

**Linfócito T e regulação da resposta imunológica**

12 Novembro de 2001

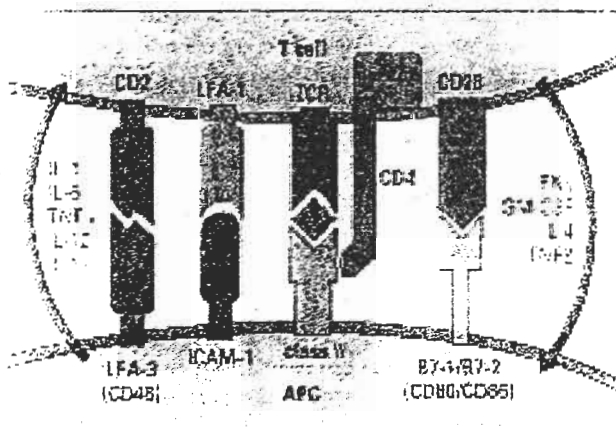
A aula tem 13 páginas.

Nas últimas aulas foi referido que os linfócitos T têm algumas características gerais de funcionamento que implicam uma activação que está muito mais controlada do que a das células B, e que vai depender essencialmente de uma fase de reconhecimento antigénico que está dependente do TCR.

O TCR é um receptor que, nesse aspecto, é muito semelhante às imunoglobulinas - tem domínios variáveis e domínios constantes, e é o arranjo espacial desses domínios variáveis que vai condicionar a especificidade dos clones de linfócitos T, tal como acontecia nas células B.

No entanto, ao contrário das células B, as células T não reconhecem pequenos aspectos conformacionais periféricos de um antígeno solúvel, mas reconhecem antígenos que estão representados na superfície de células, designadas células apresentadoras de antígeno. Por outro lado, os antígenos que a célula T reconhece estão presentes em moléculas especiais que são as moléculas codificadas pelo complexo major de histocompatibilidade. Assim, as células T têm a capacidade de reconhecer peptídeos antigénicos, pequenos fragmentos do antígeno, nestas moléculas, e portanto há logo uma restrição ao funcionamento destas células T - elas têm um reconhecimento que é duplo: é não só do fragmento antigénico, mas também de algumas áreas da superfície do MHC que vão encaixar com o peptídeo antigénico.

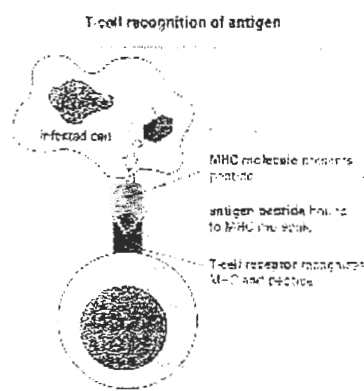
Critical molecules involved in antigen presentation



Já foram também referidas nas aulas anteriores moléculas que funcionam como moléculas de co-sinalização - CD4 e CD8. Falamos ainda de moléculas de adesão que estão envolvidas na optimização do contacto entre as células T e as células apresentadoras de antígeno; falamos em algumas moléculas acessórias que estão envolvidas na activação da produção de interleucina-2, que é a citocina primordial para a expansão clonal das células T (esta produção de

interleucina-2 e a expressão do seu receptor são reguladas particularmente nas células T naive ou

células T virgens pela interacção do CD28 com o ligando B7-1/B7-2); e falamos também que, para além destes sinais que têm a ver com a interacção célula a célula, existem outros sinais que são moléculas solúveis, as tais citocinas, algumas das quais são produzidas pela própria célula apresentadora e que são fundamentais para a própria actuação da interleucina-2 e a expressão do receptor da interleucina-2 pelas células. Um exemplo é a produção de interleucina-1 e interleucina-6 pelas células apresentadoras. Existem outras citocinas que modificam o comportamento efector das células T, e as próprias células T são capazes de produzir toda uma variedade de citocinas que depois vão influenciar não só a célula que lhes está a apresentar o antígeno, mas também outras células efectoras que vão ser recrutadas para a eliminação mais eficaz do antígeno. Portanto, todos estes sinais para além do reconhecimento do peptídeo antigénico vão condicionar a optimização da activação das células T; por isso, esta trata-se de uma interacção chave-fechadura muito mais sofisticada e que podemos comparar á chave magnética de código de barras - esta célula T precisa de um pin adicional para poder funcionar que é o tal segundo sinal proposto pela interacção no caso das células T naive.



Vamos então ver qual é o significado biológico desta

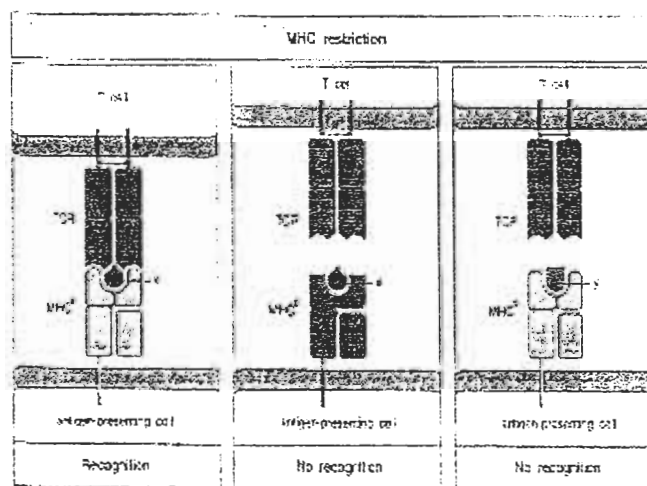
### restrição das células T ao MHC.

Esta restrição a funcionarem no contexto do reconhecimento do MHC é imposta durante a ontogenia das células T no timo, isto é, durante a sua diferenciação no timo. É na superfície do MHC que as células T vão reconhecer um pequeno fragmento antigénico e o TCR, o que vai reconhecer é não só este fragmento antigénico mas também a parte externa de duas hélices que se formam à superfície do topo

das moléculas de MHC. Portanto, é este reconhecimento duplo, do self e do não-self que as células T têm que fazer para serem eficazmente activadas. Costuma-se utilizar a imagem que para uma célula T reconhecer um antígeno, este tem que estar apresentado por alguma coisa que ela conhece; é como, por exemplo, quando vamos na rua, para cumprimentarmos alguém que não conhecemos, para interagarmos com essa pessoa desconhecida, só o fazemos se ela estiver com alguém que nós conhecemos e que nos apresente. O mesmo se passa com as células T, elas só conseguem reconhecer o elemento estranho se ele vier acompanhado de alguma coisa que aprenderam a reconhecer (o MHC), e essa aprendizagem, essa restrição do reconhecimento do MHC é feita durante a ontogenia da célula T no timo.

Aqui ocorrem acontecimentos importantes em termos funcionais das células T, nomeadamente a organização do TCR ao acaso. A grande diversidade do TCR é equivalente à das imunoglobulinas e segue os mesmos caminhos: há um pool alargado de genes que vão ser envolvidos para originar uma

região T $\beta$  ou T $\alpha$  completamente diversa numa e noutra célula, mas depois só os TCRs que sejam capazes de funcionar no contexto do MHC que está expresso no timo é que vão sobreviver e sair para fora do timo. Isto é, tal como acontecia nas células B, vai haver um grande esforço para essas células replicarem no timo e organizarem os seus genes que codificam o TCR, mas muitas delas vão ser desaproveitadas, não chegam sequer a sair do timo, vão morrer no timo, ou seja, o timo só vai deixar sair para a periferia as células T que têm um TCR que de algum modo consegue interagir com o MHC. Só que essa interacção tem que ser uma interacção “soft” porque se for uma interacção muito potente também não interessa que essas células saiam cá para fora, porque se elas fossem activadas pelo MHC do self elas poderiam originar problemas porque iriam reagir contra os constituintes do self.



*Dupla Especificidade*

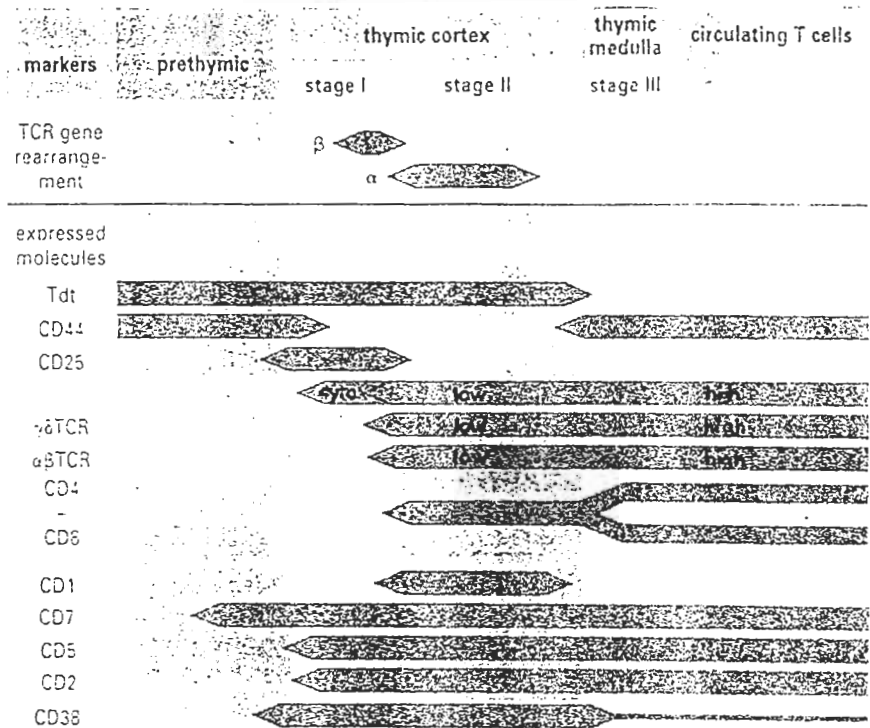
Portanto, uma célula T vai ser específica para este conjunto - um peptídeo antigénico e um MHC do self. Desta forma, se este antigénio for apresentado á célula T por um MHC de outro animal, ou seja, um MHC não-self, este linfócito já não pode ser activado. E o contrário também é verdade, neste mesmo MHC um peptídeo diferente não é capaz de activar esta célula T. É esta restrição ao MHC que está representada na imagem anterior.

Portanto as células T específicas do antigénio são específicas do antigénio + MHC, ou seja, estão restritas ao MHC.

Resumindo, o timo funciona como uma universidade para as células T, porque elas vêm da medula óssea, têm um acesso difícil ao timo e aqui vão expandir e vão poder viver um pouco à vontade. Mas a “universidade” vai impor algumas restrições de conhecimento – as células T vão ser como que formatadas no timo: elas vão poder proliferar mas depois algumas delas são seleccionadas e outras são delectadas. Na realidade, no timo a maior parte das células são eliminadas, só passando aquelas que ultrapassam uma série de provas de selecção. Esta selecção implica que o linfócito T que

sai do timo só identifica os antígenos quando estão apresentados no MHC, de tal maneira que se mudarmos o timo ao animal as células T vão-se desenvolver condicionadas pelo MHC que é expresso nessas células do timo<sup>1</sup>.

Portanto a formatação faz com que aquela célula T que sai só reconheça peptídeos antigénicos, no contexto do MHC do self.



Durante a ontogenia das células T no timo, há estádios diferentes desta evolução das células T e esses estádios são marcados por 2 acontecimentos: expressão do TCR e expressão de CD4 e CD8.

Assim, no primeiro estágio o TCR ainda não está presente; depois há um estádio 2 em que a expressão do TCR é baixa, isto é, não há muitas moléculas de TCR na superfície dos timócitos, e finalmente um estádio 3, perto da medula, onde a expressão do TCR é elevada. Conclui-se portanto que há uma evolução no número de moléculas de TCR que os timócitos exprimem.

Ao mesmo tempo que isso acontece, há 2 moléculas que são críticas para marcar o estágio de diferenciação das células T no timo, CD4 e CD8, que são moléculas que interactuam com zonas não polimórficas do MHC. Os 3 estádios de diferenciação das células T no timo podem ser divididos pela co-expressão, ou não, destas duas moléculas. Assim, numa fase precoce não há nem CD4, nem CD8 (células duplamente negativas), encontra-se depois uma fase, em que estas moléculas estão co-

—  
++  
+/-

<sup>1</sup> O timo tem células epiteliais e células de origem hematopoiética, é um órgão linfocitelial. Estando o MHC presente em todas as células nucleadas, o timo tem uma representação clara do MHC daquele indivíduo quer nas células epiteliais quer noutras células hematopoiéticas que aí existem.

expressas (**células duplamente positivas**) e finalmente existe uma fase mais diferenciada, na medula perto da saída destas células para a periferia, onde as células são **single-positive**, ou CD4 ou CD8.

É na fase em que as células começam a exprimir o TCR e começam a exprimir o CD4 e o CD8, que as células podem ser formatadas ao MHC, porque a interacção com o MHC vai naturalmente depender da expressão das moléculas que interactivam com o MHC: CD4 e CD8. Portanto a selecção das células T começa nesta fase, estadio 2, em que as células são duplamente positivas e começam a exprimir o TCR, o que permite a interacção com o MHC que está expresso no timo (essencialmente nas células nucleadas do córtex). ←

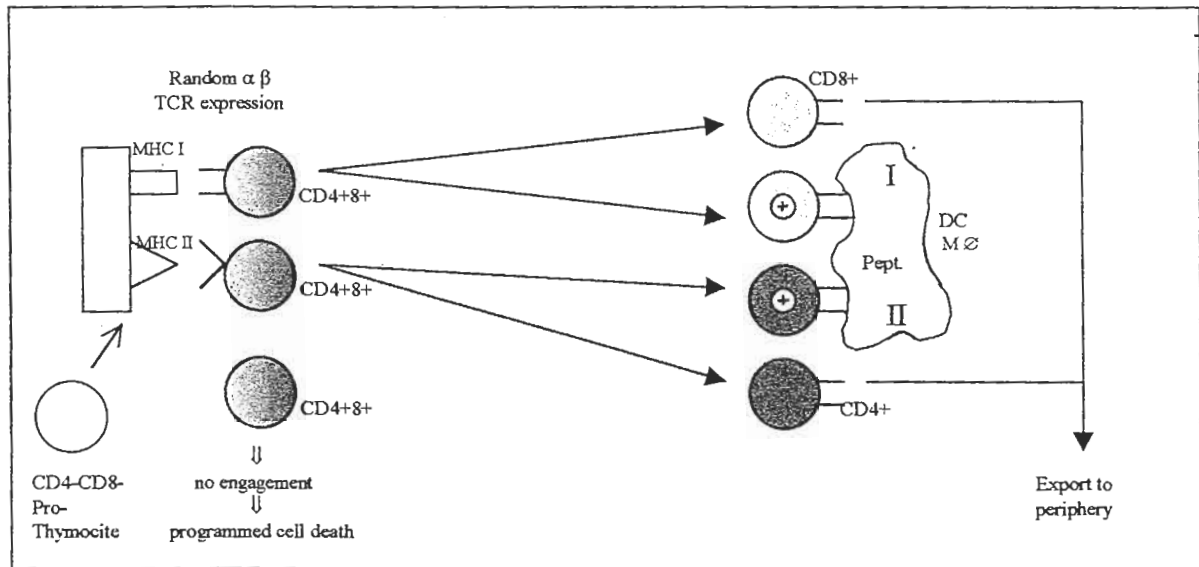
É nesta fase que estas células T vão ser seleccionadas e essa primeira selecção é uma selecção grosseira – todas as células que tenham alguma ligação ao MHC são seleccionadas, isto é, aquelas que conseguirem organizar TCRs que de algum modo se ligam ao MHC que está presente nas células epiteliais do córtex podem passar à fase seguinte; aquelas que organizarem TCRs ao acaso que não se ligam ao MHC que lá está nas células epiteliais do córtex não são seleccionadas e portanto não passam à fase seguinte. Portanto esta 1ª fase é uma fase de pré-selecção que é designada selecção positiva, porque os TCRs organizados ao acaso e que de algum modo conseguem interactivar com o MHC que está presente naquele timo, conseguem evoluir na sua diferenciação dentro do timo. Os que não interactivarem entram em apoptose e morrem, e realmente a maioria das células T que estão em diferenciação e proliferação no timo entram em apoptose nunca chegando a passar à fase seguinte.

Esta selecção positiva vai ocorrer no córtex dependendo, sobretudo da interacção com células epiteliais que estão presentes no córtex tímico e nomeadamente depende da interacção com moléculas do MHC presentes nestas células. Estes linfócitos quando evoluem depois para o estadio 3, vão passar a ser células CD4 e CD8, portanto essa diferenciação em células CD4 ou CD8 tem possivelmente a ver com esta fase de selecção positiva, ou seja, as células que foram capazes de interactivar com o MHC I são aquelas que vão exprimir CD8 e aquelas que tiveram uma interacção primordial com o MHC II vão passar a exprimir CD4, de tal maneira que quando encontramos os timócitos que estão presentes na medula eles já são single-positive e já estão restritos a funcionar à classe II ou à classe I do MHC.

Nesta fase posterior em que as células já são single-positive então nós vamos encontrar outra selecção e aqui a selecção ocorre ao contrário, é a chamada selecção negativa que é o polo oposto à primeira fase de selecção. Desta forma, as células que sendo agora capazes de reconhecer o MHC (já que passaram na primeira selecção), se reconhecerem o MHC e peptídeos do self que estão presentes nesse MHC, são eliminadas nesta segunda selecção. Isto implica que a maior parte das moléculas de MHC estejam ocupadas por peptídeos produzidos pela própria célula.

Estas células capazes de reconhecer o MHC e peptídeos do self são eliminadas, porque provavelmente iriam provocar problemas se saíssem do timo – ao reconhecerem peptídeos do próprio organismo iriam reconhecê-lo em células de um determinado órgão e iriam montar uma resposta T para eliminar essa célula, portanto estas células seriam células potencialmente perigosas, seriam células auto-reativas. O que acontece é que como as células reconhecem peptídeos do próprio organismo (peptídeo autólogo) elas são activadas muito precocemente, mal foram seleccionadas positivamente, e essa activação precoce é letal para as células imunocompetentes. Isto acontece um pouco como com as células B – o contacto precoce na medula óssea com antígenios do self pode ser letal para as células B.

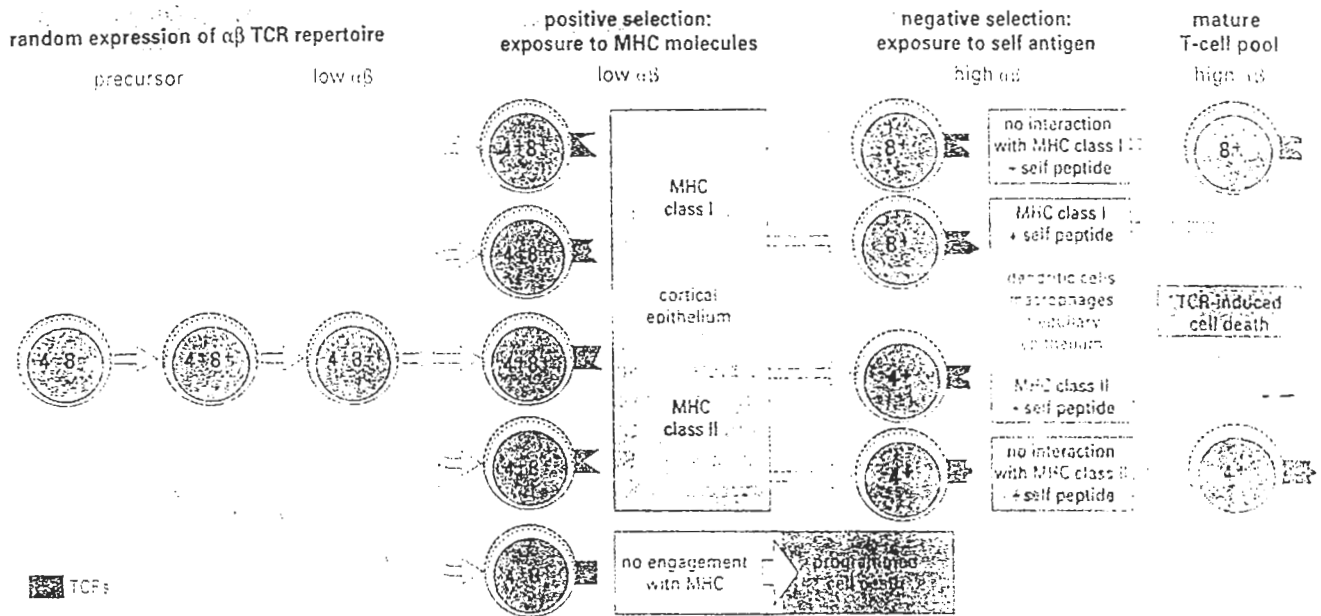
Assim, só vão sair para fora do timo células T capazes de interactuar com o MHC do self, mas através de uma interacção que não seja de alta afinidade, isto é, cuja afinidade de ligação vai ser aumentada quando lá estiver qualquer coisa que é estranha ao organismo, ou seja, quando nesse MHC está presente um peptídeo que não faz parte da célula apresentadora de antígeno original.



Este processo está resumido no esquema anterior: começa-se pelo estadio 1, em que as células são duplamente negativas; depois vamos ter a passagem a uma fase em que vamos ter células duplamente positivas e é nesta fase que estas células duplamente positivas podem sofrer a tal selecção positiva – as células que organizaram um TCR que encaixa no MHC continuam a sofrer diferenciação, as que organizaram um TCR que não encaixa neste MHC não continuam a diferenciação e sofrem apoptose, verificando-se que a maioria das células T que organizaram o TCR é realmente eliminada. Se esta interacção for predominantemente com o MHC II vai originar depois uma subpopulação de células CD4+ e as que interactuam com o MHC I vão dar origem a células CD8+. Mas quando chegam á medula, estas células já são single-positive, ou CD4 ou CD8, e se estas células reconhecerem nas

selecção  $\Rightarrow$   $\Rightarrow$  *demora os clones auto-reactivos*

células da medula (células hematopoéticas ou macrófagos ou células dendríticas) o MHC mais peptídeos expressos no timo, peptídeos autólogos, estas células vão ser eliminadas porque provavelmente são activadas precocemente e entram em apoptose, sendo depois fagocitadas pelas células fagocíticas da medula e portanto não chegam ao pool periférico. Se estas células saíssem para fora do timo iriam ser capazes de montar uma resposta de auto-agressão para o hospedeiro. Assim, a selecção negativa encarrega-se de eliminar os clones auto-reactivos.



Este esquema representa aqui um mecanismo mais complicado, tenta juntar a selecção positiva e a selecção negativa com as diferentes fases fenotípicas por que passam os timócitos dentro do timo: estadios 1, 2 e 3. A primeira parte, de selecção positiva, ocorre então quando as células são duplamente positivas - CD4+CD8+ - e é uma fase em que a expressão do TCR é relativamente baixa o que leva a pensar que esta interacção é uma interacção que não exige uma grande afinidade de ligação da célula T às estas células que funcionam como células formatadoras dos linfócitos, os timócitos. Na fase de selecção negativa, as células já são single-positivo, ou CD4 ou CD8, e têm já uma expressão elevada de TCR o que faz com que para aquelas que reconhecerem o MHC mais peptídeos autólogos a interacção seja de alta afinidade o que vai condicionar a referida activação precoce e condicionar a sua eliminação, de tal maneira que saem do timo as células que têm uma interacção com o MHC de afinidade intermédia e que vai ser modificada pela presença de um peptídeo exógeno já à periferia.

Quando as células saem do timo, como é que vão montar a resposta efectora?

Estas células T vão sobretudo funcionar produzindo **citocinas**. As citocinas são moléculas solúveis que vão funcionar como uma linguagem entre as células e estas citocinas têm características um pouco parecidas com as hormonas, terão receptores específicos que depois vão influenciar determinados acontecimentos, só que habitualmente as hormonas actuam a longa distância no organismo e a maior parte das citocinas actuam a curta distância – são produzidas localmente e vão ter efeitos sobre as células que estão à volta, porque muitas delas têm moléculas de controlo, ou seja, têm receptores solúveis, têm outras moléculas que são capazes de captar estas citocinas e modular a sua acção sobre as células alvo. Portanto, habitualmente, as células T quando são activadas vão produzir um grupo muito alargado de moléculas solúveis que podem influenciar sobretudo as células que estão à volta. Por isso é que chamamos a esta imunidade, ~~imunidade celular~~, porque as células T têm necessidade de contacto com outras células para serem activadas e produzem sinais solúveis que actuam localmente sobre outras células e portanto tudo isto se passa a nível celular.

imp

Estas citocinas actuam sobre outras células de várias maneiras. Podem cooperar com estas células, por exemplo, auxiliar estas células. Um exemplo é a cooperação das células T na síntese de anticorpos – algumas das citocinas favorecem alguns passos da produção de anticorpos pelas células B e nesse caso estamos a falar de uma célula T auxiliar, isto é, uma célula T que colabora com a resposta imunológica por exemplo na produção de anticorpos.

Mas as células T podem funcionar de outra forma, não através da produção de moléculas que vão cooperar na resposta imunológica, mas essas próprias células serem células capazes de destruir a célula apresentadora de antígeno – células T citotóxicas. Um exemplo típico são células T que são activadas por ~~partículas víricas~~, que são apresentadas porque infectam uma célula nucleada e são apresentadas no contexto do **MHC I**. A célula T citotóxica vai destruir a célula apresentadora e assim cortar a cadeia de infecção por este vírus.

↓ mhc 1

São estes dois grupos funcionais predominantes de células T: auxiliares ou citotóxicas.

### Células T auxiliares

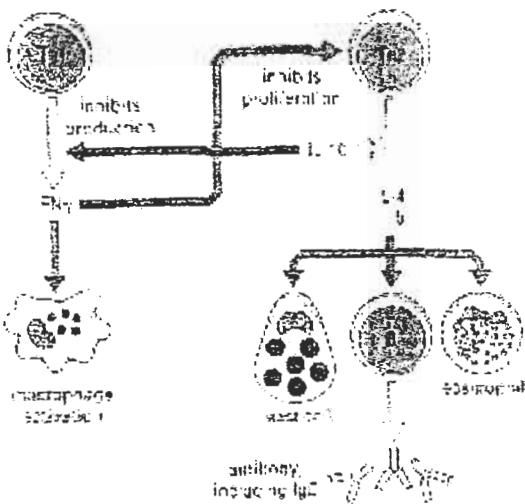
Dentro das células T auxiliares existem essencialmente dois grupos: umas que vão cooperar com a resposta imunológica, nomeadamente cooperando com as células B e induzindo predominantemente a síntese de anticorpos e potenciando também a diferenciação de algumas células capazes de interagir com esses anticorpos; e outro grupo que coopera essencialmente com a linhagem macrófaga (células fagocíticas). E portanto, consoante estes dois grupos de cooperação falamos em células **TH1** que são a que cooperam com a activação macrófaga, e **TH2** que são as que

TH<sub>1</sub> → macrófago  
TH<sub>2</sub> → linhagem B



favorece a presença de células TH1 muitas vezes esta presença de células TH1 inibe a resposta das células TH2 ou a diferenciação TH2.

Selection of effector mechanisms by TH1 and TH2 cells

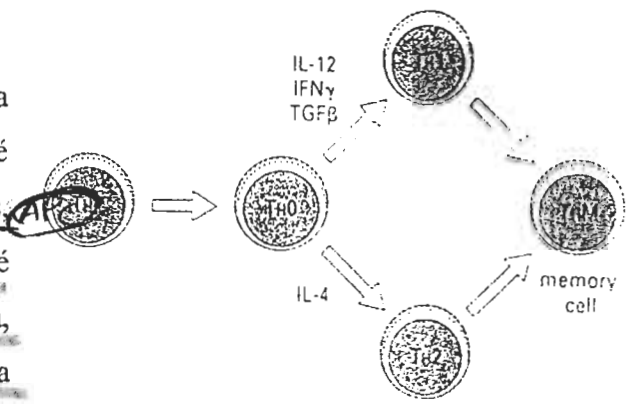


O mesmo se passa em termos da resposta TH2. As células TH2 produzem uma série de citocinas algumas das quais representadas na imagem, nomeadamente a IL-4 e a IL-5 que depois estão envolvidas nos mecanismos effectores, por exemplo a produção de IgE e a diferenciação de mastócitos e eosinófilos, e produzem uma outra citocina que é uma citocina supressora, a IL-10, que por exemplo inibe as células TH1. Portanto, dificulta a produção de interferão- $\gamma$  pelas células TH1 e assim vai bloquear a resposta TH1.

interferon  $\gamma$   $\rightarrow$  dificulta  $\rightarrow$  TH2  
IL-10  $\rightarrow$  " TH1

Desta forma, o que se encontra muitas vezes é que à medida que vamos contactando com o antigénio estas células vão polarizando o seu percurso no nosso organismo e essa polarização está muitas vezes influenciada pelo local onde se dá a apresentação antigénica, porque a apresentação antigénica e as células apresentadoras de antigénio vão influenciar esta polarização. Esta polarização muitas vezes faz com que a resposta seja predominantemente do tipo activação macrofágica ou seja, por exemplo, predominantemente produção de anticorpos, como a IgE, e a diferenciação de mastócitos e eosinófilos. O que por vezes pode tornar a resposta menos adequada, isto é, nós podemos encontrar situações clínicas em que um antigénio agride o hospedeiro só que o hospedeiro vai produzir células T auxiliares que não são as mais adequadas para aquele tipo de resposta. Imaginem um microorganismo intracelular que entra no macrófago faz todo o sentido que o sistema imunológico responda com clones TH1, isto é, linfócitos T capazes de proporcionar a actividade citotóxica desse macrófago; mas por exemplo se o sistema imunológico daquele hospedeiro responder com células TH2 ele está na mesma a responder ao antigénio, só que a resposta TH2, por exemplo se levar à produção de anticorpos, não consegue destruir um microorganismo que está dentro do macrófago. Portanto podemos ter alguns vícios da resposta imunológica só porque por vezes o "braço armado" das células T que foi activado monta uma resposta que não é adequada para eliminar aquele antigénio. Portanto esta dicotomia TH1-TH2 que tem importância funcional na eliminação de determinados microorganismos é imposta pelo microambiente onde se dá o contacto com o antigénio e pode perturbar a eficácia da resposta imunológica.

Para a diferenciação das células TH1 há uma interleucina que é primordial, a IL-12 que é produzida pelas células apresentadoras de antígenos, de tal maneira que quando um antígeno é apresentado a uma célula T, se houver esta citocina, esta célula T habitualmente evolui para uma célula



TH1. Portanto, o próprio local e os próprios sinais que a célula T vai receber da célula apresentadora podem influenciar de uma maneira determinante o mecanismo efector que estas células T vão recrutar. Por isso é que a activação das células T é mais complexa - para além de sinais que têm a ver com a interacção de membrana há sinais solúveis produzidos pela célula apresentadora que podem ser críticos para esta diferenciação efectora. E o exemplo é o anterior, em que uma célula apresentadora que seja boa produtora de IL-12 vai favorecer a diferenciação TH1 e pelo contrário, uma célula apresentadora que no local produz IL-4 vai favorecer a diferenciação TH2.

IL-12 → TH1  
IL-4 → TH2

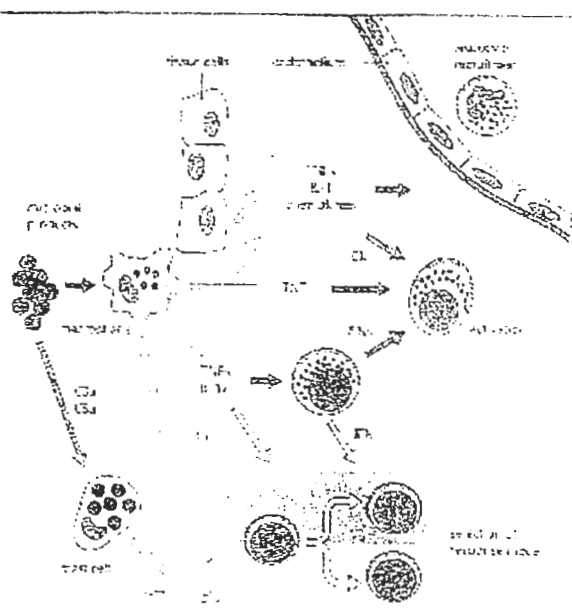
Mh  
imp

Quando temos a entrada de um microorganismo, a interacção inicial deste microorganismo com as células locais, células tecidulares e células fagocíticas ou por exemplo com células da resposta inflamatória como os mastócitos, pode induzir uma polarização diferente das células T que vão ser recrutadas.

Portanto há hoje evidencia que o local onde entra o antígeno, as características do antígeno e as células com que vai interactuar logo no início, podem ser críticas para esta polarização das células T.

local características células

Role of cytokines in the early phases of an immune response



Por exemplo, na imagem está um microorganismo que se levar a uma interacção com as células fagocíticas, essas vão produzir IL-12 e outras citocinas que favorecem a diferenciação TH1. Por outro lado, se este microorganismo activar o complemento e levar a uma activação de células mastocitárias, estas células mastocitárias têm IL-4 lá dentro e esta IL-4 pode favorecer a diferenciação TH2. Portanto, o facto de uma célula T auxiliar poder evoluir para um caminho ou para outro pode ser influenciado essencialmente pelo local onde está a ocorrer a estimulação antigénica, pelas citocinas que lá estão

Mh  
imp

TH1/TH2 ⇒ depende de

- ① - local onde ocorre a estimulação antigénica
- ② - citocinas que estão presentes
- ③ - tipo de células que vão ser recrutadas

presentes e essencialmente pelo tipo de célula que vai funcionar como célula apresentadora para este linfócito T.

E assim, em termos de características funcionais destas células T auxiliares, habitualmente identificam-se vários estadios em termos de produção de citocinas.

THP	TH0	TH1	TH2	THM
IL-2	IL-2	IL-2		IL-2
	IFN $\gamma$	IFN $\gamma$		
	TNFB	TNFB		
	IL-3	IL-3		
	IL-4			
	IL-5			
	IL-6			
	IL-9			
	IL-10			
	IL-13			
	GM-CSF	GM-CSF	GM-CSF	
	TNF $\alpha$	TNF $\alpha$	TNF $\alpha$	

Na fase inicial destas células, as células naive, habitualmente elas são dependentes da IL-2, mas estas células quando já foram activadas podem produzir toda uma serie de citocinas, isto é, depois de serem activadas pela primeira vez pelo antigénio, estas células T passam àquilo que é chamado estado TH0. Esta célula TH0 pode produzir quer o grupo de citocinas que caracterizam as TH1, quer o grupo de citocinas que caracterizam os TH2 e portanto a célula T auxiliar pode evoluir para qualquer um dos perfis de citocinas. Então esta indução para TH1 ou

TH2, como já foi referido, vai ser imposta essencialmente pelas citocinas que vão estar presentes em contacto com esta célula T auxiliar, e o grupo de citocinas é composto; a TH1 produz interferon- $\gamma$  e a TH2 produz IL-4, IL-13 (homóloga da 4) IL-10. As interleucinas produzidas vão impor toda uma outra forma de responder ao antigénio.

Estas células podem depois passar a uma fase de dependência essencialmente da IL-2 que é o que caracteriza a célula T em repouso – mesmo para as células T memória em repouso, o seu crescimento inicial é particularmente dependente da IL-2, mas quando estas células vão sofrendo contactos múltiplos com o antigénio, muitas vezes essa proliferação vai ser influenciada por outras citocinas e não a IL-2.

Portanto, existem diferenças no comportamento destas células T auxiliares mas todas elas são células T essencialmente restritas ao MHC classe II e portanto podem comutar entre mecanismos de acção diferentes consoante evoluem para um modelo de citocinas ou para outro, um pouco como acontecia com os anticorpos. Este mecanismo efector que é recrutado por vezes pode não ser o adequado e é um motivo de doença.

### Células T citotóxicas

Finalmente, vamos falar de um outro grupo de células, as células T citotóxicas que são as que estão restritas essencialmente à classe I do MHC. Como é eu funciona esta citotoxicidade? Funciona

Perforinas → destruição por osmótico  
Granzimas → activam mecanismos apoptóticos

essencialmente impondo a proximidade da célula T citotóxica à célula que tem o antígeno – resposta celular que implica a chegada da célula ao local onde está o antígeno – e portanto o primeiro sinal vai depender logicamente da interacção do TCR e do CD8 com MHC I. Quando estas células T citotóxicas se aproximam da célula apresentadora de antígeno vão induzir a sua destruição essencialmente pela produção de determinadas moléculas que são tóxicas para a célula apresentadora de antígenos: perforinas e granzimas. As perforinas são moléculas que vão organizar um poro na membrana celular destabilizando o equilíbrio osmótico das células e que são homólogas a alguns dos factores do complemento; as granzimas são enzimas que estão nos grânulos das células T citotóxicas e que podem entrar no citoplasma e activar mecanismos de apoptose na célula alvo.

As células T citotóxicas têm então [redacted] no citoplasma. Nest aspecto assemelham-se às células Natural Killer, que são células que não estão restritas ao MHC, não fazem o reconhecimento dos peptídeos antigénios como as células T, mas são essencialmente citotóxicas e que têm os dois tipos de moléculas referidas.

Portanto é essencialmente através deste mecanismo que funcionam as células T citotóxicas, mas têm outros mecanismos adicionais que podem estar presentes em células que não sejam CD8+. Um desses mecanismos é um mecanismo que dispara a apoptose celular – as células T quando são activadas pelo antígeno passam a exprimir o ligando do FAS e são portanto capazes de induzir por interacção com o FAS presente na membrana da célula que vai ser destruída o mecanismo de morte celular programada da célula alvo. Este mecanismo, como foi referido, não é tão restrito às células CD8, podendo estar presente noutras células T, nomeadamente em células CD4 que também podem produzir citotoxicidade através destes mecanismos de expressão do ligando do FAS.

Um outro mecanismo é a produção de algumas citocinas que podem ser citotóxicas, nomeadamente citocinas da família do factor de necrose tumoral (TNF), que foi inicialmente descrito porque induzia necrose de tumores. Esta é uma família relativamente alargada a que pertencem também o FAS e o ligando do FAS, mas uma destas moléculas de TNF que é o TNF- $\beta$  pode ser produzido por células T citotóxicas e também pode desencadear mecanismos de apoptose nas células com que interactua. No entanto, esta produção de TNF não é característica das células CD8, pode ser também produzido pelas células que produzem outras variantes do TNF.

FIM

Sandra Costa

Turma 3

13