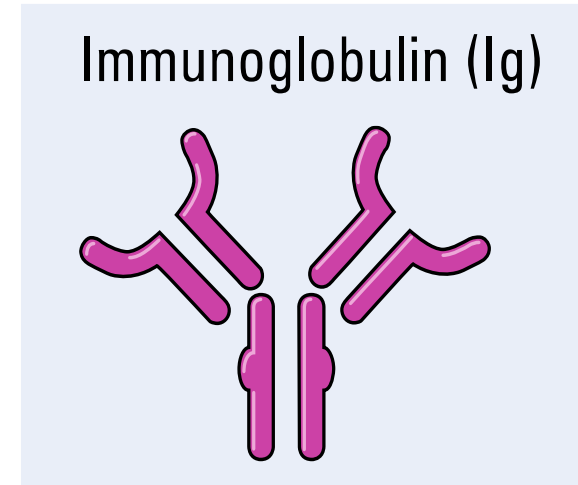


Ativação de linfócitos B e produção de anticorpos

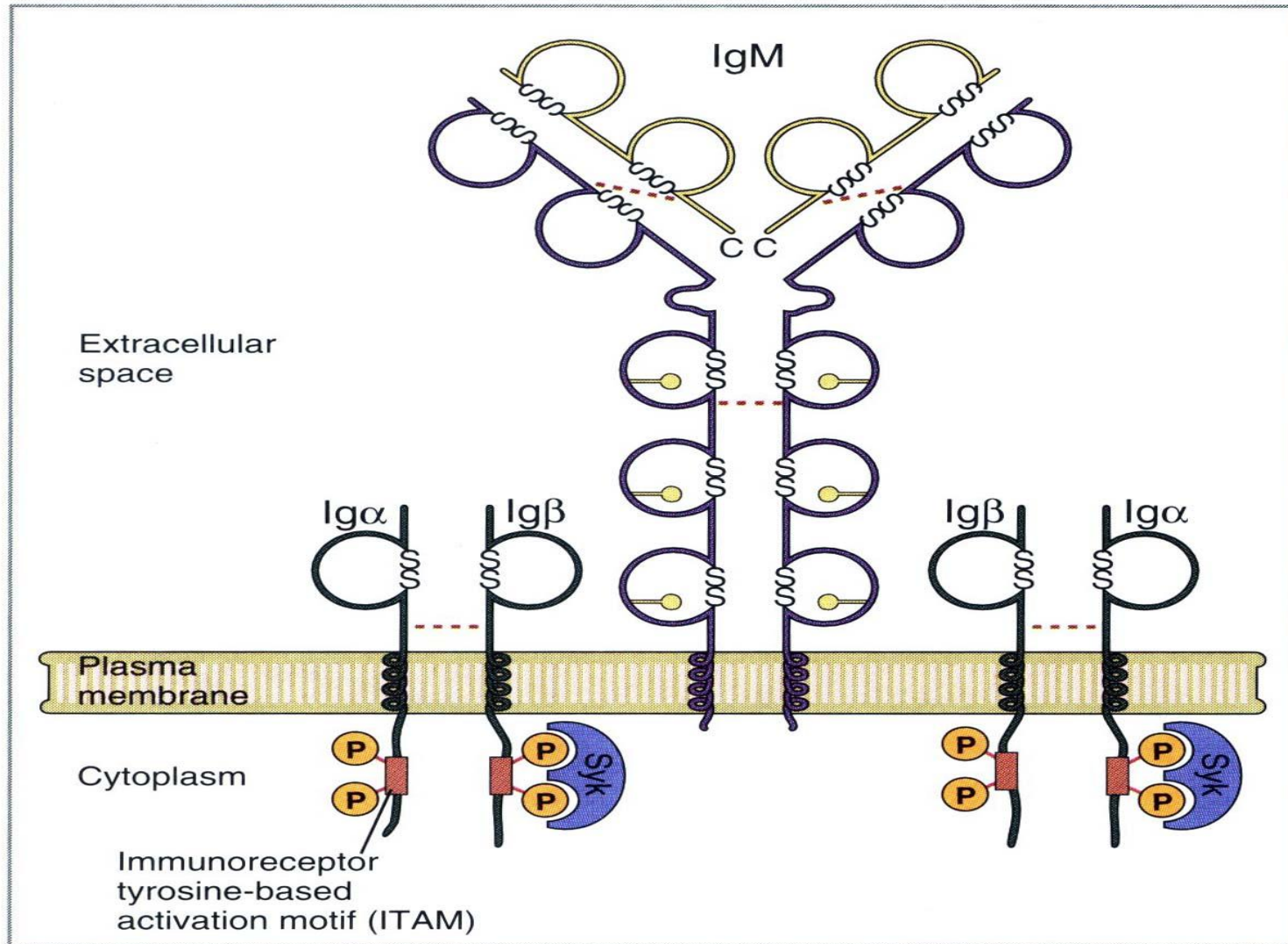
Sergio Costa Oliveira

Anticorpos (Imunoglobulinas)

- Glicoproteínas produzidas por linfócitos B: imunidade humoral
 - **associados à membrana (BCR) ou secretados**
 - ligação em antígenos
- Imensa diversidade e **especificidade**

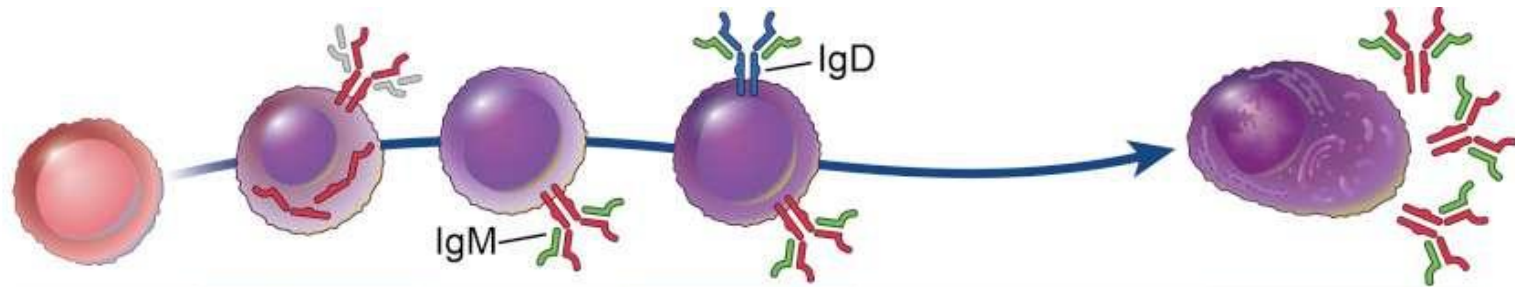


Anticorpos de Membrana



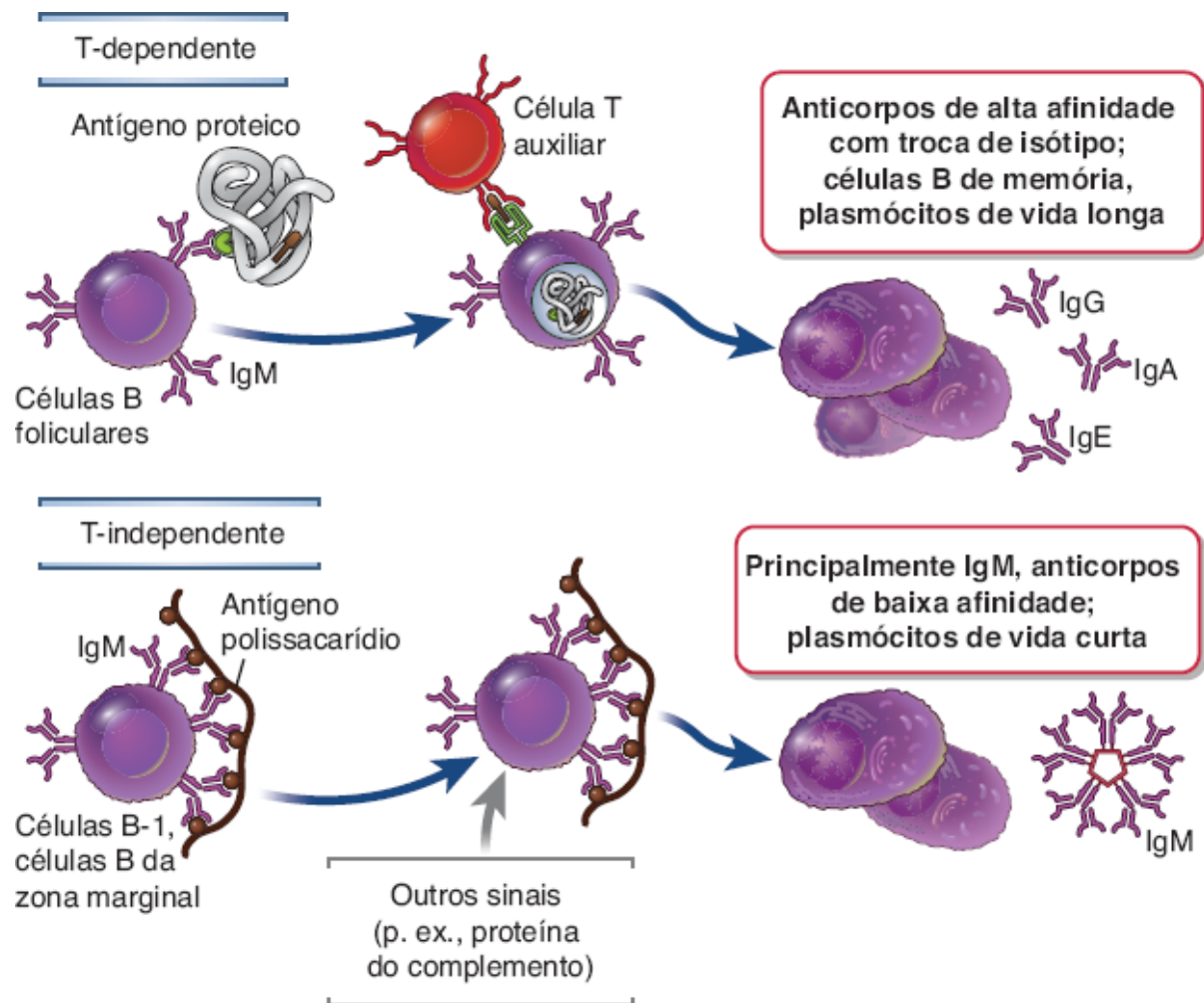
Formação de anticorpos

Produzidos por células B (ligados a membrana ou secretados)



Estágio da maturação	Célula-tronco	Célula pré-B	Célula B imatura	Célula B madura	Célula B ativada	Célula secretora de anticorpo
Padrão da produção de imunoglobulina	Nenhum	Cadeia pesada μ citoplasmática e receptor pré-B	IgM de membrana	IgM, IgD de membrana	Baixa taxa de secreção de Ig; troca de isotipo de cadeia pesada; maturação de afinidade	Alta taxa de secreção de IgM, IgG, IgA ou IgE; Ig de membrana reduzida

Antígenos T-dependente e T-independente



Célula B com receptor específico para o epítipo conformacional do antígeno

Antígeno proteico

Peptídeo linear

Célula B

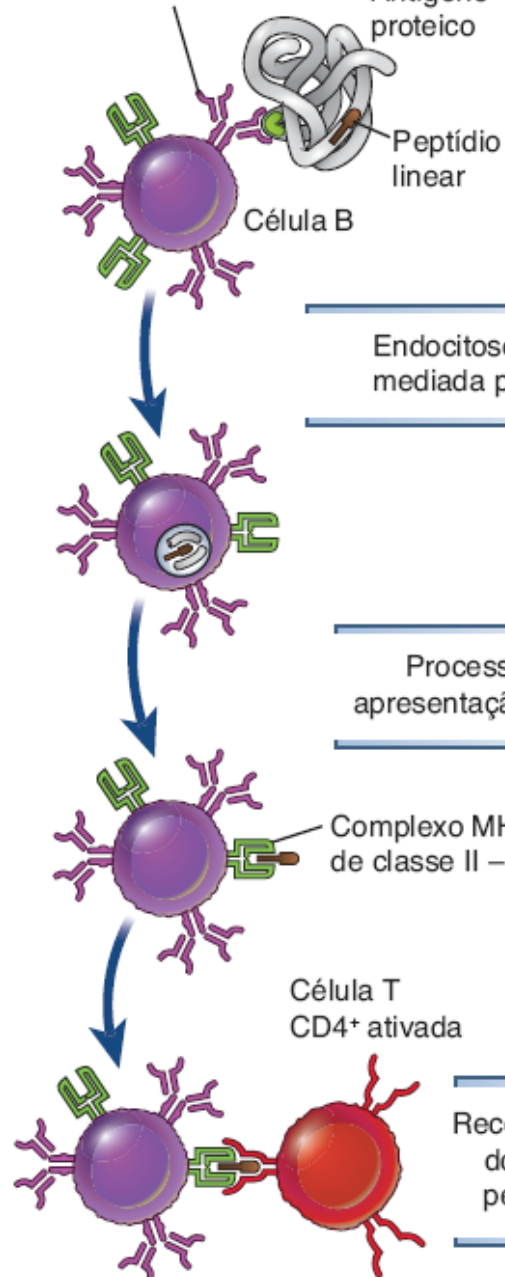
Endocitose do antígeno mediada por receptor

Processamento e apresentação de antígeno

Complexo MHC de classe II – peptídeo

Célula T CD4⁺ ativada

Reconhecimento do antígeno pela célula T



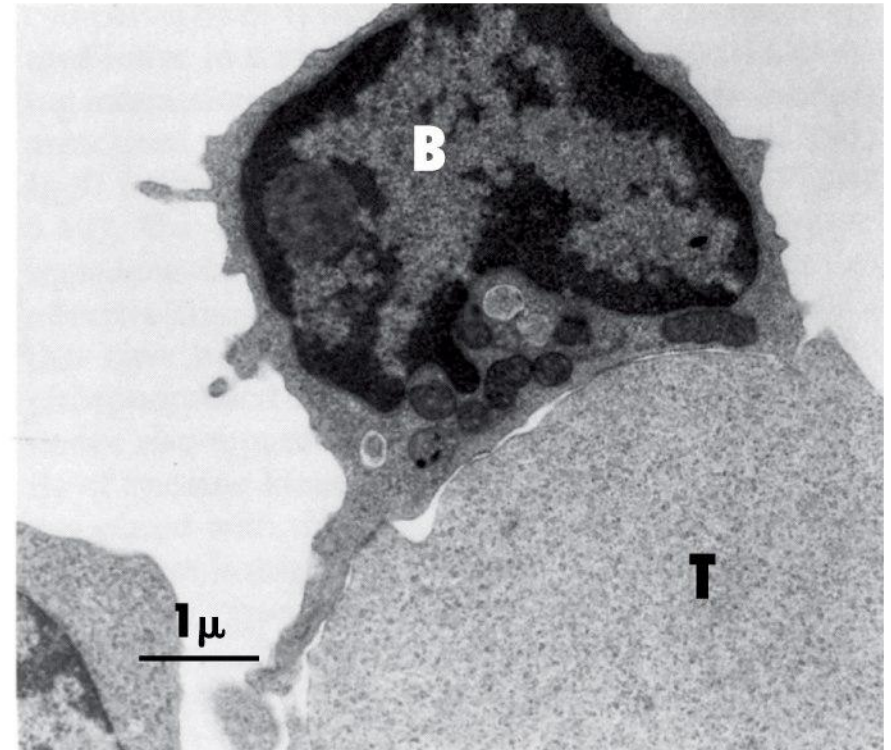
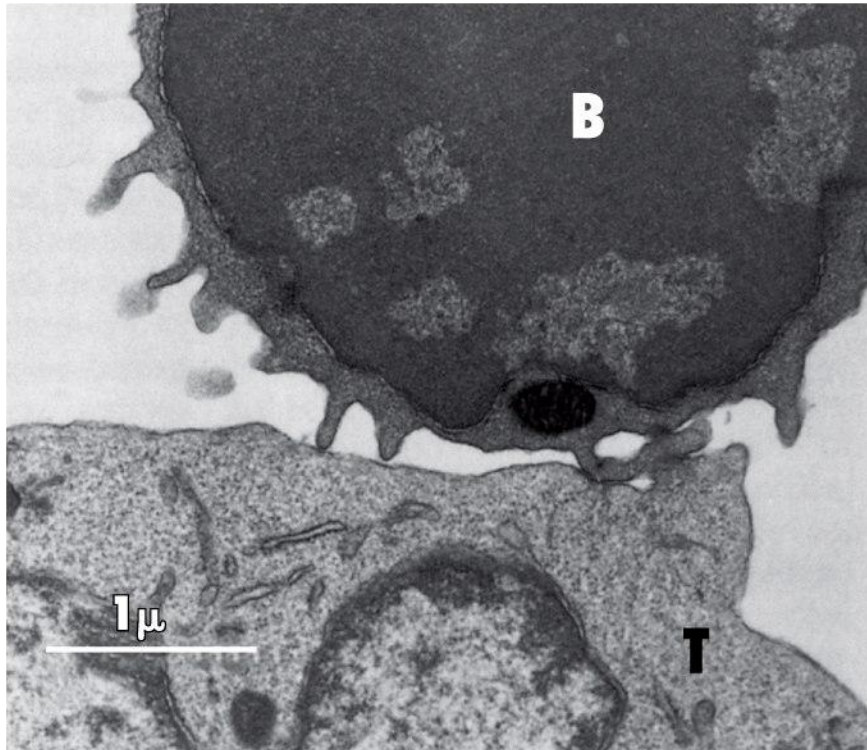
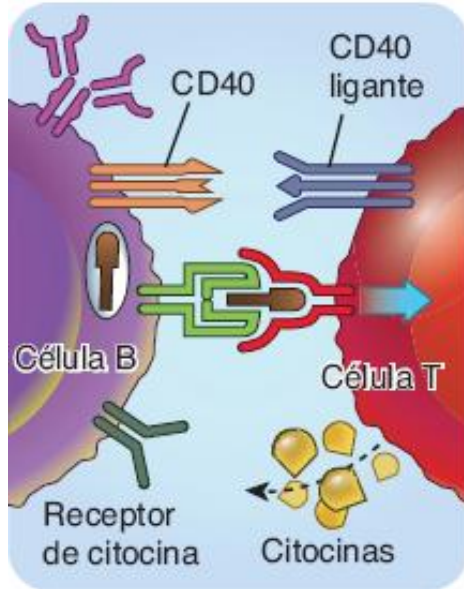
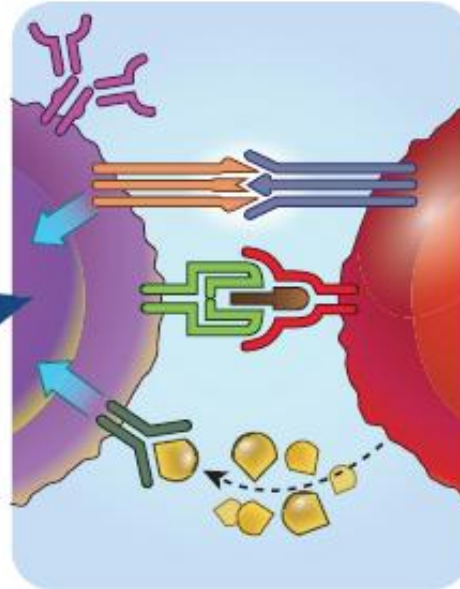


Figure 11-13
Kuby IMMUNOLOGY, Sixth Edition
© 2007 W. H. Freeman and Company

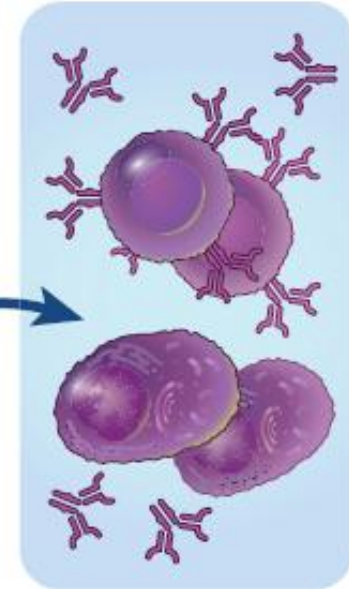
Célula T auxiliar
ativada expressa CD40L
e secreta citocinas



Células B são
ativadas pela ligação
de CD40 e citocinas

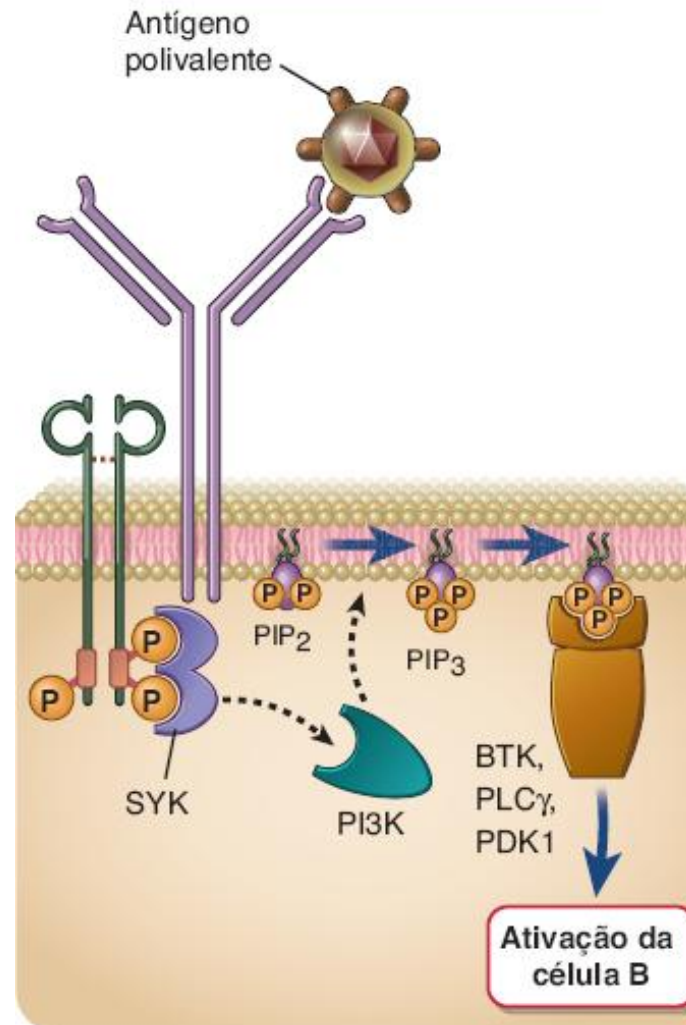


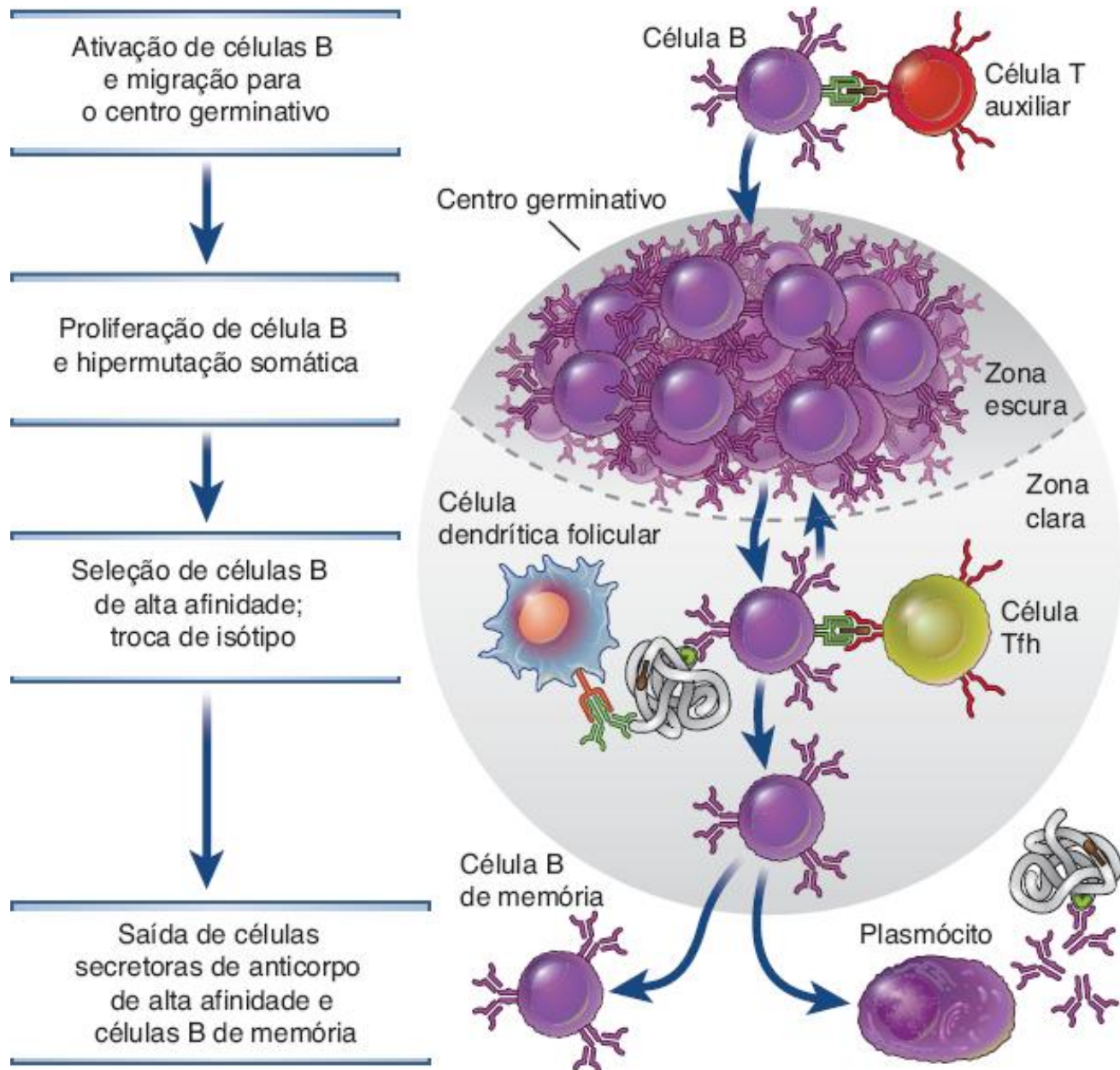
Proliferação e
diferenciação da
célula B



A

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





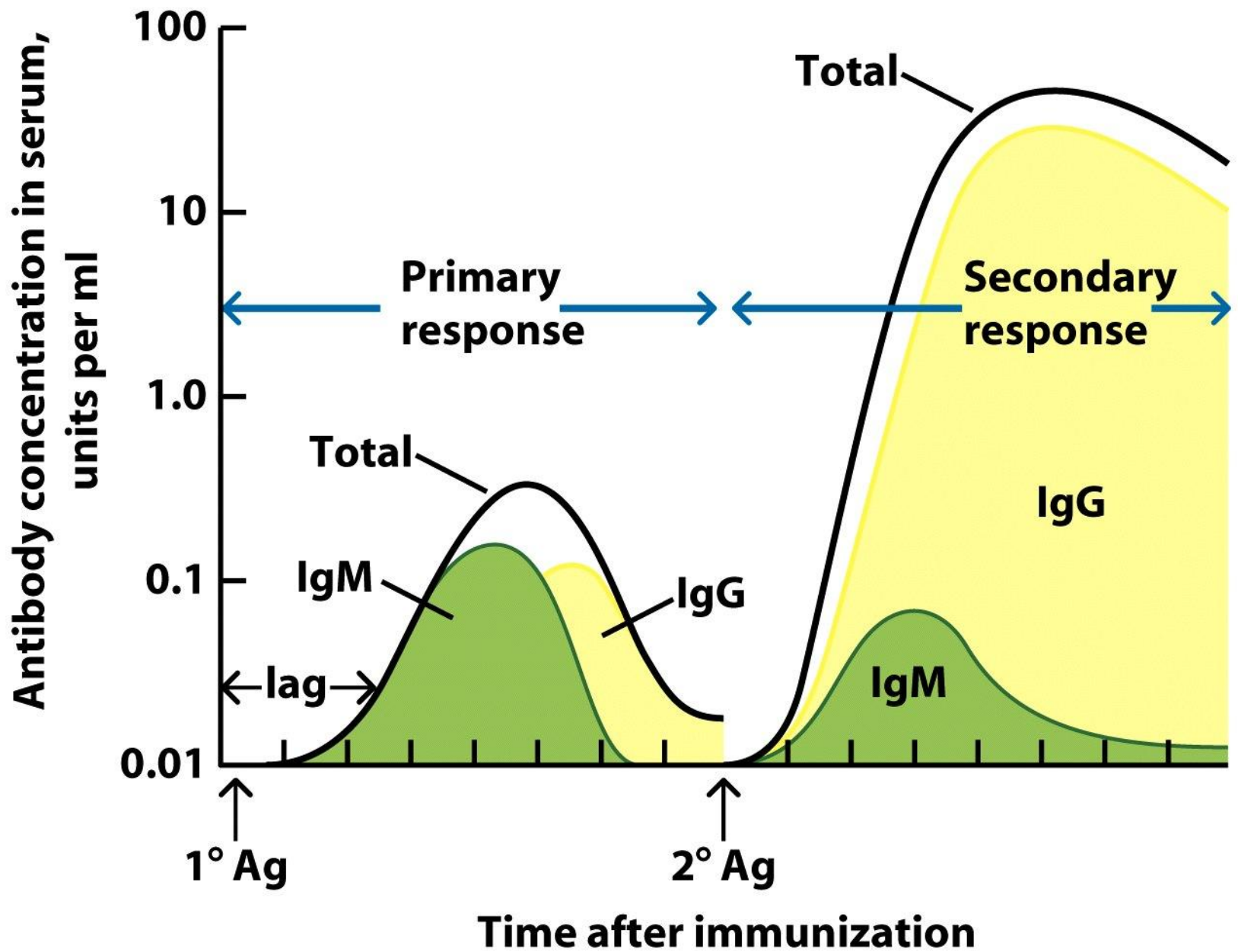
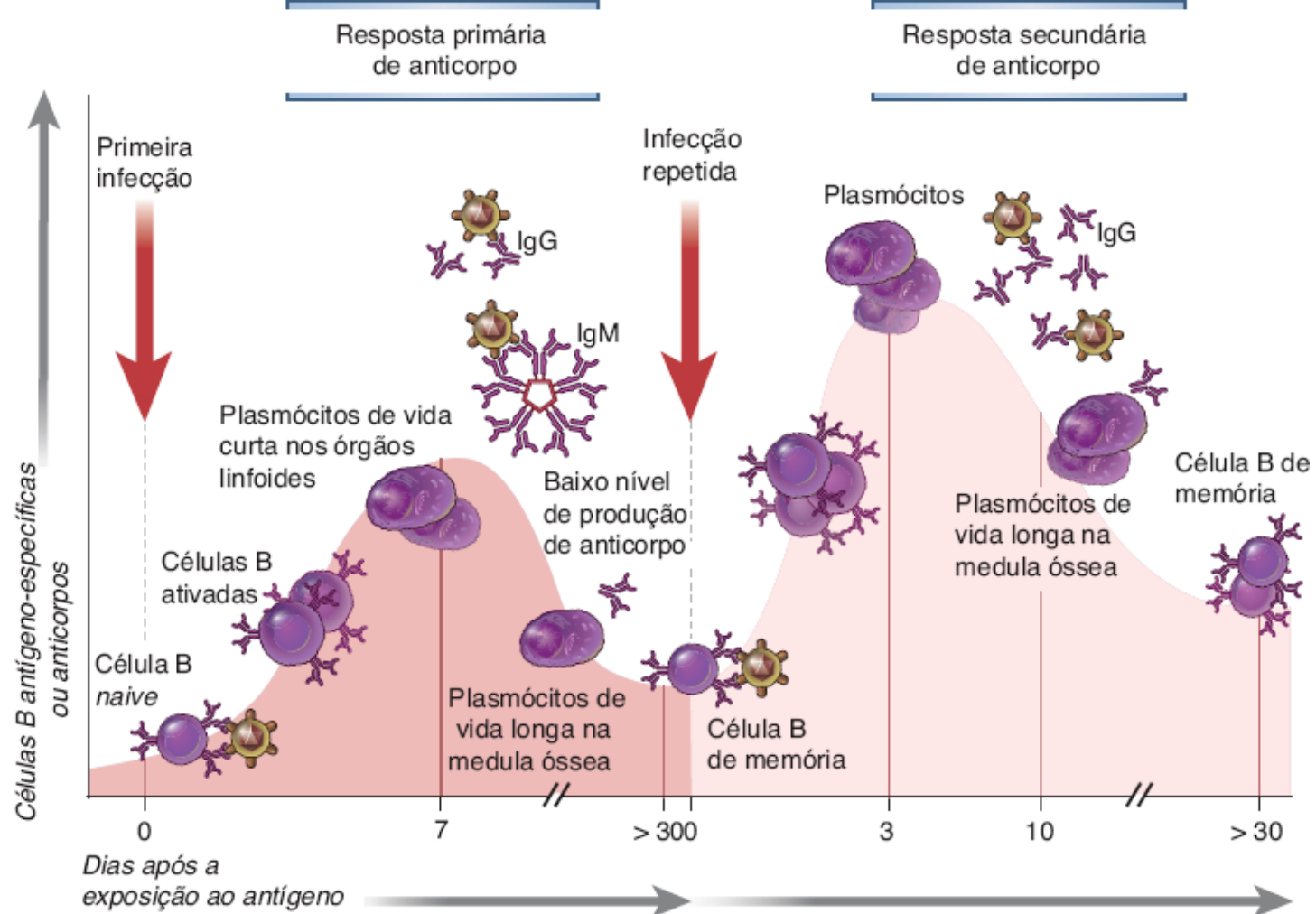
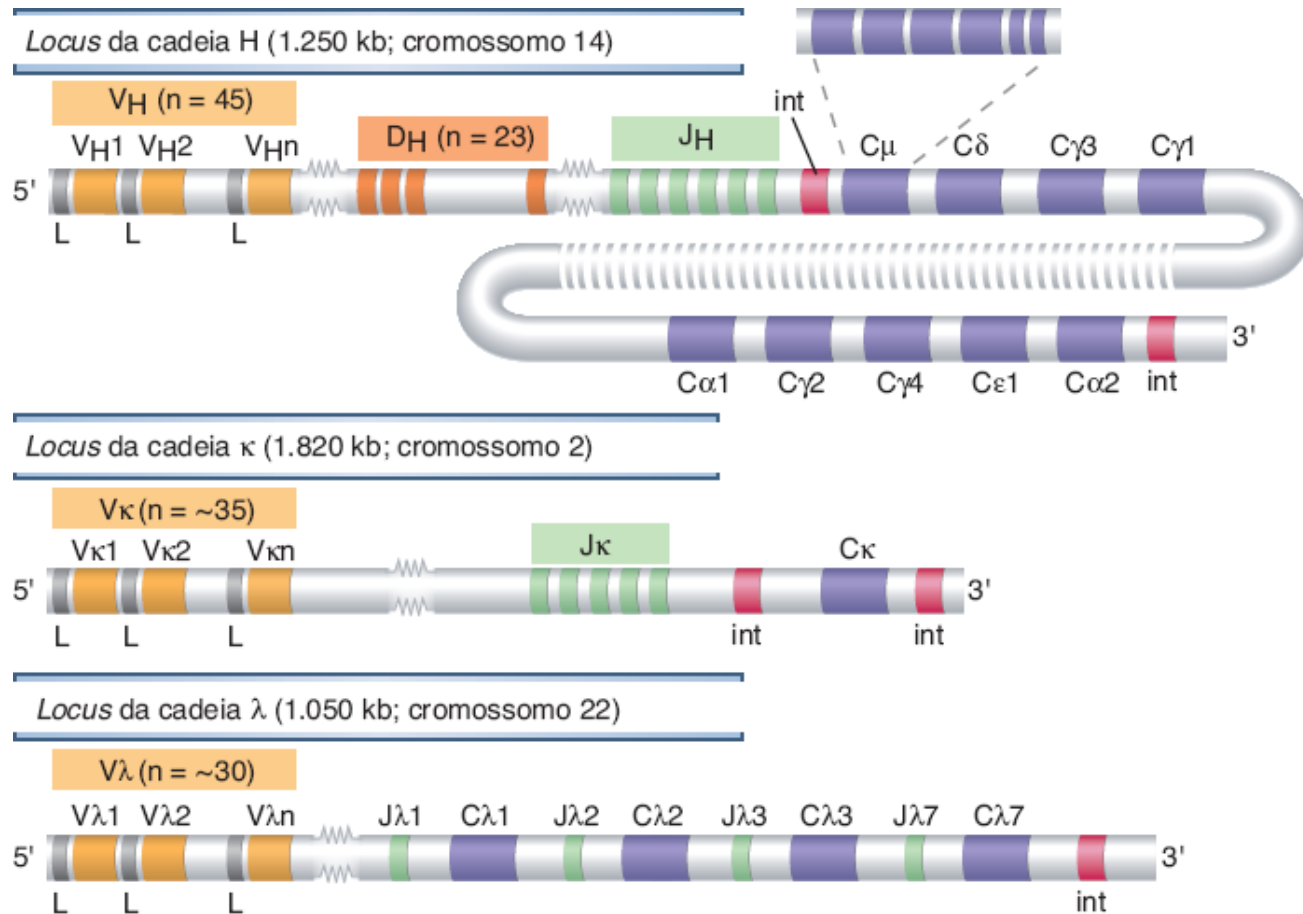


Figure 11-16
Kuby IMMUNOLOGY, Sixth Edition
© 2007 W. H. Freeman and Company

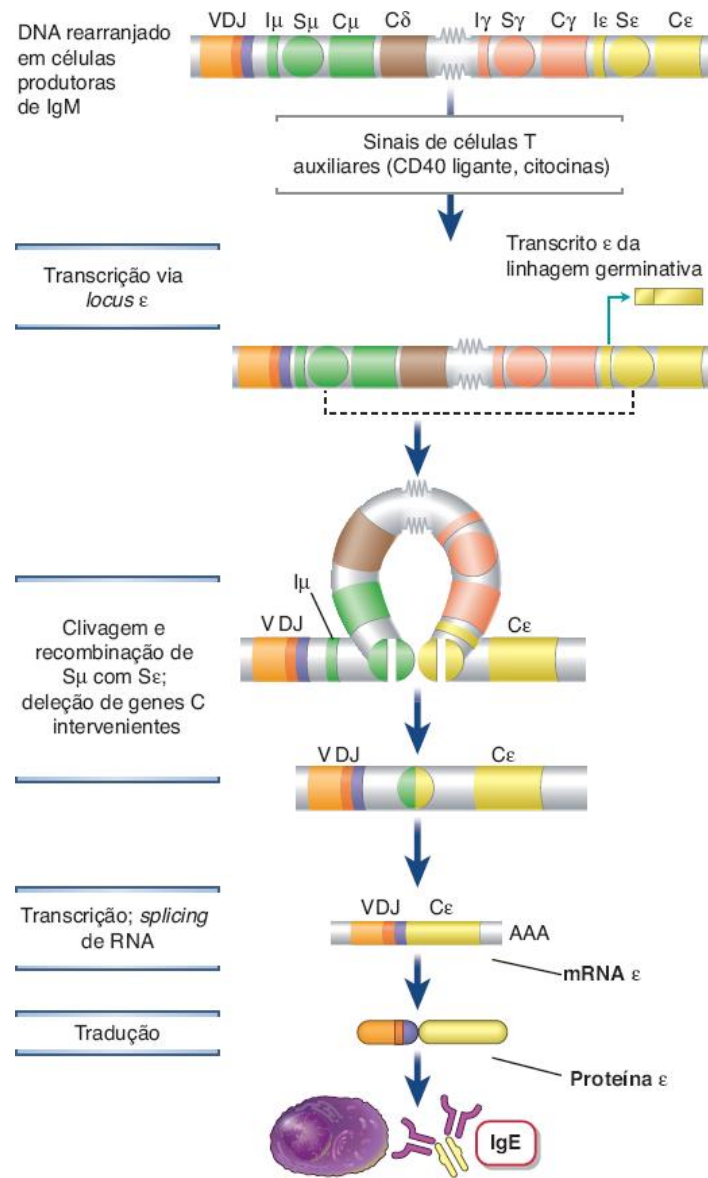


Característica	Resposta primária	Resposta secundária
Magnitude	Menor	Maior
Isótipo do anticorpo	Geralmente IgM > IgG	Aumento relativo de IgG, geralmente IgA e, às vezes, IgE
Afinidade do anticorpo	Menor afinidade média, mais variável	Maior afinidade média (maturação de afinidade)
Induzida por	Todos os antígenos	Apenas antígenos proteicos

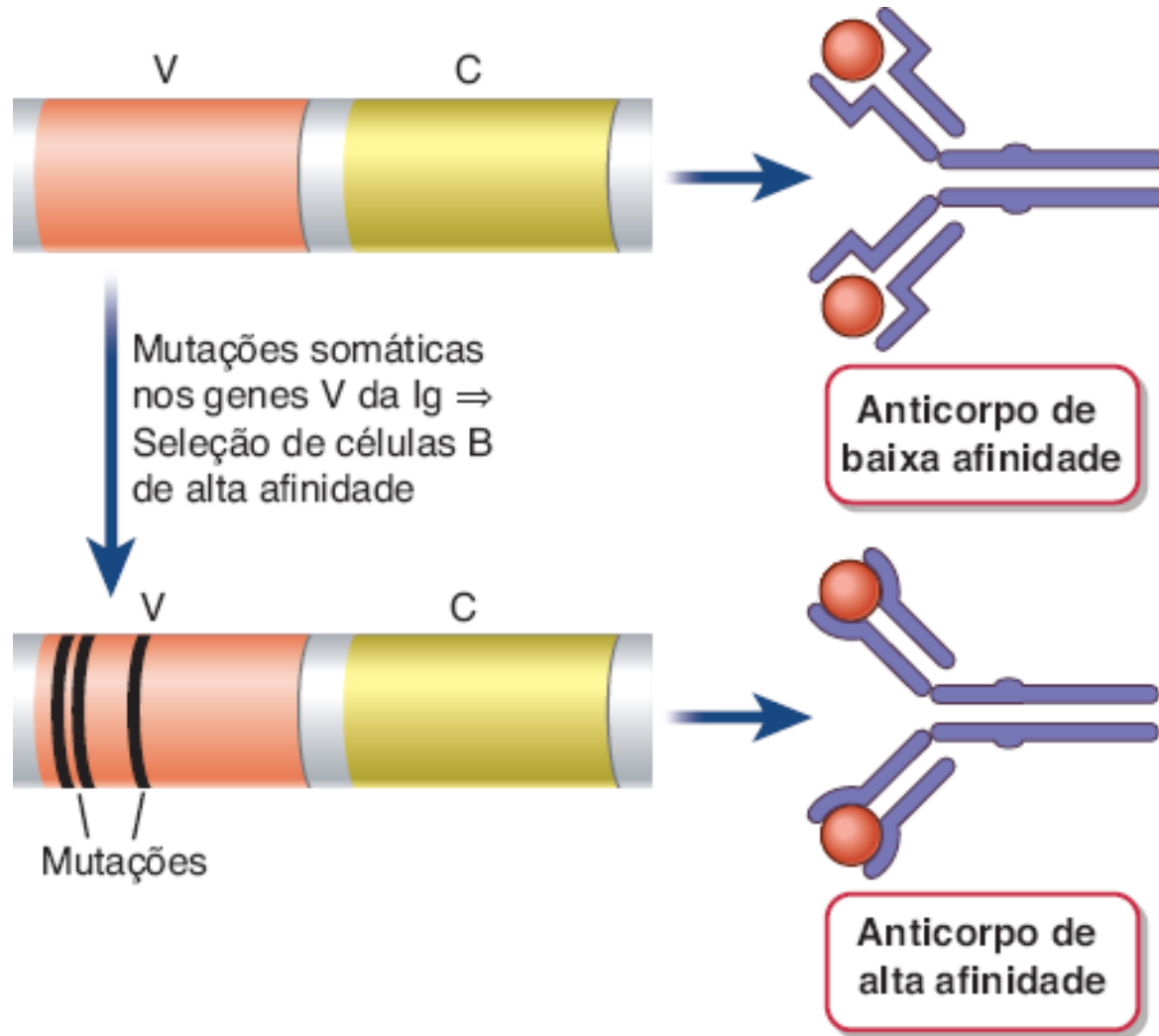
Linhagem Germinativa do Linfócito B



Troca de Isotipo



Mutação Somática



Características Gerais

- As principais funções dos anticorpos são a neutralização de toxinas e outros Ags e a eliminação de microrganismos.
- Muitas das funções dos Acs são mediadas pelas regiões constantes da cadeia pesada (isotipos)
- Porém todas as funções desencadeadas dependem da ligação das regiões variáveis aos antígenos.

Anticorpos: estrutura

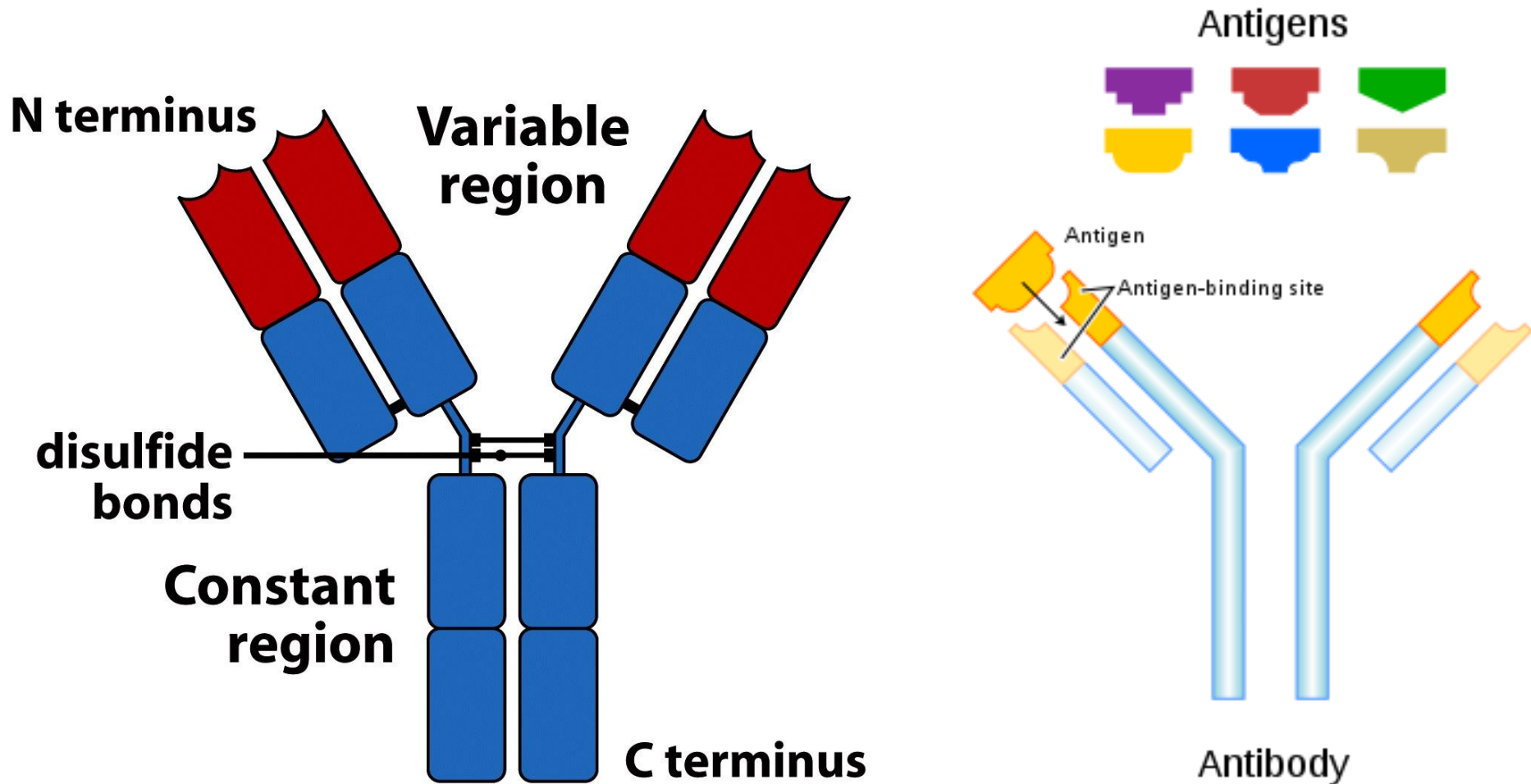


Figure 3-1c Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

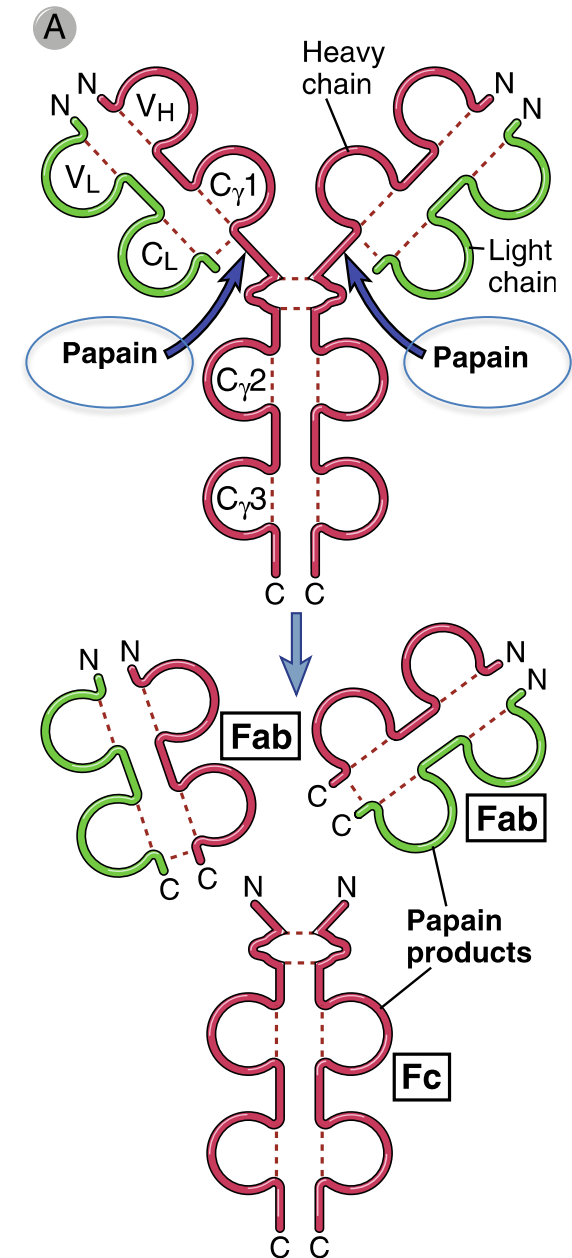
<https://en.wikipedia.org/wiki/Antibody>

Separação entre a porção que reconhece o antígeno e a porção efetora

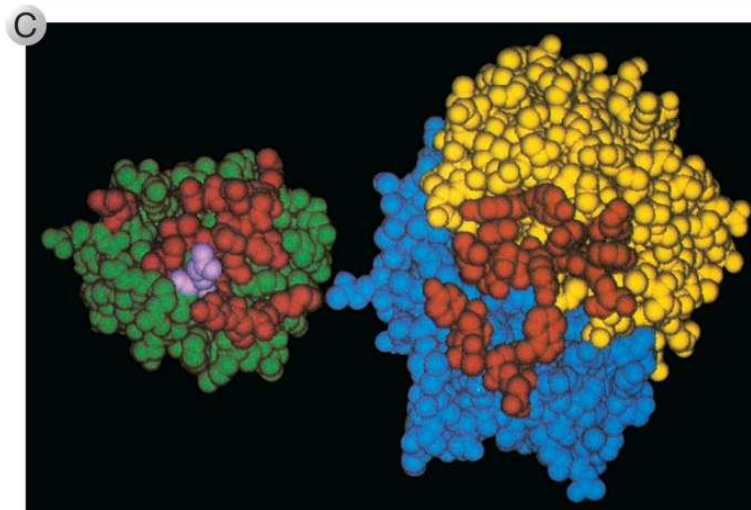
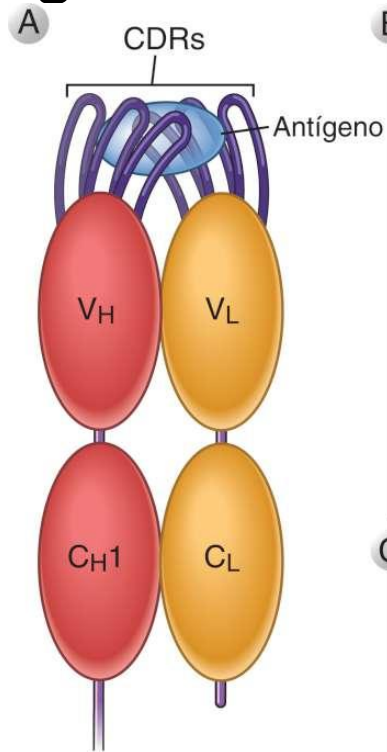
Fab: **F**ragment, **a**ntigen **b**inding

Fc: **F**ragment, **c**rystallizable

Segregação espacial das funções de reconhecimento e efetora



Regiões hipervariáveis – ligação do anticorpo ao antígeno
- *complementarity-determining regions* (CDRs)
regiões determinantes de complementaridade -



Regiões hipervariáveis – ligação do anticorpo ao antígeno

- *complementarity-determining regions* (CDRs)
regiões determinantes de complementaridade -

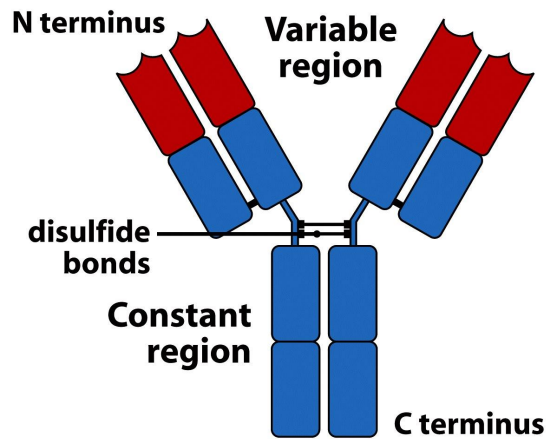


Figure 3-1c Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

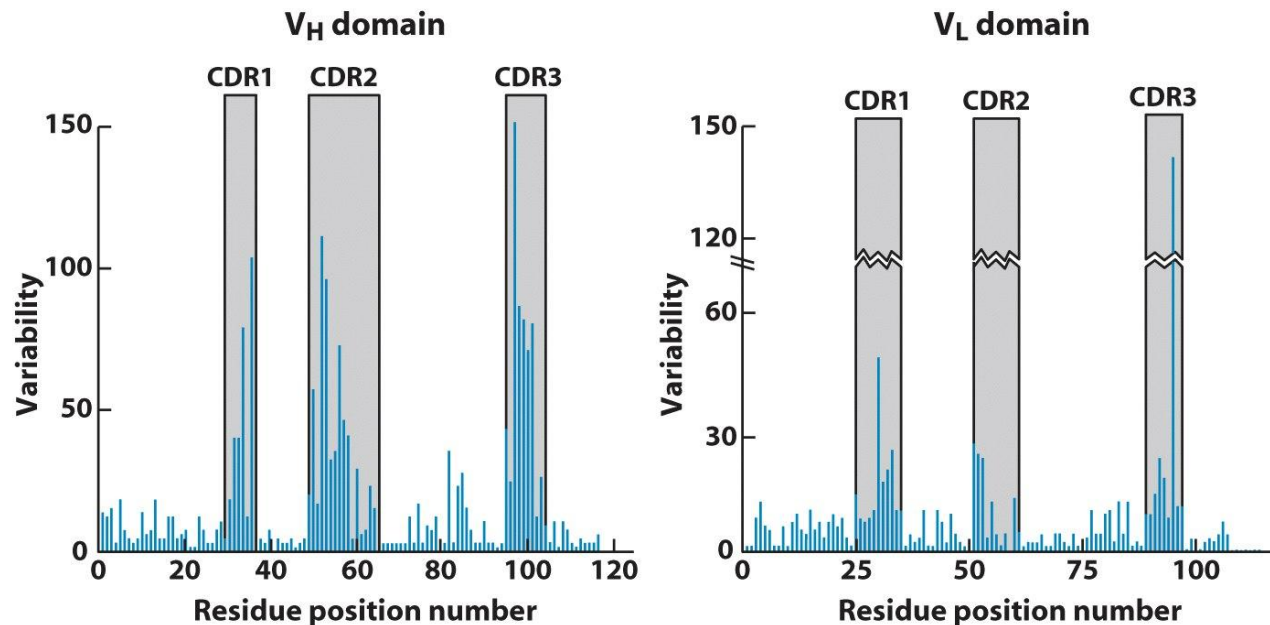


Figure 4-12
Kuby IMMUNOLOGY, Sixth Edition
© 2007 W. H. Freeman and Company

Base estrutural dos anticorpos

As diferenças nas regiões constantes da cadeia pesada definem as cinco classes (isotipos) de anticorpo

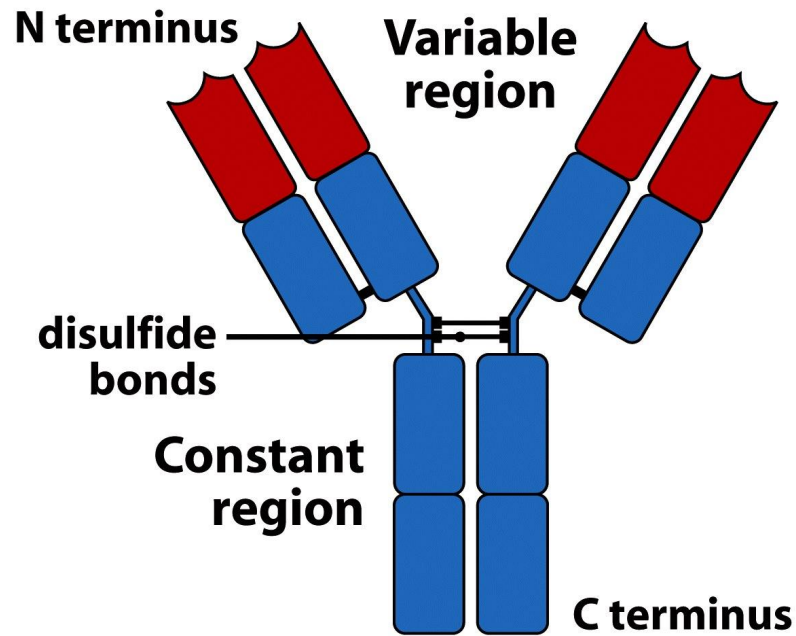


Figure 3-1c Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

Primeiros anticorpos

Produção após estímulos por citocinas

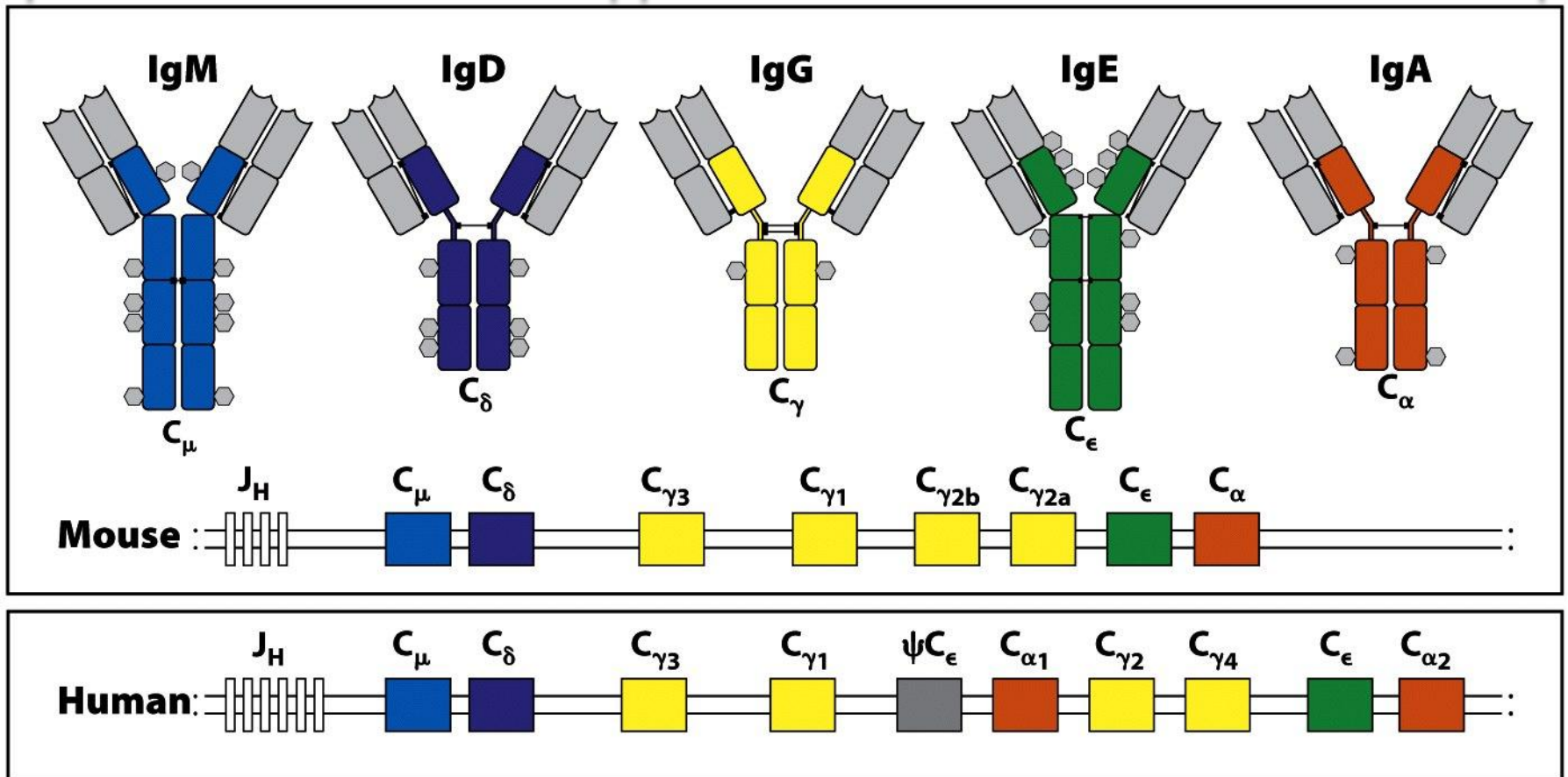
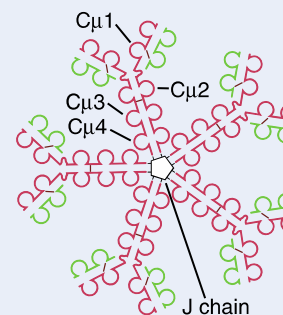
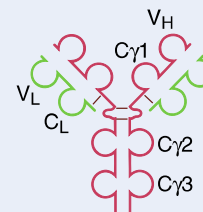
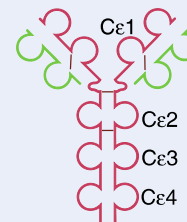
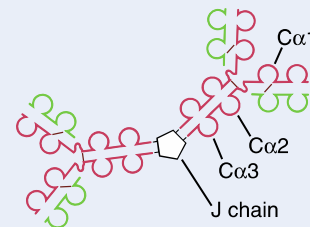


Figure 4-17 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

As classes dos anticorpos são representadas pelas letras gregas

TABLE 5–2 Human Antibody Isotypes

Isotope of Antibody	Subtypes (H Chain)	Serum Concentration (mg/mL)	Serum Half-life (days)	Secreted Form	Functions
IgA	IgA1,2 (α 1 or α 2)	3.5	6	IgA (dimer) Monomer, dimer, trimer	Mucosal immunity
IgD	None (δ)	Trace	3	None	Naive B cell antigen receptor
IgE	None (ϵ)	0.05	2	IgE Monomer	Defense against helminthic parasites, immediate hypersensitivity
IgG	IgG1-4 (γ 1, γ 2, γ 3, or γ 4)	13.5	23	IgG1 Monomer	Opsonization, complement activation, antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, neonatal immunity, feedback inhibition of B cells
IgM	None (μ)	1.5	5	IgM Pentamer	Naive B cell antigen receptor, complement activation



Cadeia J: estabilidade

Tabela 16-2

Títulos de Imunoglobulina Sérica em Animais Domésticos e em Humanos

ESPÉCIES	NÍVEIS DE IMUNOGLOBULINAS (mg/dl)			
	IgG	IgM	IgA	IgE
Equinos	1.000-1.500	100-200	60-350	4-106
Bovinos [*]	1.700-2.700	250-400	10-50	
Ovinos	1.700-2.000	150-250	10-50	
Suínos	1.700-2.900	100-500	50-500	
Caninos	1.000-2.000	70-270	20-150	2,3-4,2
Felinos [†]	400-2.000	30-150	30-150	
Galinhas	300-700	120-250	30-60	
Humanos	800-1.600	50-200	150-400	0,002-0,05

^{*}Os bovinos mostram diferenças sazonais significativas nos títulos séricos de imunoglobulinas.

[†]Em gatos livres de patógenos, os títulos de imunoglobulinas são cerca de metade dos encontrados nos gatos de estimação.

Imunologia Veterinária, Capítulo 16: Anticorpos: Receptores Solúveis de Antígeno | Ian R. Tizard, BVMS, PhD, DACVM (Hons), DSc (Hons)

Tabela 16-3**Classes e Subclasses de Imunoglobulinas em Alguns Mamíferos**

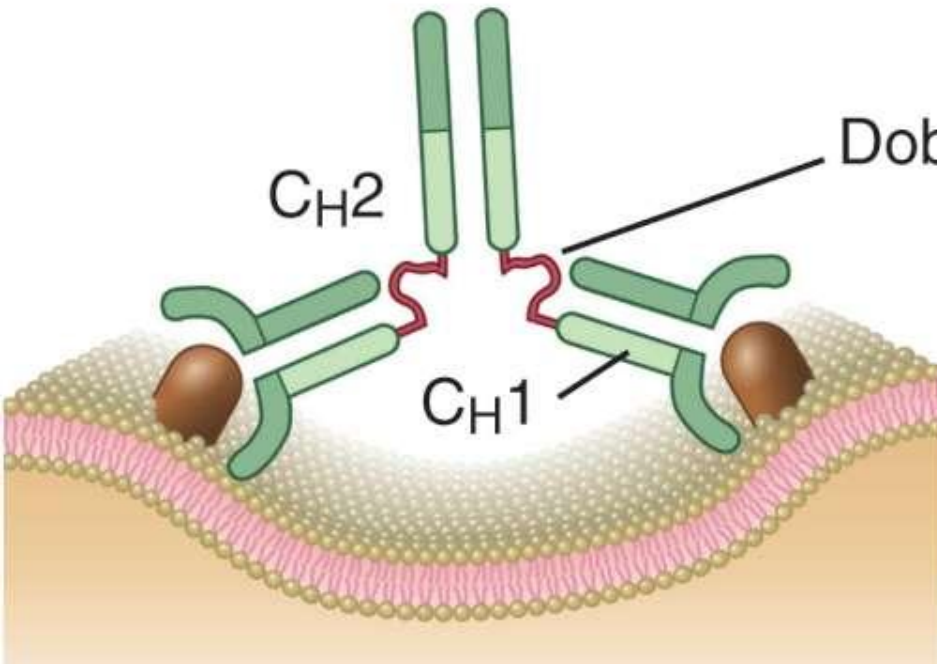
CLASSES DE IMUNOGLOBULINAS					
ESPÉCIE	IgG	IgA	IgM	IgE	IgD
Equinos	G1, G2, G3, G4, G5, G6, G7	A	M	E	D
Bovinos	G1, G2, G3	A	M	E	D
Ovinos	G1, G2, G3	A1, A2	M	E	D
Suínos	G1, G2a, G2b, G3, G4	A	M	E	D
Caninos	G1, G2, G3, G4	A	M	E1, E2	D
Felinos	G1, G2, G3, (G4?)	A	M	(E1, E2?)	?
Camundongos	G1, G2a, G2b, G3	A1, A2	M	E	D
Chimpanzés	G1, G2, G3	A	M	E	D
Humanos	G1, G2, G3, G4	A1, A2	M1, M2	E	D

Imunologia Veterinária, Capítulo 16: Anticorpos: Receptores Solúveis de Antígeno | Ian R. Tizard, BVMS, PhD, DACVM (Hons), DSc (Hons)

Flexibilidade da molécula de anticorpo

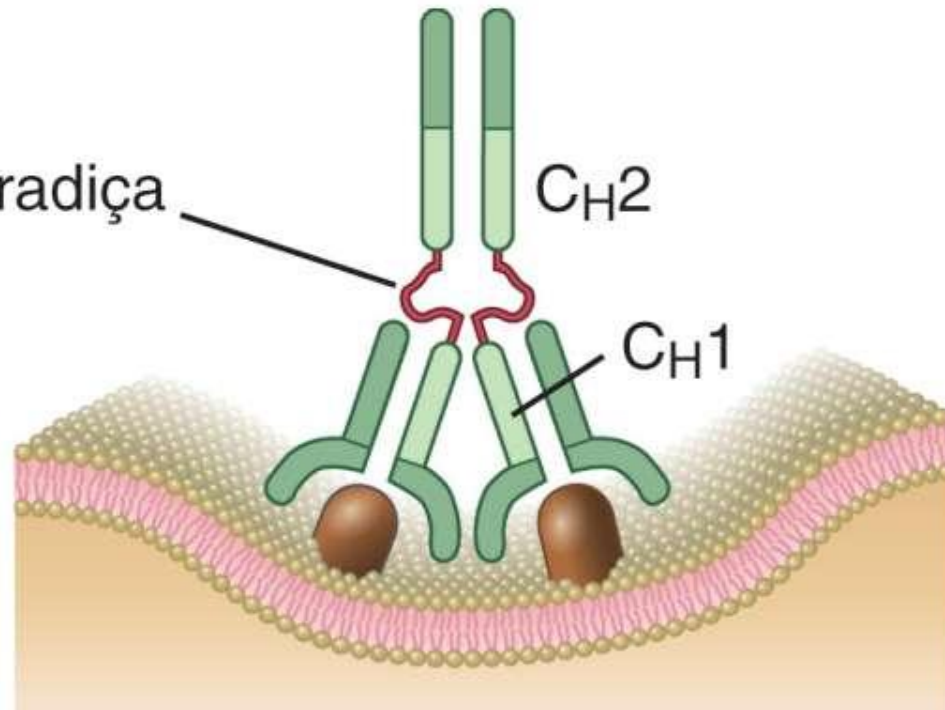
A

Determinantes bastante espaçados na superfície celular



B

Determinantes próximos na superfície celular

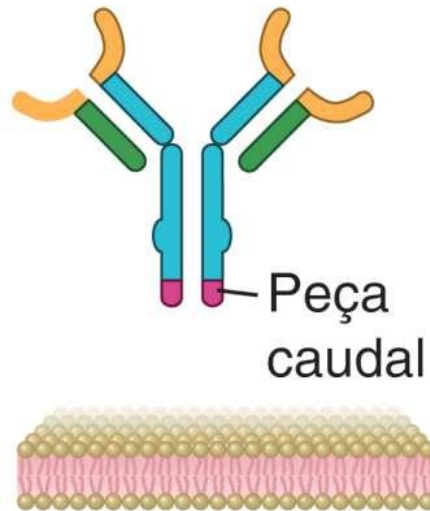


Anticorpos secretados e de membranas

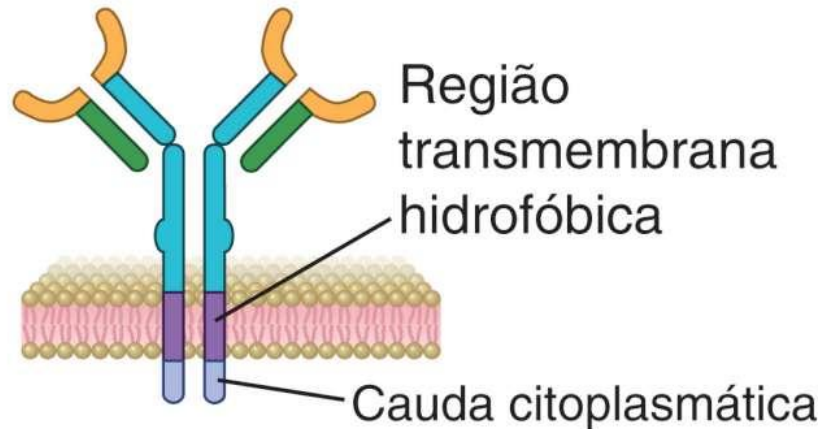
Linfócitos B naíve
Células de memória

Plasmócitos

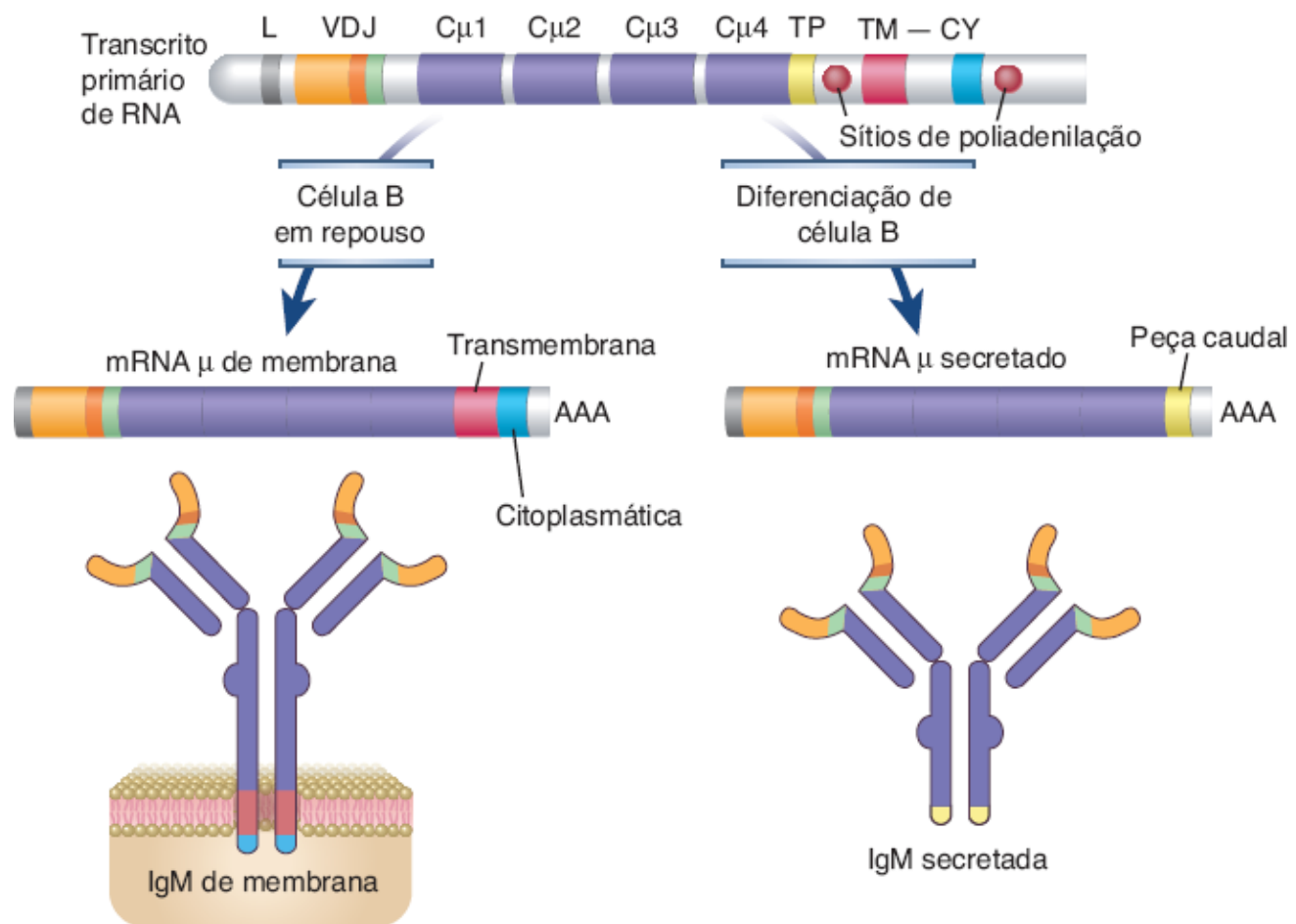
IgG secretada



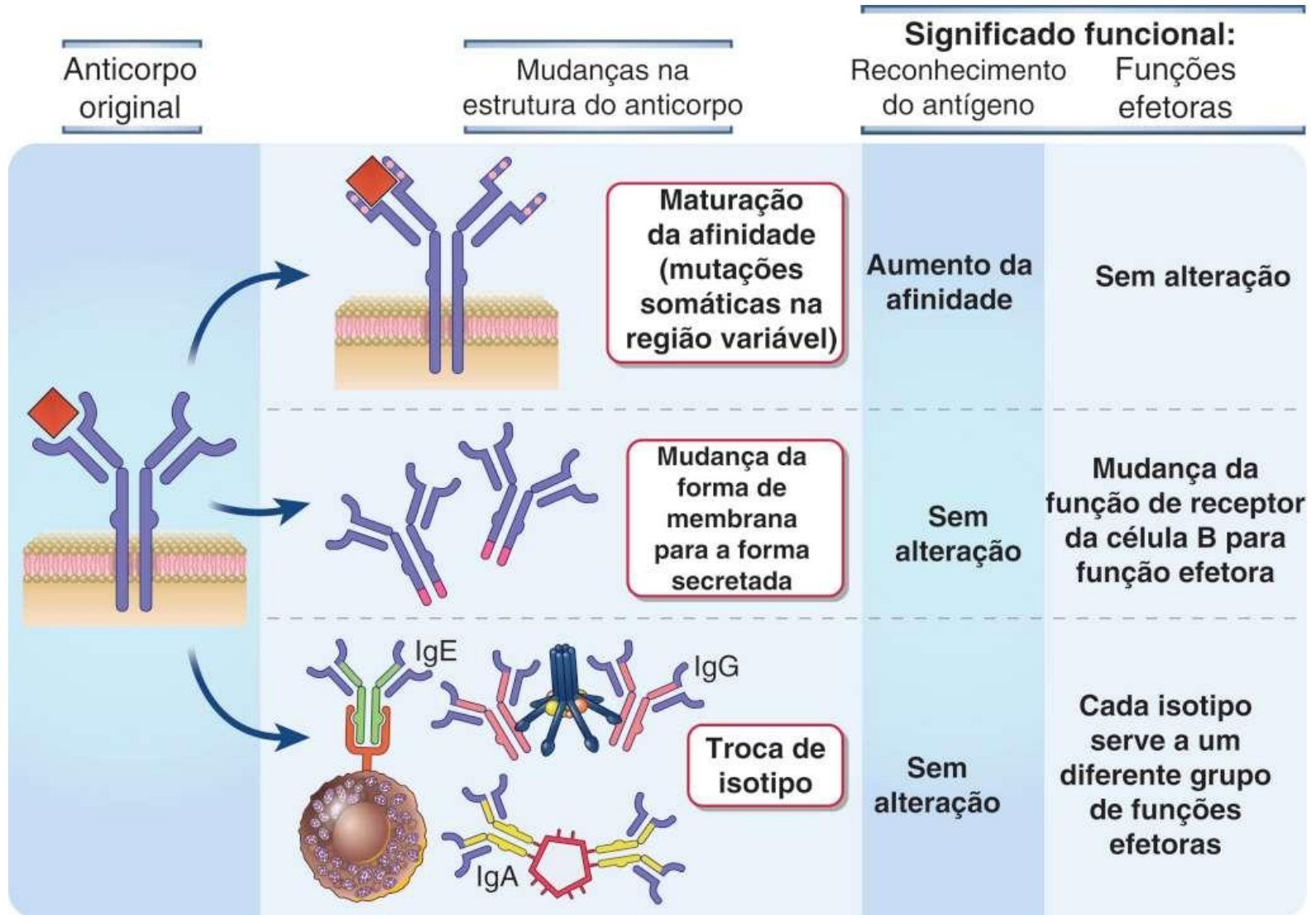
IgG de membrana



- Região V
- Região C da cadeia leve
- Peça caudal
- Cauda citoplasmática
- Região transmembrana
- Região C da cadeia pesada γ



Mudança na estrutura do anticorpo durante uma resposta imune adaptativa



Role of cytokines in regulating expression of antibody classes

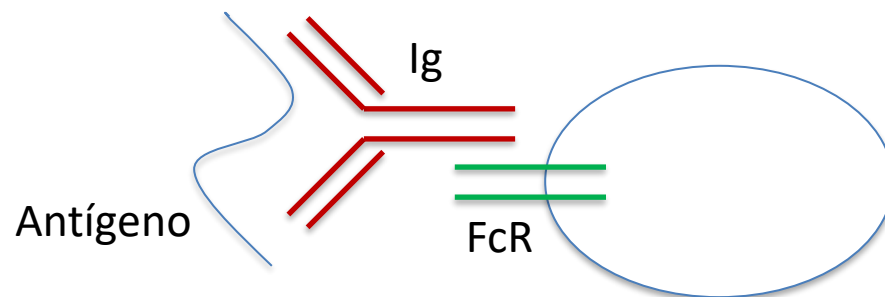
Cytokines	IgM	IgG3	IgG1	IgG2b	IgG2a	IgE	IgA
IL-4	Inhibits	Inhibits	Induces		Inhibits	Induces	
IL-5							Augments production
IFN- γ	Inhibits	Induces	Inhibits		Induces	Inhibits	
TGF- β	Inhibits	Inhibits		Induces			Induces

Figure 9-13 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

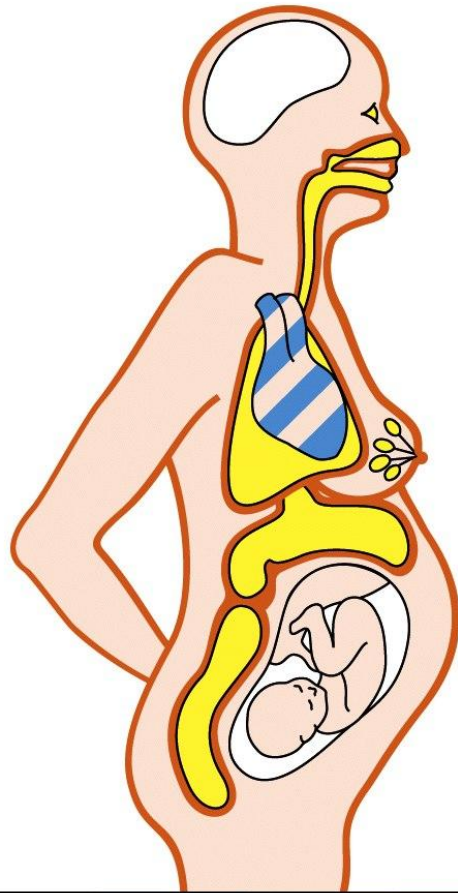
Funções dos anticorpos

Functional activity	IgM	IgD	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4	IgA	IgE
Neutralization	+	-	++	++	++	++	++	-
Opsonization	+	-	+++	*	++	+	+	-
Sensitization for killing by NK cells	-	-	++	-	++	-	-	-
Sensitization of mast cells	-	-	+	-	+	-	-	+++
Activates complement system	+++	-	++	+	+++	-	+	-

Figure 9-19 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)



As classes de imunoglobulinas são seletivamente distribuídas no corpo



- IgG e IgM predominam no plasma
- IgG e IgA monomérica são os principais anticorpos no líquido extracelular do corpo
- IgA dimérica predomina nas secreções pelo epitélio, incluindo o leite materno
- O feto recebe IgG a partir da mãe por transporte transplacentário
- IgE é encontrada principalmente associada a mastócitos logo abaixo das superfícies epiteliais (especialmente do trato respiratório, trato gastrointestinal e pele)

IgG

IgM

Dimeric
IgA

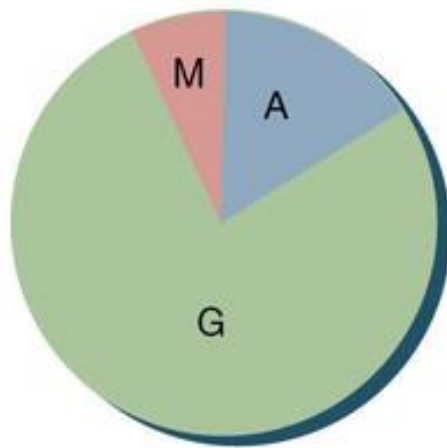
IgE

As classes de imunoglobulinas são seletivamente distribuídas no corpo

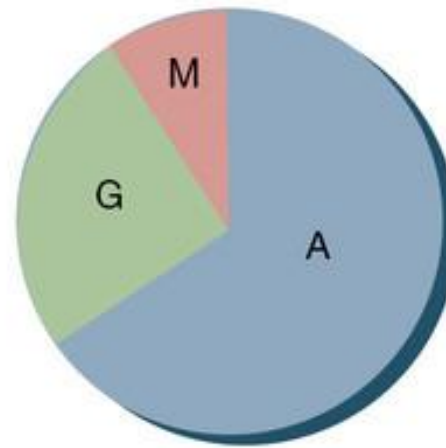
Níveis de Imunoglobulinas do colostro e do leite

Espécies	Fluído	Imunoglobulinas (mg/dL)		
		IgA	IgM	IgG
Égua	Colostro	500-1500	100-350	1500-5000
	Leite	50-100	5-10	20-50
Vaca	Colostro	100-700	300-1300	2400-8000
	Leite	10-50	10-20	50-750
Ovelha	Colostro	100-700	400-1200	4000-6000
	Leite	5-12	0-7	60-100
Porca	Colostro	950-1050	250-320	3000-7000
Cadela	Colostro	500-2200	14-57	120-300
	Leite	110-620	10-54	1-3
Gata	Colostro	150-340	47-58	400-3250
	Leite	240-620	0	100-440

Concentrações relativas de Imunoglobulinas no leite de ruminantes e não ruminantes

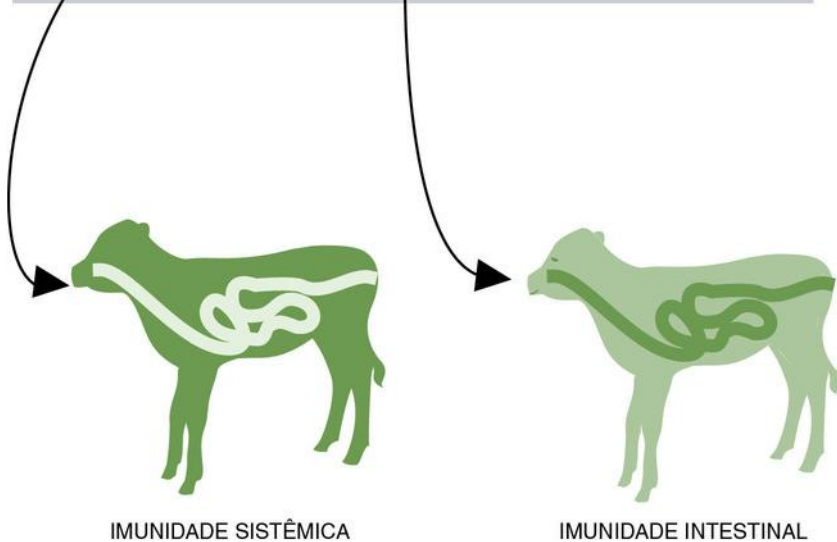
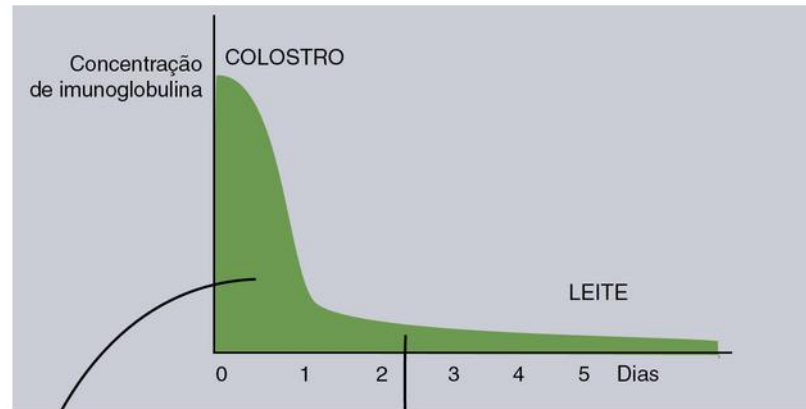


Leite
de ruminantes

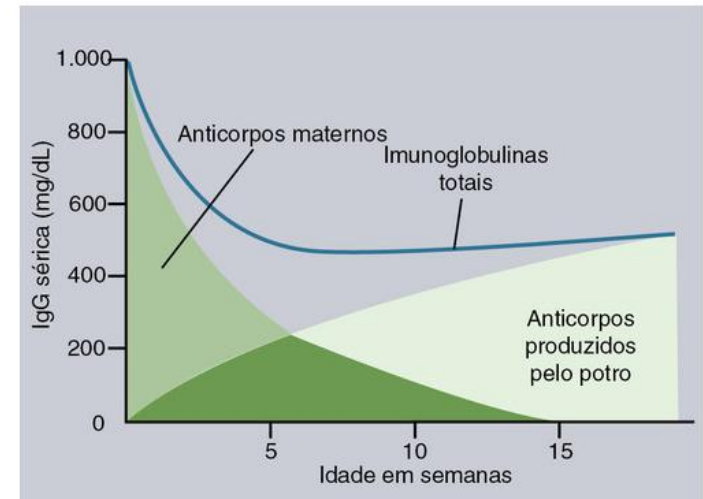


Leite
de não ruminantes

Transferência passiva de anticorpos para o recém nascido



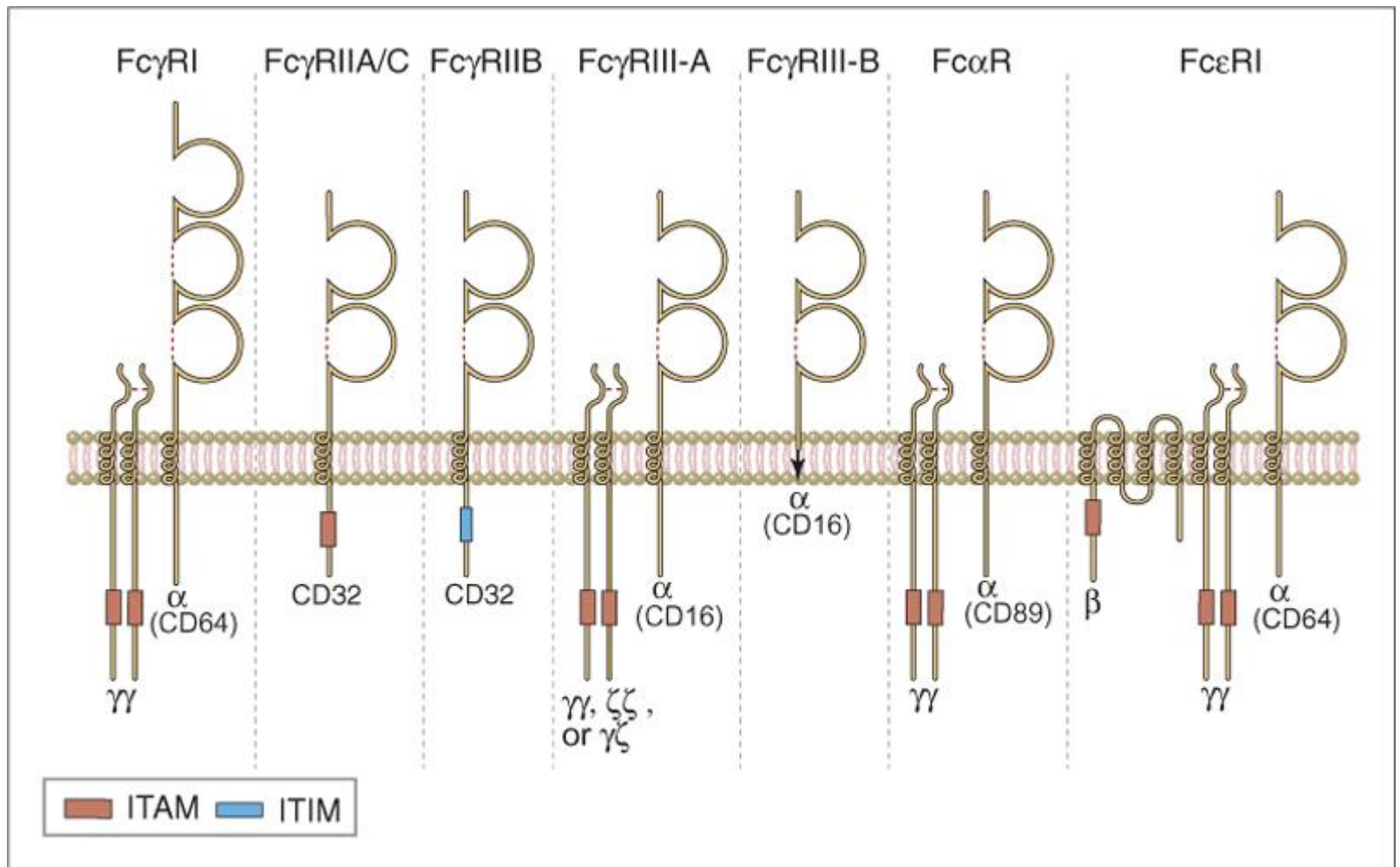
A ingestão do colostro é necessária para proteger os animais jovens contra a doença septicêmica. A ingestão prolongada do leite é necessária para assegurar proteção do trato gastrointestinal contra uma infecção entérica.



Níveis de Imunoglobulinas no soro de recém nascidos durante as primeiras 15 semanas de vida, indicando as contribuições relativas dos anticorpos maternos e daqueles sintetizados pelo recém nascido

Imunologia Veterinária, Capítulo 21:
Imunidade no Feto e no Recém-nascido | Ian
R. Tizard, BVMS, PhD, DACVM (Hons), DSc
(Hons9665)

Receptores dos Acs



Ligação cruzada (*cross linking*)

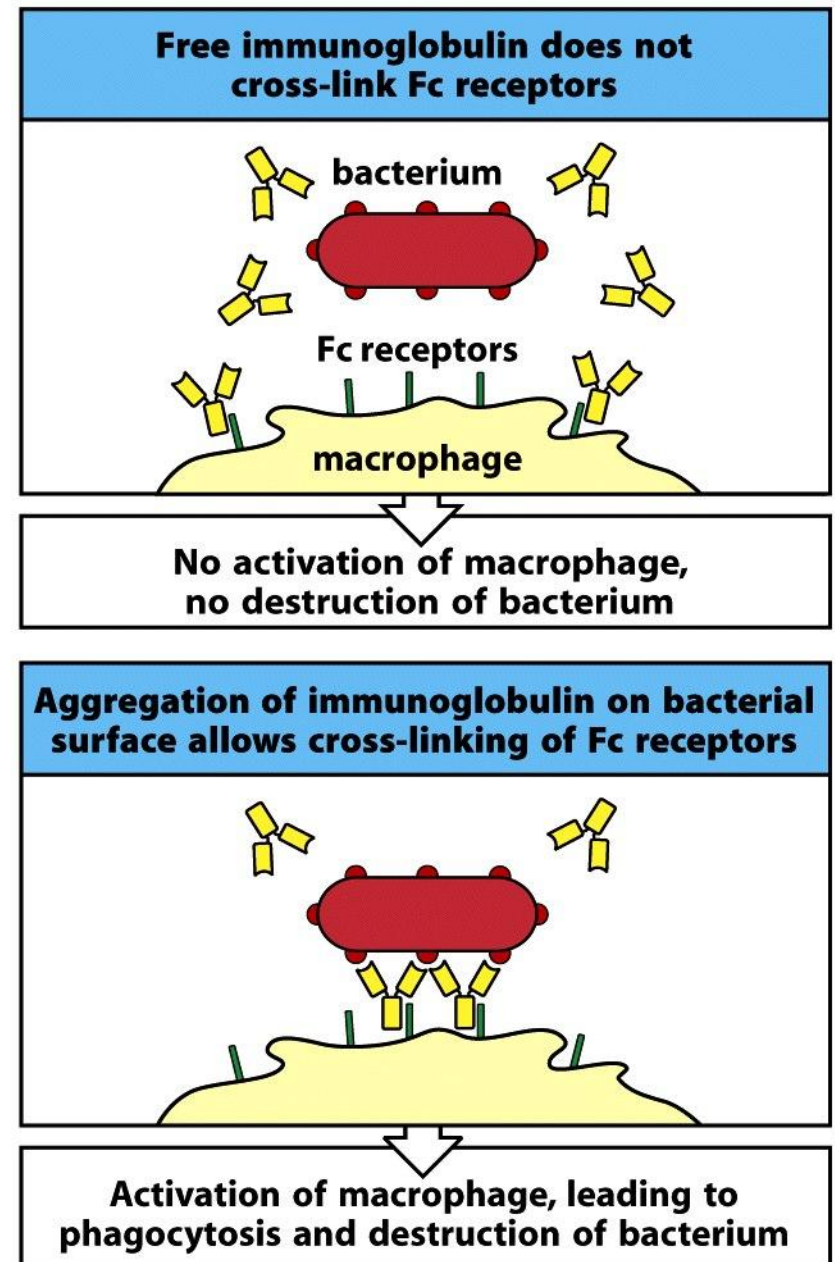
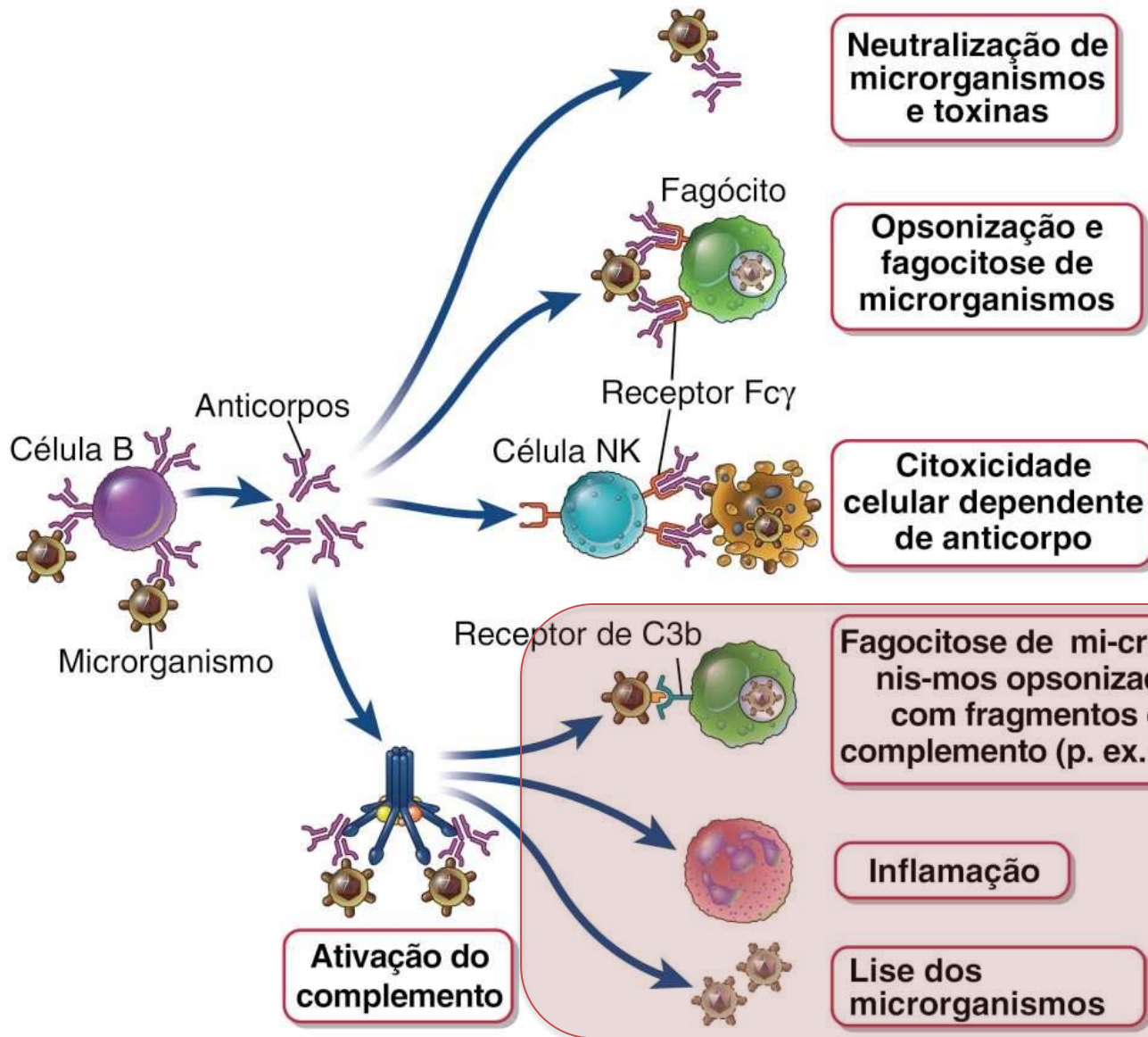


Figure 9-31 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

Funções dos anticorpos

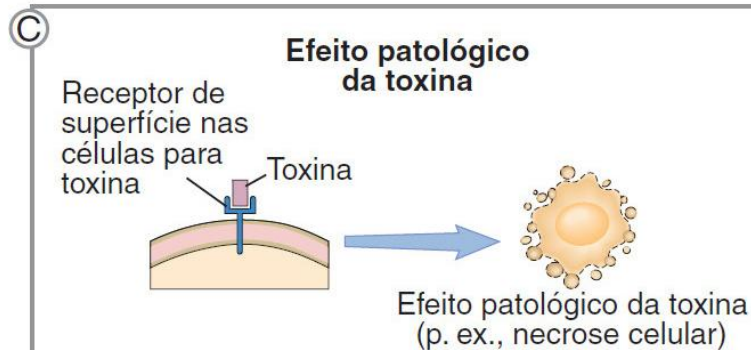
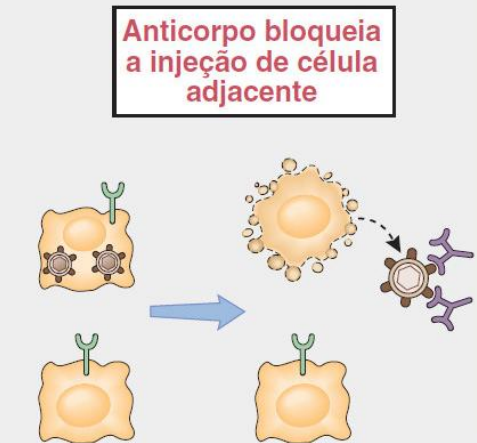
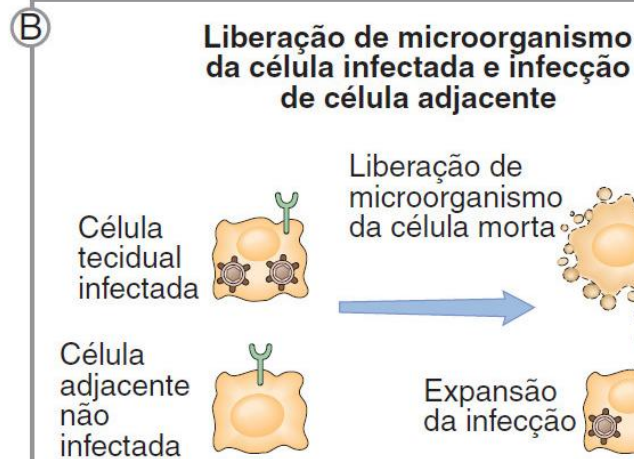
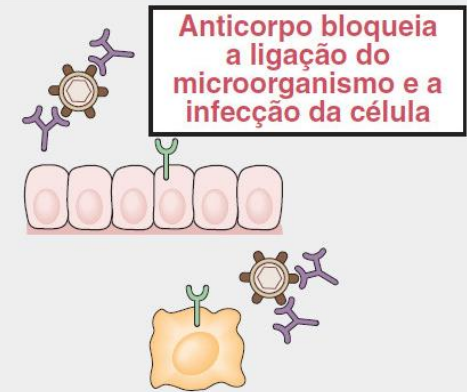
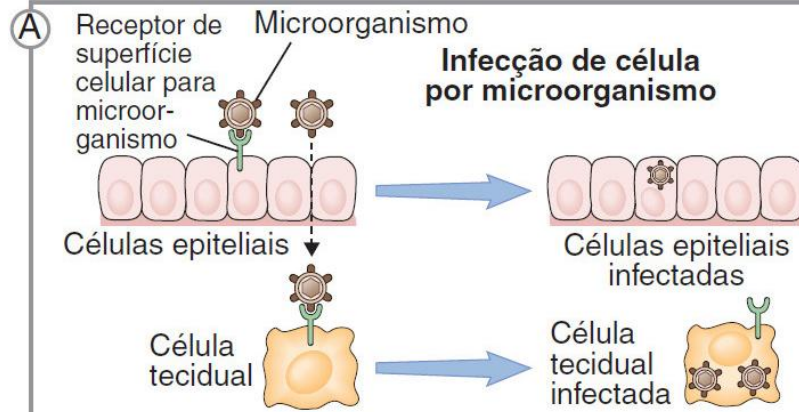


Neutralização de toxinas e microrganismos

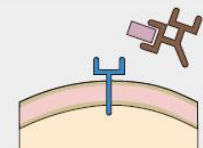
- Os Acs específicos contra toxinas e microrganismos bloqueiam a ligação destes à receptores celulares.
- Neutralização de toxinas animais através do sôro produzidos em equinos (antiofídico).
- Neutralização do vírus da Influenza através do bloqueio da hemaglutinina e do SARS-CoV-2 através do bloqueio da Spike.

Sem anticorpo

Com anticorpo



Anticorpo bloqueia a ligação da toxina ao receptor celular

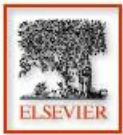
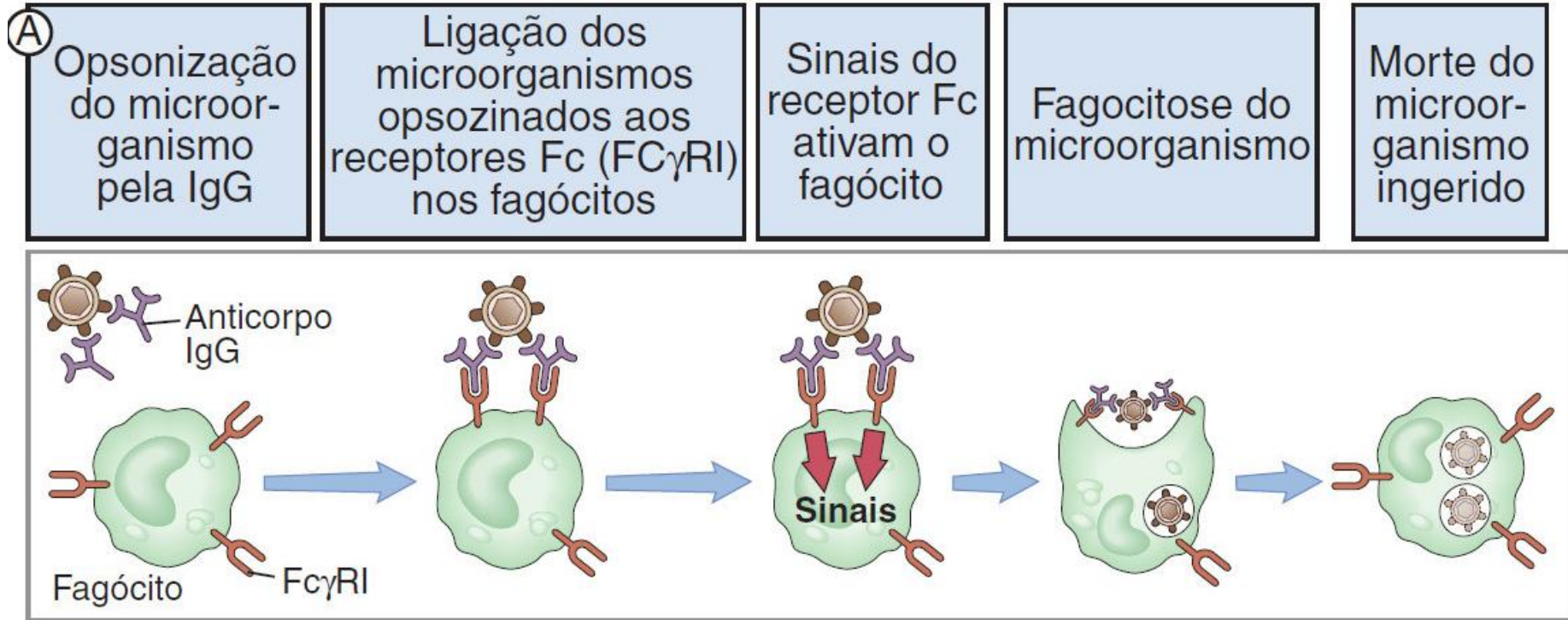


- Neutralização de microorganismos e toxinas microbianas

Opsonização e fagocitose mediada por anticorpos

- Acs do isotipo IgG opsonizam microrganismos e promovem a sua fagocitose por Nxs e Macs.
- O fator C3b do sistema complemento também pode opsonizar microrganismos.
- Os receptores Fc γ promovem a fagocitose e liberam sinais que estimulam as atividades microbidas dos leucócitos.
- Os principais receptores Fc γ são os receptores Fc γ RI de alta afinidade de ligação à IgG1 e IgG3 em seres humanos.

■ Opsonização e Fagocitose



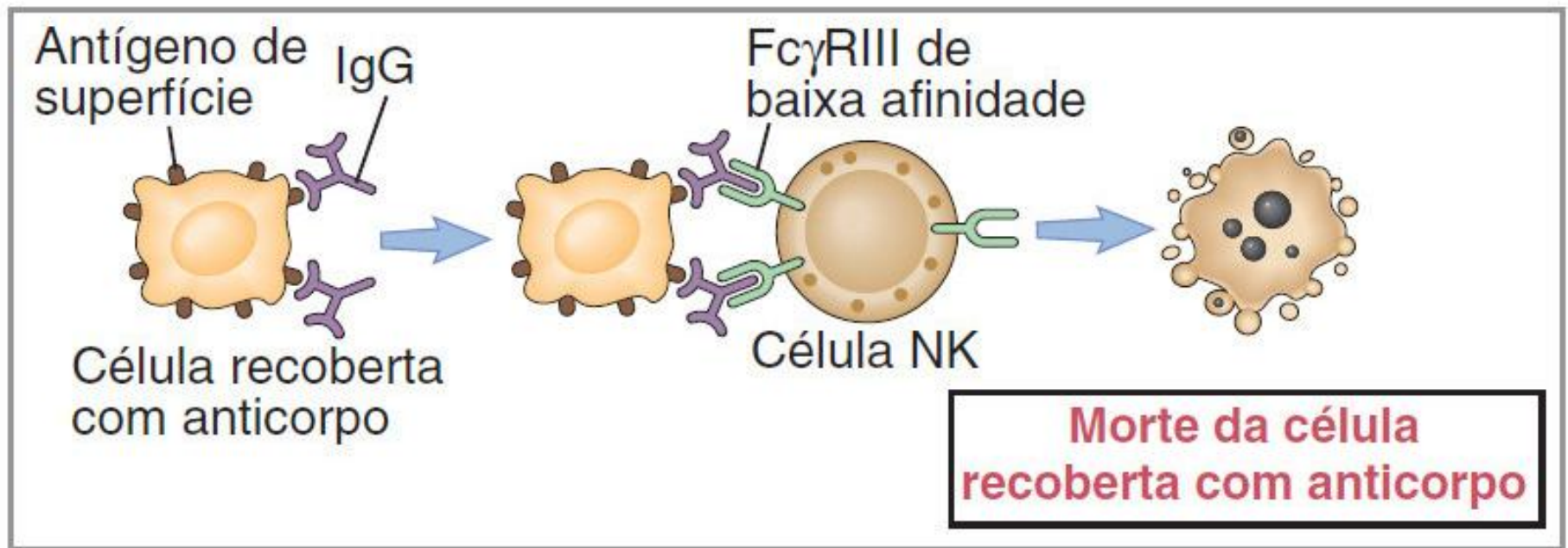
Imunologia Básica - 3ª Edição
Abbas & Lichtman
ISBN: 9788535230949
Elsevier Editora

Opsoninas → Moléculas que revestem o microorganismo e aumentam sua fagocitose (que fazem opsonização)

Citotoxicidade mediada por células dependente de anticorpos

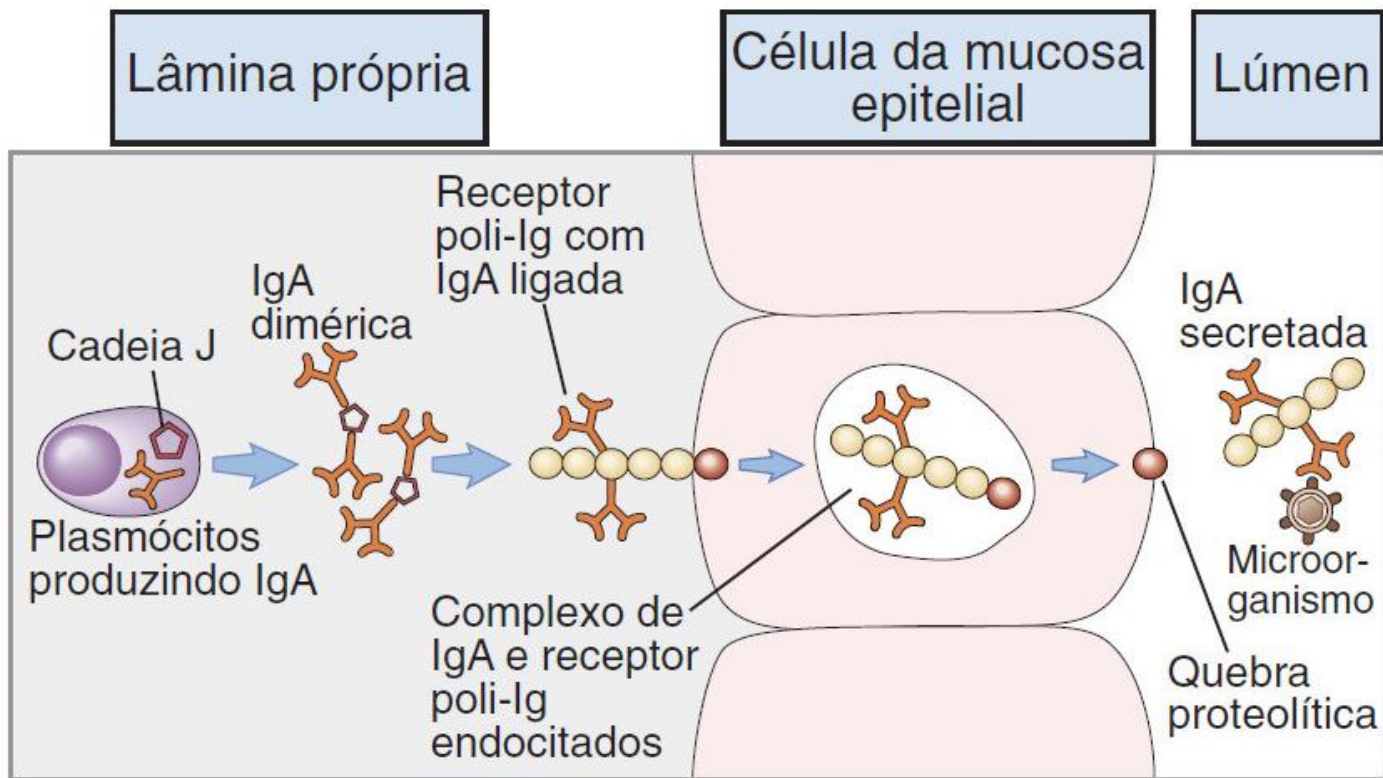
- As células NK e outros leucócitos se ligam a céls recobertas com Acs (IgG) através de receptores Fc e destroem essas células.
- ADCC foi primeiramente descrito para células NK que se ligam a receptores Fc γ RIII.
- Acs , mastocitos e eosinófilos atuam em conjunto para expulsar alguns helmintos através de proteínas catiônicas tóxicas presentes nos granulos dos eosinófilos, principalmente.
- IgG e IgA se ligam a receptores Fc nos eosinófilos causando a degranulação dessas células; e IgE se ligam em receptores nos mastócitos que promovem a constrição do lumen gastrointestinal levando a expulsão de helmintos.

- Citotoxicidade mediada por células dependente de anticorpos - ADCC



Imunidade das Mucosas

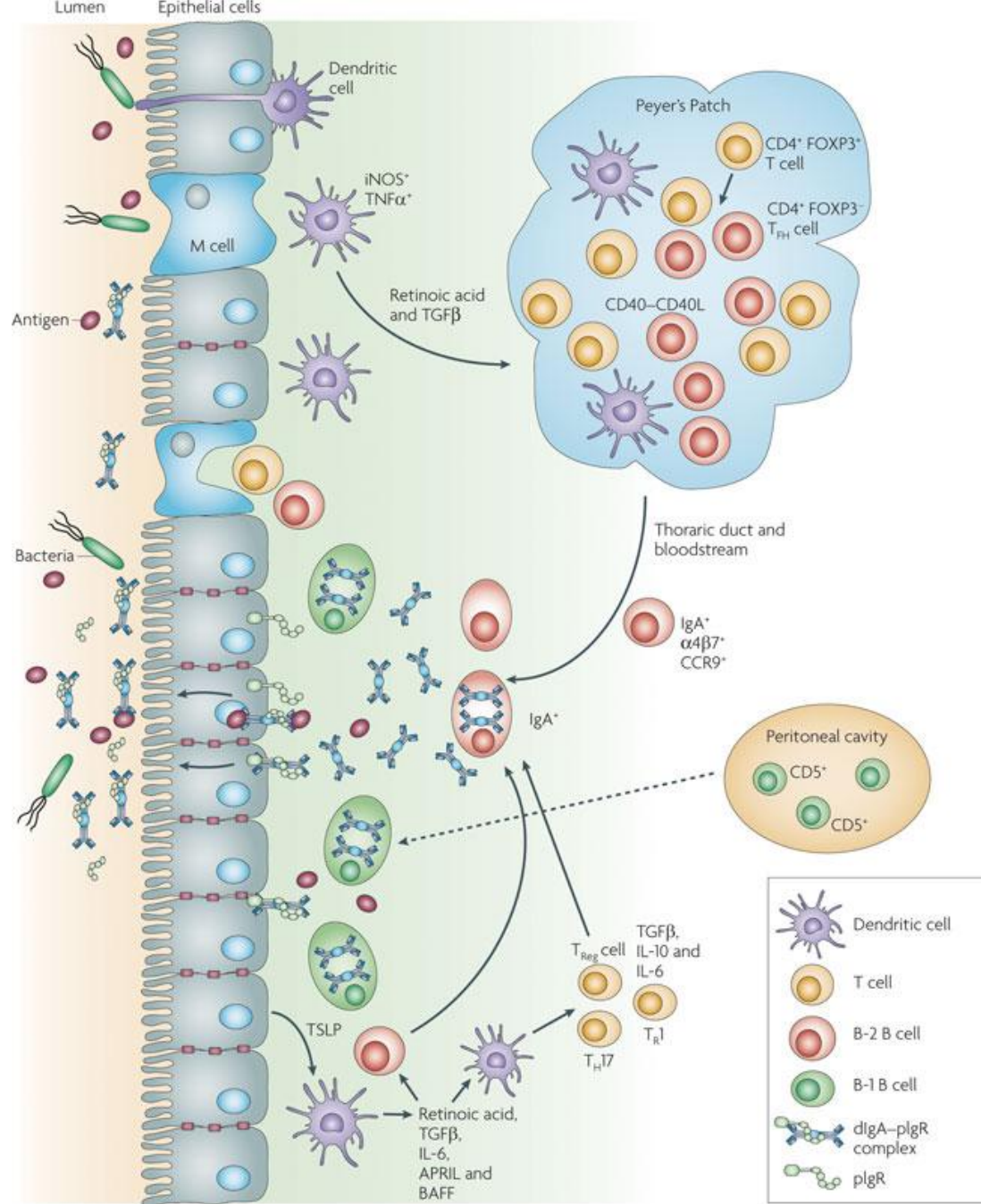
- IgA é a principal classe de Ac que é produzido pelo sistema imune de mucosas.
- Nas secreções mucosas, a IgA se liga aos microrganismos e toxinas e os neutralizam bloqueando a entrada no hospedeiro.
- A IgA secretada é transportada pelas células epiteliais para dentro do lúmen intestinal por um receptor Fc IgA-específico, receptor poli-Ig.



A imunoglobulina A é importante na imunidade de mucosas

Receptor Poli-Ig na região basolateral das células epiteliais

↓
transcitose



Imunidade Neonatal

- Os neonatos são protegidos por infecções por Acs produzidos pela mãe e transportados pela placenta para a circulação fetal e através do colostro.
- A IgG é transportada pela placenta e a IgG e IgA pelo leite materno.