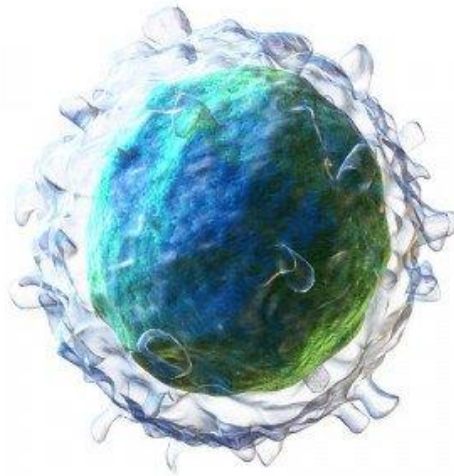


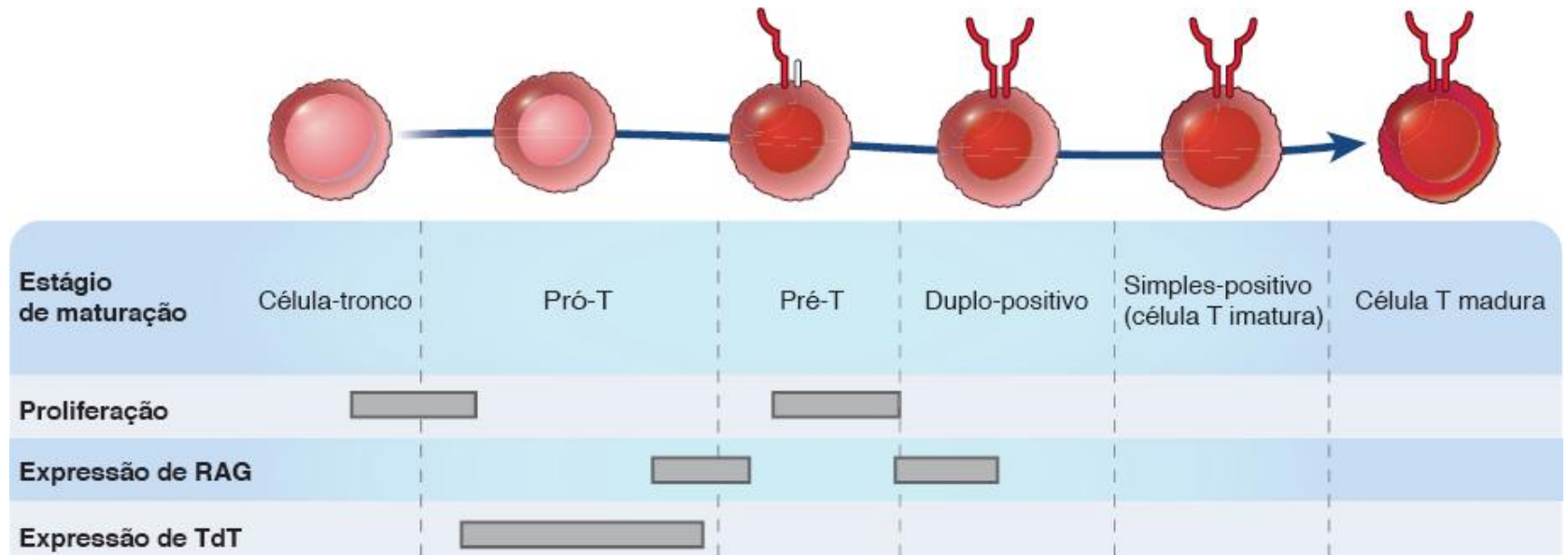
Diferenciação e ativação de linfócitos T



Sergio Costa Oliveira

Departamento de Imunologia
ICB – USP

Estágio de Maturação dos Linfócitos T



Maturação no Timo

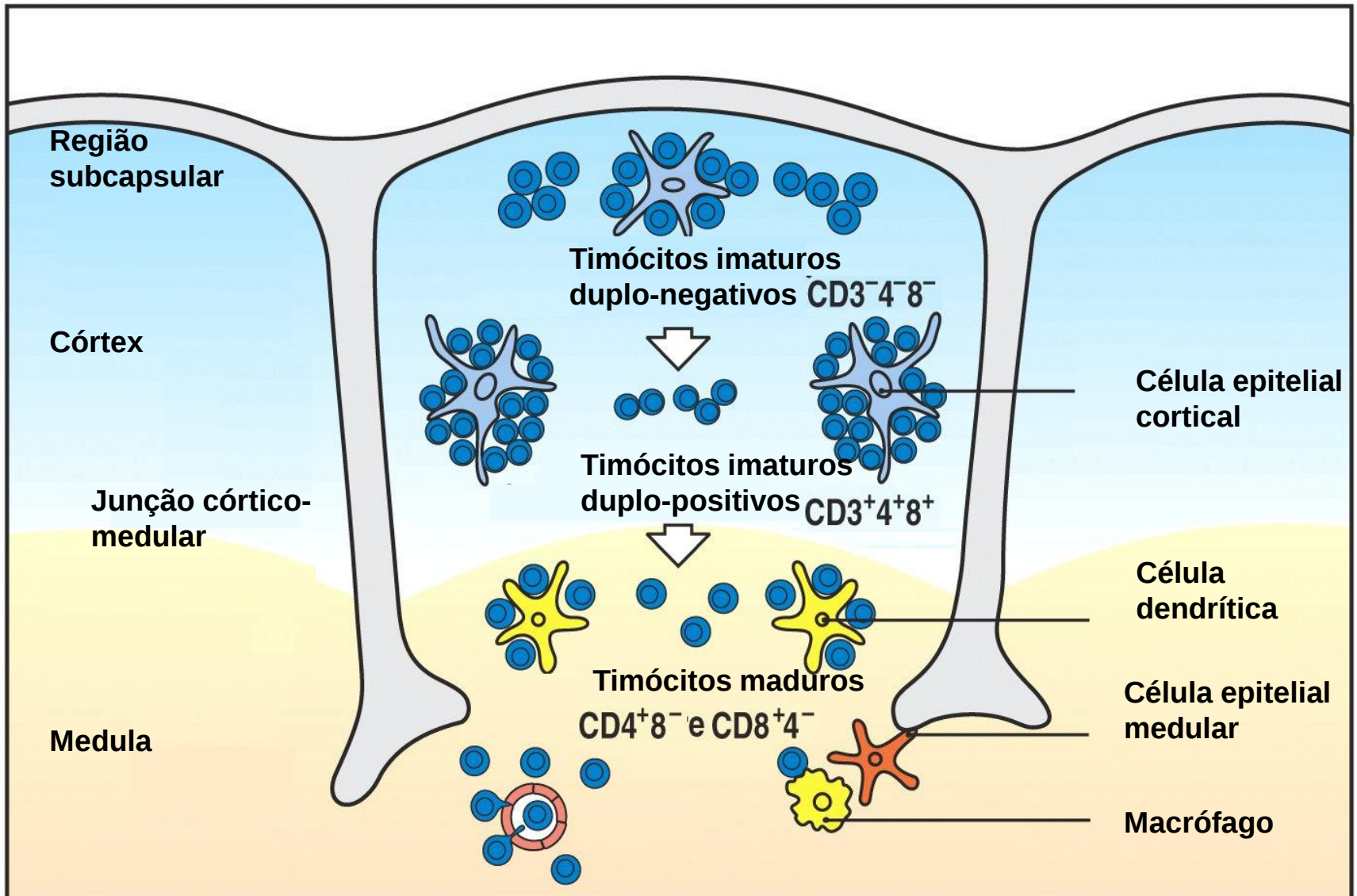
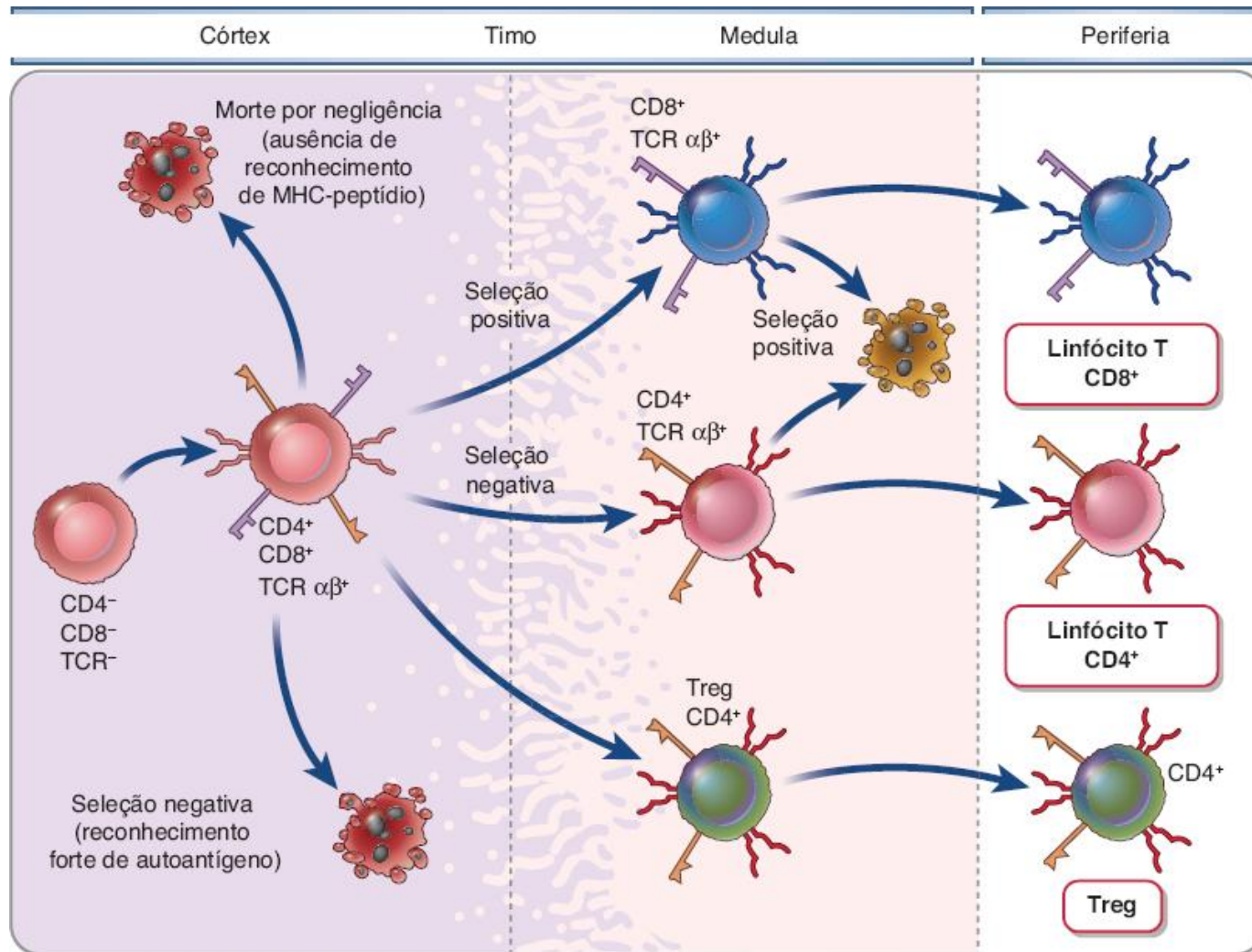


Figure 7-14 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

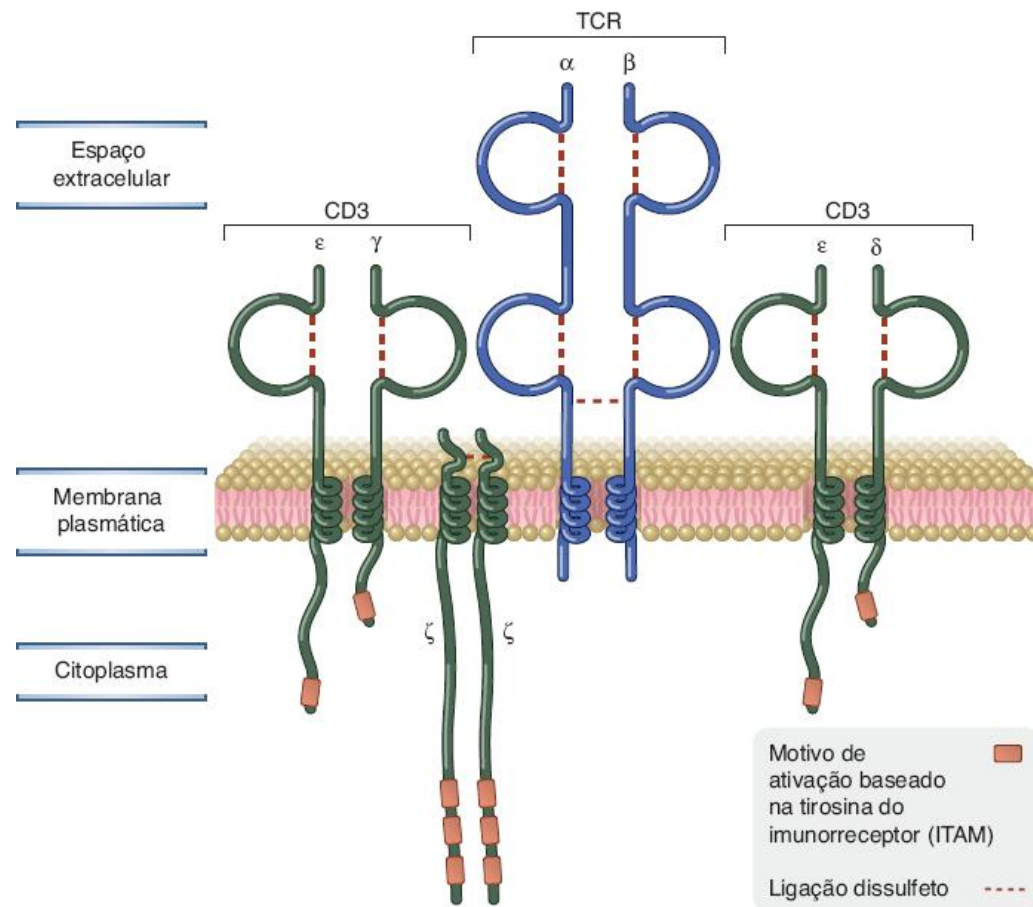
Timo Bovino



Educação Tímica



Complexo do TCR



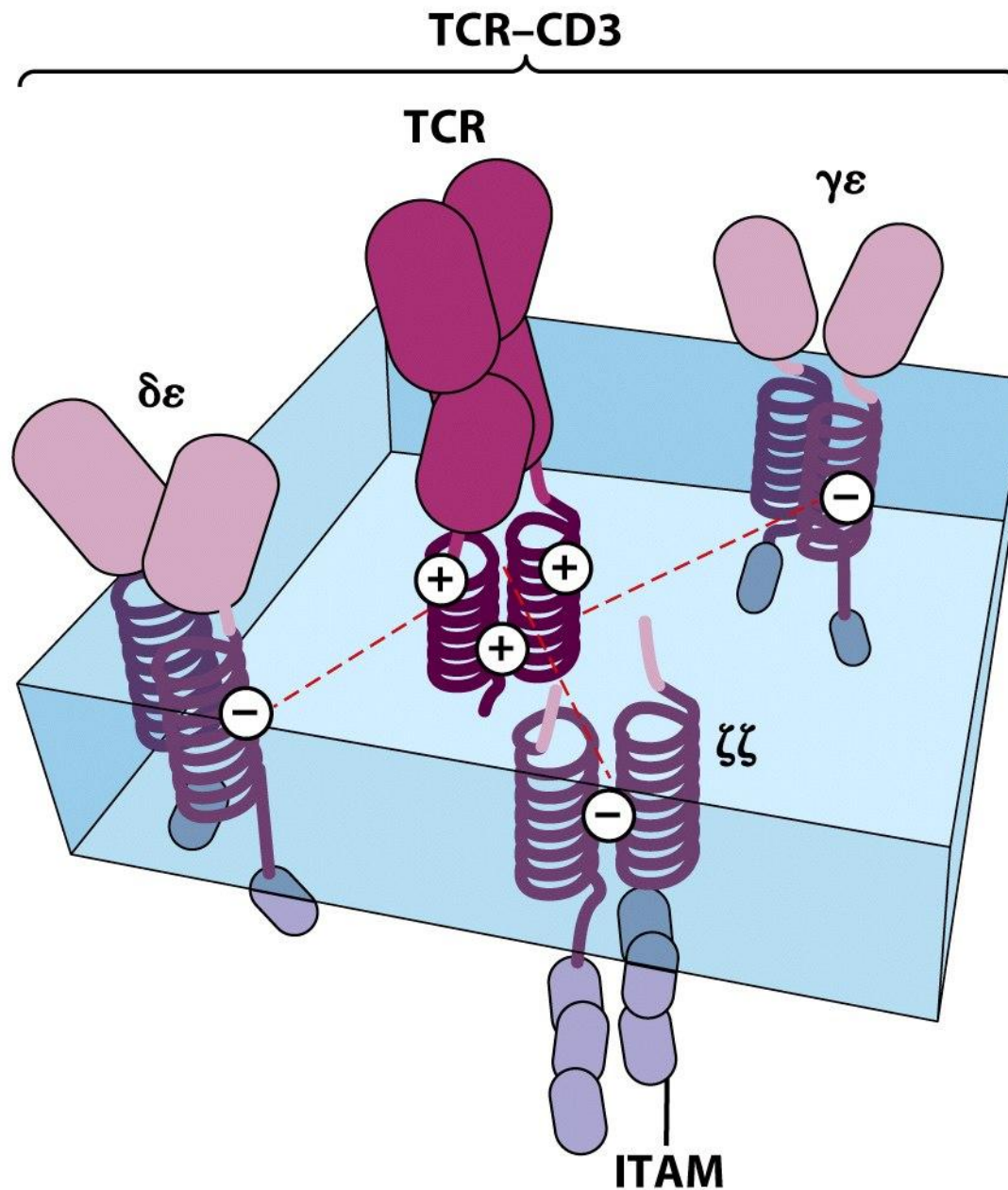


Figure 9-9b
Kuby IMMUNOLOGY, Sixth Edition
 © 2007 W. H. Freeman and Company

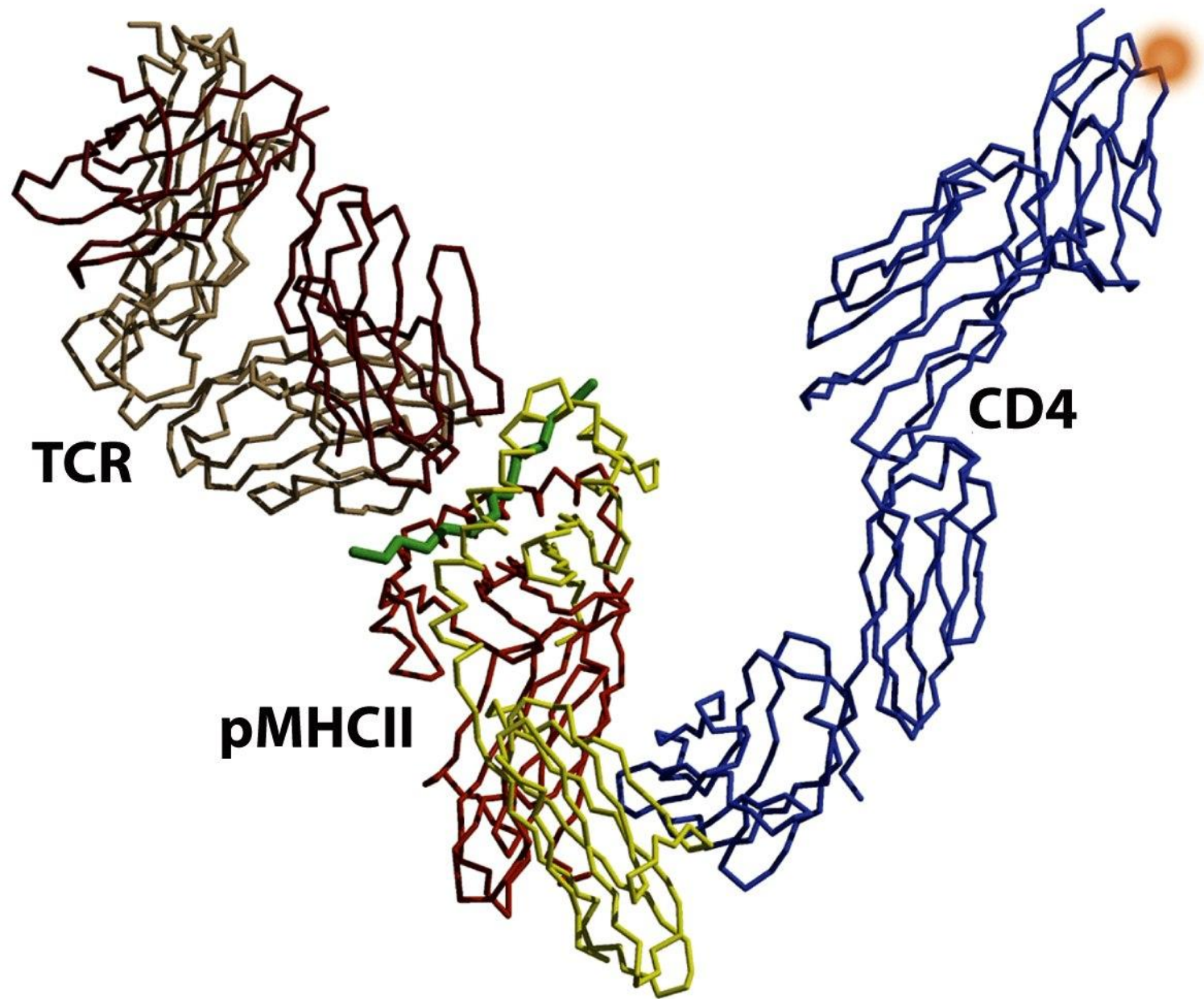
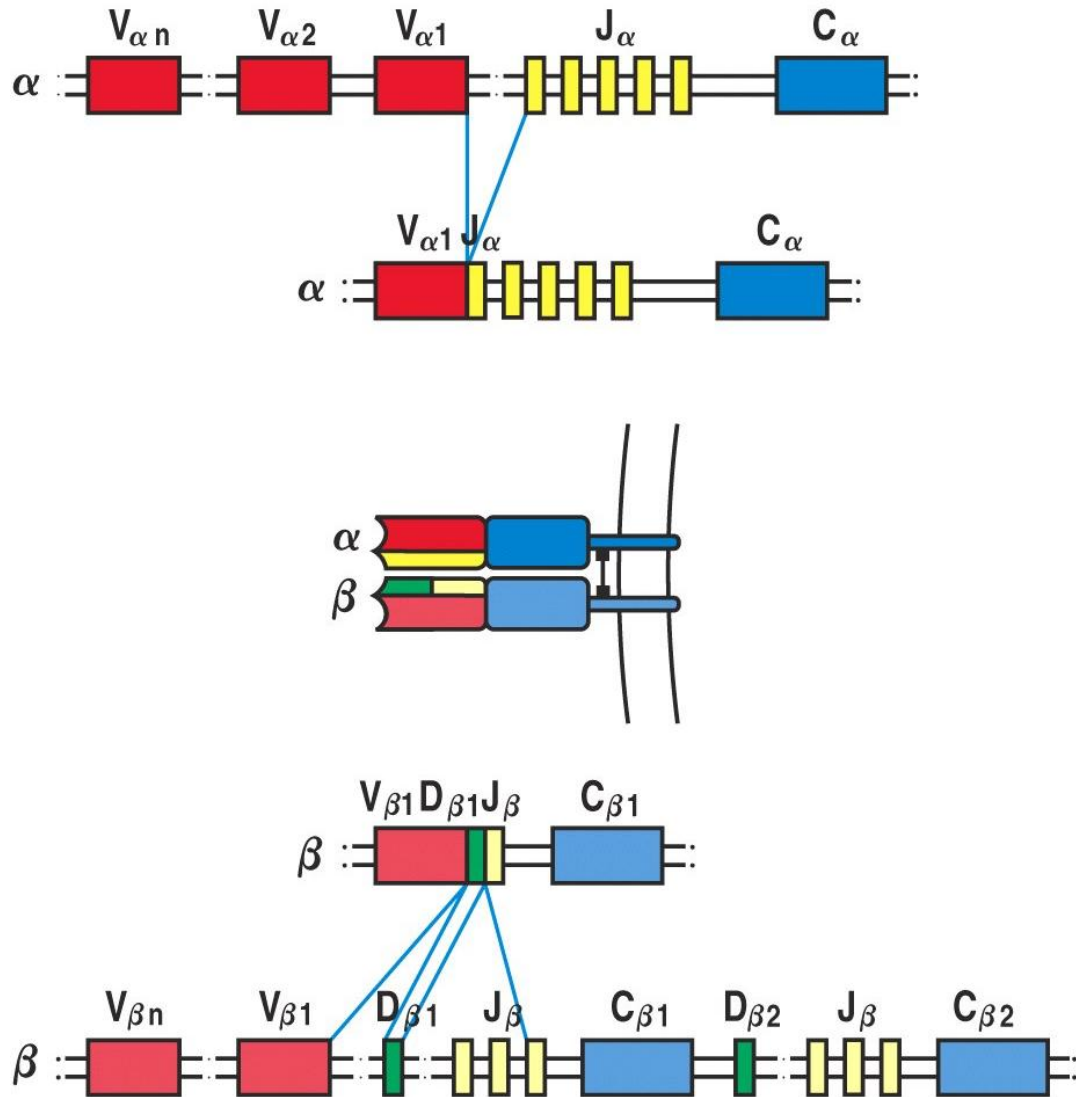


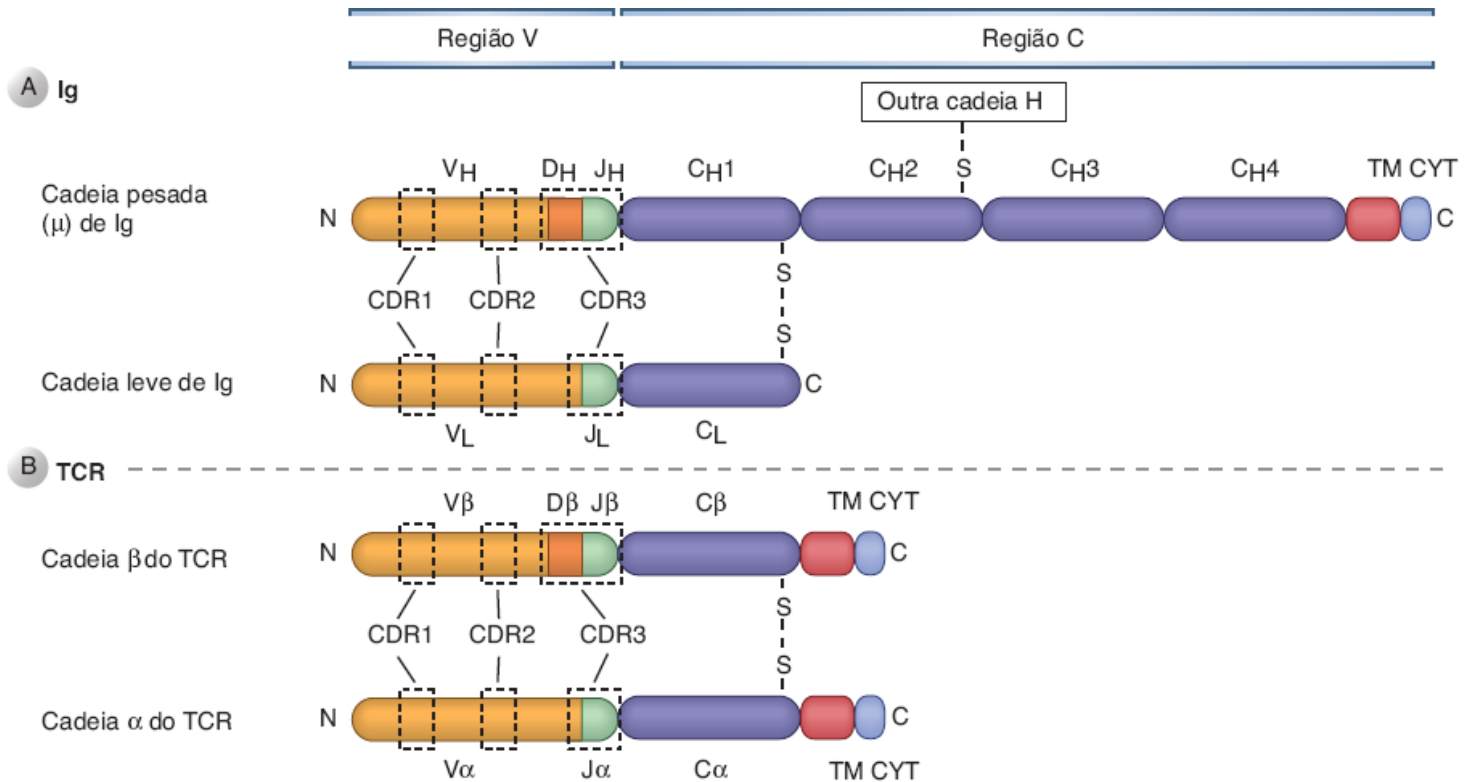
Figure 9-11b
Kuby IMMUNOLOGY, Sixth Edition
© 2007 W.H. Freeman and Company

Diversidade dos Linfócitos T

Expressão dos segmentos gênicos de TCR

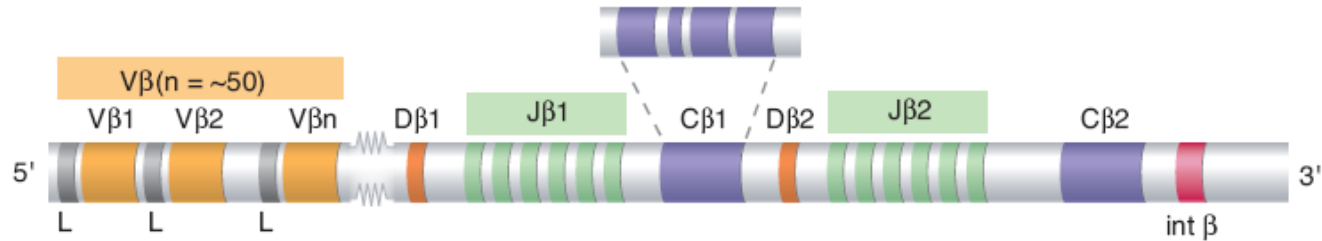


Estrutura gênômica dos domínios

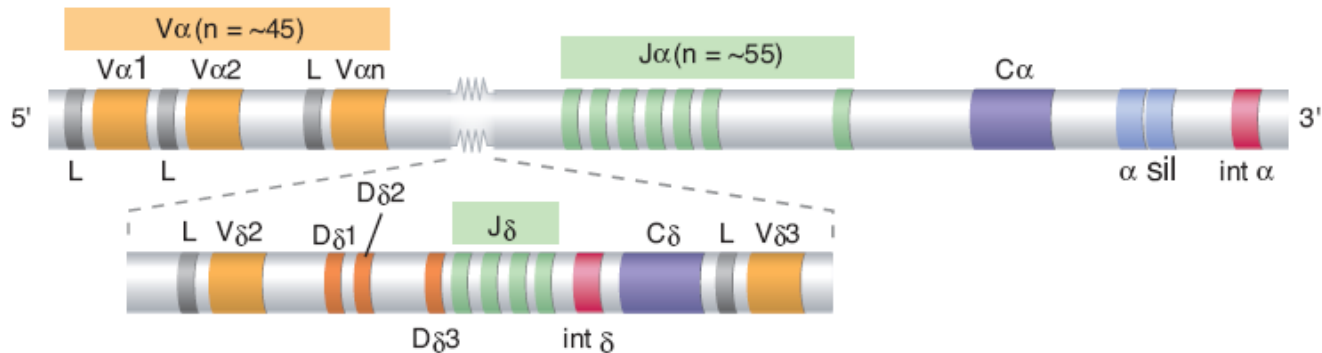


Linhagem germinativa do TCR humano

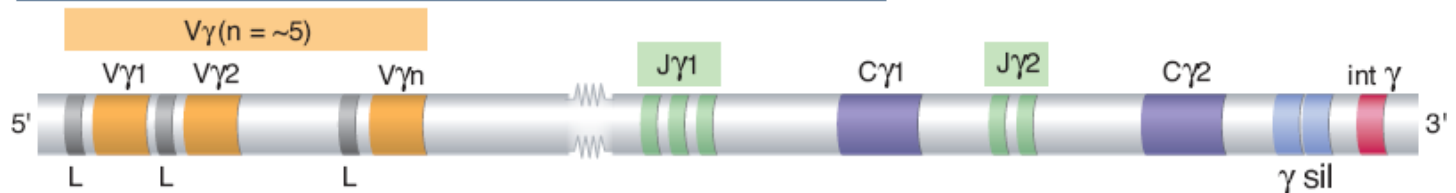
Locus da cadeia β do TCR humano (620 kb; cromossomo 7)



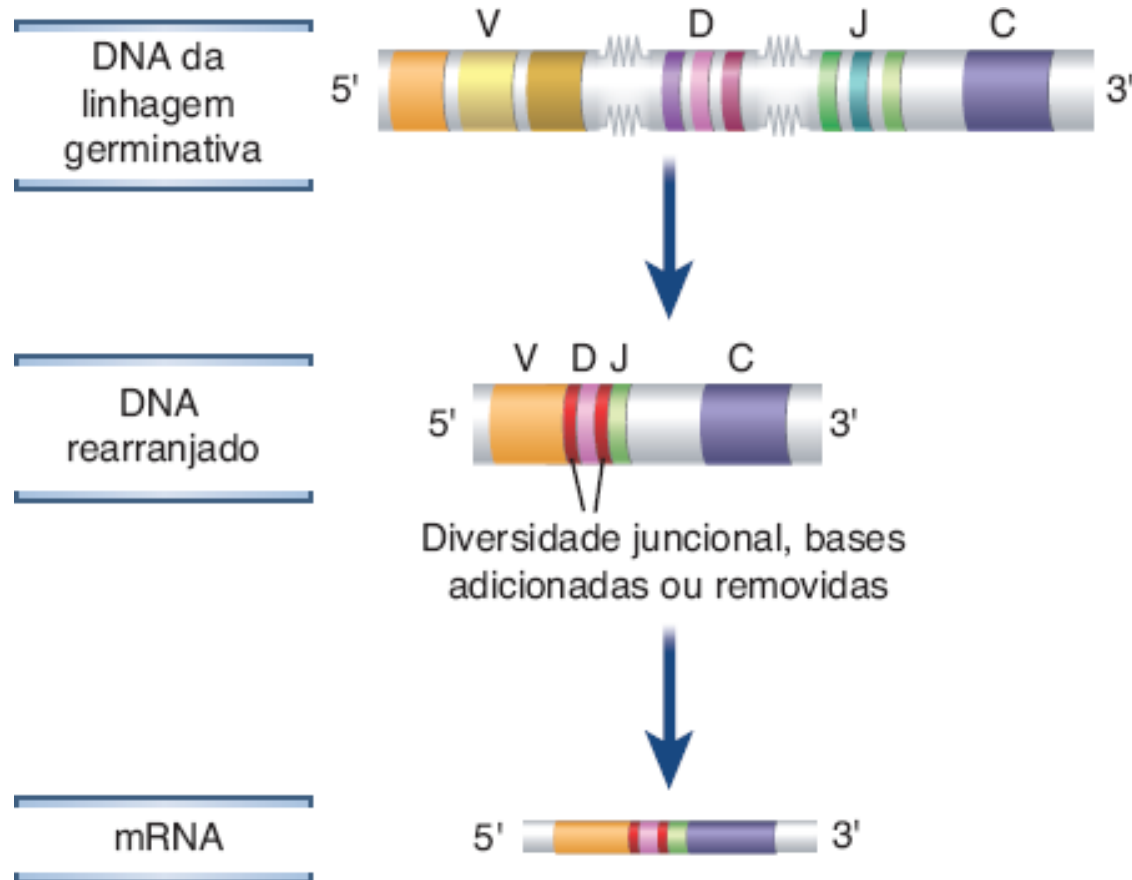
Locus da cadeia α/δ do TCR humano (1.000 kb; cromossomo 14)



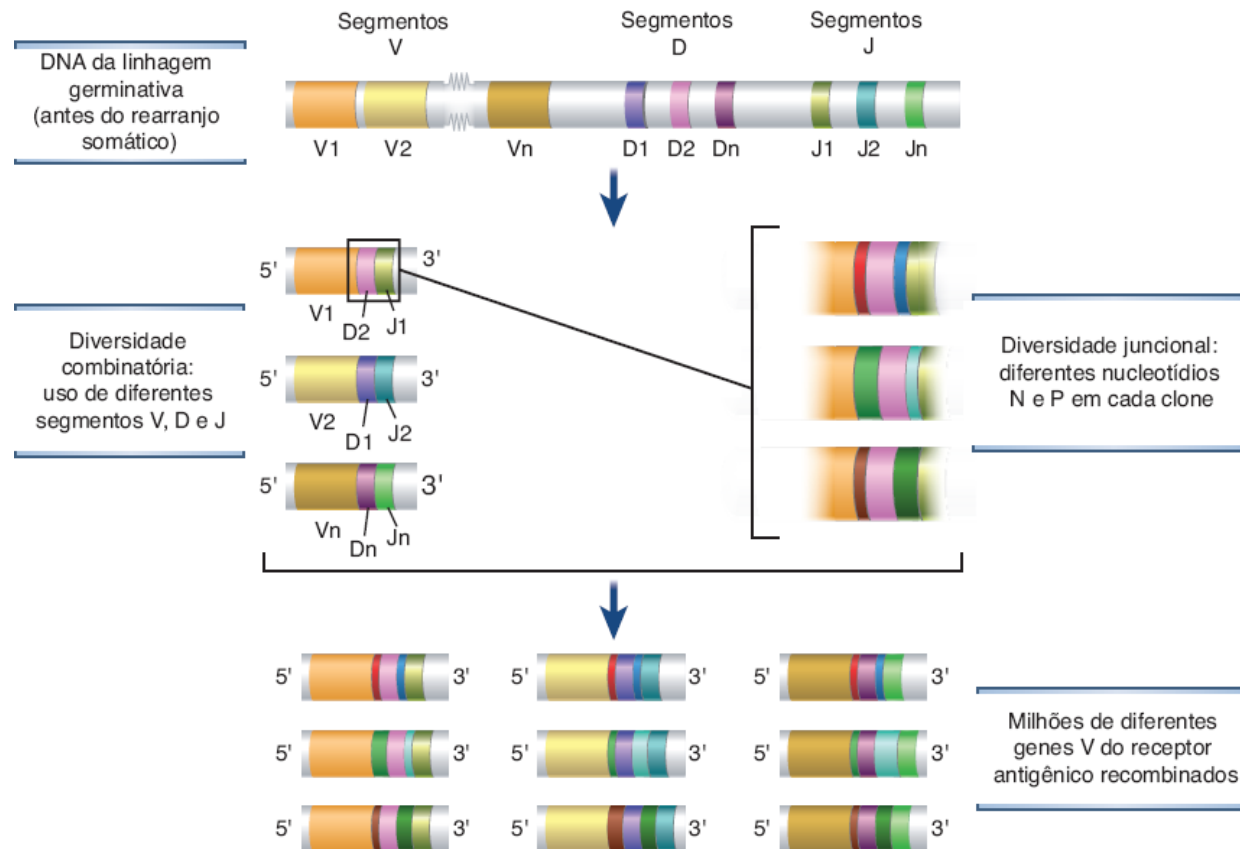
Locus da cadeia γ do TCR humano (200 kb; cromossomo 7)

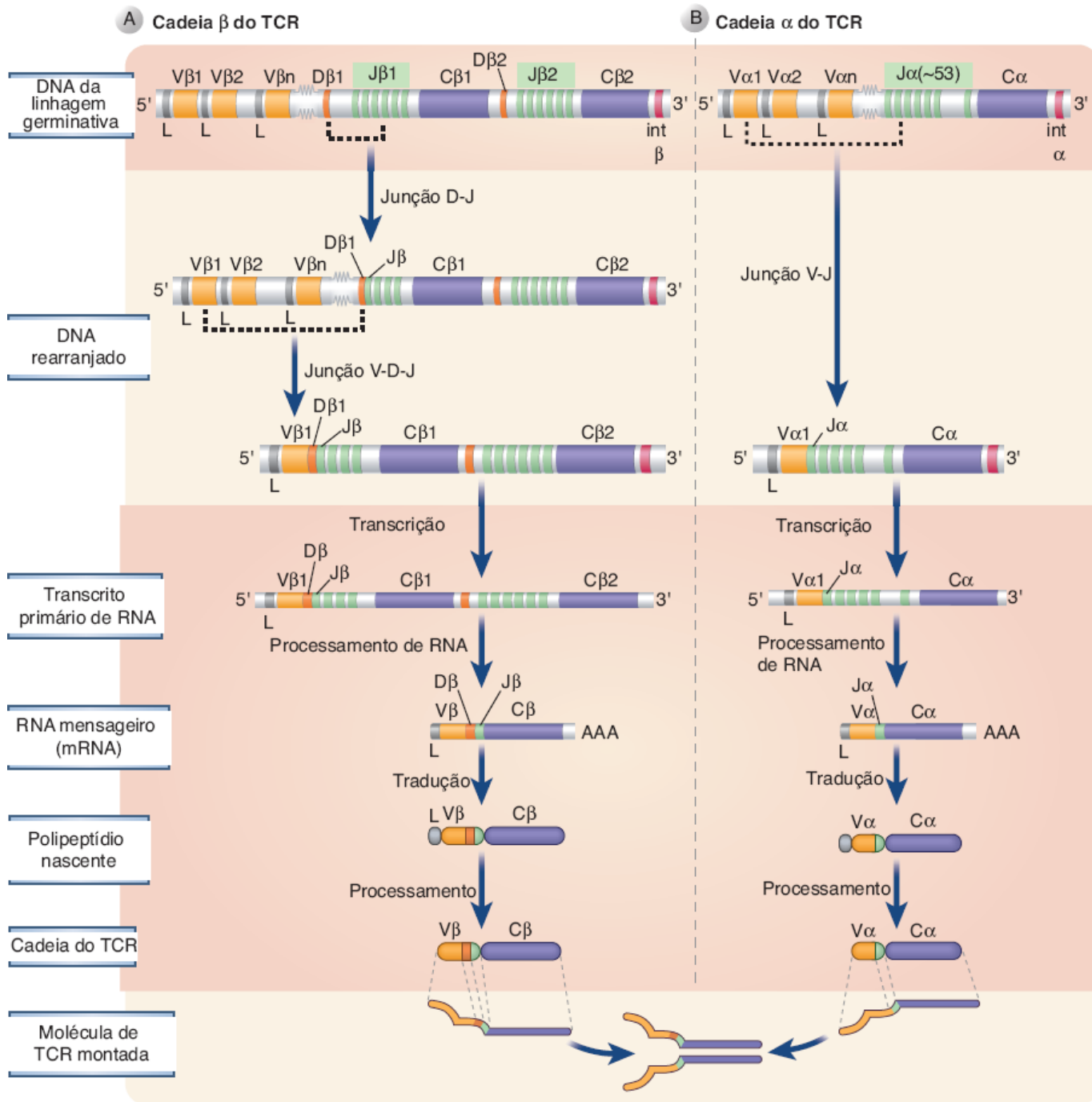


Rearranjo de genes do TCR

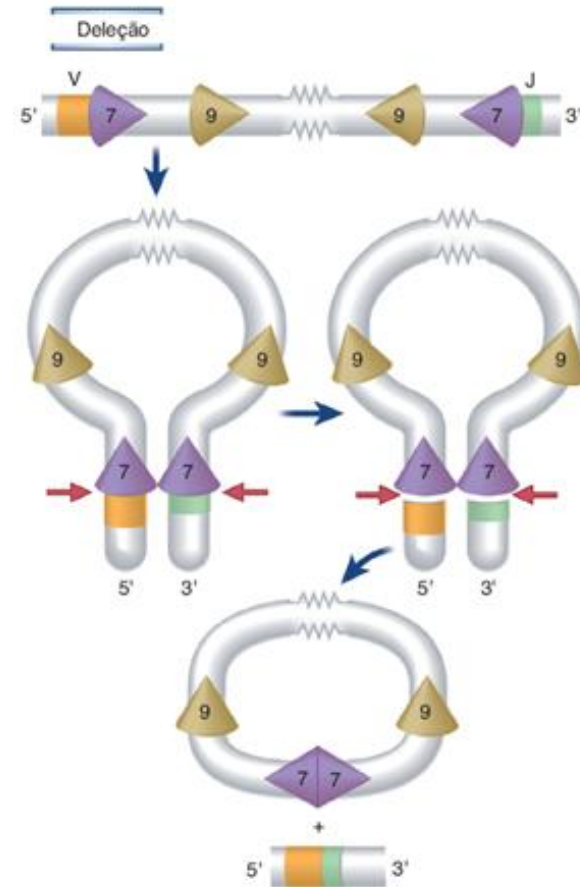
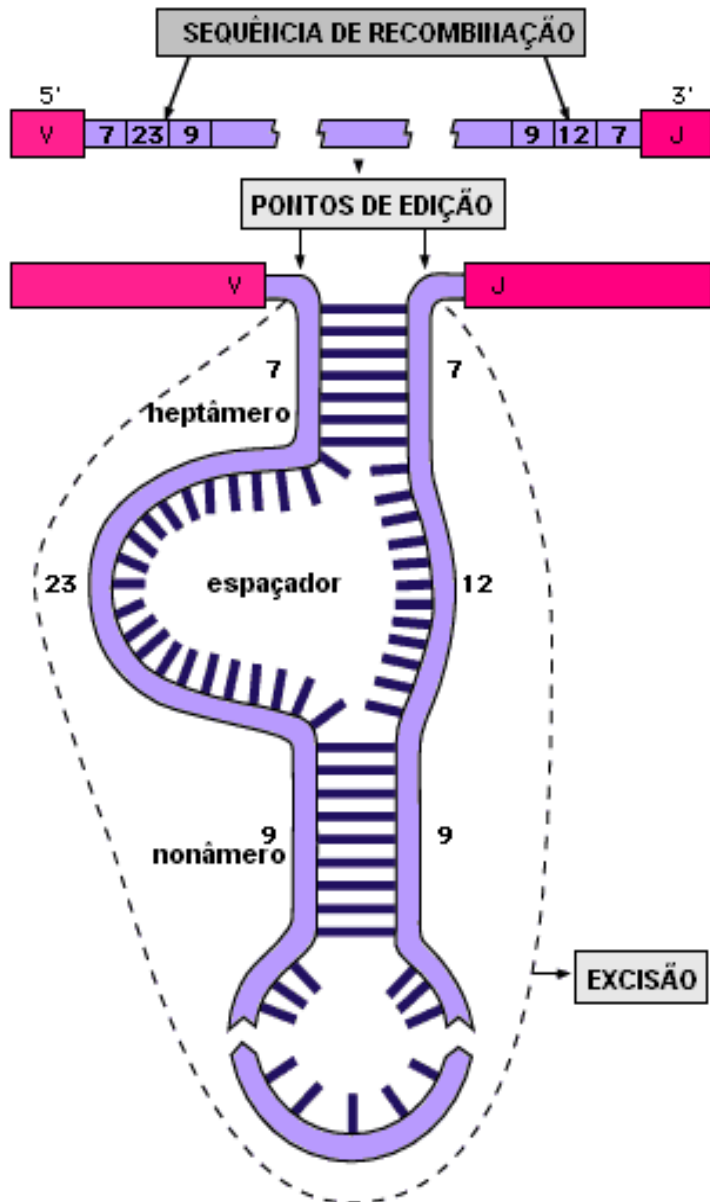


Diversidade de genes do TCR



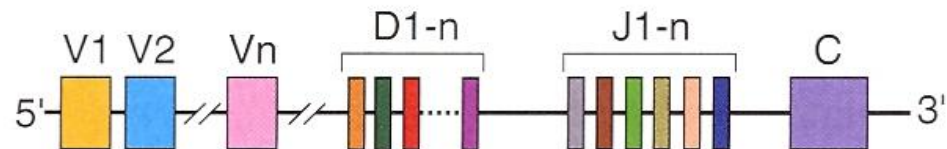


Recombinação V(D)J



Abbas, Lichtman, Pillai, 10a. Edição, 2023.

Diversidade Combinatória



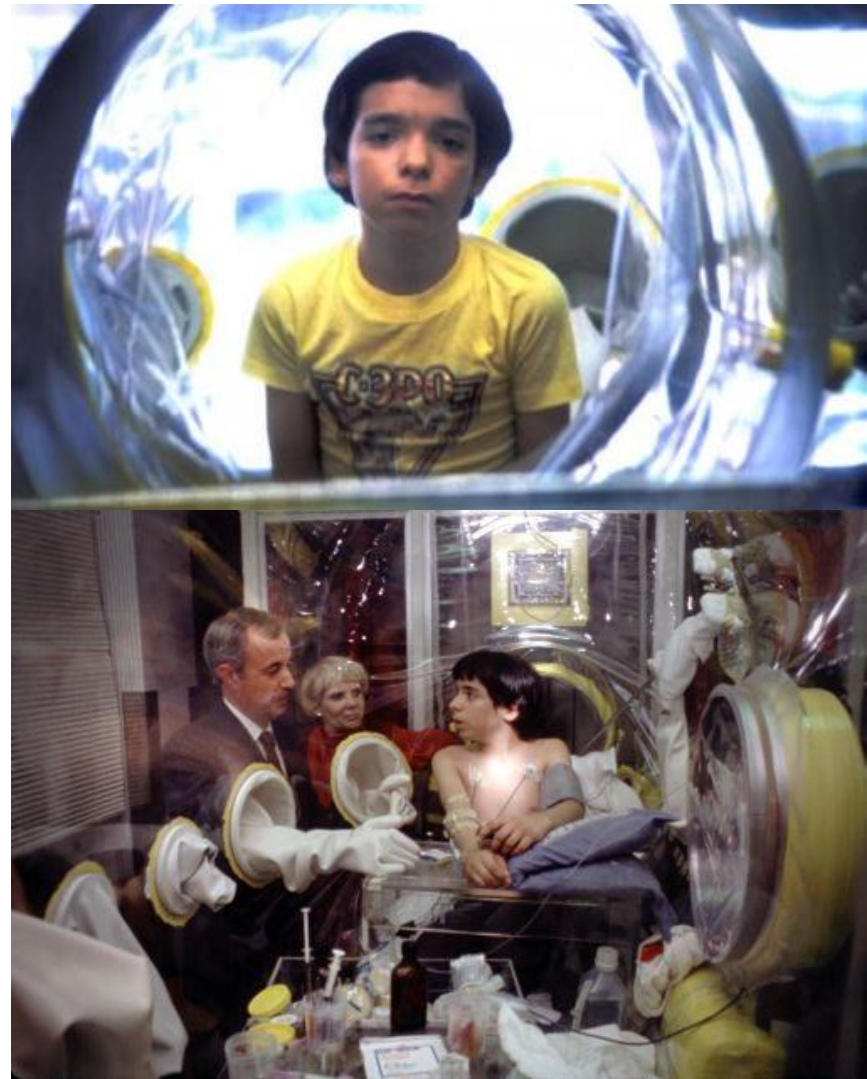
Número de segmentos gênicos

Elemento	Receptores $\alpha:\beta$	
	β	α
Segmentos variáveis (V)	52	~70
Segmentos de diversidade (D)	2	0
Segmentos D lidos em três fases	frequentemente	—
Segmentos de junção (J)	13	61

Diversidade Total Potencial

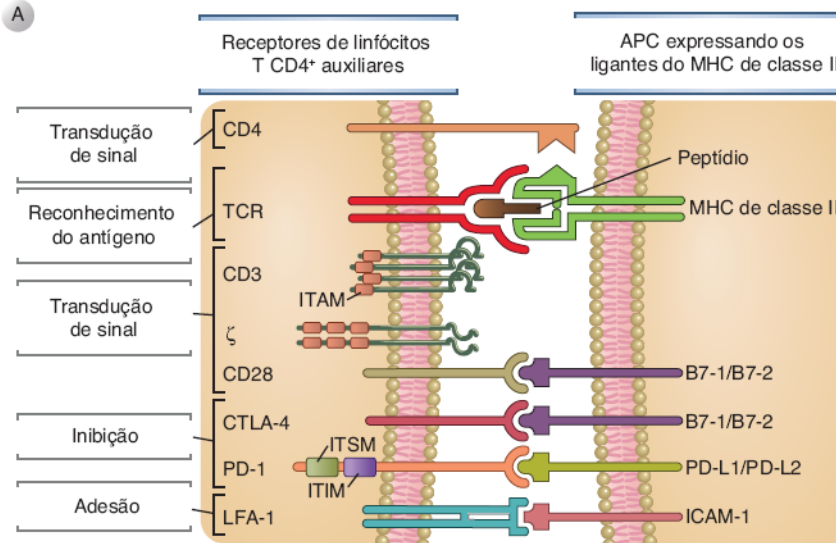
Elemento	Imunoglobulina		Receptores $\alpha:\beta$	
	H	$\kappa+\lambda$	β	α
Segmentos variáveis (V)	40	70	52	~70
Segmentos de diversidade (D)	25	0	2	0
Segmentos D lidos em três fases	raramente	—	freqüentemente	—
Segmentos de junção (J)	6	5(κ) 4(λ)	13	61
Junções com nucleotídeos N e P	2	50% das junções	2	1
Número de pares de genes V	$1,9 \times 10^6$		$5,8 \times 10^6$	
Diversidade juncional	$\sim 3 \times 10^7$		$\sim 2 \times 10^{11}$	
Diversidade total	$\sim 5 \times 10^{13}$		$\sim 10^{18}$	

Imunodeficiências Combinadas Severas (SCID)



**David Vetter - “Bubble Boy”
(1971-1984)**

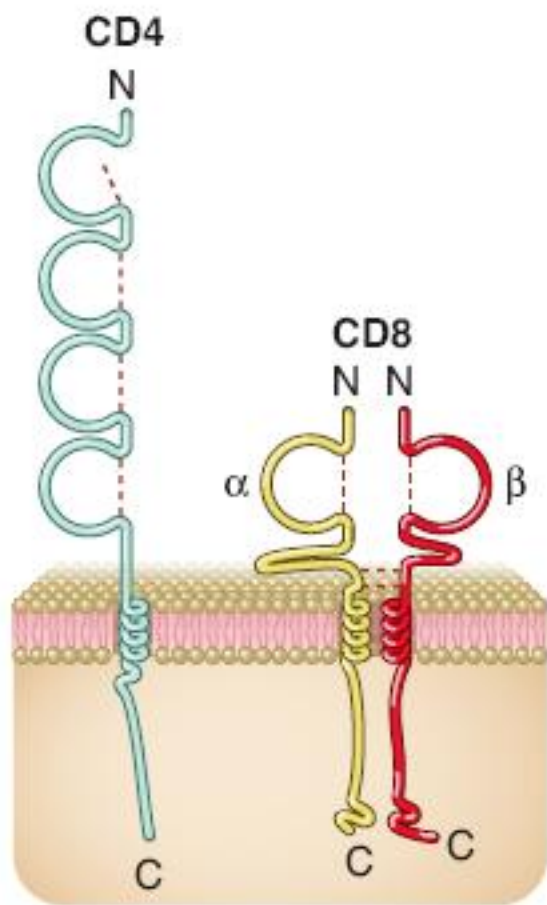
Ligantes e Receptores



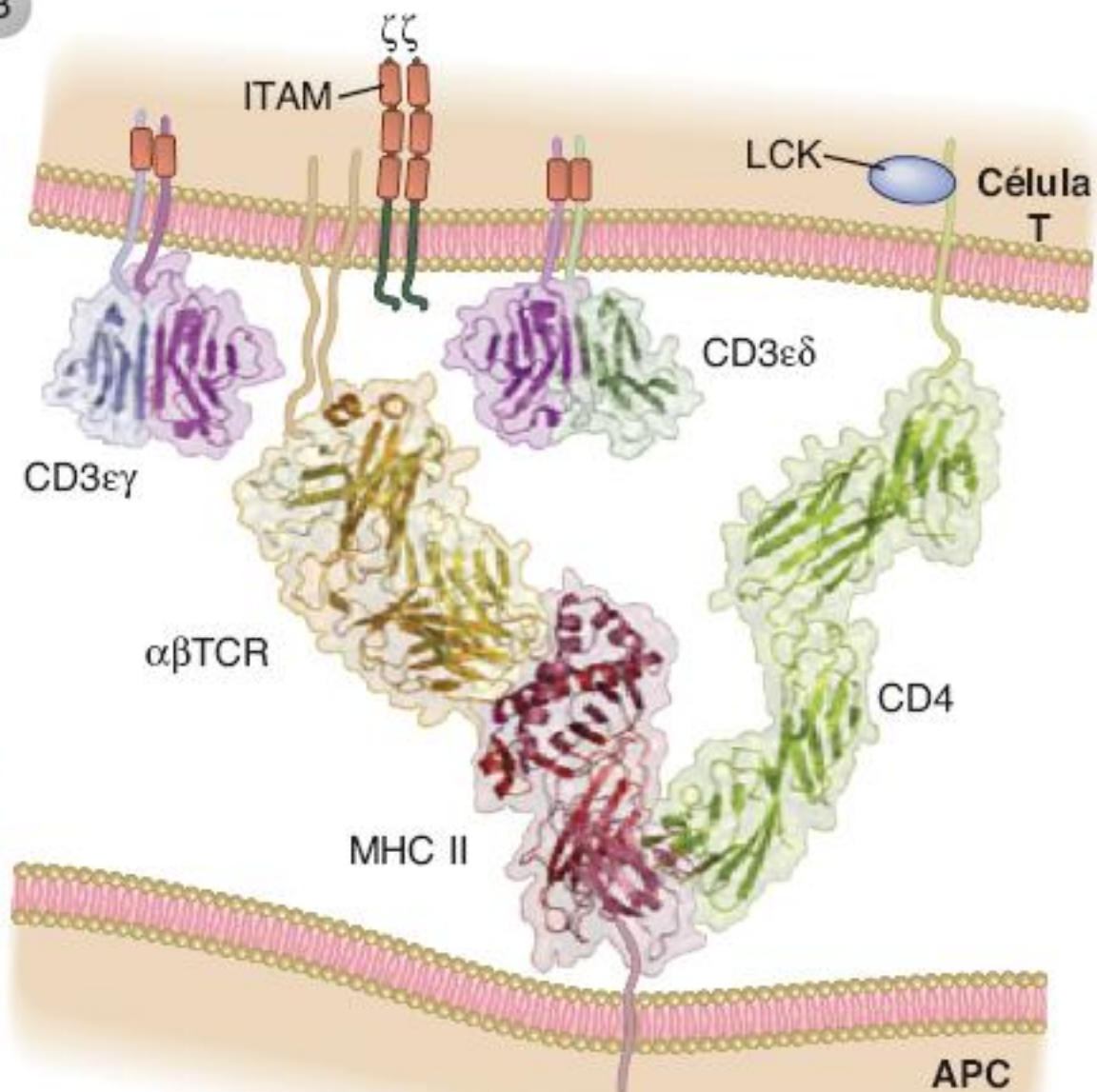
B

Molécula da célula T	Função	Ligante	
		Nome	Expresso em
CD3	Transdução de sinal pelo complexo TCR	Nenhum	
ζ	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

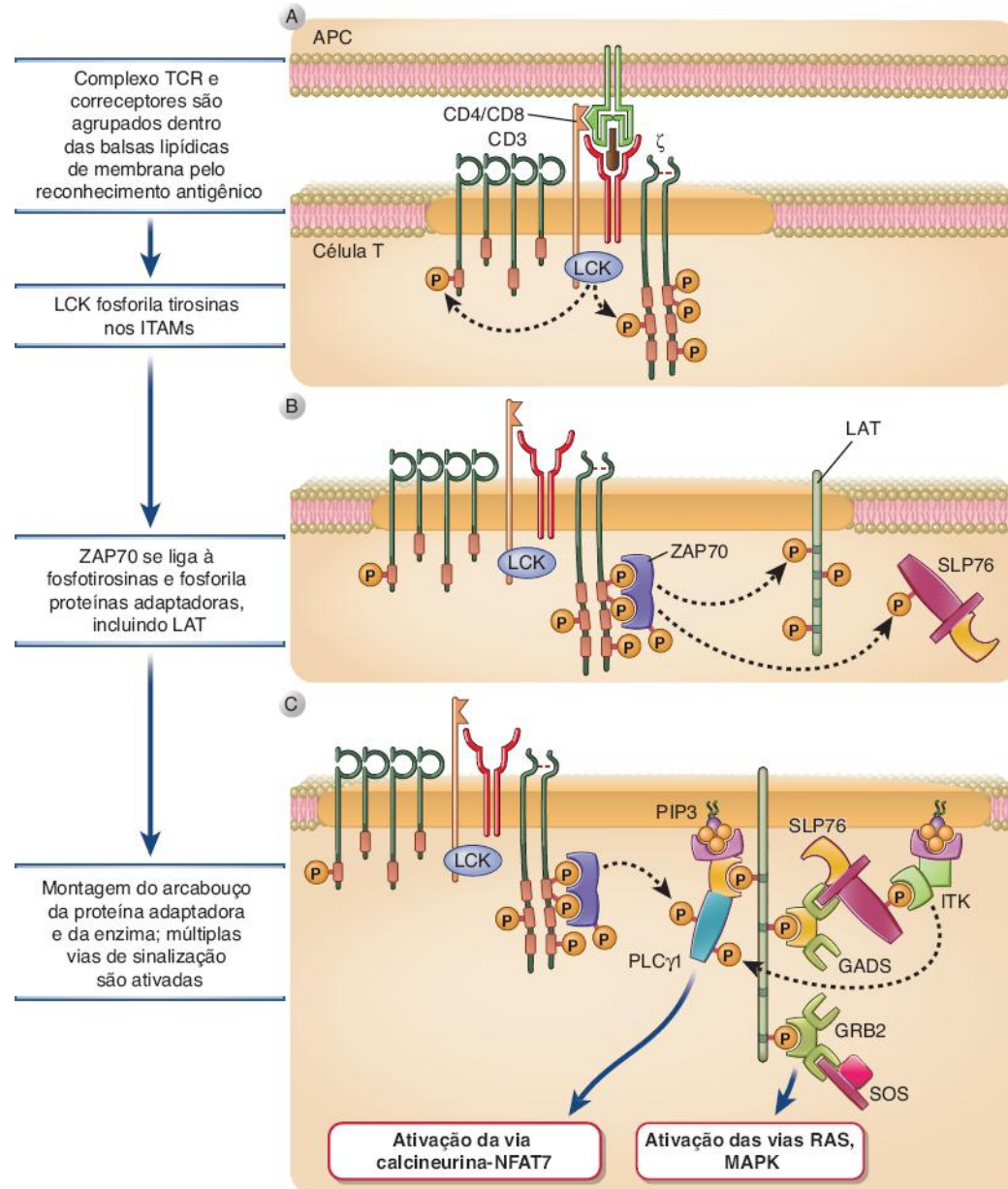
A



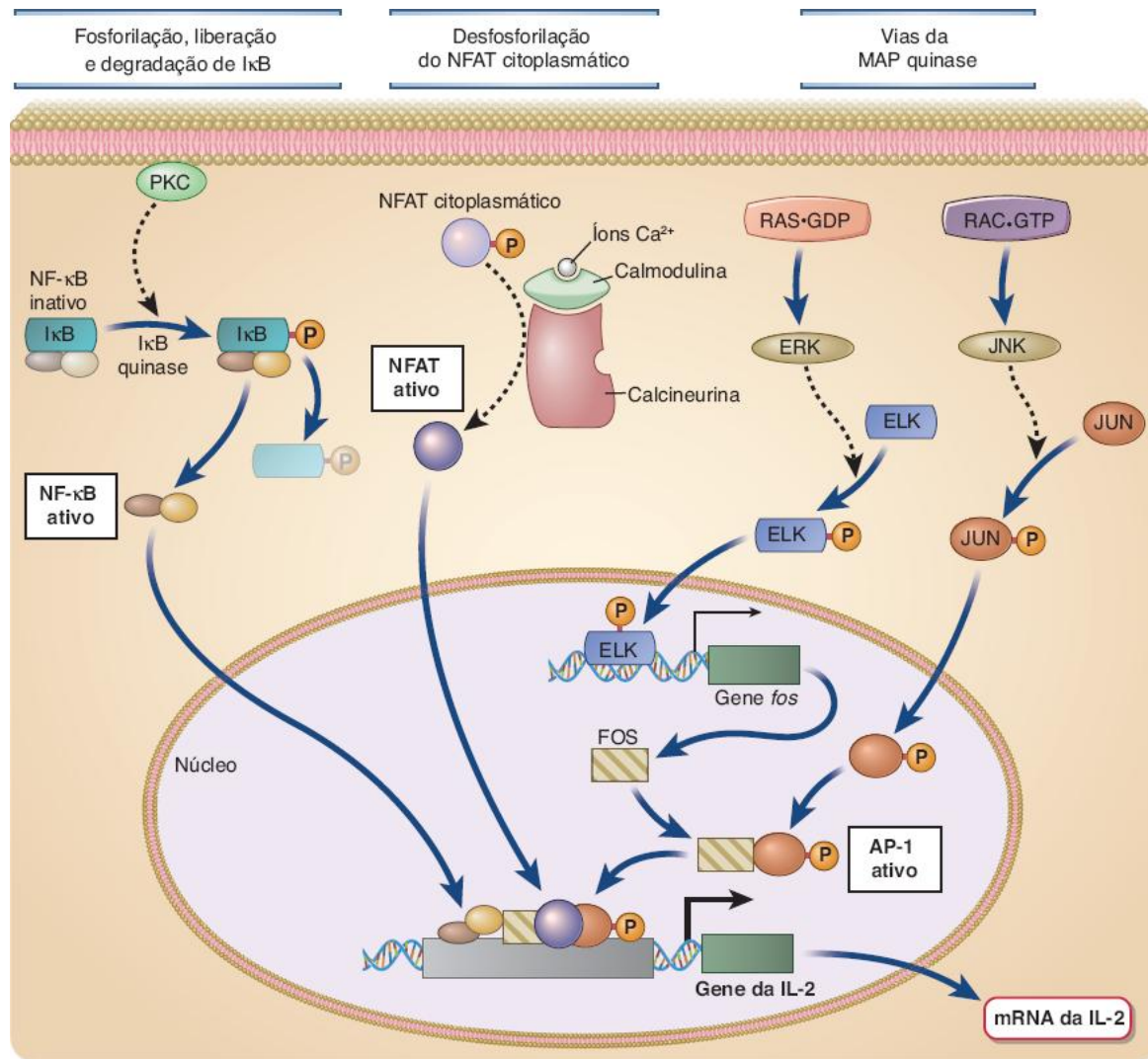
B



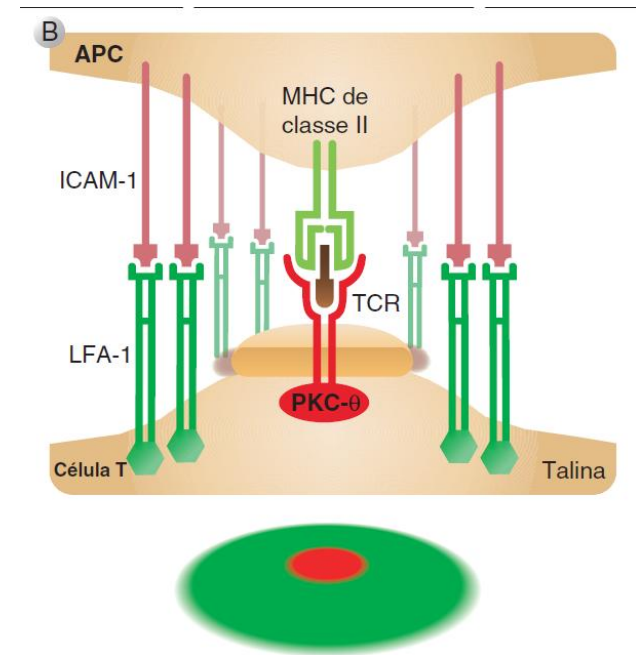
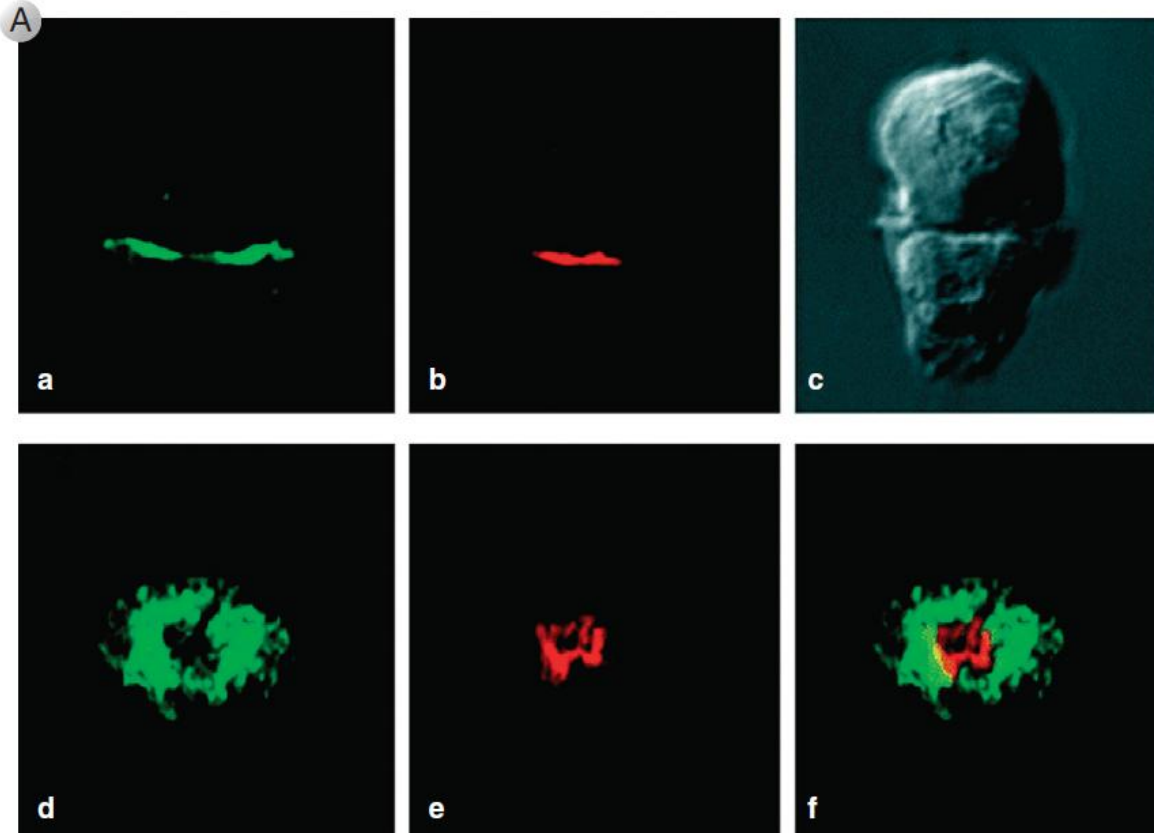
Fosforilação de Tirosinas LCK e ZAP70



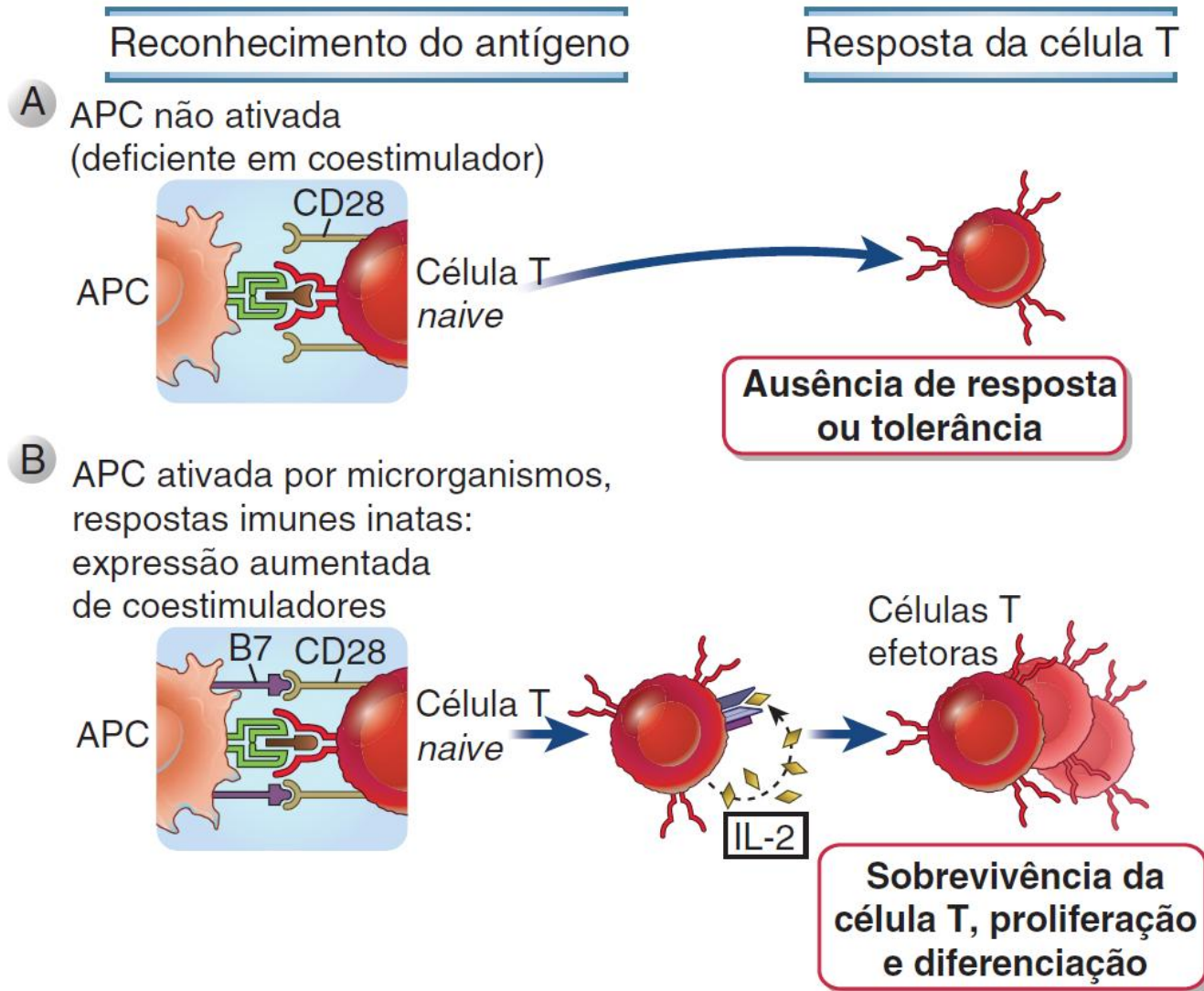
Fatores de transcrição dos linfócitos T



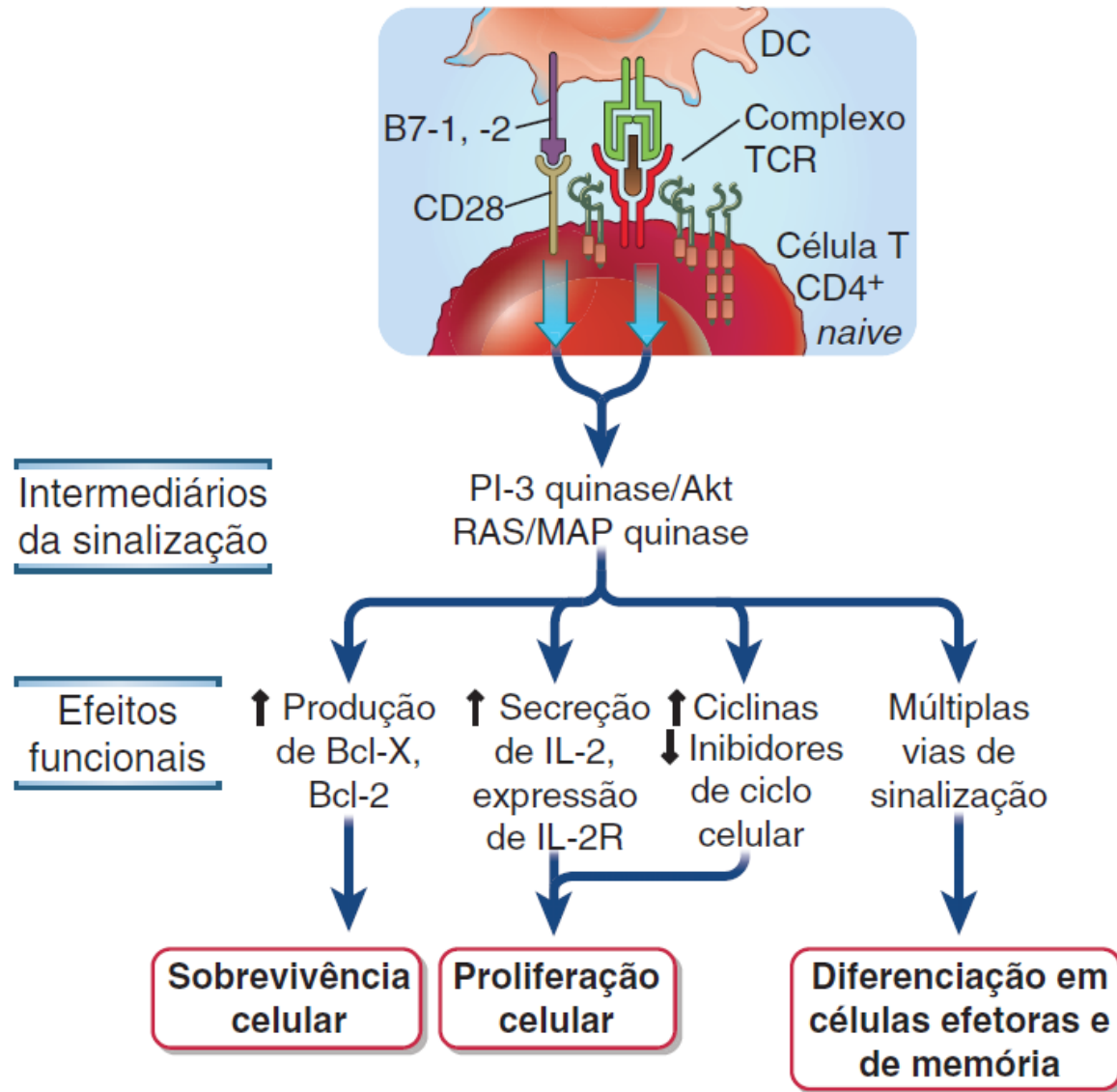
Sinapse Imunológica (Agregado de Ativação Supramolecular)



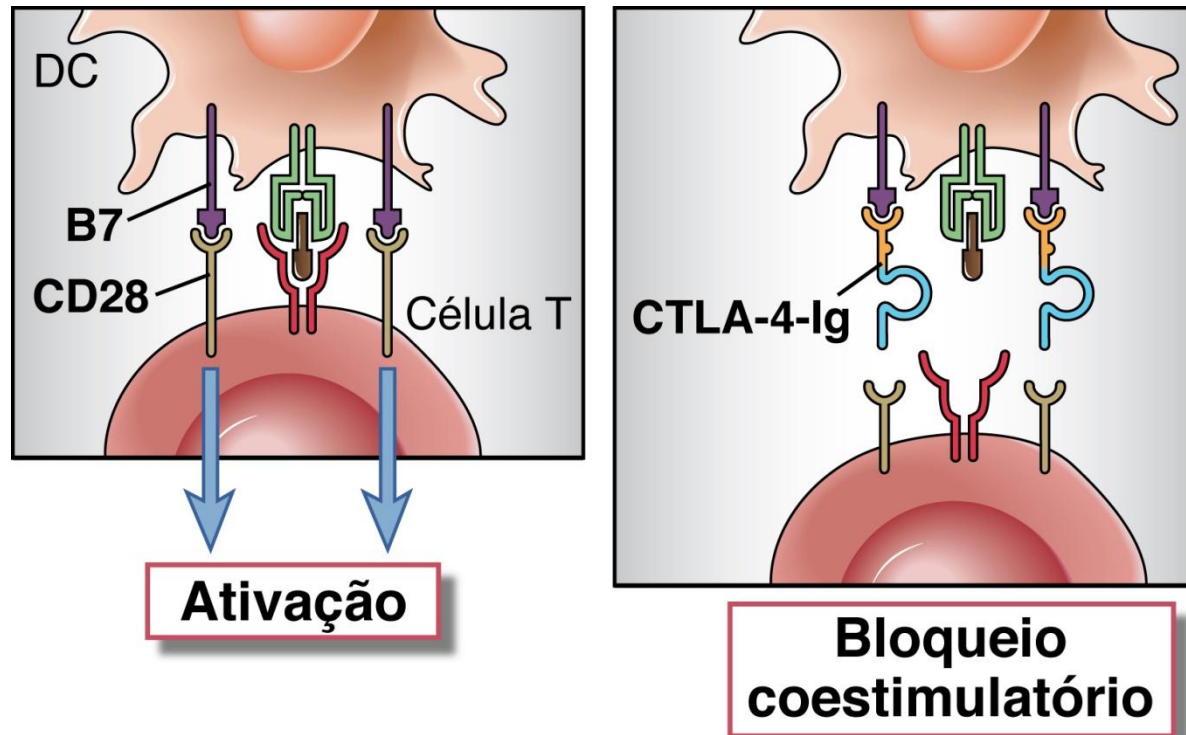
Moléculas Co-Estimuladoras: 2º sinal



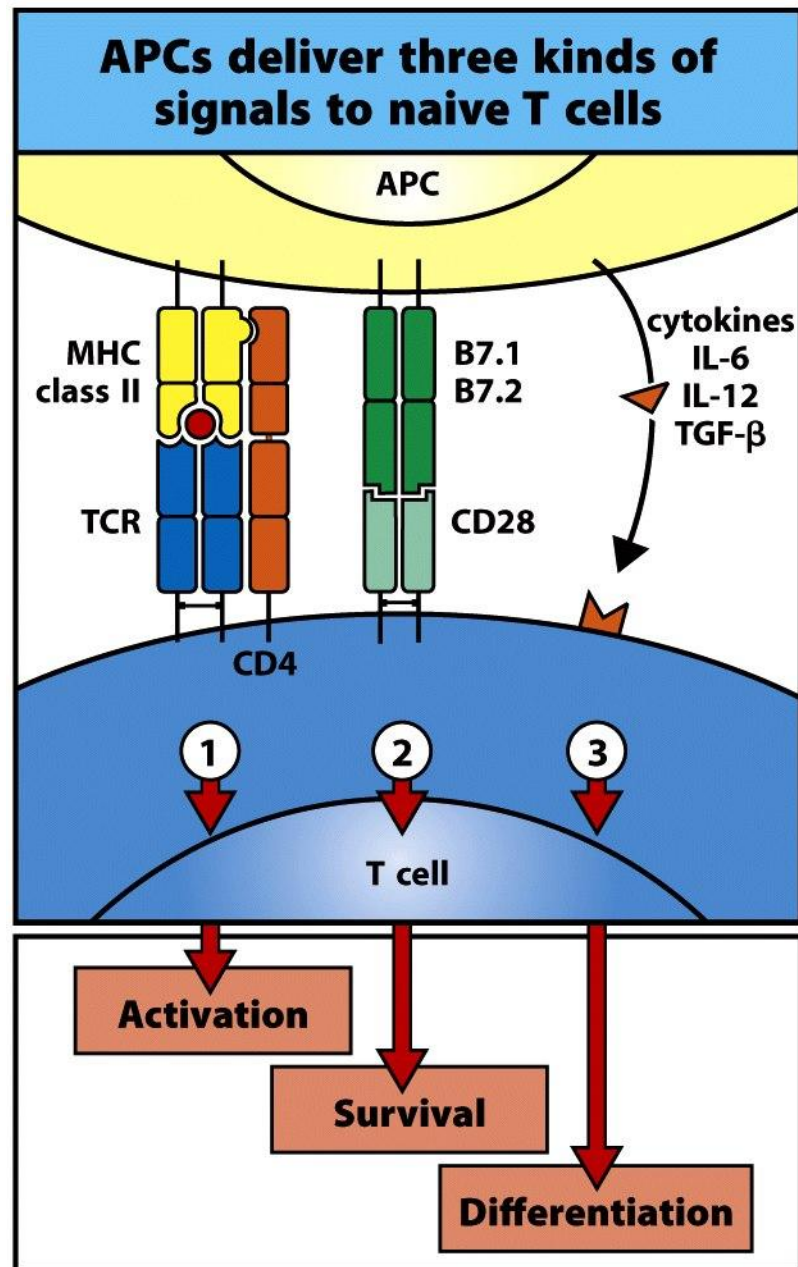
Mecanismos de coestimulação pelo CD28



Uso terapêutico do bloqueio dos coestimuladores



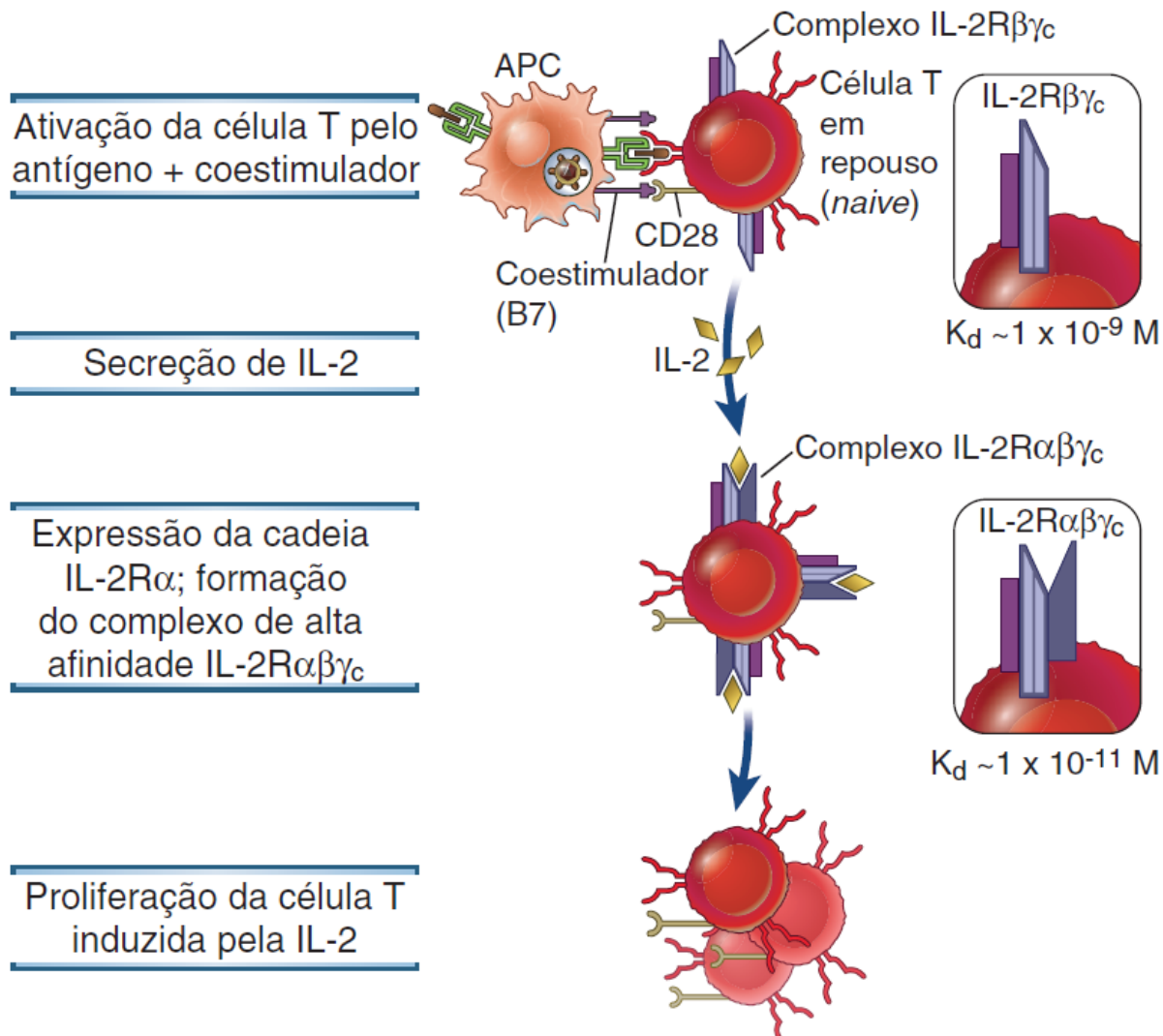
- Proteína com porção de CTLA-4 fusionada ao Fc de IgG com capacidade de se ligar ao B7 nas APCs bloqueando o acesso do CD28 à este coestimulador
- Terapia aprovada para: artrite reumatoide, rejeição de transplantes e outras doenças inflamatórias



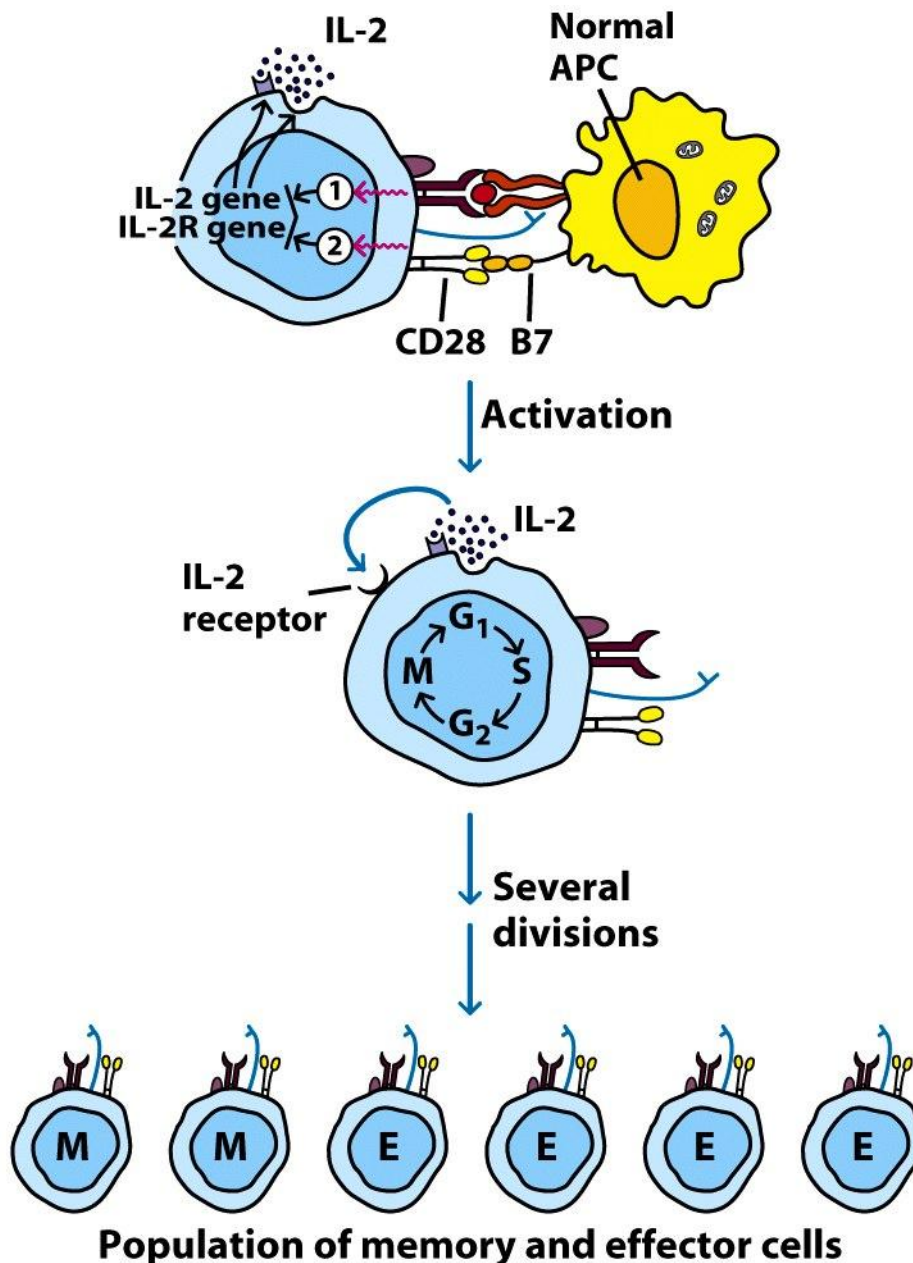
A ativação de linfócitos T depende de 3 sinais desencadeados pela ligação do linfócitos à célula dendrítica (DC)

Figure 8-19 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

IL-2: citocina responsável pela proliferação



A ativação do linfócito T



produção de IL-2
e expressão do
receptor de IL-2

Proliferação do
linfócito e
geração de
células de
memória e de
células efetoras
(de vida mais
curta)

Sequência de eventos nas respostas de células T

