

Curso de Ciências Biológicas
Disciplina BMI0296 – Imunologia (Integral)

Ativação dos Linfócitos B

Prof. Dr. Anderson de Sá Nunes

Departamento de Imunologia
Instituto de Ciências Biomédicas
Universidade de São Paulo

Tópicos Essenciais da Aula

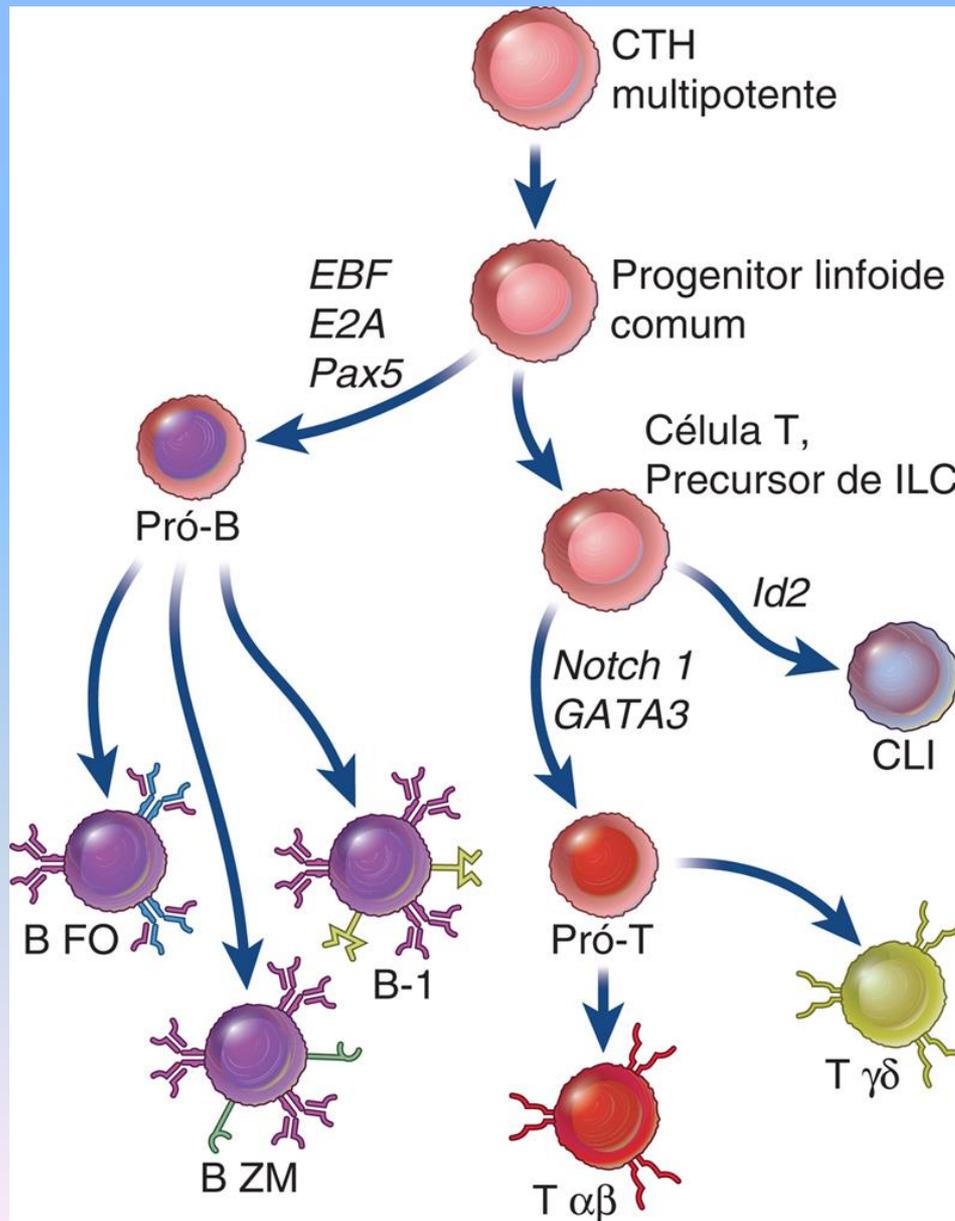
- 1. Reconhecer os locais onde a ativação dos linfócitos B ocorrem.***
- 2. Conhecer as fases, a sequência de sinais e as moléculas que participam da ativação dos linfócitos B.***
- 3. Diferenças entre ativação T-independente e T-dependente.***
- 4. Isotipos de anticorpos: citocinas e outras moléculas envolvidas, eventos genéticos e funções efetoras.***

Bursa de Fabricius

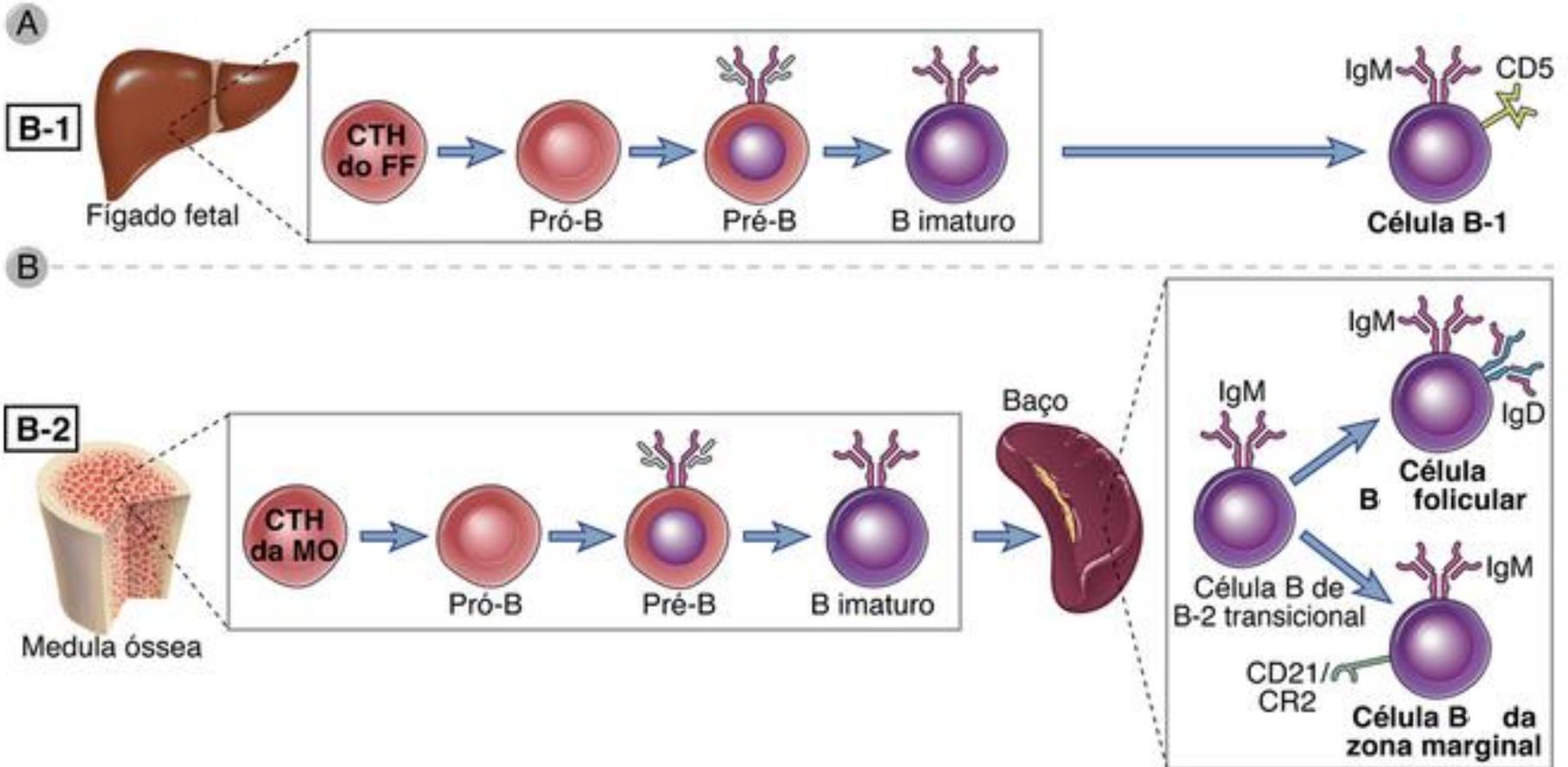


Bruce Glick e Timothy Chang: Ohio State University

Populações de Linfócitos B



Populações de Linfócitos B

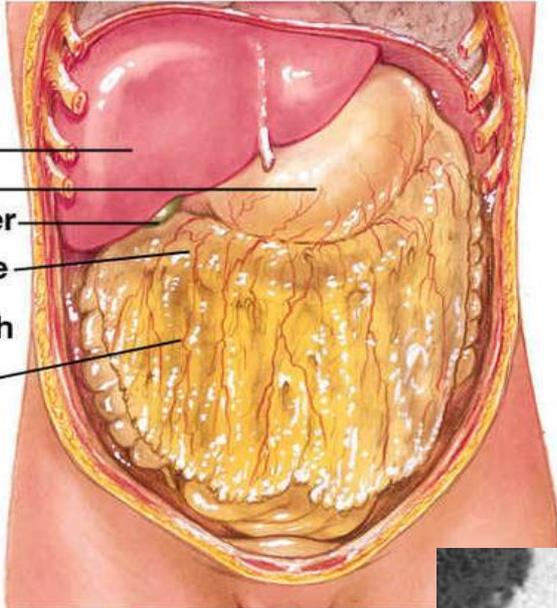


Células B1: Omento e “milky spots”

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. Permission required for reproduction or display.

Greater Omentum

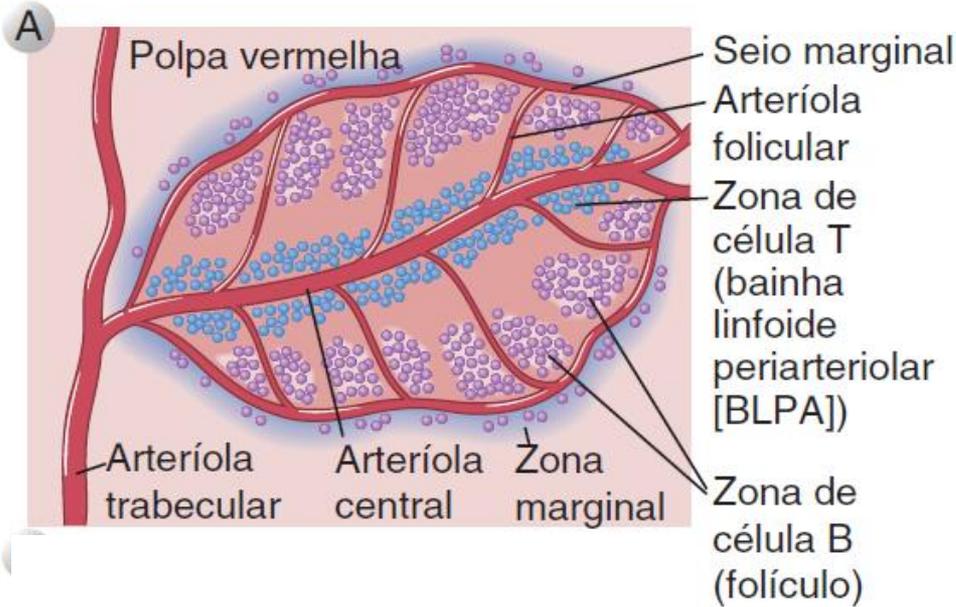
- Liver
- Stomach
- Gallbladder
- Transverse colon underneath
- Greater omentum



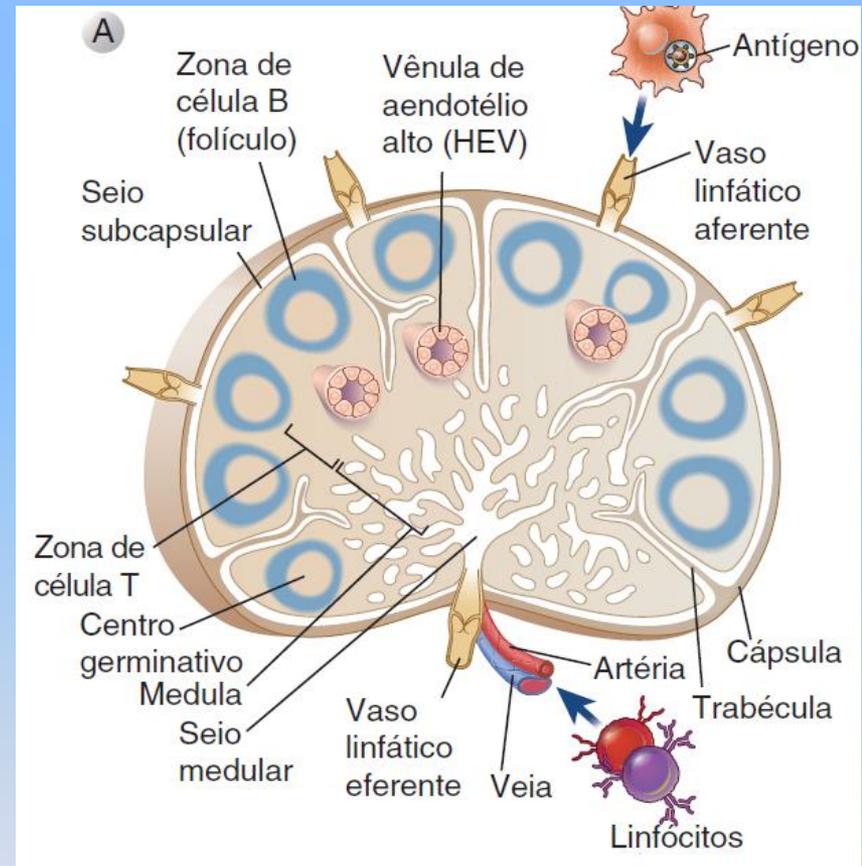
Adaptado de: Takemura et al., J. Anat., 1995.



Órgãos Linfóides secundários (periféricos)

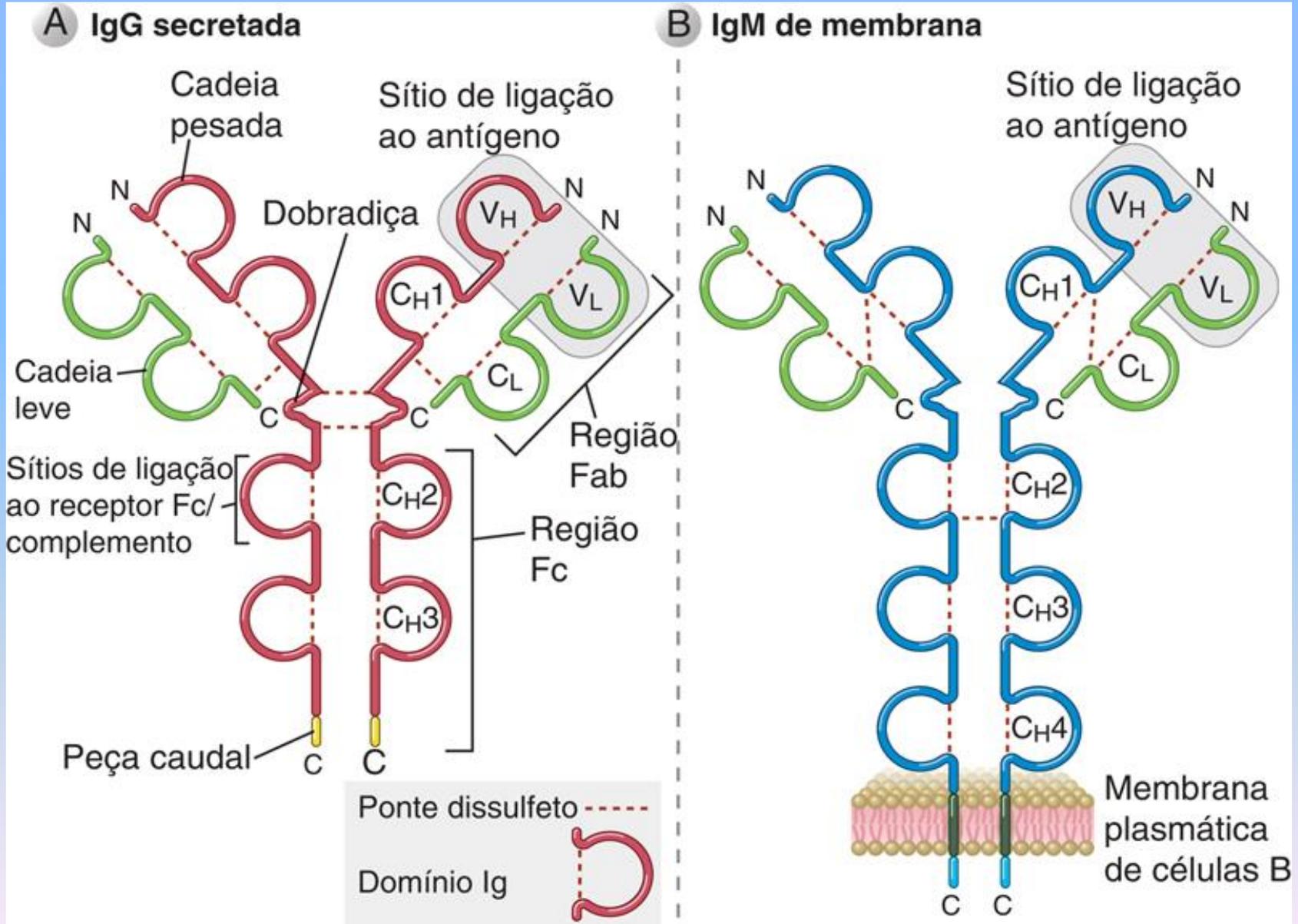


Polpa branca do baço

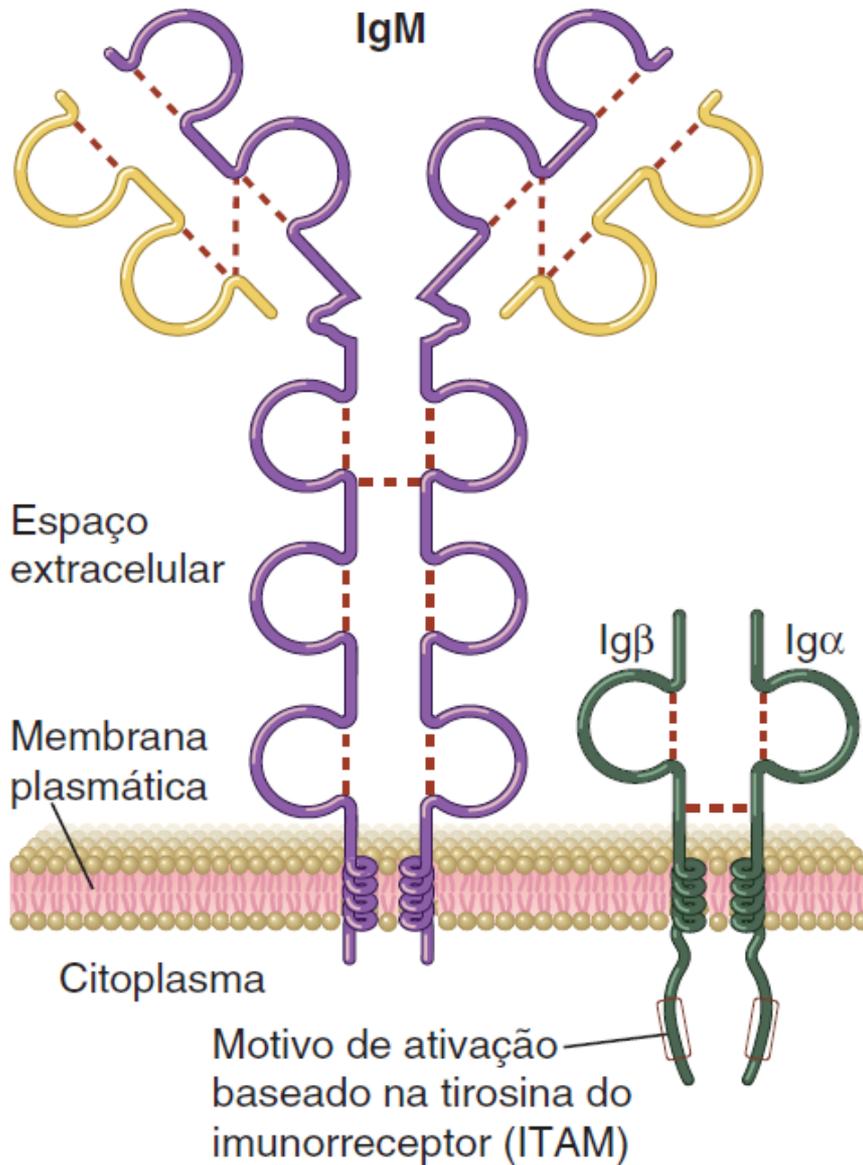


Linfonodos

Estrutura dos anticorpos (revisão)

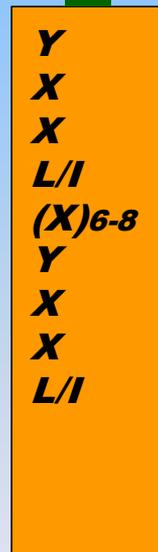


Linfócitos B : complexo BCR / $Ig\alpha$ / $Ig\beta$

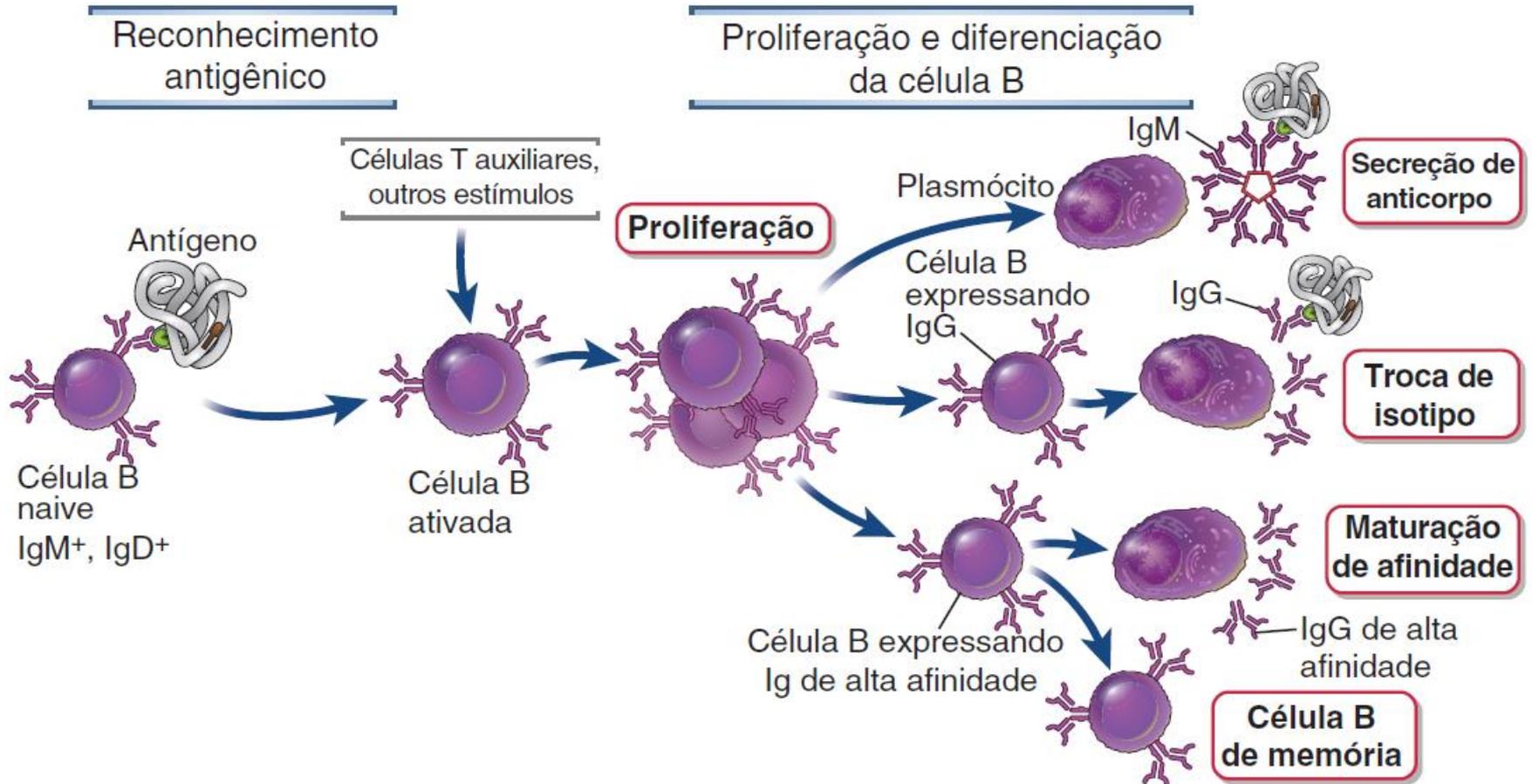


Nas células B naives, os BCRs são monômeros de IgM ou IgD ligados à membrana

ITAM

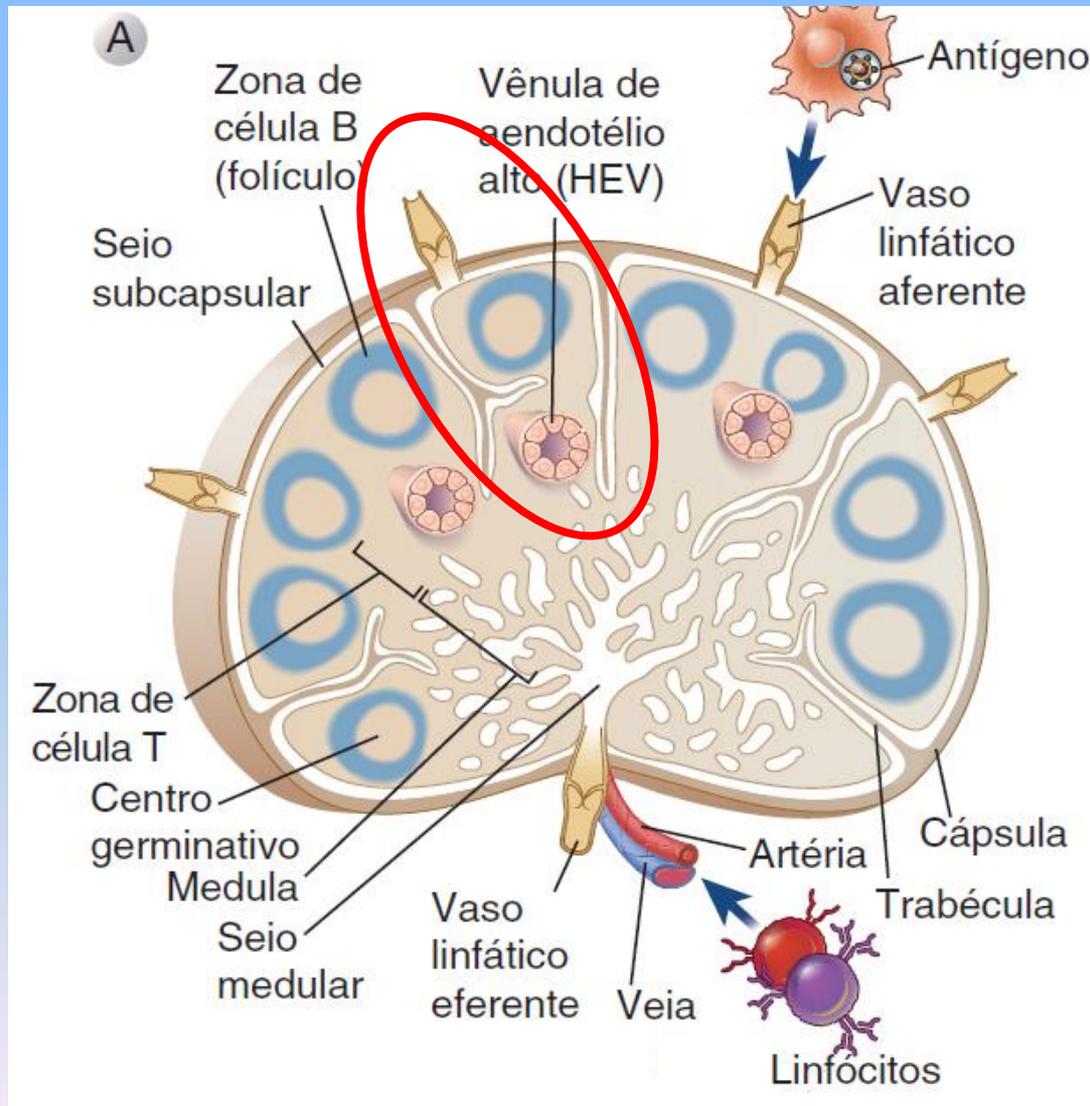


Fases da Resposta de Linfócitos B

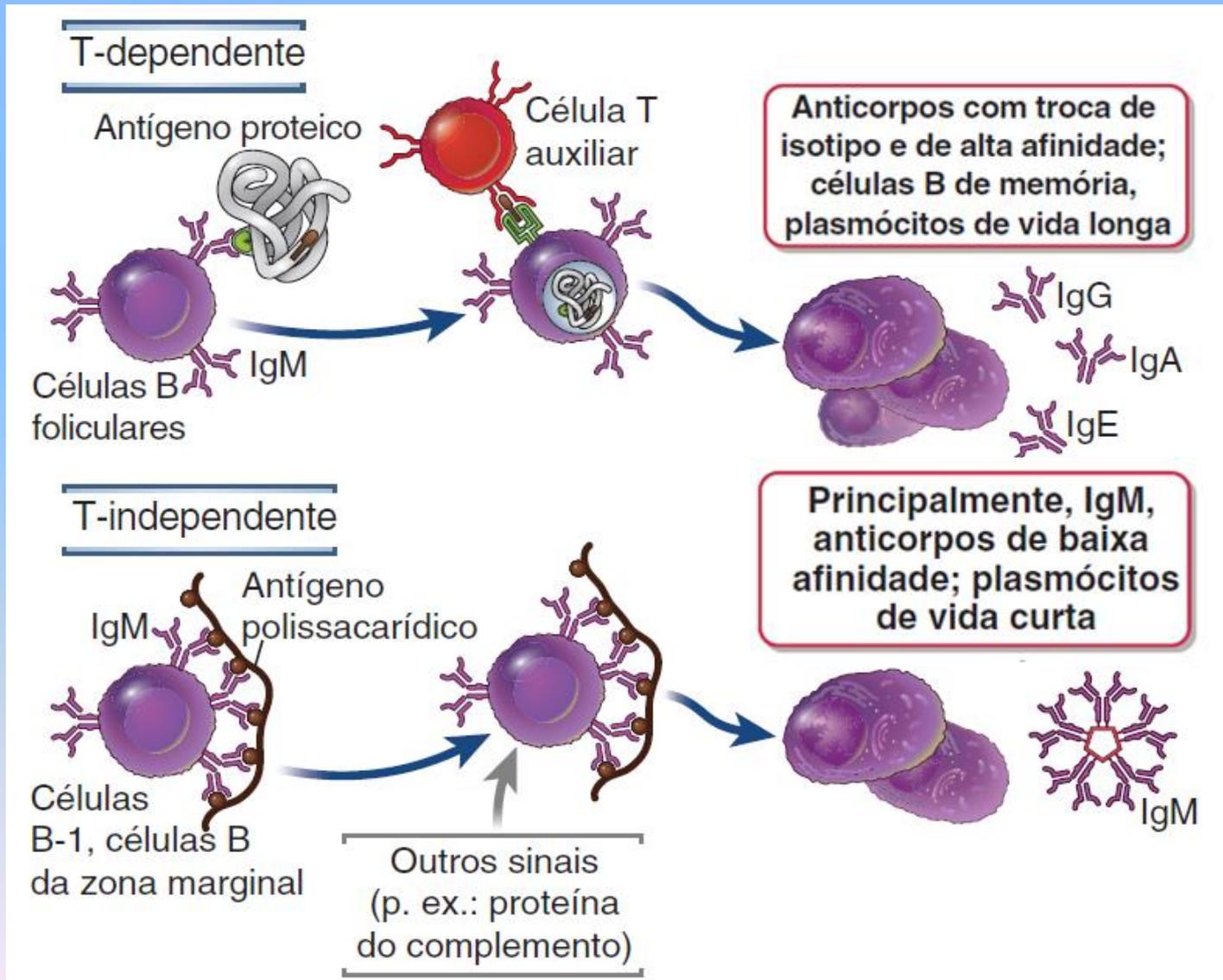


- **1 único linfócito B gera 5000 clones em 1 semana**
- **Esses clones produzem 10^{12} moléculas de anticorpos por dia**

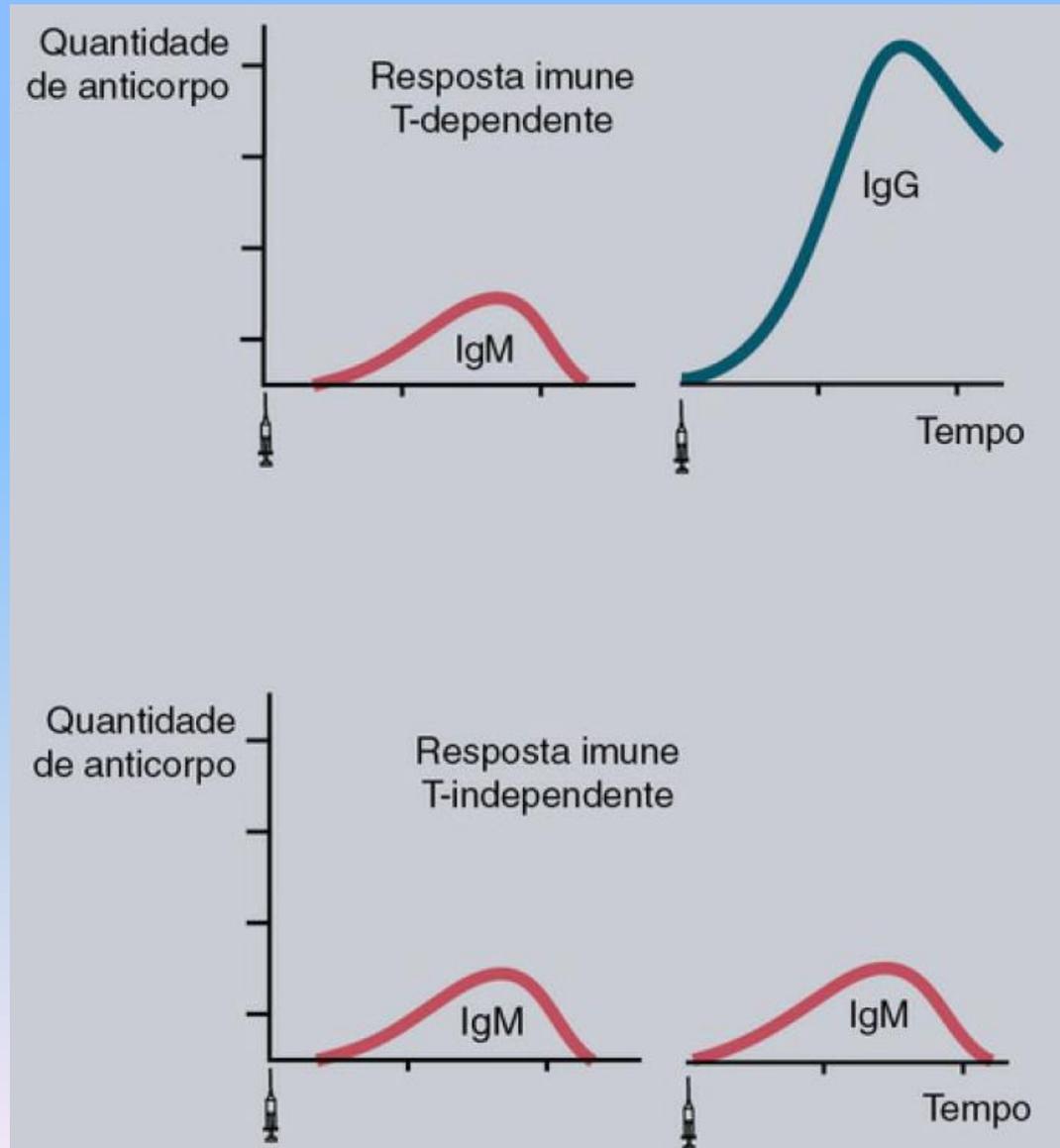
Vias de acesso do antígeno a células B foliculares



Subpopulações de Linfócitos B são Ativadas de Maneiras Diferentes

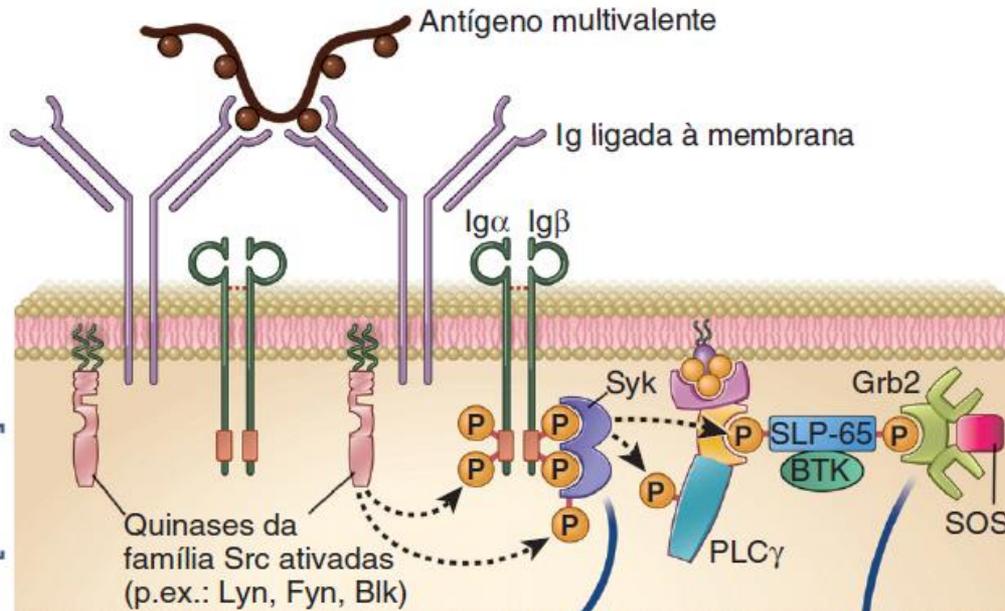


Ativação T-independente e T-dependente



Ativação T-independente dos Linfócitos B

Ligação cruzada da Ig de membrana pelo antígeno



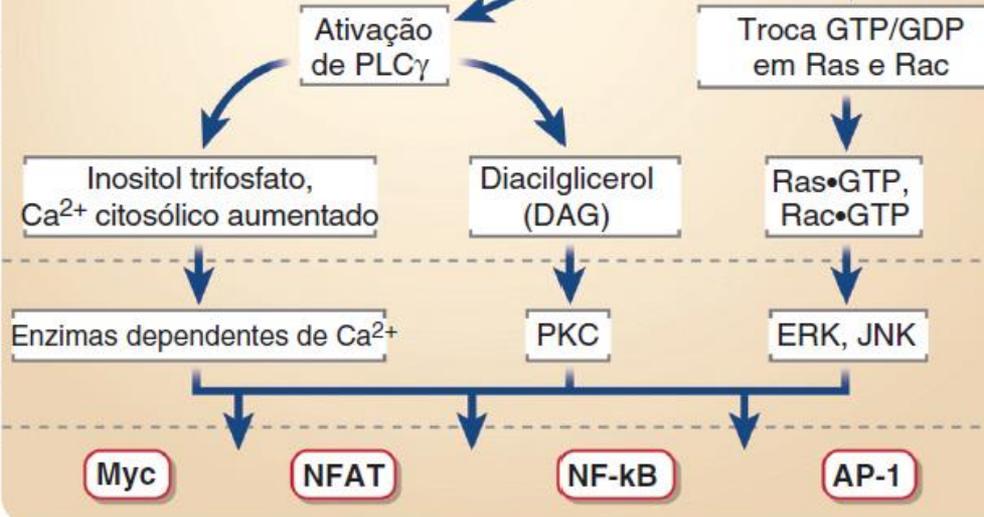
Eventos de fosforilação das tirosinas

Intermediários bioquímicos

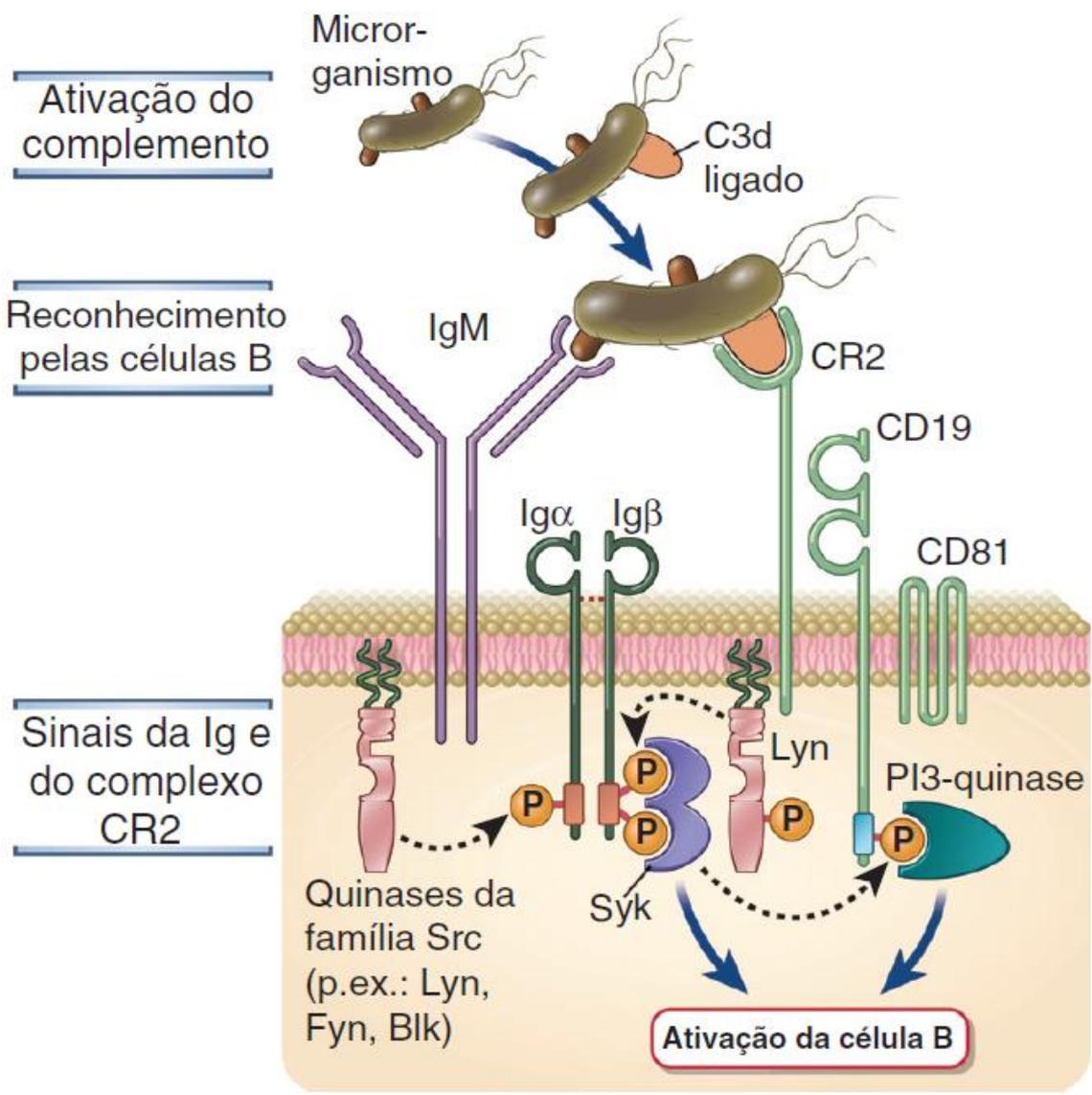
Enzimas ativas

Fatores de transcrição

A ativação do linfócitos B é desencadeada por diferentes vias de sinalização intracelular

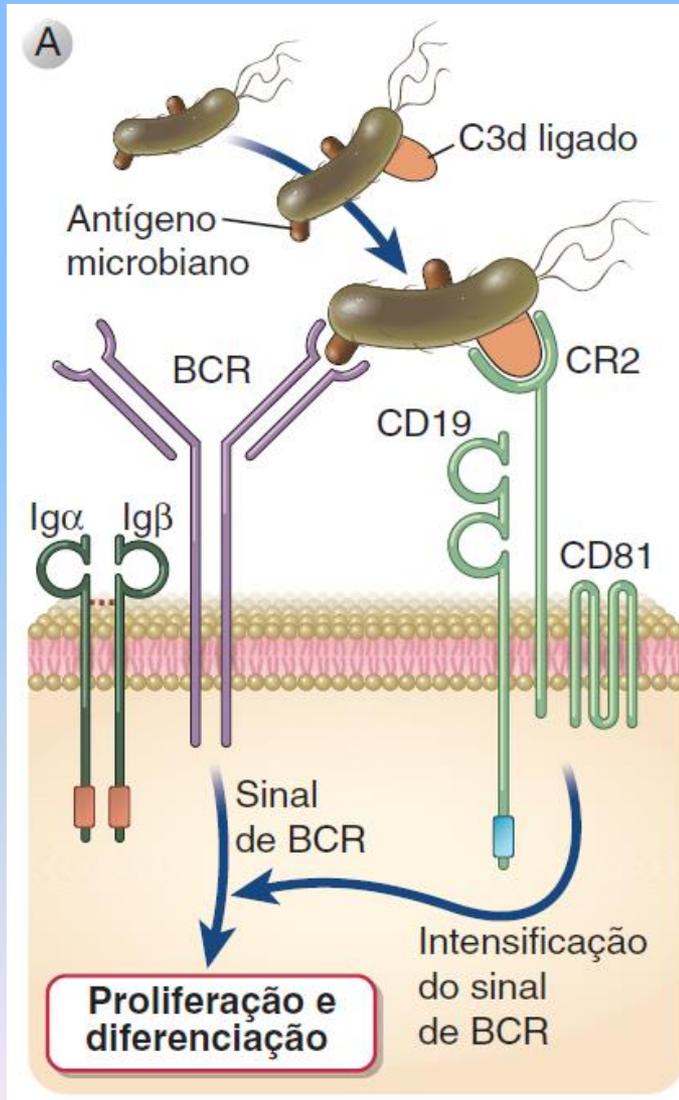


Papel do Complemento na Ativação dos Linfócitos B

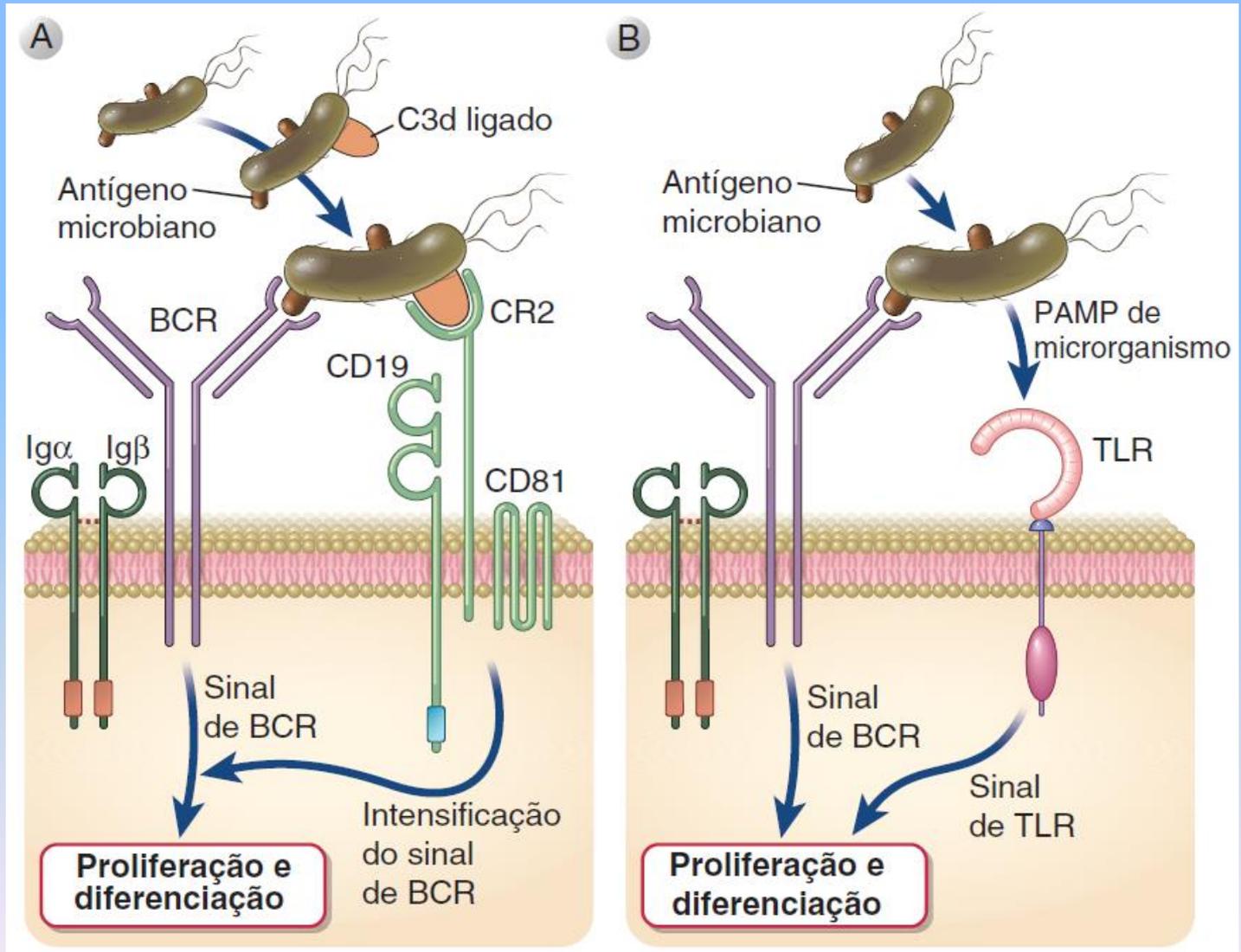


- **CR2 (CD21): receptor de C3d**
- **Complexo CD19-CD21-CD81: "co-receptor"**
- **Ligação de C3d ao antígeno aumenta em pelo menos 1000 vezes a imunogenicidade do antígeno**
- **Defeitos em CD21, CD19 ou CD81 resulta em defeitos na produção de anticorpos**

Papel do TLR na Ativação dos Linfócitos B

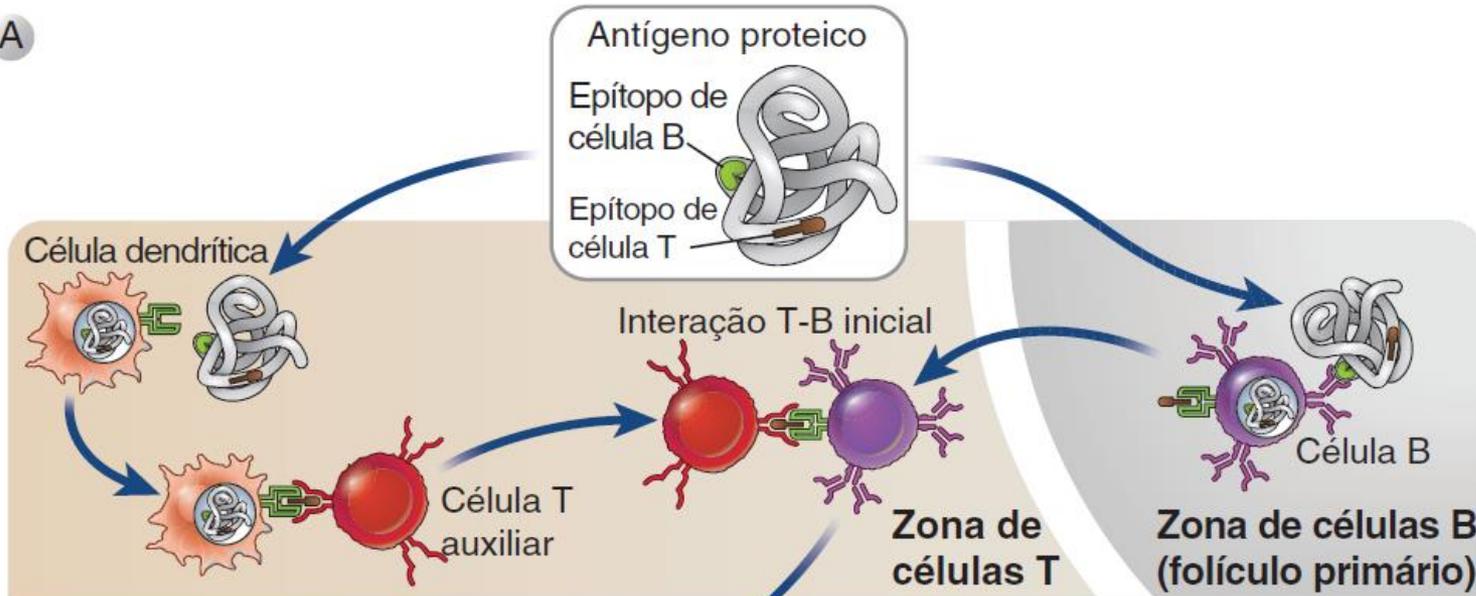


Papel do TLR na Ativação dos Linfócitos B

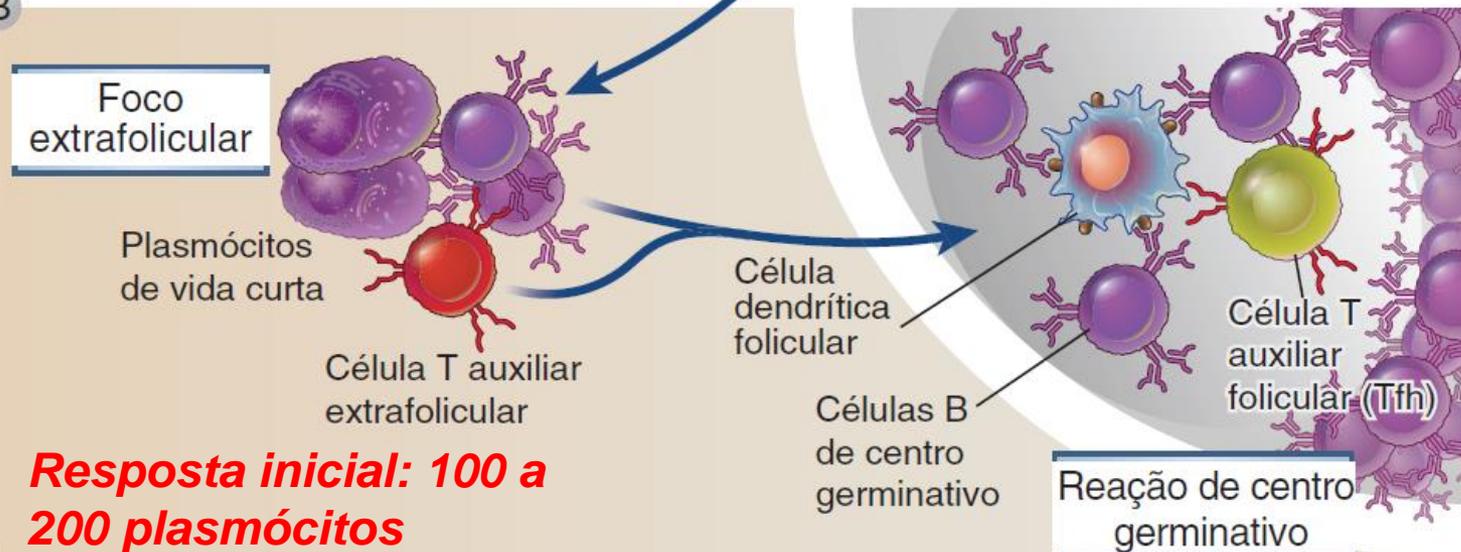


Ativação T-dependente dos Linfócitos B

A



B



Resposta inicial: 100 a 200 plasmócitos

Células T foliculares helper (Tfh)

IL-12

IL-18

IFN tipo I

IFN- γ

IL-4

IL-25

IL-33

TSLP

IL-6

TGF- β

IL-1

IL-23

TGF- β

IL-2

CXCL13

IL-6

IL-21

STAT1
STAT4
T-bet

STAT6
GATA-3

STAT3
ROR γ t

STAT5
Foxp3

Bcl6

Th1

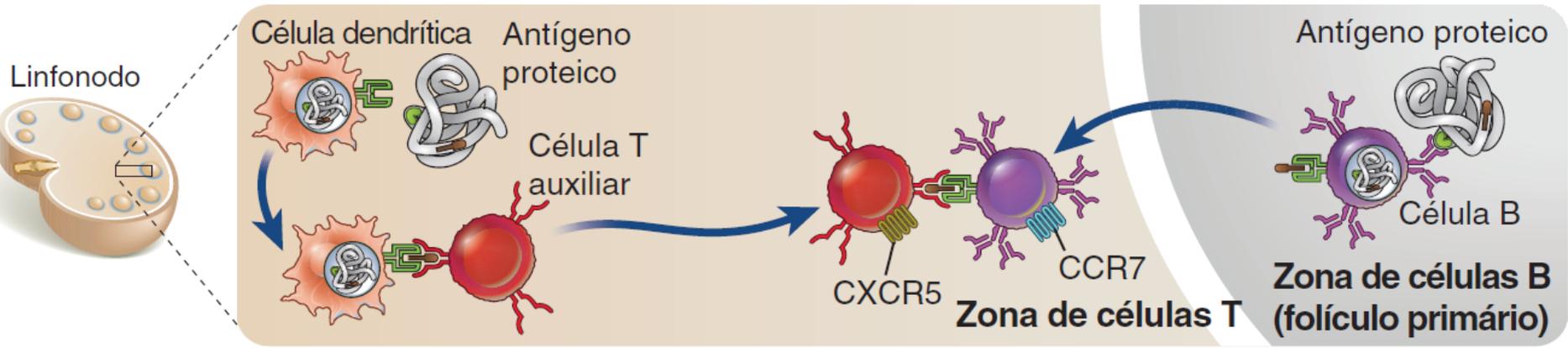
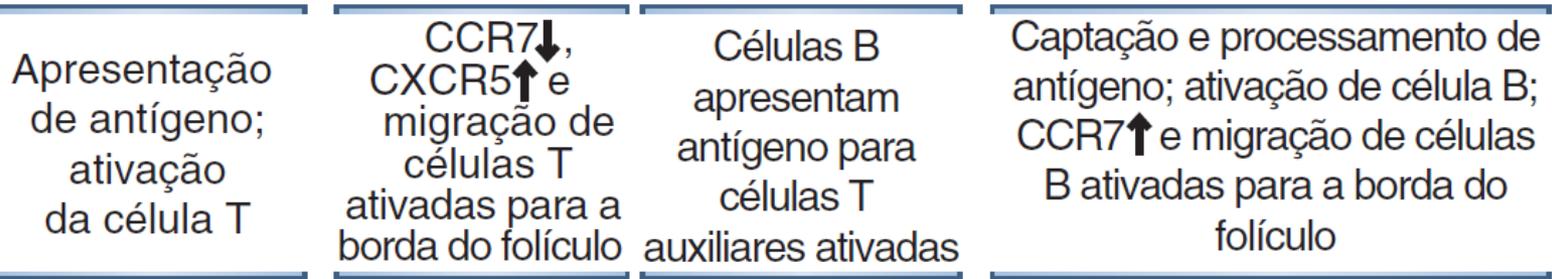
Th2

Th17

Treg

Tfh

Importância das Quimiocinas para as Interações B:T

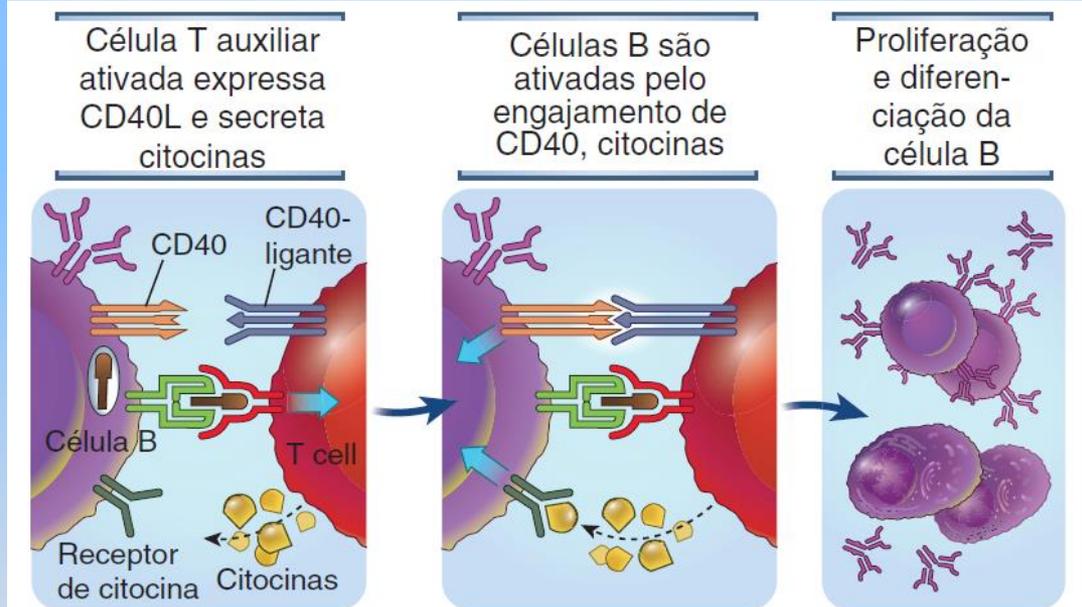
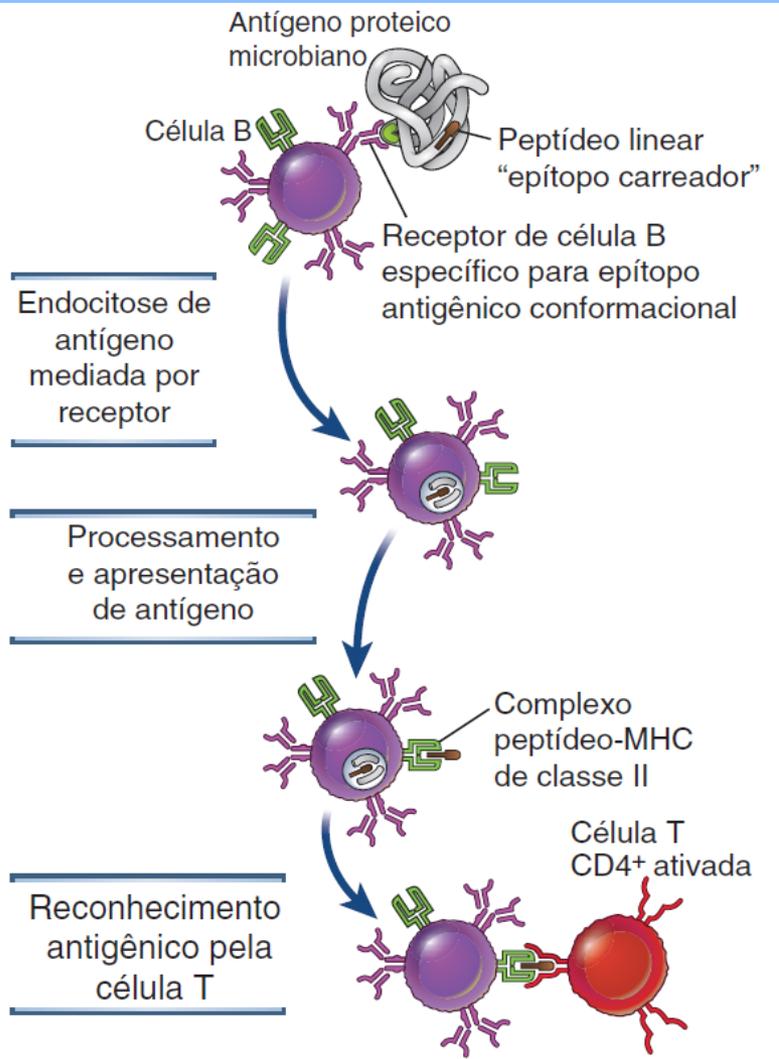


- **CXCL13: liga CXCR5 (folículo)**

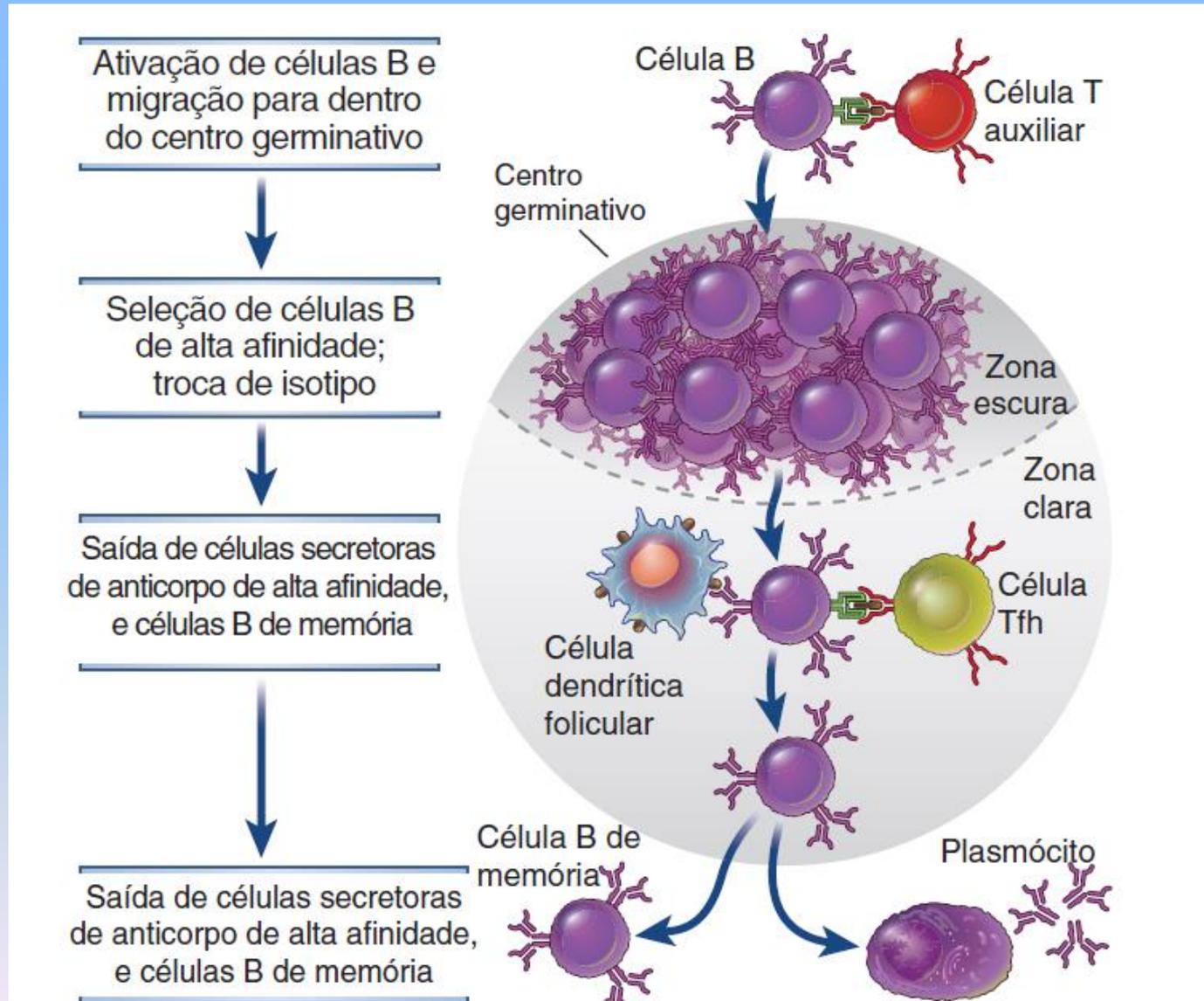
- **CCL19 e CCL21: ligam CCR7 (região parafolicular/paracortical)**

<https://www.youtube.com/watch?v=GZv6jpsB01I>

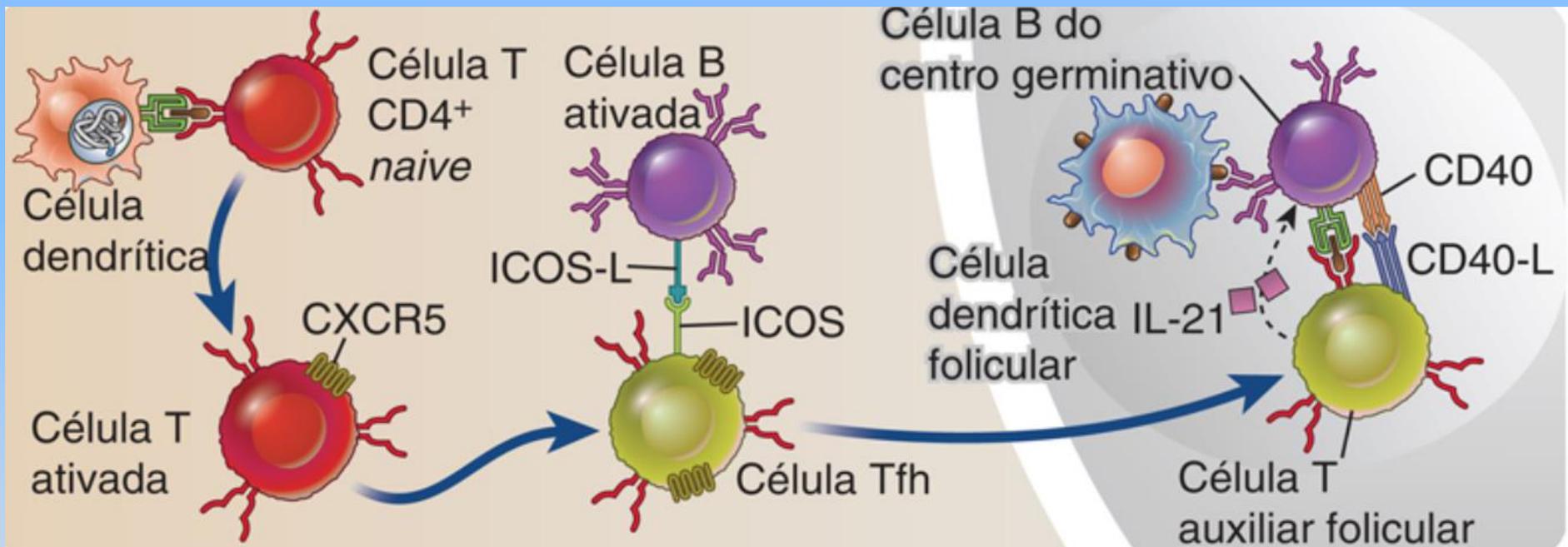
Apresentação de Antígenos pelos Linfócitos B



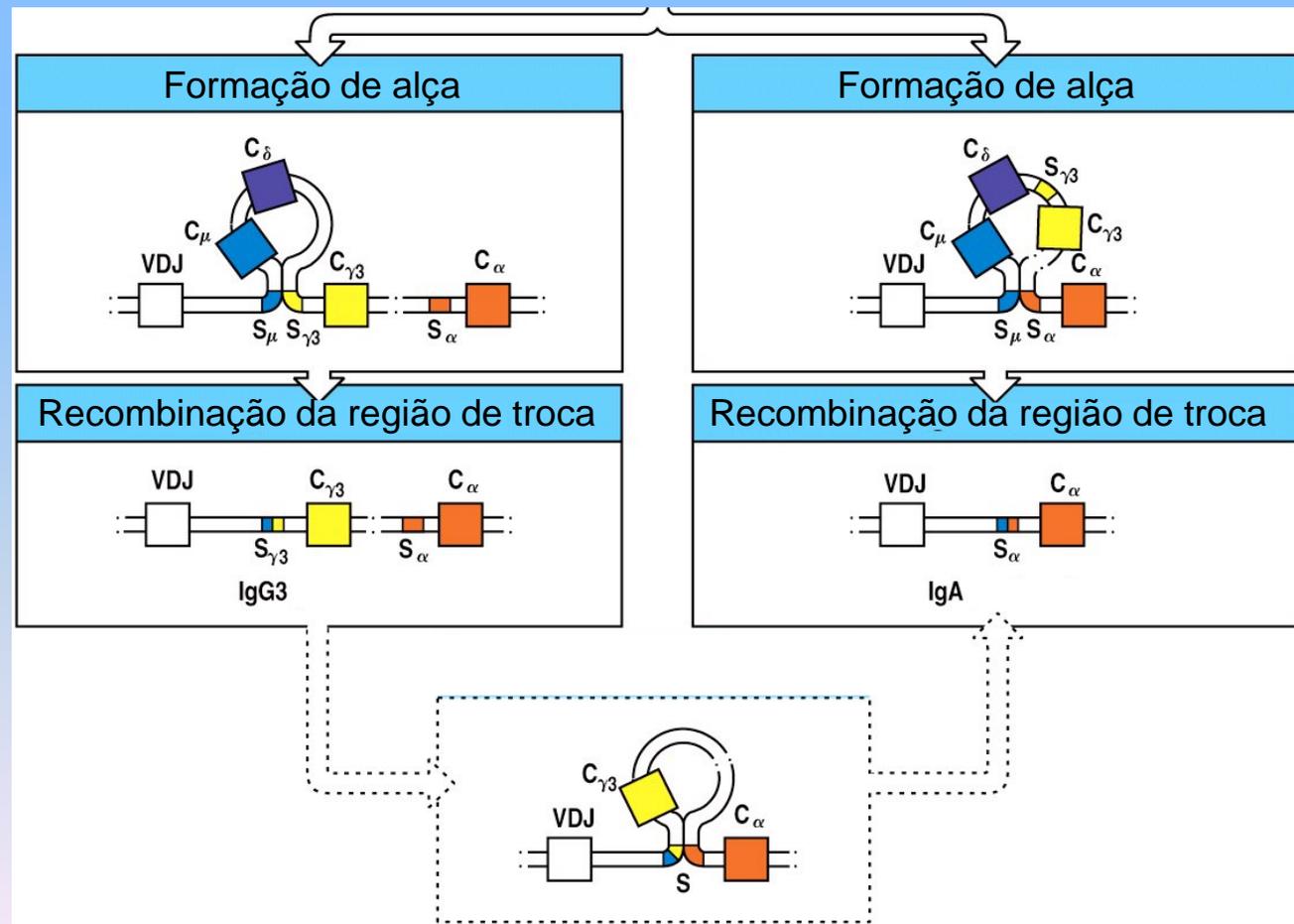
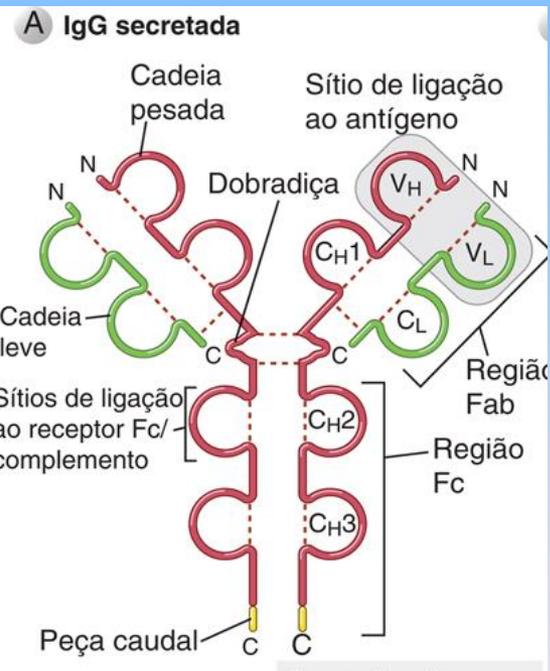
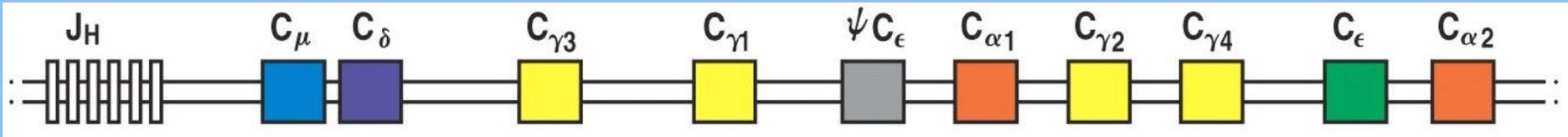
Reação de Centro Germinativo



Geração das Células T Auxiliares Foliculares



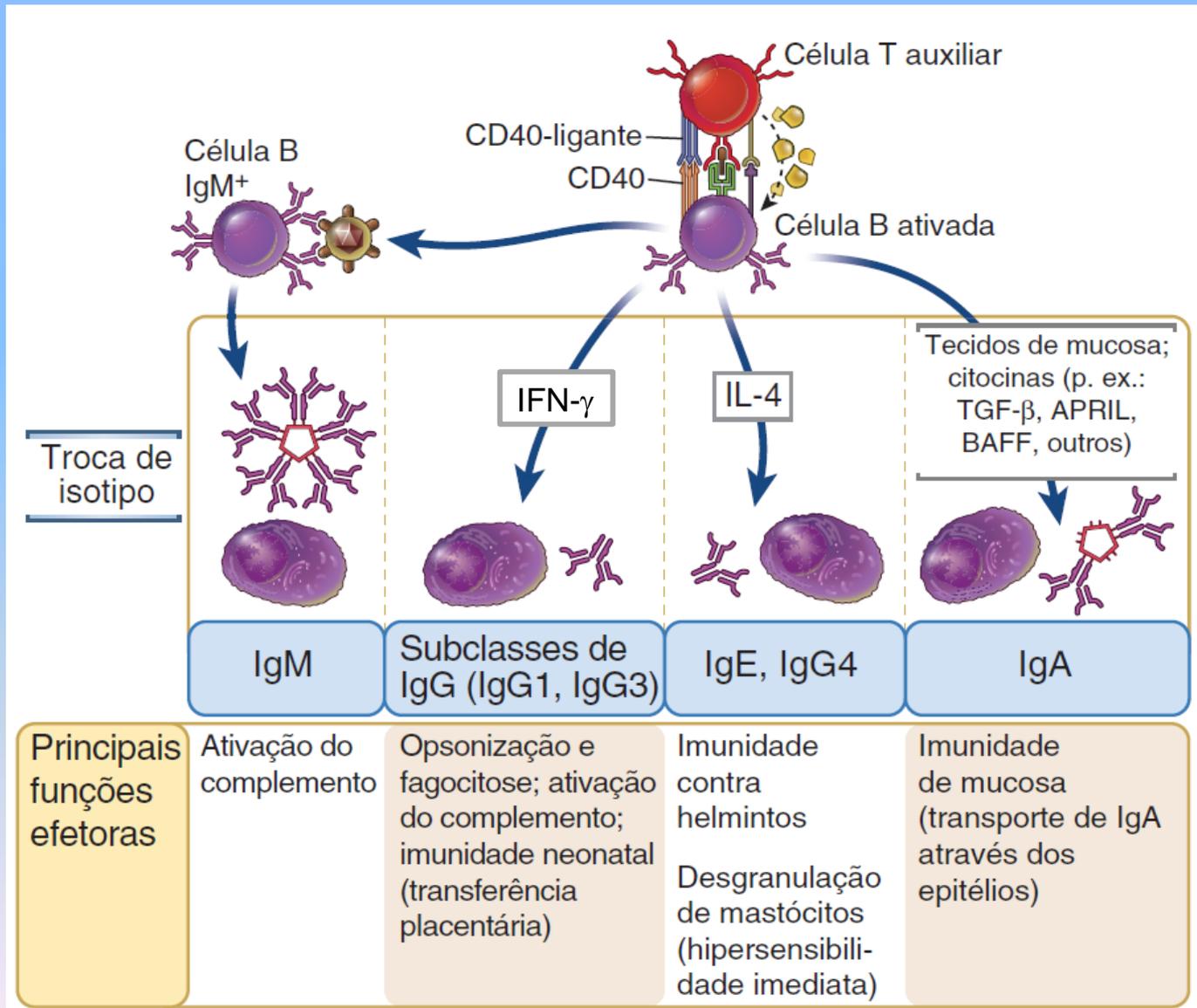
Troca de isotipo (“switch” de classe)



Abbas, Lichtman, Pillai, 9ª Edição, 2019.

Figure 4-21 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Mudanças de Isotipo da Cadeia Pesada

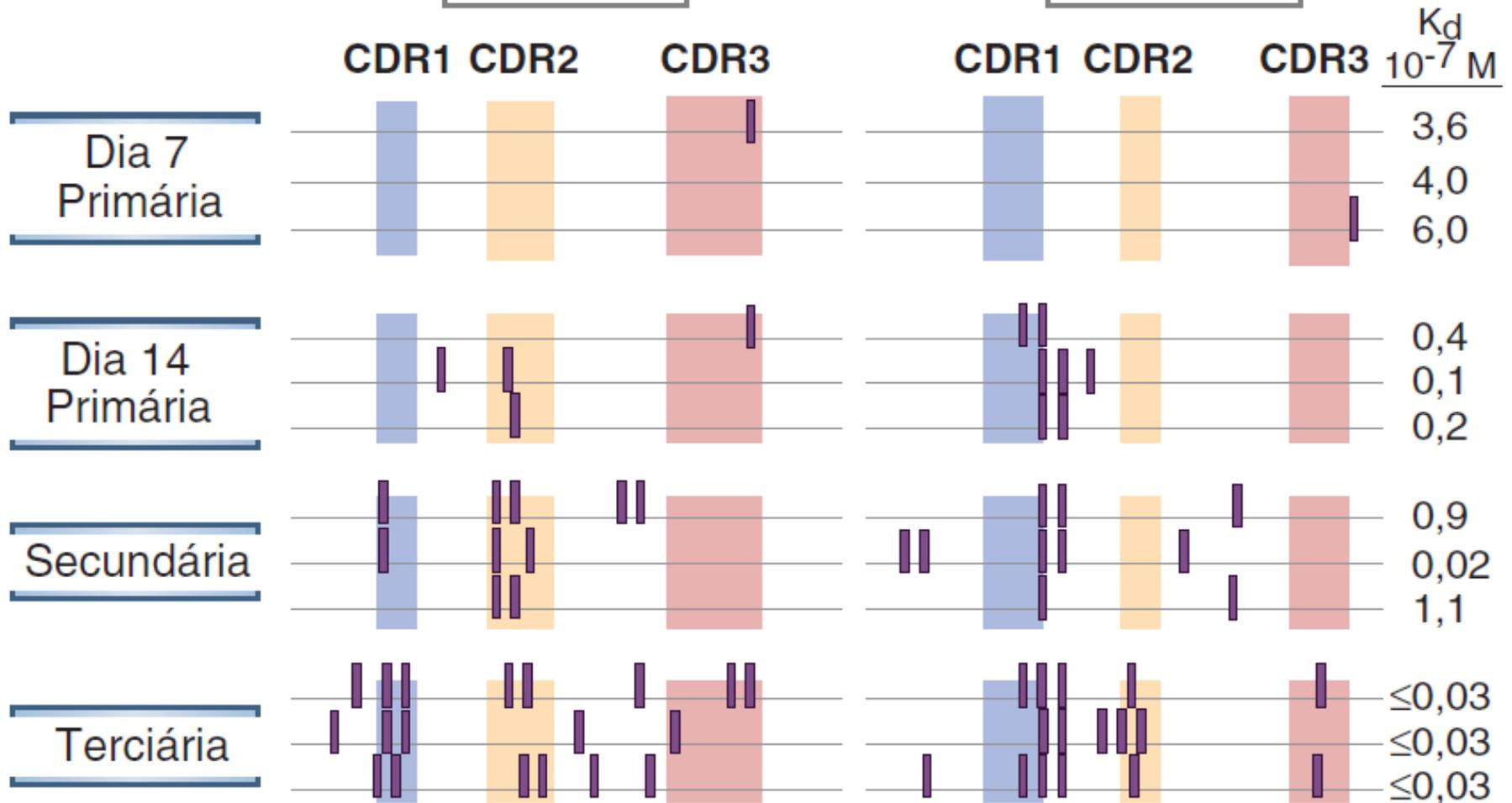


Hipermutações somáticas

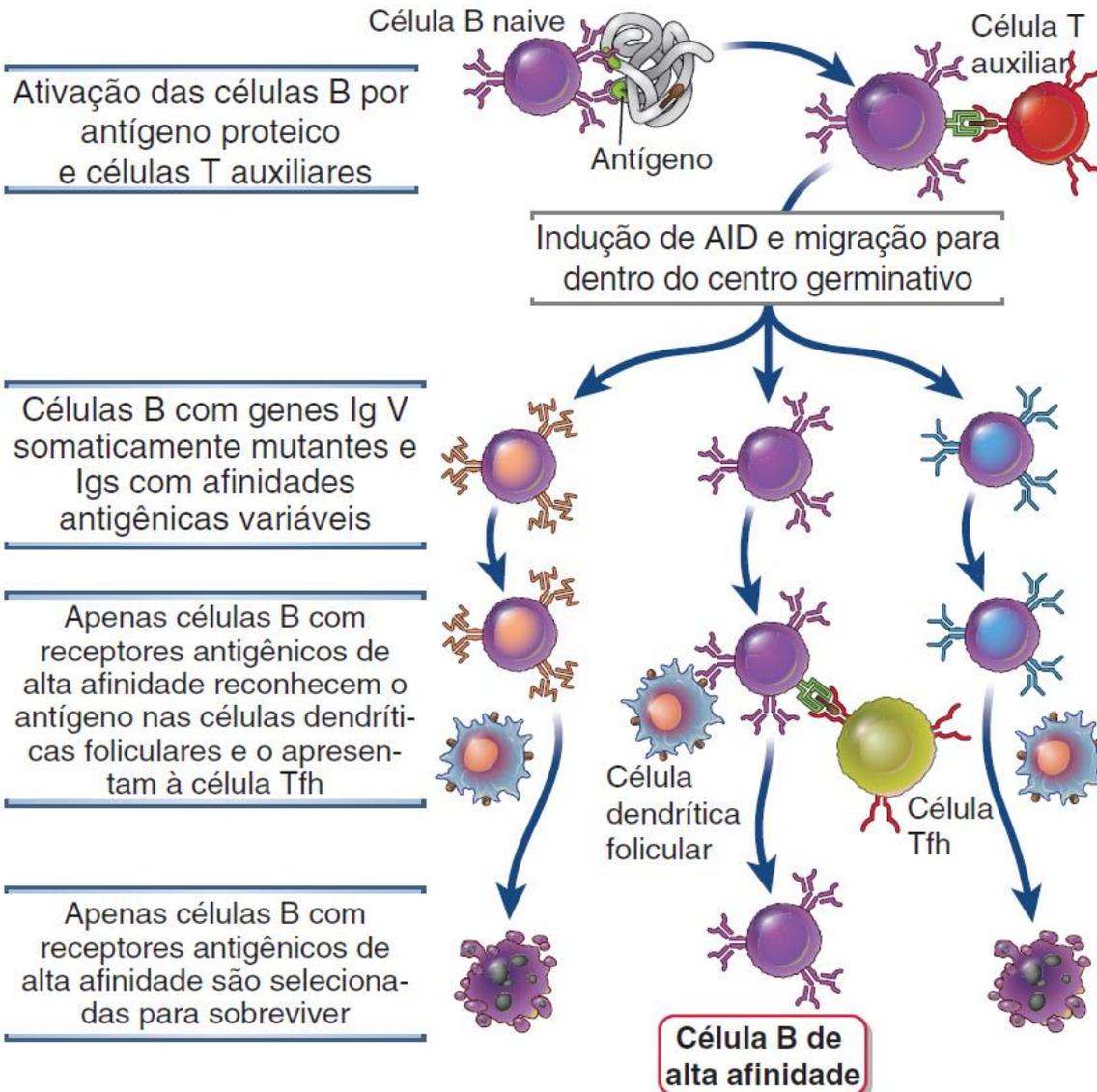
Mutação pontual

Regiões V de
cadeia pesada

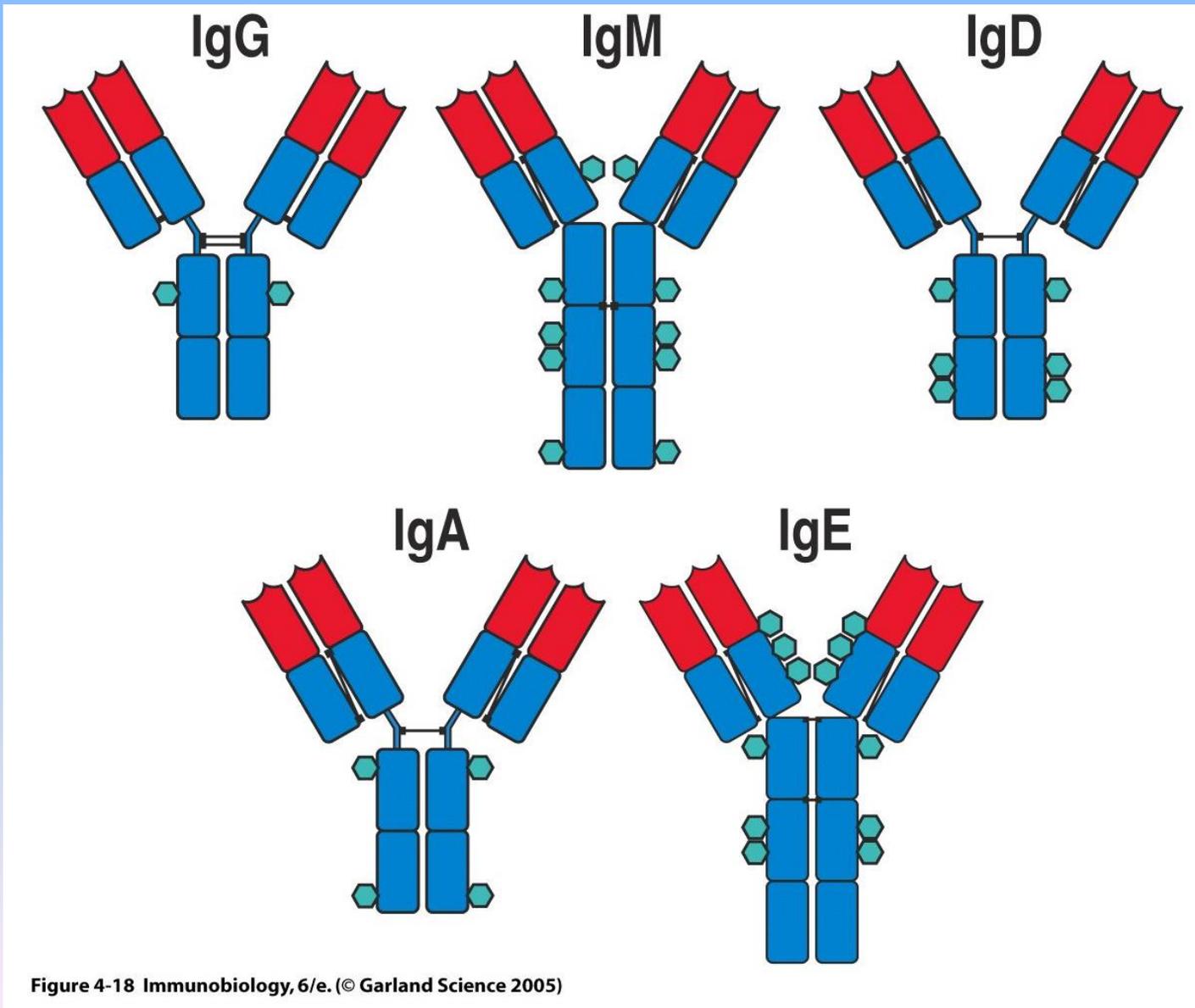
Regiões V de
cadeia leve



Seleção de Células B nos Centros Germinativos



Isotipos/Classes de Imunoglobulinas



Anticorpos: isotipos

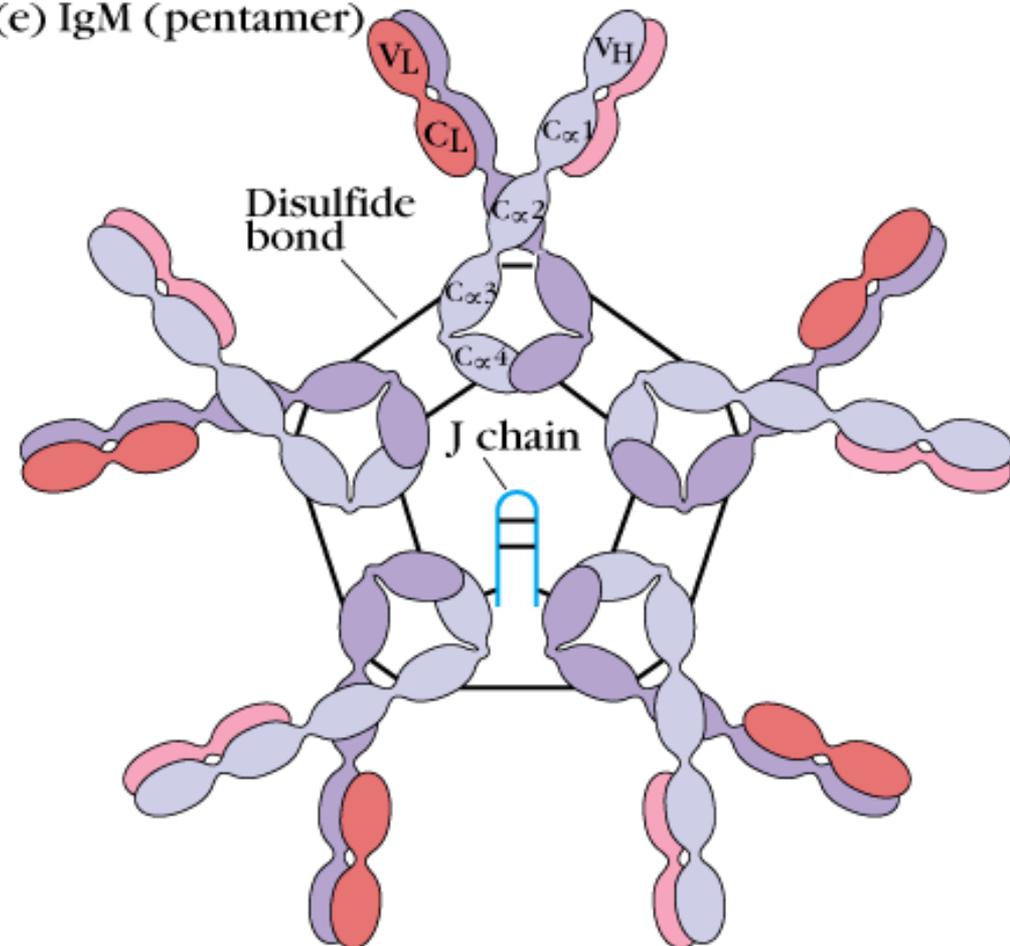
IgM

- **Pentâmero e Hexâmero (monômero na membrana)**
- **cadeia pesada μ**
- **concentração serica: 0,5-2 mg/mL**
- **receptor de células B virgens (naïve)**
- **1º isotipo secretado**

Funções:

- **neutralização**
- **agregação**
- **ativação do complemento**

(e) IgM (pentamer)



Anticorpos: isotipos

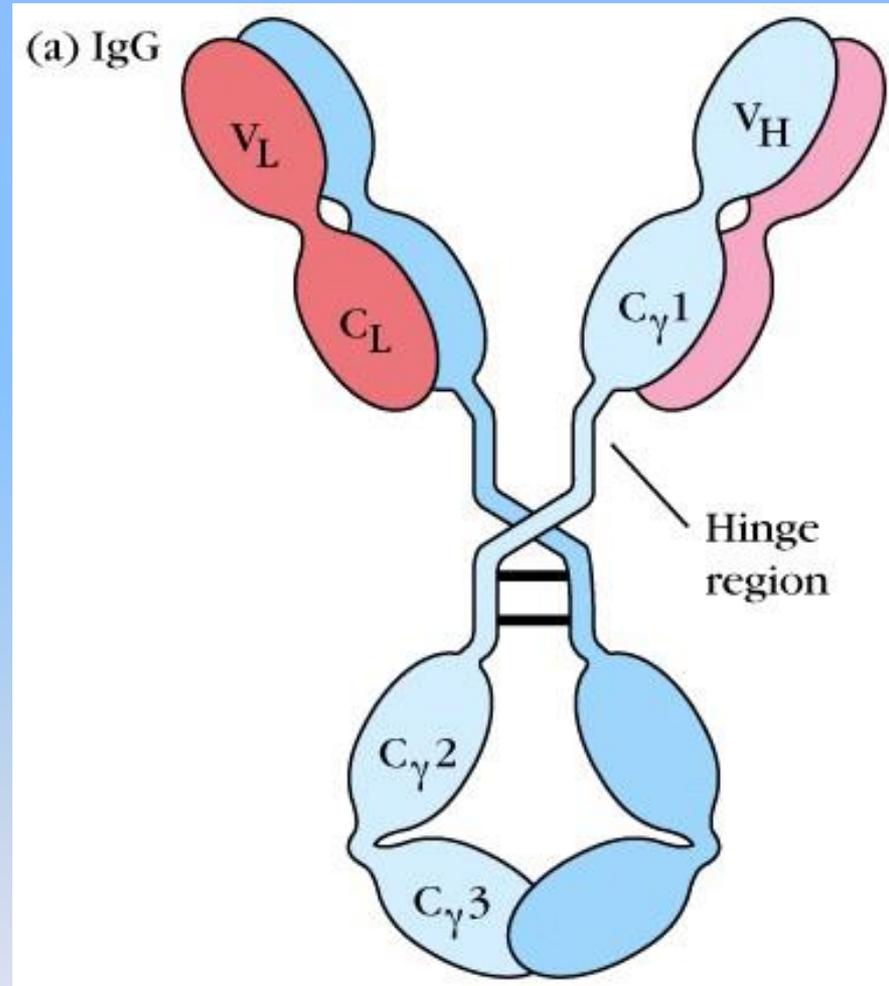
IgD

- ***monômero não secretado***
- ***cadeia pesada δ***
- ***concentração sérica: 0-0.4 mg/mL***
- ***receptor de células B virgens (naïve)***

Anticorpos: isotipos

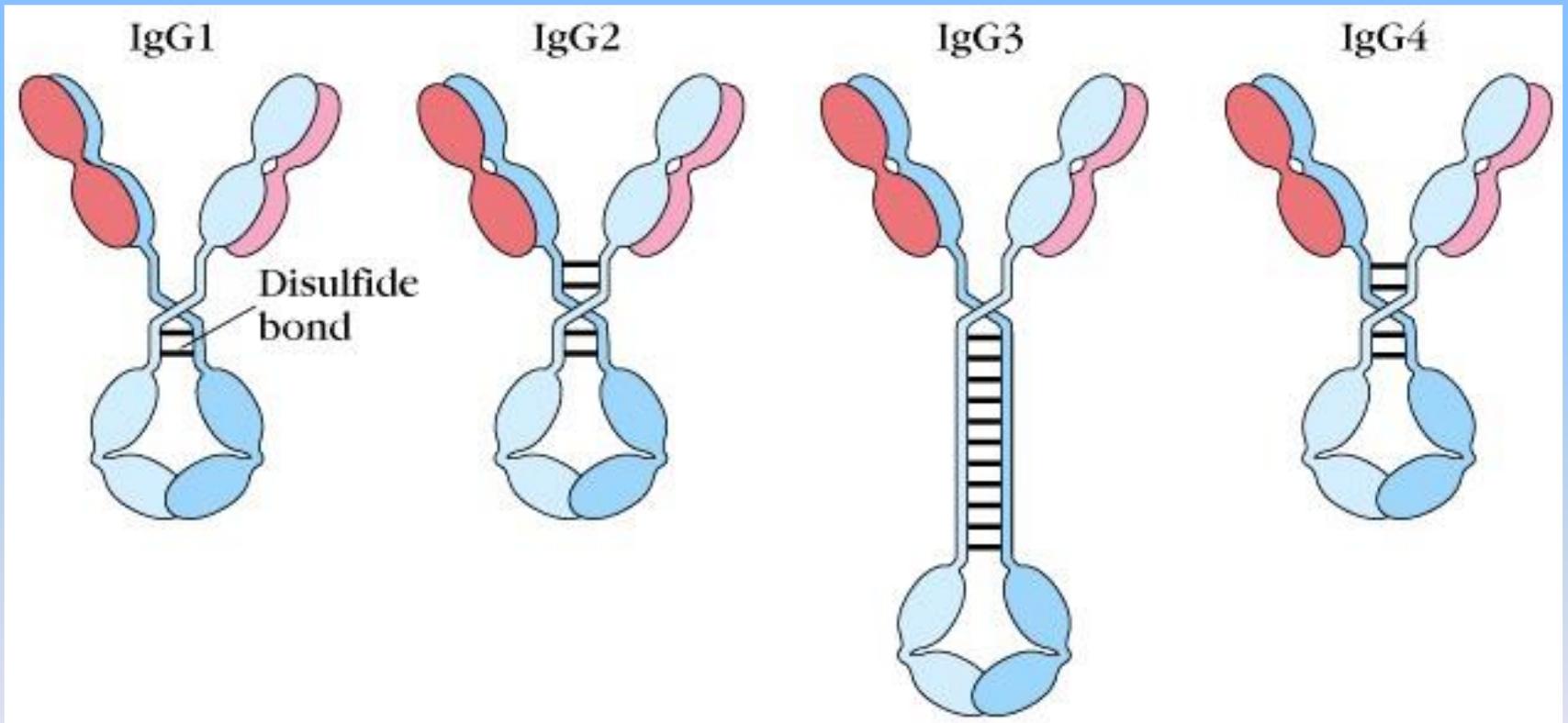
IgG

- Monômero
- IgG1, IgG2, IgG3, IgG4
- cadeia pesada γ (1 a 4)
- IFN- γ e IL-4
- concentração sérica: 8-16 mg/mL
- secretado em respostas secundárias
- Funções:
 - opsonização
 - ativação do complemento
 - citotoxicidade celular dependente de anticorpo (ADCC)
 - imunidade neonatal
 - inibição por feedback das células B



Anticorpos: isotipos

Subclasses de IgG

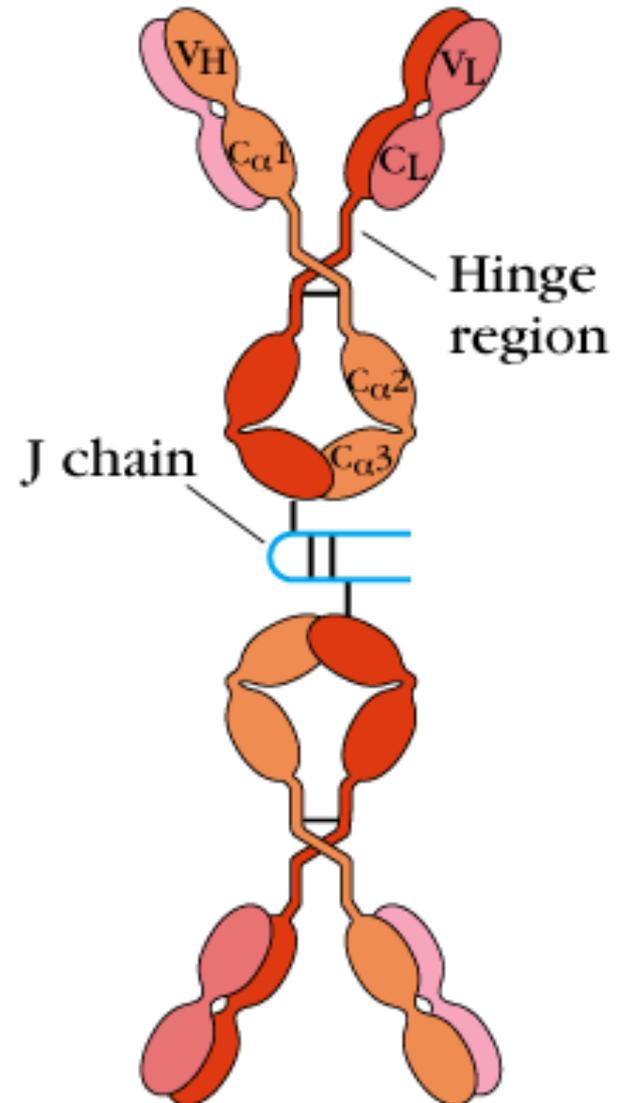


Anticorpos: isotipos

IgA

- *monômero, dímero, trímero*
- *IgA1, IgA2*
- *cadeia pesada α (1 ou 2)*
- *TGF- β , BAFF e outras*
- *concentração sérica: 1-4 mg/mL*
- *fluídos biológicos (imunidade mucosa)*

(d) IgA (dimer)



Secreção de IgA

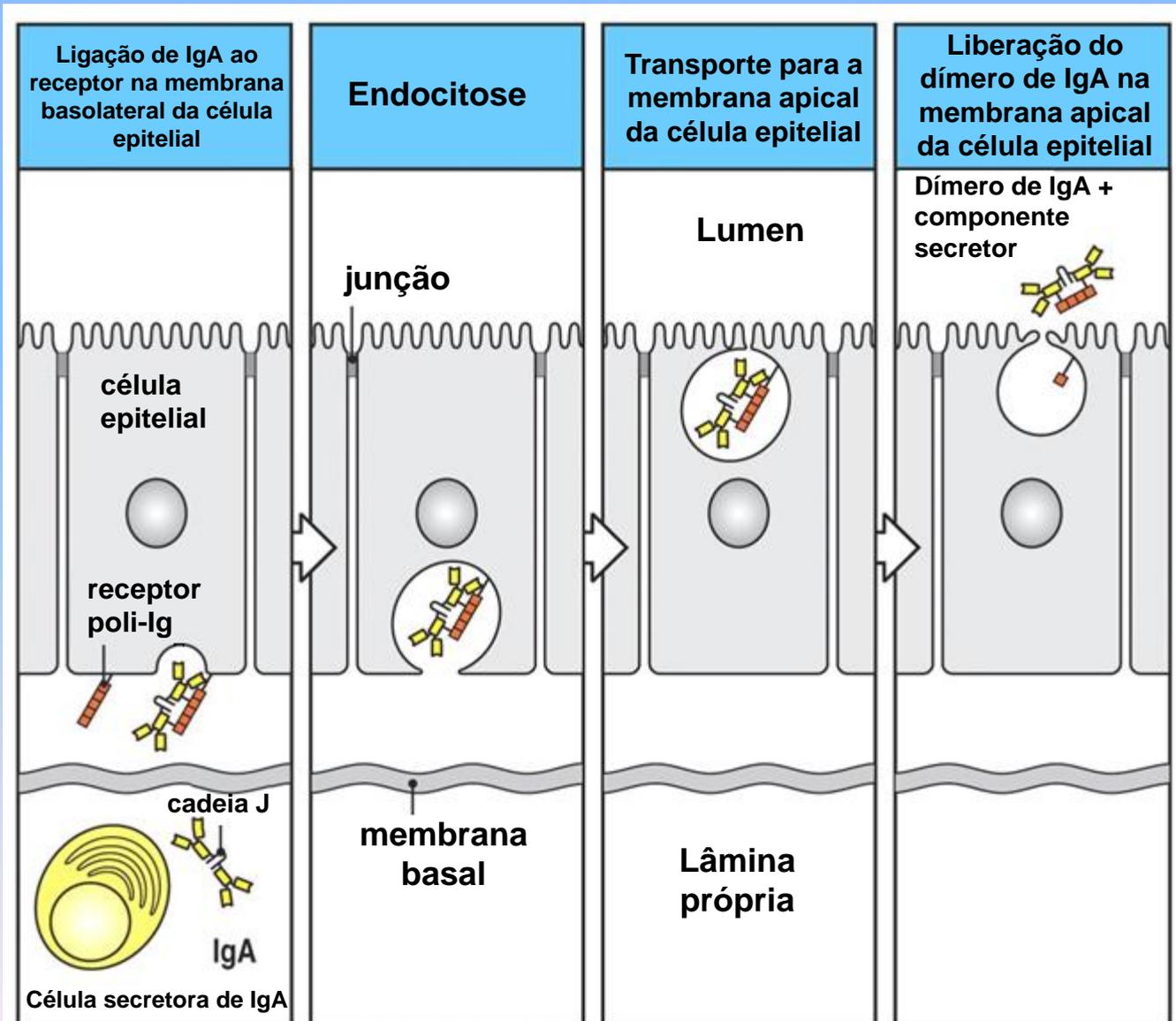
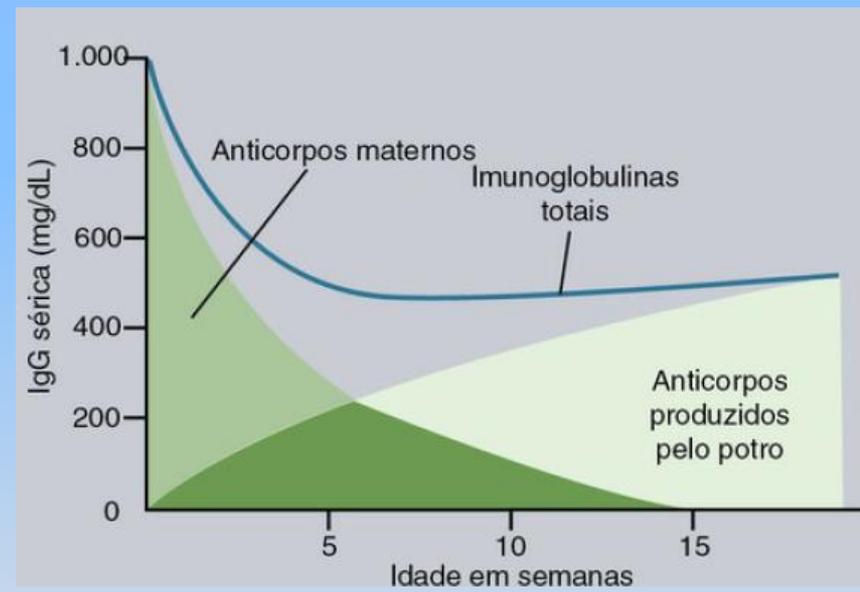
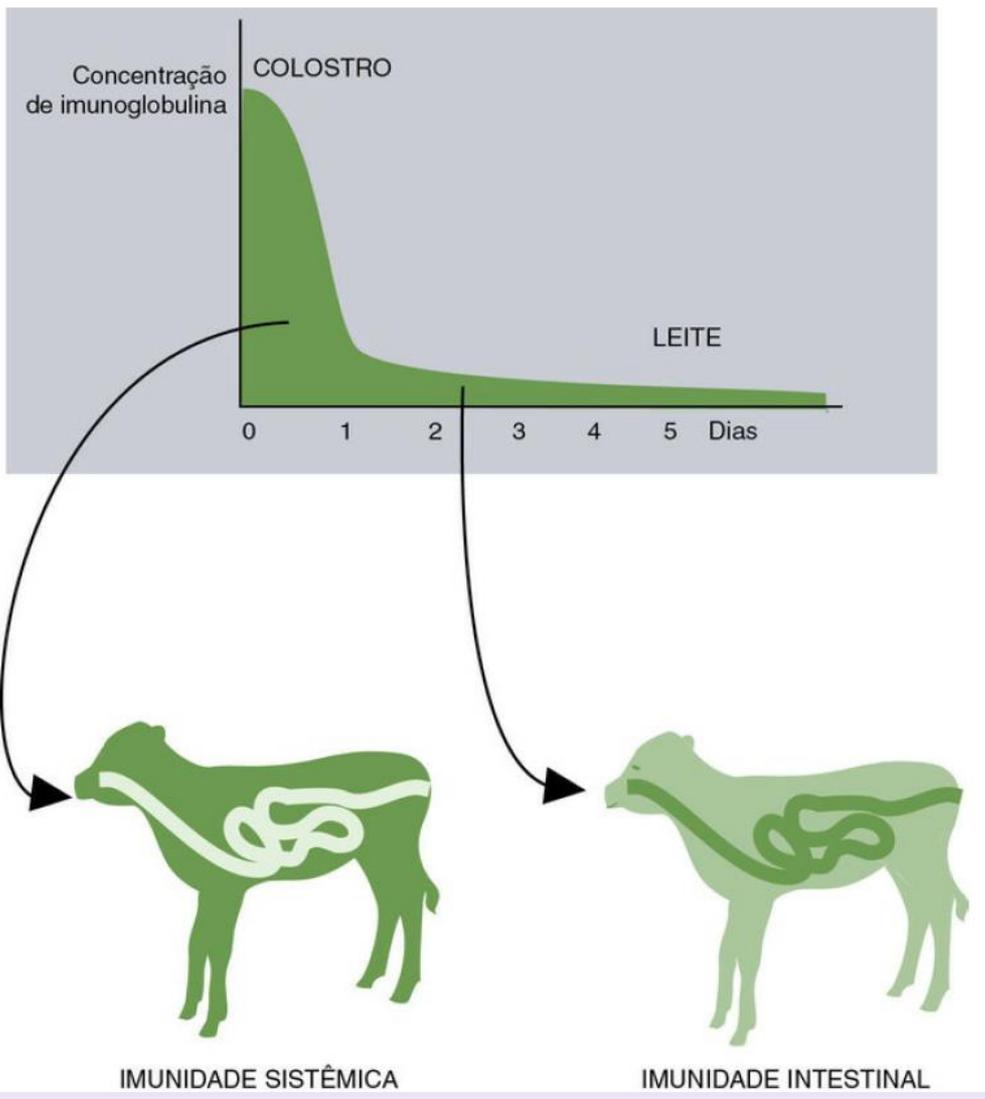


Figure 9-20 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

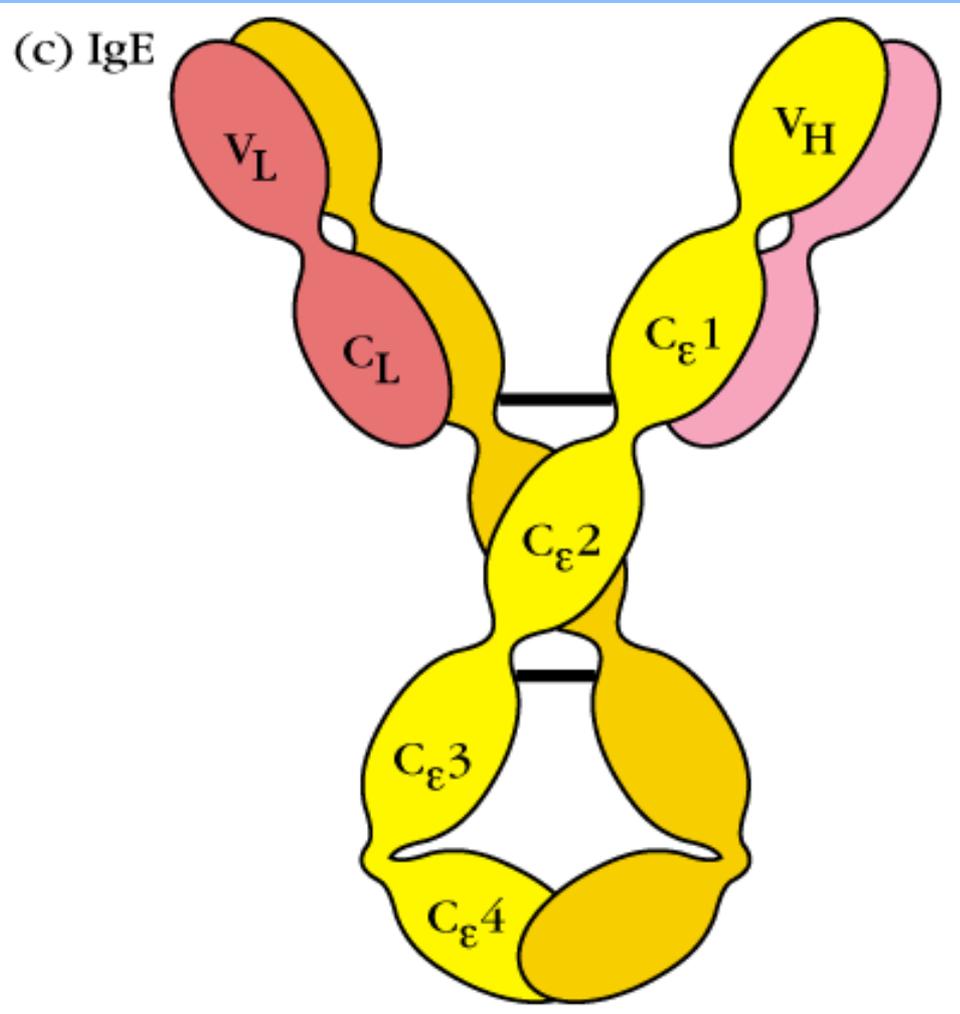
Transição de Anticorpos Maternos e Produção Própria



Anticorpos: isotipos

IgE

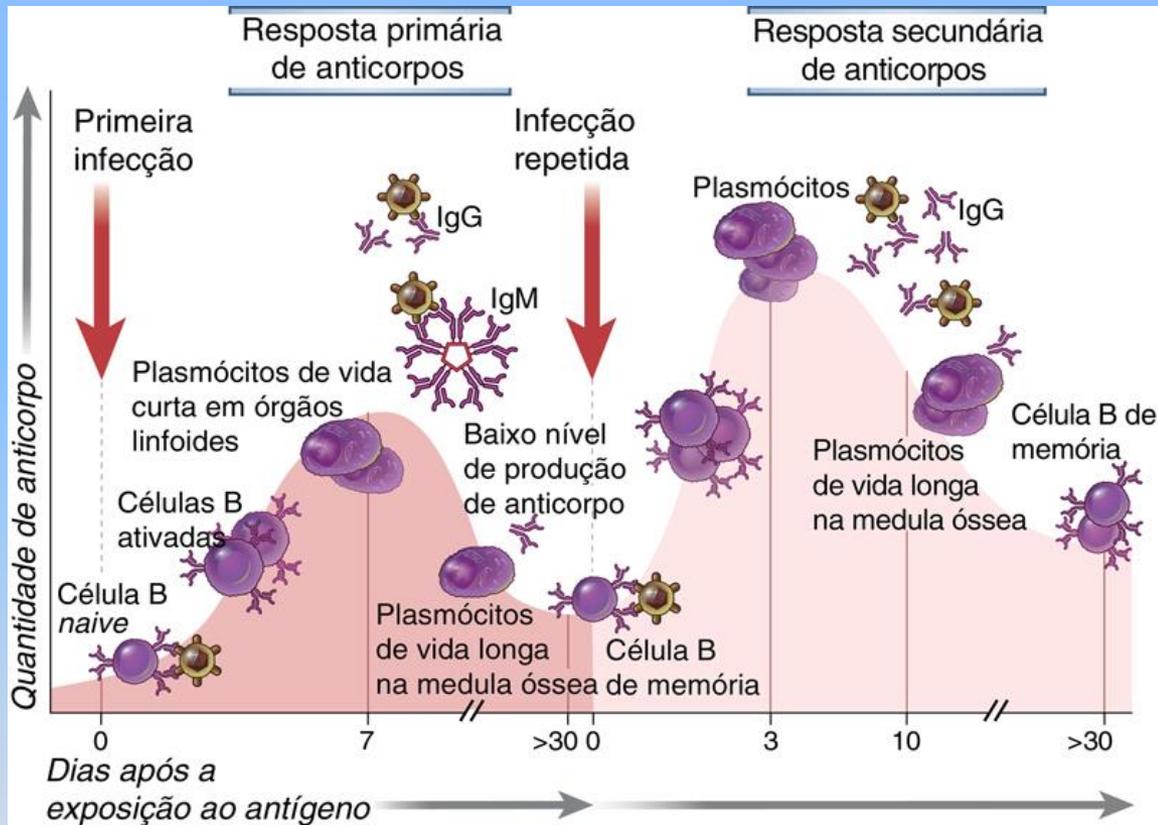
- monômero
- cadeia pesada ϵ
- IL-4
- concentração sérica: 10-400 ng/mL
- imunidade contra parasitas (?),
hipersensibilidade imediata



Propriedades dos Antígenos Timo-Dependentes e Timo-Independentes

	Respostas Timo-Independentes	Respostas Timo-Dependentes
Natureza química do antígeno	<i>Antígenos poliméricos, especialmente polissacarídeos, também glicolipídeos e ácidos nucleicos</i>	<i>Proteínas</i>
Troca de isotipo do anticorpo	<i>Pouca ou nenhuma</i>	<i>Sim (IgG, IgE e IgA)</i>
Maturação de afinidade do anticorpo	<i>Não</i>	<i>Sim</i>
Resposta de memória de células B	<i>Pouca ou nenhuma (observada apenas com alguns antígenos polissacarídicos)</i>	<i>Sim</i>

Dinâmica das Respostas Primárias e Secundárias nos Linfócitos B

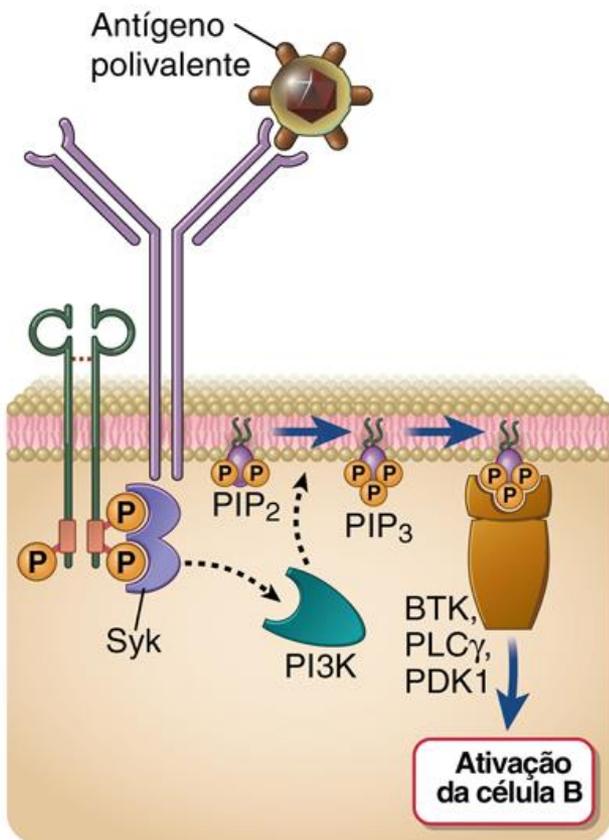


Característica	Resposta primária	Resposta secundária
Magnitude	Menor	Maior
Isotipo de anticorpo	Geralmente IgM > IgG	Aumento relativo na IgG e, em determinadas situações, em IgA ou IgE
Afinidade do anticorpo	Afinidade em média menor, mais variável	Afinidade em média maior (maturação de afinidade)
Induzida por	Todos os imunógenos	Somente antígenos proteicos

Regulação da Ativação de Linfócitos B por $Fc\gamma RIIb$

A

A sinalização do BCR leva à formação de PIP_3 que se liga a outras moléculas sinalizadoras, levando à ativação



B

A fosfatase associada ao receptor Fc, SHIP, converte PIP_3 em PIP_2 no complexo receptor da célula B, bloqueando a sinalização *downstream*

