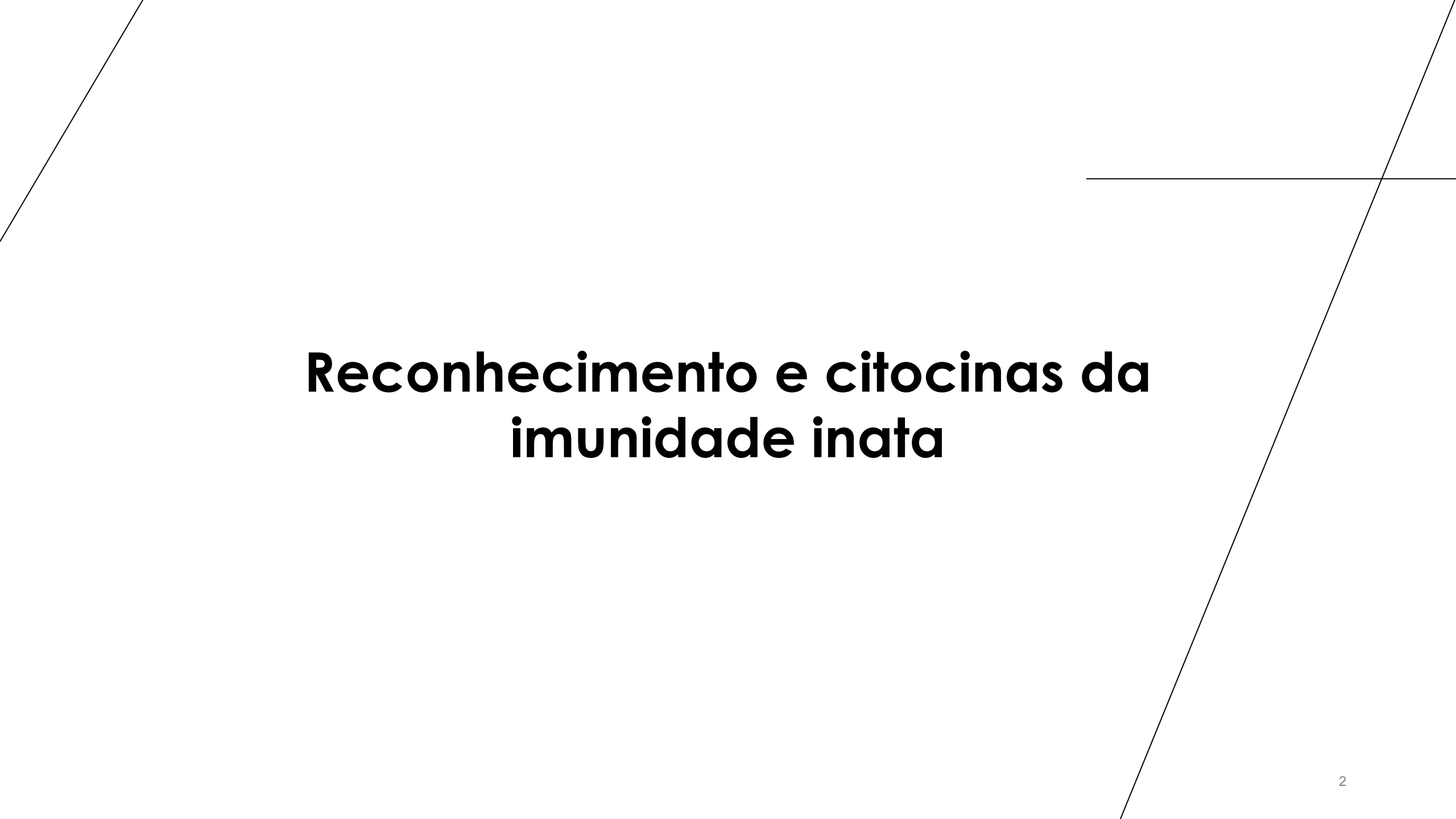


# **Reconhecimento Inato e Resposta de células T e B**

**Danilo Chaves da Silva Ramos de Souza**  
**(danilo\_chaves@usp.br)**

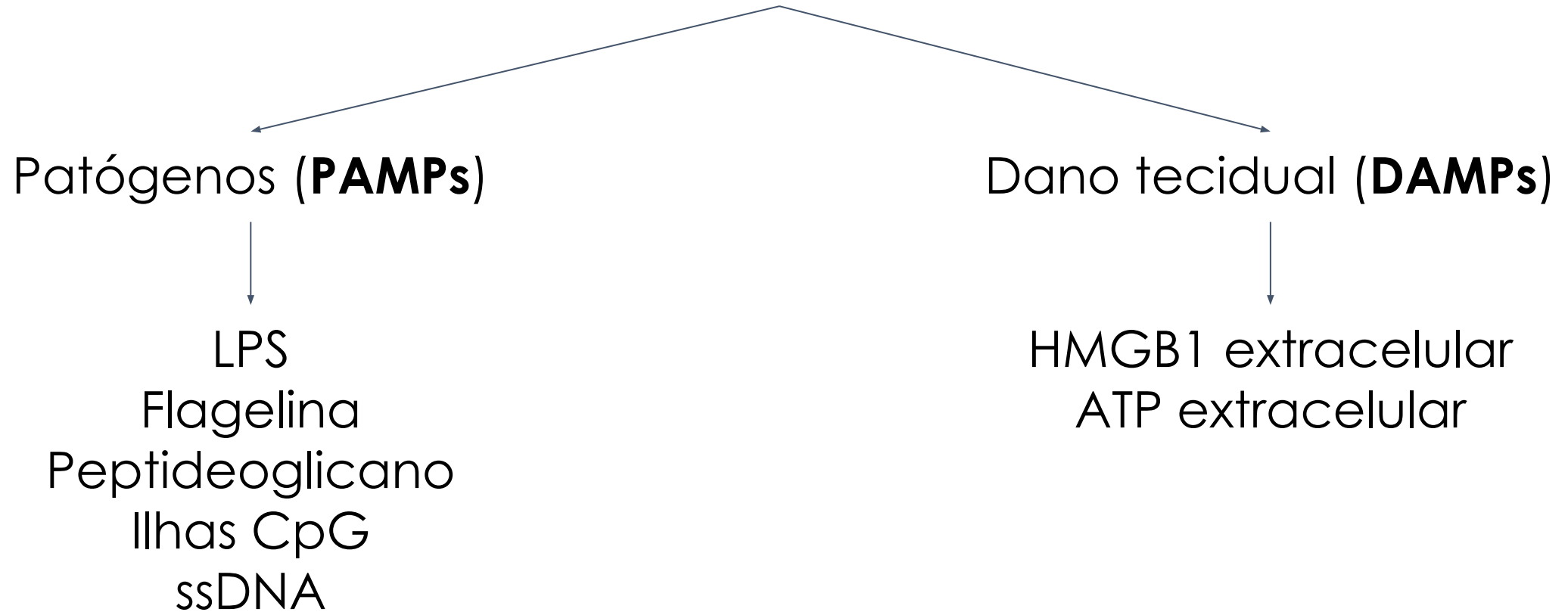
Prof. Magnus Ake Gidlund  
Programa de Pós-Graduação em Imunologia  
Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo



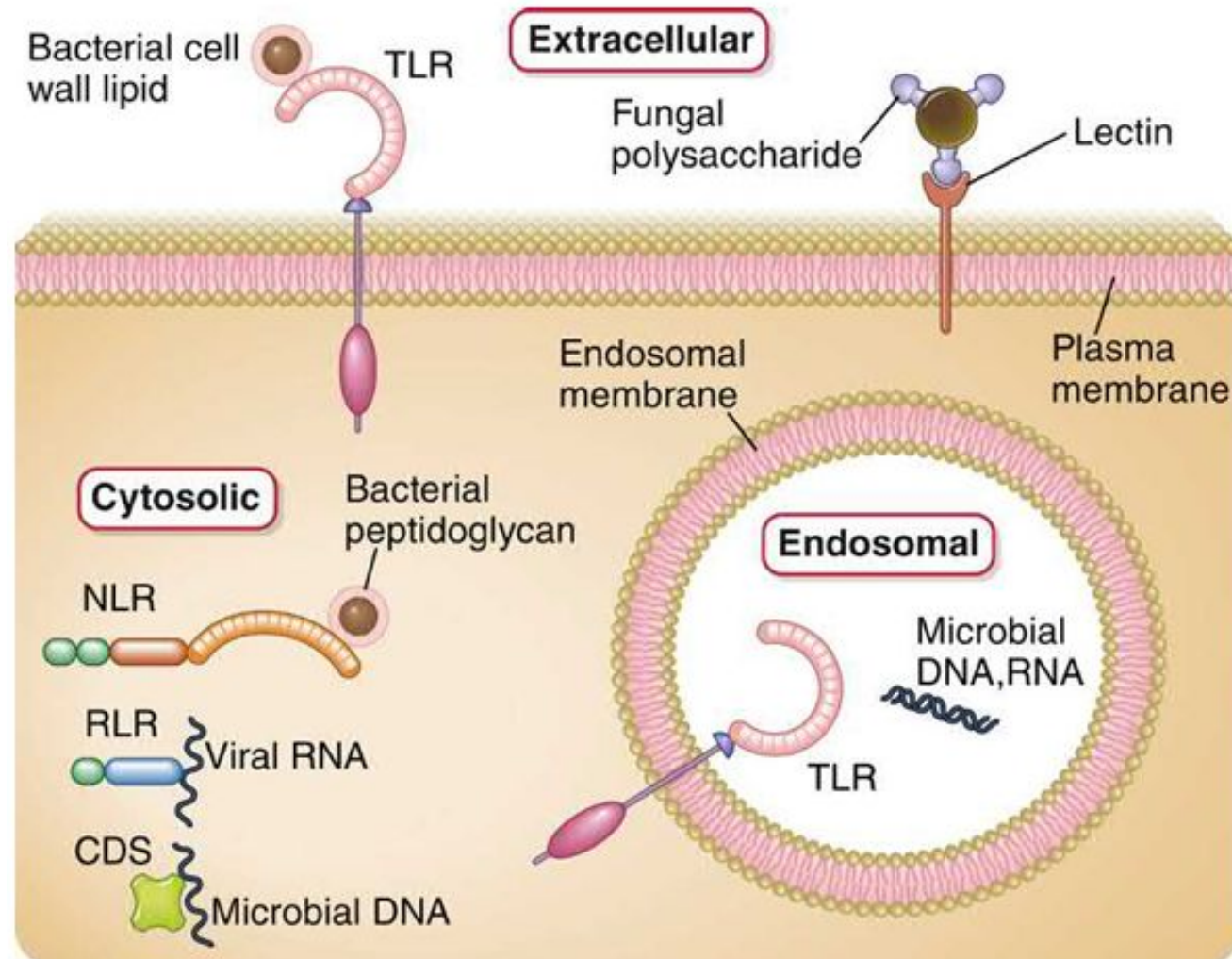
# **Reconhecimento e citocinas da imunidade inata**

# Padrões Moleculares (PAMPs e DAMPs)

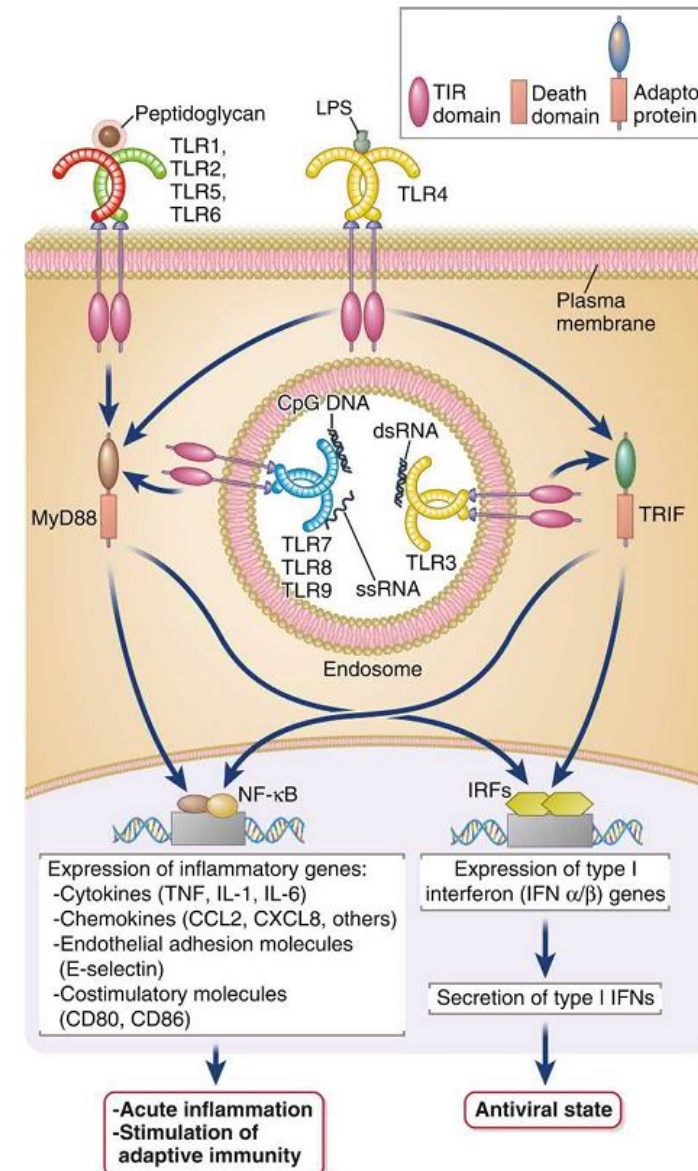
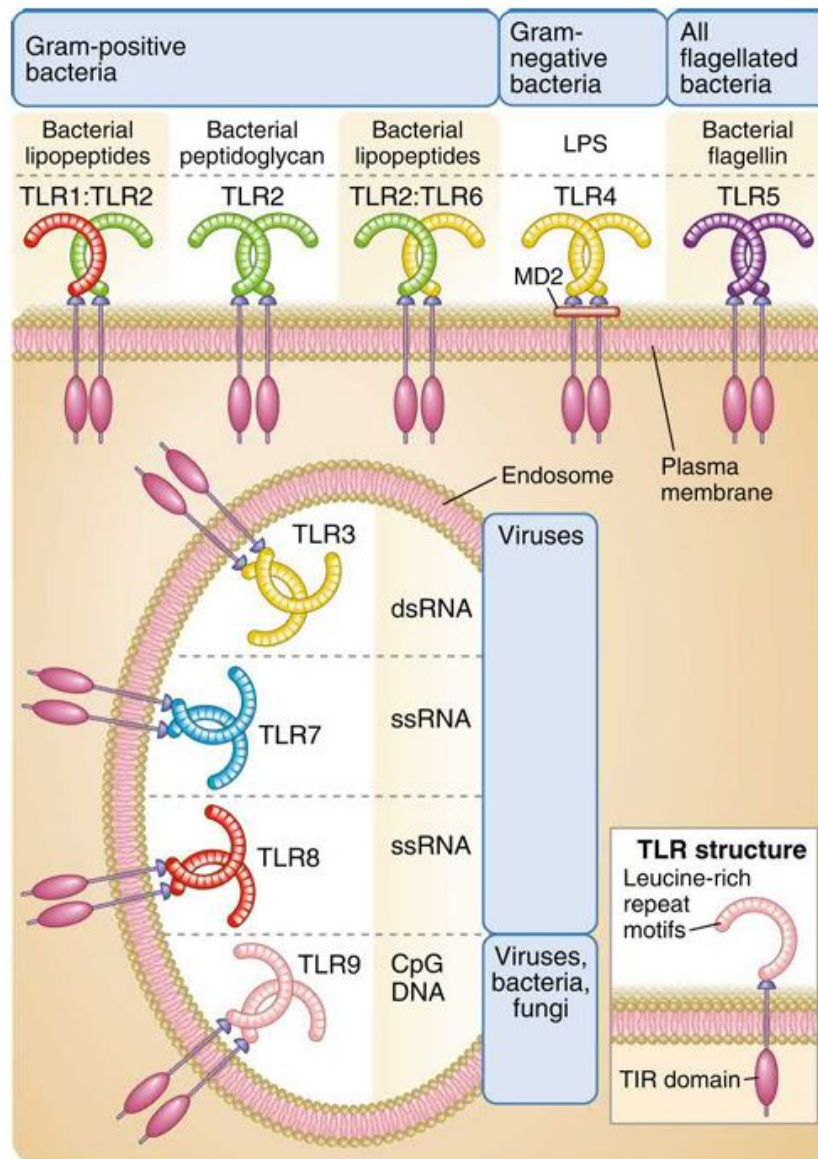
Padrões Moleculares



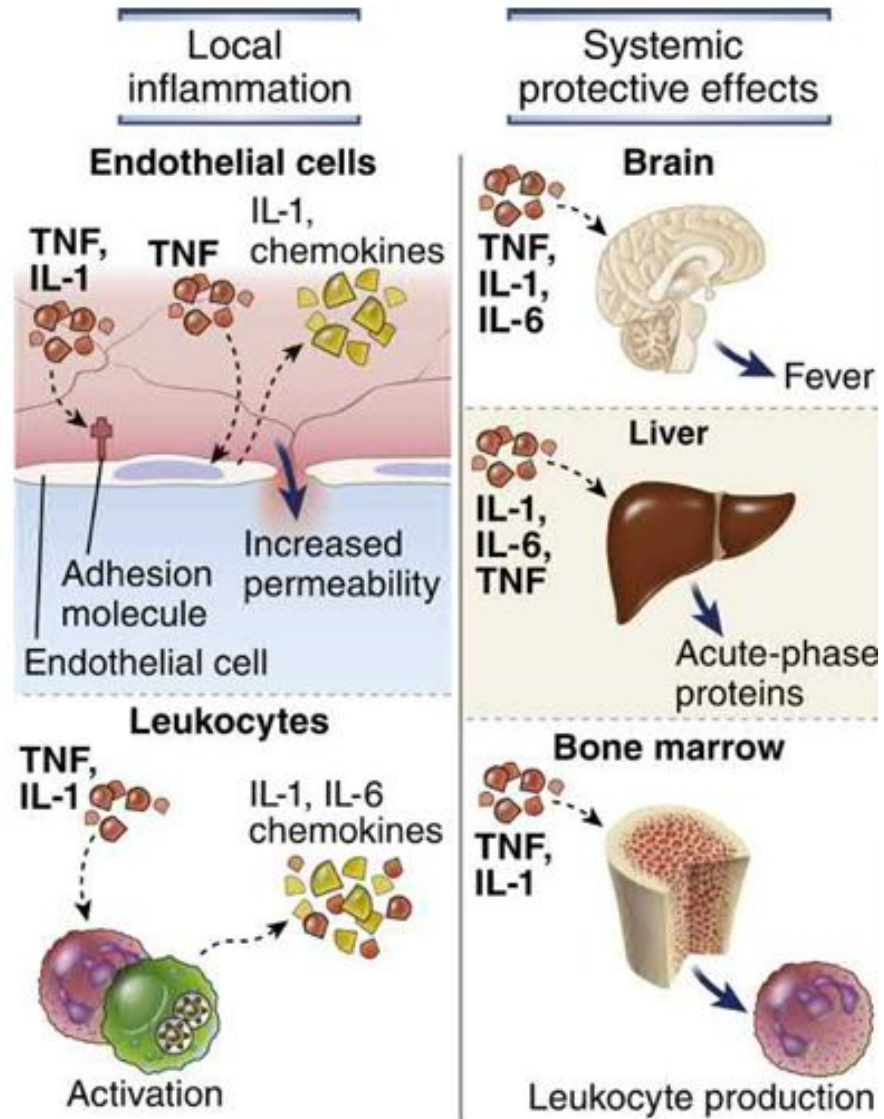
# Receptores de reconhecimento de padrões (PRR)



# Toll-like receptors (TLRs)



# Citocinas pró-inflamatórias da imunidade inata



## Ações locais

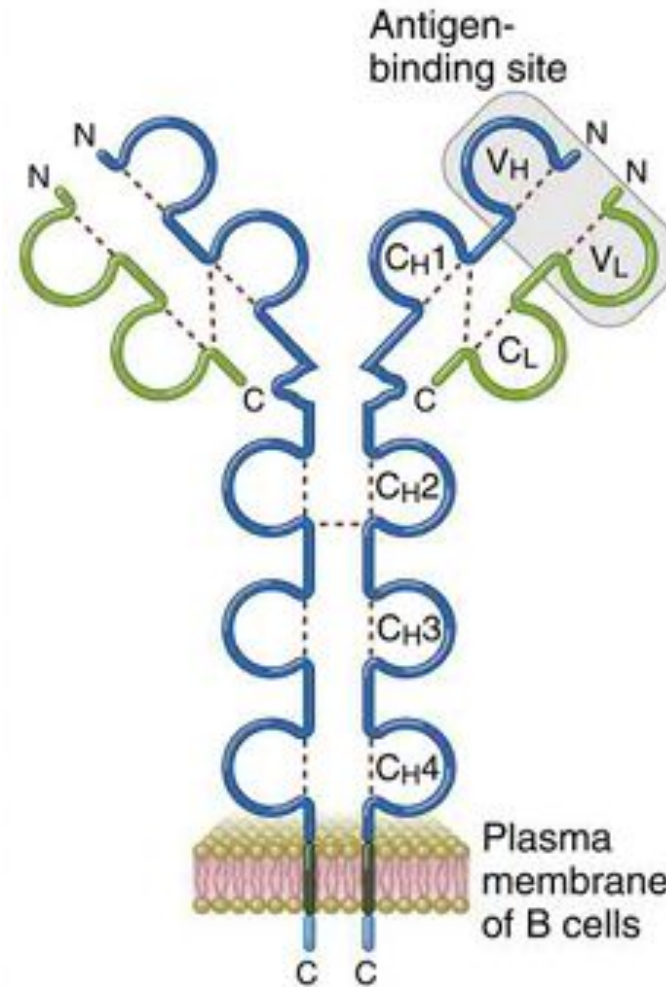
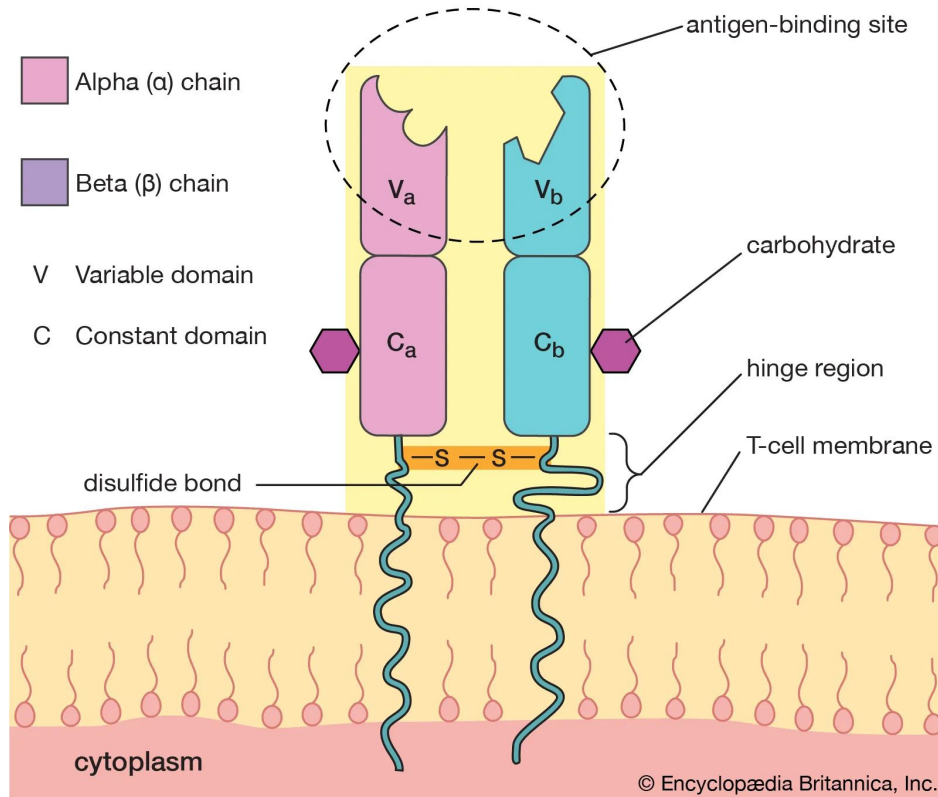
- Alterações na microvasculatura
- Ativação de leucócitos

## Ações sistêmicas

- Indução de febre (diminuição do crescimento de microorganismos)
- Produção de proteínas de fase aguda
- Estímulo da hematopoiese

# **Resposta de células T e B**

# Revisão: TCR e BCR

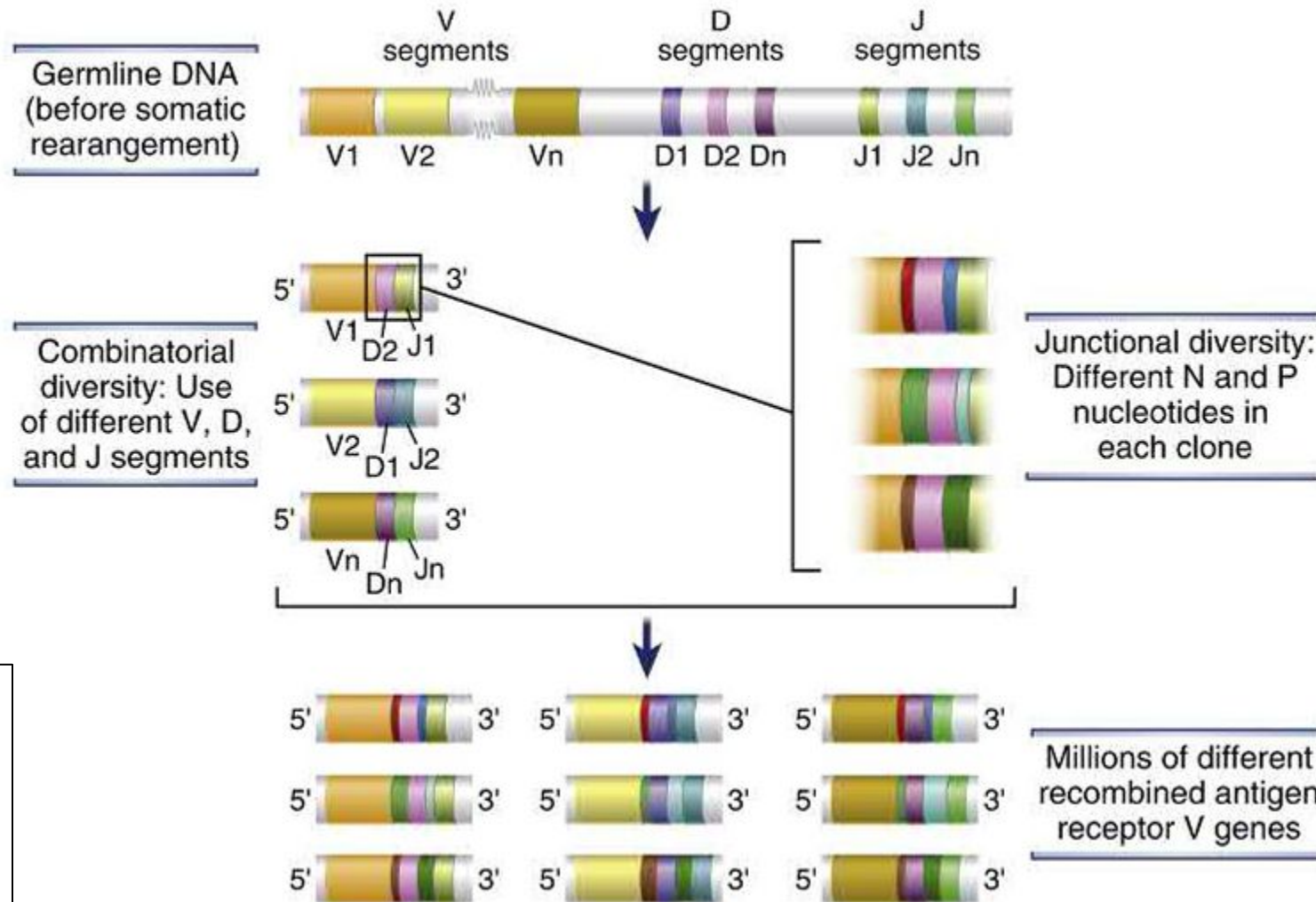


**BCR:** reconhecimento direto do antígeno

**TCR:** reconhecimento do antígeno apenas mediante apresentação por moléculas de MHC

BCR, imunoglobulina, anticorpo

# Revisão: Recombinação V(D)J

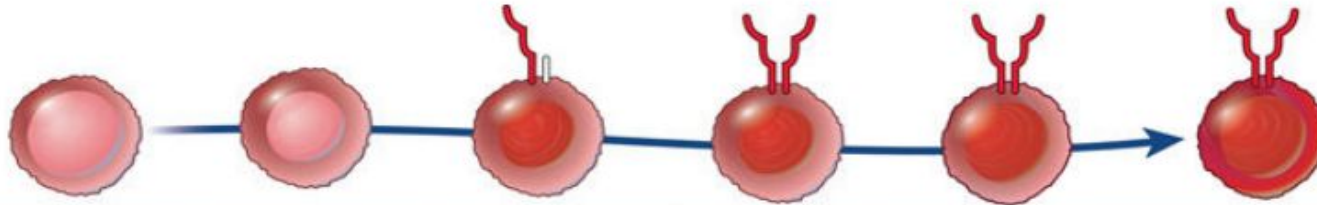


Adição aleatória de nucleotídeos entre os segmentos V, D e J: **TdT**

Escolha dos segmentos V, D e J: **RAG recombinase**

Cadeia beta do TCR e pesada do BCR: V, D e J  
Cadeia alfa do TCR e leve do BCR: V e J.

# Revisão: Desenvolvimento de células T (visão geral)



| Estágio de maturação     | Célula-tronco                                                | Pró-T                                                        | Pré-T                                                        | Duplo-positivo                                                       | Monopositivo (célula T imatura)                                                                 | Célula T madura |
|--------------------------|--------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| Proliferação             | <div></div>                                                  |                                                              | <div></div>                                                  |                                                                      |                                                                                                 |                 |
| Expressão de RAG         |                                                              | <div></div>                                                  |                                                              | <div></div>                                                          |                                                                                                 |                 |
| Expressão de TdT         |                                                              | <div></div>                                                  |                                                              |                                                                      |                                                                                                 |                 |
| DNA, RNA de TCR          | DNA não recombinado (linhagem germinativa)                   |                                                              | Gene de cadeia β recombinado [V(D)J-C]; mRNA de cadeia β     | Genes de cadeias β e α recombinados [V(D)J-C]; mRNA de cadeias β e α |                                                                                                 |                 |
| Expressão do TCR         | Nenhuma                                                      | Nenhuma                                                      | Pré-receptor T (cadeia β/pré-Tα)                             | TCR αβ de membrana                                                   |                                                                                                 |                 |
| Marcadores de superfície | c-kit <sup>+</sup><br>CD44 <sup>+</sup><br>CD25 <sup>-</sup> | c-kit <sup>+</sup><br>CD44 <sup>+</sup><br>CD25 <sup>+</sup> | c-kit <sup>+</sup><br>CD44 <sup>-</sup><br>CD25 <sup>+</sup> | CD4 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup><br>TCR/CD3 <sup>lo</sup>           | CD4 <sup>+</sup> CD8 <sup>-</sup> ou CD4 <sup>-</sup> CD8 <sup>+</sup><br>TCR/CD3 <sup>hi</sup> |                 |
| Sítio anatômico          | Medula óssea                                                 | Timo                                                         |                                                              |                                                                      |                                                                                                 | Periferia       |
| Resposta ao antígeno     | Nenhuma                                                      | Nenhuma                                                      | Nenhuma                                                      | Seleção positiva e negativa                                          | Ativação (proliferação e diferenciação)                                                         |                 |

## Localização

Medula Óssea  
Timo  
Periferia

## Resposta ao antígeno

## Função

TCR  
CD4/CD8

# Revisão: Desenvolvimento de células T (visão geral)



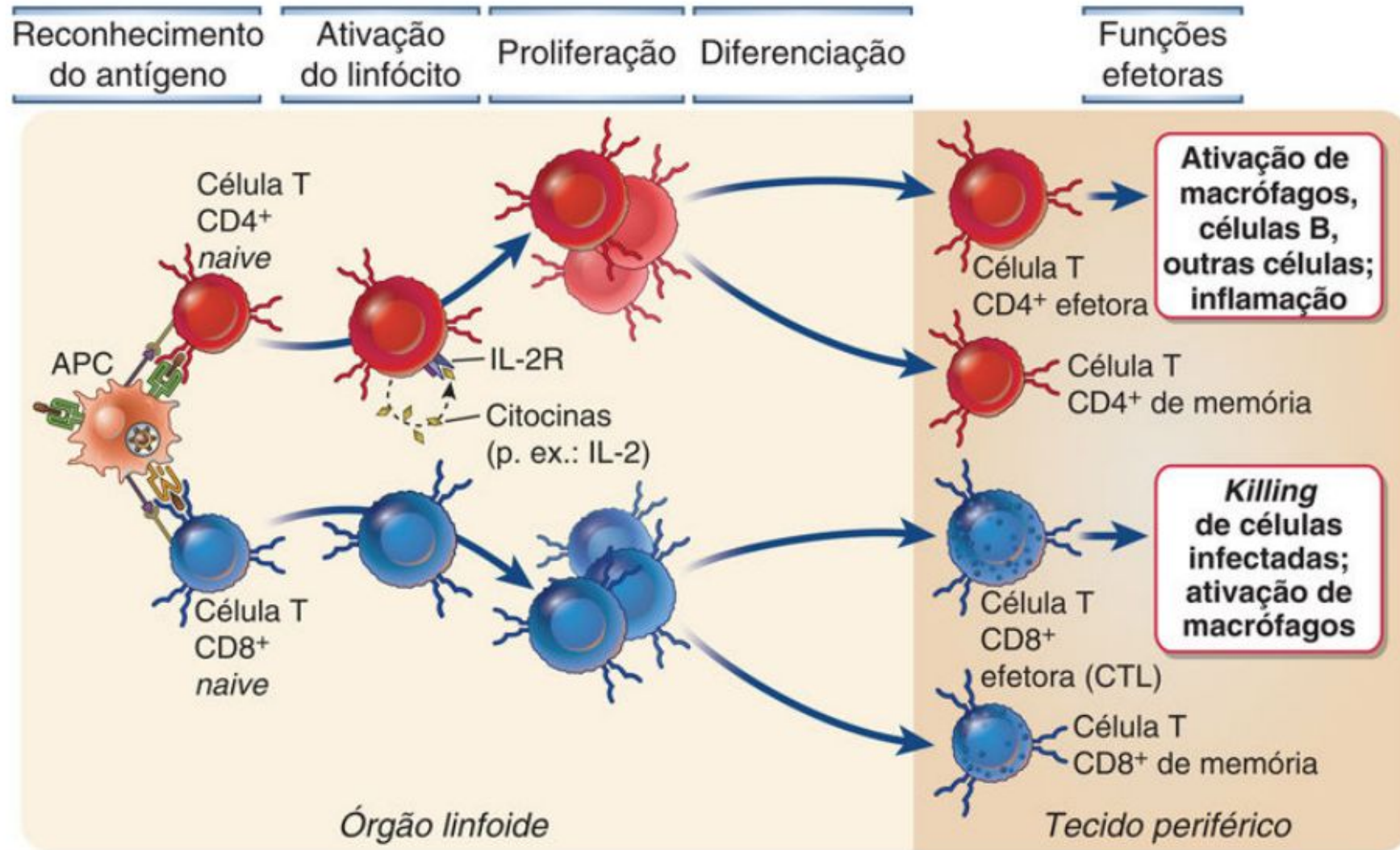
| Estágio de maturação     | Célula-tronco               | Pró-B                                                       | Pré-B grande                                            | Pré-B pequena                                          | B imatura                                      | B madura                                                                              |
|--------------------------|-----------------------------|-------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| Proliferação             | [Barra cinza]               |                                                             | [Barra cinza]                                           |                                                        |                                                |                                                                                       |
| Expressão de RAG         |                             | [Barra cinza]                                               |                                                         | [Barra cinza]                                          |                                                |                                                                                       |
| Expressão de TdT         |                             | [Barra cinza]                                               |                                                         |                                                        |                                                |                                                                                       |
| RNA, DNA de Ig           | DNA de linhagem germinativa | D <sub>H</sub> -J <sub>H</sub>                              | Recombinação V <sub>H</sub> -D <sub>J</sub> , mRNA de μ | Gene de cadeia H recombinado (VDJ), recombinação V-J κ | RNA de μ e κ/λ                                 | Splicing alternativo do RNA VDJ-C para formar mRNA de C <sub>μ</sub> e C <sub>δ</sub> |
| Expressão de Ig          | Nenhuma                     | Nenhuma                                                     | Receptor pré-B                                          | μ citoplasmática                                       | IgM de membrana (μ + κ ou cadeia leve)         | IgM e IgD de membrana                                                                 |
| Marcadores de superfície | CD43 <sup>+</sup>           | CD43 <sup>+</sup><br>CD19 <sup>+</sup><br>CD10 <sup>+</sup> | B220 <sup>lo</sup><br>CD43 <sup>+</sup>                 | B220 <sup>lo</sup><br>CD43 <sup>+</sup>                | IgM <sup>+</sup><br>CD43 <sup>-</sup>          | IgM <sup>hi</sup><br>IgD <sup>+</sup>                                                 |
| Sítio anatômico          | [Barra cinza: Medula óssea] |                                                             |                                                         |                                                        |                                                | [Barra cinza: Periferia]                                                              |
| Resposta ao antígeno     | Nenhuma                     | Nenhuma                                                     | Nenhuma                                                 |                                                        | Seleção negativa (deleção), edição do receptor | Ativação (proliferação e diferenciação)                                               |

**Localização**  
Medula Óssea  
Periferia

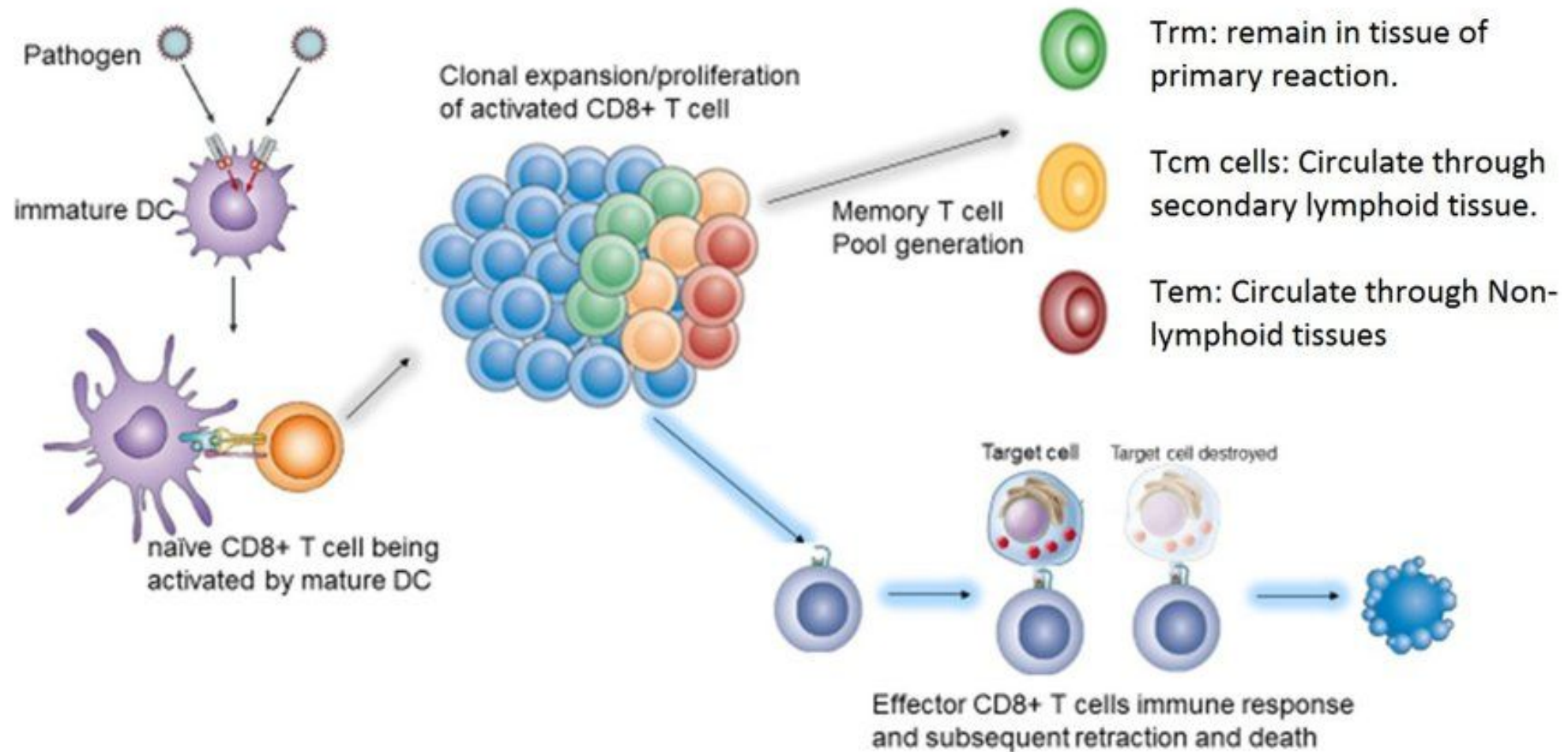
**Resposta ao antígeno**

**Função**  
BCR (IgM e IgD)

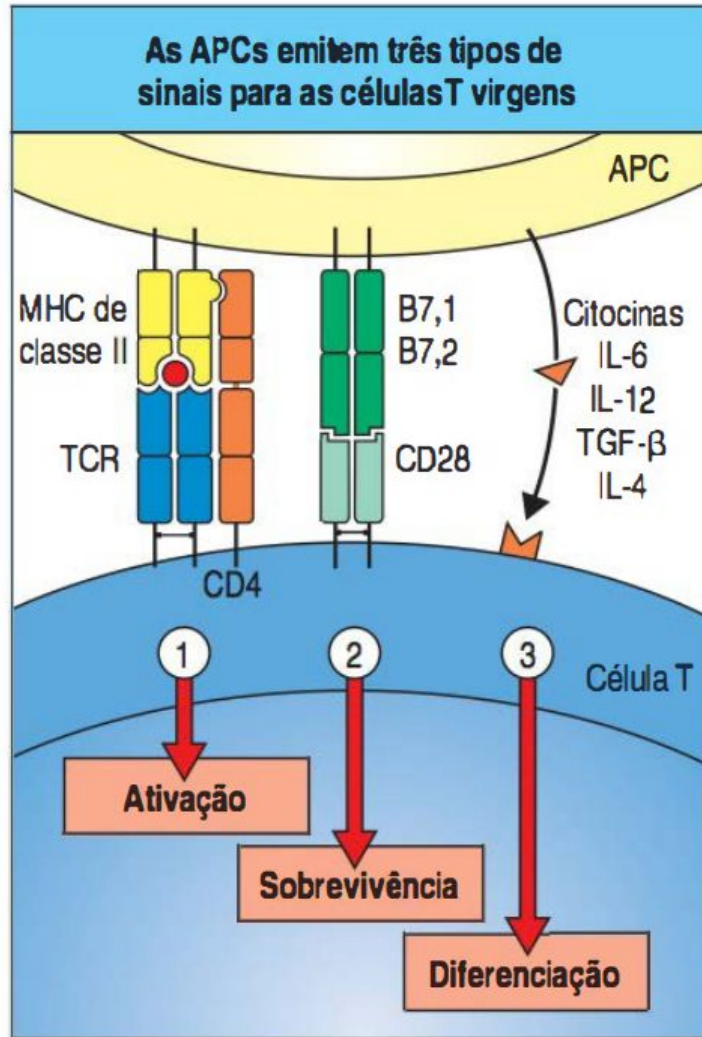
# Ativação de células T (visão geral)



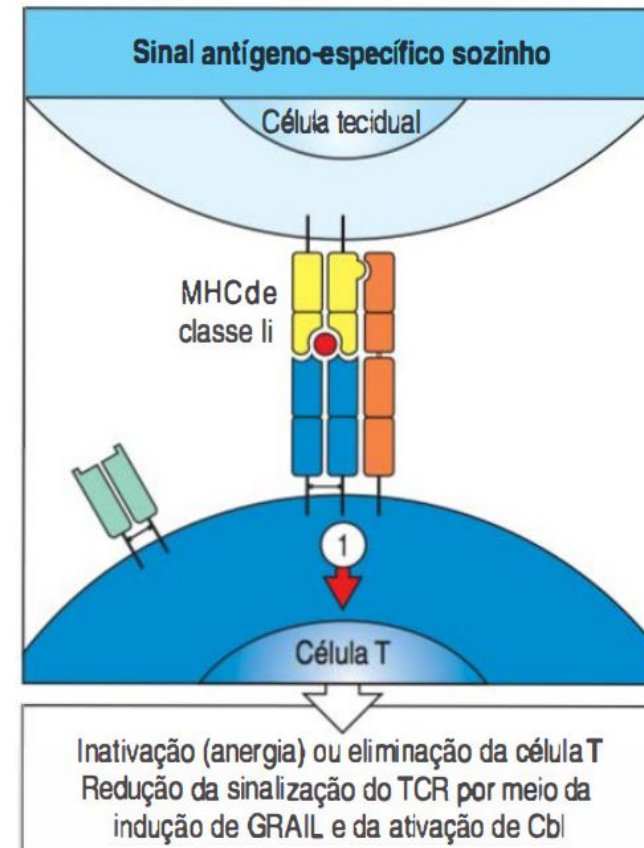
# Ativação de células T (visão geral)



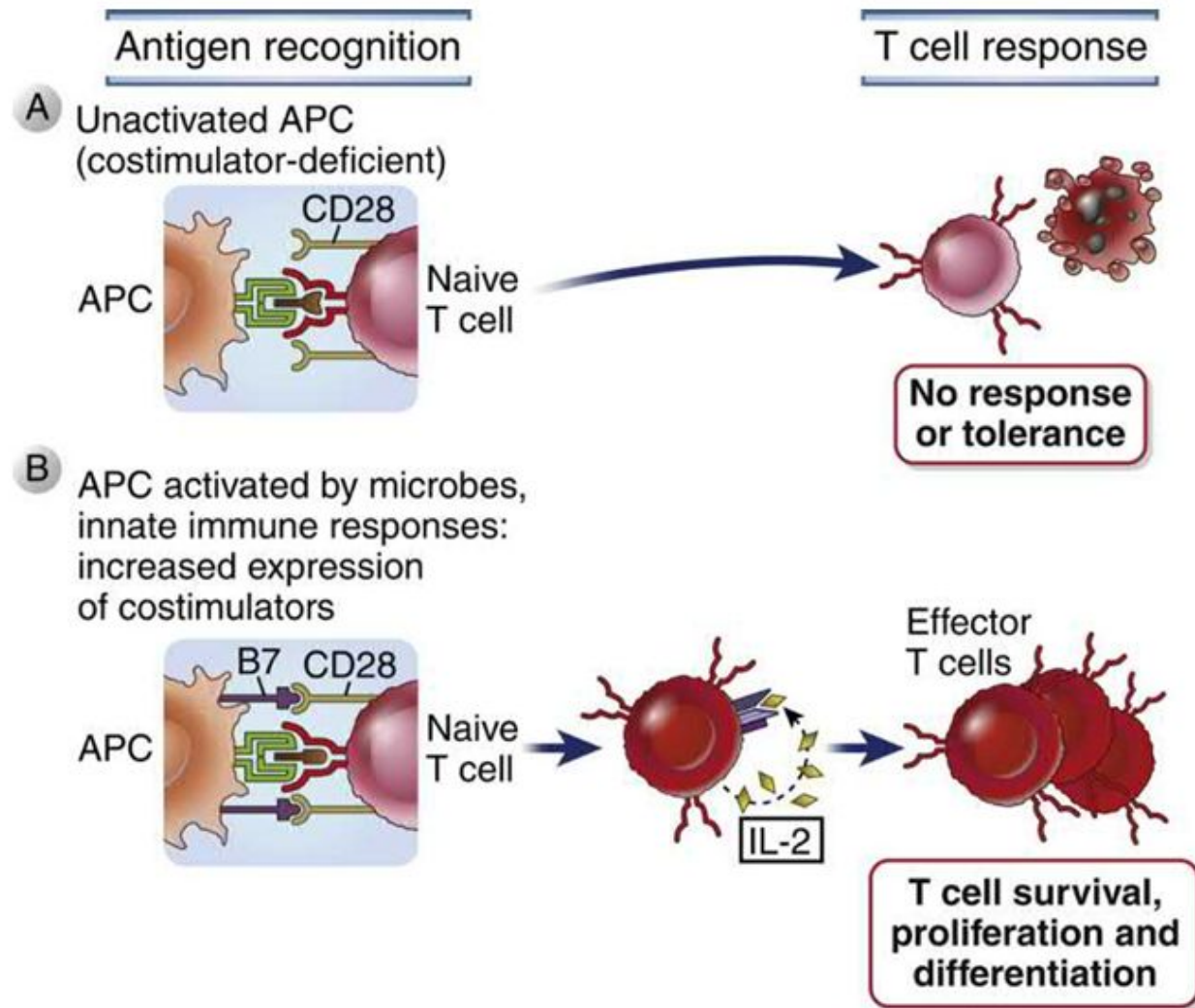
# Ativação de células T (interação APC:T)



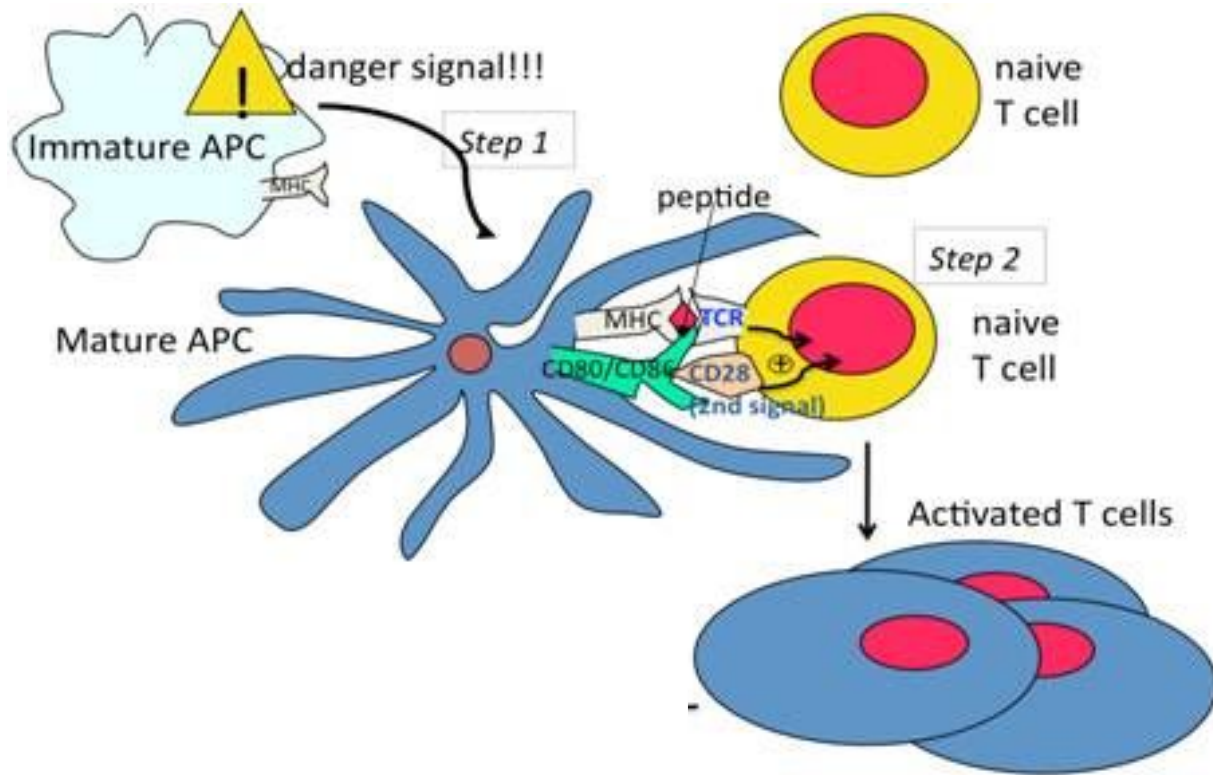
**Co-estímulo:** sobrevivência, proliferação



# Ativação de células T (interação APC:T)



# Ativação de células T (interação APC:T)



Sem ativação de T

## APC imatura

(Baixa expressão de moléculas co-estimulatórias)

## Sinal de “perigo”

- PAMPs e DAMPs
- Citocinas pró-inflamatórias

## APC madura

(Alta expressão de moléculas co-estimulatórias)

## Ativação de T

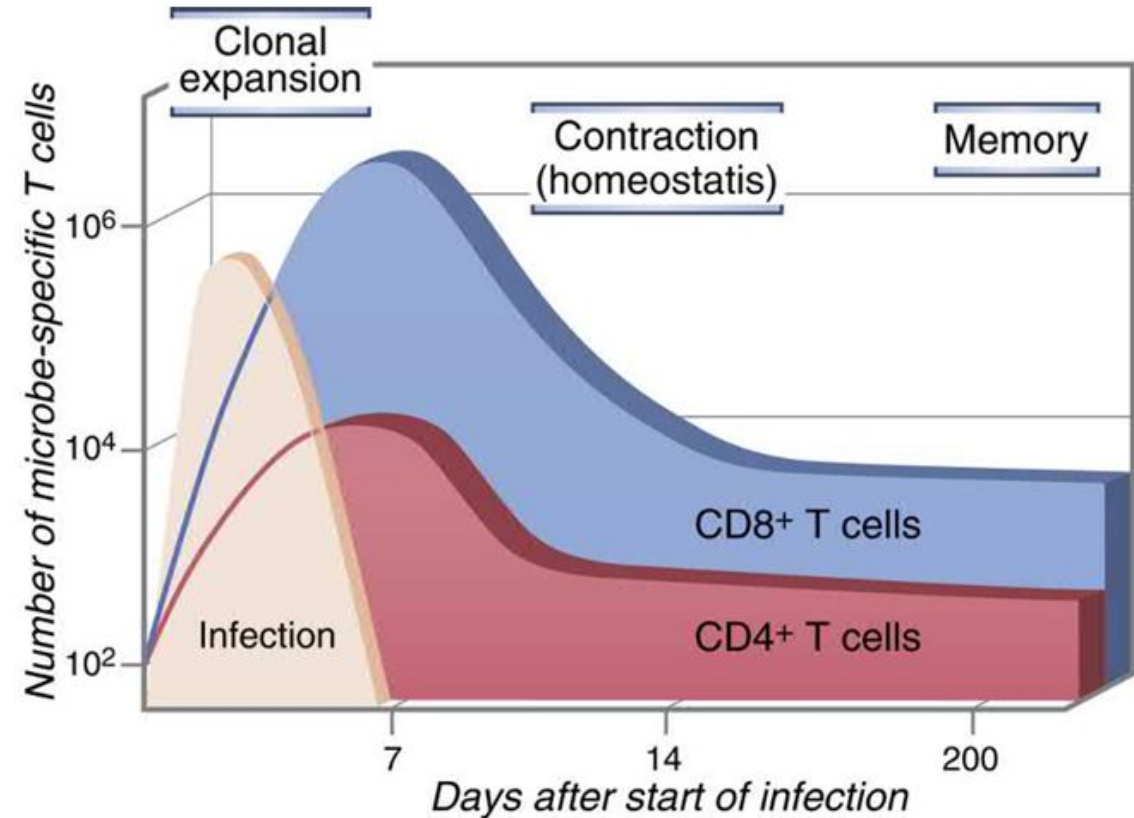
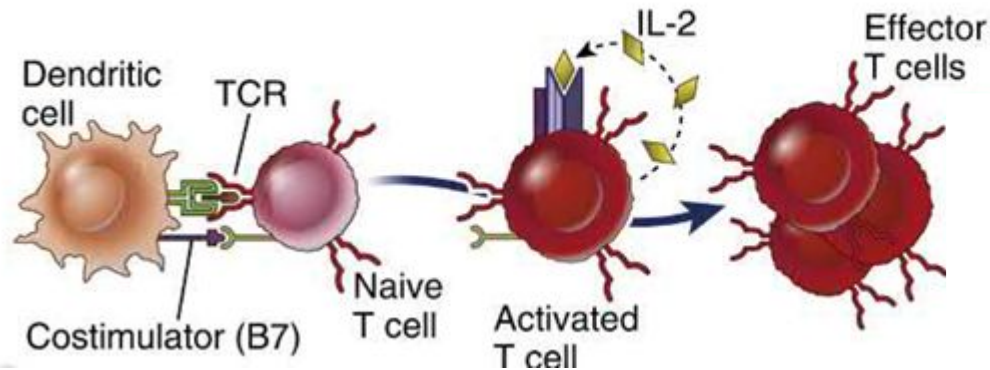
# Proliferação de células T (expansão clonal)

Células T CD8<sup>+</sup> específicas para um antígeno microbiano

- Antes da expansão: 1 em  $10^5$  ou  $10^6$
- Depois da expansão: 1 em 3

## IL-2

- Fator de crescimento para células T
- Ação autócrina ou parácrina

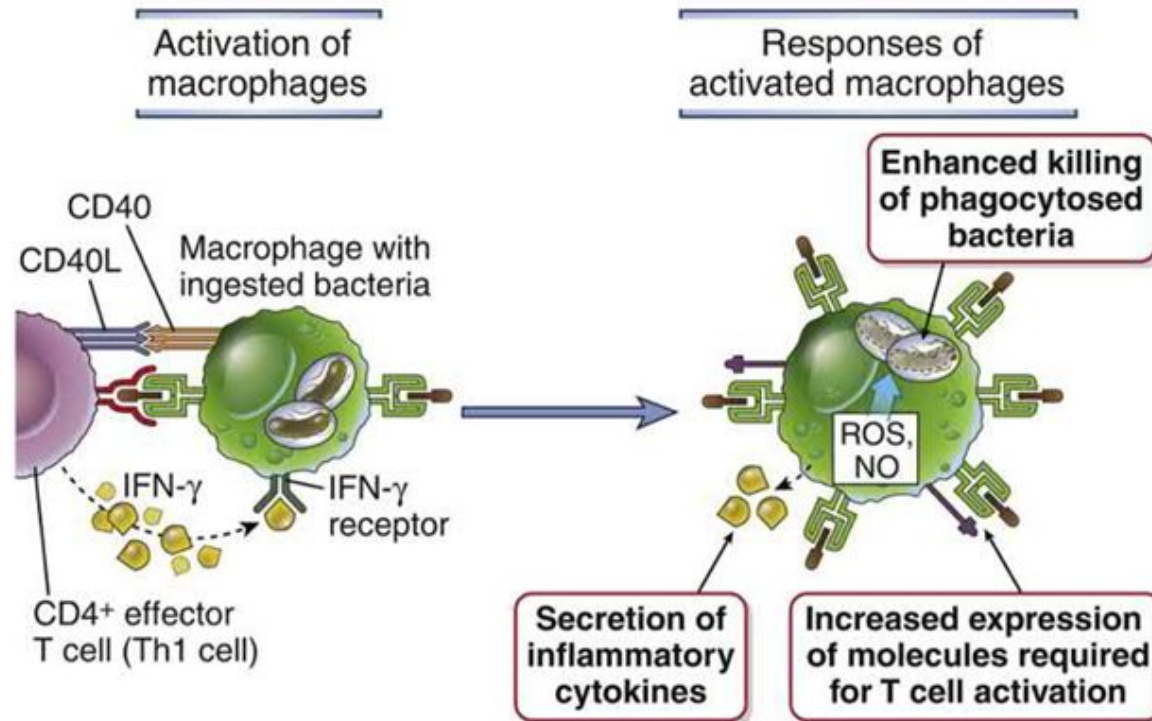
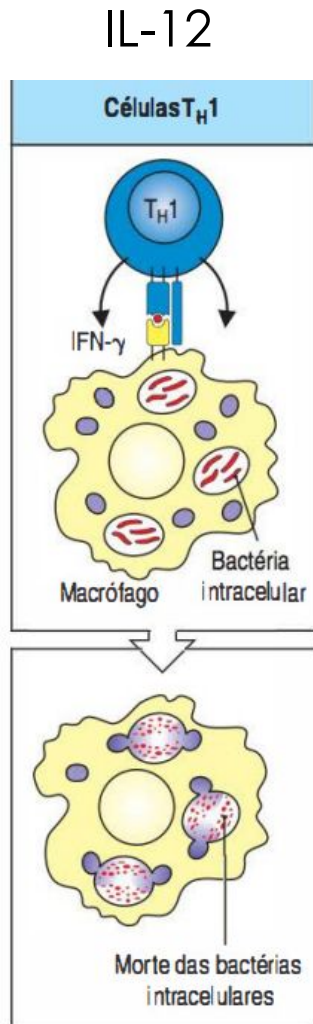


# Função efetora de células T CD4<sup>+</sup> (Células T<sub>H</sub>1)

Terceiro sinal  
Subtipo

Citocinas

Função efetora



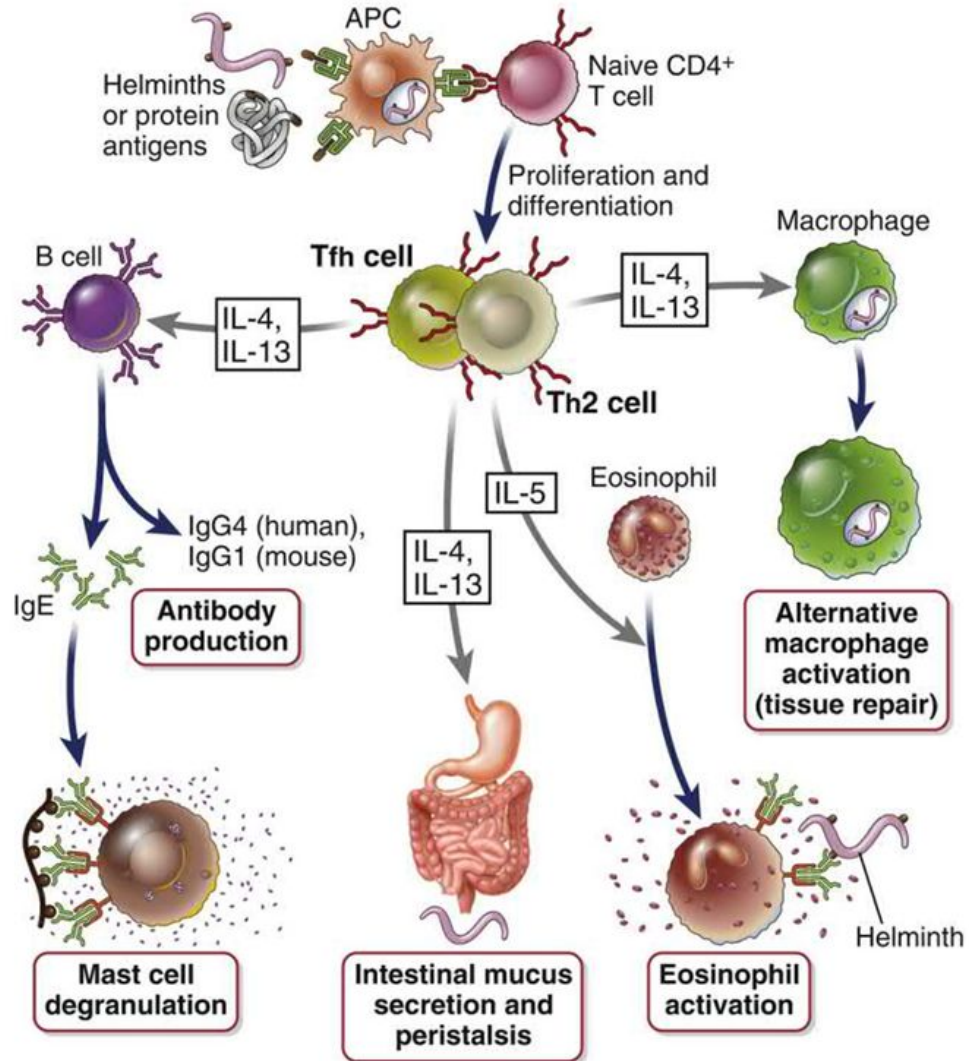
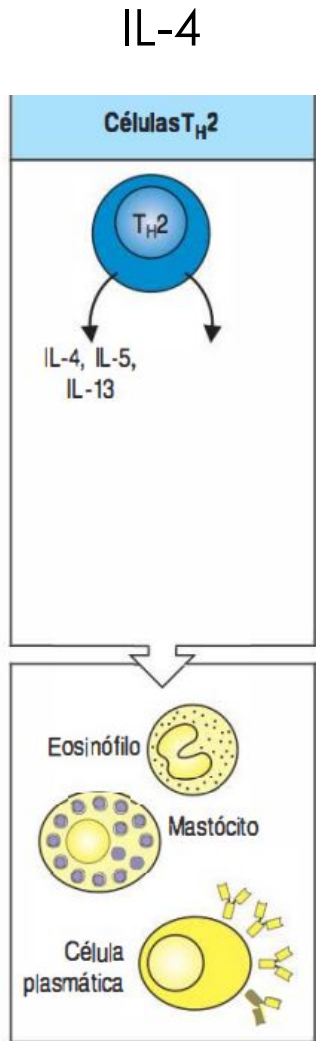
# Função efetora de células T CD4<sup>+</sup> (Células T<sub>H</sub>2)

Terceiro sinal

Subtipo

Citocinas

Função efetora



# Função efetora de células T CD4<sup>+</sup> (Células T<sub>H</sub>17)

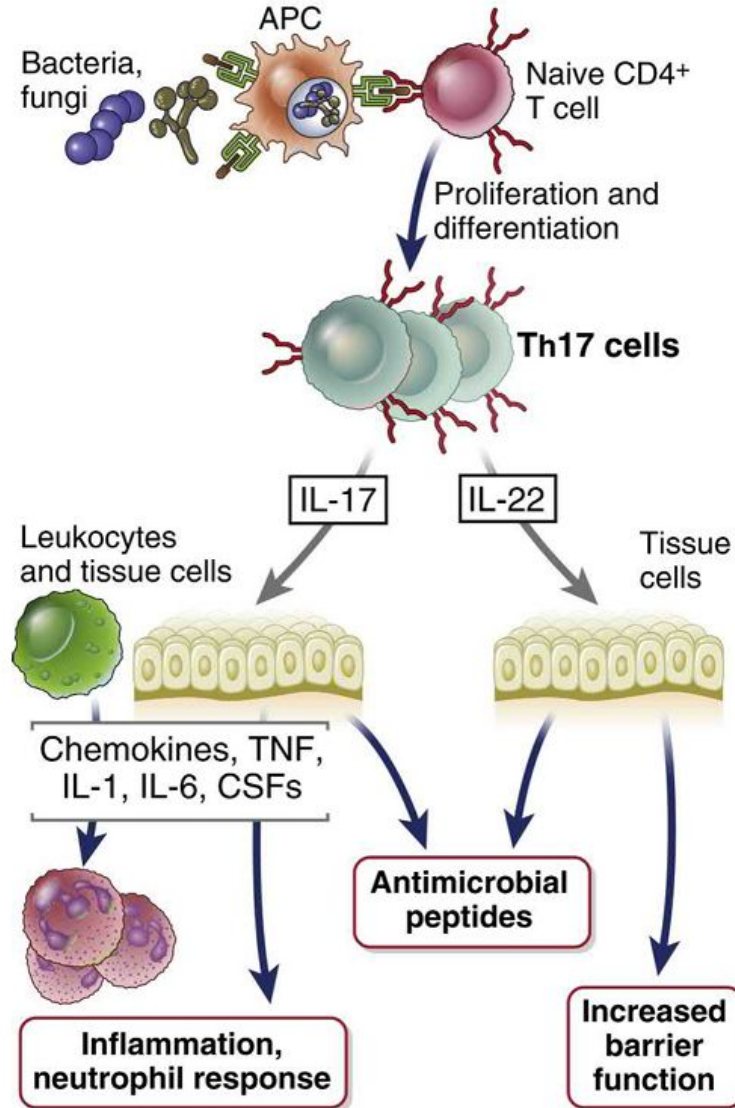
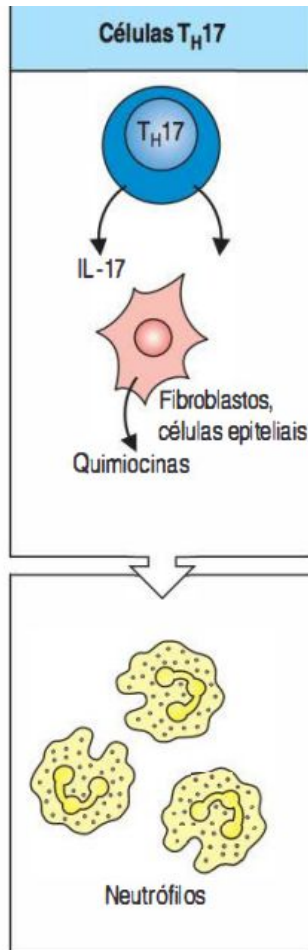
Terceiro sinal

Subtipo

Citocinas

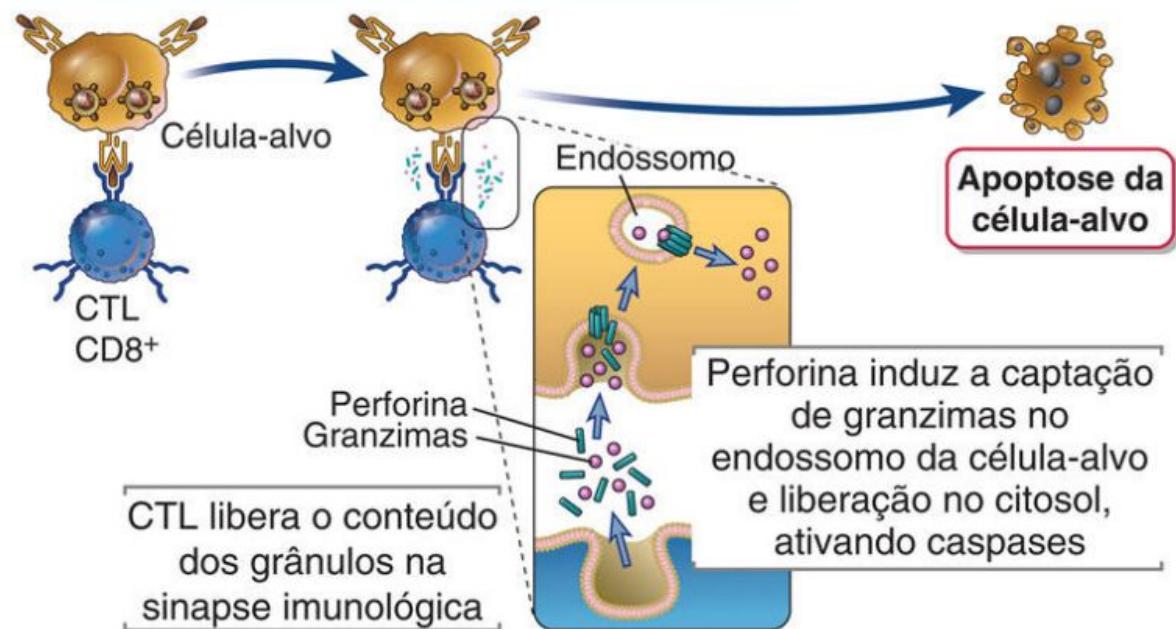
Função efetora

IL-6/IL-1/IL-23

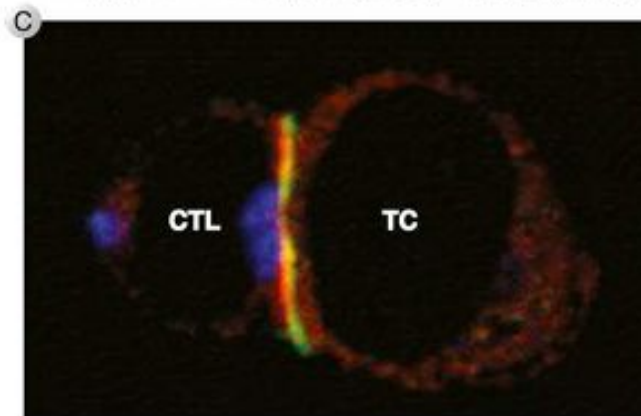
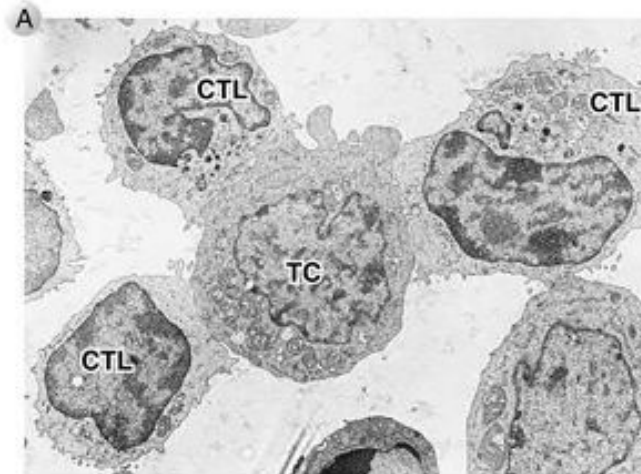
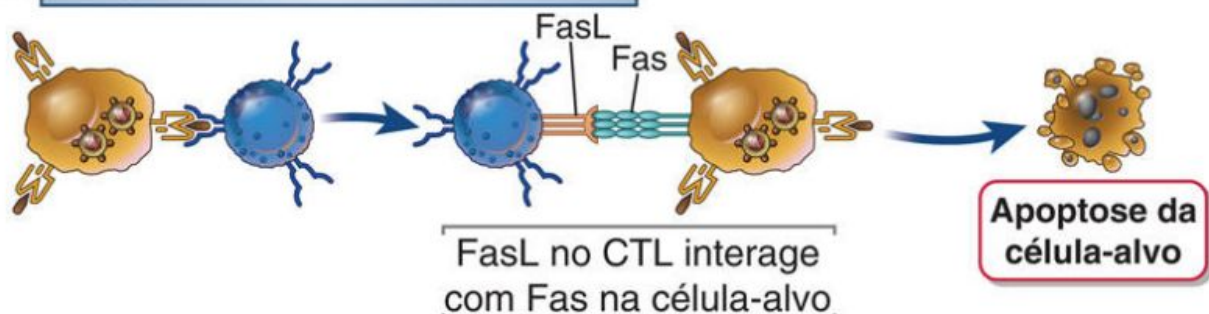


# Função efetora de células T CD8<sup>+</sup>

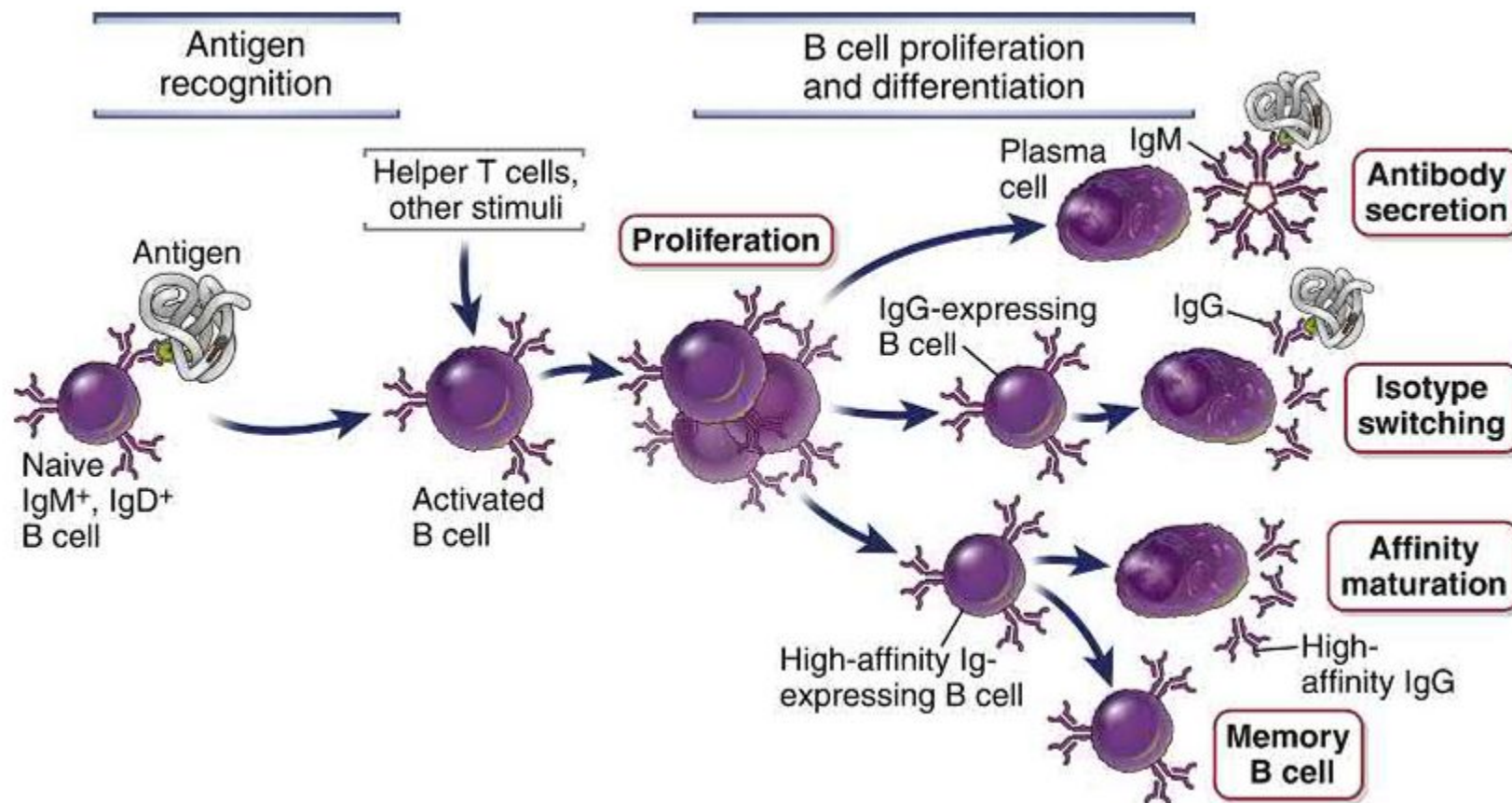
## A Killing celular mediado por perforina/granzima



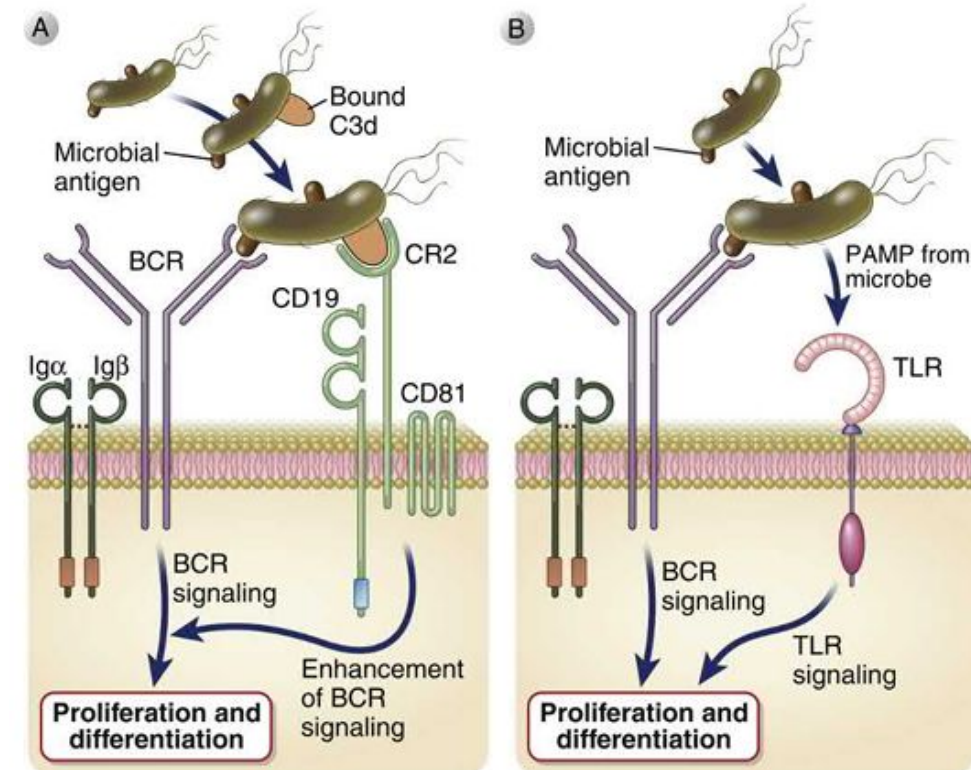
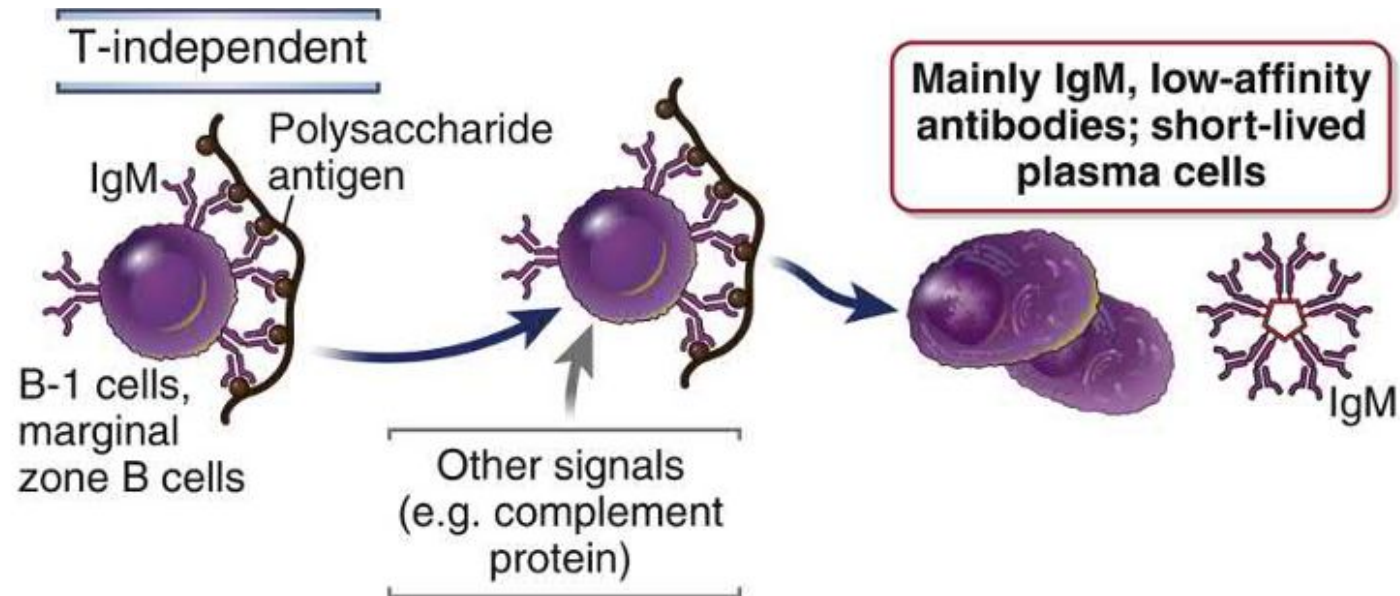
## B Killing celular mediado por Fas/FasL



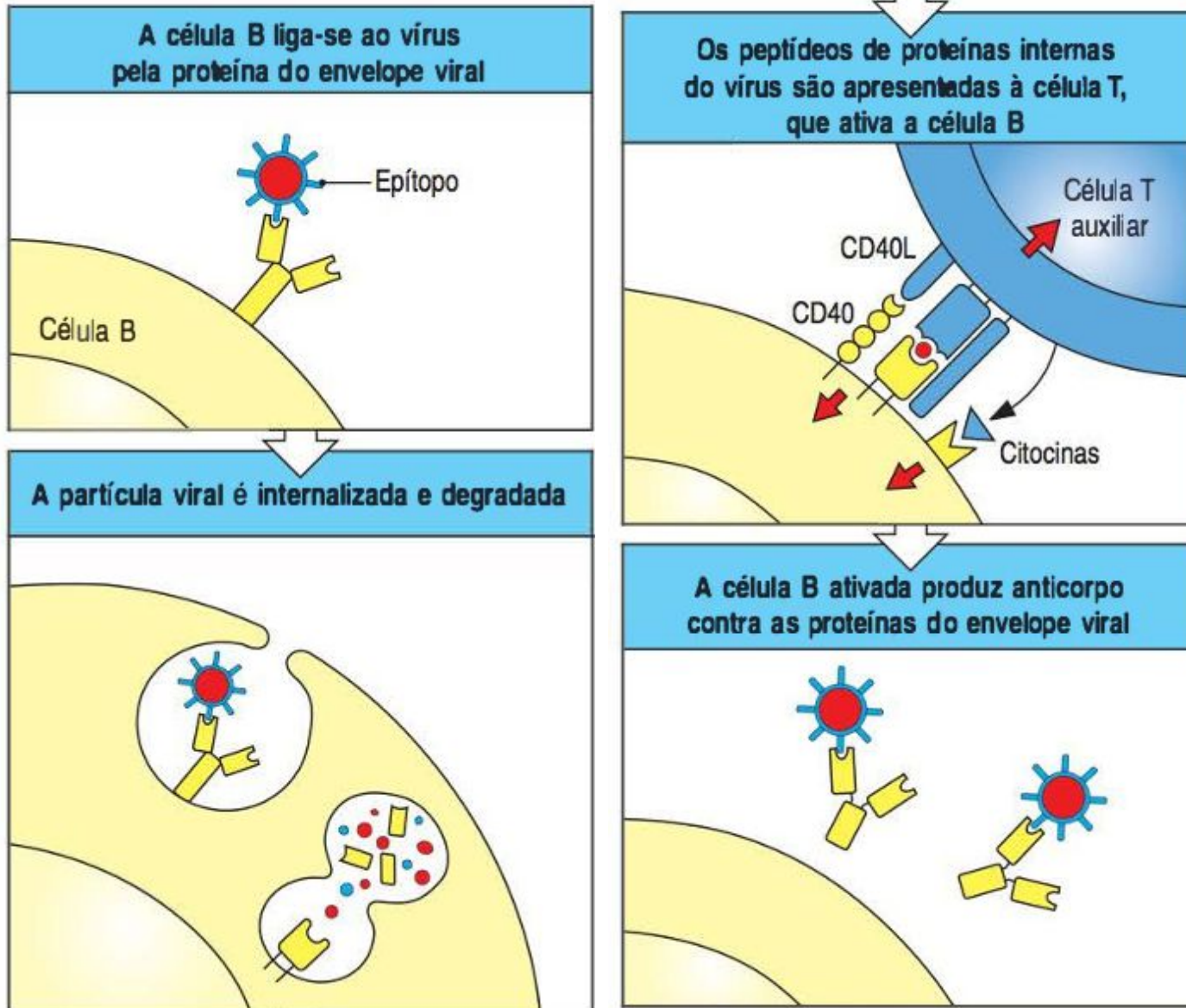
# Resposta de células B (visão geral)



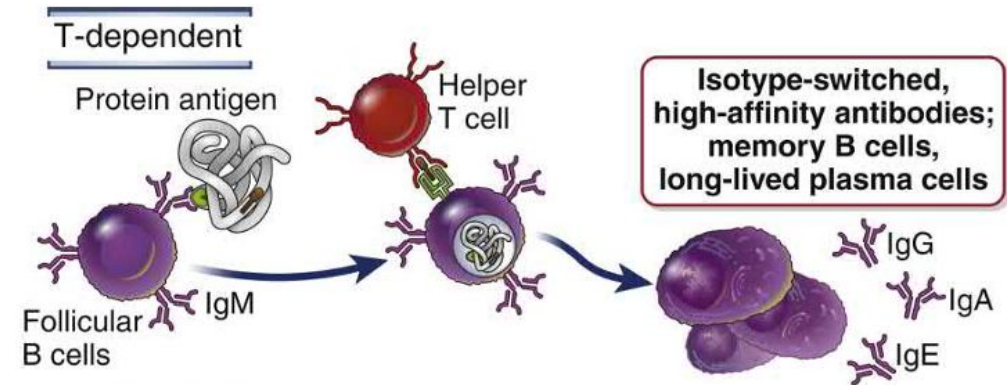
# Ativação de células B (T-independente)



# Ativação de células B (T-dependente)



Interação com células T CD4  
previamente ativadas

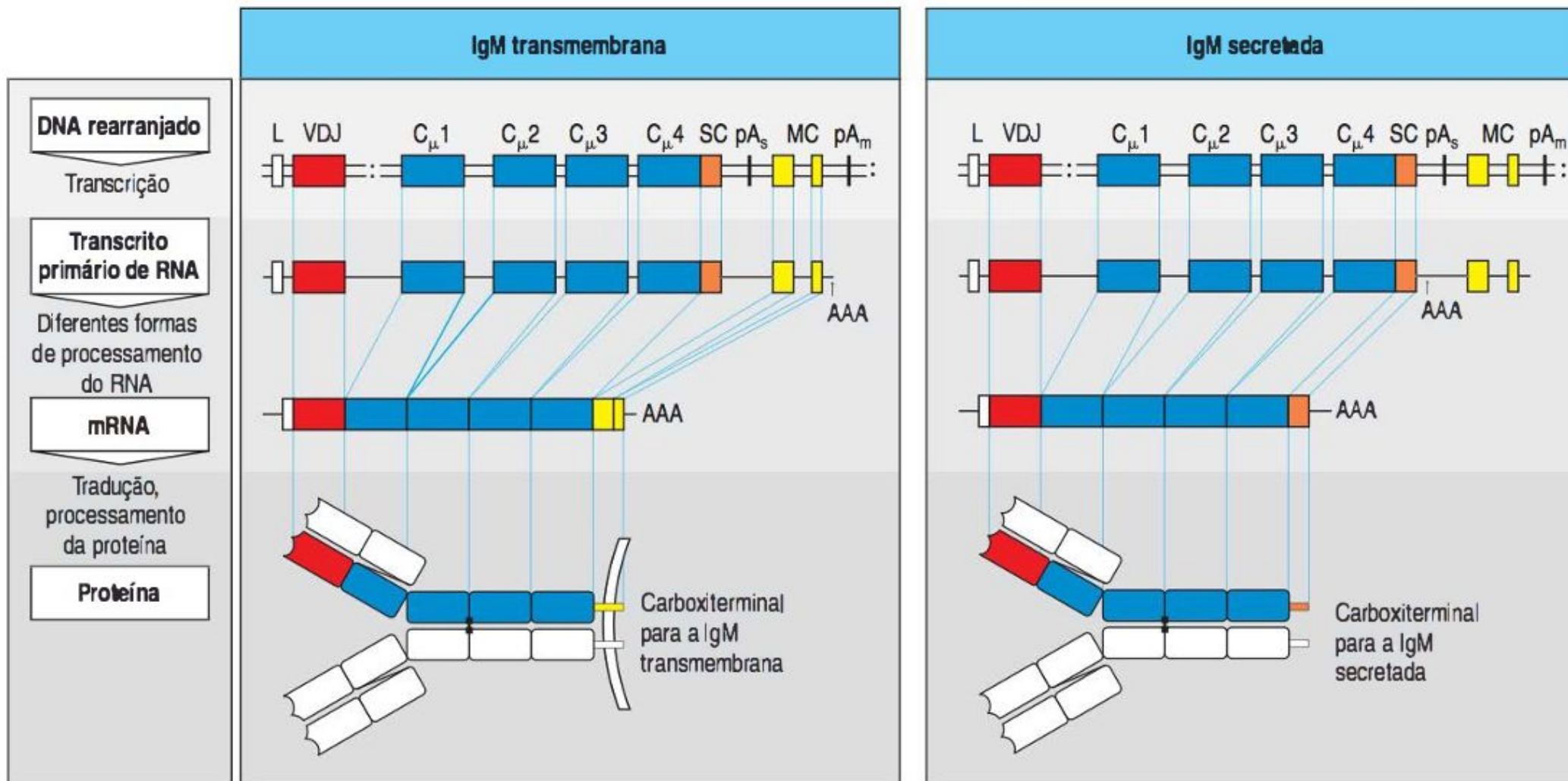


# Ativação de células B

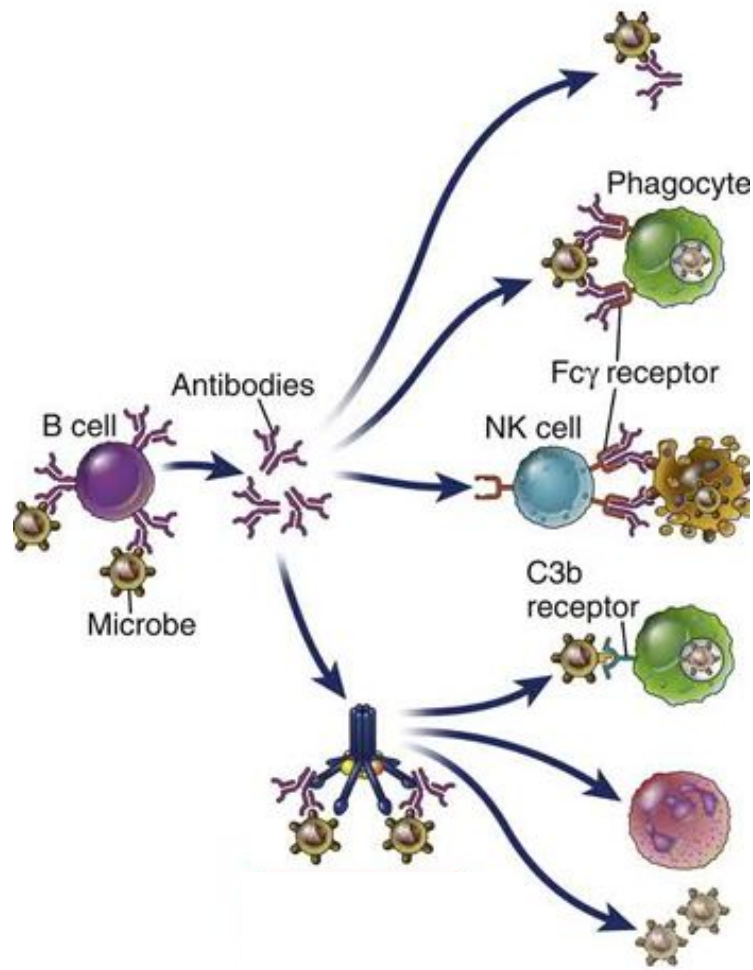
(T-independente e T-dependente)

|                            | <b>T-independente</b>                     | <b>T-dependente</b>       |
|----------------------------|-------------------------------------------|---------------------------|
| <b>Interação com T CD4</b> | Não                                       | Sim                       |
| <b>Plasmócitos</b>         | Vida curta (órgãos linfóides secundários) | Vida longa (medula óssea) |
| <b>Troca de Isotipo</b>    | Não (só IgM)                              | Sim (IgG, IgA, IgE)       |
| <b>Afinidade</b>           | Baixa                                     | Alta                      |
| <b>Formação de Memória</b> | Não                                       | Sim                       |

# Secreção de anticorpos



# Mecanismos efetores dos anticorpos



**Neutralização**



Vírus  
Toxinas

**Opsonização**



Patógenos  
extracelulares

**ADCC (citotoxicidade  
mediada por anticorpo)**



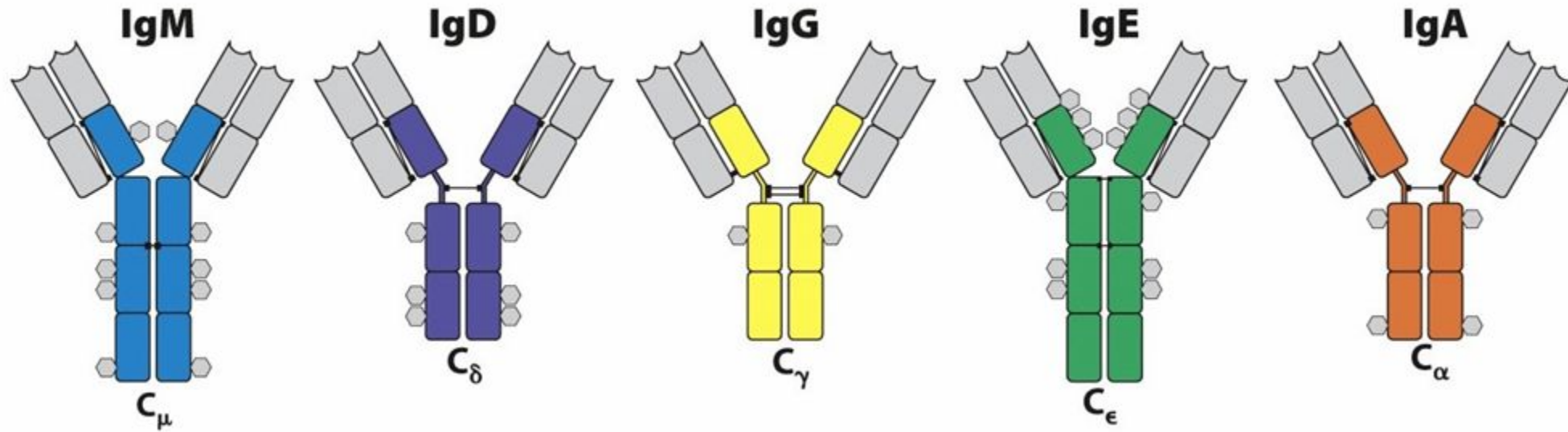
Células infectadas  
por vírus

**Ativação do sistema  
complemento**



Patógenos  
extracelulares

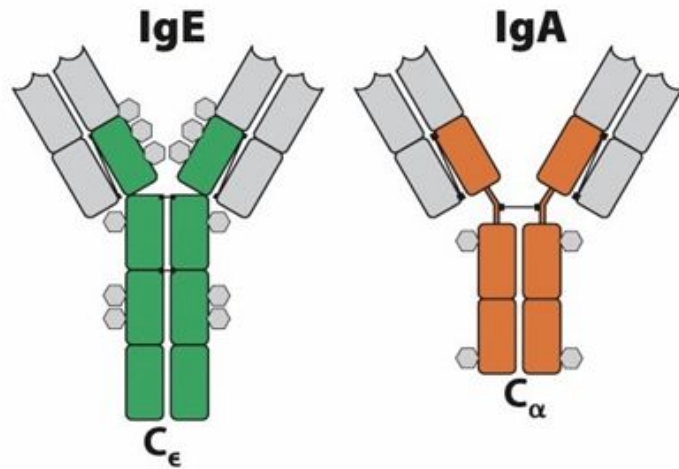
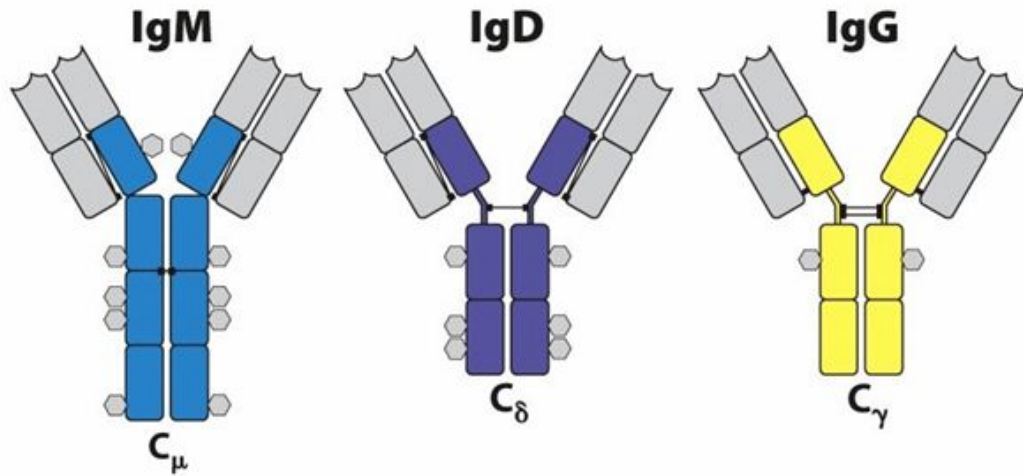
# Mudança de isotipo



**TABELA 16.1 Principais Classes de Imunoglobulinas nos Mamíferos Domésticos**

| Propriedade                    | CLASSE DA IMUNOGLOBULINA |                   |                                  |                                  |                   |
|--------------------------------|--------------------------|-------------------|----------------------------------|----------------------------------|-------------------|
|                                | IgM                      | IgG               | IgA                              | IgE                              | IgD               |
| Peso molecular                 | 900.000                  | 180.000           | 360.000                          | 200.000                          | 180.000           |
| Subunidades                    | 5                        | 1                 | 2                                | 1                                | 1                 |
| Cadeia pesada                  | $\mu$                    | $\gamma$          | $\alpha$                         | $\epsilon$                       | $\delta$          |
| Principalmente sintetizada em: | Baço e linfonodos        | Baço e linfonodos | Tratos respiratório e intestinal | Tratos respiratório e intestinal | Baço e linfonodos |

# Mudança de isotipo

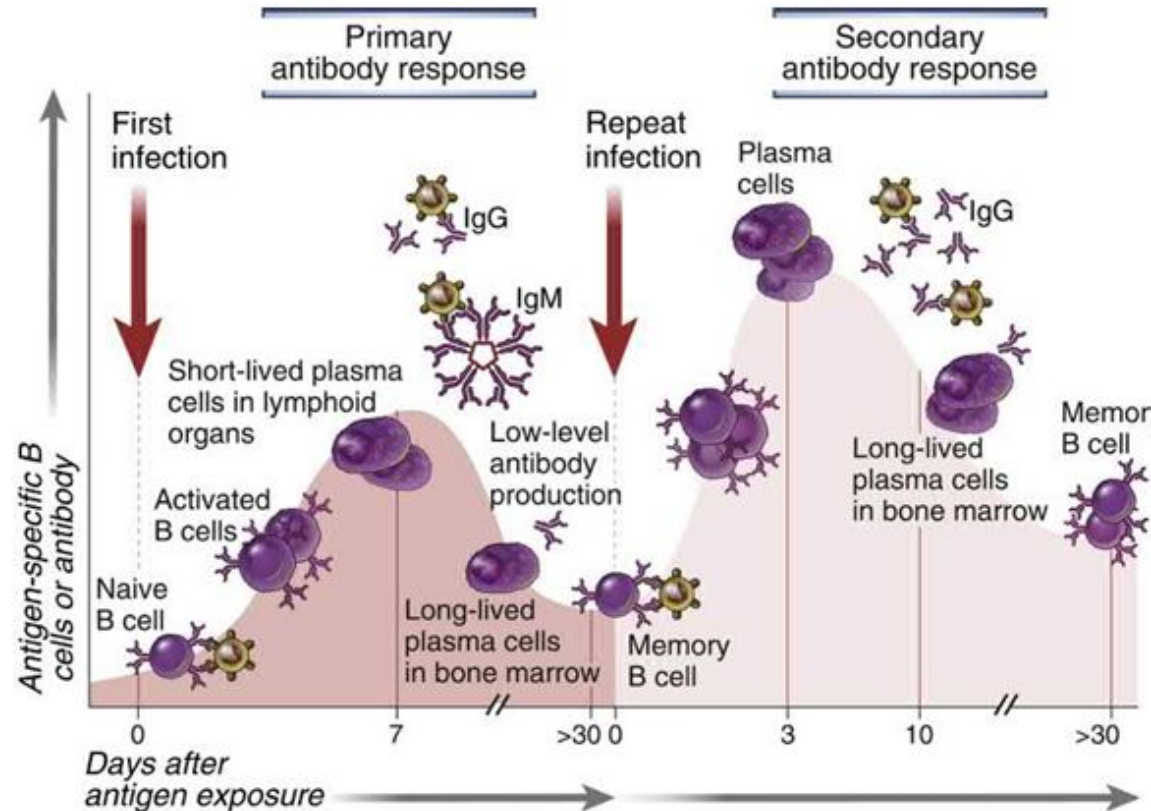


Papel das citocinas na regulação da expressão das classes de anticorpos

| Citocinas     | IgM   | IgG3  | IgG1  | IgG2b | IgG2a | IgE   | IgA                |
|---------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|--------------------|
| IL-4          | Inibe | Inibe | Induz |       | Inibe | Induz |                    |
| IL-5          |       |       |       |       |       |       | Aumenta a produção |
| IFN- $\gamma$ | Inibe | Induz | Inibe |       | Induz | Inibe |                    |
| TGF- $\beta$  | Inibe | Inibe |       | Induz |       |       | Induz              |

| 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       | +++ | -   | ++   | +    | +++  | -    | +   | -   |

# Cinética da resposta de anticorpos



| Feature           | Primary response                      | Secondary response                                     |
|-------------------|---------------------------------------|--------------------------------------------------------|
| Magnitude         | Smaller                               | Larger                                                 |
| Antibody isotype  | Usually IgM > IgG                     | Relative increase in IgG, often IgA, and sometimes IgE |
| Antibody affinity | Lower average affinity, more variable | Higher average affinity (affinity maturation)          |
| Induced by        | All antigens                          | Only protein antigens                                  |