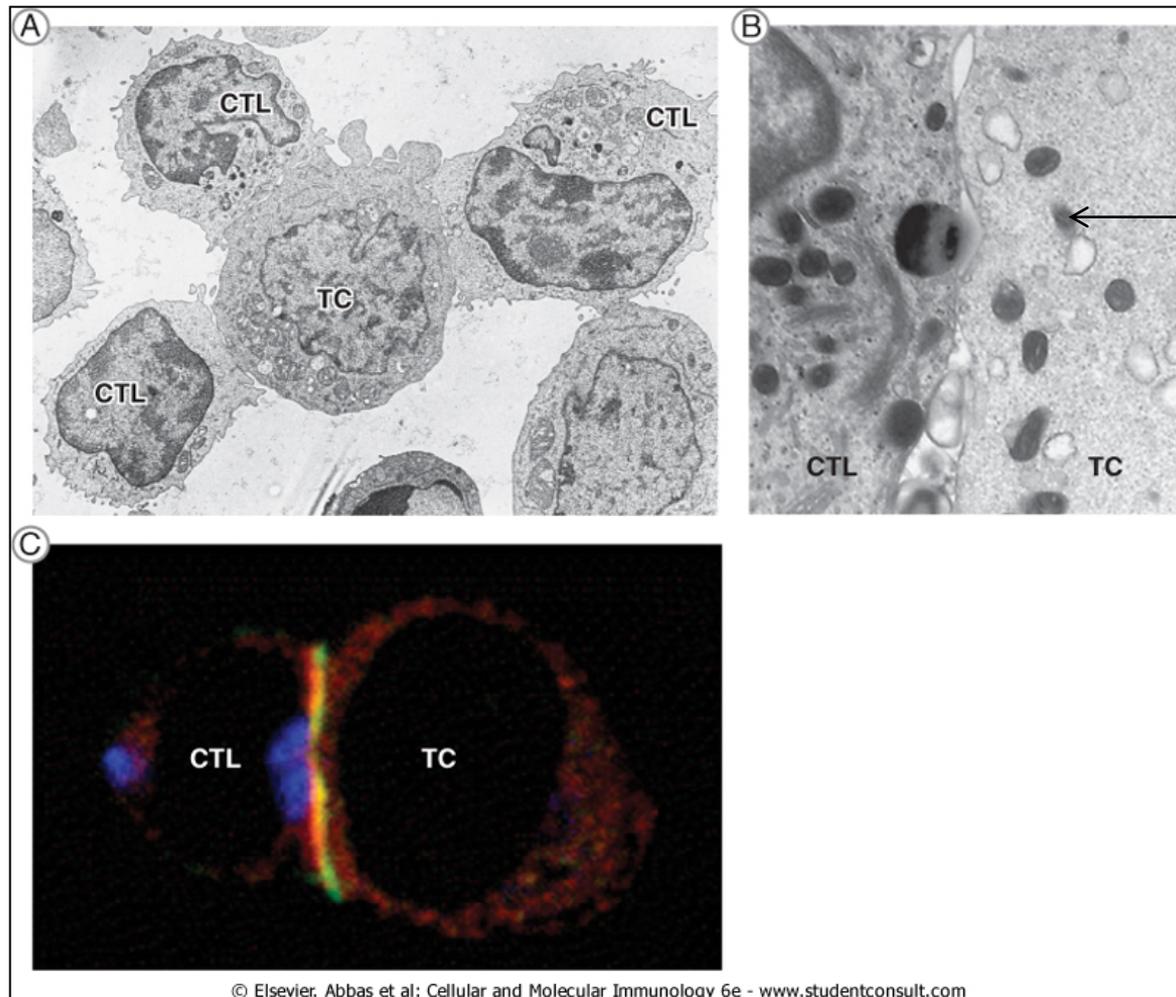
# Mecanismos Efetores Th17



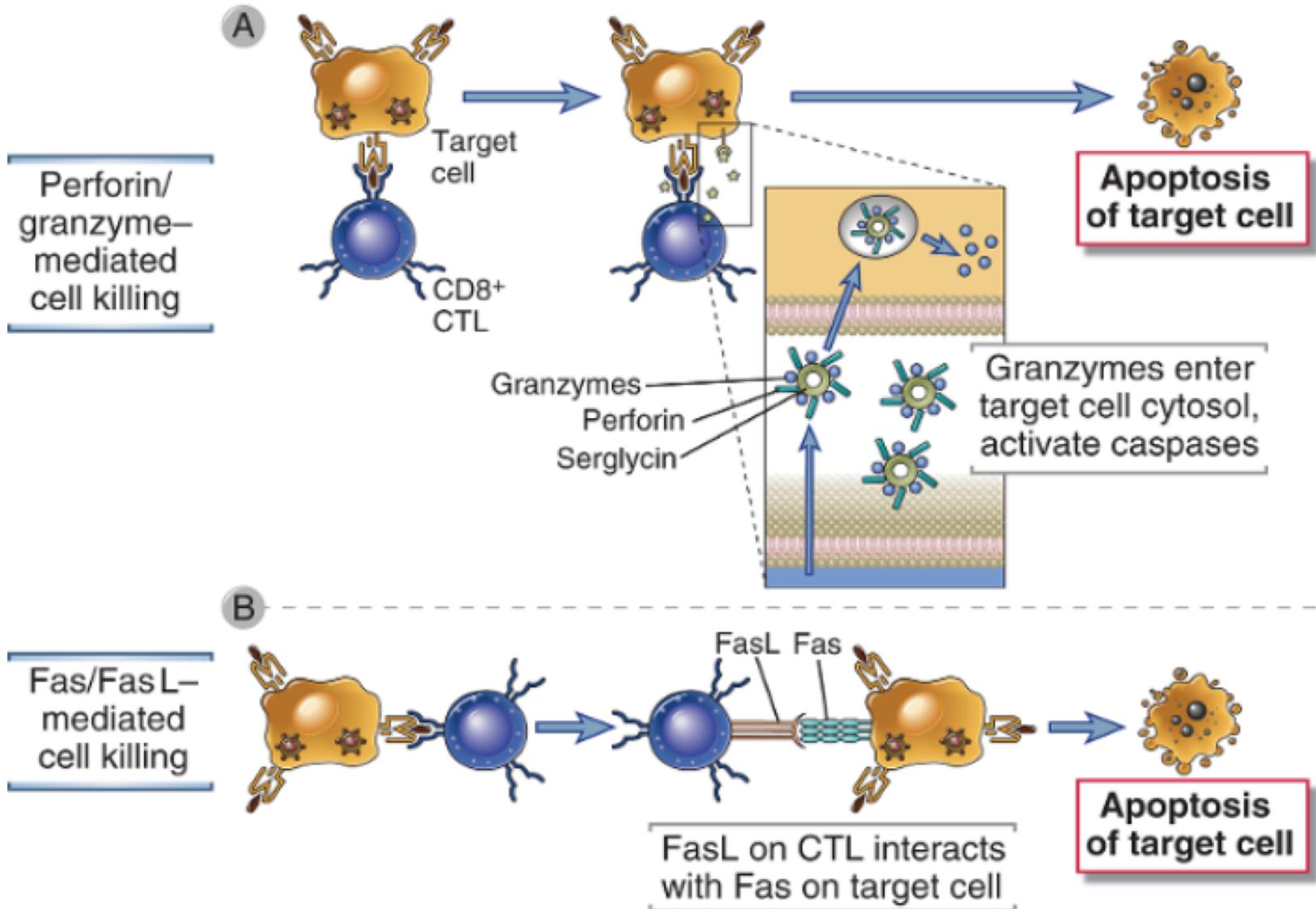
# Atividade Citotóxica de Linfs T CD8+



# Sinapse Imunológica entre linfócito T CD8 (CTL) e célula-alvo (TC=Target Cell)

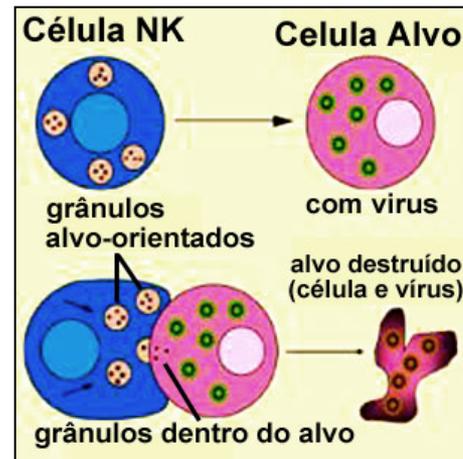


# Mecanismos de Morte de Células Alvo por Linfs T Citotóxicos (T DC8+)



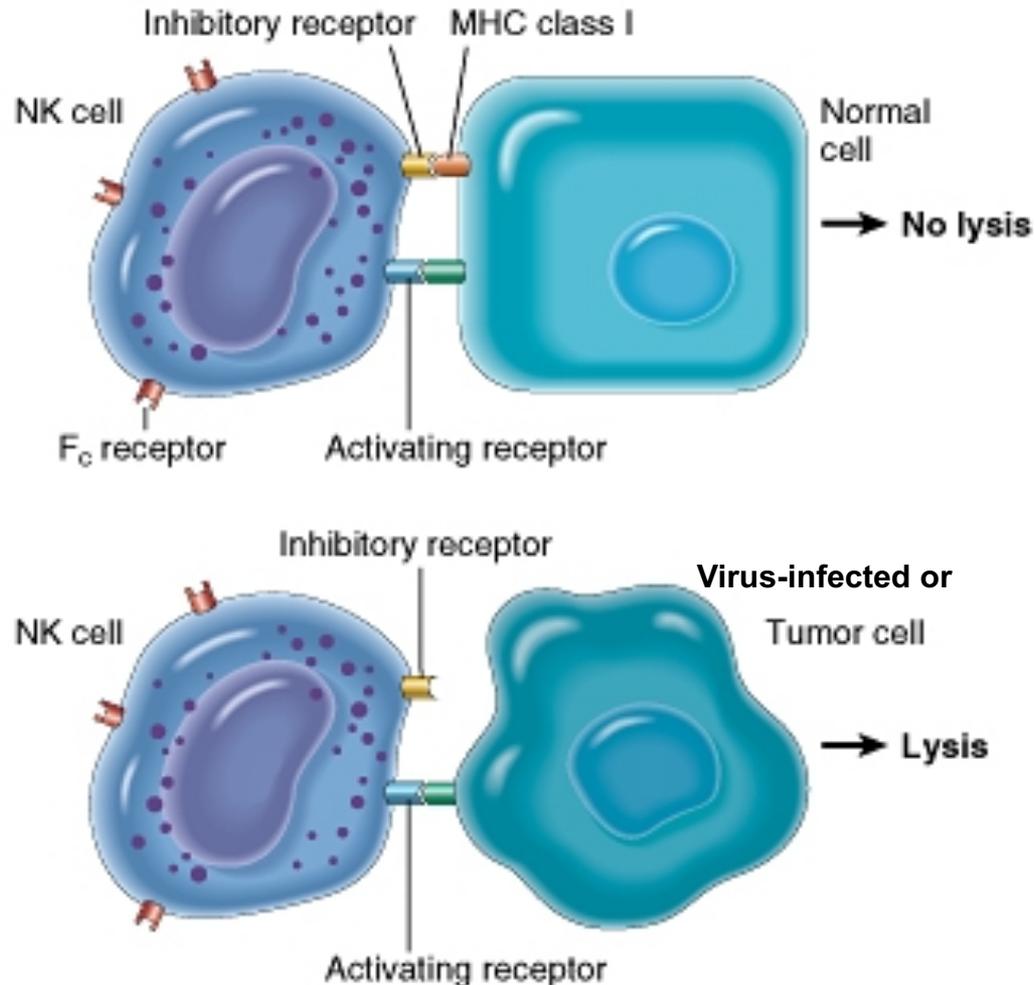
# Células NK

- Eliminação de células infectadas por vírus
- Grânulos com perforina e granzima
- Indução de apoptose da cel alvo.
- Secreção de citocinas, principalmente IFN- $\gamma$ .



# Citotoxicidade por Cel NK

Receptores de Ativação interagem com ags de virus ou tumores  
Receptores de Desativação interagem com MHC-classe I



Copyright © 2002, Elsevier Science (USA). All rights reserved.

# Reconhecimento das Células Infectadas ou Tumorais pelas Células NK

- ✓ A cel. NK não tem TCR e CD8 então não reconhece MHC Cl-I com ag
- ✓ Balanço entre receptores de ativação e inibição.
- ✓ Receptores de ativação – reconhecem produtos microbianos e ags tumorais
- ✓ Receptores de inibição - reconhecem molecs de MHC classe I (independentem/ de ag)
- ✓ Ligação de ambos – a NK não é ativada
- ✓ Infecção ou cel tumoral - inibição de expressão MHC classe I - perda da ligação dos receptores de inibição.