

Ativação e Diferenciação de linfócitos B

Disciplina integrada: Microbiologia, Imunologia e Parasitologia

Prof. Dr. Diego Luís Costa

Tópicos da aula

Receptores de linfócitos B:

- Isotipos de anticorpos
- Natureza dos antígenos reconhecidos por linfócitos B

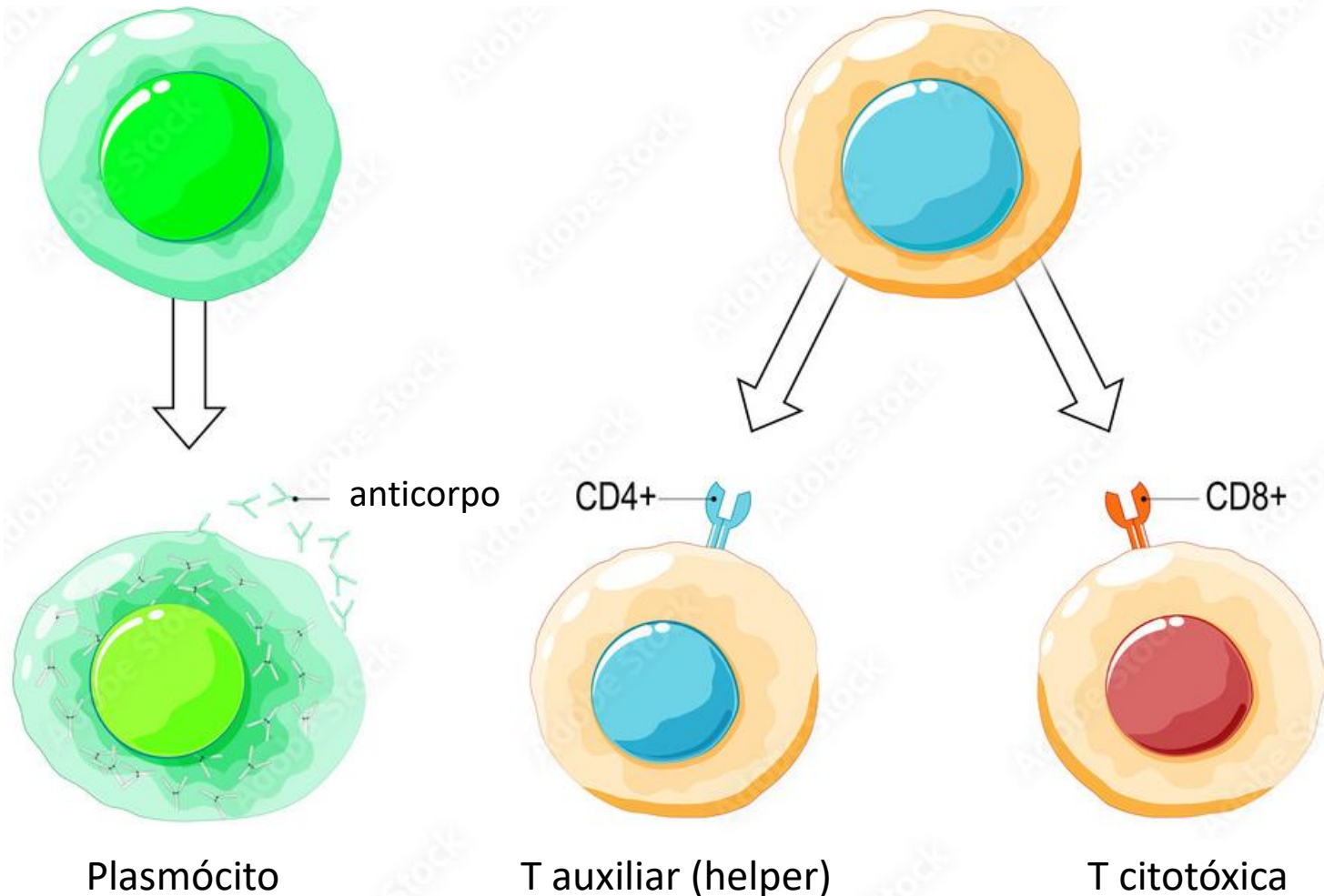
Ativação e diferenciação de linfócitos B:

- Resposta T independentes
- Respostas T dependentes
- Reação de centro germinativo

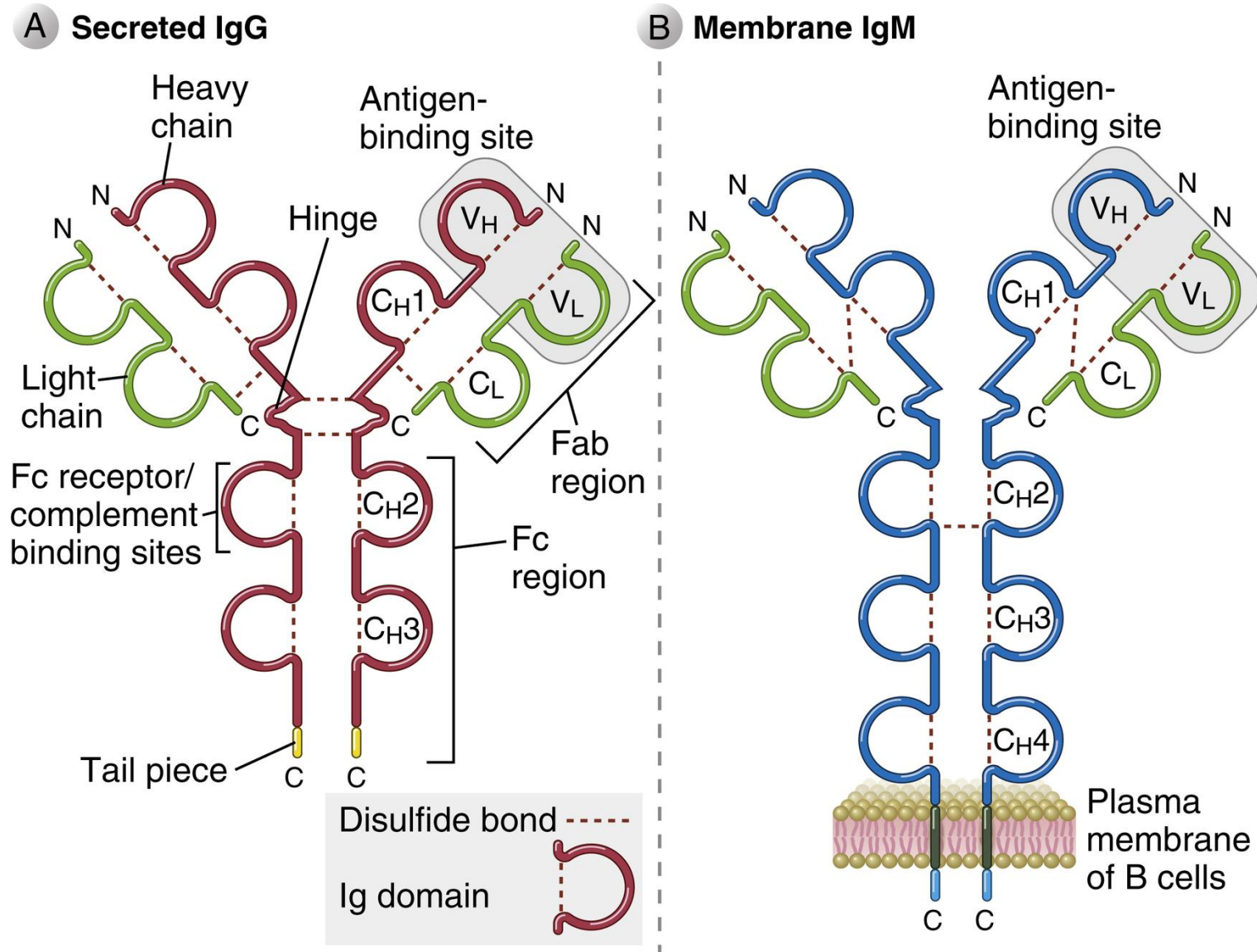
Células do sistema imune adaptativo

Linfócito B
Resposta imune adaptativa humoral

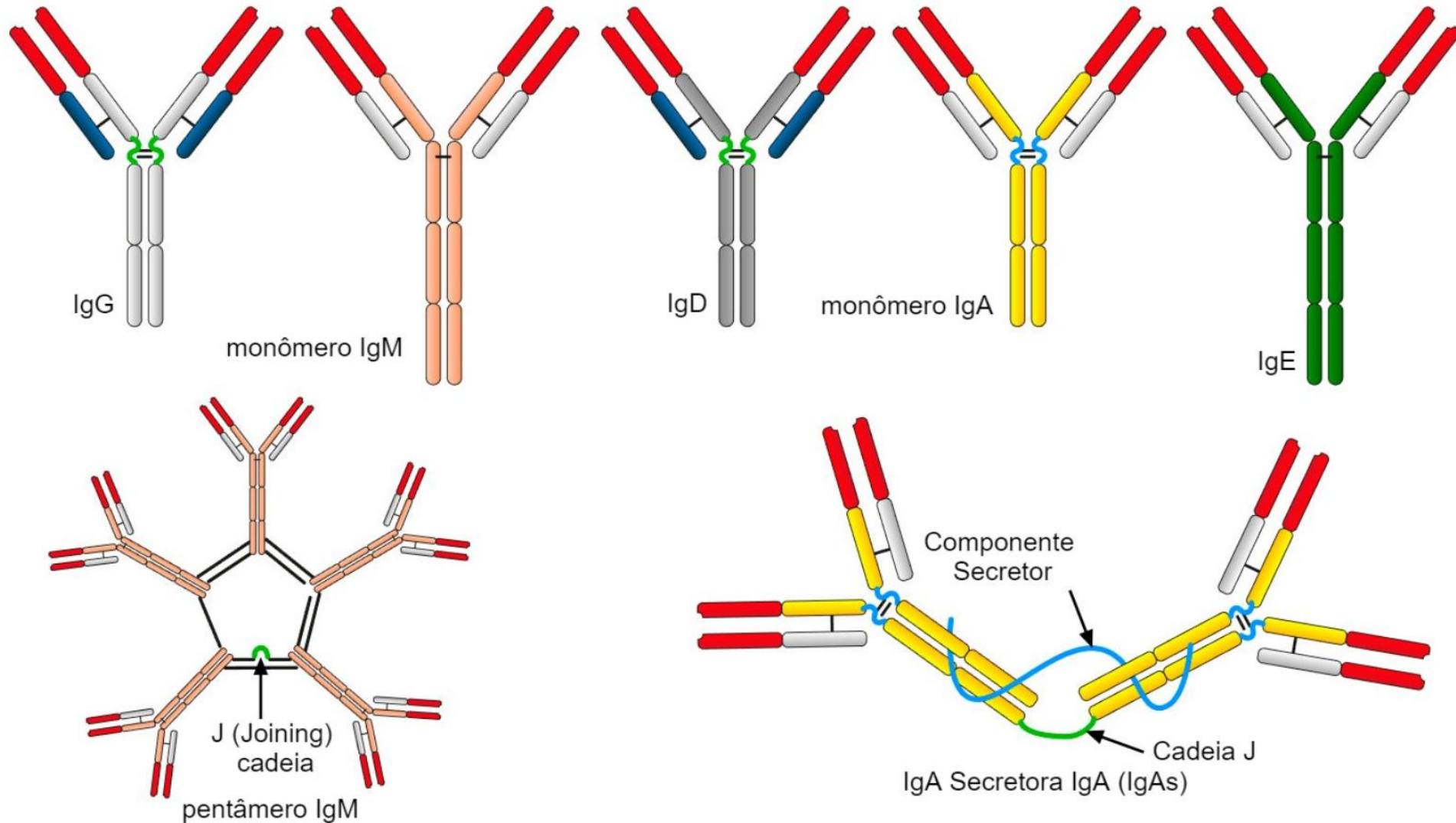
Linfócito T
Resposta imune adaptativa celular



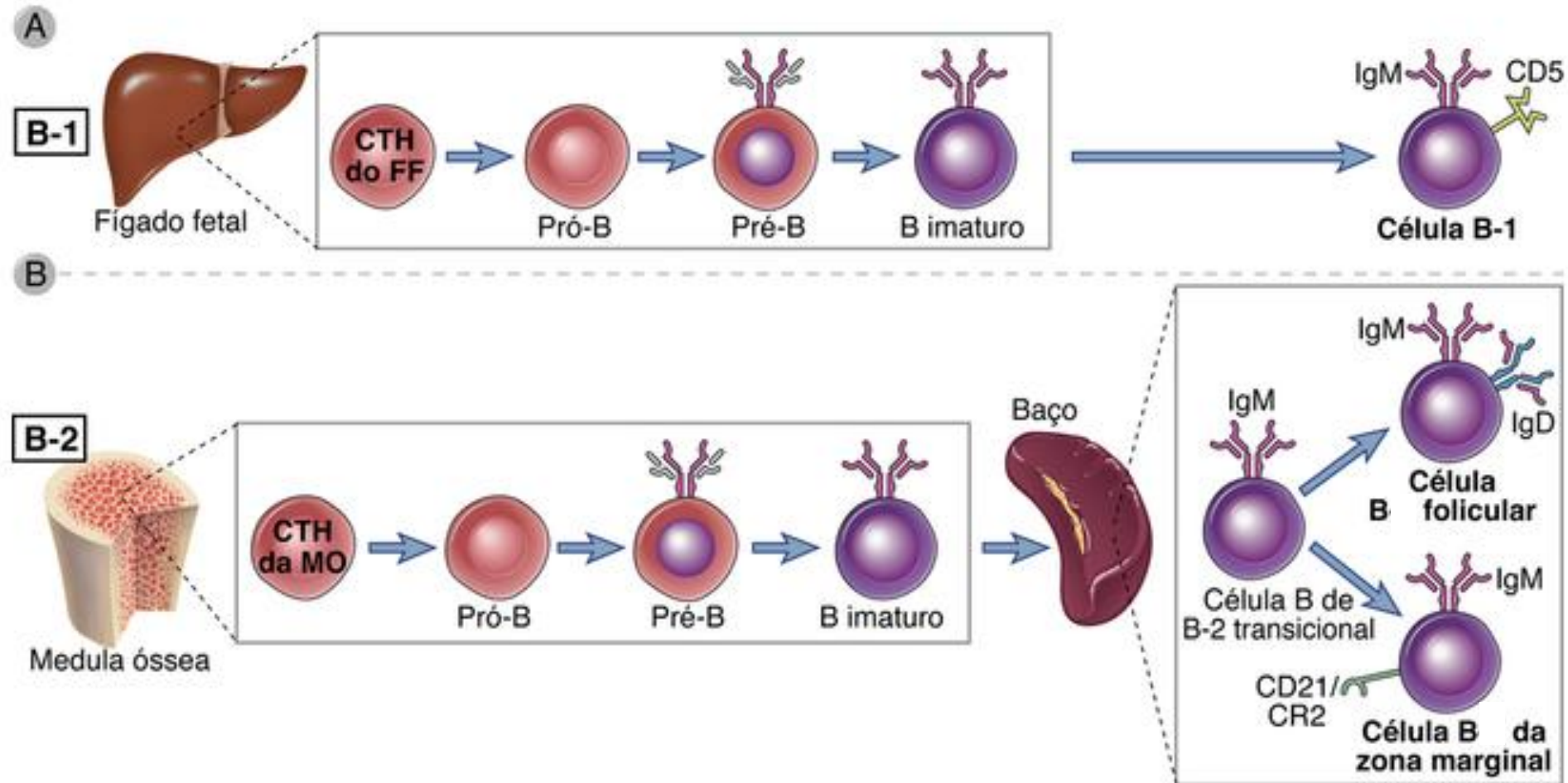
Receptores de células B – Imunoglobulinas ou anticorpos



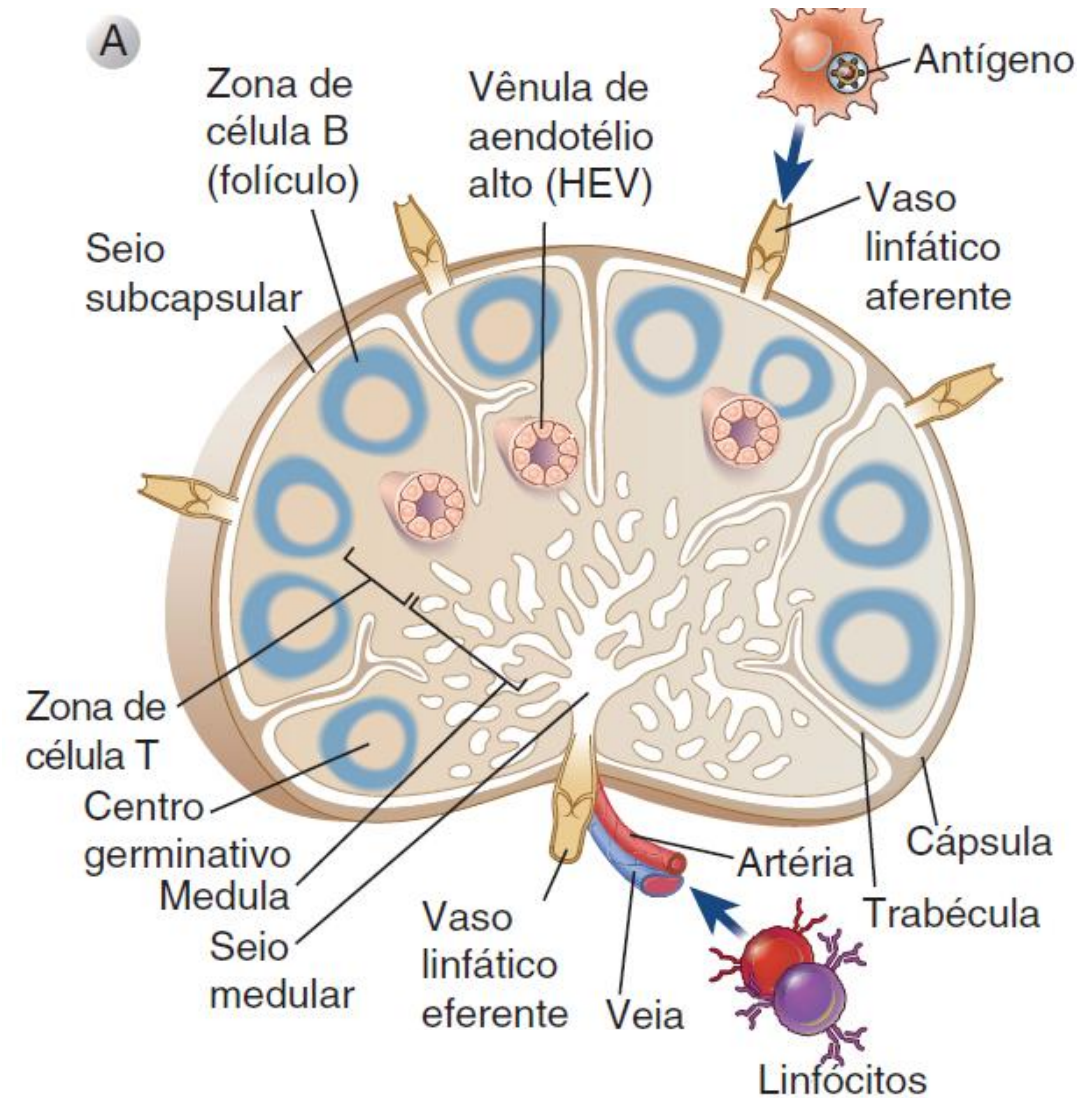
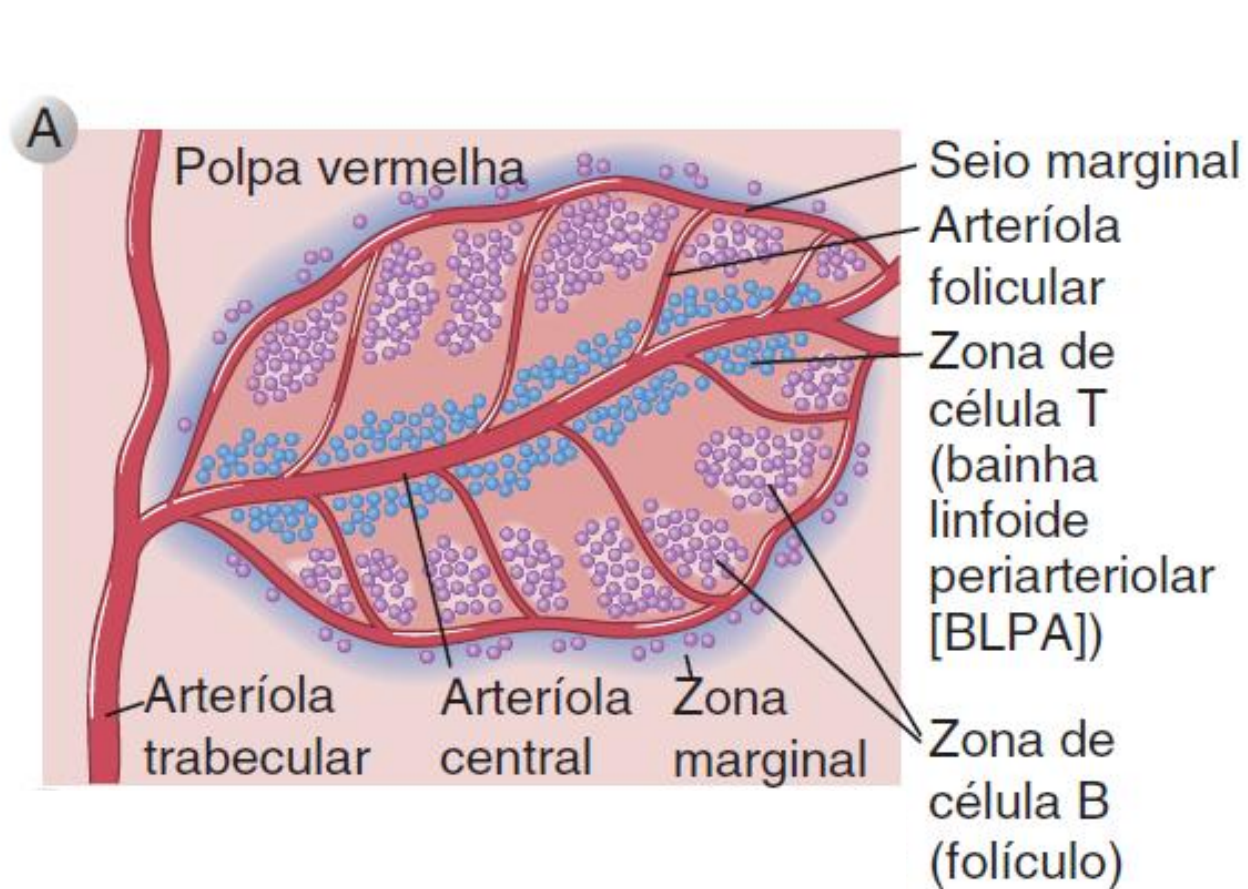
Isotipos de anticorpo



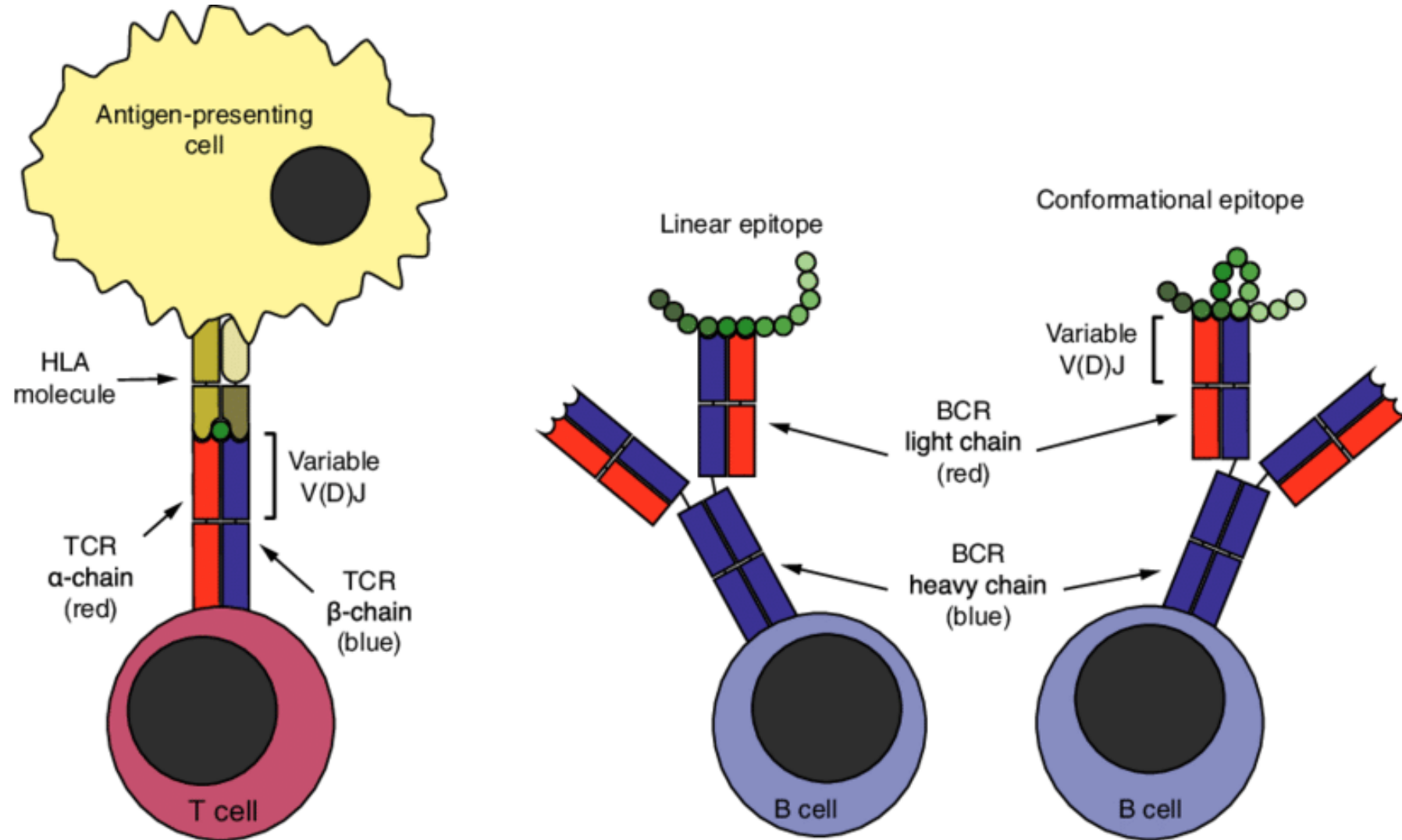
Populações de linfócitos B



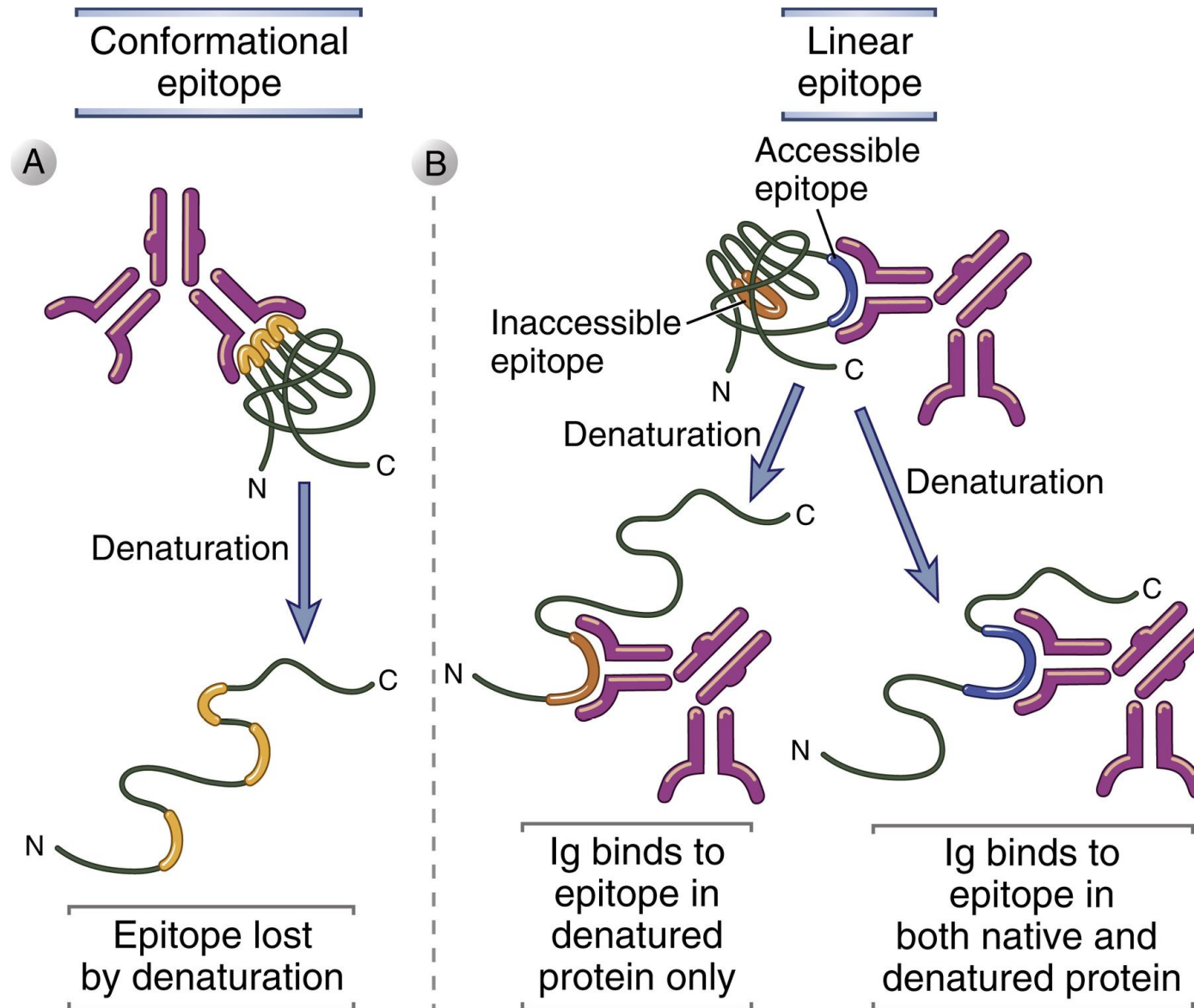
Localização de linfócitos B em órgãos linfoides



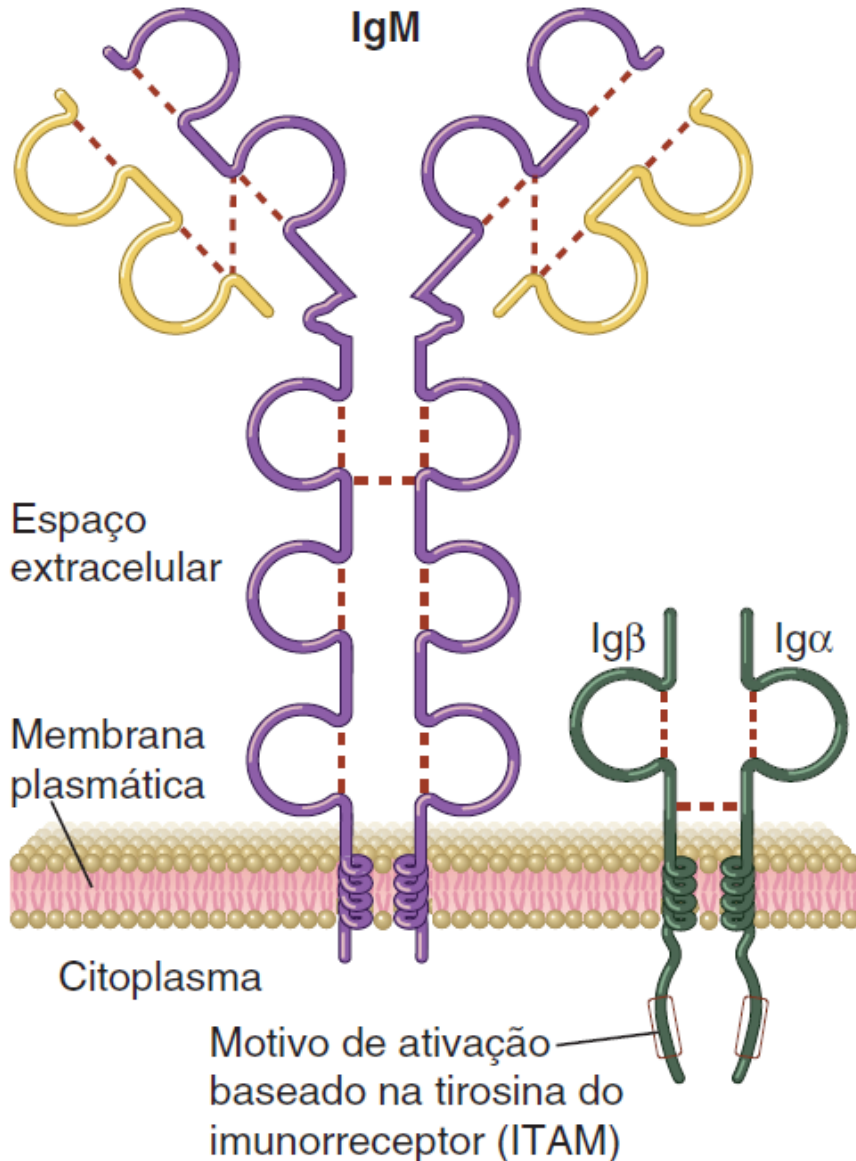
Diferença entre antígenos reconhecidos por linfócitos T e B



Diferença entre antígenos reconhecidos por linfócitos T e B



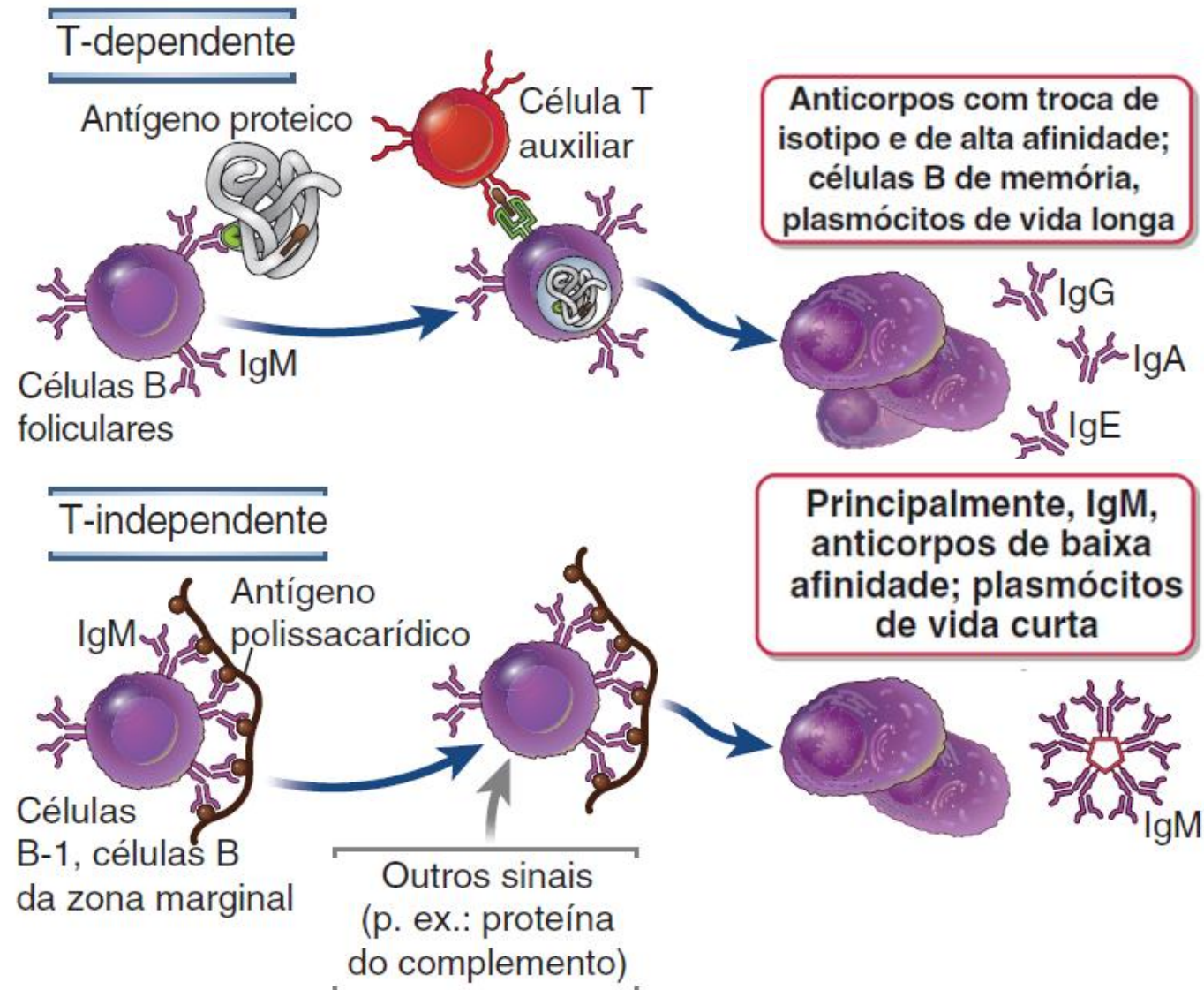
Receptor de linfócitos B (BCR)



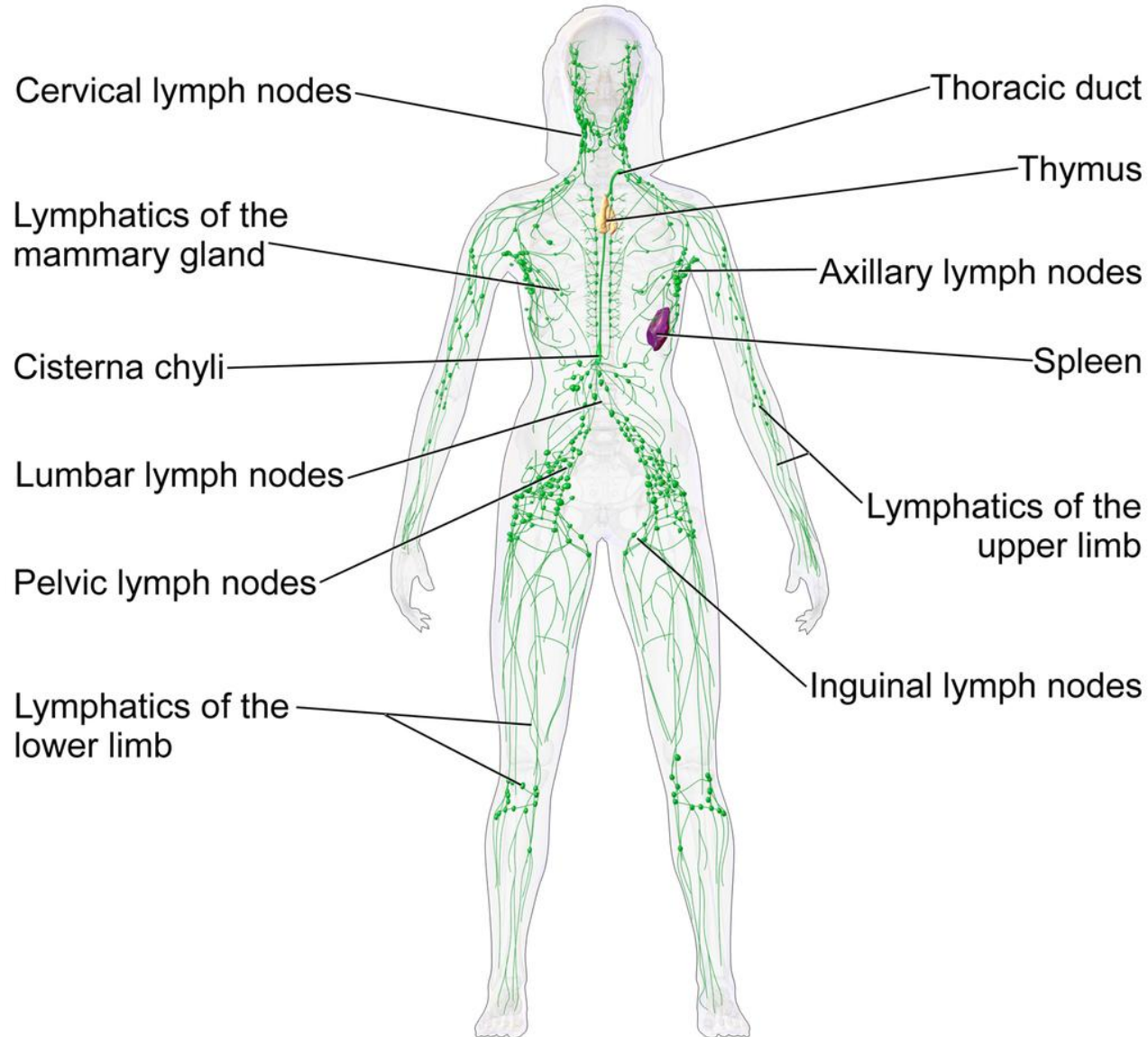
Nos linfócitos B naive, o receptor (BCR) é sempre uma IgM ou IgD de membrana.

Junto à imunoglobulina de membrana, há as cadeias invariantes $Ig\alpha$ e $Ig\beta$, que promovem sinalização intracelular após reconhecimento do antígeno

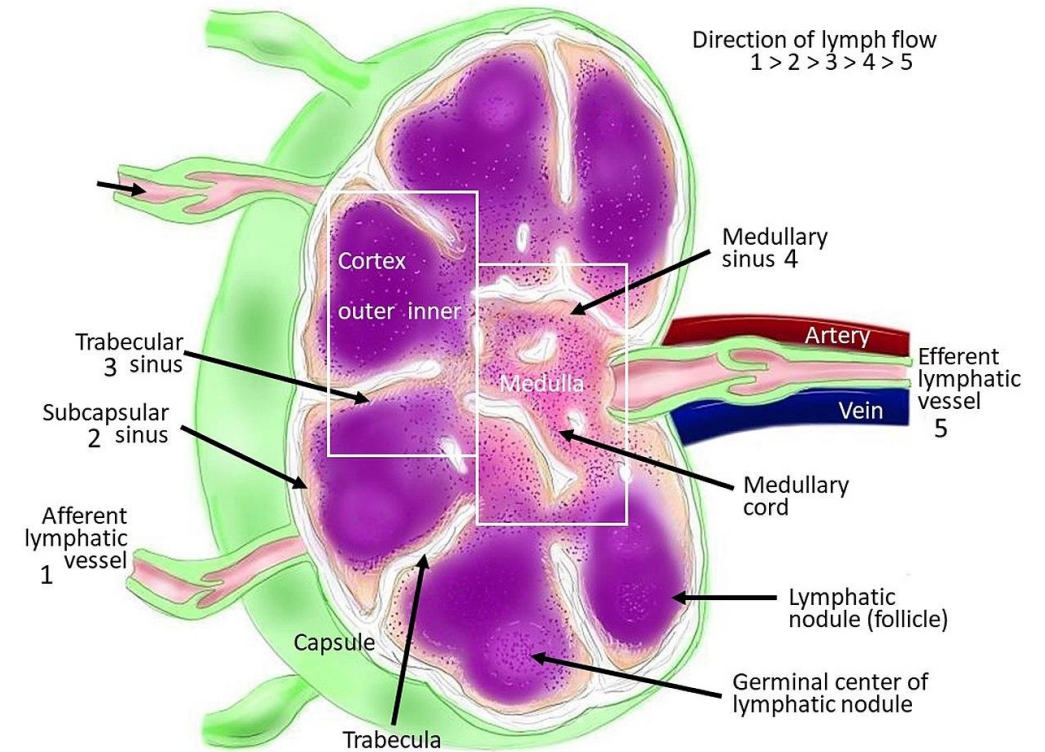
Respostas T-independentes e T-dependentes



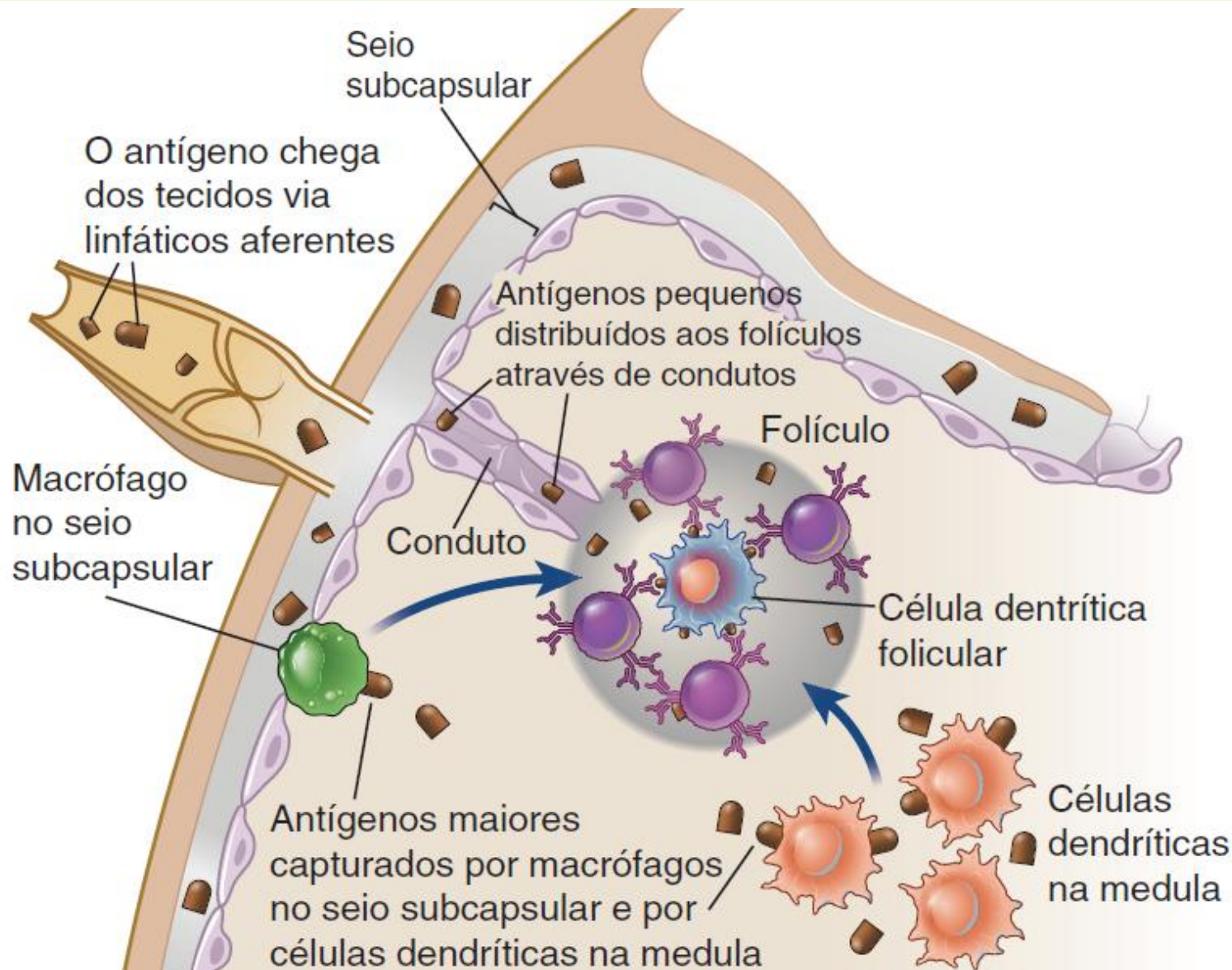
Reconhecimento de antígenos por linfócitos B



Linfonodos

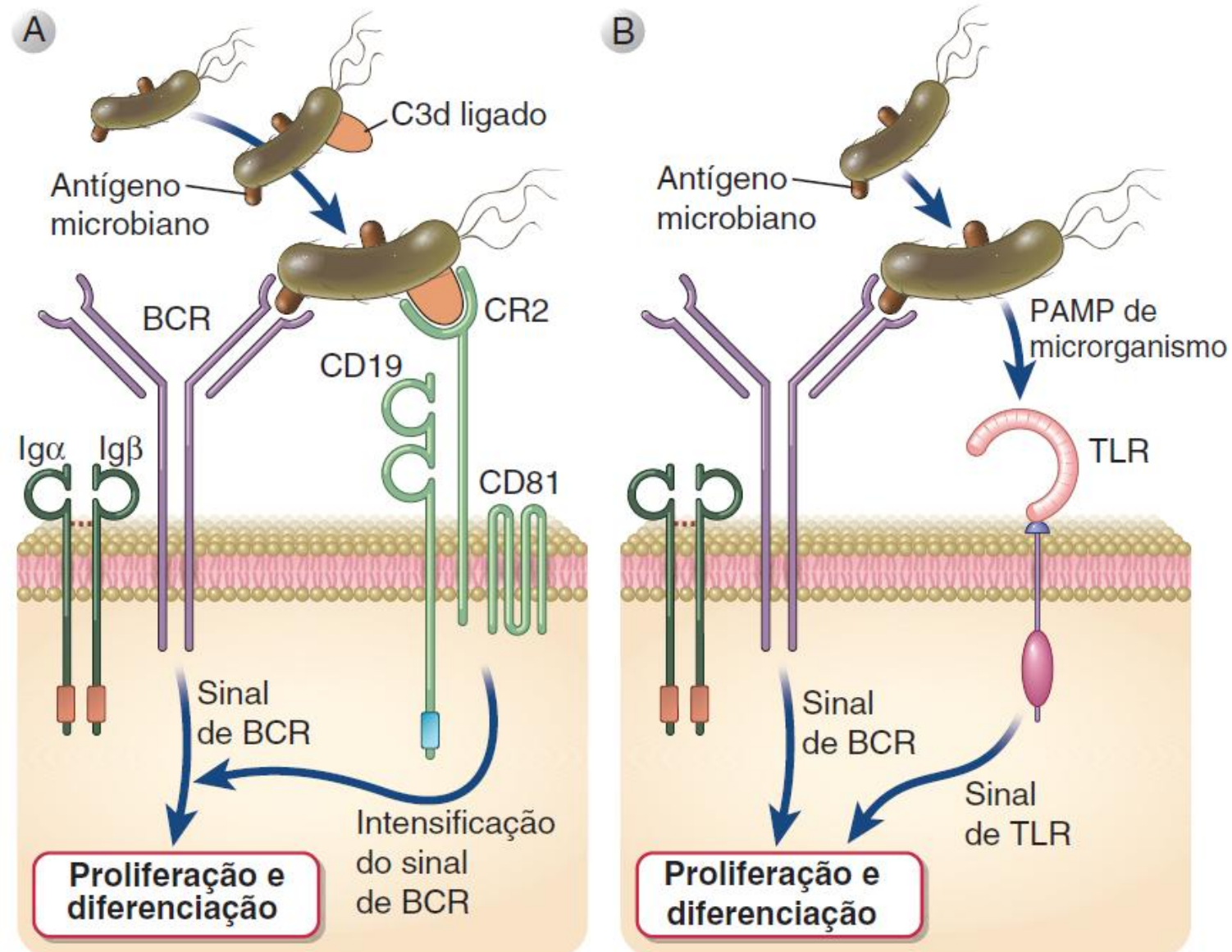


Reconhecimento de antígenos por linfócitos B



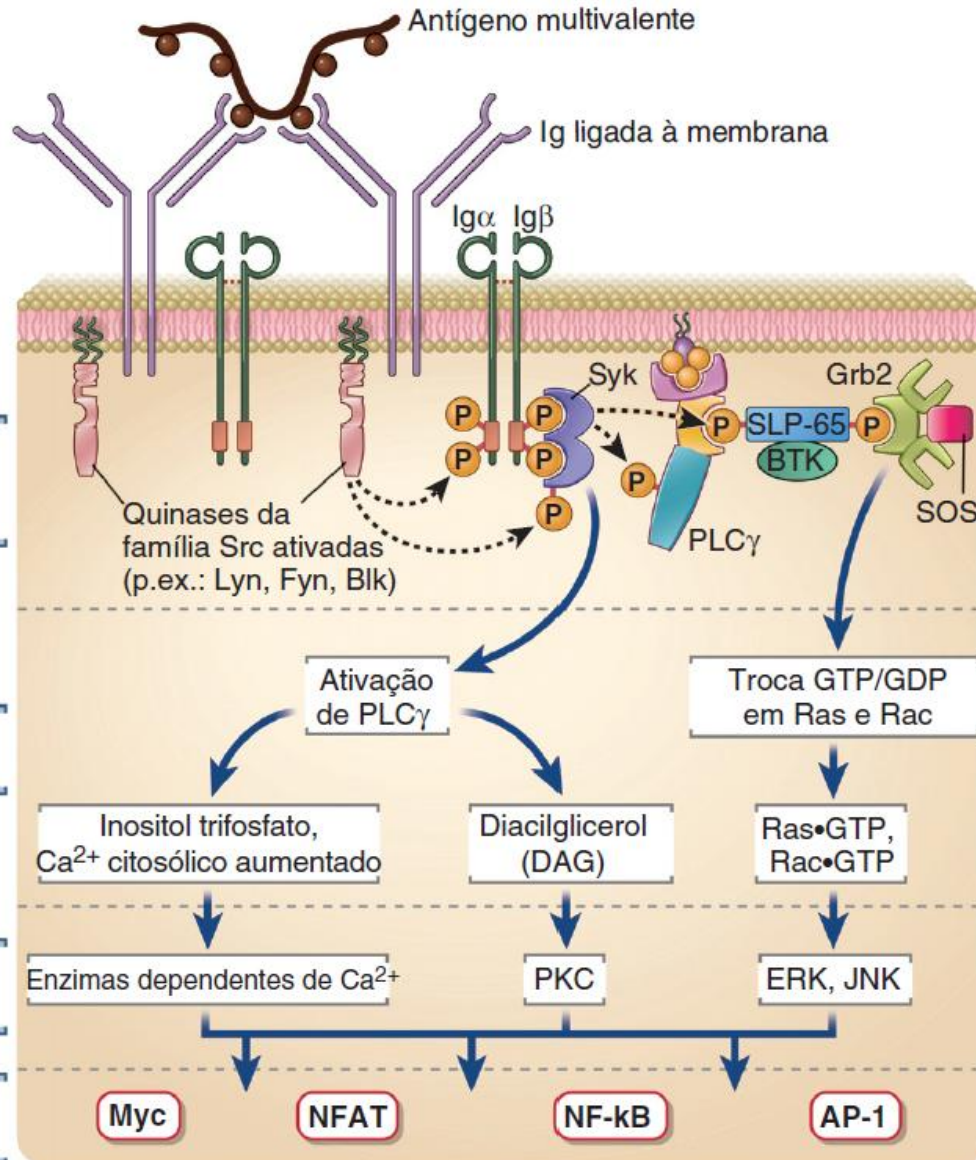
- Células dendríticas foliculares produzem CXCL13 – liga em CXCR5 expresso em linfócitos B que adentram linfonodos por vênulas de endotélio alto.

Ativação inicial de linfócitos B



Ativação inicial de linfócitos B

Ligação cruzada da Ig de membrana pelo antígeno



Eventos de fosforilação das tirosinas

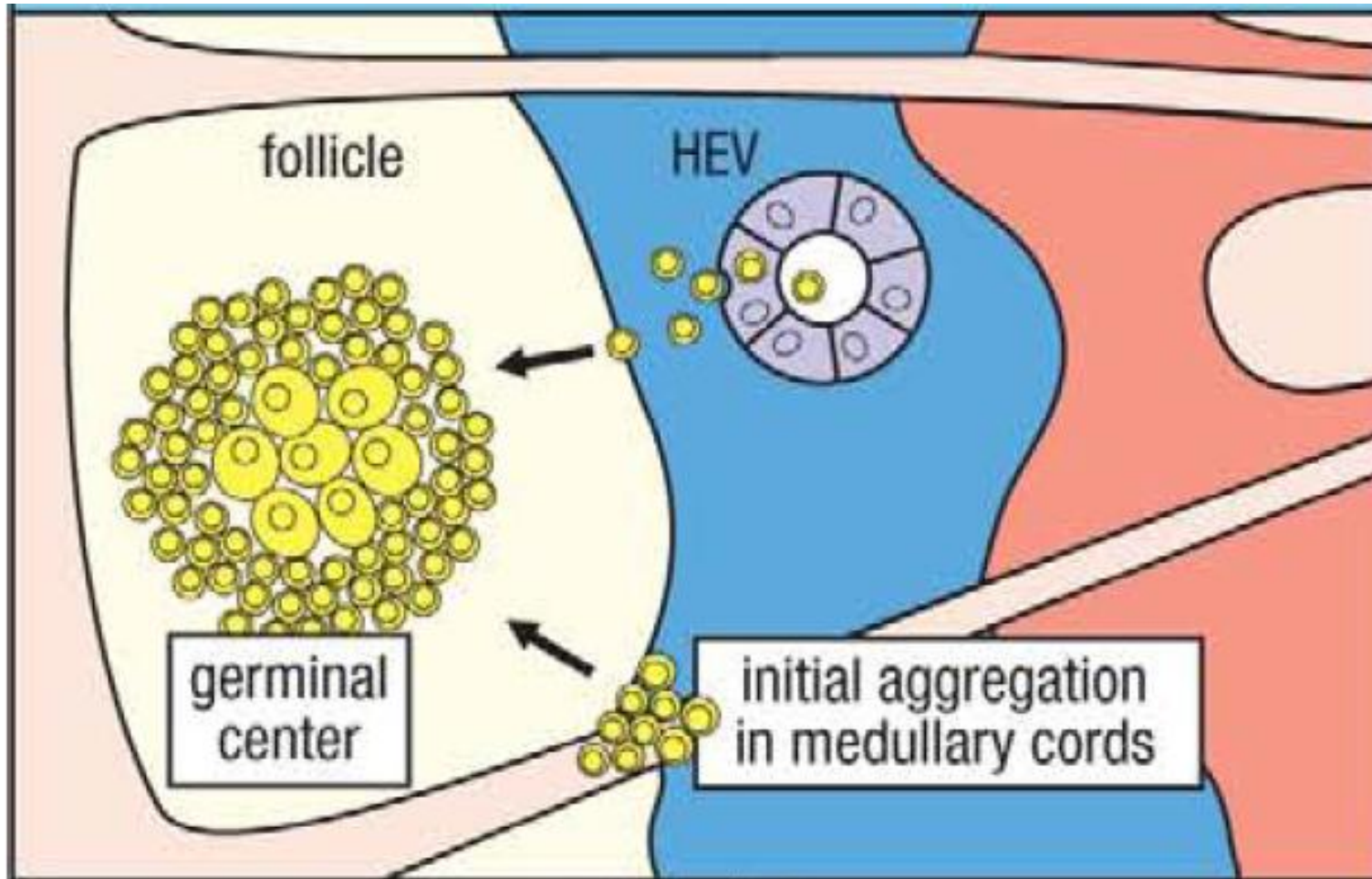
Intermediários bioquímicos

Enzimas ativas

Fatores de transcrição

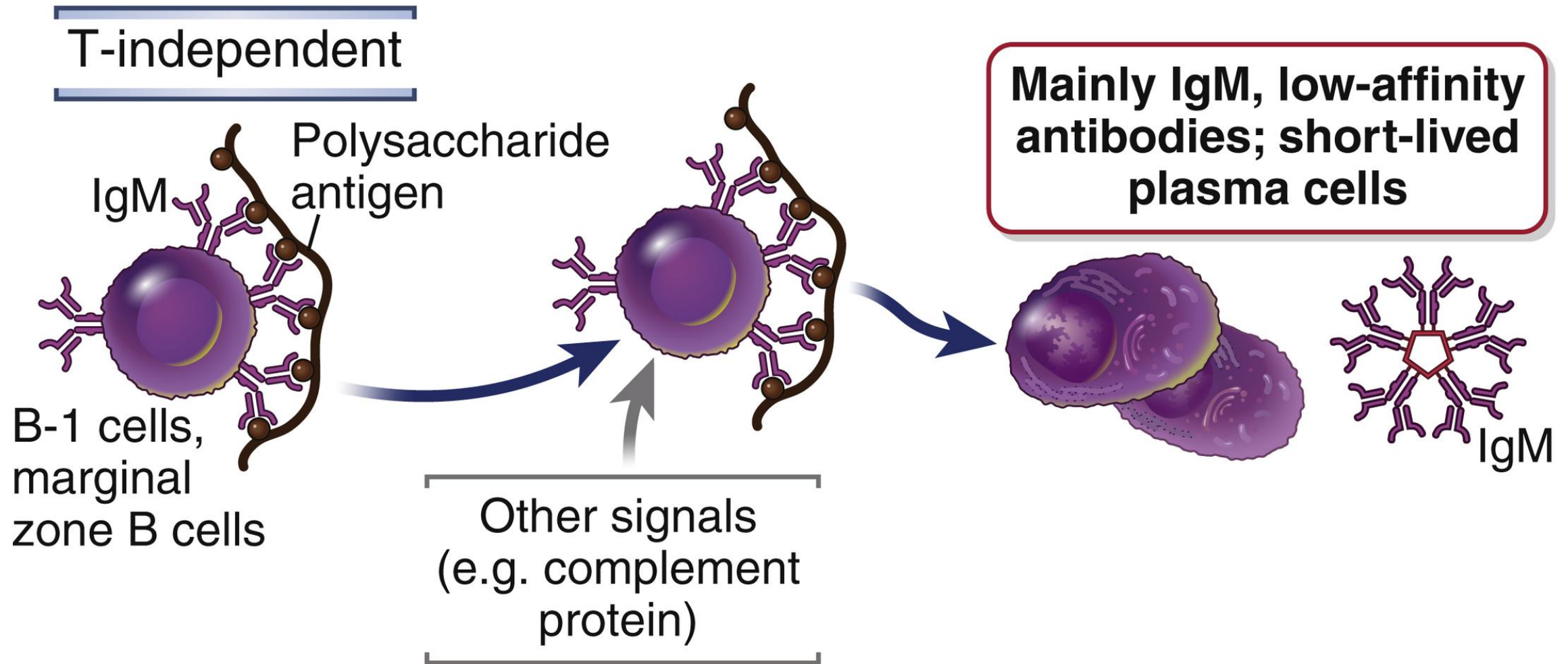
- Aumento de expressão de fatores anti-apoptóticos.
- Aumento de expressão de receptor de quimiocina CCR7 – liga em CCL19 e 21 – região de linfócitos T.

Ativação por antígenos T-independentes



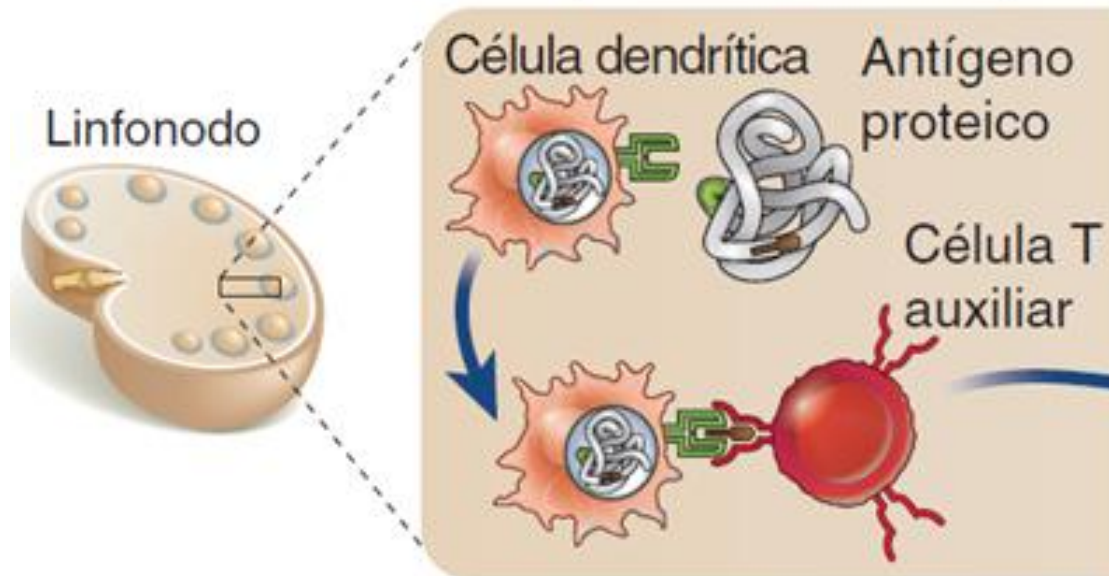
- Alguns antígenos T-independentes com motivos repetitivos ou acompanhados de PAMPs e fragmentos de complemento podem gerar sinal suficiente para proliferação e diferenciação em plasmócitos de vida curta em sítios extra foliculares

Ativação por antígenos T-independentes



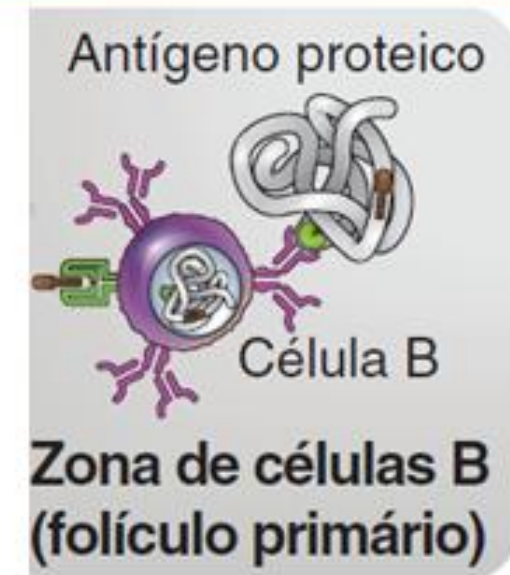
Respostas T-dependentes

Apresentação
de antígeno;
ativação
da célula T



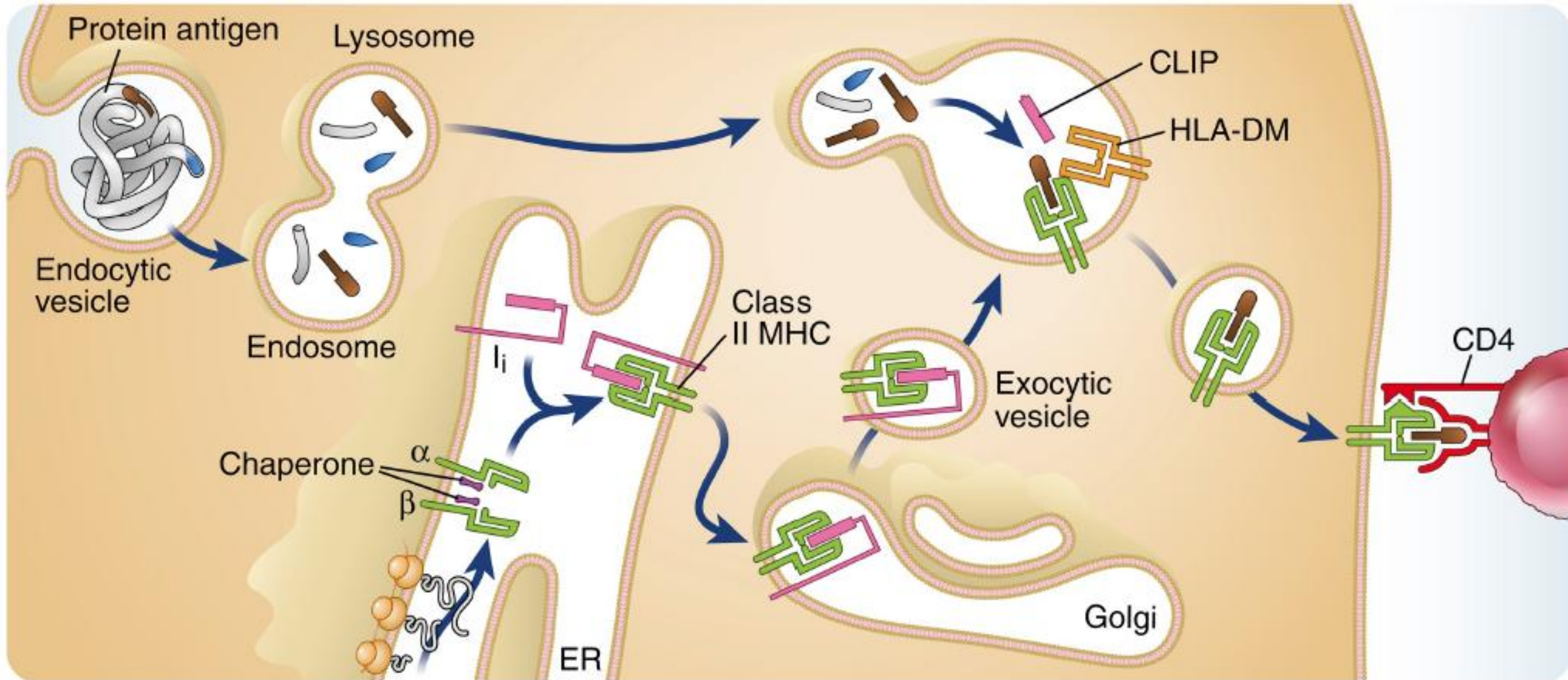
Região de linfócitos T

Captação e processamento de
antígeno;

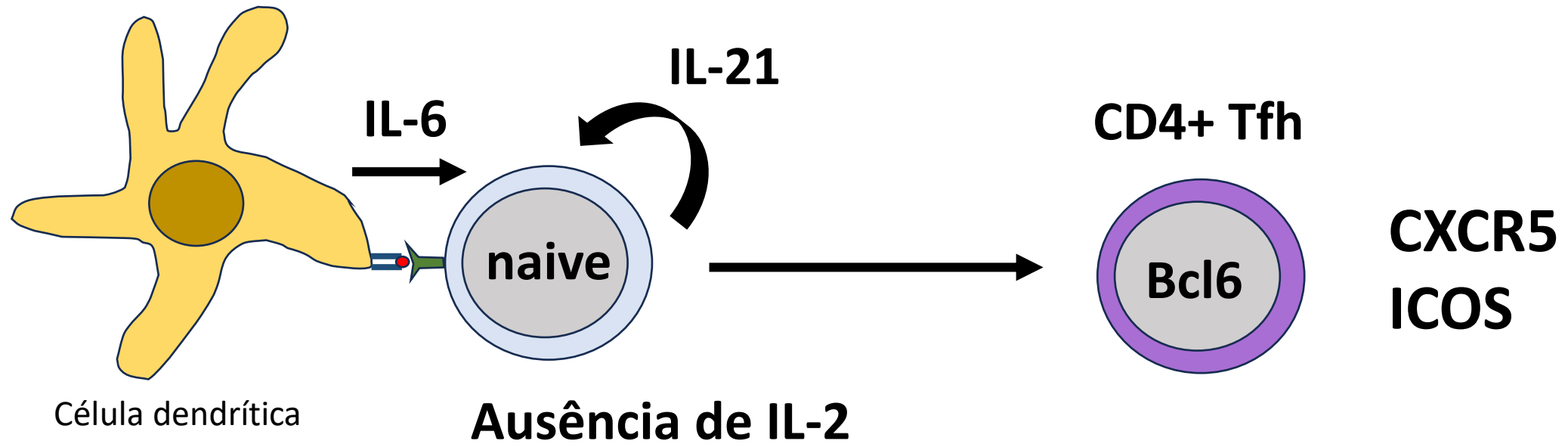


Folículo linfoide

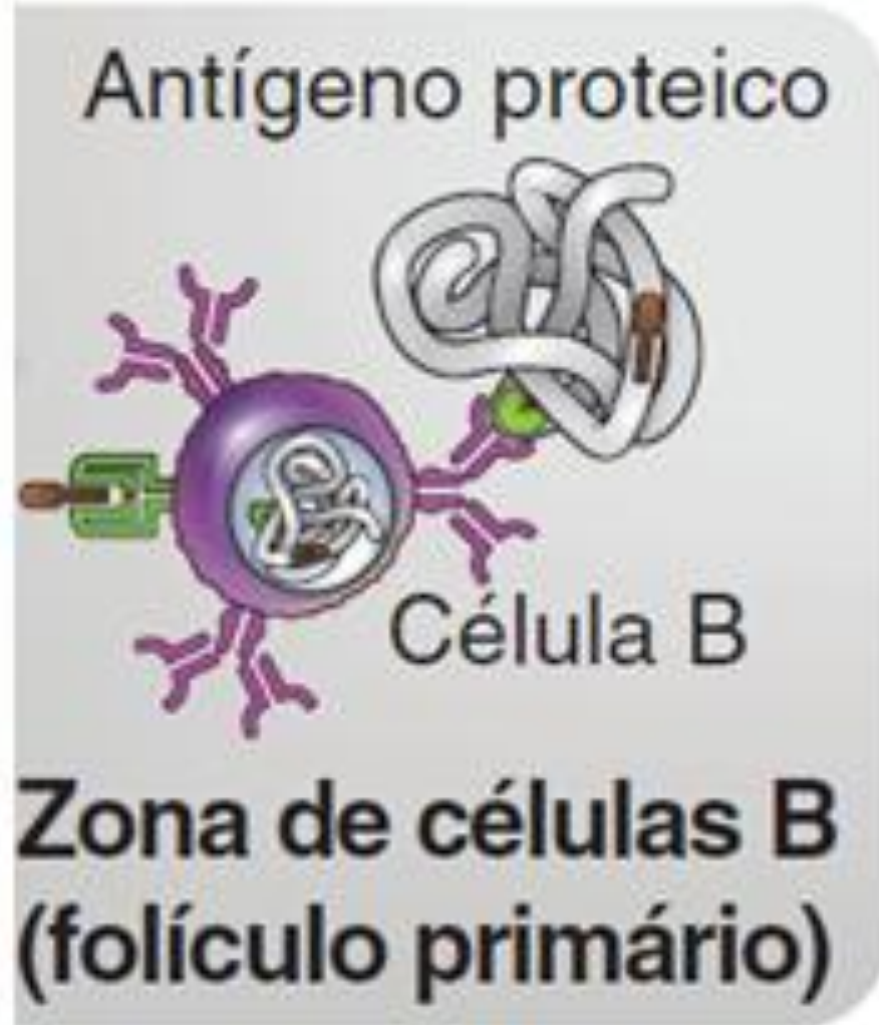
Processamento e apresentação de antígenos células dendríticas e linfócitos B



Diferenciação de linfócitos Tfh

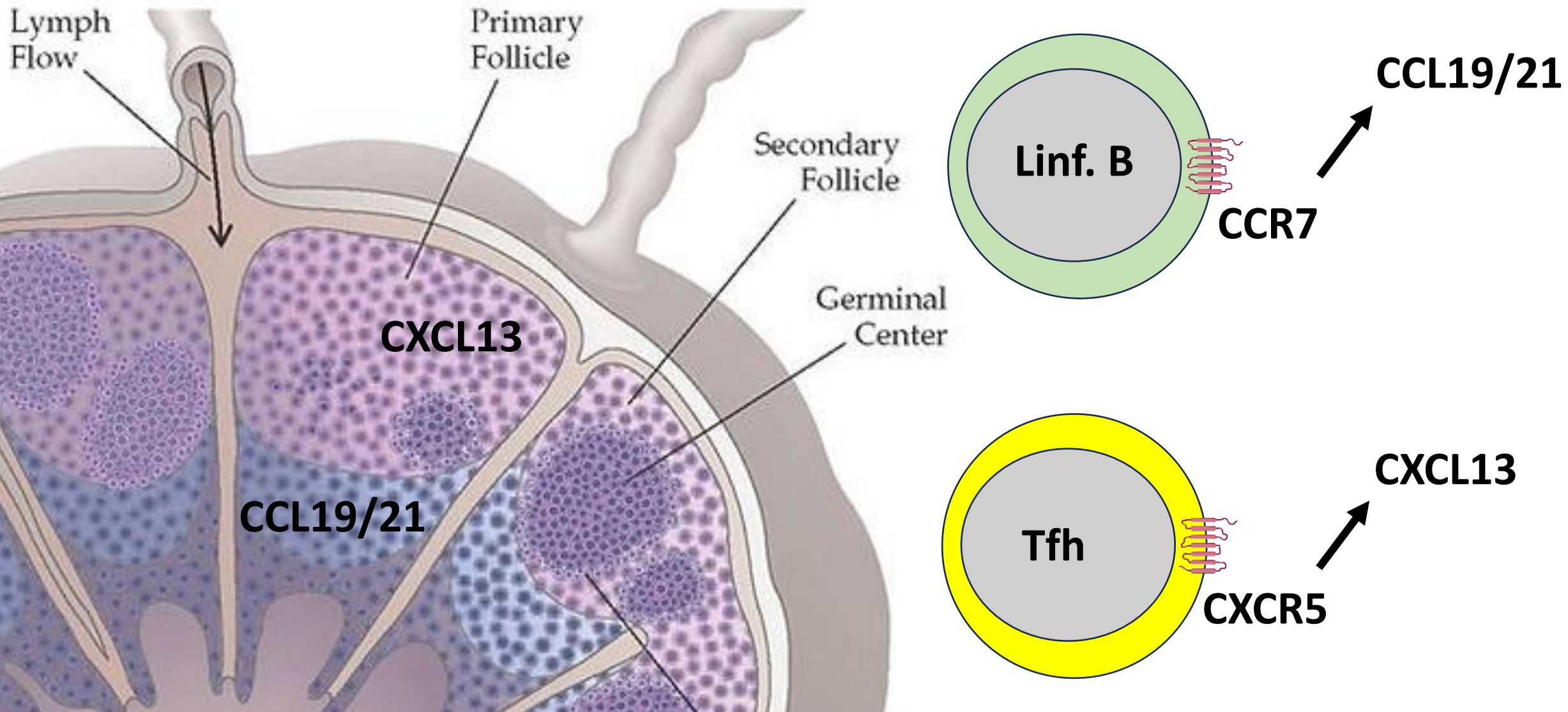


Ativação de linfócitos B por antígenos T-dependentes



- Apresentação de antígenos com MHC II
- Aumento da expressão de CCR7
- Aumento de expressão de moléculas coestimuladoras
- Aumento de expressão de receptores de citocinas
- Aumento de expressão de proteínas anti-apoptóticas

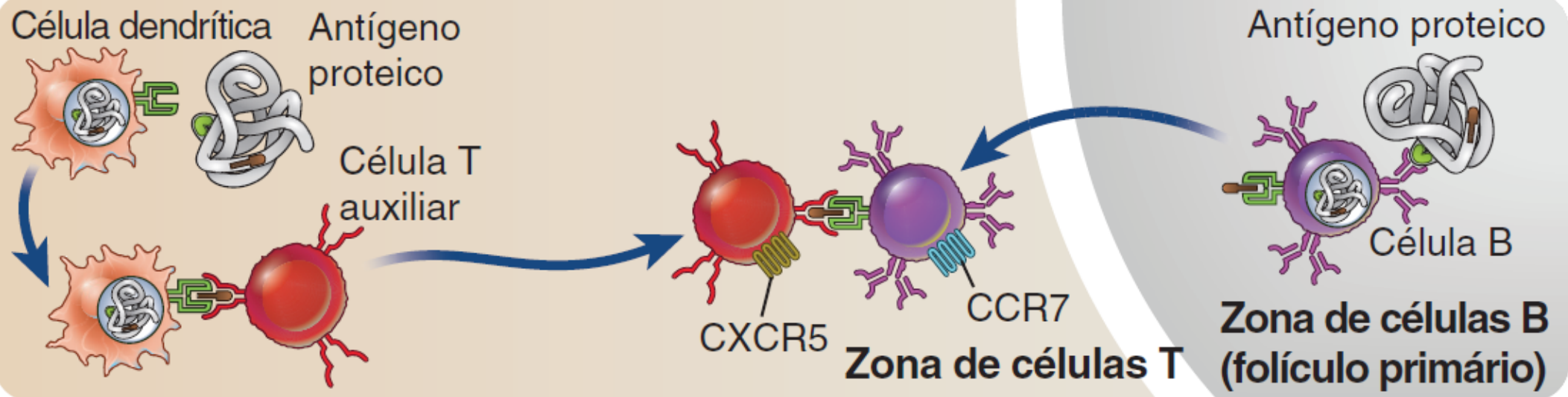
Migração de linfócitos Tfh e linfócitos B nos linfonodos



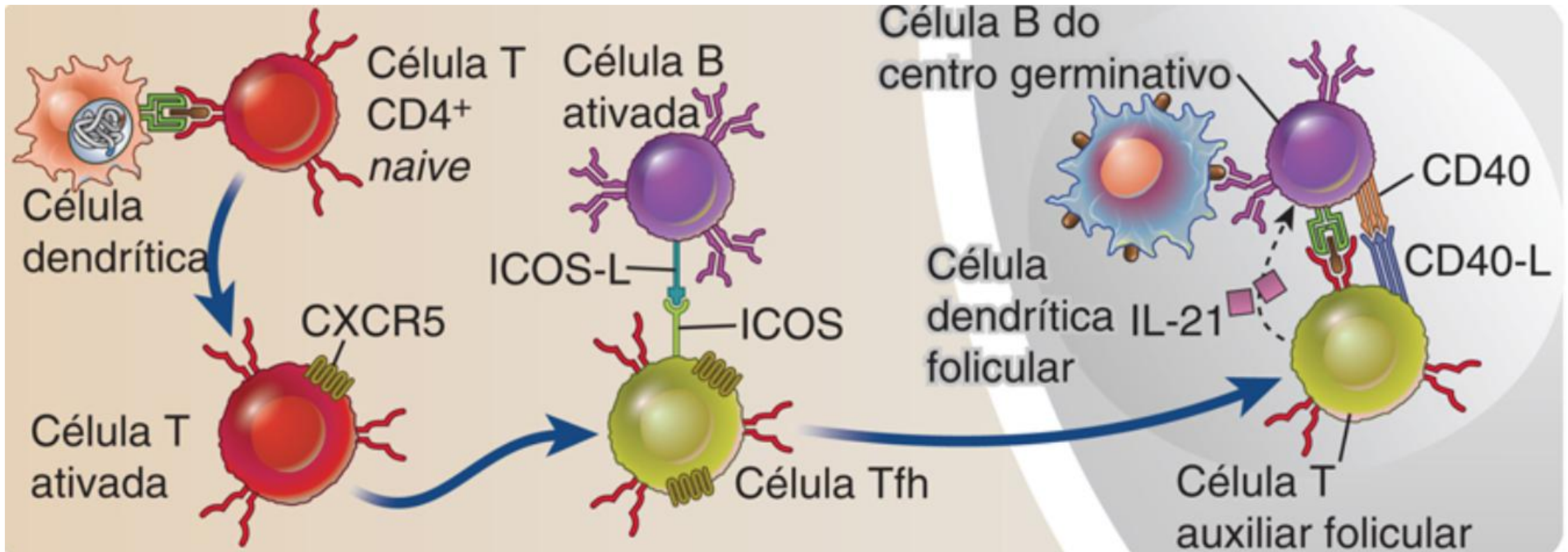
Interações linfócitos Tfh – Linfócitos B

Apresentação de antígeno; ativação da célula T	CCR7↓, CXCR5↑ e migração de células T ativadas para a borda do folículo	Células B apresentam antígeno para células T auxiliares ativadas	Captação e processamento de antígeno; ativação de célula B; CCR7↑ e migração de células B ativadas para a borda do folículo
--	---	--	---

Linfonodo

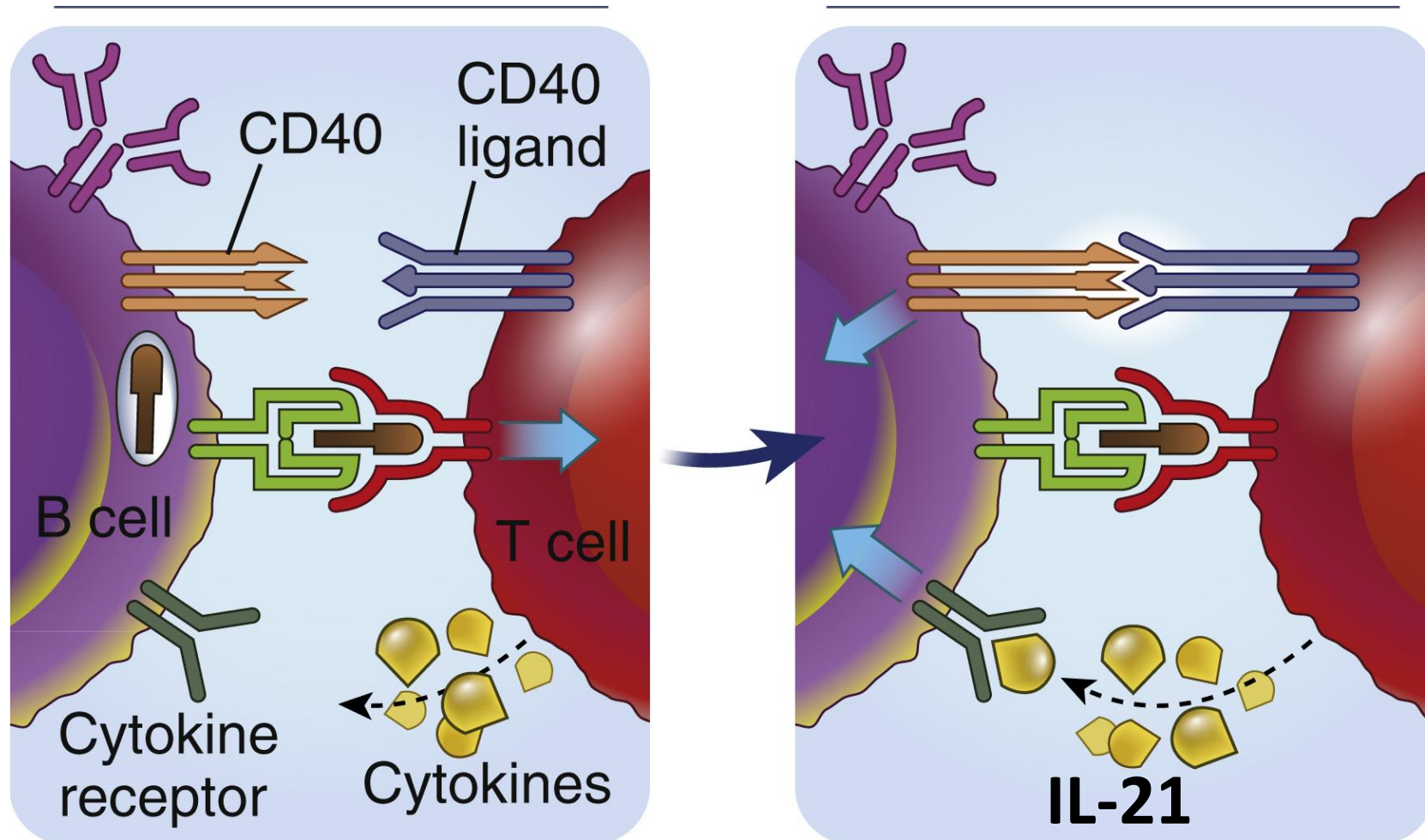


Interações linfócitos Tfh – Linfócitos B



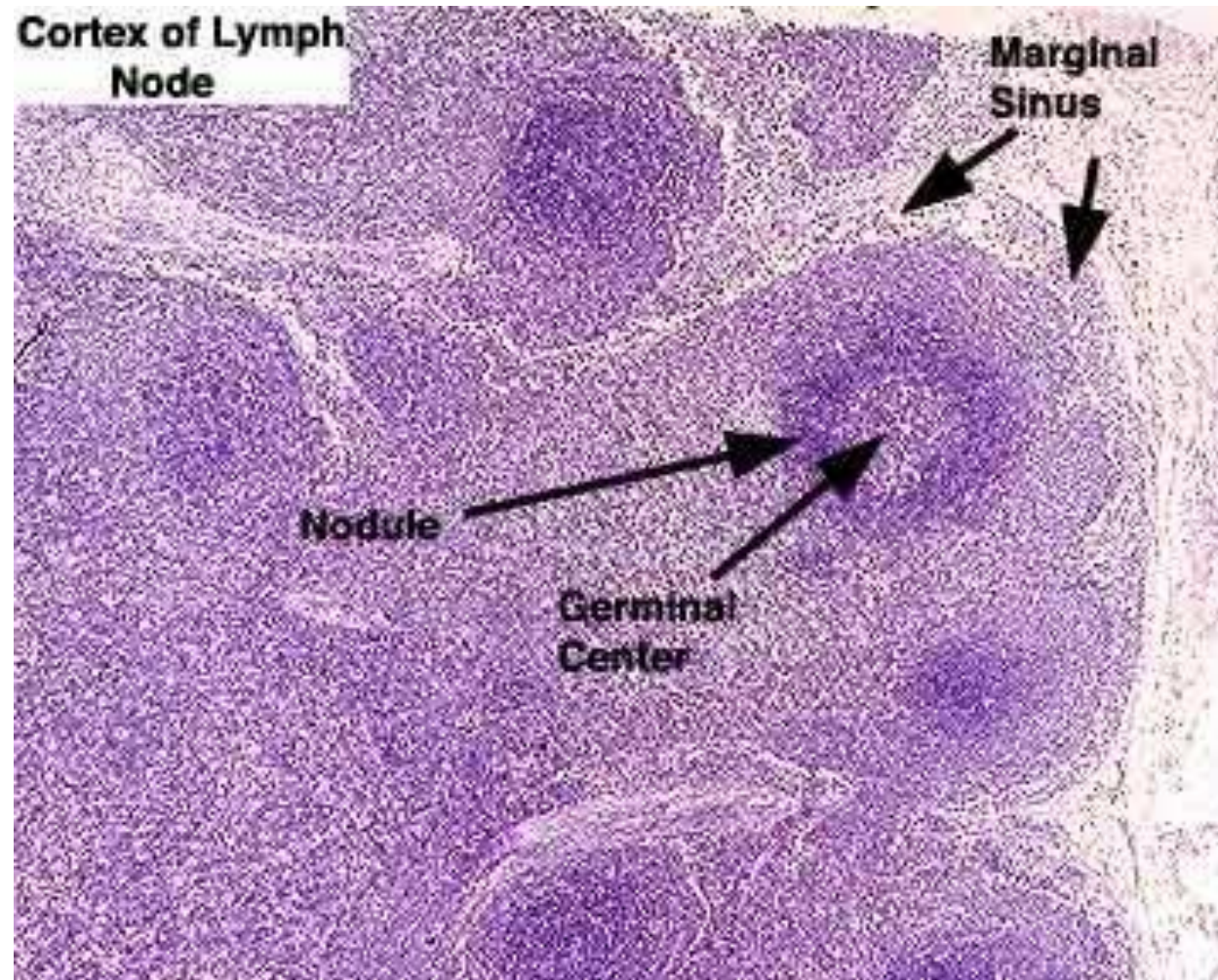
Interação ICOS – ICOS-L durante apresentação de antígeno a linfócito Tfh por linfócito B promove estabilização da diferenciação de Tfh e sinal de ativação no linfócito B.

Formação do centro germinativo

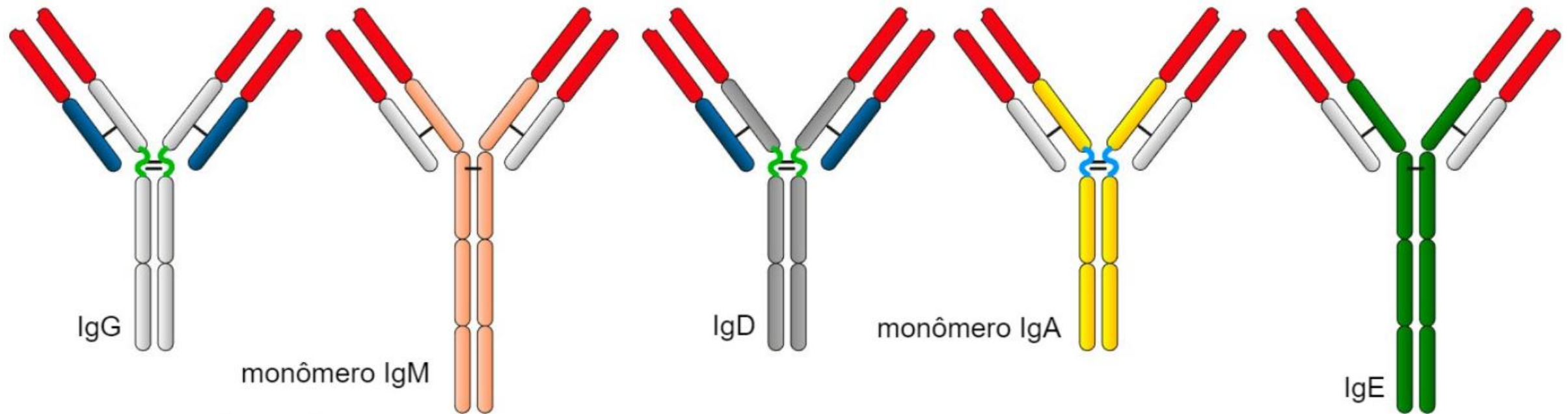


Ativação de linfócitos B por ICOS/ICOS-L, CD40/CD40-L e IL-21 induz intensa proliferação e formação de centro germinativo.

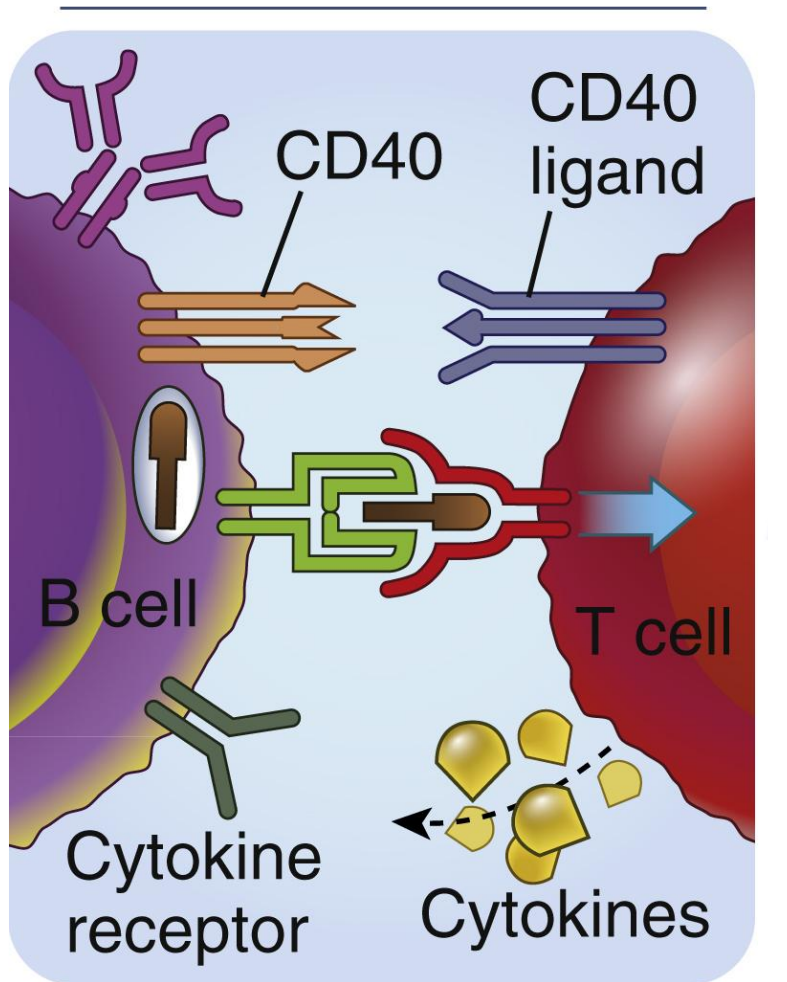
Folículos primários e secundários (com centros germinativos)



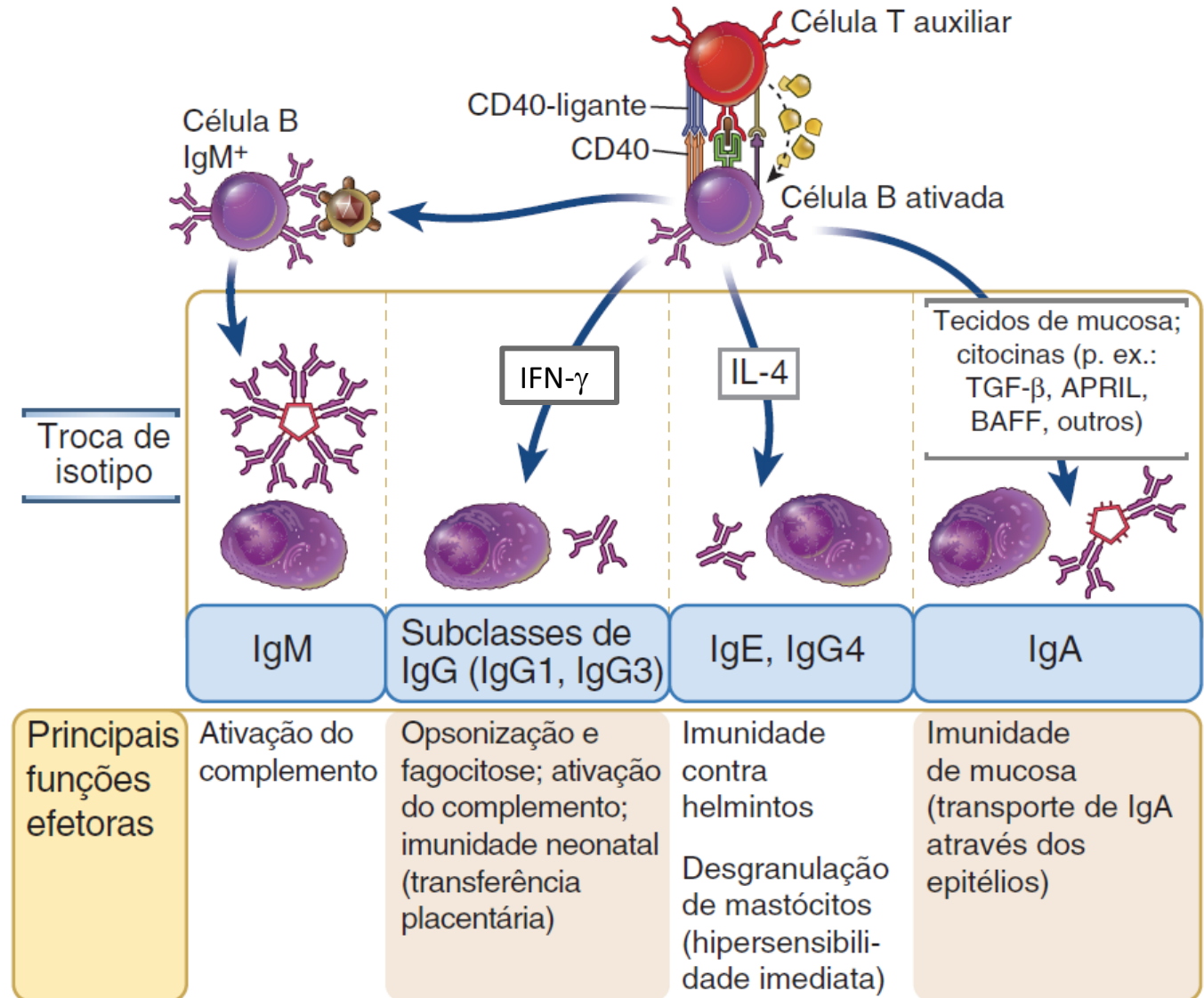
Troca de isotipo de imunoglobulinas



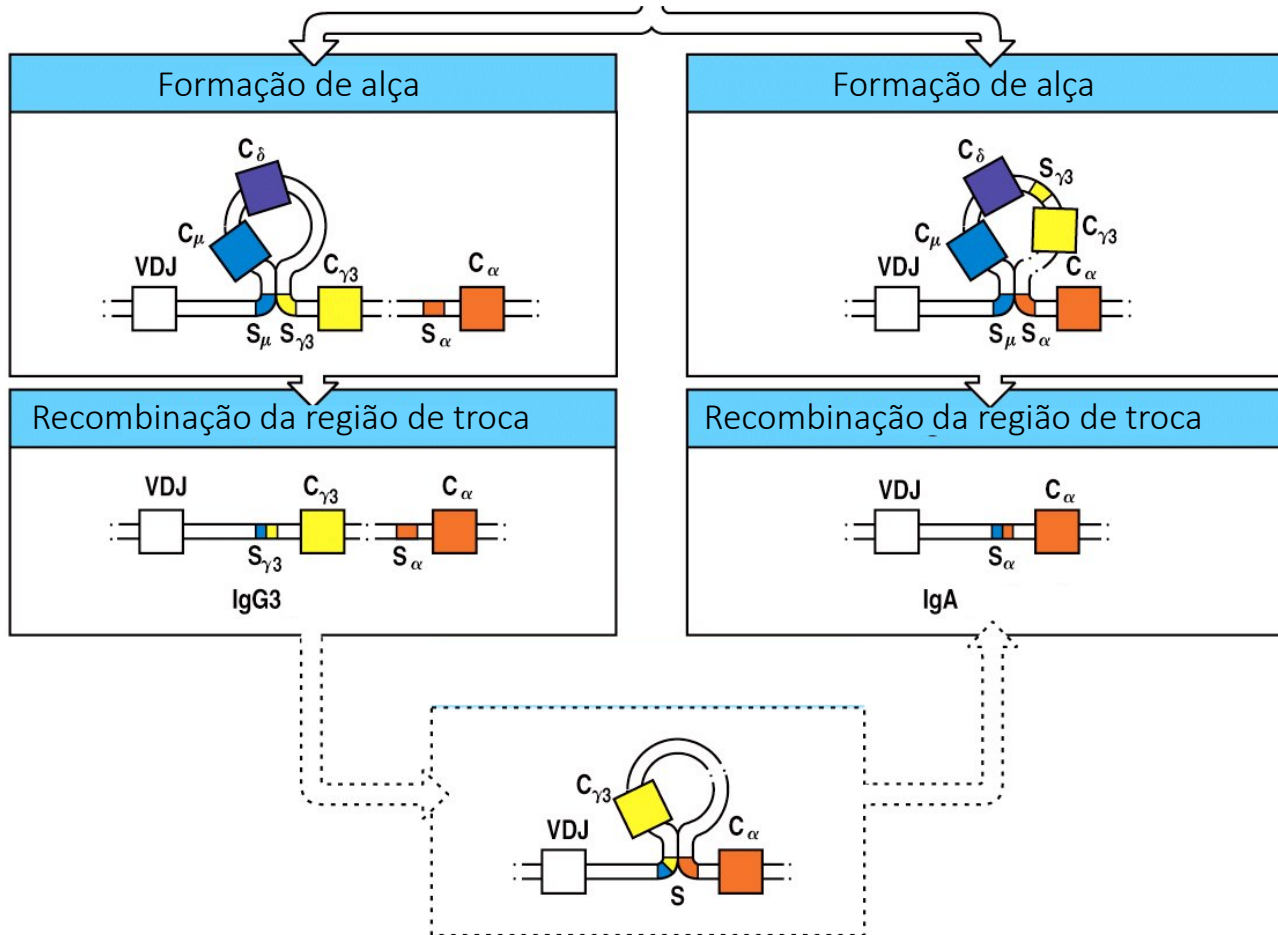
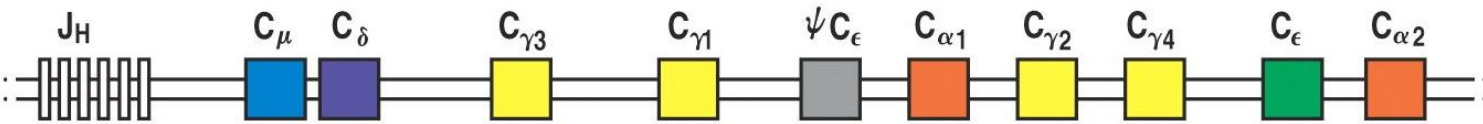
Troca de isotipo de imunoglobulinas



$IFN\gamma$, IL-4, $TGF\beta$

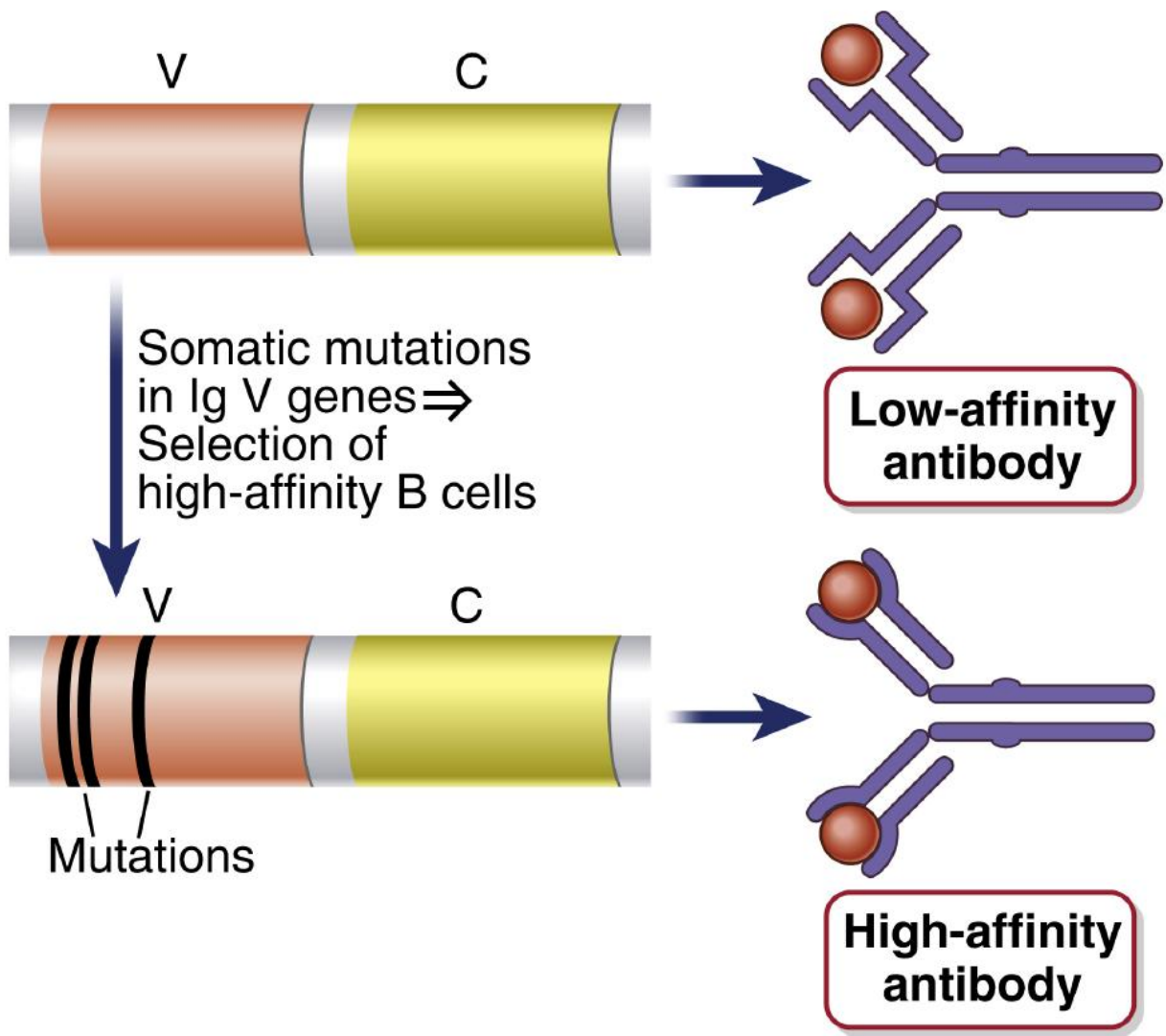


Troca de isotipo de imunoglobulinas



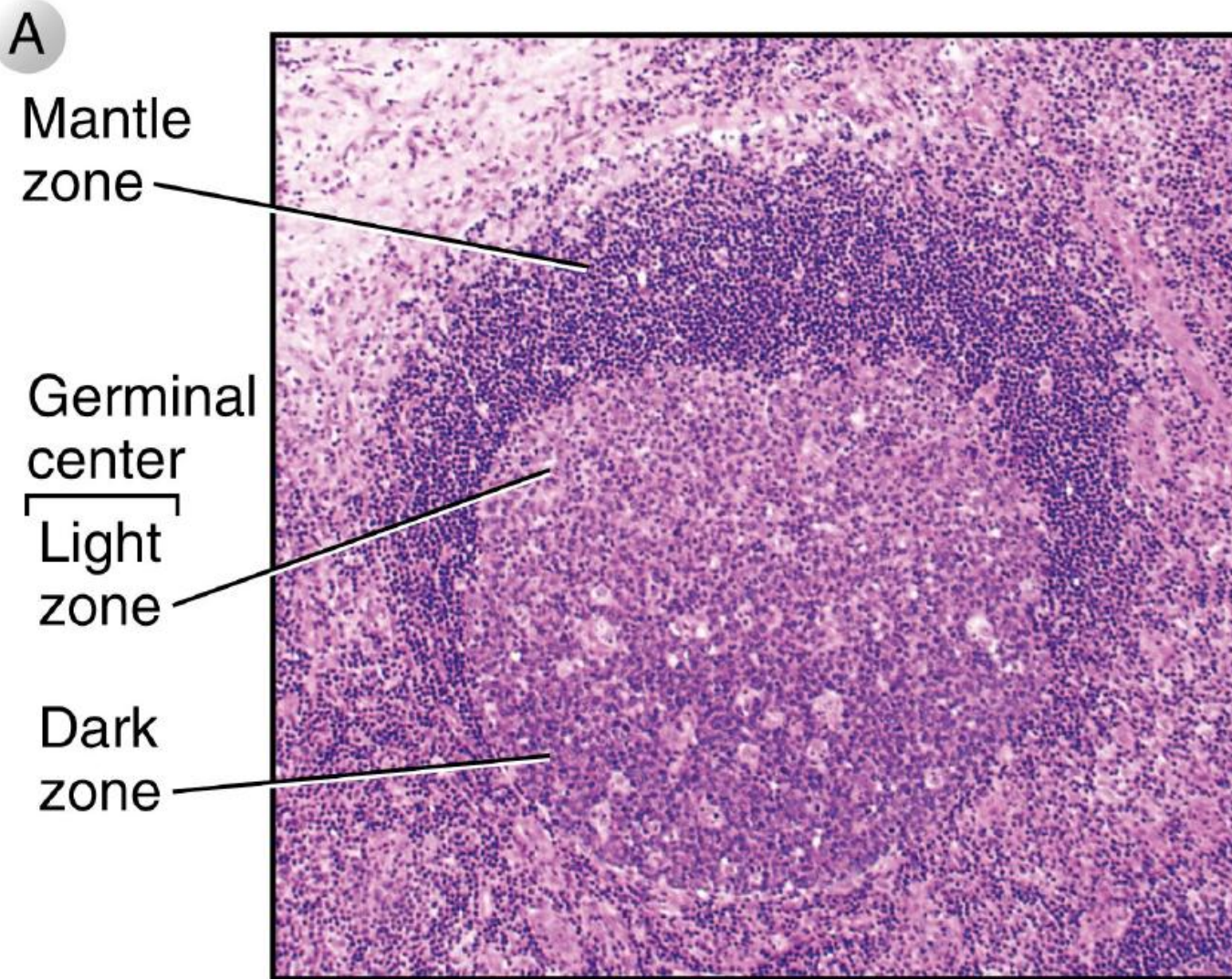
- Ativação de linfócito B por CD40-CD40L proveniente da interação com célula Tfh induz a expressão da enzima **AID** (activation-induced cytidine deaminase), que promove recombinação gênica e troca de isotipo.
- Citocina produzida por Tfh guia abertura da fita de DNA em região sinal adjacente a gene de cadeia pesada específica.

Hipermutação somática – maturação de afinidade



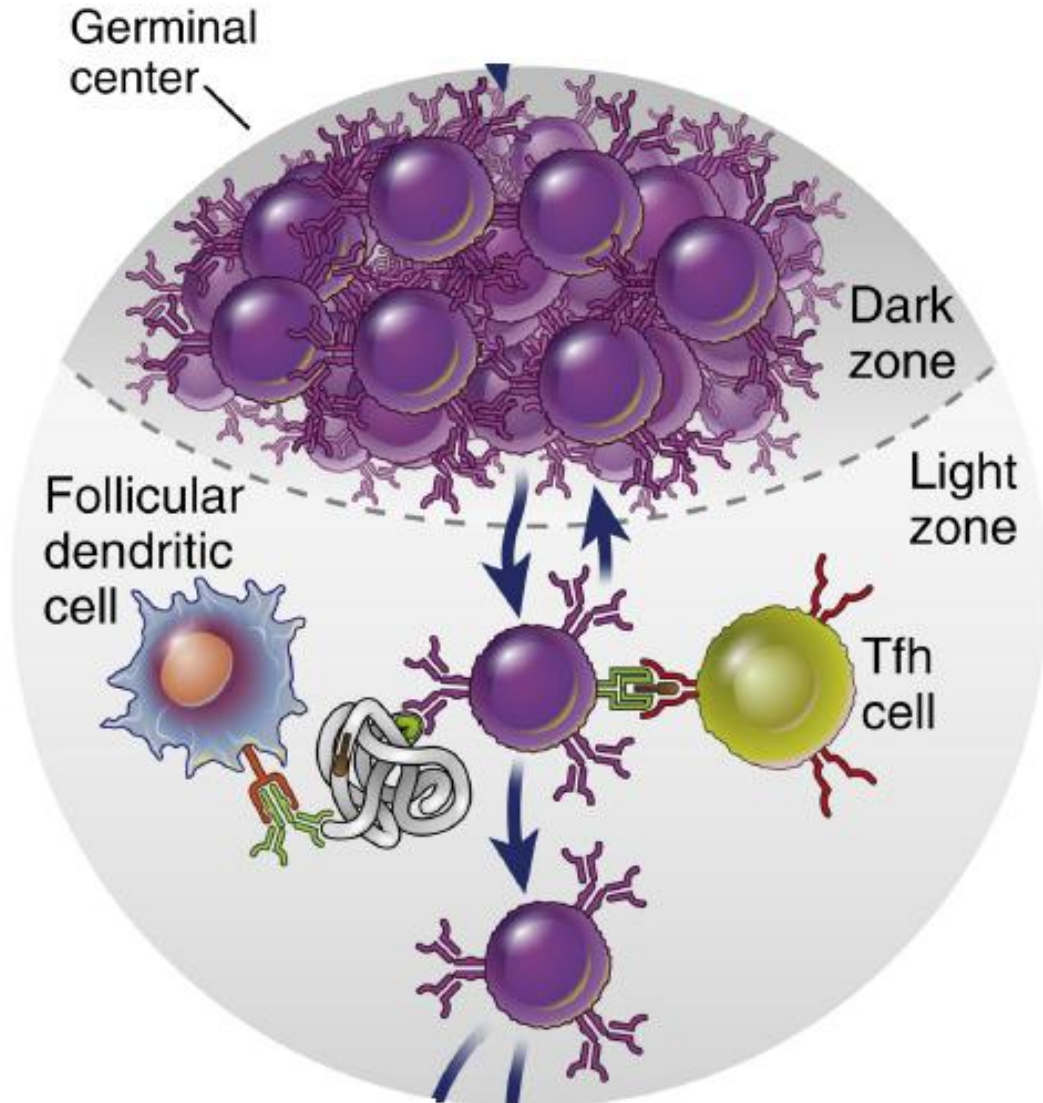
AID também age em região variável recombinada, inserindo mutações adicionais (adição e remoção de nucleotídeos) – alteração da sequência proteica da região variável

Morfologia de um centro germinativo



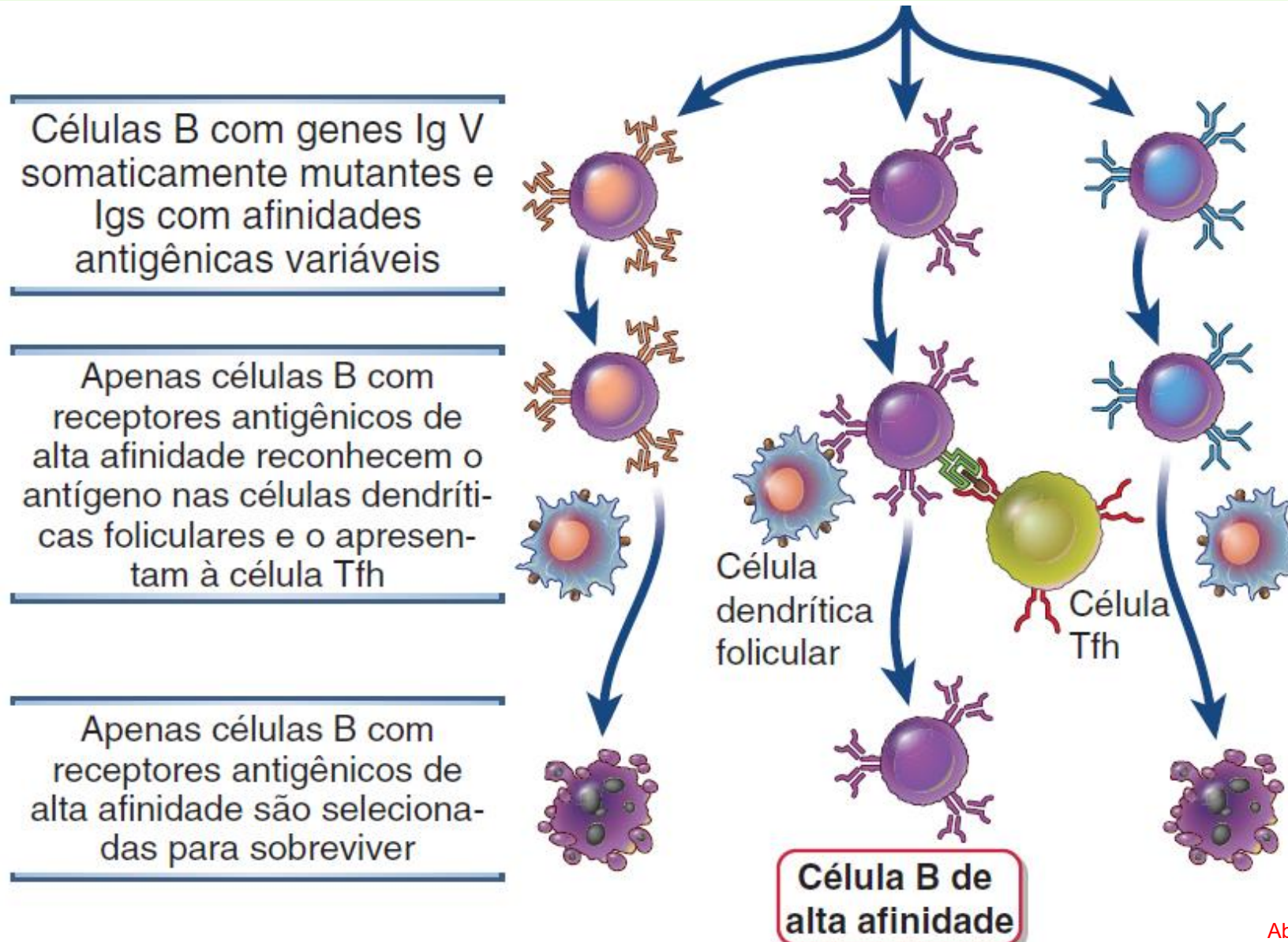
- Interação Tfh – linfócito B ocorre na zona clara.
- Linfócitos B ativados por Tfh migram para zona escura – proliferação / expressão de AID / troca de isotipo e hipermutação somática.

Recirculação de linfócitos B no centro germinativo

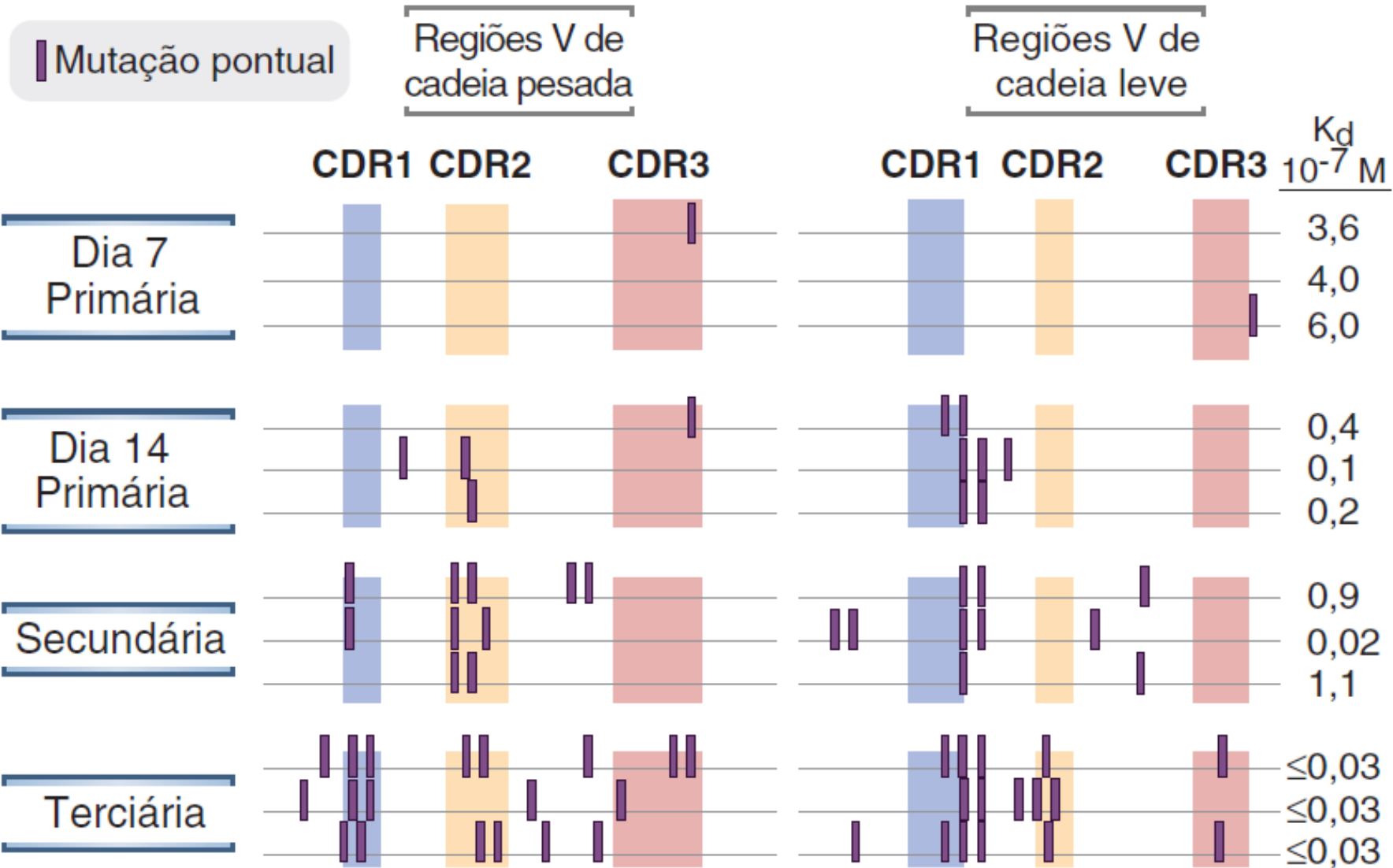


- Após rodadas de proliferação e hipermutação somática, linfócitos B migram novamente para zona clara, aonde células dendríticas foliculares estão expondo antígenos (não é uma apresentação antigênica).

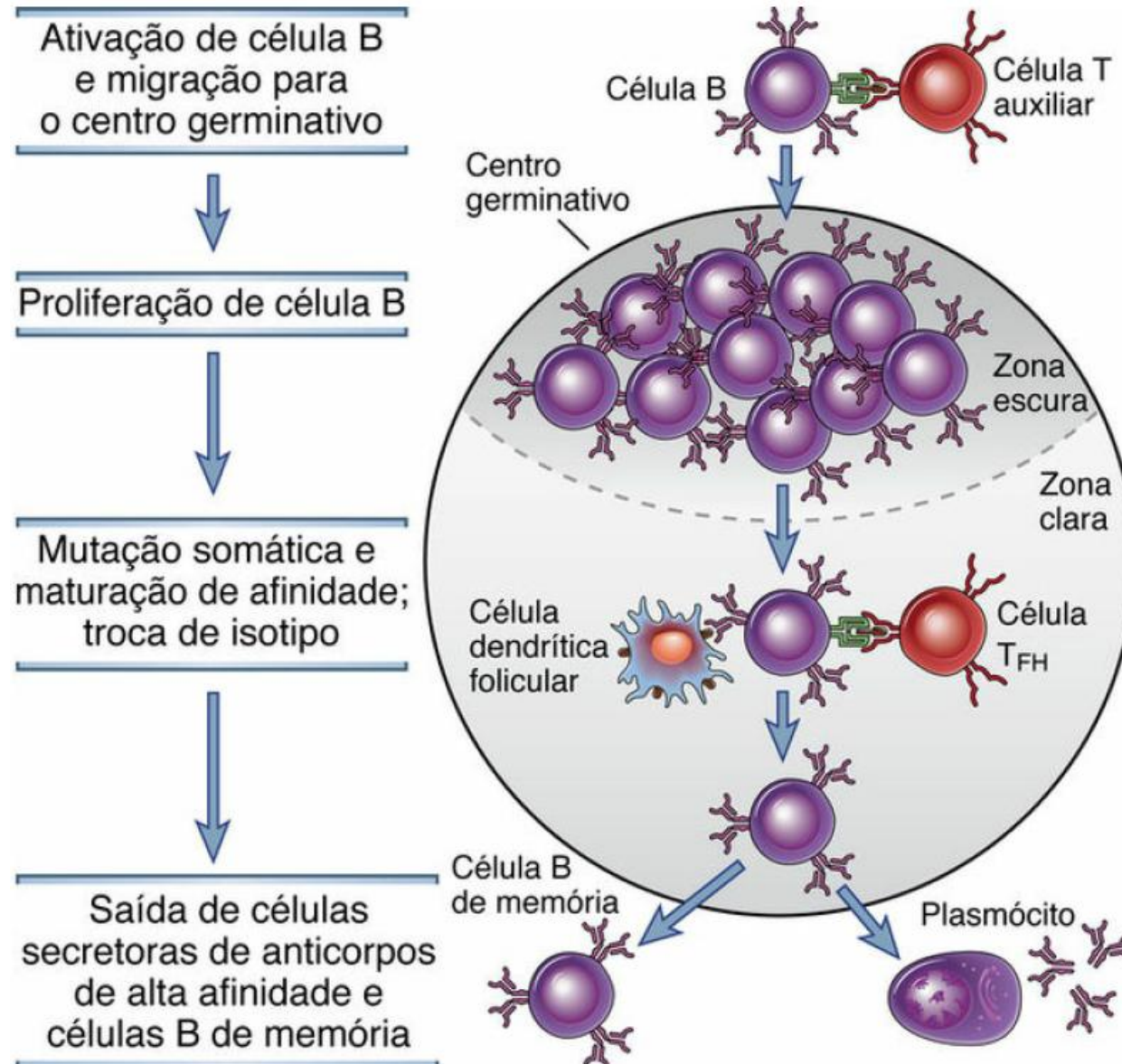
Competição por antígenos expostos em células dendríticas foliculares



Exposições repetidas aumentam mutações somáticas e afinidade dos anticorpos



Respostas humorais T-dependentes geram plasmócitos de vida longa e linfócitos B de memória



Bibliografia

- ABUL K. ABBAS, ANDREW HH LICHMAN, SHIV PILLAI - IMUNOLOGIA CELULAR E MOLECULAR- 9ª EDIÇÃO – 2019 –
CAPÍTULO 12: ATIVAÇÃO DE LINFÓCITOS B E PRODUÇÃO DE ANTICORPOS
- ABUL K. ABBAS, ANDREW HH LICHMAN, SHIV PILLAI - IMUNOLOGIA CELULAR E MOLECULAR- 10ª EDIÇÃO – 2023 -
CAPÍTULO 12: ATIVAÇÃO DE LINFÓCITOS B E PRODUÇÃO DE ANTICORPOS

Questões

