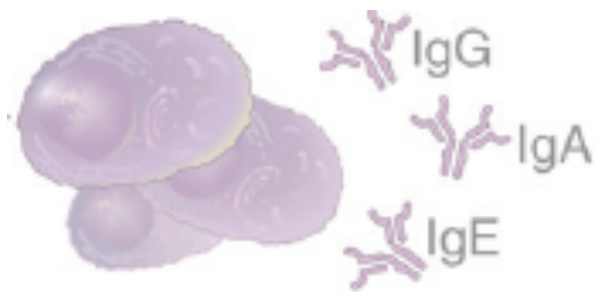


Curso de Farmacia
Disciplina 0420136 - Integrado MIP (Noturno)

Ativação e Diferenciação dos linfócitos T e B



Prof. Dr. Alessandra Pontillo

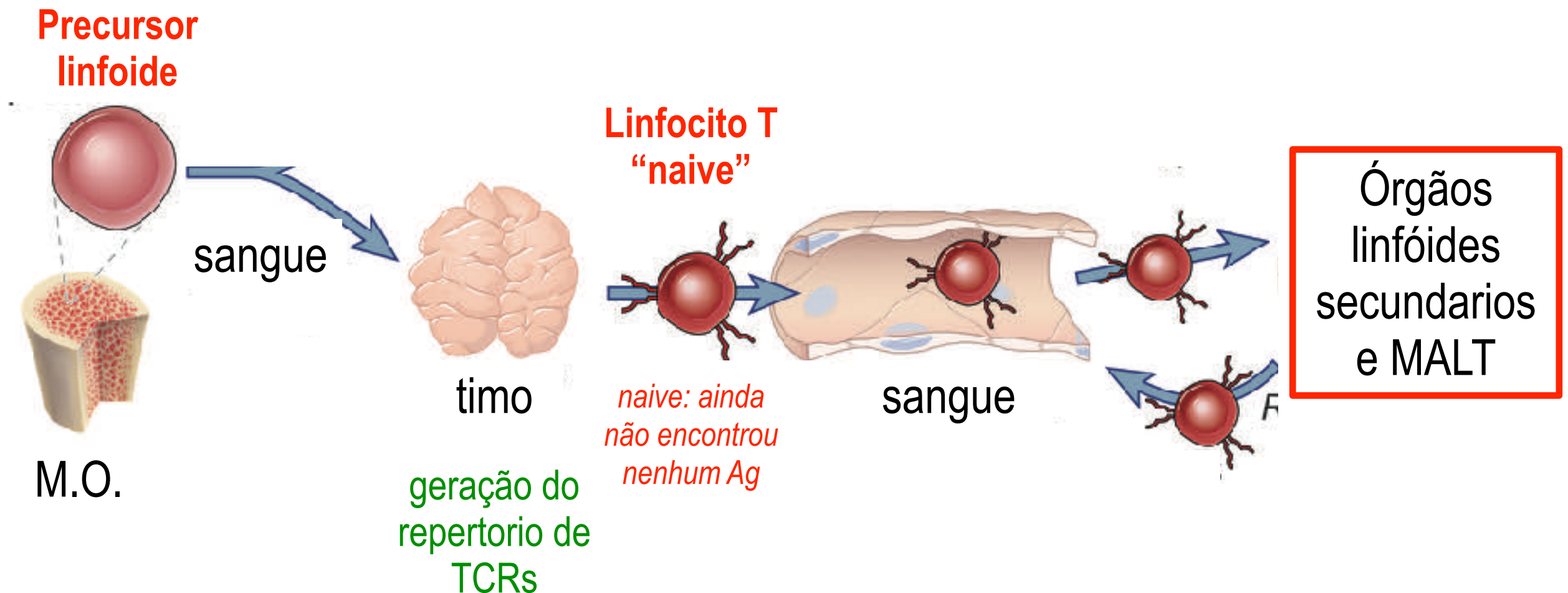
*Departamento de Imunologia
Instituto de Ciencias Biomédicas (ICB)
Universidade de São Paulo (USP)*



Linfócitos T CD4+ e CD8+ “naive”

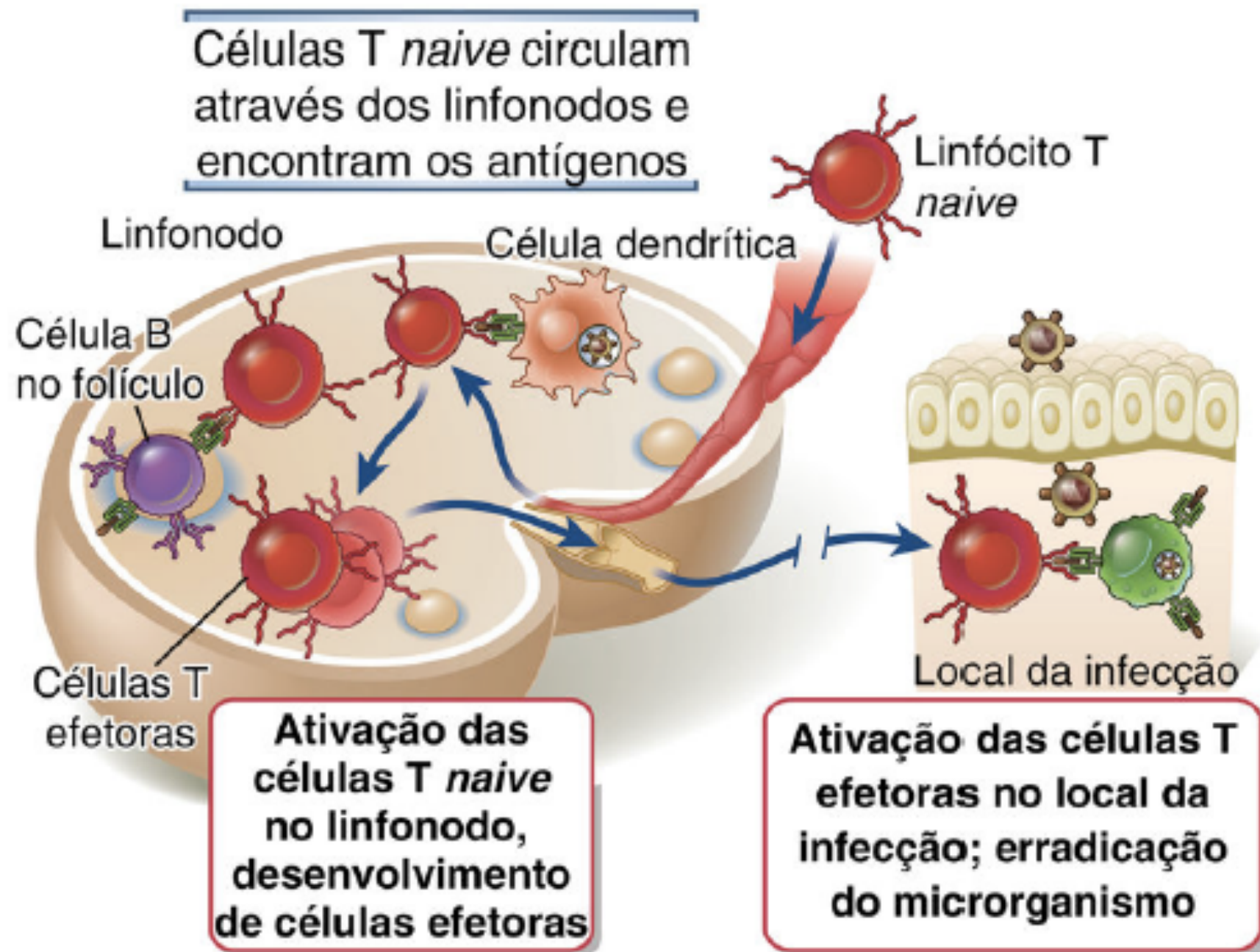
Linfócito T CD4+ (Th) - produtor de citocinas

Linfócito T CD8+ (Tc) - citotóxico

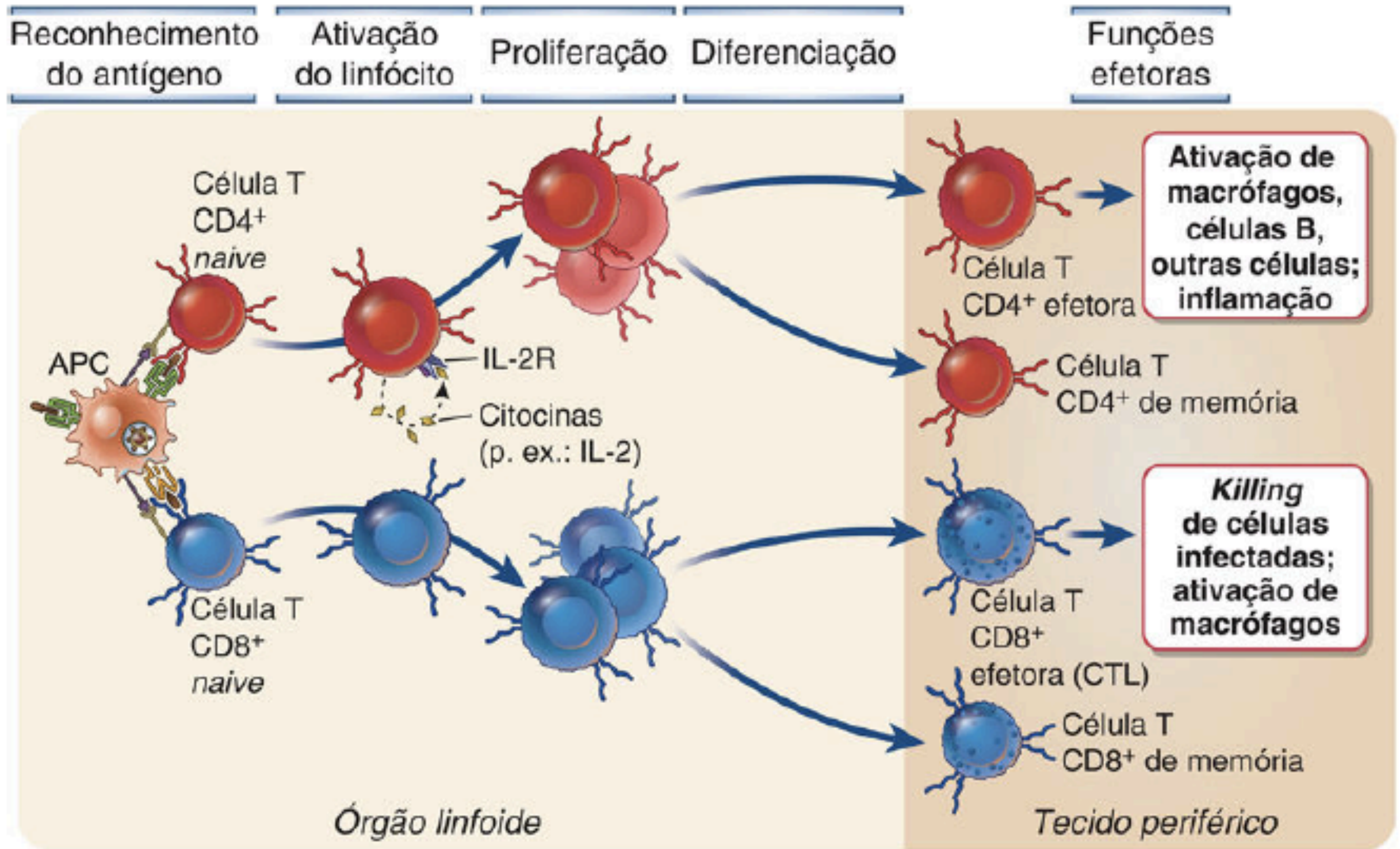


Ativação dos Linfócitos T “naive”

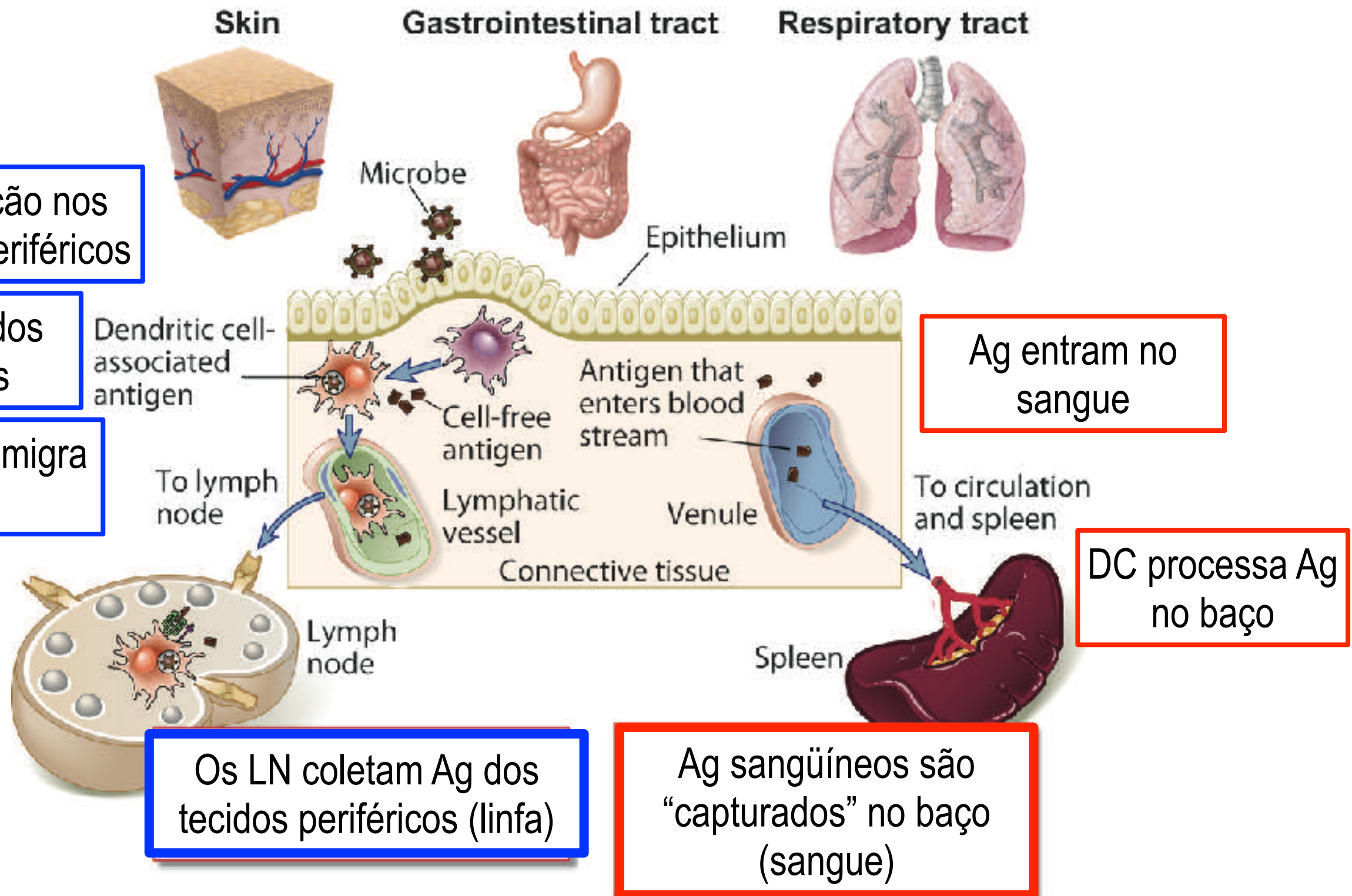
Os linfócitos T naive se movem no interior dos órgãos linfóides, interagindo transientemente com muitas células dendríticas e parando de se mover quando encontram o antígeno para o qual expressam receptores específicos.



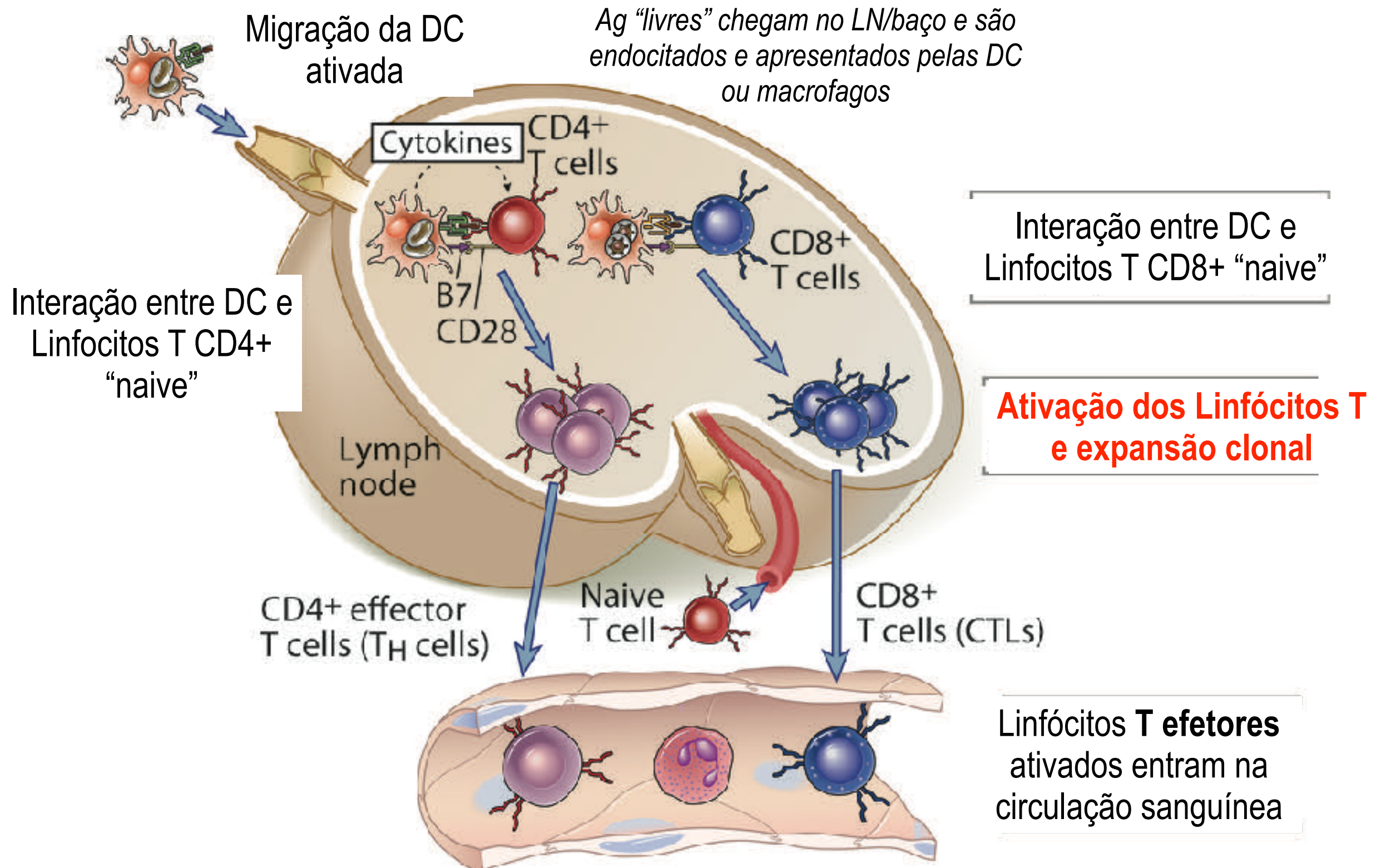
Ativação dos Linfócitos T “naive”



Como os T “naive” encontram o Ag?

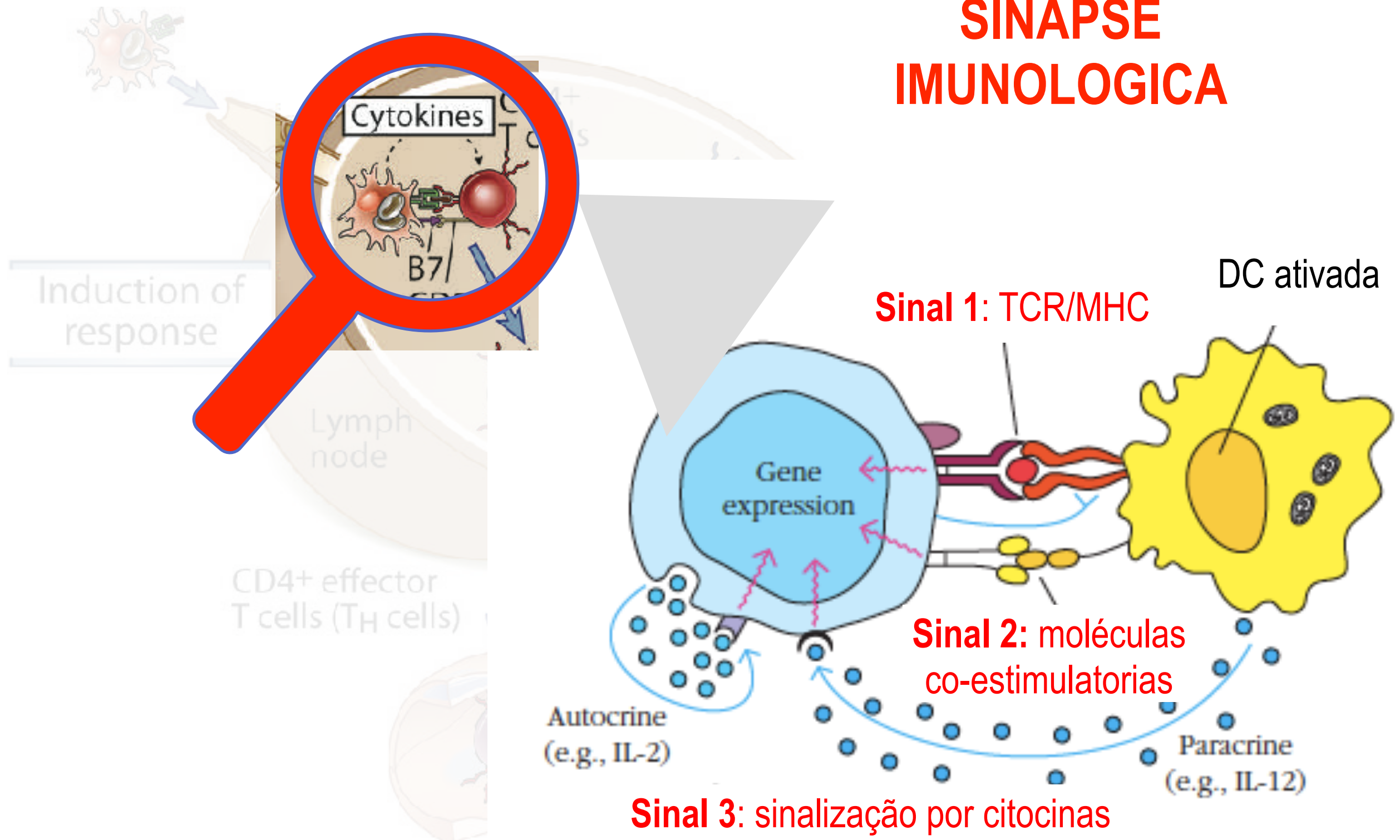


Ativação dos Linfócitos T “naive” (Th₀)

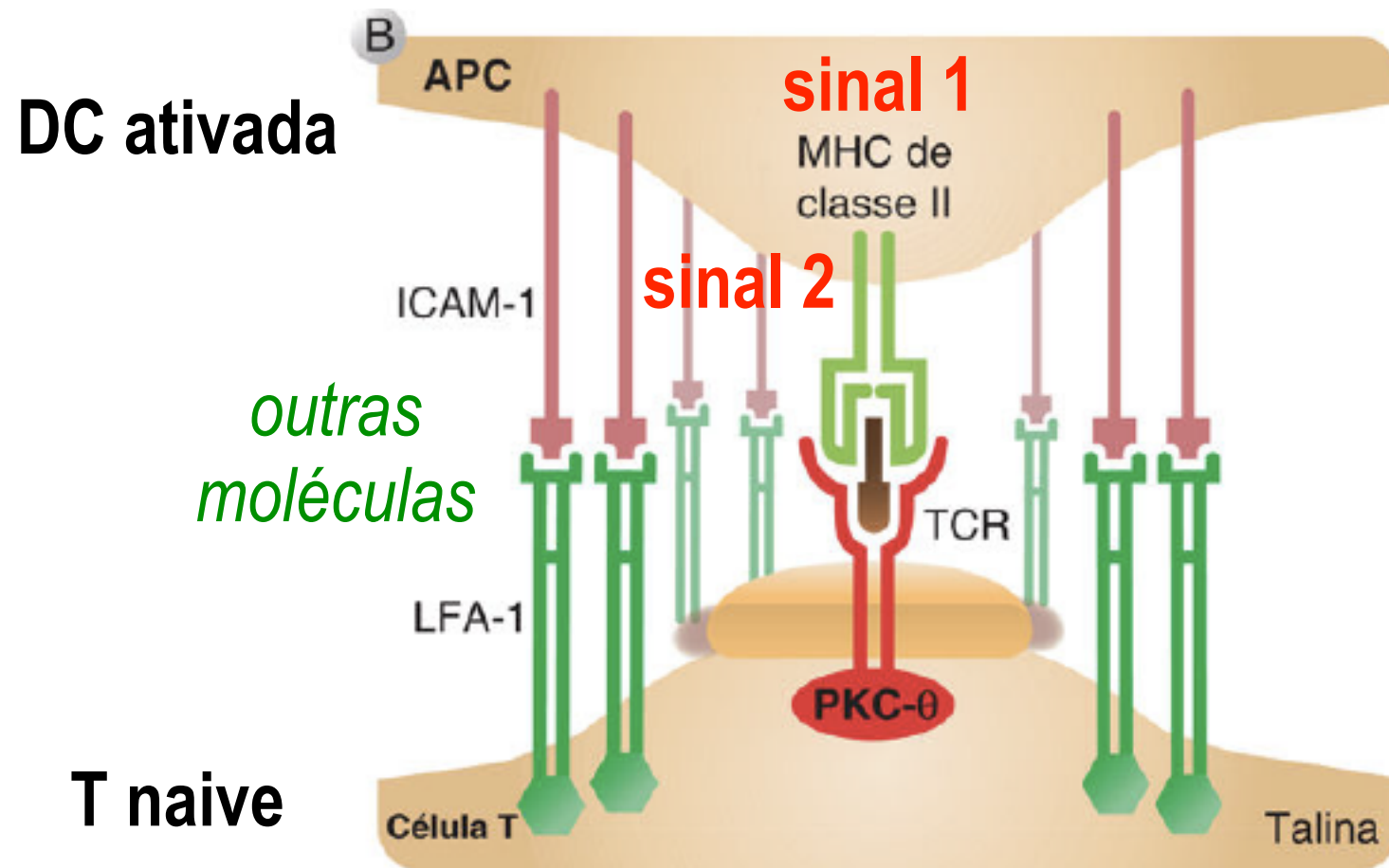


Ativação dos Linfócitos T “naive” (Th₀)

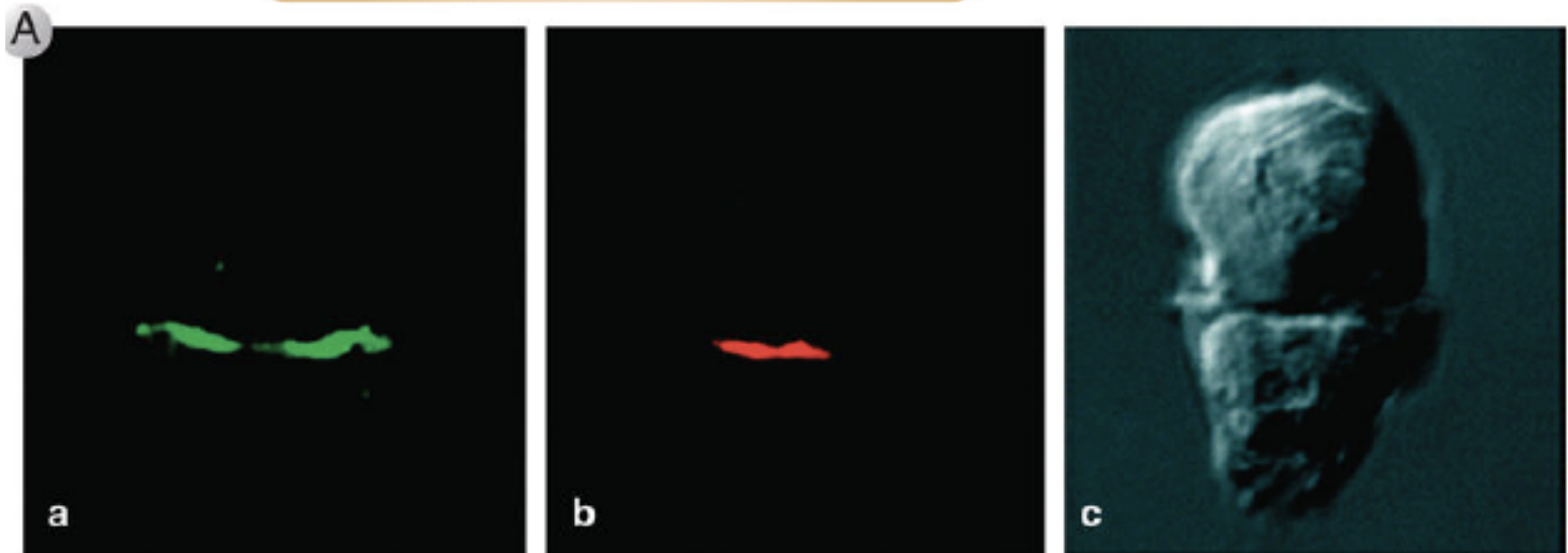
SINAPSE IMUNOLOGICA



Ativação dos Linfócitos T “naive” (Th₀)



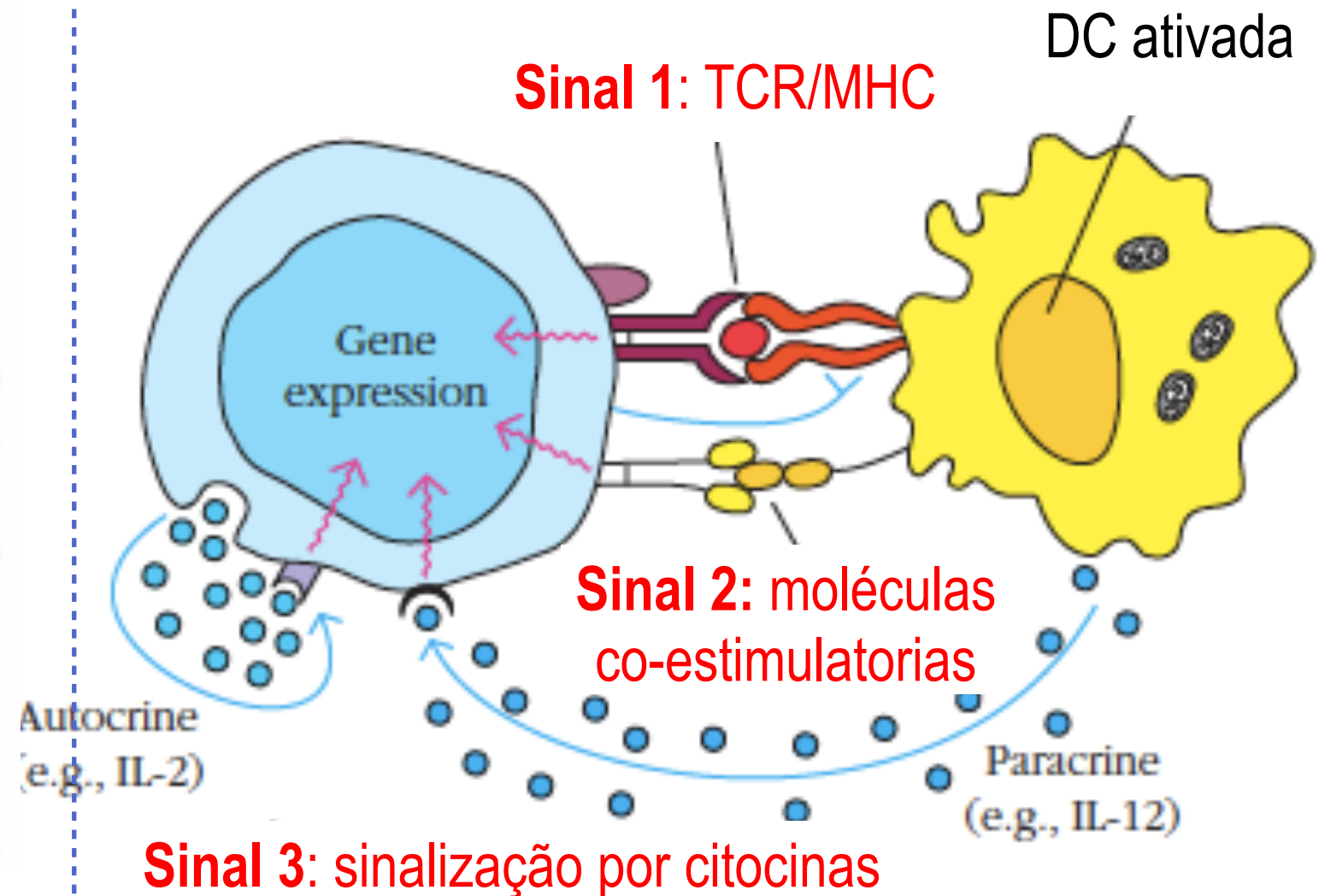
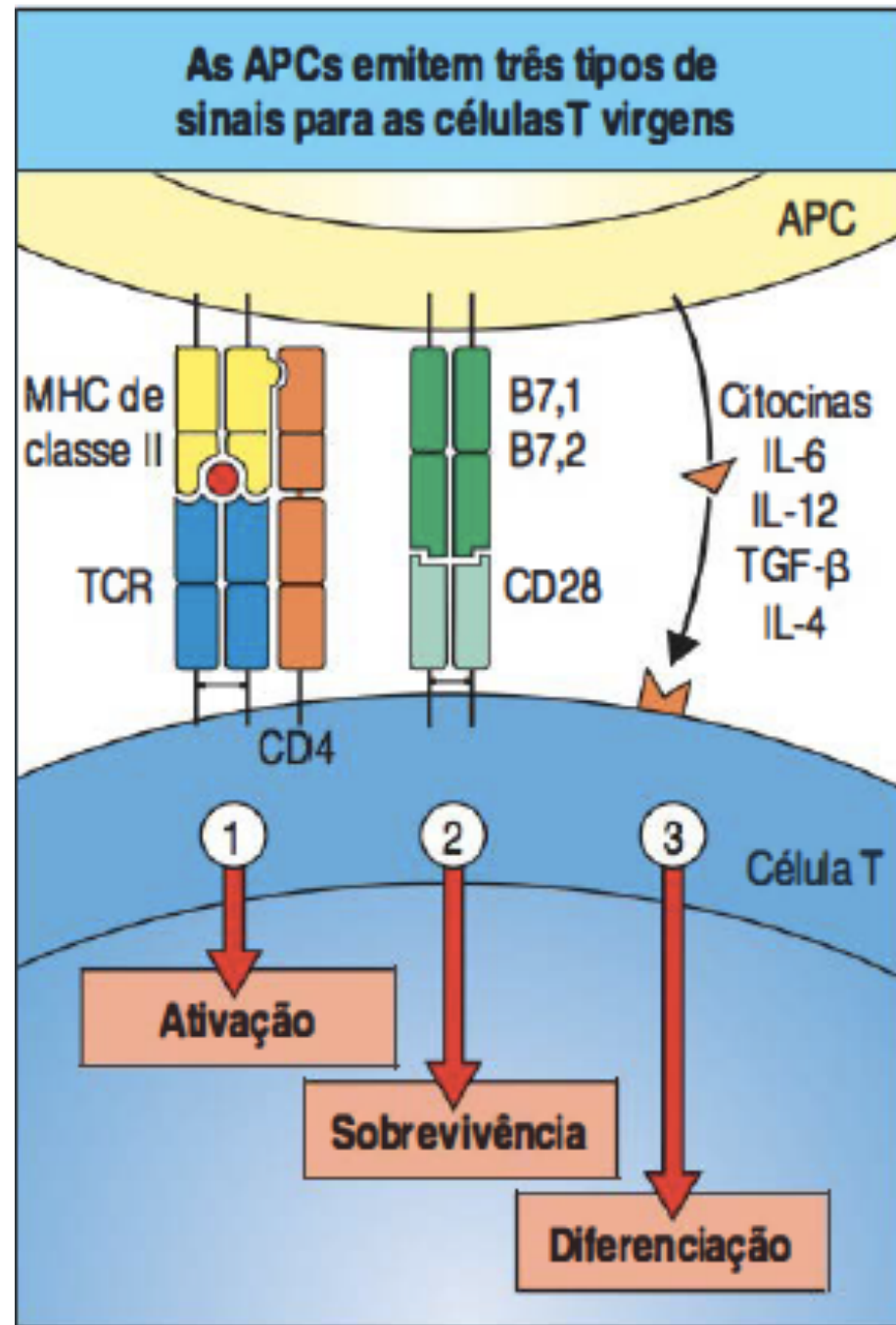
**SINAPSE
IMUNOLOGICA**



Ativação dos Linfócitos T “naive” (Th₀)

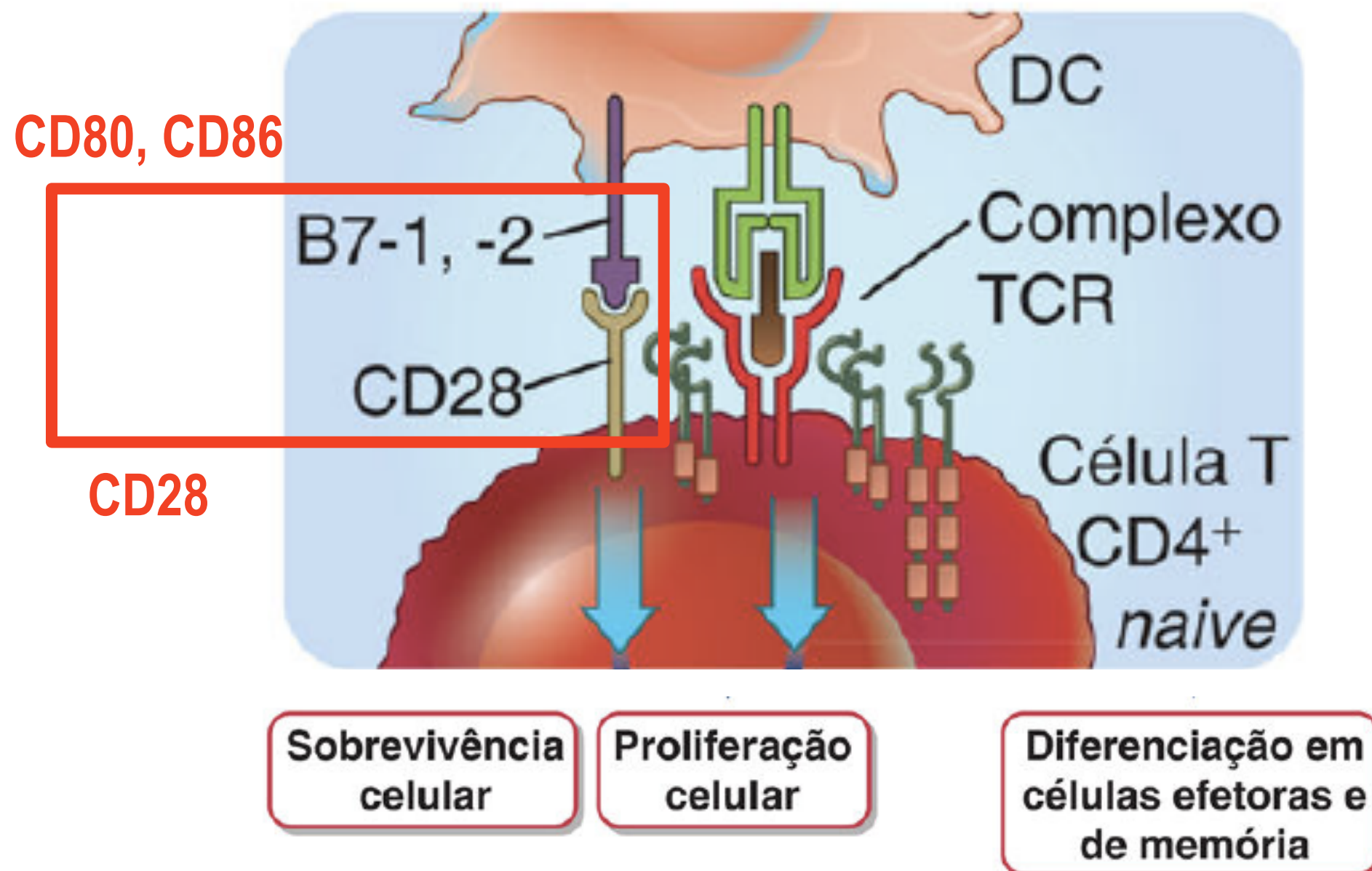
Ativação

SINAPSE IMUNOLOGICA



Moléculas co-estimulatórias

A via de coestimulação mais bem caracterizada envolve o CD28 (**linfócito T naive**) e as às moléculas coestimuladoras B7-1 (CD80) e B7-2 (CD86) (**célula dendrítica *ativada***)



Células apresentadoras de Ag

Lembrando da aula do 24/08

Captação
de antígeno

Apresentação
de antígeno

Resposta

Célula dendrítica

Coestimulador
(p. ex., B7)

CD28

citocinas

Célula
T *naive*

Células
T efetoras

Ativação da célula
T *naive*
expansão clonal
e diferenciação em
células T efetoras

Macrófago

Célula T
efetora

Microrganismo
morto

Ativação da célula
T efetora: ativação
de macrófagos
(imunidade
mediada por célula)

Célula B

Célula T
efetora

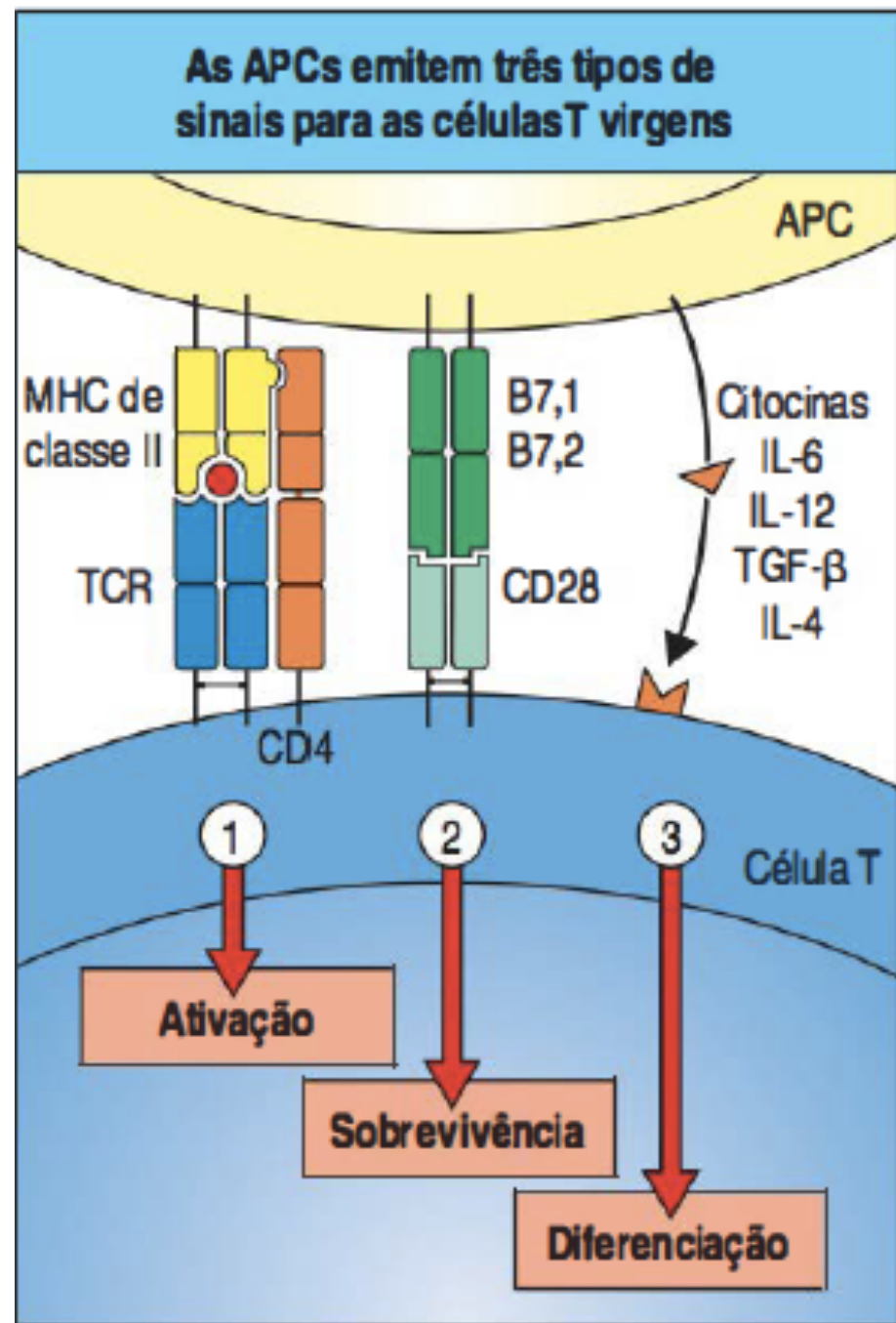
Anticorpo

Ativação da célula
T efetora:
ativação da célula B e
produção de anticorpo
(imunidade humoral)

*DC ativadas
por
PAMPs/DAMPs
e citocinas
inflamatórias
expressam
elevados níveis
de **MHC-II/Ag**
e **CD80/86**
e produzem
citocinas*

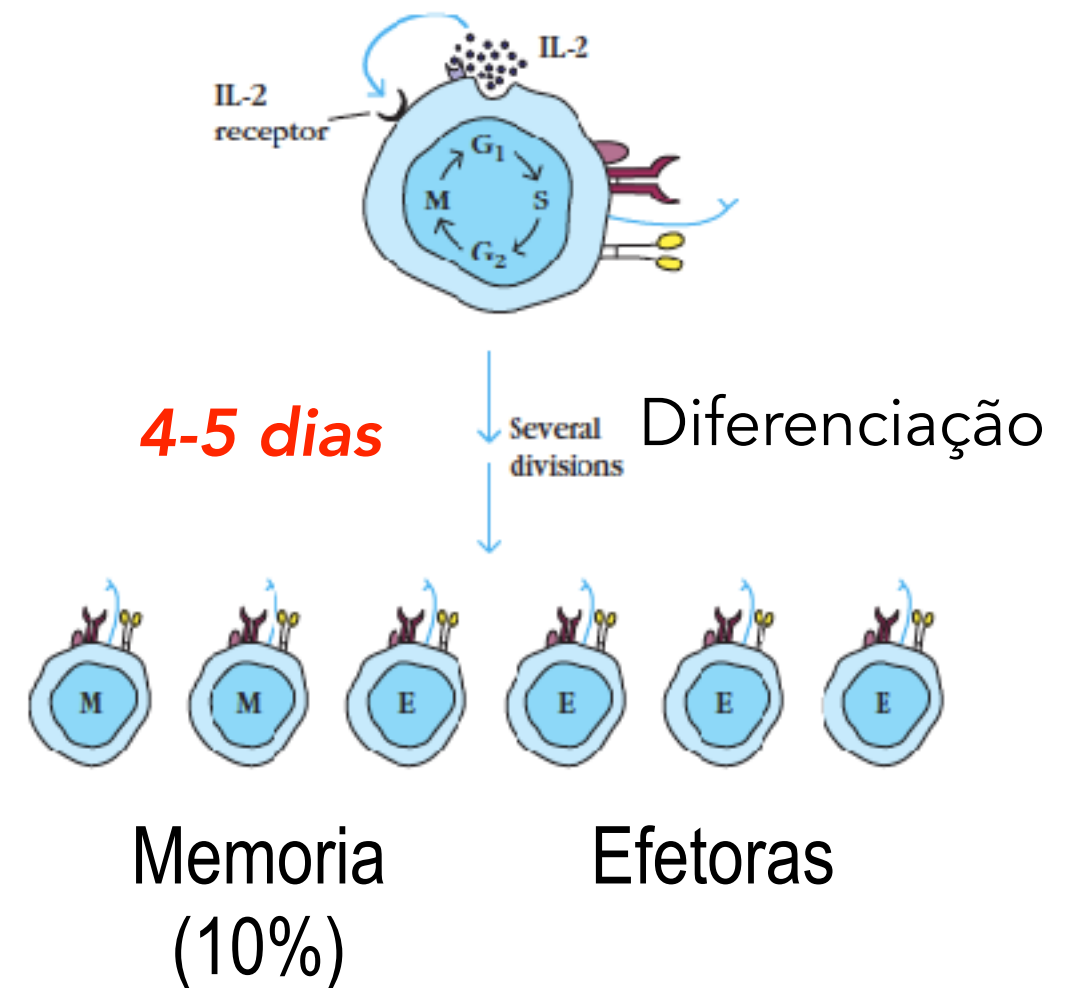
Ativação dos Linfócitos T “naive” (Th₀)

Ativação



Expansão clonal e Diferenciação

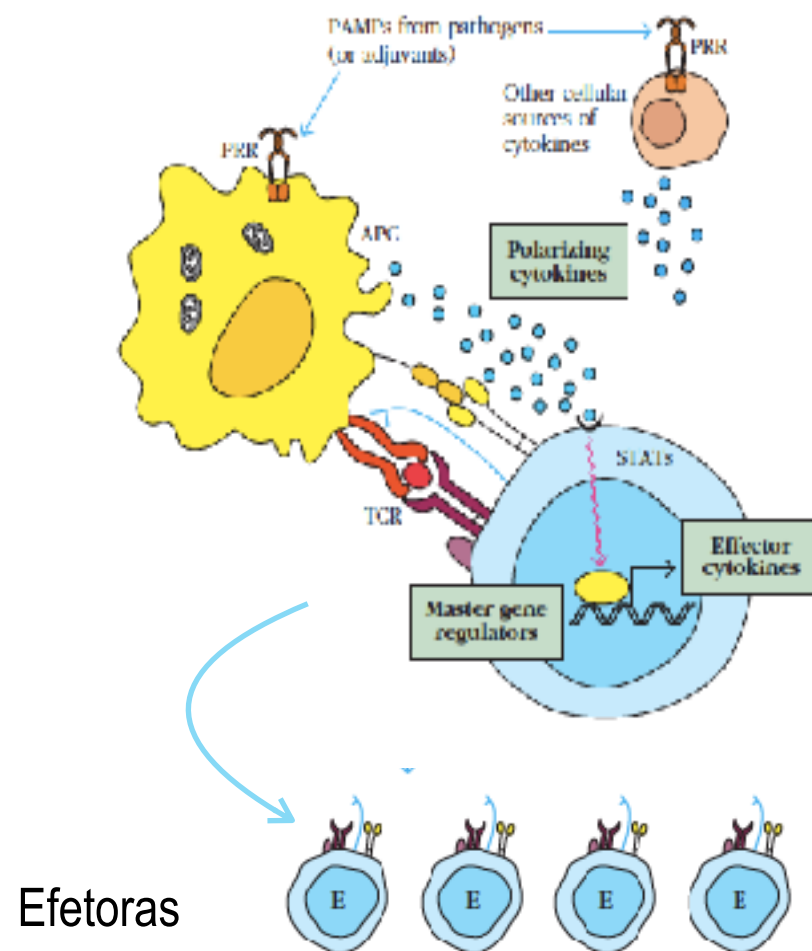
O Linfócito T naive (Th₀) recebe um sinal de sobrevida e proliferação (mitose)



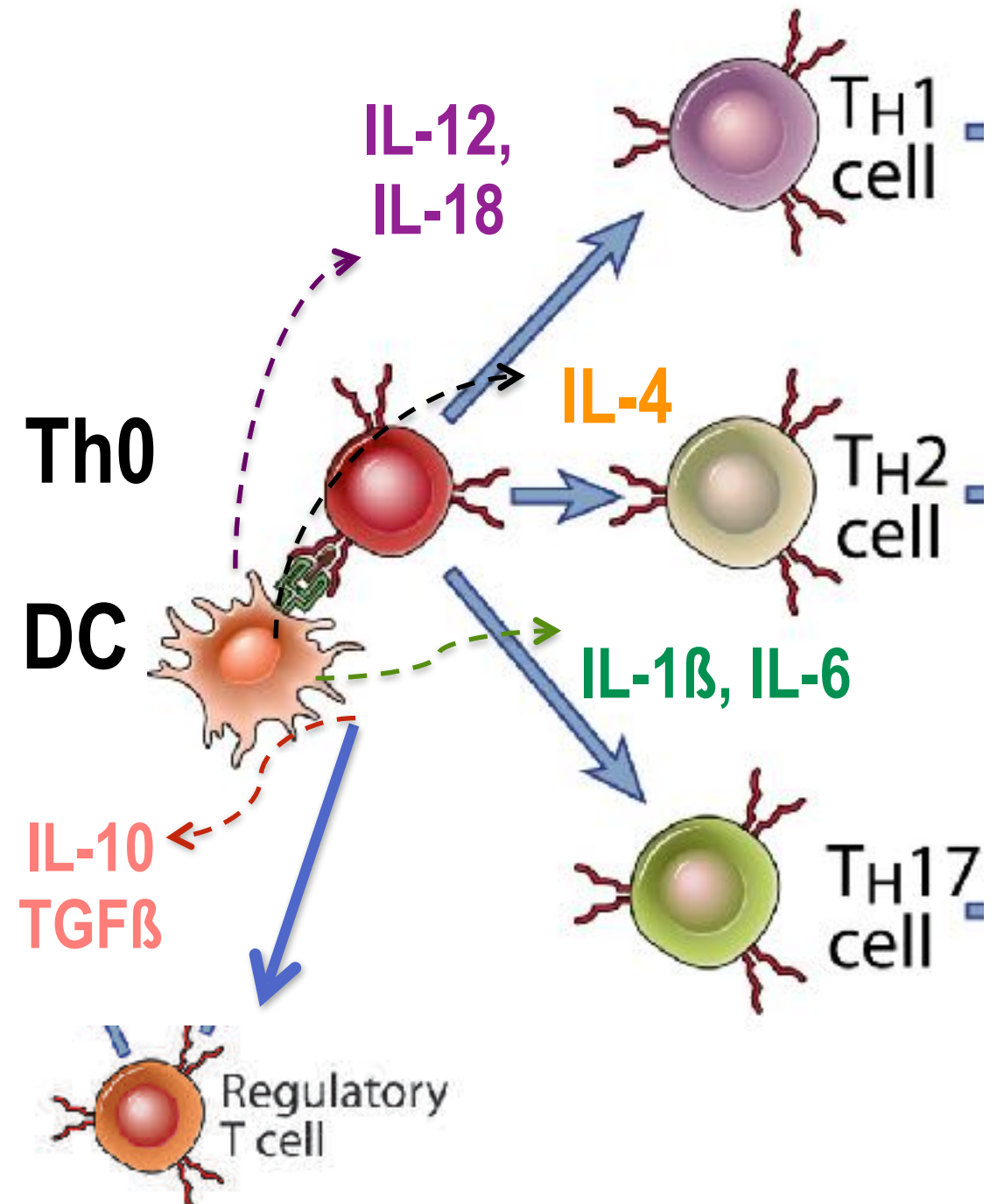
T CD4+ (Th) efetoras

Sinal 3 e diferenciação do Th0

A secreção de citocinas pela DC (e outras células) induz a diferenciação do Th0 em efetoras Th0 → Th1, Th2, etc



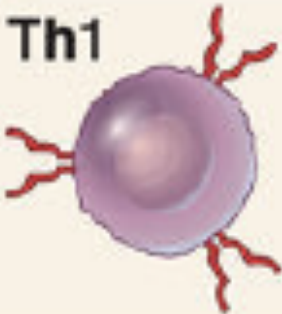
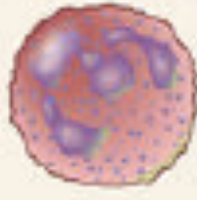
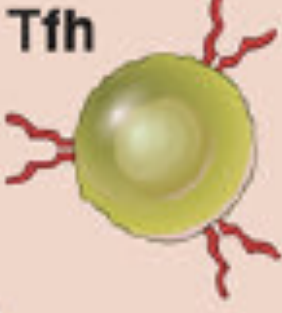
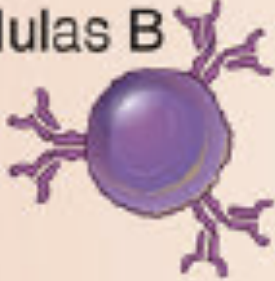
Polarização e sub-tipos de Th



T CD4+ (Th) efetoras

A diferenciação induz a produção de citocinas específicas

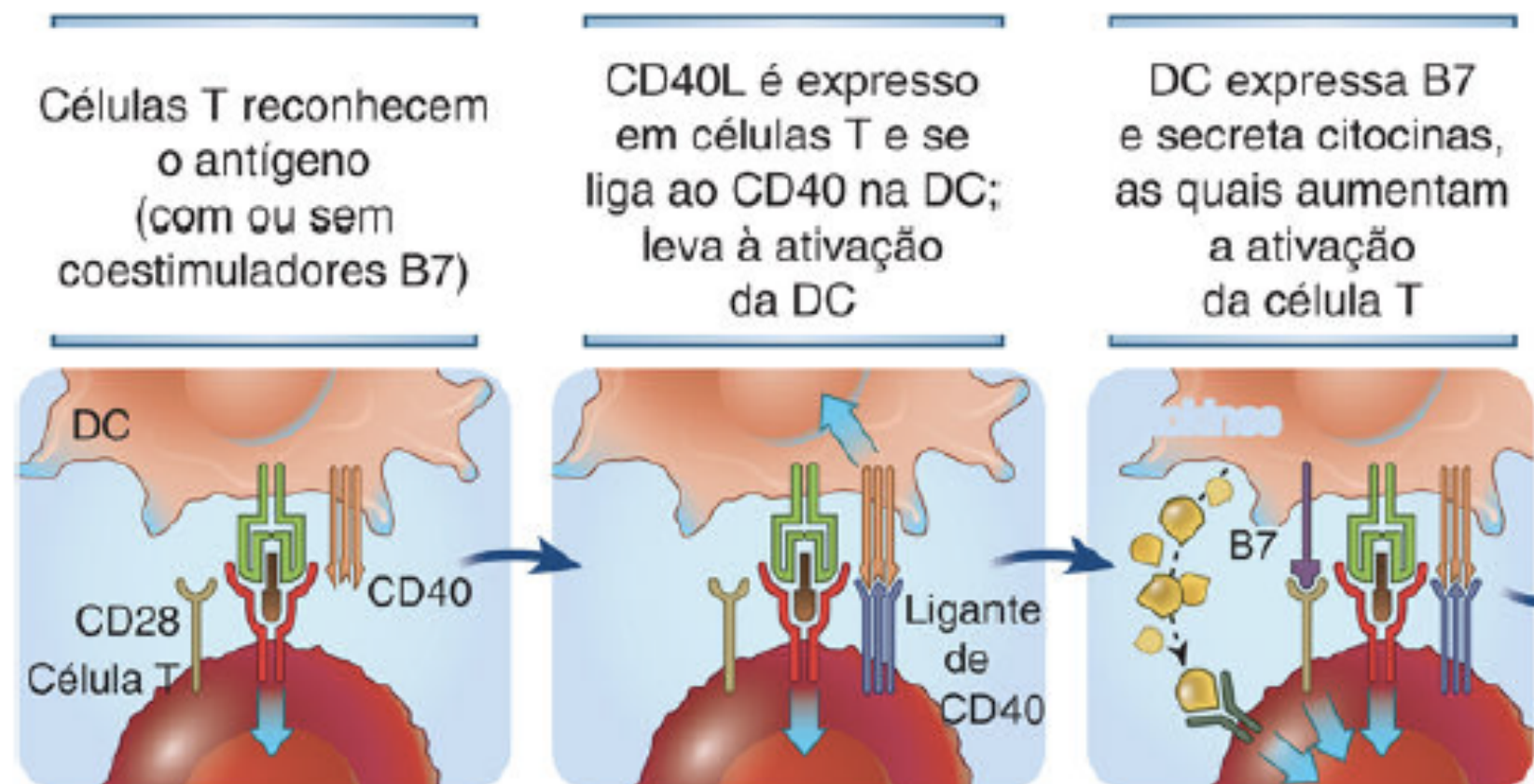


Células T efetoras	Citocinas definidoras	Principais células-alvo	Principais reações imunes
Th1 	IFN- γ	Macrófagos 	Ativação de macrófago
Th2 	IL-4 IL-5 IL-13	Eosinófilos 	Ativação de eosinófilos e mastócitos; ativação alternativa de macrófagos
Th17 	IL-17 IL-22	Neutrófilos 	Recrutamento e ativação de neutrófilos
Tfh 	IL-21 (e IFN- γ ou IL-4)	Células B 	Produção de anticorpos

Moléculas co-estimulatórias

Outras moléculas de co-estimulação são encontradas em **linfócito T ativados**

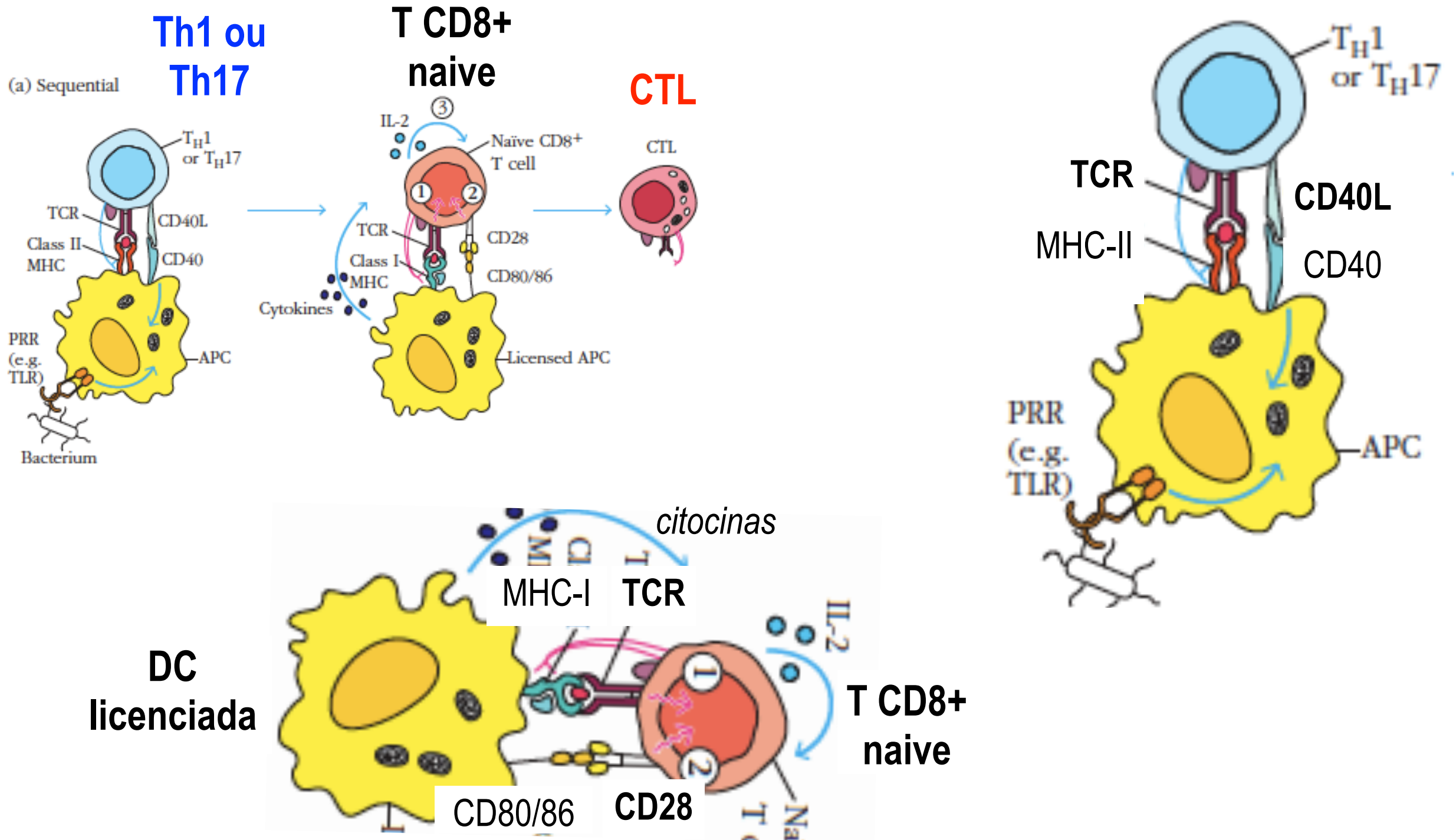
- CD40 ligante (**CD40L**) (auxilia ativação de células apresentadora de Ag, linfócito B)
- **ICOS** (linfócitos T CD4+ foliculares; auxilia a reação do centro germinativo)



T CD8+ (Tc) efetores (CTL)

A diferenciação do Tc em CTL requer o auxílio do Th

T CD4+ efetora

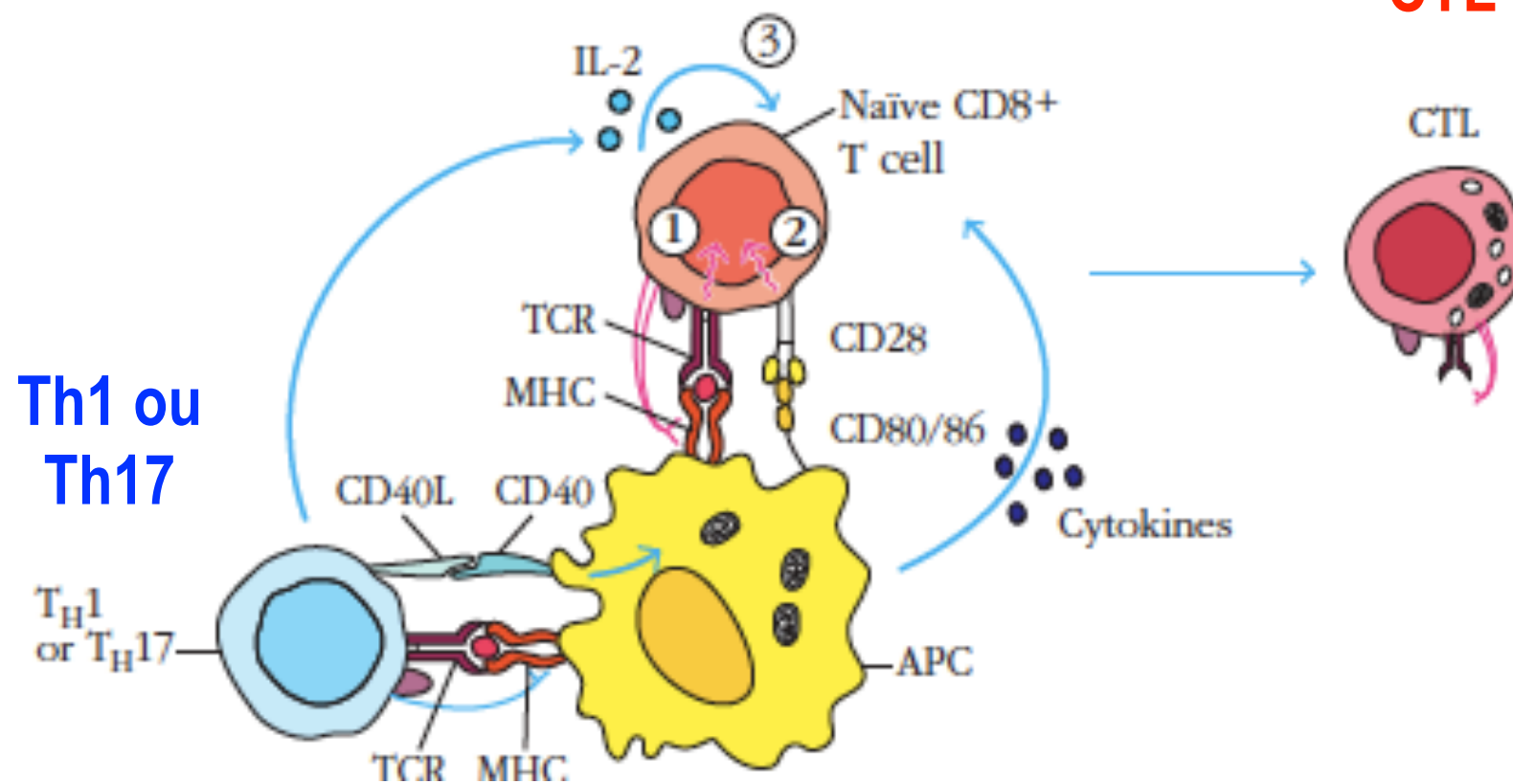


T CD8+ (Tc) efetores (CTL)

A diferenciação do Tc em CTL requer o auxílio do Th (modelo 2)

T CD8+
naïve

CTL



A diferenciação induz a produção de moléculas com ação citotóxica e citocinas

Moléculas efetoras citotóxicas	Outras
Perforina Granzimas Granulísina Ligante Fas	IFN- γ LT- α TNF- α

Ativação dos linfócitos T “naive”

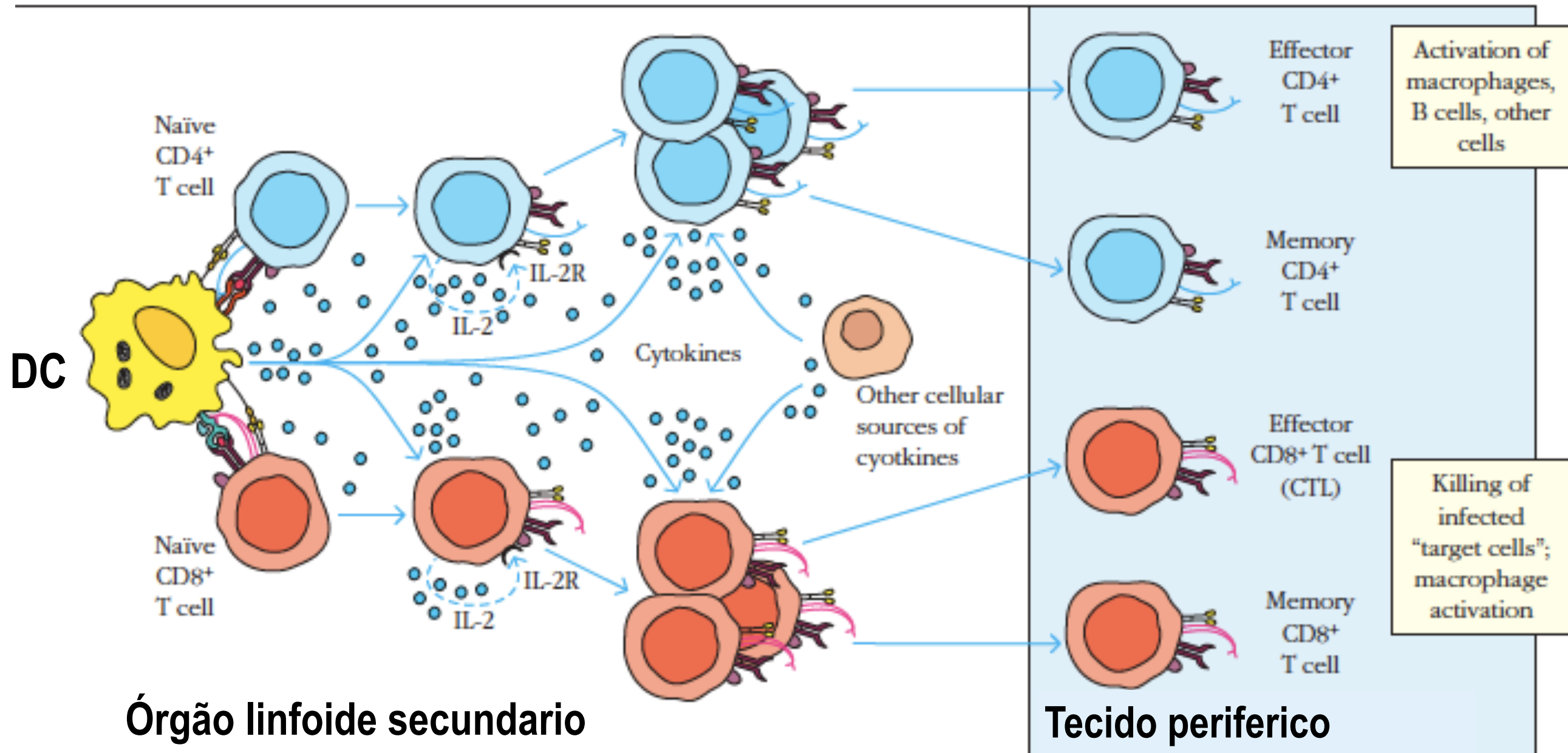
reconhecimento
MHC/Ag e **SINAPSE
IMUNOLOGICA**

ativação do
linfócito T

**expansão
clonal**

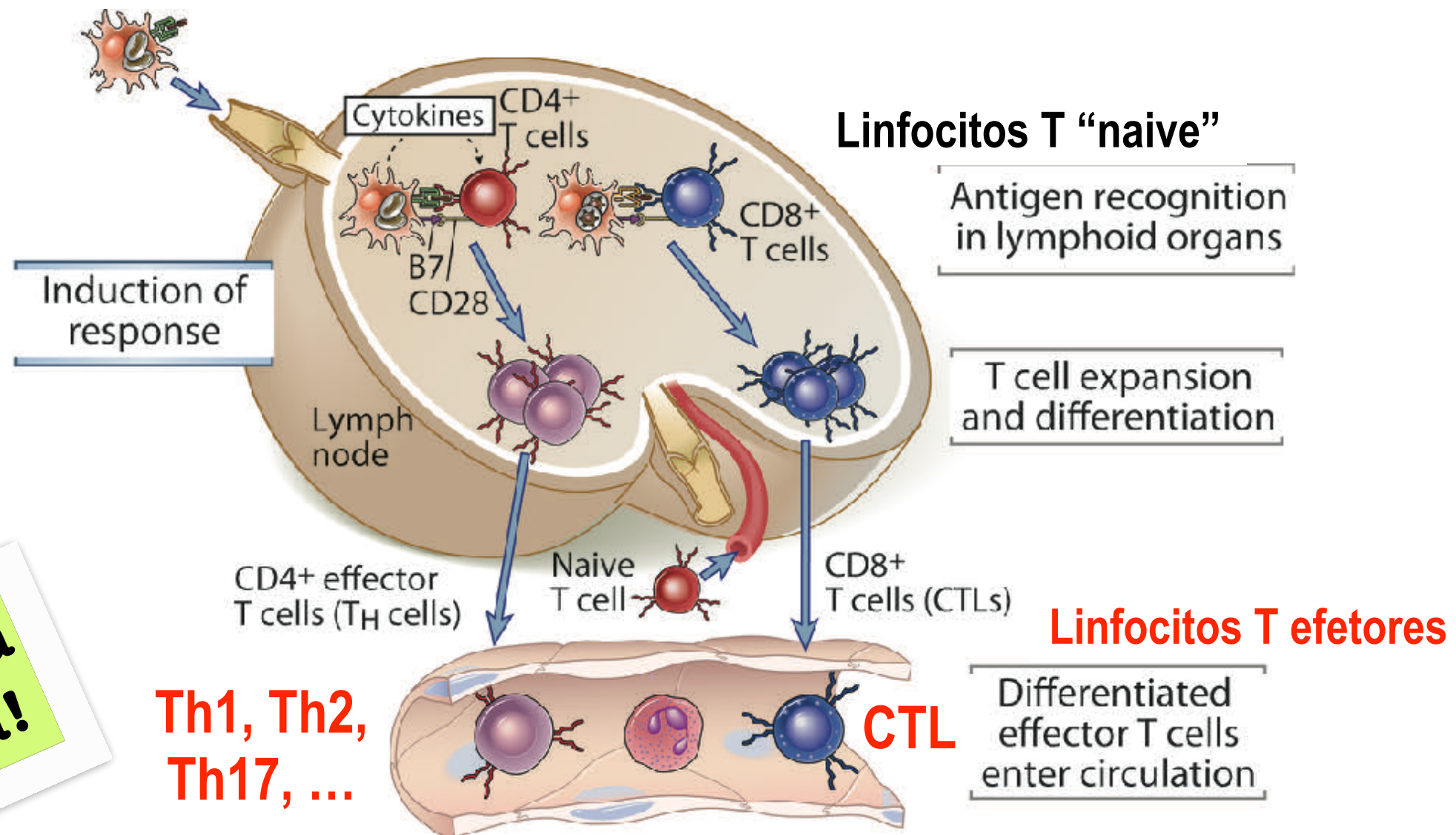
diferenciação em
células efetoras

Ação efetora



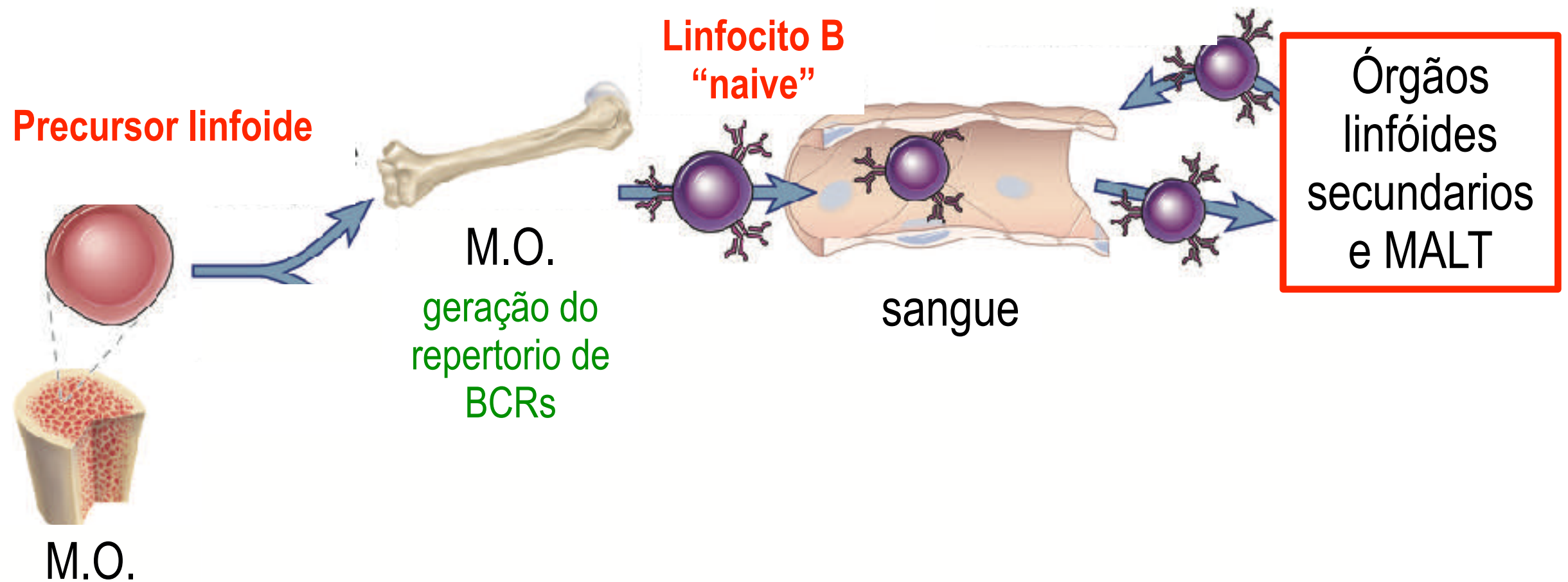
T efetores saem para periferia

Uma vez que os linfócitos T “naive” se diferenciam em **células efetoras e de memória**, um encontro posterior com seu Ag específico nos tecidos periféricos (também não linfóides) resulta em uma resposta mais rápida (sem a necessidade de co-estimulação)

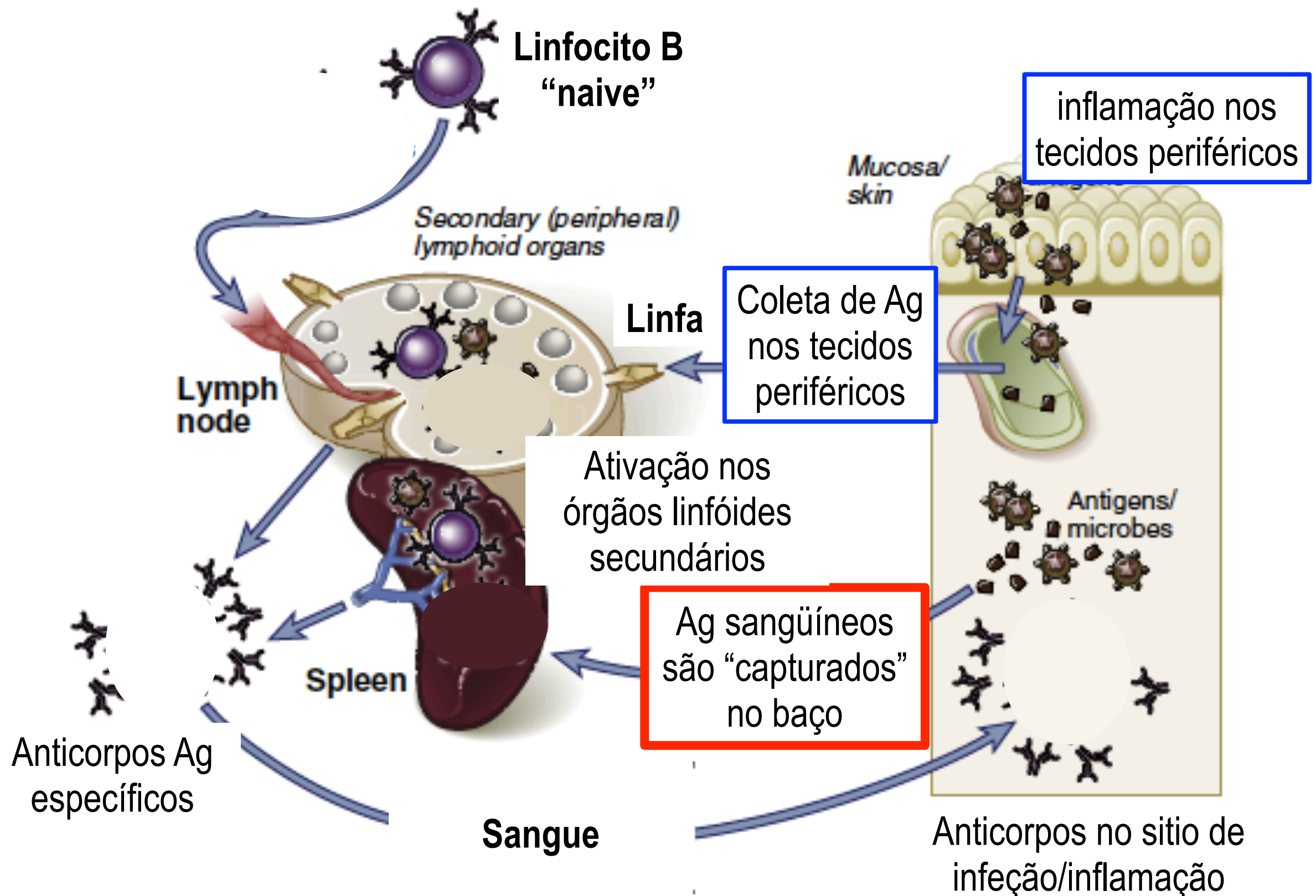


**Prox aula
amanha!**

Linfócitos B “naive”



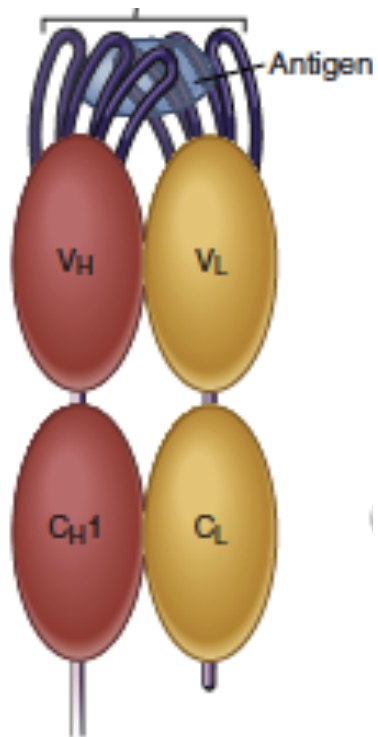
Ativação dos linfócitos B “naive”



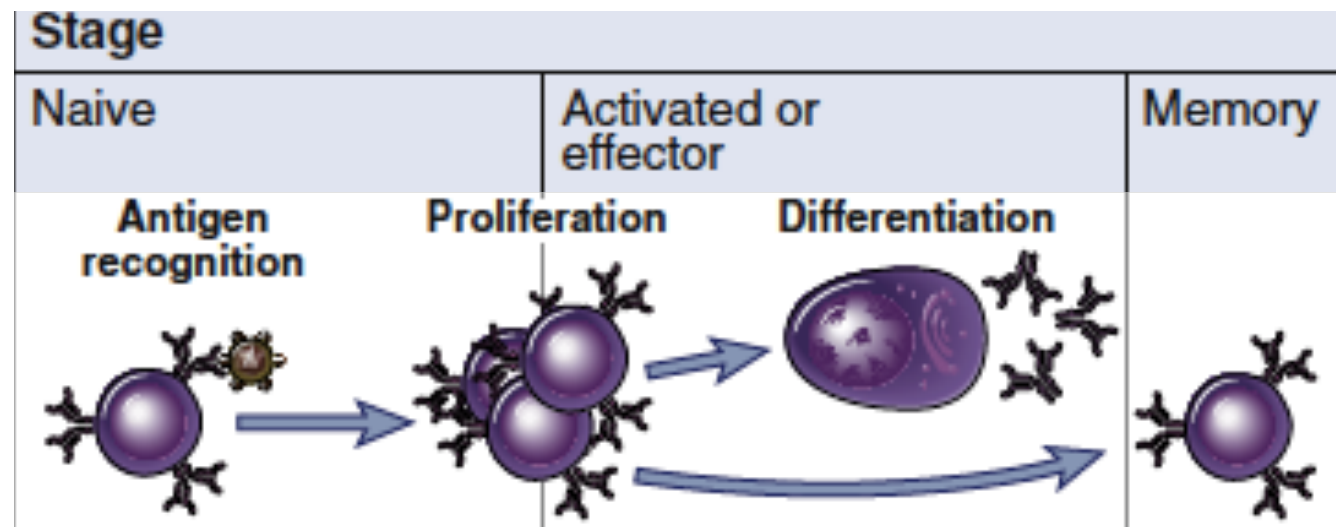
Ativação dos linfócitos B “naive”

A ativação de células B resulta em sua proliferação e diferenciação em **plasmócitos** secretores de anticorpo e células de **memória**

Reconhecimento do Ag



Ativação



Expansão clonal

Diferenciação

O Linfócito B naive Ag-específico se diferencia em **B efetor (plasmócito)** e B memória

Tipo de AC (classe)
Afinidade do AC

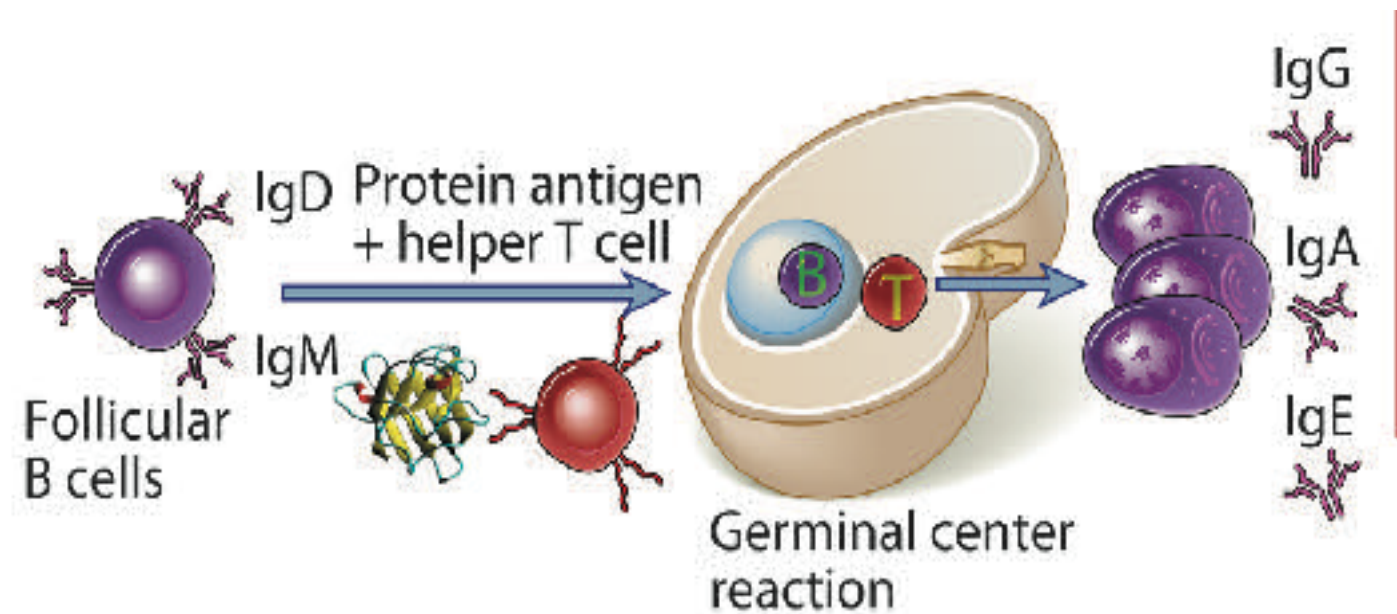
Vida do plasmócito

Células de memória

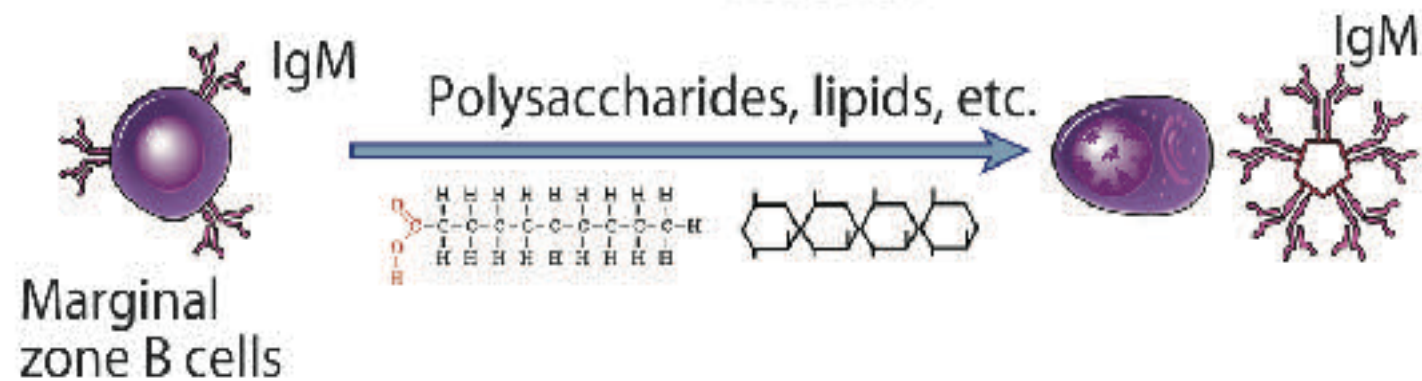
Ativação dos linfócitos B “naive”

Dependendo da natureza do antígeno e do envolvimento de células Th as respostas de anticorpo são T-dependentes ou T-independentes

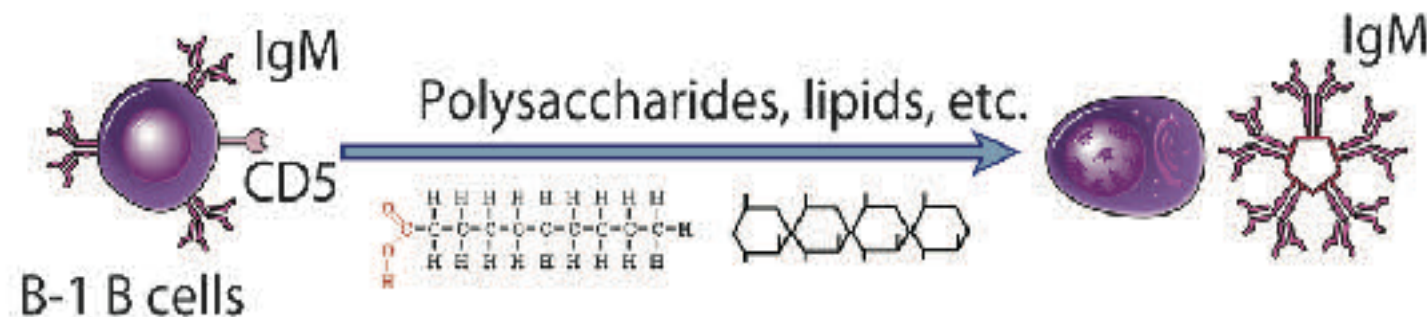
LN e Baço



LN e Baço

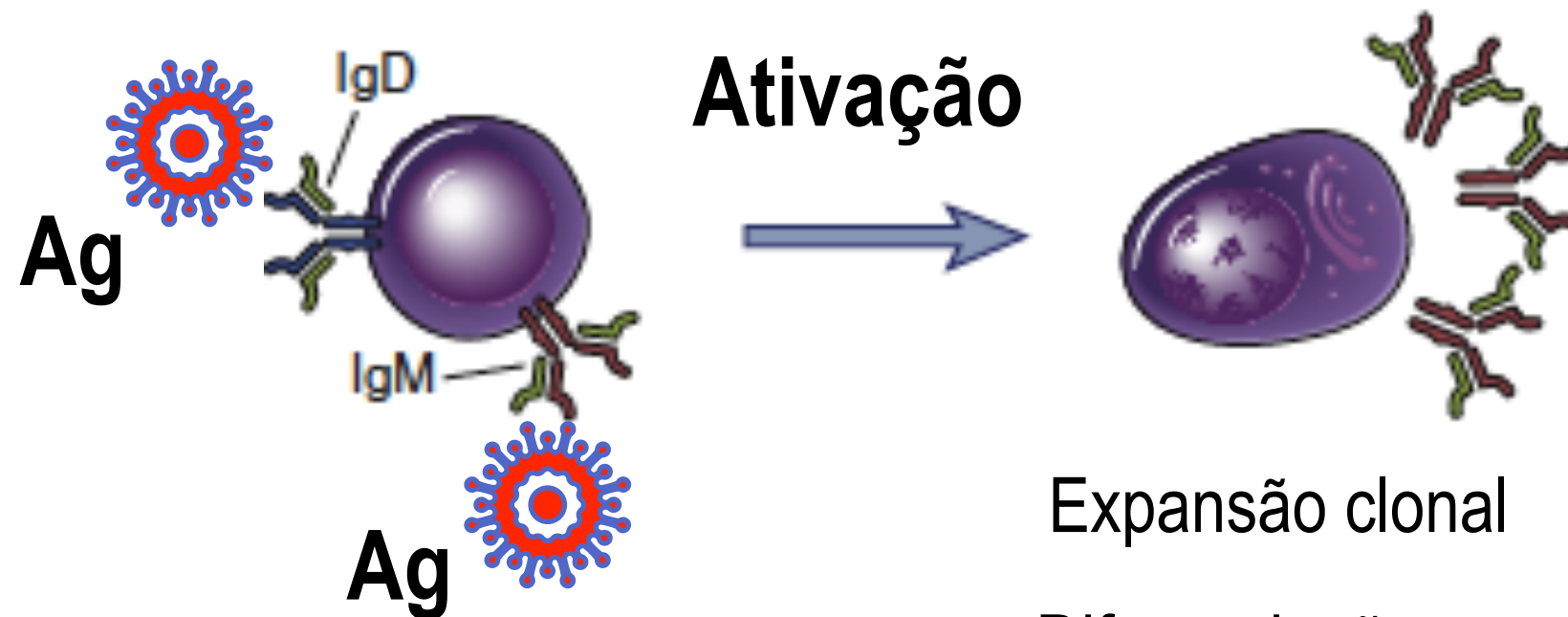


**Mucosas,
cavidade
peritoneal**



Ativação dos linfócitos B “naive”

Ativação do linfócito B T-independente (T.I.)



Expansão clonal

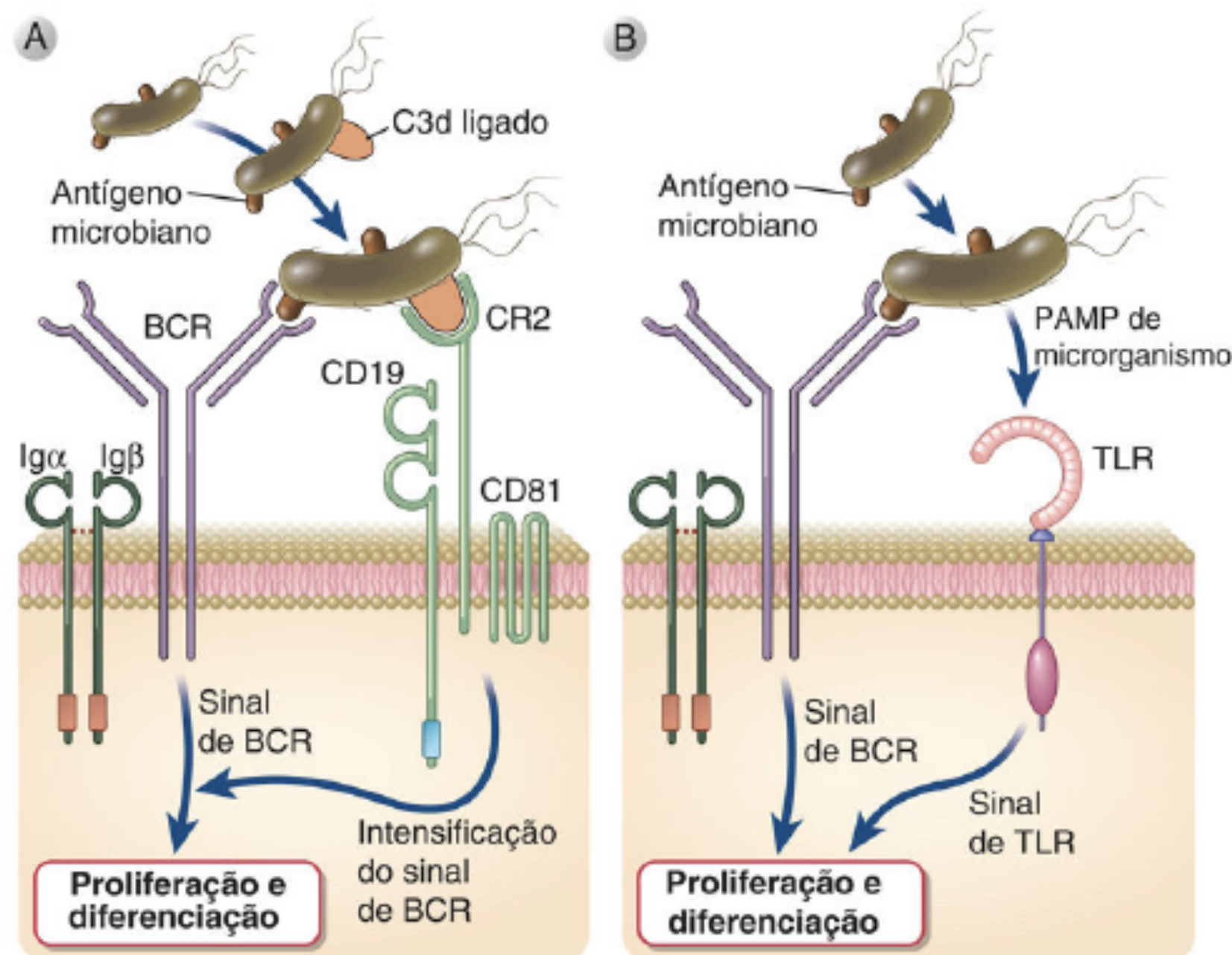
Diferenciação em plasmocitos de vida curta produtores de AC de tipo IgM

Células de memória de vida curta ou nula

Ativação dos linfócitos B “naive”

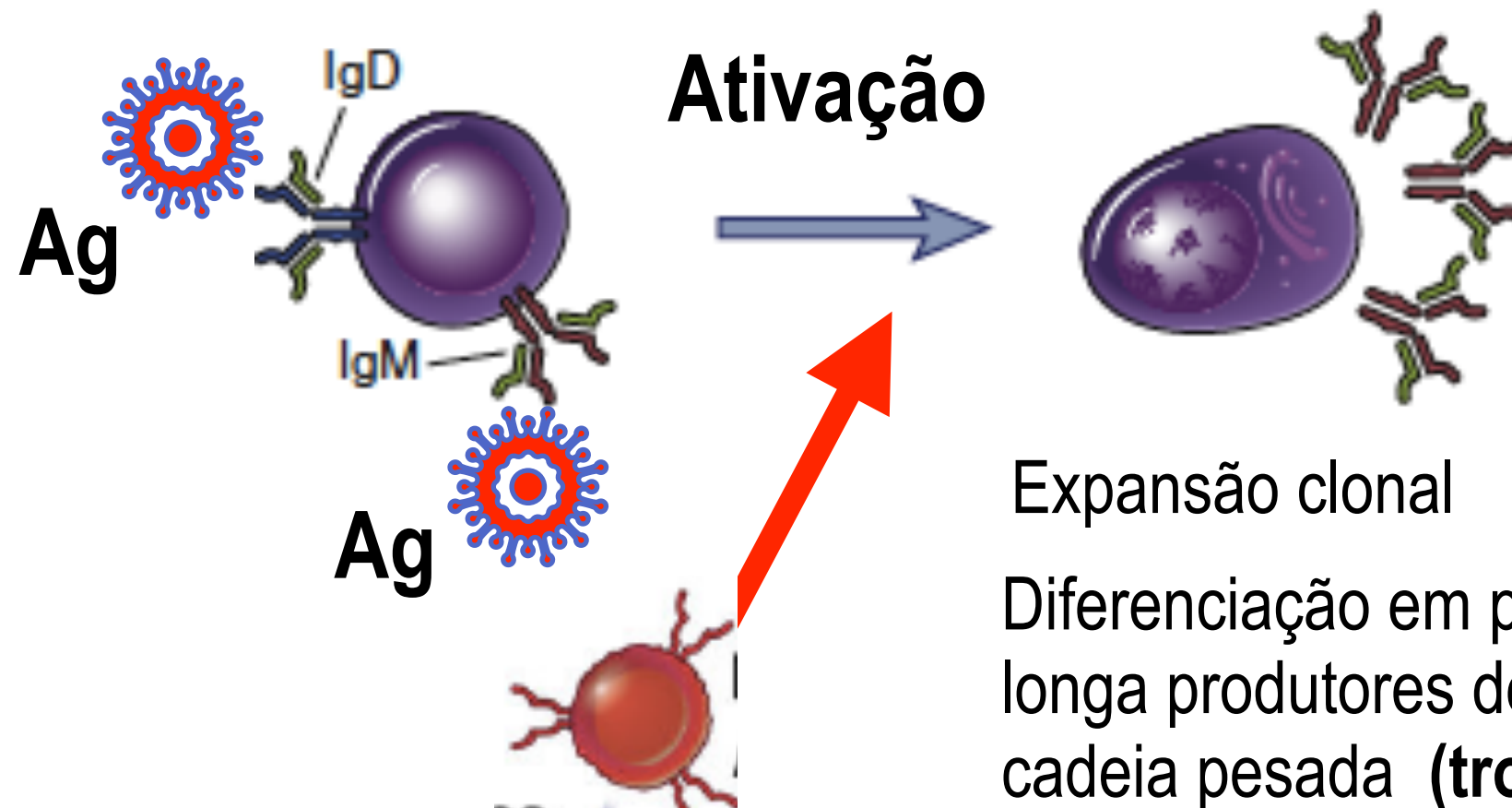
Ativação do linfócito B T-independente (T.I.)

BCR + outros estímulos cooperam pela ativação do linfócito B incluindo proteínas do complemento, PRRs



Ativação dos linfócitos B “naive”

Ativação do linfócito B T-dependente



Linfócitos Th ativado
(interação Rec/ligando,
produção de citocinas)

Expansão clonal

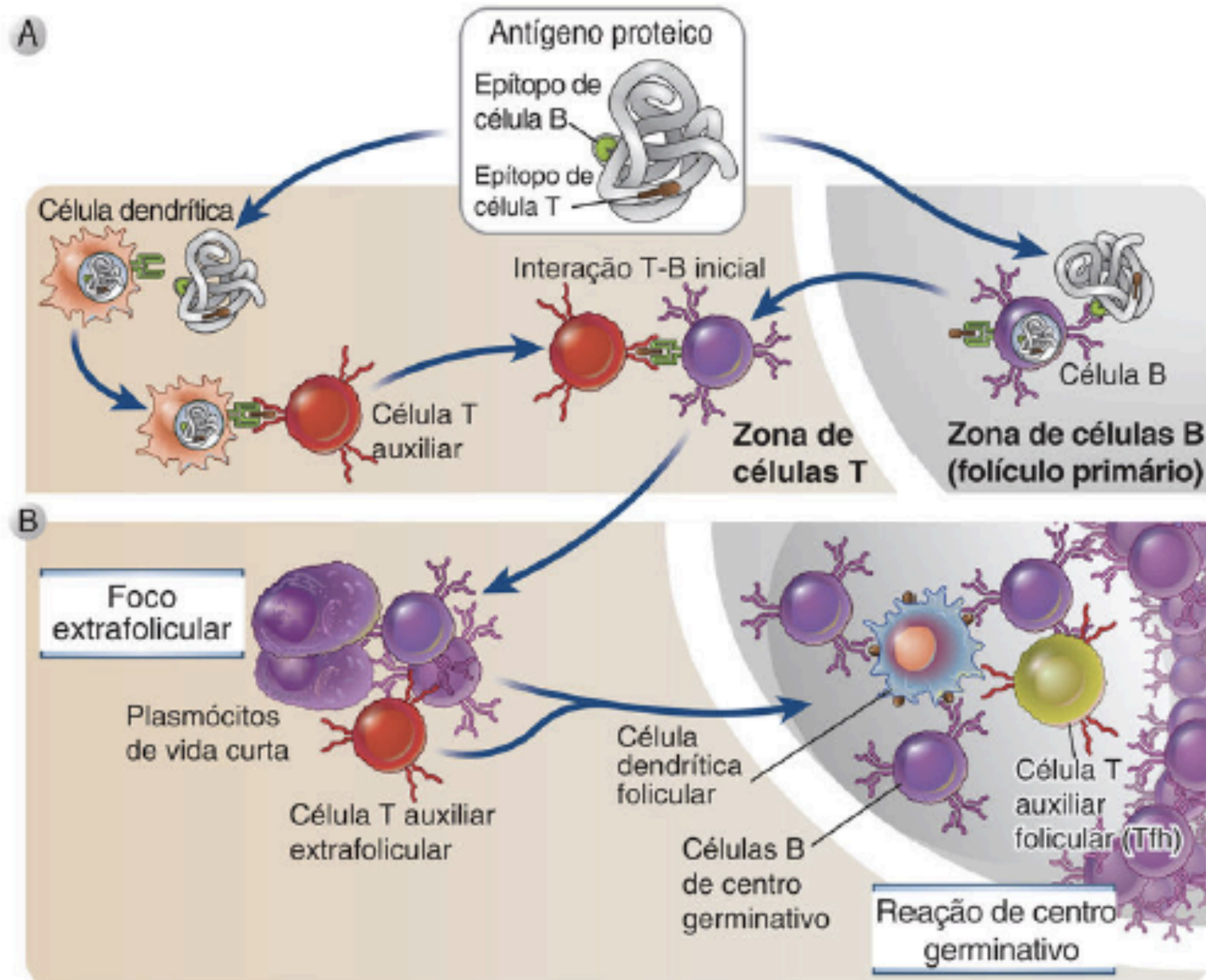
Diferenciação em plasmocitos de vida longa produtores de AC com diferente cadeia pesada (**troca de classe/isótopo**)

Aumento de afinidade da região V do Ac para o Ag (**hipermutação somática**)

Indução de células de **MEMORIA**

Ativação dos linfócitos B “naive”

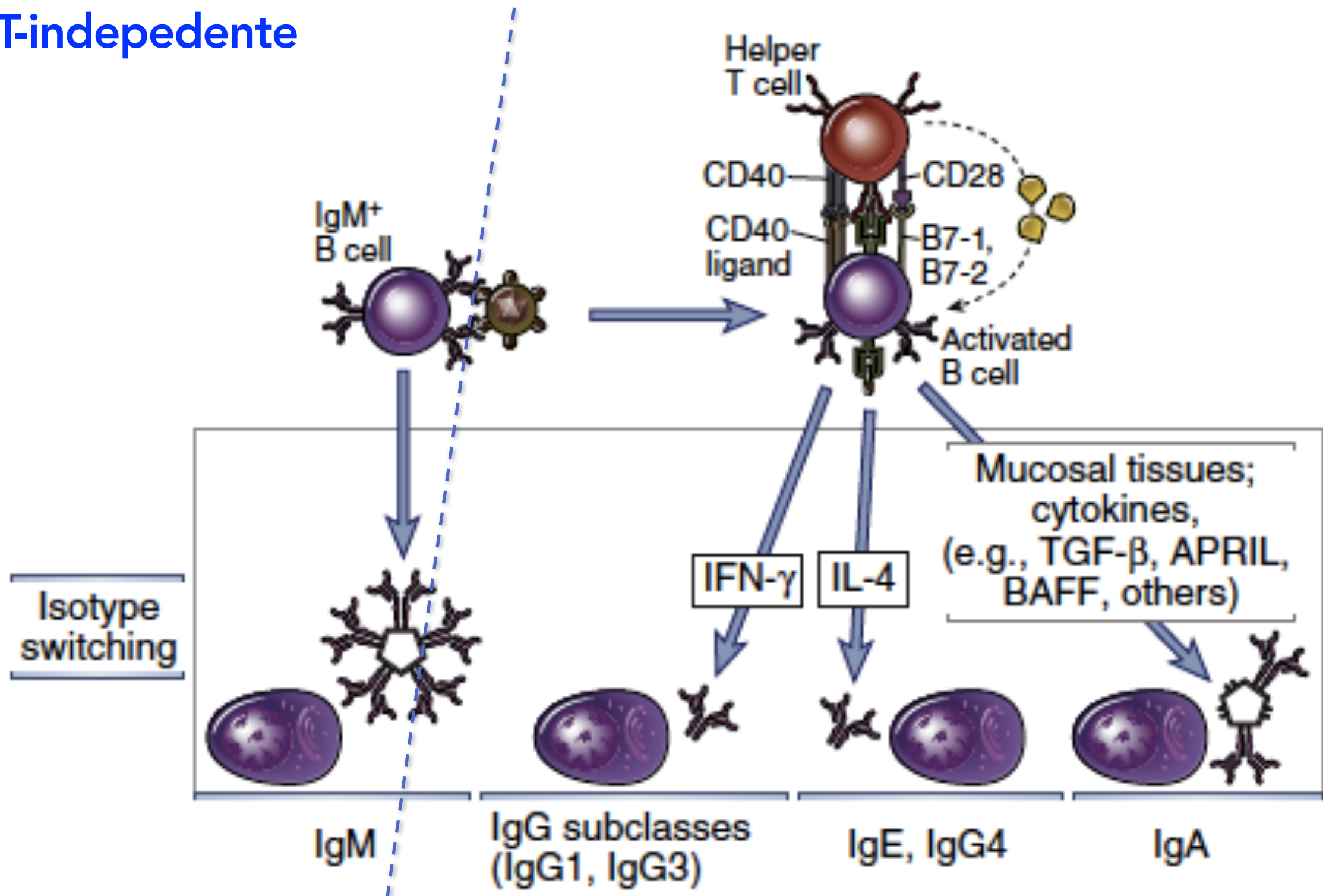
Ativação do linfócito B T-dependente



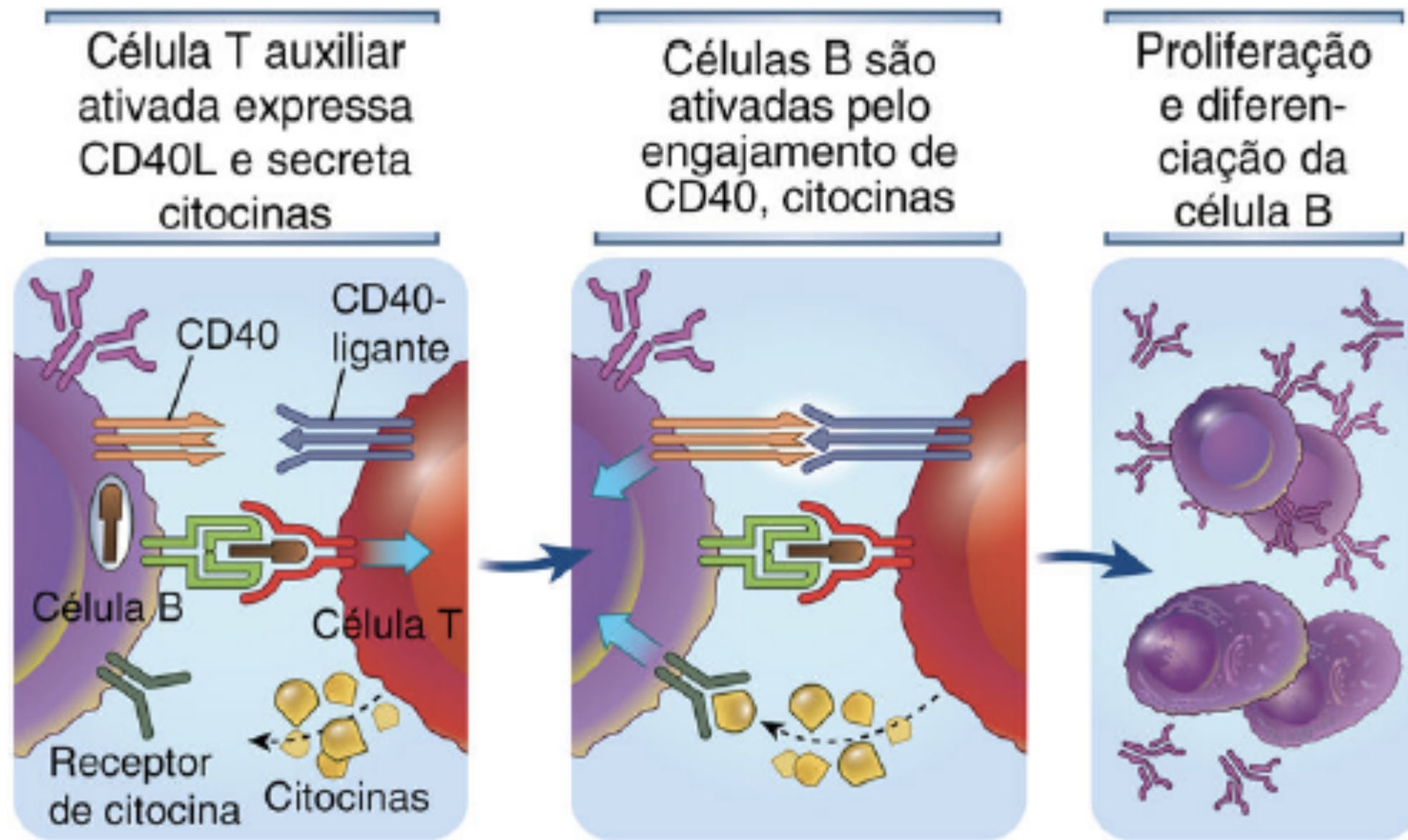
Ativação dos B e troca de classe do AC

Ativação do linfócito B
T-independente

Ativação do linfócito B T-dependente

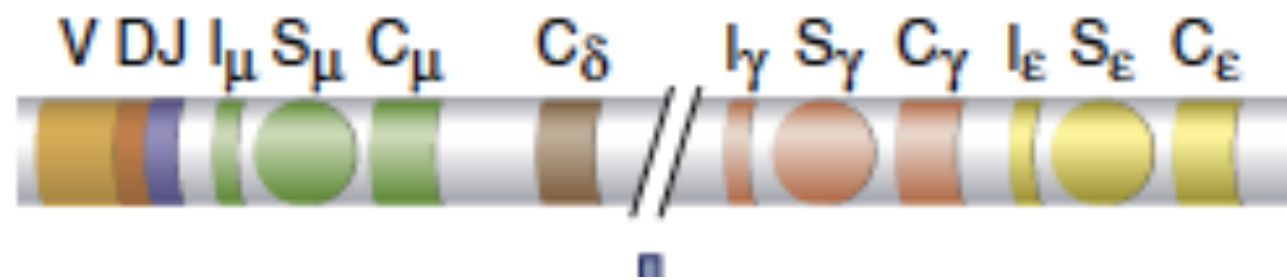


Ativação dos B e troca de classe do AC



Classes (Isotipos) de anticorpos

DNA do linfócito B
após recombinação
somatica (gene da
cadeia pesada)



C

segmentos genicos para porção C

C_{μ}

C_{δ}

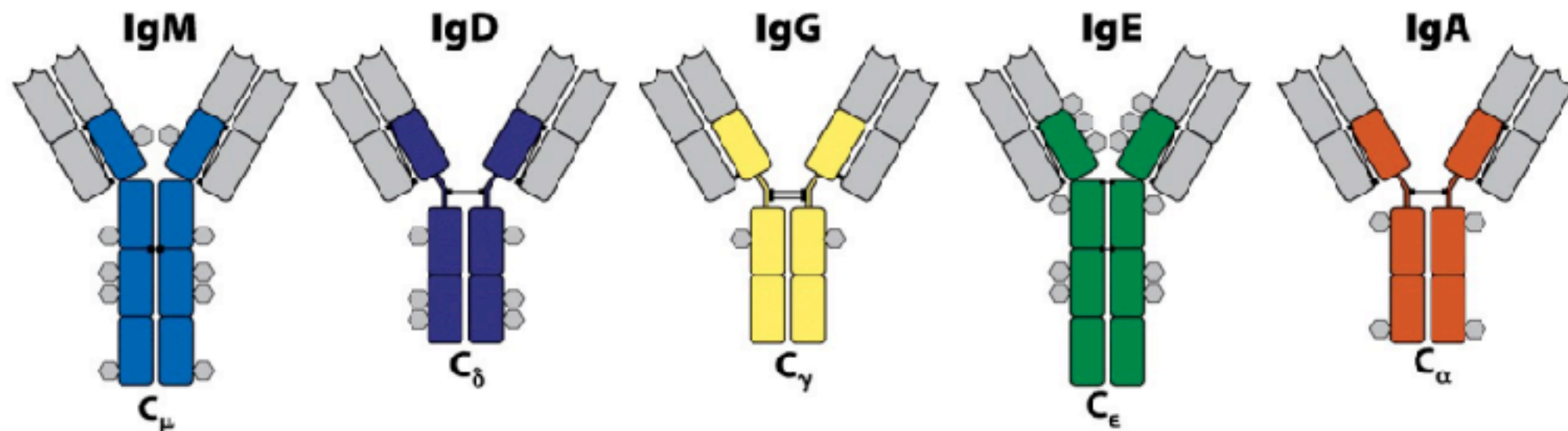
C_{γ}

C_{ϵ}

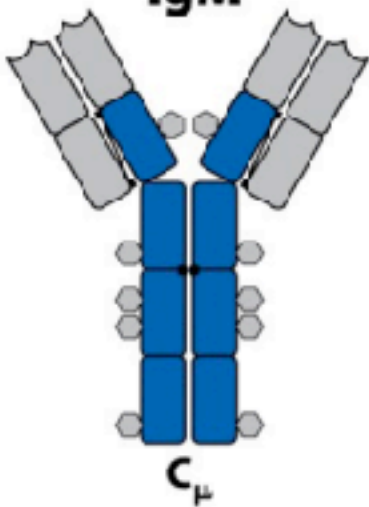
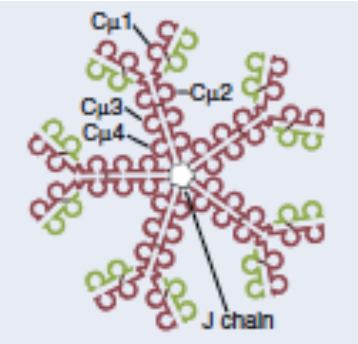
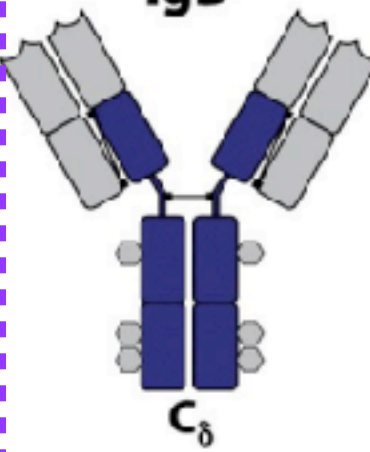
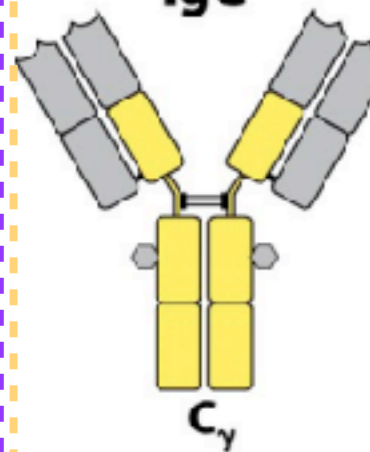
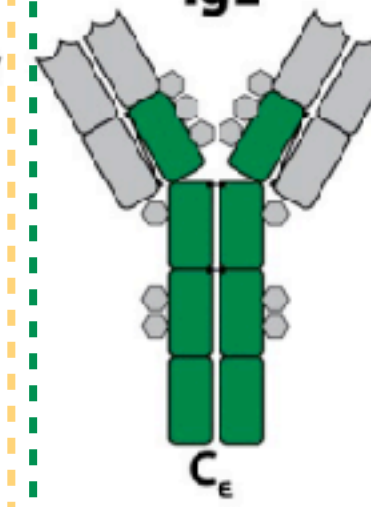
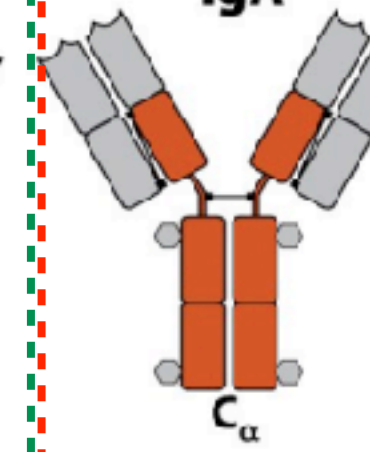
C_{α}

**CLASSE
ou
ISOTIPO**

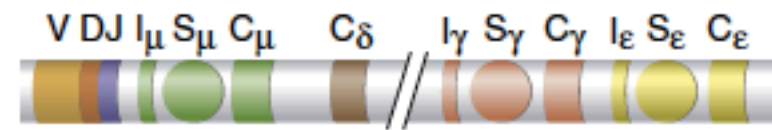
determina a
função
efetora
do AC



Classes (Isotipos) de anticorpos

	IgM	IgD	IgG	IgE	IgA
forma	 monomero  pentamero	 monomero	 monomero	 monomero	 dimero 
[Ig]	1,5 mg/mL	baixa	13,5 mg/mL	0,05 mg/mL	3,5 mg/mL
meia vida	5 dias	3 dias	23 dias	2 dias	6 dias

Troca de isótipo/classe de AC



(gene da cadeia pesada)

transcrição
“default”



→ C_μ (C_δ)



mRNA
C_μ (C_δ)



proteína
C_μ (C_δ)



IgM
(IgD)

na presença da ativação
do linfócito Th (citocinas)



C_γ
(C_ε, C_α)



ε mRNA



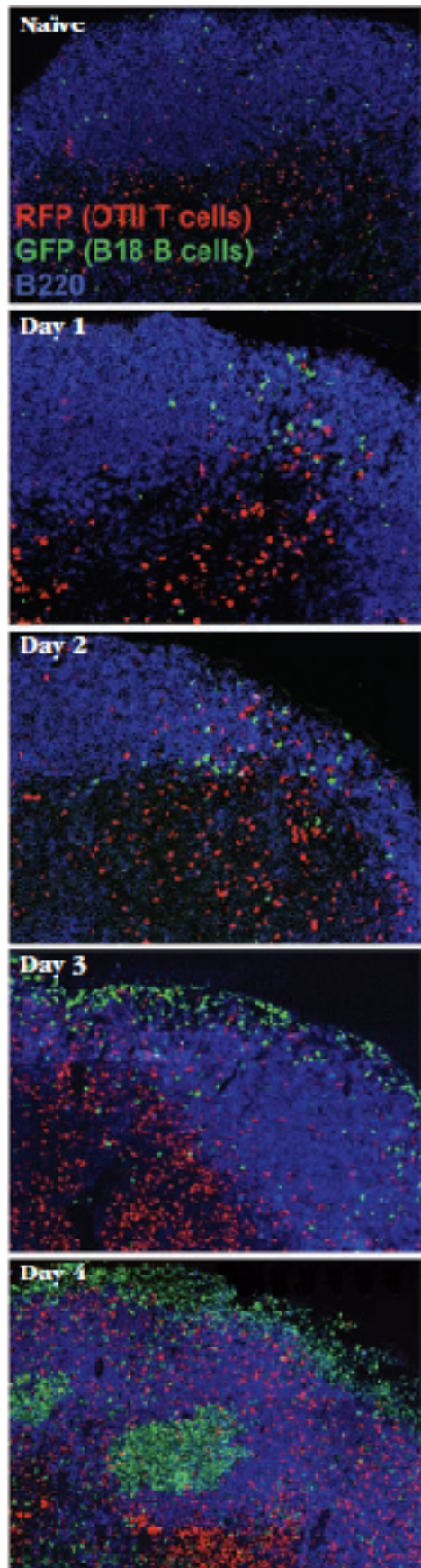
ε protein



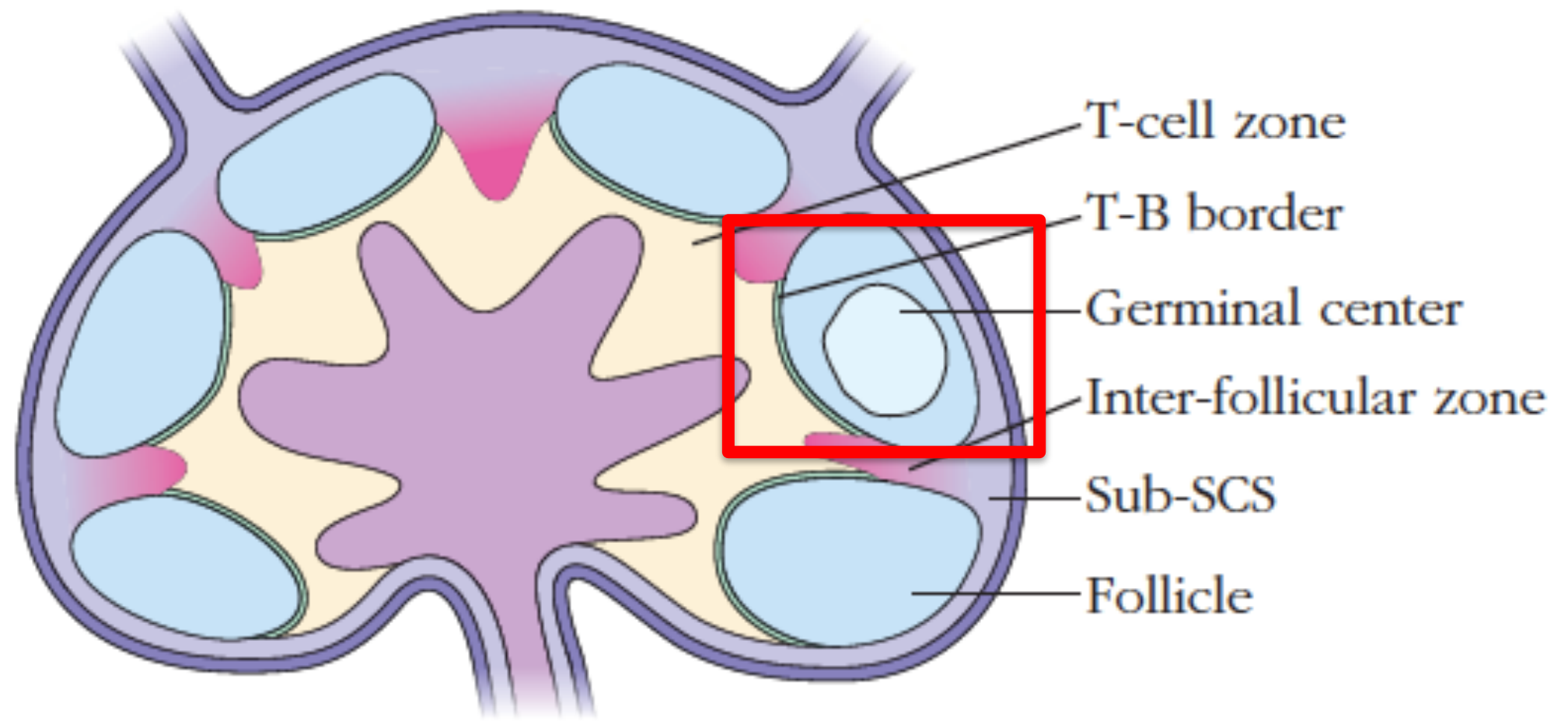
IgE

Ativação dos linfócitos B “naive”

Ativação T-dependente...tem lugar



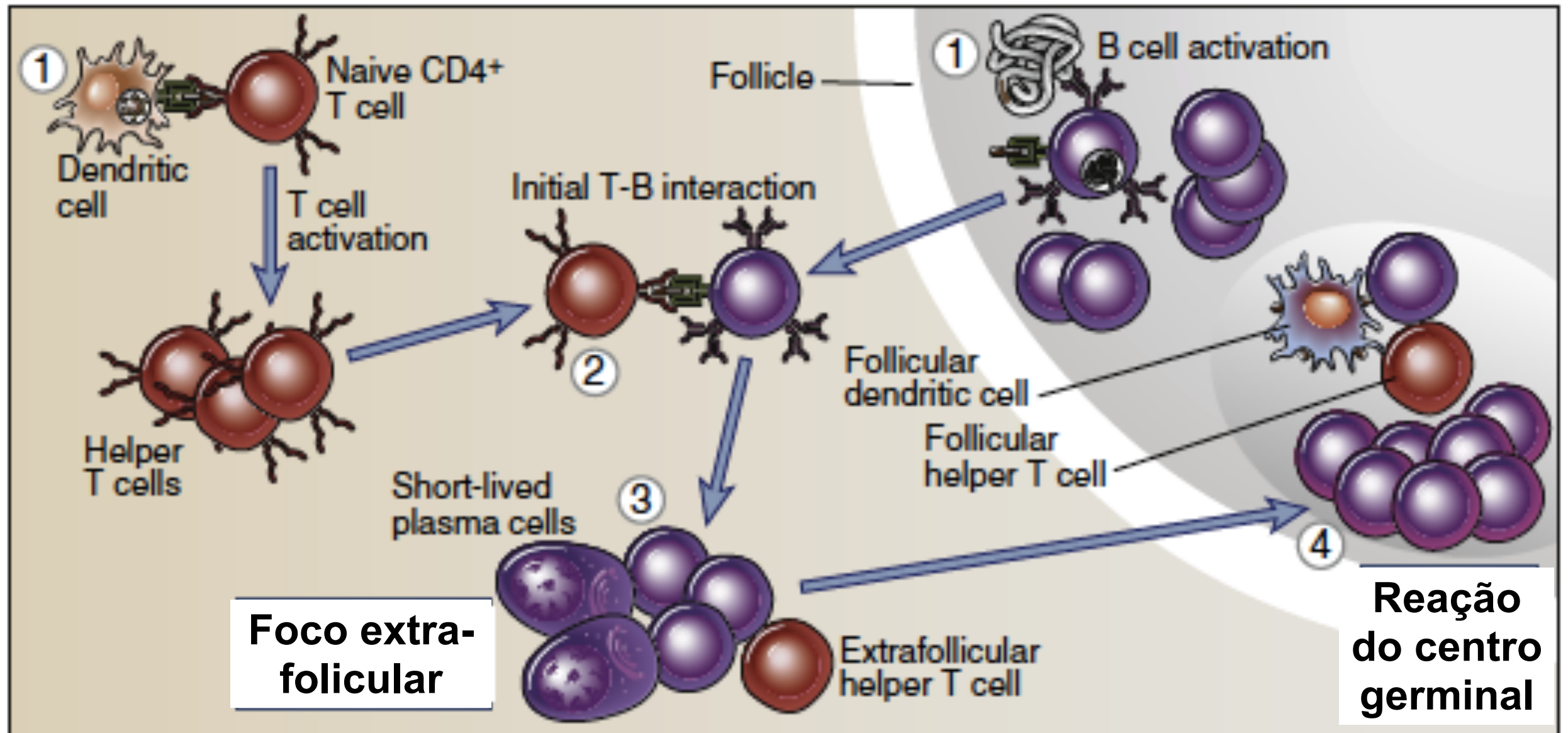
(a)



Ativação dos linfócitos B T-dependente

ATIVAÇÃO EXTRA-FOLICULO (3-4 dd)

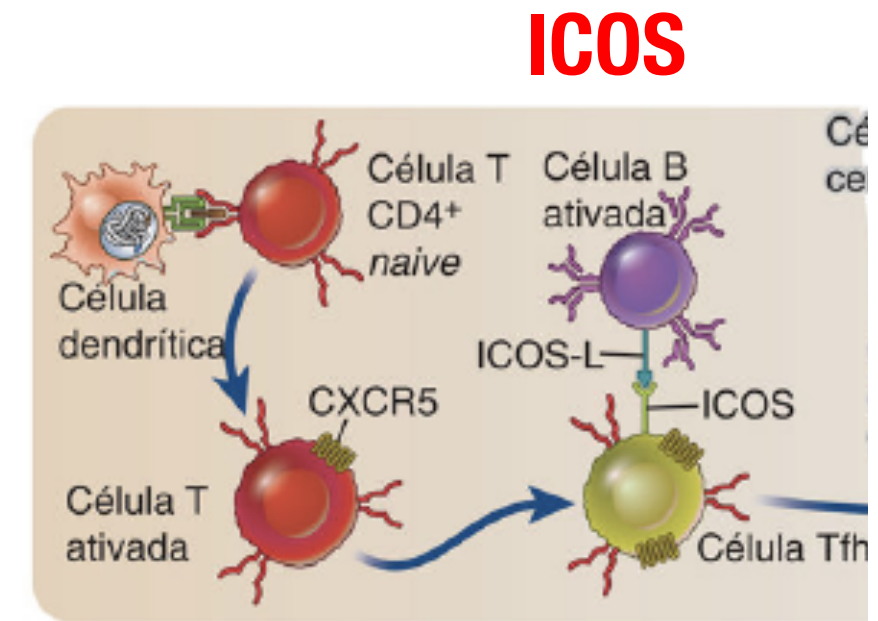
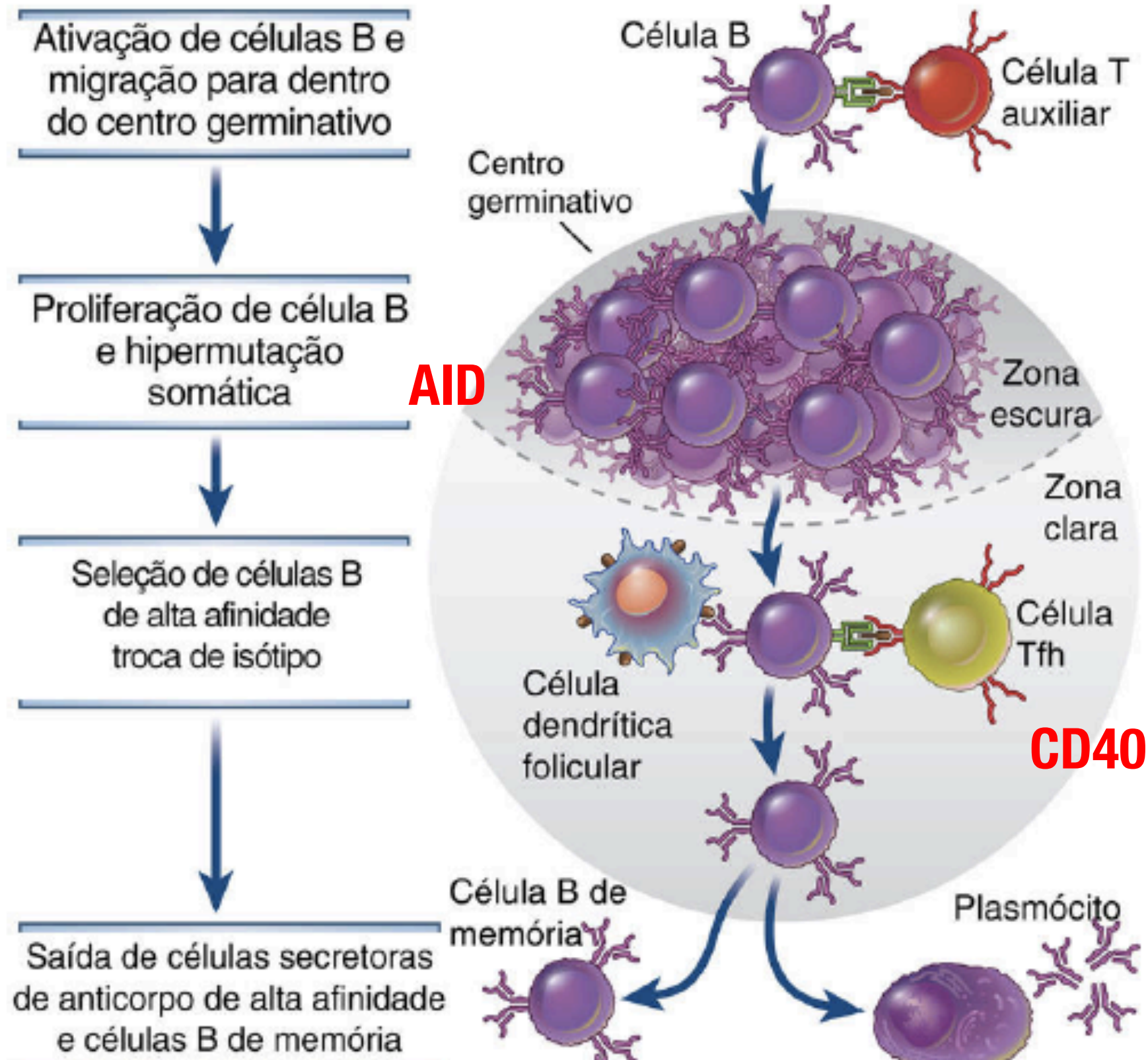
CENTRO GERMINAL (6-10 dd)



Mudança de isotipo;
Hipermutação somática limitada;
Afinidade de AC baixa;
Plasmocitos de vida curta (3d)

Mudança de isotipo;
Hipermutação somática elevada;
Maturação da afinidade → AC com alta afinidade
Plasmocitos de vida longa & Cel B memória

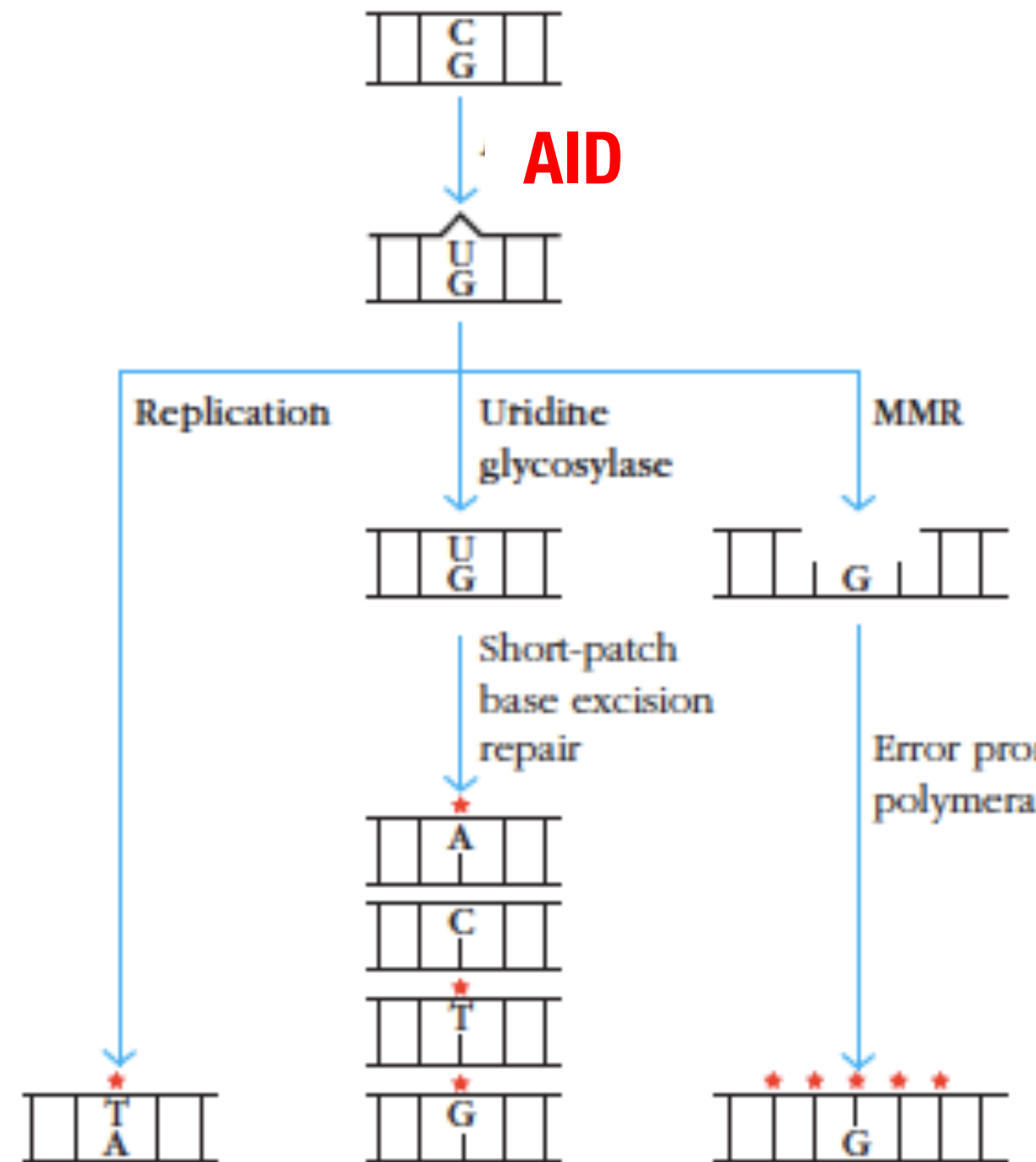
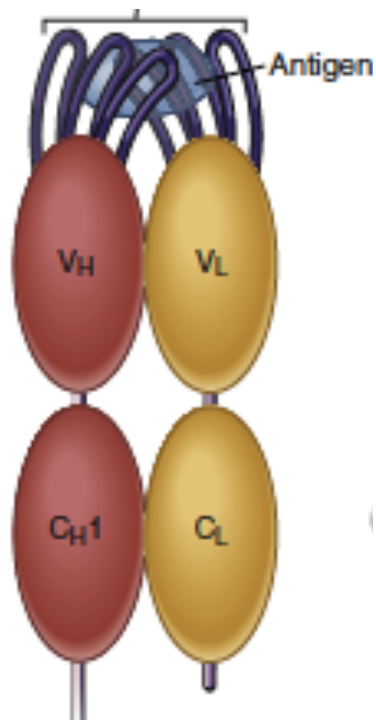
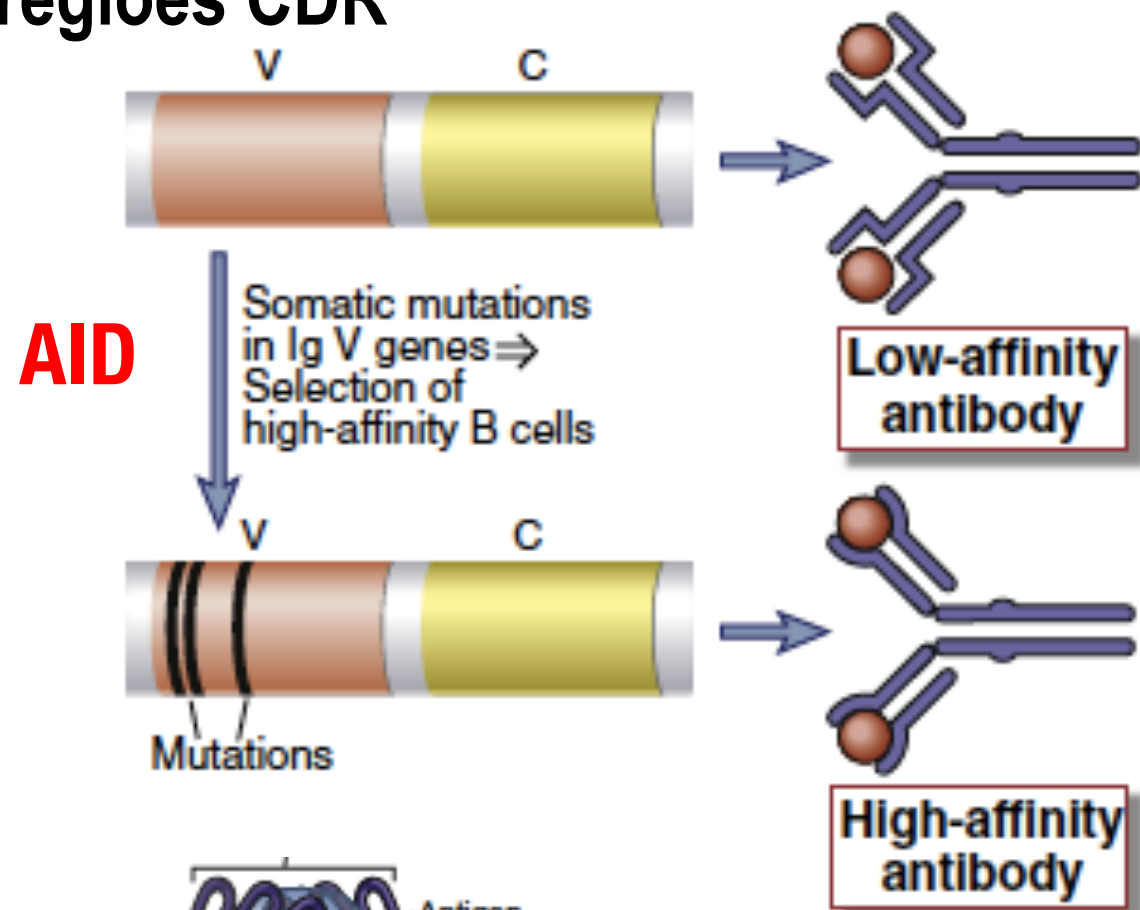
Reação do centro germinativo



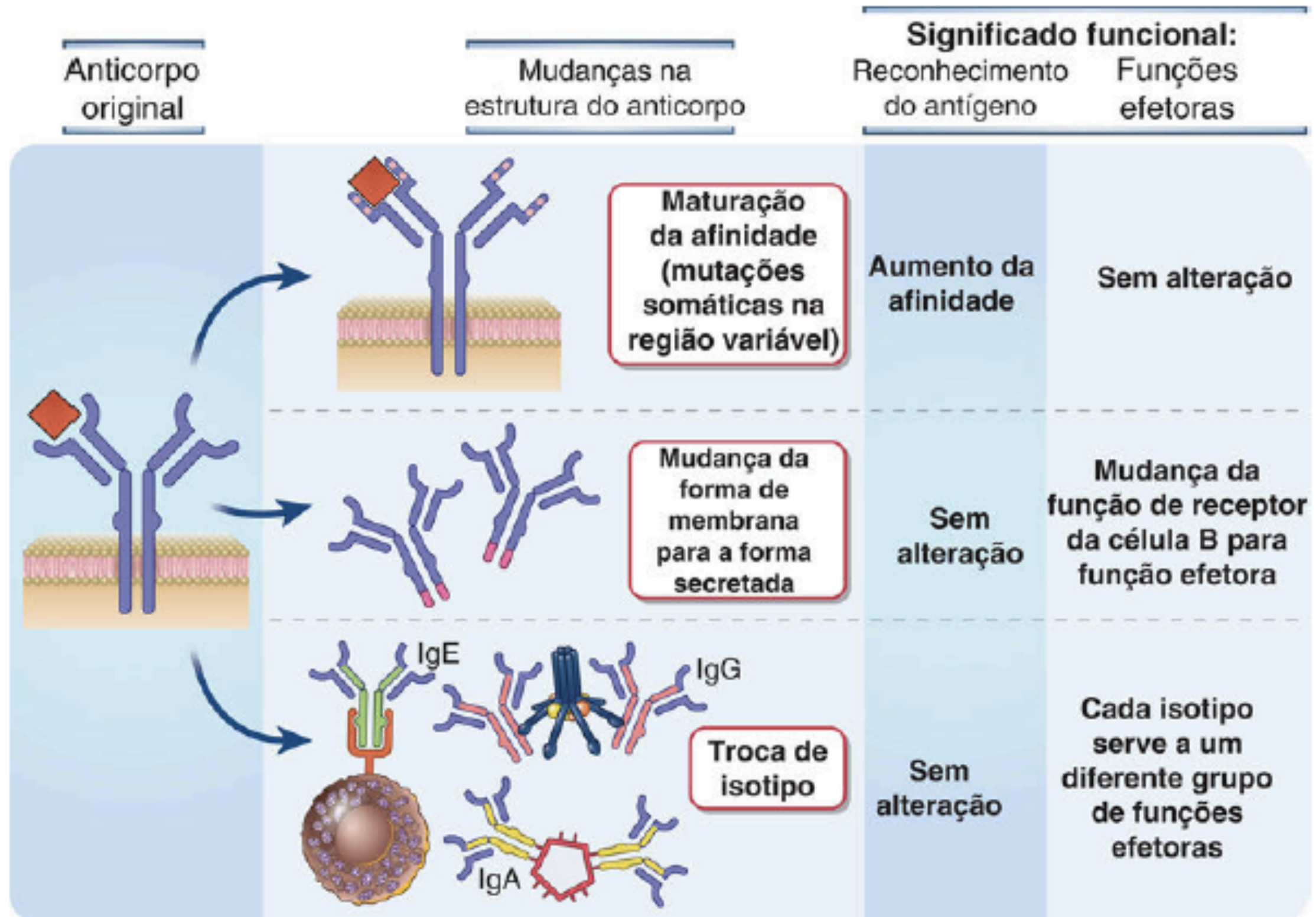
Reação do centro germinativo

hiper-mutação do sitio de ligação com Ag

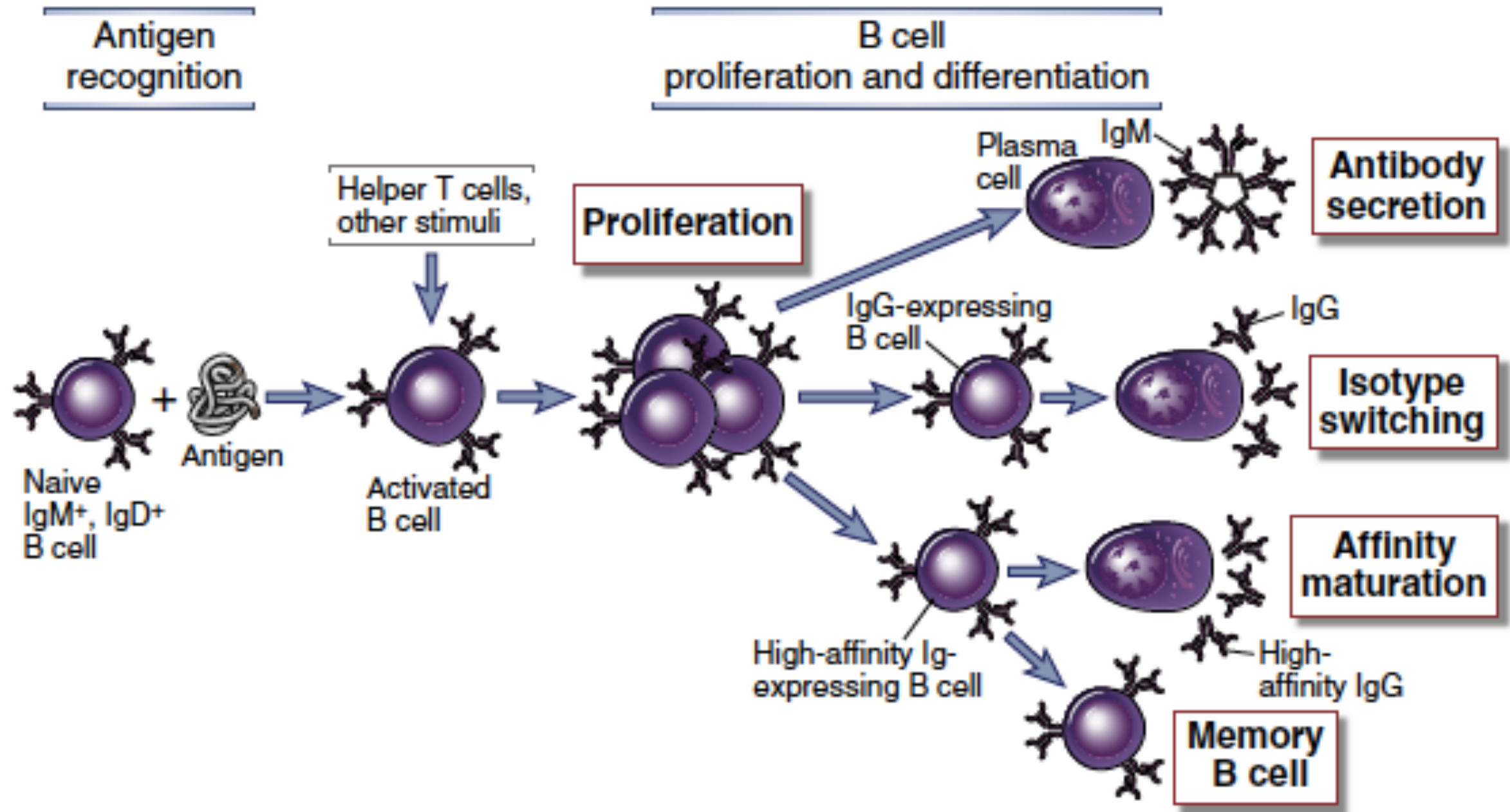
regiões CDR



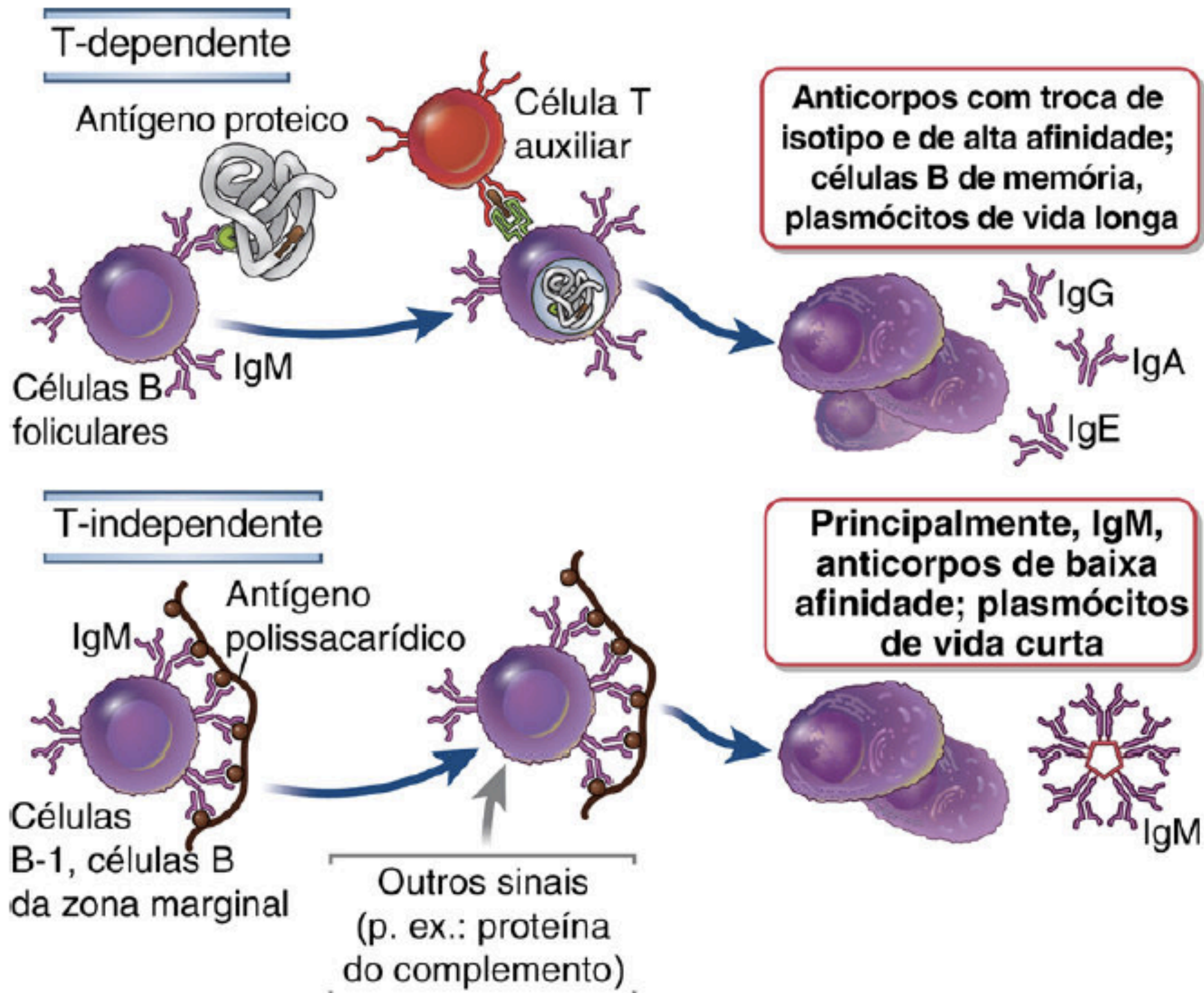
Ativação dos B e alteração nos AC

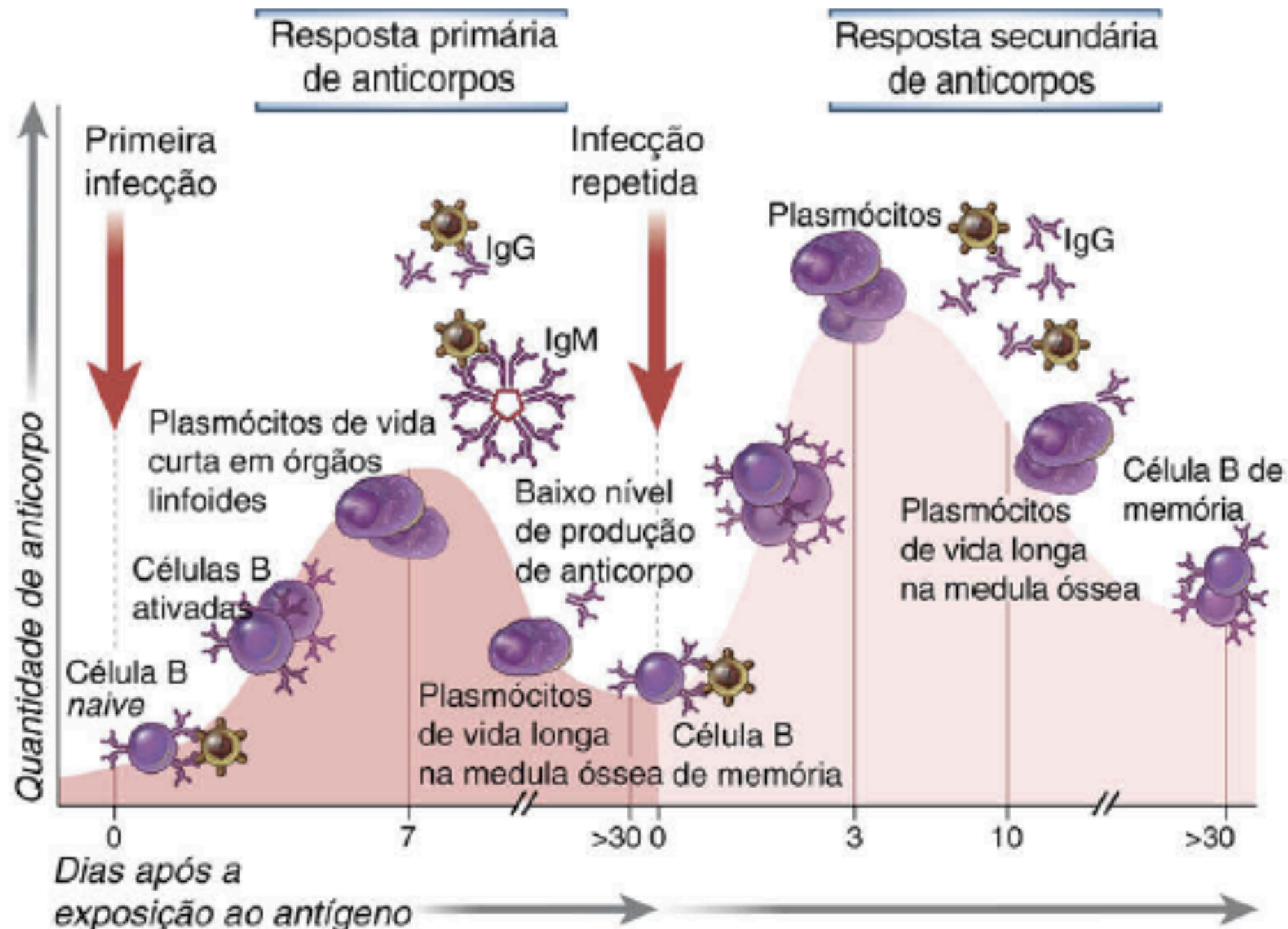


Resumindo



Resumindo

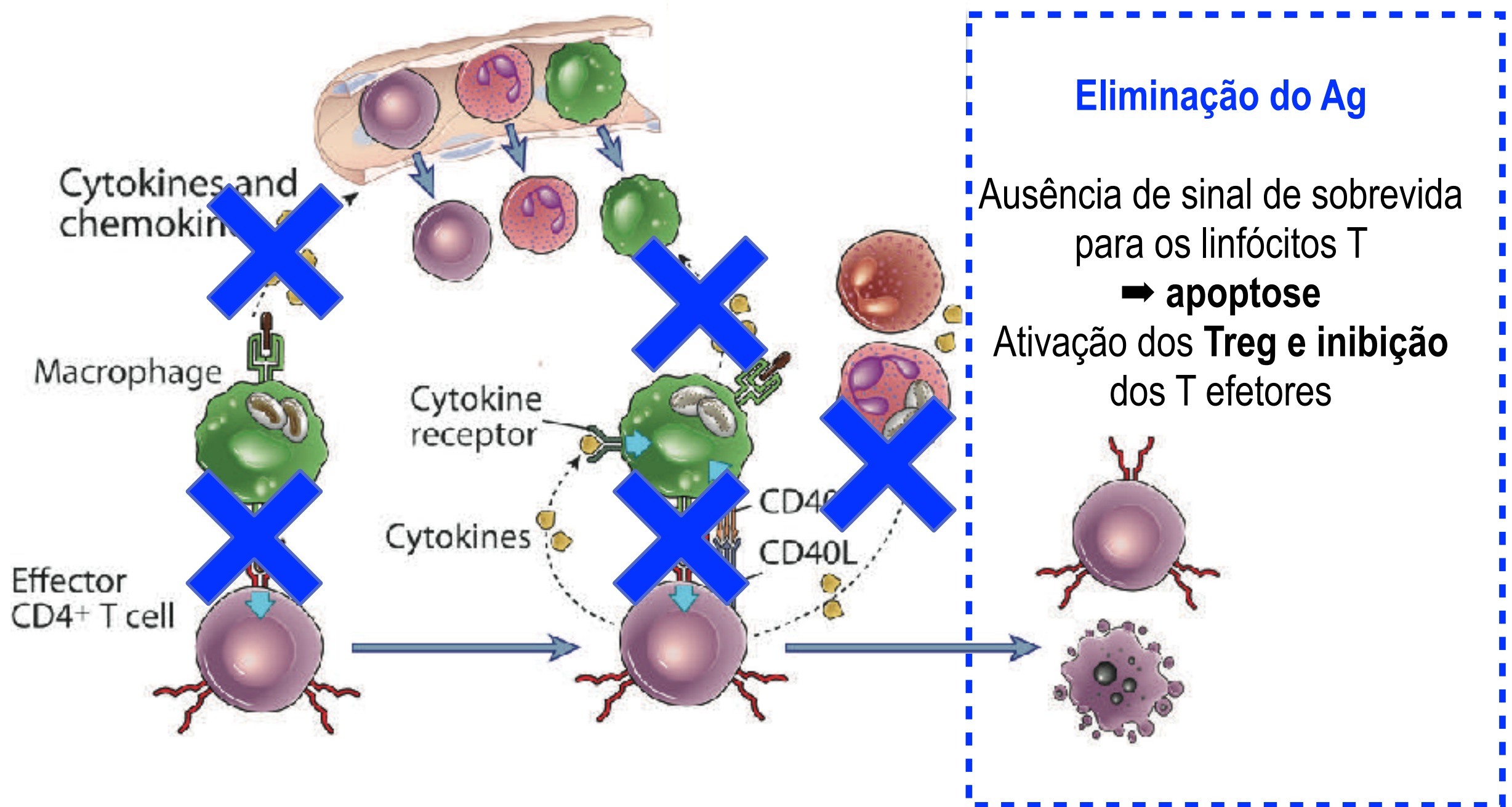




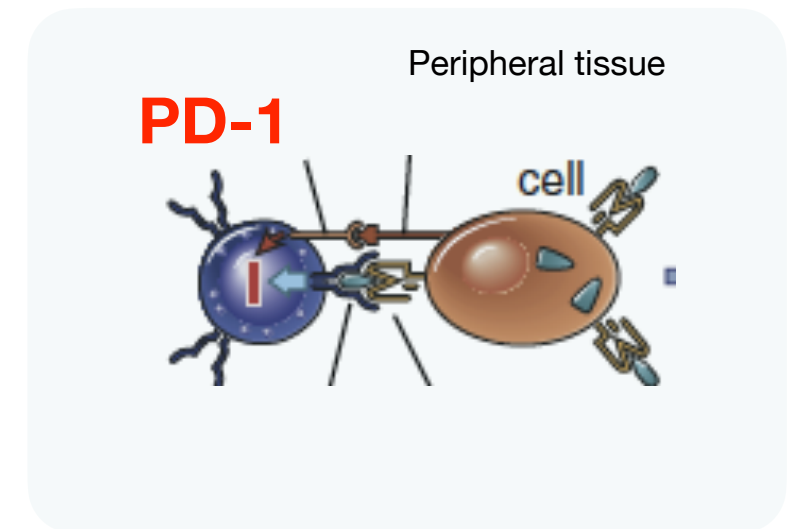
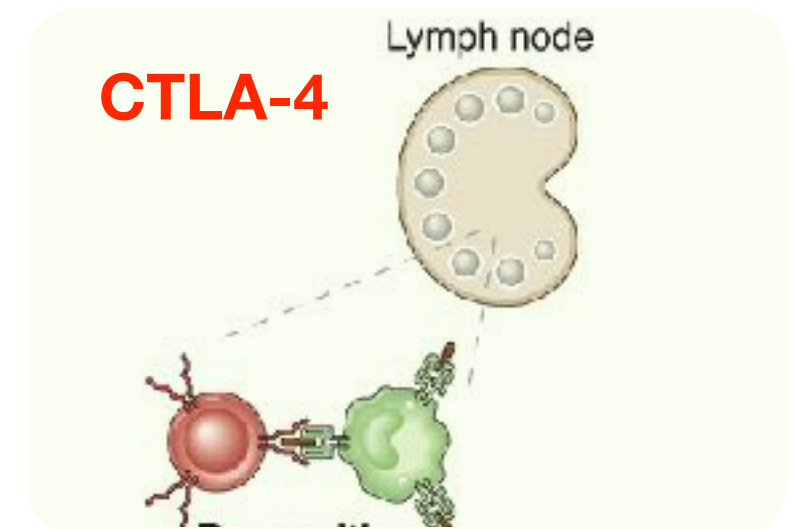
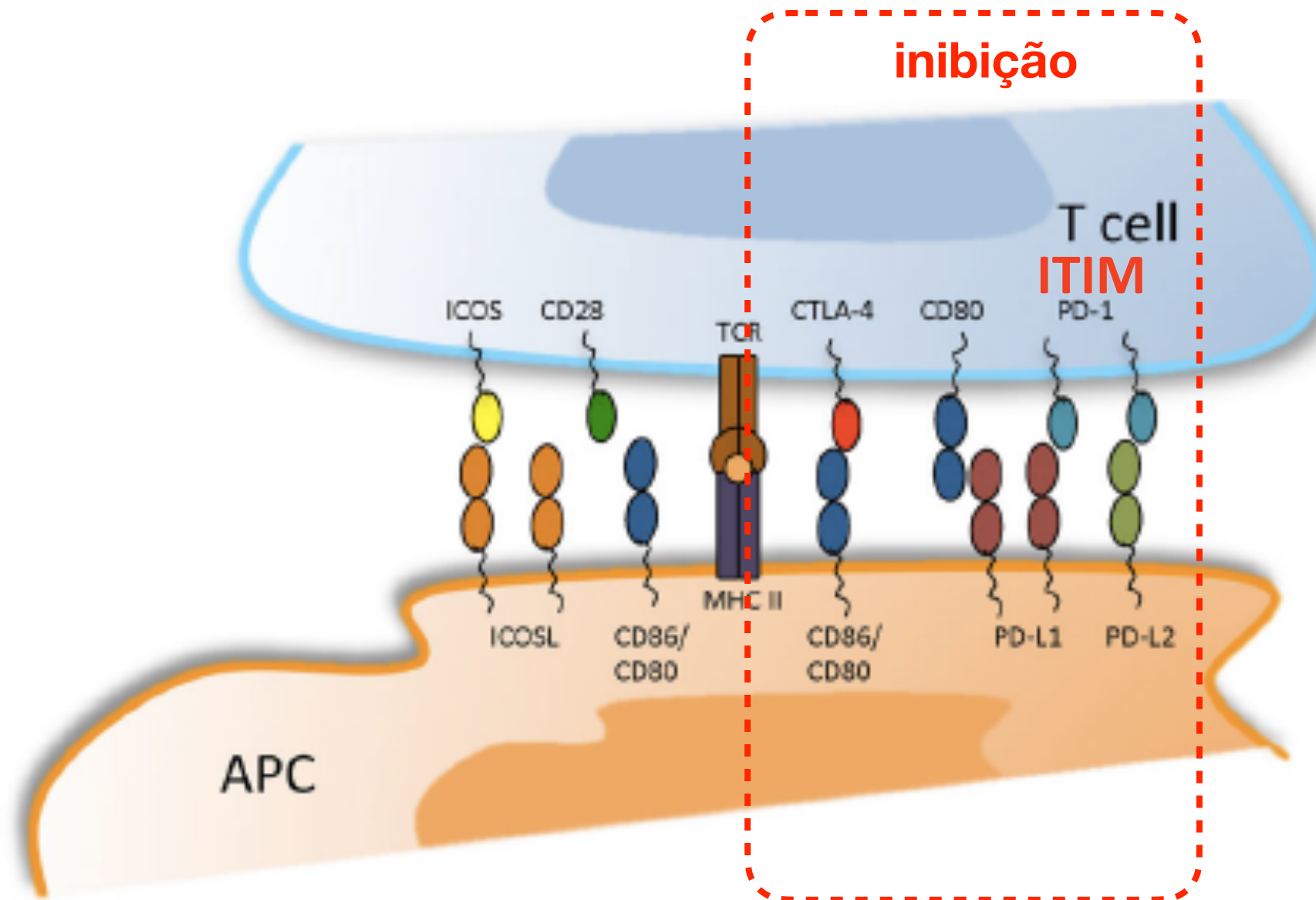
Característica	Resposta primária	Resposta secundária
Magnitude	Menor	Maior
Isotipo de anticorpo	Geralmente IgM > IgG	Aumento relativo na IgG e, em determinadas situações, em IgA ou IgE
Afinidade do anticorpo	Afinidade em média menor, mais variável	Afinidade em média maior (maturação de afinidade)
Induzida por	Todos os imunógenos	Somente antígenos proteicos

Termino da resposta

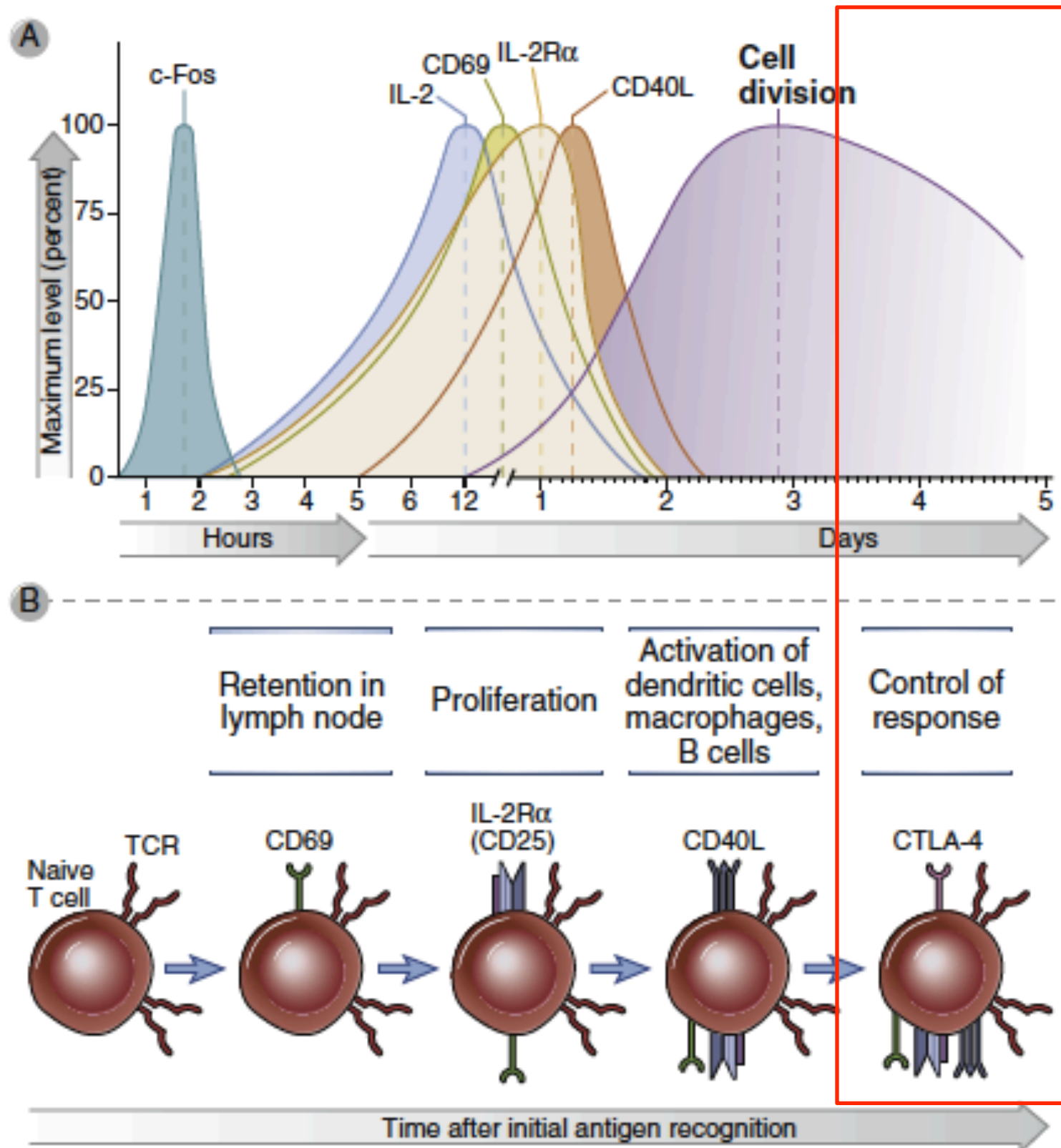
Apos a eliminação do patógeno/dano muda o microambiente



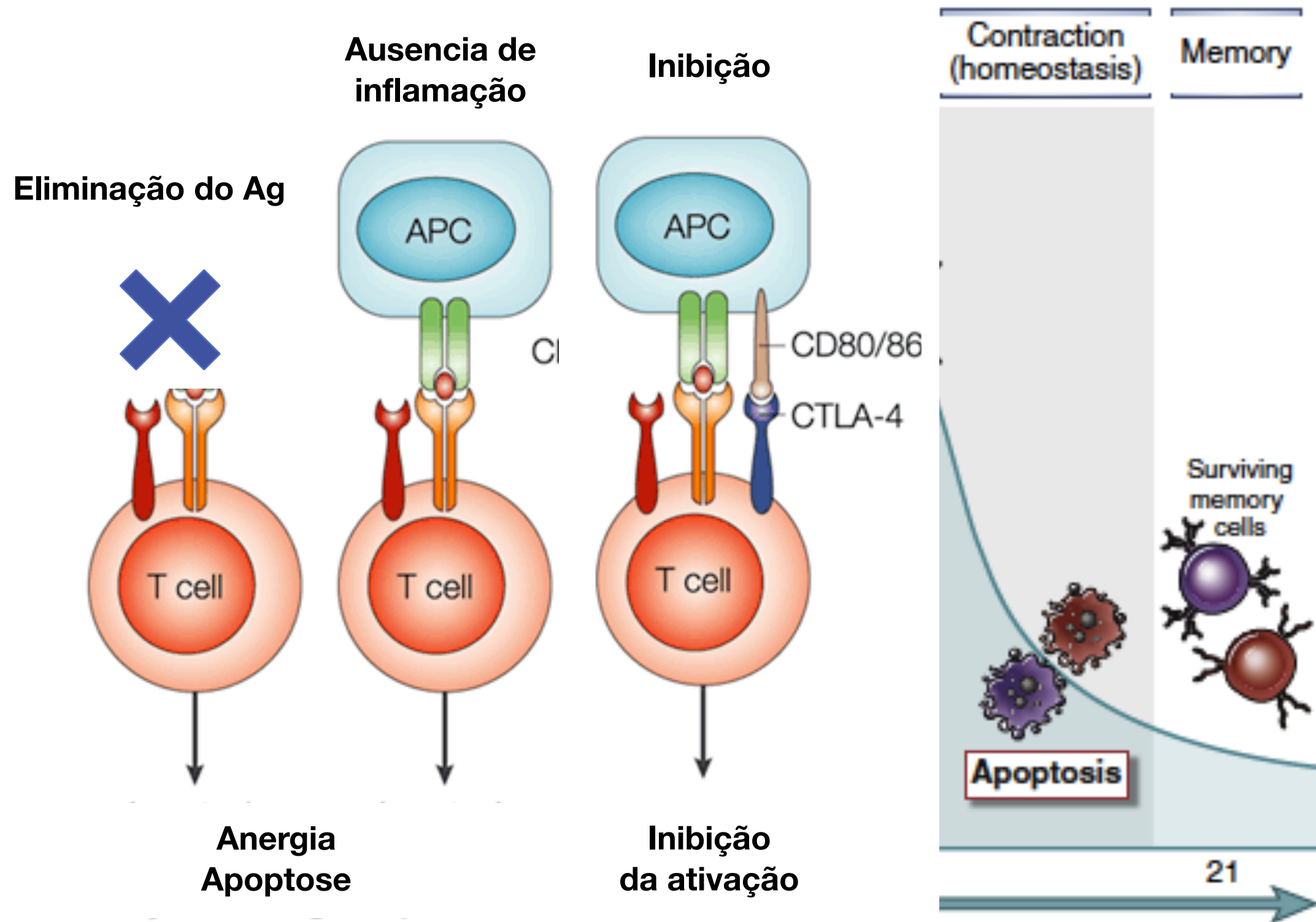
Moléculas co-estimuladoras negativas



Moléculas co-estimuladoras negativas

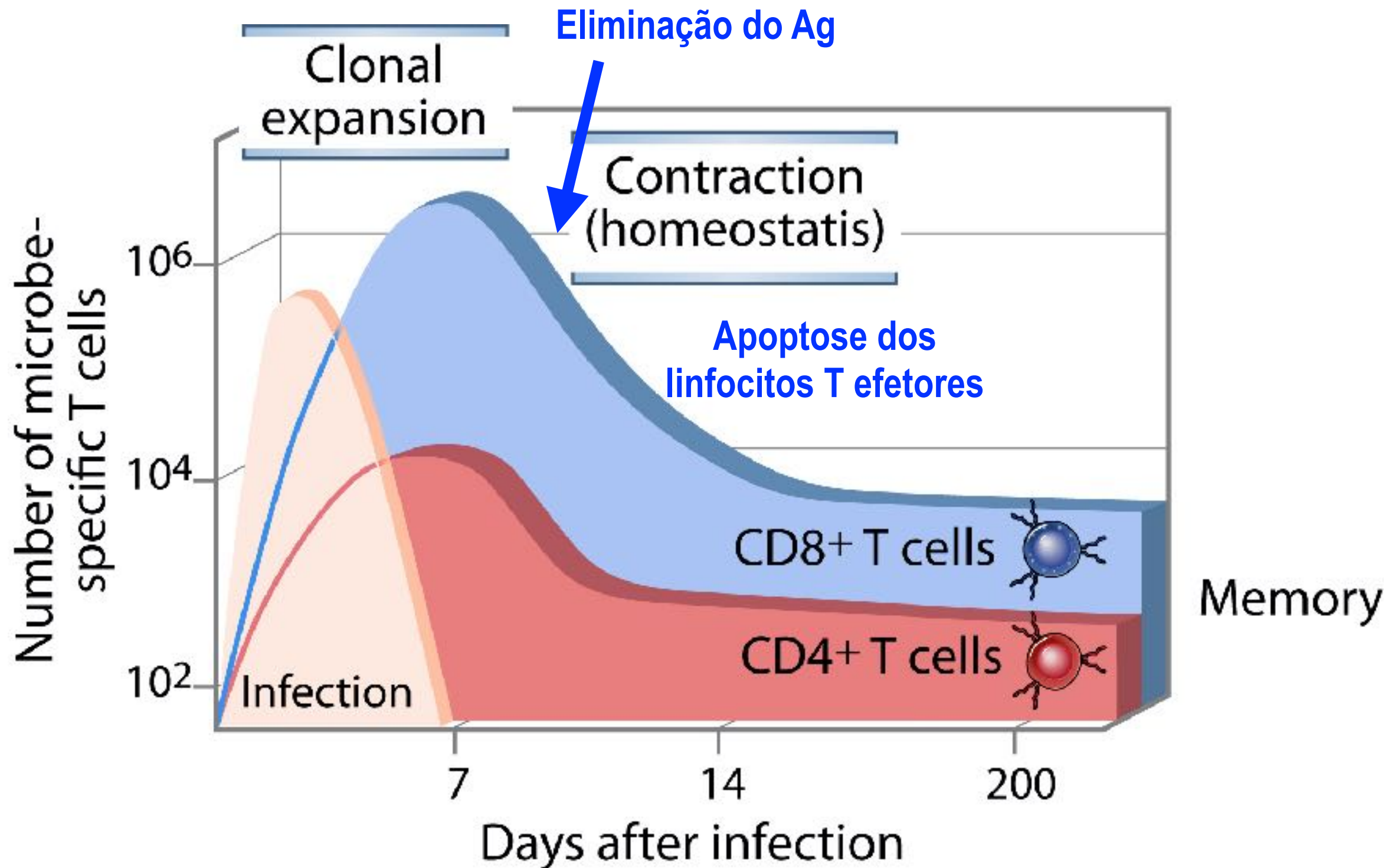


Termino da resposta



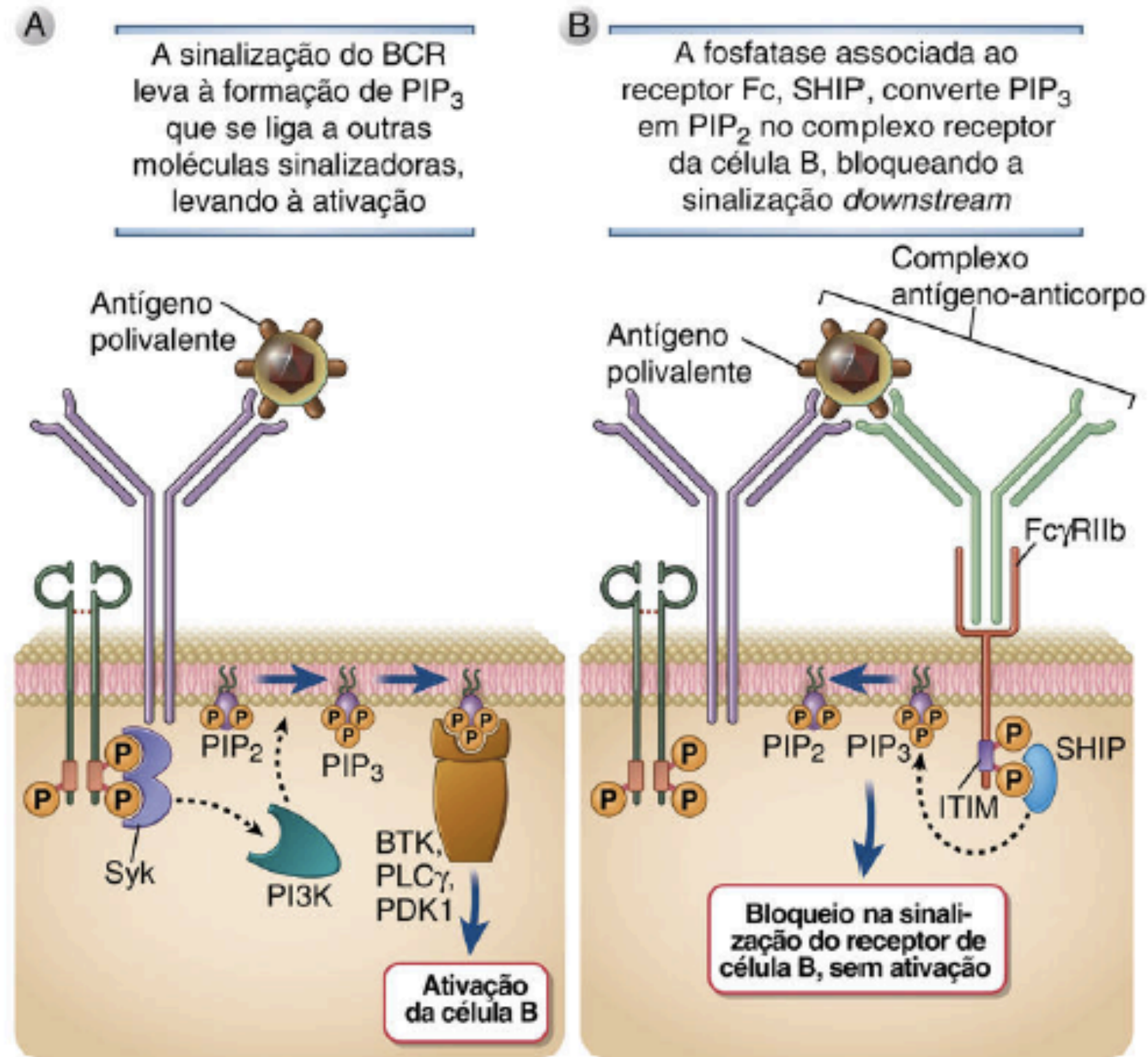
Termino da resposta

Apos a eliminação do patógeno/dano muda o microambiente



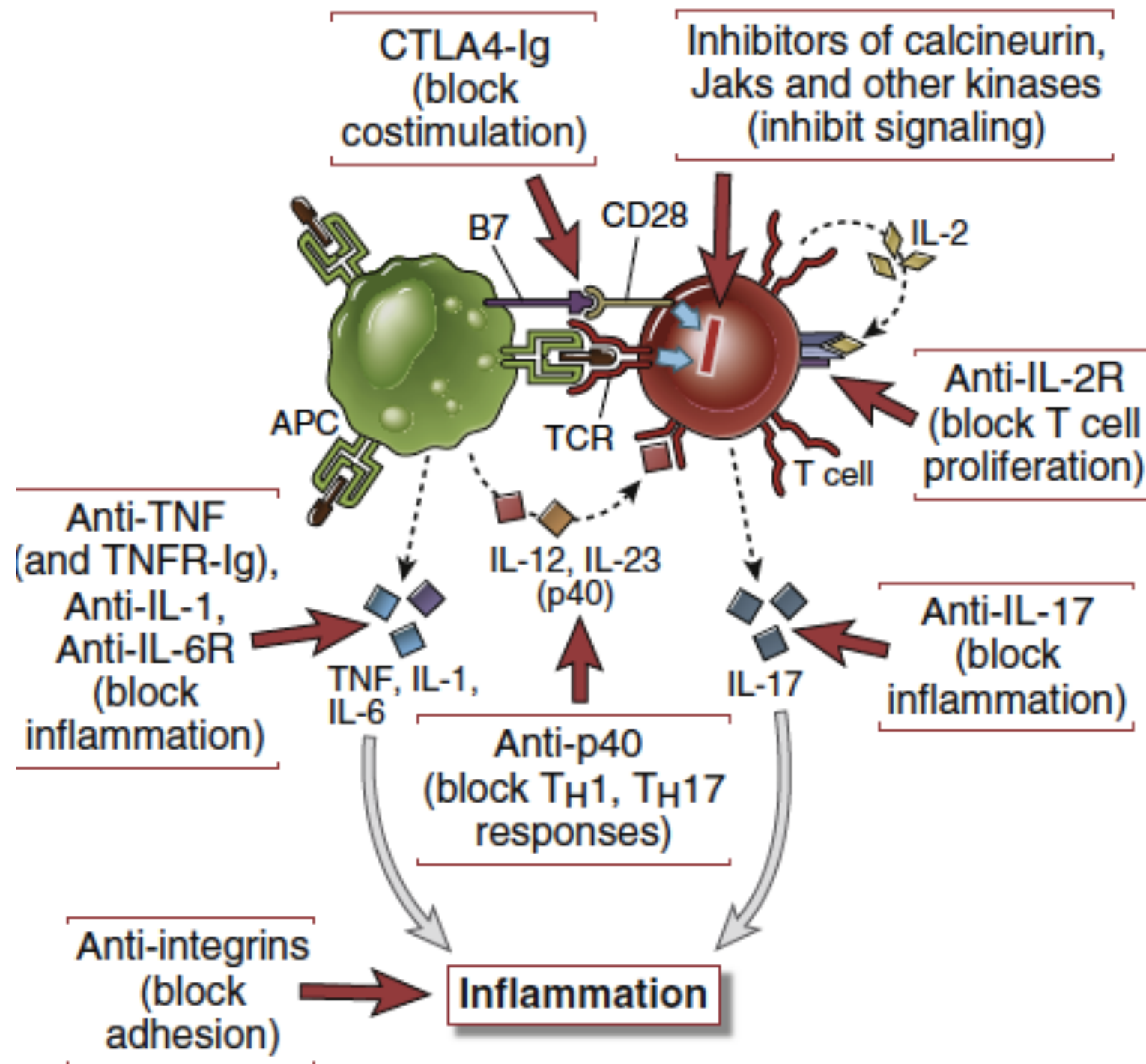
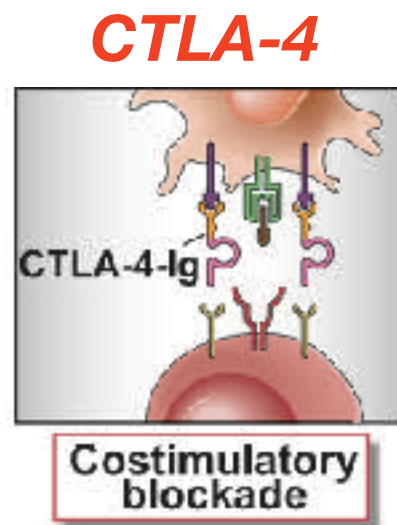
Termino da resposta

Os próprios complexos Ag/AC inibem a ativação de linfócitos B



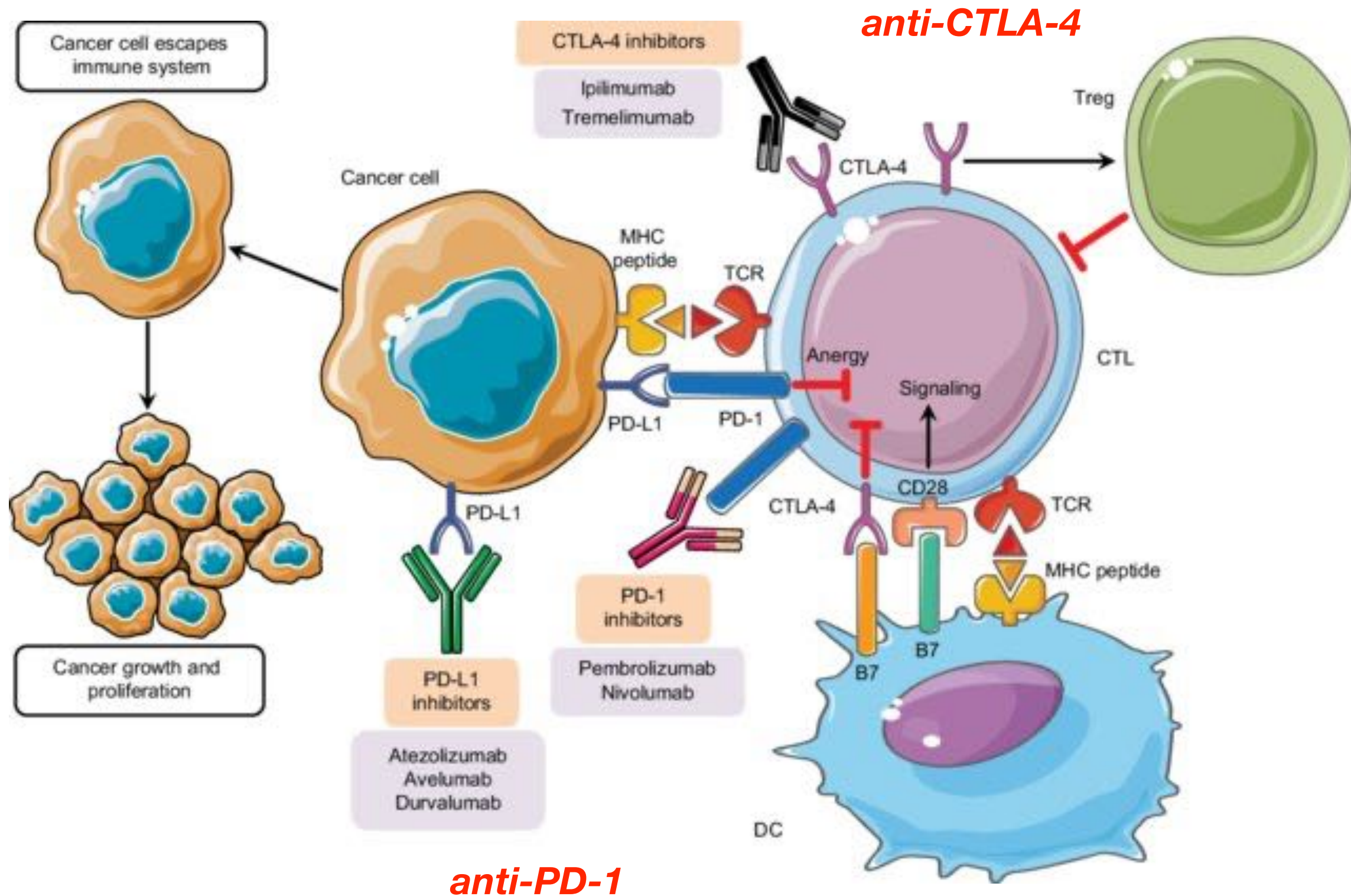
Opções farmacológicas

Autoimunidade, Transplante



Opções farmacológicas

Cancer



Tópicos Essenciais da Aula

1. Os linfócitos T naive são ativados por células dendríticas (DC) nos linfonodos (LN) ou baço, enquanto que linfócitos T efetores e de memória podem ser ativados também nos tecidos periféricos pelas células apresentadoras de Ag (profissionais e não). Importante: a DC deve ter sido ativada no t.periferico (inflamação)
2. Os linfócitos T CD4+ naive precisam de 3 sinais para ser ativados (MHC-II/peptídeo - TCR, CD28-B7, citocinas) e a ativação leva a sobrevida, expansão clonal e diferenciação em Th efetoras e memória
3. Os linfócitos T CD8+ naive precisam dos 3 sinais mas dados por uma DC “licenciada” por um Th efetor (CD40L/CD40, IFN-g) e a ativação leva a sobrevida, expansão clonal e diferenciação em CLT efetores e memória
4. Os linfócitos B naive ativados por Ag: expansão clonal e produção de plasmocitos de vida curta que produzem IgM. No LN ou baço, na presença de Th efetor (CD40L/CD40, citocinas): plasmocitos de vida longa, troca de classe de AC (IgG, IgE, IgA), memória. Com a reação do centro germinativo: maturação de afinidade do Ac pelo Ag (melhor AC possível, melhor memória possível)

