

# Ativação e Diferenciação de linfócitos T

Disciplina integrada: Microbiologia, Imunologia e Parasitologia

Prof. Dr. Diego Luís Costa

# Tópicos da aula

## **Recapitulando:**

- Diferenças entre imunidade inata e adaptativa
- Apresentação de antígenos

## **Fases da ativação de linfócitos T:**

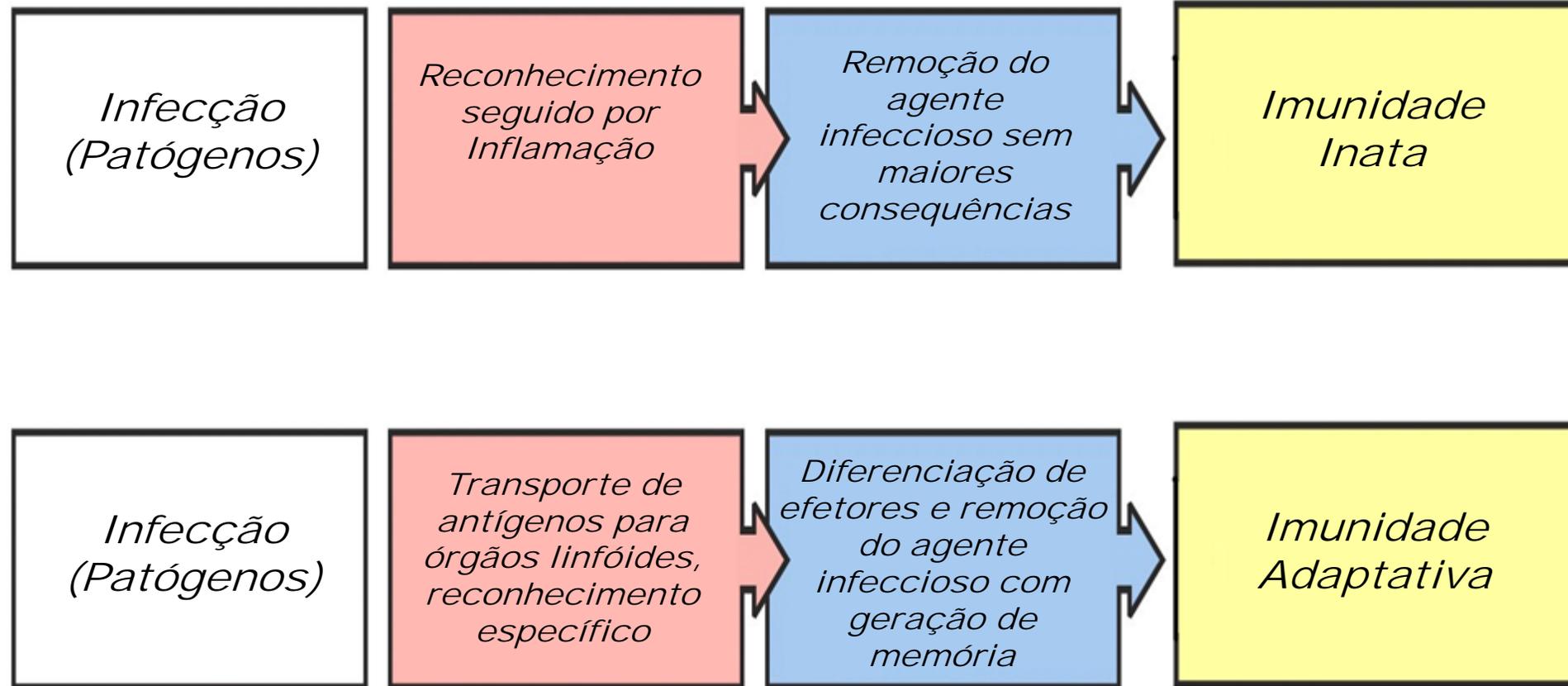
- Migração de linfócitos para órgãos linfoides secundários
- Reconhecimento do antígeno/MHC por TCR (Sinal 1)
- Co estimulação (Sinal 2) e sinalização intracelular
- Produção de citocinas (Sinal 3)

## **Ativação e diferenciação de subtipos de linfócitos T CD4+:**

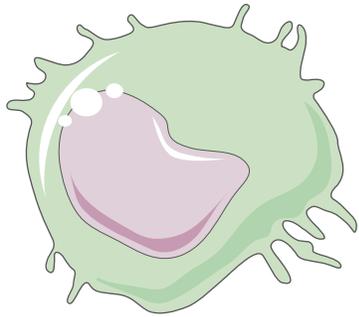
- Th1
- Th2
- Th17
- Tfh
- Treg

## **Ativação e diferenciação de subtipos de linfócitos T CD8+**

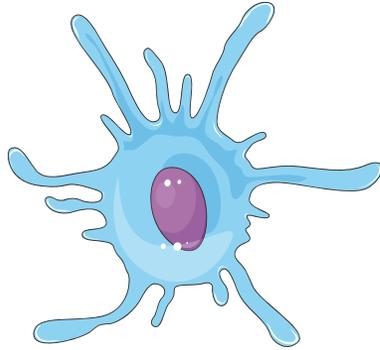
# Tópicos da aula



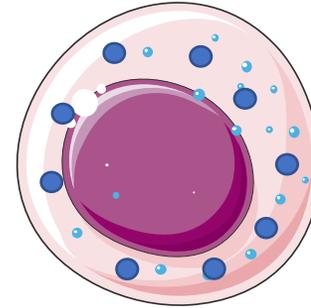
# Células do sistema imune inato



Macrófagos



Células dendríticas

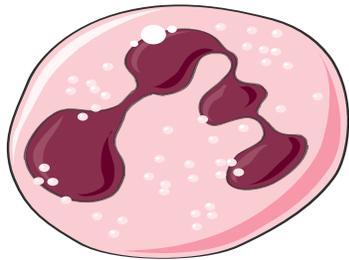


Mastócitos

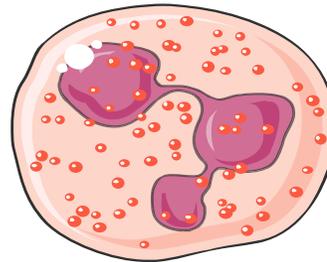
Teciduais



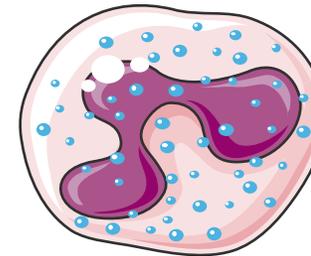
Monócitos



Neutrófilos

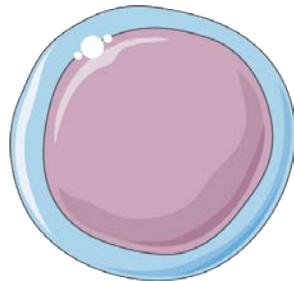


Eosinófilos

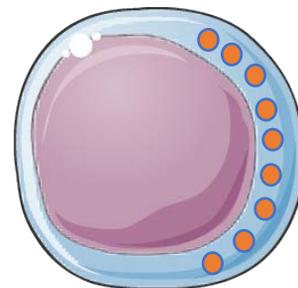


Basófilos

Circulantes



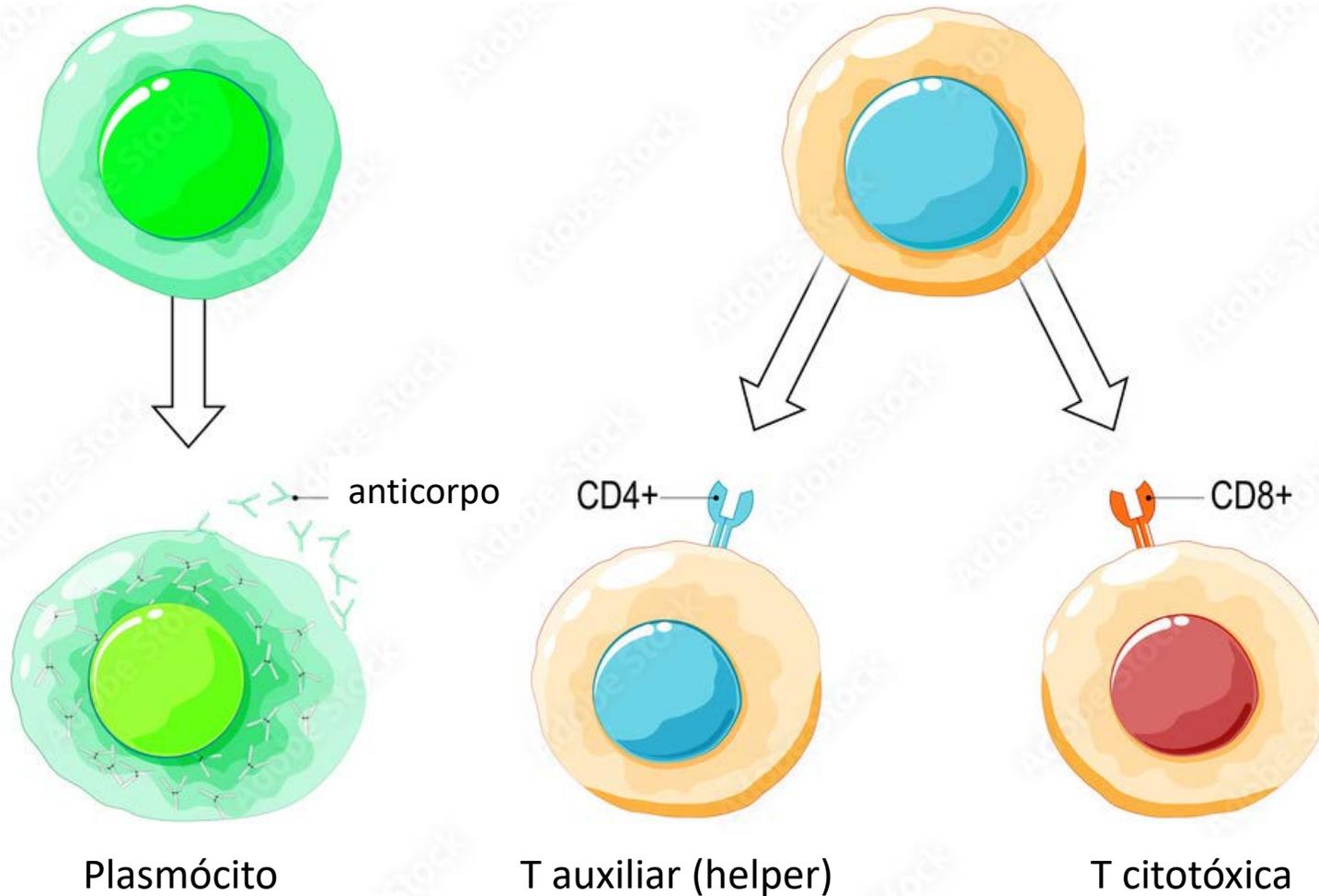
Células linfoides inatas



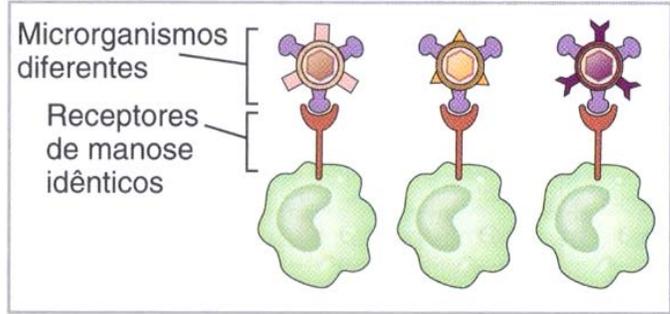
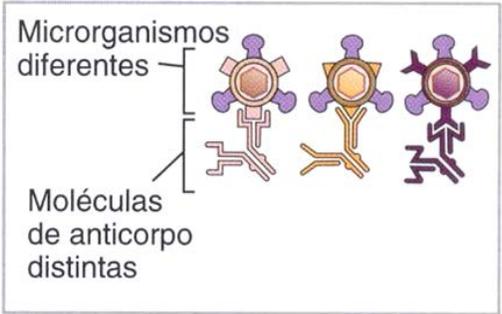
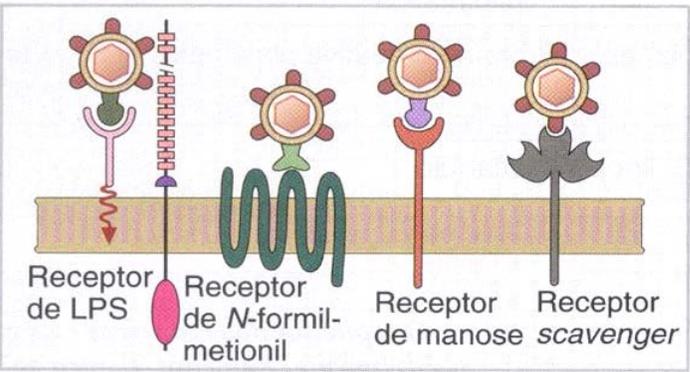
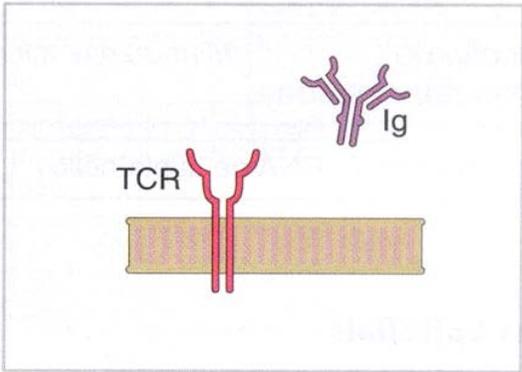
Células Natural Killer "NK"

# Células do sistema imune adaptativo

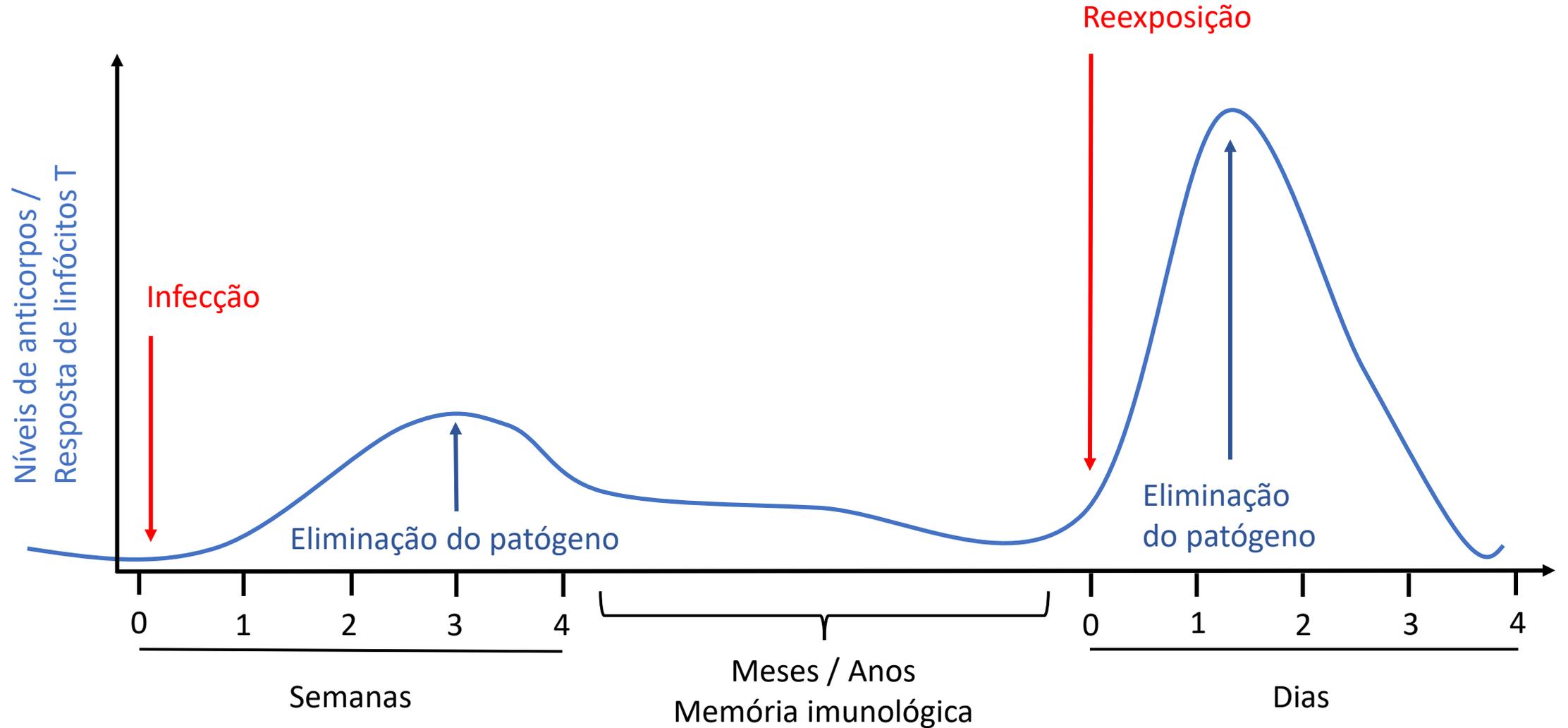
**Linfócito B**      **Linfócito T**  
**Resposta imune adaptativa humoral**      **Resposta imune adaptativa celular**



# Diferenças entre imunidade inata e adaptativa

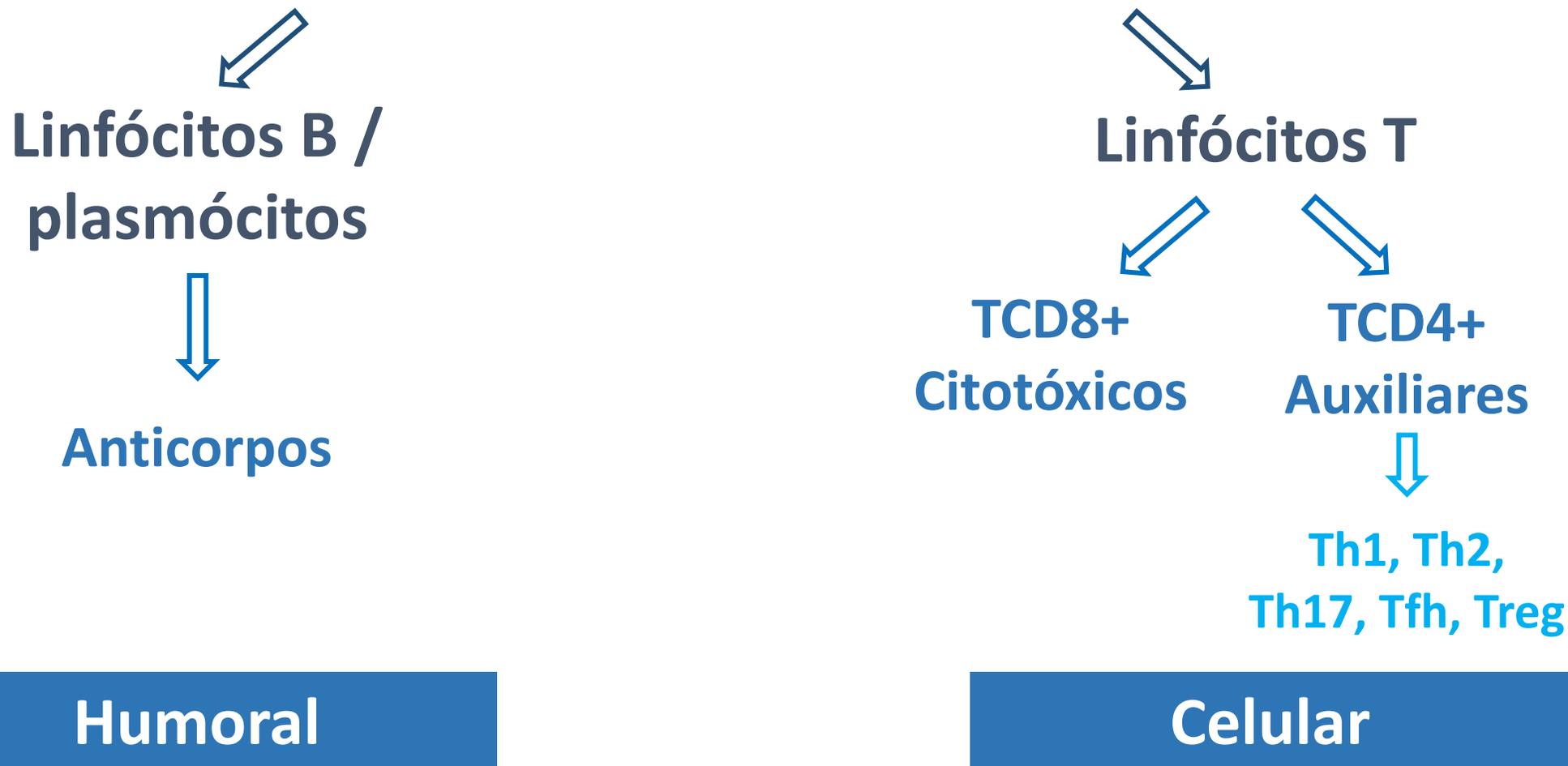
	<b>Imunidade Inata</b> Padrões moleculares	<b>Imunidade Adaptativa</b> Detalhes estruturais
Especificidade	 <p>Microrganismos diferentes Receptores de manose idênticos</p>	 <p>Microrganismos diferentes Moléculas de anticorpo distintas</p>
Diversidade	Codificados na linhagem germinativa Diversidade limitada ( $10^3$ )	Codificados por genes que sofrem rec. somática grande diversidade ( $10^7$ - $10^9$ )
Distribuição receptores	 <p>Receptor de LPS Receptor de N-formil-metionil Receptor de manose Receptor scavenger</p>	 <p>TCR Ig</p>
	Não clonal, receptores iguais em todas as células	clonal, cada clone de linfócito tem especificidade diferente

# Memória imunológica

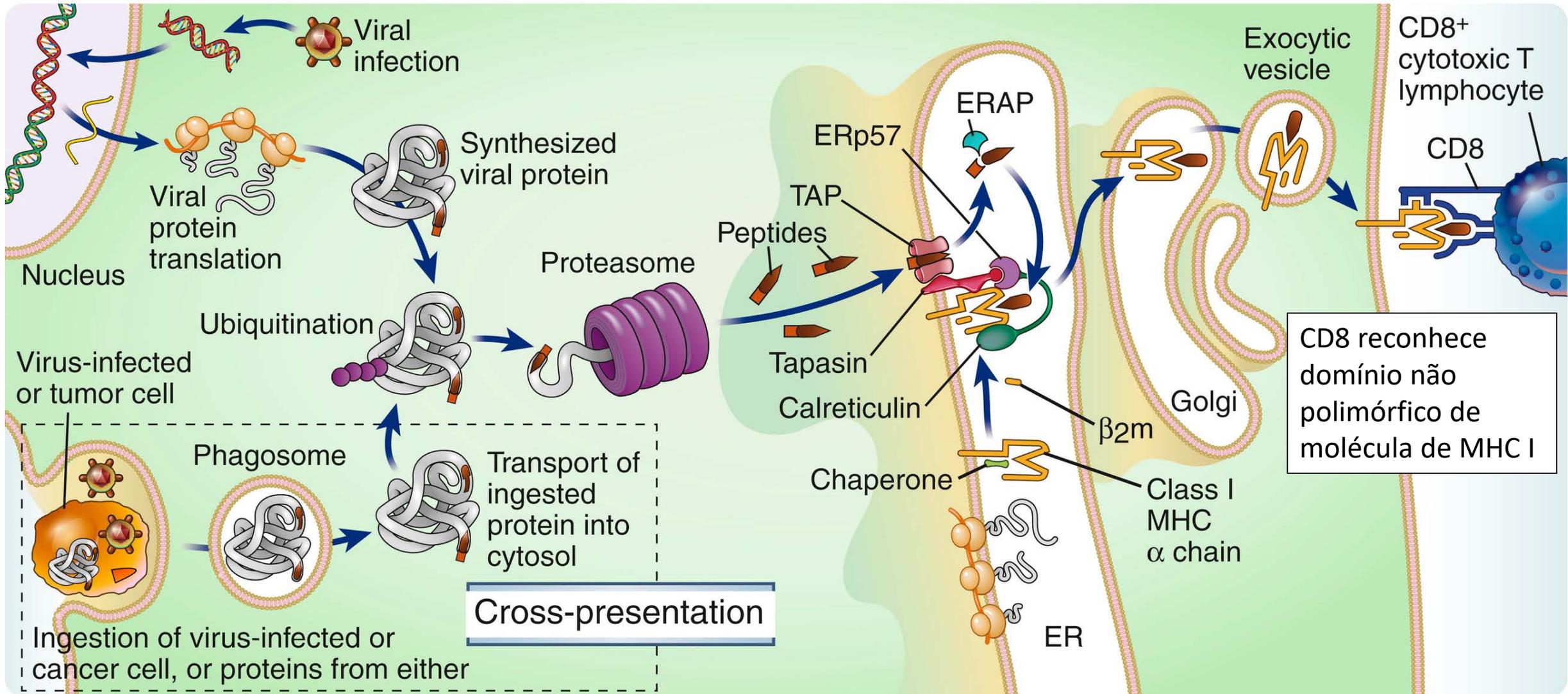


# Imunidade humoral x celular

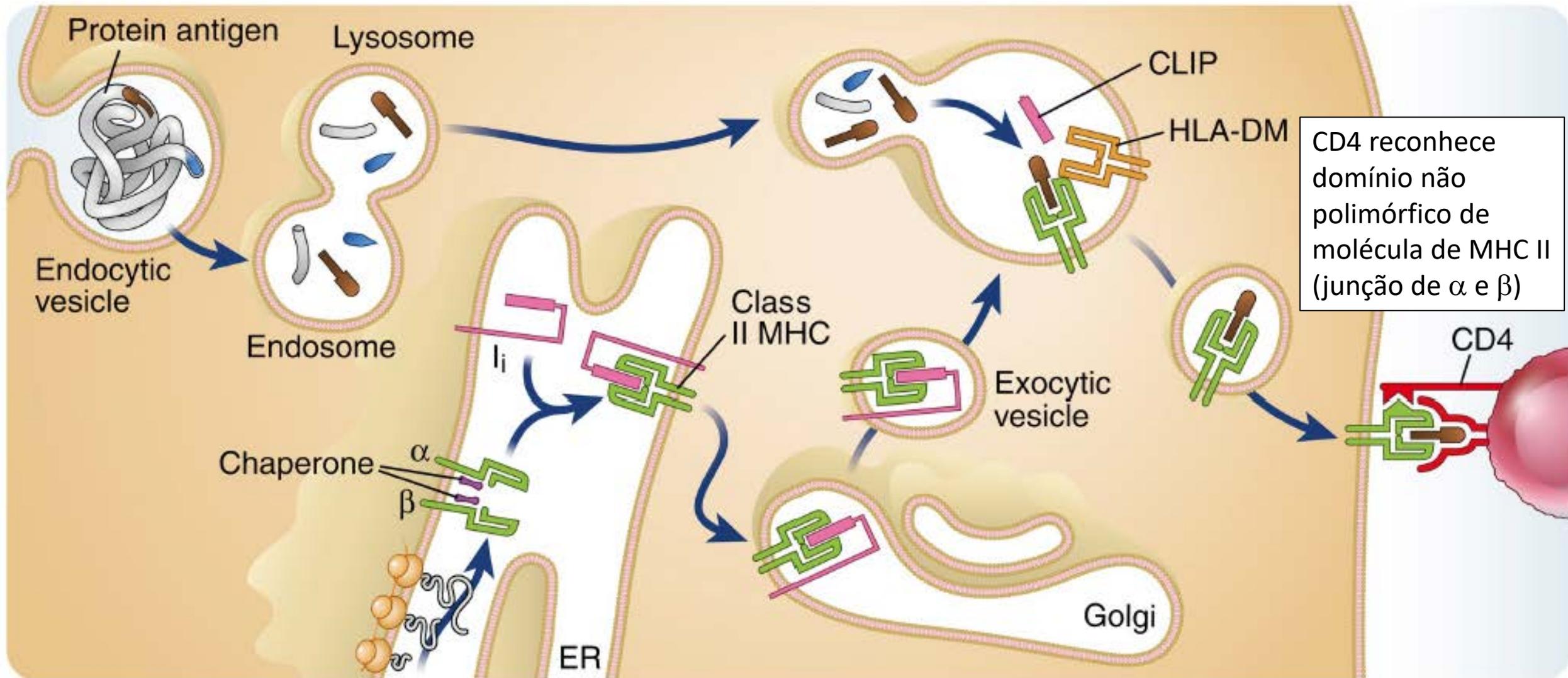
## Resposta imune Adaptativa



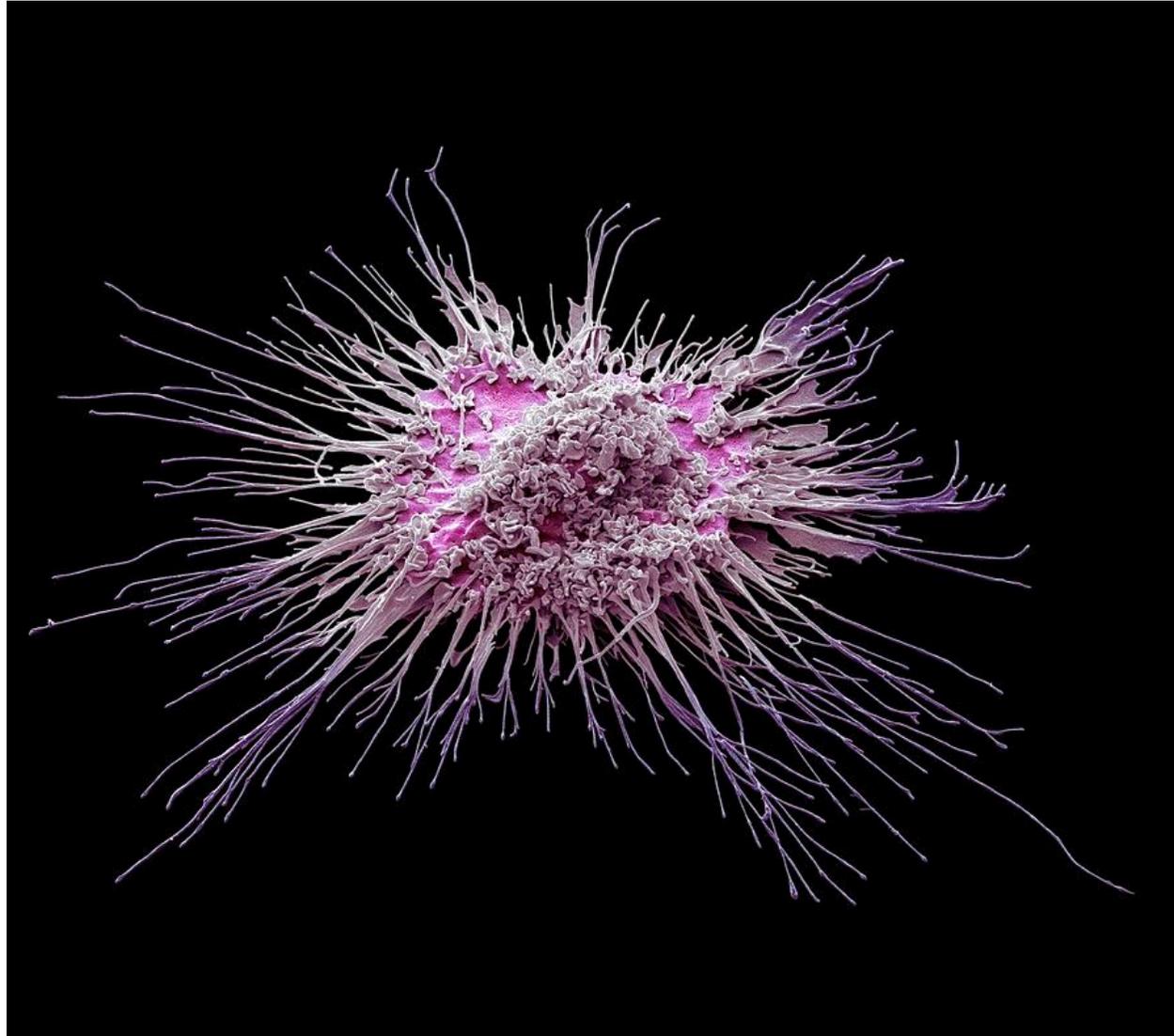
# Apresentação de antígenos para linfócitos T CD8+



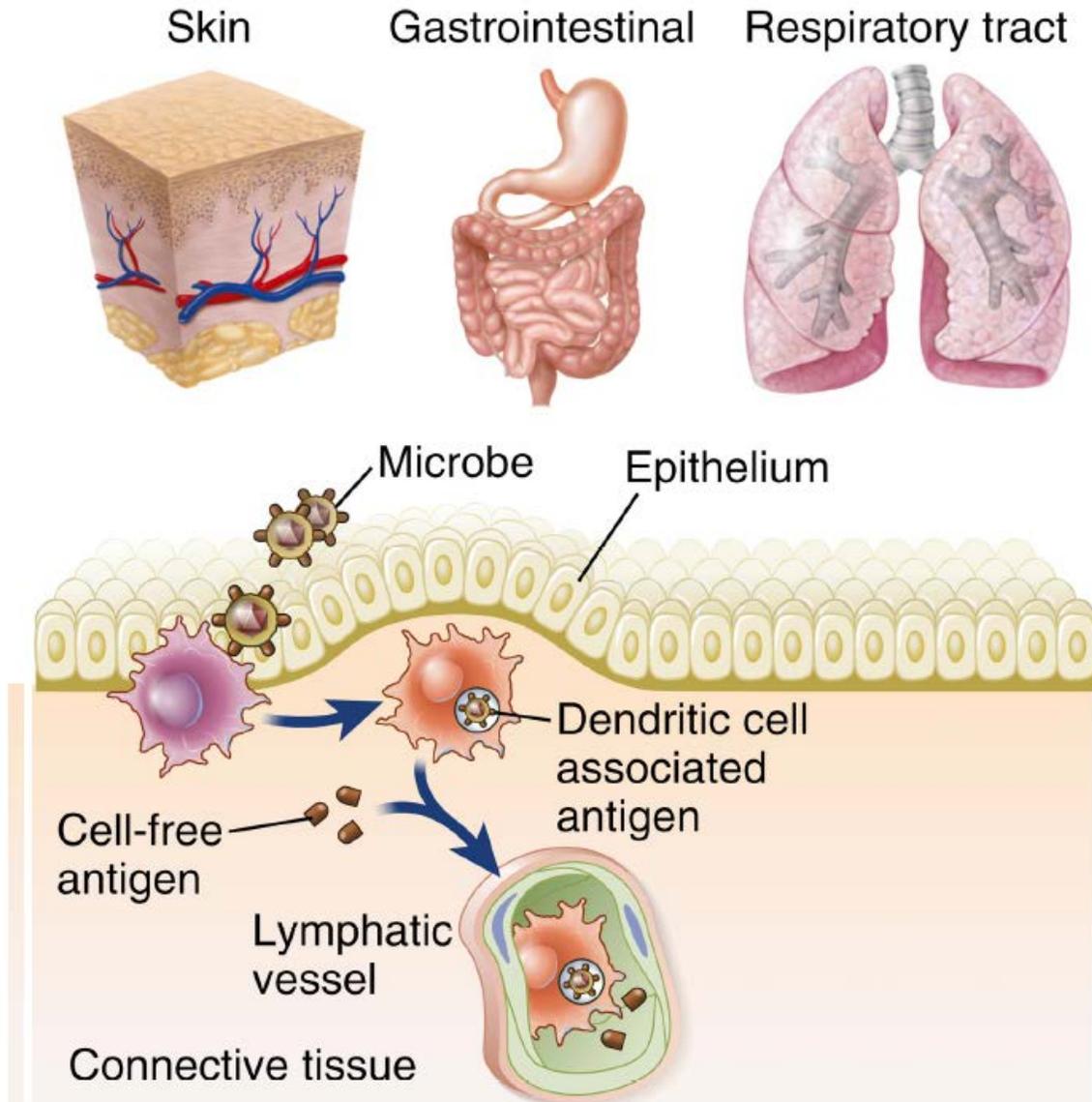
# Apresentação de antígenos para linfócitos T CD4+



# Células Dendríticas – Apresentadoras profissionais de antígenos

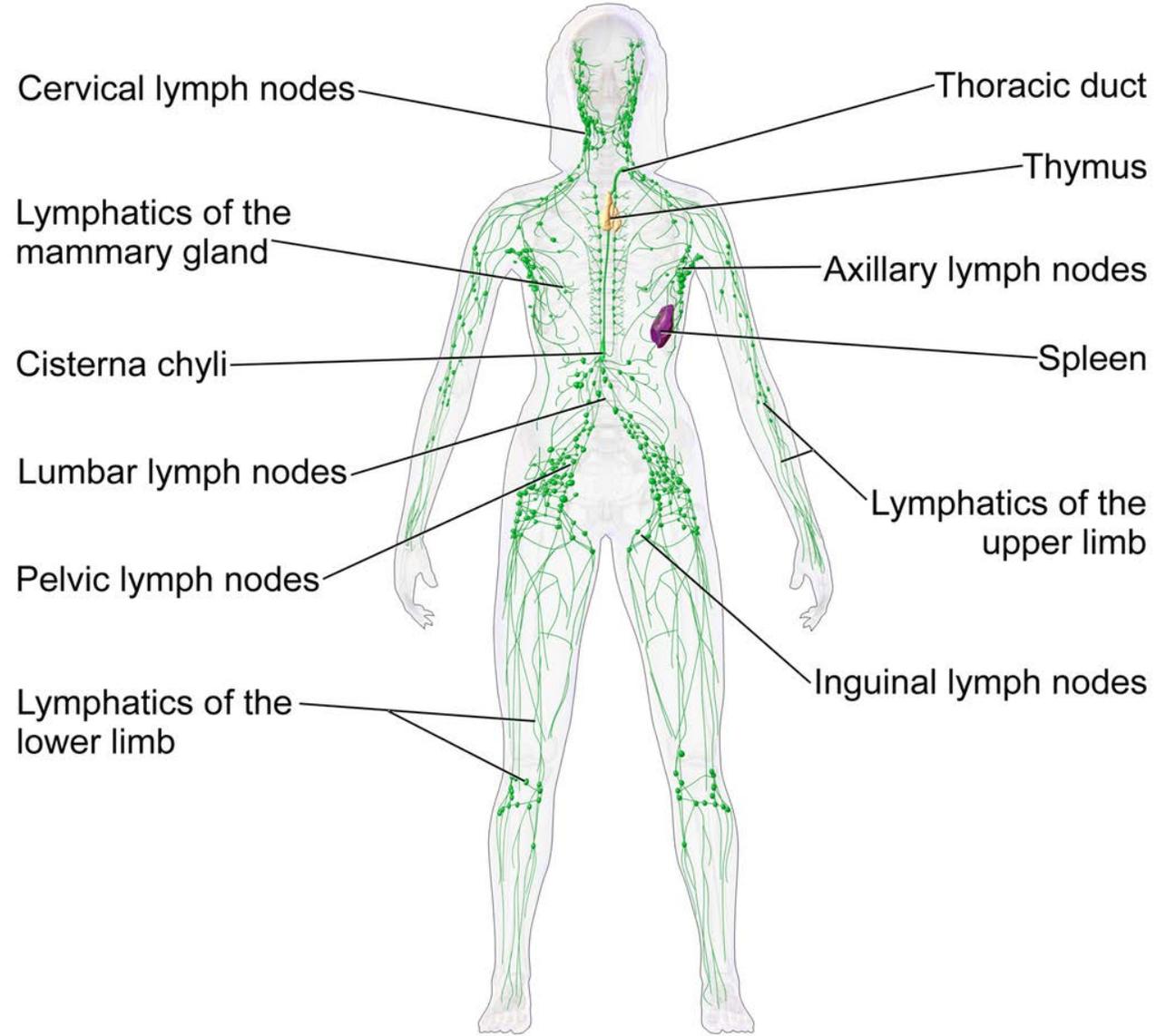


# Migração de células dendríticas durante indução de imunidade adaptativa

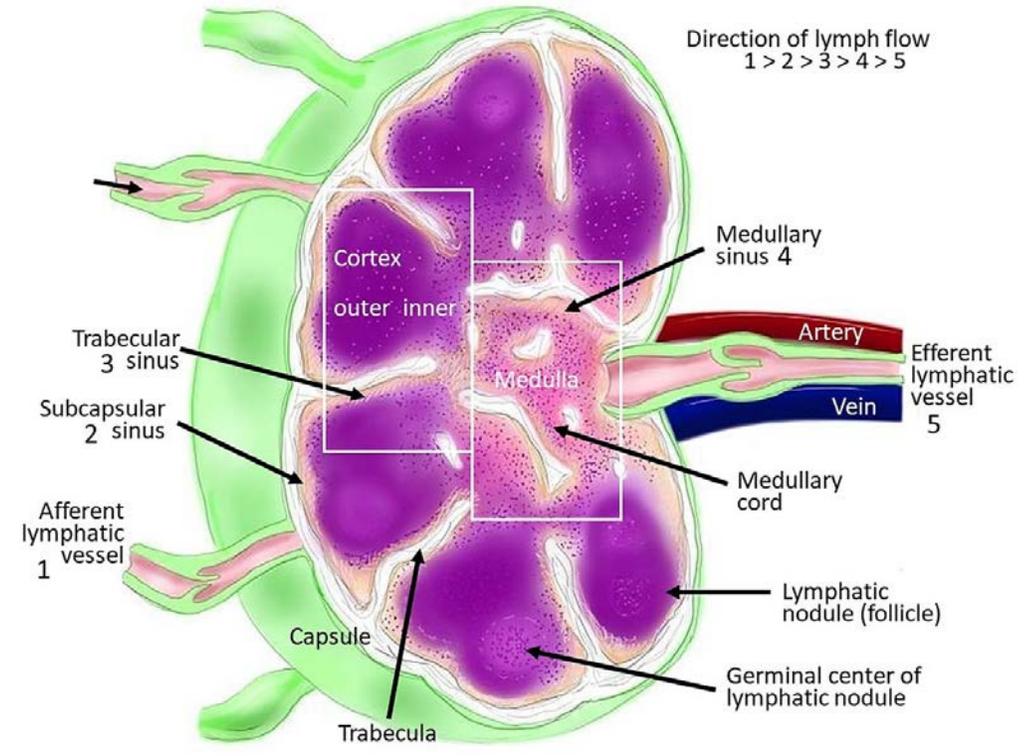


Ativação de receptores de imunidade inata (TLR, NLR, CLR, RLR, etc), ou por citocinas de imunidade inata, induz maturação de células dendríticas, que mudam a expressão de moléculas de superfície associadas à migração celular (receptores de quimiocinas) e aumentam a expressão de MHC de classe II.

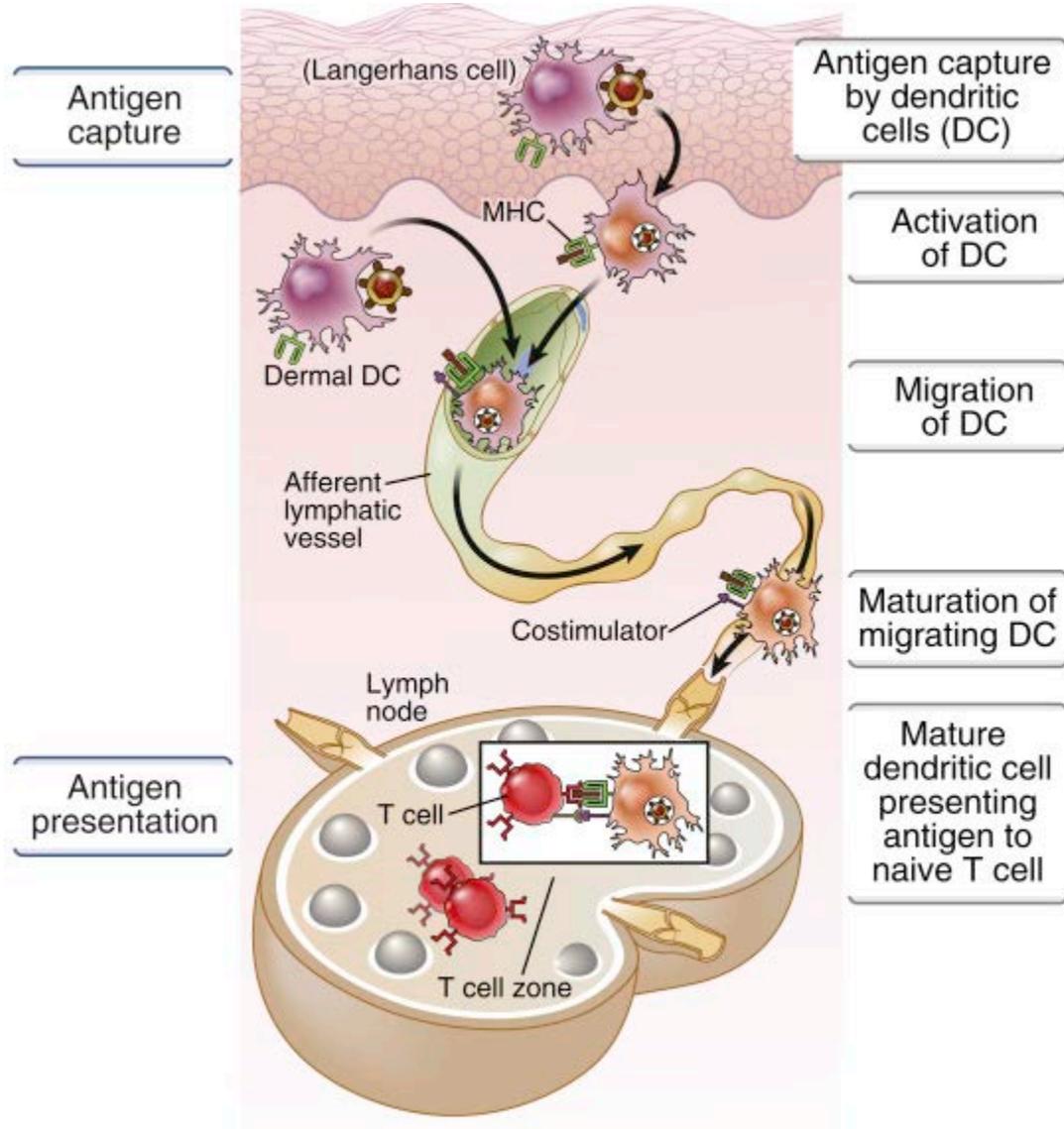
# Migração de células dendríticas por vasos linfáticos até órgãos linfoides secundários



## Linfonodos

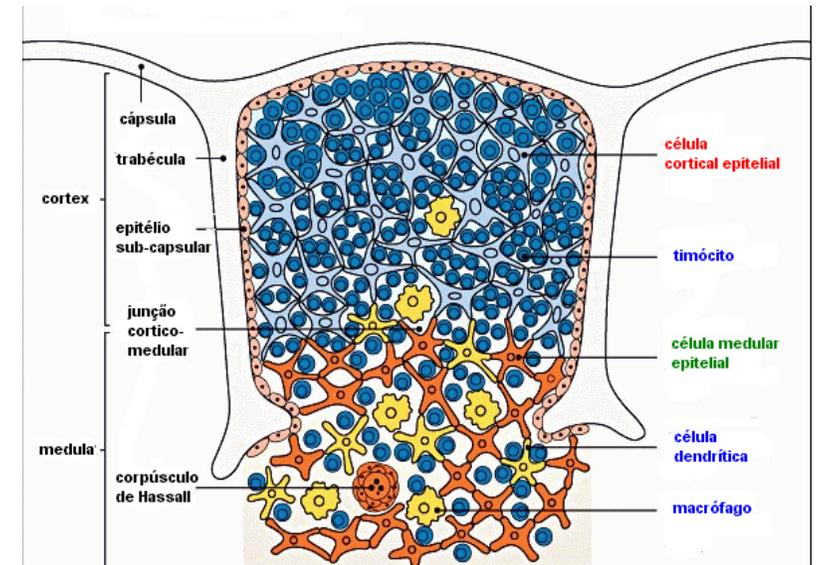
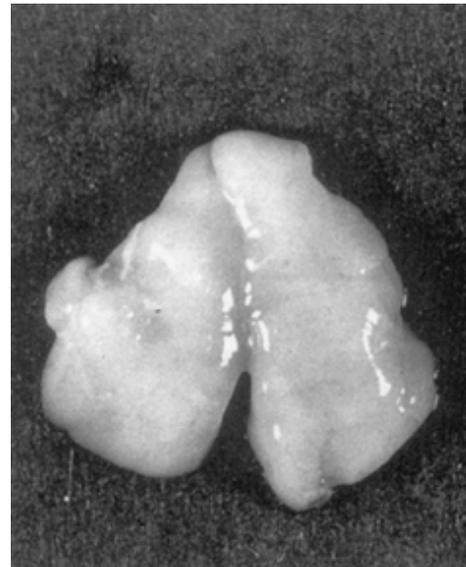
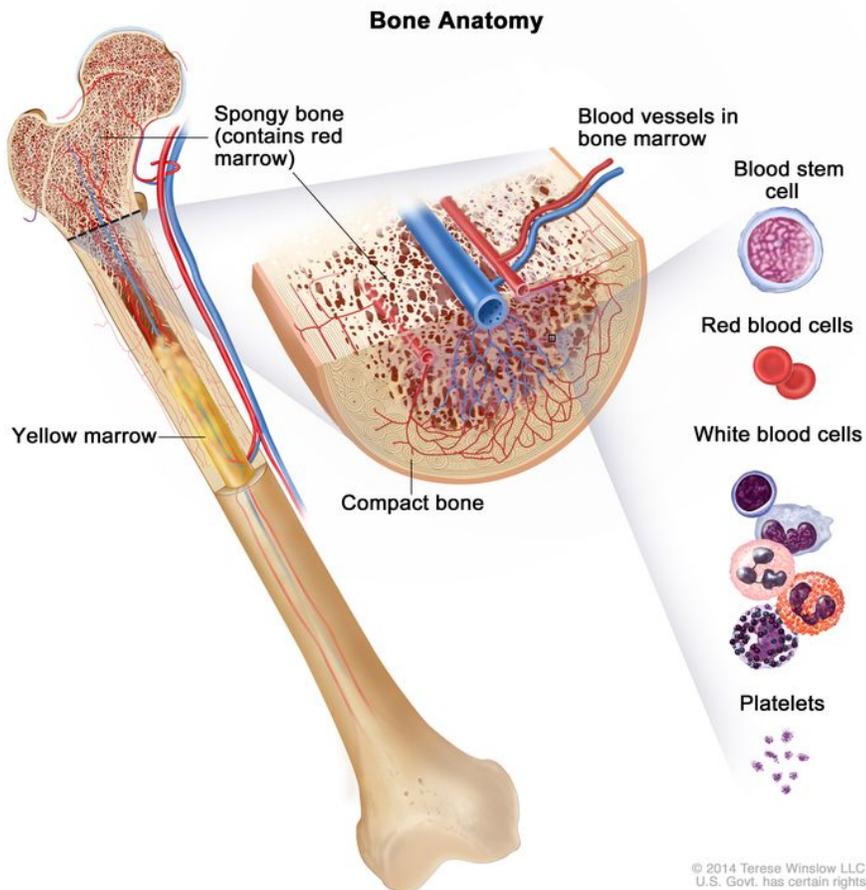


# Ativação de resposta imune adaptativa celular nos linfonodos



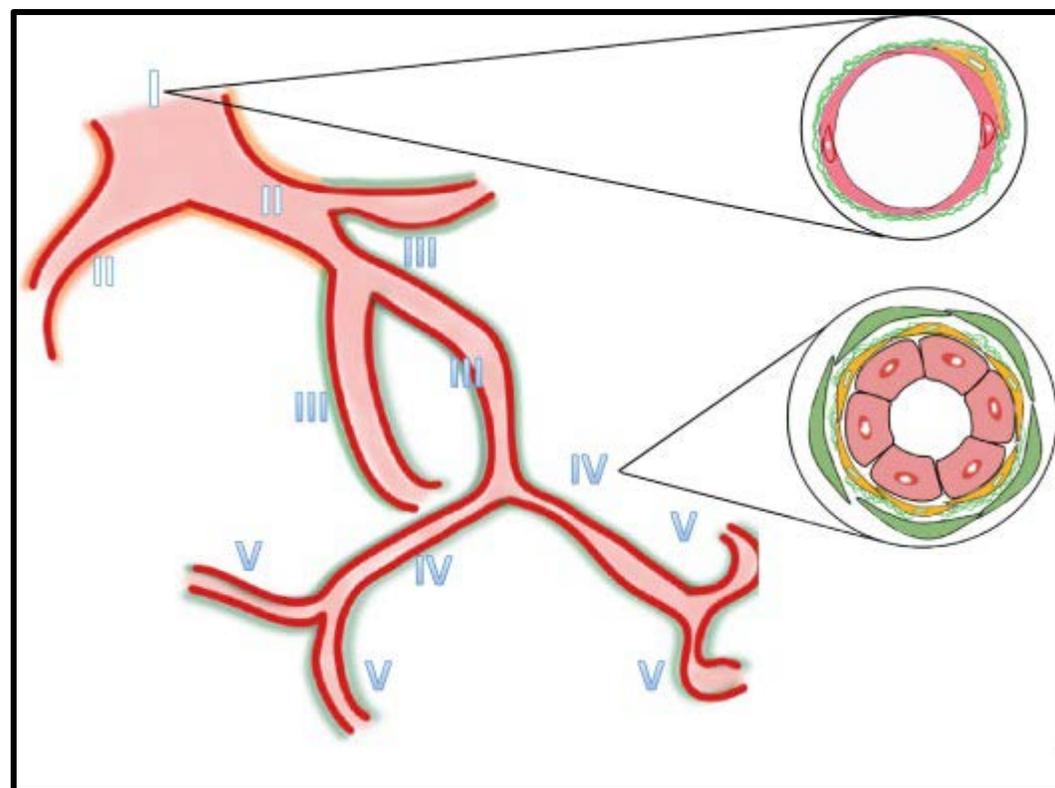
# Migração de linfócitos T

Precursores de linfócitos T deixam medula óssea, migram para a circulação e posteriormente para o timo

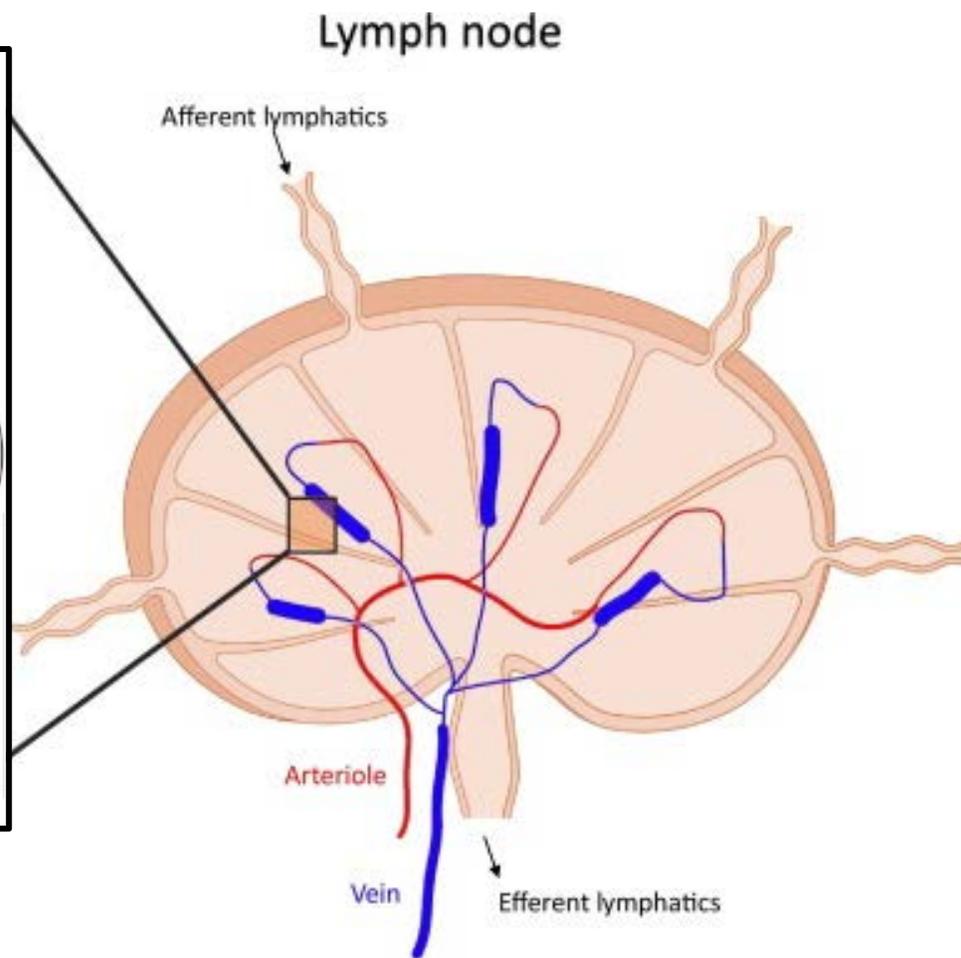


Após seleção tímica, linfócitos maduros deixam o timo e são liberados novamente para a circulação sanguínea

# Migração de linfócitos T



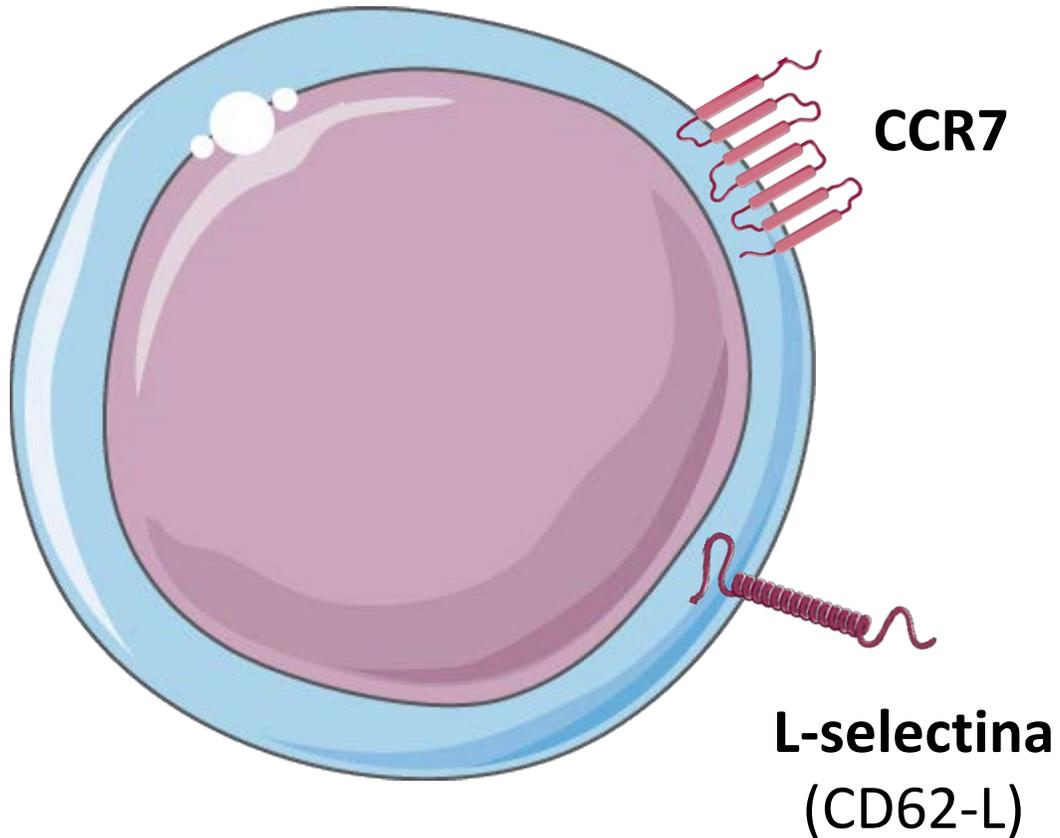
Vênulas de endotélio alto



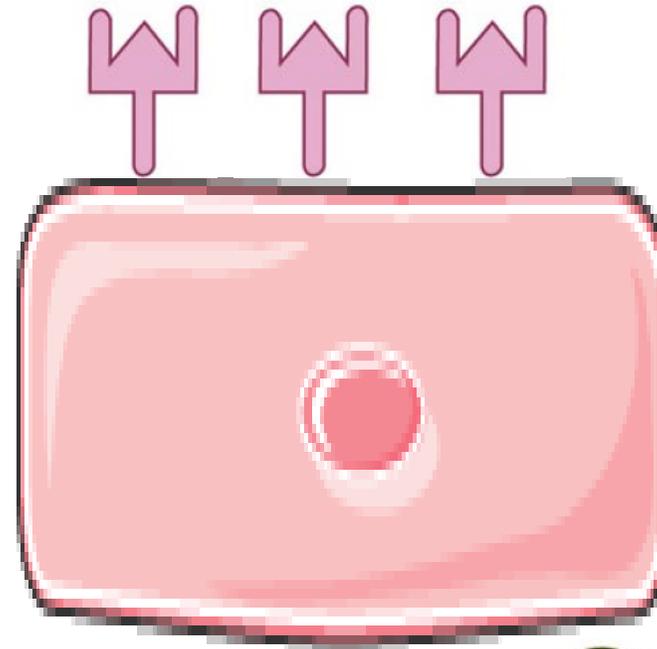
Trends in Cancer

# Migração de linfócitos T

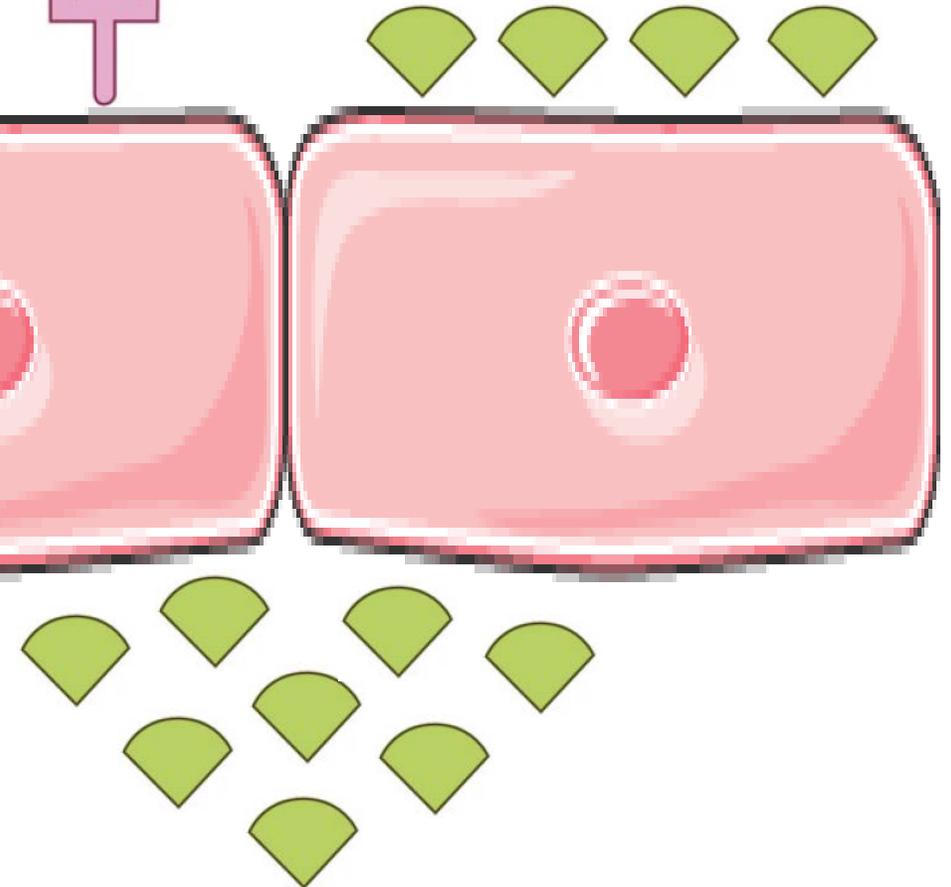
Linfócito T naive (virgem)



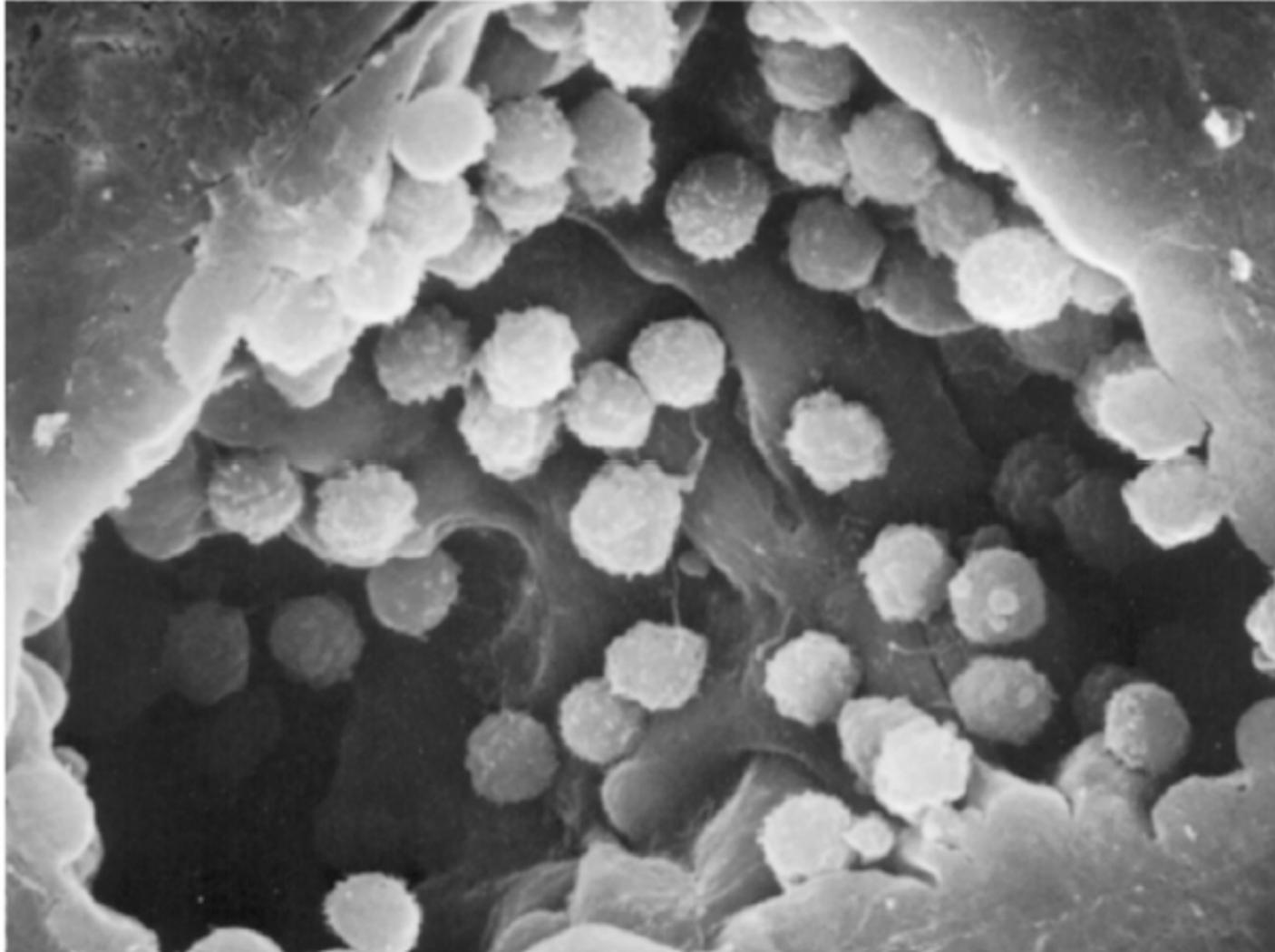
PNAd – ligante de CD62L



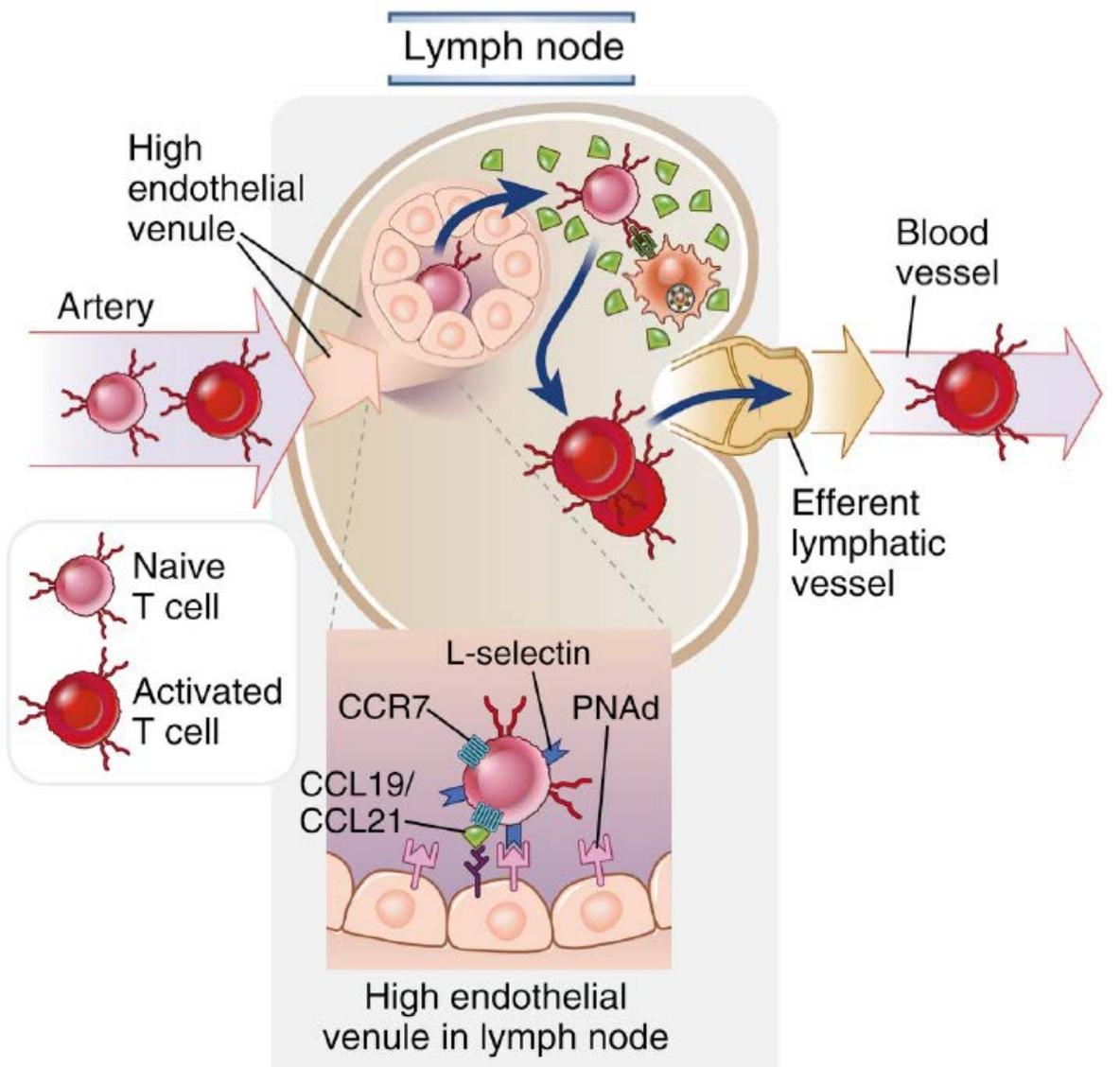
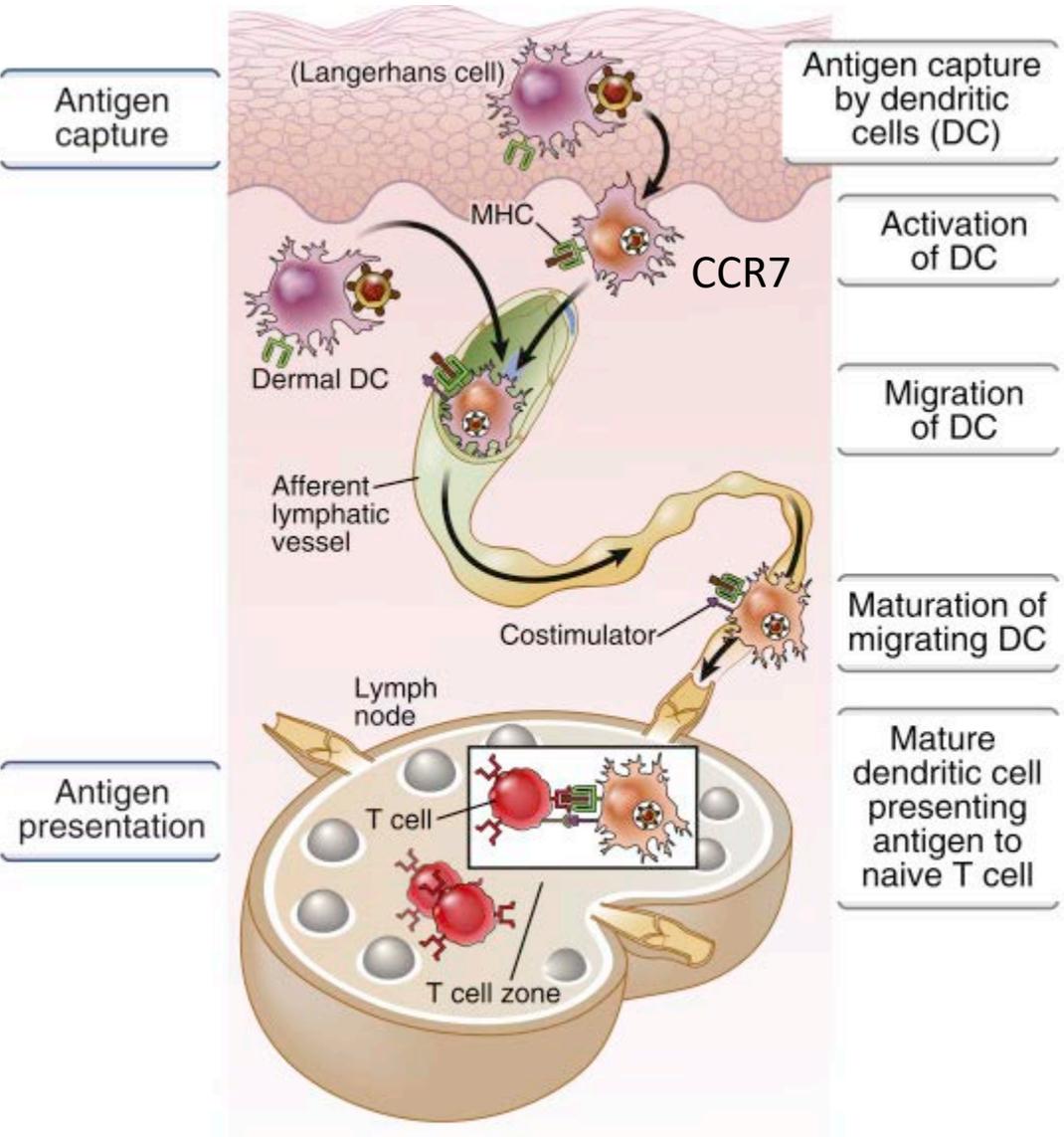
CCL19 / CCL21  
ligantes de CCR7



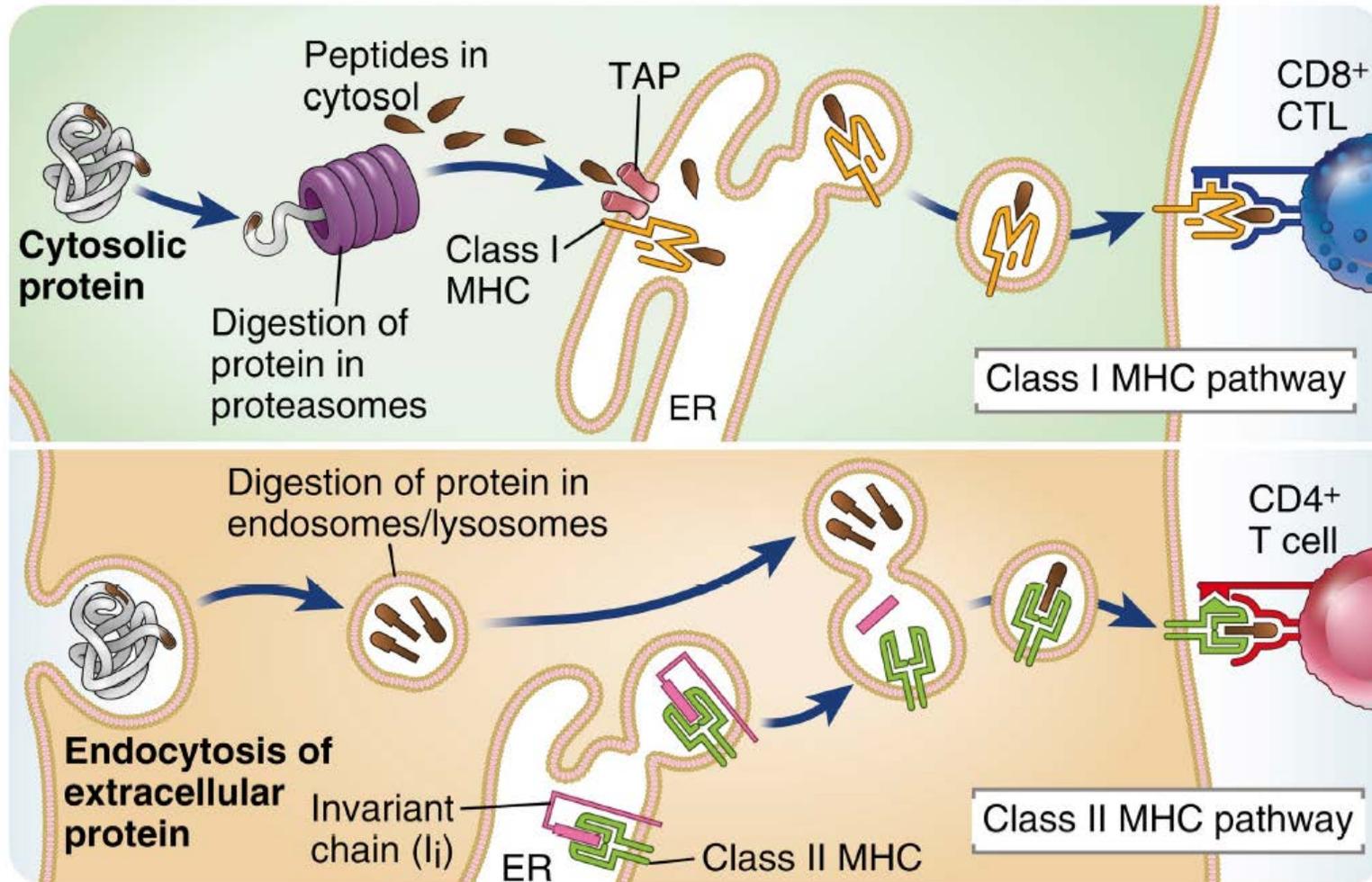
# Vênulas endoteliais altas e linfócitos



# Recirculação de linfócitos



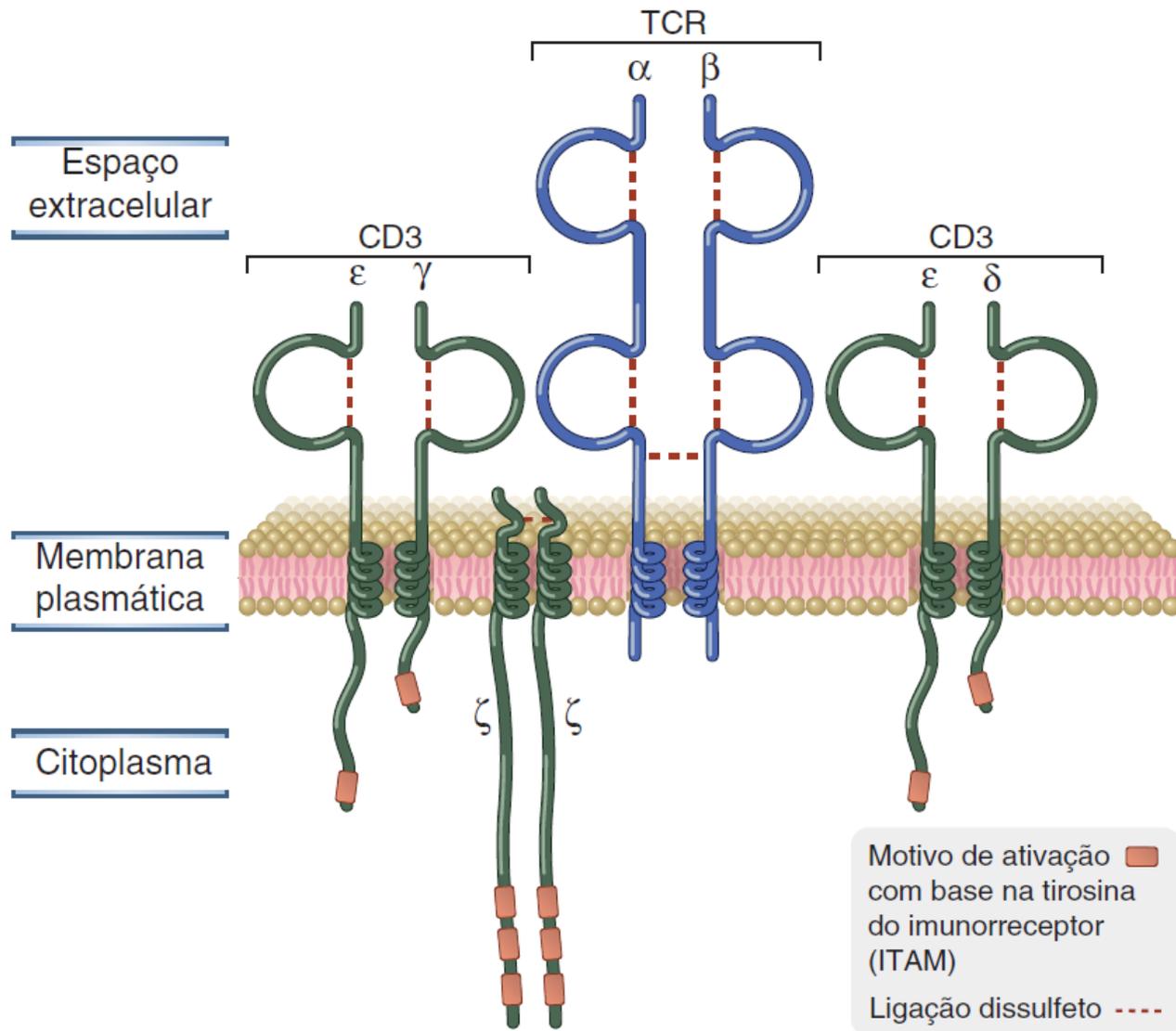
# Reconhecimento de antígenos apresentados por APCs



Apresentação de antígenos com MHC de classe I para linfócitos T CD8+ (citotóxico)-apresentação cruzada

Apresentação de antígenos com MHC de classe II para linfócitos T CD4+ (T helper)

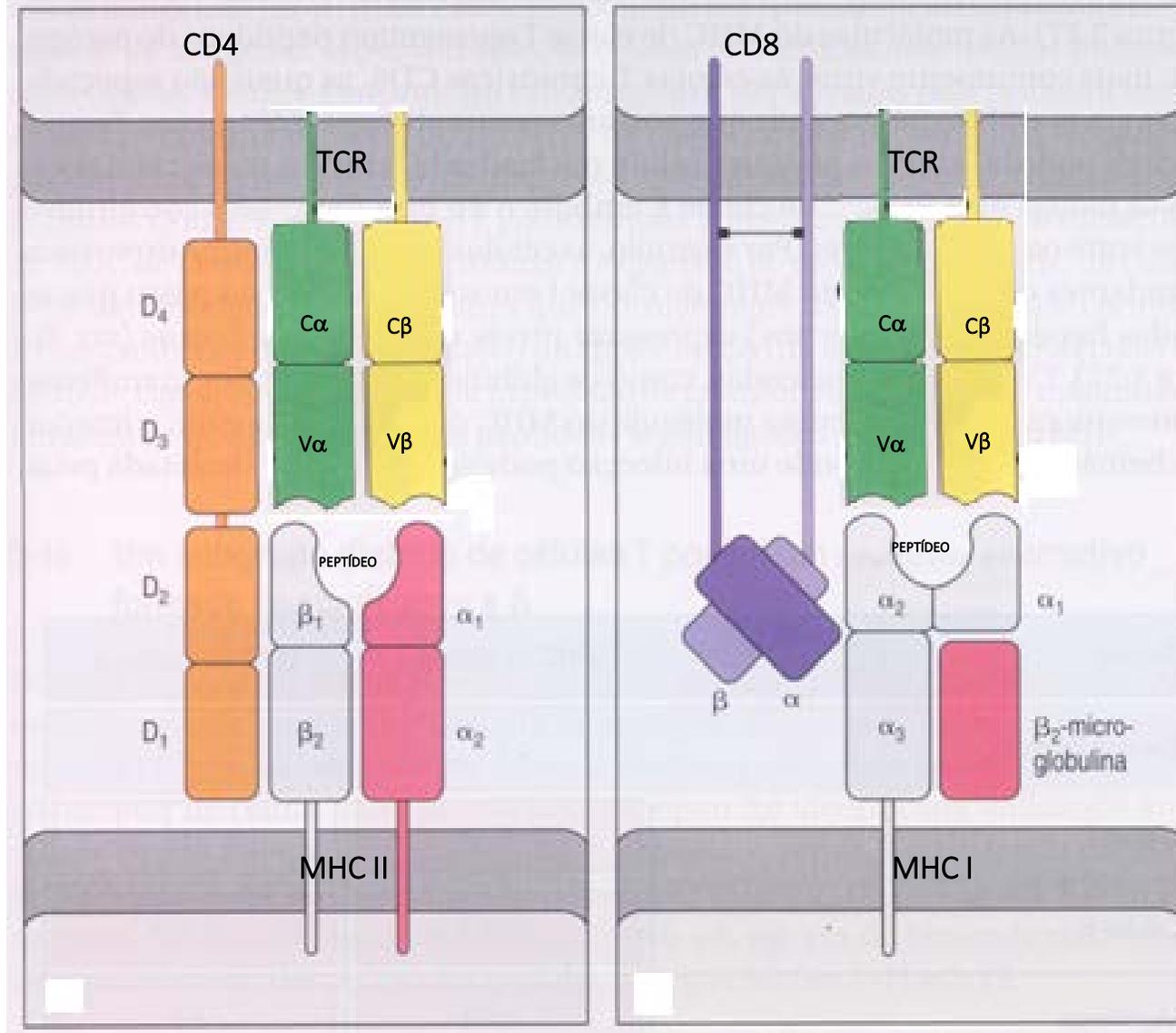
# Receptor de células T (T-cell receptor) - TCR



**Cadeias  $\alpha$  e  $\beta$**  – variáveis –  
recombinação V (D) J

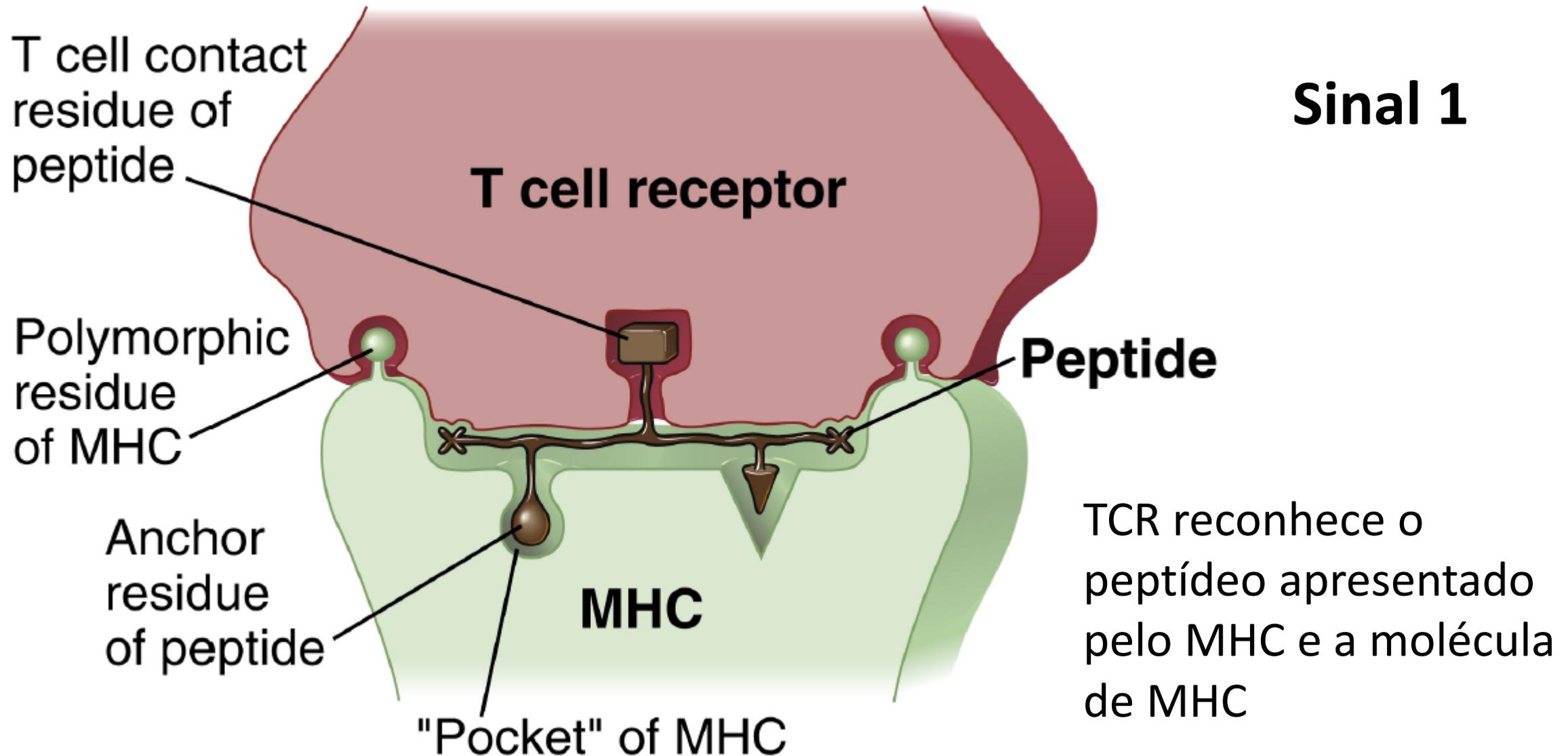
**CD3 e Cadeias zeta** -  
invariáveis – sinalização de TCR  
 $\alpha\beta$

# T CD4+ : peptídeo MHC II – T CD8+ : peptídeo MHC I

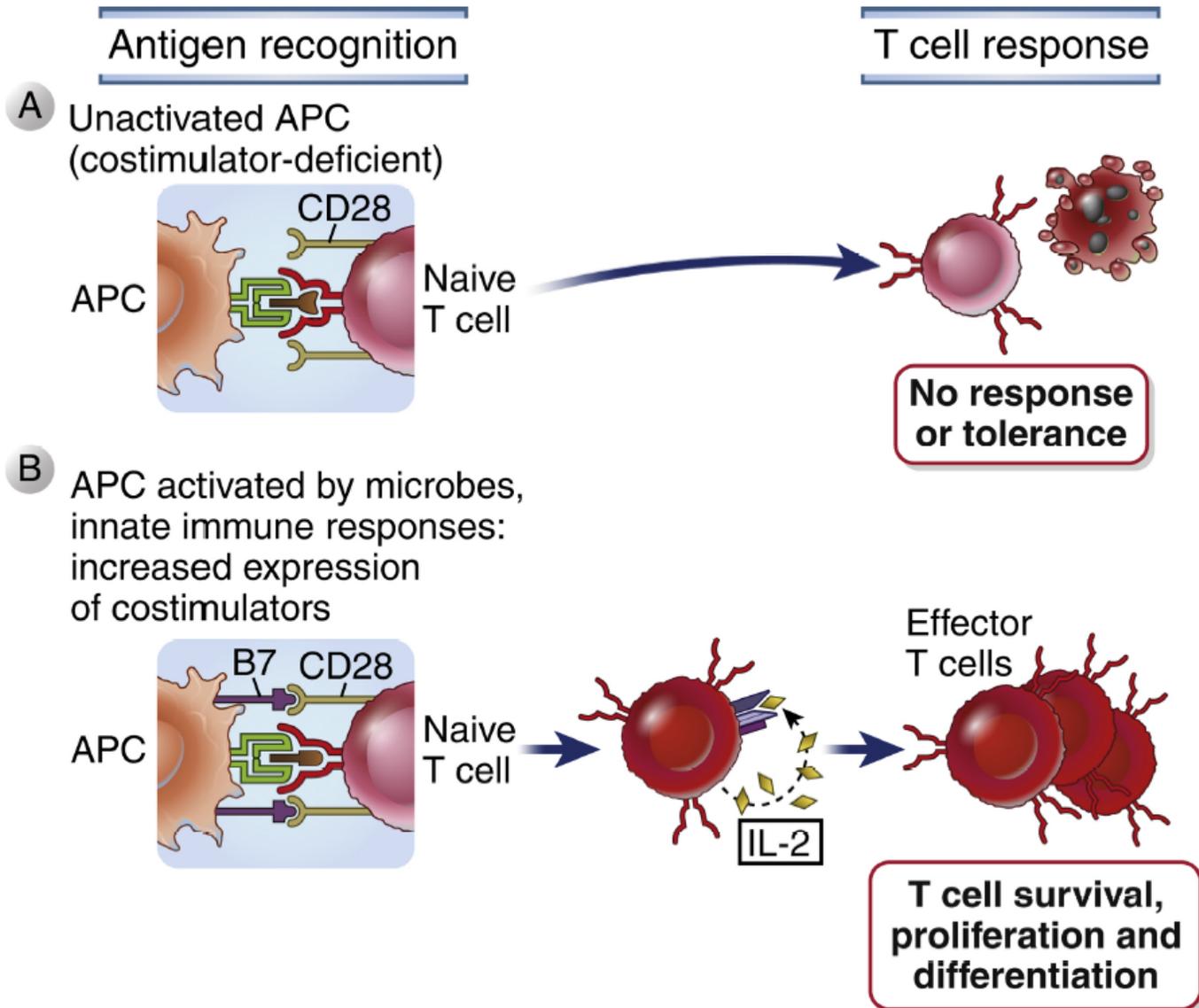


Moléculas de CD4 ou CD8 garantem reconhecimento de linfócitos T CD4+ (T helper) de antígenos apresentados com MHC de classe II e de linfócitos T CD8+ de antígenos apresentados com MHC de classe I.

# Interação APC – linfócito T – sinal 1: TCR

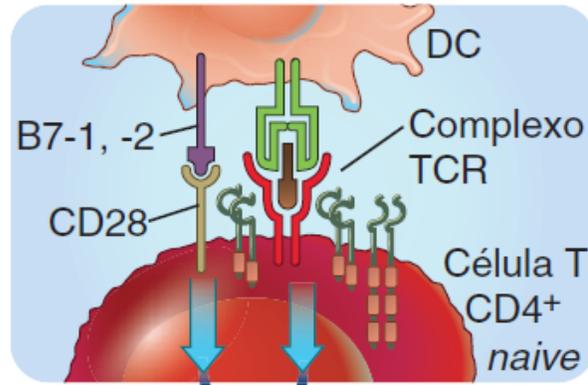


# Moléculas coestimuladoras / CD28 - Sinal 2



- Ativação de APC por receptores de imunidade inata e citocinas inflamatórias aumenta capacidade de apresentação de antígeno (expressão de MHC) e de moléculas coestimuladoras – B7-1 e B7-2.
- Interação entre B7-1/B7-2 expressos pela APC e CD28 expresso pelo linfócito T naive fornece sinais essenciais para indução de ativação dos linfócitos.

# Ativação de vias de sinalização intracelulares promove sobrevivência e proliferação de linfócitos T



- Sinalização conjunta de TCR (sinal 1) e CD28 (sinal 2) induz cascatas de sinalização intracelular com função anti-apoptótica e proliferativas

Intermediários da sinalização

PI-3 quinase/Akt  
RAS/MAP quinase

Efeitos funcionais

↑ Produção de Bcl-X, Bcl-2

↑ Secreção de IL-2, expressão de IL-2R

↓ Ciclinas, Inibidores de ciclo celular

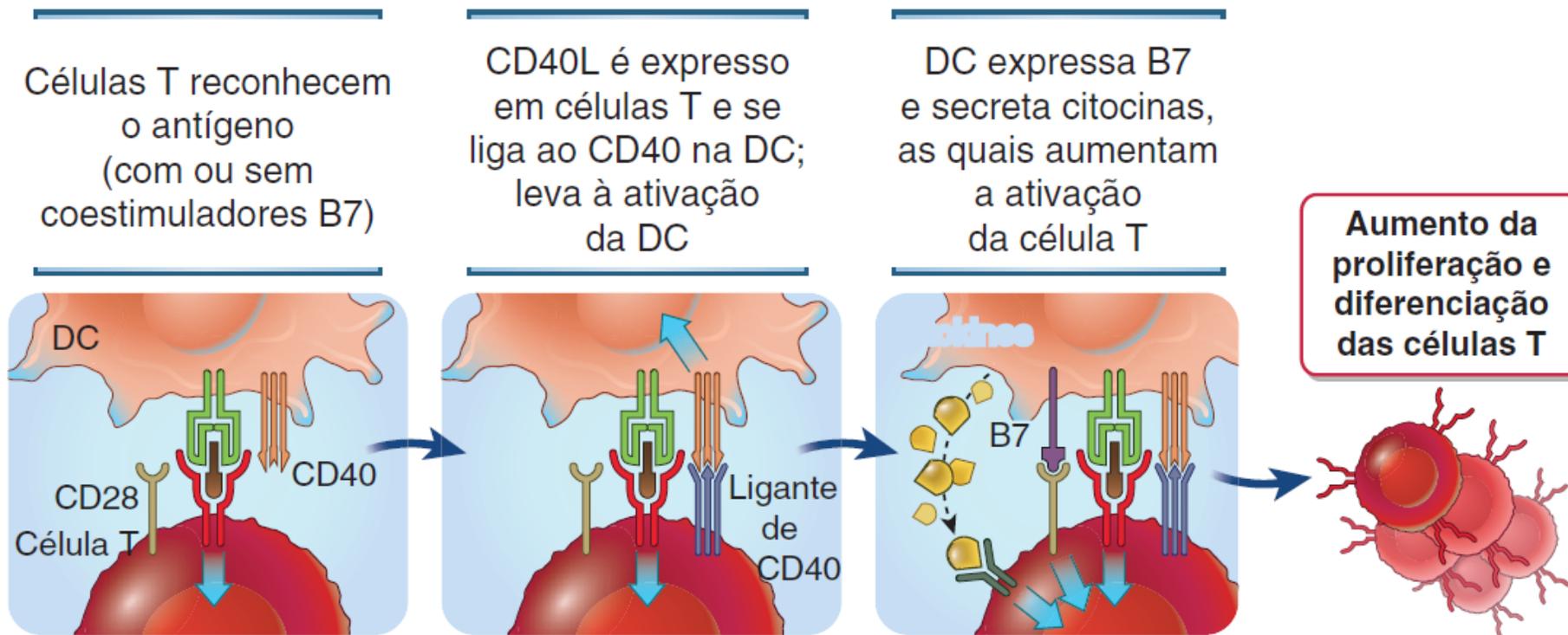
Múltiplas vias de sinalização

Sobrevivência celular

Proliferação celular

Diferenciação em células efetoras e de memória

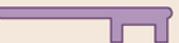
## Sinal 2 - CD40 / CD40 ligante – licenciamento



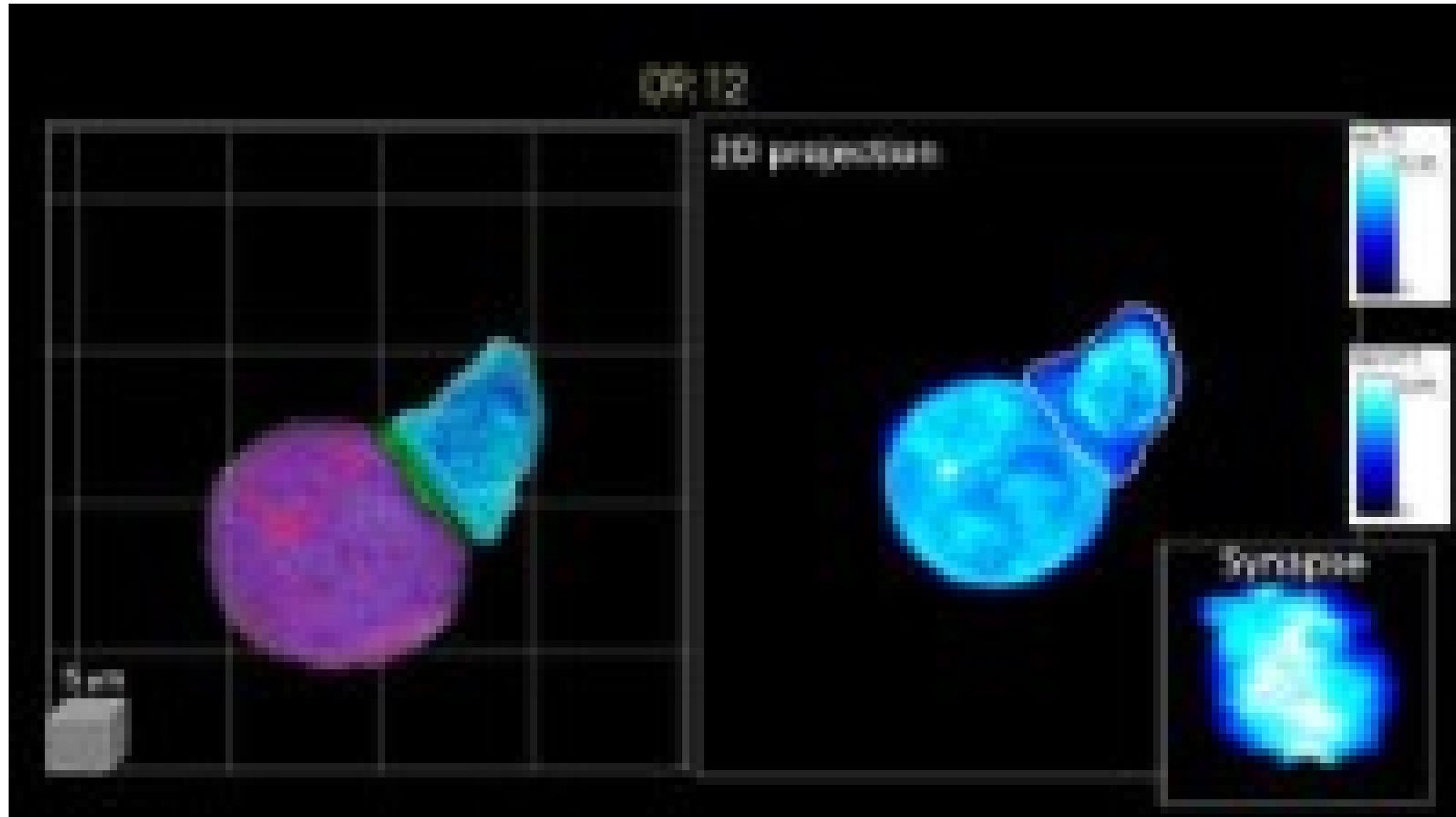
Ligação de CD40L (linfócito T) a CD40 (APC) promove cascata de sinalização em APC que aumenta expressão de moléculas coestimuladoras e citocinas por APCs.

# Moléculas envolvidas no reconhecimento de antígeno e ativação de linfócitos T

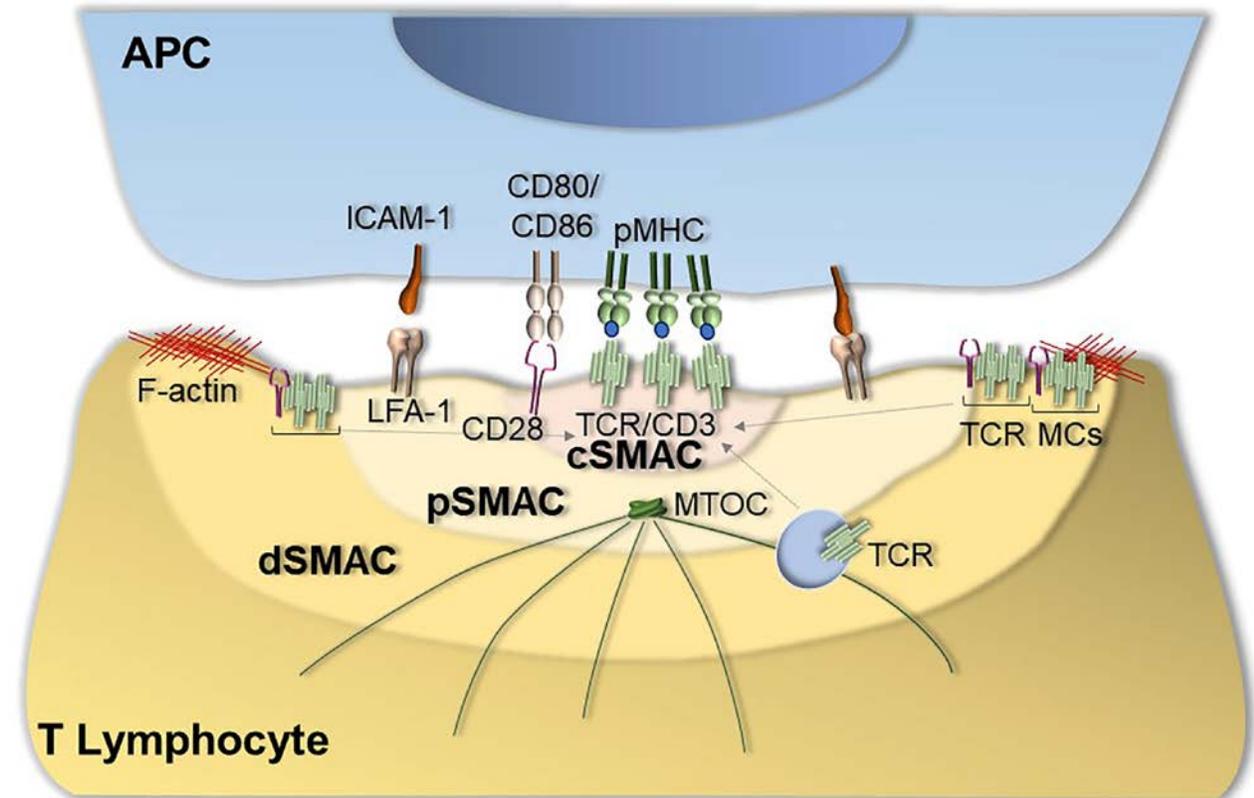
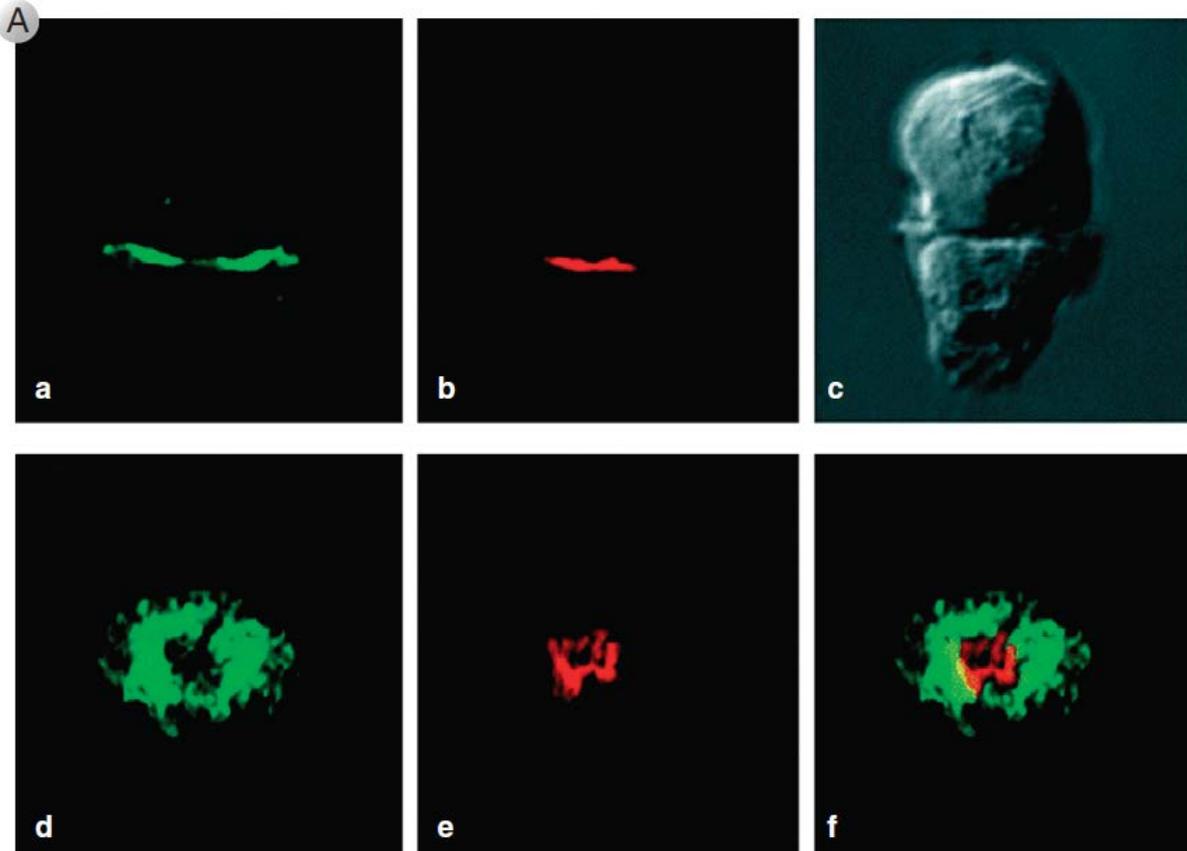
**B**

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

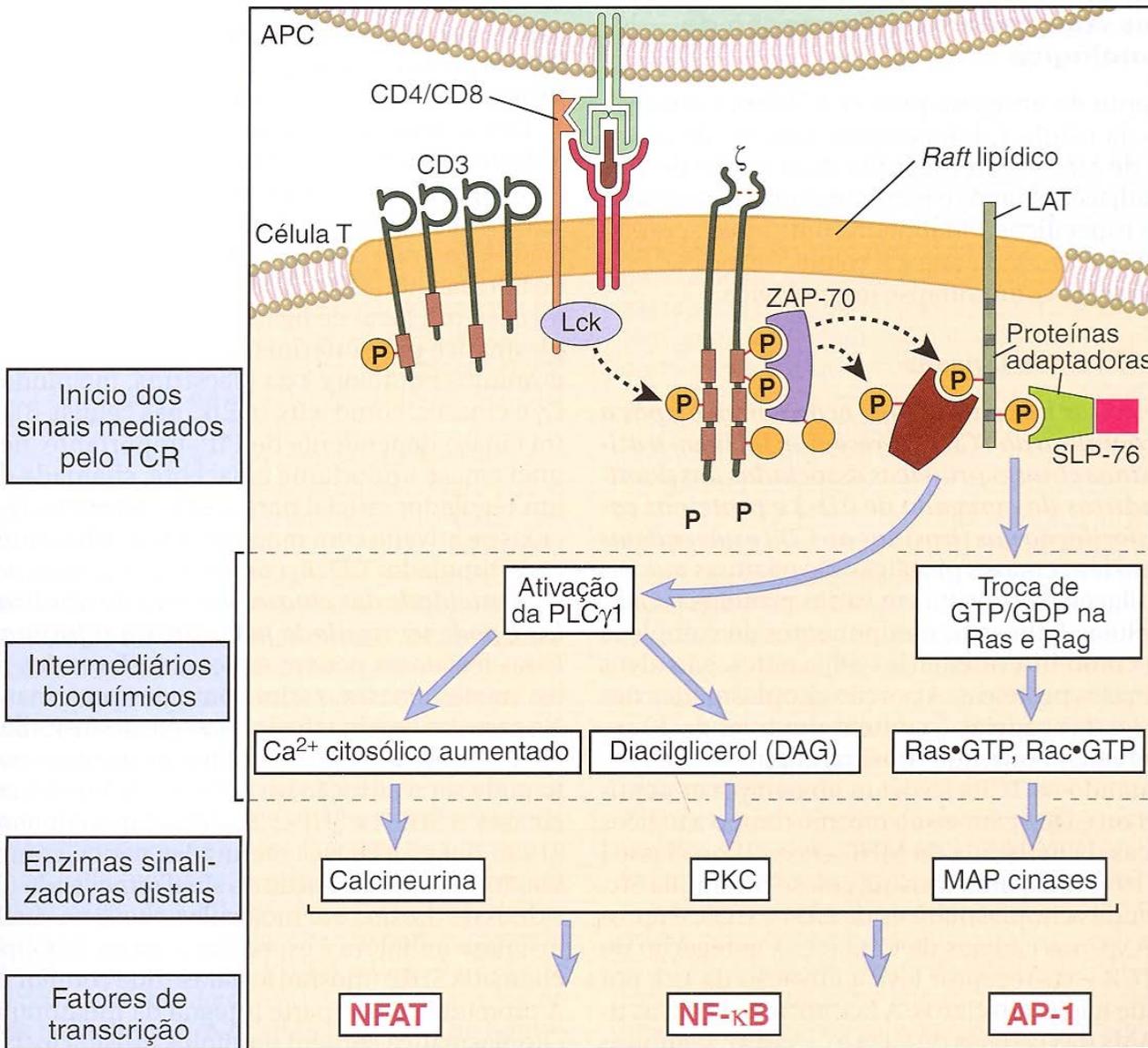
# Sinapse imunológica – complexo de ativação supramolecular



# Sinapse imunológica – complexo de ativação supramolecular



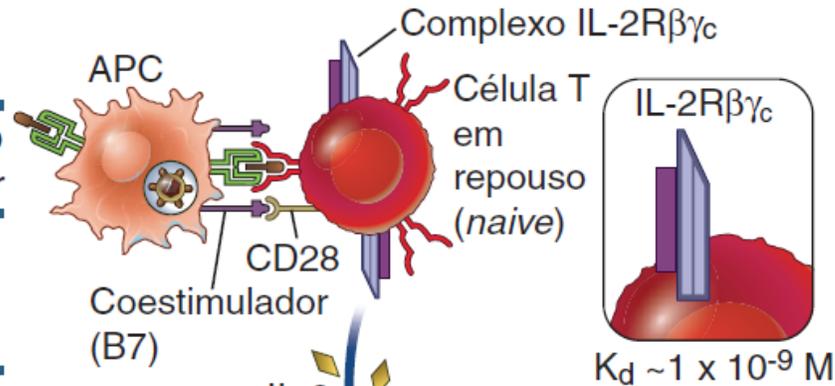
# Sinalização e expressão de fatores de transcrição



- Sinapse imunológica concentra sinais de ativação de TCR e CD28
- Fosforilação de proteínas a ativação de cascatas de sinalização
- Cálcio – calcineurina; proteína quinase C (PKC); MAP quinases
- **NFAT, NF- $\kappa$ B e AP-1**

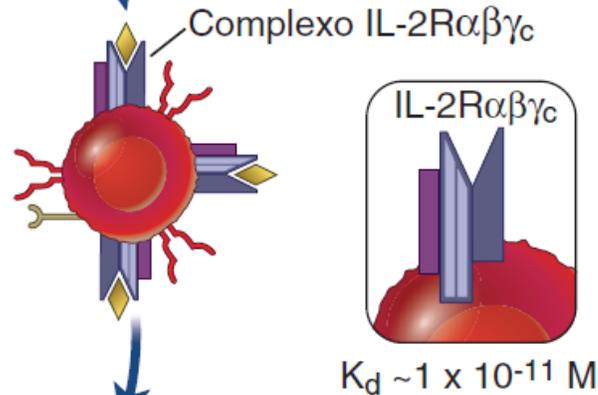
# IL-2 e IL2R $\alpha$

Ativação da célula T pelo antígeno + coestimulador

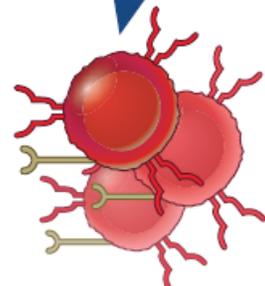


Secreção de IL-2

Expressão da cadeia IL-2R $\alpha$ ; formação do complexo de alta afinidade IL-2R $\alpha$ βγc



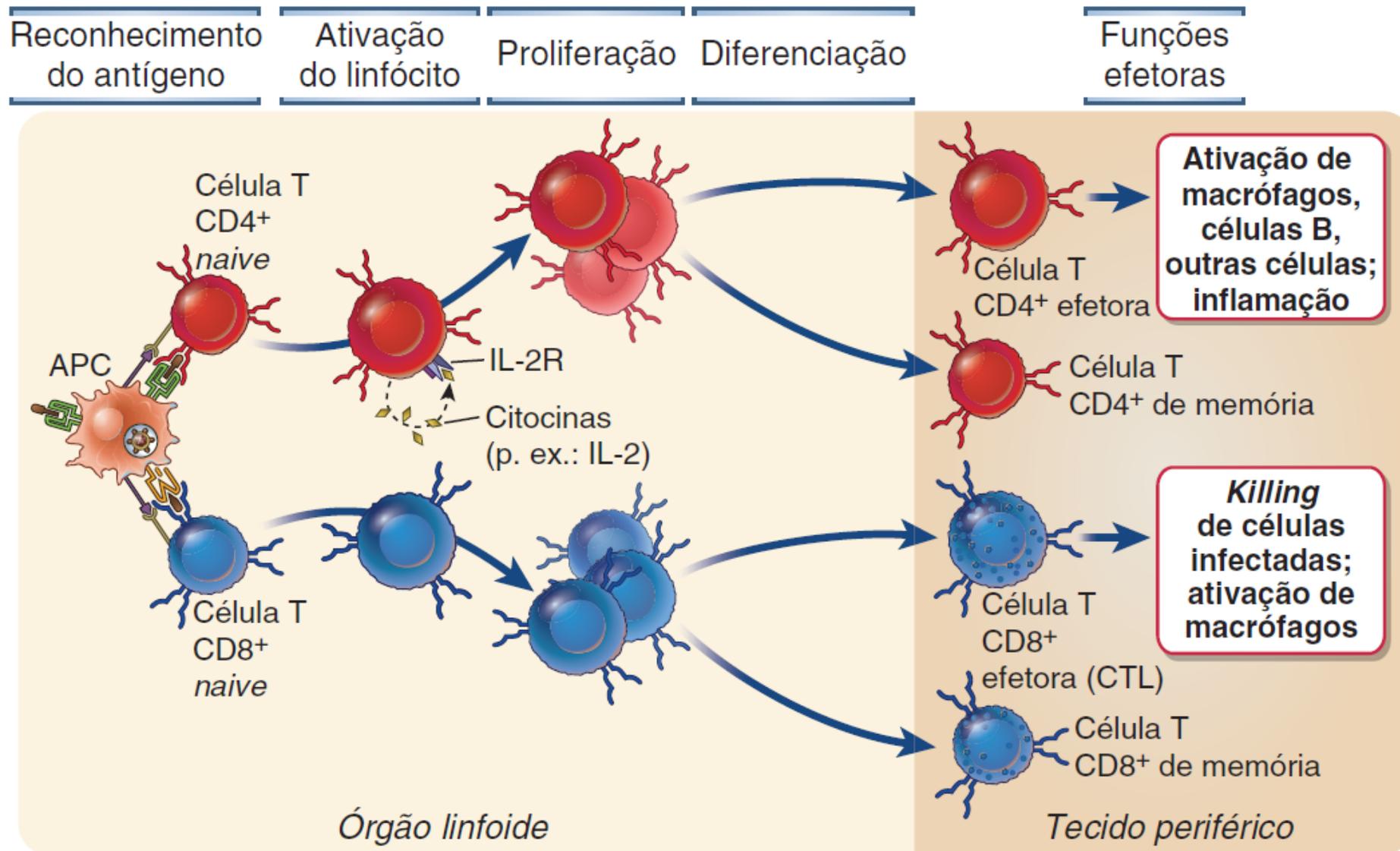
Proliferação da célula T induzida pela IL-2



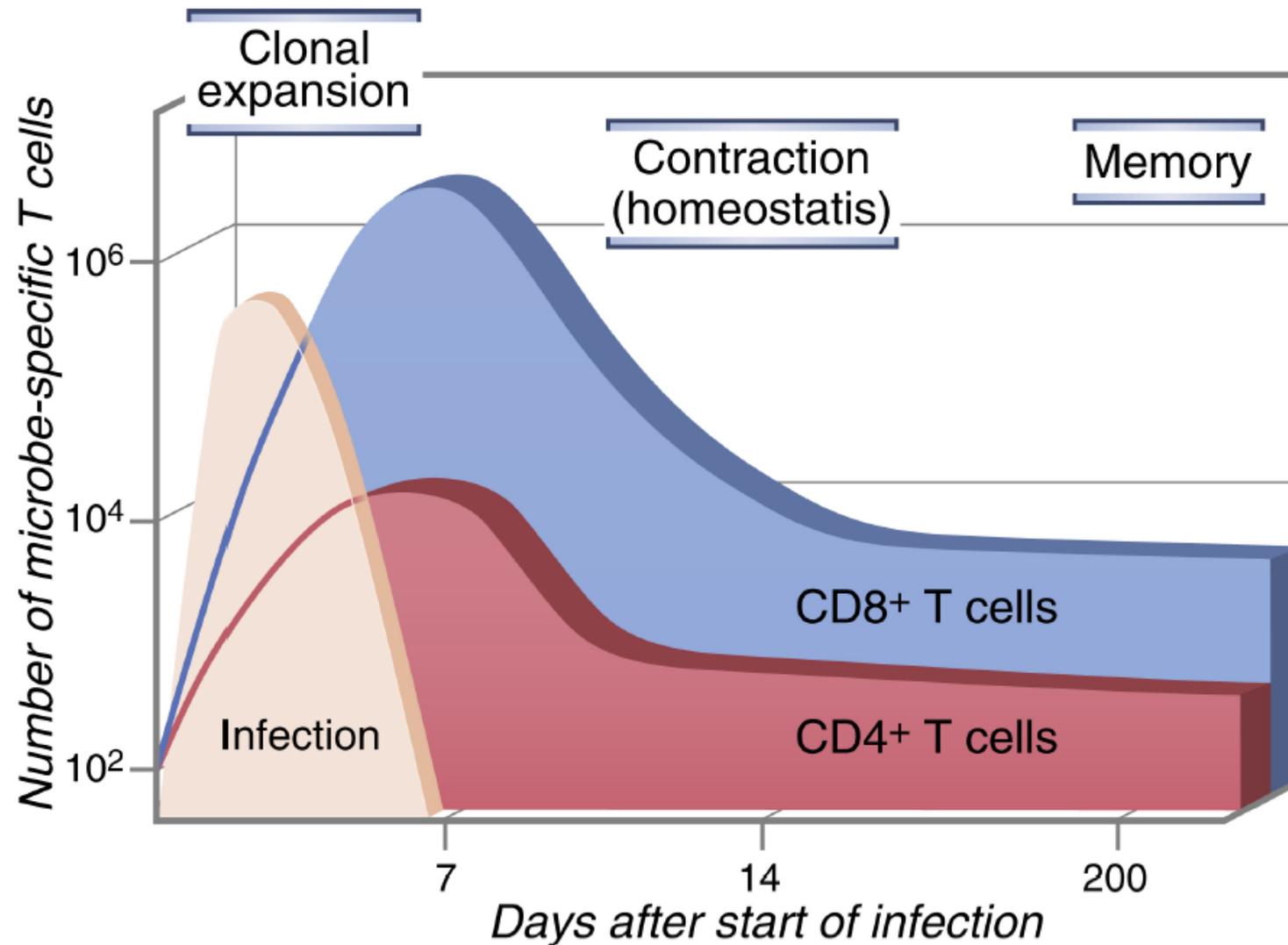
**NFAT, NF- $\kappa$ B e AP-1:**

ligam-se em regiões promotoras dos genes da citocina **IL-2** e da cadeia  $\alpha$  do receptor de IL-2 (IL2R $\alpha$  ou CD25).

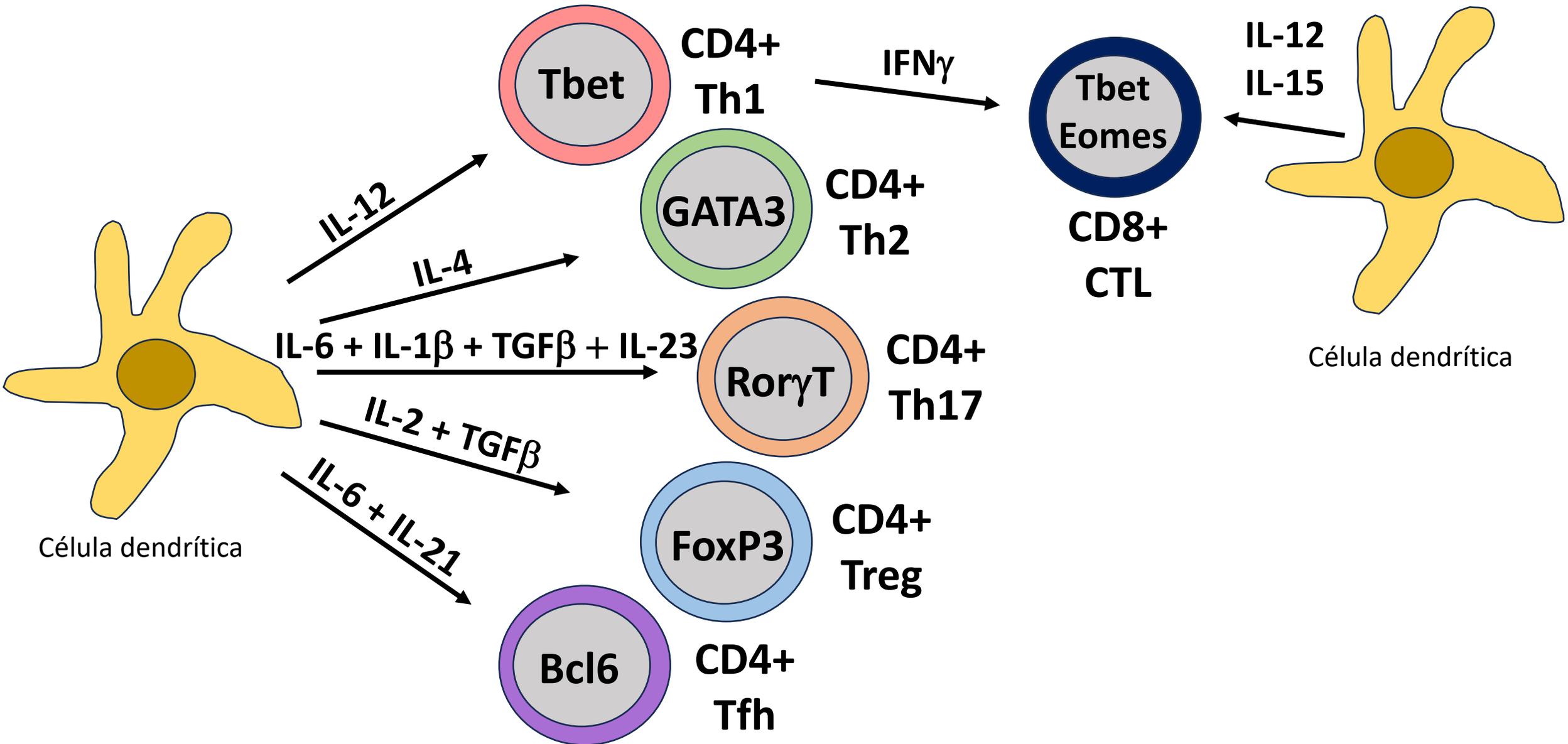
# Expansão clonal de linfócitos T



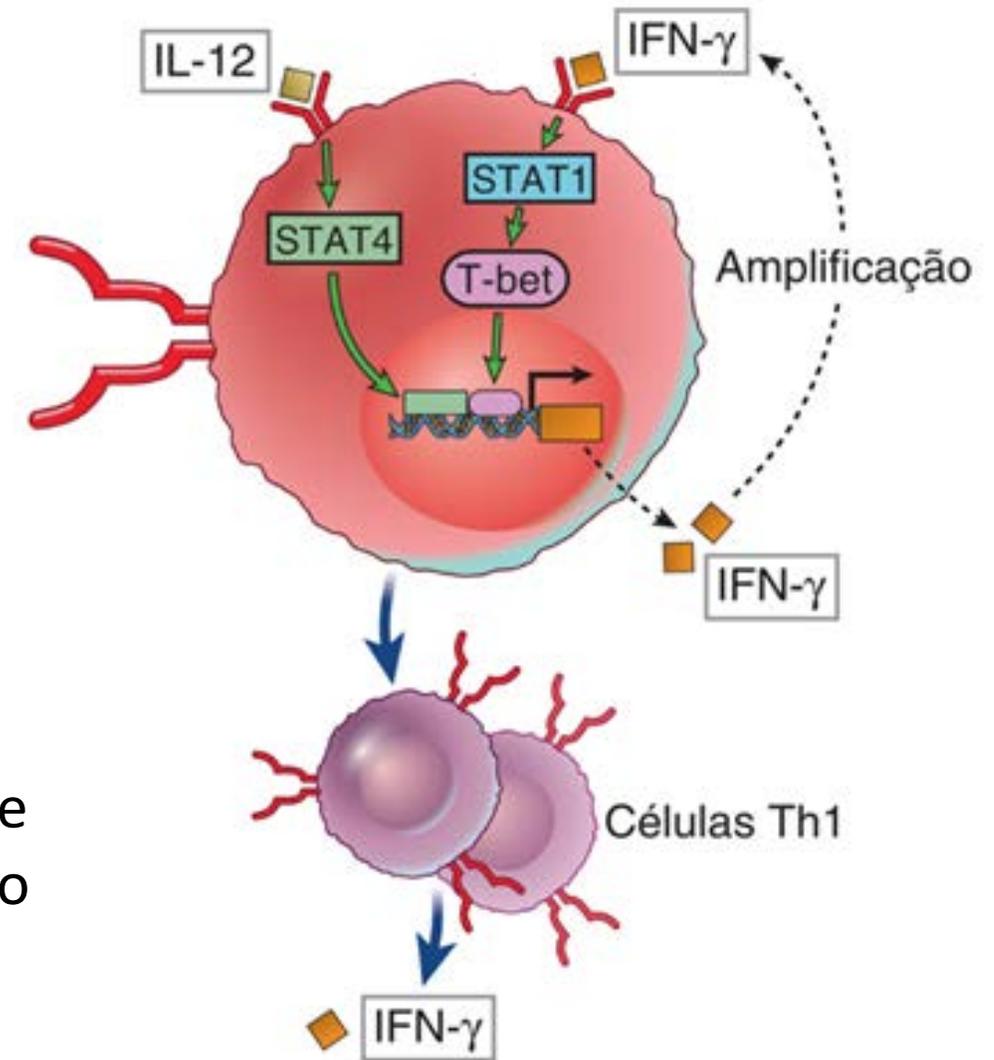
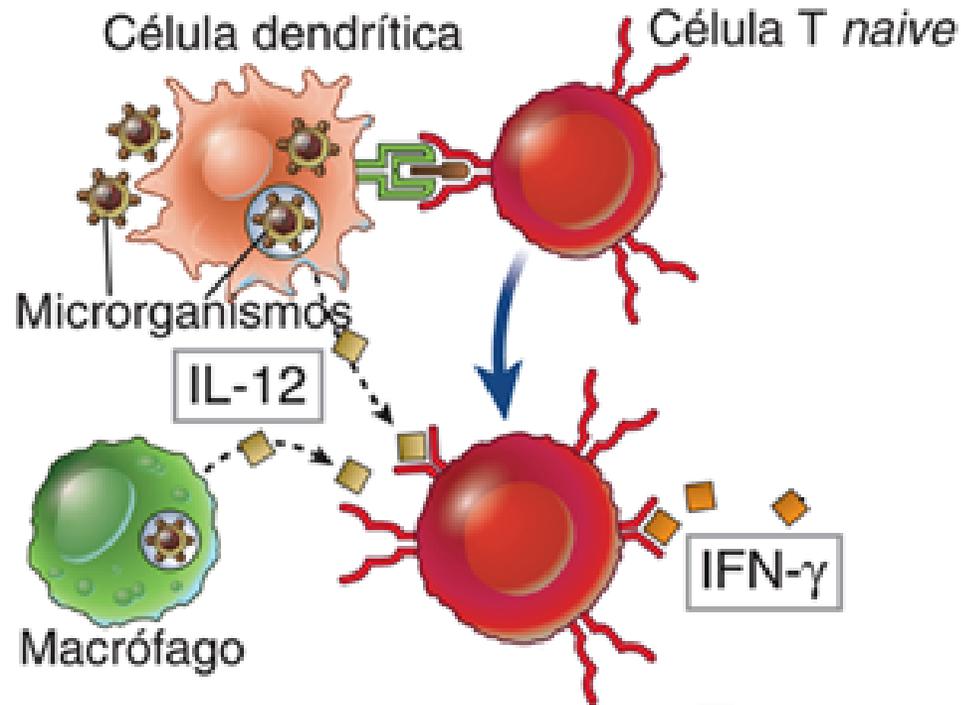
# Expansão clonal – eliminação do insulto e contração da resposta



# Citocinas – Sinal 3

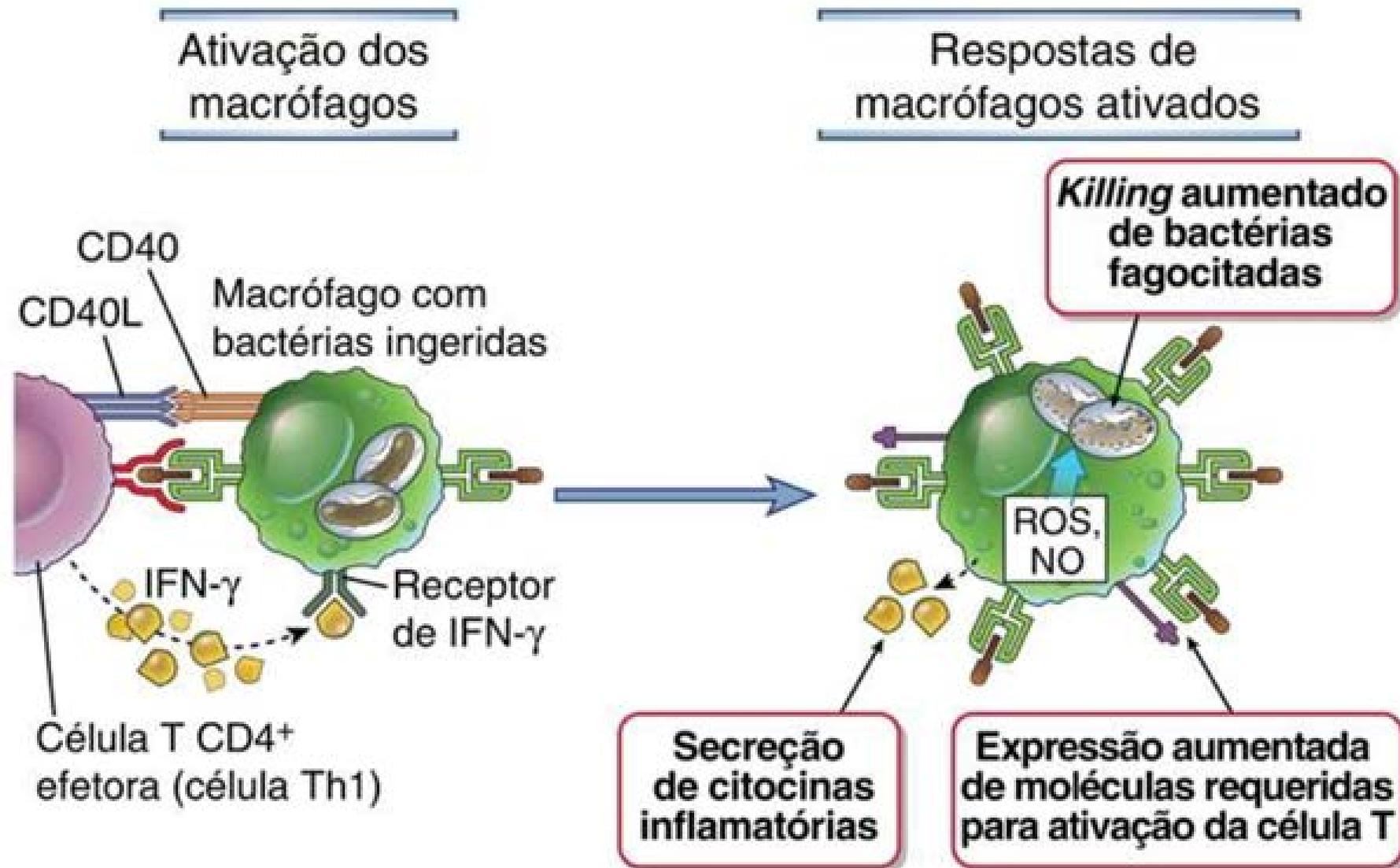


# Ativação de linfócitos T CD4+ Th1

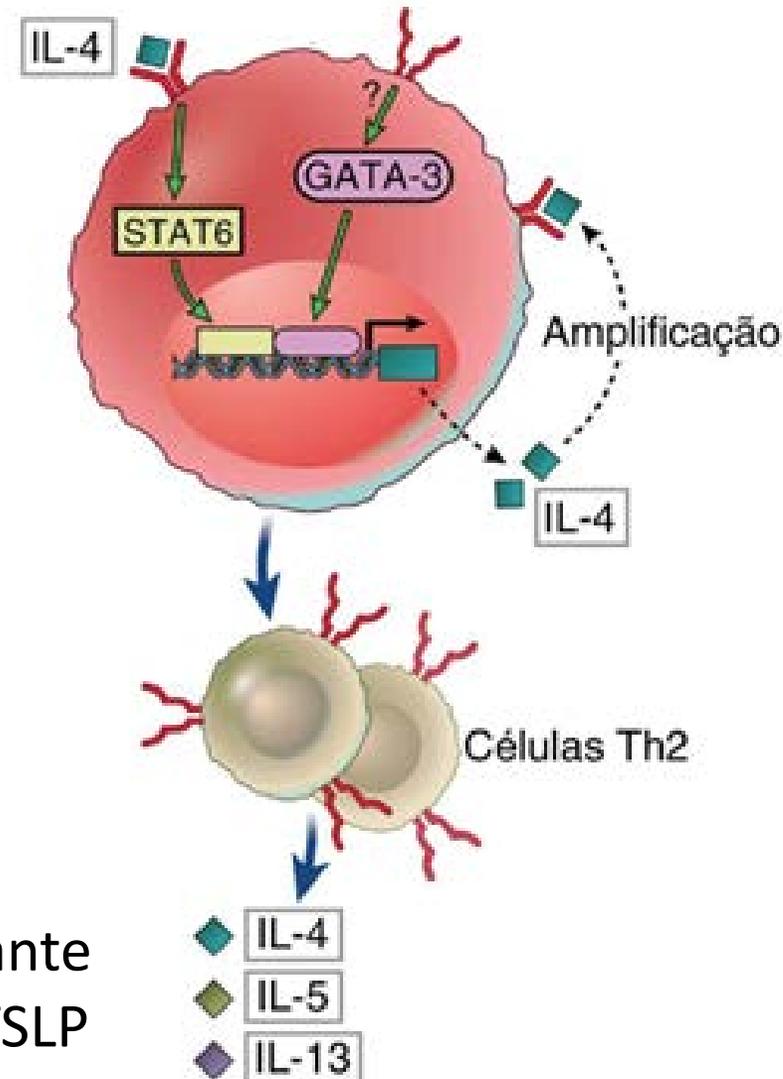
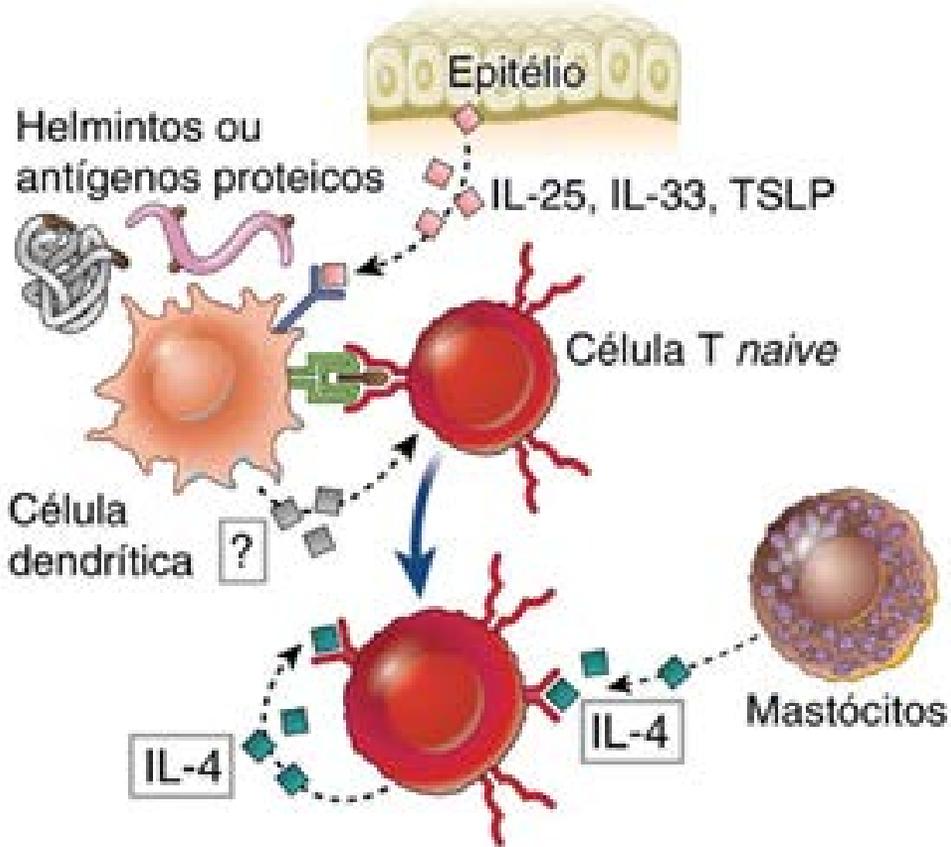


Produção de IL-12 por APC ativa via de sinalização de STAT4, que induz expressão de Tbet e IFN $\gamma$ . Produção autócrina de IFN $\gamma$  ativa via de STAT1 que amplifica e estabiliza expressão de Tbet e produção de IFN $\gamma$ .

# Linfócitos Th1 produzem IFN $\gamma$ e ativam fagócitos para amplificar mecanismos microbicidas



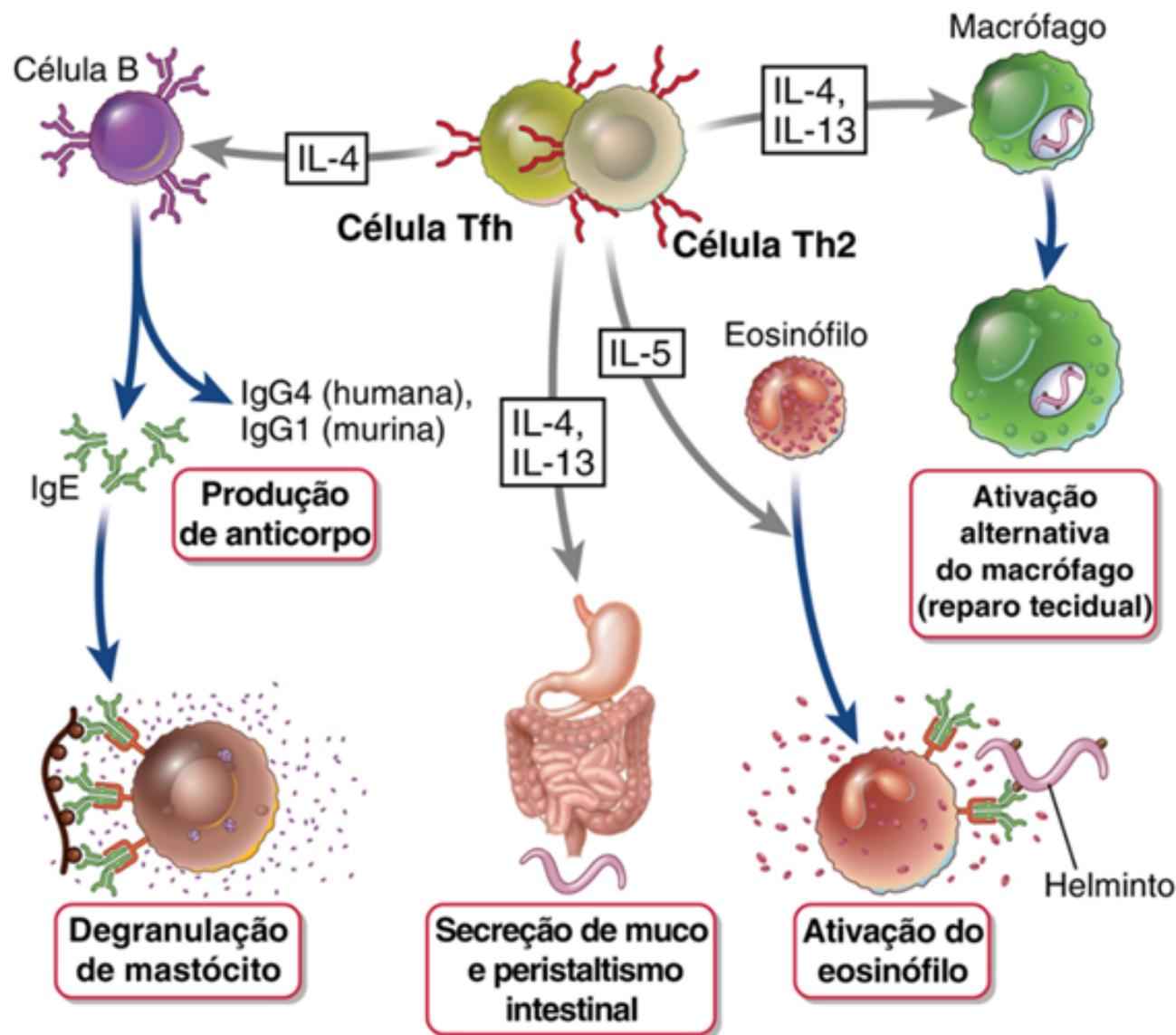
# Ativação de linfócitos T CD4+ Th2



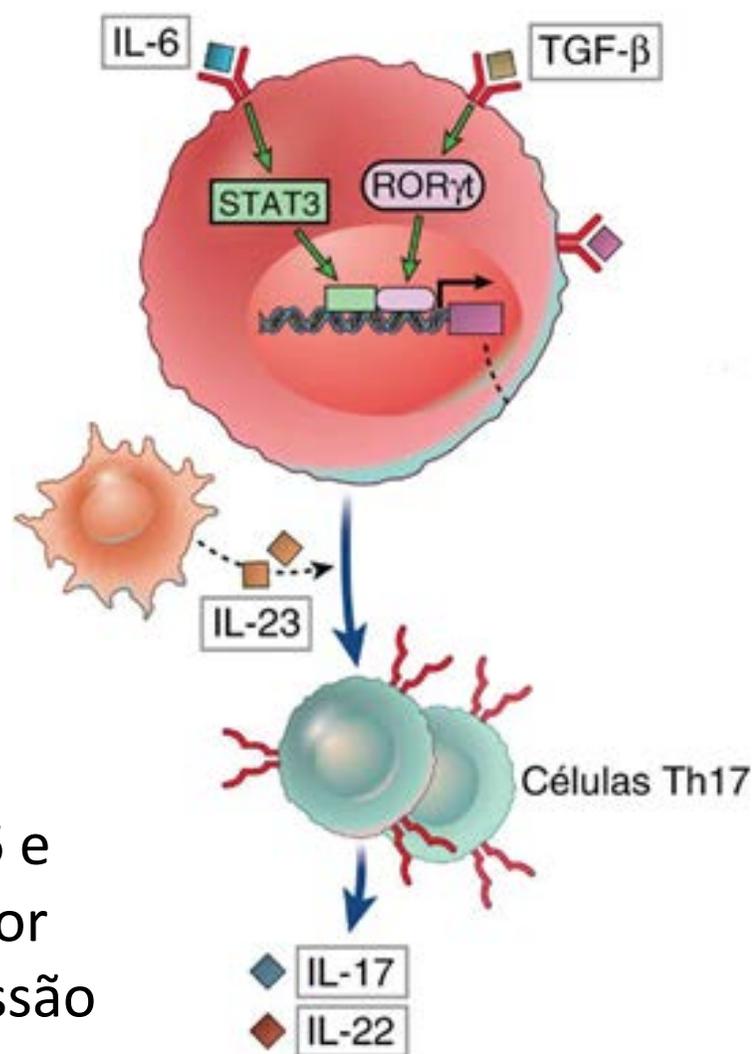
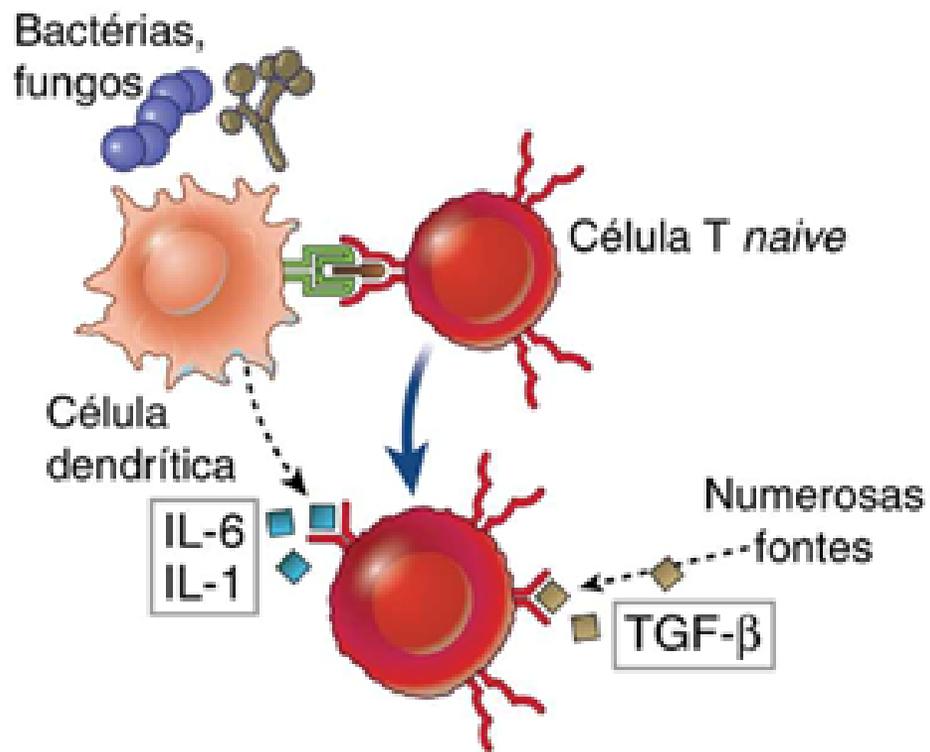
Produção de IL-4 por células de imunidade inata adjacentes (mastócitos e basófilos) ou autócrina, induz expressão de STAT6 que amplifica e estabiliza expressão de GATA3 e programação Th2.

Ausência de produção de IL-12 e outras citocinas pró-inflamatórias por APC, resultante da ativação por alarminas teciduais IL-25, TSLP e IL-33 favorece expressão de GATA3 em TCD4+.

# Linfócitos Th2 produzem IL-4, IL-5 e IL-13 e promovem imunidade contra helmintos e reparo tecidual



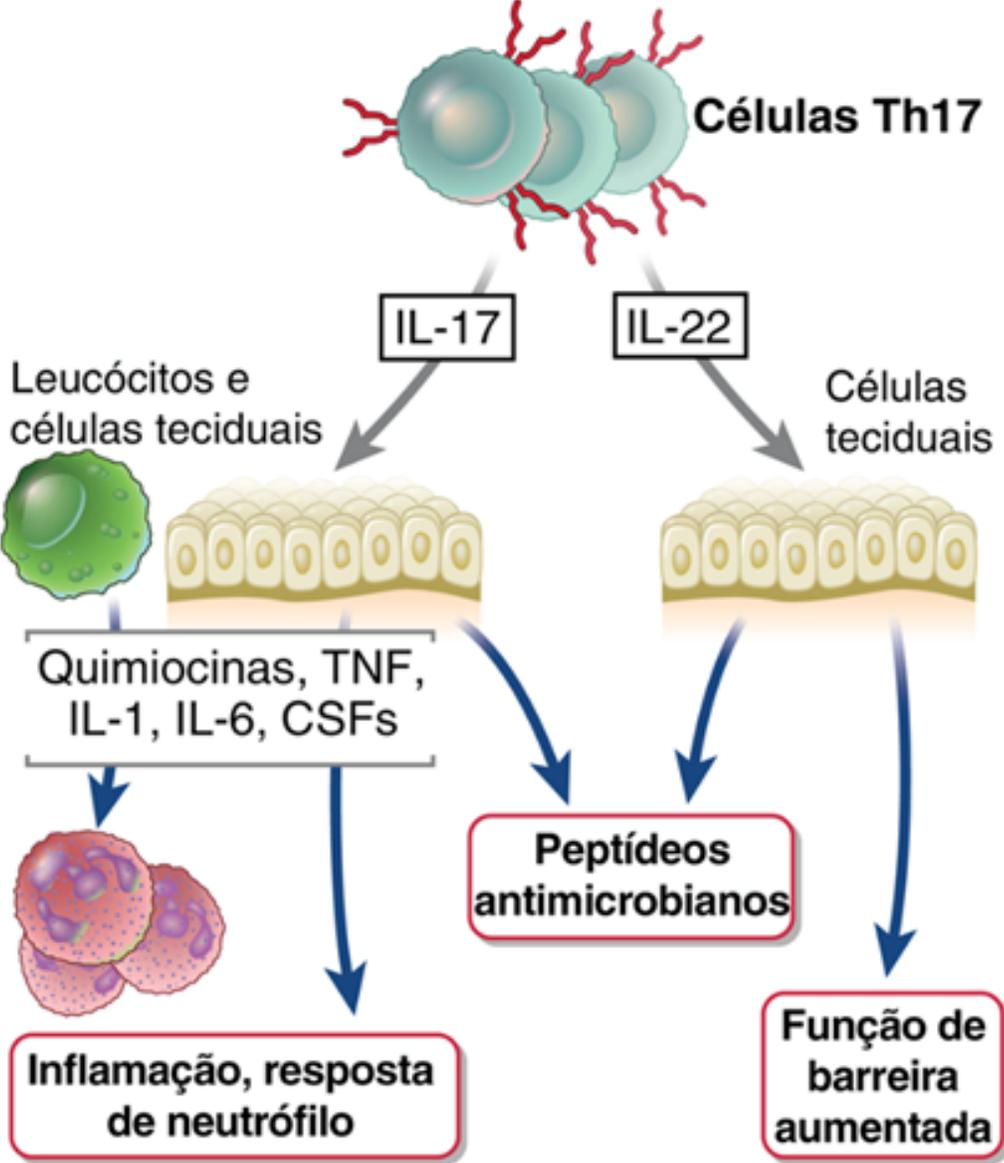
# Ativação de linfócitos T CD4+ Th17



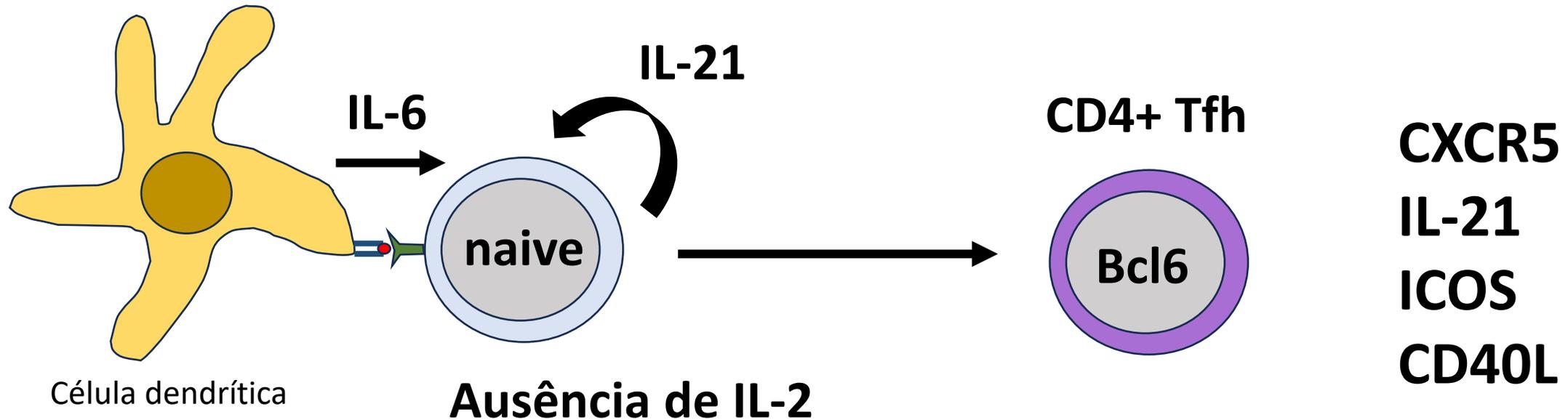
Produção de IL-23 por células APCs amplifica e estabiliza expressão de RorγT e programação Th17.

Produção de citocinas pró-inflamatórias IL-6 e IL-1β por APCs aliada à produção de TGFβ por células teciduais ou imunes promove expressão de STAT3 e RorγT.

# Linfócitos Th17 produzem IL-17 e IL-22 e promovem imunidade contra fungos e bactérias extracelulares (neutrófilos) e imunidade de barreira

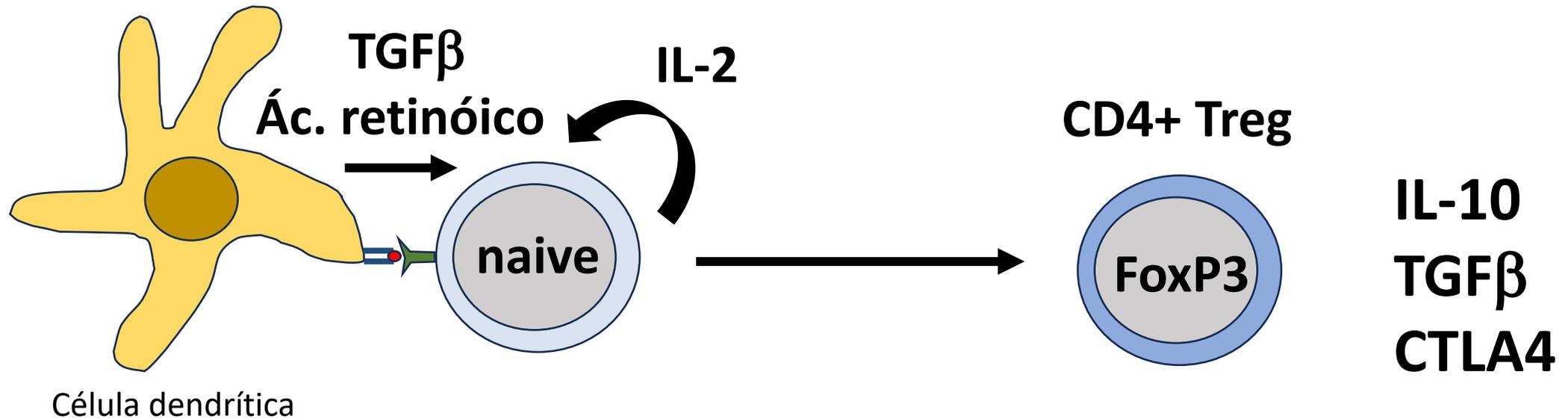


# Ativação de linfócitos T CD4+ foliculares (Tfh)



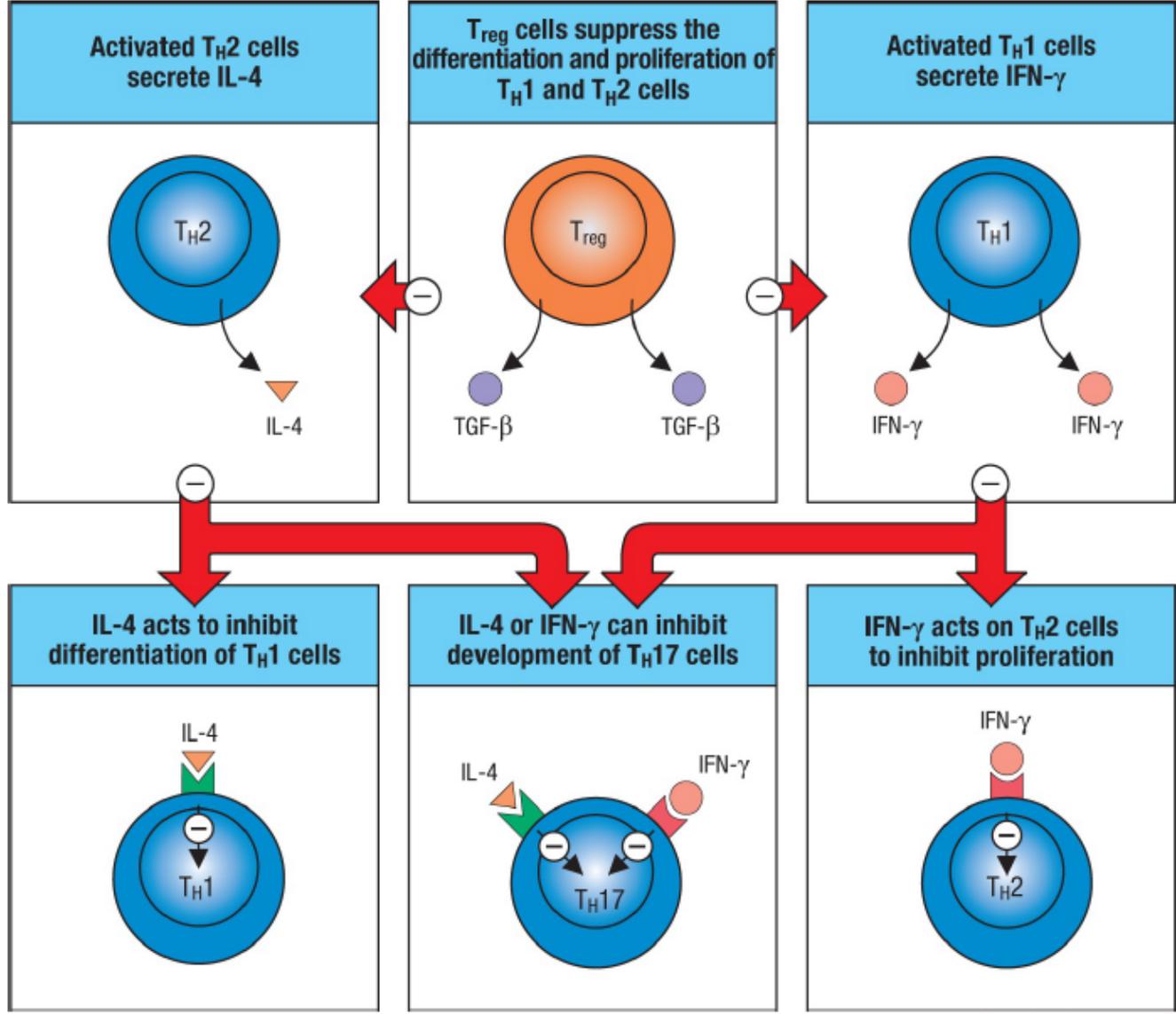
Células Tfh promovem o desenvolvimento de resposta imune mediada por linfócitos B (humoral - anticorpos) contra antígenos proteicos.

# Ativação de linfócitos T CD4+ reguladores (Treg)

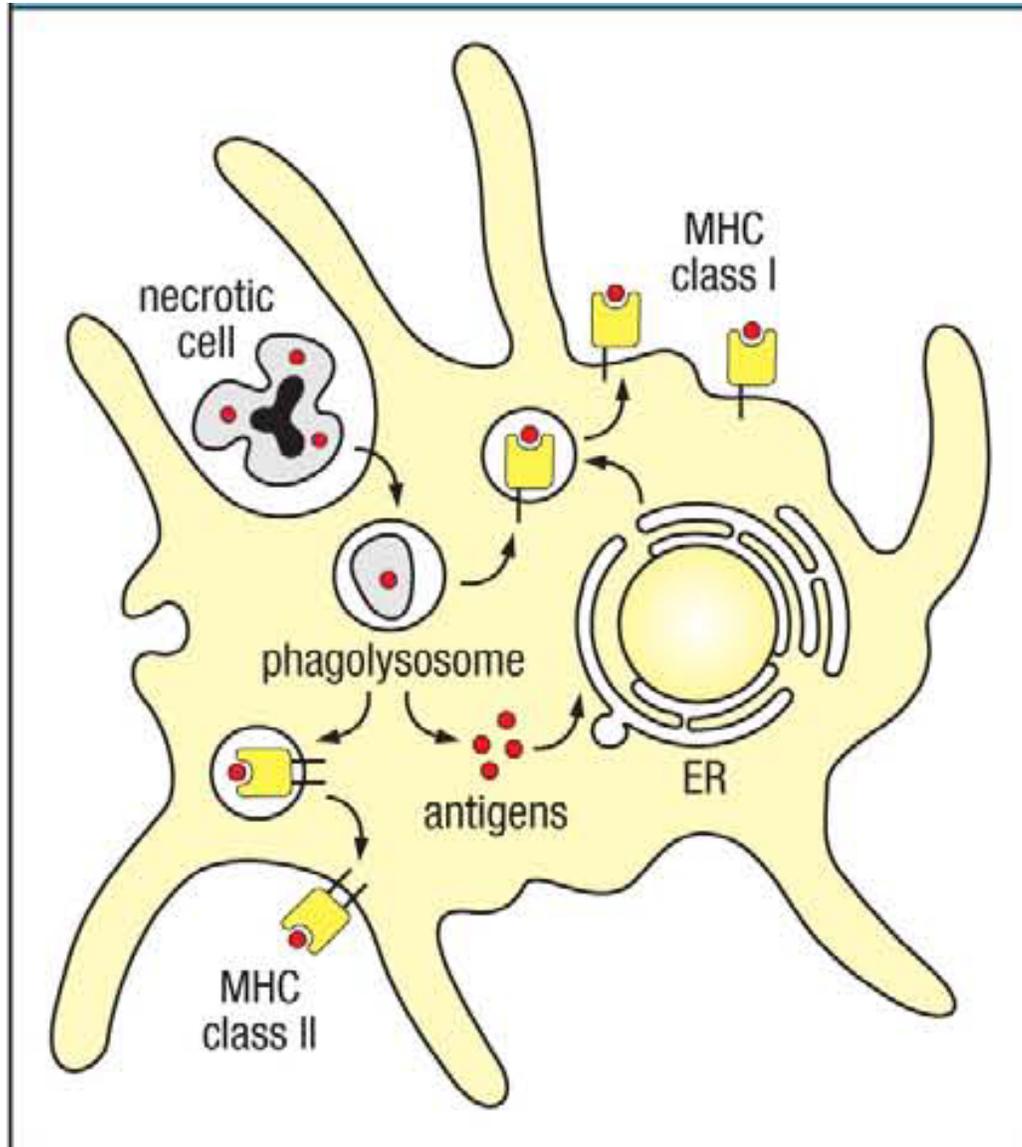


Células Treg têm atividade imunossupressora – controlam respostas imunes inatas e adaptativas.

# Programas de diferenciação de linfócitos T CD4+ inibem uns aos outros

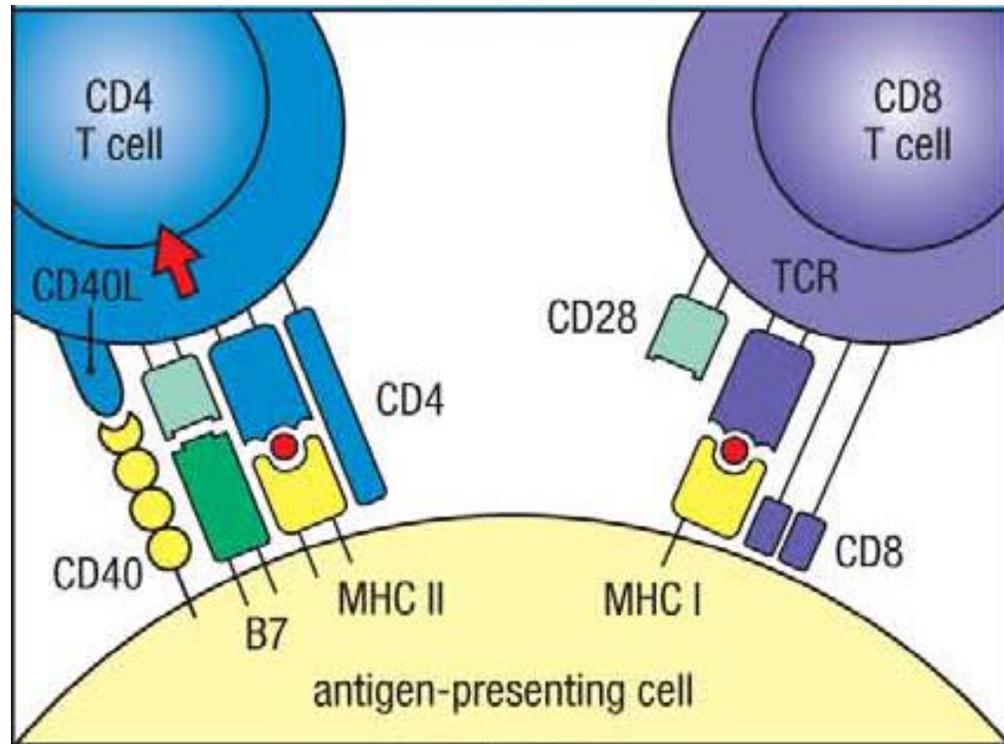


# Ativação de linfócitos T CD8+ citotóxicos

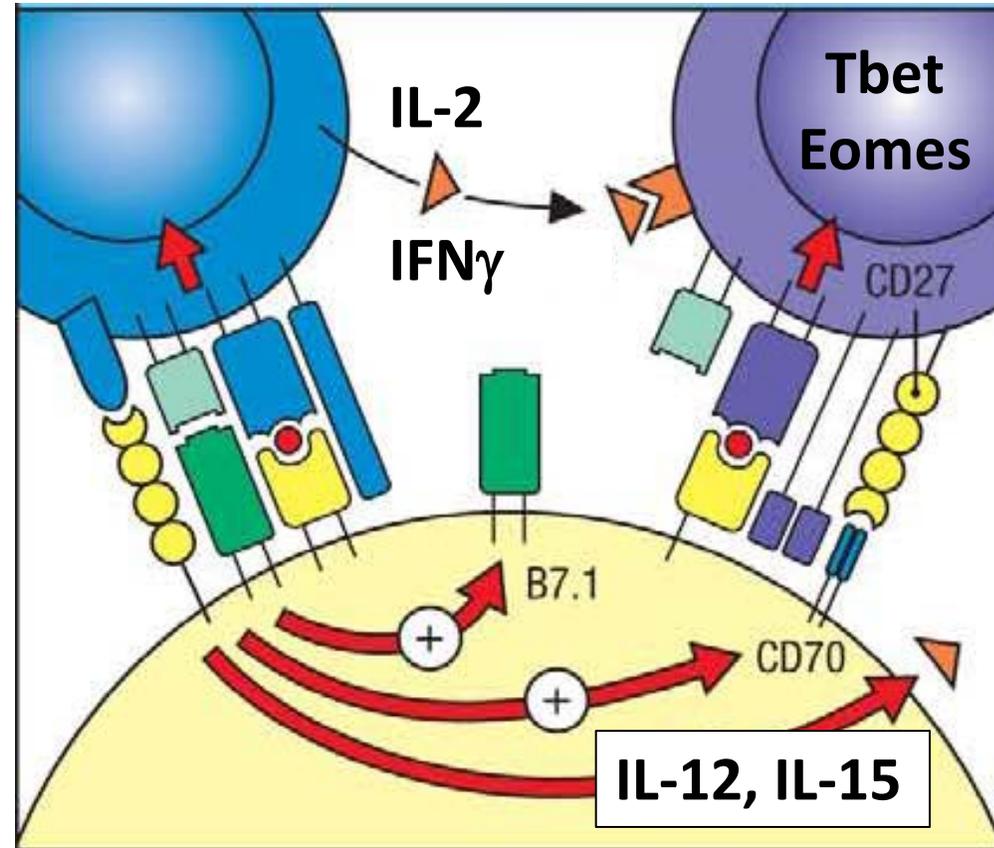


- Células dendríticas especializadas podem apresentar antígenos tanto para linfócitos T CD4+ (MHC II) quanto T CD8+ (MHC I) – **apresentação cruzada de antígenos.**

# Ativação de linfócitos T CD8+ citotóxicos



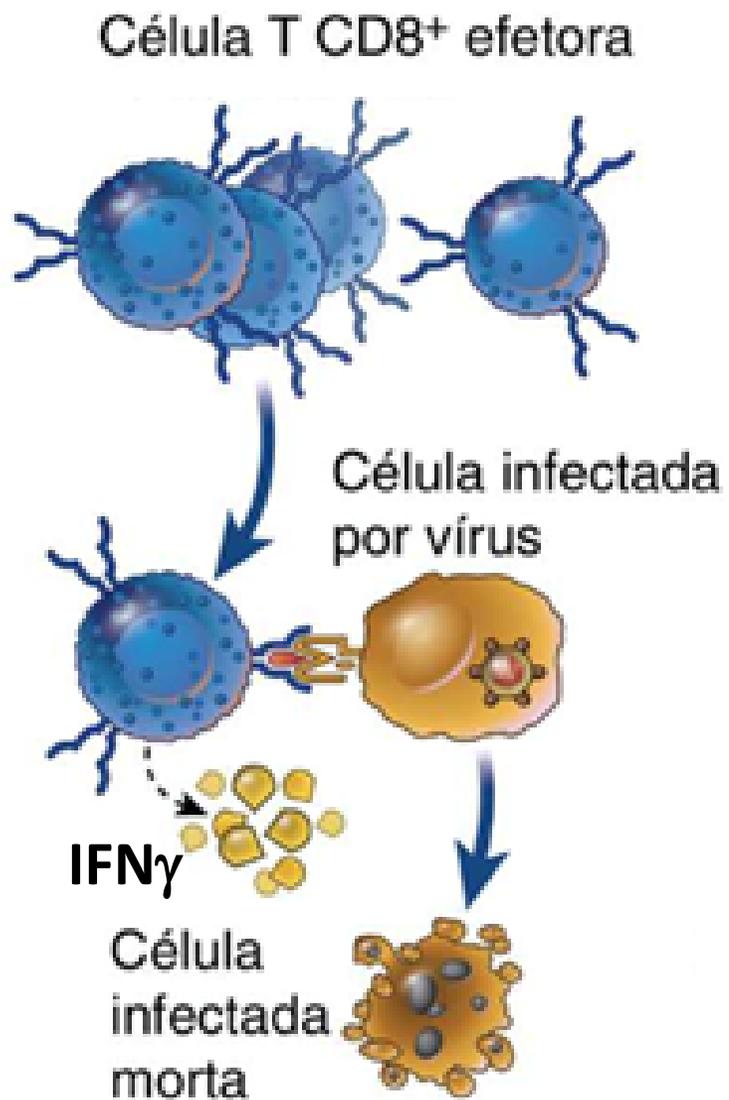
Licenciamento de APC por T CD4+ (CD40L-CD40) aumenta expressão de moléculas coestimuladoras para ativação concomitante de CD8+.



Produção de IL-2 por CD4+ é importante para ativação e expansão clonal concomitante de CD8+.

Produção de IFN $\gamma$  por CD4+, junto à produção de IL-12 por APC, promove estabilização de fatores de transcrição e programação citotóxica.

# Linfócitos T citotóxicos promovem a morte de células infectadas por patógenos intracelulares ou células tumorais



**CTL efetor e de memória:  
pode responder ao vírus  
por meio de secreção  
de citocinas,  
proliferação,  
*killing* do alvo**

# Bibliografia

- ABUL K. ABBAS, ANDREW HH LICHMAN, SHIV PILLAI - IMUNOLOGIA CELULAR E MOLECULAR- 9ª EDIÇÃO – 2019 –  
CAPÍTULO 4: IMUNIDADE INATA

- ABUL K. ABBAS, ANDREW HH LICHMAN, SHIV PILLAI - IMUNOLOGIA CELULAR E MOLECULAR- 10ª EDIÇÃO – 2023 -  
CAPÍTULO 4: IMUNIDADE INATA

# Questões

