

Ativação e Diferenciação de linfócitos T

Disciplina integrada: Microbiologia, Imunologia e Parasitologia

Prof. Dr. Diego Luís Costa

Tópicos da aula

Recapitulando:

- Diferenças entre imunidade inata e adaptativa
- Apresentação de antígenos

Fases da ativação de linfócitos T:

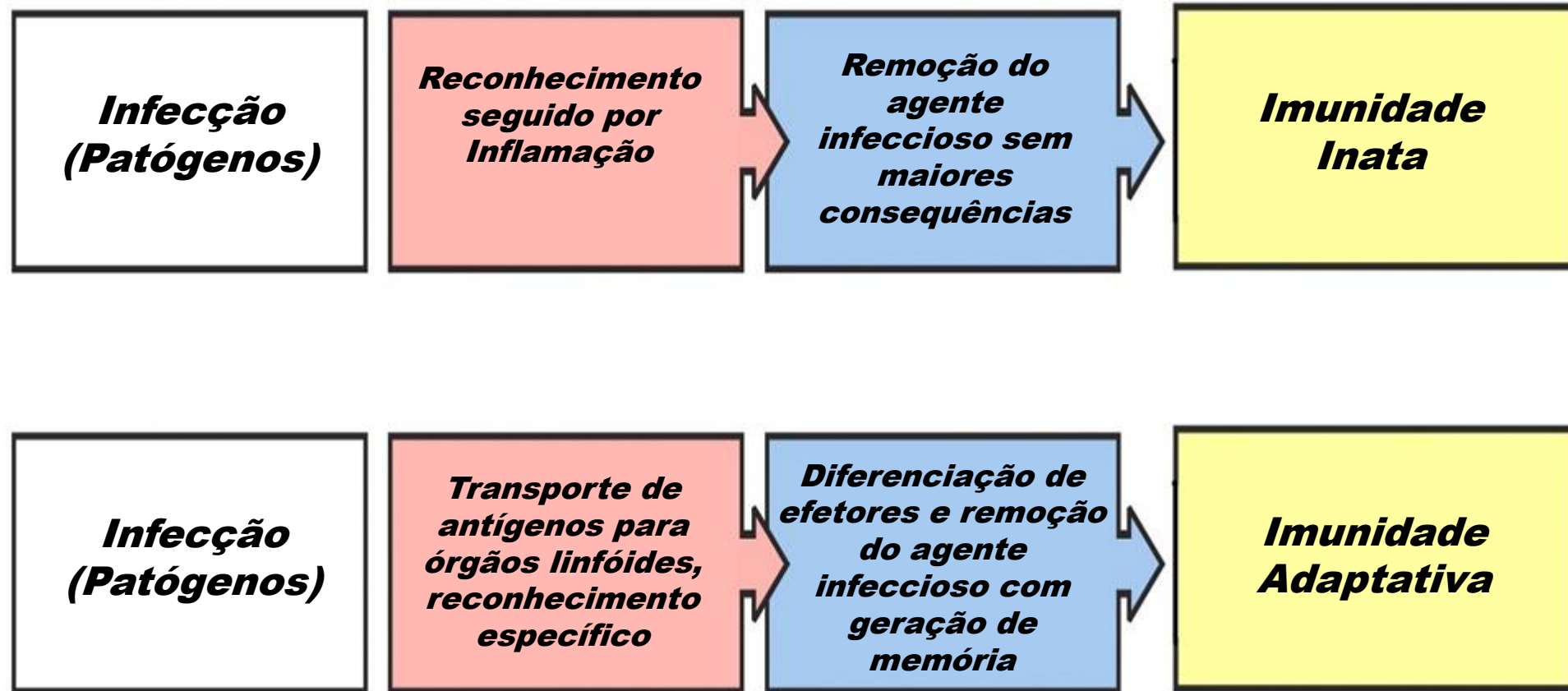
- Migração de linfócitos para órgãos linfoides secundários
- Reconhecimento do antígeno/MHC por TCR (Sinal 1)
- Co estimulação (Sinal 2) e sinalização intracelular
- Produção de citocinas (Sinal 3)

Ativação e diferenciação de subtipos de linfócitos T CD4+:

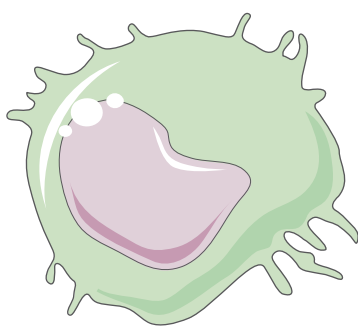
- Th1
- Th2
- Th17
- Tfh
- Treg

Ativação e diferenciação de subtipos de linfócitos T CD8+

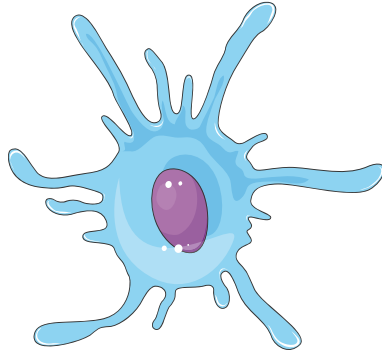
Processos da resposta imune



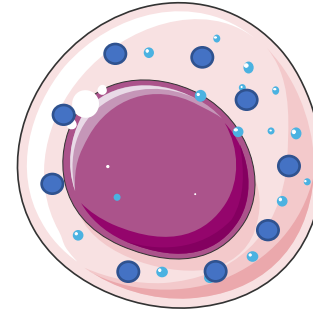
Células do sistema imune inato



Macrófagos

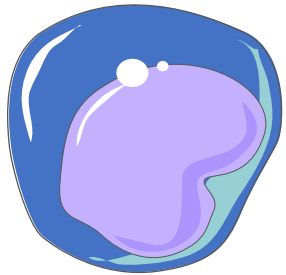


Células dendríticas

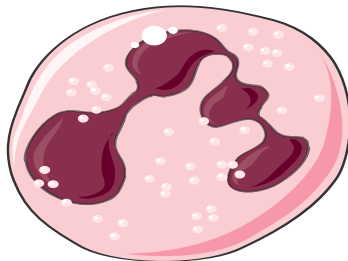


Mastócitos

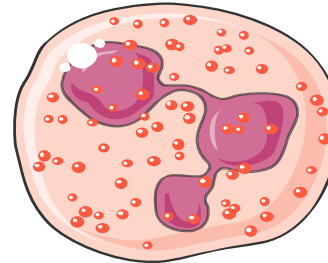
Teciduais



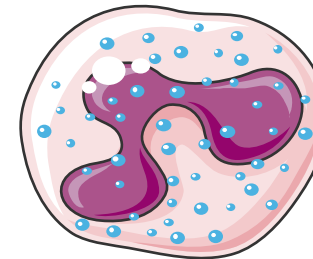
Monócitos



Neutrófilos

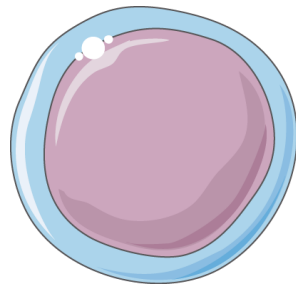


Eosinófilos

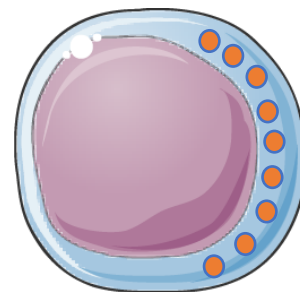


Basófilos

Circulantes



Células linfóides inatas

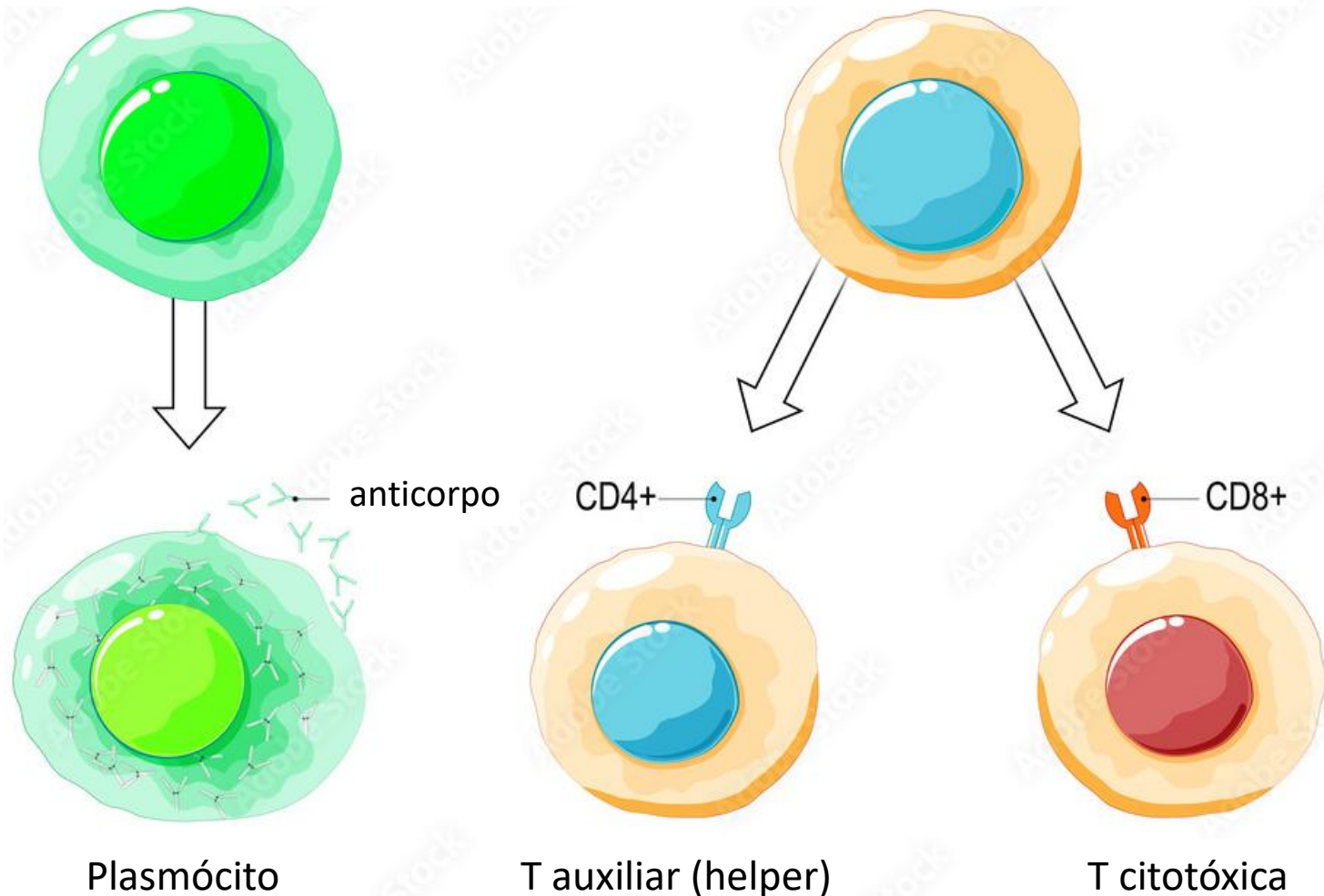


Células Natural Killer "NK"

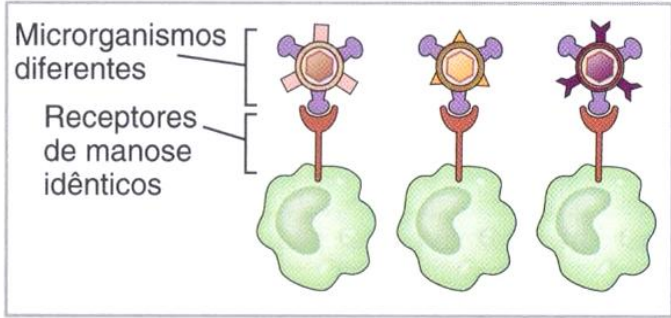
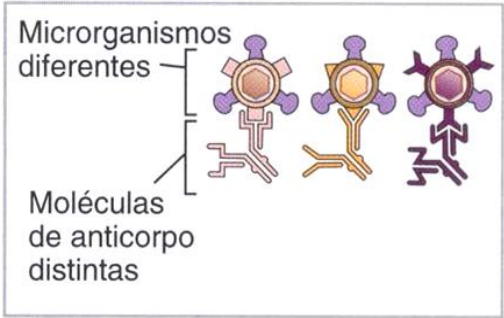
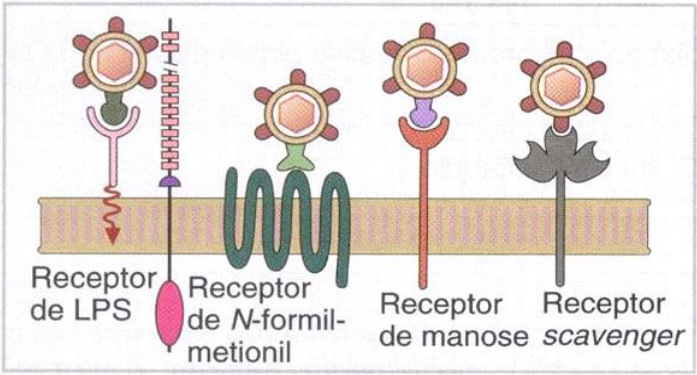
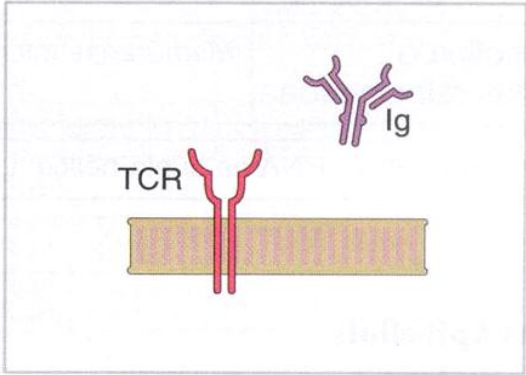
Células do sistema imune adaptativo

Linfócito B
Resposta imune adaptativa humoral

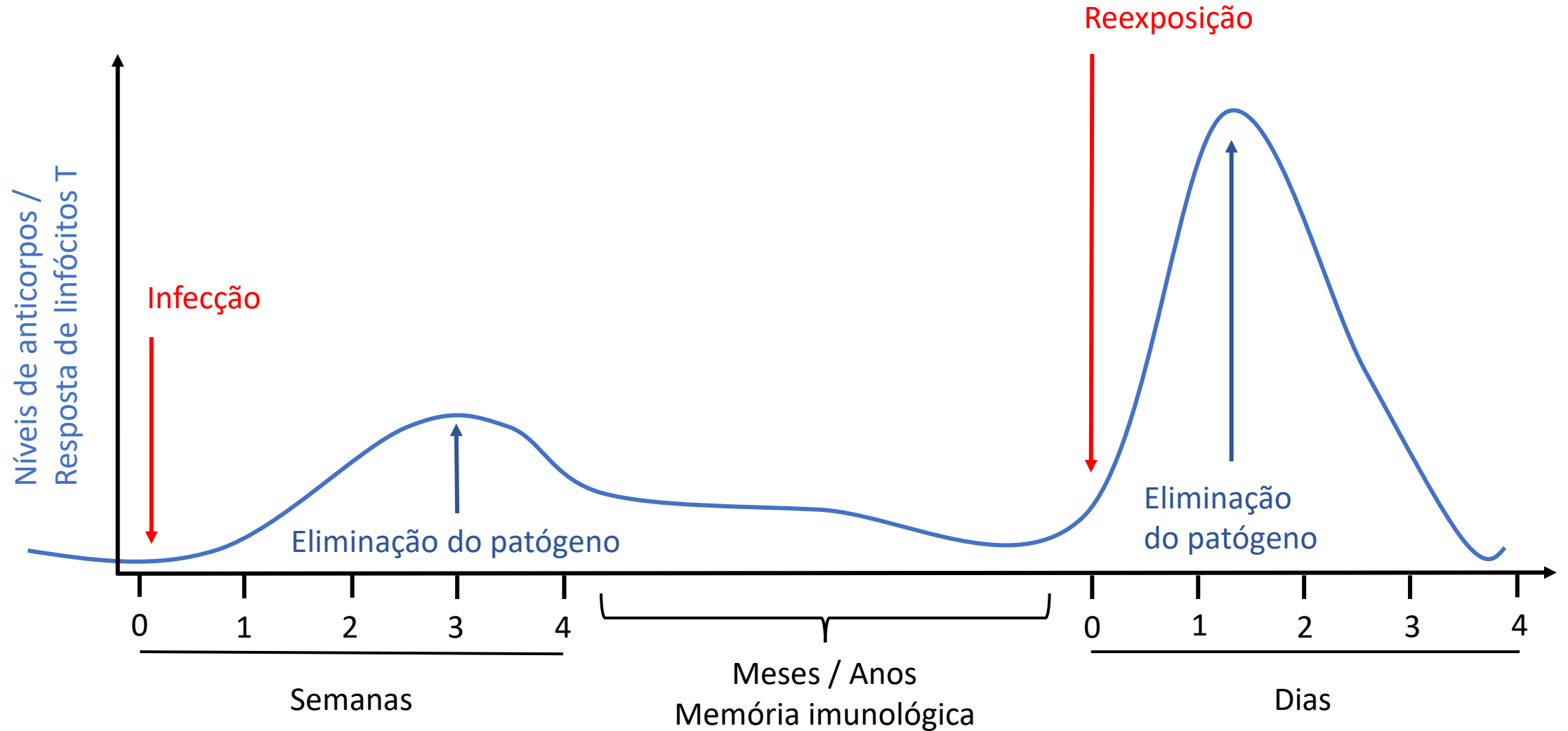
Linfócito T
Resposta imune adaptativa celular



Diferenças entre imunidade inata e adaptativa

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

Memória imunológica



Imunidade humoral x celular

Resposta imune Adaptativa

↙
Linfócitos B /
plasmócitos



Anticorpos

Humoral

↘
Linfócitos T

↙
TCD8+
Citotóxicos

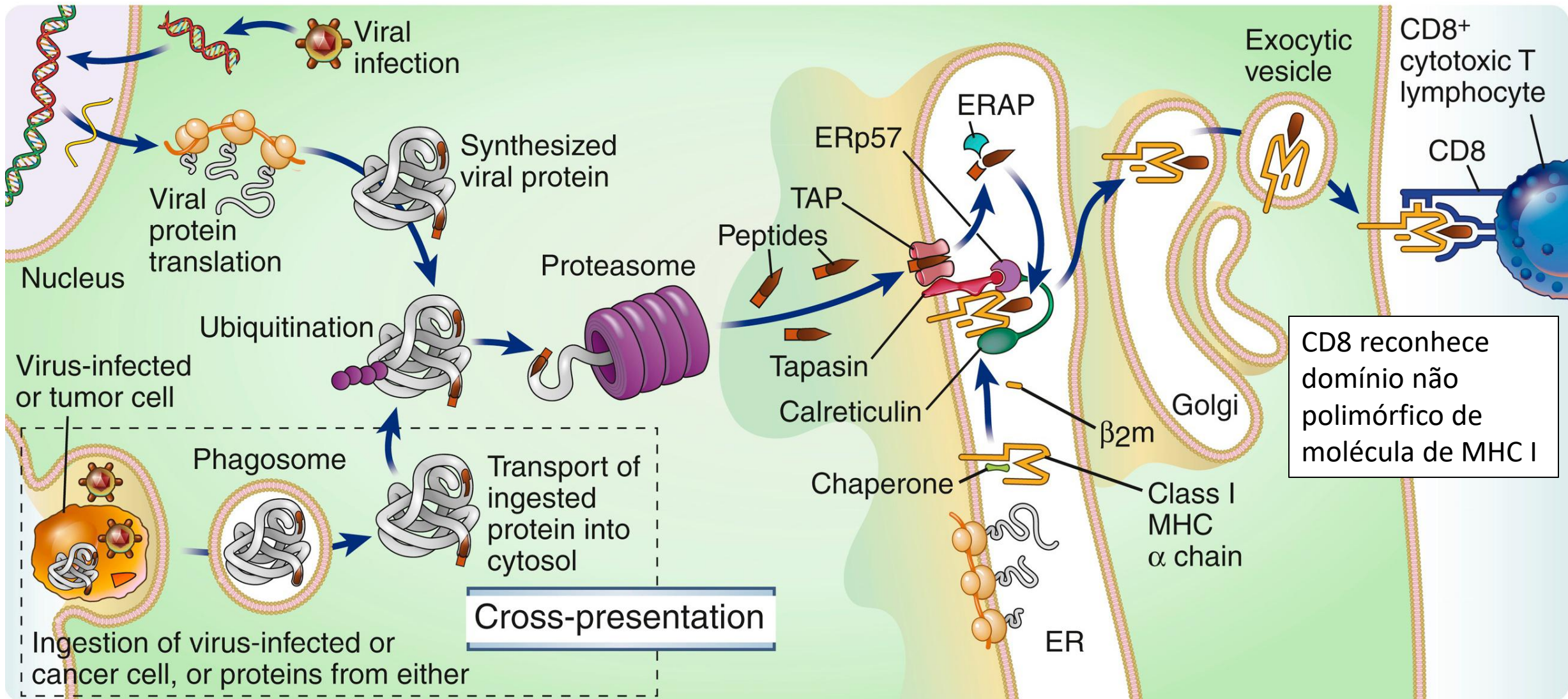
↘
TCD4+
Auxiliares



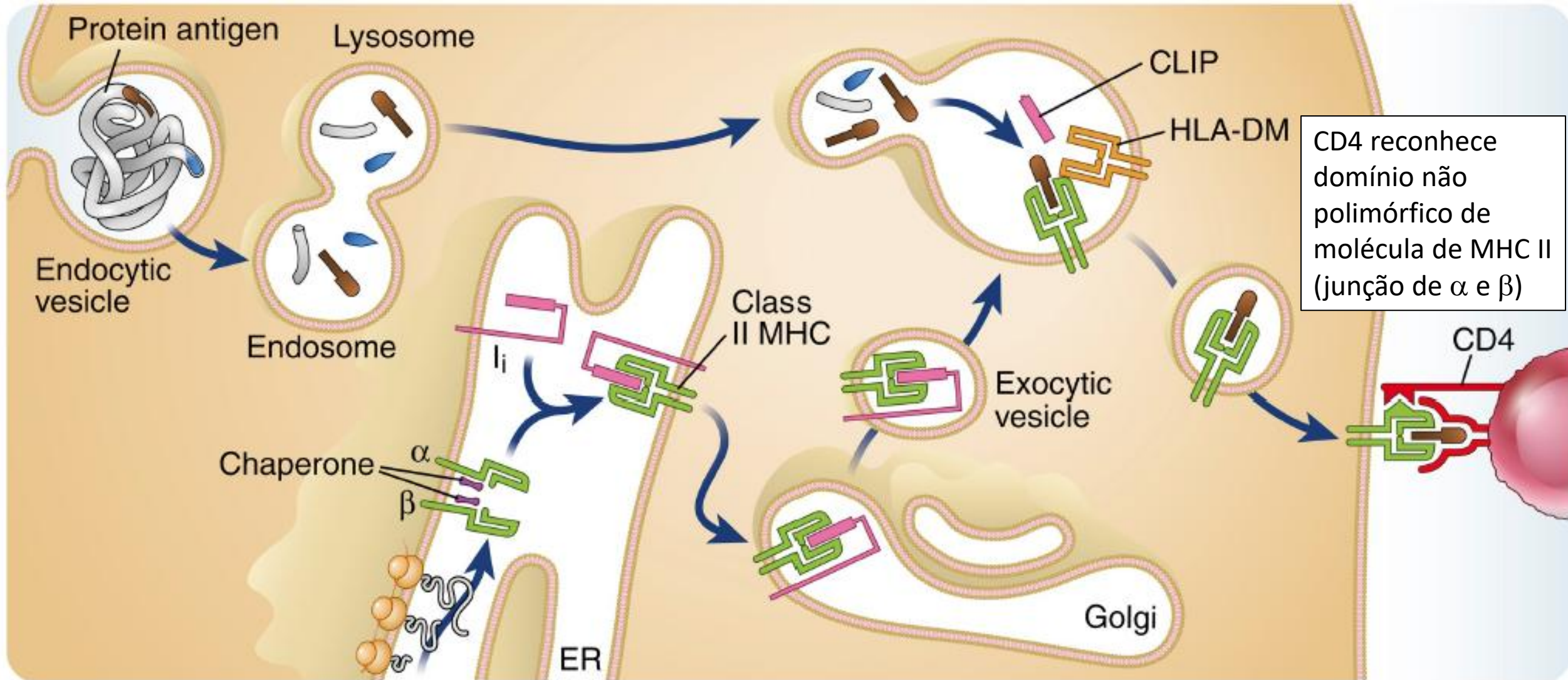
Th1, Th2,
Th17, Tfh, Treg

Celular

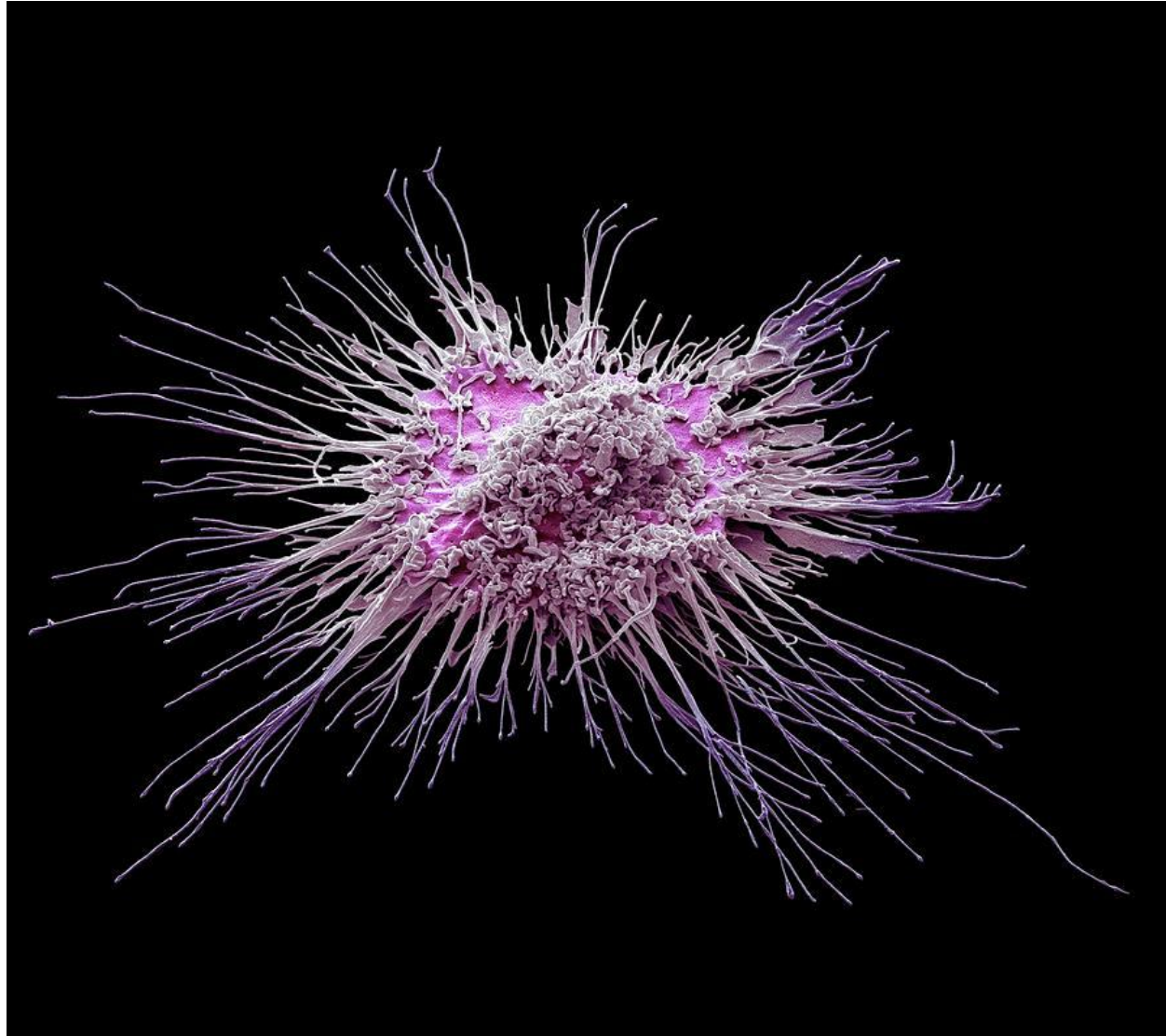
Apresentação de antígenos para linfócitos T CD8+



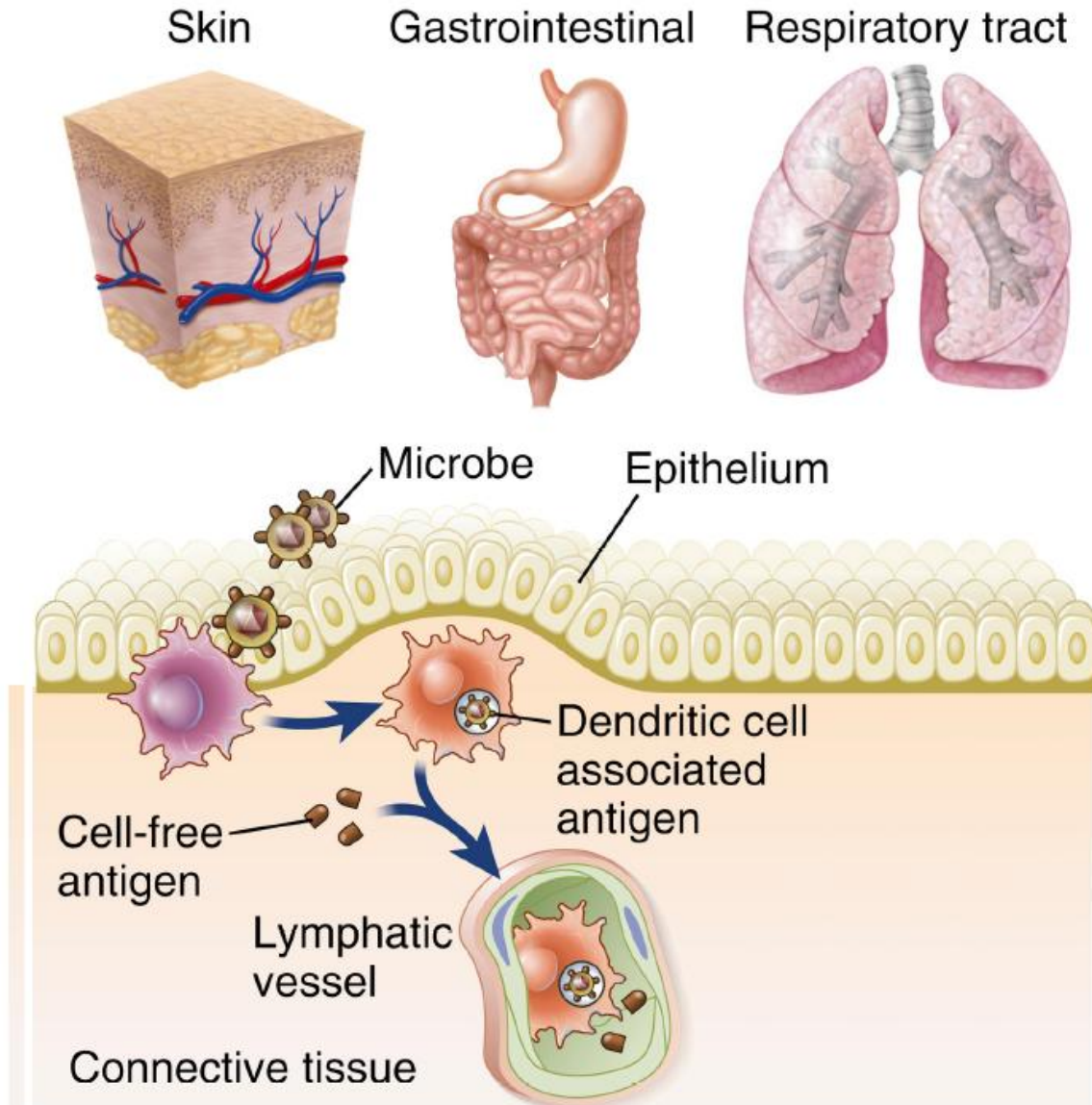
Apresentação de antígenos para linfócitos T CD4+



Células Dendríticas – Apresentadoras profissionais de antígenos

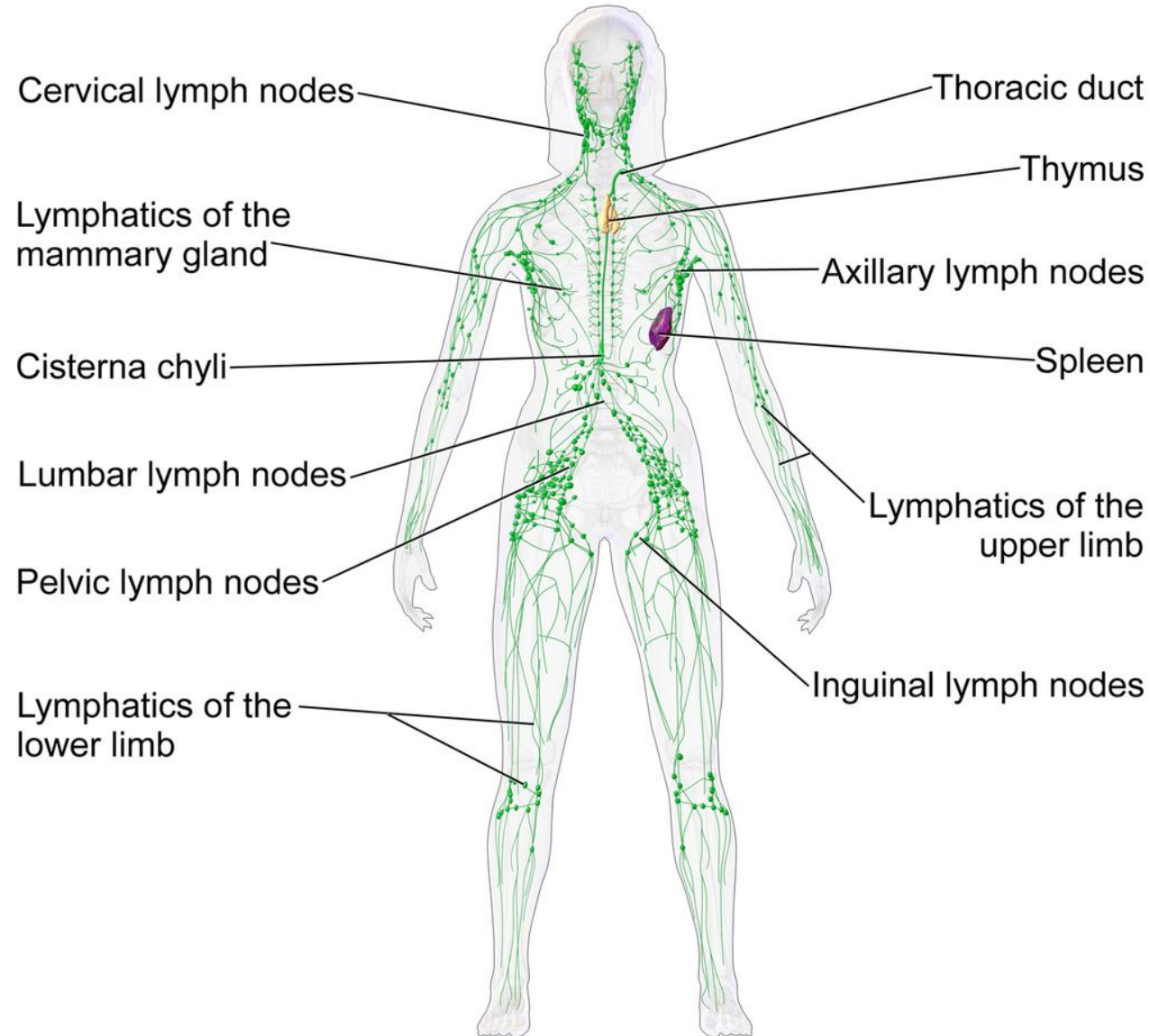


Migração de células dendríticas durante indução de imunidade adaptativa

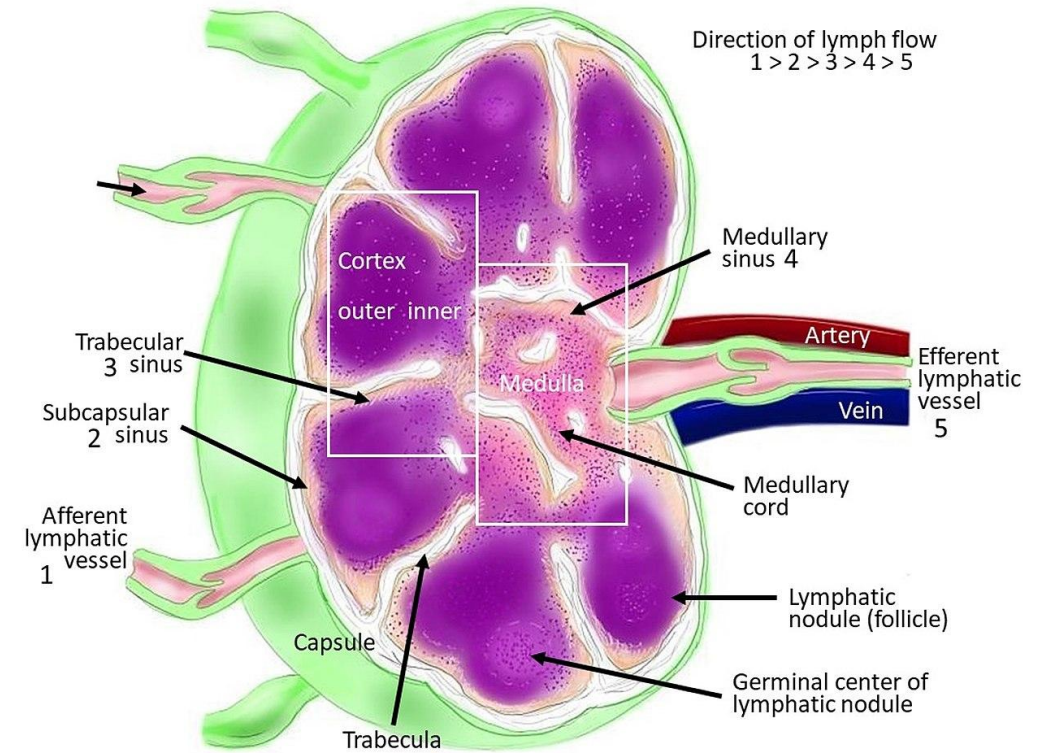


Ativação de receptores de imunidade inata (TLR, NLR, CLR, RLR, etc), ou por citocinas de imunidade inata, induz maturação de células dendríticas, que mudam a expressão de moléculas de superfície associadas à migração celular (receptores de quimiocinas) e aumentam a expressão de MHC de classe II.

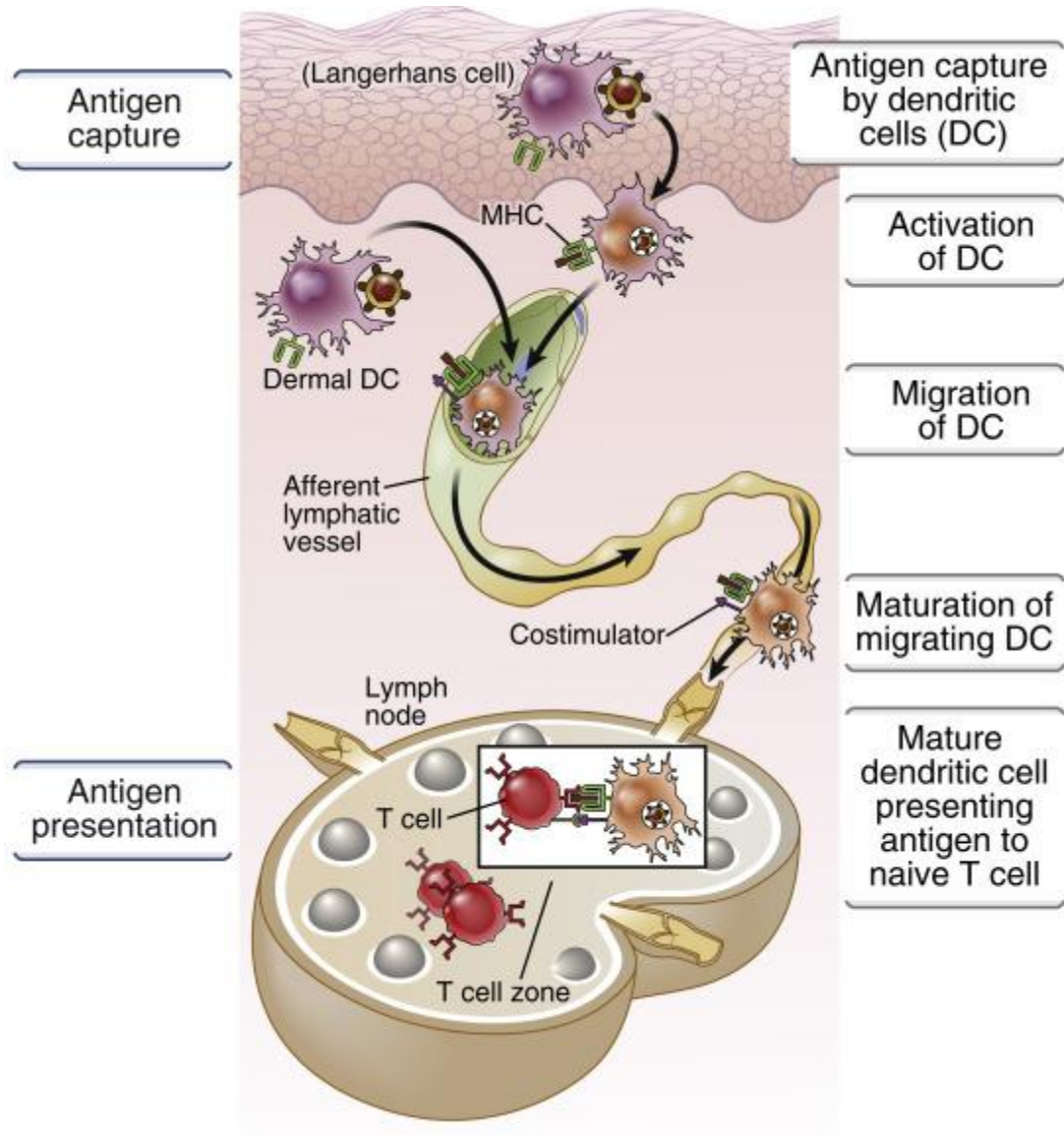
Migração de células dendríticas por vasos linfáticos até órgãos linfoides secundários



Linfonodos

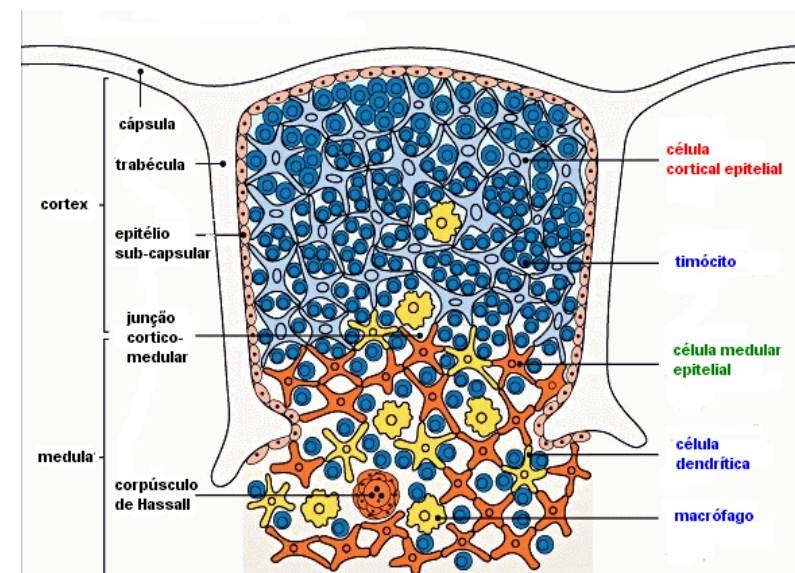
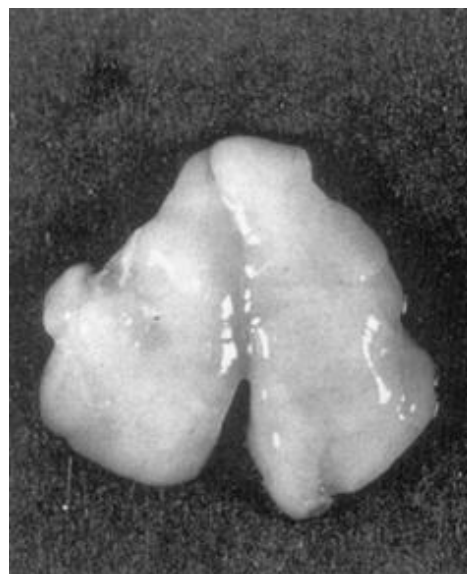
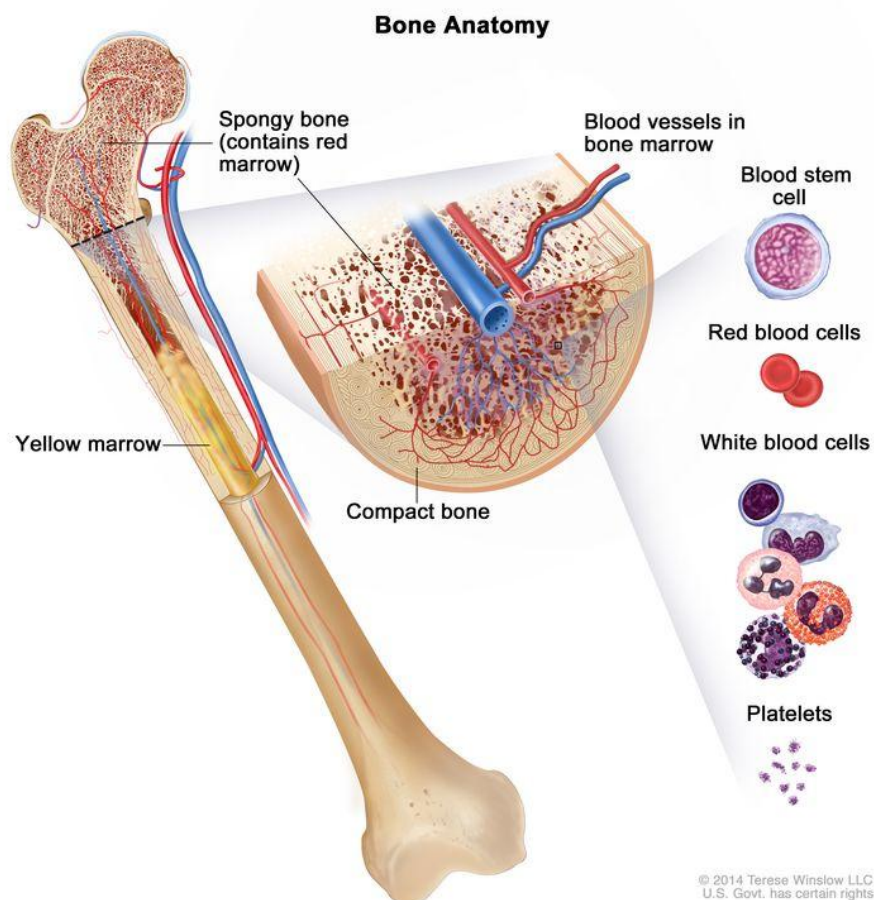


Ativação de resposta imune adaptativa celular nos linfonodos



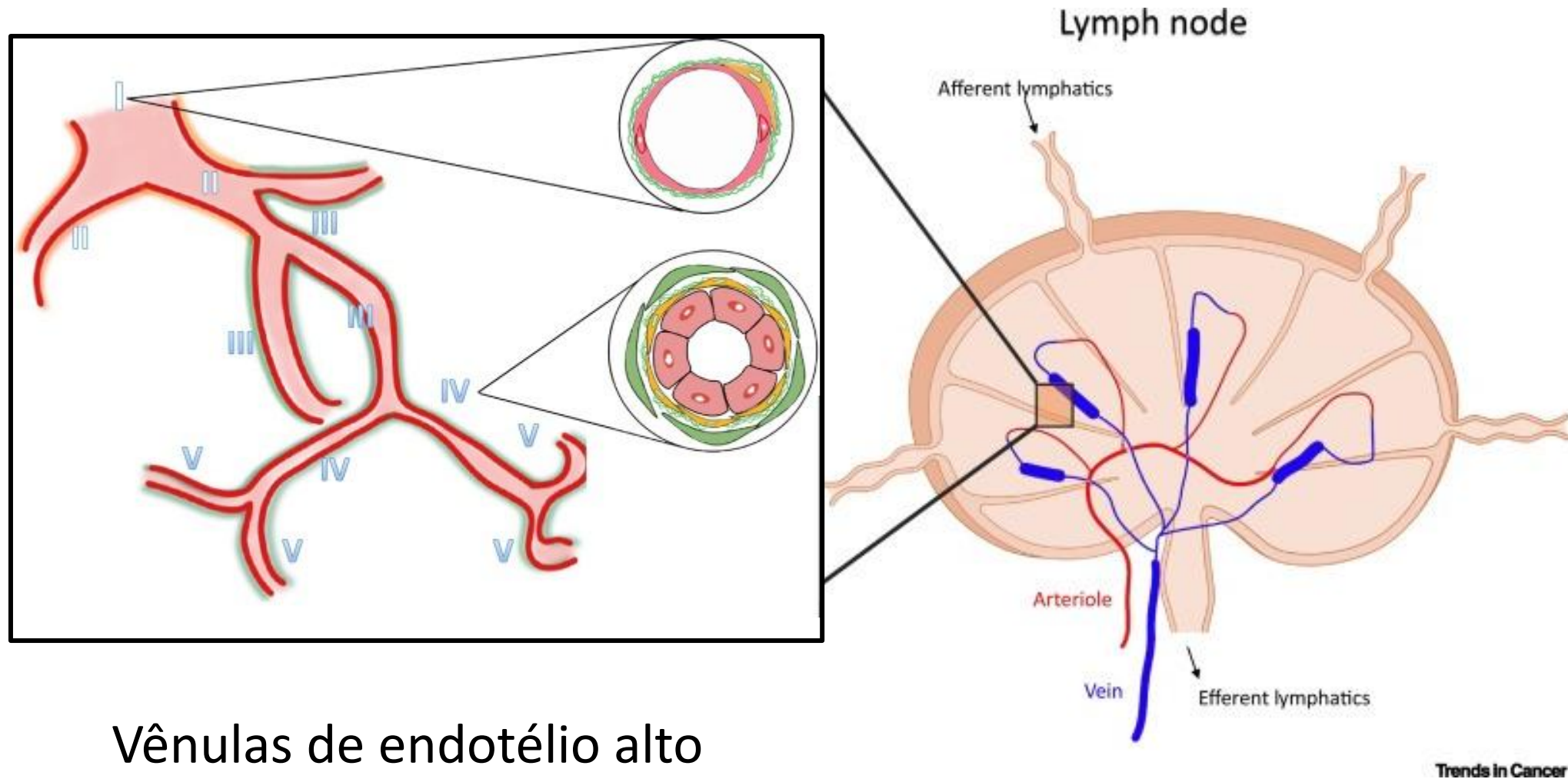
Migração de linfócitos T

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



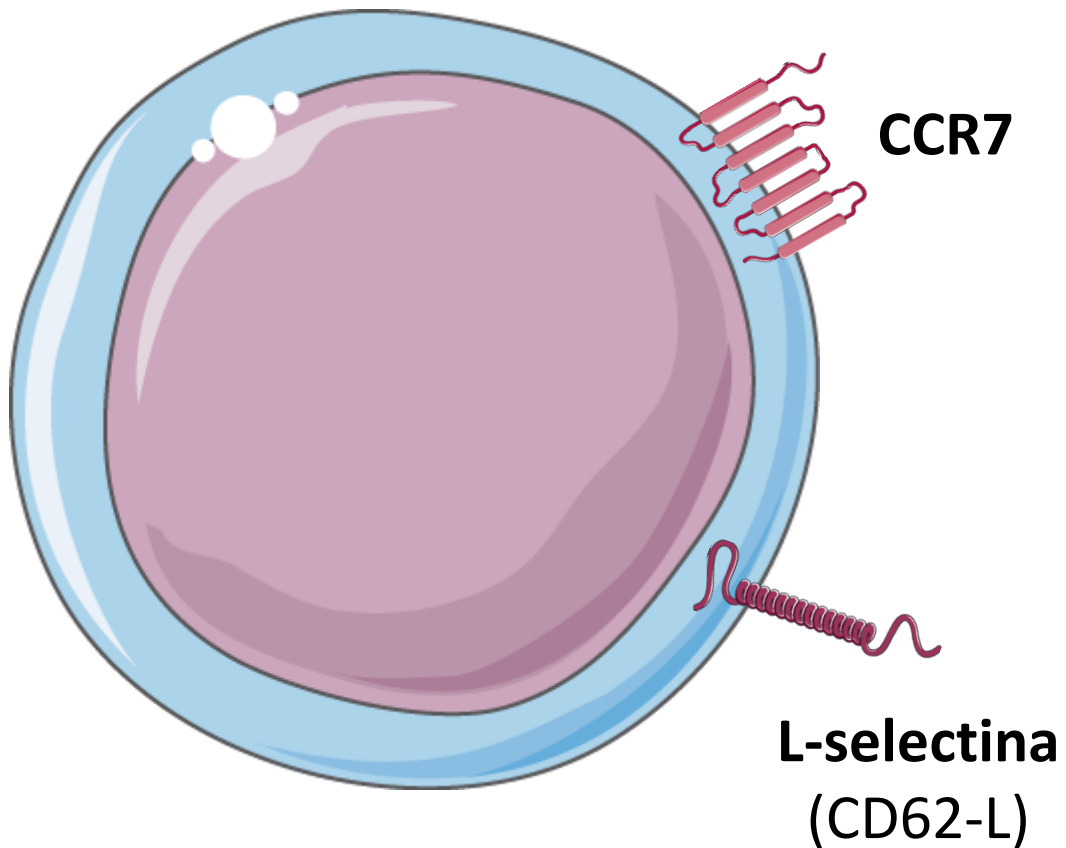
Após seleção tímica, linfócitos maduros deixam o timo e são liberados novamente para a circulação sanguínea

Migração de linfócitos T

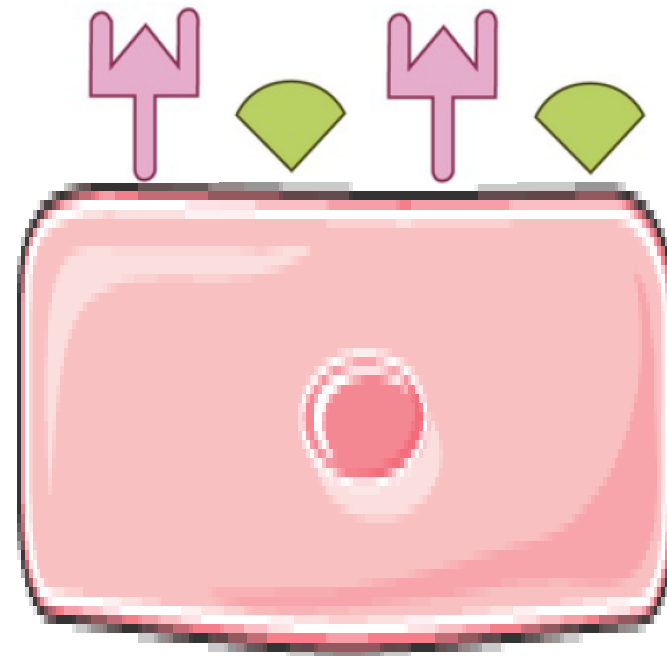


Migração de linfócitos T

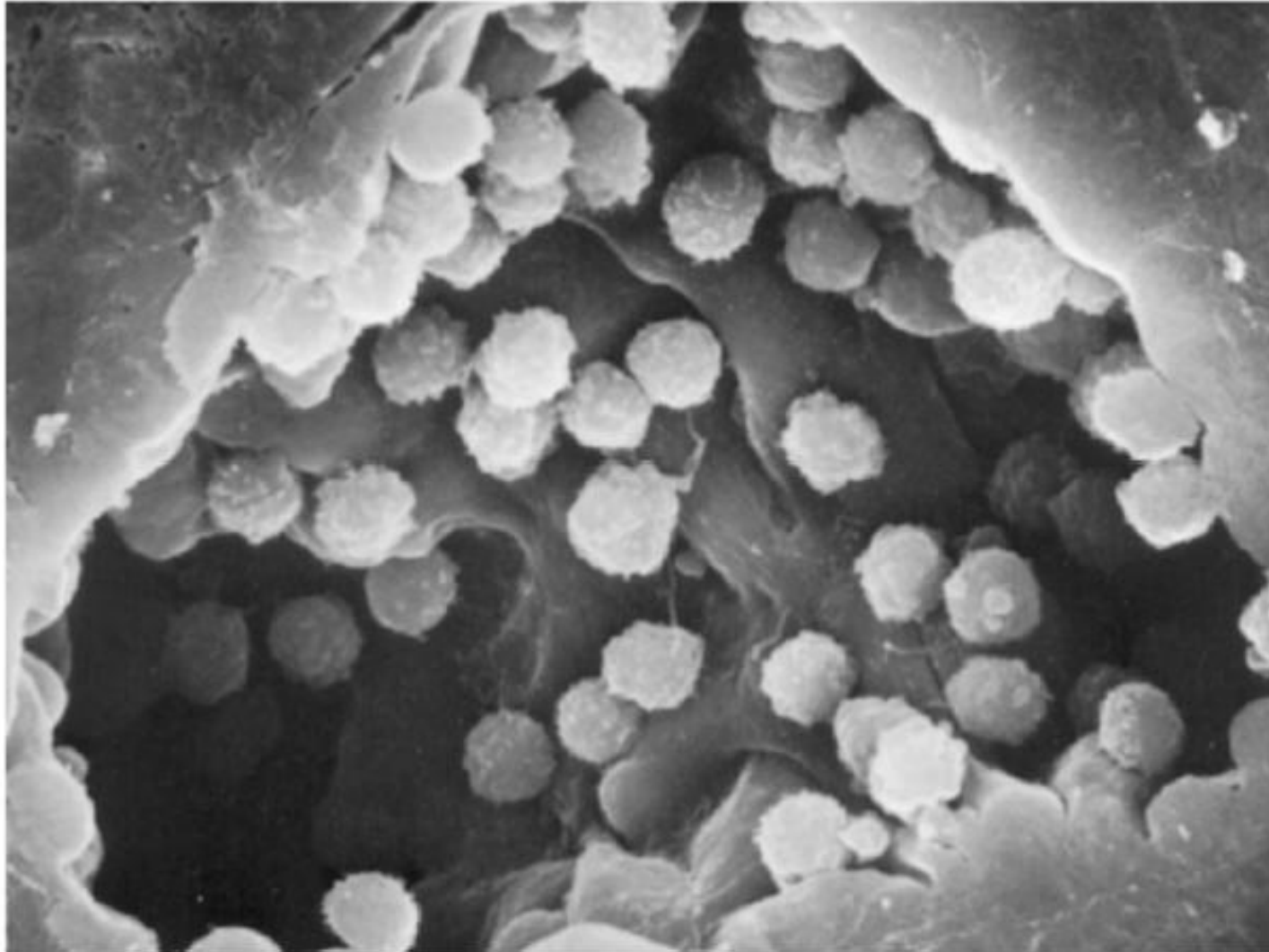
Linfócito T naíve (virgem)



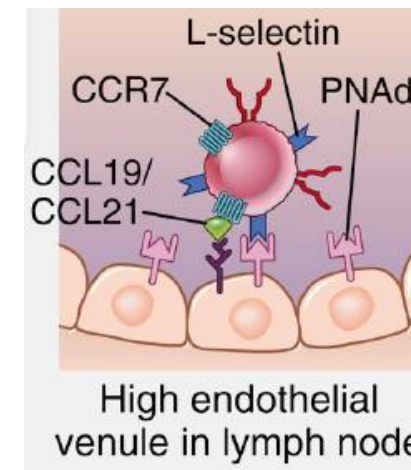
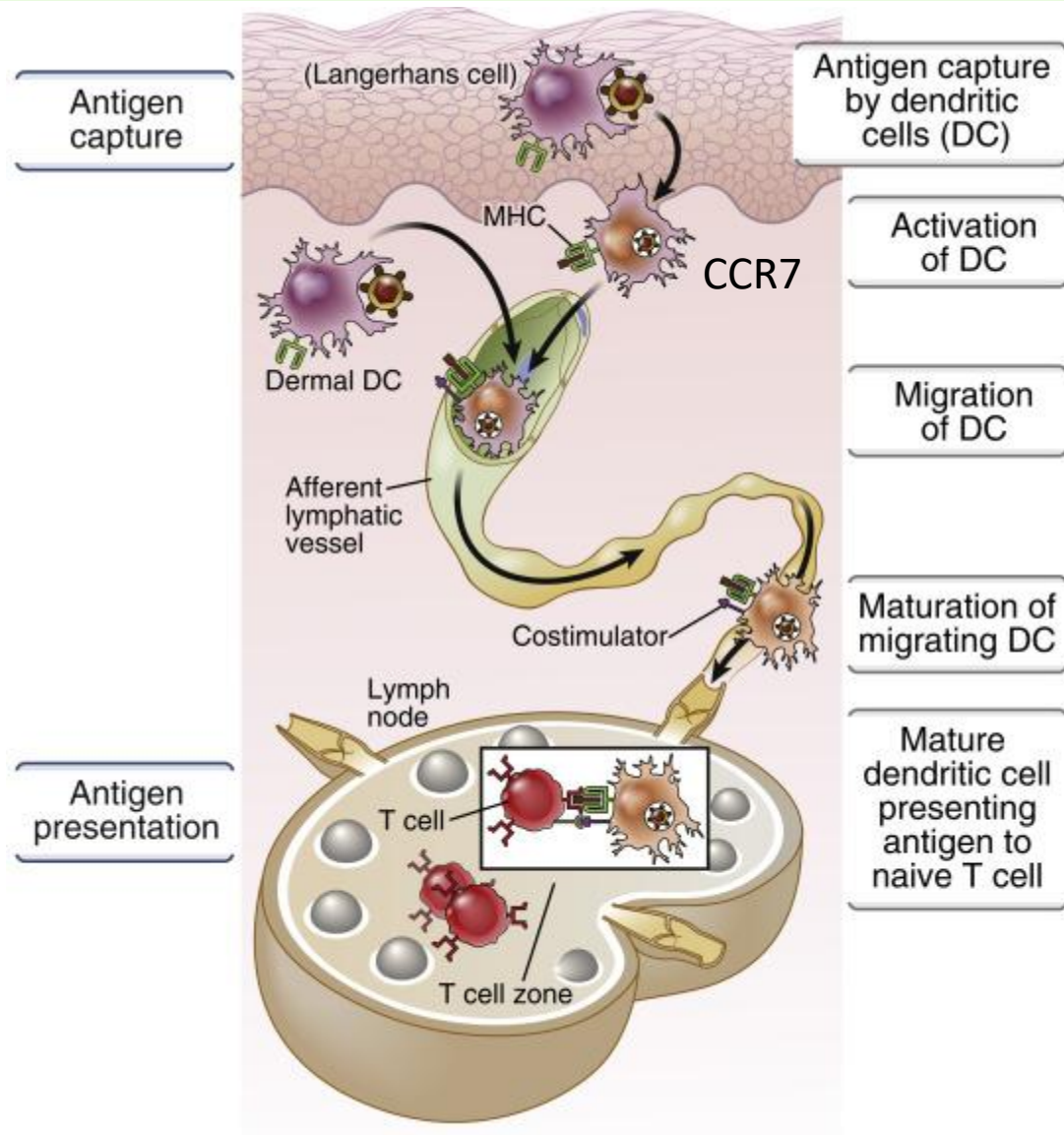
PNAd – ligante de CD62L



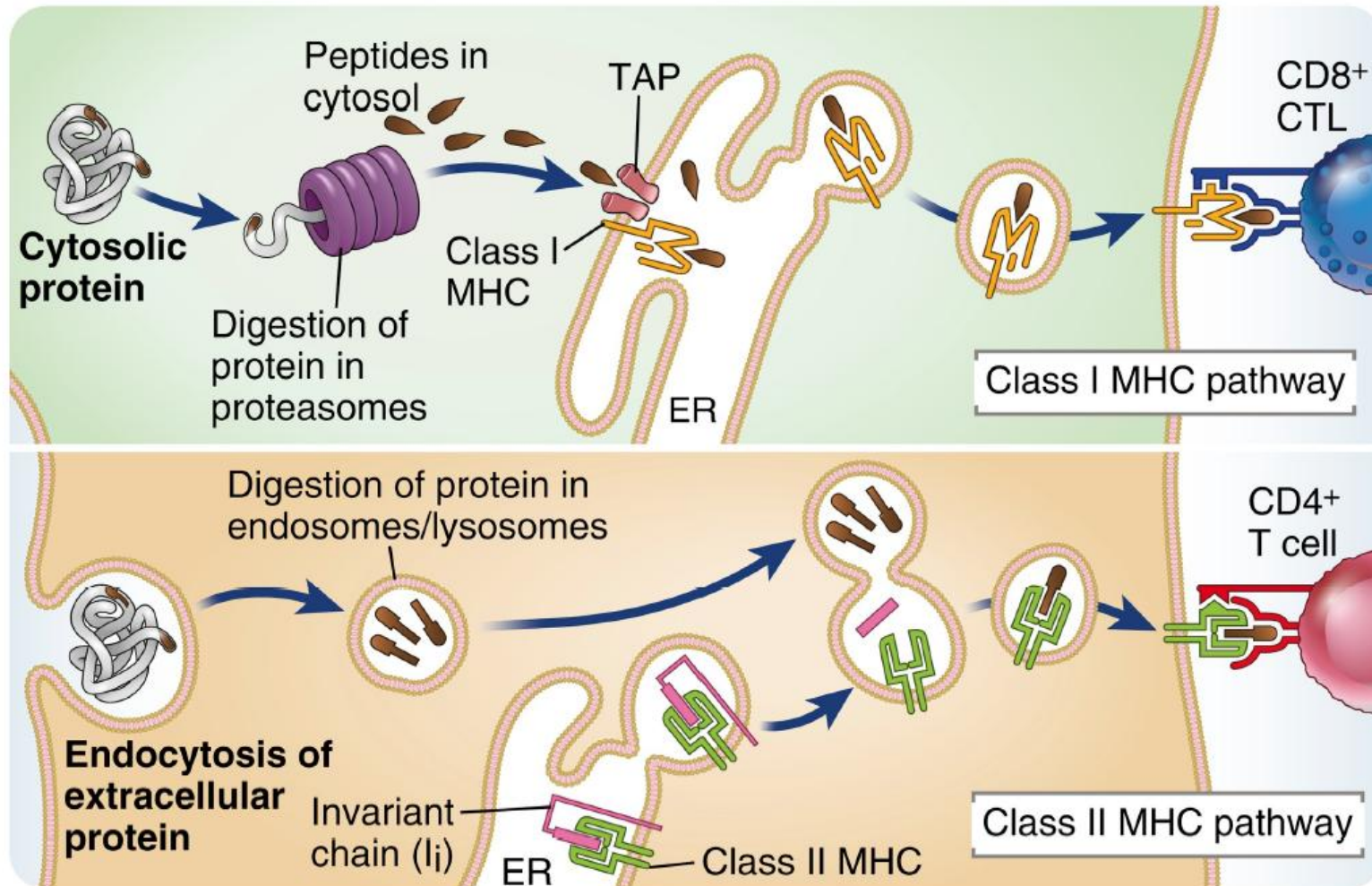
Vênulas endoteliais altas e linfócitos



Recirculação de linfócitos



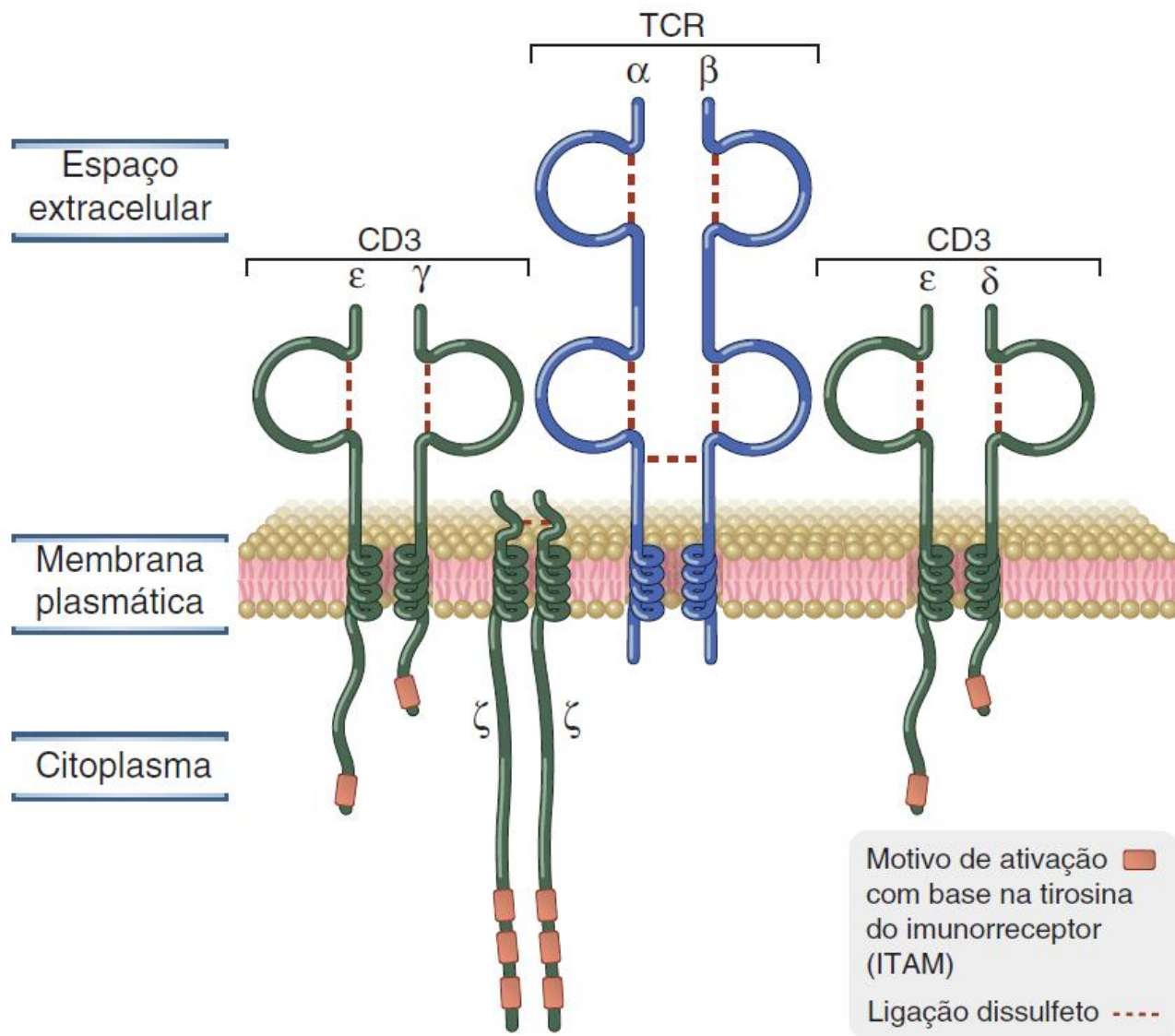
Reconhecimento de antígenos apresentados por APCs



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

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

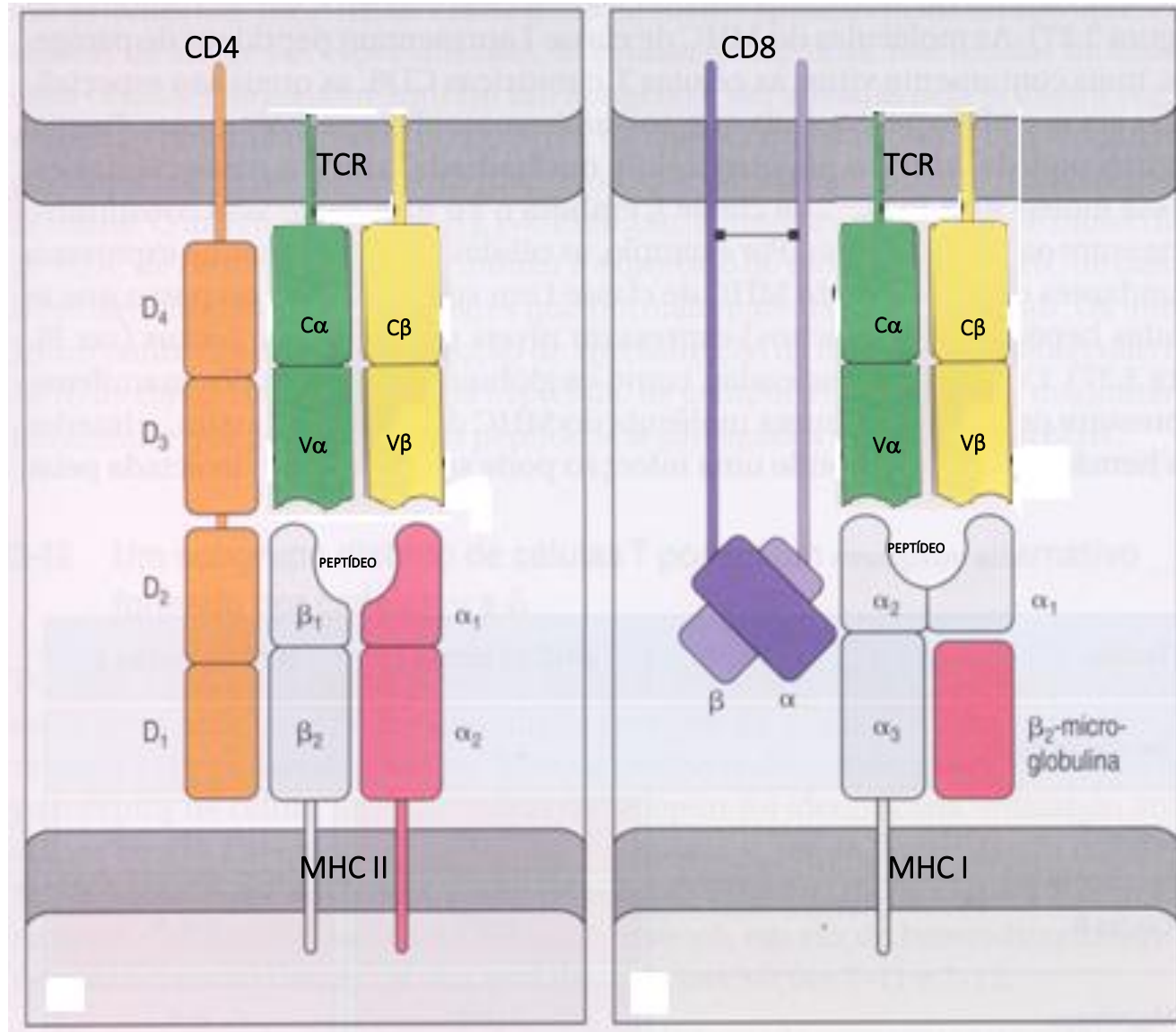
Receptor de células T (T-cell receptor) - TCR



**Cadeias α e β – variáveis –
recombinação V (D) J**

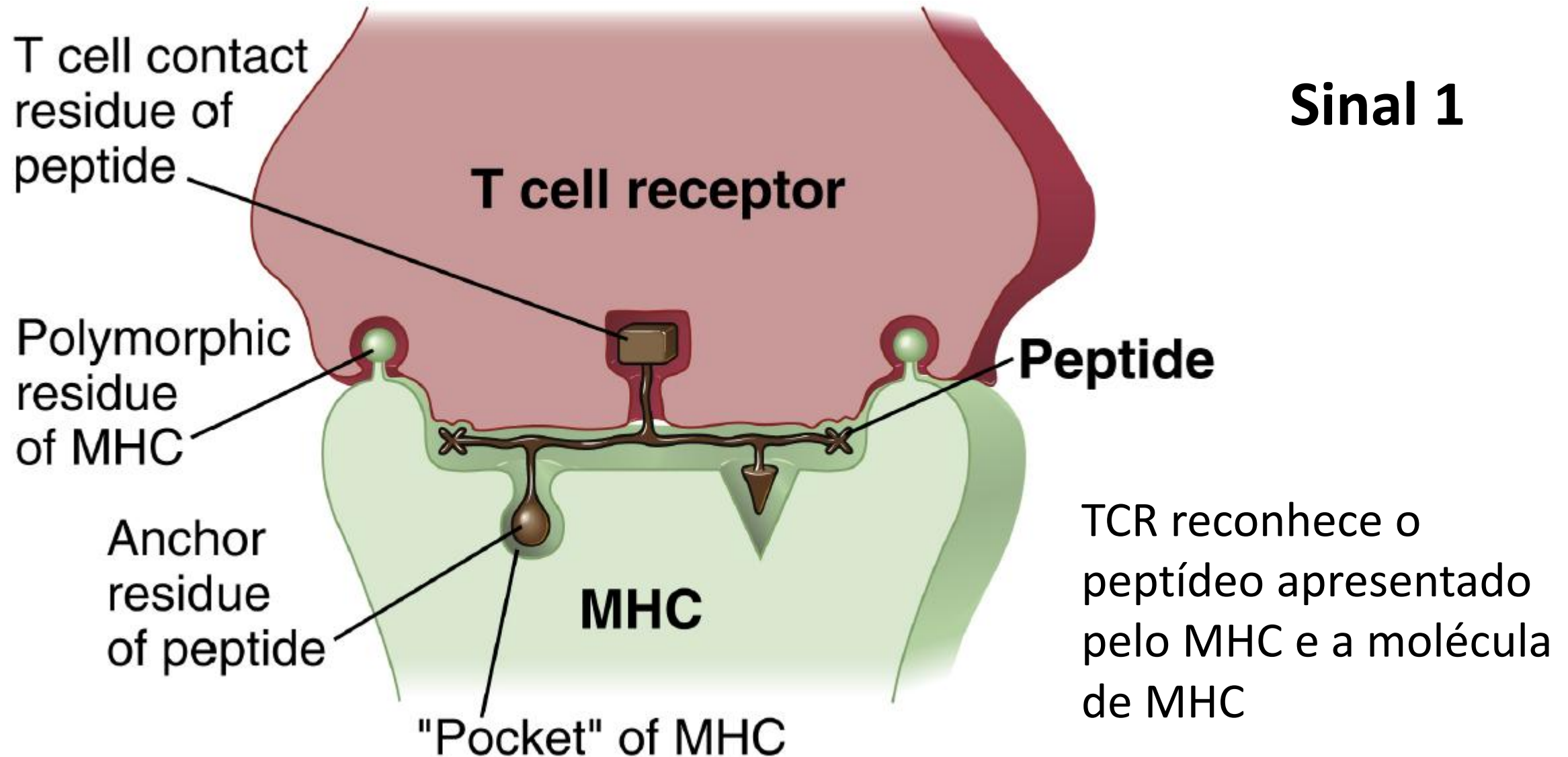
CD3 e Cadeias zeta -
invariáveis – sinalização de TCR
 $\alpha\beta$

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

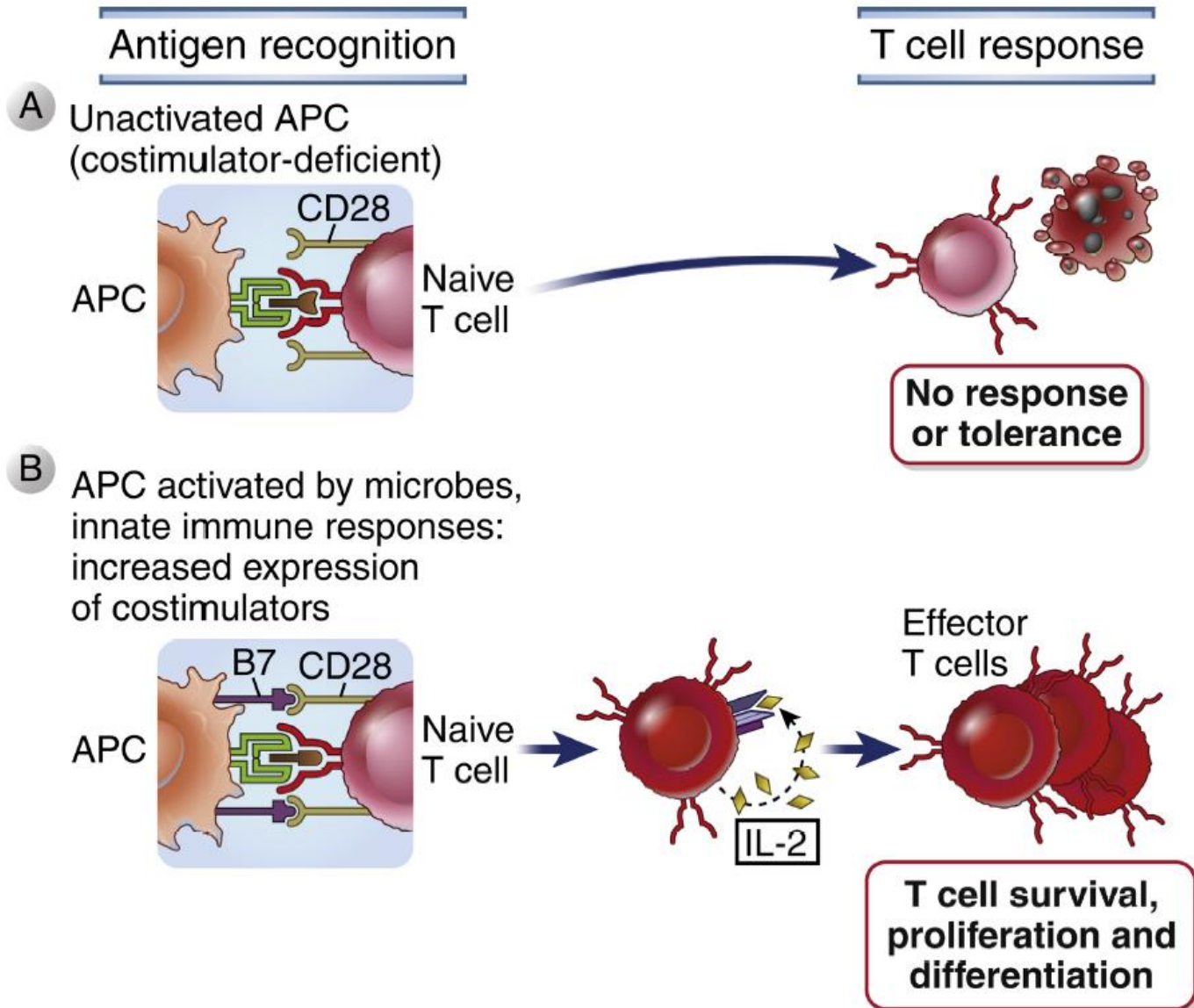


Moléculas de CD4 ou CD8 garantem reconhecimento de linfócitos T CD4+ (T helper) de antígenos apresentados com MHC de classe II e de linfócitos T CD8+ de antígenos apresentados com MHC de classe I.

Interação APC – linfócito T – sinal 1: TCR

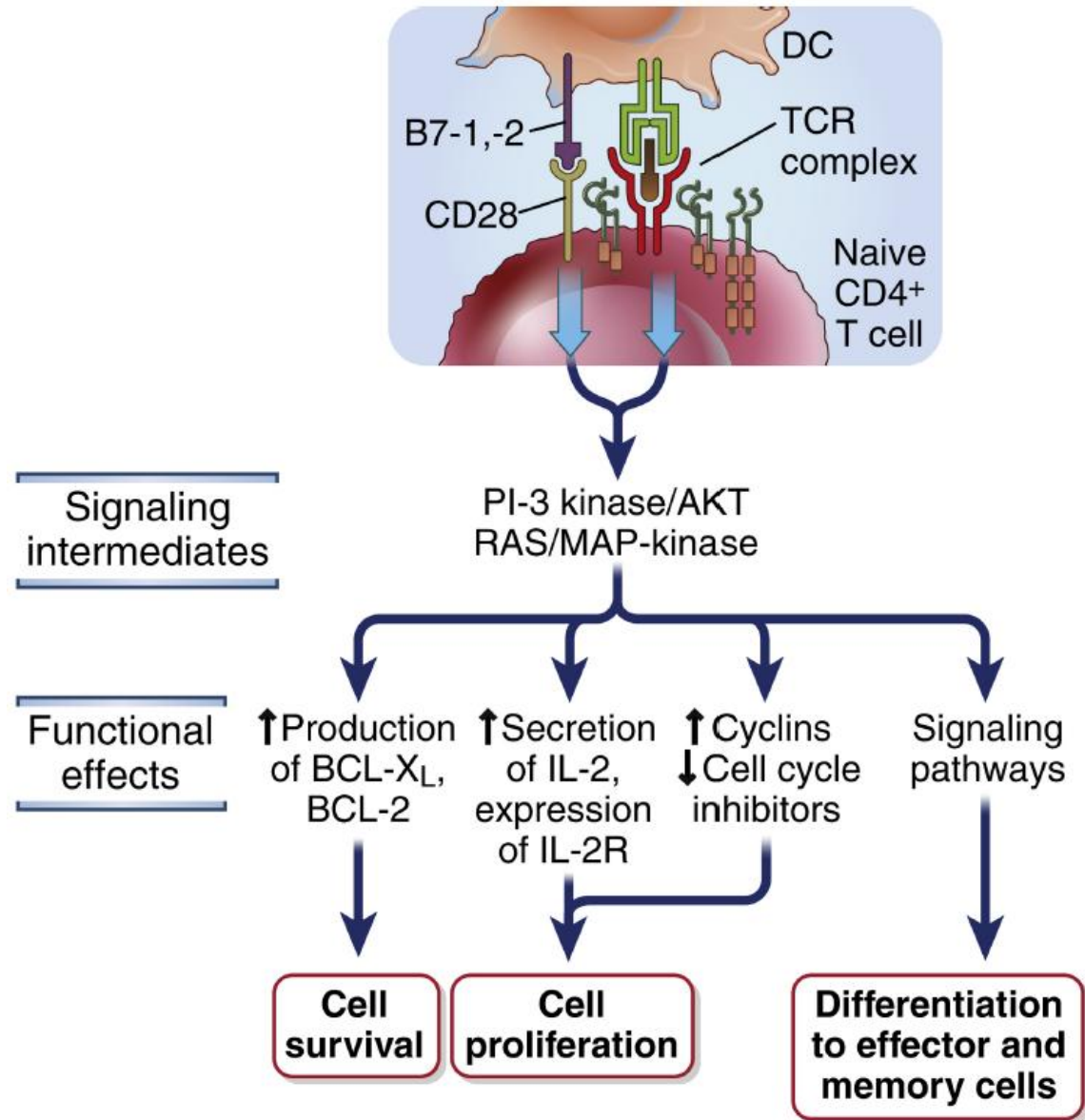


Moléculas coestimuladoras / CD28 - Sinal 2



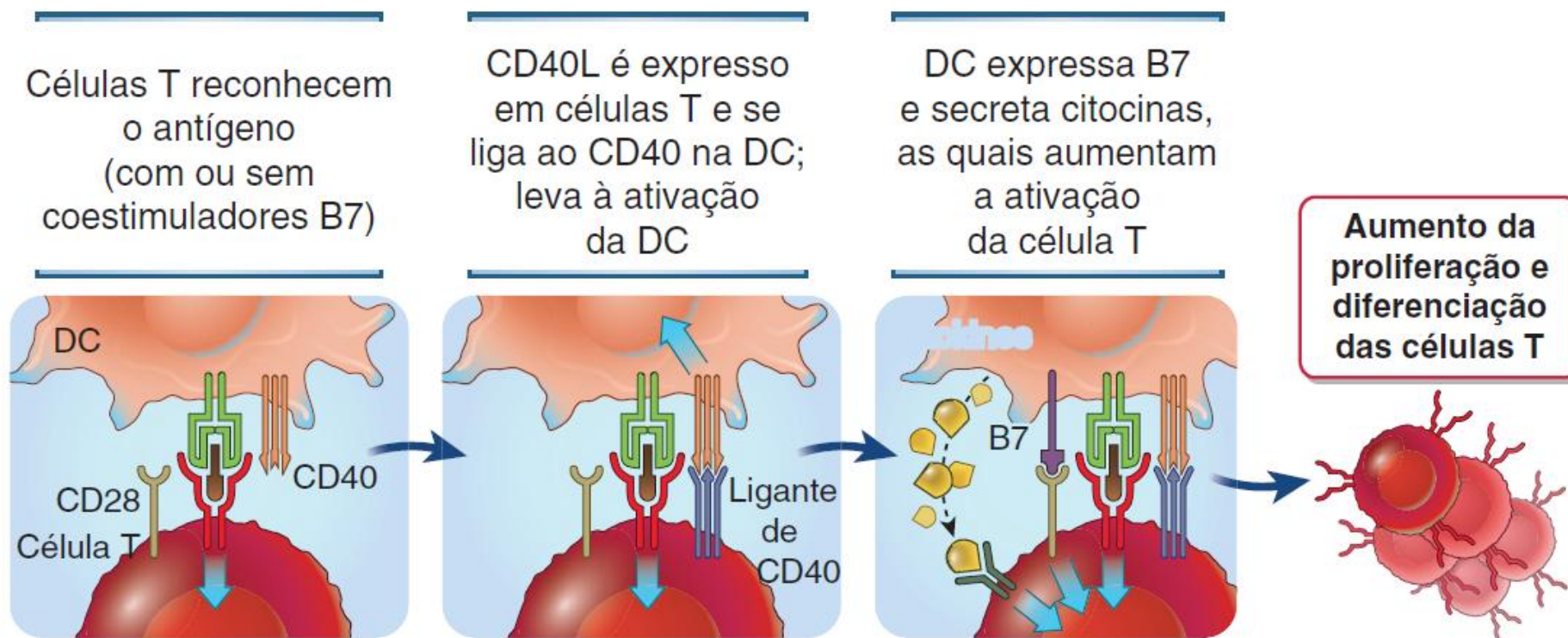
- Ativação de APC por receptores de imunidade inata e citocinas inflamatórias aumenta capacidade de apresentação de antígeno (expressão de MHC) e de moléculas coestimuladoras – B7-1 e B7-2.
- Interação entre B7-1/B7-2 expressos pela APC e CD28 expresso pelo linfócito T naive fornece sinais essenciais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

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



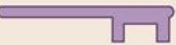
- Sinalização conjunta de TCR (sinal 1) e CD28 (sinal 2) induz cascatas de sinalização intracelular com função anti-apoptótica e proliferativas

Sinal 2 - CD40 / CD40 ligante – licenciamento

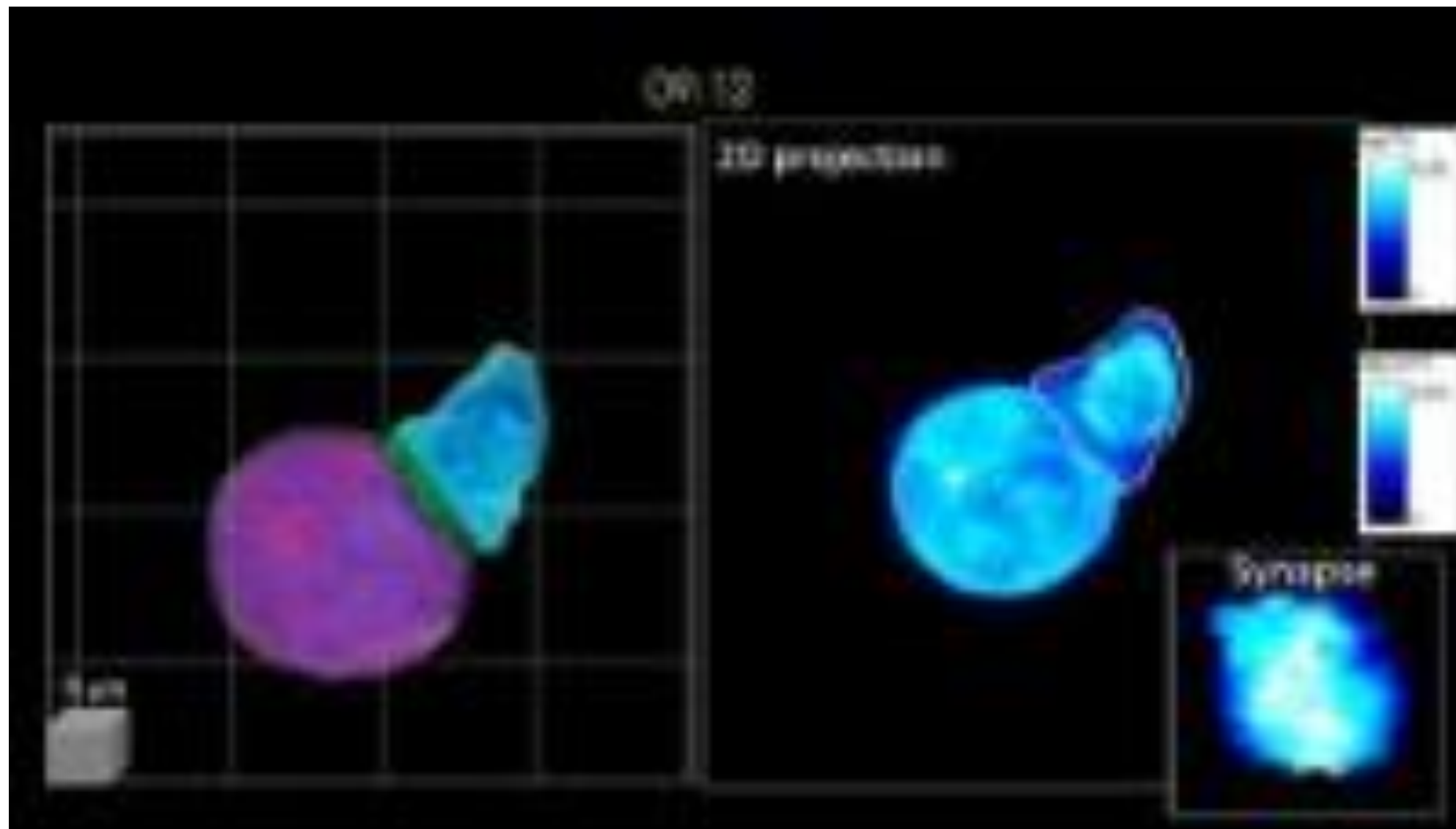


Ligação de CD40L (linfócito T) a CD40 (APC) promove cascata de sinalização em APC que aumenta expressão de moléculas coestimuladoras e citocinas por APCs.

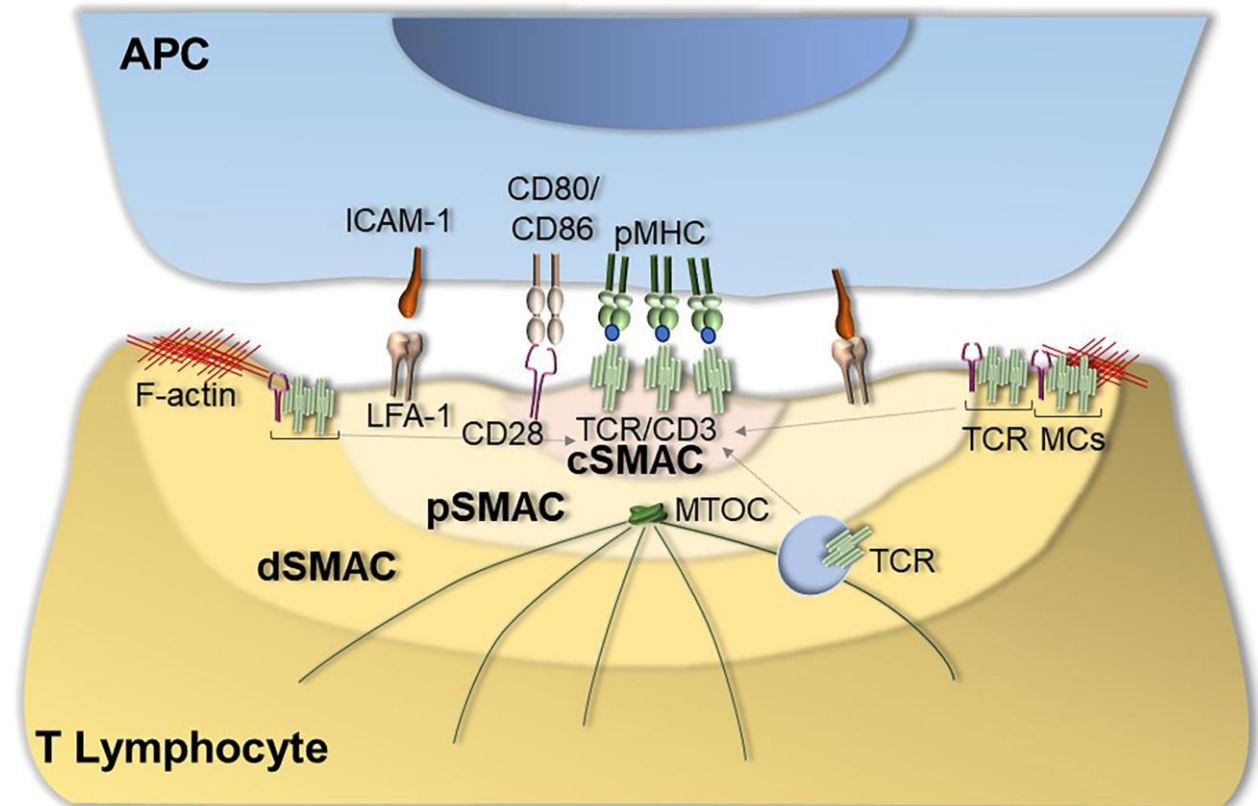
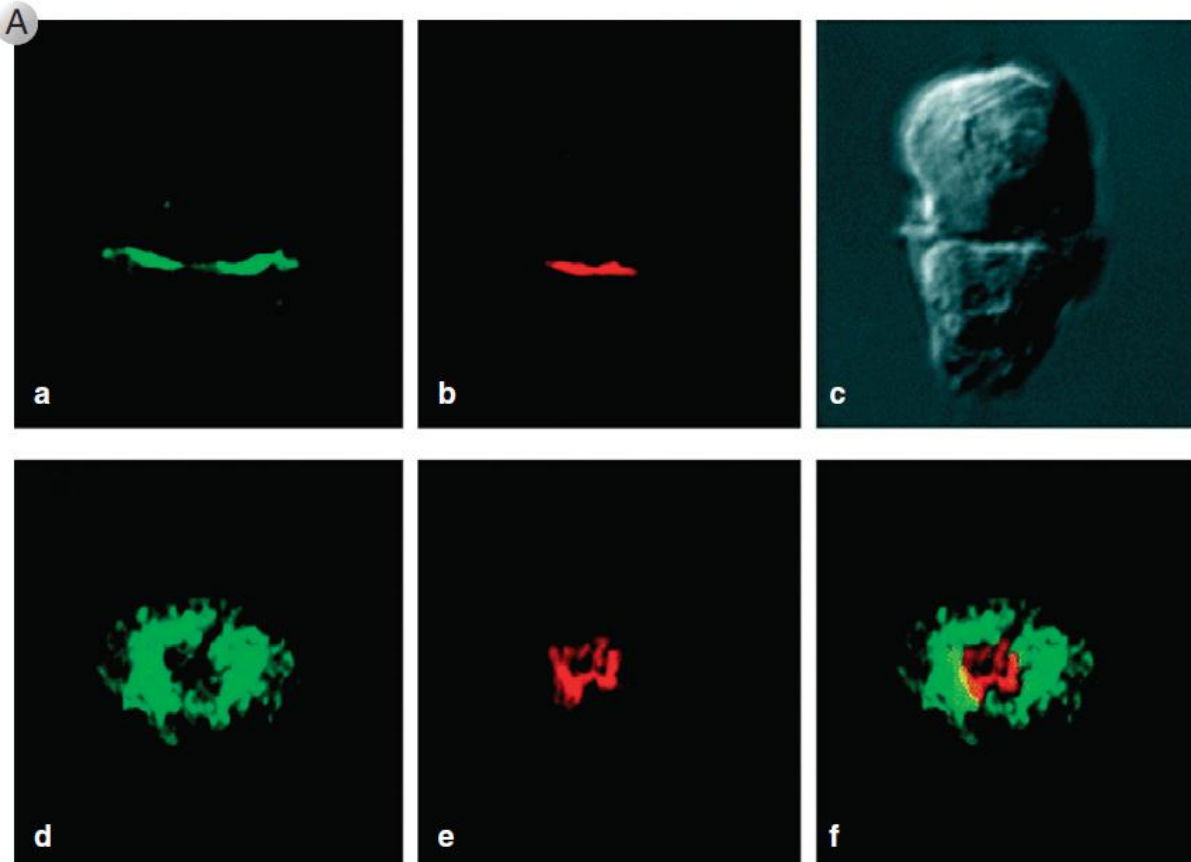
Moléculas envolvidas no reconhecimento de antígeno e ativação de linfócitos T

Molécula da célula T	Função	Ligante	
		Nome	Expresso em
CD3 	Transdução de sinal pelo complexo TCR	Nenhum	
ζ 	Transdução de sinal pelo complexo TCR	Nenhum	
CD4 	Transdução de sinal	MHC de classe II 	Células apresentadoras de antígeno
CD8 	Transdução de sinal	MHC de classe I 	Todas as células nucleadas
CD28 	Transdução de sinal (coestimulação)	B7-1/B7-2 	Células apresentadoras de antígeno
CTLA-4 	Inibição	B7-1/B7-2 	Células apresentadoras de antígeno
PD-1 	Inibição	PD-L1/PD-L2 	Células apresentadoras de antígeno, células teciduais, células tumorais
LFA-1 	Adesão	ICAM-1 	Células apresentadoras de antígeno, endotélio

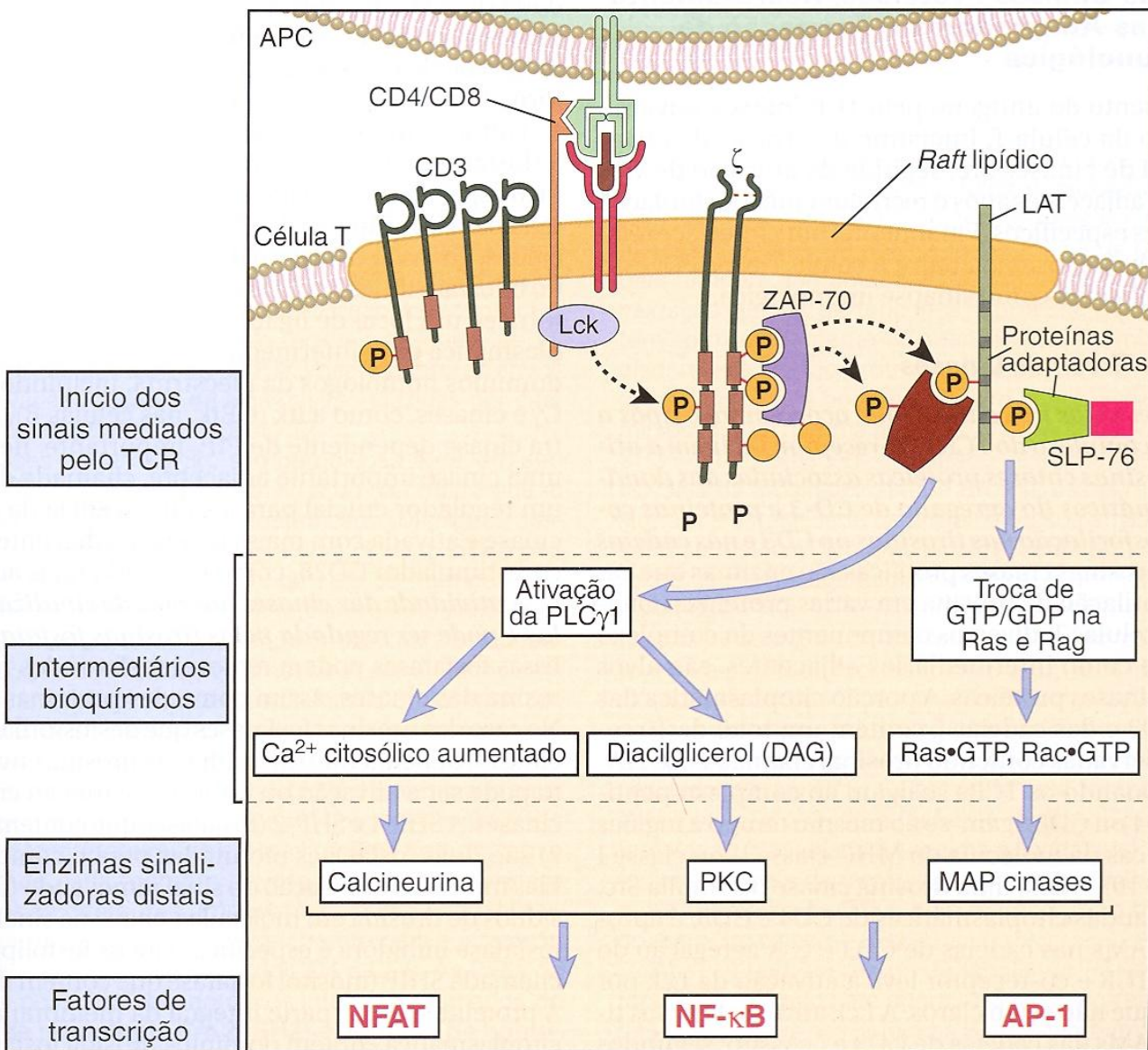
Sinapse imunológica – complexo de ativação supramolecular



Sinapse imunológica – complexo de ativação supramolecular

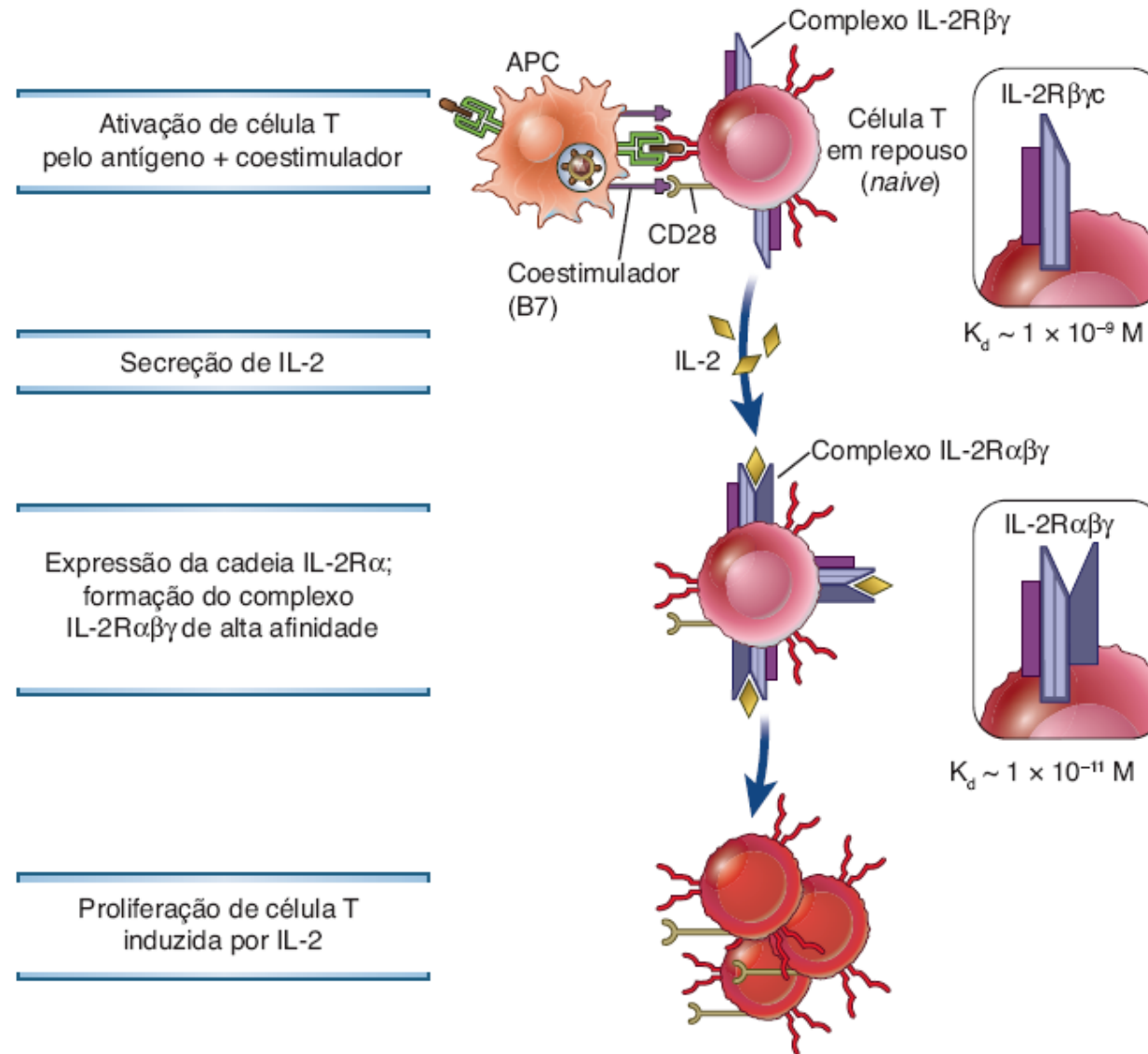


Sinalização e expressão de fatores de transcrição

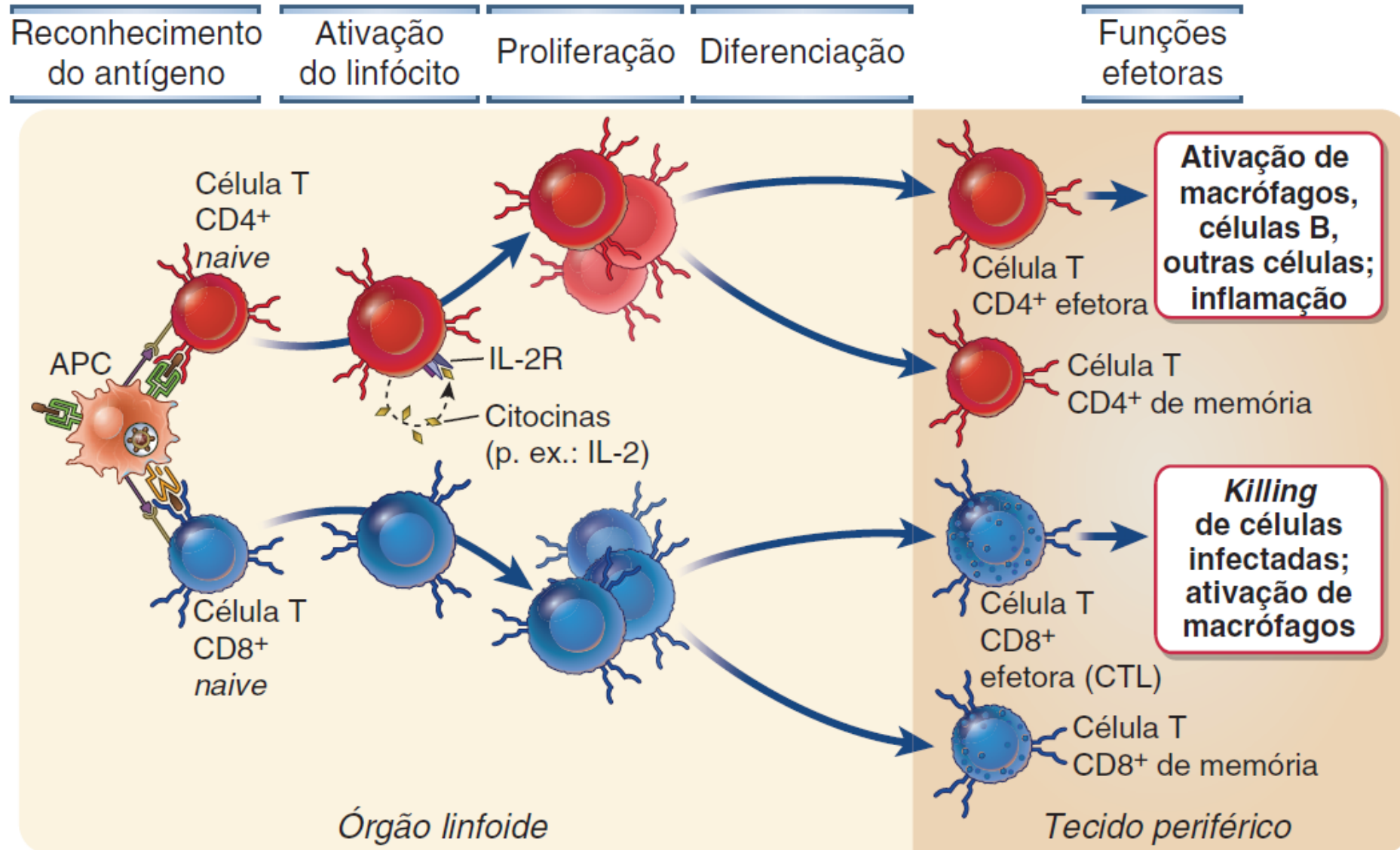


- Sinapse imunológica concentra sinais de ativação de TCR e CD28
- Fosforilação de proteínas a ativação de cascatas de sinalização
- Cálcio – calcineurina; proteína quinase C (PKC); MAP quinases
- **NFAT, NF-κB e AP-1**

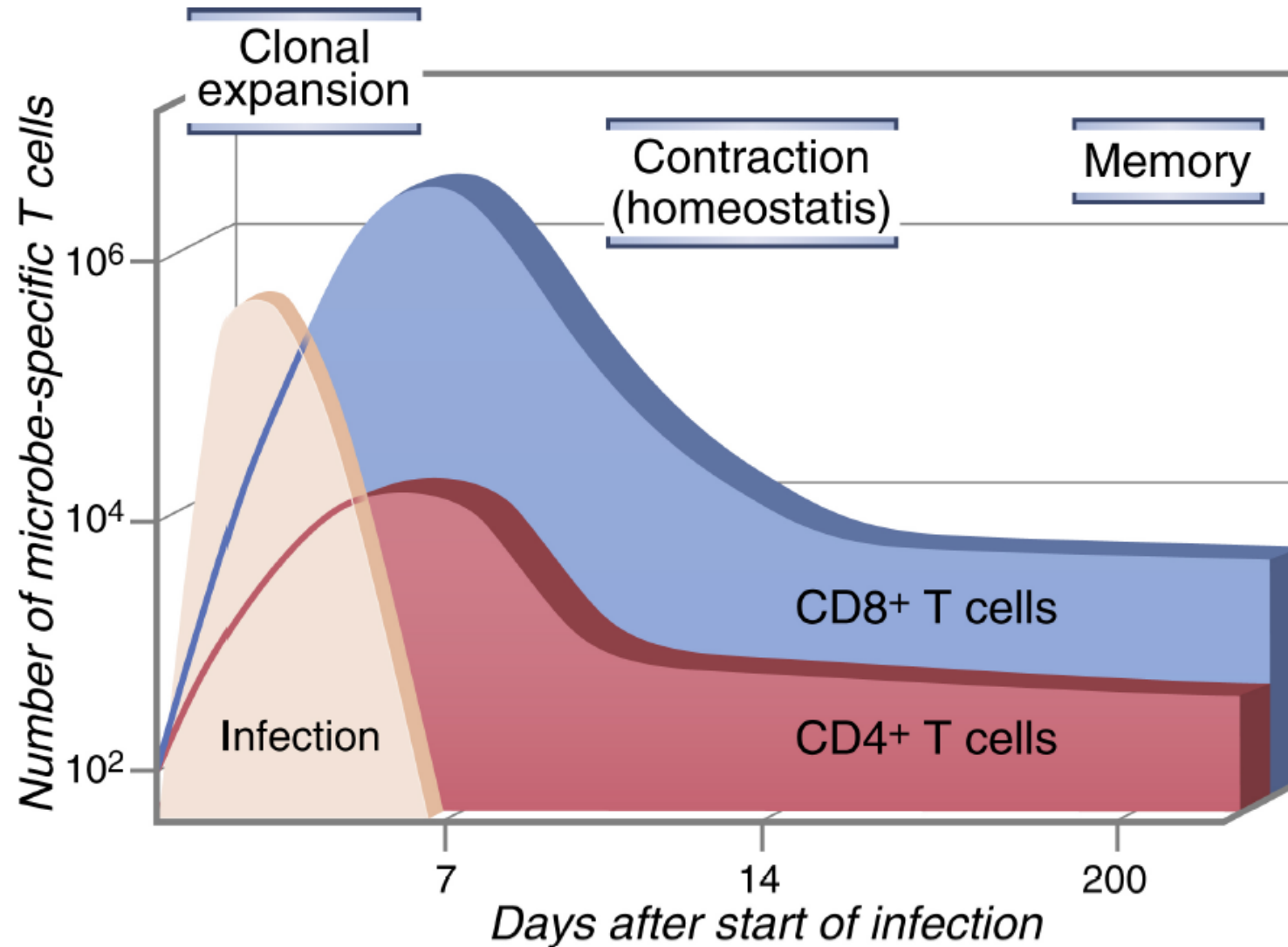
IL-2 e IL2R α



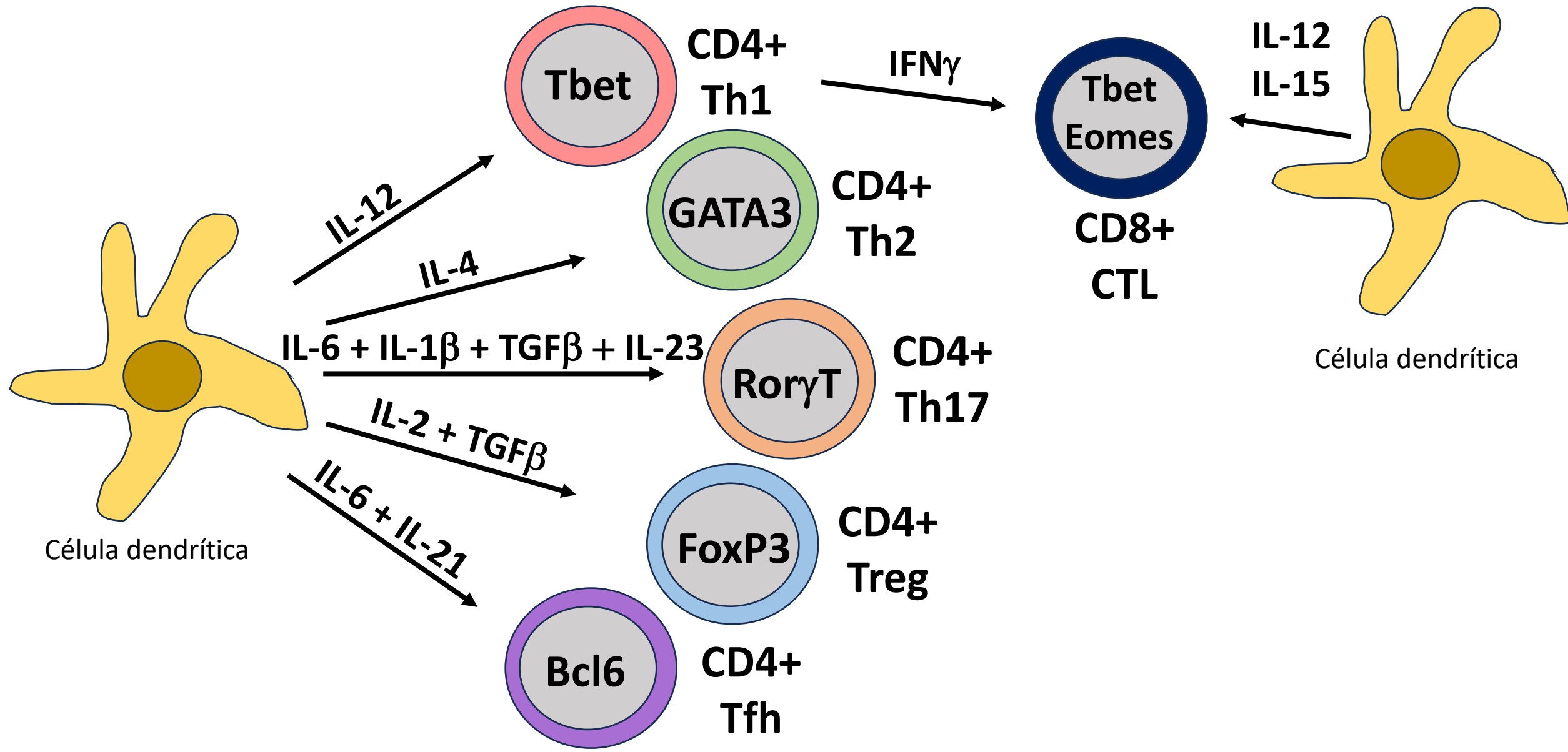
Expansão clonal de linfócitos T



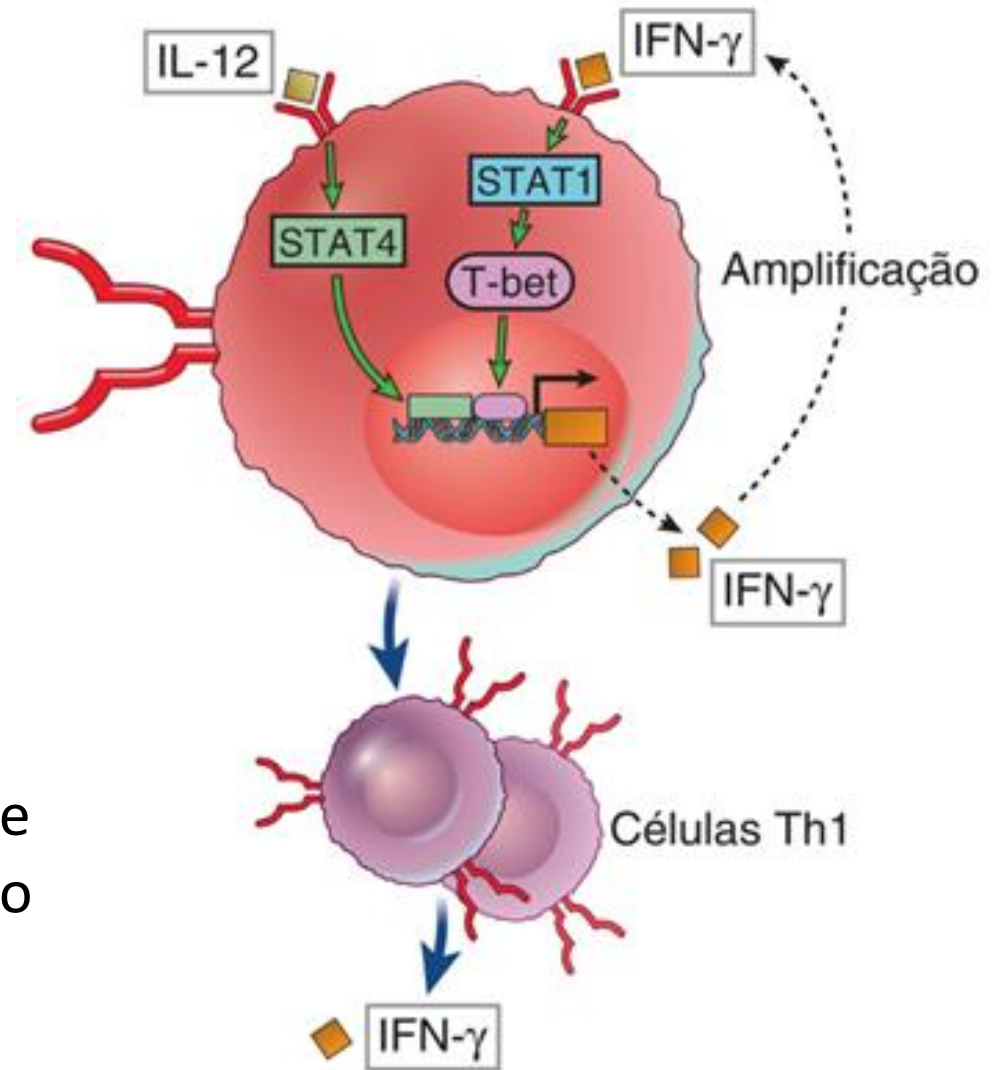
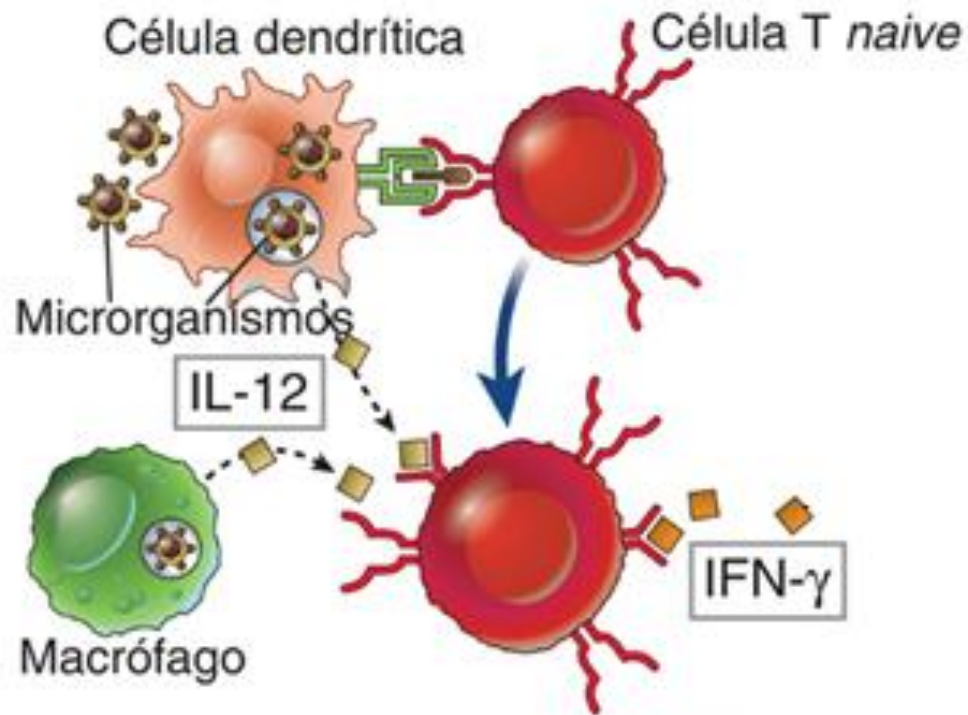
Expansão clonal – eliminação do insulto e contração da resposta



Citocinas – Sinal 3

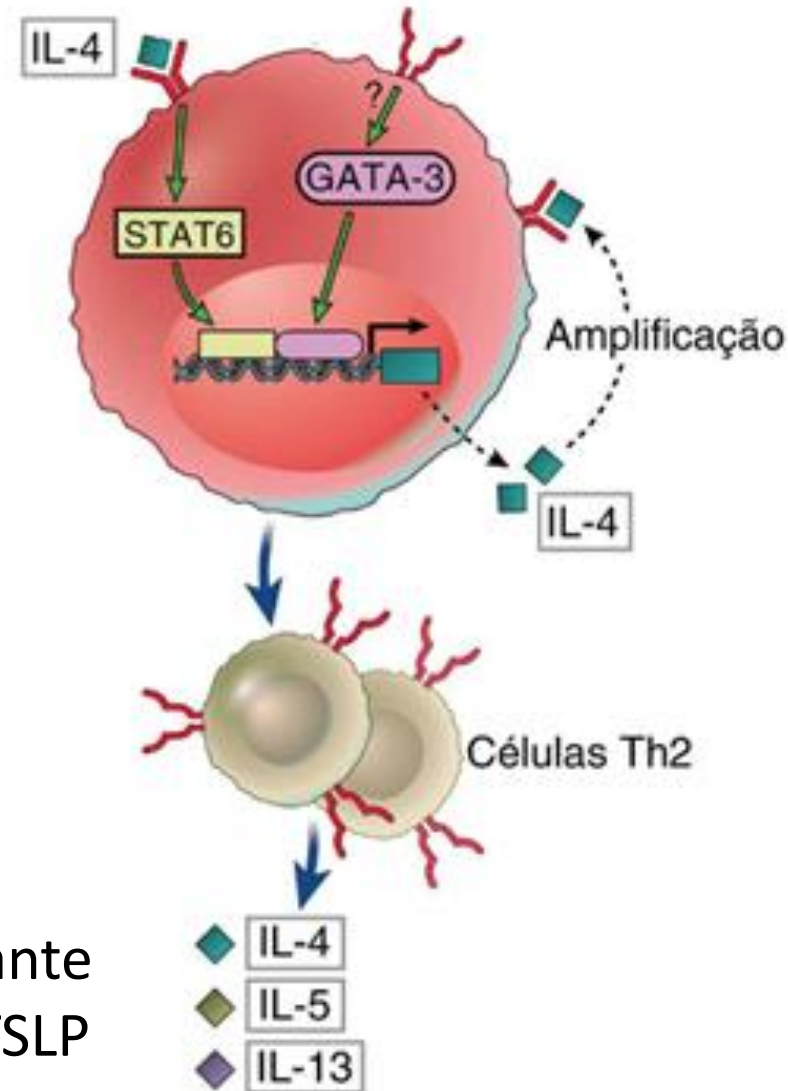
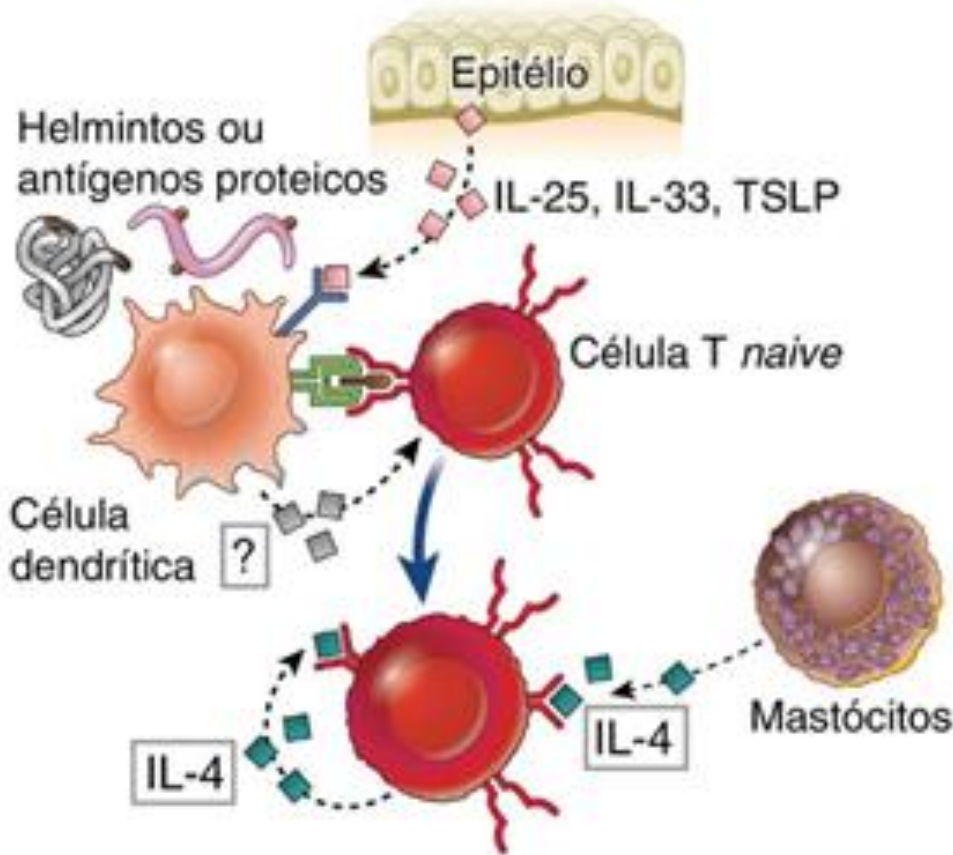


Ativação de linfócitos T CD4+ Th1



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

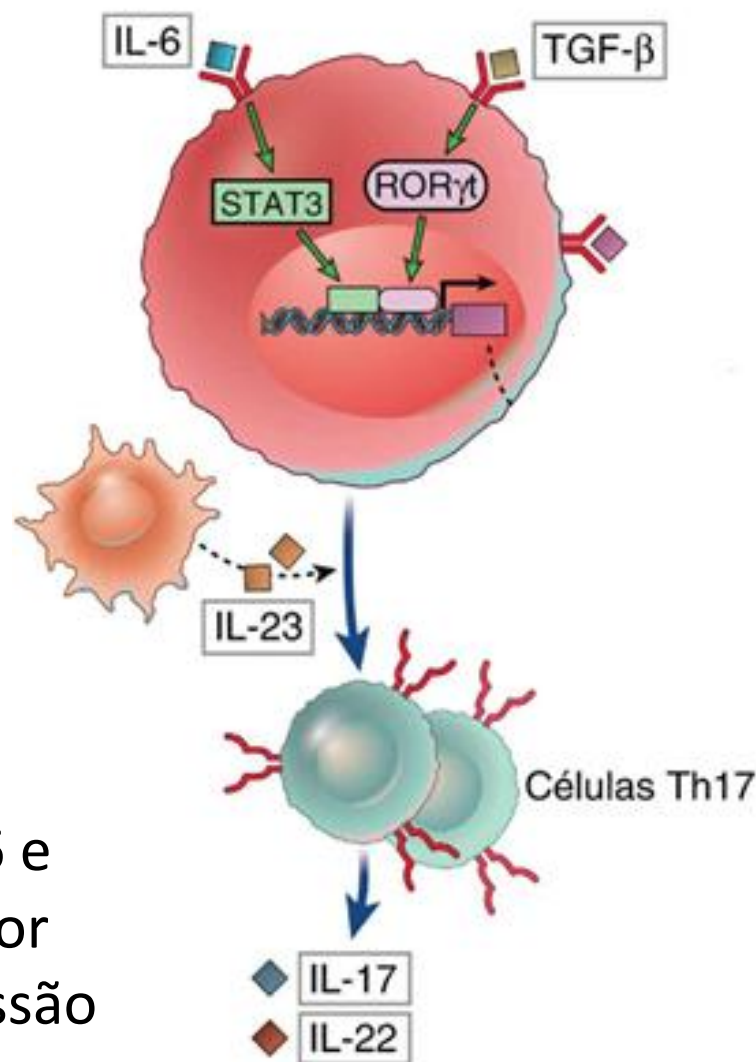
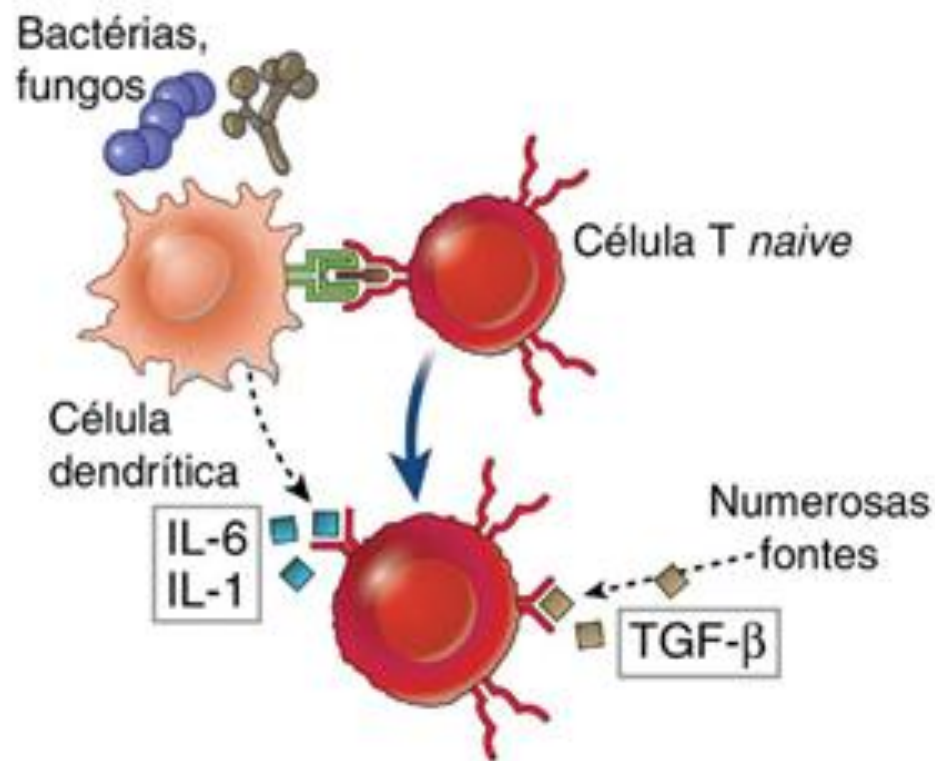
Ativação de linfócitos T CD4+ Th2



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

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

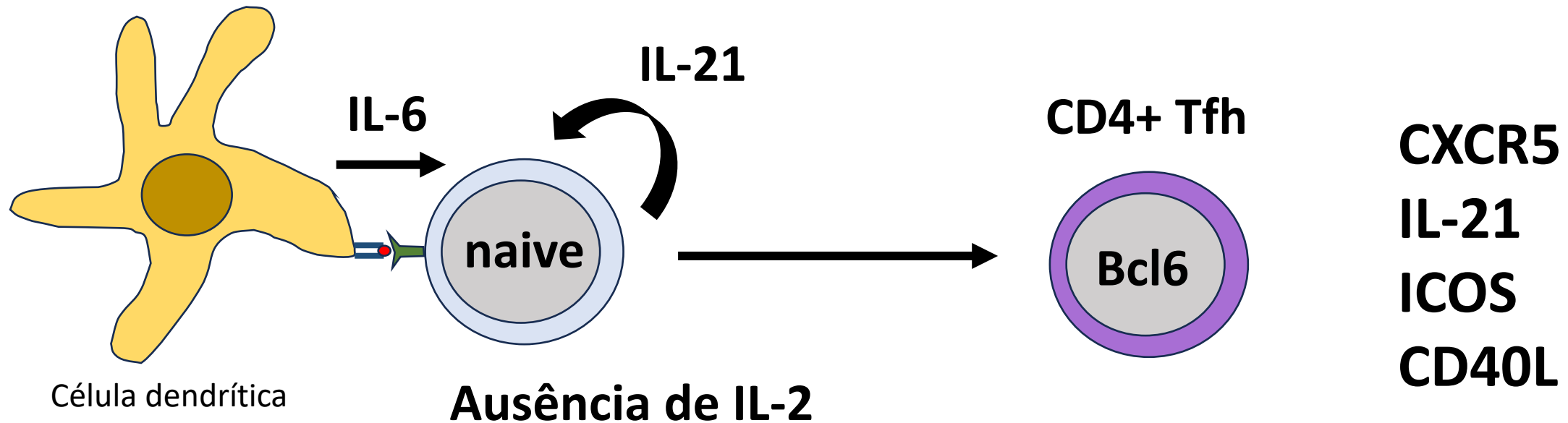
Ativação de linfócitos T CD4+ Th17



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

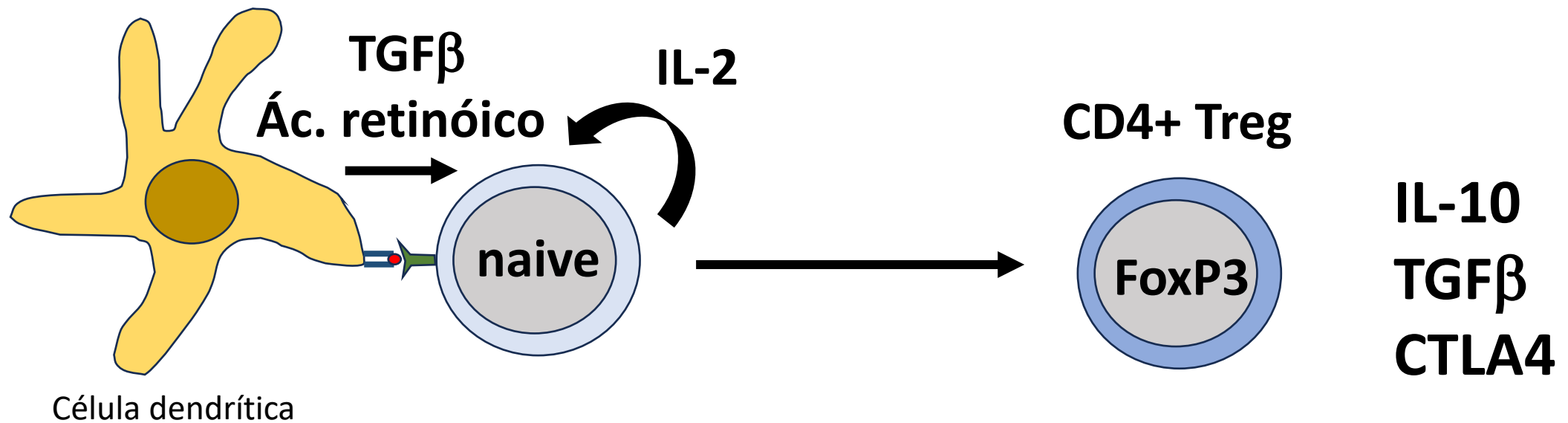
Produção de citocinas pró-inflamatórias IL-6 e IL-1β por APCs aliada à produção de TGFβ por células teciduais ou imunes promove expressão de STAT3 e RorγT.

Ativação de linfócitos T CD4+ foliculares (Tfh)



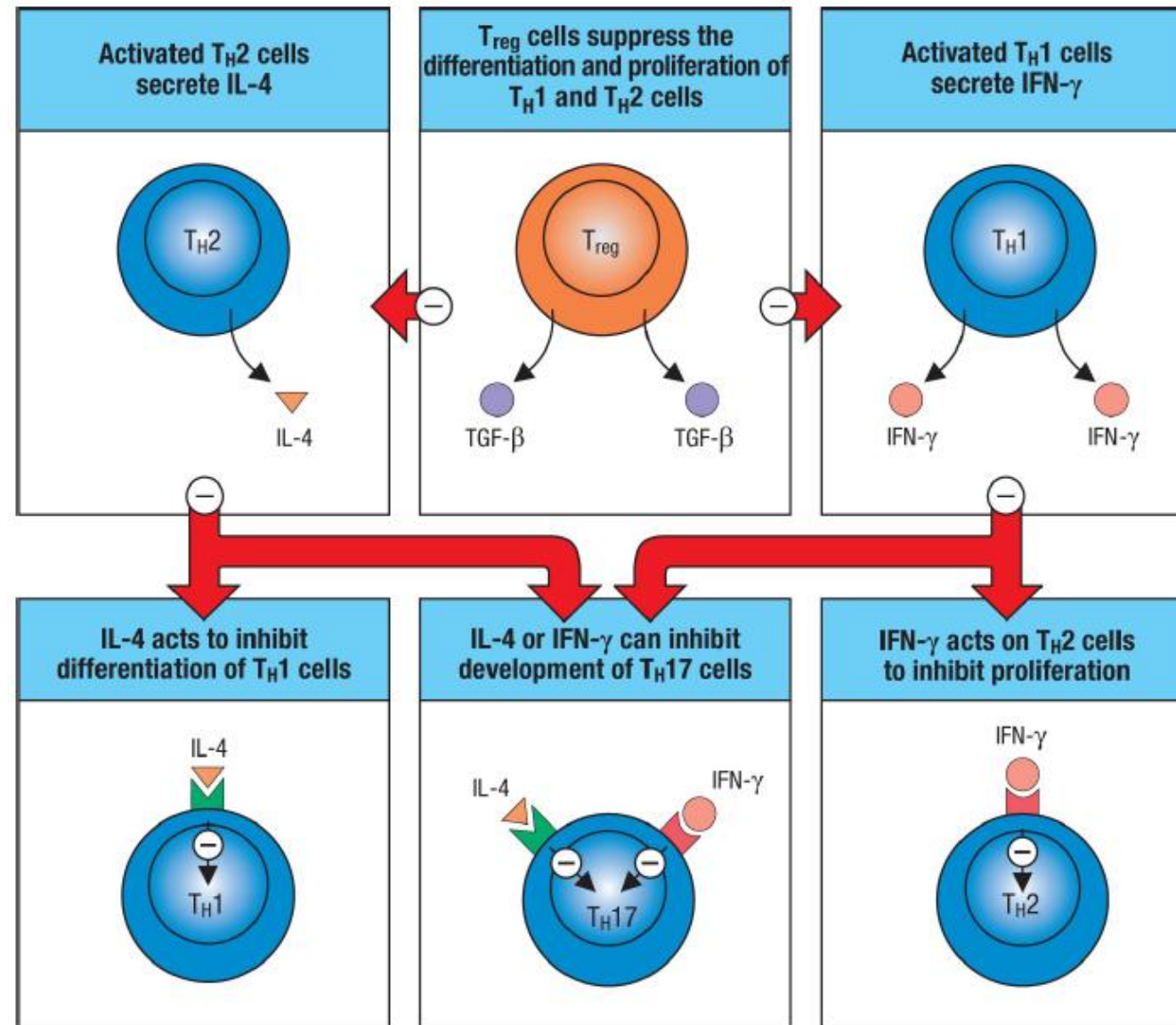
Células Tfh promovem o desenvolvimento de resposta imune mediada por linfócitos B (humoral - anticorpos) contra antígenos proteicos.

Ativação de linfócitos T CD4+ reguladores (Treg)

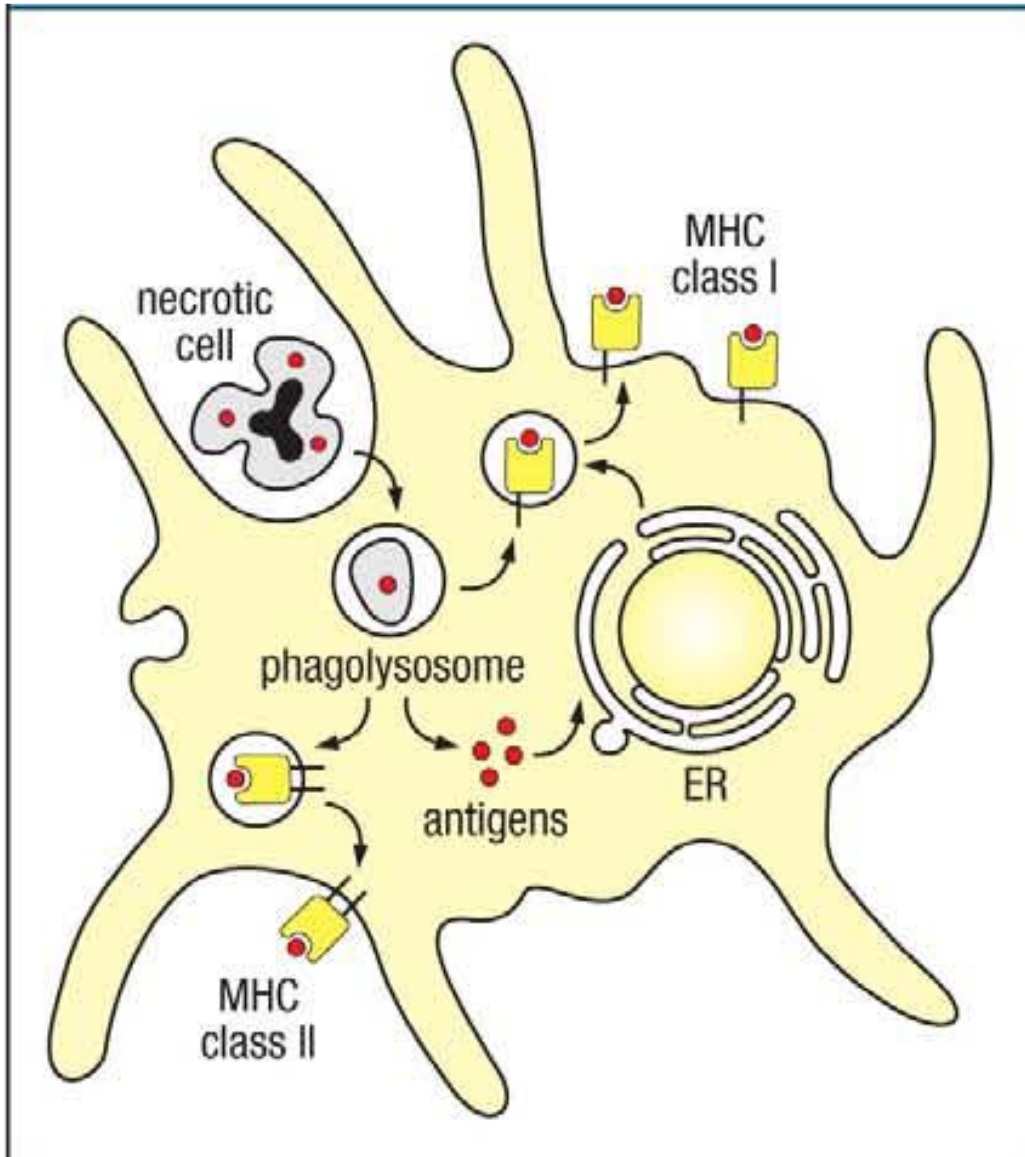


Células Treg têm atividade imunossupressora – controlam respostas imunes inatas e adaptativas.

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

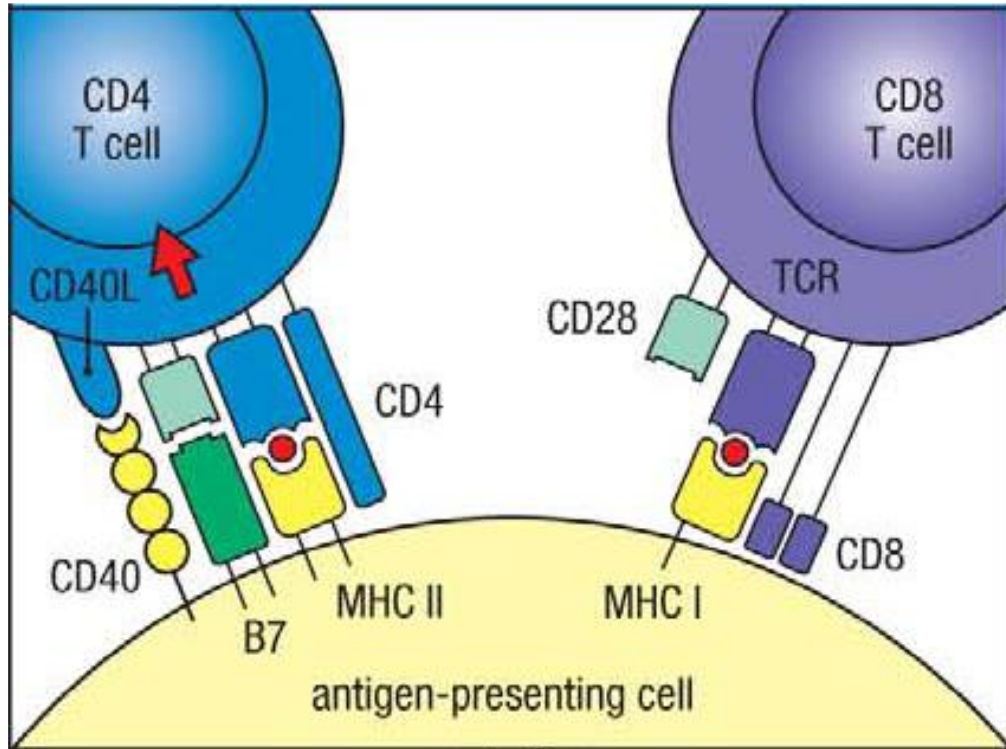


Ativação de linfócitos T CD8+ citotóxicos

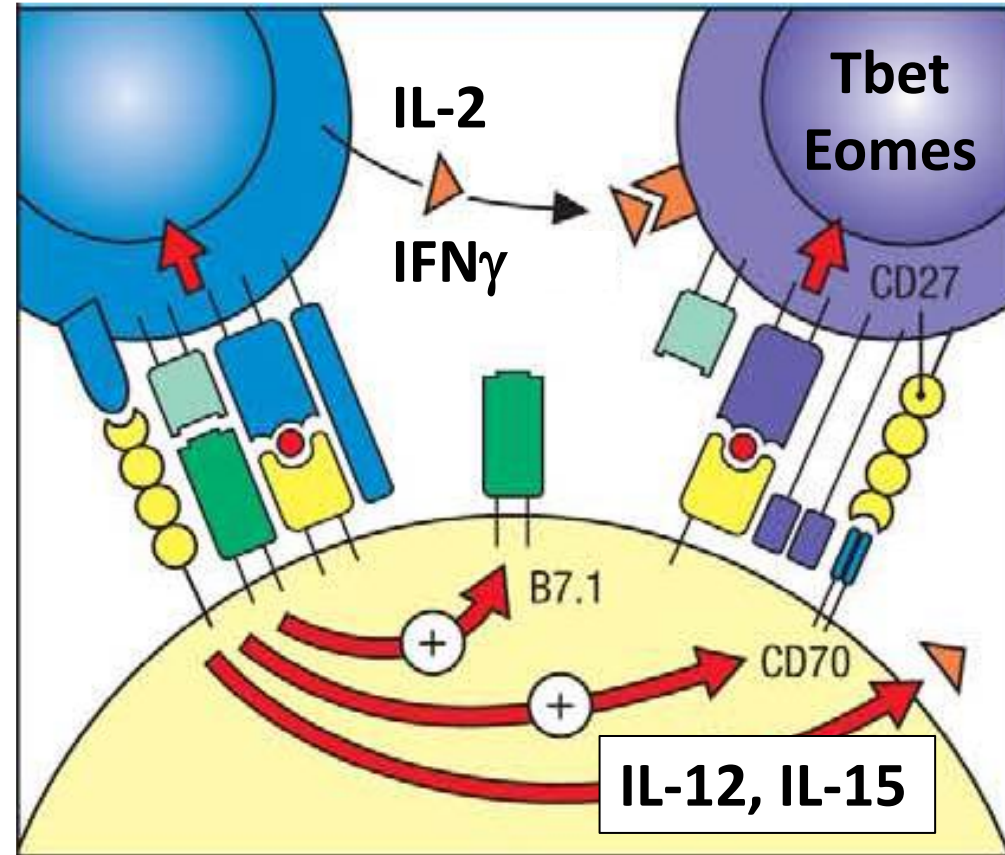


- Células dendríticas especializadas podem apresentar antígenos tanto para linfócitos T CD4+ (MHC II) quanto T CD8+ (MHC I) – **apresentação cruzada de antígenos.**

Ativação de linfócitos T CD8+ citotóxicos



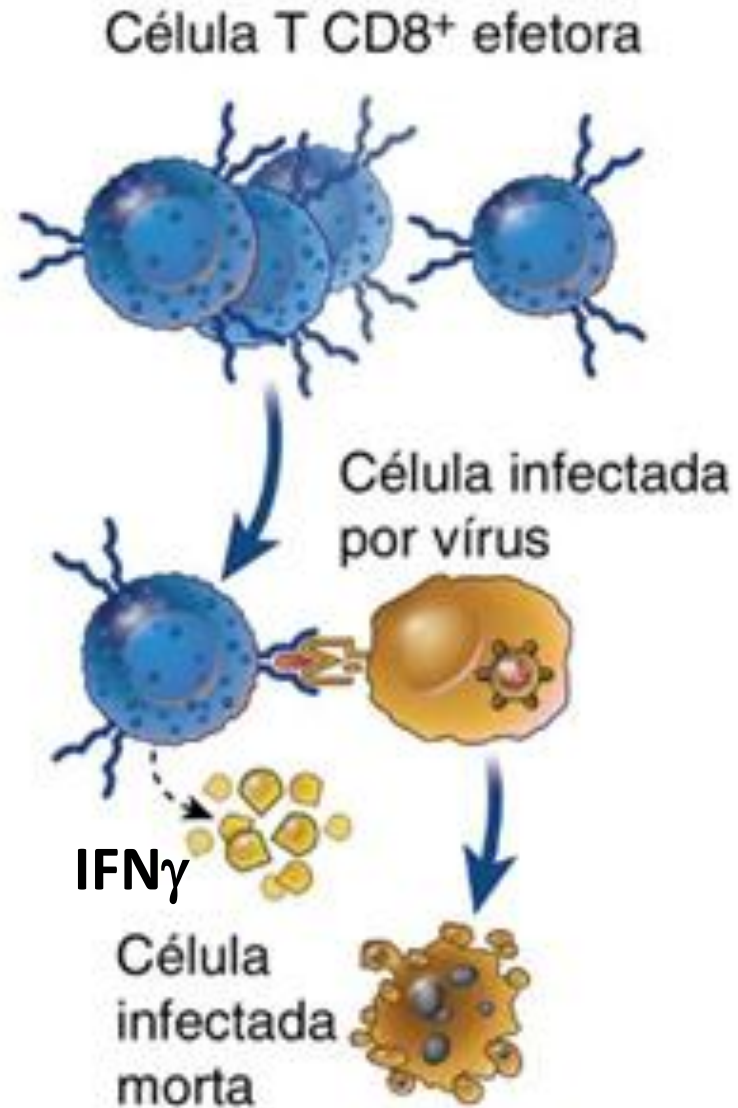
Licenciamento de APC por T CD4+ (CD40L-CD40) aumenta expressão de moléculas coestimuladoras para ativação concomitante de CD8+.



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

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

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



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

Bibliografia

- ABUL K. ABBAS, ANDREW HH LICHMAN, SHIV PILLAI - IMUNOLOGIA CELULAR E MOLECULAR- 9ª EDIÇÃO – 2019 – CAPÍTULOS 9, 10 E 11: ATIVAÇÃO DE LINFÓCITOS T, DIFERENCIAÇÃO E FUNÇÕES DE CÉLULAS CD4+ EFETORAS, DIFERENCIAÇÃO E FUNÇÕES DE CÉLULAS CD8+ EFETORAS
- ABUL K. ABBAS, ANDREW HH LICHMAN, SHIV PILLAI - IMUNOLOGIA CELULAR E MOLECULAR- 10ª EDIÇÃO – 2023 - CAPÍTULO 9, 10 E 11: ATIVAÇÃO DE LINFÓCITOS T, DIFERENCIAÇÃO E FUNÇÕES DE CÉLULAS CD4+ EFETORAS, DIFERENCIAÇÃO E FUNÇÕES DE CÉLULAS CD8+ EFETORAS

Questões

