

de modo a eliminar microrganismos, toxinas e células infectadas do corpo. Embora os anticorpos sejam o único mecanismo de imunidade adquirida contra microrganismos extracelulares, eles podem não ser capazes de atingir os microrganismos que vivem dentro das células. No entanto, a imunidade humoral é vital até mesmo na defesa contra os microrganismos que vivem e se dividem dentro de células, como os vírus, pois os anticorpos podem-se ligar a esses microrganismos antes que penetrem nas células hospedeiras ou durante a passagem de uma célula infectada para uma não infectada e, desse modo, previnem a infecção. Os defeitos na produção de anticorpos estão associados ao aumento da suscetibilidade às infecções por diversas bactérias, vírus e parasitas. A maioria das vacinas eficazes age estimulando a produção de anticorpos.

Este capítulo descreve como os anticorpos oferecem defesa contra infecções, abordando as seguintes questões:

- Quais são os mecanismos usados pelos anticorpos circulantes no combate a diferentes tipos de agentes infecciosos e suas toxinas?
- Qual é o papel do sistema de complemento na defesa contra os microrganismos?
- Como os anticorpos combatem os microrganismos que entram pelo trato gastrointestinal e pela via respiratória?
- Como os anticorpos protegem o feto e o recém-nascido das infecções?

Antes de descrever os mecanismos de funcionamento dos anticorpos na defesa do hospedeiro, vamos resumir as características das moléculas de anticorpos que são importantes para essas funções.

BMI-214

Aula 11

Início

Propriedades de anticorpos que determinam a função efetora

Diversas características da produção e estrutura dos anticorpos contribuem de maneiras importantes com as funções dessas moléculas na defesa do hospedeiro.

Os anticorpos agem por todo o corpo e nos lúmens dos órgãos da mucosa. Os anticorpos são produzidos após a estimulação dos linfócitos B pelos antígenos nos órgãos linfoides periféricos (linfonodos, baço e tecidos linfoides mucosos) e nos locais teciduais da inflamação. Muitos dos linfócitos B estimulados por antígenos diferenciam-se em plasmócitos secretores de anticorpos, alguns dos quais permanecem nos órgãos linfoides ou nos tecidos inflamados, enquanto outros migram e residem na medula óssea. Os plasmócitos sintetizam e secretam anticorpos de diferentes isotipos (classes) de cadeia pesada. Esses anticorpos secretados entram no sangue, de onde podem atingir qualquer local de infecção periférico e nas secreções mucosas, onde previnem infecções pelos microrganismos que tentam penetrar pelo epitélio. Assim, os anticorpos são capazes de realizar suas funções por todo o corpo.

Os anticorpos protetores são produzidos durante a primeira resposta (resposta primária) a um microrganismo e em maiores quantidades durante respostas

subsequentes (resposta secundárias) (Cap. 7; Fig. 7-3). A produção de anticorpos se inicia durante a primeira semana após infecção ou vacinação. Os plasmócitos que migram para a medula óssea continuam a produzir anticorpos por meses ou anos. Se o microrganismo tentar infectar novamente o hospedeiro, os anticorpos secretados anteriormente fornecem proteção imediata. Alguns dos linfócitos B estimulados por antígenos se diferenciam em células de memória, que não secretam anticorpos, mas ficam esperando pelo antígeno. Em um segundo contato com o microrganismo, essas células de memória rapidamente se diferenciam em células produtoras de anticorpos, fornecendo uma grande quantidade de anticorpos para uma defesa mais eficaz contra a infecção. Um objetivo da vacinação é estimular o desenvolvimento de plasmócitos de longa duração e células de memória.

Os anticorpos utilizam suas regiões de ligação de antígenos (Fab) para ligar-se a e bloquear os efeitos nocivos dos microrganismos e toxinas, e usam suas regiões Fc para ativar diversos mecanismos efetores que eliminam esses microrganismos e toxinas (Fig. 8-1). Essa segregação espacial do reconhecimento antigênico e funções efetoras das moléculas do anticorpo foram apresentadas no [Capítulo 4](#). Os anticorpos bloqueiam estericamente a ineficácia dos microrganismos e os efeitos prejudiciais das toxinas microbianas simplesmente por estarem ligados aos microrganismos e toxinas, utilizando apenas suas regiões Fab para fazer isso. Outras funções dos anticorpos requerem a participação de diversos componentes da defesa do hospedeiro, como os fagócitos e o sistema complemento. As porções Fc das moléculas das imunoglobulinas (Ig), formadas pelas regiões constantes das cadeias pesadas, contêm os locais de ligação para os fagócitos e proteínas do complemento. A ligação dos anticorpos ao Fc e aos receptores do complemento com os anticorpos só ocorre depois que diversas moléculas Ig identificam e se ligam a um microrganismo ou antígeno microbiano. Portanto, até mesmo as funções do anticorpo dependentes de Fc requerem a identificação dos antígenos pelas regiões Fab. Essa característica dos anticorpos garante que a ativação dos mecanismos efetores ocorra apenas quando houver necessidade, ou seja, quando seus antígenos-alvo forem identificados.

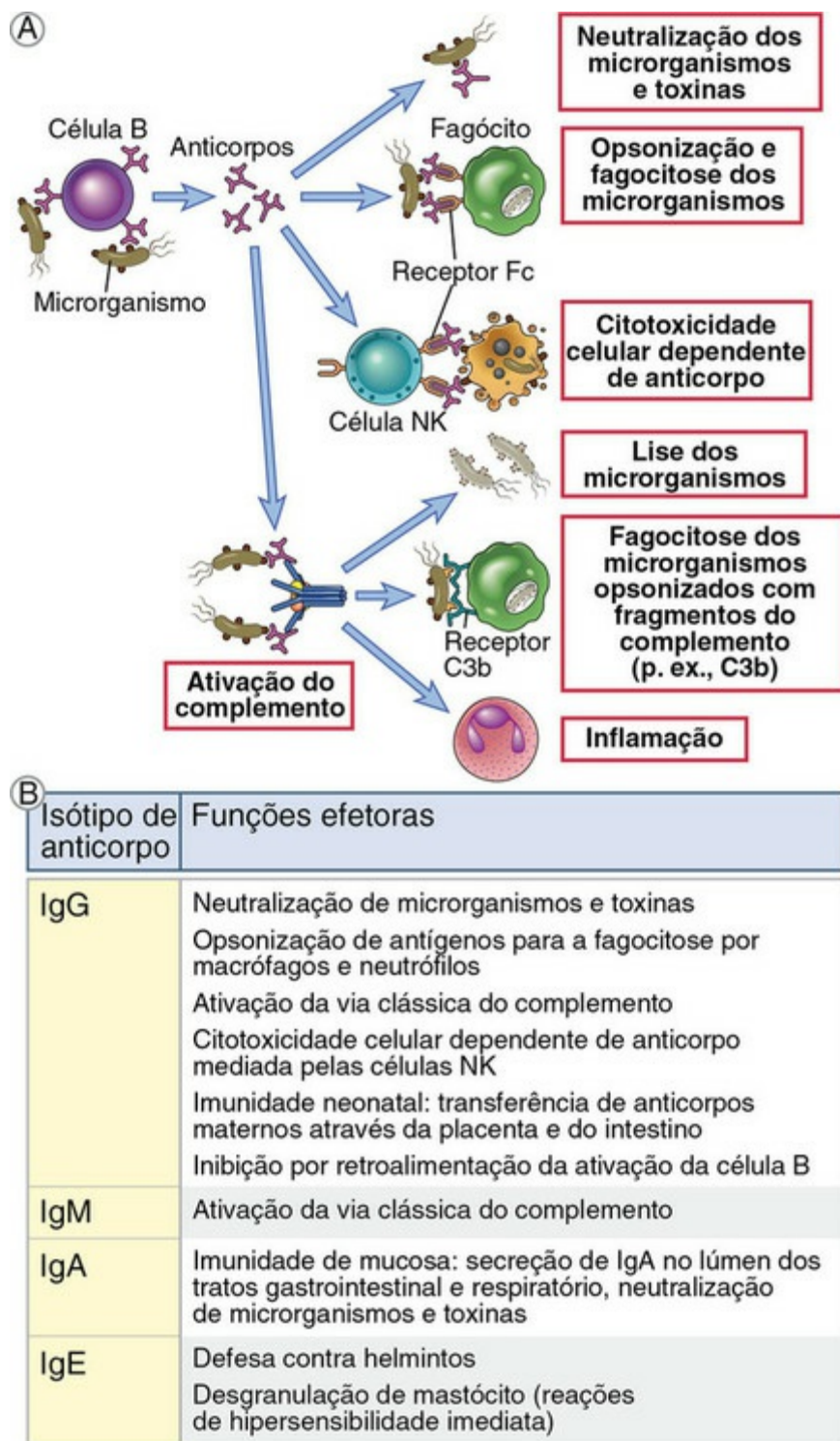


FIGURA 8-1 As funções efetoras dos anticorpos.

Os anticorpos são produzidos por meio da ativação dos linfócitos B pelos antígenos e por outros sinais (não mostrados). Os anticorpos de diferentes classes de cadeias pesadas (isótipos) desempenham diferentes funções efetoras, que são ilustradas esquematicamente no painel **A** e resumidas no painel **B**. (Algumas das propriedades dos anticorpos estão relacionadas na Fig. 4-3.) Ig, Imunoglobulina; NK, *natural killer*.

A troca de isótipo (classe) de cadeia pesada e a maturação da afinidade aumentam as funções protetoras dos anticorpos. A troca de isótipo e a maturação da afinidade são duas mudanças que ocorrem nos anticorpos produzidos pelos linfócitos B estimulados por antígenos, especialmente durante respostas aos antígenos proteicos (Cap. 7). A troca de isótipo de cadeia pesada resulta na produção de anticorpos com regiões Fc distintas, capazes de funções efetoras

diferentes (Fig. 8-1). Com a troca de diferentes classes de anticorpos em resposta a diversos microrganismos, o sistema imune humoral é capaz de ativar mecanismos de excelência do hospedeiro para o seu combate. A maturação da afinidade é induzida pelo estímulo prolongado ou repetido com antígenos proteicos, e isso leva à produção de anticorpos com afinidades cada vez maiores por esse antígeno. Essa mudança aumenta a capacidade de ligação dos anticorpos e de neutralizar ou eliminar microrganismos, especialmente se os microrganismos forem persistentes ou capazes de infecções recorrentes. Essa é uma das razões para a prática recomendada de dar múltiplas séries de imunizações com o mesmo antígeno para gerar a imunidade protetora.

A troca para o isótipo IgG prolonga a duração de um anticorpo no sangue e, portanto, aumenta a atividade funcional do anticorpo. Um receptor de Fc neonatal (FcRn) é expresso na placenta, no endotélio e em alguns outros tipos celulares. No endotélio, o FcRn tem uma participação especial na proteção dos anticorpos IgG do catabolismo intracelular (Fig. 8-2). O FcRn é encontrado nos endossomas das células endoteliais, onde se liga à IgG que foi capturada pelas células. Uma vez ligada ao FcRn, a IgG é reciclada de volta à circulação, evitando assim a degradação lisossomal. Esse mecanismo único de proteção de uma proteína sanguínea é a razão pela qual os anticorpos IgG têm meias-vidas em torno de 3 semanas, muito maiores do que as meias-vidas de outros isótipos de Ig e da maioria das outras proteínas plasmáticas. Essa propriedade das regiões Fc da IgG tem sido explorada para aumentar a meia-vida de outras proteínas através do acoplamento de proteínas às regiões Fc de uma Ig. Um dos muitos agentes terapêuticos baseados nesse princípio é a proteína da fusão Fc do receptor do fator de necrose tumoral (TNF) usada para tratar várias doenças inflamatórias. Através do acoplamento do receptor solúvel à porção Fc de uma molécula de IgG humana, a meia-vida da proteína aumenta muito mais do que aquela do receptor sozinho.

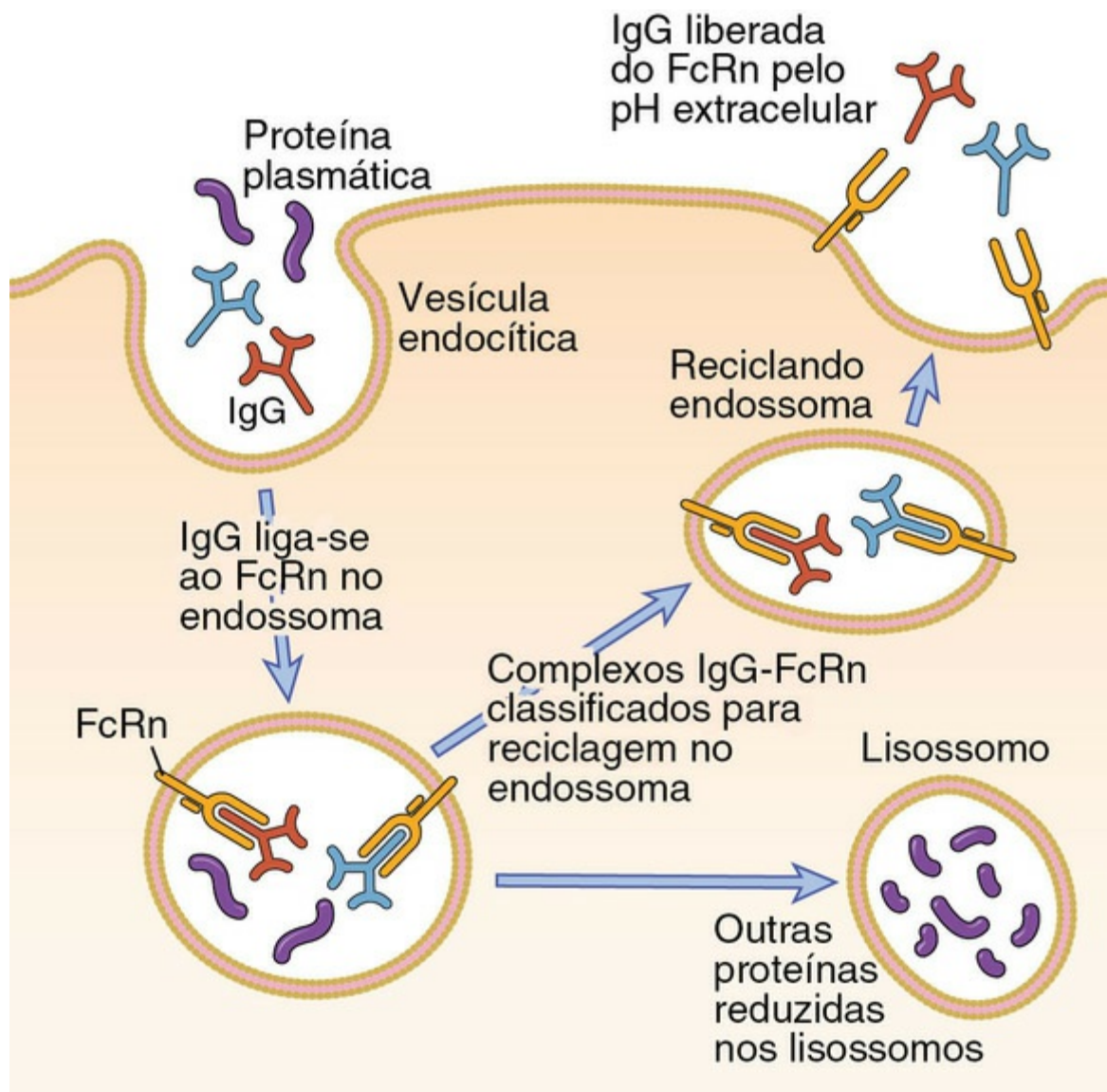


FIGURA 8-2 O receptor Fc neonatal (FcRn) contribui com as moléculas IgG de meia-vida longa.

As moléculas circulantes de IgG são ingeridas pelas células endoteliais e ligam-se ao FcRn, um receptor de ligação da IgG presente no ambiente ácido dos endossomas. Nas células endoteliais, o FcRn sequestra as moléculas de IgG nas vesículas endossomais (pH ~4). Os complexos de FcRn-IgG reciclam de volta à superfície celular, onde eles ficam expostos ao pH neutro (~7) do sangue, que libera o anticorpo de ligação de volta para circulação.

Com essa introdução, a discussão segue para os mecanismos usados pelos anticorpos para combater as infecções. Grande parte do capítulo está voltada para os mecanismos efetores que não são influenciados por considerações anatômicas; ou seja, eles podem ser ativos em qualquer local do organismo. No final do capítulo vamos descrever as características especiais das funções dos anticorpos em localizações anatômicas especiais.

Neutralização de microrganismos e toxinas microbianas

Os anticorpos são capazes de ligar, bloquear ou neutralizar a infectividade dos

microrganismos e as interações das toxinas microbianas com as células hospedeiras (Fig. 8-3). A maioria dos microrganismos utiliza as moléculas de seu envelope ou das paredes celulares para se ligar e penetrar nas células do hospedeiro. Os anticorpos podem ligar-se a essas moléculas da superfície microbiana, impedindo assim a infecção microbiana no hospedeiro. As vacinas mais eficazes disponíveis atualmente funcionam estimulando a produção de anticorpos neutralizantes, que se ligam aos microrganismos impedindo uma infecção subsequente das células. Os microrganismos que conseguem entrar nas células do hospedeiro podem ser liberados dessas células infectadas e afetar outras células vizinhas. Os anticorpos podem neutralizar os microrganismos durante sua passagem de célula para célula, e dessa maneira limitam a disseminação da infecção. Quando um microrganismo infeccioso coloniza um hospedeiro, seus efeitos nocivos podem ser causados por endotoxinas ou exotoxinas que com frequência se ligam aos receptores específicos nas células hospedeiras e, desse modo, medeiam seus efeitos. Os anticorpos contra as toxinas impedem sua ligação com as toxinas nas células do hospedeiro e bloqueiam seus efeitos. A demonstração realizada por Emil von Behring desse tipo de proteção mediada pela administração de anticorpos contra a toxina da difteria foi a primeira demonstração formal de imunidade terapêutica contra um microrganismos ou sua toxina, chamada, então, de terapia sérica, e foi a base para a concessão a seu autor do primeiro Prêmio Nobel de Medicina em 1901.

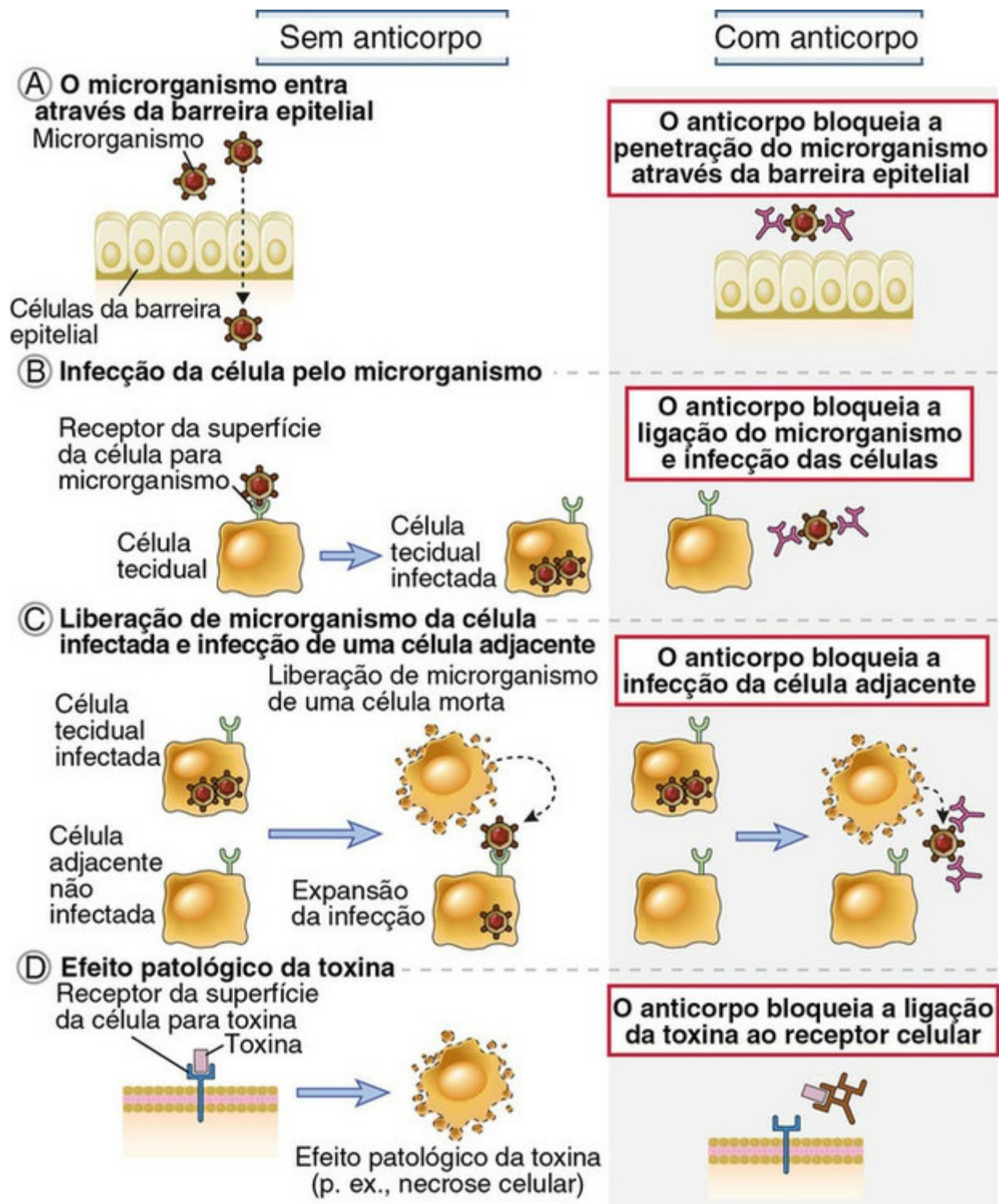


FIGURA 8-3 Neutralização de microrganismos e toxinas pelos anticorpos.

A, Os anticorpos nas superfícies epiteliais, como nos tratos gastrointestinal e respiratório, bloqueiam a entrada dos microrganismos ingeridos e inalados, respectivamente. **B**, Os anticorpos impedem que os microrganismos se liguem às células e, dessa maneira, bloqueiam a sua capacidade de infectar as células do hospedeiro. **C**, Os anticorpos inibem a disseminação dos microrganismos de uma célula infectada para uma célula adjacente não infectada. **D**, Os anticorpos bloqueiam a ligação das toxinas às células, portanto, inibem os efeitos patológicos das toxinas.

Opsonização e fagocitose

Os anticorpos revestem microrganismos e promovem sua ingestão pelos

fagócitos (Fig. 8-4). O processo de revestimento das partículas para uma subsequente fagocitose é chamado de **opsonização**, e as moléculas que revestem microrganismos e aumentam sua fagocitose são chamadas de **opsoninas**. Quando diversas moléculas de anticorpos se ligam a um microrganismo, forma-se um conjunto de regiões Fc que se projetam além da superfície microbiana. Se os anticorpos pertencem a certos isótipos (IgG1 e IgG3 nos seres humanos), suas regiões Fc se ligam a um receptor de alta afinidade para as regiões Fc das cadeias pesadas γ , chamadas de Fc γ RI (CD64), que se expressam nos neutrófilos e macrófagos. O fagócito estende a sua membrana plasmática em volta do microrganismo opsonizado e envolve o microrganismo em uma vesícula chamada fagossoma, que se funde com os lisossomas. A ligação da extremidade Fc do anticorpo com Fc γ RI também ativa os fagócitos, pois o Fc γ RI contém uma cadeia de sinalização que desencadeia diversas vias bioquímicas nos fagócitos. Os neutrófilos ou os macrófagos ativados produzem grandes quantidades de intermediários reativos de oxigênio, óxido nítrico e enzimas proteolíticas em seus lisossomas, e todos se associam para destruir o microrganismo ingerido. A fagocitose mediada por anticorpos é o principal mecanismo de defesa contra as bactérias encapsuladas, como os pneumococos. As cápsulas dessas bactérias ricas em polissacarídeos protegem os organismos da fagocitose na ausência de anticorpos, mas a opsonização pelos anticorpos promove a fagocitose e a destruição das bactérias. O baço contém grandes quantidades de fagócitos, e é um local importante de eliminação fagocítica de bactérias opsonizadas. Isso explica por que os pacientes submetidos à esplenectomia em uma ruptura traumática do órgão são suscetíveis às infecções disseminadas pelas bactérias encapsuladas.

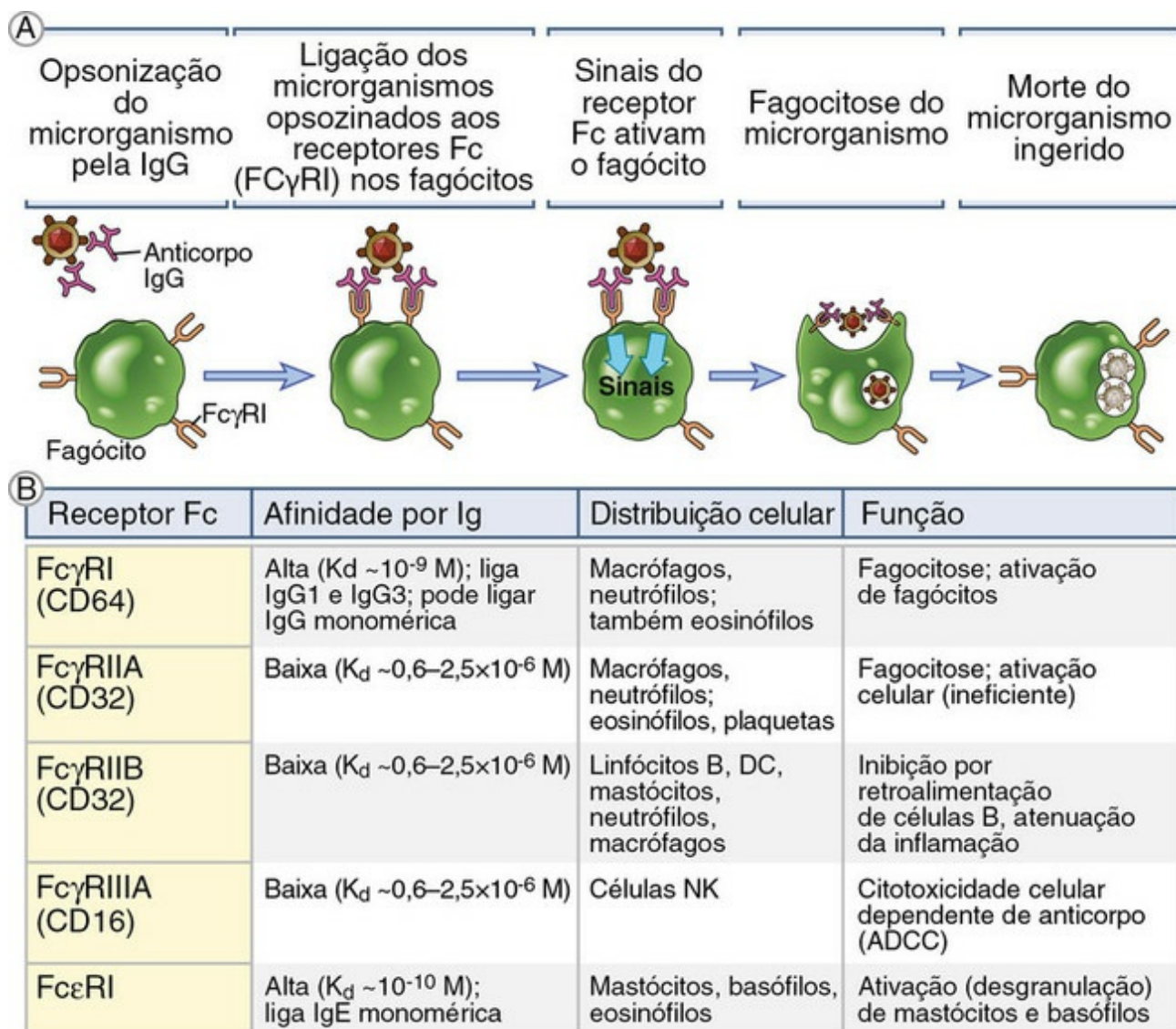


FIGURA 8-4 Opsonização mediada por anticorpos e fagocitose de microrganismos.

A, Anticorpos de algumas subclasses de IgG se ligam aos microrganismos e, então, são reconhecidos pelos receptores Fc nos fagócitos. Os sinais dos receptores Fc promovem a fagocitose dos microrganismos opsonizados e ativam os fagócitos para destruir esses microrganismos. **B**, Os diferentes tipos de receptores Fc humanos, a sua distribuição celular e suas funções estão relacionados. DC, Células dendríticas; Ig, imunoglobulina; NK, *natural killer*.

Um dos receptores de Fcγ, o FcγRIIB, é importante não pela função efetora dos anticorpos, mas por encerrar a produção de anticorpos e reduzir a inflamação. O papel do FcγRIIB em inibir a retroalimentação da ativação da célula B foi discutido no Capítulo 7 (Fig. 7-15). O FcγRIIB também inibe a ativação de macrófagos e células dendríticas e pode, assim, ter uma função anti-inflamatória também. A IgG agrupada de doadores saudáveis é dada por via intravenosa aos pacientes com diversas doenças inflamatórias. Essa preparação é chamada de **imunoglobulina intravenosa** (IVIG, do inglês, *intravenous immune globulin*), e seu efeito benéfico nessas doenças pode ser parcialmente mediado por sua ligação ao FcγRIIB em várias células.

Citotoxicidade celular dependente de anticorpos

As células *natural killer* (NK) e outros leucócitos podem ligar-se às células revestidas por anticorpos e destruí-las (Fig. 8-5). As células NK expressam um receptor de Fcγ chamado FcγRIII (CD16), que é um dos diversos tipos de receptores ativadores da célula NK (Cap. 2). O FcγRIII liga-se aos arranjos de anticorpos IgG presos à superfície de uma célula, gerando sinais que fazem com que a célula NK descarregue suas proteínas granulosas, que eliminam a célula opsonizada. Esse processo é chamado de **citotoxicidade mediada por células dependente de anticorpos** (ADCC, do inglês, *antibody-dependent cellular cytotoxicity*). As células infectadas com vírus envelopados normalmente expressam glicoproteínas virais em sua superfície, que podem ser reconhecidas por determinados anticorpos, e isso pode facilitar a destruição mediada pela ADCC das células infectadas. A ADCC também é um dos mecanismos pelos quais os anticorpos terapêuticos utilizados para tratar cânceres eliminam as células tumorais.

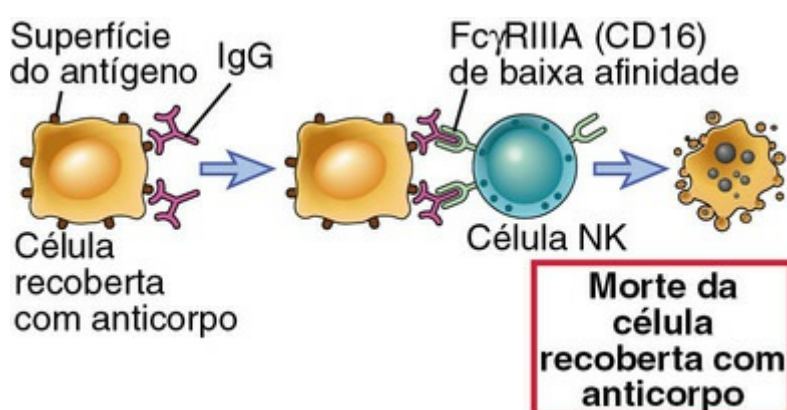


FIGURA 8-5 Citotoxicidade celular dependente de anticorpos (ADCC). Anticorpos de algumas subclasses de IgG se ligam a células (p. ex., células infectadas), e as regiões Fc dos anticorpos ligados são reconhecidas por um receptor Fcγ nas células *natural killer* (NK). Essas células são ativadas e destroem as células revestidas por anticorpos.

Reações mediadas por imunoglobulina e eosinófilos/mastócitos

Os anticorpos de imunoglobulina E ativam reações mediadas por mastócitos e eosinófilos, que proporcionam defesa contra parasitas helmínticos e estão envolvidos em doenças alérgicas. A maioria dos helmintos é grande demais para ser fagocitada e apresenta integumentos que os tornam resistentes a muitas das substâncias microbicidas produzidas por neutrófilos e macrófagos. A resposta

imune humoral aos helmintos é dominada pelos anticorpos IgE. O anticorpo IgE pode ligar-se aos vermes e promover a ligação de eosinófilos via receptores de alta afinidade Fc para a IgE, chamados de FcεRI, que são expressos nos eosinófilos (e mastócitos). A ativação do FcεRI, juntamente com a citocina interleucina-5 (IL-5) produzida pelas células T auxiliares T_H2 que reagem contra os helmintos, leva à ativação dos eosinófilos, que liberam seus conteúdos granulares, incluindo proteínas que podem eliminar os vermes (Fig. 8-6). Os anticorpos IgE também podem ativar mastócitos, que secretam citocinas, incluindo quimiocinas, que atraem mais leucócitos que agem para destruir os helmintos.

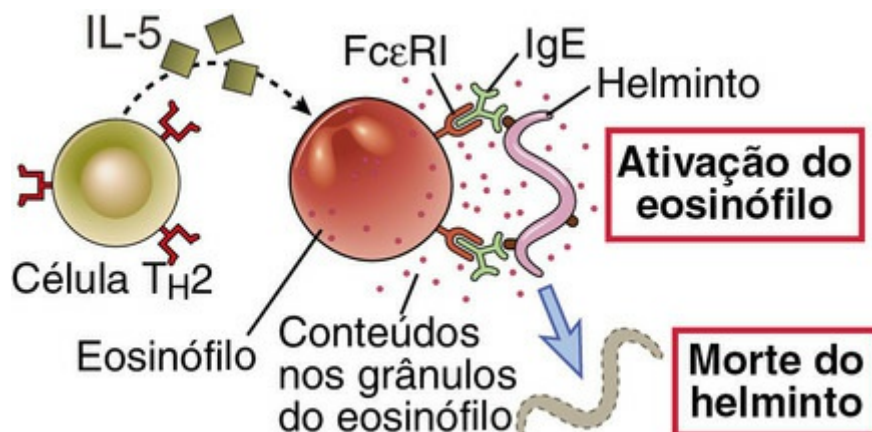


FIGURA 8-6 Eliminação de helmintos mediada por IgE e eosinófilos. O anticorpo IgE liga-se aos helmintos e recruta e ativa os eosinófilos via FcεRI, levando à desgranulação das células e à liberação dos mediadores tóxicos. A IL-5 secretada pelas células T_H2 aumenta a capacidade dos helmintos de matar os parasitas.

Essa reação mediada por IgE ilustra como o isótipo Ig otimiza a defesa do hospedeiro. As células B respondem aos helmintos por meio da troca por IgE, que é útil contra os helmintos, mas as células B respondem à maioria das bactérias e vírus por meio da troca por anticorpos IgG que promovem a fagocitose via FcγRI. Como foi discutido nos Capítulos 5 e 7, esses padrões de troca de isótipo são determinados por citocinas produzidas pelas células T auxiliares estimuladas por diferentes tipos de microrganismos.

Os anticorpos IgE também estão envolvidos em doenças alérgicas (Cap. 11).

BMI-214

Aula 11

FIM

O sistema complemento

O sistema complemento é um conjunto de proteínas circulantes e de membrana celular que desempenham papéis importantes na defesa do hospedeiro contra microrganismos e na lesão tecidual mediada por anticorpos. O termo **complemento** refere-se à capacidade de estas proteínas auxiliarem ou complementarem a atividade antimicrobiana dos anticorpos. O sistema complemento pode ser ativado pelos microrganismos na ausência de anticorpos,