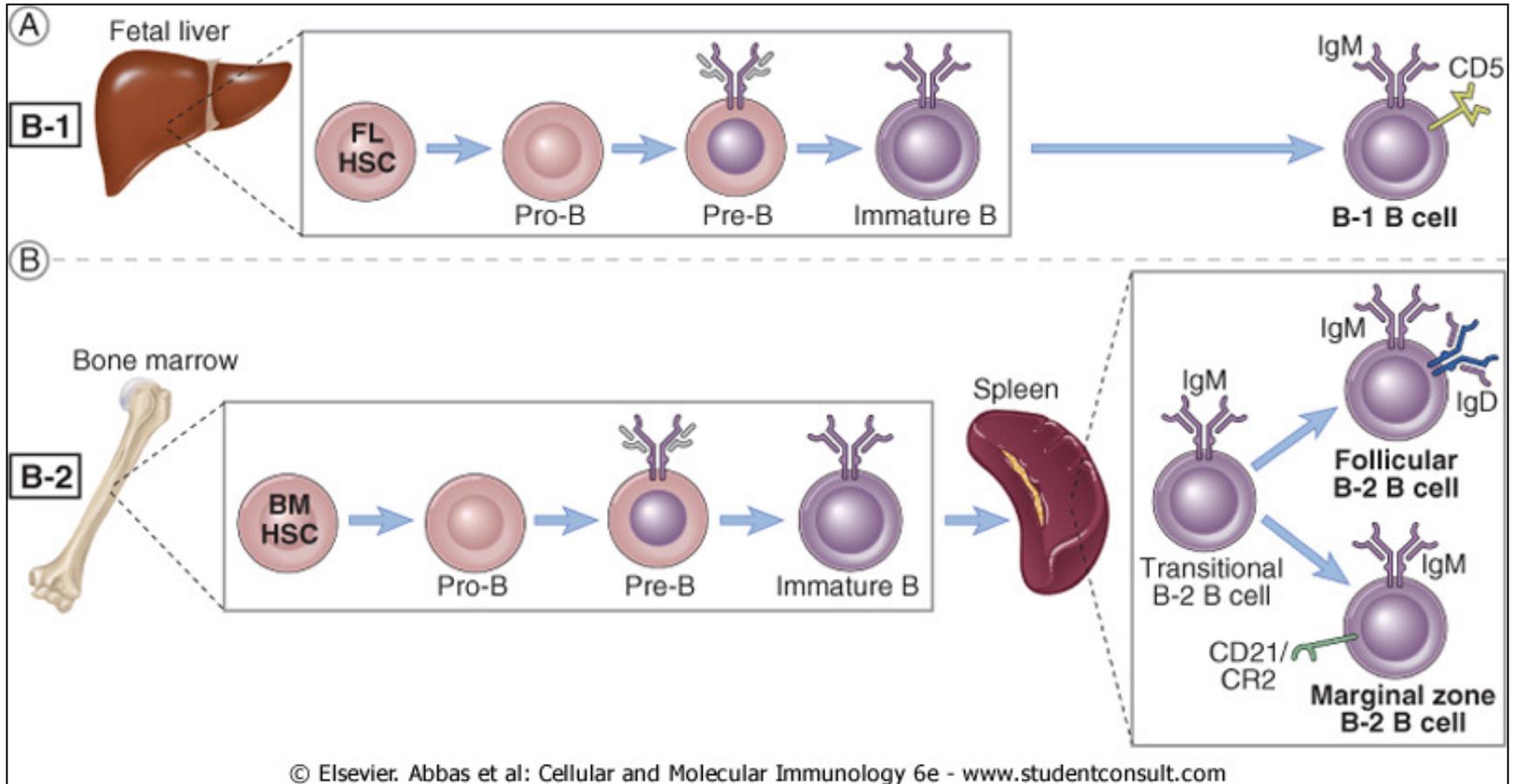


Imunidade Humoral: Ativação de Linfócitos B e Mecanismos Efetores dos Acs

Vera Calich-2019

Ontogenia e Subpopulações de Linfócitos B



No feto, a maioria dos linfs B ((B-1 B) derivam de precursores hematopoiéticos do Fígado Fetal e expressam IgM e CD5

Após nascimento, linfs B derivam de precursores da medula óssea (B-2 B) e dão origem a B-2 B Follicular (IgM e IgD de mb) e B-2 B da Zona Marginal (IgM e CD21/CR2 mb)

Sub-Populações de Linfócitos B

B-1 B Originários do Fígado Fetal.

Migram para cavidades pleural e peritoneal

Expressam IgM e CD5 de membrana

Igs de baixa afinidade e diversidade

Pouca mutação somática

Resposta a ags polissacarídicos (T-independentes)

B-2 B Linfócitos B Convencionais

Originários da medula óssea

Migram para os Org. Linf. Secundários

Duas subpopulações:

a) B-2 B Foliculares (IgM e IgD de membrana)

b) B-2 B da Zona Marginal dos Folículos (IgM e CR2+CD21 de mb)

Linfócitos B2 Foliculares Respondem a Ags T-Dependentes
 Linfócitos B1 e B2 da Zona Marginal Respondem a Ags T-Independentes

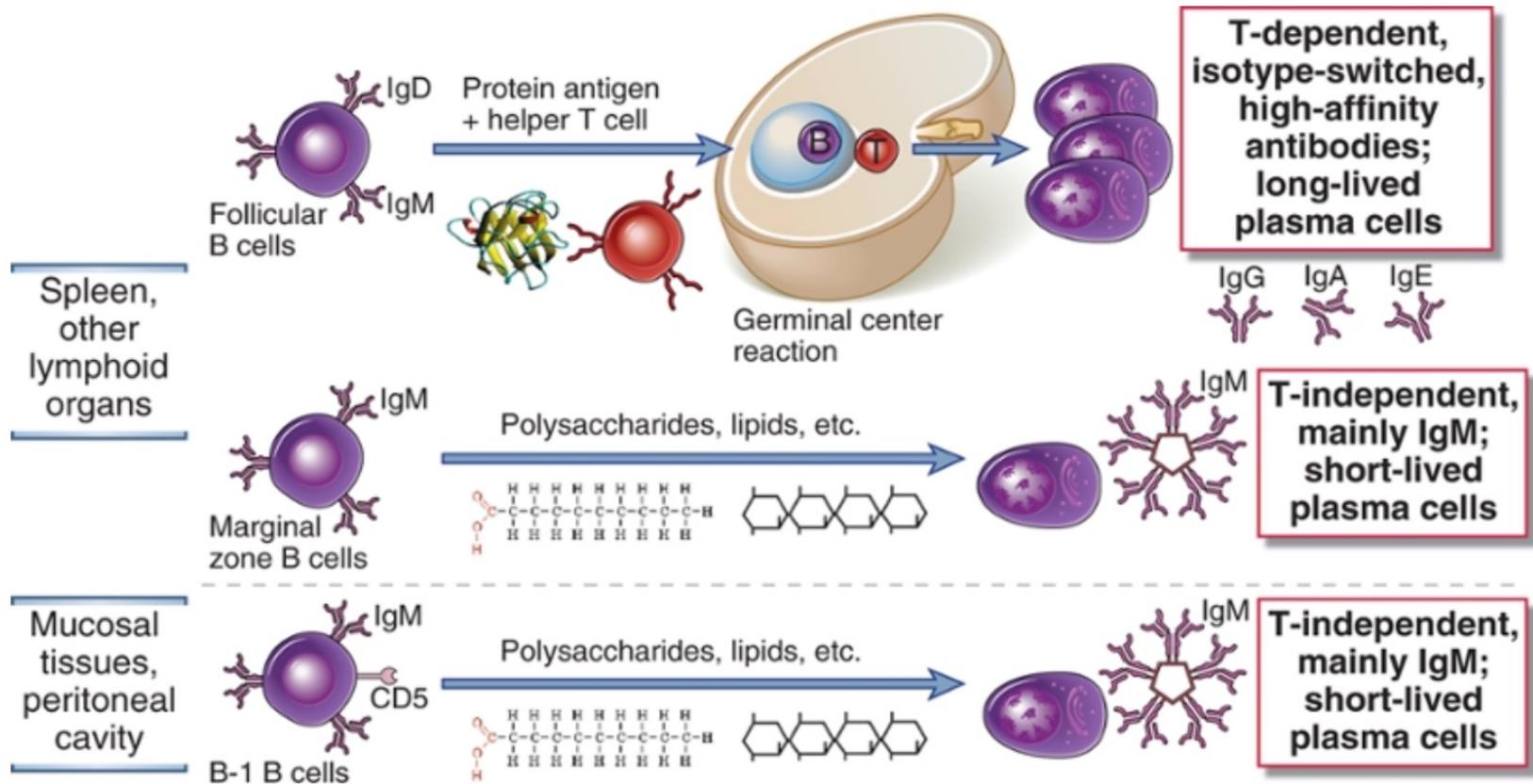
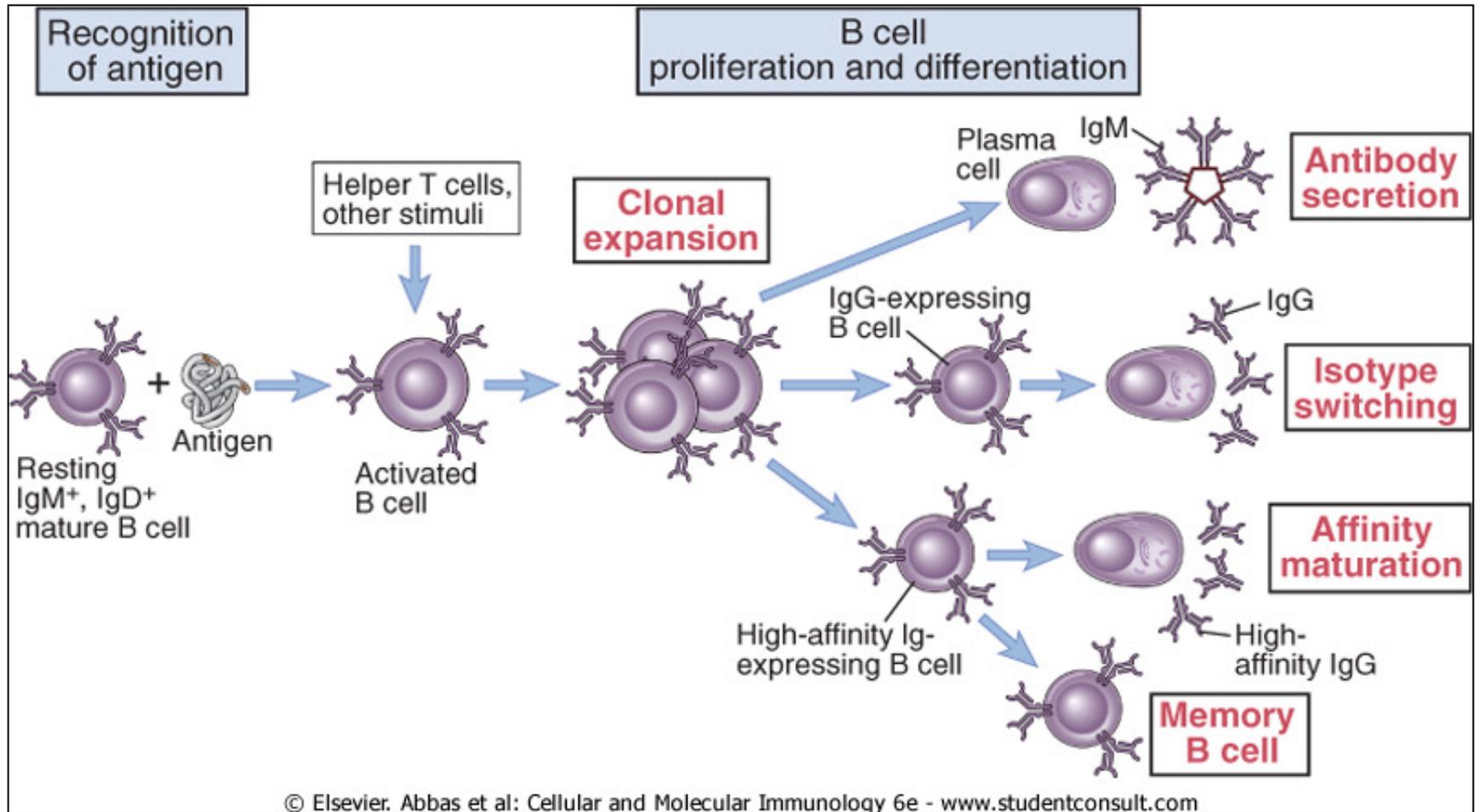


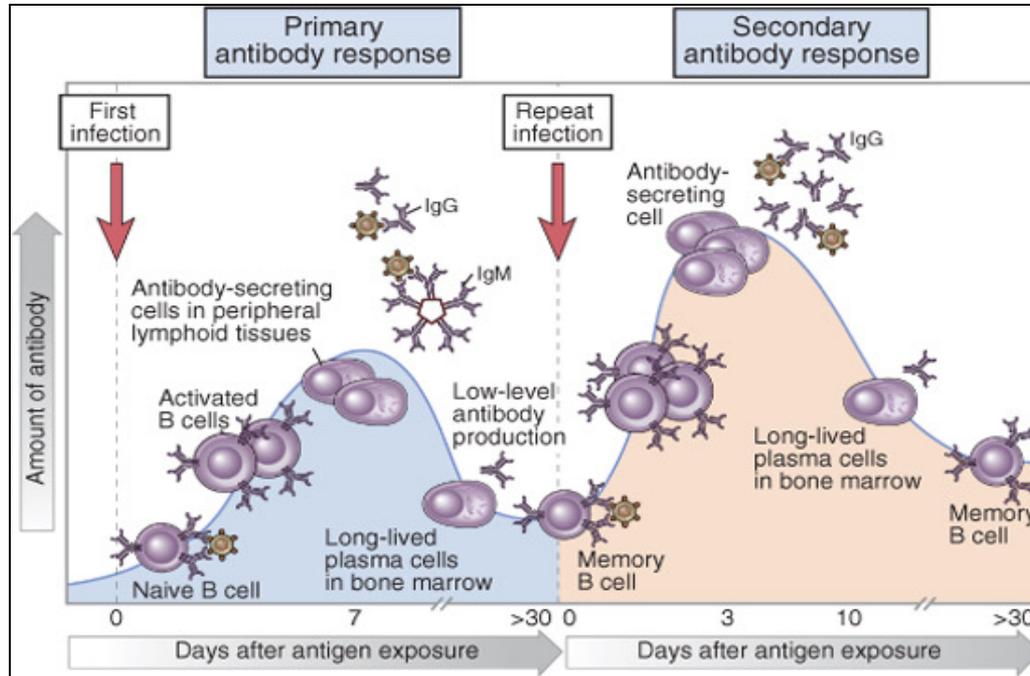
Figure 11-3 Distinct B cell subsets mediate different types of antibody responses...

Fases da Resposta Imune Humoral

Ags T-Dependentes



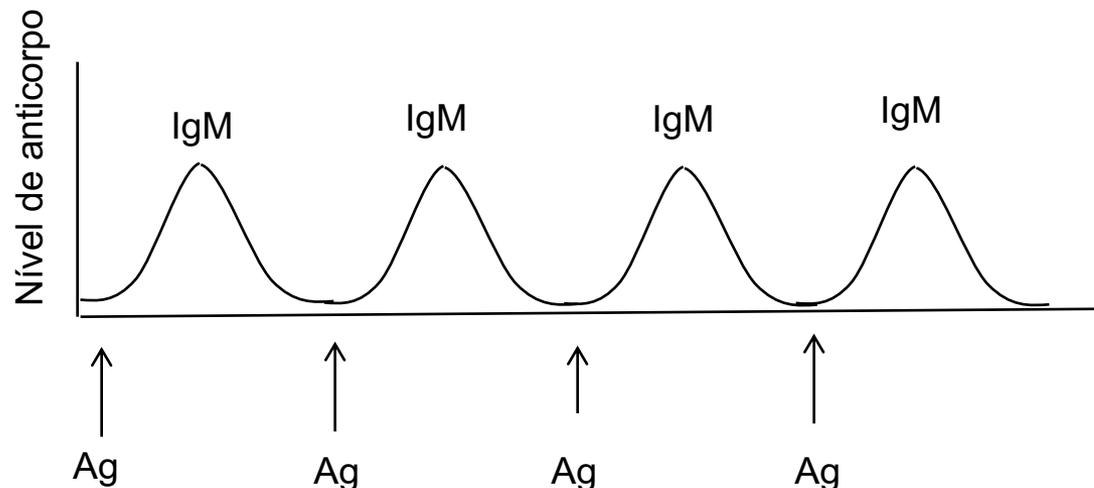
Respostas Primária e Secundária da Produção de Anticorpos



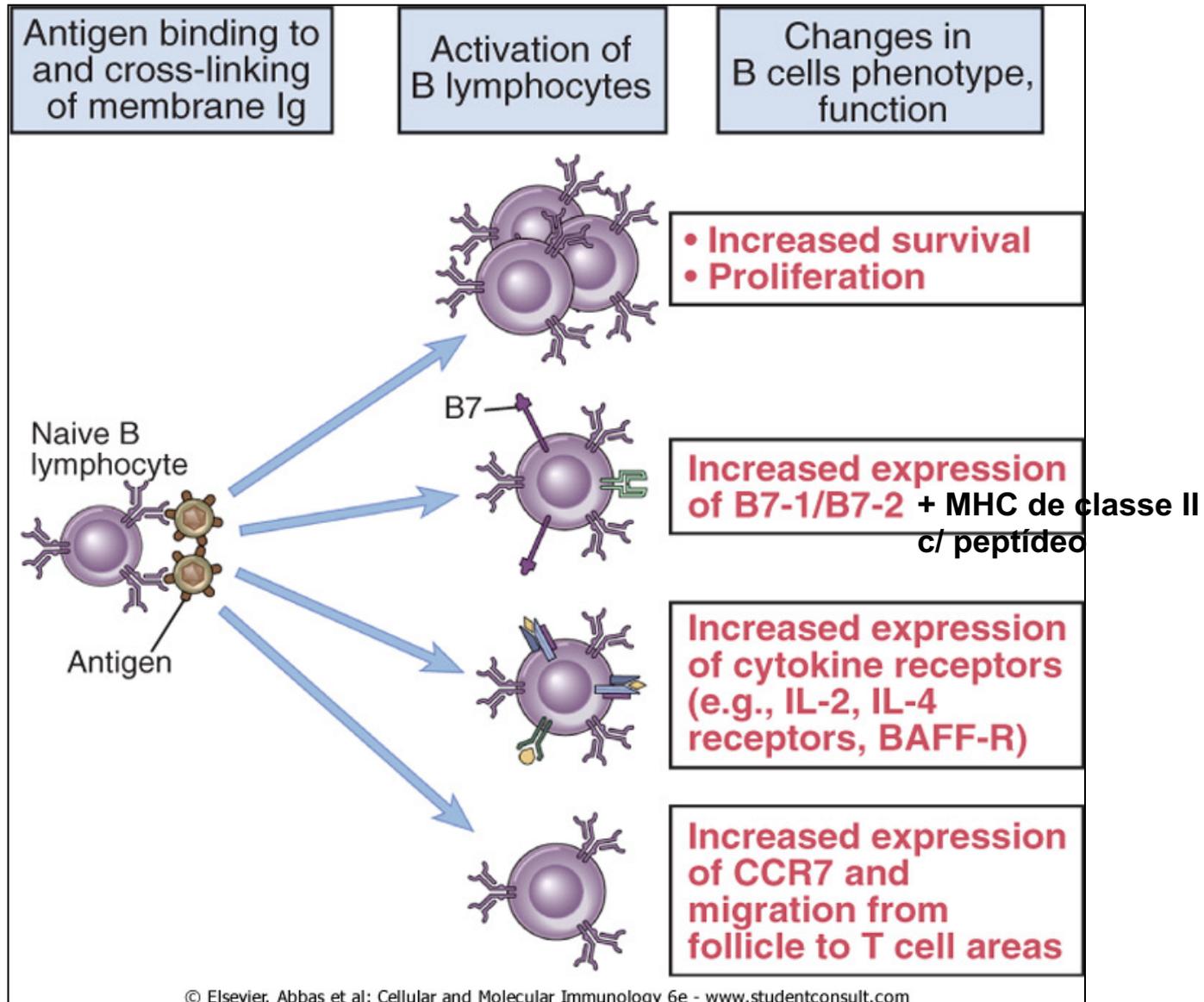
Feature	Primary response	Secondary response
Time lag after immunization	Usually 5–10 days	Usually 1–3 days
Peak response	Smaller	Larger
Antibody isotype	Usually IgM > IgG	Relative increase in IgG and, under certain situations, in IgA or IgE
Antibody affinity	Lower average affinity, more variable	Higher average affinity (affinity maturation)
Induced by	All immunogens	Only protein antigens
Required immunization	Relatively high doses of antigens, optimally with adjuvants (for protein antigens)	Low doses of antigens; adjuvants may not be necessary

Antígenos T-Independentes

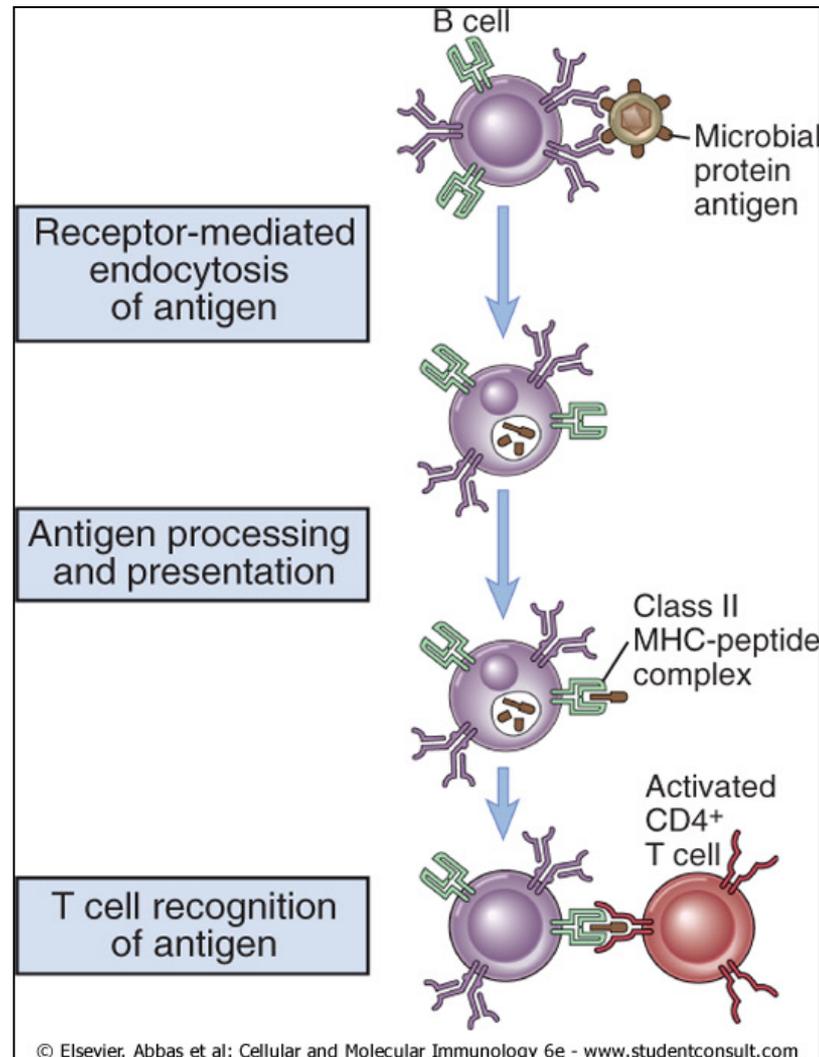
- 1- Geralmente de natureza polissacarídica ou lipídica com epítopos repetitivos
- 2- Ativam linfócitos B diretamente usando tb PRRs (ex: TLRs) e/ou CR2
- 3- Não exigem cooperação de Linfócitos T helper
- 4- Não induzem resposta secundária
- 5- Os anticorpos formados são da classe IgM



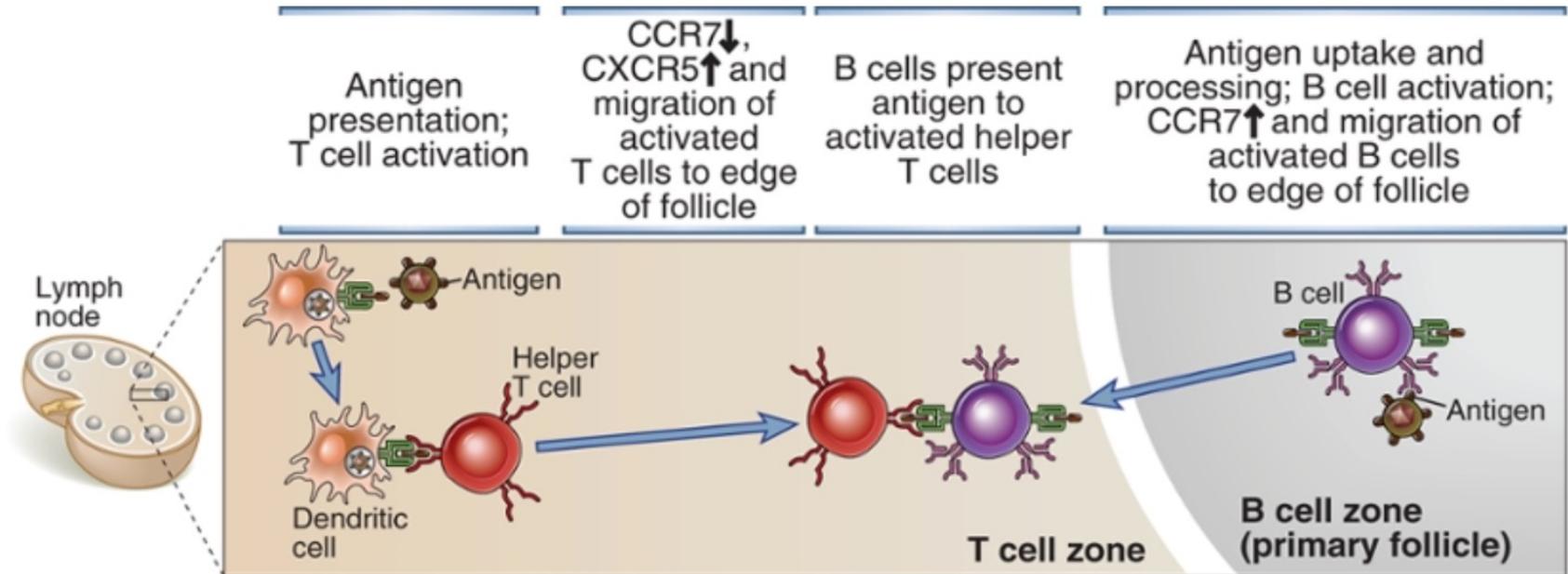
Mudanças Funcionais de Cels B Induzidas pelo Reconhecimento de Ag pelo BCR



Apresentação de Antígenos T-dependentes por Linfs B para Linfs T Ativados

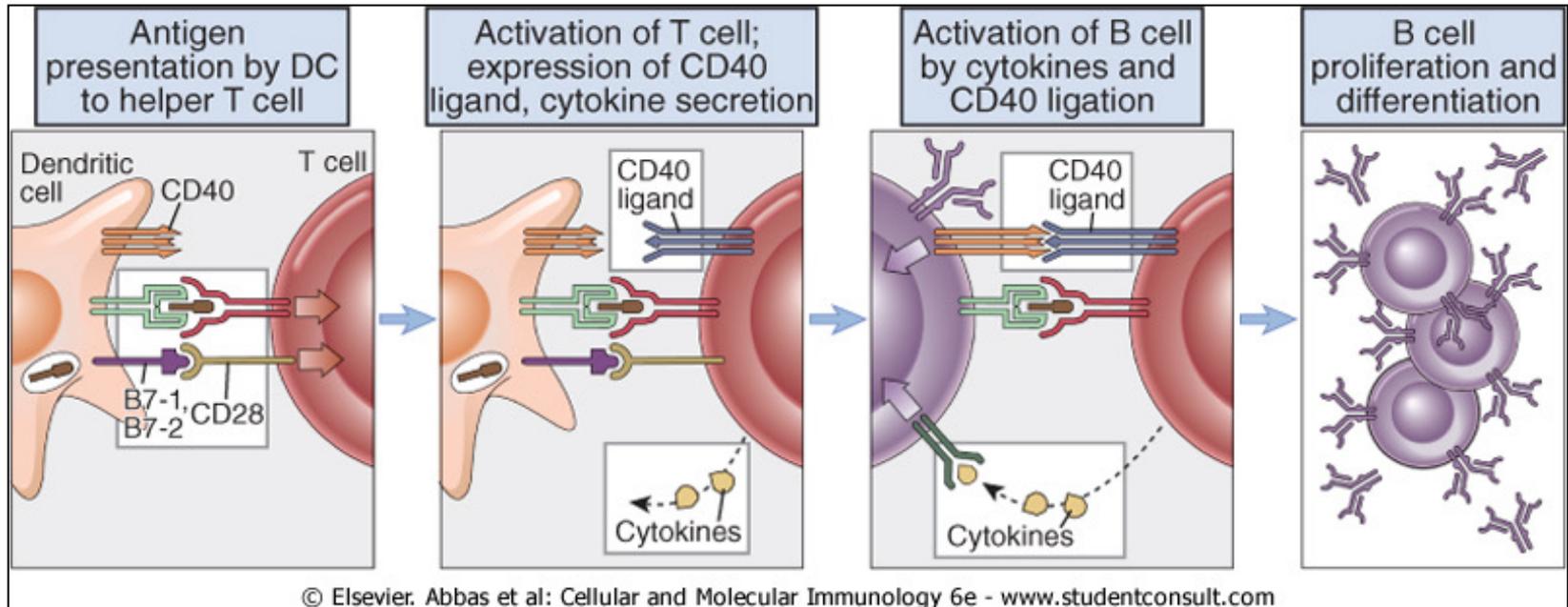


Fases da Resposta Humoral para Antígenos T-Dependentes



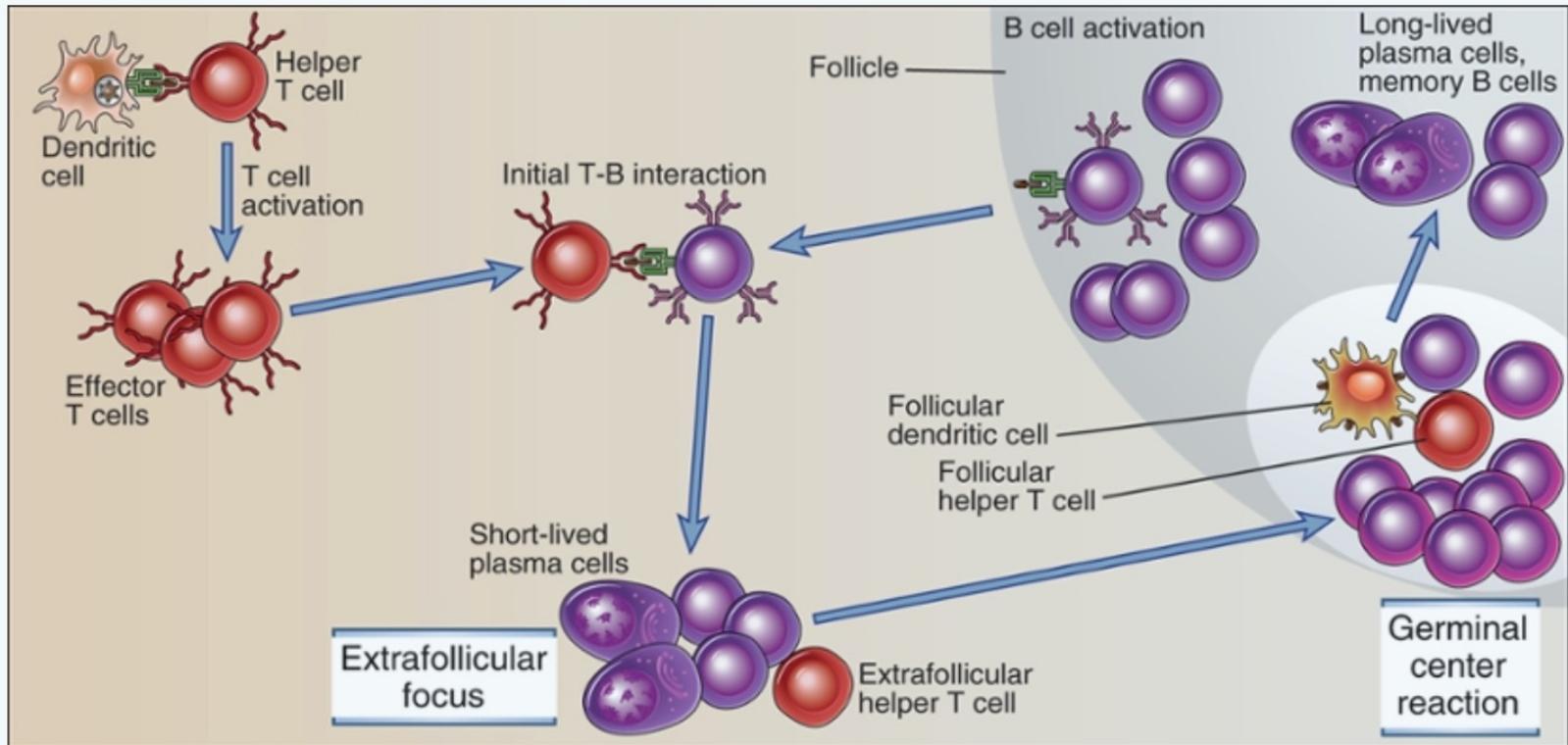
ANTÍGENOS T-DEPENDENTES

Mecanismo de Ativação de Linfs B por Linfs T-helper
(Importância da interação CD40-CD40L e Citocinas)



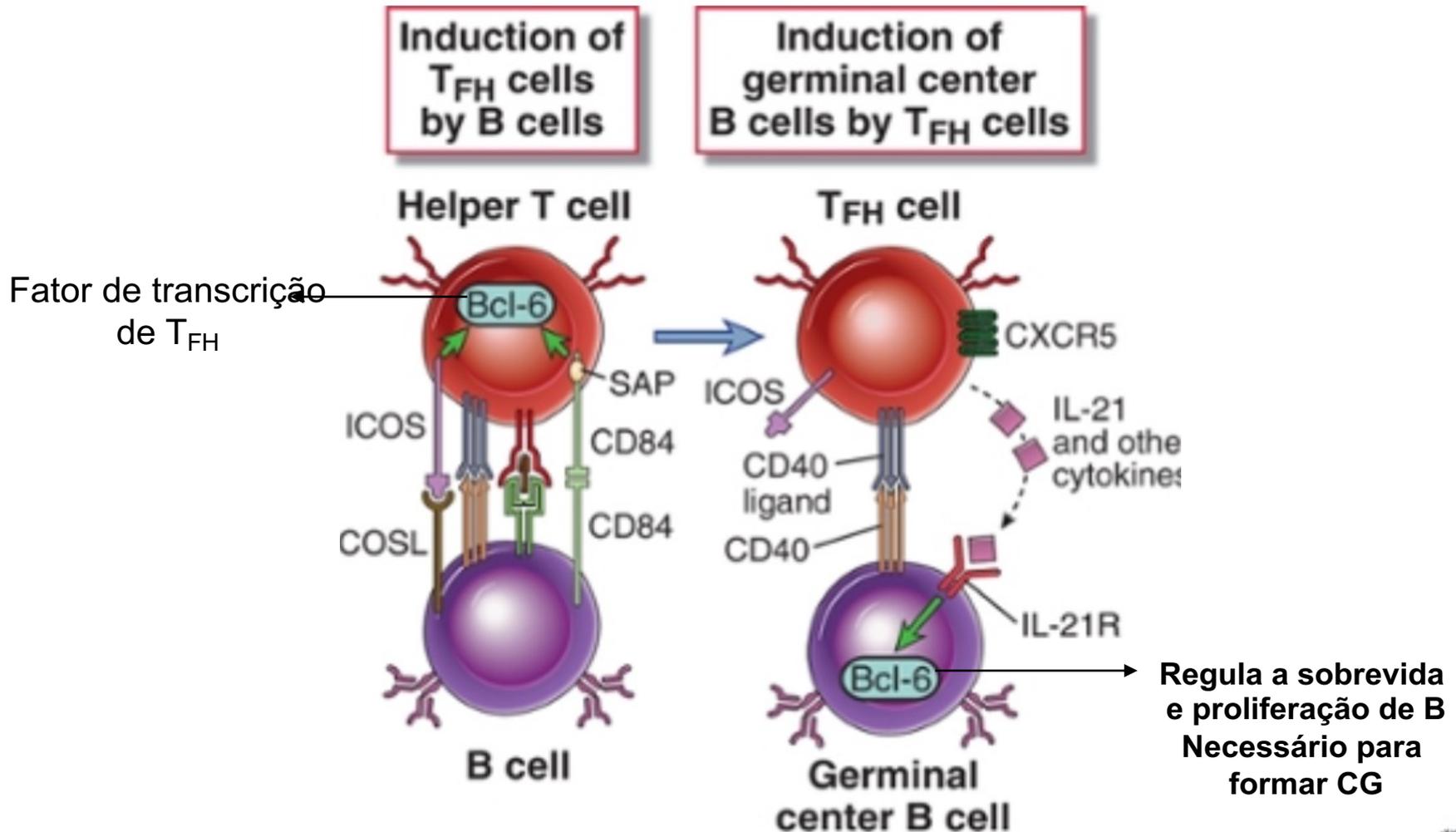
Cels Th Extrafoliculares se Diferenciam em Th Folicular (T_{FH}) e Migram para os Folículos

GUIDED TOUR 

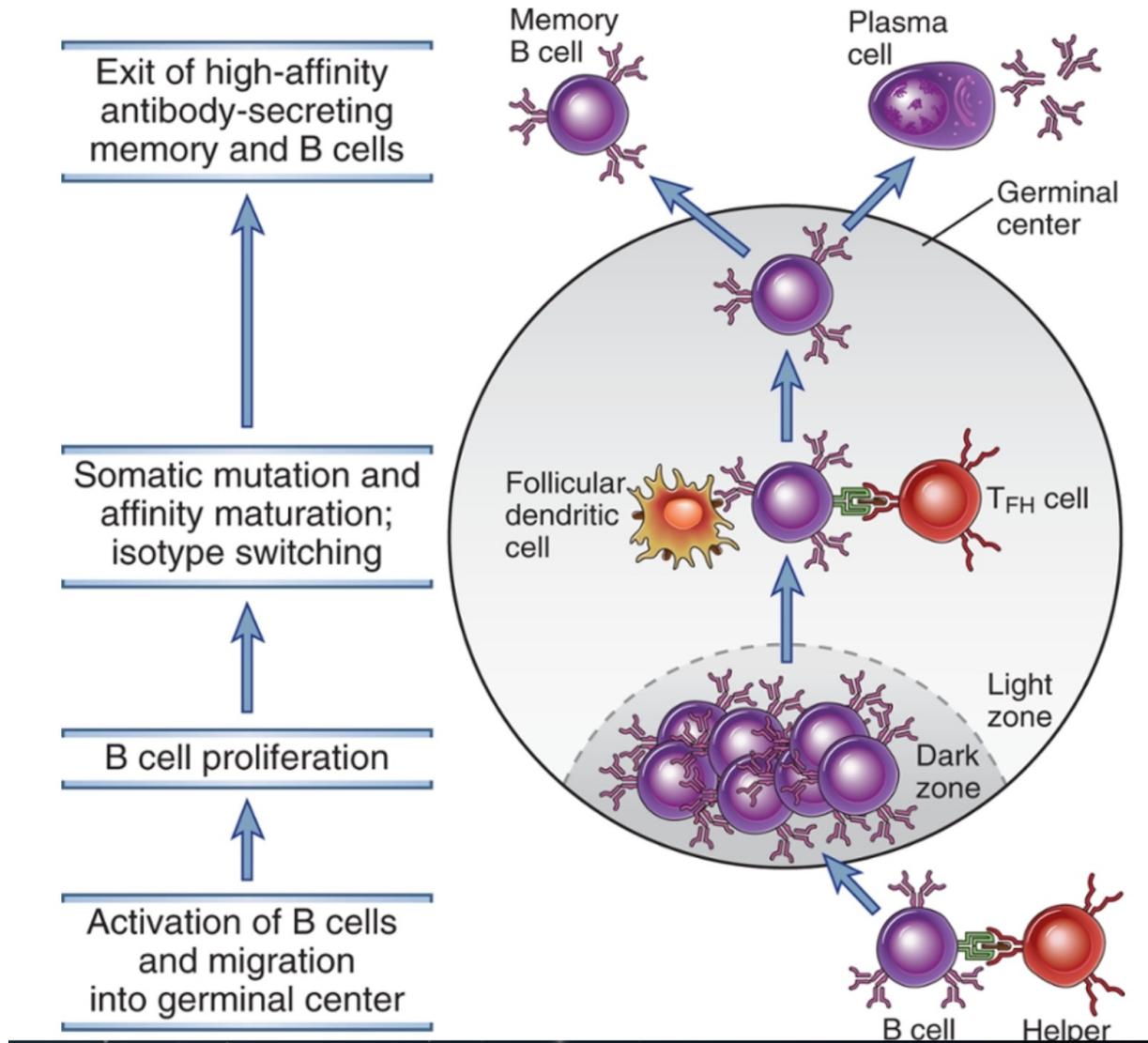


Linfs B Induzem T_{FH} Via Molecs Co-estimulatórias (ICOS-ICOSL)

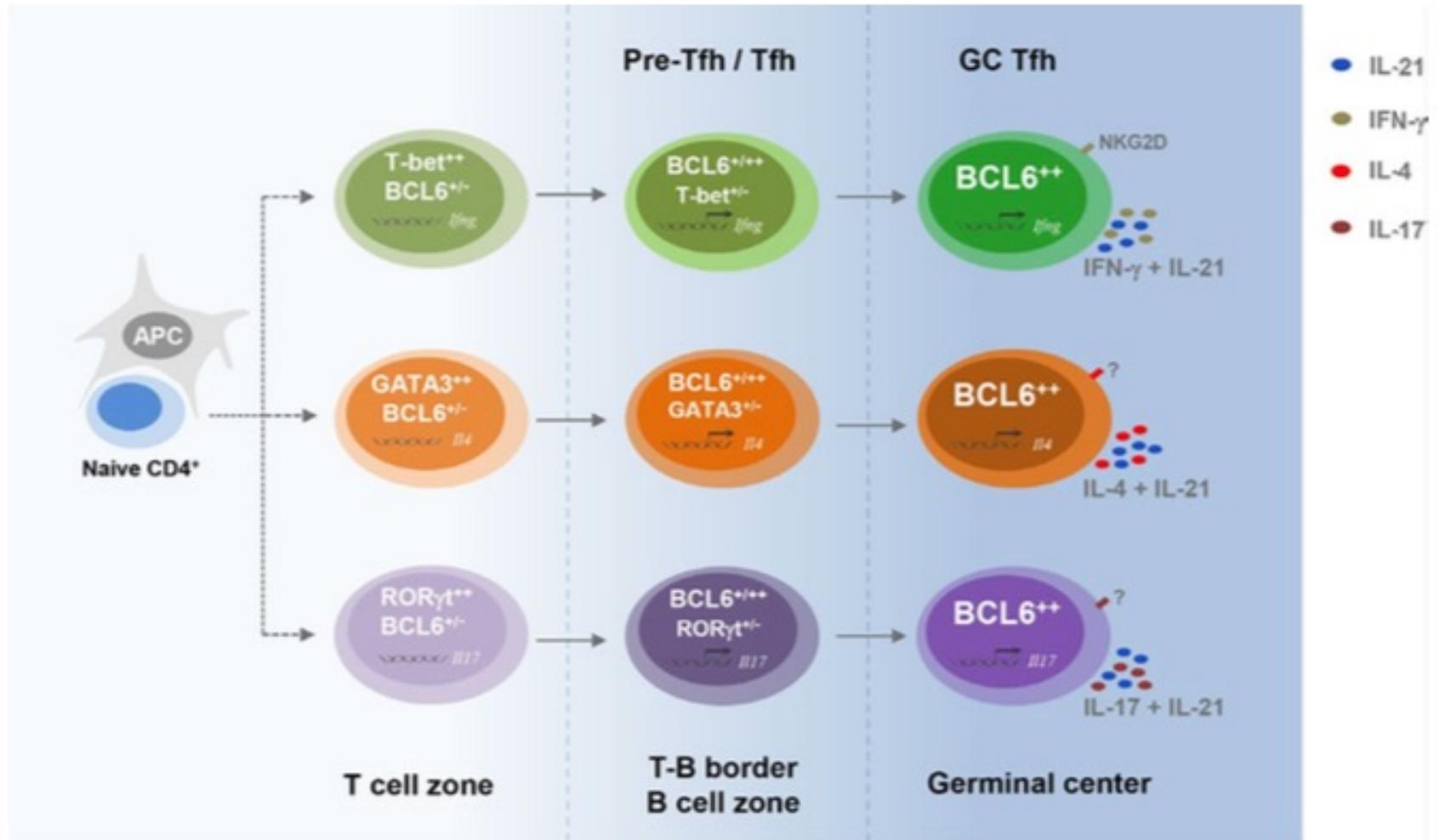
T_{FH} ($Bcl6^+$ e $CXCR5^+$) Migram para os Folículos
Secretam IL-21 e Ativam B (via CD40-CD40L)



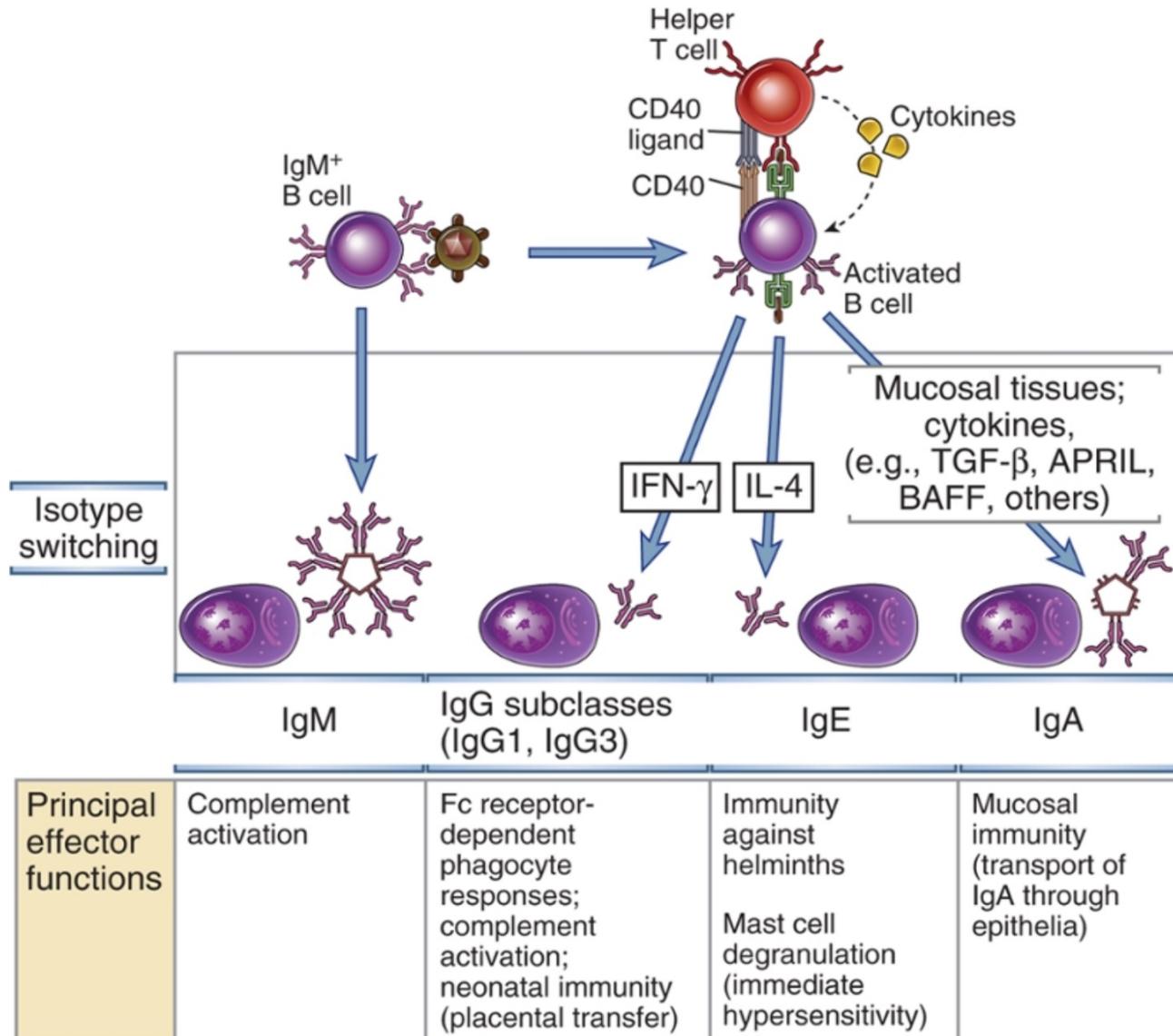
Nos Folículos há Captura de Complexos Ag-Ac por Células Dendríticas Foliculares (têm FcR e CR) e Re-Estimulação de B com Auxílio de T_{FH}



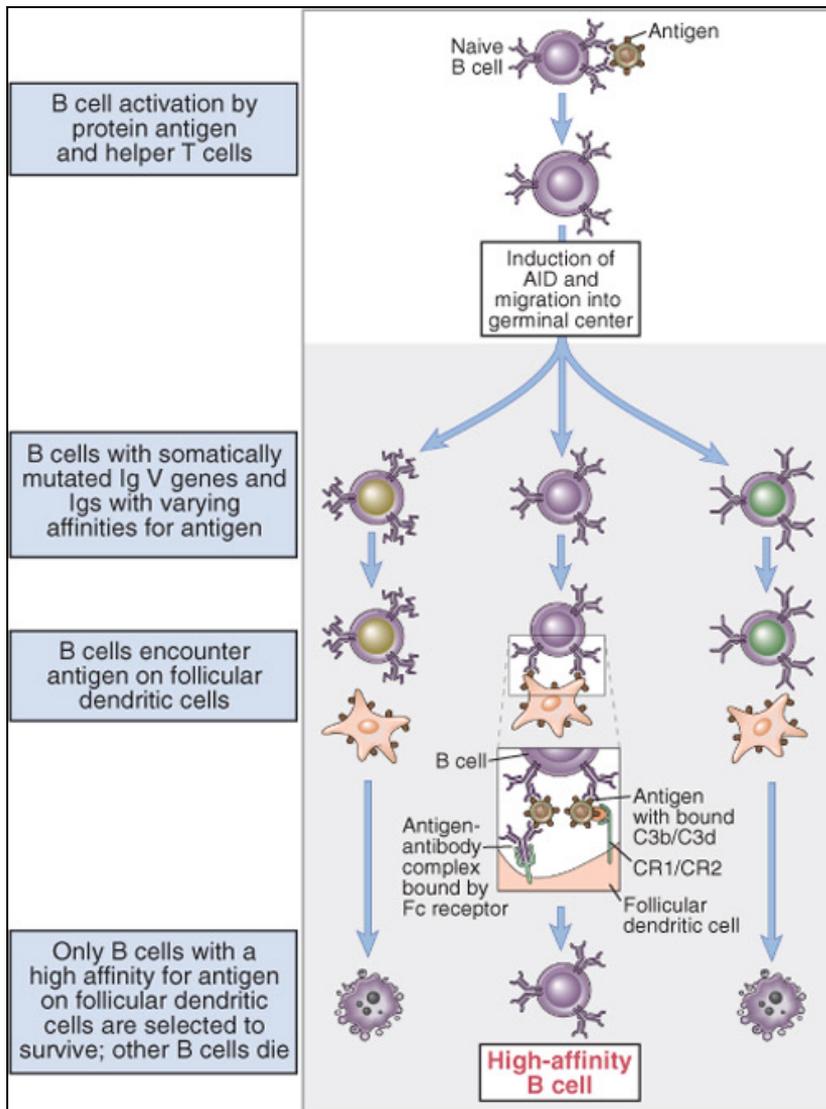
Subpopulações de Th Induzem Diferentes Subpopulações de Thf



Mudança (“switching”) de Isótipo ou Classe de Anticorpo (Influência da Citocina Secretada por Thf)



Maturação da Afinidade: Indução e Seleção de Linfócitos B de Alta Afinidade (Ags nas Cels Dendríticas Foliculares)



B cell activation by protein antigen and helper T cells

Induction of AID and migration into germinal center

B cells with somatically mutated Ig V genes and Igs with varying affinities for antigen

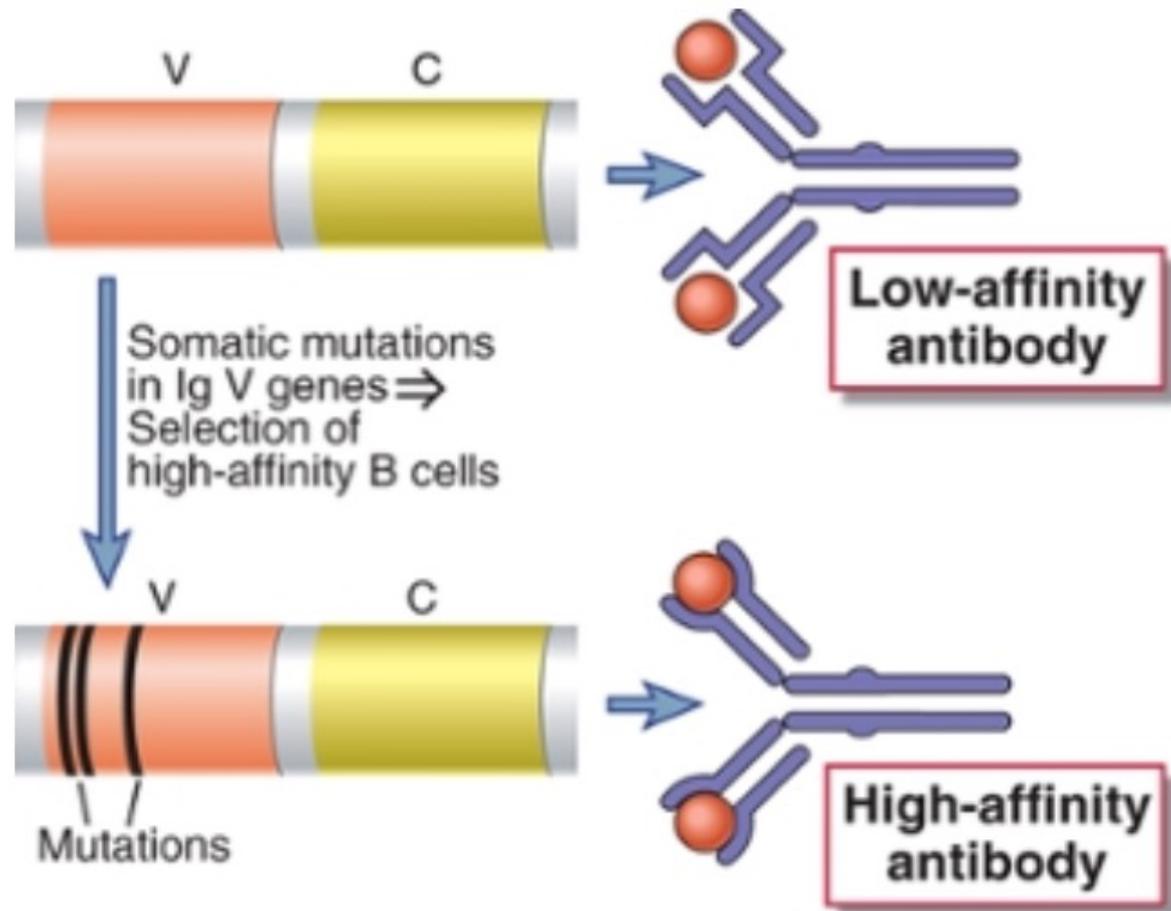
B cells encounter antigen on follicular dendritic cells

Only B cells with a high affinity for antigen on follicular dendritic cells are selected to survive; other B cells die

High-affinity B cell

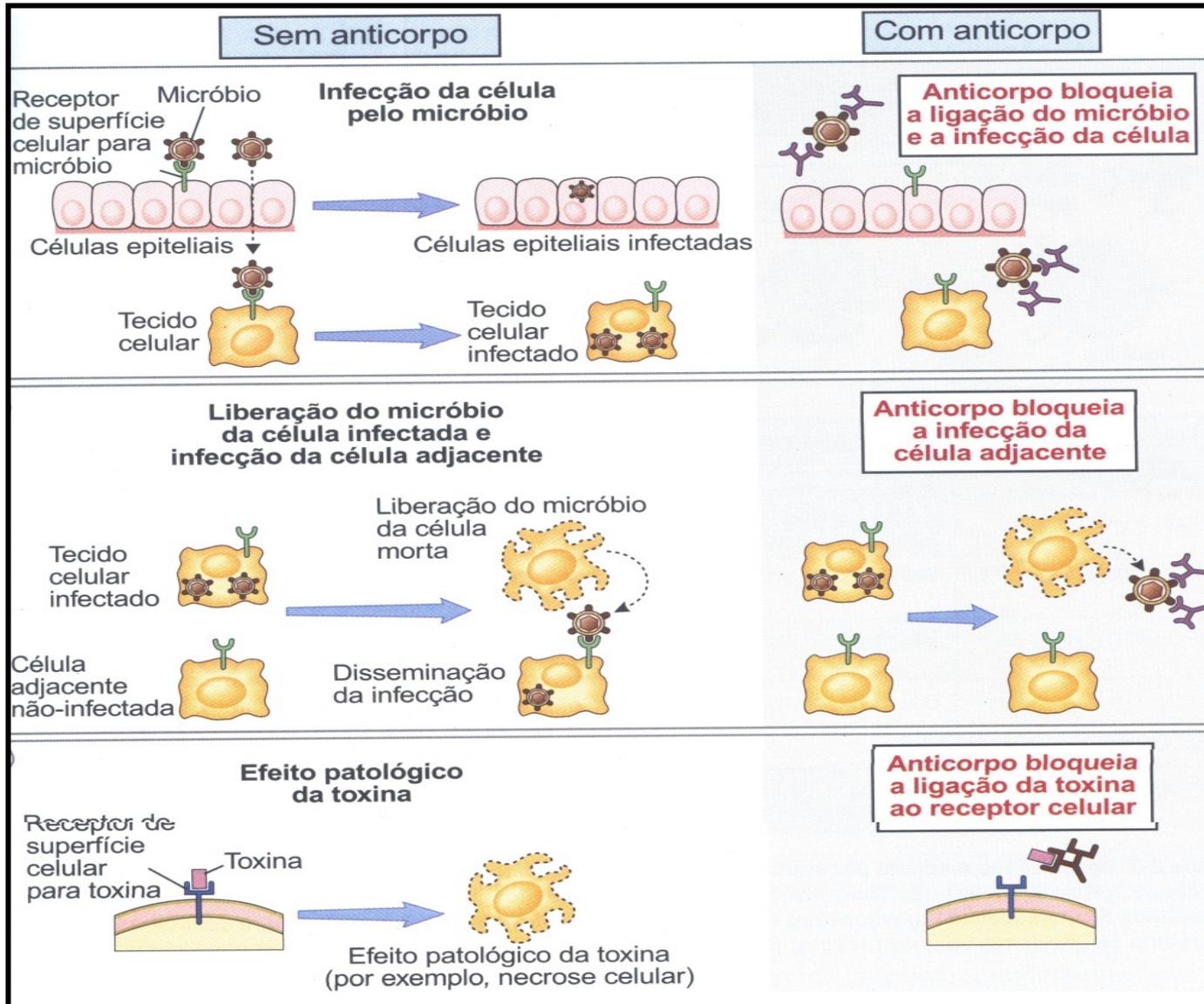
Activation-induced deaminase (AID) is a 24 kDa enzyme that creates mutations in DNA at V regions of H and L genes

A Maioria das Mutações Ocorre na Região Variável

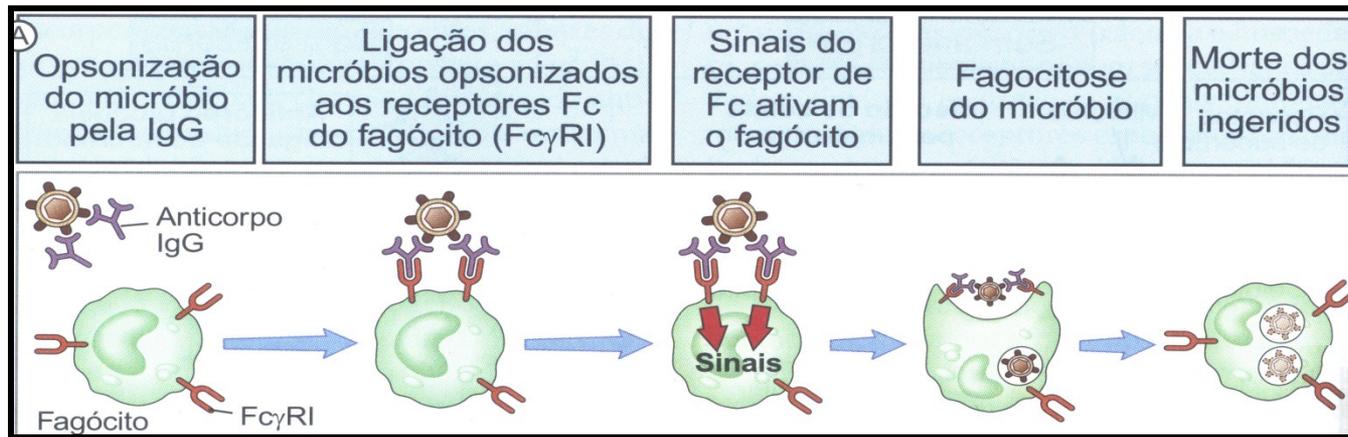


Atividades Efetoras dos Anticorpos

Neutralização de micróbios e toxinas pelos anticorpos



Opsonização mediada por Anticorpo e Receptores para Fc em Fagócitos (FcR)



Receptor de Fc	Afinidade para Ig	Distribuição celular	Função
Fc γ RI (CD64)	Alta ($K_d \sim 10^{-9}$ M); liga-se a IgG1 e IgG3; pode-se ligar à IgG monomérica	Macrófagos, neutrófilos; também eosinófilos	Fagocitose; ativação dos fagócitos
Fc γ RIIA (CD32)	Baixa ($K_d > 10^{-7}$ M)	Macrófagos, neutrófilos; eosinófilos, plaquetas	Fagocitose; ativação celular (ineficiente)
Fc γ RIIB (CD32)	Baixa ($K_d > 10^{-7}$ M)	Linfócitos B	Inibição por retroalimentação das células B
Fc γ RIIIA (CD16)	Baixa ($K_d > 10^{-6}$ M)	Células NK	Citotoxicidade celular dependente de anticorpo (ADCC)
Fc ϵ RI	Alta ($K_d \sim 10^{-10}$ M); liga-se à IgE monomérica	Mastócitos, basófilos, eosinófilos	Ativação celular (degranulação)

ADCC: “Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity”

- Cels NK: Receptores de baixa afinidade para Fc de IgG

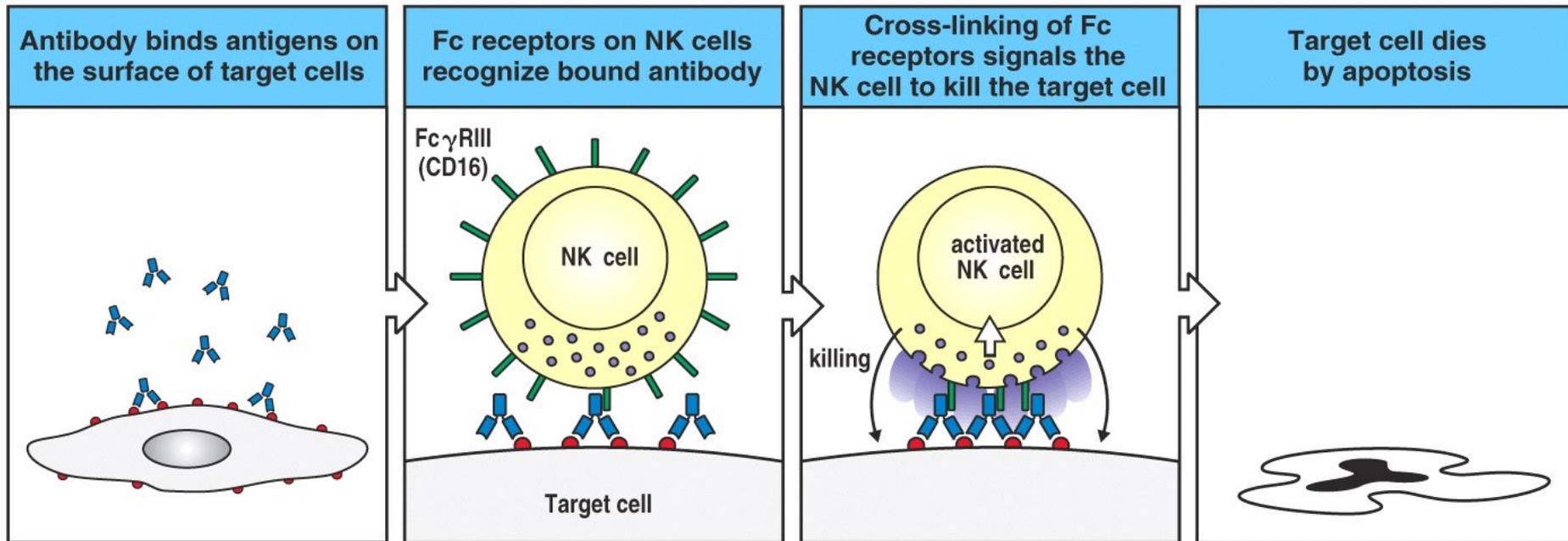
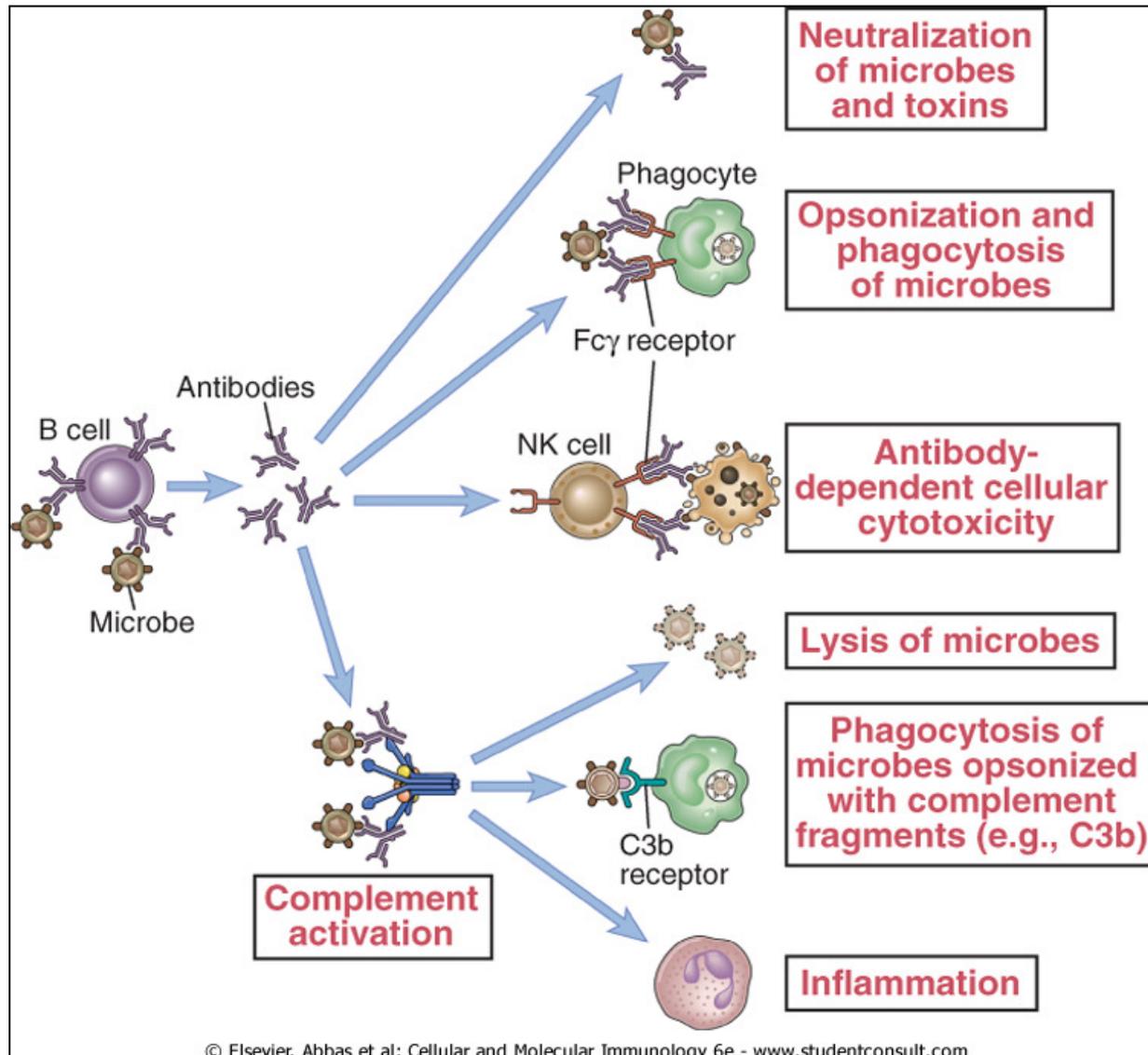


Figure 9-34 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Funções Efetoras dos Anticorpos



Diferentes Isótipos Têm Diferentes Funções

Antibody Isotope	Isotype-specific effector functions
IgG	<p>Opsonization of antigens for phagocytosis by macrophages and neutrophils</p> <p>Activation of the classical pathway of complement</p> <p>Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity mediated by natural killer cells</p> <p>Neonatal immunity: transfer of maternal antibody across the placenta and gut</p> <p>Feedback inhibition of B cell activation</p>
IgM	<p>Activation of the classical pathway of complement</p> <p>Antigen receptor of naive B lymphocytes*</p>
IgA	<p>Mucosal immunity: secretion of IgA into the lumens of the gastrointestinal and respiratory tracts</p> <p>Activation of complement by the lectin pathway or by the alternative pathway</p>
IgE	<p>Mast cell degranulation (immediate hypersensitivity reactions)</p>
IgD	<p>Antigen receptor of naive B lymphocytes*</p>