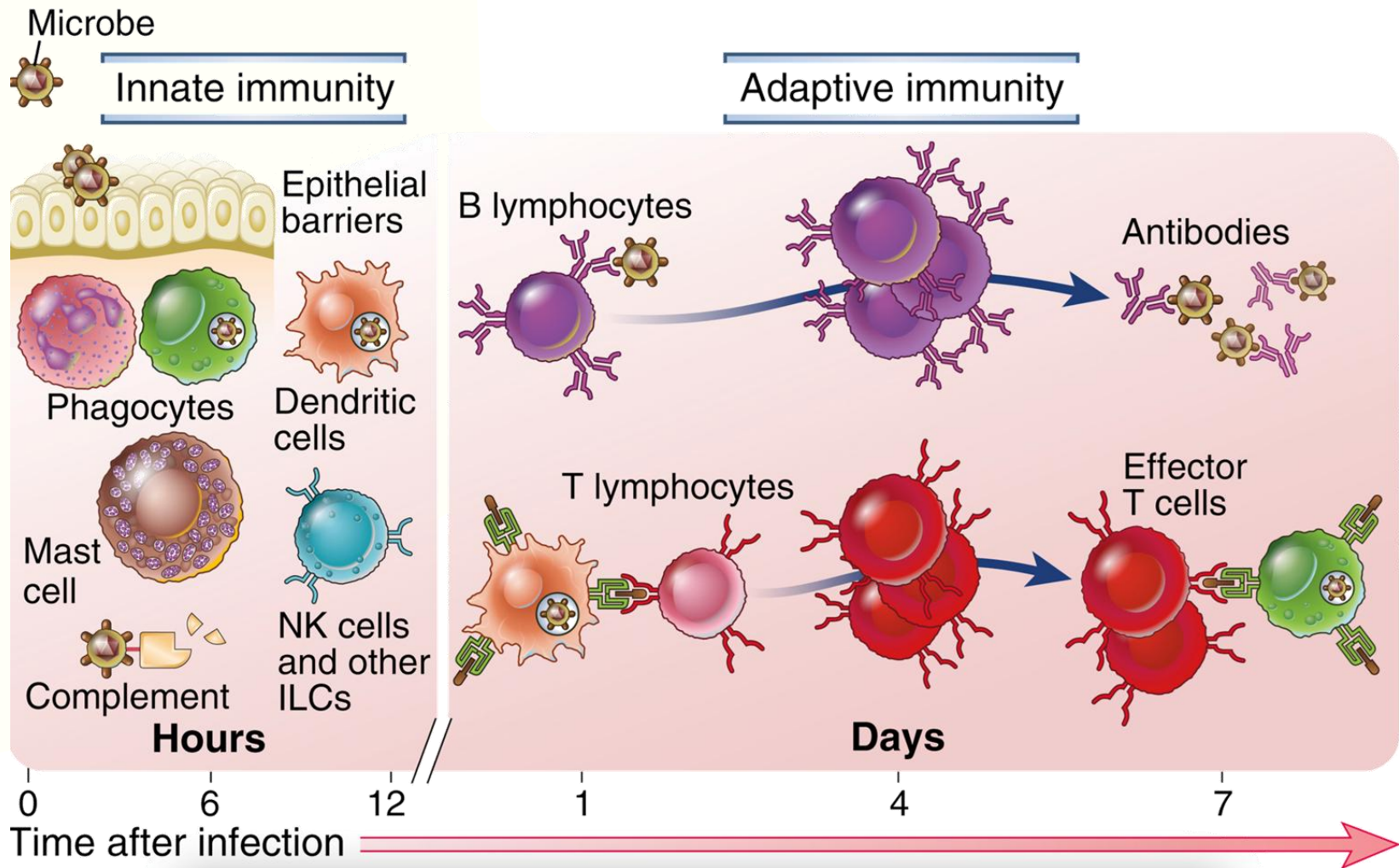


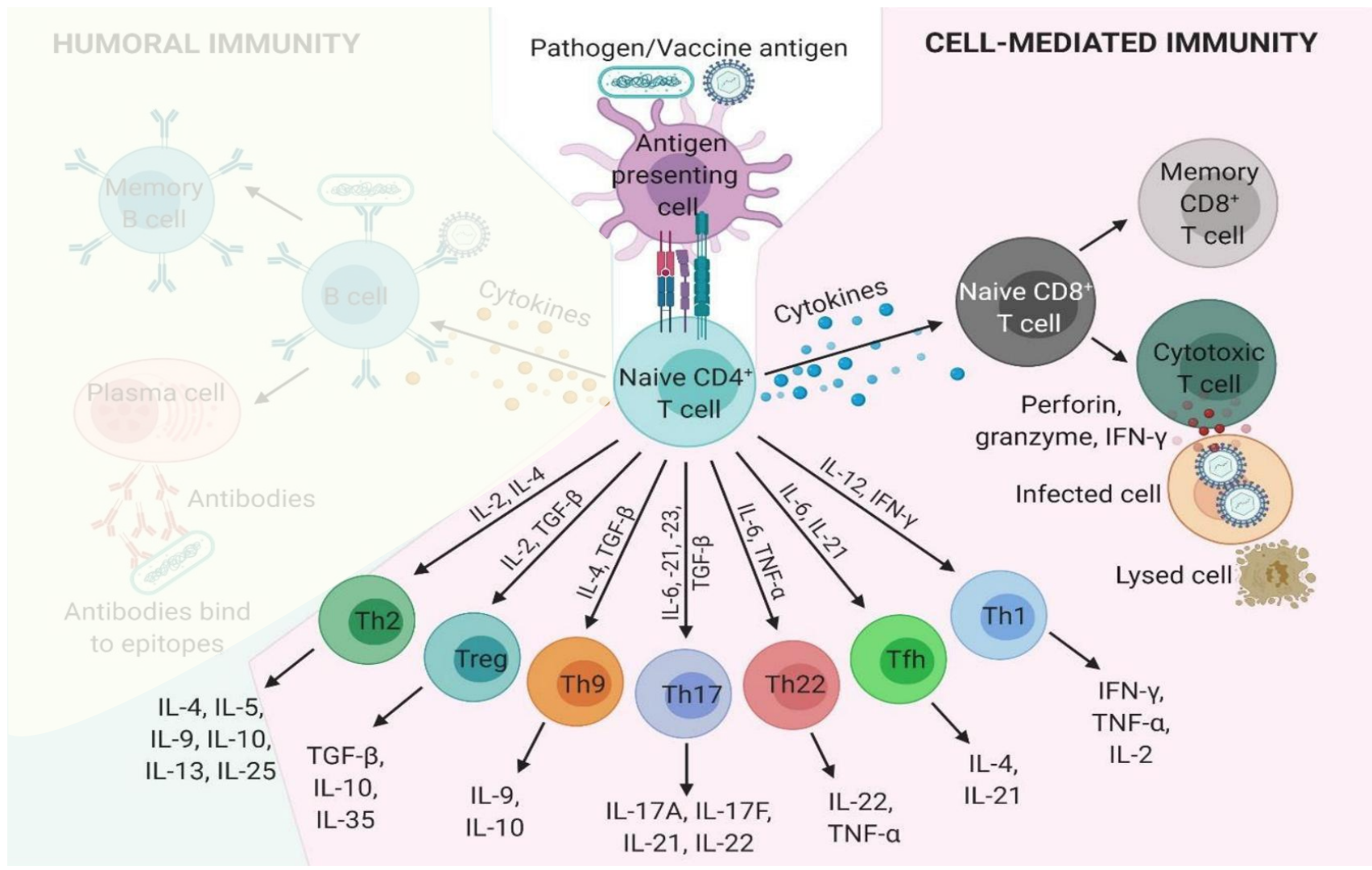
Imunidade mediada por células

Prof. Sergio C. Oliveira

Imunidade inata e adaptativa



A divisão da resposta imune adaptativa

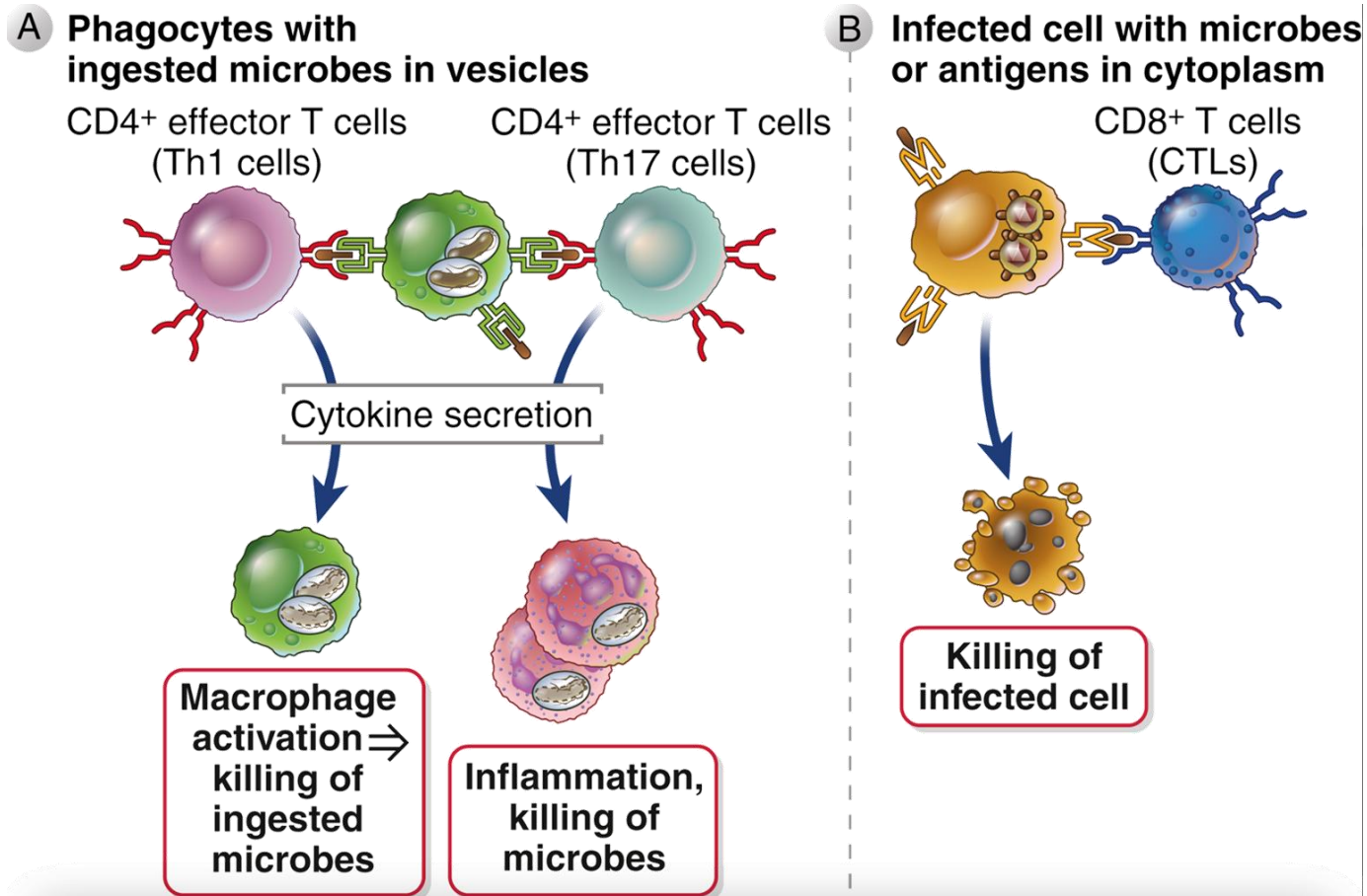


Schijns et al., 2021. Pharmaceutics. 13. 501. 10.3390/pharmaceutics13040501.

Tipos de Reações Imunológicas Mediadas por células

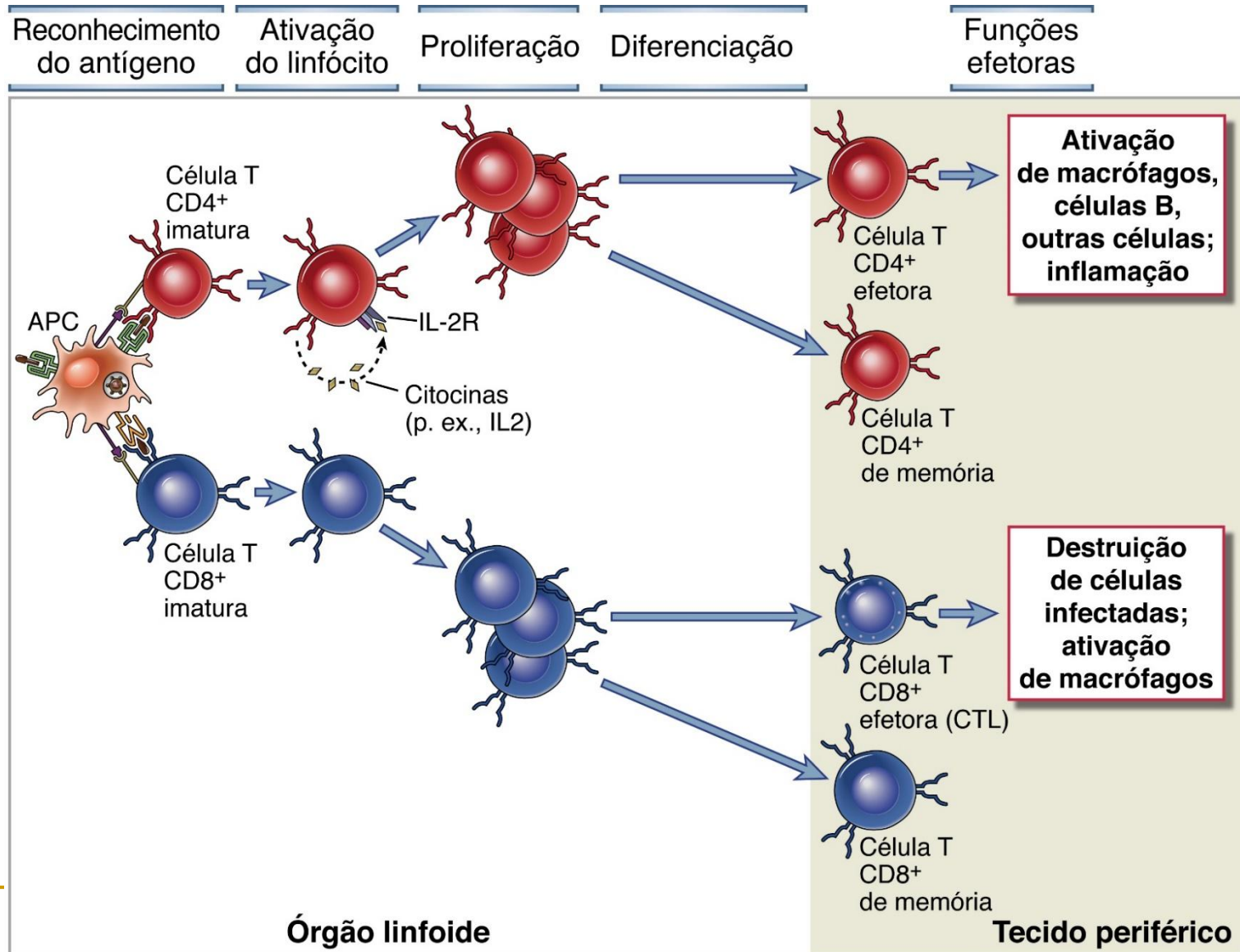
- Linfócitos Th1 através de suas citocinas ativam fagócitos a destruir microorganismos intracelulares
- Linfócitos T CD8+ destroem células infectadas com patógenos intracelulares
- Linfócitos Th2 que produzem IL-4, IL-5, IL-13 atuam contra helmintos produzindo IgE e ativando eosinófilos
- Células NK atuam destruindo células infectadas com vírus e outros patógenos intracelulares e produzindo IFN- γ

Tipos de reações imunológicas mediadas por células

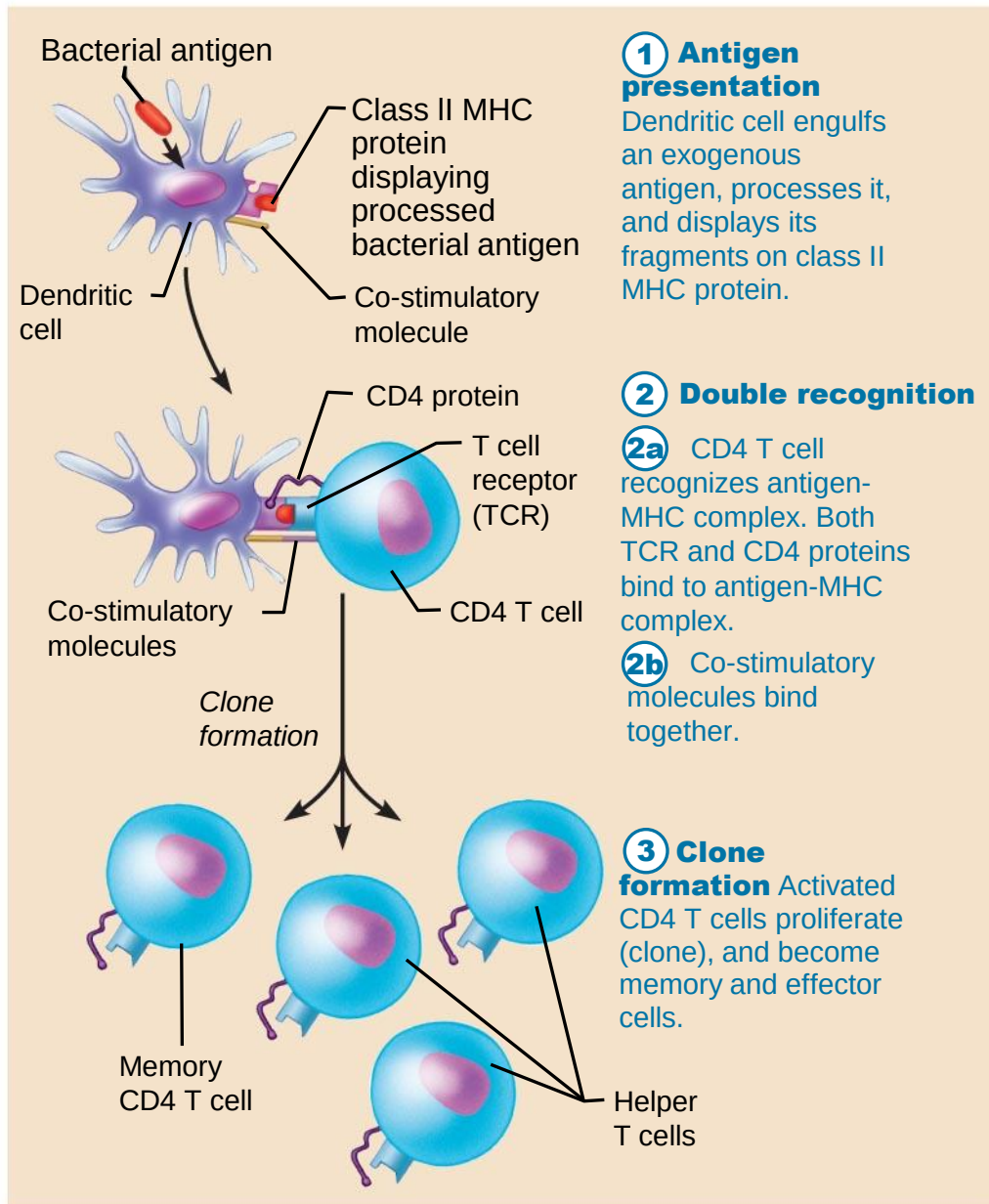


Linfócitos T CD4⁺ e T CD8⁺ atuam de maneira diferente mas de forma complementar

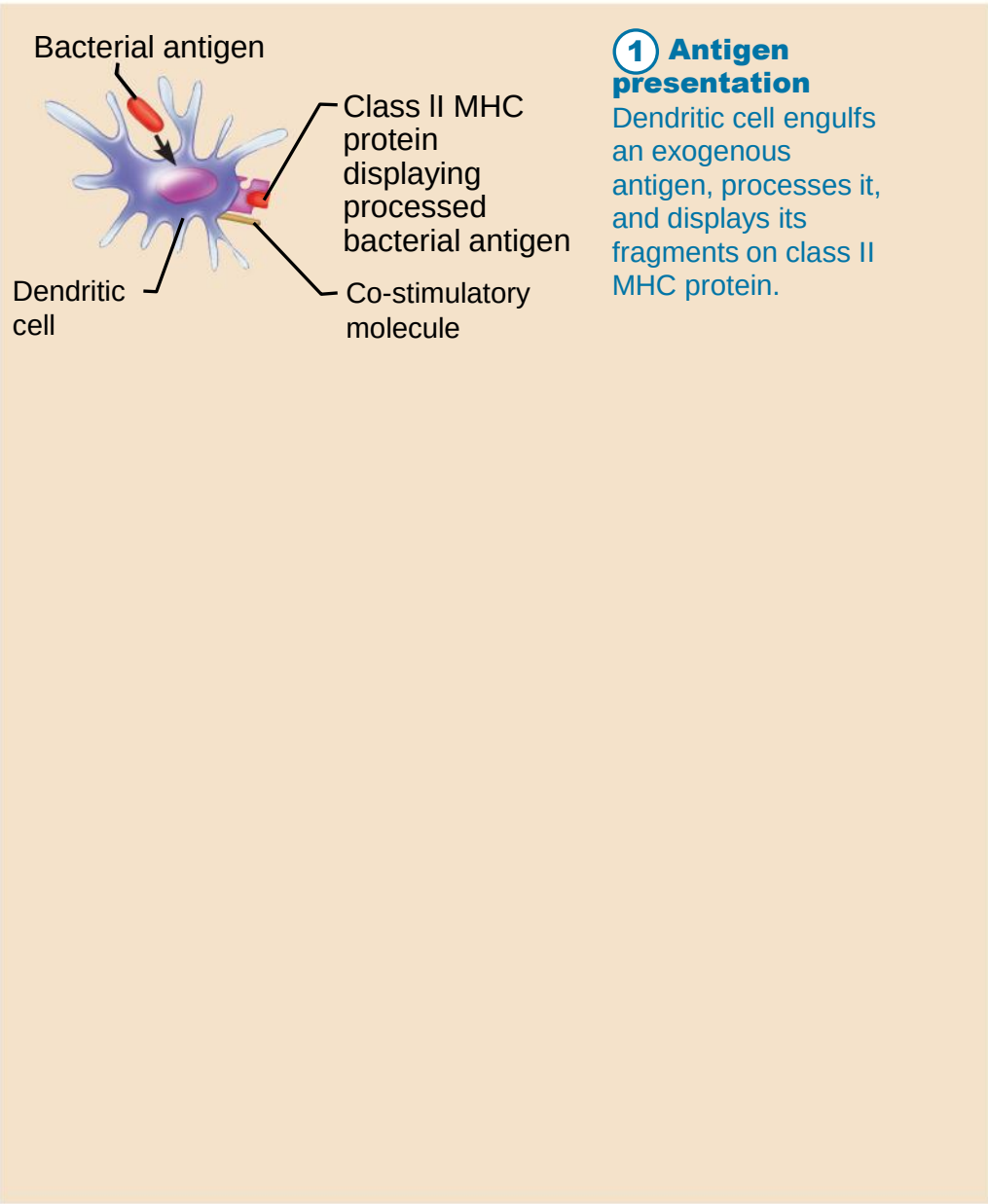
Fases de ativação e mecanismos efetores dos linfócitos T naive



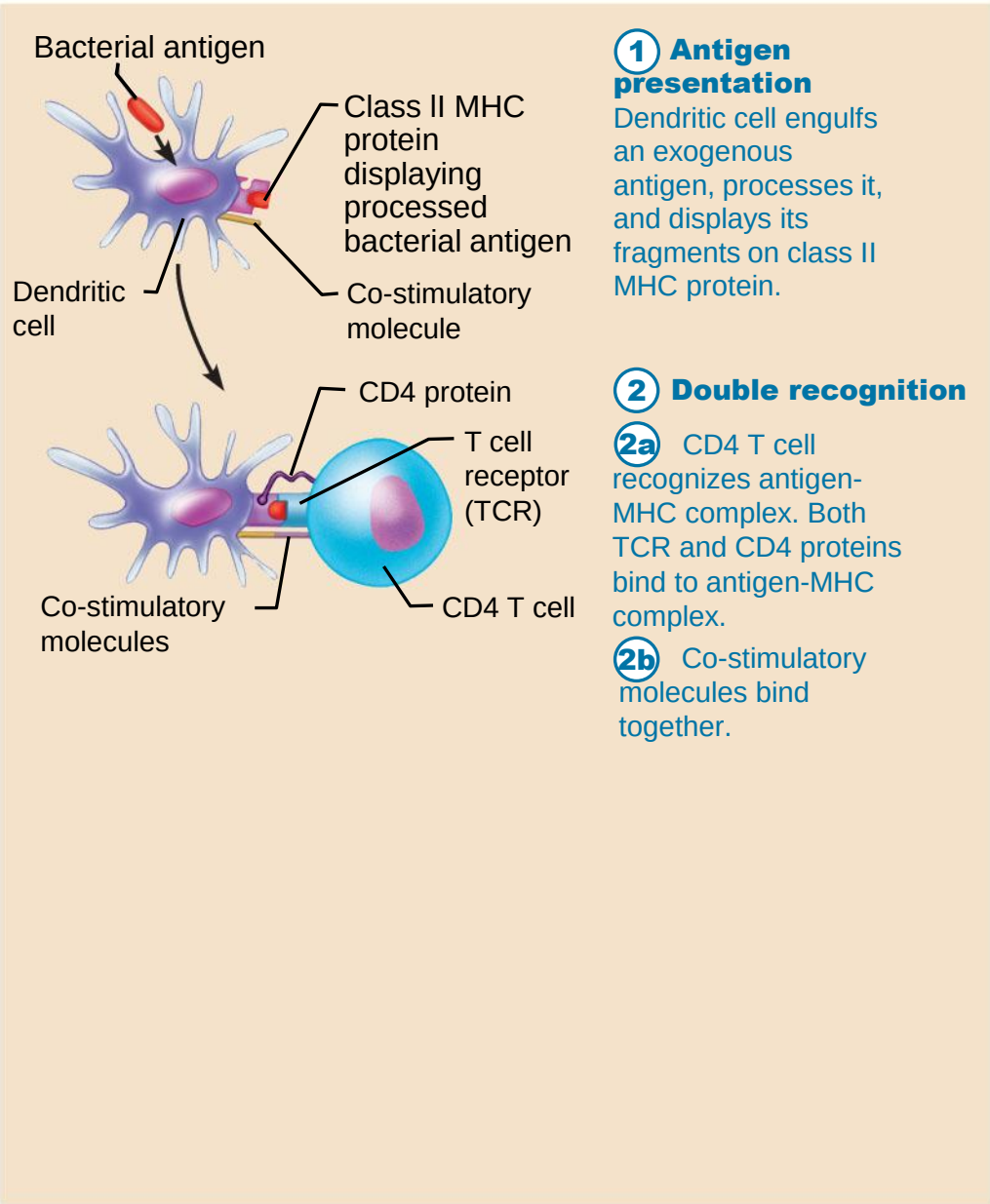
Adaptive defenses → Cellular immunity



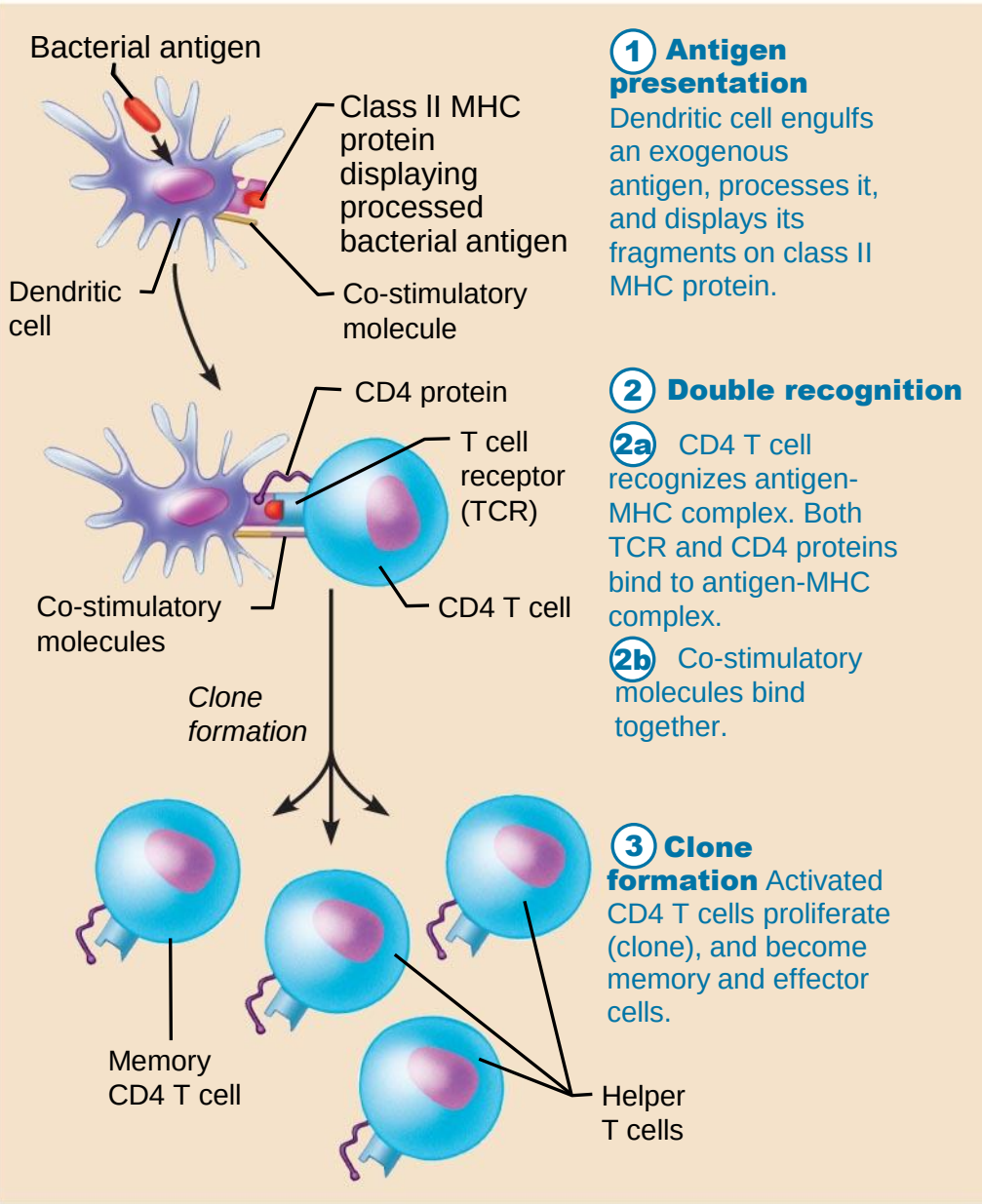
Adaptive defenses → Cellular immunity



Adaptive defenses → Cellular immunity

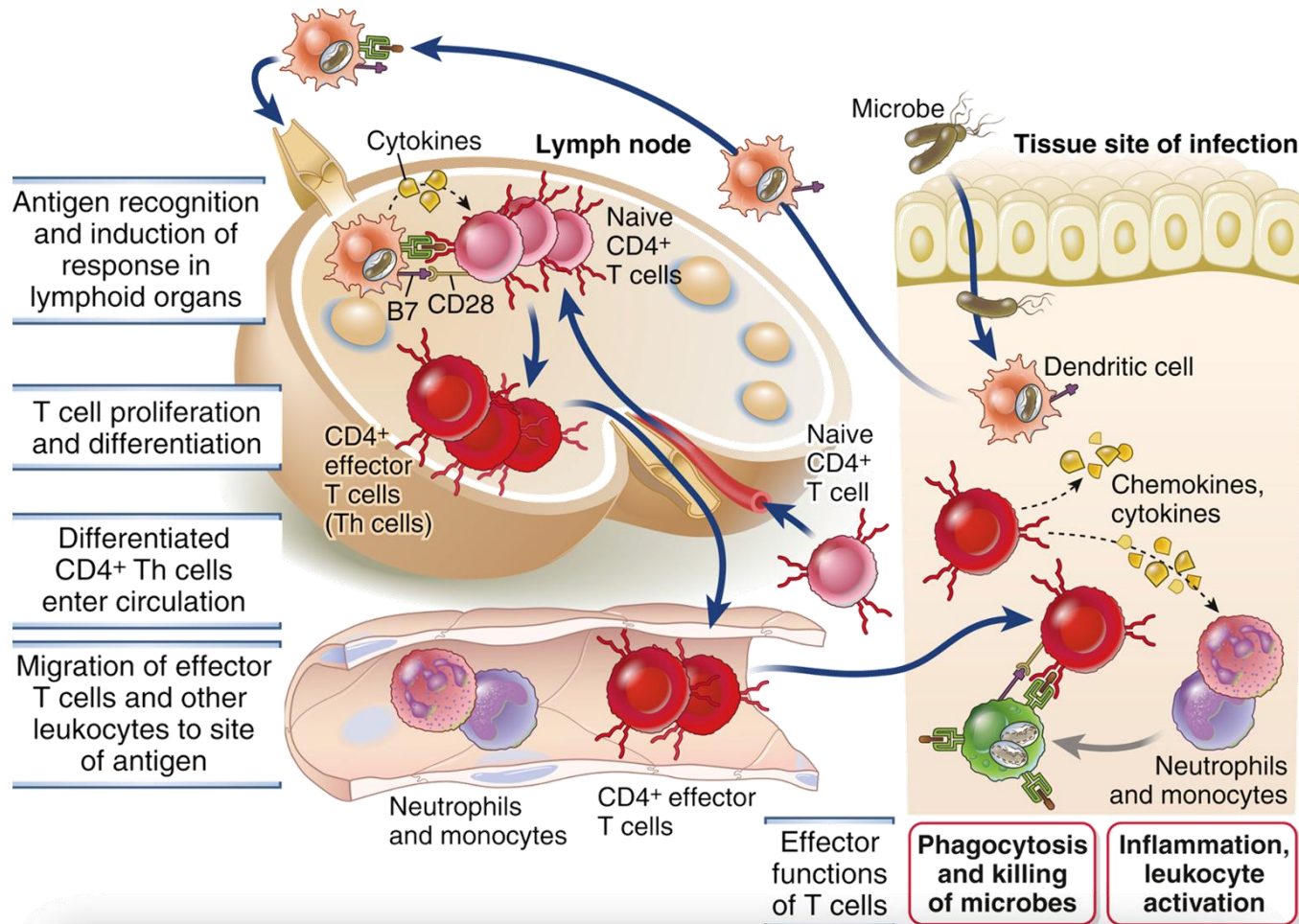


Adaptive defenses → Cellular immunity



Fases iniciais da resposta celular

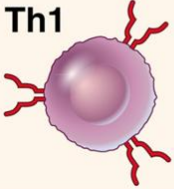
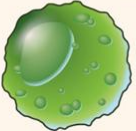
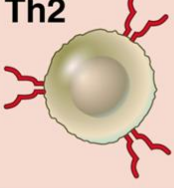
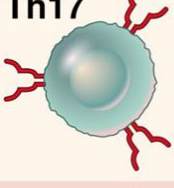
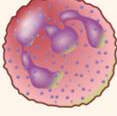
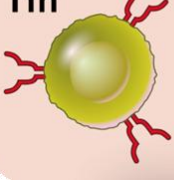
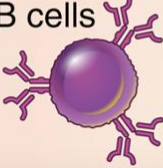
▣ Ativação de linfócitos T CD4⁺



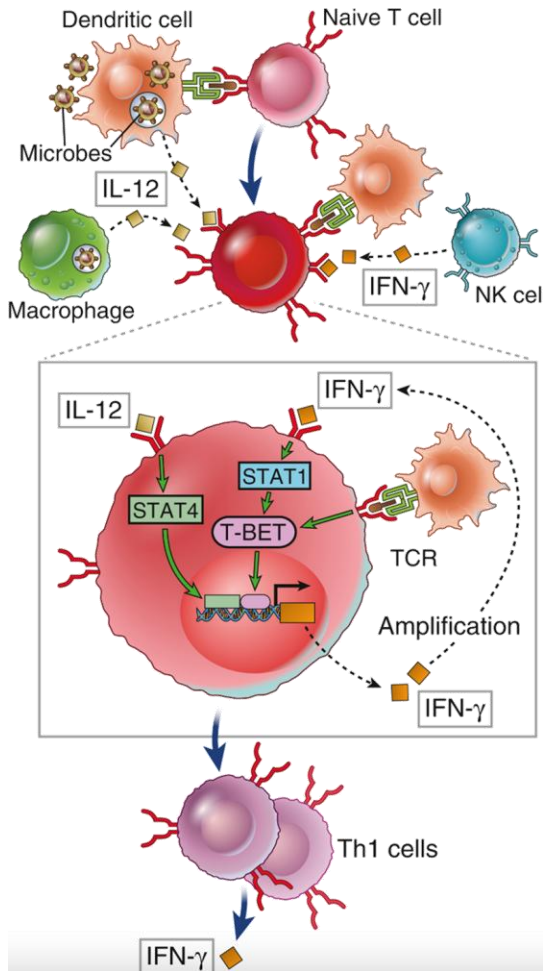
Migração Celular

https://www.youtube.com/watch?v=rOb_rburbv0

Subtipos de linfócitos T CD4⁺ auxiliares

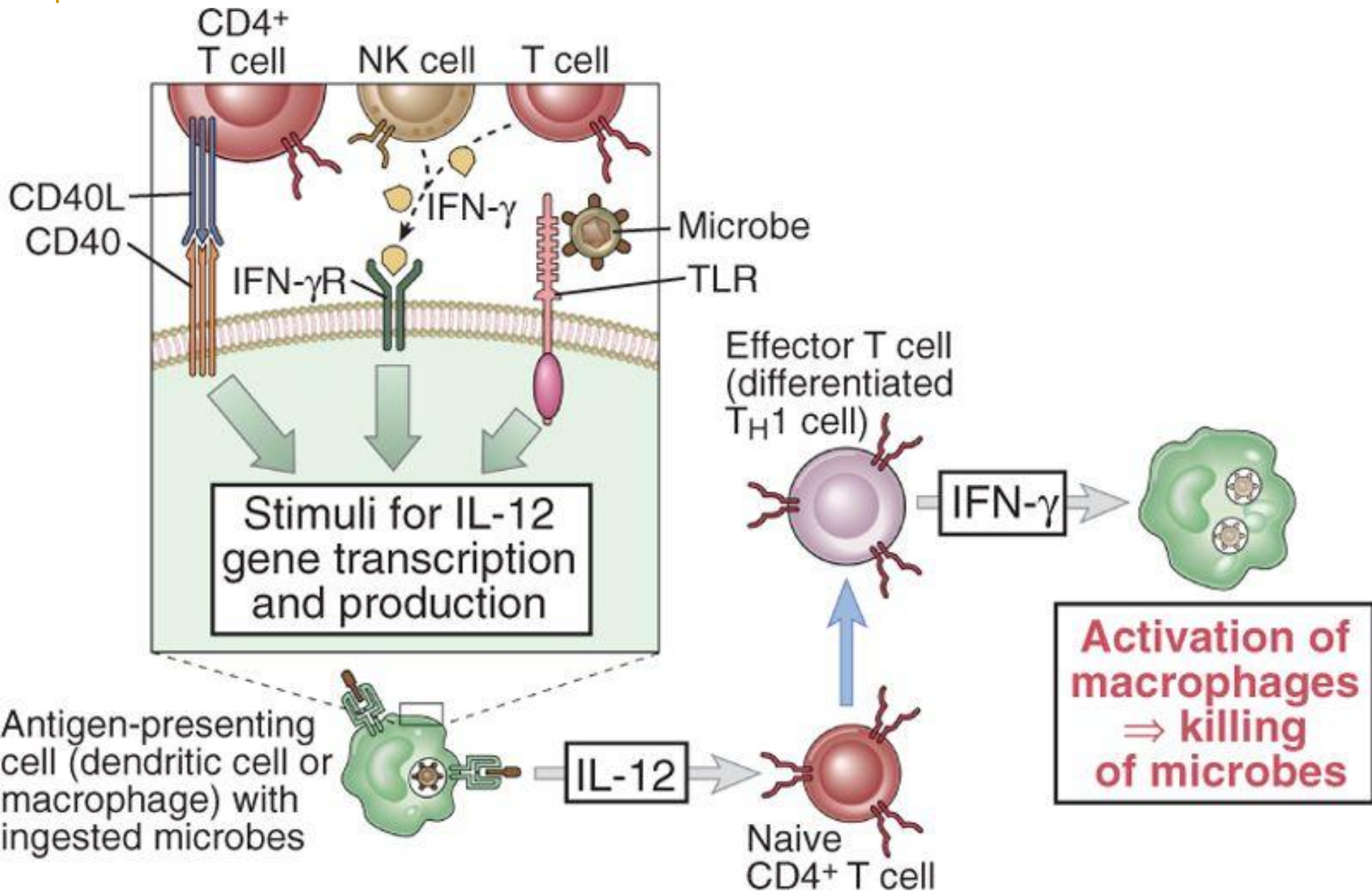
Effector T cells	Defining cytokines	Principal target cells	Major immune reactions	Host defense	Role in disease
Th1 	IFN- γ	Macrophages 	Macrophage activation	Intracellular pathogens	Autoimmunity; chronic inflammation
Th2 	IL-4 IL-5 IL-13	Eosinophils 	Eosinophil and mast cell activation; alternative macrophage activation	Helminths	Allergy
Th17 	IL-17 IL-22	Neutrophils 	Neutrophil recruitment and activation	Extracellular bacteria and fungi	Autoimmunity; inflammation
Tfh 	IL-21 (and IFN- γ or IL-4)	B cells 	Antibody production	Extracellular pathogens	Autoimmunity (autoantibodies)

Diferenciação de linfócitos T CD4⁺ Th1



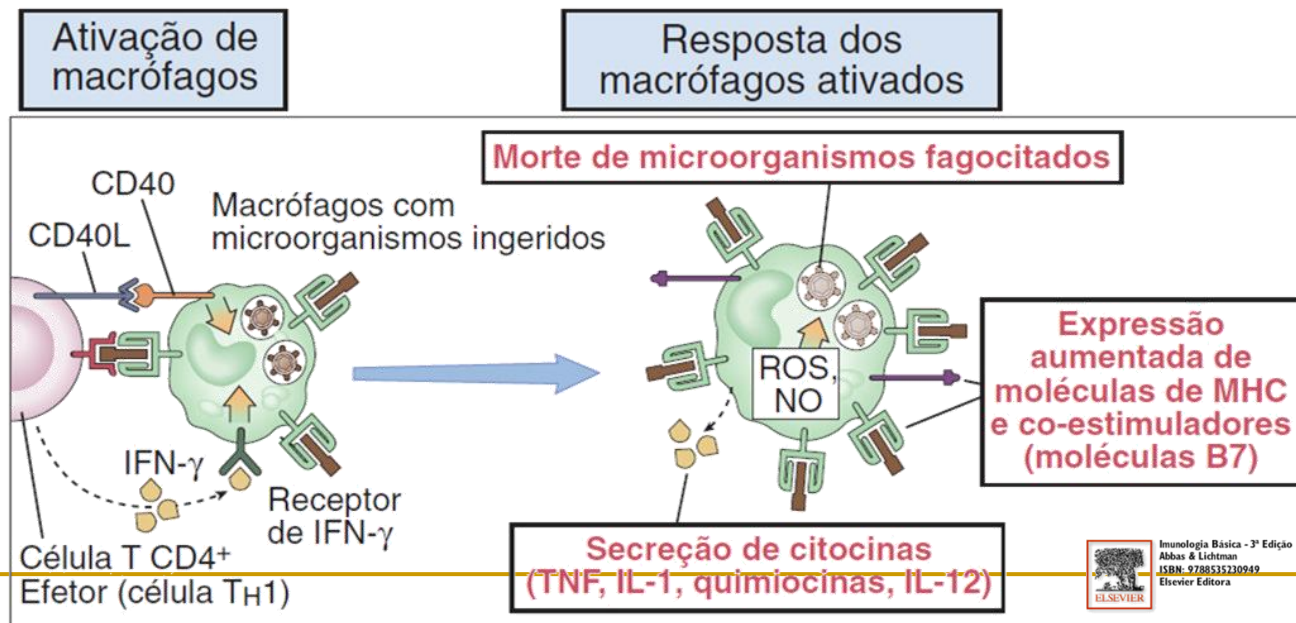
- ▶ A diferenciação em Th1 é estimulada por microrganismos intracelulares fagocitados;
- ▶ Células dendríticas e macrófagos produzem IL-12, e células NK produzem IFN- γ em resposta à infecção;
- ▶ T-bet e STAT4 são os fatores de transcrição que diferenciam as T células T naíve em Th1;
- ▶ Células Th1 produzem IFN- γ criando um mecanismo de feedback positivo.

Papel da IL-12 e do IFN- γ na diferenciação de Th1



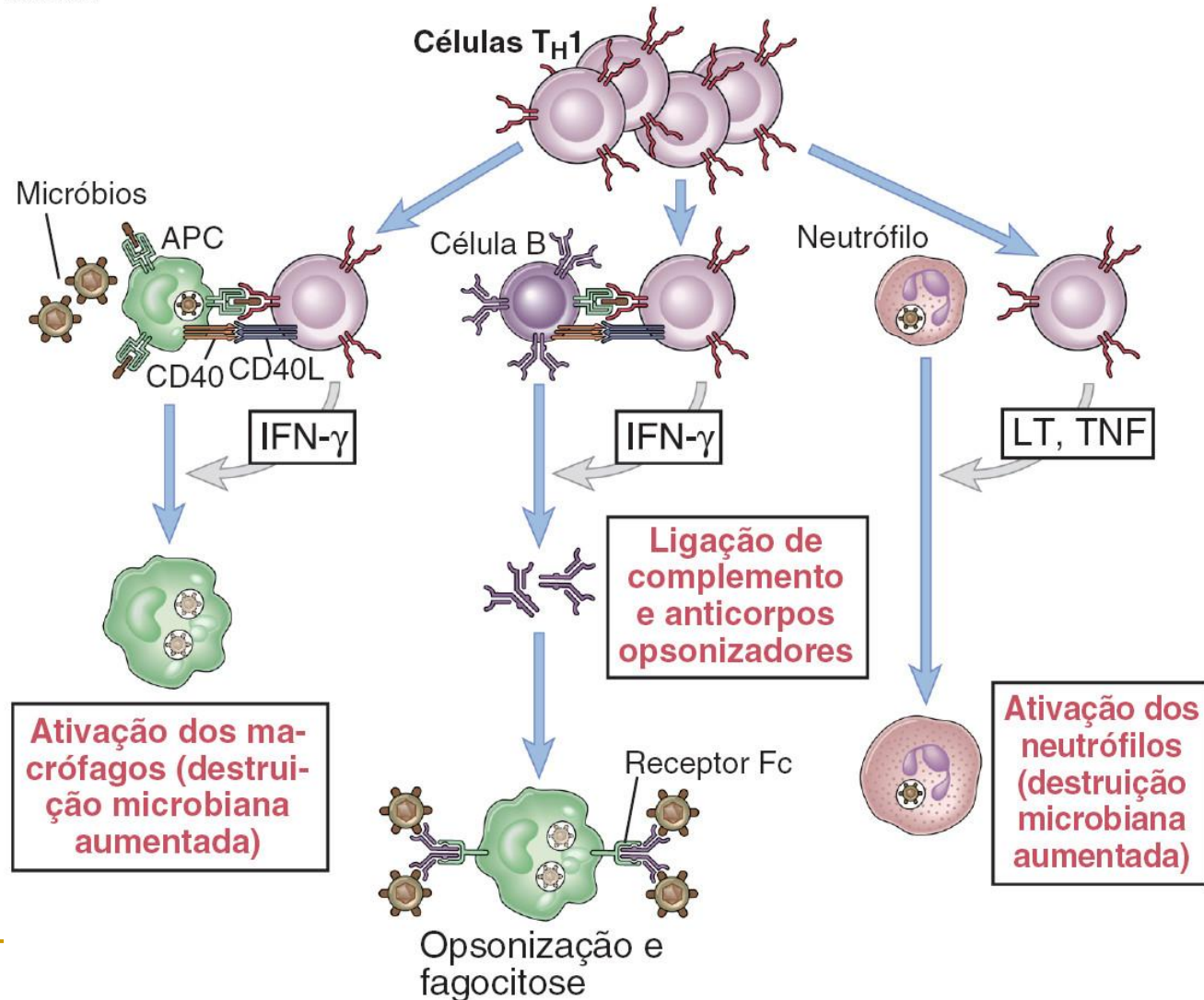
Funções de linfócitos T CD4⁺ Th1

- ▶ O IFN- γ é a principal citocina de ativação de macrófagos.
- ▶ Induz a secreção de espécies reativas de oxigênio, óxido nítrico e enzimas lisossômicas que atuam como microbicidas;
- ▶ Aumentam a expressão de moléculas de superfície que ativam outras células T naïve;
- ▶ Induzem secreção de citocinas inflamatórias e que fazem manutenção de células Th1.



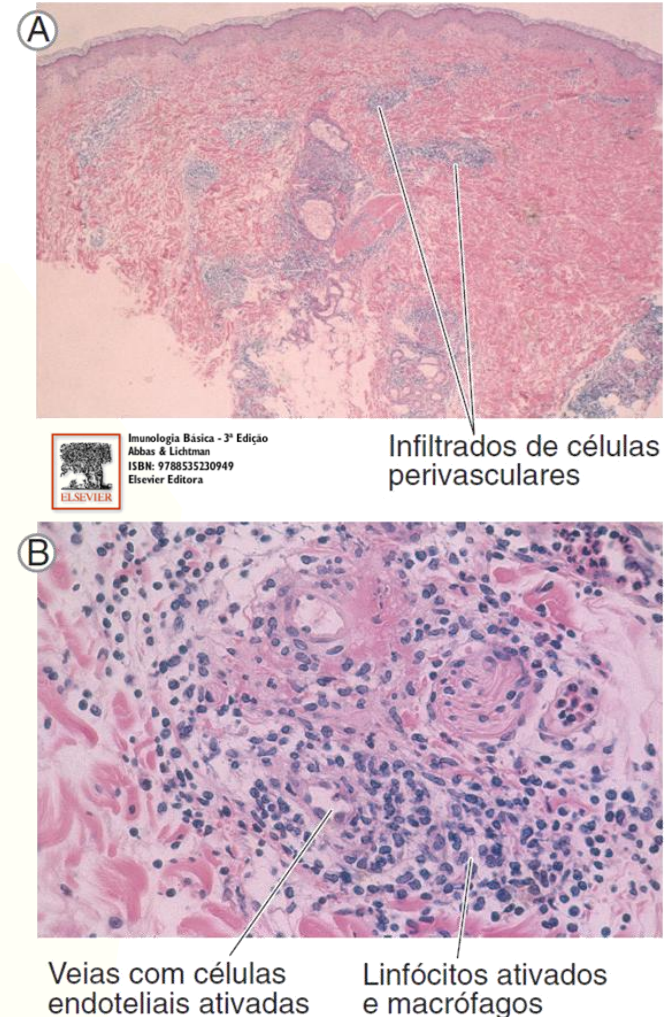
Funções efetoras dos linfócitos T $CD4^+$ T_H1

Imunologia Celular e Molecular
ISBN: 9788535222449
Elsevier Editora



Hipersensibilidade do tipo tardia

- ▶ Inoculação de proteína microbiana na pele de indivíduo imunizado (infecção ou vacinação);
- ▶ Macrófagos apresentam esta proteína aos linfócitos T sensibilizados;
- ▶ Produção de citocinas, ativação dos macrófagos e reação inflamatória;
- ▶ Infiltrado inflamatório com células T e monócitos, edema e deposição de fibrina (aumento da permeabilidade vascular);
- ▶ Ocorre cerca de 24 a 48 horas após a injeção do antígeno.



Hipersensibilidade do tipo tardia

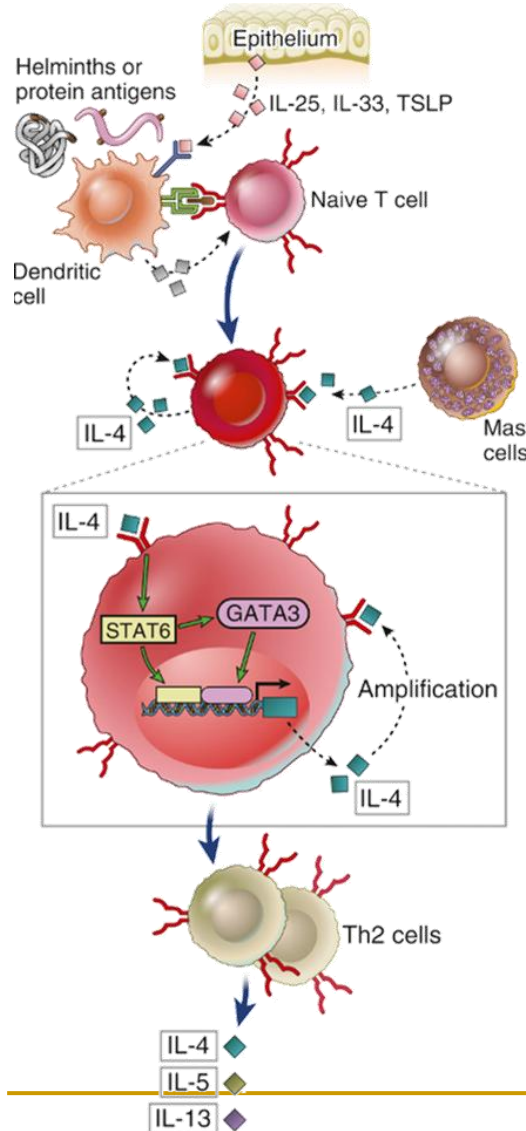


Derivado Proteico Purificado (PPD) -
Mycobacterium tuberculosis

TUBERCULOSE BOVINA

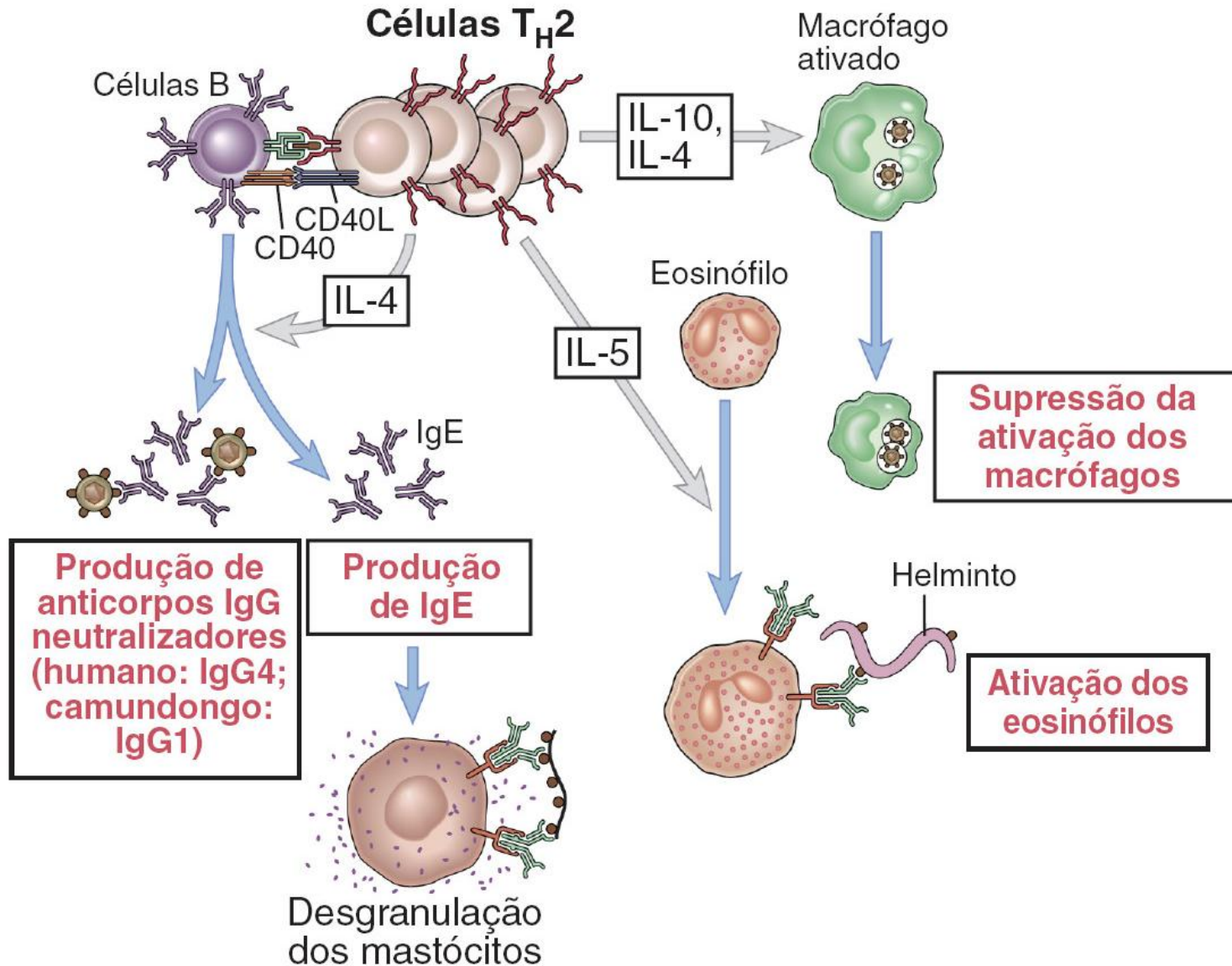


Diferenciação de linfócitos T CD4⁺ Th2

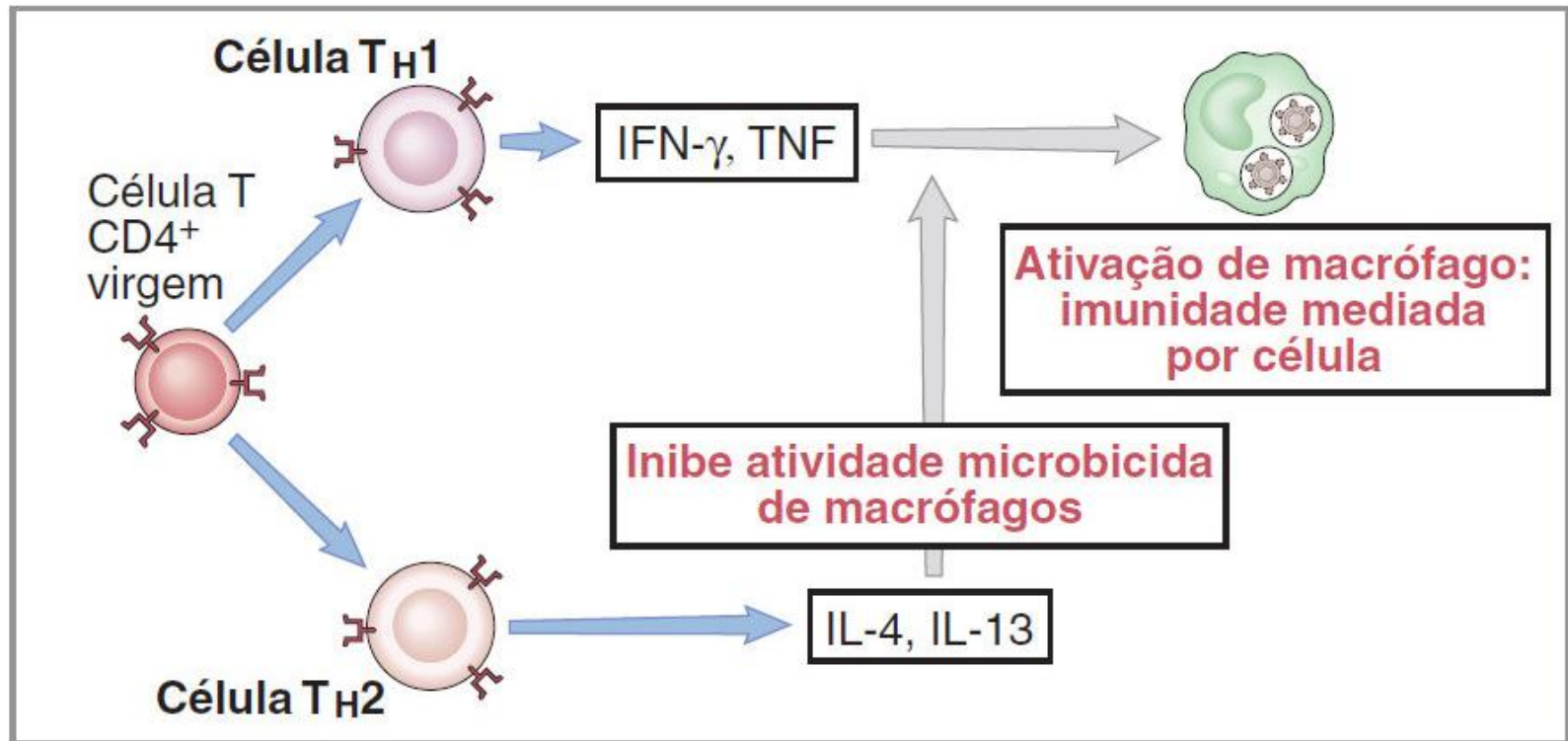


- ▶ A diferenciação de linfócitos Th2 ocorre em resposta a helmintos ou alérgenos;
- ▶ Mastócitos ativados também produzem IL-4, que estimula a diferenciação de células Th2;
- ▶ IL-4 ativa os fatores de transcrição STAT6 e GATA3, que induzem a secreção de IL-4, IL-5 e IL-13.

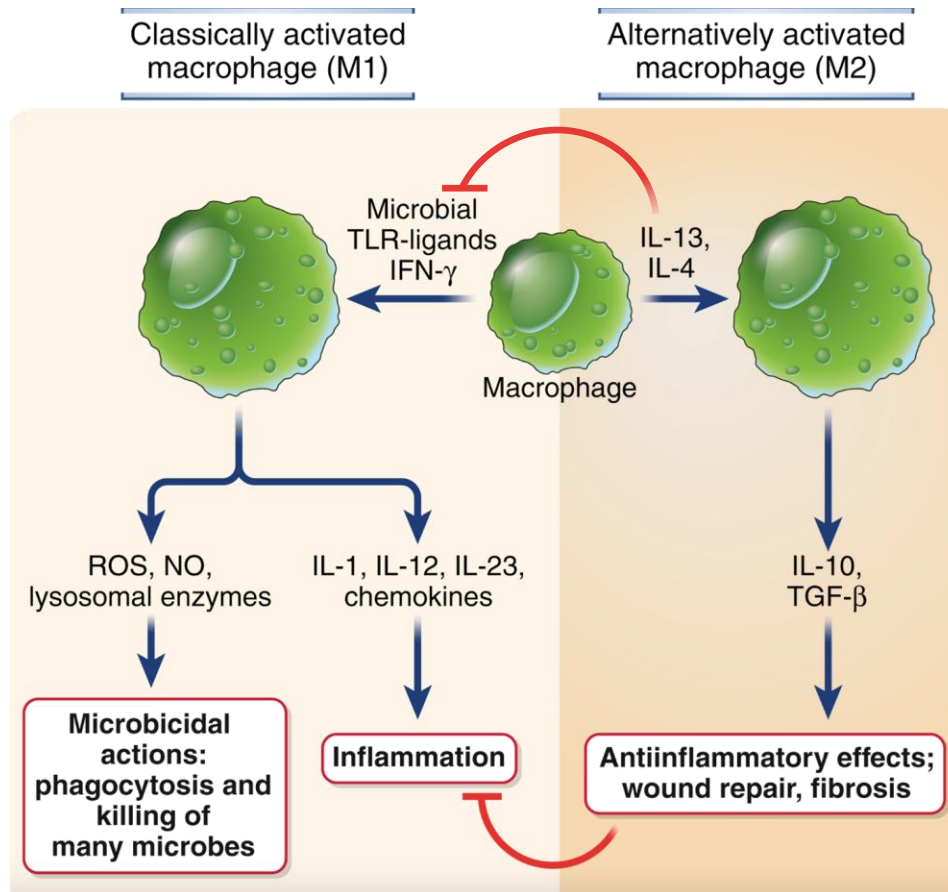
Funções efetoras dos linfócitos T $CD4^+$ T_H2



Linfócitos T $CD4^+$ T_H2 podem limitar a lesão produzida por macrófagos ativados

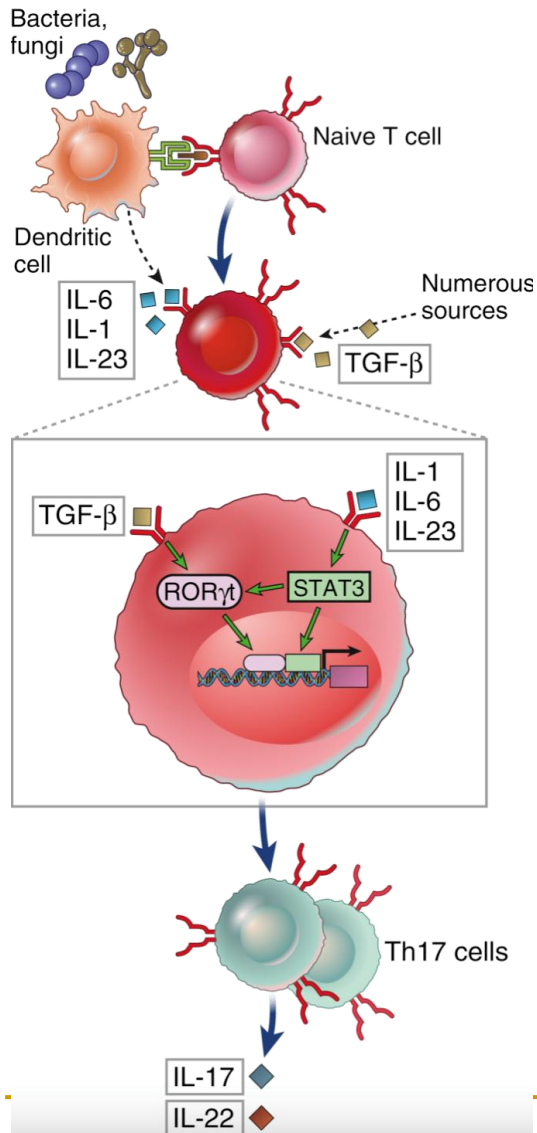


Ativação alternativa de macrófagos por Th2



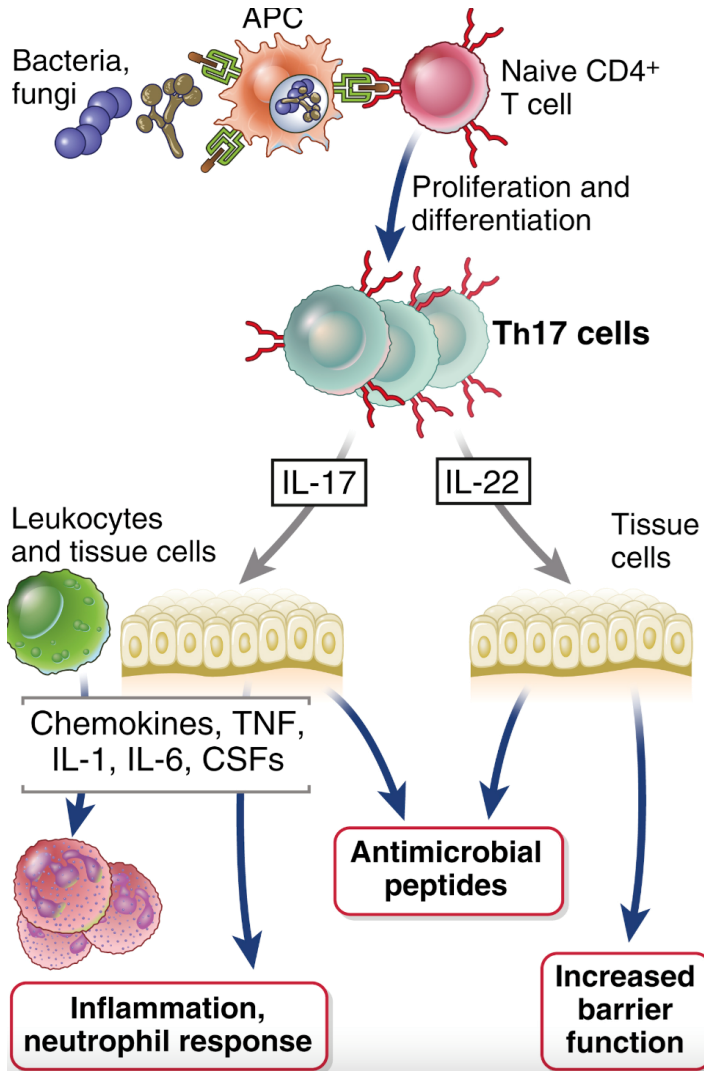
- ▶ IL-4 e IL-13 suprimem a ativação clássica de macrófagos mediada por IFN- γ ;
- ▶ Macrófagos M2 expressam enzimas que promovem a síntese de colágeno e fibrose e citocinas anti-inflamatórias que iniciam o reparo após diversos tipos de lesão tecidual;
- ▶ Esses macrófagos, assim como as próprias células Th2, induzem a formação de cicatrizes.

Diferenciação de linfócitos T CD4⁺ Th17



- ▶ A diferenciação em Th17 é estimulada por IL-6, IL-1 e IL-23, produzidas em resposta a bactérias e fungos, ou quando células infectadas sofrem apoptose e são fagocitadas por DCs;
- ▶ O TGF-β, citocina anti-inflamatória, promove o desenvolvimento de células Th17 pró-inflamatórias quando IL-6 ou IL-1 estão presentes;
- ▶ A diferenciação em Th17 é dependente dos fatores de transcrição RORγt e STAT3, que levam à secreção de IL-17 e IL-22.

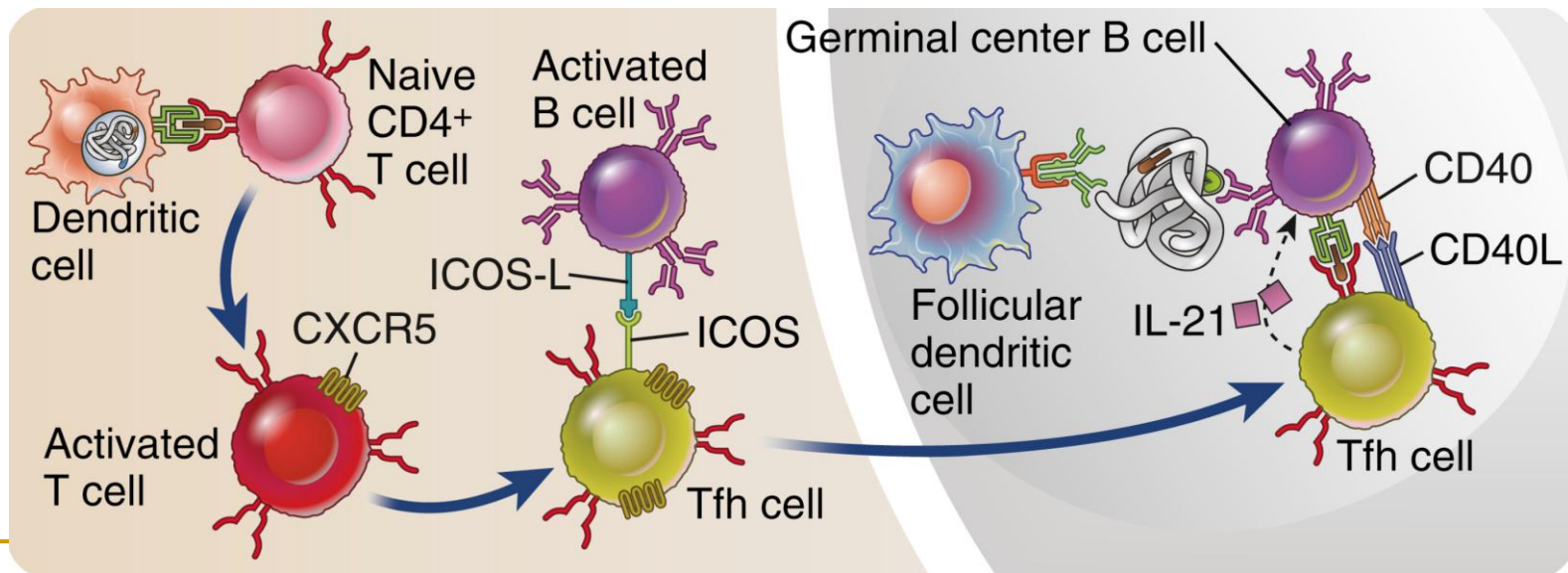
Funções de linfócitos T CD4⁺ Th17



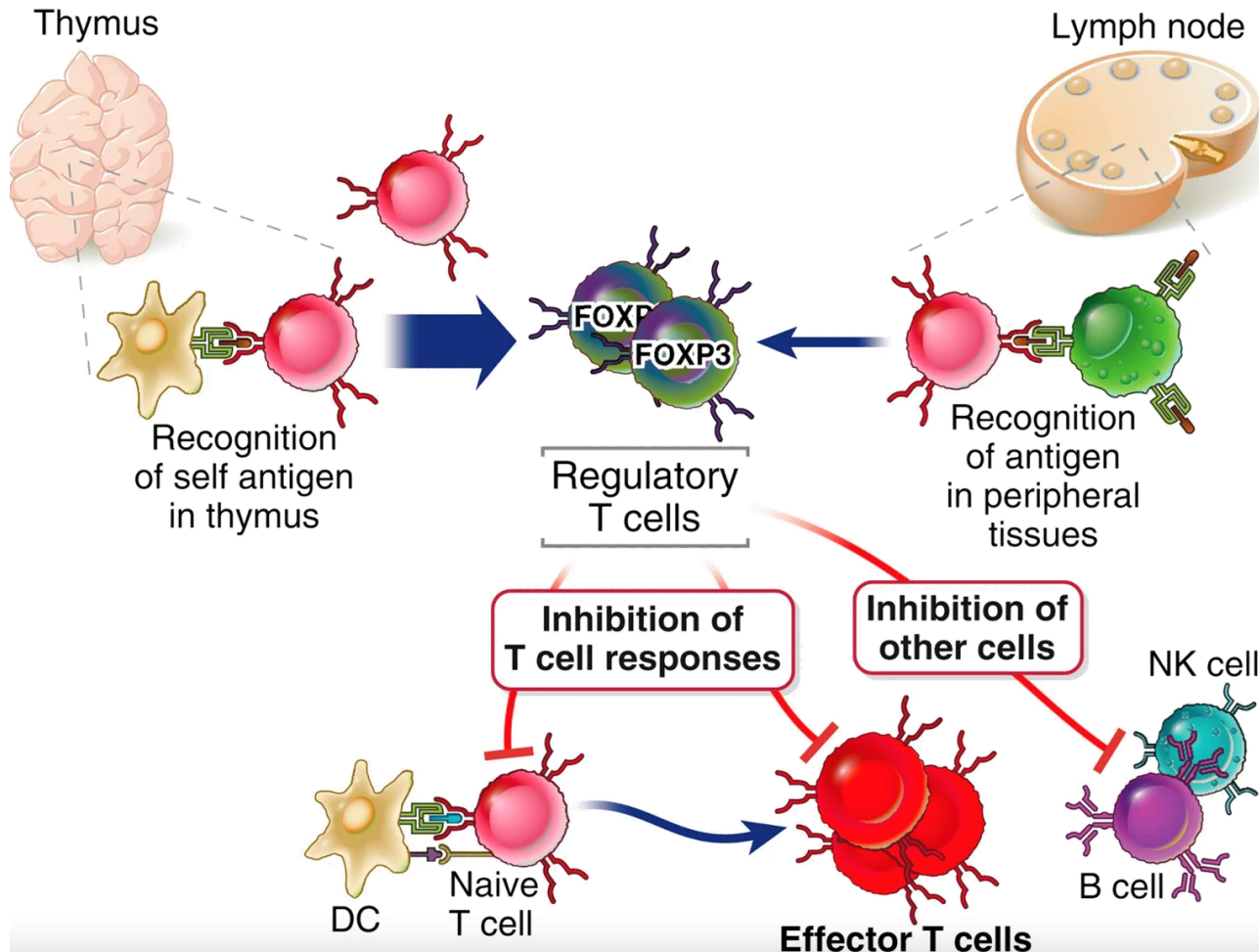
- ▶ As células Th17 são abundantes nos tecidos da mucosa, principalmente gastrointestinal, sugerindo papel no combate à infecções intestinais e no desenvolvimento de inflamação patológica;
- ▶ A principal função das células Th17 é destruir bactérias e fungos extracelulares pela indução de inflamação neutrofílica;
- ▶ Ajudam a manter a integridade das barreiras epiteliais, pois estimulam a produção de peptídeos antimicrobianos e promovem a regeneração do epitélio;
- ▶ Contribuem para a patogênese de muitas doenças inflamatórias, como psoríase, doença inflamatória intestinal, artrite reumatoide e esclerose múltipla.

Linfócitos T CD4⁺ Tfh

- ▶ A ligação da molécula coestimuladora ICOS-L nas células B ativadas ao seu receptor ICOS nas células T promove a diferenciação das células T em células Tfh , promovendo a expressão do fator transcricional BCL-6;
- ▶ Células Tfh secretam IL-21, citocina que auxilia na formação do centro germinativo e na maturação de afinidade de células B.

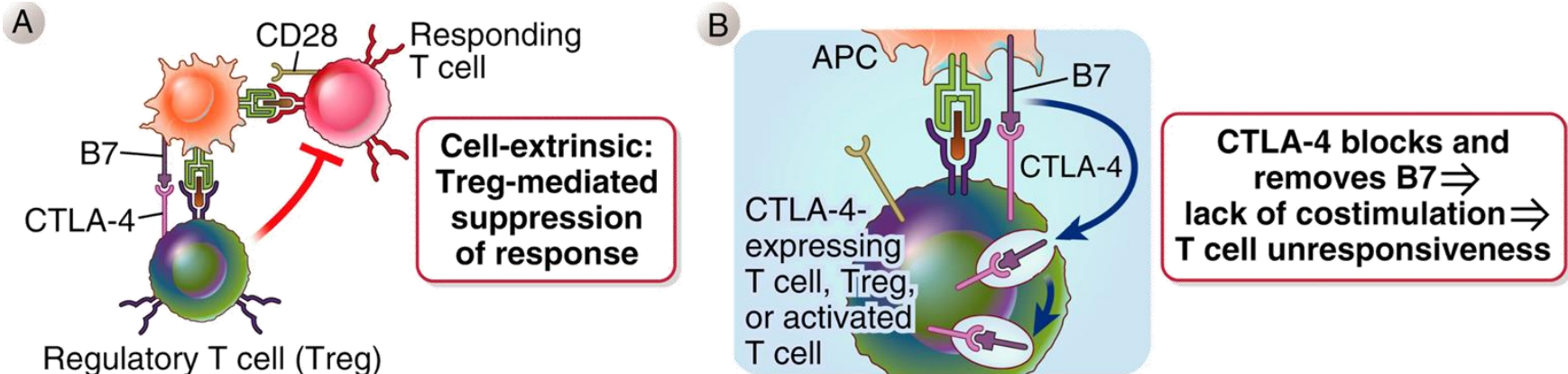


Diferenciação de linfócitos T CD4⁺ Treg



- ▣ Células T reguladoras (Treg) são geradas principalmente após reconhecimento de antígenos próprios no timo e em órgãos linfoides periféricos, onde também reconhecem antígenos estranhos.

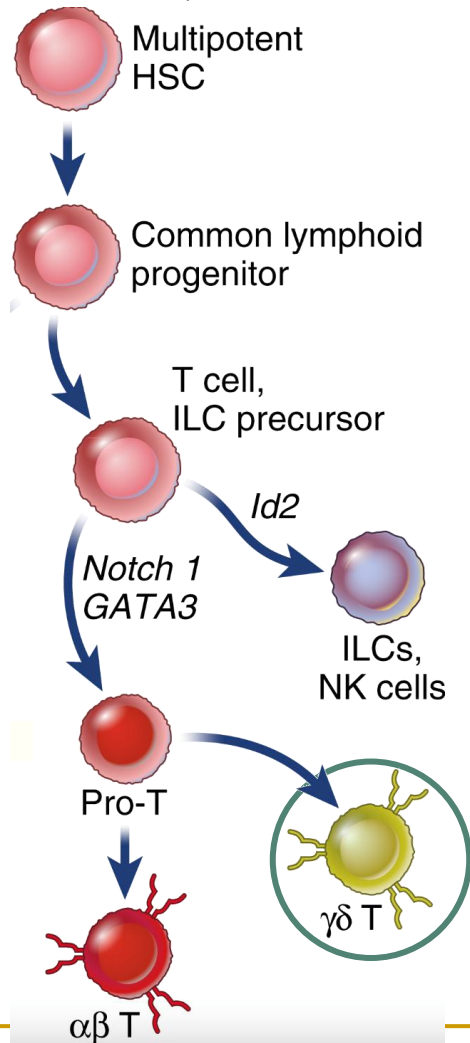
Funções de linfócitos T CD4⁺ Treg



- ▶ CTLA-4 se liga a B7 das APCs, competindo com CD28 para diminuir sua disponibilidade para coestimular células T efectoras;
- ▶ Produzem IL-10 e TGF- β que inibem a ativação de células inflamatórias, e inibe a ligação de linfócitos T às APCs;
- ▶ As células T reguladoras limitam a imunopatologia durante a infecção e também suprimem a autoimunidade e a alergia.

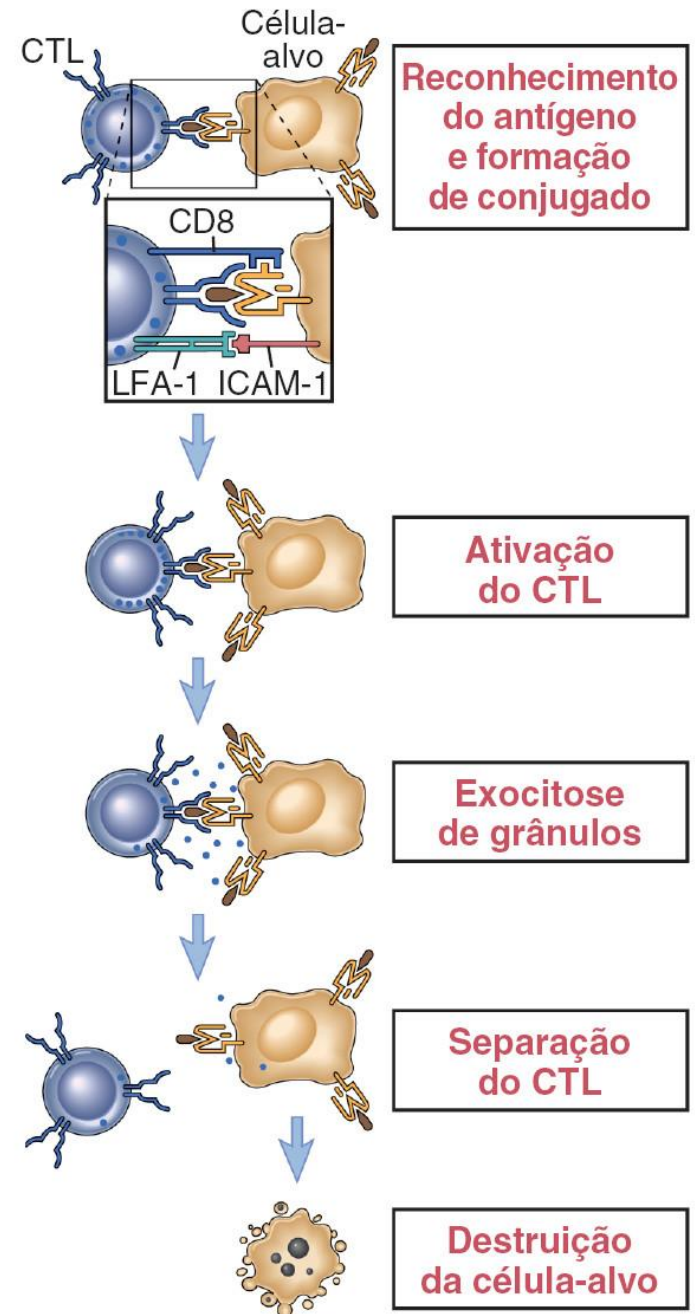
Outros subtipos de linfócitos produtores de citocinas

▶ Linfócitos T $\gamma\delta$

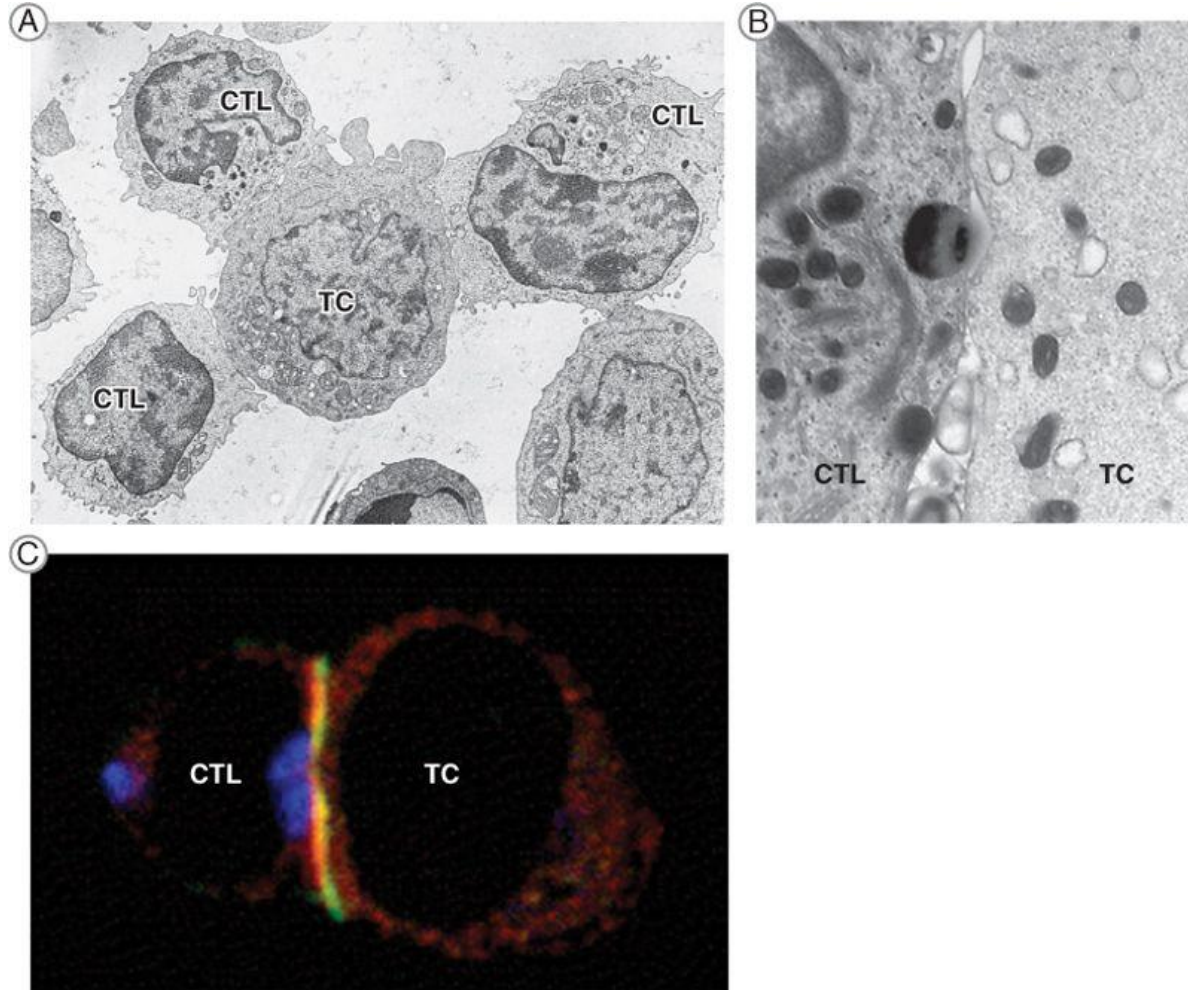


- ▶ Não reconhecem antígenos ligados à MHC, mas sim moléculas fosforiladas ou lipídeos encontrados em micobactérias, ou antígenos que não necessitam ser processados por APCs para serem apresentados;
- ▶ Várias atividades biológicas foram atribuídas às células T $\gamma\delta$, incluindo secreção de citocinas e morte de células infectadas, mas a função dessas células e sua contribuição para as respostas imunes permanecem pouco compreendidas;
- ▶ Foi postulado que este subconjunto de células T pode fornecer proteção contra micróbios no epitélio antes do recrutamento e ativação de células T $\alpha\beta$ específicas de antígeno;
- ▶ Também podem estar envolvidas em doenças inflamatórias. Na psoríase parecem estar entre as primeiras células produtoras de IL-17 nas lesões.

Funções efetoras dos linfócitos T $CD8^+$ a destruição das células-alvo



Sinapse entre a CTL e célula-alvo



Sinapse imunológica

<https://www.youtube.com/watch?v=gKFXTJ9MjFg>

Mecanismos da lise das células-alvo mediada pelos CTLs

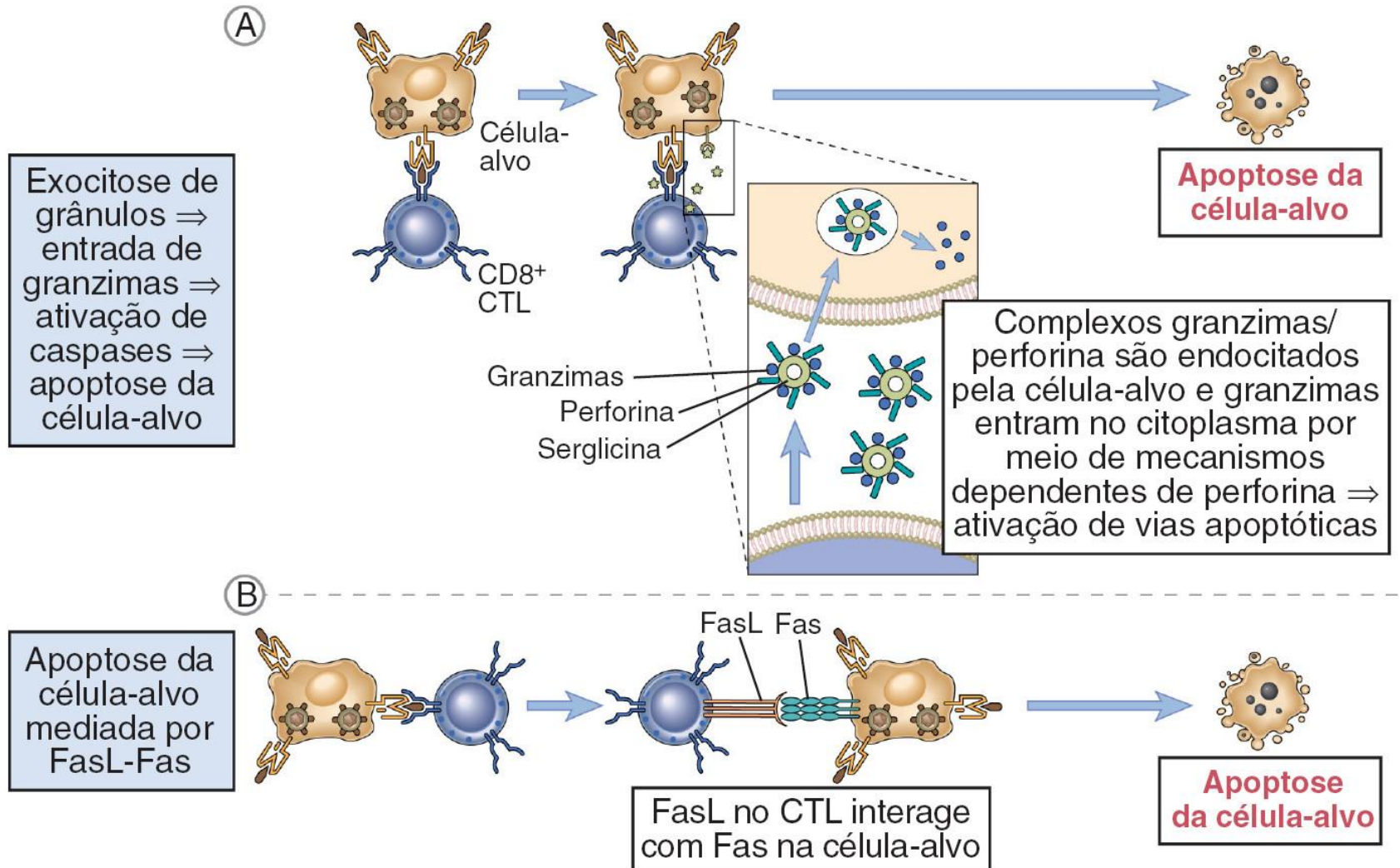
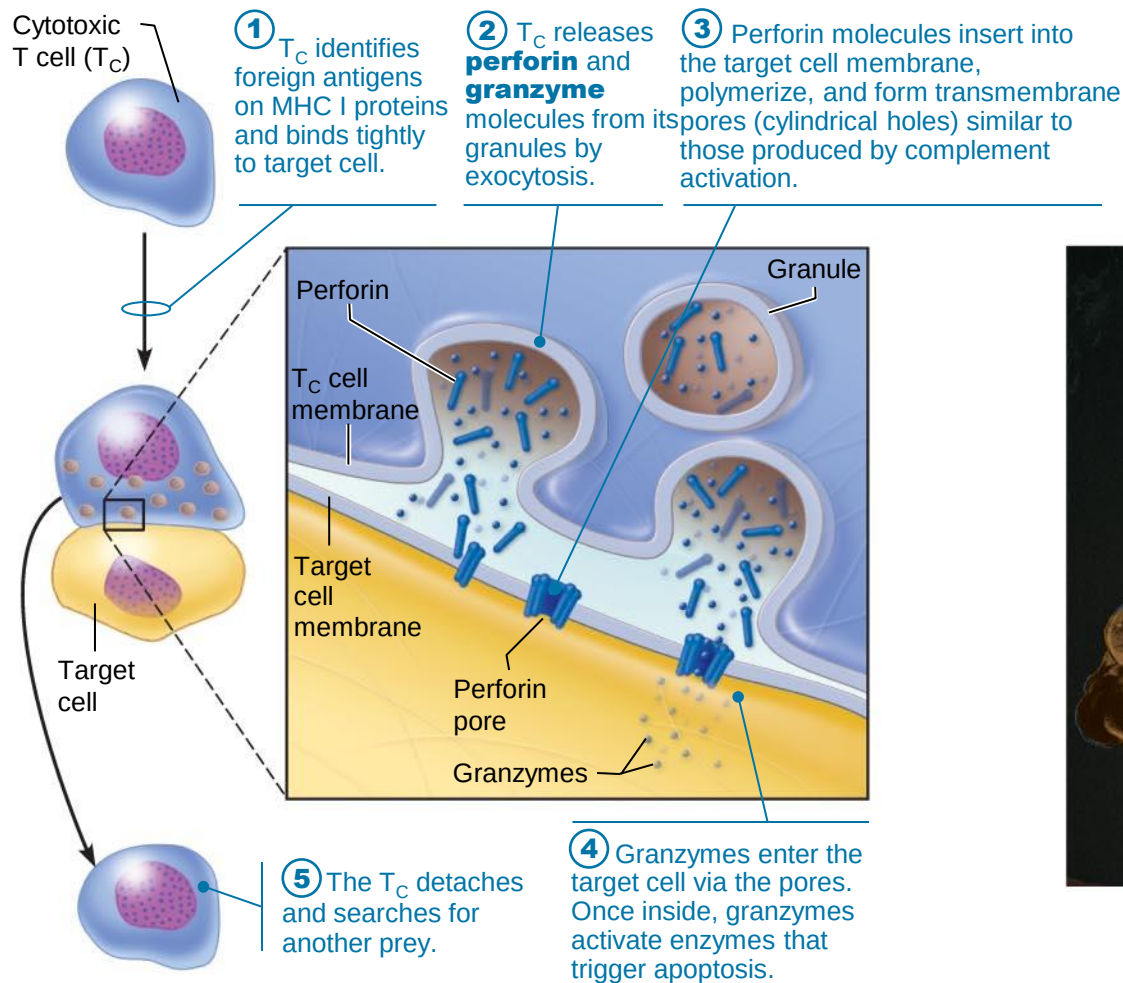
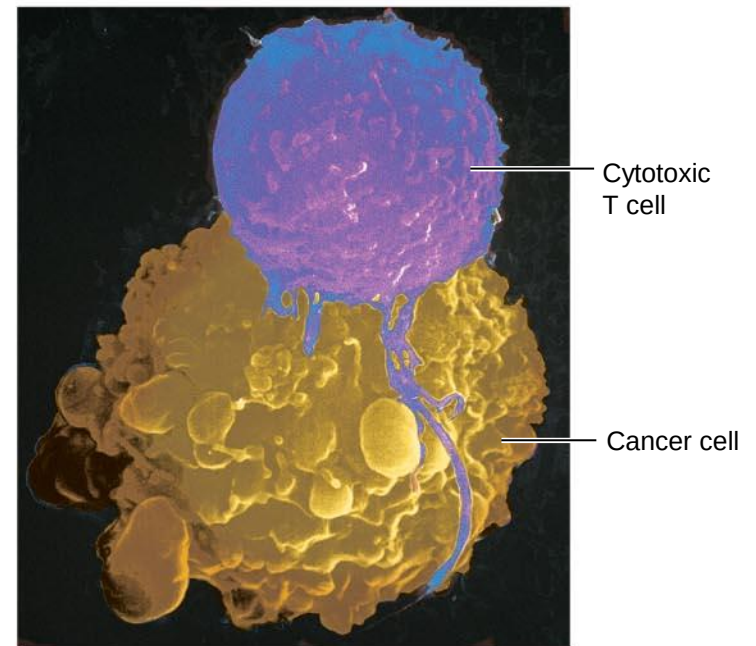


Figure 21.19 Cytotoxic T cells attack infected and cancerous cells.

Adaptive defenses → Cellular immunity

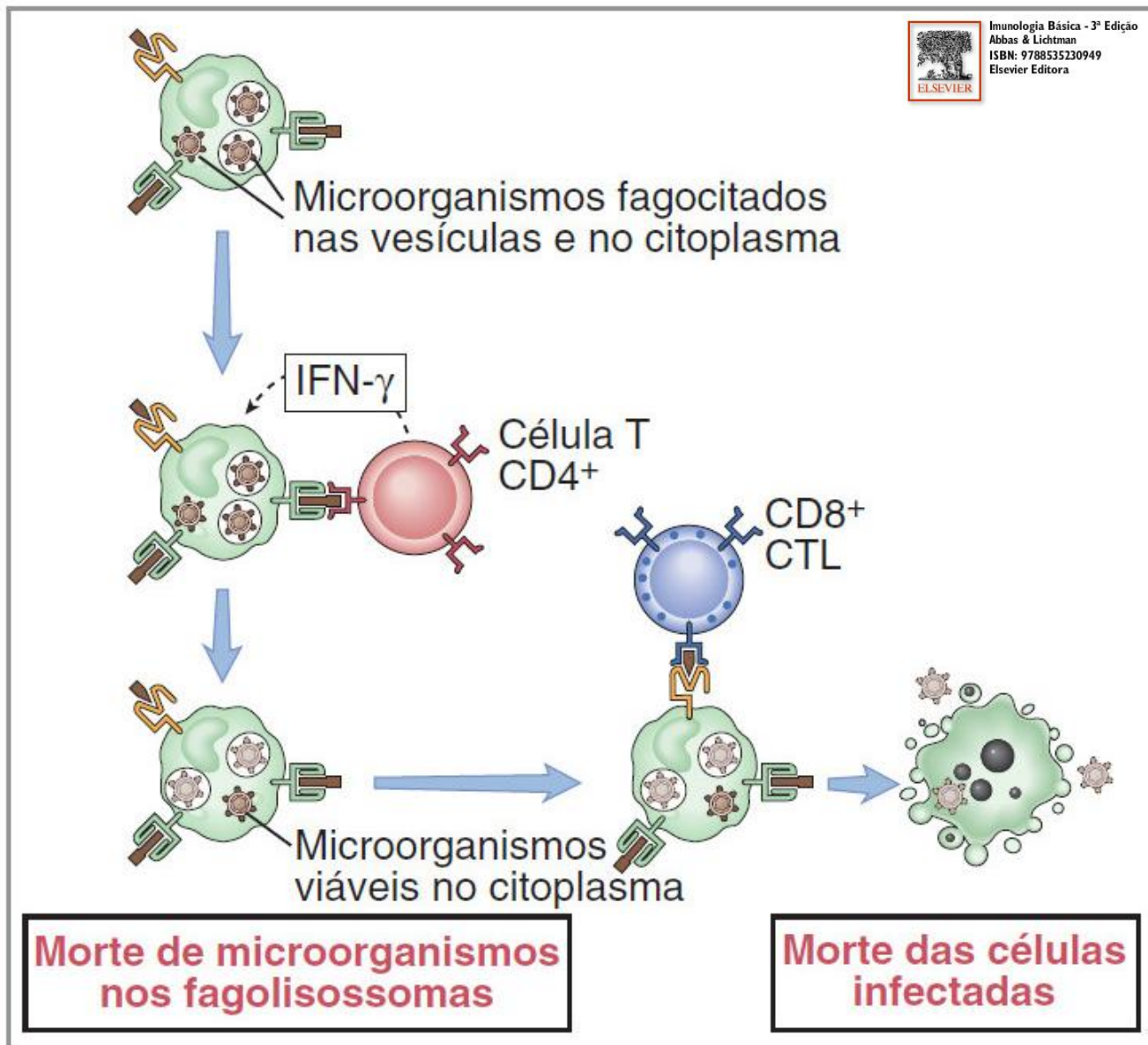


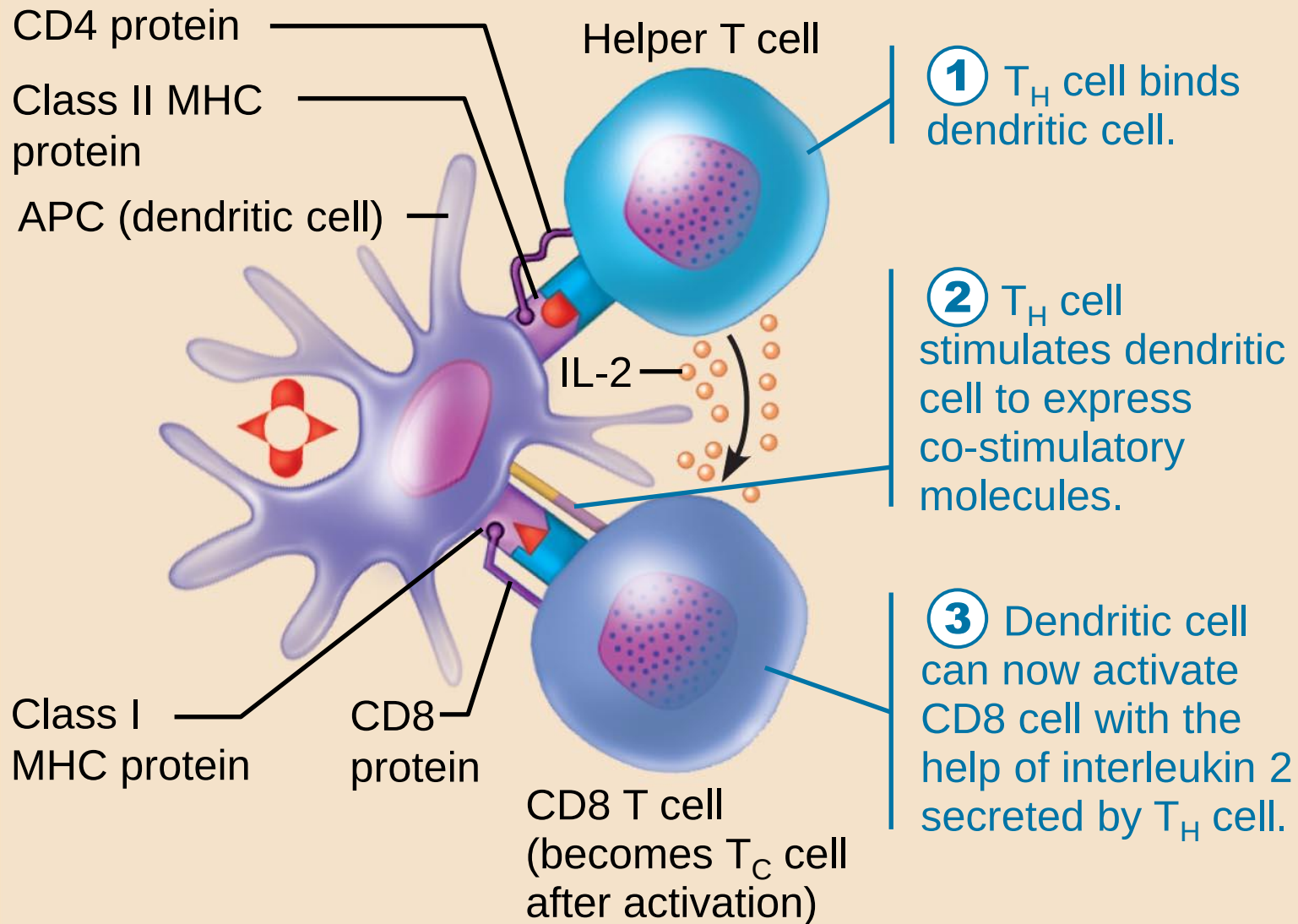
(a) A mechanism of target cell killing by T_C cells.

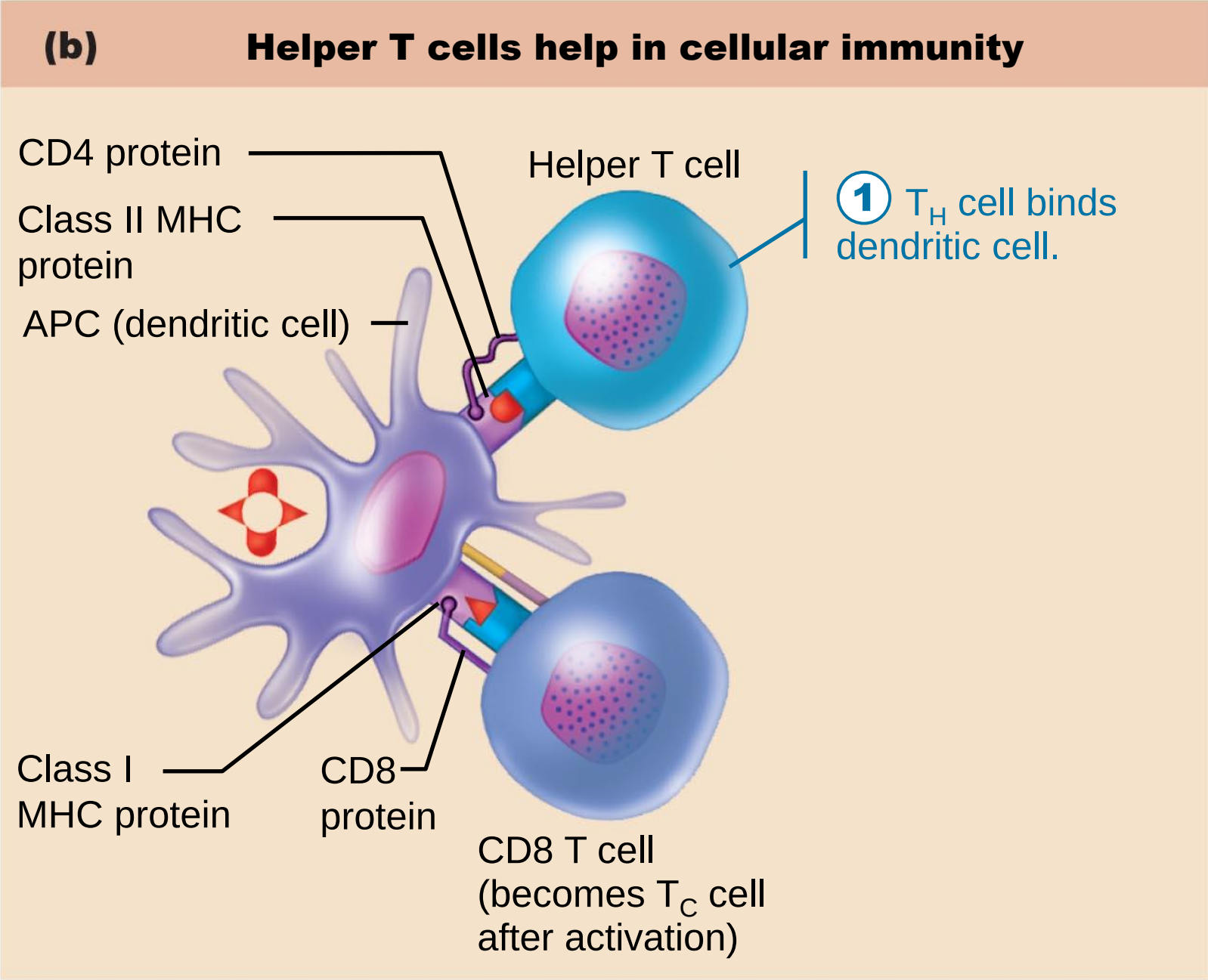


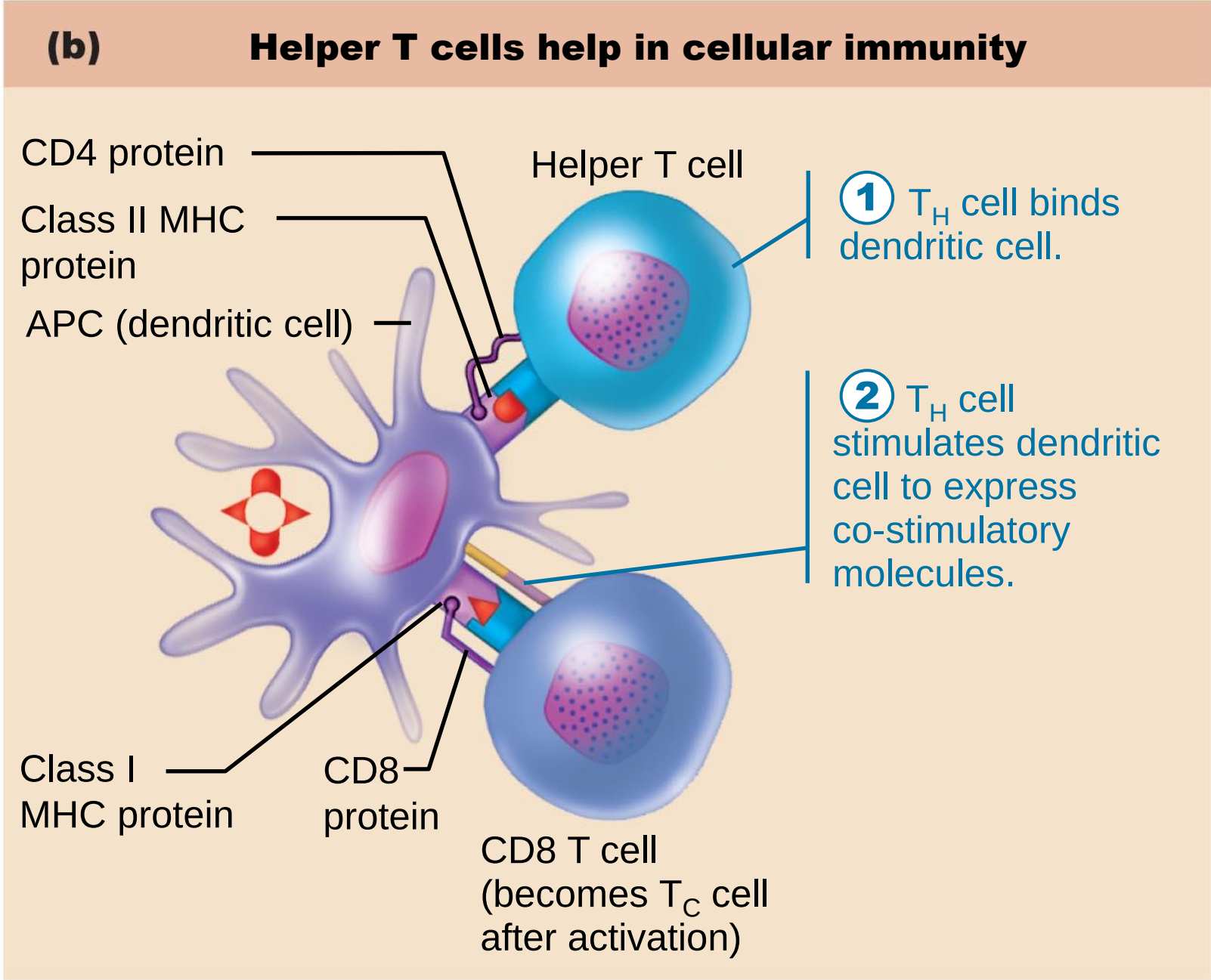
(b) Scanning electron micrograph of a T_C cell killing a cancer cell (2100x).

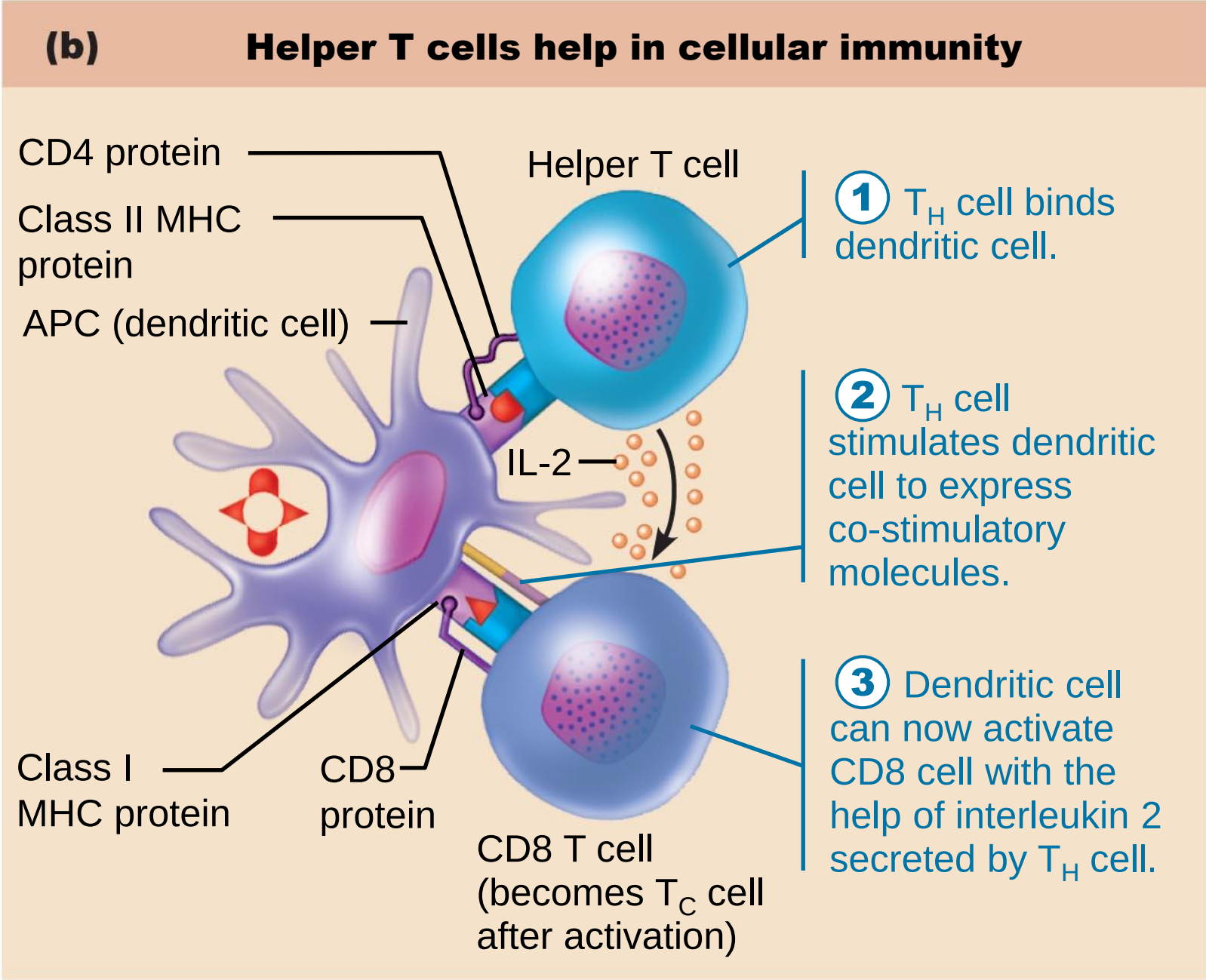
Cooperação T CD4 e CD8



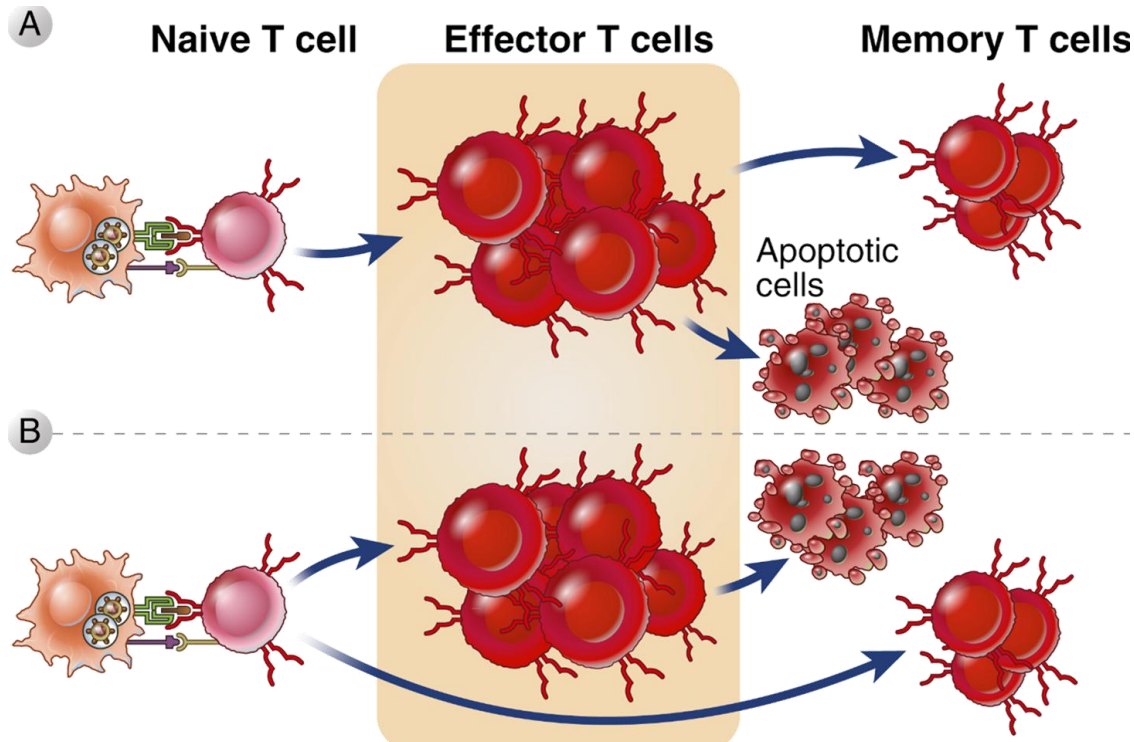
(b) Helper T cells help in cellular immunity







Desenvolvimento de memória

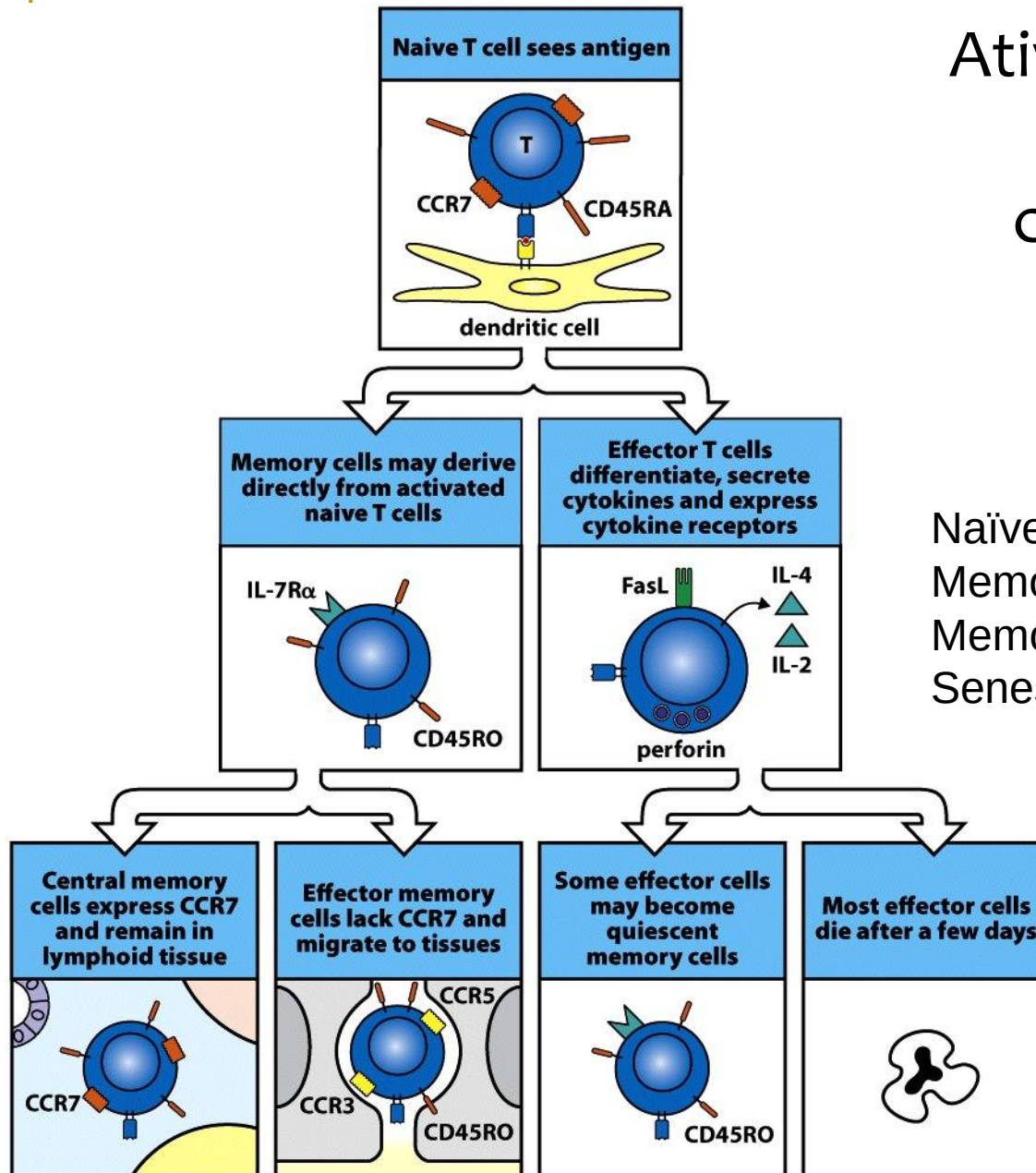


- ▶ Respondem mais rapidamente ao reestímulo de antígeno do que as células naïve específicas para o mesmo antígeno.
- ▶ A manutenção das células de memória é dependente de citocinas, principalmente IL-7 e IL-15, que induzem a expressão de proteínas antiapoptóticas e estimulam proliferação lenta

Células T de Memória

- As respostas imune mediadas por células resultam na geração de células T de memória específicas para um dado antígeno que, as quais podem persistir por anos.
 - As células de memória podem ser sub-divididas em células T de memória centrais ou células T de memória efectoras ou periféricas.
 - As células T de memória centrais expressam o marcador CCR7 e selectina-L e se concentram nos linfonodos; enquanto as efectoras não expressam CCR7 e selectina-L e se localizam em tecidos periféricos como o de mucosa para uma rápida resposta.
 - A manutenção das células T de memória é dependente de citocinas presentes nos tecidos, principalmente IL-7 e em menor escala IL-15.
-

Ativação de linfócitos T e formação de células de memória



Naïve – CCR7⁺CD45RA
Memória central – CCR7⁺ CD45RO
Memória efetora – CCR7⁻ CD45RO
Senescente – CCR7⁻ CD45RA

Figure 10-25 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)