

# Células T Auxiliares e Sua Resposta aos Antígenos

## OBJETIVOS DIDÁTICOS

- Depois de ler este capítulo, você deve ser capaz de:*
- Definir superfamília da imunoglobulina. u0195
  - Descrever a estrutura do receptor ligante de antígeno da célula T (TCR). u0200
  - Descrever como o TCR reconhece os ligantes apresentados pelas moléculas MHC das células apresentadoras de antígeno. u0205
  - Entender que as cadeias de ligação ao antígeno do TCR se conectam a um complexo transdutor de sinal chamado CD3. u0210
  - Explicar por que cada TCR também está associado a um CD4 ou um CD8. u0215
  - Comparar as propriedades e importância do CD4 e CD8 e descrever as diferentes funções das células T CD4<sup>+</sup> e CD8<sup>+</sup>. u0220
  - Descrever como as células T devem receber coestimulação adicional das citocinas e de outras moléculas. u0225
  - Explicar como os muitos sinais enviados por uma célula apresentadora de antígeno são comunicados à célula T através da sinapse imunológica. u0230
  - Explicar quais citocinas induzem células Th1 e quais citocinas são produzidas em resposta. u0235
  - Explicar como as células Th2 são induzidas, o que elas secretam e como promovem a resposta por anticorpo. u0240
  - Explicar como as células Th17 são geradas e sua função. u0245
  - Reconhecer que as células Treg produzem citocinas supressoras e regulam as atividades das outras células T auxiliares. u0250
  - Compreender que células T auxiliares  $\alpha/\beta$  são as células T predominantes na maioria dos mamíferos e que as células T auxiliares  $\gamma/\delta$  são células T predominantes em ruminantes jovens e porcos. u0255
  - Identificar as principais proteínas de superfície características das células T. u0260
  - Definir e descrever a seleção positiva e negativa das células T. u0265
  - Compreender e explicar as diferentes funções das células Th1, Th2, Th17 e Treg. u0270
  - Discutir o papel das células T  $\gamma/\delta$  em mamíferos domésticos. u0275
  - Ter uma compreensão básica sobre como a célula T de memória se desenvolve. u0280
  - Compreender os papéis da IL-4, IL-17, IL-2 e IL-10. u0285
  - Definir superfamília da imunoglobulina, sinapse imunológica, células Th17 e células Treg. u0290

## SUMÁRIO DO CAPÍTULO

- Superfamília da imunoglobulina, 132 u0080
- Receptores de antígeno da célula t, 132 u0085
- As cadeias ligantes de antígeno, 132 u0090
- Componente de Transdução de Sinal, 134 u0095
- Complexo CD3, 134 u0100
- CD4 e CD8, 134 u0105
- Coestimuladores, 134 u0110
- Receptores Coestimulatórios, 135 u0115
- Sinalização CD40-CD154, 135 u0120
- Sinalização CD28-CD80/CD86, 135 u0125
- Citocinas Coestimulatórias, 136 u0130
- Moléculas de Adesão, 136 u0135
- Formação da sinapse imunológica, 136 u0140
- Transdução de sinal, 137 u0145
- Considerações gerais, 137 u0150
- Superantígenos, 138 u0155
- Subpopulações de células t auxiliares, 139 u0160
- Células Th1, 140 u0165
- Interferon- $\gamma$ , 140 u0170
- Interleucina-2, 140 u0175
- Células Th2, 140 u0180
- Interleucina-4, 140 u0185
- Células Th17, 143 u0190
- Células T Regulatórias (Tregs), 143 u0195
- Diferenças entre espécies, 144 u0200
- Células T  $\gamma/\delta$ , 144 u0205
- Células T de memória, 145 u0210

p0270 Ao contrário das respostas imunes inatas que são iniciadas por um número limitado de padrões moleculares presentes nos micróbios patogênicos, os linfócitos do sistema imune adaptativo são capazes de reconhecer e responder a “tudo”, ou pelo menos a um grande número de antígenos não próprios muito diversos. Eles podem fazer isso porque possuem receptores que se ligam a esses antígenos e, sob as condições certas, respondem montando respostas imunes mediadas por células ou por anticorpos.

p0275 Existem quatro populações principais de linfócitos com receptores de ligação a antígenos, entre elas: as células T auxiliares e regulatórias que regulam as respostas imunes; as células T efectoras (ou citotóxicas) que destroem células anormais; e as células B que produzem anticorpos. Cada um desses tipos celulares responde aos antígenos que se ligam a seus receptores. Este capítulo descreve a primeira dessas populações principais de linfócitos, as células T auxiliares.

p0280 Antígenos não próprios são capturados e processados por células apresentadoras de antígeno e, em seguida, são apresentados às células T auxiliares. Cada célula T é recoberta por cerca de 30.000 receptores de antígeno idênticos. Se esses receptores ligarem antígenos suficientes da maneira correta, a célula T auxiliar responderá, iniciando uma resposta imune. Ela faz isso secretando várias citocinas, dividindo e diferenciando. Como você aprenderá mais tarde, as outras populações responsivas a antígenos, células B e células T citotóxicas, não conseguem responder aos antígenos a não ser que sejam também estimuladas pelas células T auxiliares. Por causa do papel central das células T auxiliares, elas precisam ser cuidadosamente reguladas por sinais das outras células e pelas atividades de muitas citocinas diferentes.

p0285 É importante enfatizar que os receptores das células T são gerados aleatoriamente. Não são produzidos em resposta a antígenos estranhos específicos. Como resultado, os receptores de antígeno da célula T formam um repertório vasto e diverso. Qualquer antígeno estranho que entrar no corpo provavelmente encontrará e se ligará aos receptores de pelo menos uma célula T. Como cada célula T possui uma única especificidade em seu receptor, o repertório de receptores é, em essência, o repertório de células T. Os receptores de antígeno das células T só reconhecem os antígenos associados com as moléculas de MHC. Eles não conhecem nem respondem a moléculas de antígeno livres.

p0290 Dado o modo aleatório como esses receptores são gerados, a força de ligação entre um antígeno e seu receptor (sua afinidade) também vai variar. Portanto, um antígeno pode se ligar fortemente a alguns receptores e fracamente a outros. Se a força de ligação for fraca demais, pode ser insuficiente para ativar a célula T.

p0295 Em um animal recém-nascido que nunca encontrou antígenos microbianos, o número de células T que conseguem ligar qualquer antígeno específico pode ser muito baixo. Para aumentar a probabilidade de um antígeno encontrar uma célula T com o receptor correto, as células T se concentram nos órgãos linfoides secundários, tais como os linfonodos, onde as chances de um encontro bem-sucedido com células dendríticas carregando antígenos são maximizadas. Em animais mais velhos, com muitas células T maduras, elas migram para outros tecidos, onde encontram as células apresentadoras de antígeno, tais como os macrófagos e células B.

## SUPERFAMÍLIA DA IMUNOGLOBULINA

st0020

p0300 Proteínas são construídas ligando-se vários domínios peptídicos. Cada domínio normalmente possui uma função especializada. Por exemplo, em proteínas localizadas na superfície das células, o domínio que ancora na membrana contém aminoácidos hidrofóbicos que penetram a bicamada lipídica da célula. Outros domínios podem ser responsáveis pela estabilidade estrutural de uma proteína ou por suas atividades biológicas. Nas moléculas de anticorpo (imunoglobulina), um domínio é usado para ligar o antígeno e os outros domínios são responsáveis pela ligação com a célula. A presença de domínios semelhantes em diversas proteínas sugere que elas possuem uma origem comum. Proteínas podem ser classificadas como famílias ou superfamílias com base na estrutura de seus domínios.

p0305 As proteínas pertencentes à superfamília da imunoglobulina desempenham funções importantes na imunidade. Os membros dessa superfamília contêm pelo menos um domínio imunoglobulina. Em um domínio imunoglobulina típico, as cadeias peptídicas ondulam para a frente e para trás, formando uma superfície pregueada que se dobra em uma estrutura parecida com um sanduíche. Os domínios da imunoglobulina foram inicialmente identificados nas moléculas de anticorpo (imunoglobulinas). Desde então, foram encontrados em várias proteínas. Proteínas importantes com vários domínios de imunoglobulina incluem os receptores de antígeno da célula B (BCRs), receptores de antígeno da célula T (TCRs) e as moléculas MHC classe I e II (Fig. 14.1). Todos os membros dessa superfamília são receptores, a maioria é encontrada nas superfícies das células e nenhum possui atividade enzimática. Muitas respostas celulares são iniciadas pela interação entre dois membros diferentes da superfamília, como, por exemplo, entre o TCR e as moléculas MHC.

## RECEPTORES DE ANTÍGENO DA CÉLULA T

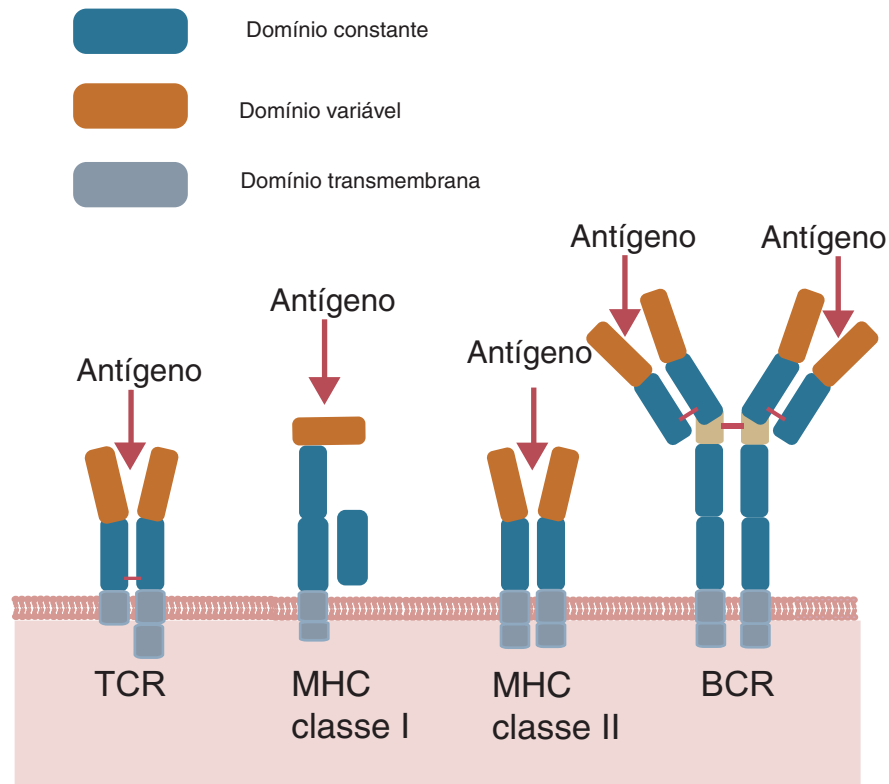
st0025

### As cadeias ligantes de antígeno

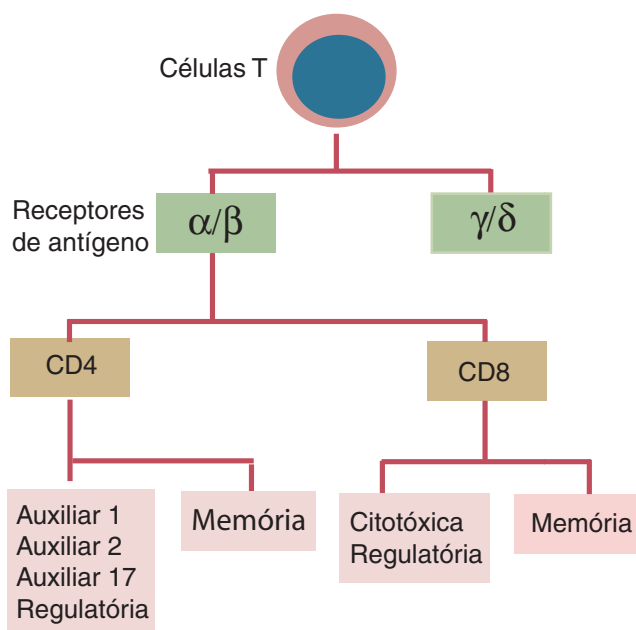
st0030

p0310 Cada célula T possui cerca de 30.000 receptores de antígeno (TCRs) idênticos em sua superfície. Cada TCR é construído a partir de várias cadeias glicoproteicas. Duas dessas cadeias são pareadas para formar o sítio de ligação ao antígeno; as outras cadeias transmitem o sinal gerado pela ligação do antígeno à célula. Dois tipos principais de TCR foram identificados, com base nas cadeias ligantes de antígeno (Fig. 14.2). Um tipo utiliza cadeias chamadas  $\gamma$  e  $\delta$  ( $\gamma/\delta$ ). O outro usa cadeias  $\alpha$  e  $\beta$  ( $\alpha/\beta$ ). Em humanos, camundongos e provavelmente na maioria dos não ruminantes, 90% a 99% das células T usam cadeias  $\alpha/\beta$ . Em bezerros, cordeiros e leitões, até 66% das células T usam cadeias  $\gamma/\delta$ .

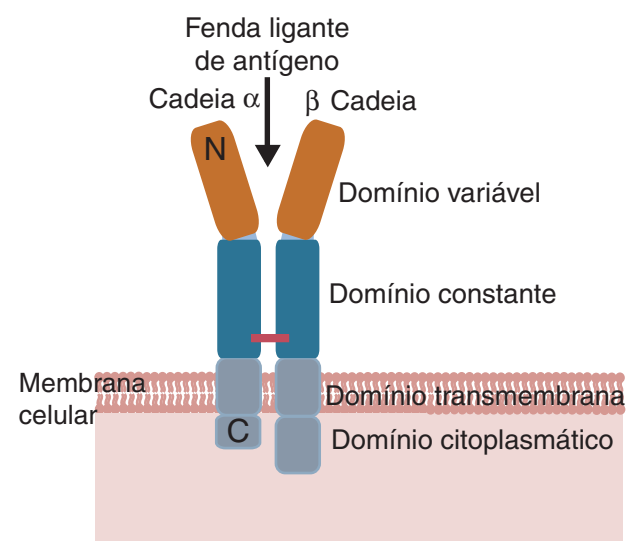
p0315 As quatro cadeias ligantes de antígeno ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ ) são semelhantes quanto à estrutura, apesar de diferirem em tamanho como resultado de variações na glicosilação. Assim sendo, a cadeia  $\alpha$  tem 43 a 49 kDa, a cadeia  $\beta$  tem 38 a 44 kDa, a cadeia  $\gamma$  tem 36 a 46 kDa e a cadeia  $\delta$  tem 40 kDa. Cada cadeia é construída a partir de quatro domínios (Fig. 14.3). O domínio N-terminal contém cerca de 100 aminoácidos, e sua sequência varia muito entre as células T. Por isso ele é chamado de domínio variável (V). O segundo domínio contém cerca de 150 aminoácidos. Sua sequência de aminoácidos não varia, então ele é chamado de domínio constante (C). Um terceiro domínio muito pequeno é constituído



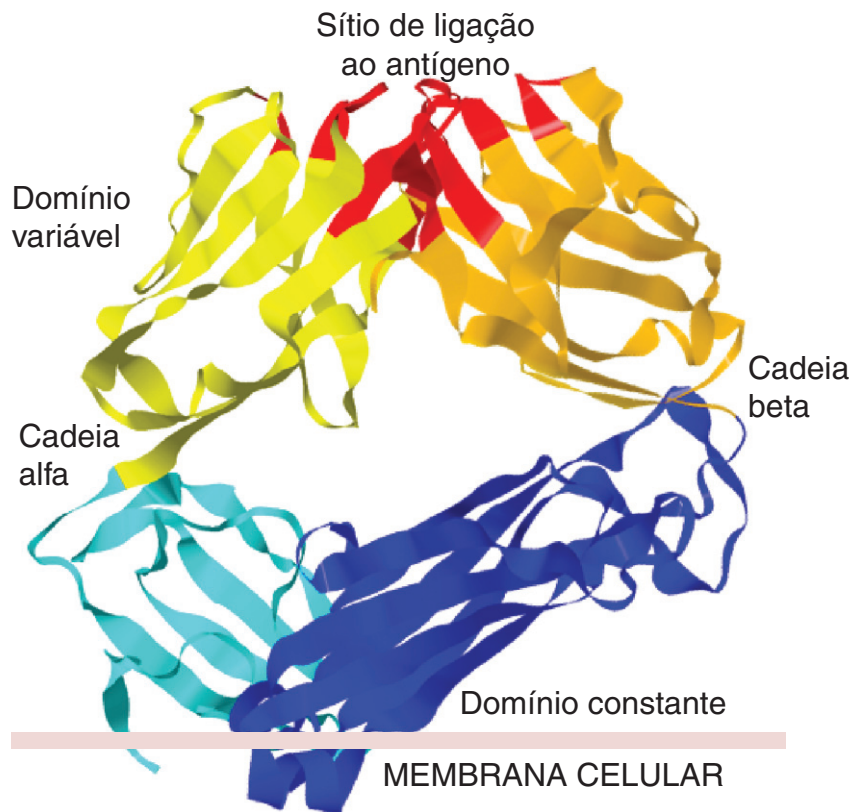
**FIG. 14.1** Os quatro principais receptores de antígeno do sistema imune – TCR, MHC classe I, MHC classe II e BCR – são construídos utilizando-se os domínios imunoglobulina como “tijolos”. Cada receptor liga o antígeno através do uso de domínios variáveis. Todos são membros da superfamília da imunoglobulina.



**FIG. 14.2** As células T podem ser divididas em diferentes subpopulações com base nos receptores de antígeno utilizados, nas moléculas acessórias que apoiam sua atividade e, por fim, em suas funções.



**FIG. 14.3** Diagrama esquemático mostrando a estrutura dos domínios de duas cadeias peptídicas que compõem a porção ligante de antígeno de um TCR  $\alpha/\beta$ . 1- Fenda ligante de antígeno



**FIG. 14.4** Diagrama mostrando estrutura tridimensional do dímero do TCR  $\alpha/\beta$ . O sítio de ligação ao antígeno, em cor vermelha, é formado pelas cadeias alfa e beta. (Cortesia Dr. B. Breaux.)

por 20 aminoácidos hidrofóbicos que atravessam a membrana da célula T. O domínio C-terminal no citoplasma da célula T tem apenas 5 a 15 aminoácidos de comprimento. As cadeias pareadas são ligadas por pontes dissulfeto entre os domínios constantes, formando um heterodímero estável (Fig. 14.4). Como resultado, ocorre a formação de uma fenda entre os dois domínios V que atua como sítio de ligação ao antígeno. O formato preciso dessa fenda de ligação ao antígeno varia entre os diferentes TCRs por causa das variações nos aminoácidos que compõem o domínio V. A especificidade da ligação entre um TCR e um antígeno é determinada pelo formato dessa fenda.

Dentro de cada domínio V existe uma região onde a sequência de aminoácidos é altamente variável. Essa é a região que de fato entra em contato com o antígeno. Por isso, ela é chamada de hipervariável ou região determinante de complementariedade (CDR). O sítio de ligação ao antígeno do TCR é formado pelas CDRs de cada cadeia que recobrem a fenda. O restante do domínio V além das CDRs possui sequência constante e é chamado de *framework*.<sup>1</sup>

### Componente de Transdução de Sinal

#### Complexo CD3

Quando o antígeno se liga ao TCR, é gerado um sinal que inicia a resposta da célula T. As cadeias ligantes de antígeno pareadas em cada TCR estão associadas com um agrupamento de

proteínas transdutoras de sinal chamadas de complexo CD3 (Fig. 14.5). O complexo CD3 é formado por cinco cadeias ( $\gamma$ ,  $\delta$ ,  $\epsilon$ ,  $\zeta$  e  $\eta$ ) combinadas como três dímeros  $\gamma$ - $\epsilon$ ,  $\delta$ - $\epsilon$  e  $\zeta$ - $\zeta$  ou  $\zeta$ - $\eta$ . A cadeia  $\beta$  do TCR fica ligada ao dímero  $\gamma$ - $\epsilon$ , e a cadeia  $\alpha$  do TCR fica ligada ao dímero  $\delta$ - $\epsilon$ .

#### CD4 e CD8

Duas proteínas adicionais associadas com o TCR são chamadas de CD4 e CD8. O CD4 é uma cadeia única de 55 kDa, e o CD8 é um dímero de 68 kDa. (Uma cadeia do CD8 é chamada  $\alpha$ , a outra é  $\beta$ . Em humanos, porcos, camundongos e gatos, o CD8 é um heterodímero  $\alpha$ - $\beta$  ou, menos comum, um homodímero  $\alpha$ - $\alpha$ .) O CD4 e o CD8 determinam a classe de molécula MHC que será reconhecida pela célula T (Fig. 14.6). Por exemplo, o CD4, encontrado somente nas células auxiliares, liga moléculas MHC classe II nas células apresentadoras de antígeno. O CD8, por outro lado, é encontrado apenas nas células T citotóxicas e liga moléculas MHC classe Ia em células infectadas por vírus ou outra anormalidade. Tanto o CD4 quanto o CD8 aumentam a transdução de sinal do TCR ligando a célula T à célula apresentadora de antígeno através do MHC.

### COESTIMULADORES

A ligação do receptor de antígeno da célula T a um complexo antígeno-MHC não é suficiente para, sozinha, iniciar a resposta da célula T auxiliar. Sinais adicionais são necessários para que a célula T responda totalmente. Por exemplo, moléculas de

<sup>1</sup>N.R. *Framework*: do inglês, estrutura.

adesão precisam aderir as células T e as células apresentadoras de antígeno juntas, permitindo uma sinalização forte e prolongada entre as duas células. O TCR ligado ao antígeno então inicia os passos de sinalização. Moléculas receptoras como o CD40 nas células apresentadoras de antígeno se ligam a seus ligantes nas células T e amplificam esses sinais. Células T

também precisam ser estimuladas por citocinas secretadas pelas células apresentadoras de antígeno. As citocinas determinam a maneira como a célula T responde aos antígenos, ligando algumas vias e desligando outras.

### Receptores Coestimulatórios

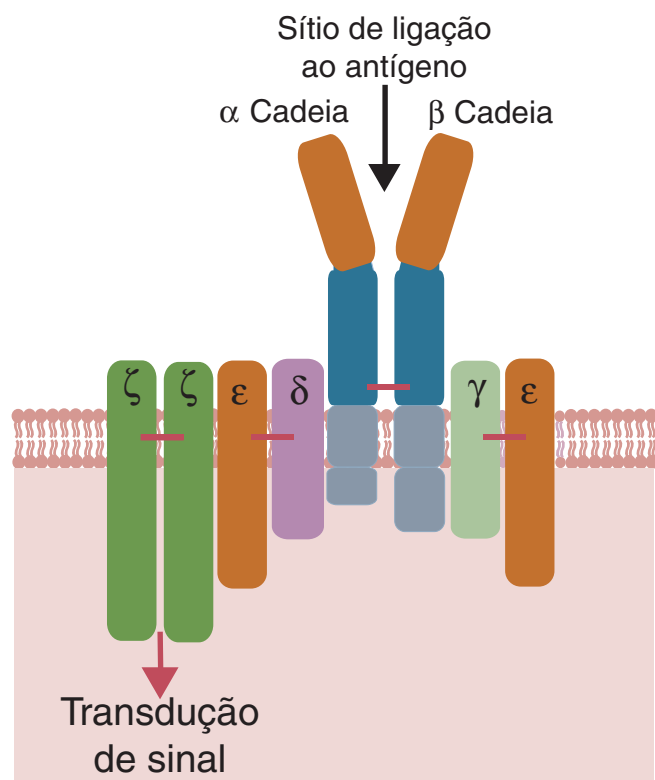
Vários receptores celulares adicionais devem ser estimulados para se ativar totalmente as células T e determinar como elas responderão. Isso é chamado de coestimulação.

#### Sinalização CD40-CD154

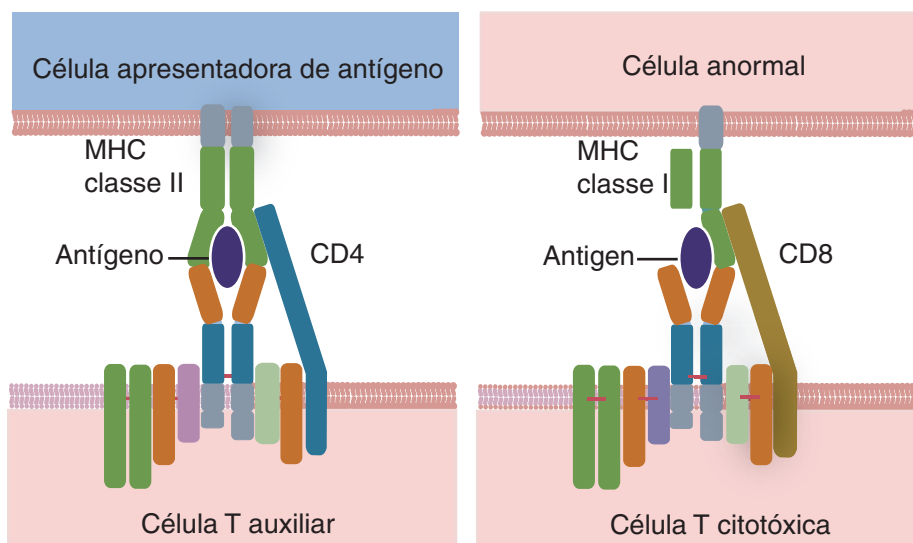
O CD40 é um receptor expresso nas células apresentadoras de antígeno. Seu ligante é o CD154, expresso nas células T auxiliares (Fig. 14.7). Quando o CD154 e o CD40 ligam, são enviados sinais em ambas direções. O sinal da célula apresentadora de antígeno para a célula T provoca a expressão de um receptor chamado CD28. O sinal da célula T para a célula apresentadora de antígeno estimula a expressão de CD80 ou CD86. A sinalização CD40-CD154 também estimula a célula apresentadora de antígeno a secretar várias citocinas, incluindo interleucina-1 (IL-1), IL-6, IL-8, IL-12, CCL3 e fator de necrose tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ).

#### Sinalização CD28-CD80/CD86

O CD28, um receptor induzido pela sinalização CD40-CD154 nas células T, possui dois ligantes alternativos: ou o CD80 nas células dendríticas, macrófagos e células B ativadas, ou o CD86 nas células B. Quando o CD80 ou o CD86 se liga ao CD28, são gerados sinais que fazem com que a célula T, por sua vez, expresse um outro receptor, o CTLA-4 (também chamado de CD152). O CTLA-4 pode ligar tanto o CD80 ou o CD86. A ligação do CD28 ao seu ligante amplifica o estímulo da célula T em oito vezes. O estímulo do CD28 aumenta a produção de IL-2 e outras citocinas, aumenta a expressão dos genes de sobrevivência celular, promove o metabolismo energético e facilita a divisão da célula T. Por outro lado, quando o CTLA-4 se liga ao CD80 ou CD86, a ativação da célula T é suprimida. O equilíbrio entre esses sinais opostos que chegam até a

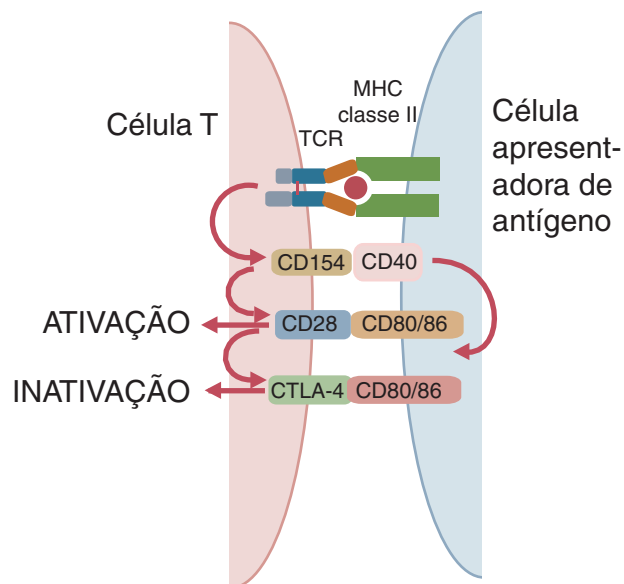


**FIG. 14.5** Estrutura geral do complexo TCR/CD3. As proteínas de transdução de sinal são coletivamente chamadas de CD3. Cerca de 80% dos TCRs  $\alpha/\beta$  usam dímeros  $\zeta\zeta$ . Os 20% restantes usam heterodímeros  $\eta\zeta$ . A maioria dos TCRs  $\gamma/\delta$  provavelmente usa um complexo diferente para a transdução de sinal.



**FIG. 14.6** . Papel do CD4 e CD8 na promoção das respostas das células T. Essas moléculas ligam a célula T à célula apresentadora de antígeno, aproximando as duas células e garantindo que um sinal seja eficientemente transmitido entre elas. Essa interação é vista na Fig. 10.6, A.





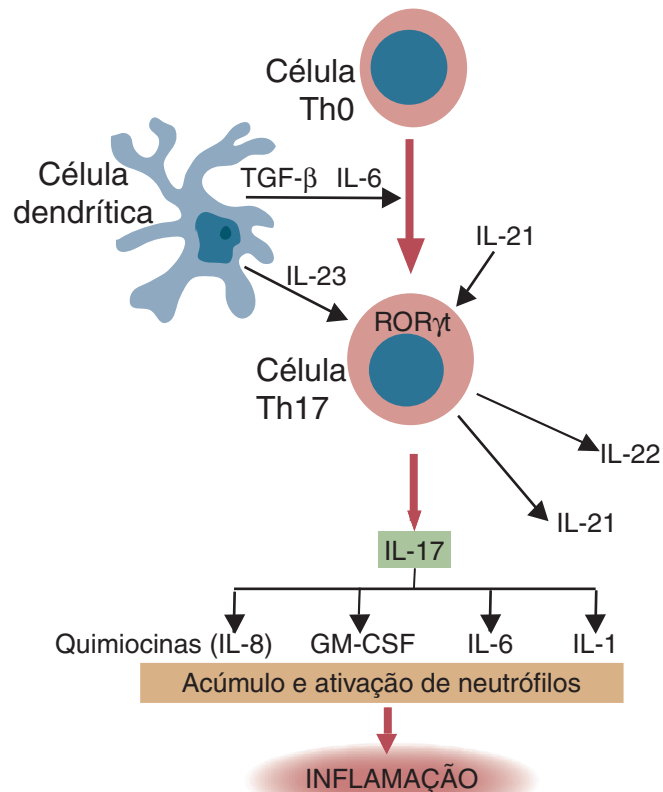
**FIG. 14.7** As células apresentadoras de antígeno e as células T auxiliares participam de um diálogo. A ligação do antígeno ao TCR faz com que a célula T expresse CD40-ligante (CD154), que se liga ao CD40 na célula apresentadora de antígeno. Como resultado, o CD28 e o CTLA-4 são expressos na célula T, e o CD80 ou o CD86 é expresso na célula apresentadora de antígeno. Dependendo de quais receptores foram envolvidos, a célula T será estimulada ou inibida.

célula T através desses dois receptores, CD28 e CTLA-4, regula a intensidade das respostas das células T. (Inibidores de CTLA-4 aumentam a citotoxicidade da célula T e são drogas eficazes contra o câncer [Capítulo 35].)

Células apresentadoras de antígeno em repouso não expressam CD80 nem CD86. Depois que o CD154 da célula T se liga ao CD40, demora de 48 a 72 horas antes que as células apresentadoras de antígeno comecem a expressar CD80/86 e as células T expressem CTLA-4. O CD80 e o CD86 podem se ligar tanto ao CD28 quanto ao CTLA-4. No entanto, como o CTLA-4 se liga a essas moléculas com maior afinidade do que o CD28, o efeito inibitório do CTLA-4 gradualmente predomina. Quando o CTLA-4 se liga ao CD80 nas células apresentadoras de antígeno, ele induz a produção da indoleamina dioxigenase (IDO), uma enzima que destrói o triptofano. Na ausência desse aminoácido, as células T não conseguem responder ao antígeno, e assim a resposta da célula T é finalizada (Capítulo 20).

### Citocinas Coestimulatórias

Citocinas, conforme descrito no Capítulo 8, são proteínas que regulam as funções da célula imune. As células apresentadoras de antígeno são as principais fontes dessas citocinas. As células apresentadoras de antígeno podem ser estimuladas a produzir citocinas por vários estímulos diferentes. Entre eles estão PAMPs microbianos que se ligam aos TLRs, assim como células T sinalizando através do CD40 e CD154. Conforme descrito no Capítulo 10, diferentes populações de célula dendrítica secretam misturas diferentes de citocinas. Essas misturas, por sua vez, determinam a natureza da resposta da célula T auxiliar. Por exemplo, a IL-12 das células cDC1 promove a diferenciação de células Th1. O IFN- $\gamma$  e a IL-18 promovem diferenciação



**FIG. 14.8** Indução das células Th17 pela exposição a uma mistura de citocinas contendo TGF- $\beta$  e IL-6. A diferenciação é promovida pela IL-21 e mantida pela IL-23. As células Th17 promovem a acumulação de neutrófilos e inflamação aguda.

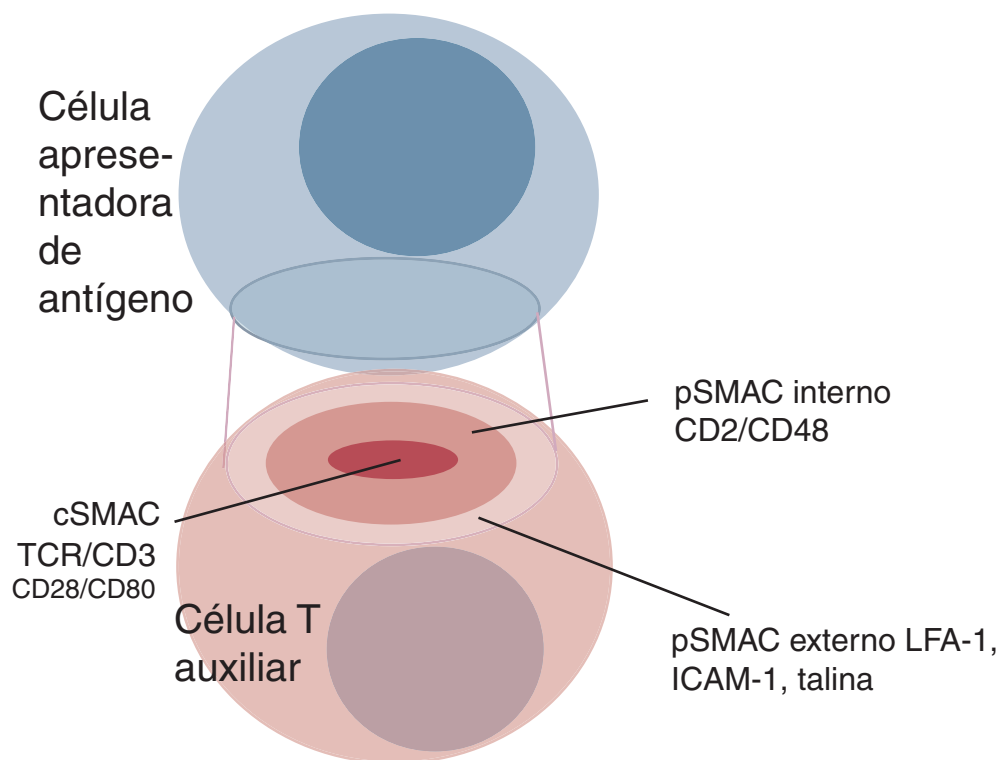
adicional. Na ausência de IL-12, células T se diferenciam em células Th2, e sua diferenciação adicional é promovida pela IL-33, -25, -4, -13 e TSLP. Células dendríticas clássicas tipo 2 (cDC2) e macrófagos estimulados através do TLR2 secretam IL-23. Essa citocina, junto com a IL-6 e o fator transformador do crescimento- $\beta$  (TGF- $\beta$ ), resulta no desenvolvimento de células Th17 (Fig. 14.8).

### Moléculas de Adesão

Além do diálogo mediado pelas moléculas coestimulatórias, as células T e as células apresentadoras de antígeno estimulam uma à outra com maior eficiência se estiverem unidas pelas moléculas de adesão, tais como as integrinas. Por exemplo, o CD2 e CD11a/CD18 nas células T ligam seus ligantes CD58 e CD54 nas células apresentadoras de antígeno, unindo as duas células. Uma vez unidas, uma sinapse imunológica se forma no ponto de contato entre as duas células.

### FORMAÇÃO DA SINAPSE IMUNOLÓGICA

A membrana da célula é formada por uma bicamada lipídica que contém áreas separadas chamadas de microdomínios lipídicos (*lipid rafts*), onde trechos da membrana estão enriquecidos com esfingolipídios, colesterol e proteínas. Os microdomínios lipídicos estão distribuídos homogeneamente por toda a superfície da célula T em repouso. Quando a célula T e a célula apresentadora de antígeno entram em contato, os microdomínios lipídicos se agregam, de modo que



**FIG. 14.9** A interação entre uma célula T e uma célula apresentadora de antígeno cria uma estrutura supramolecular chamada sinapse imunológica. Uma série de anéis concêntricos se formam ao redor do complexo TCR-MHC envolvido. O centro contém o TCR ligado ao antígeno. O anel do meio contém diferentes moléculas coestimulatórias. O anel externo contém proteínas ligantes de células.

os complexos TCR-peptídeo-MHC e os receptores coestimulatórios se agrupam na área de contato, formando uma sinapse imunológica (Fig. 14.9). Essa sinapse é constituída por anéis concêntricos de complexos moleculares chamados de grupamentos de ativação supramolecular (SMACs). Eles formam uma característica típica em forma de “alvo” e que consiste em uma SMAC central (c) circundada por um SMAC periférico (p) e um anel externo. O cSMAC das células Th1 contém o MHC e as moléculas TCR, além do CD4, CD3, CD2, CD28, CD80/86 e CD40/154. O pSMAC contém o CD45, as moléculas de adesão ICAM-1 e antígeno-1 associado à função leucocitária (LFA-1). O terceiro anel, mais externo, contém proteínas excluídas da sinapse central, como o CD43. (O CD43 é uma grande molécula antiadesiva que poderia interferir no funcionamento da sinapse.)

As células Th2, por outro lado, não formam a sinapse em forma de “alvo” com as APCs. Elas formam sinapses imunológicas multifocais quando em altas concentrações de antígeno. Enquanto a sinapse imunológica ocorre na superfície da célula, as mitocôndrias no citosol migram para a região sob a sinapse e reduzem a concentração local de íons de cálcio. Isso inativa os canais de cálcio na membrana plasmática, resultando em um influxo prolongado de cálcio e ativação de fatores de transcrição como o NF-AT.

É importante enfatizar que as células T podem inicialmente formar sinapses com várias células apresentadoras de antígeno, mas em seguida polarizam em direção à célula que fornecer o estímulo mais forte. Portanto, na prática, a célula T procura o antígeno que se ligar mais fortemente ao seu TCR. Uma vez

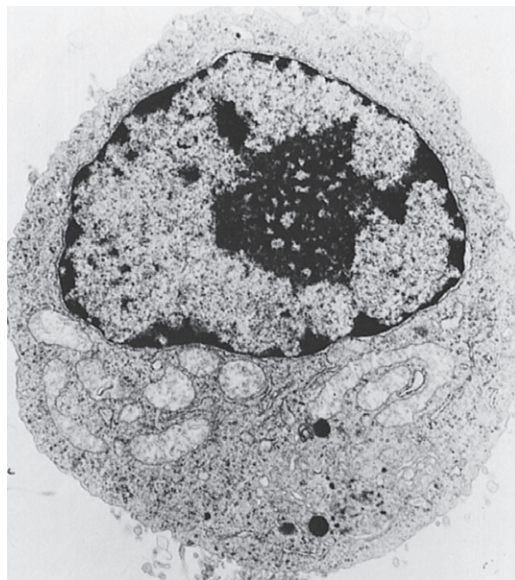
que a sinalização estiver completa, a sinapse é endocitada e degradada, finalizando as interações entre as células.

## TRANSDUÇÃO DE SINAL

Uma vez que o TCR se ligar ao antígeno na célula apresentadora de antígeno e uma sinapse se formar, o receptor sinaliza para a célula T. Vários TCRs se agrupam, de modo que os imunorreceptores ativadores à base de tirosina (ITAMs) nas cadeias CD3 consigam ativar suas tirosinas quinases (Capítulo 8). Estas formam um complexo sinalizador que atua através da calcineurina para ativar o NF-AT. Isso também ativa a via da proteína quinase ativada por mitógeno (MAPK), que inicia a produção de AP-1, e a via dependente de proteína quinase C, que ativa o NF-κB. Esses três fatores de transcrição ativam diversos genes de citocinas (veja Fig. 8.11). Como resultado, as células T entram no ciclo celular e sintetizam e secretam uma mistura de citocinas (Fig. 14.10). As citocinas recém-produzidas iniciam os próximos passos das respostas imunes.

## CONSIDERAÇÕES GERAIS

As células T são células altamente móveis. Conforme descrito no Capítulo 12, elas migram rápido através dos linfonodos enquanto inspecionam de forma contínua as superfícies das células dendríticas à procura de antígenos. Quando reconhece um antígeno estranho, a célula T muda de comportamento. Ela desacelera, para e acaba se ligando fortemente à célula apresentadora de antígeno e forma uma sinapse. Se uma célula T vai



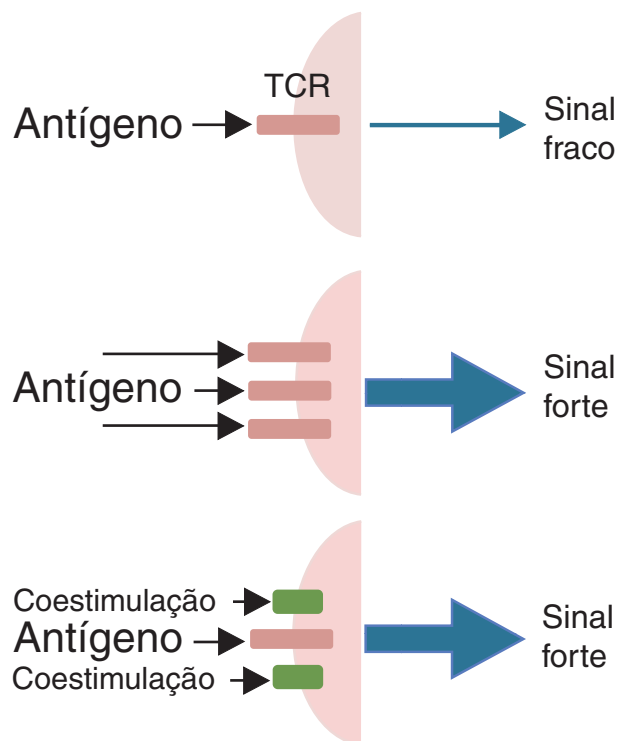
**FIG. 14.10** Micrografia por transmissão eletrônica de um linfoblasto. Compare com um linfócito não estimulado da Fig. 13.2. Note o citoplasma aumentado, ribossomos e mitocôndrias grandes. (Cortesia Dr. S. Linthicum.)

parar ou não depende do quão fortemente ela se ligar ao antígeno alvo. Ela não para por antígenos que se ligam fracamente.

Uma vez que a sinapse se forma, os TCRs e as moléculas coestimulatórias sinalizam para a célula T. No entanto, o TCR não funciona como um simples botão liga/desliga. Ao contrário, diferenças na força de ligação, na quantidade de coestímulo e na duração da interação celular afetam as respostas da célula T.

Como as moléculas MHC conseguem ligar diferentes peptídeo-peptídeos antigênicos, qualquer peptídeo será apresentado somente em pequenas quantidades. As células T precisam ser capazes de reconhecer esses poucos complexos peptídeo-MHC entre um excesso de moléculas MHC carregando peptídeos irrelevantes. O número de complexos MHC-peptídeo sinalizando para uma célula T também é importante, uma vez que o estímulo necessário para iniciar uma resposta célula T também é variável. Por exemplo, apenas um complexo MHC-peptídeo é necessário para iniciar uma resposta por célula T CD8<sup>+</sup>. Pelo menos 8.000 TCRs precisam se ligar ao antígeno para que uma célula T CD4<sup>+</sup> fique ativada na ausência do CD28, mas, se o CD28 estiver presente, cerca de 1.000 TCRs já serão suficientes (Fig. 14.11). A duração do sinal também determina a resposta da célula T. Na presença dos antígenos apropriados, as células T precisam se unir às DCs por menos de 15 segundos antes de se separarem. As células T conseguem fazer 30 a 40 contatos com APCs por minuto. No entanto, uma sinalização prolongada é necessária para a ativação máxima da célula T e é obtida pela ativação seriada de seus TCRs. Durante o processo de interação prolongado, cada complexo MHC-peptídeo pode ativar até 200 TCRs. Essa ativação seriada depende da cinética da interação TCR-ligante. O CD28, por exemplo, reduz o tempo necessário para a ativação da célula T e diminui o limiar de ativação do TCR. As moléculas de adesão estabilizam a ligação das células T com as células apresentadoras de antígeno e permitem que o sinal seja prolongado por horas.

As propriedades da célula T auxiliar são determinadas pelo tipo da célula apresentadora de antígeno e pela natureza dos



**FIG. 14.11** A estimulação bem-sucedida de uma célula T requer efeitos aditivos de vários sinais. Dependendo do antígeno, a célula T pode ser ativada por sinais de diversos TCRs ou pela coestimulação apropriada.

sinais recebidos. Assim, as células T *naïve* apresentam requisitos muito específicos para serem ativadas. Elas precisam receber um sinal prolongado por pelo menos 10 horas na presença de coestimulação ou por até 30 horas na ausência dela. Esse nível de coestimulação só pode ser oferecido pelas células dendríticas, que apresentam altos níveis de coestimulação e moléculas de adesão. Por outro lado, outras células apresentadoras de antígeno atuam apenas transitoriamente. Apesar de macrófagos e células B serem capazes de ativar o TCR, não são capazes de completar o processo e, assim, falham em ativar as células T *naïve*. Uma vez primadas, no entanto, as células T levam cerca de uma hora para se comprometerem. Depois disso, podem ser ativadas por macrófagos e células B. Na ausência de coestimulação efetiva, as células T abortam o processo de ativação. Elas não dividem nem produzem citocinas, e se tornam irresponsivas ao antígeno (anérgicas) ou sofrem apoptose.

## SUPERANTÍGENOS

Menos de 1 em cada 10.000 células T consegue se ligar e responder a um antígeno estranho específico. Entretanto, algumas moléculas microbianas chamadas superantígenos são únicas, no sentido de que conseguem estimular até 1 em cada 5 células T. Essas moléculas não são meros mitógenos inespecíficos. Superantígenos ativam apenas as células T que possuem domínios TCR Vβ específicos. Ao contrário dos antígenos convencionais, que precisam se ligar às fendas de uma molécula MHC e de um TCR, os superantígenos fazem uma ligação direta entre o domínio TCR Vβ e uma molécula MHC classe II na célula apresentadora de antígeno. Todos os superantígenos

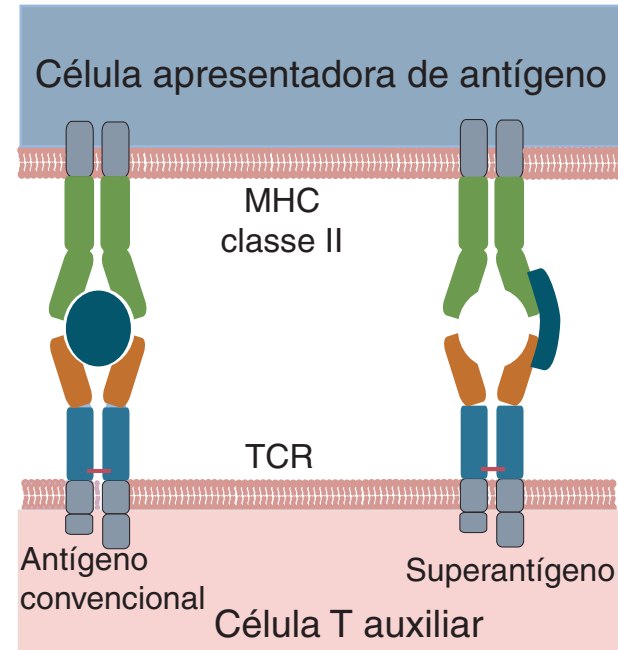


têm origem microbiana, como streptococcus, staphylococcus e mycoplasmas, ou viral, como a raiva. As respostas aos superantígenos não são restritas pelo MHC (i.e., não dependem de haplótipos específicos de MHC), mas a presença de moléculas MHC é necessária para uma resposta eficiente, uma vez que os superantígenos não se ligam à fenda ligante de antígeno na molécula MHC classe II, mas se aderem em outros locais de sua superfície (Fig. 14.12). Como resultado, eles aproximam a célula T e a célula apresentadora de antígeno. Por causa da força dessa ligação, os superantígenos iniciam uma forte resposta às células T. Alguns superantígenos estimulam a secreção de tantas citocinas que desencadeiam uma síndrome do choque tóxico (Capítulo 7).

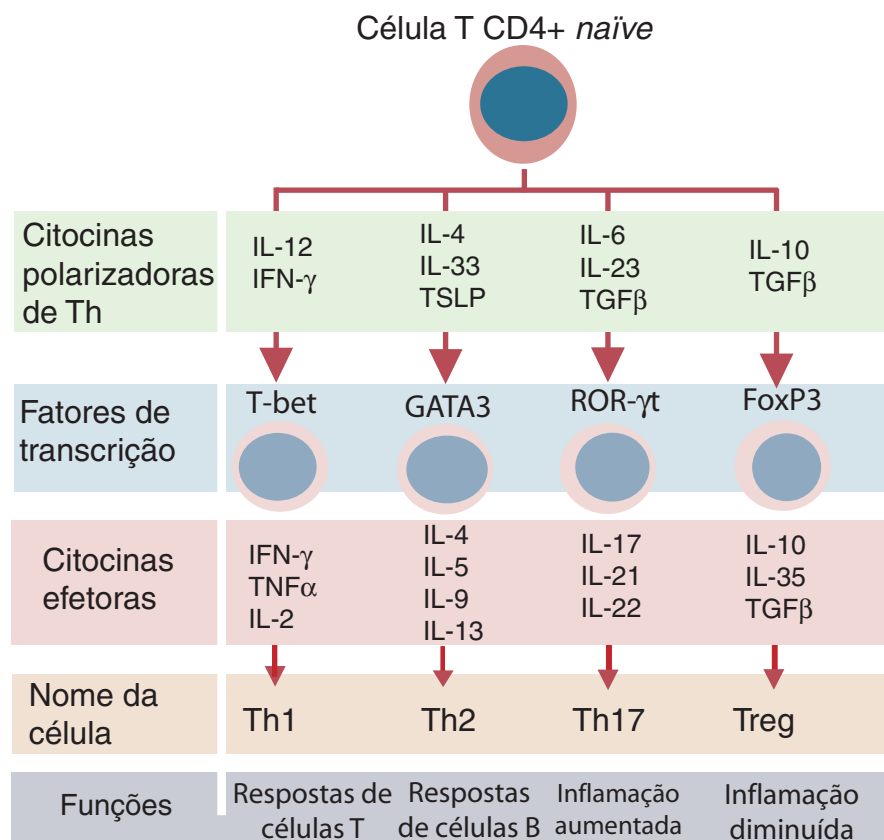
### SUBPOPULAÇÕES DE CÉLULAS T AUXILIARES

st0100

p0410 As células T CD4<sup>+</sup> são muito diversas. Conforme as células T *naïve* se desenvolvem e diferenciam, quatro subpopulações principais aparecem. Elas são chamadas de células T auxiliares 1 (Th1), T auxiliares 2 (Th2), T auxiliares 17 (Th17) e T regulatórias (Treg), e cada uma secreta uma mistura distinta de citocinas (Fig. 14.13). Como sempre, muitos dos detalhes sobre suas funções foram descobertas em humanos e camundongos, e não devemos supor que sejam completamente idênticas em outros mamíferos.



**FIG. 14.12** Diferenças na ligação ao TCR entre um peptídeo antigênico convencional que preenche a fenda entre as cadeias  $\alpha$  e  $\beta$  comparado com um superantígeno que liga apenas a cadeia  $\beta$ .



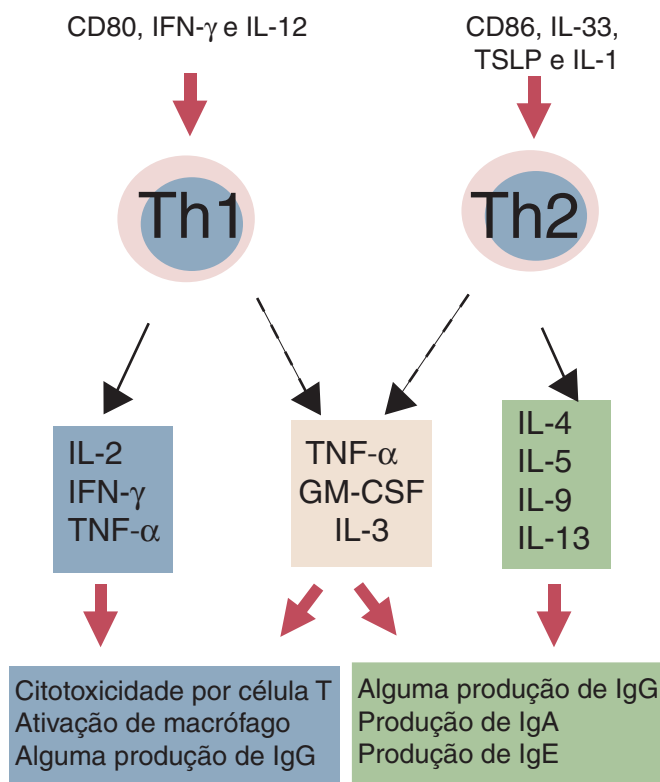
**FIG. 14.13** Populações principais das células T auxiliares. Note que sua diferenciação é induzida por diferentes misturas de citocinas. Estas induzem fatores de transcrição específicos em cada população. Uma vez polarizada, a célula T sintetiza e secreta diferentes misturas de citocinas efetoras.

st0105 **Células Th1**

p0415 A produção de células Th1 é impulsionada pela IL-12 das células apresentadoras de antígeno: células dendríticas (cDC1), macrófagos (M1) e células B, mais a coestimulação pelo CD80. A estimulação adicional pelo IFN- $\gamma$  induz a ativação, proliferação e produção de IFN- $\gamma$  pelas células Th1. O IFN- $\gamma$  ativa o fator de transcrição T-bet. O T-bet é o regulador principal da diferenciação da célula Th1. Uma vez ativadas, as células Th1 produzem IL-2, IFN- $\gamma$  e TNF- $\alpha$  (Fig. 14.14). As células Th1 promovem as respostas imunes mediadas por células, tais como a reação de hipersensibilidade tardia e ativação dos macrófagos. Logo, geram a imunidade aos organismos intracelulares como as micobactérias e vírus (Fig. 14.15). As citocinas típicas do “tipo 1” também inibem as respostas imunes do tipo 2.

st0110 **Interferon- $\gamma$** 

p0420 O interferon- $\gamma$  tem alguma atividade antiviral, mas sua principal função é a regulação das respostas da célula Th1 (Fig. 14.16). O IFN- $\gamma$  é produzido principalmente pelas células Th1, células T CD8 $^{+}$  citotóxicas e células *natural killer* (NK), e em menores quantidades pelas apresentadoras de antígeno, células B e células T *natural killer* (NKT) (Capítulo 19). Ele ativa as células através da via JAK-STAT e promove a ativação do macrófago, inibe as células Th2 e aumenta a atividade da célula NK (Quadro 14.1).



f0075 **FIG. 14.14** Principais diferenças entre as populações Th1 e Th2. Note que as citocinas polarizadoras que iniciam o processo são diferentes, assim como as citocinas que cada população secreta. 1- CD80, IFN- $\gamma$  e IL-12

**QUADRO 14.1 Imunidade Tipo 1 e Tipo 2**

Existe uma tendência crescente entre imunologistas de classificar as respostas imunes protetoras em dois tipos. A imunidade do tipo 1 envolve as células Th1. Contudo, envolve também as células Th17, células T citotóxicas, células linfoides inatas do grupo 1 e 3 e macrófagos M1, assim como imunoglobulinas G, M e A. As respostas do tipo 1 são responsáveis pela imunidade contra bactérias, vírus, protozoários e fungos. Elas utilizam as citocinas IFN- $\gamma$ , IL-12, -17 e -18. Já a imunidade tipo 2 envolve as células Th2. Além disso, envolve as células linfoides inatas do grupo 2, basófilos, mastócitos, eosinófilos, macrófagos M2 e imunoglobulina E. Também utiliza as citocinas IL-4, -5, -9, -13, -25, -33 e TSLP. As respostas do tipo 2 são responsáveis pela imunidade contra helmintos parasitas e artrópodes, assim como pelas respostas alérgicas (Fig. 14.17).

b0010

p0010

**Interleucina-2**

A IL-2 é produzida pelas células CD4 $^{+}$  Th1. Um pouco também é produzido pelas células CD8 $^{+}$  e células NKT (Capítulo 19), células dendríticas e mastócitos. Seus alvos são as células T, B e NK e os macrófagos. A IL-2 é um potente estimulador da proliferação da célula T, produção de IFN- $\gamma$  e produção de anticorpos pelas células B. Ela aumenta a citotoxicidade das células CD8 $^{+}$  e NK (Fig. 14.18). Promove a diferenciação da célula T em Th1 e Th2, enquanto inibe a diferenciação em Th17. A IL-2 é essencial para a sobrevivência das células T regulatórias, assim como para indução da morte celular induzida por ativação. A IL-2 apresenta um largo repertório de funções essenciais.

st0115

p0425

**Células Th2**

As células cDC2 promovem preferencialmente a diferenciação da célula Th2. Os principais estimuladores de Th2 são IL-4, IL-33 e TSLP. Essas células Th2 respondem de maneira otimizada ao antígeno apresentado por cDC2 e macrófagos, e com menor eficiência ao antígeno apresentado por células B. As células cDC2 fornecem coestímulo adicional através do CD86. As células Th2 podem requerer coestímulo pela IL-1 produzida por macrófagos ou células dendríticas.

st0120

p0430

As células Th2 ativadas secretam IL-4, IL-5, IL-9 e IL-13 e, assim, medeiam as respostas imunes do “tipo 2” (Fig. 14.19). Essas citocinas estimulam a proliferação da célula B e secreção de imunoglobulinas, mas tendem a inibir as respostas mediadas por células. As citocinas das células Th2 aumentam a produção de imunoglobulina G (IgG) e IgA em até 20 vezes e a produção de IgE em até 1.000 vezes. As respostas do tipo 2 estão associadas com imunidade aumentada a vermes parasitas e menor resistência a micobactéria e outros organismos intracelulares. Elas inibem algumas doenças autoimunes, neutralizam toxinas e regulam a recuperação da ferida e do tecido após infecção e lesão. Quando não são reguladas cuidadosamente, as respostas do tipo 2 podem desencadear respostas alérgicas danosas.

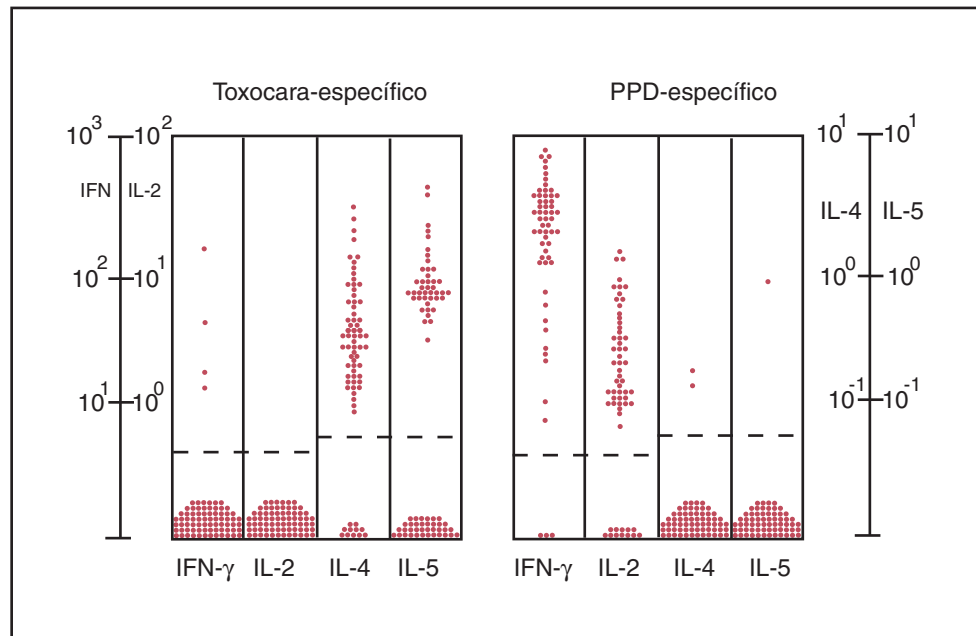
p0435

**Interleucina-4**

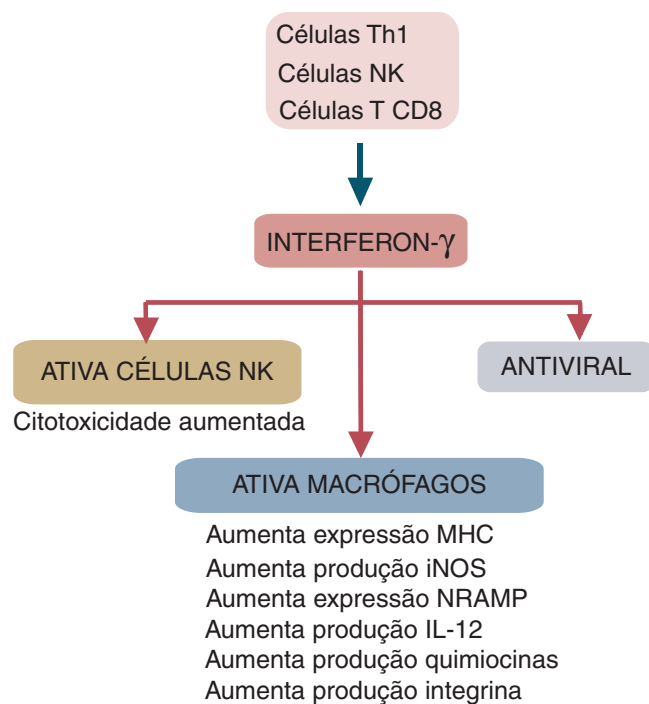
A IL-4 é uma glicoproteína produzida pelas células Th2 e mastócitos. Ela age sobre células T, células B e macrófagos. Sinalizando através do STAT6, a IL-4 ativa o fator de transcrição GATA3, específico da célula Th2. O GATA3 é o regulador central

st0125

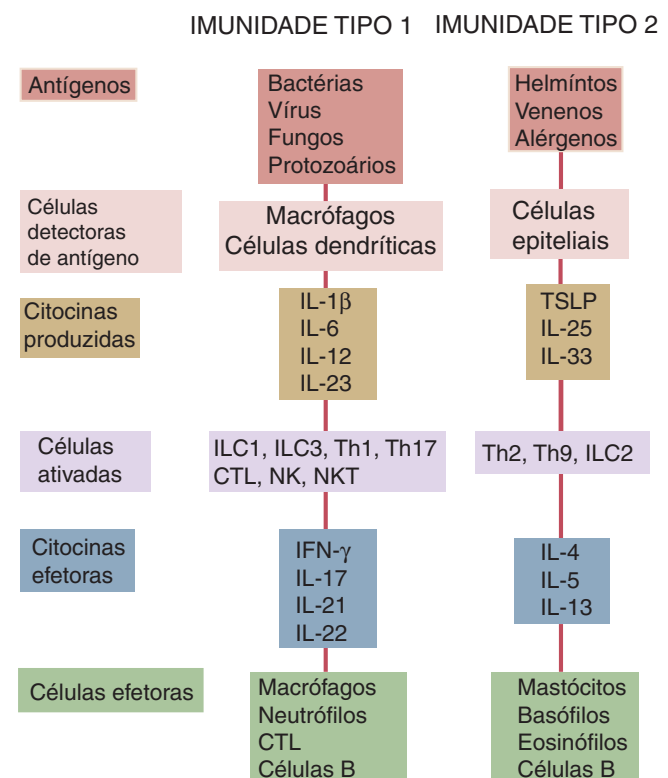
p0440



**FIG. 14.15** Antígenos diferentes podem induzir subpopulações de células T diferentes. Por exemplo, células T expostas a antígeno do verme parasita *Toxocara canis* montam uma resposta do tipo 2 e secretam IL-4 e IL-5. Por outro lado, células T expostas a PPD, um antígeno de *Mycobacterium tuberculosis*, montam uma resposta do tipo 1, caracterizada pela secreção de IFN-γ e IL-2. (De Del Prete G, De Carli M, Mastromauro C, et al: Purified protein derivative of *Mycobacterium tuberculosis* and excretory-secretory antigen(s) of *Toxocara canis* expand in vitro human T cells with stable and opposite (type 1 T helper or type 2 T helper) profile of cytokine production, *J Clin Invest* 88:346-350, 1991.)



**FIG. 14.16** Origem e algumas propriedades do IFN-γ.



**FIG. 14.17** Comparação das características principais das respostas imunes do tipo 1 e do tipo 2.

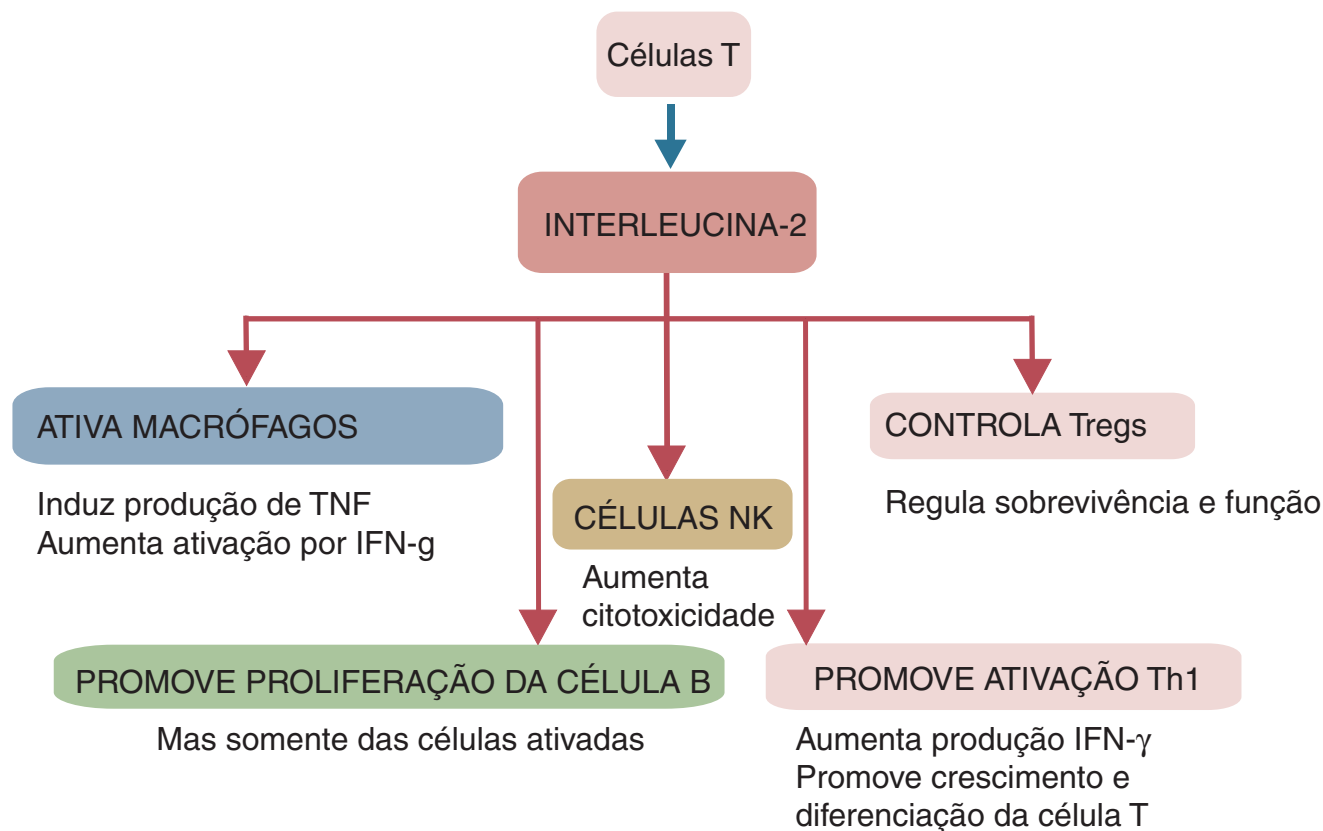


FIG. 14.18 Origem e algumas propriedades da interleucina-2.

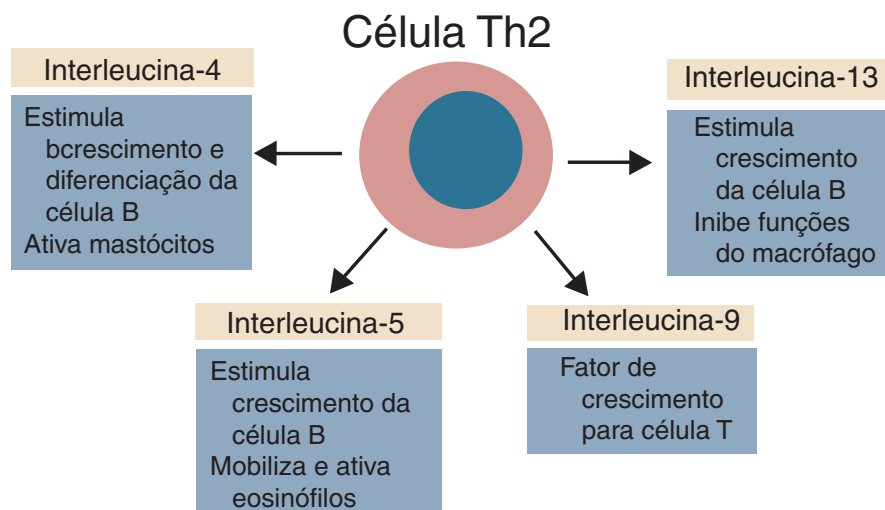


FIG. 14.19 Citocinas produzidas pelas células Th2 e suas propriedades principais.

da diferenciação em Th2. A IL-4 promove a produção de IgG e IgE e inibe a expressão de IFN- $\gamma$  e a produção de células Th17. Em humanos e roedores, a IL-4 é essencial para a produção de anticorpos porque estimula a atividade da célula B (Fig. 14.20). No entanto, em porcos a IL-4 bloqueia a produção de anticorpos e IL-6 e inibe a proliferação das células B induzida por antígeno. Assim, a IL-4 pode desempenhar nos porcos um

papel muito diferente do que desempenha em camundongos ou humanos. A IL-4 e a IL-13 apresentam alguma redundância nas vias de sinalização intracelular e nas funções biológicas.

Algumas células T auxiliares secretam uma mistura de citocinas Th1 e Th2. Essas células talvez sejam precursoras das Th1 e Th2, ou células que estejam em transição entre as duas populações. Algumas células T secretoras de IL-2 podem se



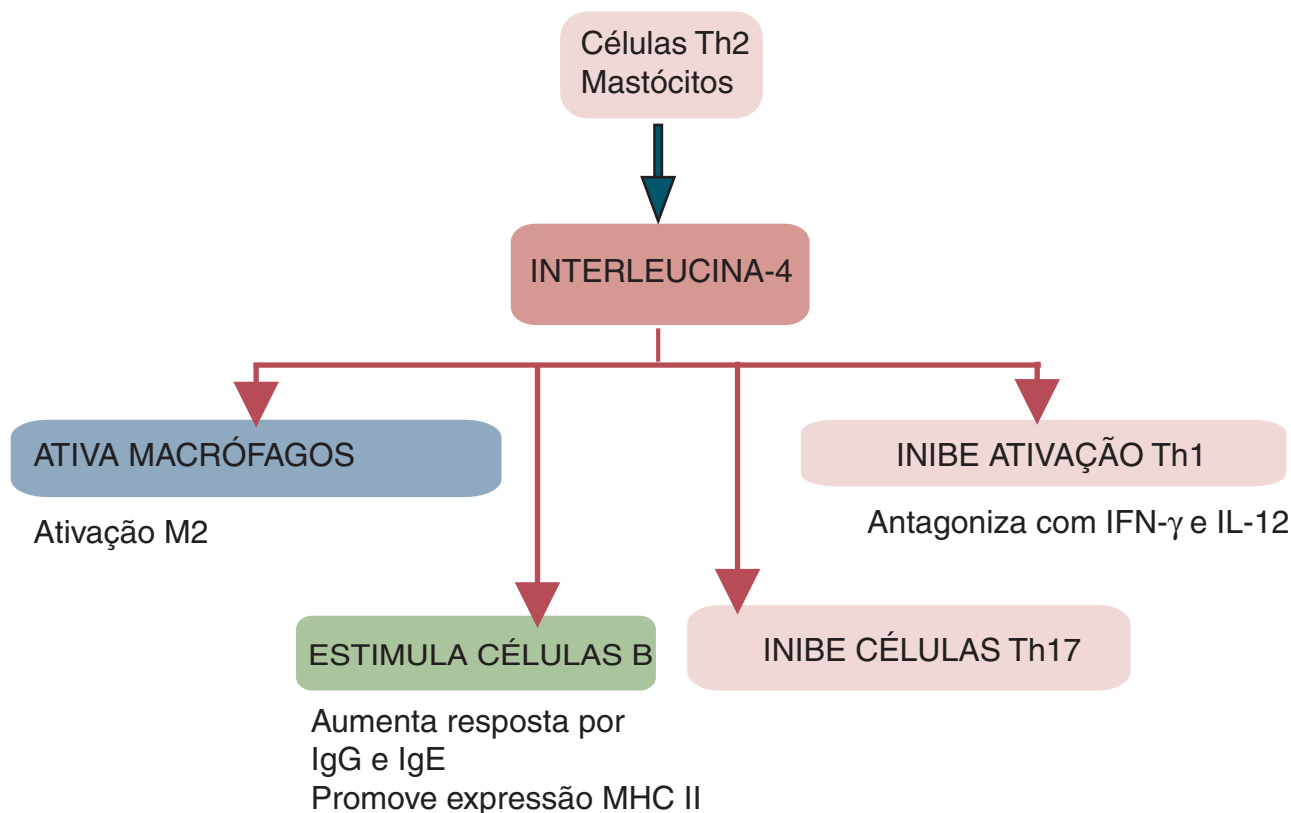


FIG. 14.20 Origem e propriedades da interleucina-4.

tornar células secretoras de IL-4 após a exposição ao antígeno, sugerindo uma troca de fenótipo de Th1 para Th2. As principais moléculas que controlam essa mudança são IL-4 e IL-12. Quando cultivadas na presença de IL-4, células auxiliares indiferenciadas se tornam células Th2. Quando cultivadas na presença de IL-12, elas se tornam células Th1. Populações celulares mistas são mais evidentes logo no início da resposta imune, enquanto as subpopulações Th1 e Th2 se tornam mais evidentes em doenças crônicas nas quais os antígenos são persistentes e não podem ser facilmente removidos.

### Células Th17

A segunda população mais importante de células T CD4<sup>+</sup> produz IL-17 e, por isso, elas são chamadas de células Th17 (veja Fig. 14.13) (Quadro 14.2). O desenvolvimento de células Th17 é iniciado pela IL-23. A IL-23 desencadeia a produção de um fator de transcrição único chamado ROR-γt. O crescimento da Th17 é promovido por TGF-β, IL-6 e IL-21. Essas moléculas induzem as células Th17 a produzirem uma mistura de citocinas: IL-17A, IL-17F, IL-21 e IL-22. As células Th17 têm duas funções principais: medeiam a inflamação e são potentes auxiliares das células B (veja Fig. 20.14). As citocinas da família da IL-17 desempenham um papel importante nas respostas protetoras do tipo 1 contra bactérias extracelulares e auxiliam na eliminação de fungos. Em algumas situações, as células Th17 podem se converter em células Th1 produtoras de IFN-γ. Elas podem também se diferenciar em células T regulatórias (Tregs) quando a inflamação for resolvida. O equilíbrio entre as células Th17 e Treg é fundamental para a manutenção da homeos-

### QUADRO 14.2 Interleucina-17

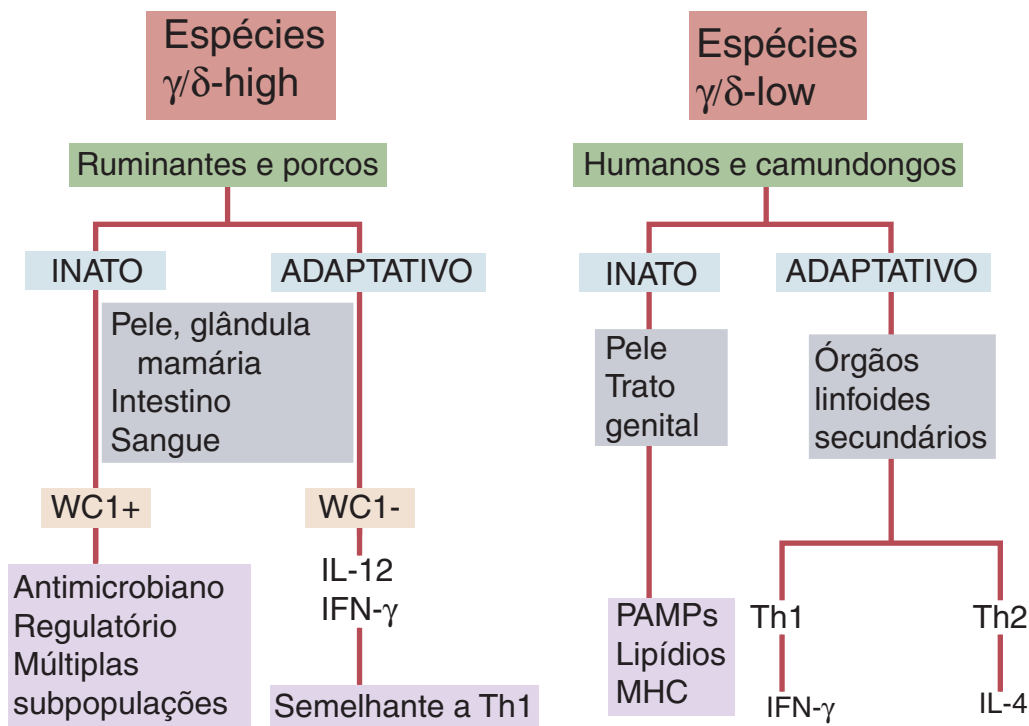
A família da interleucina-17 contém vários membros (IL-17A até F). A IL-17F também é chamada de IL-25. Elas não têm semelhança de sequência com outras citocinas. A mais importante é a IL-17A, uma vez que ela induz inflamação. A IL-17 é produzida por células Th17 sob a influência da IL-23. A IL-17 se liga aos receptores de superfície celular (IL-17RA até RE) que sinalizam através do NF-κB.

A IL-17 desempenha um papel-chave na imunidade contra bactérias extracelulares e fungos, pois recruta granulócitos através de suas ações sobre as células-tronco. Ela estimula a produção de GM-CSF levando à neutrofilia (Capítulo 5). Promove o recrutamento e a sobrevivência dos macrófagos, e estimula a produção de citocinas pró-inflamatórias e peptídeos antibacterianos por vários tipos celulares. Ela atrai neutrófilos e macrófagos (mas não eosinófilos) aos locais inflamados. Desencadeia a produção de muitas citocinas, tais como IL-1, IL-6, GM-CSF e TNF-α, e também de quimiocinas e prostaglandinas. A IL-17 contribui de maneira significativa para doenças imunológicas como a asma, lúpus e artrite reumatoide.

tasia durante as respostas imunes e a inflamação. A atividade excessiva das Th17 pode levar ao desenvolvimento de doenças inflamatórias crônicas.

### Células T Regulatórias (Tregs)

Células T regulatórias são linfócitos típicos que expressam CD4 e CD25 (a cadeia α do receptor de IL-2, que é discutida



**FIG. 14.21** Células T  $\gamma/\delta$  podem, dependendo da espécie, atuar como células do sistema inato com receptor de antígeno invariante. Outras podem atuar como células T auxiliares clássicas com diversos TCRs de origem policlonal.

em detalhes no Capítulo 20). Sua característica mais relevante, contudo, é seu uso do fator de transcrição FoxP3. As células Treg atuam através de diversas vias. Elas entram em contato com outras células para produzir moléculas inibitórias como o TGF- $\beta$ , ou citotóxicas como as granzimas e perforinas. Elas também produzem citocinas inibitórias como IL-10 e IL-35. Como resultado, as células Treg inibem as respostas das células Th1 e Th2 e evitam a ativação inapropriada das células T na ausência de antígenos. O equilíbrio entre células Treg e células Th2 regula muitas doenças inflamatórias e alérgicas.

## DIFERENÇAS ENTRE ESPÉCIES

Os detalhes sobre as subpopulações de células T auxiliares descritos acima foram, na maior parte, obtidos de estudos com camundongos de laboratório e humanos. Os bois sem dúvida possuem células Th1 e Th2 e podem montar respostas imunes polarizadas. A expressão da IgG1 bovina é positivamente regulada pela IL-4 e a expressão da IgG2 pelo IFN- $\gamma$ . Muitas células CD4<sup>+</sup> bovinas produzem IL-2, IL-4, IL-10 e IFN- $\gamma$ .

### Células T $\gamma/\delta$

A proporção de células com TCRs  $\gamma/\delta$  varia enormemente entre os mamíferos. Em algumas espécies, como humanos e camundongos, menos de 5% possuem TCRs  $\gamma/\delta$  ( $\gamma/\delta$ -low).<sup>2</sup> Em outras, como porcos e ruminantes, até 66% das células T em bezerros jovens e 85% nos leitões expressam TCRs  $\gamma/\delta$  ( $\gamma/\delta$ -high).<sup>2</sup> Essa

proporção diminui com a idade, mas permanece relativamente alta nos adultos (8%-18% nos bois adultos). Tais células possuem funções diferentes nesses dois grupos de mamíferos (Fig. 14.21).

Nas espécies  $\gamma/\delta$ -low, existem duas subpopulações de células  $\gamma/\delta$ . Uma subpopulação está envolvida na imunidade inata, possui diversidade limitada dos receptores  $\gamma/\delta$  e é encontrada principalmente na pele e no trato genital. A outra subpopulação está envolvida na imunidade adaptativa, possui extensa diversidade de receptores e está localizada sobretudo nos órgãos linfoides secundários e no trato digestório. As células  $\gamma/\delta$  inatas ligam preferencialmente PAMPs microbianos, em especial proteínas de choque térmico e fosfoligantes (carboidratos ou nucleotídeos com um grupo fosfato). Elas também respondem a moléculas de MHC classe Ib, MIC-A e MIC-B, produzidas por células estressadas, células cancerosas e células infectadas por vírus (Capítulo 19). As células  $\gamma/\delta$  inatas também respondem a antígenos lipídicos apresentados por moléculas CD1 (veja Capítulo 19). Quando estimuladas, secretam IL-17 e IFN- $\gamma$ . Assim como as células Th17, as células  $\gamma/\delta$  inatas são ativadas por IL-23.

Por outro lado, a subpopulação de células T  $\gamma/\delta$  adaptativas pode ser subdividida em células auxiliares e efectoras. Essas células efectoras conseguem destruir as células infectadas com micobactéria e algumas células leucêmicas. Nas espécies  $\gamma/\delta$ -high,<sup>2</sup> essas células T colonizam a pele, glândula mamária, órgãos reprodutivos, tonsilas e parede intestinal, onde elas representam uma população majoritária. Elas são policlonais ao nascimento, mas sua diversidade diminui com a idade. Entre 50% e 99% das células T  $\gamma/\delta$  no sangue de ruminantes expressam WC1

<sup>2</sup>N.R. Em imunologia usa-se a denominação *low* (baixo) e *high* (alto) para se expressar a quantidade de uma dada molécula na célula.

e estão envolvidas na imunidade inata, enquanto as células WC1<sup>-</sup> negativas são células regulatórias. As células WC1<sup>+</sup> and WC1<sup>-</sup> têm distribuições teciduais diferentes. A WC1<sup>-</sup> predomina no baço e no útero. As células T WC1<sup>+</sup>  $\gamma/\delta$  são encontradas nos granulomas ao redor de esquistossomas e micobactérias. Nesses casos a infiltração inicial de células T é dominada pelas células T  $\gamma/\delta$ , seguida pelas células T  $\alpha/\beta$ . Uma segunda onda de células T  $\gamma/\delta$  pode interromper a resposta. Essas células WC1<sup>+</sup> secretam IL-12 e IFN- $\gamma$  e podem promover um viés para Th1 na resposta imune. As células T  $\gamma/\delta$  WC1<sup>+</sup> produtoras de IFN- $\gamma$  nos bovinos são as principais células envolvidas na resposta secundária contra *Leptospira*.

p0480 As células T  $\gamma/\delta$  bovinas respondem aos PAMPs microbianos aumentando a expressão de linfotactina (XCL1), MIP-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  e do fator estimulador de colônia granulócito-macrófago (GM-CSF). Elas expressam TLR3, TLR9, lectina ligante de manose e CD36. Essas células T  $\gamma/\delta$  podem bem ser as maiores contribuintes para a imunidade inata, especialmente considerando-se que muitas possuem TCRs não polimórficos. Elas reconhecem glicolipídios microbianos apresentados pelas células apresentadoras de antígeno CD1-positivas e liberam citocinas e lisam células-alvo com as células NKT  $\alpha/\beta$  convencionais (Capítulo 19). O papel das células T  $\gamma/\delta$  nas superfícies mucosas é discutido em maiores detalhes no Capítulo 22. Algumas células T  $\gamma/\delta$  bovinas têm função regulatória. Elas secretam IL-10 espontaneamente e conseguem inibir a proliferação antígeno-específica e inespecífica de células T CD4<sup>+</sup> e CD8<sup>+</sup> *in vitro*.

p0485 Porcos também possuem subpopulações fenotipicamente distintas de células T  $\gamma/\delta$ . Algumas produzem apenas IFN- $\gamma$ , apenas TNF- $\alpha$  ou ambos. Outras populações produzem IFN- $\gamma$  e TNF- $\alpha$ . Outras subpopulações podem produzir IL-17. Algumas diferem no nível de expressão do TCR  $\gamma/\delta$ .

## CÉLULAS T DE MEMÓRIA

p0490 Quando células T *naïve* encontram antígenos sob a coestimulação apropriada, elas se diferenciam em múltiplas populações de células T efetoras. Essas células T efetoras normalmente têm vida curta porque são eliminadas por apoptose. No entanto, algumas resistem à apoptose e se desenvolvem em células de memória de vida longa. Essas células possuem “experiência com o antígeno”. As células T de memória podem ser a população de célula T mais abundante no corpo, sobretudo em animais mais velhos, uma vez que elas se acumulam ao longo da vida. Comparadas às células *naïve*, as células de memória são mais facilmente ativadas, vivem por mais tempo e apresentam atividade efetora mais acentuada. Como resultado, elas montarão uma resposta por citocinas mais rápido na próxima vez em que encontrarem um antígeno e poderão oferecer proteção contra patógenos de longa duração. As diferenças de comportamento das células T *naïve* e de memória provavelmente resultam de modificações epigenéticas que alteram a transcrição gênica (principalmente metilação de histonas [Capítulo 20]) e, por consequência, as funções celulares.

p0495 O desenvolvimento dessas populações de células T efetoras e de memória resulta da divisão assimétrica da célula T (Fig. 14.22). As células T *naïve* interagem com as células apresentadoras de antígeno por várias horas através da sinapse imunológica. Quando recebe estímulo suficiente, a célula T começa a se dividir mesmo antes de se separar da célula apresentadora

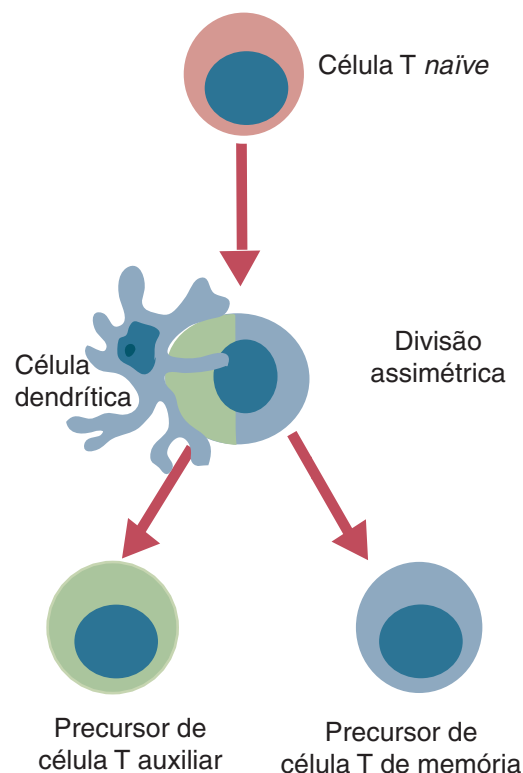


FIG. 14.22 Após as interações entre as células T-DC, a célula T se divide assimetricamente. A célula no polo de contato da sinapse com a célula dendrítica se torna uma célula T auxiliar. A célula no polo oposto recebe sinais diferentes e, assim, se torna uma célula T de memória.

de antígeno. A célula T fica polarizada, uma vez que um polo da célula contém a sinapse imunológica e estruturas associadas. O outro polo contém as moléculas excluídas da sinapse. Assim, quando a célula divide, duas células-filhas distintas são formadas. A célula-filha adjacente à sinapse é a precursora da célula T efetora. A célula-filha formada no polo oposto é a precursora da célula T de memória.

Três tipos de células T de memória foram caracterizados. São eles: células de memória central, células de memória residentes nos tecidos e células de memória efetora. As células T de memória central circulam pelos tecidos linfoides secundários, como linfonodos, aguardando o encontro com invasores. Elas não têm função efetora imediata, mas, quando ativadas, respondem muito rápido. As células de memória efetora, por outro lado, possuem receptores que permitem sua migração para tecidos inflamados, onde elas atacam os invasores imediatamente, sem necessidade de diferenciação extra. As células T de memória residentes nos tecidos ocupam esses tecidos, proporcionando uma resposta imediata a patógenos que invadam pelas superfícies do corpo. Elas produzem citocinas rapidamente após a infecção e não circulam no sangue periférico. Todas as populações de células T de memória expressam CD4 ou CD8 e sobrevivem na ausência do antígeno. As células CD8<sup>+</sup> de memória tendem a se acumular sob as superfícies epiteliais, enquanto as células CD4<sup>+</sup> de memória estão espalhadas pelos tecidos em agrupamentos de linfócitos de memória. Essas células se dividem lentamente, mantendo sua população. Na verdade,

podemos pensar nelas como “células-tronco adultas”. A IL-7 e a IL-15 são necessárias para a sobrevivência das células CD8<sup>+</sup> de memória, ao passo que somente a IL-7 é necessária para a sobrevivência das células CD4<sup>+</sup> de memória. Em humanos, as células CD4<sup>+</sup> de memória têm meia-vida de 8 a 12 anos, enquanto as células CD8<sup>+</sup> de memória têm meia-vida de 8 a 15 anos. O tamanho do sistema imune é algo fixo, mas o conjunto

das células CD8<sup>+</sup> de memória efetora pode dobrar sem provocar perda das células de memória preexistentes.

Células de memória humanas expressam TLR2. Se expostas a seu ligante, o lipopeptídeo, na presença de IL-2 ou IL-15, elas proliferarão. Assim, é possível que PAMPs bacterianos, como os lipopeptídeos, promovam a sobrevivência de longo prazo das células T de memória mesmo na ausência de antígeno persistente.

BMI-214

Aula 6

FIM

Este capítulo foi tão legal que você nem percebeu o tempo passando, não foi? 😊