

Resposta Imune Humoral

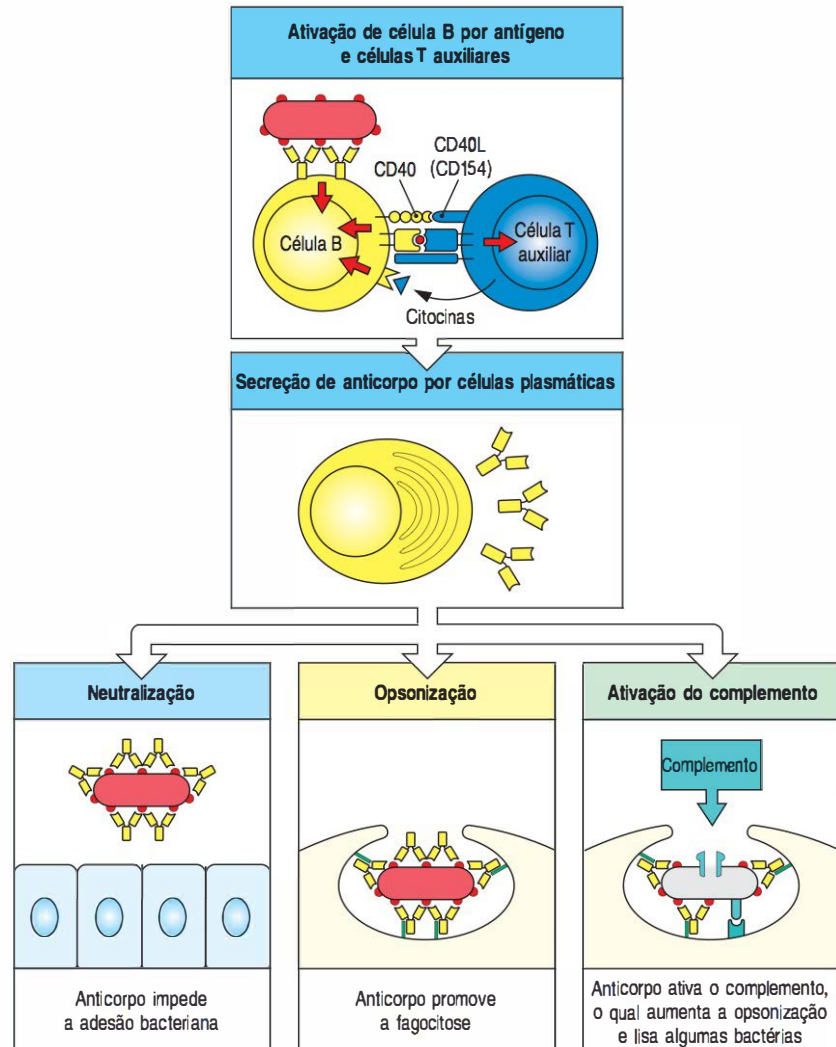
10

Muitas bactérias que causam doenças infecciosas em humanos se multiplicam nos espaços extracelulares do corpo, e a maioria dos patógenos intracelulares se dissemina movendo-se de célula para célula por meio de líquidos extracelulares. Os espaços extracelulares são protegidos pela **resposta imune humoral**, na qual os anticorpos produzidos pelas células B causam a destruição dos microrganismos extracelulares e impedem a disseminação das infecções intracelulares. A ativação das células B virgens é acionada pelo antígeno e normalmente requer células T auxiliares, como as células T auxiliares foliculares (T_{FH}) apresentadas na Seção 9.17; então, as células B ativadas diferenciam-se em **células plasmáticas** secretoras de anticorpos (Fig. 10.1) e em células B de memória. Neste capítulo, será utilizado o termo geral **célula T auxiliar** para designar qualquer célula T CD4 efetora que possa ativar uma célula B.

Os anticorpos contribuem para a imunidade de três maneiras principais (ver Fig. 10.1). A primeira maneira é chamada de **neutralização**. Para penetrar nas células, os vírus e as bactérias intracelulares ligam-se a moléculas específicas na superfície das células-alvo. Os anticorpos que se ligam ao patógeno podem impedir isso; diz-se que eles neutralizam o patógeno. A neutralização pelos anticorpos também é importante para prevenir que toxinas bacterianas entrem nas células. Na segunda maneira, os anticorpos protegem contra bactérias que se multiplicam fora das células, e fazem isso principalmente facilitando a captura do patógeno pelos fagócitos. O revestimento da superfície de um patógeno para aumentar a fagocitose é denominado **opsonização**. Os anticorpos ligados ao patógeno são reconhecidos por células fagocíticas por meio de receptores chamados de receptores Fc que se ligam à região constante (região C) do anticorpo. Na terceira maneira, os anticorpos que cobrem um patógeno podem ativar as proteínas do sistema do complemento pelas vias clássicas, como descrito no Capítulo 2. Proteínas do complemento ligadas à superfície do patógeno opsonizam o patógeno pela ligação aos receptores de complemento nos fagócitos. Outros componentes do complemento recrutam células fagocíticas para o sítio de infecção, e os componentes terminais do complemento podem lisar certos microrganismos diretamente pela formação de poros em suas membranas. Os mecanismos efetores empregados em uma dada resposta são determinados pela cadeia pesada do isótipo dos anticorpos produzidos, o que determina a sua classe (ver Seção 5.12).

Na primeira parte deste capítulo, são descritas as interações das células B virgens com células T auxiliares que resultam na ativação das células B e na produção de anticorpos. Alguns antígenos microbianos importantes podem provocar a produção de anticorpos sem o auxílio das células T; por isso, deve-se considerar também essas respostas aqui. A maioria das respostas de anticorpos passa por um processo chamado de maturação da afinidade, no qual anticorpos de maior afinidade ao seu antígeno-alvo são produzidos pela hipermutação somática dos genes da região variável (região V) do anticorpo. O mecanismo molecular da hipermutação somática foi descrito no Capítulo 5, e neste capítulo serão vistas suas consequências imunológicas. Também será vista novamente a troca de classes (ver Seção 5.19), que produz anticorpos de diferentes classes funcionais e confere diversidade funcional na resposta do anticorpo. Tanto a maturação da afinidade quanto a troca de classes ocorrem apenas nas células B e requerem o auxílio de células T. No restante do capítulo, serão discutidos de maneira detalhada os vários mecanismos efetores pelos quais os anticorpos controlam

Figura 10.1 A resposta imune humoral é mediada por anticorpos secretados por células plasmáticas. O antígeno que se liga ao receptor de antígeno da célula B emite um sinal para as células B e é internalizado e processado em peptídeos que ativam as células T auxiliares efectoras. Os sinais a partir do antígeno ligado e da célula T auxiliar (na forma do ligante CD40 coestimulador, o CD40L, e citocinas) induzem a célula B a proliferar e diferenciar-se em células plasmáticas que secretam anticorpos específicos (duas figuras superiores). Esses anticorpos protegem o hospedeiro de infecções de três formas principais. Primeiramente, eles podem inibir os efeitos tóxicos ou a infectividade dos patógenos ligando-se a eles, processo chamado de neutralização (figura inferior à esquerda). Segundo, recobrimo os patógenos, eles podem permitir que células acessórias que reconhecem as porções Fc de arranjos de anticorpos ingiram e matem o patógeno, processo chamado de opsonização (figura inferior central). Terceiro, os anticorpos podem desencadear a ativação do sistema do complemento. Proteínas do complemento podem aumentar fortemente a opsonização, matando diretamente certas células bacterianas (figura inferior à direita).



e eliminam as infecções. Como na resposta das células T, a resposta imune humoral produz memória imune, e isso será discutido no Capítulo 11.

Ativação de células B pelas células T auxiliares

A imunoglobulina de superfície (sIg) que serve como **receptor de célula B (BCR, do inglês *B-cell receptor*)** para o antígeno pode ligar uma variedade de estruturas químicas. No contexto de infecções naturais, a imunoglobulina (Ig) liga proteínas nativas, glicoproteínas e polissacarídeos, assim como partículas virais inteiras e células bacterianas, pelo reconhecimento dos epítopos nas suas superfícies. Ela tem dois papéis na ativação de células B. Primeiro, assim como o receptor de antígeno nas células T, ela transmite sinais para o interior da célula quando o antígeno está ligado (ver Cap. 7). Segundo, o receptor de antígeno da célula B envia o antígeno ligado para sítios intracelulares, onde pode ser degradado para originar peptídeos que são devolvidos para a superfície da célula B ligada a moléculas do complexo principal de histocompatibilidade (MHC, do inglês *major histocompatibility complex*) de classe II (ver Cap. 6). Esses complexos peptídeo:MHC de classe II são reconhecidos por células T auxiliares específicas para o antígeno que já se diferenciaram em resposta ao mesmo patógeno, como descrito no Capítulo 9. As células T efectoras produzem

citocinas que fazem as células B proliferarem e sua progênie diferenciar-se em células secretoras de anticorpos e em células B de memória. Alguns antígenos microbianos podem ativar as células B diretamente na ausência de células T auxiliares, e a capacidade de as células B responderem diretamente a esses antígenos fornece uma rápida resposta a vários patógenos importantes. Entretanto, o ajuste fino das respostas dos anticorpos para aumentar a afinidade do anticorpo pelo antígeno e a troca para a maioria das classes de Igs, diferentes de IgM, dependem da interação das células B estimuladas por antígeno com as células T auxiliares e outras células presentes nos órgãos linfoides periféricos. Portanto, os anticorpos induzidos por antígenos microbianos isolados tendem a ter menor afinidade e a ser menos versáteis funcionalmente do que os anticorpos induzidos com o auxílio das células T.

10.1 A resposta imune humoral é iniciada quando células B que se ligam ao antígeno são sinalizadas por células T auxiliares ou por certos antígenos microbianos isolados

É uma regra geral na imunidade adaptativa que os linfócitos virgens antígeno-específicos sejam difíceis de ativar por antígenos isolados. Como visto no Capítulo 9, a ativação de células T virgens requer um sinal coestimulador das células apresentadoras de antígeno (APCs, do inglês *antigen-presenting cells*) profissionais; as células B virgens também requerem sinais acessórios, os quais podem ser de uma célula T auxiliar ou, em alguns casos, diretamente dos constituintes microbianos.

As respostas de anticorpo aos antígenos proteicos requerem o auxílio das células T antígeno-específicas. Esses antígenos são incapazes de induzir as respostas de anticorpos em animais ou em humanos que não têm células T, e, portanto são conhecidos como **antígenos timo-dependentes** ou **antígenos TD**. Para receber ajuda das células T auxiliares, a célula B deve estar apresentando o antígeno na sua superfície de maneira que a célula T possa reconhecê-lo. Isso ocorre quando o antígeno ligado pela Igs em uma célula B é internalizado e devolvido à superfície da célula como peptídeo ligado a moléculas do MHC de classe II. As células T auxiliares que reconhecem o complexo peptídeo:MHC enviam, então, sinais ativadores para a célula B (Fig. 10.2, duas figuras superiores). Quando uma célula T auxiliar ativada reconhece e liga um complexo peptídeo:MHC de classe II na superfície da célula B, ela induz a célula B a proliferar e a diferenciar-se em células plasmáticas produtoras de anticorpos (Fig. 10.3). Essa necessidade pela célula T ajuda no sentido de que antes que uma célula B possa ser induzida a produzir anticorpos contra as moléculas de um patógeno infeccioso, as células T CD4 específicas para peptídeos desse patógeno devem ser ativadas para produzir células T auxiliares. Isso ocorre quando células T virgens interagem com células dendríticas que apresentam os peptídeos apropriados, como descrito no Capítulo 9.

Embora as células T auxiliares peptídeo-específicas sejam necessárias às respostas de células B a antígenos proteicos, alguns constituintes dos micróbios, como os polissacarídeos bacterianos, podem induzir a produção de anticorpos na ausência de células T auxiliares. Esses antígenos microbianos são conhecidos como **antígenos timo-independentes** ou **antígenos TI**, pois podem induzir respostas de anticorpos em indivíduos que não têm linfócitos T. O segundo sinal necessário para ativar a produção de anticorpos contra antígenos TI é fornecido diretamente pelo reconhecimento de um constituinte microbiano comum (ver Fig. 10.2, figura inferior) ou por inúmeras ligações cruzadas dos BCRs, que ocorreriam quando uma célula B se liga a repetidos epítomos em uma célula bacteriana. As respostas de anticorpos independentes do timo fornecem alguma proteção contra as bactérias extracelulares. Elas serão retomadas mais adiante.

10.2 As respostas das células B são aumentadas pela coligação do BCR e do correceptor de célula B pelo antígeno e pelos fragmentos do complemento nas superfícies microbianas

Como já descrito, o **complexo do correceptor da célula B** é composto por três proteínas de superfície celular: CD19, CD21 e CD81 (ver Fig. 7.23). O CD21 (também

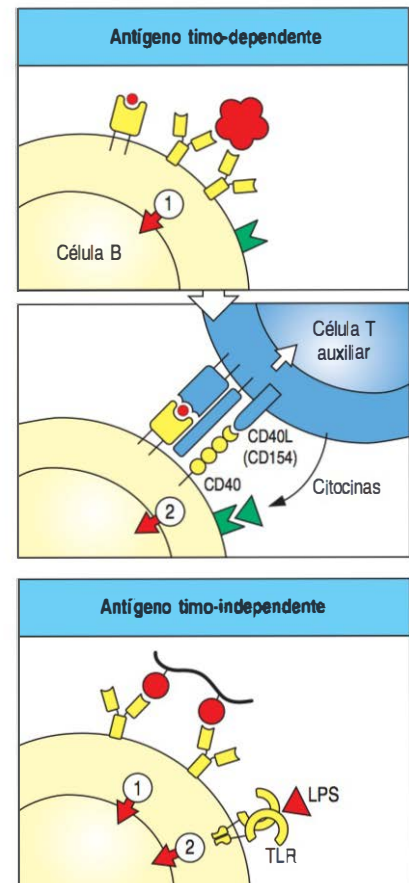


Figura 10.2 Um segundo sinal é necessário para a ativação da célula B por antígenos timo-dependentes ou timo-independentes. O primeiro sinal necessário (indicado como 1 na figura) para ativação da célula B é enviado pelo seu receptor de antígeno (figura superior). Para antígenos timo-dependentes, o segundo sinal (indicado como 2) é enviado por uma célula T auxiliar que reconhece fragmentos degradados do antígeno como peptídeos ligados às moléculas do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) de classe II na superfície da célula B (figura central); a interação entre o ligante CD40 (CD40L, também chamado de CD154) na célula T e o CD40 na célula B contribui como parte essencial desse segundo sinal. Para antígenos timo-independentes, um segundo sinal pode ser emitido junto com o próprio antígeno, por meio dos receptores semelhantes ao Toll (TLRs) que reconhecem os ligantes TLRs associados aos antígenos, como lipopolissacarídeo (LPS) bacteriano ou DNA bacteriano (figura inferior).

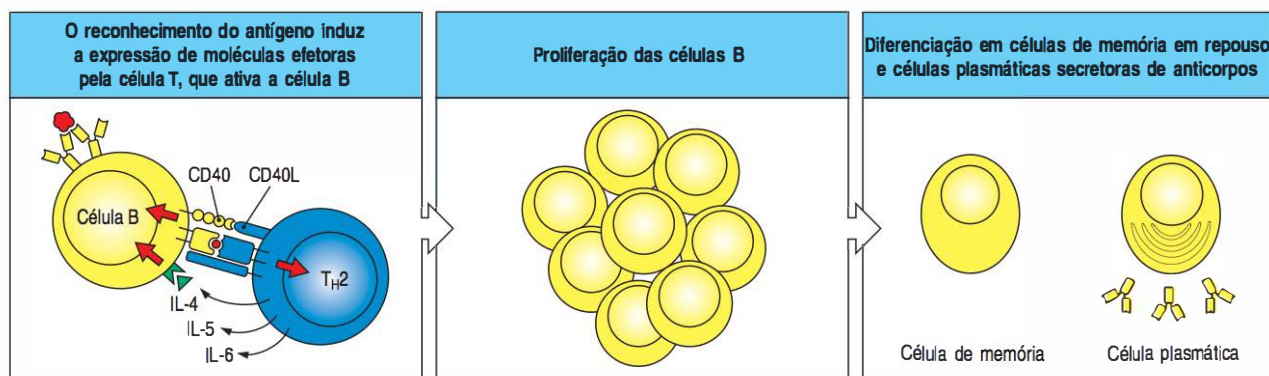


Figura 10.3 As células T auxiliares estimulam a proliferação e, assim, a diferenciação das células B ligadas ao antígeno. A interação específica de uma célula B ligada ao antígeno com uma célula T auxiliar leva à expressão da molécula estimuladora de célula B, o ligante CD40 (CD40L), na superfície da célula T auxiliar e à secreção pelas células T das citocinas estimuladoras de células B interleucina (IL)-4, IL-5 e IL-6, as quais orientam a proliferação e a diferenciação das células B em células plasmáticas secretoras de anticorpos. Uma célula B ativada pode alternativamente tornar-se uma célula de memória.

conhecido como receptor do complemento 2, CR2) é um receptor para os fragmentos C3d e C3dg do complemento (ver Seção 2.13). Esses fragmentos do complemento são depositados na superfície dos patógenos, como a célula bacteriana, quando a via do complemento é ativada, seja pela via inata ou pela ligação do anticorpo ao antígeno. Quando o complemento é ativado, pelas vias inatas ou pela ligação do anticorpo a um antígeno como uma célula bacteriana, os componentes do complemento ativado são depositados sobre o próprio antígeno. Quando o BCR se liga ao epítipo do antígeno na superfície que já tem o C3d ou C3dg ligado, o CD21 se liga aos fragmentos do complemento e aproxima o BCR do correceptor. Isso gera sinais por meio de CD19 que ativam a via de sinalização do fosfatidil inositol 3-quinase (PI 3-quinase) e coestimulam a resposta da célula B (ver Fig. 7.23), intensificando a proliferação, a diferenciação e a produção de anticorpos.

A ligação simultânea (coligação) do receptor de antígeno e do correceptor de célula B amplifica fortemente a ativação da célula B e a produção de anticorpos. Esse efeito é demonstrado de maneira drástica quando camundongos são imunizados com lisozima da clara do ovo de galinha acoplada a três moléculas ligadas de C3dg. Nesse caso, a dose de lisozima modificada necessária para induzir anticorpo na ausência do adjuvante adicionado é de apenas 1:10.000 da dose necessária com a lisozima não modificada.

10.3 As células T auxiliares ativam as células B que reconhecem o mesmo antígeno

Uma determinada célula B pode ser ativada somente por células T auxiliares que respondem ao mesmo antígeno; esse processo é chamado **reconhecimento ligado**. Entretanto, o peptídeo específico reconhecido pela célula T auxiliar pode ser muito distinto do epítipo da proteína reconhecida pelo receptor de antígeno da célula. Na verdade, grande parte dos antígenos naturais complexos, como vírus e bactérias, é composta por múltiplas proteínas e carregam tanto epítopos de proteína como epítopos de carboidrato. Para que ocorra o reconhecimento ligado, o peptídeo reconhecido pela célula T deve estar fisicamente associado ao antígeno reconhecido pela célula B, de modo que a célula B possa internalizar o antígeno por meio de seus BCRs e apresentar o peptídeo apropriado à célula T. Por exemplo, ao reconhecer um epítipo em uma proteína da cápsula viral, uma célula B pode ligar-se e internalizar uma partícula viral completa. Ela pode, então, degradar proteínas virais internas ou do revestimento em peptídeos para apresentação por moléculas do MHC de classe II na superfície da célula B. As células T auxiliares que foram instruídas precocemente em uma infecção por células dendríticas que apresentam esses peptídeos podem, então, ativar a célula B para produzir anticorpos que reconhecem a proteína de revestimento viral (Fig. 10.4).

A ativação específica da célula B pela sua célula T **cognata** – isto é, uma célula T auxiliar sensibilizada pelo mesmo antígeno – depende da capacidade de a célula B antígeno-específica concentrar o peptídeo apropriado em suas moléculas de superfície do MHC de classe II. As células B que se ligam a um antígeno específico são até

Figura 10.4 As células B e as células T auxiliares devem reconhecer epítopos do mesmo complexo molecular para que possam interagir. Um epítopo em uma proteína da cápsula viral é reconhecido pela imunoglobulina de superfície em uma célula B, e o vírus é internalizado e degradado. Peptídeos derivados de proteínas virais, incluindo proteínas internas, são devolvidos à superfície da célula B ligada a moléculas do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) de classe II (ver Cap. 6). Aqui, esses complexos são reconhecidos por células T auxiliares, as quais ajudam a ativar as células B para produzir anticorpos contra a proteína da cobertura. Esse processo é conhecido como reconhecimento ligado. CD40L, ligante CD40.

10.000 vezes mais eficientes em exibir fragmentos peptídicos do antígeno em suas moléculas do MHC de classe II do que as células B que não se ligam ao antígeno. Assim, uma célula B recebe, de modo mais eficiente, o auxílio de uma célula T que reconhece um peptídeo do antígeno ligado pela célula B.

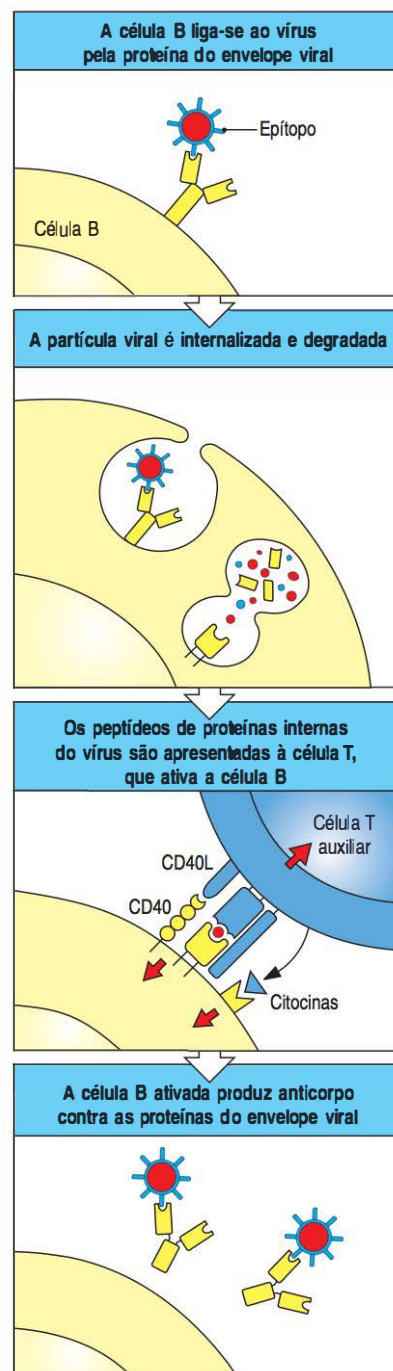
O reconhecimento ligado foi descoberto originalmente por meio de estudos sobre a produção de anticorpos contra haptenos (ver Apêndice I, Seção A.1). Os haptenos são grupos químicos pequenos que não podem desencadear respostas de anticorpos por si próprios, pois não realizam ligações cruzadas nos BCRs e não recrutam a ajuda de células T. Entretanto, quando acoplados a uma proteína transportadora, tornam-se imunogênicos, visto que a proteína pode carregar múltiplos grupos de haptenos que agora podem realizar ligações cruzadas nos BCRs. Além disso, as respostas dependentes de células T são possíveis, pois as células T podem ser instruídas a responder a peptídeos derivados da proteína. A associação accidental de um hapteno a uma proteína é responsável por respostas alérgicas apresentadas por muitas pessoas ao antibiótico penicilina, o qual reage com as proteínas do hospedeiro para formar um hapteno acoplado que pode estimular uma resposta de anticorpos, como será visto no Capítulo 14.

O requerimento para o reconhecimento ligado auxilia a assegurar a autotolerância, porque isso significa que uma resposta autoimune ocorrerá somente se tanto a célula T autorreativa quanto a célula B autorreativa estiverem presentes ao mesmo tempo. Isso será discutido de maneira mais detalhada no Capítulo 15. O planejamento de vacinas pode tirar vantagem do reconhecimento ligado, como as vacinas utilizadas para imunizar crianças contra o *Haemophilus influenzae* tipo b. Esse patógeno bacteriano pode infectar o revestimento do cérebro, denominado meninge, causando a meningite. Em adultos, a imunidade protetora contra o *H. influenzae* é devida à forte resposta de anticorpos timo-independentes contra o polissacarídeo capsular. Entretanto, as crianças produzem resposta fraca contra esses antígenos polissacarídicos. Para produzir uma vacina que seja eficaz em crianças, o polissacarídeo é ligado quimicamente ao toxoide tetânico, uma proteína estranha contra a qual as crianças são, de maneira rotineira e eficiente, vacinadas (ver Cap. 16). As células B que se ligam aos componentes do polissacarídeo da vacina são ativadas pelas células T auxiliares específicas para os peptídeos do toxoide ligado (Fig. 10.5).

10.4 As células T produzem moléculas secretadas e ligadas à membrana que ativam as células B

O reconhecimento dos complexos peptídeo:MHC de classe II nas células B ativa as células T auxiliares a produzirem tanto moléculas ligadas a células quanto moléculas efetoras secretadas que têm efeito sinérgico na ativação das células B. Como descrito na Seção 9.13, o CD40L é expresso pelas células T auxiliares e liga-se ao CD40 expresso pelas células B. Essa interação mantém o crescimento e a diferenciação das células T. De modo similar, a ligação do CD40 das células B aumenta a proliferação, a troca de classe de Ig e a hipermutação somática nas células B. A ligação do CD40 pelo seu CD40L ajuda a direcionar a célula B em repouso para o ciclo celular e é essencial às respostas da célula B aos antígenos timo-dependentes. Essa ligação também leva a célula B a aumentar sua expressão de moléculas coestimuladoras, especialmente as da família B7.

As células T fornecem os sinais adicionais às células B na forma de citocinas secretadas que regulam a proliferação e a produção de anticorpos das células B. No folículo de células B, são as células T_{FH} (ver Seção 9.17) que secretam essas citocinas.



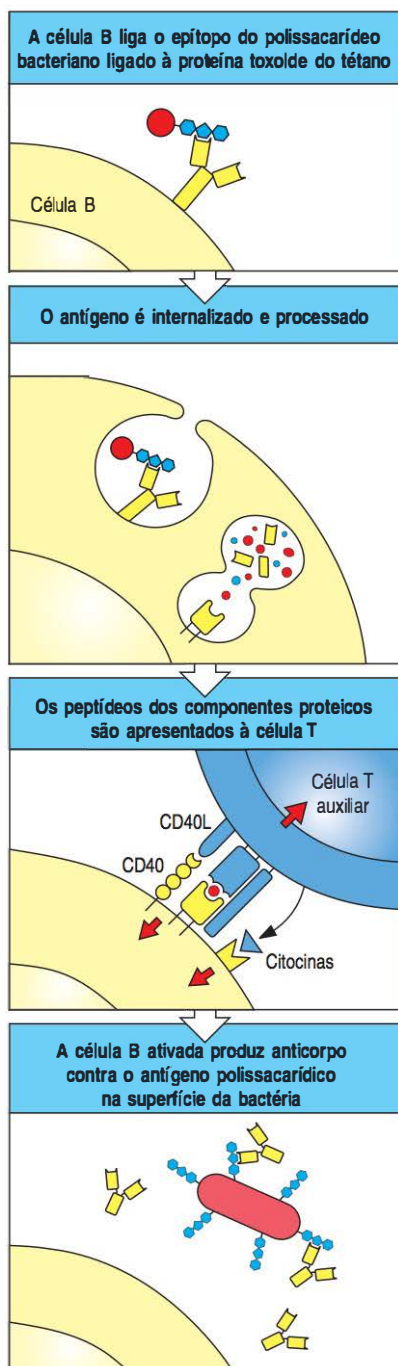


Figura 10.5 O reconhecimento ligado pode ser explicado pelo planejamento de vacinas que intensificam as respostas das células B contra antígenos polissacarídicos. A vacina Hib, contra o *Haemophilus influenzae* tipo b, é um conjugado de polissacarídeo bacteriano e de proteína toxoide do tétano. Uma célula B reconhece e liga-se ao polissacarídeo, internaliza e degrada todo o conjugado e, então, apresenta os peptídeos derivados do toxoide na superfície das moléculas do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) de classe II. Células T auxiliares geradas em resposta a vacinações anteriores contra o toxoide reconhecem o complexo na superfície da célula B e ativam a célula B para produzir anticorpo antipolissacarídico. Esse anticorpo pode, então, proteger contra a infecção com *H. influenzae* tipo b. CD40L, ligante CD40.

A interleucina (IL)-4 produzida pelas células T é uma importante citocina para a ativação das células B. Ela é produzida por algumas células T_{FH} e por células T_H2 quando elas reconhecem seu ligante específico na superfície da célula B, e acredita-se que a IL-4 e o CD40L tenham efeitos sinérgicos na estimulação da expansão clonal das células B que precede a produção de anticorpos *in vivo*. A IL-4 é secretada de modo polar pelas células T_H2 , sendo dirigida ao local de contato da célula T com a célula-alvo B (Fig. 10.6), de modo que ela atua seletivamente na célula-alvo antígeno-específica. Entretanto, uma vez iniciada a resposta de célula T, as citocinas secretadas de maneira abundante pelas células T auxiliares também podem auxiliar a ativar as células B próximas que não estão em contato com a célula T. Após vários ciclos de proliferação, as células B diferenciam-se em células plasmáticas secretoras de anticorpos. Duas citocinas adicionais, a IL-5 e a IL-6, secretadas pelas células T auxiliares, contribuem para as últimas etapas da ativação da célula B.

Os membros da família do fator de necrose tumoral (TNF, do inglês *tumor necrosis factor*) e do receptor do TNF, além do par CD40L-CD40 estão envolvidos na ativação das células B. As células T ativadas expressam o **ligante CD30 (CD30L)**, que se liga ao **CD30** presente nas células B e tem mostrado promover a ativação das células B. Camundongos deficientes de CD30 apresentam proliferação reduzida das células B ativadas nos folículos linfoides e resposta secundária humoral mais fraca que a normal, provavelmente devido à incapacidade de suas células B em responderem aos sinais das células T que expressam o CD30L. A citocina solúvel da família TNF, a BAFF, é secretada por células dendríticas e macrófagos e atua como fator de sobrevivência para diferenciação das células B (ver Seção 8.27).

10.5 As células B que encontram seus antígenos migram em direção aos limites entre a área de células B e a área de células T nos tecidos linfoides secundários

A frequência de linfócitos virgens específicos para qualquer antígeno é estimada entre 1:10.000 e 1:1.000.000. Assim, a chance de um linfócito T e um linfócito B que reconhecem o mesmo antígeno se encontrarem deve estar entre $1:10^6$ e $1:10^{12}$. Além disso, visto que as células T e as células B em geral ocupam duas zonas muito distintas nos tecidos linfoides periféricos – as **áreas de células T** e os **folículos linfoides primários** (também denominados áreas de células B ou zonas de células B), respectivamente (ver Figs. 1.18 a 1.20), é surpreendente que as células B sejam capazes de encontrar e interagir com células T com especificidade antigênica similar. Portanto, o reconhecimento ligado requer a regulação precisa da migração das células B e T ativadas em locais específicos dentro dos tecidos linfoides.

Quando células B virgens circulantes migram para os tecidos linfoides, elas entram nos folículos linfoides primários atraídas pela quimiocina CXCL13 (Fig. 10.7, primeira figura). Dentro do folículo, as células estromais e um tipo de célula especializado, a **célula dendrítica folicular (FDC, do inglês *follicular dendritic cell*)**, secreta o CXCL13, enquanto as células B expressam o CXCR5, o receptor dessa quimiocina. A FDC é uma célula não fagocítica de origem não hematopoiética que tem inúmeros prolongamentos (ver Seção 8.23). Os antígenos derivados dos microrganismos são transportados para os linfonodos via linfa, e para o baço via circulação sanguínea.

A ativação do complemento e a deposição de C3b nos antígenos virais e microbianos contribuem para seu transporte eficiente e acúmulo nos folículos. Os antígenos revestidos com C3b ou C3dg podem entrar diretamente nos folículos e ali serem

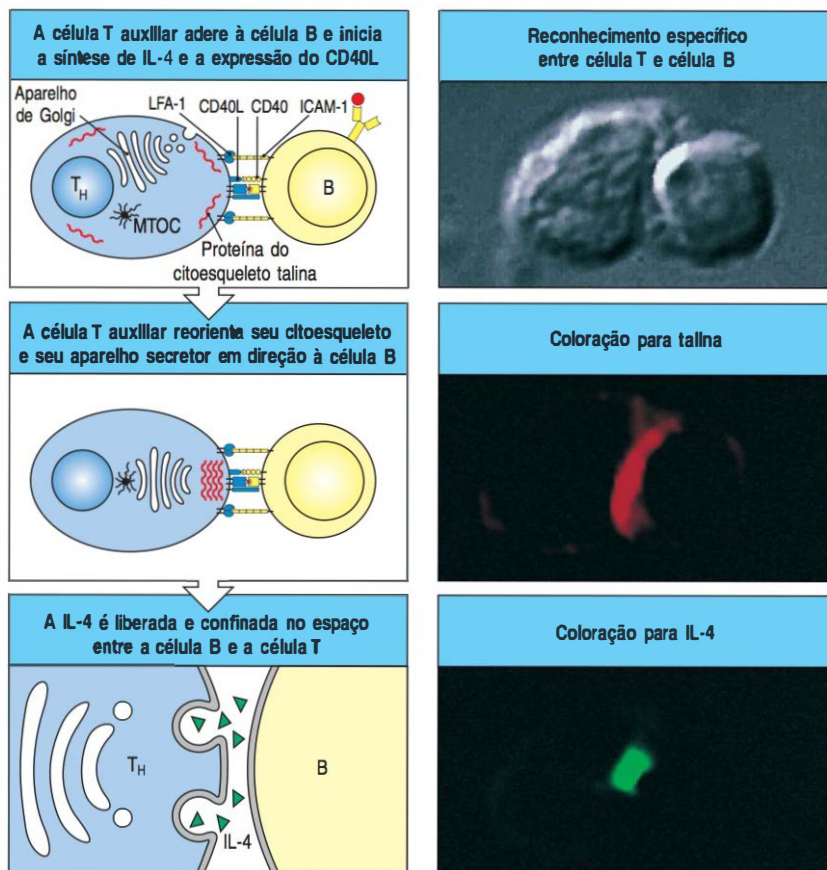


Figura 10.6 A célula T auxiliar estimula as células B por meio da ligação de CD40 e da secreção direta de citocinas. Quando o receptor de célula T (TCR) liga o antígeno apresentado pela célula B, o ligante CD40 (CD40L) é induzido na célula T, que então se liga ao CD40 da célula B (figuras superiores). A integrina LFA-1 da célula T interage com a molécula de adesão ICAM-1 da célula B na periferia dessa sinapse imunológica (ver Fig. 9.31). A proteína do citoesqueleto, a talina (corada em vermelho na figura central à direita), é relocalizada para o local de contato entre as células, e o aparelho secretor (aparelho de Golgi) é reorientado pelo citoesqueleto em direção ao ponto de contato com a célula B. As citocinas são liberadas no ponto de contato (figuras inferiores). Neste exemplo, a interleucina (IL)-4 (corada em verde) é confinada ao espaço entre a célula B e a célula T auxiliar. MTOC, centro de organização dos microtúbulos. (Fotografias cortesias de A. Kupfer.)

aprisionados pelos receptores do complemento CR1 e CR2, que estão presentes na densa rede de prolongamentos das FDCs. Em camundongos, a microscopia de dois fótons intravital mostrou que as partículas opsonizadas com antígenos particulados opsonizados que entram nos linfonodos na linfa aferente (ou que entram no baço via circulação sanguínea), também podem ser capturadas por macrófagos especializados localizados no seio subcapsular dos linfonodos e no seio marginal do baço, as quais são áreas adjacentes aos folículos (Fig. 10.8). Esses macrófagos parecem reter o antígeno em sua superfície em vez de ingeri-lo e degradá-lo. Então, o antígeno pode ser avaliado e capturado pelas células B foliculares antígeno-específicas. As células B de qualquer especificidade antigênica também podem adquirir antígeno desses macrófagos por meio de seus receptores do complemento e transportá-lo no folículo.

Quando uma célula B virgem nos folículos encontra seu antígeno específico, seja nos macrófagos especializados ou nos macrófagos apresentados pelas FDCs, ele induz a expressão do receptor de quimiocina CCR7, e a expressão do CXCR5 também é interrompida. Então, a célula B migra em direção à fronteira com a área de células T, onde as quimiocinas ligantes para CCR7, como CCL21, são expressas em grandes quantidades por células estromais e células dendríticas (ver Seção 9.3). Como ocorre com as células T, a ativação das células B causa decréscimo na expressão do receptor da esfingosina, o S1P₁, na superfície das células B, que mantêm as células nos tecidos linfoides. As células T virgens expressam CCR7, mas não expressam CXCR5, e assim ficam localizadas nas áreas de células T. Quando uma célula T virgem encontra seu antígeno peptídico cognato apresentado por uma célula dendrítica, a expressão de CXCR5 é induzida à medida que a célula T começa a proliferar. Algumas células T diferenciam-se em células efetoras e deixam o tecido linfóide, mas outras se tornam células T_{FH} e migram para as vizinhanças entre a área de células T e um folículo, onde podem então encontrar as células B ativadas (ver Fig. 10.7, segunda fi-

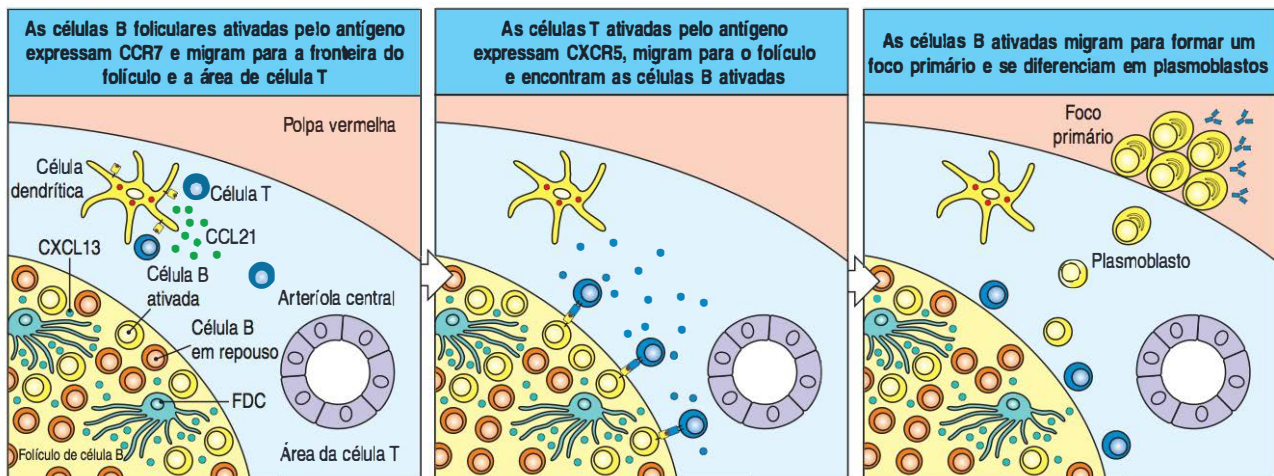


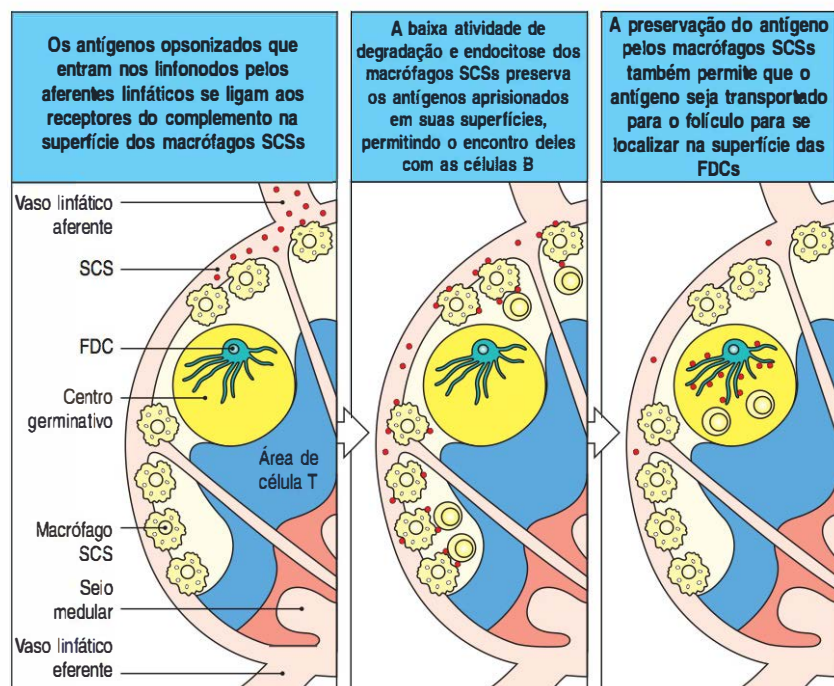
Figura 10.7 Nos tecidos linfoides secundários as células B ligadoras de antígenos encontram células T na fronteira entre a área de células T e o folículo de células B. A ativação das células B no baço é mostrada aqui. Depois da entrada no baço a partir do sangue por meio do seio marginal (não mostrado), as células T virgens positivas para CCR7 e as células B positivas para CXCR5 migram para diferentes regiões nas quais as quimiocinas CCL21 e CXCL13, respectivamente, estão sendo produzidas (primeira figura). Se uma célula B encontra seu antígeno, seja em uma célula dendrítica folicular (FDC) ou em um macrófago, ela migra em direção à fronteira entre o folículo e a área

de célula T. Nesse local, ela pode encontrar uma célula T que migrou para essa região após ser ativada por seu antígeno na superfície de uma célula dendrítica apresentadora de antígeno na área da célula T (segunda figura). Por meio de reconhecimento ligado, a interação entre a célula T e a célula B produz uma proliferação inicial de células B (terceira figura). No baço, os linfócitos ativados migram para a fronteira entre a zona de célula T e a polpa vermelha, onde eles proliferam e onde algumas células B se diferenciam em plasmoblastos, formando um foco primário. Esses plasmoblastos sofrem diferenciação terminal em células plasmáticas secretoras de anticorpo.

gura). Quando uma célula T_{FH} reconhece um peptídeo apresentado pelas moléculas do MHC de classe II na superfície de uma célula B ativada, ela aumenta a expressão das moléculas de superfície celular e secreta citocinas que promovem a ativação das células B. Essa é a base para o fenômeno do reconhecimento ligado, descrito anteriormente (ver Seção 10.3).

A migração coordenada das células B e T ativadas para a mesma localização nos órgãos linfoides periféricos ajuda a solucionar o problema da aproximação das células

Figura 10.8 Os antígenos opsonizados são capturados e preservados pelos macrófagos dos seios subcapsulares. Os macrófagos residentes no seio subcapsular (SCS) do linfonodo expressam os receptores do complemento 1 (CR1) e CR2, têm baixa atividade endocítica e têm níveis reduzidos de enzimas lisossomais se comparados com os macrófagos da medula. O antígeno opsonizado que chega dos linfócitos aferentes se liga ao CR1 e ao CR2 na superfície dos macrófagos SCSs. Em vez de ser degradado por esses macrófagos, ele é retido na superfície celular, onde pode ser apresentado e transferido para a superfície das células B foliculares. As células B são, então, capazes de transportá-lo para o folículo, onde ele pode ser aprisionado nas superfícies das células dendríticas foliculares (FDCs).



las B com suas células T auxiliares adequadas. As células B ativadas portadoras dos complexos peptídeo:MHC migrarão precisamente para a localização para maximizar suas chances de encontrar células T auxiliares que possam ativá-las. As células B estimuladas por antígenos que falham na interação com as células T que reconhecem o mesmo antígeno morrem dentro de 24 horas.

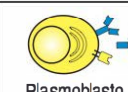
Após o encontro inicial, as células B que receberam o auxílio das células T migram da borda do folículo para continuar sua proliferação e diferenciação. No baço, essas células movem-se para a borda localizada entre a área de células T e a polpa vermelha, onde estabelecem um **foco primário** de expansão clonal (ver Fig. 10.7, terceira figura). Nos linfonodos, o foco primário está localizado nos cordões medulares, onde a linfa é drenada para fora dos linfonodos. O foco primário aparece cerca de cinco dias após infecção ou imunização com antígeno que não foi previamente encontrado. Esse tempo correlaciona-se com o tempo necessário para que as células T auxiliares se diferenciem.

10.6 Células plasmáticas secretoras de anticorpos diferenciam-se das células B ativadas

Tanto células T como células B proliferam no foco primário por vários dias, e isso constitui a primeira fase da resposta imune humoral primária. Algumas dessas células B em proliferação diferenciam-se em **plasmoblastos** produtores de anticorpos no foco primário. Outras podem migrar para o folículo linfóide e diferenciar-se mais nesse local antes de se tornarem células plasmáticas, como será descrito mais adiante. Os plasmoblastos são células que começaram a secretar anticorpos, todavia continuam a dividir-se e a expressar várias características de células B ativadas que permitem a sua interação com células T. Após alguns dias, os plasmoblastos do foco primário param de se dividir e morrem, ou sofrem diferenciação terminal nas células plasmáticas. Algumas células plasmáticas permanecem nos órgãos linfóides, onde têm vida curta, enquanto outras migram para a medula óssea e continuam produzindo anticorpos.

As propriedades de células B em repouso, plasmoblastos e células plasmáticas são comparadas na Figura 10.9. A diferenciação de uma célula B em uma célula plasmática é acompanhada por várias mudanças morfológicas que refletem seu comprometimento com a produção de grandes quantidades de anticorpos secretados, as quais podem chegar a 20% de todas as proteínas secretadas pela célula plasmática. Os plasmoblastos e as células plasmáticas têm aparelho de Golgi perinuclear abundante e extenso retículo endoplasmático rugoso que é rico em moléculas de Igs que são sintetizadas e exportadas para o lúmen do retículo endoplasmático para secreção (ver Fig. 1.23). Os plasmoblastos, diferentemente das células plasmáticas, expressam as moléculas B7 coestimuladoras e as moléculas do MHC de classe II, e, portanto, não podem mais apresentar antígenos às células T auxiliares. Mesmo

Figura 10.9 As células plasmáticas secretam anticorpos em altos níveis, mas não podem mais responder ao antígeno ou às células T auxiliares. As células B virgens em repouso têm imunoglobulinas (Igs) ligadas à membrana (em geral, IgM e IgD) e moléculas do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) de classe II em sua superfície. Embora seus genes V não apresentem mutações somáticas, as células B podem capturar o antígeno e apresentá-lo para as células T auxiliares. As células T, por sua vez, induzem as células B a proliferar, trocar o isotipo e sofrer hipermutação somática, mas as células B não secretam quantidades significativas de anticorpo durante esse período. Os plasmoblastos têm um fenótipo intermediário. Eles secretam anticorpos, mas retem quantidade substancial de imunoglobulinas de superfície (slg) e moléculas do MHC de classe II, podendo, assim, continuar a capturar e apresentar antígeno para as células T. Os plasmoblastos ativados pelos antígenos independentes de células T normalmente não sofrem hipermutação somática e troca de classe, e, portanto, secretam IgM. As células plasmáticas são plasmoblastos terminalmente diferenciados que secretam anticorpos. Elas não podem mais interagir com células T auxiliares, pois têm níveis muito baixos de slg e não têm mais as moléculas do MHC de classe II. Logo no início da resposta imune, elas se diferenciam dos plasmoblastos sem troca de classe e secretam IgM. Mais tarde, elas derivam dos plasmoblastos que sofrem troca de classe e hipermutação somática. As células plasmáticas também perderam a capacidade de trocar a classe do seu anticorpo ou de sofrer hipermutação somática adicional.

Linhagem de célula B	Propriedades intrínsecas			Estimulação induzida por antígeno		
	slg	MHC de classe II de superfície	Altos níveis de secreção de Ig	Crescimento	Hipermutação somática	Troca de classe
 Célula B em repouso	Alta	Sim	Não	Sim	Sim	Sim
 Plasmoblasto	Alta	Sim	Sim	Sim	Desconhecida	Sim
 Célula plasmática	Baixa	Não	Sim	Não	Não	Não

Filme 10.1



assim, as células T fornecem importantes sinais para diferenciação e sobrevivência das células plasmáticas, como IL-6 e CD40L. Os plasmoblastos também apresentam grande número de BCRs em sua superfície celular, enquanto as células plasmáticas têm poucos BCRs. No entanto, esses baixos níveis de sIg podem ser importantes fisiologicamente, pois a sobrevivência das células plasmáticas parece ser determinada, em parte, por sua habilidade de continuar ligando antígenos. As células plasmáticas têm grande variação de tempo de vida. Algumas sobrevivem apenas alguns dias até poucas semanas após sua diferenciação final, ao passo que outras têm um período de vida longo e explicam a persistência das respostas de anticorpos.

10.7 A segunda fase da resposta imune primária de células B ocorre quando células B ativadas migram para os folículos e proliferam para formar centros germinativos

Algumas células B que são ativadas e começam a proliferar logo no início da resposta imune tomam uma rota com mais circuitos antes de se tornarem células plasmáticas. Junto com suas células T associadas, elas migram para o folículo linfóide primário (Fig. 10.10), onde continuam a proliferar e, por fim, formam um **centro germinativo**. Os folículos com centros germinativos são denominados **folículos linfóides secundários**.

Os centros germinativos são compostos principalmente por células B em proliferação, mas células T antígeno-específicas fazem parte de cerca de 10% dos linfócitos do centro germinativo e fornecem auxílio indispensável às células B. O centro germinativo é essencialmente uma “ilha” de divisão celular que se arranja entre um “mar” de células B em repouso no folículo primário. As células B do centro germinativo em proliferação deslocam as células B em repouso em direção à periferia do folículo, formando a **zona do manto** de células em repouso ao redor de duas áreas distintas de células B ativadas, denominadas **zona clara** e **zona escura** (Fig. 10.11, figura superior). O centro germinativo cresce em tamanho, à medida que a resposta imune procede, e então murcha e, finalmente, desaparece quando a infecção é resolvida. Centros germinativos estão presentes por cerca de 3 a 4 semanas após a exposição inicial ao antígeno.

Os eventos no foco primário levam à rápida secreção de anticorpos específicos, sendo a maioria do isotipo IgM, que servem como proteção imediata em um indivíduo infectado. Por outro lado, a reação no centro germinativo fornece uma resposta tardia humoral mais efetiva, quando o patógeno estabelece uma infecção crônica ou quando o hospedeiro é reinfectado. As células B sofrem várias modificações importantes no centro germinativo que produzem resposta de anticorpos mais eficaz. Elas incluem a **hipermutação somática**, que altera as regiões V dos genes de Ig (ver Seção 5.18) e permite um processo chamado de **maturação da afinidade**, a qual seleciona para a sobrevivência das células B mutadas com alta afinidade pelo antígeno. Além disso, a troca de classe permite que as células B selecionadas expressem uma variedade de funções efetoras na forma de anticorpos de diferentes classes (ver

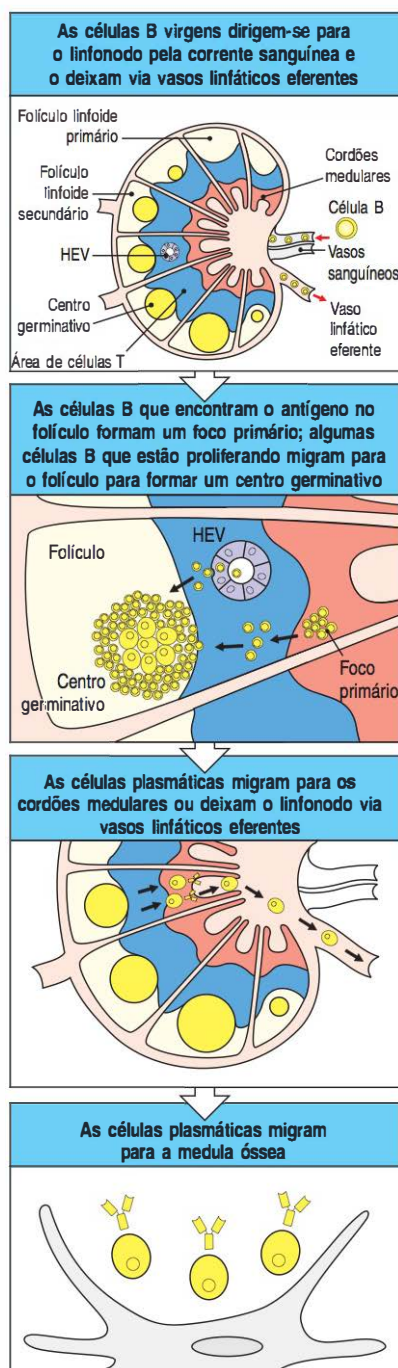


Figura 10.10 As células B ativadas formam os centros germinativos nos folículos linfóides. A ativação de células B em um linfonodo é mostrada aqui. Figura superior: as células B virgens circulantes entram nos linfonodos via vênulas endoteliais altas (HEVs) e são atraídas por quimiocinas para o folículo linfóide primário; se elas não encontrarem um antígeno no folículo, elas deixam o linfonodo via vasos linfáticos eferentes. Segunda figura: as células B que têm antígeno ligado dirigem-se para a borda com a área de células T onde podem encontrar as células T auxiliares ativadas específicas para o mesmo antígeno, que interagem com as células B e as ativam para iniciar a proliferação e a diferenciação em plasmoblastos. Algumas células B ativadas na borda entre as áreas de células B e de células T migram para formar o foco primário de plasmoblastos secretores de anticorpos nos cordões medulares, enquanto outras voltam para o folículo, onde continuam a proliferar e formam o centro germinativo. Os centros germinativos são locais de rápida proliferação e diferenciação de células B. Folículos nos quais os centros germinativos foram formados são conhecidos como folículos secundários. Dentro do centro germinativo, as células B começam a sua diferenciação em células plasmáticas secretoras de anticorpos ou em células B de memória. Terceira e quarta figuras: as células plasmáticas deixam o centro germinativo e migram para os cordões medulares, ou deixam completamente os linfonodos via vasos linfáticos eferentes e migram para a medula óssea.

Figura 10.11 Estrutura de um centro germinativo. O centro germinativo é um microambiente especializado no qual ocorre proliferação, hipermutação somática e seleção por forte ligação de antígenos das células B. Os centroblastos densamente populosos, que expressam CXCR4 e CXCR5, formam a chamada "zona escura" do centro germinativo; a "zona clara", que é menos populosa, contém centrócitos, os quais expressam somente CXCR5. As células da zona escura produzem CXCL12, que atrai centroblastos que expressam CXCR4. Os ciclos de reentrada descrevem o processo pelo qual as células B podem desativar e reativar a expressão de CXCR4 e, assim, mover-se da zona clara para a zona escura, um processo descrito de maneira mais detalhada na Seção 10.8. FDCs, células dendríticas foliculares.

Seção 5.19). Essas células B se diferenciarão em células B de memória, cuja função será descrita no Capítulo 11, ou em células plasmáticas que secretam anticorpos de alta afinidade e de classe trocada durante o período mais tardio da resposta imune primária.

As células B no centro germinativo proliferam, dividindo-se a cada 6 a 8 horas. Inicialmente, essas células B em rápida proliferação, denominadas **centroblastos**, expressam os receptores de quimiocinas CXCR4 e CXCR5, mas reduzem, de maneira considerável, a expressão de sIg, especialmente de IgD. Os centroblastos proliferam na zona escura do centro germinativo, denominado dessa maneira devido à sua aparência densamente povoada (Fig. 10.12). As células estromais da zona escura produzem CXCL12 (SDF-1), um ligante para CXCR4 que atua retendo os centroblastos na região. À medida que o tempo passa, alguns centroblastos reduzem as suas taxas de divisão celular e entram em fase de crescimento, enquanto na fase G₁ do ciclo celular elas param de expressar o CXCR4 e começam a produzir altos níveis de sIg. Essas células B são chamadas de **centrócitos**. A perda de CXCR4 permite que os centrócitos se movam para a zona clara, uma área menos densamente povoada que contém grande quantidade de FDCs que produzem a quimiocina CXCL13 (BLC),

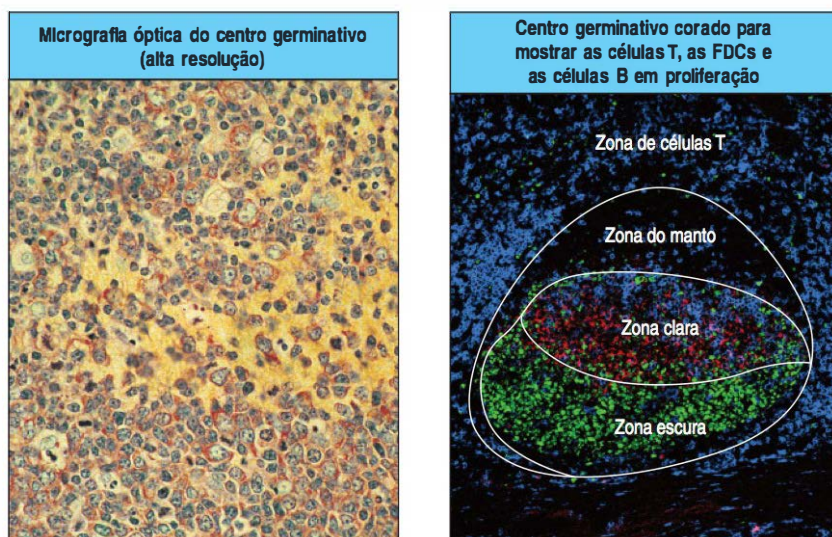
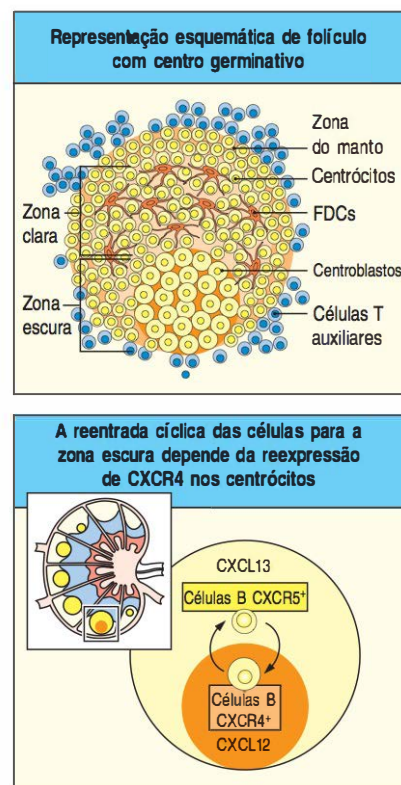


Figura 10.12 Os centros germinativos são locais de intensa proliferação e morte celular. A fotomicrografia (figura à esquerda) mostra em alta resolução uma secção através de um centro germinativo de uma tonsila humana. Os centroblastos densamente agrupados observados na parte inferior da fotomicrografia formam a chamada zona escura do centro germinativo. Acima dessa região encontra-se a zona clara, com menor concentração de células. A fotomicrografia à direita mostra a coloração com imunofluorescência de um centro germinativo. As células B são encontradas na zona escura, na zona clara e na zona do manto. As células em proliferação são coradas em verde para Ki67, um antígeno expresso no núcleo de células em divisão, revelando os centroblastos em rápida proliferação na zona escura. A densa rede de células dendríticas foliculares (FDCs), coradas em vermelho, ocupa principalmente a zona clara. Os centrócitos na zona clara proliferam com menos intensidade que os centroblastos. As células B pequenas recirculantes ocupam a zona do manto na extremidade do folículo da célula B. Uma grande massa de células T CD4, coradas em azul, pode ser vista nas zonas de células T, que separam os folículos. Também existe um número significativo de células T na zona clara do centro germinativo. A coloração para CD4 na zona escura está principalmente associada aos fagócitos positivos para CD4. (Fotografias cortesia de I. MacLennan.)

um ligante para CXCR5 (ver Fig. 10.11, figuras inferiores). As células B proliferam na zona clara, mas com menos intensidade que na zona escura.

10.8 Os centros germinativos de células B sofrem hipermutação somática nas regiões V, e as células com mutações que aumentam a afinidade pelo antígeno são selecionadas

A diversificação original dos receptores de antígenos produzida pelo rearranjo do DNA produz clones de células B com BCRs que diferem radicalmente, como descrito nas Seções 5.1 a 5.6. Por outro lado, a diversificação secundária dos genes de Igs por hipermutação somática induz mutações de ponto individuais que alteram um único ou poucos aminoácidos na Ig resultante, produzindo clones de células B muito relacionados e semelhantes que diferem sutilmente um do outro por sua especificidade e afinidade pelo antígeno. Quando sofrem hipermutação somática, os genes da região V da Ig acumulam mutações em uma taxa de cerca de um par de bases por 10^3 pares de bases por divisão celular. Essas mutações são alvos da ação da enzima AID (do inglês *activation-induced cytidine deaminase* [citidina desaminase induzida por ativação]) para rearranjar os genes V (ver Seção 5.18 para os detalhes moleculares desse processo). A taxa de mutação do restante do DNA é muito menor: cerca de uma alteração de par de bases a cada 10^{10} pares de bases por divisão celular. A hipermutação somática também afeta DNAs que flanqueiam o gene V rearranjado, mas as mutações em geral não se estendem até os éxons da região C. Cada uma das cadeias pesadas e leves expressas pelos genes da região V é codificada por cerca de 360 pares de bases, e cerca de três em cada quatro alterações de bases resultam em um aminoácido alterado. Isso significa que há cerca de 50% de chance, em cada divisão celular, de uma célula B adquirir uma mutação em seu receptor.

As mutações pontuais acumulam-se passo a passo à medida que os descendentes de cada célula B proliferam nos centros germinativos para formar os clones de células B. Um receptor alterado pode afetar a habilidade de uma célula B ligar-se a seu antígeno, afetando, assim, o destino da célula B no centro germinativo (Fig. 10.13). A maioria das mutações tem impacto negativo na habilidade de o BCR ligar-se ao seu antígeno original, prevenindo a dobra correta da molécula de Ig ou o bloqueio da ligação do antígeno pelas regiões determinantes da complementaridade. As células que têm tais mutações são eliminadas por apoptose, porque não podem mais produzir um BCR funcional ou porque não podem competir com as células que ligam o antígeno mais fortemente (ver Fig. 10.13, figuras à esquerda). Os centros germinativos estão repletos de células B apoptóticas que são rapidamente engolfadas por macrófagos, resultando nos característicos **macrófagos de corpos corados**. Eles contêm restos nucleares fortemente corados em seu citoplasma e consistem em uma característica histológica dos centros germinativos.

Menos frequentemente, as mutações podem melhorar a afinidade do BCR pelo antígeno. As células que são portadoras dessas mutações são, de maneira eficiente, selecionadas e expandidas (ver Fig. 10.13, figuras à direita). A expansão parece ser devida à prevenção da apoptose e, portanto, aumenta a sobrevivência quando comparada com as células de baixa afinidade, em vez de aumentar a taxa de proliferação.

A seleção ocorre aos poucos. Acredita-se que a hipermutação somática ocorra nos centroblastos da zona escura. Quando um centroblasto reduz sua taxa de proliferação e torna-se um centrócito, ele aumenta o número de BCRs em sua superfície e se dirige à zona clara, onde existe abundância de FDCs portadoras de antígeno. Ali, ocorre a avaliação da capacidade dos centrócitos de ligarem o antígeno, em competição com outros centrócitos relacionados clonalmente portadores de diferentes mutações. Após cada etapa de mutação, o centrócito começa a expressar o novo receptor de antígeno. Se o novo receptor puder ligar o antígeno, o centrócito receberá um sinal por meio de seu receptor, que o estimula a sofrer ciclos adicionais de divisão e reexpressar CXCR4, tornando-se novamente um centroblasto. As células B retornam à zona escura, onde o processo de mutação

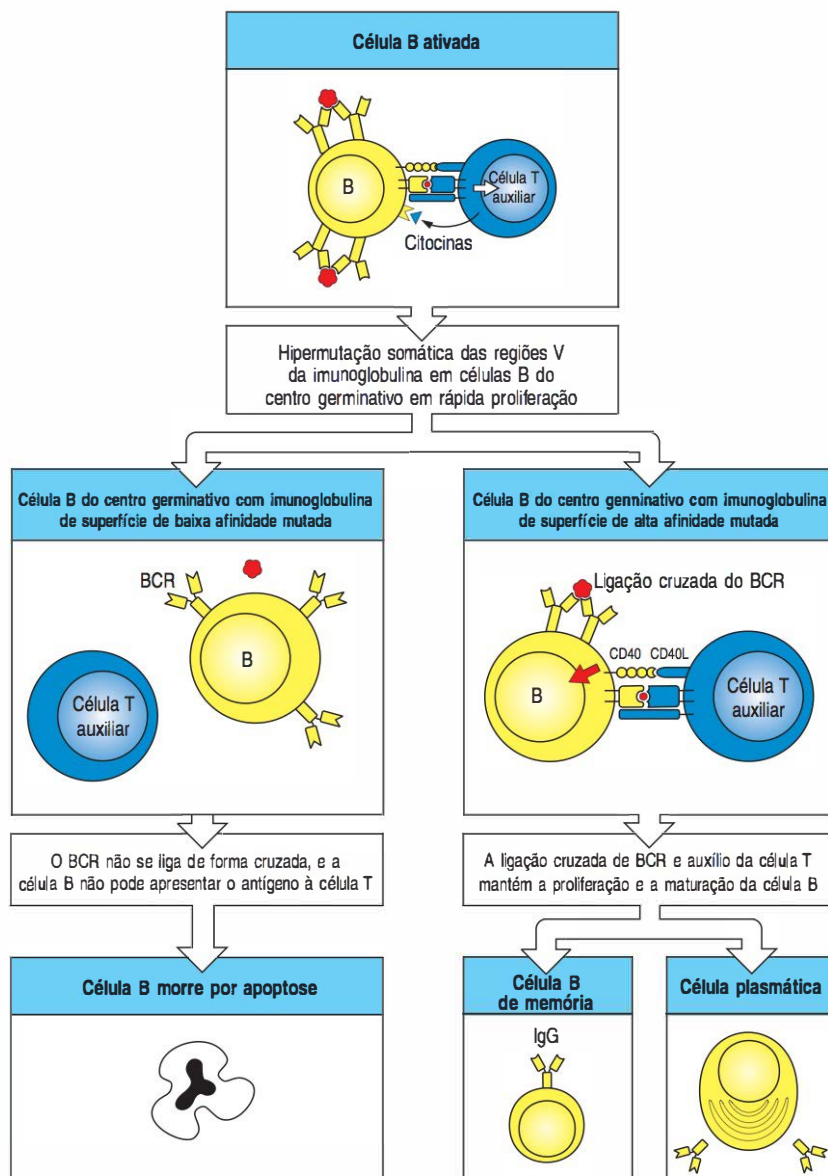


Figura 10.13 As células B ativadas sofrem ciclos de mutação e seleção pelos mutantes de maior afinidade no centro germinativo, resultando em células plasmáticas secretoras de anticorpos de alta afinidade e células B de memória de alta afinidade. As células B são ativadas inicialmente fora dos folículos, pela combinação de antígeno e células T auxiliares (figura superior). Elas migram para os centros germinativos, onde ocorrem os eventos remanescentes. A hipermutação somática pode resultar em substituições de aminoácidos nas regiões V das imunoglobulinas que afetam o destino da célula B. As mutações que resultam em um receptor de célula B (BCR) de menor afinidade ou sem afinidade pelo antígeno (figuras à esquerda) impedirão a ativação eficiente das células B, pois tanto a ligação cruzada ao BCR quanto a habilidade de apresentação de peptídeos antigênicos pela célula B às células T se encontra reduzida. Isso resulta na morte das células B por apoptose. Dessa maneira, células B com baixa afinidade são eliminadas do centro germinativo. A maioria das mutações é negativa ou neutra, e, assim, o centro germinativo é um local de morte de grande quantidade de células B, bem como de proliferação. Algumas mutações, entretanto, aumentarão a habilidade de o BCR ligar-se ao antígeno. Isso aumenta a chance de as células B interagirem com as células T e, assim, proliferarem e sobreviverem (figuras à direita). As células sobreviventes sofrem ciclos repetidos de mutação e seleção, durante os quais algumas células B da progênie sofrem diferenciação em células B de memória ou em células plasmáticas (figuras inferiores à direita) e deixam o centro germinativo. Os sinais que regulam as decisões de diferenciação não são conhecidos. CD40L, ligante CD40.

e seleção é repetido. Como o centrócito é capaz de ligar o antígeno, ele também poderá capturar, processar e apresentar o antígeno às células T_{FH} , que então fornecerão os sinais de sobrevivência para o centrócito. Esse modelo amplamente aceito sobre a dinâmica da migração das células B dentro do centro germinativo é conhecido como **modelo de reentrada cíclica** (ver Fig. 10.11, figura inferior à direita). O tempo que as células podem sobreviver na zona clara é limitado: elas devem reentrar na zona escura ou sair do centro germinativo dentro de poucas horas, ou sofrerão apoptose.

Dessa maneira, a afinidade e a especificidade das células B positivamente selecionadas são continuamente refinadas durante a resposta do centro germinativo, processo conhecido como **maturação de afinidade**. Com o passar do tempo, isso leva ao aumento da afinidade média da população de células B que respondem ao antígeno. O processo de seleção pode ser muito rígido: embora 50 a 100 células B possam ser produzidas no centro germinativo, muitas delas não deixam descendentes e, quando o centro germinativo atinge seu tamanho máximo, ele é em geral composto de descendentes de apenas uma ou poucas células B.

A evidência de seleções positiva e negativa é vista no padrão de hipermutações nas regiões V de células B que tenham sobrevivido à passagem pelo centro germinativo (ver Seção 5.18). A existência de seleção negativa é mostrada pela relativa falta de substituições de aminoácidos nas regiões estruturais, refletindo a perda das células que foram mutadas em qualquer um dos vários resíduos que são importantes para o dobramento da região V da Ig. A seleção negativa é importante, já que previne a expansão do número de células B em rápida divisão que poderia sobrepujar os tecidos linfoides. A seleção positiva é evidente por acumular numerosas substituições de aminoácidos nas regiões determinantes de complementaridade, as quais determinam a especificidade e a afinidade dos anticorpos (ver Fig. 5.24).

10.9 A troca de classe nas respostas de anticorpos timo-dependentes requer a expressão do CD40L pelas células T auxiliares e é direcionada por citocinas

As células B dos centros germinativos sofrem hipermutação somática e troca de classe. Os anticorpos são notáveis não apenas pela diversidade dos seus sítios de ligação ao antígeno, mas também por sua versatilidade como moléculas efetoras. A especificidade de um anticorpo pelo antígeno é determinada pelos domínios variáveis das cadeias de Igs - V_H e V_L . Em contrapartida, a ação efetora do anticorpo é determinada pelo isotipo de sua região C de cadeia pesada (ver Seção 4.1). Um dado éxon do domínio V de cadeia pesada pode associar-se com um éxon da região C de qualquer isotipo pelo processo de troca de classe, ou isotipo (ver Seção 5.19). A troca de classe inicia somente após a ativação das células B pelas células T auxiliares, e pode ocorrer nas células B dos focos primários, bem como em algumas células B no centro germinativo. Os rearranjos de DNA, que são a base da troca de classe e conferem essa diversidade funcional na resposta imune humoral, são direcionados por citocinas, sobretudo as liberadas pelas células T CD4 efetoras. Será visto, adiante neste capítulo, como os anticorpos de cada classe contribuem para a eliminação dos patógenos.

Todas as células B virgens expressam IgM e IgD de superfície celular. A IgM é o primeiro anticorpo secretado pelas células B ativadas (ver Seção 5.15), mas compreende menos de 10% das Igs encontradas no plasma; a IgG é a mais abundante. Grande parte dos anticorpos no plasma foi, portanto, produzida por células plasmáticas derivadas das células B que sofreram troca de classe. Pouco do anticorpo IgD é produzido em qualquer momento; assim, os estágios iniciais da resposta dos anticorpos são dominados pelos anticorpos IgM. Mais adiante, IgG e IgA são as classes de anticorpos predominantes, com IgE contribuindo com uma parte pequena, mas importante, da resposta. A predominância geral de IgG também é devida, em parte, pelo seu período de vida mais longo no plasma (ver Fig. 5.15).

Interações produtivas entre células B e células T auxiliares são essenciais para que a troca de classe ocorra. Isso é demonstrado por pessoas que apresentam deficiência genética do CD40L, que é necessário para essas interações. A troca de classes é bastante reduzida em tais indivíduos e eles têm altos níveis anormais de IgM no plasma, uma doença conhecida como **síndrome de hiper-IgM**, que tem como característica a ausência de outros anticorpos que não são IgM e uma grave imunodeficiência humoral, que causa infecções recorrentes com patógenos bacterianos comuns. Outras alterações que interferem na troca de classe, como a deficiência de CD40, ou da enzima AID, que é essencial para a recombinação para troca de classe, também causa algumas formas da síndrome de hiper-IgM (discutida no Cap. 13). Grande parte da IgM nas síndromes de hiper-IgM pode ser induzida por antígeno timo-independentes em patógenos que infectam cronicamente esses pacientes. De qualquer modo, indivíduos com deficiência do CD40L podem produzir anticorpos IgM em resposta a antígenos timo-dependentes, o que indica que na resposta das células B, as interações entre CD40L e CD40 são mais importantes para permitir uma resposta sustentável que inclui a troca de classe e a maturação da afinidade, em vez da ativação inicial das células B.

Os mecanismos moleculares responsáveis pela recombinação para troca de classe foram descritos na Seção 5.19. Nesse processo, a região V do gene de cadeia pesada rearranjado é translocada de sua posição original a montante da região constante C_μ e colocada na frente de uma região C diferente, com a deleção do DNA cromossômico interveniente (ver Fig. 5.25). A seleção de uma determinada região C para recombinação não é aleatória, mas é regulada por citocinas produzidas por células T auxiliares e outras células durante a resposta imune. Assim, somente os anticorpos mais úteis para lidar com um determinado agente infeccioso são produzidos. A maior parte do que se sabe sobre a regulação da troca de classes pelas citocinas provém de experimentos *in vitro* nos quais células B de camundongos são expostas a vários estímulos não específicos, como o lipopolissacarídeo (LPS) bacteriano, juntamente com citocinas purificadas (Fig. 10.14). Esses experimentos mostraram que diferentes citocinas induzem preferencialmente a troca para diferentes isotipos. Em camundongos, a IL-4 induz preferencialmente a troca para IgG1 (C_{γ_1}) e IgE (C_ϵ), o fator de transformação do crescimento (TGF, do inglês *transforming growth factor*)- β induz a troca para IgG2b ($C_{\gamma_{2b}}$) e IgA (C_α), a IL-5 promove a troca para IgA, e o interferon (IFN)- γ induz, preferencialmente, a troca para IgG2a e IgG3 (Fig. 10.15). Essas citocinas podem ser produzidas pelas subpopulações de células T CD4 descritas na Seção 9.17. Por exemplo, as células T_H2 produzem IL-4 e TGF- β , e as células T_H1 produzem IFN- γ . Entretanto, é provável que as células T_{FH} regulem grande parte da troca de classe nas células B nos centros germinativos, e parecem ser capazes de secretar citocinas características da subpopulação dominante de célula T durante a resposta de célula T efetora. Assim, as células T auxiliares regulam a produção de anticorpos pelas células B e também influenciam o isotipo de cadeia pesada que determina a função efetora do anticorpo.

As citocinas induzem a troca de classe em parte por induzir a produção de transcritos de RNA por meio das regiões de troca que se localizam a 5' de cada segmento do gene C de cadeia pesada (ver Fig. 10.14). Quando células B ativadas são expostas a IL-4, por exemplo, a transcrição a partir dos promotores localizados a montante das regiões de troca de C_{γ_1} e C pode ser detectada um dia ou dois antes que a troca ocorra. É interessante notar que cada uma das citocinas que induz a troca parece induzir a transcrição a partir das regiões de troca de dois genes C de cadeia pesada diferentes, mas a recombinação específica ocorre somente em um desses genes.

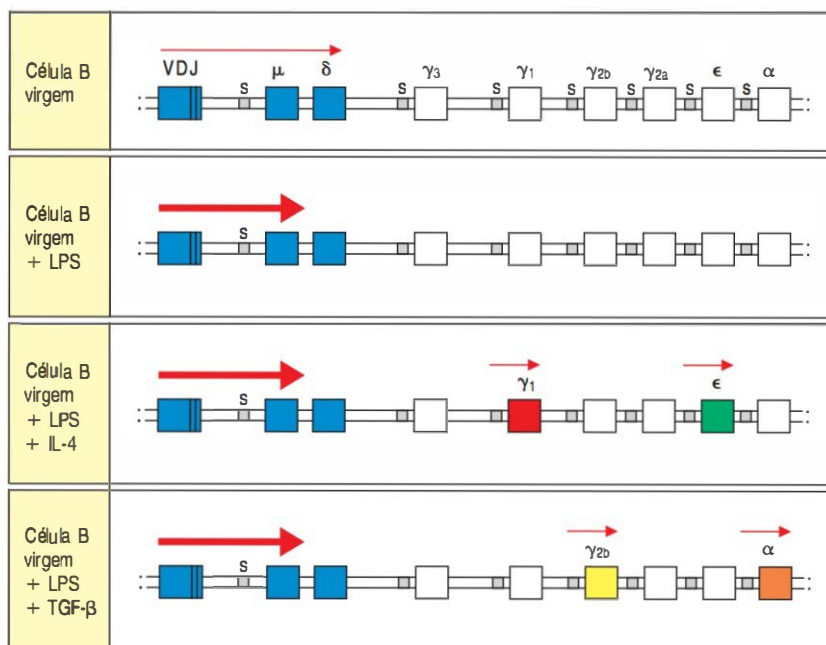


Figura 10.14 A troca de classe é precedida pela ativação transcricional de genes da região C de cadeias pesadas. Células B virgens em repouso transcrevem os genes para os isotipos de cadeia pesada μ e δ em baixos níveis, dando origem a IgM e IgD de superfície (primeira linha). Lipopolissacarídeos (LPSs) bacterianos, que podem ativar as células B independentemente do antígeno, induzem a secreção de IgM (segunda linha). Entretanto, na presença de interleucina IL-4, os transcritos de C_{γ_1} e C_ϵ são inicialmente produzidos em baixos níveis, a partir dos promotores localizados na extremidade 5' de cada região de troca (terceira linha). Esses transcritos não codificam para proteínas, mas direcionam a troca para a produção de IgG1 e IgE, respectivamente (ver Seção 5.19). Os transcritos originam antes a extremidade 5' da região para a qual a troca ocorre (terceira linha). Similarmente, o TGF- β dá origem a transcritos de $C_{\gamma_{2b}}$ e C_α e direciona a troca para IgG2b e IgA (quarta linha). Não se sabe o que determina qual dos dois genes C de cadeia pesada ativados por transcrição sofre a troca. As setas vermelhas indicam a transcrição. A figura mostra a troca de classes em um camundongo.

Figura 10.15 Diferentes citocinas induzem a troca para diferentes classes de anticorpos. As citocinas individuais induzem (roxo) ou inibem (vermelho) a produção de certas classes de anticorpos. Grande parte dos efeitos inibidores provavelmente resulta da troca direcionada para uma classe diferente. Esses dados são obtidos de experimentos com células de camundongo. IL, interleucina; IFN, interferon; TGF, fator de transformação do crescimento.

Papel das citocinas na regulação da expressão das classes de anticorpos							
Citocinas	IgM	IgG3	IgG1	IgG2b	IgG2a	IgE	IgA
IL-4	Inibe	Inibe	Induz		Inibe	Induz	
IL-5							Aumenta a produção
IFN- γ	Inibe	Induz	Inibe		Induz	Inibe	
TGF- β	Inibe	Inibe		Induz			Induz

10.10 A ligação de CD40 e o contato prolongado com as células T_{FH} são necessários para a manutenção das células B dos centros germinativos

As células B dos centros germinativos são inerentemente propensas a morrer, e, para sobreviver, elas devem receber sinais específicos. Foi originalmente descoberto *in vitro* que as células B em repouso poderiam ser mantidas vivas quando ocorresse, simultaneamente, a ligação cruzada de seus BCRs e a ligação do CD40 na superfície da célula. *In vivo*, esses sinais são liberados pelo antígeno e pelas células T_{FH} , respectivamente. A origem precisa do antígeno no centro germinativo tem sido tema de algumas controvérsias. O antígeno pode ser capturado e armazenado por longos períodos de tempo na forma de complexos imunes nas FDCs (Figs. 10.16 e 10.17). Assumiu-se que esse é o antígeno que mantém a proliferação das células B nos centros germinativos. Entretanto, outras células também podem apresentar o antígeno, e esse tema continua sendo uma ativa área de pesquisa.

As células T_{FH} e as células B dos centros germinativos interagem para emitir sinais importantes para ambas as células. As células B expressam o ligante ICOS (ICOSL), que coestimula as células T_{FH} por meio de ICOS (ver Seção 9.13). Camundongos que não têm ICOS não realizam reações nos centros germinativos e apresentam respostas extremamente deficientes na troca de anticorpos – nesse caso, como resultado de um defeito na função da célula T_{FH} e não de qualquer defeito nas células B. As células T_{FH} , por sua vez, expressam o CD40L, que se liga ao CD40 das células B, aumentando a expressão de uma proteína denominada Bcl- X_L , relacionada com a Bcl-2, que promove a sobrevivência das células B inibindo a apoptose (ver Seção 7.23). Outra interação importante envolve os receptores da família SLAM (do inglês *signaling lymphocyte activation molecule* [molécula de sinalização da ativação de linfócitos]), que são membros da superfamília de Igs. Os receptores da família SLAM ligam-se de maneira homotípica – isto é, um receptor SLAM em uma célula liga-se ao receptor SLAM de outra célula. Dois membros da família SLAM, CD84 e Ly108, estão envolvidos na promoção do contato prolongado entre células T e células B cognatas nos centros germinativos. A análise por microscopia intravital revelou que camundongos sem CD84 apresentam redução no número de conjugados entre as células T antígeno-específicas e as células B dos centros germinativos, e eles também apresentam redução da resposta humoral contra o antígeno. Portanto, parece que as células T_{FH} fazem contato prolongado com as células B nos centros germinativos, por meio de várias interações entre receptor e ligante que emitem sinais nas duas direções. Esse diálogo celular é a base do reconhecimento ligado.

10.11 As células B sobreviventes do centro germinativo diferenciam-se em células plasmáticas ou em células de memória

Algumas células B eventualmente deixam a zona clara e começam a diferenciar-se em células plasmáticas que produzem grandes quantidades de anticorpos. Nas células B, os fatores de transcrição Pax5 e Bcl6 inibem a expressão dos fatores de

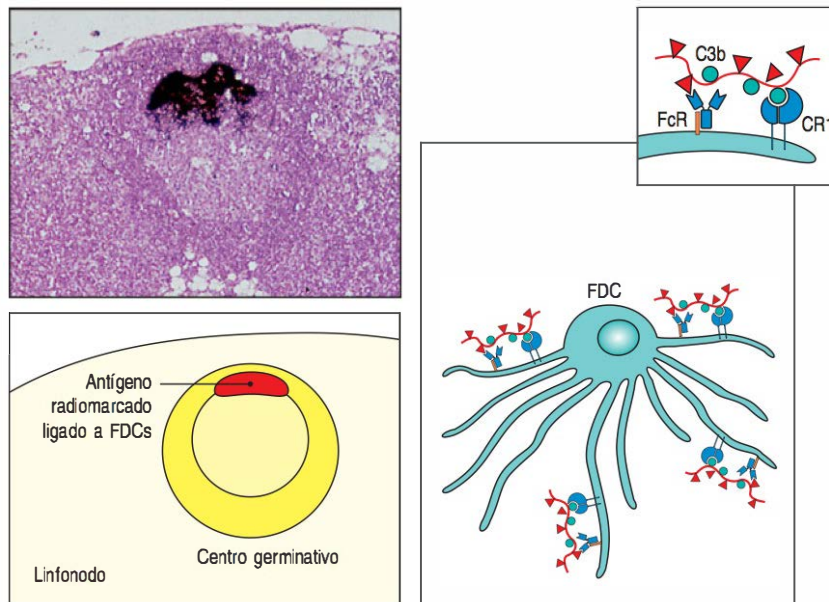


Figura 10.16 Os antígenos são aprisionados nos complexos imunes que se ligam à superfície das células dendríticas foliculares. O antígeno radiomarcado localiza-se e persiste nos folículos linfóides nos linfonodos de drenagem (ver micrografia óptica e representação esquemática a seguir, mostrando um centro germinativo em um linfonodo). O antígeno radiomarcado foi injetado três dias antes, e sua localização no centro germinativo é demonstrada pela intensa coloração escura. O antígeno está na forma de complexos antígeno:anticorpo:complemento ligados a receptores Fc e aos receptores do complemento CR1 ou CR2 na superfície da célula dendrítica folicular (FDC), como mostrado de forma esquemática na figura à direita e figura em detalhe. Esses complexos não são internalizados. O antígeno pode permanecer nessa forma por longos períodos. (Fotografia cortesia de J. Tew.)

transcrição necessários para a diferenciação das células plasmáticas, e Pax5 e Bcl6 são regulados negativamente quando as células B começam a diferenciação. Então, o fator de transcrição IRF4 induz a expressão do BLIMP-1, um repressor de transcrição que inativa os genes necessários para proliferação das células B, troca de classe e maturação da afinidade. As células B nas quais o BLIMP-1 é induzido tornam-se células plasmáticas; elas cessam a proliferação, aumentam a síntese e secreção de Igs e alteram suas propriedades da superfície celular. Elas regulam negativamente o receptor de quimiocina CXCR5 e, positivamente, o CXCR4 e as integrinas $\alpha_4\beta_1$, de modo que as células plasmáticas possam agora deixar os centros germinativos e migrar para os tecidos periféricos.

Algumas células plasmáticas derivadas do centro germinativo nos linfonodos ou no baço migram para a medula óssea, onde um subgrupo delas sobrevive por um longo período, ao passo que outras migram para os cordões medulares nos linfonodos ou na polpa vermelha esplênica. O fator de transcrição XBP1 (do inglês *X-box bin-*

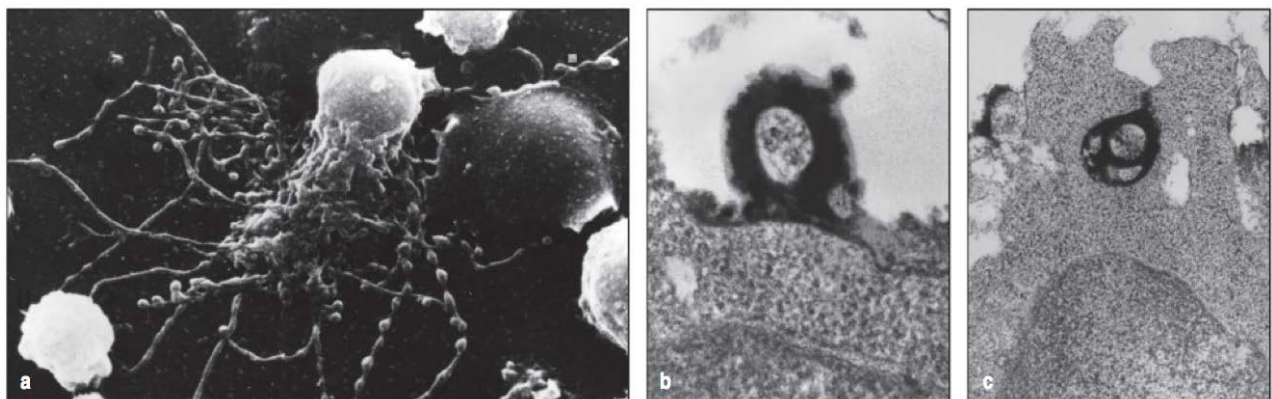


Figura 10.17 Os complexos imunes ligados às células dendríticas foliculares formam os icossomas, que são liberados e podem ser capturados pelas células B presentes no centro germinativo. As células dendríticas foliculares (FDCs) têm corpo celular proeminente e vários processos dendríticos. Os complexos imunes, ligados aos receptores do complemento e aos receptores Fc da superfície da FDC, agregam-se formando "esferas" proeminentes ao longo dos dendritos (a). Uma forma intermediária de FDC é mostrada, com dendritos fili-

formes retos e com outros que estão se tornando arredondados. Essas esferas são desprendidas das células como icossomas (corpos recobertos por complexos imunes), que podem ligar-se à célula B no centro germinativo (b) e serem capturados por elas (c). Nas Figuras b e c, o icossoma foi formado com complexos imunes que contêm peroxidase de raiz forte, a qual é eletrodensa e, portanto, aparece escura na micrografia eletrônica de transmissão. (Fotografias cortesias de A.K. Szakal.)

ding protein 1 [proteína de ligação ao *box-X 1*]) é expresso nas células plasmáticas e auxilia na regulação de sua capacidade secretora. O XBP1 também é necessário para que as células plasmáticas colonizem, com sucesso, a medula óssea. As células B que foram ativadas nos centros germinativos nos tecidos de mucosas e que são predominantemente produtoras de IgA permanecem dentro do sistema das mucosas (discutido no Cap. 12). As células plasmáticas na medula óssea recebem sinais provenientes das células estromais que são essenciais para sua sobrevivência e podem ter longa duração, ao passo que as células plasmáticas dos cordões medulares ou da polpa vermelha não têm vida longa. As células plasmáticas da medula óssea são uma fonte de anticorpos duradouros com troca de classe e com alta afinidade.

Outras células B do centro germinativo diferenciam-se em **células B de memória**. As células B de memória são células de longa duração, descendentes de células que foram uma vez estimuladas pelo antígeno e proliferaram no centro germinativo. Elas dividem-se lentamente; expressam slg, mas não secretam anticorpos, ou o fazem apenas em níveis muito baixos. Uma vez que os precursores das células B de memória participaram de reações nos centros germinativos, as células B de memória herdam as mudanças genéticas que ocorrem nas células do centro germinativo, incluindo hipermutações somáticas e rearranjos gênicos que resultam em troca de classe. Os sinais que controlam qual via de diferenciação será seguida pela célula B, e mesmo se em algum momento a célula B continuará a dividir-se em vez de diferenciar-se, continuam a ser investigados. As células B de memória serão discutidas no Capítulo 11.

10.12 Alguns antígenos bacterianos não requerem o auxílio das células T para induzir respostas nas células B

Embora as respostas de anticorpos à maioria dos antígenos proteicos sejam dependentes das células T auxiliares, seres humanos e camundongos com deficiências de células T podem, ainda, produzir anticorpos contra vários antígenos bacterianos. Isso deve-se ao fato de alguns polissacarídeos bacterianos, proteínas poliméricas e LPS serem capazes de estimular as células B virgens na ausência do auxílio das células T. Os produtos bacterianos não proteicos não podem induzir respostas clássicas de células T; contudo, eles podem estimular respostas de anticorpos em indivíduos normais. Tais antígenos são conhecidos como antígenos timo-independentes (antígenos TI).

Os antígenos TI enquadram-se em duas classes, que ativam as células B por dois mecanismos diferentes. Os **antígenos TI-1** dependem de uma atividade que pode induzir diretamente a divisão das células B sem o auxílio das células T. Agora se entende que os antígenos TI-1 contêm moléculas que causam a proliferação e a diferenciação da maioria das células B, independentemente de sua especificidade ao antígeno; isso é conhecido como **ativação policlonal** (Fig. 10.18, figuras superiores). Portanto, os antígenos TI-1 frequentemente são denominados **mitógenos das células B**, um mitógeno sendo uma substância que induz as células a sofrerem mitose. Por exemplo, o LPS e o DNA bacteriano são antígenos TI-1 porque ativam os receptores selhantes ao Toll (TLRs, do inglês *Toll-like receptors*) expressos pelas células B (ver Seção 3.5) e podem atuar como mitógeno. Células B virgens murinas expressam constitutivamente a maioria dos TLRs, mas as células B virgens humanas não expressam altos níveis da maioria dos TLRs até que recebam estímulo por meio do BCR. Assim, quando uma célula B é estimulada por um antígeno por meio de seu BCR, é provável que expresse vários TLRs e seja responsiva à estimulação

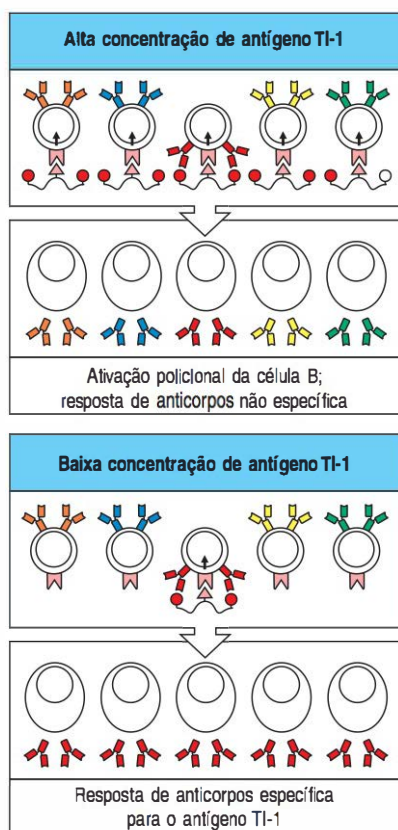


Figura 10.18 Os antígenos TI-1 induzem respostas de células B policlonais em altas concentrações, e induzem respostas de anticorpos antígeno-específicos em baixas concentrações. Em altas concentrações, o sinal emitido pela região ativadora de células B dos antígenos TI-1 é suficiente para induzir a proliferação e a secreção de anticorpos pelas células B, na ausência do antígeno específico ligado à imunoglobulina de superfície. Portanto, todas as células B respondem (figuras superiores). Em baixas concentrações, somente as células B específicas para o antígeno TI-1 ligam uma quantidade suficiente de antígenos TI-1 para direcionar as propriedades de ativação das células B. Isso dá origem a uma resposta de anticorpo específica para os epítopos no antígeno TI-1 (figuras inferiores).

pelos ligantes TLRs que acompanham os antígenos. Assim, quando as células B são expostas a concentrações de antígenos TI-1 10^3 a 10^5 vezes menores que as usadas para a ativação policlonal, somente se tornam ativadas as células B cujos BCRs se ligam especificamente ao antígeno TI-1. Nessas baixas concentrações, quantidades suficientes de antígenos TI-1 para ativação de células B podem ser concentradas na superfície de células B apenas com o auxílio dessa ligação específica (Fig. 10.18, figuras inferiores).

A pequena quantidade de antígenos TI-1 presente durante os estágios iniciais de uma infecção provavelmente podem ativar somente as células B antígeno-específicas e induzir anticorpos específicos para o antígeno TI-1. Essas respostas podem ser importantes na defesa contra vários patógenos extracelulares, pois elas surgem antes das respostas timo-dependentes, já que não requerem instrução prévia e expansão clonal das células T auxiliares. Entretanto, os antígenos TI-1 são indutores ineficientes da maturação de afinidade e das células B de memória, pois ambas requerem ajuda das células T antígeno-específicas.

As respostas aos antígenos TI, entretanto, podem ser influenciadas pelas células T e pelas células *natural killer* (NK), se tais células se tornarem ativadas na resposta imune. Particularmente, essas células secretam citocinas que podem afetar o isotipo de anticorpo secretado. As células iNKT (ver Seção 8.9) são intrigantes como células que podem influenciar a resposta TI contra antígenos não proteicos. Como os receptores de células T (TCRs, do inglês *T-cell receptors*) dessas células reconhecem determinados polissacarídeos ligados às moléculas do MHC de classe I não convencionais ou moléculas semelhantes às de classe I como o CD1 (ver Seção 6.19), elas podem se tornar ativadas pelos mesmos antígenos TI que os que estão ativando as células B, fornecendo, assim, o auxílio à célula B de modo similar ao reconhecimento ligado.

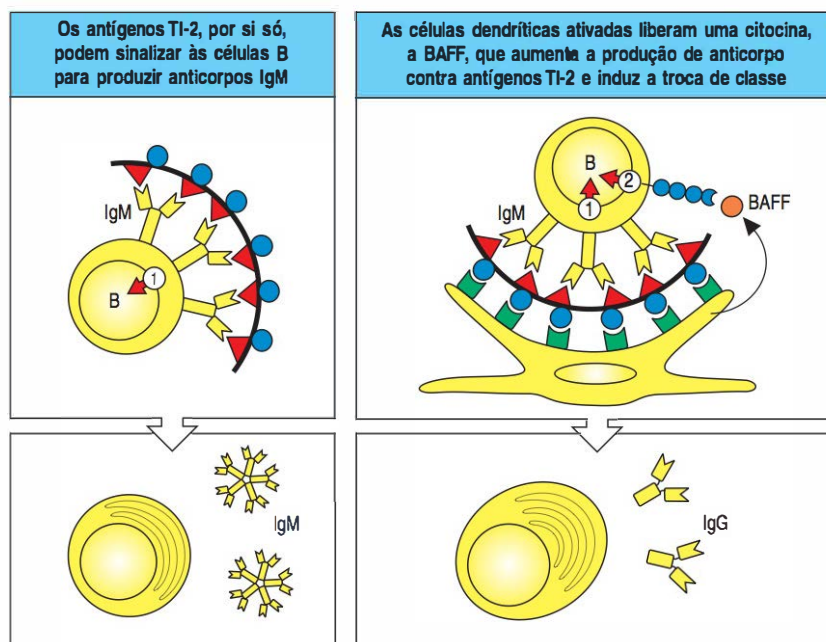
10.13 As respostas de células B para polissacarídeos bacterianos não requerem a ajuda de células T peptídeo-específicas

A segunda classe de antígenos timo-independentes consiste em moléculas como os polissacarídeos capsulares bacterianos, que têm estruturas altamente repetitivas. Esses antígenos timo-independentes, denominados **antígenos TI-2**, não têm a atividade estimulante intrínseca das células B. Enquanto os antígenos TI-1 podem ativar células B imaturas e células B maduras, os antígenos TI-2 somente podem ativar as células B maduras. As células B imaturas, como foi visto na Seção 8.6, são inativadas pelo encontro com epítomos repetitivos. Os lactentes e as crianças jovens de até 5 anos de idade não produzem respostas de anticorpos completamente eficazes contra os antígenos polissacarídicos, e isso pode ocorrer porque a maioria de suas células B é imatura.

As respostas a vários antígenos TI-2 são produzidas de forma proeminente pelas células B-1 (também conhecidas como células B CD5), que compreendem uma subpopulação de células B não convencionais de replicação autônoma (ver Seções 3.24 e 8.28), e pelas células B da zona marginal, outro subgrupo único de células B não recirculantes que se localizam na borda da polpa branca do baço (ver Seção 8.28). As células B da zona marginal são raras ao nascimento e acumulam-se com a idade; elas podem, portanto, ser responsáveis pela maioria das respostas fisiológicas do tipo TI-2, que aumentam em eficiência com a idade.

Os antígenos TI-2 provavelmente atuam fazendo ligações cruzadas simultaneamente com um número determinante de BCRs na superfície das células B maduras antígeno-específicas (Fig. 10.19, figuras à esquerda). Também existem evidências de que as células dendríticas e os macrófagos forneçam sinais coestimuladores para a ativação inicial das células B pelos antígenos TI-2, sinais que são necessários para a sobrevivência da célula B antígeno-específica e para sua diferenciação em plasmoblastos que secretam IgM. Um desses sinais coestimuladores é a citocina BAFF da família TNF, a qual é secretada pela célula dendrítica e interage com o receptor TACI na célula B (Fig. 10.19, figuras à direita).

Figura 10.19 A ativação das células B por antígenos TI-2 requer, ou é muito aumentada por, citocinas. A múltipla ligação cruzada dos receptores de células B (BCRs) pelos antígenos TI-2 pode levar à produção de anticorpos IgM (figuras à esquerda), mas existem evidências de que, além disso, as citocinas aumentem muito essa resposta, levando também à troca de isotipo (figuras à direita). Ainda não está claro onde essas citocinas são produzidas, mas uma possibilidade é de que as células dendríticas, as quais podem ser capazes de ligar o antígeno por meio dos receptores do sistema imune inato na sua superfície e apresentá-lo para as células B, secretem uma citocina solúvel da família TNF chamada BAFF, que pode ativar a troca de classe pela célula B.



O excesso de ligações cruzadas dos BCRs origina células B maduras não responsivas ou anérgicas, exatamente como acontece com as células B imaturas. Portanto, a densidade de epítopos para o antígeno TI-2 apresentados às células B é essencial. Se ela for muito baixa, as ligações cruzadas com os receptores serão insuficientes para ativar a célula; se a densidade for muito alta, a célula B torna-se anérgica.

As respostas das células B aos antígenos TI-2 fornecem resposta imediata e específica contra uma importante classe de patógenos, as bactérias encapsuladas. Vários patógenos bacterianos extracelulares comuns estão envolvidos por uma cápsula polissacarídica que permite que eles resistam à ingestão por fagócitos. A bactéria não apenas escapa da destruição direta por fagócitos, mas também evita a estimulação das respostas por células T contra peptídeos bacterianos apresentados pelos macrófagos. Os anticorpos IgM rapidamente produzidos em resposta a esse polissacarídeo capsular, independentemente do auxílio de células T peptídeo-específicas, revestirão a bactéria, promovendo sua ingestão e destruição pelos fagócitos logo no início da infecção.

Além de produzir IgM, as respostas timo-independentes podem incluir a troca para outras classes de anticorpos, como IgG3 em camundongos. É provável que isso seja o resultado da ajuda das células dendríticas (ver Fig. 10.19, figuras à direita), que fornecem citocinas secretadas, como BAFF, e sinais ligados à membrana aos plasmoblastos em proliferação quando eles respondem aos antígenos TI.

Nem todos os anticorpos contra polissacarídeos bacterianos são produzidos estritamente por meio do mecanismo TI-2. Anteriormente, mencionou-se a importância dos anticorpos contra o polissacarídeo capsular de *Haemophilus influenzae* tipo b na imunidade protetora contra essa bactéria. A doença de imunodeficiência síndrome de Wiskott-Aldrich é causada por alterações nas células T que impedem sua interação com as células B (descrito de maneira detalhada no Cap. 13). Pacientes com a síndrome de Wiskott-Aldrich produzem resposta muito fraca contra antígenos proteicos, mas, inesperadamente, também não produzem anticorpos IgM e IgG contra antígenos polissacarídicos e são altamente suscetíveis à infecção por bactérias encapsuladas como a *H. influenzae*. A incapacidade de produzir IgM parece ser devida, em parte, ao desenvolvimento muito reduzido da zona marginal do baço, que contém as células B responsáveis pela produção de grande parte dos anticorpos IgM "naturais" contra antígenos carboidratos ubíquos. Portanto, é provável que os anticorpos IgM e IgG induzidos por antígenos TI-2 sejam uma parte importante da resposta imune humoral em muitas infecções bacterianas, e no ser humano, pelo

	Antígeno TD	Antígeno TI-1	Antígeno TI-2
Resposta de anticorpos em lactentes	Sim	Sim	Não
Produção de anticorpos em indivíduo congenitamente sem timo	Não	Sim	Sim
Resposta de anticorpo na ausência de todas as células T	Não	Sim	Não
Ativação de células T	Sim	Não	Não
Ativação de célula B policlonal	Não	Sim	Não
Requer epítomos repetidos	Não	Não	Sim
Exemplos de antígenos	Toxina diftérica Hemaglutinina viral PPD de <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	LPS bacteriano <i>Brucella abortus</i>	Polissacarídeo pneumocócico Flagelina polimerizada de <i>Salmonella</i> Dextran Ficoll conjugado a hapteno (polissacarose)

Figura 10.20 Propriedades das diferentes classes de antígeno que produzem as respostas de anticorpos. LPS, lipopolissacarídeo; PPD, proteína purificada derivada; TD, timo-dependente; TI, timo-independente.

menos, a produção de anticorpos de classe trocada contra antígenos TI-2 pode, em geral, depender de algum auxílio das células T. As características distintivas das respostas de anticorpos timo-dependentes TI-1 e TI-2 estão resumidas na Figura 10.20.

Resumo

A ativação das células B por vários antígenos requer tanto a ligação do antígeno pela sIg da célula B – o BCR – quanto a interação da célula B com células T auxiliares antígeno-específicas. As células T auxiliares reconhecem fragmentos de peptídeo derivados do antígeno internalizados pela célula B e expostos pelas células B como complexos peptídeo:MHC de classe II. As células T_{FH} estimulam as células B por meio da conjugação prolongada nos centros germinativos, com a ligação do CD40L presente na célula T ao CD40 da célula B, e pela liberação direta de citocinas. As células B ativadas também fornecem sinais para as células T, por exemplo, via moléculas da família B7, que promovem a ativação contínua das células T. A interação inicial ocorre na fronteira entre as áreas de células T e de células B do tecido linfóide secundário, para onde as células T auxiliares e as células B ativadas pelo antígeno migram em resposta às quimiocinas. Interações adicionais entre células T e células B continuam após a migração para o folículo e a formação do centro germinativo.

As células T auxiliares induzem uma fase de proliferação vigorosa das células B nos centros germinativos e direcionam a diferenciação das células B clonalmente expandidas em células plasmáticas secretoras de anticorpo ou células B de memória. A troca para diferentes isotipos de anticorpos é regulada por citocinas liberadas pelas células T auxiliares. A hipermutação somática e a seleção para ligação de alta afinidade ocorrem nos centros germinativos. As células T auxiliares controlam esses processos pela ativação seletiva das células B que retiveram sua especificidade ao antígeno e pela indução da proliferação e da diferenciação em células plasmáticas e células B de memória. Alguns antígenos não proteicos estimulam as células B na ausência de reconhecimento ligado a células T auxiliares peptídeo-específicas. As respostas a esses antígenos timo-independentes são acompanhadas por apenas uma troca limitada de classe e não induzem células B de memória. Entretanto, tais respostas desempenham papel essencial na defesa do hospedeiro contra os patógenos cujos antígenos de superfície não podem desencadear respostas de células T peptídeo-específicas.

Distribuições e funções das classes de imunoglobulinas

Os patógenos extracelulares podem encontrar o seu caminho para a maioria dos locais no corpo, e os anticorpos devem ser distribuídos de forma igualmente ampla para combatê-los. A maioria das classes de anticorpos é distribuída por difusão a partir de seu local de síntese, mas mecanismos de transporte especializados são necessários para enviar os anticorpos às superfícies epiteliais que revestem o lúmen de órgãos como os pulmões e os intestinos. A distribuição dos anticorpos é determinada por seu isotipo de cadeia pesada, que pode limitar sua difusão ou permitir que eles se engajem em transportadores específicos que os enviam através do epitélio. Nesta parte do capítulo, serão descritos os mecanismos pelos quais os anticorpos de diferentes classes são direcionados para os compartimentos do corpo em que suas funções efetoras distintas são apropriadas, e serão discutidas as funções protetoras dos anticorpos que resultam unicamente de sua ligação aos patógenos. Na última parte do capítulo, serão discutidas as células e as moléculas efetoras que são especificamente engajadas por diferentes classes de anticorpos.

10.14 Anticorpos de diferentes classes atuam em locais distintos e têm funções efetoras distintas

Os patógenos penetram mais comumente no corpo através das barreiras epiteliais da mucosa que reveste os tratos respiratório, digestivo e urogenital, ou por lesões na pele. Com menos frequência, insetos, ferimentos ou agulhas hipodérmicas introduzem os microrganismos diretamente no sangue. As superfícies mucosas, os tecidos e o sangue do organismo estão protegidos dessas infecções por anticorpos; esses anticorpos servem para neutralizar o patógeno ou promover a sua eliminação antes que ele possa estabelecer uma infecção significativa. Anticorpos de diferentes classes são adaptados para atuar nos diferentes compartimentos do corpo. Uma vez que uma dada região V pode tornar-se associada a qualquer região C por meio da troca de classe (ver Seção 10.9), a progênie de uma única célula B pode produzir anticorpos que compartilham a mesma especificidade, porém fornecem todas as funções protetoras apropriadas para cada compartimento corporal.

Os anticorpos IgM são os primeiros a serem produzidos em uma resposta imune humoral, pois eles podem ser expressos sem que haja troca de classe (ver Fig. 5.17). Esses anticorpos IgM precoces tendem a ser de baixa afinidade, e são produzidos antes que as células B tenham sofrido hipermutação somática. No entanto, as moléculas de IgM formam pentâmeros com 10 sítios de ligação de antígenos, conferindo uma avidéz geral mais elevada quando ligam-se a antígenos multivalentes, como polissacarídeos da cápsula bacteriana, compensando, assim, a baixa afinidade dos monômeros de IgM. Devido ao grande tamanho dos pentâmeros, a IgM é principalmente encontrada na circulação sanguínea e, em menor quantidade, na linfa, e não nos espaços intercelulares dos tecidos. A estrutura pentamérica da IgM a torna especialmente efetiva na ativação do sistema do complemento, como será visto na última parte deste capítulo. A infecção da corrente sanguínea tem consequências graves, a menos que seja controlada rapidamente, e a produção rápida de IgM e a ativação eficiente do sistema do complemento são importantes no controle dessas infecções. Alguma IgM é produzida nas respostas secundárias e subsequentes, e também a partir de células B que não sofreram troca de classe durante a hipermutação somática, embora outras classes dominem as fases tardias de uma resposta de anticorpos. A IgM, em grande parte, também é produzida por células B-1 não convencionais que residem na cavidade peritoneal e nos espaços pleurais e pelas células B das zonas marginais do baço. Essas células secretam anticorpos contra antígenos carboidratos normalmente encontrados, incluindo os das bactérias, e não necessitam do auxílio das células T. Portanto, elas fornecem um repertório pré-formado de anticorpos IgM no sangue e nas cavidades corporais que pode reconhecer patógenos invasores (ver Seções 3.24 e 8.28).

Os anticorpos de outras classes – IgG, IgA e IgE – são menores e difundem-se facilmente do sangue para os tecidos. A IgA pode formar dímeros, como foi visto no Capítulo 4, mas IgG e IgE são sempre monoméricas. Assim, a afinidade dos sítios individuais de ligação do antígeno por seu antígeno é essencial para a efetividade desses anticorpos, e a maioria das células B que expressam essas classes foi selecionada nos centros germinativos pelo aumento da afinidade pelo antígeno após hipermutação somática. A IgG4 é o membro menos abundante da subclasse IgG, mas tem a capacidade pouco comum de formar anticorpos híbridos. Uma cadeia pesada e uma cadeia leve de IgG4 podem ser separadas do dímero de cadeia pesada original e reassociar-se com um par de cadeia leve-cadeia pesada de IgG4 diferente, formando um anticorpo IgG4 bivalente com duas especificidades distintas de antígeno.

A IgG é a principal classe de anticorpo no sangue e no líquido extracelular, ao passo que a IgA é a principal classe nas secreções, sendo que as mais importantes são as do epitélio que reveste os tratos intestinal e respiratório. A IgG opsoniza, de maneira eficiente, os patógenos para serem engolfados pelos fagócitos e ativa o sistema do complemento, mas a IgA é uma opsonina menos potente e um ativador fraco do complemento. A IgG opera principalmente nos tecidos, onde células e moléculas acessórias estão disponíveis, enquanto a IgA dimérica atua principalmente nas superfícies epiteliais, onde, em geral, o complemento e os fagócitos não estão presentes; assim, a IgA funciona basicamente como um anticorpo neutralizante. A IgA também é produzida por células plasmáticas que se diferenciam das células B de classe trocada nos linfonodos e no baço, e atua como anticorpo neutralizante nos espaços extracelulares e no sangue. Essa IgA é monomérica e é predominantemente da subclasse IgA1; a proporção de IgA1 para IgA2 no sangue é de 10:1. Os anticorpos IgA produzidos pelas células plasmáticas no intestino são diméricos e predominantemente da subclasse IgA2; a proporção de IgA2 para IgA1 no intestino é de 3:2.

Finalmente, o anticorpo IgE está presente apenas em níveis muito baixos no sangue ou em líquidos extracelulares, mas está avidamente ligado por receptores aos mastócitos, que são encontrados logo abaixo da pele e da mucosa e ao longo dos vasos sanguíneos no tecido conectivo. A ligação do antígeno a essa IgE associada à célula aciona os mastócitos a liberarem poderosos mediadores químicos que induzem reações, como tosse, sibilância e vômitos, que, por sua vez, podem expelir agentes infecciosos, como será discutido adiante neste capítulo. A distribuição e as principais funções dos anticorpos de diferentes classes estão resumidas na Figura 10.21.

10.15 As proteínas de transporte que se ligam às regiões Fc dos anticorpos levam os isotipos específicos através das barreiras epiteliais

No sistema imune das mucosas, as células plasmáticas secretoras de IgA são encontradas predominantemente na lâmina própria, que se localiza imediatamente abaixo da membrana basal de muitos epitélios de superfície. A partir desse local, os anticorpos IgA podem ser transportados pelo epitélio até sua superfície externa, por exemplo, para o lúmen do intestino ou dos brônquios (Fig. 10.22). O anticorpo IgA sintetizado na lâmina própria é secretado como uma molécula dimérica de IgA, associada a uma única cadeia J (ver Fig. 5.19). Essa forma polimérica de IgA liga-se especificamente a um receptor chamado **receptor de imunoglobulina polimérica (pIgR)**, o qual está presente nas superfícies basolaterais das células epiteliais de revestimento. Quando o pIgR se liga à molécula de IgA dimérica, o complexo é internalizado e transportado pelo citoplasma da célula epitelial em uma vesícula de transporte até sua superfície luminal. Esse processo é denominado transcitose. A IgM também se liga ao pIgR e pode ser secretada para dentro do intestino pelo mesmo mecanismo. Após atingir a superfície luminal do enterócito, o anticorpo é liberado na camada de muco que cobre o revestimento do intestino por clivagem proteolítica do domínio extracelular do pIgR. O domínio extracelular clivado do pIgR é conhecido como componente secretor (com frequência abreviado como SC [do inglês *secretory component*]) e permanece associado ao anticorpo. O compo-

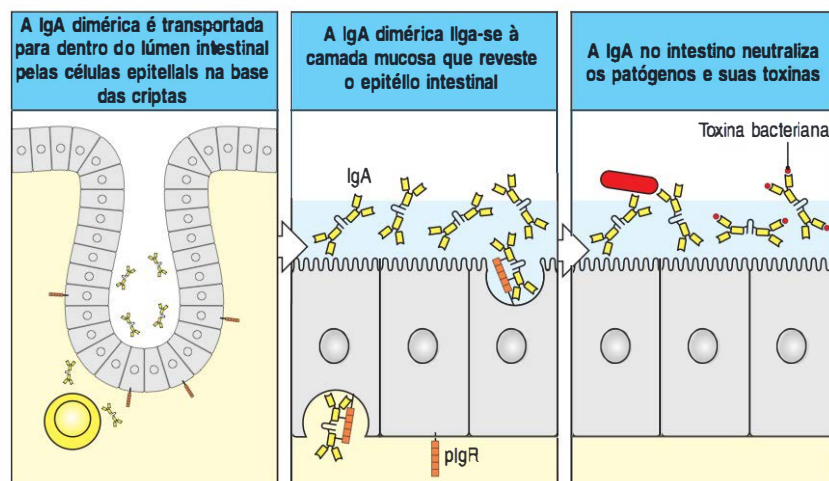
Figura 10.21 Cada classe de imunoglobulina humana tem funções especializadas e distribuição única. As principais funções efetoras de cada classe (+++) estão marcadas em vermelho-escuro; funções menos importantes (++) são mostradas em rosa-escuro, e funções muito menos importantes (+), em rosa-claro. As distribuições estão marcadas similarmente, com os níveis séricos médios mostrados na última linha. A IgA tem duas subclasses, IgA1 e IgA2. A coluna de IgA refere-se às duas subclasses. A IgG2 pode atuar como opsonina na presença de um receptor Fc do alótipo apropriado, encontrado em cerca de 50% das pessoas brancas. NK, *natural killer*.

Atividade funcional	IgM	IgD	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4	IgA	IgE
Neutralização	+	—	++	++	++	++	++	—
Opsonização	+	—	+++	*	++	+	+	—
Sensibilização para morte por células NK	—	—	++	—	++	—	—	—
Sensibilização de mastócitos	—	—	+	—	+	—	—	+++
Ativação do sistema do complemento	+++	—	++	+	+++	—	+	—
Distribuição	IgM	IgD	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4	IgA	IgE
Transporte através do epitélio	+	—	—	—	—	—	+++ (dímero)	—
Transporte através da placenta	—	—	+++	+	++	+/-	—	—
Difusão para sítios extravasculares	+/-	—	+++	+++	+++	+++	++ (monômero)	+
Níveis séricos médios (mg mL ⁻¹)	1,5	0,04	9	3	1	0,5	2,1	3 × 10 ⁻⁶

nente secretor está ligado à parte da região Fc da IgA que contém o sítio de ligação para o receptor Fcα I, bloqueando, dessa forma, a ligação de IgA secretora a esse receptor. O componente secretor tem vários papéis fisiológicos. Ele liga-se a mucinas no muco, atuando como uma “cola” para ligar IgA secretada à camada mucosa na superfície luminal do epitélio intestinal, onde o anticorpo se liga e neutraliza os patógenos intestinais e suas toxinas (ver Fig. 10.22). O componente secretor também protege os anticorpos contra a clivagem por enzimas do intestino.

Os principais locais de síntese e secreção de IgA são o intestino, o epitélio respiratório, a mama em fase de lactação e várias outras glândulas exócrinas, como as salivares e as lacrimais. Acredita-se que o papel funcional primário dos anticorpos IgA seja proteger as superfícies epiteliais dos agentes infecciosos, assim como os anticorpos IgG protegem os espaços extracelulares dentro dos tecidos. Por meio da ligação a bactérias, partículas virais e toxinas, os anticorpos IgA impedem a adesão de bactérias e vírus às células epiteliais e a absorção de toxinas, e fornecem a primei-

Figura 10.22 A principal classe de anticorpo presente no lúmen do intestino é a IgA dimérica secretora. Ela é sintetizada por células plasmáticas na lâmina própria e transportada para dentro do lúmen do intestino por meio de células epiteliais na base das criptas. A IgA dimérica liga-se à camada de muco acima do epitélio intestinal e atua como barreira antígeno-específica para patógenos e toxinas no lúmen intestinal.



ra linha de defesa contra uma ampla variedade de patógenos. Acredita-se também que a IgA tenha papel adicional no intestino, o de regulação da microbiota intestinal (ver Cap. 12).

Os bebês recém-nascidos são especialmente vulneráveis à infecção, não tendo sofrido exposição prévia aos micróbios do ambiente que eles encontram ao nascer. Os anticorpos IgA são secretados no leite materno e, assim, transferidos para o intestino do lactente, onde oferecem proteção contra as bactérias recém-encontradas até que o bebê possa sintetizar seus próprios anticorpos protetores. A IgA não é o único anticorpo protetor conferido ao lactente por sua mãe. A IgG materna é transportada através da placenta diretamente à corrente sanguínea do feto durante a vida intrauterina; ao nascimento, os bebês humanos apresentam níveis plasmáticos de IgG tão elevados quanto os de sua mãe, e com a mesma gama de especificidades. O transporte seletivo de IgG da mãe para o feto é realizado por uma proteína transportadora de IgG na placenta, o **FcRn (receptor Fc neonatal)**, que é intimamente relacionada em estrutura às moléculas do MHC de classe I. Apesar dessa semelhança, o FcRn liga-se à IgG de modo bastante diferente da ligação do peptídeo às moléculas do MHC de classe I, pois sua fenda de ligação peptídica é ocluída. Ele liga-se à porção Fc das moléculas de IgG (Fig. 10.23). Duas moléculas de FcRn ligam-se a uma molécula de IgG, transportando-a através da placenta. Em alguns roedores, o FcRn também envia a IgG para a circulação do neonato a partir do lúmen intestinal. A IgG materna também é ingerida pelos animais recém-nascidos por meio do leite materno e do colostro – o líquido rico em proteínas secretado da glândula mamária pós-natal. Nesse caso, o FcRn transporta a IgG do lúmen do intestino neonatal para o sangue e os tecidos. O FcRn também é encontrado em adultos no intestino, no fígado e nas células endoteliais. Sua função no adulto é manter os níveis de IgG no plasma, o que é feito pela ligação do anticorpo, sua endocitose e reciclagem para o sangue, prevenindo, assim, sua excreção do organismo.

Por meio desses sistemas de transporte especializados, os mamíferos são supridos desde o nascimento com anticorpos contra os patógenos comuns em seus ambientes. À medida que amadurecem e produzem seus próprios anticorpos de todos os isotipos, estes são distribuídos seletivamente para diferentes locais do corpo (Fig. 10.24). Assim, ao longo da vida, a troca de classes e a distribuição de classes de anticorpos pelo corpo fornecem proteção efetiva contra a infecção nos espaços extracelulares.

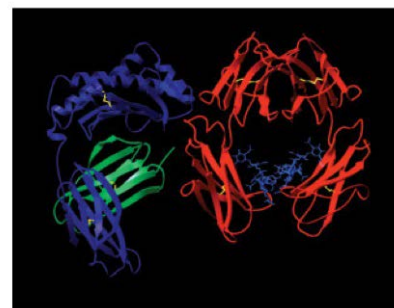


Figura 10.23 O receptor Fc neonatal (FcRn) liga-se à porção Fc da IgG. A estrutura de uma molécula do FcRn (azul e verde) é mostrada ligada a uma cadeia da porção Fc da IgG (vermelha), na interface dos domínios $C\gamma_2$ e $C\gamma_3$, com a região $C\gamma_2$ no topo. O componente β_2 -microglobulina do FcRn está em verde. A estrutura azul-escura ligada à porção Fc da IgG é uma cadeia de carboidrato, o que indica ocorrência de glicosilação. O FcRn transporta moléculas de IgG através da placenta, no ser humano, e também atravessa o intestino, em ratos e camundongos. Ele também atua na manutenção dos níveis de IgG em adultos. Embora apenas uma molécula do FcRn seja mostrada ligada à porção Fc, acredita-se que sejam necessárias duas moléculas do FcRn para capturar uma molécula de IgG. (Cortesia de P. Björkman.)

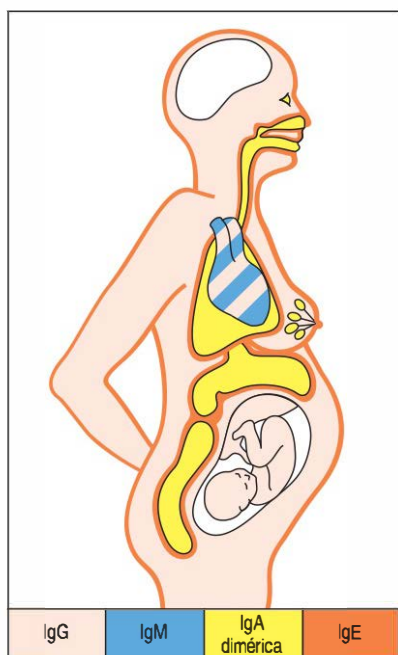


Figura 10.24 As classes de imunoglobulinas (Igs) são seletivamente distribuídas no organismo. A IgG e a IgM predominam no sangue (aqui mostradas por IgM e IgG no coração, para simplificar), enquanto a IgG e a IgA monomérica são os principais anticorpos no líquido extracelular do organismo. A IgA dimérica predomina nas secreções através do epitélio, incluindo o leite materno. O feto recebe a IgG da mãe por transporte transplacentário. A IgE é encontrada principalmente associada aos mastócitos logo abaixo das superfícies epiteliais (sobretudo do trato respiratório, do trato gastrointestinal e da pele). Em geral, o cérebro é desprovido de Ig.

10.16 Os anticorpos IgG e IgA de alta afinidade podem neutralizar toxinas bacterianas

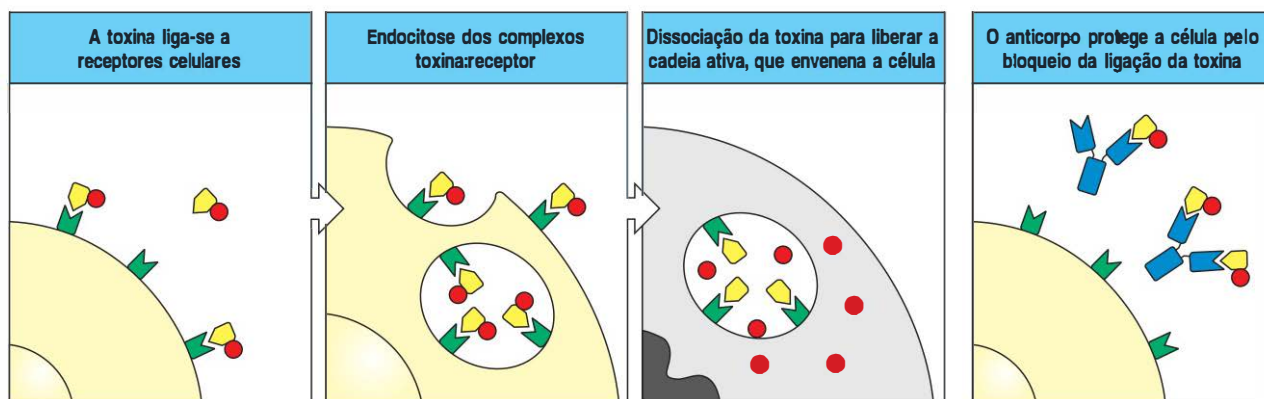
Muitas bactérias causam doenças pela secreção de proteínas denominadas toxinas bacterianas, que lesam ou interrompem a função das células do hospedeiro (Fig. 10.25). Para ter efeito, uma toxina deve interagir especificamente com uma molécula que serve como receptor na superfície da célula-alvo. Em muitas toxinas, o domínio de ligação do receptor está em uma cadeia polipeptídica, mas a função tóxica é desempenhada por uma segunda cadeia. Anticorpos que se ligam ao sítio de ligação no receptor na molécula da toxina podem impedir que a toxina se ligue à célula e, assim, proteger a célula do ataque tóxico (Fig. 10.26). Os anticorpos que atuam dessa forma para neutralizar as toxinas são denominados anticorpos neutralizantes.

A maioria das toxinas é ativa em concentrações nanomolares: uma única molécula de toxina diftérica pode matar uma célula. Assim, para neutralizar as toxinas, os anticorpos devem ser capazes de difundir-se nos tecidos e ligar-se à toxina rapidamente e com alta afinidade. A capacidade de os anticorpos IgG se difundirem facilmente pelos líquidos extracelulares, e sua alta afinidade pelo antígeno, uma vez que tenha ocorrido a maturação da afinidade, tornam-nos os principais anticorpos que neutralizam as toxinas nos tecidos. Da mesma forma, os anticorpos IgA de alta afinidade neutralizam as toxinas nas superfícies mucosas do corpo.

As toxinas da difteria e do tétano são duas toxinas bacterianas nas quais as funções tóxicas e de ligação ao receptor estão em duas cadeias proteicas separadas. Assim, é possível imunizar indivíduos, em geral lactentes, com moléculas de toxina modificadas nas quais a cadeia tóxica foi desnaturada. Essas toxinas modificadas, denominadas toxoides, não têm atividade tóxica, mas retêm o sítio de ligação ao receptor.

Figura 10.25 Várias doenças comuns são causadas por toxinas bacterianas. Todas essas toxinas são exotoxinas – proteínas secretadas por bactérias. Os anticorpos IgG e IgA de alta afinidade protegem contra essas toxinas. Bactérias também têm endotoxinas não secretadas, como lipopolissacarídeos, os quais são liberados quando a bactéria morre. As endotoxinas também são importantes na patogênese da doença, mas, nesse caso, a resposta do hospedeiro é mais complexa, pois o sistema imune inato tem receptores para algumas dessas endotoxinas (ver Cap. 3). ADP, difosfato de adenosina; AMPc, monofosfato de adenosina cíclico.

Doença	Organismo	Toxina	Efeitos <i>in vivo</i>
Tétano	<i>Clostridium tetani</i>	Toxina tetânica	Bloqueia a ação inibitória do neurônio, levando à contração muscular crônica
Difteria	<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	Toxina diftérica	Inibe a síntese proteica, levando ao dano da célula epitelial e à miocardite
Gangrena gasosa	<i>Clostridium perfringens</i>	Toxina clostridial	Ativação da fosfolipase, levando à morte celular
Cólera	<i>Vibrio cholerae</i>	Toxina do cólera	Ativa o adenilato ciclase, eleva o AMPc nas células, levando a alterações nas células epiteliais do intestino que causam perda de água e eletrólitos
Antraz	<i>Bacillus anthracis</i>	Complexo tóxico do antraz	Aumenta a permeabilidade vascular, levando a edema, hemorragia e colapso circulatório
Botulismo	<i>Clostridium botulinum</i>	Toxina botulínica	Bloqueia a liberação de acetilcolina, levando à paralisia
Coqueluche	<i>Bordetella pertussis</i>	Toxina pertússis	ADP-ribosilação das proteínas G, levando à linfoproliferação
		Citotoxina traqueal	Inibe os cílios e causa perda das células epiteliais
Escarlatina	<i>Streptococcus pyogenes</i>	Toxina eritrogênica	Vasodilatação, levando ao exantema da escarlatina
		Leucocidina Estreptolisinas	Matam os fagócitos, permitindo a sobrevivência da bactéria
Intoxicação alimentar	<i>Staphylococcus aureus</i>	Enterotoxina estafilocócica	Atua nos neurônios intestinais para induzir vômito; também é um potente mitógeno de células T (superantígeno SE)
Síndrome do choque tóxico	<i>Staphylococcus aureus</i>	Toxina da síndrome do choque tóxico	Causa hipotensão e perda cutânea; também é um potente mitógeno de células T (superantígeno TSST-1)



Assim, a imunização com o toxoide induz anticorpos neutralizantes que protegem contra a toxina nativa.

Alguns venenos de insetos ou animais são tão tóxicos que uma única exposição pode causar lesão tecidual grave ou morte; para eles, a resposta imune adaptativa é lenta demais para ser protetora. A exposição a esses venenos é um evento raro, e vacinas protetoras ainda não foram desenvolvidas para uso em seres humanos. Em vez disso, anticorpos neutralizantes são produzidos pela imunização de outras espécies, como os cavalos, com venenos de insetos e cobras para produzir anticorpos antiveneno (antiveninas). As antiveninas são injetadas nos indivíduos expostos para protegê-los contra os efeitos tóxicos do veneno. A transferência de anticorpos realizada dessa maneira é conhecida como imunização passiva (ver Apêndice I, Seção A.36).

Figura 10.26 A neutralização de toxinas por anticorpos IgG protege as células de sua ação danosa. Os efeitos danosos de muitas bactérias são causados pelas toxinas que elas produzem (ver Fig. 10.25). Essas toxinas são normalmente compostas por várias porções distintas. Uma parte da molécula de toxina liga-se a um receptor de superfície celular, que permite que a molécula seja internalizada. Outra parte da molécula da toxina, então, entra no citoplasma e envenena a célula. Anticorpos que inibem a ligação da toxina podem prevenir, ou neutralizar, esses efeitos.

10.17 Anticorpos IgG e IgA de alta afinidade podem inibir a infetividade dos vírus

Os vírus animais infectam as células pela ligação a um receptor específico de superfície celular, frequentemente uma proteína específica para o tipo celular que determina quais células eles podem infectar. A hemaglutinina do influenzavírus, por exemplo, liga-se aos resíduos terminais de ácido siálico nos carboidratos presentes nas células epiteliais do trato respiratório. Ela é conhecida como hemaglutinina porque reconhece e liga resíduos de ácido siálico similares em hemácias de galinhas e aglutina essas hemácias. Os anticorpos contra a hemaglutinina podem inibir a infecção pelo influenzavírus. Esses anticorpos são denominados anticorpos neutralizantes virais, e, assim como na neutralização de toxinas, os anticorpos IgA e IgG de alta afinidade são particularmente importantes.

Muitos anticorpos que neutralizam vírus fazem isso bloqueando diretamente a ligação do vírus aos receptores de superfície (Fig. 10.27). Porém, algumas vezes, os vírus são neutralizados de modo bem-sucedido quando apenas uma única molécula de anticorpo é ligada a uma partícula viral que tem muitos sítios de ligação ao receptor em sua superfície. Nesses casos, o anticorpo deve causar alguma alteração no vírus que rompe sua estrutura. Isso pode impedi-lo de interagir com seu receptor, ou pode interferir na fusão do vírus com a membrana plasmática depois que o vírus tiver se associado com seu receptor.

10.18 Os anticorpos podem bloquear a adesão de bactérias às células do hospedeiro

Muitas bactérias têm moléculas de superfície celular denominadas **adesinas**, que permitem que as bactérias se liguem às superfícies das células do hospedeiro. Essa aderência é essencial para a capacidade de essas bactérias causarem doenças, seja penetrando na célula, como fazem as espécies de *Salmonella*, ou seja permanecen-

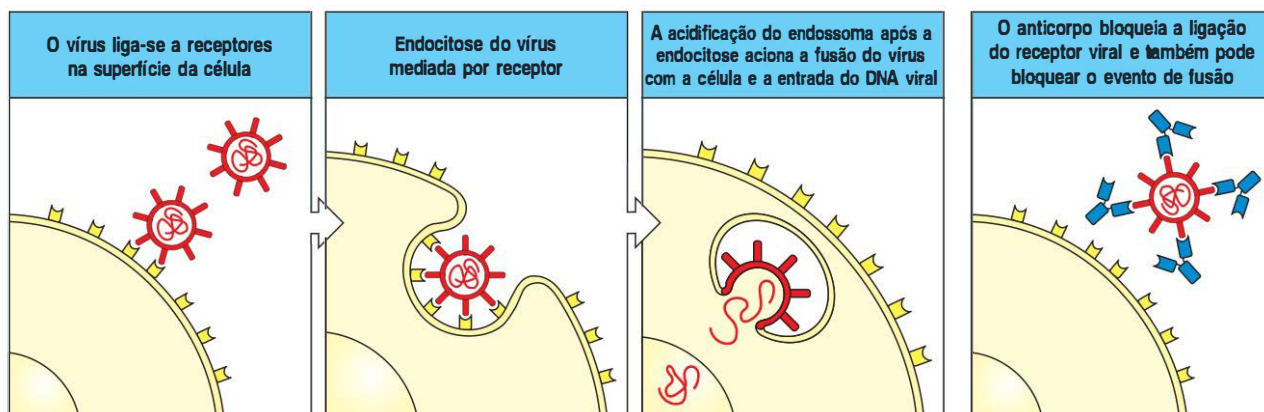
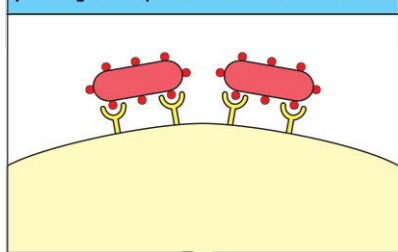


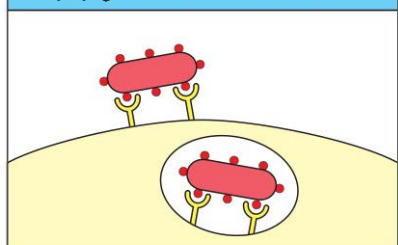
Figura 10.27 A infecção viral das células pode ser bloqueada por anticorpos neutralizantes. Para que um vírus se multiplique dentro de uma célula, ele deve introduzir nela seus genes. A primeira etapa na entrada é normalmente a ligação do vírus a um receptor da superfície celular. Para vírus envelopados, como mostrado na figura, a entrada no citoplasma requer a fusão do envelope viral com a membrana celular. Para alguns vírus, esse evento de fusão ocorre na super-

fície da célula (não mostrado); para outros, ele pode ocorrer apenas dentro do meio mais ácido dos endossomas, como mostrado aqui. Vírus não envelopados também devem se ligar a receptores de superfície celular, mas eles entram no citoplasma pelo rompimento dos endossomas. Anticorpos ligados às proteínas virais de superfície neutralizam o vírus, inibindo sua ligação inicial à célula ou sua subsequente entrada.

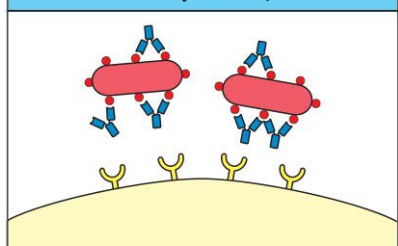
Colonização da superfície celular por bactérias que se ligam à superfície via adesinas bacterianas



Algumas bactérias são internalizadas e propagam-se nas vesículas internas



Anticorpos contra adesinas bloqueiam a colonização e a captura



do aderidas à superfície celular, como os patógenos extracelulares (Fig. 10.2B). *Neisseria gonorrhoeae*, o agente causal da doença sexualmente transmissível gonorreia, tem uma proteína de superfície celular conhecida como pilina, que permite à bactéria aderir às células epiteliais dos tratos urinário e reprodutor, e é essencial para sua infectividade. Os anticorpos contra a pilina podem inibir essa reação adesiva e impedir a infecção.

Os anticorpos IgA secretados nas superfícies mucosas dos tratos intestinal, respiratório e reprodutivo são particularmente importantes na inibição da colonização dessas superfícies pelos patógenos e na prevenção da infecção das células epiteliais. A adesão de bactérias às células dentro dos tecidos também pode contribuir para a patogênese, e os anticorpos IgG contra as adesinas protegem os tecidos da lesão do mesmo modo que os anticorpos IgA protegem as superfícies mucosas.

10.19 Os complexos anticorpo:antígeno ativam a via clássica do complemento por meio da ligação à molécula C1q

Outra maneira pela qual os anticorpos podem proteger contra infecções é por meio da ativação do complemento. O sistema do complemento foi descrito no Capítulo 2, porque é o primeiro a ser ativado na ausência de anticorpos, como parte de uma resposta imune inata. A ativação do complemento ocorre por meio de uma cascata de reações de clivagem proteolítica, na qual as proteínas do complemento inativas presentes no plasma são clivadas para formar proteases que clivam e ativam a próxima enzima na série. Três vias conhecidas de ativação do complemento convergem para revestir a superfície do patógeno ou os complexos antígeno:anticorpo com o fragmento C3b do complemento covalentemente ligado, o qual atua como uma opsonina para promover a captura e a remoção pelos fagócitos. Além disso, os componentes finais do complemento podem formar um complexo de ataque à membrana que danifica algumas bactérias.

Os anticorpos iniciam a ativação do complemento por uma via conhecida como via clássica, porque foi a primeira via de ativação do complemento a ser descoberta. Os

Figura 10.28 Os anticorpos podem prevenir a ligação de bactérias à superfície da célula. Várias infecções bacterianas requerem interação entre a bactéria e um receptor da superfície da célula. Isso é particularmente verdadeiro para as infecções das superfícies mucosas. O processo de ligação envolve interações moleculares muito específicas entre adesinas de bactérias e seus receptores na célula hospedeira; anticorpos contra adesinas bacterianas podem bloquear essas infecções.

detalhes completos dessa via, e das duas outras vias de ativação do complemento conhecidas, foram apresentados no Capítulo 2, no qual o enfoque foi dado ao modo como a via clássica pode ser ativada na imunidade inata na ausência de anticorpo específico, mas aqui, descreve-se como o anticorpo formado na resposta imune adaptativa inicia a via clássica.

O primeiro componente da via clássica de ativação do complemento é C1, que é um complexo de três proteínas denominadas C1q, C1r e C1s (ver Fig. 2.17). Deve-se lembrar de que C1r e C1s são serinas proteases, e duas moléculas de C1r e C1s são ligadas a cada molécula de C1q. A ativação do complemento é iniciada quando os anticorpos ligados à superfície de um patógeno ligam C1 por meio do C1q (Fig. 10.29). O C1q pode ser ligado a anticorpos IgM ou IgG, mas devido às exigências estruturais necessárias da ligação a C1q, nenhum desses isotipos de anticorpos pode ativar o complemento em solução. As reações do complemento são iniciadas somente quando os anticorpos já se encontram ligados a múltiplos sítios em uma superfície celular, em geral a de um patógeno.

Cada cabeça globular de uma molécula de C1q pode ligar-se a uma região Fc, e a ligação de duas ou mais cabeças ativa o complexo C1. No plasma, a molécula pentamérica de IgM tem uma conformação planar que não se liga ao C1q (Fig. 10.30, figura à esquerda); porém, a ligação à superfície de um patógeno deforma o pentâmero de IgM, de modo que ele pareça com um grampo (Fig. 10.30, figura à direita), e essa distorção expõe os sítios de ligação para as cabeças de C1q. Embora C1q se ligue com baixa afinidade a algumas subclasses de IgG em solução, a energia de ligação necessária à ativação de C1q é obtida somente quando uma única molécula de C1q pode ligar-se a duas ou mais moléculas de IgG que são mantidas a uma distância de 30 a 40 nm uma da outra como resultado da ligação ao antígeno. Isso requer que muitas moléculas de IgG sejam ligadas a um único patógeno ou a um antígeno em solução. Por essa razão, a IgM é muito mais eficiente em ativar o complemento do que a IgG. A ligação de C1q a uma única molécula de IgM ligada, ou a duas ou mais moléculas de IgG ligadas (ver Fig. 10.29), leva à ativação da atividade de protease do C1r, ativando a cascata do comple-

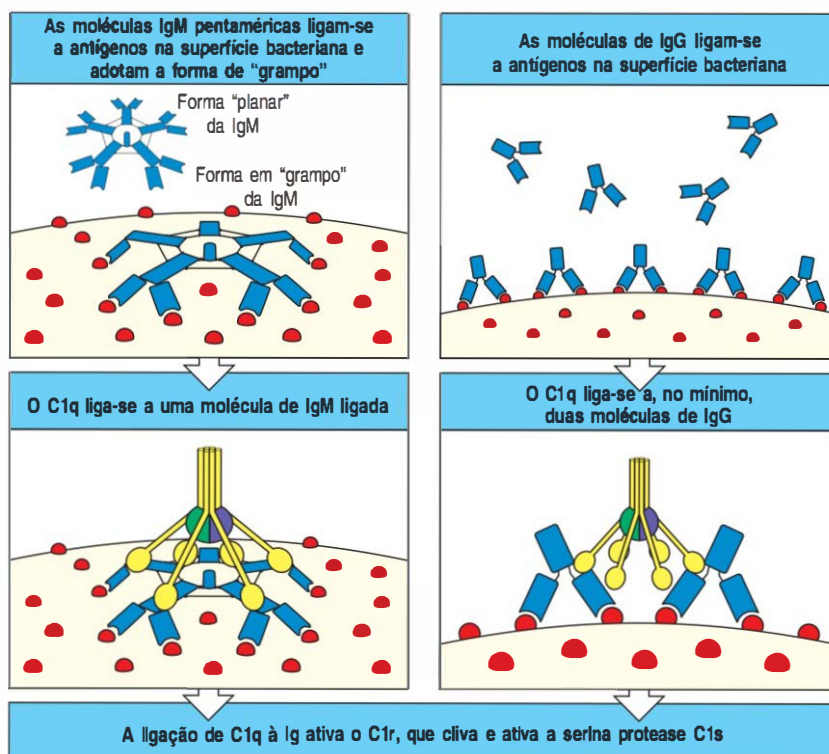
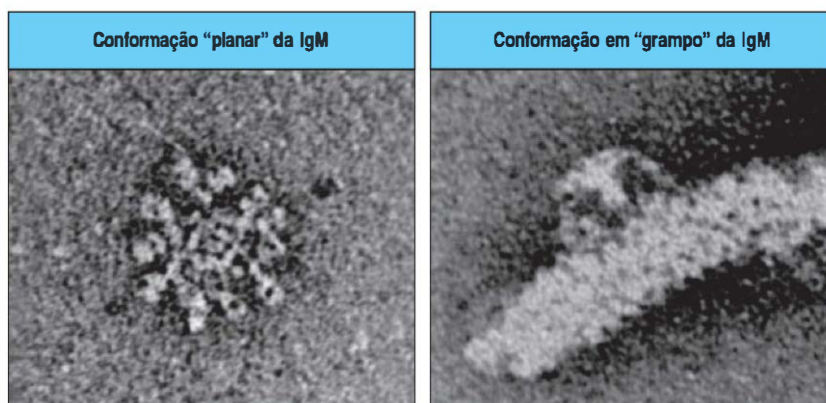


Figura 10.29 A via clássica de ativação do complemento é iniciada pela ligação do C1q ao anticorpo na superfície de um patógeno. Quando uma molécula de IgM se liga a vários epítopos idênticos na superfície de um patógeno, ela dobra-se em forma de "grampo", permitindo que as cabeças globulares do C1q se liguem a suas porções Fc (figuras à esquerda). Múltiplas moléculas de IgG ligadas à superfície de um patógeno permitem a ligação de uma única molécula de C1q a duas ou mais porções Fc (figuras à direita). Em ambos os casos, a ligação do C1q ativa a C1r associada, que se torna uma enzima ativa que cliva a pró-enzima C1s, gerando uma serina protease que inicia a cascata clássica do complemento (ver Cap. 2).

Figura 10.30 As duas conformações da IgM. A figura à esquerda mostra a conformação planar da IgM solúvel; a figura à direita mostra a conformação em "grampo" da IgM ligada a um flagelo bacteriano. (Fotografias [x 760.000], cortesias de K.H. Roux.)



mento (ver Seção 2.7 para uma descrição completa das reações subsequentes). Isso mostra a ligação dos anticorpos na ativação da cascata do complemento.

10.20 Os receptores do complemento são importantes na remoção dos complexos imunes da circulação

Muitos antígenos solúveis pequenos formam complexos anticorpo:antígeno (complexos imunes) que contêm pouquíssimas moléculas de IgG para serem ligadas com eficiência aos receptores Fc γ , que serão discutidos na próxima parte deste capítulo. Esses antígenos incluem as toxinas ligadas a anticorpos neutralizantes e os restos de células do hospedeiro ou microrganismos mortos. Esses complexos imunes são encontrados após a maioria das infecções e removidos da circulação pela ação do complemento. Os complexos imunes solúveis desencadeiam sua própria remoção pela ativação do complemento, novamente por meio da ligação de C1q, levando à ligação covalente dos fragmentos do complemento ativados C4b e C3b ao complexo, que é, então, eliminado da circulação pela ligação de C4b e C3b ao receptor de complemento 1 (CR1, do inglês *complement receptor 1*) presente na superfície dos eritrócitos (ver Seção 2.13 para uma descrição dos diferentes tipos de receptores do complemento). Os eritrócitos transportam os complexos ligados de antígeno, de anticorpo e de complemento para o fígado e o baço. Nesses locais, os macrófagos que têm receptores CR1 e Fc removem os complexos da superfície dos eritrócitos sem destruir as células e, então, os degradam (Fig. 10.31). Até mesmo agregados maiores de antígeno particulado, como vírus, bactérias e restos celulares, podem ser revestidos com o complemento, capturados por eritrócitos e transportados para o baço para destruição.

Os complexos imunes revestidos pelo complemento que não são removidos da circulação tendem a depositar-se nas membranas basais de pequenos vasos sanguíneos, mais notavelmente nas membranas dos glomérulos renais, onde o sangue é filtrado para formar a urina. Os complexos imunes que passam pela membrana basal do glomérulo se ligam ao CR1 presente nos podócitos renais, células que se situam abaixo da membrana basal. O significado funcional desses receptores nos rins é desconhecido; porém, eles têm papel importante na patologia que pode surgir em algumas doenças autoimunes.

Na doença autoimune lúpus eritematoso sistêmico, que será descrita no Capítulo 15, níveis excessivos de complexos imunes circulantes causam sua deposição em grandes quantidades nos podócitos, lesando o glomérulo; a insuficiência renal é o principal risco nessa doença. Os complexos antígeno:anticorpo também podem causar patologia em pacientes com deficiências nos componentes iniciais do complemento (C1, C2 e C4). A via clássica do complemento não é ativada adequadamente, e os complexos imunes não são eliminados de maneira efetiva porque não se tornam marcados pelo complemento. Esses pacientes também sofrem dano nos tecidos como resultado da deposição dos complexos imunes, sobretudo nos rins.

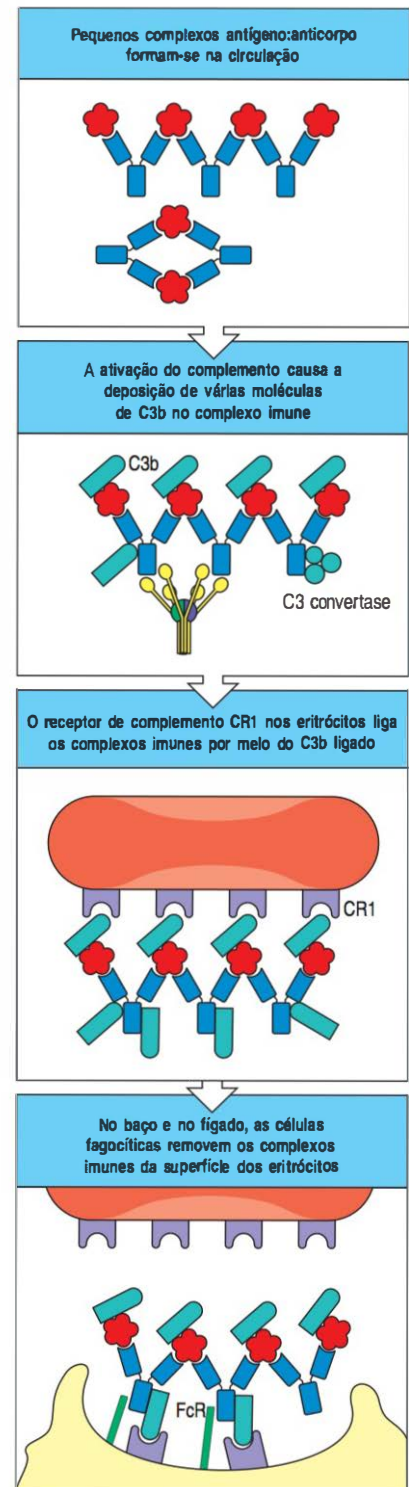
Figura 10.31 O CR1 eritrocitário auxilia na eliminação dos complexos imunes da circulação. O CR1 na superfície do eritrócito tem função importante na eliminação dos complexos imunes da circulação. Os complexos imunes ligam-se ao CR1 dos eritrócitos que os transportam para o fígado e o baço, onde são removidos por macrófagos que expressam receptores para o Fc e para os componentes do complemento ligados.

Resumo

A resposta de anticorpos dependente de células T inicia com a secreção de IgM, porém avança rapidamente para a produção de classes de anticorpos adicionais. Cada classe é especializada tanto em sua localização no corpo quanto nas funções que pode realizar. Os anticorpos IgM são encontrados principalmente no sangue; eles têm estrutura pentamérica. A IgM é especializada em ativar o complemento de maneira eficiente após a ligação ao antígeno e em compensar pela baixa afinidade de um sítio de ligação ao antígeno característico de IgM. Os anticorpos IgG são, em geral, de afinidade maior, e são encontrados no sangue e no líquido extracelular, onde podem neutralizar toxinas, vírus e bactérias, opsonizá-los para fagocitose e ativar o sistema do complemento. Os anticorpos IgA são sintetizados como monômeros, que penetram no sangue e em líquidos extracelulares, ou como moléculas diméricas pelas células plasmáticas na lâmina própria de vários tecidos de mucosa. Os dímeros de IgA são, então, transportados seletivamente por meio da camada epitelial para locais como o lúmen do intestino, onde neutralizam toxinas e vírus e bloqueiam a entrada de bactérias através do epitélio intestinal. A maioria dos anticorpos IgE está ligada à superfície de mastócitos que se localizam, principalmente, logo abaixo das superfícies corporais; a ligação do antígeno à IgE desencadeia reações de defesa locais. Os anticorpos podem defender o corpo, de diversas formas, contra patógenos extracelulares e seus produtos tóxicos. A forma mais simples é por meio de interações diretas com os patógenos ou seus produtos, por exemplo, pela ligação a sítios ativos das toxinas e sua neutralização, ou pelo bloqueio da sua habilidade de ligar-se às células do hospedeiro por meio de receptores específicos. Quando anticorpos do isotipo apropriado se ligam a antígenos, eles podem ativar a via clássica do complemento, o que resulta na eliminação do patógeno por meio de vários mecanismos descritos no Capítulo 2. Complexos imunes solúveis de antígenos e anticorpos também fixam o complemento e são eliminados da circulação por meio de receptores do complemento, presentes nas hemácias.

Destruição de patógenos recobertos por anticorpos via receptores Fc

A neutralização de toxinas, vírus ou bactérias por anticorpos de alta afinidade pode proteger contra a infecção, mas não resolve, por si só, o problema de como remover os patógenos e seus produtos do corpo. Além disso, muitos patógenos não podem ser neutralizados por anticorpos e devem ser destruídos por outros meios. Muitos anticorpos patógeno-específicos não se ligam a alvos neutralizantes na superfície do patógeno e, por isso, precisam estar ligados a outros mecanismos efetores para exercer o seu papel na defesa do hospedeiro. Já foi visto como a ligação do anticorpo ao antígeno pode ativar o complemento. Outro importante mecanismo de defesa é a ativação de uma série de **células efetoras acessórias** portadoras de receptores denominados **receptores Fc**, porque eles são específicos para a porção Fc dos anticorpos. Esses receptores facilitam a fagocitose de patógenos extracelulares ligados por anticorpos por meio de macrófagos, células dendríticas e neutrófilos. Outras células do sistema imune, não fagocíticas – células NK, eosinófilos, basófilos e mastócitos (ver Fig. 1.4) –, são acionadas para secretar os mediadores armazenados quando seus receptores Fc são engajados por patógenos revestidos por anticorpos. Esses mecanismos aumentam a efetividade de todos os anticorpos sem levar em conta o local ao qual eles estão ligados.

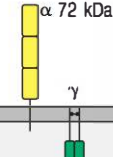
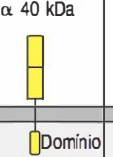
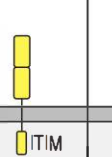
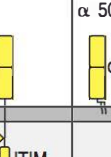
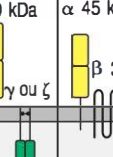
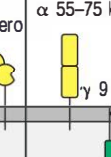
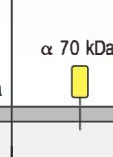


10.21 Os receptores Fc das células acessórias são receptores sinalizadores específicos para imunoglobulinas de diferentes classes

Os receptores Fc são uma família de moléculas de superfície celular que se ligam à porção Fc das Igs. Cada membro da família reconhece a Ig de um ou mais isotipos intimamente relacionados de cadeia pesada por meio de um domínio de reconhecimento na cadeia α do receptor Fc. A maioria dos receptores Fc consiste em membros da superfamília dos genes das Igs. Diferentes tipos de células portam diferentes grupos de receptores Fc, e o isotipo do anticorpo determina quais tipos de células estarão engajados em uma determinada resposta. Os diferentes receptores Fc, as células que os expressam e suas especificidades por diferentes classes de anticorpos são apresentados na Figura 10.32.

A maioria dos receptores Fc atua como parte de um complexo de subunidades múltiplas. Somente a cadeia α é necessária para o reconhecimento do anticorpo; as outras cadeias são necessárias para o transporte do receptor para a superfície celular e para a emissão de sinais quando uma região Fc é ligada. Alguns receptores Fc γ , o receptor Fc α I e o receptor de alta afinidade para a IgE (Fc ϵ RI) utilizam a cadeia γ para sinalização. Essa cadeia, que está intimamente relacionada à cadeia ζ do complexo TCR (ver Seção 7.7), associa-se de maneira não covalente à cadeia α de ligação ao Fc. O Fc γ RII-A humano é um receptor de cadeia única no qual o domínio citoplasmático da cadeia α substitui a função da cadeia γ . O Fc γ RII-B1 e o Fc γ RII-B2 também são receptores de cadeia única, mas funcionam como receptores inibidores, visto que contêm um motivo inibidor do imunorreceptor baseado em tirosina (ITIM, do inglês *immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motif*) que se liga ao inositol 5'-fosfatase SHIP (ver Seção 7.18). Embora a função mais proeminente dos receptores Fc seja a ativação das células acessórias contra os patógenos, eles também podem contribuir de outras formas para as respostas imunes. Por exemplo, os receptores Fc γ RII-B regulam negativamente as atividades de células B, mastócitos, macrófagos e neutrófilos, por meio do ajuste do limiar de ativação no qual os complexos imunes ativarão essas células. Os receptores Fc expressos pelas células dendríticas permitem a ingestão eficiente dos complexos antígeno:anticorpo e são capazes de processar esses antígenos e apresentar seus peptídeos às células T.

Figura 10.32 Distintos receptores para a região Fc das diferentes classes de imunoglobulina são expressos em diferentes células acessórias. A estrutura da subunidade, as propriedades de ligação desses receptores e os tipos celulares que os expressam são mostrados. A composição exata da cadeia de qualquer receptor pode variar de um tipo celular para outro. Por exemplo, o Fc γ RIII nos neutrófilos é expresso como uma molécula com ancoramento de membrana glicosil fosfatidil inositol, sem cadeias γ , ao passo que, nas células *natural killer* (NK), é expresso como uma molécula transmembrana associada a cadeias γ . O Fc γ RII-B1 difere do Fc γ RII-B2 pela presença de um éxon adicional na região intracelular. Esse éxon impede que o Fc γ RII-B1 seja internalizado durante a ligação cruzada. As afinidades de ligação são provenientes de dados de receptores humanos. *Apenas alguns alótipos de Fc γ RII-A ligam-se à IgG2. †Nos eosinófilos, o peso molecular da cadeia CD89 α é 70 a 100 kDa. Todos são membros da superfamília das imunoglobulinas, exceto o Fc ϵ RII, que é uma lectina e pode formar trímeros. ITIM, motivo inibidor do imunorreceptor baseado em tirosina.

Receptor	Fc γ RI (CD64)	Fc γ RII-A (CD32)	Fc γ RII-B2 (CD32)	Fc γ RII-B1 (CD32)	Fc γ RIII (CD16)	Fc ϵ RI	Fc ϵ RII (CD23)	Fc α RI (CD89)	Fc α / μ R
Estrutura									
Ligação	IgG1 10^8 M^{-1}	IgG1 $2 \times 10^6 \text{ M}^{-1}$	IgG1 $2 \times 10^6 \text{ M}^{-1}$	IgG1 $2 \times 10^6 \text{ M}^{-1}$	IgG1 $5 \times 10^6 \text{ M}^{-1}$	IgE 10^{10} M^{-1}	IgE $2-7 \times 10^7 \text{ M}^{-1}$ (trímero) $2-7 \times 10^6 \text{ M}^{-1}$ (monômero)	IgA1, IgA2 10^7 M^{-1} IgA1=IgA2	IgA, IgM $3 \times 10^9 \text{ M}^{-1}$
Ordem de afinidade	1) IgG1=IgG3 2) IgG4 3) IgG2	1) IgG1 2) IgG3=IgG2* 3) IgG4	1) IgG1=IgG3 2) IgG4 3) IgG2	1) IgG1=IgG3 2) IgG4 3) IgG2	IgG1=IgG3				1) IgM 2) IgA
Tipo de célula	Macrófagos Neutrófilos Eosinófilos Células dendríticas	Macrófagos Neutrófilos Eosinófilos Plaquetas Células de Langerhans	Macrófagos Neutrófilos Eosinófilos	Células B Mastócitos	Células NK Eosinófilos Macrófagos Neutrófilos Mastócitos	Mastócitos Basófilos	Eosinófilos Células B	Macrófagos Eosinófilos† Neutrófilos	Macrófagos Células B
Efeito da ligação	Captura Estimulação Ativação da atividade respiratória Indução da morte	Captura Liberação de grânulos (eosinófilos)	Captura Inibição da estimulação	Sem captura Inibição da estimulação	Indução de morte (células NK)	Secreção de grânulos	Degranulação	Captura Indução de morte	Captura

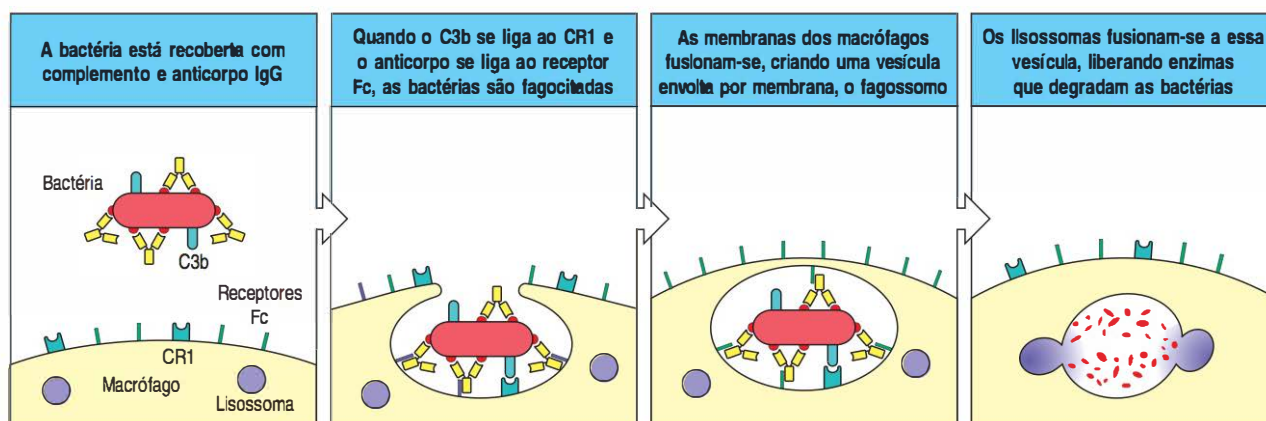
10.22 Os receptores Fc nos fagócitos são ativados por anticorpos ligados à superfície dos patógenos, permitindo a ingestão e a destruição dos patógenos pelos fagócitos

As células portadoras de Fc mais importantes na resposta imune humoral são as células fagocíticas das linhagens mielocíticas e monocíticas, sobretudo macrófagos e neutrófilos. Muitas bactérias são diretamente reconhecidas, ingeridas e destruídas pelos fagócitos, e essas bactérias não são patogênicas em indivíduos normais. Patógenos bacterianos com cápsulas de polissacarídeos resistem à captura direta pelos fagócitos, e essas bactérias tornam-se suscetíveis à fagocitose apenas quando são revestidas com anticorpos e complemento que compromete os receptores Fcγ ou Fcα e o receptor do complemento CR1 nas células fagocíticas, ativando a captura das bactérias (Fig. 10.33). A estimulação da fagocitose por antígenos revestidos pelo complemento ligado aos receptores do complemento é particularmente importante no início da resposta imune, antes que os anticorpos tenham trocado de isotipo. Os polissacarídeos capsulares pertencem à classe de antígenos TI-2 (ver Seção 10.13) e, portanto, podem estimular a produção inicial de anticorpos IgM, os quais são muito eficazes na ativação do sistema do complemento. A ligação da IgM a bactérias encapsuladas ativa a opsonização das bactérias pelo complemento e sua imediata ingestão e destruição pelos fagócitos portadores de receptores do complemento. Recentemente, o Fcα/μR foi descoberto como um receptor que liga IgA e IgM. O Fcα/μR é expresso principalmente nos macrófagos e nas células B da lâmina própria do intestino e nos centros germinativos. Acredita-se que ele desempenhe uma função na endocitose de anticorpos IgM complexados com bactérias como *Staphylococcus aureus*.

A ativação da fagocitose pode iniciar uma resposta inflamatória que causa dano aos tecidos, e, assim, os receptores Fc dos fagócitos devem ser capazes de distinguir as moléculas de anticorpo ligadas a um patógeno do grande número de moléculas de anticorpos livres que não estão ligados a nada. Essa distinção é possível pela agregação dos anticorpos, que ocorre quando eles se ligam a antígenos multiméricos ou a antígenos particulados multivalentes, como vírus e bactérias. Os receptores Fc individuais na superfície celular ligam-se a monômeros de anticorpos livres com baixa afinidade, mas quando apresentados a uma partícula revestida por anticorpo, a ligação simultânea de múltiplos receptores Fc resulta em ligação de maior afeição, e esse é o principal mecanismo pelo qual os anticorpos ligados são diferenciados da Ig livre (Fig. 10.34). O resultado é que os receptores Fc permitem que as células detectem os patógenos por meio de moléculas de anticorpo ligadas a eles. Portanto, os receptores Fc fornecem às células fagocíticas, que não têm especificidade intrínseca, a capacidade de identificar e remover patógenos e seus produtos dos espaços extracelulares.

A fagocitose é muito intensificada pelas interações entre as moléculas que revestem um microrganismo opsonizado e os receptores na superfície do fagócito. Quando

Figura 10.33 Os receptores Fc e do complemento nos fagócitos desencadeiam a captura e a degradação das bactérias revestidas por anticorpos. Muitas bactérias resistem à fagocitose por macrófagos e neutrófilos. Entretanto, os anticorpos ligados a essas bactérias permitem que elas sejam ingeridas e degradadas pela interação dos múltiplos domínios Fc distribuídos na superfície da bactéria com os receptores Fc na superfície do fagócito. O revestimento pelos anticorpos também induz a ativação do sistema do complemento e a ligação dos componentes do complemento à superfície da bactéria. Estes podem interagir com os receptores do complemento (p. ex., CR1) no fagócito. Receptores Fc e receptores do complemento atuam sinergicamente na indução dos fagócitos. Bactérias revestidas com anticorpos IgG e complemento são, portanto, ingeridas mais rapidamente do que as bactérias revestidas somente com IgG. A ligação dos receptores Fc e do complemento sinaliza para que o fagócito aumente a taxa de fagocitose, fusione lisossomos com fagossomos e aumente sua atividade bactericida.



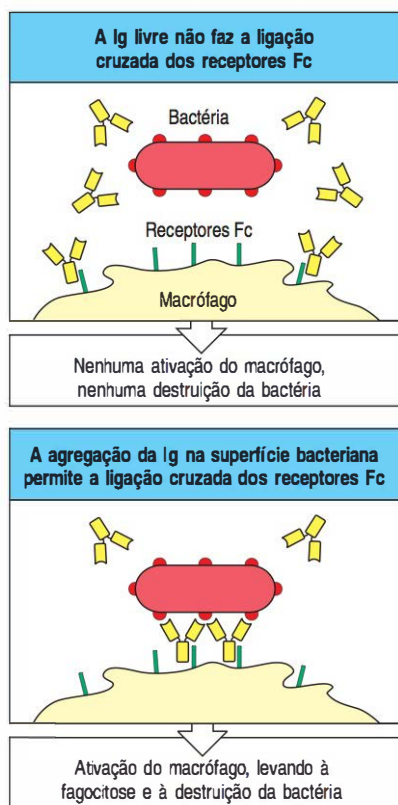


Figura 10.34 O anticorpo ligado é distinguido da imunoglobulina livre devido ao seu estado de agregação. As moléculas de imunoglobulina (Ig) livre ligam-se à maioria dos receptores Fc com afinidade muito baixa e não podem fazer ligação cruzada com receptores Fc. No entanto, a Ig ligada ao antígeno liga-se aos receptores Fc com alta avides, porque várias moléculas de anticorpo que estão ligadas à mesma superfície se ligam a múltiplos receptores Fc na superfície da célula acessória. Esse receptor Fc com ligação cruzada envia um sinal para ativar a célula portadora. Com receptores Fc que apresentam motivos inibidores do imunorreceptor baseado em tirosina (ITIMs), o resultado é a inibição.

um patógeno revestido de anticorpo se liga aos receptores Fc γ , por exemplo, a superfície da célula estende-se em torno da superfície da partícula por meio da ligação sucessiva de receptores Fc γ às regiões Fc do anticorpo ligado ao patógeno. Esse é um processo ativo que é desencadeado pela estimulação dos receptores Fc γ . A fagocitose leva ao englobamento da partícula em uma vesícula citoplasmática acidificada, o fagossomo. O fagossomo, então, funde-se com um ou mais lisossomas para gerar uma fagolisossoma; as enzimas lisossomais são liberadas para o interior da vesícula, onde destroem a bactéria (ver Fig. 10.33). O processo de morte intracelular pelos fagócitos é descrito de maneira mais detalhada no Capítulo 2.

Algumas partículas são grandes demais para serem ingeridas por um fagócito; os vermes parasitários são um exemplo. Nesse caso, o fagócito fixa-se à superfície do parasito recoberto por anticorpos por meio de seus receptores Fc γ , Fc α ou Fc, e o conteúdo de grânulos secretores ou lisossomas do fagócito é liberado por exocitose. O conteúdo é descarregado diretamente na superfície do parasito, lesando-o. Assim, a estimulação dos receptores Fc γ e Fc α podem desencadear a internalização das partículas externas por fagocitose ou a externalização das vesículas internas por exocitose. Os principais leucócitos envolvidos na destruição das bactérias são macrófagos e neutrófilos, mas grandes parasitos como os helmintos são normalmente atacados por eosinófilos (Fig. 10.35), células não fagocíticas que podem ligar parasitos revestidos por anticorpos via vários receptores Fc distintos, incluindo o receptor Fc ϵ de baixa afinidade por IgE, o CD23 (ver Fig. 10.32). A ligação cruzada desses receptores pelas superfícies revestidas por anticorpos ativa o eosinófilo para liberar o conteúdo de seu grânulo, que inclui proteínas tóxicas aos parasitos (ver Fig. 14.13). A ligação cruzada pelo antígeno da IgE ligada ao Fc ϵ RI de alta afinidade em mastócitos e basófilos também causa exocitose do conteúdo de seus grânulos, como será descrito adiante neste capítulo.

10.23 Os receptores Fc ativam as células NK para destruir os alvos recobertos com anticorpos

Células infectadas por vírus são normalmente destruídas por células T que reconhecem peptídeos derivados dos vírus ligados a moléculas do MHC de superfície celular. As células infectadas por alguns vírus também podem sinalizar a presença de uma infecção intracelular, expressando proteínas virais em sua superfície, como as proteínas de envelope viral, que podem ser reconhecidas por anticorpos originalmente produzidos contra as partículas virais. As células do hospedeiro com anticorpos ligados a elas podem ser mortas por células especializadas da linhagem linfóide de células não T e não B, denominadas células *natural killer* (NK), como discutido no Capítulo 3. As células NK são células grandes com grânulos intracelulares proeminentes e compõem uma pequena fração dos linfócitos sanguíneos periféricos. Embora pertençam à linhagem linfóide, as células NK expressam um repertório limitado de receptores invariáveis que reconhecem um determinado número de ligantes que são induzidos em células anormais, como as infectadas por vírus; elas são consideradas parte da imunidade inata (ver Seção 3.21). Durante o reconhecimento de um ligante, as células NK matam a célula diretamente, sem a necessidade de anticorpo, como descrito no Capítulo 3. Embora tenha sido inicialmente descoberta por sua capacidade de matar algumas células tumorais, as células NK desempenham papel fundamental na imunidade inata nos estágios iniciais de infecção por vírus.

Além dessa função na imunidade inata, as células NK podem reconhecer e destruir células-alvo recobertas por anticorpo em um processo chamado **citotoxicidade mediada por célula dependente de anticorpo** (ADCC, do inglês *antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity*). Esse processo é desencadeado quando o anticorpo ligado à superfície de uma célula interage com receptores Fc na célula NK (Fig. 10.36). As células NK expressam o receptor Fc γ RIII (CD16), o qual reconhece as subclasses IgG1 e IgG3. O mecanismo de morte é análogo ao das células T citotóxicas, envolvendo a liberação de grânulos citoplasmáticos que contêm perforina e granzimas (ver Seção 9.27). A ADCC desempenha uma função na defesa contra a

infecção por vírus, e representa outro mecanismo pelo qual os anticorpos podem dirigir um ataque antígeno-específico por uma célula efetora que não tem especificidade pelo antígeno.

10.24 Os mastócitos e os basófilos ligam o anticorpo IgE via receptor $Fc\epsilon$ de alta afinidade

Quando patógenos atravessam as barreiras epiteliais e estabelecem um foco local de infecção, o hospedeiro deve mobilizar suas defesas e dirigi-las para o local de crescimento do patógeno. Um modo pelo qual isso é alcançado é a ativação das células conhecidas como **mastócitos**. Os mastócitos são células grandes que contêm grânulos citoplasmáticos especiais com uma mistura de mediadores químicos, incluindo a histamina, que age rapidamente para tornar os vasos sanguíneos locais mais permeáveis. Os mastócitos têm um aspecto característico após a coloração com azul de toluidina, o que os torna facilmente identificáveis nos tecidos (ver Fig. 1.4). Eles são encontrados em concentrações particularmente elevadas nos tecidos conectivos vascularizados logo abaixo das superfícies epiteliais corporais, incluindo os tecidos submucosos dos tratos gastrointestinal e respiratório e a derme da pele.

Os mastócitos podem ser ativados para liberar seus grânulos e secretar mediadores inflamatórios lipídicos e citocinas por meio de anticorpos ligados a receptores Fc específicos para IgE ($Fc\epsilon RI$) e IgG ($Fc\gamma RIII$). A maioria dos receptores Fc liga-se, de modo estável, às regiões Fc dos anticorpos somente quando os anticorpos estão ligados a um antígeno, e a ligação cruzada de múltiplos receptores Fc é necessária para uma forte ligação. Em contrapartida, o $Fc\epsilon RI$ liga-se a monômeros de anticorpos IgE com afinidade muito alta, de cerca de $10^{10} M^{-1}$. Assim, mesmo com os baixos níveis de IgE circulante presente em indivíduos normais, uma porção substancial da IgE total está ligada ao $Fc\epsilon RI$ nos mastócitos dos tecidos e nos basófilos circulantes.

Embora os mastócitos estejam normalmente associados de modo estável com a IgE ligada, isso não basta para ativá-los, e nem simplesmente a ligação do antígeno monomérico à IgE. A ativação dos mastócitos ocorre apenas quando a IgE ligada sofre ligação cruzada com antígenos multivalentes. Esse sinal ativa o mastócito para liberar o conteúdo de seus grânulos, o que ocorre em segundos (Fig. 10.37), a sintetizar e a liberar mediadores lipídicos como a prostaglandina D_2 e o leucotrieno C_4 , e a secretar citocinas como o $TNF-\alpha$, iniciando, assim, uma resposta inflamatória local. A degranulação libera a histamina armazenada, o que aumenta o fluxo sanguíneo e a permeabilidade vascular local, que conduz rapidamente ao acúmulo de líquido e proteínas do sangue, incluindo anticorpos, no tecido circundante. Logo após, ocorre influxo de células transportadas pelo sangue, como os neutrófilos e, posteriormente, macrófagos, eosinófilos e linfócitos efetores. Esse influxo pode durar de poucos minutos a algumas horas e produz uma resposta inflamatória no sítio de infecção. Portanto, os mastócitos formam uma parte da

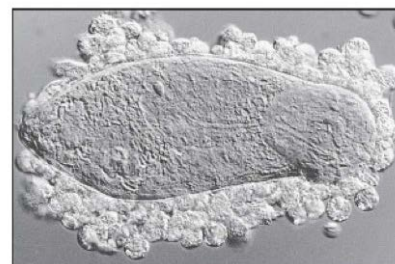
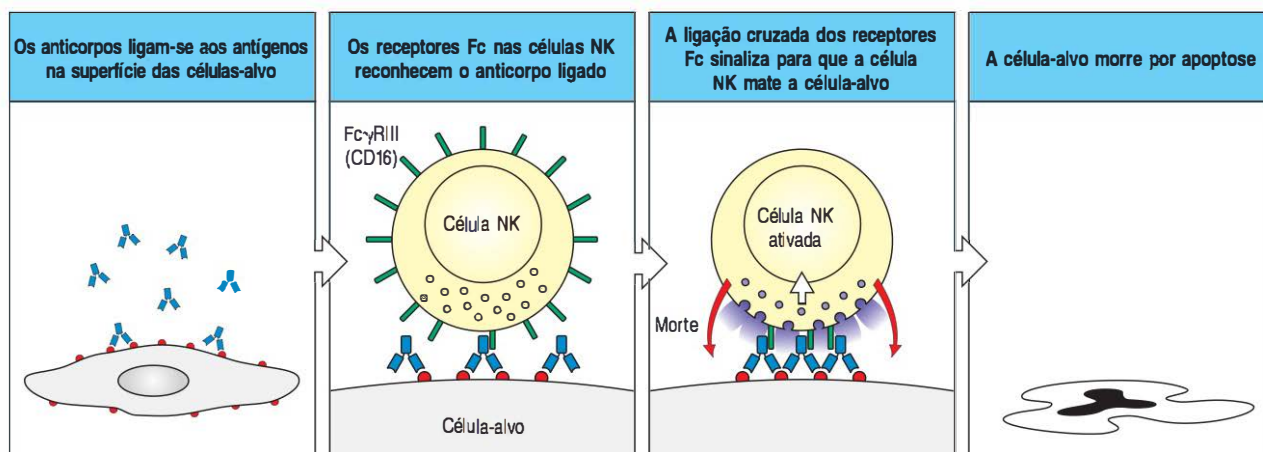


Figura 10.35 Eosinófilos atacando uma larva do esquistossoma na presença de soro de um paciente infectado. Parasitos grandes, como os vermes, não podem ser ingeridos pelos fagócitos. Entretanto, quando os vermes estão recobertos com anticorpos, os eosinófilos podem atacá-lo por meio da ligação aos receptores Fc para IgG ou IgA. Ataques similares podem ser realizados por outras células portadoras de receptores Fc contra vários alvos grandes. Essas células liberam o conteúdo tóxico de seus grânulos diretamente no alvo, processo conhecido como exocitose. (Fotografia cortesia de A. Butterworth.)

Figura 10.36 As células-alvo revestidas por anticorpos podem ser mortas por células *natural killer* (NK) na citotoxicidade mediada por célula dependente de anticorpo (ADCC). As células NK (ver Cap. 3) são grandes células linfoides granulares não T e não B que apresentam $Fc\gamma RIII$ (CD16) na sua superfície. Quando essas células encontram as células revestidas com anticorpos IgG, elas matam rapidamente a célula-alvo. A ADCC é uma das maneiras pela qual as células NK podem contribuir na defesa do hospedeiro.



linha de frente das defesas do hospedeiro contra os patógenos que penetram no corpo através das barreiras epiteliais. Eles também são importantes do ponto de vista clínico devido ao seu envolvimento nas respostas alérgicas mediadas por IgE, as quais serão discutidas no Capítulo 14. Nas respostas alérgicas, os mastócitos são ativados da maneira descrita anteriormente por meio da exposição a antígenos normalmente inócuos (alérgenos) como o pólen, contra os quais os indivíduos tenham previamente produzido uma resposta imune de sensibilização que produz IgE específica contra o alérgeno.

10.25 A ativação de células acessórias mediada por IgE desempenha importante papel na resistência à infecção parasitária

Acredita-se que os mastócitos realizem pelo menos três funções importantes na defesa do hospedeiro. Primeiro, sua localização próxima às superfícies corporais permite que eles recrutem elementos específicos dos patógenos, como linfócitos antígeno-específicos, e elementos efetores inespecíficos, como neutrófilos, macrófagos, basófilos e eosinófilos, para os locais nos quais é mais provável que os agentes infecciosos penetrem no organismo. Segundo, a inflamação que eles causam aumenta o fluxo de linfa dos sítios de deposição de antígeno para os linfonodos regionais, onde os linfócitos virgens são ativados pela primeira vez. Terceiro, a capacidade de os produtos dos mastócitos desencadearem contração muscular pode contribuir para a expulsão física dos patógenos dos pulmões ou do intestino. Os mastócitos respondem rapidamente à ligação do antígeno aos anticorpos IgE ligados à sua superfície. A sua ativação leva ao início de uma resposta inflamatória e ao recrutamento e à ativação de basófilos e eosinófilos, que contribuem ainda mais para a resposta inflamatória (ver Cap. 14). Existem evidências crescentes de que essas respostas mediadas por IgE sejam essenciais para a defesa contra a infestação parasitária.

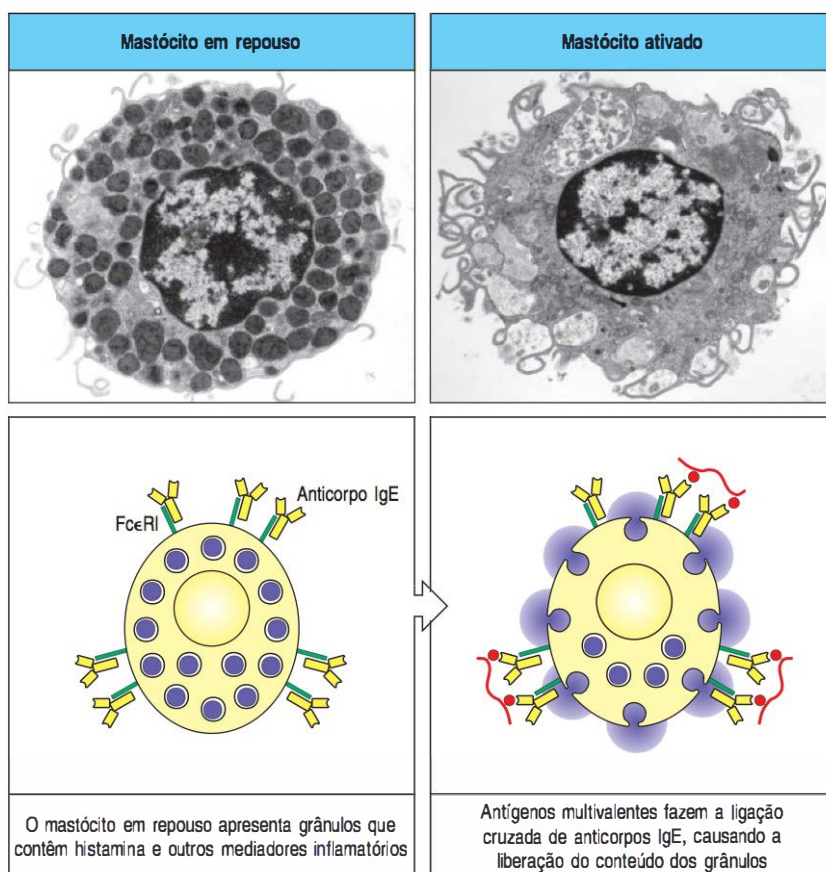


Figura 10.37 A ligação cruzada do anticorpo IgE na superfície do mastócito leva à rápida liberação de mediadores inflamatórios. Os mastócitos são células grandes encontradas no tecido conectivo, e podem ser diferenciadas por seus grânulos secretores que contêm vários mediadores inflamatórios. Elas ligam estavelmente os anticorpos IgE monoméricos pelo receptor de alta afinidade FcεRI. A ligação cruzada das moléculas de anticorpo IgE pelo antígeno ativa a rápida degranulação, liberando mediadores inflamatórios para os tecidos adjacentes. Esses mediadores desencadeiam uma inflamação localizada, que recruta células e proteínas para o local da infecção, necessárias para a defesa do hospedeiro. Essas células também são ativadas durante as reações alérgicas, quando os alérgenos se ligam à IgE nos mastócitos. (Fotografias cortesias de A.M. Dvorak.)

Um papel para os mastócitos na eliminação dos parasitos é sugerido pelo acúmulo de mastócitos no intestino, denominado **mastocitose**, que acompanha a infecção por helmintos, e por observações de camundongos mutantes W/W^V , que apresentam deficiência profunda de mastócitos causada por mutação do gene *c-kit*. Esses camundongos mutantes apresentam eliminação reduzida dos nematódeos intestinais *Trichinella spiralis* e espécies de *Strongyloides*. A eliminação das espécies de *Strongyloides* é ainda mais prejudicada em camundongos W/W^V que não têm IL-3 e, assim, além de não possuírem mastócitos, falham em produzir basófilos. Por isso, mastócitos e basófilos parecem contribuir para a defesa contra esses parasitos helmintos.

Outra evidência indica a importância de anticorpos IgE e eosinófilos na defesa contra parasitos. Infecções com determinados tipos de parasitos multicelulares, sobretudo os helmintos, são fortemente associadas à produção de anticorpos IgE e à presença anormal de grande quantidade de eosinófilos (eosinofilia) no sangue e nos tecidos. Além disso, experimentos em camundongos mostram que a depleção de eosinófilos utilizando soro policlonal antieosinófilo aumenta a gravidade da infecção pelo parasito helmíntico *Schistosoma mansoni*. Os eosinófilos parecem ser diretamente responsáveis pela destruição do helminto; o exame dos tecidos infectados mostra eosinófilos degranulados que aderem aos helmintos, e experimentos *in vitro* demonstraram que os eosinófilos podem matar o *S. mansoni* na presença de anticorpos IgG ou IgA antiesquistossoma (ver Fig. 10.35).

O papel da IgE, dos mastócitos, basófilos e eosinófilos também pode ser observado na resistência aos carrapatos ixodídeos hematófagos. A pele no local de uma picada de carrapato apresenta mastócitos e acúmulo de basófilos e eosinófilos degranulados, o que indica ativação recente. A resistência subsequente à alimentação por esses carrapatos se desenvolve após a primeira exposição, sugerindo mecanismo imunológico específico. Os camundongos com deficiência de mastócitos não apresentam essa resistência adquirida às espécies de carrapato e, em porquinhos-da-índia, a depleção de basófilos ou eosinófilos utilizando anticorpos policlonais específicos também reduz a resistência à alimentação dos carrapatos. Finalmente, experimentos com camundongos mostraram que a resistência aos carrapatos é mediada por um anticorpo IgE específico. Portanto, muitos estudos clínicos e experimentais confirmam a função desse sistema de IgE ligada ao FcεRI de alta afinidade na resistência do hospedeiro aos patógenos que entram pelo epitélio ou de exoparasitos como os carrapatos que rompem a barreira cutânea.

Resumo

Os patógenos revestidos de anticorpos são reconhecidos por células efetoras por meio de receptores Fc que se ligam a múltiplas regiões constantes (frações Fc) fornecidas pelos anticorpos ligados aos patógenos. Essa ligação ativa a célula e desencadeia a destruição do patógeno por fagocitose, liberação de grânulos ou por ambos. Os receptores Fc compreendem uma família de proteínas; cada uma delas reconhece Igs de determinados isotipos. Os receptores Fc em macrófagos e neutrófilos reconhecem as regiões constantes de anticorpos IgG ou IgA ligadas a um patógeno e ativam o engolfamento e a destruição de bactérias recobertas com IgG ou IgA. A ligação ao receptor Fc também induz a produção de agentes microbicidas nas vesículas intracelulares do fagócito. Os eosinófilos são importantes na eliminação dos parasitos grandes demais para serem engolfados: eles portam receptores Fc específicos para a região constante da IgG, bem como receptores para IgE; a agregação desses receptores ativa a liberação de substâncias tóxicas na superfície do parasito. Células NK, mastócitos teciduais e basófilos sanguíneos também liberam o conteúdo de seus grânulos quando seus receptores Fc são engajados. O receptor de alta afinidade para IgE é expresso constitutivamente por mastócitos e basófilos. Ele difere de outros receptores Fc, pois pode ligar-se ao anticorpo monomérico livre, permitindo uma resposta imediata aos patógenos no local da primeira entrada nos tecidos. Quando a IgE ligada à superfície de um mastócito é agregada pela ligação ao antígeno, ela ativa a liberação de histamina e muitos

outros mediadores que aumentam o fluxo sanguíneo para os locais de infecção, e depois recruta anticorpos e células efectoras para esses sítios. Os mastócitos são encontrados principalmente abaixo das superfícies epiteliais da pele e abaixo da membrana basal dos tratos digestivo e respiratório. A sua ativação por substâncias inócuas é responsável por muitos sintomas das reações alérgicas agudas, como será descrito no Capítulo 14.

Resumo do Capítulo 10

A resposta imune humoral à infecção envolve a produção de anticorpos por células plasmáticas derivadas dos linfócitos B, a ligação desses anticorpos ao patógeno e a eliminação do patógeno por células fagocíticas e moléculas do sistema imune humoral. Em geral, a produção de anticorpos requer a ação de células T auxiliares específicas para um fragmento peptídico do antígeno reconhecido pela célula B, fenômeno denominado reconhecimento ligado. Uma célula B ativada primeiramente dirige-se para a borda das zonas de células T e B nos tecidos linfoides secundários, onde pode encontrar sua célula T cognata e iniciar a proliferação. Algumas células B tornam-se plasmoblastos, e outras irão para os centros germinativos, onde ocorrerá a hipermutação somática e a recombinação para troca de classe. As células B produzidas nesse local que se ligam ao antígeno mais avidamente são selecionadas para sobreviver e, posteriormente, diferenciar-se, levando à maturação da afinidade da resposta de anticorpos. As citocinas produzidas pelas células T auxiliares direcionam a troca de classe, levando à produção de anticorpos de várias classes que podem ser distribuídos para vários compartimentos corporais.

Anticorpos IgM são produzidos logo no início de uma infecção por células B convencionais, ou células B-2, e também são produzidos na ausência de infecção por subpopulações de células B não convencionais em determinadas localizações (anticorpos naturais). A IgM tem papel importante na proteção contra a infecção na corrente sanguínea, e os isotipos secretados mais tarde na resposta imune adaptativa, como a IgG, difundem-se para os tecidos. Antígenos com determinantes antigênicos altamente repetidos e que contém mitógenos – denominados antígenos TI – podem induzir a produção de IgM e de alguma IgG, independentemente do auxílio de células T. Isso proporciona uma resposta imune protetora precoce. A IgA multimérica é produzida na lâmina própria e é transportada através das superfícies epiteliais, ao passo que a IgE é produzida em pequenas quantidades e liga-se avidamente aos receptores na superfície dos mastócitos.

Os anticorpos que se ligam com alta afinidade a sítios críticos em toxinas, vírus e bactérias podem neutralizá-los. Porém, os patógenos e seus produtos são destruídos e removidos do corpo principalmente por meio da captação pelos fagócitos e da degradação dentro dessas células. Os anticorpos que revestem os patógenos se ligam a receptores Fc nos fagócitos, que, então, são ativados para engolfar e destruir o patógeno. A ligação das regiões C dos anticorpos aos receptores Fc em outras células leva à exocitose de mediadores armazenados; isso é particularmente importante nas infecções parasitárias, nas quais os mastócitos que expressam Fcε são ativados pela ligação do antígeno ao anticorpo IgE para liberar mediadores inflamatórios diretamente na superfície do parasito. Os anticorpos também podem iniciar a destruição de patógenos pela ativação do sistema do complemento. Os componentes do complemento podem opsonizar patógenos para a captação por fagócitos, recrutar fagócitos aos locais de infecção e destruir diretamente os patógenos criando poros na superfície de suas membranas. Em geral, receptores para os componentes do complemento e receptores Fc atuam sinergicamente na ativação da captura e da destruição de patógenos e complexos imunes. A resposta imune humoral é dirigida a patógenos infecciosos por meio da produção de anticorpo específico; entretanto, as ações efectoras desse anticorpo são determinadas pelo seu isotipo de cadeia pesada, o qual determina sua classe, e são as mesmas para todos os patógenos ligados a um anticorpo de uma determinada classe.

Questões

- 10.1 Descreva as necessidades para a ativação de células B virgens por um antígeno timo-dependente. Por meio de quais mecanismos as células T fornecem auxílio às células B na resposta humoral?
- 10.2 O que significa o termo reconhecimento ligado? Quais são as vantagens desse processo para a tolerância imune? Quais são as vantagens para a especificidade?
- 10.3 Compare e contraste as propriedades e as funções dos anticorpos das classes IgM e IgG.
- 10.4 No início de uma resposta de anticorpo timo-dependente, as células B e as células T alteram suas localizações. O que determina a localização das células T e das células B nos diferentes estágios de ativação?
- 10.5 Nas reações nos centros germinativos, as células B (centroblastos e centrócitos) circulam entre a zona clara e a zona escura. Quais são os fatores que regulam essa circulação e localização?
- 10.6 Descreva o processo responsável pelo fenômeno da maturação da afinidade da resposta de anticorpo. Onde ocorre, principalmente, a maturação da afinidade?
- 10.7 Assumindo que haja uma taxa de mutação de uma mutação a cada 10^3 pares de bases dentro das regiões V por divisão celular e que cerca de três a cada quatro alterações resultarão na troca de aminoácidos, explique como a estimativa chegou aos 50% de chance de mutação no receptor de antígeno das células B por divisão durante a reação no centro germinativo.
- 10.8 Quais classes de anticorpos ativam principalmente os mastócitos? Como isso ocorre e quais são os resultados? Contra qual tipo de patógeno essa classe de anticorpo é principalmente direcionada? Por qual reação indesejada esse anticorpo é responsável?
- 10.9 Como os anticorpos interagem com o sistema do complemento para livrar o organismo dos patógenos?
- 10.10 Quais classes de anticorpos maternos você esperaria encontrar em um lactente recém-nascido e como eles chegaram lá?

Referências gerais

- Batista, F.D., and Harwood, N.E.: The who, how and where of antigen presentation to B cells. *Nat. Rev. Immunol.* 2009, 9:15–27.
- Nimmerjahn, F., and Ravetch, J.V.: Fcγ receptors as regulators of immune responses. *Nat. Rev. Immunol.* 2008, 8:34–47.
- Rajewsky, K.: Clonal selection and learning in the antibody system. *Nature* 1996, 381:751–758.

Referências por seção

- 10.1 A resposta imune humoral é iniciada quando células B que se ligam ao antígeno são sinalizadas por células T auxiliares ou por certos antígenos microbianos isolados
- Gulbranson-Judge, A., and MacLennan, I.: Sequential antigen-specific growth of T cells in the T zones and follicles in response to pigeon cytochrome c. *Eur. J. Immunol.* 1996, 26:1830–1837.

10.2 As respostas das células B são aumentadas pela coligação do BCR e do correceptor de célula B pelo antígeno e pelos fragmentos do complemento nas superfícies microbianas

- Barrington, R.A., Zhang, M., Zhong, X., Jonsson, H., Holodick, N., Cherukuri, A., Pierce, S.K., Rothstein, T.L., and Carroll, M.C.: **CD21/CD19 coreceptor signaling promotes B cell survival during primary immune responses.** *J. Immunol.* 2005, 175:2859–2867.
- Fearon, D.T., and Carroll, M.C.: **Regulation of B lymphocyte responses to foreign and self-antigens by the CD19/CD21 complex.** *Annu. Rev. Immunol.* 2000, 18:393–422.
- O'Rourke, L., Tooze, R., and Fearon, D.T.: **Co-receptors of B lymphocytes.** *Curr. Opin. Immunol.* 1997, 9:324–329.
- Rickert, R.C.: **Regulation of B lymphocyte activation by complement C3 and the B cell coreceptor complex.** *Curr. Opin. Immunol.* 2005, 17:237–243.

10.3 As células T auxiliares ativam as células B que reconhecem o mesmo antígeno

- Escola, J., Peltola, H., Takala, A.K., Kayhty, H., Hakulinen, M., Karanko, V., Kela, E., Rekola, P., Ronnberg, P.R., Samuelson, J.S., et al.: **Efficacy of Haemophilus influenzae type b polysaccharide-diphtheria toxoid conjugate vaccine in infancy.** *N. Engl. J. Med.* 1987, 317:717–722.
- MacLennan, I.C.M., Gulbranson-Judge, A., Toellner, K.M., Casamayor-Palleja, M., Chan, E., Sze, D.M.Y., Luther, S.A., and Orbea, H.A.: **The changing preference of T and B cells for partners as T-dependent antibody responses develop.** *Immunol. Rev.* 1997, 156:53–66.
- McHeyzer-Williams, L.J., Malherbe, L.P., and McHeyzer-Williams, M.G.: **Helper T cell-regulated B cell immunity.** *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 2006, 311:59–83.
- Parker, D.C.: **T cell-dependent B-cell activation.** *Annu. Rev. Immunol.* 1993, 11:331–340.

10.4 As células T produzem moléculas secretadas e ligadas à membrana que ativam as células B

- Gaspal, F.M., Kim, M.Y., McConnell, F.M., Raykundalia, C., Bekiaris, V., and Lane, P.J.: **Mice deficient in OX40 and CD30 signals lack memory antibody responses because of deficient CD4 T cell memory.** *J. Immunol.* 2005, 174:3891–3896.
- Jaiswal, A.I., and Croft, M.: **CD40 ligand induction on T cell subsets by peptide-presenting B cells.** *J. Immunol.* 1997, 159:2282–2291.
- Kalled, S.L.: **Impact of the BAFF/BR3 axis on B cell survival, germinal center maintenance and antibody production.** *Semin. Immunol.* 2006, 18:290–296.
- Mackay, F., and Browning, J.L.: **BAFF: a fundamental survival factor for B cells.** *Nat. Rev. Immunol.* 2002, 2:465–475.
- Shanebeck, K.D., Maliszewski, C.R., Kennedy, M.K., Picha, K.S., Smith, C.A., Goodwin, R.G., and Grabstein, K.H.: **Regulation of murine B cell growth and differentiation by CD30 ligand.** *Eur. J. Immunol.* 1995, 25:2147–2153.
- Yoshinaga, S.K., Whoriskey, J.S., Khare, S.D., Sarmiento, U., Guo, J., Horan, T., Shih, G., Zhang, M., Coccia, M.A., Kohno, T. et al.: **T-cell co-stimulation through B7RP-1 and ICOS.** *Nature* 1999, 402:827–832.

10.5 As células B que encontram seus antígenos migram em direção aos limites entre a área de células B e a área de células T nos tecidos linfóides secundários

- Cahalan, M.D., and Parker, I.: **Close encounters of the first and second kind: T-DC and T-B interactions in the lymph node.** *Semin. Immunol.* 2005, 17:442–451.
- Fang, Y., Xu, C., Fu, Y.X., Holers, V.M., and Molina, H.: **Expression of complement receptors 1 and 2 on follicular dendritic cells is necessary for the generation of a strong antigen-specific IgG response.** *J. Immunol.* 1998, 160:5273–5279.
- Garside, P., Ingulli, E., Merica, R.R., Johnson, J.G., Noelle, R.J., and Jenkins, M.K.: **Visualization of specific B and T lymphocyte interactions in the lymph node.** *Science* 1998, 281:96–99.

Okada, T., and Cyster, J.G.: **B cell migration and interactions in the early phase of antibody responses.** *Curr. Opin. Immunol.* 2006, 18:278–285.

Pape, K.A., Kouskoff, V., Nemazee, D., Tang, H.L., Cyster, J.G., Tze, L.E., Hippen, K.L., Behrens, T.W., and Jenkins, M.K.: **Visualization of the genesis and fate of isotype-switched B cells during a primary immune response.** *J. Exp. Med.* 2003, 197:1677–1687.

Phan, T.G., Gray, E.E., and Cyster, J.G.: **The microanatomy of B cell activation.** *Curr. Opin. Immunol.* 2009, 21:258–265.

10.6 Células plasmáticas secretoras de anticorpos diferenciam-se das células B ativadas

- Moser, K., Tokoyoda, K., Radbruch, A., MacLennan, I., and Manz, R.A.: **Stromal niches, plasma cell differentiation and survival.** *Curr. Opin. Immunol.* 2006, 18:265–270.
- Radbruch, A., Muehlinghaus, G., Luger, E.O., Inamine, A., Smith, K.G., Dorner, T., and Hiepe, F.: **Competence and competition: the challenge of becoming a long-lived plasma cell.** *Nat. Rev. Immunol.* 2006, 6:741–750.
- Sciammas, R., and Davis, M.M.: **Blimp-1; immunoglobulin secretion and the switch to plasma cells.** *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 2005, 290:201–224.
- Shapiro-Shelef, M., and Calame, K.: **Regulation of plasma-cell development.** *Nat. Rev. Immunol.* 2005, 5:230–242.

10.7 A segunda fase da resposta imune primária de células B ocorre quando células B ativadas migram para os folículos e proliferam para formar centros germinativos

- Allen, C.D., Okada, T., and Cyster, J.G.: **Germinal-center organization and cellular dynamics.** *Immunity* 2007, 27:190–202.
- Cozine, C.L., Wolniak, K.L., and Waldschmidt, T.J.: **The primary germinal center response in mice.** *Curr. Opin. Immunol.* 2005, 17:298–302.
- Jacob, J., Przylepa, J., Miller, C., and Kelsoe, G.: **In situ studies of the primary immune response to (4-hydroxy-3-nitrophenyl)acetyl. III. The kinetics of V region mutation and selection in germinal center B cells.** *J. Exp. Med.* 1993, 178:1293–1307.
- Kelsoe, G.: **The germinal center: a crucible for lymphocyte selection.** *Semin. Immunol.* 1996, 8:179–184.
- Kunkel, E.J., and Butcher, E.C.: **Plasma-cell homing.** *Nat. Rev. Immunol.* 2003, 3:822–829.
- MacLennan, I.C.: **Germinal centers still hold secrets.** *Immunity* 2005, 22:656–657.

10.8 Os centros germinativos de células B sofrem hipermutação somática nas regiões V, e as células com mutações que aumentam a afinidade pelo antígeno são selecionadas

- Anderson, S.M., Khalil, A., Uduman, M., Hershberg, U., Louzoun, Y., Haberman, A.M., Kleinstein, S.H., and Shlomchik, M.J.: **Taking advantage: high-affinity B cells in the germinal center have lower death rates, but similar rates of division, compared to low-affinity cells.** *J. Immunol.* 2009, 183:7314–7325.
- Jacob, J., Kelsoe, G., Rajewsky, K., and Weiss, U.: **Intracloacal generation of antibody mutants in germinal centres.** *Nature* 1991, 354:389–392.
- Li, Z., Woo, C.J., Iglesias-Ussel, M.D., Ronai, D., and Scharff, M.D.: **The generation of antibody diversity through somatic hypermutation and class switch recombination.** *Genes Dev.* 2004, 18:1–11.
- Odegard, V.H., and Schatz, D.G.: **Targeting of somatic hypermutation.** *Nat. Rev. Immunol.* 2006, 6:573–583.
- Pereira, J.P., Kelly, L.M., and Cyster, J.G.: **Finding the right niche: B-cell migration in the early phases of T-dependent antibody responses.** *Int. Immunol.* 2010, 22:413–419.

10.9 A troca de classe nas respostas de anticorpos timo-dependentes requer a expressão do CD40L pelas células T auxiliares e é direcionada por citocinas

- Francke, U., and Ochs, H.D.: **The CD40 ligand, gp39, is defective in activated T cells from patients with X-linked hyper-IgM syndrome.** *Cell* 1993, 72:291–300.

- Jumper, M., Splawski, J., Lipsky, P., and Meek, K.: **Ligation of CD40 induces sterile transcripts of multiple Ig H chain isotypes in human B cells.** *J. Immunol.* 1994, **152**:438–445.
- Litinskiy, M.B., Nardelli, B., Hilbert, D.M., He, B., Schaffer, A., Casali, P., and Cerutti, A.: **DCs induce CD40-independent immunoglobulin class switching through BLyS and APRIL.** *Nat. Immunol.* 2002, **3**:822–829.
- MacLennan, I.C., Toellner, K.M., Cunningham, A.F., Serre, K., Sze, D.M., Zuniga, E., Cook, M.C., and Vinuesa, C.G.: **Extrafollicular antibody responses.** *Immunol. Rev.* 2003, **194**:8–18.
- Snapper, C.M., Kehry, M.R., Castle, B.E., and Mond, J.J.: **Multivalent, but not divalent, antigen receptor cross-linkers synergize with CD40 ligand for induction of Ig synthesis and class switching in normal murine B cells.** *J. Immunol.* 1995, **154**:1177–1187.
- Stavnezer, J.: **Immunoglobulin class switching.** *Curr. Opin. Immunol.* 1996, **8**:199–205.
- 10.10 A ligação de CD40 e o contato prolongado com as células T_{FH} são necessários para a manutenção das células B dos centros germinativos**
- Banchereau, J., de Paoli, P., Vallé, A., Garcia, E., and Rousset, F.: **Long-term human B cell lines dependent on interleukin-4 and antibody to CD40.** *Science* 1991, **251**:70–72.
- Cannons, J.L., Qi, H., Lu, K.T., Dutta, M., Gomez-Rodriguez, J., Cheng, J., Wakeland, E.K., Germain, R.N., and Schwartzberg, P.L.: **Optimal germinal center responses require a multistage T cell:B cell adhesion process involving integrins, SLAM-associated protein, and CD84.** *Immunity* 2010, **32**:253–265.
- Hannum, L.G., Haberman, A.M., Anderson, S.M., and Shlomchik, M.J.: **Germinal center initiation, variable gene region hypermutation, and mutant B cell selection without detectable immune complexes on follicular dendritic cells.** *J. Exp. Med.* 2000, **192**:931–942.
- Liu, Y.J., Joshua, D.E., Williams, G.T., Smith, C.A., Gordon, J., and MacLennan, I.C.M.: **Mechanism of antigen-driven selection in germinal centres.** *Nature* 1989, **342**:929–931.
- Wang, Z., Karras, J.G., Howard, R.G., and Rothstein, T.L.: **Induction of bcl-x by CD40 engagement rescues sig-induced apoptosis in murine B cells.** *J. Immunol.* 1995, **155**:3722–3725.
- 10.11 As células B sobreviventes do centro germinativo diferenciam-se em células plasmáticas ou em células de memória**
- Hu, C.C., Dougan, S.K., McGehee, A.M., Love, J.C., and Ploegh, H.L.: **XBP-1 regulates signal transduction, transcription factors and bone marrow colonization in B cells.** *EMBO J.* 2009, **28**:1624–1636.
- Nera, K.P., and Lassila, O.: **Pax5—a critical inhibitor of plasma cell fate.** *Scand. J. Immunol.* 2006, **64**:190–199.
- Omori, S.A., Cato, M.H., Anzelon-Mills, A., Puri, K.D., Shapiro-Shelef, M., Calame, K., and Rickert, R.C.: **Regulation of class-switch recombination and plasma cell differentiation by phosphatidylinositol 3-kinase signaling.** *Immunity* 2006, **25**:545–557.
- Radbruch, A., Muehlinghaus, G., Luger, E.O., Inamine, A., Smith, K.G., Dorner, T., and Hiepe, F.: **Competence and competition: the challenge of becoming a long-lived plasma cell.** *Nat. Rev. Immunol.* 2006, **6**:741–750.
- Schebesta, M., Heavey, B., and Busslinger, M.: **Transcriptional control of B-cell development.** *Curr. Opin. Immunol.* 2002, **14**:216–223.
- 10.12 Alguns antígenos bacterianos não requerem o auxílio das células T para induzir respostas nas células B**
- Anderson, J., Coutinho, A., Lernhardt, W., and Melchers, F.: **Clonal growth and maturation to immunoglobulin secretion in vitro of every growth-inducible B lymphocyte.** *Cell* 1977, **10**:27–34.
- Bekeredjian-Ding, I., and Jegu, G.: **Toll-like receptors—sentries in the B-cell response.** *Immunology* 2009, **128**:311–323.
- Garcia De Vinuesa, C., Gulbranson-Judge, A., Khan, M., O'Leary, P., Cascalho, M., Wabl, M., Klaus, G.G., Owen, M.J., and MacLennan, I.C.: **Dendritic cells associated with plasmablast survival.** *Eur. J. Immunol.* 1999, **29**:3712–3721.
- Ruprecht, C.R., and Lanzavecchia, A.: **Toll-like receptor stimulation as a third signal required for activation of human naive B cells.** *Eur. J. Immunol.* 2006, **36**:810–816.
- 10.13 As respostas de células B para polissacarídeos bacterianos não requerem a ajuda de células T peptídeo-específicas**
- Balazs, M., Martin, F., Zhou, T., and Kearney, J.: **Blood dendritic cells interact with splenic marginal zone B cells to initiate T-independent immune responses.** *Immunity* 2002, **17**:341–352.
- Craxton, A., Magaletti, D., Ryan, E.J., and Clark, E.A.: **Macrophage- and dendritic cell-dependent regulation of human B-cell proliferation requires the TNF family ligand BAFF.** *Blood* 2003, **101**:4464–4471.
- Fagarasan, S., and Honjo, T.: **T-independent immune response: new aspects of B cell biology.** *Science* 2000, **290**:89–92.
- MacLennan, I., and Vinuesa, C.: **Dendritic cells, BAFF, and APRIL: innate players in adaptive antibody responses.** *Immunity* 2002, **17**:341–352.
- Mond, J.J., Lees, A., and Snapper, C.M.: **T cell-independent antigens type 2.** *Annu. Rev. Immunol.* 1995, **13**:655–692.
- Snapper, C.M., Shen, Y., Khan, A.Q., Colino, J., Zelazowski, P., Mond, J.J., Gause, W.C., and Wu, Z.Q.: **Distinct types of T-cell help for the induction of a humoral immune response to *Streptococcus pneumoniae*.** *Trends Immunol.* 2001, **22**:308–311.
- 10.14 Anticorpos de diferentes classes atuam em locais distintos e têm funções efetoras distintas**
- Clark, M.R.: **IgG effector mechanisms.** *Chem. Immunol.* 1997, **65**:88–110.
- Herrod, H.G.: **IgG subclass deficiency.** *Allergy Proc.* 1992, **13**:299–302.
- Rispens, T., den Bleker, T.H., and Aalberse, R.C.: **Hybrid IgG4/IgG4 Fc antibodies form upon 'Fab-arm' exchange as demonstrated by SDS-PAGE or size-exclusion chromatography.** *Mol. Immunol.* 2010, **47**:1592–1594.
- Suzuki, K., Meek, B., Doi, Y., Muramatsu, M., Chiba, T., Honjo, T., and Fagarasan, S.: **Aberrant expansion of segmented filamentous bacteria in IgA-deficient gut.** *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 2004, **101**:1981–1986.
- Ward, E.S., and Ghetie, V.: **The effector functions of immunoglobulins: implications for therapy.** *Ther. Immunol.* 1995, **2**:77–94.
- 10.15 As proteínas de transporte que se ligam às regiões Fc dos anticorpos levam os isotipos específicos através das barreiras epiteliais**
- Burmeister, W.P., Gastinel, L.N., Simister, N.E., Bium, M.L., and Bjorkman, P.J.: **Crystal structure at 2.2 Å resolution of the MHC-related neonatal Fc receptor.** *Nature* 1994, **372**:336–343.
- Corthesy, B., and Kraehenbuhl, J.P.: **Antibody-mediated protection of mucosal surfaces.** *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 1999, **236**:93–111.
- Ghetie, V., and Ward, E.S.: **Multiple roles for the major histocompatibility complex class I-related receptor FcRn.** *Annu. Rev. Immunol.* 2000, **18**:739–766.
- Lamm, M.E.: **Current concepts in mucosal immunity. IV. How epithelial transport of IgA antibodies relates to host defense.** *Am. J. Physiol.* 1998, **274**:G614–G617.
- Mostov, K.E.: **Transepithelial transport of immunoglobulins.** *Annu. Rev. Immunol.* 1994, **12**:63–84.
- 10.16 Os anticorpos IgG e IgA de alta afinidade podem neutralizar toxinas bacterianas e**
- 10.17 Anticorpos IgG e IgA de alta afinidade podem inibir a infectividade dos vírus**
- Brandtzaeg, P.: **Role of secretory antibodies in the defence against infections.** *Int. J. Med. Microbiol.* 2003, **293**:3–15.
- Mandei, B.: **Neutralization of polio virus: a hypothesis to explain the mechanism and the one hit character of the neutralization reaction.** *Virology* 1976, **69**:500–510.

Roost, H.P., Bachmann, M.F., Haag, A., Kalinke, U., Pliska, V., Hengartner, H., and Zinkernagel, R.M.: **Early high-affinity neutralizing anti-viral IgG responses without further overall improvements of affinity.** *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1995, **92**:1257–1261.

Sougioultzis, S., Kyne, L., Drudy, D., Keates, S., Maroo, S., Pothoulakis, C., Gian-nasca, P.J., Lee, C.K., Warry, M., Monath, T.P., et al.: **Clostridium difficile toxin vaccine in recurrent C. difficile-associated diarrhea.** *Gastroenterology* 2005, **128**:764–770.

10.18 Os anticorpos podem bloquear a adesão de bactérias às células do hospedeiro

Fischetti, V.A., and Bessen, D.: **Effect of mucosal antibodies to M protein in colonization by group A streptococci.** In Switalski, L., Hook, M., and Beachery, E. (eds): *Molecular Mechanisms of Microbial Adhesion*. New York, Springer, 1989.

Wizemann, T.M., Adamou, J.E., and Langermann, S.: **Adhesins as targets for vaccine development.** *Emerg. Infect. Dis.* 1999, **5**:395–403.

10.19 Os complexos anticorpo:antígeno ativam a via clássica do complemento por meio da ligação à molécula C1q

Cooper, N.R.: **The classical complement pathway. Activation and regulation of the first complement component.** *Adv. Immunol.* 1985, **37**:151–216.

Perkins, S.J., and Nealis, A.S.: **The quaternary structure in solution of human complement subcomponent C1rC1s.** *Biochem. J.* 1989, **263**:463–469.

10.20 Os receptores do complemento são importantes na remoção dos complexos imunes da circulação

Nash, J.T., Taylor, P.R., Botto, M., Norsworthy, P.J., Davies, K.A., and Walport, M.J.: **Immune complex processing in C1q-deficient mice.** *Clin. Exp. Immunol.* 2001, **123**:196–202.

Nash, J.T., Taylor, P.R., Botto, M., Norsworthy, P.J., Davies, K.A., Walport, M.J., Schifferli, J.A., and Taylor, J.P.: **Physiologic and pathologic aspects of circulating immune complexes.** *Kidney Int.* 1989, **35**:993–1003.

Schifferli, J.A., Ng, Y.C., and Peters, D.K.: **The role of complement and its receptor in the elimination of immune complexes.** *N. Engl. J. Med.* 1986, **315**:488–495.

Walport, M.J., Davies, K.A., and Botto, M.: **C1q and systemic lupus erythematosus.** *Immunobiology* 1998, **199**:265–285.

10.21 Os receptores Fc das células acessórias são receptores sinalizadores específicos para imunoglobulinas de diferentes classes

Kinet, J.P., and Launay, P.: **Fc α /microR: single member or first born in the family?** *Nat. Immunol.* 2000, **1**:371–372.

Ravetch, J.V., and Bolland, S.: **IgG Fc receptors.** *Annu. Rev. Immunol.* 2001, **19**:275–290.

Ravetch, J.V., and Clynes, R.A.: **Divergent roles for Fc receptors and complement in vivo.** *Annu. Rev. Immunol.* 1998, **16**:421–432.

Shibuya, A., Sakamoto, N., Shimizu, Y., Shibuya, K., Osawa, M., Hiroshima, T., Eyre, H.J., Sutherland, G.R., Endo, Y., Fujita, T., et al.: **Fc α / μ receptor mediates endocytosis of IgM-coated microbes.** *Nat. Immunol.* 2000, **1**:441–446.

Stefanescu, R.N., Olfieriev, M., Liu, Y., and Pricop, L.: **Inhibitory Fc gamma receptors: from gene to disease.** *J. Clin. Immunol.* 2004, **24**:315–326.

10.22 Os receptores Fc nos fagócitos são ativados por anticorpos ligados à superfície dos patógenos, permitindo a ingestão e a destruição dos patógenos pelos fagócitos

Dierks, S.E., Bartlett, W.C., Edmeades, R.L., Gould, H.J., Rao, M., and Conrad, D.H.: **The oligomeric nature of the murine Fc epsilon RI/CD23. Implications for function.** *J. Immunol.* 1993, **150**:2372–2382.

Hogan, S.P., Rosenberg, H.F., Moqbel, R., Phipps, S., Foster, P.S., Lacy, P., Kay, A.B., and Rothenberg, M.E.: **Eosinophils: biological properties and role in health and disease.** *Clin. Exp. Allergy* 2008, **38**:709–750.

Karakawa, W.W., Sutton, A., Schneerson, R., Karpas, A., and Vann, W.F.: **Capsular antibodies induce type-specific phagocytosis of capsulated Staphylococcus aureus by human polymorphonuclear leukocytes.** *Infect. Immun.* 1986, **56**:1090–1095.

10.23 Os receptores Fc ativam as células NK para destruir os alvos recobertos com anticorpos

Chung, A.W., Rollman, E., Center, R.J., Kent, S.J., and Stratov, I.: **Rapid degranulation of NK cells following activation by HIV-specific antibodies.** *J. Immunol.* 2009, **182**:1202–1210.

Lanier, L.L., and Phillips, J.H.: **Evidence for three types of human cytotoxic lymphocyte.** *Immunol. Today* 1986, **7**:132.

Leibson, P.J.: **Signal transduction during natural killer cell activation: inside the mind of a killer.** *Immunity* 1997, **6**:655–661.

Sulica, A., Morei, P., Metes, D., and Herberman, R.B.: **Ig-binding receptors on human NK cells as effector and regulatory surface molecules.** *Int. Rev. Immunol.* 2001, **20**:371–414.

Takai, T.: **Multiple loss of effector cell functions in FcR γ -deficient mice.** *Int. Rev. Immunol.* 1996, **13**:369–381.

10.24 Os mastócitos e os basófilos ligam o anticorpo IgE via receptor Fc ϵ de alta afinidade

Beaven, M.A., and Metzger, H.: **Signal transduction by Fc receptors: the Fc ϵ RI case.** *Immunol. Today* 1993, **14**:222–226.

Kalesnikoff, J., Huber, M., Lam, V., Damen, J.E., Zhang, J., Siraganian, R.P., and Krystal, G.: **Monomeric IgE stimulates signaling pathways in mast cells that lead to cytokine production and cell survival.** *Immunity* 2001, **14**:801–811.

Sutton, B.J., and Gould, H.J.: **The human IgE network.** *Nature* 1993, **366**:421–428.

10.25 A ativação de células acessórias mediada por IgE desempenha importante papel na resistência à infecção parasitária

Capron, A., Riveau, G., Capron, M., and Trottein, F.: **Schistosomes: the road from host-parasite interactions to vaccines in clinical trials.** *Trends Parasitol.* 2005, **21**:143–149.

Grencis, R.K.: **Th2-mediated host protective immunity to intestinal nematode infections.** *Phil. Trans. R. Soc. Lond. B* 1997, **352**:1377–1384.

Grencis, R.K., Else, K.J., Huntley, J.F., and Nishikawa, S.I.: **The in vivo role of stem cell factor (c-kit ligand) on mastocytosis and host protective immunity to the intestinal nematode Trichinella spiralis in mice.** *Parasite Immunol.* 1993, **15**:55–59.

Kasugai, T., Tei, H., Okada, M., Hirota, S., Morimoto, M., Yamada, M., Nakama, A., Arizono, N., and Kitamura, Y.: **Infection with Nippostrongylus brasiliensis induces invasion of mast cell precursors from peripheral blood to small intestine.** *Blood* 1995, **85**:1334–1340.

Ushio, H., Watanabe, N., Kiso, Y., Higuchi, S., and Matsuda, H.: **Protective immunity and mast cell and eosinophil responses in mice infested with larval Haemaphysalis longicornis ticks.** *Parasite Immunol.* 1993, **15**:209–214.