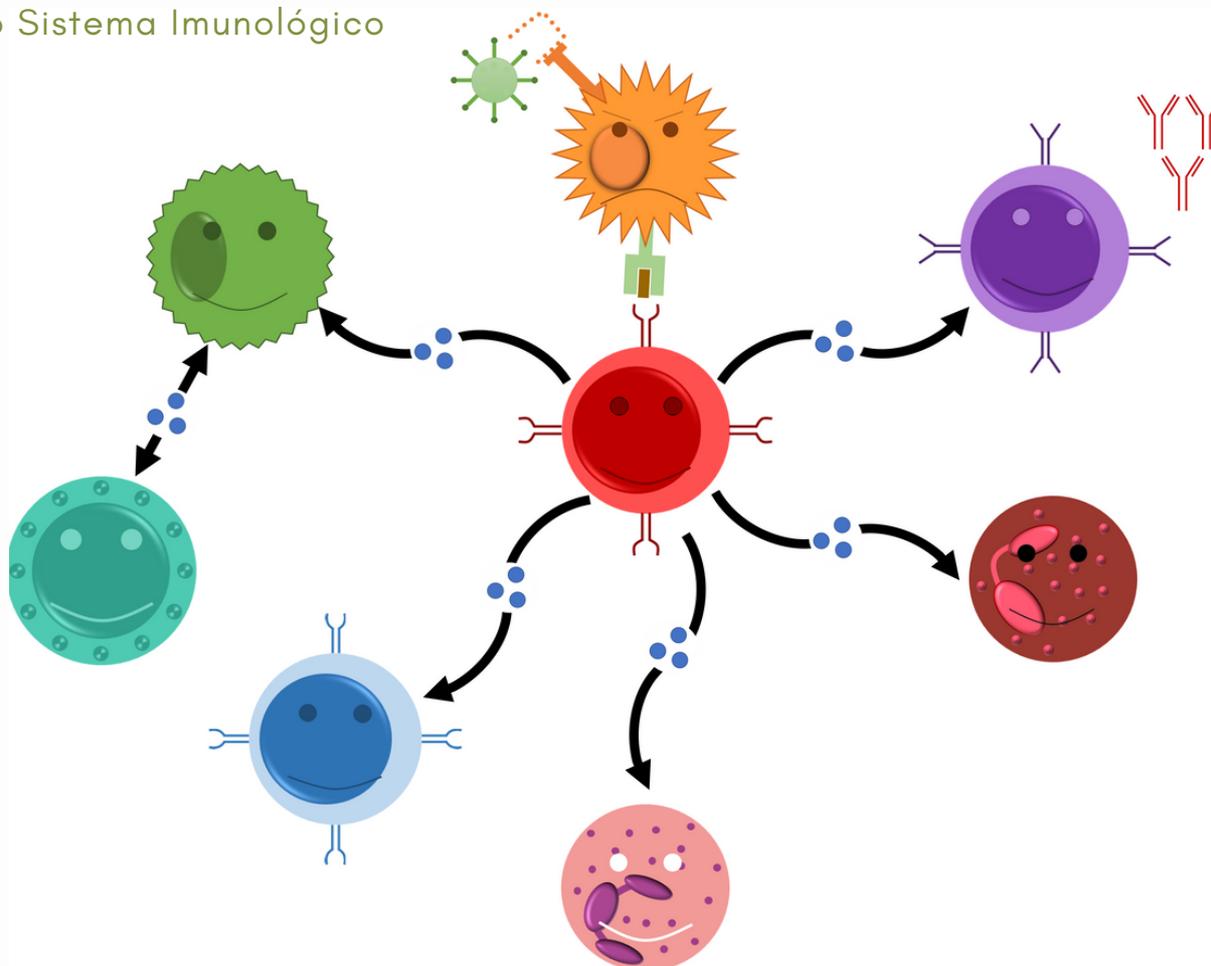


PARA TODOS OS
ESTUDANTES DA
ÁREA DA SAÚDE

Uma Viagem Encantada
pelo Sistema Imunológico

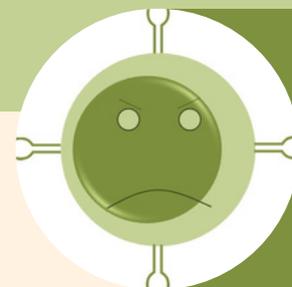


IMUNOLOGIA BÁSICA: PARTE 2

Silvia Fernandes Ribeiro da Silva
Sônia Leite da Silva

FORTALEZA-CE, 2021

**ISBN
CIP**



Imunologia Básica: Parte 2

Criação dos imunogames: Adah Sophia Rodrigues Vieira

Revisão de conteúdo: Ariana Amorim de Paula
Silvia Fernandes Ribeiro da Silva
Sônia Leite da Silva

Revisão de texto: Martha Studart

Diagramação: Silvia Fernandes Ribeiro da Silva

Ilustração: Tales Melo Nogueira de Araújo

Catálogo: Gabriela Alves Gomes

Dados Internacionais da Catalogação na Publicação (CIP)

S586i Silva, Silvia Fernandes Ribeiro da.
Imunologia Básica: Parte 2 / Silvia Fernandes Ribeiro da Silva, Sônia Leite da Silva -- Fortaleza: [s. n.], 2021.
85 p.
ISBN 978-65-00-17198-3
1. Imunologia. 2. Imunidade. I. Silva, Sônia Leite da. II. Título.
CDU 577.27

Índice para Catálogo Sistemático:

1. Imunologia: 577.27
ISBN: 978-65-00-17198-3



Imunologia Básica: Parte 2

Silvia Fernandes Ribeiro da Silva

- Professora Titular do Curso de Medicina da UNIFOR.
- Professora de Imunologia do Curso de Medicina da UNICHRISTUS.
- PhD em Ciências da Saúde pela UFRN.
- Mestre em Imunologia de Transplantes de Órgãos e Tecidos pela Faculdade de Medicina de Besançon - França.
- Farmacêutica Bioquímica.
- <http://lattes.cnpq.br/4896534503049824>

Sônia Leite da Silva

- Professora Titular do Curso de Medicina da UNIFOR.
- PhD em Farmacologia pela UFC.
- Mestre em Ciências Médicas pela UFC.
- Residente em Clínica Médica pela UEL - PR.
- Residente em Nefrologia pelo Hospital Evangélico - PR e pelo Hospital Necker-Paris.
- Médica Nefrologista.
- <http://lattes.cnpq.br/00259282234177>



Prof. Silvia Fernandes



Prof. Sônia Leite



Adah Sophia



Ariana Amorim



Cynthia Almeida



Emanuely Muniz



Fernanda Tiraboschi



José Victor



Kamila Almeida



Karin Virgínia



Lara Martins



Letícia Gabriela



Lis Aguiar



Maria Clara



Tales Melo



Vitória Cristina



Vitória de Melo



Imunologia Básica: Parte 2

Adah Sophia Rodrigues Vieira

Monitora de Imunologia em 2020
Aluna do 8º semestre de Medicina/UNIFOR
<http://lattes.cnpq.br/3498683305591897>

Ana Karoline da Costa Ribeiro

Bióloga
<http://lattes.cnpq.br/0977730087974217>

Ariana Amorim de Paula

Monitora de Imunologia em 2015
Médica
<http://lattes.cnpq.br/245093468018877>

Cynthia von Paumgarten Ribeiro Almeida

Aluna do 6º semestre de Medicina/UNIFOR
<http://lattes.cnpq.br/0809162499703893>

Emanuelly Thays Muniz Figueiredo Silva

Monitora de Imunologia em 2017
Médica
<http://lattes.cnpq.br/6695215991497454>

Fernanda Assunção Tiraboschi

Monitora de Imunologia em 2019
Aluna do 7º semestre de Medicina/UNIFOR
<http://lattes.cnpq.br/5565467476324837>

Ilana Farias Ribeiro Araújo

Farmacêutica
<http://lattes.cnpq.br/6002360276783282>

José Victor Martins Menezes

Monitor de Imunologia em 2019
Aluno do 8º semestre de Medicina/UNIFOR
<http://lattes.cnpq.br/2909714890184882>

Kamila Almeida Freitas

Monitora de Imunologia em 2021
Aluna do 5º semestre de Medicina/UNIFOR
<http://lattes.cnpq.br/2726838001468667>

Karin Virgínia de Souza Rodrigues

Monitora de Imunologia em 2018
Aluna do 10º semestre de Medicina/UNIFOR
<http://lattes.cnpq.br/7743294924264120>

Lara Martins Sampaio Marques

Aluna do 5º semestre de Medicina/UNIFOR
<http://lattes.cnpq.br/4098698632818549>

Letícia Gabriela Gomes Silva

Aluna do 4º semestre de Medicina/UNIFOR
<http://lattes.cnpq.br/0270212756362203>

Lis Aguiar de Vasconcelos

Monitora de Imunologia em 2019
Aluna do 7º semestre de Medicina/UNIFOR
<http://lattes.cnpq.br/6651432741918328>

Maria Clara Machado Borges

Monitora de Imunologia em 2017
Aluna do 11º semestre de Medicina/UNIFOR
<http://lattes.cnpq.br/6099327790920155>

Tales Melo Nogueira de Araújo

Monitor de Imunologia em 2019
Aluno do 7º semestre de Medicina/UNIFOR
<http://lattes.cnpq.br/8994388909321409>

Vitória Cristina Almeida Flexa Ribeiro

Aluna do 5º semestre de Medicina/UNIFOR
<http://lattes.cnpq.br/6069894226309109>

Vitória de Melo Jerônimo

Monitora de Imunologia em 2020
Aluna do 5º semestre de Medicina/UNIFOR
<http://lattes.cnpq.br/5532322461165432>

Prefácio

**"A mente que se abre a uma nova ideia
jamais voltará ao seu tamanho original."
Albert Einstein**

É com grande prazer que introduzo você, caro leitor, à Parte 2 desta aventura. Você, que iniciou esta jornada com o primeiro *e-book*, finalmente está um pouco mais próximo de entender melhor esta área tão bela que é a Imunologia. Espero que o emaranhado de células que estava na sua cabeça tenha começado a se desfazer, tornando tudo um pouco mais claro, mas não se preocupe caso ainda esteja com dificuldade, pois o estudo deste assunto é contínuo, vive em constante mudança, portanto, a cada dia, estamos aprendendo algo novo.

A presente trilogia foi desenvolvida por um seleto grupo de autores, sob a orientação das Profas. Dras. Silvia Fernandes e Sônia Leite, com o objetivo de afirmar-se como uma importante referência para o estudo da Imunologia na graduação. Porém, essencialmente, o principal foco é que você, leitor, chegue ao fim desta viagem tendo adquirido algum conhecimento sobre Imunologia, e, quem sabe, torne-se mais um apaixonado pelo assunto.

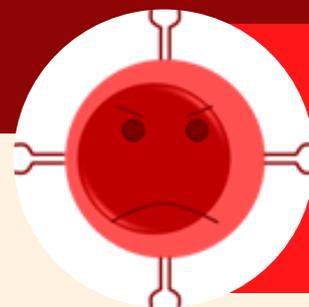
Assim como no sistema imunológico, em que os processos e reações sofrem influências entre si, cada livro auxilia no entendimento do outro. Enquanto o primeiro livro aborda a imunidade inata, os dois próximos livros dissertam sobre a imunidade adquirida, sendo este sobre imunidade celular, e o terceiro sobre imunidade humoral.

Por meio do uso de figuras e esquemas de fácil entendimento, o *e-book* Imunologia Básica: Parte 2 disserta, de maneira simples e acessível, sobre assuntos de difícil compreensão, como apresentação de antígenos e ativação de linfócitos, os quais costumam despertar sentimentos de apreensão na maioria dos alunos. De modo bastante didático, o *e-book* transita pela imunidade celular, destrinchando os seus componentes, tornando algo considerado assustador por boa parte dos alunos em definições tangíveis e claras.

Portanto, o resultado final deste exemplar é uma leitura que, acertadamente, equilibra um conhecimento preciso e atual com um notável componente visual, caracterizado por figuras lúdicas e de rápida assimilação. Assim, a trilogia afirma o seu lugar como uma relevante literatura de fácil acesso ao estudante da graduação.

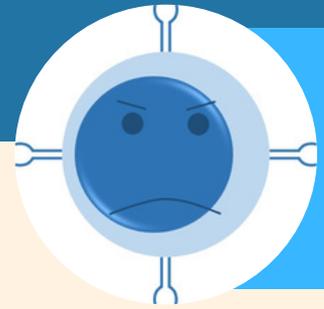
**Adah Sophia Rodrigues Vieira
(Coautora da trilogia)**

Sumário



1. Imunidade Adquirida.....	8
2. Células da Imunidade Adquirida.....	11
3. Órgãos Linfoides.....	14
a. Primários: Timo.....	15
i. Seleção Positiva.....	19
ii. Seleção Negativa.....	21
b. Secundários: Linfonodo e Baço.....	23
4. Moléculas do MHC.....	28
5. Processamento de Antígenos Proteicos.....	30
a. Via Endocítica.....	31
b. Via Citosólica.....	33
6. Imunidade Celular.....	35
a. Geração dos Linfócitos Th1.....	36
i. Relação Th1 e Macrófago.....	40
ii. Relação Th1 e Linfócito T CD8+.....	42
b. Geração dos Linfócitos Th2.....	49
i. Relação Th2 e Eosinófilo.....	52
ii. Relação Th2 e Mastócito.....	55
c. Geração dos Linfócitos Th17.....	59
7. Linfócito T Regulador.....	64
8. Questões para Treinamento.....	72
9. Immunogames.....	75
10. Nossas Referências.....	78
11. Comentários das Questões.....	82
12. Resolução dos Immunogames.....	83

Siglas



BCR - Receptor de Célula B

Célula APC- Célula Apresentadora de Antígeno

CH - Corpúsculo de Hassal

CLIP - Class II Invariant Chain Peptide

HLA - Antígeno Leucocitário Humano

IFN- γ - Interferon Gama

IL - Interleucina

MHC - Complexo Principal de Histocompatibilidade

RER - Retículo Endoplasmático Rugoso

TAP - Proteína Transportadora de Antígeno

TCR - Receptor de Célula T

TGF- β - Fator Transformador do Crescimento Beta

TNF- α - Fator de Necrose Tumoral Alfa

T reg - Linfócito T Regulador

Fernanda Assunção Tiraboschi
 Letícia Gabriela Gomes Silva
 Silvia Fernandes Ribeiro da Silva

Introdução

O que é imunidade adquirida?

Utilizando uma definição bem simples, é a imunidade que se adquire após exposição ao antígeno. Diferentemente da imunidade inata, essa defesa não está pronta. Por exemplo, anticorpos contra o SARS-CoV-2, que causa a COVID-19, somente serão produzidos após o contato com a proteína desse vírus, quer por infecção, quer por vacinação. Do contrário, não temos anticorpos contra ele, ou seja, não somos imunes.

É também chamada de imunidade adaptativa, pois apresenta a capacidade de se adaptar ao patógeno invasor. Se o invasor for uma bactéria, as respostas imunes serão geradas contra essa bactéria em particular.

O que acontece se a defesa inata falhar?

Na página 48 do *e-book* *Imunologia Básica: Parte 1*, foi feito esse questionamento. Agora, que tal respondê-lo?

Quando a defesa inata falha, é a hora de a imunidade adquirida entrar em ação. É a hora certa de a célula dendrítica soar o alarme de perigo e fazer o seu melhor: apresentar os antígenos invasores aos linfócitos T CD4+ virgens. A **Figura 1** mostra a célula dendrítica inicialmente feliz (1), mas fica superzangada (2) quando sabe que houve uma invasão no tecido por antígenos e percebe que a defesa inata não funcionou. Ela, então, captura esse antígeno e migra para o linfonodo mais próximo para alertar o linfócito T CD4+ virgem (3). No linfonodo, ela conta ao linfócito, com detalhes, o que está acontecendo no tecido inflamado.

Ê! Ê! Como será que o linfócito vai reagir a esse encontro? Não perca as cenas dos próximos capítulos!

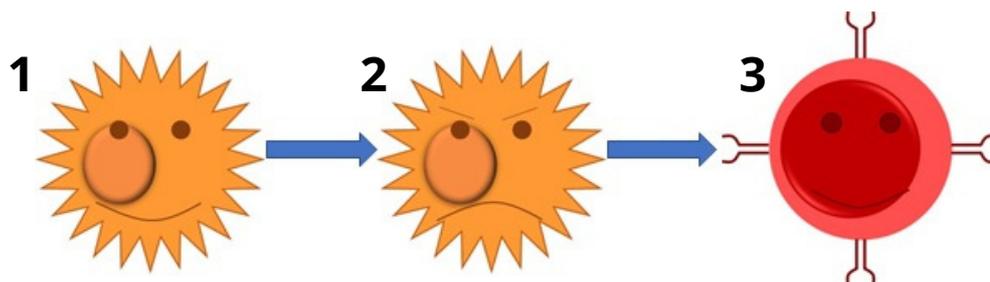


Figura 1. Célula dendrítica indo avisar o linfócito T CD4+ virgem que o tecido foi invadido por antígenos.

Curiosidades

Você sabia que há fortes conexões entre a imunidade inata e a adquirida? Pois é! A imunidade inata soa o alarme de perigo e fornece todos os detalhes do invasor (antígeno). Esse papel é eficientemente realizado pela célula dendrítica, que captura o antígeno, no tecido inflamado, e migra até o linfonodo para apresentar detalhes desse antígeno (peptídeos) para os linfócitos T CD4+ virgens que por ali trafegam. Fica a dica!

Certo! Mas o que é essa tal de imunidade adquirida?

É um tipo de defesa conhecida como tardia, pois não nascemos com ela. Além de ser desenvolvida mais tardiamente, diferencia-se da imunidade inata por algumas características em particular, tais como: **especificidade**, **diversidade** e **memória imunológica** (Figura 2).



Figura 2 Principais características da imunidade adquirida.

Duas dessas características são fáceis de serem compreendidas se tomarmos como exemplo o vírus do sarampo, o *Measles morbillivirus*. Quando o nosso sistema imunológico entra em contato pela primeira vez com esse vírus, desenvolvemos anticorpos que somente funcionarão contra ele. Ou seja, esse anticorpo não reconhecerá outros tipos de vírus, esse é o sentido da **especificidade**. O anticorpo produzido contra o vírus do sarampo é específico para ele, ou seja, não nos protegerá contra o vírus da rubéola. Por outro lado, o linfócito B, que foi estimulado a produzir esses anticorpos, tem o potencial de proteger o indivíduo bem mais rápido, em um segundo contato com o mesmo vírus, impedindo as reinfecções, o que é representado pela **memória imunológica**.

Curiosidades

Você sabia que, se um indivíduo for exposto a um antígeno X, o sistema imunológico desse indivíduo aumenta a sua capacidade de responder a esse antígeno em um segundo encontro? Pois é! As respostas imunes em um segundo encontro, ditas respostas secundárias, são mais rápidas e mais potentes. Isso ocorre porque, no primeiro contato, são gerados linfócitos de memória específicos para o antígeno X.

Ademais, a imunidade adquirida possui uma vasta **diversidade** de reconhecimento antigênico, pois existem milhares de clones distintos de linfócitos, e cada clone possui um único receptor antigênico (TCR) que reconhece um determinado antígeno. Há um repertório de linfócitos diversificado. Essa diversidade é necessária para defender o nosso organismo contra milhares de microrganismos distintos que se encontram na natureza. Por exemplo, o SARS-CoV-2 infectou o homem pela primeira vez na pandemia de 2020, mas já existiam clones de linfócitos com um TCR com potencial de reconhecer especificamente esse novo coronavírus. Na natureza, existem milhares de antígenos. Isso é fato! Assim, faz-se necessário um repertório de linfócitos que reconheça esses milhares de antígenos, ou seja, a diversidade é essencial para a nossa própria existência.

Além disso, os linfócitos possuem **autotolerância**, que, na maioria das vezes, impede-os de reagir aos autoantígenos, ou seja, às proteínas do próprio organismo. Diz-se que os linfócitos são tolerantes aos antígenos próprios. Porém, em algumas situações, ocorre falha ou quebra dessa autotolerância e desenvolvem-se doenças autoimunes.

Tipos de imunidade adquirida

Temos dois tipos de imunidade adquirida: a imunidade celular, ou imunidade mediada por células, que será o tema deste *e-book* Imunologia Básica: Parte 2; e imunidade humoral, ou imunidade mediada por anticorpos, que será discutida no *e-book* Imunologia Básica: Parte 3. Não perca!

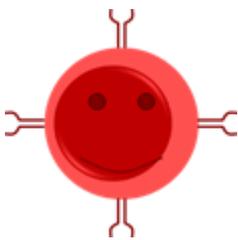
Convite

Agora que conhecemos as principais características da imunidade adquirida, que tal conhecermos um pouco mais sobre essa defesa poderosíssima? É claro que não se deve jamais diminuir o potencial da defesa inata, pois essa defesa inicial tem o seu “glamour” e deve ser respeitada. Afinal, na maioria das vezes, os invasores são removidos, e não há necessidade da ajuda do todo poderoso linfócito T CD4+ para combatê-los.

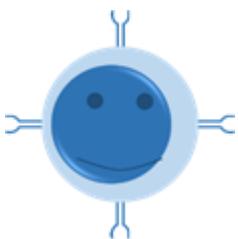
Células de defesa da imunidade adquirida

A imunidade adquirida é abrilhantada com os nossos bravos guerreiros: os **linfócitos T e os linfócitos B**. Há dois grupos de linfócitos T: os linfócitos T auxiliares e os linfócitos T citotóxicos.

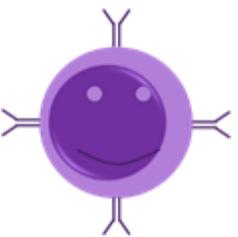
Os linfócitos são o segundo leucócito mais abundante do sangue, com valores normais entre 20% e 45% do total de leucócitos. Quando os seus valores no leucograma estão acima do normal, chamamos de linfocitose e, abaixo, de linfopenia. O citoplasma dos linfócitos é corado em azul claro e apresenta um núcleo ligeiramente redondo com a cromatina condensada.



Quem sou eu? O meu forte é ajudar. Não consigo ficar parado vendo o circo pegar fogo e não correr com um balde de água nas mãos. Fazer o quê! Não é à toa que me chamam de linfócito *T helper* ou T auxiliar, mas confesso que prefiro que me chamem de **linfócito T CD4+**. Fica mais chique!



Quem sou eu? Normalmente tento ser pacato. Às vezes, meus parceiros dizem que tenho o pavio curto. Infelizmente, tenho que concordar com eles. Sou o tipo do cara que não leva desaforos para casa. Pisou no meu calo, aguarde as consequências! Talvez seja por isso que me chamam de linfócito T citotóxico ou **linfócito T CD8+**.



Quem sou eu? Nunca falaram tanto de mim como na pandemia de 2020. O mundo todo está rezando para que eu produza anticorpos que acabem de vez com o SARS-CoV-2. Juro que estou tentando! Sou o **linfócito B** e adoro quando o linfócito T CD4+ me auxilia nessa empreitada.

Curiosidades

Você sabia que, no esfregaço sanguíneo, não é possível fazer a distinção entre os linfócitos? Pois é! No leucograma, os linfócitos T e os linfócitos B são contados juntos. Inclusive, as células NK entram na contagem. Fica a dica!

Agora vamos conhecer um pouco as funções de cada um dos linfócitos e como vamos chamá-los a partir de agora:

- **linfócito T *helper* ou auxiliar:** tem como função secretar citocinas que auxiliam outras células de defesa, incluindo os linfócitos T citotóxicos, os linfócitos B e células da imunidade inata, como os macrófagos. Esse linfócito expressa em sua membrana a molécula CD4 e, em função dessa expressão, é popularmente chamado de **linfócito T CD4+**;
- **linfócito T citotóxico:** mata células infectadas por microrganismos, como os vírus, mas também participa da morte de patógenos que vivem dentro dos macrófagos. Além disso, participa da vigilância imunológica, matando células tumorais. O linfócito T citotóxico, diferentemente do linfócito T CD4+, expressa a molécula CD8. Diante disso, é chamado de **linfócito T CD8+**;
- **linfócito B:** produz anticorpos quando ativado e diferenciado em plasmócito. O linfócito B também expressa moléculas em sua membrana que são típicas dele, como as moléculas CD19. Porém, nós o chamamos pelo nome de guerra: **linfócito B**.

Curiosidades

Você sabia que o sinal positivo (+) colocado do lado direito das moléculas CD4 e CD8 significa que essas moléculas estão presentes na membrana dos linfócitos T *helper* e T citotóxico, respectivamente? Pois é! Essas moléculas, também chamadas de marcadores de superfície, funcionam como verdadeiras impressões digitais desses linfócitos. Falou em CD4, falou em T *helper*. Idem para o CD8.

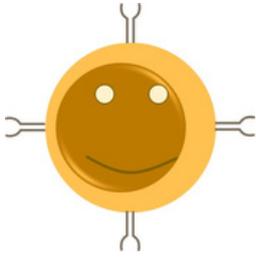
Você sabia que existe um exame laboratorial chamado de "contagem de CD4 e CD8" que é muito utilizado na avaliação do estado imunológico de pacientes com AIDS? Pois é! Esse exame informa quantos linfócitos T *helper* e T citotóxico o paciente tem no sangue.

Você sabia que o HIV, vírus que causa AIDS, tem uma verdadeira paixão pelos linfócitos T CD4? Pois é! Isso ocorre porque o HIV tem uma glicoproteína chamada gp120. A gp120 tem alta afinidade pela molécula CD4, e o HIV a utiliza como porta de entrada.

Você sabia que a contagem normal de linfócitos T CD4 de um adulto deve ficar acima de 500 células/mm³? Pois é! Quando a contagem de linfócitos T CD4+ está abaixo de 200 células/mm³, diz-se que o paciente tem AIDS, mesmo que não apresente sinais ou sintomas da doença.

Você sabia que os linfócitos T CD4+ são considerados o centro do universo imunológico e o principal estrategista do sistema imunológico quando o nosso organismo é invadido por patógenos? Pois é! Se o HIV destrói esse estrategista ao longo dos anos de infecção, pode-se imaginar o motivo pelo qual os pacientes com AIDS têm infecções oportunistas.

Existe um subtipo de linfócito T CD4+ chamado de linfócito T regulador (T reg) que tem como função regular ou limitar as respostas imunes. Resumindo: são linfócitos que regulam outros linfócitos. Na página 64, falaremos mais sobre eles.



Quem sou eu? Minha palavra preferida é regular. Sou um **linfócito T regulador**. Afinal, em toda sociedade, temos que seguir regras e, no sistema imunológico, não é diferente. Infelizmente, algumas células passam do limite, e sou eu que tenho que controlá-las. Por conta disso, às vezes, não sou muito bem compreendido. Não dá para agradar a todos!

Dependendo do estágio em que se encontra o linfócito na resposta imune, utilizam-se alguns termos que podem confundir o leitor. Assim, para facilitar a compreensão, definiremos alguns termos a seguir:

- **linfócitos virgens ou *naive***: são linfócitos que nunca entraram em contato com antígenos. São células ditas inexperientes;
- **linfócitos ativados**: são linfócitos que já interagiram com as células dendríticas e receberam o primeiro e o segundo sinal de ativação necessários para entrar em mitose e se diferenciar em linfócitos efetores;
- **linfócitos efetores**: são linfócitos já capacitados para participar das respostas imunes e da eliminação do antígeno. Os linfócitos efetores encontram-se diferenciados em Th1, Th2, Th17 e T CD8 efetor;
- **linfócitos de memória**: são linfócitos gerados após cada resposta imune adquirida. Esses linfócitos são importantes nas reinfecções, pois são células que já conhecem todos os detalhes do antígeno.

Vale ressaltar que esses termos são utilizados para os linfócitos T CD4+, T CD8+ e para o linfócito B.

Curiosidades

Você sabia que os linfócitos T e B virgens encontram-se com os antígenos apresentados pelas células dendríticas em um local determinado do nosso organismo? Pois é! O encontro ocorre somente nos órgãos linfoides secundários, os quais estudaremos adiante.

Você sabia que os linfócitos T e B de memória não precisam estar nos órgãos linfoides secundários para se encontrar com os antígenos? Pois é! Os linfócitos virgens migram preferencialmente para os órgãos linfoides secundários, mas os linfócitos de memória podem migrar para qualquer tecido. Normalmente migram para patrulhar as portas de entrada dos antígenos que eles já conhecem.

Ana Karoline da Costa Ribeiro
Emanuely Thays Muniz Figueiredo Silva
Silvia Fernandes Ribeiro da Silva

Órgãos linfoides

Apesar de os linfócitos serem avaliados na clínica médica em amostras de sangue coletadas do sangue periférico, a maioria dos linfócitos do nosso organismo é encontrada em tecidos especializados chamados de tecidos linfoides ou órgãos linfoides. Devido às suas funcionalidades distintas, os órgãos linfoides são divididos em: órgãos linfoides primários e órgãos linfoides secundários.

Os **órgãos linfoides primários**, ou centrais (**timo e medula óssea**), são aqueles nos quais os linfócitos T e B se desenvolvem e amadurecem até se tornarem capazes de participar de uma resposta imune. Como já relatado no *e-book* *Imunologia Básica: Parte 1*, os linfócitos T e B originam-se do mesmo precursor linfoide na medula óssea. Enquanto os linfócitos B continuam na medula óssea até se tornarem maduros, os linfócitos T, ainda imaturos, saem da medula óssea e migram através do sangue para o timo para amadurecer. Já os **órgãos linfoides secundários**, ou periféricos (**linfonodo e baço**), são os locais onde os linfócitos T e B virgens encontram-se com os antígenos pela primeira vez e são ativados para participar das respostas imunes contra eles.

RESUMINDO: os linfócitos T e B são produzidos na medula óssea por um processo chamado hematopoese. Esses linfócitos são originados do mesmo precursor linfoide. Antes de os linfócitos participarem de uma resposta imune, necessitam passar por um processo de amadurecimento nos órgãos linfoides primários. Nesses órgãos, passam a expressar receptores e moléculas em suas membranas necessárias para o seu processo de ativação, para, então, serem liberados na corrente sanguínea. O linfócito B torna-se maduro na própria medula óssea e completa a sua maturação no baço, mas o linfócito T precisa passar pelo timo para amadurecer.

Curiosidades

Você sabia que existe uma situação rara na qual crianças nascem com defeitos na maturação de linfócitos T? Pois é! Nessa situação, chamada de Síndrome de DiGeorge, há um desenvolvimento incompleto dos linfócitos T devido à ausência completa ou parcial do timo. Pacientes com essa síndrome falham em desenvolver linfócitos T maduros. Ê! Ê! Ê! Como é difícil uma imunidade adquirida sem linfócitos T maduros!

Órgãos linfoides primários

Como já comentado na página anterior, os órgãos linfoides primários, ou centrais, que são a medula óssea e o timo, são os locais onde ocorre o amadurecimento de linfócitos B e T, respectivamente. Neste *e-book*, falaremos como ocorre o processo de amadurecimento dos linfócitos T no timo; e no *e-book* de Imunologia Básica: Parte 3, que aborda imunidade humoral, será descrito o processo de amadurecimento dos linfócitos B.

Para facilitar a compreensão do que ocorre durante o processo de amadurecimento dos linfócitos T, vamos inicialmente abordar a morfologia e a histologia do timo.

Morfologia do timo

O timo é um órgão bilobado que se encontra no mediastino anterior, entre os pulmões, logo acima do coração. Cada lobo é dividido em vários lóbulos, e cada um desses lóbulos é dividido em duas regiões: a região cortical externa e a região medular interna. A **Figura 3** mostra um corte histológico do timo: a cápsula de colágeno frouxo que envolve o timo, os septos que separam os lóbulos e os vários lóbulos.

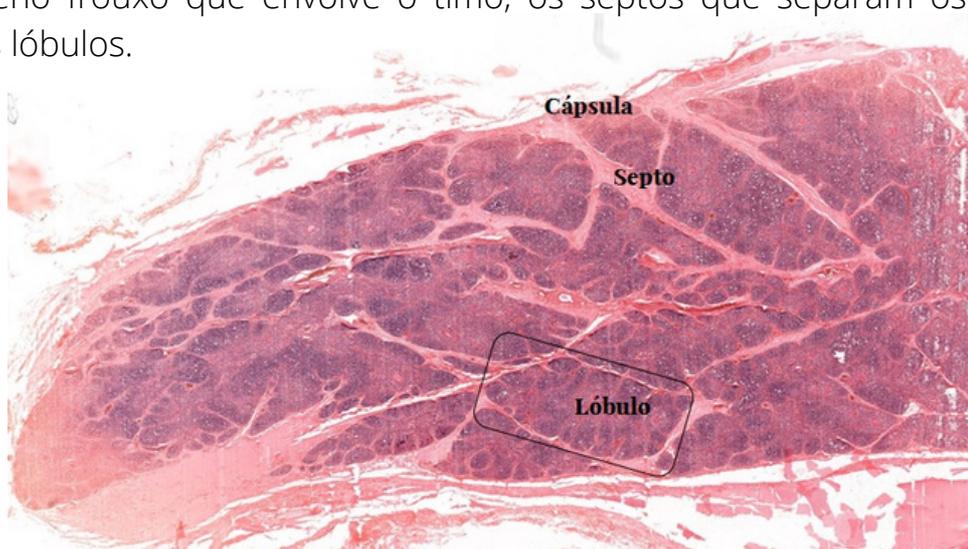


Figura 3. Fotomicrografia de lobo tímico (H.E. 1,3x). Fonte: LMF, UNIFOR, 2021.

Cada lóbulo apresenta duas regiões: uma região mais externa chamada de região cortical, ou córtex; e uma região mais interna, a região medular. A região cortical é caracterizada em cortes histológicos pela densidade elevada de linfócitos T, que é visualizada facilmente pela cor mais escura. Por outro lado, a região medular, mais clara, apresenta uma densidade bem menor de linfócitos T (**Figura 4**).

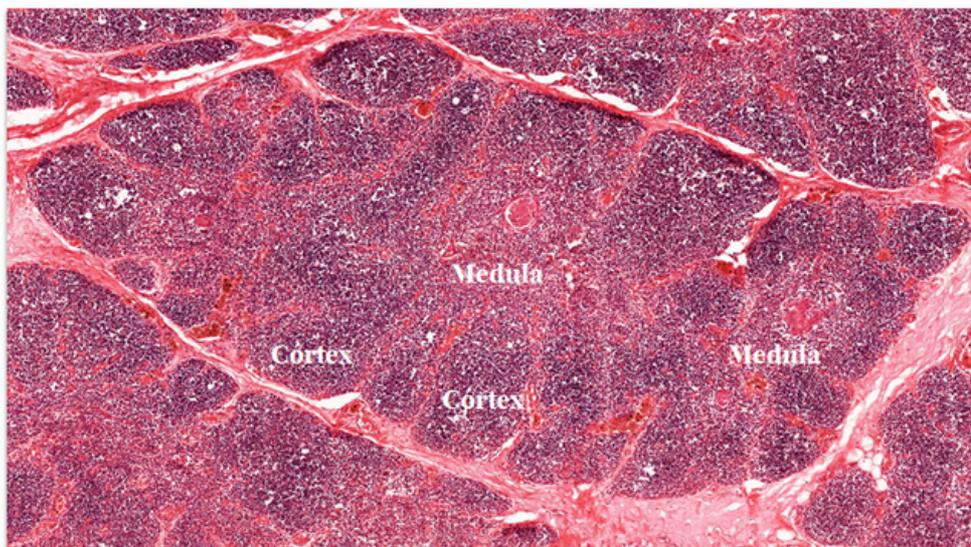


Figura 4. Lóbulo tímico (H.E. 1,3x). (H.E. 1,3x). Fonte: LMF, UNIFOR, 2021.

A diferença de cor observada entre as regiões do timo é o reflexo da diferença do número de linfócitos que existem nessas regiões. Quando os linfócitos adentram a região cortical oriundos da medula óssea (denominados **timócitos**), são induzidos a intensa proliferação. Essa intensa proliferação é observada pelo tom escuro da região cortical na lâmina corada do corte histológico do timo. Por outro lado, cerca de 90% de todo linfócito em divisão são induzidos à apoptose devido a uma importante **seleção positiva** a que eles são submetidos na região cortical. Aqueles linfócitos que sobreviverem migram para a região medular, que fica mais clara quando corada, devido ao pequeno número de linfócitos que ali se encontram. Nessa região, alguns linfócitos também são induzidos à apoptose em consequência de outra seleção, a **seleção negativa**. Vale ressaltar que, durante a migração no timo, os timócitos são submetidos aos efeitos de hormônios tímicos (timopoetina, timosina e timulina) e de citocinas (IL-7).

Nas duas regiões do timo, encontram-se células epiteliais tímicas, células dendríticas e macrófagos. Cada uma dessas células desempenha importantes papéis no desenvolvimento e maturação do linfócito T. A figura ao lado mostra o corpúsculo de Hassal (**CH**), um arranjo concêntrico de células epiteliais reticulares observado na região medular do timo. As células apontadas pelas duas setas pretas na parte externa do CH são células epiteliais reticulares (**Figura 5**). Esses vários pontinhos roxos que se encontram fora do CH são timócitos.

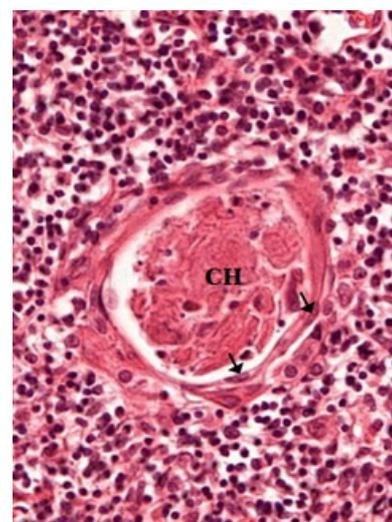


Figura 5. Corpúsculo de Hassal. Fonte: LMF, UNIFOR, 2021.

E o que acontece com o linfócito T no timo?

O timo está representado na figura abaixo (**Figura 6**). Na intimidade, gosto de chamá-lo de "Timo University". Aqui cabe uma analogia com o curso de medicina. O jovem estudante à esquerda acabou de passar no vestibular e está adentrando na universidade. Nesse momento, ele só sabe uma coisa: um dia será médico! Mas ainda é incapaz de exercer a profissão de médico e não tem ideia da especialidade que vai escolher. Porém, esse estudante, a cada semestre, adquirirá novos conhecimentos que se somarão a outros que serão importantes na sua formação médica. Por exemplo: vai aprender imunologia e compreender a fisiopatologia de doenças que têm o envolvimento do sistema imunológico... (rsrsrsrsr). Após quatro anos de curso e mais dois anos de internato, finalmente receberá o diploma de médico. O médico recém-formado está representado pelo rapaz da direita. Veja como ele está apressado! Agora sim, ele poderá exercer com louvor a sua função de médico e salvar vidas.



Figura 6. Timo University.

Feita a analogia acima, vamos agora nos direcionar aos linfócitos T. O jovem estudante de medicina à esquerda é o linfócito T recém-saído da medula óssea, oriundo da célula-tronco. Esse linfócito é um **linfócito T imaturo**, e já sabe que é um linfócito T, mas ainda não sabe qual será o seu subtipo: um T CD4+ ou um T CD8+? Eis a questão! Essa resposta, ele terá após passar pela *Timo University*. Na *Timo University*, os linfócitos serão submetidos às seleções positiva e negativa.

Muitos linfócitos serão excluídos, ou seja, muitos não serão selecionados para participar das nossas respostas imunes, e poucos sobreviverão a essas seleções. Aqueles que sobreviverem serão os linfócitos dos quais falaremos nas próximas páginas, os nossos bravos guerreiros: os T CD4+ e os T CD8+.

Quando os linfócitos T imaturos entram na *Timo University*, interagem com grandes professores. A primeira professora é a célula epitelial da região cortical, que produz citocinas (IL-1, IL-2, IL-4 e IL-7) importantes no início do seu amadurecimento. A IL-7 induz a proliferação dos linfócitos assegurando que um número suficiente de timócitos seja gerado para se obter um grupo diversificado de linfócitos T antígeno-específico. Em seguida, na região medular, os linfócitos recebem lições da célula dendrítica, que apresenta antígenos próprios para esses linfócitos em formação. Os linfócitos não tolerantes a esses antígenos são deletados, pois podem desenvolver doenças autoimunes quando saírem do timo. Eita! É muita responsabilidade desses professores! rrsrrsrr.

Por outro lado, o linfócito T da direita tornou-se um adulto jovem. É um médico, ou seja, é um **linfócito T maduro**, que já tem a sua impressão digital e já sabe qual papel desempenhará no sistema imunológico. Ele já sabe que é um linfócito T CD4+ ou um linfócito T CD8+. Mas nunca se esqueça de uma coisa: ele ainda não se encontrou com os antígenos, por isso é conhecido por **linfócito virgem ou naive**.

Na primeira fase do desenvolvimento dos timócitos, ocorre um rearranjo de genes do **receptor TCR**, que passa a ser expresso na membrana desses timócitos, independente da sua especificidade antigênica e do seu subtipo. O receptor TCR é o receptor de linfócitos T que reconhece antígenos apresentados por células que possuem essa função via moléculas do complexo principal de histocompatibilidade (**MHC**). A falha na expressão do TCR completo (TCR $\alpha\beta$) resulta na morte do timócito por apoptose.

Na segunda fase, agora com o TCR completo, os timócitos passam a expressar, ao mesmo tempo, as **moléculas CD4 e CD8**. Nesse momento, passam a ser chamados de **timócitos duplo-positivos** (TCR $\alpha\beta$ CD4+CD8+). Com o andamento da maturação, os timócitos duplo-positivos tornam-se **timócitos simples-positivo** (TCR $\alpha\beta$ CD4+ ou TCR $\alpha\beta$ CD8+), deixando de expressar a molécula CD4 ou a molécula CD8, expressando apenas uma delas. Essa etapa é extremamente importante, pois assegura o comprometimento dos linfócitos T maduros com as funções que exercerão quando encontrarem os antígenos nos órgãos linfoides secundários. Os linfócitos T CD4+, quando ativados, terão a capacidade de secretar diferentes citocinas que auxiliarão células do sistema imunológico; já os linfócitos T CD8+, quando ativados, terão como função matar células infectadas e tumorais.

Curiosidades

Você sabia que há dois tipos de TCR? Pois é! Há os TCRs $\alpha\beta$ (alfa, beta) e os TCRs $\gamma\delta$ (gama, delta), sendo que 90% dos timócitos gerados expressam TCR $\alpha\beta$. Como veremos mais adiante, os timócitos que expressam TCR $\alpha\beta$ serão submetidos a dois tipos de seleção: a seleção positiva e a seleção negativa.

Curiosidades

Você sabia que, além do receptor TCR e das moléculas CD4 e CD8, o linfócito T expressa outras moléculas importantes durante o seu amadurecimento no timo? Pois é! Os linfócitos T, quando saem do timo, expressam também as moléculas CD2, CD3 e CD28. A molécula CD2 é uma molécula de adesão celular; a CD3 caracteriza um linfócito T e está ligada não covalentemente ao TCR; já a molécula CD28 é importante para o processo de ativação dos linfócitos T, funcionando como segundo sinal de ativação, que será visto mais à frente.

Seleção positiva

A seleção positiva do timócito ocorre na região cortical do timo. Como já mencionado, nessa região, os timócitos já expressam TCRs $\alpha\beta$ e, dessa forma, já podem reconhecer os peptídeos antigênicos apresentados pelas moléculas do MHC de classe I ou II próprias expressas nas células apresentadoras de antígenos (**células APCs**). Diz-se, então, que os TCRs reconhecem o complexo formado pelo peptídeo/MHC.

Na região cortical, as células APCs que apresentam peptídeos próprios ligados às moléculas do MHC de classe I ou II próprias para os timócitos são as células epiteliais tímicas. Nessa ocasião, se os TCRs dos timócitos reconhecem fortemente o complexo peptídeo próprio/MHC I ou II próprio apresentado pelas células epiteliais, esses timócitos são induzidos à apoptose. Por outro lado, os timócitos cujos TCRs não reconhecem o MHC I ou II próprio também são induzidos à apoptose. Assim, a seleção positiva somente poupa da morte os timócitos que expressam TCRs que reconhecem fracamente os complexos peptídeos próprios/MHC I ou II próprio. Esse processo que facilita a sobrevivência de linfócitos úteis para a resposta imune é chamado de **seleção positiva**.

Na seleção positiva, o foco é selecionar timócitos que expressem TCRs que reconheçam as moléculas do MHC. Essas moléculas, veremos mais adiante, têm como função apresentar peptídeos. Assim, o TCR dos linfócitos T CD8+ fica comprometido com o reconhecimento de peptídeos apresentados pelas moléculas do MHC de classe I, enquanto o TCR dos linfócitos T CD4+ reconhece os peptídeos apresentados pelas moléculas do MHC de classe II. Esse processo é o que chamamos, na imunologia, de **fenômeno de restrição**. Esse fenômeno assegura que os linfócitos T maduros virgens somente reconheçam peptídeos oriundos de antígenos estranhos apresentados pelas moléculas do MHC de classes I e II do próprio indivíduo.

As **Figuras 7 e 8** mostram os linfócitos T maduros reconhecendo peptídeos apresentados pelas células dendríticas nos órgãos linfoides secundários. As moléculas do MHC de classe I apresentam peptídeos para os linfócitos T CD8+, e as de classe II apresentam para os linfócitos T CD4+.

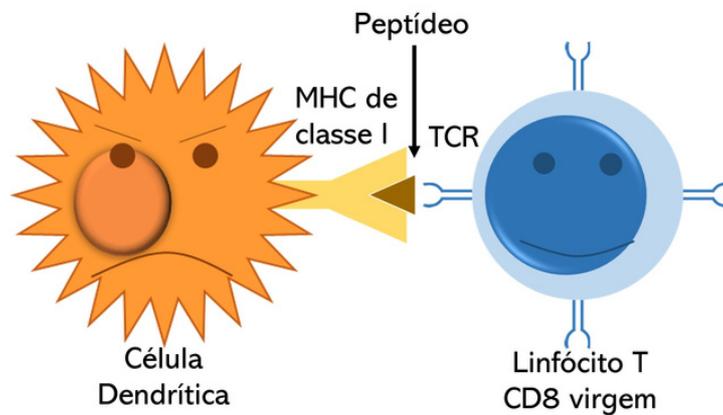


Figura 7. Linfócito T CD8+ reconhecendo o peptídeo apresentado pela célula dendrítica via MHC de classe I.

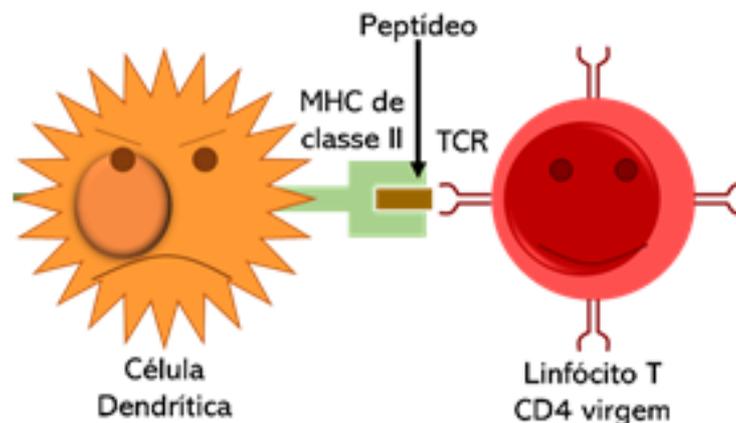


Figura 8. Linfócito T CD4+ reconhecendo o peptídeo apresentado pela célula dendrítica via MHC de classe II.

Vamos compreender melhor a importância do fenômeno de restrição quando a célula dendrítica estiver apresentando peptídeos antigênicos aos linfócitos T CD8+ e T CD4+ virgens nos órgãos linfoides secundários.

Curiosidades

Você sabia que o TCR dos linfócitos T somente reconhecem peptídeos apresentados pelas moléculas do MHC? Pois é! O TCR não reconhece o antígeno inteiro, na sua forma natural. Assim, faz-se necessário que o antígeno seja processado e degradado em fragmentos peptídicos para ser reconhecido pelo TCR. Além disso, o peptídeo precisa estar associado a uma molécula do MHC para que ocorra o reconhecimento pelo TCR. É claro que você já percebeu também que o reconhecimento do peptídeo somente é possível com a participação da célula APC, a famosa célula dendrítica!

Seleção negativa

Após a seleção positiva, os timócitos poupados da morte passam por uma segunda seleção, a chamada **seleção negativa**. Essa seleção ocorre na região medular do timo e conta com a participação de células APCs encontradas nessa região: as células dendríticas e os macrófagos.

Durante o rearranjo dos genes dos TCRs, podem ser gerados também TCRs que reconheçam peptídeos próprios apresentados pelas células APCs do timo. Vale ressaltar que, durante o amadurecimento dos timócitos, não são apresentados a eles peptídeos estranhos oriundos de microrganismos. Esses peptídeos estranhos são transportados preferencialmente para os órgãos linfoides secundários, e as proteínas estranhas não entram no timo. Assim, os peptídeos que se encontram no timo são oriundos de proteínas próprias, as nossas proteínas.

A seleção negativa assegura que os linfócitos T CD4+ ou T CD8+ imaturos cujos TCRs reconheçam fortemente peptídeos próprios apresentados pelas células APCs da região medular sejam induzidos à apoptose. Essa seleção elimina os linfócitos T autorreativos com potencial de reconhecer e desencadear respostas imunes contra antígenos próprios. Como consequência, a seleção negativa funciona como um dos mecanismos importantes de autotolerância, o que garante que o sistema imunológico não responda aos autoantígenos. Essa tolerância que ocorre no timo é chamada de **tolerância central**.

Curiosidades

Você sabia que nem todos os linfócitos T autorreativos são induzidos à apoptose no timo e não se sabe por que alguns são poupados da morte? Pois é! Esses linfócitos autorreativos poupados transformam-se em linfócitos T reguladores (T regs), que são liberados do timo com o potencial de regular as respostas imunes na periferia.

RESUMINDO: a seleção positiva seleciona linfócitos que tenham o potencial de reconhecer fracamente peptídeos próprios apresentados pelas moléculas do MHC de classe I e de classe II próprias, poupando-os da morte. Essa seleção assegura que o linfócito T CD8+ reconheça peptídeos apresentados pelas moléculas do MHC de classe I, e o T CD4+ pelas moléculas do MHC de classe II (fenômeno de restrição). Por outro lado, a seleção negativa elimina os timócitos cujos TCRs reconheçam fortemente o complexo peptídeo próprio/MHC próprio. Aqui são eliminados linfócitos autorreativos. Veja que são focos diferentes: a seleção positiva se preocupa com o MHC, e a seleção negativa com o peptídeo próprio.

Diferenças do reconhecimento de antígenos pelos linfócitos T e B

Antes de seguir adiante, é bom fazermos uma comparação entre o reconhecimento de antígenos feito pelos linfócitos T e B.

Como já vimos, os linfócitos T reconhecem os antígenos na forma de peptídeos. Para isso, as células APCs têm que capturar o antígeno por fagocitose e processá-lo em pequenos fragmentos, os peptídeos. Esse processamento do antígeno faz-se necessário porque os TCRs dos linfócitos T só reconhecem peptídeos. Além disso, os peptídeos têm que ser apresentados pelas moléculas do MHC de classe I ou de classe II. Por outro lado, as moléculas do MHC só se associam e apresentam peptídeos. Veja que está tudo interligado! (**Figura 9**).

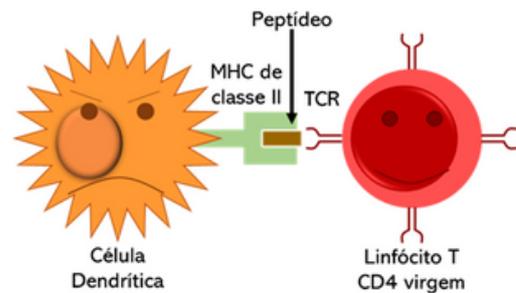


Figura 9. Linfócito T CD4+ reconhecendo peptídeo apresentado pelo MHC de classe II.

Já os linfócitos B, que também têm um receptor para o reconhecimento do antígeno, chamado BCR (receptor de células B), podem reconhecer antígenos proteicos, mas também lipídeos e polissacarídeos. Entretanto, os BCRs reconhecem o antígeno *in natura*, intacto. Por estarem intactos, as moléculas do MHC não podem apresentá-lo, pois só apresentam peptídeos. Assim, os linfócitos B não necessitam da presença de células APCs para reconhecer os antígenos, pois os seus BCRs interagem diretamente com o antígeno (**Figura 10**).

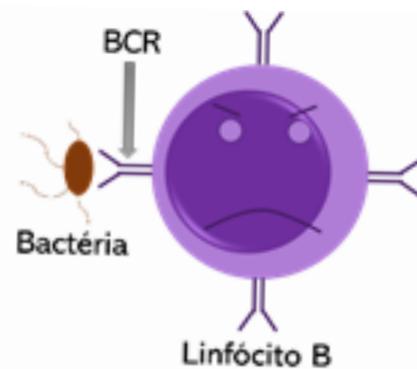


Figura 10. Linfócito B reconhecendo o antígeno *in natura*.

Curiosidades

Você sabia que os linfócitos T, tanto os T CD4+ quanto os T CD8+, são dependentes de células APCs? Pois é! A explicação para essa dependência é oriunda do fato de o TCR só reconhecer fragmentos de antígenos, os peptídeos. Para isso, alguém tem que fazer esse trabalho e servir os peptídeos em uma bandeja chamada molécula MHC. E quem faz esse papel com excelência são principalmente as células dendríticas quando eles ainda são virgens. Por isso, diz-se que os linfócitos T virgens são dependentes de células dendríticas, as "fofoqueiras" do sistema imune.

Órgãos linfoides secundários (linfonodo e baço)

Como mostrado na **Figura 6**, o adulto jovem que está saindo do timo correndo pode ser o linfócito T CD4+ maduro. Porém, esse linfócito é virgem, pois ainda não encontrou o antígeno. Esse linfócito T CD4+ virgem está se dirigindo para os **órgãos linfoides secundários**, pois, nesses locais, ocorre o encontro com a fofoqueira do sistema imune, a célula dendrítica. É nesses órgãos que tem início a imunidade adquirida, ou seja, o linfócito T CD4+ virgem, após encontro com o antígeno, será ativado e se tornará linfócito T CD4 efetor (Th1, Th2 ou Th17) com potencial de participar da resposta imune contra os antígenos estranhos.

Linfonodo

Os linfonodos, também chamados de gânglios linfáticos, são os locais em que são elaboradas as respostas imunes adquiridas contra antígenos provenientes da linfa, exercendo, desta forma, a função de filtração da linfa. Como mostra a **Figura 11**, o linfonodo apresenta morfologia riniforme característica, é encapsulado e contém uma rede de fibras reticulares repleta de linfócitos T CD4+, linfócitos T CD8+, linfócitos B, macrófagos e células dendríticas. O tecido linfoide encontra-se distribuído no córtex externo, onde se encontram, principalmente, os chamados folículos, ou nódulos linfáticos, povoados por linfócitos B (**zona de linfócitos B**), enquanto o córtex parafolicular, ou paracórtex, é composto por tecido linfoide difuso, rico em linfócitos T CD4+, T CD8+ e células dendríticas (**zona de linfócitos T**).

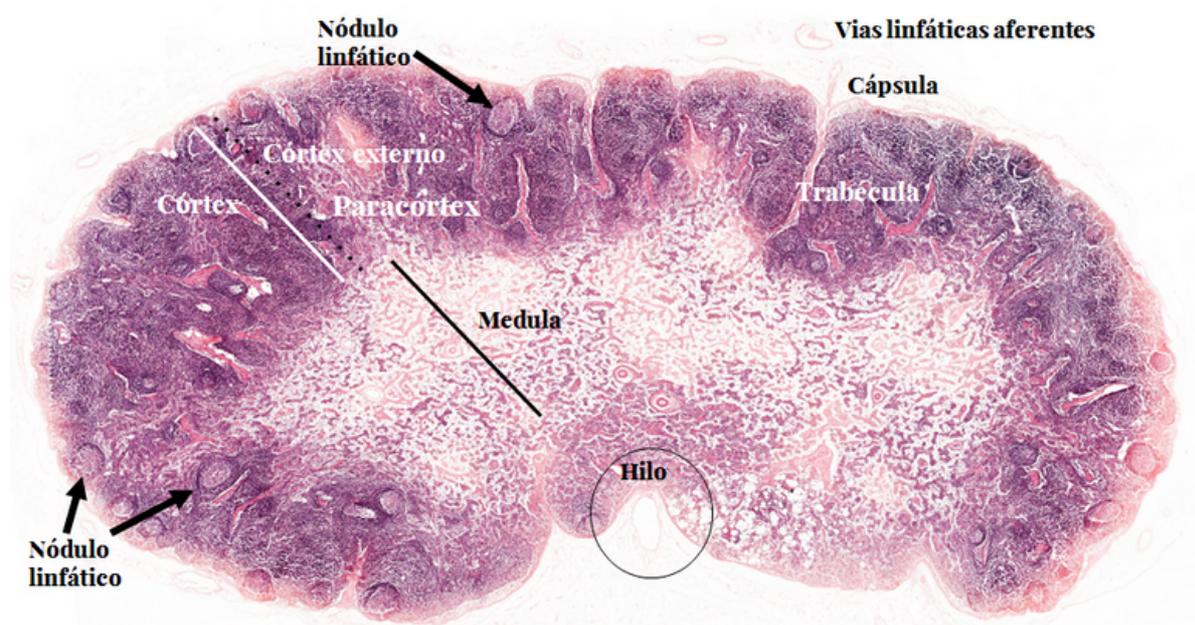


Figura 11. Fotomicrografia de linfonodo (H.E. 1,3x). Fonte: LMF, UNIFOR, 2021.

Na zona de linfócitos B, existem dois tipos de folículos: os primários e os secundários. Os folículos primários contêm principalmente linfócitos B virgens e não possuem centros germinativos. Os folículos secundários são aqueles que contêm uma área central, ou centro germinativo, rica em linfócitos B ativados (**Figura 12**). Vale ressaltar que os folículos se organizam em torno das células dendríticas foliculares.

Os centros germinativos observados nos folículos secundários aparecem após estimulação antigênica, resultados da proliferação e da seleção de linfócitos B produtores de anticorpos de alta afinidade. Nos centros germinativos, também ocorre a geração de linfócitos B de memória e de plasmócitos (células B secretoras de anticorpos ou imunoglobulinas) de vida longa. Cada centro germinativo consiste em: uma zona escura (densa) contendo linfócitos B em proliferação chamados centroblastos; e uma zona clara contendo células chamadas centrócitos, células que cessaram o processo de proliferação, agora sendo selecionadas para se diferenciar em plasmócitos.

As zonas ricas em linfócitos T, por sua vez, contêm fibroblastos especializados e células reticulares fibroblásticas (FRC), as quais formam a camada externa de estruturas semelhantes a tubos chamadas condutos de FRC. Esses condutos transportam antígenos dos vasos linfáticos para as células dendríticas na zona de linfócitos T. A maioria dos linfócitos T corticais são linfócitos T CD4+ entremeados com cerca de 30% de linfócitos T CD8+. Entretanto, essas proporções podem variar no decorrer de uma infecção. Por exemplo, infecções virais tendem a acentuar o número de linfócitos T CD8+.

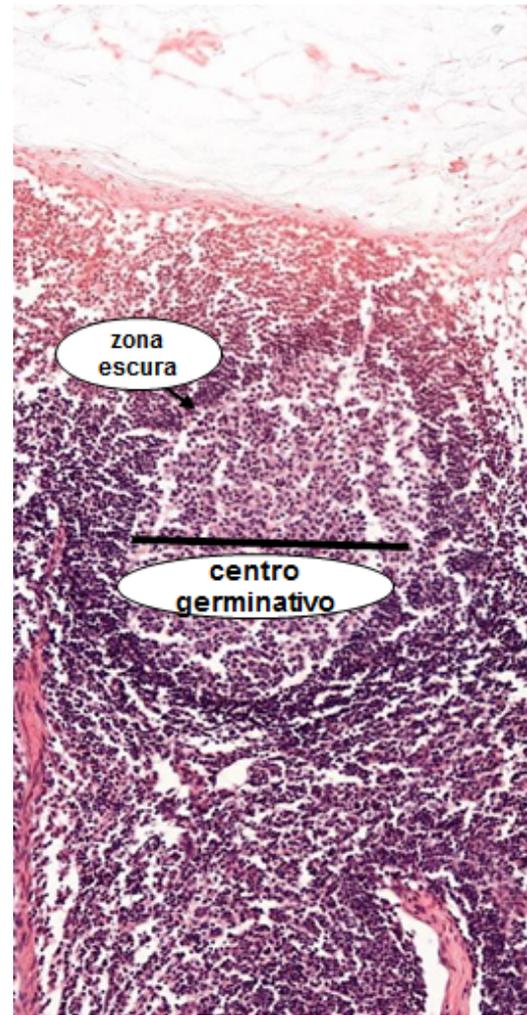


Figura 12. Fotomicrografia de linfonodo evidenciando o nódulo linfático. (H.E. 7,3x) Fonte: LMF, UNIFOR, 2021.

Como vimos, os linfócitos T (T CD4+ e T CD8+) e B estão localizados em áreas histológicas distintas, e essa distinção é o reflexo das quimiocinas secretadas pelas células estromais do linfonodo que direcionam a migração desses linfócitos. Em geral, as quimiocinas são secretadas em regiões específicas do linfonodo, e os receptores apresentados por cada linfócito determinam para onde estes serão atraídos. Os linfócitos T virgens e as células dendríticas apresentam receptores CCR7, já os linfócitos B virgens expressam os receptores CXCR5. Portanto, células dendríticas ativadas por microrganismos e linfócitos T virgens migram para o mesmo local.

A expressão de receptores pelos linfócitos T e B garante que cada população de linfócitos esteja em estreito contato com as células APCs apropriadas. Os linfócitos T, que expressam o TCR, entram em contato com as células dendríticas tradicionais, enquanto os linfócitos B, que expressam o BCR, interagem com outros tipos de células dendríticas presentes exclusivamente nos folículos: as células dendríticas foliculares.

A importância da expressão desses diferentes receptores assegura que os diferentes linfócitos (T e B) somente serão ativados conjuntamente de modo funcional, ou seja, somente após a estimulação pelos antígenos proteicos. Nesse contexto, a expressão de receptores de quimiocinas direciona a migração dos linfócitos T e B em resposta aos sinais das quimiocinas para diferentes locais. Os linfócitos T virgens migram para a região de linfócitos T para interagir com as células dendríticas, enquanto os linfócitos B migram em direção aos folículos primários.

Curiosidades

Você sabia que a linfa, quando entra no linfonodo pelos vasos linfáticos aferentes, flui pelos seios subcapsulares, corticais e medulares e sai do linfonodo pelos vasos linfáticos eferentes? Pois é! Ao longo desses seios, principalmente nos seios medulares, encontram-se distribuídos macrófagos prontos para fagocitar antígenos livres na linfa oriundos de tecidos ou mucosas. Além disso, vale ressaltar que esses antígenos livres na linfa podem ser capturados por células dendríticas da zona de linfócitos T e aprisionados por células dendríticas foliculares da zona de linfócitos B.

Você sabia que os antígenos podem também ser transportados pela linfa por células teciduais da imunidade inata? Pois é! As células teciduais que fazem esse transporte são as células dendríticas, que capturam, processam e apresentam os seus peptídeos via moléculas do MHC de classe II para os linfócitos T CD4+ que se encontram na zona de linfócitos T do linfonodo.

Baço

O baço é um grande órgão linfóide encapsulado de forma ovoide que desempenha uma função fundamental na organização das respostas imunes adquiridas contra antígenos que se encontram na corrente sanguínea. Além disso, apresenta também funções de hemocaterese, em que células senis (hemácias e plaquetas) são retiradas do sangue.

O baço pesa em média 150 g em adultos e está localizado abaixo das últimas costelas esquerdas, correspondente ao hipocôndrio esquerdo. A cápsula de tecido conjuntivo denso, que envolve o órgão, emite trabéculas para sua região mais interna, carregando consigo vasos sanguíneos que auxiliam na sua irrigação.

Como mostra a **Figura 13**, o parênquima do baço é dividido em: polpa vermelha, constituída principalmente por sinusoides e cordões celulares; e em polpa branca, rica em folículos linfáticos. A fronteira entre a polpa vermelha e a polpa branca, localizada ao redor do seio marginal, é chamada zona marginal. Na polpa vermelha, encontram-se: macrófagos, que têm como função a remoção de microrganismos; células senis; células danificadas; e células e/ou microrganismos opsonizados. Diz-se que os macrófagos da polpa vermelha compõem o sistema fagocítico mononuclear.

Observe, mais uma vez, a **Figura 13** e veja que a polpa branca está organizada ao redor de arteríolas centrais (setas em verde). Nessa região, há linfócitos densamente concentrados, aparecendo como nódulos linfáticos em meio a capilares sinusoides que permeiam a região, e células da resposta imune adquirida: os linfócitos T (T CD4+ e T CD8+) e B.

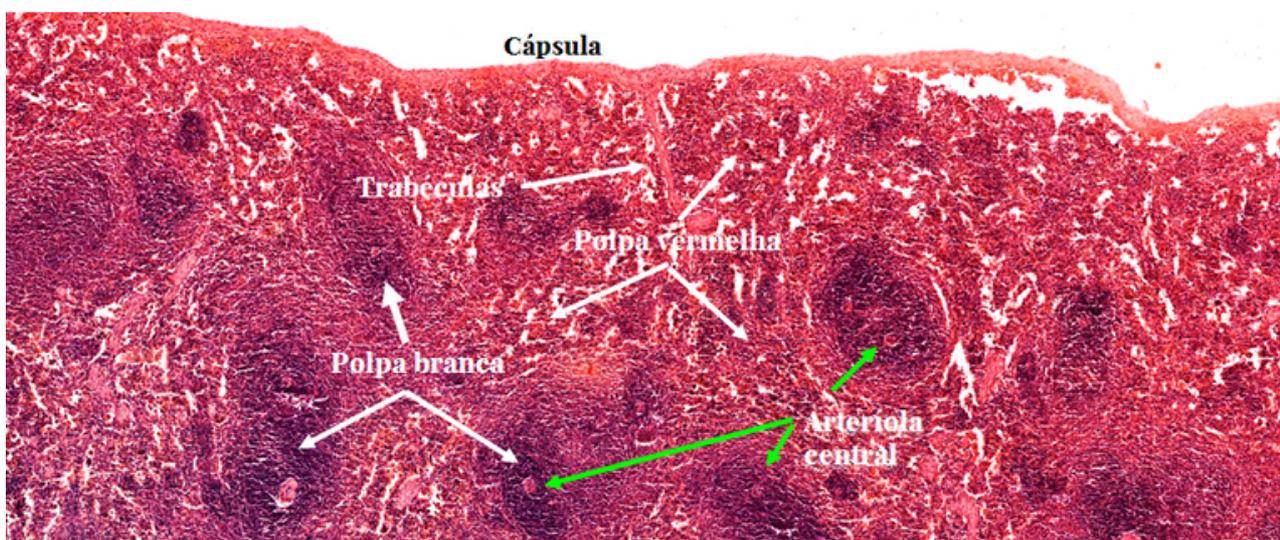


Figura 13. Fotomicrografia baço (H.E. 6,3x). Fonte: LMF, UNIFOR, 2021.

As zonas de linfócitos T localizam-se nas bainhas linfoides periarteriolares (ao redor das arteríolas centrais); e as zonas de linfócitos B, nos folículos e na zona marginal. A zona marginal, que fica fora do seio marginal, é uma região de linfócitos B e de macrófagos especializados. Porém, os linfócitos B da zona marginal são funcionalmente distintos dos linfócitos B foliculares, uma vez que os linfócitos B da zona marginal expressam receptores de antígenos (BCRs) com menor diversidade de reconhecimento de antígenos.

Os antígenos presentes no sangue chegam ao seio marginal por meio das células dendríticas ou dos macrófagos presentes na zona marginal. Essa divisão em zonas se dá por causa da produção de diferentes citocinas e quimiocinas pelas células estromais nessas áreas distintas.

Curiosidades

Você sabia que os indivíduos sem baço (esplenectomia) são suscetíveis a infecções disseminadas por bactérias encapsuladas, como os pneumococos, *Haemophilus influenzae* e meningococos, que caem na corrente sanguínea? Pois é! Isso ocorre porque esses microrganismos normalmente são retirados da corrente sanguínea pelo sistema fagocítico mononuclear formado por macrófagos da polpa vermelha que os fagocitam opsonizados pelas opsoninas C3b e IgG.

Você sabia que os linfócitos B da zona marginal são também importantes no combate às bactérias encapsuladas citadas acima? Pois é! Esses linfócitos B produzem anticorpos IgM contra esses microrganismos. As IgMs ativam a via clássica do sistema complemento que gera opsoninas C3b e induz a lise dos microrganismos pela formação do complexo de ataque à membrana (C5b6789n).

Você sabia que, no caso de esplenectomias eletivas, é recomendada a vacinação contra esses microrganismos antes da cirurgia? Pois é! A vacinação induz a produção de IgGs, excelentes opsoninas, que, na ausência do baço, podem opsonizar os microrganismos, e os macrófagos do sistema fagocítico do fígado assumem o papel de fagocitose e retirada desses microrganismos da corrente sanguínea.

Convite

Agora que você está ciente de que os linfócitos T (T CD4+ e T CD8+) dependem das células dendríticas para reconhecer os antígenos e que os seus TCRs somente reconhecem peptídeos apresentados pelas moléculas do MHC, abra o coração, pois, a seguir, falaremos sobre as moléculas do MHC. A princípio, tudo parece um pouco complicado, mas siga em frente, pois vai dar tudo certo, afinal, esse é um dos assuntos que mais amo na imunologia... rrsrrrsrs.

Ilana Faria Ribeiro Araújo
Silvia Fernandes Ribeiro da Silva
Sônia Leite da Silva

Moléculas do MHC

Antes de falarmos sobre as moléculas do MHC e da sua importância nas respostas imunes mediadas por células, devemos lembrar que:

- existem dois tipos de linfócitos T: os linfócitos T CD4+ e os T CD8+;
- os TCRs dos T CD4+ e dos T CD8+ somente reconhecem peptídeos se forem apresentados pelas moléculas do MHC (fenômeno de restrição discutido na página 19);
- os linfócitos T CD4+ e T CD8+ são dependentes das células APCs para o reconhecimento dos peptídeos antigênicos.

O complexo principal de histocompatibilidade do homem, conhecido pela sigla **MHC**, do inglês *Major Histocompatibility Complex*, é formado por um grupo de genes localizados no braço curto do cromossoma 6. Há dois grandes grupos de genes altamente polimórficos: os genes de classe I e os genes de classe II, os quais codificam moléculas que são expressas na membrana das nossas células. Essas moléculas têm como função fisiológica apresentar peptídeos derivados de antígenos proteicos aos linfócitos T, cujo TCR é específico para o antígeno. Lembra-se da especificidade, característica importante da imunidade adquirida?

Os genes de classe I codificam as moléculas do MHC de classe I (*loci* A, B e C), que são expressas em todas as células nucleadas do organismo. Já os genes de classe II codificam as moléculas de classe II (*loci* DR, DQ e DP), que têm localizações mais restritas, ou seja, são expressas nas membranas das células APCs profissionais: as células dendríticas, os macrófagos e os linfócitos B.

Tanto as moléculas do MHC de classe I quanto as de classe II são produzidas no retículo endoplasmático rugoso (RER). Porém, a partir da sua produção, as moléculas do MHC ligam-se aos peptídeos antigênicos em diferentes compartimentos da célula e, quando expressas nas membranas, apresentam peptídeos a diferentes linfócitos T.

A molécula de classe I é constituída por uma cadeia alfa associada a uma proteína chamada de Beta 2-microglobulina (não mostrada na figura 13). A cadeia alfa apresenta três domínios extracelulares (alfa 1, alfa 2 e alfa 3) e, como mostra a **Figura 14**, entre os domínios alfa 1 e alfa 2 encontra-se a fenda, ou sítio de ligação do peptídeo.

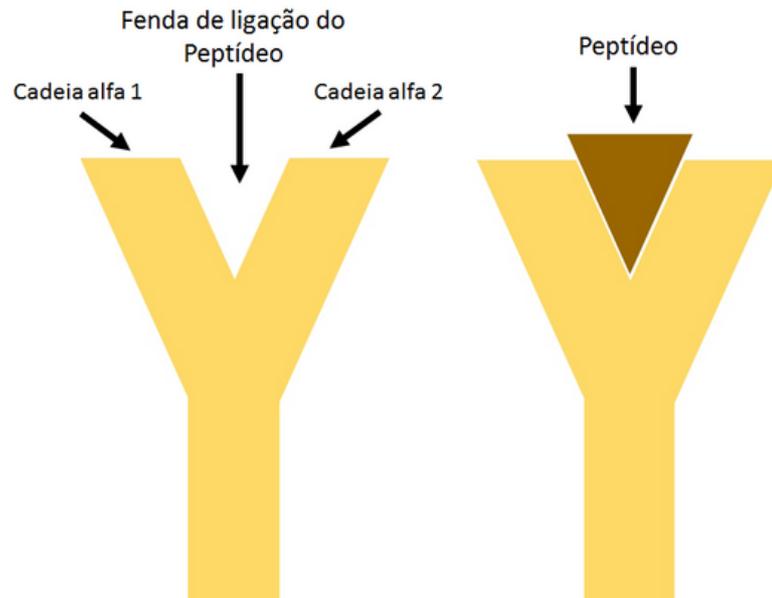


Figura 14. Estrutura da molécula do MHC de classe I mostrando a fenda de ligação do peptídeo entre as cadeias alfa. A proteína B2-microglobulina não é mostrada nem o domínio alfa 3.

A molécula de classe II é constituída por uma cadeia alfa associada a uma cadeia beta. Tanto a cadeia alfa quanto a beta apresentam dois domínios extracelulares: cadeia alfa: alfa 1 e alfa 2; cadeia beta: beta 1 e beta 2. Como mostra a **Figura 15**, a fenda de ligação do peptídeo encontra-se entre os domínios alfa 1 e beta 1.

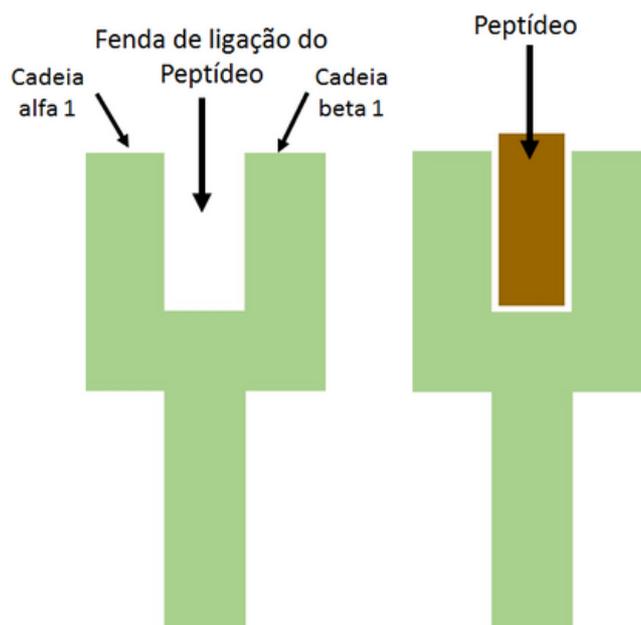


Figura 15. Estrutura da molécula do MHC de classe II mostrando a fenda de ligação do peptídeo entre as cadeias alfa 1 e beta 1. As cadeias alfa 2 e beta B2 não são mostradas.

As **moléculas do MHC de classe I** ligam-se aos peptídeos no RER, porém esses peptídeos são gerados em um complexo enzimático presente no citoplasma chamado de **proteossomo**. Do proteossomo, os peptídeos são transportados para o interior do RER pelas proteínas TAP (proteína transportadora de antígeno) presentes na membrana do RER. No RER, os peptídeos se associam às moléculas de classe I, e o complexo peptídeo/MHC I formado é transportado para a membrana celular. Na membrana celular, o MHC de classe I passa a desempenhar a sua função, que é apresentar peptídeos gerados no citoplasma para os linfócitos T CD8+ virgens.

Por outro lado, as **moléculas do MHC de classe II**, após serem geradas no RER, migram para o fagolisossomo, no qual se associam aos peptídeos de antígenos fagocitados e processados nesse compartimento. Em seguida, o complexo peptídeo/MHC II formado migra até a membrana celular. Na membrana, a molécula de classe II tem como função apresentar os peptídeos gerados no fagolisossomo para os linfócitos T CD4+ virgens.

Assim, como descrito, os linfócitos T somente reconhecem peptídeos antigênicos. Cabem aqui algumas perguntas: como os peptídeos gerados se associam às moléculas do MHC para serem apresentados aos linfócitos T? Onde exatamente essa associação ocorre? Boas perguntas! Veja, a seguir, as respostas na discussão do processamento de antígenos proteicos.

Processamento de antígenos proteicos

Há duas vias de processamento de antígenos proteicos: a **via endocítica** e a **via citosólica**. Essas duas vias diferem em função do local onde esteja o antígeno: no meio extracelular ou no meio intracelular. Por exemplo:

- se o antígeno estiver no meio extracelular, sofrerá endocitose e será conduzido para o interior das células por fagocitose (bactérias, vírus) ou por pinocitose (toxinas). Esse antígeno será processado no interior do fagolisossomo;
- se o antígeno estiver no citoplasma, como os vírus, por exemplo, será processado em um complexo enzimático chamado de proteossomo.

Via endocítica

Quando uma bactéria está no meio extracelular, é fagocitada pela célula dendrítica, e forma-se o fagossomo. Esse fagossomo se funde com os lisossomos, formando o fagolisossomo (veja etapas da fagocitose no *e-book* *Imunologia Básica: Parte 1*). A bactéria, que agora se encontra no fagolisossomo, é fragmentada. Esses fragmentos gerados são chamados de peptídeos antigênicos. Como já relatado, esses peptídeos se associam às moléculas do MHC de classe II que se encontram dentro do próprio fagolisossomo, oriundas do RER; em seguida, uma vesícula exocítica contendo o complexo formado pela molécula do MHC de classe II e pelo peptídeo (**peptídeo/MHC II**) migra em direção à membrana celular; então, o complexo é exteriorizado, ficando exposto na membrana da célula dendrítica. Essa via de processamento, que capta antígenos proteicos do meio extracelular e os degrada no fagolisossomo, é a famosa **via endocítica (Figura 16)**.

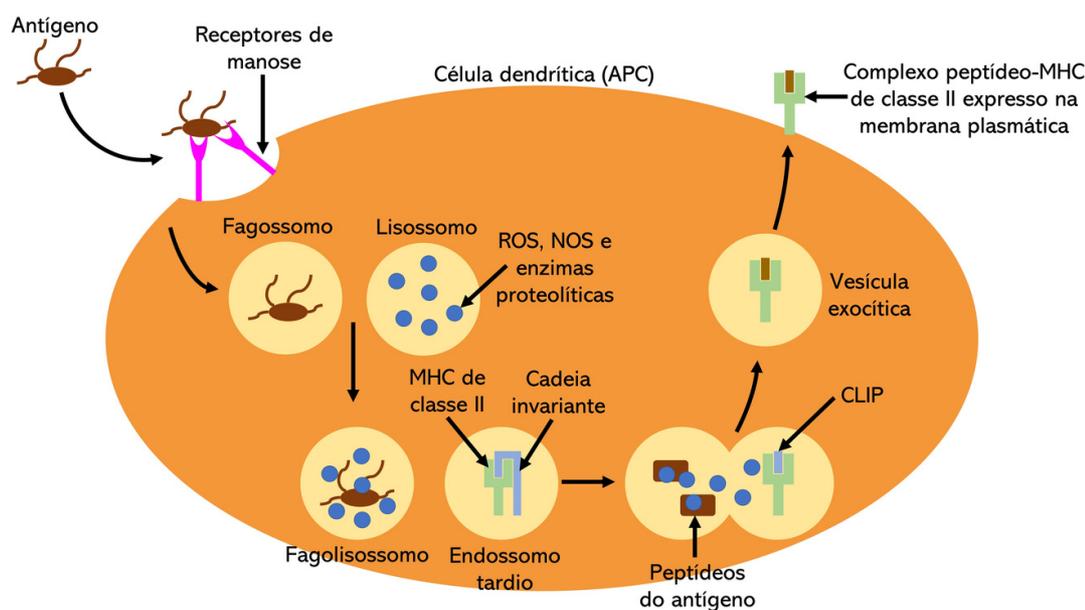


Figura 16. Via endocítica de processamento de antígenos.

Como mostrado na **Figura 17**, a molécula do MHC de classe II, quando produzida no RER, associa-se à cadeia invariante (**Figura 17a**). Essa cadeia invariante cobre a fenda de ligação do peptídeo para impedir que os peptídeos presentes no RER se associem a ela. Assim, a molécula do MHC de classe II sai do RER ligada à cadeia invariante que apresenta um peptídeo dessa cadeia (CLIP, do inglês *class II invariant chain peptide*) inserida na fenda de ligação do peptídeo. Diz-se que, no RER, a molécula de classe II é bloqueada, ou seja, é impedida de se ligar a peptídeos que serão associados às moléculas do MHC de classe I.

Do RER até o fagolisossomo, a molécula do MHC de classe II ligada à cadeia invariante desloca-se em uma vesícula exocítica. Essa vesícula funde-se com o fagolisossomo, e a cadeia invariante é degradada, ficando somente o CLIP na fenda de ligação do peptídeo (**Figura 17b**). Os fagolisossomos contêm uma proteína chamada HLA DM, que provoca o deslocamento do CLIP (**Figura 17c**) e possibilita a ligação do peptídeo que tiver maior afinidade com a fenda de ligação da molécula do MHC de classe II (**Figura 17d**). Vale ressaltar que, no fagolisossomo, são gerados vários peptídeos do microrganismo fagocitado. No entanto, somente os peptídeos imunogênicos com capacidade de estimular uma potente resposta imune vão se ligar à fenda de ligação do peptídeo para serem apresentados aos linfócitos T CD4+ virgens que expressem TCRs com potencial de reconhecê-los (**Figura 18**).

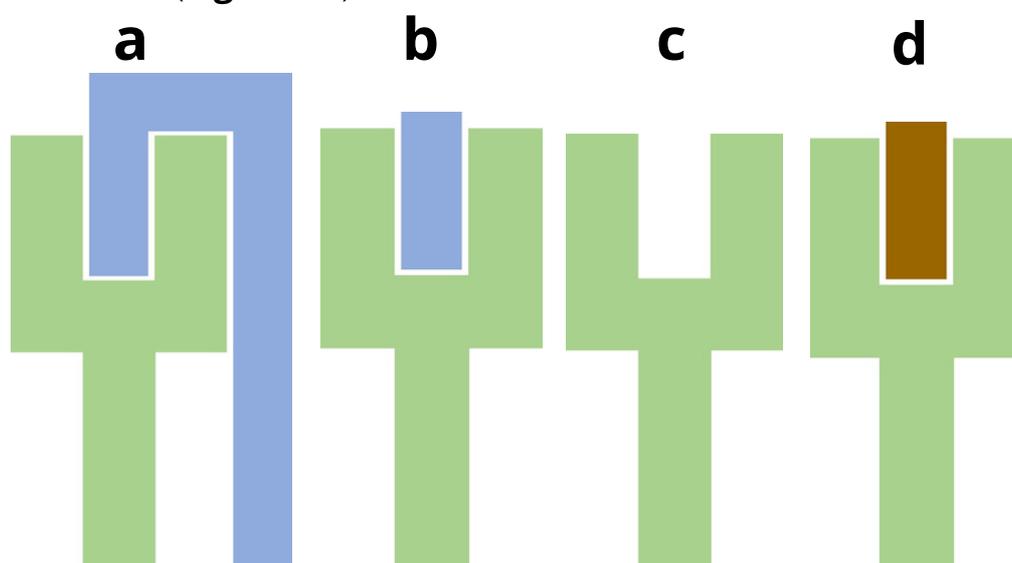


Figura 17. Molécula do MHC de classe II com a cadeia variante (a), com o CLIP (b), com a fenda de ligação do peptídeo livre após o deslocamento do CLIP (c) e com o peptídeo imunogênico (d).

Curiosidades

Certamente você já observou que os fagolisossomos literalmente degradam os antígenos proteicos em vários peptídeos, mas você sabia que nem todos os peptídeos gerados são apresentados aos linfócitos T CD4+ virgens? Pois é! No momento em que o CLIP é deslocado com auxílio da molécula HLA DM, ocorre uma verdadeira disputa entre os peptídeos gerados para se ligarem à fenda da molécula de classe II que se encontra livre. Porém, os vencedores dessa disputa são os peptídeos imunogênicos com potencial de induzir uma forte ativação dos linfócitos T CD4+ virgens. Esses linfócitos ativados serão capazes de elaborar uma forte resposta imune contra o antígeno de onde foi gerado o peptídeo apresentado pela célula dendrítica.

Lembre-se: no sistema imune, só os fortes vencem. Nesse caso, os peptídeos imunogênicos recebem o troféu. Fica a dica!

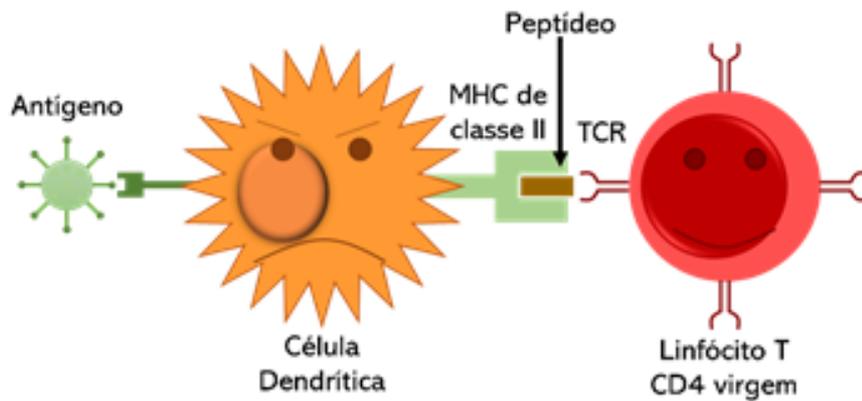


Figura 18. Linfócito T CD4+ virgem reconhecendo o peptídeo imunogênico apresentado pela molécula do MHC de classe II.

Como já citado, temos dois linfócitos T: os T CD4+ e os T CD8+, e agora você aprendeu que temos duas moléculas do MHC: as de classe I e as de classe II. Cada molécula HLA apresenta peptídeos distintos para os dois linfócitos T. Essa apresentação de peptídeos, a princípio, é regra. Porém, como toda regra tem sempre uma exceção, no sistema imunológico, não poderia ser diferente... rrsrrsrrs. A exceção ocorre quando alguns microrganismos que, após fagocitados, deveriam seguir a via endocítica para serem reconhecidos pelos linfócitos T CD4+ apresentam mecanismo de escape que possibilita a sua saída do fagolisossomo. Quando saem do fagolisossomo, entram no citoplasma e, nesses casos, esse microrganismo poderá seguir a via citosólica e ser apresentado para os linfócitos T CD8+.

Via citosólica

Quando um microrganismo encontra-se no citoplasma da célula, como os vírus, é transportado para o proteossomo (complexo enzimático), onde é degradado em peptídeos. Esses peptídeos gerados são transportados para o RER, no qual se associam às moléculas do MHC de classe I que lá se encontram. Em seguida, esse complexo formado pelo MHC de classe I e pelo peptídeo (**peptídeo/MHC I**) é levado, via vesícula exocítica, para a membrana da célula dendrítica. Essa via de processamento que capta antígenos proteicos do citoplasma e os degrada no proteossomo é chamada de **via citosólica (Figura 19)**.

A via citosólica gera peptídeos que são apresentados pelas moléculas do MHC de classe I, expressas na membrana de quaisquer células nucleadas, aos linfócitos T CD8+ virgens (**Figura 20**).

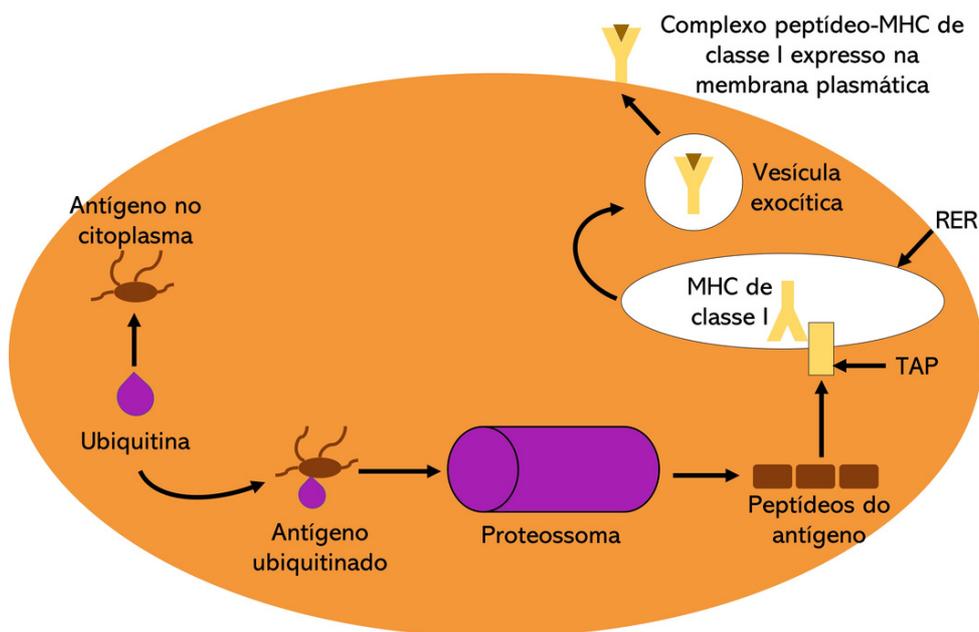


Figura 19. Via citosólica de processamento de antígenos.

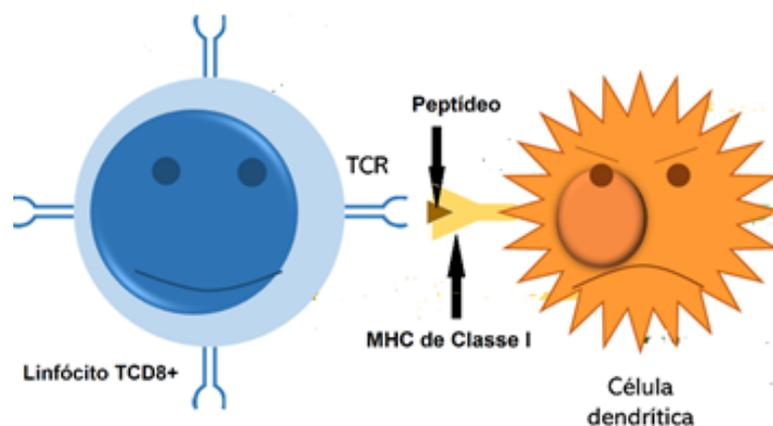


Figura 20. Linfócito T CD8+ virgem reconhecendo peptídeo antígeno apresentado pela molécula do MHC de classe I.

Curiosidades

Você sabia que as moléculas do MHC são produzidas no RER independentemente da presença de antígenos estranhos no nosso corpo? Pois é! As moléculas do MHC são produzidas e expressas constitutivamente na membrana das nossas células. Porém, mesmo na ausência de infecções, as moléculas do MHC não estão vazias na membrana celular, estão sempre associadas a peptídeos oriundos de proteínas próprias. Os peptídeos dão estabilidade à molécula na membrana. Diz-se que as nossas membranas são mosaicos de peptídeos próprios e/ou estranhos.

Você sabia que uma das grandes aplicações clínicas do estudo das moléculas do MHC é no transplante de órgãos? Pois é! As moléculas do MHC são chamadas, no contexto do transplante, de moléculas HLA (antígeno leucocitário humano). Show, né? Antes dos transplantes, identificam-se as moléculas HLA de classe I e II do receptor e do doador para se determinar a compatibilidade tecidual entre eles. Não é à toa que o MHC é o nosso complexo principal de histocompatibilidade.

Kamila Almeida Freitas
 Silvia Fernandes Ribeiro da Silva
 Vitória Cristina Almeida Flexa Ribeiro
 Vitória de Melo Jerônimo

Imunidade celular

Introdução

A imunidade celular, ou imunidade mediada por células, é um dos mecanismos mais importantes de defesa da imunidade adquirida contra microrganismos intracelulares, como vírus, bactérias e fungos.

Os atores principais da imunidade celular são os linfócitos T CD4+ e T CD8+, que contracenam juntos à atriz principal, a célula dendrítica (**Figura 21**).

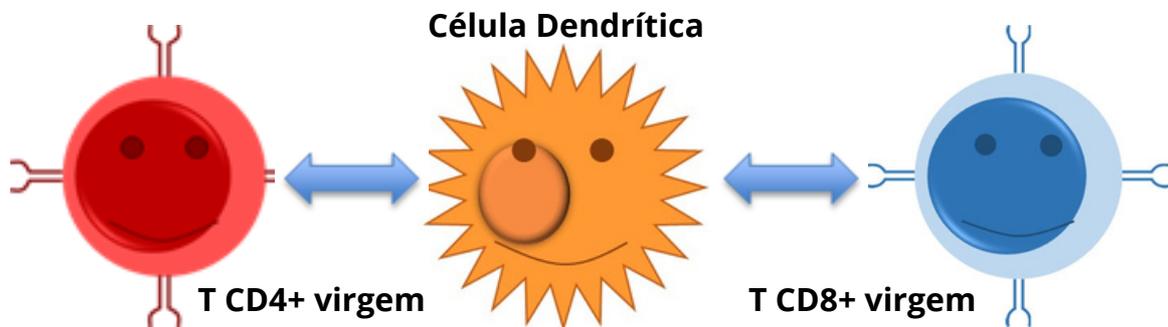


Figura 21. Atores principais da imunidade celular: linfócito T CD4+, linfócito T CD8+ e célula dendrítica.

Como coadjuvante na imunidade celular, temos o linfócito T regulador (T reg), que será abordado mais adiante nesta mesma sessão. Além disso, serão descritas as diferentes subpopulações de linfócitos T CD4+ efetores: os Th1, Th2 e Th17, que participam da defesa do hospedeiro contra tipos distintos de patógenos (**Figura 22**).

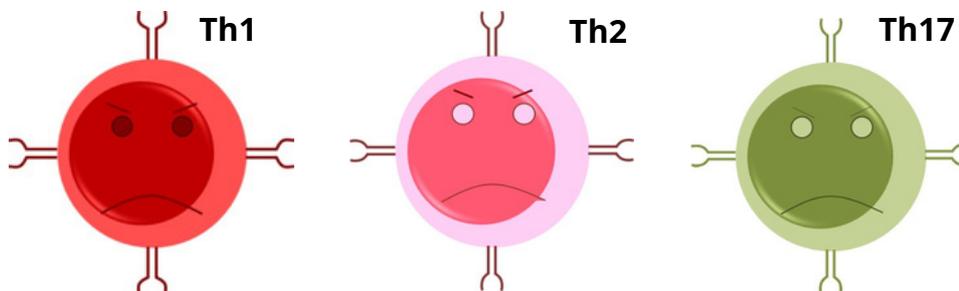


Figura 22. Linfócitos T CD4+ efetores: Th1, Th2 e Th17.

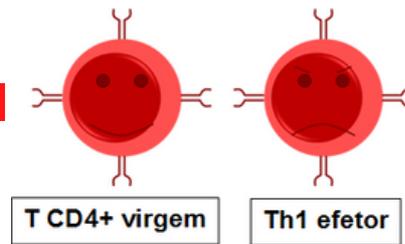
Como já discutido anteriormente, tudo tem início com o encontro entre a célula dendrítica e o linfócito T CD4+ virgem. Lembra-se deles? São aqueles linfócitos inexperientes que ainda não se encontraram com os antígenos. Essa informação vale tanto para os linfócitos T CD4+ quanto para os T CD8+.

Para facilitar a compreensão, **as três etapas envolvidas na geração dos linfócitos T efetores** (Th1, Th2 e Th17) serão trabalhadas separadamente:

- **etapa 1: fase de reconhecimento do peptídeo;**
- **etapa 2: fase de ativação do linfócito T CD4+;**
- **etapa 3: fase efetora.**

Vale ressaltar que as **etapas 1 e 2** ocorrem nos órgãos linfoides secundários (linfonodo e baço), e a **etapa 3**, no sítio de infecção onde se encontram os antígenos que estão sendo controlados pelas células da defesa inata.

Geração dos linfócitos Th1



Antes de iniciarmos a **etapa 1**, é importante lembrar que o antígeno foi capturado por fagocitose pela **célula dendrítica em repouso** que se encontrava no tecido inflamado. Como já foi relatado na página 30, o antígeno é processado em peptídeos e associado ao MHC de classe II. Esse complexo peptídeo/MHC II é expresso na membrana da célula dendrítica. Ainda no tecido, a célula dendrítica que estava em repouso torna-se ativada e, como consequência, aumenta a expressão de moléculas do MHC de classe II e de coestimuladores importantes, que são proteínas denominadas moléculas B7 (B7.1 e B7.2).

Etapa 1: fase de reconhecimento do peptídeo pelo linfócito T CD4+ virgem

Nessa etapa, ocorre a apresentação do complexo peptídeo/MHC II pela célula dendrítica ao linfócito T CD4+ virgem (**Figura 23**). Diz-se que esse momento corresponde ao **primeiro sinal de ativação** do linfócito T CD4+ virgem. Vale ressaltar que o linfócito T CD4+, cujo TCR reconhece o peptídeo apresentado, continua no linfonodo e inicia o seu processo de ativação. Entretanto, aqueles que não reconhecem o peptídeo saem do linfonodo e continuam circulando no nosso organismo em busca do seu antígeno específico.

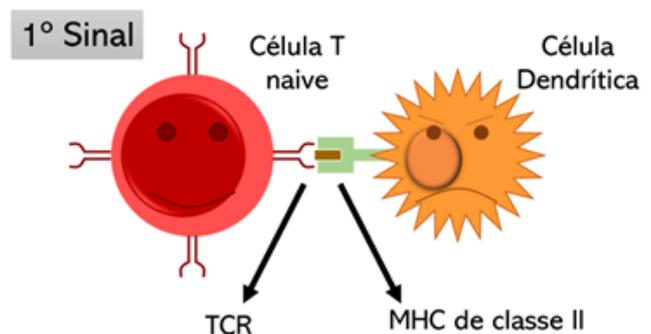


Figura 23. Linfócito T CD4+ virgem reconhecendo o peptídeo apresentado pela célula dendrítica via molécula do MHC de classe II.

Etapa 2: fase de ativação do linfócito TCD4+

Nessa etapa, ocorrem dois momentos importantes: a expansão clonal e a diferenciação do linfócito T CD4+. Para tanto, ocorre a interação de duas moléculas coestimuladoras: a molécula CD28, que se encontra na membrana do linfócito T CD4+, com a molécula B7, expressa na membrana da célula dendrítica (**Figura 24**). A interação entre essas duas moléculas corresponde ao **segundo sinal de ativação** do T CD4+, que agora passa a ser chamado de **linfócito T CD4+ ativado**.

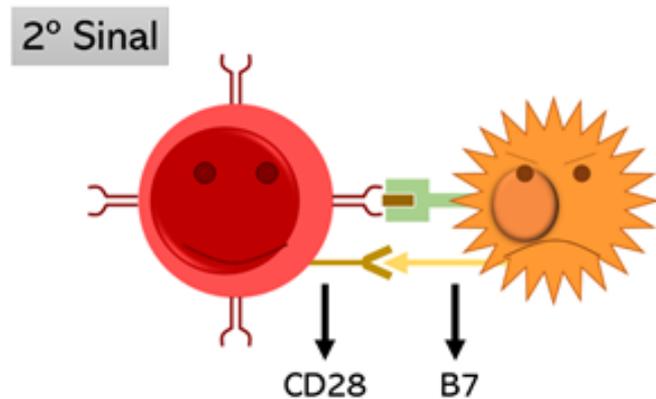


Figura 24. Interação entre as moléculas CD28 e B7, fornecendo o segundo sinal de ativação do linfócito T CD4+.

Curiosidades

Você sabia que o segundo sinal de ativação pode não ocorrer? Pois é! Nesses casos, o linfócito fez o reconhecimento do peptídeo (primeiro sinal), e a não ocorrência do segundo sinal o deixa em estado de **anergia**, ou seja, esse linfócito fica em um estado de não responsividade, incapaz de desenvolver uma resposta imune contra o antígeno. Esse é o sonho de consumo dos transplantadores para minimizar as rejeições...rsrsrsrsrs.

Consequências do segundo sinal de ativação:

Ocorrem duas alterações importantes tanto no linfócito T CD4+ quanto na célula dendrítica. Vale ressaltar que as duas células ganham com o segundo sinal. Porém, a célula dendrítica aumenta o seu potencial como apresentadora de antígeno.

• Alterações no linfócito T CD4+ ativado:

- a **molécula CD40L** (L=ligante) passa a ser expressa na membrana do linfócito T CD4 ativado;
- o **receptor da citocina IL-2** (IL-2R) passa a ser expresso na membrana do linfócito T CD4 ativado, e tem início a produção e a secreção da sua primeira citocina, a interleucina-2 (**IL-2**);
- **consequência:** ocorre a expansão clonal quando a IL-2, por ação autócrina, liga-se ao seu receptor (IL-2R) (**veja etapa 2A**).

- **Alterações na célula dendrítica:**

As alterações na célula dendrítica ocorrem em decorrência da interação entre a molécula CD40L do linfócito T CD4 ativado e a molécula CD40, já expressa na membrana da célula dendrítica:

- aumenta a expressão de **moléculas do MHC de classe II** e de **moléculas B7**, aumentando a capacidade de a célula apresentar antígenos e fornecer o segundo sinal a outros linfócitos T CD4+;
- tem início a secreção da citocina **IL-12**;
- **consequência da secreção da IL-12:** diferenciação do linfócito T CD4 ativado em **linfócito Th1 (veja etapa 2B)**.

Etapa 2A: expansão clonal do T CD4 ativado

A citocina IL-2 secretada pelo linfócito T CD4 ativado liga-se ao receptor de IL-2 (IL2-R), induzindo a mitose desses linfócitos por ação autócrina, que passam a se dividir de maneira exponencial. Isso ocorre porque a IL-2 é um potente mitógeno, ou seja, um potente indutor de mitose. Esses linfócitos em expansão clonal no linfonodo são idênticos aos linfócitos T CD4+ virgens que foram ativados, isto é, expressam o mesmo TCR e têm a mesma especificidade (**Figura 25**).

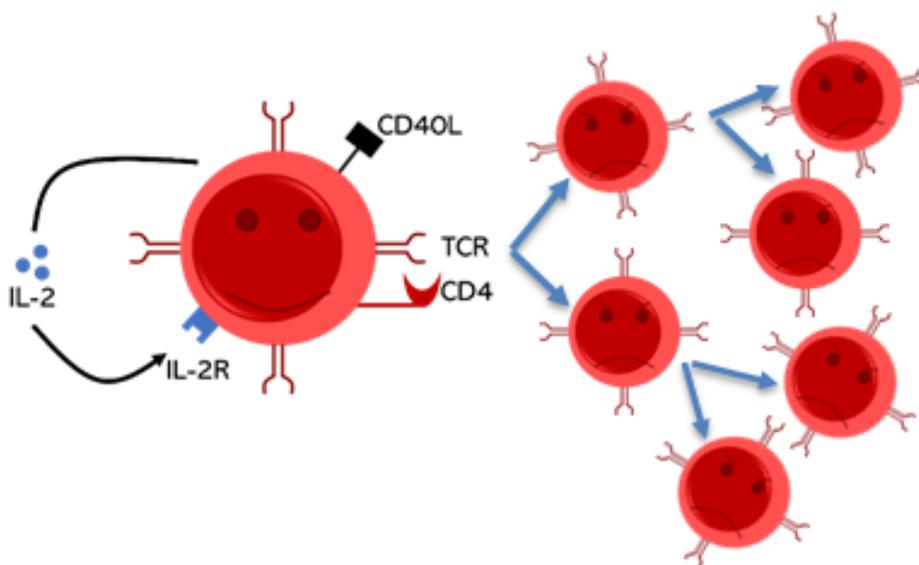


Figura 25. Expansão clonal do linfócito T CD4 ativado sob a influência da citocina IL-2.

Etapa 2B: diferenciação do linfócito T CD4 ativado

A IL-12 secretada pela célula dendrítica age sobre o linfócito T CD4 ativado em expansão clonal e estimula-o a se diferenciar em linfócitos efetores, os Th1 (T *helper* 1), e em linfócitos T CD4 de memória (**Figura 26**). Além da IL-12, o Interferon gama (**IFN-γ**) secretado pela célula NK pode também estimular a diferenciação do linfócito T CD4 ativado em Th1. É claro que o próprio Th1 pode amplificar esse processo secretando o IFN-gama!

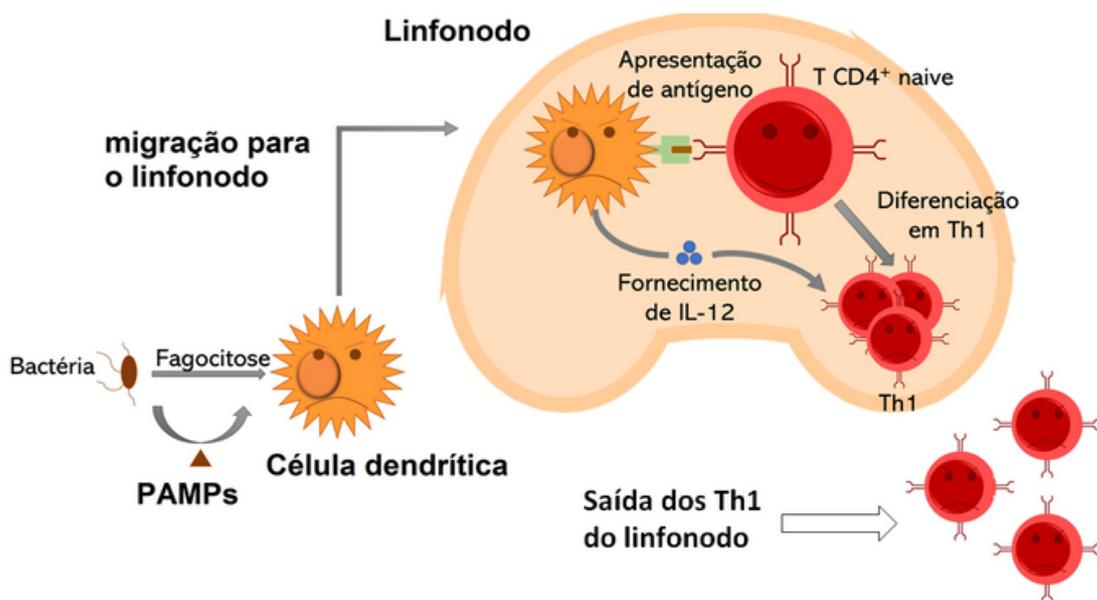
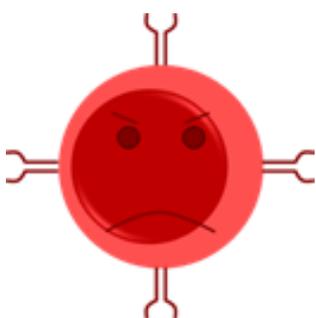


Figura 26. Geração de linfócitos Th1 efetores e de memória no linfonodo.

Etapa 3: fase efetora do Th1



Quem sou eu? Sou o **linfócito Th1 efetor**. Estou pronto pra guerra. As minhas estratégias de ataque são perfeitas. Antígenos, se preparem! Chego já! O recado está dado. 😊😊

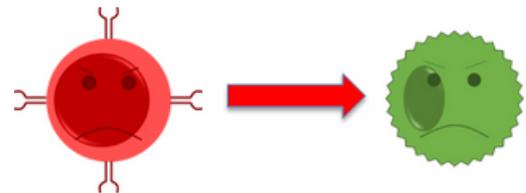
Agora diferenciados, os linfócitos Th1, já em grande quantidade, saem do linfonodo e se dirigem para o tecido no qual está ocorrendo a infecção. Afinal, foi lá onde tudo começou! Como efetor, o Th1 pode secretar a citocina ideal para ativar as células de defesa que estão precisando da sua ajuda. Lembre que o T *helper* tem como função auxiliar outras células de defesa. Assim, o seu papel na guerra é planejar o melhor ataque e recrutar, ativar e estimular células de defesa a combaterem o antígeno.

Os linfócitos Th1 efetores são grandes produtores do Interferon tipo II, o IFN- γ . Além do IFN- γ , o Th1 secreta **TNF- α** e **quimiocinas**, que contribuem para o recrutamento de leucócitos e intensificam a resposta inflamatória.

Vale ressaltar que, quando os antígenos são destruídos, os Th1 secretam a **IL-10**, uma citocina imunossupressora que funciona como *feedback* negativo para o próprio Th1. Afinal, não há mais necessidade do Th1, e ele precisa ser induzido à apoptose para que o organismo entre em homeostase.

Funções do linfócito Th1

Relação Th1 e macrófago



A principal função do Th1 é ativar os macrófagos infectados por microrganismos intracelulares (bactérias, fungos, protozoários e vírus). O macrófago, quando ativado pelo Th1, aumenta a sua capacidade fagocítica e/ou microbicida. O Th1 exerce essa função secretando o IFN- γ , que age no receptor de IFN- γ (IFN- γ R) do macrófago. Além disso, esse efeito é potencializado pela interação da molécula CD40L do Th1 com a molécula CD40 do macrófago (**Figura 27**). Essa é a famosa ativação clássica do macrófago. Lembra-se do M1?

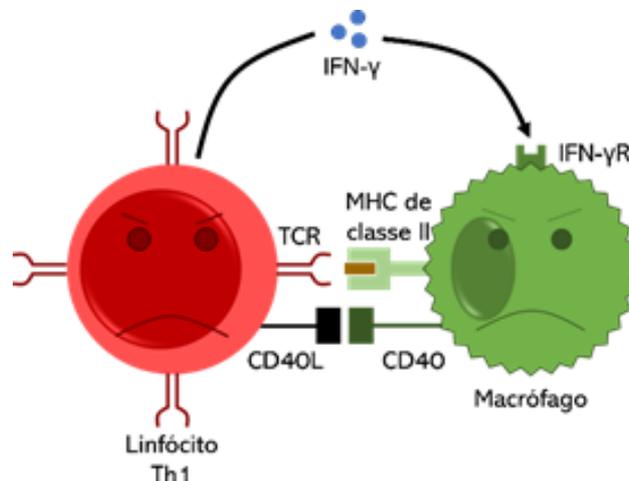


Figura 27. Linfócitos Th1 ativando o macrófago infectado por microrganismo intracelular.

Para facilitar a compreensão da relação Th1 e macrófago, considere que o macrófago foi infectado pelo ***Mycobacterium tuberculosis***, que causa a tuberculose. Essa micobactéria é fagocitada sem problemas pelo macrófago, mas impede a fusão dos lisossomos com o fagossomo. Como consequência, ela sobrevive dentro do macrófago. Nesse caso, o macrófago precisa da ajuda do todo poderoso Th1, que secreta o IFN- γ , a citocina ativadora de macrófago.

Curiosidades

Você sabia que a parede da micobactéria é rica em ácido micólico? Pois é! Esse ácido micólico impede a fusão do lisossomo com o fagossomo e, em consequência, a micobactéria fica morando 0800 dentro do nosso macrófago. Além disso, a micobactéria tem uma proteína chamada LAM (lipidoarabinomanana). A LAM incapacita a nossa imunidade inata de três formas: a) inibe a secreção de citocinas pró-inflamatórias (TNF-alfa, IL-1, IL-6); b) inibe a produção de ROS (H₂O₂) e de NO; e c) estimula a secreção de IL-10, citocina inibidora de macrófago. Pense num bicho bom! Rezando desde já para o Th1. Só ele pode acabar com essa farra da micobactéria!

Outras funções do Th1:

- amplifica a diferenciação dos T CD4+ em Th1 (*feedback* positivo) e inibe a diferenciação dos T CD4+ em Th2 e Th17 (*feedback* negativo);
- aumenta a expressão de moléculas do MHC de classe II e de moléculas B7 na célula dendrítica ao secretar a citocina IFN- γ , intensificando a apresentação de peptídeos pelas células APCs;
- participa da ativação dos linfócitos T CD8+ ao secretar a citocina IL-2, que induz a sua expansão clonal e sua diferenciação em T CD8 efetor.

A **Figura 28** mostra um resumo do que acabamos de discutir: o primeiro e o segundo sinal de ativação do linfócito TCD4+ virgem com a expansão clonal via secreção de IL-2 pelo T CD4+ ativado. Além disso, mostra a interação do CD40L com o CD40, com a consequente secreção de IL-12 e diferenciação em Th1, evidenciando a ativação da via clássica do macrófago M1 pelo IFN- γ .

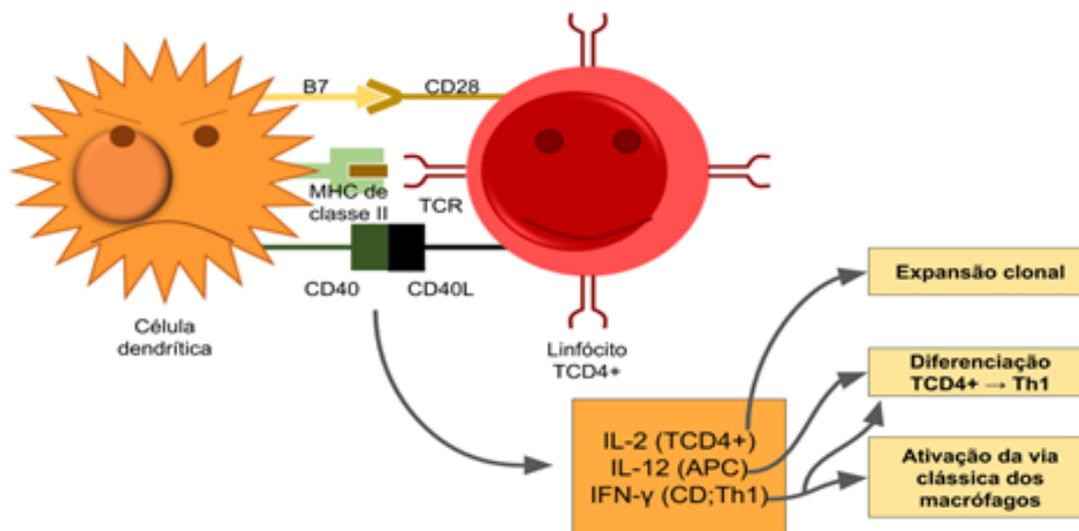
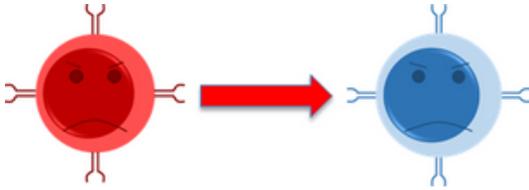


Figura 28. Etapas da geração do linfócito Th1 e ativação da via clássica do macrófago.

Cynthia von Paumgarten Ribeiro Almeida
 Karin Virginia de Souza Rodrigues
 Silvia Fernandes Ribeiro da Silva

Relação Th1 e T CD8+



Os linfócitos T CD8+ virgens, assim como os TCD4+, são ativados em órgãos linfoides secundários por meio da apresentação do peptídeo pelas moléculas do MHC, sendo que, no caso do T CD8+, a apresentação é feita pelo MHC de classe I (reveja moléculas do MHC, página 28). A célula dendrítica também expressa as moléculas do MHC de classe I, uma vez que tem núcleo, e o MHC de classe I está presente em todas as células nucleadas do organismo. Assim, a célula dendrítica também pode ser a principal célula APC para o T CD8+ virgem.

A seguir serão descritas, da mesma forma que descrevemos para os linfócitos T CD4+ virgens, as **três etapas envolvidas na ativação e na geração do linfócito T CD8+ efetor**:

- **etapa 1: fase de reconhecimento do peptídeo;**
- **etapa 2: fase de ativação do linfócito T CD8+;**
- **etapa 3: fase efetora.**

Etapa 1: fase de reconhecimento do peptídeo pelo linfócito T CD8+ virgem

Nessa etapa, ocorrerá o reconhecimento do peptídeo apresentado pela célula dendrítica via molécula do MHC de classe I pelo TCR do linfócito T CD8+ virgem. Esse momento corresponde ao **primeiro sinal de ativação (Figura 29)**. Assim como foi dito para o linfócito T CD4+, os linfócitos TCD8+ que tenham TCR com capacidade de fazer uma conexão com o complexo peptídeo/MHC I apresentado a ele ficam no linfonodo, e sua ativação é iniciada.

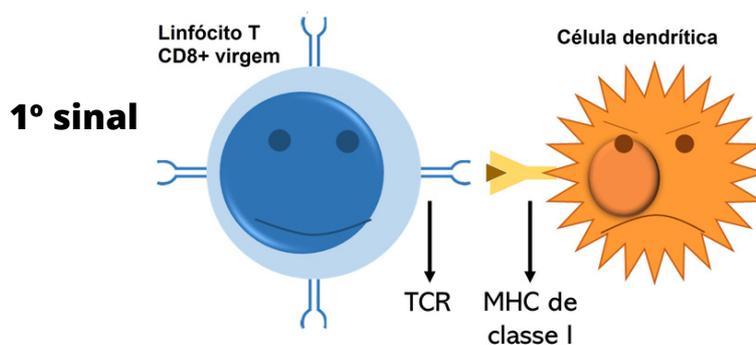


Figura 29. Linfócito T CD8+ virgem reconhecendo o peptídeo apresentado pela célula dendrítica via molécula do MHC de classe I.

Etapa 2: fase de ativação do linfócito T CD8+

Nessa etapa, ocorre a interação de duas moléculas: a molécula CD28, que se encontra na membrana do linfócito T CD8+, com a molécula B7, expressa na membrana da célula dendrítica (**Figura 30**). A interação entre essas duas moléculas corresponde ao **segundo sinal de ativação**.

Affff! Igualzinho ao do T CD4+! Depois dizem que a imuno é difícil... rrsrrsrs.

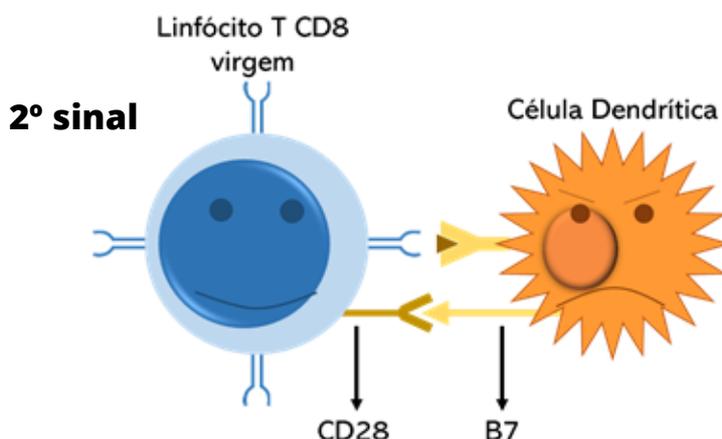


Figura 30. Interação entre a molécula CD28 e a molécula B7, fornecendo o segundo sinal de ativação do linfócito T CD8+.

Consequências do segundo sinal de ativação do T CD8:

Ocorre a expressão do receptor de IL-2 (IL-2R) e a secreção da IL-2 pelo linfócito T CD8+ ativado, que age de maneira autócrina, induzindo a sua expansão clonal (**Figura 31**). Mais uma vez, essa etapa é igualzinha ao que já foi descrito para o T CD4+. **Eita! Inveja branca que o T CD8+ tem do T CD4+!**

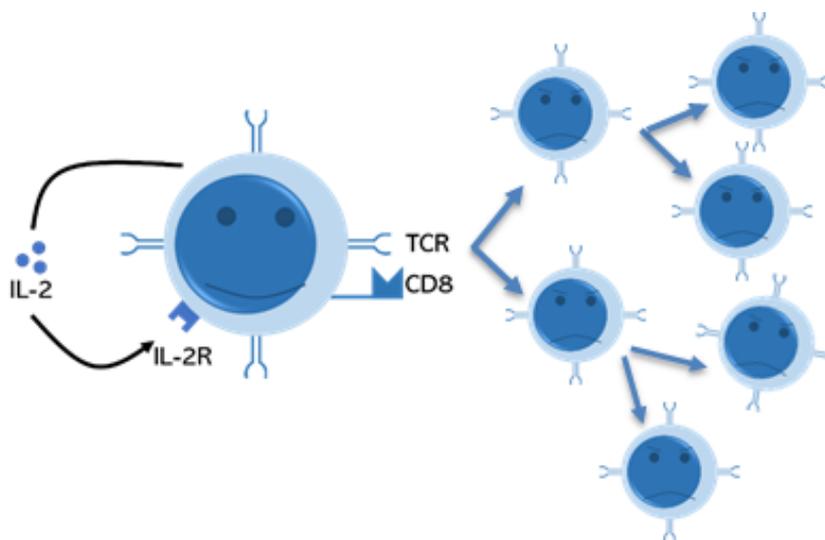
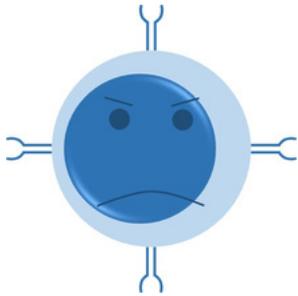


Figura 31. Expansão clonal do linfócito T CD8+ ativado.

E aí? Você conseguiu notar alguma semelhança com a ativação do T CD4+? Pois é! Para completar a semelhança, a célula dendrítica pode secretar IL-12, e a citocina também pode participar da diferenciação do linfócito T CD8 em expansão em linfócito T CD8 efetor.

Etapa 3: fase efetora do T CD8



Quem sou eu? Sou o **linfócito T CD8 efetor**. Estou mais que pronto para a guerra! Vou logo avisando que tenho um grande defeito: quando começo a atirar não consigo parar. Meu instinto assassino fica à flor da pele. Antígenos, se preparem! Chego já! O recado está dado.

A **Figura 32** mostra o próprio linfócito T CD8+ ativado sendo fornecedor da IL-2 para sua expansão clonal e diferenciação. Entretanto, esse processo só é possível quando a **célula dendrítica é uma potente fornecedora do segundo sinal** de ativação mediada pela **expressão de grandes quantidades de moléculas B7**. Nesse contexto, um forte segundo sinal leva o linfócito T CD8 ativado a secretar a IL-2 suficiente para **induzir sua própria expansão clonal e diferenciação em T CD8 efetor e de memória**.

A célula dendrítica torna-se uma potente fornecedora do segundo sinal e da secreção de IL-12 em duas situações: a) quando a **infecção inicial acarreta uma forte reação da imunidade inata ao antígeno**, o que faz com que a célula dendrítica expresse **grandes quantidades de moléculas B7**; b) ou quando as próprias **células dendríticas estiverem infectadas**, acarretando a sua ativação. Se uma das duas situações ocorrer, **pode não haver necessidade da participação dos linfócitos Th1 como fornecedores do segundo sinal**.

No entanto, se a reação da **imunidade inata ao antígeno for fraca** e o estímulo antigênico não for capaz de estimular a célula dendrítica, faz-se **necessária a participação dos linfócitos Th1**. Assim, a **relação Th1 e T CD8** mencionada no início do texto existe e é fortíssima. Os linfócitos **Th1 são os principais produtores de IL-2**, ou seja, produzem muito mais IL-2 do que os linfócitos T CD8 ativados. Assim, como mostra a **Figura 32**, o linfócito Th1 **pode fornecer o segundo sinal de ativação do linfócito T CD8 pela secreção de IL-2 e induzir a diferenciação em linfócito T CD8 efetor e de memória**. Vale lembrar que, nesse contexto, o linfócito Th1 via **CD40L pode potencializar a ação da célula dendrítica** estimulando-a a expressar **mais molécula B7 e a secretar IL-12**, que pode participar da diferenciação do linfócito T CD8.

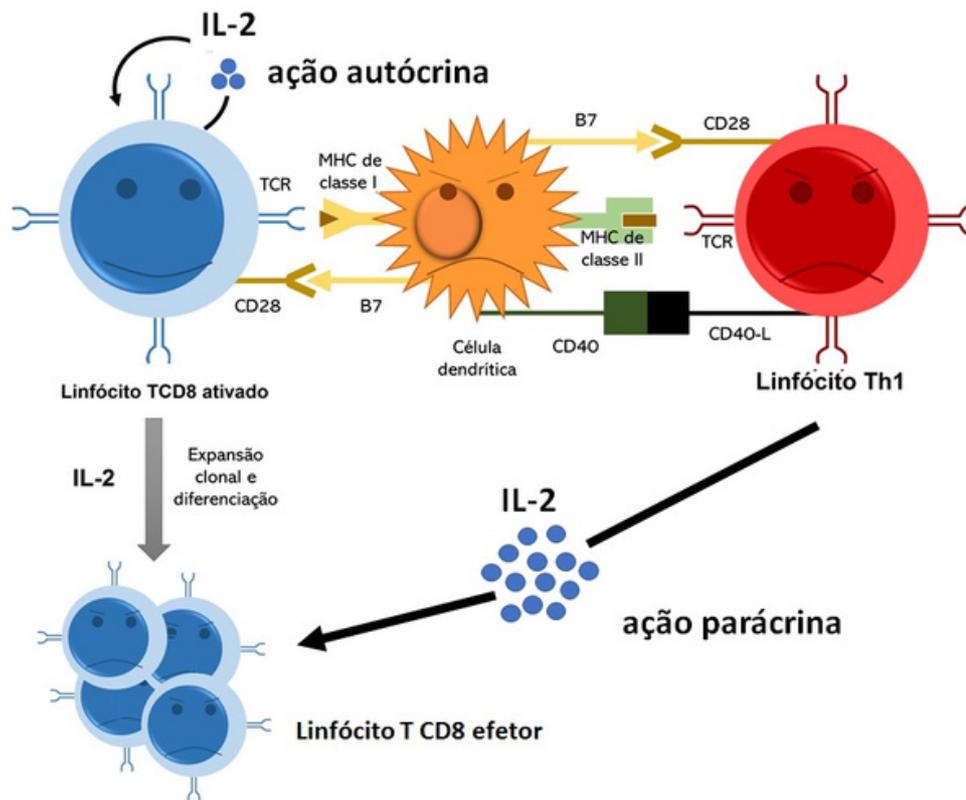


Figura 32. Célula dendrítica fornecendo simultaneamente o primeiro e o segundo sinal de ativação dos linfócitos (T CD4+ e T CD8+), e o linfócito Th1 efector fornecendo grandes quantidades de IL-2 para a diferenciação do linfócito T CD8 em T CD8 efector e T CD8 de memória.

RESUMINDO: na maioria das vezes, os linfócitos Th1, secretores de grandes quantidades da citocina IL-2, participam ativamente da expansão clonal do linfócito T CD8+ e da sua diferenciação em linfócitos T CD8 efetores e em linfócitos T CD8 de memória.

Funções do linfócito T CD8 efector:

- mata células infectadas por patógenos intracelulares, células tumorais e células alogênicas de transplantes de órgãos;
- secreta IL-2 que induz a expansão clonal, diferenciação e geração de linfócitos T CD8 de memória;
- secreta $INF-\gamma$ e pode participar também da ativação dos macrófagos.

Mecanismos de citotoxicidade do T CD8 efector:

O linfócito T CD8 efector tem um papel crucial na eliminação de patógenos intracelulares, especialmente os vírus. Além de matar as células infectadas, participa também da morte de células tumorais.

Os T CD8 efetores contêm proteínas citotóxicas (perforinas e granzimas) armazenadas em seus grânulos, utilizadas para exercer a sua função, que é matar a célula infectada (Figura 33). As perforinas causam uma perturbação na membrana da célula-alvo infectada, formando poros na membrana que possibilitam a entrada de água, com consequente morte da célula por lise osmótica. As granzimas, por sua vez, ativam caspases, que induzem a morte celular por apoptose. Elas realizam esse processo fragmentando o DNA tanto do antígeno, que está infectando a célula, como da própria célula do hospedeiro. Por isso, não se deve brincar com o T CD8 efector, pois é um assassino profissional. Ele mata a célula induzindo a lise osmótica ou a morte por apoptose.

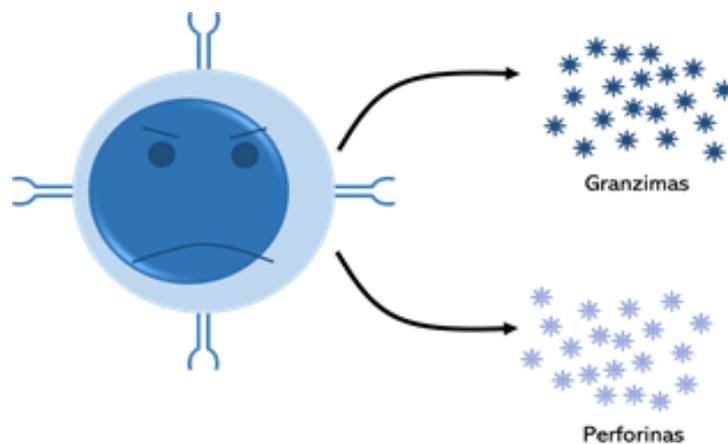


Figura 33. Proteínas citotóxicas (perforina e granzima) sendo secretadas pelo linfócito T CD8 efector.

Como o linfócito T CD8 efector reconhece a célula-alvo a ser destruída?

Para facilitar a compreensão, imagine uma célula infectada por um vírus. Imaginou? Agora é fundamental que você se lembre de duas coisas: a) que o linfócito T CD8 efector gerado expressa o mesmo TCR que o linfócito T CD8+ virgem que foi ativado pela célula dendrítica; b) que toda célula nucleada expressa moléculas do MHC de classe I, cuja função é apresentar peptídeos gerados no citoplasma das células infectadas. Feito isso, fica fácil entender que a célula infectada apresenta o peptídeo via MHC de classe I, e o TCR do linfócito T CD8 efector reconhece o complexo peptídeo/MHC I, acarretando a morte dessa célula pela liberação de perforinas e granzimas.

Para que a ligação entre o linfócito T CD8 efetor e a célula-alvo infectada tenha maior estabilidade, é necessário que moléculas de adesão (LFA-1 e ICAM-1) fortaleçam essa ligação. A molécula LFA-1, expressa no T CD8 efetor, liga-se à molécula ICAM-1 da célula infectada. Quando ocorre essa interação, tem início um evento chamado de **sinapse imunológica**, que possibilita que o linfócito T CD8 efetor libere perforinas e granzimas, com consequente morte celular ou golpe letal (**Figura 34**).

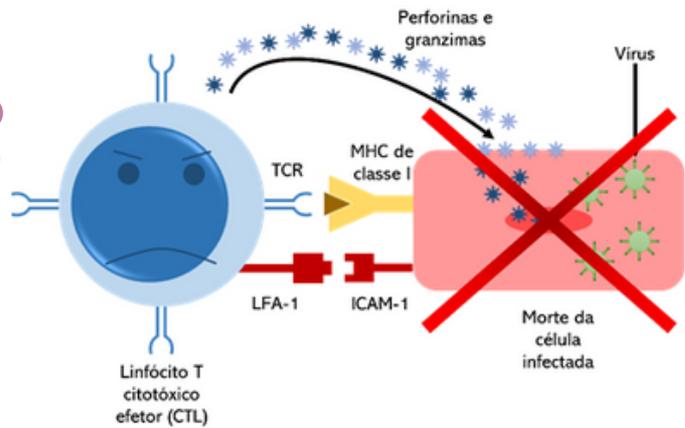


Figura 34. Morte da célula-alvo infectada por um vírus pelo linfócito T CD8 efetor.

Curiosidades

Você sabia que os grânulos de perforinas liberados na sinapse imunológica não causam dano ao T CD8 efetor que os secreta? Pois é! A exocitose dos grânulos é direcionada para a célula infectada. Para isso, o T CD8 efetor conta com a ajuda de uma enzima proteolítica, a catepsina B, presente nos seus grânulos, que degrada as moléculas de perforinas liberadas na sinapse que poderiam ir em sua direção. Além disso, o T CD8 se desacopla da célula-alvo antes de ela sofrer apoptose. Cara esperto! Dar um tiro no pé não combina com o seu perfil assassino.

Além dos mecanismos de citotoxicidade relatados, os linfócitos T CD8 efetores possuem outro mecanismo de morte independente de grânulos. O T CD8, quando ativado, passa a expressar o ligante de Fas (**Fas-L**), que se liga ao receptor de morte chamado **Fas** presente na célula-alvo infectada (**Figura 35**). Essa ligação ativa as caspases, provocando a apoptose da célula infectada. Observe que, nos dois processos, a célula infectada é induzida à apoptose.

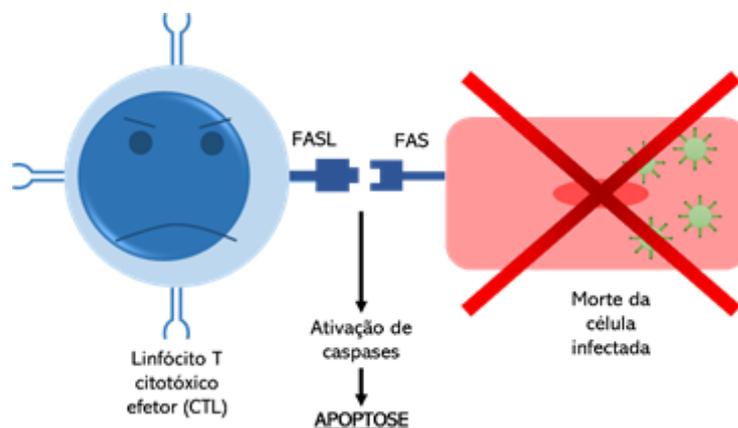


Figura 35. Morte da célula-alvo infectada após interação do seu receptor de morte (Fas) com o seu ligante (FasL).

Papel das moléculas CD4 e CD8 no processo de ativação dos linfócitos T

Como já descrito, as moléculas CD4 e CD8 são marcadores dos linfócitos T auxiliares e dos linfócitos T citotóxicos, respectivamente, funcionando como verdadeiras impressões digitais desses linfócitos. Porém, essas moléculas não foram expressas nesses linfócitos durante a maturação deles no timo somente com essa intenção. Ao contrário, elas participam da etapa do reconhecimento do peptídeo, ou seja, do primeiro sinal de ativação dos dois linfócitos.

"Espera! Ainda não entendi".

"Calma! Eu explico!"

A **Figura 36** mostra a molécula CD4 na membrana do linfócito T auxiliar e a molécula CD8 na membrana do linfócito T citotóxico.

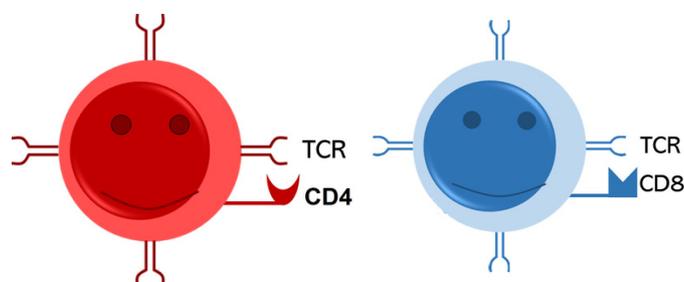


Figura 36. Moléculas CD4 e CD8 expressas nas membranas dos linfócitos T auxiliar e T citotóxico, respectivamente.

As moléculas CD4 e CD8 são correceptores importantes na ativação dos linfócitos T. Após a interação do TCR do T CD8 com o complexo peptídeo/MHC I, a molécula CD8 se liga à região não polimórfica da molécula do MHC de classe I (região alfa 3). Por outro lado, quando o TCR do T CD4 interage com o complexo peptídeo/MHC II, a molécula CD4 se liga às regiões não polimórficas do MHC de classe II (regiões alfa 2 e beta 2). Esses correceptores, além de fortalecer a interação dos linfócitos T com a célula dendrítica, auxiliam na sinalização gerada pelo TCR durante o início de ativação dos linfócitos.

Curiosidades

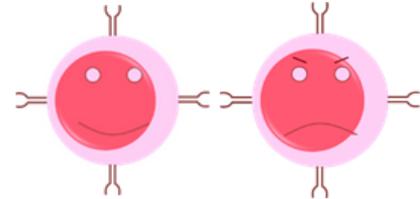
Você sabia que a molécula CD4 não é exclusiva do linfócito T auxiliar? Pois é! As células dendríticas e os macrófagos também expressam a molécula CD4 em suas membranas.

Você sabia que a molécula CD4 funciona como porta de entrada do HIV no linfócito T CD4+? Pois é! A gp120 do HIV tem alta afinidade pela molécula CD4. Ao se ligar à molécula CD4, a gp120 sofre uma mudança conformacional, possibilitando a sua ligação a outra molécula do T CD4, a CXCR4. Como consequência, a gp41 do HIV é exposta e promove a fusão entre a sua membrana e a do T CD4+, com consequente entrada do vírus no linfócito.

Silvia Fernandes Ribeiro da Silva
 Sônia Leite da Silva
 Tales Melo Nogueira de Araújo

Linfócitos Th2

Geração dos linfócitos Th2



Agora falaremos um pouco de outra subpopulação de linfócito T *helper* efetor: os linfócitos Th2, que participam das respostas imunes contra helmintos e alérgenos. Nesses casos, os eosinófilos e os mastócitos apresentam papéis centrais na diferenciação em Th2.

Como descrito para o linfócito Th1, a geração do Th2 também será abordada em três etapas:

- etapa 1: reconhecimento do peptídeo;
- etapa 2: ativação do T CD4+;
- etapa 3: fase efetora.

Etapa 1: fase de reconhecimento do peptídeo

Veja a **etapa 1** descrita para o linfócito Th1 na página 36. Ocorre exatamente da mesma maneira. A única diferença é que aqui os peptídeos são oriundos de proteínas dos helmintos e dos alérgenos (antígenos indutores de alergias). A célula dendrítica apresenta os peptídeos das proteínas dos helmintos via moléculas do MHC de classe II, e o linfócito T CD4+ virgem reconhece via TCR (**Figura 37**). Viu? A essência não muda!

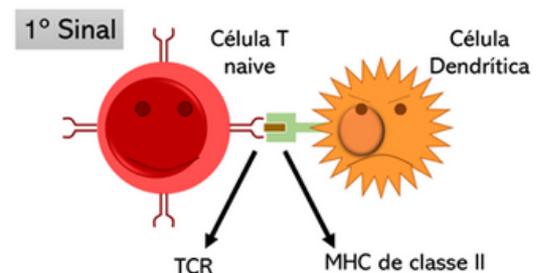


Figura 37. Célula dendrítica apresentando o peptídeo do helminto para o linfócito T CD4+.

Etapa 2: fase de ativação do linfócito T CD4+

Como já descrito para o linfócito Th1, a ativação ocorre também em dois momentos: a expansão clonal e a diferenciação.

A expansão clonal ocorre em resposta ao reconhecimento do antígeno (primeiro sinal) e após o segundo sinal mediado pela ligação da molécula B7 com a CD28. Como consequência, ocorre a expressão do receptor IL-2R e a secreção de IL-2, que é potente indutor de mitose.

Entretanto, a diferenciação dos linfócitos T CD4 ativados em expansão clonal em linfócitos Th2 ocorre em resposta à ação da citocina **IL-4**.

E quem produz a IL-4?

A IL-4 é produzida e secretada por duas células da imunidade inata: os eosinófilos e os mastócitos. A IL-4 secretada por essas células (ação parácrina) é lançada sobre os linfócitos T CD4+ em expansão clonal, provocando a sua diferenciação em linfócitos Th2. Agora, como Th2, produz grandes quantidades de IL-4 que, por ação autócrina, amplifica a sua diferenciação.

Note que as **etapas 1 e 2** ocorrem também no linfonodo mais próximo da infestação pelo helminto (**Figura 38**).

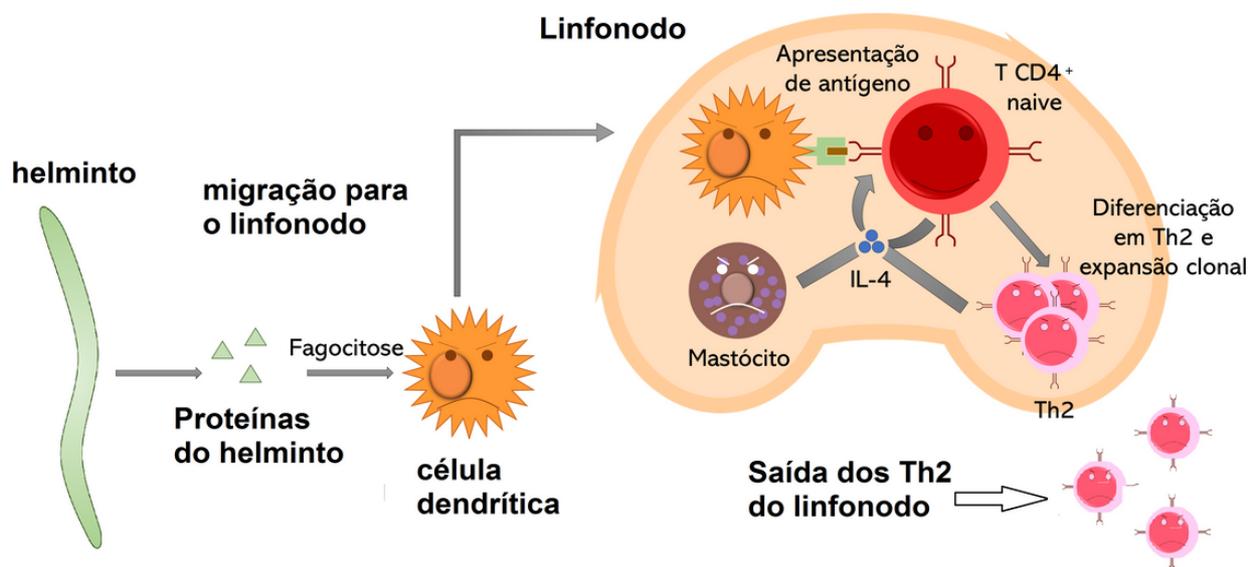
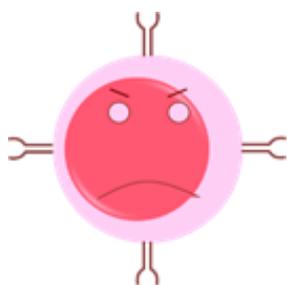


Figura 38. Geração dos linfócitos Th2 no linfonodo.

Etapa 3: fase efetora do Th2



Quem sou eu? Sou o **linfócito Th2**. Quando participo ativamente do combate aos helmintos em parceria com os eosinófilos e os mastócitos, é a glória. Mas, em algumas situações, Atchim! Atchim! A minha parceria com os mastócitos não é bem aceita. Fico sem entender o motivo, mas fazer o quê? Não dá para agradar a todos! Atchim! Atchim! Desculpe! Tenho rinite alérgica.

Agora diferenciados, os linfócitos Th2 secretam algumas citocinas importantes nas respostas imunes contra helmintos e nas alergias.

Principais citocinas secretadas pelos Th2:

- IL-4 - é a principal citocina produzida pelo Th2, estimula a produção de anticorpos IgE e participa da diferenciação dos linfócitos T CD4+ em Th2;
- IL-4 e IL-13 - contribuem para a forma alternativa do macrófago, o M2, que age promovendo o reparo tecidual e a fibrose. Além disso, estimulam o peristaltismo intestinal, contribuindo para a eliminação do helminto, e participam do recrutamento de eosinófilos;
- IL-5 - é a citocina ativadora de eosinófilos. Ela age estimulando a produção dessas células na medula óssea e participa também da sua diferenciação, melhorando, assim, a sua capacidade citotóxica e produtora de mediadores inflamatórios. A IL-5 aumenta a meia-vida dos eosinófilos;
- IL-13: age estimulando o aumento da produção de muco nas vias aéreas e no intestino. Estimula a hiperatividade de músculos lisos, aumentando o peristaltismo e a contração dos brônquios.

Curiosidades

Você sabia que o linfócito Th2 participa da produção do anticorpo IgE, e que essa IgE é importante na eliminação dos helmintos e está envolvida também nas reações alérgicas? Afff! detesto a IgE quando estou em crise alérgica!

A **Figura 39** mostra as funções do linfócito Th2 já descritas por meio de suas citocinas IL-4, L-5 e IL-13. Além dessas citocinas, o Th2 secreta a IL-9, que participa da ativação dos mastócitos.

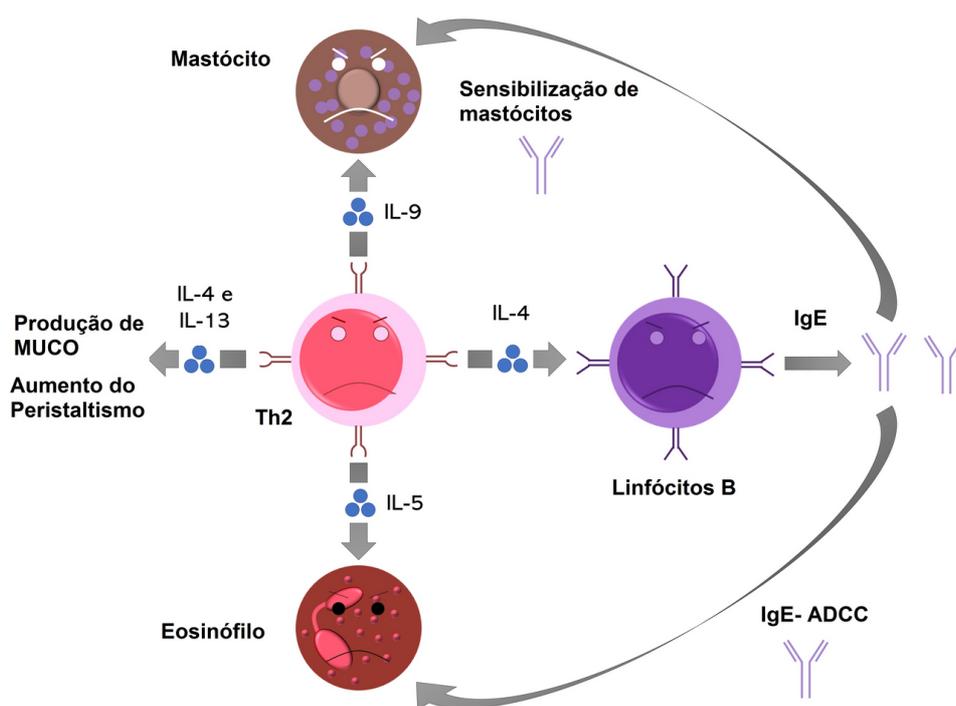
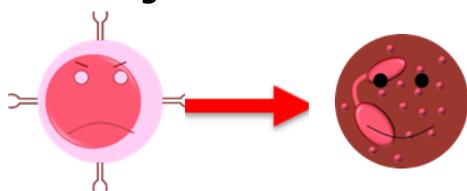


Figura 39. Funções dos linfócitos Th2.

Lis Aguiar de Vasconcelos
 Sílvia Fernandes Ribeiro da Silva

Relação Th2 e eosinófilo



Ativação dos eosinófilos pela IL-5

Os eosinófilos são especialmente importantes na defesa contra as infecções helmínticas. Embora sejam fagócitos, os eosinófilos são menos eficientes do que os neutrófilos no processo da fagocitose. Além disso, os helmintos são muito grandes para serem fagocitados, e os seus tegumentos são resistentes à ação microbicida dos neutrófilos e dos macrófagos. Porém, os helmintos podem ser mortos pela ação das proteínas dos eosinófilos que são lançadas sobre eles por exocitose dos seus grânulos. Mas, para que o eosinófilo consiga matar um helminto, é necessária a ajuda dos linfócitos Th2. Essa ajuda ocorre de duas maneiras: a secreção da citocina IL-5, que é uma potente ativadora de eosinófilo, e da citocina IL-4, que estimula a produção dos anticorpos IgE pelos linfócitos B.

A **Figura 40** resume como o linfócito Th2 auxilia o eosinófilo a matar um helminto. Inicialmente, o linfócito Th2 secreta a citocina IL-4, que é lançada sobre os linfócitos B em ativação, induzindo a produção do anticorpo IgE. A IgE produzida liga-se à parede do helminto; e o eosinófilo, que tem um receptor para a região Fc da IgE (FcεRI), liga-se às IgEs que se encontram na parede do helminto.

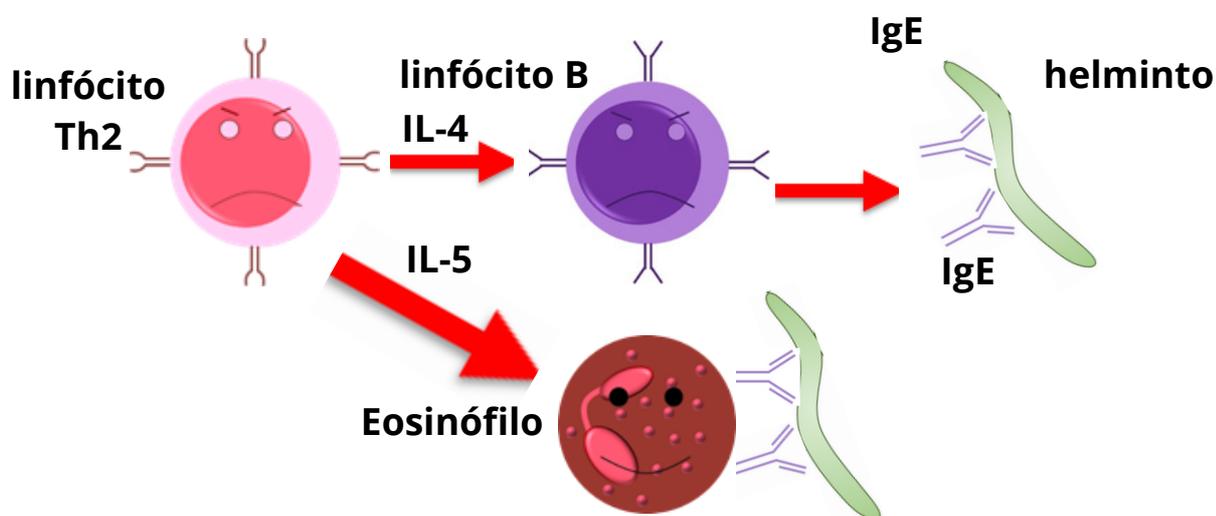
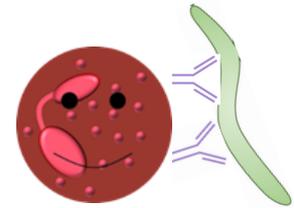


Figura 40. Participação do linfócito Th2 na ativação do eosinófilo.

Como os eosinófilos agem diante dos helmintos?



Como os helmintos são grandes para serem fagocitados, não sofrem ação direta dos eosinófilos. Porém, a sua ação é facilitada pelos anticorpos IgE produzidos pelos linfócitos B. As IgEs reconhecem os helmintos e recobrem a sua parede, permitindo que os receptores do eosinófilo de alta afinidade pela região Fc do anticorpo IgE liguem-se às IgEs. Essa ligação dos eosinófilos às IgEs ativa os eosinófilos, com consequente liberação dos seus grânulos sobre os helmintos. Esse mecanismo, conhecido como **ADCC** (citotoxicidade celular dependente de anticorpo), permite que o eosinófilo se ligue ao helminto e libere o conteúdo dos seus grânulos (degranulação ou exocitose), que agredem o helminto, levando-o à morte (**Figura 41**).

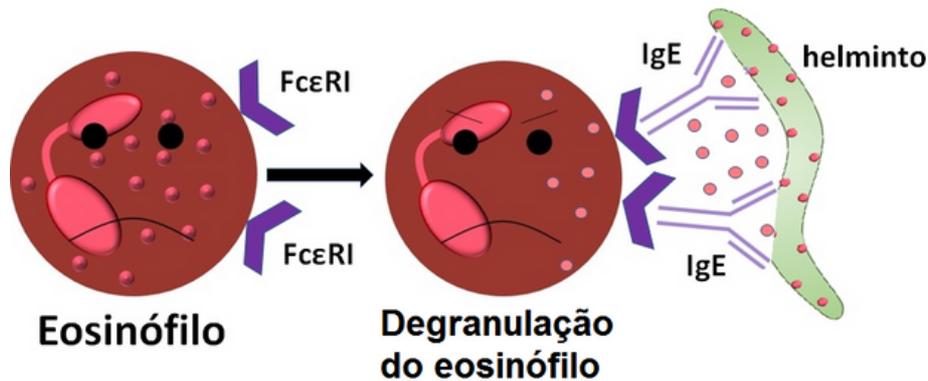


Figura 41. Degranulação do eosinófilo sobre o helminto mediada pela IgE

Os anticorpos IgE ligados ao helminto, além de ativar os eosinófilos, podem participar da degranulação dos mastócitos (**Figura 42**). Os mediadores inflamatórios liberados pelos mastócitos podem induzir broncoconstrição e aumento do peristaltismo intestinal, contribuindo para a expulsão dos vermes das vias aéreas e do lúmen do trato gastro intestinal. Os mastócitos podem ampliar a reação aos helmintos secretando as citocinas IL-4, que estimulam a produção de IgE e IL-5, atraindo mais eosinófilos para a região.

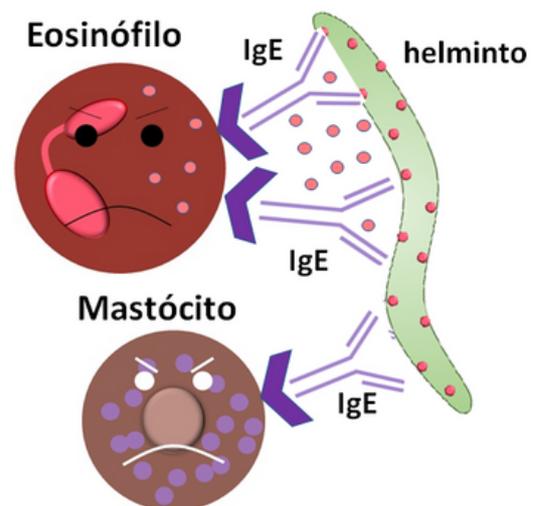


Figura 42. Degranulação do eosinófilo e do mastócito mediada por IgE.

Principais proteínas presentes nos grânulos dos eosinófilos:

- **proteína básica principal:** é tóxica para as células de mamíferos, mas também para helmintos e bactérias, ou seja, ela vai afetar também o tecido adjacente ao alvo. Danifica a bicamada lipídica das células, estimula a liberação de histamina pelos basófilos e mastócitos, agindo na síntese de fatores de remodelação epitelial;
- **proteína catiônica eosinofílica:** age nas células-alvo criando poros nas membranas celulares destas, permitindo que as outras moléculas citotóxicas dos eosinófilos consigam entrar na célula. Age também nos mastócitos, permitindo que eles liberem seus grânulos e que os fibroblastos secretem glicosaminoglicanos. Possui, ainda, funções anti-inflamatórias, como a inibição da proliferação de linfócitos T e da produção de anticorpos. Por fim, ela é uma ribonuclease, ou seja, danifica o RNA que age contra os vírus;
- **neurotoxina derivada de eosinófilos:** é a mais abundante ribonuclease nos humanos. Tem ação citotóxica, neurotóxica e antiviral, principalmente contra os vírus de RNA de fita simples. Também age nas células dendríticas, aumentando a produção de quimiocinas, citocinas e fatores de crescimento, melhorando a resposta imune do Th2;
- **peroxidase eosinofílica:** vai formar EROs e NO, que fazem a célula-alvo sofrer estresse oxidativo, ocasionando a sua morte. Ao contrário dos neutrófilos, nos quais esses grânulos são usados de modo intracelular dentro dos fagolisossomos, no eosinófilo tudo vai ser liberado no meio extracelular, o que afetará não só o alvo, mas também as células do tecido.

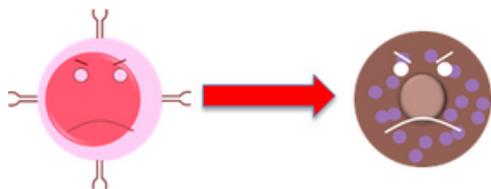
E como ocorre a exocitose dos grânulos eosinofílicos?

A exocitose clássica ocorre quando a membrana da vesícula que guarda os grânulos funde-se com a membrana do eosinófilo, com consequente liberação do seu conteúdo. Por outro lado, quando o eosinófilo sofre citólise, a sua membrana celular se rompe, e os seus grânulos são liberados no meio.

Vale ressaltar que, nas respostas alérgicas e na asma, os eosinófilos agem liberando mediadores lipídicos, leucotrienos e prostaglandinas, do mesmo modo que mastócitos e basófilos.

Lara Martins Sampaio Marques
 Maria Clara Machado Borges
 Silvia Fernandes Ribeiro da Silva

Relação Th2 e mastócito



Como se dá a resposta imune, caso a agressão não provenha de um helminto, mas de uma proteína do ácaro ou de grãos de pólen?

Para respondermos a essa pergunta, precisamos resgatar o conhecimento sobre o linfócito Th2 e o mastócito. Como visto anteriormente, o linfócito Th2 é uma subpopulação efetora do linfócito T CD4+, e o mastócito é uma célula tecidual que contém grânulos com mediadores inflamatórios.

É importante ressaltar que nem todas as pessoas apresentam uma forte resposta imunológica contra antígenos ambientais que são inócuos. Por razões ainda não totalmente compreendidas, só os indivíduos conhecidos como atópicos têm seu sistema imunológico acionado de maneira exacerbada quando entram em contato com esses antígenos e desenvolvem alergia ou atopia. As doenças associadas a esses antígenos são chamadas de reações de hipersensibilidade imediata, alérgicas ou atópicas.

Os antígenos que estimulam a hipersensibilidade imediata são chamados de alérgenos e são oriundos de proteínas ambientais, tais como proteínas do pelo do cão, do ácaro, do pólen, entre outras. Há, ainda, indivíduos que têm alergias a proteínas dos frutos do mar (camarão, lagosta e caranguejo).

Por medida didática, vamos usar o ácaro como exemplo de alérgeno.

Primeira exposição com a proteína do ácaro

O linfócito T CD4+ nunca esquece o primeiro contato com o ácaro! rrsrsrsrs.



Tudo começa a partir do momento em que a proteína do ácaro consegue vencer as barreiras físicas e químicas do trato respiratório. Ocorre, então, a primeira exposição do sistema imunológico do indivíduo que tem predisposição a alergias com essa proteína. Nesse caso, diz-se que é o primeiro contato de um indivíduo não sensibilizado com o alérgeno.

Ao penetrar no tecido, esse alérgeno proteico é capturado pela célula dendrítica, aquela célula sentinela que sempre está rondando os nossos tecidos à procura de agressores. A célula dendrítica fagocita e processa esse alérgeno para apresentar o peptídeo ao linfócito T CD4+ virgem alérgeno específico, ou seja, que tenha um TCR que reconheça o peptídeo da proteína do alérgeno.

Estou com uma sensação de “déjà-vu”.

O linfócito T CD4+ virgem recebe o primeiro e o segundo sinal de ativação e se diferencia em linfócito Th2 pela influência da citocina IL-4 secretada pelo mastócito ativado. Alguns linfócitos Th2 alérgenos específicos gerados migram do linfonodo para o trato respiratório superior, já que estamos falando da proteína do ácaro, e o paciente desenvolverá rinite alérgica. Por outro lado, outros linfócitos Th2, que permanecem no linfonodo, migram para o folículo e participam da ativação e da diferenciação dos linfócitos B (você verá no *e-book* *Imunologia Básica: Parte 3*). Os linfócitos B diferenciados em plasmócitos, sob a influência da IL-4 secretada pelo linfócito Th2, passam a secretar o anticorpo IgE, uma imunoglobulina alérgeno-específica que reconhece a proteína do ácaro.

A IgE produzida cai na corrente sanguínea e vai para o tecido onde se encontra com o mastócito. Como os mastócitos têm em sua membrana um receptor de alta afinidade pela região Fc das IgEs (FcεRI), estas IgEs se ligam aos receptores de IgE nos mastócitos, ocorrendo o que se chama de sensibilização dos mastócitos (**Figura 43**). Diz-se o termo **mastócito sensibilizado** quando as IgEs alérgeno-específicas estão ligadas aos seus receptores de IgE de alta afinidade que há na sua membrana.

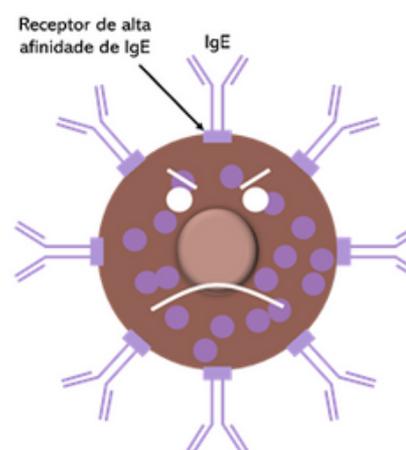


Figura 43. Mastócito sensibilizado por IgE.

Curiosidades

Você sabia que os basófilos sanguíneos também expressam o receptor de IgE de alta afinidade? Pois é! As IgEs produzidas podem se ligar aos receptores dos basófilos deixando-os também sensibilizados.

É importante reforçar que, nessa primeira fase, na qual os mastócitos ficam sensibilizados, não ocorre degranulação do conteúdo dos seus grânulos ricos em mediadores inflamatórios, como a histamina, que os indivíduos alérgicos detestam. Há necessidade de contatos posteriores para que a degranulação ocorra. Eu odeio essa tal de histamina... rrsr.

Segunda exposição com a proteína do ácaro

**Afinal, os ácaros estão em todo lugar, né?
Como evitar? Impossível!**



Como mostrado na **Figura 44**, em um segundo contato, ou nas reexposições com o mesmo alérgeno que acarretou a sensibilização dos mastócitos, esse alérgeno se liga imediatamente às IgEs alérgeno-específicas ligadas à membrana dos mastócitos sensibilizados.

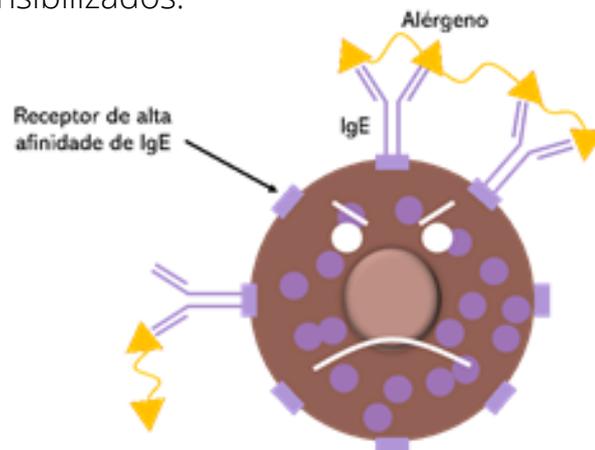


Figura 44. Alérgeno ligado às IgEs alérgeno-específicas.

Com a ligação dos alérgenos às IgEs, ocorre a ativação dos mastócitos sensibilizados, com consequente degranulação do conteúdo de seus grânulos ricos em mediadores inflamatórios responsáveis pelos sintomas da alergia. A histamina que se encontra armazenada nos seus grânulos é liberada imediatamente, dando início à reação alérgica, ou reação de hipersensibilidade imediata (**Figura 45**).

Somente os indivíduos que têm rinite alérgica sabem o significado de reação de hipersensibilidade imediata. Quando o indivíduo atópico entra em contato com o alérgeno, antes mesmo de terminar o pensamento, começa a espirrar: Atchim! Atchim! Atchim! Eu odeio quando os meus mastócitos fazem isso comigo! Rsrrsrsrs.

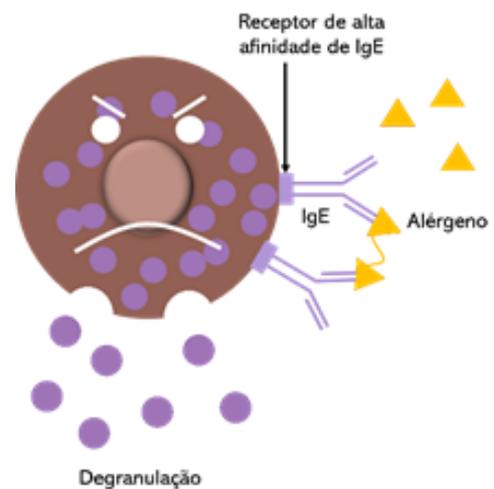


Figura 45. Mastócito degranulando o conteúdo dos seus grânulos ricos em histamina.

Curiosidades

Você sabia que o medicamento anti-histamínico, ou antialérgico, age no organismo dos indivíduos alérgicos inibindo a ação de uma substância chamada histamina? Pois é! Os anti-histamínicos aliviam os sintomas da alergia caracterizada principalmente por coceira, espirros, vermelhidão e secreção ocular e nasal.

Você sabia que algumas reações de hipersensibilidade podem ser desencadeadas por estímulos não imunológicos? Pois é! Exercícios físicos, temperaturas baixas e alguns fármacos provocam a degranulação dos mastócitos, afetando pessoas hipersensíveis.

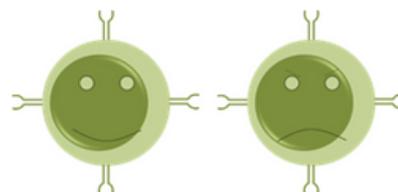
Durante o processo de degranulação, os principais conteúdos dos grânulos dos mastócitos liberados são a histamina e a heparina, bem como outros mediadores lipídicos, como prostaglandinas e leucotrienos. Os mastócitos também secretam citocinas, como IL-4, IL-5, IL-13, e TNF- α , cada uma com sua própria função, mas todas responsáveis pela forte reação típica dos sintomas característicos da alergia. Para lembrar a função de cada um desses mediadores, volte ao *e-book* *Imunologia Básica: Parte 1*, no qual é abordado o tema de Inflamação; e para lembrar as citocinas secretadas pelo Th2, visite a página 51.

Resumindo: quando um indivíduo alérgico tem um contato posterior com o alérgeno-específico, a reação alérgica ocorre em alguns segundos. É uma resposta rápida ou imediata. É por causa desse curto espaço de tempo entre o contato com o alérgeno e a degranulação dos mastócitos sensibilizados que as rinites alérgicas estão enquadradas no grupo de doenças ditas de hipersensibilidade imediata.

Tales Melo Nogueira de Araújo
Silvia Fernandes Ribeiro da Silva

Linfócitos Th17

Geração dos linfócitos Th17



Como já sabemos do que os linfócitos Th1 e Th2 são capazes, agora falaremos da diferenciação de um subtipo de linfócito T CD4+ descoberto mais recentemente, nos anos 90, que tem se mostrado também relevante para as nossas respostas imunes: o famoso Th17.

E o que tem esse Th17 de tão especial? Os linfócitos Th17 têm papel importante no combate a bactérias extracelulares e fungos, além de serem relevantes nas doenças inflamatórias e na manutenção da nossa microbiota.

Vimos que a produção de citocinas é um aspecto importante dos linfócitos Th1 e Th2, e com esse subgrupo não é exceção. Os demais subgrupos têm suas citocinas específicas (Th1 produz IL-2 e IFN- γ , Th2 produz IL-4, IL-5, IL-10 e IL-13), e os linfócitos Th17 produzem a IL-17. A cara dele, né? Tal pai, tal filho! rrsrrsr.

Mas e agora? Como ocorrem a ativação e a diferenciação do T CD4+ em Th17? Como o Th17 participa da imunidade contra patógenos? O que as doenças inflamatórias têm a ver com o Th17? Quais as funções da citocina IL-17? Temos muito que conversar sobre isso! rrsrrsr.

Como não podia ser diferente, a formação do linfócito Th17 também ocorre em três etapas:

- **etapa 1: reconhecimento do peptídeo;**
- **etapa 2: ativação do T CD4+;**
- **etapa 3: fase efetora.**

Etapa 1: fase de reconhecimento do peptídeo

Sei que você não aguenta mais esse “repeteco”, mas é a forma que temos para mostrar-lhe que a imunologia não é assim tão complicada, né?

Mais uma vez, reveja as etapa 1 e 2 descritas para o linfócito Th1 nas páginas 36 e 37. Ocorre exatamente igual. A única diferença é que aqui os peptídeos apresentados aos linfócitos T CD4+ virgens são oriundos de proteínas de bactérias e fungos extracelulares. É só isso! O primeiro (TCR-peptídeo/MCH II) e o segundo sinal (B7-CD28) são iguaizinhos. Fácil, né?

Etapa 2: fase de ativação do T CD4+

Como foi descrito para os linfócitos Th1 e Th2, a ativação ocorre em dois momentos: a expansão clonal e a diferenciação. A expansão clonal também acontece, como foi descrito na seção do Th1, mediada pela citocina IL-2. Porém, para a diferenciação em linfócitos Th17, são necessárias as citocinas pró-inflamatórias **IL-1 e IL-6**. Além disso, ocorre a participação do **TGF- β** (beta).

E quem produz a IL-1, a IL-6 e o TGF- β ?

Quando o receptor de reconhecimento de padrões das células dendríticas interage com os PAMPs de bactérias e fungos, a célula dendrítica se ativa e, como consequência, passa a ser a fonte de produção das citocinas pró-inflamatórias IL-1 e IL-6, que participam da diferenciação dos linfócitos T CD4+ ativados em linfócito Th17. Por outro lado, o TGF- β é produzido por vários tipos de células e, diferentemente da IL-1 e da IL-6, que são pró-inflamatórias, o TGF- β é uma citocina anti-inflamatória. Porém, essas citocinas (IL-1, IL-6 e TGF- β) participam da diferenciação do linfócito T CD4 ativado em linfócito Th17.

Vale ressaltar que, se o IFN- γ e a IL-4 estiverem presentes em grandes quantidades, durante o processo de ativação, essas citocinas inibem a diferenciação dos linfócitos T CD4 ativados em linfócitos Th17. Ou seja, se o nosso sistema imunológico estiver desenvolvendo uma forte reação com participação de linfócitos Th1 e/ou Th2, haverá uma tendência de inibição da diferenciação em linfócito Th17, ocorrendo um *feedback* negativo.

Antes de passarmos para as funções dos linfócitos Th17, observe a **Figura 46** e revise o passo a passo envolvido na formação dos linfócitos Th17:

- fagocitose de uma bactéria ou um fungo pela célula dendrítica, que processa e expressa o complexo peptídeo/MHC II para ser apresentado ao linfócito TCD4+ virgem;
- a célula dendrítica segue para o linfonodo;
- no linfonodo, apresenta o complexo peptídeo/MHC II para o linfócito TCD4+ virgem (primeiro sinal) e ocorre o segundo sinal de ativação (B7-CD28). Em seguida, tem início a secreção de IL-1 e IL-6 pela célula dendrítica;
- ocorre a expansão clonal mediada por IL-2 e a diferenciação em Th17 mediada por IL-1, IL-6 e TGF- β .

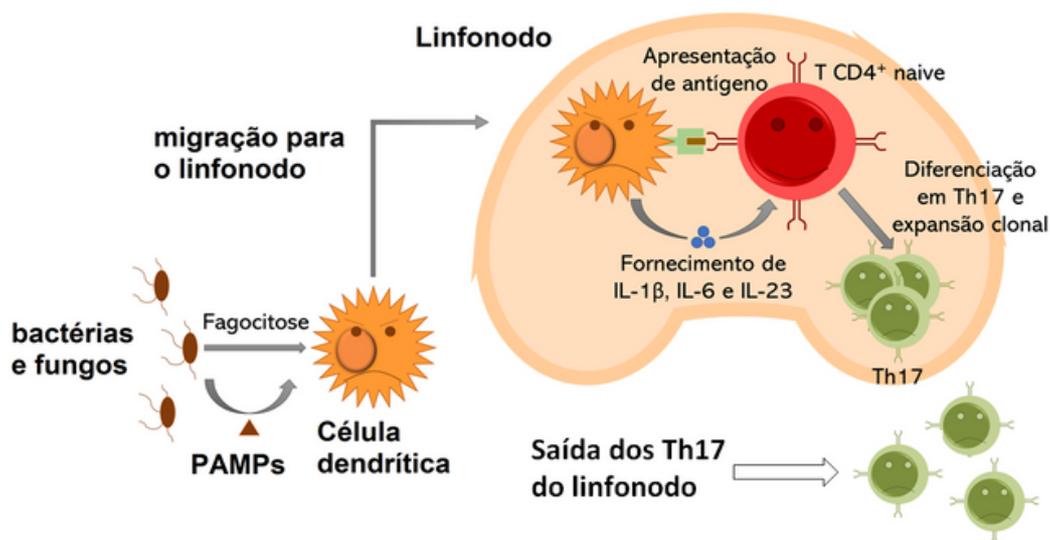
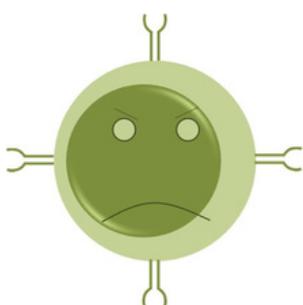


Figura 46. Geração dos linfócitos Th17 no linfonodo.

Etapa 3: fase efetora



Quem sou eu? Sou o **linfócito Th17**. O meu lugar preferido é a mucosa, especialmente a mucosa do trato gastrointestinal. Sou perfeito no combate a infecções intestinais por bactérias e fungos extracelulares. Porém, às vezes, eu me excedo e acabo causando doenças inflamatórias (psoríase, artrite reumatoide e esclerose múltipla). Talvez seja por isso que algumas pessoas me evitam.

As funções do linfócito Th17 são, em sua maioria, desempenhadas pela ação da IL-17, ainda que existam outras citocinas envolvidas (**Figura 47**). A IL-17 é uma família de citocinas composta por IL-17A, IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E e IL-17F, sendo que as principais citocinas envolvidas nas suas funções são as IL-17A e IL-17F. Essas citocinas agem de forma similar no combate a bactérias extracelulares e fungos, estimulando a resposta inflamatória e o recrutamento de neutrófilos para potencializar o processo de fagocitose, além de aumentar as barreiras naturais do nosso corpo contra esses patógenos. Então, ocorrem:

- o recrutamento neutrofílico e a inflamação: a IL-17 estimula a produção de TNF-alfa fazendo com que os neutrófilos se sintam quimicamente atraídos a migrar para o local da infecção;
- a granulopoese (geração de novos neutrófilos): a IL-17 estimula a produção de G-CSF (fator estimulador de colônias de granulócitos), criando uma maior população de neutrófilos para ajudar na fagocitose.

Esses processos remetem à inflamação aguda e causam os mesmos efeitos que conhecemos, culminando na fagocitose e na destruição dos microrganismos:

- Produção de substâncias antimicrobianas: as defensinas são uma classe de peptídeos catiônicos que agem como substâncias antimicrobianas e têm papéis importantes na imunidade inata, na adquirida e até em processos não imunológicos. São produzidas por células epiteliais e imunológicas e protegem vários tecidos importantes, como os tecidos respiratório, gastrointestinal e reprodutivo. Sua produção é potencializada na presença de citocinas como IL-1 β , IL-17 e IL-22.

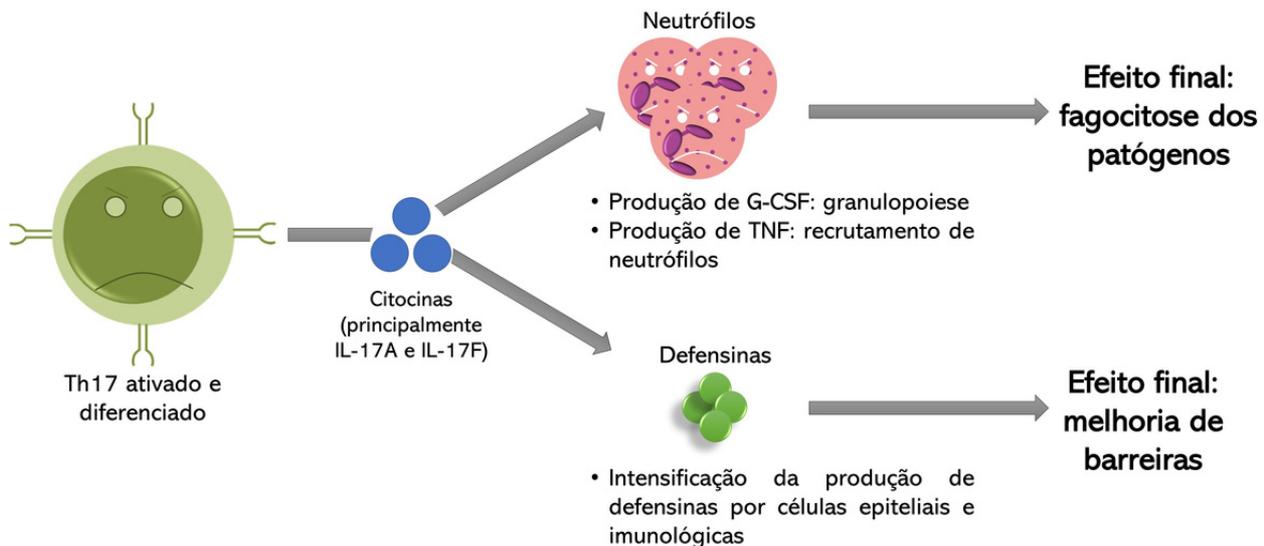


Figura 47. Funções dos linfócitos Th17

O linfócito Th17 é alvo de grande interesse da comunidade médica porque, desde seu descobrimento, está sendo ligado a várias doenças inflamatórias e autoimunes. A patogênese de algumas doenças inflamatórias (psoríase, artrite reumatoide, esclerose múltipla, doenças inflamatórias intestinais) tem sido cada vez mais associada com esse subgrupo de linfócitos.

Como já foi relatado, o linfócito Th17 potencializa a inflamação tecidual, estimulando a produção e o recrutamento de neutrófilos para o tecido. Considerando esse contexto, tente responder às perguntas a seguir:

- e se o linfócito Th17 for erroneamente ativado contra um antígeno do próprio corpo?
- e se o linfócito Th17 for ativado e entrar em expansão clonal em quantidades muito além do necessário?

As respostas a essas perguntas podem explicar a fisiopatologia das doenças inflamatórias e autoimunes previamente citadas.

A mediação de inflamação exacerbada e/ou direcionada contra nossos próprios tecidos por meio do linfócito Th17 está sendo revelada como uma das causas do surgimento ou do agravamento de várias doenças, com evidências científicas robustas sendo coletadas cada vez mais de modelos animais e humanos sobre esse fenômeno. Dentre as evidências para isso, pode-se citar:

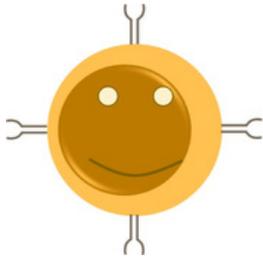
- o aumento do número de linfócitos Th17 e da citocina IL-17 nas lesões de pele da psoríase e no sangue dos pacientes;
- a citocina IL-17 presente no líquido sinovial de pessoas com artrite reumatoide;
- a disfunção da barreira hematoencefálica causada pelo linfócito Th17 pode ser um fator na esclerose múltipla, ainda que não se saiba se ele age na desmielinização diretamente ou pelo recrutamento de outras células;
- a doença de Crohn e a retocolite ulcerativa são exemplos de doenças inflamatórias intestinais (DII) que possuem fortes conexões de evidências com o linfócito Th17. Vários estudos detectaram o linfócito Th17 e as suas citocinas nas lesões dessas patologias e nos tecidos biopsiados de pacientes com DII em maior concentração que nos indivíduos saudáveis.

Curiosidades

Você sabia que o linfócito Th17 está envolvido na gravidade da COVID-19? Pois é! Foi demonstrado que a citocina IL-17A participa da destruição do parênquima pulmonar resultando na síndrome do desconforto respiratório agudo por meio do recrutamento de grandes quantidades de neutrófilos.

José Victor Martins Menezes
Silvia Fernandes Ribeiro da Silva

Linfócito T regulador



Quem sou eu? É fácil saber: a dica está no meu nome. Sou muito necessário em toda resposta imune, pois controlo os linfócitos efetores. Como assim? Pense comigo! Se não há mais antígenos, não há mais necessidade de termos soldados em posição de guerra. Concorda comigo? Pois é! Sou o **linfócito T regulador (T reg)**, essencial para a homeostase.

Depois que estudamos as principais subpopulações de linfócitos T CD4+ (Th1, Th2 e Th17) da imunidade celular e as suas funções, vamos agora conhecer outro personagem que é crucial para regular esses linfócitos T efetores e que ainda é fruto de muitas dúvidas no meio científico.

No sistema imunológico, é necessário se atingir um equilíbrio funcional, ou um estado homeostático, no qual muitas células e substâncias participam desse processo de homeostasia imunológica. Alguns estudos recentes evidenciaram um membro do sistema imunológico, os linfócitos T regs, que está envolvido em dois grandes processos:

- a tolerância imunológica periférica;
- a regulação das respostas imunes.

As pesquisas sobre os linfócitos T regs tiveram um grande avanço durante a década de 70, período em que ainda existiam muitas dúvidas sobre a relevância dessa regulação, e durante as décadas de 80 e 90, nas quais se questionava sobre a existência de células T supressoras. Entretanto, novos estudos foram sendo efetuados e, cada vez mais, foi se definindo a sua importância no equilíbrio imunológico, bem como suas características celulares, quais citocinas se relacionavam com a sua ação e quais células do sistema imune eram afetadas por essa supressão.

A seguir, vamos compreender melhor as principais características dos linfócitos T regs e como eles regulam o nosso sistema imunológico.

Características gerais dos linfócitos T regs

Por definição, os linfócitos T regs são caracterizados como um subconjunto de linfócitos T CD4+ que também expressam um receptor para a citocina IL-2 (IL-2R ou CD25). Outra porção importante da sua estrutura é o fator de transcrição **FoxP3**, que é necessário tanto para sua formação quanto para sua função dentro do sistema imunológico. Além disso, expressam altos níveis da molécula **CTLA-4** (ou CD152), que é fundamental para a sua função supressora.

As características celulares já citadas são as que definem um linfócito T reg como capaz de causar uma supressão imunológica, visto que estão associadas com sua criação e manutenção. Além desses componentes, a estrutura celular dos linfócitos T regs possui elementos em comum com os linfócitos T CD4+ em geral (como o receptor TCR, a molécula CD4 e o receptor da citocina TNF- α) (**Figura 48**).

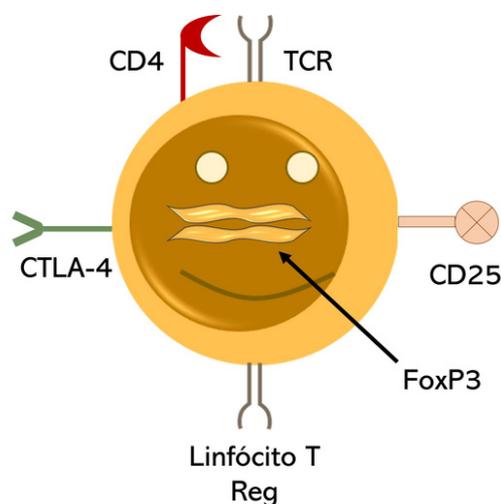
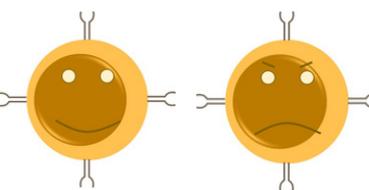


Figura 48. Características dos linfócitos T reguladores

Geração dos linfócitos T regs



Existem duas formas de produção dos linfócitos T regs (**Figura 49**):

- a primeira ocorre no timo, durante a maturação dos linfócitos T CD4+, onde são gerados linfócitos T com potencial de reconhecer antígenos próprios ou autoantígenos, uma vez que são os antígenos mais presentes no local. Alguns linfócitos autorreativos são induzidos à apoptose, e outros são transformados em linfócitos T regs ou T regs tímicas (**tTregs**). Vale ressaltar que até hoje não se sabe porque linfócitos que deveriam ser induzidos à apoptose, por reconhecerem antígenos próprios, são poupados da morte e se diferenciam em uma célula com potencial regulador.

- a segunda forma é a produção de linfócitos T regs nos órgãos linfoides secundários, que se dá de forma adaptativa, visto que existe uma indução da formação de linfócitos T regs por meio da apresentação de peptídeo de antígenos próprios ou estranhos que estimulem reações inflamatórias com fraca resposta imune inata. Essas respostas imunes fracas favorecem a geração de linfócitos T regs a partir de linfócitos T CD4+ virgens, que ainda não expressam a FOXP3. Esses linfócitos assim gerados são denominados de linfócitos T regs periféricos adaptativos (ou **pTreg**) e possuem uma resposta específica para autoantígenos e antígenos externos.

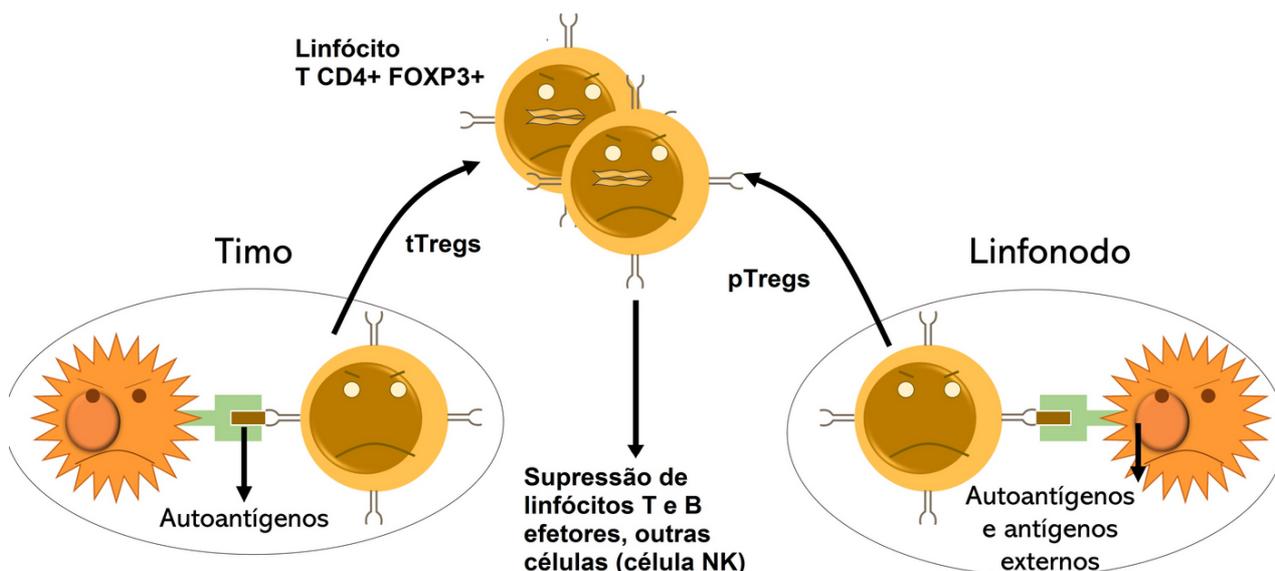


Figura 49. Geração de linfócitos T reguladores (TCD4+FOXP3+)

Funções dos linfócitos T regs

Vários mecanismos foram propostos para tentar explicar como os linfócitos T regs conseguem suprimir o sistema imunológico, e muitos outros ainda estão sendo pesquisados em cenários clínicos e laboratoriais. Porém, algumas das principais formas como esse linfócito age já são conhecidas. Assim, os linfócitos T regs:

- secretam citocinas imunossupressoras, a IL-10 e o TGF- β ;
- expressam receptores de alta afinidade para a citocina IL-2. Durante a ativação dos linfócitos T CD4 e T CD8, consomem grandes quantidades das IL-2 secretadas por esses linfócitos, inibindo, dessa forma, a expansão clonal;

- podem suprimir a atividade das células dendríticas por meio da ligação da sua molécula CTLA-4 com as moléculas B7 dessas células dendríticas. Você se lembra da importância da molécula B7 no segundo sinal de ativação dos linfócitos TCD4+? Pois é! A molécula CTLA-4 tem uma afinidade bem maior pela molécula B7 do que a molécula CD28 do linfócito T. Essa competição pela molécula B7 suprime a ativação do linfócito T;
- outras células que também são afetadas pelos mecanismos de regulação dos T regs são os linfócitos B e as células NK.

Importância da IL-2

Os linfócitos T regs não produzem IL-2, mas necessitam da IL-2 como fator de crescimento para a sobrevivência. Além disso, a IL-2 ativa o fator de transcrição STAT5, que estimula a expressão de FOXP3. Diante dessa necessidade da IL-2, surge um questionamento bem apropriado: se os linfócitos T CD4 ativados dependem da IL-2 para a sua expansão e diferenciação, e os linfócitos T regs necessitam de IL-2 para a sua formação e sobrevivência, o que pode direcionar a diferenciação do linfócito T CD4+ para o subtipo regulador?

Entre os fatores importantes para essa diferenciação, destacam-se: a) a genética do indivíduo; b) a exposição aos autoantígenos no timo e aos antígenos estranhos na periferia; c) e o estado inflamatório do organismo.

A genética pode mudar essa balança por meio de expressão ou não de genes necessários para a produção da IL-2 ou de seus receptores. A exposição aos antígenos pode direcionar o sistema imunológico se a estimulação antigênica gerar uma resposta imune inata fraca. Além disso, o estado inflamatório do organismo sinaliza a necessidade de “parar a inflamação” ou “continuar a luta” contra o antígeno invasor. A parada da inflamação sinaliza para a geração de linfócitos T reg, enquanto a necessidade de continuar o combate ao antígeno leva à continuação do linfócito T CD4 efetor.

Dessa forma, como mostra a **Figura 50**, não havendo mais necessidade do combate aos antígenos, os linfócitos T regs suprimem a ação dos linfócitos T CD4 ao consumirem a IL-2 que esses linfócitos secretam para o seu processo de expansão clonal e diferenciação. Assim, as IL-2 secretadas pelos linfócitos T CD4 ativados **(1)** são consumidas pelos linfócitos T regs **(2)**, privando os linfócitos T CD4+ da IL-2 **(3)**.

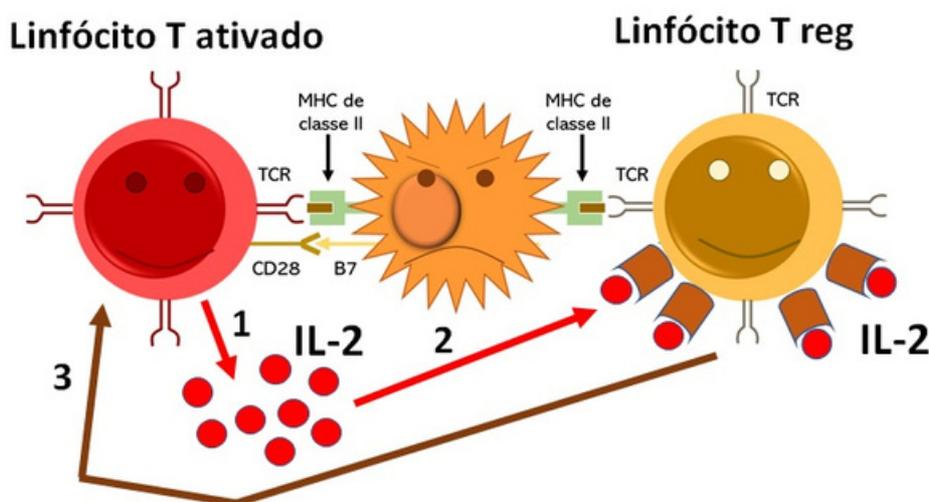


Figura 50. Ação supressora dos linfócitos reguladores (TCD4+FOXP3+) pelo consumo da IL-2 secretada pelos linfócitos T ativados.

Como já relatado, os linfócitos T regs FOXP3+ não produzem IL-2. Porém, eles precisam dessa citocina para a sua sobrevivência. Para tanto, os linfócitos T regs utilizam a IL-2 produzida pelos linfócitos T CD4 e CD8, que respondem ao reconhecimento de antígenos próprios ou estranhos. Ao consumir a IL-2 produzida por esses linfócitos, os linfócitos T regs suprimem a ativação desses linfócitos.

Curiosidades

Você sabia que a deficiência de expressão de receptor de IL-2 pode acarretar doenças autoimunes? Pois é! Com essa deficiência, pode não haver a produção de linfócitos T regs, e o sistema imunológico perde a capacidade de suprimir a reação de um linfócito T autorreativo.

Você sabia que alguns estudos clínicos estão avaliando a capacidade de a imunoterapia da IL-2 estimular a geração de linfócitos T regs em humanos? Pois é! Essa imunoterapia poderia ser a chave para o tratamento de algumas doenças autoimunes e também para minimizar as rejeições de órgãos transplantados.

Citocinas produzidas pelos linfócitos T regs

Fator de transformação do crescimento beta (TGF- β)

Sabe-se que o TGF- β é capaz de induzir a formação de linfócitos T regs "in vitro", visto que ele estimula a expressão de FoxP3, o fator de transcrição necessário para o desenvolvimento e a função dos linfócitos T regs. Além disso, essa citocina:

- inibe a proliferação e a atividade dos linfócitos T efetores;
- suprime a ativação da via clássica dos macrófagos (M1);
- diminui a ação dos neutrófilos e do próprio endotélio;
- promove o reparo tecidual, que se torna necessário após o processo inflamatório, ao estimular a produção de colágeno e outras enzimas utilizadas por macrófagos ativados pela via alternativa (M2) e por fibroblastos;
- promove a angiogênese.

Curiosidades

Você sabia que a deficiência ou o bloqueio da produção de TGF- β pode acarretar o descontrole da ativação dos linfócitos? Pois é! A ausência ou o bloqueio da produção de TGF- β pode não levar à geração de linfócitos T regs e, como consequência, o descontrole da ativação de linfócitos pode provocar uma doença inflamatória sistêmica.

Interleucina-10 (IL-10)

A IL-10 é uma citocina que pode ser considerada de retroalimentação negativa, ou seja, as próprias células que a produzem são inibidas por ela (macrófagos e células dendríticas). Porém, ela também é produzida pelos linfócitos T regs, causando, assim, uma supressão por alguns mecanismos:

- inibe a expressão de moléculas do MHC classe II e de outros coestimuladores, e, como foi abordado anteriormente, essas moléculas são essenciais para a diferenciação dos linfócitos T CD4 ativados;
- impede a produção de IFN- γ pela inibição da produção de IL-12 pelas células dendríticas e por macrófagos. Nos capítulos anteriores, foi discutida a importância do IFN- γ para o sistema imune e o seu papel estimulador de respostas inatas e adquiridas.

Interações celulares

Os linfócitos T regs podem interagir com outras células imunes direta ou indiretamente. A interação direta mais conhecida é entre o linfócito T reg e as células dendríticas (**Figura 51**) por meio da ligação da molécula CTLA-4 do linfócito T reg com a molécula B7 da célula dendrítica. Essa conexão induz o fim das respostas imunes, que são efetuadas pelas moléculas de sinalização ligadas ao TCR e à molécula CD28 por meio de um mecanismo intracelular associado a fosfatases. Além disso, essa interação diminui a disponibilidade das moléculas B7 presentes na célula dendrítica de se ligarem com moléculas de CD28, reduzindo a coestimulação.

Outras células que são afetadas incluem os linfócitos B, linfócitos T, células NK, macrófagos e neutrófilos por meio de mecanismos ligados à liberação de citocinas, como já foi comentado anteriormente.

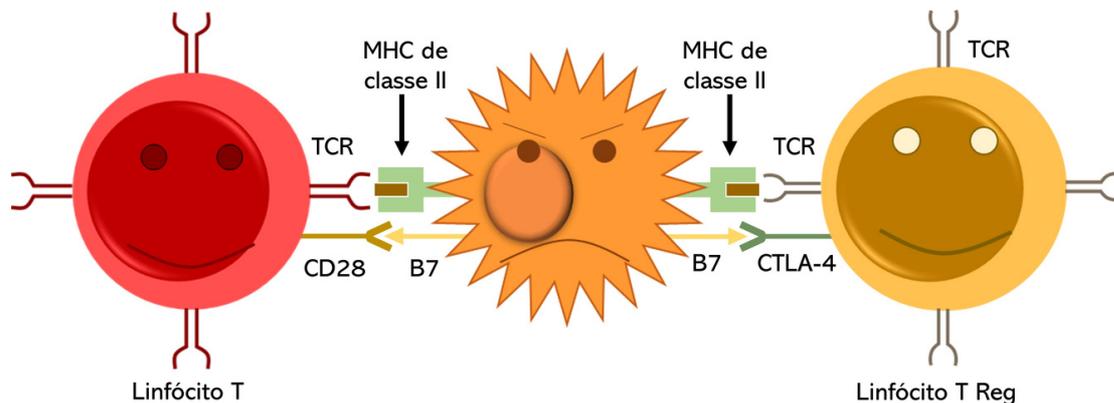


Figura 51. Interações entre o linfócito T regulador e a célula dendrítica.

Depois de entender os vários processos citados nos parágrafos anteriores, pode-se agora imaginar que várias patologias podem envolver os linfócitos T regs, devido à diminuição da sua função, com consequente desregulação na sua efetividade homeostática. Algumas doenças estão relacionadas com disfunções dos linfócitos T regs, entre elas, o IPEX (síndrome com poliendocrinopatia e enteropatia de origem genética ligada a mutações no FoxP3), diabetes do tipo 1, esclerose múltipla e doenças alérgicas. Recentemente alguns pesquisadores vêm se preocupando com o papel dos linfócitos T regs na tolerância imunológica feto-materna em situações de abortos recorrentes.

Em outras patologias, já foram relatadas complicações causadas por supressão exagerada dos linfócitos T regs, em decorrência do excesso de liberação de TGF- β , induzindo a fibrose pulmonar e esclerose sistêmica.

Convite

As páginas seguintes foram elaboradas para você com muito carinho. Elas contêm questões para treinamento e *immunogames*. O objetivo inicial é testar o seu conhecimento e, ao final, a ordem é se divertir um pouco com os *immunogames*. As respostas encontram-se no final do *e-book*.

1. Um artigo de revisão mostrou que a resposta imune inata contra o SARS-CoV-2 era ineficaz em 20% das pessoas infectadas que se encontravam em estado grave. Diante disso, os imunologistas propuseram uma estratégia para fortalecer a imunidade celular desses pacientes: estimular o aumento da expressão das moléculas do MHC de classe I.

Identifique o objetivo da estratégia acima proposta pelos imunologistas.

- a) Facilitar o reconhecimento da célula infectada pelos TCD8+ efetores.
- b) Fortalecer a apresentação de peptídeos virais aos linfócitos T CD4+ virgens.
- c) Potencializar o ataque das células infectadas pelas células Natural Killer.
- d) Induzir a imunidade humoral com grandes produções de anticorpos IgG.

2. Em março de 2020, foi decretada uma pandemia sem precedentes por um vírus chamado SARS-CoV-2. A defesa antiviral é montada contra ele em dois momentos da resposta imune, nos quais duas células importantes no combate ao vírus matam as células infectadas.

No tocante a essa informação, identifique as células de defesa referidas no enunciado.

- a) Macrófago e neutrófilo.
- b) Macrófago e linfócito Th1.
- c) Célula NK e TCD8 efetor.
- d) Célula dendrítica e TCD4+.

3. Um imunologista, baseado nos conceitos descritos nas fases de ativação dos linfócitos T, utilizou, no seu experimento, uma citocina que foi crucial para induzir a mitose dos linfócitos em meio de cultura.

Identifique essa citocina utilizada pelo imunologista.

- a) IL-12.
- b) IFN- γ .
- c) IL-2.
- d) IL-10.

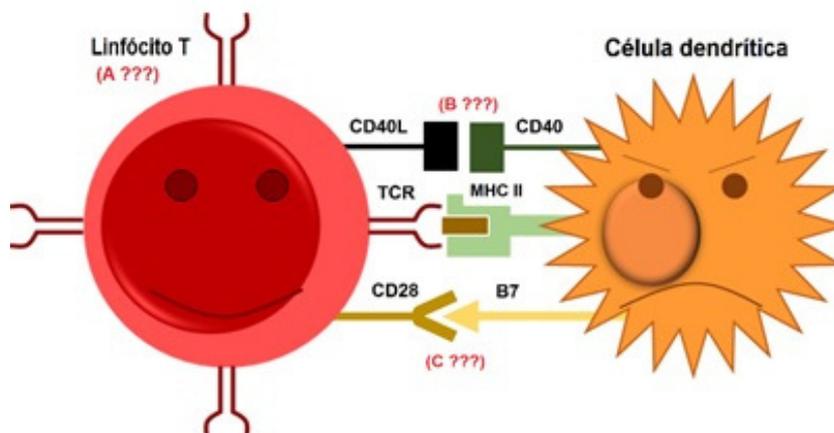
4. O primeiro contato com determinados alérgenos induz uma resposta do tipo Th2. Com relação à principal característica da resposta do tipo Th2, é correto afirmar:

- a) Induz a produção de anticorpos IgE alérgenos específicos.
- b) Produz grandes concentrações de TNF que induzem à inflamação.
- c) Participa da ativação da via clássica dos macrófagos (M1).
- d) Secreta a citocina IL-4 que participa da ativação dos eosinófilos.

5. Joana foi infectada por uma bactéria intracelular que apresentava como principal mecanismo de escape a saída do fagolisossomo para o citosol da célula infectada. Assinale a intenção dessa bactéria.

- a) Não ser reconhecida pelos linfócitos TCD8+ efetores.
- b) Escapar do complexo enzimático do proteossomo.
- c) Inibir o transporte do seu peptídeo para o retículo endoplasmático.
- d) Impedir a ligação do seu peptídeo ao MHC de classe I.

6. Você está diante de uma célula dendrítica exercendo o seu principal papel, que é apresentar peptídeos antigênicos para os linfócitos T. Observe a figura abaixo e responda às questões a seguir:



6.1 Qual é o linfócito T (A ???) que está interagindo com a célula dendrítica?

6.2 Explique por que você optou pelo linfócito respondido na questão 6.1.

6.3 Cite uma consequência da ligação da molécula B7 da célula dendrítica com a molécula CD28 (C ???) do linfócito citado.

6.4 Cite uma consequência da ligação da molécula CD40 da célula dendrítica com a molécula CD40L (B ???) do linfócito citado.

7. Ana Maria estava caminhando no Parque do Cocó quando, de repente, foi picada por uma cobra Jararaca. Ana Maria não conseguiu identificar a espécie, pois ela se escondeu muito rápido na mata. No posto de saúde, foi administrado o soro antiofídico para combater o veneno. Podemos classificar essa imunização recebida pela Ana Maria como sendo do tipo:

- a) Ativa.
- b) Passiva.
- c) Natural.
- d) Inata.

8. Um artigo de revisão mostrou que a resposta imune inata contra o SARS-CoV-2 era ineficaz em 20% das pessoas infectadas que se encontravam com a COVID grave. Diante disso, os imunologistas propuseram uma estratégia para fortalecer a imunidade celular desses pacientes: estimular o aumento do processamento do antígeno no fagolisossomo das células dendríticas.

Identifique o objetivo da estratégia acima proposta pelos imunologistas.

- a) Facilitar o reconhecimento da célula infectada pelos TCD8+ efetores.
- b) Estimular o reconhecimento dos peptídeos virais pelos linfócitos Th2.
- c) Fortalecer a apresentação de peptídeos virais aos linfócitos T helper.
- d) Potencializar o ataque das células infectadas pelas células Natural Killer.

9. Pesquisadores estavam desenvolvendo uma vacina contra a Doença de Chagas, mas observaram que não estava ocorrendo a expansão clonal dos linfócitos T CD4+, assim, o objetivo final da pesquisa não foi alcançado. Após uma revisão do projeto de pesquisa, observaram que apenas o primeiro sinal envolvido na ativação do linfócito T CD4+ estava ocorrendo e que necessitavam estimular o segundo sinal. Porém, eles não sabiam o que fazer para suprir essa deficiência e criaram um Fórum de discussão para pedir ajuda.

Participe do Fórum acima e comunique a estratégia que deve ser utilizada para se obter o segundo sinal para ativação do T CD4+.

- a) O reconhecimento do TCR do T CD4+ deve ser fortalecido pela apresentação do peptídeo antigênico pelo MHC de classe I.
- b) A célula dendrítica deve receber estímulo suficiente para migrar para o linfonodo e fornecer o segundo sinal via MHC de classe II.
- c) O peptídeo deve ser apresentado pela molécula CD28 para que o linfócito T CD4+ receba o segundo sinal e se diferencie em Th1.
- d) A ligação da molécula B7 da célula dendrítica com o CD28 do linfócito TCD4+ tem que ocorrer para ser gerado o segundo sinal.

10. A infecção aguda por HIV resulta em rápida disseminação e multiplicação do vírus, manifestando-se na forma de altos títulos de viremia. A principal resposta imunológica mediada por células gerada para destruir as células infectadas e, desta forma, conter a multiplicação viral, consiste na:

- a) Produção de anticorpos anti-HIV via ativação dos linfócitos B.
- b) Ativação dos fagócitos mononucleares pelos linfócitos Th1.
- c) Ativação de linfócitos T CD8+ pelos linfócitos Th1.
- d) Ativação das células Natural Killer pelos linfócitos Th2.

11. A *Mycobacterium leprae*, a bactéria que causa a hanseníase, é um patógeno que vive dentro dos nossos macrófagos e que, na maioria das vezes, pode ser eliminado por esses macrófagos caso eles sejam ativados pela citocina:

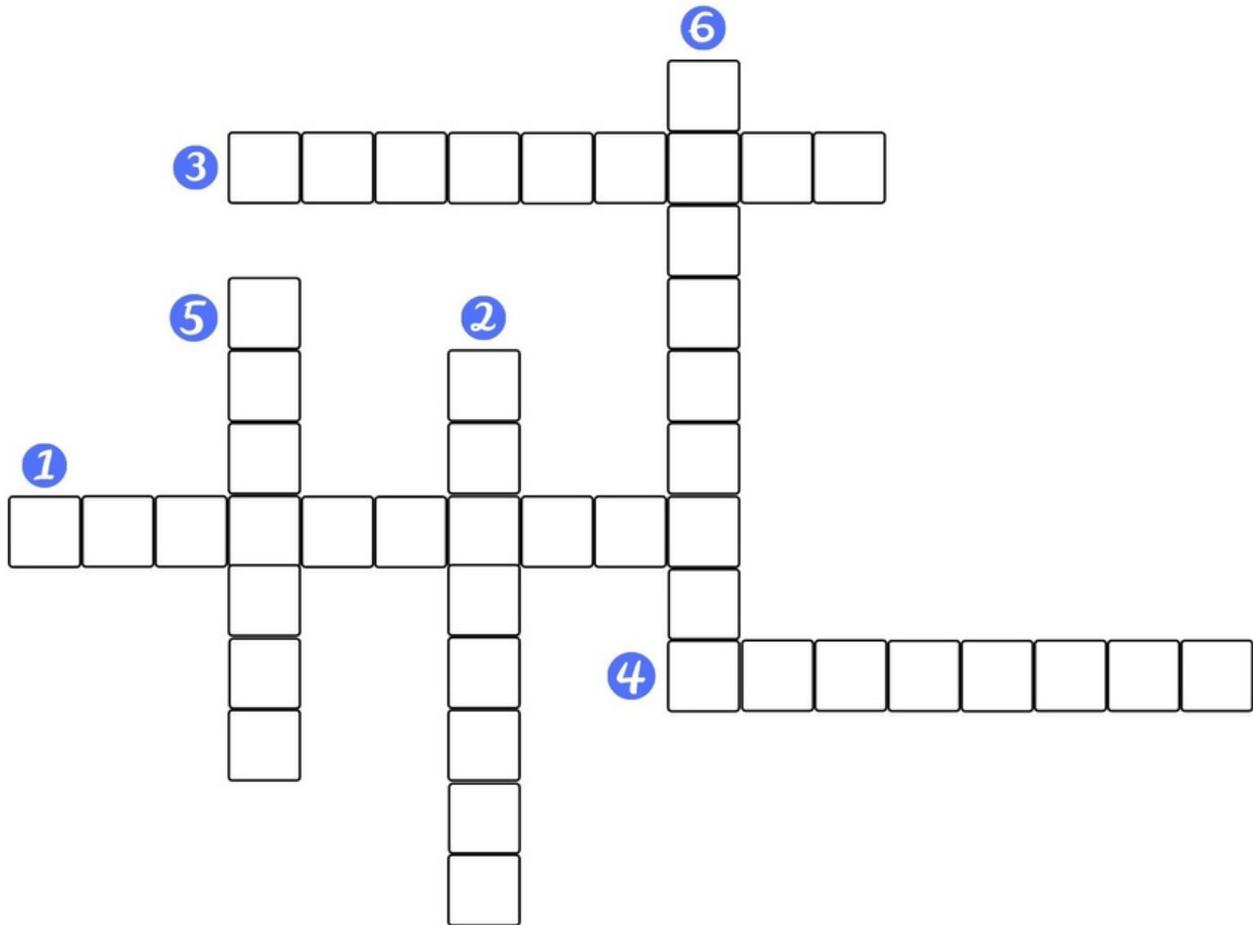
- a) IFN-gama produzida pelos linfócitos Th1.
- b) IL-4 produzida pelos linfócitos Th2
- c) IL5 produzida pelos linfócitos T17.
- d) IL-12 produzida pela célula dendrítica.

12. Alguns estudos têm mostrado que há queda da concentração de anticorpos de pessoas que já tiveram COVID-19 após três meses da infecção. Essa informação levou as pessoas a terem medo de ter COVID-19 uma segunda vez. Porém, acredita-se que é pouco provável que uma reinfecção com a mesma cepa do vírus ocorra devido a uma importante propriedade das respostas imunes adquiridas.

Qual é a propriedade das respostas imunes adquiridas referida no enunciado?

- a) Memória.
- b) Tolerância.
- c) Especificidade.
- d) Diversidade.

**IMMUNOGAMES - IMUNIDADE CELULAR:
PALAVRA-CRUZADA**

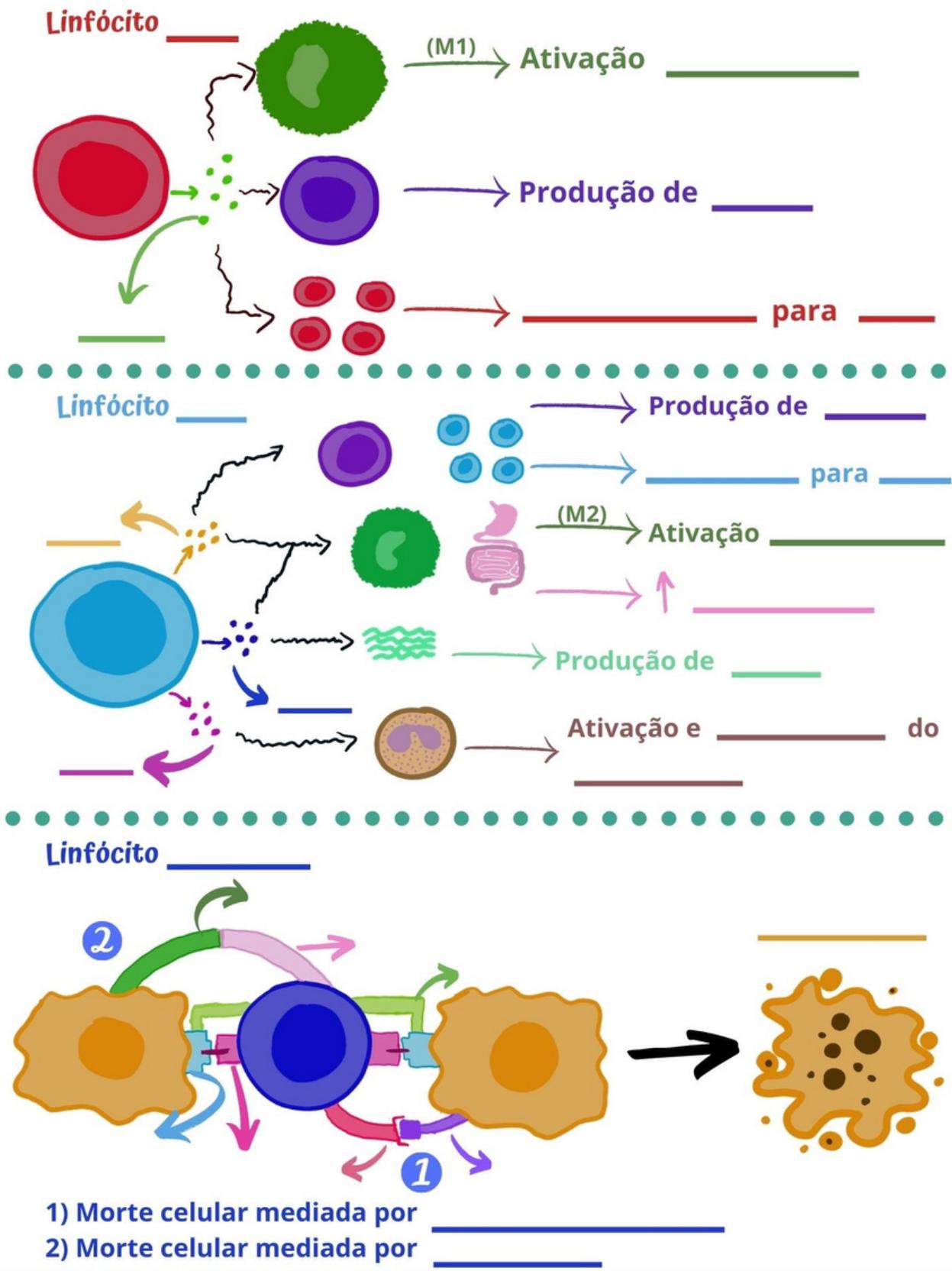


1 e 2) A imunidade celular tem como principal célula o linfócito T, o qual pode ser _____ e _____.

3 e 4) A ativação dos linfócitos T se dá por meio da hipótese dos dois sinais, em que o primeiro sinal é o reconhecimento do _____ e o segundo, as _____ da imunidade inata.

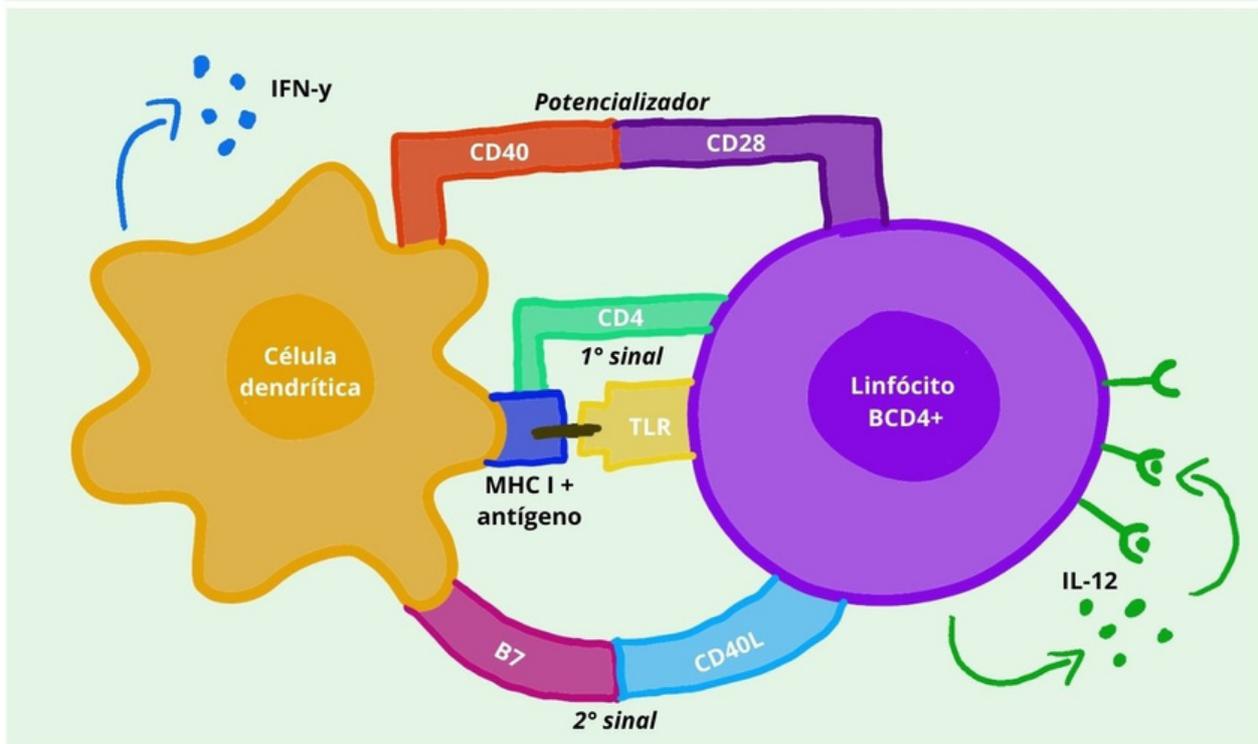
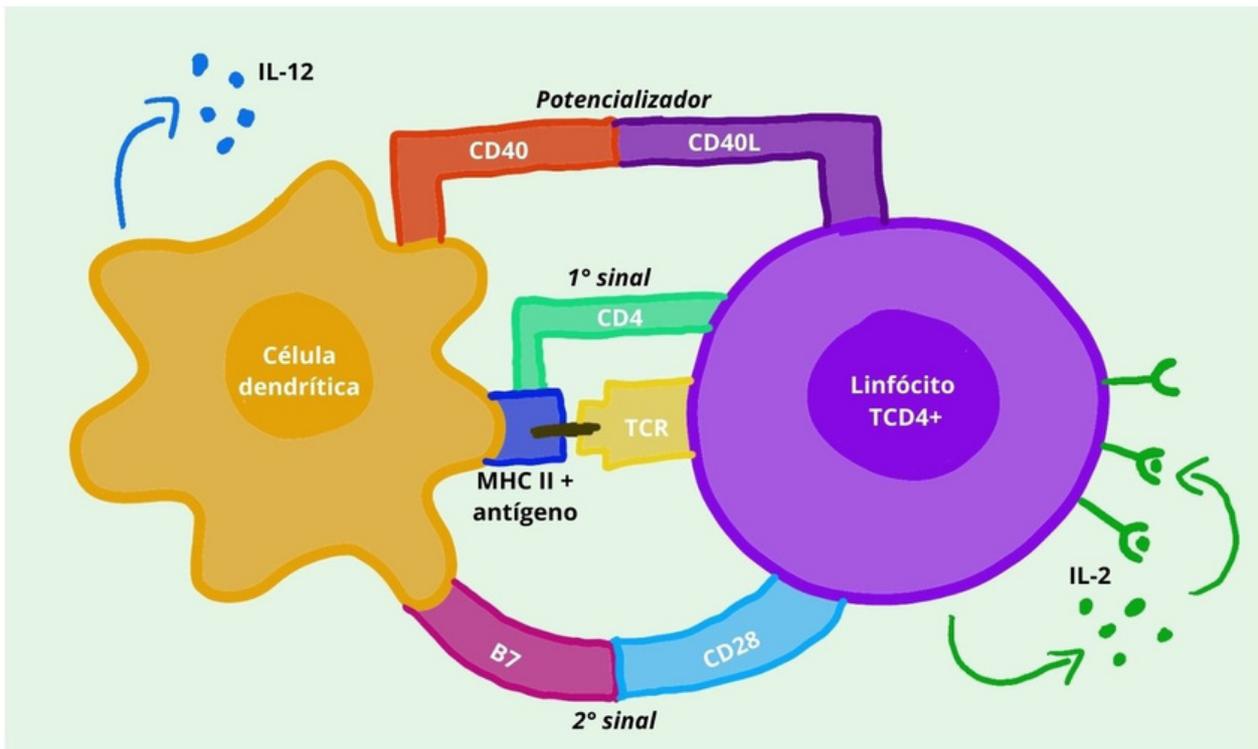
5 e 6) O complexo principal de histocompatibilidade (MHC) é um importante componente da ativação dos linfócitos T. O MHC classe 1 reconhece antígenos que se encontram no _____, e o de classe 2, antígenos presentes no _____.

IMMUNOGAMES - IMUNIDADE CELULAR: ESQUEMA



IMMUNOGAMES - IMUNIDADE CELULAR: JOGO DOS 7 ERROS

Encontre os 7 erros escondidos na segunda imagem



ABBAS, Abul K.; LITCHTMAN, Andrew H.; PILLAI, Shiv. *Imunologia Celular e Molecular*. 9. ed. [S.L.]. Elsevier, 2019.

ACHARYA, K. Ravi; ACKERMAN, Steven J.. Eosinophil Granule Proteins: form and function. *Journal Of Biological Chemistry*, [S.L.], v. 289, n. 25, p. 17406-17415, 6 maio 2014.

American Society for Biochemistry & Molecular Biology (ASBMB). <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.r113.546218> .

ARMSTRONG, April W.; BUKHALO, Michael; BLAUVELT, Andrew. A Clinician's Guide to the Diagnosis and Treatment of Candidiasis in Patients with Psoriasis. *American Journal Of Clinical Dermatology*, [S.L.], v. 17, n. 4, p. 329-336, 19 jul. 2016.

BEDOYA, Simone Kennedy; LAM, Brandon; LAU, Kenneth; LARKIN, Joseph. Th17 Cells in Immunity and Autoimmunity. *Clinical And Developmental Immunology*, [S.L.], v. 2013, p. 1-16, 2013.

BHAUMIK, Suniti et al. Cellular and Molecular Dynamics of Th17 Differentiation and its Developmental Plasticity in the Intestinal Immune Response. *Frontiers In Immunology*, [S.L.], v. 8, p. 1-10, 31 mar. 2017.

BRASIL, Ministério da saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente. *Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos*. Brasília, 2018.

BRUSKO, Todd M.; PUTNAM, Amy L.; BLUESTONE, Jeffrey A.. Human regulatory T cells: Role in autoimmune disease and therapeutic opportunities. *Immunological Reviews*, v. 223, n. 1, p. 371-390, 2008.

CHAUFFAILLE, Maria de Lourdes Lopes Ferrari. Eosinofilia reacional, leucemia eosinofílica crônica e síndrome hipereosinofílica idiopática. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, São Paulo, v. 32, n. 5, p. 395-401, 2010. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1590/s1516-84842010000500013>.

CORTHAY, Alexandre. How do regulatory t cells work?. *Scandinavian Journal of Immunology*, v. 70, n. 4, p. 326-336, 2009.

CROME, S. Q.; WANG, A. Y.; LEVINGS, M. K.. Translational Mini-Review Series on Th17 Cells: function and regulation of human t helper 17 cells in health and disease. *Clinical & Experimental Immunology*, [S.L.], v. 159, n. 2, p. 109-119, fev. 2010.

CRUVINEL, Wilson de Melo et al. Sistema imunitário: parte i. fundamentos da imunidade inata com ênfase nos mecanismos moleculares e celulares da resposta inflamatória. *Revista Brasileira de Reumatologia*, [S.L.], v. 50, n. 4, p. 434-447, ago. 2010. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0482-50042010000400008>.

DELVES, P. J. (et al). *ROITT - Fundamentos de Imunologia* - 13. ed. - Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2018.

DOMINGUEZ-VILLAR, Margarita; HAFLER, David A.. Regulatory T cells in autoimmune disease. *Nature Immunology*, v. 19, n. 7, p. 665-673, 2018.

DULUC, Dorothée; JOO, Hyemee; NI, Ling; YIN, Wenjie; UPCHURCH, Katherine; LI, Dapeng; XUE, Yaming; KLUCAR, Peter; ZURAWSKI, Sandra; ZURAWSKI, Gerard. Induction and Activation of Human Th17 by Targeting Antigens to Dendritic Cells via Dectin-1. *The Journal Of Immunology*, [S.L.], v. 192, n. 12, p. 5776-5788, 16 maio 2014.

Euclid, MARTINS, Milton de Arruda; CARRILHO, Flair José; ALVES, Venâncio Avancini Ferreira; C. Clínica Médica, Volume 7: Alergia e Imunologia Clínica, Doenças da Pele, Doenças Infecciosas e Parasitárias. Editora Manole, 2016.

GURRAM, Rama Krishna; ZHU, Jinfang. Orchestration between ILC2s and Th2 cells in shaping type 2 immune responses. *Cellular & Molecular Immunology*, Bethesda, v. 16, n. 3, p. 225-235, 21 fev. 2019. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41423-019-0210-8>.

HERNÁNDEZ-RUIZ, J.; BECKER, I. Linfocitos T citotóxicos CD8+ en la leishmaniasis cutánea. *Salud Pública de México*, vol.48, no.5, septiembre-octubre, 2006.

KUMAR, P. et al. Restoring self-tolerance in autoimmune diseases by enhancing regulatory T-cells. *Cellular Immunology*, v. 339, p. 41-49, 2019.

LEE, Seung Hoon; KWON, Jeong Eun; CHO, Mi-La. Immunological pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Intestinal Research*, [S.L.], v. 16, n. 1, p. 26, 2018.

LLOYD, Clare M.; SNELGROVE, Robert J.. Type 2 immunity: expanding our view. *Science Immunology*, [S.L.], v. 3, n. 25, p. 1-11, 6 jul. 2018. American Association for the Advancement of Science (AAAS). <http://dx.doi.org/10.1126/sciimmunol.aat1604>.

MA, Cindy S.; CHEW, Gary Y.J.; SIMPSON, Nicholas; PRIYADARSHI, Archana; WONG, Melanie; GRIMBACHER, Bodo; FULCHER, David A.; TANGYE, Stuart G.; COOK, Matthew C.. Deficiency of Th17 cells in hyper IgE syndrome due to mutations in STAT3. *Journal Of Experimental Medicine*, [S.L.], v. 205, n. 7, p. 1551-1557, 30 jun. 2008.

MACHADO, Lee R.; OTTOLINI, Barbara. An Evolutionary History of Defensins: a role for copy number variation in maximizing host innate and adaptive immune responses. *Frontiers In Immunology*, [S.L.], v. 6, p. 1-9, 18 mar. 2015.

MEADE, Kieran G.; O'FARRELLY, Cliona. β -Defensins: farming the microbiome for homeostasis and health. *Frontiers In Immunology*, [S.L.], v. 9, p. 1-20, 25 jan. 2019.

MESQUITA JÚNIOR, Danilo; ARAĐJO, Júlio Antônio Pereira; CATELAN, Tânia Tiekó Takao; SOUZA, Alexandre Wagner Silva de; CRUVINEL, Wilson de Melo; ANDRADE, Luís Eduardo Coelho; SILVA, Neusa Pereira da. Sistema imunitário - parte II: fundamentos da resposta imunológica mediada por linfócitos t e b. *Revista Brasileira de Reumatologia*, [S.L.], v. 50, n. 5, p. 552-580, out. 2010. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1590/s0482-50042010000500008>.

MILNER, Joshua D; SANDLER, Netanya G; DOUEK, Daniel C. Th17 cells, Job's syndrome and HIV: opportunities for bacterial and fungal infections. *Current Opinion In Hiv And Aids*, [S.L.], v. 5, n. 2, p. 179-183, mar. 2010.

O,Hehir, R. E. Middleton Fundamentos em Alergia. Rio de Janeiro: Grupo GEN, 2017.

OKEKE, Emeka B.; UZONNA, Jude E.. The pivotal role of regulatory T cells in the regulation of innate immune cells. *Frontiers in Immunology*, v. 10, n. 1, p. 1-12, 2019.

PEREIRA, Luciana Jaqueline Xavier; SOUZA-MACHADO, Adelmir. Anafilaxia em serviços de emergência: constante desafio para clínicos e equipe de saúde.. *Revista de Ciências Médicas e Biológicas*, [S.L.], v. 17, n. 2, p. 242-247, 27 nov. 2018.

PLAYFAIR, J. H. L; CHAIN, B. M.. *Imunologia Básica: guia ilustrado de conceitos básicos*. 9. ed. São Paulo: Manole, 2013. p. 44-47.

QIU, R. et al. Regulatory T Cell Plasticity and Stability and Autoimmune Diseases. *Clinical Reviews in Allergy and Immunology*, v. 58, n. 1, p. 52-70, 2020.

RAVIN, Karen A.; LOY, Michael. The Eosinophil in Infection. *Clinical Reviews In Allergy & Immunology*, [S.L.], v. 50, n. 2, p. 214-227, 21 dez. 2015. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s12016-015-8525-4>.

SAKAGUCHI, S. et al. FOXP3 + regulatory T cells in the human immune system. *Nature Reviews Immunology*, v. 10, n. 7, p. 490-500, 2010.

SAKAGUCHI, S. et al. Regulatory T Cells and Immune Tolerance. *Cell*, v. 133, n. 5, p. 775-787, 2008.

SAKAGUCHI, Shimon; WING, Kajsja; MIYARA, Makoto. Regulatory T cells: A brief history and perspective. *European Journal of Immunology*, v. 37, n. 1, p. 116-123, 2007.

SANDQUIST, Ivy; KOLLS, Jay. Update on regulation and effector functions of Th17 cells. *F1000Research*, [S.L.], v. 7, p. 205, 19 fev. 2018.

SAVAGE, Peter A.; KLAWON, D. E. J; MILLER, Christine H.. Regulatory T Cell Development. *Annual Review of Immunology*, v. 38, n. 1, p. 421-453, 2020.

SHARABI, A. et al. Regulatory T cells in the treatment of disease. *Nature Reviews Drug Discovery*, v. 17, n. 11, p. 823-844, 2018.

TAO, J. H. et al. Foxp3, Regulatory T Cell, and Autoimmune Diseases. *Inflammation*, v. 40, n. 1, p. 328-339, 2017.

TOVO CV et al. Avaliação da imunidade celular nos pacientes Co-Infetados pelo vírus da hepatite C e vírus da imunodeficiência humana. *Arq. Gastroenterol.*, v.2, n.44, p.113-117, 2007.

UEKI, Shigeharu et al. Eosinophil ETosis and DNA Traps: a new look at eosinophilic inflammation. *Current Allergy And Asthma Reports*, [S.L.], v. 16, n. 8, p. 1-17, 8 jul. 2016. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s11882-016-0634-5>.

VON BOEHMER, Harald. Mechanisms of suppression by suppressor T cells. *Nature Immunology*, v. 6, n. 4, p. 338-344, 2005.

WELLER, Peter F.; SPENCER, Lisa A.. Functions of tissue-resident eosinophils. *Nature Reviews Immunology*, [S.L.], v. 17, n. 12, p. 746-760, 11 set. 2017. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/nri.2017.95>.

WU, Xinyu; TIAN, Jie; WANG, Shengjun. Insight Into Non-Pathogenic Th17 Cells in Autoimmune Diseases. *Frontiers In Immunology*, [S.L.], v. 9, p. 1-8, 28 maio 2018.

YAO, Tsung-Chieh; CHANG, Su-Wei; CHANG, Wei-Chiao; TSAI, Ming-Han; LIAO, Sui-Ling; HUA, Man-Chin; LAI, Shen-Hao; YEH, Kuo-Wei; TSENG, Yu-Lun; LIN, Wan-Chen. Exposure to tobacco smoke and childhood rhinitis: a population-based study. *Scientific Reports*, [S.L.], v. 7, n. 1, p. 1-8, 16 fev. 2017.

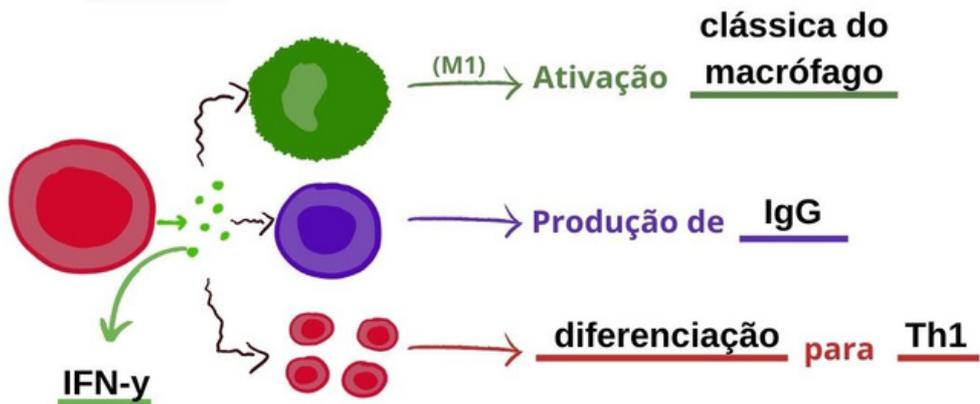
YASUDA, Keiko; TAKEUCHI, Yusuke; HIROTA, Keiji. Correction to: the pathogenicity of th17 cells in autoimmune diseases. *Seminars In Immunopathology*, [S.L.], v. 41, n. 3, p. 299-299, 29 abr. 2019.

1. opção a). Quando se estimula o aumento do MHC de classe I, obtém-se um excelente reconhecimento do complexo peptídeo/MHC I pelo TCR do TCD8 efetor.
2. opção c). As células da imunidade inata e da adquirida que combatem as infecções virais são as células NK e os TCD8 efetores, respectivamente.
3. opção c). A IL-2 é um potente mitógeno secretado principalmente pelo linfócito TCD4 durante a sua expansão clonal. Porém, é importante lembrar que o T CD8 ativado também a secreta.
4. opção a). A IL-4 secretada pelos Th2 participa da produção de IgE pelos linfócitos B.
5. opção b). Essa é uma exceção à regra de processamento e apresentação de peptídeo aos linfócitos T. A bactéria, quando sai do fagolisossomo e cai no citoplasma, é processada no proteossomo, e os seus peptídeos são apresentados aos linfócitos T CD8.
6. 6.1 Linfócito TCD4.
6.2 A célula dendrítica está apresentando o peptídeo via MHC de classe II, que tem como função apresentar o peptídeo aos linfócitos TCD4.
6.3 O linfócito TCD4 ativado passa a secretar a IL-2 que, pela ação autócrina, induz a sua expansão clonal.
6.4 A célula dendrítica torna-se uma potente célula APC: aumenta a expressão do MHC de classe II e da molécula B7..
7. opção b). A transferência de anticorpos presente no soro antiofídico é um exemplo típico de imunização passiva artificial. A transferência de anticorpos maternos pelo leite materno (IgA) e pela placenta (IgG) são exemplos de imunização passiva natural.
8. opção c). O peptídeo gerado no fagolisossomo associa-se às moléculas do MHC de classe II para ser apresentado aos linfócitos T CD4+. Por outro lado, o peptídeo gerado no proteossomo associa-se às moléculas do MHC de classe I no retículo endoplasmático para ser apresentado aos linfócitos T CD8+.
9. opção d). O segundo sinal de ativação do linfócito é gerado pela interação das moléculas B7 da célula dendrítica com a molécula CD28 dos linfócitos TCD4+.
10. opção c). Essa dupla da imunidade celular é perfeita, pois o Th1 produz quantidades de IL-2 superiores ao TCD8, potencializando a sua ação.
11. opção a). Essa é outra dupla perfeita da imunidade celular. O macrófago infectado, quando interage com o Th1, aumenta a sua capacidade microbicida. O Th1, além de fornecer a IFN-gama, (citocina ativadora de macrófagos), fortalece a ativação do macrófago pela ligação da sua molécula CD40L com a CD40 do macrófago.
12. opção a). A queda dos títulos de anticorpos observados em pessoas que tiveram a COVID não descarta a proteção contra as reinfecções mediada pela imunidade celular e seus linfócitos T de memória.

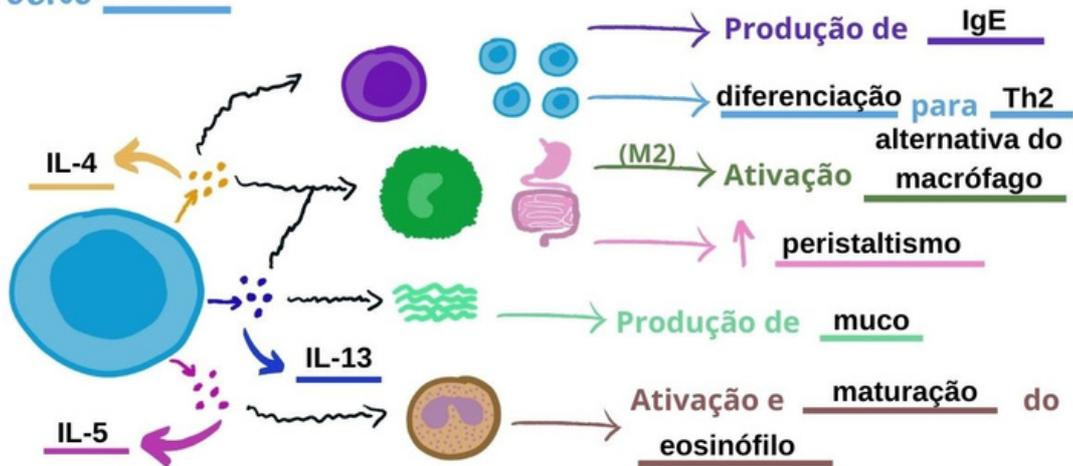
IMMUNOGAMES - IMUNIDADE CELULAR (GABARITO)

ImmunoGames - Imunidade Celular: Esquema

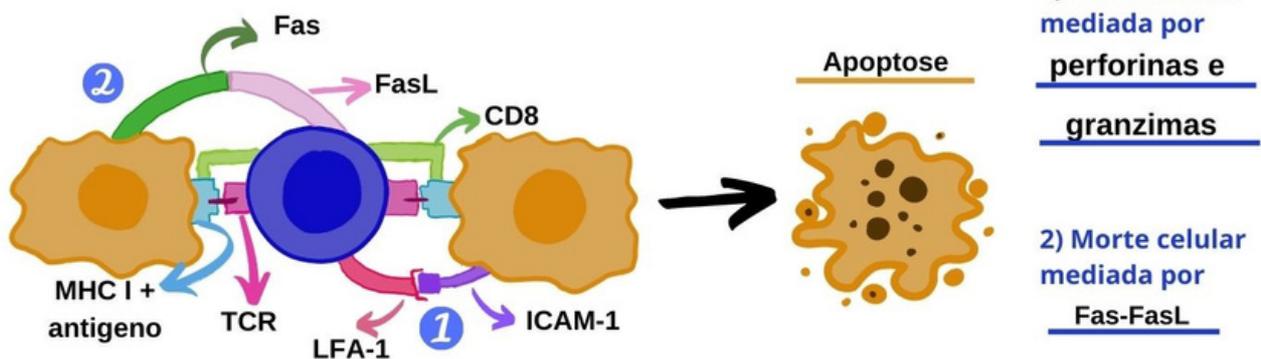
Linfócito Th1



Linfócito Th2

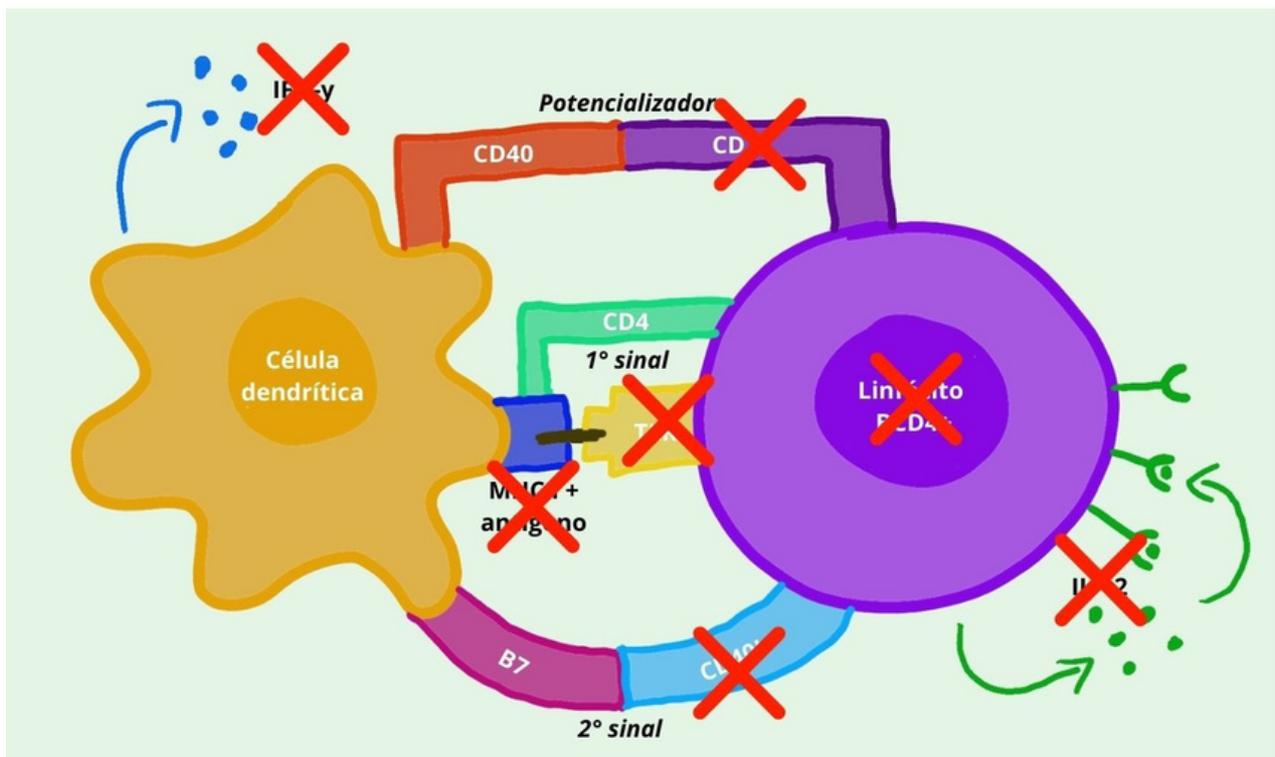


Linfócito citotóxico



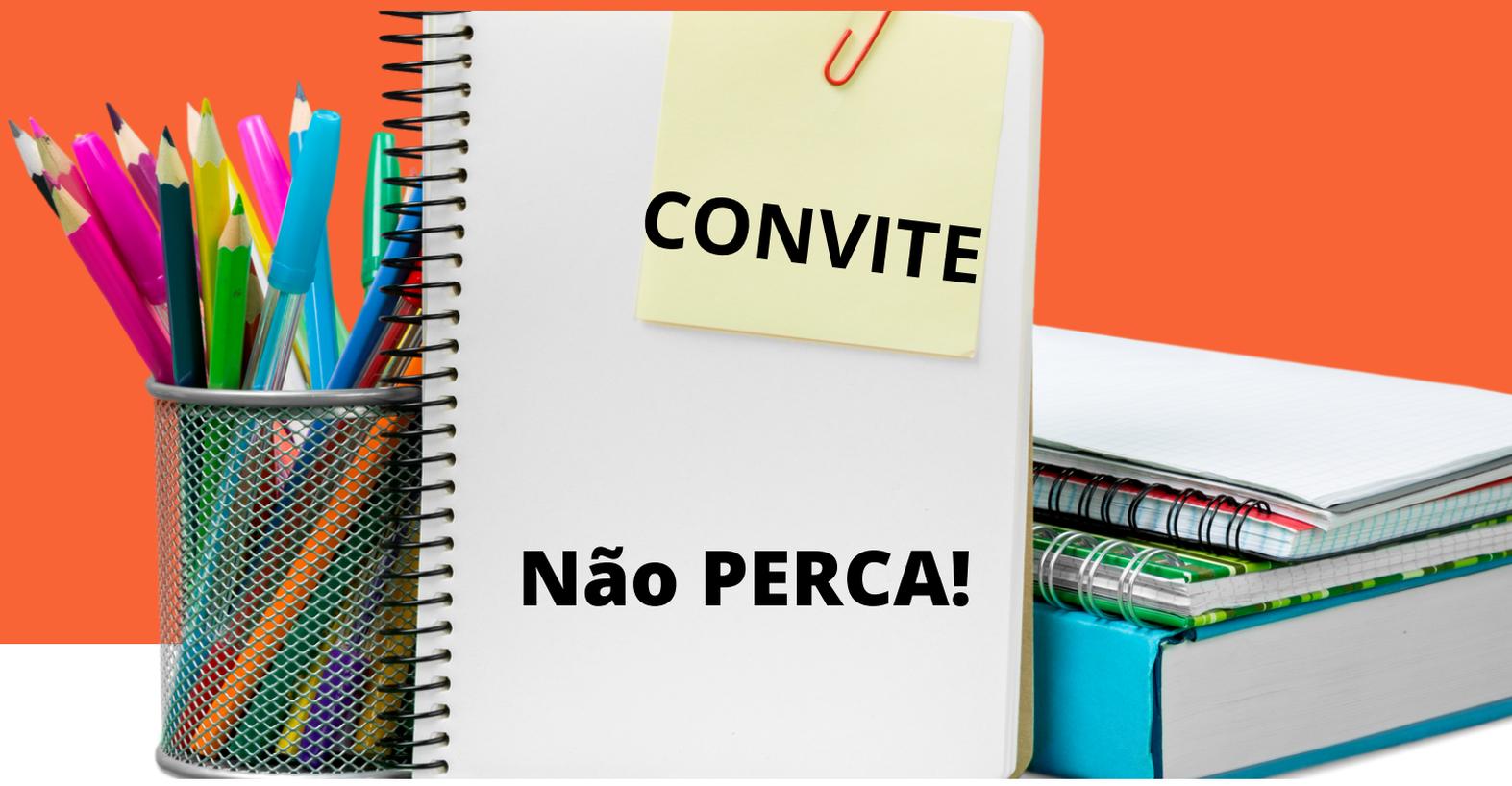
IMMUNOGAMES - IMUNIDADE CELULAR (GABARITO)

ImmunoGames - Imunidade Celular: Jogo dos 7 erros



ImmunoGames - Imunidade Celular: Palavra-cruzada

- 1) citotóxico
- 2) auxiliar
- 3) antígeno
- 4) citocinas
- 5) citosol
- 6) endossoma

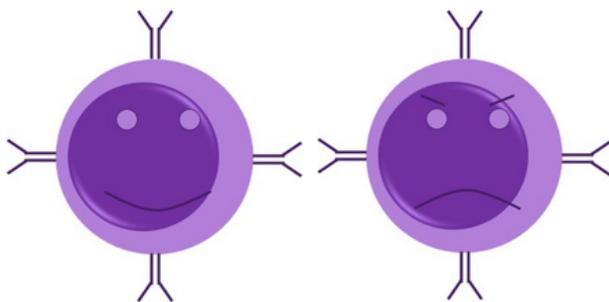


Não PERCA!

Imunologia Básica: Parte 3

Imunidade Humoral

Venha conhecer os linfócitos B e suas armas: os anticorpos



B virgem

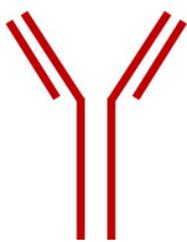
B ativado



Plasmócito de vida curta



Plasmócito de vida longa



IgG



IgA



IgM



IgD



IgE