

Disciplina: Imunologia

Aula: Imunidade Humoral

Prof. Dr. Ildercílio Lima

Contato: ildercilio.lima@ufac.br

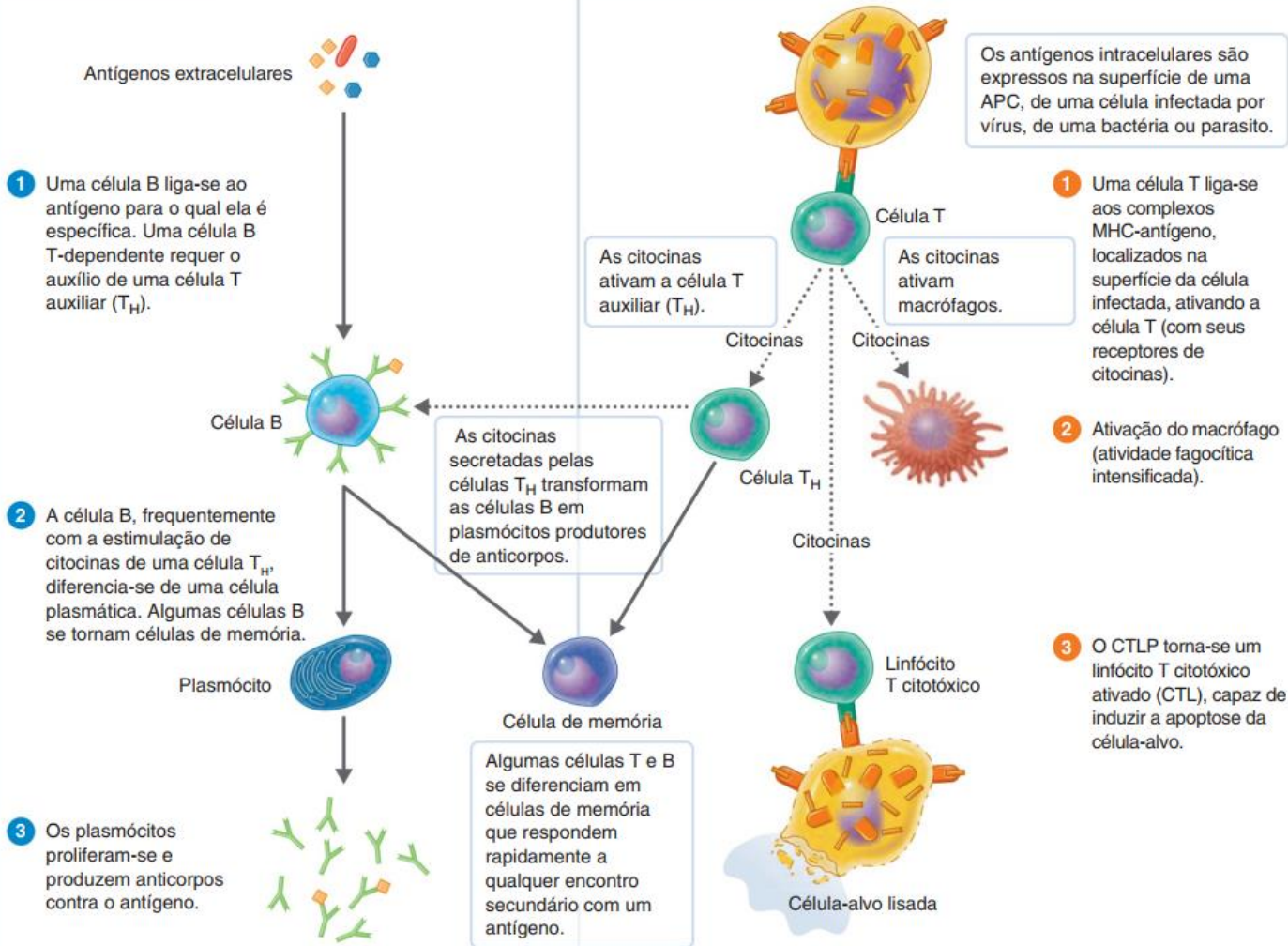
Imunidade Adquirida

humoral

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

celular

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



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

Imunidade Adquirida (específica ou adaptativa)

Humoral
↓
Linfócitos B

Celular
↓
Linfócitos T

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).

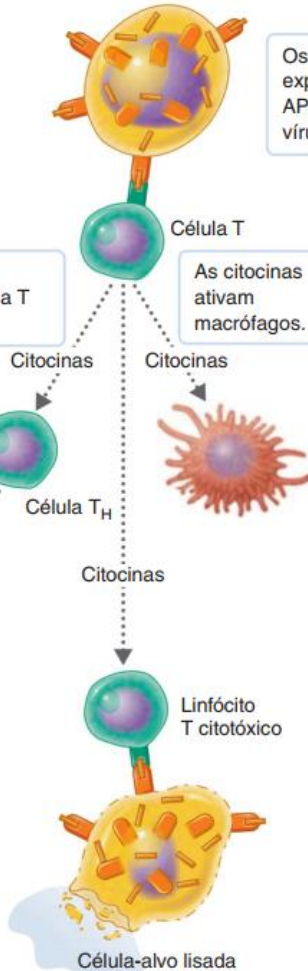
3 O CTLP torna-se um linfócito T citotóxico ativado (CTL), capaz de induzir a apoptose da célula-alvo.

Célula T

Célula T_H

Linfócito T citotóxico

Célula-alvo lisada



Imunidade Adquirida (específica ou adaptativa)

Humoral

Linfócitos B

Celular

Linfócitos T

Imunidade Humoral

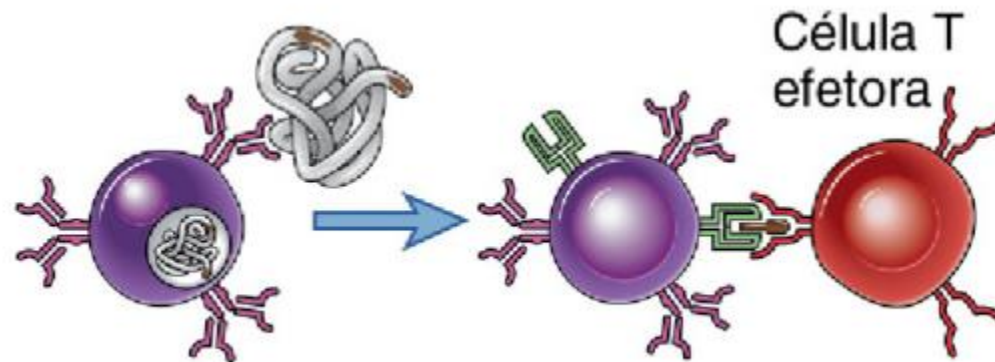
Imunidade Humoral

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



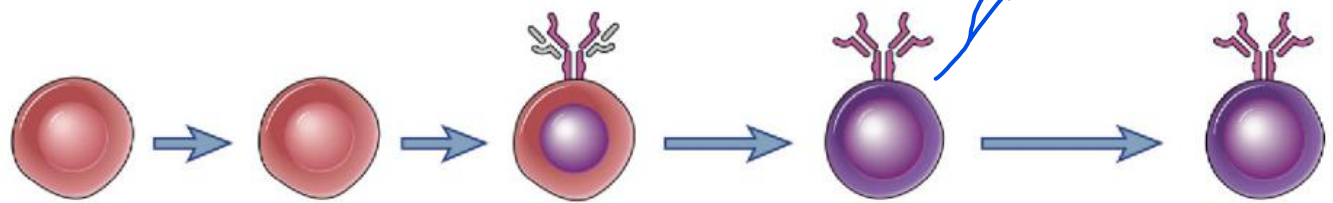
Imunidade Humoral

Imunidade Humoral

Maturação do Linfócito B

Imunidade Humoral

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



Estágio de maturação	Célula-tronco	Pró-B	Pré-B	B imaturo	B maduro
Proliferação					
Expressão de RAG					
Expressão de TdT					
DNA, RNA das Ig	DNA não recombinado (da linhagem germinativa)	DNA não recombinado (da linhagem germinativa)	Gene da cadeia H recombinado (VDJ); mRNA μ	Gene da cadeia H recombinado (VDJ), genes κ ou λ (VJ); mRNA μ , κ ou λ	Processamento (<i>splicing</i>) alternativo do RNA VDJ-C (transcrito primário), para formar o mRNA C_μ e C_δ
Expressão das Ig	Nenhuma	Nenhuma	μ citoplasmático e μ associado ao receptor pré-B	IgM de membrana (cadeia leve κ ou λ μ +)	IgM e IgD de membrana
Marcadores de superfície	CD43 ⁺	CD43 ⁺ CD19 ⁺ CD10 ⁺	B220 ^{lo} CD43 ⁺	IgM ^{lo} CD43 ⁻	IgM ^{hi}
Local anatômico	Medula óssea			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

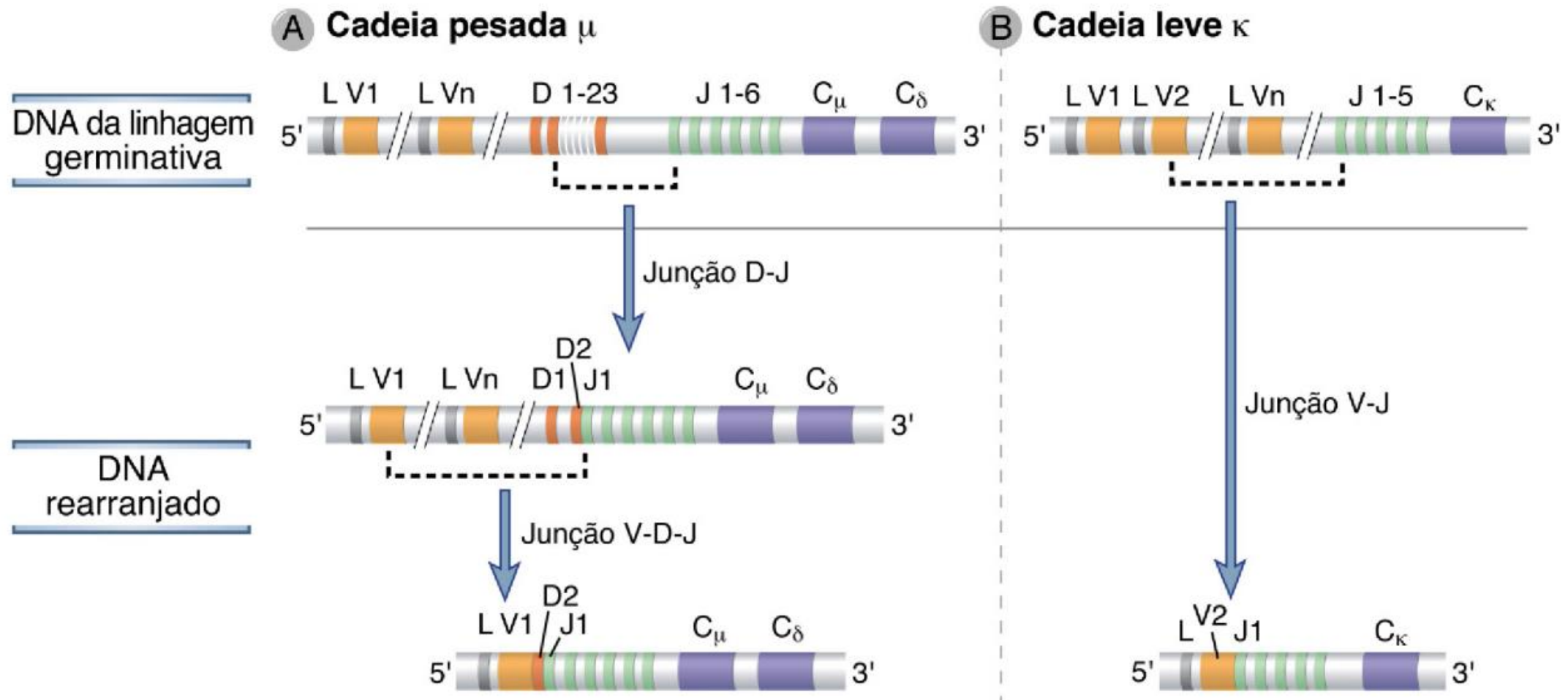
TdT: desoxinucleotidil-transferase terminal

Maturação do Linfócito B

Imunidade Humoral

Recombinação V(D)J

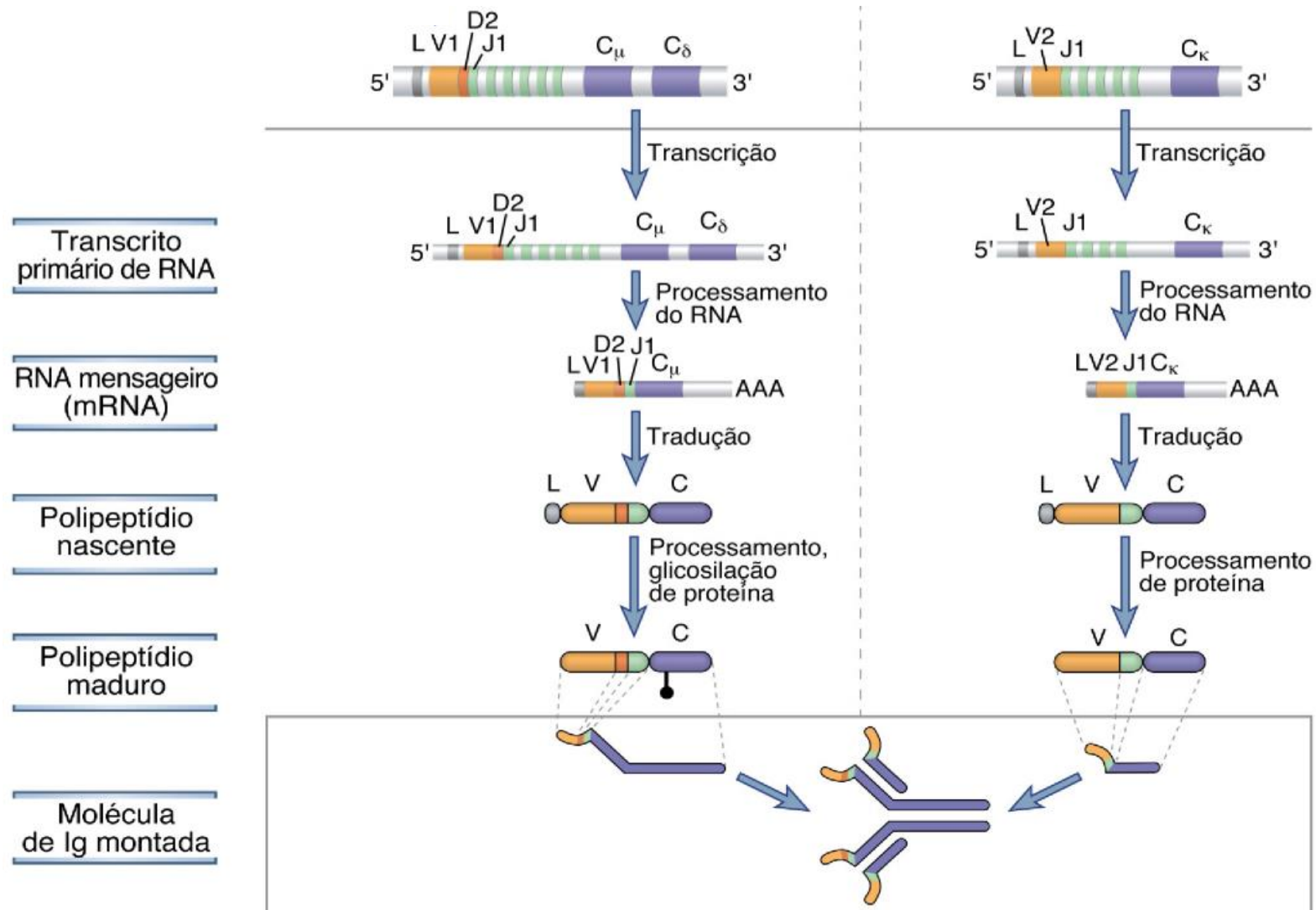
Maturação do Linfócito B



Imunidade Humoral

Maturação do Linfócito B

Expressão do Receptor de Células B (BCR)



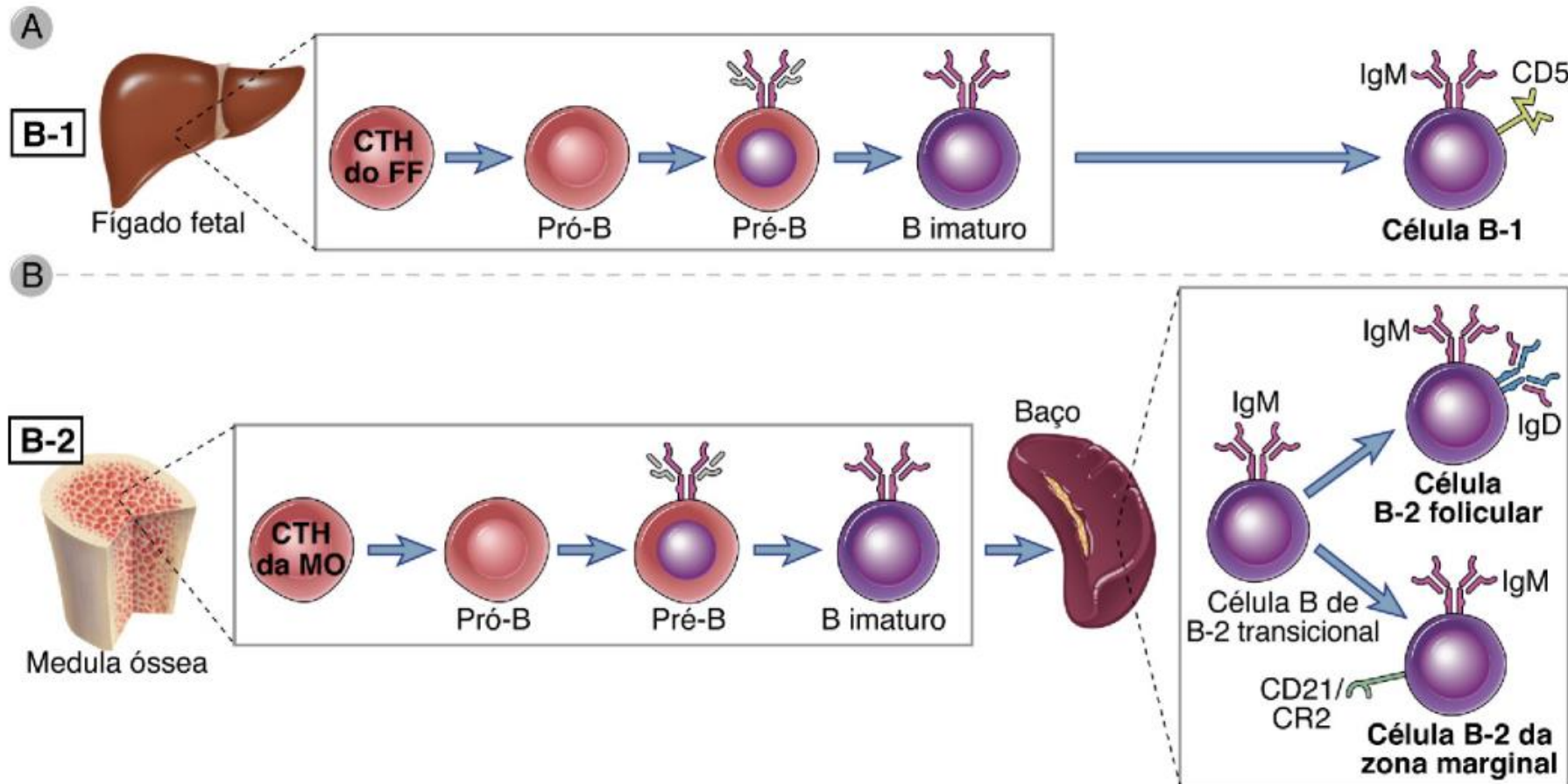
Imunidade Humoral

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.

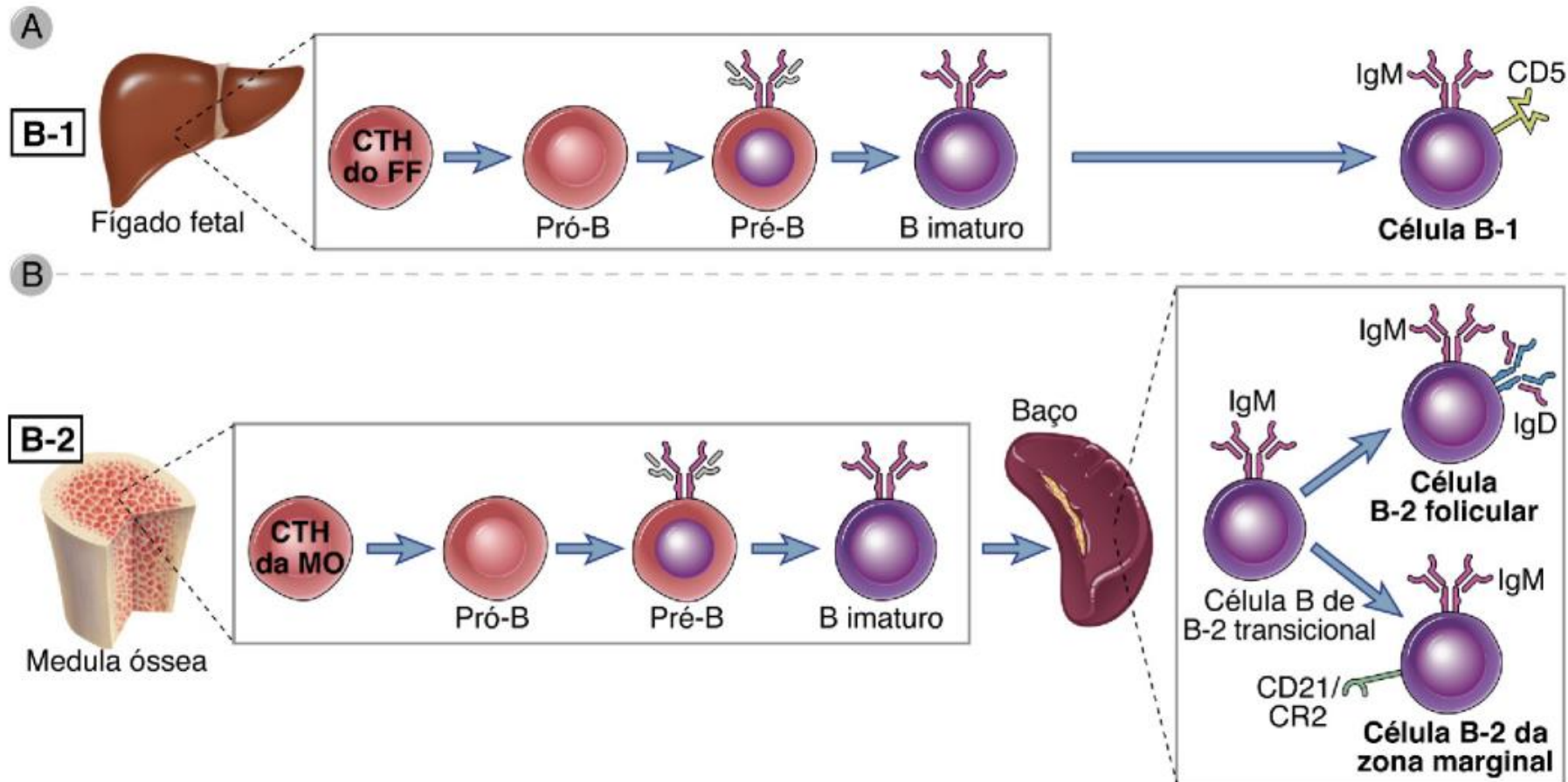
Secretam espontaneamente IgM;

Atuam nas mucosas, sendo as principais produtoras de IgA.

B2:

Imunidade Humoral

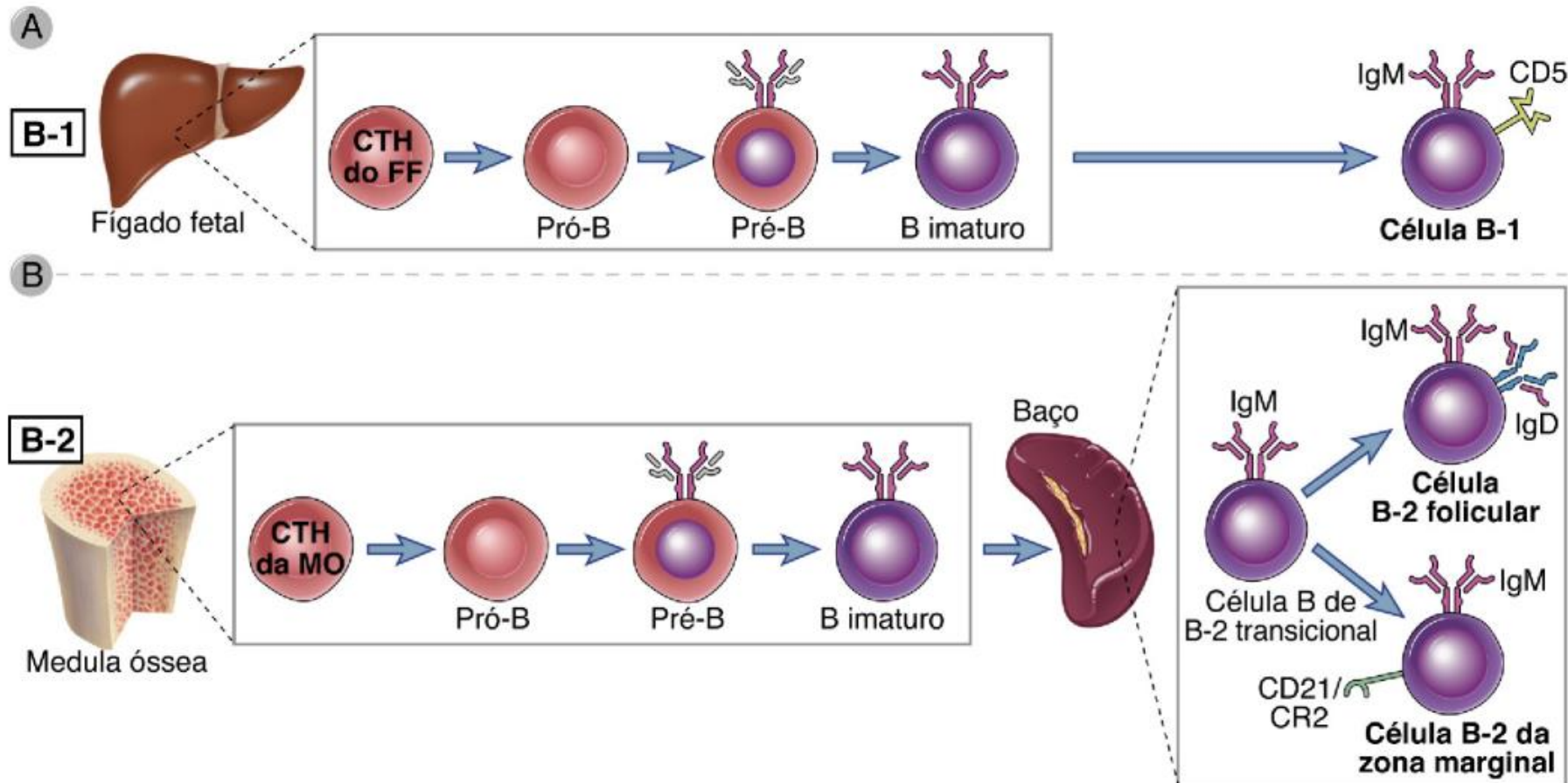
Subgrupos de Células B maduras



Imunidade Humoral

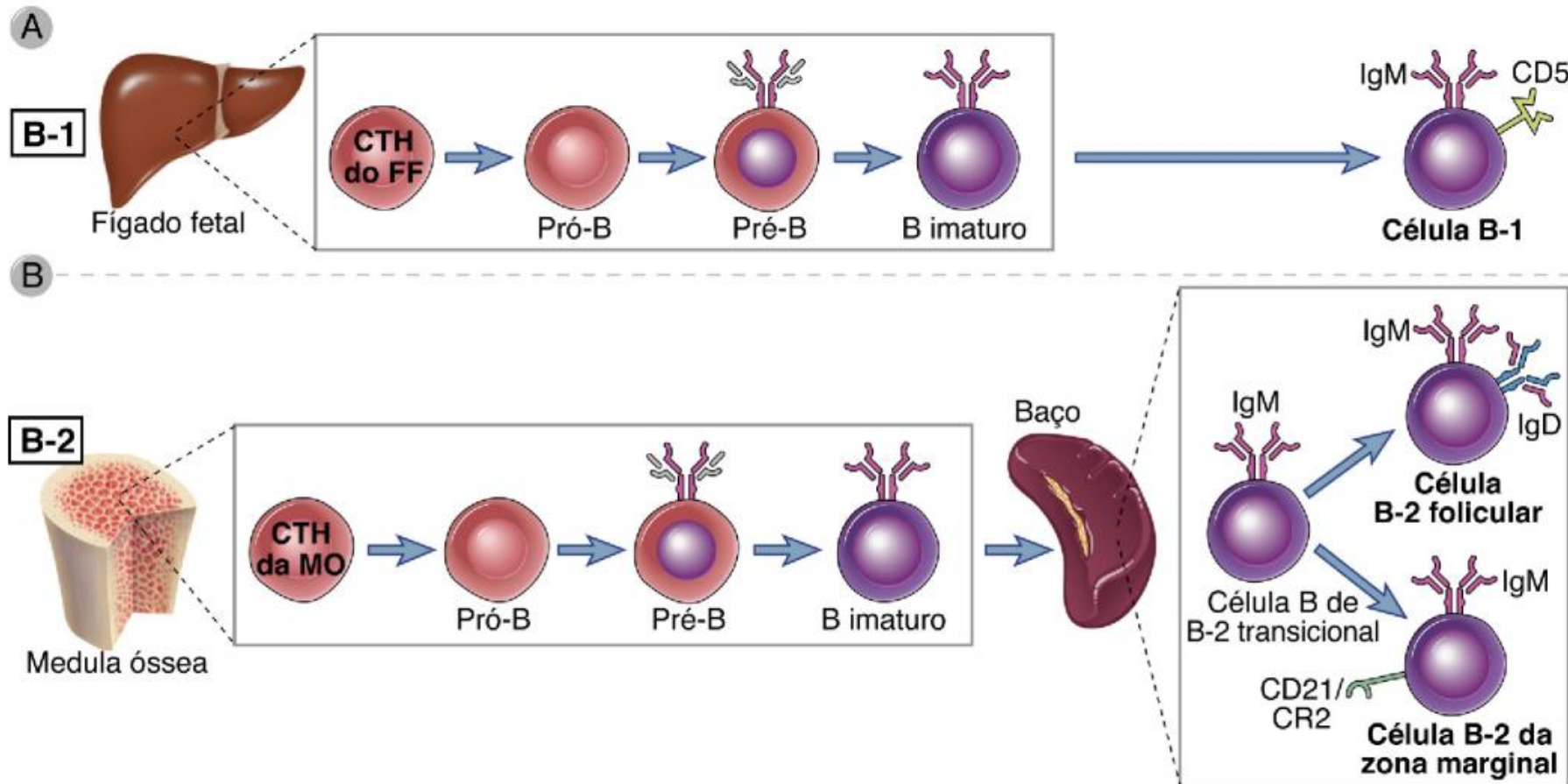
Subgrupos de Células B maduras

Células B-1



Imunidade Humoral

Subgrupos de Células B maduras

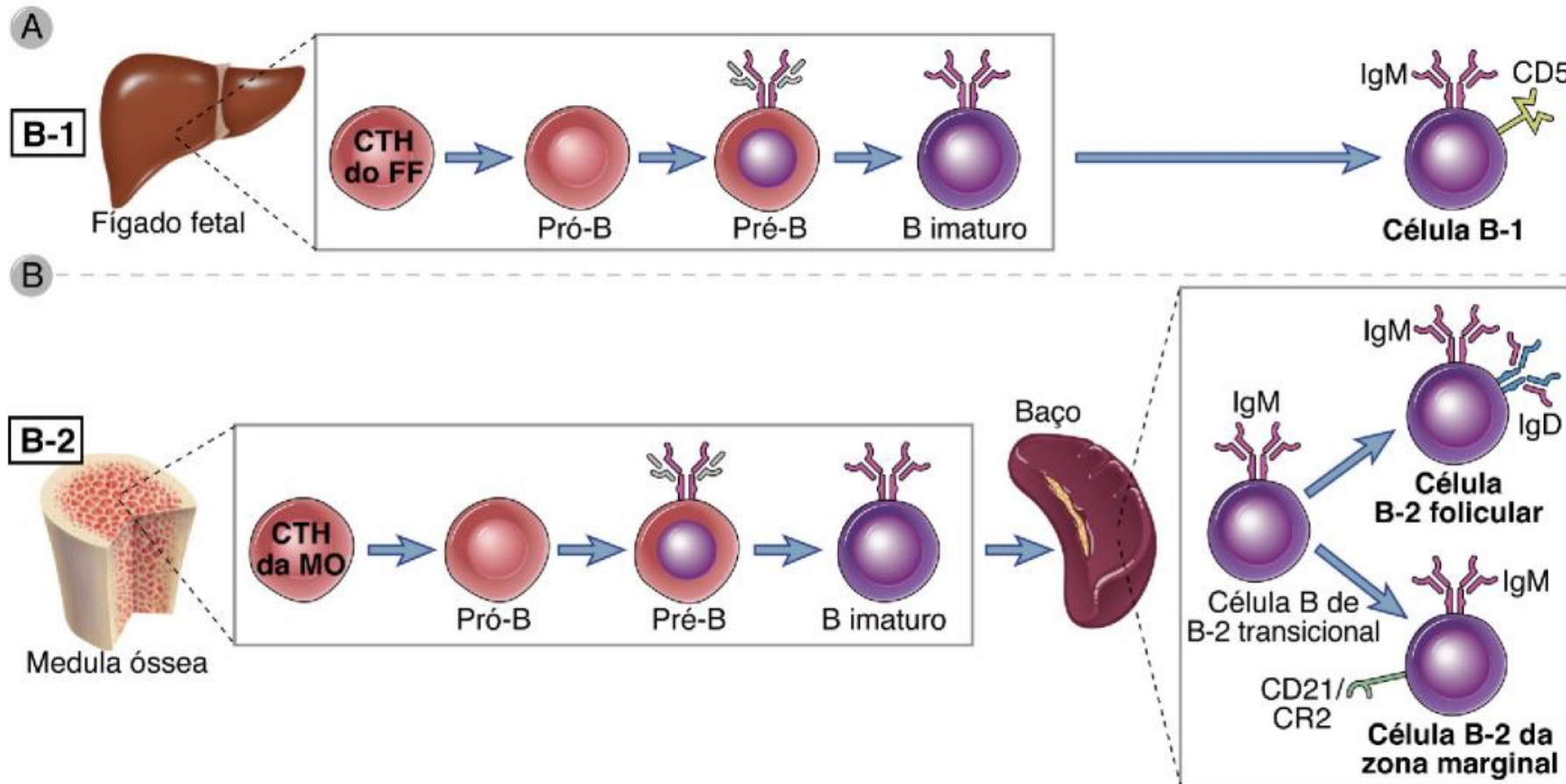


Células B-1

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

Imunidade Humoral

Subgrupos de Células B maduras

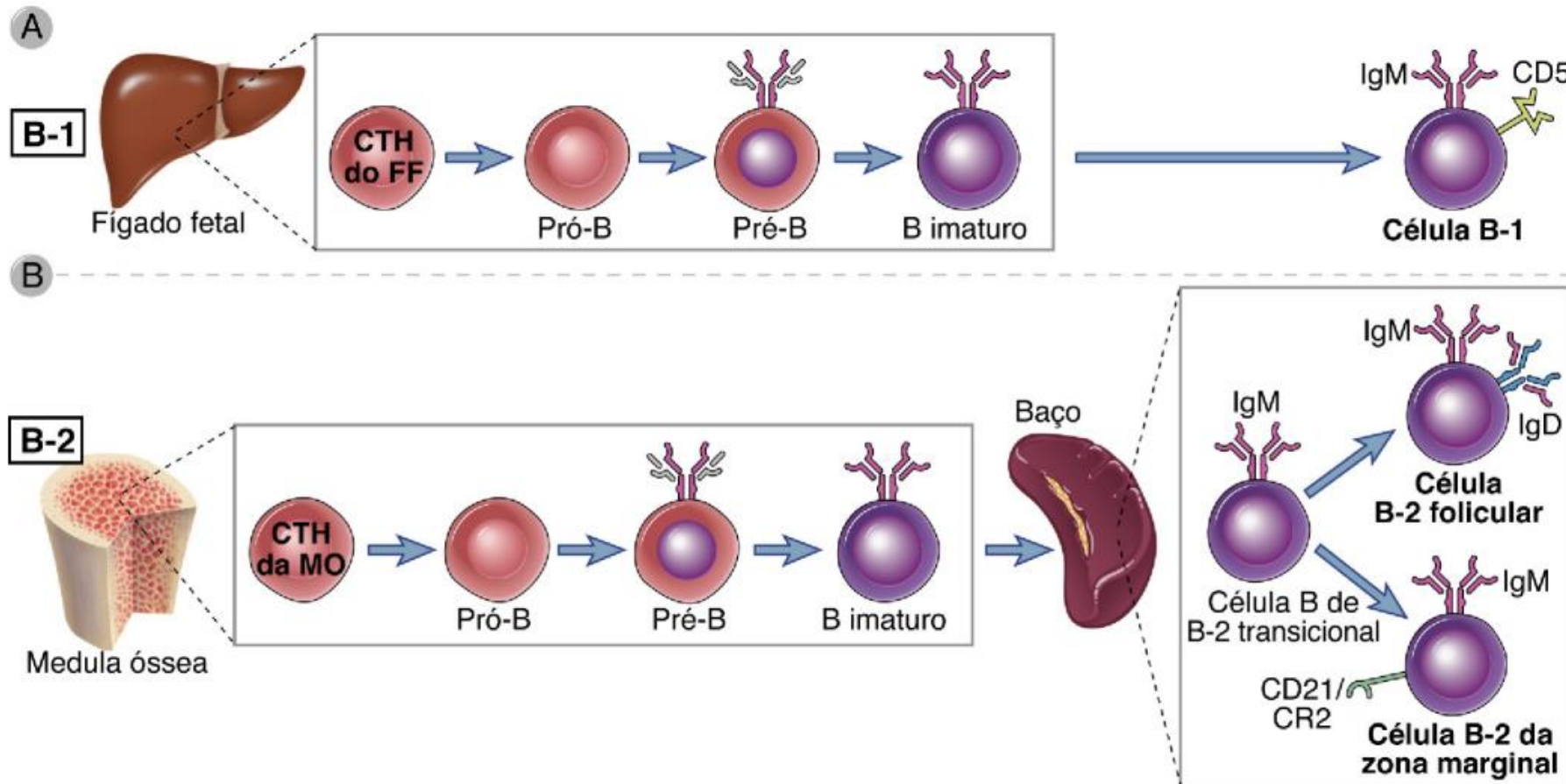


Células B-1

- 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

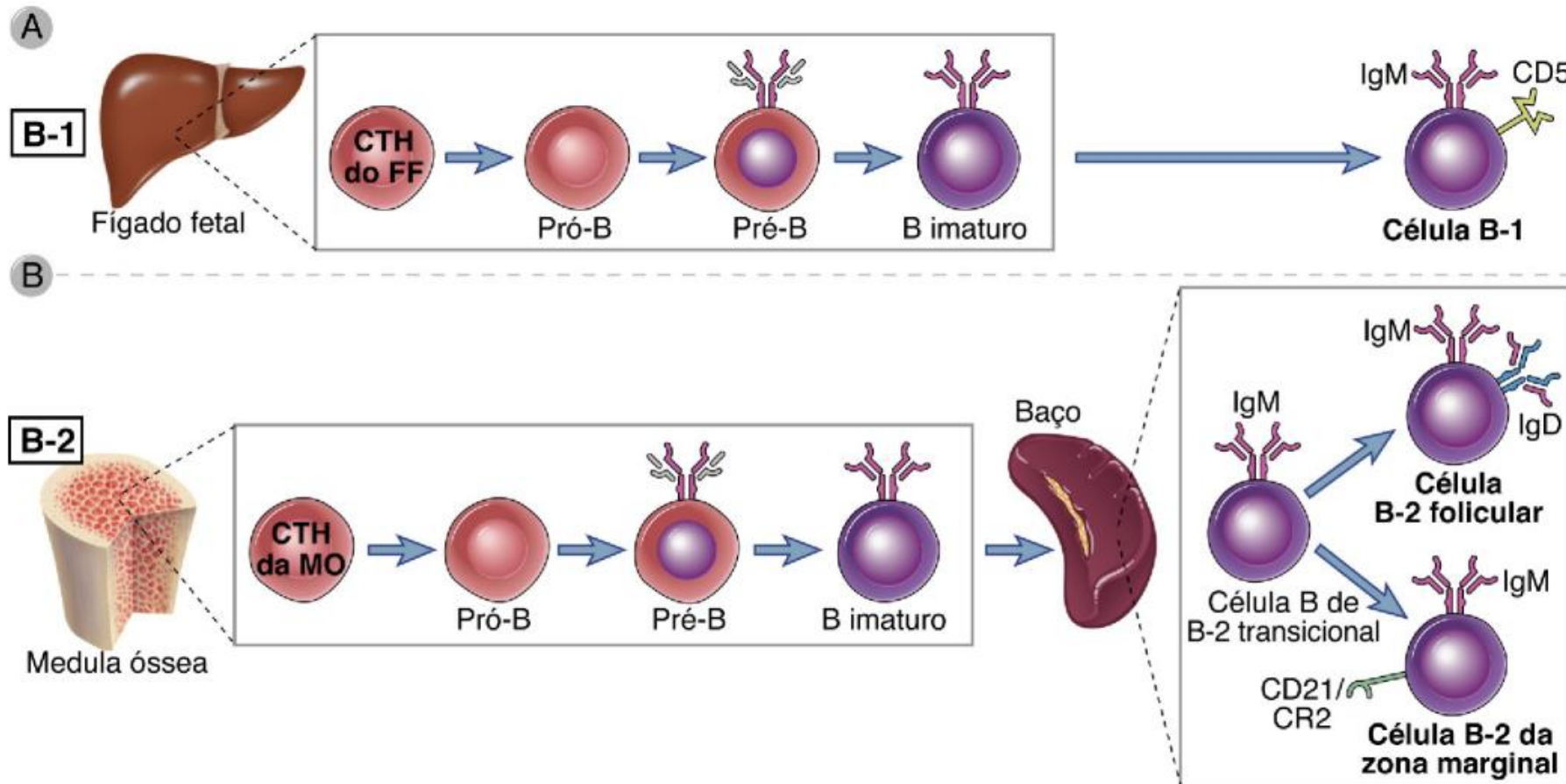


Células B-1

- 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

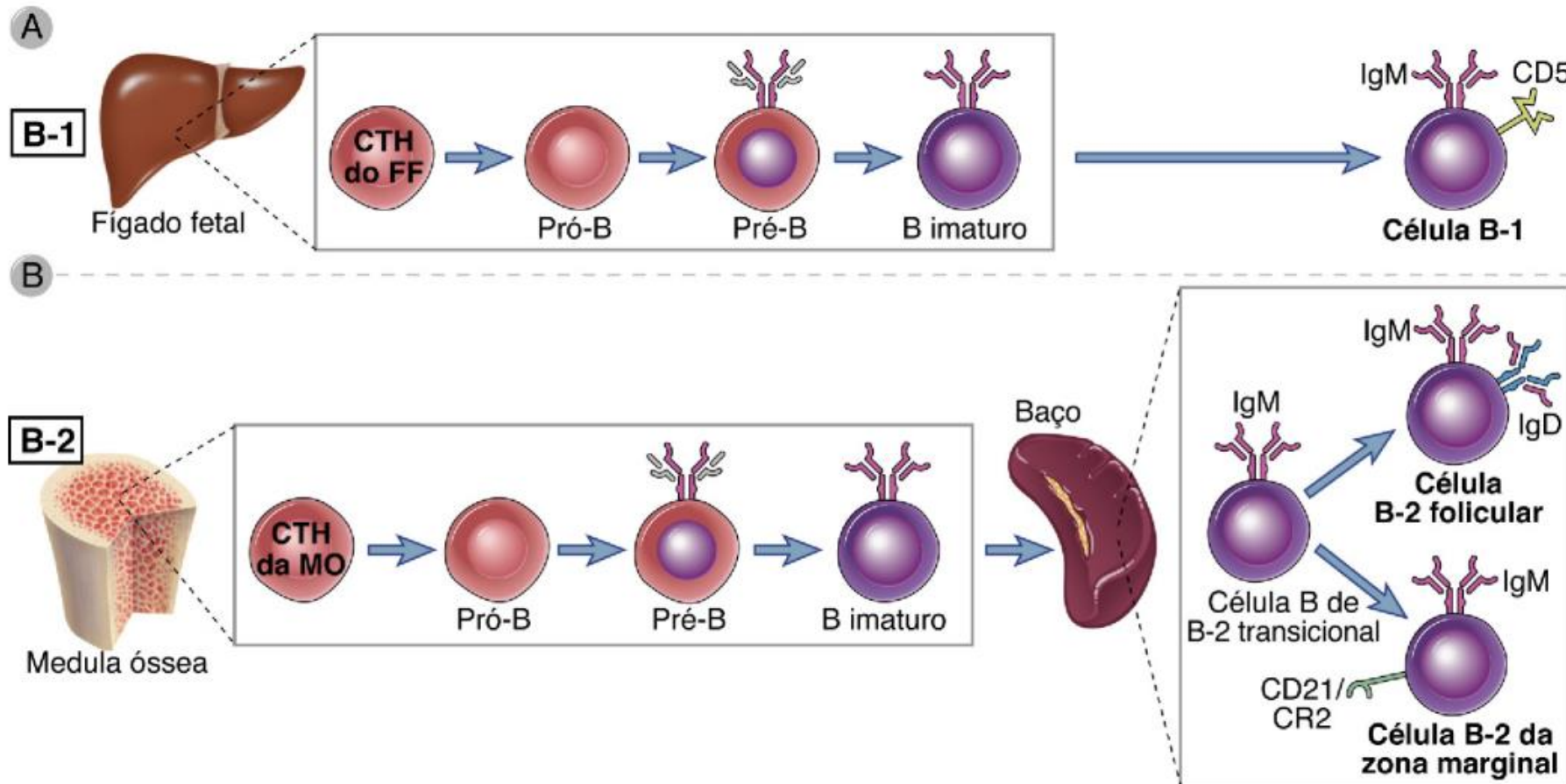


Células B-1

- 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

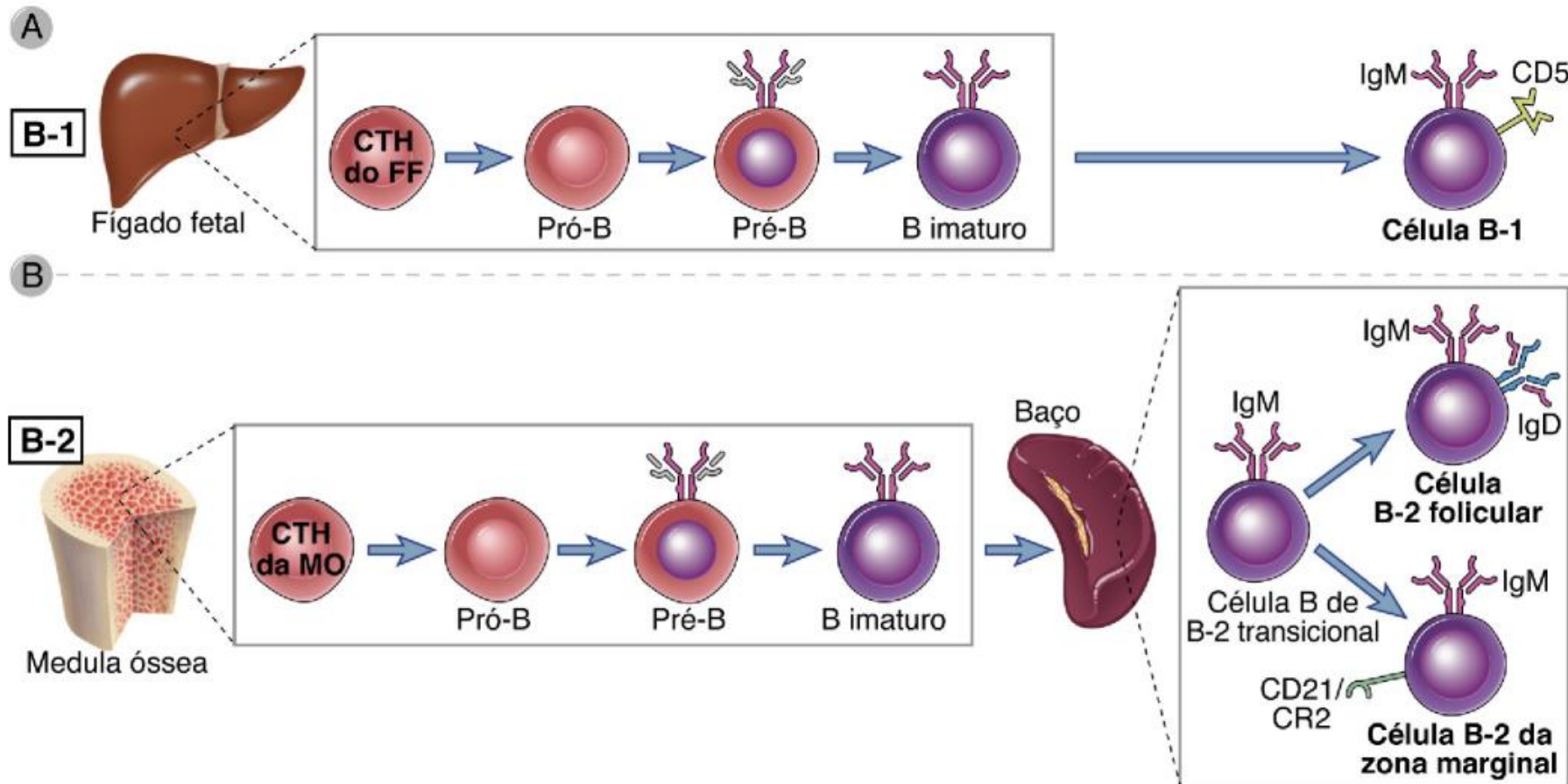


Células B-1

- 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

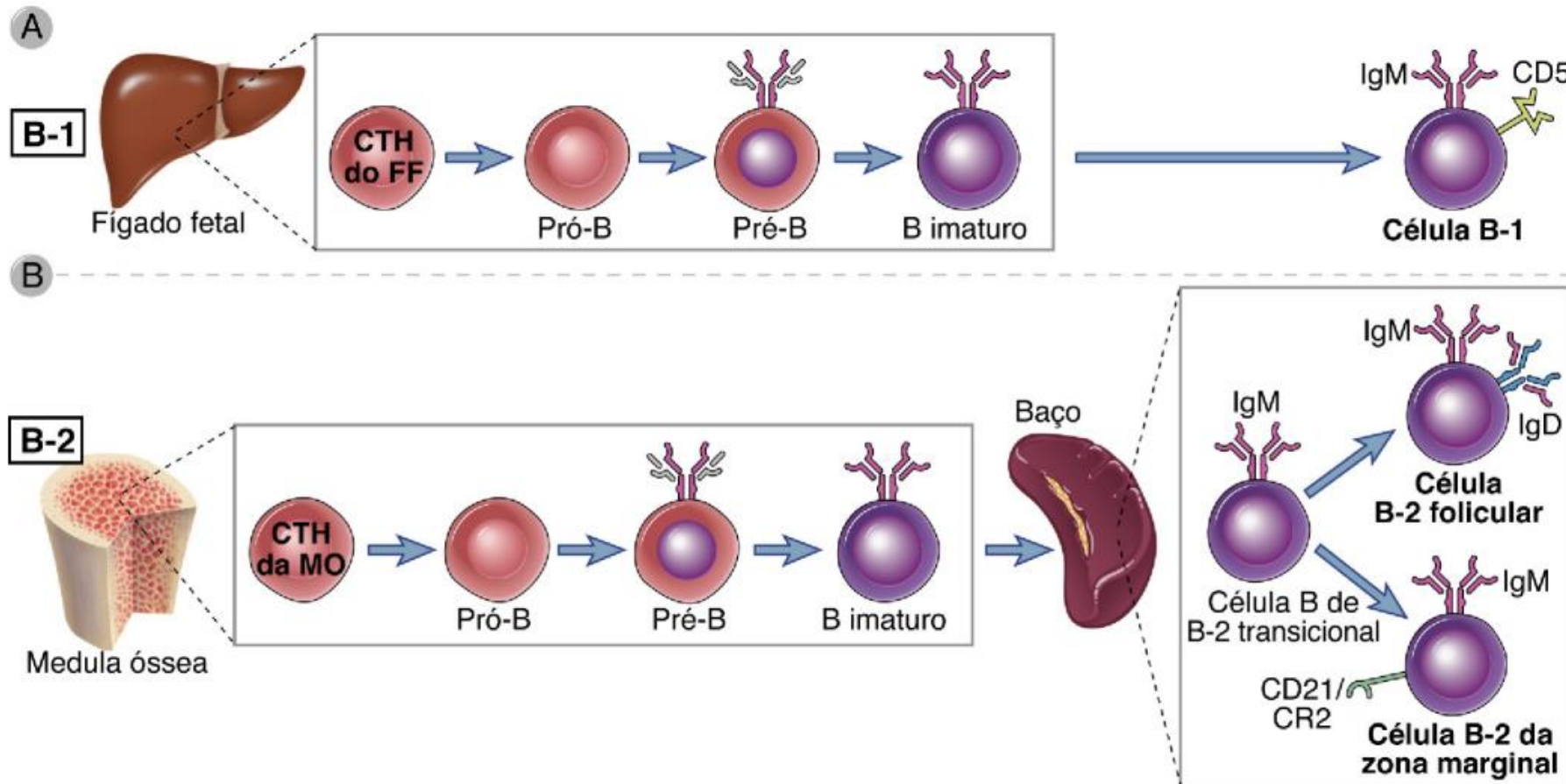


Células B foliculares

- 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.

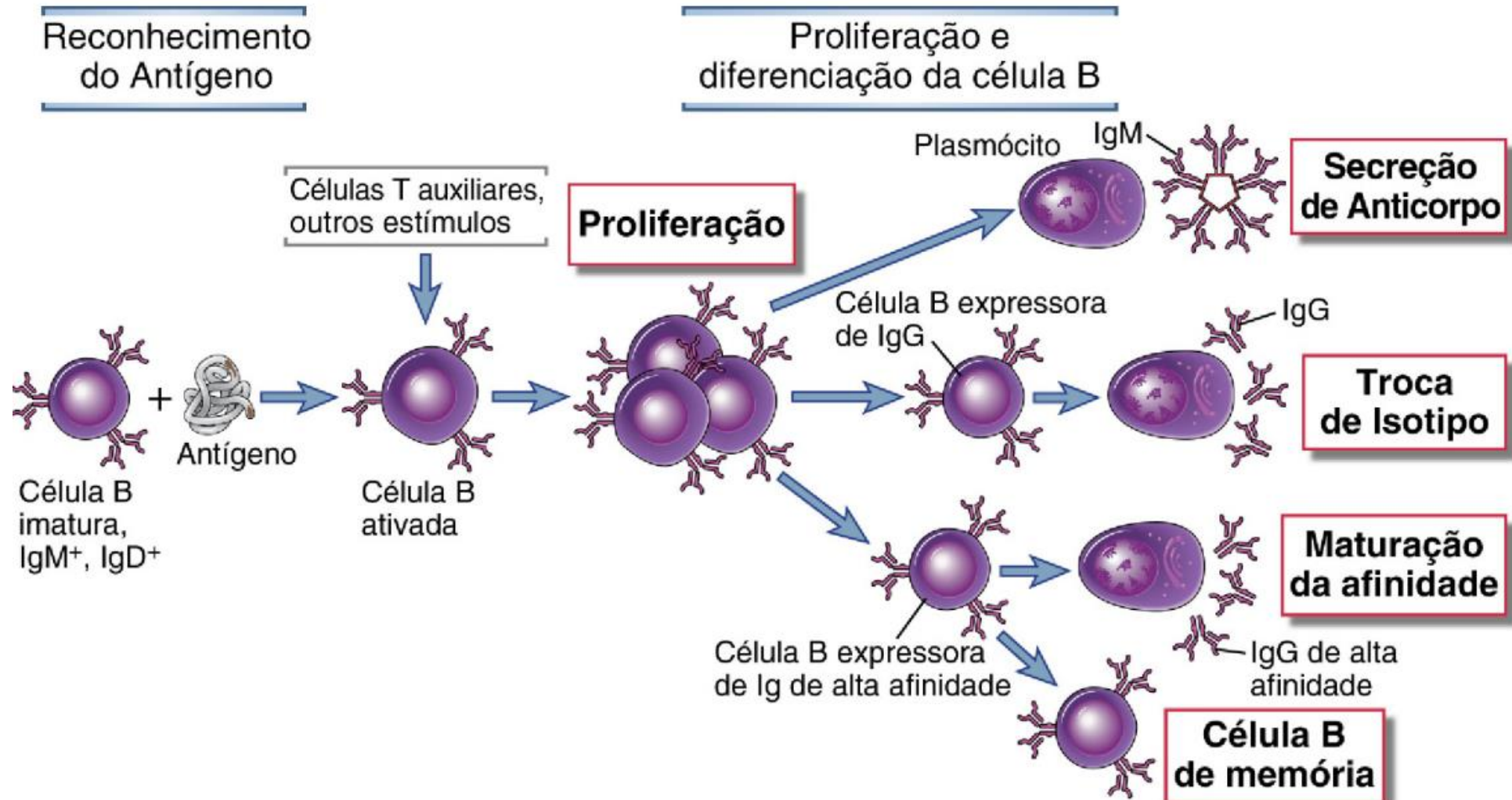
Imunidade Humoral

Imunidade Humoral

Ativação dos Linfócitos B

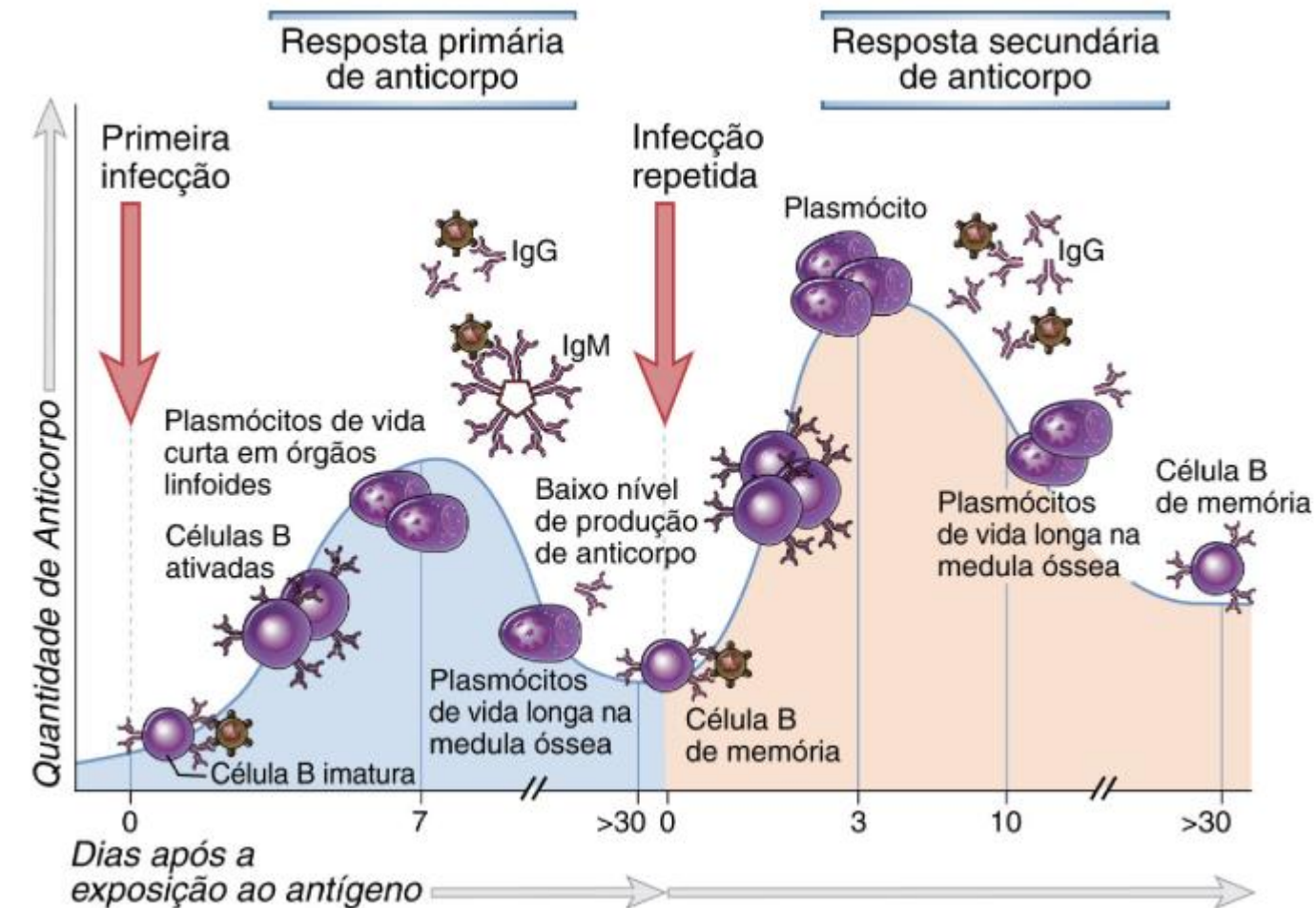
Imunidade Humoral

Ativação dos Linfócitos B



Imunidade Humoral

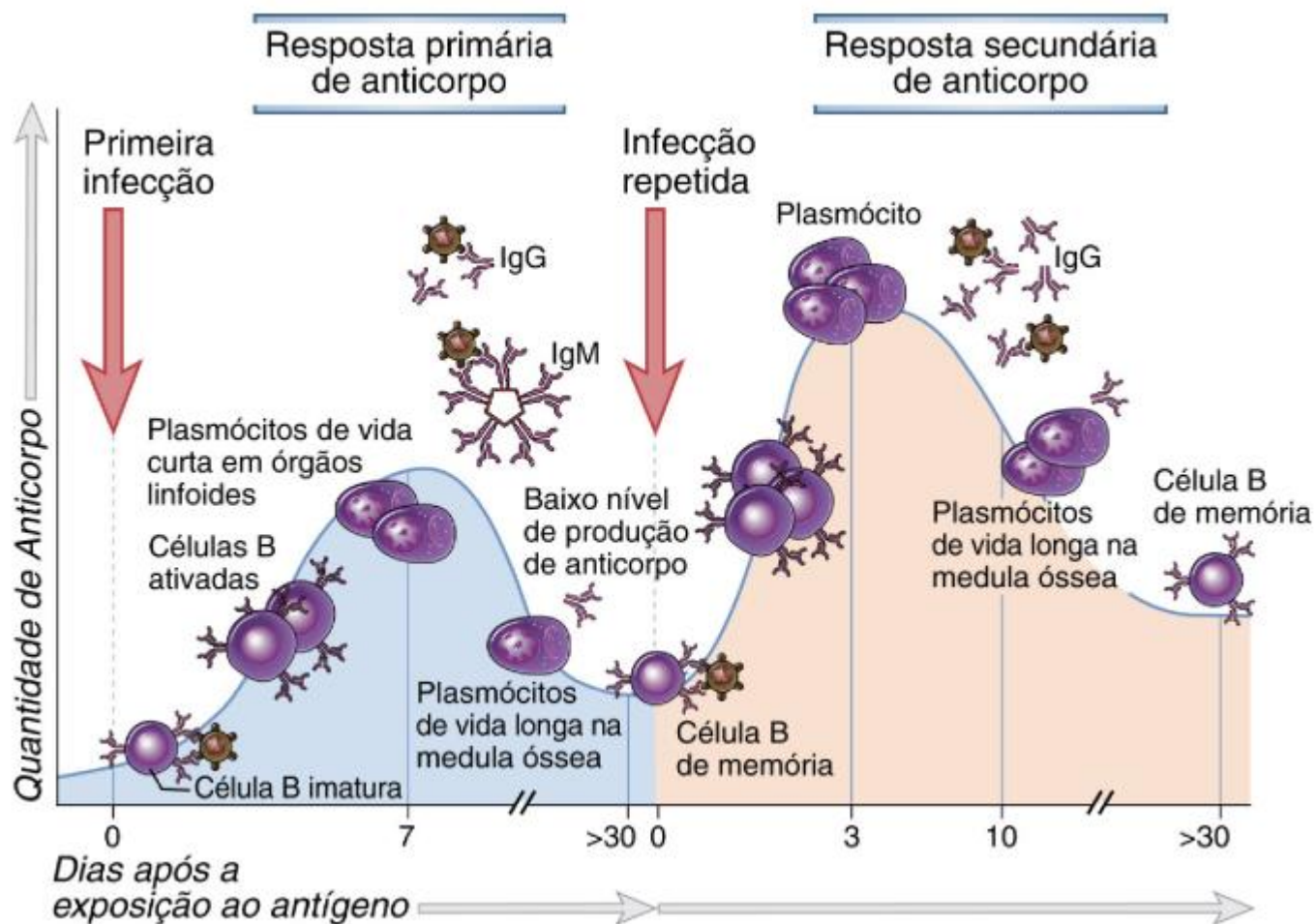
Ativação dos Linfócitos B



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

Imunidade Humoral

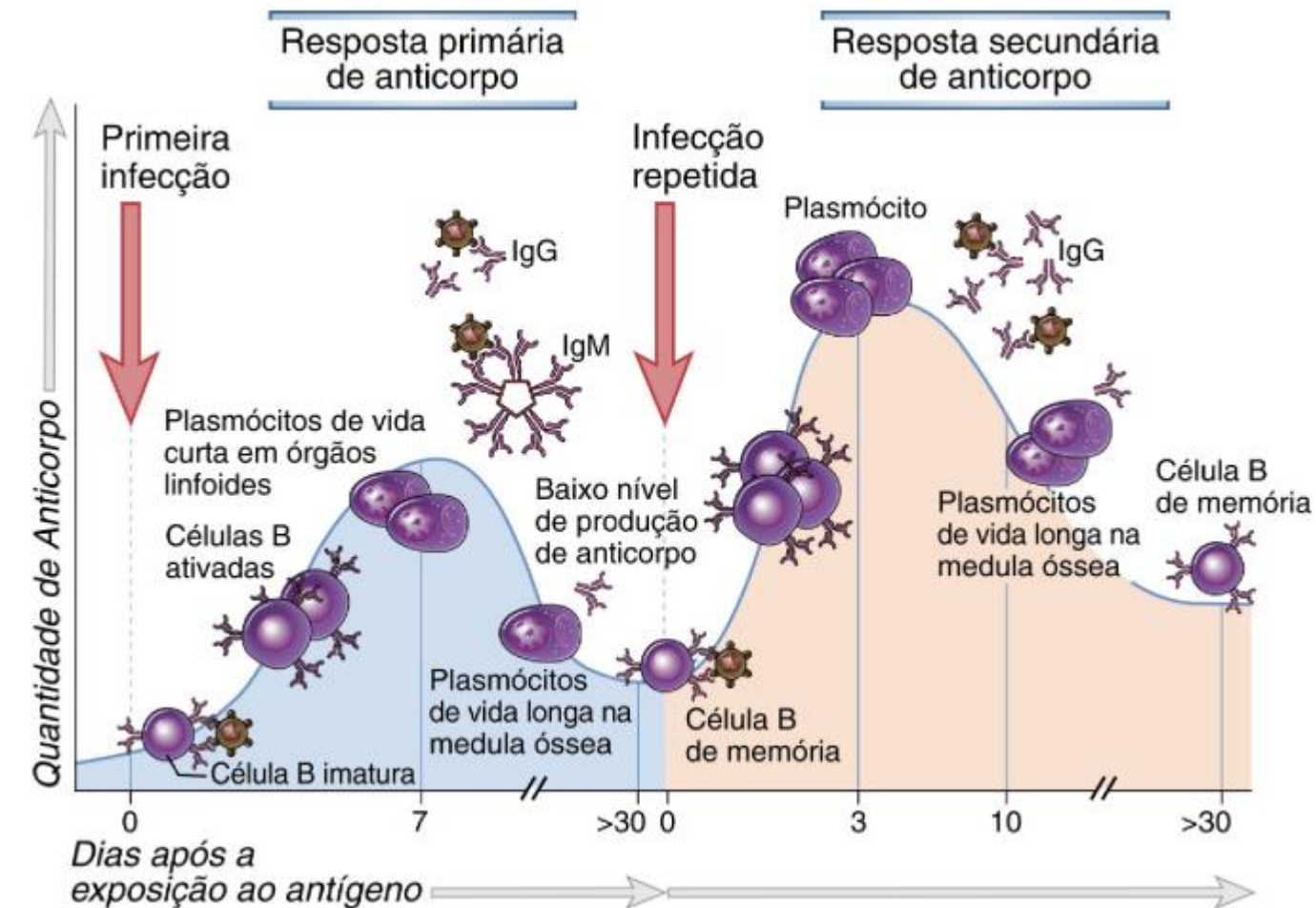
Ativação dos Linfócitos B



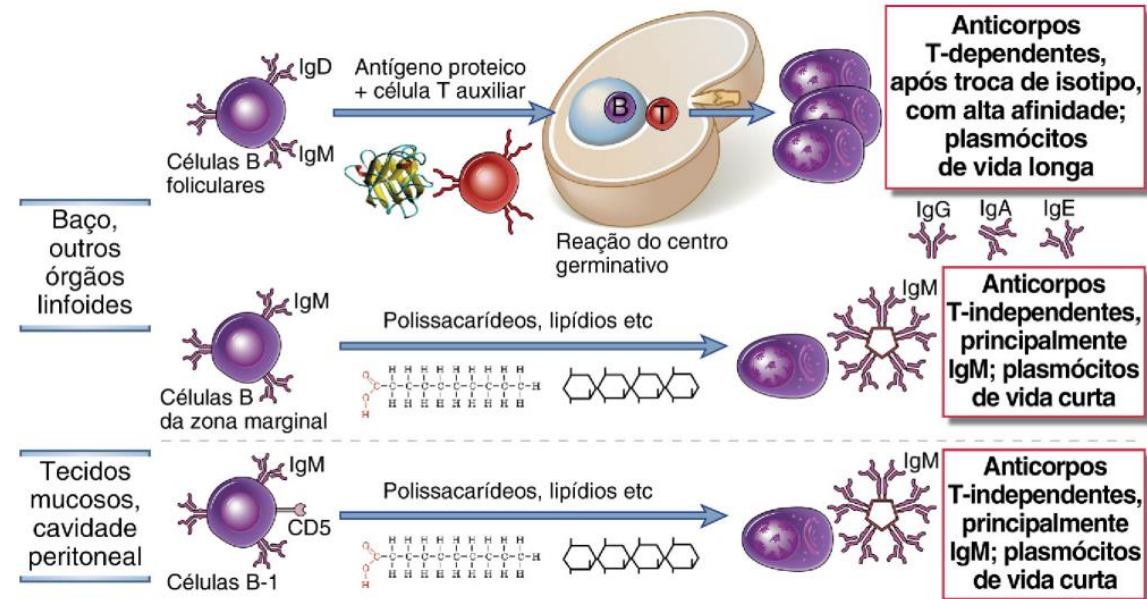
Característica	Resposta primária	Resposta secundária
Pico de resposta	Menor	Maior
Isotipo	Geralmente IgM > IgG	Aumento relativo em IgG e, em determinadas situações, em IgA ou IgE
Afinidade do anticorpo	Afinidade média mais baixa, mais variável	Afinidade média mais alta (maturação da afinidade)
Induzido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

Imunidade Humoral

Ativação dos Linfócitos B

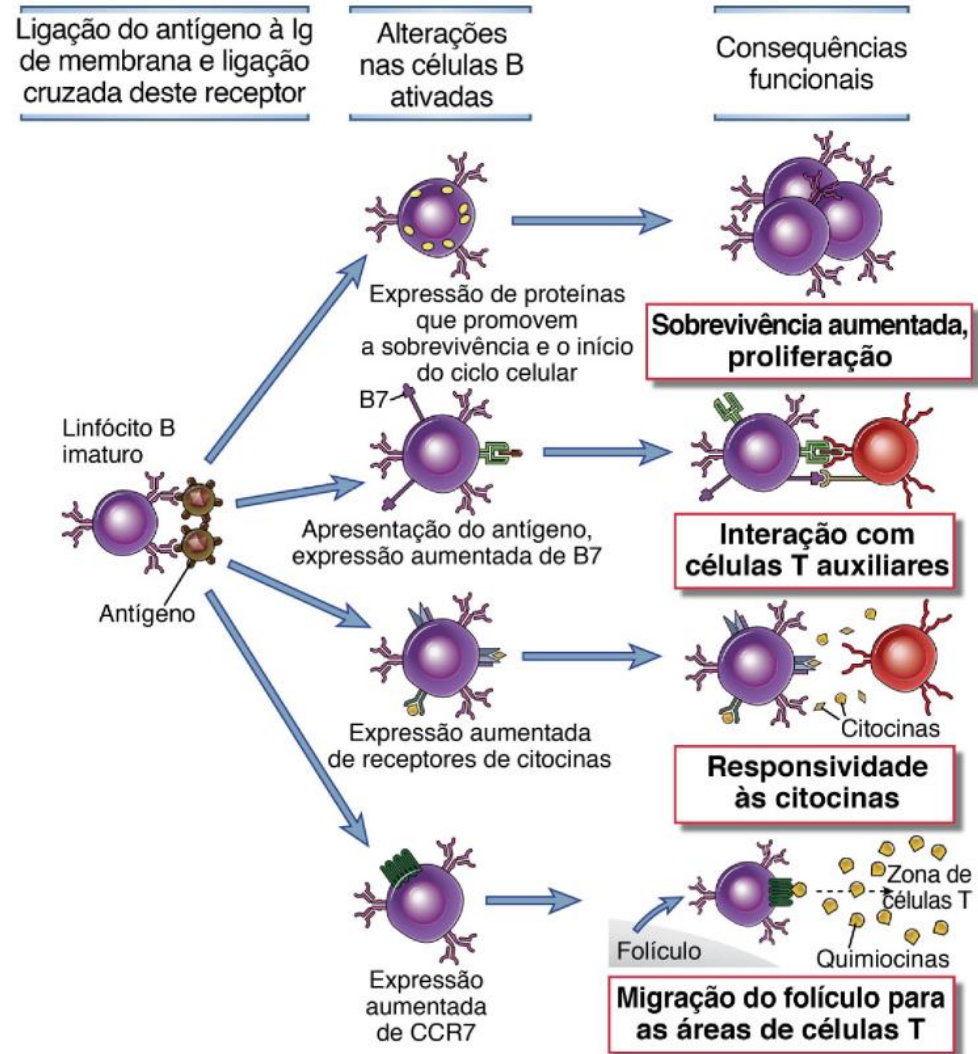


Característica	Resposta primária	Resposta secundária
Pico de resposta	Menor	Maior
Isotipo	Geralmente IgM > IgG	Aumento relativo em IgG e, em determinadas situações, em IgA ou IgE
Afinidade do anticorpo	Afinidade média mais baixa, mais variável	Afinidade média mais alta (maturação da afinidade)
Induzido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



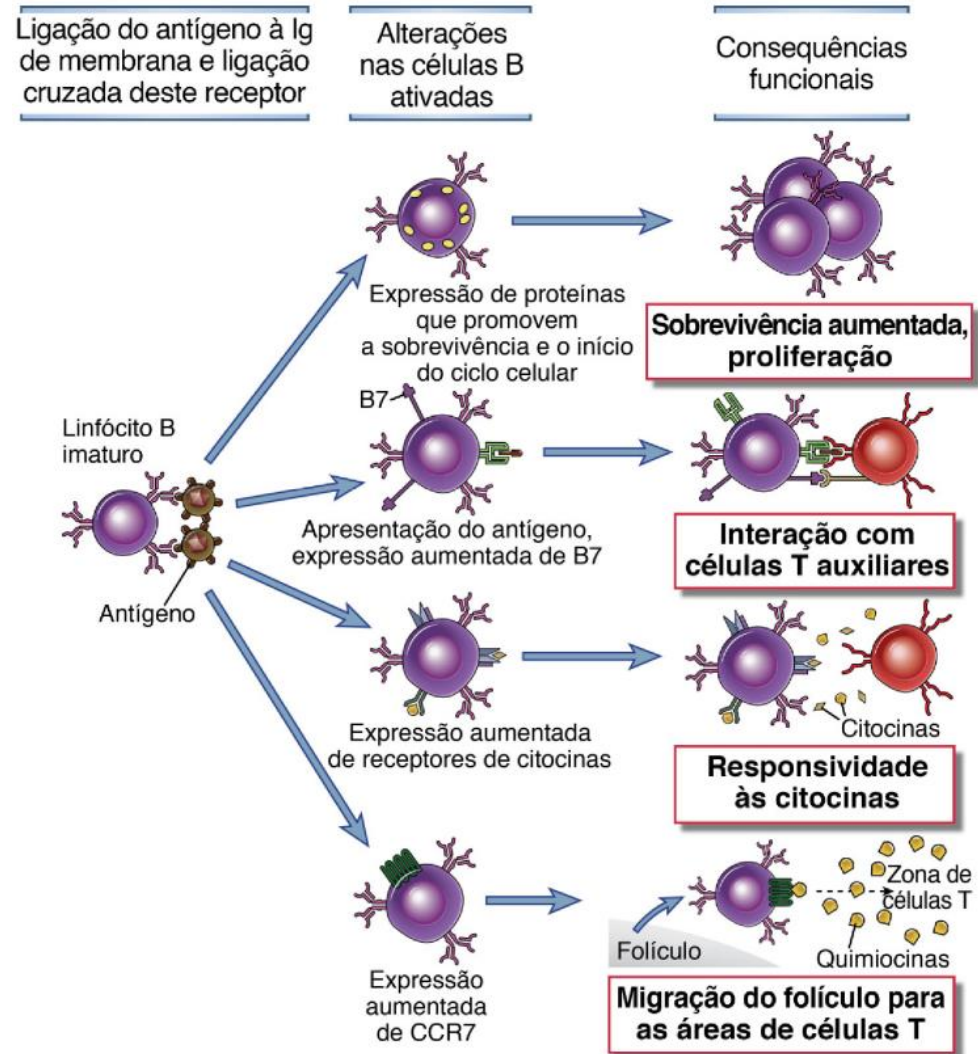
Imunidade Humoral

Ativação dos Linfócitos B



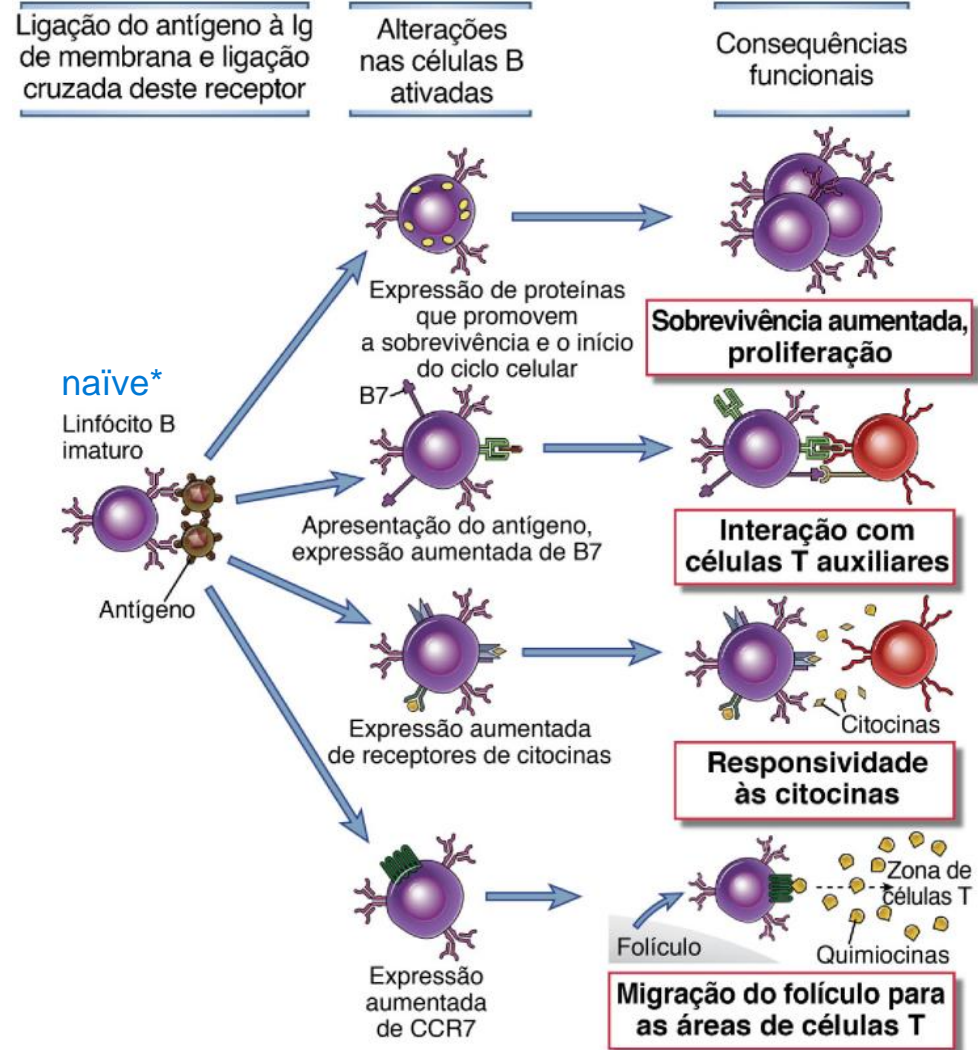
Imunidade Humoral

Ativação dos Linfócitos B

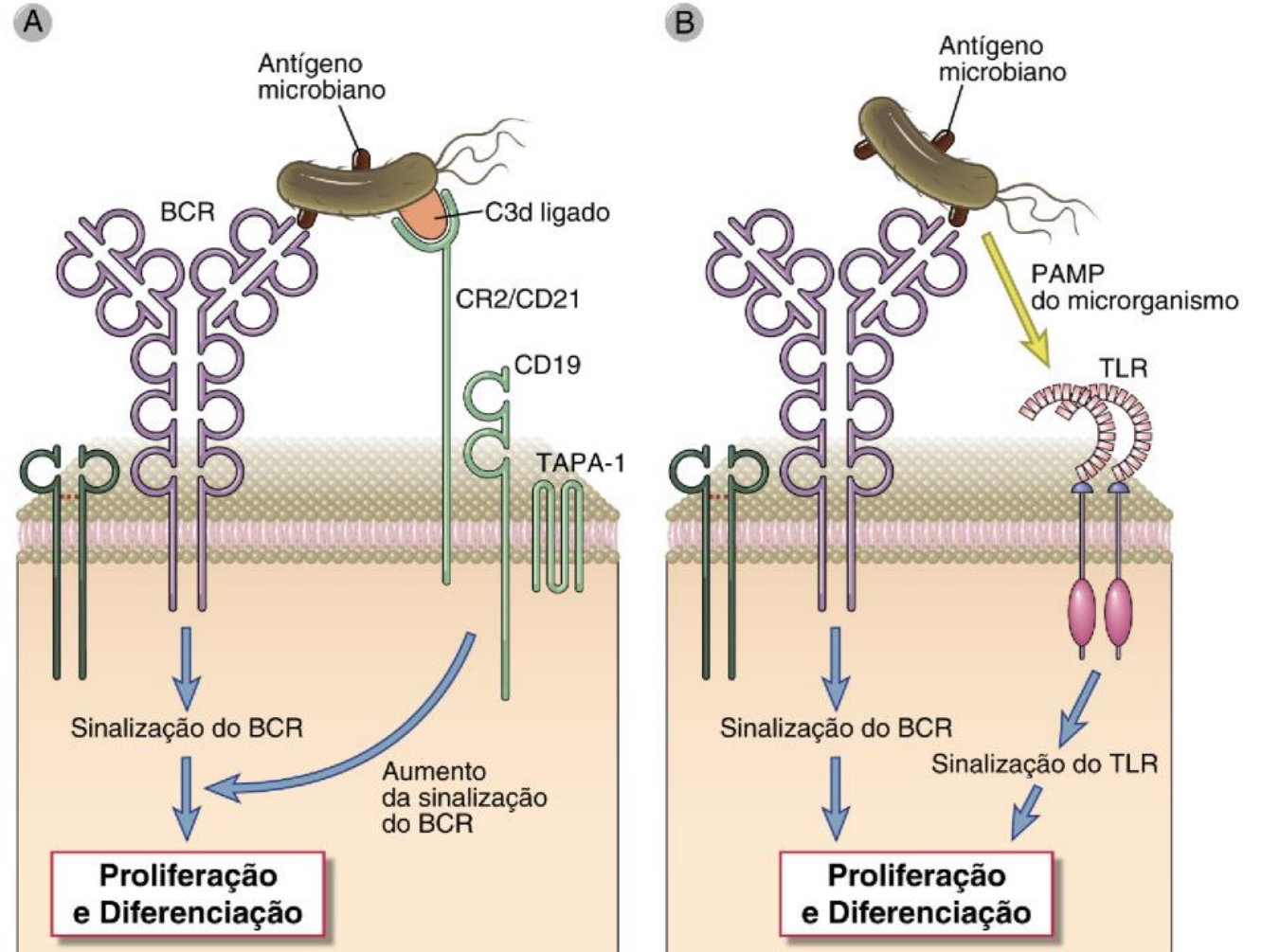


Imunidade Humoral

Ativação dos Linfócitos B

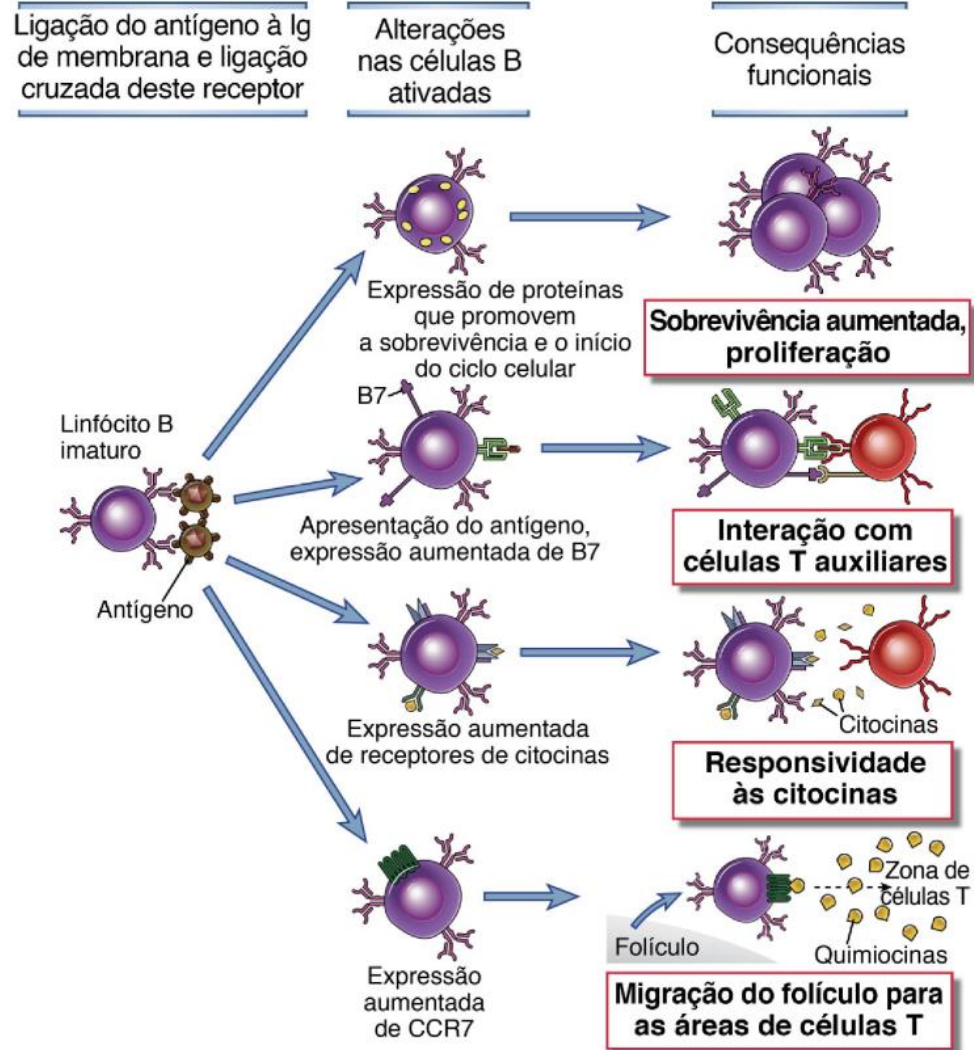


Papel de correceptores são importantes para ativação das células B



Imunidade Humoral

Ativação dos Linfócitos B



Interação entre o Linfócito B e o Linfócito TCD4

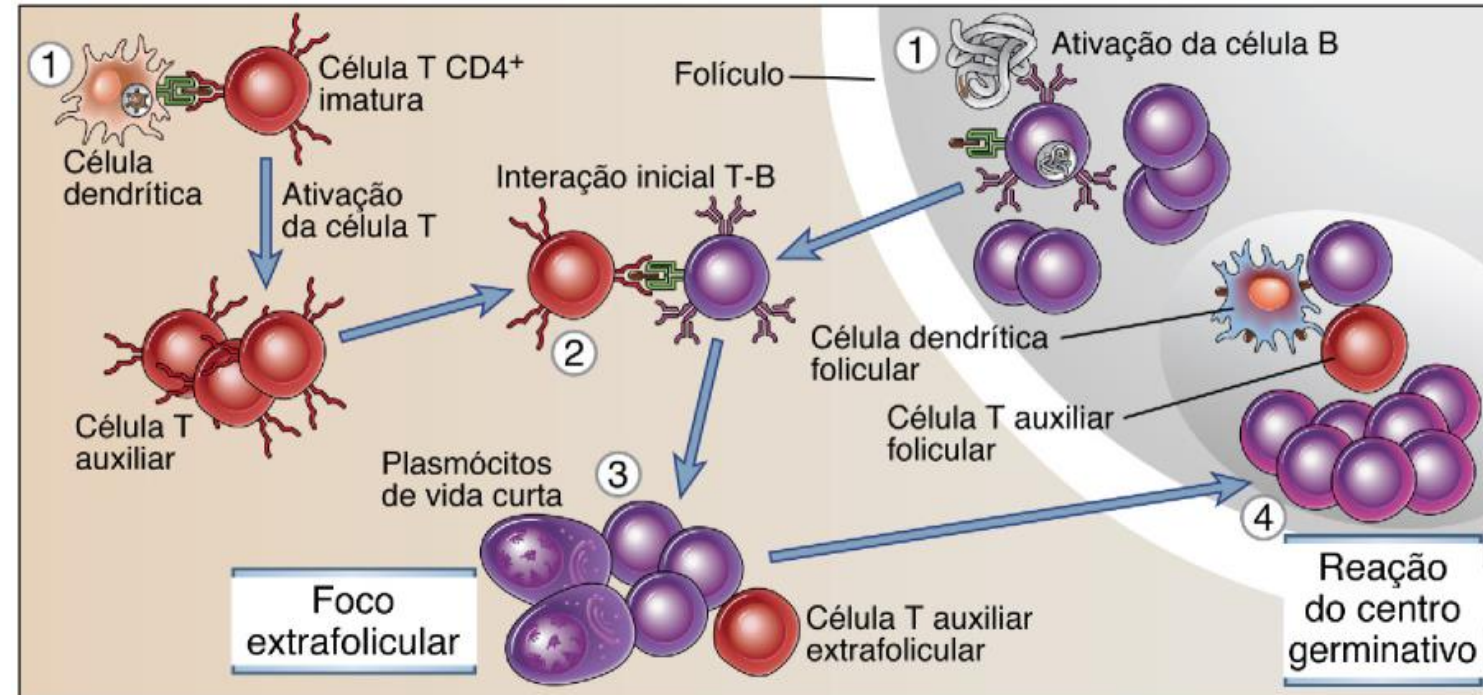
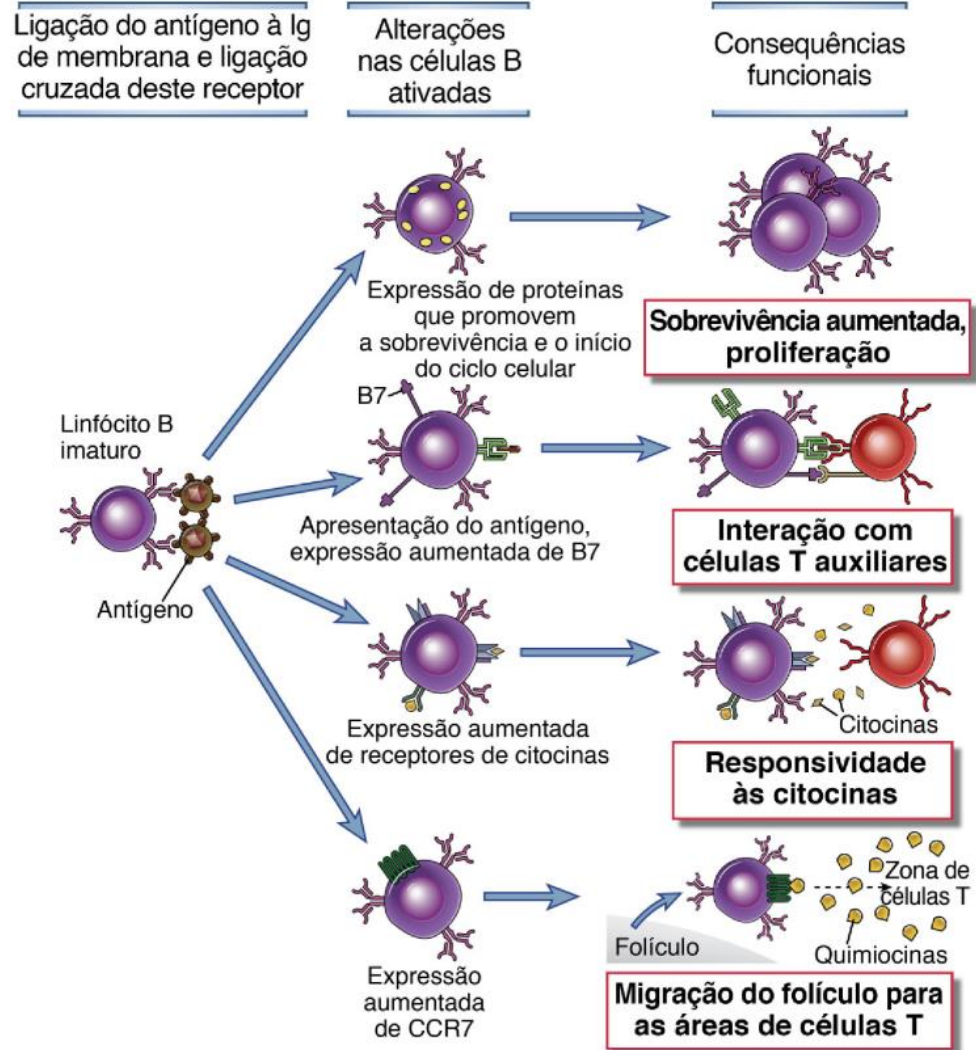


FIGURA 12-7 Sequência de eventos nas respostas imunes humorais a antígenos proteicos T-dependentes.

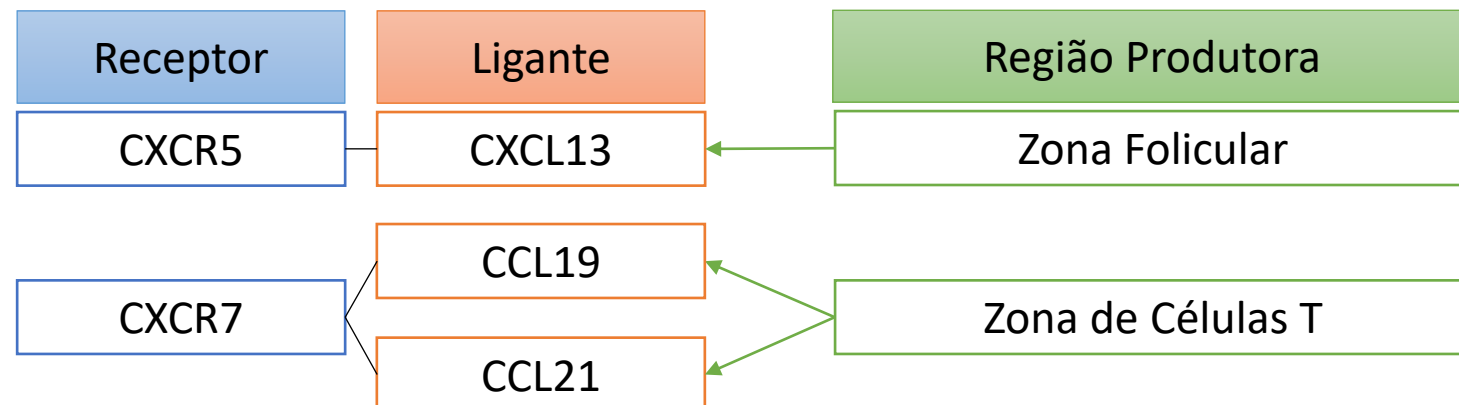
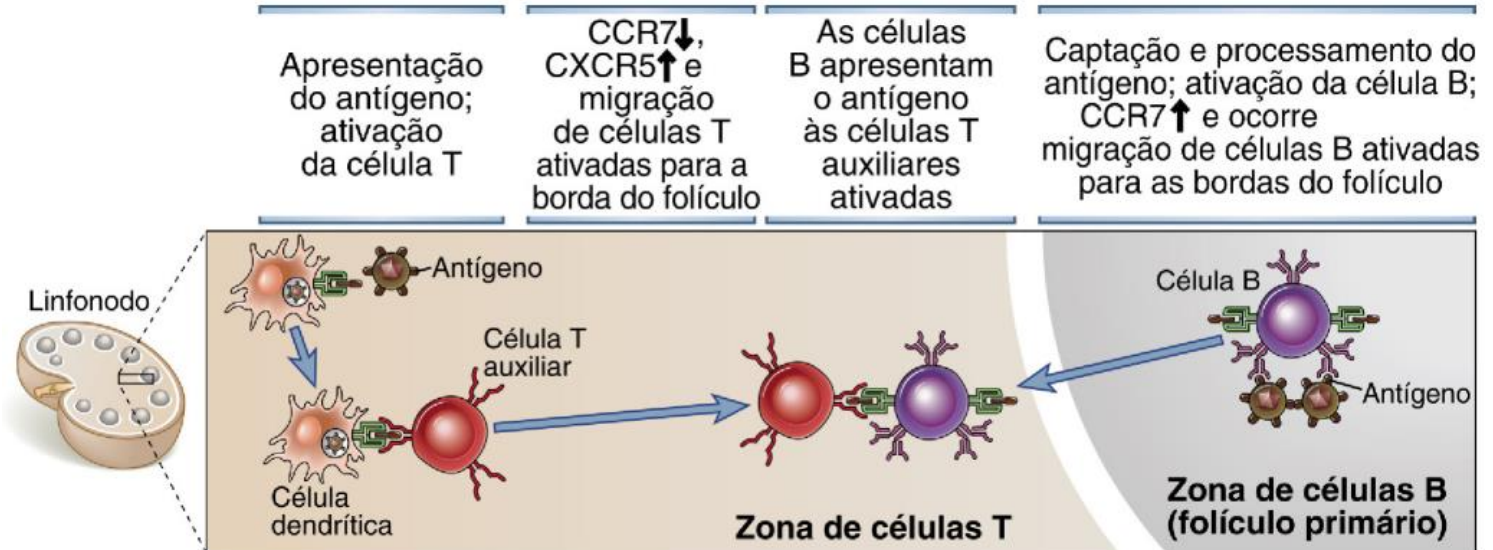
(1) As respostas imunes são iniciadas pelo reconhecimento dos antígenos pelas células B e pelas células T CD4+. (2) Os linfócitos ativados migram um em direção ao outro e interagem, resultando na proliferação e diferenciação da célula B. (3) A reestimulação das células B pelas células T auxiliares em 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

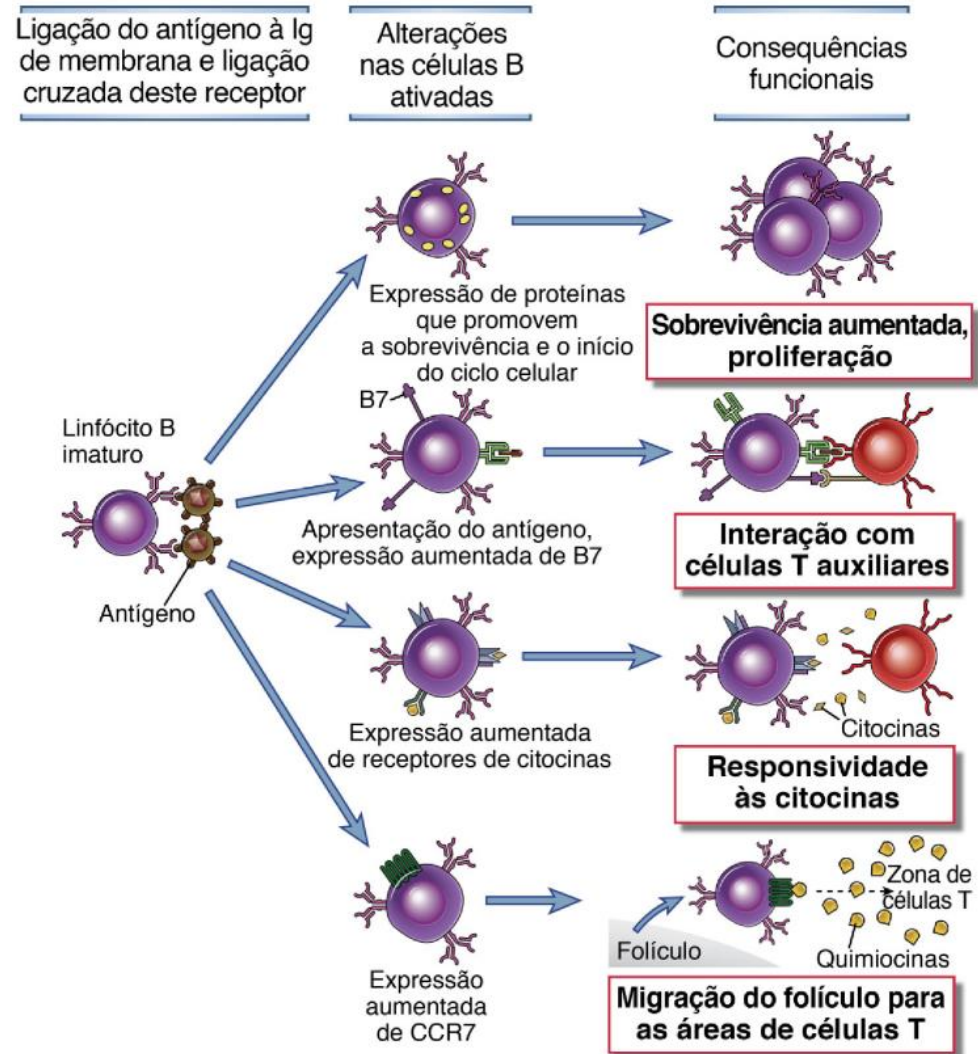


Interação entre o Linfócito B e o Linfócito TCD4



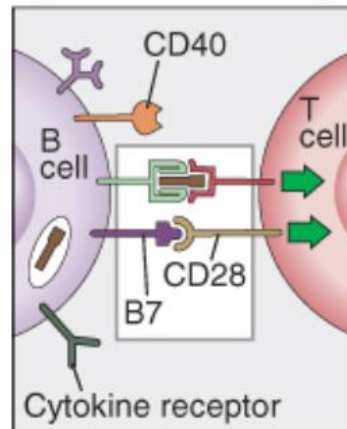
Imunidade Humoral

Ativação dos Linfócitos B

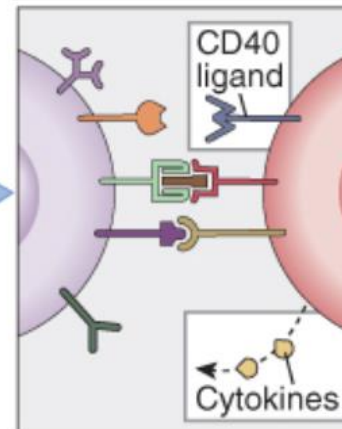


Interação entre o Linfócito B e o Linfócito TCD4

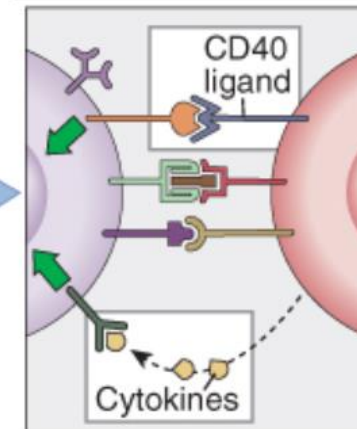
O linfócito B apresenta o antígeno para a célula TCD4+



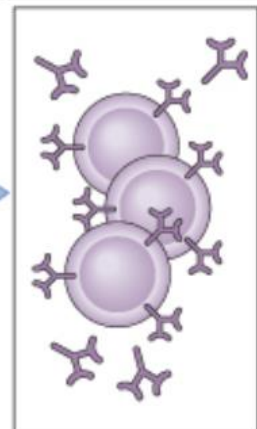
CD4 ativada = CD40L + citocinas



B recebem sinais por CD40 e R citocinas

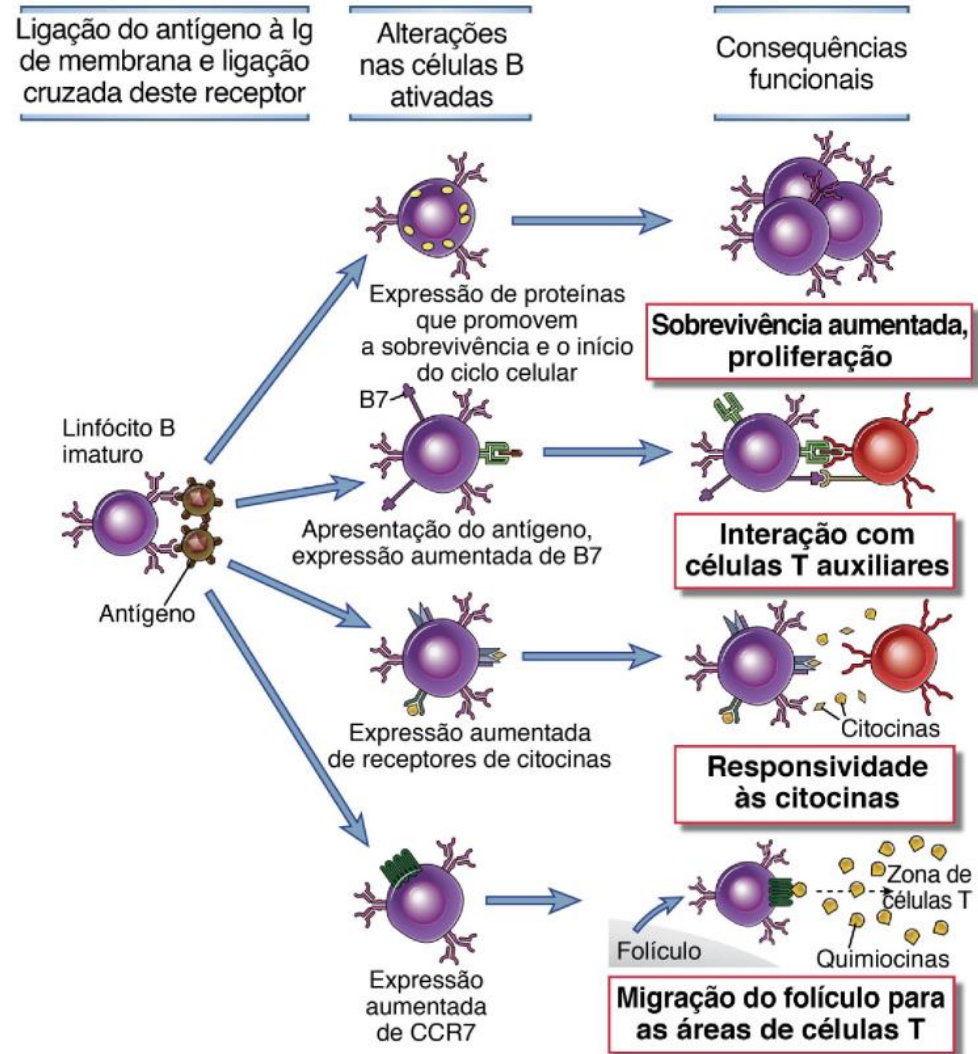


proliferação e diferenciação

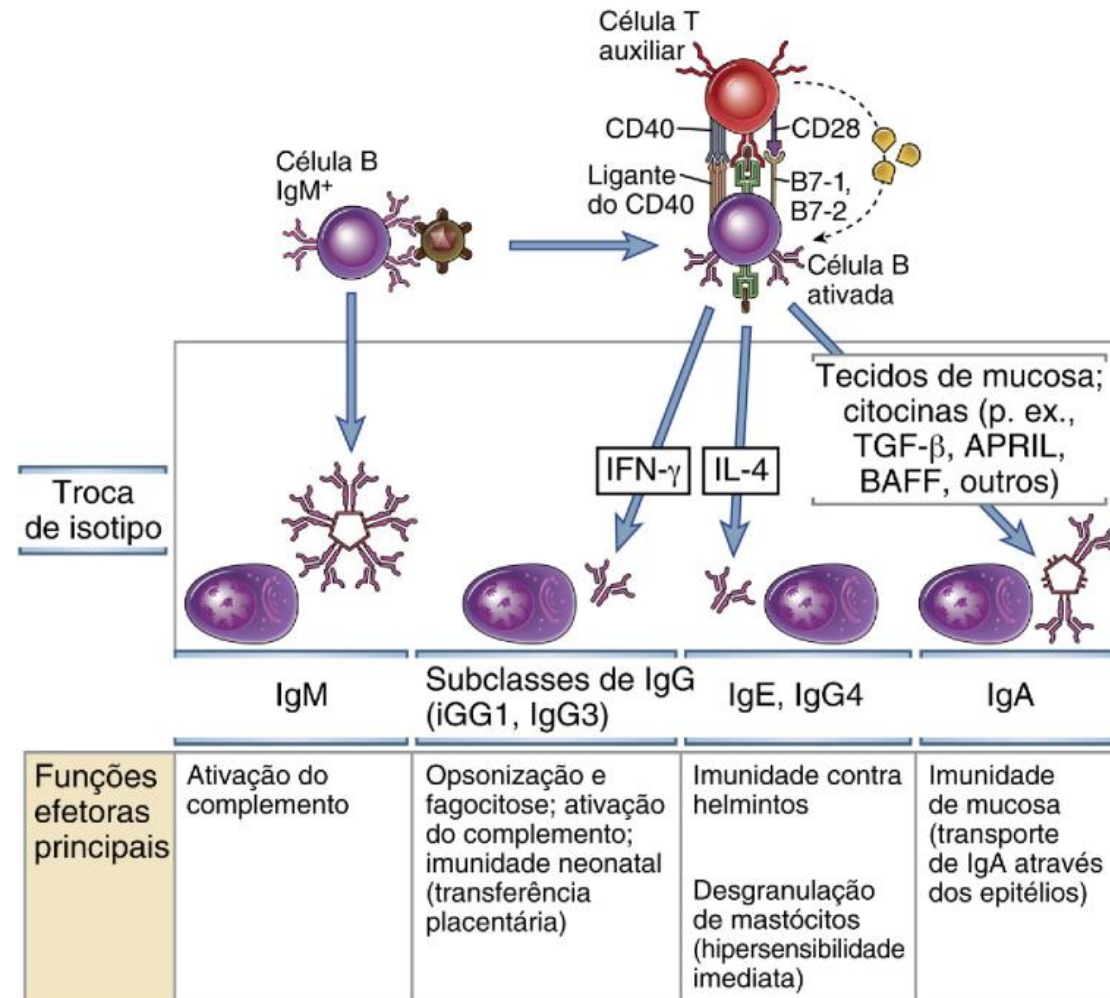


Imunidade Humoral

Ativação dos Linfócitos B



Interação entre o Linfócito B e o Linfócito TCD4



BAFF: fator ativador de células B

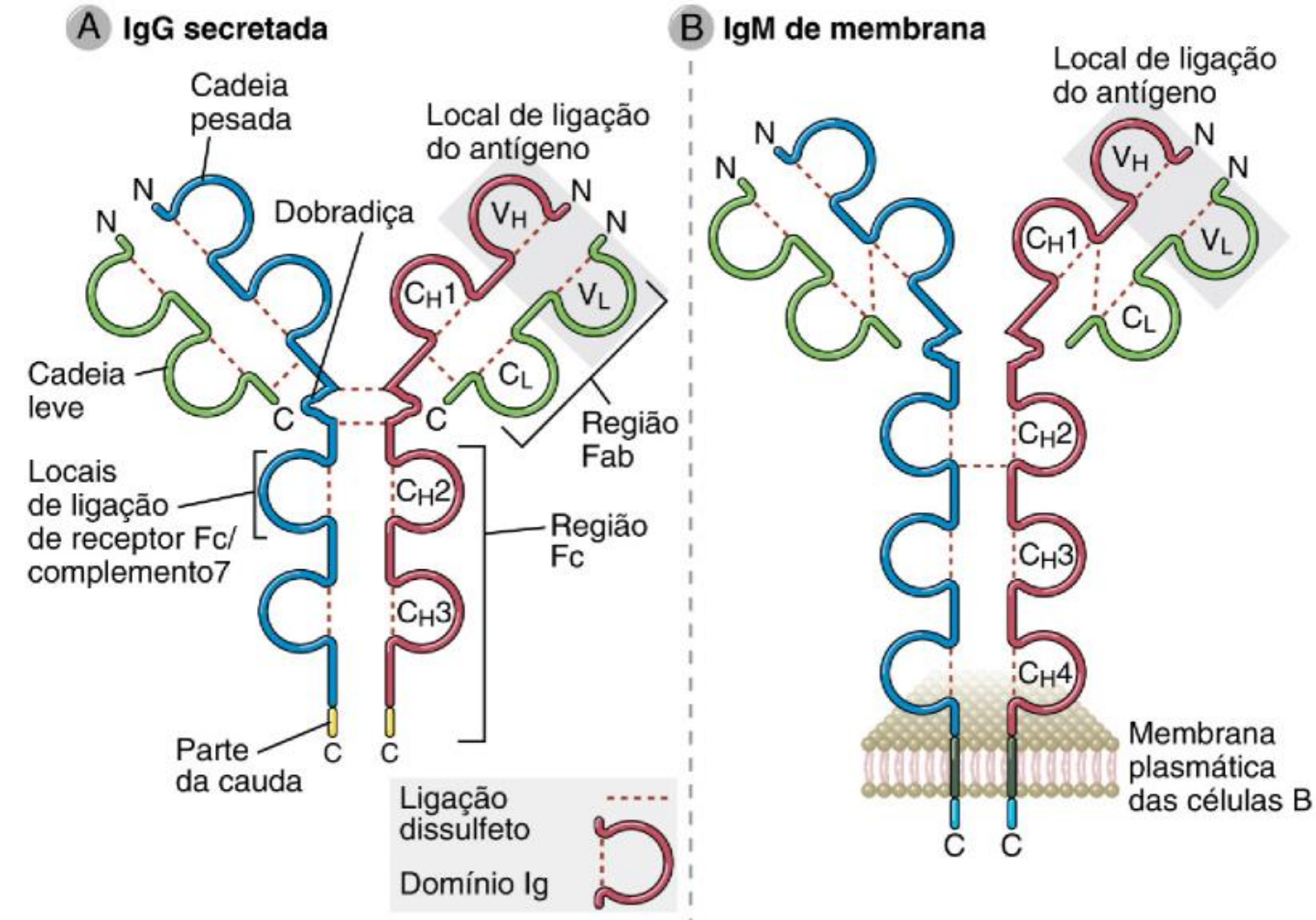
APRIL: ligante indutor de proliferação

Imunidade Humoral

Anticorpos

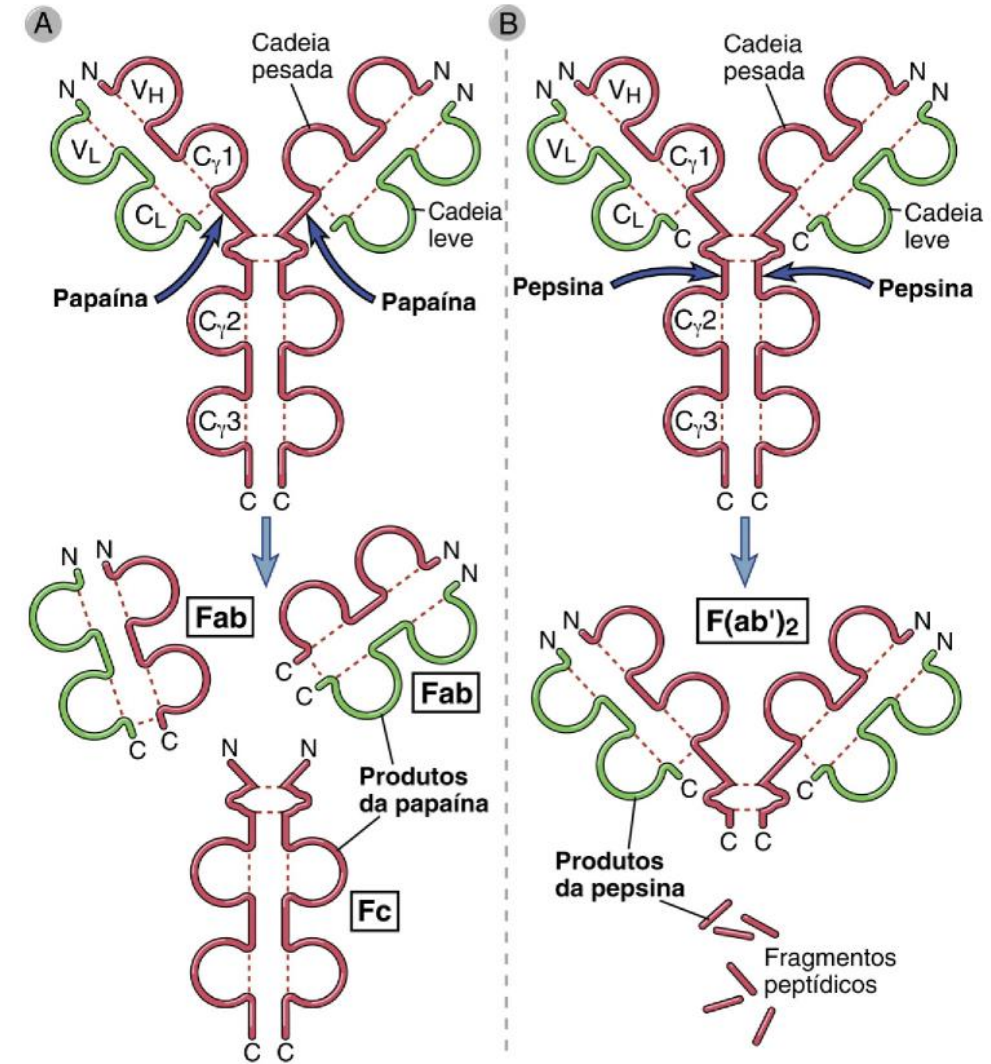
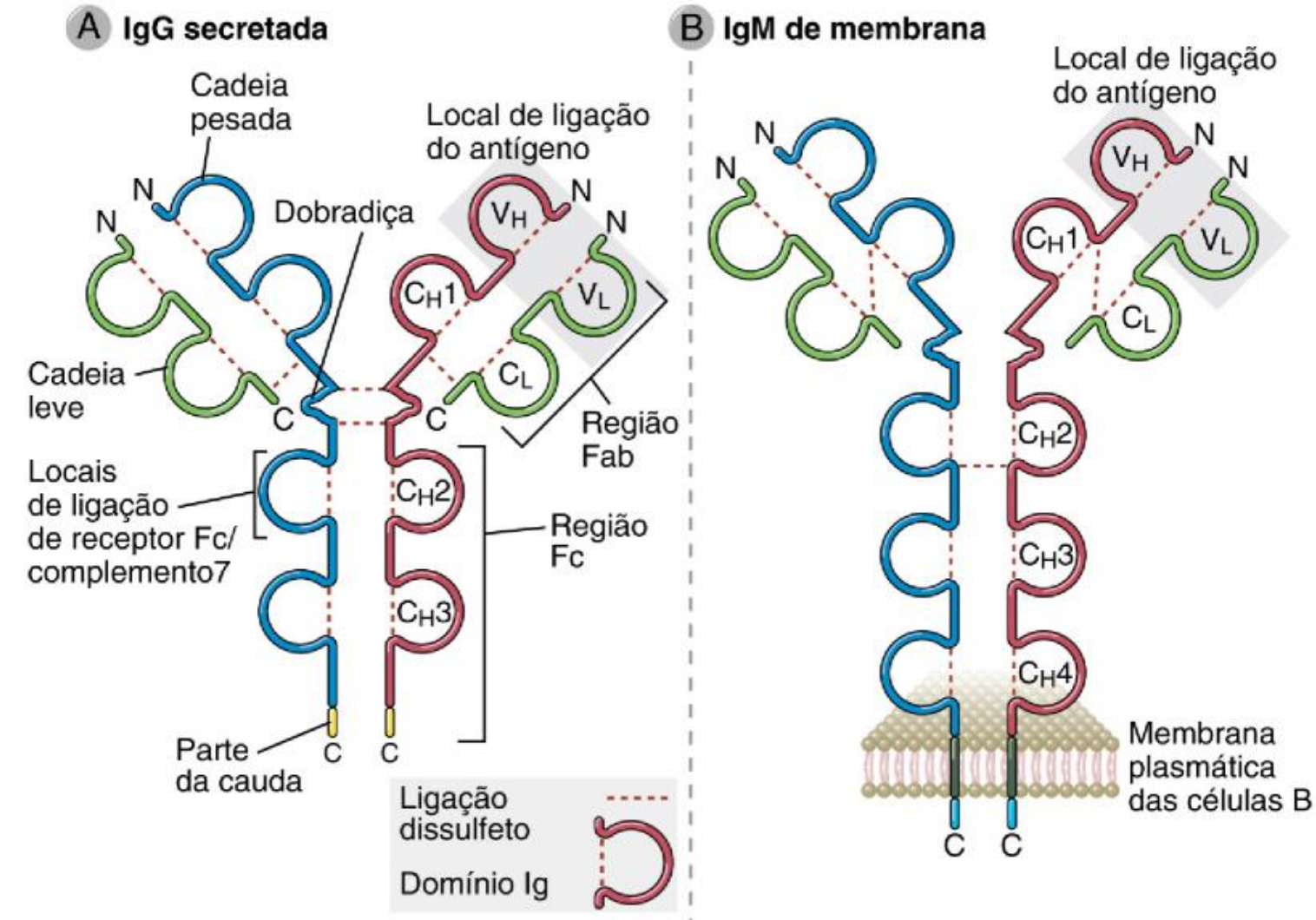
Imunidade Humoral

Anticorpos



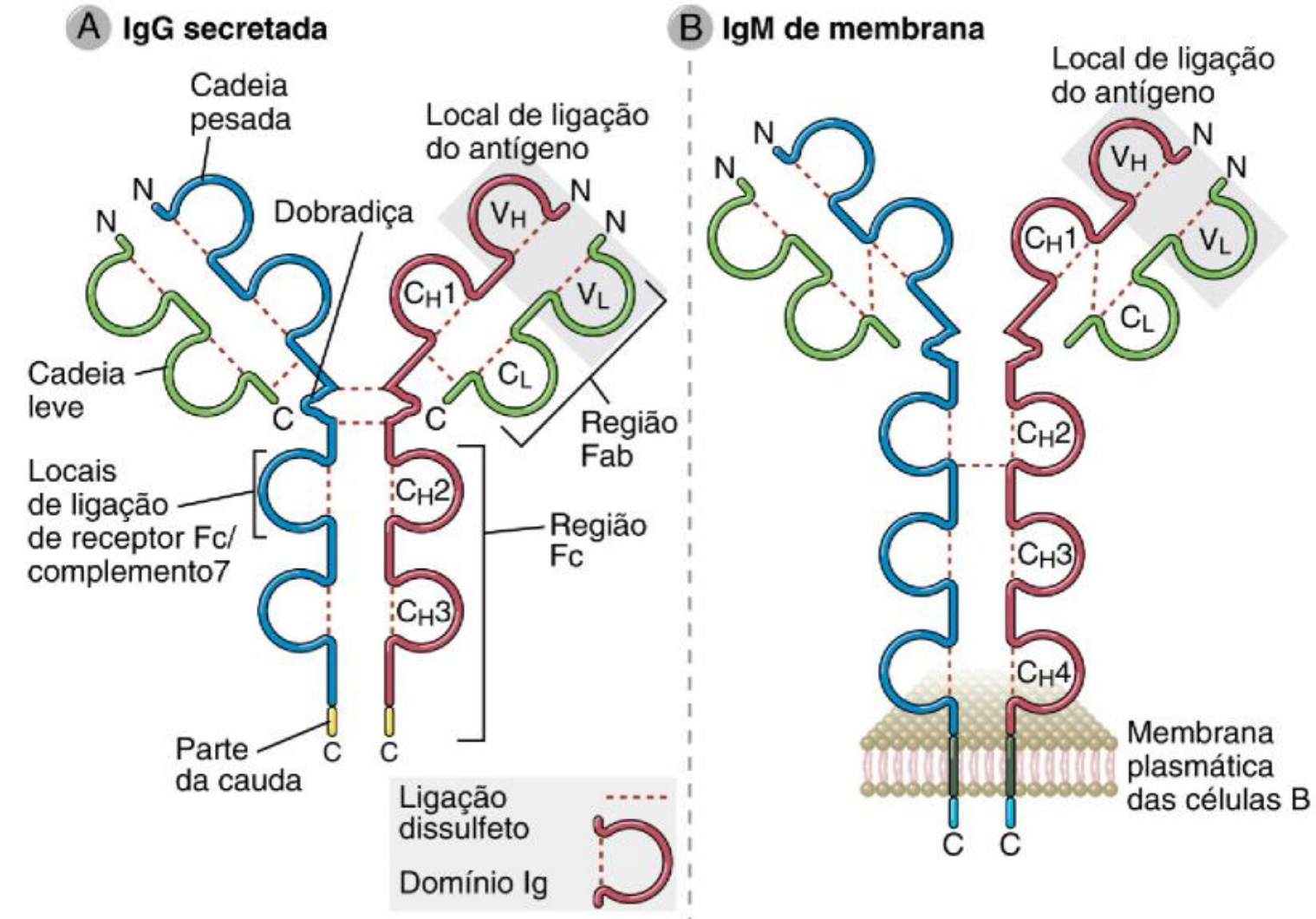
Imunidade Humoral

Anticorpos

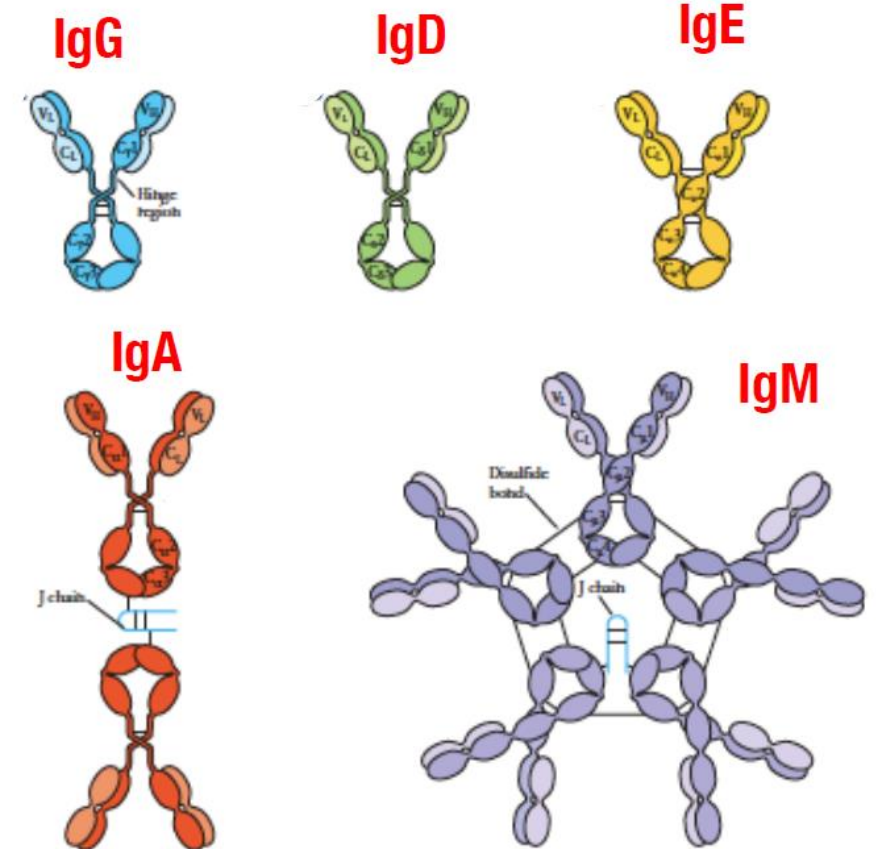


Imunidade Humoral

Anticorpos

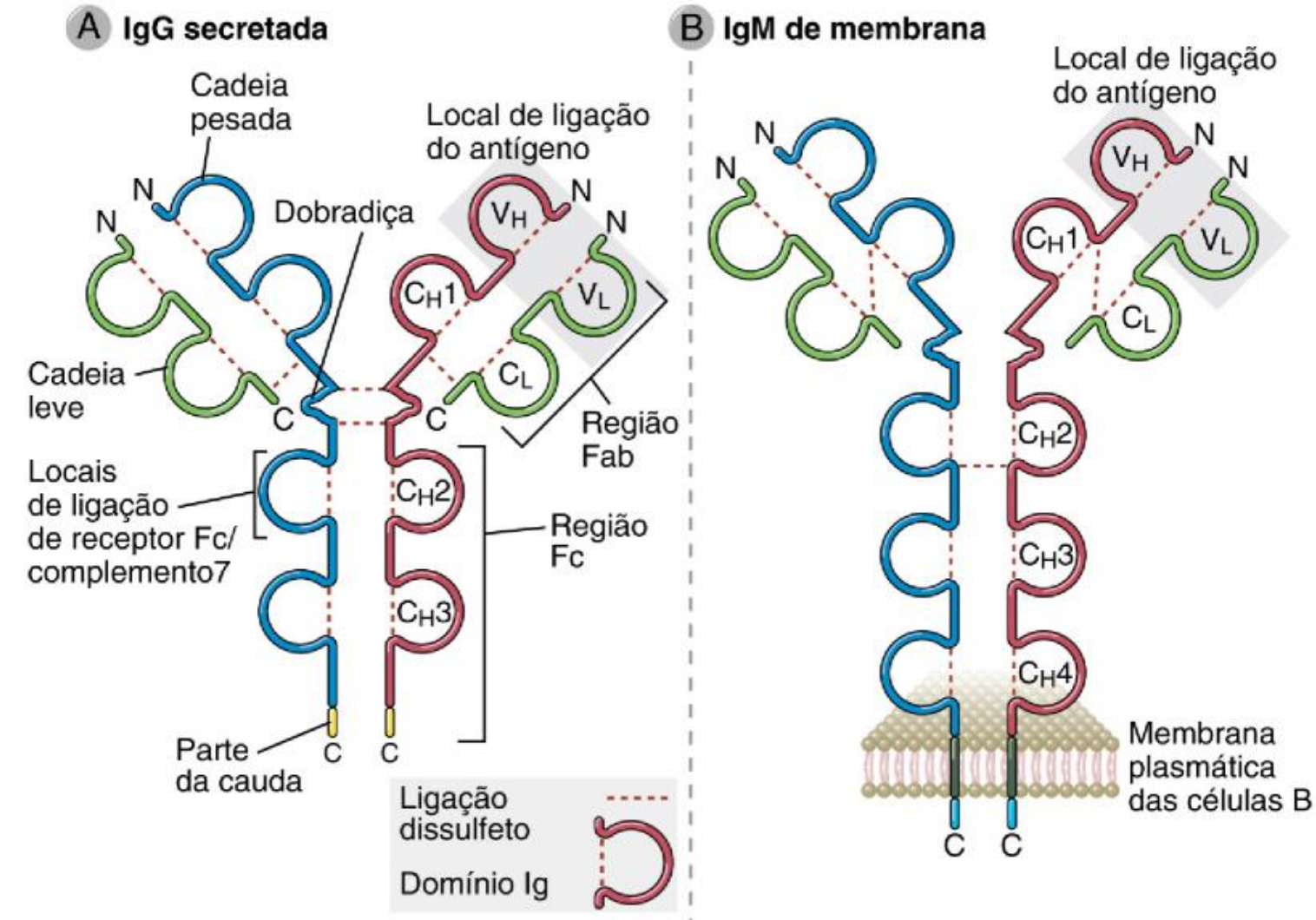


Isotipos de Anticorpos

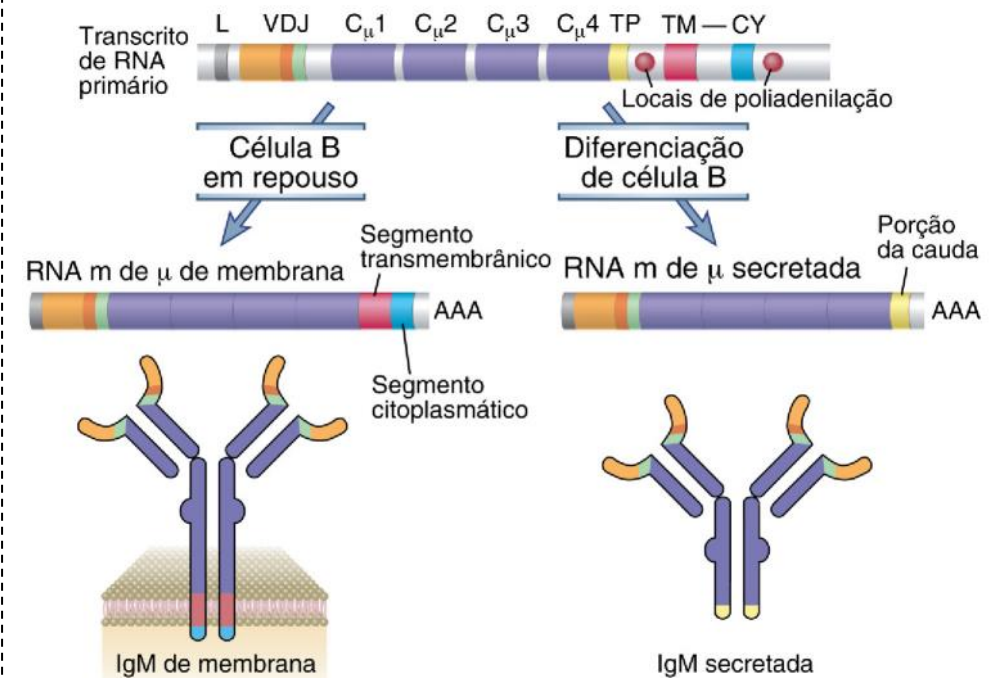


Imunidade Humoral

Anticorpos



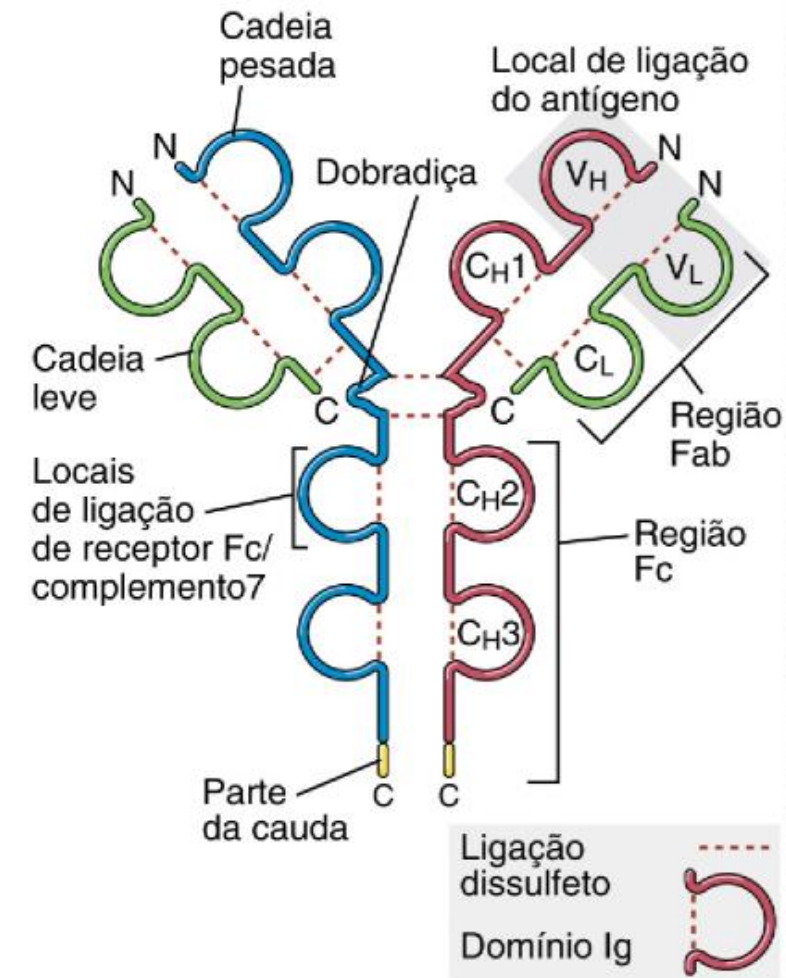
Produção de cadeias μ de membrana e secretadas em linfócitos B.



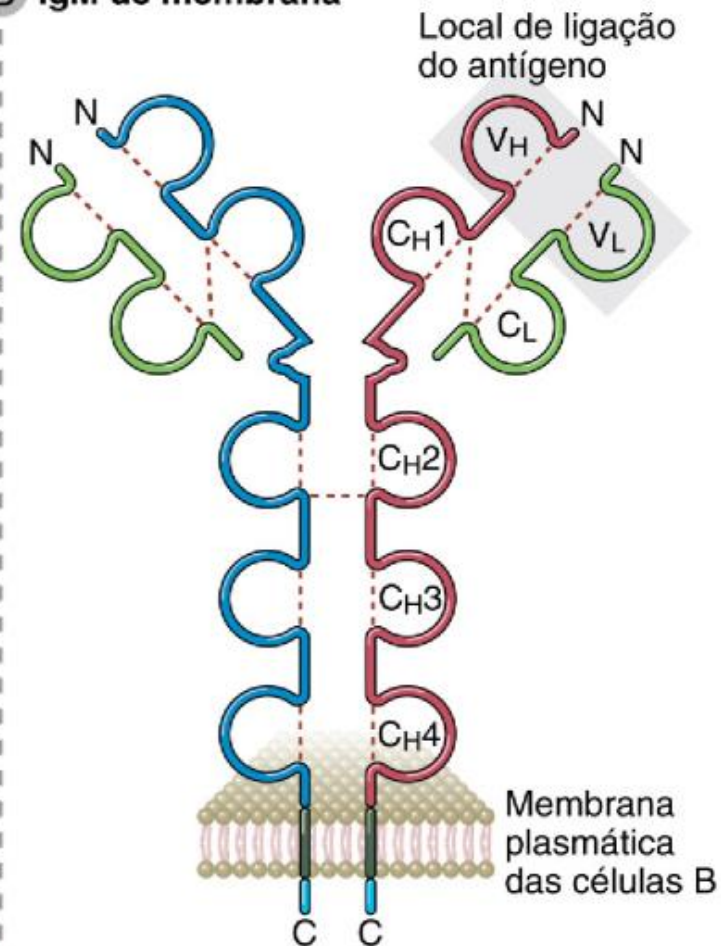
Imunidade Humoral

Anticorpos

A IgG secretada



B IgM de membrana



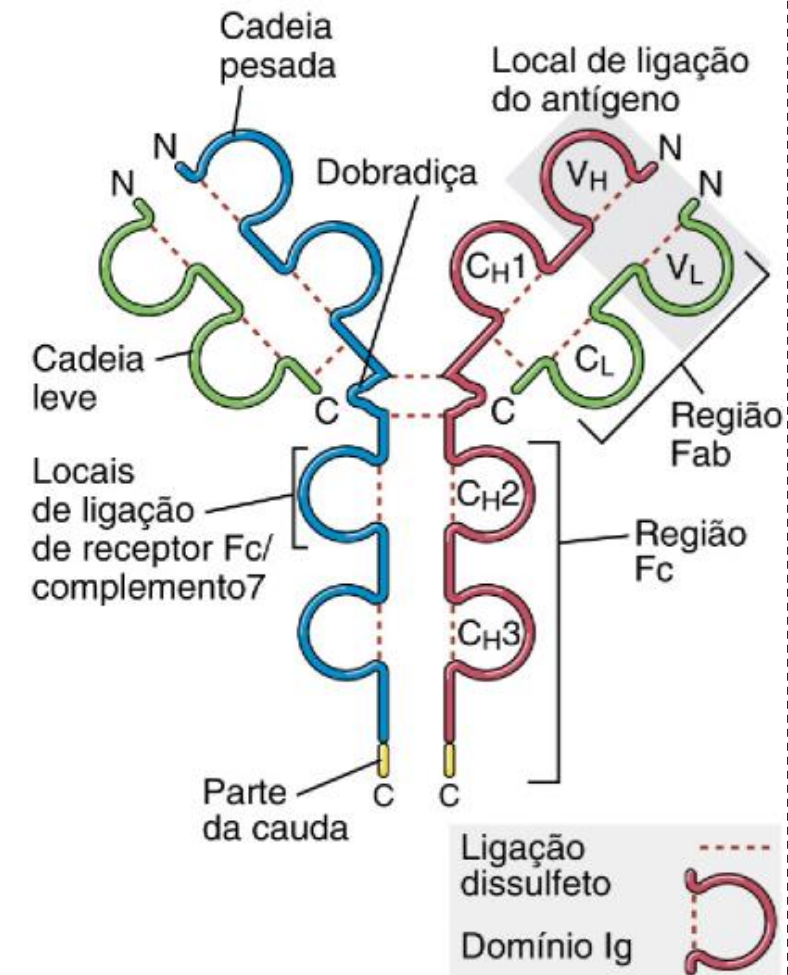
Isotipos de Anticorpos

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

Imunidade Humoral

Anticorpos

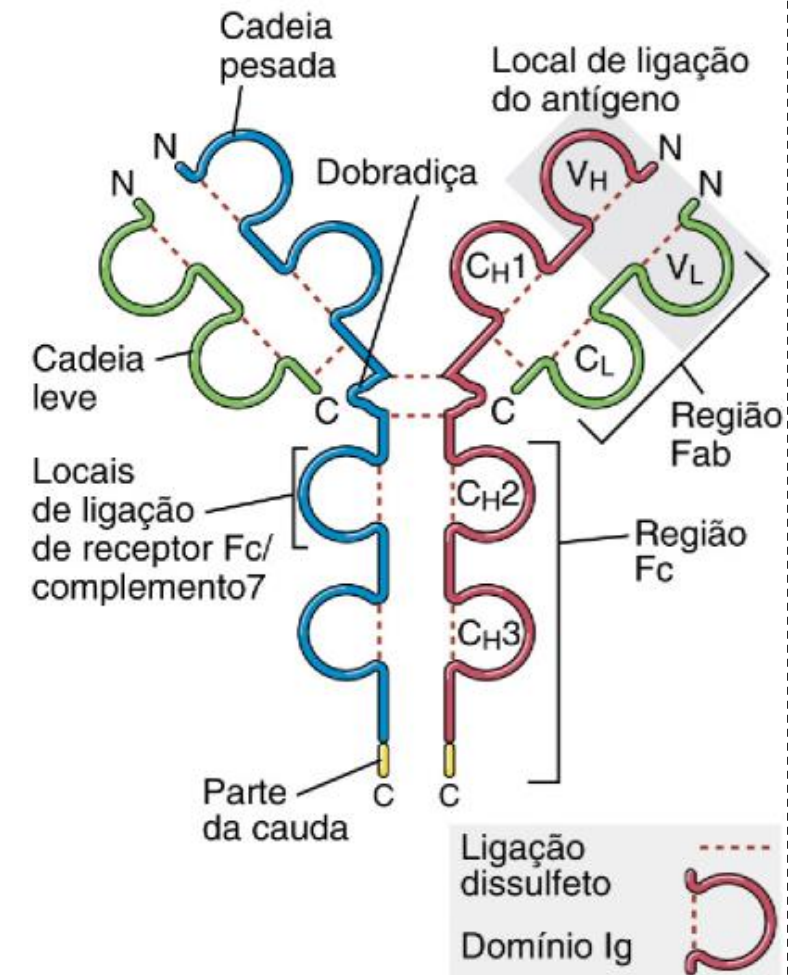
A IgG secretada



Imunidade Humoral

Anticorpos

A IgG secretada

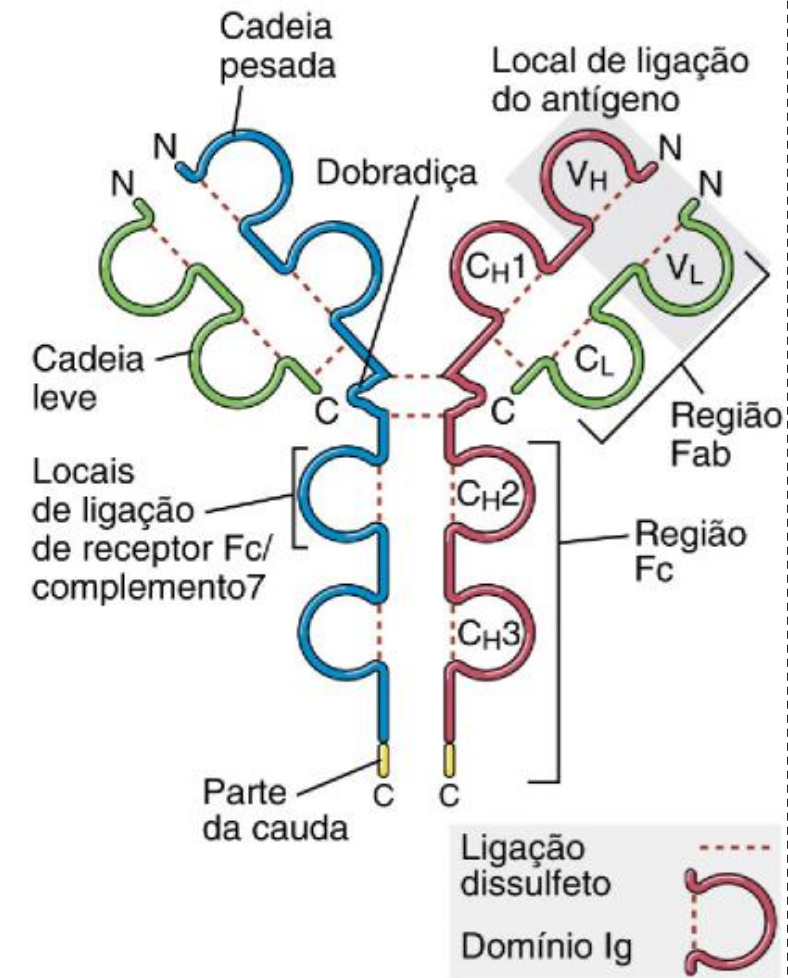


Mudança de Isotipo

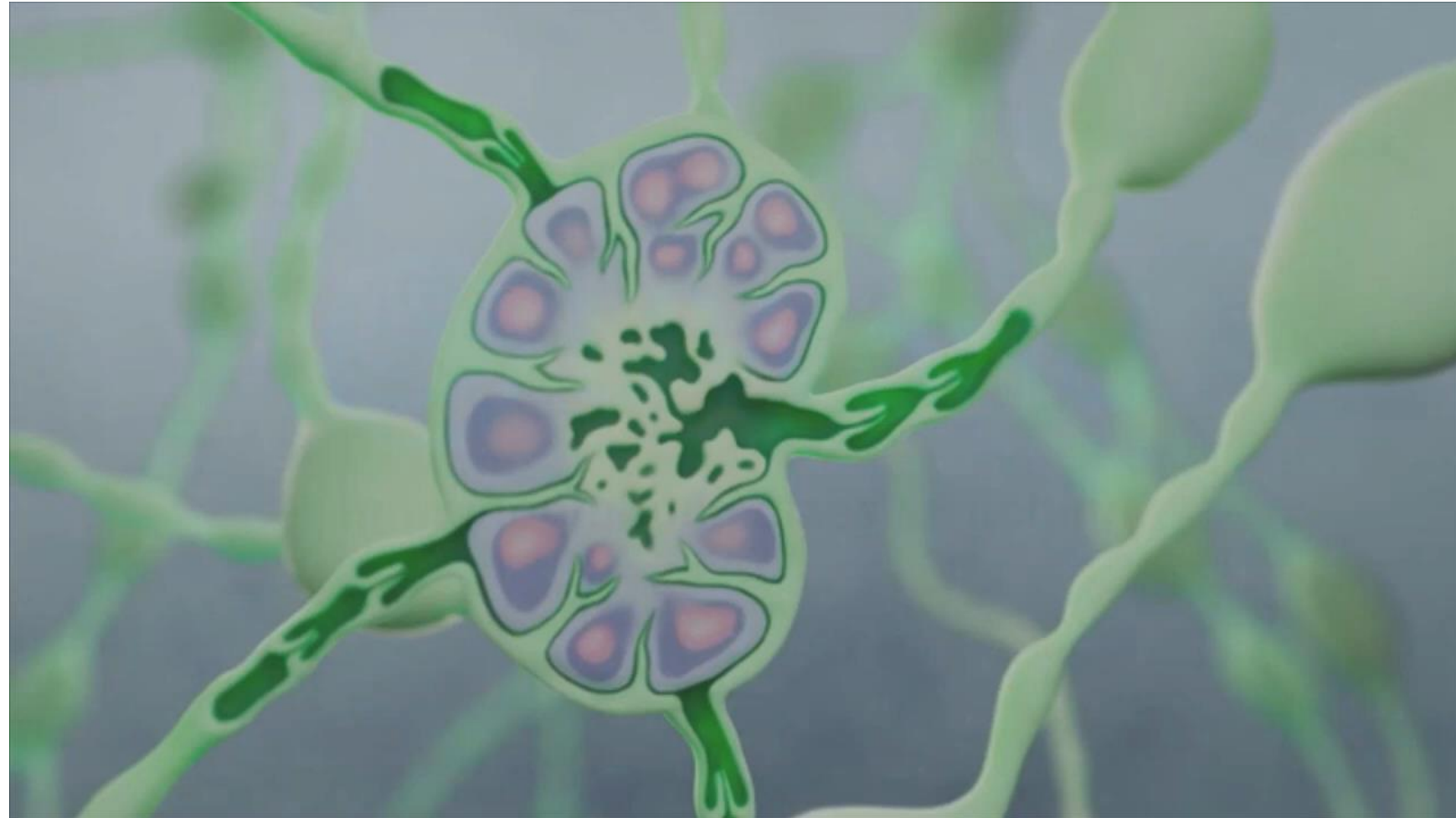
Imunidade Humoral

Anticorpos

A IgG secretada



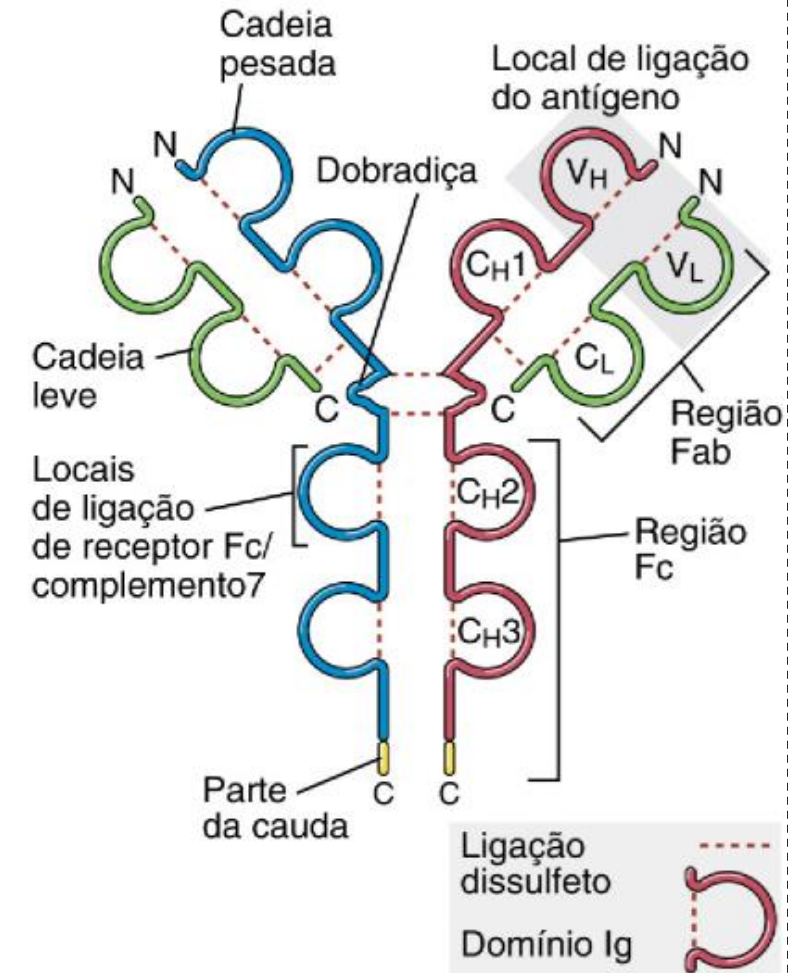
Mudança de Isotipo



Imunidade Humoral

Anticorpos

A IgG secretada

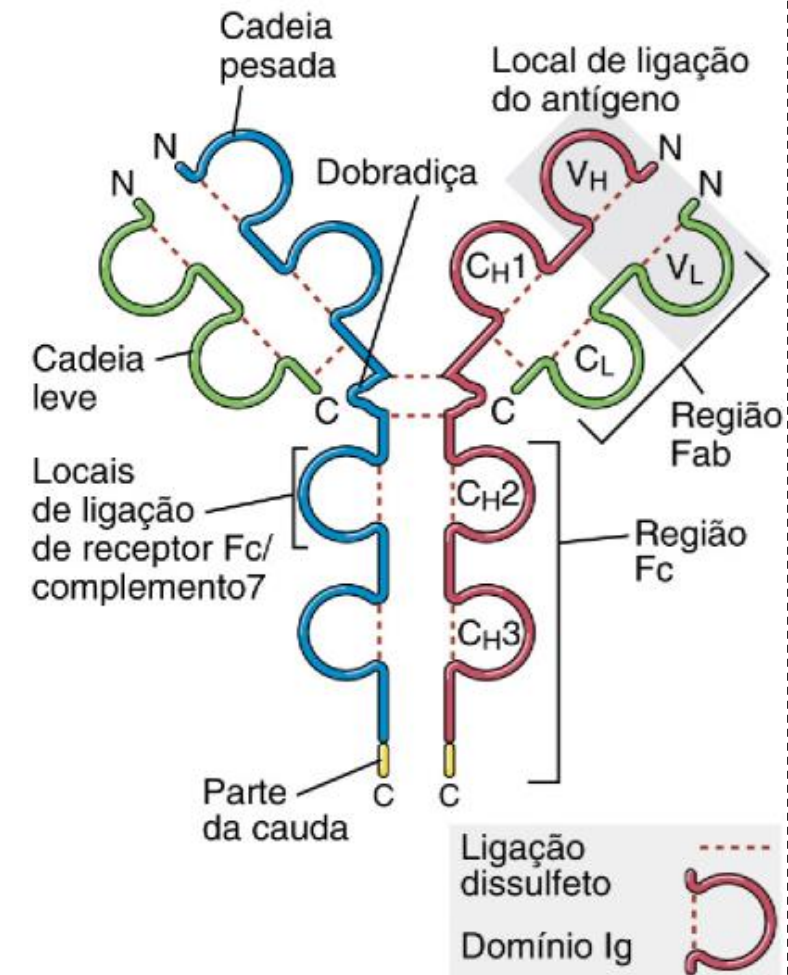


Mudança de Isotipo

Imunidade Humoral

Anticorpos

A IgG secretada

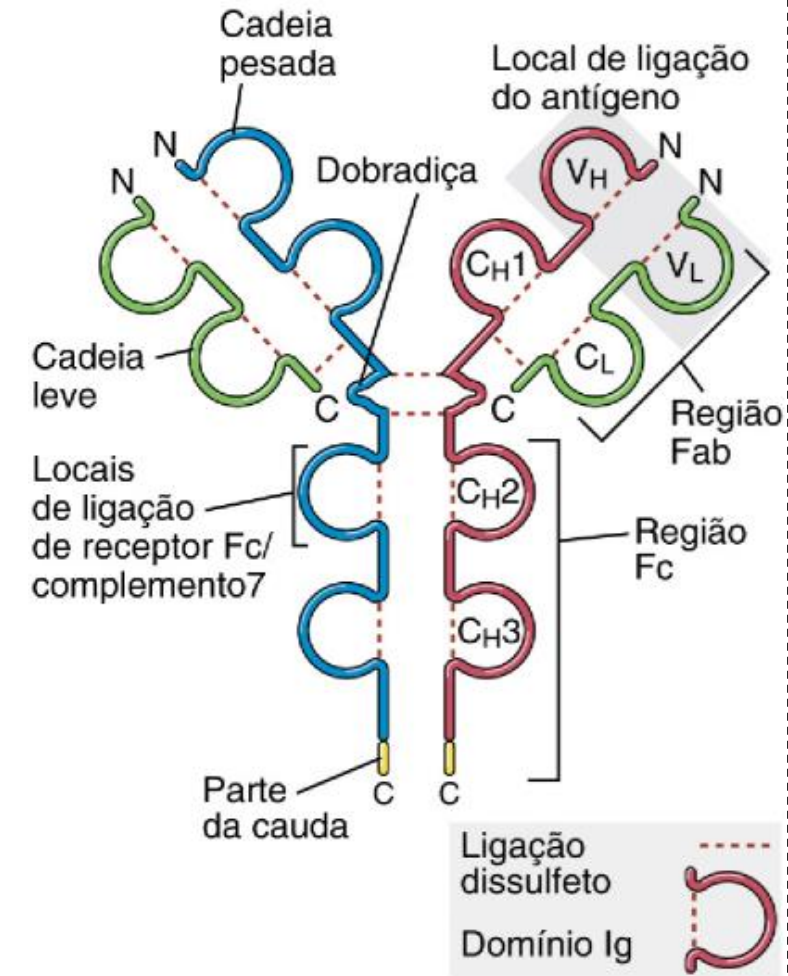


Hipermutação Somática

Imunidade Humoral

Anticorpos

A IgG secretada



Hipermutação Somática

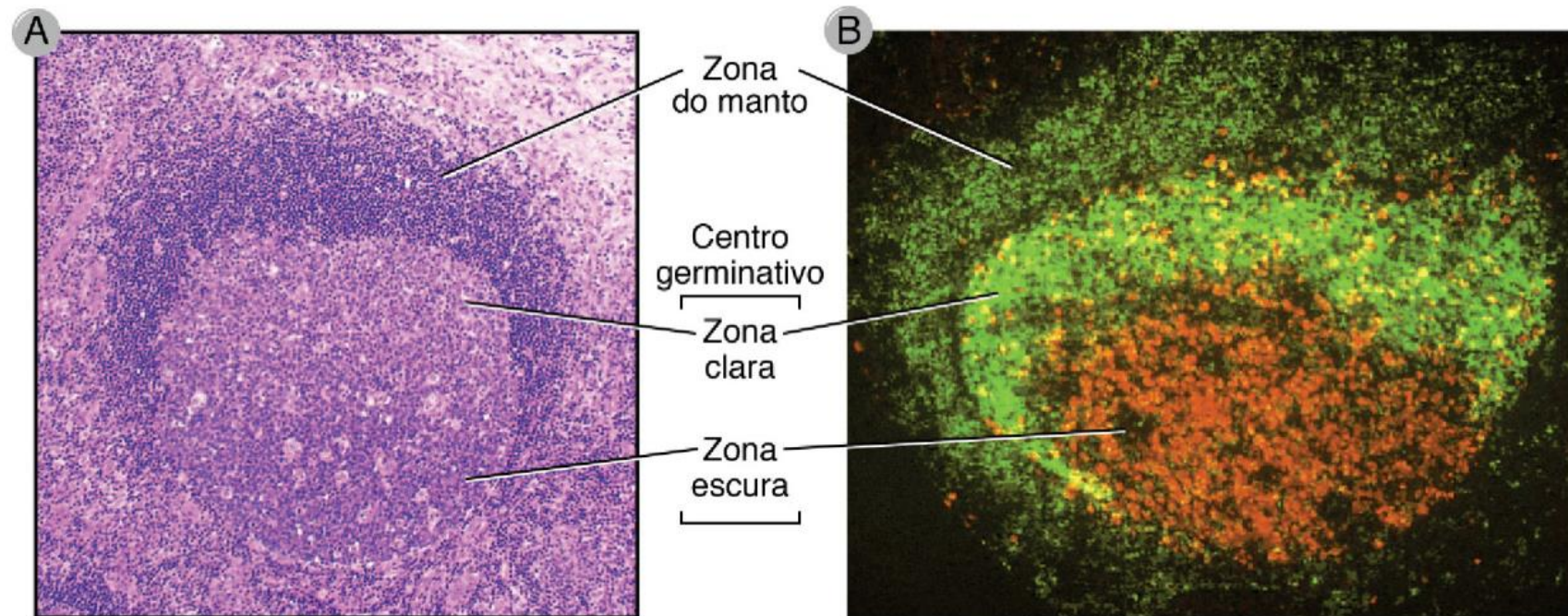
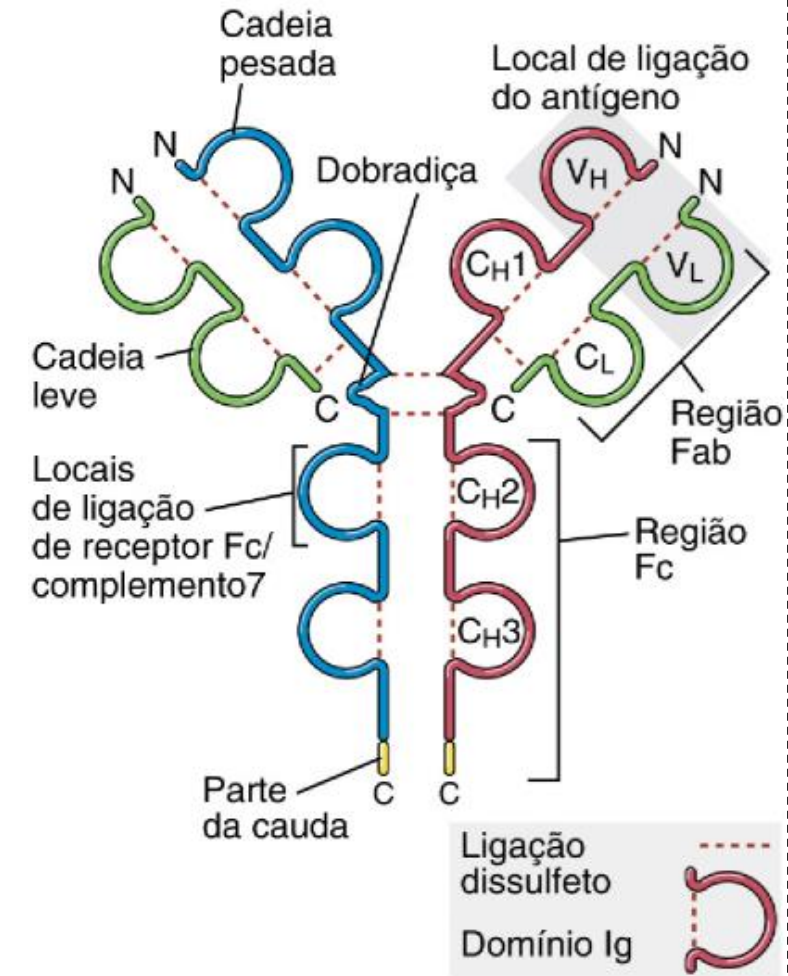


FIGURA 12-11 Centros germinativos em órgãos linfoides secundários. **A**, O centro germinativo se encontra no interior do folículo e inclui uma zona basal escura e uma zona clara adjacente. **B**, A zona clara contém células dendríticas foliculares, coradas com anticorpo anti-CD23 (verde) e a zona escura 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

A IgG secretada



Hipermutação Somática

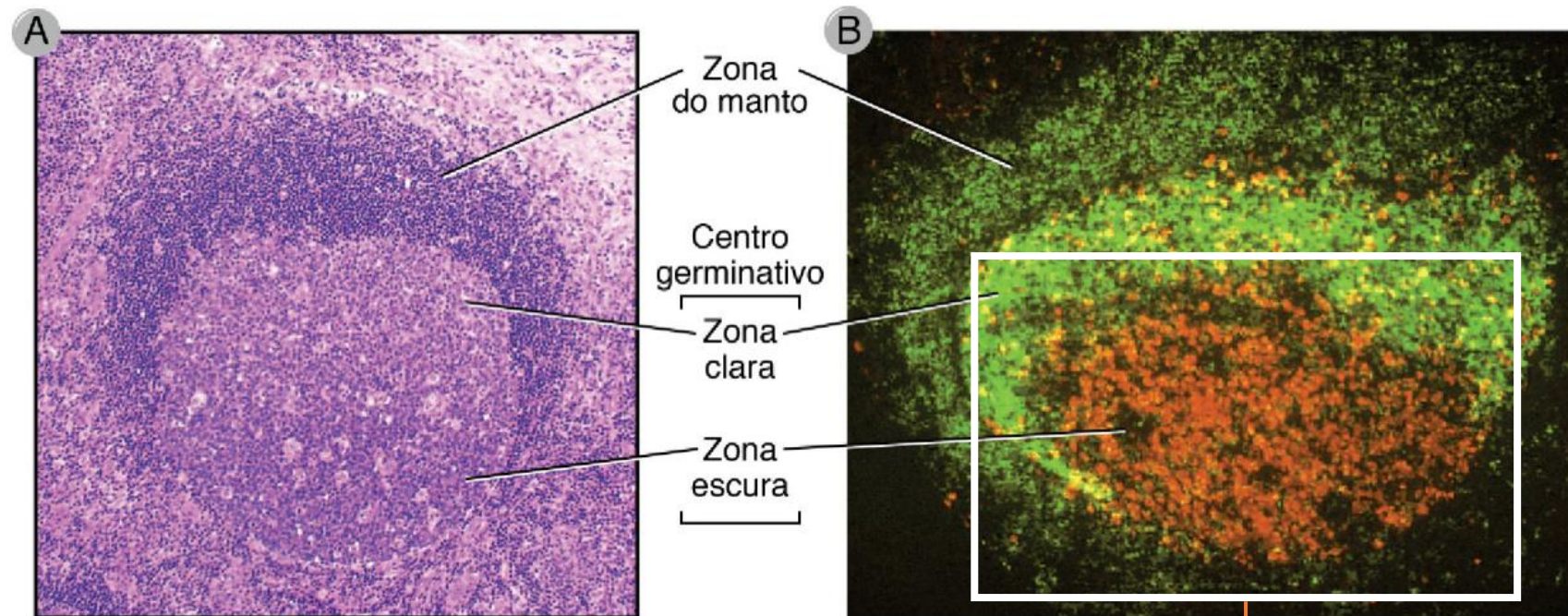


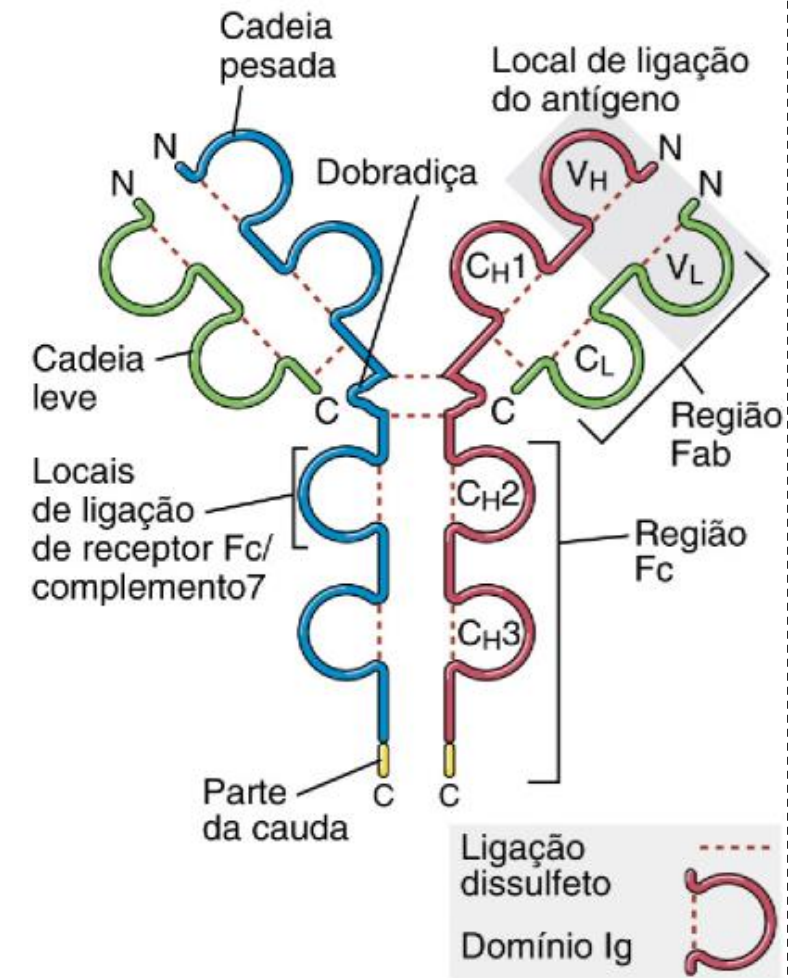
FIGURA 12-11 Centros germinativos em órgãos linfoides secundários. **A,** O centro germinativo se encontra no interior do folículo e inclui uma zona basal escura e uma zona clara adjacente. **B,** A zona clara contém células dendríticas foliculares, coradas com anticorpo anti-CD23 (verde) e a zona escura 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.)

Centro Germinativo

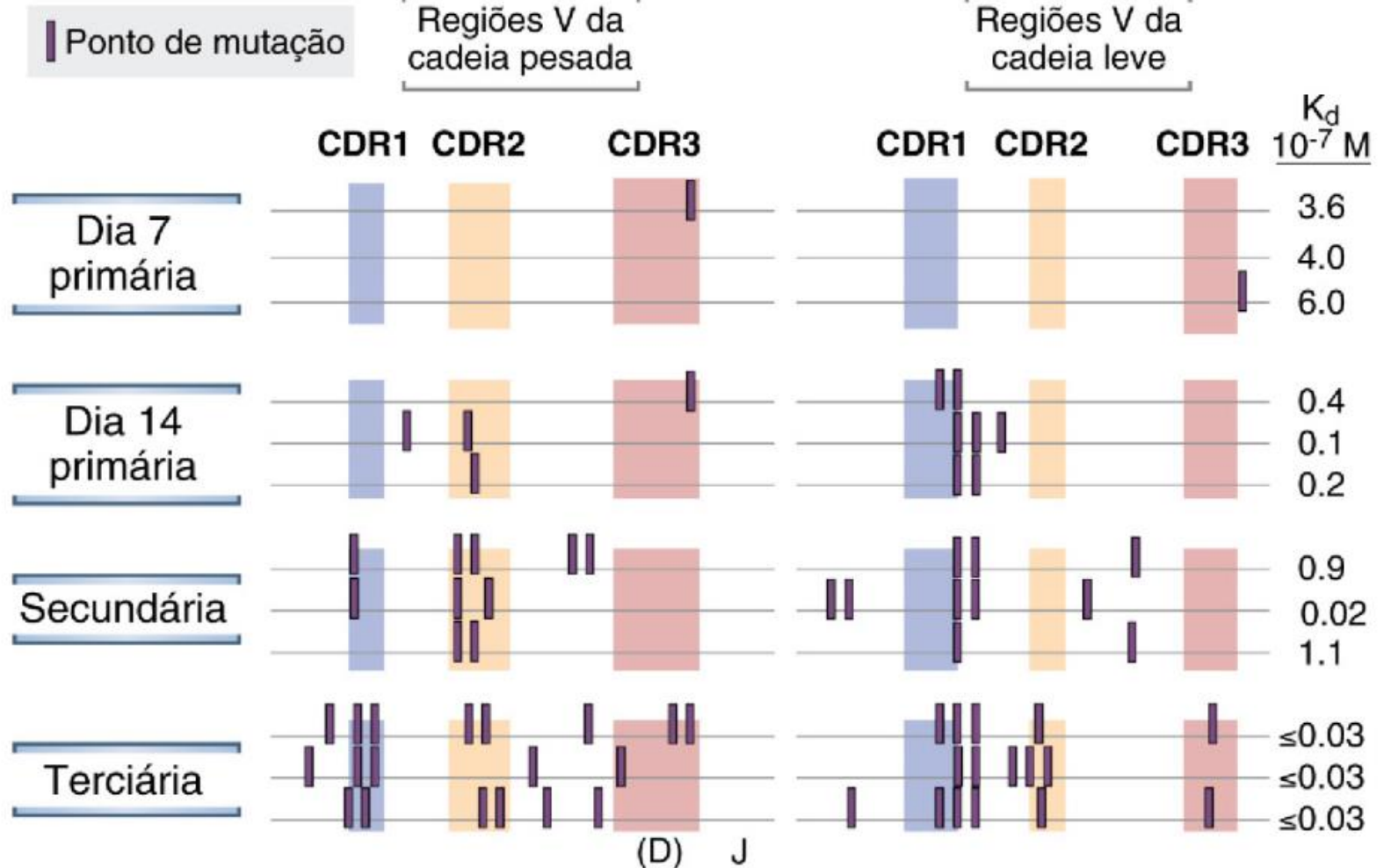
Imunidade Humoral

Anticorpos

A IgG secretada



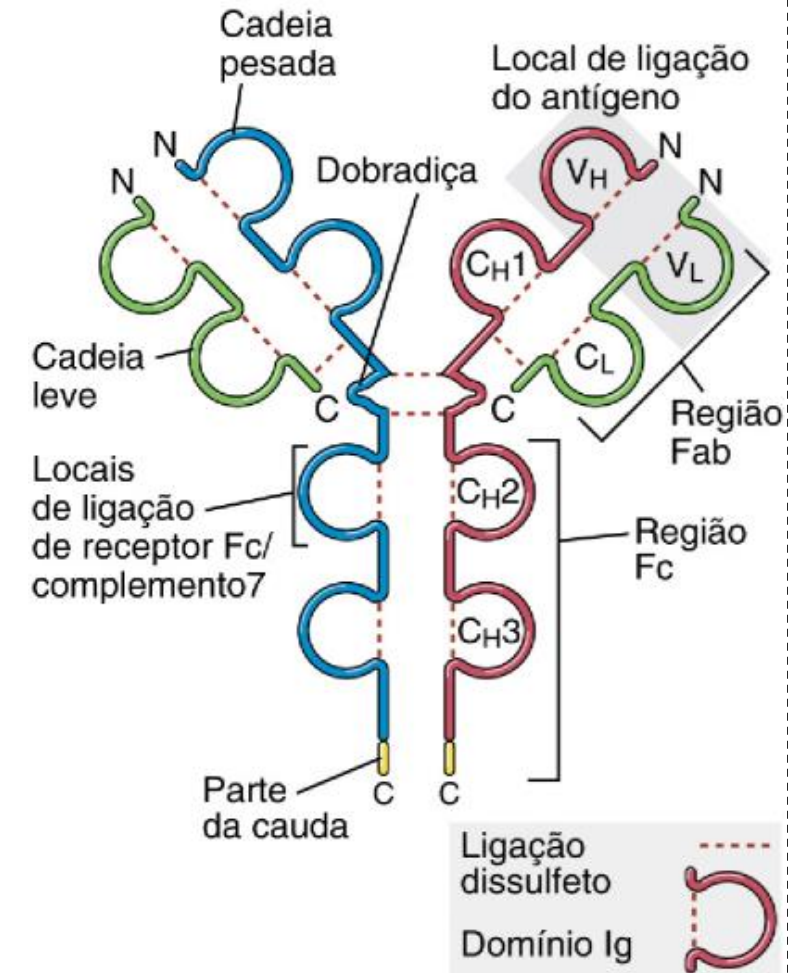
Hipermutação Somática



Imunidade Humoral

Anticorpos

A IgG secretada



Hipermutação Somática

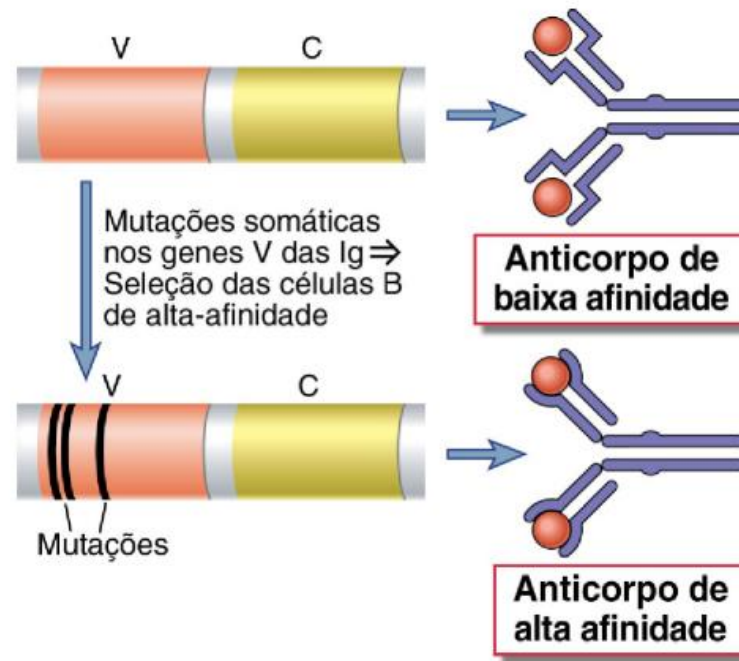
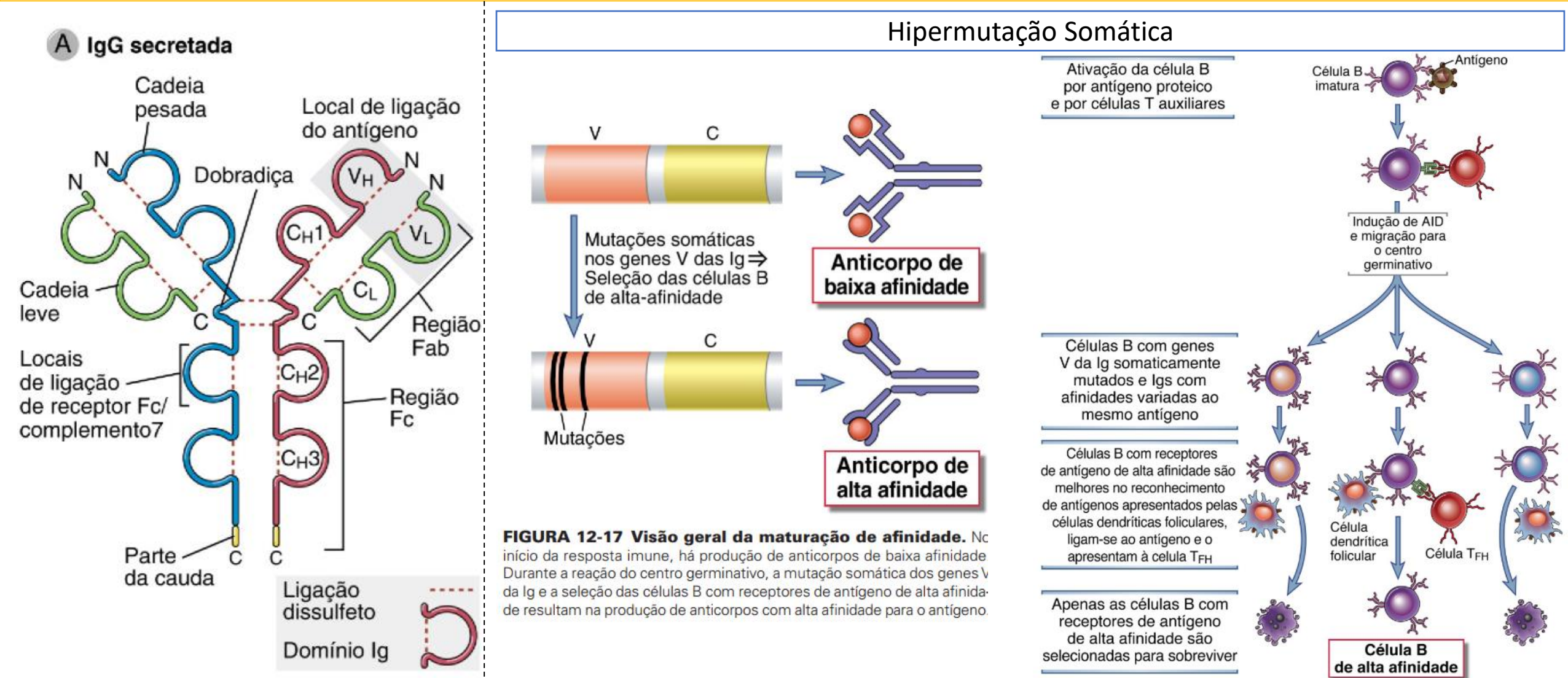


FIGURA 12-17 Visão geral da maturação de afinidade. No início da resposta imune, há produção de anticorpos de baixa afinidade. Durante a reação do centro germinativo, a mutação somática dos genes V da Ig e a seleção das células B com receptores de antígeno de alta afinidade resultam na produção de anticorpos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

Imunidade Humoral

Anticorpos

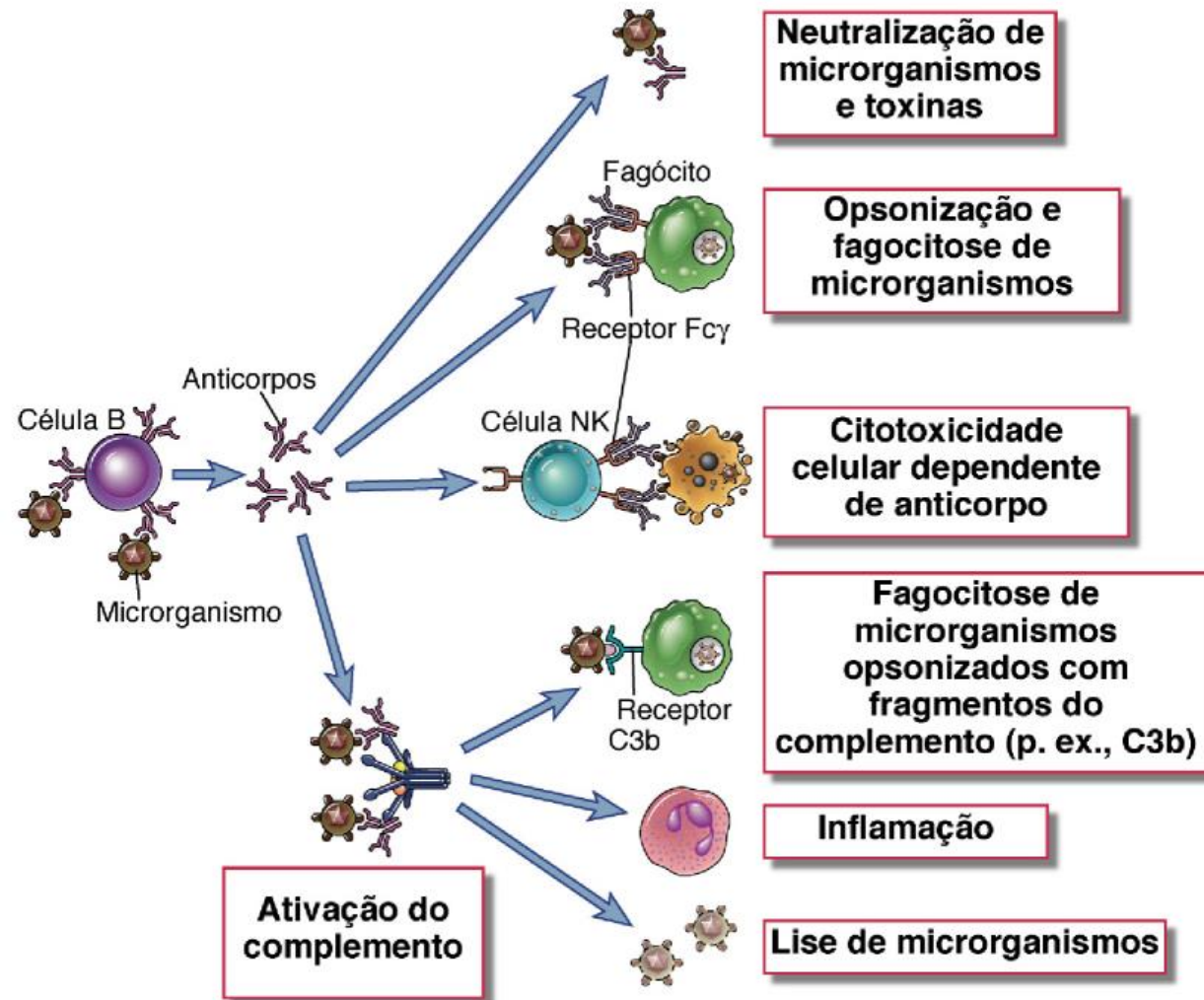


Imunidade Humoral

Mecanismos efetores da Imunidade Humoral

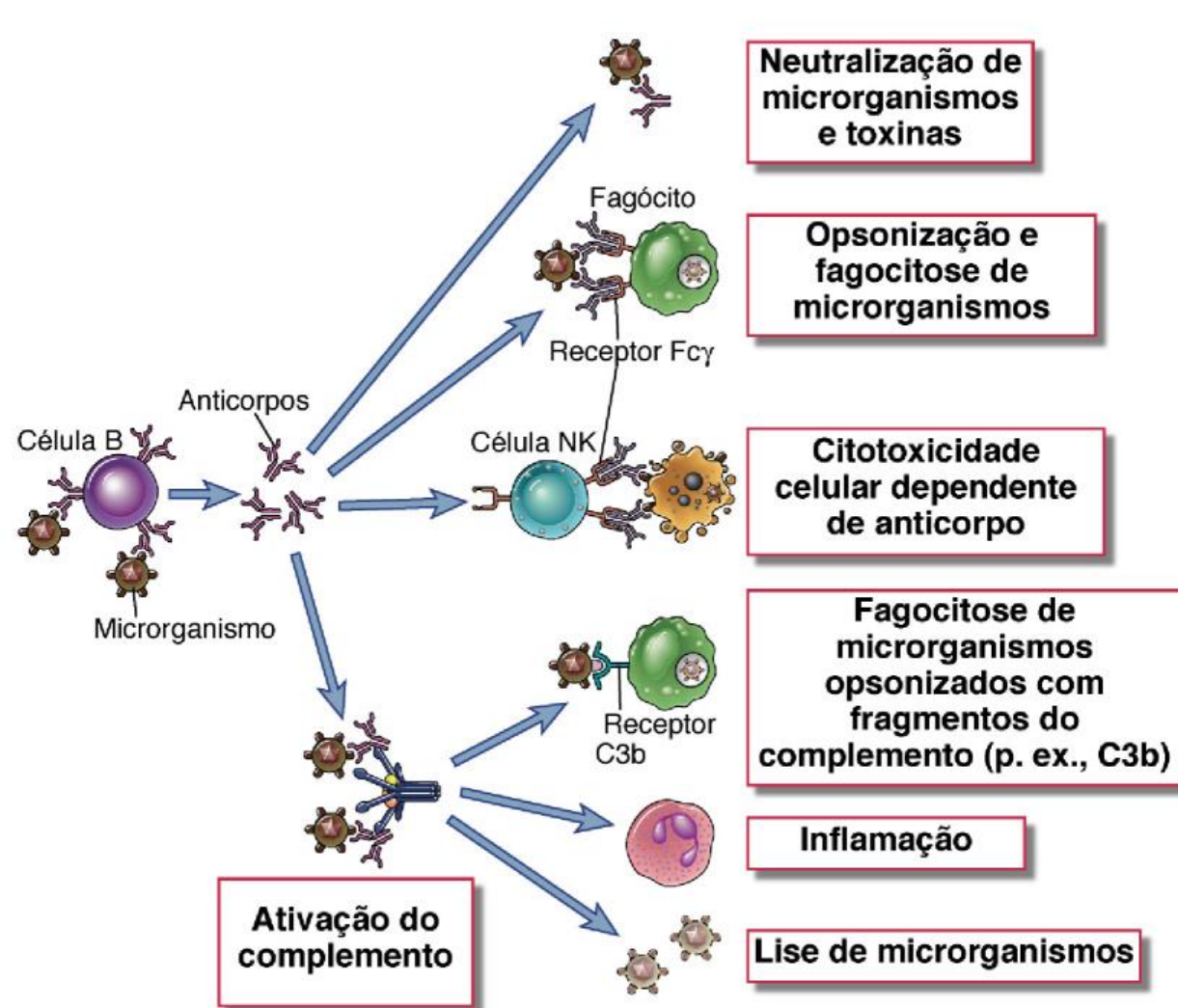
Imunidade Humoral

Mecanismos efetores da Imunidade Humoral

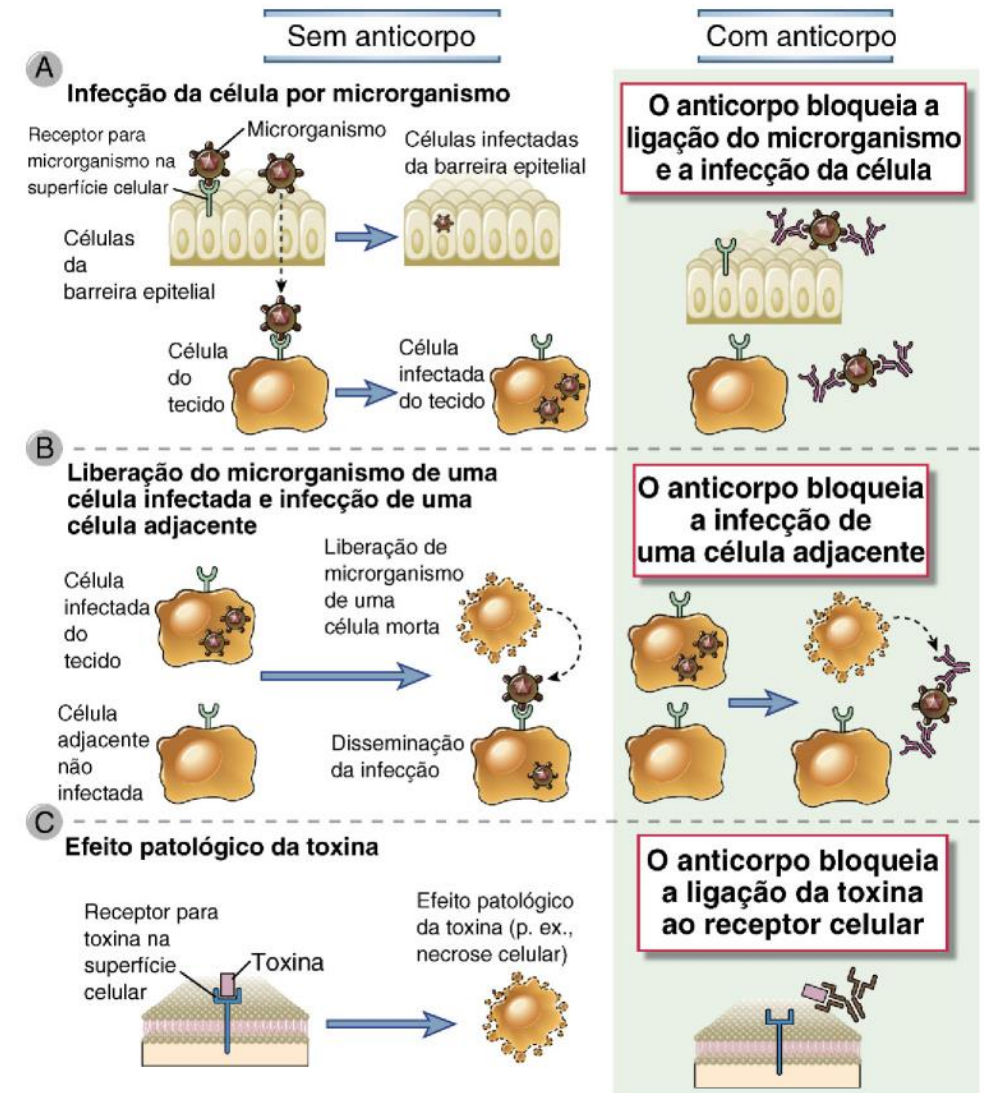


Imunidade Humoral

Mecanismos efetores da Imunidade Humoral

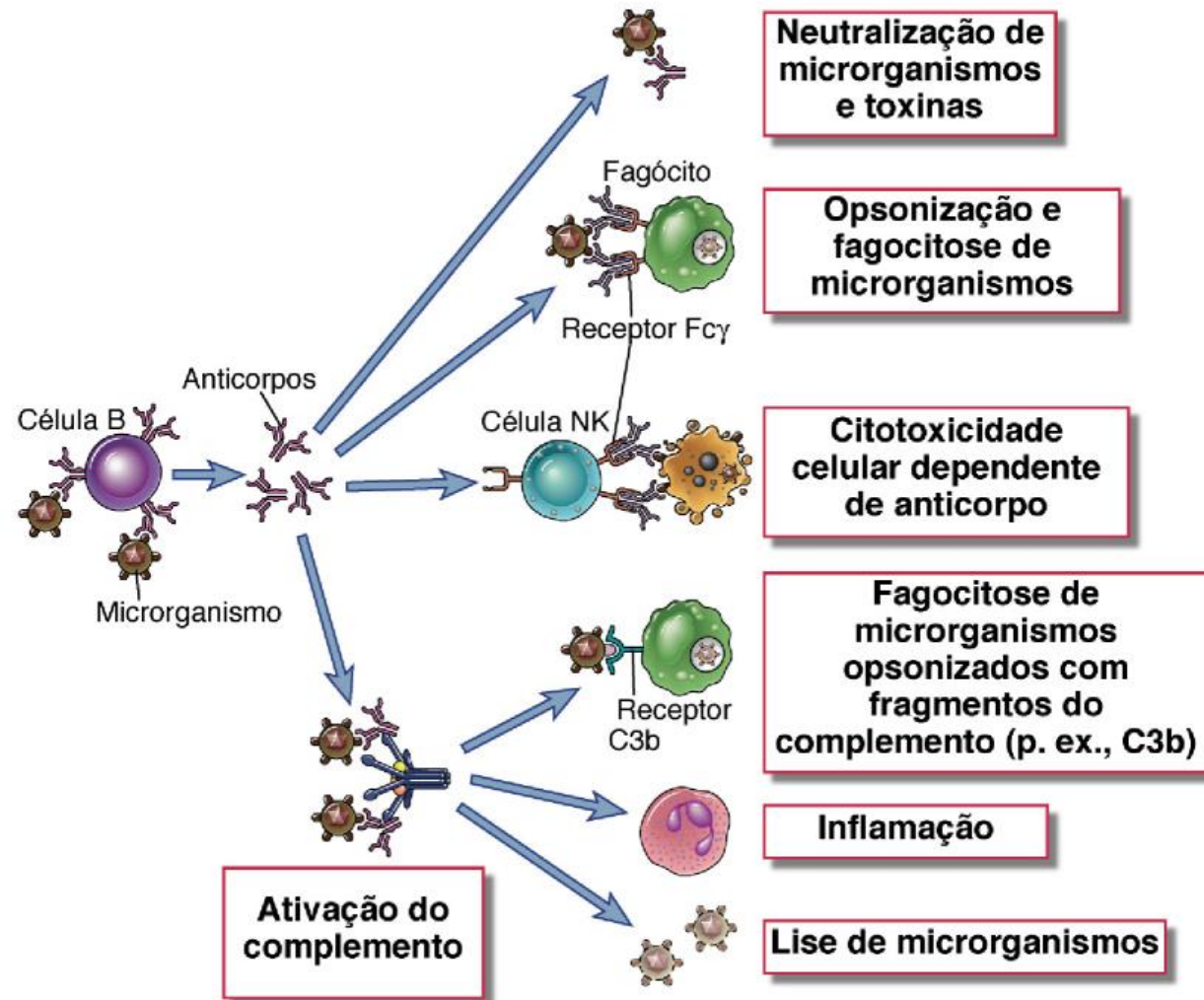


Neutralização de microrganismos e toxinas

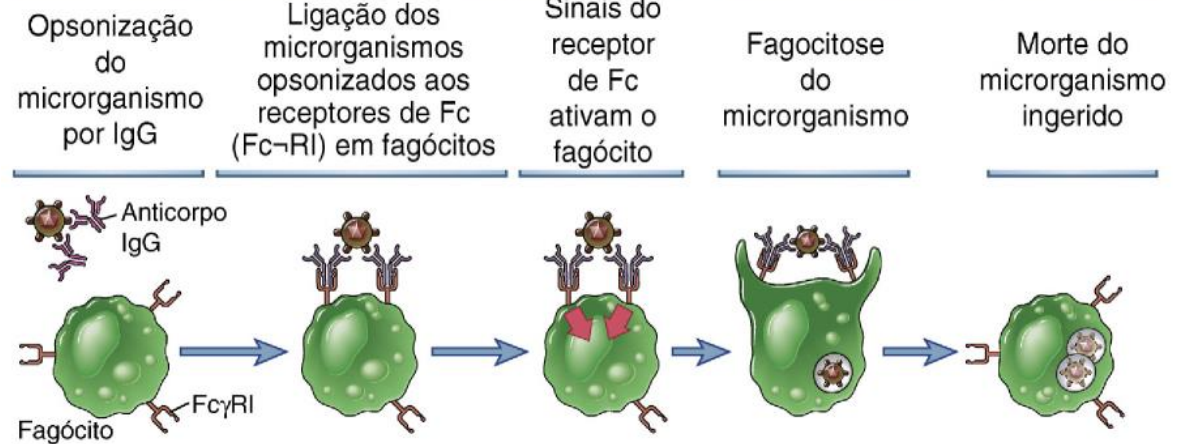


Imunidade Humoral

Mecanismos efetores da Imunidade Humoral

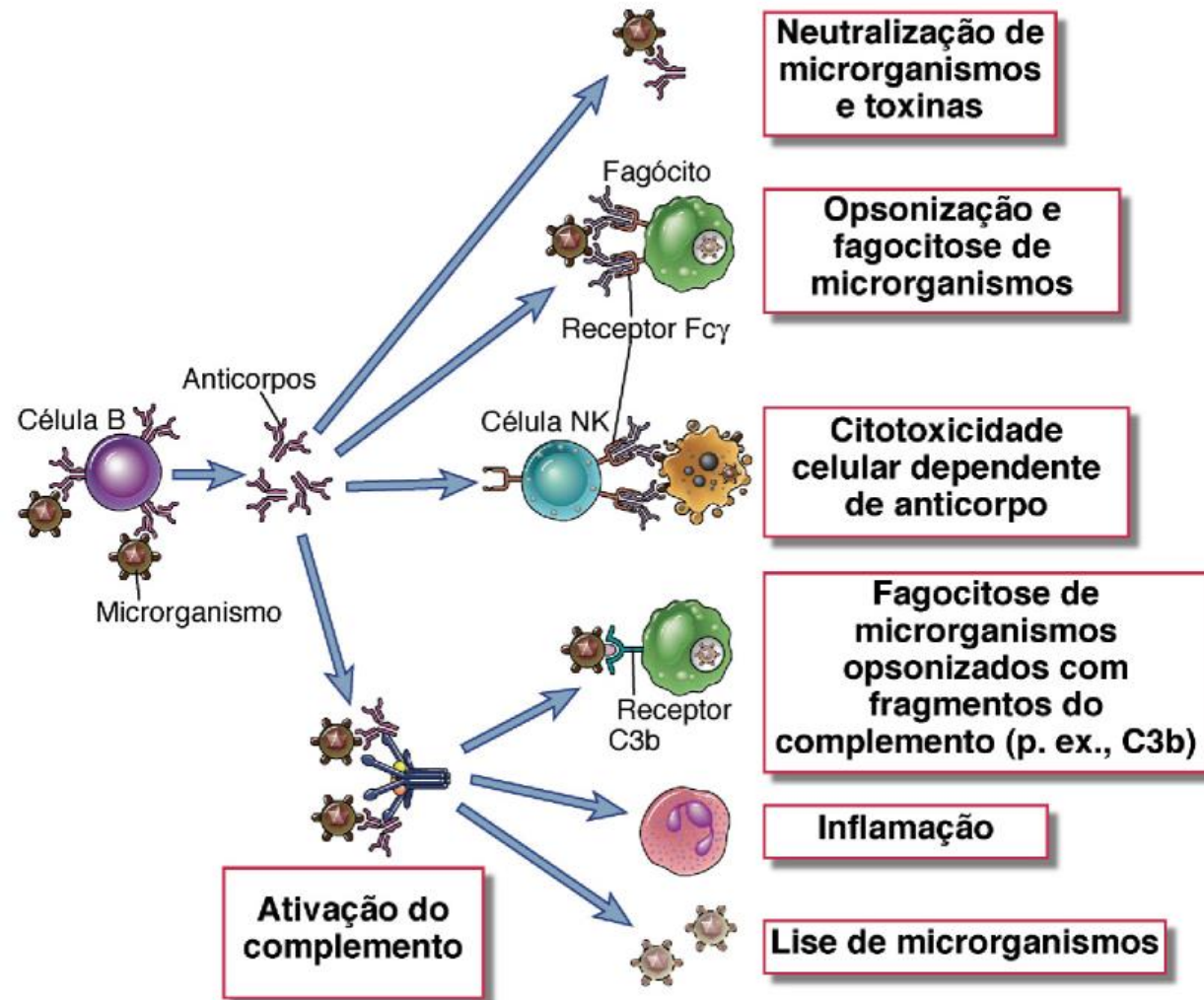


Opsonização e fagocitose de microrganismos mediadas por Ac



Imunidade Humoral

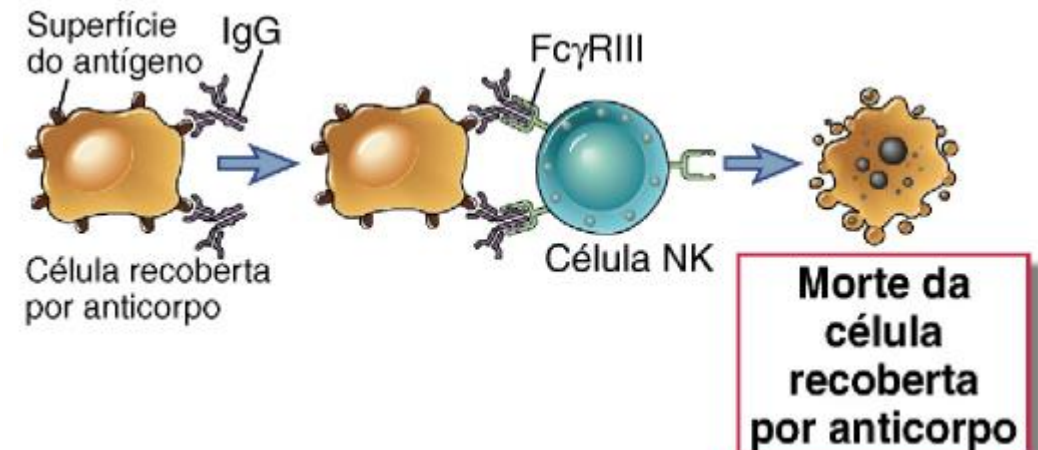
Mecanismos efetores da Imunidade Humoral



Opsonização e fagocitose de microrganismos mediadas por Ac

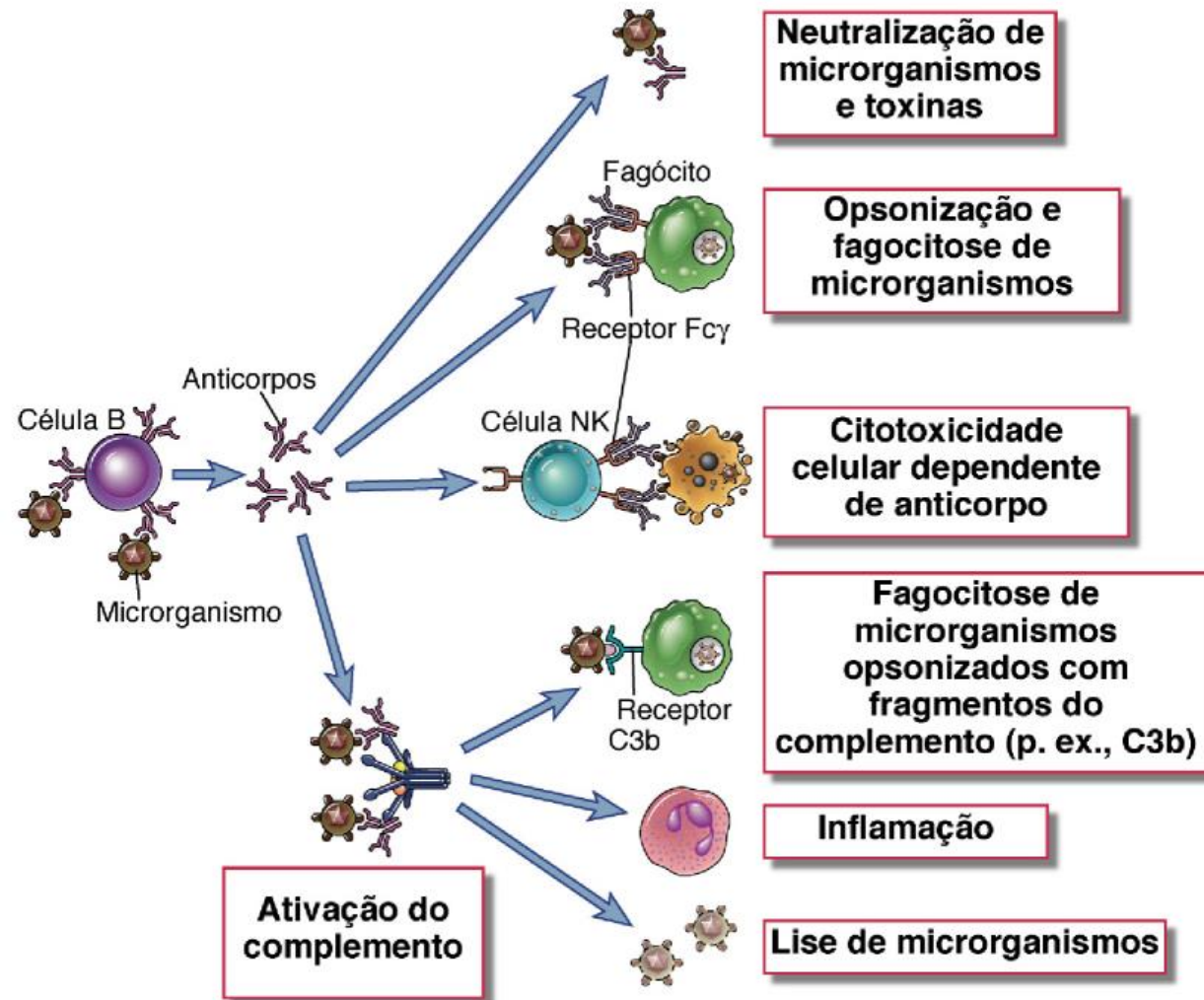


Citotoxicidade mediada por células dependentes de Ac

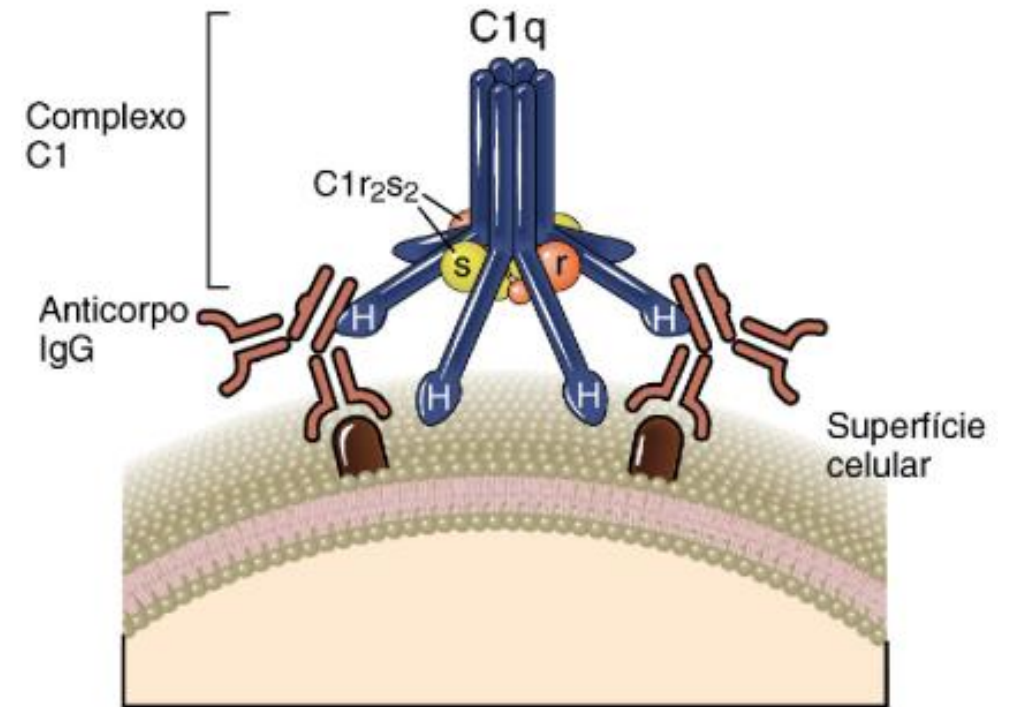


Imunidade Humoral

Mecanismos efetores da Imunidade Humoral

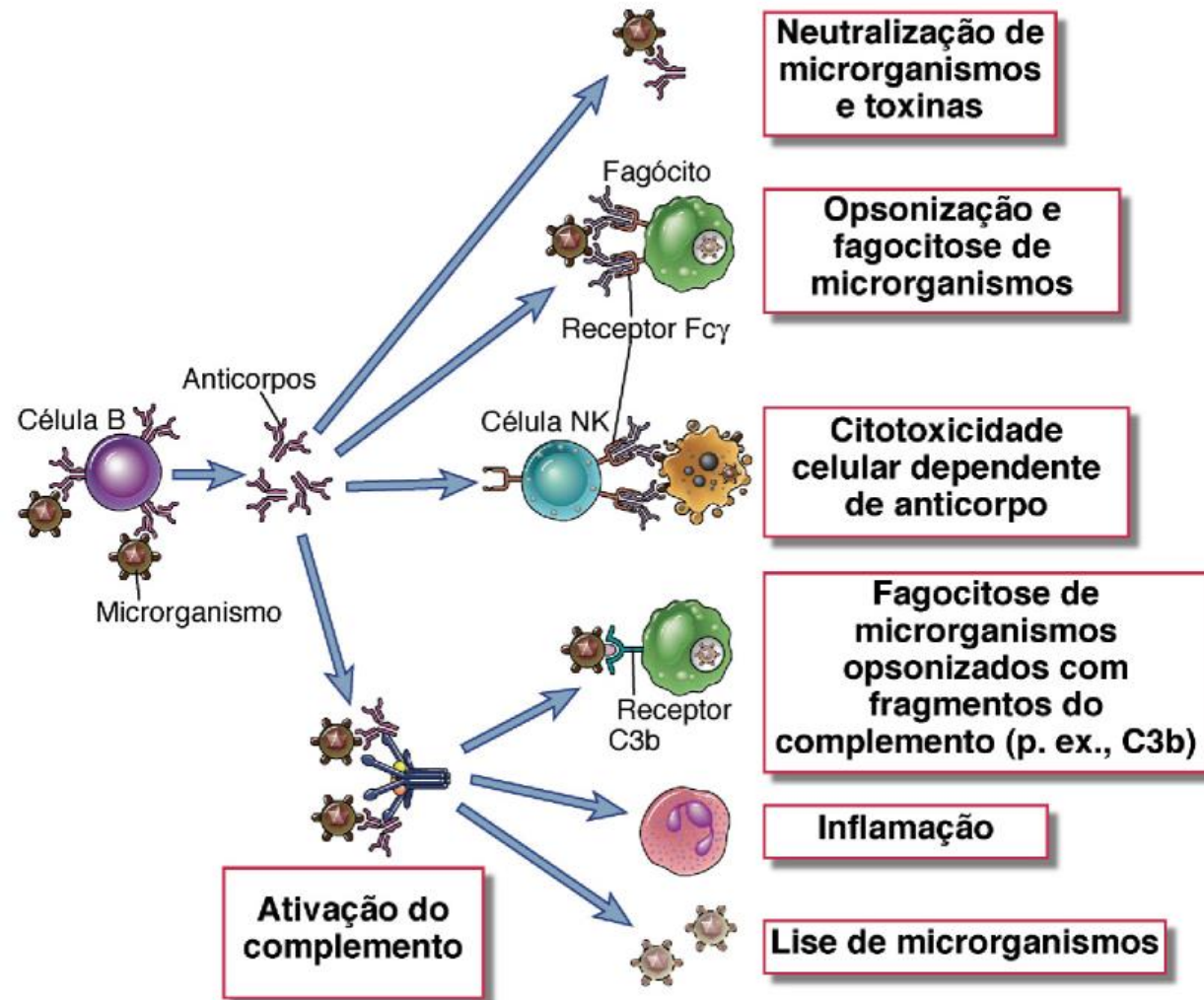


Ativação do Complemento

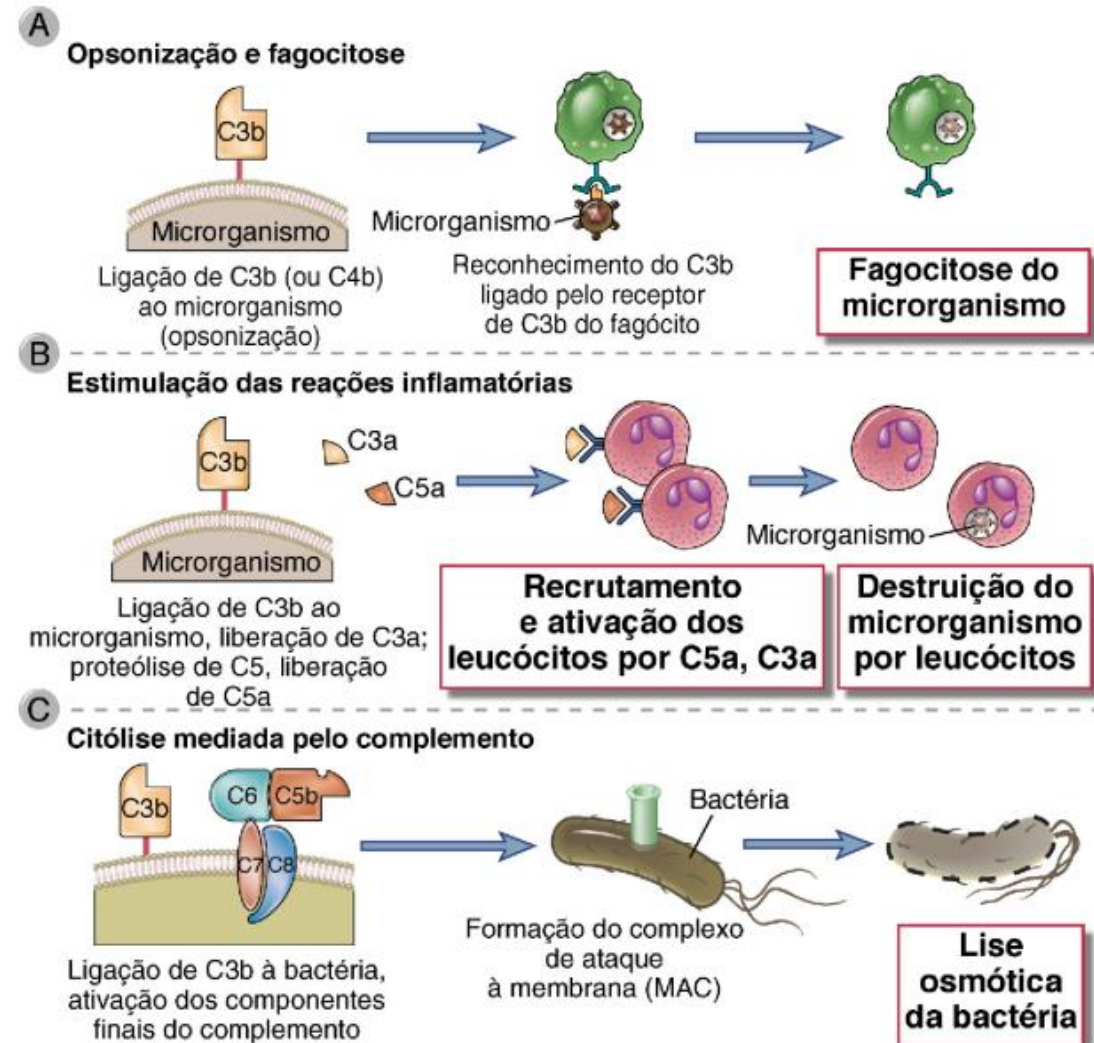


Imunidade Humoral

Mecanismos efetores da Imunidade Humoral

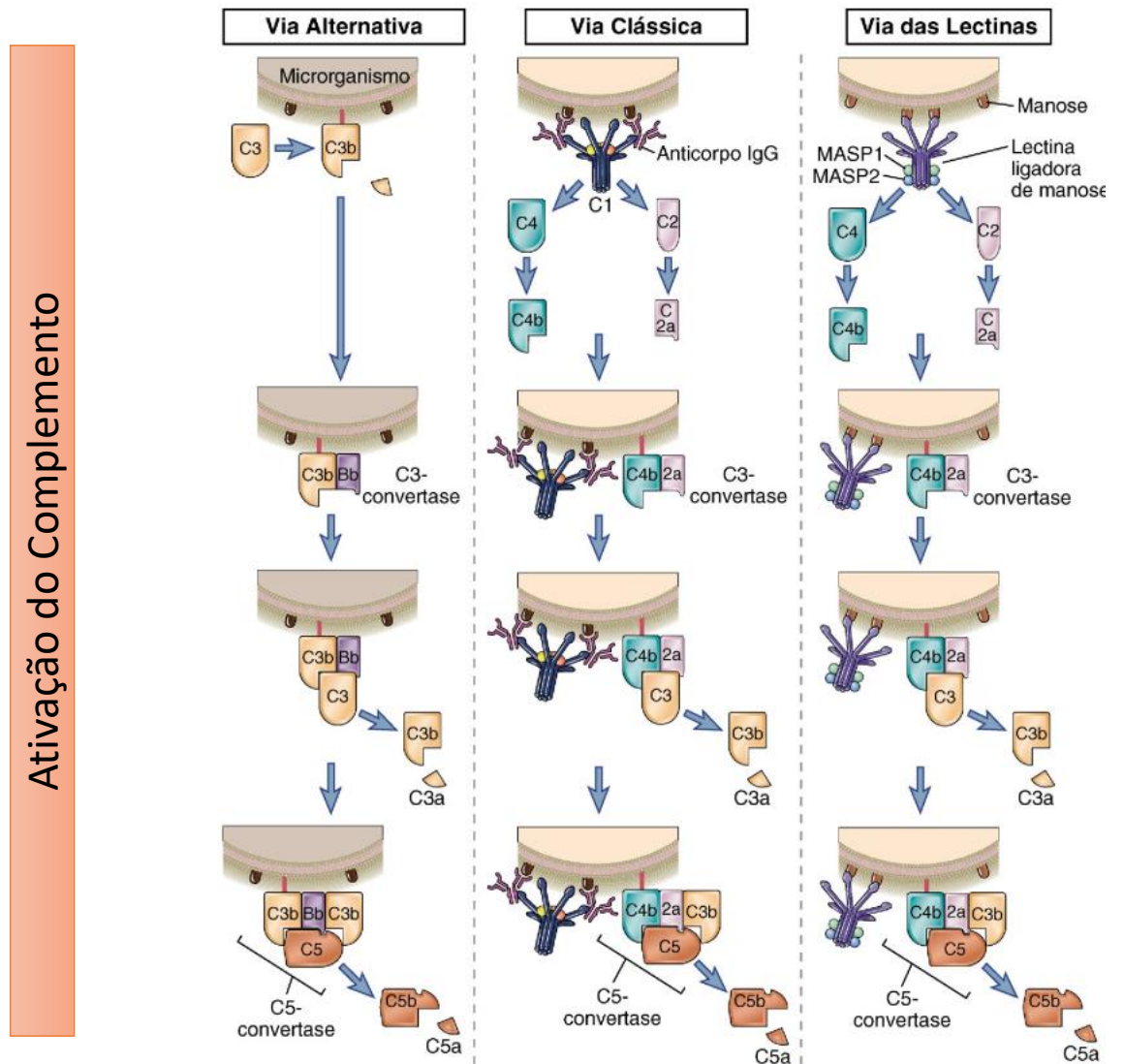
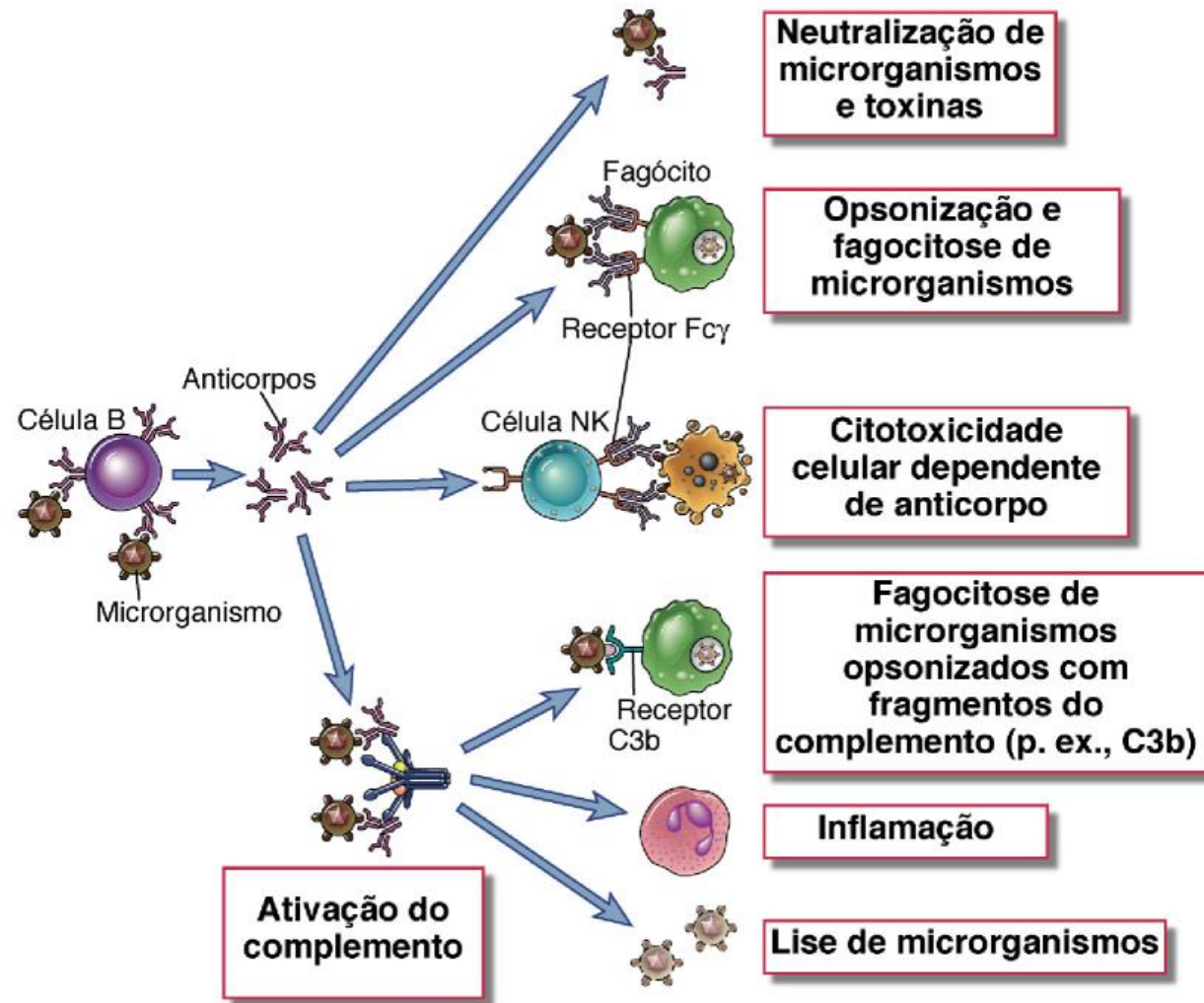


Ativação do Complemento



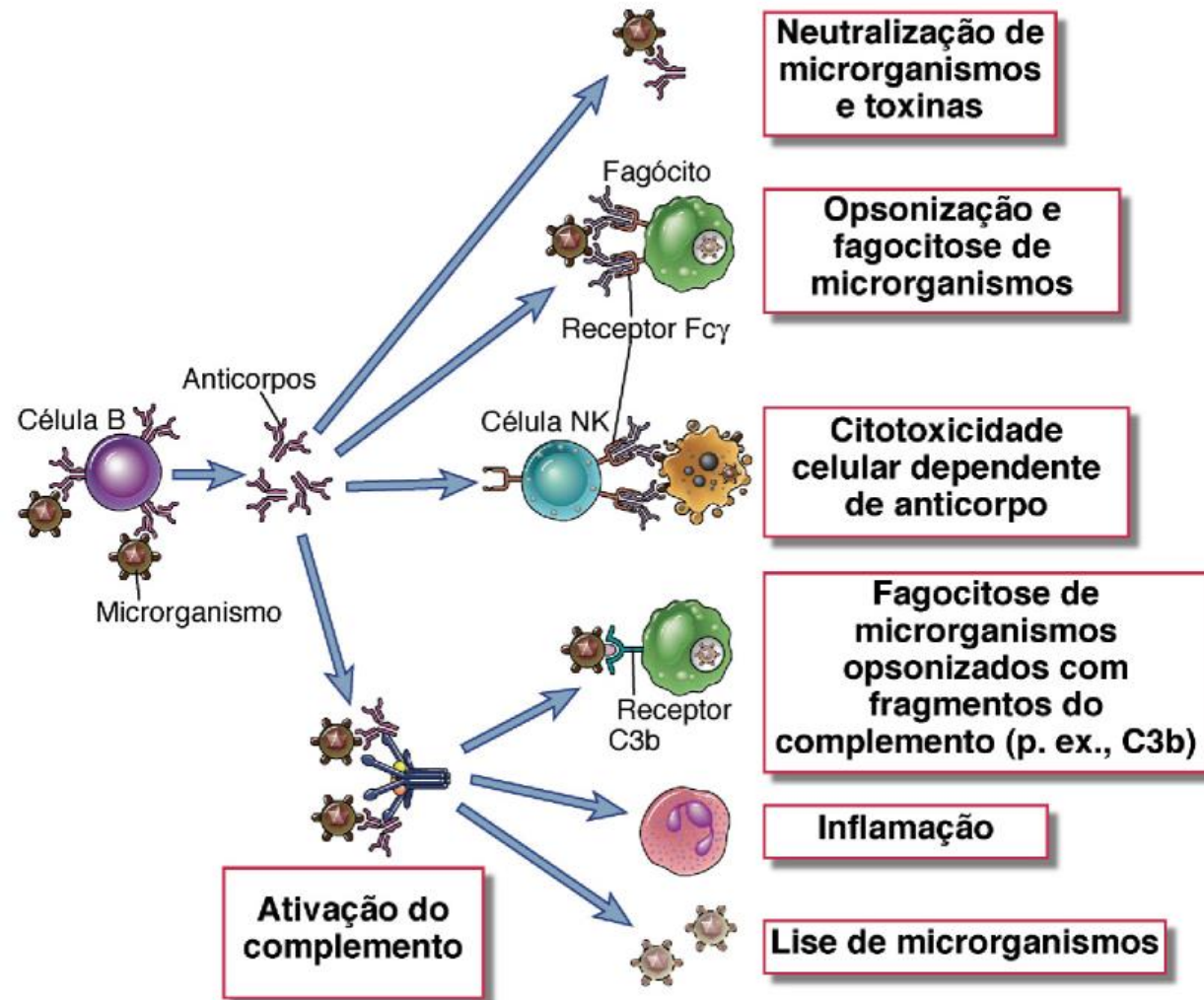
Imunidade Humoral

Mecanismos efetores da Imunidade Humoral



Imunidade Humoral

Mecanismos efetores da Imunidade Humoral



Ativação do Complemento

