

Curso de Ciências Biológicas
Disciplina BMI0296 – Imunologia (Integral)

Ativação e Diferenciação ***dos Linfócitos T***

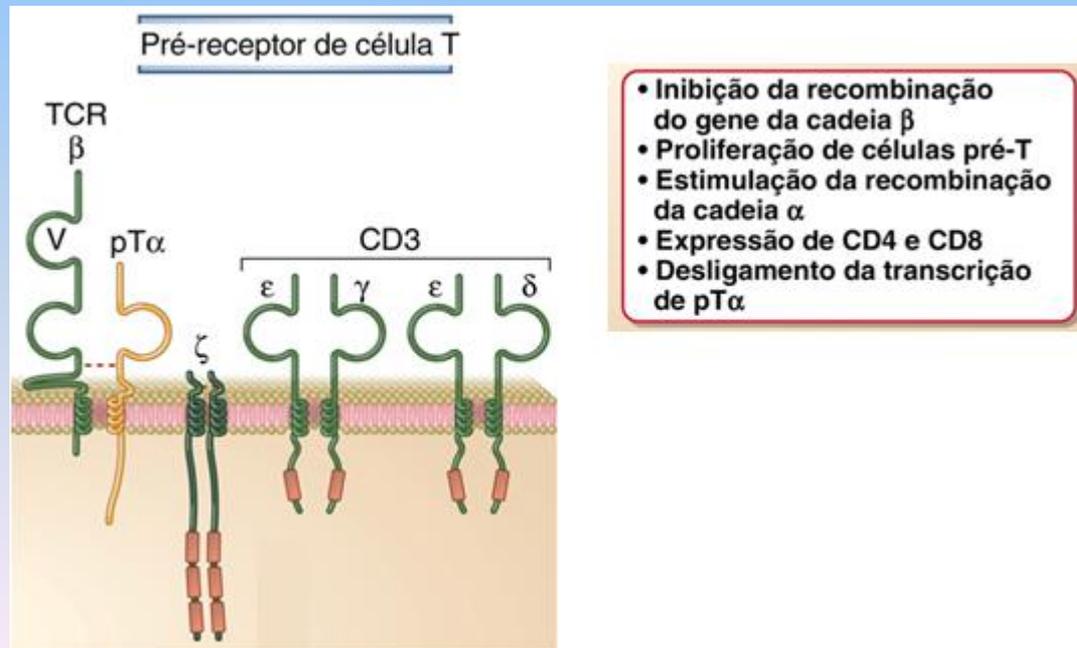
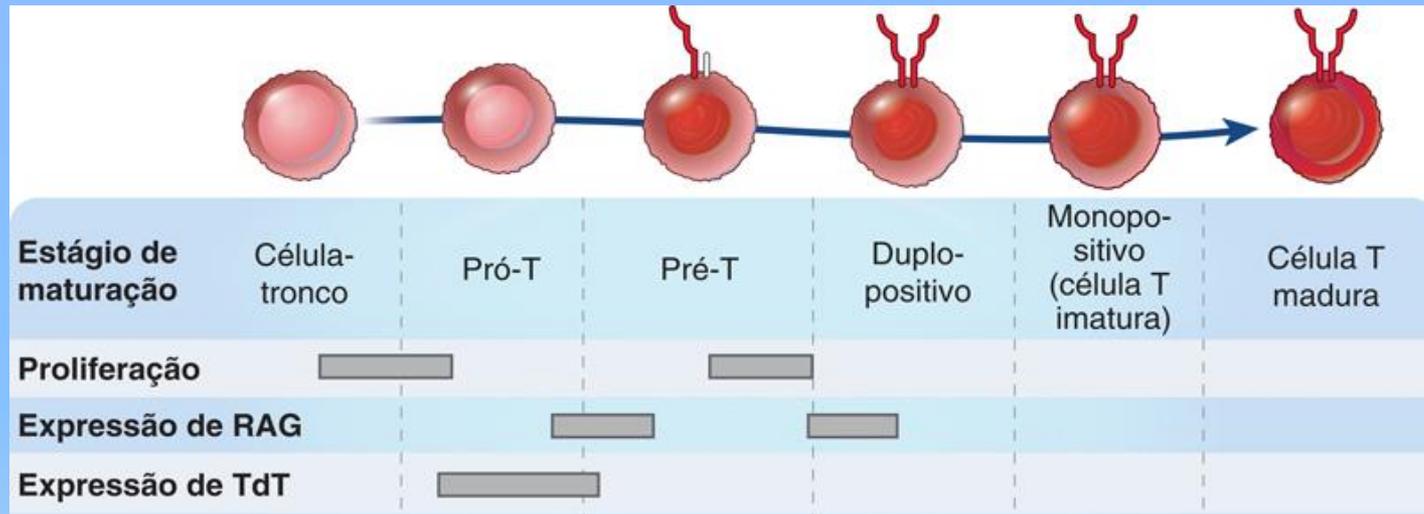
Prof. Dr. Anderson de Sá Nunes

Departamento de Imunologia
Instituto de Ciências Biomédicas
Universidade de São Paulo

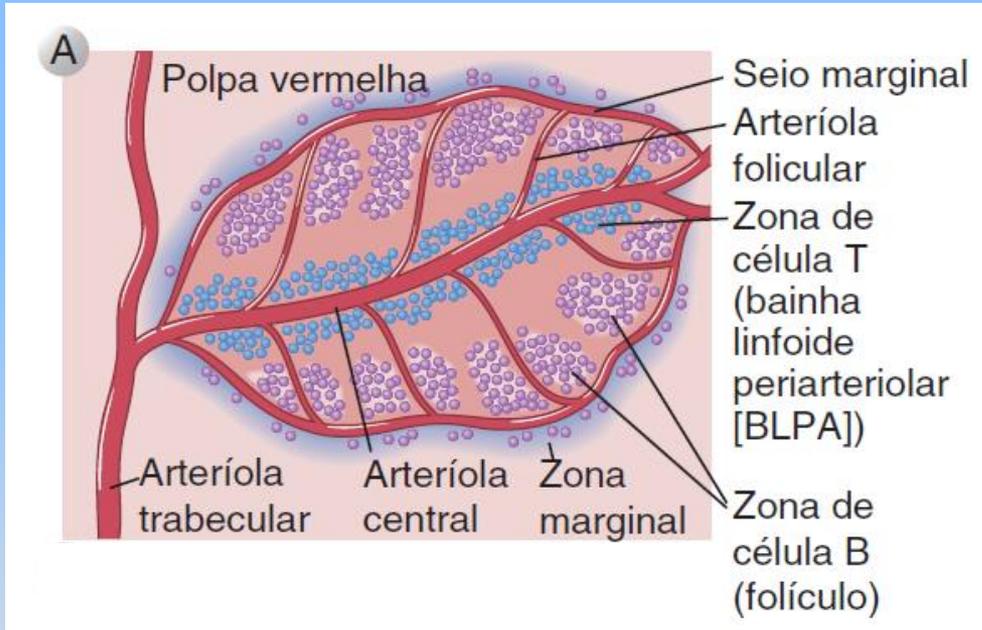
Tópicos Essenciais da Aula

- 1. Reconhecer os locais onde a ativação dos linfócitos T ocorrem.***
- 2. Conhecer as fases, a sequência de sinais e as moléculas que participam da ativação dos linfócitos T.***
- 3. Diferenciação de células T CD4+: citocinas, fatores de transcrição e funções efetoras.***

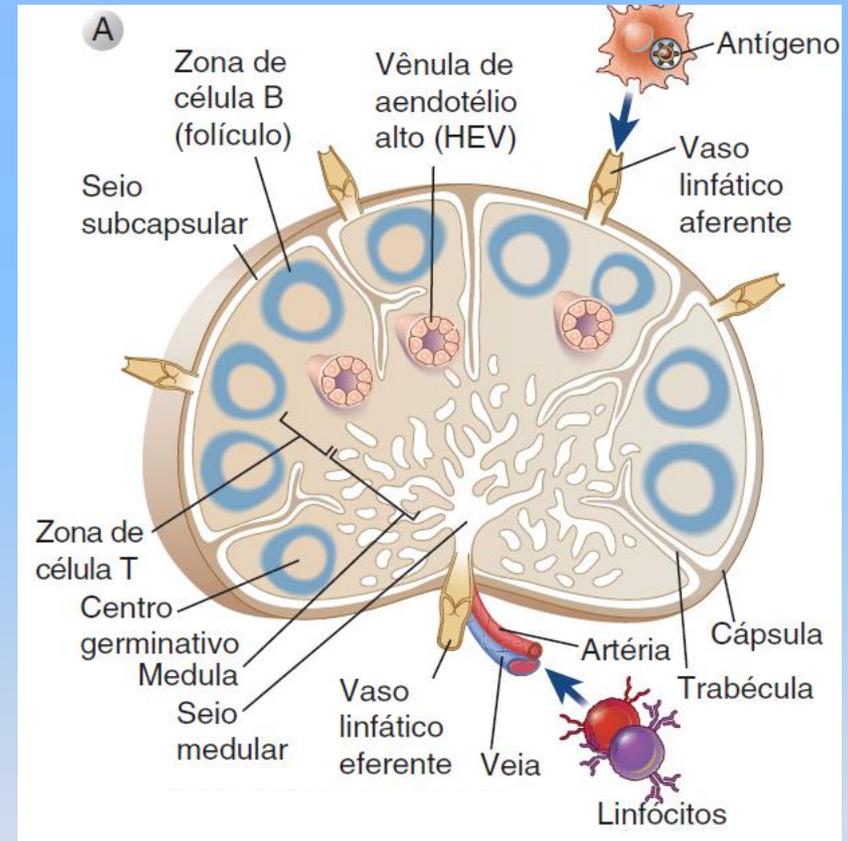
Estágios de Desenvolvimento dos Linfócitos T



Órgãos Linfóides secundários (periféricos)

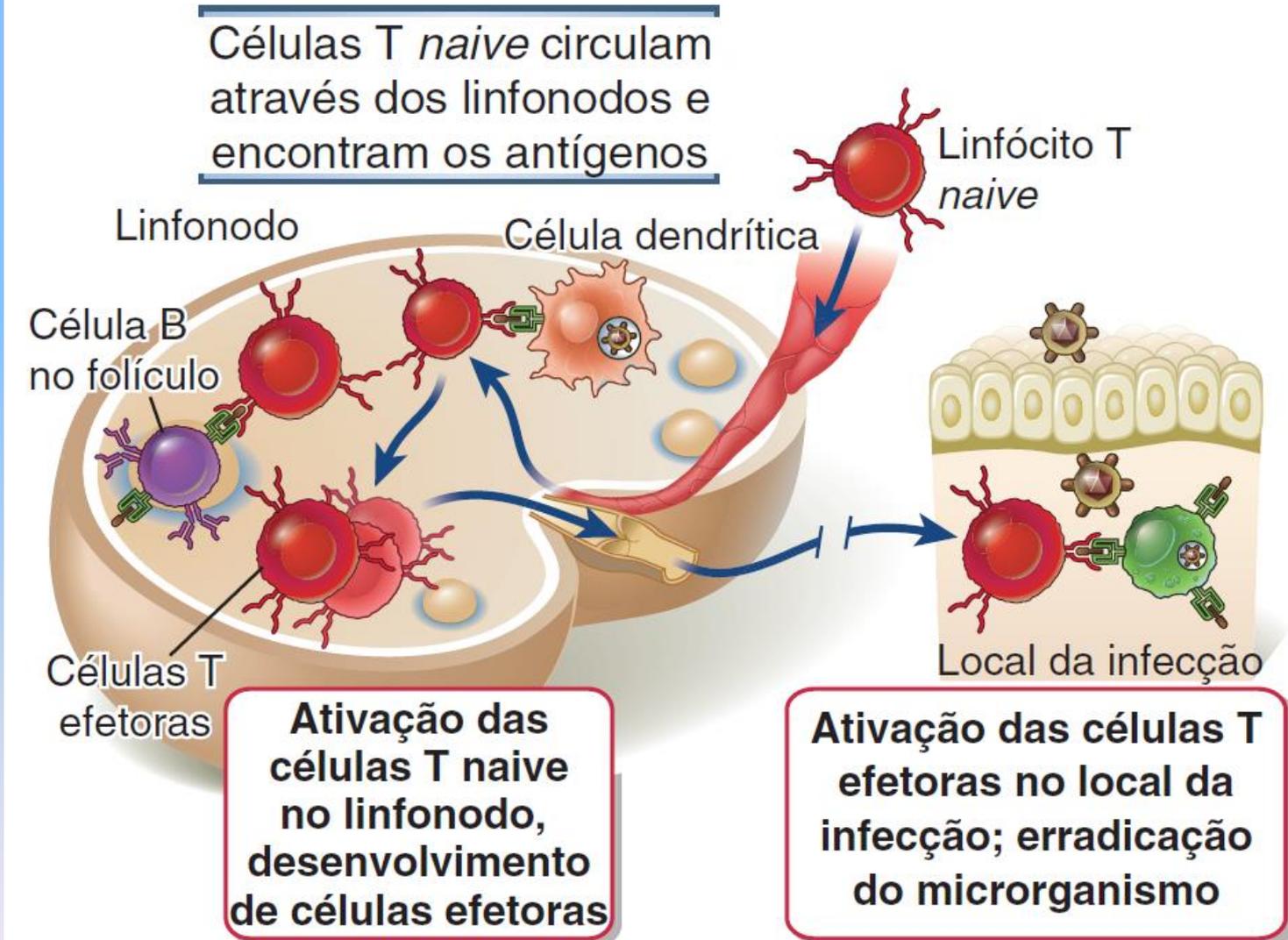


Polpa branca do baço

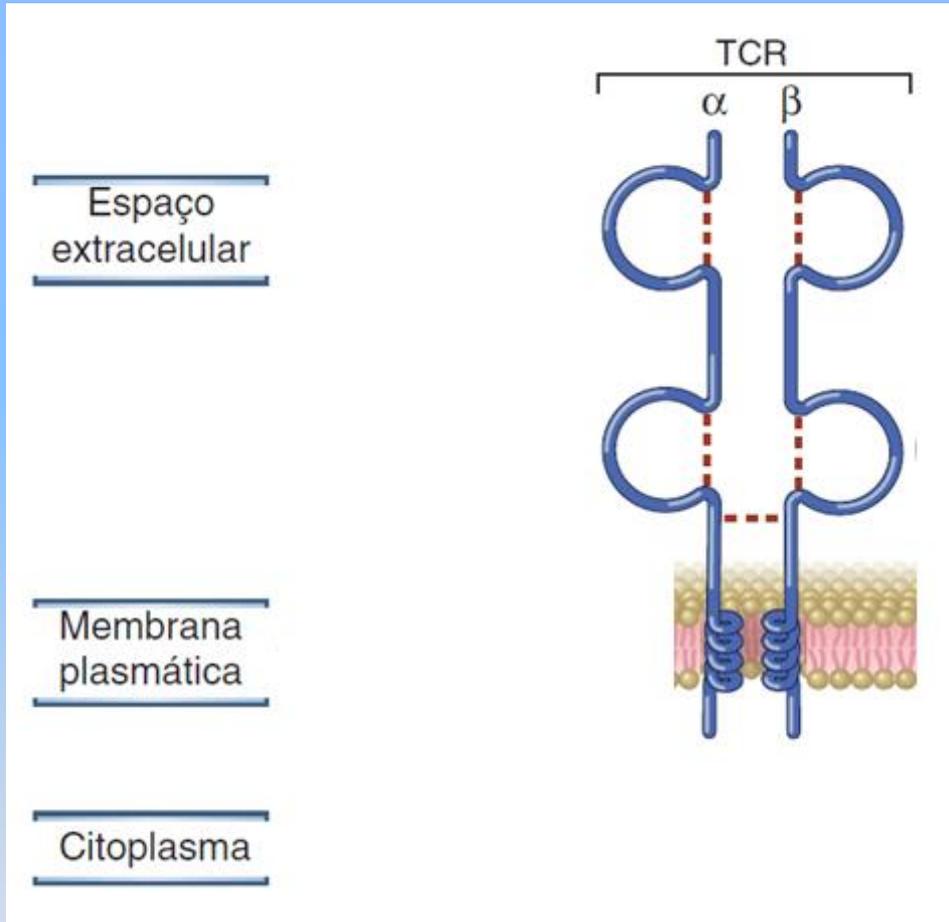


Linfonodos

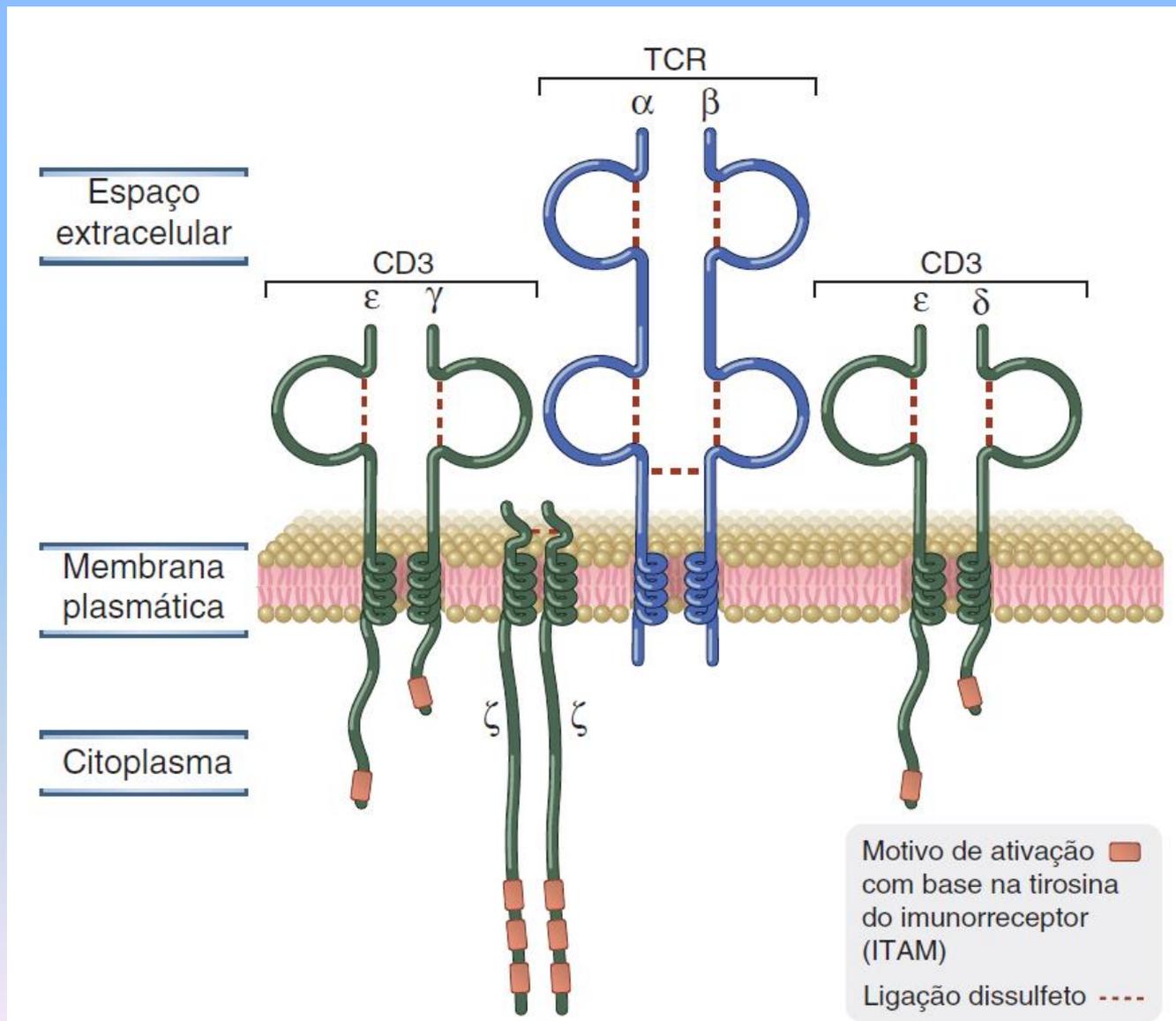
Ativação dos Linfócitos T nos Linfonodos



Linfócitos T : complexo TCR / CD3 / cadeia zeta



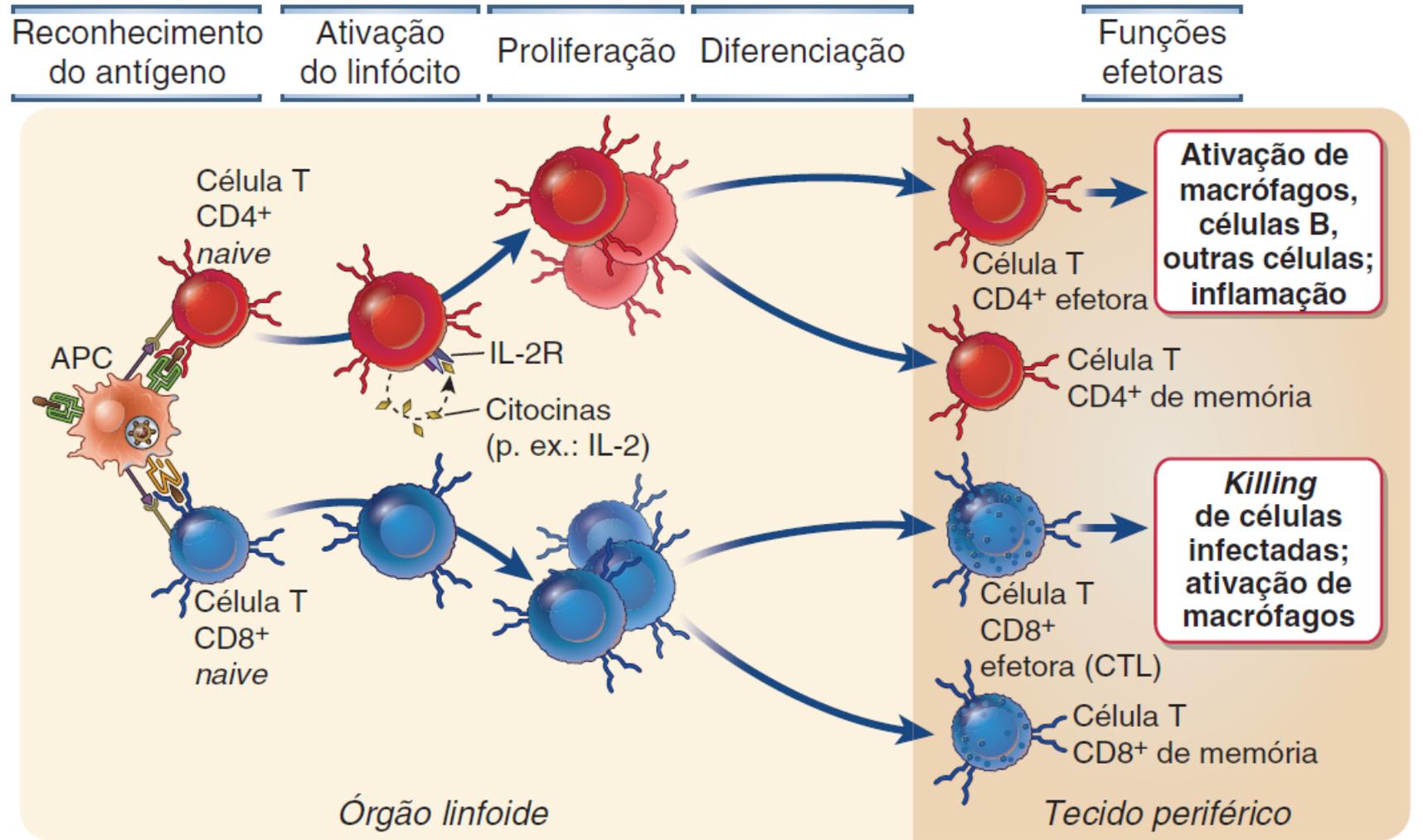
Linfócitos T : complexo TCR / CD3 / cadeia zeta



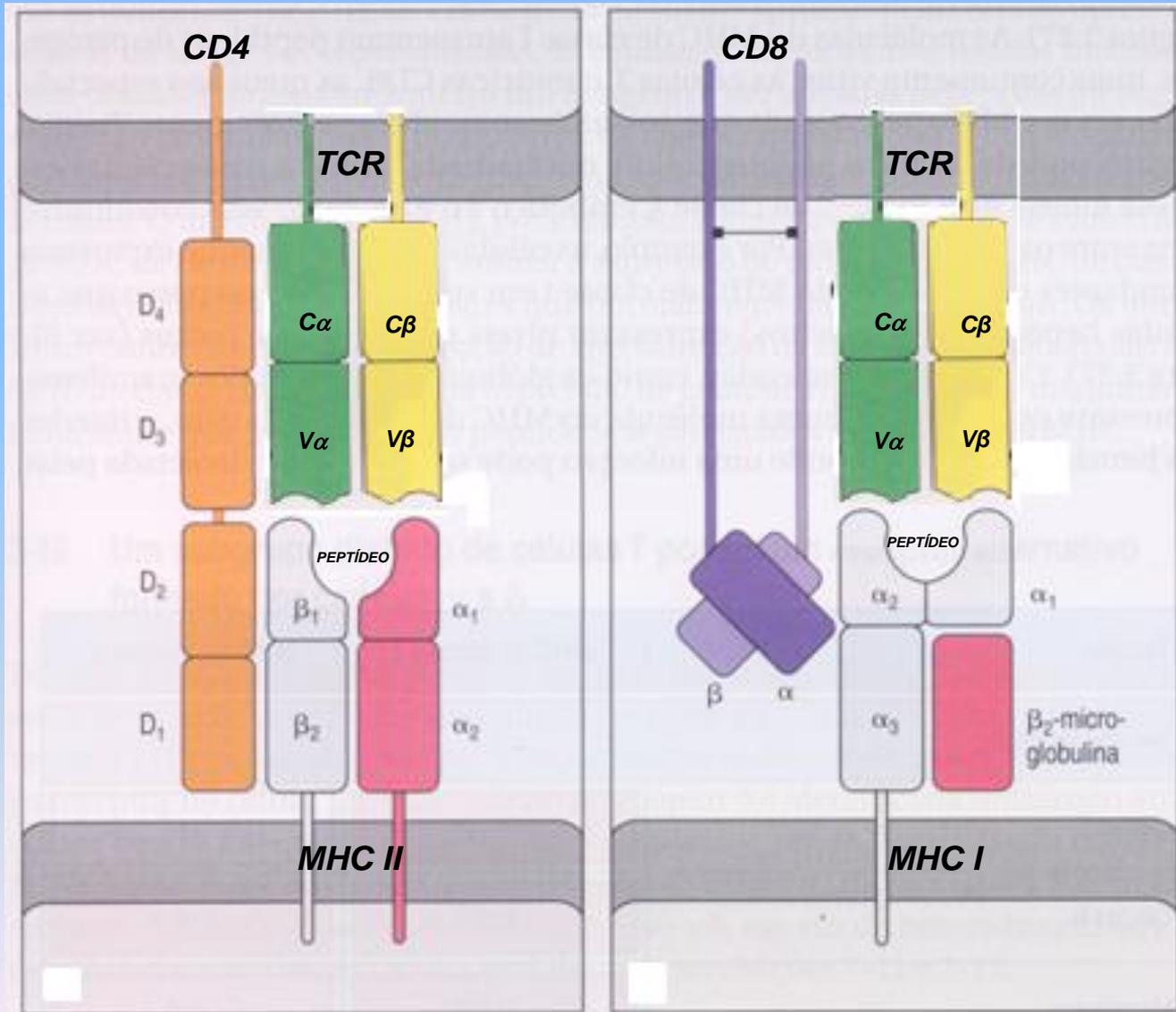
ITAM

Y
X
X
L/I
(X)⁶⁻⁸
Y
X
X
L/I

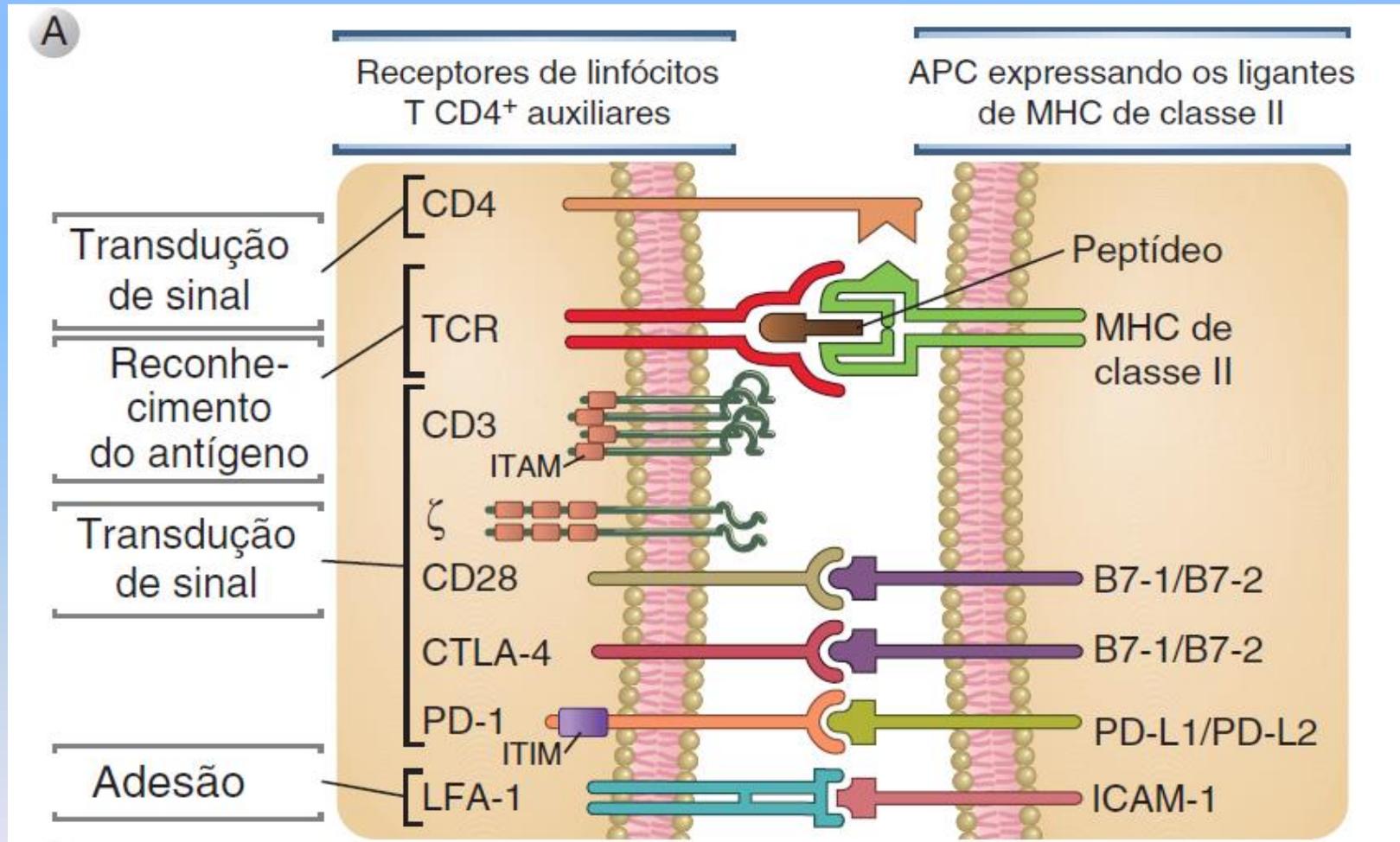
Sequência de eventos nas respostas de células T



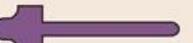
Ligação MHC-peptídeos / TCR-CD4 ou CD8



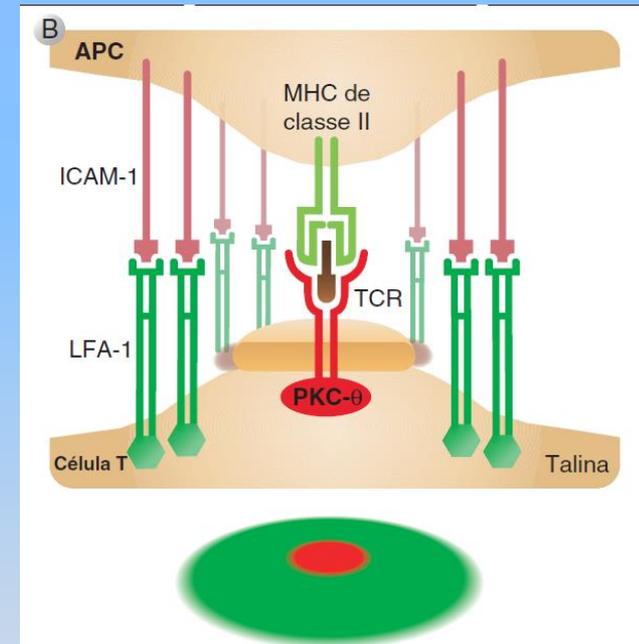
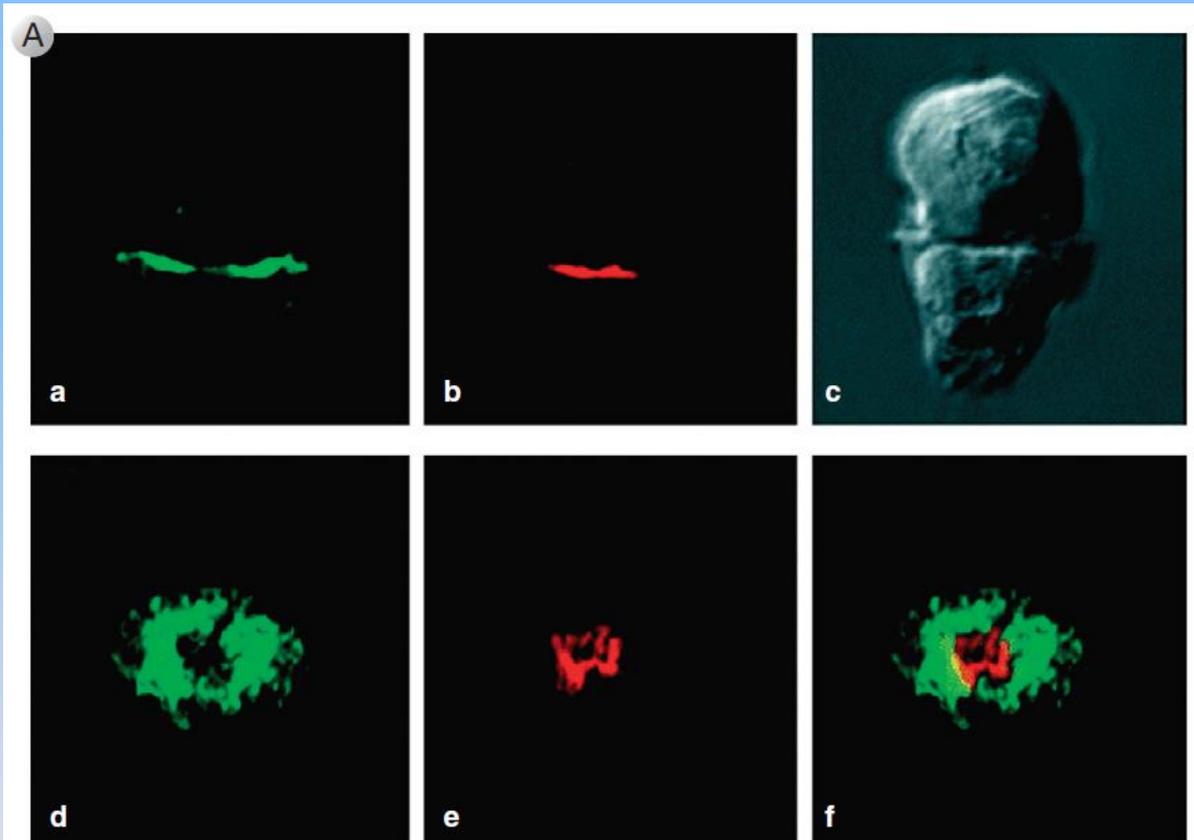
TCR e Moléculas Acessórias



TCR e Moléculas Acessórias

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 *(Agregado de Ativação Supramolecular)*

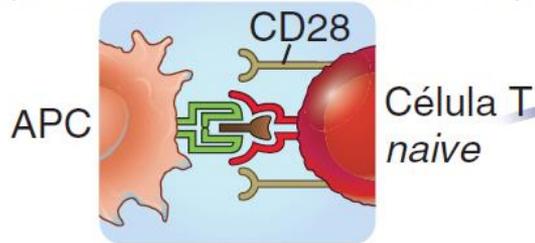


Moléculas Co-Estimuladoras: 2º sinal

Reconhecimento do antígeno

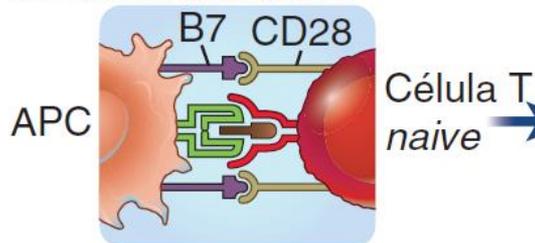
Resposta da célula T

- A APC não ativada
(deficiente em coestimulador)



Ausência de resposta
ou tolerância

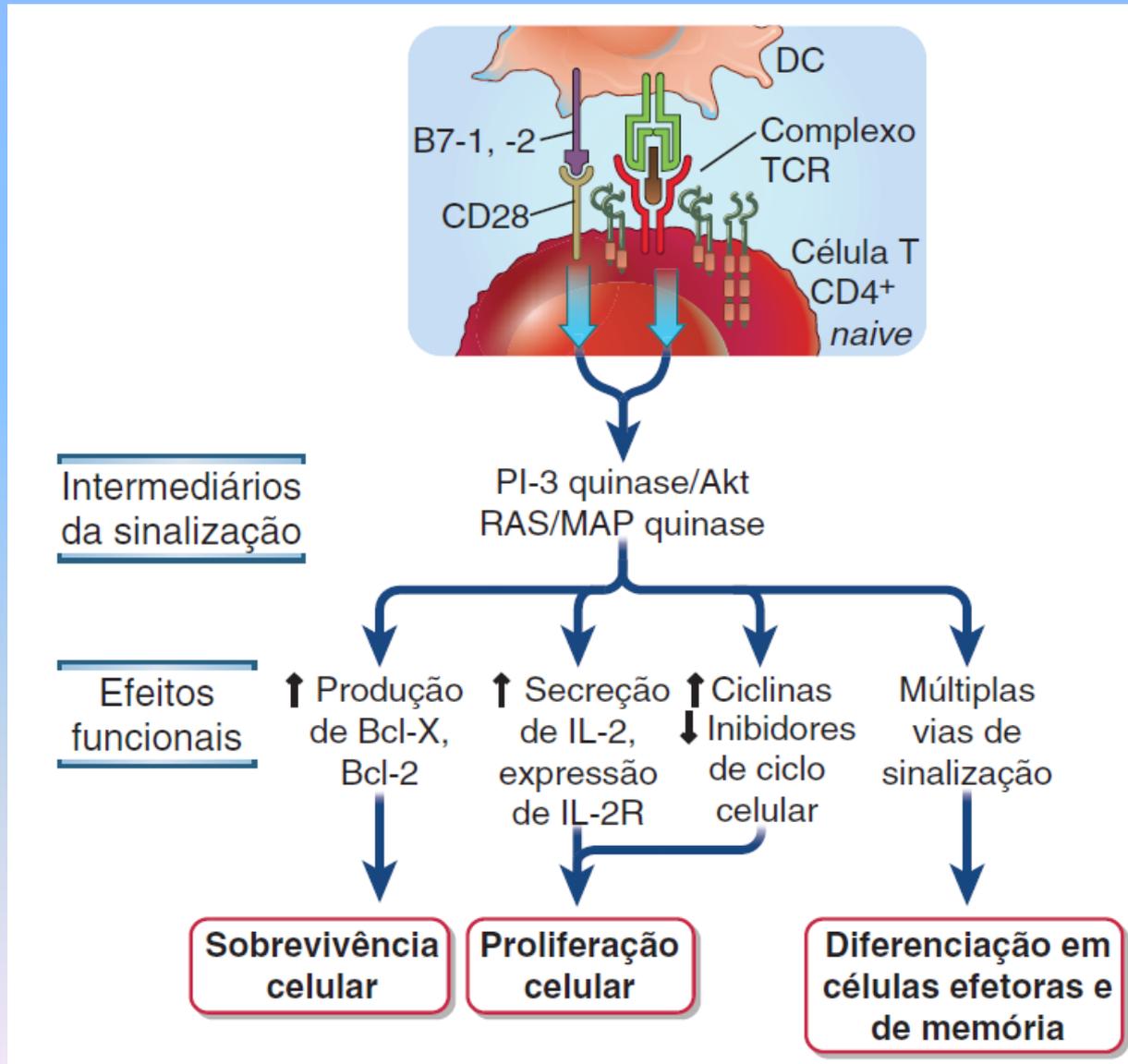
- B APC ativada por microrganismos,
respostas imunes inatas:
expressão aumentada
de coestimuladores



Células T
efetoras

Sobrevivência da
célula T, proliferação
e diferenciação

Mecanismos de coestimulação pelo CD28

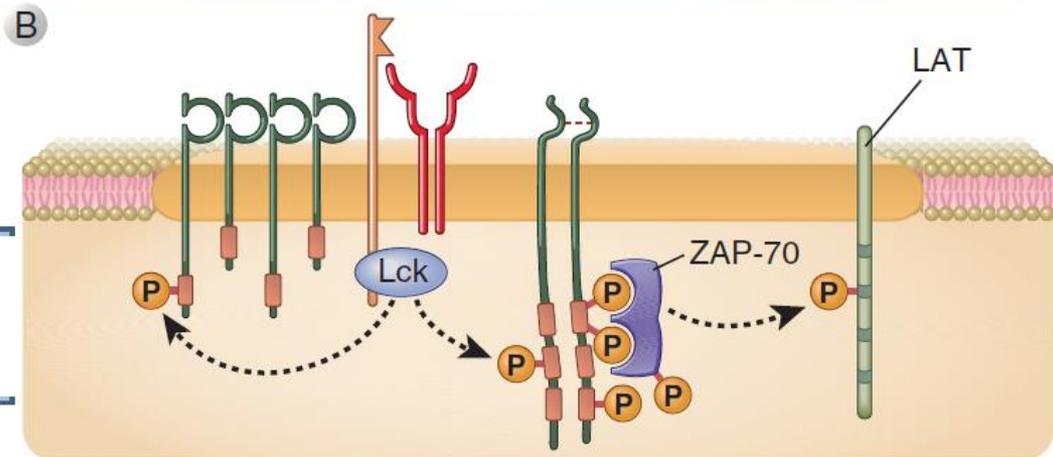
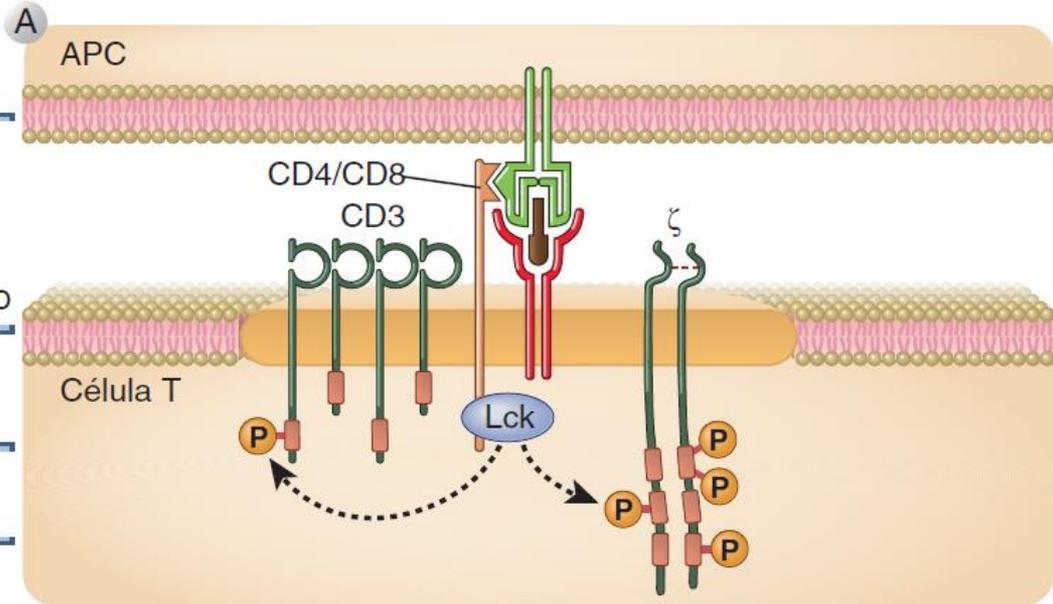


Eventos Iniciais da Ativação dos Linfócitos

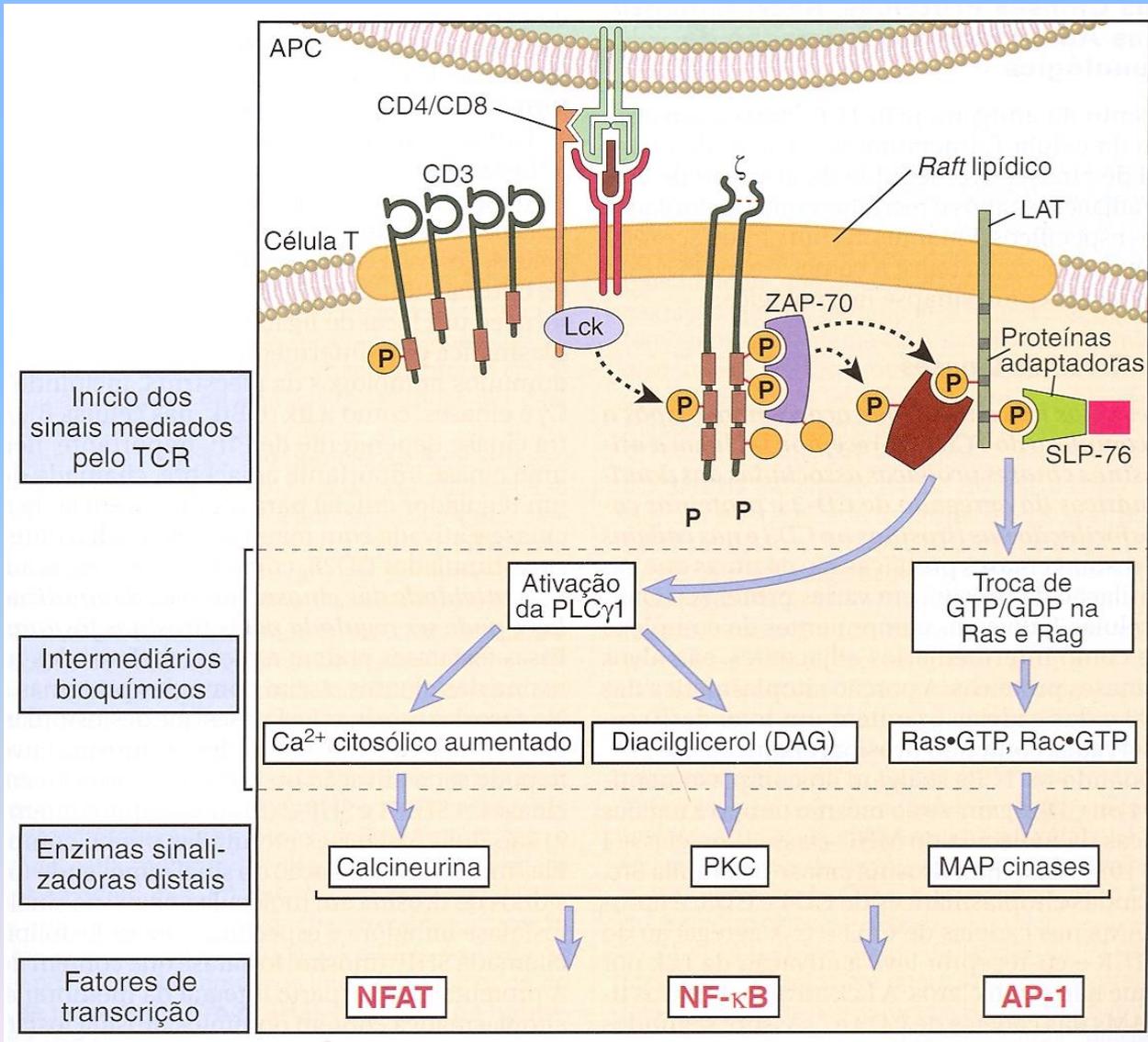
Complexo TCR e correceptores são agrupados no interior das balsas lipídicas pelo reconhecimento antigênico

Lck fosforila tirosinas nos ITAMs

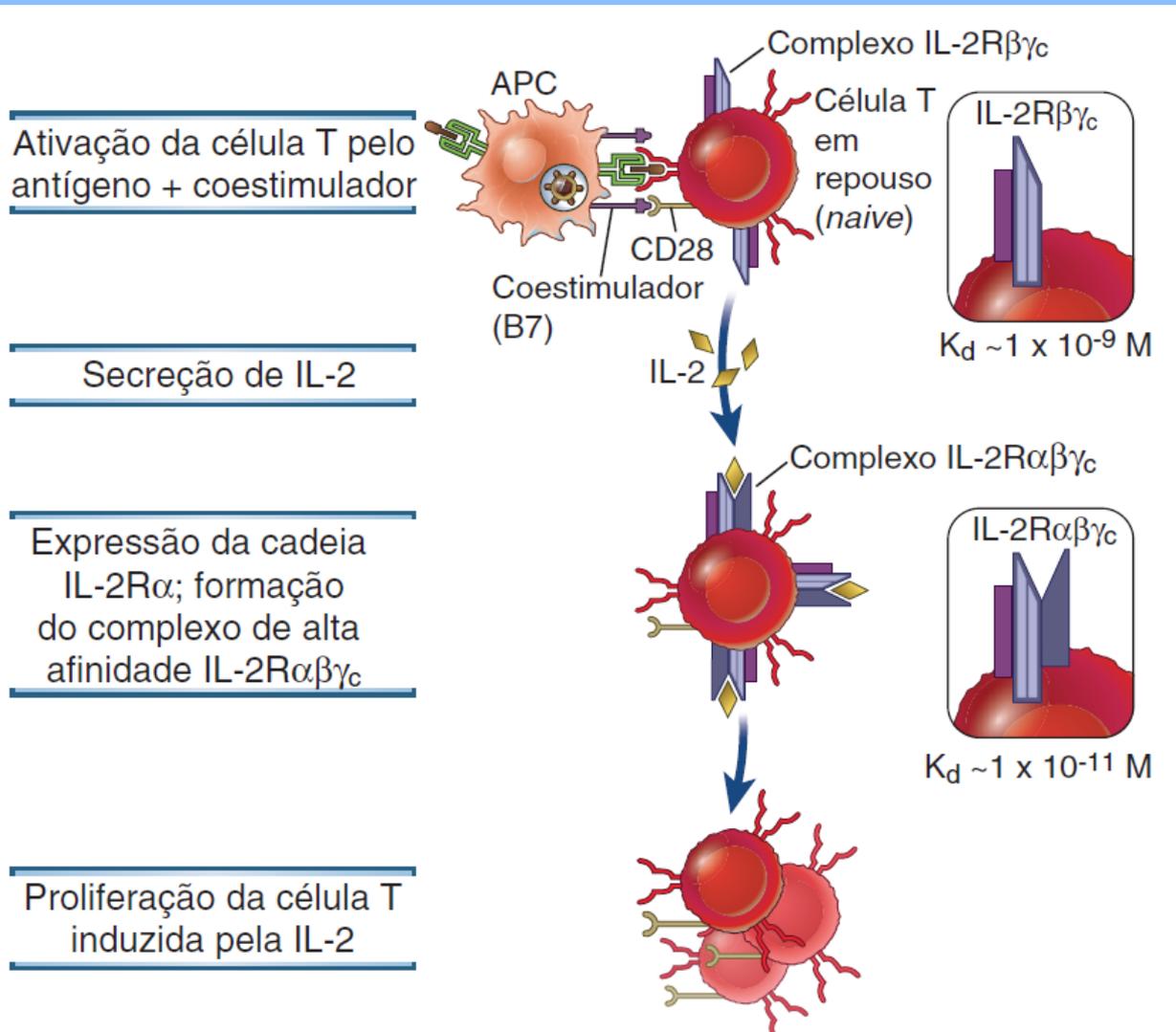
ZAP-70 se liga a fosfotirosinas e fosforila proteínas adaptadoras, incluindo LAT



Ativação de Fatores de Transcrição

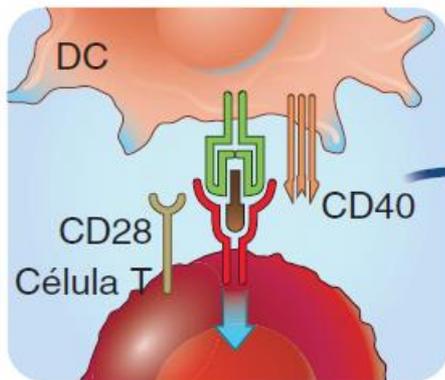


IL-2: citocina responsável pela proliferação

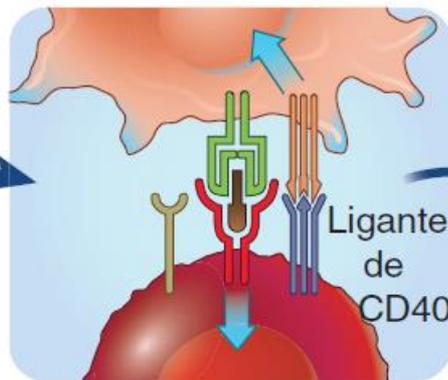


Expressão de CD40: licenciamento

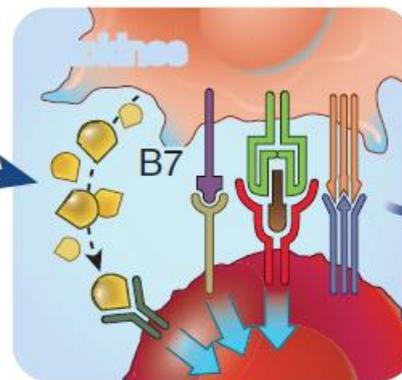
Células T reconhecem o antígeno (com ou sem coestimuladores B7)



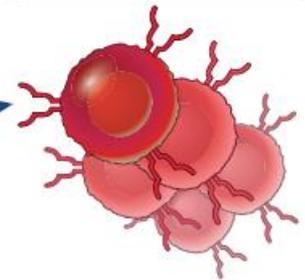
CD40L é expresso em células T e se liga ao CD40 na DC; leva à ativação da DC



DC expressa B7 e secreta citocinas, as quais aumentam a ativação da célula T



Aumento da proliferação e diferenciação das células T



Citocinas: “3^o sinal”: diferenciação

IL-12

IL-18

IFN tipo I

IFN- γ

IL-4

IL-25

IL-33

TSLP

IL-6

TGF- β

IL-1

IL-23

TGF- β

IL-2

CXCL13

IL-6

IL-21

STAT1
STAT4
T-bet

STAT6
GATA-3

STAT3
ROR γ t

STAT5
Foxp3

Bcl6

Th1

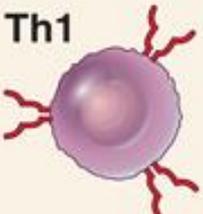
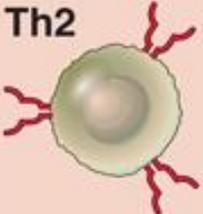
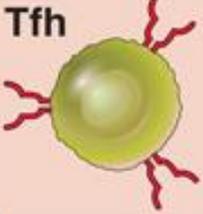
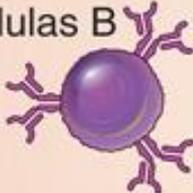
Th2

Th17

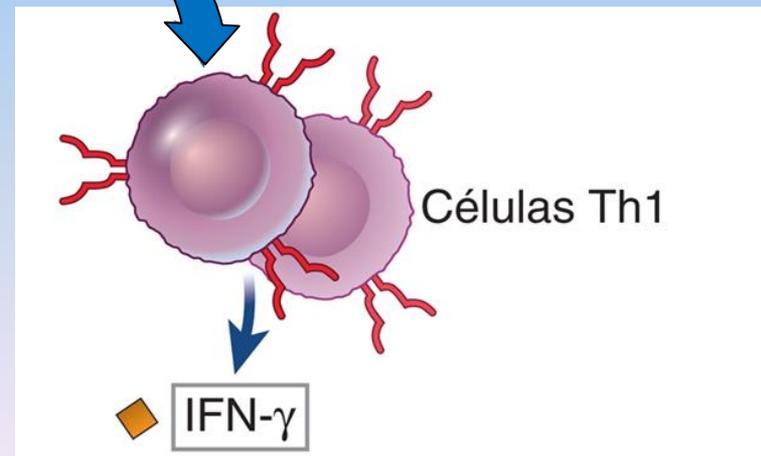
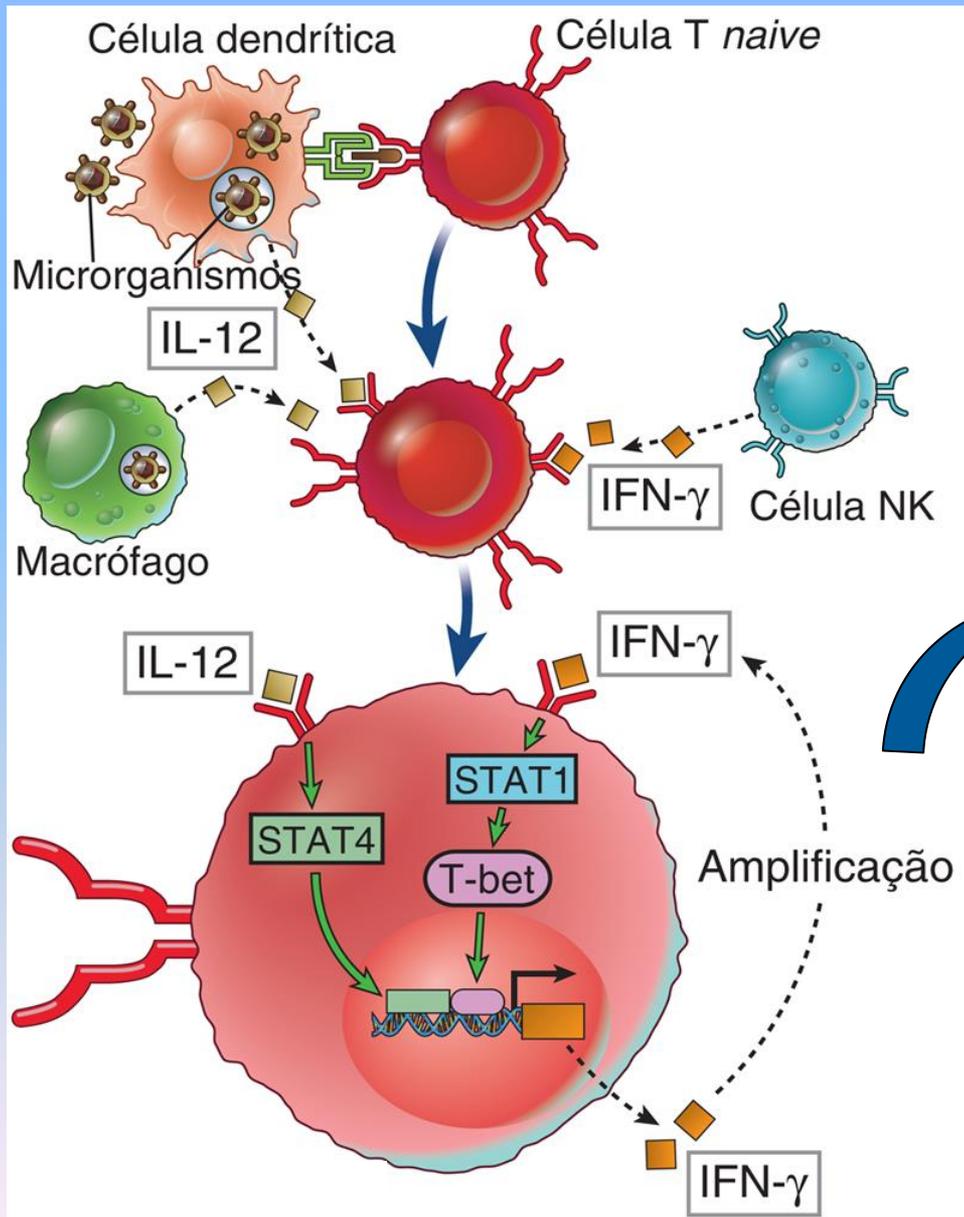
Treg

Tfh

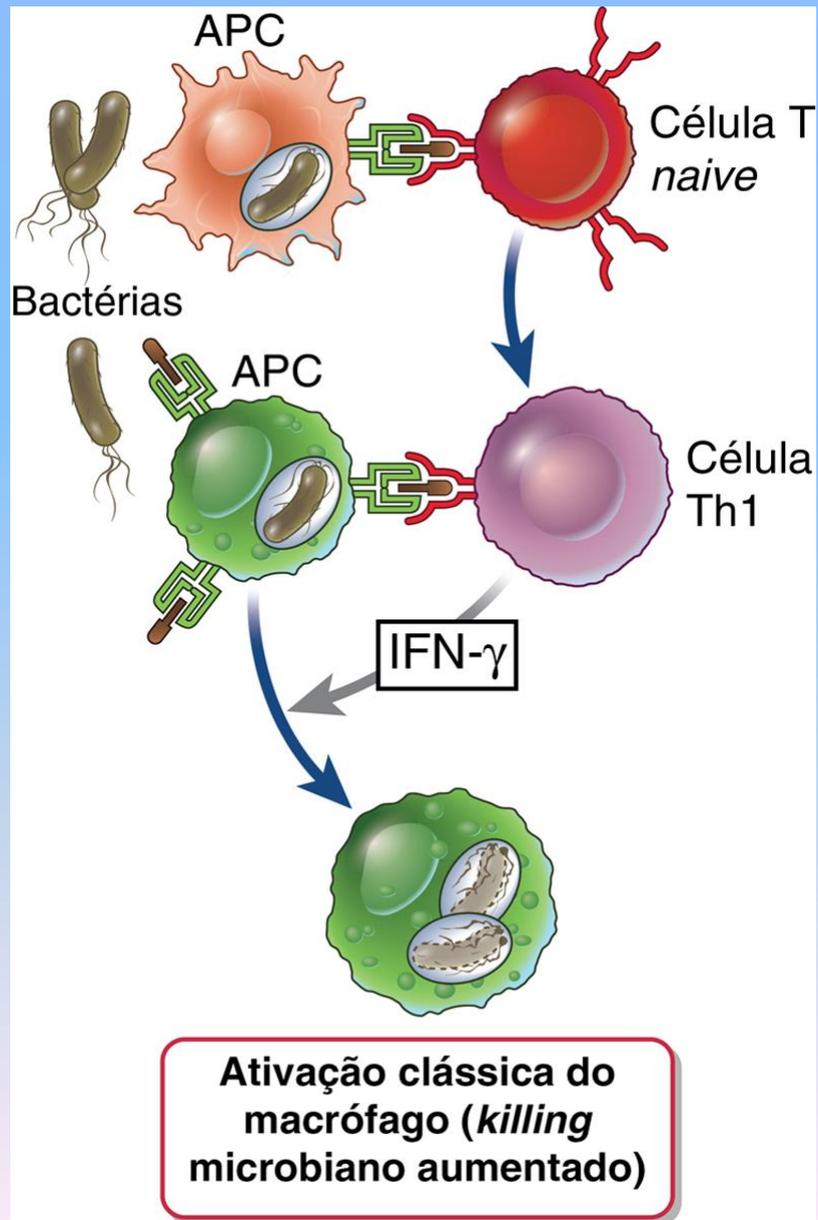
Subpopulações de Células CD4+ (T helper)

Células T efetoras	Citocinas definidoras	Principais células-alvo	Principais reações imunes	Defesa do hospedeiro	Papel na doença
Th1 	IFN- γ	Macrófagos 	Ativação de macrófago	Patógenos intracelulares	Autoimunidade; inflamação crônica
Th2 	IL-4 IL-5 IL-13	Eosinófilos 	Ativação de eosinófilos e mastócitos; ativação alternativa de macrófagos	Helmintos	Alergia
Th17 	IL-17 IL-22	Neutrófilos 	Recrutamento e ativação de neutrófilos	Bactérias e fungos extracelulares	Autoimunidade; inflamação
Tfh 	IL-21 (e IFN- γ ou IL-4)	Células B 	Produção de anticorpos	Patógenos extracelulares	Autoimunidade (autoanticorpos)

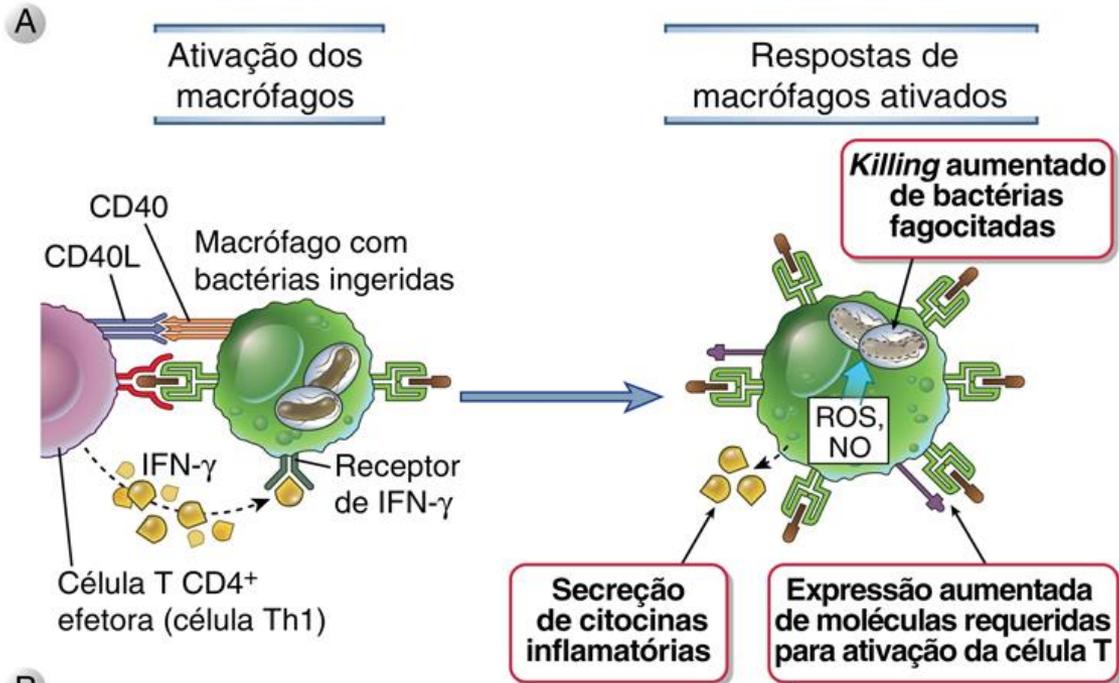
Subpopulação de Células Th1



Subpopulação de Células Th1



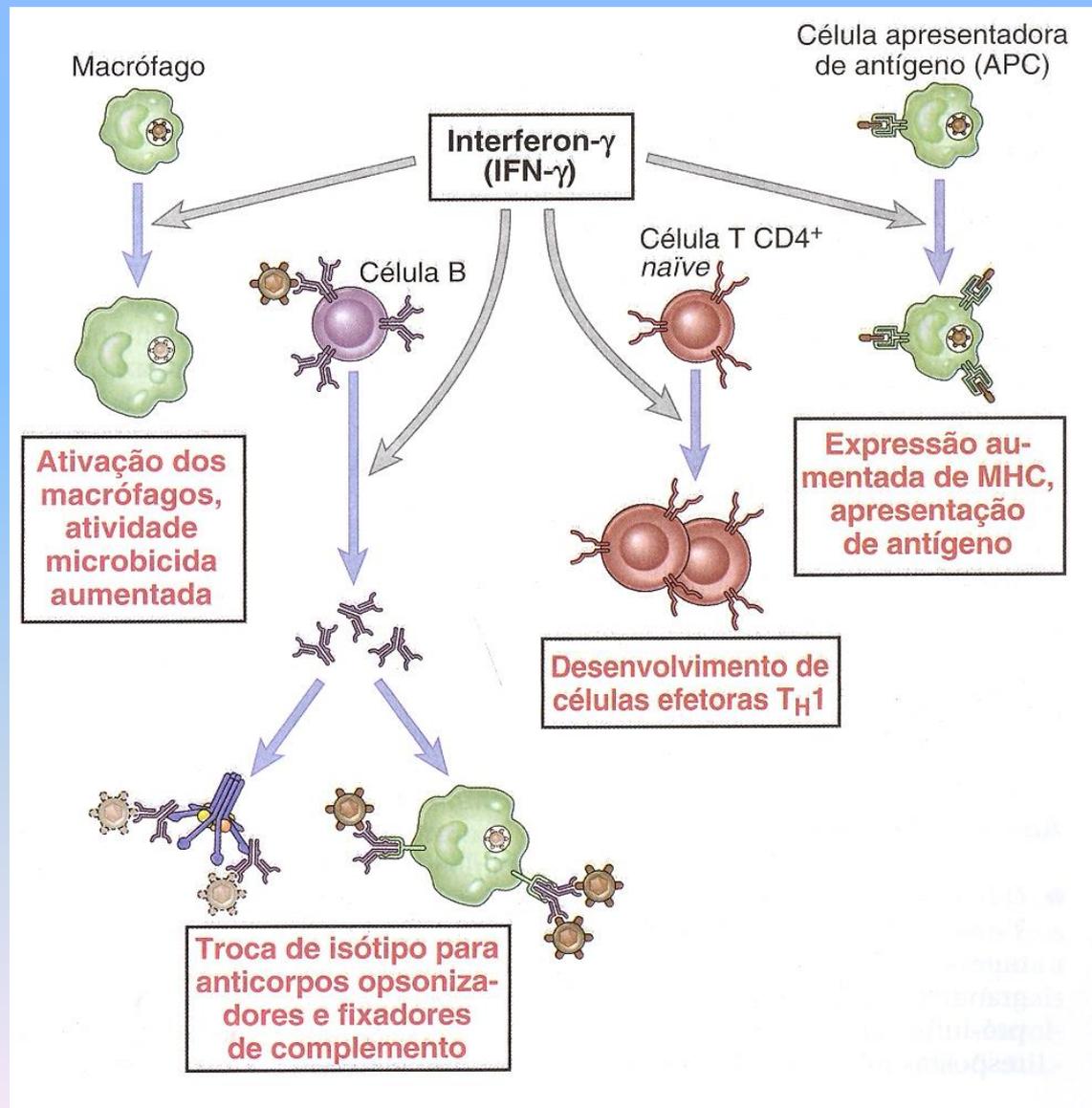
Subpopulação de Células Th1



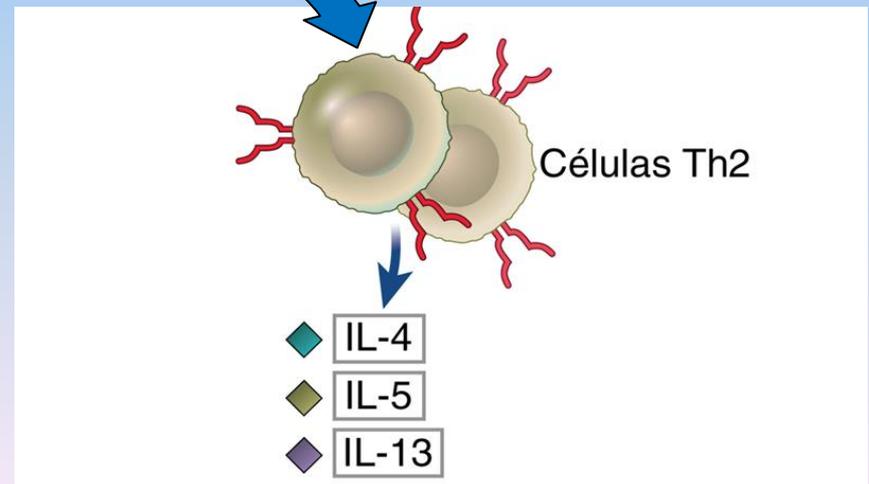
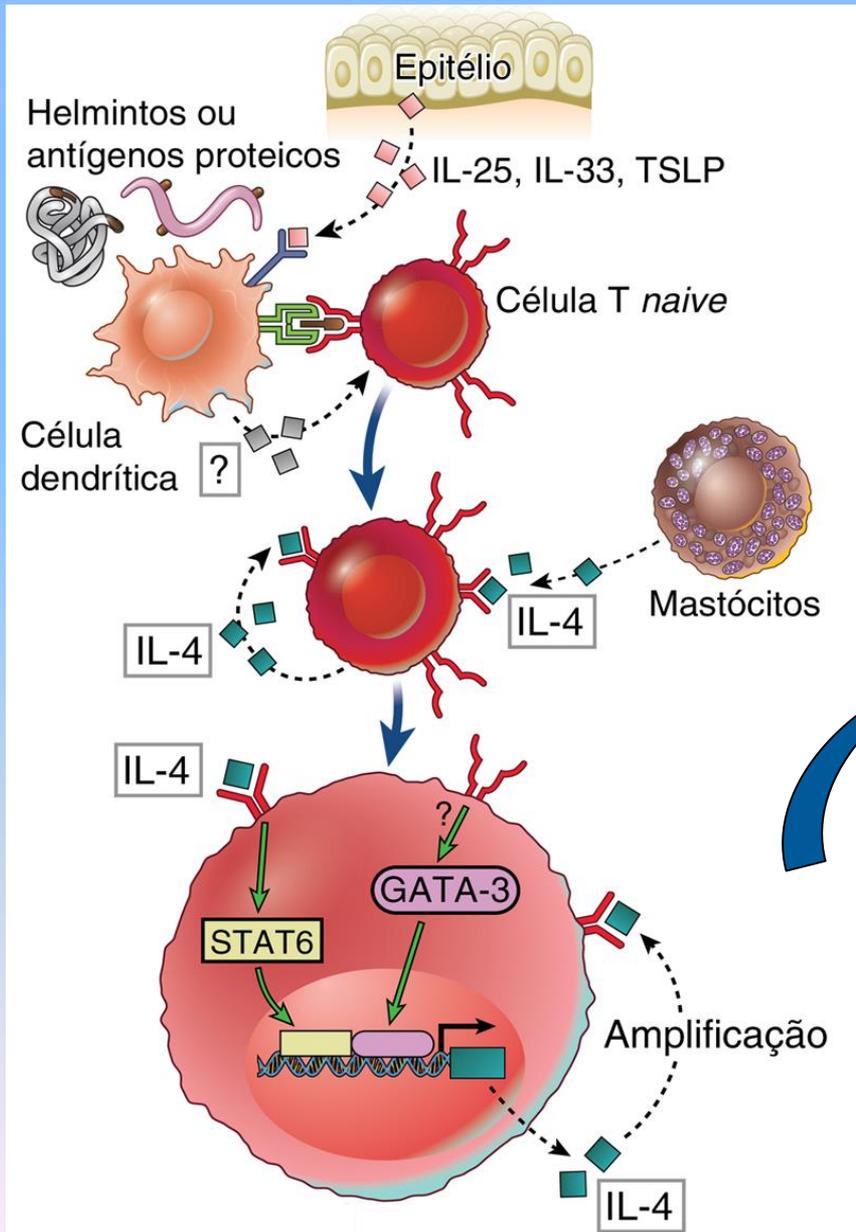
B

Resposta do macrófago	Papel na imunidade mediada por célula
Produção de óxido nítrico, aumento de enzimas lisossômicos, espécies reativas de oxigênio	<i>Killing</i> de microrganismos em fagolisossomos (função efetora de macrófagos)
Secreção de citocinas (TNF, IL-1, IL-12) e quimiocinas	TNF, IL-1, quimiocinas: recrutamento de leucócitos (inflamação) IL-12: diferenciação Th1, produção de IFN- γ
Expressão aumentada de coestimuladores B7, moléculas do MHC	Ativação aumentada de célula T (amplificação da resposta de célula T)

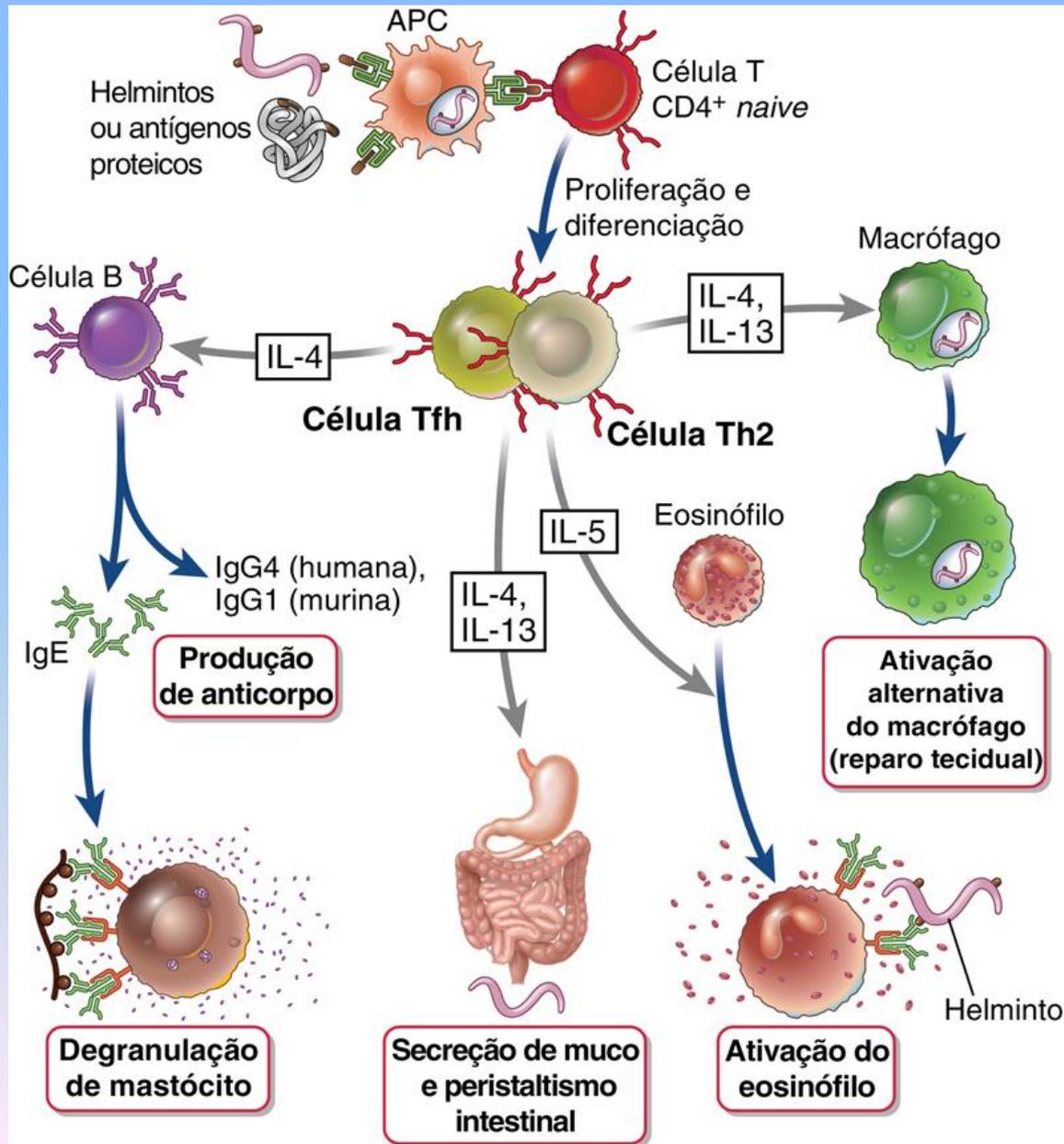
Subpopulação de Células Th1



Subpopulação de Células Th2



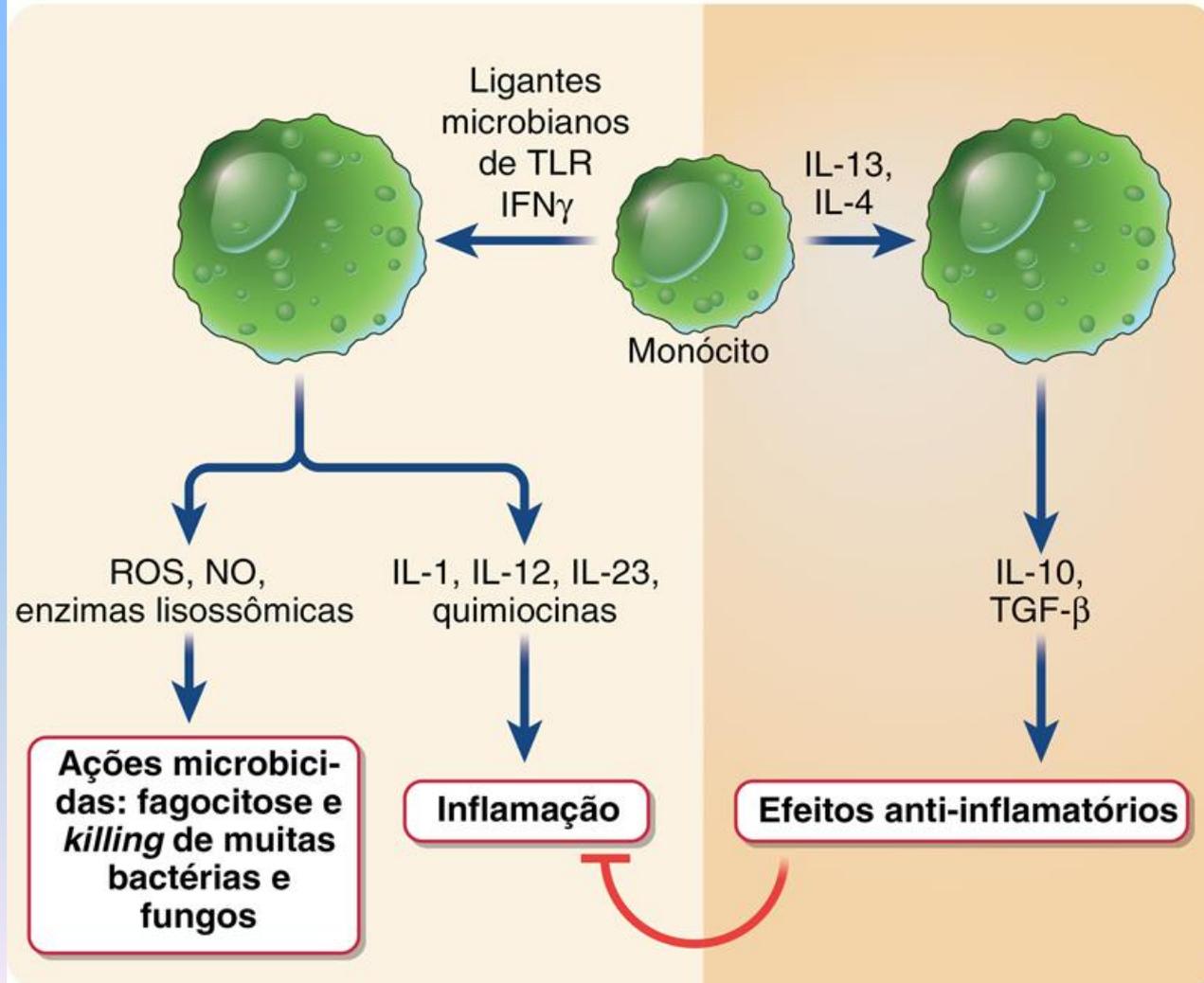
Subpopulação de Células Th2



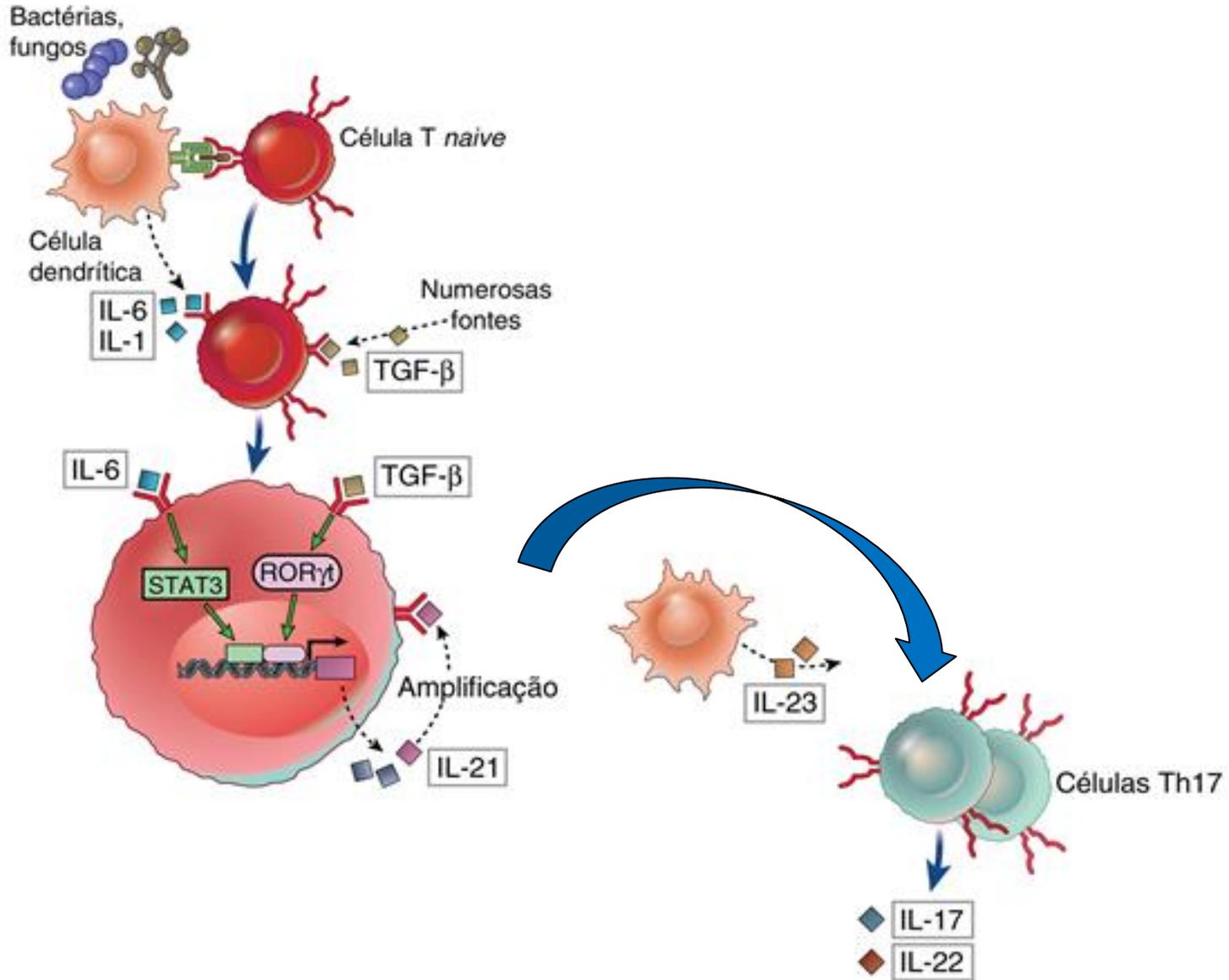
Subpopulação de Células Th2

Macrófagos classicamente ativados (M1)

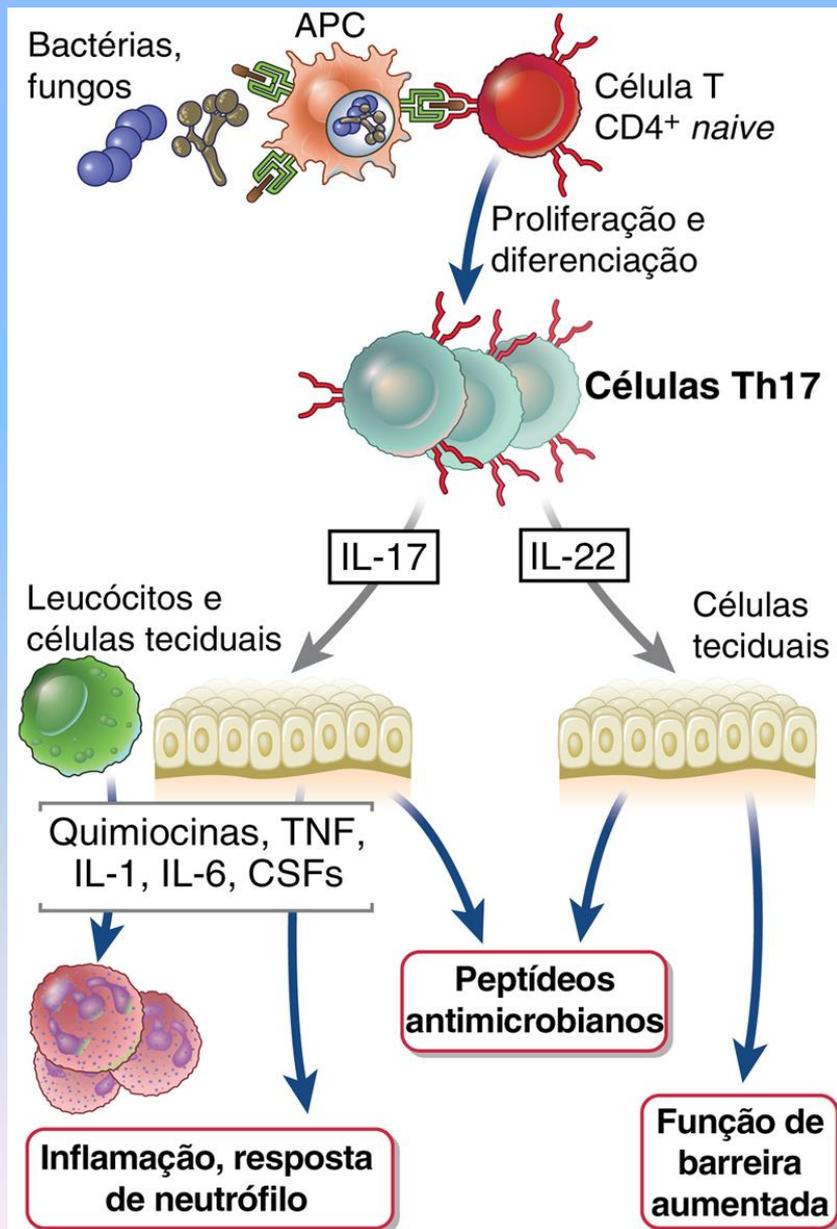
Macrófagos alternativamente ativados (M2)



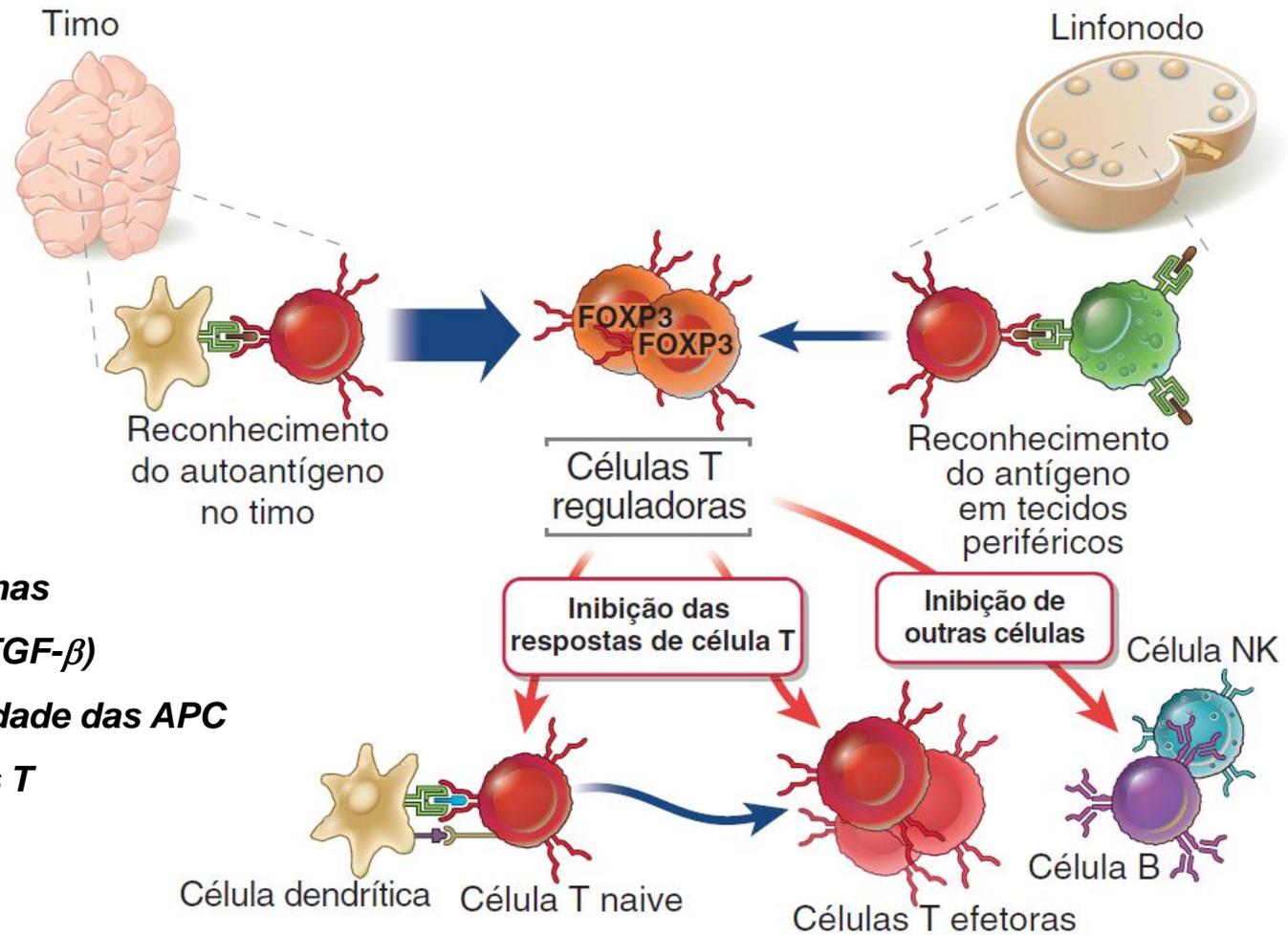
Subpopulação de Células Th17



Subpopulação de Células Th17



Subpopulação de Células T reguladoras

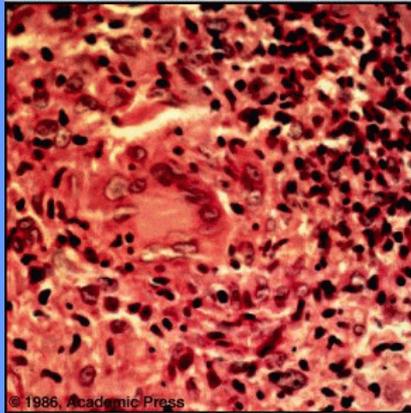


Mutações em FoxP3:

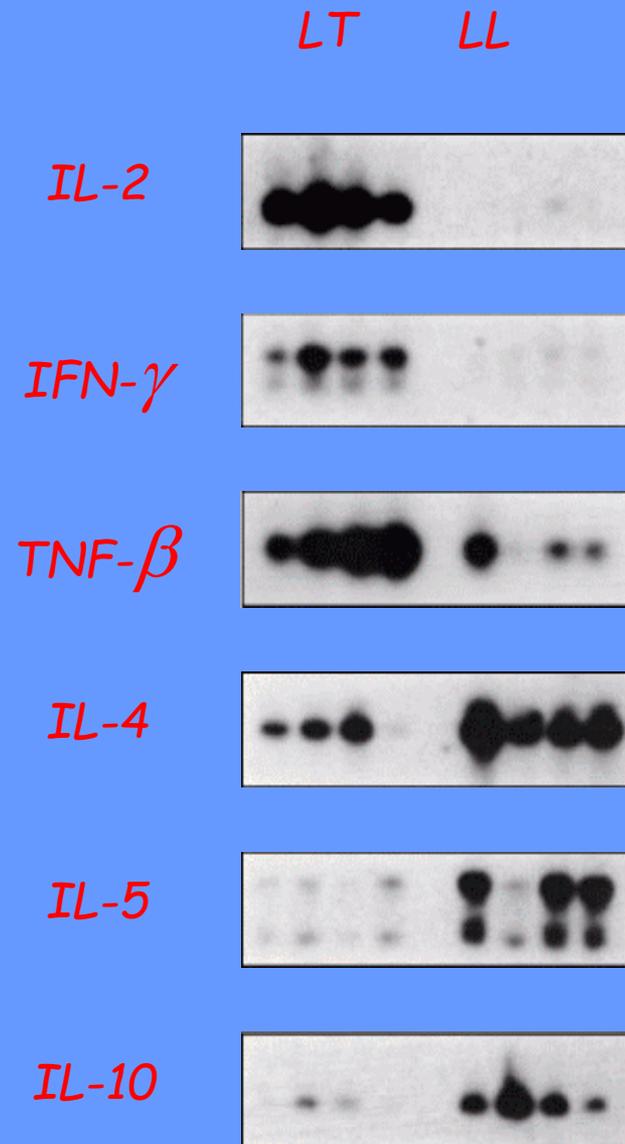
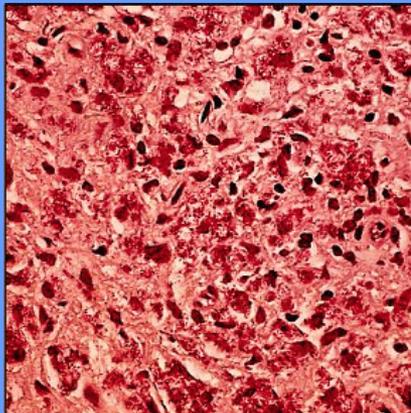
- Síndrome de desregulação imune (IPEX)

Diferenciação de Células T auxiliares: Balanço Th1 e Th2 pode influenciar infecções

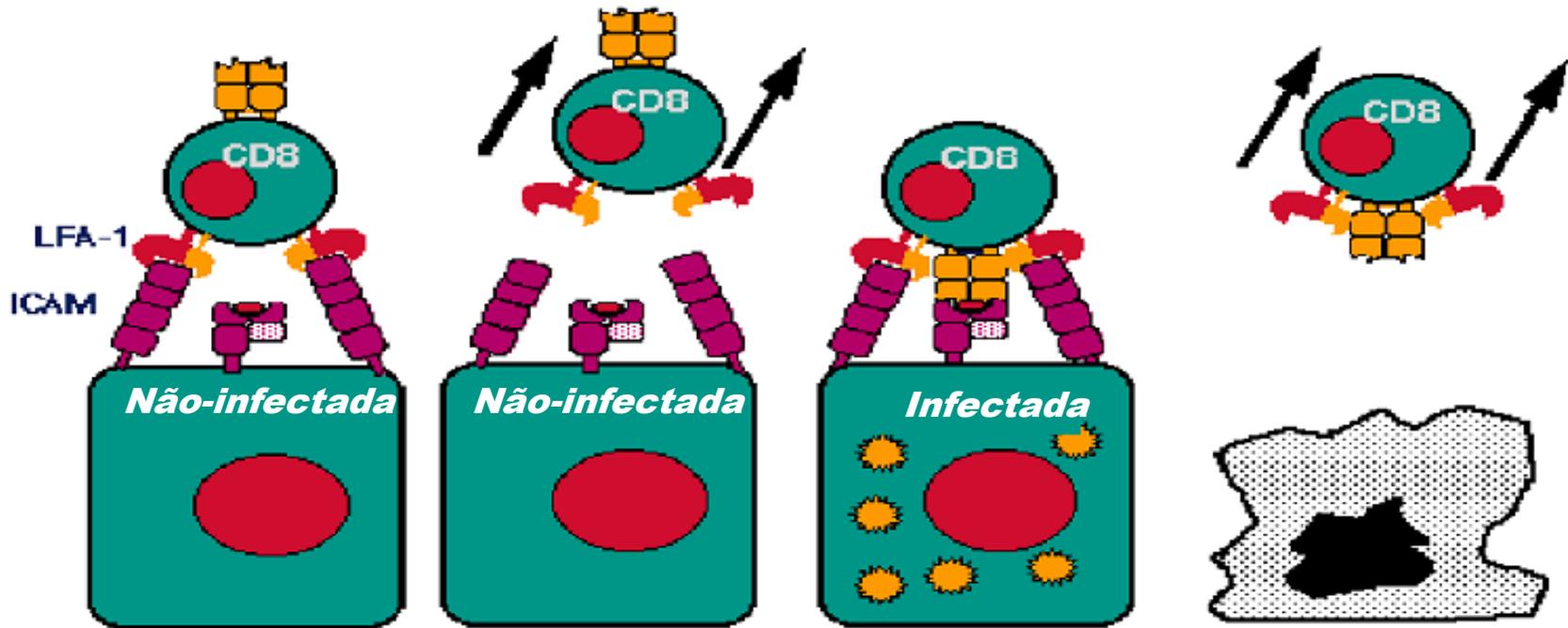
Lepra tuberculóide (restrita)



Lepra lepromatosa (disseminada)



Interações Celulares: Células T Citotóxicas (CTL)



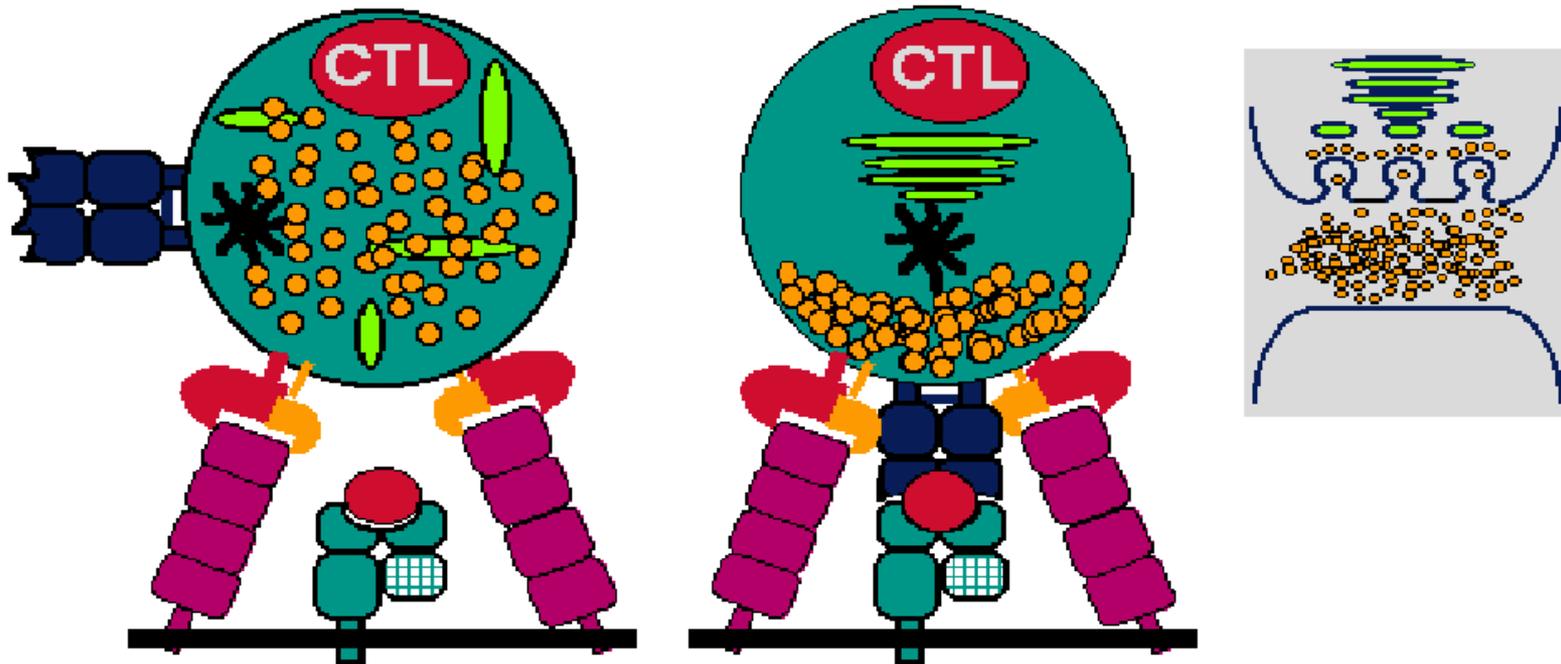
**Adesão
não-
específica**

**Ausência
do 1o.
sinal**

**Presença do
1o. sinal:
adesão
prolongada**

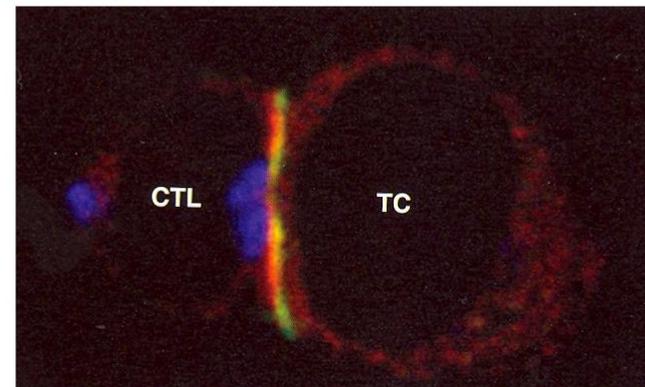
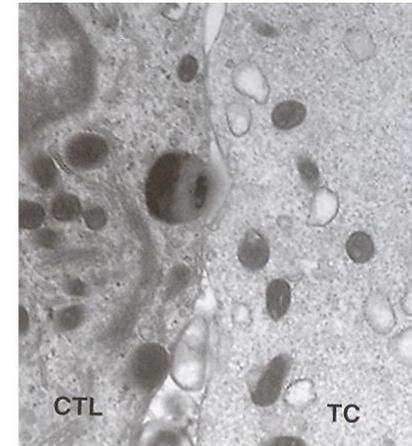
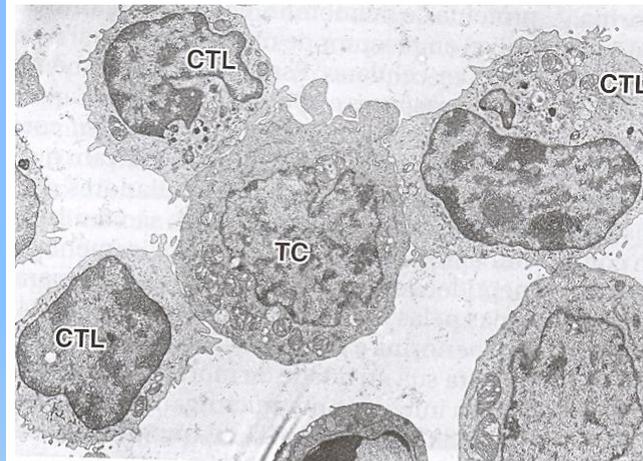
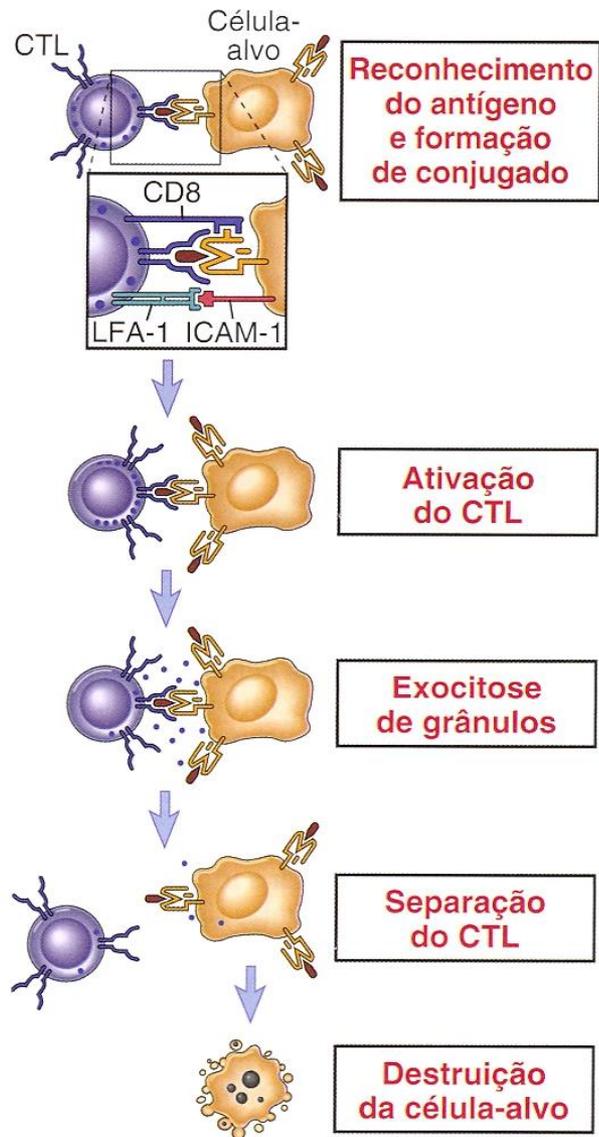
**Liberção de
moléculas
efetoras: lise
da célula alvo**

Interações Celulares: Células T Citotóxicas e Células Alvo



Reorganização do citoesqueleto (microtubulos) e das organelas para direcionar os grânulos citotóxicos para a célula alvo e não para as células vizinhas

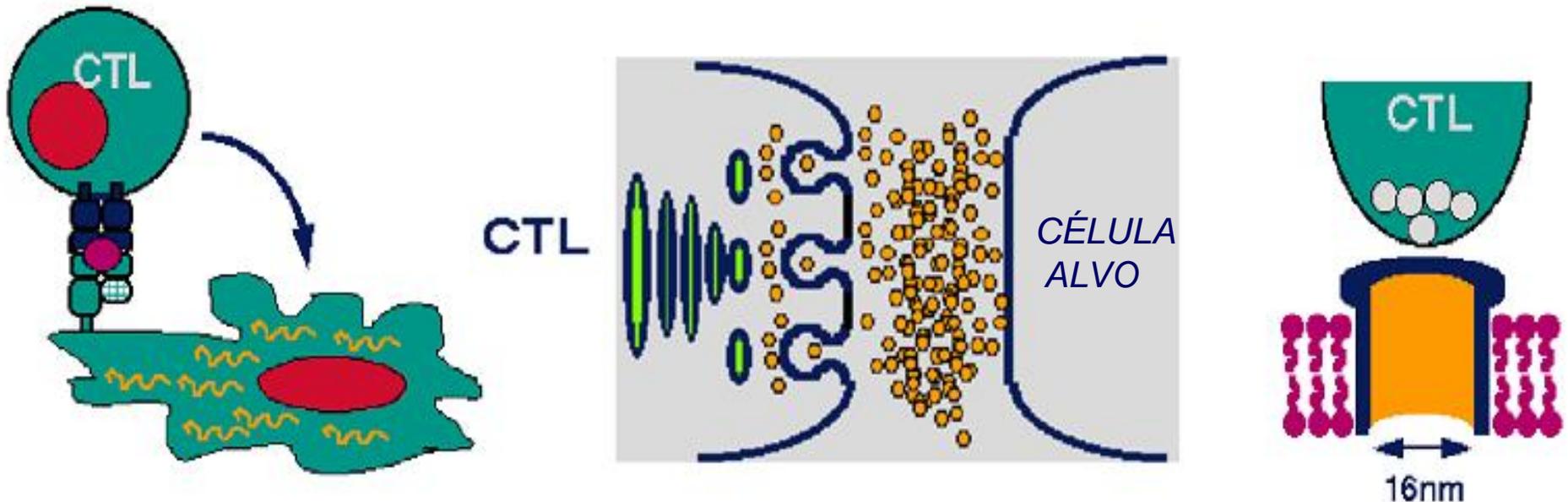
“Beijo da Morte”



Grânulos das Células T Citotóxicas (CTL)

Grânulos citolíticos são lisossomos modificados que estocam citotoxinas numa forma inativa e que são liberados após um aumento do cálcio intracitoplasmático:

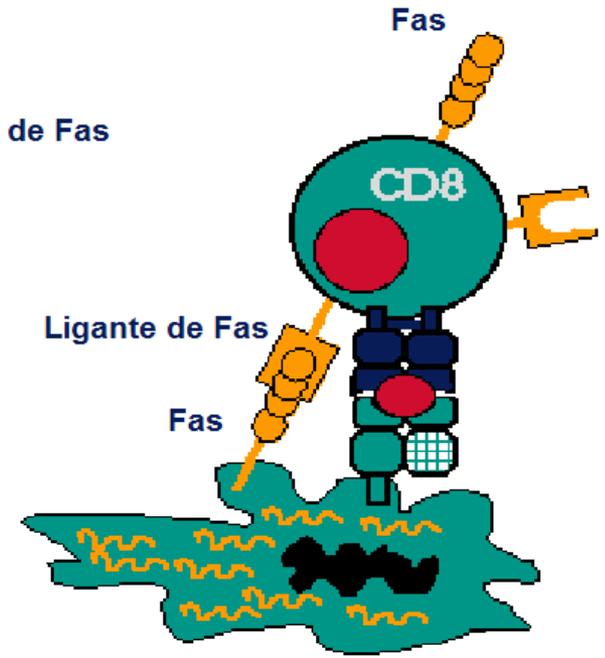
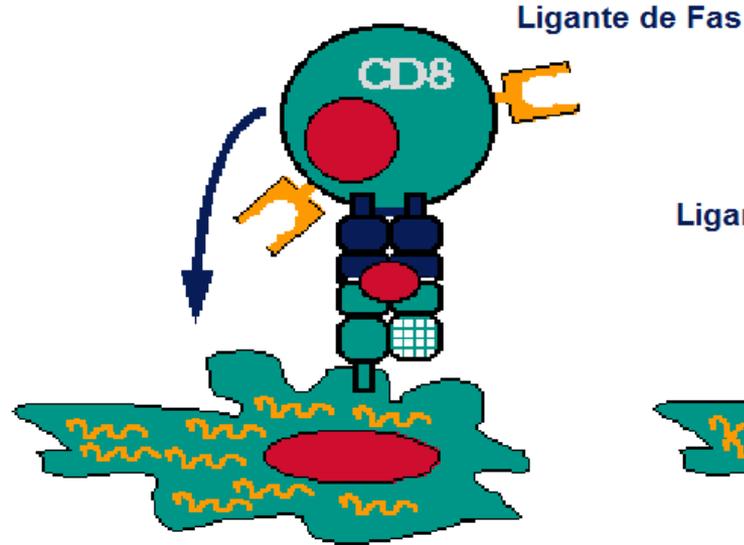
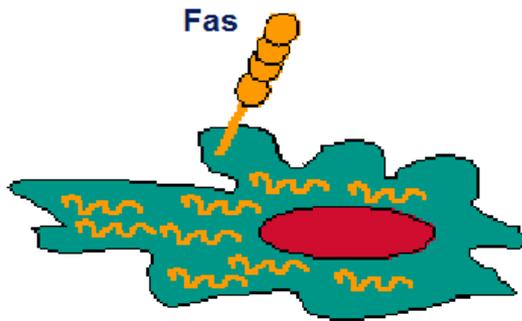
- **Perforinas:** polimerizam-se para formar poros na membrana
- **Granzimas A, B e C:** serino-proteases que induzem apoptose quando no citoplasma
- **Serglicina:** proteoglicano sulfatado forma complexos com perforinas e granzimas
- **Catepsina B:** protege o CTL



Indução de Apoptose via Fas-Fas L

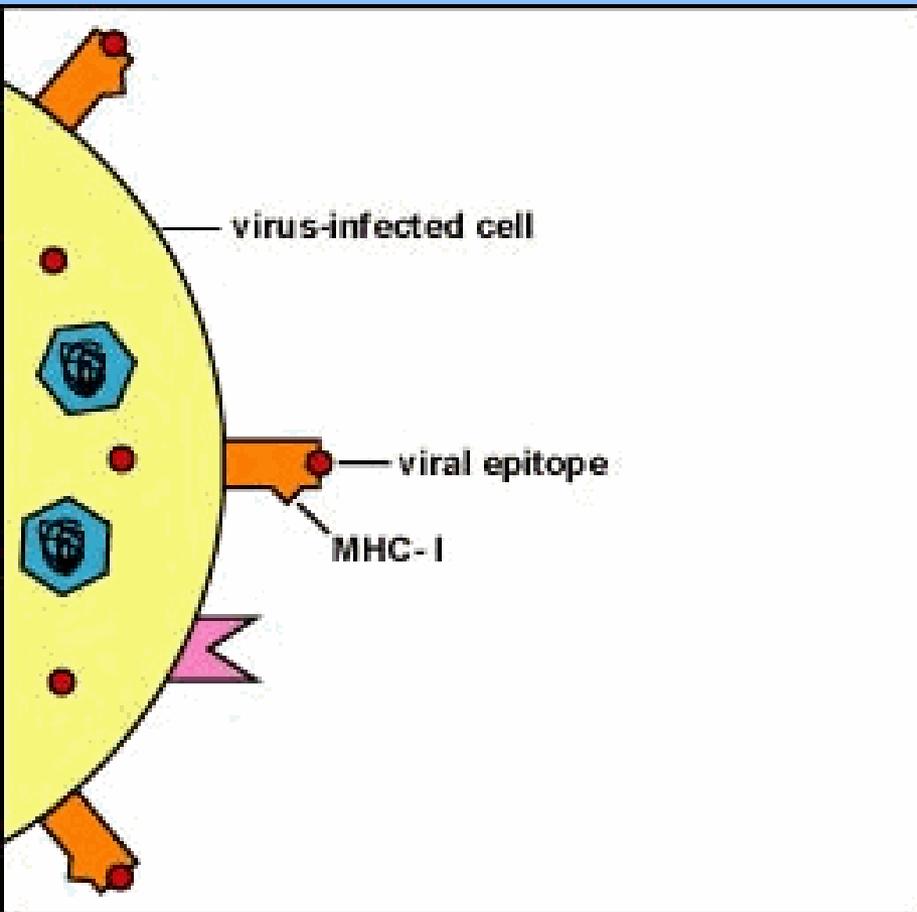
Interação Fas-Fas ligante induz morte por apoptose nas células que expressam Fas

Célula alvo expressa Fas ou é induzida a expressar Fas pelo CTL ativado



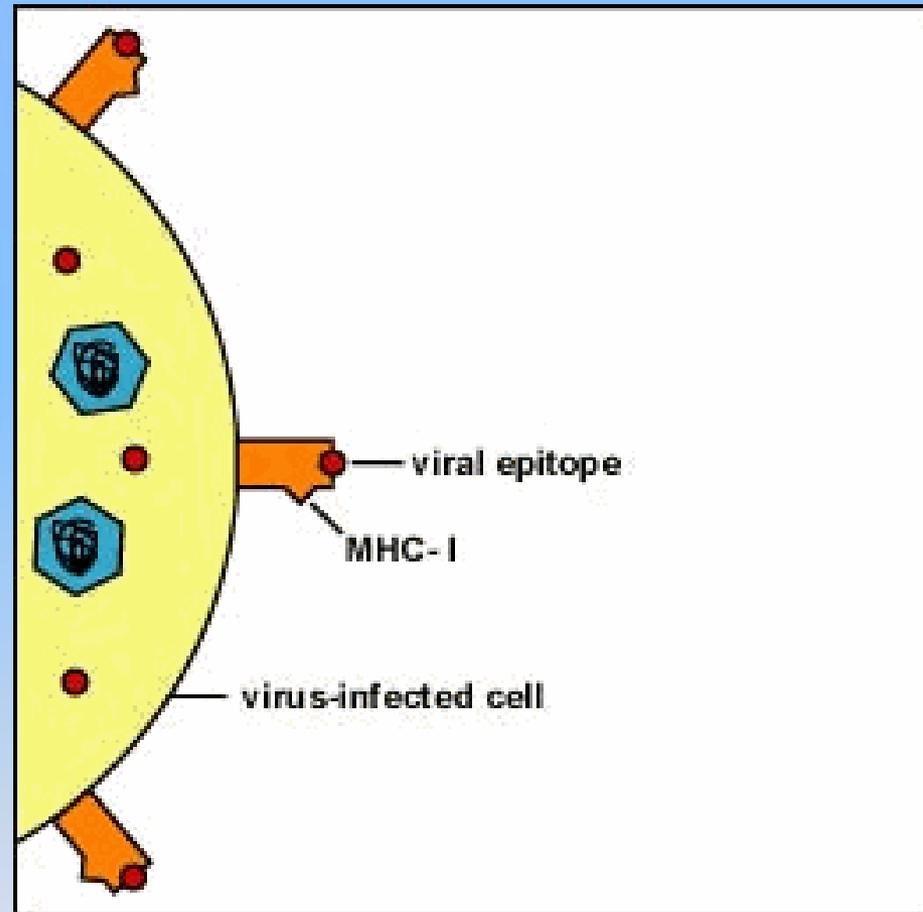
Célula infectada por vírus

Mecanismos Efetores das Células T Citotóxicas (CTL)



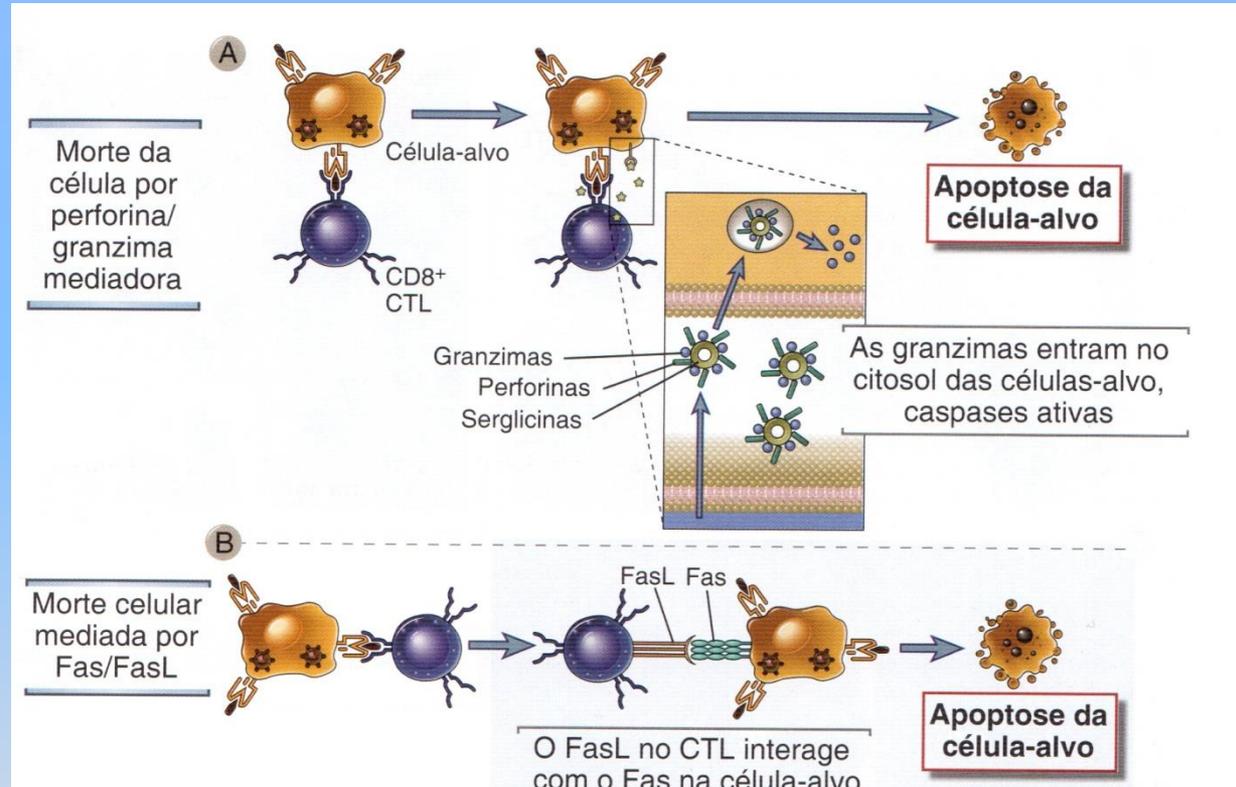
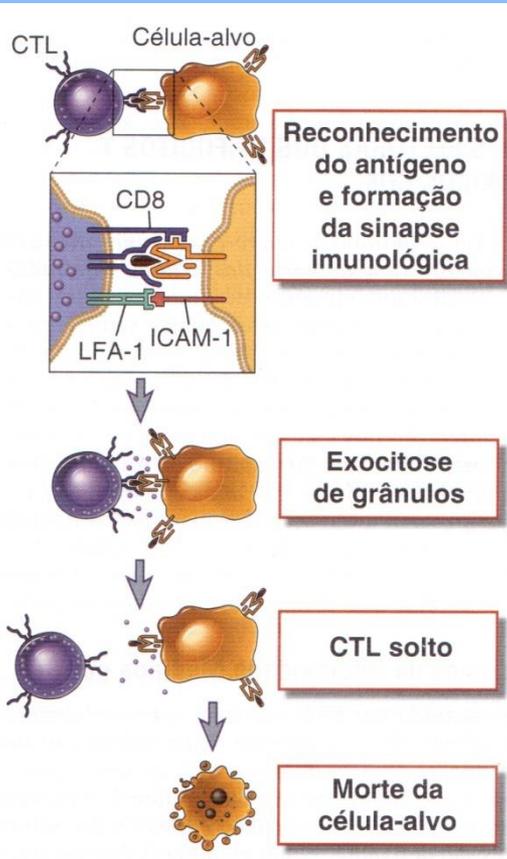
***INDUÇÃO DE APOPTOSE VIA
INTERAÇÃO FAS-FAS L***

Mecanismos Efetores das Células T Citotóxicas (CTL)



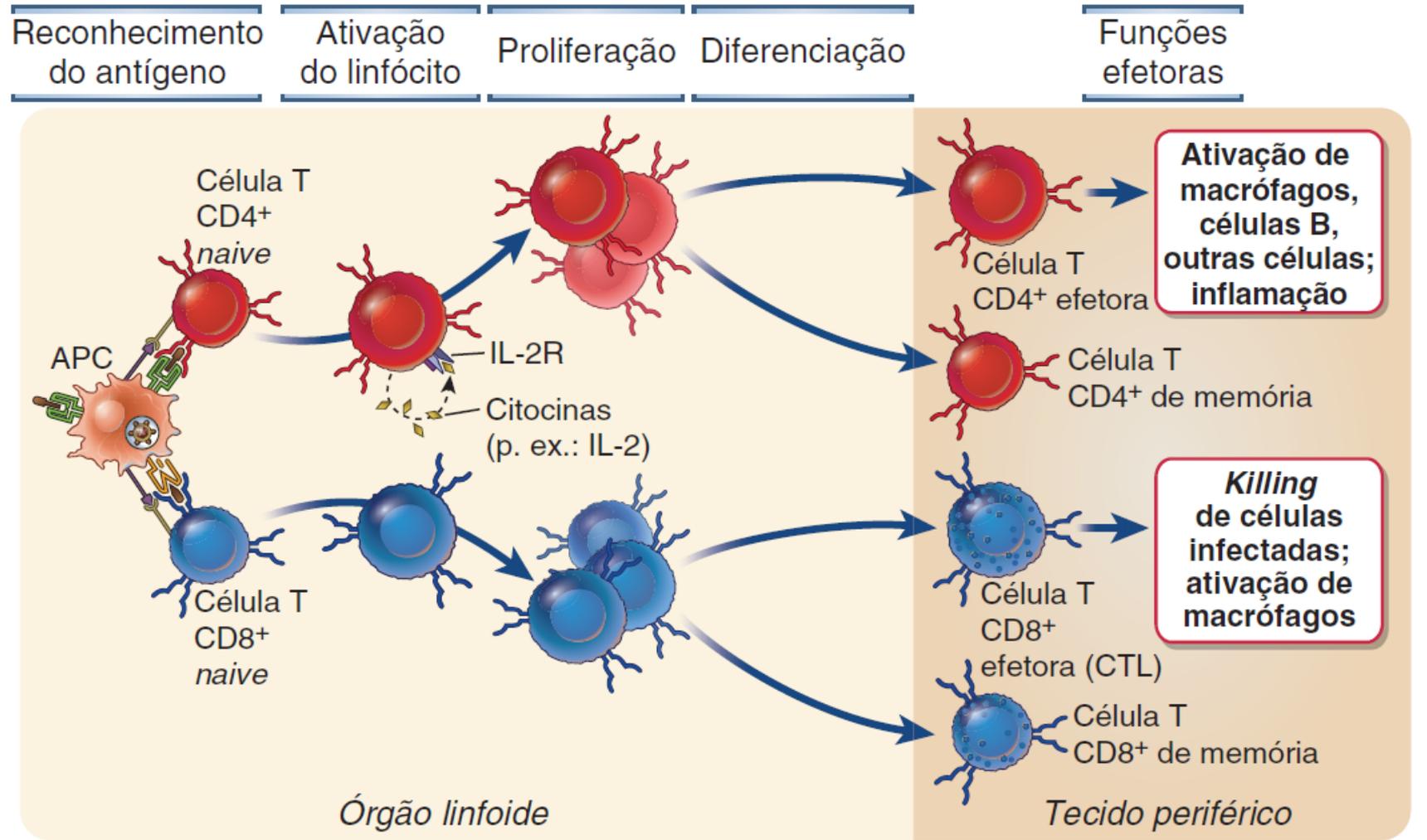
***INDUÇÃO DE APOPTOSE POR
AÇÃO DOS GRÂNULOS
CITOTÓXICOS***

Células T citotóxicas (T CD8+)

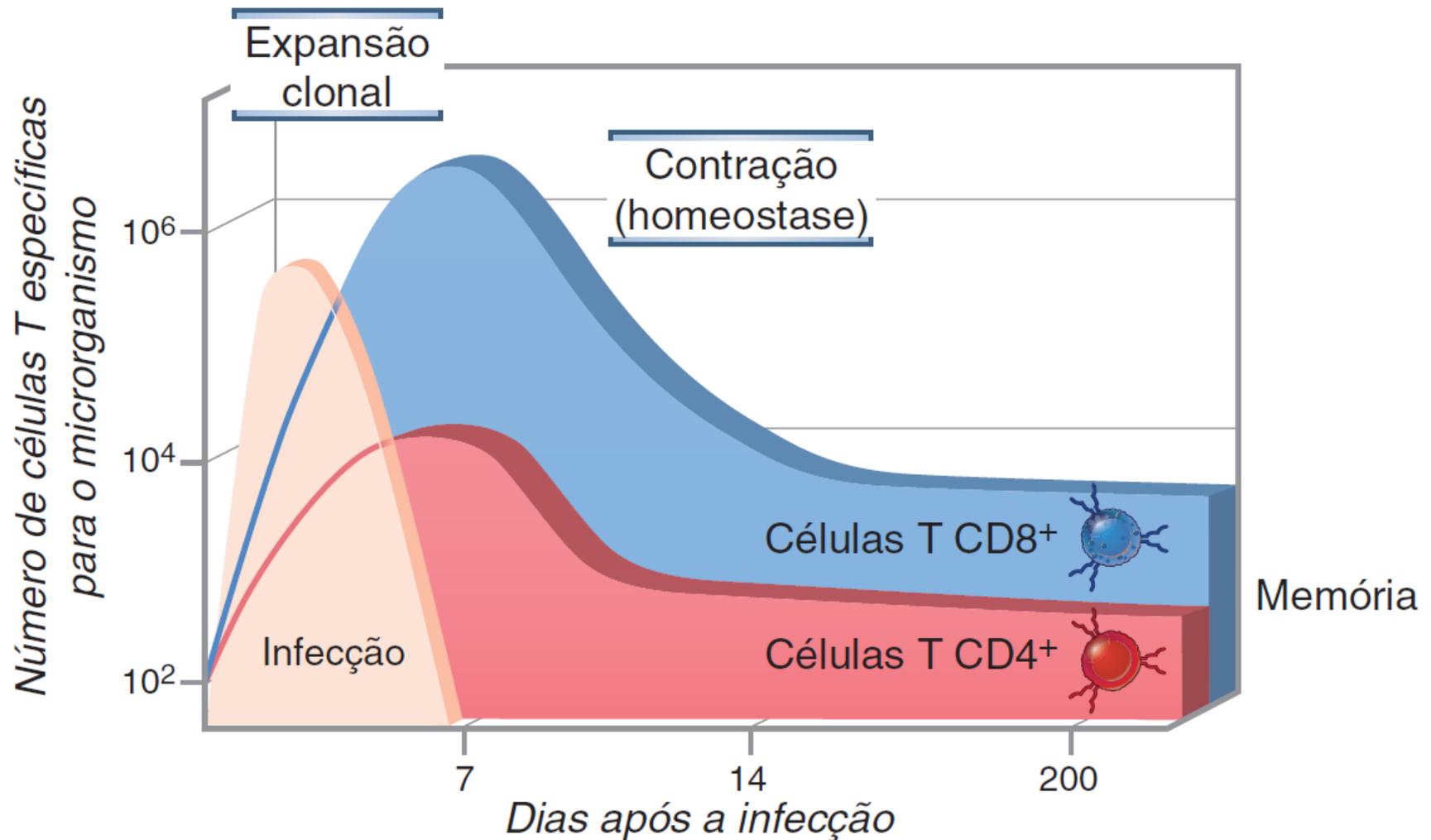


Cytotoxic T cells killing cervical cancer cells.mp4

Sequência de eventos nas respostas de células T



Dinâmica das Respostas de Células T



Memória Imunológica: hipóteses

