

9

BIOLOGIA DO LINFÓCITO T

INTRODUÇÃO

Neste capítulo, enfocaremos o **receptor de célula linfócito T (TCR) para o antígeno** — a estrutura sobre a célula T que interage com o complexo MHC e moléculas peptídicas. Estabeleçamos comparações e contrastes entre suas características e a dos receptores de antígenos de célula B. Descreveremos também como as células T se diferenciam.

NATUREZA DO RECEPTOR DE CÉLULA T ANTÍGENO-ESPECÍFICO

Moléculas que Interagem com o Antígeno

Cada célula T apresenta em sua superfície uma molécula com duas cadeias ligadas por pontes dissulfeto (**heterodímero**) que interage com o antígeno. A ponte dissulfeto liga as duas cadeias e forma uma estrutura similar à região de dobradiça de uma molécula de anticorpo. A forma predominante do TCR, descrita na parte esquerda da Fig. 9.1, inclui cadeias de glicoproteínas α e β (pesos moleculares entre 40 e 60 kDa). O TCR, como os receptores de célula B para antígenos anteriormente discutidos, está distribuído de uma forma clonal; isto é, todo clone de células expressa um receptor diferente.

Há similaridades impressionantes entre a estrutura do TCR e moléculas de imunoglobulina e a organização dos genes que codificam essas estruturas (discutidas posteriormente neste capítulo). Essas similaridades ou homologias entre o TCR e a Ig (e, na verdade, várias outras moléculas expressas na superfície celular) sugerem que eles tenham evoluído a partir de um ancestral gênico comum. Estes genes são considerados como pertencentes à **superfamília de genes de imunoglobulinas**, e as moléculas são referidas como membros da **superfamília de imunoglobulinas**.

Como a Ig, o TCR é uma molécula transmembrana com uma porção citoplasmática curta. **A porção extracelular do TCR é parecida com o fragmento Fab de um anticorpo.** Este inclui as regiões variáveis (V) e constantes (C), as quais formam domínios. A cadeia β do TCR tem domínios V e C homólogos a um domínio de Ig, mas somente a região V da cadeia α é semelhante à Ig. A interação das regiões V criam três regiões hipervariáveis ou **regiões determinantes de complementaridade (CDR 1,**

2 e 3), as quais formam o local ligante do antígeno para um peptídeo + o complexo MHC. Como descreveremos a seguir, a região CDR3 do TCR apresenta maior variabilidade de molécula para molécula.

Uma diferença entre o TCR e uma molécula de Ig é que, como descrito, a região C_α do TCR não dobra, formando um domínio semelhante ao da Ig. Além disso, a conformação do TCR parece mais rígida do que a da Ig, devido às interações extensivas entre os domínios de cada cadeia do TCR. Isto pode refletir as diferenças na natureza dos epítopos ligados por Ig e pelo TCR. A Ig com flexibilidade de ligação com antígenos de diferentes formas contrasta com as interações do TCR, o qual se liga somente a um complexo MHC + peptídeos.

O Complexo Receptor de Células T

O TCR é expresso na superfície de células T em uma associação não covalente a um complexo de polipeptídeos transmembrana (veja na direita da Fig. 9.1). Todo o grupo de moléculas é definido como o **complexo receptor de células T**, análogo ao complexo receptor de células B descrito no Cap. 7.

Uma das moléculas associadas às cadeias $\alpha + \beta$ reconhecedoras de antígeno é o **CD3**, que consiste em três polipeptídeos distintos conhecidos como γ , δ e ϵ (pesos moleculares de 25, 20 e 20 kDa, respectivamente). Todas as cadeias polipeptídicas do CD3 são membros da superfamília de Ig. Acredita-se que ϵ está associado a ambas as cadeias γ e δ do complexo, como apresentado na Fig. 9.1. Como o CD3 desempenha o papel de “acompanhante” no transporte da molécula de TCR sintetizada recentemente pela célula para a superfície da mesma, esta estrutura encontra-se sempre associada ao TCR e é expressa exclusivamente em células T.

Na maioria das células T humanas, os polipeptídeos CD3 e TCR estão associados de forma coesa na superfície celular a uma outra molécula que inclui duas cadeias idênticas ξ (**zeta**), peso molecular de 16 kDa (veja Fig. 9.1). Diferentemente do CD3 e do TCR, a cadeia ξ não é específica de células T, mas é também encontrada em macrófagos e em células NK. (Algumas células T de ratos também expressam uma forma coesa alternativa de ξ conhecida como η [eta], peso molecular de 22 kDa, e, desta maneira, uma célula T de rato pode expressar moléculas $\eta\eta$, $\xi\eta$ e $\zeta\zeta$. As cadeias ξ e η parecem apresentar funções semelhantes.)

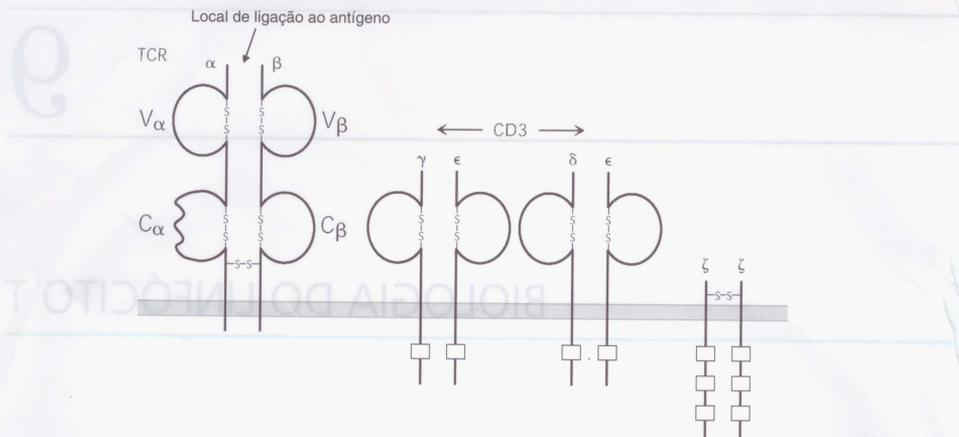


Fig. 9.1 A estrutura do complexo receptor de célula T (TCR) mostrando a forma predominante das cadeias de ligação ao antígeno, α e β , e o complexo de transdução de sinal associado, CD3 (cadeias γ , δ e ϵ) e ζ ou η . As ITAM estão indicadas pelos retângulos.

Os polipeptídeos CD3 e ζ não se ligam a antígenos. Quando o antígeno liga-se às cadeias α + β do TCR, alguma mudança ocorre nas moléculas CD3 e ζ associadas, as quais transferem um sinal para o interior da célula T resultando em uma modificação da expressão gênica no núcleo. Desta forma, CD3 e ζ desempenham um papel crucial como moléculas transdutoras após a ligação do antígeno ao TCR, de maneira análoga ao papel desempenhado pelas moléculas $Ig\alpha$ e $Ig\beta$ associadas ao BCR, descrito no Cap. 7. Cada cadeia do complexo CD3 inclui uma sequência contendo tirosina definida como um **imunorreceptor com motivo de ativação baseado em tirosina (ITAM)** (Cap. 7), e a cadeia ζ contém três. Como discutido no Cap. 10, após a ligação do antígeno às cadeias de TCR α e β , os ITAM das cadeias associadas CD3 e ζ também atuam como locais de ancoragem para proteínas-quinases que ativam proteínas intracelulares de células T e resultam na ativação da célula T.

CD4 e CD8

O TCR é expresso na superfície de células T em associação a uma molécula transmembrana classificada como um **co-receptor ou molécula acessória**. Este co-receptor, um membro da superfamília de Ig, pode ser uma das duas moléculas da célula T madura, ou **CD4** ou uma molécula de duas cadeias, **CD8** (veja Fig. 9.2), desta forma, células T são ou $CD4^+ CD8^-$ ou $CD4^- CD8^+$. (Uma célula expressando o gene de interesse é classificada como "+", e uma célula não expressando este gene é "-".) A expressão de uma molécula co-receptora separa a população de células T em um dos dois maiores subgrupos, ou $CD4^+ CD8^-$ ou $CD4^- CD8^+$. (Somente células T imaturas em um estágio específico de diferenciação no timo são $CD4^+ CD8^+$.) No sangue e na maioria dos tecidos, a proporção de $CD4^+$ para células $CD8^+$ é normalmente um pouco maior do que 2 para 1; por exemplo, células T $CD4^+$ constituem 50 a 60% e células T $CD8^+$ representam 20 a 25% de linfócitos totais do sangue.

As funções de CD4 e CD8 são no mínimo duplas. Primeiro, as porções extracelulares destas moléculas ligam-se à porção invariante das moléculas de MHC na superfície de células que apresentam antígenos às células T (veja Cap. 8). Assim, CD4 e CD8 atuam como **moléculas de adesão**, as quais auxiliam na ligação de células T às células apresentadoras de antígenos. Como o CD4 liga-se seletivamente às moléculas classe II do MHC, e o CD8 liga-se seletivamente às moléculas classe I do MHC, células $CD4^+$ interagem com células expressando antígeno + classe II do MHC, e células T $CD8^+$ com células expressando antígeno + classe I do MHC. Isto forma a base da restrição da resposta de células T pelas moléculas do MHC, descrita no Cap. 8.

A segunda maior função do CD4 e CD8 é atuar como **transdutores de sinais** em células T; as porções intracelulares de CD4 e CD8 estão ligadas a quinases específicas, as quais são ativadas após a ligação do peptídeo + MHC ao TCR. Como discutido no Cap. 10, estas quinases associadas ao CD4 e CD8 desempenham um importante papel na ativação de células T.

Uma única característica da molécula de CD4, a qual descreveremos posteriormente com mais detalhes (veja Cap. 18), é que esta se liga ao vírus da imunodeficiência humana (HIV), permitindo a penetração do vírus em células T expressando CD4, levando conseqüentemente à AIDS.

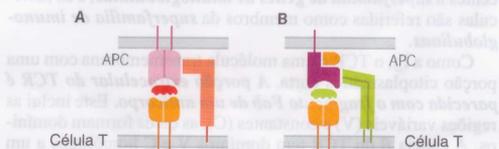


Fig. 9.2 Os co-receptores de TCR e sua interação com moléculas de MHC. (A) CD4 e (B) CD8.

INTERAÇÃO DO TCR COM MOLÉCULAS DE MHC

Recentes estudos de cristalografia têm fornecido uma impressionante visão de como as regiões externas do TCR ligam-se aos complexos peptídeo + MHC. A Fig. 9.3 descreve algumas das principais características desta interação. As regiões CDR3 do TCR α e β , regiões de maior variabilidade no TCR, interagem com a porção central do peptídeo ligado ao encaixe da molécula de MHC. Esta área central do peptídeo assegura o encaixe na molécula de MHC e é a única parte do peptídeo que não é inserida na molécula de MHC. Isto sugere que os contatos limitados com os aminoácidos no centro do peptídeo são críticos para o reconhecimento pelo TCR. Por outro lado, a maioria das interações TCR-MHC são com aminoácidos conservados da molécula de MHC para aquele alelo. Em particular, as regiões CDR2 do TCR α e β realizam contatos com as paredes em forma de hélice da molécula de MHC, "ancorando" as interações de MHC e TCR. Desta forma, o TCR aparece para estabelecer diferentes tipos de contatos com o peptídeo em uma mão, e a molécula de MHC em outra. Outra característica, não demonstrada na figura, está relacionada à ligação diagonal através da fenda na molécula de MHC; supõe-se que esta orientação maximiza as interações entre o TCR, o peptídeo e as moléculas de MHC. Até hoje, todas as estruturas visualizadas por cristalografia têm revelado TCR complexados com moléculas classe I do MHC, mas acredita-se que a interação de TCR com moléculas classe II do MHC seja similar.

CÉLULAS T $\gamma\delta$

Algumas células T expressam um TCR distinto de $\alpha\beta$. Este TCR alternativo é conhecido como $\gamma\delta$, e, assim, as células expressando este receptor são referidas como células T $\gamma\delta$. O $\gamma\delta$ é expresso em associação a CD3 e ξ . (Observe que as cadeias $\gamma\delta$ do TCR são diferentes das cadeias γ e δ do CD3.) Geralmente, células $\gamma\delta$ não apresentam a molécula co-receptora CD4 encontrada em células T expressando $\alpha\beta$, mas algumas células $\gamma\delta$ expressam CD8.

Em adultos normais, as células T $\gamma\delta$ são encontradas em quantidade menor que as células $\alpha\beta$, mas são numerosas na

presença de agentes infecciosos. Células T $\gamma\delta$ estão presentes em todos os mamíferos de uma certa forma; o sangue periférico das espécies ruminantes, que incluem os bovinos e cervos, pode apresentar níveis de células T $\gamma\delta$ circulantes maiores do que células T $\alpha\beta$.

As linhagens $\alpha\beta$ e $\gamma\delta$ divergem precocemente no desenvolvimento intratímico, mas sabe-se menos ainda sobre essas etapas na diferenciação de células T $\gamma\delta$ do que na diferenciação $\alpha\beta$. Durante o desenvolvimento do indivíduo, células $\gamma\delta$ aparecem no timo antes das células que expressam $\alpha\beta$. Há no mínimo duas subpopulações de células $\gamma\delta$, definidas pela utilização diferencial de gene γ V. As subpopulações migram para diferentes locais: pele ou, alternativamente, regiões epiteliais como pulmão e intestino.

As funções das células T $\gamma\delta$ não são bem compreendidas; em geral, células T $\gamma\delta$ não respondem a uma ampla variedade de antígenos protéicos. Algumas apresentam ativação por antígenos de micobactérias e algumas proteínas de choque térmico (proteínas formadas em células quando elas sofrem tratamento sob temperaturas elevadas ou em diferentes formas de estresse). Células T $\gamma\delta$ podem produzir várias das citocinas sintetizadas por células TCR $\alpha\beta$ em resposta ao antígeno, e podem apresentar outras funções associadas a células T $\alpha\beta$, como citotoxicidade. A partir desta informação escassa, tem-se sugerido que as células TCR $\gamma\delta$ podem fazer parte de uma primeira linha de defesa contra patógenos invasores.

Diferentemente das células T $\alpha\beta$, algumas células T $\gamma\delta$ não respondem a complexos de peptídeo e moléculas de MHC. Algumas células $\gamma\delta$ podem reconhecer antígenos naturais (como proteínas virais) e algumas interagem com outras estruturas da superfície celular, como moléculas classe I do MHC não polimórfico e CD1 (discutido nos Caps. 8 e 10, respectivamente), que podem apresentar antígeno. Evidências recentes baseadas em cristalografia indicam que o sistema estrutural de um domínio V δ se parece mais com a região V de uma cadeia pesada de imunoglobulina do que com as regiões correspondentes de um TCR $\alpha\beta$. Isto sugere que a ligação do antígeno ao TCR pode ser mais comum com a ligação do antígeno ao anticorpo do que com os TCR $\alpha\beta$.

GENES QUE CODIFICAM OS RECEPTORES DE CÉLULAS T

A organização dos genes humanos codificantes para as cadeias α , β e δ receptoras de células T é apresentada na Fig. 9.4. (Devido a sua complexidade, a organização dos genes γ não é apresentada.) Várias outras características são importantes. Primeiro, as cadeias α e γ são construídas a partir dos segmentos gênicos V e J, de maneira semelhante às cadeias leves de Ig, enquanto as cadeias β e δ são construídas a partir de segmentos gênicos V, D e J, como as cadeias pesadas de Ig. Segundo, cada um dos loci β e γ são encontrados em cromossomos diferentes, enquanto segmentos gênicos dos loci α e δ são espalhados no mesmo cromossomo. Genes codificantes para a cadeia δ são flanqueados em ambos os lados 5' e 3', e por genes codificantes para a cadeia α . Terceiro, há outros genes V α e V β além dos genes V γ e V δ (5-10) na linhagem original.

Regiões V individuais do TCR têm recebido números, por exemplo, V α 2 ou V β 7. Curiosamente, a utilização de certas regiões V de TCR está associada à resposta a antígenos particulares. Isto tem-se mostrado particularmente importante em resposta aos *superantígenos*, discutidos nos Caps. 3 e 10.

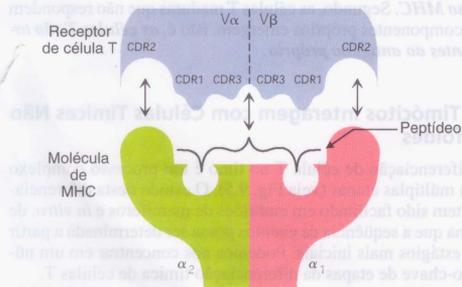


Fig. 9.3 Interação de TCR, MHC e peptídeo. As regiões determinantes da complementaridade (CDR) das regiões V do TCR e o peptídeo ligado na fenda de ligação ao peptídeo de uma molécula classe I do MHC estão em cores. [Baseado na estrutura cristalizada descrita por K. C. Garcia et al. (1998): Science 279:1.166.]

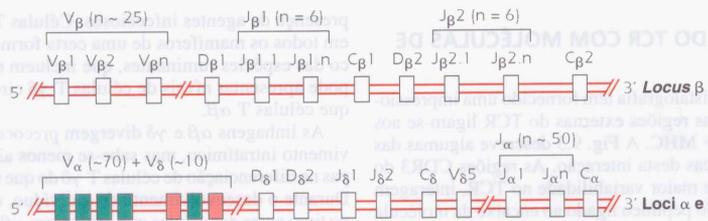


Fig. 9.4 Organização dos genes α , β e δ codificantes para o receptor de célula T humana. A organização do *locus* gênico γ não é apresentada devido à sua complexidade.

GERAÇÃO DA DIVERSIDADE DOS RECEPTORES DE CÉLULAS T

Os mecanismos para a geração da diversidade em receptores de células T são muito similares aos mecanismos envolvidos na geração da diversidade em receptores de células B. O mesmo princípio fundamental de rearranjo gênico, como descrito no Cap. 6 para Ig, aplica-se na formação das regiões V e C de cada cadeia α , β , γ e δ do receptor de célula T. As **recombinases e seqüências juncionais** são utilizadas para uma unidade VJ ou uma VDJ, gerando a especificidade variável da região de uma cadeia polipeptídica particular do TCR. As mesmas enzimas estão provavelmente envolvidas em eventos de recombinação em ambas as células B e T. Como descrito no Cap. 6, tem sido demonstrado que dois genes, conhecidos como **genes ativadores de recombinação** (RAG-1 e RAG-2), desempenham um papel fundamental na ativação de genes de recombinase em ambas as células B e T. Os genes para receptores de células T também apresentam **exclusão alélica**, semelhante à Ig, garantindo que somente uma célula T produzirá um receptor com uma única especificidade antigênica.

A geração da diversidade em receptores de células T é, desta maneira, muito semelhante à geração da diversidade para o receptor de células B, a imunoglobulina, descrita no Cap. 6. Como para a Ig, a diversidade de TCR é gerada por (1) genes V múltiplos na linhagem original, (2) combinação aleatória de cadeias e (3) variabilidades de união e de inserção. Diferentemente das moléculas de imunoglobulina, de qualquer forma, os receptores de células T não passam por hipermutação somática após a estimulação antigênica.

Acredita-se que o repertório de diferentes TCR é tão amplo ou maior do que o repertório de moléculas de Ig (estimado na faixa de 10^{15} especificidades potenciais diferentes para $\alpha\beta$ e 10^{18} para TCR $\gamma\delta$). Os TCR têm variabilidades de união e de inserção amplas, que resultam em uma grande diversidade nas regiões de CDR3. Como descrito anteriormente neste capítulo, somente as regiões CDR3 do TCR $\alpha\beta$ interagem com os resíduos peptídicos ligados à fenda da molécula de MHC. É provável que o grande número de seqüências possíveis para as regiões CDR3 assegure que a ligação do TCR à porção peptídica do complexo peptídeo-MHC seja altamente específica.

DIFERENCIAÇÃO DA CÉLULA T NO TIMO

Introdução

O timo é absolutamente necessário para a diferenciação de células precursoras imaturas das células com as características de

células T: crianças nascidas sem o timo (síndrome de Di-George, discutida no Cap. 18) ou camundongos transformados geneticamente que não apresentam o timo (conhecidos como camundongos *nude* porque também não apresentam pêlos) e não dispõem de células T maduras. A diferenciação de células T no timo ocorre durante toda a vida de um indivíduo mas diminui significativamente após a puberdade. O tamanho do timo, por sua vez, diminui com o princípio da puberdade em mamíferos (involução tímica), aparentemente devido à síntese de hormônios esteróides neste período. Em algumas espécies, particularmente rato, se o timo é removido imediatamente após o nascimento, população de células T maduras é drasticamente reduzida. Na verdade, foram as observações pioneiras de Jacques Miller, na década de 1950, que estabeleceram o papel crucial do timo na resposta envolvendo células T. A remoção do timo mais tardiamente no desenvolvimento do animal tem um impacto menor na população madura de células T.

No timo, a ocorrência dos eventos de rearranjo determina se uma célula T expressará $\alpha\beta$ ou $\gamma\delta$ como seu receptor, e também a especificidade de um determinado TCR para um epítipo antigênico. Desta maneira, como descrito no Cap. 2, o timo é o **órgão linfóide primário** para o desenvolvimento de células T, análogo à medula óssea como órgão primário para a diferenciação de células B de mamíferos.

Como discutiremos posteriormente neste capítulo, ocorrem dois importantes fatos de diferenciação no timo. Primeiro, surgem células T maduras que reconhecem antígeno somente quando associado a moléculas de MHC; isto é, **as células T são restritas ao MHC**. Segundo, as células T maduras que não respondem aos componentes próprios emergem, isto é, **as células T são tolerantes ao antígeno próprio**.

Os Timócitos Integram com Células Tímicas Não Linfóides

A diferenciação de célula T no timo é um processo complexo com múltiplas etapas (veja Fig. 9.5). O estudo desta diferenciação tem sido facilitado em embriões de mamíferos e *in vitro*, de forma que a seqüência de eventos possa ser determinada a partir dos estágios mais iniciais. Podemos nos concentrar em um número-chave de etapas da diferenciação tímica de células T.

Em todos os estágios da maturação tímica, dos precursores às células T maduras, o desenvolvimento de linfócitos T (**timócitos**) estão em contato e interagem com uma rede formada por células não linfóides (**estroma**). Os timócitos passam através desta rede de células não linfóides, iniciando na parte superior do timo (**o córtex tímico**) e continuando na área inferior (**a medula tímica**).

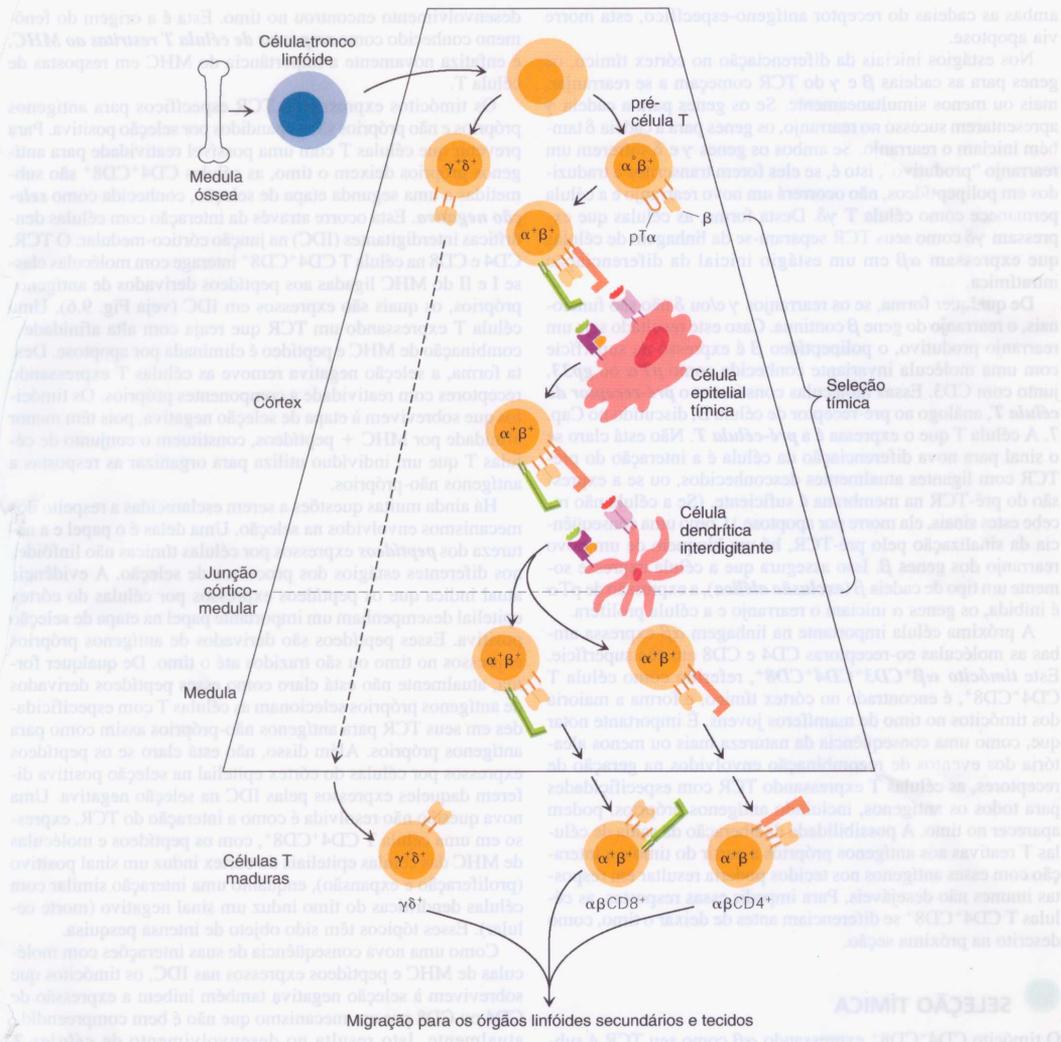


Fig. 9.5 Vias do desenvolvimento de células T no timo. Os genes codificantes para as cadeias α , β , γ e δ do receptor de célula T estão designados como α^+ etc., se não rearranjado, e α^+ se rearranjado.

Como descreveremos em mais detalhes a seguir, as células não linfóides determinam interações importantes na superfície celular necessárias para o desenvolvimento de células T maduras. Elas também produzem citocinas como a IL-7, as quais são importantes nos estágios iniciais do desenvolvimento dos linfócitos T (e B). As células tímicas não linfóides mais importantes são (1) as **células córtico-epiteliais**, e (2) as **células dendríticas interdigitantes (IDC)**, encontradas predominantemente na junção de córtex e medula. As IDC estão intimamente relacionadas às células dendríticas apresentadoras de antígenos derivadas da medula óssea, descritas no final deste capítulo e no Cap. 10.

REARRANJO DOS GENES PARA O RECEPTOR DE CÉLULA T

A célula precursora da linhagem do linfócito T penetra no timo contendo os genes para o TCR em uma configuração não rearranjada ou como na linhagem original. No timo, os tímicos que se diferenciam a partir deste precursor são submetidos a uma seqüência ordenada de rearranjos dos genes de TCR (veja Fig. 9.5) análoga ao rearranjo de genes para Ig durante o desenvolvimento da célula B. Como na linhagem para a célula B, se uma célula T em desenvolvimento falha na geração de

ambas as cadeias do receptor antígeno-específico, esta morre via apoptose.

Nos estágios iniciais da diferenciação no córtex tímico, os genes para as cadeias β e γ do TCR começam a se rearranjar, mais ou menos simultaneamente. Se os genes para a cadeia γ apresentarem sucesso no rearranjo, os genes para a cadeia δ também iniciam o rearranjo. Se ambos os genes γ e δ sofrerem um rearranjo “produtivo”, isto é, se eles forem transcritos e traduzidos em polipeptídeos, não ocorrerá um novo rearranjo e a célula permanece como célula T $\gamma\delta$. Desta forma, as células que expressam $\gamma\delta$ como seus TCR separam-se da linhagem de células que expressam $\alpha\beta$ em um estágio inicial da diferenciação intratímica.

De qualquer forma, se os rearranjos γ e/ou δ não são funcionais, o rearranjo do gene β continua. Caso este resultado seja um rearranjo produtivo, o polipeptídeo β é expresso na superfície com uma molécula invariante conhecida como $pT\alpha$ ou $gp33$, junto com CD3. Essas moléculas constituem o **pré-receptor de célula T**, análogo ao pré-receptor de célula B, discutido no Cap. 7. A célula T que o expressa é a **pré-célula T**. Não está claro se o sinal para nova diferenciação da célula é a interação do pré-TCR com ligantes atualmente desconhecidos, ou se a expressão do pré-TCR na membrana é suficiente. (Se a célula não recebe estes sinais, ela morre por apoptose.) Como uma consequência da sinalização pelo pré-TCR, há um bloqueio de um novo rearranjo dos genes β . Isso assegura que a célula expresse somente um tipo de cadeia β (**exclusão alélica**), a expressão de $pT\alpha$ é inibida, os genes α iniciam o rearranjo e a célula prolifera.

A próxima célula importante na linhagem $\alpha\beta$ expressa ambas as moléculas co-receptoras CD4 e CD8 em sua superfície. Este **timócito $\alpha\beta^+CD3^+CD4^+CD8^+$** , referido como célula T $CD4^+CD8^+$, é encontrado no córtex tímico, e forma a maioria dos timócitos no timo de mamíferos jovens. É importante notar que, como uma consequência da natureza mais ou menos aleatória dos eventos de recombinação envolvidos na geração de receptores, as células T expressando TCR com especificidades para todos os antígenos, incluindo antígenos próprios, podem aparecer no timo. A possibilidade da liberação da saída de células T reativas aos antígenos próprios a partir do timo e a interação com esses antígenos nos tecidos poderia resultar em respostas imunes não desejáveis. Para impedir essas respostas, as células T $CD4^+CD8^+$ se diferenciam antes de deixar o timo, como descrito na próxima seção.



SELEÇÃO TÍMICA

O timócito $CD4^+CD8^+$ expressando $\alpha\beta$ como seu TCR é submetido a um processo de múltiplas etapas conhecido como **seleção tímica** (veja Fig. 9.6). (Não está claro se células T $\gamma\delta^+$ sofrem um processo de seleção semelhante antes de deixar o timo.) No primeiro estágio, **seleção positiva**, o TCR da célula T $CD4^+CD8^+$ interage com moléculas de MHC expressas em células epiteliais no córtex do timo. Uma célula T $CD4^+CD8^+$ que não realiza uma interação com as células tímicas epiteliais morrem por apoptose. A seleção positiva resulta na proliferação e expansão da célula T $CD4^+CD8^+$, e no término da expressão dos genes RAG-1 e RAG-2, então, nenhum outro rearranjo ocorre.

Como uma consequência desta etapa da seleção positiva, a célula T $\alpha\beta$ torna-se **“educada”** para as moléculas de MHC expressas pelas células epiteliais do córtex do timo. Isto significa que durante toda a vida da célula T, mesmo como célula madura ao deixar o timo, ela responderá ao antígeno somente quando este estiver ligado ao tipo de molécula de MHC que a célula T em

desenvolvimento encontrou no timo. Esta é a origem do fenômeno conhecido como **respostas de célula T restritas ao MHC**, e enfatiza novamente a importância do MHC em respostas de célula T.

Os timócitos expressando TCR específicos para antígenos próprios e não próprios são expandidos por seleção positiva. Para prevenir que células T com uma possível reatividade para antígenos próprios deixem o timo, as células $CD4^+CD8^+$ são submetidas a uma segunda etapa de seleção, conhecida como **seleção negativa**. Esta ocorre através da interação com células dendríticas interdigitantes (IDC) na junção córtico-medular. O TCR, CD4 e CD8 na célula T $CD4^+CD8^+$ interage com moléculas classe I e II do MHC ligadas aos peptídeos derivados de antígeno próprios, os quais são expressos em IDC (veja Fig. 9.6). Uma célula T expressando um TCR que reaja com alta afinidade combinação de MHC e peptídeo é eliminada por apoptose. Desta forma, a seleção negativa remove as células T expressando receptores com reatividade a componentes próprios. Os timócitos que sobrevivem à etapa de seleção negativa, pois têm menor afinidade por MHC + peptídeos, constituem o conjunto de células T que um indivíduo utiliza para organizar as respostas a antígenos não-próprios.

Há ainda muitas questões a serem esclarecidas a respeito dos mecanismos envolvidos na seleção. Uma delas é o papel e a natureza dos **peptídeos** expressos por células tímicas não linfóides nos diferentes estágios dos processos de seleção. A evidência atual indica que os peptídeos expressos por células do córtex epitelial desempenham um importante papel na etapa de seleção positiva. Esses peptídeos são derivados de antígenos próprios expressos no timo ou são trazidos até o timo. De qualquer forma, atualmente não está claro como esses peptídeos derivados de antígenos próprios selecionam as células T com especificidades em seus TCR para antígenos não-próprios assim como para antígenos próprios. Além disso, não está claro se os peptídeos expressos por células do córtex epitelial na seleção positiva diferem daqueles expressos pelas IDC na seleção negativa. Uma nova questão não resolvida é como a interação do TCR, expresso em uma célula T $CD4^+CD8^+$, com os peptídeos e moléculas de MHC das células epiteliais do córtex induz um sinal positivo (proliferação e expansão), enquanto uma interação similar com células dendríticas do timo induz um sinal negativo (morte celular). Esses tópicos têm sido objeto de intensa pesquisa.

Como uma nova consequência de suas interações com moléculas de MHC e peptídeos expressos nas IDC, os timócitos que sobrevivem à seleção negativa também inibem a expressão de CD4 ou CD8 por um mecanismo que não é bem compreendido atualmente. Isto resulta no desenvolvimento de **células T $CD4^+CD8^-$ ou $CD4^-CD8^+$** . Esses dois grupos de células estão no ponto final da complexa via de diferenciação da célula $\alpha\beta$ TCR no timo. Elas deixam o timo e incluem as linhagens **periféricas (isto é, externas ao timo)** de células T $CD4^+$ e $CD8^+$ maduras.

Em resumo, como consequência das etapas da diferenciação intratímica das células T $\alpha\beta$ TCR⁺, é construído um repertório de células T $CD4^+$ e $CD8^+$, o qual é capaz de responder ao universo de antígenos estranhos. Estas células T têm duas outras características importantes: (1) **elas são restritas ao MHC**, elas reagem a peptídeos derivados de antígenos não-próprios somente quando esses peptídeos estão associados a moléculas MHC expressas no timo, onde as células T se desenvolvem e (2) **elas são tolerantes aos antígenos próprios**; as células T expressando receptores para antígenos próprios são eliminadas ou inativadas funcionalmente.

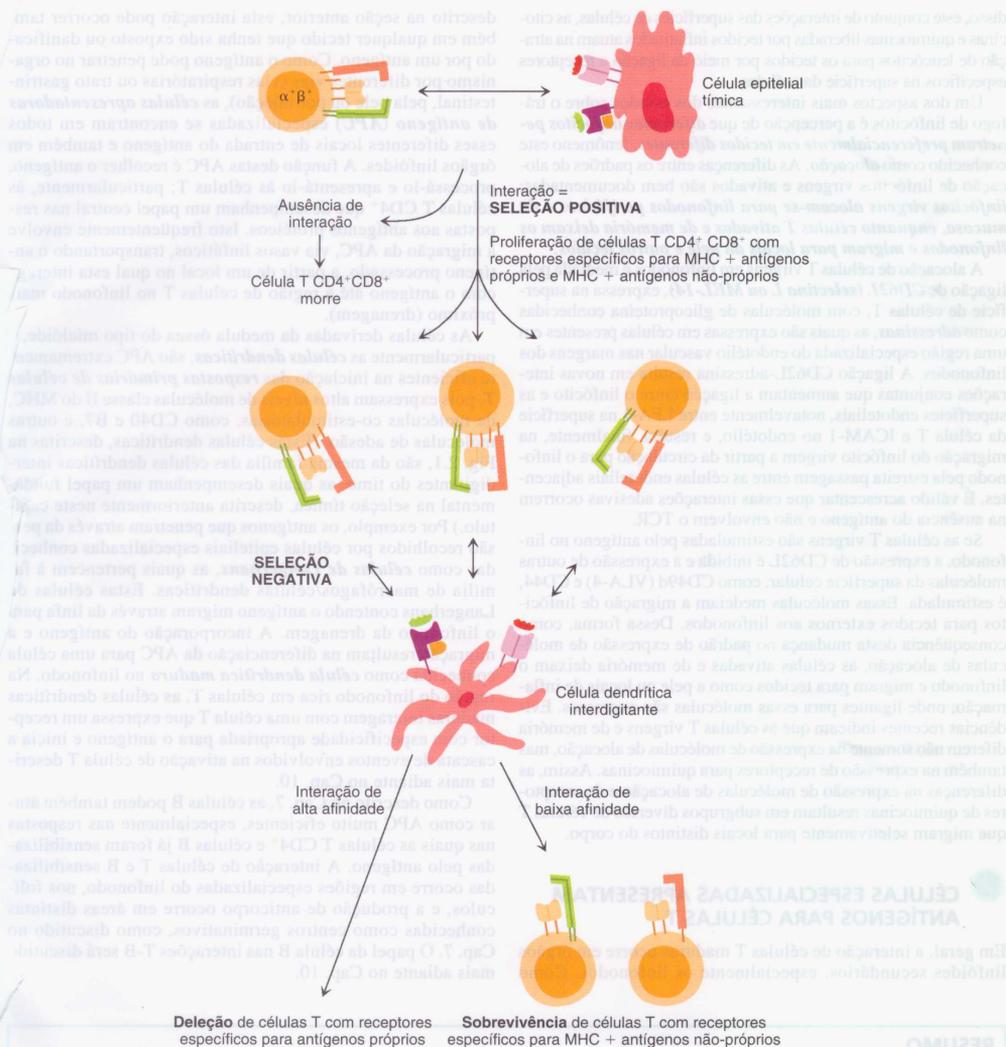


Fig. 9.6 Seleção positiva e negativa de células T $\alpha\beta^+CD4^+CD8^+$ no timo.

TRÁFEGO DE LINFÓCITOS PARA OS TECIDOS

As células T maduras deixam o timo e circulam através do sangue para órgãos linfóides secundários, nos quais ocorrem subsequentemente a maioria das respostas ao antígeno. Além disso, os linfócitos podem deixar a circulação e entrar nos tecidos. Esta é uma característica importante do sistema imune pois permite que os linfócitos alcancem o local de exposição ao antígeno, independentemente de onde isto aconteça. Esta rápida distribuição de linfócitos do san-

gue para os tecidos é particularmente vital quando os efeitos do antígeno resultam em dano para o tecido: os linfócitos, assim como os outros leucócitos, desempenham um papel fundamental na resposta inflamatória no tecido danificado. Como descreveremos de maneira mais completa no Cap. 12, todos os leucócitos utilizam processos fundamentalmente similares para deixar a circulação e migrar para os tecidos; *estes envolvem o conjunto de interações múltiplas entre as moléculas de superfície em leucócitos circulantes e as de células endoteliais presentes nos limites do tecido*. Além

RESUMO

disso, este conjunto de interações das superfícies de células, as citocinas e quimiocinas liberadas por tecidos inflamados atuam na atração de leucócitos para os tecidos por meio da ligação a receptores específicos na superfície das células.

Um dos aspectos mais interessantes dos estudos sobre o tráfego de linfócitos é a percepção de que **diferentes linfócitos penetram preferencialmente em tecidos diferentes**, fenômeno este conhecido como **alocação**. As diferenças entre os padrões de alocação de linfócitos virgens e ativados são bem documentadas: **linfócitos virgens alocam-se para linfonodos periféricos e da mucosa, enquanto células T ativadas e de memória deixam os linfonodos e migram para locais da pele e outros tecidos**.

A alocação de células T virgens em linfonodos é mediada pela ligação de **CD62L (selectina L ou MEL-14)**, expressa na superfície de células T, com moléculas de glicoproteína conhecidas como **adressinas**, as quais são expressas em células presentes em uma região especializada do endotélio vascular nas margens dos linfonodos. A ligação CD62L-adressina resulta em novas interações conjuntas que aumentam a ligação entre o linfócito e as superfícies endoteliais, notadamente entre LFA-1 na superfície da célula T e ICAM-1 no endotélio, e resulta, finalmente, na migração do linfócito virgem a partir da circulação para o linfonodo pela estreita passagem entre as células endoteliais adjacentes. É válido acrescentar que essas interações adesivas ocorrem na ausência do antígeno e não envolvem o TCR.

Se as células T virgens são estimuladas pelo antígeno no linfonodo, a expressão de CD62L é inibida e a expressão de outras moléculas da superfície celular, como CD49d (VLA-4) e CD44, é estimulada. Essas moléculas medeiam a migração de linfócitos para tecidos externos aos linfonodos. Dessa forma, como consequência desta mudança no padrão de expressão de moléculas de alocação, as células ativadas e de memória deixam o linfonodo e migram para tecidos como a pele ou locais de inflamação, onde ligantes para essas moléculas são expressos. Evidências recentes indicam que as células T virgens e de memória diferem não somente na expressão de moléculas de alocação, mas também na expressão de receptores para quimiocinas. Assim, as diferenças na expressão de moléculas de alocação e de receptores de quimiocinas resultam em subgrupos diversos de células T que migram seletivamente para locais distintos do corpo.

CÉLULAS ESPECIALIZADAS APRESENTAM ANTÍGENOS PARA CÉLULAS T

Em geral, a interação de células T maduras ocorre em órgãos linfóides secundários, especialmente os linfonodos. Como

descrito na seção anterior, esta interação pode ocorrer também em qualquer tecido que tenha sido exposto ou danificado por um antígeno. Como o antígeno pode penetrar no organismo por diferentes vias (vias respiratórias ou trato gastrointestinal, pela pele ou por injeção), as **células apresentadoras de antígeno (APC)** especializadas se encontram em todos esses diferentes locais de entrada do antígeno e também em órgãos linfóides. A função destas APC é recolher o antígeno, processá-lo e apresentá-lo às células T; particularmente, às células T CD4⁺ que desempenham um papel central nas respostas aos antígenos proteicos. Isto frequentemente envolve a migração da APC, via vasos linfáticos, transportando o antígeno processado, a partir de um local no qual esta interage com o antígeno até a região de células T no linfonodo mais próximo (drenagem).

As células derivadas da medula óssea do tipo mielóide, particularmente as **células dendríticas**, são APC extremamente eficientes na iniciação das **respostas primárias de células T**, pois expressam altos níveis de moléculas classe II do MHC, de moléculas co-estimulatórias, como CD40 e B7, e outras moléculas de adesão. (Estas células dendríticas, descritas na Fig. 2.1, são da mesma família das células dendríticas interdigitantes do timo, as quais desempenham um papel fundamental na seleção tímica, descrita anteriormente neste capítulo.) Por exemplo, os antígenos que penetram através da pele são recolhidos por células epiteliais especializadas conhecidas como **células de Langerhans**, as quais pertencem à família de macrófagos/células dendríticas. Estas células de Langerhans contendo o antígeno migram através da linfa para o linfonodo da drenagem. A incorporação do antígeno e a migração resultam na diferenciação da APC para uma célula conhecida como **célula dendrítica madura** no linfonodo. Na região do linfonodo rica em células T, as células dendríticas maduras interagem com uma célula T que expressa um receptor com especificidade apropriada para o antígeno e inicia a cascata de eventos envolvidos na ativação de célula T descrita mais adiante no Cap. 10.

Como descrito no Cap. 7, as células B podem também atuar como APC muito eficientes, especialmente nas respostas nas quais as células T CD4⁺ e células B já foram sensibilizadas pelo antígeno. A interação de células T e B sensibilizadas ocorre em regiões especializadas do linfonodo, nos folículos, e a produção de anticorpo ocorre em áreas distintas conhecidas como centros germinativos, como discutido no Cap. 7. O papel da célula B nas interações T-B será discutido mais adiante no Cap. 10.

RESUMO

1. Tal como ocorre com as células B, o indivíduo tem um grande número de diferentes células T. Cada célula T dispõe de um tipo único, clonalmente distribuído, de receptor para antígeno, conhecido como receptor de célula T (TCR). As mesmas estratégias de rearranjo e maquinarias de recombinases são utilizadas para gerar um repertório de células T com diferentes TCR, como também são utilizadas por células B para gerar a diversidade de imunoglobulinas.
2. Na maioria das células humanas e de camundongos, o TCR é uma molécula transmembrana de duas cadeias, $\alpha\beta$. A porção extracelular do TCR é semelhante ao fragmento Fab de um anticorpo.
3. O TCR $\alpha\beta$ interage com a molécula de MHC e o peptídeo ligado na fenda ligante de peptídeo presente na molécula de MHC. O TCR estabelece um número limitado de contatos importantes com aminoácidos presentes no centro do peptídeo, e interage mais intensivamente com os aminoácidos conservados das paredes em hélice da fenda ligante de MHC.
4. As cadeias do TCR $\alpha\beta$, ligantes ao antígeno, são expressas na superfície da célula T em um complexo multimolecular (o complexo TCR) em associação com o CD3 e com os polipeptídeos ζ , os quais atuam como uma unidade de transdução de sinal após a ligação do antígeno ao $\alpha\beta$.

- As moléculas co-receptoras (acessórias) estão associadas ao TCR $\alpha\beta$. Em células T maduras, o co-receptor é CD4 ou CD8, dividindo as células T em dois subgrupos, $\alpha\beta^+ CD4^+$ ou $\alpha\beta^+ CD8^+$. A função dessas moléculas co-receptoras é (a) ligar-se às moléculas de MHC em uma célula apresentadora de antígeno e (b) atuar como moléculas de transdução de sinal após a estimulação antigênica.
- O TCR $\gamma\delta$ é uma estrutura diferente de duas cadeias presente em pequena população de células T humana e de camundongo. O $\gamma\delta$ também é expresso na superfície da célula em associação a CD3 e ζ . A maioria dos $\gamma\delta$ não expressam CD4, mas alguns expressam CD8. As funções das células T $\gamma\delta^+$ não são bem compreendidas como as das células T $\alpha\beta^+$.
- O TCR é inicialmente expresso na superfície de células T em desenvolvimento durante a diferenciação no timo. O desenvolvimento divergente de células T que utilizam $\alpha\beta$ como seus receptores daquelas com receptores $\gamma\delta$ ocorre no início da via de diferenciação no timo.
- Uma característica-chave na diferenciação de células T $\alpha\beta^+$ é a seleção tímica. Esta é mediada por interações do TCR $\alpha\beta$ e moléculas co-receptoras na célula T em desenvolvimento com moléculas de MHC e peptídeos expressos em células tímicas não linfóides. A seleção positiva em células epiteliais do córtex tímico “instrui” a célula T em desenvolvimento: como uma célula madura, esta responde ao antígeno somente quando apresentado por uma célula que expressa as mesmas moléculas de MHC que a célula T interagiu durante a diferenciação no timo (restrição da resposta de células T ao MHC). A seleção negativa em células tímicas dendríticas interdigitantes remove as células T com reatividade potencial para moléculas próprias, assegurando a tolerância ao próprio.
- Células T maduras deixam o timo e constituem a população periférica de células T capazes de responder ao antígeno não-próprio. Elas circulam, migram para órgãos linfóides secundários e movem-se pelos tecidos em resposta ao antígeno. Em geral, as células T são ativadas por células especializadas na apresentação de antígenos.

REFERÊNCIAS

- Anderson G, Moore NC, Owen JJT, Jenkinson EJ (1996): Cellular interactions in thymocyte development. *Annu Rev Immunol* 14:73–99.
- Ashton-Rickardt PG, Tonegawa S (1994): A differential avidity model for T cell selection. *Immunol Today* 15:362.
- Banchereau J, Steinman RM (1998): Dendritic cells and the control of immunity. *Nature* 392: 245–252.
- Butcher EC, Picker LJ (1996): Lymphocyte homing and homeostasis. *Science* 272:60–66.
- Cresswell P (1998): Proteases, processing, and thymic selection. *Science* 280:394–395.
- Davis MM, Boniface JJ, Reich Z, Lyons D, Hampl J, Arden B, Chien Y-h (1998): Ligand recognition by $\alpha\beta$ T-cell receptors. *Annu Rev Immunol* 16:523–544.
- García KC, Degano M, Pease LR, Huang M, Peterson PA, Teyton L, Wilson IA (1998): Structural basis of plasticity in a T cell receptor recognition of a self peptide-MHC antigen. *Science* 279:1166–1177.
- Haas W, Pereira P, Tonegawa S (1993): Gamma/delta cells. *Annu Rev Immunol* 11:637.
- Robey E, Fowlkes BJ (1998): The $\alpha\beta$ versus $\gamma\delta$ T-cell lineage choice. *Curr Opin Immunol* 10:181–187.
- von Boehmer H, Fehling HJ (1997): Structure and function of the pre-TCR. *Annu Rev Immunol* 15:432–452.
- von Boehmer H, Aifantis I, Azogui O, Feinberg J, Saint-Ruf C, Zober C, Garcia C, Buer J (1998): Crucial function of the pre-T-cell receptor (TCR) in TCR β selection. TCR β allelic exclusion and $\alpha\beta$ versus $\gamma\delta$ lineage commitment. *Immunol Rev* 165:111–119.



PERGUNTAS DE REVISÃO

Para cada pergunta, escolha a MELHOR resposta ou conclusão.

- Qual das seguintes sentenças envolvendo o desenvolvimento de célula T está correta?
 - Células T progenitoras que entram no timo a partir da medula óssea já sofreram rearranjo em seus genes receptores de células T.
 - A interação com células tímicas não linfóides é fundamental.
 - A maturação no timo requer a presença do antígeno não-próprio.
 - As moléculas classe II do MHC não estão envolvidas na seleção positiva.
 - As células T maduras, completamente diferenciadas, são encontradas no córtex do timo.
- O desenvolvimento da tolerância ao próprio no repertório de células T é importante para a prevenção da auto-imunidade. Qual destes resulta na tolerância de células T ao próprio?
 - exclusão alélica
 - hipermutação somática
 - proliferação dos tímócitos

- D) seleção positiva
E) seleção negativa
3. Qual das seguintes sentenças está correta?
A) As cadeias $\alpha\beta$ do TCR transmitem sinal em células T.
B) Uma célula com ausência de sua molécula CD4 seria incapaz de reconhecer antígenos.
C) As células T com rearranjo completo de cadeias $\alpha\beta$ não são encontradas no timo.
D) Células T expressando o receptor $\gamma\delta$ são encontradas somente no timo.
E) Células T CD4⁺CD8⁺ imaturas formam a maioria das células T no timo.
4. Qual das sentenças é *incorreta* considerando-se a natureza de células T maduras que utilizam $\alpha\beta$ como seu receptor antígeno-específico?
A) Elas co-expressam CD3 na superfície da célula.
B) Elas podem ser ou CD4⁺ ou CD8⁺.
C) Elas interagem com os peptídeos derivados de antígenos não-próprios.
D) Elas podem também rearranjar seus genes que codificam o TCR para expressar $\gamma\delta$ como seu receptor.
E) Elas circulam através do sangue e da linfa e migram para órgãos linfóides secundários.
5. O CD4
A) liga-se diretamente ao antígeno peptídico.
B) liga-se à porção invariante das moléculas classe I do MHC.
C) liga-se à porção invariante das moléculas classe II do MHC.
D) Liga-se ao CD8 na superfície da célula T.
E) Liga-se ao local de ligação ao peptídeo da molécula classe II do MHC.
6. Qual das sentenças é *incorreta* considerando-se o TCR e os genes de Ig?
A) Em ambos os precursores de células B e T existem múltiplos genes das regiões V, D, J e C em uma configuração não rearranjada.
B) O rearranjo de ambos os genes TCR e Ig envolve enzimas recombinases específicas que se ligam a regiões específicas do genoma.
C) Ambos, Ig e TCR, são capazes de mudar a utilização da região C.
D) Ambos, Ig e TCR, exibem exclusão alélica.
E) Ambos, Ig e TCR, utilizam a associação combinatorial dos genes V, D e J e a imprecisão juncional para a geração da diversidade.
7. Qual das sentenças é *incorreta* considerando-se os receptores antígeno-específicos em ambas as células B e T?
A) Eles são moléculas transmembrana clonalmente distribuídas.
B) Eles têm domínios citoplasmáticos extensivos que interagem com moléculas intracelulares.
C) Eles consistem em polipeptídeos com regiões variáveis e constantes.
D) Eles estão associados a moléculas de transdução de sinal na superfície celular.
E) Eles podem interagir com peptídeos derivados de antígenos não-próprios.

Respostas das Perguntas de Revisão

1. **B** A interação de timócitos com células do estroma tímico — células epiteliais do córtex e células dendríticas interdigitantes na junção córtico-medular — é fundamental no desenvolvimento da célula T.

2. **E** A seleção negativa elimina células T em desenvolvimento com reatividade potencial para moléculas próprias.

3. **E** As células T CD4⁺CD8⁺ formam a maioria das células no timo.

4. **D** Os genes de células T que utilizam $\alpha\beta$ como receptor não podem sofrer novo rearranjo para a utilização de $\gamma\delta$ como receptor; os segmentos gênicos δ para o TCR são intercalados com o *locus* α e são deletados quando o *locus* α sofre rearranjo.

5. **C** A CD4 expressa em células T liga-se a uma região invariante ou não polimórfica de todas as moléculas classe II do MHC.

6. **C** A capacidade de modificar a região constante da cadeia pesada enquanto retém a mesma especificidade antigênica é uma propriedade única das Ig. As outras características são comuns a ambos, o TCR e a Ig.

7. **B** Tanto o TCR quanto a Ig apresentam domínios citoplasmáticos curtos. As moléculas de transdução de sinal associadas às cadeias de ligação ao antígeno interagem com moléculas intracelulares.

INTERAÇÃO DO TCR COM MOLÉCULAS DE MHC

Recentes estudos de cristalografia têm fornecido uma impressionante visão de como as regiões externas do TCR ligam-se aos complexos peptídeo + MHC. A Fig. 9.3 descreve algumas das principais características desta interação. As regiões CDR3 do TCR α e β , regiões de maior variabilidade no TCR, interagem com a porção central do peptídeo ligado ao encaixe da molécula de MHC. Esta área central do peptídeo assegura o encaixe na molécula de MHC e é a única parte do peptídeo que não é inserida na molécula de MHC. Isto sugere que os contatos limitados com os aminoácidos no centro do peptídeo são críticos para o reconhecimento pelo TCR. Por outro lado, a maioria das interações TCR-MHC são com aminoácidos conservados da molécula de MHC para aquele alelo. Em particular, as regiões CDR2 do TCR α e β realizam contatos com as paredes em forma de hélice da molécula de MHC, "ancorando" as interações de MHC e TCR. Desta forma, o TCR aparece para estabelecer diferentes tipos de contatos com o peptídeo em uma mão, e a molécula de MHC em outra. Outra característica, não demonstrada na figura, está relacionada à ligação diagonal através da fenda na molécula de MHC; supõe-se que esta orientação maximiza as interações entre o TCR, o peptídeo e as moléculas de MHC. Até hoje, todas as estruturas visualizadas por cristalografia têm revelado TCR complexados com moléculas classe I do MHC, mas acredita-se que a interação de TCR com moléculas classe II do MHC seja similar.

CÉLULAS T $\gamma\delta$

Algumas células T expressam um TCR distinto de $\alpha\beta$. Este TCR alternativo é conhecido como $\gamma\delta$, e, assim, as células expressando este receptor são referidas como células T $\gamma\delta$. O $\gamma\delta$ é expresso em associação a CD3 e ξ . (Observe que as cadeias $\gamma\delta$ do TCR são diferentes das cadeias γ e δ do CD3.) Geralmente, células $\gamma\delta$ não apresentam a molécula co-receptora CD4 encontrada em células T expressando $\alpha\beta$, mas algumas células $\gamma\delta$ expressam CD8.

Em adultos normais, as células T $\gamma\delta$ são encontradas em quantidade menor que as células $\alpha\beta$, mas são numerosas na

presença de agentes infecciosos. Células T $\gamma\delta$ estão presentes em todos os mamíferos de uma certa forma; o sangue periférico das espécies ruminantes, que incluem os bovinos e cervos, pode apresentar níveis de células T $\gamma\delta$ circulantes maiores do que células T $\alpha\beta$.

As linhagens $\alpha\beta$ e $\gamma\delta$ divergem precocemente no desenvolvimento intratímico, mas sabe-se menos ainda sobre essas etapas na diferenciação de células T $\gamma\delta$ do que na diferenciação $\alpha\beta$. Durante o desenvolvimento do indivíduo, células $\gamma\delta$ aparecem no timo antes das células que expressam $\alpha\beta$. Há no mínimo duas subpopulações de células $\gamma\delta$, definidas pela utilização diferencial de gene γ V. As subpopulações migram para diferentes locais: pele ou, alternativamente, regiões epiteliais como pulmão e intestino.

As funções das células T $\gamma\delta$ não são bem compreendidas; em geral, células T $\gamma\delta$ não respondem a uma ampla variedade de antígenos protéicos. Algumas apresentam ativação por antígenos de micobactérias e algumas proteínas de choque térmico (proteínas formadas em células quando elas sofrem tratamento sob temperaturas elevadas ou em diferentes formas de estresse). Células T $\gamma\delta$ podem produzir várias das citocinas sintetizadas por células TCR $\alpha\beta$ em resposta ao antígeno, e podem apresentar outras funções associadas a células T $\alpha\beta$, como citotoxicidade. A partir desta informação escassa, tem-se sugerido que as células TCR $\gamma\delta$ podem fazer parte de uma primeira linha de defesa contra patógenos invasores.

Diferentemente das células T $\alpha\beta$, algumas células T $\gamma\delta$ não respondem a complexos de peptídeo e moléculas de MHC. Algumas células $\gamma\delta$ podem reconhecer antígenos naturais (como proteínas virais) e algumas interagem com outras estruturas da superfície celular, como moléculas classe I do MHC não polimórfico e CD1 (discutido nos Caps. 8 e 10, respectivamente), que podem apresentar antígeno. Evidências recentes baseadas em cristalografia indicam que o sistema estrutural de um domínio V δ se parece mais com a região V de uma cadeia pesada de imunoglobulina do que com as regiões correspondentes de um TCR $\alpha\beta$. Isto sugere que a ligação do antígeno ao TCR pode ser mais comum com a ligação do antígeno ao anticorpo do que com os TCR $\alpha\beta$.

GENES QUE CODIFICAM OS RECEPTORES DE CÉLULAS T

A organização dos genes humanos codificantes para as cadeias α , β e δ receptoras de células T é apresentada na Fig. 9.4. (Devido a sua complexidade, a organização dos genes γ não é apresentada.) Várias outras características são importantes. Primeiro, as cadeias α e γ são construídas a partir dos segmentos gênicos V e J, de maneira semelhante às cadeias leves de Ig, enquanto as cadeias β e δ são construídas a partir de segmentos gênicos V, D e J, como as cadeias pesadas de Ig. Segundo, cada um dos loci β e γ são encontrados em cromossomos diferentes, enquanto segmentos gênicos dos loci α e δ são espalhados no mesmo cromossomo. Genes codificantes para a cadeia δ são flanqueados em ambos os lados 5' e 3', e por genes codificantes para a cadeia α . Terceiro, há outros genes V α e V β além dos genes V γ e V δ (5-10) na linhagem original.

Regiões V individuais do TCR têm recebido números, por exemplo, V α 2 ou V β 7. Curiosamente, a utilização de certas regiões V de TCR está associada à resposta a antígenos particulares. Isto tem-se mostrado particularmente importante em resposta aos *superantígenos*, discutidos nos Caps. 3 e 10.

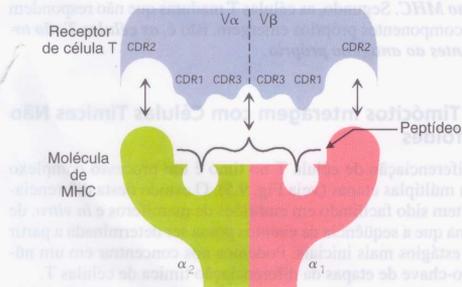


Fig. 9.3 Interação de TCR, MHC e peptídeo. As regiões determinantes da complementaridade (CDR) das regiões V do TCR e o peptídeo ligado na fenda de ligação ao peptídeo de uma molécula classe I do MHC estão em cores. [Baseado na estrutura cristalizada descrita por K. C. Garcia et al. (1998): Science 279:1.166.]

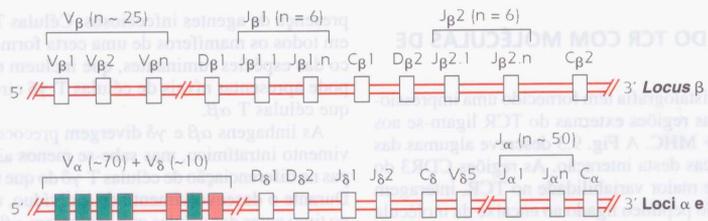


Fig. 9.4 Organização dos genes α , β e δ codificantes para o receptor de célula T humana. A organização do locus gênico γ não é apresentada devido à sua complexidade.

GERAÇÃO DA DIVERSIDADE DOS RECEPTORES DE CÉLULAS T

Os mecanismos para a geração da diversidade em receptores de células T são muito similares aos mecanismos envolvidos na geração da diversidade em receptores de células B. O mesmo princípio fundamental de rearranjo gênico, como descrito no Cap. 6 para Ig, aplica-se na formação das regiões V e C de cada cadeia α , β , γ e δ do receptor de célula T. As **recombinases e seqüências juncionais** são utilizadas para uma unidade VJ ou uma VDJ, gerando a especificidade variável da região de uma cadeia polipeptídica particular do TCR. As mesmas enzimas estão provavelmente envolvidas em eventos de recombinação em ambas as células B e T. Como descrito no Cap. 6, tem sido demonstrado que dois genes, conhecidos como **genes ativadores de recombinação** (RAG-1 e RAG-2), desempenham um papel fundamental na ativação de genes de recombinase em ambas as células B e T. Os genes para receptores de células T também apresentam **exclusão alélica**, semelhante à Ig, garantindo que somente uma célula T produzirá um receptor com uma única especificidade antigênica.

A geração da diversidade em receptores de células T é, desta maneira, muito semelhante à geração da diversidade para o receptor de células B, a imunoglobulina, descrita no Cap. 6. Como para a Ig, a diversidade de TCR é gerada por (1) genes V múltiplos na linhagem original, (2) combinação aleatória de cadeias e (3) variabilidades de união e de inserção. Diferentemente das moléculas de imunoglobulina, de qualquer forma, os receptores de células T não passam por hipermutação somática após a estimulação antigênica.

Acredita-se que o repertório de diferentes TCR é tão amplo ou maior do que o repertório de moléculas de Ig (estimado na faixa de 10^{15} especificidades potenciais diferentes para $\alpha\beta$ e 10^{18} para TCR $\gamma\delta$). Os TCR têm variabilidades de união e de inserção amplas, que resultam em uma grande diversidade nas regiões de CDR3. Como descrito anteriormente neste capítulo, somente as regiões CDR3 do TCR $\alpha\beta$ interagem com os resíduos peptídicos ligados à fenda da molécula de MHC. É provável que o grande número de seqüências possíveis para as regiões CDR3 assegure que a ligação do TCR à porção peptídica do complexo peptídeo-MHC seja altamente específica.

DIFERENCIAÇÃO DA CÉLULA T NO TIMO

Introdução

O timo é absolutamente necessário para a diferenciação de células precursoras imaturas das células com as características de

células T: crianças nascidas sem o timo (síndrome de Di-George, discutida no Cap. 18) ou camundongos transformados geneticamente que não apresentam o timo (conhecidos como camundongos *nude* porque também não apresentam pêlos) e não dispõem de células T maduras. A diferenciação de células T no timo ocorre durante toda a vida de um indivíduo mas diminui significativamente após a puberdade. O tamanho do timo, por sua vez, diminui com o princípio da puberdade em mamíferos (involução tímica), aparentemente devido à síntese de hormônios esteróides neste período. Em algumas espécies, particularmente rato, se o timo é removido imediatamente após o nascimento, população de células T maduras é drasticamente reduzida. Na verdade, foram as observações pioneiras de Jacques Miller, na década de 1950, que estabeleceram o papel crucial do timo na resposta envolvendo células T. A remoção do timo mais tardiamente no desenvolvimento do animal tem um impacto menor na população madura de células T.

No timo, a ocorrência dos eventos de rearranjo determina se uma célula T expressará $\alpha\beta$ ou $\gamma\delta$ como seu receptor, e também a especificidade de um determinado TCR para um epítipo antigênico. Desta maneira, como descrito no Cap. 2, o timo é o **órgão linfóide primário** para o desenvolvimento de células T, análogo à medula óssea como órgão primário para a diferenciação de células B de mamíferos.

Como discutiremos posteriormente neste capítulo, ocorrem dois importantes fatos de diferenciação no timo. Primeiro, surgem células T maduras que reconhecem antígeno somente quando associado a moléculas de MHC; isto é, **as células T são restritas ao MHC**. Segundo, as células T maduras que não respondem aos componentes próprios emergem, isto é, **as células T são tolerantes ao antígeno próprio**.

Os Timócitos Integram com Células Tímicas Não Linfóides

A diferenciação de célula T no timo é um processo complexo com múltiplas etapas (veja Fig. 9.5). O estudo desta diferenciação tem sido facilitado em embriões de mamíferos e *in vitro*, de forma que a seqüência de eventos possa ser determinada a partir dos estágios mais iniciais. Podemos nos concentrar em um número-chave de etapas da diferenciação tímica de células T.

Em todos os estágios da maturação tímica, dos precursores às células T maduras, o desenvolvimento de linfócitos T (**timócitos**) estão em contato e interagem com uma rede formada por células não linfóides (**estroma**). Os timócitos passam através desta rede de células não linfóides, iniciando na parte superior do timo (**o córtex tímico**) e continuando na área inferior (**a medula tímica**).

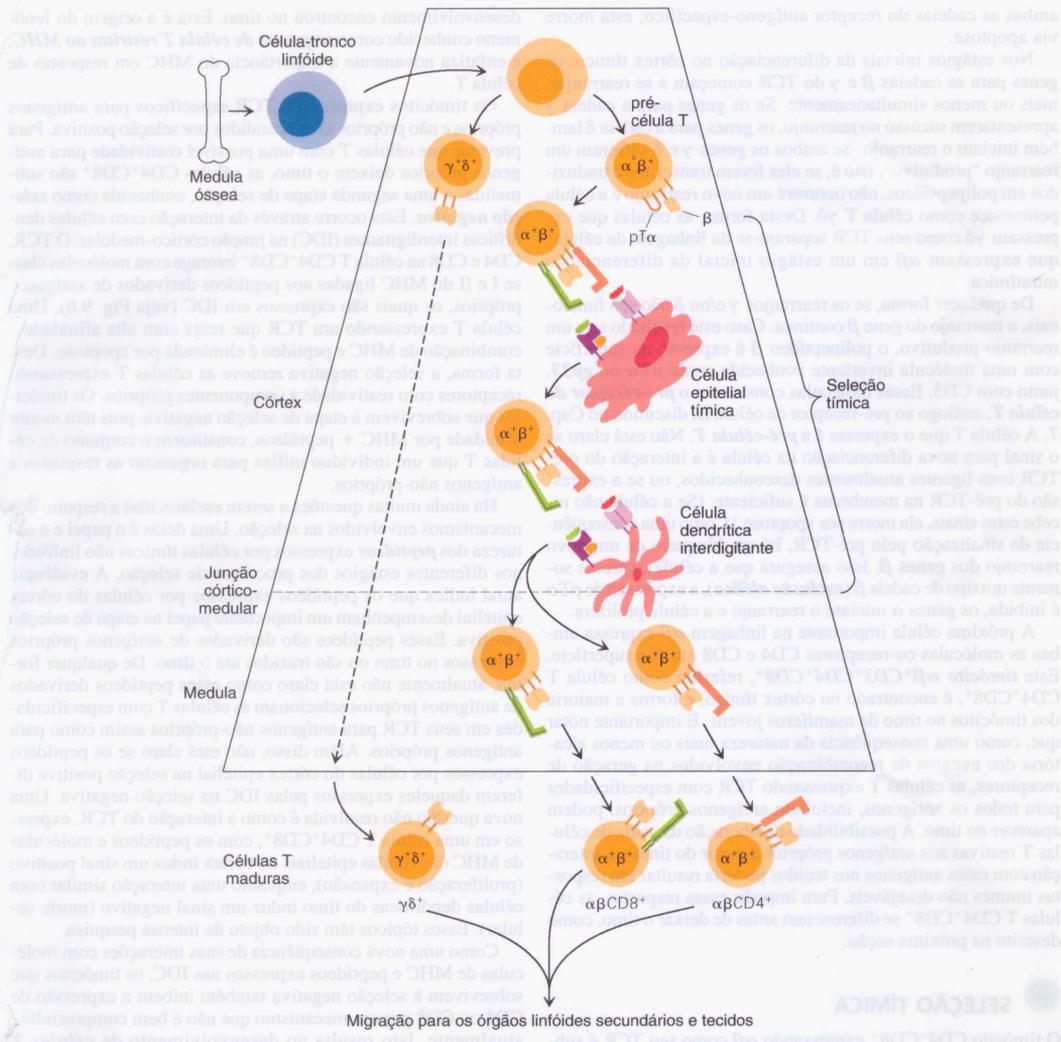


Fig. 9.5 Vias do desenvolvimento de células T no timo. Os genes codificantes para as cadeias α , β , γ e δ do receptor de célula T estão designados como α^+ etc., se não rearranjado, e α^+ se rearranjado.

Como descreveremos em mais detalhes a seguir, as células não linfóides determinam interações importantes na superfície celular necessárias para o desenvolvimento de células T maduras. Elas também produzem citocinas como a IL-7, as quais são importantes nos estágios iniciais do desenvolvimento dos linfócitos T (e B). As células tímicas não linfóides mais importantes são (1) as **células córtico-epiteliais**, e (2) as **células dendríticas interdigitantes (IDC)**, encontradas predominantemente na junção de córtex e medula. As IDC estão intimamente relacionadas às células dendríticas apresentadoras de antígenos derivadas da medula óssea, descritas no final deste capítulo e no Cap. 10.

REARRANJO DOS GENES PARA O RECEPTOR DE CÉLULA T

A célula precursora da linhagem do linfócito T penetra no timo contendo os genes para o TCR em uma configuração não rearranjada ou como na linhagem original. No timo, os tímicos que se diferenciam a partir deste precursor são submetidos a uma seqüência ordenada de rearranjos dos genes de TCR (veja Fig. 9.5) análoga ao rearranjo de genes para Ig durante o desenvolvimento da célula B. Como na linhagem para a célula B, se uma célula T em desenvolvimento falha na geração de

ambas as cadeias do receptor antígeno-específico, esta morre via apoptose.

Nos estágios iniciais da diferenciação no córtex tímico, os genes para as cadeias β e γ do TCR começam a se rearranjar, mais ou menos simultaneamente. Se os genes para a cadeia γ apresentarem sucesso no rearranjo, os genes para a cadeia δ também iniciam o rearranjo. Se ambos os genes γ e δ sofrerem um rearranjo “produtivo”, isto é, se eles forem transcritos e traduzidos em polipeptídeos, não ocorrerá um novo rearranjo e a célula permanece como célula T $\gamma\delta$. Desta forma, as células que expressam $\gamma\delta$ como seus TCR separam-se da linhagem de células que expressam $\alpha\beta$ em um estágio inicial da diferenciação intratímica.

De qualquer forma, se os rearranjos γ e/ou δ não são funcionais, o rearranjo do gene β continua. Caso este resultado seja um rearranjo produtivo, o polipeptídeo β é expresso na superfície com uma molécula invariante conhecida como $pT\alpha$ ou $gp33$, junto com CD3. Essas moléculas constituem o **pré-receptor de célula T**, análogo ao pré-receptor de célula B, discutido no Cap. 7. A célula T que o expressa é a **pré-célula T**. Não está claro se o sinal para nova diferenciação da célula é a interação do pré-TCR com ligantes atualmente desconhecidos, ou se a expressão do pré-TCR na membrana é suficiente. (Se a célula não recebe estes sinais, ela morre por apoptose.) Como uma consequência da sinalização pelo pré-TCR, há um bloqueio de um novo rearranjo dos genes β . Isso assegura que a célula expresse somente um tipo de cadeia β (**exclusão alélica**), a expressão de $pT\alpha$ é inibida, os genes α iniciam o rearranjo e a célula prolifera.

A próxima célula importante na linhagem $\alpha\beta$ expressa ambas as moléculas co-receptoras CD4 e CD8 em sua superfície. Este **timócito $\alpha\beta^+CD3^+CD4^+CD8^+$** , referido como célula T $CD4^+CD8^+$, é encontrado no córtex tímico, e forma a maioria dos timócitos no timo de mamíferos jovens. É importante notar que, como uma consequência da natureza mais ou menos aleatória dos eventos de recombinação envolvidos na geração de receptores, as células T expressando TCR com especificidades para todos os antígenos, incluindo antígenos próprios, podem aparecer no timo. A possibilidade da liberação da saída de células T reativas aos antígenos próprios a partir do timo e a interação com esses antígenos nos tecidos poderia resultar em respostas imunes não desejáveis. Para impedir essas respostas, as células T $CD4^+CD8^+$ se diferenciam antes de deixar o timo, como descrito na próxima seção.



SELEÇÃO TÍMICA

O timócito $CD4^+CD8^+$ expressando $\alpha\beta$ como seu TCR é submetido a um processo de múltiplas etapas conhecido como **seleção tímica** (veja Fig. 9.6). (Não está claro se células T $\gamma\delta^+$ sofrem um processo de seleção semelhante antes de deixar o timo.) No primeiro estágio, **seleção positiva**, o TCR da célula T $CD4^+CD8^+$ interage com moléculas de MHC expressas em células epiteliais no córtex do timo. Uma célula T $CD4^+CD8^+$ que não realiza uma interação com as células tímicas epiteliais morrem por apoptose. A seleção positiva resulta na proliferação e expansão da célula T $CD4^+CD8^+$, e no término da expressão dos genes RAG-1 e RAG-2, então, nenhum outro rearranjo ocorre.

Como uma consequência desta etapa da seleção positiva, a célula T $\alpha\beta$ torna-se **“educada”** para as moléculas de MHC expressas pelas células epiteliais do córtex do timo. Isto significa que durante toda a vida da célula T, mesmo como célula madura ao deixar o timo, ela responderá ao antígeno somente quando este estiver ligado ao tipo de molécula de MHC que a célula T em

desenvolvimento encontrou no timo. Esta é a origem do fenômeno conhecido como **respostas de célula T restritas ao MHC**, e enfatiza novamente a importância do MHC em respostas de célula T.

Os timócitos expressando TCR específicos para antígenos próprios e não próprios são expandidos por seleção positiva. Para prevenir que células T com uma possível reatividade para antígenos próprios deixem o timo, as células $CD4^+CD8^+$ são submetidas a uma segunda etapa de seleção, conhecida como **seleção negativa**. Esta ocorre através da interação com células dendríticas interdigitantes (IDC) na junção córtico-medular. O TCR, CD4 e CD8 na célula T $CD4^+CD8^+$ interage com moléculas classe I e II do MHC ligadas aos peptídeos derivados de antígeno próprios, os quais são expressos em IDC (veja Fig. 9.6). Uma célula T expressando um TCR que reaja com alta afinidade combinação de MHC e peptídeo é eliminada por apoptose. Desta forma, a seleção negativa remove as células T expressando receptores com reatividade a componentes próprios. Os timócitos que sobrevivem à etapa de seleção negativa, pois têm menor afinidade por MHC + peptídeos, constituem o conjunto de células T que um indivíduo utiliza para organizar as respostas a antígenos não-próprios.

Há ainda muitas questões a serem esclarecidas a respeito dos mecanismos envolvidos na seleção. Uma delas é o papel e a natureza dos **peptídeos** expressos por células tímicas não linfóides nos diferentes estágios dos processos de seleção. A evidência atual indica que os peptídeos expressos por células do córtex epitelial desempenham um importante papel na etapa de seleção positiva. Esses peptídeos são derivados de antígenos próprios expressos no timo ou são trazidos até o timo. De qualquer forma, atualmente não está claro como esses peptídeos derivados de antígenos próprios selecionam as células T com especificidades em seus TCR para antígenos não-próprios assim como para antígenos próprios. Além disso, não está claro se os peptídeos expressos por células do córtex epitelial na seleção positiva diferem daqueles expressos pelas IDC na seleção negativa. Uma nova questão não resolvida é como a interação do TCR, expresso em uma célula T $CD4^+CD8^+$, com os peptídeos e moléculas de MHC das células epiteliais do córtex induz um sinal positivo (proliferação e expansão), enquanto uma interação similar com células dendríticas do timo induz um sinal negativo (morte celular). Esses tópicos têm sido objeto de intensa pesquisa.

Como uma nova consequência de suas interações com moléculas de MHC e peptídeos expressos nas IDC, os timócitos que sobrevivem à seleção negativa também inibem a expressão de CD4 ou CD8 por um mecanismo que não é bem compreendido atualmente. Isto resulta no desenvolvimento de **células T $CD4^+CD8^-$ ou $CD4^-CD8^+$** . Esses dois grupos de células estão no ponto final da complexa via de diferenciação da célula $\alpha\beta$ TCR no timo. Elas deixam o timo e incluem as linhagens **periféricas** (isto é, **externas ao timo**) de células T $CD4^+$ e $CD8^+$ maduras.

Em resumo, como consequência das etapas da diferenciação intratímica das células T $\alpha\beta$ TCR⁺, é construído um repertório de células T $CD4^+$ e $CD8^+$, o qual é capaz de responder ao universo de antígenos estranhos. Estas células T têm duas outras características importantes: (1) **elas são restritas ao MHC**, elas reagem a peptídeos derivados de antígenos não-próprios somente quando esses peptídeos estão associados a moléculas MHC expressas no timo, onde as células T se desenvolvem e (2) **elas são tolerantes aos antígenos próprios**; as células T expressando receptores para antígenos próprios são eliminadas ou inativadas funcionalmente.

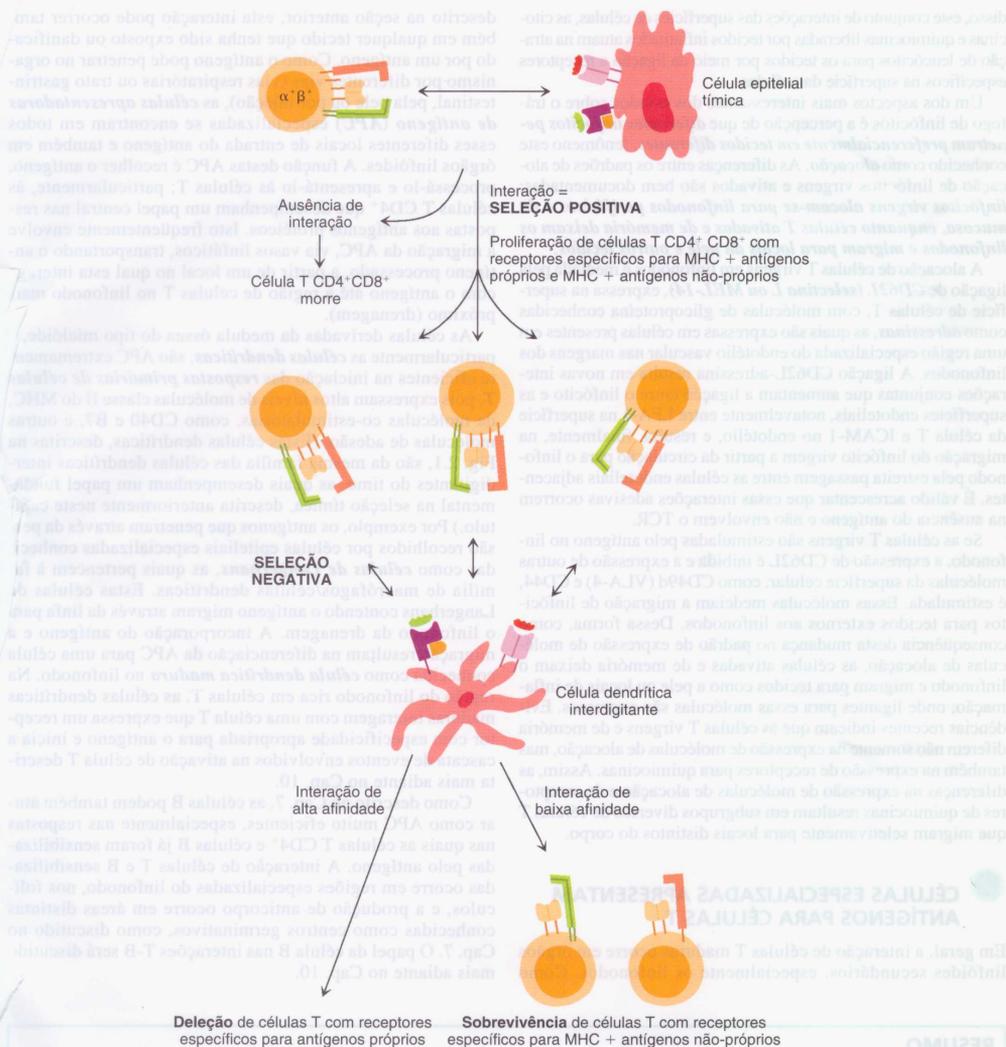


Fig. 9.6 Seleção positiva e negativa de células T $\alpha\beta^+CD4^+CD8^+$ no timo.

TRÁFEGO DE LINFÓCITOS PARA OS TECIDOS

As células T maduras deixam o timo e circulam através do sangue para órgãos linfóides secundários, nos quais ocorrem subsequentemente a maioria das respostas ao antígeno. Além disso, os linfócitos podem deixar a circulação e entrar nos tecidos. Esta é uma característica importante do sistema imune pois permite que os linfócitos alcancem o local de exposição ao antígeno, independentemente de onde isto aconteça. Esta rápida distribuição de linfócitos do san-

gue para os tecidos é particularmente vital quando os efeitos do antígeno resultam em dano para o tecido: os linfócitos, assim como os outros leucócitos, desempenham um papel fundamental na resposta inflamatória no tecido danificado. Como descreveremos de maneira mais completa no Cap. 12, todos os leucócitos utilizam processos fundamentalmente similares para deixar a circulação e migrar para os tecidos; *estes envolvem o conjunto de interações múltiplas entre as moléculas de superfície em leucócitos circulantes e as de células endoteliais presentes nos limites do tecido*. Além

RESUMO

disso, este conjunto de interações das superfícies de células, as citocinas e quimiocinas liberadas por tecidos inflamados atuam na atração de leucócitos para os tecidos por meio da ligação a receptores específicos na superfície das células.

Um dos aspectos mais interessantes dos estudos sobre o tráfego de linfócitos é a percepção de que **diferentes linfócitos penetram preferencialmente em tecidos diferentes**, fenômeno este conhecido como **alocação**. As diferenças entre os padrões de alocação de linfócitos virgens e ativados são bem documentadas: **linfócitos virgens alocam-se para linfonodos periféricos e da mucosa, enquanto células T ativadas e de memória deixam os linfonodos e migram para locais da pele e outros tecidos**.

A alocação de células T virgens em linfonodos é mediada pela ligação de **CD62L (selectina L ou MEL-14)**, expressa na superfície de células T, com moléculas de glicoproteína conhecidas como **adressinas**, as quais são expressas em células presentes em uma região especializada do endotélio vascular nas margens dos linfonodos. A ligação CD62L-adressina resulta em novas interações conjuntas que aumentam a ligação entre o linfócito e as superfícies endoteliais, notadamente entre LFA-1 na superfície da célula T e ICAM-1 no endotélio, e resulta, finalmente, na migração do linfócito virgem a partir da circulação para o linfonodo pela estreita passagem entre as células endoteliais adjacentes. É válido acrescentar que essas interações adesivas ocorrem na ausência do antígeno e não envolvem o TCR.

Se as células T virgens são estimuladas pelo antígeno no linfonodo, a expressão de CD62L é inibida e a expressão de outras moléculas da superfície celular, como CD49d (VLA-4) e CD44, é estimulada. Essas moléculas medeiam a migração de linfócitos para tecidos externos aos linfonodos. Dessa forma, como consequência desta mudança no padrão de expressão de moléculas de alocação, as células ativadas e de memória deixam o linfonodo e migram para tecidos como a pele ou locais de inflamação, onde ligantes para essas moléculas são expressos. Evidências recentes indicam que as células T virgens e de memória diferem não somente na expressão de moléculas de alocação, mas também na expressão de receptores para quimiocinas. Assim, as diferenças na expressão de moléculas de alocação e de receptores de quimiocinas resultam em subgrupos diversos de células T que migram seletivamente para locais distintos do corpo.

CÉLULAS ESPECIALIZADAS APRESENTAM ANTÍGENOS PARA CÉLULAS T

Em geral, a interação de células T maduras ocorre em órgãos linfóides secundários, especialmente os linfonodos. Como

descrito na seção anterior, esta interação pode ocorrer também em qualquer tecido que tenha sido exposto ou danificado por um antígeno. Como o antígeno pode penetrar no organismo por diferentes vias (vias respiratórias ou trato gastrointestinal, pela pele ou por injeção), as **células apresentadoras de antígeno (APC)** especializadas se encontram em todos esses diferentes locais de entrada do antígeno e também em órgãos linfóides. A função destas APC é recolher o antígeno, processá-lo e apresentá-lo às células T; particularmente, às células T CD4⁺ que desempenham um papel central nas respostas aos antígenos proteicos. Isto frequentemente envolve a migração da APC, via vasos linfáticos, transportando o antígeno processado, a partir de um local no qual esta interage com o antígeno até a região de células T no linfonodo mais próximo (drenagem).

As células derivadas da medula óssea do tipo mielóide, particularmente as **células dendríticas**, são APC extremamente eficientes na iniciação das **respostas primárias de células T**, pois expressam altos níveis de moléculas classe II do MHC, de moléculas co-estimulatórias, como CD40 e B7, e outras moléculas de adesão. (Estas células dendríticas, descritas na Fig. 2.1, são da mesma família das células dendríticas interdigitantes do timo, as quais desempenham um papel fundamental na seleção tímica, descrita anteriormente neste capítulo.) Por exemplo, os antígenos que penetram através da pele são recolhidos por células epiteliais especializadas conhecidas como **células de Langerhans**, as quais pertencem à família de macrófagos/células dendríticas. Estas células de Langerhans contendo o antígeno migram através da linfa para o linfonodo da drenagem. A incorporação do antígeno e a migração resultam na diferenciação da APC para uma célula conhecida como **célula dendrítica madura** no linfonodo. Na região do linfonodo rica em células T, as células dendríticas maduras interagem com uma célula T que expressa um receptor com especificidade apropriada para o antígeno e inicia a cascata de eventos envolvidos na ativação de célula T descrita mais adiante no Cap. 10.

Como descrito no Cap. 7, as células B podem também atuar como APC muito eficientes, especialmente nas respostas nas quais as células T CD4⁺ e células B já foram sensibilizadas pelo antígeno. A interação de células T e B sensibilizadas ocorre em regiões especializadas do linfonodo, nos folículos, e a produção de anticorpo ocorre em áreas distintas conhecidas como centros germinativos, como discutido no Cap. 7. O papel da célula B nas interações T-B será discutido mais adiante no Cap. 10.

RESUMO

1. Tal como ocorre com as células B, o indivíduo tem um grande número de diferentes células T. Cada célula T dispõe de um tipo único, clonalmente distribuído, de receptor para antígeno, conhecido como receptor de célula T (TCR). As mesmas estratégias de rearranjo e maquinarias de recombinases são utilizadas para gerar um repertório de células T com diferentes TCR, como também são utilizadas por células B para gerar a diversidade de imunoglobulinas.
2. Na maioria das células humanas e de camundongos, o TCR é uma molécula transmembrana de duas cadeias, $\alpha\beta$. A porção extracelular do TCR é semelhante ao fragmento Fab de um anticorpo.
3. O TCR $\alpha\beta$ interage com a molécula de MHC e o peptídeo ligado na fenda ligante de peptídeo presente na molécula de MHC. O TCR estabelece um número limitado de contatos importantes com aminoácidos presentes no centro do peptídeo, e interage mais intensivamente com os aminoácidos conservados das paredes em hélice da fenda ligante de MHC.
4. As cadeias do TCR $\alpha\beta$, ligantes ao antígeno, são expressas na superfície da célula T em um complexo multimolecular (o complexo TCR) em associação com o CD3 e com os polipeptídeos ζ , os quais atuam como uma unidade de transdução de sinal após a ligação do antígeno ao $\alpha\beta$.

5. As moléculas co-receptoras (acessórias) estão associadas ao TCR $\alpha\beta$. Em células T maduras, o co-receptor é CD4 ou CD8, dividindo as células T em dois subgrupos, $\alpha\beta^+ CD4^+$ ou $\alpha\beta^+ CD8^+$. A função dessas moléculas co-receptoras é (a) ligar-se às moléculas de MHC em uma célula apresentadora de antígeno e (b) atuar como moléculas de transdução de sinal após a estimulação antigênica.
6. O TCR $\gamma\delta$ é uma estrutura diferente de duas cadeias presente em pequena população de células T humana e de camundongo. O $\gamma\delta$ também é expresso na superfície da célula em associação a CD3 e ζ . A maioria dos $\gamma\delta$ não expressam CD4, mas alguns expressam CD8. As funções das células T $\gamma\delta^+$ não são bem compreendidas como as das células T $\alpha\beta^+$.
7. O TCR é inicialmente expresso na superfície de células T em desenvolvimento durante a diferenciação no timo. O desenvolvimento divergente de células T que utilizam $\alpha\beta$ como seus receptores daquelas com receptores $\gamma\delta$ ocorre no início da via de diferenciação no timo.
8. Uma característica-chave na diferenciação de células T $\alpha\beta^+$ é a seleção tímica. Esta é mediada por interações do TCR $\alpha\beta$ e moléculas co-receptoras na célula T em desenvolvimento com moléculas de MHC e peptídeos expressos em células tímicas não linfóides. A seleção positiva em células epiteliais do córtex tímico “instrui” a célula T em desenvolvimento: como uma célula madura, esta responde ao antígeno somente quando apresentado por uma célula que expressa as mesmas moléculas de MHC que a célula T interagiu durante a diferenciação no timo (restrição da resposta de células T ao MHC). A seleção negativa em células tímicas dendríticas interdigitantes remove as células T com reatividade potencial para moléculas próprias, assegurando a tolerância ao próprio.
9. Células T maduras deixam o timo e constituem a população periférica de células T capazes de responder ao antígeno não-próprio. Elas circulam, migram para órgãos linfóides secundários e movem-se pelos tecidos em resposta ao antígeno. Em geral, as células T são ativadas por células especializadas na apresentação de antígenos.

REFERÊNCIAS

- Anderson G, Moore NC, Owen JJT, Jenkinson EJ (1996): Cellular interactions in thymocyte development. *Annu Rev Immunol* 14:73–99.
- Ashton-Rickardt PG, Tonegawa S (1994): A differential avidity model for T cell selection. *Immunol Today* 15:362.
- Banchereau J, Steinman RM (1998): Dendritic cells and the control of immunity. *Nature* 392: 245–252.
- Butcher EC, Picker LJ (1996): Lymphocyte homing and homeostasis. *Science* 272:60–66.
- Cresswell P (1998): Proteases, processing, and thymic selection. *Science* 280:394–395.
- Davis MM, Boniface JJ, Reich Z, Lyons D, Hampl J, Arden B, Chien Y-h (1998): Ligand recognition by $\alpha\beta$ T-cell receptors. *Annu Rev Immunol* 16:523–544.
- García KC, Degano M, Pease LR, Huang M, Peterson PA, Teyton L, Wilson IA (1998): Structural basis of plasticity in a T cell receptor recognition of a self peptide-MHC antigen. *Science* 279:1166–1177.
- Haas W, Pereira P, Tonegawa S (1993): Gamma/delta cells. *Annu Rev Immunol* 11:637.
- Robey E, Fowlkes BJ (1998): The $\alpha\beta$ versus $\gamma\delta$ T-cell lineage choice. *Curr Opin Immunol* 10:181–187.
- von Boehmer H, Fehling HJ (1997): Structure and function of the pre-TCR. *Annu Rev Immunol* 15:432–452.
- von Boehmer H, Aifantis I, Azogui O, Feinberg J, Saint-Ruf C, Zober C, Garcia C, Buer J (1998): Crucial function of the pre-T-cell receptor (TCR) in TCR β selection. TCR β allelic exclusion and $\alpha\beta$ versus $\gamma\delta$ lineage commitment. *Immunol Rev* 165:111–119.



PERGUNTAS DE REVISÃO

Para cada pergunta, escolha a MELHOR resposta ou conclusão.

1. Qual das seguintes sentenças envolvendo o desenvolvimento de célula T está correta?
 - A) Células T progenitoras que entram no timo a partir da medula óssea já sofreram rearranjo em seus genes receptores de células T.
 - B) A interação com células tímicas não linfóides é fundamental.
 - C) A maturação no timo requer a presença do antígeno não-próprio.
 - D) As moléculas classe II do MHC não estão envolvidas na seleção positiva.
 - E) As células T maduras, completamente diferenciadas, são encontradas no córtex do timo.
2. O desenvolvimento da tolerância ao próprio no repertório de células T é importante para a prevenção da auto-imunidade. Qual destes resulta na tolerância de células T ao próprio?
 - A) exclusão alélica
 - B) hipermutação somática
 - C) proliferação dos tímócitos

- D) seleção positiva
E) seleção negativa
3. Qual das seguintes sentenças está correta?
A) As cadeias $\alpha\beta$ do TCR transmitem sinal em células T.
B) Uma célula com ausência de sua molécula CD4 seria incapaz de reconhecer antígenos.
C) As células T com rearranjo completo de cadeias $\alpha\beta$ não são encontradas no timo.
D) Células T expressando o receptor $\gamma\delta$ são encontradas somente no timo.
E) Células T CD4⁺CD8⁺ imaturas formam a maioria das células T no timo.
4. Qual das sentenças é *incorreta* considerando-se a natureza de células T maduras que utilizam $\alpha\beta$ como seu receptor antígeno-específico?
A) Elas co-expressam CD3 na superfície da célula.
B) Elas podem ser ou CD4⁺ ou CD8⁺.
C) Elas interagem com os peptídeos derivados de antígenos não-próprios.
D) Elas podem também rearranjar seus genes que codificam o TCR para expressar $\gamma\delta$ como seu receptor.
E) Elas circulam através do sangue e da linfa e migram para órgãos linfóides secundários.
5. O CD4
A) liga-se diretamente ao antígeno peptídico.
B) liga-se à porção invariante das moléculas classe I do MHC.
C) liga-se à porção invariante das moléculas classe II do MHC.
D) Liga-se ao CD8 na superfície da célula T.
E) Liga-se ao local de ligação ao peptídeo da molécula classe II do MHC.
6. Qual das sentenças é *incorreta* considerando-se o TCR e os genes de Ig?
A) Em ambos os precursores de células B e T existem múltiplos genes das regiões V, D, J e C em uma configuração não rearranjada.
B) O rearranjo de ambos os genes TCR e Ig envolve enzimas recombinases específicas que se ligam a regiões específicas do genoma.
C) Ambos, Ig e TCR, são capazes de mudar a utilização da região C.
D) Ambos, Ig e TCR, exibem exclusão alélica.
E) Ambos, Ig e TCR, utilizam a associação combinatorial dos genes V, D e J e a imprecisão juncional para a geração da diversidade.
7. Qual das sentenças é *incorreta* considerando-se os receptores antígeno-específicos em ambas as células B e T?
A) Eles são moléculas transmembrana clonalmente distribuídas.
B) Eles têm domínios citoplasmáticos extensivos que interagem com moléculas intracelulares.
C) Eles consistem em polipeptídeos com regiões variáveis e constantes.
D) Eles estão associados a moléculas de transdução de sinal na superfície celular.
E) Eles podem interagir com peptídeos derivados de antígenos não-próprios.

Respostas das Perguntas de Revisão

1. **B** A interação de timócitos com células do estroma tímico — células epiteliais do córtex e células dendríticas interdigitantes na junção córtico-medular — é fundamental no desenvolvimento da célula T.

2. **E** A seleção negativa elimina células T em desenvolvimento com reatividade potencial para moléculas próprias.

3. **E** As células T CD4⁺CD8⁺ formam a maioria das células no timo.

4. **D** Os genes de células T que utilizam $\alpha\beta$ como receptor não podem sofrer novo rearranjo para a utilização de $\gamma\delta$ como receptor; os segmentos gênicos δ para o TCR são intercalados com o *locus* α e são deletados quando o *locus* α sofre rearranjo.

5. **C** A CD4 expressa em células T liga-se a uma região invariante ou não polimórfica de todas as moléculas classe II do MHC.

6. **C** A capacidade de modificar a região constante da cadeia pesada enquanto retém a mesma especificidade antigênica é uma propriedade única das Ig. As outras características são comuns a ambos, o TCR e a Ig.

7. **B** Tanto o TCR quanto a Ig apresentam domínios citoplasmáticos curtos. As moléculas de transdução de sinal associadas às cadeias de ligação ao antígeno interagem com moléculas intracelulares.

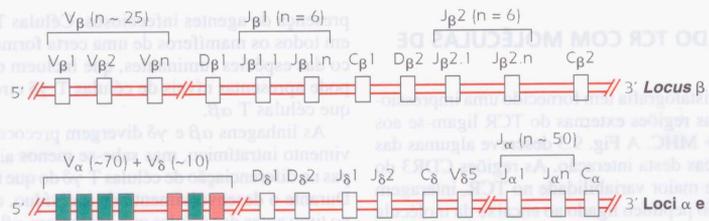


Fig. 9.4 Organização dos genes α , β e δ codificantes para o receptor de célula T humana. A organização do *locus* gênico γ não é apresentada devido à sua complexidade.

GERAÇÃO DA DIVERSIDADE DOS RECEPTORES DE CÉLULAS T

Os mecanismos para a geração da diversidade em receptores de células T são muito similares aos mecanismos envolvidos na geração da diversidade em receptores de células B. O mesmo princípio fundamental de rearranjo gênico, como descrito no Cap. 6 para Ig, aplica-se na formação das regiões V e C de cada cadeia α , β , γ e δ do receptor de célula T. As **recombinases e seqüências juncionais** são utilizadas para uma unidade VJ ou uma VDJ, gerando a especificidade variável da região de uma cadeia polipeptídica particular do TCR. As mesmas enzimas estão provavelmente envolvidas em eventos de recombinação em ambas as células B e T. Como descrito no Cap. 6, tem sido demonstrado que dois genes, conhecidos como **genes ativadores de recombinação** (RAG-1 e RAG-2), desempenham um papel fundamental na ativação de genes de recombinase em ambas as células B e T. Os genes para receptores de células T também apresentam **exclusão alélica**, semelhante à Ig, garantindo que somente uma célula T produzirá um receptor com uma única especificidade antigênica.

A geração da diversidade em receptores de células T é, desta maneira, muito semelhante à geração da diversidade para o receptor de células B, a imunoglobulina, descrita no Cap. 6. Como para a Ig, a diversidade de TCR é gerada por (1) genes V múltiplos na linhagem original, (2) combinação aleatória de cadeias e (3) variabilidades de união e de inserção. Diferentemente das moléculas de imunoglobulina, de qualquer forma, os receptores de células T não passam por hipermutação somática após a estimulação antigênica.

Acredita-se que o repertório de diferentes TCR é tão amplo ou maior do que o repertório de moléculas de Ig (estimado na faixa de 10^{15} especificidades potenciais diferentes para $\alpha\beta$ e 10^{18} para TCR $\gamma\delta$). Os TCR têm variabilidades de união e de inserção amplas, que resultam em uma grande diversidade nas regiões de CDR3. Como descrito anteriormente neste capítulo, somente as regiões CDR3 do TCR $\alpha\beta$ interagem com os resíduos peptídicos ligados à fenda da molécula de MHC. É provável que o grande número de seqüências possíveis para as regiões CDR3 assegure que a ligação do TCR à porção peptídica do complexo peptídeo-MHC seja altamente específica.

DIFERENCIAÇÃO DA CÉLULA T NO TIMO

Introdução

O timo é absolutamente necessário para a diferenciação de células precursoras imaturas das células com as características de

células T: crianças nascidas sem o timo (síndrome de Di-George, discutida no Cap. 18) ou camundongos transformados geneticamente que não apresentam o timo (conhecidos como camundongos *nude* porque também não apresentam pêlos) e não dispõem de células T maduras. A diferenciação de células T no timo ocorre durante toda a vida de um indivíduo mas diminui significativamente após a puberdade. O tamanho do timo, por sua vez, diminui com o princípio da puberdade em mamíferos (involução tímica), aparentemente devido à síntese de hormônios esteróides neste período. Em algumas espécies, particularmente rato, se o timo é removido imediatamente após o nascimento, população de células T maduras é drasticamente reduzida. Na verdade, foram as observações pioneiras de Jacques Miller, na década de 1950, que estabeleceram o papel crucial do timo na resposta envolvendo células T. A remoção do timo mais tardiamente no desenvolvimento do animal tem um impacto menor na população madura de células T.

No timo, a ocorrência dos eventos de rearranjo determina se uma célula T expressará $\alpha\beta$ ou $\gamma\delta$ como seu receptor, e também a especificidade de um determinado TCR para um epítipo antigênico. Desta maneira, como descrito no Cap. 2, o timo é o **órgão linfóide primário** para o desenvolvimento de células T, análogo à medula óssea como órgão primário para a diferenciação de células B de mamíferos.

Como discutiremos posteriormente neste capítulo, ocorrem dois importantes fatos de diferenciação no timo. Primeiro, surgem células T maduras que reconhecem antígeno somente quando associado a moléculas de MHC; isto é, **as células T são restritas ao MHC**. Segundo, as células T maduras que não respondem aos componentes próprios emergem, isto é, **as células T são tolerantes ao antígeno próprio**.

Os Timócitos Integram com Células Tímicas Não Linfóides

A diferenciação de célula T no timo é um processo complexo com múltiplas etapas (veja Fig. 9.5). O estudo desta diferenciação tem sido facilitado em embriões de mamíferos e *in vitro*, de forma que a seqüência de eventos possa ser determinada a partir dos estágios mais iniciais. Podemos nos concentrar em um número-chave de etapas da diferenciação tímica de células T.

Em todos os estágios da maturação tímica, dos precursores às células T maduras, o desenvolvimento de linfócitos T (**timócitos**) estão em contato e interagem com uma rede formada por células não linfóides (**estroma**). Os timócitos passam através desta rede de células não linfóides, iniciando na parte superior do timo (**o córtex tímico**) e continuando na área inferior (**a medula tímica**).

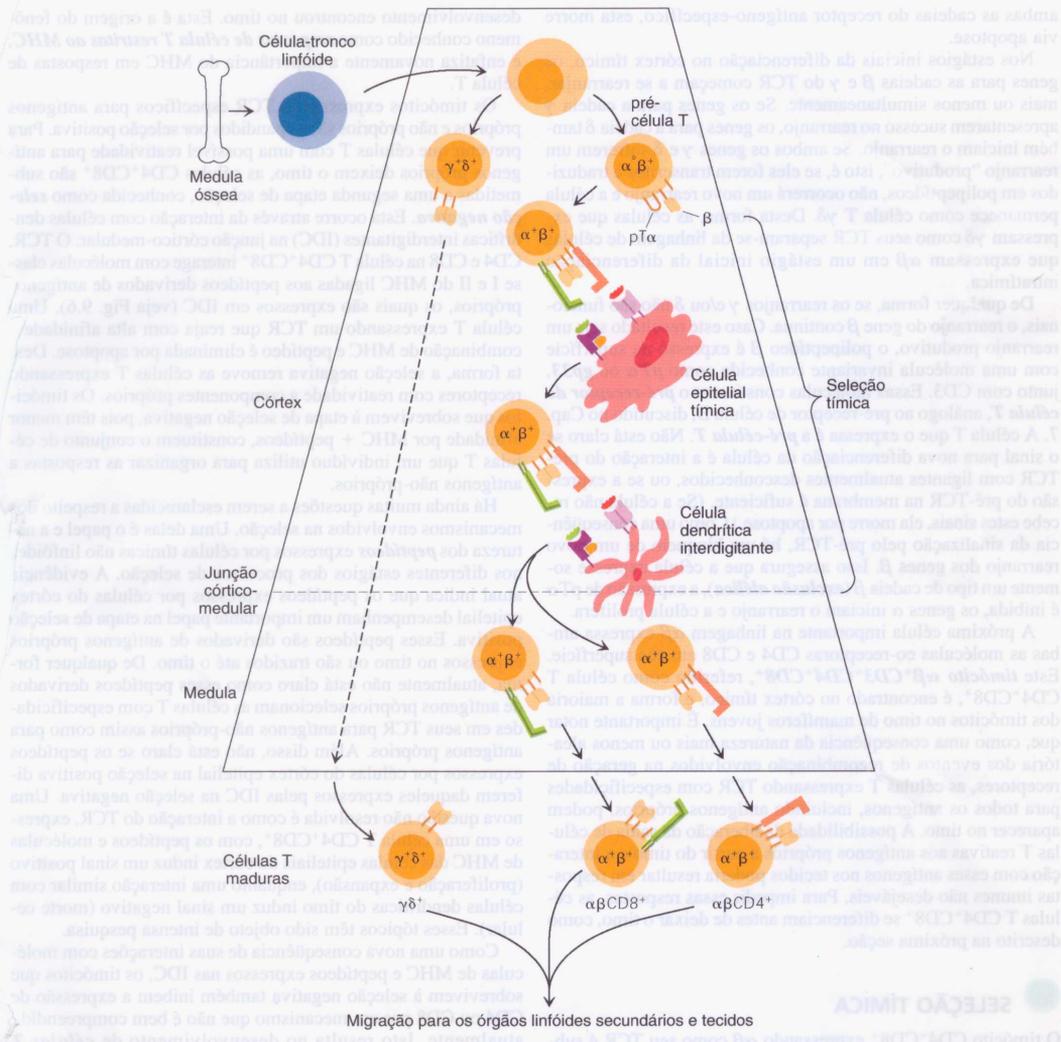


Fig. 9.5 Vias do desenvolvimento de células T no timo. Os genes codificantes para as cadeias α , β , γ e δ do receptor de célula T estão designados como α^+ etc., se não rearranjado, e α^+ se rearranjado.

Como descreveremos em mais detalhes a seguir, as células não linfóides determinam interações importantes na superfície celular necessárias para o desenvolvimento de células T maduras. Elas também produzem citocinas como a IL-7, as quais são importantes nos estágios iniciais do desenvolvimento dos linfócitos T (e B). As células tímicas não linfóides mais importantes são (1) as **células córtico-epiteliais**, e (2) as **células dendríticas interdigitantes (IDC)**, encontradas predominantemente na junção de córtex e medula. As IDC estão intimamente relacionadas às células dendríticas apresentadoras de antígenos derivadas da medula óssea, descritas no final deste capítulo e no Cap. 10.

REARRANJO DOS GENES PARA O RECEPTOR DE CÉLULA T

A célula precursora da linhagem do linfócito T penetra no timo contendo os genes para o TCR em uma configuração não rearranjada ou como na linhagem original. No timo, os tímicos que se diferenciam a partir deste precursor são submetidos a uma seqüência ordenada de rearranjos dos genes de TCR (veja Fig. 9.5) análoga ao rearranjo de genes para Ig durante o desenvolvimento da célula B. Como na linhagem para a célula B, se uma célula T em desenvolvimento falha na geração de

ambas as cadeias do receptor antígeno-específico, esta morre via apoptose.

Nos estágios iniciais da diferenciação no córtex tímico, os genes para as cadeias β e γ do TCR começam a se rearranjar, mais ou menos simultaneamente. Se os genes para a cadeia γ apresentarem sucesso no rearranjo, os genes para a cadeia δ também iniciam o rearranjo. Se ambos os genes γ e δ sofrerem um rearranjo “produtivo”, isto é, se eles forem transcritos e traduzidos em polipeptídeos, não ocorrerá um novo rearranjo e a célula permanece como célula T $\gamma\delta$. Desta forma, as células que expressam $\gamma\delta$ como seus TCR separam-se da linhagem de células que expressam $\alpha\beta$ em um estágio inicial da diferenciação intratímica.

De qualquer forma, se os rearranjos γ e/ou δ não são funcionais, o rearranjo do gene β continua. Caso este resultado seja um rearranjo produtivo, o polipeptídeo β é expresso na superfície com uma molécula invariante conhecida como $pT\alpha$ ou $gp33$, junto com CD3. Essas moléculas constituem o **pré-receptor de célula T**, análogo ao pré-receptor de célula B, discutido no Cap. 7. A célula T que o expressa é a **pré-célula T**. Não está claro se o sinal para nova diferenciação da célula é a interação do pré-TCR com ligantes atualmente desconhecidos, ou se a expressão do pré-TCR na membrana é suficiente. (Se a célula não recebe estes sinais, ela morre por apoptose.) Como uma consequência da sinalização pelo pré-TCR, há um bloqueio de um novo rearranjo dos genes β . Isso assegura que a célula expresse somente um tipo de cadeia β (**exclusão alélica**), a expressão de $pT\alpha$ é inibida, os genes α iniciam o rearranjo e a célula prolifera.

A próxima célula importante na linhagem $\alpha\beta$ expressa ambas as moléculas co-receptoras CD4 e CD8 em sua superfície. Este **timócito $\alpha\beta^+CD3^+CD4^+CD8^+$** , referido como célula T $CD4^+CD8^+$, é encontrado no córtex tímico, e forma a maioria dos timócitos no timo de mamíferos jovens. É importante notar que, como uma consequência da natureza mais ou menos aleatória dos eventos de recombinação envolvidos na geração de receptores, as células T expressando TCR com especificidades para todos os antígenos, incluindo antígenos próprios, podem aparecer no timo. A possibilidade da liberação da saída de células T reativas aos antígenos próprios a partir do timo e a interação com esses antígenos nos tecidos poderia resultar em respostas imunes não desejáveis. Para impedir essas respostas, as células T $CD4^+CD8^+$ se diferenciam antes de deixar o timo, como descrito na próxima seção.



SELEÇÃO TÍMICA

O timócito $CD4^+CD8^+$ expressando $\alpha\beta$ como seu TCR é submetido a um processo de múltiplas etapas conhecido como **seleção tímica** (veja Fig. 9.6). (Não está claro se células T $\gamma\delta^+$ sofrem um processo de seleção semelhante antes de deixar o timo.) No primeiro estágio, **seleção positiva**, o TCR da célula T $CD4^+CD8^+$ interage com moléculas de MHC expressas em células epiteliais no córtex do timo. Uma célula T $CD4^+CD8^+$ que não realiza uma interação com as células tímicas epiteliais morrem por apoptose. A seleção positiva resulta na proliferação e expansão da célula T $CD4^+CD8^+$, e no término da expressão dos genes RAG-1 e RAG-2, então, nenhum outro rearranjo ocorre.

Como uma consequência desta etapa da seleção positiva, a célula T $\alpha\beta$ torna-se **“educada”** para as moléculas de MHC expressas pelas células epiteliais do córtex do timo. Isto significa que durante toda a vida da célula T, mesmo como célula madura ao deixar o timo, ela responderá ao antígeno somente quando este estiver ligado ao tipo de molécula de MHC que a célula T em

desenvolvimento encontrou no timo. Esta é a origem do fenômeno conhecido como **respostas de célula T restritas ao MHC**, e enfatiza novamente a importância do MHC em respostas de célula T.

Os timócitos expressando TCR específicos para antígenos próprios e não próprios são expandidos por seleção positiva. Para prevenir que células T com uma possível reatividade para antígenos próprios deixem o timo, as células $CD4^+CD8^+$ são submetidas a uma segunda etapa de seleção, conhecida como **seleção negativa**. Esta ocorre através da interação com células dendríticas interdigitantes (IDC) na junção córtico-medular. O TCR, CD4 e CD8 na célula T $CD4^+CD8^+$ interage com moléculas classe I e II do MHC ligadas aos peptídeos derivados de antígeno próprios, os quais são expressos em IDC (veja Fig. 9.6). Uma célula T expressando um TCR que reaja com alta afinidade combinação de MHC e peptídeo é eliminada por apoptose. Desta forma, a seleção negativa remove as células T expressando receptores com reatividade a componentes próprios. Os timócitos que sobrevivem à etapa de seleção negativa, pois têm menor afinidade por MHC + peptídeos, constituem o conjunto de células T que um indivíduo utiliza para organizar as respostas a antígenos não-próprios.

Há ainda muitas questões a serem esclarecidas a respeito dos mecanismos envolvidos na seleção. Uma delas é o papel e a natureza dos **peptídeos** expressos por células tímicas não linfóides nos diferentes estágios dos processos de seleção. A evidência atual indica que os peptídeos expressos por células do córtex epitelial desempenham um importante papel na etapa de seleção positiva. Esses peptídeos são derivados de antígenos próprios expressos no timo ou são trazidos até o timo. De qualquer forma, atualmente não está claro como esses peptídeos derivados de antígenos próprios selecionam as células T com especificidades em seus TCR para antígenos não-próprios assim como para antígenos próprios. Além disso, não está claro se os peptídeos expressos por células do córtex epitelial na seleção positiva diferem daqueles expressos pelas IDC na seleção negativa. Uma nova questão não resolvida é como a interação do TCR, expresso em uma célula T $CD4^+CD8^+$, com os peptídeos e moléculas de MHC das células epiteliais do córtex induz um sinal positivo (proliferação e expansão), enquanto uma interação similar com células dendríticas do timo induz um sinal negativo (morte celular). Esses tópicos têm sido objeto de intensa pesquisa.

Como uma nova consequência de suas interações com moléculas de MHC e peptídeos expressos nas IDC, os timócitos que sobrevivem à seleção negativa também inibem a expressão de CD4 ou CD8 por um mecanismo que não é bem compreendido atualmente. Isto resulta no desenvolvimento de **células T $CD4^+CD8^-$ ou $CD4^-CD8^+$** . Esses dois grupos de células estão no ponto final da complexa via de diferenciação da célula $\alpha\beta$ TCR no timo. Elas deixam o timo e incluem as linhagens **periféricas (isto é, externas ao timo)** de células T $CD4^+$ e $CD8^+$ maduras.

Em resumo, como consequência das etapas da diferenciação intratímica das células T $\alpha\beta$ TCR⁺, é construído um repertório de células T $CD4^+$ e $CD8^+$, o qual é capaz de responder ao universo de antígenos estranhos. Estas células T têm duas outras características importantes: (1) **elas são restritas ao MHC**, elas reagem a peptídeos derivados de antígenos não-próprios somente quando esses peptídeos estão associados a moléculas MHC expressas no timo, onde as células T se desenvolvem e (2) **elas são tolerantes aos antígenos próprios**; as células T expressando receptores para antígenos próprios são eliminadas ou inativadas funcionalmente.

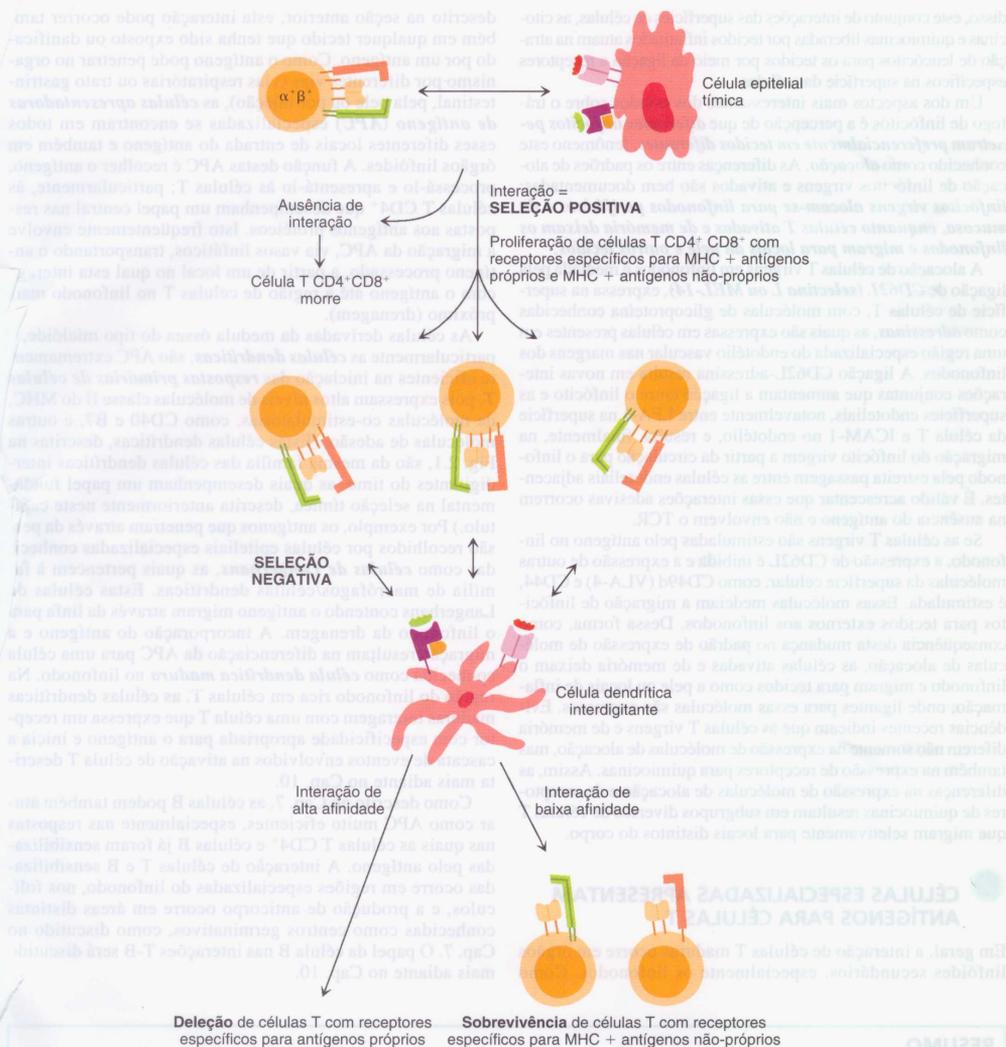


Fig. 9.6 Seleção positiva e negativa de células T $\alpha\beta^+$ CD4⁺CD8⁻ no timo.

TRÁFEGO DE LINFÓCITOS PARA OS TECIDOS

As células T maduras deixam o timo e circulam através do sangue para órgãos linfóides secundários, nos quais ocorrem subsequentemente a maioria das respostas ao antígeno. Além disso, os linfócitos podem deixar a circulação e entrar nos tecidos. Esta é uma característica importante do sistema imune pois permite que os linfócitos alcancem o local de exposição ao antígeno, independentemente de onde isto aconteça. Esta rápida distribuição de linfócitos do san-

gue para os tecidos é particularmente vital quando os efeitos do antígeno resultam em dano para o tecido: os linfócitos, assim como os outros leucócitos, desempenham um papel fundamental na resposta inflamatória no tecido danificado. Como descreveremos de maneira mais completa no Cap. 12, todos os leucócitos utilizam processos fundamentalmente similares para deixar a circulação e migrar para os tecidos; *estes envolvem o conjunto de interações múltiplas entre as moléculas de superfície em leucócitos circulantes e as de células endoteliais presentes nos limites do tecido*. Além

RESUMO

disso, este conjunto de interações das superfícies de células, as citocinas e quimiocinas liberadas por tecidos inflamados atuam na atração de leucócitos para os tecidos por meio da ligação a receptores específicos na superfície das células.

Um dos aspectos mais interessantes dos estudos sobre o tráfego de linfócitos é a percepção de que **diferentes linfócitos penetram preferencialmente em tecidos diferentes**, fenômeno este conhecido como **alocação**. As diferenças entre os padrões de alocação de linfócitos virgens e ativados são bem documentadas: **linfócitos virgens alocam-se para linfonodos periféricos e da mucosa, enquanto células T ativadas e de memória deixam os linfonodos e migram para locais da pele e outros tecidos**.

A alocação de células T virgens em linfonodos é mediada pela ligação de **CD62L (selectina L ou MEL-14)**, expressa na superfície de células T, com moléculas de glicoproteína conhecidas como **adressinas**, as quais são expressas em células presentes em uma região especializada do endotélio vascular nas margens dos linfonodos. A ligação CD62L-adressina resulta em novas interações conjuntas que aumentam a ligação entre o linfócito e as superfícies endoteliais, notadamente entre LFA-1 na superfície da célula T e ICAM-1 no endotélio, e resulta, finalmente, na migração do linfócito virgem a partir da circulação para o linfonodo pela estreita passagem entre as células endoteliais adjacentes. É válido acrescentar que essas interações adesivas ocorrem na ausência do antígeno e não envolvem o TCR.

Se as células T virgens são estimuladas pelo antígeno no linfonodo, a expressão de CD62L é inibida e a expressão de outras moléculas da superfície celular, como CD49d (VLA-4) e CD44, é estimulada. Essas moléculas medeiam a migração de linfócitos para tecidos externos aos linfonodos. Dessa forma, como consequência desta mudança no padrão de expressão de moléculas de alocação, as células ativadas e de memória deixam o linfonodo e migram para tecidos como a pele ou locais de inflamação, onde ligantes para essas moléculas são expressos. Evidências recentes indicam que as células T virgens e de memória diferem não somente na expressão de moléculas de alocação, mas também na expressão de receptores para quimiocinas. Assim, as diferenças na expressão de moléculas de alocação e de receptores de quimiocinas resultam em subgrupos diversos de células T que migram seletivamente para locais distintos do corpo.

CÉLULAS ESPECIALIZADAS APRESENTAM ANTÍGENOS PARA CÉLULAS T

Em geral, a interação de células T maduras ocorre em órgãos linfóides secundários, especialmente os linfonodos. Como

descrito na seção anterior, esta interação pode ocorrer também em qualquer tecido que tenha sido exposto ou danificado por um antígeno. Como o antígeno pode penetrar no organismo por diferentes vias (vias respiratórias ou trato gastrointestinal, pela pele ou por injeção), as **células apresentadoras de antígeno (APC)** especializadas se encontram em todos esses diferentes locais de entrada do antígeno e também em órgãos linfóides. A função destas APC é recolher o antígeno, processá-lo e apresentá-lo às células T; particularmente, às células T CD4⁺ que desempenham um papel central nas respostas aos antígenos proteicos. Isto frequentemente envolve a migração da APC, via vasos linfáticos, transportando o antígeno processado, a partir de um local no qual esta interage com o antígeno até a região de células T no linfonodo mais próximo (drenagem).

As células derivadas da medula óssea do tipo mielóide, particularmente as **células dendríticas**, são APC extremamente eficientes na iniciação das **respostas primárias de células T**, pois expressam altos níveis de moléculas classe II do MHC, de moléculas co-estimulatórias, como CD40 e B7, e outras moléculas de adesão. (Estas células dendríticas, descritas na Fig. 2.1, são da mesma família das células dendríticas interdigitantes do timo, as quais desempenham um papel fundamental na seleção tímica, descrita anteriormente neste capítulo.) Por exemplo, os antígenos que penetram através da pele são recolhidos por células epiteliais especializadas conhecidas como **células de Langerhans**, as quais pertencem à família de macrófagos/células dendríticas. Estas células de Langerhans contendo o antígeno migram através da linfa para o linfonodo da drenagem. A incorporação do antígeno e a migração resultam na diferenciação da APC para uma célula conhecida como **célula dendrítica madura** no linfonodo. Na região do linfonodo rica em células T, as células dendríticas maduras interagem com uma célula T que expressa um receptor com especificidade apropriada para o antígeno e inicia a cascata de eventos envolvidos na ativação de célula T descrita mais adiante no Cap. 10.

Como descrito no Cap. 7, as células B podem também atuar como APC muito eficientes, especialmente nas respostas nas quais as células T CD4⁺ e células B já foram sensibilizadas pelo antígeno. A interação de células T e B sensibilizadas ocorre em regiões especializadas do linfonodo, nos folículos, e a produção de anticorpo ocorre em áreas distintas conhecidas como centros germinativos, como discutido no Cap. 7. O papel da célula B nas interações T-B será discutido mais adiante no Cap. 10.

RESUMO

1. Tal como ocorre com as células B, o indivíduo tem um grande número de diferentes células T. Cada célula T dispõe de um tipo único, clonalmente distribuído, de receptor para antígeno, conhecido como receptor de célula T (TCR). As mesmas estratégias de rearranjo e maquinarias de recombinases são utilizadas para gerar um repertório de células T com diferentes TCR, como também são utilizadas por células B para gerar a diversidade de imunoglobulinas.
2. Na maioria das células humanas e de camundongos, o TCR é uma molécula transmembrana de duas cadeias, $\alpha\beta$. A porção extracelular do TCR é semelhante ao fragmento Fab de um anticorpo.
3. O TCR $\alpha\beta$ interage com a molécula de MHC e o peptídeo ligado na fenda ligante de peptídeo presente na molécula de MHC. O TCR estabelece um número limitado de contatos importantes com aminoácidos presentes no centro do peptídeo, e interage mais intensivamente com os aminoácidos conservados das paredes em hélice da fenda ligante de MHC.
4. As cadeias do TCR $\alpha\beta$, ligantes ao antígeno, são expressas na superfície da célula T em um complexo multimolecular (o complexo TCR) em associação com o CD3 e com os polipeptídeos ζ , os quais atuam como uma unidade de transdução de sinal após a ligação do antígeno ao $\alpha\beta$.

5. As moléculas co-receptoras (acessórias) estão associadas ao TCR $\alpha\beta$. Em células T maduras, o co-receptor é CD4 ou CD8, dividindo as células T em dois subgrupos, $\alpha\beta^+ CD4^+$ ou $\alpha\beta^+ CD8^+$. A função dessas moléculas co-receptoras é (a) ligar-se às moléculas de MHC em uma célula apresentadora de antígeno e (b) atuar como moléculas de transdução de sinal após a estimulação antigênica.
6. O TCR $\gamma\delta$ é uma estrutura diferente de duas cadeias presente em pequena população de células T humana e de camundongo. O $\gamma\delta$ também é expresso na superfície da célula em associação a CD3 e ζ . A maioria dos $\gamma\delta$ não expressam CD4, mas alguns expressam CD8. As funções das células T $\gamma\delta^+$ não são bem compreendidas como as das células T $\alpha\beta^+$.
7. O TCR é inicialmente expresso na superfície de células T em desenvolvimento durante a diferenciação no timo. O desenvolvimento divergente de células T que utilizam $\alpha\beta$ como seus receptores daquelas com receptores $\gamma\delta$ ocorre no início da via de diferenciação no timo.
8. Uma característica-chave na diferenciação de células T $\alpha\beta^+$ é a seleção tímica. Esta é mediada por interações do TCR $\alpha\beta$ e moléculas co-receptoras na célula T em desenvolvimento com moléculas de MHC e peptídeos expressos em células tímicas não linfóides. A seleção positiva em células epiteliais do córtex tímico “instrui” a célula T em desenvolvimento: como uma célula madura, esta responde ao antígeno somente quando apresentado por uma célula que expressa as mesmas moléculas de MHC que a célula T interagiu durante a diferenciação no timo (restrição da resposta de células T ao MHC). A seleção negativa em células tímicas dendríticas interdigitantes remove as células T com reatividade potencial para moléculas próprias, assegurando a tolerância ao próprio.
9. Células T maduras deixam o timo e constituem a população periférica de células T capazes de responder ao antígeno não-próprio. Elas circulam, migram para órgãos linfóides secundários e movem-se pelos tecidos em resposta ao antígeno. Em geral, as células T são ativadas por células especializadas na apresentação de antígenos.

REFERÊNCIAS

- Anderson G, Moore NC, Owen JJT, Jenkinson EJ (1996): Cellular interactions in thymocyte development. *Annu Rev Immunol* 14:73–99.
- Ashton-Rickardt PG, Tonegawa S (1994): A differential avidity model for T cell selection. *Immunol Today* 15:362.
- Banchereau J, Steinman RM (1998): Dendritic cells and the control of immunity. *Nature* 392: 245–252.
- Butcher EC, Picker LJ (1996): Lymphocyte homing and homeostasis. *Science* 272:60–66.
- Cresswell P (1998): Proteases, processing, and thymic selection. *Science* 280:394–395.
- Davis MM, Boniface JJ, Reich Z, Lyons D, Hampl J, Arden B, Chien Y-h (1998): Ligand recognition by $\alpha\beta$ T-cell receptors. *Annu Rev Immunol* 16:523–544.
- Garcia KC, Degano M, Pease LR, Huang M, Peterson PA, Teyton L, Wilson IA (1998): Structural basis of plasticity in a T cell receptor recognition of a self peptide-MHC antigen. *Science* 279:1166–1177.
- Haas W, Pereira P, Tonegawa S (1993): Gamma/delta cells. *Annu Rev Immunol* 11:637.
- Robey E, Fowlkes BJ (1998): The $\alpha\beta$ versus $\gamma\delta$ T-cell lineage choice. *Curr Opin Immunol* 10:181–187.
- von Boehmer H, Fehling HJ (1997): Structure and function of the pre-TCR. *Annu Rev Immunol* 15:432–452.
- von Boehmer H, Aifantis I, Azogui O, Feinberg J, Saint-Ruf C, Zober C, Garcia C, Buer J (1998): Crucial function of the pre-T-cell receptor (TCR) in TCR β selection. TCR β allelic exclusion and $\alpha\beta$ versus $\gamma\delta$ lineage commitment. *Immunol Rev* 165:111–119.



PERGUNTAS DE REVISÃO

Para cada pergunta, escolha a MELHOR resposta ou conclusão.

1. Qual das seguintes sentenças envolvendo o desenvolvimento de célula T está correta?
 - A) Células T progenitoras que entram no timo a partir da medula óssea já sofreram rearranjo em seus genes receptores de células T.
 - B) A interação com células tímicas não linfóides é fundamental.
 - C) A maturação no timo requer a presença do antígeno não-próprio.
 - D) As moléculas classe II do MHC não estão envolvidas na seleção positiva.
 - E) As células T maduras, completamente diferenciadas, são encontradas no córtex do timo.
2. O desenvolvimento da tolerância ao próprio no repertório de células T é importante para a prevenção da auto-imunidade. Qual destes resulta na tolerância de células T ao próprio?
 - A) exclusão alélica
 - B) hipermutação somática
 - C) proliferação dos tímócitos

- D) seleção positiva
E) seleção negativa
3. Qual das seguintes sentenças está correta?
A) As cadeias $\alpha\beta$ do TCR transmitem sinal em células T.
B) Uma célula com ausência de sua molécula CD4 seria incapaz de reconhecer antígenos.
C) As células T com rearranjo completo de cadeias $\alpha\beta$ não são encontradas no timo.
D) Células T expressando o receptor $\gamma\delta$ são encontradas somente no timo.
E) Células T CD4⁺CD8⁺ imaturas formam a maioria das células T no timo.
4. Qual das sentenças é *incorreta* considerando-se a natureza de células T maduras que utilizam $\alpha\beta$ como seu receptor antígeno-específico?
A) Elas co-expressam CD3 na superfície da célula.
B) Elas podem ser ou CD4⁺ ou CD8⁺.
C) Elas interagem com os peptídeos derivados de antígenos não-próprios.
D) Elas podem também rearranjar seus genes que codificam o TCR para expressar $\gamma\delta$ como seu receptor.
E) Elas circulam através do sangue e da linfa e migram para órgãos linfóides secundários.
5. O CD4
A) liga-se diretamente ao antígeno peptídico.
B) liga-se à porção invariante das moléculas classe I do MHC.
C) liga-se à porção invariante das moléculas classe II do MHC.
D) Liga-se ao CD8 na superfície da célula T.
E) Liga-se ao local de ligação ao peptídeo da molécula classe II do MHC.
6. Qual das sentenças é *incorreta* considerando-se o TCR e os genes de Ig?
A) Em ambos os precursores de células B e T existem múltiplos genes das regiões V, D, J e C em uma configuração não rearranjada.
B) O rearranjo de ambos os genes TCR e Ig envolve enzimas recombinases específicas que se ligam a regiões específicas do genoma.
C) Ambos, Ig e TCR, são capazes de mudar a utilização da região C.
D) Ambos, Ig e TCR, exibem exclusão alélica.
E) Ambos, Ig e TCR, utilizam a associação combinatorial dos genes V, D e J e a imprecisão juncional para a geração da diversidade.
7. Qual das sentenças é *incorreta* considerando-se os receptores antígeno-específicos em ambas as células B e T?
A) Eles são moléculas transmembrana clonalmente distribuídas.
B) Eles têm domínios citoplasmáticos extensivos que interagem com moléculas intracelulares.
C) Eles consistem em polipeptídeos com regiões variáveis e constantes.
D) Eles estão associados a moléculas de transdução de sinal na superfície celular.
E) Eles podem interagir com peptídeos derivados de antígenos não-próprios.

Respostas das Perguntas de Revisão

1. **B** A interação de timócitos com células do estroma tímico — células epiteliais do córtex e células dendríticas interdigitantes na junção córtico-medular — é fundamental no desenvolvimento da célula T.

2. **E** A seleção negativa elimina células T em desenvolvimento com reatividade potencial para moléculas próprias.

3. **E** As células T CD4⁺CD8⁺ formam a maioria das células no timo.

4. **D** Os genes de células T que utilizam $\alpha\beta$ como receptor não podem sofrer novo rearranjo para a utilização de $\gamma\delta$ como receptor; os segmentos gênicos δ para o TCR são intercalados com o *locus* α e são deletados quando o *locus* α sofre rearranjo.

5. **C** A CD4 expressa em células T liga-se a uma região invariante ou não polimórfica de todas as moléculas classe II do MHC.

6. **C** A capacidade de modificar a região constante da cadeia pesada enquanto retém a mesma especificidade antigênica é uma propriedade única das Ig. As outras características são comuns a ambos, o TCR e a Ig.

7. **B** Tanto o TCR quanto a Ig apresentam domínios citoplasmáticos curtos. As moléculas de transdução de sinal associadas às cadeias de ligação ao antígeno interagem com moléculas intracelulares.

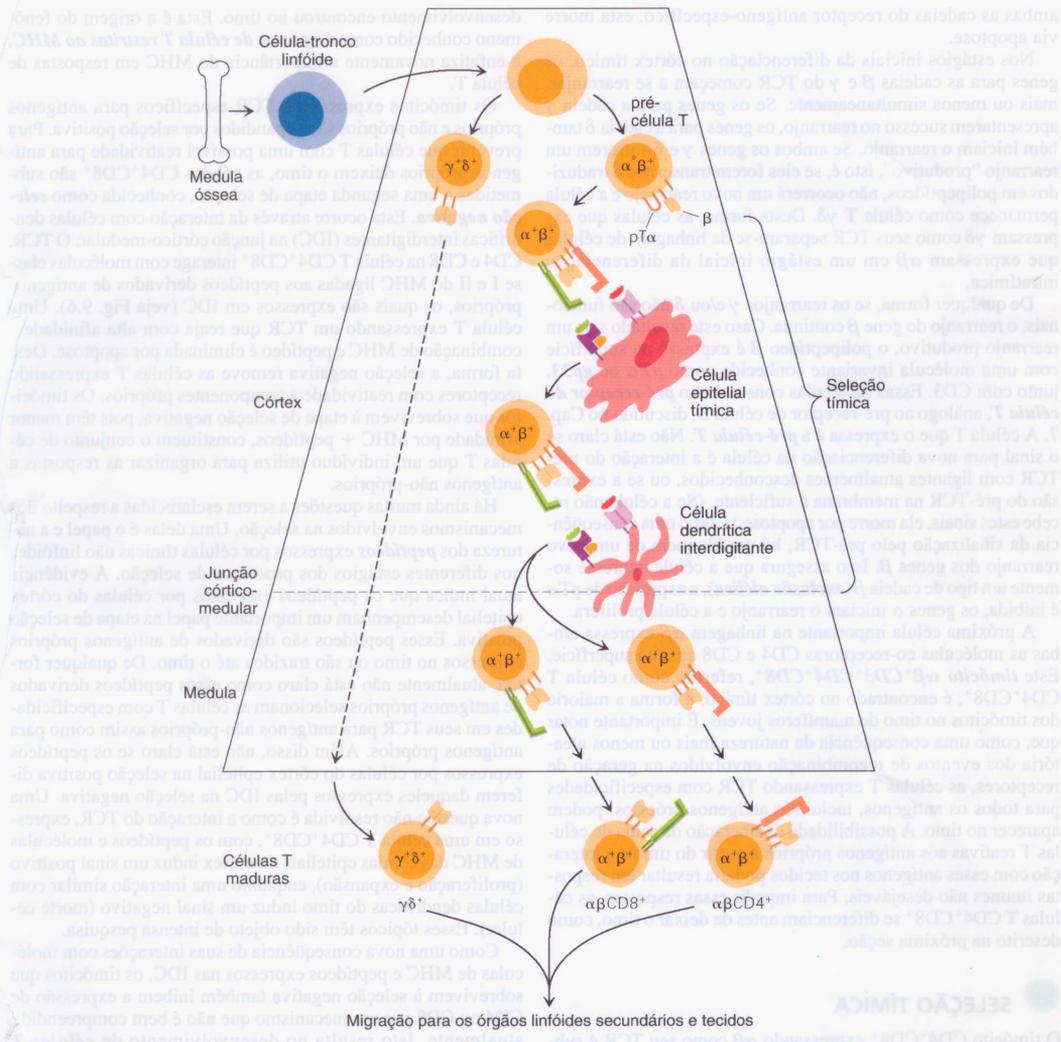


Fig. 9.5 Vias do desenvolvimento de células T no timo. Os genes codificantes para as cadeias α , β , γ e δ do receptor de célula T estão designados como α^0 etc., se não rearranjado, e α^+ se rearranjado.

Como descreveremos em mais detalhes a seguir, as células não linfóides determinam interações importantes na superfície celular necessárias para o desenvolvimento de células T maduras. Elas também produzem citocinas como a IL-7, as quais são importantes nos estágios iniciais do desenvolvimento dos linfócitos T (e B). As células tímicas não linfóides mais importantes são (1) as **células córtico-epiteliais**, e (2) as **células dendríticas interdigitantes (IDC)**, encontradas predominantemente na junção de córtex e medula. As IDC estão intimamente relacionadas às células dendríticas apresentadoras de antígenos derivadas da medula óssea, descritas no final deste capítulo e no Cap. 10.

REARRANJO DOS GENES PARA O RECEPTOR DE CÉLULA T

A célula precursora da linhagem do linfócito T penetra no timo contendo os genes para o TCR em uma configuração não rearranjada ou como na linhagem original. No timo, os tímicos que se diferenciam a partir deste precursor são submetidos a uma seqüência ordenada de rearranjos dos genes de TCR (veja Fig. 9.5) análoga ao rearranjo de genes para Ig durante o desenvolvimento da célula B. Como na linhagem para a célula B, se uma célula T em desenvolvimento falha na geração de

ambas as cadeias do receptor antígeno-específico, esta morre via apoptose.

Nos estágios iniciais da diferenciação no córtex tímico, os genes para as cadeias β e γ do TCR começam a se rearranjar, mais ou menos simultaneamente. Se os genes para a cadeia γ apresentarem sucesso no rearranjo, os genes para a cadeia δ também iniciam o rearranjo. Se ambos os genes γ e δ sofrerem um rearranjo “produtivo”, isto é, se eles forem transcritos e traduzidos em polipeptídeos, não ocorrerá um novo rearranjo e a célula permanece como célula T $\gamma\delta$. Desta forma, as células que expressam $\gamma\delta$ como seus TCR separam-se da linhagem de células que expressam $\alpha\beta$ em um estágio inicial da diferenciação intratímica.

De qualquer forma, se os rearranjos γ e/ou δ não são funcionais, o rearranjo do gene β continua. Caso este resultado seja um rearranjo produtivo, o polipeptídeo β é expresso na superfície com uma molécula invariante conhecida como $pT\alpha$ ou $gp33$, junto com CD3. Essas moléculas constituem o **pré-receptor de célula T**, análogo ao pré-receptor de célula B, discutido no Cap. 7. A célula T que o expressa é a **pré-célula T**. Não está claro se o sinal para nova diferenciação da célula é a interação do pré-TCR com ligantes atualmente desconhecidos, ou se a expressão do pré-TCR na membrana é suficiente. (Se a célula não recebe estes sinais, ela morre por apoptose.) Como uma consequência da sinalização pelo pré-TCR, há um bloqueio de um novo rearranjo dos genes β . Isso assegura que a célula expresse somente um tipo de cadeia β (**exclusão alélica**), a expressão de $pT\alpha$ é inibida, os genes α iniciam o rearranjo e a célula prolifera.

A próxima célula importante na linhagem $\alpha\beta$ expressa ambas as moléculas co-receptoras CD4 e CD8 em sua superfície. Este **timócito $\alpha\beta^+CD3^+CD4^+CD8^+$** , referido como célula T $CD4^+CD8^+$, é encontrado no córtex tímico, e forma a maioria dos timócitos no timo de mamíferos jovens. É importante notar que, como uma consequência da natureza mais ou menos aleatória dos eventos de recombinação envolvidos na geração de receptores, as células T expressando TCR com especificidades para todos os antígenos, incluindo antígenos próprios, podem aparecer no timo. A possibilidade da liberação da saída de células T reativas aos antígenos próprios a partir do timo e a interação com esses antígenos nos tecidos poderia resultar em respostas imunes não desejáveis. Para impedir essas respostas, as células T $CD4^+CD8^+$ se diferenciam antes de deixar o timo, como descrito na próxima seção.



SELEÇÃO TÍMICA

O timócito $CD4^+CD8^+$ expressando $\alpha\beta$ como seu TCR é submetido a um processo de múltiplas etapas conhecido como **seleção tímica** (veja Fig. 9.6). (Não está claro se células T $\gamma\delta^+$ sofrem um processo de seleção semelhante antes de deixar o timo.) No primeiro estágio, **seleção positiva**, o TCR da célula T $CD4^+CD8^+$ interage com moléculas de MHC expressas em células epiteliais no córtex do timo. Uma célula T $CD4^+CD8^+$ que não realiza uma interação com as células tímicas epiteliais morrem por apoptose. A seleção positiva resulta na proliferação e expansão da célula T $CD4^+CD8^+$, e no término da expressão dos genes RAG-1 e RAG-2, então, nenhum outro rearranjo ocorre.

Como uma consequência desta etapa da seleção positiva, a célula T $\alpha\beta$ torna-se **“educada”** para as moléculas de MHC expressas pelas células epiteliais do córtex do timo. Isto significa que durante toda a vida da célula T, mesmo como célula madura ao deixar o timo, ela responderá ao antígeno somente quando este estiver ligado ao tipo de molécula de MHC que a célula T em

desenvolvimento encontrou no timo. Esta é a origem do fenômeno conhecido como **respostas de célula T restritas ao MHC**, e enfatiza novamente a importância do MHC em respostas de célula T.

Os timócitos expressando TCR específicos para antígenos próprios e não próprios são expandidos por seleção positiva. Para prevenir que células T com uma possível reatividade para antígenos próprios deixem o timo, as células $CD4^+CD8^+$ são submetidas a uma segunda etapa de seleção, conhecida como **seleção negativa**. Esta ocorre através da interação com células dendríticas interdigitantes (IDC) na junção córtico-medular. O TCR, CD4 e CD8 na célula T $CD4^+CD8^+$ interage com moléculas classe I e II do MHC ligadas aos peptídeos derivados de antígeno próprios, os quais são expressos em IDC (veja Fig. 9.6). Uma célula T expressando um TCR que reaja com alta afinidade combinação de MHC e peptídeo é eliminada por apoptose. Desta forma, a seleção negativa remove as células T expressando receptores com reatividade a componentes próprios. Os timócitos que sobrevivem à etapa de seleção negativa, pois têm menor afinidade por MHC + peptídeos, constituem o conjunto de células T que um indivíduo utiliza para organizar as respostas a antígenos não-próprios.

Há ainda muitas questões a serem esclarecidas a respeito dos mecanismos envolvidos na seleção. Uma delas é o papel e a natureza dos **peptídeos** expressos por células tímicas não linfóides nos diferentes estágios dos processos de seleção. A evidência atual indica que os peptídeos expressos por células do córtex epitelial desempenham um importante papel na etapa de seleção positiva. Esses peptídeos são derivados de antígenos próprios expressos no timo ou são trazidos até o timo. De qualquer forma, atualmente não está claro como esses peptídeos derivados de antígenos próprios selecionam as células T com especificidades em seus TCR para antígenos não-próprios assim como para antígenos próprios. Além disso, não está claro se os peptídeos expressos por células do córtex epitelial na seleção positiva diferem daqueles expressos pelas IDC na seleção negativa. Uma nova questão não resolvida é como a interação do TCR, expresso em uma célula T $CD4^+CD8^+$, com os peptídeos e moléculas de MHC das células epiteliais do córtex induz um sinal positivo (proliferação e expansão), enquanto uma interação similar com células dendríticas do timo induz um sinal negativo (morte celular). Esses tópicos têm sido objeto de intensa pesquisa.

Como uma nova consequência de suas interações com moléculas de MHC e peptídeos expressos nas IDC, os timócitos que sobrevivem à seleção negativa também inibem a expressão de CD4 ou CD8 por um mecanismo que não é bem compreendido atualmente. Isto resulta no desenvolvimento de **células T $CD4^+CD8^-$ ou $CD4^-CD8^+$** . Esses dois grupos de células estão no ponto final da complexa via de diferenciação da célula $\alpha\beta$ TCR no timo. Elas deixam o timo e incluem as linhagens **periféricas** (isto é, **externas ao timo**) de células T $CD4^+$ e $CD8^+$ maduras.

Em resumo, como consequência das etapas da diferenciação intratímica das células T $\alpha\beta$ TCR⁺, é construído um repertório de células T $CD4^+$ e $CD8^+$, o qual é capaz de responder ao universo de antígenos estranhos. Estas células T têm duas outras características importantes: (1) **elas são restritas ao MHC**, elas reagem a peptídeos derivados de antígenos não-próprios somente quando esses peptídeos estão associados a moléculas MHC expressas no timo, onde as células T se desenvolvem e (2) **elas são tolerantes aos antígenos próprios**; as células T expressando receptores para antígenos próprios são eliminadas ou inativadas funcionalmente.

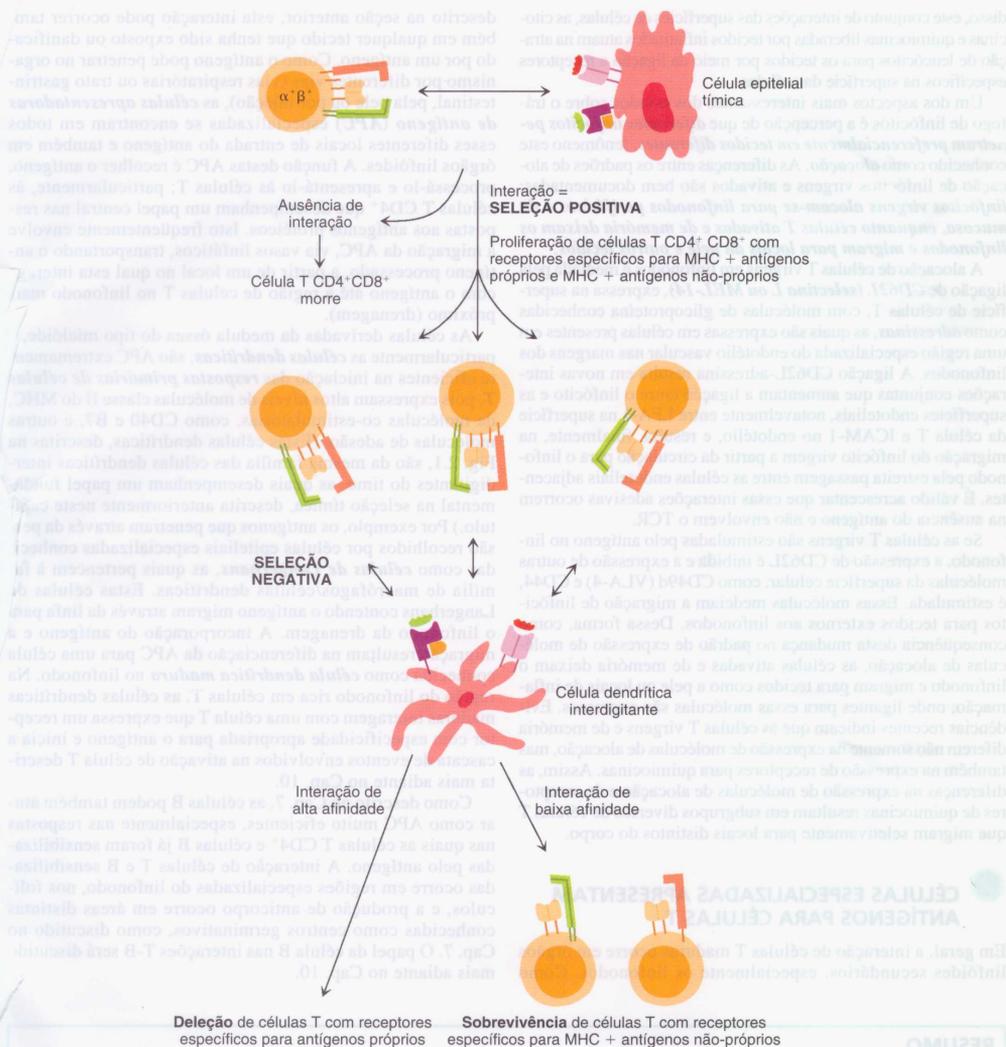


Fig. 9.6 Seleção positiva e negativa de células T $\alpha\beta^+CD4^+CD8^+$ no timo.

TRÁFEGO DE LINFÓCITOS PARA OS TECIDOS

As células T maduras deixam o timo e circulam através do sangue para órgãos linfóides secundários, nos quais ocorrem subsequentemente a maioria das respostas ao antígeno. Além disso, os linfócitos podem deixar a circulação e entrar nos tecidos. Esta é uma característica importante do sistema imune pois permite que os linfócitos alcancem o local de exposição ao antígeno, independentemente de onde isto aconteça. Esta rápida distribuição de linfócitos do san-

gue para os tecidos é particularmente vital quando os efeitos do antígeno resultam em dano para o tecido: os linfócitos, assim como os outros leucócitos, desempenham um papel fundamental na resposta inflamatória no tecido danificado. Como descreveremos de maneira mais completa no Cap. 12, todos os leucócitos utilizam processos fundamentalmente similares para deixar a circulação e migrar para os tecidos; *estes envolvem o conjunto de interações múltiplas entre as moléculas de superfície em leucócitos circulantes e as de células endoteliais presentes nos limites do tecido.* Além

RESUMO

disso, este conjunto de interações das superfícies de células, as citocinas e quimiocinas liberadas por tecidos inflamados atuam na atração de leucócitos para os tecidos por meio da ligação a receptores específicos na superfície das células.

Um dos aspectos mais interessantes dos estudos sobre o tráfego de linfócitos é a percepção de que **diferentes linfócitos penetram preferencialmente em tecidos diferentes**, fenômeno este conhecido como **alocação**. As diferenças entre os padrões de alocação de linfócitos virgens e ativados são bem documentadas: **linfócitos virgens alocam-se para linfonodos periféricos e da mucosa, enquanto células T ativadas e de memória deixam os linfonodos e migram para locais da pele e outros tecidos**.

A alocação de células T virgens em linfonodos é mediada pela ligação de **CD62L (selectina L ou MEL-14)**, expressa na superfície de células T, com moléculas de glicoproteína conhecidas como **adressinas**, as quais são expressas em células presentes em uma região especializada do endotélio vascular nas margens dos linfonodos. A ligação CD62L-adressina resulta em novas interações conjuntas que aumentam a ligação entre o linfócito e as superfícies endoteliais, notadamente entre LFA-1 na superfície da célula T e ICAM-1 no endotélio, e resulta, finalmente, na migração do linfócito virgem a partir da circulação para o linfonodo pela estreita passagem entre as células endoteliais adjacentes. É válido acrescentar que essas interações adesivas ocorrem na ausência do antígeno e não envolvem o TCR.

Se as células T virgens são estimuladas pelo antígeno no linfonodo, a expressão de CD62L é inibida e a expressão de outras moléculas da superfície celular, como CD49d (VLA-4) e CD44, é estimulada. Essas moléculas medeiam a migração de linfócitos para tecidos externos aos linfonodos. Dessa forma, como consequência desta mudança no padrão de expressão de moléculas de alocação, as células ativadas e de memória deixam o linfonodo e migram para tecidos como a pele ou locais de inflamação, onde ligantes para essas moléculas são expressos. Evidências recentes indicam que as células T virgens e de memória diferem não somente na expressão de moléculas de alocação, mas também na expressão de receptores para quimiocinas. Assim, as diferenças na expressão de moléculas de alocação e de receptores de quimiocinas resultam em subgrupos diversos de células T que migram seletivamente para locais distintos do corpo.

CÉLULAS ESPECIALIZADAS APRESENTAM ANTÍGENOS PARA CÉLULAS T

Em geral, a interação de células T maduras ocorre em órgãos linfóides secundários, especialmente os linfonodos. Como

descrito na seção anterior, esta interação pode ocorrer também em qualquer tecido que tenha sido exposto ou danificado por um antígeno. Como o antígeno pode penetrar no organismo por diferentes vias (vias respiratórias ou trato gastrointestinal, pela pele ou por injeção), as **células apresentadoras de antígeno (APC)** especializadas se encontram em todos esses diferentes locais de entrada do antígeno e também em órgãos linfóides. A função destas APC é recolher o antígeno, processá-lo e apresentá-lo às células T; particularmente, às células T CD4⁺ que desempenham um papel central nas respostas aos antígenos proteicos. Isto frequentemente envolve a migração da APC, via vasos linfáticos, transportando o antígeno processado, a partir de um local no qual esta interage com o antígeno até a região de células T no linfonodo mais próximo (drenagem).

As células derivadas da medula óssea do tipo mielóide, particularmente as **células dendríticas**, são APC extremamente eficientes na iniciação das **respostas primárias de células T**, pois expressam altos níveis de moléculas classe II do MHC, de moléculas co-estimulatórias, como CD40 e B7, e outras moléculas de adesão. (Estas células dendríticas, descritas na Fig. 2.1, são da mesma família das células dendríticas interdigitantes do timo, as quais desempenham um papel fundamental na seleção tímica, descrita anteriormente neste capítulo.) Por exemplo, os antígenos que penetram através da pele são recolhidos por células epiteliais especializadas conhecidas como **células de Langerhans**, as quais pertencem à família de macrófagos/células dendríticas. Estas células de Langerhans contendo o antígeno migram através da linfa para o linfonodo da drenagem. A incorporação do antígeno e a migração resultam na diferenciação da APC para uma célula conhecida como **célula dendrítica madura** no linfonodo. Na região do linfonodo rica em células T, as células dendríticas maduras interagem com uma célula T que expressa um receptor com especificidade apropriada para o antígeno e inicia a cascata de eventos envolvidos na ativação de célula T descrita mais adiante no Cap. 10.

Como descrito no Cap. 7, as células B podem também atuar como APC muito eficientes, especialmente nas respostas nas quais as células T CD4⁺ e células B já foram sensibilizadas pelo antígeno. A interação de células T e B sensibilizadas ocorre em regiões especializadas do linfonodo, nos folículos, e a produção de anticorpo ocorre em áreas distintas conhecidas como centros germinativos, como discutido no Cap. 7. O papel da célula B nas interações T-B será discutido mais adiante no Cap. 10.

RESUMO

1. Tal como ocorre com as células B, o indivíduo tem um grande número de diferentes células T. Cada célula T dispõe de um tipo único, clonalmente distribuído, de receptor para antígeno, conhecido como receptor de célula T (TCR). As mesmas estratégias de rearranjo e maquinarias de recombinases são utilizadas para gerar um repertório de células T com diferentes TCR, como também são utilizadas por células B para gerar a diversidade de imunoglobulinas.
2. Na maioria das células humanas e de camundongos, o TCR é uma molécula transmembrana de duas cadeias, $\alpha\beta$. A porção extracelular do TCR é semelhante ao fragmento Fab de um anticorpo.
3. O TCR $\alpha\beta$ interage com a molécula de MHC e o peptídeo ligado na fenda ligante de peptídeo presente na molécula de MHC. O TCR estabelece um número limitado de contatos importantes com aminoácidos presentes no centro do peptídeo, e interage mais intensivamente com os aminoácidos conservados das paredes em hélice da fenda ligante de MHC.
4. As cadeias do TCR $\alpha\beta$, ligantes ao antígeno, são expressas na superfície da célula T em um complexo multimolecular (o complexo TCR) em associação com o CD3 e com os polipeptídeos ζ , os quais atuam como uma unidade de transdução de sinal após a ligação do antígeno ao $\alpha\beta$.

5. As moléculas co-receptoras (acessórias) estão associadas ao TCR $\alpha\beta$. Em células T maduras, o co-receptor é CD4 ou CD8, dividindo as células T em dois subgrupos, $\alpha\beta^+ CD4^+$ ou $\alpha\beta^+ CD8^+$. A função dessas moléculas co-receptoras é (a) ligar-se às moléculas de MHC em uma célula apresentadora de antígeno e (b) atuar como moléculas de transdução de sinal após a estimulação antigênica.
6. O TCR $\gamma\delta$ é uma estrutura diferente de duas cadeias presente em pequena população de células T humana e de camundongo. O $\gamma\delta$ também é expresso na superfície da célula em associação a CD3 e ζ . A maioria dos $\gamma\delta$ não expressam CD4, mas alguns expressam CD8. As funções das células T $\gamma\delta^+$ não são bem compreendidas como as das células T $\alpha\beta^+$.
7. O TCR é inicialmente expresso na superfície de células T em desenvolvimento durante a diferenciação no timo. O desenvolvimento divergente de células T que utilizam $\alpha\beta$ como seus receptores daquelas com receptores $\gamma\delta$ ocorre no início da via de diferenciação no timo.
8. Uma característica-chave na diferenciação de células T $\alpha\beta^+$ é a seleção tímica. Esta é mediada por interações do TCR $\alpha\beta$ e moléculas co-receptoras na célula T em desenvolvimento com moléculas de MHC e peptídeos expressos em células tímicas não linfóides. A seleção positiva em células epiteliais do córtex tímico “instrui” a célula T em desenvolvimento: como uma célula madura, esta responde ao antígeno somente quando apresentado por uma célula que expressa as mesmas moléculas de MHC que a célula T interagiu durante a diferenciação no timo (restrição da resposta de células T ao MHC). A seleção negativa em células tímicas dendríticas interdigitantes remove as células T com reatividade potencial para moléculas próprias, assegurando a tolerância ao próprio.
9. Células T maduras deixam o timo e constituem a população periférica de células T capazes de responder ao antígeno não-próprio. Elas circulam, migram para órgãos linfóides secundários e movem-se pelos tecidos em resposta ao antígeno. Em geral, as células T são ativadas por células especializadas na apresentação de antígenos.

REFERÊNCIAS

- Anderson G, Moore NC, Owen JJT, Jenkinson EJ (1996): Cellular interactions in thymocyte development. *Annu Rev Immunol* 14:73–99.
- Ashton-Rickardt PG, Tonegawa S (1994): A differential avidity model for T cell selection. *Immunol Today* 15:362.
- Banchereau J, Steinman RM (1998): Dendritic cells and the control of immunity. *Nature* 392: 245–252.
- Butcher EC, Picker LJ (1996): Lymphocyte homing and homeostasis. *Science* 272:60–66.
- Cresswell P (1998): Proteases, processing, and thymic selection. *Science* 280:394–395.
- Davis MM, Boniface JJ, Reich Z, Lyons D, Hampl J, Arden B, Chien Y-h (1998): Ligand recognition by $\alpha\beta$ T-cell receptors. *Annu Rev Immunol* 16:523–544.
- Garcia KC, Degano M, Pease LR, Huang M, Peterson PA, Teyton L, Wilson IA (1998): Structural basis of plasticity in a T cell receptor recognition of a self peptide-MHC antigen. *Science* 279:1166–1177.
- Haas W, Pereira P, Tonegawa S (1993): Gamma/delta cells. *Annu Rev Immunol* 11:637.
- Robey E, Fowlkes BJ (1998): The $\alpha\beta$ versus $\gamma\delta$ T-cell lineage choice. *Curr Opin Immunol* 10:181–187.
- von Boehmer H, Fehling HJ (1997): Structure and function of the pre-TCR. *Annu Rev Immunol* 15:432–452.
- von Boehmer H, Aifantis I, Azogui O, Feinberg J, Saint-Ruf C, Zober C, Garcia C, Buer J (1998): Crucial function of the pre-T-cell receptor (TCR) in TCR β selection. TCR β allelic exclusion and $\alpha\beta$ versus $\gamma\delta$ lineage commitment. *Immunol Rev* 165:111–119.



PERGUNTAS DE REVISÃO

Para cada pergunta, escolha a MELHOR resposta ou conclusão.

1. Qual das seguintes sentenças envolvendo o desenvolvimento de célula T está correta?
 - A) Células T progenitoras que entram no timo a partir da medula óssea já sofreram rearranjo em seus genes receptores de células T.
 - B) A interação com células tímicas não linfóides é fundamental.
 - C) A maturação no timo requer a presença do antígeno não-próprio.
 - D) As moléculas classe II do MHC não estão envolvidas na seleção positiva.
 - E) As células T maduras, completamente diferenciadas, são encontradas no córtex do timo.
2. O desenvolvimento da tolerância ao próprio no repertório de células T é importante para a prevenção da auto-imunidade. Qual destes resulta na tolerância de células T ao próprio?
 - A) exclusão alélica
 - B) hipermutação somática
 - C) proliferação dos tímócitos

- D) seleção positiva
E) seleção negativa
3. Qual das seguintes sentenças está correta?
A) As cadeias $\alpha\beta$ do TCR transmitem sinal em células T.
B) Uma célula com ausência de sua molécula CD4 seria incapaz de reconhecer antígenos.
C) As células T com rearranjo completo de cadeias $\alpha\beta$ não são encontradas no timo.
D) Células T expressando o receptor $\gamma\delta$ são encontradas somente no timo.
E) Células T CD4⁺CD8⁺ imaturas formam a maioria das células T no timo.
4. Qual das sentenças é *incorreta* considerando-se a natureza de células T maduras que utilizam $\alpha\beta$ como seu receptor antígeno-específico?
A) Elas co-expressam CD3 na superfície da célula.
B) Elas podem ser ou CD4⁺ ou CD8⁺.
C) Elas interagem com os peptídeos derivados de antígenos não-próprios.
D) Elas podem também rearranjar seus genes que codificam o TCR para expressar $\gamma\delta$ como seu receptor.
E) Elas circulam através do sangue e da linfa e migram para órgãos linfóides secundários.
5. O CD4
A) liga-se diretamente ao antígeno peptídico.
B) liga-se à porção invariante das moléculas classe I do MHC.
C) liga-se à porção invariante das moléculas classe II do MHC.
- D) Liga-se ao CD8 na superfície da célula T.
E) Liga-se ao local de ligação ao peptídeo da molécula classe II do MHC.
6. Qual das sentenças é *incorreta* considerando-se o TCR e os genes de Ig?
A) Em ambos os precursores de células B e T existem múltiplos genes das regiões V, D, J e C em uma configuração não rearranjada.
B) O rearranjo de ambos os genes TCR e Ig envolve enzimas recombinases específicas que se ligam a regiões específicas do genoma.
C) Ambos, Ig e TCR, são capazes de mudar a utilização da região C.
D) Ambos, Ig e TCR, exibem exclusão alélica.
E) Ambos, Ig e TCR, utilizam a associação combinatorial dos genes V, D e J e a imprecisão juncional para a geração da diversidade.
7. Qual das sentenças é *incorreta* considerando-se os receptores antígeno-específicos em ambas as células B e T?
A) Eles são moléculas transmembrana clonalmente distribuídas.
B) Eles têm domínios citoplasmáticos extensivos que interagem com moléculas intracelulares.
C) Eles consistem em polipeptídeos com regiões variáveis e constantes.
D) Eles estão associados a moléculas de transdução de sinal na superfície celular.
E) Eles podem interagir com peptídeos derivados de antígenos não-próprios.

Respostas das Perguntas de Revisão

1. **B** A interação de timócitos com células do estroma tímico — células epiteliais do córtex e células dendríticas interdigitantes na junção córtico-medular — é fundamental no desenvolvimento da célula T.

2. **E** A seleção negativa elimina células T em desenvolvimento com reatividade potencial para moléculas próprias.

3. **E** As células T CD4⁺CD8⁺ formam a maioria das células no timo.

4. **D** Os genes de células T que utilizam $\alpha\beta$ como receptor não podem sofrer novo rearranjo para a utilização de $\gamma\delta$ como receptor; os segmentos gênicos δ para o TCR são intercalados com o *locus* α e são deletados quando o *locus* α sofre rearranjo.

5. **C** A CD4 expressa em células T liga-se a uma região invariante ou não polimórfica de todas as moléculas classe II do MHC.

6. **C** A capacidade de modificar a região constante da cadeia pesada enquanto retém a mesma especificidade antigênica é uma propriedade única das Ig. As outras características são comuns a ambos, o TCR e a Ig.

7. **B** Tanto o TCR quanto a Ig apresentam domínios citoplasmáticos curtos. As moléculas de transdução de sinal associadas às cadeias de ligação ao antígeno interagem com moléculas intracelulares.

ambas as cadeias do receptor antígeno-específico, esta morre via apoptose.

Nos estágios iniciais da diferenciação no córtex tímico, os genes para as cadeias β e γ do TCR começam a se rearranjar, mais ou menos simultaneamente. Se os genes para a cadeia γ apresentarem sucesso no rearranjo, os genes para a cadeia δ também iniciam o rearranjo. Se ambos os genes γ e δ sofrerem um rearranjo “produtivo”, isto é, se eles forem transcritos e traduzidos em polipeptídeos, não ocorrerá um novo rearranjo e a célula permanece como célula T $\gamma\delta$. Desta forma, as células que expressam $\gamma\delta$ como seus TCR separam-se da linhagem de células que expressam $\alpha\beta$ em um estágio inicial da diferenciação intratímica.

De qualquer forma, se os rearranjos γ e/ou δ não são funcionais, o rearranjo do gene β continua. Caso este resultado seja um rearranjo produtivo, o polipeptídeo β é expresso na superfície com uma molécula invariante conhecida como $pT\alpha$ ou $gp33$, junto com CD3. Essas moléculas constituem o **pré-receptor de célula T**, análogo ao pré-receptor de célula B, discutido no Cap. 7. A célula T que o expressa é a **pré-célula T**. Não está claro se o sinal para nova diferenciação da célula é a interação do pré-TCR com ligantes atualmente desconhecidos, ou se a expressão do pré-TCR na membrana é suficiente. (Se a célula não recebe estes sinais, ela morre por apoptose.) Como uma consequência da sinalização pelo pré-TCR, há um bloqueio de um novo rearranjo dos genes β . Isso assegura que a célula expresse somente um tipo de cadeia β (**exclusão alélica**), a expressão de $pT\alpha$ é inibida, os genes α iniciam o rearranjo e a célula prolifera.

A próxima célula importante na linhagem $\alpha\beta$ expressa ambas as moléculas co-receptoras CD4 e CD8 em sua superfície. Este **timócito $\alpha\beta^+CD3^+CD4^+CD8^+$** , referido como célula T $CD4^+CD8^+$, é encontrado no córtex tímico, e forma a maioria dos timócitos no timo de mamíferos jovens. É importante notar que, como uma consequência da natureza mais ou menos aleatória dos eventos de recombinação envolvidos na geração de receptores, as células T expressando TCR com especificidades para todos os antígenos, incluindo antígenos próprios, podem aparecer no timo. A possibilidade da liberação da saída de células T reativas aos antígenos próprios a partir do timo e a interação com esses antígenos nos tecidos poderia resultar em respostas imunes não desejáveis. Para impedir essas respostas, as células T $CD4^+CD8^+$ se diferenciam antes de deixar o timo, como descrito na próxima seção.



SELEÇÃO TÍMICA

O timócito $CD4^+CD8^+$ expressando $\alpha\beta$ como seu TCR é submetido a um processo de múltiplas etapas conhecido como **seleção tímica** (veja Fig. 9.6). (Não está claro se células T $\gamma\delta^+$ sofrem um processo de seleção semelhante antes de deixar o timo.) No primeiro estágio, **seleção positiva**, o TCR da célula T $CD4^+CD8^+$ interage com moléculas de MHC expressas em células epiteliais no córtex do timo. Uma célula T $CD4^+CD8^+$ que não realiza uma interação com as células tímicas epiteliais morrem por apoptose. A seleção positiva resulta na proliferação e expansão da célula T $CD4^+CD8^+$, e no término da expressão dos genes RAG-1 e RAG-2, então, nenhum outro rearranjo ocorre.

Como uma consequência desta etapa da seleção positiva, a célula T $\alpha\beta$ torna-se **“educada”** para as moléculas de MHC expressas pelas células epiteliais do córtex do timo. Isto significa que durante toda a vida da célula T, mesmo como célula madura ao deixar o timo, ela responderá ao antígeno somente quando este estiver ligado ao tipo de molécula de MHC que a célula T em

desenvolvimento encontrou no timo. Esta é a origem do fenômeno conhecido como **respostas de célula T restritas ao MHC**, e enfatiza novamente a importância do MHC em respostas de célula T.

Os timócitos expressando TCR específicos para antígenos próprios e não próprios são expandidos por seleção positiva. Para prevenir que células T com uma possível reatividade para antígenos próprios deixem o timo, as células $CD4^+CD8^+$ são submetidas a uma segunda etapa de seleção, conhecida como **seleção negativa**. Esta ocorre através da interação com células dendríticas interdigitantes (IDC) na junção córtico-medular. O TCR, CD4 e CD8 na célula T $CD4^+CD8^+$ interage com moléculas classe I e II do MHC ligadas aos peptídeos derivados de antígeno próprios, os quais são expressos em IDC (veja Fig. 9.6). Uma célula T expressando um TCR que reaja com alta afinidade combinação de MHC e peptídeo é eliminada por apoptose. Desta forma, a seleção negativa remove as células T expressando receptores com reatividade a componentes próprios. Os timócitos que sobrevivem à etapa de seleção negativa, pois têm menor afinidade por MHC + peptídeos, constituem o conjunto de células T que um indivíduo utiliza para organizar as respostas a antígenos não-próprios.

Há ainda muitas questões a serem esclarecidas a respeito dos mecanismos envolvidos na seleção. Uma delas é o papel e a natureza dos **peptídeos** expressos por células tímicas não linfóides nos diferentes estágios dos processos de seleção. A evidência atual indica que os peptídeos expressos por células do córtex epitelial desempenham um importante papel na etapa de seleção positiva. Esses peptídeos são derivados de antígenos próprios expressos no timo ou são trazidos até o timo. De qualquer forma, atualmente não está claro como esses peptídeos derivados de antígenos próprios selecionam as células T com especificidades em seus TCR para antígenos não-próprios assim como para antígenos próprios. Além disso, não está claro se os peptídeos expressos por células do córtex epitelial na seleção positiva diferem daqueles expressos pelas IDC na seleção negativa. Uma nova questão não resolvida é como a interação do TCR, expresso em uma célula T $CD4^+CD8^+$, com os peptídeos e moléculas de MHC das células epiteliais do córtex induz um sinal positivo (proliferação e expansão), enquanto uma interação similar com células dendríticas do timo induz um sinal negativo (morte celular). Esses tópicos têm sido objeto de intensa pesquisa.

Como uma nova consequência de suas interações com moléculas de MHC e peptídeos expressos nas IDC, os timócitos que sobrevivem à seleção negativa também inibem a expressão de CD4 ou CD8 por um mecanismo que não é bem compreendido atualmente. Isto resulta no desenvolvimento de **células T $CD4^+CD8^-$ ou $CD4^-CD8^+$** . Esses dois grupos de células estão no ponto final da complexa via de diferenciação da célula $\alpha\beta$ TCR no timo. Elas deixam o timo e incluem as linhagens **periféricas (isto é, externas ao timo)** de células T $CD4^+$ e $CD8^+$ maduras.

Em resumo, como consequência das etapas da diferenciação intratímica das células T $\alpha\beta$ TCR⁺, é construído um repertório de células T $CD4^+$ e $CD8^+$, o qual é capaz de responder ao universo de antígenos estranhos. Estas células T têm duas outras características importantes: (1) **elas são restritas ao MHC**, elas reagem a peptídeos derivados de antígenos não-próprios somente quando esses peptídeos estão associados a moléculas MHC expressas no timo, onde as células T se desenvolvem e (2) **elas são tolerantes aos antígenos próprios**; as células T expressando receptores para antígenos próprios são eliminadas ou inativadas funcionalmente.

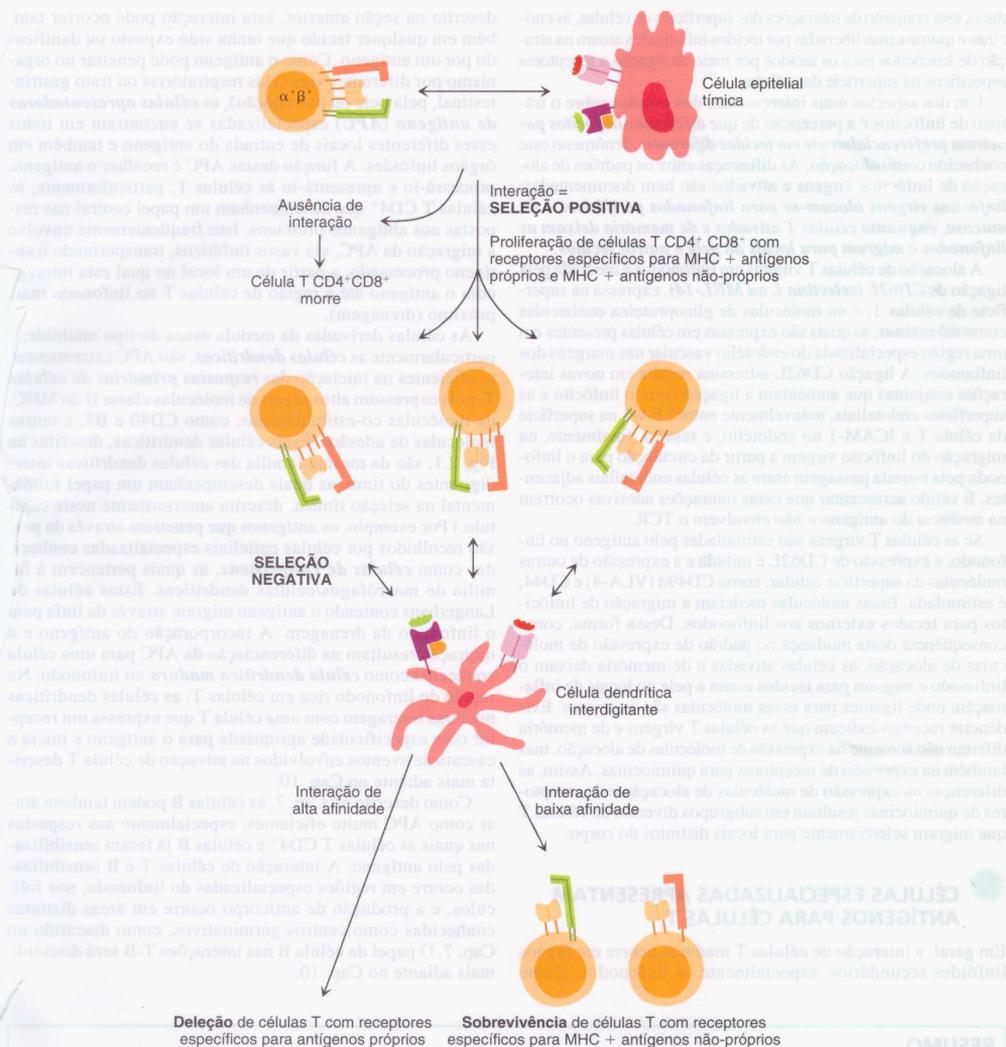


Fig. 9.6 Seleção positiva e negativa de células T $\alpha\beta^+CD4^+CD8^+$ no timo.

TRÁFEGO DE LINFÓCITOS PARA OS TECIDOS

As células T maduras deixam o timo e circulam através do sangue para órgãos linfóides secundários, nos quais ocorrem subsequentemente a maioria das respostas ao antígeno. Além disso, os linfócitos podem deixar a circulação e entrar nos tecidos. Esta é uma característica importante do sistema imune pois permite que os linfócitos alcancem o local de exposição ao antígeno, independentemente de onde isto aconteça. Esta rápida distribuição de linfócitos do san-

gue para os tecidos é particularmente vital quando os efeitos do antígeno resultam em dano para o tecido: os linfócitos, assim como os outros leucócitos, desempenham um papel fundamental na resposta inflamatória no tecido danificado. Como descreveremos de maneira mais completa no Cap. 12, todos os leucócitos utilizam processos fundamentalmente similares para deixar a circulação e migrar para os tecidos; *estes envolvem o conjunto de interações múltiplas entre as moléculas de superfície em leucócitos circulantes e as de células endoteliais presentes nos limites do tecido*. Além

RESUMO

disso, este conjunto de interações das superfícies de células, as citocinas e quimiocinas liberadas por tecidos inflamados atuam na atração de leucócitos para os tecidos por meio da ligação a receptores específicos na superfície das células.

Um dos aspectos mais interessantes dos estudos sobre o tráfego de linfócitos é a percepção de que **diferentes linfócitos penetram preferencialmente em tecidos diferentes**, fenômeno este conhecido como **alocação**. As diferenças entre os padrões de alocação de linfócitos virgens e ativados são bem documentadas: **linfócitos virgens alocam-se para linfonodos periféricos e da mucosa, enquanto células T ativadas e de memória deixam os linfonodos e migram para locais da pele e outros tecidos**.

A alocação de células T virgens em linfonodos é mediada pela ligação de **CD62L (selectina L ou MEL-14)**, expressa na superfície de células T, com moléculas de glicoproteína conhecidas como **adressinas**, as quais são expressas em células presentes em uma região especializada do endotélio vascular nas margens dos linfonodos. A ligação CD62L-adressina resulta em novas interações conjuntas que aumentam a ligação entre o linfócito e as superfícies endoteliais, notadamente entre LFA-1 na superfície da célula T e ICAM-1 no endotélio, e resulta, finalmente, na migração do linfócito virgem a partir da circulação para o linfonodo pela estreita passagem entre as células endoteliais adjacentes. É válido acrescentar que essas interações adesivas ocorrem na ausência do antígeno e não envolvem o TCR.

Se as células T virgens são estimuladas pelo antígeno no linfonodo, a expressão de CD62L é inibida e a expressão de outras moléculas da superfície celular, como CD49d (VLA-4) e CD44, é estimulada. Essas moléculas medeiam a migração de linfócitos para tecidos externos aos linfonodos. Dessa forma, como consequência desta mudança no padrão de expressão de moléculas de alocação, as células ativadas e de memória deixam o linfonodo e migram para tecidos como a pele ou locais de inflamação, onde ligantes para essas moléculas são expressos. Evidências recentes indicam que as células T virgens e de memória diferem não somente na expressão de moléculas de alocação, mas também na expressão de receptores para quimiocinas. Assim, as diferenças na expressão de moléculas de alocação e de receptores de quimiocinas resultam em subgrupos diversos de células T que migram seletivamente para locais distintos do corpo.

CÉLULAS ESPECIALIZADAS APRESENTAM ANTÍGENOS PARA CÉLULAS T

Em geral, a interação de células T maduras ocorre em órgãos linfóides secundários, especialmente os linfonodos. Como

descrito na seção anterior, esta interação pode ocorrer também em qualquer tecido que tenha sido exposto ou danificado por um antígeno. Como o antígeno pode penetrar no organismo por diferentes vias (vias respiratórias ou trato gastrointestinal, pela pele ou por injeção), as **células apresentadoras de antígeno (APC)** especializadas se encontram em todos esses diferentes locais de entrada do antígeno e também em órgãos linfóides. A função destas APC é recolher o antígeno, processá-lo e apresentá-lo às células T; particularmente, às células T CD4⁺ que desempenham um papel central nas respostas aos antígenos proteicos. Isto frequentemente envolve a migração da APC, via vasos linfáticos, transportando o antígeno processado, a partir de um local no qual esta interage com o antígeno até a região de células T no linfonodo mais próximo (drenagem).

As células derivadas da medula óssea do tipo mielóide, particularmente as **células dendríticas**, são APC extremamente eficientes na iniciação das **respostas primárias de células T**, pois expressam altos níveis de moléculas classe II do MHC, de moléculas co-estimulatórias, como CD40 e B7, e outras moléculas de adesão. (Estas células dendríticas, descritas na Fig. 2.1, são da mesma família das células dendríticas interdigitantes do timo, as quais desempenham um papel fundamental na seleção tímica, descrita anteriormente neste capítulo.) Por exemplo, os antígenos que penetram através da pele são recolhidos por células epiteliais especializadas conhecidas como **células de Langerhans**, as quais pertencem à família de macrófagos/células dendríticas. Estas células de Langerhans contendo o antígeno migram através da linfa para o linfonodo da drenagem. A incorporação do antígeno e a migração resultam na diferenciação da APC para uma célula conhecida como **célula dendrítica madura** no linfonodo. Na região do linfonodo rica em células T, as células dendríticas maduras interagem com uma célula T que expressa um receptor com especificidade apropriada para o antígeno e inicia a cascata de eventos envolvidos na ativação de célula T descrita mais adiante no Cap. 10.

Como descrito no Cap. 7, as células B podem também atuar como APC muito eficientes, especialmente nas respostas nas quais as células T CD4⁺ e células B já foram sensibilizadas pelo antígeno. A interação de células T e B sensibilizadas ocorre em regiões especializadas do linfonodo, nos folículos, e a produção de anticorpo ocorre em áreas distintas conhecidas como centros germinativos, como discutido no Cap. 7. O papel da célula B nas interações T-B será discutido mais adiante no Cap. 10.

RESUMO

1. Tal como ocorre com as células B, o indivíduo tem um grande número de diferentes células T. Cada célula T dispõe de um tipo único, clonalmente distribuído, de receptor para antígeno, conhecido como receptor de célula T (TCR). As mesmas estratégias de rearranjo e maquinarias de recombinases são utilizadas para gerar um repertório de células T com diferentes TCR, como também são utilizadas por células B para gerar a diversidade de imunoglobulinas.
2. Na maioria das células humanas e de camundongos, o TCR é uma molécula transmembrana de duas cadeias, $\alpha\beta$. A porção extracelular do TCR é semelhante ao fragmento Fab de um anticorpo.
3. O TCR $\alpha\beta$ interage com a molécula de MHC e o peptídeo ligado na fenda ligante de peptídeo presente na molécula de MHC. O TCR estabelece um número limitado de contatos importantes com aminoácidos presentes no centro do peptídeo, e interage mais intensivamente com os aminoácidos conservados das paredes em hélice da fenda ligante de MHC.
4. As cadeias do TCR $\alpha\beta$, ligantes ao antígeno, são expressas na superfície da célula T em um complexo multimolecular (o complexo TCR) em associação com o CD3 e com os polipeptídeos ζ , os quais atuam como uma unidade de transdução de sinal após a ligação do antígeno ao $\alpha\beta$.

- As moléculas co-receptoras (acessórias) estão associadas ao TCR $\alpha\beta$. Em células T maduras, o co-receptor é CD4 ou CD8, dividindo as células T em dois subgrupos, $\alpha\beta^+ CD4^+$ ou $\alpha\beta^+ CD8^+$. A função dessas moléculas co-receptoras é (a) ligar-se às moléculas de MHC em uma célula apresentadora de antígeno e (b) atuar como moléculas de transdução de sinal após a estimulação antigênica.
- O TCR $\gamma\delta$ é uma estrutura diferente de duas cadeias presente em pequena população de células T humana e de camundongo. O $\gamma\delta$ também é expresso na superfície da célula em associação a CD3 e ζ . A maioria dos $\gamma\delta$ não expressam CD4, mas alguns expressam CD8. As funções das células T $\gamma\delta^+$ não são bem compreendidas como as das células T $\alpha\beta^+$.
- O TCR é inicialmente expresso na superfície de células T em desenvolvimento durante a diferenciação no timo. O desenvolvimento divergente de células T que utilizam $\alpha\beta$ como seus receptores daquelas com receptores $\gamma\delta$ ocorre no início da via de diferenciação no timo.
- Uma característica-chave na diferenciação de células T $\alpha\beta^+$ é a seleção tímica. Esta é mediada por interações do TCR $\alpha\beta$ e moléculas co-receptoras na célula T em desenvolvimento com moléculas de MHC e peptídeos expressos em células tímicas não linfóides. A seleção positiva em células epiteliais do córtex tímico “instrui” a célula T em desenvolvimento: como uma célula madura, esta responde ao antígeno somente quando apresentado por uma célula que expressa as mesmas moléculas de MHC que a célula T interagiu durante a diferenciação no timo (restrição da resposta de células T ao MHC). A seleção negativa em células tímicas dendríticas interdigitantes remove as células T com reatividade potencial para moléculas próprias, assegurando a tolerância ao próprio.
- Células T maduras deixam o timo e constituem a população periférica de células T capazes de responder ao antígeno não-próprio. Elas circulam, migram para órgãos linfóides secundários e movem-se pelos tecidos em resposta ao antígeno. Em geral, as células T são ativadas por células especializadas na apresentação de antígenos.

REFERÊNCIAS

- Anderson G, Moore NC, Owen JJT, Jenkinson EJ (1996): Cellular interactions in thymocyte development. *Annu Rev Immunol* 14:73–99.
- Ashton-Rickardt PG, Tonegawa S (1994): A differential avidity model for T cell selection. *Immunol Today* 15:362.
- Banchereau J, Steinman RM (1998): Dendritic cells and the control of immunity. *Nature* 392: 245–252.
- Butcher EC, Picker LJ (1996): Lymphocyte homing and homeostasis. *Science* 272:60–66.
- Cresswell P (1998): Proteases, processing, and thymic selection. *Science* 280:394–395.
- Davis MM, Boniface JJ, Reich Z, Lyons D, Hampl J, Arden B, Chien Y-h (1998): Ligand recognition by $\alpha\beta$ T-cell receptors. *Annu Rev Immunol* 16:523–544.
- García KC, Degano M, Pease LR, Huang M, Peterson PA, Teyton L, Wilson IA (1998): Structural basis of plasticity in a T cell receptor recognition of a self peptide-MHC antigen. *Science* 279:1166–1177.
- Haas W, Pereira P, Tonegawa S (1993): Gamma/delta cells. *Annu Rev Immunol* 11:637.
- Robey E, Fowlkes BJ (1998): The $\alpha\beta$ versus $\gamma\delta$ T-cell lineage choice. *Curr Opin Immunol* 10:181–187.
- von Boehmer H, Fehling HJ (1997): Structure and function of the pre-TCR. *Annu Rev Immunol* 15:432–452.
- von Boehmer H, Aifantis I, Azogui O, Feinberg J, Saint-Ruf C, Zober C, Garcia C, Buer J (1998): Crucial function of the pre-T-cell receptor (TCR) in TCR β selection. TCR β allelic exclusion and $\alpha\beta$ versus $\gamma\delta$ lineage commitment. *Immunol Rev* 165:111–119.



PERGUNTAS DE REVISÃO

Para cada pergunta, escolha a MELHOR resposta ou conclusão.

- Qual das seguintes sentenças envolvendo o desenvolvimento de célula T está correta?
 - Células T progenitoras que entram no timo a partir da medula óssea já sofreram rearranjo em seus genes receptores de células T.
 - A interação com células tímicas não linfóides é fundamental.
 - A maturação no timo requer a presença do antígeno não-próprio.
 - As moléculas classe II do MHC não estão envolvidas na seleção positiva.
 - As células T maduras, completamente diferenciadas, são encontradas no córtex do timo.
- O desenvolvimento da tolerância ao próprio no repertório de células T é importante para a prevenção da auto-imunidade. Qual destes resulta na tolerância de células T ao próprio?
 - exclusão alélica
 - hipermutação somática
 - proliferação dos tímócitos

- D) seleção positiva
E) seleção negativa
3. Qual das seguintes sentenças está correta?
A) As cadeias $\alpha\beta$ do TCR transmitem sinal em células T.
B) Uma célula com ausência de sua molécula CD4 seria incapaz de reconhecer antígenos.
C) As células T com rearranjo completo de cadeias $\alpha\beta$ não são encontradas no timo.
D) Células T expressando o receptor $\gamma\delta$ são encontradas somente no timo.
E) Células T CD4⁺CD8⁺ imaturas formam a maioria das células T no timo.
4. Qual das sentenças é *incorreta* considerando-se a natureza de células T maduras que utilizam $\alpha\beta$ como seu receptor antígeno-específico?
A) Elas co-expressam CD3 na superfície da célula.
B) Elas podem ser ou CD4⁺ ou CD8⁺.
C) Elas interagem com os peptídeos derivados de antígenos não-próprios.
D) Elas podem também rearranjar seus genes que codificam o TCR para expressar $\gamma\delta$ como seu receptor.
E) Elas circulam através do sangue e da linfa e migram para órgãos linfóides secundários.
5. O CD4
A) liga-se diretamente ao antígeno peptídico.
B) liga-se à porção invariante das moléculas classe I do MHC.
C) liga-se à porção invariante das moléculas classe II do MHC.
D) Liga-se ao CD8 na superfície da célula T.
E) Liga-se ao local de ligação ao peptídeo da molécula classe II do MHC.
6. Qual das sentenças é *incorreta* considerando-se o TCR e os genes de Ig?
A) Em ambos os precursores de células B e T existem múltiplos genes das regiões V, D, J e C em uma configuração não rearranjada.
B) O rearranjo de ambos os genes TCR e Ig envolve enzimas recombinases específicas que se ligam a regiões específicas do genoma.
C) Ambos, Ig e TCR, são capazes de mudar a utilização da região C.
D) Ambos, Ig e TCR, exibem exclusão alélica.
E) Ambos, Ig e TCR, utilizam a associação combinatorial dos genes V, D e J e a imprecisão juncional para a geração da diversidade.
7. Qual das sentenças é *incorreta* considerando-se os receptores antígeno-específicos em ambas as células B e T?
A) Eles são moléculas transmembrana clonalmente distribuídas.
B) Eles têm domínios citoplasmáticos extensivos que interagem com moléculas intracelulares.
C) Eles consistem em polipeptídeos com regiões variáveis e constantes.
D) Eles estão associados a moléculas de transdução de sinal na superfície celular.
E) Eles podem interagir com peptídeos derivados de antígenos não-próprios.

Respostas das Perguntas de Revisão

1. **B** A interação de timócitos com células do estroma tímico — células epiteliais do córtex e células dendríticas interdigitantes na junção córtico-medular — é fundamental no desenvolvimento da célula T.

2. **E** A seleção negativa elimina células T em desenvolvimento com reatividade potencial para moléculas próprias.

3. **E** As células T CD4⁺CD8⁺ formam a maioria das células no timo.

4. **D** Os genes de células T que utilizam $\alpha\beta$ como receptor não podem sofrer novo rearranjo para a utilização de $\gamma\delta$ como receptor; os segmentos gênicos δ para o TCR são intercalados com o *locus* α e são deletados quando o *locus* α sofre rearranjo.

5. **C** A CD4 expressa em células T liga-se a uma região invariante ou não polimórfica de todas as moléculas classe II do MHC.

6. **C** A capacidade de modificar a região constante da cadeia pesada enquanto retém a mesma especificidade antigênica é uma propriedade única das Ig. As outras características são comuns a ambos, o TCR e a Ig.

7. **B** Tanto o TCR quanto a Ig apresentam domínios citoplasmáticos curtos. As moléculas de transdução de sinal associadas às cadeias de ligação ao antígeno interagem com moléculas intracelulares.

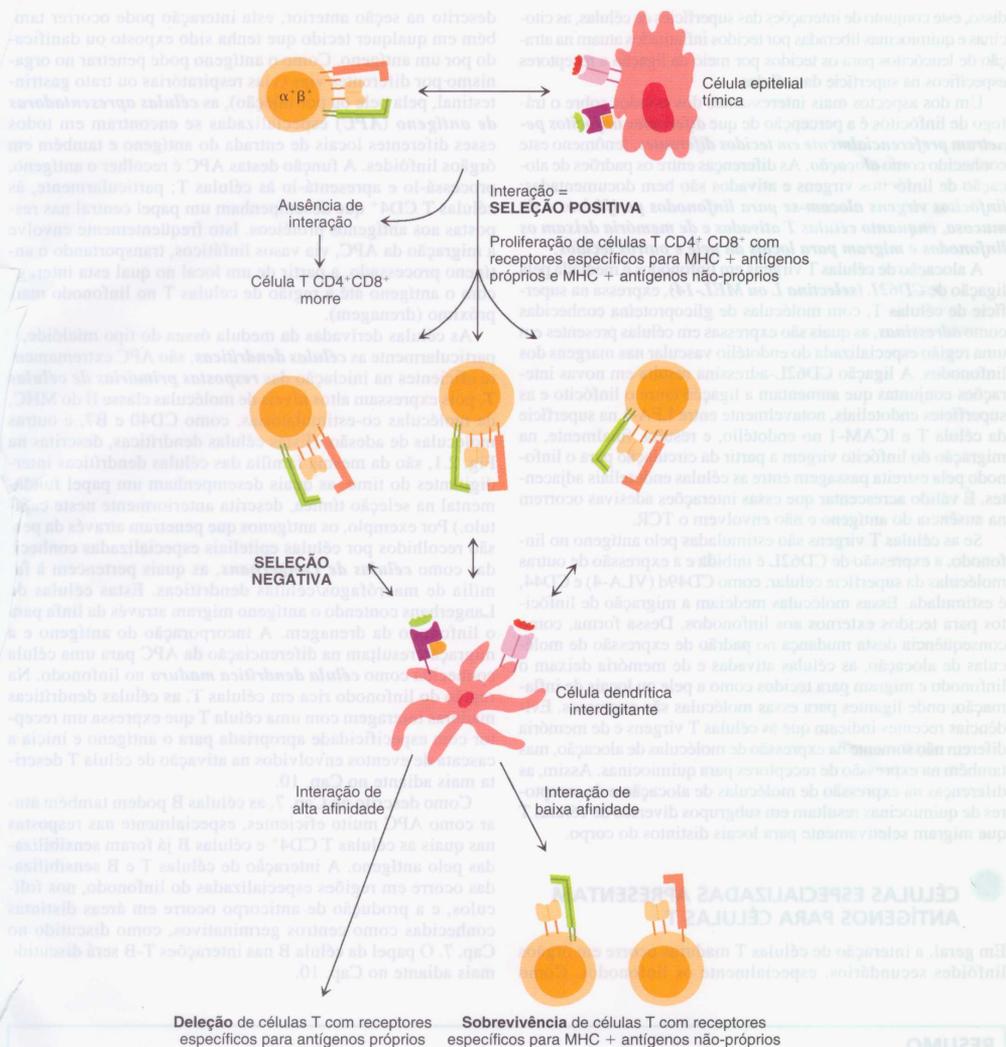


Fig. 9.6 Seleção positiva e negativa de células T $\alpha\beta^+CD4^+CD8^-$ no timo.

TRÁFEGO DE LINFÓCITOS PARA OS TECIDOS

As células T maduras deixam o timo e circulam através do sangue para órgãos linfóides secundários, nos quais ocorrem subsequentemente a maioria das respostas ao antígeno. Além disso, os linfócitos podem deixar a circulação e entrar nos tecidos. Esta é uma característica importante do sistema imune pois permite que os linfócitos alcancem o local de exposição ao antígeno, independentemente de onde isto aconteça. Esta rápida distribuição de linfócitos do san-

gue para os tecidos é particularmente vital quando os efeitos do antígeno resultam em dano para o tecido: os linfócitos, assim como os outros leucócitos, desempenham um papel fundamental na resposta inflamatória no tecido danificado. Como descreveremos de maneira mais completa no Cap. 12, todos os leucócitos utilizam processos fundamentalmente similares para deixar a circulação e migrar para os tecidos; *estes envolvem o conjunto de interações múltiplas entre as moléculas de superfície em leucócitos circulantes e as de células endoteliais presentes nos limites do tecido*. Além

RESUMO

disso, este conjunto de interações das superfícies de células, as citocinas e quimiocinas liberadas por tecidos inflamados atuam na atração de leucócitos para os tecidos por meio da ligação a receptores específicos na superfície das células.

Um dos aspectos mais interessantes dos estudos sobre o tráfego de linfócitos é a percepção de que **diferentes linfócitos penetram preferencialmente em tecidos diferentes**, fenômeno este conhecido como **alocação**. As diferenças entre os padrões de alocação de linfócitos virgens e ativados são bem documentadas: **linfócitos virgens alocam-se para linfonodos periféricos e da mucosa, enquanto células T ativadas e de memória deixam os linfonodos e migram para locais da pele e outros tecidos**.

A alocação de células T virgens em linfonodos é mediada pela ligação de **CD62L (selectina L ou MEL-14)**, expressa na superfície de células T, com moléculas de glicoproteína conhecidas como **adressinas**, as quais são expressas em células presentes em uma região especializada do endotélio vascular nas margens dos linfonodos. A ligação CD62L-adressina resulta em novas interações conjuntas que aumentam a ligação entre o linfócito e as superfícies endoteliais, notadamente entre LFA-1 na superfície da célula T e ICAM-1 no endotélio, e resulta, finalmente, na migração do linfócito virgem a partir da circulação para o linfonodo pela estreita passagem entre as células endoteliais adjacentes. É válido acrescentar que essas interações adesivas ocorrem na ausência do antígeno e não envolvem o TCR.

Se as células T virgens são estimuladas pelo antígeno no linfonodo, a expressão de CD62L é inibida e a expressão de outras moléculas da superfície celular, como CD49d (VLA-4) e CD44, é estimulada. Essas moléculas medeiam a migração de linfócitos para tecidos externos aos linfonodos. Dessa forma, como consequência desta mudança no padrão de expressão de moléculas de alocação, as células ativadas e de memória deixam o linfonodo e migram para tecidos como a pele ou locais de inflamação, onde ligantes para essas moléculas são expressos. Evidências recentes indicam que as células T virgens e de memória diferem não somente na expressão de moléculas de alocação, mas também na expressão de receptores para quimiocinas. Assim, as diferenças na expressão de moléculas de alocação e de receptores de quimiocinas resultam em subgrupos diversos de células T que migram seletivamente para locais distintos do corpo.

CÉLULAS ESPECIALIZADAS APRESENTAM ANTÍGENOS PARA CÉLULAS T

Em geral, a interação de células T maduras ocorre em órgãos linfóides secundários, especialmente os linfonodos. Como

descrito na seção anterior, esta interação pode ocorrer também em qualquer tecido que tenha sido exposto ou danificado por um antígeno. Como o antígeno pode penetrar no organismo por diferentes vias (vias respiratórias ou trato gastrointestinal, pela pele ou por injeção), as **células apresentadoras de antígeno (APC)** especializadas se encontram em todos esses diferentes locais de entrada do antígeno e também em órgãos linfóides. A função destas APC é recolher o antígeno, processá-lo e apresentá-lo às células T; particularmente, às células T CD4⁺ que desempenham um papel central nas respostas aos antígenos proteicos. Isto frequentemente envolve a migração da APC, via vasos linfáticos, transportando o antígeno processado, a partir de um local no qual esta interage com o antígeno até a região de células T no linfonodo mais próximo (drenagem).

As células derivadas da medula óssea do tipo mielóide, particularmente as **células dendríticas**, são APC extremamente eficientes na iniciação das **respostas primárias de células T**, pois expressam altos níveis de moléculas classe II do MHC, de moléculas co-estimulatórias, como CD40 e B7, e outras moléculas de adesão. (Estas células dendríticas, descritas na Fig. 2.1, são da mesma família das células dendríticas interdigitantes do timo, as quais desempenham um papel fundamental na seleção tímica, descrita anteriormente neste capítulo.) Por exemplo, os antígenos que penetram através da pele são recolhidos por células epiteliais especializadas conhecidas como **células de Langerhans**, as quais pertencem à família de macrófagos/células dendríticas. Estas células de Langerhans contendo o antígeno migram através da linfa para o linfonodo da drenagem. A incorporação do antígeno e a migração resultam na diferenciação da APC para uma célula conhecida como **célula dendrítica madura** no linfonodo. Na região do linfonodo rica em células T, as células dendríticas maduras interagem com uma célula T que expressa um receptor com especificidade apropriada para o antígeno e inicia a cascata de eventos envolvidos na ativação de célula T descrita mais adiante no Cap. 10.

Como descrito no Cap. 7, as células B podem também atuar como APC muito eficientes, especialmente nas respostas nas quais as células T CD4⁺ e células B já foram sensibilizadas pelo antígeno. A interação de células T e B sensibilizadas ocorre em regiões especializadas do linfonodo, nos folículos, e a produção de anticorpo ocorre em áreas distintas conhecidas como centros germinativos, como discutido no Cap. 7. O papel da célula B nas interações T-B será discutido mais adiante no Cap. 10.

RESUMO

1. Tal como ocorre com as células B, o indivíduo tem um grande número de diferentes células T. Cada célula T dispõe de um tipo único, clonalmente distribuído, de receptor para antígeno, conhecido como receptor de célula T (TCR). As mesmas estratégias de rearranjo e maquinarias de recombinases são utilizadas para gerar um repertório de células T com diferentes TCR, como também são utilizadas por células B para gerar a diversidade de imunoglobulinas.
2. Na maioria das células humanas e de camundongos, o TCR é uma molécula transmembrana de duas cadeias, $\alpha\beta$. A porção extracelular do TCR é semelhante ao fragmento Fab de um anticorpo.
3. O TCR $\alpha\beta$ interage com a molécula de MHC e o peptídeo ligado na fenda ligante de peptídeo presente na molécula de MHC. O TCR estabelece um número limitado de contatos importantes com aminoácidos presentes no centro do peptídeo, e interage mais intensivamente com os aminoácidos conservados das paredes em hélice da fenda ligante de MHC.
4. As cadeias do TCR $\alpha\beta$, ligantes ao antígeno, são expressas na superfície da célula T em um complexo multimolecular (o complexo TCR) em associação com o CD3 e com os polipeptídeos ζ , os quais atuam como uma unidade de transdução de sinal após a ligação do antígeno ao $\alpha\beta$.

5. As moléculas co-receptoras (acessórias) estão associadas ao TCR $\alpha\beta$. Em células T maduras, o co-receptor é CD4 ou CD8, dividindo as células T em dois subgrupos, $\alpha\beta^+ CD4^+$ ou $\alpha\beta^+ CD8^+$. A função dessas moléculas co-receptoras é (a) ligar-se às moléculas de MHC em uma célula apresentadora de antígeno e (b) atuar como moléculas de transdução de sinal após a estimulação antigênica.
6. O TCR $\gamma\delta$ é uma estrutura diferente de duas cadeias presente em pequena população de células T humana e de camundongo. O $\gamma\delta$ também é expresso na superfície da célula em associação a CD3 e ζ . A maioria dos $\gamma\delta$ não expressam CD4, mas alguns expressam CD8. As funções das células T $\gamma\delta^+$ não são bem compreendidas como as das células T $\alpha\beta^+$.
7. O TCR é inicialmente expresso na superfície de células T em desenvolvimento durante a diferenciação no timo. O desenvolvimento divergente de células T que utilizam $\alpha\beta$ como seus receptores daquelas com receptores $\gamma\delta$ ocorre no início da via de diferenciação no timo.
8. Uma característica-chave na diferenciação de células T $\alpha\beta^+$ é a seleção tímica. Esta é mediada por interações do TCR $\alpha\beta$ e moléculas co-receptoras na célula T em desenvolvimento com moléculas de MHC e peptídeos expressos em células tímicas não linfóides. A seleção positiva em células epiteliais do córtex tímico “instrui” a célula T em desenvolvimento: como uma célula madura, esta responde ao antígeno somente quando apresentado por uma célula que expressa as mesmas moléculas de MHC que a célula T interagiu durante a diferenciação no timo (restrição da resposta de células T ao MHC). A seleção negativa em células tímicas dendríticas interdigitantes remove as células T com reatividade potencial para moléculas próprias, assegurando a tolerância ao próprio.
9. Células T maduras deixam o timo e constituem a população periférica de células T capazes de responder ao antígeno não-próprio. Elas circulam, migram para órgãos linfóides secundários e movem-se pelos tecidos em resposta ao antígeno. Em geral, as células T são ativadas por células especializadas na apresentação de antígenos.

REFERÊNCIAS

- Anderson G, Moore NC, Owen JJT, Jenkinson EJ (1996): Cellular interactions in thymocyte development. *Annu Rev Immunol* 14:73–99.
- Ashton-Rickardt PG, Tonegawa S (1994): A differential avidity model for T cell selection. *Immunol Today* 15:362.
- Banchereau J, Steinman RM (1998): Dendritic cells and the control of immunity. *Nature* 392: 245–252.
- Butcher EC, Picker LJ (1996): Lymphocyte homing and homeostasis. *Science* 272:60–66.
- Cresswell P (1998): Proteases, processing, and thymic selection. *Science* 280:394–395.
- Davis MM, Boniface JJ, Reich Z, Lyons D, Hampl J, Arden B, Chien Y-h (1998): Ligand recognition by $\alpha\beta$ T-cell receptors. *Annu Rev Immunol* 16:523–544.
- Garcia KC, Degano M, Pease LR, Huang M, Peterson PA, Teyton L, Wilson IA (1998): Structural basis of plasticity in a T cell receptor recognition of a self peptide-MHC antigen. *Science* 279:1166–1177.
- Haas W, Pereira P, Tonegawa S (1993): Gamma/delta cells. *Annu Rev Immunol* 11:637.
- Robey E, Fowlkes BJ (1998): The $\alpha\beta$ versus $\gamma\delta$ T-cell lineage choice. *Curr Opin Immunol* 10:181–187.
- von Boehmer H, Fehling HJ (1997): Structure and function of the pre-TCR. *Annu Rev Immunol* 15:432–452.
- von Boehmer H, Aifantis I, Azogui O, Feinberg J, Saint-Ruf C, Zober C, Garcia C, Buer J (1998): Crucial function of the pre-T-cell receptor (TCR) in TCR β selection. TCR β allelic exclusion and $\alpha\beta$ versus $\gamma\delta$ lineage commitment. *Immunol Rev* 165:111–119.



PERGUNTAS DE REVISÃO

Para cada pergunta, escolha a MELHOR resposta ou conclusão.

1. Qual das seguintes sentenças envolvendo o desenvolvimento de célula T está correta?
 - A) Células T progenitoras que entram no timo a partir da medula óssea já sofreram rearranjo em seus genes receptores de células T.
 - B) A interação com células tímicas não linfóides é fundamental.
 - C) A maturação no timo requer a presença do antígeno não-próprio.
 - D) As moléculas classe II do MHC não estão envolvidas na seleção positiva.
 - E) As células T maduras, completamente diferenciadas, são encontradas no córtex do timo.
2. O desenvolvimento da tolerância ao próprio no repertório de células T é importante para a prevenção da auto-imunidade. Qual destes resulta na tolerância de células T ao próprio?
 - A) exclusão alélica
 - B) hipermutação somática
 - C) proliferação dos tímócitos

- D) seleção positiva
E) seleção negativa
3. Qual das seguintes sentenças está correta?
A) As cadeias $\alpha\beta$ do TCR transmitem sinal em células T.
B) Uma célula com ausência de sua molécula CD4 seria incapaz de reconhecer antígenos.
C) As células T com rearranjo completo de cadeias $\alpha\beta$ não são encontradas no timo.
D) Células T expressando o receptor $\gamma\delta$ são encontradas somente no timo.
E) Células T CD4⁺CD8⁺ imaturas formam a maioria das células T no timo.
4. Qual das sentenças é *incorreta* considerando-se a natureza de células T maduras que utilizam $\alpha\beta$ como seu receptor antígeno-específico?
A) Elas co-expressam CD3 na superfície da célula.
B) Elas podem ser ou CD4⁺ ou CD8⁺.
C) Elas interagem com os peptídeos derivados de antígenos não-próprios.
D) Elas podem também rearranjar seus genes que codificam o TCR para expressar $\gamma\delta$ como seu receptor.
E) Elas circulam através do sangue e da linfa e migram para órgãos linfóides secundários.
5. O CD4
A) liga-se diretamente ao antígeno peptídico.
B) liga-se à porção invariante das moléculas classe I do MHC.
C) liga-se à porção invariante das moléculas classe II do MHC.
D) Liga-se ao CD8 na superfície da célula T.
E) Liga-se ao local de ligação ao peptídeo da molécula classe II do MHC.
6. Qual das sentenças é *incorreta* considerando-se o TCR e os genes de Ig?
A) Em ambos os precursores de células B e T existem múltiplos genes das regiões V, D, J e C em uma configuração não rearranjada.
B) O rearranjo de ambos os genes TCR e Ig envolve enzimas recombinases específicas que se ligam a regiões específicas do genoma.
C) Ambos, Ig e TCR, são capazes de mudar a utilização da região C.
D) Ambos, Ig e TCR, exibem exclusão alélica.
E) Ambos, Ig e TCR, utilizam a associação combinatorial dos genes V, D e J e a imprecisão juncional para a geração da diversidade.
7. Qual das sentenças é *incorreta* considerando-se os receptores antígeno-específicos em ambas as células B e T?
A) Eles são moléculas transmembrana clonalmente distribuídas.
B) Eles têm domínios citoplasmáticos extensivos que interagem com moléculas intracelulares.
C) Eles consistem em polipeptídeos com regiões variáveis e constantes.
D) Eles estão associados a moléculas de transdução de sinal na superfície celular.
E) Eles podem interagir com peptídeos derivados de antígenos não-próprios.

Respostas das Perguntas de Revisão

1. **B** A interação de timócitos com células do estroma tímico — células epiteliais do córtex e células dendríticas interdigitantes na junção córtico-medular — é fundamental no desenvolvimento da célula T.

2. **E** A seleção negativa elimina células T em desenvolvimento com reatividade potencial para moléculas próprias.

3. **E** As células T CD4⁺CD8⁺ formam a maioria das células no timo.

4. **D** Os genes de células T que utilizam $\alpha\beta$ como receptor não podem sofrer novo rearranjo para a utilização de $\gamma\delta$ como receptor; os segmentos gênicos δ para o TCR são intercalados com o *locus* α e são deletados quando o *locus* α sofre rearranjo.

5. **C** A CD4 expressa em células T liga-se a uma região invariante ou não polimórfica de todas as moléculas classe II do MHC.

6. **C** A capacidade de modificar a região constante da cadeia pesada enquanto retém a mesma especificidade antigênica é uma propriedade única das Ig. As outras características são comuns a ambos, o TCR e a Ig.

7. **B** Tanto o TCR quanto a Ig apresentam domínios citoplasmáticos curtos. As moléculas de transdução de sinal associadas às cadeias de ligação ao antígeno interagem com moléculas intracelulares.

disso, este conjunto de interações das superfícies de células, as citocinas e quimiocinas liberadas por tecidos inflamados atuam na atração de leucócitos para os tecidos por meio da ligação a receptores específicos na superfície das células.

Um dos aspectos mais interessantes dos estudos sobre o tráfego de linfócitos é a percepção de que **diferentes linfócitos penetram preferencialmente em tecidos diferentes**, fenômeno este conhecido como **alocação**. As diferenças entre os padrões de alocação de linfócitos virgens e ativados são bem documentadas: **linfócitos virgens alocam-se para linfonodos periféricos e da mucosa, enquanto células T ativadas e de memória deixam os linfonodos e migram para locais da pele e outros tecidos**.

A alocação de células T virgens em linfonodos é mediada pela ligação de **CD62L (selectina L ou MEL-14)**, expressa na superfície de células T, com moléculas de glicoproteína conhecidas como **adressinas**, as quais são expressas em células presentes em uma região especializada do endotélio vascular nas margens dos linfonodos. A ligação CD62L-adressina resulta em novas interações conjuntas que aumentam a ligação entre o linfócito e as superfícies endoteliais, notadamente entre LFA-1 na superfície da célula T e ICAM-1 no endotélio, e resulta, finalmente, na migração do linfócito virgem a partir da circulação para o linfonodo pela estreita passagem entre as células endoteliais adjacentes. É válido acrescentar que essas interações adesivas ocorrem na ausência do antígeno e não envolvem o TCR.

Se as células T virgens são estimuladas pelo antígeno no linfonodo, a expressão de CD62L é inibida e a expressão de outras moléculas da superfície celular, como CD49d (VLA-4) e CD44, é estimulada. Essas moléculas medeiam a migração de linfócitos para tecidos externos aos linfonodos. Dessa forma, como consequência desta mudança no padrão de expressão de moléculas de alocação, as células ativadas e de memória deixam o linfonodo e migram para tecidos como a pele ou locais de inflamação, onde ligantes para essas moléculas são expressos. Evidências recentes indicam que as células T virgens e de memória diferem não somente na expressão de moléculas de alocação, mas também na expressão de receptores para quimiocinas. Assim, as diferenças na expressão de moléculas de alocação e de receptores de quimiocinas resultam em subgrupos diversos de células T que migram seletivamente para locais distintos do corpo.

CÉLULAS ESPECIALIZADAS APRESENTAM ANTÍGENOS PARA CÉLULAS T

Em geral, a interação de células T maduras ocorre em órgãos linfóides secundários, especialmente os linfonodos. Como

descrito na seção anterior, esta interação pode ocorrer também em qualquer tecido que tenha sido exposto ou danificado por um antígeno. Como o antígeno pode penetrar no organismo por diferentes vias (vias respiratórias ou trato gastrointestinal, pela pele ou por injeção), as **células apresentadoras de antígeno (APC)** especializadas se encontram em todos esses diferentes locais de entrada do antígeno e também em órgãos linfóides. A função destas APC é recolher o antígeno, processá-lo e apresentá-lo às células T; particularmente, às células T CD4⁺ que desempenham um papel central nas respostas aos antígenos proteicos. Isto frequentemente envolve a migração da APC, via vasos linfáticos, transportando o antígeno processado, a partir de um local no qual esta interage com o antígeno até a região de células T no linfonodo mais próximo (drenagem).

As células derivadas da medula óssea do tipo mielóide, particularmente as **células dendríticas**, são APC extremamente eficientes na iniciação das **respostas primárias de células T**, pois expressam altos níveis de moléculas classe II do MHC, de moléculas co-estimulatórias, como CD40 e B7, e outras moléculas de adesão. (Estas células dendríticas, descritas na Fig. 2.1, são da mesma família das células dendríticas interdigitantes do timo, as quais desempenham um papel fundamental na seleção tímica, descrita anteriormente neste capítulo.) Por exemplo, os antígenos que penetram através da pele são recolhidos por células epiteliais especializadas conhecidas como **células de Langerhans**, as quais pertencem à família de macrófagos/células dendríticas. Estas células de Langerhans contendo o antígeno migram através da linfa para o linfonodo da drenagem. A incorporação do antígeno e a migração resultam na diferenciação da APC para uma célula conhecida como **célula dendrítica madura** no linfonodo. Na região do linfonodo rica em células T, as células dendríticas maduras interagem com uma célula T que expressa um receptor com especificidade apropriada para o antígeno e inicia a cascata de eventos envolvidos na ativação de célula T descrita mais adiante no Cap. 10.

Como descrito no Cap. 7, as células B podem também atuar como APC muito eficientes, especialmente nas respostas nas quais as células T CD4⁺ e células B já foram sensibilizadas pelo antígeno. A interação de células T e B sensibilizadas ocorre em regiões especializadas do linfonodo, nos folículos, e a produção de anticorpo ocorre em áreas distintas conhecidas como centros germinativos, como discutido no Cap. 7. O papel da célula B nas interações T-B será discutido mais adiante no Cap. 10.

RESUMO

1. Tal como ocorre com as células B, o indivíduo tem um grande número de diferentes células T. Cada célula T dispõe de um tipo único, clonalmente distribuído, de receptor para antígeno, conhecido como receptor de célula T (TCR). As mesmas estratégias de rearranjo e maquinarias de recombinases são utilizadas para gerar um repertório de células T com diferentes TCR, como também são utilizadas por células B para gerar a diversidade de imunoglobulinas.
2. Na maioria das células humanas e de camundongos, o TCR é uma molécula transmembrana de duas cadeias, $\alpha\beta$. A porção extracelular do TCR é semelhante ao fragmento Fab de um anticorpo.
3. O TCR $\alpha\beta$ interage com a molécula de MHC e o peptídeo ligado na fenda ligante de peptídeo presente na molécula de MHC. O TCR estabelece um número limitado de contatos importantes com aminoácidos presentes no centro do peptídeo, e interage mais intensivamente com os aminoácidos conservados das paredes em hélice da fenda ligante de MHC.
4. As cadeias do TCR $\alpha\beta$, ligantes ao antígeno, são expressas na superfície da célula T em um complexo multimolecular (o complexo TCR) em associação com o CD3 e com os polipeptídeos ζ , os quais atuam como uma unidade de transdução de sinal após a ligação do antígeno ao $\alpha\beta$.

5. As moléculas co-receptoras (acessórias) estão associadas ao TCR $\alpha\beta$. Em células T maduras, o co-receptor é CD4 ou CD8, dividindo as células T em dois subgrupos, $\alpha\beta^+ CD4^+$ ou $\alpha\beta^+ CD8^+$. A função dessas moléculas co-receptoras é (a) ligar-se às moléculas de MHC em uma célula apresentadora de antígeno e (b) atuar como moléculas de transdução de sinal após a estimulação antigênica.
6. O TCR $\gamma\delta$ é uma estrutura diferente de duas cadeias presente em pequena população de células T humana e de camundongo. O $\gamma\delta$ também é expresso na superfície da célula em associação a CD3 e ζ . A maioria dos $\gamma\delta$ não expressam CD4, mas alguns expressam CD8. As funções das células T $\gamma\delta^+$ não são bem compreendidas como as das células T $\alpha\beta^+$.
7. O TCR é inicialmente expresso na superfície de células T em desenvolvimento durante a diferenciação no timo. O desenvolvimento divergente de células T que utilizam $\alpha\beta$ como seus receptores daquelas com receptores $\gamma\delta$ ocorre no início da via de diferenciação no timo.
8. Uma característica-chave na diferenciação de células T $\alpha\beta^+$ é a seleção tímica. Esta é mediada por interações do TCR $\alpha\beta$ e moléculas co-receptoras na célula T em desenvolvimento com moléculas de MHC e peptídeos expressos em células tímicas não linfóides. A seleção positiva em células epiteliais do córtex tímico “instrui” a célula T em desenvolvimento: como uma célula madura, esta responde ao antígeno somente quando apresentado por uma célula que expressa as mesmas moléculas de MHC que a célula T interagiu durante a diferenciação no timo (restrição da resposta de células T ao MHC). A seleção negativa em células tímicas dendríticas interdigitantes remove as células T com reatividade potencial para moléculas próprias, assegurando a tolerância ao próprio.
9. Células T maduras deixam o timo e constituem a população periférica de células T capazes de responder ao antígeno não-próprio. Elas circulam, migram para órgãos linfóides secundários e movem-se pelos tecidos em resposta ao antígeno. Em geral, as células T são ativadas por células especializadas na apresentação de antígenos.

REFERÊNCIAS

- Anderson G, Moore NC, Owen JJT, Jenkinson EJ (1996): Cellular interactions in thymocyte development. *Annu Rev Immunol* 14:73–99.
- Ashton-Rickardt PG, Tonegawa S (1994): A differential avidity model for T cell selection. *Immunol Today* 15:362.
- Banchereau J, Steinman RM (1998): Dendritic cells and the control of immunity. *Nature* 392: 245–252.
- Butcher EC, Picker LJ (1996): Lymphocyte homing and homeostasis. *Science* 272:60–66.
- Cresswell P (1998): Proteases, processing, and thymic selection. *Science* 280:394–395.
- Davis MM, Boniface JJ, Reich Z, Lyons D, Hampl J, Arden B, Chien Y-h (1998): Ligand recognition by $\alpha\beta$ T-cell receptors. *Annu Rev Immunol* 16:523–544.
- García KC, Degano M, Pease LR, Huang M, Peterson PA, Teyton L, Wilson IA (1998): Structural basis of plasticity in a T cell receptor recognition of a self peptide-MHC antigen. *Science* 279:1166–1177.
- Haas W, Pereira P, Tonegawa S (1993): Gamma/delta cells. *Annu Rev Immunol* 11:637.
- Robey E, Fowlkes BJ (1998): The $\alpha\beta$ versus $\gamma\delta$ T-cell lineage choice. *Curr Opin Immunol* 10:181–187.
- von Boehmer H, Fehling HJ (1997): Structure and function of the pre-TCR. *Annu Rev Immunol* 15:432–452.
- von Boehmer H, Aifantis I, Azogui O, Feinberg J, Saint-Ruf C, Zober C, Garcia C, Buer J (1998): Crucial function of the pre-T-cell receptor (TCR) in TCR β selection. TCR β allelic exclusion and $\alpha\beta$ versus $\gamma\delta$ lineage commitment. *Immunol Rev* 165:111–119.



PERGUNTAS DE REVISÃO

Para cada pergunta, escolha a MELHOR resposta ou conclusão.

1. Qual das seguintes sentenças envolvendo o desenvolvimento de célula T está correta?
 - A) Células T progenitoras que entram no timo a partir da medula óssea já sofreram rearranjo em seus genes receptores de células T.
 - B) A interação com células tímicas não linfóides é fundamental.
 - C) A maturação no timo requer a presença do antígeno não-próprio.
 - D) As moléculas classe II do MHC não estão envolvidas na seleção positiva.
 - E) As células T maduras, completamente diferenciadas, são encontradas no córtex do timo.
2. O desenvolvimento da tolerância ao próprio no repertório de células T é importante para a prevenção da auto-imunidade. Qual destes resulta na tolerância de células T ao próprio?
 - A) exclusão alélica
 - B) hipermutação somática
 - C) proliferação dos tímócitos

- D) seleção positiva
E) seleção negativa
3. Qual das seguintes sentenças está correta?
A) As cadeias $\alpha\beta$ do TCR transmitem sinal em células T.
B) Uma célula com ausência de sua molécula CD4 seria incapaz de reconhecer antígenos.
C) As células T com rearranjo completo de cadeias $\alpha\beta$ não são encontradas no timo.
D) Células T expressando o receptor $\gamma\delta$ são encontradas somente no timo.
E) Células T CD4⁺CD8⁺ imaturas formam a maioria das células T no timo.
4. Qual das sentenças é *incorreta* considerando-se a natureza de células T maduras que utilizam $\alpha\beta$ como seu receptor antígeno-específico?
A) Elas co-expressam CD3 na superfície da célula.
B) Elas podem ser ou CD4⁺ ou CD8⁺.
C) Elas interagem com os peptídeos derivados de antígenos não-próprios.
D) Elas podem também rearranjar seus genes que codificam o TCR para expressar $\gamma\delta$ como seu receptor.
E) Elas circulam através do sangue e da linfa e migram para órgãos linfóides secundários.
5. O CD4
A) liga-se diretamente ao antígeno peptídico.
B) liga-se à porção invariante das moléculas classe I do MHC.
C) liga-se à porção invariante das moléculas classe II do MHC.
- D) Liga-se ao CD8 na superfície da célula T.
E) Liga-se ao local de ligação ao peptídeo da molécula classe II do MHC.
6. Qual das sentenças é *incorreta* considerando-se o TCR e os genes de Ig?
A) Em ambos os precursores de células B e T existem múltiplos genes das regiões V, D, J e C em uma configuração não rearranjada.
B) O rearranjo de ambos os genes TCR e Ig envolve enzimas recombinases específicas que se ligam a regiões específicas do genoma.
C) Ambos, Ig e TCR, são capazes de mudar a utilização da região C.
D) Ambos, Ig e TCR, exibem exclusão alélica.
E) Ambos, Ig e TCR, utilizam a associação combinatorial dos genes V, D e J e a imprecisão juncional para a geração da diversidade.
7. Qual das sentenças é *incorreta* considerando-se os receptores antígeno-específicos em ambas as células B e T?
A) Eles são moléculas transmembrana clonalmente distribuídas.
B) Eles têm domínios citoplasmáticos extensivos que interagem com moléculas intracelulares.
C) Eles consistem em polipeptídeos com regiões variáveis e constantes.
D) Eles estão associados a moléculas de transdução de sinal na superfície celular.
E) Eles podem interagir com peptídeos derivados de antígenos não-próprios.

Respostas das Perguntas de Revisão

1. **B** A interação de timócitos com células do estroma tímico — células epiteliais do córtex e células dendríticas interdigitantes na junção córtico-medular — é fundamental no desenvolvimento da célula T.

2. **E** A seleção negativa elimina células T em desenvolvimento com reatividade potencial para moléculas próprias.

3. **E** As células T CD4⁺CD8⁺ formam a maioria das células no timo.

4. **D** Os genes de células T que utilizam $\alpha\beta$ como receptor não podem sofrer novo rearranjo para a utilização de $\gamma\delta$ como receptor; os segmentos gênicos δ para o TCR são intercalados com o *locus* α e são deletados quando o *locus* α sofre rearranjo.

5. **C** A CD4 expressa em células T liga-se a uma região invariante ou não polimórfica de todas as moléculas classe II do MHC.

6. **C** A capacidade de modificar a região constante da cadeia pesada enquanto retém a mesma especificidade antigênica é uma propriedade única das Ig. As outras características são comuns a ambos, o TCR e a Ig.

7. **B** Tanto o TCR quanto a Ig apresentam domínios citoplasmáticos curtos. As moléculas de transdução de sinal associadas às cadeias de ligação ao antígeno interagem com moléculas intracelulares.

5. As moléculas co-receptoras (acessórias) estão associadas ao TCR $\alpha\beta$. Em células T maduras, o co-receptor é CD4 ou CD8, dividindo as células T em dois subgrupos, $\alpha\beta^+ CD4^+$ ou $\alpha\beta^+ CD8^+$. A função dessas moléculas co-receptoras é (a) ligar-se às moléculas de MHC em uma célula apresentadora de antígeno e (b) atuar como moléculas de transdução de sinal após a estimulação antigênica.
6. O TCR $\gamma\delta$ é uma estrutura diferente de duas cadeias presente em pequena população de células T humana e de camundongo. O $\gamma\delta$ também é expresso na superfície da célula em associação a CD3 e ζ . A maioria dos $\gamma\delta$ não expressam CD4, mas alguns expressam CD8. As funções das células T $\gamma\delta^+$ não são bem compreendidas como as das células T $\alpha\beta^+$.
7. O TCR é inicialmente expresso na superfície de células T em desenvolvimento durante a diferenciação no timo. O desenvolvimento divergente de células T que utilizam $\alpha\beta$ como seus receptores daquelas com receptores $\gamma\delta$ ocorre no início da via de diferenciação no timo.
8. Uma característica-chave na diferenciação de células T $\alpha\beta^+$ é a seleção tímica. Esta é mediada por interações do TCR $\alpha\beta$ e moléculas co-receptoras na célula T em desenvolvimento com moléculas de MHC e peptídeos expressos em células tímicas não linfóides. A seleção positiva em células epiteliais do córtex tímico “instrui” a célula T em desenvolvimento: como uma célula madura, esta responde ao antígeno somente quando apresentado por uma célula que expressa as mesmas moléculas de MHC que a célula T interagiu durante a diferenciação no timo (restrição da resposta de células T ao MHC). A seleção negativa em células tímicas dendríticas interdigitantes remove as células T com reatividade potencial para moléculas próprias, assegurando a tolerância ao próprio.
9. Células T maduras deixam o timo e constituem a população periférica de células T capazes de responder ao antígeno não-próprio. Elas circulam, migram para órgãos linfóides secundários e movem-se pelos tecidos em resposta ao antígeno. Em geral, as células T são ativadas por células especializadas na apresentação de antígenos.

REFERÊNCIAS

- Anderson G, Moore NC, Owen JJT, Jenkinson EJ (1996): Cellular interactions in thymocyte development. *Annu Rev Immunol* 14:73–99.
- Ashton-Rickardt PG, Tonegawa S (1994): A differential avidity model for T cell selection. *Immunol Today* 15:362.
- Banchereau J, Steinman RM (1998): Dendritic cells and the control of immunity. *Nature* 392: 245–252.
- Butcher EC, Picker LJ (1996): Lymphocyte homing and homeostasis. *Science* 272:60–66.
- Cresswell P (1998): Proteases, processing, and thymic selection. *Science* 280:394–395.
- Davis MM, Boniface JJ, Reich Z, Lyons D, Hampl J, Arden B, Chien Y-h (1998): Ligand recognition by $\alpha\beta$ T-cell receptors. *Annu Rev Immunol* 16:523–544.
- Garcia KC, Degano M, Pease LR, Huang M, Peterson PA, Teyton L, Wilson IA (1998): Structural basis of plasticity in a T cell receptor recognition of a self peptide-MHC antigen. *Science* 279:1166–1177.
- Haas W, Pereira P, Tonegawa S (1993): Gamma/delta cells. *Annu Rev Immunol* 11:637.
- Robey E, Fowlkes BJ (1998): The $\alpha\beta$ versus $\gamma\delta$ T-cell lineage choice. *Curr Opin Immunol* 10:181–187.
- von Boehmer H, Fehling HJ (1997): Structure and function of the pre-TCR. *Annu Rev Immunol* 15:432–452.
- von Boehmer H, Aifantis I, Azogui O, Feinberg J, Saint-Ruf C, Zober C, Garcia C, Buer J (1998): Crucial function of the pre-T-cell receptor (TCR) in TCR β selection. TCR β allelic exclusion and $\alpha\beta$ versus $\gamma\delta$ lineage commitment. *Immunol Rev* 165:111–119.



PERGUNTAS DE REVISÃO

Para cada pergunta, escolha a MELHOR resposta ou conclusão.

1. Qual das seguintes sentenças envolvendo o desenvolvimento de célula T está correta?
 - A) Células T progenitoras que entram no timo a partir da medula óssea já sofreram rearranjo em seus genes receptores de células T.
 - B) A interação com células tímicas não linfóides é fundamental.
 - C) A maturação no timo requer a presença do antígeno não-próprio.
 - D) As moléculas classe II do MHC não estão envolvidas na seleção positiva.
 - E) As células T maduras, completamente diferenciadas, são encontradas no córtex do timo.
2. O desenvolvimento da tolerância ao próprio no repertório de células T é importante para a prevenção da auto-imunidade. Qual destes resulta na tolerância de células T ao próprio?
 - A) exclusão alélica
 - B) hipermutação somática
 - C) proliferação dos tímócitos

- D) seleção positiva
E) seleção negativa
3. Qual das seguintes sentenças está correta?
A) As cadeias $\alpha\beta$ do TCR transmitem sinal em células T.
B) Uma célula com ausência de sua molécula CD4 seria incapaz de reconhecer antígenos.
C) As células T com rearranjo completo de cadeias $\alpha\beta$ não são encontradas no timo.
D) Células T expressando o receptor $\gamma\delta$ são encontradas somente no timo.
E) Células T CD4⁺CD8⁺ imaturas formam a maioria das células T no timo.
4. Qual das sentenças é *incorreta* considerando-se a natureza de células T maduras que utilizam $\alpha\beta$ como seu receptor antígeno-específico?
A) Elas co-expressam CD3 na superfície da célula.
B) Elas podem ser ou CD4⁺ ou CD8⁺.
C) Elas interagem com os peptídeos derivados de antígenos não-próprios.
D) Elas podem também rearranjar seus genes que codificam o TCR para expressar $\gamma\delta$ como seu receptor.
E) Elas circulam através do sangue e da linfa e migram para órgãos linfóides secundários.
5. O CD4
A) liga-se diretamente ao antígeno peptídico.
B) liga-se à porção invariante das moléculas classe I do MHC.
C) liga-se à porção invariante das moléculas classe II do MHC.
D) Liga-se ao CD8 na superfície da célula T.
E) Liga-se ao local de ligação ao peptídeo da molécula classe II do MHC.
6. Qual das sentenças é *incorreta* considerando-se o TCR e os genes de Ig?
A) Em ambos os precursores de células B e T existem múltiplos genes das regiões V, D, J e C em uma configuração não rearranjada.
B) O rearranjo de ambos os genes TCR e Ig envolve enzimas recombinases específicas que se ligam a regiões específicas do genoma.
C) Ambos, Ig e TCR, são capazes de mudar a utilização da região C.
D) Ambos, Ig e TCR, exibem exclusão alélica.
E) Ambos, Ig e TCR, utilizam a associação combinatorial dos genes V, D e J e a imprecisão juncional para a geração da diversidade.
7. Qual das sentenças é *incorreta* considerando-se os receptores antígeno-específicos em ambas as células B e T?
A) Eles são moléculas transmembrana clonalmente distribuídas.
B) Eles têm domínios citoplasmáticos extensivos que interagem com moléculas intracelulares.
C) Eles consistem em polipeptídeos com regiões variáveis e constantes.
D) Eles estão associados a moléculas de transdução de sinal na superfície celular.
E) Eles podem interagir com peptídeos derivados de antígenos não-próprios.

Respostas das Perguntas de Revisão

1. **B** A interação de timócitos com células do estroma tímico — células epiteliais do córtex e células dendríticas interdigitantes na junção córtico-medular — é fundamental no desenvolvimento da célula T.

2. **E** A seleção negativa elimina células T em desenvolvimento com reatividade potencial para moléculas próprias.

3. **E** As células T CD4⁺CD8⁺ formam a maioria das células no timo.

4. **D** Os genes de células T que utilizam $\alpha\beta$ como receptor não podem sofrer novo rearranjo para a utilização de $\gamma\delta$ como receptor; os segmentos gênicos δ para o TCR são intercalados com o *locus* α e são deletados quando o *locus* α sofre rearranjo.

5. **C** A CD4 expressa em células T liga-se a uma região invariante ou não polimórfica de todas as moléculas classe II do MHC.

6. **C** A capacidade de modificar a região constante da cadeia pesada enquanto retém a mesma especificidade antigênica é uma propriedade única das Ig. As outras características são comuns a ambos, o TCR e a Ig.

7. **B** Tanto o TCR quanto a Ig apresentam domínios citoplasmáticos curtos. As moléculas de transdução de sinal associadas às cadeias de ligação ao antígeno interagem com moléculas intracelulares.

- D) seleção positiva
E) seleção negativa
3. Qual das seguintes sentenças está correta?
A) As cadeias $\alpha\beta$ do TCR transmitem sinal em células T.
B) Uma célula com ausência de sua molécula CD4 seria incapaz de reconhecer antígenos.
C) As células T com rearranjo completo de cadeias $\alpha\beta$ não são encontradas no timo.
D) Células T expressando o receptor $\gamma\delta$ são encontradas somente no timo.
E) Células T CD4⁺CD8⁺ imaturas formam a maioria das células T no timo.
4. Qual das sentenças é *incorreta* considerando-se a natureza de células T maduras que utilizam $\alpha\beta$ como seu receptor antígeno-específico?
A) Elas co-expressam CD3 na superfície da célula.
B) Elas podem ser ou CD4⁺ ou CD8⁺.
C) Elas interagem com os peptídeos derivados de antígenos não-próprios.
D) Elas podem também rearranjar seus genes que codificam o TCR para expressar $\gamma\delta$ como seu receptor.
E) Elas circulam através do sangue e da linfa e migram para órgãos linfóides secundários.
5. O CD4
A) liga-se diretamente ao antígeno peptídico.
B) liga-se à porção invariante das moléculas classe I do MHC.
C) liga-se à porção invariante das moléculas classe II do MHC.
- D) Liga-se ao CD8 na superfície da célula T.
E) Liga-se ao local de ligação ao peptídeo da molécula classe II do MHC.
6. Qual das sentenças é *incorreta* considerando-se o TCR e os genes de Ig?
A) Em ambos os precursores de células B e T existem múltiplos genes das regiões V, D, J e C em uma configuração não rearranjada.
B) O rearranjo de ambos os genes TCR e Ig envolve enzimas recombinases específicas que se ligam a regiões específicas do genoma.
C) Ambos, Ig e TCR, são capazes de mudar a utilização da região C.
D) Ambos, Ig e TCR, exibem exclusão alélica.
E) Ambos, Ig e TCR, utilizam a associação combinatorial dos genes V, D e J e a imprecisão juncional para a geração da diversidade.
7. Qual das sentenças é *incorreta* considerando-se os receptores antígeno-específicos em ambas as células B e T?
A) Eles são moléculas transmembrana clonalmente distribuídas.
B) Eles têm domínios citoplasmáticos extensivos que interagem com moléculas intracelulares.
C) Eles consistem em polipeptídeos com regiões variáveis e constantes.
D) Eles estão associados a moléculas de transdução de sinal na superfície celular.
E) Eles podem interagir com peptídeos derivados de antígenos não-próprios.

Respostas das Perguntas de Revisão

1. **B** A interação de timócitos com células do estroma tímico — células epiteliais do córtex e células dendríticas interdigitantes na junção córtico-medular — é fundamental no desenvolvimento da célula T.

2. **E** A seleção negativa elimina células T em desenvolvimento com reatividade potencial para moléculas próprias.

3. **E** As células T CD4⁺CD8⁺ formam a maioria das células no timo.

4. **D** Os genes de células T que utilizam $\alpha\beta$ como receptor não podem sofrer novo rearranjo para a utilização de $\gamma\delta$ como receptor; os segmentos gênicos δ para o TCR são intercalados com o *locus* α e são deletados quando o *locus* α sofre rearranjo.

5. **C** A CD4 expressa em células T liga-se a uma região invariante ou não polimórfica de todas as moléculas classe II do MHC.

6. **C** A capacidade de modificar a região constante da cadeia pesada enquanto retém a mesma especificidade antigênica é uma propriedade única das Ig. As outras características são comuns a ambos, o TCR e a Ig.

7. **B** Tanto o TCR quanto a Ig apresentam domínios citoplasmáticos curtos. As moléculas de transdução de sinal associadas às cadeias de ligação ao antígeno interagem com moléculas intracelulares.