

***Curso de Ciências Biológicas***  
***Disciplina BMI0296 – Imunologia (Integral)***

# ***Ativação e Diferenciação dos Linfócitos T***

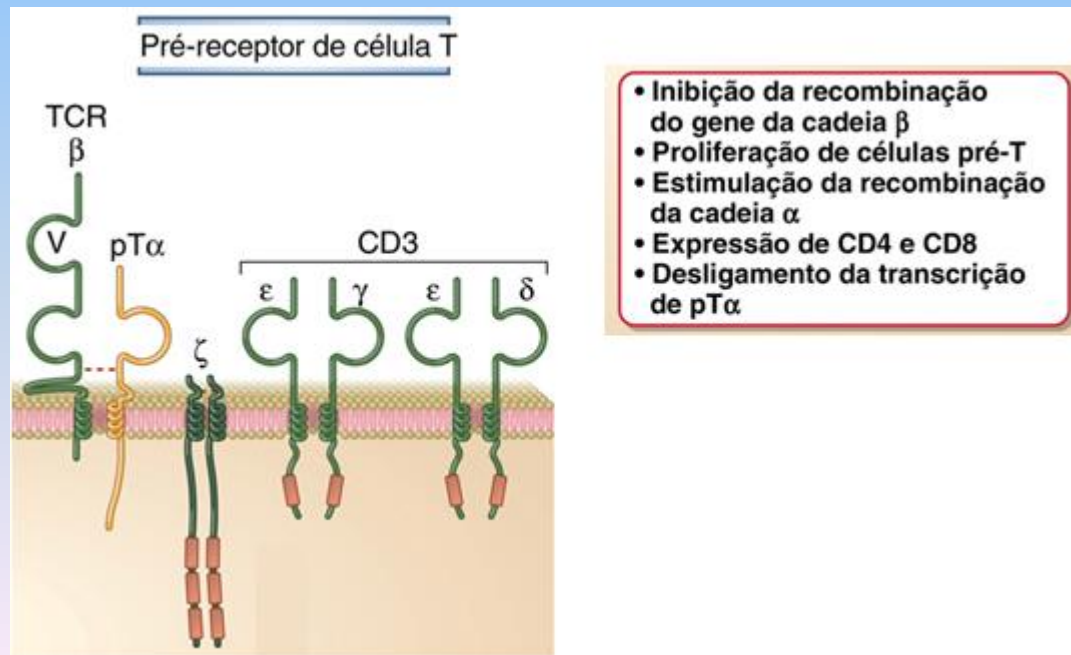
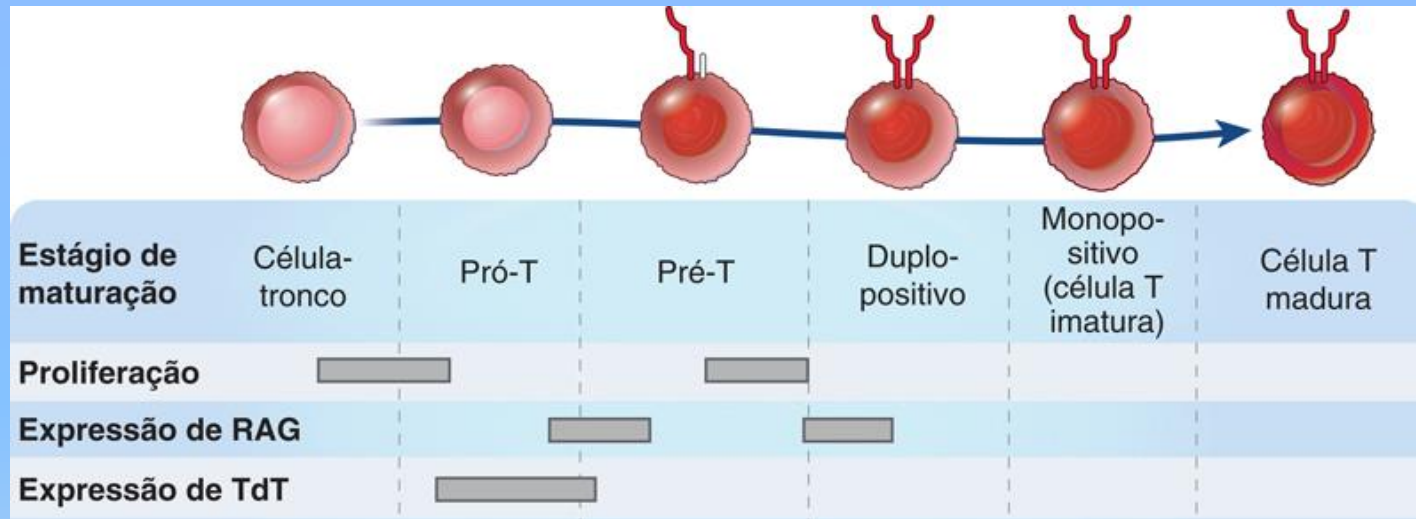
***Prof. Dr. Anderson de Sá Nunes***

***Departamento de Imunologia***  
***Instituto de Ciências Biomédicas***  
***Universidade de São Paulo***

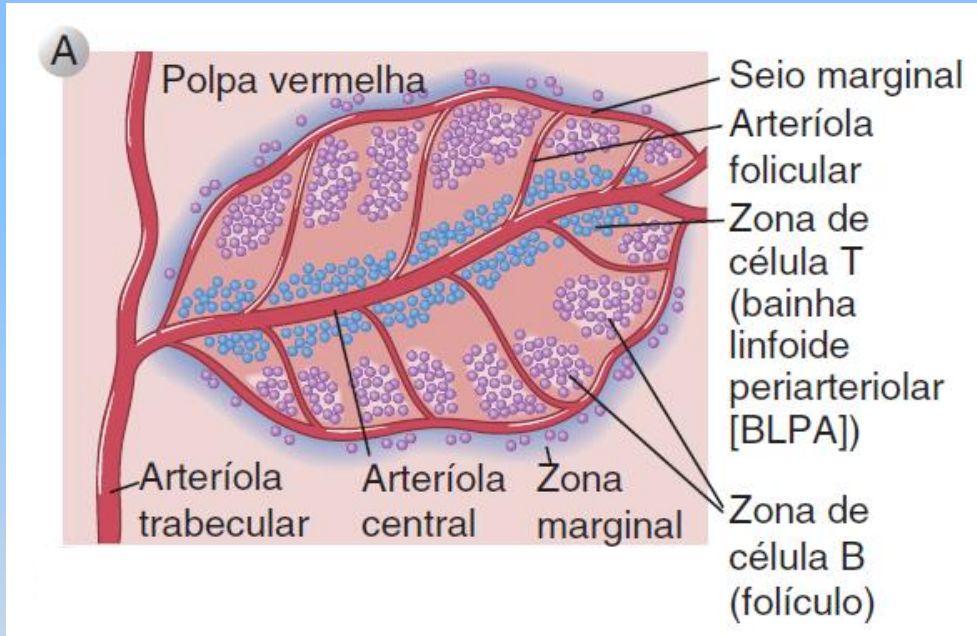
## ***Tópicos Essenciais da Aula***

- 1. Reconhecer os locais onde a ativação dos linfócitos T ocorrem.***
- 2. Conhecer as fases, a sequência de sinais e as moléculas que participam da ativação dos linfócitos T.***
- 3. Diferenciação de células T CD4+: citocinas, fatores de transcrição e funções efetoras.***

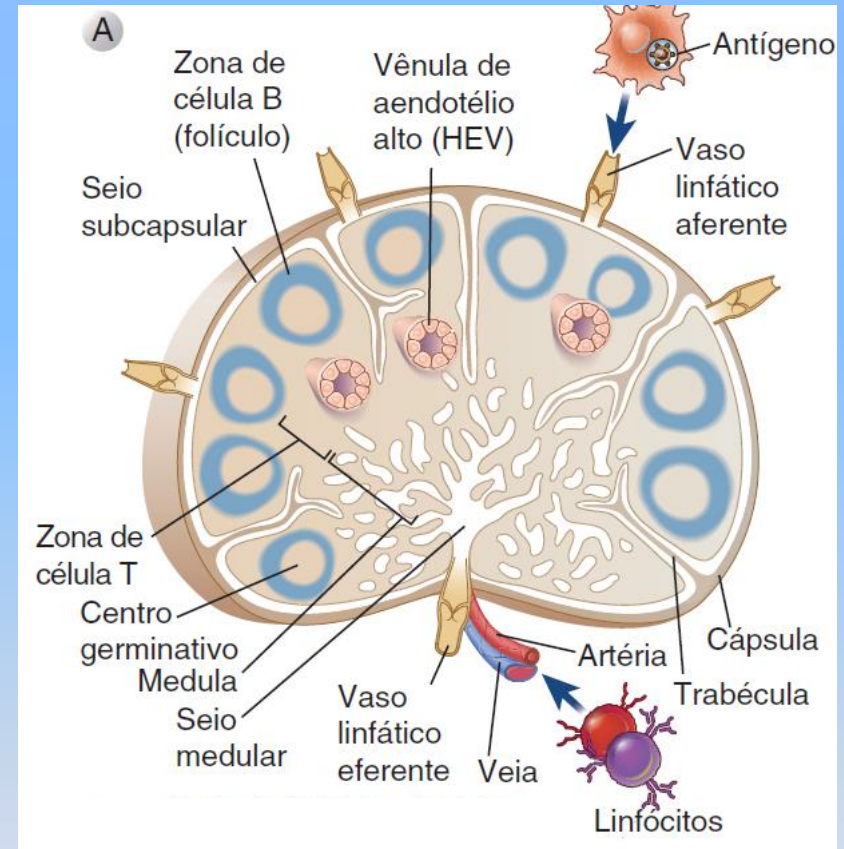
# Estágios de Desenvolvimento dos Linfócitos T



# Órgãos Linfóides secundários (periféricos)

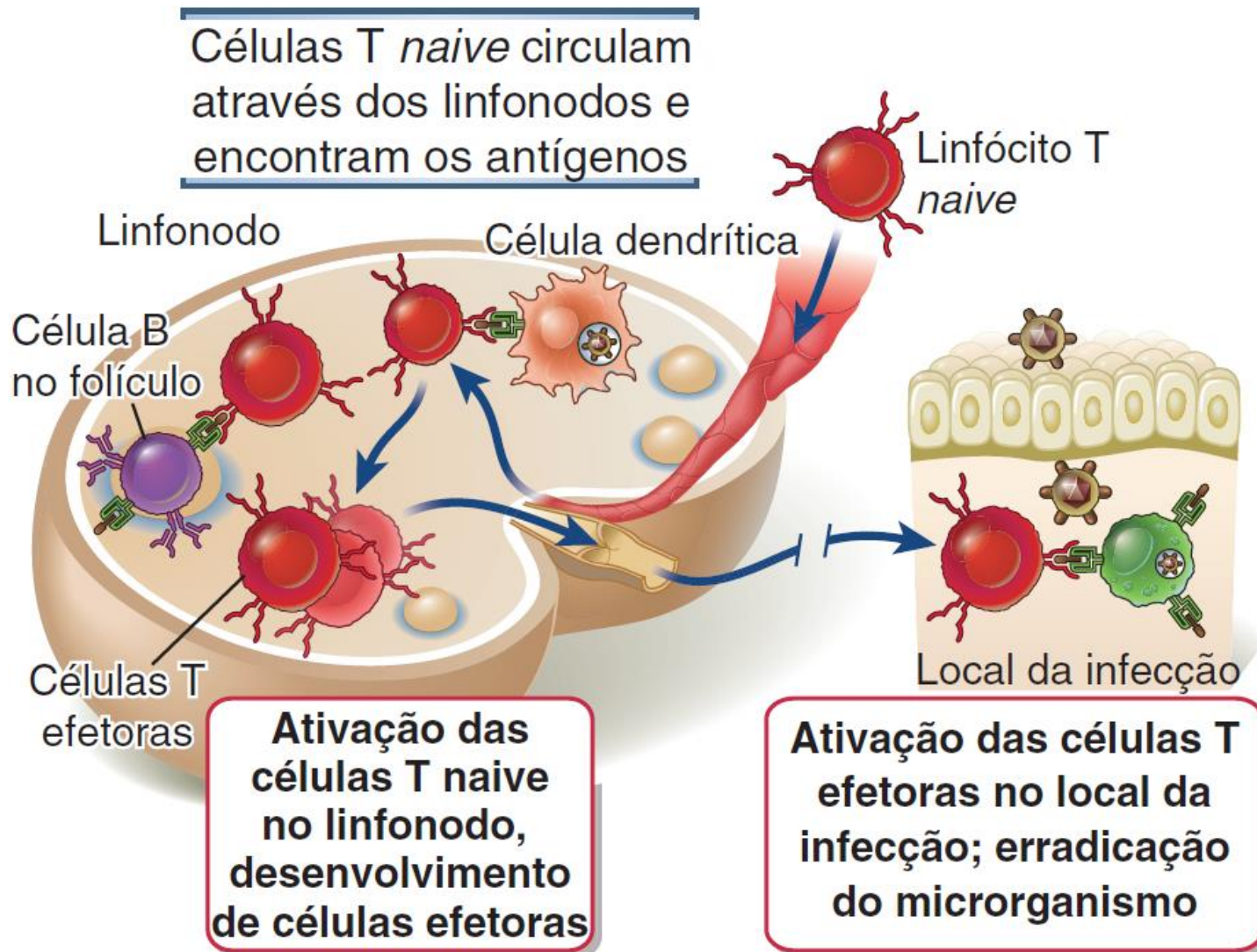


**Polpa branca do baço**

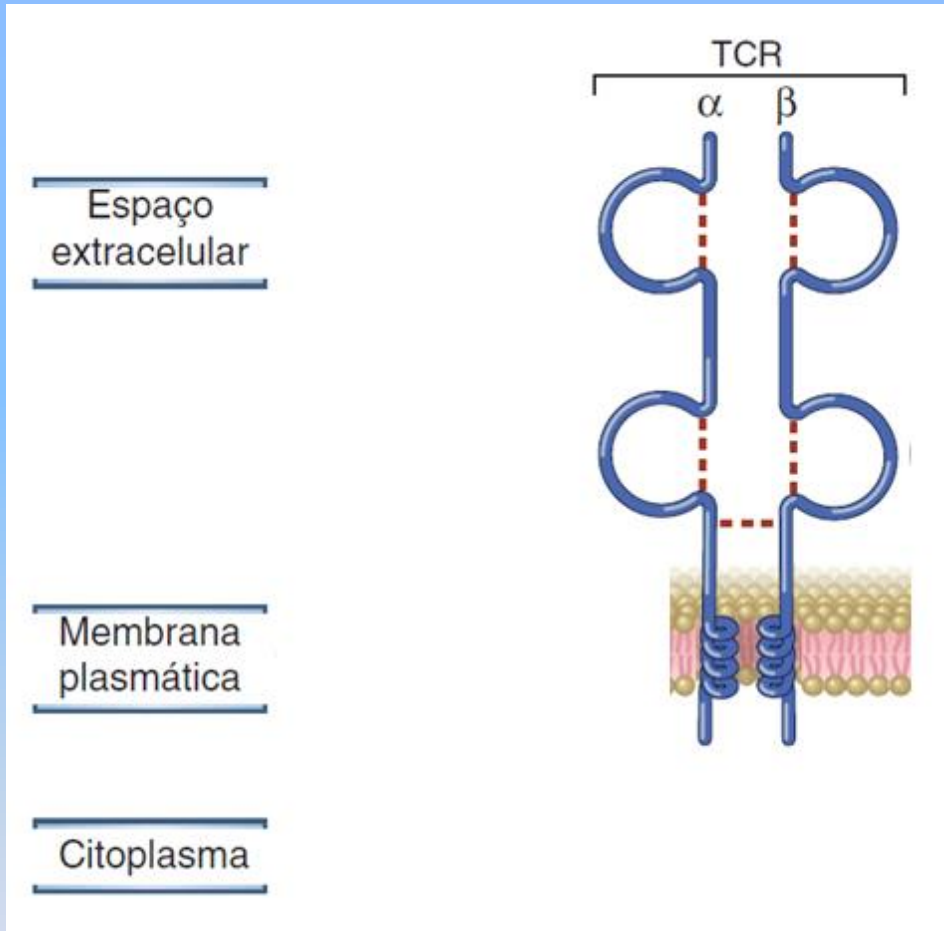


**Linfonodos**

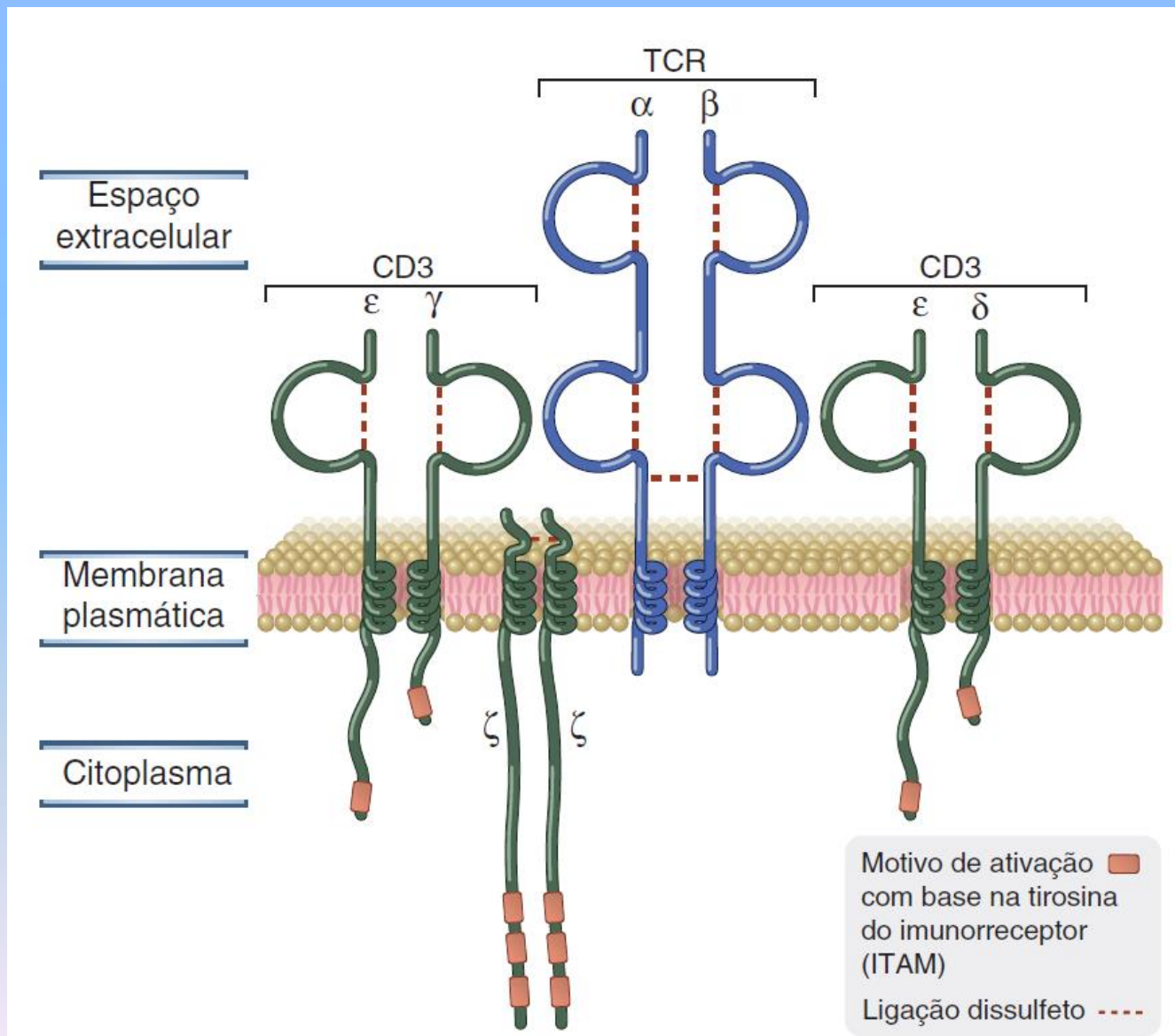
# Ativação dos Linfócitos T nos Linfonodos



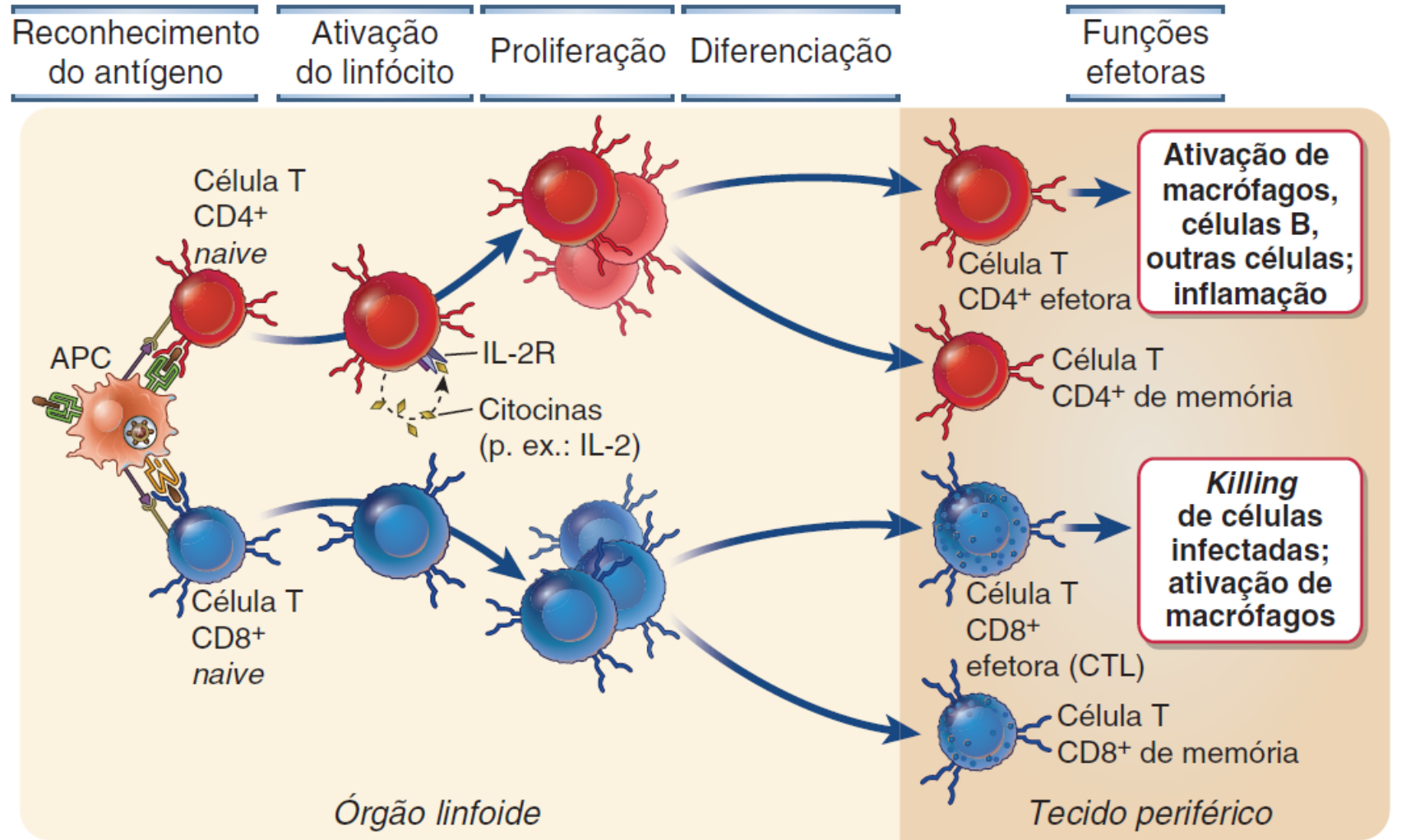
# **Linfócitos T : complexo TCR / CD3 / cadeia zeta**



# Linfócitos T : complexo TCR / CD3 / cadeia zeta

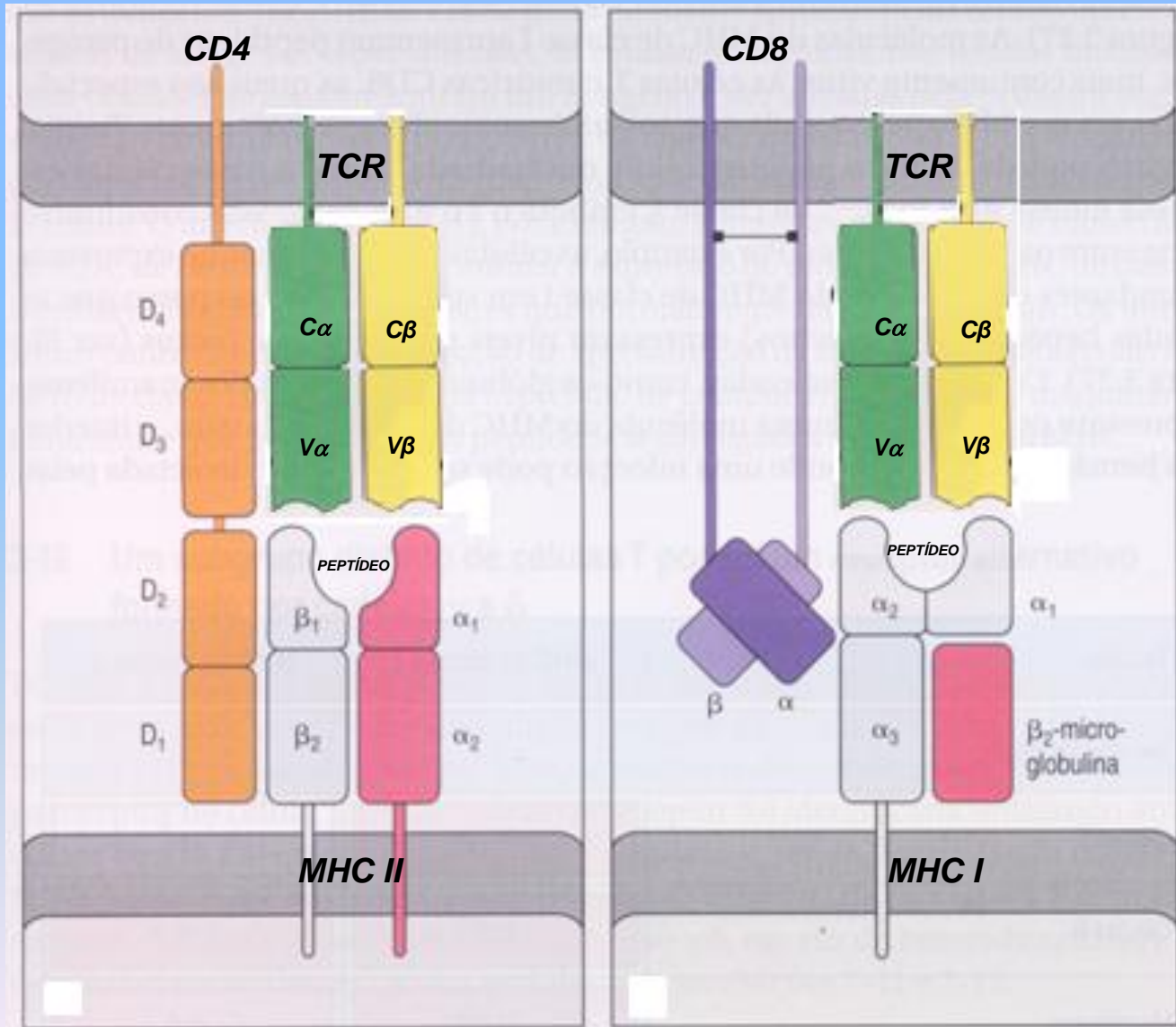


# Sequência de eventos nas respostas de células T

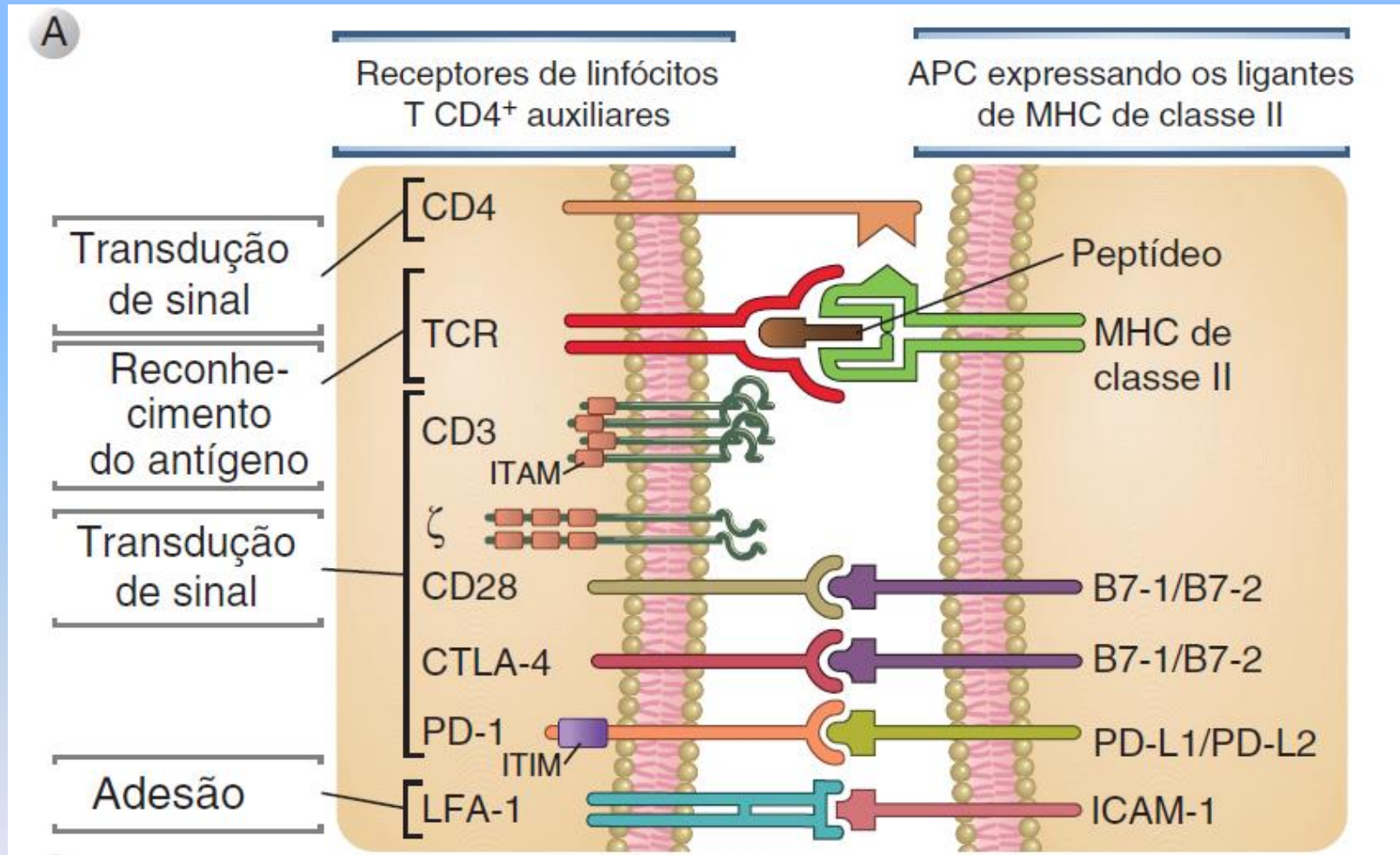


















# Ligação MHC-peptídeos / TCR-CD4 ou CD8



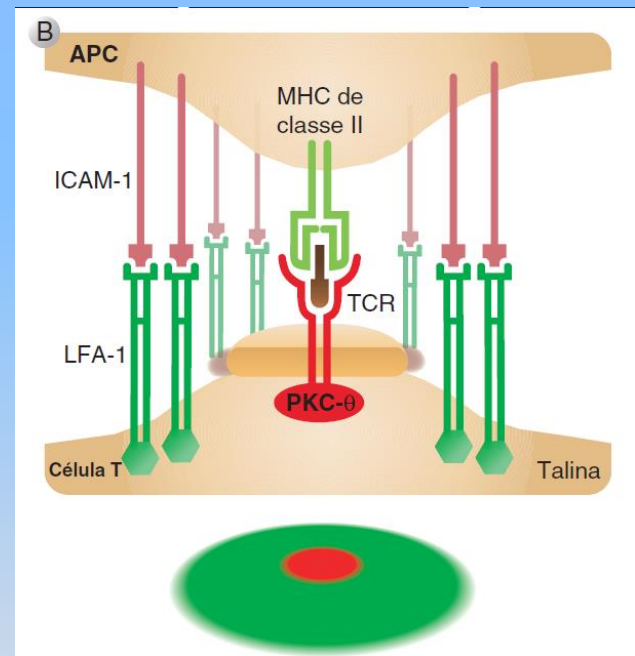
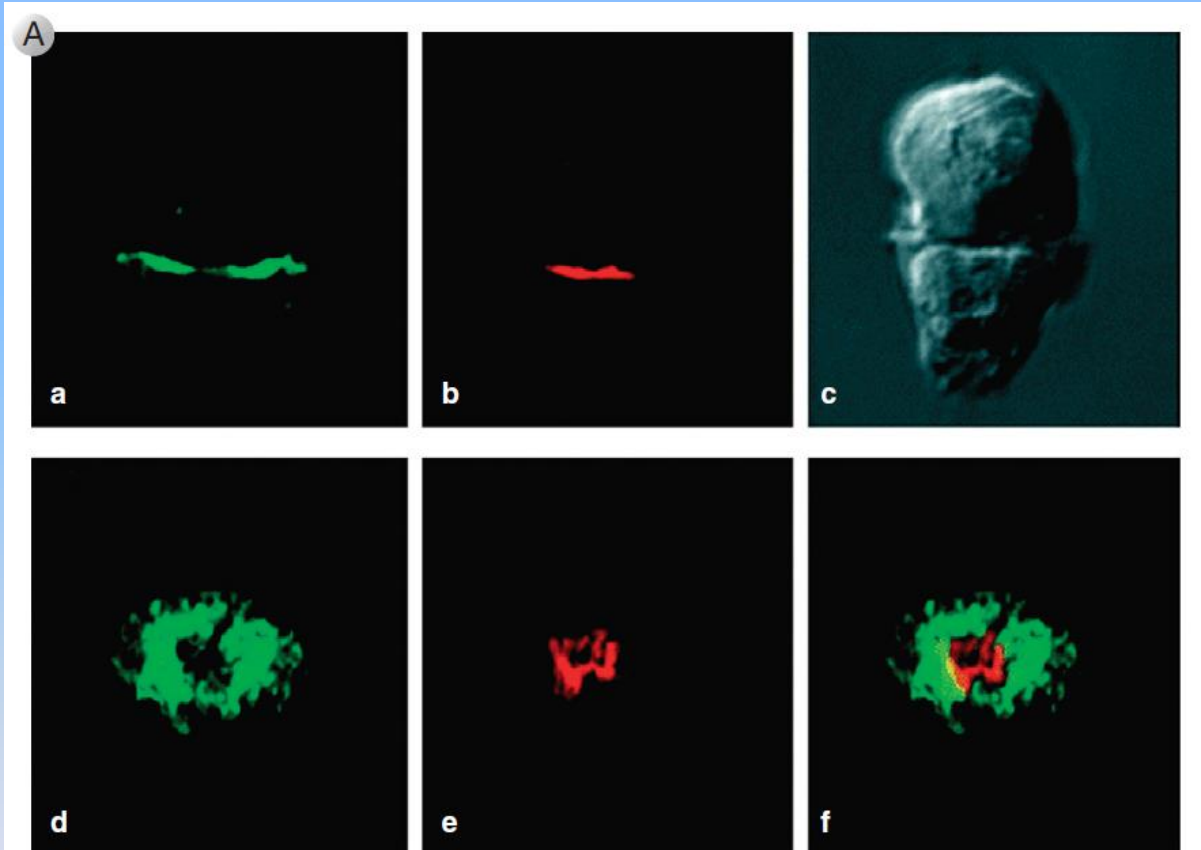
# TCR e Moléculas Acessórias



# TCR e Moléculas Acessórias

Molécula da célula T	Função	Ligante	
		Nome	Expresso em
CD3 	Transdução de sinal pelo complexo TCR	Nenhum	
$\zeta$ 	Transdução de sinal pelo complexo TCR	Nenhum	
CD4 	Transdução de sinal	MHC de classe II 	Células apresentadoras de antígeno
CD8 	Transdução de sinal	MHC de classe I 	Todas as células nucleadas
CD28 	Transdução de sinal (coestimulação)	B7-1/B7-2 	Células apresentadoras de antígeno
CTLA-4 	Inibição	B7-1/B7-2 	Células apresentadoras de antígeno
PD-1 	Inibição	PD-L1/PD-L2 	Células apresentadoras de antígeno, células teciduais, células tumorais
LFA-1 	Adesão	ICAM-1 	Células apresentadoras de antígeno, endotélio

# *Sinapse Imunológica* *(Agregado de Ativação Supramolecular)*

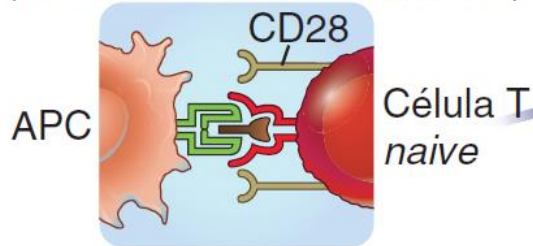


# Moléculas Co-Estimuladoras: 2º sinal

## Reconhecimento do antígeno

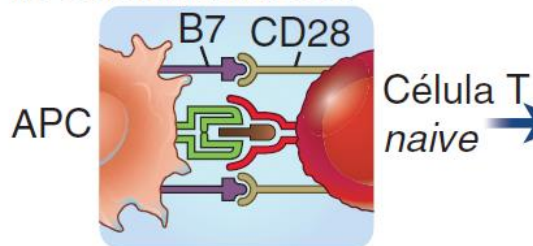
## Resposta da célula T

- A APC não ativada  
(deficiente em coestimulador)



Ausência de resposta  
ou tolerância

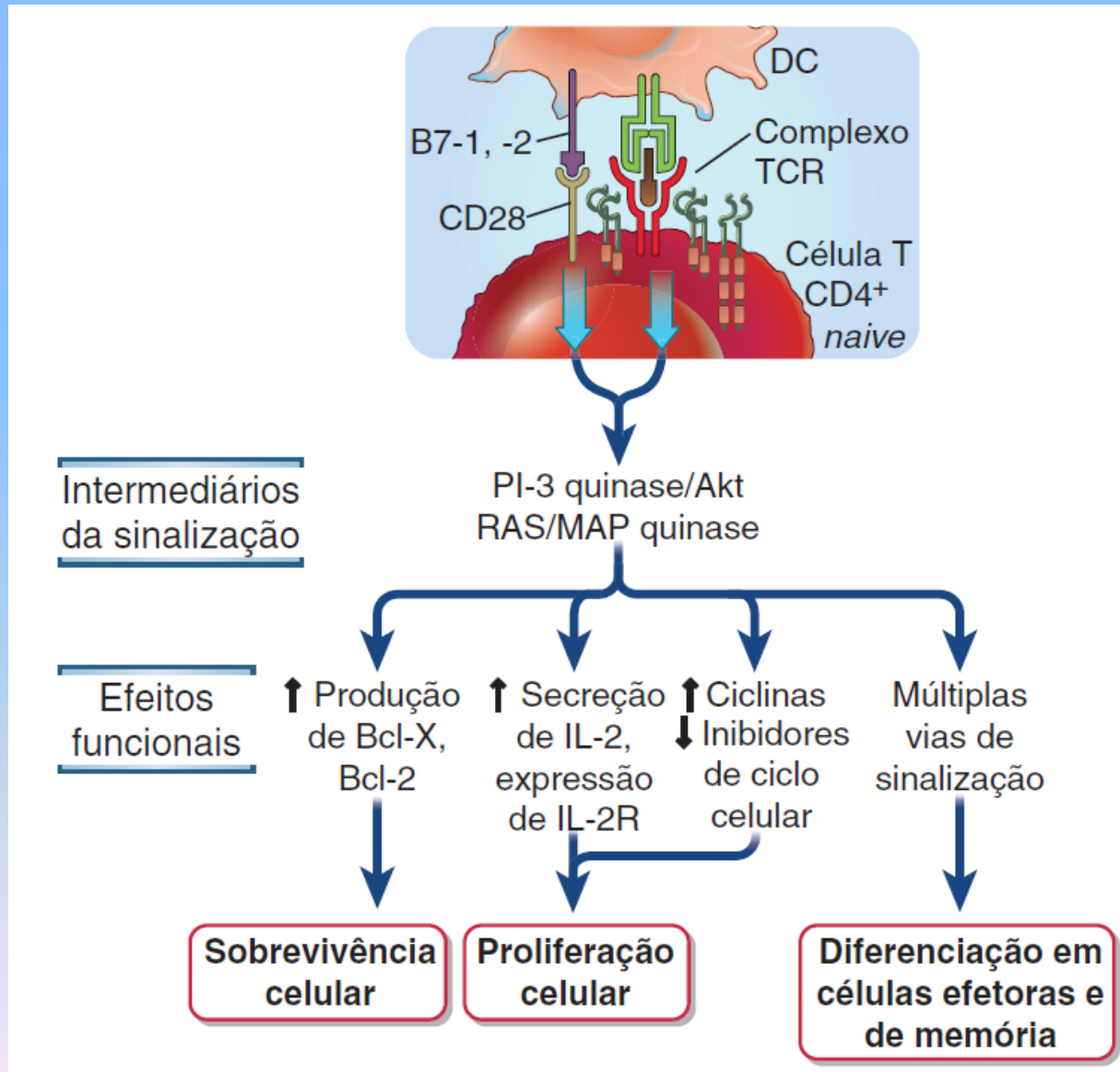
- B APC ativada por microrganismos,  
respostas imunes inatas:  
expressão aumentada  
de coestimuladores



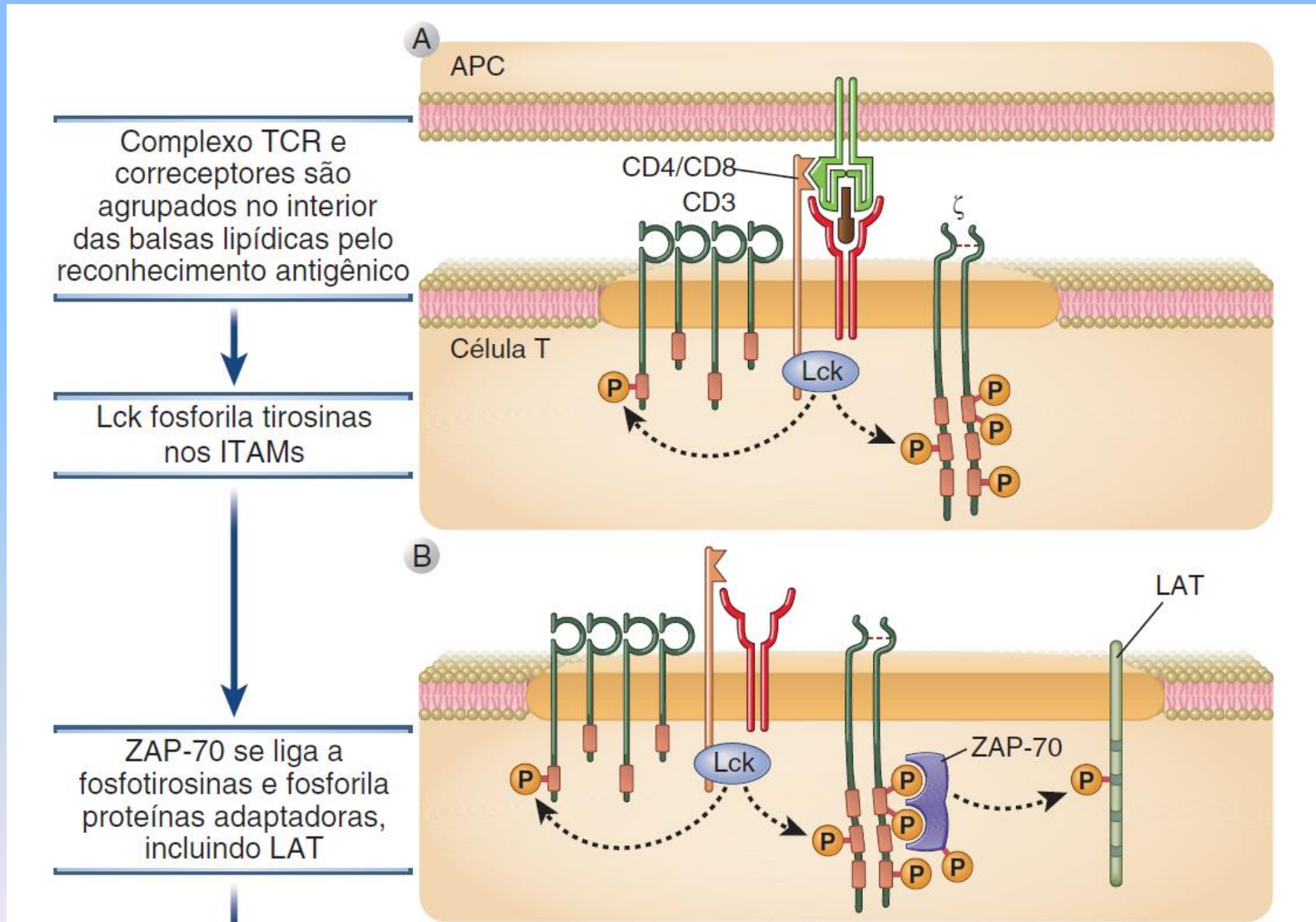
Células T  
efetoras

Sobrevivência da  
célula T, proliferação  
e diferenciação

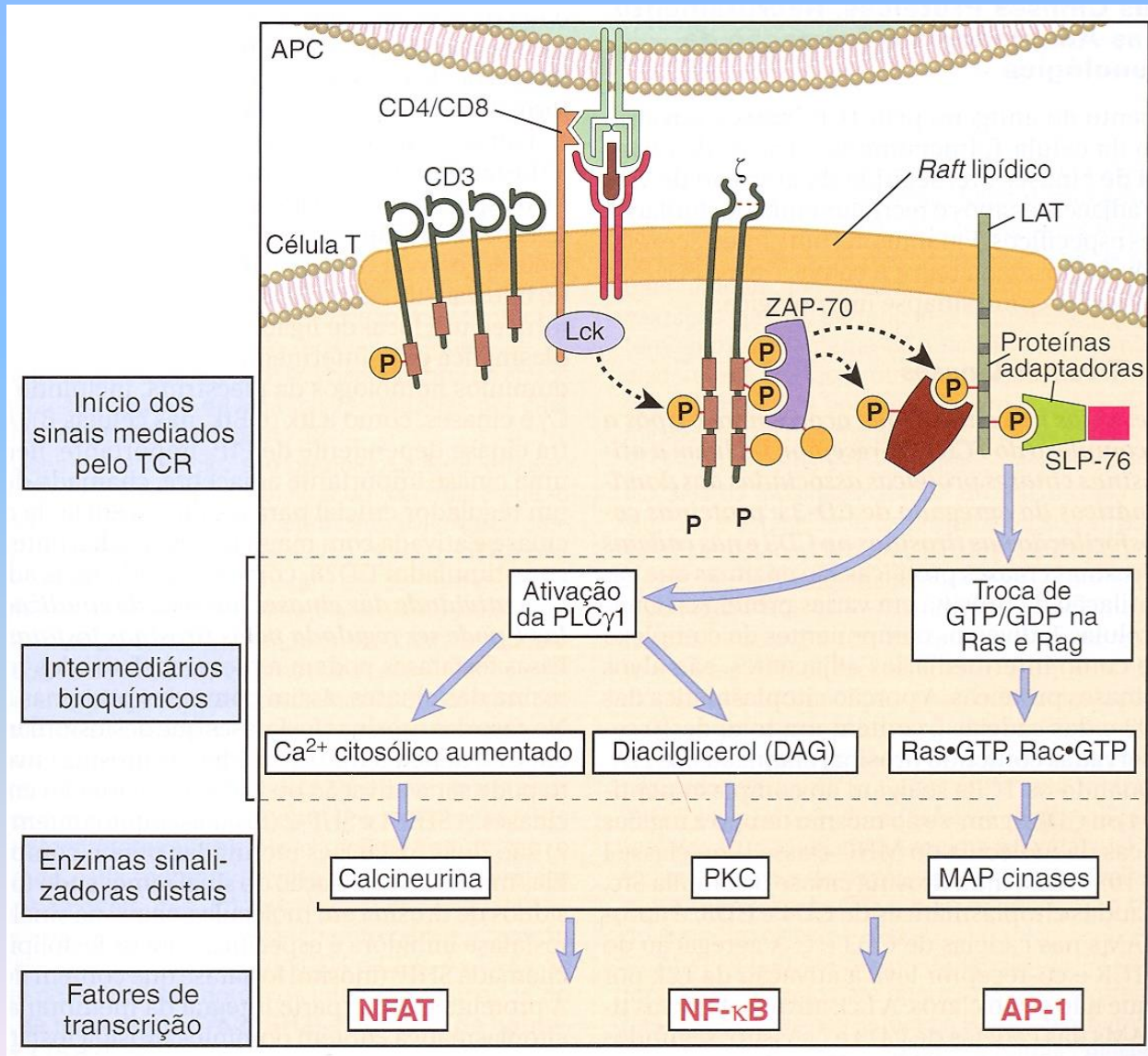
# Mecanismos de coestimulação pelo CD28



# Eventos Iniciais da Ativação dos Linfócitos

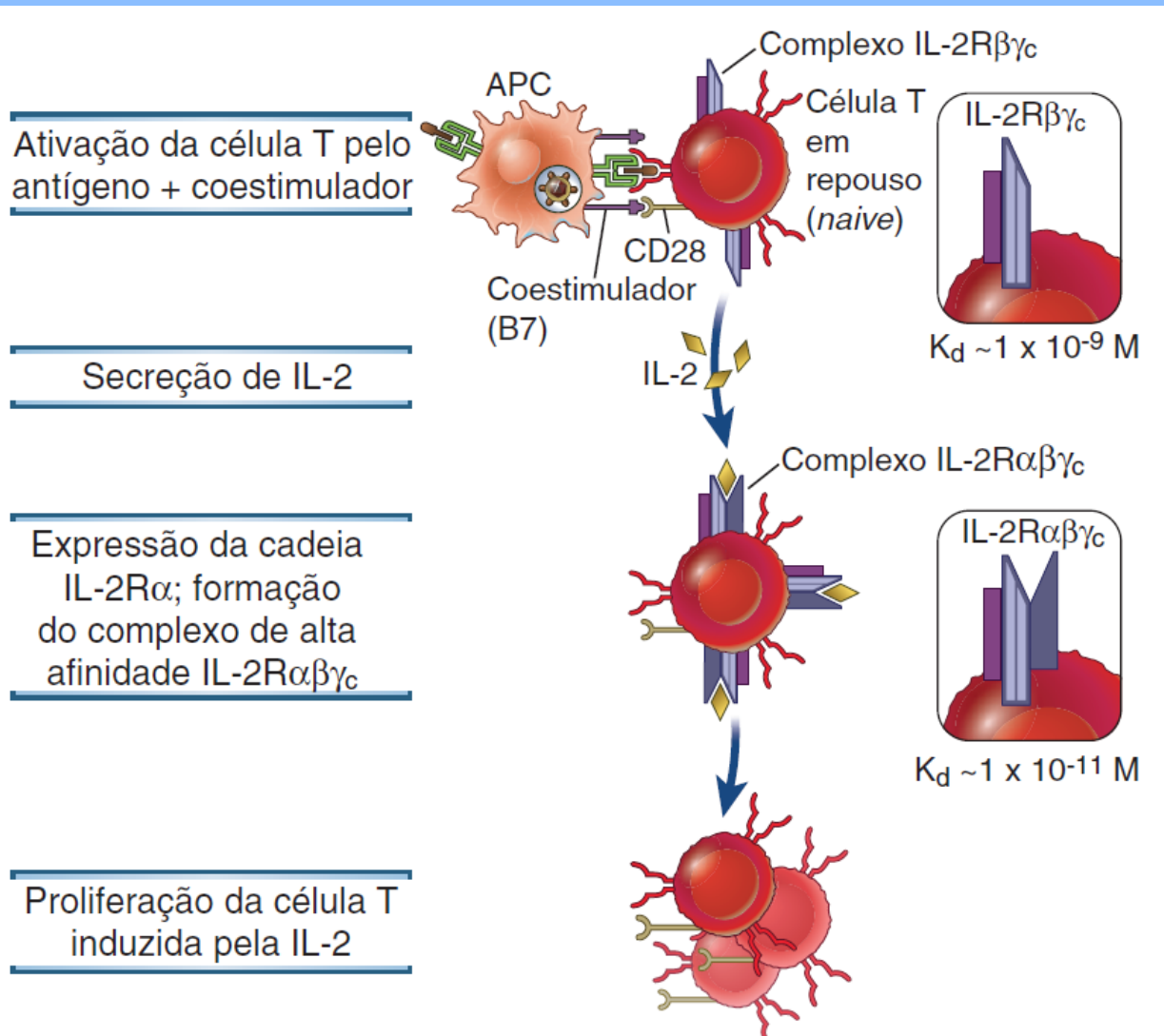


# Ativação de Fatores de Transcrição



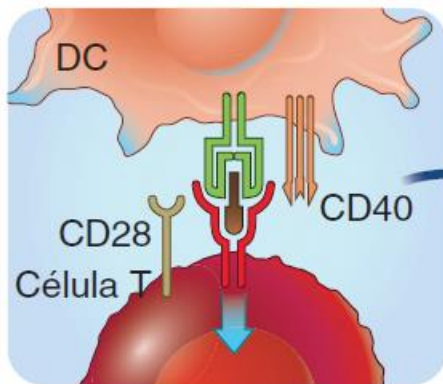


# IL-2: citocina responsável pela proliferação

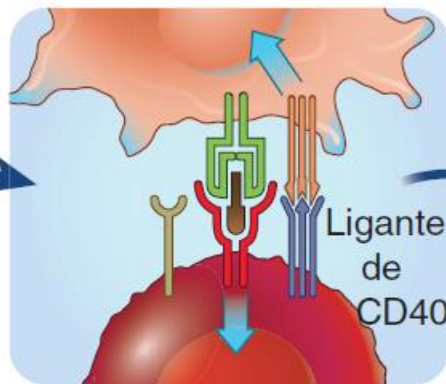


# Expressão de CD40: licenciamento

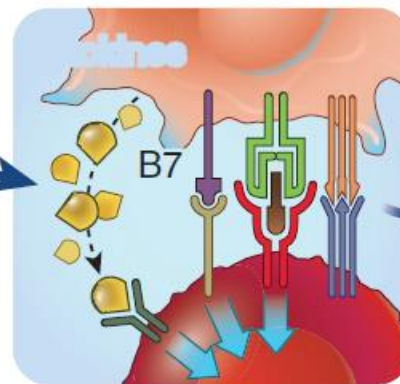
Células T reconhecem o antígeno (com ou sem coestimuladores B7)



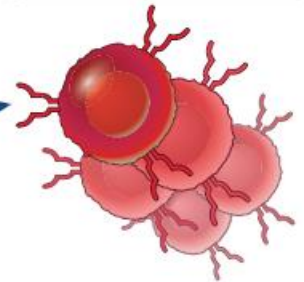
CD40L é expresso em células T e se liga ao CD40 na DC; leva à ativação da DC



DC expressa B7 e secreta citocinas, as quais aumentam a ativação da célula T



**Aumento da proliferação e diferenciação das células T**



# Citocinas: “3<sup>o</sup> sinal”: diferenciação

**IL-12**

**IL-18**

**IFN tipo I**

**IFN- $\gamma$**

**IL-4**

**IL-25**

**IL-33**

**TSLP**

**IL-6**

**TGF- $\beta$**

**IL-1**

**IL-23**

**TGF- $\beta$**

**IL-2**

**CXCL13**

**IL-6**

**IL-21**

**STAT1**  
**STAT4**  
**T-bet**

**STAT6**  
**GATA-3**

**STAT3**  
**ROR $\gamma$ t**

**STAT5**  
**Foxp3**

**Bcl6**

**Th1**



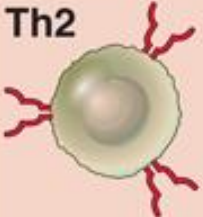



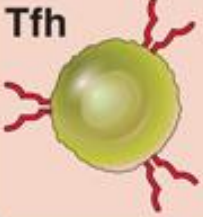
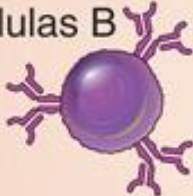
**Th2**

**Th17**

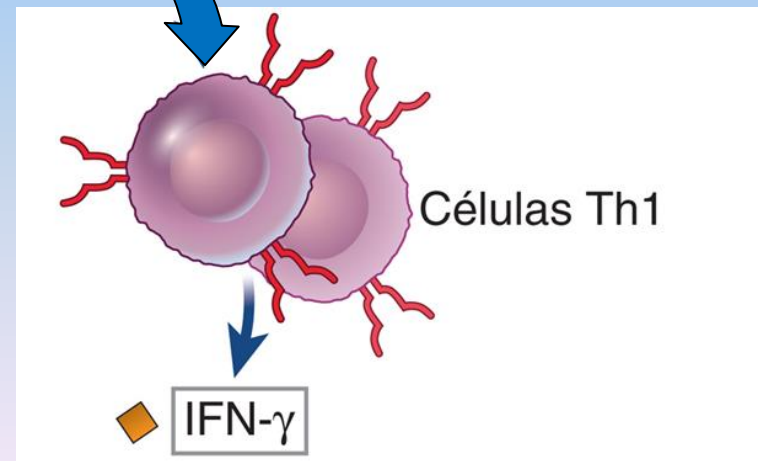
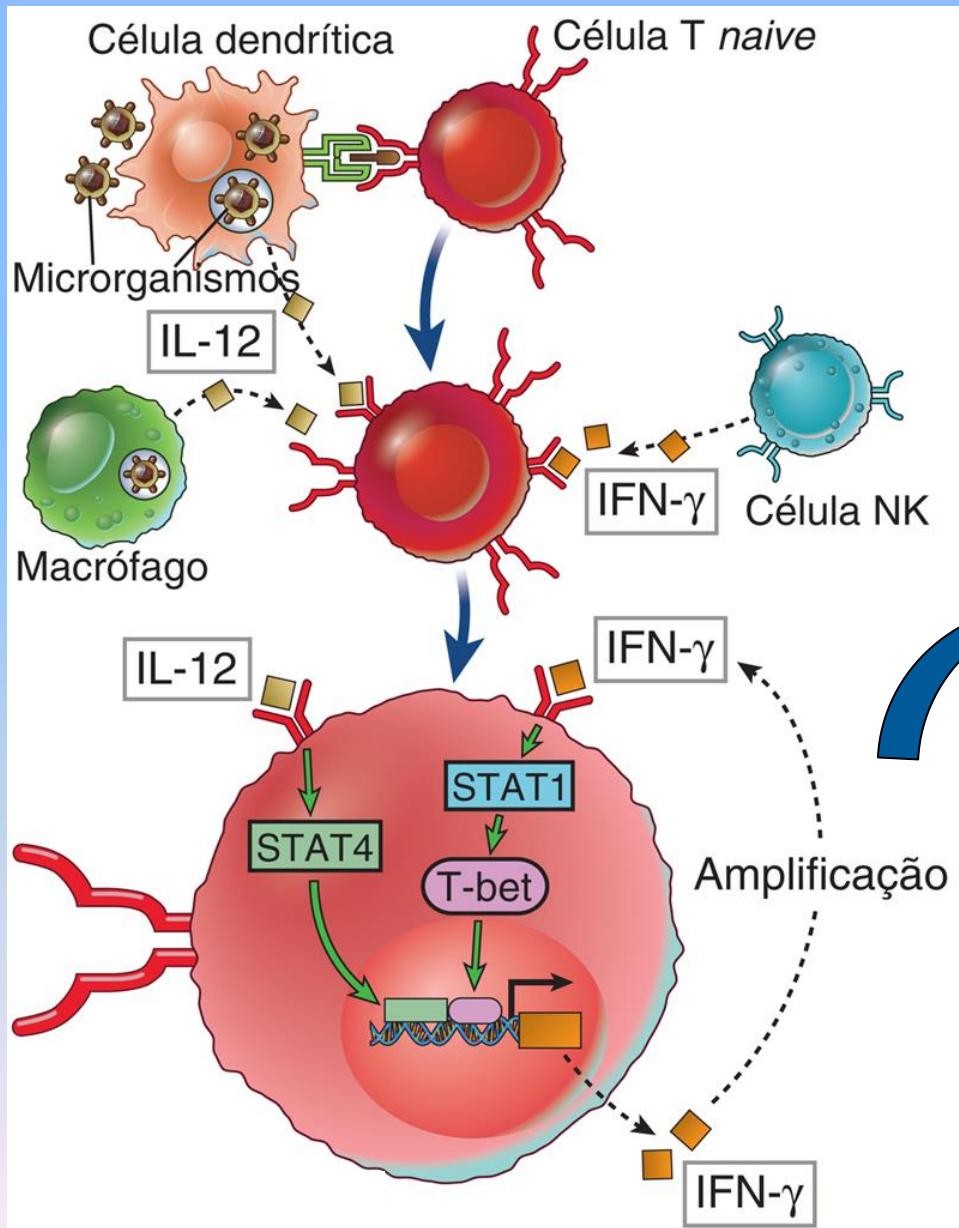
**Treg**

**Tfh**

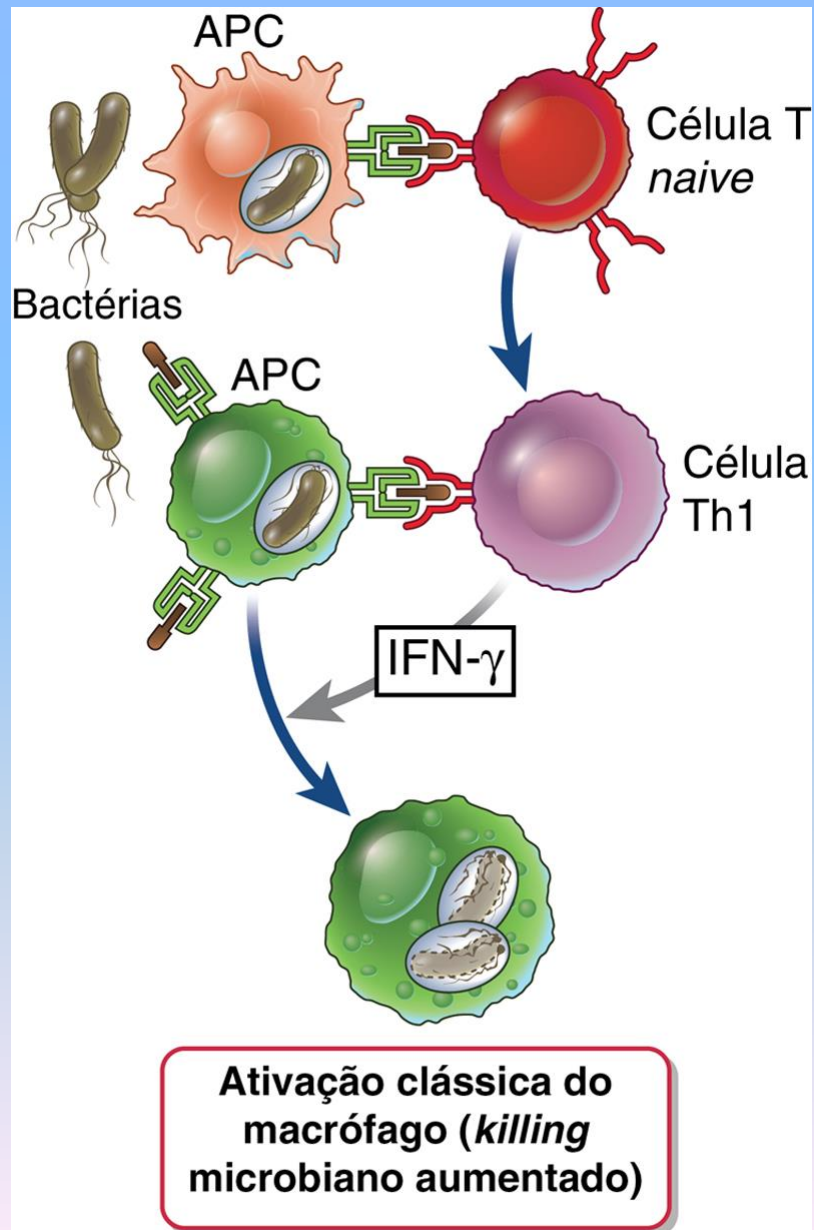
# Subpopulações de Células CD4+ (T helper)

Células T efetoras	Citocinas definidoras	Principais células-alvo	Principais reações imunes	Defesa do hospedeiro	Papel na doença
<b>Th1</b> 	IFN- $\gamma$	Macrófagos 	Ativação de macrófago	Patógenos intracelulares	Autoimunidade; inflamação crônica
<b>Th2</b> 	IL-4 IL-5 IL-13	Eosinófilos 	Ativação de eosinófilos e mastócitos; ativação alternativa de macrófagos	Helmintos	Alergia
<b>Th17</b> 	IL-17 IL-22	Neutrófilos 	Recrutamento e ativação de neutrófilos	Bactérias e fungos extracelulares	Autoimunidade; inflamação
<b>Tfh</b> 	IL-21 (e IFN- $\gamma$ ou IL-4)	Células B 	Produção de anticorpos	Patógenos extracelulares	Autoimunidade (autoanticorpos)

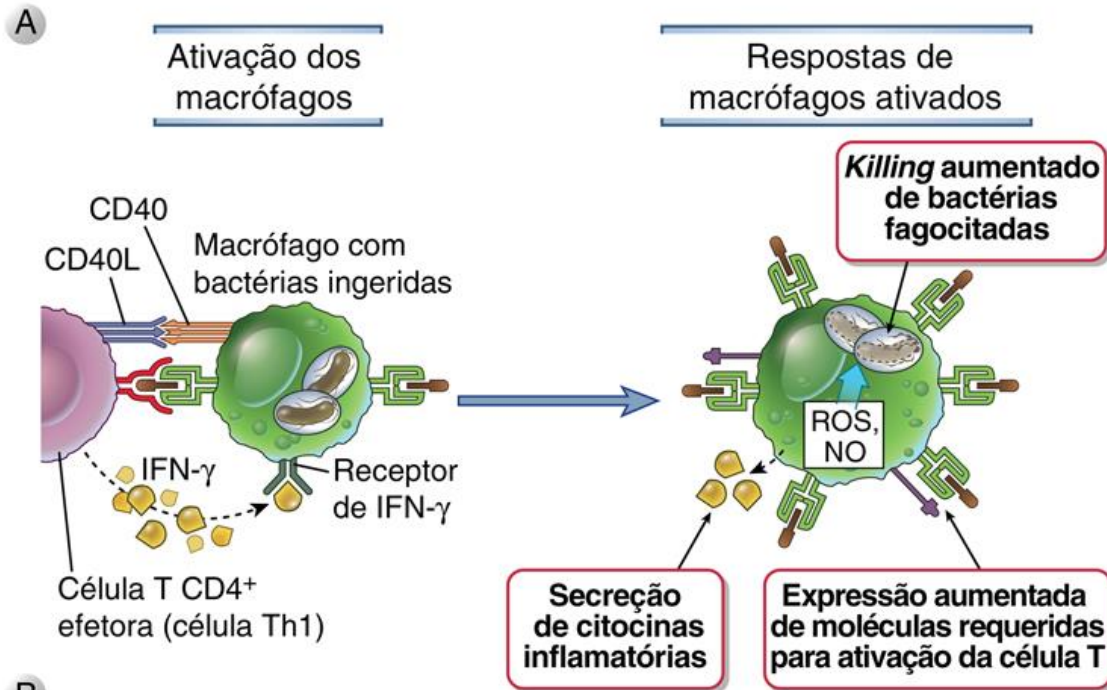
# Subpopulação de Células Th1



# Subpopulação de Células Th1



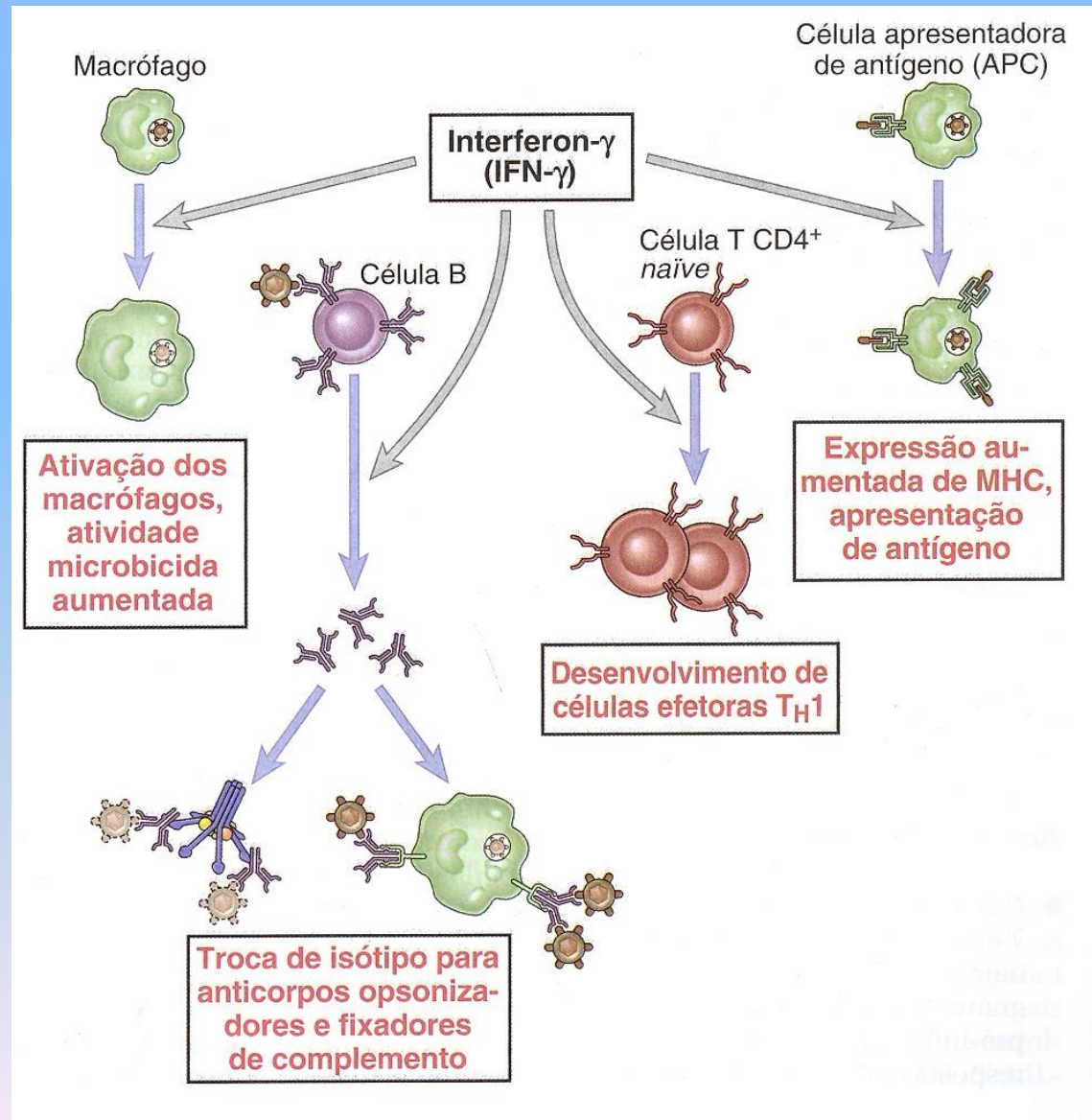
# Subpopulação de Células Th1



**B**

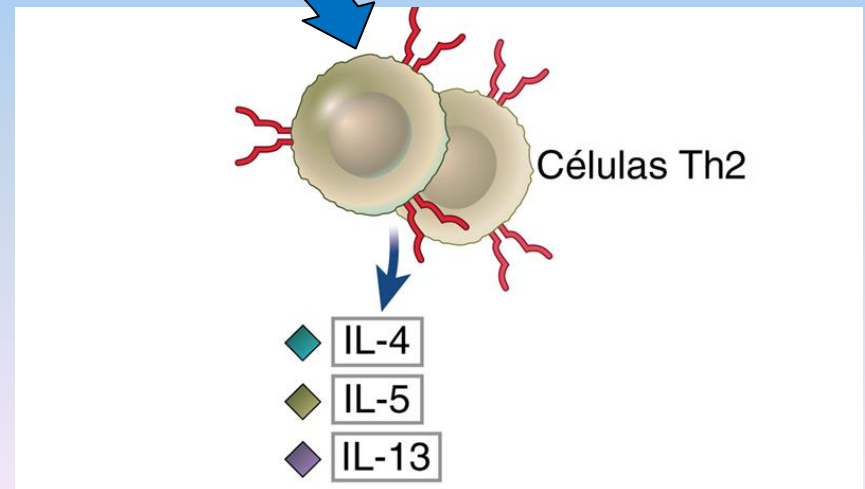
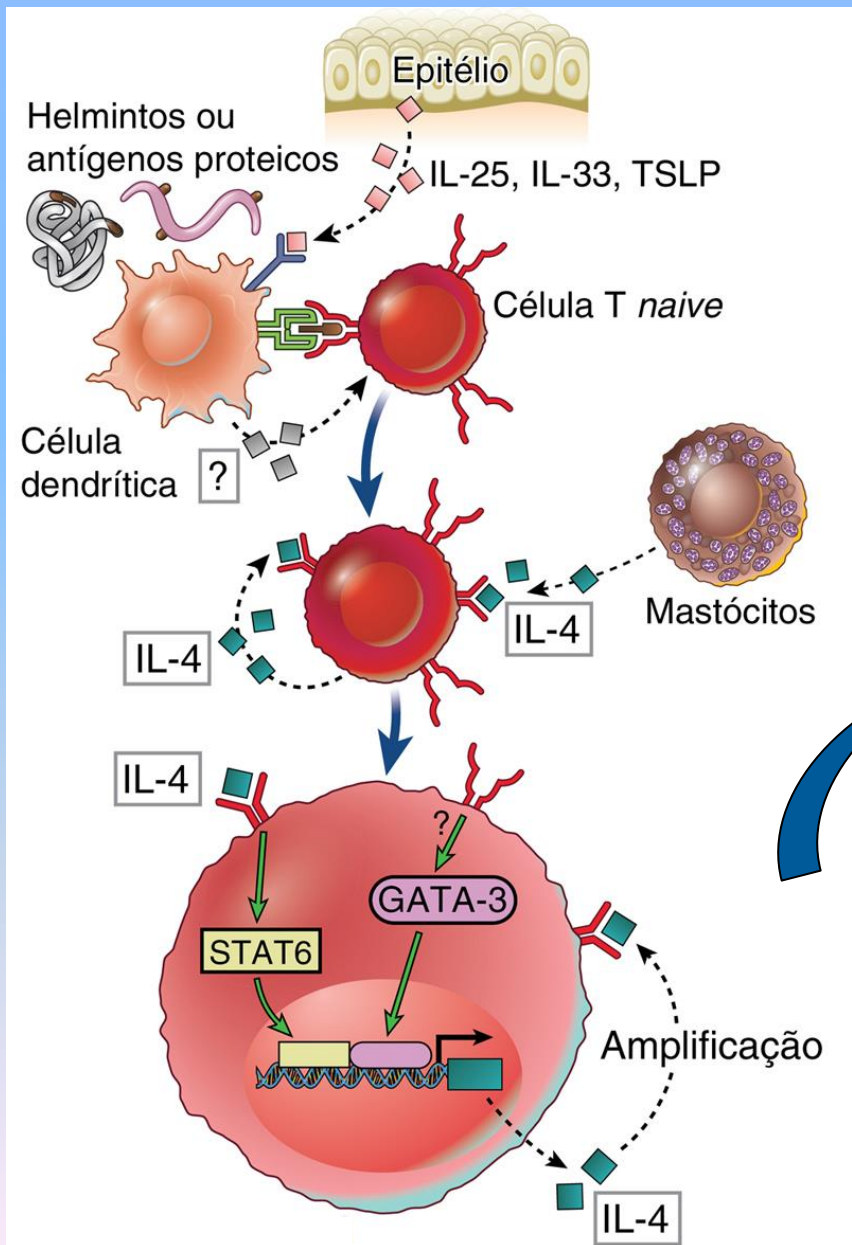
Resposta do macrófago	Papel na imunidade mediada por célula
Produção de óxido nítrico, aumento de enzimas lisossômicos, espécies reativas de oxigênio	<i>Killing</i> de microrganismos em fagolisossomos (função efetora de macrófagos)
Secreção de citocinas (TNF, IL-1, IL-12) e quimiocinas	TNF, IL-1, quimiocinas: recrutamento de leucócitos (inflamação) IL-12: diferenciação Th1, produção de IFN- $\gamma$
Expressão aumentada de coestimuladores B7, moléculas do MHC	Ativação aumentada de célula T (amplificação da resposta de célula T)

# Subpopulação de Células Th1

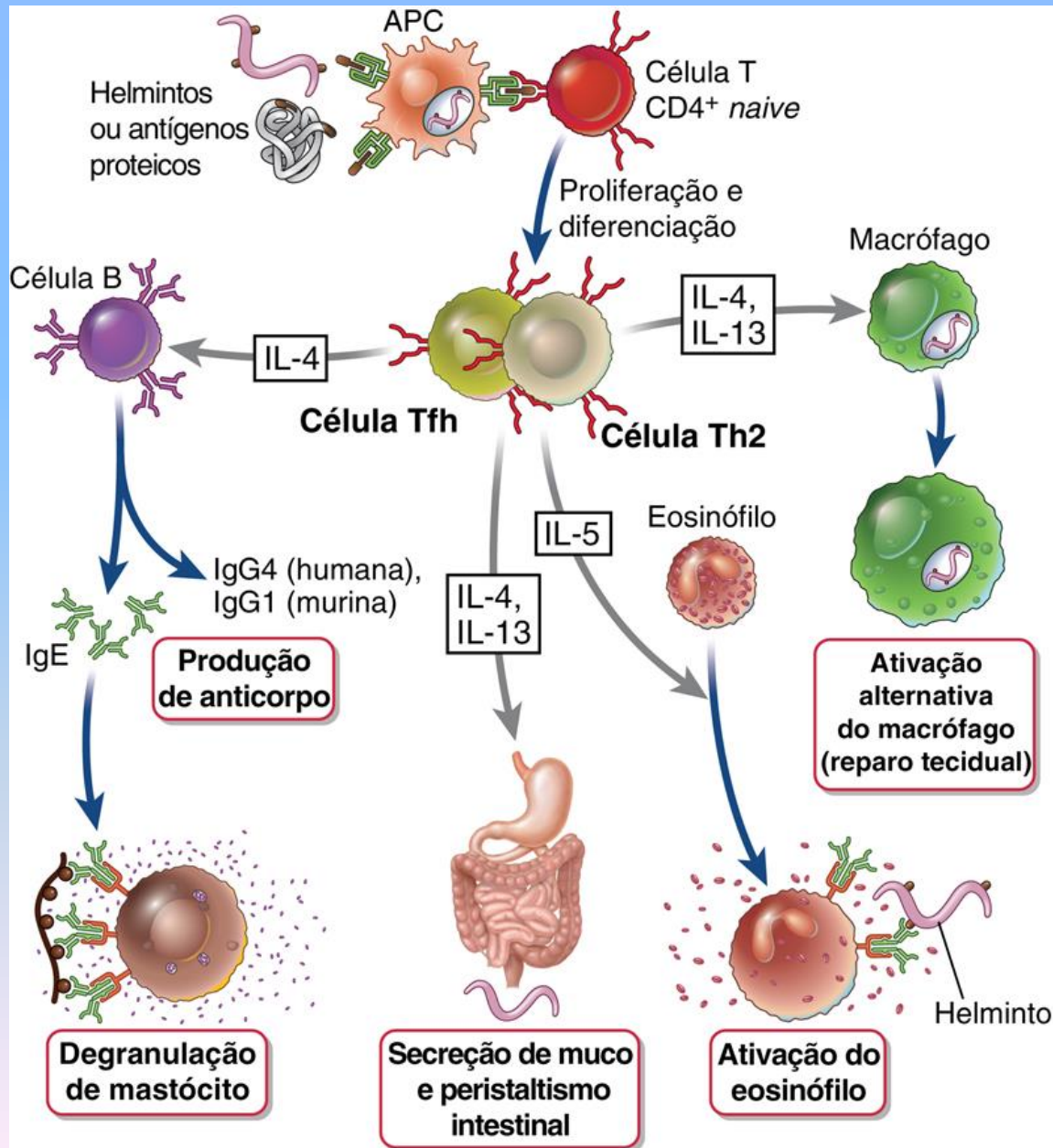




# Subpopulação de Células Th2



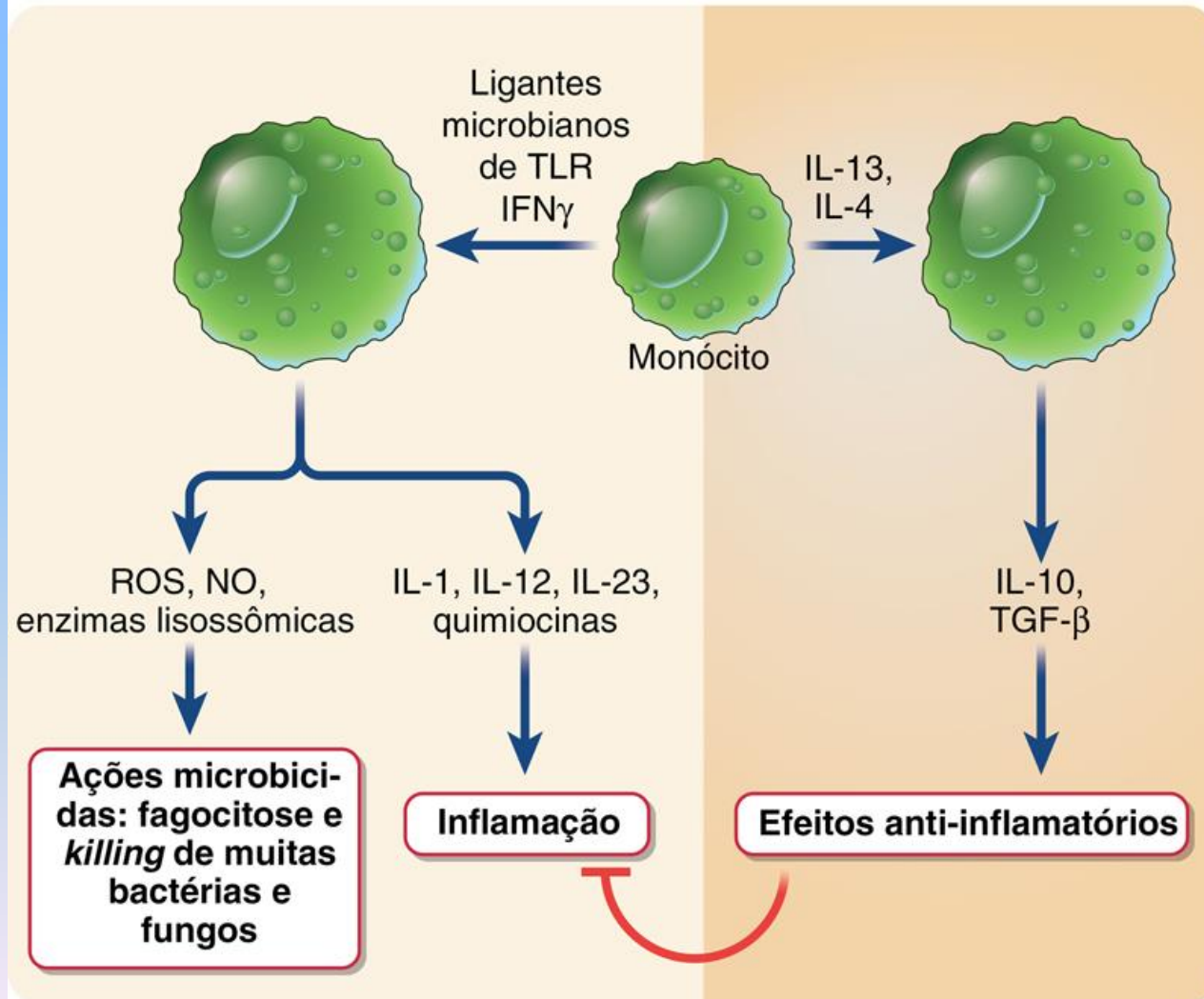
# Subpopulação de Células Th2



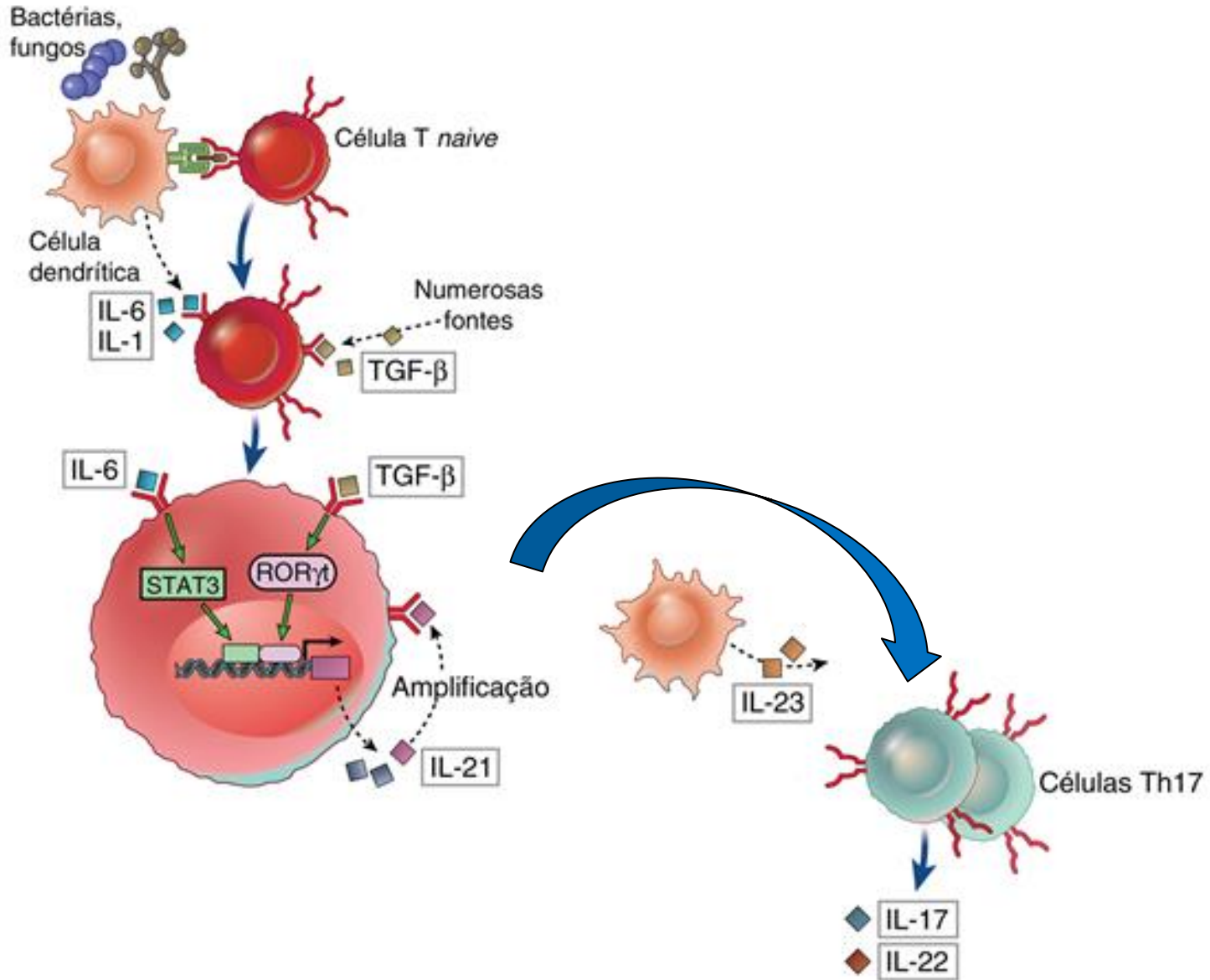
# Subpopulação de Células Th2

Macrófagos classicamente ativados (M1)

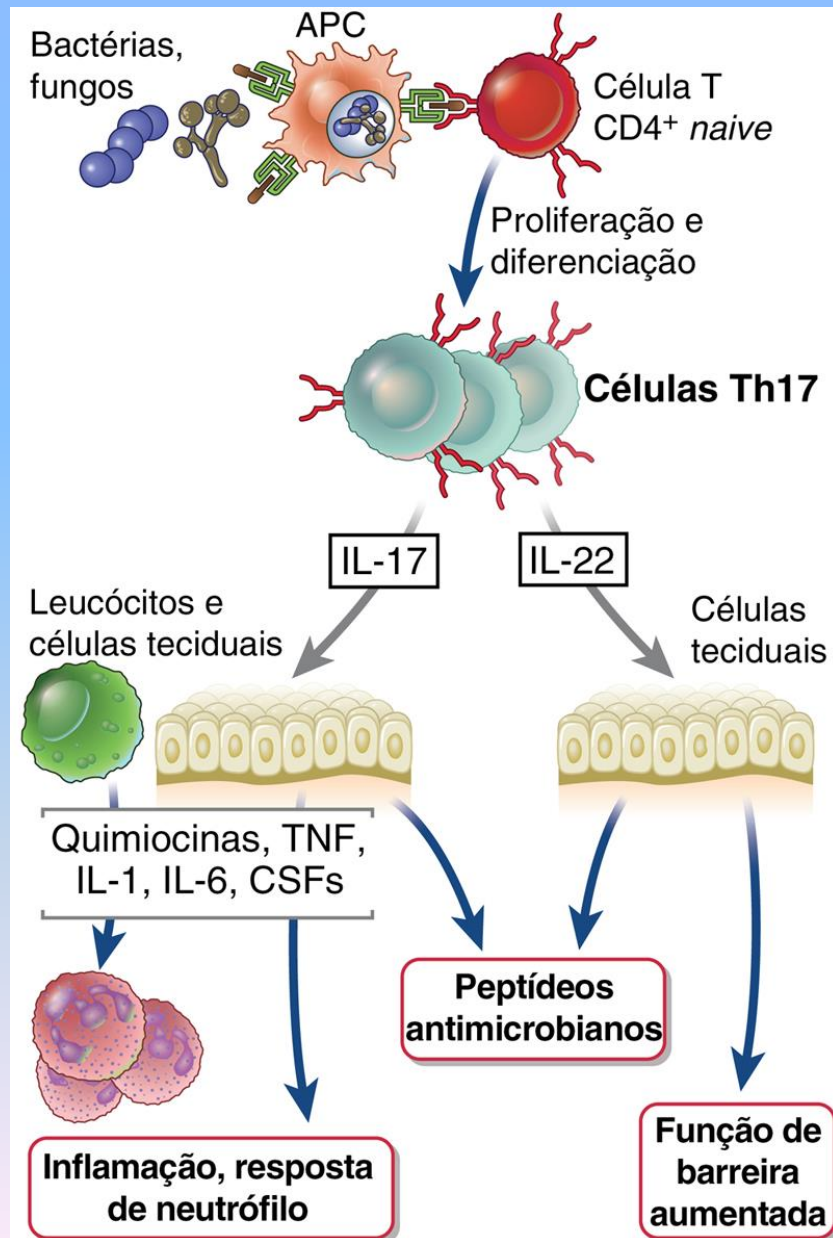
Macrófagos alternativamente ativados (M2)



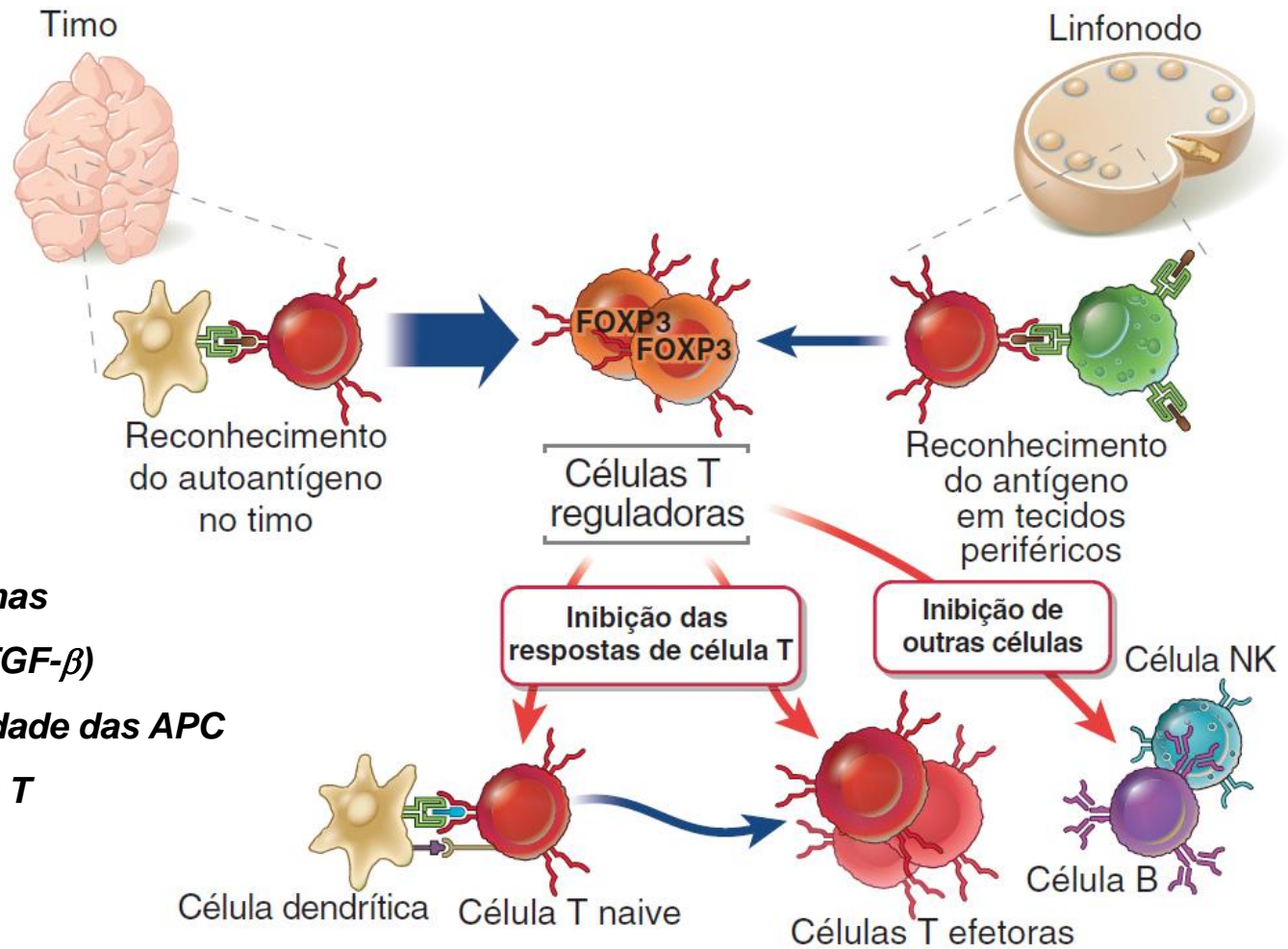
# Subpopulação de Células Th17



# Subpopulação de Células Th17



# Subpopulação de Células T reguladoras

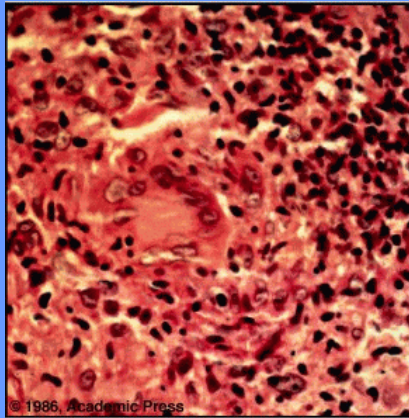


## Mutações em FoxP3:

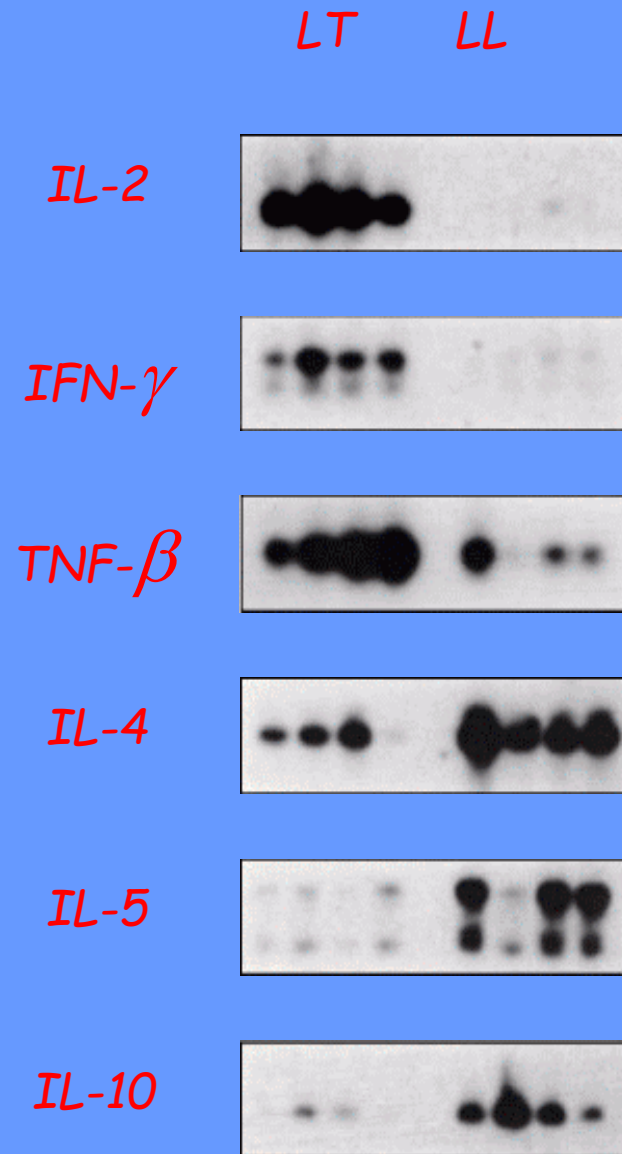
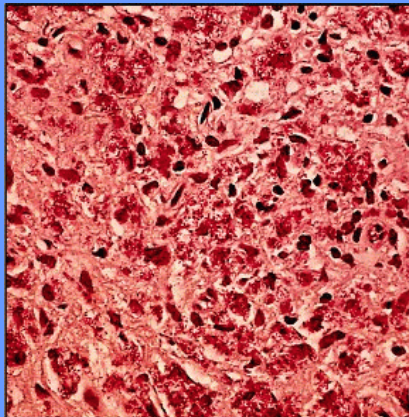
- Síndrome de desregulação imune (IPEX)

# Diferenciação de Células T auxiliares: Balanço Th1 e Th2 pode influenciar infecções

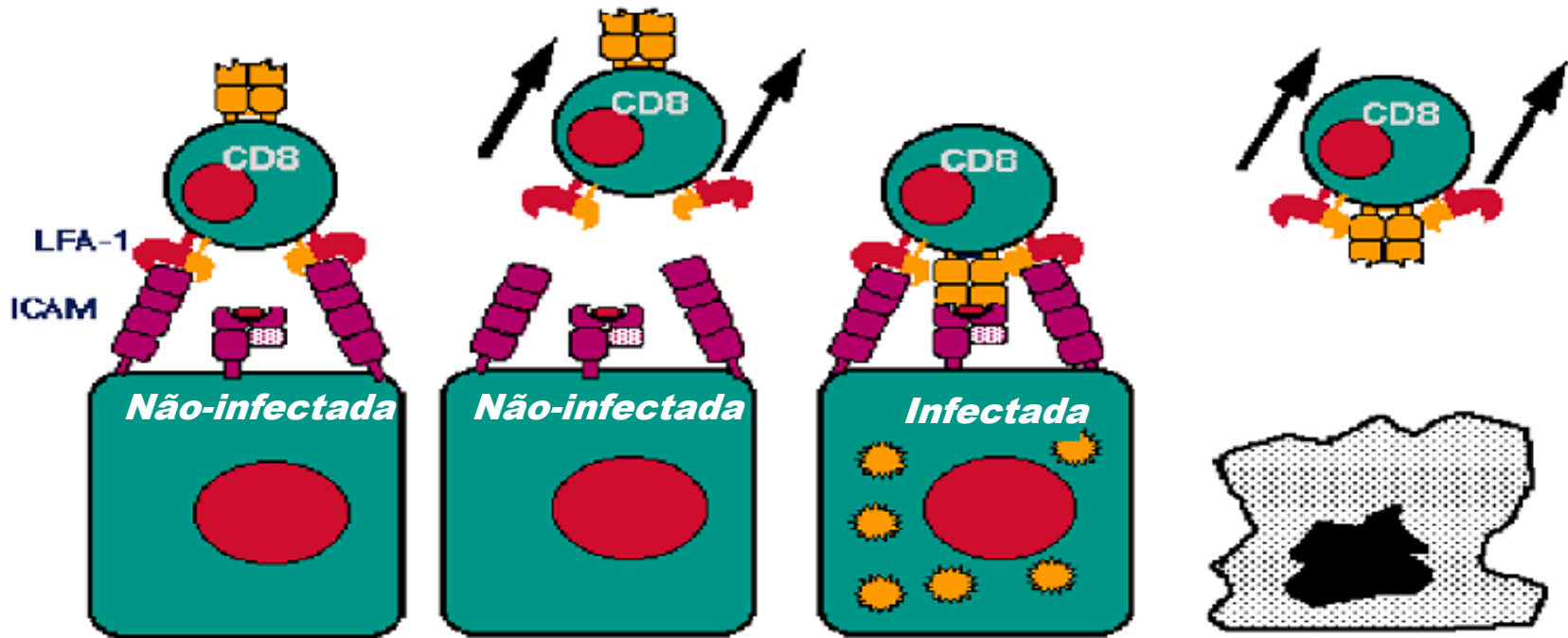
## Lepra tuberculóide (restrita)



## Lepra lepromatosa (disseminada)



# Interações Celulares: Células T Citotóxicas (CTL)



**Adesão  
não-  
específica**

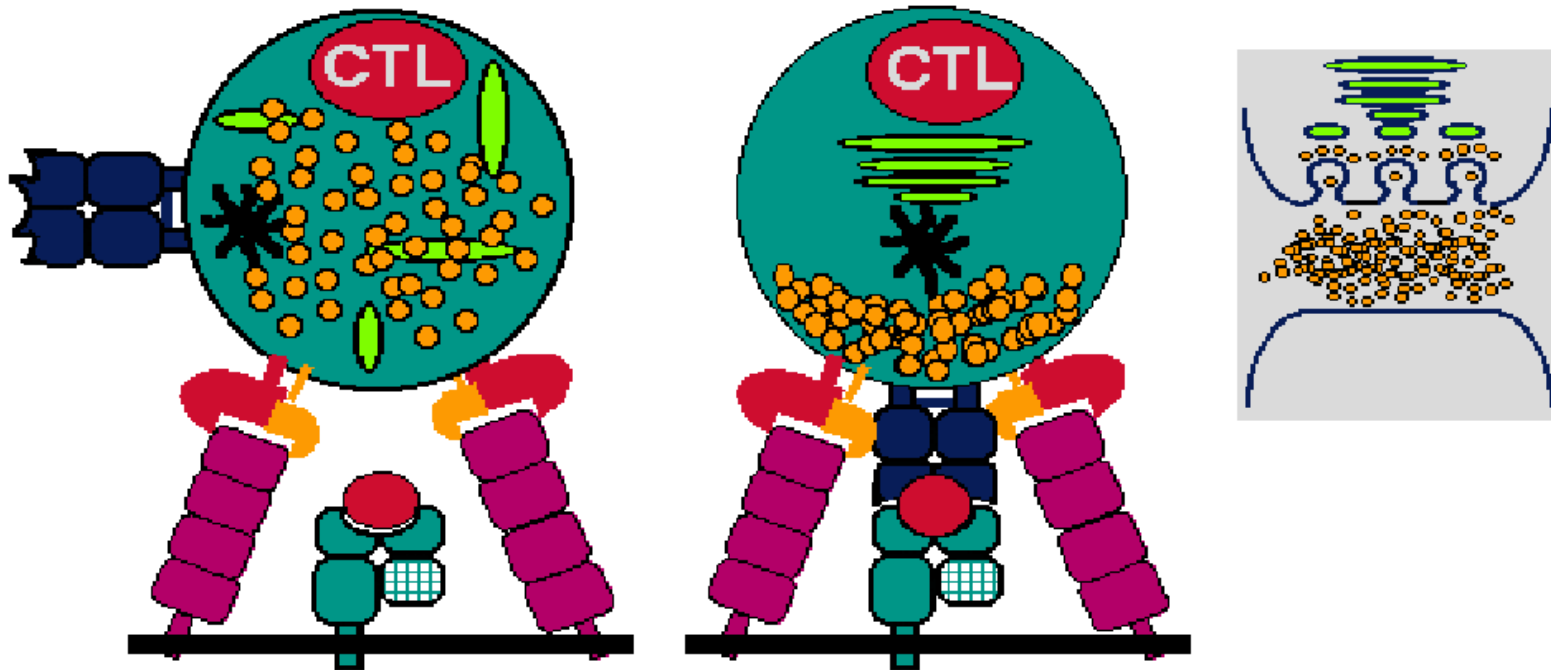
**Ausência  
do 1o.  
sinal**

**Presença do  
1o. sinal:  
adesão  
prolongada**

**Liberação de  
moléculas  
efetoras: lise  
da célula alvo**

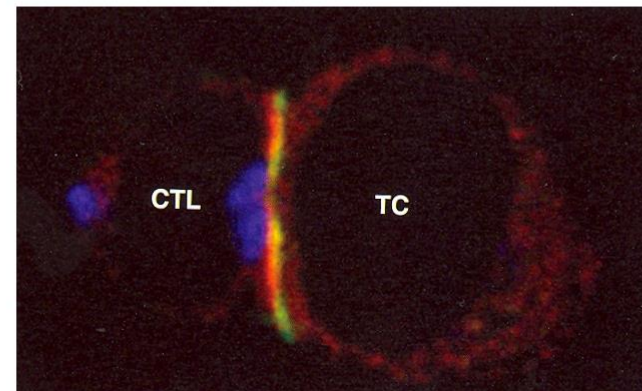
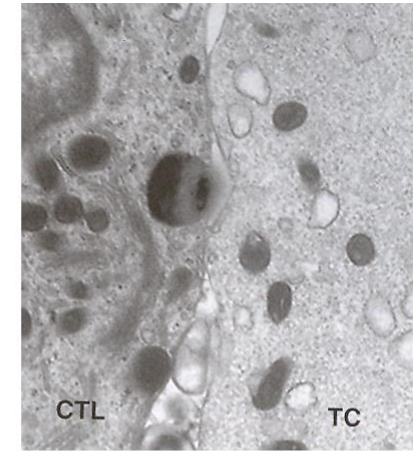
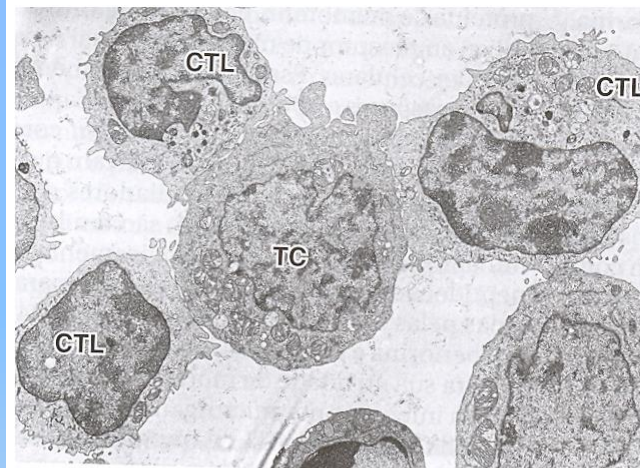
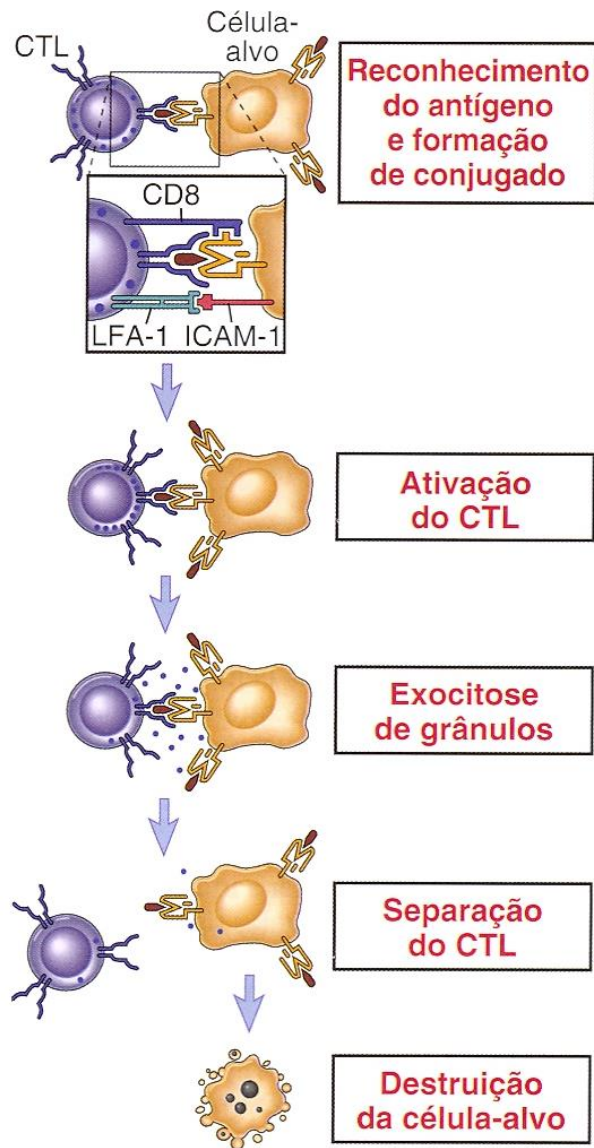


# ***Interações Celulares: Células T Citotóxicas e Células Alvo***



***Reorganização do citoesqueleto (microtubulos) e das organelas para direcionar os grânulos citotóxicos para a célula alvo e não para as células vizinhas***

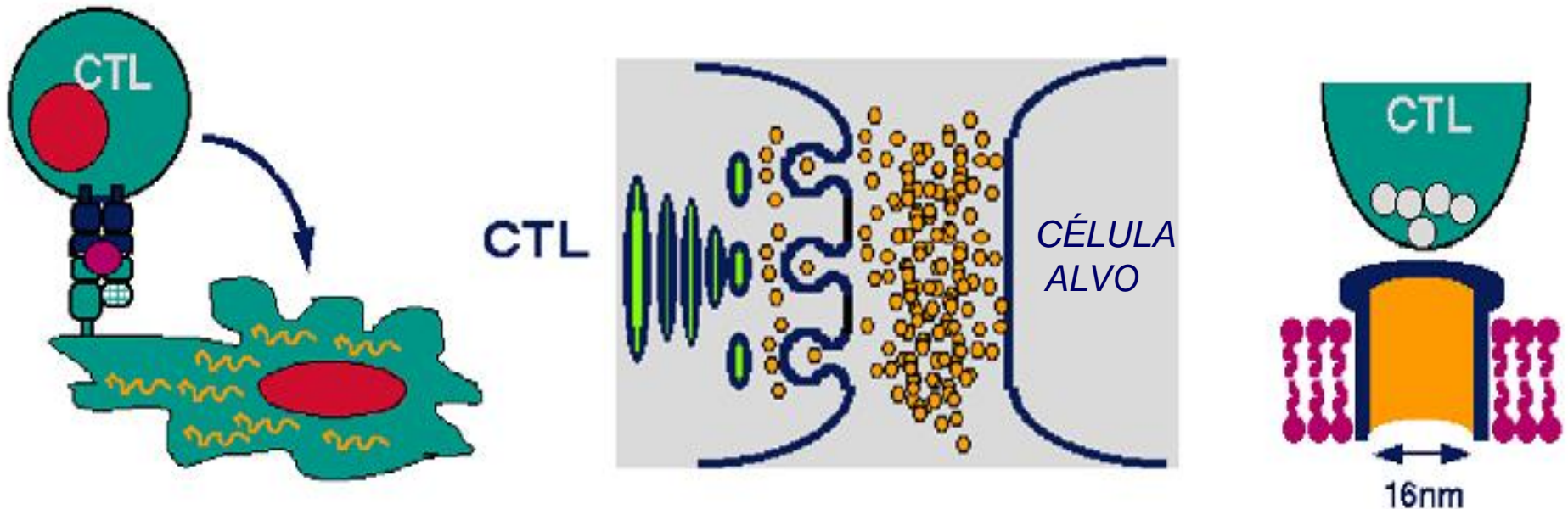
# “Beijo da Morte”



# Grânulos das Células T Citotóxicas (CTL)

Grânulos citolíticos são lisossomos modificados que estocam citotoxinas numa forma inativa e que são liberados após um aumento do cálcio intracitoplasmático:

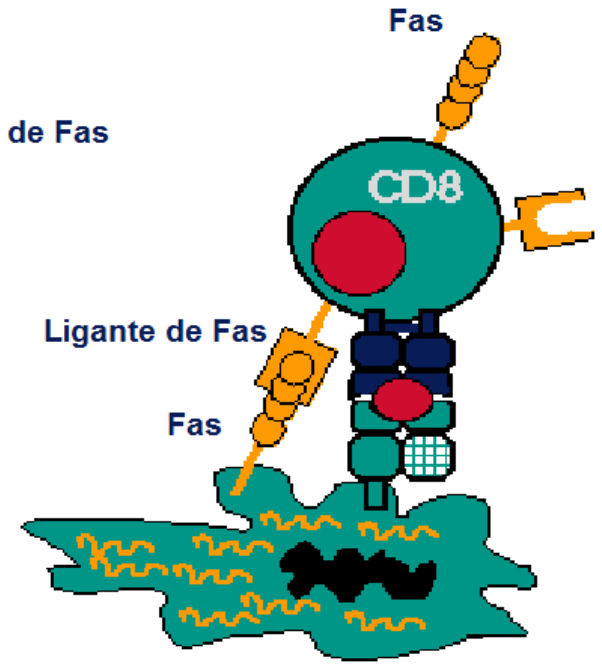
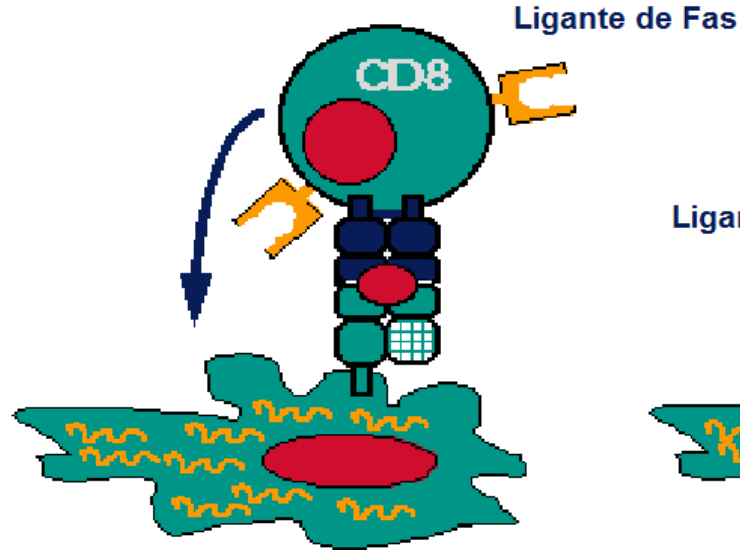
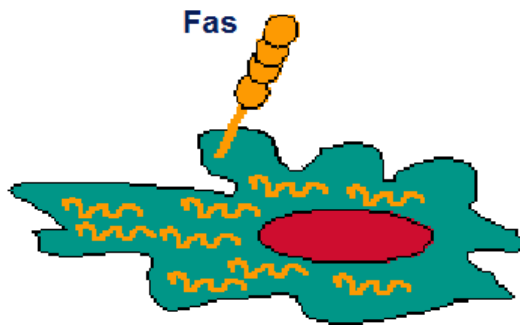
- **Perforinas:** polimerizam-se para formar poros na membrana
- **Granzimas A, B e C:** serino-proteases que induzem apoptose quando no citoplasma
- **Serglicina:** proteoglicano sulfatado forma complexos com perforinas e granzimas
- **Catepsina B:** protege o CTL



# Indução de Apoptose via Fas-Fas L

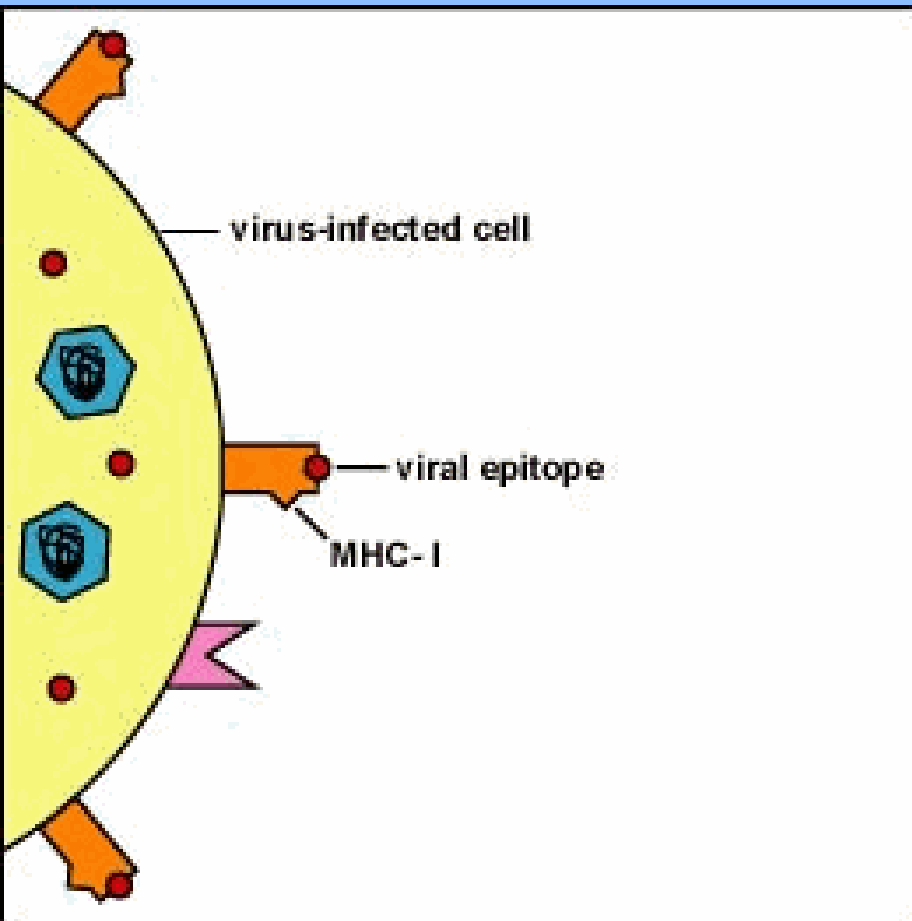
Interação Fas-Fas ligante induz morte por apoptose nas células que expressam Fas

Célula alvo expressa Fas ou é induzida a expressar Fas pelo CTL ativado



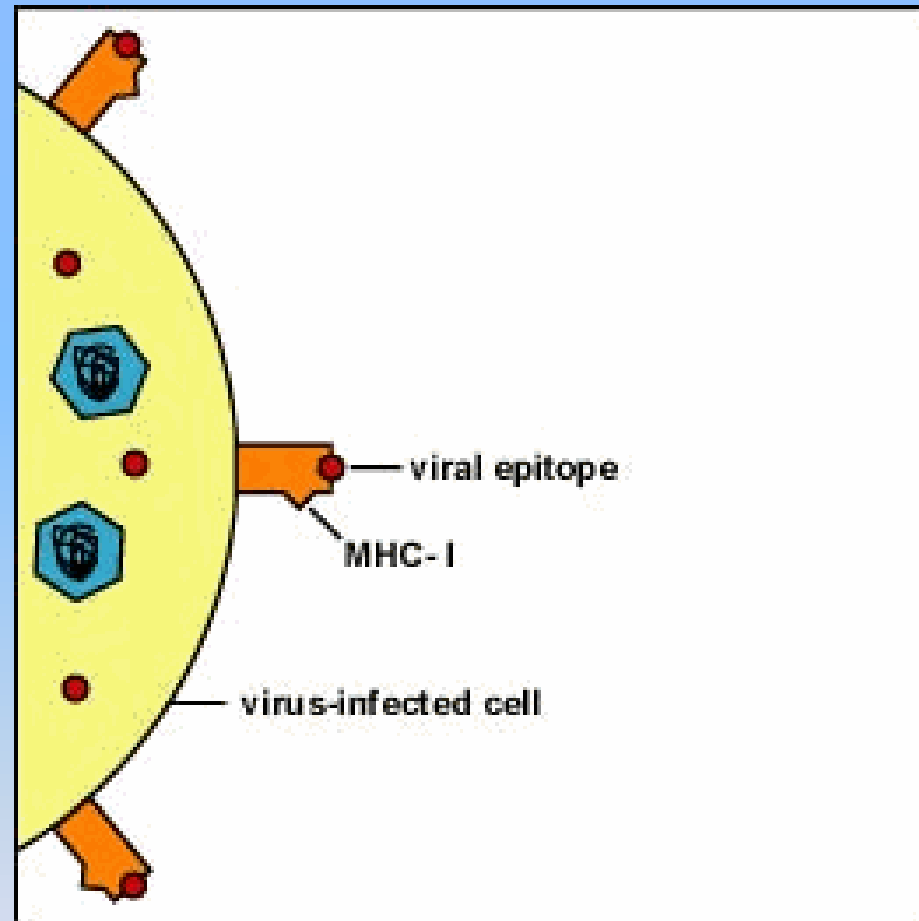
Célula infectada por vírus

# ***Mecanismos Efetores das Células T Citotóxicas (CTL)***



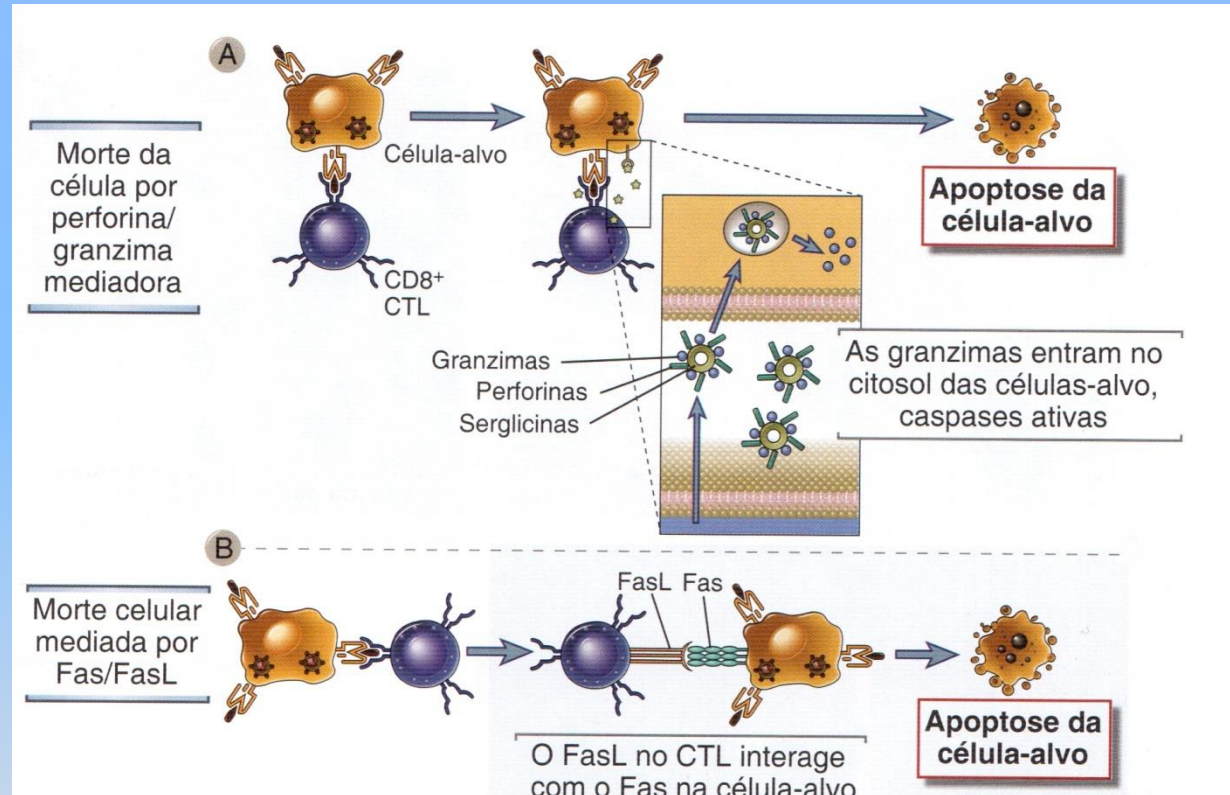
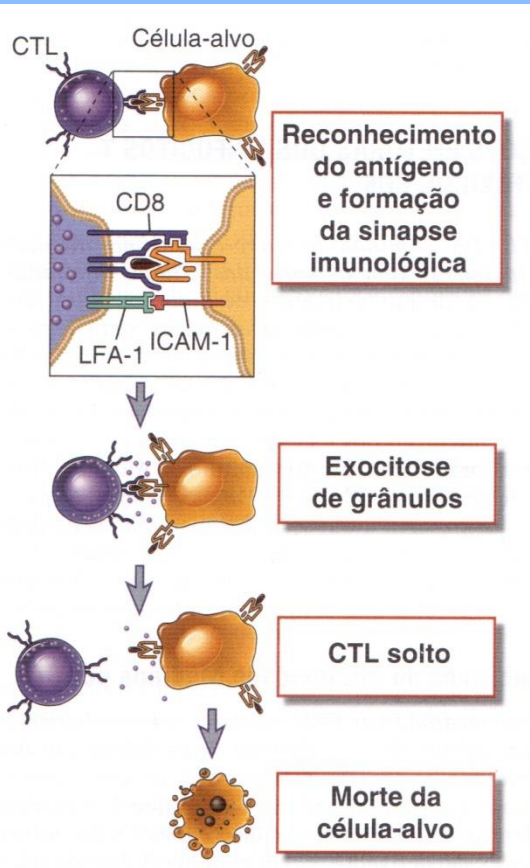
***INDUÇÃO DE APOPTOSE VIA  
INTERAÇÃO FAS-FAS L***

# ***Mecanismos Efetores das Células T Citotóxicas (CTL)***



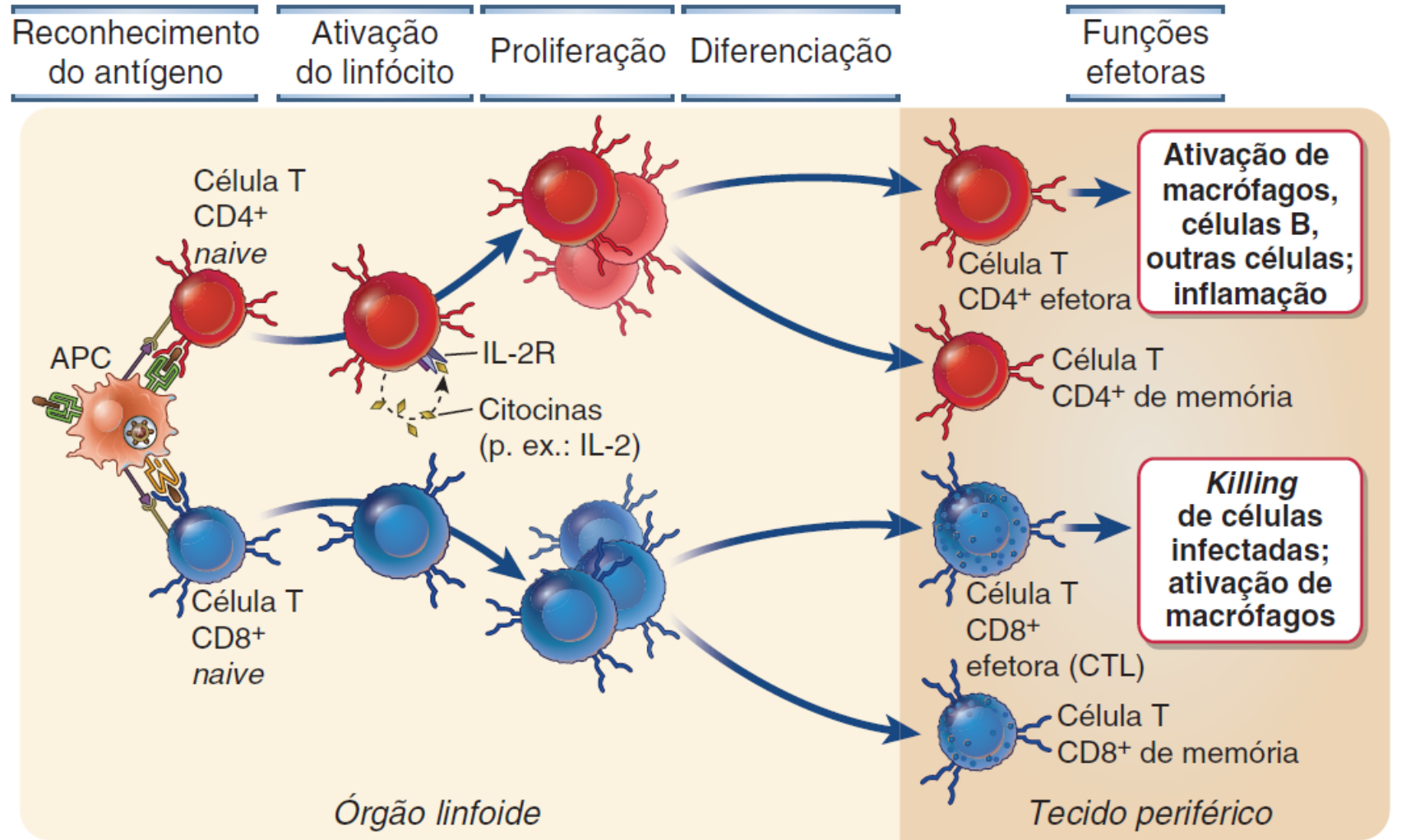
***INDUÇÃO DE APOPTOSE POR  
AÇÃO DOS GRÂNULOS  
CITOTÓXICOS***

# Células T citotóxicas (T CD8+)



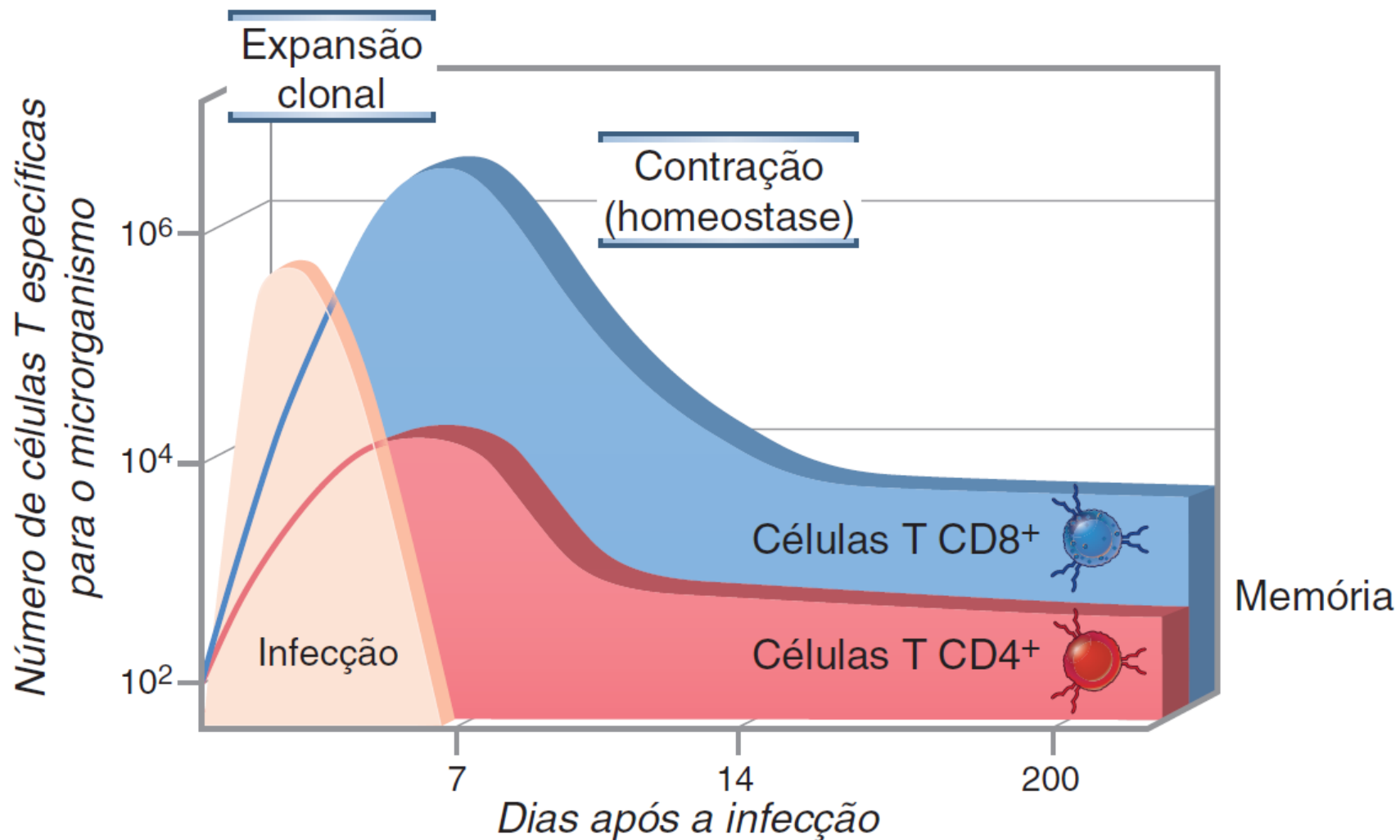
Cytotoxic T cells killing cervical cancer cells.mp4

# Sequência de eventos nas respostas de células T





# Dinâmica das Respostas de Células T



# Memória Imunológica: hipóteses

