

Imunidade Mediada por Células T

9

Uma resposta imune adaptativa é induzida quando uma infecção domina os mecanismos de defesa inata. O patógeno continua sua replicação e acumula antígenos. A presença do patógeno e as mudanças no ambiente celular, decorrentes da imunidade inata, ativam a resposta imune adaptativa. Algumas infecções podem ser tratadas apenas pela imunidade inata, como discutido nos Capítulos 2 e 3; no entanto, a maioria dos patógenos pode sobrepujar o sistema imune inato e, nesse caso, a imunidade adaptativa é essencial para combatê-lo. Isso pode ser exemplificado pelas síndromes de imunodeficiência que estão associadas à falência de determinadas partes da resposta imune adaptativa, as quais serão discutidas no Capítulo 13. Nos próximos três capítulos, será visto como a resposta imune adaptativa que envolve as células T e B antígeno-específicas é produzida e organizada. Inicialmente, neste capítulo, será dado enfoque à resposta imune mediada por células T e à imunidade humoral. A resposta mediada por anticorpo produzida pelas células B será discutida no Capítulo 10. No Capítulo 11, serão combinados os assuntos já discutidos para apresentar uma visão dinâmica da resposta imune adaptativa aos patógenos, incluindo a discussão de uma de suas características mais importantes – a memória imune.

Após estar completo o desenvolvimento no timo, as células T entram na corrente sanguínea. Chegando ao órgão linfóide periférico, deixam a circulação para migrar pelos tecidos linfóides, retornando ao sangue pelos vasos linfáticos para recircular entre o sangue e os tecidos linfóides periféricos, até encontrar o seu antígeno específico. As células T maduras recirculantes que ainda não encontraram seus antígenos específicos recebem o nome de **células T virgens**. Para participar de uma resposta imune adaptativa, a célula T virgem deve encontrar seu antígeno específico, apresentá-lo como complexo peptídico:MHC (do inglês *major histocompatibility complex* – complexo de histocompatibilidade principal) na superfície da célula apresentadora de antígeno (APC, do inglês *antigen-presenting cell*), e ser induzida a proliferar e a diferenciar-se em células, as quais adquirem novas atividades que contribuem para a remoção do antígeno. Essas células são chamadas de **células T efetoras** que, diferentemente das células T virgens, atuam rapidamente quando encontram seu antígeno específico em outras células. Devido à necessidade de reconhecer antígenos peptídicos apresentados por moléculas do MHC, todas as células T efetoras atuam em outras células do hospedeiro e não diretamente nos patógenos. As células sobre as quais atuarão as células T efetoras serão referidas como **células-alvo**.

Durante o reconhecimento do antígeno, as células T virgens diferenciam-se em várias classes funcionais de células efetoras especializadas em diferentes atividades. As células T CD8 reconhecem os peptídeos de patógenos apresentados pelas moléculas do MHC de classe I, e as células T CD8 virgens diferenciam-se em células T efetoras citotóxicas que reconhecem e matam as células infectadas. As células T CD4 têm um repertório mais flexível de atividades efetoras. Após o reconhecimento do peptídeo específico de um patógeno apresentado por uma molécula do MHC de classe II, as células T CD4 virgens podem se diferenciar em duas vias distintas para produzir subpopulações de células efetoras com diferentes funções imunes. As principais subpopulações CD4 efetoras são atualmente distinguidas como T_H1 , T_H2 , T_H17 e T_{FH} , as

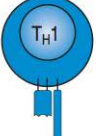
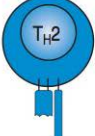
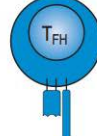
	Células T CD8 citotóxicas	Células CD4 T _H 1	Células CD4 T _H 2	Células CD4 T _H 17	Células T _{FH}	Células T CD4 reguladoras (vários tipos)
Tipos de células T efectoras						
Principais funções na resposta imune adaptativa	Mata células infectadas por vírus	Ativa macrófagos infectados Fornece auxílio às células B para a produção de anticorpos	Fornece auxílio às células B para a produção de anticorpos, sobretudo com a mudança para IgE	Intensifica a resposta de neutrófilos Promove a integridade da barreira (pele, intestino)	Auxilia as células B Realiza a troca de isotipo Produce anticorpos	Inibe as respostas das células T
Patógenos-alvo	Vírus (p. ex., da gripe, da raiva e da varicela) Algumas bactérias intracelulares	Microrganismos que persistem nas vesículas macrófágicas (p. ex., micobactéria, <i>Listeria</i> , <i>Leishmania donovani</i> e <i>Pneumocystis carinii</i>) Bactérias extracelulares	Parasitas helmintos	<i>Klebsiella pneumoniae</i> Fungos (<i>Candida albicans</i>)	Todos os tipos	

Figura 9.1 As funções das células T efectoras nas respostas imunes humoral e mediada por células. As respostas imunes mediadas por células são direcionadas principalmente contra patógenos intracelulares. Elas envolvem a destruição de células infectadas por células T CD8 citotóxicas ou a destruição intracelular de patógenos no interior dos macrófagos ativados por células CD4 T_H1. As células CD4 T_H17 auxiliam no recrutamento dos neutrófilos para os locais de infecção logo no início da resposta imune adaptativa, que também é uma resposta direcionada, sobretudo contra patógenos extracelulares. As células CD4 T_H2 induzem a troca para a produção de anticorpos IgE, que estão envolvidos na ativação da resposta efectora direcionada contra parasitos extracelulares multicelulares como os vermes helmintos (discutidos em detalhes no Cap. 10). As células T_{FH} contribuem para a imunidade humoral, estimulando a produção de anticorpos pelas células B e induzindo a troca de classe, e podem produzir citocinas características das células T_H1 ou T_H2. Todas as classes de anticorpos contribuem para a imunidade humoral, que é direcionada principalmente contra patógenos extracelulares. Tanto a imunidade mediada por células quanto a imunidade humoral estão envolvidas em muitas infecções. As células T reguladoras tendem a inibir a resposta imune adaptativa e são importantes na prevenção da resposta imune descontrolada e na prevenção da autoimunidade.

quais ativam suas células-alvo e várias subpopulações de células T reguladoras com atividade inibidora, limitando a extensão da ativação imune (Fig. 9.1).

A ativação das células T virgens em resposta a um antígeno, bem como a proliferação e a diferenciação subsequentes em células efectoras, constituem uma **resposta imune primária mediada por células**. As células T efectoras diferem de suas precursoras virgens em muitas maneiras, e essas alterações permitem que elas respondam de maneira rápida e eficiente quando encontram o antígeno específico nas células-alvo. Neste capítulo, serão descritos os mecanismos especializados da citotoxicidade mediada por células T e da ativação dos macrófagos pelas células T efectoras, que são os principais componentes da **imunidade mediada por células**. A outra principal função das células T efectoras é o auxílio às células B na ativação da produção de anticorpos que será mencionado de forma breve neste capítulo e discutido em detalhes no Capítulo 10. À medida que essa resposta gera células T efectoras, a resposta primária de células T também gera **células T de memória**, que são células de vida longa que respondem ao antígeno de forma mais intensa, e fornece proteção aos desafios subsequentes pelo mesmo patógeno. A memória imune de células B e de células T será discutida no Capítulo 11.

Neste capítulo, será visto como as células T virgens são ativadas para proliferar e produzir células T efectoras na primeira vez em que encontram seu antígeno específico. A ativação e a expansão clonal de uma célula T virgem no seu encontro inicial com o antígeno são, frequentemente, denominadas **ativação (priming)**, para distinguir das respostas das células T efectoras aos antígenos nas suas células-alvo e das respostas das células T de memória ativadas. O início da imunidade adaptativa é uma das narrativas mais fascinantes em imunologia. Como será visto, a ativação das células T virgens é controlada por vários sinais: na nomenclatura utilizada neste livro, serão chamadas de sinal 1, sinal 2 e sinal 3. Uma célula T virgem reconhece o antígeno na forma de um complexo peptídeo:MHC na superfície de uma APC especializada, como discutido no Capítulo 6. A ativação específica pelo antígeno do receptor de células T (TCR, do inglês *T-cell receptor*) libera o sinal 1. A interação com moléculas coestimuladoras das APCs libera o sinal 2, e as citocinas que controlam a diferenciação em diferentes tipos de células efectoras emitem o sinal 3. Todos esses eventos ocorrem após sinais muito precoces derivados da detecção inicial dos patógenos pelo sistema imune inato. Esses sinais são apresentados às células do sistema imune inato por receptores como os receptores semelhantes ao Toll (TLRs, do inglês *toll-like receptors*), os quais reconhecem padrões moleculares associados aos pató-

genos que representam a presença do não próprio (ver Caps. 2 e 3). Como será visto neste capítulo, esses sinais são essenciais para ativar as APCs de modo a capacitá-las, por sua vez, a ativar as células T virgens.

As APCs mais importantes na ativação das células T virgens são as **células dendríticas**, altamente especializadas, que têm como principais funções internalizar e apresentar antígenos. As células dendríticas dos tecidos capturam os antígenos nos locais de infecção e são ativadas como parte da resposta imune inata. Isso induz sua migração para os tecidos linfoides locais e sua maturação em células que são altamente eficazes na apresentação de antígenos às células T virgens recirculantes. Na primeira parte deste capítulo, será visto como as células T virgens e as células dendríticas se encontram nos órgãos linfoides periféricos, e como as células dendríticas se tornam ativadas para satisfazer a condição de APCs.

Entrada das células T virgens e das APCs nos órgãos linfoides periféricos

As respostas imunes adaptativas são iniciadas nos órgãos linfoides periféricos: os linfonodos, o baço e os tecidos linfoides associados à mucosa, como as placas de Peyer do intestino. Isso significa que, para que uma resposta imune de célula T seja induzida, as raras células T virgens específicas para um antígeno adequado devem encontrar as células dendríticas que apresentam esse antígeno nos órgãos linfoides periféricos. Uma infecção pode se originar em praticamente qualquer local do organismo; entretanto, os antígenos patogênicos devem ser levados desses locais até os órgãos linfoides periféricos. Nesta parte do capítulo, veremos como as células dendríticas capturam o antígeno e se dirigem para os órgãos linfoides locais onde maturam em células que podem apresentar o antígeno para as células T e ativá-las. Os antígenos livres, como as bactérias e as partículas virais, também se movem por meio dos vasos linfáticos e do sangue diretamente para os órgãos linfoides, onde podem ser capturados e apresentados pelas APCs. Como foi visto no Capítulo 1, as células T virgens recirculam continuamente pelos tecidos linfoides periféricos, inspecionando as APCs para a presença de antígenos estranhos. Inicialmente, será visto como esse tráfego celular é coordenado por citocinas quimiotáticas (quimioquinas) e moléculas de adesão, as quais direcionam as células T virgens do sangue para os órgãos linfoides.

9.1 As células T virgens migram pelos tecidos linfoides periféricos, inspecionando os complexos peptídeo:MHC na superfície das células dendríticas

As células T virgens circulam do sangue para os linfonodos, o baço e os tecidos linfoides associados à mucosa e novamente para o sangue (ver Fig. 1.17 para uma visão geral da circulação nos linfonodos). Isso permite que elas façam contato com milhares de células dendríticas nos linfonodos por dia e inspecionem os complexos peptídeo:MHC na superfície das células dendríticas. Assim, cada célula T possui uma alta probabilidade de encontrar antígenos derivados de qualquer patógeno que tenha iniciado uma infecção em qualquer local (Fig. 9.2). As células T virgens que não encontram seu antígeno específico saem dos tecidos linfoides pelos eferentes linfáticos de volta para a circulação sanguínea, permitindo que possam continuar sua recirculação. As células T virgens que reconhecem seu antígeno específico na superfície de uma célula dendrítica madura param de migrar. Elas proliferam por vários dias, sofrendo **expansão clonal** e diferenciação, e dão origem a células T efetoras e células de memória, todas com a mesma especificidade pelo antígeno. No final desse período, as células T efetoras deixam os órgãos linfoides e retornam à corrente sanguínea para migrar para os locais de infecção. A exceção a esse tipo de recirculação é o baço, o qual não possui conexão com o sistema linfático. Todas as células entram do sangue para o baço e depois voltam para a circulação.

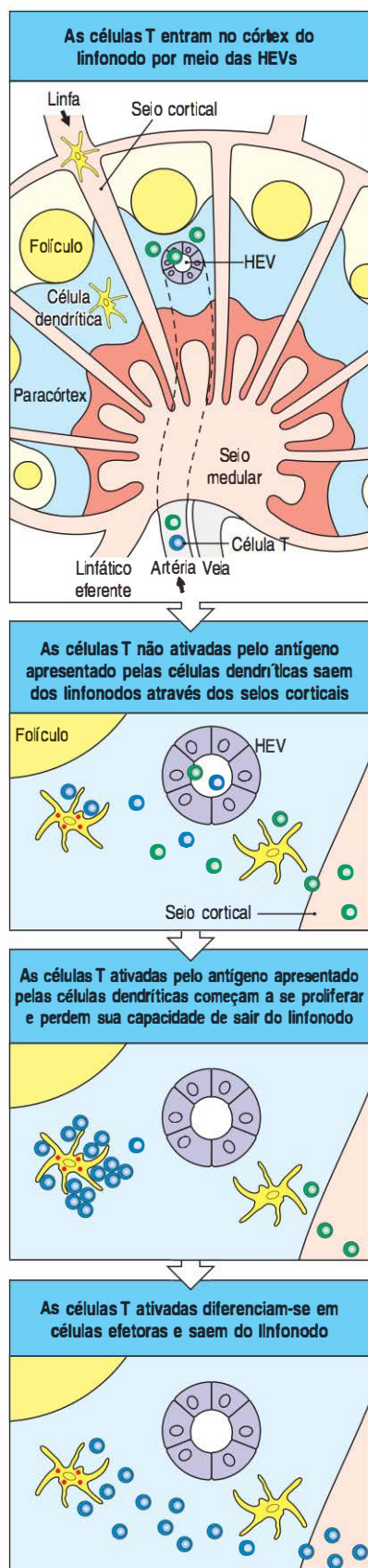


Figura 9.2 As células T virgens encontram o antígeno durante sua recirculação nos órgãos linfoides periféricos. As células T virgens recirculam nos órgãos linfoides periféricos, como os linfonodos aqui representados, entrando do sangue arterial através do endotélio vascular especializado das vênulas endoteliais altas (HEVs). A entrada nos linfonodos é regulada por quimiocinas (não mostrado) que direcionam a migração das células T por meio das paredes das HEVs para as áreas paracorticais, onde elas encontram as células dendríticas maduras (figura superior). Aquelas células T que não encontram o seu antígeno específico (mostradas em cinza) recebem um sinal de sobrevivência por meio de sua interação com complexos peptídeo próprio:MHC próprio e com IL-7 e deixam os linfonodos através dos linfáticos para retornar à circulação (segunda figura). As células T encontram seu antígeno específico na superfície das células dendríticas maduras (mostradas em azul), perdem sua capacidade de deixar os linfonodos e tornam-se ativadas para proliferar e diferenciar-se em células T efetoras (terceira figura). Após vários dias, essas células T efetoras antígeno-específicas recuperam a expressão de receptores necessários para deixar os linfonodos, saem por meio dos vasos linfáticos eferentes e entram na circulação em grande número (figura inferior).

A eficiência com que as células T inspecionam cada APC nos linfonodos é extremamente alta e pode ser observada pelo rápido aprisionamento da célula T específica para o antígeno em um único linfonodo contendo o antígeno. Todas as células T específicas para o antígeno em uma ovelha foram aprisionadas em um linfonodo em 48 horas após o contato com o antígeno (Fig. 9.3). Essa eficiência é crucial para o início da resposta imune adaptativa, pois é possível que somente uma célula T virgem a cada 10^4 a 10^6 células seja específica para um determinado antígeno, e a imunidade adaptativa depende da ativação e da expansão dessas células raras.

9.2 A entrada dos linfócitos nos tecidos linfoides depende das quimiocinas e das moléculas de adesão

A migração das células T virgens para os tecidos linfoides periféricos depende de sua ligação às vênulas endoteliais altas (HEVs, do inglês *high endothelial venules*) por meio de interações célula-célula que não são antígeno-específicas, mas são controladas por moléculas de adesão celular. As principais classes de moléculas de adesão envolvidas nas interações dos linfócitos são as selectinas, as integrinas e os membros da superfamília de imunoglobulinas, como as moléculas semelhantes à mucina (ver Fig. 3.24). A entrada dos linfócitos nos linfonodos ocorre em estágios distintos, que incluem o rolamento inicial dos linfócitos sobre a superfície das células endoteliais, a ativação das integrinas, a adesão firme e a transmigração (ou **diapedese**) por meio da camada endotelial para as áreas paracorticais, as zonas de células T (Fig. 9.4). Esses estágios são regulados por uma cooperação coordenada de moléculas de adesão e quimiocinas. As moléculas de adesão desempenham funções relativamente amplas na resposta imune e estão envolvidas não somente com a migração dos linfócitos, mas também com as interações entre as células T virgens e as APCs, entre as células efetoras e seus alvos, e entre outros tipos de leucócitos e o endotélio (como a entrada de monócitos e neutrófilos nos tecidos infectados, discutida no Cap. 3).

As selectinas (Fig. 9.5) são importantes para a especificidade que dirige os leucócitos para um determinado tecido, um fenômeno conhecido como **direcionamento** (*homing*) dos leucócitos. A **selectina-L** (CD62L) é expressa nos leucócitos, ao passo que a selectina-P (CD62P) e a selectina-E (CD62E) são expressas no endotélio vascular (ver Seção 3.15). A selectina-L das células T virgens guia sua saída do sangue para os tecidos linfoides periféricos, iniciando uma adesão fraca com a parede das HEVs que resulta no rolamento das células T sobre a superfície do endotélio (ver Fig. 9.4). As selectinas P e E são expressas no endotélio vascular nos locais de infecção e recrutam células efetoras para o tecido infectado. As selectinas são moléculas de superfície celular com uma estrutura central comum, distintas umas das outras pela presença de diferentes domínios semelhantes à lectina na sua porção extracelular. Os domínios de lectina ligam-se a determinados grupos açúcares e cada selectina-liga-se a um carboidrato de superfície celular. A selectina-L liga-se à porção carboidrato sialyl-Lewis^x sulfatado das moléculas semelhantes à mucina, denominadas **adressinas vasculares**, as quais são expressas na superfície das células endoteliais vasculares. Duas dessas adressinas, a **CD34** e a **GlyCAM-1** (ver Fig. 9.5),

Figura 9.3 Aprisionamento e ativação das células T virgens antígeno-específicas nos tecidos linfoides. As células T virgens circulantes entram nos linfonodos e encontram as células dendríticas apresentadoras de antígenos no córtex dos linfonodos. As células T que reconhecem seu antígeno específico se unem de maneira estável às células dendríticas e são ativadas por meio de seus receptores de células T, resultando na produção de células T efetoras. Cinco dias após a chegada do antígeno, as células T efetoras ativadas deixam os linfonodos em grande número por meio dos linfáticos eferentes. A recirculação e o reconhecimento dos linfócitos são tão eficazes que todas as células T virgens da circulação periférica específicas para um determinado antígeno podem ser aprisionadas por esse antígeno em um linfonodo dentro de dois dias.

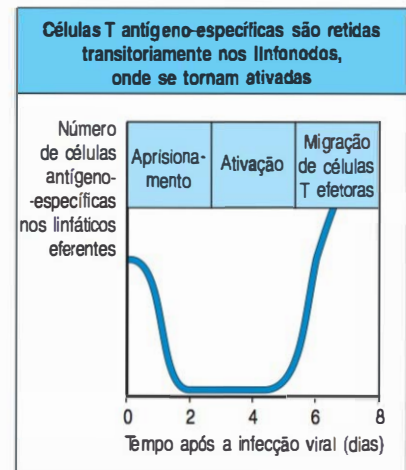
são expressas nas HEVs dos linfonodos. Uma terceira adressina, a **MadCAM-1** (ver Fig. 9.5), é expressa no endotélio das mucosas e dirige a entrada dos linfócitos para os tecidos linfoides da mucosa, como as placas de Peyer do intestino.

A interação entre a selectina-L e as adressinas vasculares é responsável pelo direcionamento específico das células T virgens para os órgãos linfoides. Entretanto, sozinhas, elas não são capazes de permitir que as células cruzem a barreira endotelial para os tecidos linfoides. Isso requer uma ação coordenada entre as integrinas e as quimiocinas.

9.3 A ativação das integrinas pelas quimiocinas é responsável pela entrada das células T virgens nos linfonodos

A entrada das células T virgens nos órgãos linfoides periféricos requer dois tipos adicionais de moléculas de adesão celular – as integrinas e os membros da superfamília das imunoglobulinas. Essas proteínas também desempenham um papel crucial nas interações subsequentes dos linfócitos com as APCs e, posteriormente, com suas células-alvo. As integrinas ligam-se fortemente a seus ligantes após receberem os sinais que induzem mudanças em sua conformação. A sinalização pelas quimiocinas ativa as integrinas dos leucócitos, fazendo estes se ligarem fortemente à parede vascular, preparando-se para a migração para os locais de inflamação (ver Seção 3.14). Igualmente, as quimiocinas presentes na superfície luminal das HEVs ativam as integrinas expressas nas células T virgens durante sua migração para os órgãos linfoides (ver Fig. 9.4).

Uma molécula de integrina consiste em uma grande cadeia α que pareia de modo não covalente com uma cadeia β menor. Há várias subfamílias de integrinas, amplamente definidas por suas cadeias comuns β . Aqui, a referência será feita principalmente às **integrinas dos leucócitos**, as quais possuem uma cadeia β_2 comum pareada com diferentes cadeias α (Fig. 9.6). Todas as células T expressam a integrina $\alpha_1\beta_2$ (CD11a:CD18), mais conhecida como antígeno associado à função do leucócito -1 (**LFA-1**, do inglês *leukocyte functional antigen-1*). Essa integrina também está presente em macrófagos e neutrófilos e está envolvida em seu recrutamento para os



Filme 9.1

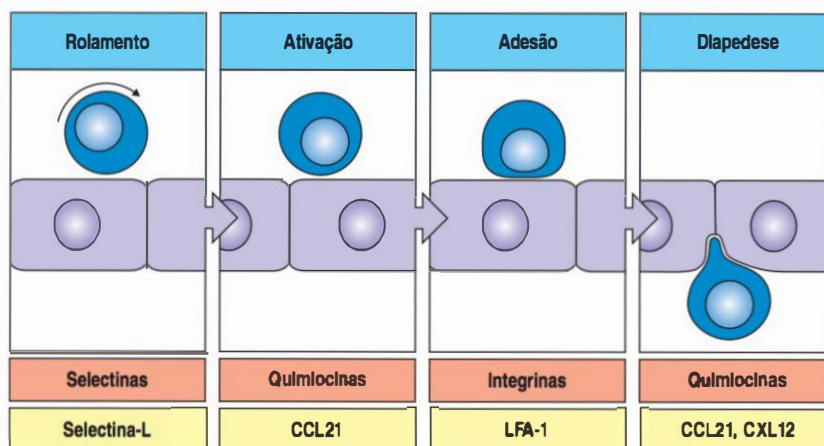
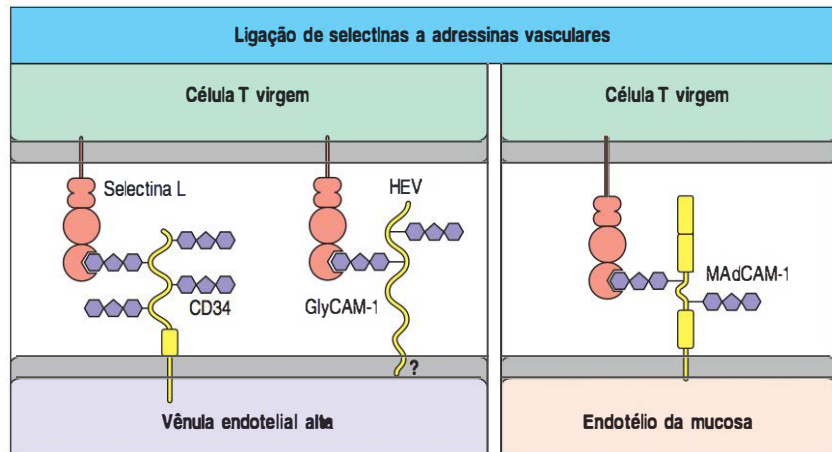


Figura 9.4 A entrada dos linfócitos do sangue para os linfonodos ocorre em diferentes estágios, envolvendo a atividade de moléculas de adesão, quimiocinas e receptores de quimiocinas. As células T virgens são induzidas a rolar sobre a superfície das vênulas endoteliais altas (HEVs) por interações entre as selectinas expressas pelas células T com as adressinas vasculares na membrana das células endoteliais. As quimiocinas presentes na superfície das HEVs ativam os receptores nas células T, e a sinalização pelos receptores das quimiocinas induz um aumento na afinidade das integrinas das células T pelas moléculas de adesão expressas nas HEVs. Isso induz uma forte adesão. Após a adesão, as células T seguem o gradiente de quimiocinas e passam pelas paredes das HEVs para as regiões paracorticais do linfonodo.

Figura 9.5 A selectina-L liga-se às adressinas vasculares semelhantes à mucina. A selectina-L é expressa nas células T virgens e reconhece motivos de carboidratos. Ela liga-se às moléculas sialyl-Lewis^x sulfatadas das adressinas vasculares CD34, e as GlyCAM-1 das vênulas endoteliais altas (HEVs) ligam fracamente os linfócitos ao endotélio. A importância relativa da CD34 e da GlyCAM-1 nesta interação ainda não está bem esclarecida. A CD34 possui um ancoramento transmembrana e é expressa de maneira adequadamente glicosilada apenas nas células das HEVs, embora seja encontrada sob outras formas em outras células endoteliais. A GlyCAM-1 é expressa nas HEVs, mas não possui região transmembrana e pode ser secretada para as HEVs. A adressina MAdCAM-1 é expressa no endotélio das mucosas e direciona os linfócitos para os tecidos linfóides das mucosas. A figura apresentada representa a MAdCAM-1 de camundongo, a qual contém um domínio semelhante à IgA próxima à membrana celular. A MAdCAM-1 humana possui um domínio alongado semelhante à mucina e não possui o domínio semelhante à IgA.

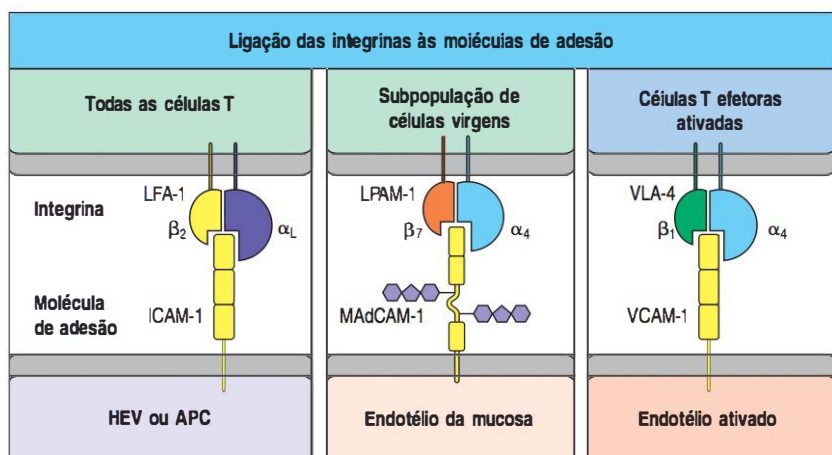


loais de infecção (ver Seção 3.15). A LFA-1 desempenha um papel similar, tanto nas células T efetoras quanto nas células T virgens, permitindo que elas migrem para fora da circulação.

A LFA-1 também é importante na adesão das células T efetoras e das células T virgens às suas células-alvo. Entretanto, as respostas de células T podem ser normais em indivíduos que não possuem a cadeia de integrina β_2 , portanto, não apresentam integrinas β_2 , incluindo a LFA-1. É provável que isso ocorra porque as células T também expressam outras moléculas de adesão, incluindo os membros da superfamília de imunoglobulinas CD2 e as integrinas β_1 , as quais podem compensar a ausência de LFA-1. A expressão das integrinas β_1 está significativamente aumentada nos estágios finais da ativação de células T e são denominadas **antígenos de ativação muito tardia (VLAs, do inglês very late activation antigens)**. Elas são importantes no direcionamento das células T para os tecidos inflamados.

Pelo menos cinco membros da superfamília de imunoglobulinas são especialmente importantes na ativação de células T (Fig. 9.7). Três **moléculas de adesão intercelular (ICAMs, do inglês intercellular adhesion molecules)** são muito similares: **ICAM-1, ICAM-2 e ICAM-3**. Elas se ligam à integrina LFA-1 das células T. A ICAM-1 e a ICAM-2 são expressas no endotélio, bem como nas APCs e a ligação dessas moléculas permite que os linfócitos migrem pela parede dos vasos. A ICAM-3 é expressa somente nas células T virgens, e acredita-se que tenha um papel importante na adesão das células T às APCs ao ligar-se ao LFA-1 expresso nas células dendríticas. As duas últimas moléculas de adesão da superfamília das imunoglobulinas, a **CD58** (antes

Figura 9.6 As integrinas são importantes na adesão dos linfócitos T. As integrinas são proteínas heterodiméricas que contêm uma cadeia β , que define a classe de integrina, e uma cadeia α , que define as diferentes integrinas dentro de uma classe. A cadeia α é maior que a cadeia β e contém sítios de ligação para cátions divalentes que podem ser importantes para a sinalização. O antígeno funcional de leucócitos-1 (LFA-1) (integrina $\alpha_L\beta_2$) é expressa em todos os leucócitos. Ela liga-se às moléculas de adesão intercelular (ICAMs) e é importante na migração celular e nas interações entre células T e células apresentadoras de antígenos (APCs) ou células-alvo. Ela é expressa em níveis mais elevados nas células T efetoras do que nas células T virgens. A molécula de adesão dos linfócitos das placas de Peyer (LPAM-1 ou integrina $\alpha_4\beta_7$) é expressa por uma subpopulação de células T virgens e contribui para a entrada dos linfócitos nos tecidos linfóides da mucosa, pois permite as interações de adesão com a adressina vascular MAdCAM-1. A VLA-4 (integrina $\alpha_4\beta_1$) é fortemente expressa após a ativação das células T. Ela liga-se à VCAM-1 no endotélio ativado e é importante para o recrutamento de células T efetoras para os locais de infecção.



Superfamília das imunoglobulinas	Nome	Distribuição nos tecidos	Ligante
	CD2 (LFA-2)	Células T	CD58 (LFA-3)
	ICAM-1 (CD54)	Vasos ativados, linfócitos, células dendríticas	LFA-1, Mac-1
	ICAM-2 (CD102)	Vasos em repouso	LFA-1
	ICAM-3 (CD50)	Células T virgens	LFA-1
	LFA-3 (CD58)	Linfócitos, APCs	CD2
	VCAM-1 (CD106)	Endotélio ativado	VLA-4

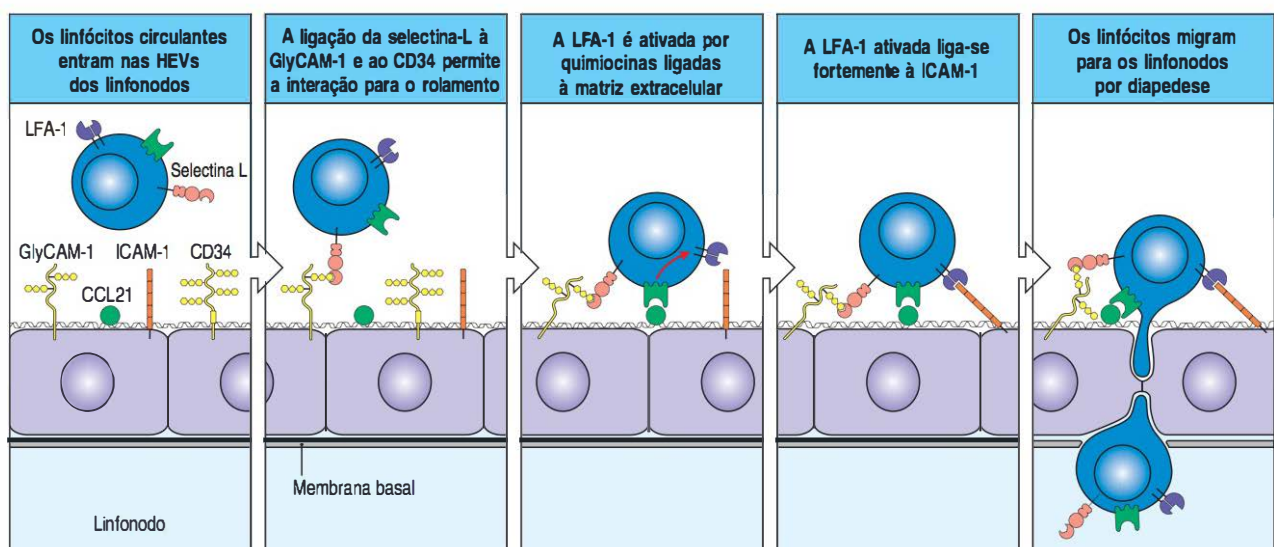
Figura 9.7 Moléculas de adesão da superfamília de imunoglobulinas envolvidas em interações entre leucócitos. As moléculas de adesão da superfamília de imunoglobulinas ligam-se às moléculas de adesão de vários tipos, incluindo integrinas (LFA-1 e VLA-4), e outros membros da superfamília de imunoglobulinas (interação CD2-CD58 [LFA-3]). Essas interações atuam na migração de linfócitos, no alojamento e nas interações célula-célula. Outras moléculas aqui listadas foram apresentadas na Figura 3.24.

conhecida como LFA-3) das APCs e a **CD2** das células T, ligam-se uma à outra; essa interação sinergiza com a de ICAM-1 ou ICAM-2 com a LFA-1.

Como na migração dos fagócitos, as células T virgens são especificamente atraídas para os linfonodos por quimiocinas secretadas pelas células que se encontram nos linfonodos. As quimiocinas ligam-se aos proteoglicanos da matriz extracelular e da parede das HEVs, formando um gradiente químico, e são reconhecidas por receptores das células T virgens. O extravasamento das células T virgens é induzido pela quimiocina **CCL21** (quimiocina de tecido linfóide secundário, SLC [do inglês *secondary lymphoid tissue chemokine*]). A CCL21 é expressa pelas células endoteliais altas vasculares e pelas células estromais dos tecidos linfóides e liga-se ao receptor de quimiocina **CCR7** das células T virgens, estimulando a ativação da subunidade $G\alpha_i$ da proteína G associada ao receptor intracelular. A sinalização intracelular resultante aumenta rapidamente a afinidade da ligação da integrina (ver Seção 3.15).

A entrada das células T virgens nos linfonodos é mostrada em detalhes na Figura 9.8. O rolamento inicial sobre a superfície das HEVs é mediado pela selectina-L. O contato das células T virgens com a CCL21 das HEVs faz a integrina LFA-1 das células T virgens ser ativada, aumentando sua afinidade para a ICAM-2 e para a ICAM-1. A ICAM-2 é expressa constitutivamente em todas as células endoteliais, ao passo que na ausência de inflamação, a ICAM-1 somente é expressa nas células endoteliais altas dos tecidos linfóides periféricos. A mobilidade das integrinas nas células T de membrana também é aumentada pela estimulação das quimiocinas, de modo que

Figura 9.8 Os linfócitos circulantes no sangue entram nos tecidos linfóides, atravessando a parede das vênulas endoteliais altas (HEVs). O primeiro passo é a ligação da selectina-L dos linfócitos aos carboidratos sulfatados (sialyl-Lewis^x sulfatado) de GlyCAM-1 e CD34 das HEVs. As quimiocinas locais, como a CCL21 ligada a uma matriz de proteoglicano na superfície das HEVs, estimulam os receptores de quimiocinas nas células T, levando à ativação da LFA-1. Isso faz as células T se ligarem fortemente à ICAM-1 da célula endotelial, permitindo sua migração pelo endotélio. Como no caso da migração dos neutrófilos (ver Fig. 3.26), as metaloproteinases da matriz da superfície dos linfócitos (não mostrado) permitem que eles penetrem na membrana basal.



as moléculas de integrina migram para a área de contato célula-célula. Isso produz uma ligação mais forte, que prende a célula T na superfície da célula endotelial, permitindo que ela entre para o tecido linfóide.

A inter-relação entre as quimiocinas e as moléculas de adesão, junto com a arquitetura dos órgãos linfóides periféricos (ver Figs. 1.18 a 1.20), praticamente garante o contato de antígenos estranhos com os TCRs específicos. Quando as células T virgens chegam à zona de células T por meio das HEVs, o CCR7 direciona sua retenção nesta localização, enquanto as células estromais das zonas de células T produzem CCL21 e CCL19, outro ligante para o CCR7. A zona de células T também é rica em células dendríticas maduras, as quais produzem CCL19 e CCL18 (DC-CK), que também atrai as células T virgens. As células T virgens inspecionam a superfície das células dendríticas para a presença de complexos peptídeo:MHC e, se elas encontrarem seu antígeno e se ligarem a ele, elas ficam aprisionadas nos linfonodos. Se elas não forem ativadas pelo antígeno, as células T virgens rapidamente deixam os linfonodos (ver Fig. 9.2).

As células T saem dos linfonodos por meio dos seios corticais, os quais levam para os seios medulares e, então, para os vasos eferentes linfáticos. O egresso das células T dos órgãos linfóides periféricos envolve a molécula lipídica **esfingosina 1-fosfato (S1P, do inglês sphingosine 1-phosphate)**. Esse lipídeo possui propriedades quimiotáticas e de sinalização similar à das quimiocinas, pois os receptores para o S1P são receptores ligados a proteínas G; a sinalização do S1P ativa a G_{α_i} . A S1P é produzida pela fosforilação da esfingosina e pode ser degradada pela S1P liase ou pela S1P fosfatase. Parece haver um gradiente de concentração de S1P entre os tecidos linfóides e a linfa ou o sangue, de modo que as células T virgens que expressam o receptor S1P são levadas para fora dos tecidos linfóides, de volta para a circulação.

As células T ativadas pelo antígeno nos órgãos linfóides regulam, de maneira negativa, a expressão do receptor S1P, $S1P_1$, na superfície por vários dias. Essa perda da expressão de superfície do $S1P_1$ é causada pelo CD69, uma proteína de superfície que é induzida pela sinalização do TCR e que atua internalizando o $S1P_1$. Durante esse período, as células T não podem responder ao gradiente de S1P e não deixam os órgãos linfóides. Após vários dias de proliferação, à medida que a ativação das células T desaparece, a expressão do CD69 diminui e a $S1P_1$ reaparece na superfície celular, permitindo que as células T efetoras migrem. A regulação da saída, tanto dos linfócitos efetores quanto dos linfócitos virgens dos órgãos linfóides periféricos pela S1P, é a base para um novo tipo de fármaco imunossupressor potencial, o FTY720 (fingolimode). O FTY720 inibe a resposta imune em modelos animais de transplantes e de autoimunidade, impedindo que os linfócitos retornem para a circulação, causando um rápido aparecimento de linfopenia. *In vivo*, o FTY720 torna-se fosforilado e mimetiza a S1P como antagonista para os receptores S1P. O FTY720 fosforilado pode inibir a saída dos linfócitos por seus efeitos nas células endoteliais, que aumentam a formação das junções ocludentes e fecham as saídas, ou pela ativação crônica dos receptores S1P, levando à inativação e à regulação negativa dos receptores.

9.4 As respostas de células T iniciam nos órgãos linfóides periféricos, por meio das células dendríticas ativadas

A primeira vez que se demonstrou a importância dos órgãos linfóides periféricos para iniciar a resposta imune adaptativa ocorreu por meio de um experimento genial, no qual uma camada de pele foi isolada do organismo, de modo a manter a circulação sanguínea, mas sem drenagem linfática. O antígeno colocado nessa camada não ativou uma resposta de células T, demonstrando que as células T não se sensibilizam somente no tecido infectado. Os patógenos e seus produtos devem ser transportados para os tecidos linfóides. Os antígenos introduzidos diretamente na circulação sanguínea são aprisionados pelas APCs no baço. Os patógenos que infectam outros locais, como um corte na pele, são transportados pela linfa e aprisionados nos linfonodos mais próximos ao local da infecção (ver Seção 1.15). Os patógenos que infectam as superfícies das mucosas são transportados diretamente através da mucosa para os tecidos linfóides, como as tonsilas ou as placas de Peyer.

Neste capítulo, o enfoque será dado à ativação das células T pelas células dendríticas, como ocorre nos órgãos do sistema imune sistêmico – linfonodos e baço. A ativação das células T pelas células dendríticas no sistema imune da mucosa segue os mesmos princípios, mas difere em alguns detalhes, como a via de entrega do antígeno e o subsequente padrão de circulação das células efectoras, que estão descritos no Capítulo 11. O transporte do antígeno de uma infecção para o tecido linfóide é auxiliado ativamente pela resposta imune inata. Um efeito da imunidade inata é uma reação inflamatória ao local de infecção, que aumenta a taxa de entrada de plasma sanguíneo para o tecido infectado, aumentando a drenagem de líquido extracelular para a linfa, levando consigo o antígeno livre, que é levado até os tecidos linfóides. Mais importante do que a ativação da resposta adaptativa é a indução da maturação das células dendríticas teciduais que aprisionaram antígenos solúveis ou particulados no local da infecção (Fig. 9.9). As células dendríticas imaturas dos tecidos podem ser ativadas por meio de seus TLRs e outros receptores de reconhecimento de patógenos (ver Cap. 3), pelo dano aos tecidos ou por citocinas produzidas durante a resposta inflamatória. As células dendríticas ativadas migram para os linfonodos e expressam as moléculas coestimuladoras que são necessárias, além do antígeno,

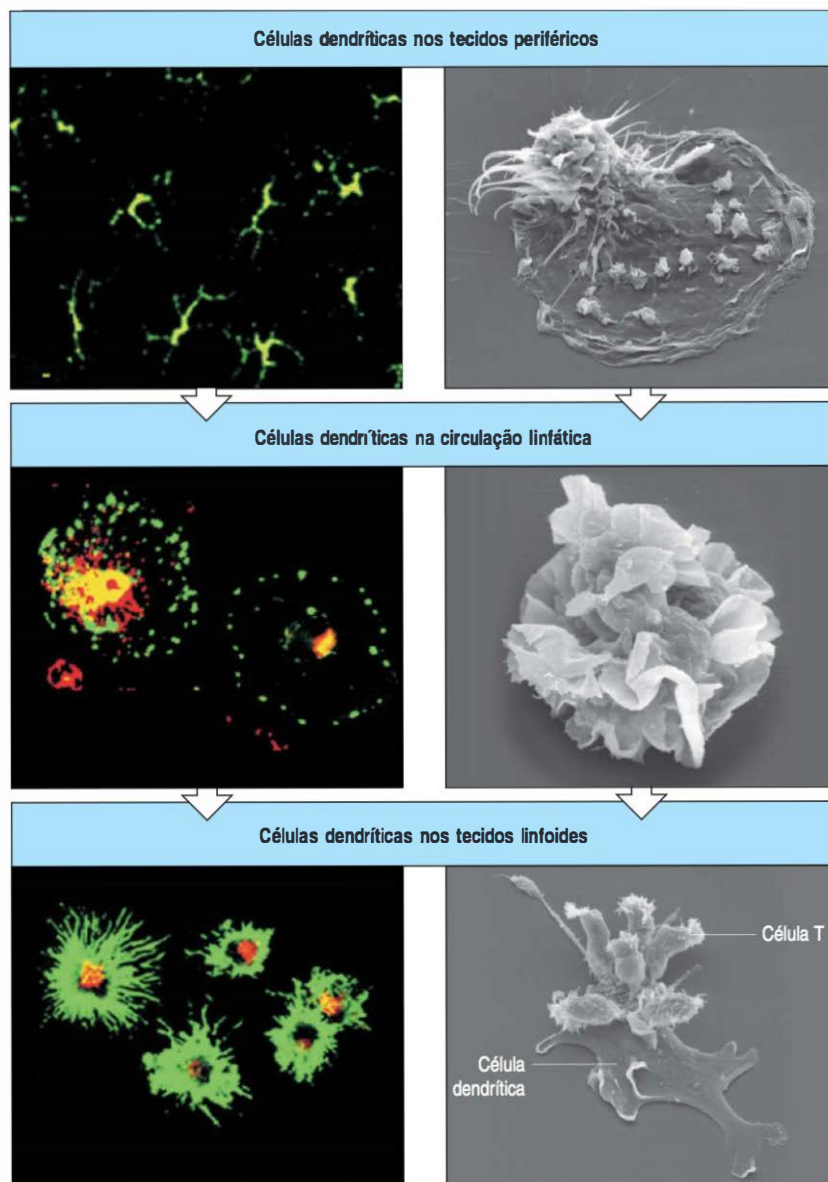


Figura 9.9 Células dendríticas em diferentes estágios de maturação. As imagens do lado esquerdo mostram micrografias de fluorescência de células dendríticas coradas para moléculas do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) de classe II em verde e para proteínas lisossômicas em vermelho. As imagens do lado direito mostram micrografias eletrônicas de varredura de uma célula dendrítica. As células dendríticas imaturas (figuras superiores) possuem longas expansões, ou dendritos, dos quais as células recebem o nome. Os corpos das células são de difícil visualização na imagem do lado esquerdo, mas elas possuem muitas vesículas endocíticas que coram tanto para o MHC de classe II quanto para as proteínas lisossômicas. Quando estas duas cores se sobrepõem, obtém-se uma fluorescência em amarelo. As células dendríticas imaturas são ativadas e deixam os tecidos migrando por meio dos linfáticos em direção aos tecidos linfóides secundários. Durante essa migração, ocorrem mudanças em sua morfologia. As células dendríticas perdem a capacidade de fagocitar antígenos e começam a aparecer as proteínas lisossômicas coradas em vermelho, que são diferentes das moléculas do MHC de classe II coradas em verde (figura central, à esquerda). As células dendríticas agora possuem muitas pregas de membrana (figura à direita), o que deu a essas células seu nome original: células "com véus". Por fim, nos linfonodos, essas células tornam-se células dendríticas maduras que expressam altos níveis de complexos peptídeo:MHC e moléculas coestimuladoras, e são potentes ativadoras de células T CD4 e T CD8 virgens. No linfonodo, as células não fazem fagocitose, e a coloração vermelha dos lisossomas é bastante distinta da coloração verde das moléculas do MHC de classe II expressa em altas densidades em muitas expansões das células dendríticas (figura inferior, à esquerda). A micrografia da direita mostra a morfologia típica de uma célula dendrítica madura e sua interação com a célula T. (Micrografias fluorescentes cortesia de I. Mellman, P. Pierre e S. Turley. Micrografias eletrônicas de varredura cortesia de K. Dittmar.)

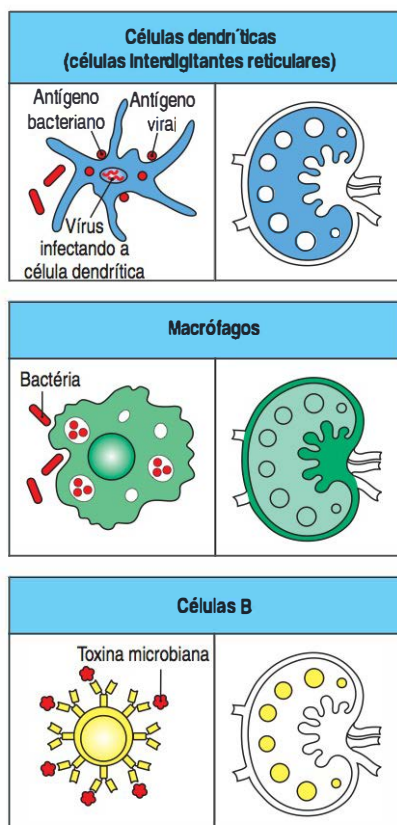


Figura 9.10 As células apresentadoras de antígeno (APCs) distribuem-se diferentemente no linfonodo. As células dendríticas são encontradas por todo o córtex do linfonodo nas áreas de células T. As células dendríticas maduras são as mais potentes ativadoras das células T virgens e podem apresentar antígenos de muitos tipos de patógenos, como bactérias e vírus, aqui representados. Os macrófagos estão distribuídos por todo o linfonodo, mas estão concentrados, sobretudo, nos seios marginais, onde a linfa aferente é coletada antes de permear todo o tecido linfóide, e também nos cordões medulares, onde a linfa eferente chega antes de passar dos eferentes linfáticos para o sangue. As células B são encontradas principalmente nos folículos e podem contribuir para neutralizar antígenos solúveis, como as toxinas.

para a ativação das células T virgens. Nos tecidos linfóides, essas células dendríticas maduras apresentam o antígeno para as células T virgens e ativam quaisquer células T específicas para o antígeno, para dividir e maturar em células efetoras, as quais entram novamente na circulação.

Os macrófagos, que são encontrados na maioria dos tecidos, incluindo o tecido linfóide, e as células B, as quais estão localizadas principalmente nos tecidos linfóides, podem ser induzidas de maneira similar por meio dos mesmos receptores de reconhecimento de patógenos para expressar moléculas coestimuladoras e atuar como APCs. A distribuição das células dendríticas, dos macrófagos e das células B nos linfonodos está representada de forma esquemática na Figura 9.10. Somente esses três tipos de células expressam as moléculas coestimuladoras necessárias para ativar as células T virgens, e elas somente expressam essas moléculas quando ativadas durante uma infecção. Entretanto, essas células ativam as respostas de células T de maneiras distintas. As células dendríticas podem capturar, processar e apresentar antígenos de todas as fontes, os quais são apresentados principalmente nas áreas de células T e, na grande maioria das vezes, direcionar a expansão clonal inicial e a diferenciação das células T virgens em células T efetoras. Por outro lado, os macrófagos e as células B especializam-se no processamento e na apresentação de antígenos a partir de patógenos intracelulares e de antígenos solúveis, respectivamente, e interagem principalmente com células T CD4 efetoras instruídas.

9.5 As células dendríticas processam antígenos a partir de uma ampla gama de patógenos

As células dendríticas são derivadas de progenitores linfóides e mielóides na medula óssea. Elas saem da medula óssea para migrar através do sangue por todos os tecidos do organismo e também diretamente para os órgãos linfóides periféricos. Há pelo menos duas classes de células dendríticas: as células dendríticas convencionais e as células dendríticas plasmacitoides (Fig. 9.11). Os marcadores de superfície que distinguem essas duas classes e as funções da produção de interferon das células dendríticas plasmacitoides na resposta imune inata foram discutidas nas Seções 3.15 e 3.19. Neste capítulo, a atenção será voltada para as funções das células dendríticas convencionais na resposta imune adaptativa – apresentar antígenos e ativar as células T virgens.

As células dendríticas convencionais são encontradas em grande parte do epitélio de superfície e na maioria dos órgãos sólidos, como o coração e os rins. Ali elas apresentam um fenótipo imaturo associado a baixos níveis de proteínas do MHC e de moléculas coestimuladoras B7 e, assim, não estão equipadas para estimular as células T virgens. Como os macrófagos, as células dendríticas imaturas são muito ativas na ingestão de antígenos por fagocitose, usando os receptores Fc e do complemento (que reconhecem as regiões constantes dos anticorpos no complexo antígeno:anticorpo), e as lectinas tipo C, que nas células dendríticas incluem o receptor de manose – DEC 205 –, a langerina e a dectina-1, que reconhecem carboidratos (ver Seção 3.1). Outros antígenos extracelulares são capturados de maneira inespecífica pelo processo de **macropinocitose**, no qual grandes volumes de líquido circundantes são englobados. Além disso, as células dendríticas podem detectar os patógenos pela utilização de receptores de sinalização, como os TLRs, que reconhecem os padrões moleculares associados aos patógenos e respondem por meio da secreção de citocinas, que influenciam a resposta imune inata e adaptativa.

Essa versatilidade permite que as células dendríticas apresentem antígenos de praticamente qualquer tipo de patógeno, incluindo fungos, parasitos, vírus e bactérias (Fig. 9.12). Os receptores fagocíticos que reconhecem várias bactérias e vírus capturam patógenos extracelulares na via endocítica, onde são processados e apresentados pelas moléculas do MHC de classe II (ver Cap. 6) para o reconhecimento das células T CD4. Alguns microrganismos evoluíram uma espessa cápsula de polissacarídeo para escapar do reconhecimento dos receptores fagocíticos, mas esses patógenos podem ser capturados por macropinocitose e, assim, entrar na via endocítica (ver Fig. 9.12).

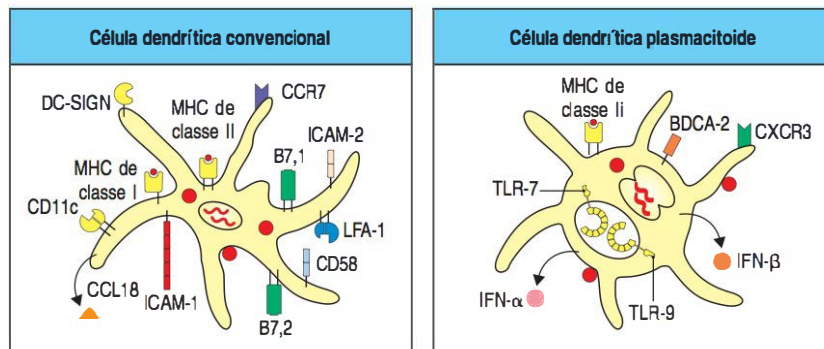


Figura 9.11 As células dendríticas convencionais e as células dendríticas plasmacitoides têm funções distintas na resposta imune. As células dendríticas convencionais maduras (figura à esquerda) estão principalmente relacionadas à ativação das células T virgens. Há várias subpopulações de células dendríticas convencionais, mas todas elas processam antígenos de maneira eficiente e, quando maturam, expressam proteínas do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) e moléculas coestimuladoras para instruir as células T virgens. As proteínas de superfície celular expressas pelas células dendríticas maduras estão descritas no texto. As células dendríticas imaturas não possuem muitas das moléculas de superfície celular aqui descritas, mas possuem vários receptores de superfície que reconhecem as moléculas dos patógenos, incluindo a maioria dos receptores semelhantes ao Toll (TLRs). As células dendríticas plasmacitoides (figura à direita) são sentinelas, principalmente para as infecções virais, e secretam grandes quantidades de interferons de classe I. Essa categoria de células dendríticas é menos eficiente na instrução das células T virgens, mas expressa os receptores intracelulares TLR-7 e TLR-9, que detectam infecções virais.

Uma segunda via é a entrada diretamente no citosol, por exemplo, por meio de uma infecção viral. As células dendríticas são particularmente importantes na estimulação das respostas de células T aos vírus, os quais falham na indução da atividade coestimuladora em outros tipos de APCs. As células dendríticas são suscetíveis à infecção por um grande número de vírus, os quais entram em seu citoplasma por meio da ligação às proteínas de superfície celular que atuam como receptores de entrada. As proteínas virais sintetizadas no citoplasma são processadas nos proteossomos e apresentadas como peptídeos ligados a moléculas do MHC de classe I, como em qualquer outro tipo de célula infectada por vírus (ver Cap. 6). Isso permite que as células dendríticas apresentem o antígeno e ativem as células T CD8 virgens que se diferenciarão em células T CD8 efetoras citotóxicas que podem reconhecer e matar as células infectadas por vírus.

A captura de partículas virais extracelulares ou de células infectadas por vírus por fagocitose ou macropinocitose para a via endocítica também pode resultar na apresentação de peptídeos virais ligados à molécula do MHC de classe I. Esse fenômeno é conhecido como apresentação cruzada e é uma alternativa à via endocítica co-

Vias de processamento e apresentação do antígeno pelas células dendríticas					
	Fagocitose mediada pelo receptor	Macropinocitose	Infecção viral	Apresentação cruzada após captura fagocítica ou macropinocítica	Transferência das células dendríticas para células dendríticas locais
Tipo de patógeno apresentado	Bactérias extracelulares	Bactérias extracelulares, antígenos solúveis, partículas virais	Vírus	Vírus	Vírus
Moléculas do MHC carregadas	MHC de classe II	MHC de classe II	MHC de classe I	MHC de classe I	MHC de classe I
Tipo de células T virgens ativadas	Células T CD4	Células T CD4	Células T CD8	Células T CD8	Células T CD8

Figura 9.12 Diferentes vias pelas quais as células dendríticas capturam, processam e apresentam os antígenos proteicos. O aprisionamento do antígeno no sistema endocítico, seja por fagocitose mediada por receptor ou por macropinocitose, é considerado a principal via de distribuição do antígeno para as moléculas do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) de classe II para apresentação às células T CD4 (primeiras duas figuras). Acredita-se que a produção de antígenos no citosol, por exemplo, como resultado de uma infecção viral, seja a principal via de distribuição do antígeno para as moléculas do MHC de clas-

se I para apresentação às células T CD8 (terceira figura). É possível, entretanto, que os antígenos endógenos sejam aprisionados na via endocítica, a fim de serem levados ao citosol para eventual distribuição para as moléculas do MHC de classe I e posterior apresentação às células T CD8, processo denominado apresentação cruzada (quarta figura). Por fim, os antígenos parecem ser transmitidos de uma célula dendrítica a outra para apresentação às células T CD8, embora os detalhes dessa via ainda não estejam bem esclarecidos (quinta figura).

Filme 9.2

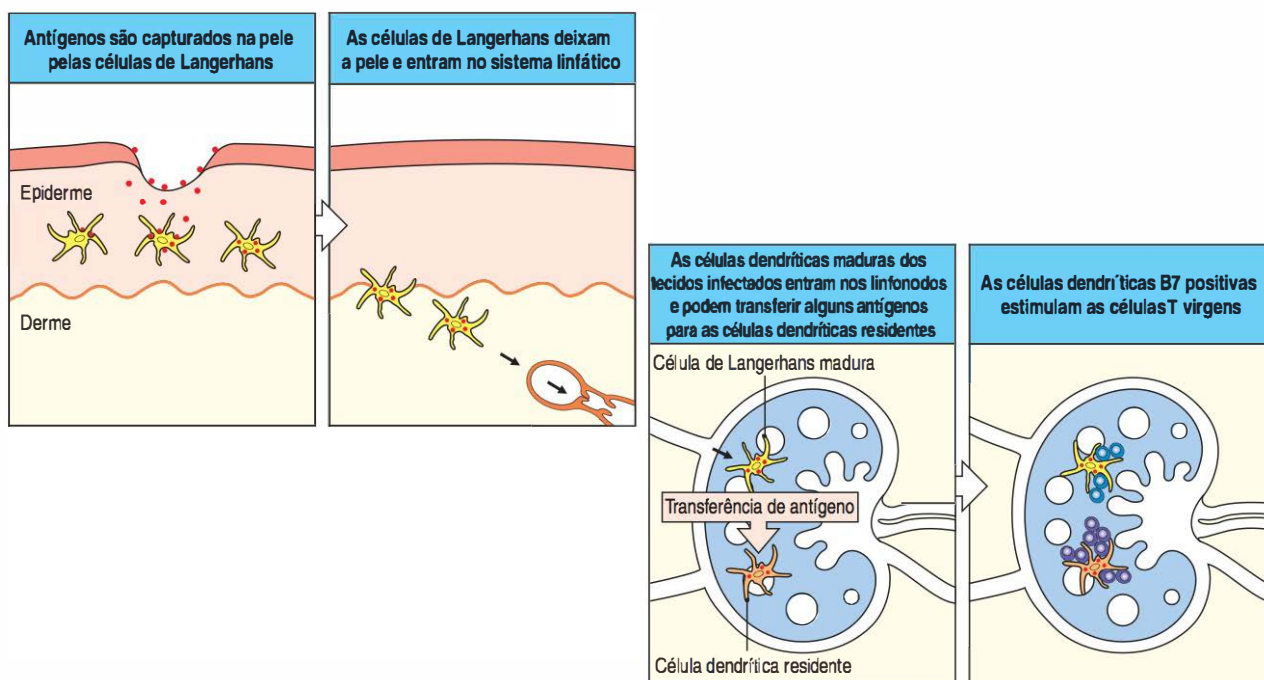


Figura 9.13 As células de Langerhans capturam o antígeno na pele, migram para os órgãos linfoides periféricos e apresentam os antígenos estranhos às células T. As células de Langerhans (amarelo) são células dendríticas imaturas. Elas ingerem o antígeno de várias maneiras, mas não possuem atividade coestimuladora (primeira figura). Na presença de infecção, elas capturam o antígeno localmente na pele e migram para os linfonodos (segunda figura). Lá elas se diferenciam em células dendríticas que não podem mais ingerir antígeno, mas agora possuem atividade coestimuladora. Então elas podem instruir as células T CD4 e CD8 virgens. No caso de algumas infecções virais, como pelo herpes simples, algumas células dendríticas que chegam dos locais de infecção são capazes de transferir os antígenos para as células dendríticas residentes (laranja) nos linfonodos (terceira figura) para apresentação de antígenos restritos ao complexo de histocompatibilidade principal (MHC) de classe I para as células T CD8 virgens (quarta figura).

Além disso, de processamento do antígeno pelo MHC de classe I descrito na Seção 6.3. O resultado é que os vírus que não infectam as células dendríticas podem estimular a ativação das células T CD8. A apresentação cruzada é realizada de modo mais eficiente por um subgrupo de células dendríticas presente tanto nos seres humanos como em camundongos. Essa subpopulação é caracterizada pela expressão do CD8 α em camundongos, e pelo marcador BDCA-3 em seres humanos. Portanto, qualquer infecção viral pode levar à geração de células T CD8 efetoras citotóxicas. Além disso, os peptídeos virais apresentados nas células dendríticas pelas moléculas do MHC de classe II ativam as células T CD4 virgens, levando à produção de células T CD4 efetoras, que estimulam a produção de anticorpos antivirais pelas células B, e produzem citocinas que intensificam a resposta imune.

Em alguns casos, em infecções com o herpes simples ou com o influenzavírus, as células dendríticas que migram dos tecidos periféricos para os linfonodos podem não ser as mesmas células que finalmente apresentarão o antígeno para as células T virgens. Na infecção pelo herpes simples, por exemplo, células dendríticas imaturas residentes na pele capturam o antígeno e o transportam para os linfonodos drenantes (Fig. 9.13). Ali, alguns antígenos são transferidos para uma subpopulação de células dendríticas CD8 positivas residentes nos linfonodos, as quais parecem ser as células dendríticas dominantes responsáveis pela ativação das células T CD8 virgens nessa doença. Esse tipo de transferência significa que os antígenos dos vírus que infectam, mas que matam rapidamente as células dendríticas, ainda podem ser apresentados por células dendríticas não infectadas que tenham sido ativadas por meio de seus TLRs e podem capturar as células dendríticas que estão morrendo e apresentar esse material de forma cruzada.

As células de Langerhans são um tipo de células dendríticas convencionais imaturas que residem na pele. Elas são ativamente fagocíticas e contêm grandes grânulos, conhecidos como grânulos de Birbeck, que estão nos compartimentos de recirculação endossomal formados pelo acúmulo de **langerina**, uma lectina transmembrana com especificidade de ligação à manose. Na presença de uma infecção na pele, as células de Langerhans capturarão o antígeno patogênico por qualquer uma das vias mencionadas. O encontro com o patógeno também ativa sua migração para os linfonodos regionais (ver Fig. 9.13). Ali elas perdem rapidamente a capacidade de



capturar o antígeno, mas aumentam brevemente a síntese de moléculas do MHC. Na chegada aos linfonodos, elas também expressam as moléculas coestimuladoras B7 e um grande número de moléculas de adesão que permitem que elas interajam com as células T específicas para o antígeno. Dessa maneira, as células de Langerhans capturam os antígenos dos patógenos invasores e diferenciam-se em células dendríticas maduras que são capazes de apresentar esses antígenos e ativar as células T virgens.

As células dendríticas imaturas residentes no baço são capacitadas para avaliar os antígenos de agentes infecciosos, presentes no sangue, como os parasitos da malária ou as bactérias que agem durante a sepse. As células dendríticas também apresentam aloantígenos derivados de órgãos transplantados, ativando a rejeição do enxerto (discutido no Cap. 15), e apresentam os antígenos proteicos do ambiente no qual causam alergia (discutido no Cap. 14). Em princípio, qualquer antígeno não próprio será imunogênico se for capturado e subsequentemente apresentado por uma célula dendrítica ativada. A fisiologia normal das células dendríticas é para migrar, e isso é aumentado pelo estímulo, como o transplante, que ativa o revestimento dos linfáticos. Essa é razão pela qual as células dendríticas são tão potentes na estimulação de reações contra os tecidos transplantados.

9.6 A sinalização dos TLRs induzida por patógenos nas células dendríticas maduras induz sua migração para os órgãos linfoides e intensifica o processamento do antígeno

A maturação das células dendríticas será vista em mais detalhes. O conjunto da sinalização dos TLRs e dos sinais recebidos de quimiocinas, atuando de maneira ainda não muito bem compreendida, convertem a célula dendrítica imatura residente nos tecidos em uma célula dendrítica madura que chega aos tecidos linfoides. Quando ocorre uma infecção, as células dendríticas podem capturar os patógenos por meio de seus receptores fagocíticos, como DEC205, e então ativar as respostas a esses patógenos por meio dos receptores de reconhecimento de padrões, como os TLRs (Fig. 9.14, figura superior). Além dos receptores de reconhecimento de padrões descritos no Capítulo 3, as células dendríticas expressam várias lectinas que podem reconhecer e sinalizar em resposta aos patógenos. Por exemplo, a lectina DC-SIGN liga-se aos resíduos de manose ou fucose presentes em uma ampla variedade de patógenos. Igualmente, a dectina-1, que também é expressa por macrófagos e neutrófilos, reconhecem os glicanos β -1,3-ligados encontrados na parede celular dos fungos (ver Fig. 3.2). Esses sinais são extremamente importantes na determinação do início da resposta imune adaptativa. Vários membros da família TLR são expressos nas células dendríticas dos tecidos e acredita-se que estejam envolvidos na detecção e na sinalização da presença de várias classes de patógenos (ver Fig. 3.16). Em seres

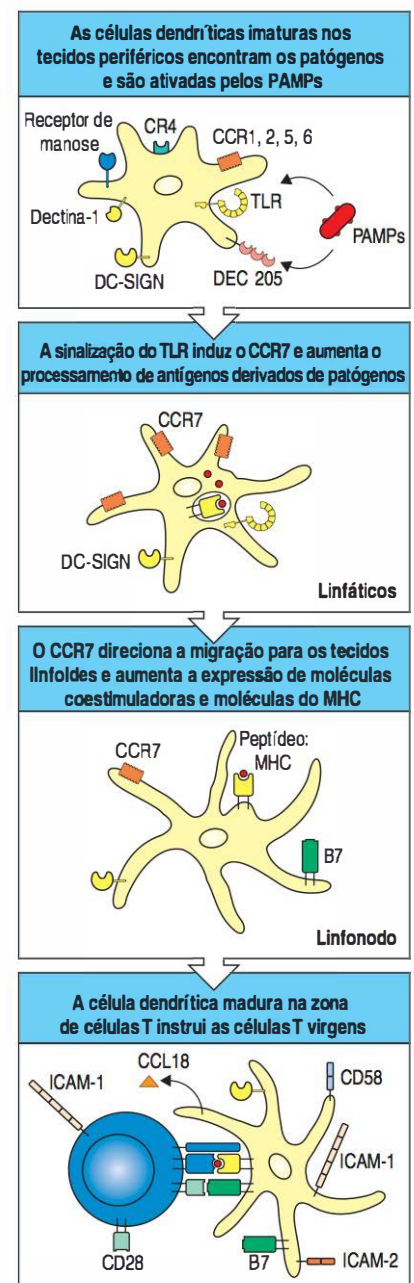


Figura 9.14 Células dendríticas convencionais possuem pelo menos duas maneiras definidas de maturação para tornar-se potentes células apresentadoras de antígenos (APCs) nos tecidos linfoides periféricos. As células dendríticas imaturas originam-se dos progenitores da medula óssea e migram pela circulação sanguínea para a maioria dos tecidos, incluindo sua entrada direta nos tecidos linfoides periféricos. Sua entrada em determinado tecido baseia-se em determinados receptores que elas expressam: CCR1, CCR2, CCR5, CCR6, CXCR1 e CXCR2 (nem todos são mostrados, para simplificar). As células dendríticas imaturas nos tecidos são altamente fagocíticas por meio de receptores como dectina-1, DEC 205, DC-SIGN e langerina, e são ativamente macropinocíticas, mas elas não expressam moléculas coestimuladoras. Elas possuem a maioria dos diferentes tipos de receptores semelhantes ao Toll (TLRs) (ver texto). Nos locais de infecção, as células dendríticas imaturas são expostas aos patógenos, levando à ativação de seus TLRs (figura superior). A sinalização dos TLRs autoriza as células dendríticas a iniciarem a maturação, a qual envolve a indução do receptor de quimiocina CCR7. A sinalização dos TLRs também aumenta o processamento de antígenos capturados nos fagossomos (segunda figura). As células dendríticas que expressam o CCR7 são sensíveis ao CCL19 e ao CCL21, os quais as direcionam para os linfonodos drenantes. O CCL19 e o CCL21 fornecem mais sinais de maturação que resultam em altos níveis de moléculas coestimuladoras B7 e moléculas do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) (terceira figura). Nos linfonodos drenantes, as células dendríticas convencionais maduras tornam-se poderosas ativadoras de células T virgens, mas não são mais capazes de realizar a fagocitose. Elas expressam as moléculas B7.1, B7.2 e altos níveis de moléculas do MHC de classes I e II, bem como altos níveis das moléculas de adesão ICAM-1, ICAM-2, LFA-1 e CD58 (figura inferior). PAMPs, padrões moleculares associados aos patógenos (do inglês *pathogen-associated molecular patterns*).

humanos, as células dendríticas convencionais expressam todos os TLRs conhecidos, exceto o TLR-9, o qual é expresso por células dendríticas plasmacitoides, juntamente com o TLR-1 e o TLR-7 e outros TLRs em menor grau. Outros receptores que podem se ligar aos patógenos, como os receptores do complemento, ou os receptores fagocíticos, como o receptor de manose, podem contribuir para a ativação das células dendríticas, bem como para a fagocitose.

A sinalização do TLR resulta em uma alteração significativa na expressão dos receptores de quimiocinas expressos pelas células dendríticas, que facilitam sua entrada para os tecidos linfoides periféricos (Fig. 9.14, segunda figura). Essa mudança no comportamento das células dendríticas é frequentemente denominada **licenciamento**, pois agora as células se comprometeram com um programa de diferenciação que as capacitará para ativar as células T. A sinalização do TLR induz a expressão do receptor CCR7, o qual torna a célula dendrítica ativada sensível à quimiocina CCL21 produzida pelos tecidos linfoides e induz sua migração por meio dos vasos linfáticos e para os tecidos linfoides. Enquanto as células T têm de cruzar a parede das HEVs para deixar a corrente sanguínea e chegar às zonas de células T, as células dendríticas entram pelos aferentes linfáticos e migram dos seios marginais diretamente para as zonas de células T.

As proteínas derivadas de patógenos que entram nas células dendríticas por meio de fagocitose são processadas no compartimento endocítico para apresentação por meio das moléculas do MHC de classe II (ver Fig. 9.14, segunda figura). A eficiência do processamento do antígeno no compartimento endocítico pode ser aumentada juntamente com a sinalização do TLR ativada pelo encontro com um patógeno dentro de fagossomos. Embora os detalhes precisos desse mecanismo ainda não estejam bem esclarecidos, ele pode preferencialmente auxiliar a entrega de peptídeos derivados de patógenos em um conjunto de complexos peptídeo:MHC que são transportados para a superfície das células dendríticas, onde podem ser apresentados às células T virgens no contexto da coestimulação.

A sinalização do CCL21 por meio do CCR7 não somente induz a migração das células dendríticas para os tecidos linfoides, mas também contribui para sua maturação (Fig. 9.14, terceira figura). Quando as células dendríticas maduras chegam aos tecidos linfoides, elas não são mais capazes de englobar antígenos por fagocitose ou macropinocitose. Agora elas expressam altos níveis de moléculas do MHC de classes I e II, o que permite que apresentem peptídeos do patógeno de maneira estável, já capturados e processados. Também importante é o fato de que, nesse período, elas apresentam altos níveis de moléculas coestimuladoras em sua superfície. Há duas glicoproteínas transmembrana estruturalmente relacionadas denominadas B7.1 (CD80) e B7.2 (CD86), as quais emitem sinais coestimuladores pela interação com os receptores das células T virgens (ver Seção 7.15). As células dendríticas maduras também expressam altos níveis de moléculas de adesão, incluindo DC-SIGN, e secretam a quimiocina CCL18, que atrai especificamente as células T virgens. Juntas, essas propriedades permitem que as células dendríticas estimulem uma forte resposta nas células T virgens (Fig. 9.14, figura inferior).

Apesar dessa apresentação intensificada de antígenos derivados dos patógenos, as células dendríticas maduras também apresentam alguns peptídeos próprios, os quais podem ser um problema para a manutenção da autotolerância. Entretanto, o repertório de TCRs tem eliminado os receptores que reconhecem os peptídeos próprios apresentados no timo (ver Cap. 8), de modo que as respostas de células T contra grande parte dos antígenos próprios únicos são evitadas. Além disso, as células dendríticas nos tecidos linfoides que não foram ativadas por infecção portam complexos peptídeo próprio:MHC próprio em sua superfície, derivados da degradação de suas próprias proteínas em proteínas dos tecidos presentes no líquido extracelular. Devido ao fato de essas células não expressarem as moléculas coestimuladoras adequadas, elas não possuem a mesma capacidade de ativar as células T virgens como fazem as células dendríticas maduras ativadas. Embora os detalhes ainda não estejam bem definidos, em vez de as células dendríticas imaturas e “não licenciadas” apresentarem peptídeos próprios, elas induzem um estado de não responsividade nas células T virgens a esses antígenos.

Acredita-se que a degradação de patógenos intracelulares revele componentes dos patógenos, que não peptídeos, que desencadeiam a ativação das células dendríticas. Por exemplo, DNA viral ou bacteriano que contém motivos dinucleotídeos CpG não metilados induz a rápida ativação das células dendríticas plasmacitoides, provavelmente como consequência do reconhecimento do DNA pelo TLR-9, o qual está presente nas vesículas intracelulares (ver Fig. 3.10). A exposição ao DNA bacteriano ativa as vias de sinalização do NF κ B e da proteína quinase ativada por mitógeno (MAPK, do inglês *mitogen-activated protein kinase*) (ver Fig. 7.17), levando à produção de citocinas, como IL-6, IL-12, IL-18, interferon- α (IFN- α) e interferon- β (IFN- β), pelas células dendríticas. Por sua vez, as citocinas atuam nas células dendríticas, aumentando a expressão das moléculas coestimuladoras. As proteínas de choque de calor são outros constituintes internos bacterianos que podem ativar a função de apresentação de antígenos das células dendríticas. Acredita-se que alguns vírus sejam reconhecidos pelos TLRs do interior das células dendríticas por meio do RNA de fita dupla produzido durante sua replicação. Como discutido na Seção 3.9, a infecção viral também induz a produção de IFN- α e IFN- β por todos os tipos de células infectadas. Esses dois tipos de interferon podem ativar ainda mais as células dendríticas, aumentando a expressão de moléculas coestimuladoras.

Acredita-se que a indução da atividade coestimuladora nas APCs pelos constituintes microbianos permita que o sistema imune faça uma distinção entre os antígenos derivados de agentes infecciosos e aqueles associados com proteínas inócuas, incluindo as proteínas próprias. Além disso, muitas proteínas estranhas não induzem uma resposta imune quando injetadas de maneira isolada, provavelmente porque não são capazes de induzir a atividade coestimuladora nas APCs. Entretanto, quando tais proteínas são misturadas com bactérias, elas tornam-se imunogênicas, porque as bactérias induzem a atividade coestimuladora essencial nas células que ingerem a proteína. As bactérias ou os componentes bacterianos utilizados dessa maneira são conhecidos como adjuvantes (ver Apêndice I, Seção A.4). No Capítulo 15, será visto como as proteínas próprias misturadas com adjuvantes bacterianos podem induzir uma doença autoimune, ilustrando a importância crucial da regulação da atividade coestimuladora na discriminação do próprio e do não próprio.

9.7 As células dendríticas plasmacitoides produzem interferons do tipo I em grande quantidade e podem atuar como células auxiliares para apresentação de antígenos pelas células dendríticas convencionais

Acredita-se que as células dendríticas plasmacitoides atuem como sentinelas na defesa precoce contra infecções virais de acordo com a expressão de seus TLRs e com a detecção dos ácidos nucleicos pelas helicases semelhantes a RIG-I e sua produção de interferons tipo I antiviral (ver Seções 3.9 e 3.19). Por várias razões, é provável que elas não estejam totalmente envolvidas com a ativação antígeno-específica das células T virgens. As células dendríticas plasmacitoides expressam poucas moléculas do MHC de classe II e moléculas coestimuladoras em sua superfície, e elas processam o antígeno com menor eficiência quando comparadas às células dendríticas convencionais. Além disso, diferentemente das células dendríticas convencionais, as células dendríticas plasmacitoides não interrompem a síntese e a reciclagem das moléculas do MHC de classe II após terem sido ativadas. Isso significa que elas reciclam rapidamente suas moléculas do MHC de classe II de superfície e, portanto, não podem apresentar os complexos peptídeo derivado de patógeno:MHC para as células T por longos períodos, como fazem as células dendríticas convencionais.

Entretanto, as células dendríticas plasmacitoides podem atuar como células auxiliares para apresentação de antígenos pelas células dendríticas convencionais. Essa atividade foi revelada por estudos com camundongos infectados com a bactéria intracelular *Listeria monocytogenes*. Normalmente, a IL-12 produzida pelas células dendríticas convencionais induz a produção abundante de IFN- γ pelas células T CD4, o que auxilia os macrófagos na morte das bactérias. Quando as células dendríticas plasmacitoides foram eliminadas experimentalmente, a produção de IL-12 pelas células dendríticas convencionais ficou reduzida, e o camundongo tornou-

-se suscetível à *Listeria*. Parece que as células dendríticas plasmacitoides interagem com as células dendríticas convencionais na manutenção da produção da IL-12. A ativação das células dendríticas plasmacitoides por meio de TLR-9 induz a expressão do **ligante CD40** (CD40L ou CD154), uma citocina transmembrana da família do TNF que liga o **CD40**, um receptor da família do TNF que é expresso pelas células dendríticas convencionais ativadas. Essa interação permite que as células dendríticas convencionais mantenham a produção da citocina pró-inflamatória IL-12, intensificando a produção de IFN- γ induzida por IL-12 nas células T. As células dendríticas plasmacitoides de seres humanos e de camundongos também podem por si só produzir IL-12, embora em menores quantidades das que fazem as células dendríticas convencionais. Por fim, os interferons produzidos pelas células dendríticas plasmacitoides podem promover o desenvolvimento das células dendríticas convencionais a partir dos monócitos sanguíneos.

9.8 Os macrófagos são células de varredura que podem ser induzidas por patógenos para apresentar antígenos estranhos às células T virgens

Os dois outros tipos celulares que podem atuar como APCs às células T são os macrófagos e as células B, mas há uma diferença importante entre a função de apresentação de antígenos por essas células quando comparadas com as células dendríticas. É provável que os macrófagos e as células B não apresentem antígenos, principalmente para as células T virgens ativadas, mas sim usem as funções efetoras das células T que foram previamente ativadas pelas células dendríticas convencionais. Como foi visto no Capítulo 3, muitos dos microrganismos que penetram no hospedeiro são ingeridos e destruídos pelos fagócitos, os quais proporcionam uma primeira linha de defesa inata e antígeno não específica contra as infecções. Entretanto, os patógenos desenvolveram muitos mecanismos para evitar sua eliminação pelos mecanismos de imunidade inata, como a resistência à morte pelos fagócitos. Os macrófagos que ingeriram microrganismos, mas que não tenham sido capazes de eliminá-los, podem usar a apresentação de antígenos para recrutar a resposta imune adaptativa para estimular sua capacidade microbicida, como será apresentado adiante neste capítulo.

Além de estarem presentes nos tecidos, os macrófagos também são encontrados nos órgãos linfoides (ver Fig. 9.10). Eles estão presentes em muitas áreas de linfonodos, principalmente nos seios marginais, onde os aferentes entram no tecido linfóide, e nos cordões medulares, onde a linfa eferente é coletada antes de seguir para a circulação (ver Fig. 1.18). Ali, sua principal função é ingerir os microrganismos e os antígenos particulados, impedindo que eles entrem na circulação. Embora os macrófagos processem os microrganismos e os antígenos ingeridos e apresentem os antígenos peptídico:MHC de classe II em sua superfície em conjunto com suas moléculas coestimuladoras, acredita-se que suas principais funções nos tecidos linfóides sejam fazer a varredura e eliminar patógenos e linfócitos apoptóticos.

Os macrófagos em repouso possuem poucas, ou nenhuma, molécula do MHC de classe II em sua superfície e também não expressam B7. A expressão simultânea de moléculas do MHC de classe II e B7 é induzida pela ingestão de microrganismos e pelo reconhecimento de seus padrões moleculares estranhos. Os macrófagos, como as células dendríticas dos tecidos, têm uma variedade de receptores que reconhecem componentes da superfície dos microrganismos (ver Cap. 3). Receptores, como dectina-1, receptores de varredura e receptores do complemento, capturam os microrganismos para os fagossomos, onde eles são degradados, produzindo, desse modo, peptídeos para apresentação, enquanto o reconhecimento dos componentes dos patógenos por meio dos TLRs ativa a sinalização intracelular que contribui para a expressão das moléculas do MHC de classe II e B7. Os macrófagos também podem capturar os antígenos solúveis para a via endocítica por meio do processo de pinocitose, embora pareça ser menos eficiente do que a endocitose mediada pelo receptor.

Os macrófagos estão continuamente varrendo células já mortas ou células que estão morrendo, as quais são fontes ricas de antígenos próprios, de modo que é especialmente importante que os macrófagos não sejam capazes de ativar células T virgens na ausência de infecção microbiana. As células de Kupffer dos sinusóides hepáticos

e os macrófagos da polpa vermelha esplênica, em particular, removem do sangue um grande número de células que morrem por dia. As células de Kupffer expressam poucas moléculas do MHC de classe II e não expressam o TLR-4, receptor que sinaliza a presença de lipopolissacarídeo (LPS) bacteriano. Assim, embora gerem grande quantidade de peptídeos próprios em seus endossomas, esses macrófagos não parecem evocar uma resposta autoimune.

Até o momento, há poucas evidências de que os macrófagos iniciem a imunidade de células T, de modo que é provável que a expressão de moléculas coestimuladoras seja mais importante para a expansão das respostas primárias e secundárias já iniciadas pelas células dendríticas. Isso pode ser considerado importante para a manutenção e o funcionamento das células T efetoras ou de memória que entram nos locais de infecção.

9.9 As células B são altamente eficientes na apresentação de antígenos que se ligam às suas imunoglobulinas de superfície

As células B são exclusivamente adaptadas à ligação de moléculas solúveis específicas por meio de suas imunoglobulinas de superfície e internalizarão as moléculas ligadas por endocitose mediada por receptor. Se o antígeno contém um componente proteico, a célula B processará a proteína internalizada em fragmentos peptídicos e apresentará os fragmentos peptídicos como complexos peptídeo:MHC de classe II. Esse mecanismo de ingestão do antígeno é muito eficiente, concentrando o antígeno específico na via endocítica. As células B expressam constitutivamente altos níveis de moléculas do MHC de classe II e, assim, altos níveis de complexos peptídeo:MHC de classe II específicos são formados na superfície das células B (Fig. 9.15). Essa via de apresentação de antígeno permite que as células B sejam alvos para as células T CD4 antígeno-específicas que tenham sido previamente ativadas e que direcionem sua diferenciação, como será visto no Capítulo 10.

As células B não expressam constitutivamente atividade coestimuladora, mas, como as células dendríticas e os macrófagos, elas podem ser induzidas por vários constituintes microbianos para expressar as moléculas B7. De fato, a B7.1 foi identificada inicialmente como uma molécula expressa em células B ativadas por LPS, e a B7.2, predominantemente expressa por células B *in vivo*. Antígenos proteicos solúveis não são abundantes durante infecções naturais. A maioria dos antígenos naturais, como bactérias e vírus, é particulada, ao passo que toxinas bacterianas agem pela ligação às superfícies celulares e, assim, estão presentes em baixas concentrações em solução. Entretanto, há alguns imunógenos naturais que penetram no organismo sob a forma de moléculas solúveis, como as toxinas de insetos, os anticoagulantes injetados pelos insetos que sugam sangue, o veneno de cobra e muitos alérgenos. Apesar disso, é pouco provável que as células B sejam importantes na indução das células T virgens aos antígenos solúveis na resposta imune natural. As células dendríticas dos tecidos podem capturar antígenos solúveis por macropinocitose e, embora não possam concentrar esses antígenos da mesma maneira que fazem as células B antígeno-específicas, elas podem encontrar mais facilmente as células T

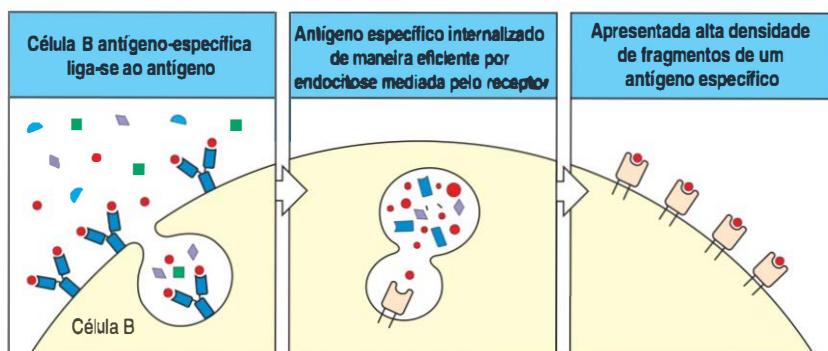


Figura 9.15 As células B podem usar sua imunoglobulina de superfície para apresentar um antígeno específico de forma muito eficiente para células T. A imunoglobulina de superfície permite que as células B se liguem e internalizem um antígeno específico de forma muito eficiente, especialmente se o antígeno estiver presente como uma proteína solúvel, como é o caso da maioria das toxinas. O antígeno internalizado é processado em vesículas intracelulares, onde se liga a moléculas do MHC de classe II. As vesículas são transportadas para a superfície celular, onde os complexos do peptídeo estranho:MHC de classe II podem ser reconhecidos por células T. Quando o antígeno proteico não é específico para o receptor de células B (BCR, do inglês *B-cell receptor*), sua internalização é ineficiente, e apenas poucos fragmentos dessas proteínas são subsequentemente apresentados na superfície da célula B (não mostrado).

virgens com a especificidade antigênica apropriada do que o limitado número de células B específicas. São bastante aumentadas as chances de uma célula B encontrar uma célula T que possa reconhecer antígenos peptídicos que ela expressa, pois essa célula T virgem que é retida nos tecidos linfoides encontra esses antígenos na superfície de células dendríticas e sofre expansão clonal.

A Figura 9.16 compara os três tipos de APCs. Em cada um desses tipos celulares, a expressão da atividade coestimuladora é controlada, de modo a provocar as respostas contra os patógenos, evitando a imunização contra o próprio.

Resumo

Uma resposta imune adaptativa é produzida quando uma célula T faz contato com uma APC ativada madura nos órgãos linfoides periféricos. Para assegurar que as raras células T antígeno-específicas vasculhem o organismo de maneira eficiente para a presença de APCs com patógenos raros, as células T recirculam continuamente pelos órgãos linfoides, amostrando os antígenos de vários locais de infecção levados pelas APCs. A migração das células T virgens para os órgãos linfoides é guiada pelo receptor de quimiocina, o CCR7, o qual se liga à quimiocina CCL21 produzida pelas células do estroma da zona de células T dos órgãos linfoides periféricos. A selectina-L expressa pelas células T virgens inicia o rolamento dessas células sobre as superfícies especializadas das HEVs, e o contato com a CCL21 induz uma mudança na integrina LFA-1 expressa pelas células T para uma configuração com afinidade pela ICAM-1 expressa no endotélio das vênulas. Isso inicia o processo de forte adesão, diapedese e migração das células T para as zonas de células T. Nesse local, as células T virgens encontram as células dendríticas portadoras de antígeno. Há duas principais populações de células dendríticas: as células dendríticas convencionais CD11c positivas e as células dendríticas plasmacitoides. As células dendríticas convencionais vasculham continuamente os tecidos periféricos para a presença de patógenos invasores e são responsáveis pela ativação das células T virgens. O contato com o patógeno emite um sinal para as célu-

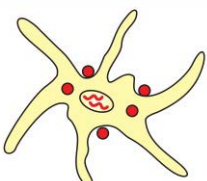
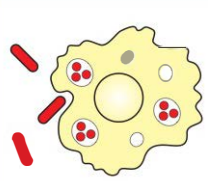
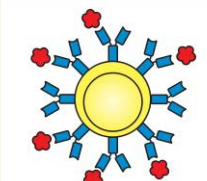
	Células dendríticas	Macrófagos	Células B
			
Captura do antígeno	+++ Macropinocitose e fagocitose por células dendríticas teciduais	+++ Macropinocitose +++ Pinocitose	Receptor antígeno-específico (Ig) ++++
Expressão do MHC	Baixa nas células dendríticas imaturas Alta nas células dendríticas dos tecidos linfoides	Induzível por bactérias e citocinas de - para +++	Constitutiva Aumenta com a ativação de +++ para ++++
Fornecimento de coestímulo	Constitutiva por células dendríticas linfoides não fagocíticas maduras +++	Induzível de - para +++	Induzível de - para +++
Localização	Ubíqua em todo o corpo	Tecido linfóide Tecido conectivo Cavidades corporais	Tecido linfóide Sangue periférico
Efeito	Resulta na ativação de células T virgens	Resulta na ativação dos macrófagos	Resulta no fornecimento de auxílio para células B

Figura 9.16 As propriedades das diferentes células apresentadoras de antígeno (APCs). As células dendríticas, os macrófagos e as células B são os principais tipos celulares envolvidos na apresentação de antígenos estranhos para células T virgens. Essas células diferem em seus meios de internalização de antígeno, expressão do MHC de classe II, expressão de coestimuladores, tipo de antígeno apresentado de maneira eficiente, localizações no corpo e moléculas de adesão (não mostrado). A apresentação de antígenos pelas células dendríticas está sobretudo envolvida na ativação das células T virgens para expansão e diferenciação. Os macrófagos e as células B apresentam antígenos principalmente para receber o auxílio específico das células T efectoras na forma de citocinas ou moléculas de superfície.

las dendríticas por meio do TLR e de outros receptores que aceleram o processamento do antígeno e a produção de complexos peptídeo:MHC próprio. A sinalização do TLR também induz a expressão do CCR7 pelas células dendríticas, as quais direcionam sua migração para as zonas de células T dos órgãos linfoides periféricos, onde encontram e ativam as células T virgens.

Os macrófagos e as células B também podem processar antígenos particulados ou solúveis dos patógenos para serem apresentados como complexos peptídeo:MHC às células T. Enquanto a apresentação de antígenos pelas células dendríticas ocorre exclusivamente para ativar as células T virgens, a apresentação de antígenos pelos macrófagos e pelas células B permite que elas utilizem a atividade efetora das células T antígeno-específicas previamente ativadas. Por exemplo, os macrófagos que apresentam antígenos de patógenos ingeridos recebem o auxílio das células T CD4 produtoras de IFN- γ para aumentar a morte intracelular desses patógenos. A apresentação de antígenos pelas células B recruta o auxílio de células T para estimular a produção de anticorpos e a troca de classe, como será discutido no Capítulo 10. Em todos os três tipos de APCs, a expressão de moléculas coestimuladoras é ativada em resposta aos sinais de receptores que também atuam na imunidade inata para sinalizar a presença de um agente infeccioso.

Ativação das células T virgens pelas células dendríticas ativadas por patógenos

As respostas de células T são iniciadas quando células T CD4 ou CD8 virgens maduras encontram uma APC adequadamente ativada que apresenta o ligante peptídeo:MHC adequado. Agora, será descrita a geração de células T efetoras a partir de células T virgens. A ativação e a diferenciação das células T virgens, frequentemente denominada ativação (*priming*), são distintas das respostas posteriores das células T efetoras contra o antígeno em sua célula-alvo e das respostas das células T de memória instruídas contra os encontros subsequentes com o mesmo antígeno. A ativação das células T CD8 virgens gera células T citotóxicas capazes de matar diretamente as células infectadas por patógenos. As células CD4 desenvolvem-se em uma variada gama de tipos de células efetoras, dependendo da natureza dos sinais que ela recebe durante a instrução. A atividade efetora CD4 pode incluir citotoxicidade mas, com frequência, envolve a secreção de uma série de citocinas que direcionam a resposta das células-alvo.

9.10 A interação inicial das células T virgens com as APCs é mediada pelas moléculas de adesão celular

À medida que migram pela região cortical do linfonodo, as células T virgens ligam-se transitoriamente a cada APC que encontram. As células dendríticas maduras ligam-se de maneira eficiente às células T virgens, por meio de interações entre LFA-1 e CD2 na célula T, e ICAM-1, ICAM-2 e CD58 na célula dendrítica (Fig. 9.17). Talvez devido a esse sinergismo, tem sido difícil distinguir a função exata de cada uma dessas moléculas de adesão. Indivíduos com carência de LFA-1 podem ter respostas normais de células T, e esse também parece ser o caso de camundongos geneticamente modificados, os quais não possuem o CD2. Não seria surpreendente se houvesse redundância suficiente nas moléculas mediadoras das interações de adesão das células T para permitir que ocorram respostas imunes na ausência de qualquer uma delas; essa redundância molecular foi observada em outros processos biológicos complexos.

A ligação transitória de células T virgens às APCs é crucial no fornecimento de tempo para que as células T entrem em contato com um grande número de moléculas do MHC na superfície de cada APC, em busca da presença de um peptídeo específico. Nos raros casos em que uma célula T virgem reconhece seu ligante peptídeo:MHC específico, a sinalização por meio do TCR induz uma alteração conformacional na



Filme 9.3

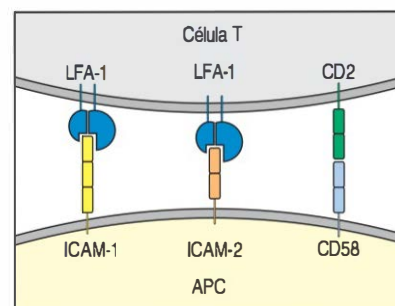
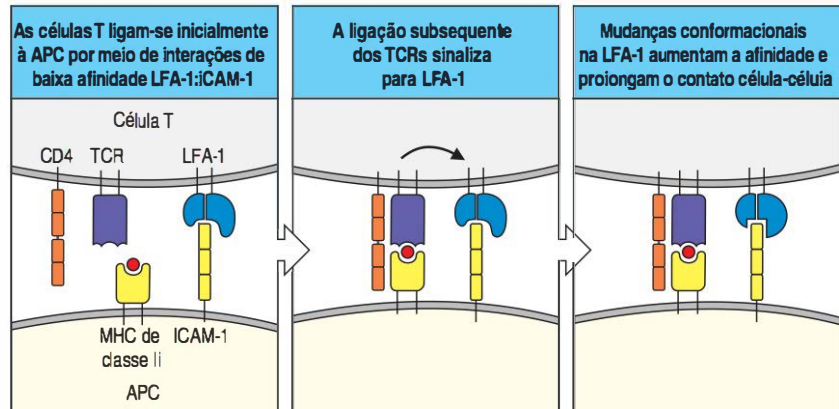


Figura 9.17 As moléculas de superfície celular da superfamília das imunoglobulinas são importantes nas interações dos linfócitos com células apresentadoras de antígenos (APCs). No encontro inicial das células T com as APCs, a ligação do CD2 com o CD58 na APC sinergiza com a ligação do LFA-1 a ICAM-1 e ICAM-2. O LFA-1 é a integrina heterodimérica CD11a:CD18 $\alpha_1\beta_2$. A ICAM-1 e a ICAM-2 são também conhecidas como CD54 e CD102, respectivamente.

Figura 9.18 As interações de adesão transitentes entre células T e células apresentadoras de antígeno (APCs) são estabilizadas pelo reconhecimento do antígeno específico. Quando uma célula T se liga a seu ligante específico em uma APC, a sinalização intracelular por meio do receptor de célula T (TCR) induz uma modificação conformacional na LFA-1 que faz esta se ligar com maior afinidade às ICAMs na APC. A célula T mostrada aqui é uma célula T CD4.



LFA-1 que aumenta muito sua afinidade por ICAM-1 e ICAM-2. Essa mudança conformacional ocorre da mesma maneira que aquela induzida por meio de sinalização via receptores de quimiocinas durante a migração das células T virgens em direção aos órgãos linfoides periféricos (ver Seção 9.2). A mudança na LFA-1 estabiliza a associação entre a célula T antígeno-específica e a APC (Fig. 9.18). A associação pode persistir por vários dias, durante os quais a célula T virgem prolifera, e sua progênie, que também adere às APCs, diferencia-se em células T efetoras.

A maioria dos encontros de células T com as APCs, contudo, não resulta em reconhecimento de um antígeno. Nesse caso, as células T devem ser capazes de se separar de maneira eficiente das APCs, de modo que possam continuar sua migração no linfonodo, deixando-o via vasos linfáticos eferentes para reentrar no sangue e continuar sua recirculação. A dissociação, tal como a ligação estável, também pode envolver a sinalização entre a célula T e as APCs, embora pouco seja conhecido sobre esse mecanismo.

9.11 As APCs emitem três tipos de sinais para expansão clonal e diferenciação das células T virgens

Ao discutir a instrução das células T virgens, é útil considerar três tipos distintos de sinais (Fig. 9.19). O sinal 1 compreende os sinais antígeno-específicos derivados da interação de um complexo peptídeo específico:MHC com o TCR. O comprometimento do TCR com esse antígeno peptídico é essencial para a ativação das células T virgens, mas mesmo que o correceptor CD4 ou CD8 também esteja ligado, ele por si não estimula a célula T para a completa proliferação e diferenciação em células T efetoras. A expansão e a diferenciação das células T virgens envolvem pelo menos dois outros tipos de sinais, que são geralmente apresentados pela mesma APC. Esses sinais podem ser divididos em sinais coestimuladores que promovem a sobrevivência e a expansão das células T (sinal 2), e em sinais envolvidos no direcionamento da diferenciação das células T em três subgrupos distintos de células T efetoras (sinal 3).

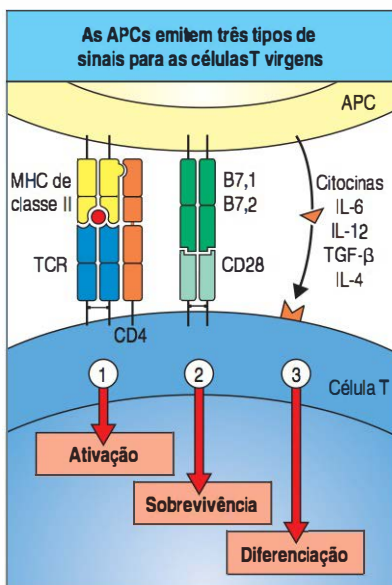


Figura 9.19 Três tipos de sinais estão envolvidos na ativação das células T virgens por células apresentadoras de antígenos (APCs). A ligação do complexo peptídeo estranho:MHC próprio pelo receptor de célula T (TCR) e, neste exemplo, um correceptor CD4, transmite um sinal (seta 1) para a célula T que encontrou o antígeno. A ativação eficaz da célula T virgem requer um segundo sinal (seta 2), o sinal coestimulador, que será emitido pela mesma APC. Neste exemplo, o encontro do CD28 da célula T com a molécula B7 da APC emite o sinal 2, cuja consequência final é o aumento da sobrevivência e a proliferação das células T que tenham recebido o sinal 1. O coestimulador induzível (ICOS) e os membros da família do receptor do TNF também podem fornecer sinais coestimuladores. Para as células T CD4, diferentes vias de diferenciação produzem subpopulações de células T efetoras que desempenham respostas efetoras distintas, dependendo da natureza do terceiro sinal (seta 3) emitido pela APC. As citocinas estão, em geral (mas não exclusivamente), envolvidas no direcionamento dessa diferenciação.

As moléculas coestimuladoras mais bem caracterizadas que emitem o sinal 2 são as moléculas B7. Essas moléculas são componentes homodiméricos da superfamília de imunoglobulinas, e são encontradas exclusivamente na superfície de células, como as células dendríticas, que estimulam a proliferação de células T virgens (ver Seção 9.6). Seu papel na coestimulação foi demonstrado por meio da transfecção de fibroblastos que expressam um ligante de células T com os genes que codificam as moléculas B7, mostrando que os fibroblastos podiam coestimular a expansão clonal das células T virgens. O receptor das moléculas B7 nas células T é o **CD28**, um membro da superfamília de imunoglobulinas (ver Seção 7.15). A ligação do CD28 pelas moléculas B7 ou por anticorpos anti-CD28 é necessária para a expansão clonal ótima das células T virgens, e os anticorpos anti-B7, que inibem a ligação das moléculas B7 com o CD28, inibem as respostas de células T.



Filme 9.4

9.12 A coestimulação dependente do CD28 das células T ativadas induz a expressão do fator de crescimento de células T, a interleucina-2, e do receptor de alta afinidade da IL-2

As células T virgens são encontradas como pequenas células em repouso com cromatina condensada e pouco citoplasma com pouca síntese de RNA ou proteínas. Durante a ativação, elas retornam ao ciclo celular e dividem-se rapidamente para produzir um grande número de descendentes que se diferenciarão em células T efetoras. Sua proliferação e sua diferenciação é dirigida pela citocina **interleucina-2 (IL-2)**, a qual é produzida pelas próprias células T ativadas.

O encontro inicial com o antígeno específico na presença de um sinal coestimulador ativa a entrada da célula T na fase G_1 do ciclo celular. Ao mesmo tempo, isso também induz a síntese de IL-2 juntamente com a cadeia α do receptor de IL-2 (também conhecido como CD25). O receptor de IL-2 é composto por três cadeias: α , β e γ (Fig. 9.20). As células T em repouso expressam uma forma do receptor composta somente pelas cadeias β e γ que ligam a IL-2 com afinidade moderada, permitindo que as células T respondam a altas concentrações de IL-2. A associação da cadeia α ao heterodímero β e γ cria um receptor com afinidade muito maior pela IL-2, permitindo que a célula responda às concentrações muito baixas de IL-2. A ligação da IL-2 ao receptor de alta afinidade ativa a progressão para o restante do ciclo celular (Fig. 9.21). As células T ativadas desta maneira podem dividir-se duas a três vezes ao dia por vários dias, permitindo que uma célula dê origem a um clone de milhares de células, todas portadoras do mesmo receptor de antígeno. A IL-2 é um fator de sobrevivência para essas células e também permite sua diferenciação em células T efetoras. A remoção da IL-2 das células T ativadas resulta em sua morte.

O reconhecimento do antígeno pelo TCR induz a síntese ou a ativação dos fatores de transcrição NFAT, AP-1 e NF κ B, os quais se ligam à região do promotor do gene da IL-2 e são essenciais para ativar sua transcrição (ver Seção 7.15). A coestimulação por meio do CD28 contribui para a produção da IL-2 de, pelo menos, três maneiras. Primeiro, a sinalização por meio do CD28 ativa a quinase PI-3, que aumenta a produção dos fatores de transcrição AP-1 e NF κ B, aumentando, assim, a transcrição do mRNA de IL-2. Entretanto, os mRNAs de muitas citocinas, inclusive IL-2, têm vida muito curta devido a uma sequência de "instabilidade" (AUUUAUUUA) em sua região 3' não traduzida. A sinalização por meio do CD28 prolonga o tempo de vida da molécula do mRNA da IL-2, induzindo a expressão de proteínas que bloqueiam a atividade da sequência de instabilidade, resultando no aumento da tradução e na maior produção da proteína IL-2. Por fim, a quinase PI-3 auxilia na ativação da proteína quinase Akt (ver Seção 7.15), que geralmente promove o crescimento e a sobrevivência celulares, aumentando a produção total de IL-2 pelas células T ativadas.

A importância central da IL-2 no início da resposta imune adaptativa é explorada por fármacos normalmente utilizados para suprimir respostas imunes indesejáveis, como a rejeição de transplantes. Os imunossupressores ciclosporina A e FK506 (tacrolimo ou fujimicina) inibem a produção da IL-2, rompendo a sinalização por meio do TCR, e a rapamicina (sirolimo) inibe a sinalização por meio

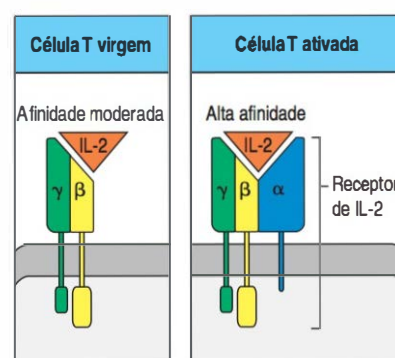


Figura 9.20 Os receptores de IL-2 de alta afinidade são estruturas de três cadeias que estão presentes apenas nas células T ativadas. Nas células T em repouso, as cadeias β e γ são expressas constitutivamente. Elas se ligam à IL-2 com afinidade moderada. A ativação de células T induz a síntese da cadeia α e a formação do receptor de alta afinidade heterotrimérico. As cadeias β e γ apresentam similaridade na sequência de aminoácidos com os receptores de superfície para o hormônio de crescimento e a prolactina, os quais também regulam o crescimento e a diferenciação celular.

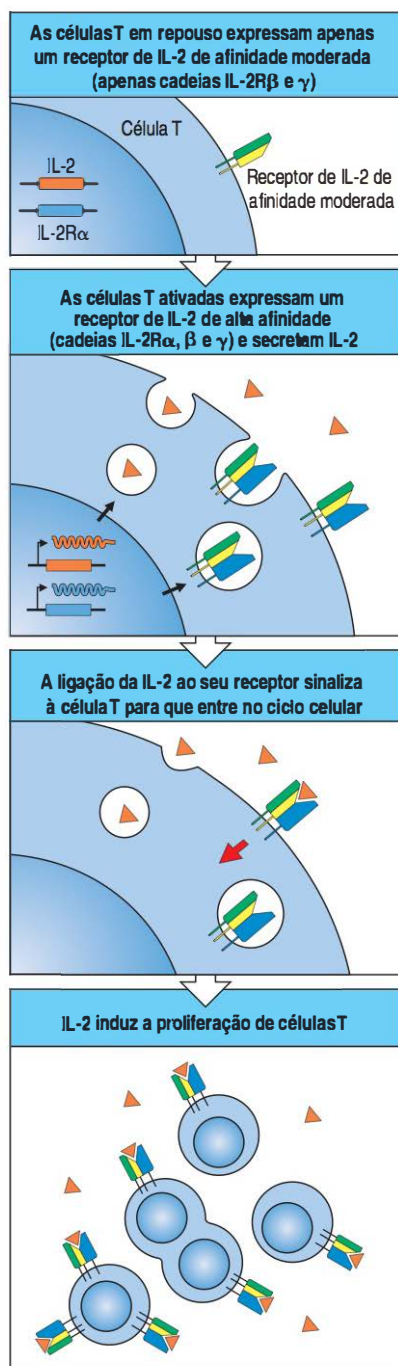


Figura 9.21 As células T ativadas secretam e respondem à IL-2. A ativação das células T virgens na presença de coestimulação por meio da sinalização do CD28 induz a expressão e a secreção de IL-2 e a expressão de receptores de alta afinidade da IL-2. A IL-2 liga-se aos receptores de IL-2 de alta afinidade para promover o crescimento das células T de modo autócrino.

do receptor de IL-2. A ciclosporina A e a rapamicina atuam sinergisticamente para inibir a resposta imune, impedindo que a IL-2 ative a expansão clonal das células T. O modo de ação desses imunossuppressores será visto em detalhes no Capítulo 16.

9.13 O sinal 2 pode ser modificado por vias coestimuladoras adicionais

A célula T virgem, uma vez ativada, expressa inúmeras proteínas, além do CD28, que contribuem para manter ou para modificar o sinal coestimulador. Esses outros receptores coestimuladores geralmente pertencem à família de receptores do CD28 ou à família do fator de necrose tumoral (TNF, do inglês *tumor necrosis factor*)/receptores do TNF.

As proteínas relacionadas ao CD28 são induzidas durante a ativação das células T e modificam os sinais coestimuladores durante o desenvolvimento da resposta de células T. Uma delas é o coestimulador induzível (ICOS, do inglês *inducible co-stimulator*), que se liga a um ligante conhecido como **ligante de ICOS** (ICOSL [do inglês *ICOS ligand*] ou **B7-H2**), relacionado estruturalmente às moléculas B7.1 e B7.2. O ICOSL é produzido em células dendríticas ativadas, monócitos e células B. Embora o ICOS se assemelhe ao CD28 no direcionamento da proliferação das células T, não induzem a produção de IL-2, mas parecem regular a expressão de outras citocinas produzidas pela subpopulação de células T CD4, como IL-4 e IFN-γ. O ICOS é particularmente importante para permitir que as células T CD4 atuem como células auxiliares para as respostas de células B, como a troca de isotipo. O ICOS é expresso nas células T dos centros germinativos dentro dos folículos linfoides, e camundongos que não possuam ICOS não desenvolvem os centros germinativos e apresentam uma resposta de anticorpos severamente reduzida.

Outro receptor para as moléculas B7 é o **CTLA-4** (CD152), que se assemelha muito à sequência do CD28. O CTLA-4 liga-se às moléculas B7 com cerca de 20 vezes mais avidéz do que o CD28, mas seu efeito é o de inibir, e não de ativar, a célula T (Fig. 9.22). O CTLA-4 não contém motivo ITIM e tem sido sugerido que ele inibe a ativação da célula T ao competir com o CD28 pela interação com as moléculas B7 expressas pelas APCs. A ativação das células T virgens induz a expressão do CTLA-4 na superfície, tornando as células T ativadas menos sensíveis à estimulação pelas APCs do que as células T virgens, restringindo, assim, a produção de IL-2. Assim, a ligação da CTLA-4 às moléculas B7 é essencial para a limitação da resposta proliferativa das células T ativadas ao antígeno e à B7. Isso foi confirmado pela produção de camundongos com o gene CTLA-4 interrompido. Tais camundongos desenvolvem uma doença fatal caracterizada por uma massiva proliferação de linfócitos. Anticorpos que bloqueiam a CTLA4 da ligação às moléculas B7 aumentam, de maneira significativa, as respostas imunes dependentes de células T.

Várias moléculas da família do TNF atuando por meio de seus receptores também podem emitir os sinais coestimuladores. Todas elas parecem atuar por meio da ativação do NFκB pela via dependente de TRAF (ver Seção 7.22). O **CD70** das células dendríticas, ligado ao seu receptor **CD27** constitutivamente expresso nas células T virgens, emite um potente sinal coestimulador para as células T logo no início do processo de ativação. O receptor CD40 das células dendríticas (ver Seção 9.7) liga-se ao ligante CD40 expresso nas células T, iniciando a sinalização de duas vias que transmite sinais de ativação às células T, e também induz as células dendríticas a expressar B7, estimulando, assim, maior proliferação de células T. O papel do par ligante CD40-CD40 na manutenção da resposta de células T foi demonstrado em camundongos que não possuem o ligante CD40. Quando esses camundongos eram imunizados, a expansão clonal de células T respondedoras encontrava-se reduzida nos estágios iniciais. A molécula de célula T **4-1BB** (CD137) e seu ligante **4-1BBL**, que são expressas em células dendríticas ativadas, macrófagos e células B, formam outro par de coestimuladores da família do TNF. Os efeitos dessas interações também são bidirecionais, pois tanto as células T como as APCs recebem os sinais de ativação. Esse tipo de interação é às vezes referido como diálogo de células T:APCs. Outro receptor coestimulador e seu ligante, o **OX40** e o **OX40L**, são expressos nas cé-

lulas T ativadas e nas células dendríticas, respectivamente. Camundongos deficientes em OX40 apresentam uma proliferação de células T CD4 reduzida em resposta à infecção viral, indicando uma função na manutenção de uma resposta de células T ativa, aumentando a sobrevivência e proliferação da célula T.

9.14 O reconhecimento do antígeno na ausência de coestimulação leva à inativação funcional ou à deleção clonal das células T periféricas

Algumas células T específicas para autoantígenos sobrevivem e entram nos tecidos periféricos, apesar da deleção de muitas células T autorreativas no timo (ver Seção 8.20). Isto é evidente em doenças nas quais essas células tornam-se ativadas e causam autoimunidade tecido-específica. Os peptídeos próprios podem ser apresentados pelas moléculas do MHC de classe I expressas nos tecidos periféricos e pelas moléculas do MHC de classes I e II expressas nas células dendríticas, que levam as proteínas próprias para os órgãos linfóides (ver Seção 9.6). Entretanto, os tecidos periféricos não expressam as moléculas coestimuladoras e, na ausência de infecção, as células dendríticas expressam pouquíssimas moléculas coestimuladoras. Por essas razões, as células T virgens que reconhecem os autopeptídeos normalmente não são ativadas e têm destinos alternativos. Algumas podem ser convertidas em células T reguladoras (ver Seção 9.19), e acredita-se que outras sejam eliminadas clonalmente ou entrem em um estado de anergia (Fig. 9.23).

A anergia foi demonstrada pela primeira vez em clones de células T CD4 mantidos *in vitro*. Quando estimulados inicialmente com um antígeno na ausência de coestimulação, as células T tornaram-se refratárias à ativação subsequente por um antígeno específico, mesmo quando o antígeno estava presente nas APCs expressando moléculas coestimuladoras. Esse estado é chamado de anergia. Um estado de irresponsividade similar tem sido demonstrado *in vivo* pelo uso de células T transgênicas para o TCR para um antígeno de especificidade conhecida. Quando o antígeno específico foi apresentado na forma solúvel sem adjuvantes para induzir a atividade coestimuladora, a célula T permaneceu viável, mas muito menos responsiva ao estímulo subsequente, mesmo na presença de coestimulação. Ao se tornarem anérgicas, as células T autorreativas são impedidas de sofrer expansão clonal e de adquirir funções efetoras que podem ser direcionadas contra os tecidos próprios.

A anergia envolve um bloqueio adquirido na via de sinalização do TCR, o qual pode ser devido à indução das ligases da ubiquitina E3 nas células T anérgicas que têm como alvo os componentes do complexo de sinalização CD3 para degradação. A ligase E3 GRAIL (do inglês *gene related to anergy in lymphocytes* – gene associado

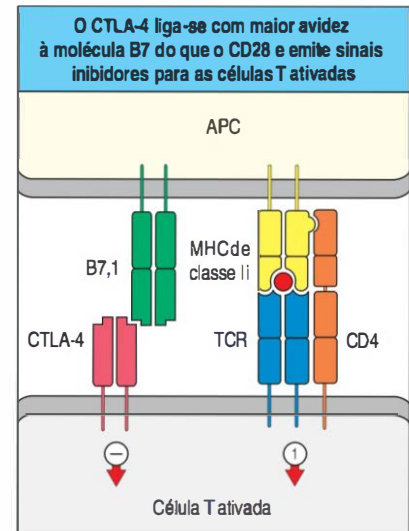


Figura 9.22 O CTLA-4 é um receptor inibidor das moléculas B7. As células T virgens expressam o CD28, que emite um sinal coestimulador ao ligar-se às moléculas B7 (ver Fig. 9.19), direcionando a sobrevivência e a expansão das células T. As células T ativadas expressam níveis aumentados de CTLA-4 (CD152). O CTLA-4 tem maior afinidade que o CD28 pelas moléculas B7 e assim se liga à maioria, ou a todas, as moléculas B7, regulando a fase proliferativa da resposta. APC, célula apresentadora de antígeno; MHC, complexo principal de histocompatibilidade.

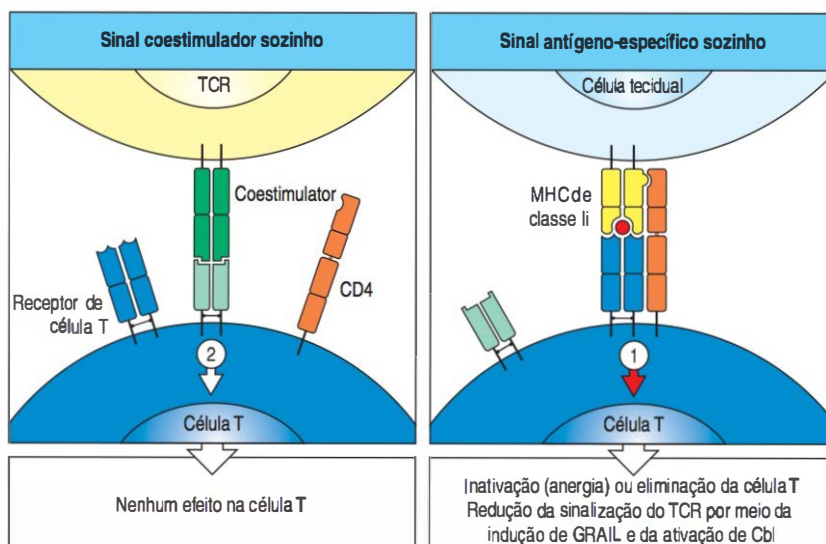


Figura 9.23 A tolerância das células T aos antígenos expressos nas células dos tecidos resulta do reconhecimento antígeno na ausência de coestimulação. Uma célula apresentadora de antígeno (APC) não ativará ou inativará uma célula T se o antígeno apropriado não estiver presente na superfície da APC, mesmo que ela expresse uma molécula coestimuladora (figura à esquerda). Entretanto, quando uma célula T reconhece o antígeno (sinal 1) na ausência de moléculas coestimuladoras (figura à direita), a célula T torna-se anérgica e pode ser eliminada. As células anérgicas têm um bloqueio na sinalização pelo receptor de célula T (TCR) causado pela indução das ligases E3 de ubiquitina GRAIL e/ou Cbl, que têm como alvo para degradação os componentes da via de sinalização do TCR, como o CD3 ζ .

à anergia nos linfócitos) tem sido relacionada com a anergia. Como a ligase E3 Cbl (ver Seção 7.5), a GRAIL pode ter como alvo os componentes do CD3, mais provavelmente o CD3 ζ , para degradação pelo proteossoma, bloqueando, assim, a sinalização pelo TCR. Em camundongos deficientes de GRAIL, as células T estimuladas pelo antígeno proliferam e produzem citocinas mesmo sem coestimulação, que é consistente com a função do GRAIL no estabelecimento da anergia na ausência de coestimulação. A sinalização do CD28 impede a indução do GRAIL, de modo que não ocorra bloqueio na via da célula T nessas circunstâncias.

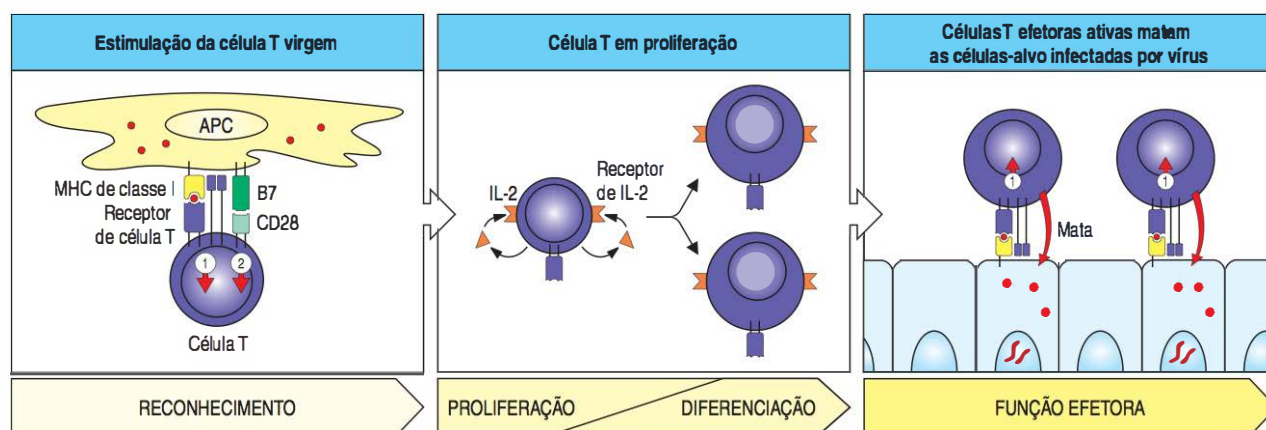
Entretanto, a anergia não explica toda a tolerância periférica às células T potencialmente autorreativas. A tolerância periférica também requer células T reguladoras (células T_{reg}) que expressam o FoxP3 (ver Seção 8.18). Experimentalmente, isso tem sido demonstrado pela deleção das células T reguladoras que expressam o FoxP3 em camundongos adultos normais, o que leva ao rápido desenvolvimento de autoimunidade. As células T reguladoras serão discutidas novamente adiante neste capítulo.

9.15 As células T em proliferação diferenciam-se em células T efetoras que não necessitam de coestimulação para desempenhar suas funções

Após quatro a cinco dias de rápida proliferação induzida pela IL-2, as células T ativadas diferenciam-se em células T efetoras, que podem sintetizar todas as moléculas necessárias para suas funções especializadas como células T auxiliares ou citotóxicas. Além disso, as células T efetoras sofrem diversas modificações que as distinguem das células T virgens. Uma das mais importantes reside nas exigências de ativação das células: uma vez que uma célula T tenha se diferenciado em uma célula efetora, um encontro posterior com seu antígeno específico resulta em um ataque imune sem a necessidade de coestimulação (Fig. 9.24). Essa distinção é fácil de compreender, particularmente no caso das células T CD8 citotóxicas, que devem ser capazes de atuar em qualquer célula infectada por vírus, possa ou não a célula infectada expressar moléculas coestimuladoras. Entretanto, essa característica também é importante para a função efetora das células CD4, na medida em que células T efetoras CD4 devem ser capazes de ativar células B e macrófagos que captaram o antígeno mesmo se essas células não expressarem inicialmente as moléculas coestimuladoras.

Outras mudanças são observadas nas moléculas de adesão e nos receptores expressos pelas células T efetoras. Elas expressam um maior número de moléculas LFA-1 e CD2 em sua superfície do que o fazem as células T virgens, mas perdem suas selectinas L de superfície, cessando sua recirculação através dos linfonodos. Em vez disso, expressam a integrina VLA-4, o que permite que se liguem ao endotélio vascular portador da molécula de adesão VCAM-1, a qual é expressa nos sítios de inflamação. Isso permite que as células T efetoras entrem nos locais de infecção, onde seu arsenal de proteínas efetoras pode ser posto em uso. Essas alterações na superfície de células T estão resumidas na Figura 9.25.

Figura 9.24 As células T efetoras podem responder às suas células-alvo sem coestimulação. Uma célula T virgem que reconhece o antígeno na superfície de uma célula apresentadora de antígeno (APC) e recebe os dois sinais necessários (setas 1 e 2, figura à esquerda) torna-se ativada, e tanto secreta quanto responde à IL-2. A expansão clonal dirigida por IL-2 (figura central) é seguida pela diferenciação das células T em células efetoras. Uma vez que as células tenham se diferenciado em células T efetoras, qualquer encontro com o antígeno específico desencadeia suas ações efetoras sem a necessidade de coestimulação. Assim, como ilustrado aqui, uma célula T citotóxica pode matar alvos que expressam apenas o ligante peptídeo:complexo principal de histocompatibilidade (MHC) e nenhum sinal coestimulador (figura à direita).



Moléculas de superfície celular										
										
Célula T CD4	Selectina L	S1P ₁	CD45RA	CD45RO	VLA-4	CD4	TCR	LFA-1	CD2	CD44
Repouso	+	+	+	—	—	+	+	+	+	+
Ativada	—	—	—	+	+	+	+	++	++	++

Figura 9.25 A ativação das células T modifica a expressão de várias moléculas da superfície celular. O exemplo aqui é uma célula T CD4. A célula T virgem em repouso expressa a selectina-L, por meio da qual se direciona para os linfonodos, mas expressam níveis relativamente baixos de outras moléculas de adesão, como CD2 e LFA-1. Com a ativação, a expressão de selectina-L é interrompida e, em vez disso, níveis elevados de integrina LFA-1 são produzidos, sendo esta ativada para engajar seus ligantes ICAM-1 e ICAM-2. Uma integrina recém-expressa denominada VLA-4, que atua como receptor de direcionamento para o endotélio vascular nos locais de inflamação, assegura que as células T ativadas entrem nos tecidos periféricos, onde poderão encontrar a infecção. As células T ativadas também têm alta densidade da molécula de adesão CD2 na sua superfície, aumentando a avidade da interação com células-alvo em potencial, e uma maior densidade da molécula de adesão CD44. Ocorre uma mudança na isoforma do CD45 que é expresso, por processamento alternativo do transcrito de RNA do gene do CD45, de modo que células T ativadas expressam a isoforma CD45RO, a qual se associa com o receptor de células (TCR) e com CD4. Essa mudança torna a célula T mais sensível à estimulação por uma menor concentração de complexos peptídeo:complexo principal de histocompatibilidade (MHC). Finalmente, o receptor da esfingosina-1-fosfato (S1P₁) é expresso nas células T virgens em repouso, permitindo a saída das células que não se tornaram ativadas. A regulação negativa do S1P₁, por vários dias após a ativação impede a saída das células T durante os períodos de proliferação e diferenciação. Após vários dias, ele é novamente expresso, permitindo que as células efetoras saiam dos tecidos linfóides.

9.16 As células T CD8 podem ser ativadas de diferentes maneiras para que se tornem células efetoras citotóxicas

As células T virgens são classificadas em duas grandes classes: a das portadoras do correceptor CD8 em sua superfície, e a das portadoras do correceptor CD4 em sua superfície. Todas as células T CD8 se diferenciam em **células T CD8 citotóxicas** (algumas vezes denominadas **linfócitos citotóxicos** ou CTLs [do inglês *CD8 cytotoxic T cells*]), as quais matam suas células-alvo (Fig. 9.26). Elas são importantes na defesa contra patógenos intracelulares, principalmente os vírus. As células infectadas por vírus apresentam fragmentos das proteínas virais como complexos peptídeo:MHC de classe I em sua superfície, e estes são reconhecidos pelos linfócitos T citotóxicos.

Talvez, devido ao fato de as ações efetoras dessas células serem tão destrutivas, as células T CD8 virgens requerem mais atividade coestimuladora para levá-las a se tornar células efetoras ativadas do que as células T CD4 virgens. Esses requerimentos podem ser satisfeitos de duas maneiras. A mais simples é a ativação das células dendríticas maduras, que têm alta atividade coestimuladora intrínseca. Em algumas infecções virais, as células dendríticas tornam-se suficientemente ativadas para induzir diretamente as células T CD8 a produzir a IL-2 necessária para a proliferação e a diferenciação, sem o auxílio das células CD4 efetoras. Essa propriedade das células dendríticas tem sido explorada para produzir respostas de células T citotóxicas contra tumores, como será visto no Capítulo 16.

Na maioria das infecções virais, entretanto, a ativação das células T CD8 requer o auxílio adicional, que é fornecido pelas células T CD4 efetoras. As células T CD4 efetoras que reconhecem os antígenos relacionados apresentados pelas APCs podem amplificar a ativação das células T CD8 virgens ativando as APCs (Fig. 9.27).

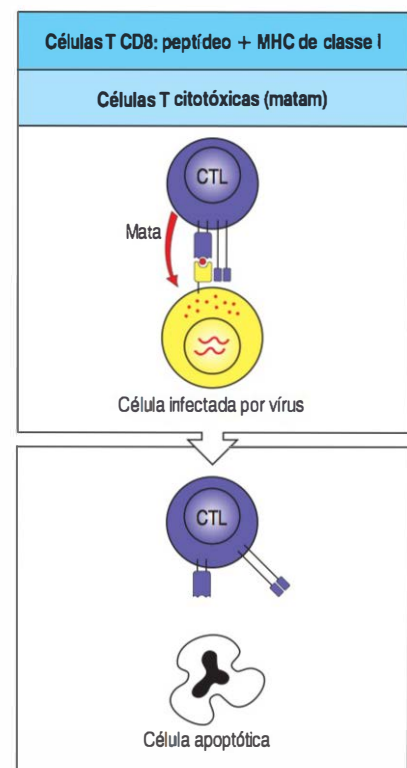


Figura 9.26 As células T CD8 citotóxicas são especializadas em matar as células infectadas com patógenos intracelulares. As células CD8 citotóxicas matam as células-alvo que apresentam fragmentos peptídicos dos patógenos citosólicos, principalmente de vírus, ligados às moléculas do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) de classe I na superfície celular.

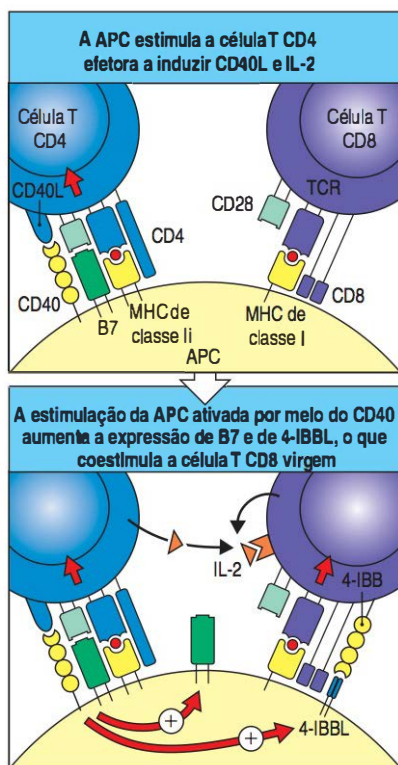


Figura 9.27 A maioria das respostas das células T CD8 requerem as células T CD4. As células T CD8 que reconhecem o antígeno em células fracamente coestimuladoras podem se tornar ativadas somente na presença de células T CD4 que interagem com a mesma célula apresentadora de antígeno (APC). Isso ocorre principalmente quando uma célula T CD4 efetora reconhece o antígeno na APC e é ativada para induzir níveis aumentados de atividade coestimuladora na APC. As células T CD4 também produzem grandes quantidades de IL-2 e auxiliam a direcionar a proliferação das células T CD8. Isso pode, por sua vez, ativar as células T CD8 a produzir mais de sua própria IL-2.

As moléculas B7 expressas pelas células dendríticas ativam inicialmente as células T CD4 para expressarem citocinas como a IL-2 e o ligante CD40 (ver Seção 9.7). O ligante CD40 liga-se ao CD40 nas células dendríticas, emitindo um sinal adicional que aumenta a expressão de B7 e de 4-1BBL pelas células dendríticas, as quais por sua vez fornecem coestimulação adicional para as células T CD8 virgens. A IL-2 produzida pelas células T CD4 efetoras também atua como fator de crescimento para promover a diferenciação das células T CD8.

9.17 As células T CD4 diferenciam-se em várias subpopulações de células efetoras funcionalmente distintas

Diferentemente das células T CD8, as células T CD4 diferenciam-se em várias subpopulações de células T efetoras com várias funções distintas. As principais classes funcionais são as células T_H1 , T_H2 , T_H17 e as células **T reguladoras**. Uma classe recentemente reconhecida especializada em fornecer auxílio às células B nos folículos linfoides é denominada **célula T auxiliar folicular**, ou T_{FH} . Essas subpopulações, principalmente T_H1 , T_H2 e T_H17 , são definidas de acordo com as diferentes combinações de citocinas que elas secretam (Fig. 9.28). As primeiras subpopulações a serem identificadas foram T_H1 e T_H2 , daí seus nomes.

As células T_H1 auxiliam no controle de bactérias que podem causar infecções intravasculares em macrófagos, como as micobactérias, as quais causam tuberculose e hanseníase. Essas bactérias são capturadas por macrófagos da maneira geral, mas podem escapar do mecanismo de morte descrito no Capítulo 3. Se uma célula T_H1 reconhece antígenos bacterianos apresentados na superfície de um macrófago infectado, ela interagir com a célula infectada para ativá-la ainda mais, estimulando a atividade bactericida dos macrófagos, a fim de permitir que elas matem as bactérias intracelulares. As funções de ativação dos macrófagos das células T_H1 serão descritas adiante neste capítulo. Por outro lado, as células T_H2 auxiliam no controle das infecções por parasitos, sobretudo helmintos, em vez das infecções causadas pelas bactérias intracelulares ou vírus, promovendo respostas mediadas pelos eosinófilos, pelos mastócitos e a produção de anticorpos de isotipo IgE. Em particular, as citocinas produzidas pelas células T_H2 são necessárias para a mudança de classe das células B para a produção de anticorpos da classe IgE, cuja função principal é combater infecções parasitárias, como será visto no Capítulo 10. A IgE é também o anticorpo responsável pelas alergias e, assim, a diferenciação T_H2 é de grande interesse médico, como discutido no Capítulo 14. A terceira subpopulação efetora de células T CD4 são as células T_H17 . Elas parecem ser induzidas precocemente na resposta imune adaptativa, e sua principal função parece ser a de auxiliar na proteção contra bactérias extracelulares e fungos, por meio da estimulação da resposta de neutrófilos, que auxilia a eliminar esses patógenos (ver Fig. 9.28). Como células efetoras completamente diferenciadas, as células T_H1 , T_H2 e T_H17 podem atuar fora dos tecidos linfoides nos locais de infecções para ativar os macrófagos ou para auxiliar no recrutamento de células, como eosinófilos e neutrófilos.

Outra função crucial das células T CD4 é fornecer o auxílio às células B para a produção de anticorpos (ver Seção 1.4). Uma questão confusa no passado era se as células T_H1 e T_H2 poderiam fornecer auxílio às células B e, frequentemente era implicado, de modo equivocado, que essa era função exclusiva das células T_H2 . A opinião atual diz que as células T_{FH} , e não as células T_H1 ou T_H2 , são as células T efetoras que fornecem auxílio para a produção de anticorpos de alta afinidade pelas células B nos folículos linfoides. As células T_{FH} são identificadas, principalmente, por sua localização e expressão de determinados marcadores, como o CXCR5 e o ICOS (Seção 9.13), e foram identificadas em seres humanos e em camundongos. A principal característica em relação ao auxílio para a produção de anticorpos é sua capacidade de secretar citocinas características de células T_H1 ou T_H2 . Isso explica por que, durante uma infecção, as células B podem receber auxílio no folículo para a troca de classe para IgE por meio da presença de citocinas ' T_H2 ', e para a troca para outros isotipos, como IgG2a, pela presença de citocinas ' T_H1 '. A existência da subpopulação T_{FH} também pode explicar o grande

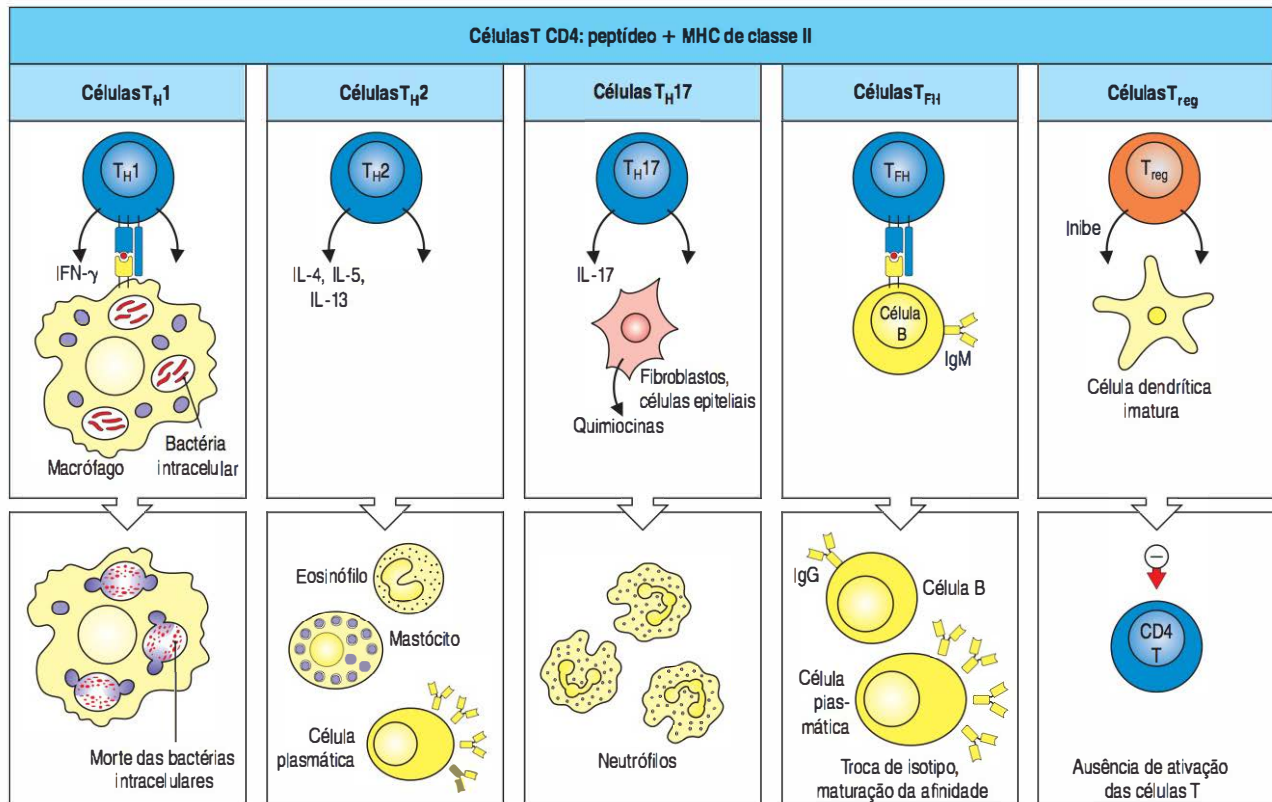


Figura 9.28 As subpopulações de células T CD4 efectoras são especializadas em fornecer auxílio para diferentes classes de patógenos. As células T_H1 (primeiras figuras) produzem citocinas que ativam os macrófagos, permitindo que eles destruam microrganismos intracelulares de maneira mais eficiente. As células T_H2 (segundas figuras) produzem citocinas que recrutam e ativam eosinófilos, mastócitos e basófilos e promovem uma barreira imune na superfície das mucosas. As células T_H17 (terceiras figuras) secretam citocinas da família IL-17 que induzem as células epiteliais e estromais a produzirem citocinas que recrutam os neutrófilos para os locais de infecção logo no início da resposta imune adaptativa. As células T_{FH} constituem uma subpopulação que se localiza nos folículos de células B, mas produzem citocinas características de outras subpopulações. As células T_{FH} que produzem IFN- γ ativam a produção de anticorpos fortemente opsonizantes pelas células B pertencentes a determinadas subclasses de IgG (IgG1 e IgG3 em seres humanos, e seus homólogos IgG2a e IgG2b em camundongos). As células T_{FH} que produzem IL-4 induzem a diferenciação das células B e a produção de imunoglobulinas de outros tipos, sobretudo IgE. As células T reguladoras (figuras à direita) constituem uma classe heterogênea de células que inibem a atividade das células T e auxiliam na prevenção do desenvolvimento de autoimunidade durante as respostas imunes. MHC, complexo principal de histocompatibilidade.

número de estudos realizados por muitos anos que indicaram que as células com perfil de citocinas característicos de T_H2 e T_H1 eram absolutamente necessárias para a completa gama de produção de anticorpos, mesmo quando o desenvolvimento das subpopulações T_H1 e T_H2 era bloqueado pelo nocaute de fatores de transcrição, mas muitas das classes de anticorpos ainda eram produzidas. Entretanto, a identificação das células T_{FH} não significa que as outras subpopulações de células T CD4 não tenham função na produção de anticorpos ou na influência das classes de anticorpos produzidas. As células T_H2 e as citocinas que elas produzem são, por exemplo, importantes no direcionamento da produção de IgE em resposta a parasitos e nas respostas alérgicas. O relacionamento das células T_{FH} com outras subpopulações CD4 durante o desenvolvimento ainda é objeto de intensa pesquisa, mas elas parecem representar um grupo distinto de células T efectoras que permanecem dentro dos tecidos linfoides e que são especializadas no fornecimento de auxílio às células B. As funções auxiliares das células T_{FH} serão retomadas em mais detalhes no Capítulo 10.

Todas as células T efectoras descritas anteriormente estão envolvidas na ativação de suas células-alvo para produzir respostas que auxiliam na eliminação dos patógenos do organismo. As outras células T CD4 encontradas na periferia possuem função distinta. Essas são as células T reguladoras, cuja função é de suprimir as respostas das células T, em vez de ativá-las. Elas estão envolvidas na limitação da resposta imune e na prevenção das respostas autoimunes. Dois grupos principais de células T reguladoras são atualmente reconhecidos. Uma subpopulação torna-se comprometida com o destino regulador ainda no timo. Elas são conhecidas como **células T reguladoras naturais**, as quais foram introduzidas na Seção 8.18. Outra subpopulação de células T reguladoras CD4 com diferentes fenótipos foram identificadas mais recentemente e acredita-se que sejam derivadas das células T CD4 virgens da periferia sob a influência de determinadas condições ambientais. Esse grupo é conhecido como **células T reguladoras induzidas** (ou células T reguladoras adaptativas).

9.18 Várias formas de sinal 3 induzem a diferenciação de células T CD4 virgens para vias efetoras distintas

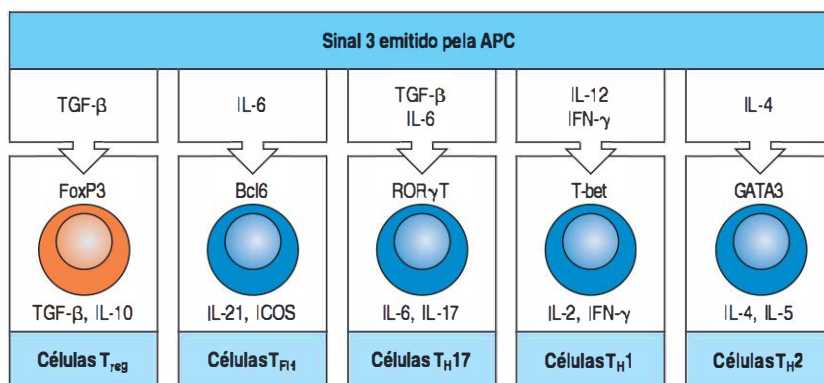
Após mencionar rapidamente os tipos e as funções das células T efetoras, agora será visto como elas se derivam das células T virgens. O destino da progênie das células T CD4 virgens é amplamente decidido durante o período de instrução inicial e é regulado por sinais fornecidos pelo ambiente local, principalmente pela instrução das APCs. Esses são sinais que serão chamados de sinal 3. Os cinco subtipos efetores – T_H1 , T_H2 , T_H17 , T_{FH} e a célula T reguladora induzida (células iT_{reg}) – estão associados a sinais distintos que induzem sua formação, diferentes fatores de transcrição que coordenam sua diferenciação e citocinas e marcadores de superfície únicos que definem sua identidade (Fig. 9.29).

As subpopulações T_H1 e T_H2 são distinguidas principalmente por sua produção de citocinas específicas, como **interferon- γ (IFN- γ)** e IL-2 pelas células T_H1 , e **IL-4** e **IL-5** por células T_H2 . Uma das duas subpopulações irá, frequentemente, tornar-se predominante nas respostas imunes crônicas, como em infecções persistentes, autoimunidade ou alergias. Na maioria das respostas agudas às infecções, entretanto, é provável que as duas subpopulações de células T_H1 e T_H2 estejam envolvidas na produção de uma resposta eficaz. A decisão em se diferenciar em células T_H1 ou T_H2 ocorre no início da resposta imune, e um importante determinante dessa decisão é uma mistura de citocinas produzidas por células do sistema imune inato em resposta aos patógenos.

O desenvolvimento T_H1 é induzido quando o sinal 3 é composto pelas citocinas IFN- γ e IL-12, durante os estágios iniciais da ativação das células T. Como descrito na Seção 7.20, muitas citocinas fundamentais, incluindo IFN- γ e IL-12, estimulam a via de sinalização intracelular JAK-STAT, resultando na ativação de genes específicos. A JAK (do inglês *Janus tyrosine kinase* – tirosina quinase de Janus) e as STATs (do inglês *signal-transducing activators of transcription* – ativadores da transdução de sinal da transcrição) estão presentes como famílias de proteínas, as quais podem ser ativadas por diferentes citocinas para alcançar diferentes efeitos. Para o desenvolvimento de T_H1 , a STAT1 e a STAT4 são importantes e são ativadas pelas citocinas produzidas pelas células da imunidade inata durante o início de uma infecção. As células **natural-killer (NK)** ativadas podem ser uma importante fonte de IFN- γ , porque o gene do IFN- γ está inativo nas células T CD4 virgens em repouso. A STAT1 induz a expressão de outro fator de transcrição, o T-bet, nas células T CD4 ativadas, o qual ativa o gene do IFN- γ e o receptor de IL-12. Agora essas células estão comprometidas a se tornarem células T_H1 . A citocina IL12, produzida pelas células dendríticas e por macrófagos, pode então ativar a STAT4, que promove a expansão e a diferenciação das células comprometidas com o fenótipo T_H1 .

Essas células T_H1 efetoras produzirão grandes quantidades de IFN- γ quando reconhecerem o antígeno na célula-alvo, reforçando o sinal para a diferenciação de mais células T_H1 . Desse modo, o reconhecimento de um determinado tipo de patógeno pelo sistema imune inato inicia uma cadeia de reações que liga a resposta imune

Figura 9.29 A variação no sinal 3 faz as células T CD4 virgens adquirirem vários tipos de funções efetoras. As células apresentadoras de antígenos (APCs), sobretudo as células dendríticas, emitem o sinal 3 na forma de várias citocinas ou expressam proteínas em sua superfície que induzem o desenvolvimento das células T CD4 em tipos distintos de células efetoras. As condições ambientais, como exposição a vários patógenos, determinam os sinais que as APCs produzirão. Quando os patógenos estão ausentes, uma abundância do fator de transformação do crescimento β (TGF- β) e ausência de IL-6, IFN- γ e IL-12 favorecem o desenvolvimento de células T_{reg} adaptativas que expressam o FoxP3. Logo no início da infecção, a IL-6 produzida pelas células dendríticas atua juntamente com o TGF- β para induzir as células T_H17 a expressarem o fator de transcrição ROR- γ T, o qual é amplificado pela IL-23. As células T_{FH} , que requerem a IL-6 e o fator de transcrição Bcl-6 para sua função, fornecem o auxílio às células B na forma de citocinas, como a IL-21, e a molécula de superfície ICOS. Mais tarde, as células dendríticas e outras APCs produzem citocinas que promovem T_H1 (IFN- γ e IL-12) ou T_H2 (IL-4) e inibem o desenvolvimento de células T_H1 . As células T_H1 e T_H2 expressam os fatores de transcrição T-bet e GATA3, respectivamente.



inata à resposta imune adaptativa. Por exemplo, infecções bacterianas induzem células dendríticas e macrófagos a produzirem IL-12, favorecendo a produção de células efetoras T_H1 . Estas promovem as funções efetoras, como ativação de macrófagos, as quais são necessárias para eliminar as infecções causadas por micobactérias e pela *Listeria*, por exemplo, e fornece auxílio para a produção de anticorpos contra bactérias extracelulares.

O desenvolvimento T_H2 é favorecido por um sinal 3 distinto, nesse caso a IL-4 (ver Fig. 9.29). Essa citocina é a mais potente ativadora da indução do desenvolvimento T_H2 a partir das células T CD4 virgens. Se a IL-4 é encontrada enquanto as células T virgens estão sendo ativadas pelo antígeno, o receptor de IL-4 ativa a STAT6, que promove a expressão do fator de transcrição GATA3 na célula T. O GATA3 é um poderoso ativador dos genes de várias citocinas caracteristicamente produzidas por células T_H2 , como IL-4 e IL-13. O GATA3 também induz sua própria expressão, auxiliando a estabilizar a diferenciação T_H2 . Uma questão que permanece, tanto para a indução da alergia quanto para a resposta à infecção, tem sido a fonte inicial de IL-4 que ativa a resposta T_H2 . Eosinófilos, basófilos e mastócitos constituem uma possibilidade atraente, porque podem produzir quantidades abundantes de IL-4 e evidências recentes indicam que essas células podem ser ativadas pela quitina, um polissacarídeo presente em fungos e parasitos helmintos, bem como em insetos e crustáceos. Em camundongos tratados com quitina, eosinófilos e basófilos foram recrutados para os tecidos e ativados para produzirem IL-4.

As células T_H17 surgem quando as citocinas IL-6 e o fator de crescimento e transformação β (TGF- β , do inglês *transforming growth factor- β*) estão presentes, mas IL-4 e IL-12 estão ausentes (ver Fig. 9.29). Elas são distinguidas por sua capacidade de produzir citocinas da família IL-17, mas não produzem IFN- γ ou IL-4. O desenvolvimento como T_H17 envolve a produção inicial da citocina IL-21 pelas células T, que atua de modo autócrino para ativar o STAT3, um fator de transcrição necessário para o desenvolvimento em T_H17 . A marca do fator de transcrição expresso pelas células T_H17 diferenciadas é o ROR γ T, um receptor de hormônio nuclear órfão que coordena a expressão das citocinas características das células T_H17 .

As células T_H17 expressam o receptor para a citocina IL-23 no lugar do receptor para IL-2 típico das células T_H1 , e a expansão e o posterior desenvolvimento da atividade efetora das células T_H17 parecem necessitar da IL-23, da mesma maneira que as respostas T_H1 eficazes requerem a IL-12. As células T_H17 promovem inflamação indiretamente. A IL-17 secretada pelas células T_H17 atua como receptores nas células dos tecidos locais, como as células estromais ou o epitélio. Elas respondem por meio da produção de quimiocinas, como a IL-8, que recruta células efetoras inativas, principalmente os neutrófilos. As células T_H17 também produzem IL-22, que atua nos receptores expressos no intestino, na pele e nos pulmões para promover as defesas inatas aos patógenos.

As células T reguladoras induzidas são distinguidas pela expressão do fator de transcrição FoxP3 e de CD4 e CD25 na superfície celular, e são produzidos quando as células T virgens são ativadas somente na presença da citocina TGF- β e na ausência de IL-6 e de outras citocinas pró-inflamatórias. As próprias células T_{reg} produzem TGF- β e IL-10, que atuam de maneira inibidora para suprimir as respostas imunes e a inflamação. Assim, é a presença ou a ausência da IL-6 que decide entre o desenvolvimento das células T_{reg} imunossupressoras ou das células T_H17 , que promovem inflamação e produção de imunidade (ver Fig. 9.29). A produção de IL-6 pelas células da imunidade inata é regulada pela presença ou pela ausência de patógenos, com a tendência de os produtos dos patógenos estimularem sua produção. Na ausência de patógenos, a produção de IL-6 é baixa, favorecendo a diferenciação das células T_{reg} imunossupressoras e, portanto, prevenindo a resposta imune indesejada.

As células T_{FH} , diferentemente das quatro subpopulações descritas anteriormente, não têm sido produzidas de modo eficiente *in vitro* e, portanto, os requerimentos para sua diferenciação ainda não estão bem estabelecidos. A IL-6 parece ser necessária para o desenvolvimento para T_{FH} , mas ainda há muito a ser aprendido sobre o controle dessa subpopulação. Um fator de transcrição importante para o desenvol-

vimento T_{FH} é o Bcl6, necessário para a expressão do CXCR5, o receptor para quimiocina CXCL13, o qual é produzido pelas células estromais do folículo de células B. Esse receptor é essencial para a localização T_{FH} nos folículos, e as outras subpopulações de células T efectoras não expressam esse receptor. As células T_{FH} também expressam ICOS, cujo ligante é expresso abundantemente pelas células B. O ICOS parece ser crucial para a atividade auxiliar das células T_{FH} , porque camundongos que não possuem ICOS apresentam um defeito grave nas respostas de anticorpos dependentes de células T.

As consequências da indução do desenvolvimento dessas várias subpopulações CD4 são profundas. Por um lado, a produção seletiva de células T_H1 leva à imunidade mediada por células, e as citocinas que elas produzem auxiliam a promover a troca da produção de anticorpos para as classes de anticorpos opsonizantes (predominantemente IgG). Por outro lado, a produção predominante de células T_H2 resulta na presença de citocinas que favorecem a imunidade humoral e a produção de IgM, IgA e IgE. As células T_H17 parecem ser importantes no recrutamento de neutrófilos para controlar os estágios iniciais de uma infecção, e a subpopulação de células T reguladoras contém a inflamação e mantém a tolerância.

Um exemplo impressionante da diferença que distintas subpopulações de células T podem causar no resultado de uma infecção é observado na hanseníase, uma doença causada por uma infecção pelo *Mycobacterium leprae*. O *M. leprae*, como o *M. tuberculosis*, cresce nas vesículas dos macrófagos, e a defesa eficaz do hospedeiro requer a ativação dos macrófagos pelas células T_H1 . Em pacientes com **hanseníase tuberculoide**, nos quais as células T_H1 são preferencialmente induzidas, poucas bactérias vivas são encontradas, pouco anticorpo é produzido e, embora ocorram danos na pele e nos nervos periféricos decorrentes da resposta inflamatória associada à ativação dos macrófagos, a doença progride lentamente e, em geral, o paciente sobrevive. Entretanto, quando as células T_H2 são preferencialmente induzidas, a principal resposta é humoral, os anticorpos produzidos não podem atingir as bactérias intracelulares e o paciente desenvolve a **hanseníase lepromatosa**, na qual a *M. leprae* cresce de maneira abundante nos macrófagos, causando grande destruição dos tecidos, o que, por fim, será fatal.

9.19 As células T CD4 reguladoras estão envolvidas no controle da resposta imune adaptativa

As células T reguladoras encontradas na periferia constituem um grupo heterogêneo de células com diferentes origens de desenvolvimento. As células T reguladoras naturais (células T_{reg} naturais) que se desenvolvem no timo (ver Seção 8.18) são células CD4 positivas que também expressam o CD25 e altos níveis do receptor de selectina-L CD62L e de CTLA-4, e representam cerca de 10 a 15% das células T CD4 na circulação humana. As células T_{reg} induzidas que surgem na periferia a partir das células T CD4 virgens também expressam o CD25 (ver Seção 9.18). Uma característica das células T_{reg} induzidas e das células T_{reg} naturais é a expressão do fator de transcrição FoxP3, o qual interfere com a interação entre AP-1 e NFAT no promotor do gene da IL-2, impedindo a ativação transcricional do gene e a produção de IL-2. Algumas subpopulações de células T na periferia também têm sido descritas como deficientes na expressão do FoxP3, mas produzem as citocinas imunossupressoras características das células T_{reg} .

As células T_{reg} naturais são células T potencialmente autorreativas que expressam os TCRs $\alpha\beta$ convencionais e parecem ser selecionadas no timo, por meio da ligação de alta afinidade às moléculas do MHC que contêm autopeptídeos. Ainda não se sabe se elas são ativadas para expressar suas funções reguladoras na periferia pelos mesmos ligantes que as selecionaram no timo ou por outros antígenos próprios ou estranhos. Uma vez ativadas, elas podem mediar seus efeitos de maneira dependente de contato. Os altos níveis de CTLA-4 na superfície das células T_{reg} naturais são necessários para sua atividade reguladora. Um possível mecanismo para a inibição dependente de contato pelas células T_{reg} naturais é que o CTLA-4 na sua superfície compete com a B7 expressa pelas APCs e impede a coestimulação adequada das células T virgens. Outra evidência sugere que as células T_{reg} naturais podem secretar

as citocinas IL-10 e TGF- β , que inibem a proliferação de células T (ver Fig. 9.29). A IL-10 também afeta a diferenciação das células dendríticas, inibindo a secreção de IL-12 e prejudicando sua capacidade de promover ativação de células T e diferenciação de células T_H1 . A deficiência da função das células T_{reg} naturais está envolvida nas síndromes autoimunes graves e é descrita em detalhes no Capítulo 15. Tem sido demonstrado que, além de sua capacidade de impedir doenças autoimunes *in vivo*, as células T_{reg} naturais impedem a proliferação de células T antígeno-específicas e a proliferação de células T em resposta a células alogênicas *in vitro*.

Outra classe bem-caracterizada de células T reguladoras nos tecidos periféricos compreende as células T_{reg} CD4 induzidas que expressam FoxP3. Elas são encontradas nos sistemas imunes sistêmico e de mucosa e sua importância na prevenção de rotina das respostas imunes indesejáveis está descrita em detalhes nos Capítulos 12, 14 e 15. Antes da descoberta das células T_{reg} CD4 induzidas que expressam FoxP3, outras subpopulações de células T reguladoras foram descritas como produtoras de citocinas inibidoras. Uma subpopulação, denominada T_H3 , é encontrada predominantemente no sistema imune de mucosa, e essas subpopulações foram caracterizadas pela produção de IL-4, IL-10 e TGF- β . A produção de TGF- β as distingue das células T_H2 . As células T_H3 parecem atuar para impedir ou controlar as respostas imunes na mucosa. As células T_H3 foram descritas antes do reconhecimento da função do FoxP3 no desenvolvimento das células T_{reg} induzidas e, embora haja considerável sobreposição nas características das células T_H3 e das células T_{reg} induzidas que expressam FoxP3, uma distinta marca transcripcional para as células T_H3 ainda não foi bem estabelecida.

Outro tipo de célula T com atividade reguladora descrita anteriormente é denominado T_R1 . Essas células têm sido diferenciadas *in vitro*, e foram definidas principalmente pela produção das citocinas IL-10 e TGF- β , mas não da IL-4, a qual as distingue das células T_H3 . Agora se reconhece que muitas células distintas, incluindo T_H1 , T_H2 , T_H17 e células B, podem produzir IL-10 sob determinadas circunstâncias, como altas doses de antígenos, e, portanto, a singularidade das células T_R1 é incerta.

Independentemente da fonte, a IL-10 é importante na resposta imune, porque ela inibe a produção na célula T de IL-2, TNF- α e IL-5 e inibe as APCs, reduzindo a expressão das moléculas do MHC e das moléculas coestimuladoras. De modo similar, o TGF- β bloqueia a produção de citocina pelas células T, a divisão celular e a capacidade de matar. Nem todos os efeitos da IL-10 e do TGF- β são imunossupressores; entretanto, a IL-10 pode aumentar a sobrevivência das células B e sua maturação em células plasmáticas e aumentar a atividade das células T CD8. Entretanto, o efeito dominante *in vivo* da IL-10 e do TGF- β é imunossupressor, como demonstrado em camundongos deficientes dessas citocinas, os quais são propensos a doenças autoimunes.

Resumo

O primeiro passo crucial na imunidade adaptativa é a ativação ou instrução de células T virgens antígeno-específicas pelas APCs nos tecidos linfoides e nos órgãos pelos quais passam constantemente. A característica mais diferenciada das APCs é a expressão de moléculas coestimuladoras na superfície celular, sendo que as moléculas B7 são as mais importantes na resposta natural contra infecção. As células T virgens somente respondem ao antígeno quando uma APC apresenta o antígeno específico ao TCR (sinal 1) e uma molécula B7 para CD28 na célula T (sinal 2).

A ativação das células T virgens leva a sua proliferação e à diferenciação de sua progênie em células T efetoras. A proliferação e a diferenciação dependem da produção de citocinas, principalmente IL-2, que se liga a um receptor de alta afinidade na célula T ativada. Células T cujos receptores de antígeno são ligados na ausência de sinais coestimuladores não produzem IL-2, tornam-se anérgicas ou morrem. Esse duplo requisito, ligação ao receptor e coestimulação pela mesma APC, auxilia impedir que as células T virgens respondam a autoantígenos das células de seus próprios tecidos que não possuem atividade coestimuladora.

As células T em proliferação estimuladas pelo antígeno desenvolvem-se em células T efetoras, evento crítico na maioria das respostas adaptativas. Várias combinações de citocinas fornecem o sinal 3 para regular o tipo de célula T efetora que se desenvolverá em resposta a uma infecção. Por sua vez, as citocinas presentes durante a ativação das células T primárias são influenciadas pelo sistema imune inato quando este reconhece o patógeno. Uma vez que um clone de célula T expandido adquire função efetora, sua progênie pode atuar em qualquer célula-alvo que apresente o antígeno em sua superfície. As células T efetoras desempenham funções variadas. As células T CD8 citotóxicas reconhecem células infectadas por vírus e as matam. As células efetoras T_H1 promovem a ativação dos macrófagos e juntas atuam na imunidade mediada por células. As células T_H2 promovem imunidade de barreira de mucosa contra patógenos, como os helmintos, os quais necessitam das atividades efetoras de células como eosinófilos e mastócitos para sua eliminação. As células T_H17 intensificam a resposta inflamatória aguda à infecção pelo recrutamento de neutrófilos para os locais de infecção. As células T_{FH} podem produzir citocinas características de outras subpopulações, mas se localizam nos folículos de células B e nos centros germinativos, onde interagem com as células B para proporcionar o auxílio na produção de anticorpos e na troca de isotipo. A subpopulação de células T CD4 reguladoras controla a resposta imune por meio da produção de citocinas inibidoras, poupando os tecidos adjacentes de danos colaterais.

Propriedades gerais das células T efetoras e de suas citocinas

Todas as funções efetoras de células T envolvem a interação de uma célula T efetora com uma célula-alvo exibindo um antígeno específico. As proteínas efetoras das células T têm como objetivo as células-alvo por mecanismos que são ativados pelo reconhecimento do antígeno. O mecanismo de focalização é comum a todos os tipos de células T efetoras, ao passo que suas ações efetoras dependem da gama de proteínas de membrana e proteínas secretadas que elas expressam ou secretam após a ligação do seu receptor de antígeno. Os diferentes tipos de células T efetoras são especializados em enfrentar diferentes tipos de patógenos, e as moléculas efetoras que elas estão programadas para produzir causam efeitos distintos e apropriados nas células-alvo.

9.20 As interações das células T efetoras com as células-alvo são iniciadas pelas moléculas de adesão celular sem especificidade ao antígeno

Uma vez que uma célula T efetora tenha completado sua diferenciação nos tecidos linfoides, ela deve encontrar as células-alvo que apresentam o complexo peptídeo:MHC que ela possa reconhecer. As células T_{FH} encontram suas células B-alvo sem deixar o tecido linfóide. Entretanto, a maioria das células T efetoras migra de seu local de ativação nos tecidos linfoides e entra na circulação sanguínea pelo ducto torácico. Devido às alterações de superfície celular que ocorreram durante a diferenciação, elas agora podem migrar para os tecidos, sobretudo para os locais de infecção. Elas são guiadas pelas alterações em moléculas de adesão expressas no endotélio dos vasos sanguíneos locais como resultado de uma infecção e por fatores quimiotáticos locais.

A união inicial de uma célula T efetora ao seu alvo, assim como a das células T virgens às APCs, é uma interação antígeno-inespecífica mediada pelas moléculas de adesão LFA-1 e CD2. Os níveis de LFA-1 e CD2 são duas a quatro vezes mais altos nas células T efetoras do que nas células T virgens, e, assim, as células T efetoras

podem ligar-se de maneira eficiente a células-alvo que possuem níveis mais baixos de ICAM e CD58 em sua superfície do que as APCs. Essa interação é transitória, a menos que o reconhecimento do antígeno na célula-alvo pelo TCR ative um aumento da afinidade do LFA-1 da célula T pelo seu ligante. A célula T então liga-se mais fortemente ao seu alvo, permanecendo ligada até a liberação de suas moléculas efetoras. As células TCD4 efetoras, que ativam os macrófagos ou induzem as células B a secretar anticorpos, têm que ativar novos genes e sintetizar novas proteínas para desempenhar suas ações efetoras e assim manter contato com seus alvos durante períodos relativamente longos. Em contraste, as células T citotóxicas podem ser observadas sob microscópio ligando-se e separando-se de alvos sucessivos, de modo relativamente rápido, à medida que os alvos são mortos (Fig. 9.30). A morte da célula-alvo ou alguma mudança local na célula T permite que a célula T efetora se dissocie e procure um novo alvo. Não se sabe o modo como as células T CD4 efetoras se destacam de seus alvos sem antígenos, embora algumas evidências sugiram que a ligação do CD4 às moléculas do MHC de classe II sem o comprometimento do TCR forneça um sinal para o desligamento da célula.

9.21 Ocorre a formação de sinapse imunológica entre as células T efetoras e seus alvos, a fim de regular a sinalização e direcionar a liberação de moléculas efetoras

Quando se ligam ao complexo peptídeo antigênico específico:MHC próprio ou ao complexo peptídeo próprio:MHC próprio, os TCRs e seus correceptores associados se agregam no local de contato célula-célula, formando o chamado **complexo de ativação supramolecular (SMAC, do inglês *supramolecular activation complex*)** ou **sinapse imunológica**. Outras moléculas de superfície também se agregam ali. Por exemplo, a forte ligação do LFA-1 ao ICAM-1 induzida pela ligação do TCR cria uma vedação molecular que circunda o TCR e seu correceptor (Fig. 9.31). Em alguns casos, a superfície de contato é organizada em duas zonas: uma zona central, conhecida como complexo de ativação supramolecular central (c-SMAC, do inglês *central supramolecular activation complex*), e uma zona externa, conhecida como complexo de ativação supramolecular periférico (p-SMAC, do inglês *peripheral supramolecular activation complex*). O c-SMAC contém grande parte das proteínas sinalizadoras importantes para a ativação das células T. O p-SMAC é conhecido principalmente pela presença da integrina LFA-1 e a proteína do citoesqueleto talina, a qual conecta a integrina ao citoesqueleto de actina (ver Seção 3.15). A sinapse imunológica não é necessariamente uma estrutura estática, como apresentado na Figura 9.31, mas é bem dinâmica. Os TCRs movem-se da periferia para o c-SMAC, onde sofrem endocitose por meio da degradação mediada por ubiquitina envolvendo a ligase E3 Cbl (ver Seção 7.5). Como os TCRs estão sendo degradados no c-SMAC, a sinalização é mais fraca naquele local do que nas áreas de contato periféricas, onde os microgrupamentos de TCRs estão sendo formados e estão altamente ativos (ver Seção 7.8).

O grupamento dos TCRs sinaliza a reorientação do citoesqueleto, que polariza a célula efetora de modo que ela concentre a liberação de moléculas efetoras no local de contato com a célula-alvo, como ilustrado na Figura 9.32, que mostra uma célula T citotóxica. Um importante intermediário no efeito da sinalização da célula T efe-



Filme 9.5

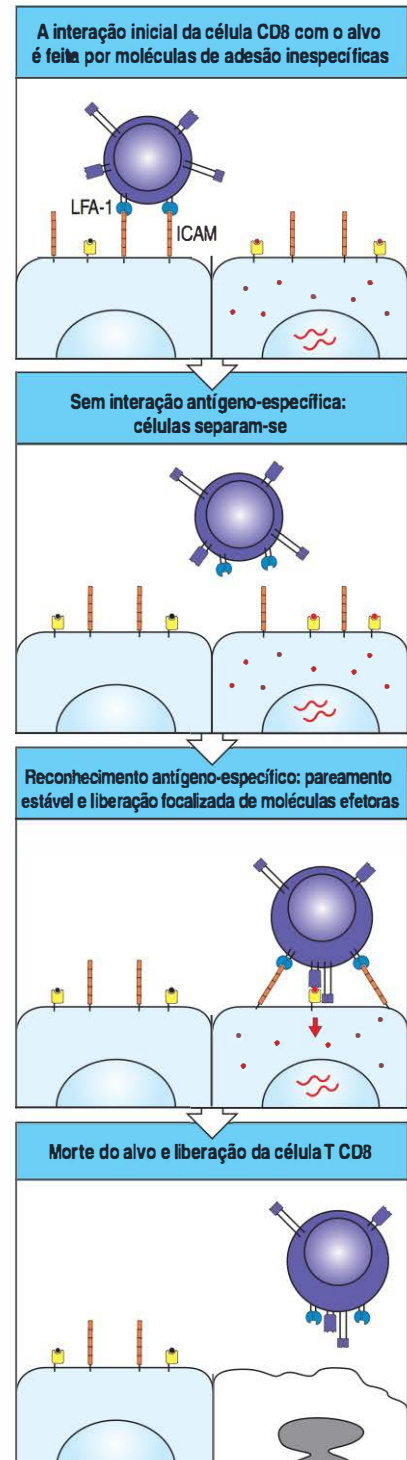


Figura 9.30 As interações das células T com seus alvos envolvem inicialmente moléculas de adesão inespecíficas. A principal interação inicial é entre LFA-1 na célula T, ilustrada aqui como célula T CD8 citotóxica, e ICAM-1 ou ICAM-2 na célula-alvo (figura superior). Essa ligação permite que a célula T permaneça em contato com a célula-alvo e vasculhe sua superfície para a presença de complexos peptídeo específico:MHC. Se a célula-alvo não possui o antígeno específico, a célula T se desliga (segunda figura) e pode procurar outros alvos potenciais até que encontre o antígeno específico (terceira figura). A sinalização por meio do receptor de célula T aumenta a força dessas interações de adesão, prolongando o contato entre as duas células e estimulando a célula T a liberar suas moléculas efetoras. Então, a célula T é liberada (figura inferior).

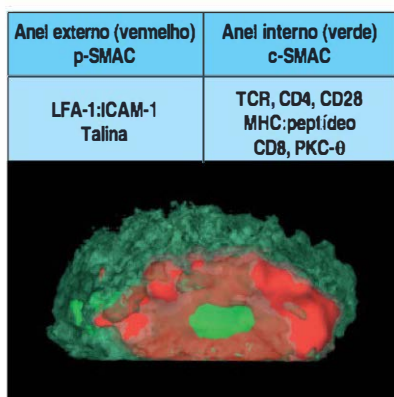


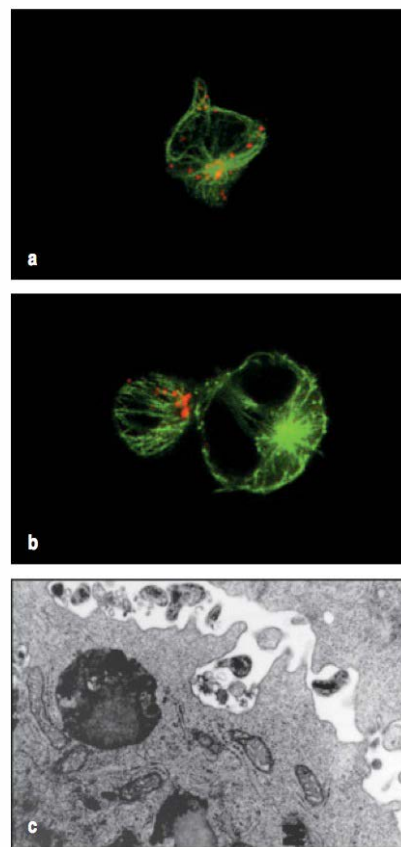
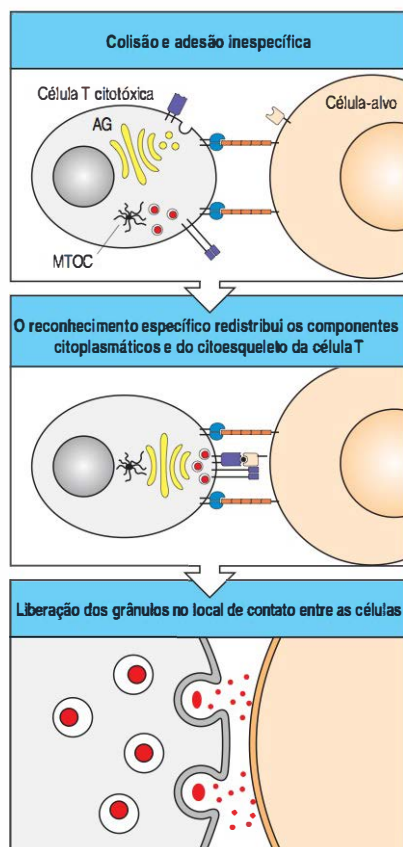
Figura 9.31 A área de contato entre uma célula T efetora e seu contato formam uma sinapse imunológica. É mostrada a micrografia de fluorescência confocal da área de contato entre uma célula T CD4 e uma célula B (visto de uma das células). As proteínas na área de contato entre a célula T e a célula apresentadora de antígeno (APC) formam uma estrutura denominada sinapse imunológica, também conhecida como complexo de ativação supramolecular (SMAC), o qual está organizado em duas regiões distintas: a mais externa ou SMAC periférico (p-SMAC), indicado pelo anel vermelho, e a mais interna, ou SMAC central (c-SMAC), indicado em verde vivo. O c-SMAC está enriquecido no receptor de célula T (TCR), no CD4, no CD8, no CD28, no CD2 e no PKC-θ. O p-SMAC é enriquecido com a integrina LFA-1 e com a proteína do citoesqueleto talina. (Fotografia cortesia de A. Kupfer.)

Filme 9.6



tora no citoesqueleto é a proteína da síndrome de Wiskott-Aldrich (WASP, do inglês *Wiskott-Aldrich syndrome protein*), cujo defeito resulta na incapacidade das células T em polarizarem, entre outros efeitos, causando uma síndrome de deficiência imune que deu o nome à proteína (ver Seção 13.15). A WASP é ativada pela sinalização do TCR por várias vias, por exemplo, por uma proteína adaptadora denominada Nck ou pela pequena proteína ligadora de GTP Cdc42 e Rac1 (ver Seção 7.3), as quais são ativadas pela proteína adaptadora Vav (ver Seção 7.15). A polarização da célula inicia-se com a reorganização local do citoesqueleto de actina cortical no local de contato, levando à reorientação do centro organizador de microtúbulo (MTOC, do inglês *microtubule-organizing center*), onde os microtúbulos do citoesqueleto são produzidos, e do aparelho de Golgi (AG), pelo qual passam a maioria das proteínas que serão secretadas. Nas células T citotóxicas, a reorientação do citoesqueleto destina-se à exocitose dos grânulos citotóxicos pré-formados no local de contato com a célula-alvo. A polarização da célula T também focaliza a secreção de moléculas efetoras solúveis cuja síntese *de novo* é induzida pela ligação ao TCR. Por exemplo, a citocina IL-4 secretada, que é a principal molécula efetora das células T_H2 , está concentrada e confinada ao local de contato com a célula-alvo (ver Fig. 10.6).

Figura 9.32 A polarização das células T durante o reconhecimento do antígeno específico permite que as moléculas efetoras sejam focalizadas na célula-alvo portadora do antígeno. O exemplo ilustrado aqui é uma célula T CD8 citotóxica. Células T citotóxicas contêm lisossomos especializados chamados de grânulos citotóxicos (mostrados em vermelho nas figuras à esquerda), os quais contêm proteínas citotóxicas. A ligação inicial a uma célula-alvo por meio de moléculas de adesão não tem nenhum efeito na localização dos grânulos citotóxicos. A ligação do receptor de célula T faz a célula T tornar-se polarizada: a reorganização dentro do citoesqueleto cortical de actina no local de contato alinha o centro organizador de microtúbulo (MTOC), o qual, por sua vez, alinha o aparato secretor, incluindo o aparelho de Golgi (AG) em direção à célula-alvo. As proteínas armazenadas nos grânulos citotóxicos derivados do Golgi são, então, direcionadas especificamente à célula-alvo. A fotomicrografia na Figura a mostra uma célula T citotóxica isolada. O citoesqueleto de microtúbulos está corado em verde, e os grânulos citotóxicos, em vermelho. Pode-se notar como os grânulos estão dispersos pela célula T. A Figura b mostra uma célula T citotóxica ligada a uma célula-alvo (maior). Os grânulos estão agora agrupados no local de contato célula-célula, na célula T ligada. A eletromicrografia mostrada na Figura c ilustra a liberação dos grânulos de uma célula T citotóxica. (Figuras a e b cortesia de G. Griffiths. Figura c cortesia de E. Podack.)



Assim, o TCR antígeno-específico controla a liberação de sinais efetores de três maneiras: ele induz uma forte ligação das células efetoras aos seus alvos celulares, criando um espaço limitado onde essas moléculas efetoras ficam concentradas; direciona a liberação dessas moléculas para o local de contato pela indução da reorientação do aparelho secretor da célula efetora; e provoca a síntese e a secreção dessas moléculas. Todos esses mecanismos contribuem para a ação de moléculas efetoras nas células portadoras do antígeno específico. Dessa forma, a atividade das células T efetoras é altamente seletiva para as células-alvo adequadas, mesmo que as próprias moléculas efetoras não sejam antígeno-específicas.



Filme 9.7

9.22 As funções efetoras das células T são determinadas pela gama de moléculas efetoras que elas produzem

As moléculas efetoras produzidas pelas células T efetoras pertencem a duas amplas classes: as **citotoxinas**, as quais são armazenadas em grânulos citotóxicos especializados e liberadas pelas células T CD8 citotóxicas (ver Fig. 9.32), e as citocinas e as proteínas associadas à membrana, que são sintetizadas *de novo* por todas as células T efetoras. As citotoxinas são as principais moléculas efetoras das células T citotóxicas e serão discutidas na Seção 9.28. Sua liberação deve ser rigidamente regulada, pois elas não são específicas. Elas podem penetrar na bicamada lipídica e ativar a apoptose em qualquer célula. Por outro lado, as células T CD4 efetoras atuam principalmente por meio da produção de citocinas e de proteínas associadas à membrana, e suas ações estão restritas às células portadoras de moléculas do MHC de classe II que expressam receptores para essas proteínas.

As principais moléculas efetoras das células T estão resumidas na Figura 9.33. As citocinas constituem um grupo diverso de proteínas, e serão revisadas em breve, antes da discussão sobre as citocinas de células T e suas ações. Citocinas solúveis e moléculas associadas à membrana frequentemente atuam em conjunto para mediar esses efeitos.

Células T CD8: peptídeo + MHC de classe I		Células T CD4: peptídeo + MHC de classe II							
Células T citotóxicas (matadoras)		Células T _H 1		Células T _H 2		Células T _H 17		Células T _{reg}	
Moléculas efetoras citotóxicas	Outras	Moléculas efetoras ativadoras de macrófagos	Outras	Moléculas efetoras ativadoras da imunidade de barreira	Outras	Recrutamento de neutrófilos	Outras	Citocinas supressoras	Outras
Perforina Granzimas Granulísin Ligante Fas	IFN- γ LT- α TNF- α	IFN- γ GM-CSF TNF- α Ligante CD40 Ligante Fas	IL-3 LT- α CXCL2 (GRO β)	IL-4 IL-5 IL-13 Ligante CD40	IL-3 GM-CSF IL-10 TGF- β CCL11 (eotaxina) CCL17 (TARC)	IL-17A IL-17F IL-6	TNF CXCL1 (GRO α)	IL-10 TGF- β	GM-CSF

Figura 9.33 Os diferentes tipos de subpopulações de células T efetoras produzem distintas moléculas efetoras. As células T CD8 são predominantemente células T matadoras que reconhecem complexos peptídeo:MHC de classe I. Elas liberam perforinas (que auxiliam na liberação das granzimas nas células-alvo) e granzimas (que são pró-protases ativadas intracelularmente para ativar a apoptose da célula-alvo), e, com frequência, também produzem a citocina IFN- γ . Elas também possuem a molécula efetora ligada à membrana, o ligante de Fas (CD178). Quando este se liga ao Fas (CD95) na célula-alvo, ativa a apoptose na célula portadora do Fas. As várias subpopulações funcionais de células T CD4 reconhecem complexos peptídeo:MHC de classe II. As células T_H1 são especializadas em ativar macrófagos infectados ou que ingeriram patógenos. Elas secretam IFN- γ para ativar a célula infectada, assim como outras moléculas efetoras. Elas podem também expressar o ligante CD40 e/ou o ligante Fas ligado à membrana.

O ligante CD40 leva à ativação da célula-alvo, enquanto o ligante Fas leva à morte das células portadoras do Fas; portanto, a função das células T_H1 é influenciada fortemente pelo tipo de molécula expressa. As células T_H2 são especializadas na promoção de respostas imunes contra parasitos e também de respostas alérgicas. Elas fornecem auxílio para a ativação de células B e secretam os fatores de crescimento de células B IL-4, IL-5, IL-9 e IL-13. A principal molécula efetora ligada à membrana expressa pelas células T_H2 é o ligante CD40, que se liga ao CD40 na célula B e induz a proliferação das células B e a troca de isotipo (ver Cap. 10). As células T_H17 produzem IL-6 e membros da família da IL-17 e promovem a inflamação aguda, auxiliando no recrutamento de neutrófilos para os locais de infecção. As células T_{reg}, que podem ser de vários tipos, produzem citocinas inibidoras, como a IL-10 e o TGF- β , exercendo ações inibidoras por meio de mecanismos ainda desconhecidos dependentes do contato célula-célula.

9.23 As citocinas podem atuar localmente ou à distância

Citocinas são pequenas proteínas solúveis secretadas por células, que podem alterar o comportamento ou as propriedades da própria célula secretora ou de outra célula. Elas são produzidas por muitos tipos celulares além daquelas do sistema imune. Já se discutiu as famílias de citocinas e seus receptores importantes para as imunidades inata e adaptativa nos Capítulos 3 e 7 (ver Seções 3.13 e 7.19). Aqui, a preocupação é principalmente com as citocinas que medeiam as funções efectoras das células T. As citocinas produzidas pelos linfócitos são frequentemente conhecidas como **linfocinas**, mas essa nomenclatura pode ser confusa, pois algumas linfocinas também são secretadas por células não linfoides; assim, será utilizado o termo genérico “citocinas” para todas essas moléculas. A maioria das citocinas produzidas por células T recebe o nome de **interleucina (IL)**, seguido por um número, como já encontrado neste capítulo. As citocinas produzidas pelas células T estão descritas na Figura 9.34, e uma lista mais completa das citocinas de interesse imunológico está no Apêndice III. A maioria das citocinas possui múltiplos efeitos biológicos distintos quando testadas em altas concentrações em análises biológicas *in vitro*. O rompimento direcionado dos genes de citocinas e seus receptores em camundongos nocautes tem auxiliado a elucidar suas funções fisiológicas (ver Apêndice I, Seção A.46).

A principal citocina produzida pelas células T CD8 efectoras é o interferon- γ (IFN- γ), o qual pode bloquear a replicação viral ou mesmo levar à eliminação do vírus sem matar a célula infectada. Subpopulações de células CD4 efectoras liberam uma série de citocinas diferentes, mas que se sobrepõem, definindo suas diferentes ações na imunidade. As células T_H17 secretam IL-17, TNF- α e a quimiocina CXCL1, e todas atuam no recrutamento de neutrófilos para os locais de infecção no início da resposta imune adaptativa. As células T_H1 secretam IFN- γ , que é a principal citocina ativadora de macrófago, e a linfotóxina- α (LT- α), a qual ativa macrófagos, inibe as células B, e é diretamente citotóxica para algumas células. As células T_H2 secretam IL-4, IL-5 e IL-13, que estimulam eosinófilos e mastócitos e ativam as células B, e a IL-10, que inibe o desenvolvimento das células T_H1 e a liberação de citocinas pelos macrófagos. Durante os primeiros estágios de ativação das células T, desde que os sinais coestimuladores estejam presentes, as células T CD4 em diferenciação produzem IL-2 e somente pequenas quantidades de IL-4 e IFN- γ .

A ligação do TCR pode organizar a liberação polarizada dessas citocinas de modo a concentrá-las no local de contato com a célula-alvo (ver Seção 9.21). Além disso, a maioria das citocinas solúveis tem ação local e atua em sinergia com moléculas efectoras ligadas à membrana. O efeito de todas essas moléculas, portanto, é combinatório, e como as moléculas efectoras ligadas à membrana podem ligar-se somente a receptores nas células com as quais estão interagindo, é outro mecanismo pelo qual o efeito seletivo das citocinas é focalizado nas células-alvo. O efeito de algumas citocinas é confinado às células-alvo pela regulação estrita de sua síntese. A síntese de citocinas como IL-2, IL-4 e IFN- γ é controlada pela instabilidade do mRNA (ver Seção 9.13), de modo que sua secreção pelas células T não continua depois de terminada a interação com a célula-alvo.

Algumas citocinas, porém, possuem efeitos mais distantes. A IL-3 e o GM-CSF (ver Fig. 9.34) são liberados por células T_H1 e T_H2 e atuam nas células da medula óssea para estimular a produção de macrófagos e granulócitos, que são importantes células efectoras não específicas da imunidade humoral e da imunidade mediada por células. A IL-3 e o GM-CSF também estimulam a produção de células dendríticas a partir de células precursoras da medula óssea. As células T ativadas predominantes das reações alérgicas são as células T_H2, e a IL-5 que elas produzem pode estimular a produção de eosinófilos, os quais contribuem para as fases tardias das reações alérgicas (ver Cap. 14). Ainda não se sabe como os efeitos locais e a distância podem refletir as quantidades de citocinas liberadas, até que ponto a liberação dessas citocinas é dirigida às células-alvo e qual é a estabilidade da citocina *in vivo*.

9.24 As células T expressam várias citocinas da família do TNF na forma de proteínas triméricas, em geral associadas à superfície celular

Grande parte das células T efetoras expressa os membros da família de proteínas TNF como proteínas associadas à membrana na superfície celular. As mais importantes para a função efetora das células T são o TNF- α , as linfotoxinas (LTs), o **ligante Fas** (CD178) e o **ligante CD40**, sendo que estes dois últimos são associados à superfície celular. O TNF- α é produzido pelas células T em formas solúveis e associadas à membrana e forma um homotrímero (ver Fig. 7.28). A LT- α secretado é um homotrímero, mas quando está na forma ligada à membrana, é ligada a um terceiro membro transmembrana dessa família, denominados LT- β , para formar heterotrímeros, normalmente chamados LT-b (ver Seção 7.19). Os receptores para essas moléculas, TNFR-I e TNFR-II, formam homotrímeros quando ligados ao TNF- α ou à

Figura 9.34 A nomenclatura e as funções das citocinas de células T bem-definidas. Cada citocina tem múltiplas atividades em diferentes tipos celulares. As principais atividades das citocinas efetoras estão destacadas em vermelho. A mistura de citocinas secretada por um determinado tipo de célula produz muitos efeitos, daí o nome "rede de citocinas". ↑, aumento; ↓, decréscimo; CTL, linfócito T citotóxico; célula NK, célula *natural killer*; CSF, fator estimulador de colônia; DII, doença inflamatória celíaca; NO, óxido nítrico; MHC, complexo principal de histocompatibilidade.

Citocina	Fonte de célula T	Efeitos em					Efeitos do nocaute gênico
		Células B	Células T	Macrófagos	Células hematopoiéticas	Outras células teciduais	
Interleucina-2 (IL-2)	Virgens, T _H 1, algumas CD8	Estimula o crescimento e a síntese da cadeia J	Crescimento	–	Estimula crescimento de células NK	–	↓ Resposta de células T, DII
Interferon- γ (IFN- γ)	T _H 1, CTL	Diferenciação: síntese de IgG2a (camundongo)	Inibe o crescimento de células T _H 2	Ativação, ↑ MHC de classes I e II	Ativa células NK	Antiviral ↑ MHC de classes I e II	Suscetível a micobactérias e a alguns vírus
Linfotoxina- α (LT- α , TNF- β)	T _H 1, algumas CTL	Inibe	Mata	Ativa, induz produção de NO	Ativa neutrófilos	Mata fibroblastos e células tumorais	Ausência de linfonodos, baço desorganizado
Interleucina-4 (IL-4)	T _H 2	Ativação, crescimento IgG1, IgE ↑ MHC de classe II indução	Crescimento, sobrevivência	Inibe ativação de macrófagos	↑ Crescimento de mastócitos	–	Sem T _H 2
Interleucina-5 (IL-5)	T _H 2	Camundongo: diferenciação, síntese de IgA	–	–	↑ Crescimento e diferenciação de eosinófilos	–	Redução da eosinofilia
Interleucina-10 (IL-10)	T _H 2 (algumas T _H 1 humanas), T _{reg}	↑ MHC de classe II	Inibe T _H 1	Inibe a liberação de citocinas	Coestimula crescimento de mastócitos	–	DII
Interleucina-3 (IL-3)	T _H 1, T _H 2, alguns CTL	–	–	–	Fator de crescimento para células progenitoras hematopoiéticas (multi-CSF)	–	–
Fator de necrose tumoral- α (TNF- α)	T _H 1, algumas T _H 2, alguns CTL	–	–	Ativa, induz produção de NO	–	Ativa o endotélio microvascular	Resistência à sepse gram-negativa
Fator estimulador de colônia de granulócitos e macrófagos (GM-CSF)	T _H 1, algumas T _H 2, alguns CTL	Diferenciação	Inibe crescimento?	Ativação, diferenciação em células dendríticas	↑ Produção de granulócitos e macrófagos (mielopoiese) e células dendríticas	–	–
Fator de transformação do crescimento- β (TGF- β)	Células CD4 T (T _{reg})	Inibe crescimento, fator de troca para IgA	Inibe crescimento, promove sobrevivência	Inibe ativação	Ativa neutrófilos	Inibe/estimula crescimento celular	Morte em cerca de 10 semanas
Interleucina-17 (IL-17)	Células T CD4 (T _H 17), macrófagos	–	–	–	Estimula o recrutamento de neutrófilos	Estimula a secreção de quimiocinas por fibroblastos e células epiteliais	–

LT- α . A estrutura trimérica é característica de todos os membros da família do TNF, e a trimerização do seu receptor induzida pelo ligante parece ser um evento crucial na iniciação da sinalização.

Os ligantes Fas e CD40 ligam-se, respectivamente, às proteínas transmembrana Fas (CD95) e CD40 nas células-alvo. O Fas contém um domínio de “morte” na cauda citoplasmática, e a ligação do Fas pelo ligante Fas induz a morte por apoptose nas células portadoras do Fas (ver Fig. 7.29). Outros membros da família TNFR, incluindo o TNFR-I, estão também associados aos domínios de morte e também podem induzir a apoptose. Assim, o TNF- α e o LT- α podem induzir apoptose ao ligarem-se ao TNFR-I.

O ligante CD40 é particularmente importante para a função efetora da célula T CD4. Ele é induzido nas células T_{H1}, T_{H2} e T_{EH} e libera sinais de ativação para as células B e para os macrófagos por meio de CD40. A cauda citoplasmática do CD40 não possui o domínio de morte; em vez disso, parece estar ligada a jusante às proteínas chamadas TRAFs (do inglês *TNF-receptor-associated factors* – fatores associados ao receptor TNF). O CD40 está envolvido com a ativação de macrófagos e células B, e a ligação do CD40 nas células B promove o crescimento e a troca de isotipo, ao passo que a ligação ao CD40 nos macrófagos induz a secreção de TNF- α e os torna receptivos a concentrações muito mais baixas de IFN- γ . A deficiência na expressão do ligante CD40 está associada à imunodeficiência, como será visto nos Capítulos 10 e 14.

Resumo

As interações entre as células T efetoras e seus alvos são iniciadas pela adesão antígeno-inespecífica transitória entre as células. As funções efetoras das células T são induzidas somente quando os complexos peptídeos:MHC na superfície da célula-alvo são reconhecidos pelo receptor de uma célula T efetora. Esse reconhecimento instrui a célula T efetora a aderir mais fortemente à célula-alvo portadora do antígeno e a liberar suas moléculas efetoras diretamente na célula-alvo, levando à ativação ou à morte desse alvo. As consequências imunológicas do reconhecimento do antígeno por uma célula T efetora são amplamente determinadas pelo conjunto de moléculas efetoras que ela produz ao ligar-se à célula-alvo específica. As células T CD8 citotóxicas armazenam citotoxinas pré-formadas nos seus grânulos citotóxicos especializados, cuja liberação está concentrada no local de contato com a célula-alvo infectada, matando-a sem matar qualquer célula vizinha não infectada. As citocinas e os membros da família do TNF de proteínas efetoras associadas à membrana são sintetizados *de novo* pela maioria das células T efetoras. As células T_{H1} expressam proteínas efetoras que ativam os macrófagos e as citocinas que induzem troca de classe para determinadas classes de anticorpos. As citocinas produzidas pelas células T_{H2} direcionam a troca de classe para anticorpos envolvidos nas respostas alérgicas e antiparasitárias. As células T_{H17} secretam IL-17, que recruta células de inflamação aguda, como os neutrófilos, para o local da infecção. Moléculas efetoras associadas à membrana podem emitir sinais somente para uma célula com a qual estão interagindo e que possui o receptor adequado. As citocinas solúveis atuam sobre receptores de citocinas expressos localmente na célula-alvo, ou à distância em células hematopoiéticas. A ação das citocinas e das moléculas efetoras associadas à membrana por meio de seus receptores específicos, juntamente com o efeito das citotoxinas liberadas pelas células CD8, é responsável pelas funções efetoras das células T.

Citotoxicidade mediada por células T

Todos os vírus e algumas bactérias multiplicam-se no citoplasma das células infectadas; na verdade, o vírus é um parasito altamente sofisticado que não possui equipamento metabólico ou biossintético próprio e, como consequência, pode re-

plicar-se apenas dentro de células. Embora sejam suscetíveis aos anticorpos antes de entrarem nas células, uma vez no interior destas, esses patógenos não estão mais acessíveis aos anticorpos e podem ser eliminados somente pela destruição ou pela modificação das células infectadas das quais dependem. Essa função na defesa do hospedeiro é desempenhada pelas células T CD8 citotóxicas, embora as células T CD4 também possam adquirir capacidades citotóxicas. O papel crucial das células T citotóxicas na limitação dessas infecções é visto na suscetibilidade aumentada de animais artificialmente deficientes dessas células T ou de camundongos ou seres humanos que não possuem as moléculas do MHC de classe I que apresentam o antígeno para as células T CD8. A eliminação das células infectadas sem a destruição do tecido sadio requer que os mecanismos citotóxicos das células T CD8 sejam poderosos e acuradamente dirigidos.

9.25 As células T citotóxicas podem induzir as células-alvo a sofrer morte celular programada

As células podem morrer de várias maneiras. A lesão física ou química, como a privação de oxigênio que ocorre no músculo cardíaco durante um ataque do coração, ou um dano na membrana mediado por anticorpos ou complemento, leva à desintegração celular ou necrose. O tecido morto ou necrosado é ingerido e degradado pelas células fagocíticas, que por fim limpam o tecido danificado e cicatrizam a lesão. A outra forma de morte celular é conhecida como morte celular programada, a qual pode ocorrer por apoptose ou por morte celular autofágica. A apoptose é uma resposta celular normal crucial no tecido em remodelação, ocorrendo durante o desenvolvimento e a metamorfose em animais multicelulares. Como foi visto no Capítulo 8, a maioria dos timócitos morre por apoptose quando fracassam na seleção positiva. As primeiras alterações observadas na apoptose são a formação de bolhas no núcleo, a alteração na morfologia celular e, ao final, a fragmentação do DNA. A célula, então, sofre autodestruição, encolhendo-se pela liberação de vesículas ligadas à membrana e degradando-se até que pouco reste desse processo. Uma característica da apoptose é a fragmentação do DNA nuclear em segmentos de 200 pares de bases de comprimento, por meio da ativação de nucleases que clivam o DNA entre os nucleossomos. Como descrito no Capítulo 6, a autofagia é o processo de degradação de proteínas senescentes ou anormais e organelas. Na morte celular programada autofágica, grandes vacúolos degradam organelas celulares antes da condensação e da destruição do núcleo, o que é característico da apoptose.

As células T citotóxicas matam seus alvos induzindo-os à apoptose (Fig. 9.35). Quando células T citotóxicas são misturadas com células-alvo e rapidamente colocadas em contato por centrifugação, elas podem induzir as células-alvo antígeno-específicas a morrer dentro de cinco minutos, embora possam decorrer horas para que a morte se torne completamente evidente. A rapidez dessa resposta reflete a liberação de moléculas efetoras pré-formadas, as quais ativam uma via apoptótica no interior da célula-alvo.

O mecanismo para indução de apoptose, que não depende de grânulos citotóxicos, envolve os membros da família do TNF, principalmente o Fas e o ligante Fas. Diferentemente da morte celular em tecidos infectados, esse mecanismo é principalmente utilizado para regular o número de linfócitos. Os linfócitos ativados expressam o Fas e o ligante Fas, e, assim, as células T citotóxicas podem matar outros linfócitos por meio da ativação das caspases, as quais induzem a apoptose no linfócito-alvo. Assim, as interações Fas-ligante Fas são importantes no término da proliferação dos linfócitos depois que uma resposta imune iniciada por um patógeno tiver sido eliminada. Assim como as células T citotóxicas, as células T_H1 e algumas células T_H2 parecem ser capazes de matar células por essa via. A importância do Fas na manutenção da homeostasia dos linfócitos pode ser observada pelo efeito de mutações nos genes que codificam o Fas e o ligante Fas. Camundongos e seres humanos com uma forma mutante do Fas desenvolvem uma doença linfoproliferativa associada à autoimunidade grave (**síndrome linfoproliferativa autoimune [ALPS, do inglês *autoimmune lymphoproliferative syndrome*]**), a qual está descrita

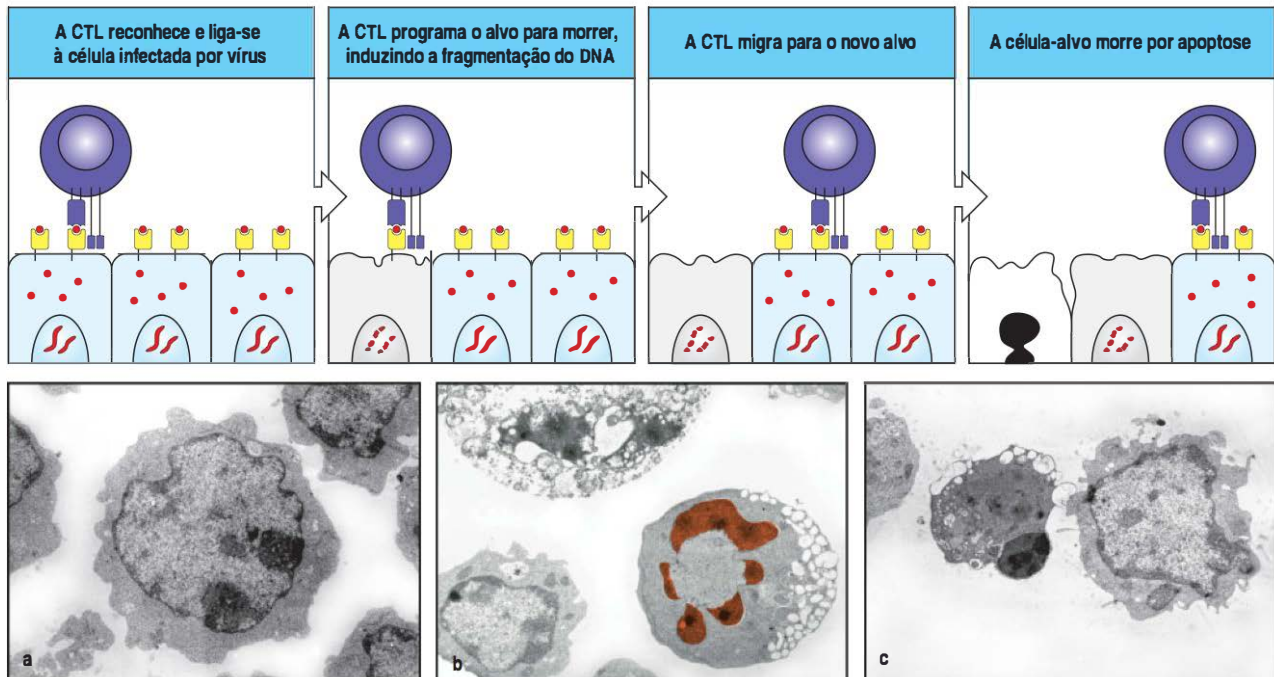


Figura 9.35 As células T CD8 citotóxicas podem induzir apoptose em células-alvo. O reconhecimento específico dos complexos peptídeo:MHC em uma célula-alvo (figuras superiores) por uma célula T CD8 citotóxica (CTL) leva à morte da célula-alvo por apoptose. As células T citotóxicas reciclam-se, podendo matar múltiplos alvos. Cada morte requer a mesma série de etapas, incluindo a ligação do receptor e a liberação direcionada de proteínas citotóxicas armazenadas nos grânulos. O processo de apoptose é mostrado nas micrografias (figuras inferiores), nas quais a Figura a mostra uma célula sadia com um núcleo normal. No início

da apoptose (Figura b), a cromatina torna-se condensada (vermelha), e, apesar de a célula liberar vesículas membranosas, a integridade da membrana celular é mantida, em contraste com a célula necrótica na parte superior do mesmo campo. Nos estágios tardios da apoptose (Figura c), o núcleo da célula (célula do meio) está muito condensado, nenhuma mitocôndria é visível e a célula perdeu a maior parte do citoplasma e da membrana devido à liberação das vesículas. (Fotografias [$\times 3500$] cortesia de R. Windsor e E. Hirst.)

na Seção 15.19. Uma mutação no gene que codifica o ligante Fas em outra linhagem de camundongos cria um fenótipo quase idêntico. Esse fenótipo mutante representa o exemplo melhor caracterizado de autoimunidade generalizada causada por um único defeito gênico.

Assim como a morte da célula hospedeira, o mecanismo de apoptose pode também atuar diretamente nos patógenos citosólicos. Por exemplo, as nucleases que são ativadas na apoptose para destruir o DNA celular também podem degradar o DNA viral, prevenindo a montagem de vírions e a liberação de vírus infecciosos que podem infectar as células vizinhas. Outras enzimas ativadas durante a apoptose podem destruir outros patógenos citosólicos não virais. A apoptose é, portanto, preferível à necrose como meio de eliminação de células infectadas. Nas células que morrem por necrose, os patógenos intactos são liberados das células mortas e podem continuar a infectar células saudáveis ou a parasitar os macrófagos saudáveis que os ingerem.

Proteína nos grânulos líticos das células T citotóxicas	Ações nas células-alvo
Perforina	Auxilia na entrega do conteúdo dos grânulos para o citoplasma das células-alvo
Granzima	Serina protease, que, uma vez dentro do citoplasma da célula-alvo, ativa a apoptose
Granulísina	Tem ação antimicrobiana e pode induzir apoptose

Figura 9.36 Proteínas efetoras citotóxicas liberadas por células T citotóxicas.

9.26 As proteínas efetoras citotóxicas que ativam a apoptose estão localizadas nos grânulos das células T CD8 citotóxicas

O principal mecanismo de ação das células T citotóxicas é a liberação, dependente de cálcio, de **grânulos citotóxicos** após o reconhecimento do antígeno na superfície de uma célula-alvo. Esses grânulos são lisossomos modificados que contêm ao menos três classes distintas de proteínas efetoras citotóxicas, expressas especificamente em células T citotóxicas (Fig. 9.36). Essas proteínas são armazenadas em grânulos citotóxicos na forma ativa, mas condições especiais no interior dos grânulos impedem que elas exerçam suas funções até que sejam liberadas. Uma dessas proteínas citotóxicas, conhecida como **perforina**, atua na liberação do conteúdo dos grânulos

citotóxicos na membrana das células-alvo. A importância da perforina na citotoxicidade está bem ilustrada em camundongos que tiveram seu gene da perforina no-cauteado. Eles apresentam um defeito severo na capacidade de montar uma resposta de célula T citotóxica a muitos vírus, embora não todos. Outra classe de proteínas citotóxicas compreende uma família de serina proteases chamadas de **granzimas**, sendo cinco em seres humanos e 10 em camundongos. A terceira proteína citotóxica, a **granulisina**, que é expressa em seres humanos, mas não em camundongos, tem atividade antimicrobiana, sendo que em altas concentrações é também capaz de induzir apoptose nas células-alvo. Os grânulos que armazenam a perforina, a granzima e a granulisina podem ser vistos em células efetoras citotóxicas CD8 em tecidos infectados. Os grânulos também contêm o proteoglicano **serglicina**, que atua como um arcabouço, formando um complexo com a perforina e as granzimas.

As perforinas e as granzimas são necessárias para a morte celular efetiva. Os papéis das perforinas e das granzimas têm sido investigados em experimentos com base nas similaridades entre os grânulos citotóxicos das células T CD8 e os grânulos dos mastócitos, que são mais fáceis de serem estudados. A liberação dos grânulos dos mastócitos ocorre após a ligação cruzada dos receptores de superfície celular para IgE, da mesma forma que ocorre a liberação dos grânulos das células T citotóxicas após a agregação dos TCRs nas sinapses imunológicas. Acredita-se que o mecanismo de sinalização para a liberação dos grânulos seja o mesmo ou similar nos dois casos, porque tanto o receptor para IgE quanto o TCR possuem motivos ITAM em seus domínios citoplasmáticos, e a ligação cruzada leva à fosforilação da tirosina dos ITAMs (ver Cap. 7). Quando uma linhagem de mastócitos é transfectada com o gene para perforina ou granzima, o produto gênico é armazenado nos grânulos dos mastócitos. Quando a célula é ativada, esses grânulos são liberados. Quando as células são transfectadas somente com o gene para perforina, os mastócitos podem matar outras células, mas é preciso um grande número de células transfectadas, pois a morte é ineficiente. Por outro lado, os mastócitos transfectados somente com o gene para a granzima B não são capazes de matar outras células. Entretanto, quando os mastócitos são transfectados com perforina e também com um gene que codifica a granzima B, as células ou seus grânulos purificados tornam-se tão eficazes na morte de alvos quanto os grânulos das células citotóxicas. Em geral, acredita-se que a perforina atue causando a formação de um poro na membrana plasmática da célula-alvo, pelo qual ocorre a penetração das granzimas.

As granzimas induzem a apoptose na célula-alvo, ativando as caspases. A granzima B cliva e ativa a caspase-3, a qual é uma cisteína protease que cliva após os resíduos de ácido aspártico (daí o nome caspase). A caspase-3 ativa uma cascata proteolítica de caspases que, por fim, ativam a desoxirribonuclease ativada por caspase (CAD, do inglês *caspase-activated deoxyribonuclease*), clivando uma proteína inibidora (ICAD) que se liga e inativa a CAD. Acredita-se que essa nuclease seja a enzima que degrada o DNA (Fig. 9.37). A granzima B também ativa outras vias de morte celular. Um alvo importante para ela é a proteína BID (do inglês *BH3-interacting domain death agonist protein* – proteína agonista do domínio de morte que interage com a BH3). Quando a BID é clivada diretamente pela granzima B ou indiretamente pela caspase-3 ativada, a membrana externa mitocondrial se rompe, causando a libera-

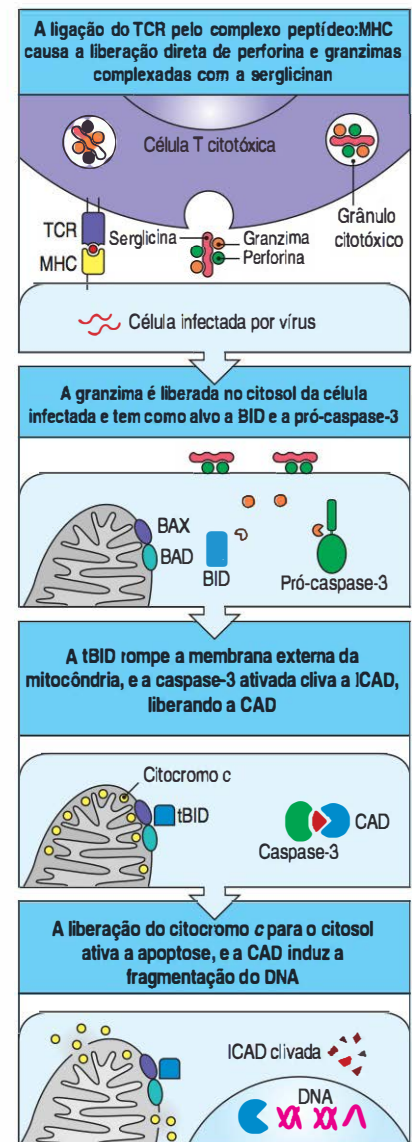


Figura 9.37 As perforinas, as granzimas e as serglicinas são liberadas dos grânulos citotóxicos e liberam granzimas para o citosol das células-alvo a fim de induzir a apoptose. O reconhecimento de seu antígeno em uma célula infectada por vírus por uma célula T CD8 citotóxica induz a liberação do conteúdo de seus grânulos citotóxicos de maneira direta. As perforinas e as granzimas, complexadas com o proteoglicano serglicina, são liberadas como um complexo na membrana da célula-alvo (figura superior). Por meio de um mecanismo desconhecido, a perforina coordena a entrada do conteúdo dos grânulos para o citosol da célula-alvo sem a formação aparente de poro, e as granzimas atuam nos alvos intracelulares específicos, como a proteína BID e a pró-caspase-3. Direta ou indiretamente, as granzimas causam a clivagem da BID em uma BID truncada (tBID) e a clivagem da pró-caspase-3 em uma caspase ativada (segunda figura). O tBID atua na liberação do citocromo c no citosol pela mitocôndria, e a caspase-3 ativada tem como alvo a ICAD para liberar a DNase ativada por caspase (CAD) (terceira figura). O citocromo c no citosol promove a apoptose, e o CAD fragmenta o DNA (figura inferior). TCR, receptor de células T; MHC, complexo principal de histocompatibilidade.

ção das moléculas pró-apoptóticas do espaço intermembrana, como o citocromo *c*. Acredita-se que outras granzimas promovam a apoptose, tendo diferentes componentes celulares como alvo.

As células que sofrem morte celular programada são logo ingeridas pelos fagócitos, os quais reconhecem mudanças na membrana celular: a fosfatidilserina, a qual é normalmente encontrada apenas na camada interna da membrana celular, substitui a fosfatidilcolina como fosfolípido predominante na camada externa. A célula ingerida é completamente degradada e digerida pelos fagócitos, sem a indução de proteínas coestimuladoras. Assim, a apoptose é, em geral, um processo imunológico “silencioso”, isto é, as células apoptóticas não contribuem ou estimulam respostas imunes.

9.27 As células T citotóxicas matam seletivamente e de forma seriada os alvos que expressam um antígeno específico

Quando uma mistura de duas células-alvo, uma portadora de antígeno específico e a outra não portadora de antígeno específico, são apresentadas às células T, em partes iguais, as células T citotóxicas matam só as células-alvo portadoras do antígeno específico. As células “espectadoras inocentes” e as próprias células T citotóxicas não são mortas. Provavelmente, as células T citotóxicas não são mortas porque a liberação das moléculas efetoras citotóxicas é altamente polarizada. Como foi visto na Figura 9.32, as células T citotóxicas orientam seu AG e o centro organizador de microtúbulo (MTOC, do inglês *microtubule-organizing center*), focalizando a secreção para o ponto de contato com a célula-alvo. O movimento dos grânulos em direção ao ponto de contato é mostrado na Figura 9.38. As células T citotóxicas ligadas a várias células-alvo diferentes reorientam seus aparelhos secretores em direção a cada célula, matando-as uma por uma, sugerindo fortemente que o mecanismo pelo qual os mediadores citotóxicos são liberados permite o ataque em apenas um ponto de contato em um determinado momento. A ação estreitamente focalizada das células T CD8 citotóxicas permite que elas matem uma única célula infectada em um tecido, sem criar lesões teciduais disseminadas (Fig. 9.39), o que é de importância vital em tecidos nos quais a regeneração celular não acontece, como nos neurônios do sistema nervoso central, ou é muito limitada, como nas ilhotas pancreáticas.

Células T citotóxicas podem matar seus alvos rapidamente porque armazenam proteínas citotóxicas pré-formadas na forma inativa no ambiente dos grânulos citotóxicos. Proteínas citotóxicas são sintetizadas e carregadas para os grânulos durante o primeiro encontro de uma célula T precursora citotóxica virgem com seu antígeno específico. A ligação do TCR induz a síntese *de novo* de perforina e granzimas nas células T CD8 efetoras, de modo que o conteúdo dos grânulos citotóxicos é reposto. Isso torna possível que uma única célula T CD8 possa matar vários alvos sucessivamente.

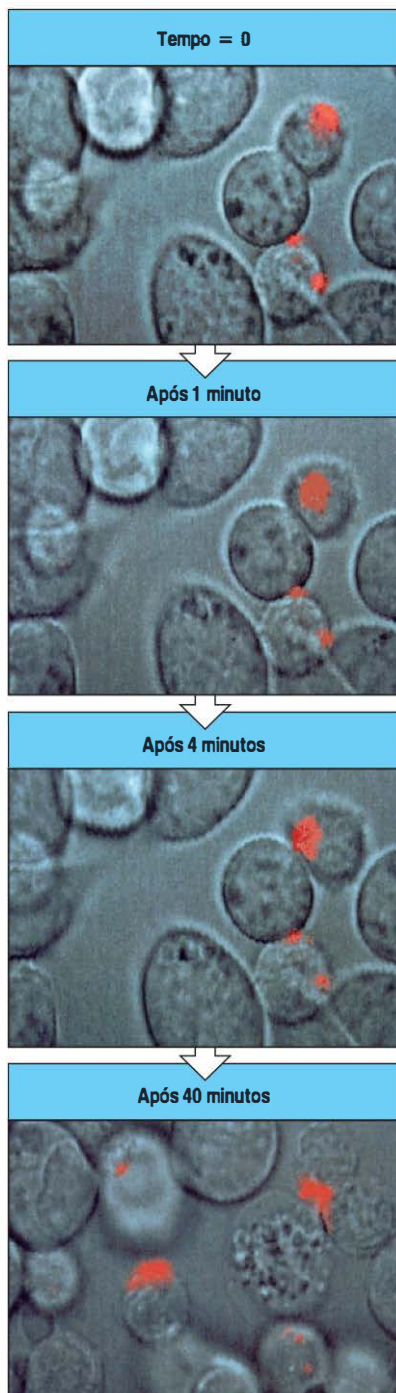


Figura 9.38 As moléculas efetoras são liberadas a partir de grânulos de células T de maneira altamente polar. Os grânulos das células T citotóxicas podem ser marcados com corantes fluorescentes, permitindo que eles sejam vistos sob o microscópio, e seus movimentos podem ser seguidos por fotografias a intervalos fixos. Aqui, é mostrada uma série de fotos tiradas durante a interação de uma célula T citotóxica com uma célula-alvo, a qual, no final, é morta. Na figura superior, no tempo 0, a célula T (direita superior) recém estabeleceu contato com a célula-alvo (diagonalmente inferior). Nesse ponto, os grânulos da célula T, marcados com corante fluorescente vermelho, estão distantes do ponto de contato. Na segunda figura, após um minuto, os grânulos começaram a mover-se em direção à célula-alvo, um movimento que se completa na terceira figura, após quatro minutos. Após 40 minutos, na última figura, os conteúdos do grânulo foram liberados no espaço entre a célula T e o alvo, que começa a entrar em apoptose (notar o núcleo fragmentado). A célula T irá, agora, desligar-se da célula-alvo e pode reconhecer e matar outros alvos. (Fotografias cortesia de G. Griffiths.)

9.28 As células T citotóxicas também atuam liberando citocinas

A indução de apoptose nas células-alvo é a principal forma pela qual as células T CD8 citotóxicas eliminam uma infecção. Entretanto, a maioria das células T CD8 citotóxicas também liberam as citocinas IFN- γ , TNF- α e LT- α , as quais contribuem para a defesa do hospedeiro de várias maneiras. O IFN- γ inibe diretamente a replicação viral e também induz o aumento da expressão de moléculas do MHC de classe I e de outras proteínas envolvidas no carregamento de peptídeos para essas moléculas do MHC de classe I recém-sintetizadas nas células infectadas, aumentando a chance de as células infectadas serem reconhecidas como células-alvo para o ataque citotóxico. O IFN- γ também ativa os macrófagos, recrutando-os para os locais de infecção, como células efetoras ou como aAPCs. O TNF- α ou o LT- α podem agir em sinergia com o IFN- γ na ativação dos macrófagos, matando algumas células-alvo por meio de sua interação com o TNFR-I, o qual induz apoptose (ver Seção 9.24). Assim, as células T CD8 citotóxicas efetoras atuam de várias maneiras, limitando a disseminação dos patógenos citosólicos. A importância relativa de cada um desses mecanismos está sendo rapidamente determinada com a utilização da tecnologia de nocautes gênicos em camundongos.

Resumo

As células T CD8 citotóxicas efetoras são essenciais na defesa do hospedeiro contra os agentes patogênicos que vivem no citosol – os mais comuns são os vírus. As células T citotóxicas podem matar qualquer célula que hospede tais patógenos, reconhecendo os peptídeos estranhos que são transportados para a superfície celular, ligados a moléculas do MHC de classe I. As células T CD8 citotóxicas desempenham sua função lítica pela liberação de dois tipos de proteínas citotóxicas pré-formadas: as granzimas, que parecem ser capazes de induzir apoptose em qualquer tipo de célula-alvo, a perforina, que atua durante a liberação das granzimas na célula-alvo, e a granulísina. Essas propriedades permitem que a célula T citotóxica ataque e destrua praticamente qualquer célula infectada com um patógeno citosólico. Uma molécula ligada à membrana, o ligante Fas, expressa nas células T CD8 e em algumas células T CD4, também é capaz de induzir apoptose, mediante sua ligação ao Fas expresso em algumas células-alvo. No entanto, essa via parece ser mais importante na remoção de linfócitos ativados portadores do Fas após a eliminação de uma infecção e na manutenção da homeostase dos linfócitos. As células T CD8 citotóxicas também produzem IFN- γ , o qual é um inibidor da replicação viral e um importante indutor da expressão de moléculas do MHC de classe I e da ativação de macrófagos. As células T citotóxicas matam alvos infectados com grande precisão, poupando as células normais adjacentes. Essa precisão é crucial ao minimizar o dano tecidual, ao mesmo tempo em que leva à erradicação das células infectadas.

Ativação dos macrófagos por células T_H1

Alguns microrganismos, principalmente as micobactérias, são patógenos intracelulares que crescem primariamente nos fagossomos dos macrófagos, onde são protegidos dos efeitos tanto dos anticorpos como das células T citotóxicas. Peptídeos derivados de tais microrganismos podem ser apresentados na superfície dos macrófagos pelas moléculas do MHC de classe II. Quando esses complexos peptídeo:MHC são reconhecidos pelo TCR das células T_H1 efetoras antígeno-específicas, a célula T é estimulada a sintetizar as proteínas associadas à membrana e as citocinas solúveis que estimulam os macrófagos, permitindo que eles eliminem o patógeno. Esse reforço para os mecanismos antimicrobianos é conhecido como **ativação dos macrófagos**. Igualmente, as células T_H1 ativam os macrófagos para aumentar a destruição dos patógenos recentemente ingeridos. Essa coordenação entre as células T_H1 e os macrófagos constitui a base da formação da reação imunológica conhecida como granuloma, na qual os microrganismos são mantidos restritos a uma área central de macrófagos circundados por linfócitos ativados.

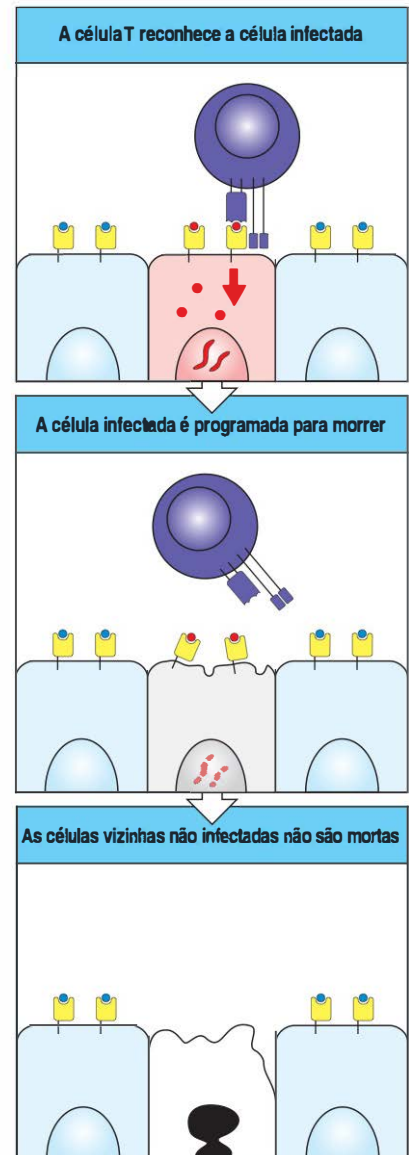


Figura 9.39 As células T citotóxicas matam as células-alvo que portam antígeno específico, mas poupam as células vizinhas não infectadas. Todas as células em um tecido são suscetíveis à morte pelas proteínas citotóxicas das células T CD8 efetoras, porém, apenas as células infectadas são mortas. O reconhecimento específico pelo receptor de célula T identifica qual célula-alvo matar, e a liberação polarizada de grânulos citotóxicos (não mostrada) assegura que as células vizinhas sejam poupadas.

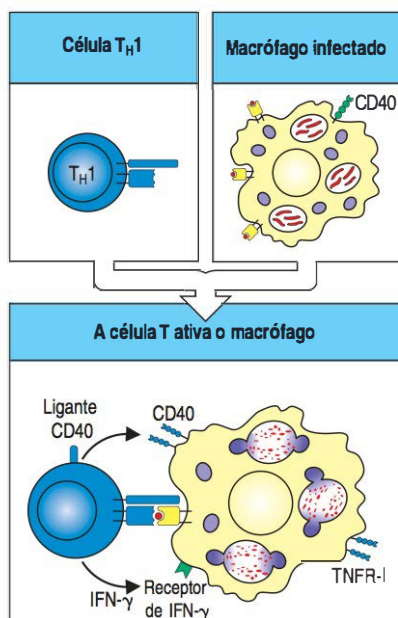


Figura 9.40 As células T_H1 ativam macrófagos, tornando-os altamente microbicidas. Quando uma célula T_H1 efetora específica para um peptídeo bacteriano faz contato com um macrófago infectado, a célula T é induzida a secretar o fator de ativação de macrófagos $IFN-\gamma$ e a expressar o ligante de CD40. Juntas, essas proteínas T_H1 recém-sintetizadas ativam o macrófago.

9.29 As células T_H1 desempenham um papel central na ativação dos macrófagos

Patógenos de todos os tipos são ingeridos do líquido extracelular pelos macrófagos e são frequentemente destruídos sem a necessidade de ativação adicional dos macrófagos, como foi visto no Capítulo 3. Entretanto, em várias infecções de importância clínica, os patógenos ingeridos não são mortos e podem estabelecer uma infecção crônica nos macrófagos que irá incapacitá-los. Esses microrganismos mantêm-se no ambiente hostil dos fagossomos, inibindo a fusão dos fagossomos com os lisossomos, ou impedindo a acidificação necessária para ativar as proteases lisossômicas. Eles podem ser eliminados quando os macrófagos infectados são reconhecidos pelas células T_H1 , que fornecem os sinais adicionais que estimularão ainda mais as defesas antimicrobicas intracelulares dos macrófagos.

Os macrófagos requerem dois sinais para ativação, e as células T_H1 efetoras podem fornecer ambos. Um sinal é a citocina $IFN-\gamma$, o outro sensibiliza os macrófagos a responder ao $IFN-\gamma$. As células T_H1 durante a interação com suas células-alvo, secretam caracteristicamente o $IFN-\gamma$, enquanto o ligante CD40 expresso pela célula T_H1 emite o sinal de sensibilização pelo contato com o CD40 do macrófago (Fig. 9.40). As células T_H1 também secretam a linfotóxina- α ($LT-\alpha$), que pode substituir o ligante CD40 na ativação dos macrófagos. Quando as células T_H1 estimulam os macrófagos por meio dessas moléculas, os macrófagos secretam $TNF-\alpha$, que estimulam ainda mais os macrófagos por meio de sua ligação com o $TNFR-1$, o mesmo receptor ativado pela $LT-\alpha$. Esse receptor parece ser necessário para manter a viabilidade dos macrófagos nessa situação. Em camundongos deficientes de $TNFR-1$ (ver Seção 7.22), a infecção pelo *Mycobacterium avium* causa excesso de apoptose nos macrófagos que é dependente das células T_H1 , levando à desintegração dos granulomas e à disseminação dos patógenos.

As células T CD8 também produzem $IFN-\gamma$ e podem ativar macrófagos apresentadores de antígeno derivados de proteínas citosólicas nas moléculas do MHC de classe I. Os macrófagos podem também ser mais sensíveis ao $IFN-\gamma$ com pequenas quantidades de LPS bacterianos, e esta última via pode ser particularmente importante quando as células T CD8 são a fonte primária de $IFN-\gamma$. As células T_H2 não são boas ativadoras de macrófagos porque produzem IL-10, uma citocina que pode desativar os macrófagos, e não produzem $IFN-\gamma$. Entretanto, elas expressam o ligante CD40 e podem emitir o sinal dependente de contato, necessário para sensibilizar os macrófagos a responderem ao $IFN-\gamma$.

Após o encontro da célula T_H1 com seu antígeno específico, a produção dos genes para citocinas efetoras e moléculas de superfície inicia-se dentro de uma hora após o contato e sua produção e secreção exige várias horas. Portanto, as células T_H1 devem aderir às suas células-alvo por mais tempo do que as células T citotóxicas. Como nas células T citotóxicas, a maquinaria secretora das células T_H1 torna-se polarizada e as citocinas recém-sintetizadas são secretadas no local de contato entre a célula T e o macrófago (ver Fig. 9.32). O ligante CD40 é também expresso na superfície celular de um modo polarizado. Assim, embora todos os macrófagos tenham receptores para o $IFN-\gamma$, os macrófagos infectados que apresentam o antígeno às células T_H1 são mais prováveis de serem ativados do que um macrófago vizinho não infectado.

9.30 A ativação dos macrófagos pelas células T_H1 promove a morte microbiana e deve ser estritamente regulada para evitar dano aos tecidos

A ativação converte o macrófago em uma potente célula efetora antimicrobiana, como ilustrado na Figura 9.41. Os fagossomos fusionam com os lisossomos e as espécies reativas de oxigênio e nitrogênio microbicidas são produzidas como descrito na Seção 3.2. Como os macrófagos ativados são extremamente eficientes na destruição dos patógenos, pode-se perguntar: por que tais células não são simplesmente mantidas em um estado de constante ativação? Além do fato de os macrófagos consumirem grandes quantidades de energia para manterem seu estado ativado, sua

ativação *in vivo* está, em geral, associada à destruição tecidual localizada, resultante da liberação de radicais de oxigênio, óxido nítrico (NO) e proteases, as quais são tóxicas tanto para as células hospedeiras quanto para os patógenos.

A liberação de mediadores tóxicos permite que os macrófagos ataquem grandes patógenos extracelulares que não podem ingerir, como os vermes parasitos, mas isso tem um preço – a destruição dos tecidos. A ativação antígeno-específica dos macrófagos pelas células T_H1 é um meio de preparar esse poderoso mecanismo de defesa para um efeito máximo, ao mesmo tempo em que minimiza a destruição dos tecidos e o consumo de energia. A ativação dos macrófagos é inibida por citocinas, como o TGF- β e a IL-10, que são produzidas por células CD4 T_H2 e várias células reguladoras, de modo que a indução desse tipo de células T CD4 é importante para a limitação da ativação dos macrófagos.

9.31 As células T_H1 coordenam a resposta do hospedeiro contra os patógenos intracelulares

A ativação dos macrófagos pelas células T_H1 é central na resposta do hospedeiro contra patógenos que proliferam nas vesículas macrófagicas. Além de aumentar a morte intracelular, ocorrem outras mudanças nos macrófagos ativados que auxiliam a amplificar a resposta imune adaptativa contra esses patógenos. O número de moléculas B7, CD40, moléculas do MHC de classe II e receptores do TNF aumenta na superfície dos macrófagos (ver Fig. 9.41), tornando as células mais eficazes na apresentação de antígenos para as células T e mais responsivas ao ligante CD40 e ao TNF- α . Além disso, os macrófagos ativados secretam IL-12, que aumenta a quantidade de IFN- γ produzido pelas células T_H1 e também promove a diferenciação das células T CD4 virgens ativadas em células T_H1 efetoras (ver Seção 9.18). As citocinas e as quimiocinas produzidas pelos macrófagos ativados também são importantes na estimulação e na produção de anticorpos e no recrutamento de outras células imunes para os locais de infecção.

Em camundongos nos quais o gene do IFN- γ ou do ligante CD40 tenha sido destruído por ruptura gênica orientada, a produção de agentes antimicrobianos pelos macrófagos é prejudicada, e os animais sucumbem a doses subletais de *Mycobacterium* sp. e de *Leishmania* sp. A ativação de macrófagos também é importante no controle do vírus da vaccínia. Camundongos deficientes de receptores de TNF são mais suscetíveis a esses patógenos. No entanto, embora o IFN- γ e o ligante CD40 sejam provavelmente as moléculas efetoras mais importantes sintetizadas pelas células T_H1 , a resposta imune contra patógenos que proliferam nas vesículas macrófagicas é complexa, e outras citocinas, também secretadas pelas células T_H1 , têm papel vital na coordenação dessas respostas (Fig. 9.42). Por exemplo, macrófagos que são cronicamente infectados com bactérias intracelulares podem perder a capacidade de se tornarem ativados. Essas células poderiam proporcionar um reservatório de infecção protegido contra o ataque imune. As células T_H1 ativadas também podem expressar o ligante Fas e assim matar uma gama limitada de células-alvo que expressam o Fas, incluindo macrófagos, podendo destruir essas células infectadas.

Determinadas bactérias intravesiculares, incluindo algumas micobactérias e a *Listeria monocytogenes*, escapam das vesículas celulares, penetrando no citoplasma, onde não são suscetíveis à ativação macrófagica. Sua presença, porém, pode ser detectada pelas células T CD8 citotóxicas. Os patógenos liberados quando os macrófagos são mortos, pelas células T_H1 ou pelas células T CD8 citotóxicas, podem ser capturados por macrófagos recentemente recrutados, ainda capazes de ativação para a atividade antimicrobiana.

A depleção das células T CD4 em indivíduos com HIV/Aids pode fazer os microrganismos, que são normalmente eliminados pelos macrófagos, se tornarem um problema e causarem doenças. Esse é o caso dos fungos patogênicos oportunistas *Pneumocystis jirovecii* (antigamente conhecido como *P. carinii*). Os pulmões dos indivíduos saudáveis são mantidos livres do *P. jirovecii* por fagocitose e morte intracelular pelos macrófagos alveolares. Entretanto, a pneumonia causada pelo *P. jirovecii*

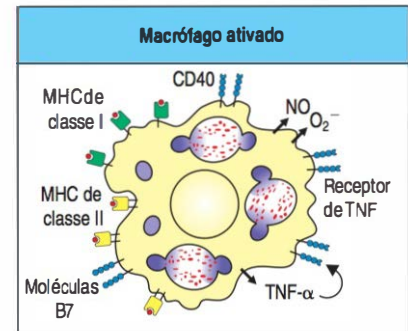


Figura 9.41 Os macrófagos ativados sofrem modificações que aumentam muito a sua eficácia antimicrobiana e amplificam a resposta imune. Os macrófagos ativados aumentam sua expressão do CD40 e dos receptores de TNF e são estimulados a secretar TNF- α . Esse estímulo autócrino sinergiza com o IFN- γ secretado por células T_H1 para aumentar a ação antimicrobiana do macrófago, em particular pela indução da produção de óxido nítrico (NO) e íons superóxido (O₂⁻). O macrófago também aumenta a expressão das moléculas B7 em resposta à ligação com o ligante CD40 na célula T e aumenta a expressão de moléculas do MHC de classe II, permitindo, assim, maior ativação das células T CD4 em repouso.

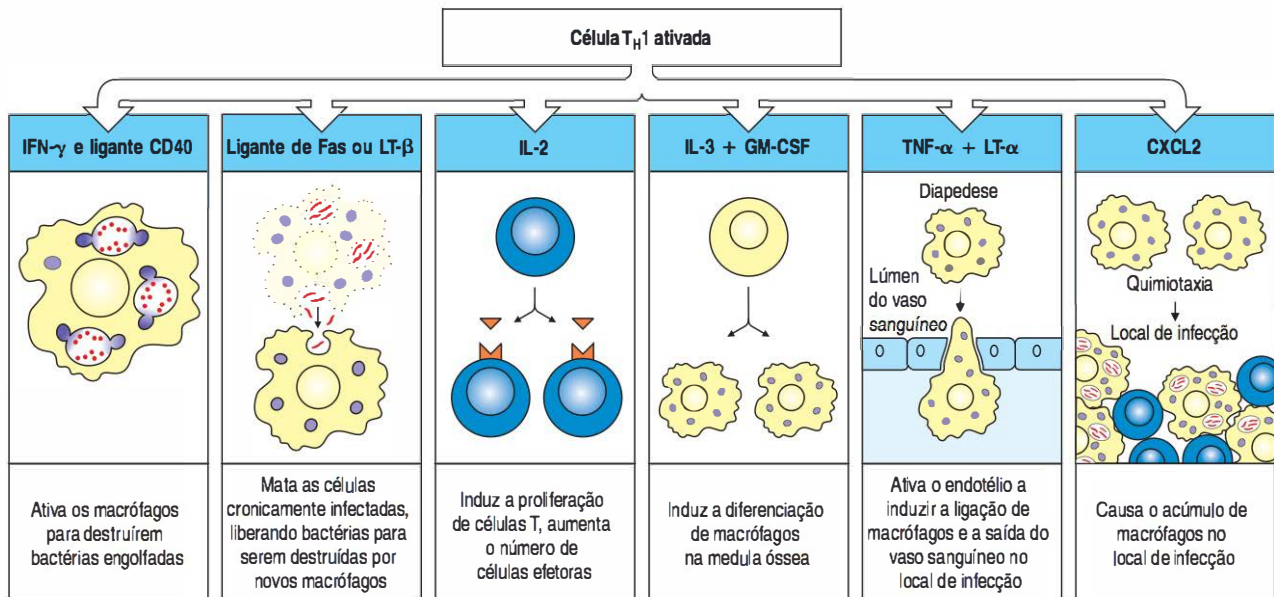


Figura 9.42 A resposta imune contra bactérias intracelulares é coordenada por células T_H1 ativadas. A ativação das células T_H1 por macrófagos infectados resulta na síntese de citocinas que tanto ativam o macrófago quanto coordenam a resposta imune contra patógenos intracelulares. O interferon- γ (IFN- γ) e o ligante CD40 sinergizam na ativação do macrófago, permitindo que este último mate os patógenos engolfados. Os macrófagos infectados cronicamente perdem a habilidade de matar bactérias intracelulares, e o ligante de Fas ou o LT- β produzido pela célula T_H1 pode matar esses macrófagos, liberando as bactérias engolfadas, que são ingeridas e mortas por novos macrófagos. Dessa forma, o IFN- γ e o LT- β sinergizam na remoção de bactérias intracelulares. A IL-2 produzida pelas células T_H1 induz a proliferação de células T e potencializa a liberação de outras citocinas. A IL-3 e o GM-CSF estimulam a produção de novos macrófagos, agindo nas células-tronco hematopoéticas na medula óssea. Novos macrófagos são recrutados para o sítio de infecção pela ação de TNF- α , LT- α e outras citocinas no endotélio vascular, o que sinaliza para os macrófagos deixarem a corrente sanguínea e entrarem nos tecidos. Uma quimiocina com atividade quimiotática para os macrófagos (CXCL2) sinaliza para os macrófagos migrarem para os locais de infecção e acumularem-se ali. Assim, a célula T_H1 coordena uma resposta macrofágica altamente eficaz em destruir agentes infecciosos intracelulares.

é uma causa frequente de morte de indivíduos com Aids. Na ausência das células T CD4, a fagocitose do *P. jirovecii* e a morte intracelular pelos macrófagos pulmonares está prejudicada, e o patógeno coloniza a superfície do epitélio pulmonar, invadindo os tecidos pulmonares. A necessidade das células T CD4 parece ser devida, pelo menos em parte, à necessidade das citocinas ativadoras dos macrófagos, IFN- γ e TNF- α .

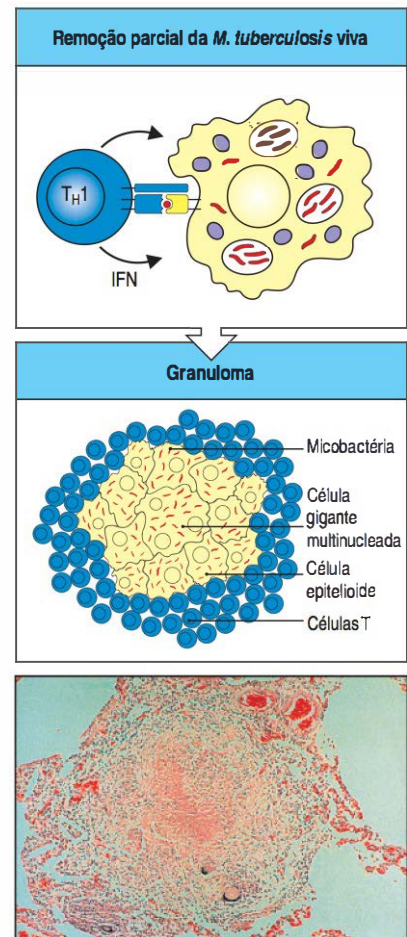
Outra função importante das células T_H1 é o recrutamento de células fagocíticas aos locais de infecção. As células T_H1 recrutam macrófagos por dois mecanismos. Primeiro, elas produzem os fatores de crescimento hematopoéticos IL-3 e GM-CSF, que estimulam a produção de novas células fagocíticas na medula óssea. Segundo, o TNF- α e a LT- α , que são secretados pelas células T_H1 nos locais de infecção, modificam as propriedades da superfície das células endoteliais de modo que os fagócitos aderem a elas. As quimiocinas, como o CXCL2, que é produzido pelas células T_H1 na resposta inflamatória, direcionam a migração dos monócitos através do endotélio vascular para o tecido infectado (ver Seção 3.14).

Quando os microrganismos resistem de maneira eficiente aos efeitos microbicidas dos macrófagos ativados, pode-se desenvolver uma infecção crônica com inflamação. Com frequência, esta possui um padrão característico, consistindo em uma área central de macrófagos circundada por linfócitos ativados. Esse padrão patológico é chamado de granuloma (Fig. 9.43). O centro desses granulomas é, em geral, formado por células gigantes, oriundas de macrófagos fusionados. O granuloma serve para “emparedar” os patógenos que resistem à destruição. As células T_H2 parecem participar dos granulomas juntamente com as células T_H1 , talvez regulando sua atividade e prevenindo lesões teciduais disseminadas. Na tuberculose, o centro de grandes granulomas pode isolar-se, com morte de células provavelmente devida a uma combinação de falta de oxigênio e dos efeitos citotóxicos dos macrófagos ativados. Como o tecido necrosado se assemelha a um queijo, esse processo é chamado de necrose caseosa. Assim, a ativação das células T_H1 pode causar uma patologia significativa. Entretanto, a não ativação dessas células leva a consequências mais sérias, incluindo a morte por infecção disseminada, o que é visto, com frequência, em pacientes portadores de Aids e com infecção concomitante por micobactérias.

Resumo

As células T CD4 que podem ativar os macrófagos desempenham um papel vital na defesa do hospedeiro contra aqueles patógenos intra e extracelulares que resistem

Figura 9.43 Os granulomas formam-se quando um patógeno intracelular ou seus constituintes não podem ser totalmente eliminados. Quando as micobactérias (vermelho) resistem aos efeitos da ativação dos macrófagos, ocorre uma resposta inflamatória localizada característica chamada granuloma. Ela consiste em um núcleo central de macrófagos infectados. O núcleo pode incluir células gigantes multinucleadas, que são macrófagos fusionados, cercados por macrófagos grandes chamados frequentemente de células epitelioides, mas nos granulomas causados por micobactérias, o núcleo normalmente torna-se necrótico. As micobactérias podem persistir nas células do granuloma. O núcleo central é cercado por células T, e muitas são CD4-positivas. Os mecanismos exatos pelos quais esse equilíbrio é obtido, e como ele é quebrado, são desconhecidos. Os granulomas, como visto na figura inferior, também se formam nos pulmões e em outros locais em uma doença conhecida como sarcoidose, que pode ser causada por uma infecção micobacteriana atípica. (Fotografia cortesia de J. Orrell.)



à morte após serem capturados pelos macrófagos. A ativação dos macrófagos é mediada por sinais de membrana emitidos pelas células T_H1 ativadas e pela potente citocina ativadora de macrófagos, o $IFN-\gamma$, que é secretado por células T ativadas. Uma vez ativados, os macrófagos podem matar as bactérias intracelulares e ingeridas. Os macrófagos ativados podem também causar lesão tecidual local, o que explica por que essa atividade deve ser rigorosamente regulada pelas células T antígeno-específicas. As células T_H1 produzem uma gama de citocinas, quimiocinas e outras moléculas de superfície que não apenas ativam os macrófagos infectados, como também podem matar macrófagos senescentes cronicamente infectados, estimular a produção de novos macrófagos na medula óssea e recrutar novos macrófagos para os locais de infecção. Assim, as células T_H1 controlam e coordenam a defesa do hospedeiro contra determinados patógenos intracelulares. É provável que a ausência dessa função explique a preponderância de infecções com patógenos intracelulares em pacientes adultos com Aids.

Resumo do Capítulo 9

A resposta imune adaptativa é iniciada quando as células T virgens encontram o antígeno específico na superfície de uma APC, que também expressa as moléculas coestimuladoras B7.1 e B7.2. Em muitos casos, as APCs responsáveis pela ativação das células T virgens e por induzir sua expansão clonal são as células dendríticas convencionais. As células dendríticas convencionais, uma subpopulação que expressa altos níveis de CD11c, não somente residem nos tecidos linfoides mas também inspecionam a periferia, onde encontram o patógeno, capturam o antígeno nos locais de infecção, tornando-se ativadas pelo reconhecimento inato e migram para o tecido linfóide local. A célula dendrítica pode maturar para tornar-se um potente ativador direto das células T virgens, ou pode transferir o antígeno para as células dendríticas residentes nos órgãos linfoides periféricos para a apresentação cruzada às células T CD8 virgens. As células dendríticas plasmacitoides contribuem para a rápida resposta contra vírus pela produção de interferons do tipo I. As células T ativadas produzem IL-2, que as leva à proliferação; vários outros sinais levam à diferenciação em vários tipos de células T efetoras, as quais atuam liberando mediadores diretamente nas células-alvo. A estimulação das células T efetoras pelos complexos peptídeo:MHC é independente de coestímulo, de modo que qualquer célula-alvo infectada pode ser ativada ou destruída por uma célula T efetora. As células T CD8 citotóxicas matam as células-alvo infectadas com patógenos citosólicos, removendo os locais de replicação dos patógenos. As células T CD4 podem se tornar efetoras especializadas que promovem respostas inflamatórias/fagocíticas (T_H1), alérgica e imunidade da mucosa (T_H2), inflamatória aguda (T_H17) contra os patógenos, ou que fornece o auxílio às células B (T_H). As células CD4 T_H1 ativam os macrófagos para eliminar os parasitos intracelulares. As células T CD4 são também essenciais na ativação das células B para que secretem anticorpos mediadores da resposta imune humoral dirigida contra patógenos extracelulares. As células T_H17 ajudam a aumentar a resposta dos neutrófilos contra patógenos extracelulares. Assim, as células T efetoras controlam praticamente todos os mecanismos efetores conhecidos da resposta imune adaptativa. Além disso, subpopulações de células T reguladoras CD4 são produzidas para controlar e limitar a resposta imune que domina a atividade das células T.

Questões

- 9.1 As células dendríticas migram pelos tecidos proporcionando um mecanismo de vigilância contra a infecção por patógenos. (a) Quais são os tipos de células dendríticas e quais ocorrem nesse locais? (b) Descreva como as células dendríticas identificam a presença de infecção nos tecidos periféricos e iniciam uma resposta imune contra ele nos linfonodos ou nos tecidos linfoides secundários. (c) Quais os mecanismos que impedem que as células dendríticas iniciem a resposta imune contra os antígenos próprios?
- 9.2 A ativação das células T virgens requer a interação com uma APC, como uma célula dendrítica. (a) Quais as diferentes moléculas das células T envolvidas nesses processos, e com o que elas interagem nas APCs? (b) Que consequências você esperaria se essas moléculas estivessem ausentes em um indivíduo? (c) Como você poderia usar tais moléculas para desenvolver fármacos anti-inflamatórios ou imunossuppressores?
- 9.3 Em alguns experimentos de física de partículas, a detecção de coincidências – a detecção simultânea do mesmo evento por dois detectores diferentes – é utilizada para discriminar eventos reais de flutuações espúrias nos sistemas de detecção. Como as condições para a ativação de células T seguem o mesmo princípio (a) no reconhecimento de patógenos e (b) na prevenção de reações autoimunes?
- 9.4 Considere o argumento “As funções das células T efetoras são mediadas primariamente por produtos secretados.” (a) O quanto isso é verdadeiro para as células T CD4 e células T CD8? (b) Descreva o papel das moléculas efetoras ligadas à membrana das células T na ativação dos macrófagos.
- 9.5 As células T CD4 podem se desenvolver em vários tipos de células efetoras, as quais algumas vezes são consideradas linhagens distintas. (a) Descreva as subpopulações CD4 e correlacione suas funções imunes com seus mecanismos efetores específicos. (b) Quais propriedades podem determinar se essas subpopulações representam linhagens distintas de células? (c) Descreva o papel das APCs e dos patógenos na produção de cada subpopulação. (d) Discuta como as APCs e as subpopulações de células T CD4 estão relacionadas na manutenção da tolerância.

Referências gerais

- Dustin, M.L.: Coordination of T-cell activation and migration through formation of the immunological synapse. *Ann. NY Acad. Sci.* 2003, **987**:51–59.
- Heath, W.R., and Carbone, F.R.: Dendritic cell subsets in primary and secondary T cell responses at body surfaces. *Nat. Immunol.* 2009, **10**:1237–1244.
- Korn, T., Bettelli, E., Oukka, M., and Kuchroo, V.K.: IL-17 and Th17 cells. *Annu. Rev. Immunol.* 2009, **27**:485–517.
- Mosmann, T.R., Li, L., Hengartner, H., Kagi, D., Fu, W., and Sad, S.: Differentiation and functions of T cell subsets. *Ciba Found. Symp.* 1997, **204**:148–154; discussion 154–158.
- Snyder, J.E., and Mosmann, T.R.: How to ‘spot’ a real killer. *Trends Immunol.* 2003, **24**:231–232.
- Springer, T.A.: Traffic signals for lymphocyte recirculation and leukocyte emigration: the multistep paradigm. *Cell* 1994, **76**:301–314.
- Tseng, S.Y., and Dustin, M.L.: T-cell activation: a multidimensional signaling network. *Curr. Opin. Cell Biol.* 2002, **14**:575–580.

Referências por seção

- 9.1 As células T virgens migram pelos tecidos linfoides periféricos, inspecionando os complexos peptídeo:MHC na superfície das células dendríticas
- Caux, C., Ait-Yahia, S., Chemin, K., de Bouteiller, O., Dieu-Nosjean, M.C., Homey, B., Massacrier, C., Vanbervliet, B., Zlotnik, A., and Vicari, A.: Dendritic cell biology and regulation of dendritic cell trafficking by chemokines. *Springer Semin. Immunopathol.* 2000, **22**:345–369.
- Itano, A.A., and Jenkins, M.K.: Antigen presentation to naive CD4 T cells in the lymph node. *Nat. Immunol.* 2003, **4**:733–739.
- Mackay, C.R., Kimpton, W.G., Brandon, M.R., and Cahill, R.N.: Lymphocyte subsets show marked differences in their distribution between blood and the afferent and efferent lymph of peripheral lymph nodes. *J. Exp. Med.* 1988, **167**:1755–1765.
- Pickar, L.J., and Butcher, E.C.: Physiological and molecular mechanisms of lymphocyte homing. *Annu. Rev. Immunol.* 1993, **10**:561–591.

Stephens, R.J., Li, W., Fu, F., O'Connell, P.J., and Thomson, A.W.: **Trafficking of APC from liver allografts of FK506-treated donors: augmentation of potent allostimulatory cells in recipient lymphoid tissue is associated with a switch from tolerance to rejection.** *Transpl. Immunol.* 1999, 7:51–57.

Yoshino, M., Yamazaki, H., Nakano, H., Kakiuchi, T., Ryoike, K., Kunisada, T., and Hayashi, S.: **Distinct antigen trafficking from skin in the steady and active states.** *Int. Immunol.* 2003, 15:773–779.

9.2 A entrada dos linfócitos nos tecidos linfóides depende das quimiocinas e das moléculas de adesão

Hogg, N., Henderson, R., Leitinger, B., McDowall, A., Porter, J., and Stanley, P.: **Mechanisms contributing to the activity of integrins on leukocytes.** *Immunol. Rev.* 2002, 186:164–171.

Kunkel, E.J., Campbell, D.J., and Butcher, E.C.: **Chemokines in lymphocyte trafficking and intestinal immunity.** *Microcirculation* 2003, 10:313–323.

Madri, J.A., and Graesser, D.: **Cell migration in the immune system: the evolving interrelated roles of adhesion molecules and proteinases.** *Dev. Immunol.* 2000, 7:103–116.

Rasmussen, L.K., Johnsen, L.B., Petersen, T.E., and Sørensen, E.S.: **Human GlyCAM-1 mRNA is expressed in the mammary gland as splicing variants and encodes various aberrant truncated proteins.** *Immunol. Lett.* 2002, 83:73–75.

Rosen, S.D.: **Ligands for L-selectin: homing, inflammation, and beyond.** *Annu. Rev. Immunol.* 2004, 22:129–156.

von Andrian, U.H., and Mempel, T.R.: **Homing and cellular traffic in lymph nodes.** *Nat. Rev. Immunol.* 2003, 3:867–878.

9.3 A ativação das integrinas pelas quimiocinas é responsável pela entrada das células T virgens nos linfonodos

Cyster, J.G.: **Chemokines, sphingosine-1-phosphate, and cell migration in secondary lymphoid organs.** *Annu. Rev. Immunol.* 2005, 23:127–159.

Laudanna, C., Kim, J.Y., Constantin, G., and Butcher, E.: **Rapid leukocyte integrin activation by chemokines.** *Immunol. Rev.* 2002, 186:37–46.

Lo, C.G., Lu, T.T., and Cyster, J.G.: **Integrin-dependence of lymphocyte entry into the splenic white pulp.** *J. Exp. Med.* 2003, 197:353–361.

Luo, B.H., Carman, C.V., and Springer, T.A.: **Structural basis of integrin regulation and signaling.** *Annu. Rev. Immunol.* 2007, 25:619–647.

Rosen, H., and Goetzl, E.J.: **Sphingosine 1-phosphate and its receptors: an autocrine and paracrine network.** *Nat. Rev. Immunol.* 2005, 5:560–570.

9.4 As respostas de células T iniciam nos órgãos linfóides periféricos, por meio das células dendríticas ativadas

Germain, R.N., Miller, M.J., Dustin, M.L., and Nussenzweig, M.C.: **Dynamic imaging of the immune system: progress, pitfalls and promise.** *Nat. Rev. Immunol.* 2006, 6:497–507.

Miller, M.J., Wei, S.H., Cahalan, M.D., and Parker, I.: **Autonomous T cell trafficking examined in vivo with intravital two-photon microscopy.** *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2003, 100:2604–2609.

Schlienger, K., Craighead, N., Lee, K.P., Levine, B.L., and June, C.H.: **Efficient priming of protein antigen-specific human CD4⁺ T cells by monocyte-derived dendritic cells.** *Blood* 2000, 96:3490–3498.

Thery, C., and Amigorena, S.: **The cell biology of antigen presentation in dendritic cells.** *Curr. Opin. Immunol.* 2001, 13:45–51.

9.5 As células dendríticas processam antígenos a partir de uma ampla gama de patógenos

Belz, G.T., Carbone, F.R., and Heath, W.R.: **Cross-presentation of antigens by dendritic cells.** *Crit. Rev. Immunol.* 2002, 22:439–448.

Guermónprez, P., Valladeau, J., Zitvogel, L., Thery, C., and Amigorena, S.: **Antigen presentation and T cell stimulation by dendritic cells.** *Annu. Rev. Immunol.* 2002, 20:621–667.

Shortman, K., and Heath, W.R.: **The CD8⁺ dendritic cell subset.** *Immunol. Rev.* 2010, 234:18–31.

Shortman, K., and Naik, S.H.: **Steady-state and inflammatory dendritic-cell development.** *Nat. Rev. Immunol.* 2007, 7:19–30.

9.6 A sinalização dos TLRs induzida por patógenos nas células dendríticas maduras induz sua migração para os órgãos linfóides e intensifica o processamento do antígeno

Allan, R.S., Waithman, J., Bedoui, S., Jones, C.M., Villadangos, J.A., Zhan, Y., Lew, A.M., Shortman, K., Heath, W.R., and Carbone, F.R.: **Migratory dendritic cells transfer antigen to a lymph node-resident dendritic cell population for efficient CTL priming.** *Immunity* 2006, 25:153–162.

Bachman, M.F., Kopf, M., and Marsland, B.J.: **Chemokines: more than just road signs.** *Nat. Rev. Immunol.* 2006, 6:159–164.

Blander, J.M., and Medzhitov, R.: **Toll-dependent selection of microbial antigens for presentation by dendritic cells.** *Nature* 2006, 440:808–812.

Reis e Sousa, C.: **Toll-like receptors and dendritic cells: for whom the bug tolls.** *Semin. Immunol.* 2004, 16:27–34.

9.7 As células dendríticas plasmacitoides produzem interferons do tipo I em grande quantidade e podem atuar como células auxiliares para apresentação de antígenos pelas células dendríticas convencionais

Asselin-Paturel, C., and Trinchieri, G.: **Production of type I interferons: plasmacytoid dendritic cells and beyond.** *J. Exp. Med.* 2005, 202:461–465.

Krug, A., Veeraswamy, R., Pekosz, A., Kanagawa, O., Unanue, E.R., Colonna, M., and Cella, M.: **Interferon-producing cells fail to induce proliferation of naive T cells but can promote expansion and T helper 1 differentiation of antigen-experienced unpolarized T cells.** *J. Exp. Med.* 2003, 197:899–906.

Kuwajima, S., Sato, T., Ishida, K., Tada, H., Tezuka, H., and Ohteki, T.: **Interleukin 15-dependent crosstalk between conventional and plasmacytoid dendritic cells is essential for CpG-induced immune activation.** *Nat. Immunol.* 2006, 7:740–746.

Swiecki, M., and Colonna, M.: **Unraveling the functions of plasmacytoid dendritic cells during viral infections, autoimmunity, and tolerance.** *Immunol. Rev.* 2010, 234:142–162.

9.8 Os macrófagos são células de varredura que podem ser induzidas por patógenos para apresentar antígenos estranhos às células T virgens

Barker, R.N., Erwig, L.P., Hill, K.S., Devine, A., Pearce, W.P., and Rees, A.J.: **Antigen presentation by macrophages is enhanced by the uptake of necrotic, but not apoptotic, cells.** *Clin. Exp. Immunol.* 2002, 127:220–225.

Underhill, D.M., Bassetti, M., Rudensky, A., and Aderem, A.: **Dynamic interactions of macrophages with T cells during antigen presentation.** *J. Exp. Med.* 1999, 190:1909–1914.

Zhu, F.G., Reich, C.F., and Pisetsky, D.S.: **The role of the macrophage scavenger receptor in immune stimulation by bacterial DNA and synthetic oligonucleotides.** *Immunology* 2001, 103:226–234.

9.9 As células B são altamente eficientes na apresentação de antígenos que se ligam às suas imunoglobulinas de superfície

Guermónprez, P., England, P., Bedouelle, H., and Leclerc, C.: **The rate of dissociation between antibody and antigen determines the efficiency of antibody-mediated antigen presentation to T cells.** *J. Immunol.* 1998, 161:4542–4548.

Shirota, H., Sano, K., Hirasawa, N., Terui, T., Ohuchi, K., Hattori, T., and Tamura, G.: **B cells capturing antigen conjugated with CpG oligodeoxynucleotides induce Th1 cells by elaborating IL-12.** *J. Immunol.* 2002, 169:787–794.

Zalianskiene, L., Kang, S., Sparks, K., Zinn, K.R., Schwiebert, L.M., Weaver, C.T., and Collawn, J.F.: **Enhancement of MHC class II-restricted responses by receptor-mediated uptake of peptide antigens.** *J. Immunol.* 2002, 169:2337–2345.

9.10 A interação inicial das células T virgens com as APCs é mediada pelas moléculas de adesão celular

Dustin, M.L.: **T-cell activation through immunological synapses and kinapses.** *Immunol. Rev.* 2008, 221:77–89.

Friedl, P., and Brocker, E.B.: **TCR triggering on the move: diversity of T-cell interactions with antigen-presenting cells.** *Immunol. Rev.* 2002, 186:83–89.

Gunzer, M., Schafer, A., Borgmann, S., Grabbe, S., Zanker, K.S., Brocker, E.B., Kampgen, E., and Friedl, P.: **Antigen presentation in extracellular matrix: interactions of T cells with dendritic cells are dynamic, short lived, and sequential.** *Immunity* 2000, 13:323–332.

Montoya, M.C., Sancho, D., Vicente-Manzanares, M., and Sanchez-Madrid, F.: **Cell adhesion and polarity during immune interactions.** *Immunol. Rev.* 2002, 186:68–82.

Wang, J., and Eck, M.J.: **Assembling atomic resolution views of the immunological synapse.** *Curr. Opin. Immunol.* 2003, 15:286–293.

9.11 As APCs emitem três tipos de sinais para expansão clonal e diferenciação das células T virgens

Bour-Jordan, H., and Bluestone, J.A.: **CD28 function: a balance of costimulatory and regulatory signals.** *J. Clin. Immunol.* 2002, 22:1–7.

Gonzalo, J.A., Delaney, T., Corcoran, J., Goodearl, A., Gutierrez-Ramos, J.C., and Coyle, A.J.: **Cutting edge: the related molecules CD28 and inducible costimulator deliver both unique and complementary signals required for optimal T-cell activation.** *J. Immunol.* 2001, 166:1–5.

Kapsenberg, M.L.: **Dendritic-cell control of pathogen-driven T-cell polarization.** *Nat. Rev. Immunol.* 2003, 3:984–993.

Wang, S., Zhu, G., Chapoval, A.I., Dong, H., Tamada, K., Ni, J., and Chen, L.: **Costimulation of T cells by B7-H2, a B7-like molecule that binds ICOS.** *Blood* 2000, 96:2808–2813.

9.12 A coestimulação dependente do CD28 das células T ativadas induz a expressão do fator de crescimento, de células T, a interleucina-2 e do receptor de alta afinidade da IL-2

Acuto, O., and Michel, F.: **CD28-mediated co-stimulation: a quantitative support for TCR signalling.** *Nat. Rev. Immunol.* 2003, 3:939–951.

Gaffen, S.L.: **Signaling domains of the interleukin 2 receptor.** *Cytokine* 2001, 14:63–77.

Seko, Y., Cole, S., Kasprzak, W., Shapiro, B.A., and Ragheb, J.A.: **The role of cytokine mRNA stability in the pathogenesis of autoimmune disease.** *Autoimmun. Rev.* 2006, 5:299–305.

Zhou, X.Y., Yashiro-Ohtani, Y., Nakahira, M., Park, W.R., Abe, R., Hamaoka, T., Naramura, M., Gu, H., and Fujiwara, H.: **Molecular mechanisms underlying differential contribution of CD28 versus non-CD28 costimulatory molecules to IL-2 promoter activation.** *J. Immunol.* 2002, 168:3847–3854.

9.13 O sinal 2 pode ser modificado por vias coestimuladoras adicionais

Greenwald, R.J., Freeman, G.J., and Sharpe, A.H.: **The B7 family revisited.** *Annu. Rev. Immunol.* 2005, 23:515–548.

Watts, T.H.: **TNF/TNFR family members in costimulation of T cell responses.** *Annu. Rev. Immunol.* 2005, 23:23–68.

9.14 O reconhecimento do antígeno na ausência de coestimulação leva à inativação funcional ou à deleção clonal das células T periféricas

Lin, A.E., and Mak, T.W.: **The role of E3 ligases in autoimmunity and the regulation of autoreactive T cells.** *Curr. Opin. Immunol.* 2007, 19:665–673.

Nurieva, R.I., Zheng, S., Jin, W., Chung, Y., Zhang, Y., Martinez, G.J., Reynolds, J.M., Wang, S.L., Lin, X., Sun, S.C., et al.: **The E3 ubiquitin ligase GRAIL regulates T cell tolerance and regulatory T cell function by mediating T cell receptor-CD3 degradation.** *Immunity* 2010, 32:670–680.

Schwartz, R.H.: **T cell anergy.** *Annu. Rev. Immunol.* 2003, 21:305–334.

Wekerle, T., Blaha, P., Langer, F., Schmid, M., and Muehlbacher, F.: **Tolerance through bone marrow transplantation with costimulation blockade.** *Transpl. Immunol.* 2002, 9:125–133.

9.15 As células T em proliferação diferenciam-se em células T efectoras que não necessitam de coestimulação para desempenhar suas funções

Gudmundsdottir, H., Wells, A.D., and Turka, L.A.: **Dynamics and requirements of T cell clonal expansion in vivo at the single-cell level: effector function is linked to proliferative capacity.** *J. Immunol.* 1999, 162:5212–5223.

London, C.A., Lodge, M.P., and Abbas, A.K.: **Functional responses and costimulator dependence of memory CD4⁺ T cells.** *J. Immunol.* 2000, 164:265–272.

Schweitzer, A.N., and Sharpe, A.H.: **Studies using antigen-presenting cells lacking expression of both B7-1 (CD80) and B7-2 (CD86) show distinct requirements for B7 molecules during priming versus restimulation of Th2 but not Th1 cytokine production.** *J. Immunol.* 1998, 161:2762–2771.

9.16 As células T CD8 podem ser ativadas de diferentes maneiras para que se tornem células efectoras citotóxicas

Andreassen, S.O., Christensen, J.E., Marker, O., and Thomsen, A.R.: **Role of CD40 ligand and CD28 in induction and maintenance of antiviral CD8⁺ effector T cell responses.** *J. Immunol.* 2000, 164:3689–3697.

Blazevic, V., Trubey, C.M., and Shearer, G.M.: **Analysis of the costimulatory requirements for generating human virus-specific in vitro T helper and effector responses.** *J. Clin. Immunol.* 2001, 21:293–302.

Croft, M.: **Co-stimulatory members of the TNFR family: keys to effective T-cell immunity?** *Nat. Rev. Immunol.* 2003, 3:609–620.

Liang, L., and Sha, W.C.: **The right place at the right time: novel B7 family members regulate effector T cell responses.** *Curr. Opin. Immunol.* 2002, 14:384–390.

Seder, R.A., and Ahmed, R.: **Similarities and differences in CD4⁺ and CD8⁺ effector and memory T cell generation.** *Nat. Immunol.* 2003, 4:835–842.

Weninger, W., Manjunath, N., and von Andrian, U.H.: **Migration and differentiation of CD8⁺ T cells.** *Immunol. Rev.* 2002, 186:221–233.

9.17 As células T CD4 diferenciam-se em várias subpopulações de células efectoras funcionalmente distintas

Breitfeld, D., Ohl, L., Kremmer, E., Ellwart, J., Sallusto, F., Lipp, M., and Förster, R.: **Follicular B helper T cells express CXC chemokine receptor 5, localize to B cell follicles, and support immunoglobulin production.** *J. Exp. Med.* 2000, 192:1545–1552.

Bluestone, J.A., and Abbas, A.K.: **Natural versus adaptive regulatory T cells.** *Nat. Rev. Immunol.* 2003, 3:253–257.

King, C.: **New insights into the differentiation and function of T follicular helper cells.** *Nat. Rev. Immunol.* 2009, 9:757–766.

Littman, D.R., and Rudensky, A.Y.: **Th17 and regulatory T cells in mediating and restraining inflammation.** *Cell* 2010, 140:845–858.

Murphy, K.M., and Reiner, S.L.: **The lineage decisions of helper T cells.** *Nat. Rev. Immunol.* 2002, 2:933–944.

- Nurieva, R.I., and Chung, Y.: **Understanding the development and function of T follicular helper cells.** *Cell. Mol. Immunol.* 2010, 7:190–197.
- Schaerli, P., Willmann, K., Lang, A.B., Lipp, M., Loetscher, P., and Moser, B.: **CXC chemokine receptor 5 expression defines follicular homing T cells with B cell helper function.** *J. Exp. Med.* 2000, 192:1553–1562.
- 9.18 Várias formas de sinal 3 induzem a diferenciação de células T CD4 virgens para vias efectoras distintas**
- Johnston, R.J., Poholek, A.C., DiToro, D., Yusuf, I., Eto, D., Barnett, B., Dent, A.L., Craft, J., and Crotty, S.: **Bcl6 and Blimp-1 are reciprocal and antagonistic regulators of T follicular helper cell differentiation.** *Science* 2009, 325:1006–1010.
- Nath, I., Vemuri, N., Reddi, A.L., Jain, S., Brooks, P., Colston, M.J., Misra, R.S., and Ramesh, V.: **The effect of antigen presenting cells on the cytokine profiles of stable and reactivation lepromatous leprosy patients.** *Immunol. Lett.* 2000, 75:69–76.
- O'Shea, J.J., and Paul, W.E.: **Mechanisms underlying lineage commitment and plasticity of helper CD4⁺ T cells.** *Science* 2010, 327:1098–1102.
- Reese, T.A., Liang, H.E., Tager, A.M., Luster, A.D., Van Rooijen, N., Voehringer, D., and Locksley, R.M.: **Chitin induces the accumulation in tissue of innate immune cells associated with allergy.** *Nature* 2007, 447:92–96.
- Szabo, S.J., Sullivan, B.M., Peng, S.L., and Glimcher, L.H.: **Molecular mechanisms regulating Th1 immune responses.** *Annu. Rev. Immunol.* 2003, 21:713–758.
- Weaver, C.T., Harrington, L.E., Mangan, P.R., Gavrieli, M., and Murphy, K.M.: **Th17: an effector CD4 lineage with regulatory T cell ties.** *Immunity* 2006, 24:677–688.
- 9.19 As células T CD4 reguladoras estão envolvidas no controle da resposta imune adaptativa**
- Fontenot, J.D., and Rudensky, A.Y.: **A well adapted regulatory contrivance: regulatory T cell development and the forkhead family transcription factor Foxp3.** *Nat. Immunol.* 2005, 6:331–337.
- Roncarolo, M.G., Bacchetta, R., Bordignon, C., Narula, S., and Levings, M.K.: **Type 1 T regulatory cells.** *Immunol. Rev.* 2001, 182:68–79.
- Sakaguchi, S.: **Naturally arising Foxp3-expressing CD25⁺CD4⁺ regulatory T cells in immunological tolerance to self and non-self.** *Nat. Immunol.* 2005, 6:345–352.
- Sakaguchi, S., Ono, M., Setoguchi, R., Yagi, H., Hori, S., Fehervari, Z., Shimizu, J., Takahashi, T., and Nomura, T.: **Foxp3⁺ CD25⁺ CD4⁺ natural regulatory T cells in dominant self-tolerance and autoimmune disease.** *Immunol. Rev.* 2006, 212:8–27.
- Saraiva, M., and O'Garra, A.: **The regulation of IL-10 production by immune cells.** *Nat. Rev. Immunol.* 2010, 10:170–181.
- 9.20 As interações das células T efectoras com as células-alvo são iniciadas pelas moléculas de adesão celular sem especificidade ao antígeno**
- Dustin, M.L.: **T-cell activation through immunological synapses and kinases.** *Immunol. Rev.* 2008, 221:77–89.
- van der Merwe, P.A., and Davis, S.J.: **Molecular interactions mediating T cell antigen recognition.** *Annu. Rev. Immunol.* 2003, 21:659–684.
- 9.21 Ocorre a formação de sinapse imunológica entre as células T efectoras e seus alvos, a fim de regular a sinalização e direcionar a liberação de moléculas efectoras**
- Bossi, G., Trambas, C., Booth, S., Clark, R., Stinchcombe, J., and Griffiths, G.M.: **The secretory synapse: the secrets of a serial killer.** *Immunol. Rev.* 2002, 189:152–160.
- Montoya, M.C., Sancho, D., Vicente-Manzanares, M., and Sanchez-Madrid, F.: **Cell adhesion and polarity during immune interactions.** *Immunol. Rev.* 2002, 186:68–82.
- Trambas, C.M., and Griffiths, G.M.: **Delivering the kiss of death.** *Nat. Immunol.* 2003, 4:399–403.
- 9.22 As funções efectoras das células T são determinadas pela gama de moléculas efectoras que elas produzem**
- 9.23 As citocinas podem atuar localmente ou à distância**
- Basler, C.F., and Garcia-Sastre, A.: **Viruses and the type I interferon antiviral system: induction and evasion.** *Int. Rev. Immunol.* 2002, 21:305–337.
- Boulay, J.L., O'Shea, J.J., and Paul, W.E.: **Molecular phylogeny within type I cytokines and their cognate receptors.** *Immunity* 2003, 19:159–163.
- Guidotti, L.G., and Chisari, F.V.: **Cytokine-mediated control of viral infections.** *Virology* 2000, 273:221–227.
- Harty, J.T., Tinnireim, A.R., and White, D.W.: **CD8⁺ T cell effector mechanisms in resistance to infection.** *Annu. Rev. Immunol.* 2000, 18:275–308.
- Proudfoot, A.E.: **Chemokine receptors: multifaceted therapeutic targets.** *Nat. Rev. Immunol.* 2002, 2:106–115.
- 9.24 As células T expressam várias citocinas da família do TNF na forma de proteínas triméricas, em geral associadas à superfície celular**
- Bekker, L.G., Freeman, S., Murray, P.J., Ryffel, B., and Kaplan, G.: **TNF-alpha controls intracellular mycobacterial growth by both inducible nitric oxide synthase-dependent and inducible nitric oxide synthase-independent pathways.** *J. Immunol.* 2001, 166:6728–6734.
- Hehlgans, T., and Mannel, D.N.: **The TNF–TNF receptor system.** *Biol. Chem.* 2002, 383:1581–1585.
- Ware, C.F.: **Network communications: lymphotoxins, LIGHT, and TNF.** *Annu. Rev. Immunol.* 2005, 23:787–819.
- 9.25 As células T citotóxicas podem induzir as células-alvo a sofrer morte celular programada**
- Ashton-Rickardt, P.G.: **The granule pathway of programmed cell death.** *Crit. Rev. Immunol.* 2005, 25:161–182.
- Green, D.R., Droin, N., and Pinkoski, M.: **Activation-induced cell death in T cells.** *Immunol. Rev.* 2003, 193:70–81.
- Russell, J.H., and Ley, T.J.: **Lymphocyte-mediated cytotoxicity.** *Annu. Rev. Immunol.* 2002, 20:323–370.
- Wallin, R.P., Screpanti, V., Michaelsson, J., Grandien, A., and Ljunggren, H.G.: **Regulation of perforin-independent NK cell-mediated cytotoxicity.** *Eur. J. Immunol.* 2003, 33:2727–2735.
- 9.26 As proteínas efectoras citotóxicas que ativam a apoptose estão localizadas nos grânulos das células T CD8 citotóxicas**
- Barry, M., Heibei, J.A., Pinkoski, M.J., Lee, S.F., Moyer, R.W., Green, D.R., and Bleackley, R.C.: **Granzyme B short-circuits the need for caspase 8 activity during granule-mediated cytotoxic T-lymphocyte killing by directly cleaving Bid.** *Mol. Cell Biol.* 2000, 20:3781–3794.
- Grossman, W.J., Revell, P.A., Lu, Z.H., Johnson, H., Bredemeyer, A.J., and Ley, T.J.: **The orphan granzymes of humans and mice.** *Curr. Opin. Immunol.* 2003, 15:544–552.
- Yasukawa, M., Ohnami, H., Arai, J., Kasahara, Y., Ishida, Y., and Fujita, S.: **Granule exocytosis, and not the Fas/Fas ligand system, is the main pathway of cytotoxicity mediated by alloantigen-specific CD4⁺ as well as CD8⁺ cytotoxic T lymphocytes in humans.** *Blood* 2000, 95:2352–2355.

9.27 As células T citotóxicas matam seletivamente e de forma seriada os alvos que expressam um antígeno específico

Stinchcombe, J.C., and Griffiths, G.M.: **Secretory mechanisms in cell-mediated cytotoxicity.** *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* 2007, **23**:495–517.

Veuglers, K., Motyka, B., Frantz, C., Shostak, I., Sawchuk, T., and Bleackley, R.C.: **The granzyme B-serglycin complex from cytotoxic granules requires dynamin for endocytosis.** *Blood* 2004, **103**:3845–3853.

9.28 As células T citotóxicas também atuam liberando citocinas

Amel-Kashipaz, M.R., Huggins, M.L., Lanyon, P., Robins, A., Todd, I., and Powell, R.J.: **Quantitative and qualitative analysis of the balance between type 1 and type 2 cytokine-producing CD8⁺ and CD8⁺T cells in systemic lupus erythematosus.** *J. Autoimmun.* 2001, **17**:155–163.

Dobrzanski, M.J., Reome, J.B., Hollenbaugh, J.A., and Dutton, R.W.: **Tc1 and Tc2 effector cell therapy elicit long-term tumor immunity by contrasting mechanisms that result in complementary endogenous type 1 antitumor responses.** *J. Immunol.* 2004, **172**:1380–1390.

Prezzi, C., Casciaro, M.A., Francavilla, V., Schiaffella, E., Finocchi, L., Chircu, L.V., Bruno, G., Sette, A., Abrignani, S., and Barnaba, V.: **Virus-specific CD8⁺T cells with type 1 or type 2 cytokine profile are related to different disease activity in chronic hepatitis C virus infection.** *Eur. J. Immunol.* 2001, **31**:894–906.

9.29 As células T_H1 desempenham um papel central na ativação dos macrófagos

Bekker, L.G., Freeman, S., Murray, P.J., Ryffel, B., and Kaplan, G.: **TNF-alpha controls intracellular mycobacterial growth by both inducible nitric oxide synthase-dependent and inducible nitric oxide synthase-independent pathways.** *J. Immunol.* 2001, **166**:6728–6734.

Ehlers, S., Kutsch, S., Ehlers, E.M., Benini, J., and Pfeffer, K.: **Lethal granuloma disintegration in mycobacteria-infected TNFRp55^{-/-} mice is dependent on T cells and IL-12.** *J. Immunol.* 2000, **165**:483–492.

Muñoz-Fernández, M.A., Fernández, M.A., and Fresno, M.: **Synergism between tumor necrosis factor- α and interferon- γ on macrophage activation for the killing of intracellular *Trypanosoma cruzi* through a nitric oxide-dependent mechanism.** *Eur. J. Immunol.* 1992, **22**:301–307.

Stout, R.D., Suttles, J., Xu, J., Grewal, I.S., and Flavell, R.A.: **Impaired T cell-mediated macrophage activation in CD40 ligand-deficient mice.** *J. Immunol.* 1996, **156**:8–11.

9.30 A ativação dos macrófagos pelas células T_H1 promove a morte microbiana e deve ser estritamente regulada para evitar dano aos tecidos

Duffield, J.S.: **The inflammatory macrophage: a story of Jekyll and Hyde.** *Clin. Sci.* 2003, **104**:27–38.

James, D.G.: **A clinicopathological classification of granulomatous disorders.** *Postgrad. Med. J.* 2000, **76**:457–465.

Labow, R.S., Meek, E., and Santerre, J.P.: **Model systems to assess the destructive potential of human neutrophils and monocyte-derived macrophages during the acute and chronic phases of inflammation.** *J. Biomed. Mater. Res.* 2001, **54**:189–197.

Wigginton, J.E., and Kirschner, D.: **A model to predict cell-mediated immune regulatory mechanisms during human infection with *Mycobacterium tuberculosis*.** *J. Immunol.* 2001, **166**:1951–1967.

9.31 As células T_H1 coordenam a resposta do hospedeiro contra os patógenos intracelulares

Berberich, C., Ramirez-Pineda, J.R., Hambrecht, C., Alber, G., Skeiky, Y.A., and Moll, H.: **Dendritic cell (DC)-based protection against an intracellular pathogen is dependent upon DC-derived IL-12 and can be induced by molecularly defined antigens.** *J. Immunol.* 2003, **170**:3171–3179.

Biedermann, T., Zimmermann, S., Himmelrich, H., Gurny, A., Egeter, O., Sakrauskis, A.K., Seegmuller, I., Voigt, H., Launois, P., Levine, A.D., et al.: **IL-4 instructs T_H1 responses and resistance to *Leishmania major* in susceptible BALB/c mice.** *Nat. Immunol.* 2001, **2**:1054–1060.

Kaplan, M.H., Whitfield, J.R., Boros, D.L., and Grusby, M.J.: **Th2 cells are required for the *Schistosoma mansoni* egg-induced granulomatous response.** *J. Immunol.* 1998, **160**:1850–1856.

Koguchi, Y., and Kawakami, K.: **Cryptococcal infection and Th1-Th2 cytokine balance.** *Int. Rev. Immunol.* 2002, **21**:423–438.

Neighbors, M., Xu, X., Barrat, F.J., Ruuls, S.R., Churakova, T., Debets, R., Bazan, J.F., Kastelein, R.A., Abrams, J.S., and O'Garra, A.: **A critical role for interleukin 18 in primary and memory effector responses to *Listeria monocytogenes* that extends beyond its effects on interferon gamma production.** *J. Exp. Med.* 2001, **194**:343–354.