

LABORATÓRIO DE BIOLOGIA CELULAR E MOLECULAR
Instituto de Ciências Biomédicas
Universidade de São Paulo



Ativação e diferenciação de linfócitos T

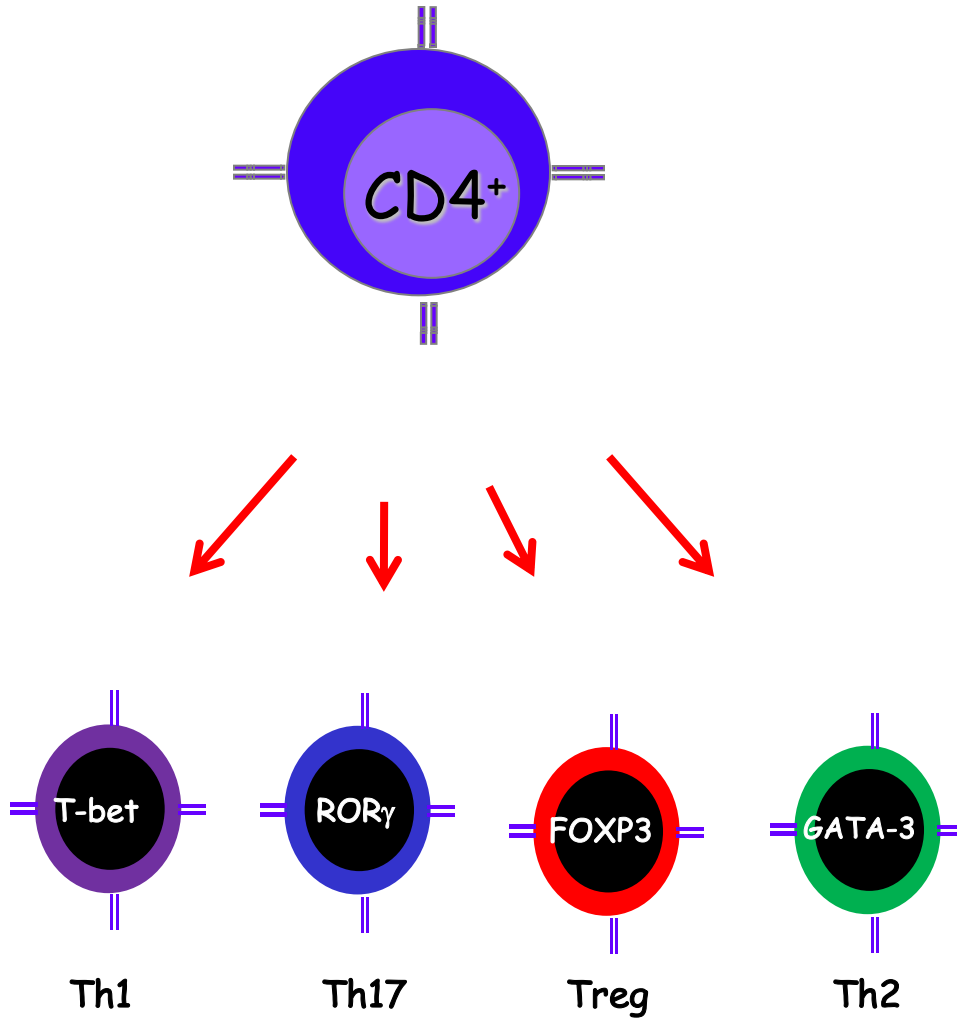
Prof. Dr. Gustavo P. Amarante-Mendes
Disciplina BMI-0256 – Imunologia
Nutrição Noturno - 2021



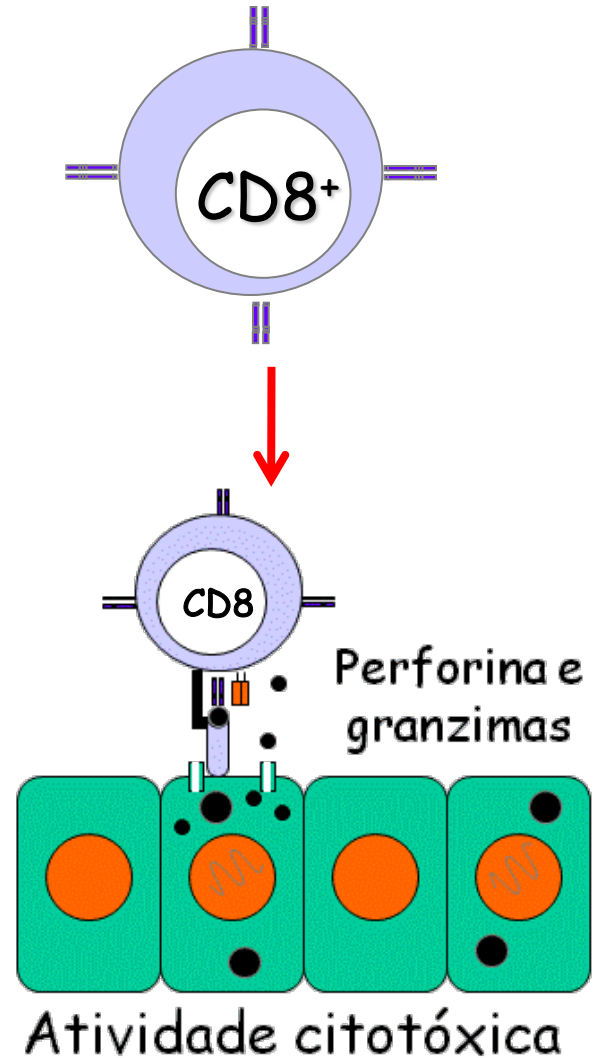
Ativação de Linfócitos T (Conseqüências)

- Estimulação do complexo TcR resulta na ativação de uma cascata de eventos bioquímicos que levam à **proliferação** e **diferenciação** celular
- Geração de células **Efetoras** e de **Memória**
- Produção de **citocinas** (CD4) e atividade **citotóxica** (CD8)

Linfócito T CD4 Células auxiliares



Linfócito T CD8 Células citotóxicas

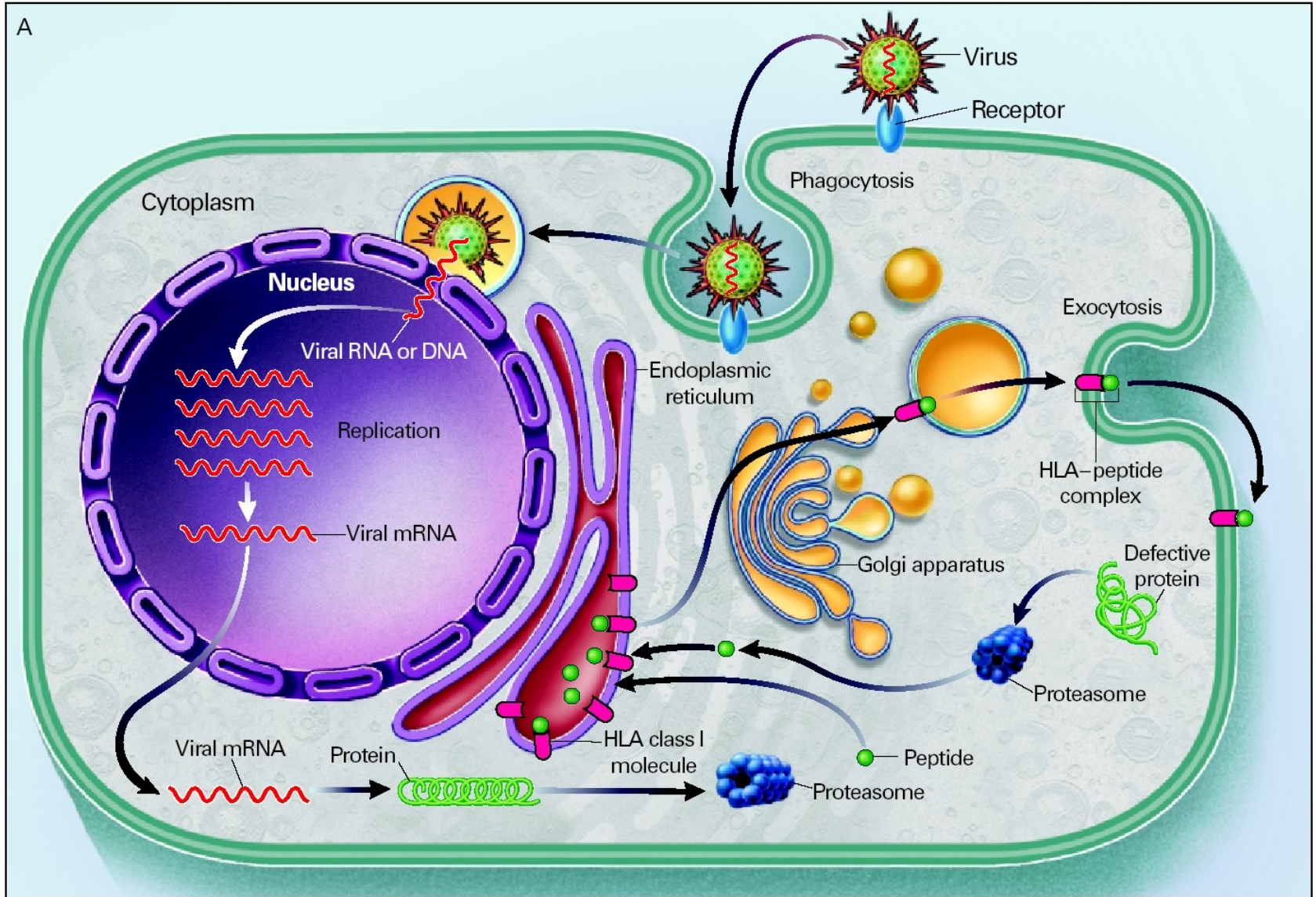


Estrutura do TCR

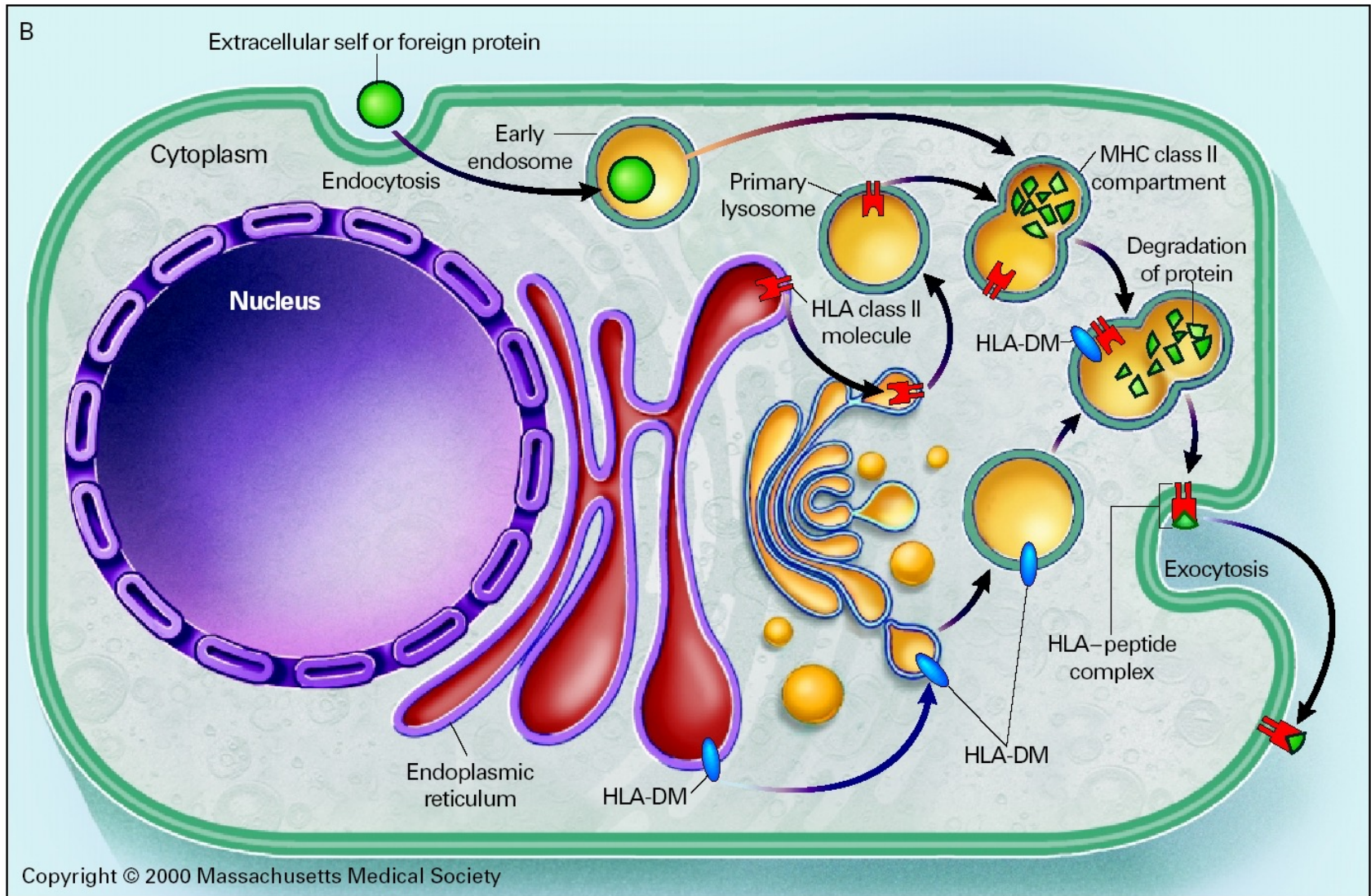
(Conceitos Básicos)

- TCR é formado por duas cadeias ligadas não-covalentemente
- Reconhecimento antigênico ocorre através da interação com **peptídeo + MHC**
- Transdução do sinal é dado por moléculas acessórias (CD3 e cadeias ζ)
- CD3 e cadeias ζ contém **ITAMS!**

Apresentação MHC classe I



Apresentação MHC classe II

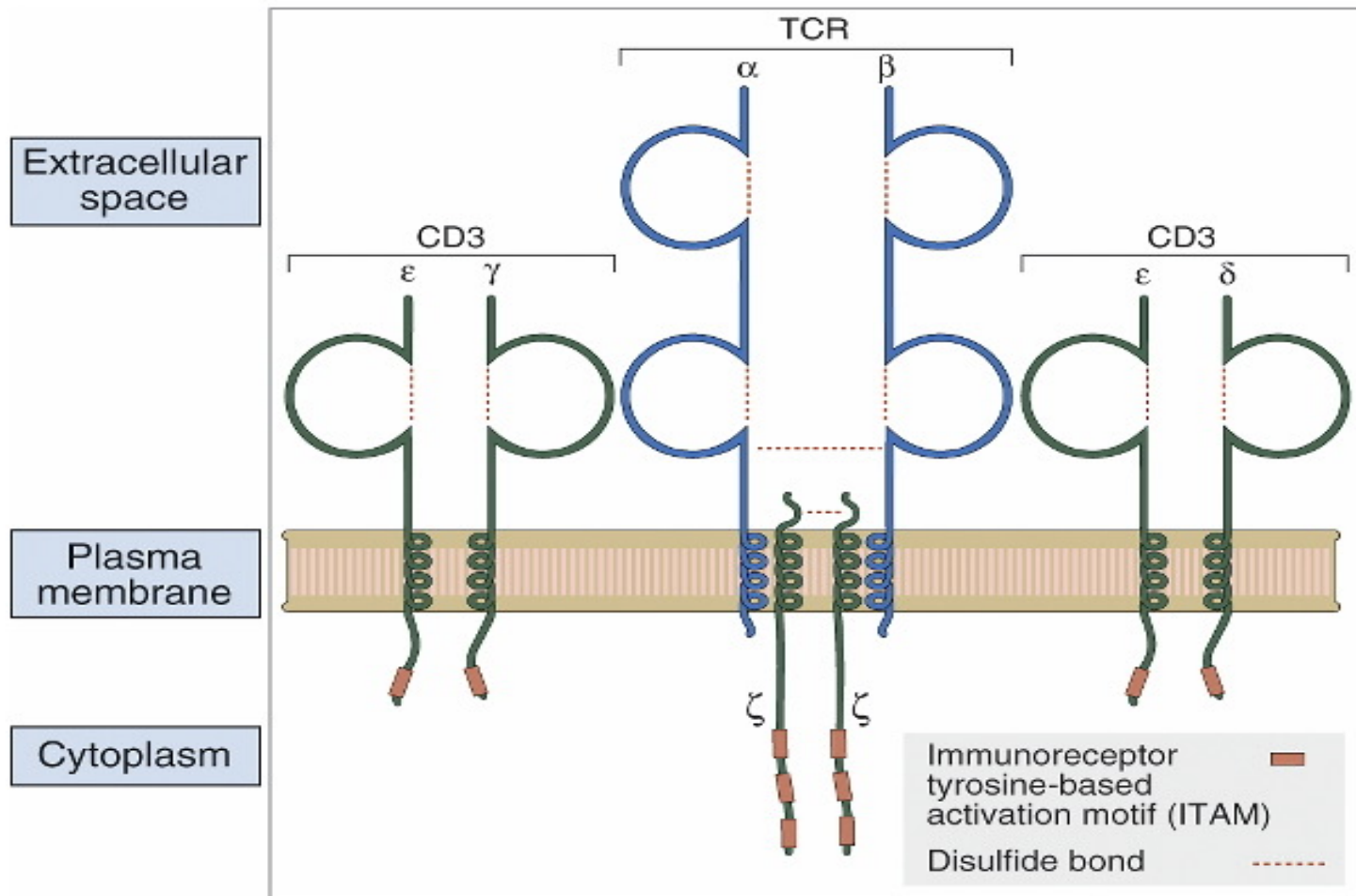


Klein J, Sato A. The HLA System. First of Two Parts. N Engl J Med 2000; 343:702-9.

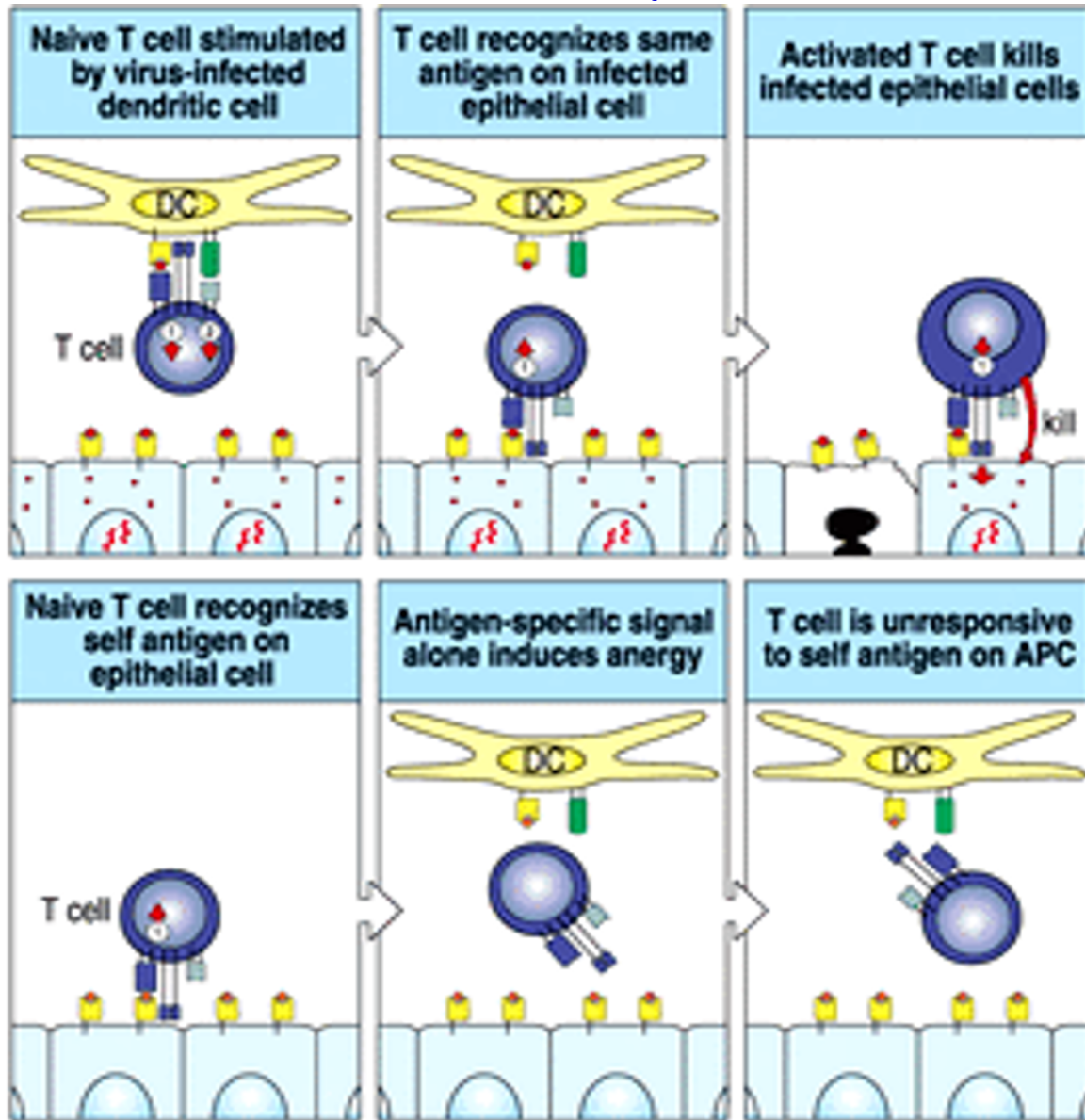


The New England
Journal of Medicine

Componentes do complexo TCR/CD3



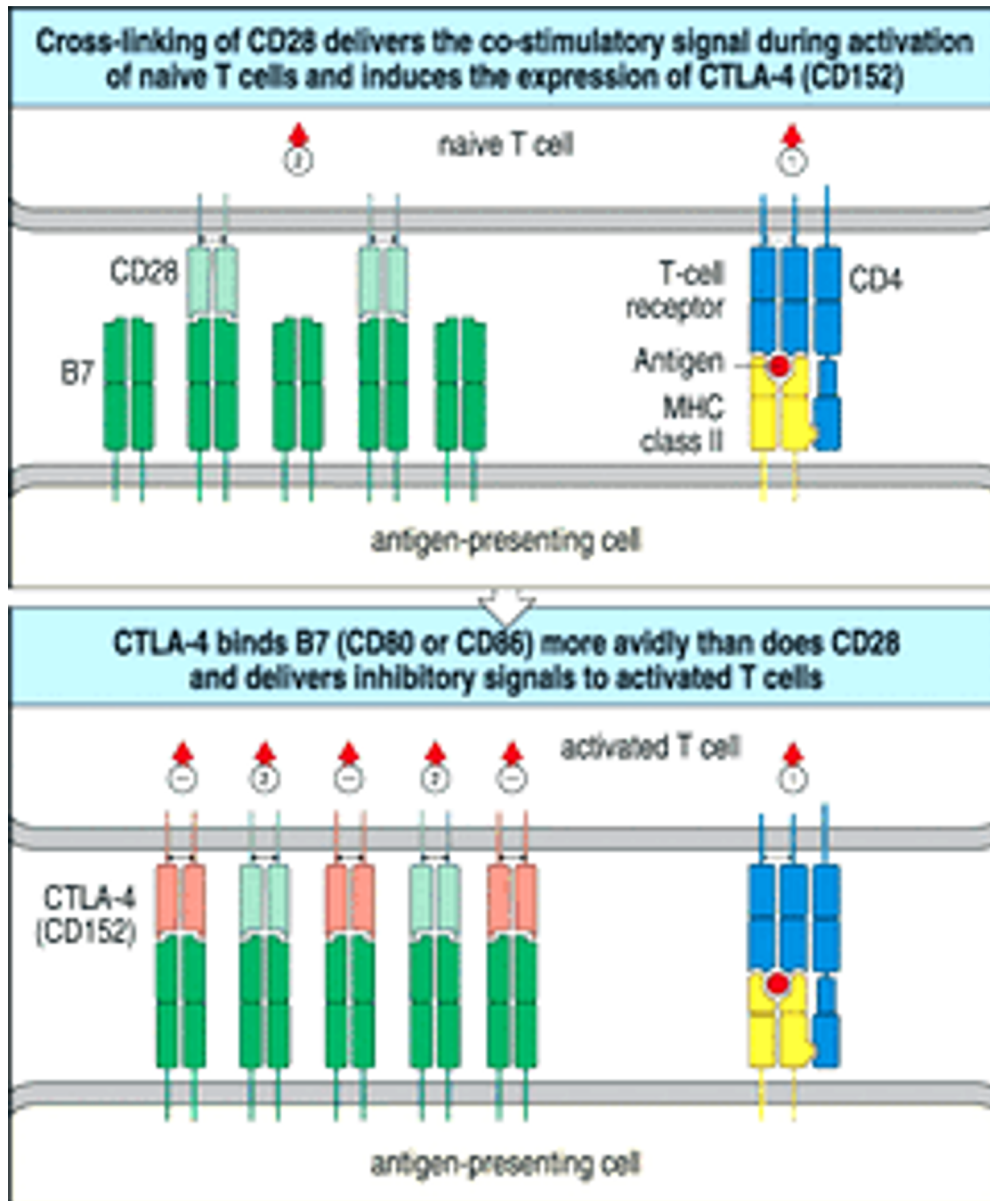
Ativação depende de dois sinais



Sinais 1 e 2
precisam estar
presentes na
mesma célula

Na falta do
sinal 2, o
resultado é
ANERGIA

Moléculas Co-estimuladoras



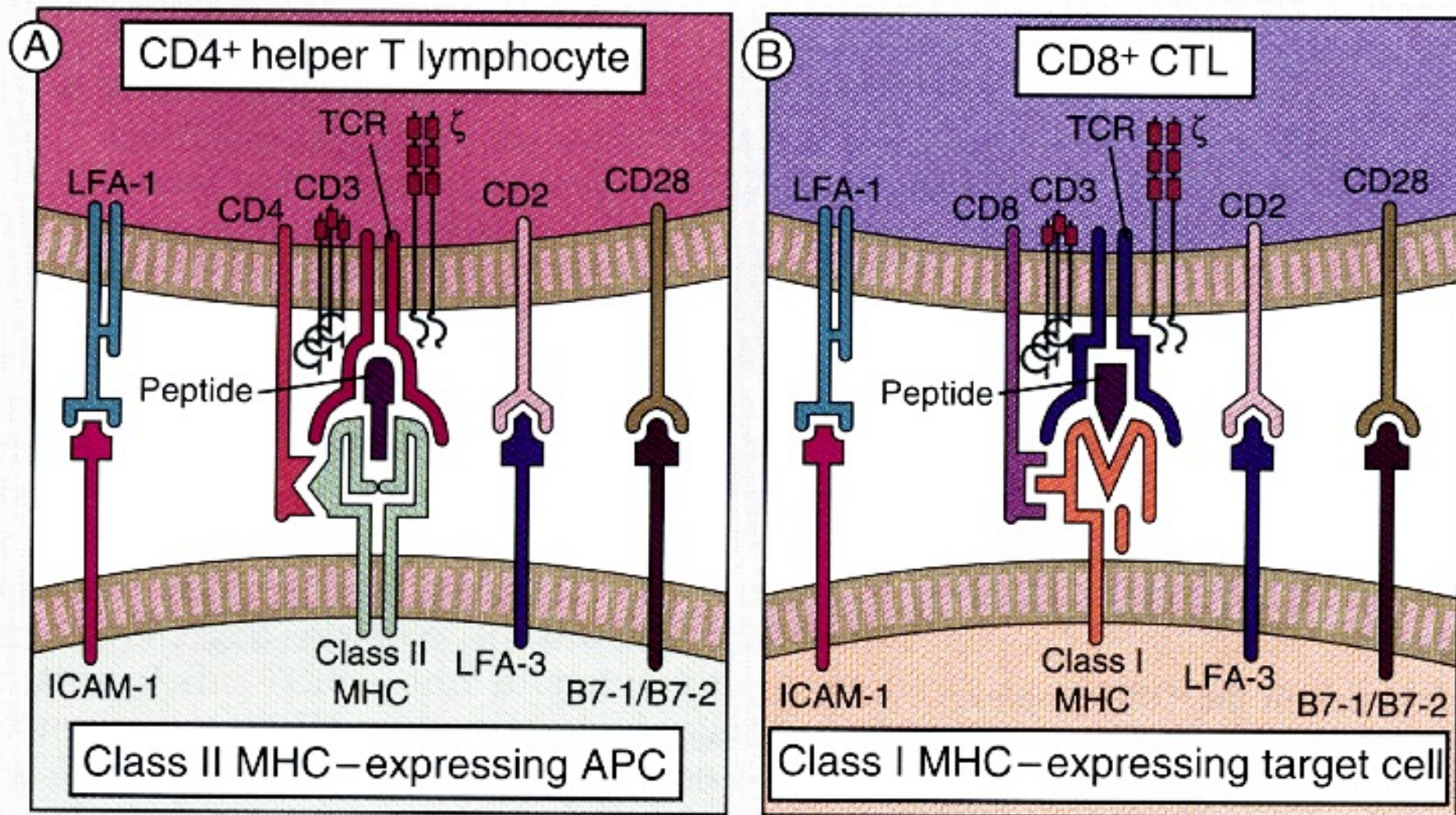
Sinal 2 - CD28 na célula T virgem e CD80 (B7.1) ou CD86 (B7.2) nas APCs

SINAL POSITIVO

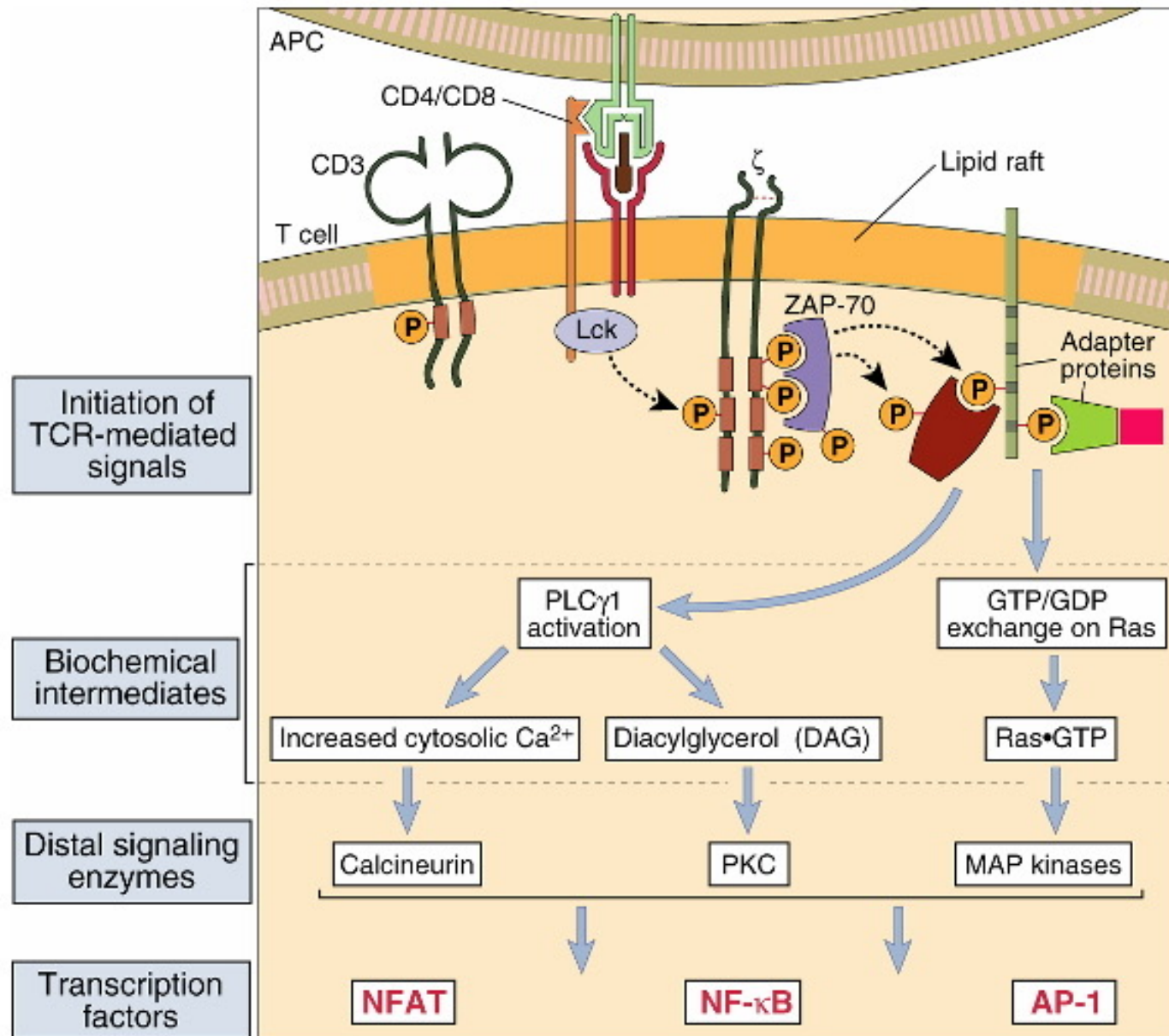
CD154 (CTLA-4) expresso nas células T ativadas também interage com CD80 ou CD86

SINAL NEGATIVO

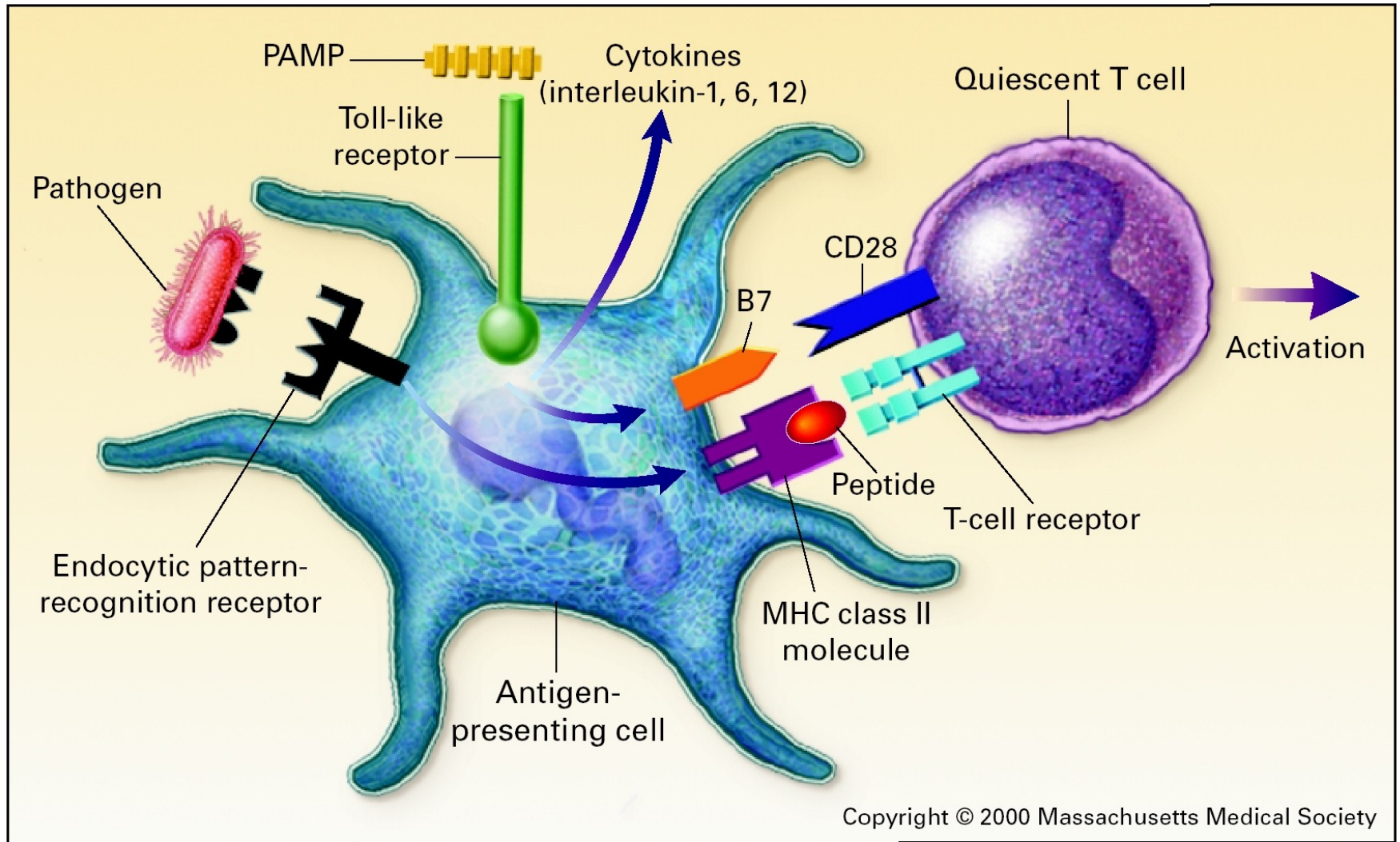
Interações Celulares



Sinalização intracelular



PAMPs activate APCs

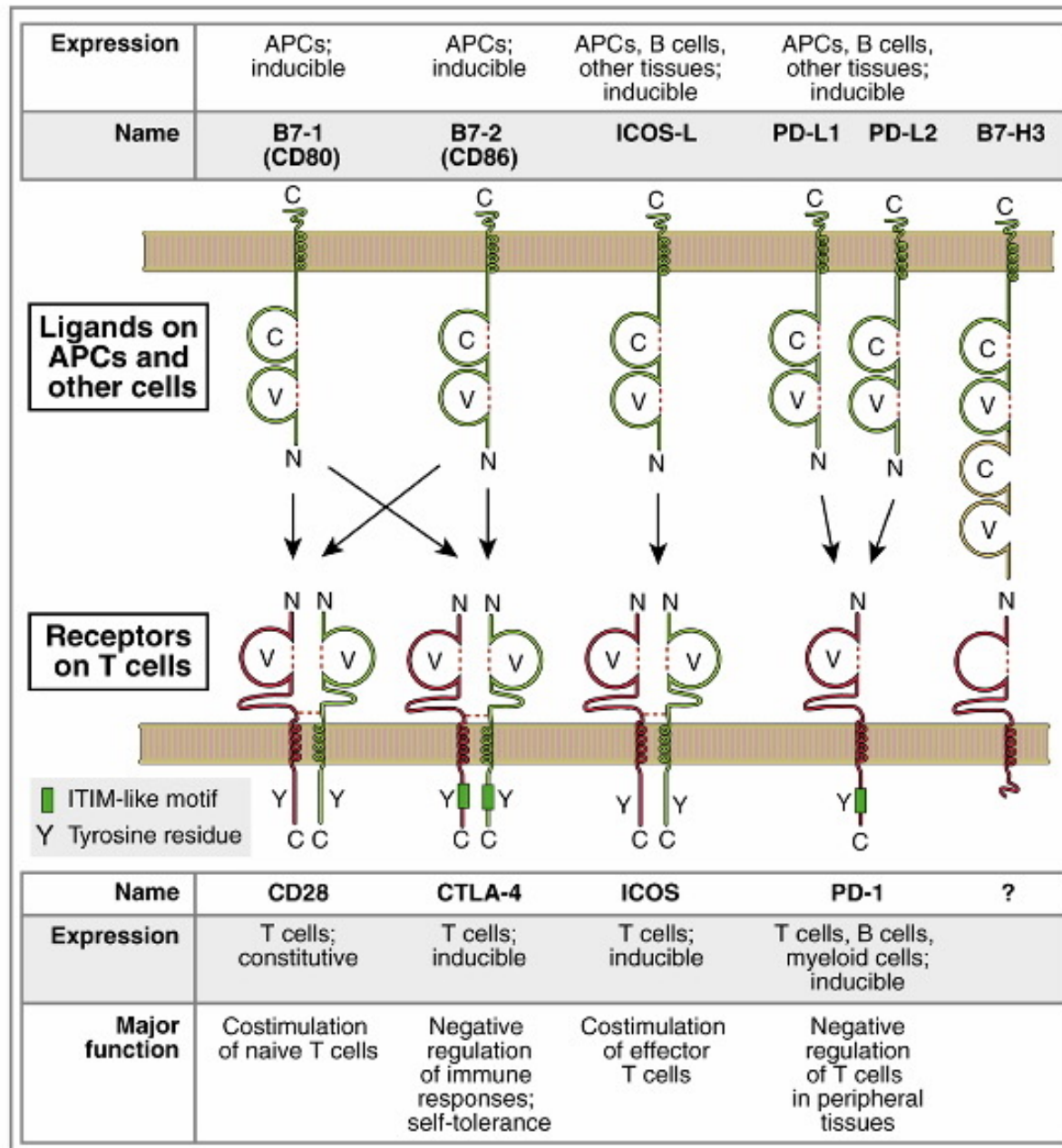


Medzhitov R, Janeway C Jr. Innate Immunity. N Engl J Med 2000; 343:338-44.



The New England
Journal of Medicine

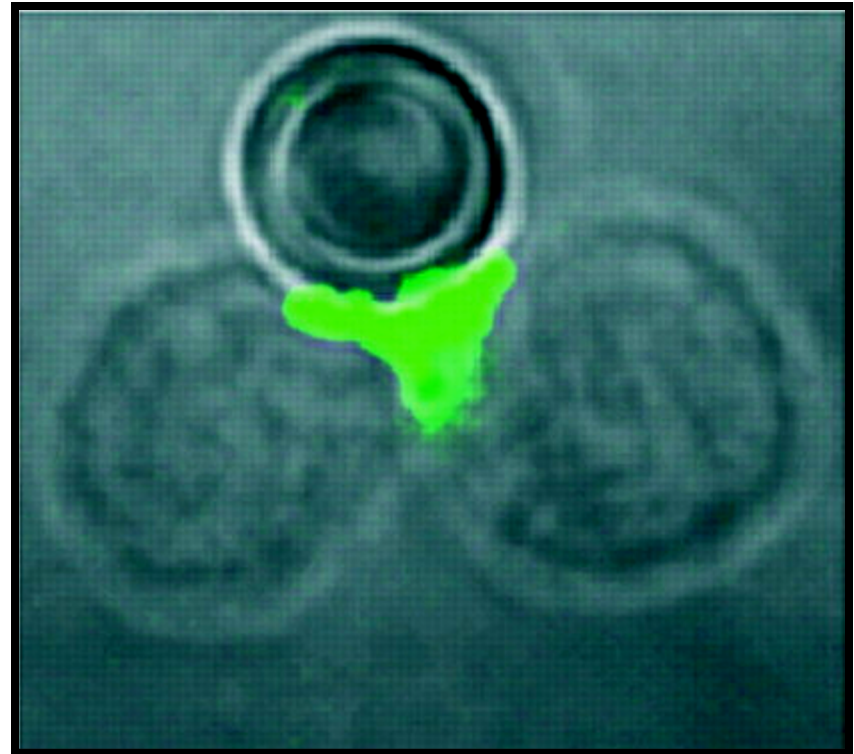
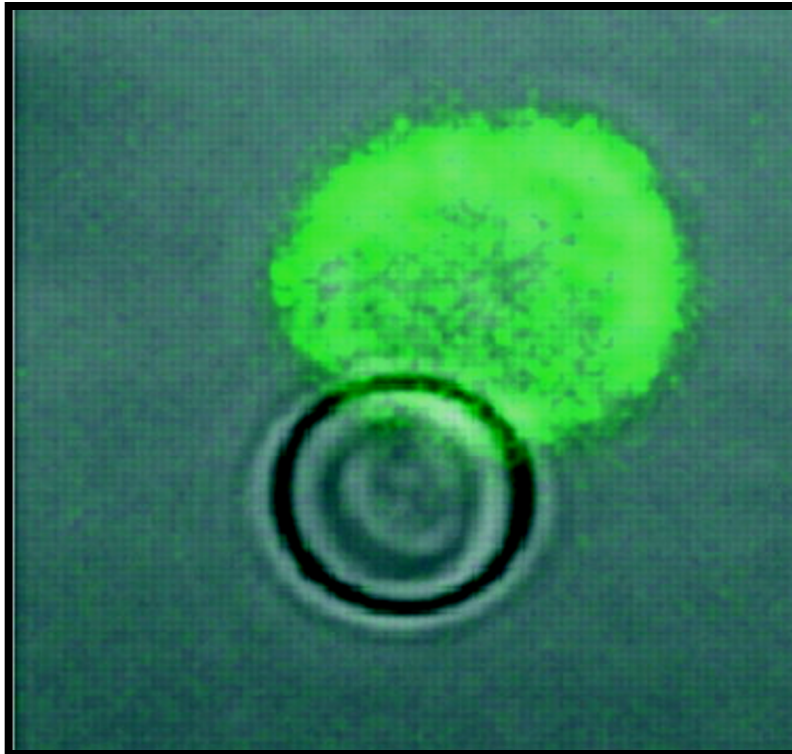
Moléculas Co-estimuladoras



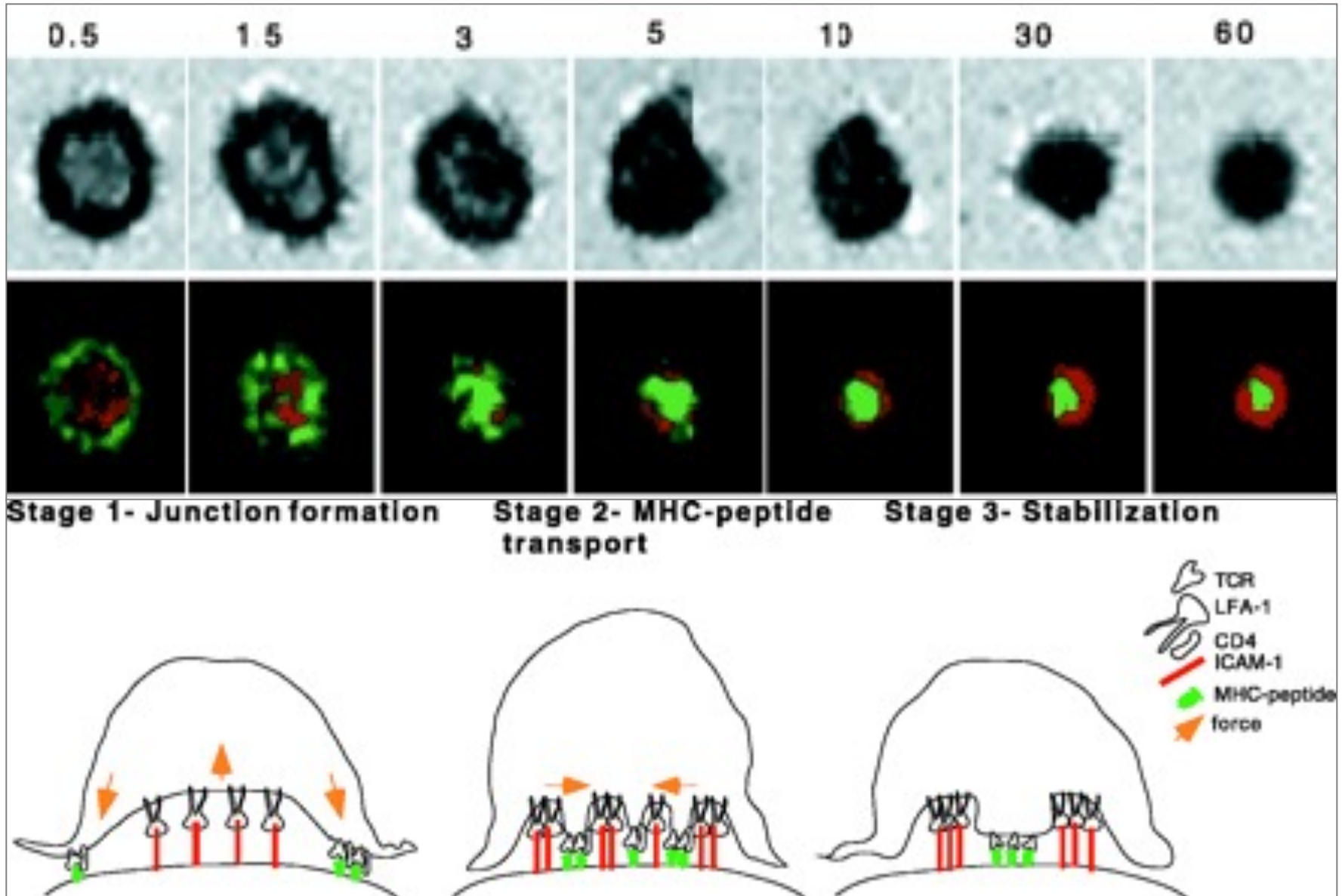
Co-estimulação promove a polarização dos "lipid rafts"

MHC+peptídeo

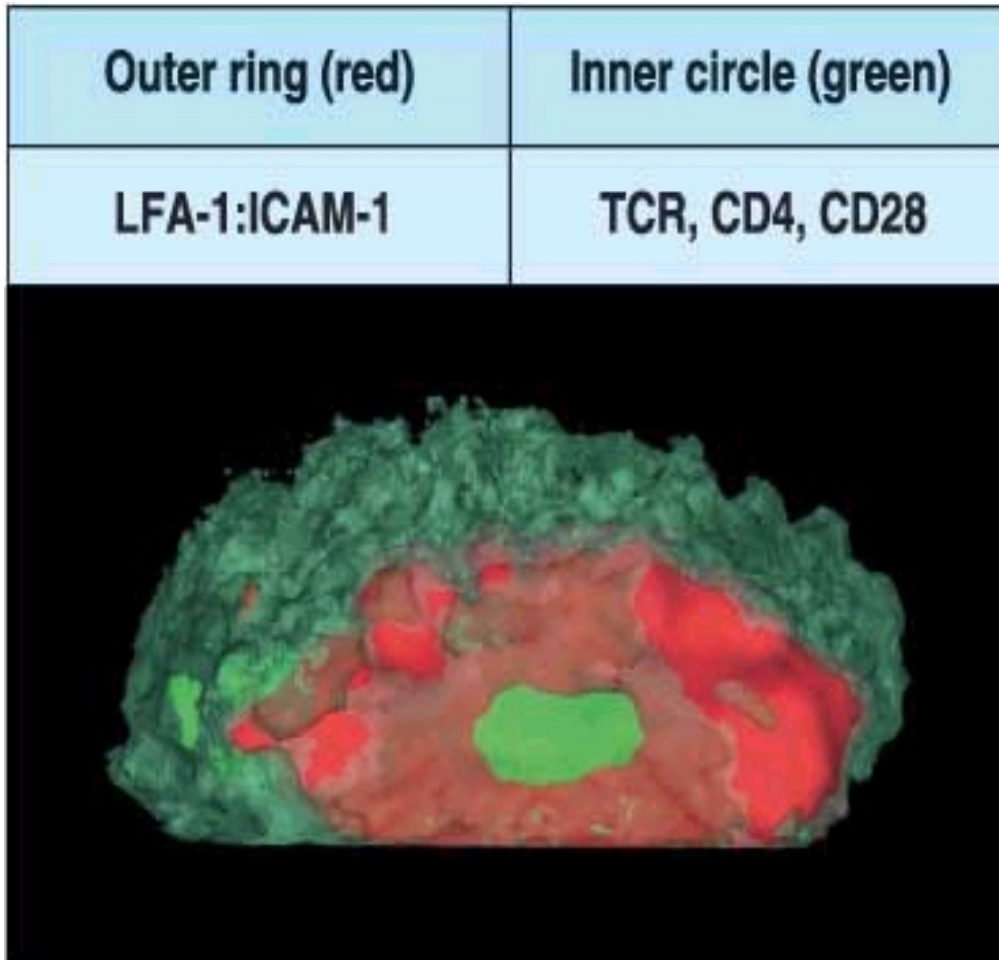
MHC+peptídeo+B7



Formação da Sinapse Imunológica



Sinapse Imunológica

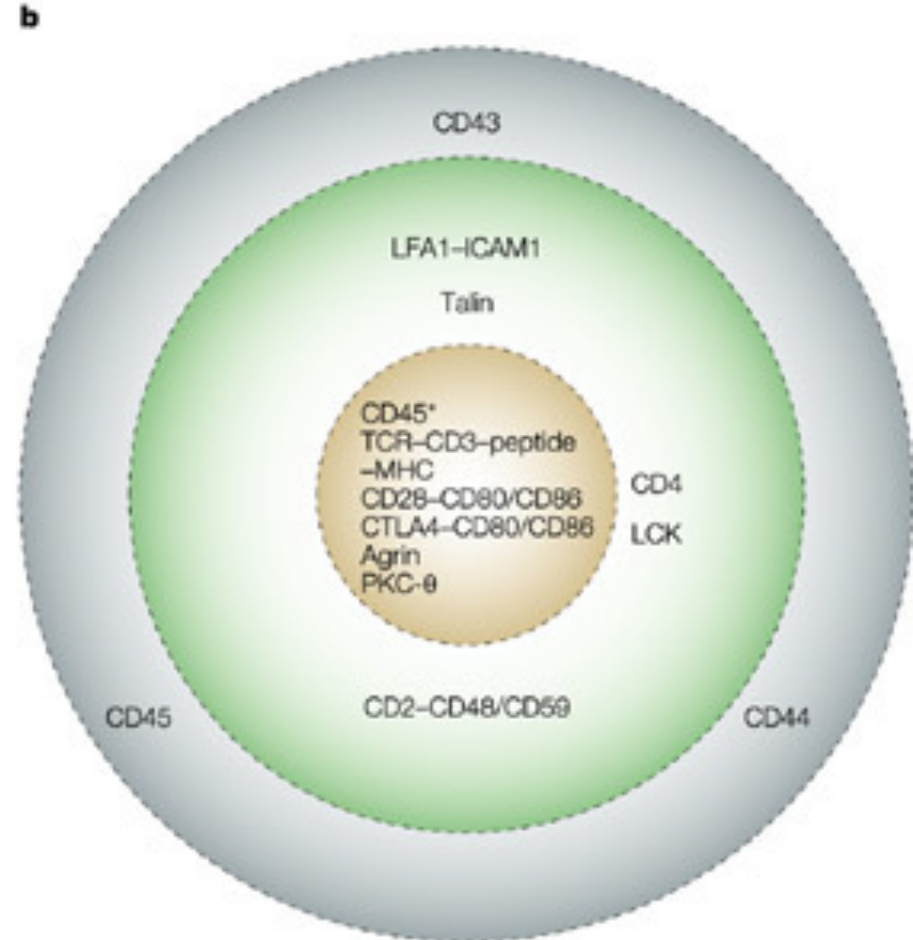
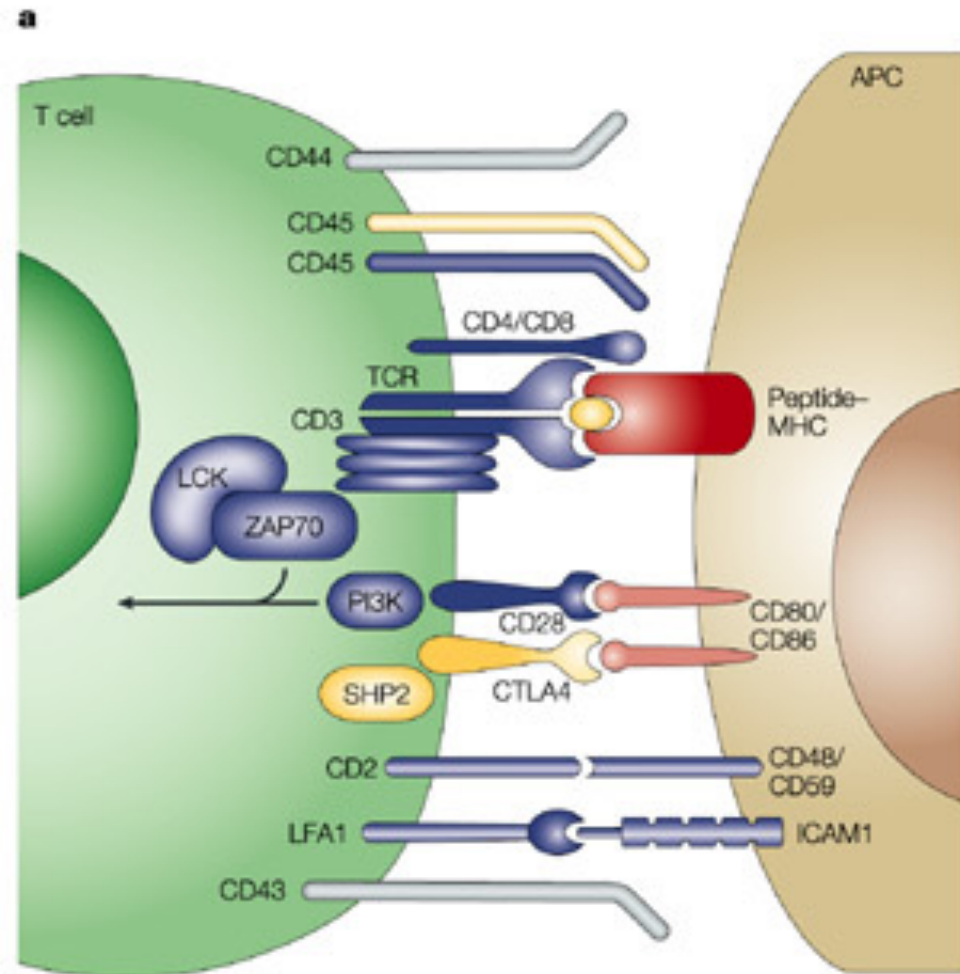


Interação entre as moléculas de adesão mantém as células T e APCs fortemente ligadas.

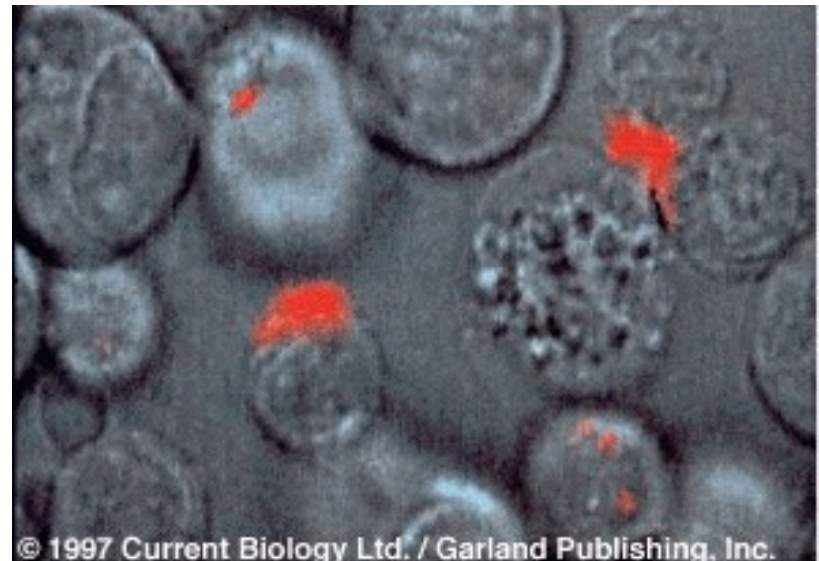
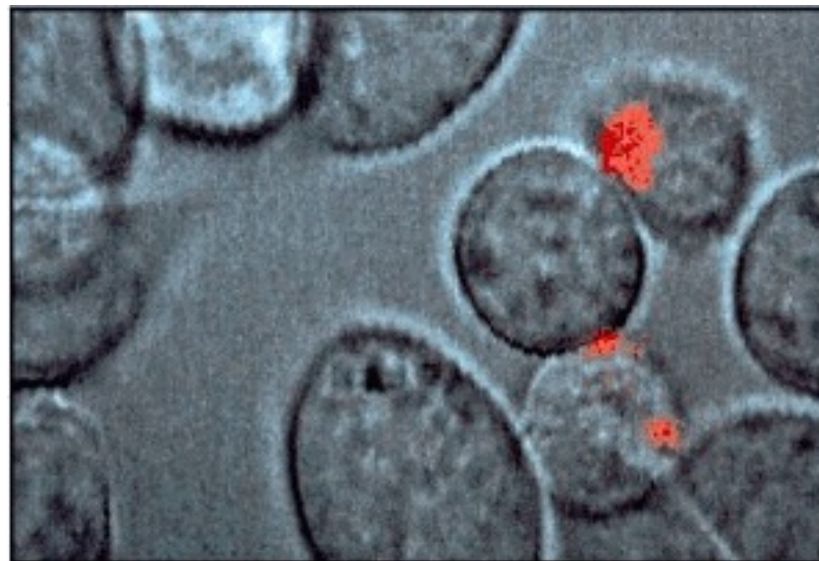
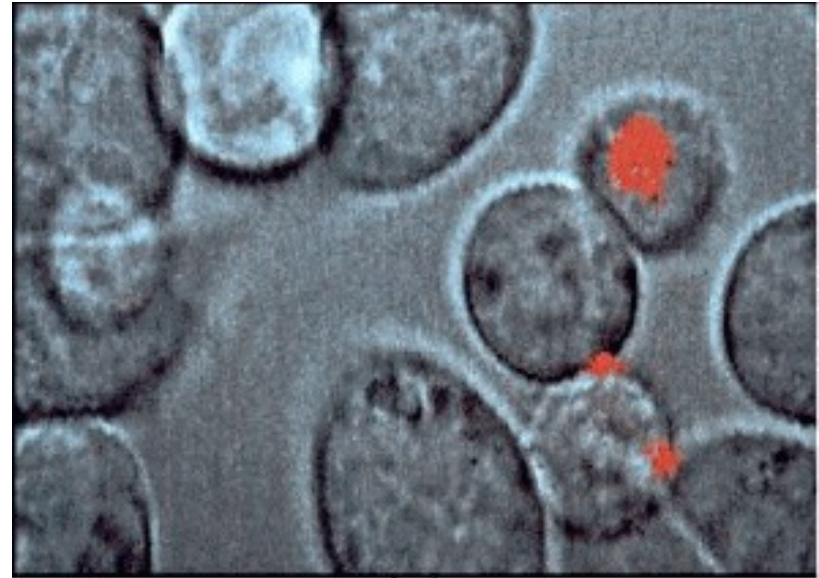
Agregação de TcRs e moléculas co-estimuladoras amplificam o sinal de ativação.

Fig 8.30 © 2001 Garland Science

Sinapse Immunológica



Polarização dos grânulos citoplasmáticos.



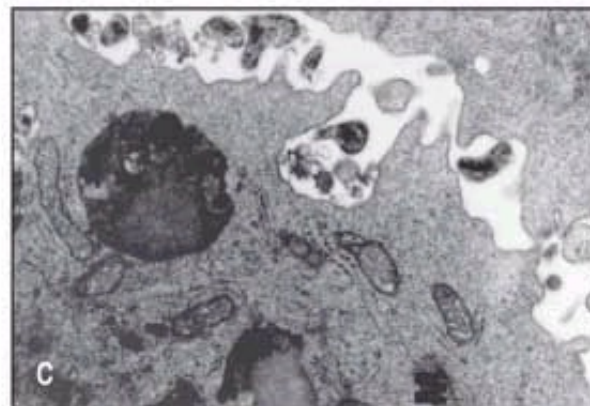
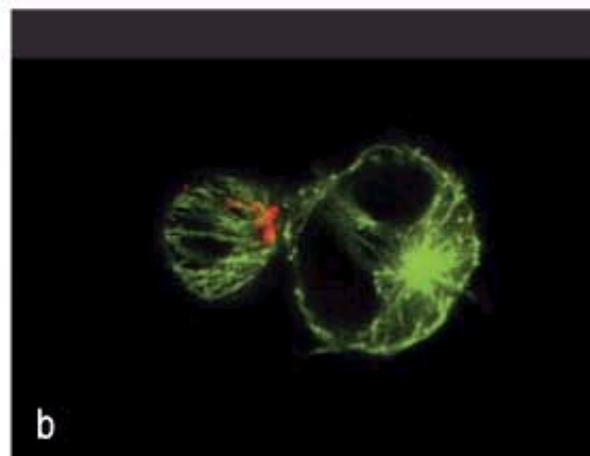
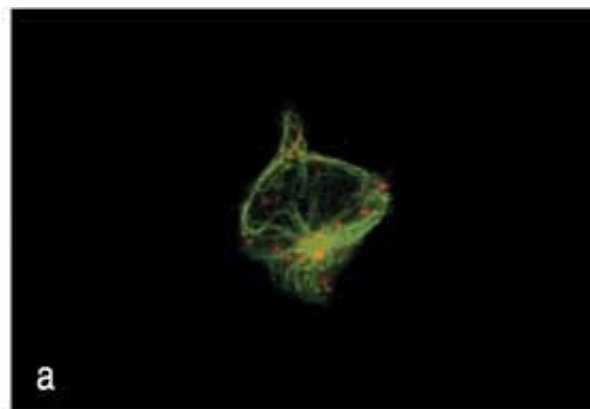
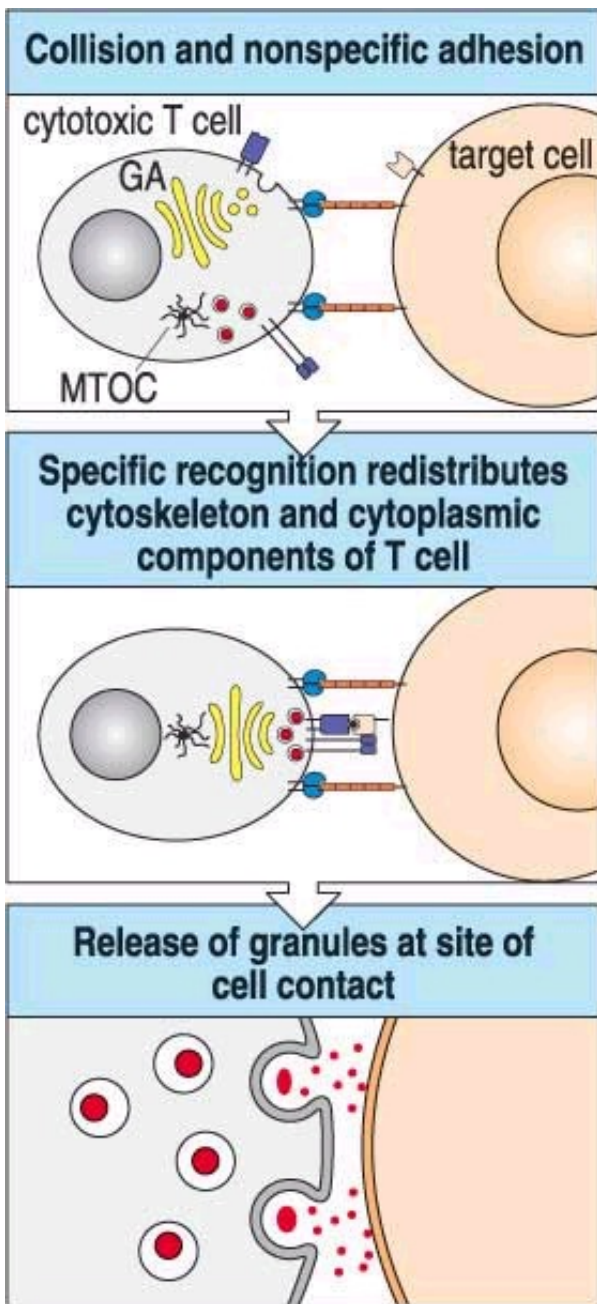


Fig 8.29 © 2001 Garland Science

Sinalização pela IL-2

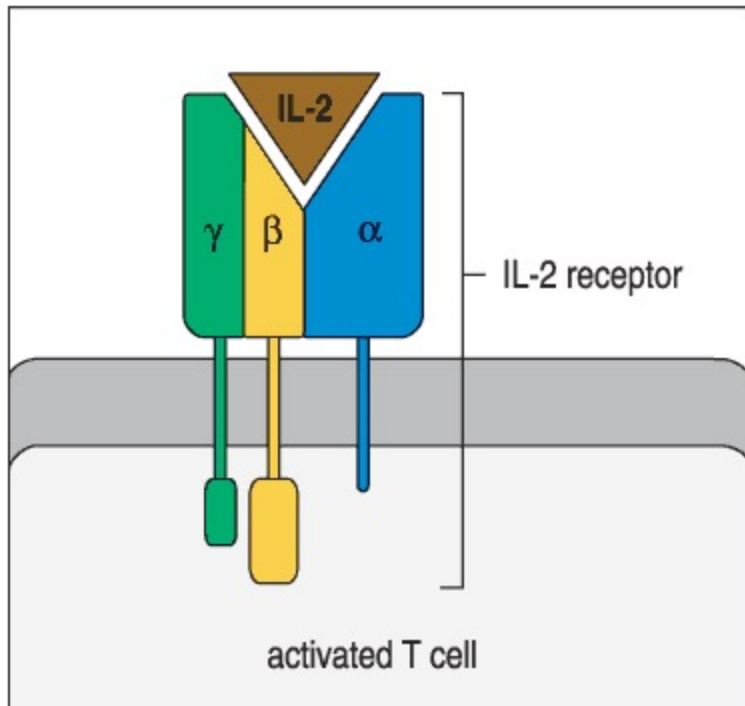


Fig 8.19 © 2001 Garland Science

IL-2 drives the proliferation and differentiation of T cells

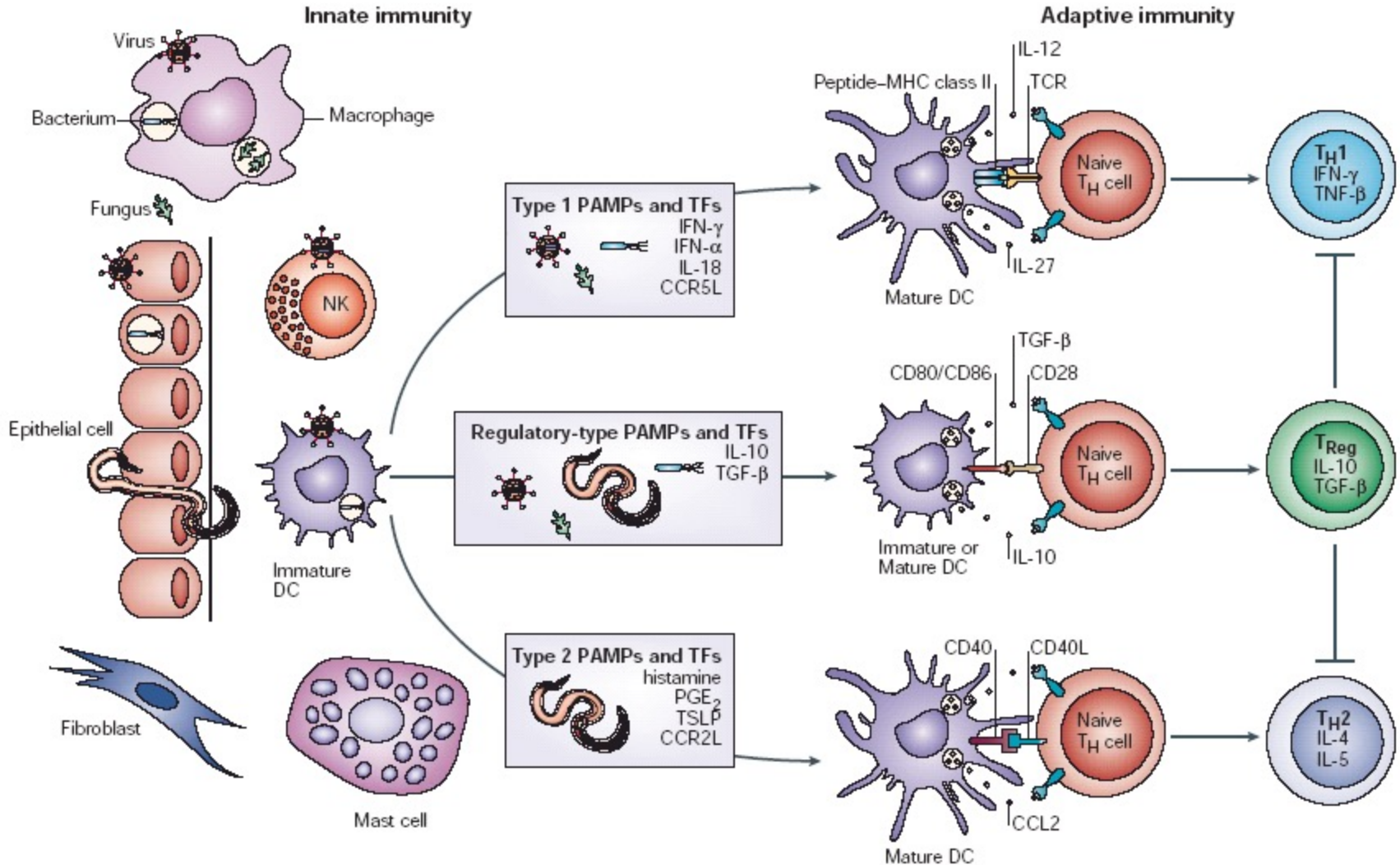
Produced by the activated T cell

Resting T cells express IL-2R_b and γ chains and respond only to very high concs. of IL-2

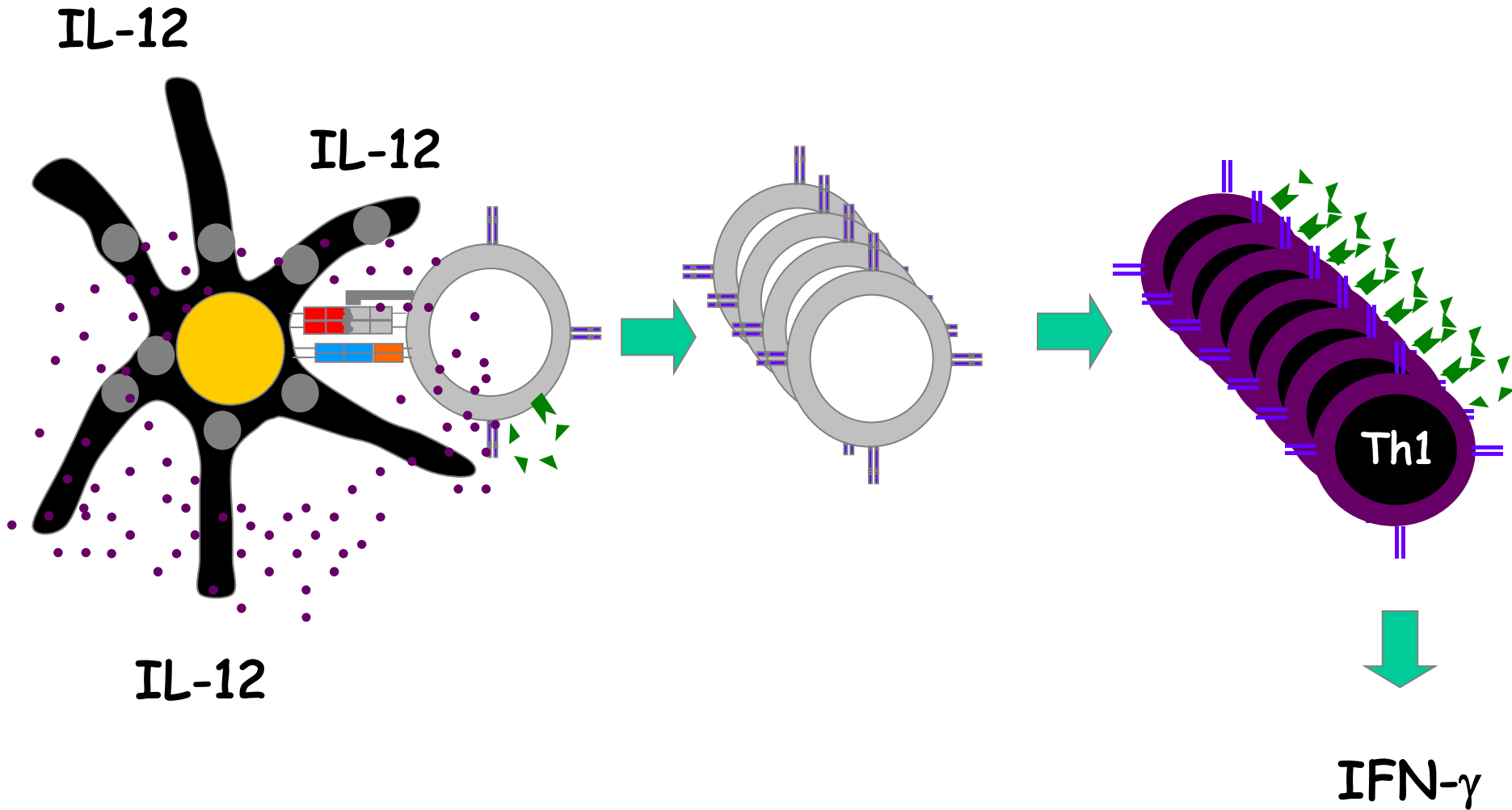
Association of the α chain leads to increased affinity and response to low concs. of IL-2

Drives T cells into cell cycle

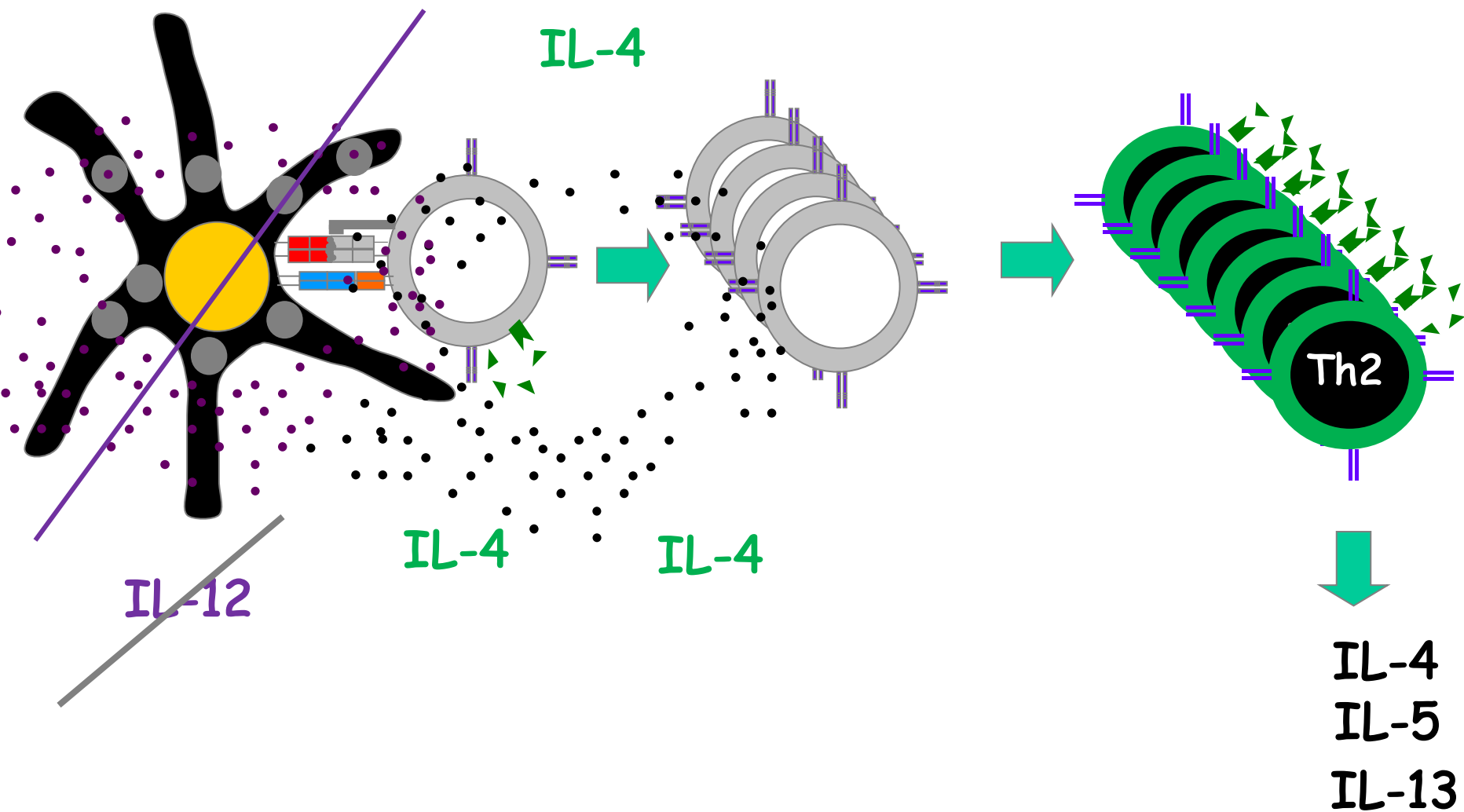
Diferenciação final é dirigida por fatores solúveis produzidos por APCs



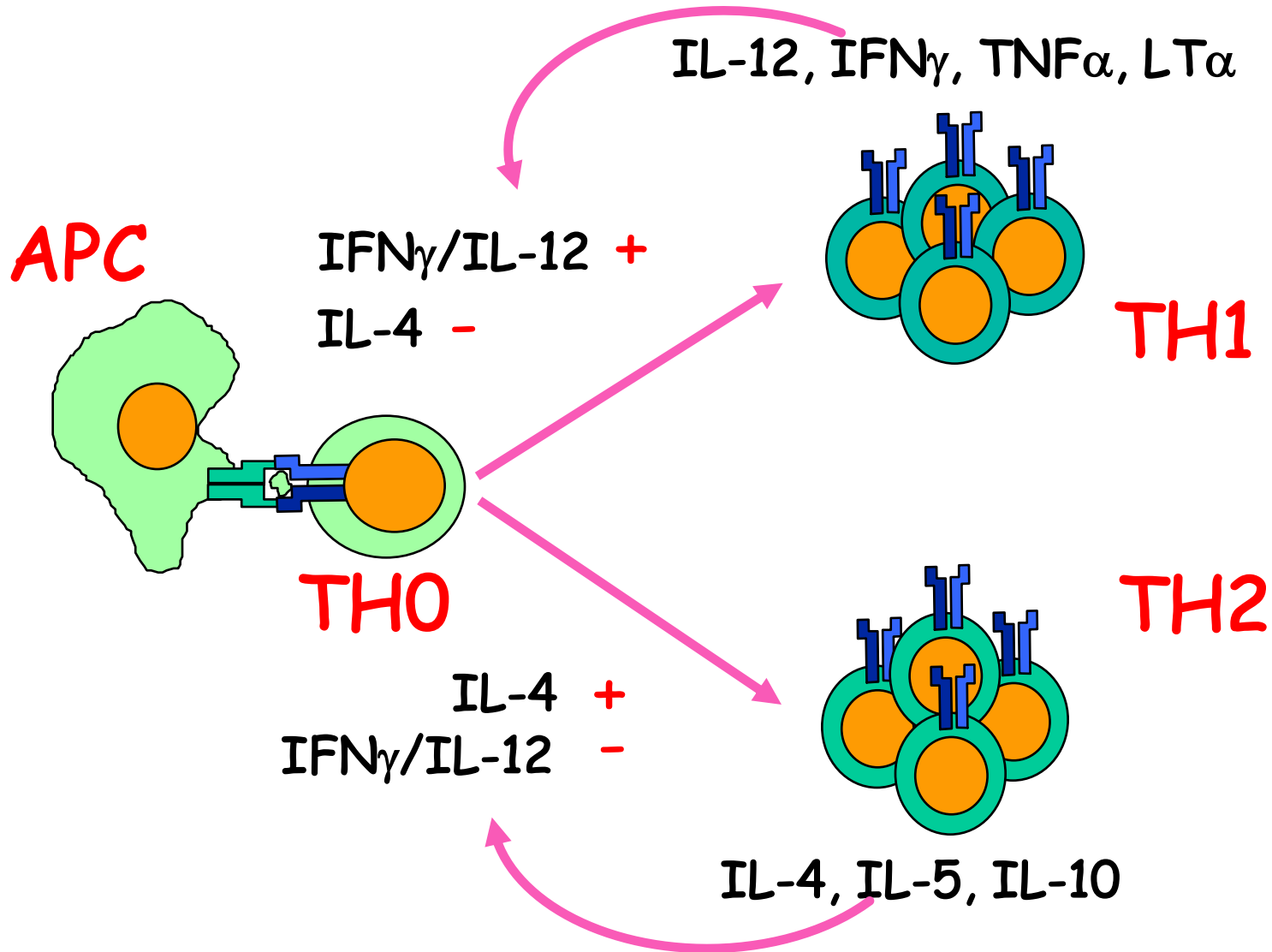
Na presença de IL-12, os linfócitos T se diferenciam para o perfil Th1



Na ausência de IL-12 e presença de IL-4, os linfócitos T se diferenciam para o perfil Th2

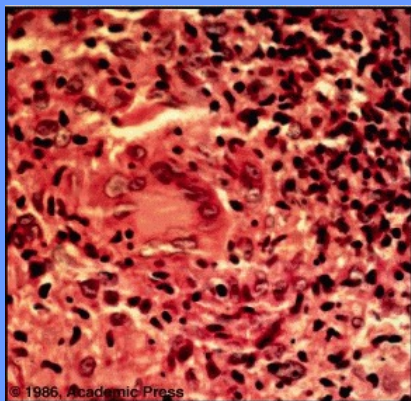


Diferenciação de células T auxiliares em linhagens TH1 e TH2

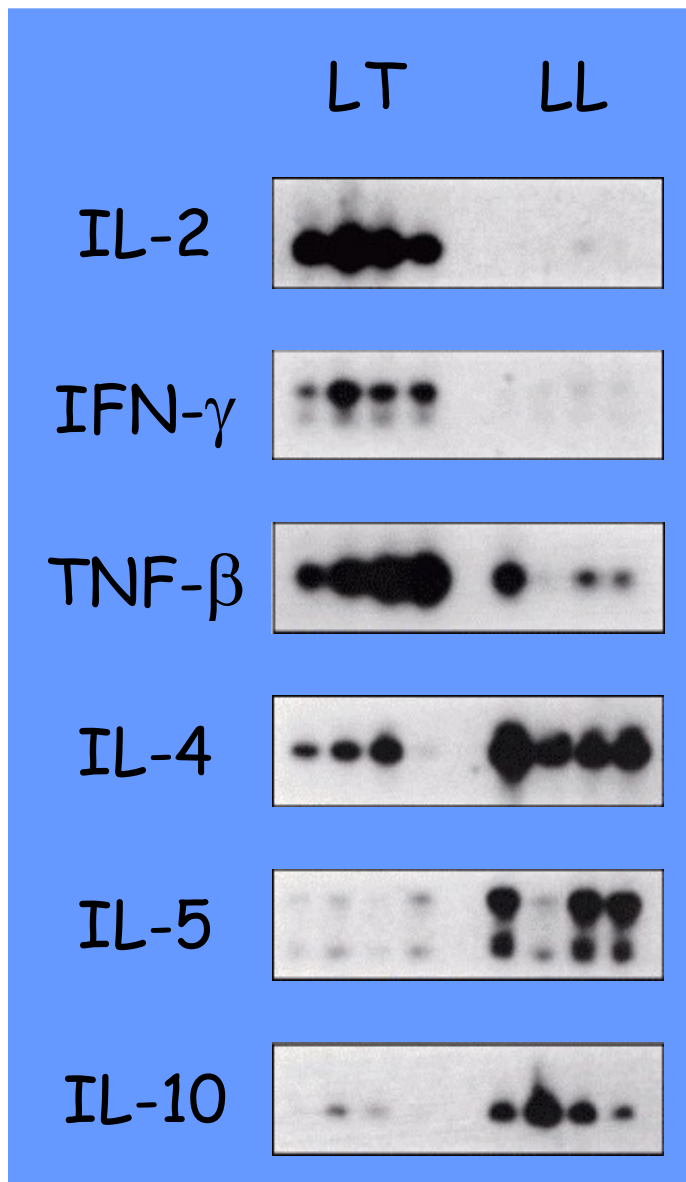
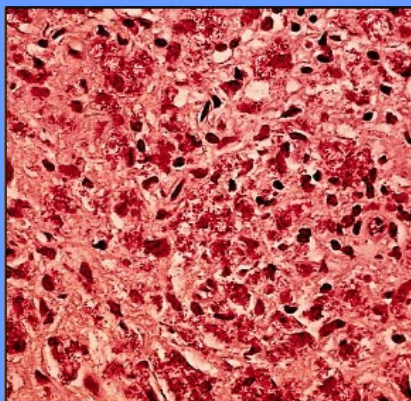


Balanço Th1/Th2 e o desenvolvimento de doenças infecciosas.

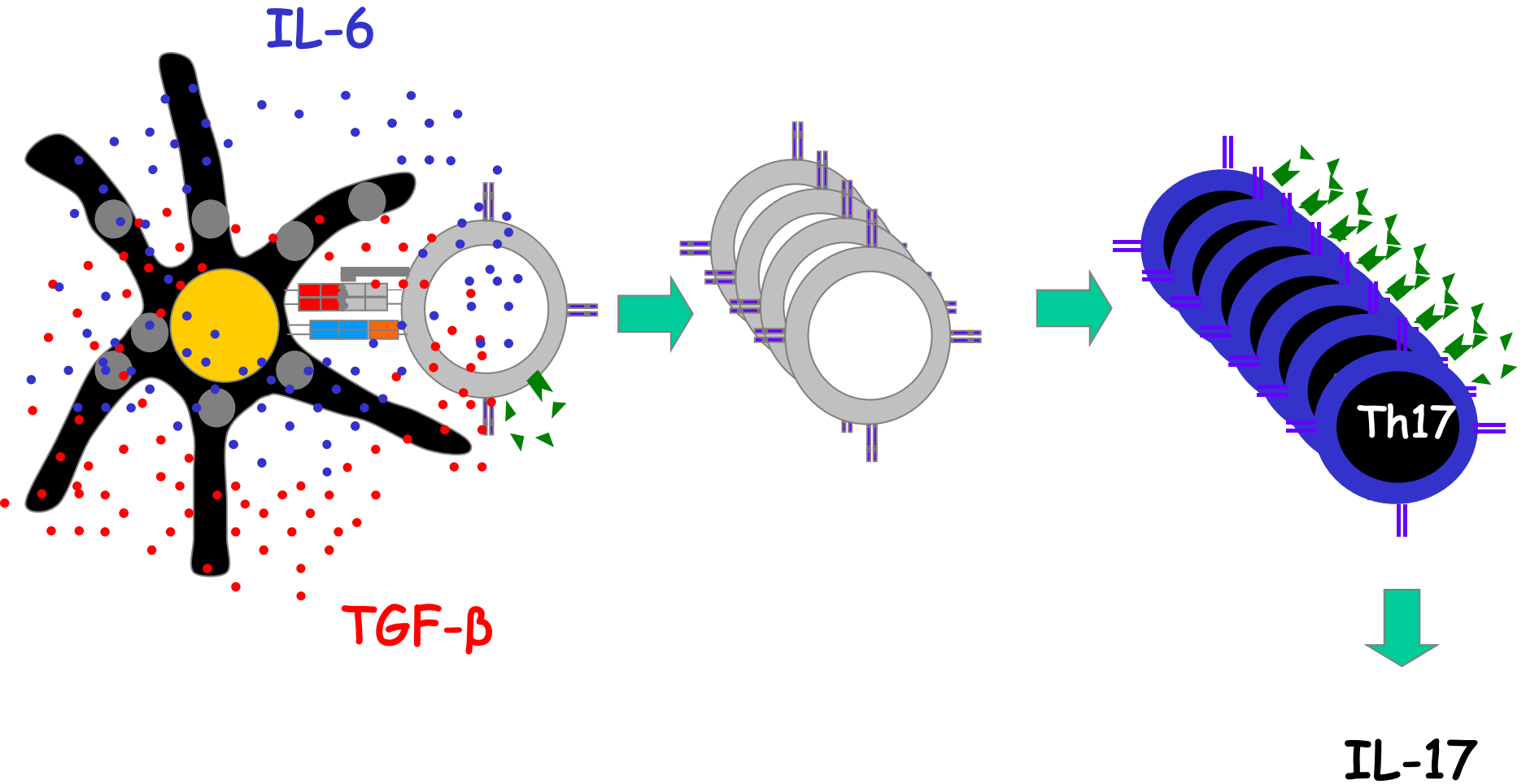
Lepra tuberculóide (restrita)



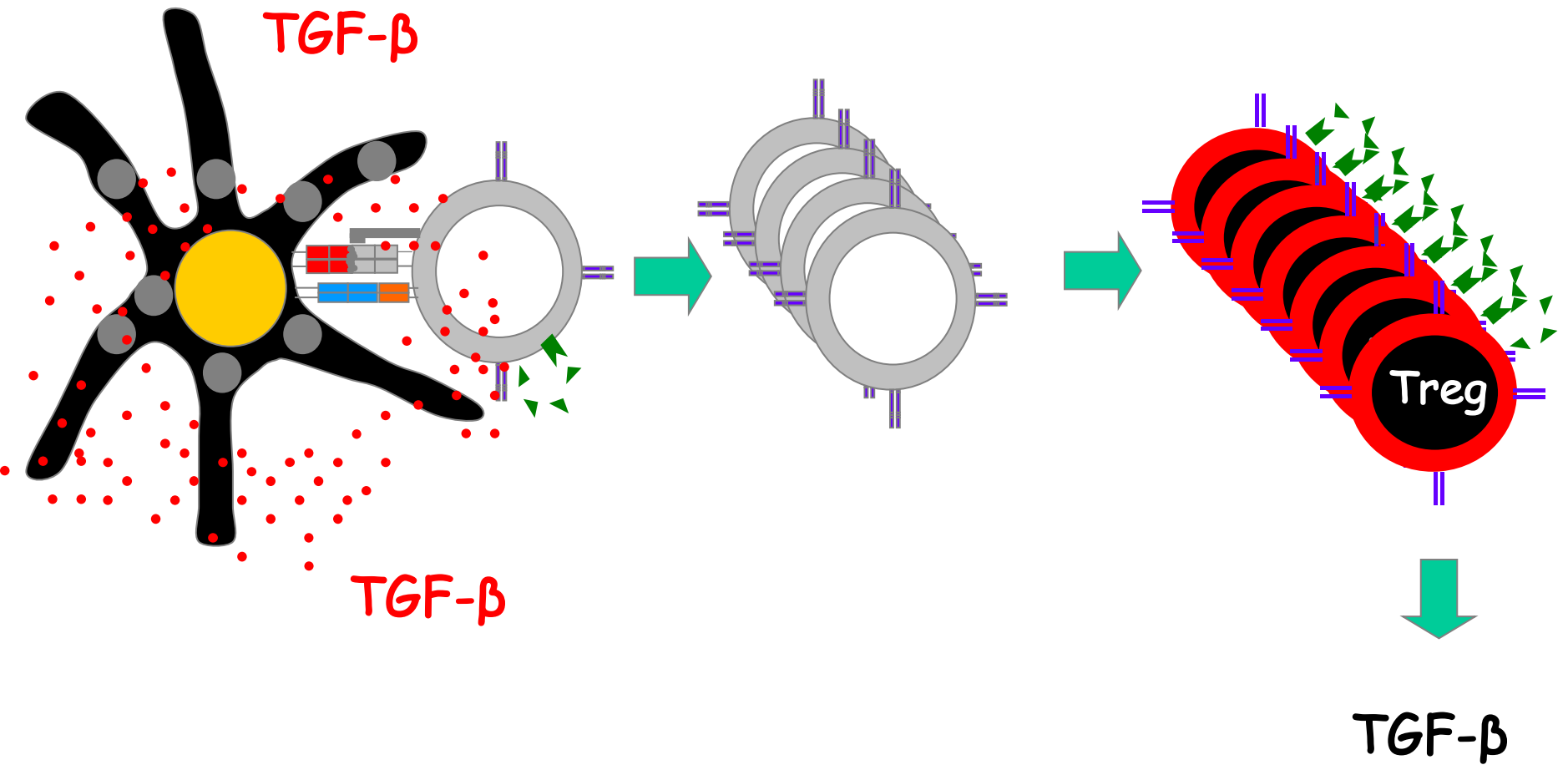
Lepra lepromatosa (disseminada)



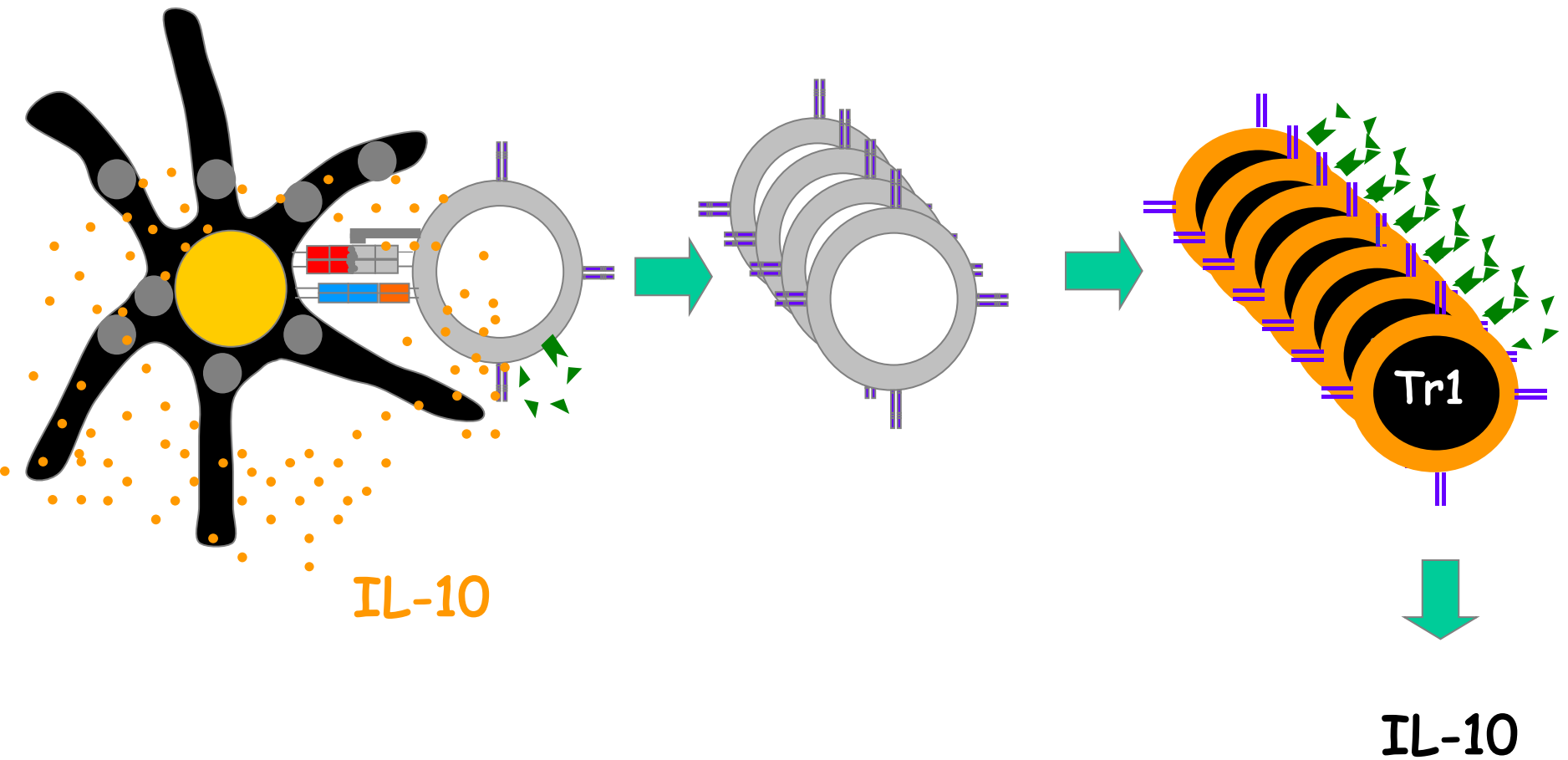
Diferenciação de linfócitos TH17



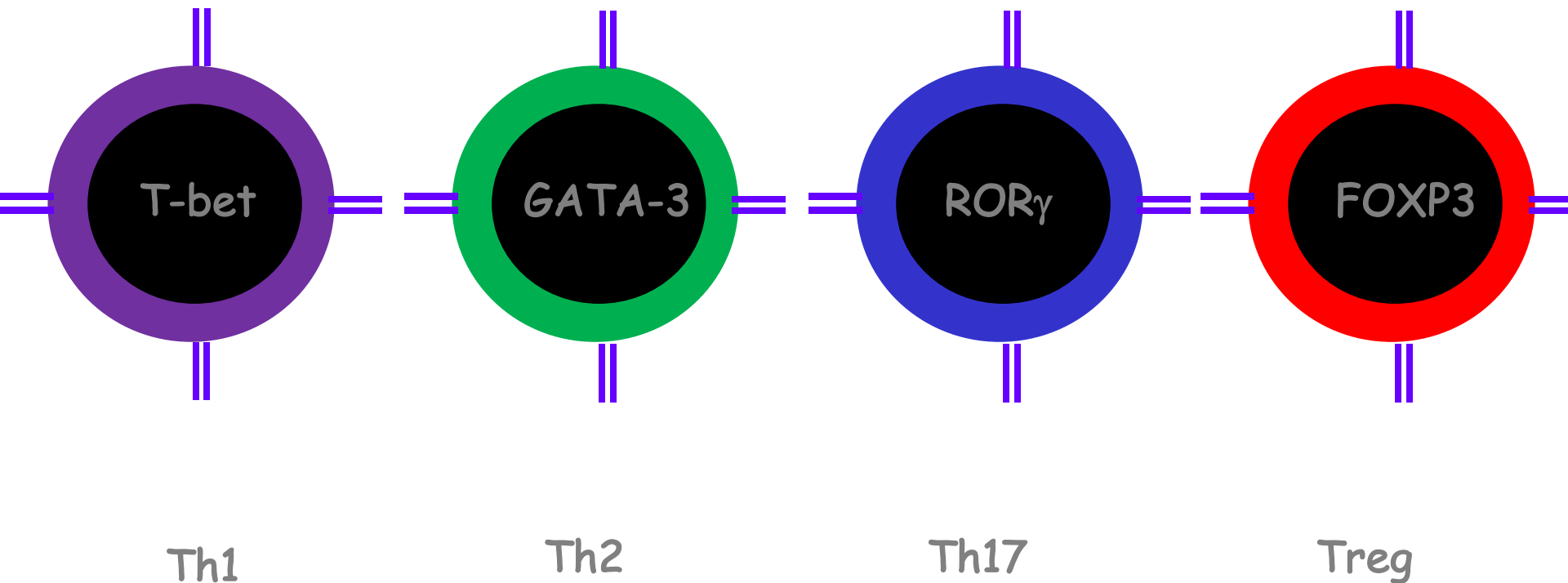
Diferenciação de Treg



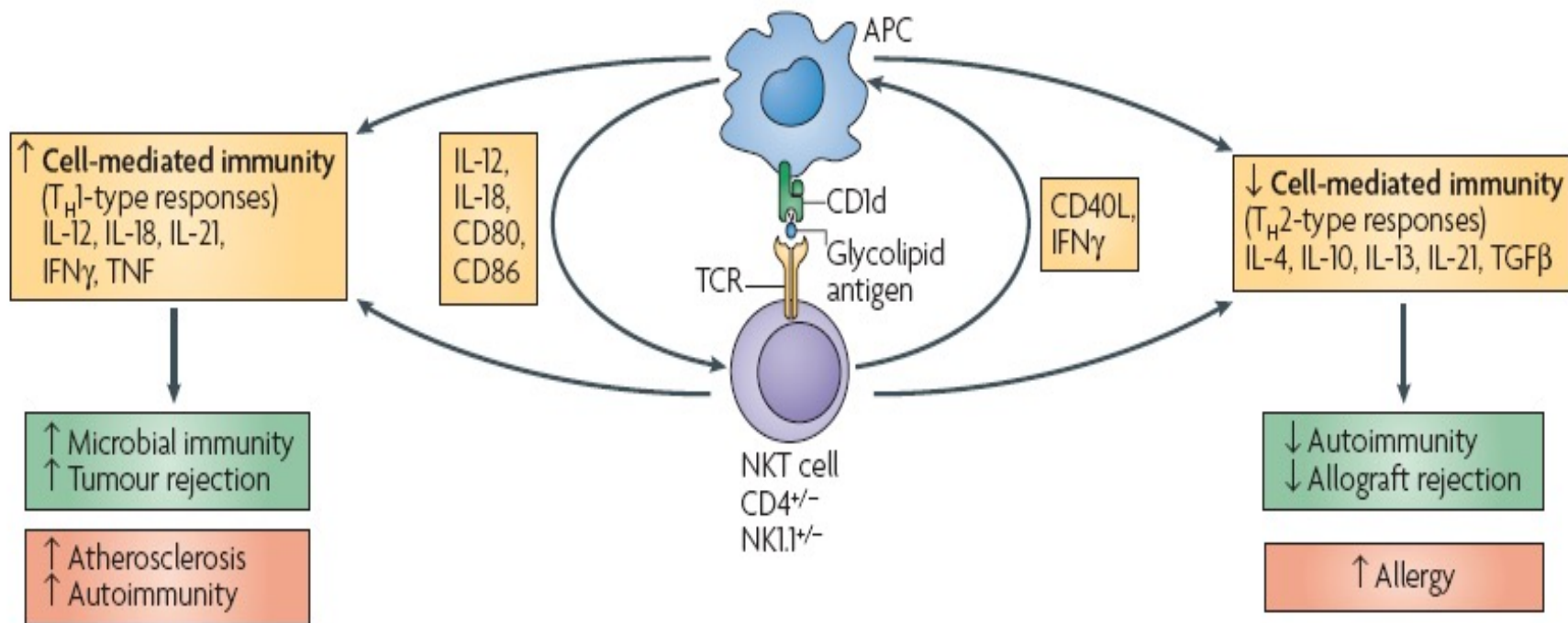
Diferenciação de células Tr1



Os linfócitos T diferenciados expressam fatores de transcrição particulares

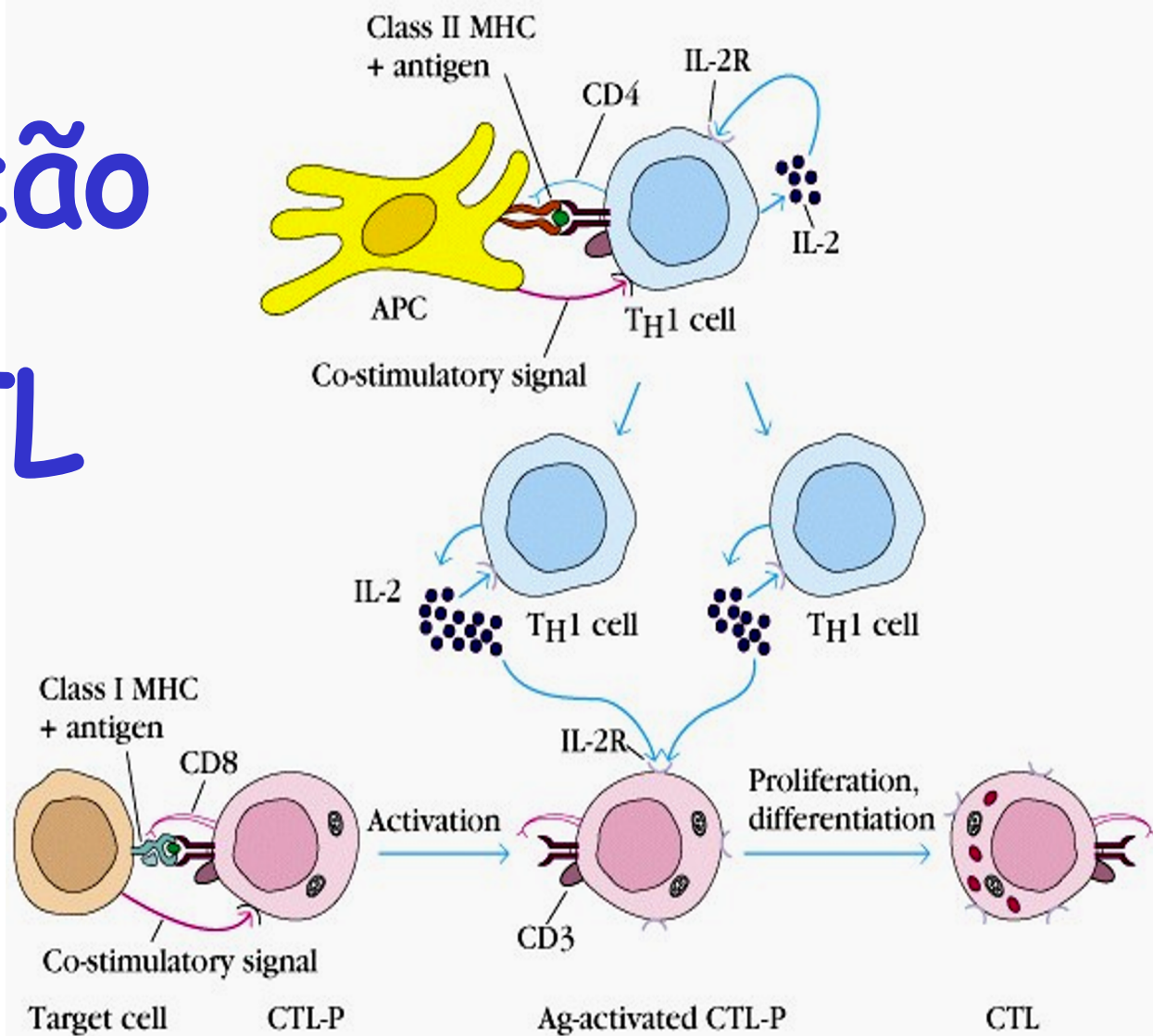


Linfócitos NKT

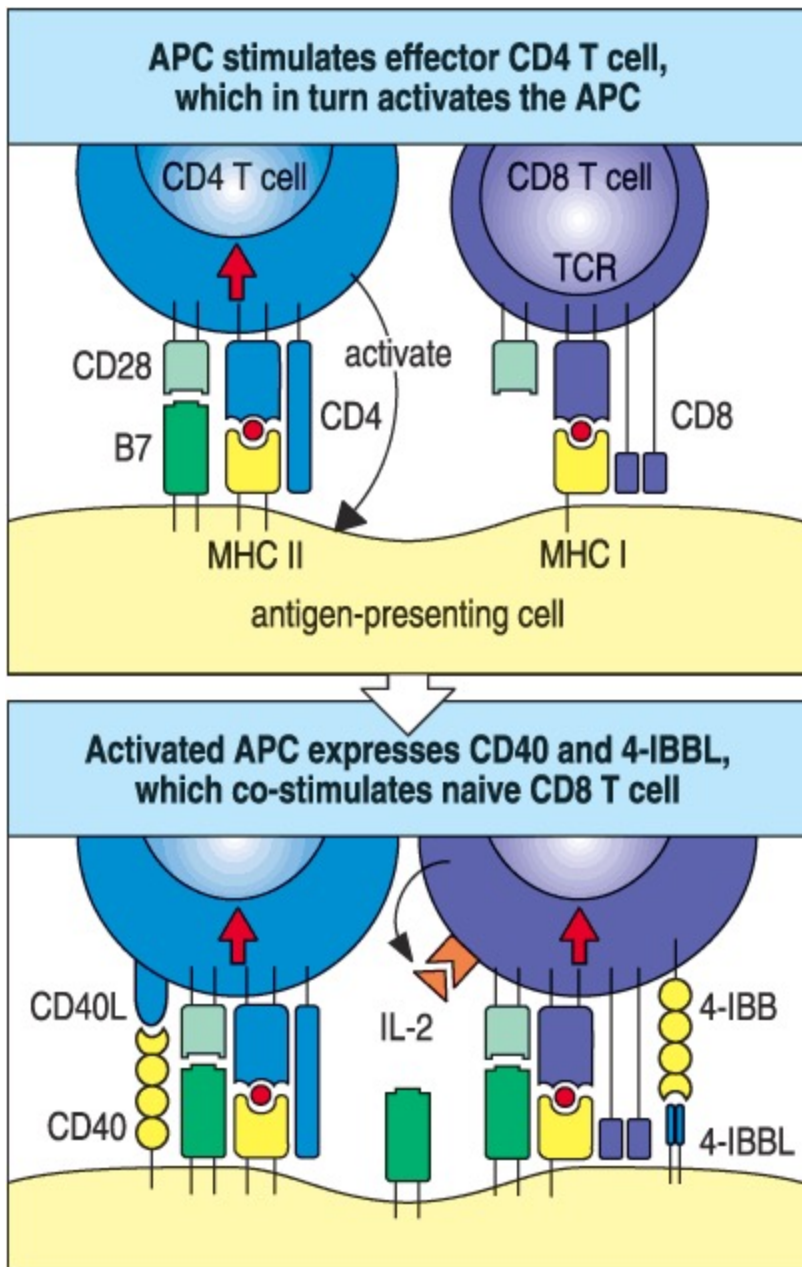


Os linfócitos NK T $\alpha\beta$ rearranjam seus TCRs no timo, mas utilizam apenas algumas regiões V definidas (repertório restrito) e passam apenas pela seleção positiva. Esses linfócitos localizam-se principalmente no tecido hepático, sangue e baço.

Geração de CTL



IL-2R expression	-	+	+
IL-2 expression	-	±	±
Proliferation	-	-	+
Effector cytotoxic function	-	-	+



LTCD8 podem ser ativados diretamente por APCs *ativadas* que expressem o complexo MHC class I/peptídeo

LTCD8 também podem ser ativados pelos LTCD4 que foram ativados por uma mesma APC

Fig 8.26 © 2001 Garland Science