

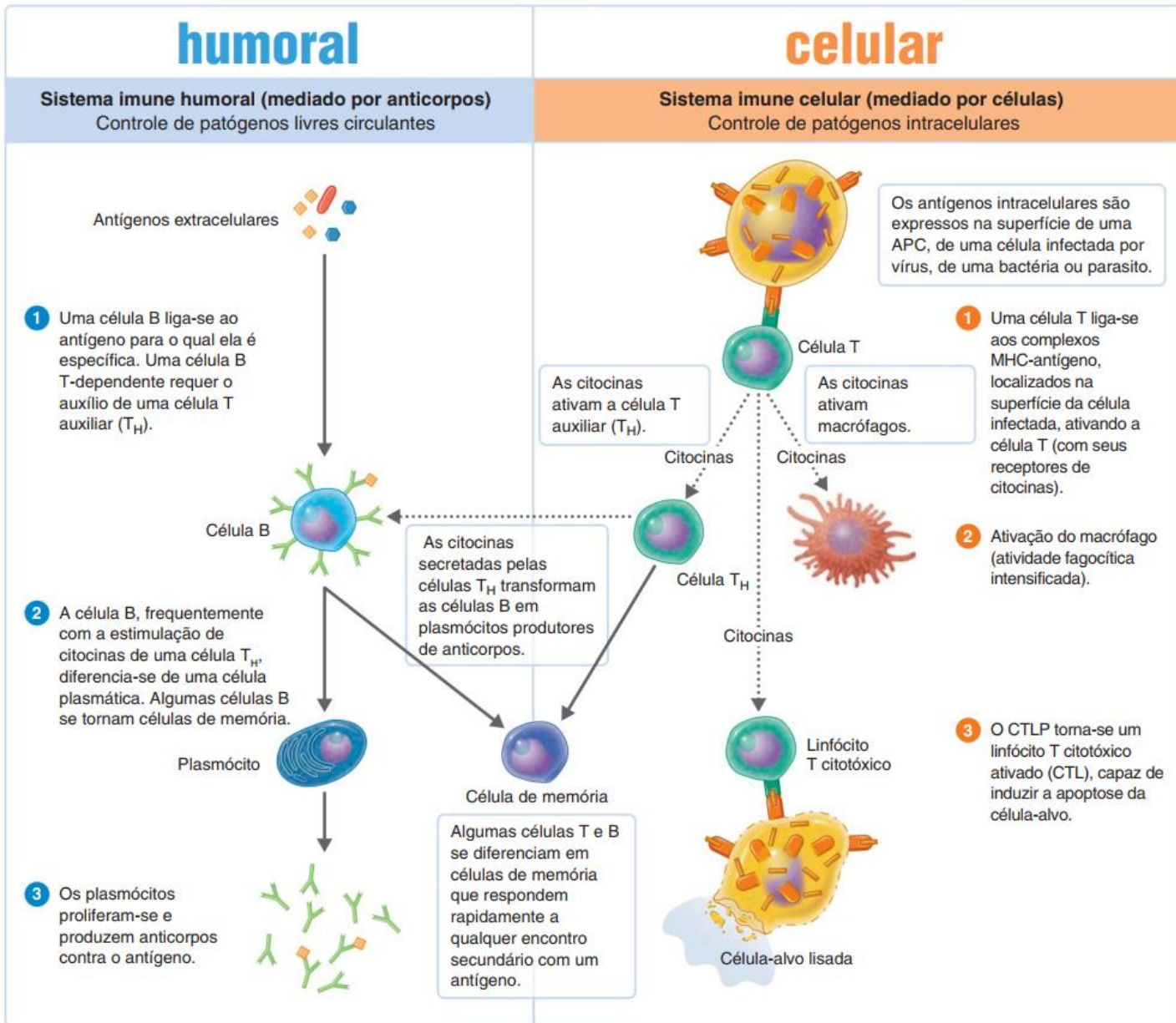
**Disciplina: Imunologia**

**Aula: Imunidade Humoral**

**Prof. Dr. Ildercílio Lima**

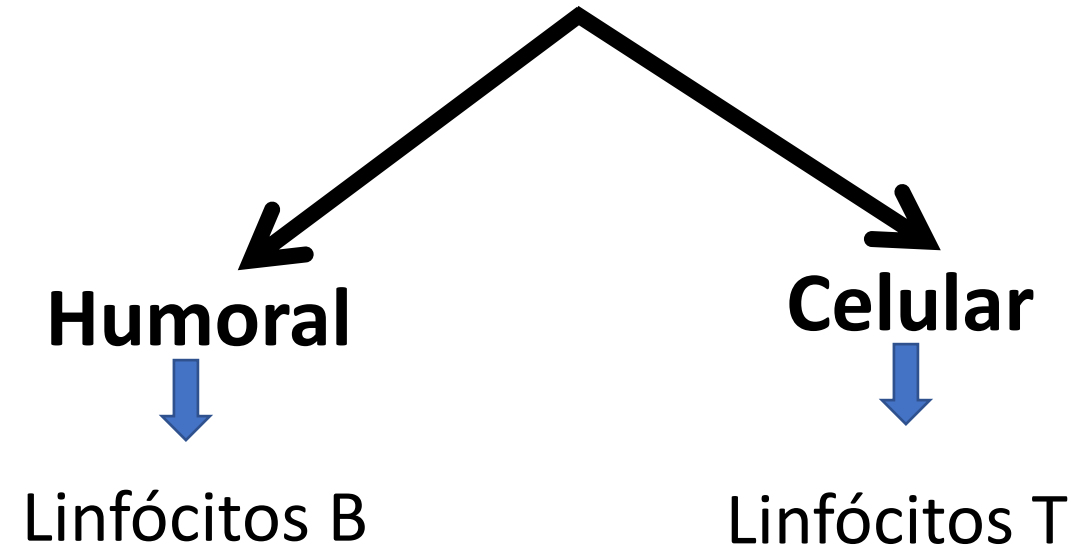
Contato: [ildercilio.lima@ufac.br](mailto:ildercilio.lima@ufac.br)

# Imunidade Adquirida



TH1 - PRÓ INFLAMATÓRIA  
TH2 - RESPOSTAS ALÉRGICAS, CONTRA HELMINTOS  
TH17 - PRÓ INFLAMATÓRIA  
T REG - CÉLULAS T REGULADORAS - SECRETAM IL10,  
ANTIINFLAMATÓRIO.

## Imunidade Adquirida (específica ou adaptativa)



# Imunidade Adquirida

## humoral

**Sistema imune humoral (mediado por anticorpos)**  
Controle de patógenos livres circulantes

## celular

**Sistema imune celular (mediado por células)**  
Controle de patógenos intracelulares

Antígenos extracelulares

1 Uma célula B liga-se ao antígeno para o qual ela é específica. Uma célula B T-dependente requer o auxílio de uma célula T auxiliar ( $T_H$ ).

2 A célula B, frequentemente com a estimulação de citocinas de uma célula  $T_H$ , diferencia-se de uma célula plasmática. Algumas células B se tornam células de memória.

3 Os plasmócitos proliferam-se e produzem anticorpos contra o antígeno.

Célula B

Plasmócito

Célula de memória

As citocinas secretadas pelas células  $T_H$  transformam as células B em plasmócitos produtores de anticorpos.

Algumas células T e B se diferenciam em células de memória que respondem rapidamente a qualquer encontro secundário com um antígeno.

Os antígenos intracelulares são expressos na superfície de uma APC, de uma célula infectada por vírus, de uma bactéria ou parasito.

1 Uma célula T liga-se aos complexos MHC-antígeno, localizados na superfície da célula infectada, ativando a célula T (com seus receptores de citocinas).

2 Ativação do macrófago (atividade fagocítica intensificada).

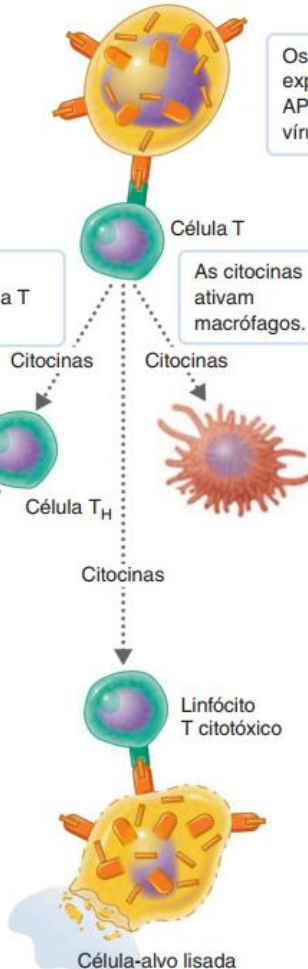
3 O CTLP torna-se um linfócito T citotóxico ativado (CTL), capaz de induzir a apoptose da célula-alvo.

Célula T

Célula  $T_H$

Linfócito T citotóxico

Célula-alvo lisada



## Imunidade Adquirida (específica ou adaptativa)

**Humoral**

**Linfócitos B**

**Celular**

**Linfócitos T**

# Imunidade Humoral

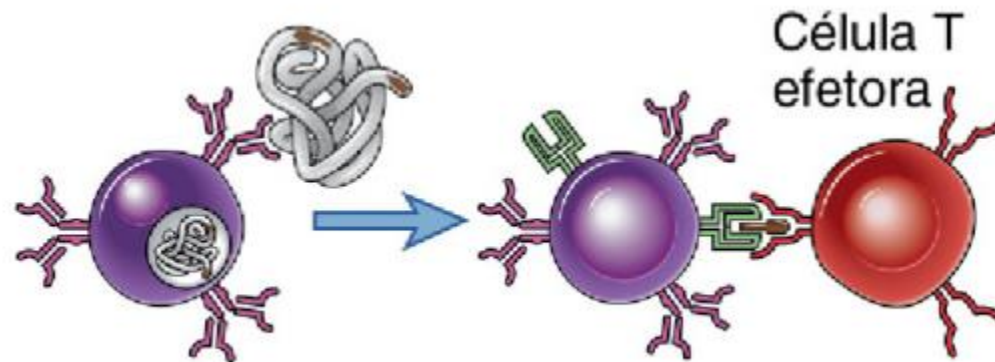
# Imunidade Humoral

## Funções do Linfócito B

- Linfócito B pode reconhecer diretamente o antígeno, fagocitar e produzir anticorpos



- Linfócito B é um fagócito e pode atuar como uma APC para o linfócito T CD4



# Imunidade Humoral

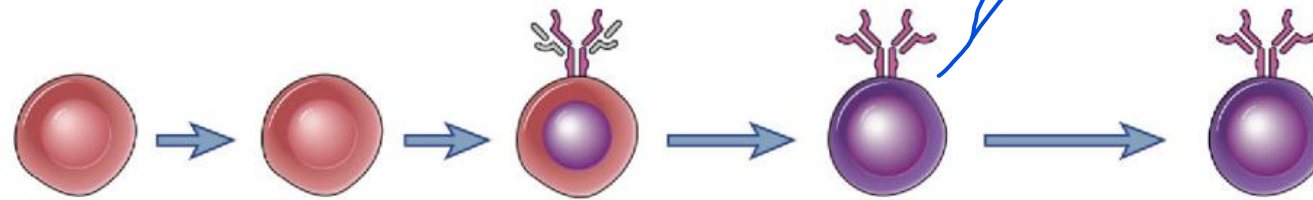
# Imunidade Humoral

Maturação do Linfócito B



# Imunidade Humoral

Madura em relação aos seus receptores, mas ainda não encontrou seu antígeno.



## Maturação do Linfócito B

Estágio de maturação	Célula-tronco	Pró-B	Pré-B	B imaturo	B maduro
Proliferação	<div></div>		<div></div>		
Expressão de RAG		<div></div>		<div></div>	
Expressão de TdT		<div></div>			
DNA, RNA das Ig	DNA não recombinado (da linhagem germinativa)	DNA não recombinado (da linhagem germinativa)	Gene da cadeia H recombinado (VDJ); mRNA $\mu$	Gene da cadeia H recombinado (VDJ), genes $\kappa$ ou $\lambda$ (VJ); mRNA $\mu$ , $\kappa$ ou $\lambda$	Processamento ( <i>splicing</i> ) alternativo do RNA VDJ-C (transcrito primário), para formar o mRNA $C_\mu$ e $C_\delta$
Expressão das Ig	Nenhuma	Nenhuma	$\mu$ citoplasmático e $\mu$ associado ao receptor pré-B	IgM de membrana (cadeia leve $\kappa$ ou $\lambda$ $\mu$ +)	IgM e IgD de membrana
Marcadores de superfície	CD43 <sup>+</sup>	CD43 <sup>+</sup> CD19 <sup>+</sup> CD10 <sup>+</sup>	B220 <sup>lo</sup> CD43 <sup>+</sup>	IgM <sup>lo</sup> CD43 <sup>-</sup>	IgM <sup>hi</sup>
Local anatômico	<div></div> Medula óssea			<div></div> Periferia	
Resposta ao antígeno	Nenhuma	Nenhuma	Nenhuma	Seleção negativa (deleção), edição do receptor	Ativação (proliferação e diferenciação)

Aumento da quantidade. HIGH.

RAG: gene de ativação de recombinação

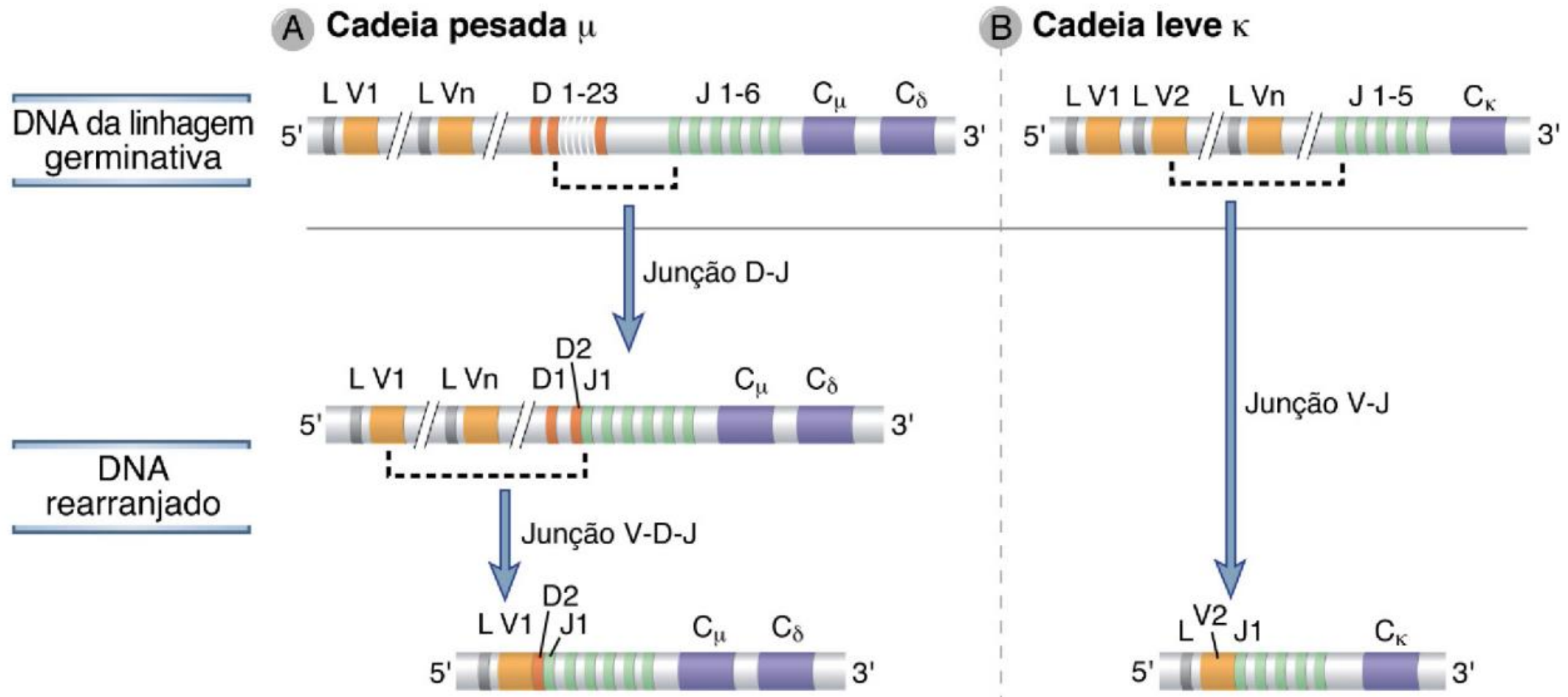
TdT: desoxinucleotidil-transferase terminal



# Imunidade Humoral

## Recombinação V(D)J

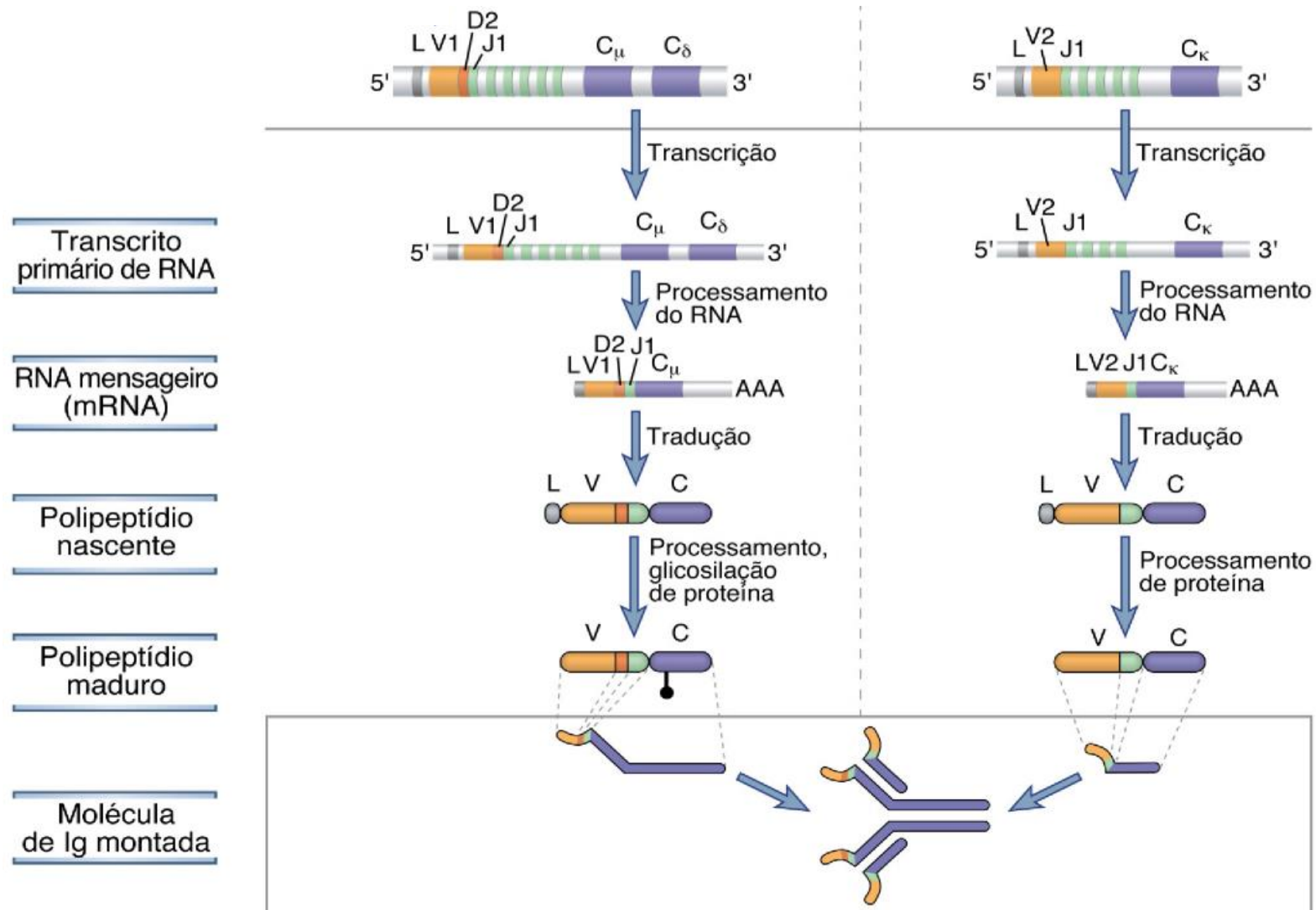
Maturação do Linfócito B



# Imunidade Humoral

## Maturação do Linfócito B

### Expressão do Receptor de Células B (BCR)



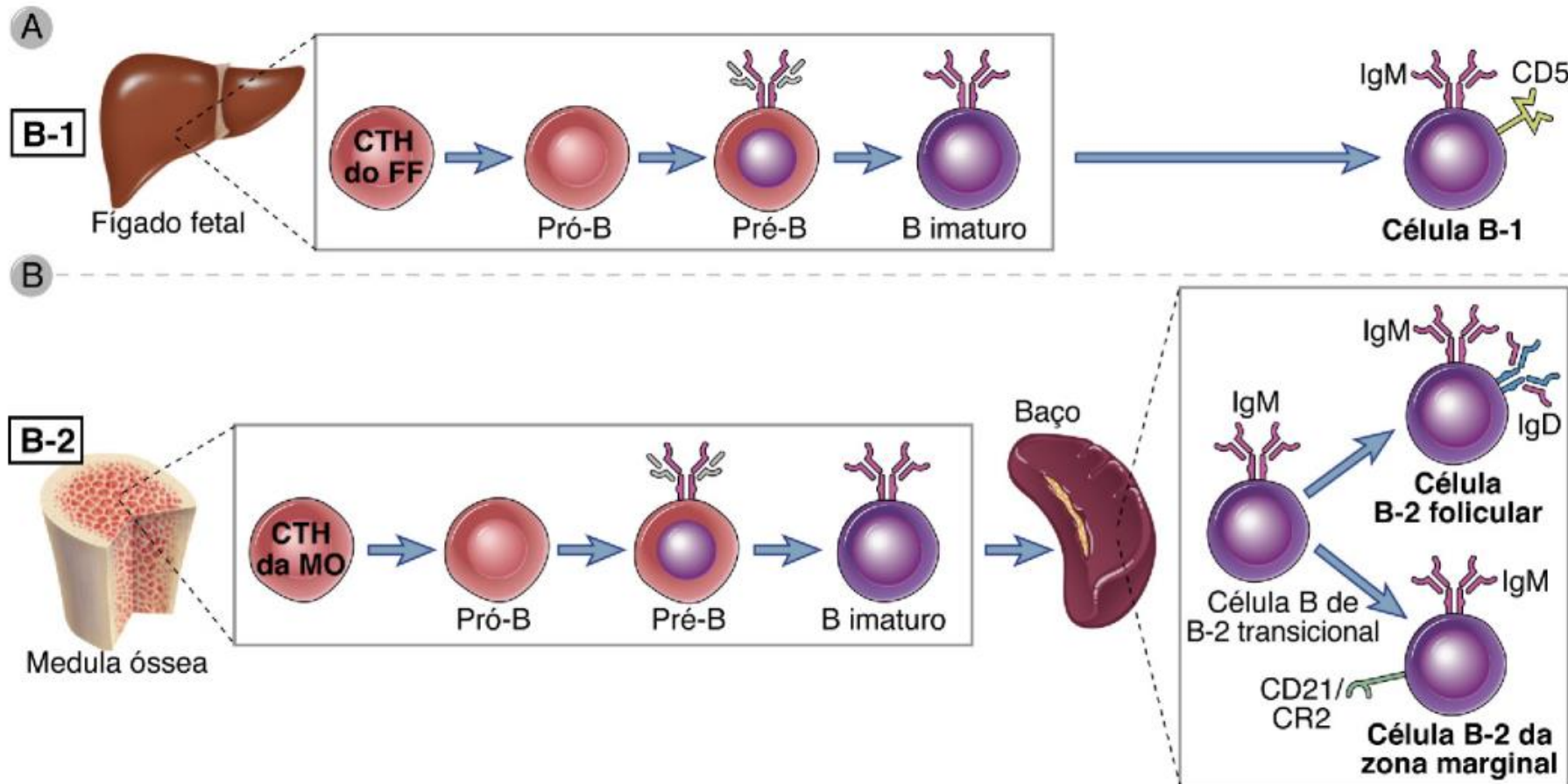
# Imunidade Humoral

# Imunidade Humoral

Subgrupos de Células B maduras

# Imunidade Humoral

## Subgrupos de Células B maduras



### CÉLULAS B1 E B2

B1: derivadas de células B jovens, produzidas por células troncos do fígado fetal.

Ele produz anticorpos;

Região do peritônio e das mucosas;

Não consegue fazer uma recombinação VDJ eficiente, portanto, possui um repertório de genes limitados.

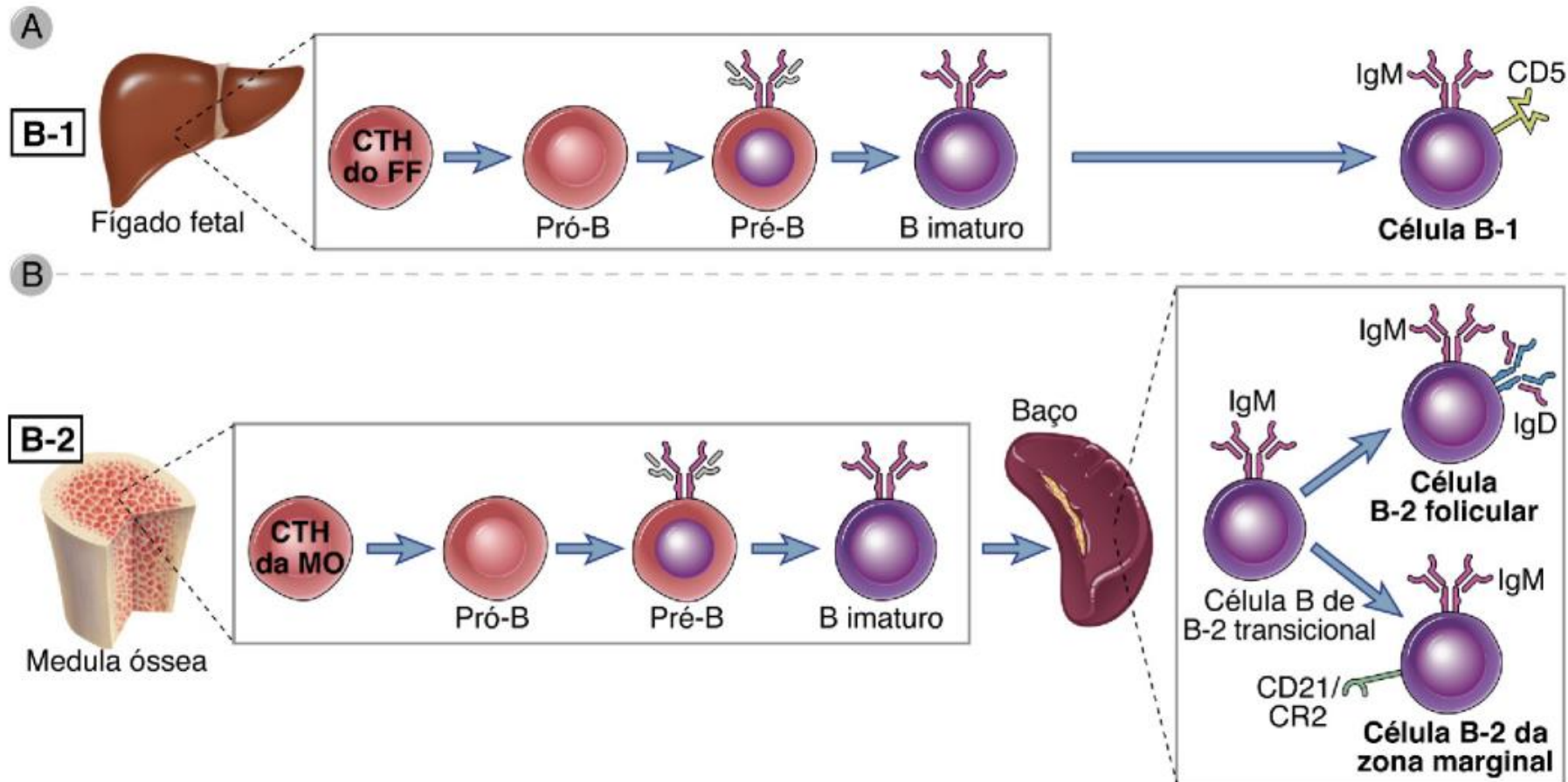
Secretam espontaneamente IgM;

Atuam nas mucosas, sendo as principais produtoras de IgA.

B2:

# Imunidade Humoral

## Subgrupos de Células B maduras

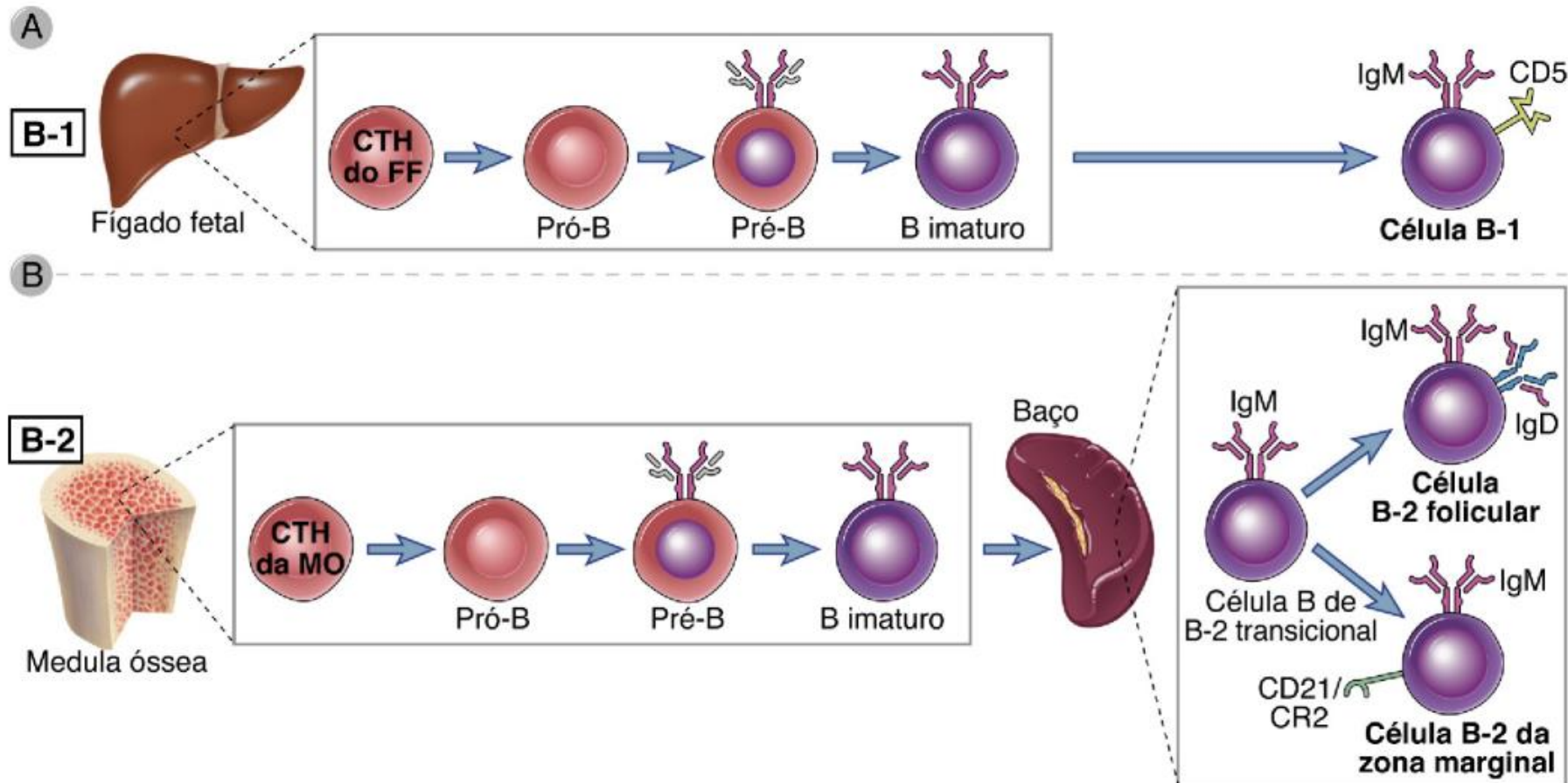




# Imunidade Humoral

## Subgrupos de Células B maduras

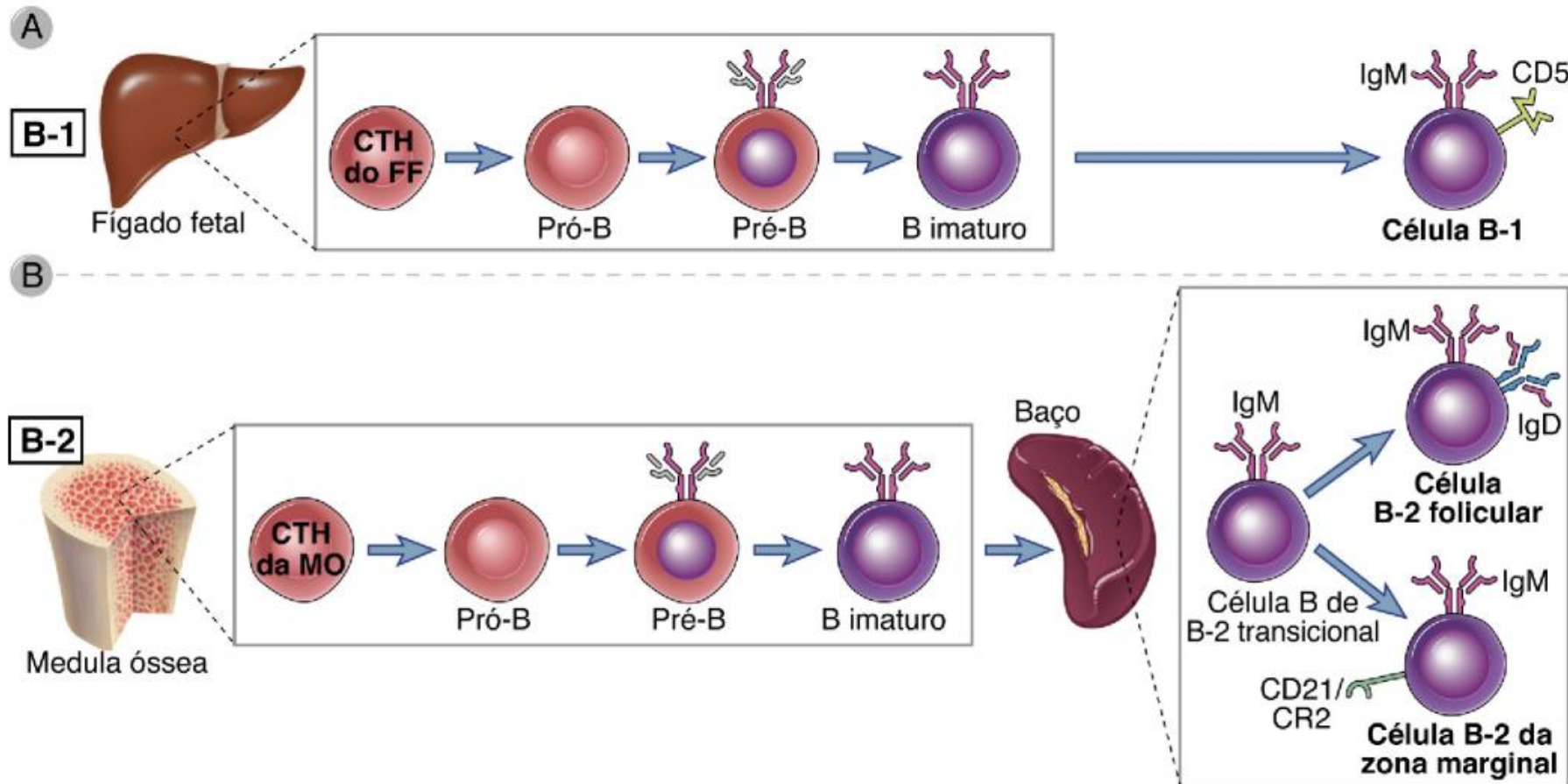
Células B-1





# Imunidade Humoral

## Subgrupos de Células B maduras

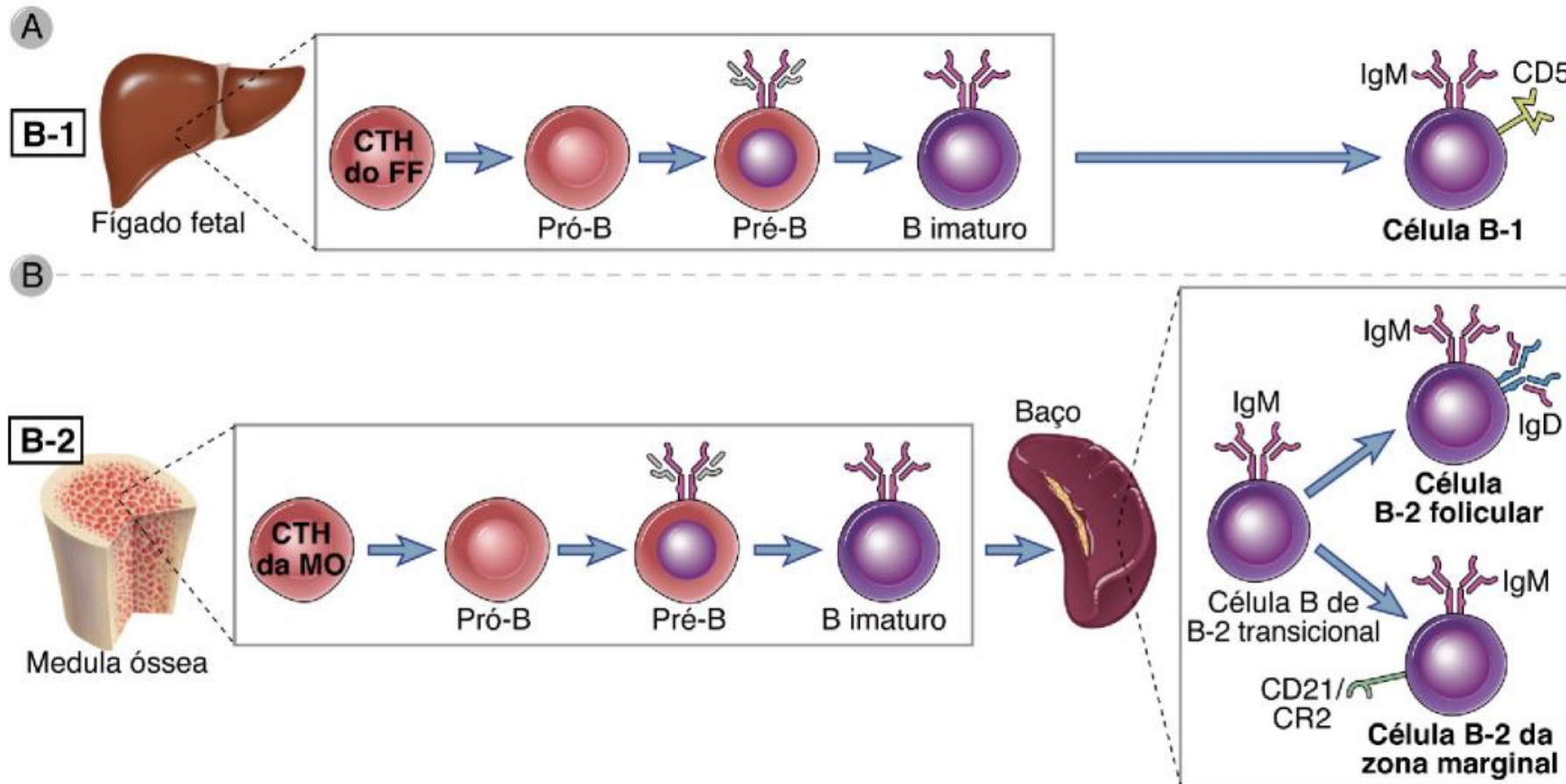


### Células B-1

Em adultos, são encontradas em populações autorrenováveis no peritônio e mucosas;

# Imunidade Humoral

## Subgrupos de Células B maduras

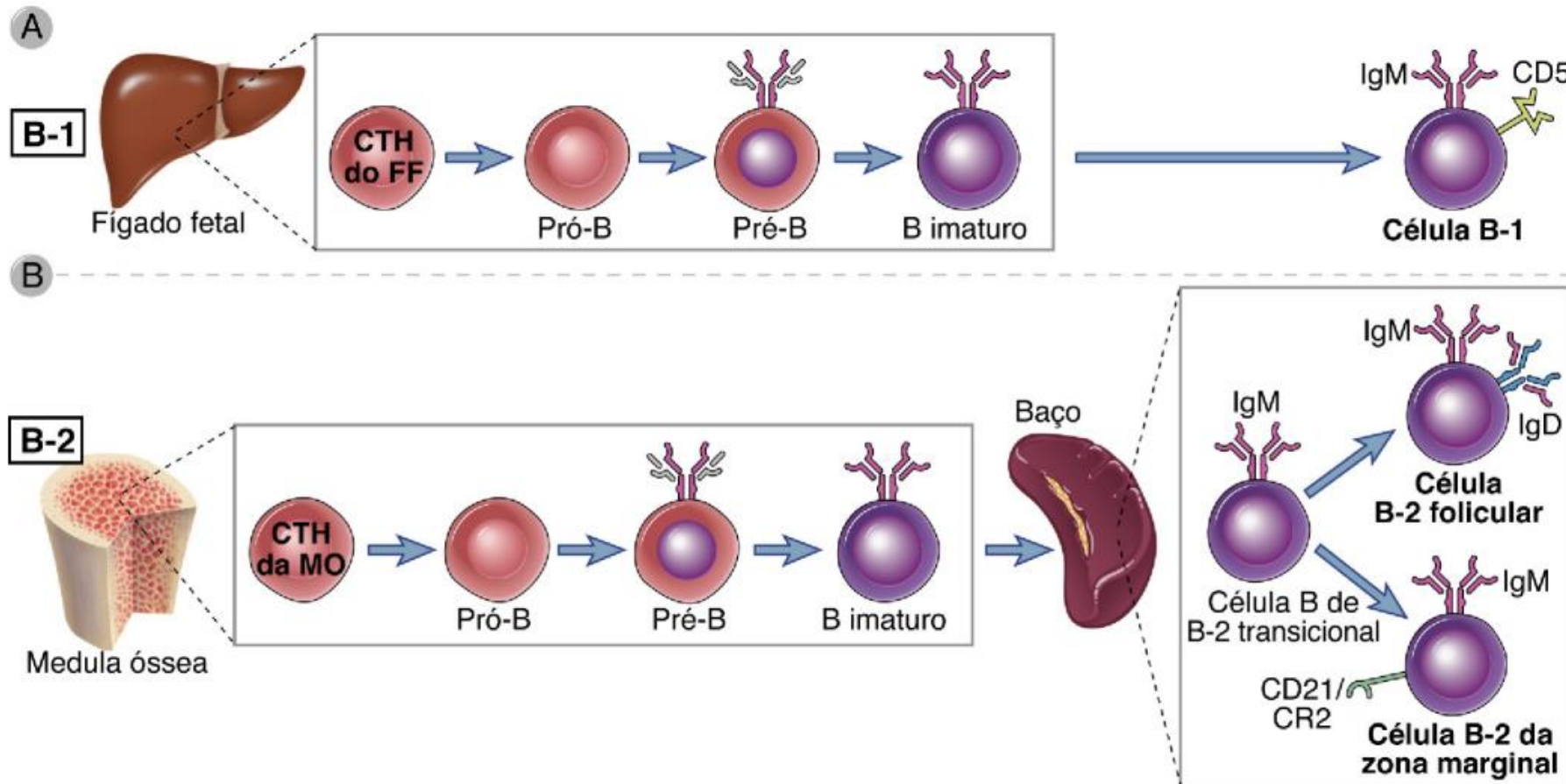


### Células B-1

- Em adultos, são encontradas em populações autorrenováveis no peritônio e mucosas;
- Diversidade limitada de receptores de antígenos:
  - repertório limitado de genes V;
  - inatividade da TdT, resultando em diversidade juncional (J) menor.

# Imunidade Humoral

## Subgrupos de Células B maduras

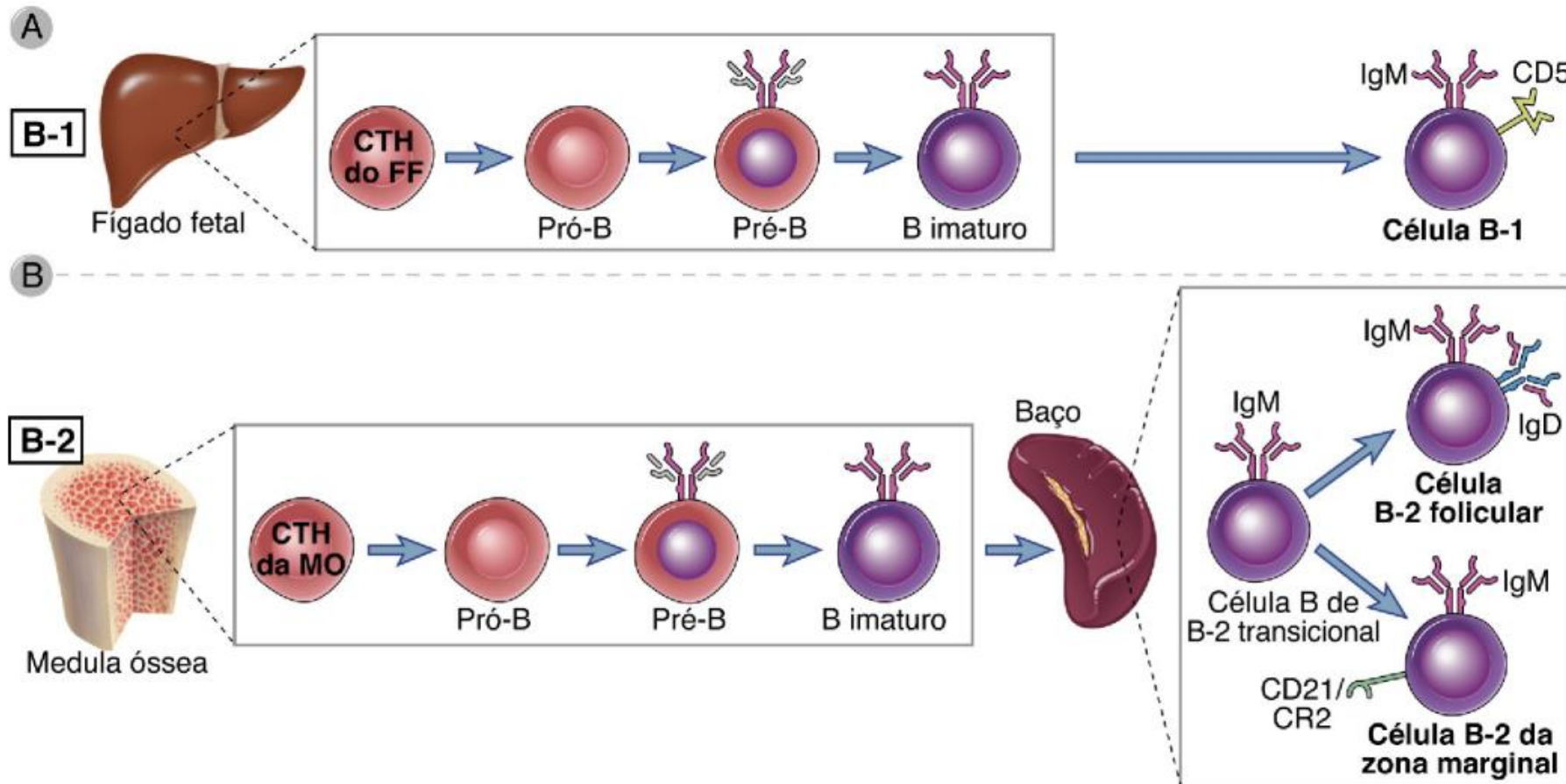


### Células B-1

- Em adultos, são encontradas em populações autorrenováveis no peritônio e mucosas;
- Diversidade limitada de receptores de antígenos:
  - repertório limitado de genes V;
  - inatividade da TdT, resultando em diversidade juncional (J) menor.
- Secretam espontaneamente IgM:
  - interagem com lipídios e polissacarídios microbianos;
  - algumas vezes chamados de anticorpos naturais.

# Imunidade Humoral

## Subgrupos de Células B maduras



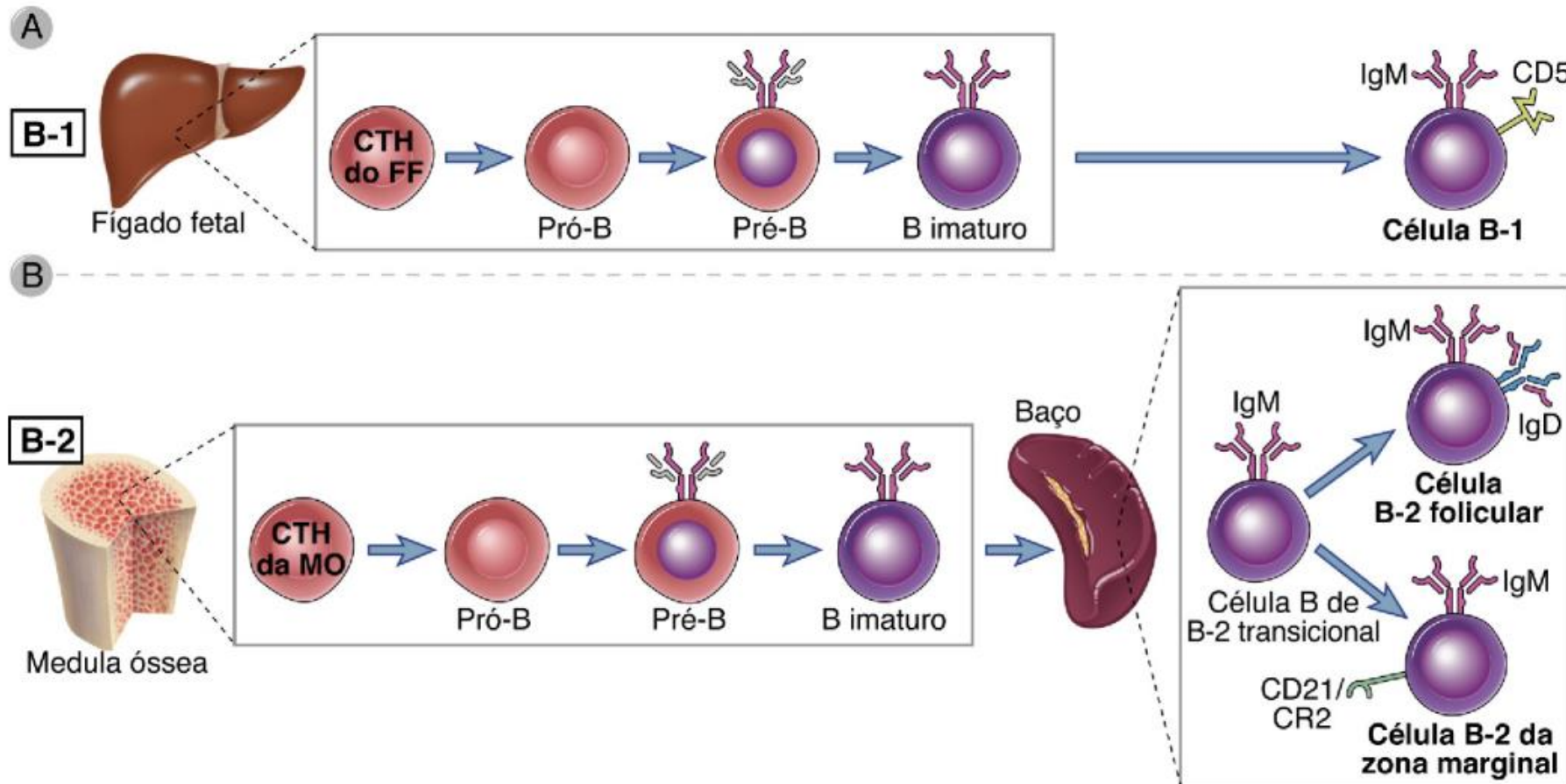
### Células B-1

- Em adultos, são encontradas em populações autorrenováveis no peritônio e mucosas;
- Diversidade limitada de receptores de antígenos:
  - repertório limitado de genes V;
  - inatividade da TdT, resultando em diversidade juncional (J) menor.
- Secretam espontaneamente IgM:
  - interagem com lipídios e polissacarídios microbianos;
  - algumas vezes chamados de anticorpos naturais.
- Contribuem para a produção rápida de anticorpos em tecidos particulares (como o peritônio);



# Imunidade Humoral

## Subgrupos de Células B maduras

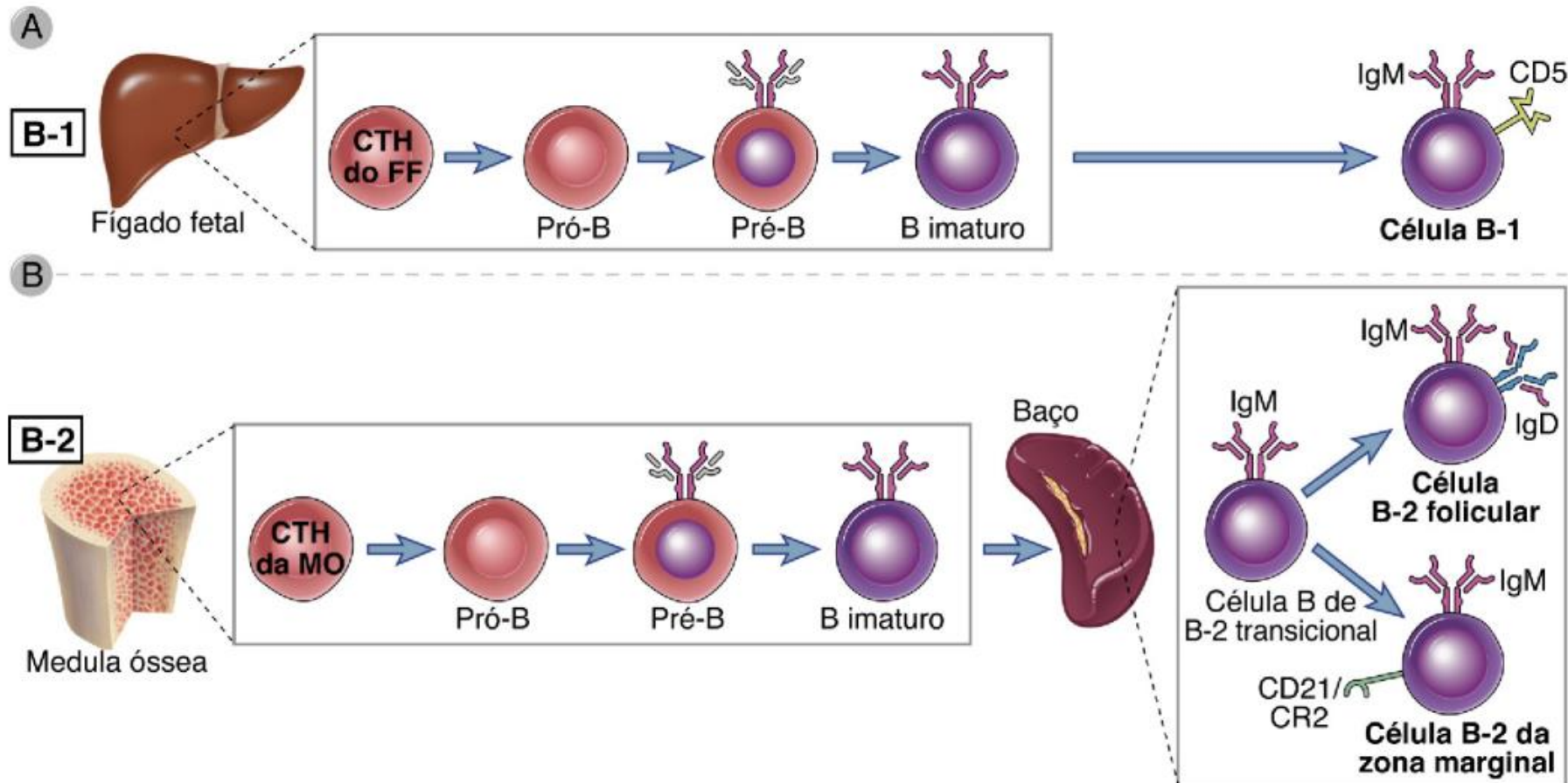


### Células B-1

- Em adultos, são encontradas em populações autorrenováveis no peritônio e mucosas;
- Diversidade limitada de receptores de antígenos:
  - repertório limitado de genes V;
  - inatividade da TdT, resultando em diversidade juncional (J) menor.
- Secretam espontaneamente IgM:
  - interagem com lipídios e polissacarídios microbianos;
  - algumas vezes chamados de anticorpos naturais.
- Contribuem para a produção rápida de anticorpos em tecidos particulares (como o peritônio);
- Nas mucosas, cerca de 50% das células produtoras de IgA são derivadas de células B-1.

# Imunidade Humoral

## Subgrupos de Células B maduras

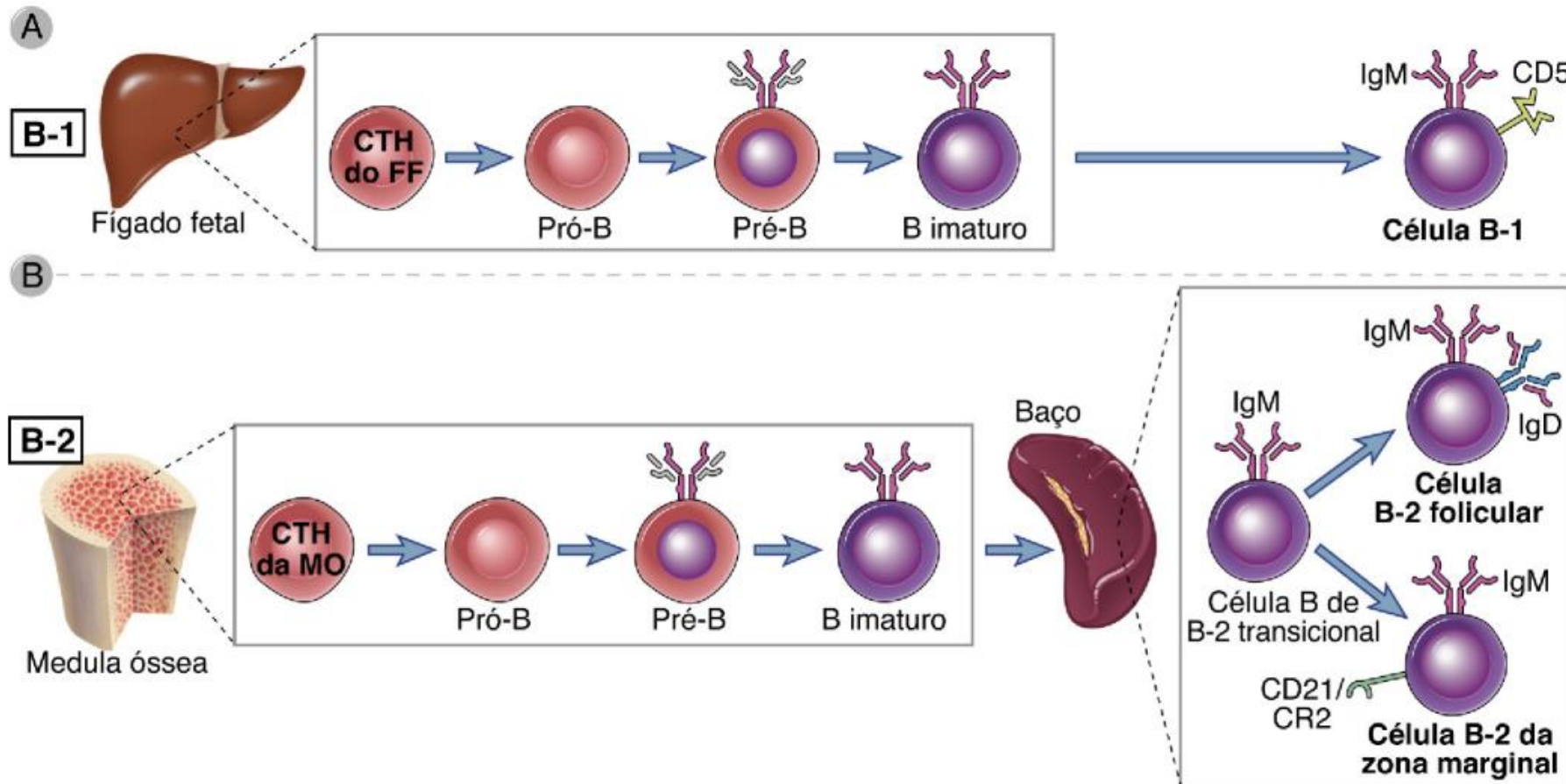


### Células B foliculares

- A maioria das células B maduras pertence a esse grupo de células;
- Também são chamadas de células B recirculantes, pois migram de um órgão linfóide ao próximo, se mantendo em nichos especializados (fóliculos de células B).

# Imunidade Humoral

## Subgrupos de Células B maduras



### Células B foliculares

- A maioria das células B maduras pertence a esse grupo de células;
- Também são chamadas de células B recirculantes, pois migram de um órgão linfóide ao próximo, se mantendo em nichos especializados (fóliculos de células B).

### Células B da zona marginal

- Em humanos, existem tanto no baço como nos linfonodos;
- São semelhantes às células B-1, com diversidade de receptores limitada, respondendo principalmente a antígenos polissacarídicos e produzindo anticorpos naturais.



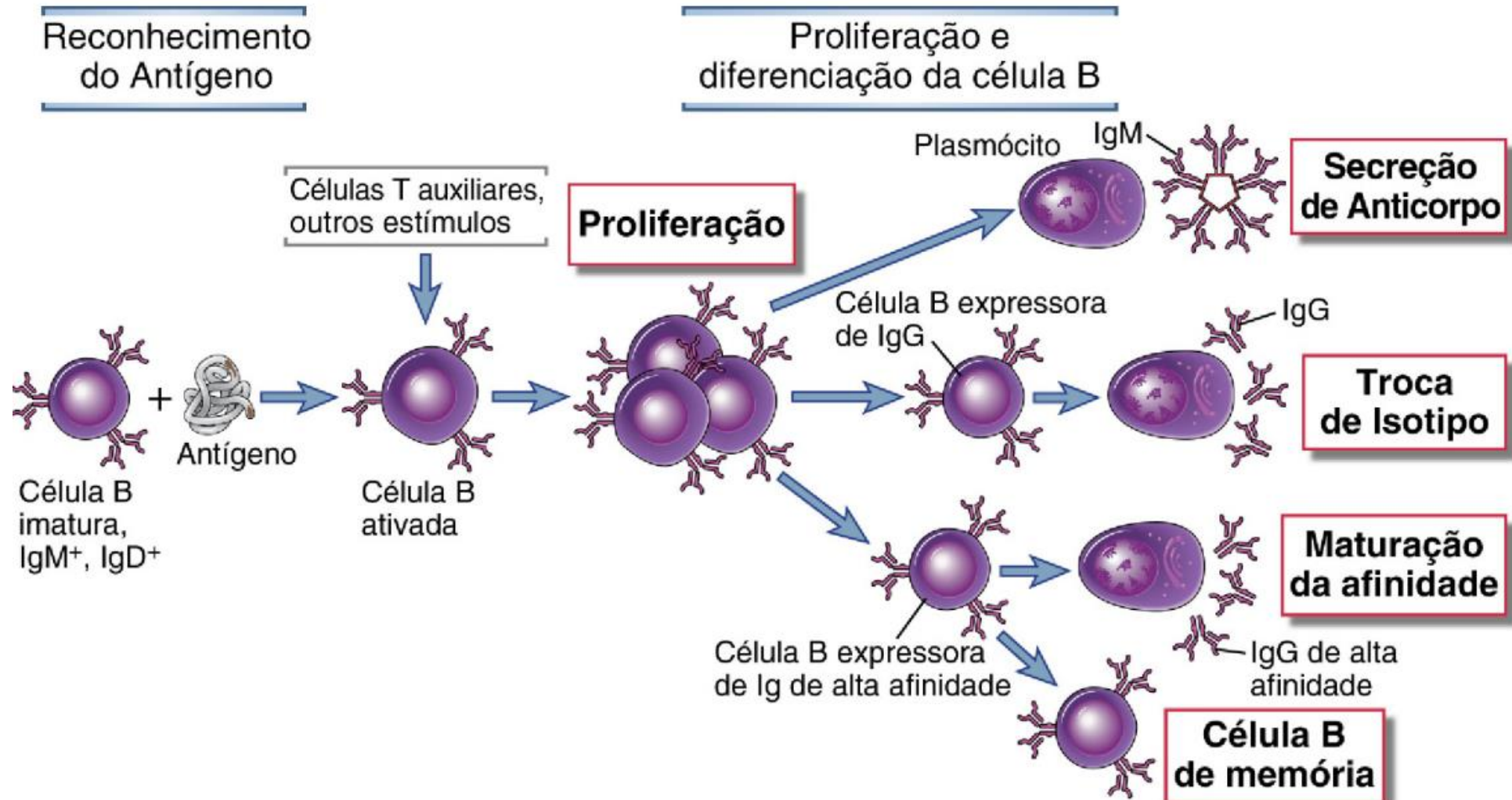
# Imunidade Humoral

# Imunidade Humoral

Ativação dos Linfócitos B

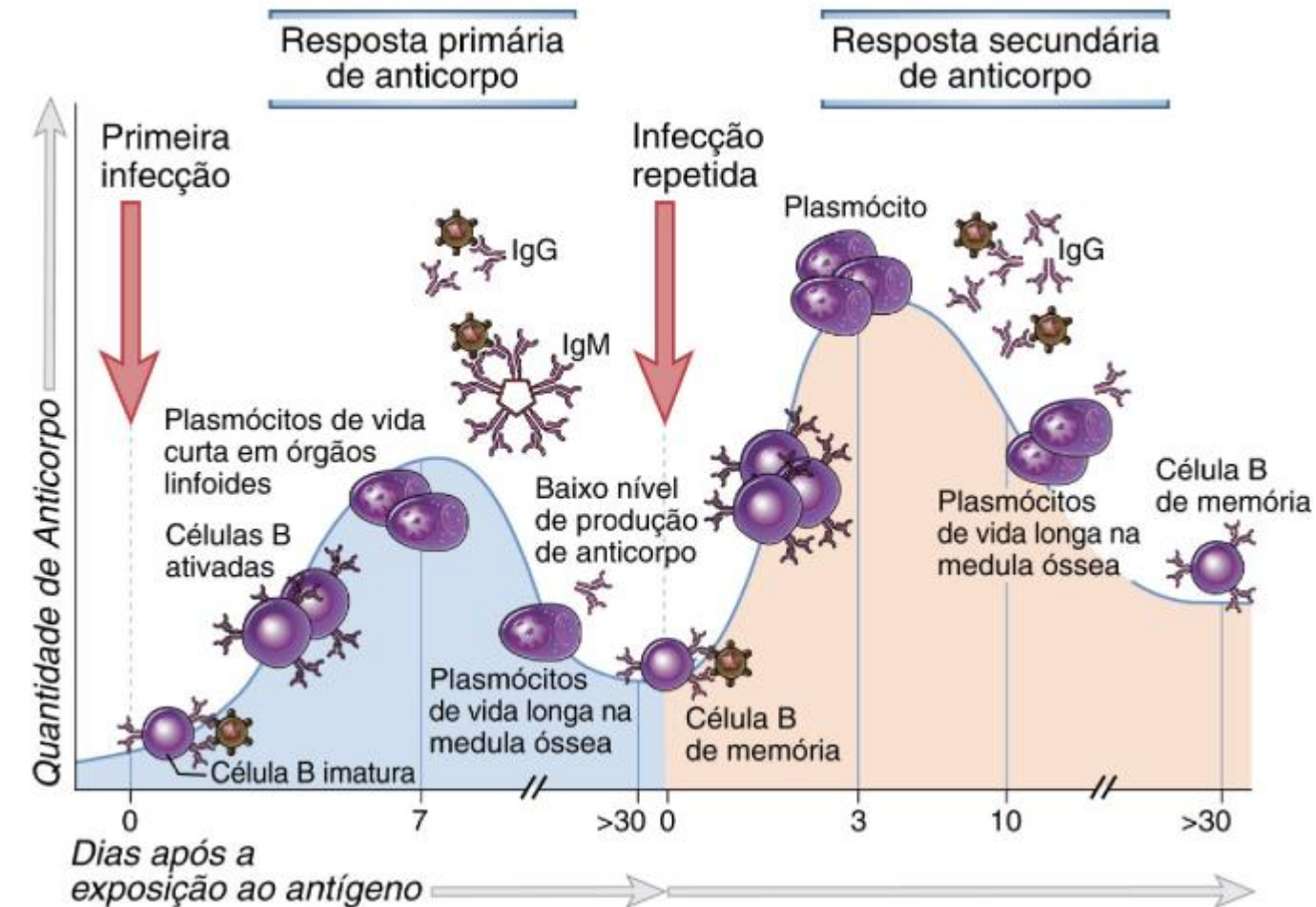
# Imunidade Humoral

## Ativação dos Linfócitos B



# Imunidade Humoral

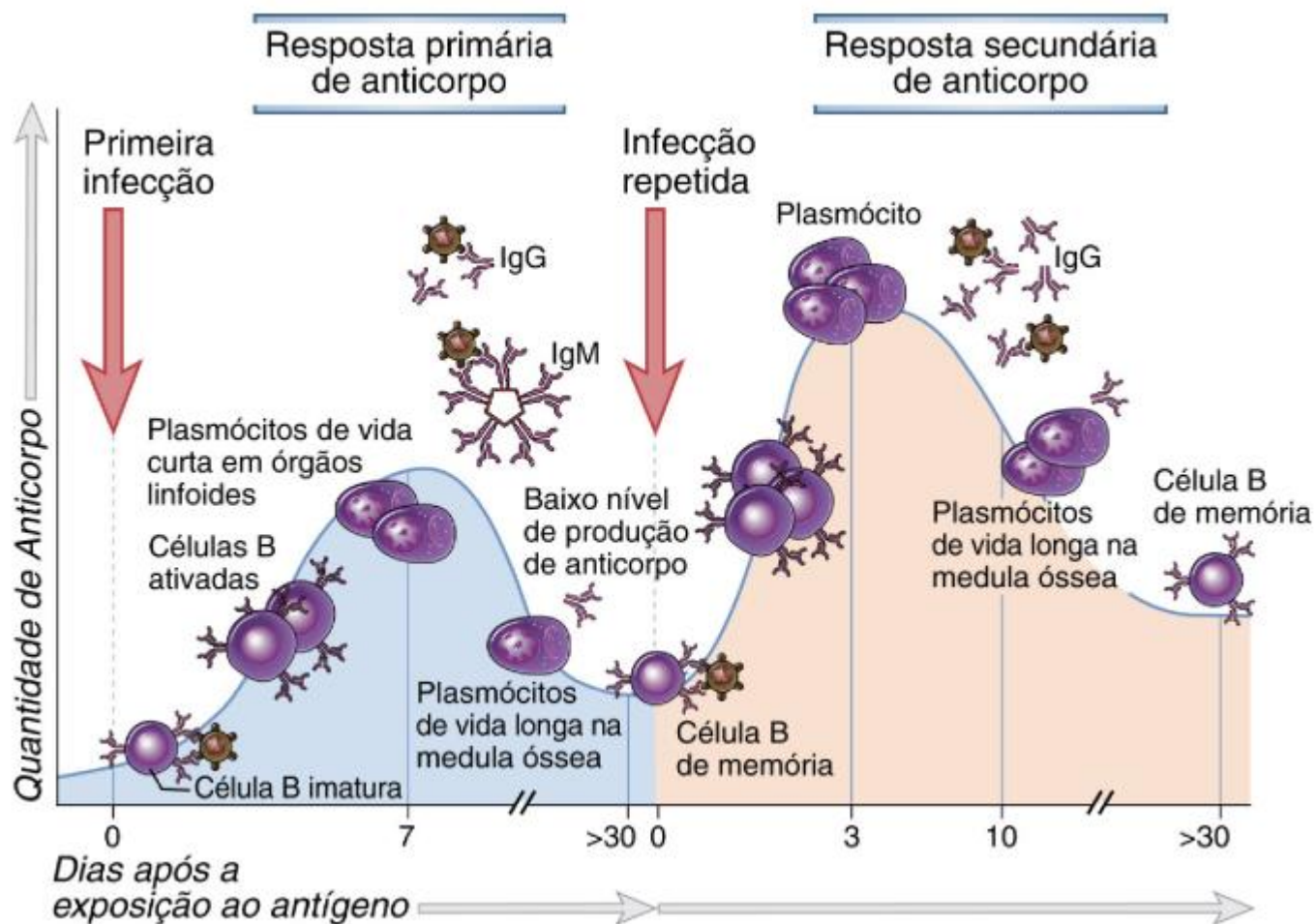
## Ativação dos Linfócitos B



IGG --> FORMA A MEMÓRIA;  
IGM --> O QUE RESPONDE A PRIMEIRA EXPOSIÇÃO.

# Imunidade Humoral

## Ativação dos Linfócitos B

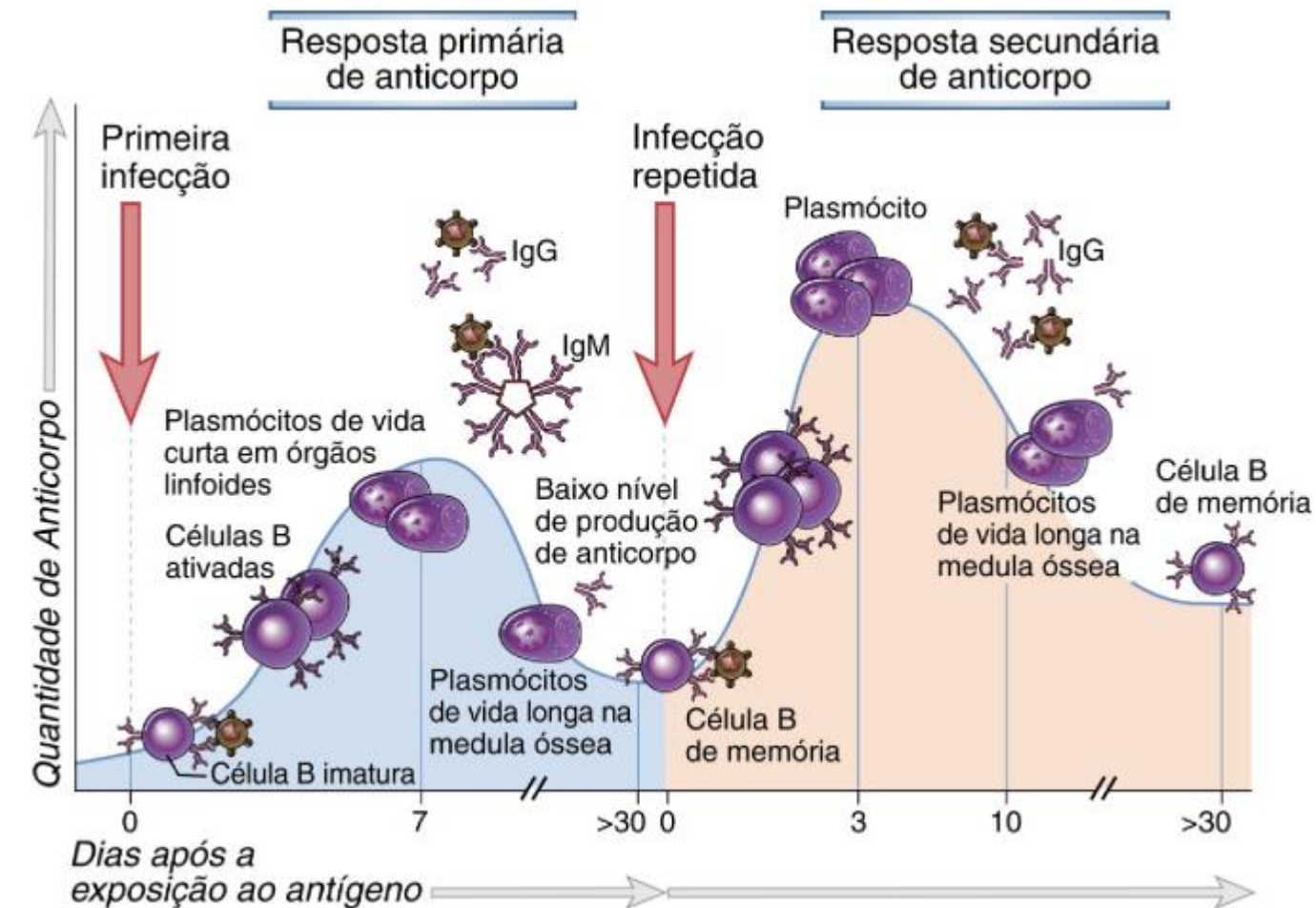


Característica	Resposta primária	Resposta secundária
Pico de resposta	Menor	Maior
Isotipo	Geralmente IgM > IgG	Aumento relativo em IgG e, em determinadas situações, em IgA ou IgE
Afinidade do anticorpo	Afinidade média mais baixa, mais variável	Afinidade média mais alta (maturação da afinidade)
Induzido por	Todos os imunógenos	Principalmente antígenos proteicos

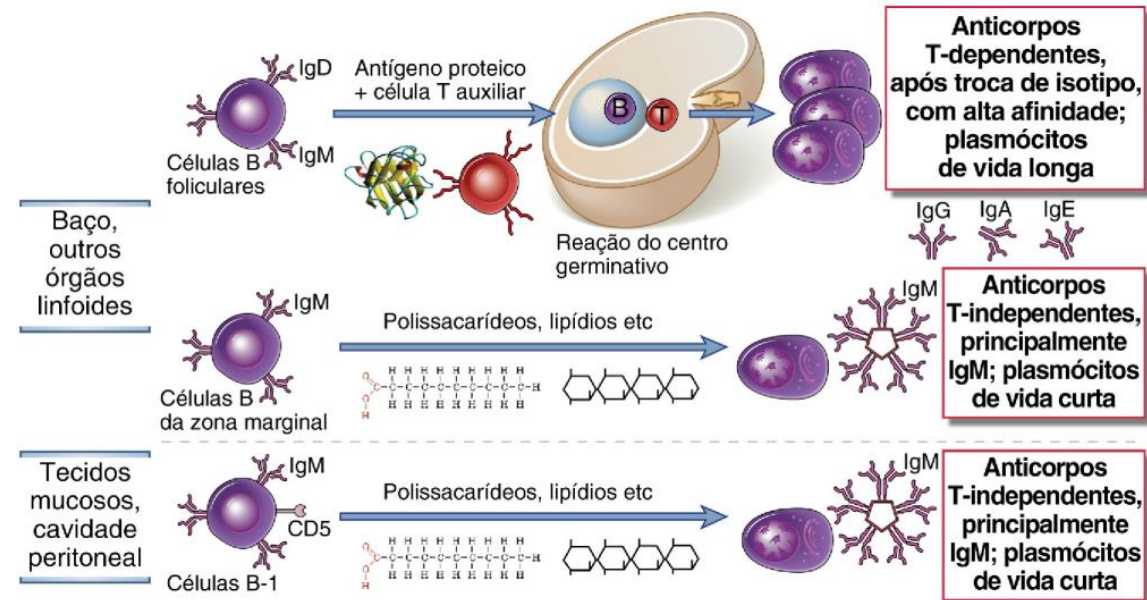


# Imunidade Humoral

## Ativação dos Linfócitos B

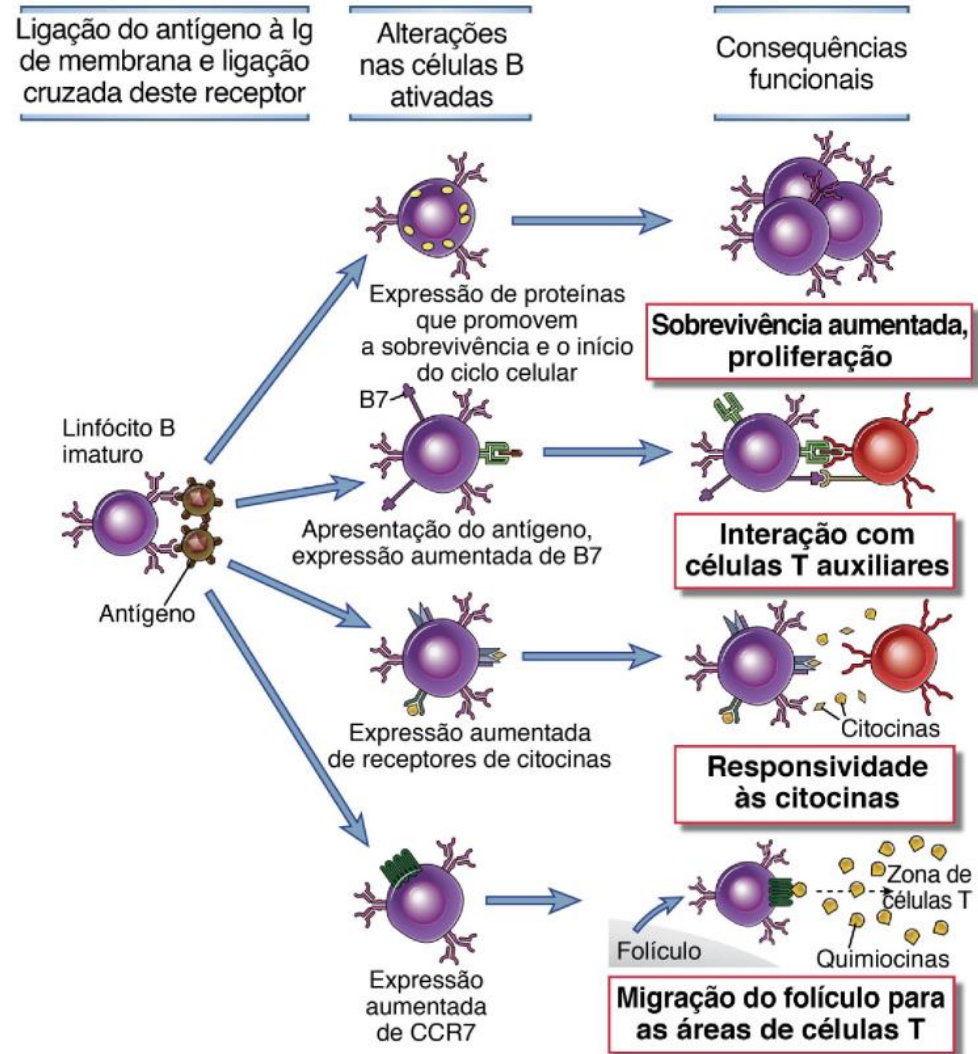


Característica	Resposta primária	Resposta secundária
Pico de resposta	Menor	Maior
Isotipo	Geralmente IgM > IgG	Aumento relativo em IgG e, em determinadas situações, em IgA ou IgE
Afinidade do anticorpo	Afinidade média mais baixa, mais variável	Afinidade média mais alta (maturação da afinidade)
Induzido por	Todos os imunógenos	Principalmente antígenos proteicos



# Imunidade Humoral

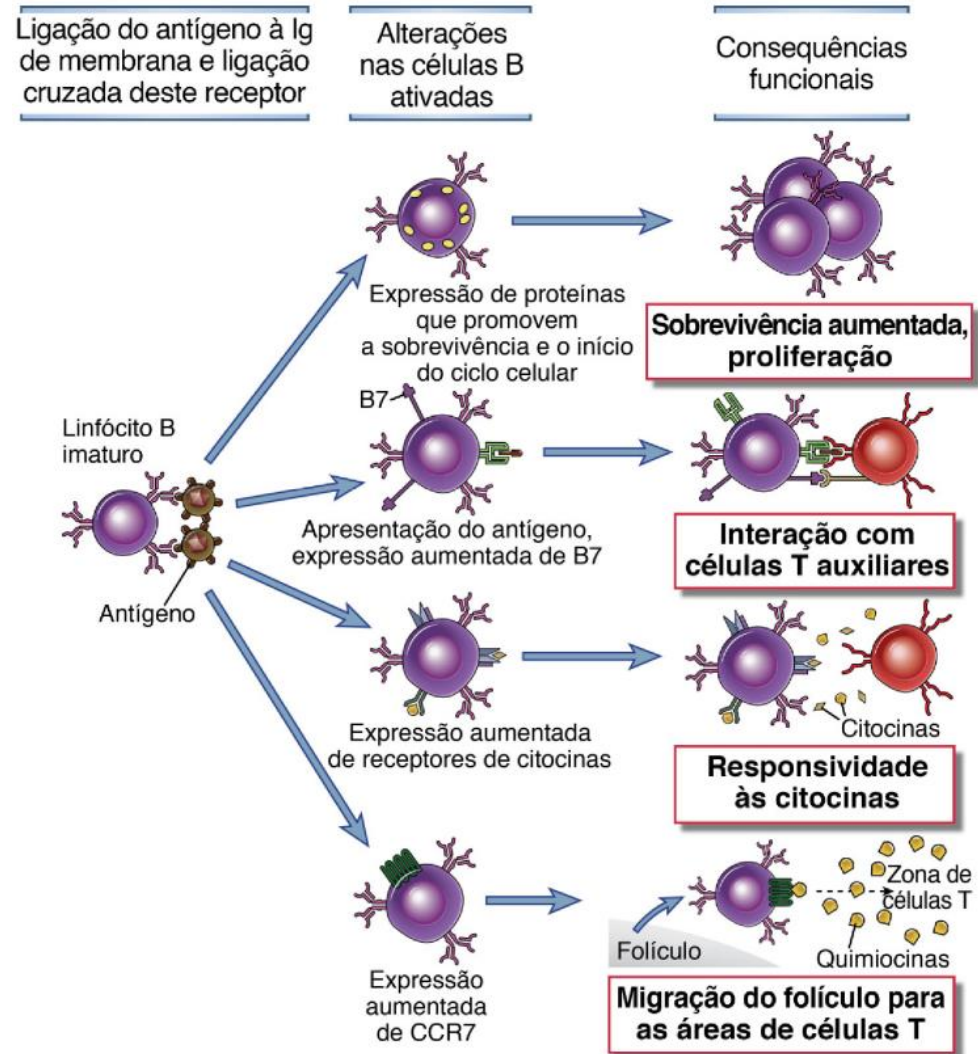
## Ativação dos Linfócitos B





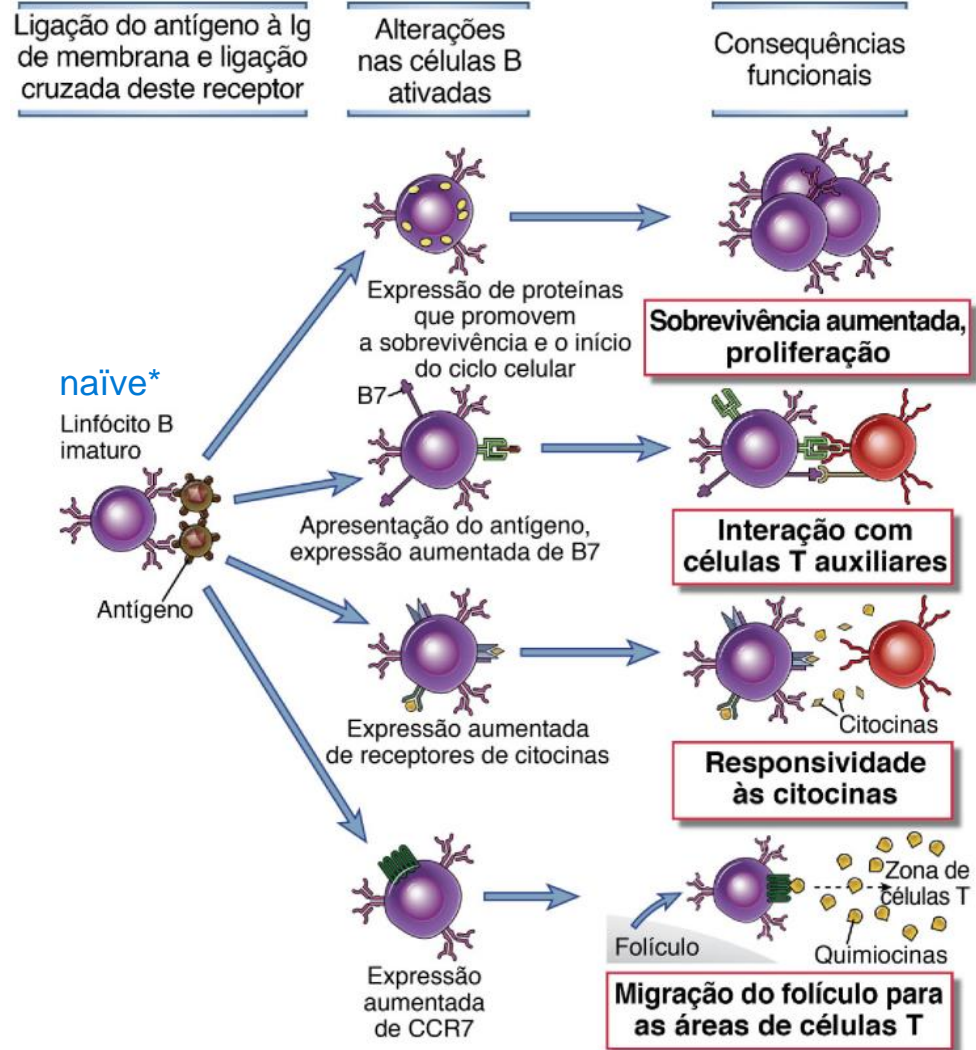
# Imunidade Humoral

## Ativação dos Linfócitos B

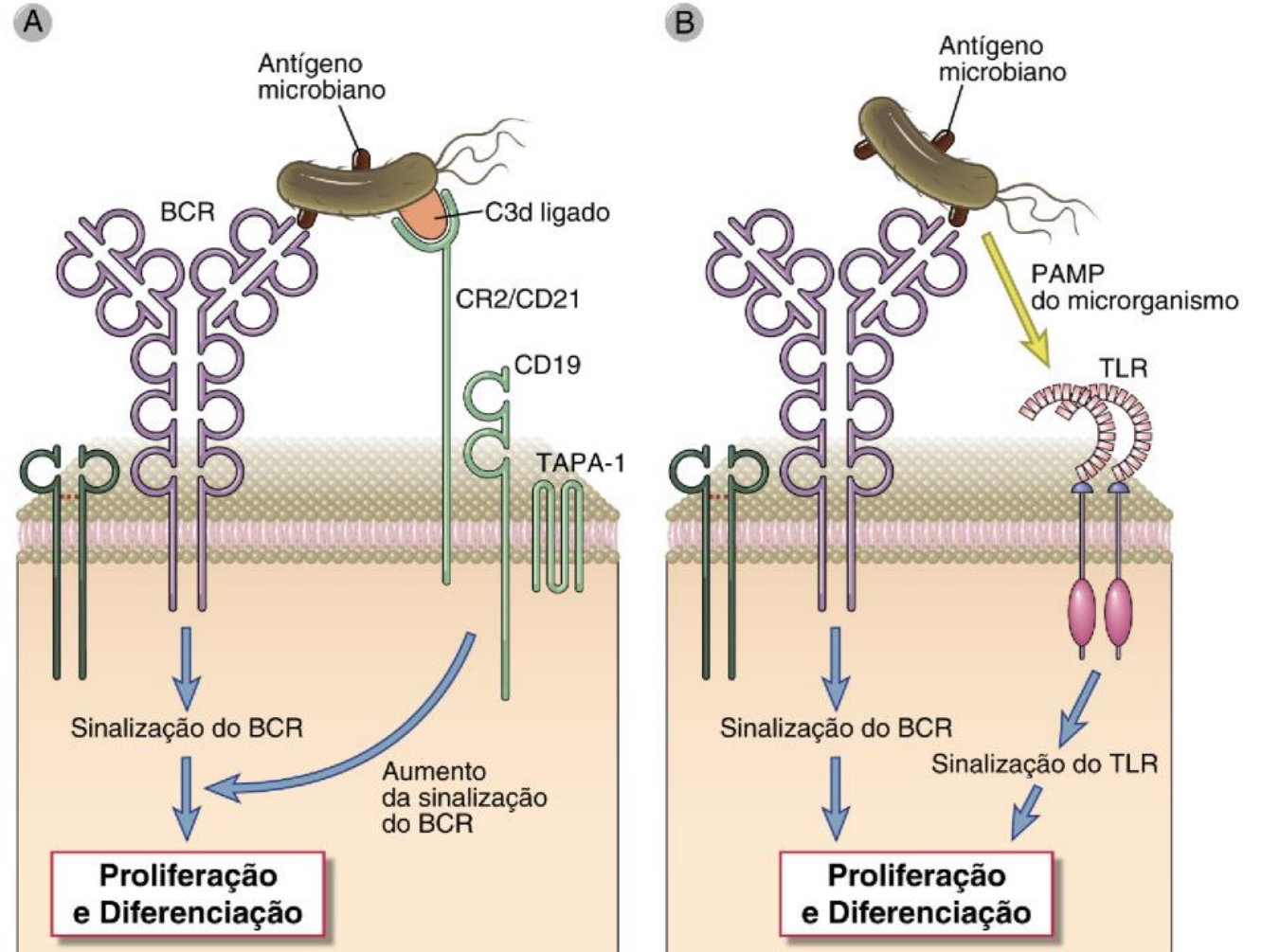


# Imunidade Humoral

## Ativação dos Linfócitos B



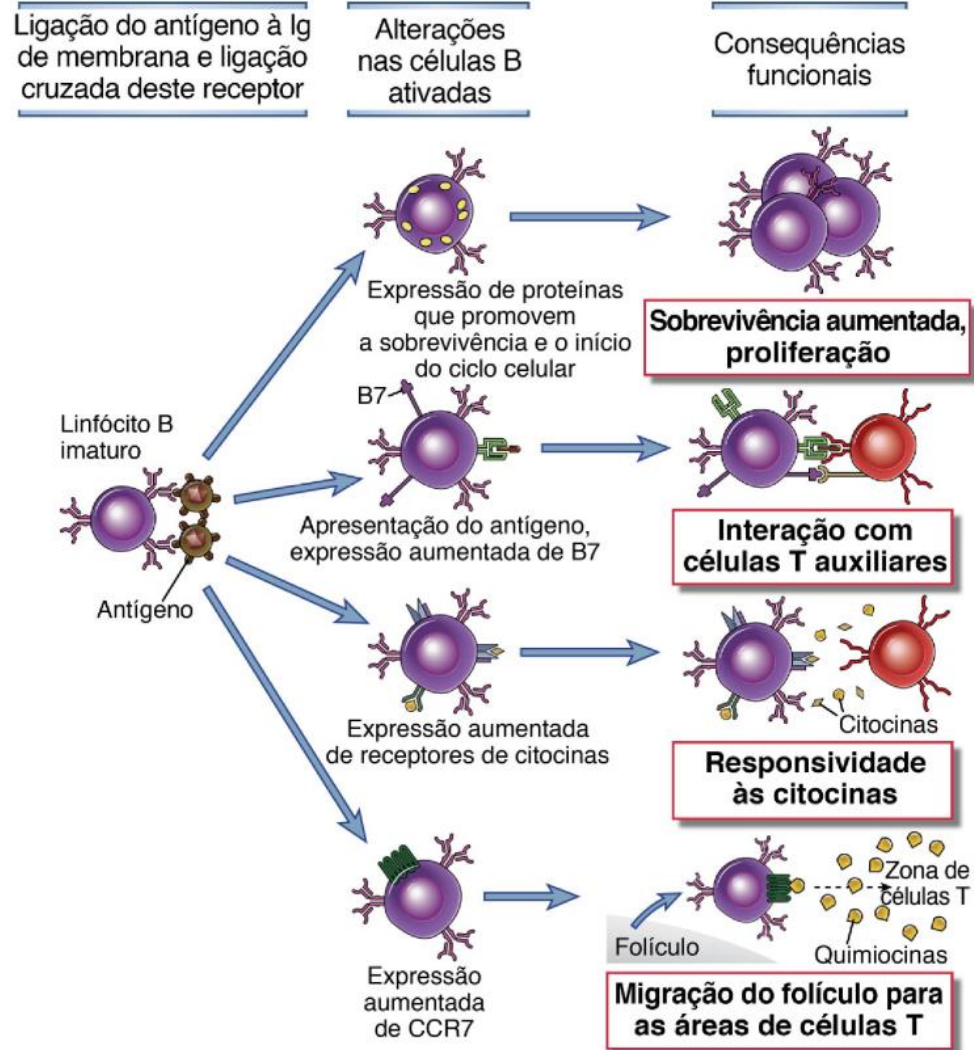
## Papel de correceptores são importantes para ativação das células B



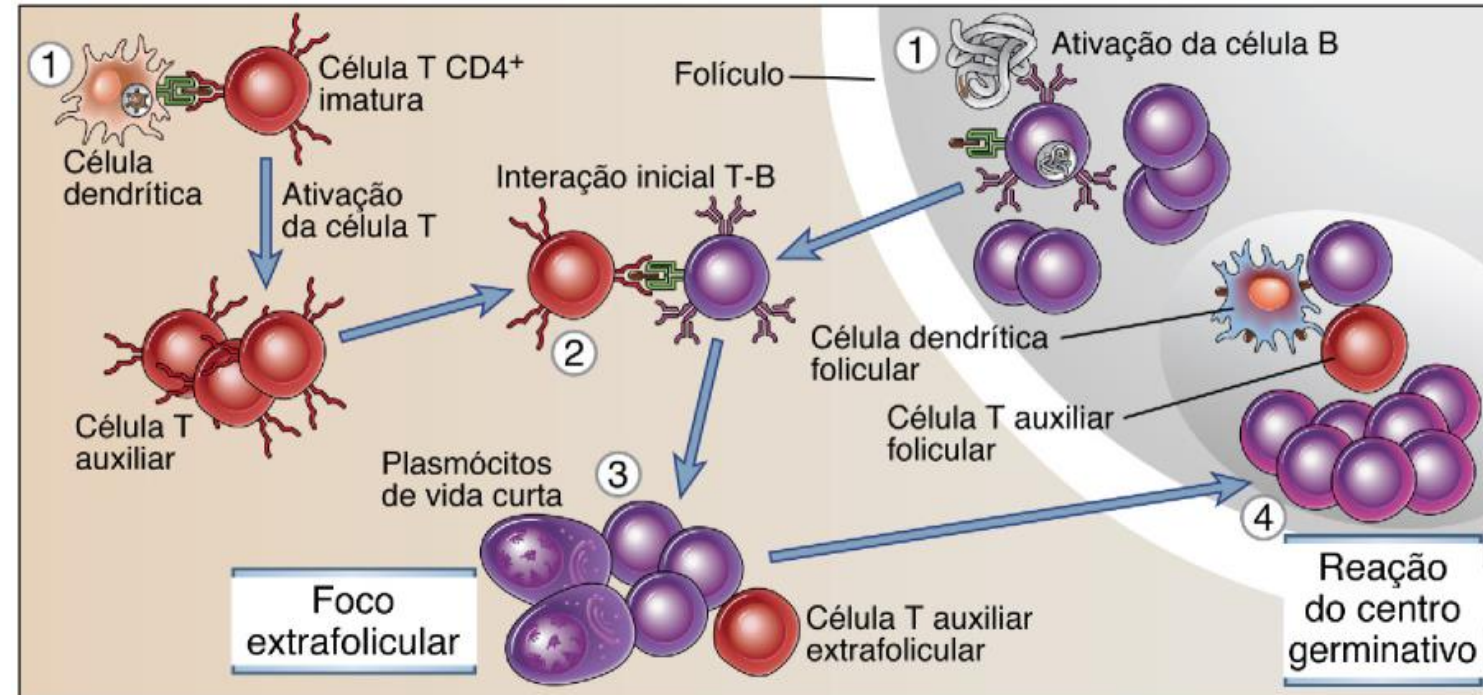


# Imunidade Humoral

## Ativação dos Linfócitos B



## Interação entre o Linfócito B e o Linfócito TCD4

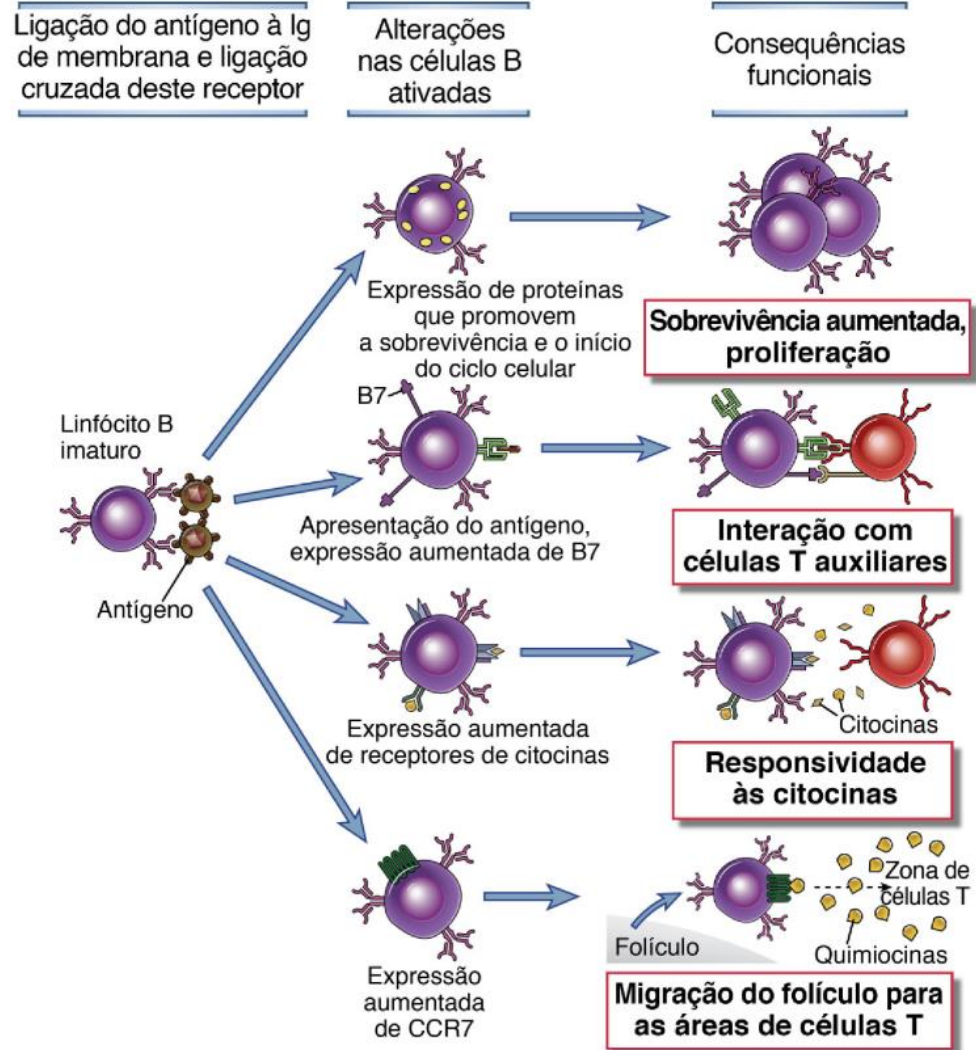


**FIGURA 12-7 Sequência de eventos nas respostas imunes humorais a antígenos proteicos T-dependentes.**

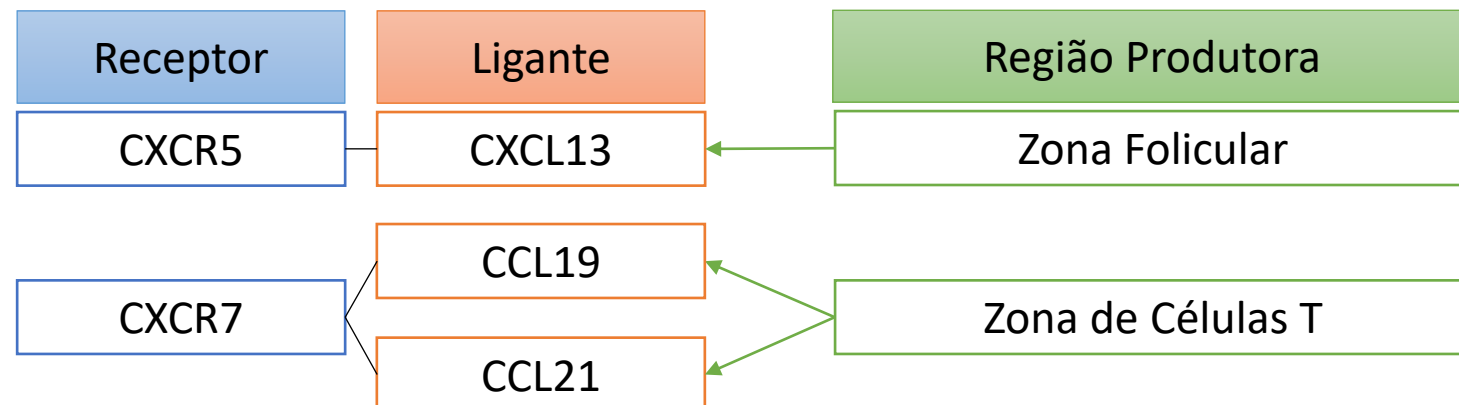
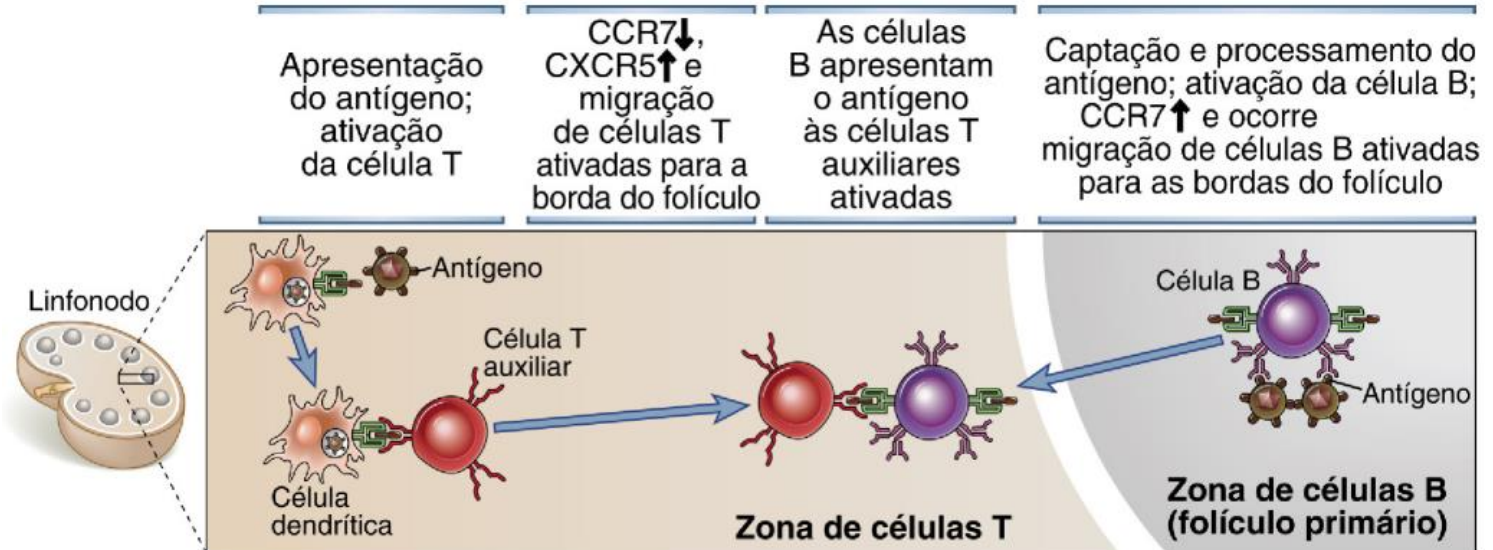
(1) As respostas imunes são iniciadas pelo reconhecimento dos antígenos pelas células B e pelas células T CD4+. (2) Os linfócitos ativados migram um em direção ao outro e interagem, resultando na proliferação e diferenciação da célula B. (3) A reestimulação das células B pelas células T auxiliares em locais extrafoliculares leva à troca de isotipo precoce e geração de plasmócitos de vida curta, ao passo que a ativação das células T por células B resulta na indução de células T auxiliares foliculares. (4) Os eventos posteriores ocorrem nos centros germinativos e incluem a mutação somática e a seleção de células de alta-afinidade (maturação da afinidade), troca de isotipo adicional, geração de células B de memória e a geração de plasmócitos de vida longa.

# Imunidade Humoral

## Ativação dos Linfócitos B



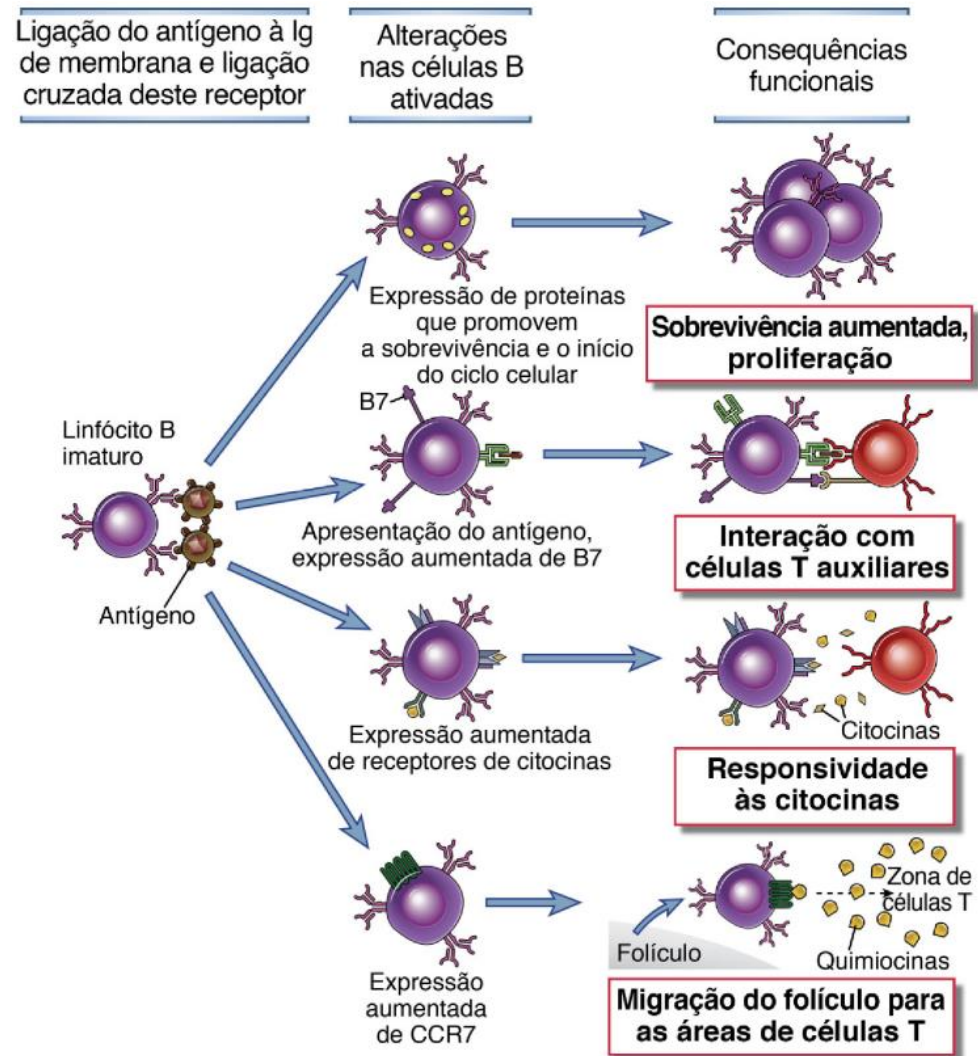
## Interação entre o Linfócito B e o Linfócito TCD4





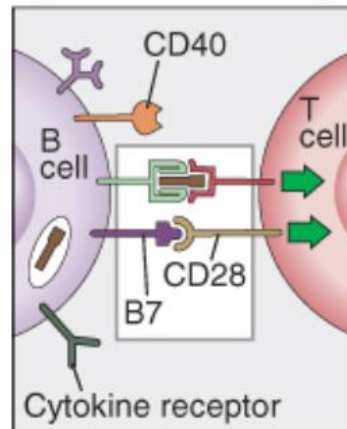
# Imunidade Humoral

## Ativação dos Linfócitos B

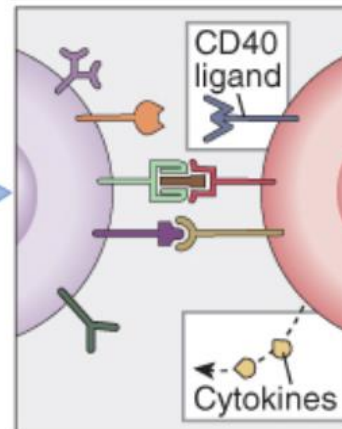


## Interação entre o Linfócito B e o Linfócito TCD4

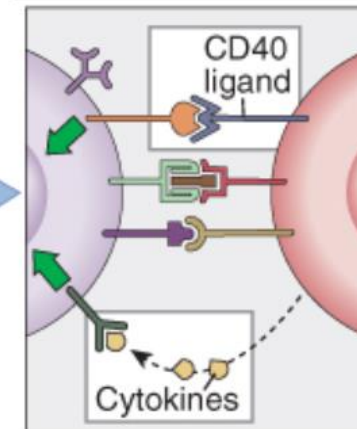
O linfócito B apresenta o antígeno para a célula TCD4+



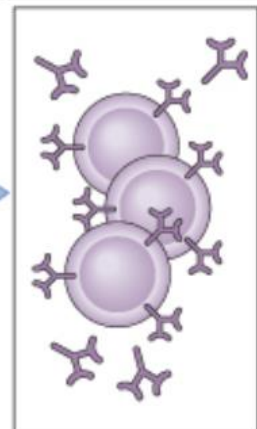
CD4 ativada = CD40L + citocinas



B recebem sinais por CD40 e R citocinas

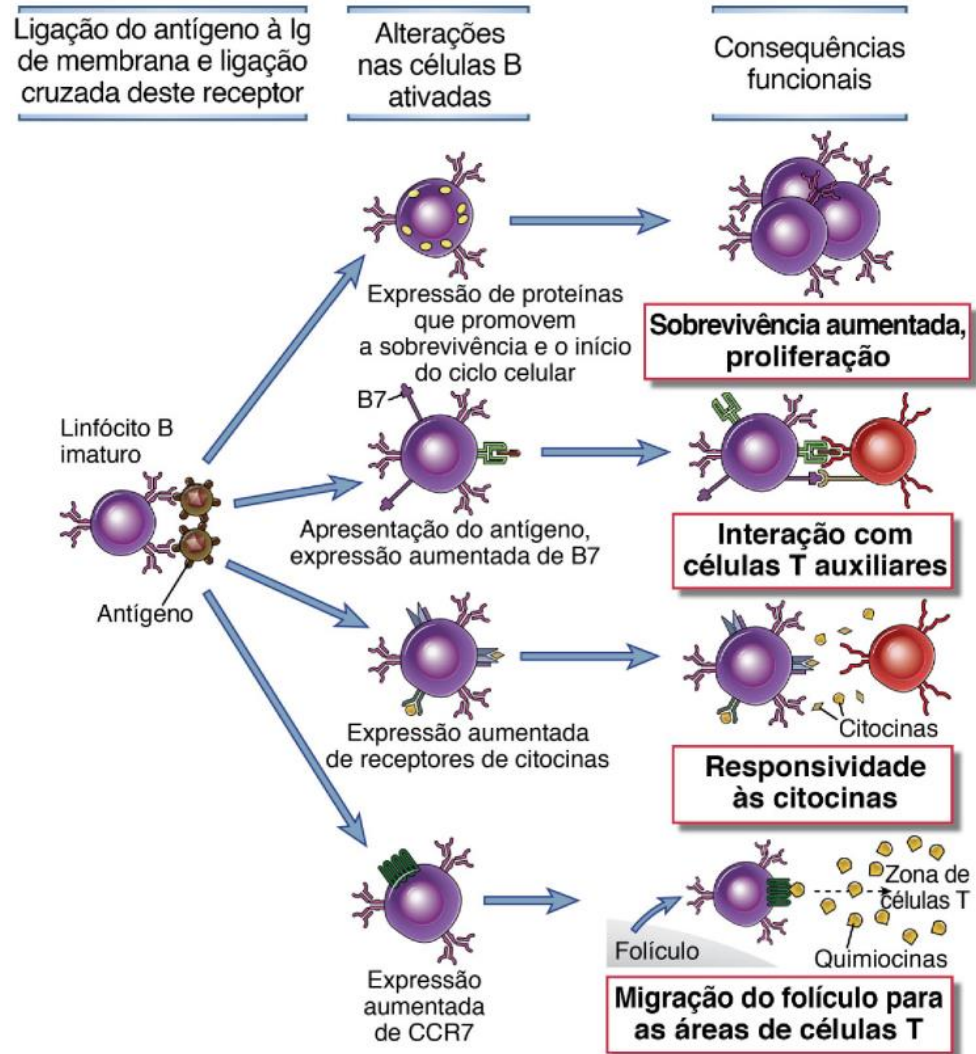


proliferação e diferenciação

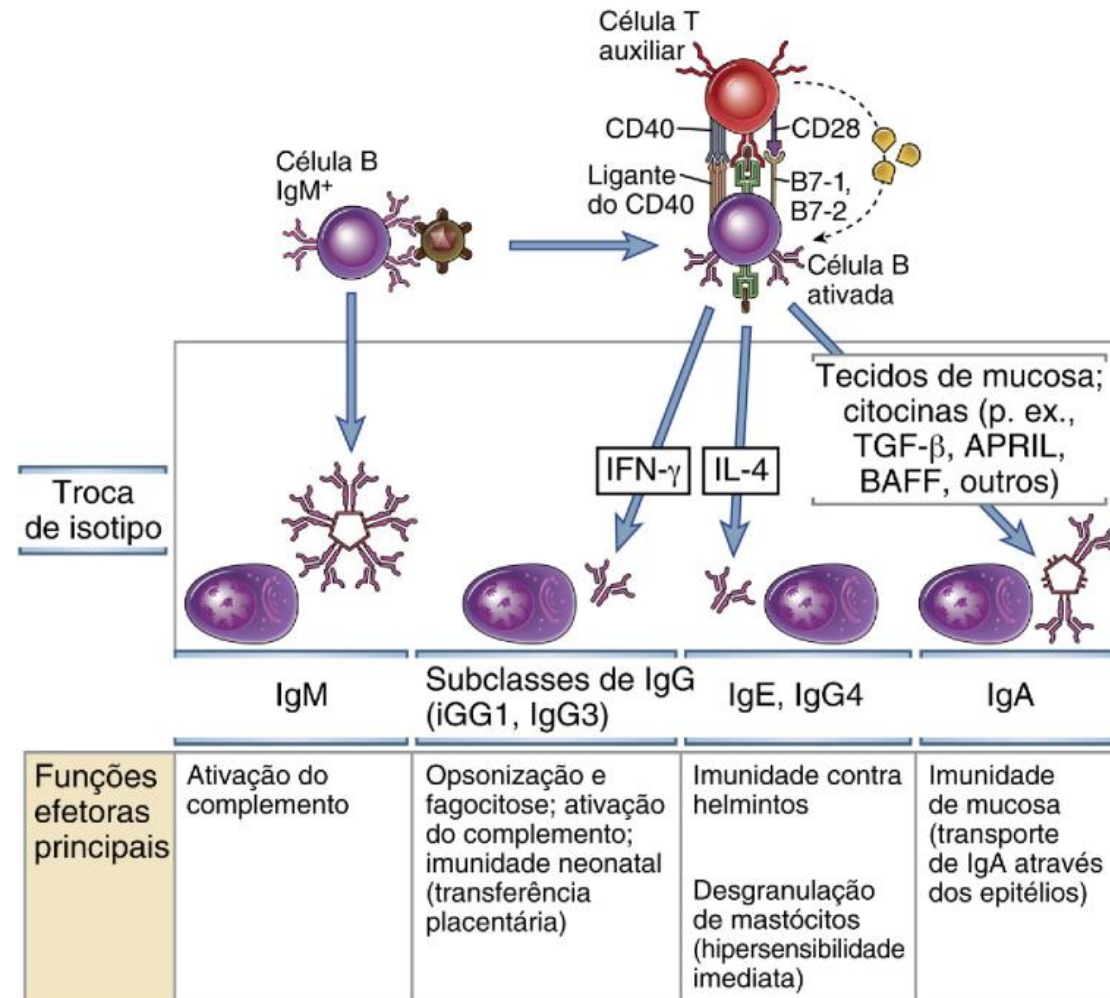


# Imunidade Humoral

## Ativação dos Linfócitos B



## Interação entre o Linfócito B e o Linfócito TCD4



BAFF: fator ativador de células B

APRIL: ligante indutor de proliferação

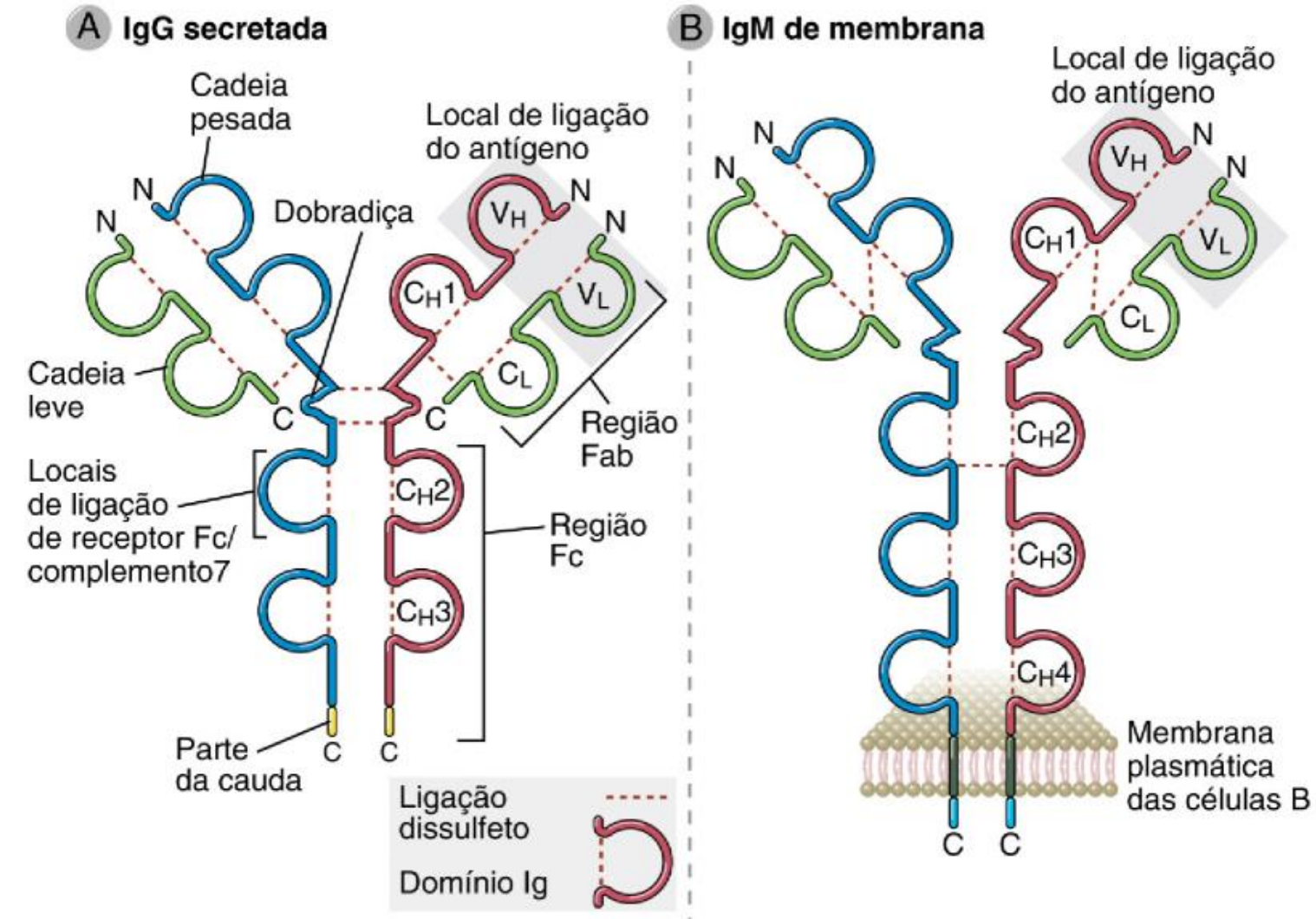
# Imunidade Humoral

Anticorpos



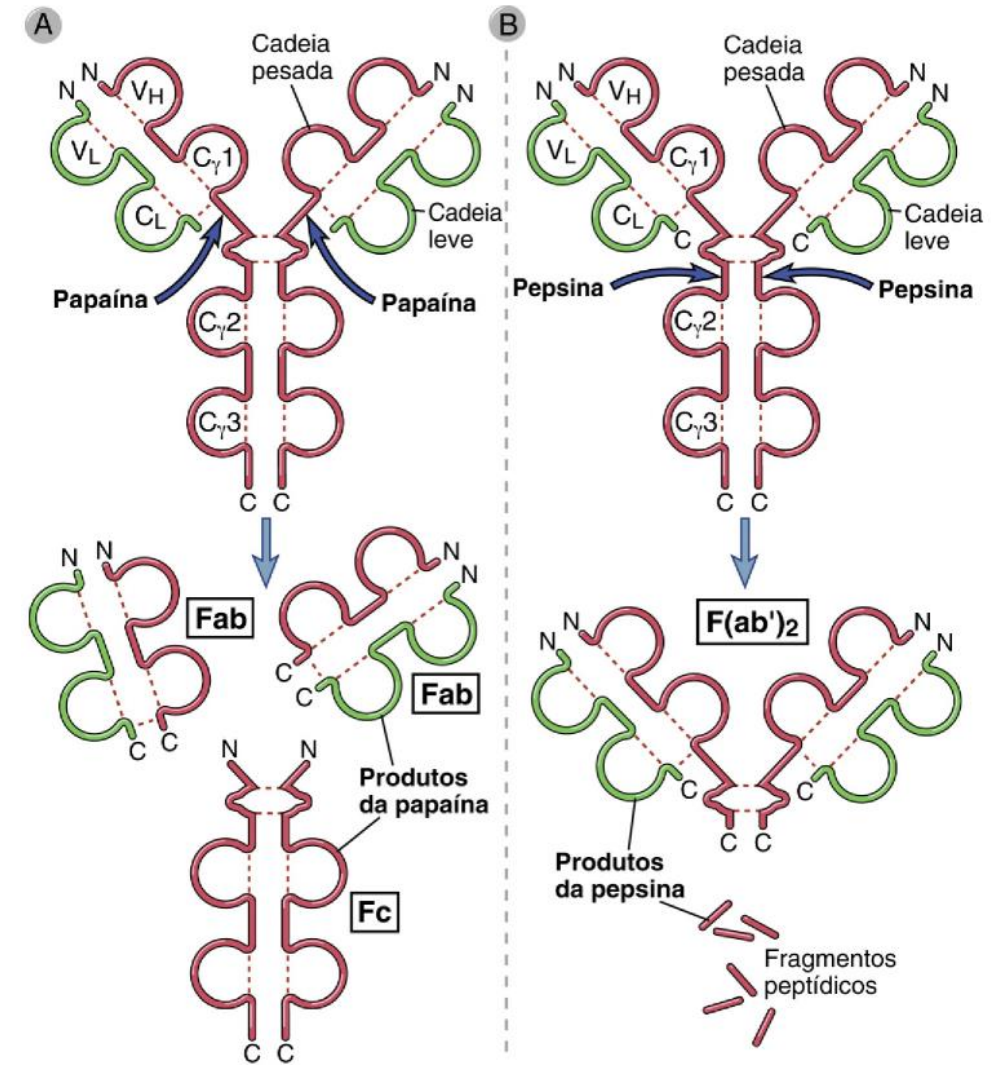
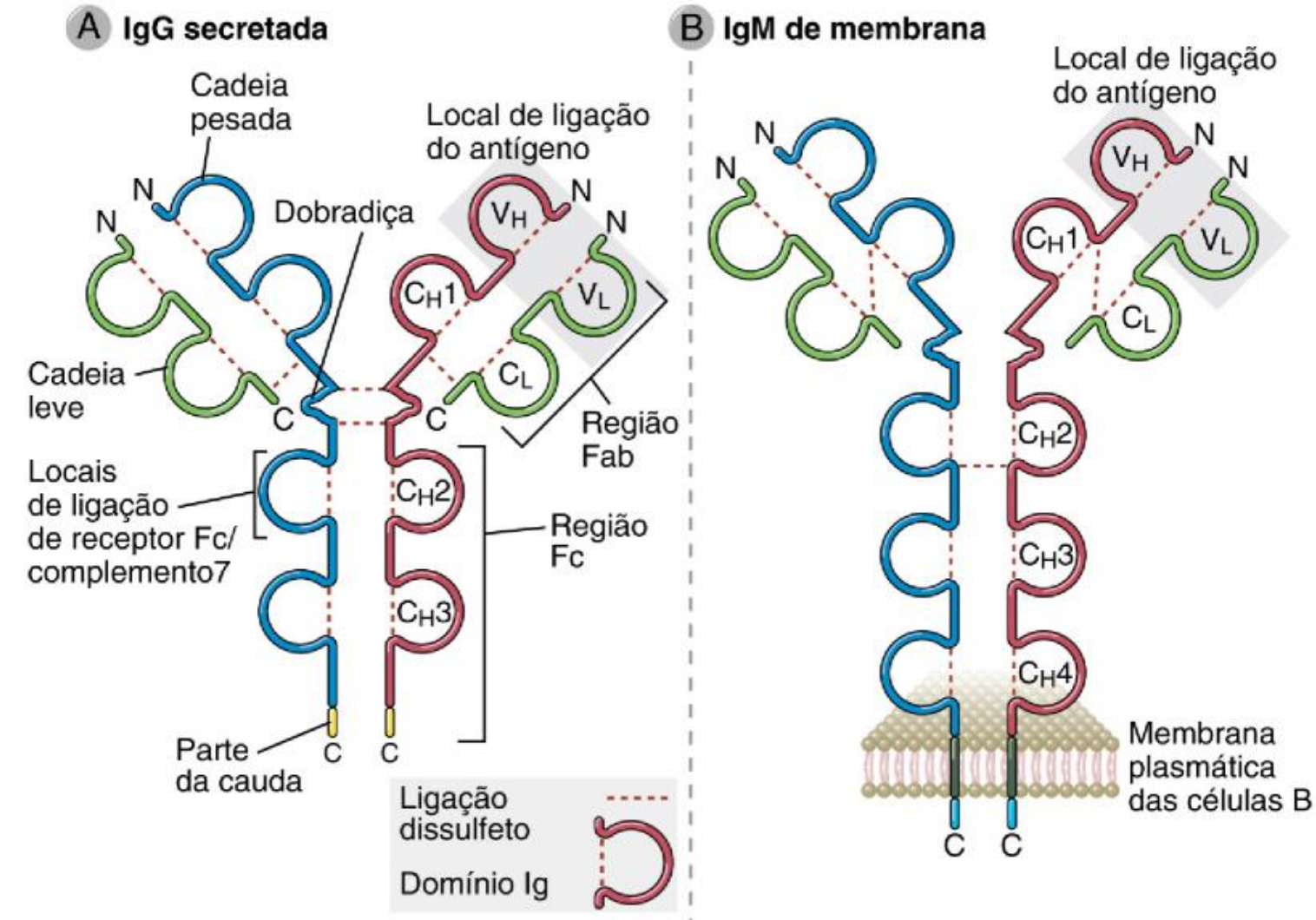
# Imunidade Humoral

## Anticorpos



# Imunidade Humoral

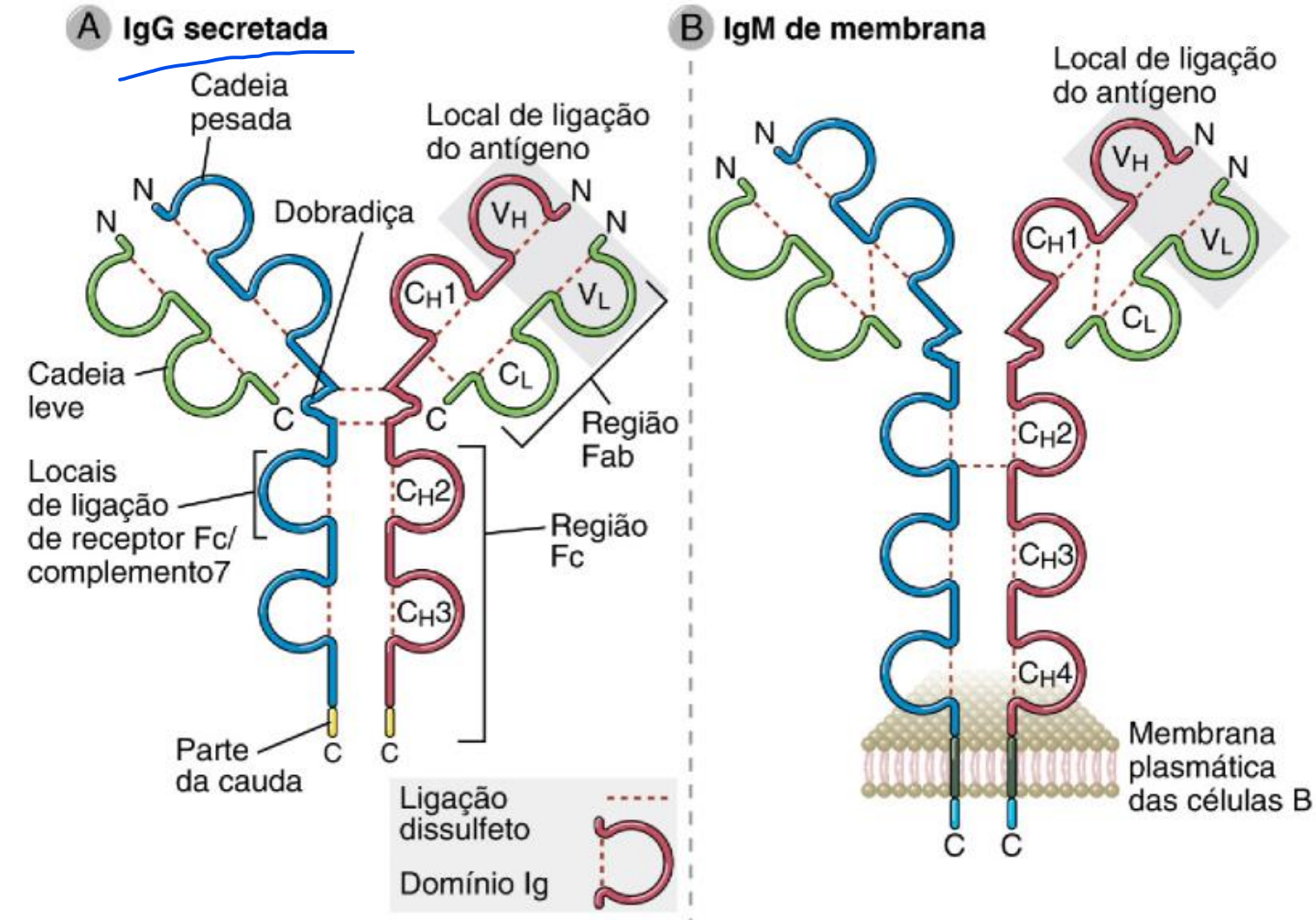
## Anticorpos



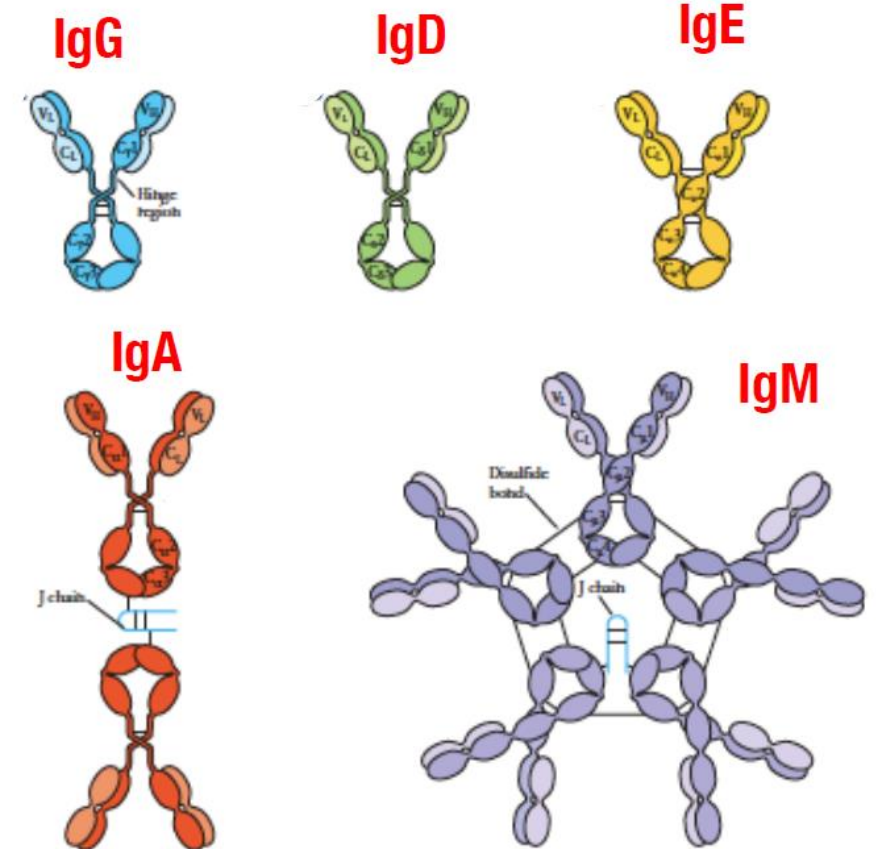


# Imunidade Humoral

## Anticorpos

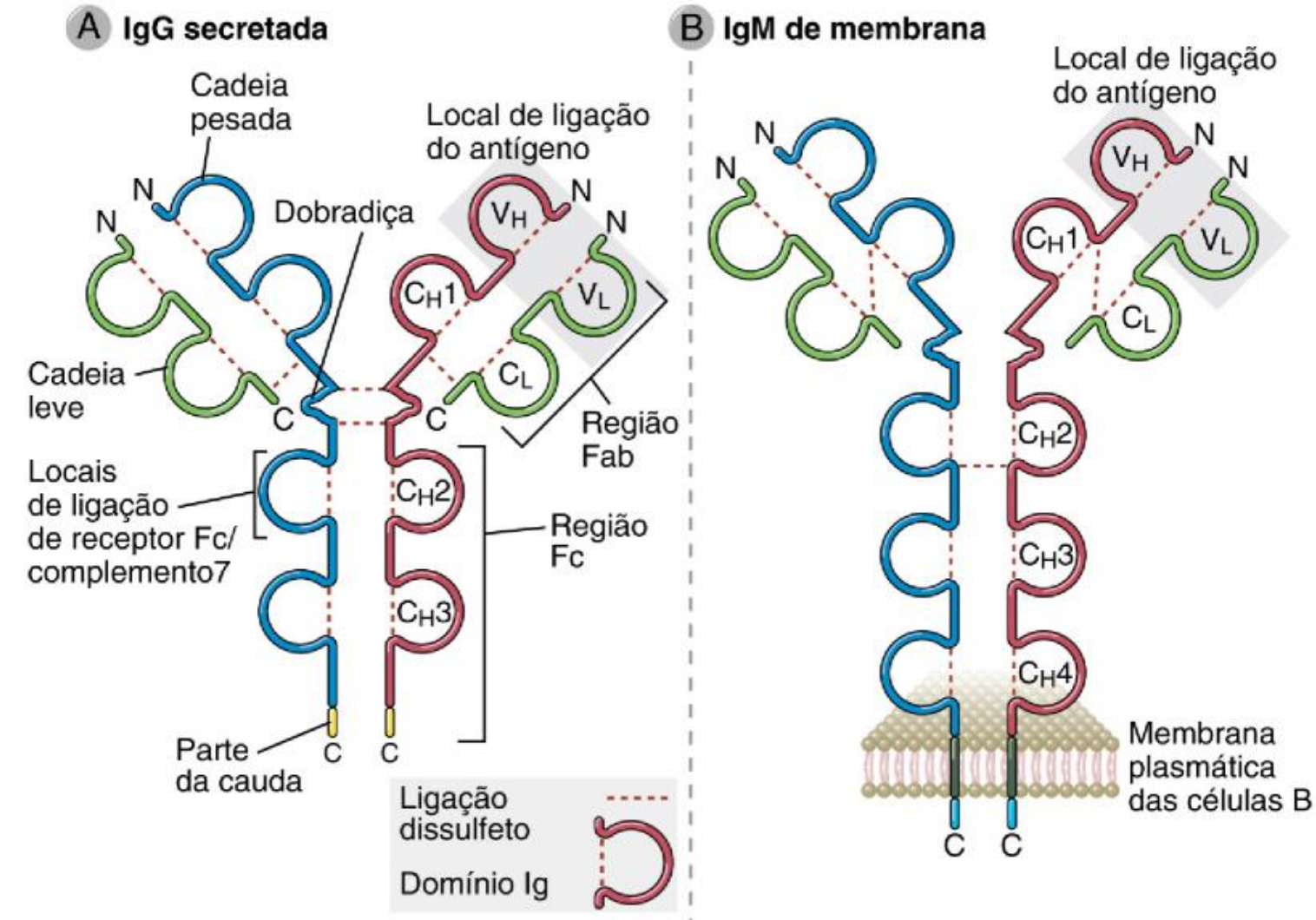


## Isotipos de Anticorpos

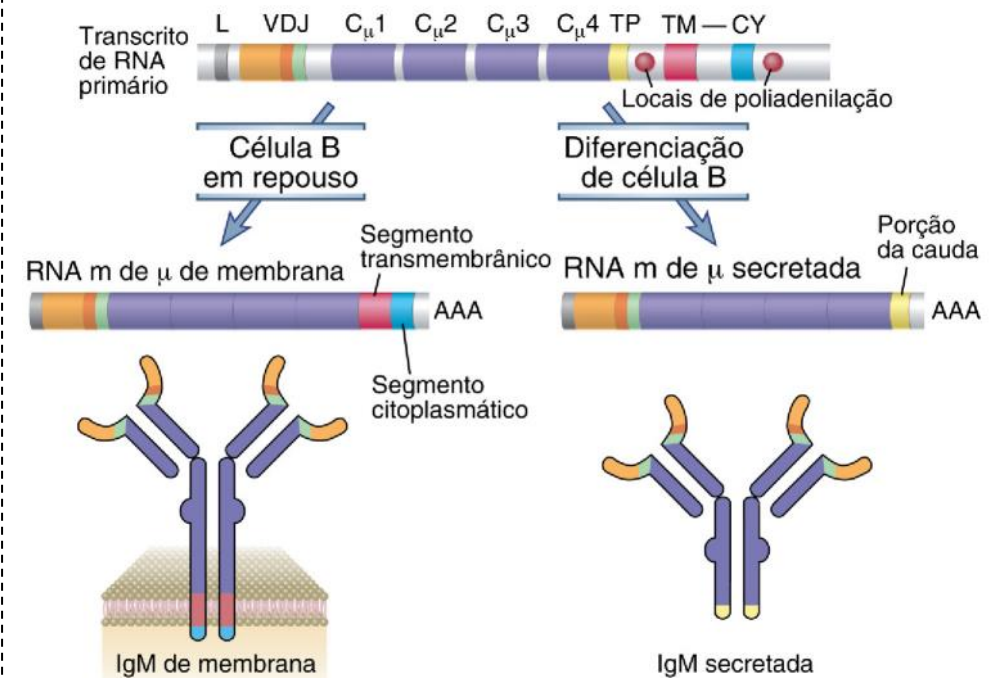


# Imunidade Humoral

## Anticorpos



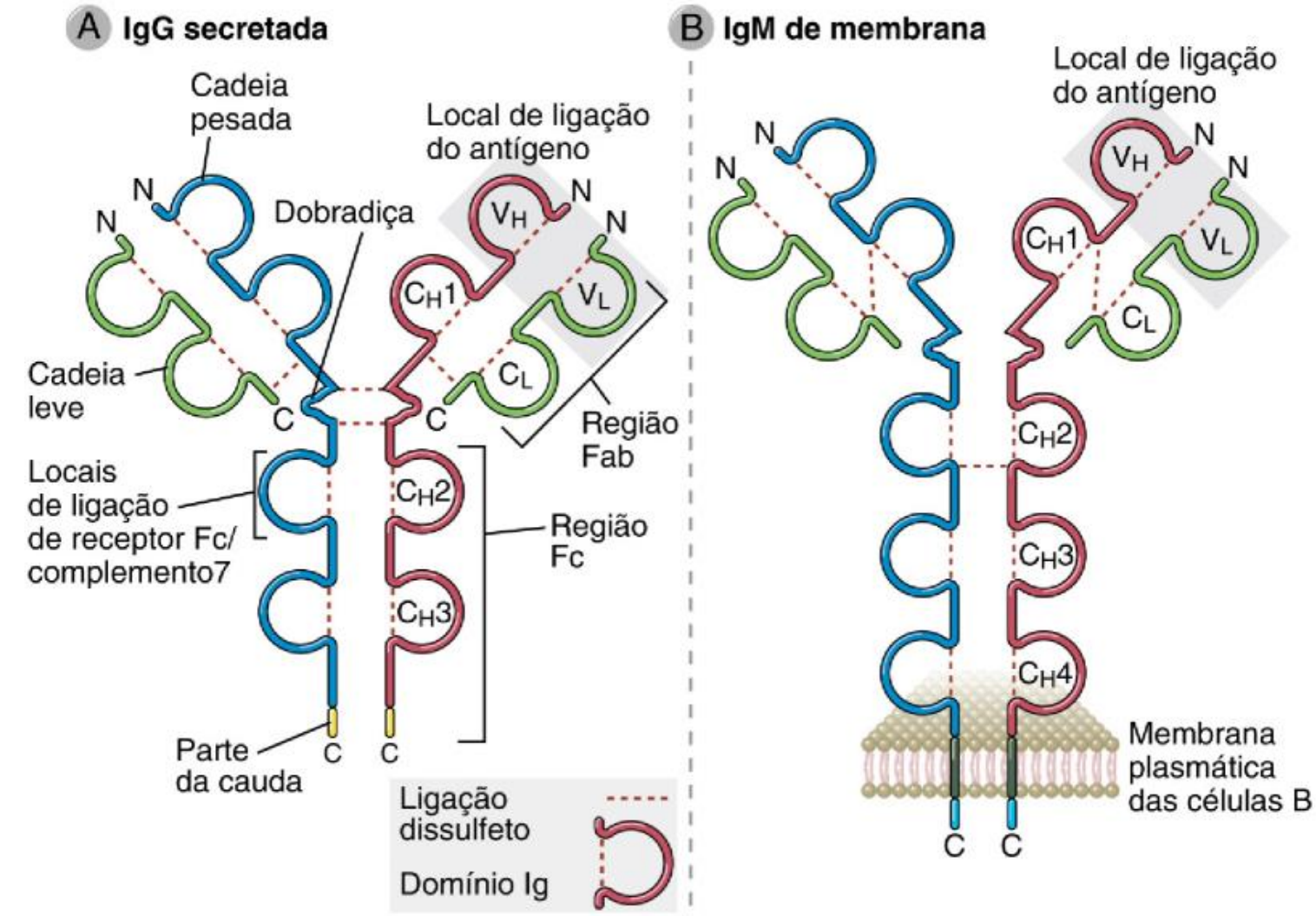
## Produção de cadeias $\mu$ de membrana e secretadas em linfócitos B.





# Imunidade Humoral

# Anticorpos



## Isotipos de Anticorpos

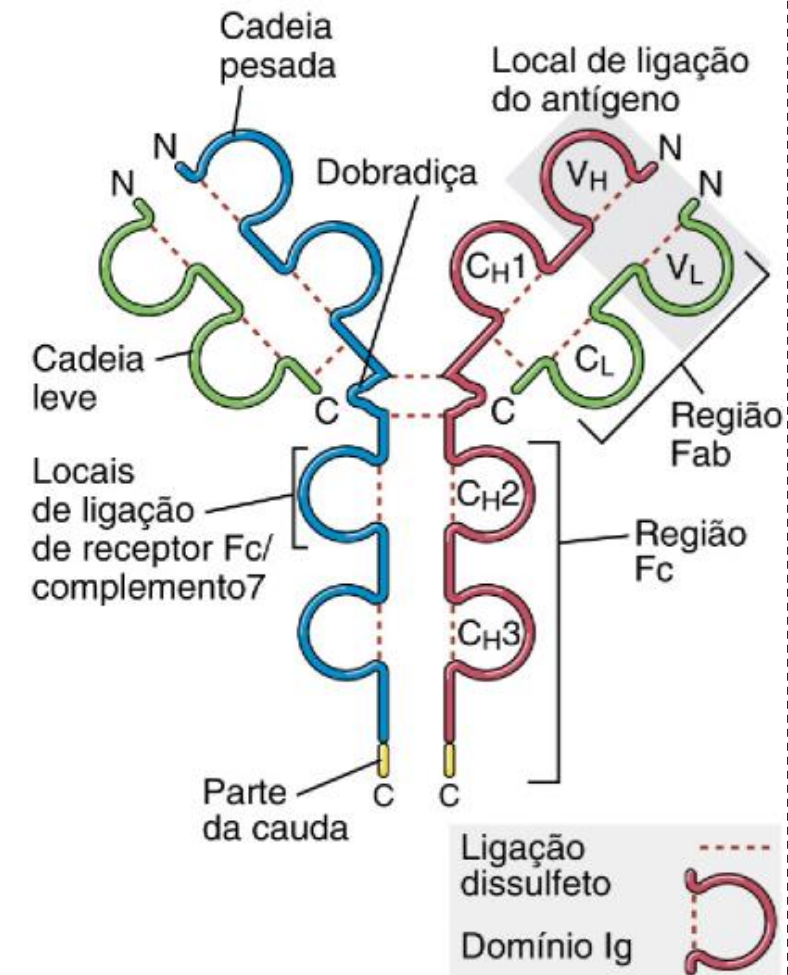
Isotipo	Funções específicas
IgG	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Opsonização de antígenos para fagocitose</li> <li>- Ativação da via clássica do complemento</li> <li>- Citotoxicidade mediada por células</li> <li>- Imunidade neonatal: transferência através da placenta e intestino</li> </ul>
IgM	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ativação da via clássica</li> <li>- Aglutinação</li> <li>- Receptor de células B naive</li> </ul>
IgA	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Imunidade das mucosas: trato gastrointestinal e respiratório</li> <li>- Ativação do complemento pela via das lectinas ou alternativa</li> </ul>
IgE	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Desgranulação de mastócitos e eosinófilos</li> </ul>
IgD	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Receptor de células B naive</li> </ul>



# Imunidade Humoral

## Anticorpos

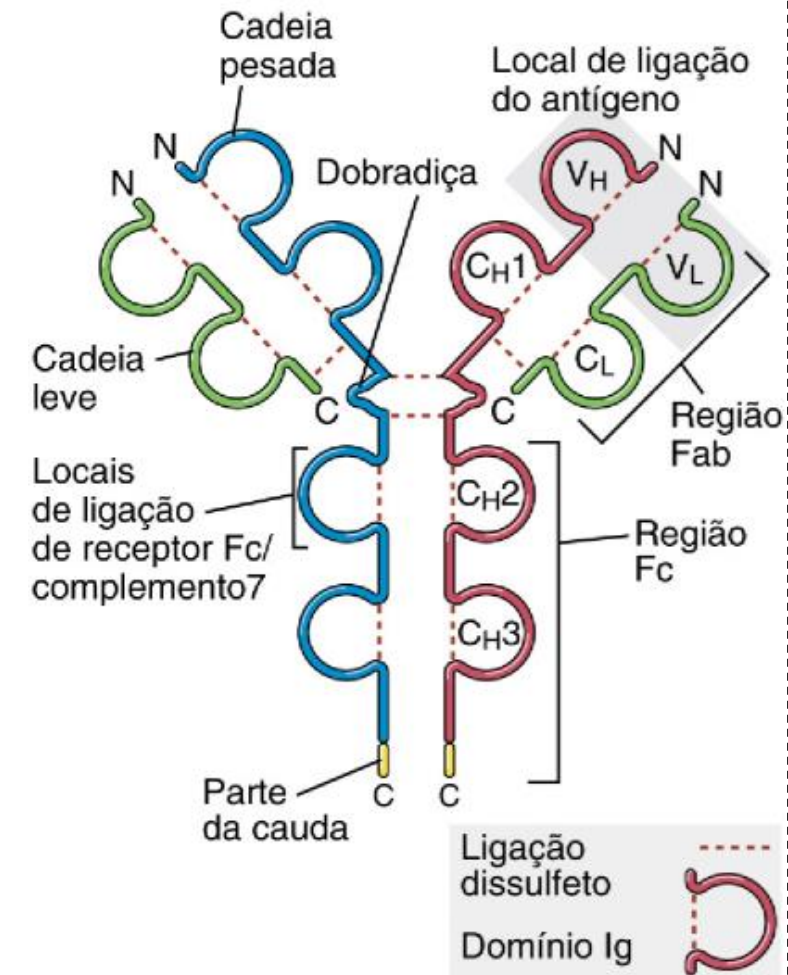
### A IgG secretada



# Imunidade Humoral

## Anticorpos

### A IgG secretada

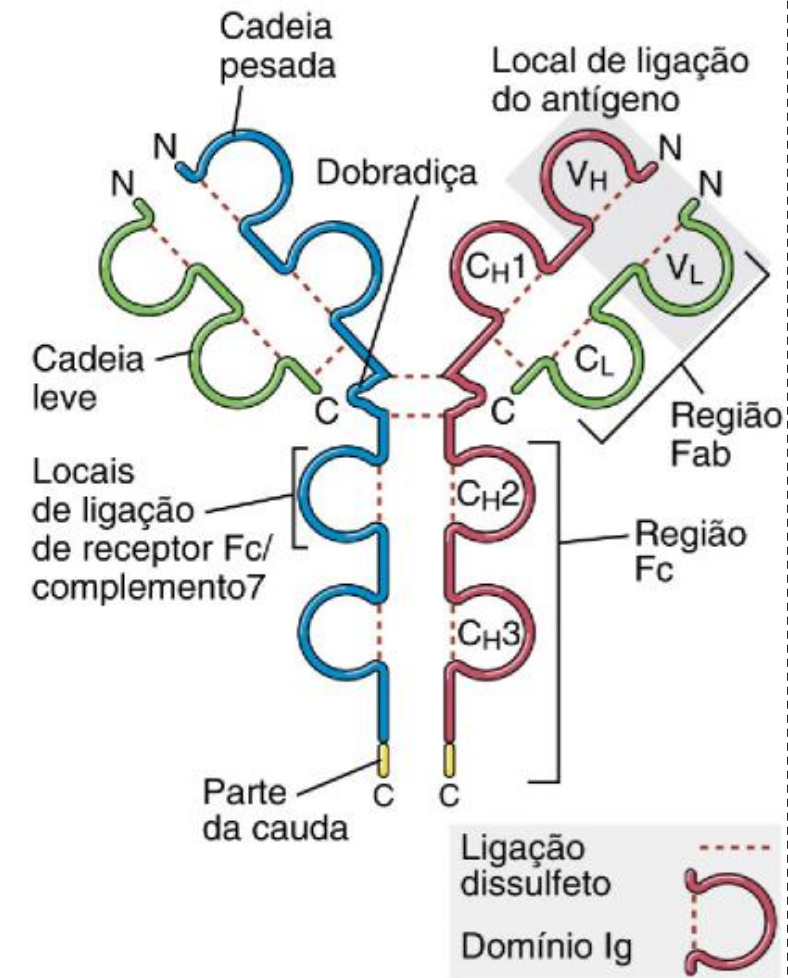


Mudança de Isotipo

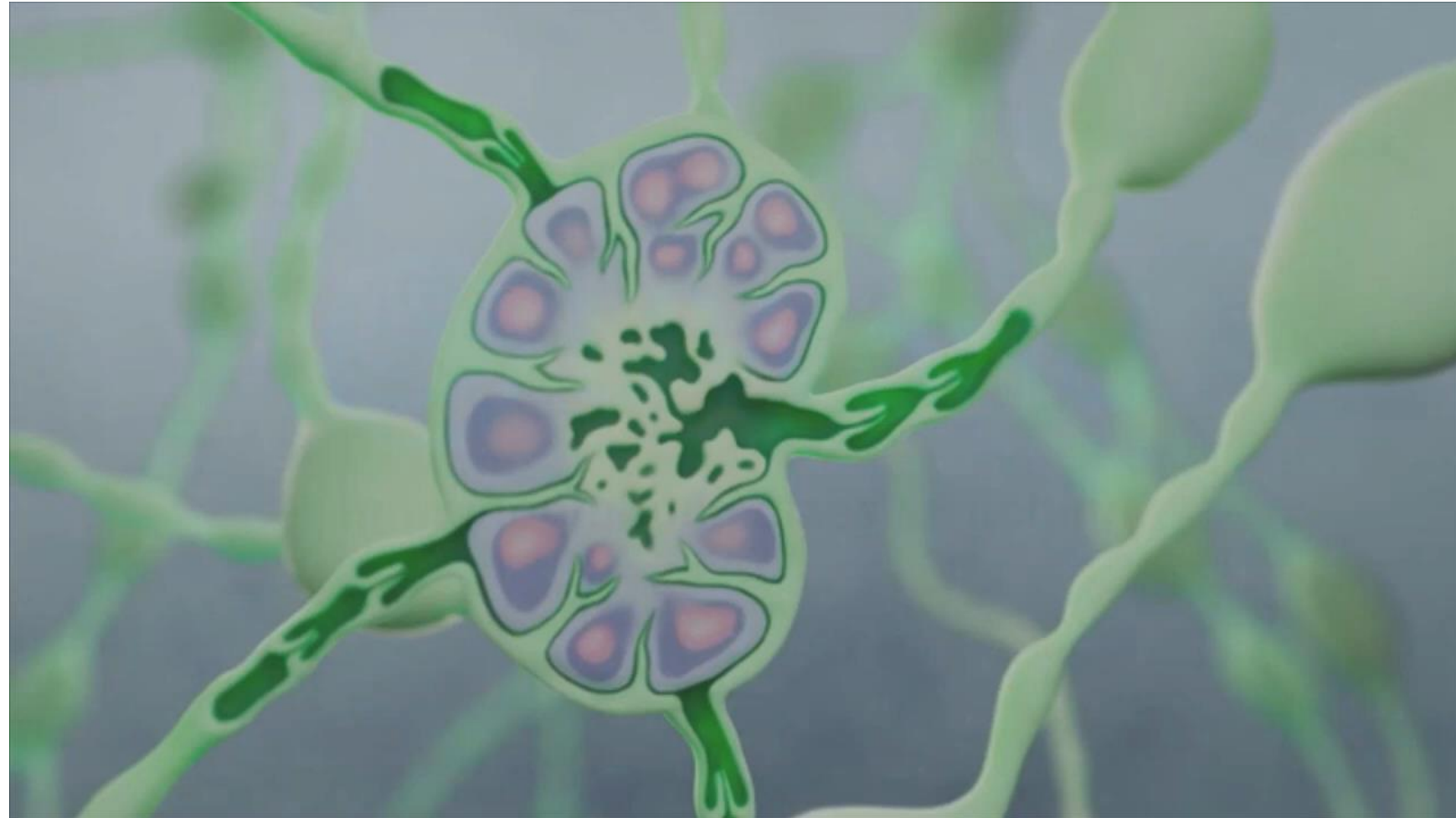
# Imunidade Humoral

## Anticorpos

### A IgG secretada



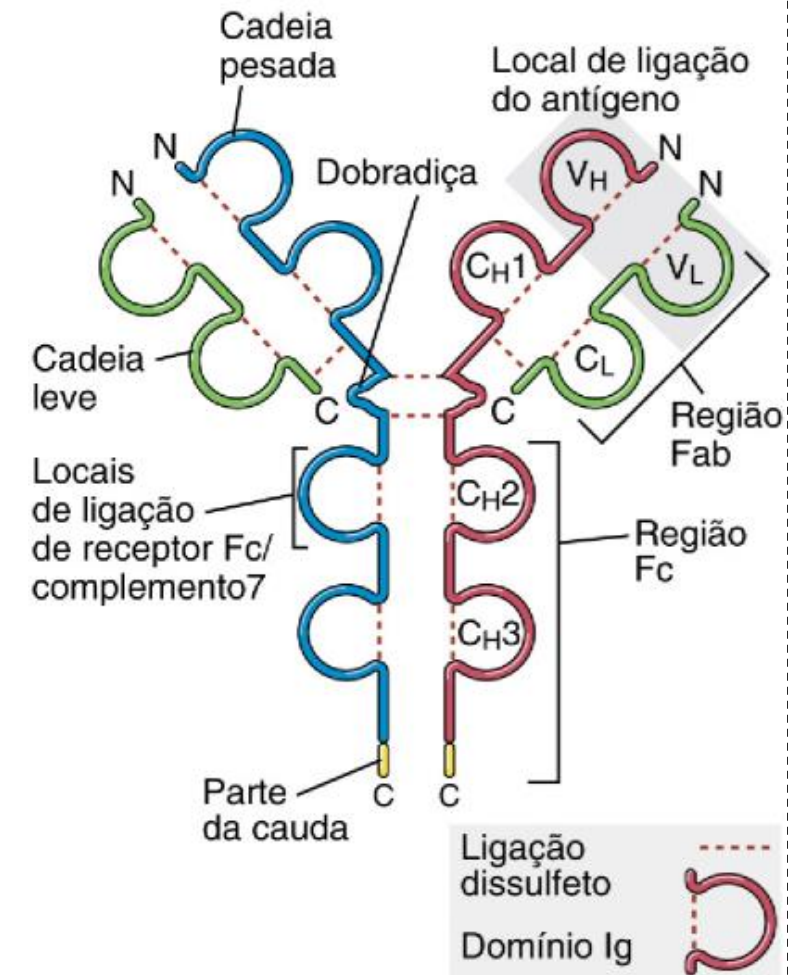
### Mudança de Isotipo



# Imunidade Humoral

## Anticorpos

### A IgG secretada

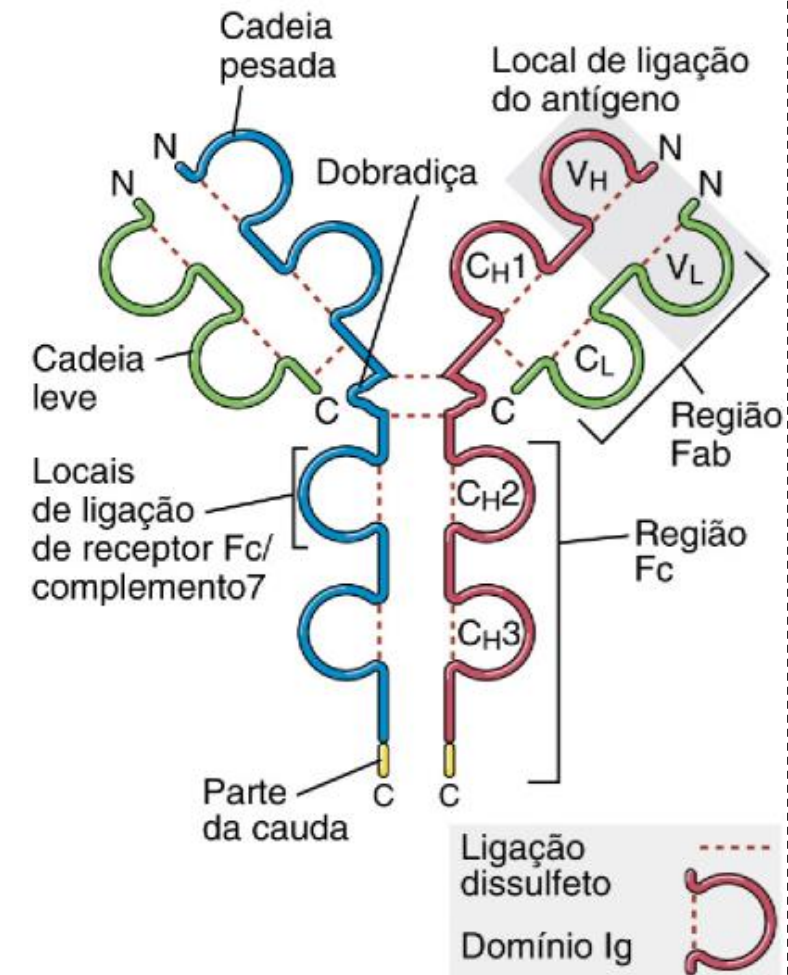


Mudança de Isotipo

# Imunidade Humoral

## Anticorpos

### A IgG secretada



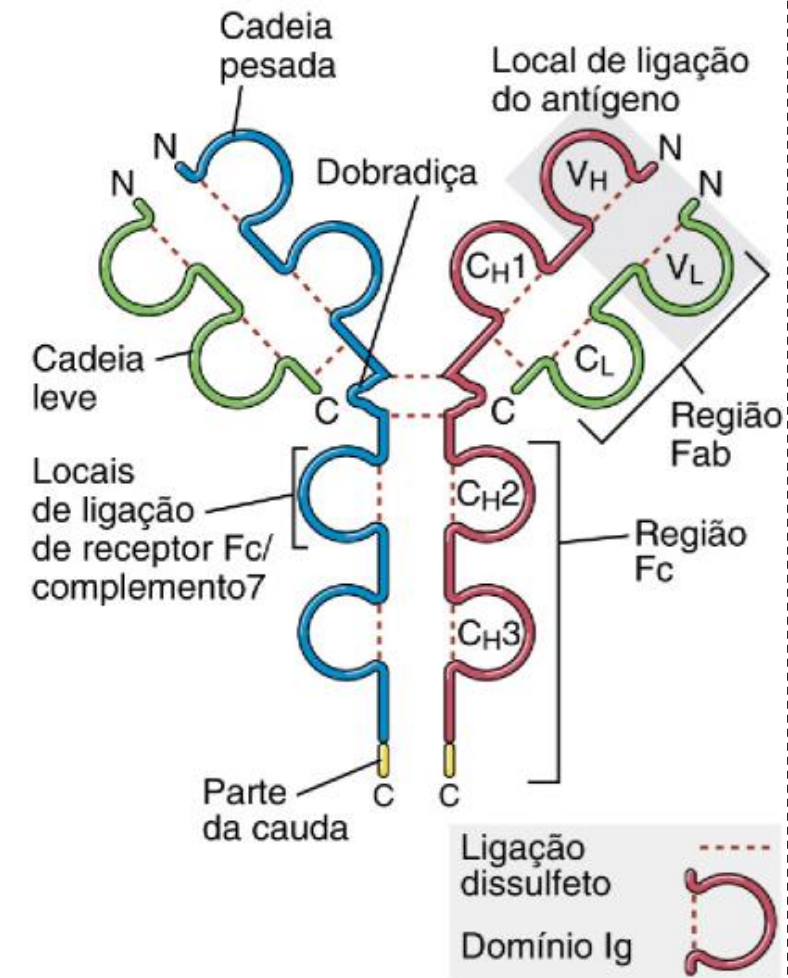
Hipermutação Somática



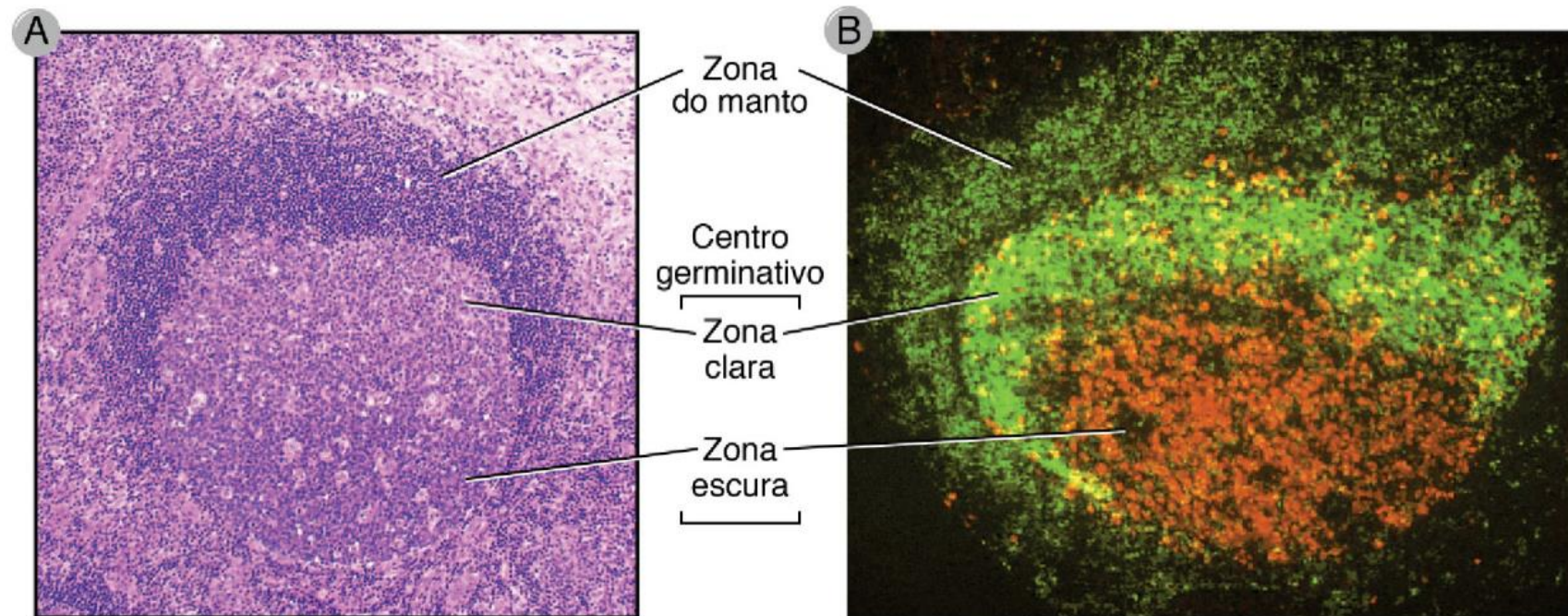
# Imunidade Humoral

## Anticorpos

### A IgG secretada



### Hipermutação Somática

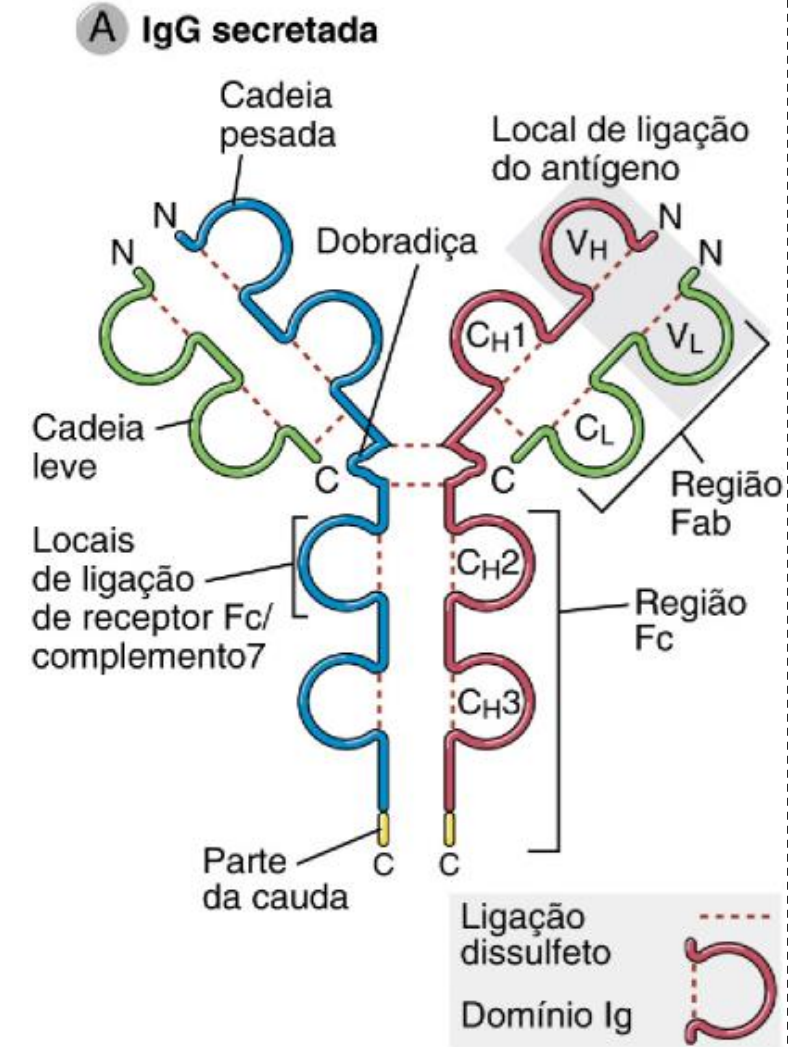


**FIGURA 12-11 Centros germinativos em órgãos linfoides secundários.** **A**, O centro germinativo se encontra no interior do folículo e inclui uma zona basal escura e uma zona clara adjacente. **B**, A zona clara contém células dendríticas foliculares, coradas com anticorpo anti-CD23 (verde) e a zona escura contém células B em proliferação, coradas com um anticorpo anti-Ki67 (vermelho), que detecta células que estão ciclando. (**A**, Cortesia de Dr. James Gulizia, Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts. **B**, Modificado de Liu YJ, Johnson GD, Gordon J, MacLennan IC: Germinal centres in T-cell-dependent antibody responses, Immunology Today 13:17-21. Copyright © 1992 com permissão da Elsevier.)

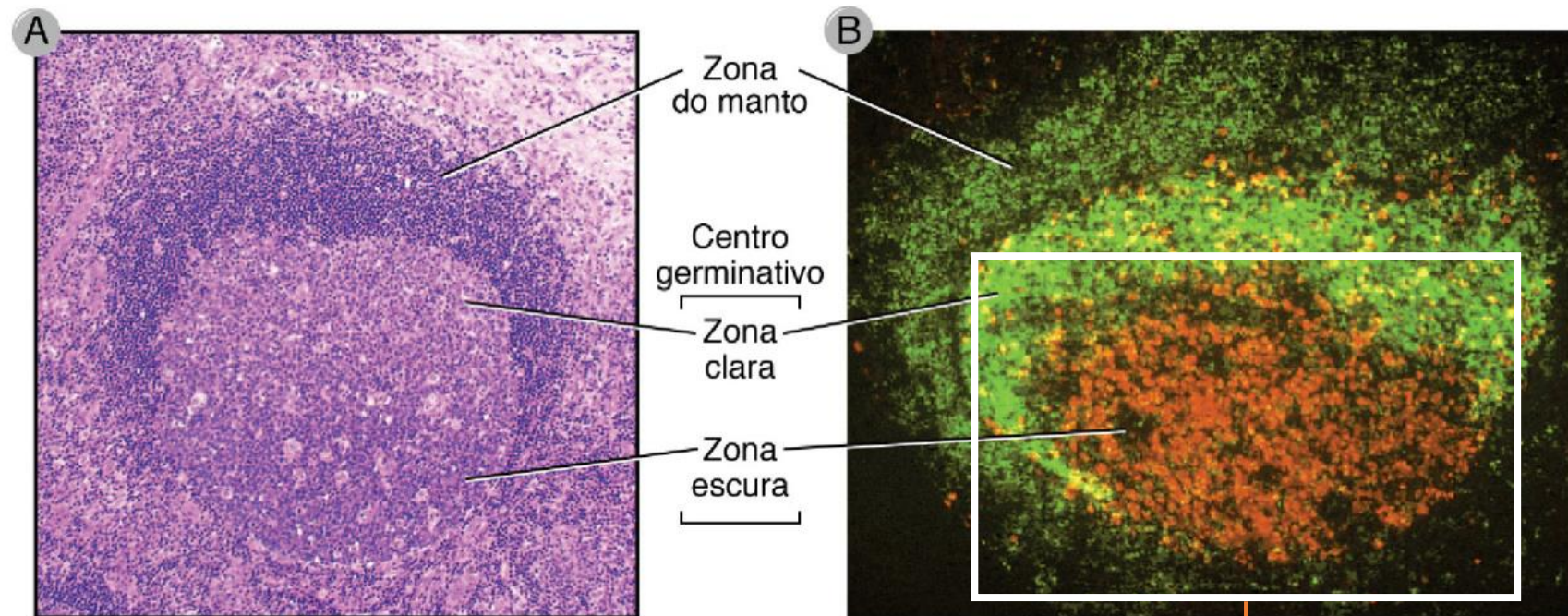


# Imunidade Humoral

## Anticorpos



## Hipermutação Somática

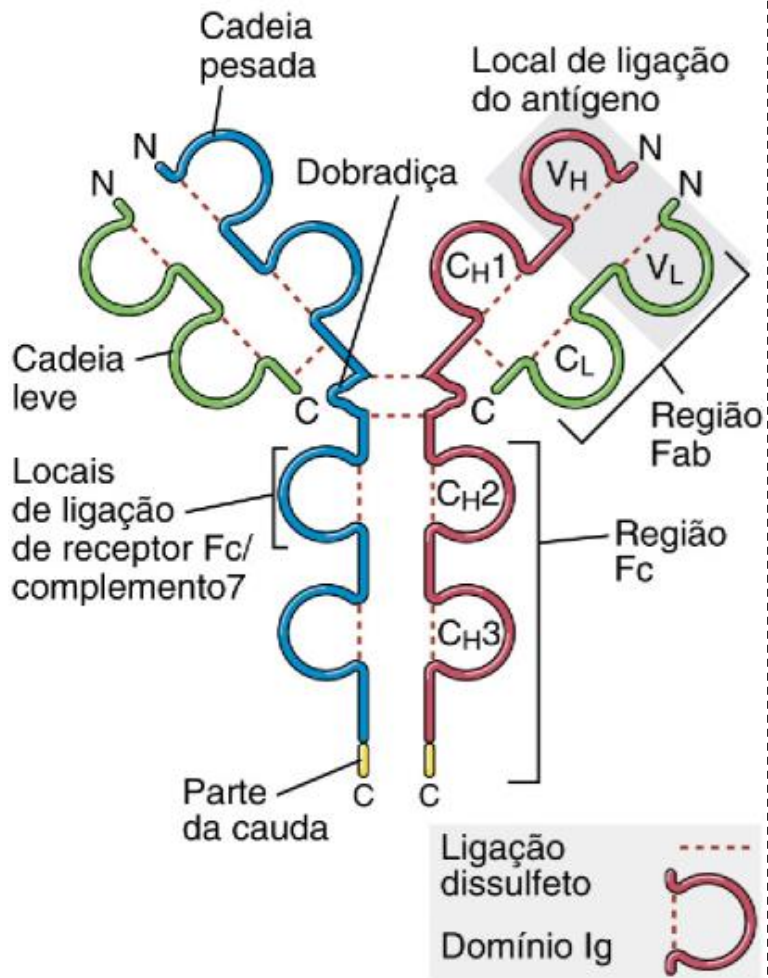


**FIGURA 12-11 Centros germinativos em órgãos linfoides secundários.** **A**, O centro germinativo se encontra no interior do folículo e inclui uma zona basal escura e uma zona clara adjacente. **B**, A zona clara contém células dendríticas foliculares, coradas com anticorpo anti-CD23 (verde) e a zona escura contém células B em proliferação, coradas com um anticorpo anti-Ki67 (vermelho), que detecta células que estão ciclando. (**A**, Cortesia de Dr. James Gulizia, Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts. **B**, Modificado de Liu YJ, Johnson GD, Gordon J, MacLennan IC: Germinal centres in T-cell-dependent antibody responses, Immunology Today 13:17-21. Copyright © 1992 com permissão da Elsevier.)

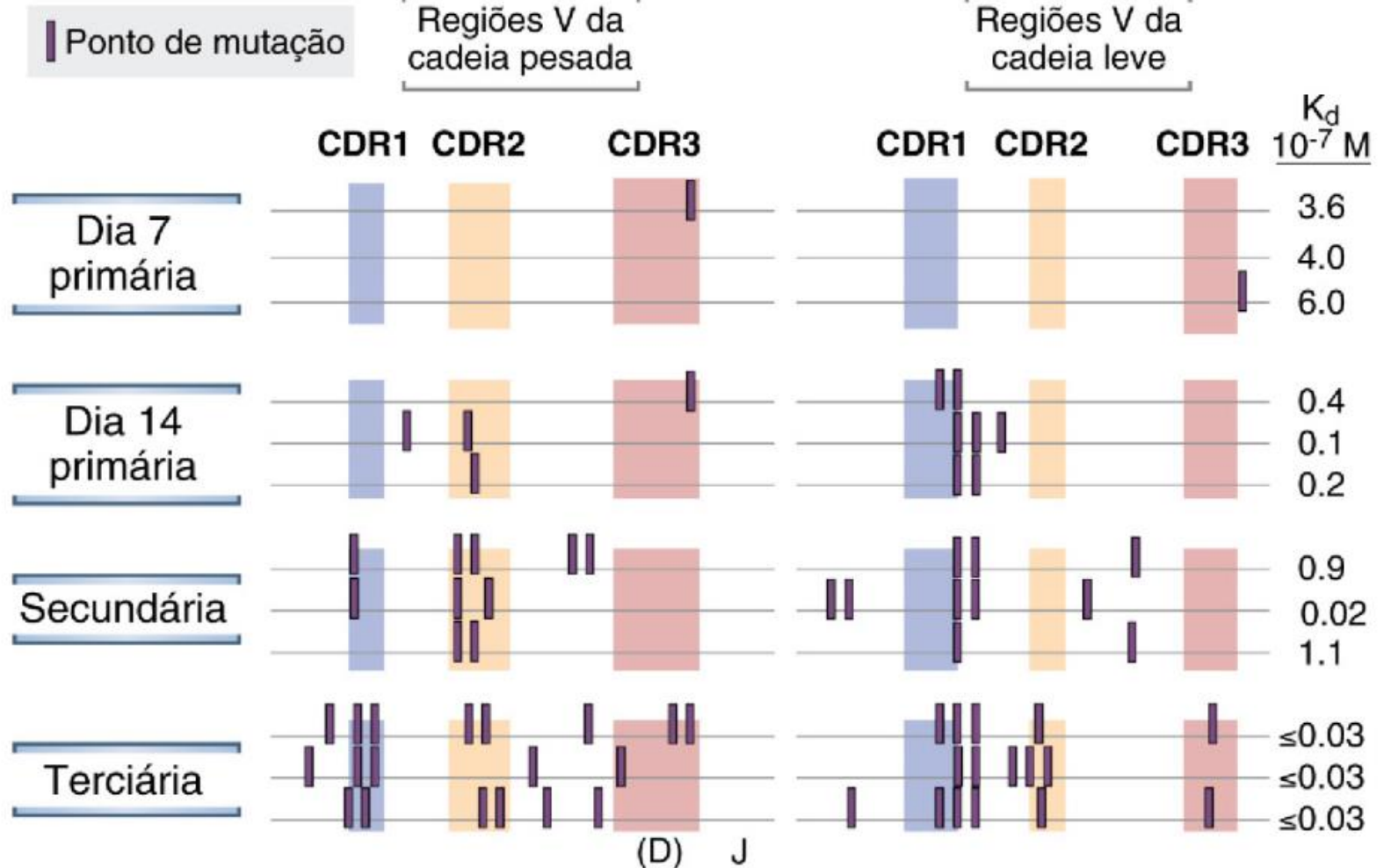
# Imunidade Humoral

## Anticorpos

### A IgG secretada



### Hipermutação Somática

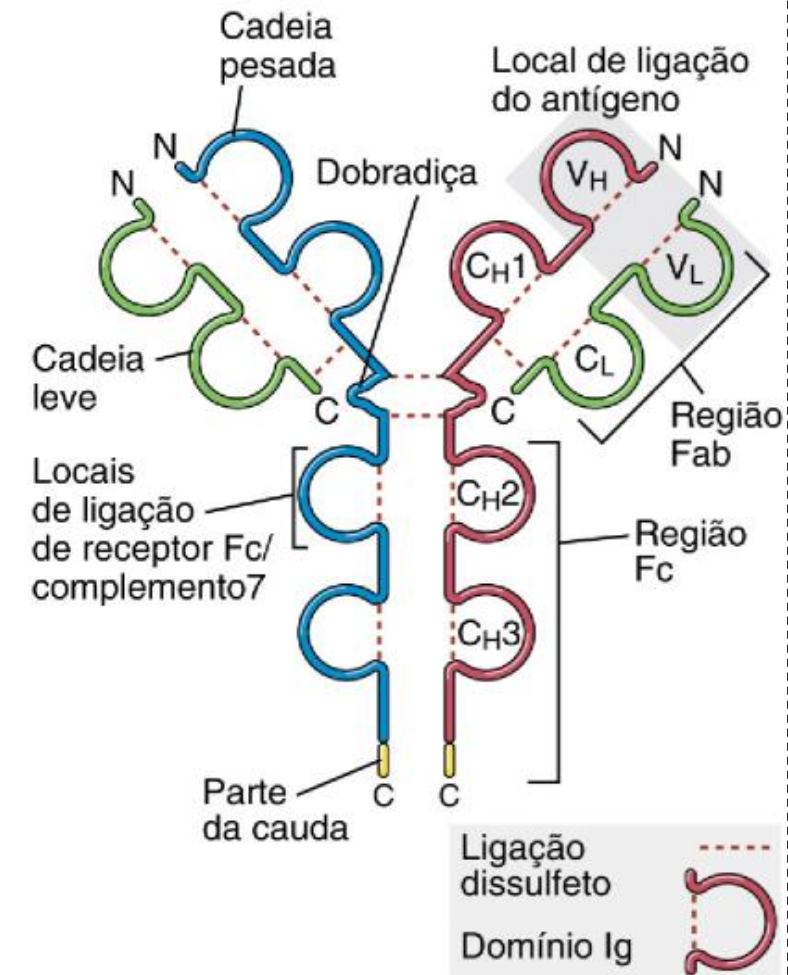




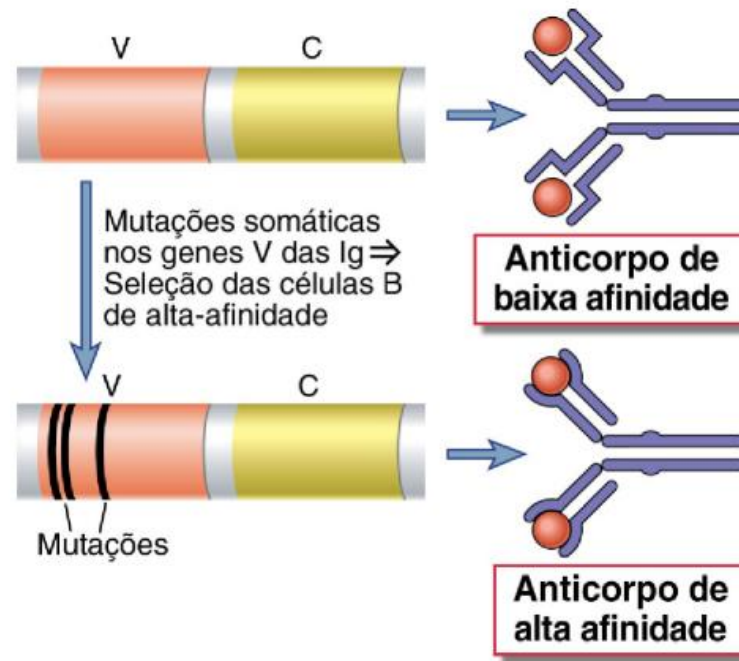
# Imunidade Humoral

## Anticorpos

### A IgG secretada



### Hipermutação Somática

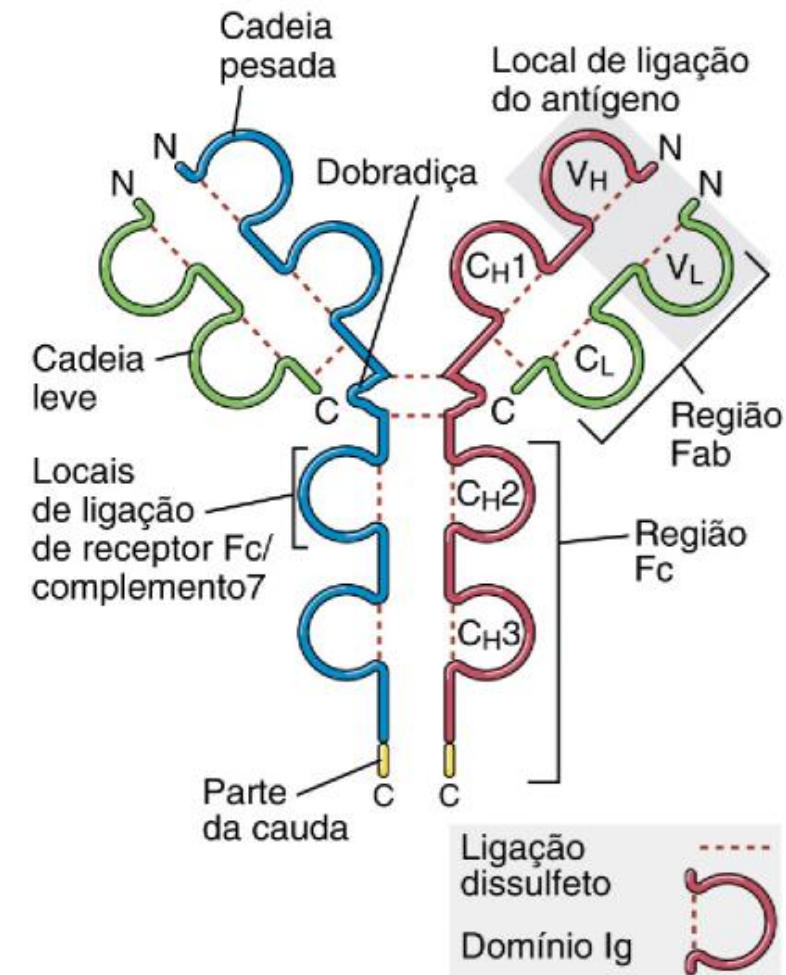


**FIGURA 12-17 Visão geral da maturação de afinidade.** No início da resposta imune, há produção de anticorpos de baixa afinidade. Durante a reação do centro germinativo, a mutação somática dos genes V da Ig e a seleção das células B com receptores de antígeno de alta afinidade resultam na produção de anticorpos com alta afinidade para o antígeno.

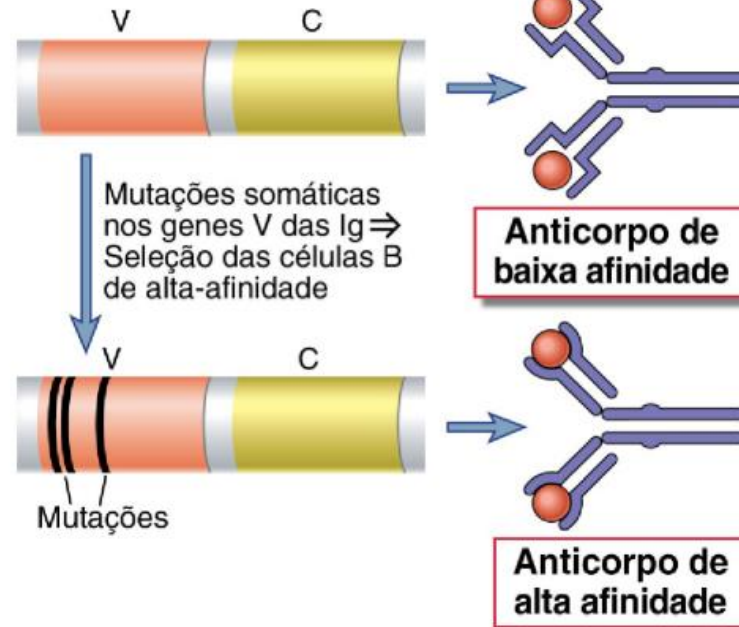
# Imunidade Humoral

## Anticorpos

### A IgG secretada



### Hipermutação Somática



**FIGURA 12-17 Visão geral da maturação de afinidade.** No início da resposta imune, há produção de anticorpos de baixa afinidade. Durante a reação do centro germinativo, a mutação somática dos genes V da Ig e a seleção das células B com receptores de antígeno de alta afinidade resultam na produção de anticorpos com alta afinidade para o antígeno.

Ativação da célula B por antígeno proteico e por células T auxiliares

Célula B imatura Antígeno

Indução de AID e migração para o centro germinativo

Células B com genes V da Ig somaticamente mutados e Igs com afinidades variadas ao mesmo antígeno

Células B com receptores de antígeno de alta afinidade são melhores no reconhecimento de antígenos apresentados pelas células dendríticas foliculares, ligam-se ao antígeno e o apresentam à célula T<sub>FH</sub>

Apenas as células B com receptores de antígeno de alta afinidade são selecionadas para sobreviver

Célula dendrítica folicular Célula T<sub>FH</sub>

Célula B de alta afinidade

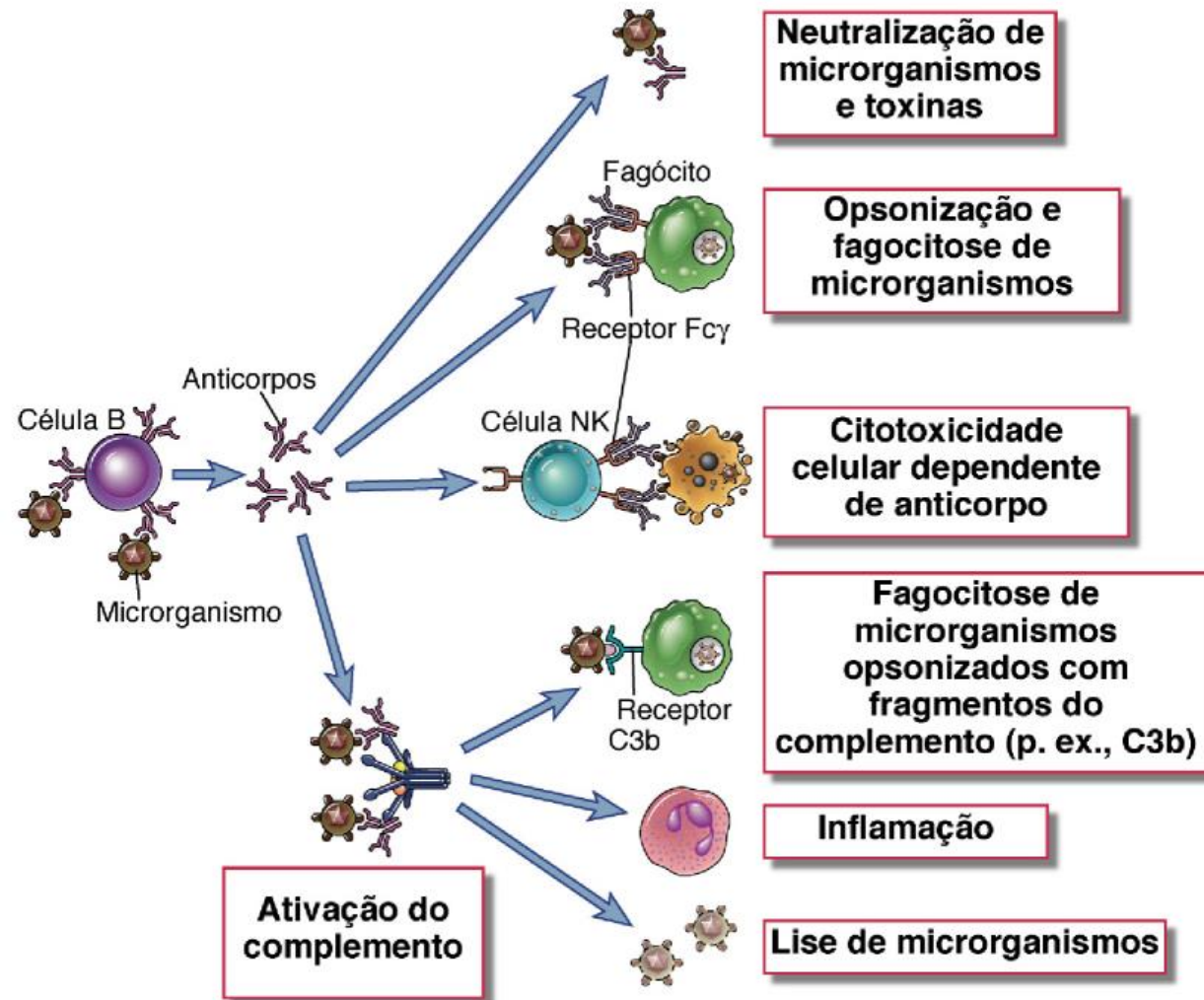


# Imunidade Humoral

Mecanismos efetores da Imunidade Humoral

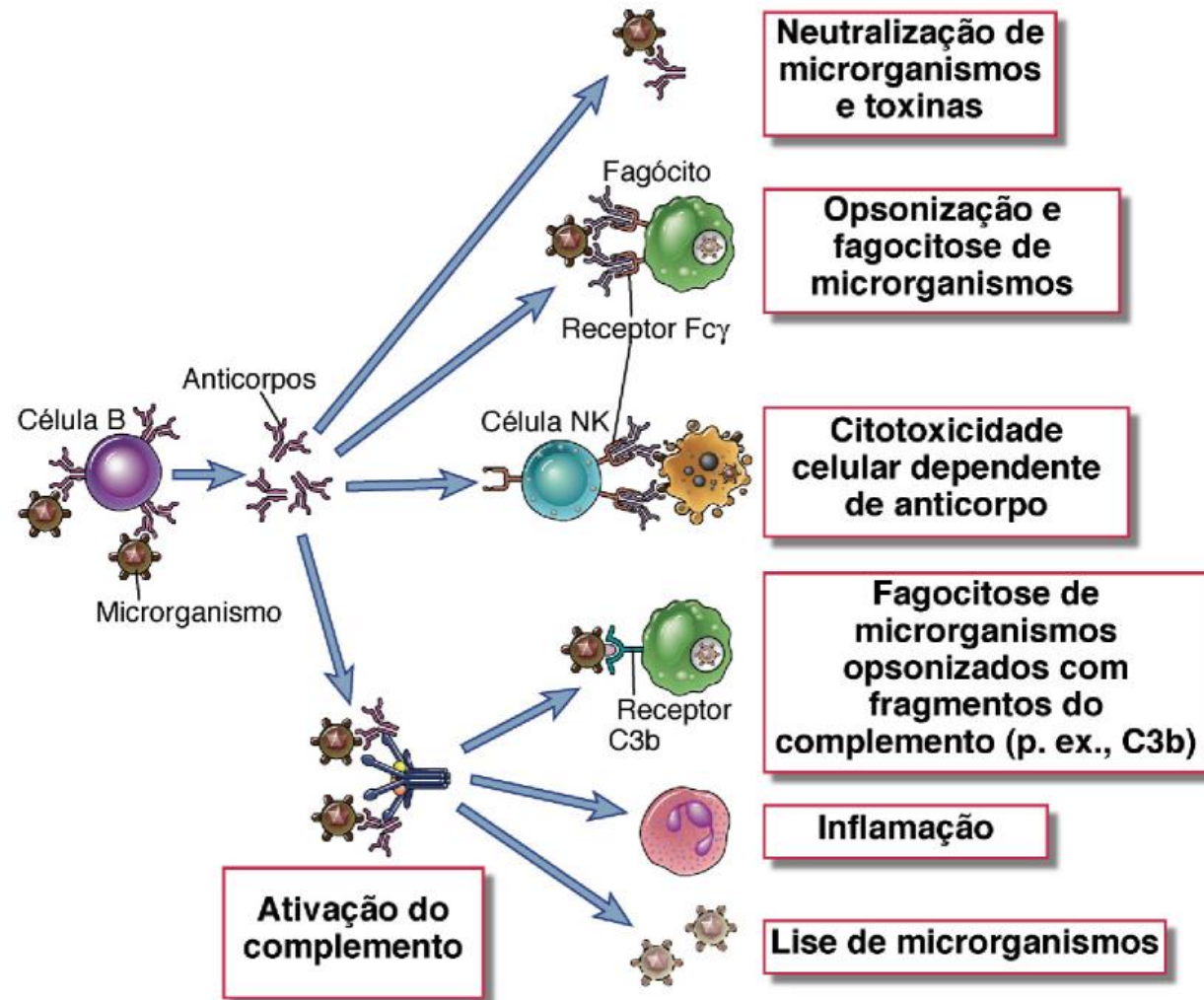
# Imunidade Humoral

## Mecanismos efetores da Imunidade Humoral

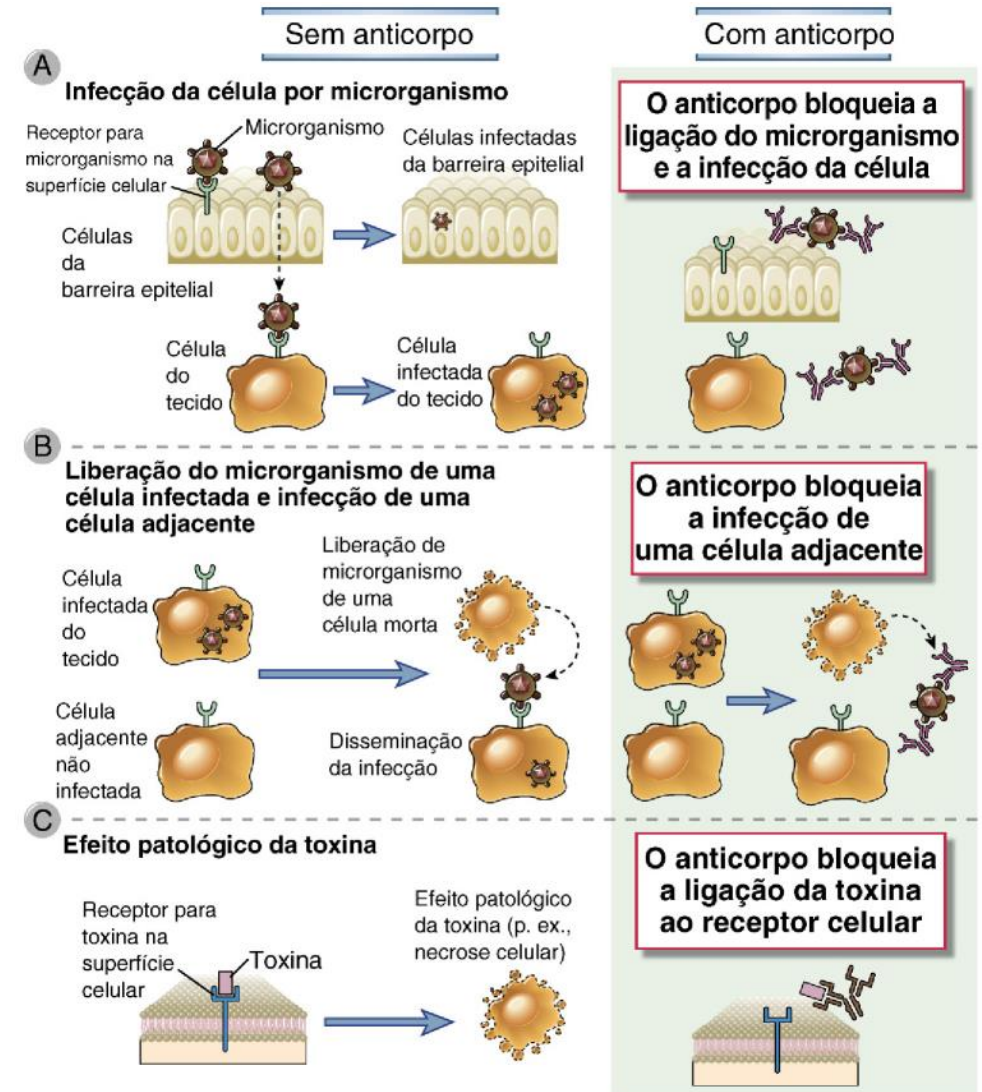


# Imunidade Humoral

## Mecanismos efetores da Imunidade Humoral

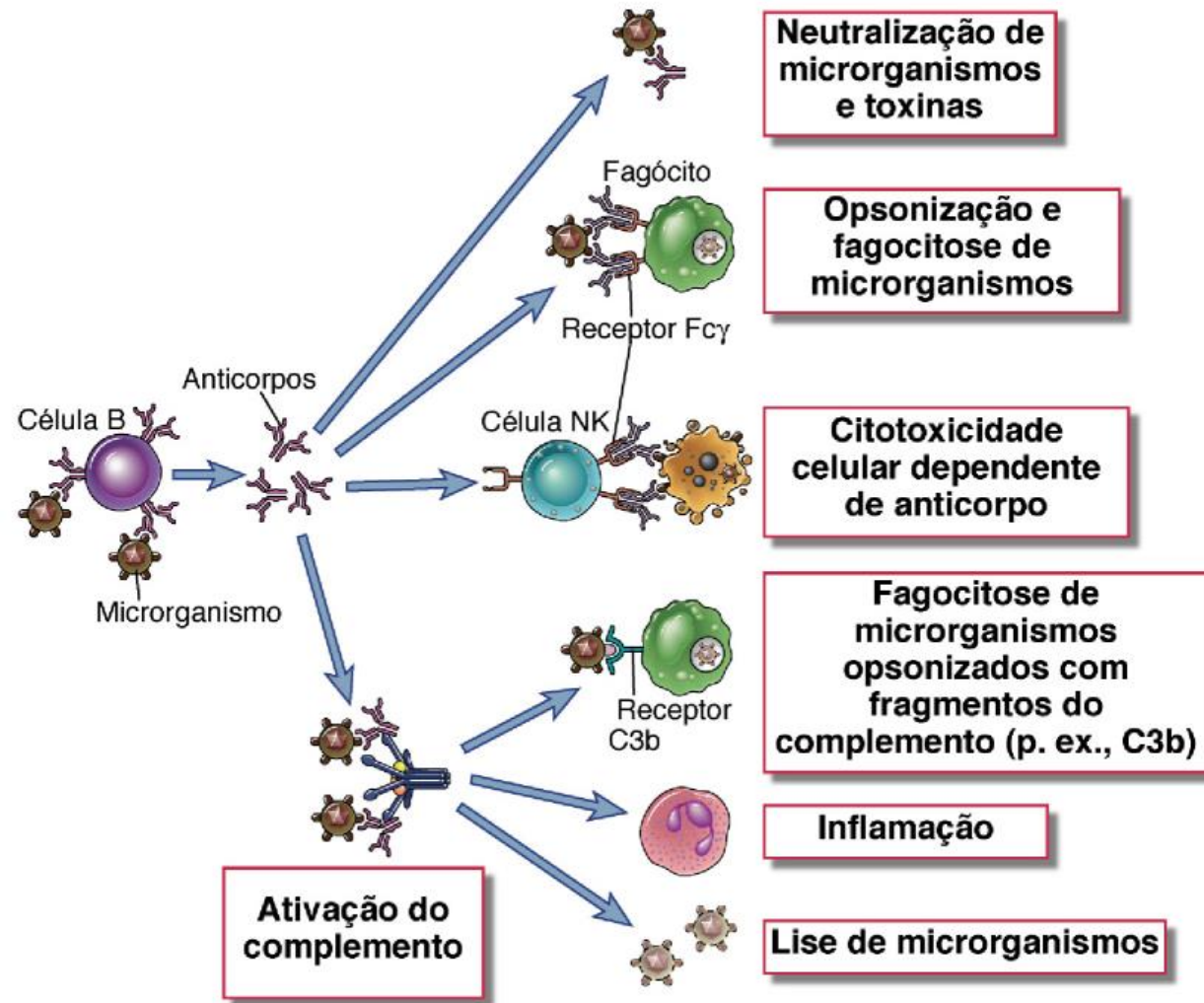


### Neutralização de microrganismos e toxinas



# Imunidade Humoral

## Mecanismos efetores da Imunidade Humoral



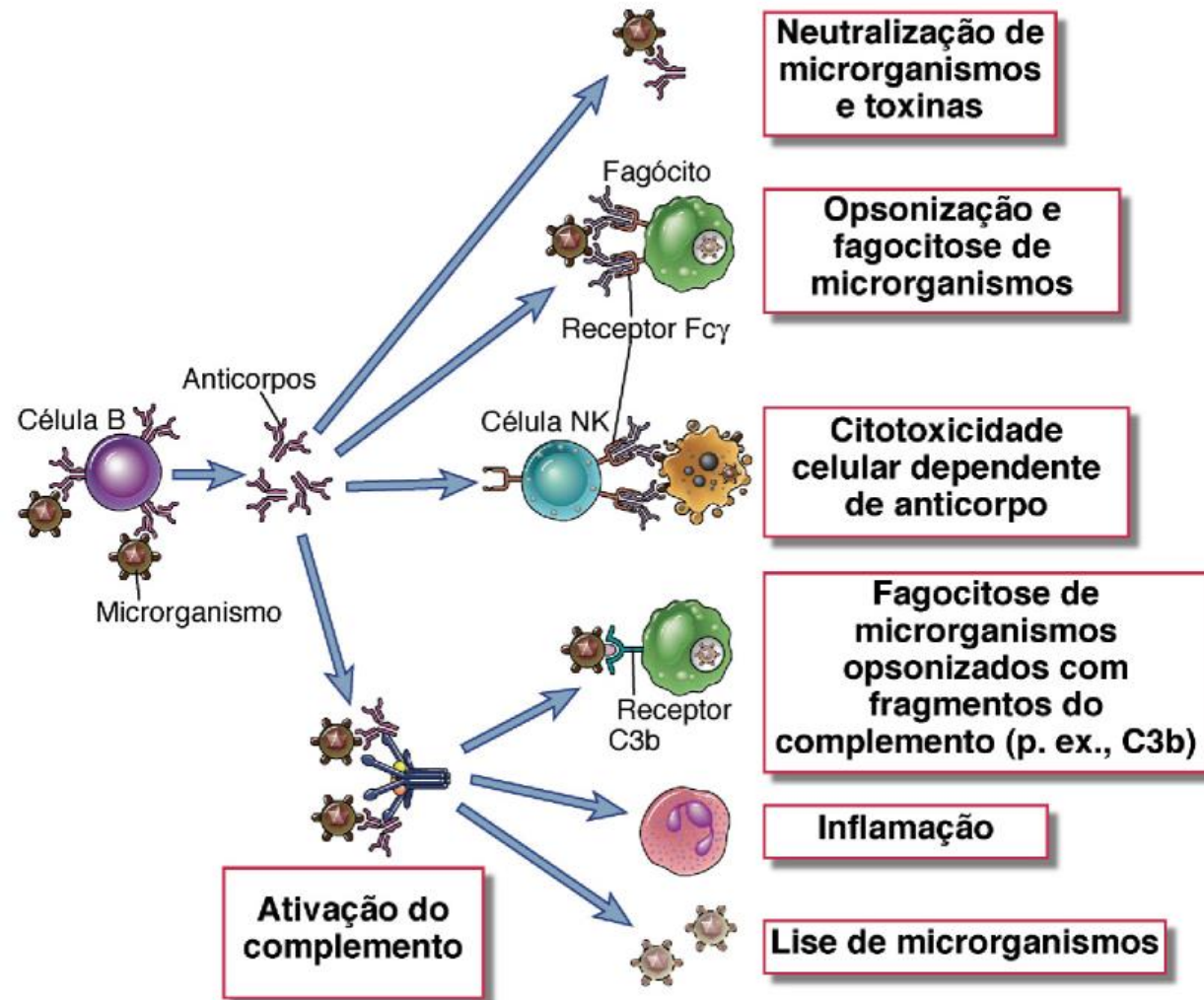
### Opsonização e fagocitose de microrganismos mediadas por Ac



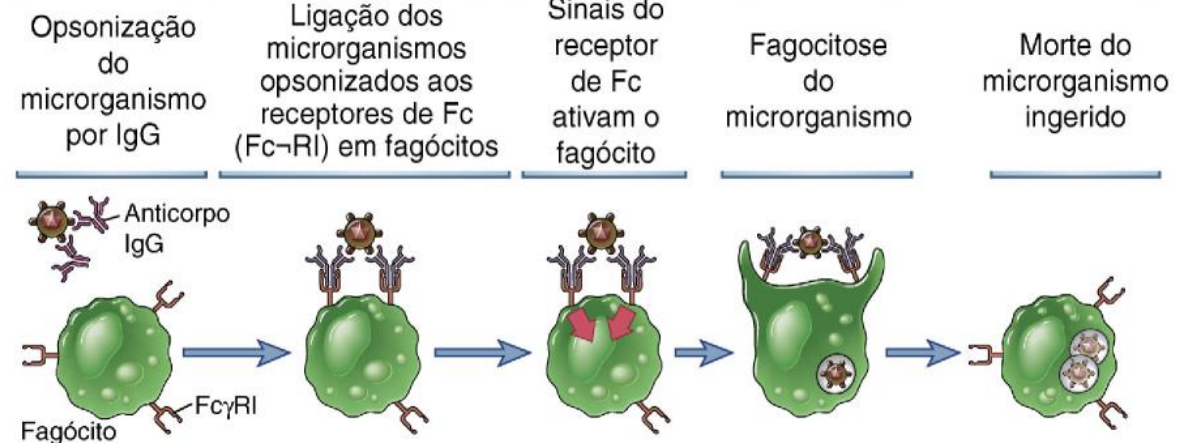


# Imunidade Humoral

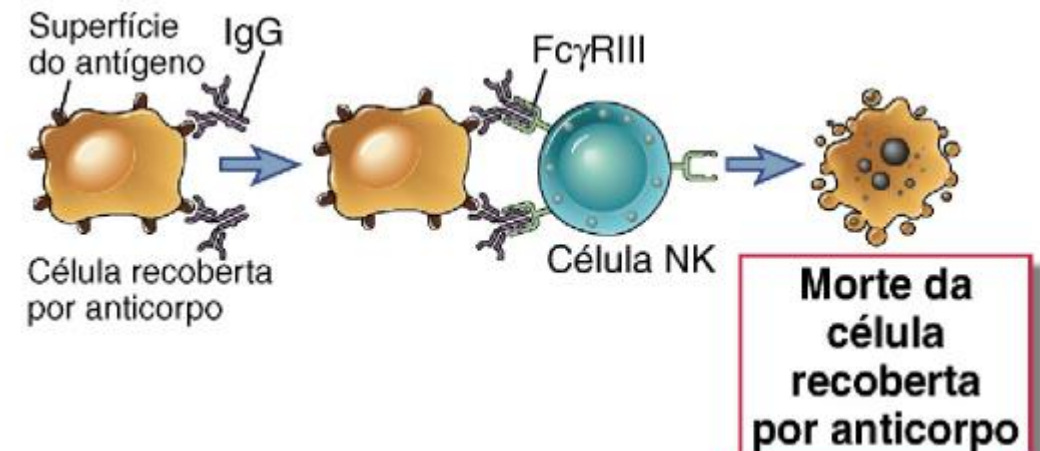
## Mecanismos efetores da Imunidade Humoral



### Opsonização e fagocitose de microrganismos mediadas por Ac

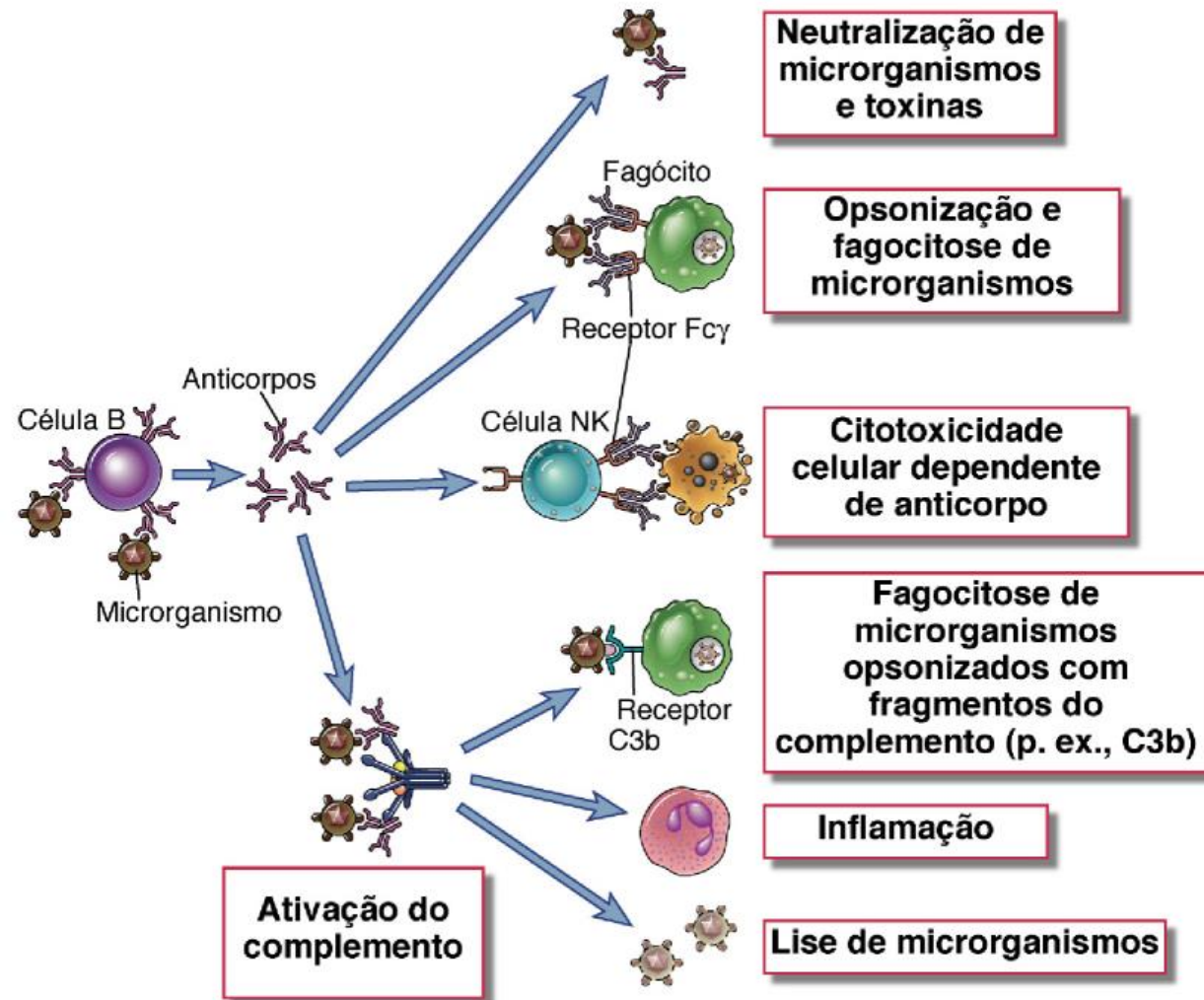


### Citotoxicidade mediada por células dependentes de Ac

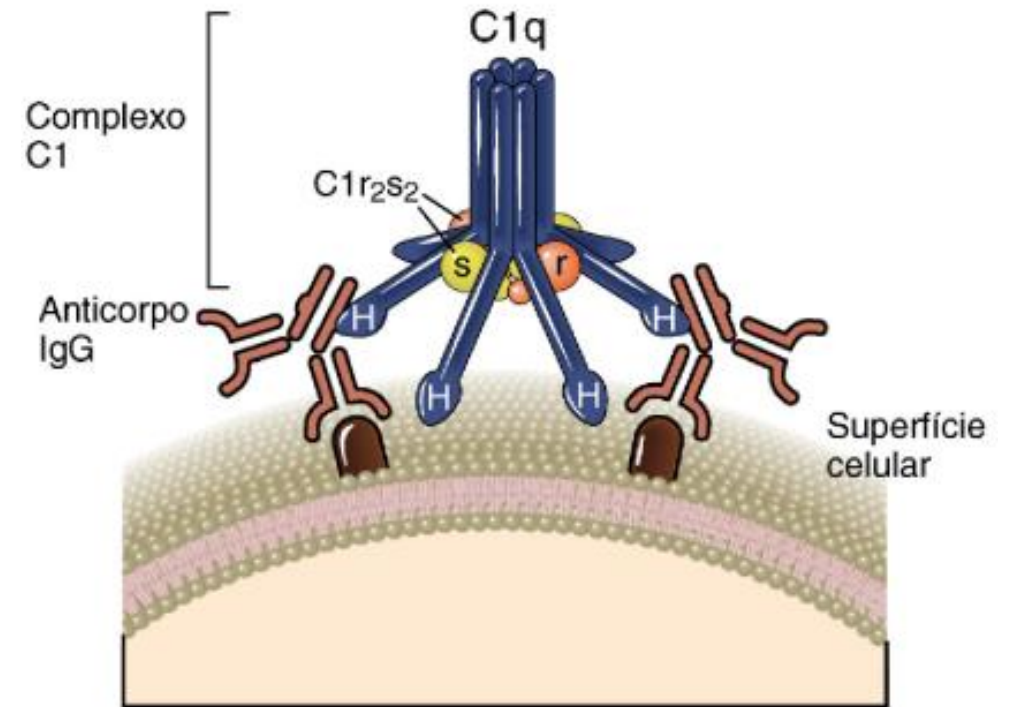


# Imunidade Humoral

## Mecanismos efetores da Imunidade Humoral



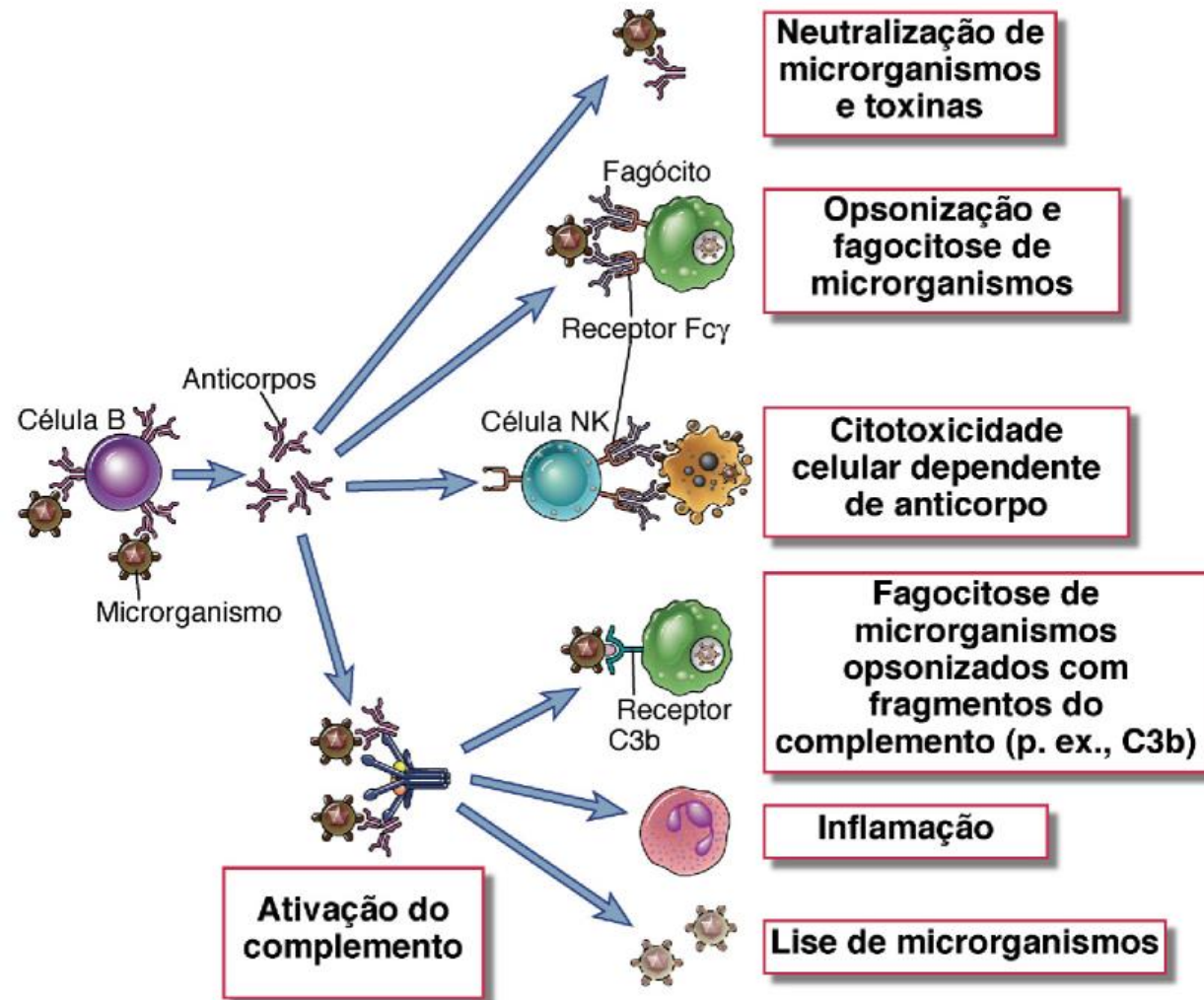
### Ativação do Complemento



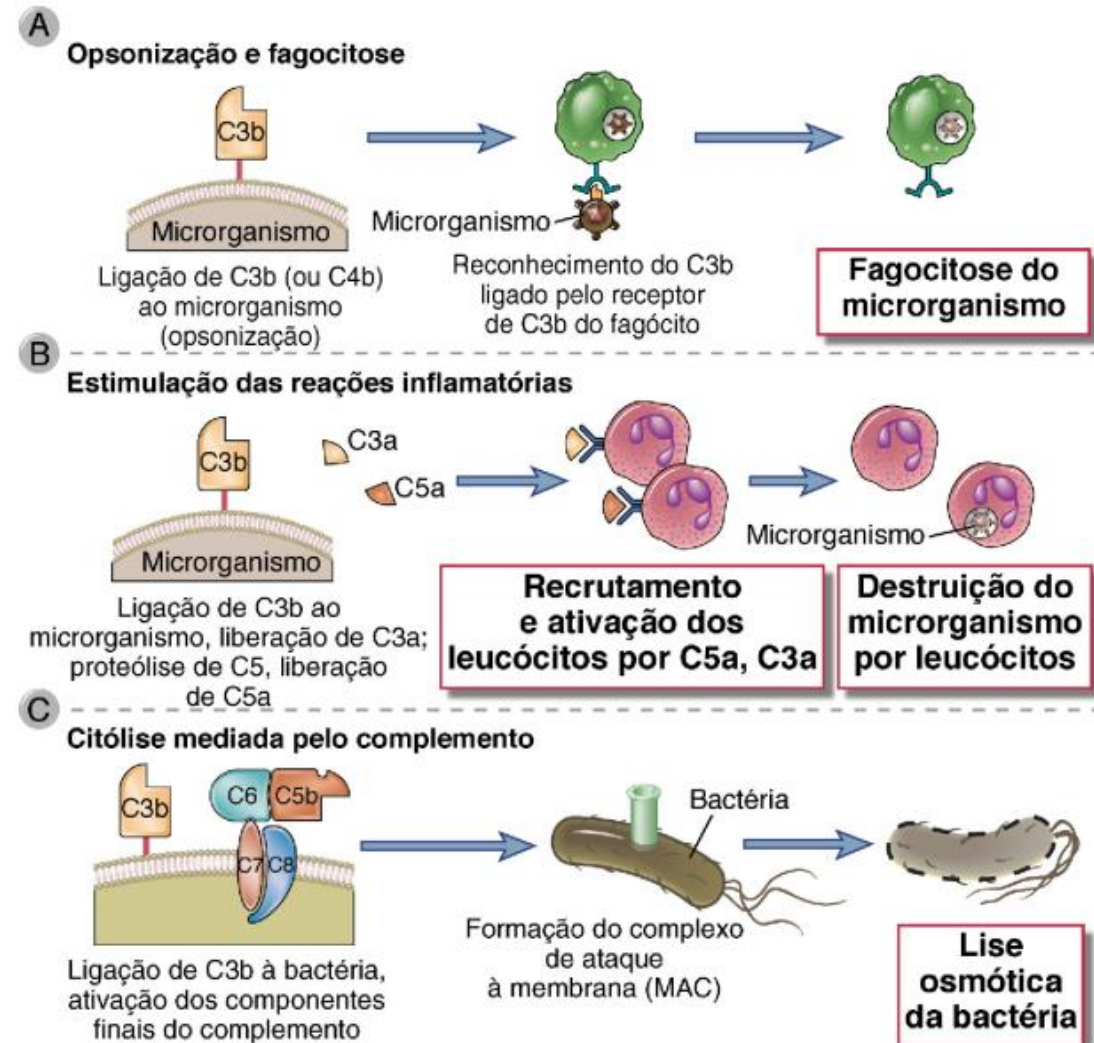


# Imunidade Humoral

## Mecanismos efetores da Imunidade Humoral

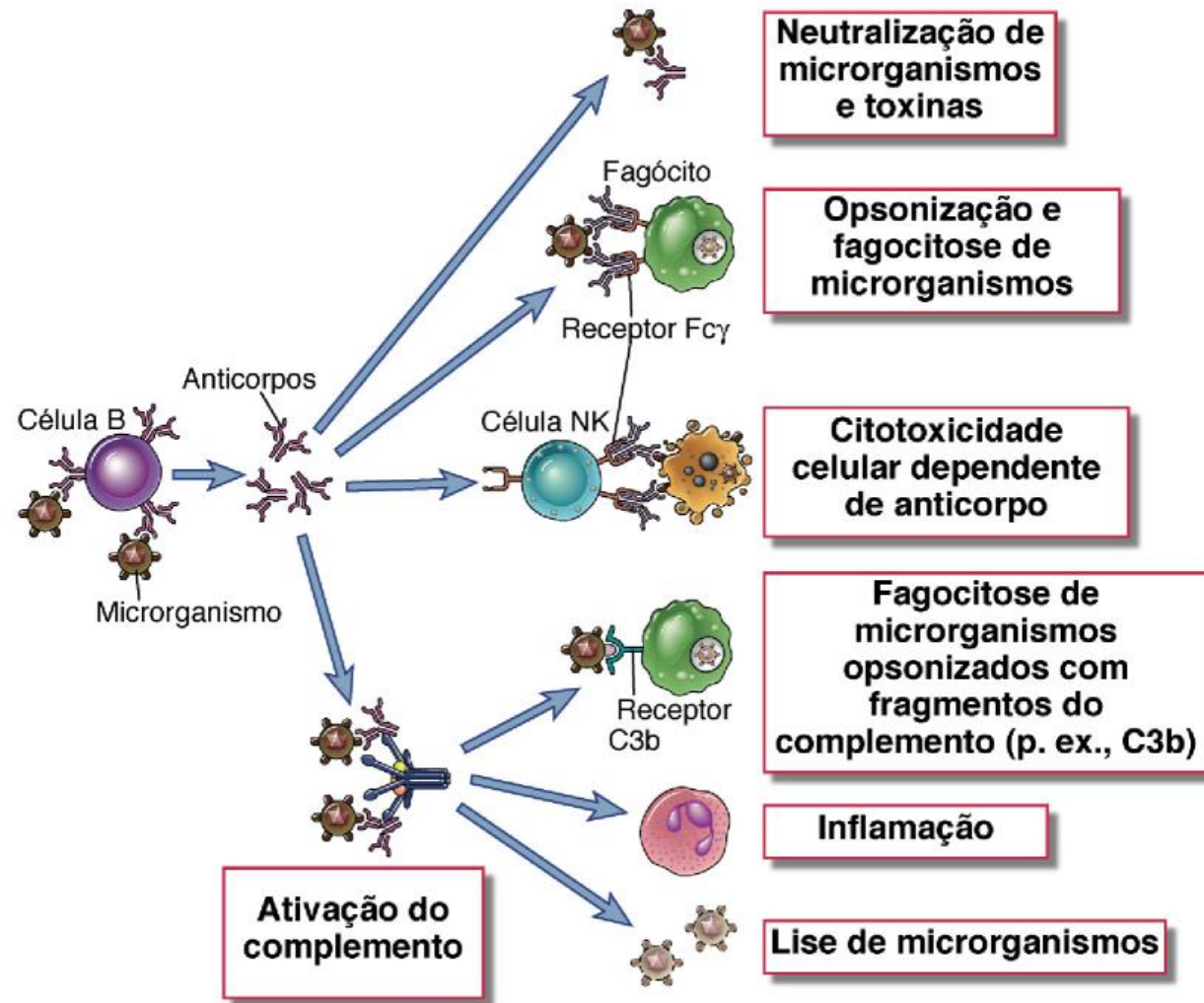


### Ativação do Complemento

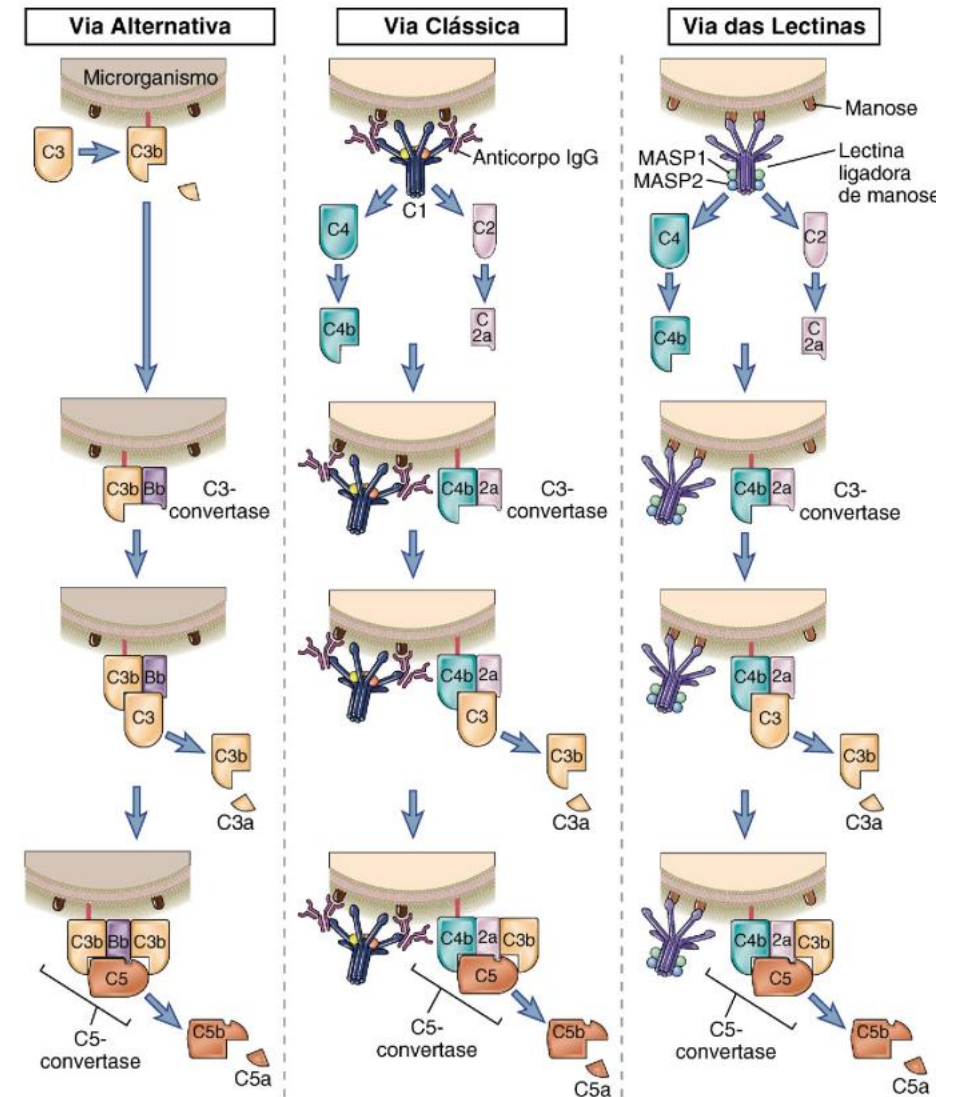


# Imunidade Humoral

## Mecanismos efetores da Imunidade Humoral



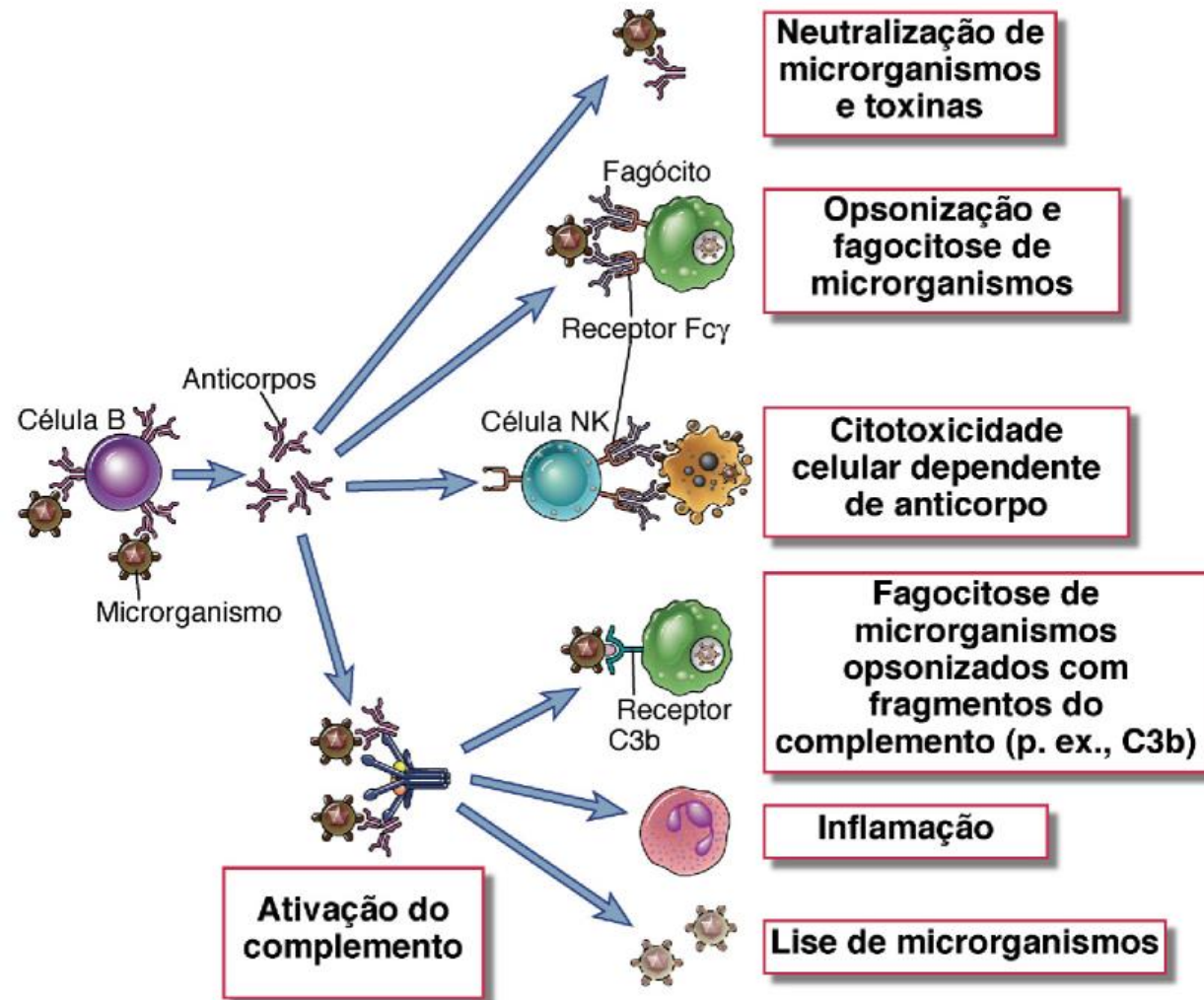
### Ativação do Complemento





# Imunidade Humoral

## Mecanismos efetores da Imunidade Humoral



### Ativação do Complemento

