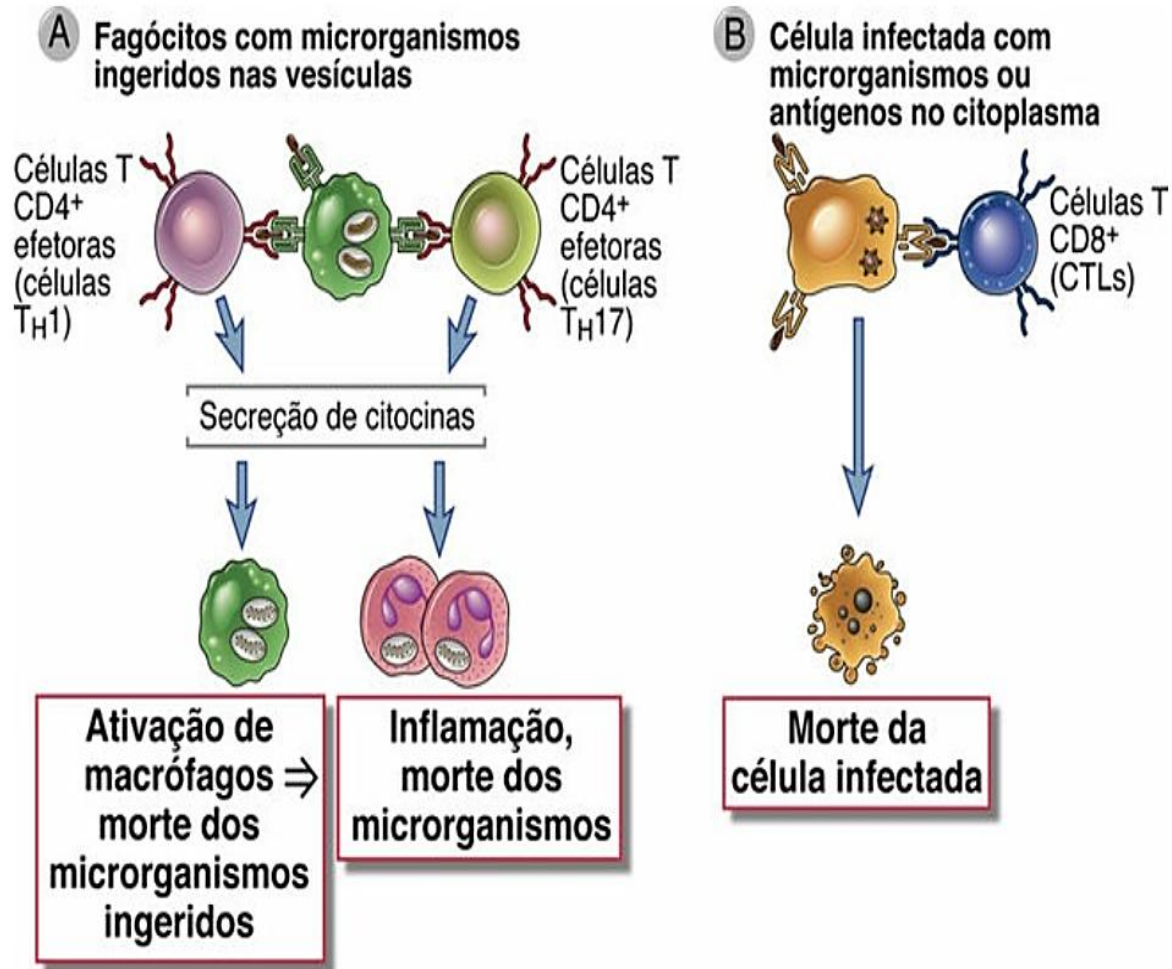


DIFERENCIAÇÃO E FUNÇÕES DA CÉLULA T EFETORA

PROF. UDERLEI

Papel das células T em erradicar as infecções



A: LT CD4⁺ reconhecem antígenos, produzem citocinas que ativam os fagócitos para matar os micro-organismos e estimulam a inflamação.

B: linfócitos T citotóxicos CD8⁺ (LTC) reconhecem antígenos do micro-organismos no citosol das células infectadas e as destroem.

Questão

- Descreva a diferença entre os linfócitos T auxiliares (LTH) e os linfócitos T citotóxicos (LTC).

IMUNIDADE MEDIADA POR LTH (LTCD4+)

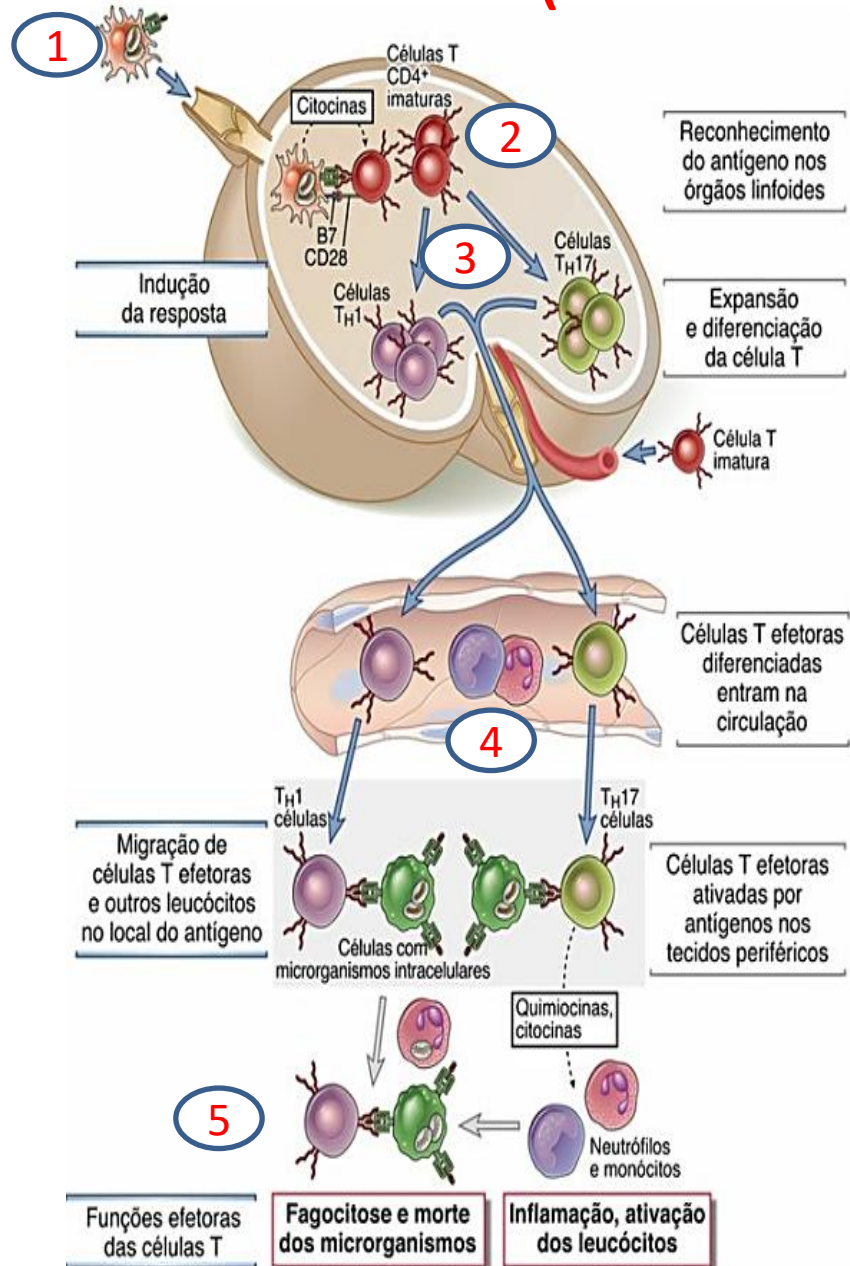
1- CD com o micro-organismo fagocitado migram até os linfonodos.

2- LT CD4+ imaturos reconhecem os antígenos apresentados pelas CD.

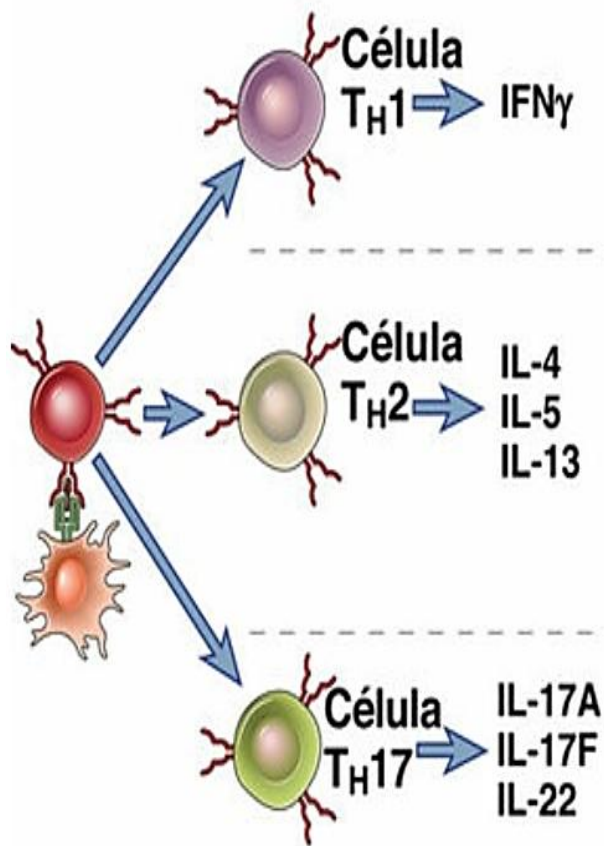
3 - LT proliferam e diferenciam-se em células efetoras e de memória.

4- LT efetores migram através dos vasos sanguíneos ligando-se ao endotélio em resposta à infecção.

5- LT reconhecem o efector antigênico nos tecidos, secreta de citocinas para recrutar leucócitos e ativar fagócitos.



AS PROPRIEDADES DOS SUBGRUPOS TCD4+: TH1, TH2 E TH17

	Principais citocinas	Reações imunológicas	Defesa do hospedeiro	Papel nas doenças
 <p>Célula T_H1 → IFNγ</p>		Ativação de macrófagos; produção de IgG	Microrganismos intracelulares	Doenças autoimunes; dano tecidual associado às infecções crônicas
<p>Célula T_H2 → IL-4 IL-5 IL-13</p>		Ativação de mastócitos, eosinófilos; produção de IgE; ativação "alternativa" de macrófagos	Parasitas helmintos	Doenças alérgicas
<p>Célula T_H17 → IL-17A IL-17F IL-22</p>		Inflamação neutrofílica, monocítica	Bactérias extracelulares, fungos	Doenças inflamatórias autoimunes

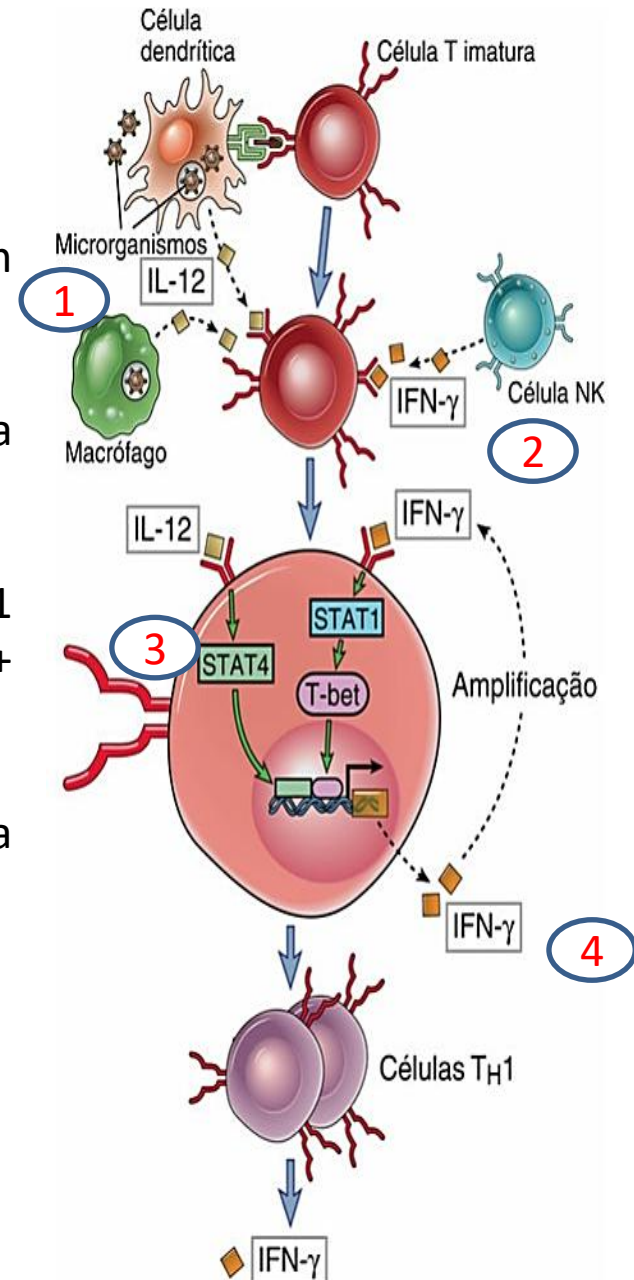
DESENVOLVIMENTO DE CÉLULAS TH1

1- A IL-12 é produzida pelas CD e macrófagos em resposta aos micro-organismos.

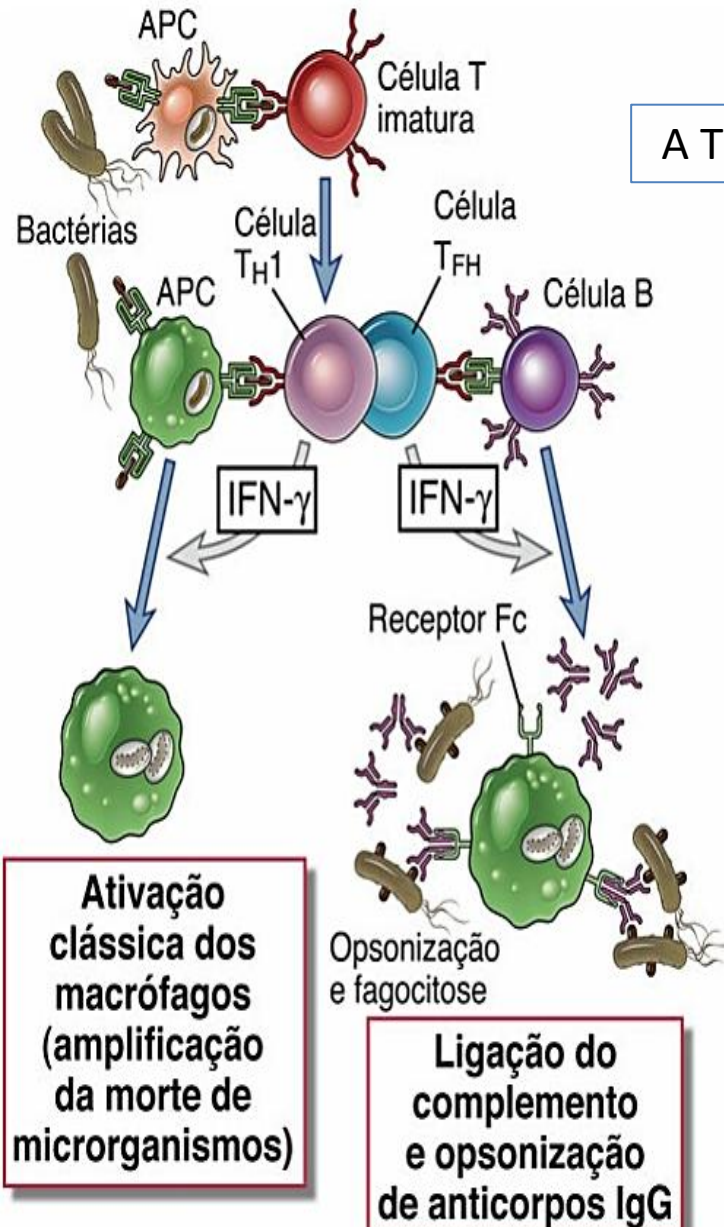
2- O IFN- γ é produzidos por células NK (parte da resposta imune inata).

3- Ativação dos fatores de transcrição T-bet, STAT1 e STAT4, estimulam a diferenciação de LT CD4+ imaturos para o subconjunto TH1.

4- O IFN- γ produzido pelo LTH1 amplifica a resposta e inibe o desenvolvimento de LTH2 e TH17.

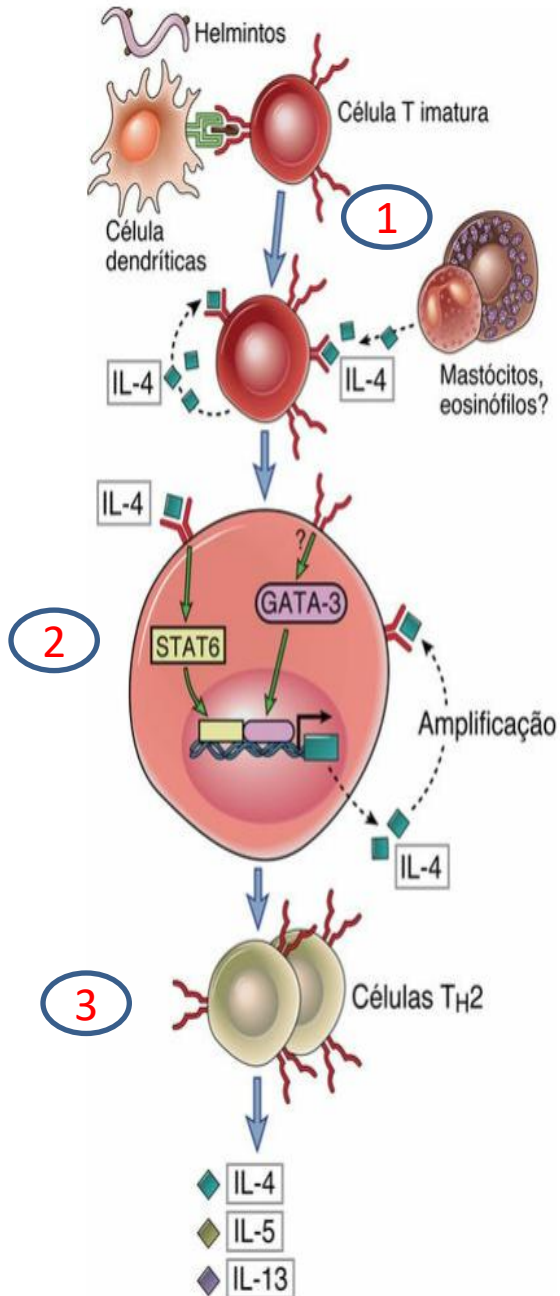


FUNÇÕES DAS CÉLULAS TH1



A TH1 e TFH secretam IFN- γ que atua:

DESENVOLVIMENTO DAS CÉLULAS TH2

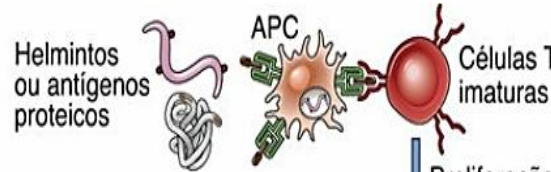


1º A IL-4 é produzida por LT ou por mastócitos ou eosinófilos, em resposta aos helmintos.

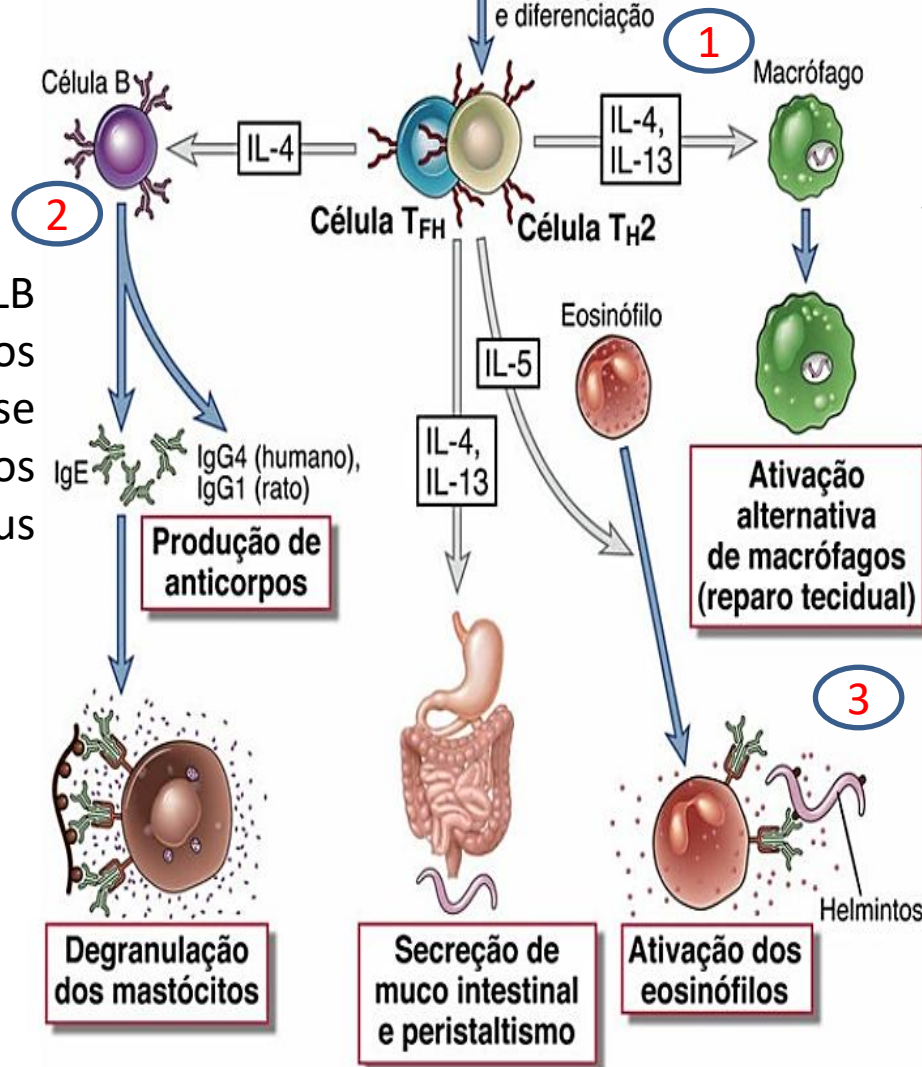
2º A IL-4 ativa os fatores de transcrição STAT6 e GATA-3, estimulando a diferenciação de LT CD4+ imaturas para o subconjunto TH2.

3º A IL-4 produzida pelos LTH2 amplifica essa resposta e inibe o desenvolvimento de células TH1 e TH17.

FUNÇÕES DAS CÉLULAS TH2



TH2 secretam IL-4, 5 e 13



1 - A IL-4 e 13 ativam imunidade nas barreiras mucosas, induzindo uma via alternativa de ativação dos macrófagos.

2 - A IL-4 ativa LB liberar anticorpos (IgG) e (IgE) que se ligam aos mastócitos liberando seus grânulos.

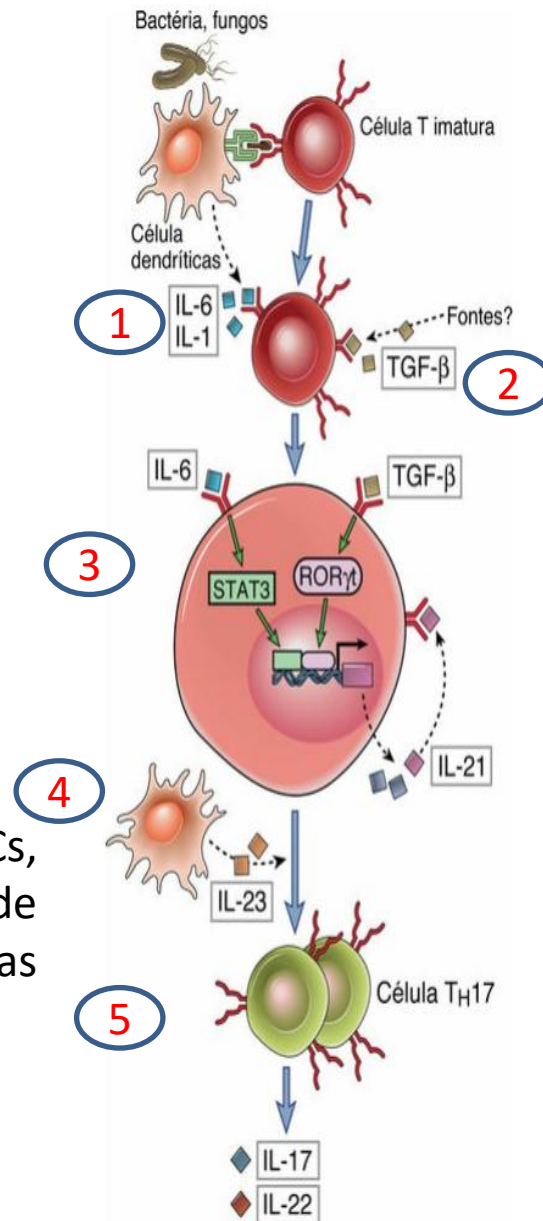
3 - A IL-5 ativa os eosinófilos (resposta contra infecções por helmintos).

DESENVOLVIMENTO DAS CÉLULAS TH17

1º A CD libera IL-1 e a IL-6

3º Os fatores de transcrição ROR γ t e STAT3, estimulam a diferenciação de LT CD4+ imaturas para o subconjunto TH17.

4º A IL-23 é produzida por APCs, em resposta ao ataque de fungos, estabiliza as células TH17.



2º Fator Transformador de Crescimento - β (TGF- β) é produzidos por várias células.

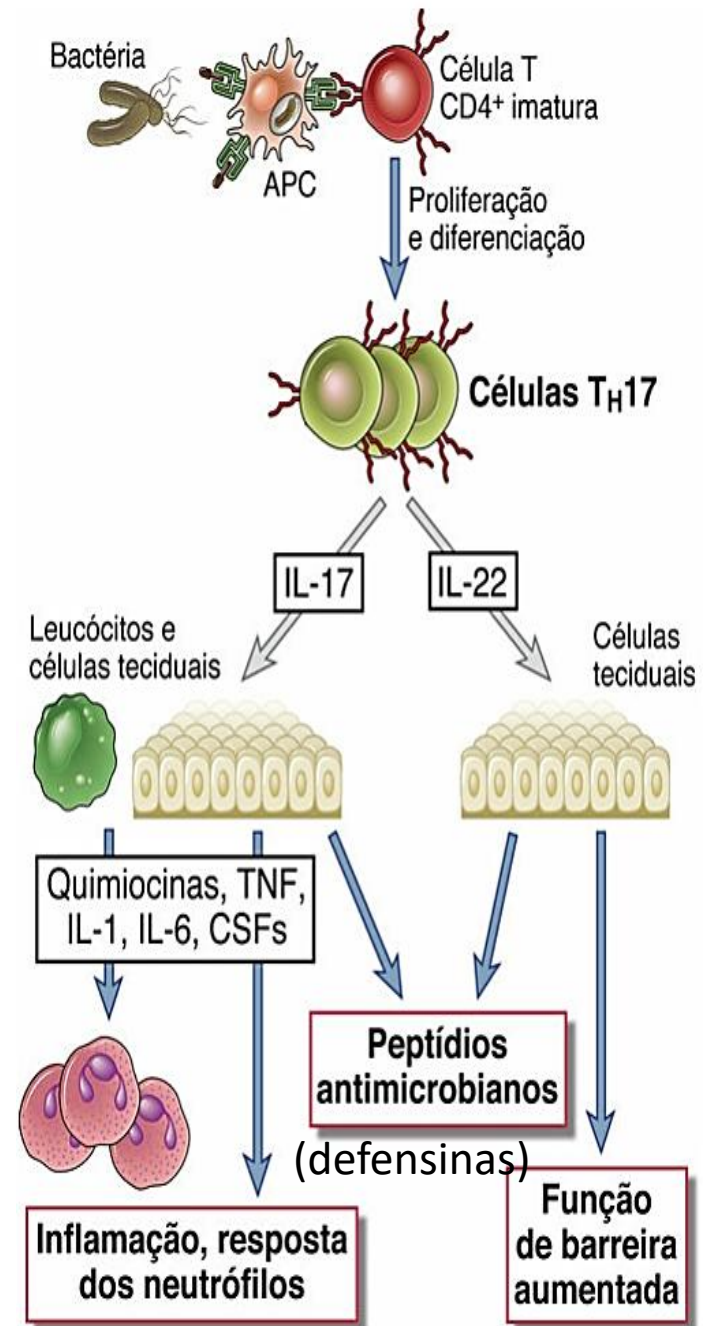
5º O TGF- β suprime TH1 e TH2. A IL-22 produzida por TH17 amplifica esta resposta.

FUNÇÕES DAS CÉLULAS TH17

- Destruição de bactérias extracelulares e fungos, principalmente por indução da inflamação neutrofílica.
- Os LTH1 e TH17 atuam cooperativamente na eliminação de micro-organismos mediada pelos fagócitos.
- As células TH17 contribuem para a patogênese de muitas doenças inflamatórias.

FUNÇÕES DAS CÉLULAS TH17

As citocinas (IL – 17 e 22) produzidas pelas células TH17 estimulam a produção local de quimiocinas que recrutam os neutrófilos e outros leucócitos, aumentam a produção de peptídeos antimicrobianos (defensinas), e promovem as funções de barreira epiteliais.



Questão

- Diferencie os linfócitos LTH (CD4) com relação a ativação. Qual a função exercida por cada um deles?

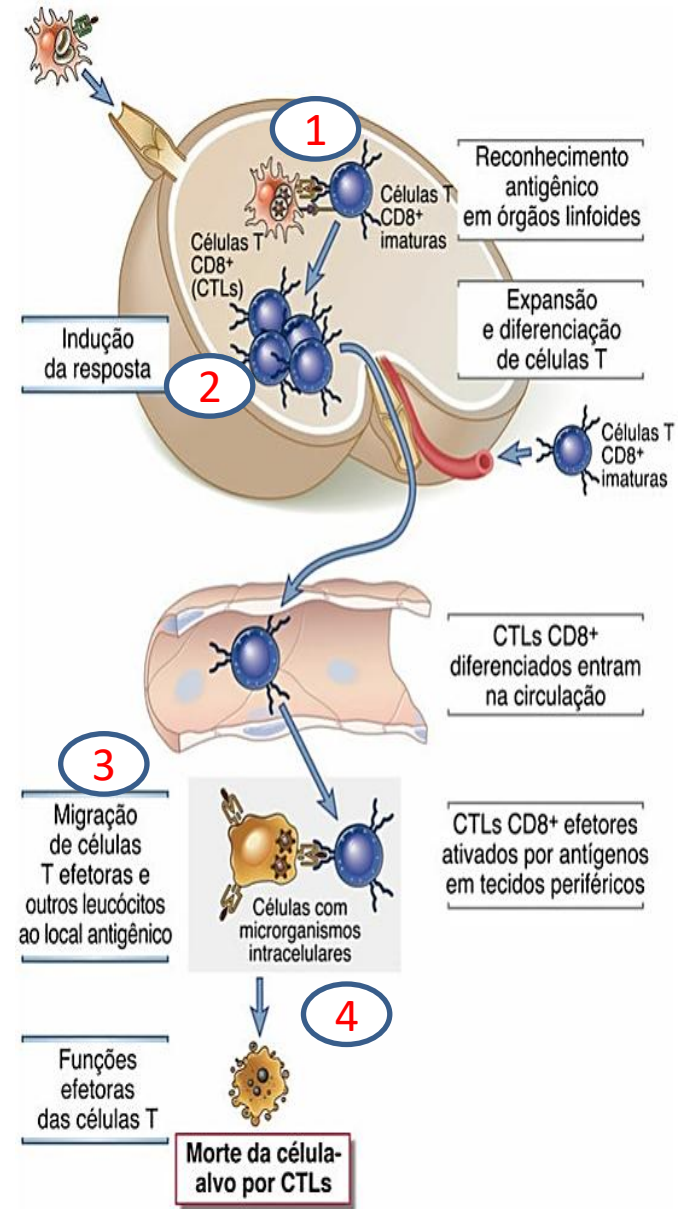
DIFERENCIAÇÃO DOS LTC ou CD8+ EM EFETORA

1º LT CD8 + reconhecem os peptídios derivados de antígenos proteicos apresentados por CD nos linfonodos.

2º LT são estimulados a proliferar e diferenciar-se em CTLs (e células de memória), que entram na circulação.

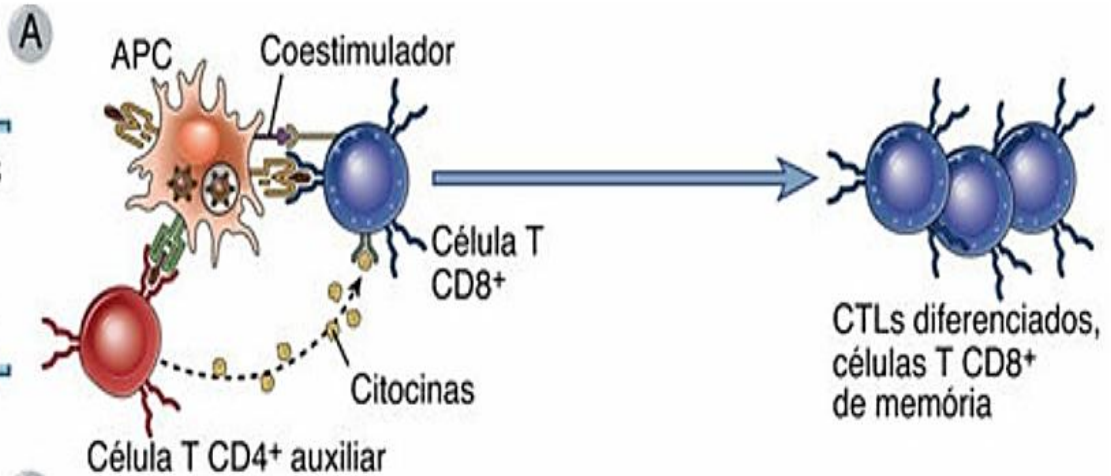
3º LT efetoras migram para locais teciduais infectados, de crescimento tumoral ou de rejeição de enxerto.

4º CTLs CD8+ reconhecem o antígeno nos tecidos e respondem matando as células.

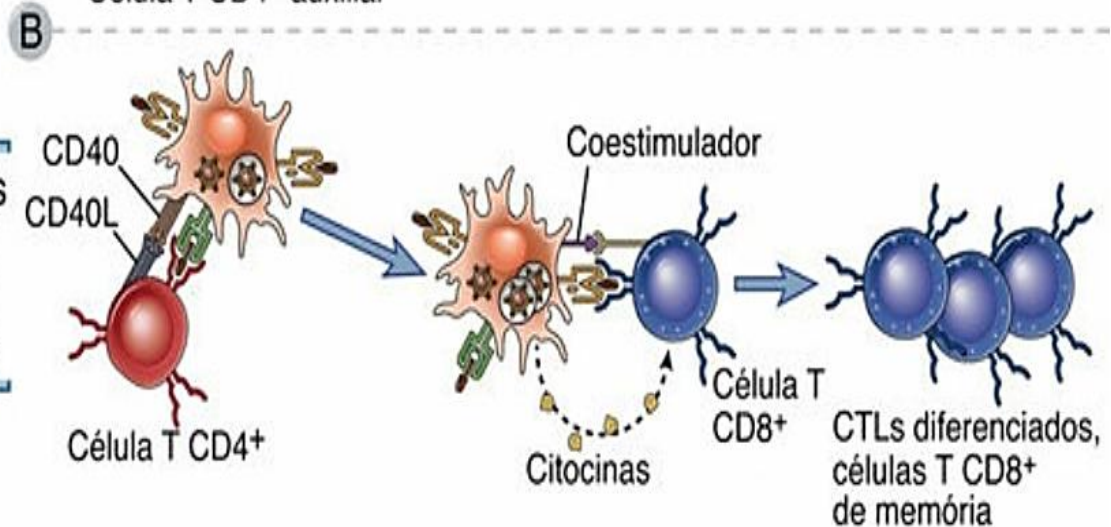


Papel das células T auxiliares na diferenciação de LTC CD8+

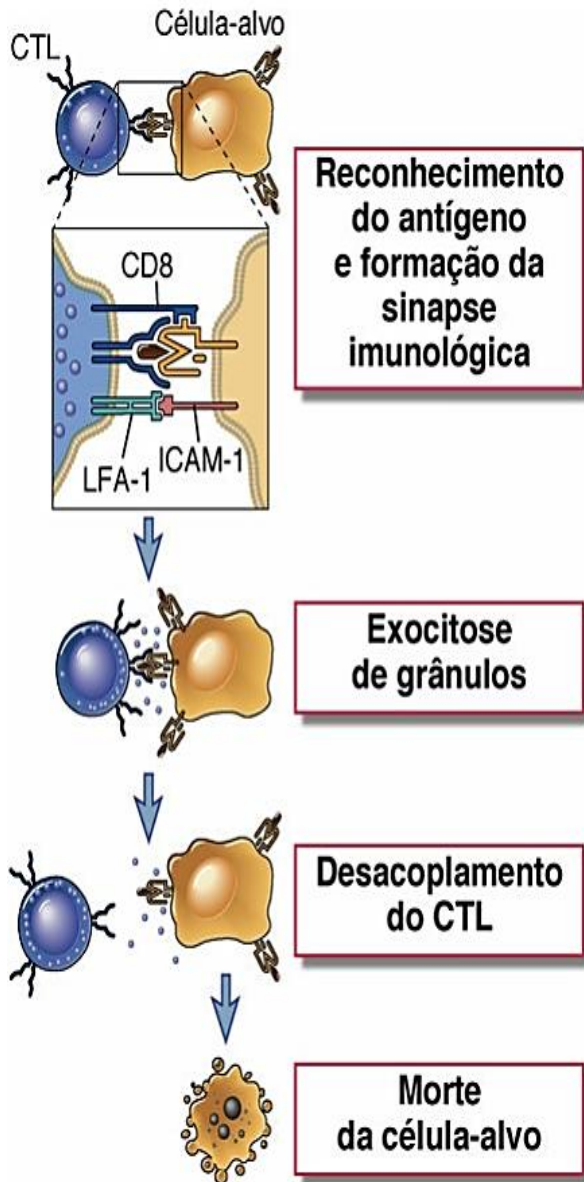
Células T CD4⁺ auxiliares produzem citocinas que estimulam a diferenciação de CTLs



Células T CD4⁺ auxiliares aumentam a habilidade das APCs em estimular a diferenciação de CTLs



FUNÇÕES EFETORAS DOS LTC CD8+



O CTL reconhece a célula-alvo. A ativação resulta na liberação de conteúdo granular do CTL na célula-alvo por meio da área de contato (sinapse imunológica).

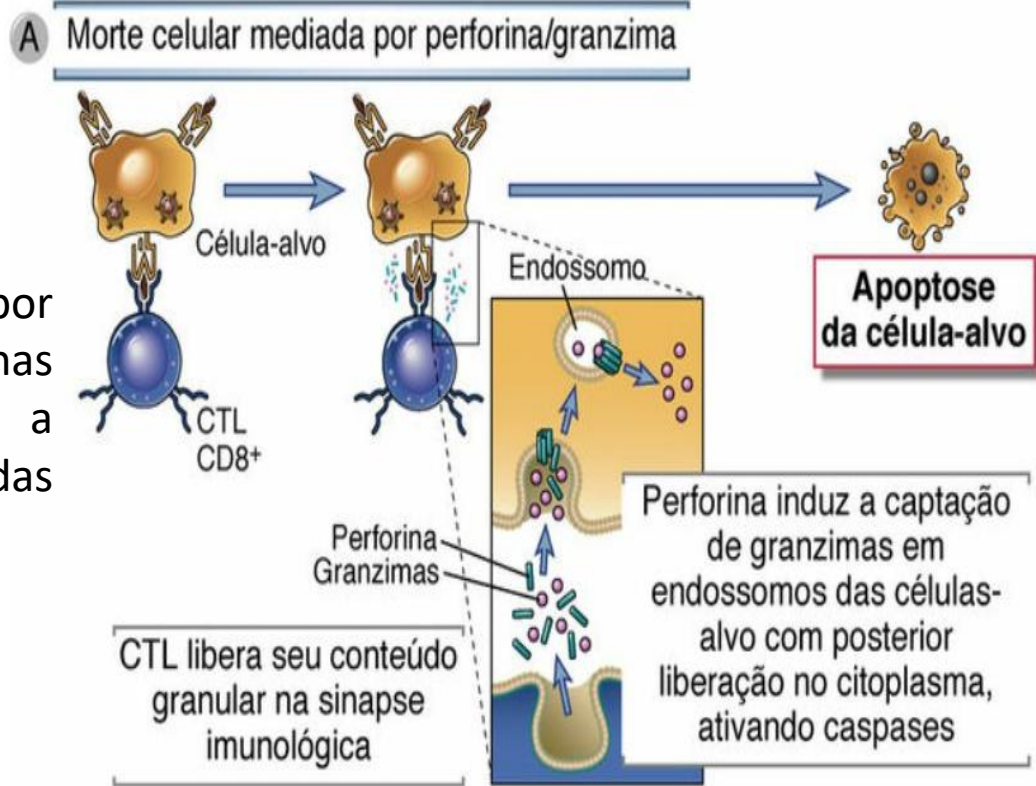
O conteúdo dos grânulos é letal para a célula-alvo. O CTL pode desacoplar e matar outras células-alvo.

A formação de conjugados entre um CTL e o seu alvo e a ativação do CTL também requerem interações entre moléculas acessórias (LFA-1, CD8) expressas no CTL e seus ligantes específicos (ICAM-1 e MHC de classe I, respectivamente) expressos na célula-alvo.

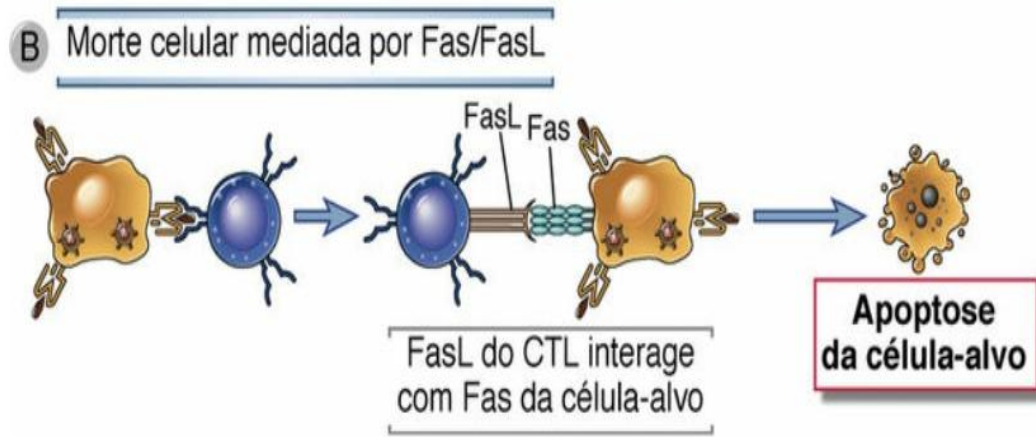
MECANISMOS DE MORTE DAS CÉLULAS-ALVO MEDIADA POR CD8

Os CTLs matam células-alvo por dois mecanismos principais:

A: Os CTL liberam perforina e granzimas por exocitose de grânulos que entram nas células-alvo. As perforinas facilitam a entrada das granzimas no citoplasma das células-alvo que induzem a apoptose.



B: FasL expresso em CTLs ativados, liga-se ao Fas expresso na superfície das células-alvo e induz a apoptose.



Questão

- Qual o conteúdo dos grânulos dos linfócitos T citotóxicos (LTC ou CD8)?
- Qual a sua atuação na célula alvo?