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

**ROTEIRO DE AULA**

Ativação e diferenciação de LT

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

Objetivos de aprendizagem:

1. Entender o processo de ativação e diferenciação dos linfócitos T na periferia
2. Compreender que estes processos ocorrem nos órgãos linfóides secundários

Tópicos em destaque:

* Embora o reconhecimento do antígeno seja dado pelo TcR, a tradução deste evento em sinais bioquímicos intracelulares depende do complexo multimolecular denominado *CD3*, o qual encontra-se constantemente associado ao TcR.
* A agregação de receptores leva à formação de uma estrutura organizada (SMAC; complexo de adesão supramolecular). Quando ativados, os receptores migram e agregam-se em regiões da membrana celular ricas em glicolipídeos, colesterol e esfingolipídeos, constituídos domínios denominados **balsas lipídicas** (*lipid rafts*). \*remoção do colesterol da membrana inibe a sinalização do LT. A interface entre LT e APC nesta situação é altamente organizada e caracterizada a chamada **sinapse imunológica**.
* Proteínas TK e outras moléculas de sinalização são encontradas nas balsas, promovendo um ambiente apropriado para a transdução de sinais dos TcRs.
* A ativação dos linfócitos T requer interações moleculares dependentes não apenas do complexo receptor TcR-CD3, mas dos *co-receptores* CD4 ou CD8, de *moléculas de adesão* como LFA-1/ICAM-1 ou CD2/LFA-3, e moléculas *co-estimuladoras* como CD28/B7 ou CD40L/CD40.
* Enquanto o sinal proveniente da molécula CD28, expressa na superfície de linfócitos T “virgens”, ativa e expande estas células, a interação entre CTLA-4, expresso em linfócitos T ativados, e B7, inibe a ativação dos linfócitos T, podendo levar à apoptose.
* O reconhecimento antigênico de uma célula T “virgem” via TcR-CD3, na ausência de sinais co-estimuladores, levam o linfócito à *anergia*. Em comparação, um linfócito T de memória pode ser ativado na ausência de sinais co-estimuladores.
* Os linfócitos T que expressam CD8 são chamados TCTL e reconhecem antígenos associados às moléculas de MHC classe II. Os linfócitos T que expressam CD4 são chamados TH e reconhecem antígenos associados às moléculas de MHC classe II.