|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO**INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS**DEPARTAMENTO DE IMUNOLOGIA*LABORATÓRIO DE BIOLOGIA CELULAR E MOLECULAR* |  |

**ROTEIRO DE AULA**

Ontogenia LT e LB e Tolerância Central

(Prof. Dr. Gustavo P. Amarante-Mendes)

Objetivos de aprendizagem:

1. Entender o processo de desenvolvimento/maturação dos linfócitos T no timo
2. Compreender como este processo controla a relativa tolerância aos próprios (self) antígenos (Tolerância Central)

Tópicos em destaque:

* A maturação dos linfócitos T ocorre no *timo*. Durante este processo, os progenitores provenientes da *medula óssea* começam a rearranjar os genes do TcR. Inicialmente, os *timócitos* não expressam as moléculas CD4 e CD8 e são chamados *duplo-negativos* (DN). Posteriormente, estas células rearranjam produtivamente os genes para as cadeias  e  do TcR e passam a expressar concomitantemente CD4 e CD8, quando são conhecidos como *duplo-positivos* (DP).
* Nesta fase, os timócitos sofrem três processos de “educação tímica”. A interação de baixa afinidade entre um dado TcR e a combinação MHC-peptídeo resulta em um sinal positivo que permite ao timócito diferenciar-se em *simples-positivos* (SP), isto é, passam a expressar apenas CD4 ou CD8. Este processo é denominado Seleção Positiva e garante ao repertório de linfócitos T na periferia, o fenômeno de *restrição* ao próprio MHC.
* Caso a interação entre o TcR e o MHC-peptídeo seja de alta afinidade, um sinal negativo (pró-apoptótico) elimina estes clones potencialmente auto-reativos. Este processo é conhecido como Seleção Negativa e é responsável pelo fenômeno de *tolerância central*.
* Aqueles timócitos cujos TcR não conseguem interagir com a combinação MHC-peptídeo morrem por apoptose através de um processo denominado Ausência de Seleção.