

Linfócitos T CD4+CD25+ e o controle da resposta imunológica em transplantes.

[Escolha a data]

Resumo

Objetivo: Realizar o levantamento bibliográfico sobre ação dos linfócitos T CD4+CD25+ em suprimir a ação exarcebada que transplantes alogênicos desencadeiam no sistema imunológico.

Método: Levantamento bibliográfico nos bancos de dados PubMed, LILACS, SCIELO e capítulos de livros.

Resultados: Foram descritos os principais Linfócitos T reguladores com ênfase nos Linfócitos T CD4+CD25+ (TREGS), sua identificação fenotípica, mecanismo de ação e como agem no controle da resposta imunológica em transplantes.

Composição e Diferenciação do Sistema Imunológico

O sistema imunológico é formado por células e moléculas que reagem coordenadamente e coletivamente à introdução de substâncias estranhas no organismo, dando fim a infecções existentes e não permitindo que novas infecções sejam estabelecidas. Esta resposta coordenada estabelece o conceito de Resposta Imunológica. A Resposta Imunológica não está limitada somente aos microrganismos, contudo macromoléculas como proteínas e polissacarídeos, pequenas substâncias químicas que são reconhecidas como

elementos estranhos, células tumorais, células mortas e até mesmo células próprias podem desencadear uma resposta imunológica. (ABBAS; LICHTMAN, 2008).

A reação à substâncias estranhas no organismo pode ser de caráter imediato ou tardio (ABBAS; LICHTMAN, 2008).

A imunidade natural ou inata é a primeira linha de defesa contra os patógenos. Está presente antes do estabelecimento de uma infecção, apresentando uma resposta rápida, inespecífica e com ação de mecanismos celulares e bioquímicos. A imunidade natural constitui a defesa de caráter imediato ao organismo (ABBAS; LICHTMAN, 2005).

Durante a vida de um indivíduo saudável, um número variado de microrganismos vão ser eliminados no intervalo de minutos a horas pelos mecanismos da defesa da imunidade natural. Estes componentes inespecíficos são classificados como barreiras físicas e químicas (por exemplo, a pele, suor, ácidos graxos), barreiras celulares (por exemplo, fagócitos) e reações moleculares (por

Linfócitos T CD4+CD25+ e o controle da resposta imunológica em transplantes.

[Escolha a data]

exemplo, as proteínas do sistema complemento). (COICO;SUNSHINE,2010).

Diferente da imunidade de caráter imediato, a imunidade adquirida ou adaptativa apresenta-se com mais efetividade e intensidade de acordo com a exposição a um agente particular. Esta tem a capacidade de gerar uma resposta específica que diferencia até mesmo aos patógenos que possuem grande semelhança. Os linfócitos B e T são os principais constituintes da imunidade adquirida, que juntamente com as células apresentadoras de antígenos trabalhando em harmonia são responsáveis pelas repostas humoral e celular. (ABBAS; LICHTMAN, 2005). A resposta imunológica adquirida é lenta (dias, caráter tardio), mas suas células possuem a capacidade de se clonarem. Estes clones são gerados deixando programadas um número de células com afinidade forte, para que o novo encontro com o mesmo microrganismo gere uma resposta rápida, uma resposta de memória. (COICO;SUNSHINE,2010).

Diferenciação T

Os linfócitos T derivam de precursores hematológicos na medula óssea, migram para o timo onde sofrem maturação. No timo as células T expressam CD8-CD4- e continuam por diferenciação gênica o rearranjo dos genes responsáveis pelos receptores de células T. Os linfócitos T vão para a camada subcapsular do córtex tímico onde os marcadores CD2 e CD5 passam a ser expressados dando origem a linfócitos T pré-corticais que expressão CD4 e CD8 e receptores de linfócito T tipo TcR- $\alpha\beta$. Estas células duplamente positivas, na camada medular do Timo, vão dar origem a timócitos maduros CD4+CD8- E CD4-CD8+ ambas expressando TcR- $\alpha\beta$. Diferente da população majoritária originada, uma minoria de Timócitos podem dar origem a uma população de linfócitos T CD4-CD8- com receptor para linfócitos T TcR- $\delta\gamma$. (ZAGO; FALCÃO;PASQUINI,2013).

Menos de 1% dos Timócitos formados, vão para periferia para desempenhar seu papel específico. (ZAGO; FALCÃO;PASQUINI,2013). A maturação e seleção dos linfócitos T no timo implica também o

Linfócitos T CD4+CD25+ e o controle da resposta imunológica em transplantes.

[Escolha a data]

reconhecimento dos clones T a antígenos próprios de não próprios. Nesta interação timócitos são apresentados a antígenos próprios mediante o reconhecimento de peptídeos próprios ligados a moléculas do Complexo Principal de Histocompatibilidade (MHC). (CRUVINEL WM, JR DM; *et al*, 2008). Timócitos são apresentados a antígenos próprios pelas células epiteliais do timo, células dendríticas e macrófagos via MHC. As células auto-reativas são eliminadas devido o reconhecimentos de antígenos próprios (seleção negativa). Os clones T que apresentam tolerância a antígenos próprios (seleção positiva) saem do timo e se estabelecem nos órgãos linfóides secundários. Este processo conhecido como tolerância imunológica é de suma importância para que respostas auto-imunes patológicas não venham ocorrer. (CRUVINEL WM, JR DM; *et a*,2008).

Após emigrarem do timo e colonizarem os órgãos linfóides secundários, os linfócitos T participam da resposta contra antígenos como linfócitos T auxiliares (CD4+) e

linfócitos T citotóxico (CD8+). Ambos expressam o receptor de linfócitos T TcR- $\alpha\beta$. (ZAGO; FALCÃO;PASQUINI,2013).

Ainda os linfócitos T auxiliares (CD4+) podem ser classificados em: T auxiliares Th1 e Th2. Os linfócitos Th1 produzem IFN- γ e IL-2 e regulam a resposta mediada por células. Já os linfócitos Th2 produzem IL-4 e estimulam os linfócitos B a produzirem anticorpos tipo IgG1 e IgE. A resposta imunológica mediada pelos linfócitos Th1 e Th2 são equilibradas, de modo que a resposta Th1 modula a resposta negativa ao Th2 por ação antagônica e vice-versa.(ZAGO; FALCÃO;PASQUINI,2013).

Outra subclasse de linfócitos T auxiliares responsáveis pela produção da interleucina IL-17, foi identificado como linfócito Th17. A interleucina IL-17 é uma potente interleucina pró-inflamatória. Quando inicialmente reconhecido, o linfócito Th17 foi relacionado com as respostas autoimunes, contudo a interleucina IL-17 secretada pelo Th17 é responsável por recrutar um volume mais intenso de neutrófilos e macrófagos para eliminar

Linfócitos T CD4+CD25+ e o controle da resposta imunológica em transplantes.

[Escolha a data]

patógenos que necessitam de uma resposta mais intensa das células recrutadas pela interleucina IL-17.(ZAGO;

FALCÃO;PASQUINI,2013).

Coordenando a ação contra variabilidade de antígenos, o sistema imunológico dispõe de mecanismos que impedem que a resposta imunológica tome proporções patológicas. (CRUVINEL WM, JR DM; *et al*, 2008).

A supressão da resposta imune é atribuída a uma subpopulação de células T CD4+ denominadas como linfócitos T reguladores.

Linfócitos T reguladores

As células T reguladoras, são linfócitos envolvidos nos mecanismos de tolerância. Representam 10% da população dos linfócitos CD4+ com propriedades imunorregulatórias. Suas características são: produção de citocinas imunossupressoras (IL-10 e TGF-β), CD25, o fator de transcrição Foxp3 e a capacidade de indução de supressão mediada por contato célula-célula. (CRUVINEL WM, JR DM; *et al*, 2008). O interesse por estas células

surgiu durante a década 70 quando por observação a resposta imunológica sugeriu-se que uma população de células suprimiam a resposta a outros linfócitos. Contudo por limitações de técnicas, somente durante a década de 90 é que através de pesquisas foram observadas que a transferência de linfócitos não CD25 ativava em um ambiente uma série de doenças auto-imunes. Este procedimento evidenciou que uma subpopulação de células que suprimiam a ação de outros linfócitos deveriam voltar a ser alvo de novas pesquisas.(SAKAGUCHI S, SAKAGUCHI N, ASANO M, *et al*, 1995). A constatação definitiva das células reguladoras foi observada após timectomia neonatal de camundongos que resultava em autoimunidade. Esplenócitos de camundongos não timectomizados da mesma espécie foram doados por transferência para os camundongos timectomizados. As células imunorreguladoras transferidas sem tratamento para os camundongos timectomizados foram inicialmente ligadas a uma população T CD4+ e após pesquisas de proteínas na superfície da membrana dos linfócitos foi descoberto

Linfócitos T CD4+CD25+ e o controle da resposta imunológica em transplantes.

[Escolha a data]

que os mesmos expressavam a cadeia α para IL-2 denominado CD25+. As células T foram então denominadas como T supressoras CD4+CD25+. (COICO;SUNSHINE,2010).

Durante a seleção de timócitos reativos no timo, as células T reguladoras são células autorreativas que não foram eliminadas durante a seleção negativa.(ZAGO; FALCÃO;PASQUINI,2013). No timo os precursores das células T reguladoras são apresentados aos antígenos próprios pelas Células Apresentadoras de Antígenos nos quais reconhecem com alta afinidade auto-antígenos expressos pelas moléculas de MHC. O mecanismo de regulação negativa falha pois os linfócitos T reguladores sobrevivem à seleção negativa no timo. (CRUVINEL WM, JR DM; *et al*, 2008). O modo como os linfócitos T escapam da seleção negativa não está totalmente esclarecido, mas supõe-se que moléculas anti-apoptóticas são produzidas impedindo a deleção. (MAGGI E, COSMI L, LIOTTA F, *et al*; 2005). As células que se desenvolvem no timo são denominadas como células T reguladoras naturais

(TREGS). São intituladas CD4+CD25+ por caracterizarem em sua superfície a cadeia α da IL-2 (CD25+). (MELO KM, CARVALHO BTC, 2009).

Outra subclasse denominada como células T reguladoras adaptativas podem ser geradas na periferia. (ZAGO; FALCÃO;PASQUINI,2013). Seus precursores são linfócitos T inocentes que são induzidos de acordo com o microambiente. Os linfócitos T reguladores tipo 1 (Tr1) e TH3 foram descritos com funções supressores e constituem em sua membrana o marcador CD25+. A ativação das Tr1 acontece na presença de IL-10 in vitro (COICO;SUNSHINE,2010) e sua ação suprime outras células T produzindo IL-10 (CRUVINEL WM, JR DM; *et al*, 2008), altos níveis de TGF- β , baixos níveis de IL-2 e nenhuma IL-4. Inicialmente as células TH3 foram descritas presentes em mucosas, produzindo TGF- β , IL-10 e IL-4. (COICO;SUNSHINE,2010).

Devido a importância dos linfócitos T reguladores CD4+CD25+ (TREGS) este trabalho vai focalizar seu assunto para estes.

Linfócitos T CD4+CD25+ e o controle da resposta imunológica em transplantes.

[Escolha a data]

Identificação Fenotípica do Linfócito T CD4+CD25+ (TREGS)

A possibilidade de identificação de uma população de células capazes de modular a resposta imunológica esteve em descrença durante algum tempo devido a impossibilidade de isolar e clonar esta célula. Logo após a confirmação da existência e que se determinava de uma subpopulação de linfócitos T CD4+ veio a necessidade de se caracterizar fenotipicamente afim de auxílio em sua identificação. Independente da sua origem (natural ou adaptativa) constitutivamente a célula T reguladora expressa o receptor α em sua superfície (CD25+) e este tem sido o marcador mais utilizado para sua identificação. Contudo CD25+ é uma proteína expressa na superfície de todas as células ativadas tornando sua identificação um achado sensível mas pouco específico. Outro marcador importante é o fator de transcrição FOXP3+ é um marcador intracelular para células T reguladoras de origem do timo ou induzíveis na periferia. Na periferia o RNAm FOXP3+ é capaz de

induzir linfócitos T naive a adquirirem atividade supressora na periferia. Outros marcadores importantes são CTLA-4 (*cytotoxic T-lymphocyte antigen4*), GITR (*Glucocorticoid-induced tumor necrosis factor receptor*), TNFR-2 (*tumor necrosis factor receptor-2*) e HLA-DR (*human leucocyte antigen*), porem nenhum é específico.(MELO, TAVARES,2009). O marcador mais sensível seria o CD127, podendo identificar esta célula com alto grau de pureza e reatividade associada com fenótipo CD25-CD127^{low} ou CD25^{low}CD127^{low}. Células recém-ativadas expressam baixas quantidades do receptor CD127 enquanto as células de memória expressam altas quantidades deste receptor. O padrão de proteínas mais sensível utilizado para se identificar o linfócito T CD4+CD25+ é a quantificação por imunofenotipagem dos marcadores CD4+CD25^{HIGH}CD127- (CRUVINEL WM, JR DM; *et al*, 2008). Pela biologia molecular a forma mais correta de se identificar um linfócito T regulador natural de um linfócito T regulador adaptativo é pelo estudo dos diferentes perfis de metilação do DNA e de outras regiões

Linfócitos T CD4+CD25+ e o controle da resposta imunológica em transplantes.

[Escolha a data]

epigenéticas de FOXP3. (MICHAEL M, SHIMONI A, NAGLER A, 2013).

Mecanismo Efetor do Linfócito T CD4+CD25+ (TREGS)

Basicamente os Linfócitos supressores T CD4+CD25+ TREGS tem como atividade suprimir a ação de linfócitos autorretivos e a capacidade inibitória de outras células modulando a resposta negativa do sistema imunológico. A ação efetora após sua ativação é antígeno específica mesmo que para sua ativação seja necessário ligação TCR específicos. Desta forma as células T reguladores podem exercer de supressão nos linfócitos B, células NK e células Dendríticas. (COICO;SUNSHINE,2010)

Foram elucidados três possíveis mecanismos de ação:

Inibição por contato

Para inibir a ação de células apresentadoras de antígenos evidências sugerem que a molécula CTLA-4 constitutivamente presente na superfície do linfócito T reguladores TREGS, interajam com CD80 e CD86, permitindo que sinais inibitórios sejam

desencadeados nas APCs e em outros linfócitos T ativados. (CRUVINEL WM, JR DM; *et al*, 2008). O contato celular com os linfócitos B inibem a ação dos mesmos pela liberação de granzimas. (MELO KM, CARVALHO BCC, 2009). Ainda segundo Melo e Carvalho descreveram em seu artigo um outro mediador importante é o monofosfato de adenosina cíclica (AMPc), que é liberado pelas Tregs após o contato com as células efetoras através das junções comunicantes ou *gap junctions*. O AMPc em níveis elevados inibe a proliferação e a diferenciação celular, e em linfócitos leva uma inibição seletiva da expressão de citocinas, incluindo IL-2 e IFN- γ . Esta inibição pode ocorrer por bloqueio da proteína cinase A (PKA), do fator nuclear NF- κ B, ou através da ativação de um repressor de transcrição chamado ICER(*inducible cAMP early repressor*). (MELO KM, CARVALHO BTCC, 2009).

Supressão mediada por Citocinas Inibitórias

A importância deste modo de ação que as células T reguladoras podem exercer secretando citocinas

Linfócitos T CD4+CD25+ e o controle da resposta imunológica em transplantes.

[Escolha a data]

inibitórias como IL-4, IL-10 e TGF- β não está totalmente esclarecido, uma vez que a inibição da secreção destas citocinas não diminui a regulação negativa da resposta imune. (CRUVINEL WM, JR DM; *et al*, 2008). Portanto o conhecimento sobre o perfil destas citocinas na supressão é que o TGF- β aumenta a expressão de FOXP3 em linfócitos *naive* na periferia e a IL-10 está ligada ao controle da supressão em tecidos alvos. A IL-10 é uma interleucina que impede a ativação de APCs e é contrário ao INF- γ . (MELO KM, CARVALHO BCC, 2009). As células T CD4+CD25+ TREGS mostraram grande potencial de regular a colite pela supressão dos linfócitos T reativos supressão mediada através da produção de IL-10. (COICO;SUNSHINE,2010).

O transplante e a natureza de rejeição

O transplante é o caminho para tratamento por substituição de órgãos deteriorados por diversas enfermidades por órgãos com função biológica normal. Os transplantes podem ser definidos por tipos de enxertos:

Autoenxerto: material extraído no mesmo paciente.

Isoenxerto: material extraído de paciente diferentes mas com compatibilidade genética idêntica (gêmeos ou raça pura).

Aloenxerto: material extraído de pacientes com compatibilidade genética diferente mas da mesma raça.

Xenoenxerto: material extraído de indivíduos de raças diferentes (de cobaias para humanos).

A natureza da rejeição do enxerto ficou conhecida no século XX quando pesquisadores observaram que os mecanismos da rejeição estavam ligadas a bases genéticas e também imunológicas. (ROITT, et al, 2013).

Através de fundamentos observados durante a rejeição de transplantes, pesquisadores chegaram a conclusão que se tratava de um complexo de genes que estavam envolvidos na aceitação ou rejeição do enxerto posteriormente denominado como complexo principal de histocompatibilidade (MHC). O MHC humano é o HLA (antígeno leucocitário humano). (COICO SUNSHINE,2010).

Linfócitos T CD4+CD25+ e o controle da resposta imunológica em transplantes.

[Escolha a data]

As células mediadoras da rejeição são em maior intensidade os linfócitos T, principalmente T CD4+ que reagem com MHC de classe II nos linfócitos B, macrófagos e células dendríticas. (ROITT, et al, 2013). Os linfócitos T do receptor reconhecem diretamente os aloantígenos via MHC de classe II apresentados pelas APCs do próprio doador. O reconhecimento indireto acontece por apresentação de aloantígenos (antígenos derivados do órgão transplantado) por APCs do receptor que processam os aloantígenos e apresentam aos linfócitos T.

Linfócitos T CD4+CD25+ e o controle da resposta imunológica em transplantes

Em destaque, a função dos linfócitos T reguladores CD4+CD25+ Tregs é suprimir uma ação exacerbada pelo sistema imunológico provocado por reconhecimento de autoantígenos ou aloantígenos.

A importância destas células estão fundamentadas na suposição da capacidade de suprimir a Doença Enxerto versus Hospedeiro (GVHD) e

estarem envolvidos na indução tolerância aos transplantes.

A GVHD é uma doença transitória ao transplante de células hematopoiéticas de doares que contém o HLA haplótipo. Quanto menor a diferença do HLA menor as chances ou o grau da GVHD. Sua manifestação ocorre semelhantemente do modo que ocorre em animais. A doença ainda pode se manifestar de maneira aguda e neste estágio se dividir em graus I, II, III e IV. A forma aguda é caracterizada por dermatite, hepatite e enterite nos primeiro dois a três meses após o recebimento das células do transplante. A fase crônica se manifesta tardia, de três a seis meses após o recebimento das células do transplantes. A forma crônica pode vir a ocorrer de forma prolongada do tempo da fase aguda; após algum tempo sem manifestações da doença ou ainda como recidiva. (AZEVEDO, 2010) (VIZONI, SL, LIEBER SR, *et al*,2008).

Como referido anteriormente o processo de rejeição dos transplantes é mediado principalmente pelas células T CD4+. Embora as células T maduras possam ser recebidas pelo doador

Linfócitos T CD4+CD25+ e o controle da resposta imunológica em transplantes.

[Escolha a data]

juntamente com as novas células proliferativas da Medula Óssea (MO), elas também podem reconhecer como antígenos do receptor e ocasionar a GVHD. Em modelos de Transplante de Medula Óssea (TMO) em ratos, a doação de linfócitos T reguladores CD4+CD25+ TREGS suprimiram ação imunológica da GVHD sem prejudicar a eliminação de células leucêmicas restantes, fato conhecido como Enxerto versus Leucemia. (OIZHI T, et al,2011).

Estima-se que a administração de linfócitos T CD4+CD25+ do doador quando introduzidos no receptor do transplante possa estender o funcionamento biológico do órgão induzindo a tolerância. (OIZHI T, et al,2011).

A primeira utilização do uso dos linfócitos T reguladores foram para prevenir a GVHD. (MICHAEL M, *et al*, 2013). As células T CD4+CD25+ TREGS são expandidas *in vitro* e transferidas para o receptor visando o controle da GVHD aguda e crônica. (SHALEV I, et al,2012). Três ensaios clínicos são descritos na literatura sobre a terapia utilizando linfócitos T reguladores CD4+CD25+TREGS para

GVHD. O primeiro ensaio o paciente apresentava GVHD crônica 2 anos após receber transplante de medula óssea. Recebeu a terapia de células T reguladoras do doador que foram anteriormente expandidas e purificadas *in vitro* e obteve sucesso no declínio dos sintomas da GVHD. Em outro estudo vinte e três paciente com câncer hematológico receberam extraídos de cordão umbilical células para Transplante de Medula Óssea (TMO). As células T reguladoras CD4+CD25+TREGS foram expandidas *in vitro* e administradas nos pacientes: foi observado que o efeito da GVHD aguda grave aconteceu em números diminuídos em relação a outros grupos de pacientes que não receberam a terapia com T reguladoras. (SHALEV I, et al,2012). Posteriormente, um terceiro estudo observou vinte e oito pacientes que foram tratados com linfócitos T reguladores sem expansão *in vitro* 4 dias antes do transplante e sem adjuvantes imunossupressores. O resultado observado em comparação a dados históricos anteriores estes paciente apresentaram menor incidência de GVHD e retomada do tumor, menor

Linfócitos T CD4+CD25+ e o controle da resposta imunológica em transplantes.

[Escolha a data]

infecção por Citomegalovírus e menor tempo gasto para a imunização da MO. (SHALEV I, et al,2012).

Em vista que as terapias com imunossupressores aumentam a sobrevida dos transplantes sejam eles sólidos ou não, o uso prolongado destes medicamentos provocam a toxicidade no organismo, maior disposição a neoplasias e infecções e nem sempre sozinhos previnem a possibilidade de destruição dos tecidos transplantado mediados por células T. No contexto clínico, estuda-se a possibilidade de após o transplante o estado de tolerância seja conseguido pelo controle da ação da célula T pela regulação dos linfócitos T CD4+CD25+TREGS seja este caminho por indução ou proliferação/administração de células cultivadas in vitro para obtenção da tolerância do órgão. Em modelos de transplantes de fígado em animais, pesquisadores relataram o aumento de linfócitos t reguladores no órgão transplantado e na periferia, entre o quinto e o centésimo dia após o transplante. O aumento desta célula foi correlacionado ao aumento de TGF- β , CTLA-4 e da interleucina IL-4.

Contudo o mesmo no sentido oposto foi verificado em ratos que receberam transplantes, mas que tiveram a população de células T reguladoras diminuídas porque receberam tratamento com o anticorpo anti-CD25. Estes sofreram rejeição aguda do enxerto e foram verificados aumento de interleucinas IL-10 e IL-2. (SHALEV I, et al,2012).

Conclusão

As células T regulatórias CD4+CD25+TREGS são células importantes, constituintes do sistema imune e seu campo de estudo não estão somente ligados ao controle da resposta exacerbada que é desencadeada nos transplantes. Mas em consideração a estes, está mais que comprovado o interesse em utilizar a terapia das T reguladoras CD4+CD25+TREGS para prevenir a GVHD aguda e crônica sem prejudicar a ação do enxerto versus leucemia e também para atenuar o processo de tolerância aos transplantes. Contudo é justificável que do mesmo modo que as células T CD4+CD25+TREGS possam regular ações do sistema imunológico é fundamental que diretrizes sejam

Linfócitos T CD4+CD25+ e o controle da resposta imunológica em transplantes.

[Escolha a data]

pautadas sobre até aonde e quando essa modulação seja benéfica para o organismo.

Este trabalho conclui que os esforços para elucidar por completo os mecanismos para identificação imunofenotípicas das células T reguladoras, seu mecanismo de ação supressor são válidas mediante os vários benefícios naturais que estas células podem trazer a favor dos transplantes.

Espera-se que não muito tardar protocolos para utilização de células T reguladoras T CD4+ CD25+TREGS em humanos sejam definidos para que possam ser entregues para utilização na prática médica.

REFERÊNCIAS

- 1- ABBAS AK, LICHTMAN AH. **IMUNOLOGIA CELULAR E MOLECULAR**. 6 ed. Rio de Janeiro: Elsevir, 2008.
- 2- COICO R, SUNCHINE G. **IMUNOLOGIA**. 6 ed. Rio de Janeiro: Guanabara, 2010.
- 3- ZAGO MA, FALCÃO R P, PASQUINI, R. **TRATADO DE HEMATOLOGIA**. São Palo: Atheneu, 2013.
- 4- CRUVINEL WM, JR DM; et al. **CÉLULAS T REGULATÓRIAS NATURAIS (T_{REGS}) EM DOENÇAS REUMÁTICAS**. Revista Brasileira de Reumatologia. 2008; 48:342-355.
- 5- MAGGI E, COSMI L, LIOTTA F, et al. **THYMIC REGULATORY T CELLS**. Autoimmun Rev. 2005;4(8): 579-86,
- 6- SAKAGUCHI S, SAKAGUCHI N, ASANO M, et al. **IMMUNOLOGIC SELFTOLERANCE MAINTAINED BY ACTIVATED T CELLS EXPRESSING IL-2 RECEPTOR ALPHA-CHAINS (CD25)**. Breakdown of a single mechanism of selftolerance causes various autoimmune diseases. J Immunol. 1995; 155(3):1151-64.
- 7- FARIA, BA, SILVA SM, et al. **AÇÃO DOS LINFÓCITOS T REGULATÓRIOS EM TRANSPLANTES**. REVISTA BRASILEIRA DE HEMATOLOGIA E HEMOTERAPIA. 2008; 30:309-315.
- 8- ROITT, IM, et al. **FUNDAMENTOS DE**

Linfócitos T CD4+CD25+ e o controle da resposta imunológica em transplantes.

[Escolha a data]

- IMUNOLOGIA.** Rio de Janeiro: Guanabara, 2013.
- 9- MELO, KA, TAVARES BCC. **CÉLULAS T REGULATÓRIAS: MECANISMOS DE AÇÃO E FUNÇÃO NAS DOENÇAS HUMAS.** REVISTA BRASILEIRA DE ALERGIA E IMUNOPATOLIA. 2009; 32, Nº 5.
- 10- MICHAEL, M, SHIMONI, A, NAGLER, A. **REGULATORY T CELLS IN ALLOGENEIC STEM CELL TRANSPLANTATION.** Hindawi Publishing Corporation. 2013, Article ID 608951, 9 pages.
- 11- AZEVEDO, W. **DOENÇA ENXERTO VERSUS HOSPEDEIRO AGUADA.** REVISTA BRASILEIRA DE
- HEMATOLOGIA. 2010, (Supl. 1):16-21.
- 12- VIZONI, SL, LIEBER SR, et al. **PAPEL DAS CITOCINAS NA IMUNOPATOGENESE DA DOENÇA DO HOSPEDEIRO CONTRO O HOSPEDEIRO.** Rev. bras. hematol. hemoter. 2008;30(2):142-152.
- 13- SHALEV I, et al. **ROLE OF REGULATORY T CELLS IN THE PROMOTION OF TRANSPLANT TOLERANCE.** Live Transplante. 2012. V:18:761-770.
- 14- OIZHI T, et al. **CD4+FOXP3+ REGULATORY T CELL THERAPY IN TRANSPLANTATION.** Journal of Molecular Cell Biology. 2011

Linfócitos T CD4+CD25+ e o controle da resposta imunológica em transplantes.

[Escolha a data]