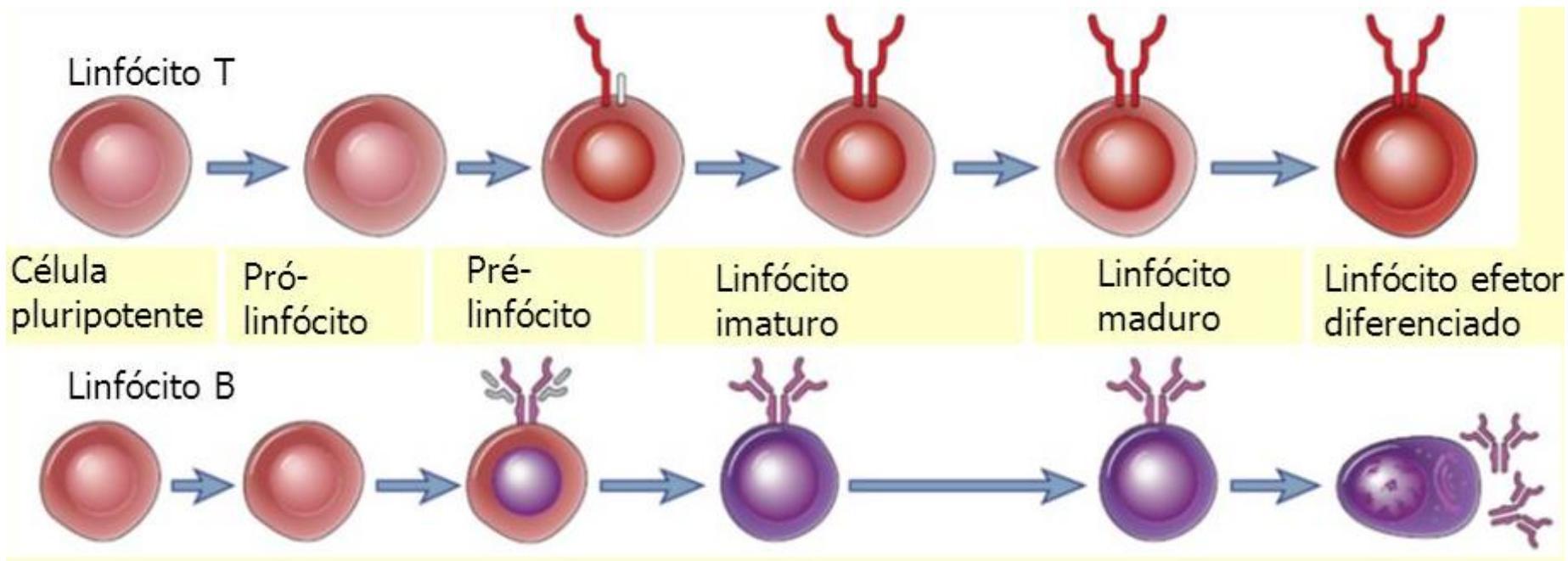


Ontogenia de Linfócito T

Alessandra Barone

Ontogenia de Linfócitos

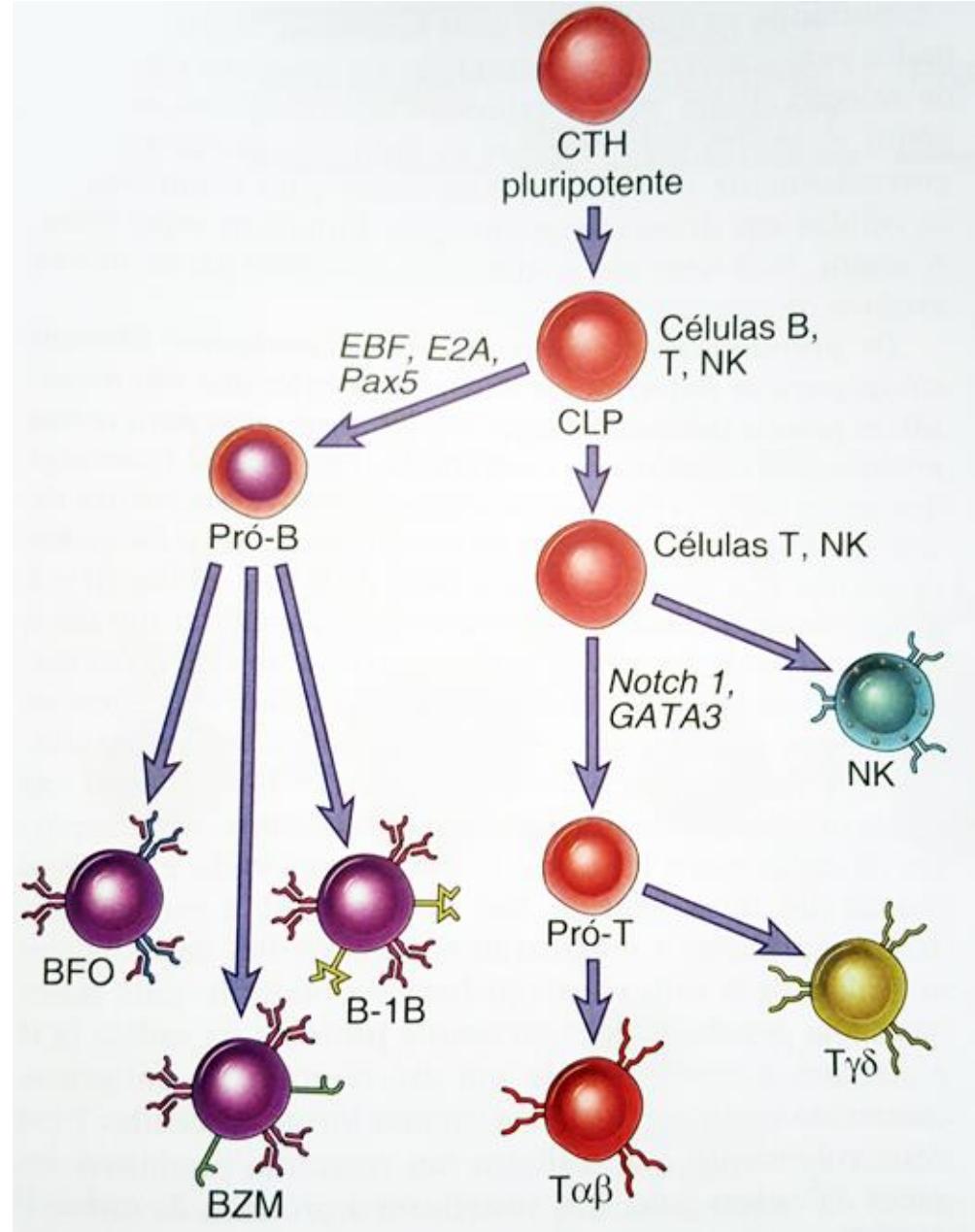
- Desenvolvimento dos linfócitos
 - Necessidade de desenvolvimento e maturação de linfócitos para produção de receptores de antígenos
 - Estímulos para proliferação celular
 - Estímulos para rearranjo gênico e comprometimento celular em determinada linhagem – B com produção de BCR ou T com produção de TCR.
 - Seleção celular: preservação das células que expressaram corretamente os receptores.



Ontogenia de linfócito T

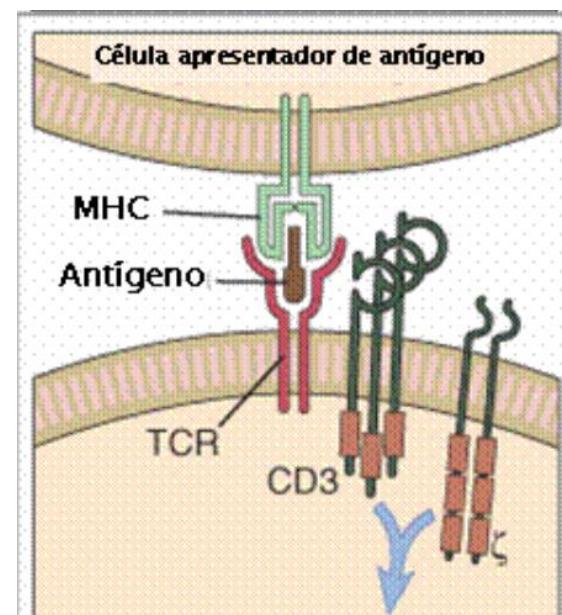
- Estímulos para diferenciação de LT:
 - Proteínas membranares da família Notch
 - Quando clivadas ativam determinados genes
 - Notch 1 e GATA 3 - fatores de transcrição que estimulam a diferenciação para LT
 - Estimulam a expressão do Pré TCR e para recombinação V(D)J.

Ontogenia de Linfócitos



Ontogenia de linfócito T

- TCR e CD3
 - TCR - Responsáveis pelo reconhecimento do MHC
 - CD3- responsável pela sinalização celular
- Produção do TCR $\alpha\beta$ e TCR $\gamma\delta$
 - Cromossomo 7 : cadeias α e δ
 - Cromossomo 14: Cadeias γ e β

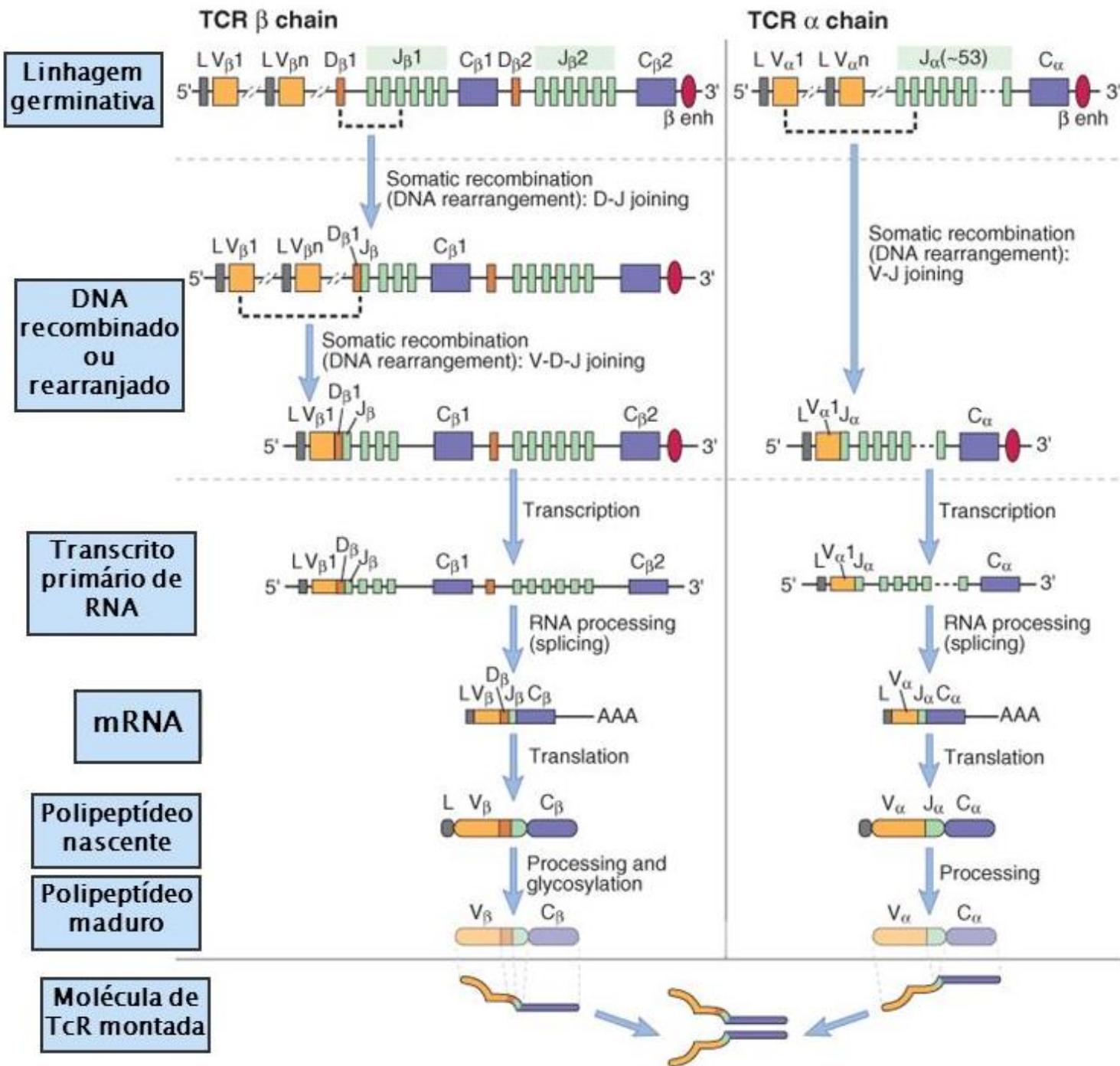


Ontogenia de linfócito T

- Diversidade de receptores: porção variável
 - Rearranjo dos genes dos receptores de antígenos é responsável pela grande diversidade antigênica
 - Independe da presença do antígeno
 - As variações antigênicas são produzidas por rearranjos gênicos presentes nas Regiões variáveis (V), diversidade (D) junção (J) recombinação V(D)J.

Ontogenia de linfócito T

- Diversidade combinatória:
 - Rearranjo V(D)J .
 - Número de combinações equivalentes ao número de segmentos gênicos
- Diversidade juncional:
 - remoção ao adição de nucleotídeos nas junções dos segmentos V e D, V e J promovidas pela TdT.



Ontogenia de Linfócitos T

- Maturação
 - Linfócitos produzidos na M.O (e fígado fetal) são encaminhados a região córtico-medular do timo para maturação
 - Linfócitos imaturos – região cortical – timócitos
 - Córtex: Expressão de TCR $\alpha\beta$ e TCR $\gamma\delta$
 - Maturação dependente de estímulos e contato com células epiteliais corticais, células epiteliais medulares e células dendríticas que expressam MHC I e II e liberam IL7.

Ontogenia de Linfócitos T

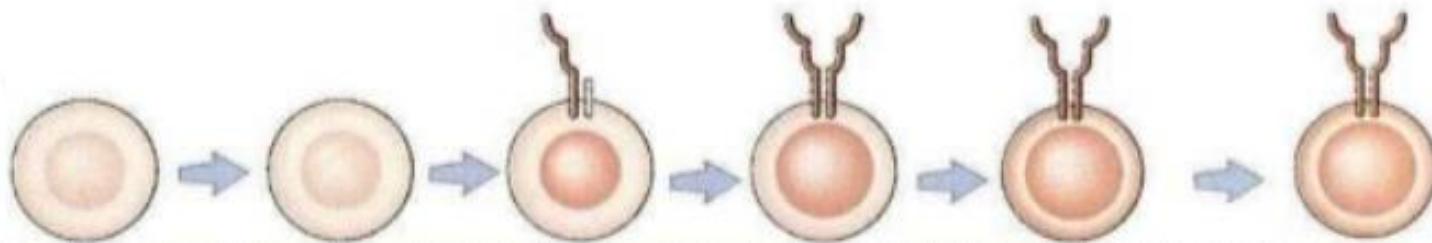
- Maturação
 - Progenitores linfócitos expressam receptores para garantirem a migração pelo parênquima tímico
 - CCR9 para quimiocinas CCL25 produzidas no córtex do timo
 - CCR7 para quimiocinas CCL21 e CCL19 produzidas por células da medula

Ontogenia de Linfócitos T

- Linfócitos T duplo negativos ou Pró T
 - Os progenitores imaturos provenientes da medula óssea entram na junção córtico-medular.
 - Migração para a zona subcapsular no córtex e passam a ser chamados de duplo-negativos
 - Ausência de expressão de TCR, CD3, CD4 e CD8.
 - Expressão do gene Rag 1 e 2 : proteínas que auxiliam o rearranjo gênico e produção da cadeia β do TCR.

Ontogenia de Linfócitos T

- Linfócito Pré-T
 - Expressão do Receptor Pré TCR
 - Recombinação gênica
 - Expressão da cadeia β do TCR na membrana do LT
 - Associação a Pré α (provisória)
 - Início da recombinação da cadeia α
 - O Pré-TCR transduz sinais que estimulam a expressão de CD4 e CD8



Estágio de maturação	Célula-tronco	Pró-T	Pré-T	Duplo-positivo	Positividade única (célula T imatura)	Célula T virgem madura
Proliferação	+++	+++				
Expressão de RAG		+++		+++		
Expressão de TdT		+++				
RNA, DNA do TCR	DNA não recombínado (linhagem germinativa)	DNA não recombínado (linhagem germinativa)	Gene da cadeia β recombinado [V(D)J-C]; mRNA cadeia β	Genes da cadeia β e α recombínados [V(D)J-C]; mRNA das cadeias β e α	Genes da cadeia β e α recombínados [V(D)J-C]; mRNA das cadeias β e α	Genes da cadeia β e α recombínados [V(D)J-C]; mRNA das cadeias β e α
Expressão do TCR	Nenhuma	Nenhuma	Receptor pré-T (cadeia pré-T α/β)	TCR α/β de membrana	TCR α/β de membrana	TCR α/β de membrana
Marcadores de superfície	c-kit ⁺ CD44 ⁺ CD25 ⁻	c-kit ⁺ CD44 ⁺ CD25 ⁺	c-kit ⁻ CD44 ⁻ CD25 ⁺	CD4 ⁺ CD8 ⁺ TCR/CD3 ^{baixo}	CD4 ⁺ CD8 ⁻ ou CD4 ⁻ CD8 ⁺ TCR/CD3 ^{alto}	CD4 ⁺ CD8 ⁻ or CD4 ⁻ CD8 ⁺ TCR/CD3 ^{alto}
Sítio anatômico	Medula óssea			Timo		Periferia
Resposta do antígeno	Nenhuma	Nenhuma	Nenhuma	Seleção positiva e negativa	Seleção negativa	Ativação (proliferação e diferenciação)

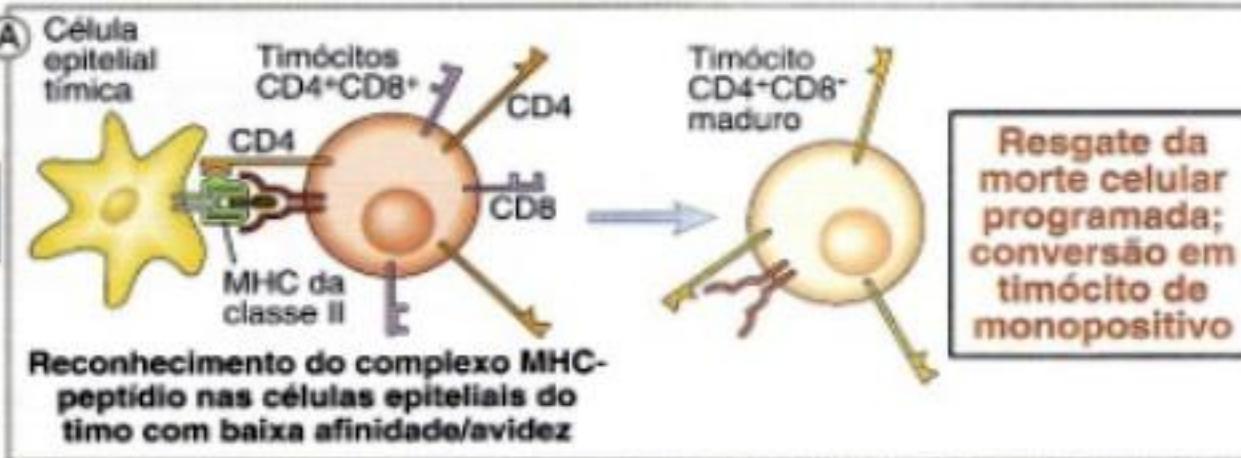
Ontogenia de Linfócitos T

- Linfócito Duplo positivo
 - Expressão do TCR αβ
 - Expressão de CD4 e CD8
 - Interação com células epiteliais que apresentam peptídeos próprios através da molécula de MHC I e II

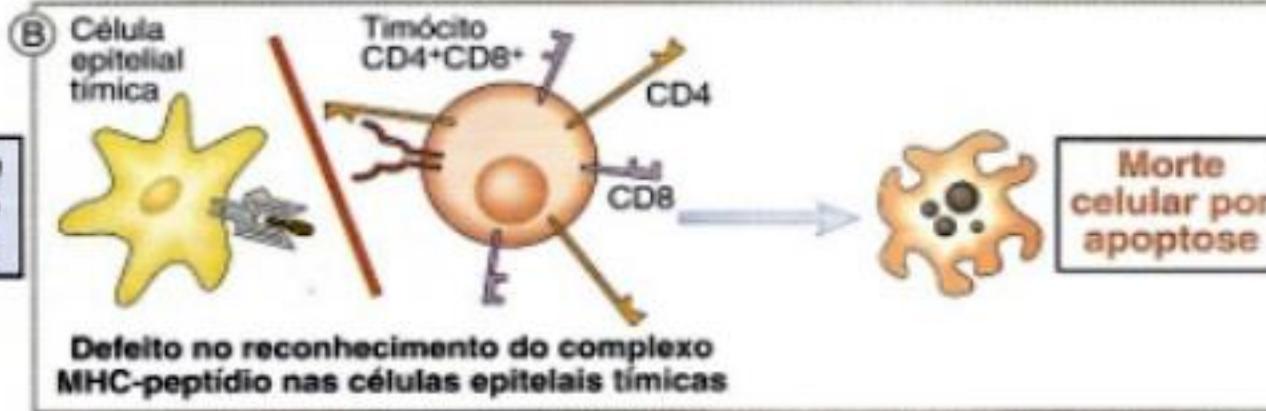
Ontogenia de Linfócitos T

- Seleção positiva: Interação com baixa afinidade desencadeia a sobrevivência da célula para término da maturação.
- Seleção negativa: A alta afinidade entre antígenos próprios expressos pelo MHC com TCR sofrem apoptose ou diferenciam-se em T Reg.

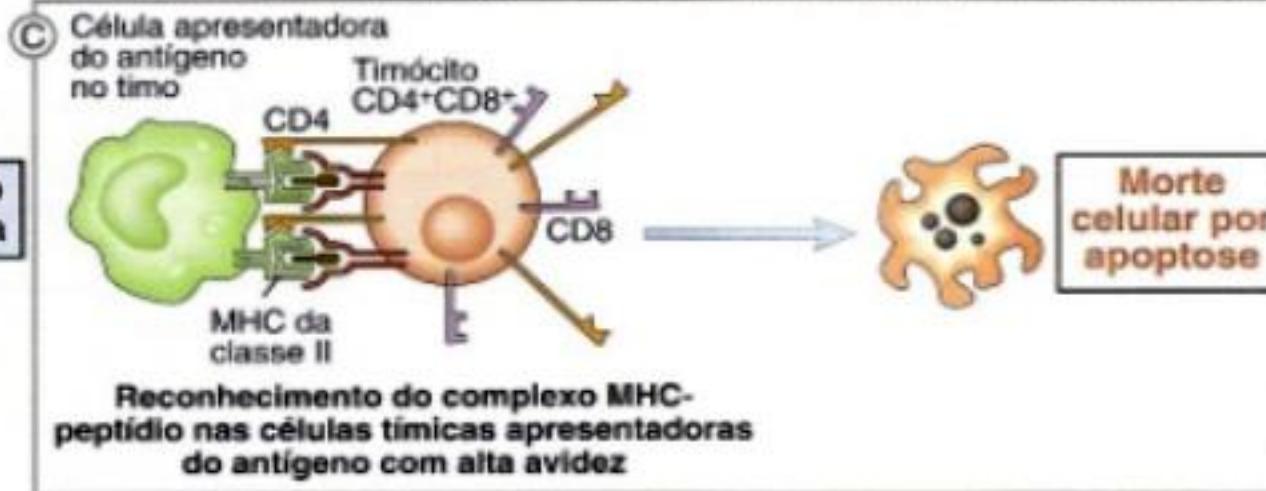
Seleção positiva



Falta de seleção positiva



Seleção negativa

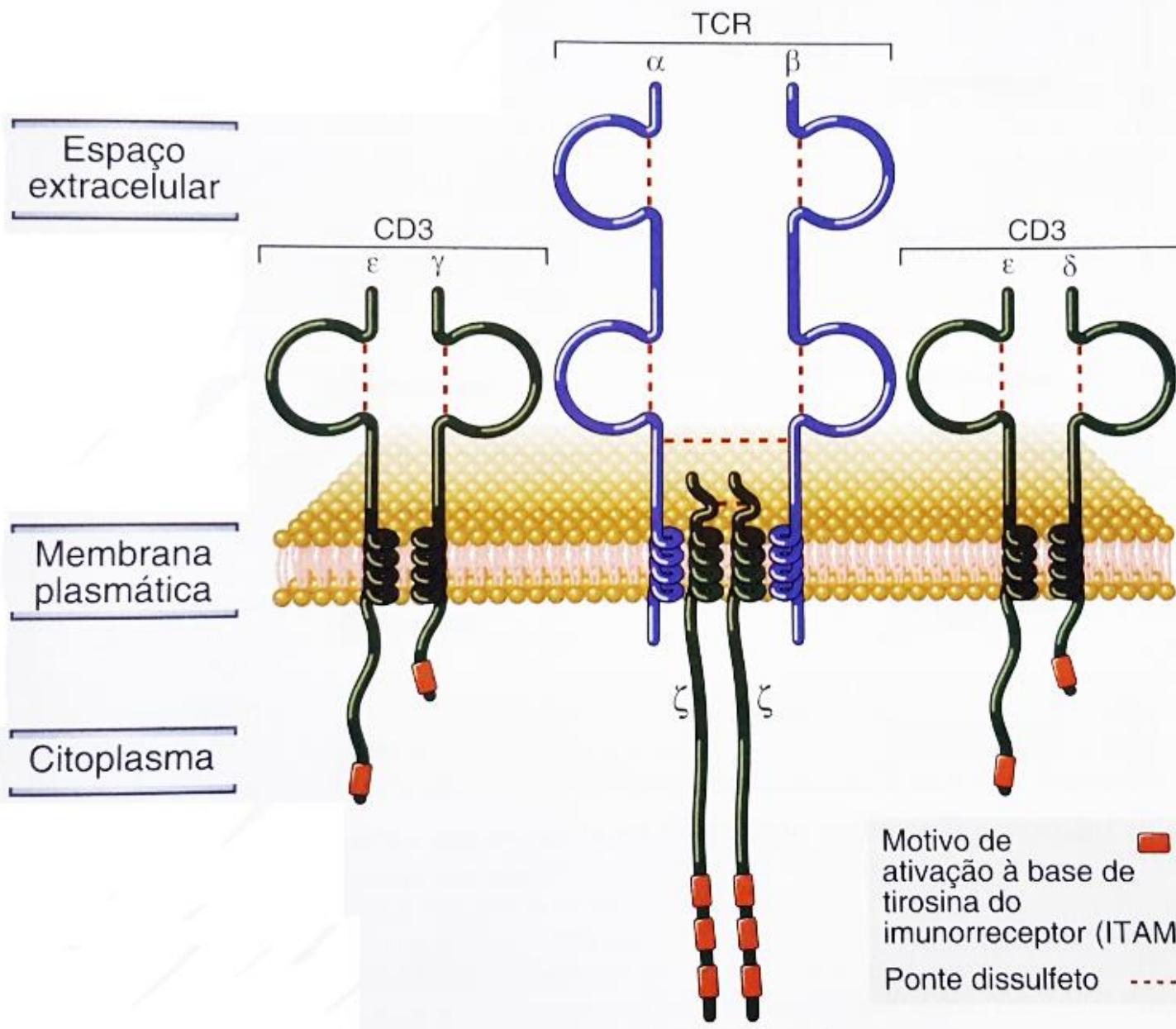


Ontogenia de Linfócitos T

- Célula T imatura - Linfócito simples positivo
 - Linfócitos que reconhecem moléculas de MHC de classe I se tornam células positivas para o receptor CD8⁺
 - Linfócitos que reconhecem as moléculas MHC de classe II se tornam células T CD4⁺
 - Expressão CD3 e ζ

Ontogenia de Linfócitos T

- Célula T madura/virgem/ *naive*
 - Migração para o sangue periférico e órgãos linfoides secundários



Ontogenia de Linfócito B

Alessandra Barone

Ontogenia de linfócito B

- Produção celular no período fetal
 - Fígado
- Produção celular após nascimento
 - Medula Óssea
 - As células são liberadas para circulação sanguínea e migram para o baço

Ontogenia de linfócito B

- Estímulos para diferenciação de Linfócito B:
 - Os fatores de transcrição EBF, E2A e PAX5
 - Codificam a expressão do gene para produção da proteína Rag-1 e Rag-2, cadeias leves e proteínas Ig α e Ig β

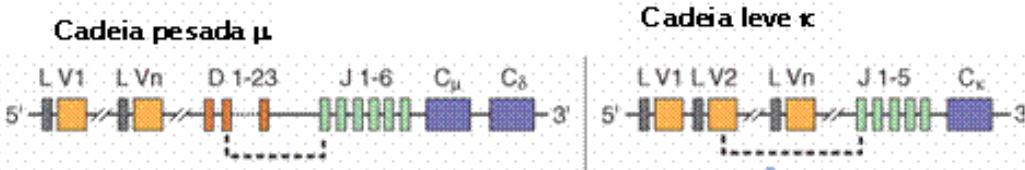
Ontogenia de linfócito B

- BCR
 - Reconhecimentos de抗ígenos apresentados por MHC e proteínas solúveis.
 - BCR: imunoglobulinas de membrana IgM, IgD e duas cadeias peptídicas, Igα (CD79a) e Igβ (CD79b), responsáveis pelo início à sinalização intracelular após o encontro com o抗ígeno

Ontogenia de linfócito B

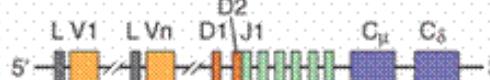
- Linfócito Pró B
 - Expressam CD19 e CD10
 - Início da expressão da Rag
 - Início da recombinação da cadeia pesada VDJ.
 - Expressão intensa da enzima Tdt

Linhagem germinativa



DNA recombinado

Recombinação somática (rearranjo do DNA); ligação D-J



Recombinação somática (rearranjo do DNA); ligação V-DJ



Recombinação somática (rearranjo do DNA); ligação V-J



Transcrito primário de RNA

Processamento de RNA (splicing)



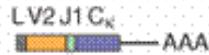
tradução



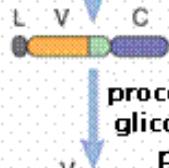
processamento, glicosilação da proteína

mRNA

Processamento de RNA (splicing)



tradução

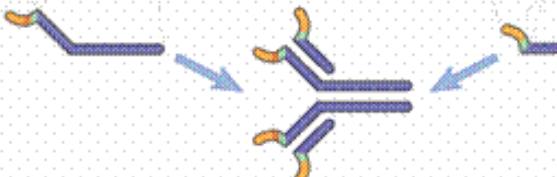


processamento, glicosilação da proteína

Polipeptídeo nascente

Polipeptídeo maduro

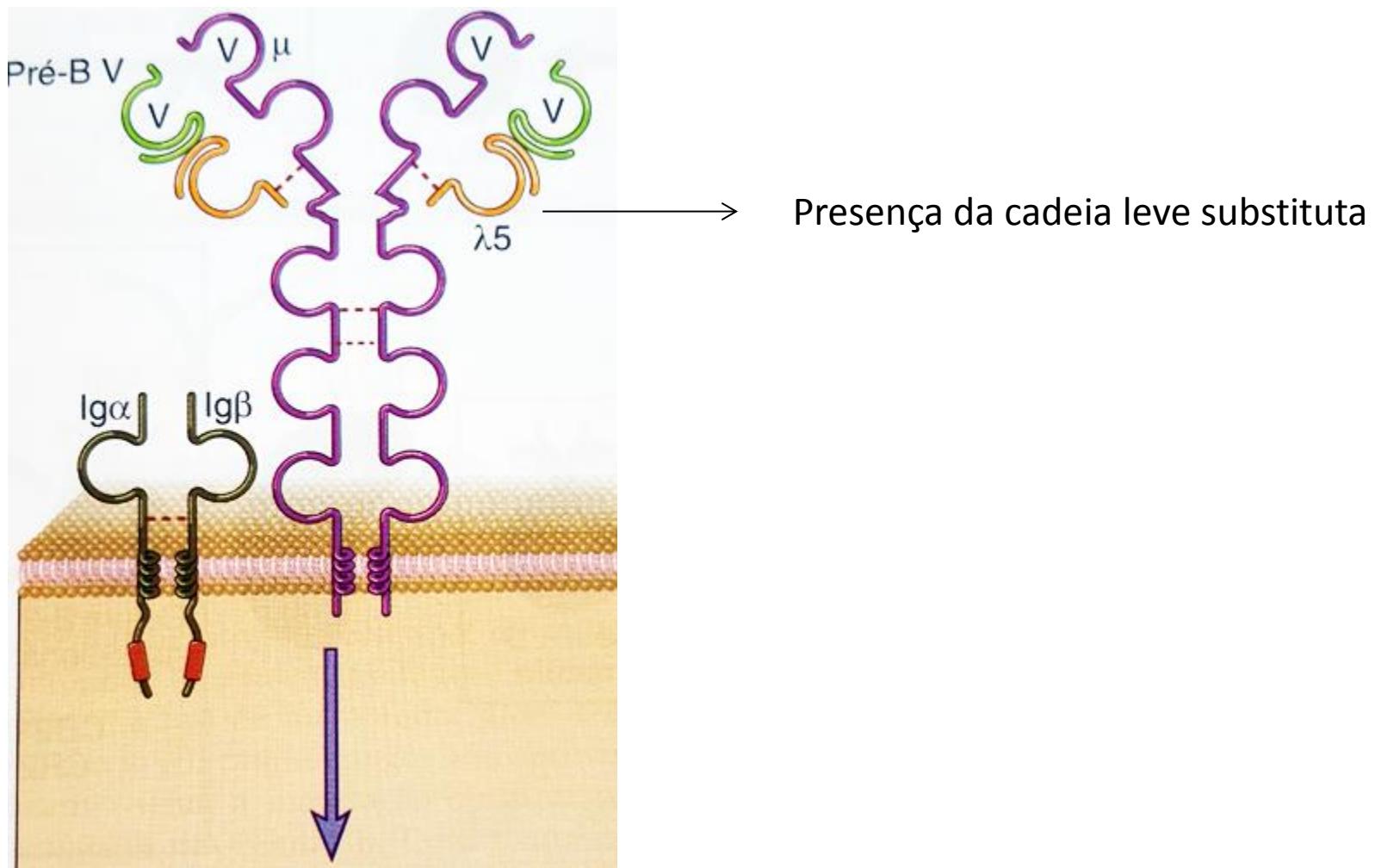
Molécula de Ig montada



Ontogenia de linfócito B

- Linfócito Pré-B
 - Inserção da cadeia pesada do tipo μ (IgM) e produção do pré-BCR
 - Associação a cadeias leves substitutas
 - Seleção positiva e negativa
 - Interação com a tirosinaquinase de Bruton
 - Importantes para proliferação e maturação

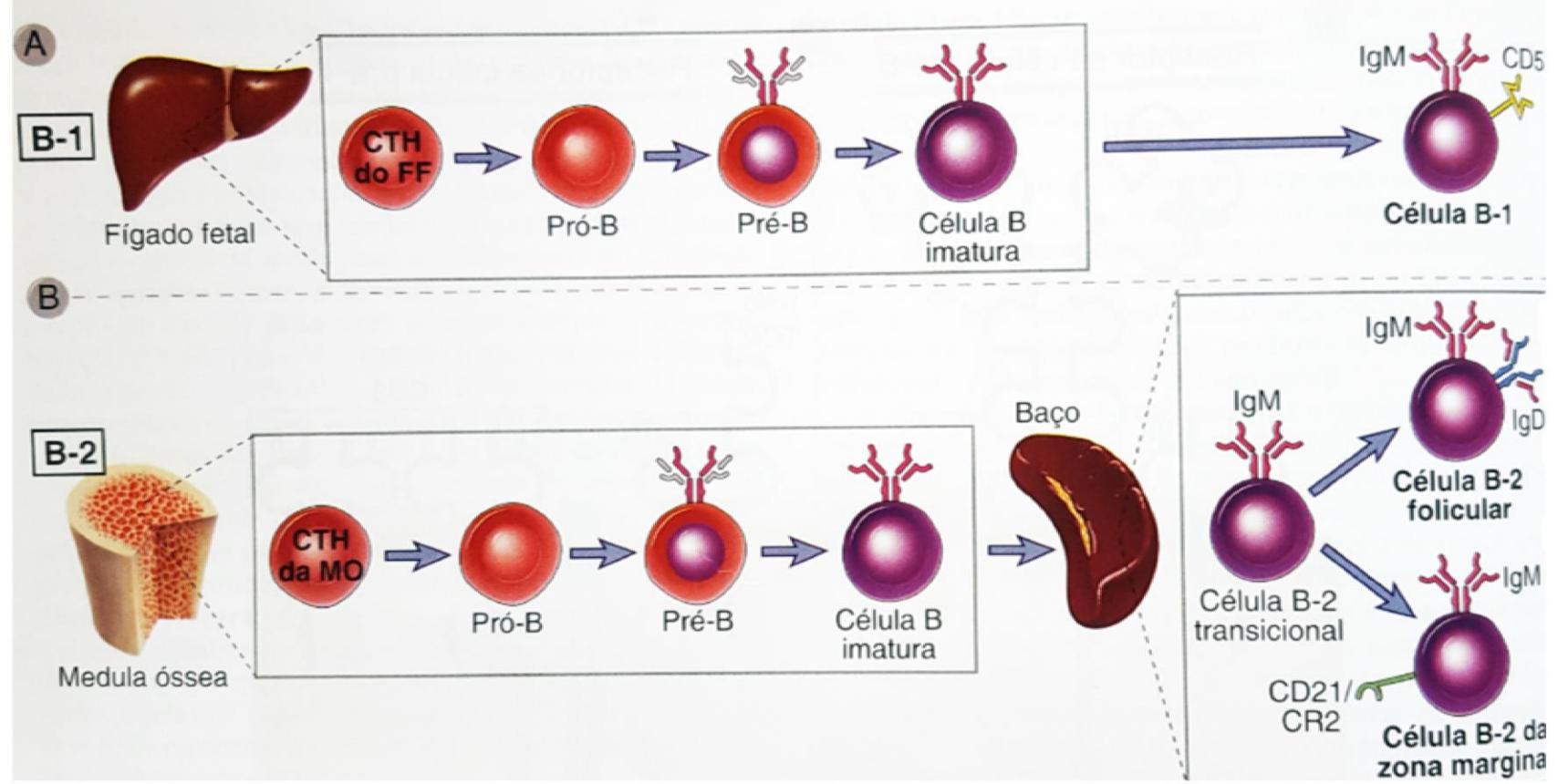
Ontogenia de linfócito B



Ontogenia de linfócito B

- Célula B imatura
 - Rearranjo gênico VJ para produção da cadeia leve κ ou λ
 - Associação a cadeia pesada μ para produção da IgM completa
 - Migração para o baço

Ontogenia de linfócito B



Ontogenia de linfócito B

- Célula B madura – órgãos linfoide secundários
 - Célula B1- caracterizadas pela rápida produção de anticorpos IgM, mas com diversidade limitada.
 - encontradas principalmente na cavidade pleural, peritoneal e em menor quantidade no baço
 - Célula B2 Folicular: expressam IgD além de IgM. Capacidade de recirculação e maior competência funcional
 - Célula B2 Marginal: localizadas na região marginal do baço e gânglios linfáticos. Resposta rápida a microrganismos transportados pelo sangue. Expressam IgM e CD21

