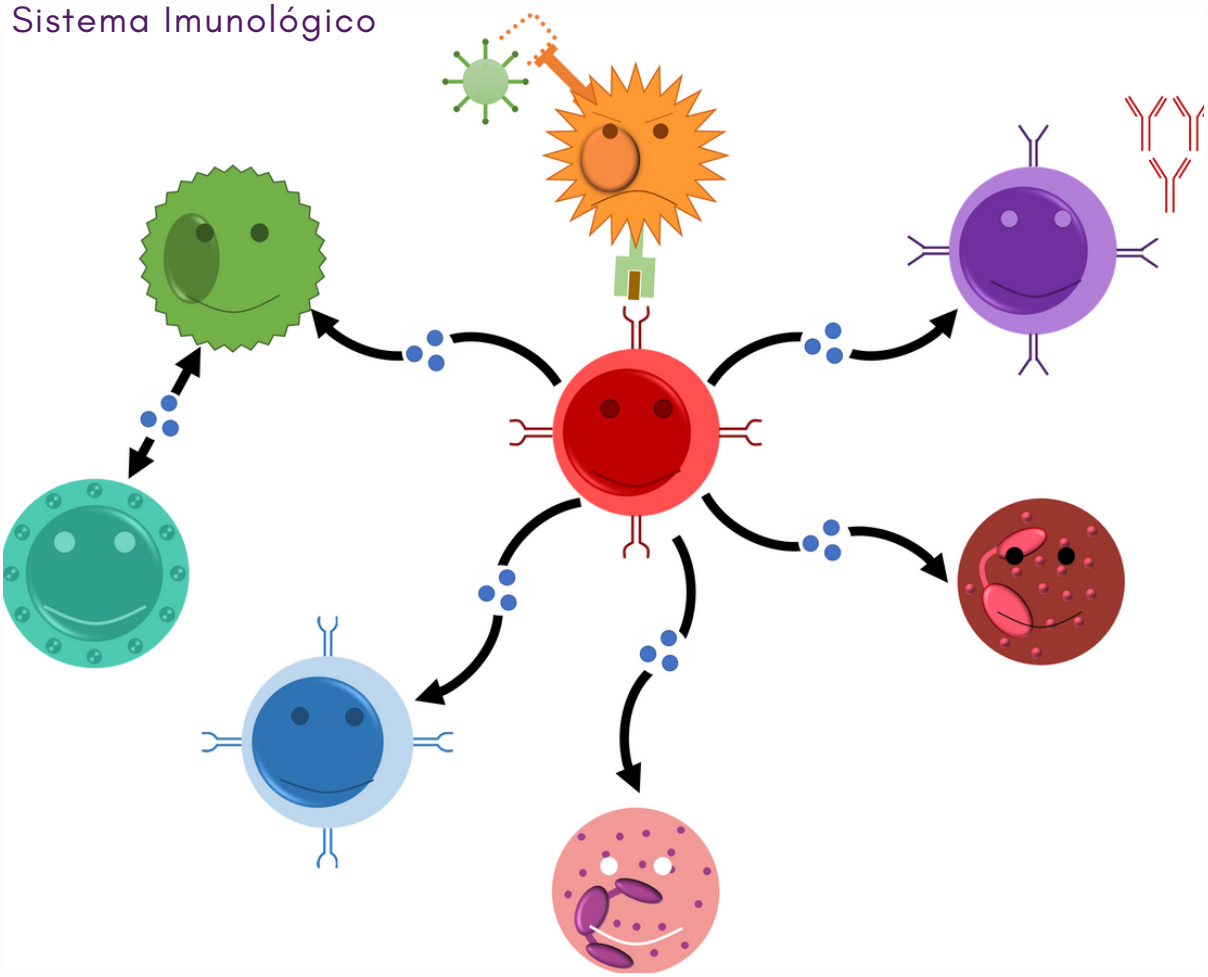
PARA TODOS OS ESTUDANTES DA ÁREA DA SAÚDE

Uma Viagem Encantada pelo Sistema Imunológico

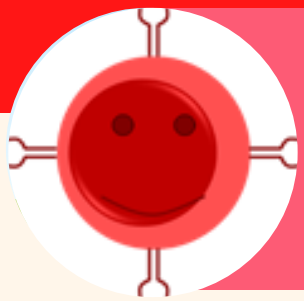


IMUNOLOGIA BÁSICA: PARTE 3

Silvia Fernandes Ribeiro da Silva
Sônia Leite da Silva

FORTALEZA-CE, 2022

ISBN
CIP



Imunologia Básica: Parte 3

Criação dos immunogames: Adah Sophia Rodrigues Vieira

Revisão de conteúdo: Silvia Fernandes Ribeiro da Silva
Sônia Leite da Silva

Revisão de texto: Martha Studart

Diagramação: Silvia Fernandes Ribeiro da Silva

Ilustração: Tales Melo Nogueira de Araújo

Catalogação: Gabriela Alves Gomes

***Dados Internacionais da Catalogação na Publicação* (CIP)**

S586i Silva, Silvia Fernandes Ribeiro da.
Imunologia Básica: Parte 3 / Silvia Fernandes Ribeiro da Silva, Sônia Leite da Silva -- Fortaleza: [*s. n.*], 2022.
82 p.

ISBN 978-65-00-37941-9

1. Imunologia. 2. Imunidade. I. Silva, Sônia Leite da. II. Título.

CDU 577.27

Índice para Catálogo Sistemático:
1. Imunologia: 577.27
ISBN: 978-65-00-37941-9

Autores

Imunologia Básica: Parte 3

Silvia Fernandes Ribeiro da Silva

- Professora Titular do Curso de Medicina da UNIFOR.
- Professora de Imunologia do Curso de Medicina da UNICHRISTUS.
- PhD em Ciências da Saúde pela UFRN.
- Mestre em Imunologia de Transplantes de Órgãos e Tecidos pela Faculdade de Medicina de Besançon - França.
- Farmacêutica Bioquímica.
- http://lattes.cnpq.br/4896534503049824

Sônia Leite da Silva

- Professora Titular do Curso de Medicina da UNIFOR.
- PhD em Farmacologia pela UFC.
- Mestre em Ciências Médicas pela UFC.
- Residente em Clínica Médica pela UEL - PR.
- Residente em Nefrologia pelo Hospital Evangélico - PR e pelo Hospital Necker-Paris.
- Médica Nefrologista.
- http://lattes.cnpq.br/00259282234177

Profa. Silvia Fernandes

Profa. Sônia Leite

Prof. Márcio Roberto

Adah Sophia

Andressa Kelly

Anna Andrade

Bianca Carneiro

Camila Távora

Erica Batalha

Iasmin Lima

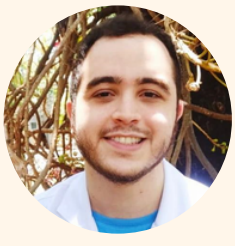
Izabelle Mota

José Victor

Julia Pacheco

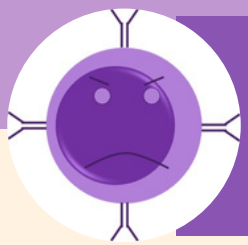
Lucas Pinho

Eduarda Félix


Yuri Torres

Tales Melo

Coautores



Imunologia Básica: Parte 3

Adah Sophia Rodrigues Vieira
Monitora de Imunologia em 2020
Interna (I3) de Medicina/UNIFOR
http://lattes.cnpq.br/3498683305591897

Andressa Kelly Oliveira Sales
Monitora de Imunologia em 2020
Interna (I3) de Medicina/UNIFOR
http://lattes.cnpq.br/0311780465903582

Anna Teresa Coelho Andrade
Aluna do 4º semestre de Medicina/UNIFOR
http://lattes.cnpq.br/2209486956621125

Bianca Carneiro de Melo Jorge
Aluna do 8º semestre de Medicina/UNIFOR
http://lattes.cnpq.br/2863847732040318

Camila Távora Nogueira
Monitora de Imunologia em 2021
Aluna do 7º semestre de Medicina/UNICHRISTUS
http://lattes.cnpq.br/5452273661560211

Érica Batalha Gomes
Monitora de Imunologia em 2021
Aluna do 7º semestre de Medicina/UNICHRISTUS
http://lattes.cnpq.br/9830945501331177

Iasmin Lima da Costa Falcão
Aluna do 5º semestre de Medicina/UNIFOR
Monitora de Imunologia em 2021
http://lattes.cnpq.br/6107863250445816

Izabelle Mota Ramalho Brilhante
Aluna do 7º semestre de Medicina/UNIFOR
http://lattes.cnpq.br/5428247692277458

José Victor Martins Menezes
Monitor de Imunologia em 2019
Interno (I1) de Medicina/UNIFOR
http://lattes.cnpq.br/2909714890184882

Julia Pacheco de Carvalho
Aluna do 4º semestre de Medicina/UNIFOR
http://lattes.cnpq.br/2441772379887359

Lucas Pinho Alves
Monitor de Imunologia em 2018
Interno (I3) de Medicina/UNIFOR
http://lattes.cnpq.br/1266753439574888

Maria Eduarda Corrêa Félix
Interna (I2) de Medicina/UNIFOR
http://lattes.cnpq.br/9125222620336708

Marcio Roberto Pinho Pereira
Biólogo
Professor Titular do Curso de Medicina/UNIFOR
http://lattes.cnpq.br/6925910170465177

Yuri Torres Guimarães
Monitor de Imunologia em 2017
Médico
http://lattes.cnpq.br/5097312729345616

Tales Melo Nogueira de Araújo
Monitor de Imunologia em 2019
Interno (I2) de Medicina/UNIFOR
http://lattes.cnpq.br/8994388909321409

Prefácio

"Feliz aquele que aprende o que ensina e transfere o que sabe".
Cora Coralina

A grande árvore da Biologia contém raízes profundas, bem firmes, no solo fértil da ciência, que se nutre de criatividade e cresce com perseverança. Esta frondosa árvore de tronco robusto emite diversos galhos e ramos. Das frutuosas bifurcações da bela árvore, surge a Imunologia, um de seus ramos mais dinâmicos. A Biologia é muito rica!

Quem estuda Imunologia sabe a resposta para muitas perguntas feitas por profissionais de saúde sobre diversos temas: fisiopatologias, etiologias, tratamentos... A Imunologia está munida dessas respostas de uma forma encantadora e surpreendente para o calouro e até para o mais experiente dos profissionais.

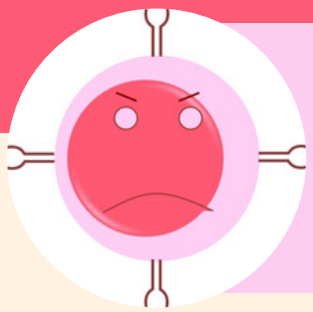
Contudo, a parte mais encantadora da Imunologia não está nas respostas, e sim nas perguntas. Quem estuda Imunologia deve estar pronto para mudanças que empurrarão as convicções passadas para a História e mudarão a forma de vermos o futuro, o corpo humano, a Medicina e nossas condutas. As dúvidas são a parte mais importante, elas alimentam os estudos científicos e são a força motriz para os avanços.

Ao escrever este livro, pensamos incansavelmente na nossa habilidade de transmitir as respostas que você procura, os alicerces do seu conhecimento e o gosto por este ramo especialmente bonito. Também sonhamos com as suas dúvidas! Sonhamos em expor o conteúdo com qualidade de forma a trazer também a boa inquietude, característica de todo profissional técnico.

O livro vem ilustrado página a página utilizando uma linguagem acessível, pois acreditamos que uma ciência tão dinâmica como a Imunologia merece um ensino com as mesmas qualidades. Queremos uma educação prazerosa e esperamos propiciar uma experiência positiva para você em seu primeiro contato (e todos os subsequentes) com a Imunologia.
Boa leitura!

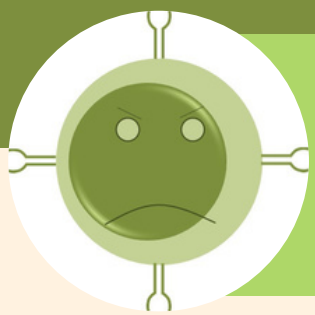
Tales Melo Nogueira de Araújo
(Coautor da trilogia)

Sumário



1. Imunidade Humoral....8
   a. Introdução....8
   b. Subpopulação de Linfócitos B....11
2. Origem e Etapas de Amadurecimento dos Linfócitos B....13
   a. Origem....13
   b. Etapas de Amadurecimento....14
3. Resposta Humoral T-Independente....18
4. Resposta Humoral T-Dependente....22
5. Resposta Humoral Primária e Secundária....32
6. Imunoglobulinas....34
7. Função das Imunoglobulinas....44
   a. Neutralização....44
   b. Opsonização....46
   c. Citotoxicidade Celular Dependente de Anticorpo....47
   d. Ativação da Via Clássica do Complemento....48
8. Sistema Complemento....58
   a. Via Alternativa....59
   b. Via Clássica....60
   c. Via das Lectinas....62
9. Resposta Imune Adquirida durante a Infecção por SARS-CoV-2....64
10. Questões para Treinamento....73
11. Immunogames....75
12. Nossas Referências....78
13. Comentários das Questões....80
14. Resolução dos Immunogames....81

Siglas



ADCC - Citotoxicidade Celular Dependente de Anticorpo

BCR - Receptor de Célula B

Célula APC- Célula Apresentadora de Antígeno

CLIP - *Class II Invariant Chain Peptide*

IFN-ɣ - Interferon Gama

IL - Interleucina

Ig - Imunoglobulina

LPS - Lipopolissacarídeo

MHC - Complexo Principal de Histocompatibilidade

MO - Medula Óssea

ROS - Radicais de Oxigênio

TCR - Receptor de Célula T

TGF-β - Fator Transformador do Crescimento Beta

TGI - Trato Gastrointestinal

TNF-α - Fator de Necrose Tumoral Alfa

Adah Sophia Rodrigues Vieira
José Victor Martins Menezes
Tales Melo Nogueira de Araújo
Silvia Fernandes Ribeiro da Silva

Imunidade humoral

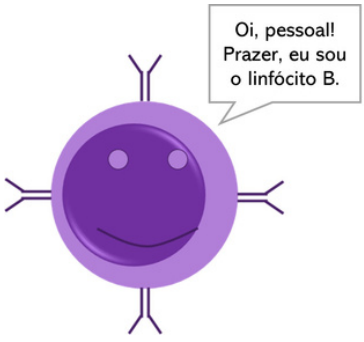
Introdução

A imunidade humoral, ou imunidade mediada por anticorpos, é um subtipo da imunidade adquirida (veja *e-book* 2) importante na defesa de microrganismos extracelulares, como muitas bactérias que se multiplicam no meio extracelular e suas toxinas. É uma defesa importante também contra patógenos intracelulares, como os vírus, que usam o meio extracelular para se mover e infectar as células. Os anticorpos produzidos contra os vírus não nos protegem contra eles quando se encontram no meio intracelular, mas são importantes quando estão livres no meio extracelular. Por exemplo, os anticorpos que produzimos contra o vírus SARS-CoV-2, que causa a COVID-19 por infecção ou vacinação, ligam-se aos vírus no meio extracelular, neutralizando-os e impedindo que entrem nas células sadias do hospedeiro. Porém, são incapazes de interagir com os vírus no meio intracelular. Esse mecanismo de proteção dos anticorpos é chamado de neutralização, e vamos abordá-lo com detalhes mais adiante.

Assim, como a imunidade celular, a imunidade humoral apresenta três grandes propriedades da imunidade adquirida. Lembra-se delas? A especificidade, a diversidade e a memória imunológica.

Diferentemente da imunidade celular, o linfócito B (**Figura 1**), o ator principal da imunidade humoral, não contracena com a célula dendrítica, atriz principal da imunidade celular, pois o receptor dos linfócitos B, chamado **BCR ou Imunoglobulina de superfície (Igs)**, reconhece antígenos intactos, na sua forma natural (**Figura 2**).

Reconhecer fragmentos de antígenos ou peptídeos apresentados pelas células dendríticas é coisa de linfócitos T. :) :) :)



Hoje, com a pandemia da COVID-19, todos me conhecem. Sou o famoso linfócito B e, quando me deparo com um antígeno, como o SARS-CoV-2, sou ativado e me diferencio em uma grande célula produtora de anticorpos chamada plasmócito. Posso fazer isso sozinha? Sim, posso! Mas gosto muito quando os linfócitos T CD4+ efetores participam comigo dessa empreitada.

Figura 1. Linfócito B virgem.

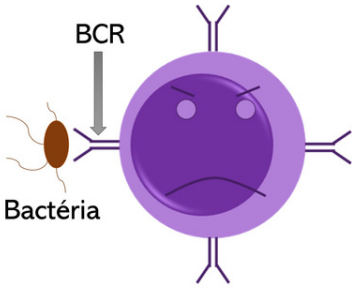


Figura 2. Linfócito B reconhecendo uma bactéria intacta sem ajuda da célula dendrítica. BCR - Receptor de célula B.

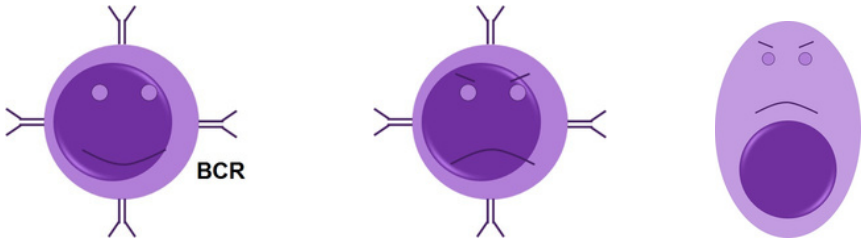
Curiosidades

Você sabia que há fortes conexões entre os linfócitos B e os linfócitos T CD4+? Pois é! Apesar de os linfócitos B não serem dependentes da célula dendrítica para o reconhecimento do antígeno, como os linfócitos T, na maioria das vezes, necessitam de uma ajudinha dos linfócitos T CD4+ efetores para produzir anticorpos IgG, IgE e IgA. Sem essa ajudinha, somente produzem anticorpos IgM. Fica a dica!

Certo! Mas quem secreta os anticorpos?

Vimos na imunidade celular que o linfócito T CD4+ virgem, após reconhecer os antígenos via TCR, é ativado e diferencia-se nos subtipos efetores Th1, Th2 e/ou Th17, que secretam citocinas particulares as quais participam da defesa do hospedeiro contra tipos distintos de patógenos.

Na imunidade humoral, não é diferente! Os linfócitos B virgens também são ativados após o reconhecimento do antígeno, mas, diferentemente dos linfócitos T, não são diferenciados em subtipos. Os linfócitos B diferenciam-se em células plasmáticas ou **plasmócitos** (**Figura 3)**.



a) Linfócito B virgem **b) Linfócito B ativado** **c) Plasmócito**

Figura 3. Linfócito B em diferentes fases: a) B virgem, sorrindo; b) B ativado, com raiva, e c) B efetor, com raiva, o Plasmócito.

Ao longo deste *e-book*, abordaremos o reconhecimento do antígeno pelos linfócitos B virgens e as interações dos linfócitos B ativados com os linfócitos T CD4+ efetores e suas citocinas necessárias para a produção de diferentes classes de anticorpos (IgG, IgE e IgA). Porém, vale ressaltar que os anticorpos podem também ser produzidos sem a participação dos linfócitos T CD4+, mas, nesse caso, os anticorpos produzidos são de uma única classe (IgM).

Essas duas formas de produção de anticorpos, com ou sem ajuda dos linfócitos T CD4+ efetores, ocorrem em função da natureza dos antígenos. Por exemplo, se o antígeno for proteico, os linfócitos T CD4+ efetores desempenham papel importante na ativação e na diferenciação dos linfócitos B, uma vez que os linfócitos T reconhecem peptídeos proteicos apresentados pelas células dendríticas, pelos macrófagos e pelos próprios linfócitos B. Esses antígenos proteicos são conhecidos como **antígenos Timo-dependentes** ou **antígenos T-dependentes**.

Embora os linfócitos T CD4+ efetores sejam necessários às respostas de linfócitos B a antígenos proteicos, alguns constituintes dos microrganismos, como os polissacarídeos e os lipídios, podem também induzir a produção de anticorpos, mas na ausência dos linfócitos T CD4+. Esses antígenos não proteicos são conhecidos como **antígenos Timo-independentes** ou **antígenos T-independentes.** Entretanto, vale ressaltar que os linfócitos B também podem, sem a ajuda dos linfócitos T, responder a antígenos proteicos.

Essas duas diferentes respostas humorais que se desenvolvem em função da natureza química dos antígenos alvos e da ajuda ou não dos linfócitos T CD4+ efetores serão abordadas separadamente nos próximos capítulos. Porém, vale a pena relembrar que os linfócitos T CD4+ e T CD8+ reconhecem somente antígenos proteicos apresentados pelas células dendríticas (*e-book* 2); e os linfócitos B, além de reconhecer antígenos proteicos, reconhecem também outros constituintes antigênicos (polissacarídeo, lipídeo e ácido nucleico).

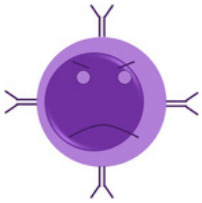
Curiosidades

Você sabia que, na produção dos anticorpos do Sistema ABO (anti-A e anti-B), que ocorre nos primeiros seis meses do nascimento, os linfócitos B do bebê não necessitam da ajuda dos linfócitos T CD4+ efetores? Pois é! Os antígenos A e B do Sistema ABO são carboidratos, e os anticorpos, anti-A e anti-B, produzidos contra esses carboidratos são da classe IgM, ditos **anticorpos naturais**.

Você sabia que, diferentemente do Sistema ABO, os anticorpos do Sistema Rh não são ditos naturais? Pois é! Indivíduos Rh positivos expressam na membrana das suas hemácias o antígeno D. Se um paciente Rh negativo, que não expressa esse antígeno, receber transfusão de um doador Rh+ vai produzir anticorpos anti-D. Os anti-D são chamados de **anticorpos imunes** porque foram gerados a partir de uma resposta imune humoral T-dependente contra o antígeno D, que é uma proteína. Eles são da classe IgG.

Você sabia que há três subpopulações de linfócitos B que são encontrados em locais diferentes do nosso corpo e que apresentam funções distintas? Pois é! Temos os linfócitos B foliculares, os linfócitos B da zona marginal do baço e os linfócitos B-1 do trato gastrointestinal (TGI). Leia a seguir, as descrições dos três.

Subpopulações de linfócitos B



a) Linfócito B folicular

Esse tipo de linfócito B é migratório, ou seja, é capaz de transitar entre os órgãos linfoides secundários (baço e linfonodo), sendo encontrado nos folículos desses órgãos. São os linfócitos, subtipo B-2, mais numerosos e expressam BCRs IgM+IgD+ com ampla diversidade antigênica que reconhecem antígenos de natureza proteica, ou seja, os antígenos T-dependentes. Esse tipo de linfócito B necessita da ajuda dos linfócitos T CD4+ efetores para gerar: a) anticorpos de alta afinidade com o antígeno; b) mudança de classe do anticorpo IgM para IgG ou IgE ou IgA; e c) memória imunológica. Os plasmócitos gerados com a diferenciação desses linfócitos são ditos de vida longa.

b) Linfócito B da zona marginal

Esse tipo de linfócito B, também subtipo B-2, é encontrado na zona marginal dos órgãos linfoides secundários. No baço, os linfócitos B da zona marginal são encontrados na periferia da polpa branca, sendo importantes nas respostas imunes rápidas contra microrganismos que adentram a corrente sanguínea. Não são numerosos, e a diversidade dos anticorpos produzidos por eles é baixa. Além disso, os seus BCRs podem reconhecer tanto antígenos proteicos como também antígenos ricos em polissacarídeos e lipídios. Como esses linfócitos B não necessitam da ajuda dos linfócitos T CD4+ efetores, geram anticorpos de baixa afinidade, preferencialmente da classe IgM e não geram memória imunológica. Os plasmócitos gerados são ditos de vida curta.

Como mostrado na **Figura 4**, no baço, são encontrados os linfócitos B foliculares nos folículos que produzem anticorpos contra antígenos T-dependentes, e os linfócitos B da zona marginal que produzem anticorpos contra antígenos-T independentes.

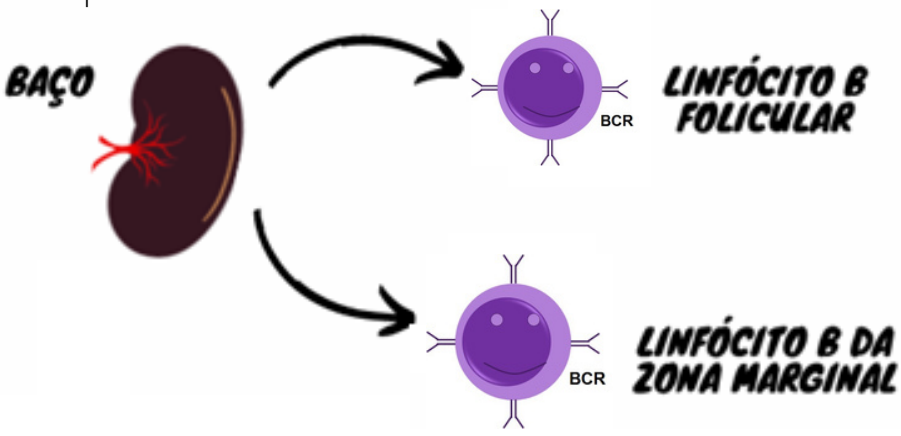


Figura 4. Linfócito B folicular e linfócito B da zona marginal do baço.

c) Linfócito B-1

Esse tipo de linfócito B representa uma linhagem distinta das duas anteriores, pois se desenvolve de célula-tronco derivada do fígado fetal. É encontrado nas mucosas do TGI e nas cavidades peritoneal e pleural. Como os linfócitos B da zona marginal, não são numerosos, a diversidade dos anticorpos produzidos por eles também é baixa. Os seus BCRs reconhecem antígenos T-independentes e também não necessitam da ajuda dos linfócitos T CD4+ efetores para a produção de anticorpos. Os anticorpos produzidos por eles são preferencialmente da classe IgM, ditos anticorpos naturais. Não é gerada memória imunológica, e são gerados plasmócitos de vida curta.

Curiosidades

Você sabia que as respostas de anticorpos aos antígenos T-dependentes são mais lentas e que respostas contra os T-independentes são mais rápidas? Pois é! Acho que já dá para você pensar em uma resposta, né? Uma dica! As respostas humorais aos antígenos T-dependentes são mais lentas, porém mais potentes, robustas e geram memória imunológica. Por outro lado, as respostas aos antígenos T-independentes são rápidas, porém mais simples, com produção só de IgM e não geram memória imunológica.

Você sabia que as respostas humorais contra bactérias encapsuladas ricas em polissacarídeos, como os pneumococos e meningococos, que adentram a corrente sanguínea, têm início na zona marginal do baço? Pois é! Nesses casos, os macrófagos da zona marginal aprisionam essas bactérias para facilitar o reconhecimento dos polissacarídeos bacterianos. Como consequência, esses linfócitos B são ativados rapidamente e se diferenciam em plasmócitos de vida curta secretores de IgM.

Você sabia que a IgM produzida pelos linfócitos B da zona marginal do baço é um excelente mecanismo contra as bactérias encapsuladas citadas acima? Pois é! As IgMs produzidas são potentes ativadoras do sistema complemento da via clássica (veja adiante), que gera opsoninas C3b, que opsonizam essas bactérias e facilitam a sua fagocitose. Lembrando que a cápsula inibe a fagocitose, e esse mecanismo é facilitador da fagocitose de bactérias encapsuladas. Fica a dica!

Desafio

Você está diante de uma paciente de 26 anos que perfurou o baço em um acidente de carro. Foi realizada uma esplenectomia total de urgência. O que você acha que pode acontecer com essa paciente caso, seis meses após a cirurgia, tenha infecções com bactérias encapsuladas? E se essas bactérias caírem na corrente sanguínea, o que pode acontecer com essa paciente? Pensou? Agora, se essa cirurgia fosse programada, qual seria a profilaxia que você indicaria? Veja a resposta a esse desafio mais adiante.

Convite

No capítulo seguinte, abordaremos o origem e o amadurecimento dos linfócitos B na medula óssea e no baço. Leitura necessária para que sejam compreendidas as etapas de ativação dos linfócitos B.

Iasmin Lima da Costa Falcão
Márcio Roberto Pinho Pereira
Silvia Fernandes Ribeiro da Silva

Origem e etapas de amadurecimento dos linfócitos B

Origem

Como já foi bem discutido no *e-book* 1, os linfócitos T e B fazem parte da linhagem linfoide que se origina da diferenciação da célula-tronco na medula óssea (MO). Em geral, na vida fetal, os linfócitos B são oriundos de progenitores linfoides que se encontram no fígado fetal, mas, após o nascimento, a MO assume o comando e torna-se o órgão gerador de linfócitos B. Os progenitores linfoides que originam os linfócitos B na MO dão origem aos linfócitos B foliculares e linfócitos B da zona marginal, enquanto os progenitores presentes no fígado fetal originam os linfócitos B-1.

Tal como os linfócitos T, os linfócitos B do adulto são gerados na MO. Porém, os linfócitos T deixam a MO para completar o seu amadurecimento no timo, já os linfócitos B continuam na MO e só saem após passar por várias etapas de amadurecimento, mas completam o seu amadurecimento no baço. Assim, quando se encontram na MO, os linfócitos B passam a expressar os BCRs com IgM+ de superfície, mas tornam-se BCRs completos, com IgM+IgD+ de superfície somente no baço. Diz-se que os linfócitos B completam o seu amadurecimento e tornam-se capazes de participar de uma resposta imune como linfócitos B virgens maduros.

De uma forma geral, o amadurecimento dos linfócitos B tem como objetivo produzir o maior número de células que expressem BCRs contra antígenos variados e, por intermédio do mecanismo de apoptose, eliminar aquelas que não conseguem reconhecer antígenos estranhos ou que reconheçam autoantígenos. Esse processo de eliminação de linfócitos B ocorre, principalmente, por meio de dois caminhos: a seleção positiva, que tem como objetivo preservar os linfócitos B que expressam BCRs funcionais; e a seleção negativa, a qual elimina linfócitos B que expressam BCRs que reconheçam autoantígenos.

Etapas de amadurecimento dos linfócitos B

Durante o processo de amadurecimento, os linfócitos B passam por várias etapas específicas, e em cada uma delas, expressam receptores com características próprias. A **Figura 5** mostra a sequência das etapas de amadurecimento dos linfócitos B desde a sua origem, na MO a partir da célula-tronco até o seu completo amadurecimento no baço, tornando-se aptos a reconhecer antígenos e participar das respostas humorais. Em cada uma das etapas abordadas a seguir, será possível evidenciar a expressão de proteínas que podem ser utilizadas como marcadoras de superfície dos diferentes estágios de maturação.

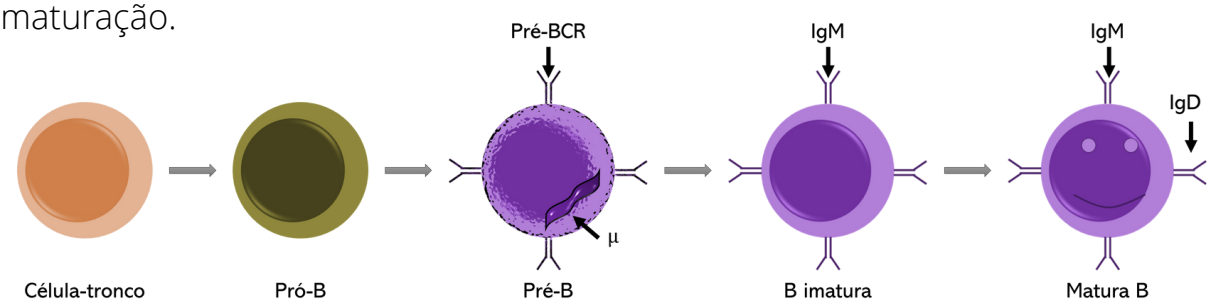


Figura 5. Etapas de maturação dos linfócitos B.

Etapa 1: PRÓ-B

Como mostrado na **Figura 5**, a célula pró-B é a primeira célula da linhagem linfoide comprometida a se tornar um linfócito B. Essa célula ainda não expressa o BCR completo nem partes dele, porém expressa dois marcadores de superfície típicos de linfócitos B: as moléculas CD19 e CD10. Além disso, expressa as proteínas RAG-1 e RAG-2, que são responsáveis por promover a recombinação VDJ apenas no *locus* da cadeia pesada da imunoglobulinas. Apesar de a recombinação VDJ da cadeia pesada do BCR acontecer nessa fase, tal célula não vai expressar o BCR nessa etapa da maturação.

Durante as etapas de amadurecimento dos linfócitos B, é gerado um amplo repertório desses linfócitos, cujos BCRs têm o potencial de reconhecer uma grande variedade de antígenos. Esse amplo repertório é responsável pela diversidade, característica da imunidade adquirida e, para tanto, há necessidade da ocorrência de recombinações somáticas do DNA em alguns segmentos gênicos.

Mas, afinal, o que é recombinação somática?

É o mecanismo de recombinação genética do DNA que ocorre em linfócitos T e B que se encontram em desenvolvimento durante os seus primeiros passos de maturação. Como consequência, é gerado um repertório diverso de receptores de células T (TCR) e de células B (BCR) para o reconhecimento de uma ampla variedade de antígenos.

Etapa 2: PRÉ-B

Os linfócitos na fase Pré-B expressam a cadeia pesada da imunoglobulina (cadeia μ), mas ainda tem que ocorrer o rearranjo dos *loci* da cadeia leve. A proteína μ associa-se a outras proteínas na membrana do linfócito B, formando o chamado receptor Pré-BCR, o qual tem papel de destaque no processo de maturação.

É importante ressaltar que as intensas proliferações dos linfócitos B observadas durante o seu desenvolvimento ocorrem em decorrência de sinalizadores oriundos do receptor Pré-BCR. Estudos têm mostrado que a deficiência desses receptores resulta em baixíssima quantidade de linfócitos B maduros porque o desenvolvimento desses linfócitos é bloqueado nessa fase. Esses casos são raros em humanos, mas dá para você imaginar a consequência de um número reduzido de linfócitos B virgens maduros para a imunidade humoral.

Curiosidades

Você sabia que existe uma doença chamada de **agamaglobulina ligada ao X** ou **agamaglobulinemia de Bruton**? Pois é! Existe sim! E é uma doença autossômica recessiva que ocorre em decorrência de mutações no gene BTK, do inglês *Bruton tyrosine kinase*. Essas mutações acarretam falha no amadurecimento dos linfócitos B devido a um defeito de sinalização do receptor Pré-BCR.

Você sabe por que a doença acima é chamada de agamaglobulina? Pois é! A principal característica dessa doença é a ausência de anticorpos ou gamaglobulinas no sangue. É considerada o protótipo de uma falha de maturação dos linfócitos B. Você consegue imaginar a gravidade da ausência de anticorpos IgG? É complicado, né?

Você sabia que os pacientes com agamaglobulina recebem injeções periódicas de preparações contendo um *pool* de anticorpos IgGs para reduzir as complicações infecciosas? Pois é! Lembra-se da imunidade passiva? Esse tratamento é um exemplo típico de imunidade passiva, ou seja, administra-se soro contendo IgGs contra vários patógenos comuns.

Etapa 3: B imaturo

Para facilitar a compreensão dessa etapa, há necessidade de conhecermos melhor o receptor do linfócito B, o BCR, que é também chamado de imunoglobulina de superfície, pois é literalmente um anticorpo que se encontra ligado à membrana do linfócito B. Como discutiremos mais adiante, na imunidade humoral, produzimos cinco tipos de imunoglobulinas (Ig): IgG, IgA, IgM, IgD e IgE. Como mostrado na **Figura 6**, o BCR incompleto é formado pela IgM de superfície, mas na forma monomérica. Porém, a IgM, quando é secretada em uma resposta imune, é pentamérica.

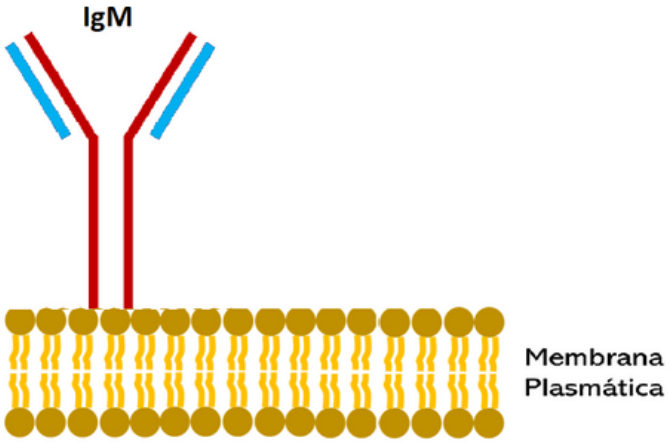


Figura 6. Receptor de célula B incompleto com IgM de superfície monomérica.

Nessa fase em que os linfócitos B ainda se encontram imaturos, não proliferam e não se diferenciam em resposta aos antígenos. Porém, se o BCR incompleto desses linfócitos reconhecer autoantígenos com alta avidez, pode acarretar dois processos importantes durante a seleção negativa desses linfócitos B fortemente autorreativos: a edição de receptor e a apoptose.

Por outro lado, os linfócitos B imaturos que não apresentam forte autorreatividade saem da MO e se dirigem ao baço, onde completam a sua maturação, antes de participarem das respostas imunes nos órgãos linfoides secundários.

Etapa 4: B maduro

Essas células, chamadas de linfócitos do subtipo B-2, surgem de progenitores linfoides da MO e estão comprometidas com o desenvolvimento de dois tipos de linfócitos B, já descritos na página 11: os linfócitos B foliculares e os linfócitos B da zona marginal.

A grande maioria dos linfócitos B maduros é formada por linfócitos B foliculares que expressam BCR completo em sua membrana, ou seja, coexpressam a IgM e a IgD (**Figura 7**). Assim, os linfócitos B foliculares são linfócitos B virgens maduros recirculantes e aptos a participar das nossas respostas imunes humorais.

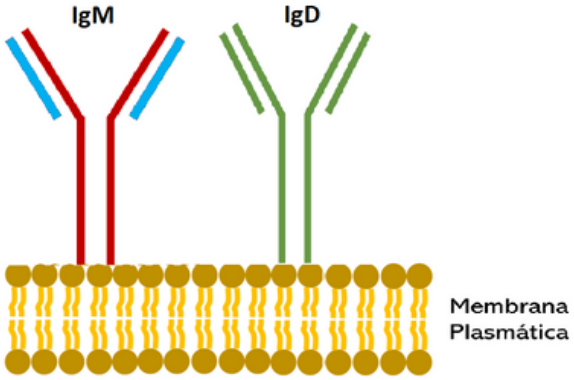


Figura 7. Receptor de célula B completo com IgM e IgD de superfície monoméricas.

Curiosidades

Você sabia que os linfócitos B adquirem a capacidade de circular no nosso organismo e a competência funcional somente quando saem da MO e entram no baço? Pois é! Isso se deve ao fato de passarem a expressar a IgD no baço e coexpressarem as duas imunoglobulinas de superfície, IgM+IgD+. Esses linfócitos circulantes têm o potencial de migrar de um órgão linfoide para outro, residem nos folículos chamados de zonas de linfócitos B, nas quais se encontram com os antígenos.

Os linfócitos B foliculares virgens, caso não encontrem os seus antígenos específicos, têm uma vida curta. Para que eles possam sobreviver por mais tempo, faz-se necessário o recebimento de sinais de sobrevivência que podem vir dos BCRs, ao interagirem com antígenos inespecíficos, ou de citocinas chamadas de BAFF, do inglês *B-cell-activating factor of the TNF family*. Essa citocina fornece sinais de maturação e sobrevivência ao se ligar ao receptor de BAFF do linfócito.

Em geral, os linfócitos B maduros virgens são altamente responsivos a antígenos. Porém, caso não encontrem e reconheçam antígenos com forte afinidade e aos quais respondam, morrem em poucos meses. Assim, os linfócitos B maduros, quando ativados, geram as respostas imunes humorais ou mediadas por anticorpos.

Como será discutido adiante, os linfócitos B foliculares produzem a maioria das respostas de anticorpos contra antígenos proteicos, sendo dependentes da ajuda dos linfócitos T CD4+ efetores.

Curiosidades

Você sabia que o reconhecimento de antígenos, nos órgãos linfoides secundários, pelos linfócitos B maduros IgM+IgD+ leva à proliferação e à diferenciação desses linfócitos? Pois é! É assim que os plasmócitos secretores de imunoglobulinas são gerados e, como consequência, a memória imunológica.

Convite

Já falamos que as respostas humorais dependem da natureza do antígeno e da necessidade ou não dos linfócitos T CD4+ efetores. Nos dois capítulos seguintes, serão abordadas a ativação dos linfócitos B contra antígenos proteicos que necessitam da ajuda dos linfócitos T CD4+ (T-dependentes) e as respostas T-independentes contra antígenos não proteicos que não necessitam da ajuda dos linfócitos T CD4+.

Andressa Kelly Oliveira Sales
Izabelle Mota Ramalho Brilhante
Silvia Fernandes Ribeiro da Silva

Resposta humoral T-independente

O entendimento desse tipo de resposta humoral tem início com o conhecimento da natureza do antígeno alvo (polissacarídeos, glicolipídios ou ácidos nucleicos) chamados de antígenos T-independentes.

A **Figura 8** mostra três polissacarídeos que são antígenos multivalentes. Esse tipo de antígeno, cuja natureza é "não proteica", pode interagir diretamente com o BCR dos linfócitos B da zona marginal (**Figura 9**).

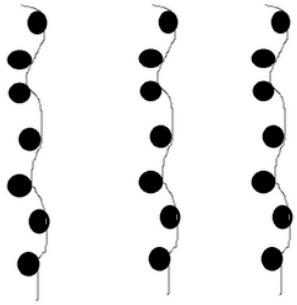


Figura 8. Antígeno polissacarídico.

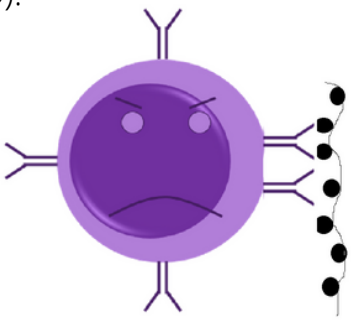


Figura 9. Linfócito B interagindo com um polissacarídeo multivalente.

Essa interação direta é capaz de induzir a proliferação e a diferenciação desse linfócito B em plasmócitos, que iniciam rapidamente a secreção de anticorpos da classe IgM. Vale reforçar que esses antígenos, como não são processados em peptídeos pelas células dendríticas, não podem ser apresentados via moléculas do MHC de classes I e II para os linfócitos T CD8+ e T CD4+, respectivamente, e, consequentemente, não podem ser reconhecidos pelos TCRs desses linfócitos. Assim, os linfócitos T não teriam como ser ativados e secretar as citocinas necessárias ao processo de ativação dos linfócitos B e à produção de outros tipos de anticorpos, fora as IgM. Diante disso, os linfócitos B, para gerar uma resposta humoral contra esse tipo de antígeno, têm que agir sozinhos, sem a ajuda dos linfócitos T CD4+ efetores.

Agora, é fácil entender porque esses antígenos são ditos T-independentes, e as respostas humorais elaboradas contra eles são ditas T-independentes.

Curiosidades

Você sabe o que são antígenos multivalentes? Pois é! São antígenos que apresentam a sua estrutura externa idêntica, representados na **Figura 8** como as bolinhas pretas. Essa estrutura é chamada de **epítopo**, que é a menor porção do antígeno com potencial de estimular uma resposta imune e que pode ser reconhecido pelos receptores de linfócitos e pelos anticorpos.

Curiosidades

Você sabia que indivíduos com deficiência de linfócitos T CD4+ podem produzir anticorpos? Pois é! Isso é possível graças aos linfócitos B da zona marginal e aos linfócitos B-1 do TGI que respondem a antígenos não proteicos e produzem rapidamente anticorpos IgM específicos contra esses antígenos sem a ajuda dos linfócitos T.

Quais os linfócitos B que respondem aos antígenos T-independentes?

São os linfócitos B da zona marginal do baço e os linfócitos B-1 do TGI (veja páginas 11 e 12). Após o reconhecimento do antígeno não proteico pelo BCR dessas células, ocorre rápida ativação e diferenciação desses linfócitos em plasmócitos secretores de anticorpos da classe IgM (**Figura 10**).

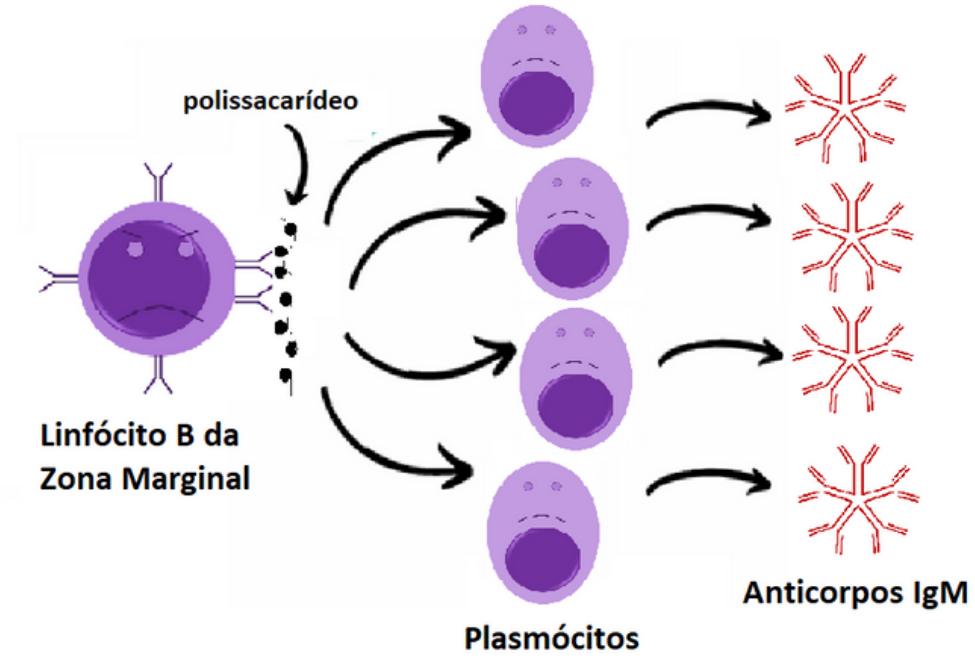


Figura 10. Etapas da ativação e da diferenciação dos linfócitos B da zona marginal do baço contra antígenos T-independentes.

Curiosidades

Você sabia que a produção de anticorpos IgM contra antígenos T-independentes pode ocorrer também fora da zona marginal do baço? Pois é! A resposta humoral a esses antígenos pode ocorrer na cavidade peritoneal e em sítios de mucosa, como na do intestino. Só que, nesses casos, é o linfócito B-1 que participa. Lembre-se disso!

Aqui cabe abrir um parêntese para falar um pouco dos macrófagos especializados que se encontram na zona marginal do baço que circundam os folículos linfoides. Esses macrófagos da zona marginal desempenham papel importante na ativação dos linfócitos B da zona marginal, pois eles aprisionam os antígenos presentes no sangue em seus receptores de membrana chamados de SIGN-1. Esse aprisionamento do antígeno facilita o seu reconhecimento pelos linfócitos B da zona marginal (**Figura 11)**.

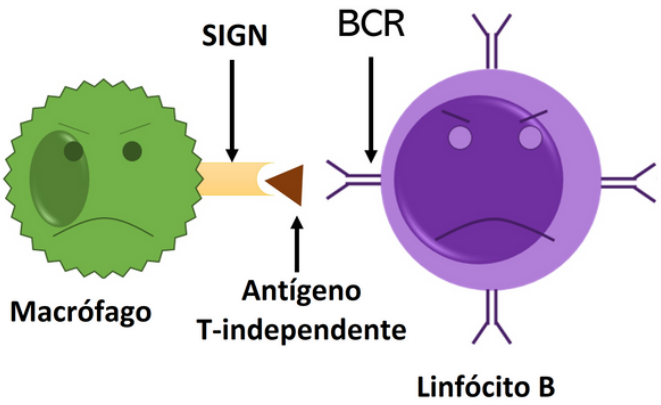


Figura 11. Macrófago da zona marginal aprisionando o antígeno oriundo do sangue para mostrar aos linfócitos B da zona marginal.

Como mostrado na **Figura 12**, o reconhecimento do antígeno pelo linfócito B da zona marginal faz o linfócito entrar em estado de ativação, com consequente proliferação e diferenciação em plasmócitos, sem a ajuda dos linfócitos T. Esses plasmócitos gerados são de vida curta e secretam anticorpos da classe IgM, que apresentam baixa afinidade com o antígeno. Essa resposta humoral não gera memória imunológica, ou seja, se daqui a uma semana, a mesma bactéria encapsulada cair na corrente sanguínea, a resposta imune humoral será desenvolvida como se fosse o primeiro encontro com ela.

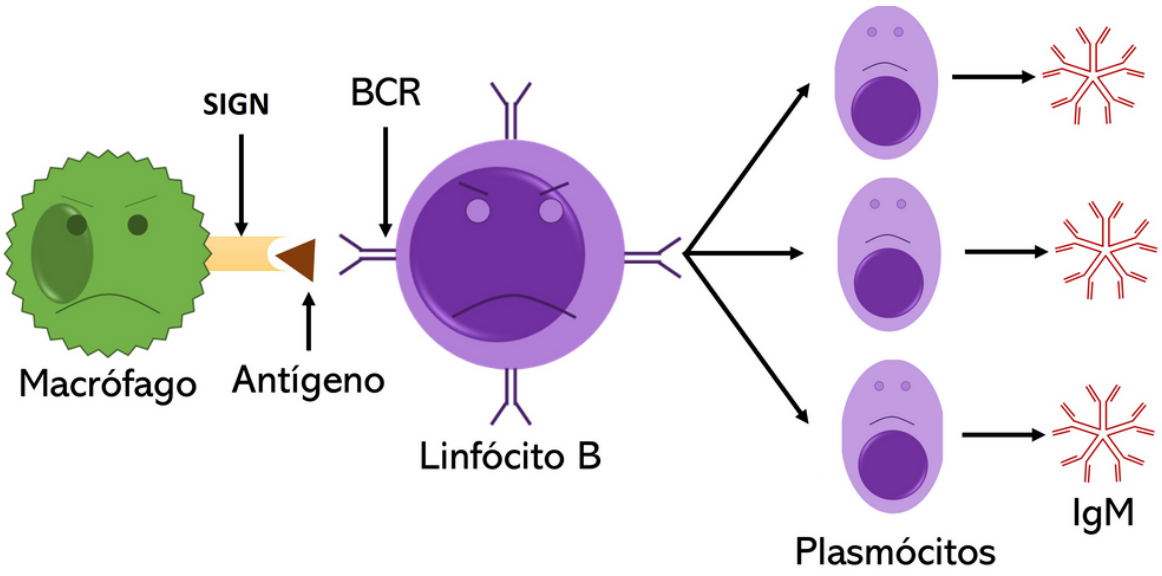


Figura 12. Resposta humoral a antígenos T-independentes.

Os anticorpos IgM produzidos são pentâmeros (**Figura 13**), com meia-vida de cinco dias, apresentam baixa afinidade com o antígeno que induziu a sua produção e são potentes ativadores da via clássica do sistema complemento. Falaremos mais sobre as funções da IgM e o sistema complemento no final deste *e-book*.

Figura 13. Anticorpo IgM.

Desafio - solucionando o desafio da página 12

A paciente de 26 anos perfurou o baço e realizou esplenectomia total de urgência. Seis meses se passaram, e bactérias encapsuladas ricas em polissacarídeos caíram na sua corrente sanguínea. Como a imunidade humoral contra antígenos T-independentes vai funcionar agora sem o baço? Pensou? Pois é! Complicou a vida dessa paciente. Sem os linfócitos B da zona marginal, a paciente não desenvolverá uma importante resposta imune contra essas bactérias que seria a produção de anticorpos IgM. Como resultado, a capacidade do corpo de combater esse tipo de infecção fica prejudicada.

Novo desafio

E se a esplenectomia for programada, mudaria a resposta humoral contra os antígenos T-independentes? Sim, mudaria e muito, pois em uma cirurgia programada pode-se fazer a profilaxia com a vacina Pneumocócica 7 valente, que é uma vacina com sete tipos diferentes de polissacarídeos da bactéria conjugada com um peptídeo (veja hapteno-carreador na página 36. O fato de a vacina ser conjugada com um componente proteico faz com que a ativação do linfócito B seja feita pela via T-dependente. Essa ativação garante a proteção da paciente em decorrência da produção de anticorpos IgG e da memória imunológica gerada.

Bianca Carneiro de Melo Jorge
Lucas Pinho Alves
Silvia Fernandes Ribeiro da Silva

Resposta humoral T-dependente

Esse tipo de resposta requer a ajuda dos linfócitos T CD4+ efetores. Os anticorpos produzidos têm uma maior afinidade com o antígeno, e ocorre troca de classe da imunoglobulina, ou seja, a IgM é inicialmente secretada, mas sob a influência das citocinas dos linfócitos T CD4+ efetores ocorre mudança de classe para outro tipo de imunoglobulina, como IgG ou IgE. Além disso, essa resposta humoral gera linfócitos B de memória e plasmócitos de vida longa.

Calma! Esse pequeno resumo acima será explicado com mais detalhes a seguir.

Fases da resposta imune humoral

Foram abordadas, no *e-book 2* (página 36), as três etapas envolvidas na geração de linfócitos T CD4+ efetores; e no presente *e-book*, abordaremos essas mesmas etapas, agora com outro protagonista, o linfócito B:

- **etapa 1: fase de reconhecimento do antígeno;**
- **etapa 2: fase de ativação do linfócito B;**
- **etapa 3: fase efetora.**

Lembrando que, como foram descritas para a imunidade celular, as etapas 1 e 2 ocorrem nos órgãos linfoides secundários; e a etapa 3, no local em que se encontra o antígeno que está causando a infecção.

Curiosidades

Você sabia que, para ser iniciada a produção de anticorpos contra antígenos proteicos, os dois personagens principais, o linfócito T CD4+ efetor e o linfócito B, têm que se encontrar e interagir no mesmo órgão linfoide secundário com o mesmo antígeno? Pois é! A resposta humoral a esses antígenos proteicos requer o encontro dos dois linfócitos para que o linfócito T CD4+ efetor possa ser gerado e estimular a proliferação e a diferenciação dos linfócitos B, como também a produção do anticorpo específico para o antígeno.

Etapa 1: fase de reconhecimento do antígeno pelo linfócito B

Ocorre quando os antígenos proteicos, na sua forma natural, entram nos folículos primários dos órgãos linfoides secundários, ou são aprisionados pelo receptor de membrana da célula dendrítica folicular (DC-SIGN), ou, ainda, interagem diretamente com o BCR do linfócito B virgem que ali se encontra.

Vale ressaltar que as **células dendríticas foliculares** não são as mesmas células dendríticas que participam da imunidade celular. Essas células não são células APCs, e a sua linhagem não é mieloide, pois tem origem mesenquimal. Encontram-se nos folículos primários dos órgãos linfoides secundários (região de linfócitos B) e têm o papel de "aprisionar" o antígeno no seu receptor DC-SIGN. Nesse caso, o antígeno não sofre endocitose, ou seja, ele fica intacto. Esse aprisionamento é feito com intuito de facilitar o reconhecimento do antígeno proteico pelo BCR do linfócito B. Esse momento, mostrado na **Figura 14**, é considerado "**o primeiro sinal de ativação do linfócito B virgem**".

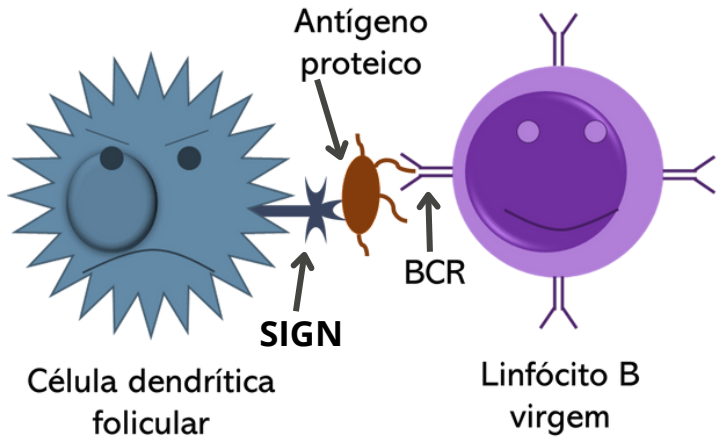


Figura 14. Linfócito B reconhecendo o antígeno intacto aprisionado pela célula dendrítica folicular.

Porém, o linfócito B virgem, ao entrar no folículo primário, pode também interagir diretamente com o antígeno sem a participação da célula dendrítica folicular (**Figura 15**).

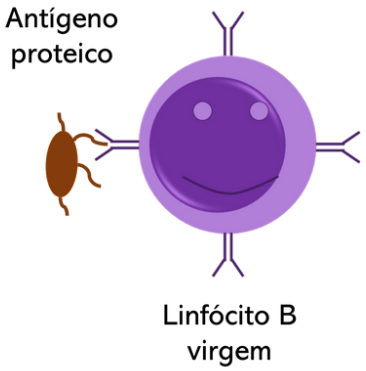


Figura 15. Linfócito B reconhecendo o antígeno intacto.

Curiosidades

Você sabia que, na região dos órgãos linfoides, rica em linfócitos B, podem ser encontrados **folículos primários** e **folículos secundários**? Pois é! Os folículos primários são vistos quando não está havendo resposta imune humoral. Nesses folículos, os linfócitos B encontram-se virgens, e não há antígeno estranho para ser reconhecido e estimulá-lo. Porém, quando o linfócito B reconhece um antígeno, é ativado, ocorrendo intensa proliferação e diferenciação em plasmócitos, formando o centro germinativo. Nessa circunstância, está ocorrendo uma resposta imune com produção de anticorpos, e o folículo passa a ser chamado de secundário.

Quando o BCR do linfócito B liga-se ao antígeno (**Figuras 14 e 15**), tem início a sua endocitose pelo mecanismo chamado "**endocitose mediada por receptor**". Com a endocitose, forma-se o endossomo, que se funde com o lisossomo, e o antígeno sofre proteólise, ou seja, é processado em peptídeos antigênicos. Esse endossomo, agora repleto de peptídeos, sofre fusão com o vacúolo oriundo do retículo endoplasmático rugoso (RER) contendo moléculas do MHC de classe II. Reveja esse processo no *e-book* 2.

Como mostrado na **Figura 16**, as moléculas do MHC de classe II, quando saem do RER, apresentam, associadas às suas cadeias alfa e beta, uma cadeia invariante que cobre o sítio de ligação do peptídeo. A cadeia invariante é quebrada no endossomo ácido, ficando apenas uma parte dela chamada de CLIP (peptídeo de cadeia invariante de classe II). No endossomo, encontra-se também a molécula DM, uma proteína análoga ao MHC de classe II, cuja função é trocar o CLIP pelos peptídeos antigênicos gerados (**Figura 17**).

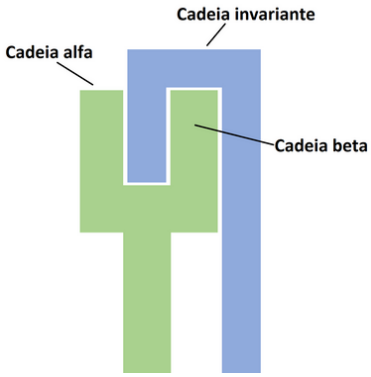


Figura 16. Molécula do MHC de classe II com a cadeia invariante.

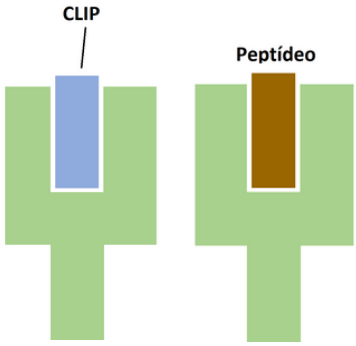


Figura 17. Molécula do MHC de classe II com o CLIP e com o peptídeo.

Curiosidades

Você sabia que a endocitose celular pode ocorrer de três formas: fagocitose, pinocitose e endocitose mediada por receptor? Pois é! Quando o BCR liga-se a um antígeno, a membrana do linfócito B sofre uma invaginação, formando uma vesícula chamada endossomo. Os fagócitos, como os neutrófilos e os macrófagos, ligam-se aos antígenos pelos seus receptores também, mas, nesse caso, ocorre a formação de pseudópodes, que são o prolongamento da membrana para englobar o antígeno. Já no linfócito B, ocorre uma invaginação. Nunca se esqueça disso: o linfócito B não é um fagócito!

Após a ligação do peptídeo ao MHC de classe II, o complexo MHC II/peptídeo é transportado para a membrana celular do linfócito B, na qual pode ser reconhecido pelo TCR do linfócito T CD4+ efetor. Nesse contexto, os linfócitos B funcionam como célula APC, pois estão apresentando o peptídeo via MHC de classe II, mas essa apresentação é feita para um linfócito T CD4+ efetor (**Figura 18**).

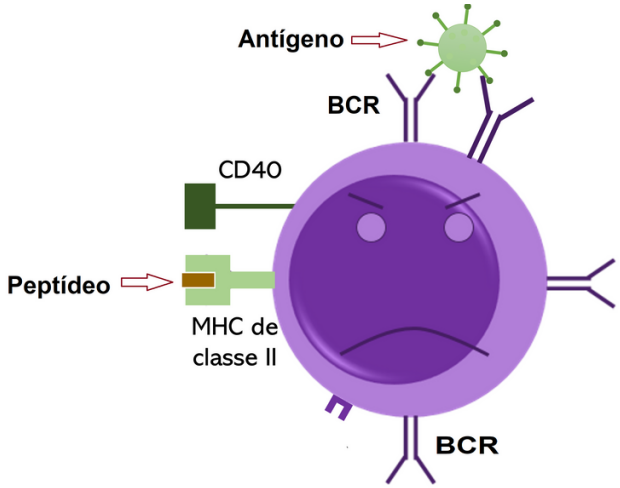


Figura 18. Linfócito B apresentando o peptídeo via MHC de classe II.

Para facilitar a compreensão da etapa de ativação do linfócito B, observe a **Figura 19,** que mostra a interação do linfócito Th1 com o linfócito B. Além da interação do complexo MHC II/peptídeo com o TCR do linfócito Th1, ocorre também a interação entre a molécula CD40L do linfócito Th1 e a molécula CD40 do linfócito B. Essas interações ocorrem fora do folículo.

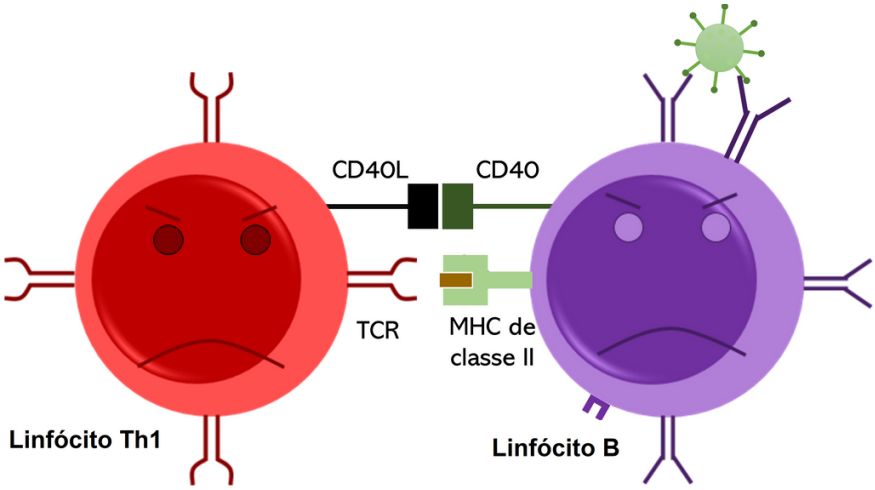


Figura 19. Interação inicial do linfócito Th1 com o linfócito B apresentando o peptídeo via MHC de classe II fora do folículo.

Etapa 2: fase de ativação do linfócito B

A **Figura 20 (Parte A)** mostra a interação entre o linfócito Th1 e o linfócito B, que já recebeu o primeiro sinal de ativação no folículo primário, na zona de células B. Veja, na figura, que essa interação ocorre porque o linfócito Th1 deixou a zona de células T e migrou para próximo do folículo para se encontrar com o linfócito B, que deixou o folículo. Como mostrado na **Figura 19**, além da interação TCR com o complexo MHC II/peptídeo, ocorre também a interação das moléculas CD40L-CD40. Como consequência dessas interações, ocorre a diferenciação de alguns linfócitos B em plasmócitos de vida curta, que já iniciam a secreção dos primeiros anticorpos no foco extrafolicular. Esses anticorpos são da classe IgM e apresentam baixa afinidade com o antígeno. Observe na **Figura 20 (Parte B).**

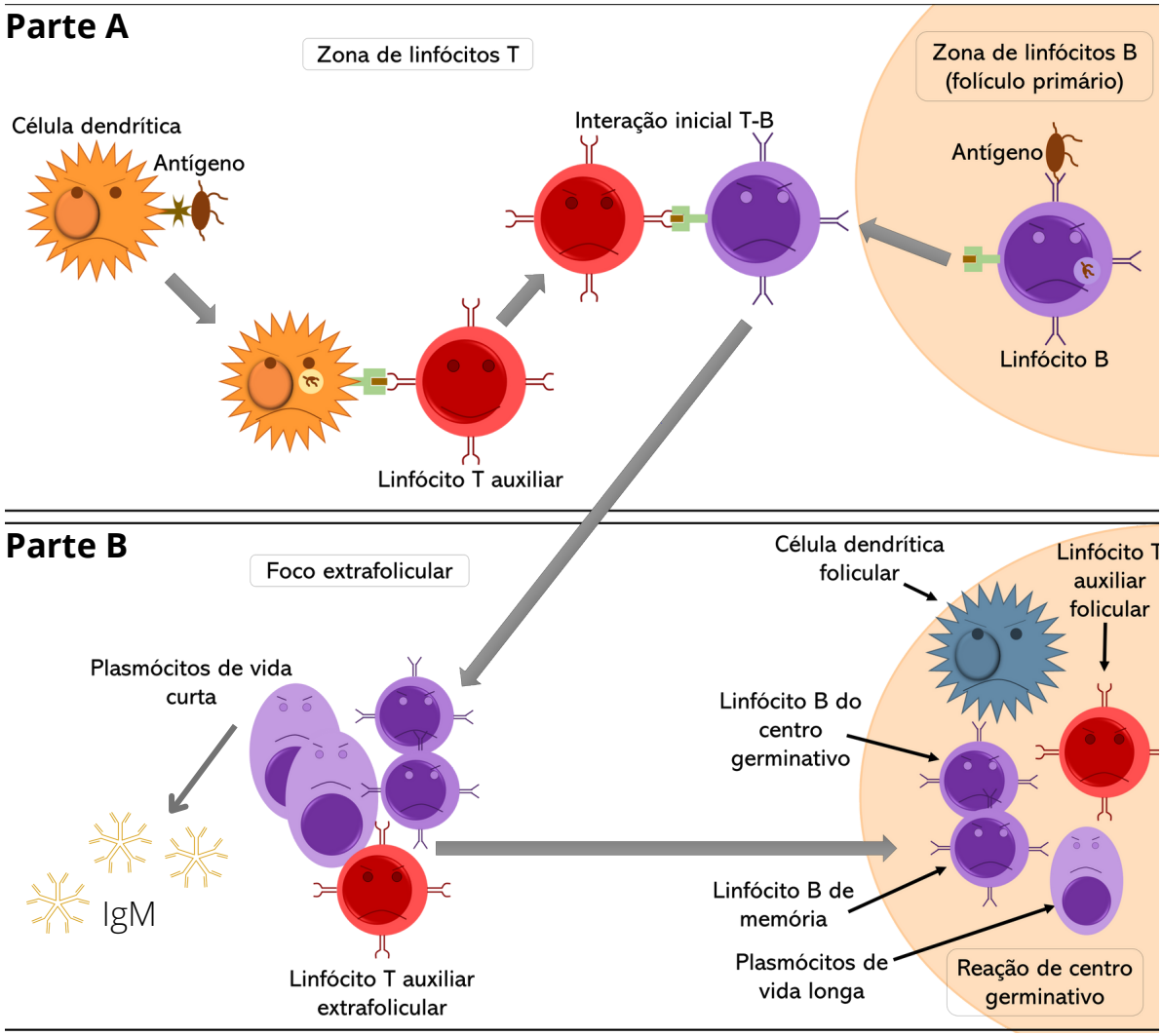


Figura 20. Interação do linfócito Th1 com o linfócito B na borda do folículo (Parte A). A Parte B mostra a diferenciação inicial dos linfócitos B em plasmócitos de vida curta no foco extrafolicular e produção de IgM de baixa afinidade.

A **Figura 20 (Parte B)** mostra também que um outro grupo de linfócitos T CD4+ efetor e linfócitos B migra para o interior do folículo para iniciar a formação do centro germinativo. Nesse contexto, os linfócitos T CD4+ efetores passam a ser chamados de "**linfócitos T *helper* foliculares**" (**Tfh**); e os linfócitos B, de linfócitos B do centro germinativo.

Curiosidades

Você sabia que a ligação do CD40 do linfócito B com o CD40L do linfócito T CD4+ efetor é fundamental para a ativação e a fase efetora dos linfócitos B? Pois é! A interação CD40-CD40L gera sinais para que os linfócitos B proliferem e iniciem a sua diferenciação em plasmócitos. Essa interação, dita produtiva, assegura que somente esses linfócitos B participem da produção de anticorpos antígeno-específico. Além disso, induz a troca de classe do anticorpo IgM para IgG, por exemplo, e esse novo anticorpo gerado apresenta maior afinidade com o antígeno (**Figura 21**).

Você sabia que o estímulo para a proliferação dos linfócitos B e para a produção de anticorpos não é exclusivo da interação CD40-CD40L? Pois é! Lembre-se de que essa interação pode ocorrer inicialmente fora do folículo (**Figura 20 - Parte B**), e a citocina secretada pelo linfócito T CD4+ efetor amplifica a proliferação e estimula a produção dos primeiros anticorpos IgMs. Porém, lembre-se também de que, quando essas interações ocorrem dentro do folículo, é o linfócito **Tfh** que induzirá a proliferação e a diferenciação em plasmócito, assim como a mudança de classe do anticorpo de IgM para IgG (**Figura 21**).

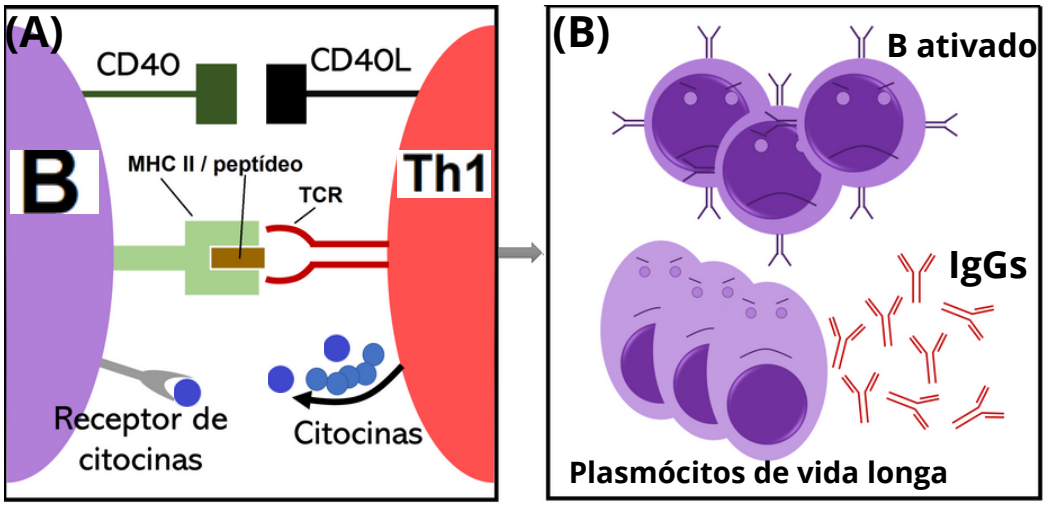


Figura 21. (A) Interação das moléculas CD40-CD40L e a ligação da citocina ao receptor de citocina. **(B)** Proliferação e diferenciação do linfócito B em plasmócitos de vida longa. Mudança de classe de IgM para IgG.

Como mostra a **Figura 21 (B)**, os linfócitos B começam a proliferar intensamente no folículo sob a influência do linfócito **Tfh**. Com essa proliferação, forma-se o centro germinativo, e uma progênie de milhares de linfócitos B é gerada em uma semana. Ainda sob a influência do linfócito **Tfh**, alguns linfócitos B diferenciam-se em plasmócitos de vida longa; e outros, em linfócitos B de memória.

Curiosidades

Você sabia que um único linfócito B em proliferação no centro germinativo pode gerar milhares de plasmócitos, e que esses plasmócitos podem secretar milhares de anticorpos por dia? Pois é! Estima-se que um único linfócito B ativado pode gerar 5.000 plasmócitos que podem secretar 10 elevado a 12 anticorpos por dia. Haja anticorpo!

Linfócito T *helper* folicular (Tfh)

Eu já estava ansioso para me apresentar e falar um pouco das minhas qualidades! A **Figura 22** mostra que, após a minha interação com o linfócito B ativado, oriundo do folículo, passo a expressar outros receptores: CXCR5 (receptor de quimiocina) e ICOS (coestimulador induzível). Como linfócito **Tfh**, passo a secretar uma citocina que é a minha digital, a **IL-21**, mas também secreto **IL-4, IL-13 e IFN-γ**.

A diferenciação do linfócito **Tfh** a partir do linfócito T CD4+ virgem necessita da interação da célula dendrítica, na zona de célula T, que fornece o primeiro e o segundo sinal, já discutido no *e-book* 2, mas há também a necessidade da interação do linfócito B, que iniciou a sua ativação no folículo e passou a expressar o ligante da molécula ICOS (ICOSL) que saiu para se encontrar com o linfócito T CD4+ efetor entre a zona de células T e o folículo. Essa interação é fortalecida pela ligação das moléculas ICOS e ICOSL, como também da molécula CD40 do linfócito B com a CD40L do linfócito T CD4+ efetor.

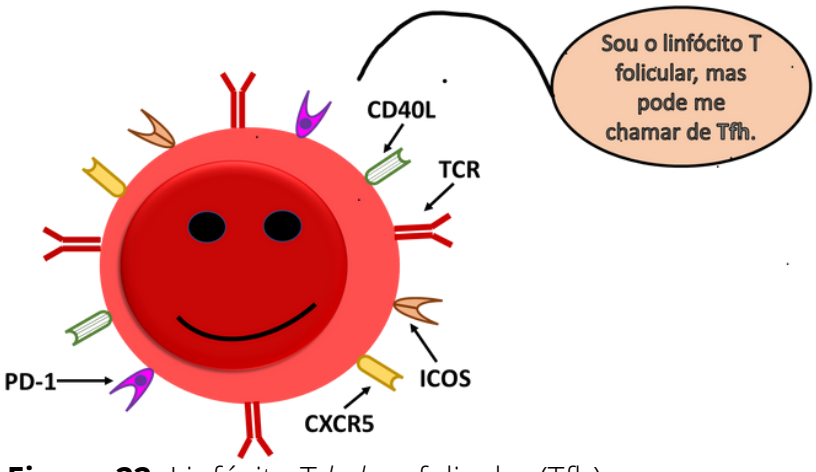


Figura 22. Linfócito T *helper* folicular (Tfh).

Curiosidades

Você sabe o que leva um linfócito T CD4+ ativado a se diferenciar em Th1, Th2, Th17 ou **Tfh**? Pois é! Tudo depende da forte interação entre o complexo MHC II/peptídeo da célula dendrítica e o TCR do linfócito T CD4+ durante o primeiro sinal de ativação. Estudos mostram que, se essa interação do MHC II/peptídeo com o TCR for muito forte, ocorre: a) ativação do BCL-6 (repressor de transcrição); e b) redução dos níveis da cadeia alfa do receptor de IL-2 (IL-2R) do linfócito T. Acreditam que a expressão inicial do BCL-6 combinado com a baixa expressão da cadeia alfa do IL-2R inibe o destino do linfócito T CD4+ recém-ativado a se diferenciar em linfócito Th1, Th2 ou Th17. Assim, alguns linfócitos T CD4+ ativados passam a expressar o receptor CXCR5 (receptor de quimiocina) e migram em direção ao encontro do linfócito B inicialmente ativado no folículo (**Figura 23**). Porém, outros linfócitos T CD4+ ativados permanecem fora do folículo para receber a citocina ideal para a sua diferenciação em Th1, Th2 ou Th17.

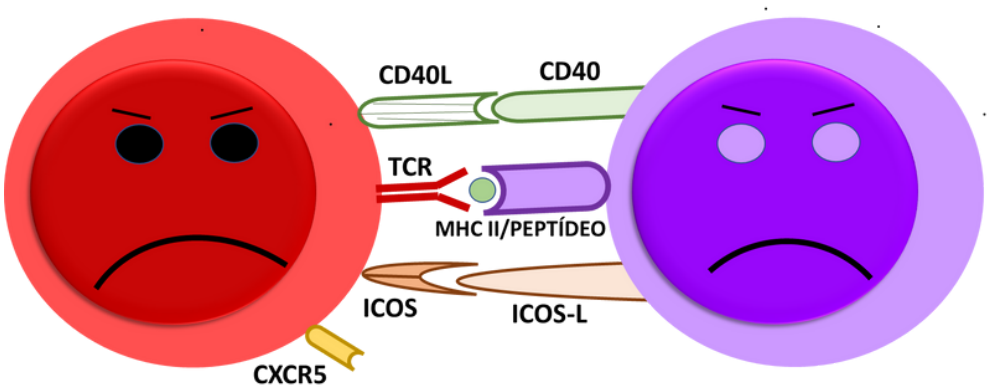


Figura 23. Interação do linfócito T CD4 ativado na zona de célula T com o linfócito B inicialmente ativado no folículo (zona de célula B) próximo ao folículo.

A interação das moléculas ICOS com o seu ligante ICOS-L, expresso no linfócito B, mostrada na **Figura 23**, promove a diferenciação do linfócito T CD4+ efetor em linfócito **Tfl** (**Figura 22**). Porém, a geração do linfócito **Tfl** também depende de interações entre os linfócitos B ativados e o T CD4+ efetor mediadas pela proteína SAP (proteína associada ao SLAM). A sinalização oriunda da proteína SAP estabiliza a expressão do BCL-6, necessário para o desenvolvimento do linfócito **Tfl**.

Curiosidades

Você sabia que a mutação da proteína SAP ocorre em pacientes com **síndrome linfoproliferativa ligada ao X** (XLP)? Pois é! Nessa síndrome, o paciente apresenta deficiência na produção de anticorpos, uma vez que não são gerados os linfócitos **Tfl**, importantes para a ativação e a diferenciação dos linfócitos B em plasmócitos.

Funções da citocina IL-21

- é fundamental para o desenvolvimento do **centro germinativo** dentro do folículo;
- participa da geração dos plasmócitos a partir da diferenciação dos linfócitos B ativados;
- facilita a seleção de linfócitos B no centro germinativo e a sua diferenciação em plasmoblastos.

Outras citocinas, tais como **IFN-γ**, **IL-4** e **IL-13**, são também produzidas pelos linfócitos **Tfls**. Essas citocinas, assim como a IL-21, secretadas no centro germinativo participam da troca de classe da imunoglobulina.

Etapa 3: fase efetora do linfócito B

Na fase efetora da resposta imune humoral, ocorre a produção dos anticorpos antígeno-específico propriamente ditos. Para tanto, os linfócitos **Tfhs** e suas citocinas secretadas no centro germinativo estimulam os linfócitos B, que se encontram em proliferação, a trocar a classe da cadeia pesada do anticorpo IgM para IgG, por exemplo.

Vale reforçar que essa troca de classe não acarreta a mudança da especificidade antigênica do anticorpo gerado. Ou seja, se o BCR IgM+ de um linfócito B virgem reconheceu o antígeno X, os anticorpos IgGs secretados pelo plasmócito reconhecerão o mesmo antígeno X. Esse fato apresenta, como já relatado no *e-book* 2, uma das características mais importantes da imunidade adquirida, a especificidade. Lembra-se dela?

Agora que conhecemos como tudo acontece na resposta humoral T-dependente e os seus principais personagens (**linfócito Tfh**, **plasmócito e anticorpo**), a seguir, serão explicados alguns termos já citados no presente *e-book* que causam muita confusão. Aproveite a leitura!

Plasmócito de vida curta e plasmócito de vida longa

Vimos que há dois tipos de resposta humoral, T-independente e T-dependente, geradas em função da natureza do antígeno (não proteico e proteico). Para facilitar a compreensão desses termos, encontra-se, a seguir, um resumo das principais características dos dois plasmócitos (**Figura 22**) gerados:

Figura 22. Plasmócito

a) Plamócito de vida curta: é gerado por antígeno não proteico, e a resposta humoral é T-independente. Pode ser gerado dentro do órgão linfoide secundário, mas fora do folículo (**Figura 21 - Parte B**) ou na zona marginal do baço.

Esse plasmócito secreta IgM e é de vida curta porque morre após alguns dias de sua produção. Importante lembrar que, nesse tipo de resposta, não são gerados linfócitos B de memória. Em geral, após o término da infecção, esses plasmócitos morrem, e as IgMs deixam de ser secretadas. As IgMs que foram secretadas têm meia-vida curta (média cinco dias) e são degradadas.

Assim, quando um indivíduo encontrar-se uma segunda vez com o mesmo antígeno, a resposta humoral T-independente e as IgMs secretadas no primeiro contato não protegerão mais esse indivíduo, pois já foram degradadas, e novas IgMs não foram lançadas na corrente sanguínea porque os plasmócitos entraram em apoptose .

b) Plasmócito de vida longa: é gerado por antígeno proteico, e a resposta humoral é T-dependente. Origina-se dentro do folículo e secreta inicialmente o anticorpos IgM também. Porém, ocorre a troca de classe de IgM para IgG ou IgE sob a influência dos linfócitos **Tfhs**.

Esse plasmócito é de vida longa porque, após a sua produção no folículo, migra para a MO e continua a secretar os anticorpos por longos anos na corrente sanguínea, mesmo após o término da infecção. Ou seja, fica repondo os anticorpos que foram degradados.

Importante lembrar que, nessa resposta humoral T-dependente, são gerados linfócitos B de memória que, em um segundo contato com o mesmo antígeno, entram em estado de ativação e diferenciação rapidamente.

Resposta humoral primária

As respostas humorais primárias ocorrem quando o linfócito B virgem entra em contato pela primeira vez com o antígeno X nos órgãos linfoides secundários. Alguns se ativam, proliferam e diferenciam-se em plasmócitos de vida longa com a ajuda dos linfócitos **Tfhs**; outros, diferenciam-se em linfócitos B de memória.

O tempo necessário para que os primeiros anticorpos IgM sejam secretados é longo (média de cinco a dez dias), mas outras classes de anticorpos são produzidas, como a IgG, por exemplo. Porém, nessa resposta, a produção de anticorpos é reduzida, e são secretados mais IgM do que IgG (IgM > IgG).

Alguns plasmócitos de vida longa migram para a MO e continuam a secretar as IgGs na corrente sanguínea. Porém, essas IgGs apresentam baixa afinidade com o antígeno.

Alguns linfócitos B de memória ficam no mesmo órgão linfoide secundário em que foram gerados; outros, entram na circulação e ficam próximos à porta de entrada preferencial do antígeno, como sentinelas, prontos para o reencontro.

Resposta humoral secundária

Esse tipo de resposta humoral tem início quando o linfócito B de memória reencontra o antígeno que o gerou no primeiro encontro e são ativados rapidamente. Nessa circunstância, o tempo necessário para a produção dos primeiros anticorpos IgGs é rápido (média de três a cinco dias), e ocorre maturação de afinidade do anticorpo com o antígeno. Além disso, considerando o exemplo anterior, ocorre produção de grandes quantidades de IgGs (IgG > IgM).

Vale ressaltar que novos plasmócitos de vida longa são gerados e migram também para a MO para ficar repondo, ao longo dos anos, os anticorpos que são degradados. Além disso, novos linfócitos B de memória são gerados e ficam como sentinelas, prontos para um terceiro ou posteriores encontros com o mesmo antígeno.

A compreensão desses conceitos de resposta primária e secundária facilita o entendimento do que acontece quando tomamos a vacina de reforço contra alguns patógenos. Simples assim!

Linfócitos B de memória

Lembra-se do centro germinativo? Pois é! Os linfócitos B de memória são gerados no centro germinativo durante as respostas imunes primárias e passam a ser os responsáveis pelas respostas secundárias rápidas na reexposição com o mesmo antígeno. Os linfócitos de memória sobrevivem por longos períodos, aparentemente sem estimulação antigênica contínua, pois expressam altos níveis da proteína anti-apoptótica BCL-2.

Alguns linfócitos de memória permanecem no órgão linfoide em que foram gerados, enquanto outros saem dos centros germinativos e recirculam, por longos períodos, entre o sangue e os órgãos linfoides, objetivando encontrar o antígeno uma segunda vez. Ironia do destino, né?

Curiosidades

Você sabe por que as respostas humorais secundárias são mais rápidas que as primárias? Pois é! Essa diferença em tempo de resposta ocorre porque as primárias são geradas pelos linfócitos B virgens que se encontram com o antígeno nos órgãos linfoides secundários e necessitam da presença do linfócito T CD4+ efetor e do linfócito **Tfh** para produzir anticorpos. Já as respostas humorais secundárias têm início com o linfócito B de memória e não necessitam mais do auxílio do linfócito T CD4+ efetor nem do linfócito **Tfh**. No momento que o BCR do linfócito B de memória reconhece o antígeno, este entra em estado de ativação e diferencia-se no plasmócito que secreta a mesma classe de anticorpo produzida na resposta primária. Diz-se que os linfócitos B de memória estão comprometidos com a imunoglobulina produzida anteriormente.

Você sabia que, durante a interação do linfócito T CD4+ efetor e linfócito B ativado, os linfócitos B exercem o seu papel de célula apresentadora de antígeno? Você lembra que dissemos no *e-book* 2 que os linfócitos B também são células APCs? Pois é! Quando os BCRs dos linfócitos B ligam-se ao antígeno proteico, ocorre a endocitose mediada pelo receptor. O antígeno é processado e degradado no vacúolo digestivo (fusão do endossoma com o lisossoma), e os seus peptídeos são ligados às moléculas do MHC de classe II, que se encontram no endossoma. O complexo MHC II/peptídeo, após migrar para a membrana celular, é exteriorizado para ser apresentado ao linfócito T CD4+ efetor (**Figura 23**). Esse papel de célula APC do linfócito B ocorre fora do folículo, quando ele se encontra com o linfócito T CD4+ efetor, como também dentro do centro germinativo do folículo, quando o linfócito B está interagindo com os linfócitos **Tfls**.

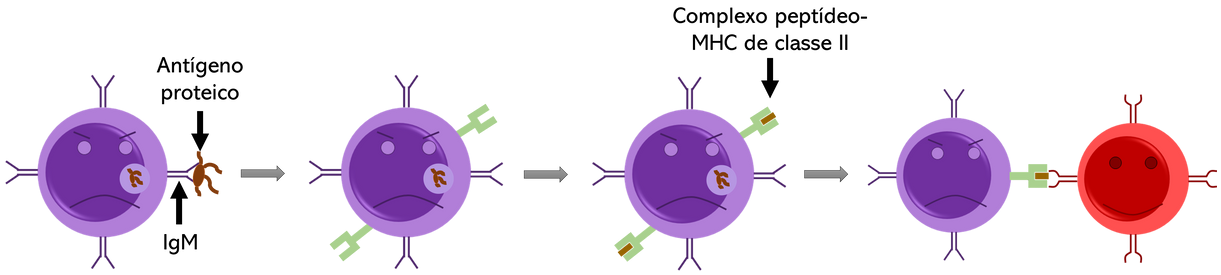


Figura 23. Linfócito B realizando a endocitose mediada por receptor do antígeno e apresentando os peptídeos aos linfócitos T CD4+ efetores.

Maria Eduarda Corrêa Félix
Yuri Torres Guimarães
Silvia Fernandes Ribeiro da Silva

Imunoglobulinas (Ig)

Introdução

Os **anticorpos**, também conhecidos como **imunoglobulinas**, são proteínas circulantes bifuncionais produzidas e secretadas por plasmócitos de vida curta ou longa em resposta ao reconhecimento de estruturas, proteicas ou não, estranhas ou próprias, chamadas antígenos. Participam da defesa do organismo contra microrganismos extracelulares (bactérias, fungos, parasitas) e toxinas microbianas. Porém, lembre-se de que, apesar de os vírus serem microrganismos intracelulares obrigatórios, são alvos dos anticorpos quando se encontram no meio extracelular antes de entrarem nas células durante uma infecção e/ou quando saem das células infectadas após a sua multiplicação. Portanto, de uma forma geral, os anticorpos protegem o meio extracelular.

Curiosidades

Você sabia que a imunidade mediada por anticorpos pode ser transferida de um indivíduo imunizado para outro não imunizado? Pois é! Isso é possível sim, e essa forma de transferir imunidade foi muito falada e utilizada durante a pandemia da COVID-19. Lembra-se do termo "plasma convalescente"? Indivíduos que tiveram COVID-19 e que apresentavam altos títulos de anticorpos IgG neutralizantes foram chamados para doar o seu plasma sanguíneo nos bancos de sangue. Esse plasma contendo IgG anti-SARS-CoV-2 era transfundido em pacientes com COVID grave. A transferência de plasma convalescente com anticorpos IgG neutralizantes é um exemplo típico de imunidade passiva. Lembra-se desse conceito? Foi explicado no *e-book* 2.

Os anticorpos desempenham papéis importantes e cruciais para a nossa defesa. A sua ausência ou defeitos na sua produção resultam em maior suscetibilidade de pacientes a infecções contra vários microrganismos, incluindo bactérias, fungos e vírus. Além disso, esses pacientes não respondem bem ao desafio imunológico mediado pelas vacinas, pois, como sabemos, induzem proteção, principalmente, por estimular a produção de anticorpos.

Curiosidades

Você sabia que, em algumas circunstâncias, os anticorpos podem ser prejudiciais para o indivíduo? Pois é! Os anticorpos podem mediar a lesão tecidual e/ou celular em pacientes com alergia, na autoimunidade, nas reações transfusionais incompatíveis e nas rejeições de transplantes renais, cardíacos e hepáticos. Porém, como relatado a seguir, os anticorpos não agem sozinhos para causar lesões teciduais e morte celular. Isso é fato!

Como relatado, os anticorpos não agem sozinhos para matar os microrganismos ou causar lesões celulares ou teciduais. Eles precisam do apoio de um mecanismo imunológico efetor. O fato de um anticorpo se ligar a uma bactéria não significa que essa ligação em si vá induzir a sua morte. Para que isso ocorra, alguns mecanismos efetores gerados por células ou proteínas plasmáticas do sistema imunológico são necessários para complementar a ação dos anticorpos.

Alguns mecanismos efetores você já conhece; outros, vai conhecer no presente capítulo. Lembra-se da opsonização? Como mostrado na **Figura 24**, os anticorpos são excelentes opsoninas, que, ao se ligarem ao antígeno alvo, possibilitam o mecanismo da fagocitose pelos fagócitos (neutrófilos e macrófagos). A ligação dos fagócitos aos anticorpos só é possível porque há, em suas membranas, receptores para a região Fc das IgGs (**FcγR**). No *e-book* 1, foi dito que as opsoninas funcionam como verdadeiras pontes entre o fagócito e o antígeno a ser fagocitado, e o anticorpo IgG é a ponte da imunidade adquirida.

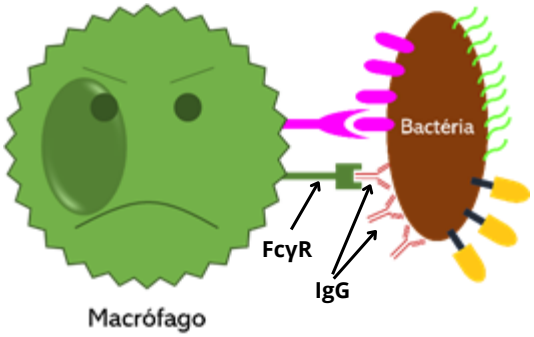


Figura 24. Bactéria opsonizada por anticorpos IgG.

Outro mecanismo também mencionado no *e-book* 1 foi a citotoxicidade celular dependente de anticorpo (ADCC). A **Figura 25** mostra a IgG ligando-se a um antígeno viral que se encontra na superfície da célula infectada por um vírus. Como a célula NK expressa o receptor para a região Fc das IgGs (**FCγRIII**), esse receptor liga-se à região Fc da IgG, permitindo a ativação da célula NK e a liberação de suas perforinas e granzimas B, com consequente morte da célula infectada pelo mecanismo ADCC. Os demais mecanismos serão discutidos ao longo do capítulo.

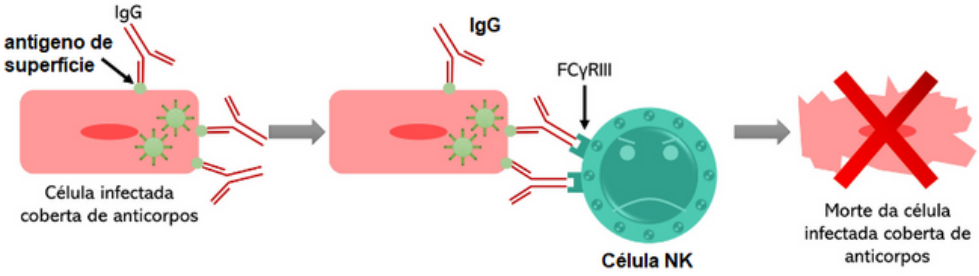


Figura 25. Citotoxicidade celular dependente de anticorpo.

Imunógeno e antígeno

Os termos, **imunógeno e antígeno**, são muito usados na Imunologia e merecem ser discutidos aqui para compreendermos por que algumas vacinas usam um carreador para induzir a produção de anticorpos. O imunógeno por definição é toda substância que tem o potencial de estimular uma resposta imune. A proteína *Spike* do SARS-CoV-2, por exemplo, é um potente imunógeno, pois estimula eficientemente uma resposta humoral contra ela. Assim, se um linfócito B reconhecer a proteína *Spike* será ativado e vai se diferenciar em um plasmócito produtor de IgG específico contra ela. Diz-se, então, que a proteína *Spike* é um imunógeno, pois induziu a produção de IgG. Por outro lado, se um indivíduo vacinado, que já tem anticorpos IgG contra a proteína *Spike*, entrar em contato com o SARS-CoV-2, essa IgG terá como alvo a proteína *Spike* do vírus. Nessa circunstância, a proteína *Spike* funciona como um antígeno, uma vez que foi alvo da IgG. **Entendeu ou complicou?**

Ainda na tentativa de explicar a diferença entre esses dois termos, há uma célebre frase que diz: "**todo imunógeno é um antígeno, mas nem todo antígeno é um imunógeno**". No caso da proteína *Spike*, ela funciona como antígeno completo, pois apresenta duas grandes propriedades: a **imunogenicidade**, que é a capacidade de induzir uma resposta imune; e a **antigenicidade**, que é a capacidade de interagir com o produto da resposta imune, como no exemplo citado, o anticorpo IgG.

A princípio, somente antígenos completos são imunogênicos. Por outro lado, os **haptenos** são antígenos incompletos não imunogênicos, pois são incapazes de estimular sozinhos uma resposta imune. Para isso, o hapteno, que é uma molécula pequena de baixo peso molecular, tem que estar ligado a uma proteína chamada **carreadora** para induzir uma resposta imune. O conjunto formado **hapteno-carreador** é imunogênico e capaz de estimular a produção de anticorpos. O anticorpo produzido pode reagir com o hapteno isoladamente. Nesse caso, o hapteno sozinho é um alvo do anticorpo, ou seja, o antígeno.

Apesar de esses conceitos serem distintos, tanto nos livros como em sala de aula utilizamos sempre o termo antígeno para tudo. OK?

Curiosidades

Você sabia que antibióticos, como a penicilina, e alguns medicamentos, como a alfa-metil-dopa, podem funcionar como haptenos? Pois é! Quando a metildopa se liga à membrana das hemácias, forma o conjugado metildopa-hemácia (hapteno-carreador). Esse conjugado formado, quando passa pela polpa branca do baço, dá início a uma resposta imune humoral com produção de anticorpos IgG. Esse anticorpo, ao ligar-se ao conjugado, promove a ativação da via clássica do complemento com consequente lise das hemácias. Como consequência, o paciente desenvolve anemia hemolítica induzida por droga. Atualmente, as cefalosporinas estão envolvidas com esse tipo de anemia.

Curiosidades

Você sabe o que deve ser feito para tratar a anemia do paciente que desenvolveu anemia induzida por droga? Pois é! O médico tem que conhecer Imunologia para compreender a causa da anemia. rsrsrs. A evidência de anemia hemolítica é indicação para descontinuar o uso do medicamento, ocorrendo, então, sua remissão. *I love Immunology*!

Você sabia que o pedacinho do antígeno reconhecido pelo anticorpo é conhecido pelo termo **epítopo**? Pois é! O epítopo é uma pequena sequência de aminoácidos da estrutura proteica do antígeno. O anticorpo não reconhece a bactéria como um todo, e sim alguns trechos de aminoácidos contíguos da estrutura primária da proteína bacteriana, chamados epítopos lineares, ou, então, pode reconhecer aminoácidos que não estão próximos, mas que podem ser aproximados quando a proteína se dobra, chamados de epítopos conformacionais. Fica a dica!

A **Figura 26** mostra um antígeno com vários epítopos (1-4) com sequências de aminoácidos diferentes. Veja que esse antígeno gerou a produção de três anticorpos com especificidades distintas para os diferentes epítopos (1, 2 e 3).

Por outro lado, vale reforçar que o anticorpo que reconhece o epítopo 1 não se liga aos epítopos 2 ou 3. Reforçando aqui, mais uma vez, o conceito de especificidade. Além disso, um antígeno imunogênico é capaz de estimular a produção de anticorpos distintos para os seus diferentes epítopos.

Agora que você já conhece o termo epítopo, fica fácil entender mais tarde que o anticorpo, dependendo do isotipo, se IgG ou IgM, pode ligar de dois a dez epítopos de um único antígeno, ou a epítopos em dois ou mais antígenos adjacentes, desde que sejam os mesmos antígenos.

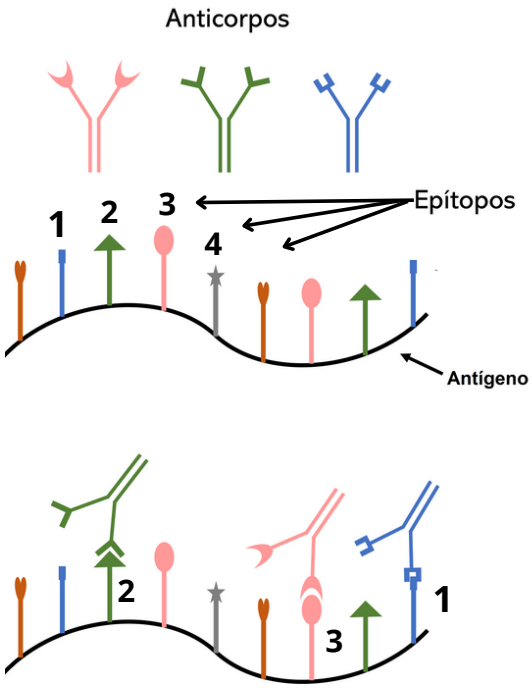


Figura 26. Um único antígeno e seus epítopos induzindo a produção de anticorpos com diferentes especificidades.

Curiosidades

Você sabia que o SARS-CoV-2 apresenta quatro proteínas: a proteína *Spike* (S), a do envelope (E), a da membrana (M) e a do nucleocapsídeo (N)? Pois é! O sistema imune produz anticorpos contra cada uma delas. Quando o anticorpo anti-S liga-se à proteína S da superfície do vírus, impede a sua ligação ao receptor ECA-2 da célula do hospedeiro, não ocorrendo a entrada do vírus na célula. Que tal utilizar o conceito de epítopo aqui? A proteína S estimula a produção de anticorpos contra vários epítopos de sua estrutura. No entanto, o anticorpo neutralizante é aquele que reage com o epítopo da parte superior da proteína S que se liga diretamente ao receptor ECA-2. Porém, anticorpos contra epítopos da parte inferior da proteína S não são importantes, pois não evitam a entrada do vírus.

Estrutura das imunoglobulinas

A **Figura 27** mostra uma molécula de anticorpo (**monômero**) em forma de Y, que apresenta duas cadeias leves, mostradas em azul; e duas pesadas, em vermelho. A cadeia leve está ligada às cadeias pesadas, e as duas cadeias pesadas estão ligadas entre si por pontes dissulfeto (não mostrado).

Observe que a cadeia leve apresenta uma região variável (**V**) e uma região constante (**C**), enquanto a cadeia pesada apresenta uma cadeia **V** e três cadeias **C**. Além disso, observe também que o monômero tem duas **regiões Fab** e uma única **região Fc**.

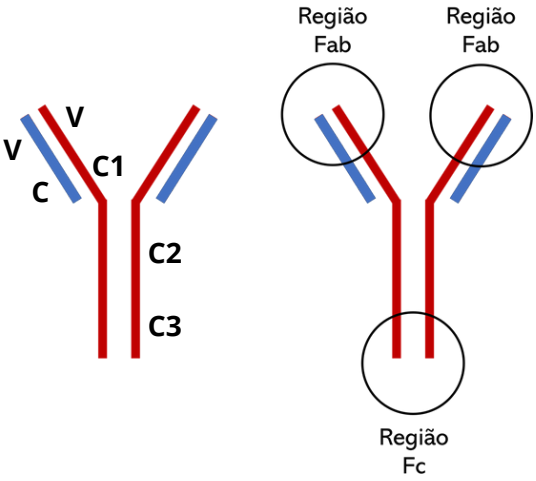


Figura 27. Estrutura da molécula de anticorpo.

Agora que você conhece a estrutura de um monômero, que tal compreender por que você tem que saber esses detalhes?

Região Fab e região Fc

No início da introdução (**Página 34**), foi dito que os anticorpos são bifuncionais. Esse termo é decorrente das regiões Fab (do inglês, *fragment antigen-binding*) e Fc (do inglês, *fragment crystalline*) de cada molécula e apresentam funções distintas.

A única função da região Fab é a de se ligar ao epítopo do antígeno. Por outro lado, a região Fc é responsável pela maior parte das atividades biológicas e das funções dos anticorpos, como ativação do complemento, ADCC e fagocitose. Vale ressaltar que, em cada monômero, as duas regiões Fab são idênticas, ou seja, as regiões Fab se ligam ao mesmo epítopo de um mesmo antígeno. Se uma bactéria X induzir a produção de IgG, as duas regiões Fab da IgG ligam-se à bactéria X. Jamais uma região Fab de um anticorpo se liga à bactéria X e a outra região Fab à bactéria Y. As regiões Fab se ligam aos epítopos do mesmo antígeno.

Região variável e constante

Observe que tanto a cadeia leve como a cadeia pesada que forma a região Fab apresentam regiões variáveis. O que isso significa? Se o sistema imune for estimulado contra os vírus da hepatite B (HBV) e da C (HBC), as regiões Fab dos anticorpos IgGs anti-HBV e anti-HBC produzidos ligam-se ao epítopo do HBV e do HBC, respectivamente. Concorda comigo? A região Fab que reconhece o epítopo do HBV é específica para ele. Idem para o HBC.

Porém, as regiões Fcs das duas IgGs anti-HBV e anti-HBC são constantes ou idênticas. Todas as regiões Fcs de todas as IgGs que se encontram na nossa circulação contra os vários microrganismos com os quais já entramos em contato e aquelas produzidas após vacinação são idênticas. Assim, a região Fc é idêntica em todas as moléculas de anticorpo de um tipo específico, tais como IgG, IgM e/ou IgE.

Tipos de cadeia pesada

Existem cinco tipos de cadeias pesadas de Igs que diferem em suas regiões Fcs que são simbolizadas pelas letras gregas **μ**, **δ**, **γ**, **ε** e **α**, que correspondem às **IgM**, **IgD**, **IgG**, **IgE** e **IgA**, respectivamente. Dessa forma, anticorpos contendo diferentes cadeias pesadas pertencem a diferentes classes ou isótipos.

Lembre-se de que o BCB (**Figura 28**) é uma Ig de superfície de classe IgM e IgD, que está ancorada na membrana dos linfócitos B pela extremidade C-terminal das suas cadeias pesadas. As cadeias leves das moléculas de Igs não estão ligadas diretamente à membrana celular.

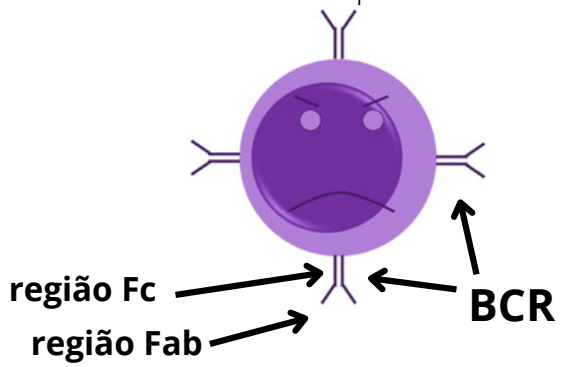


Figura 28. Receptor do linfócito B (BCR).

Estrutura das diferentes imunoglobulinas

As IgG, IgE e IgD são monômeros, as IgAs podem ser monômeros e dímeros, e as IgMs são pentâmeros (**Figura 29**). Se as IgGs, que são monômeros, apresentam duas regiões Fab e uma região Fc, as IgMs, que são pentâmeros, apresentam dez regiões Fab e cinco regiões Fc. Concorda comigo?

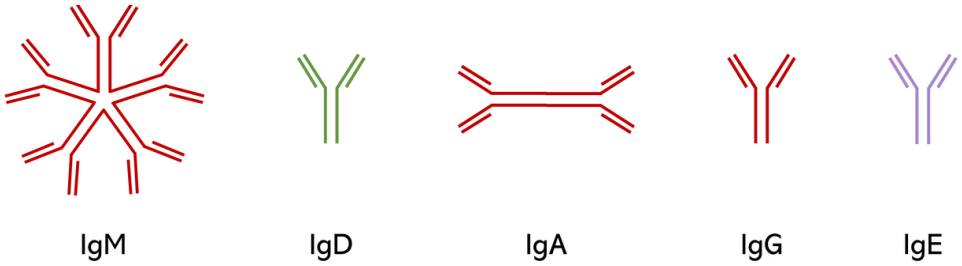


Figura 29. Estruturas das cinco imunoglobulinas.

Curiosidades

Você sabia que o anticorpo que apresenta maior meia-vida no plasma é a IgG? Pois é! A meia-vida da IgG é de 23 dias, enquanto as meias-vidas das IgAs, IgMs, IgDs e IgEs são de seis, cinco, três e dois dias, respectivamente.

Desafio

Se a IgG dura somente 23 dias, como é possível ainda termos na corrente sanguínea as IgGs contra o sarampo que adquirimos após a vacina que tomamos com um ano de idade? Como isso é possível?

Mudança de classe da cadeia pesada do anticorpo

Aprendemos que o BCR do linfócito B é uma imunoglobulina de superfície das classes IgM e IgD. Apesar de a IgM encontrada no plasma ser um pentâmero, a IgM do BCR é um monômero, assim como a IgD. Em geral, a IgM compõe cerca de 10% dos anticorpos do plasma, no qual o isotipo mais abundante é a IgG. Assim, pode-se concluir que a maior parte dos anticorpos encontrados no plasma é produzida por linfócitos B que sofreram mudança de isotipo. Além disso, como poucos anticorpos IgDs são produzidos em qualquer ocasião, os estágios iniciais da ativação dos linfócitos B são dominados por IgM. Lembre-se desse fato na hora de interpretar os exames sorológicos de um paciente (**Figura 30**), pois o primeiro anticorpo produzido em uma resposta imune humoral é sempre da classe IgM pentamérica.

Curiosidades

Você sabia que, se um paciente estiver com sintomas semelhantes a dengue e chikungunya, o médico solicita a sorologia para essas duas patologias para confirmar o diagnóstico de uma ou da outra? Pois é! A sorologia para dengue pesquisa anticorpos IgM e IgG contra o vírus da dengue. Idem para chikungunya. A **Figura 30** mostra os resultados das duas sorologias. Analise e responda. O paciente está com dengue ou chikungunya? Eis a questão! Leia o comentário desse desafio na página 51.

Figura 30. Resultados da sorologia para dengue e chikungunya

Muito do que se sabe sobre o que estimula a mudança de classe dos anticorpos vem de estudos realizados com linfócitos B de camundongos estimulados com LPS (lipopolissacarídeo) de bactérias GRAM negativas e por citocinas. Esses estudos mostraram que diferentes citocinas secretadas pelos linfócitos **Tfls** induzem preferencialmente a mudança para diferentes isotipos. Além disso, foi mostrado também que, para que aconteça a mudança de classe de IgM para IgG, há necessidade da forte interação entre a molécula CD40 do linfócito B e a molécula CD40L do linfócito **Tfl**. Assim, pode-se concluir que a mudança de classe do anticorpo é dependente dessa interação e do tipo de citocina secretada sobre o linfócito B em ativação pelos linfócitos **Tfls**.

Outro fator que influencia a mudança de classe é a natureza do antígeno que estimulou a ativação do linfócito B. Por exemplo, se o antígeno for um helminto, a resposta humoral para eles é dominada por anticorpos IgE, que participam da sua eliminação. Assim, os helmintos influenciam a diferenciação do linfócito TCD4+ efetor no linfócito **Tfl** que secreta as citocinas IL-4 e IL-13, direcionando a mudança de classe do isotipo IgM para IgE (**Figura 31**).

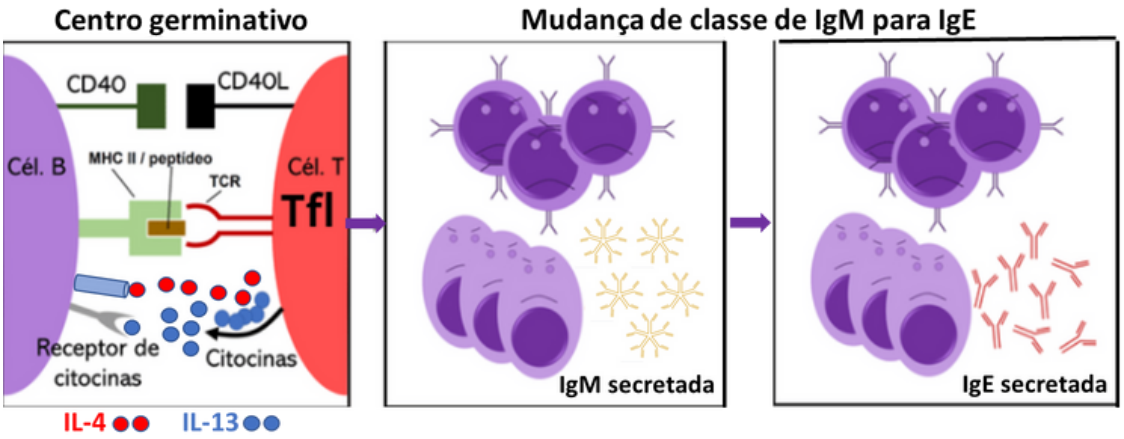


Figura 31. Mudança de classe da cadeia pesada da IgM para o isotipo IgE sob a influência das citocinas IL-4 e IL-13 secretadas pelos linfócitos T *helper* folicular (Tfl).

Além do tipo de antígeno, o local em que está ocorrendo a resposta imune humoral também influencia a mudança de classe da cadeia pesada da imunoglobulina. Linfócitos B que se encontram em diferentes sítios anatômicos, como nas mucosas, mudam para diferentes isotipos sob a influência das citocinas produzidas no local. Por exemplo, se os linfócitos B estiverem nas mucosas, a troca de classe ocorre para a IgA dimérica, que é a classe de anticorpo mais eficientemente transportada através do epitélio para compor as secreções de mucosa, impedindo a entrada de microrganismos pelo epitélio (**Figura 32**). A mudança de classe de IgM para IgA dimérica é estimulada pela citocina **TGF-β** (fator de crescimento de transformação beta), que é produzida pelos linfócitos TCD4+ efetores presentes na mucosa. Outras citocinas, como a **BAFF** e a **APRIL**, que pertencem à família do TNF, também estimulam a mudança para IgA dimérica nas mucosas, mesmo sem a participação dos linfócitos TCD4+.

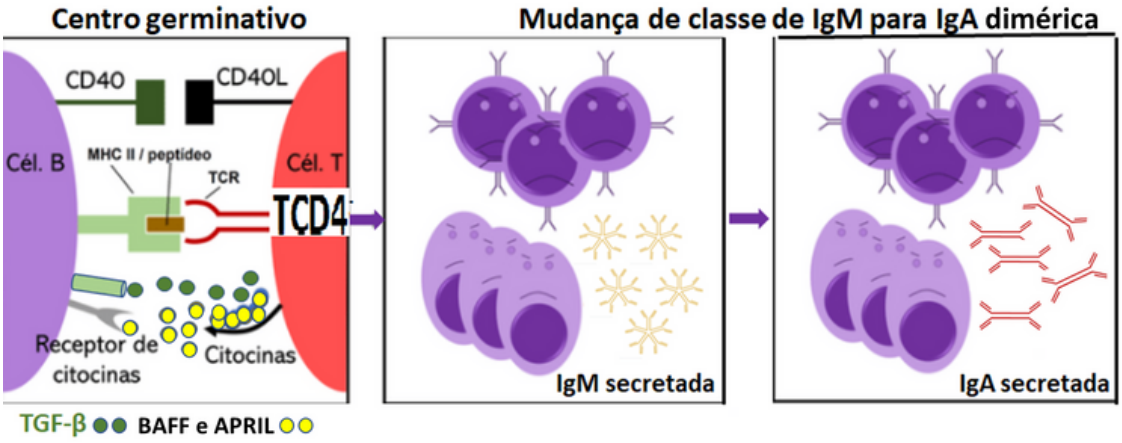


Figura 32. Mudança de classe da cadeia pesada da IgM para o isotipo IgA dimérica sob a influência das citocinas TGF-β, BAFF e APRIL.

Até o presente momento, ainda existem controvérsias em relação à mudança de classe de IgM para IgG que ocorre nas infecções por bactérias e vírus. Sabe-se que, em camundongos, a mudança para IgG é influenciada pela citocina **IFN-γ** produzida por linfócitos T estimulados por esses microrganismos. Alguns livros de Imunologia e artigos publicados em revistas da área também relatam a participação do **IFN-γ**. Porém, ainda não há evidências de que o **IFN-γ** influencie a mudança de classe de IgM para IgG em humanos. Estudos atuais relatam que, se durante a ativação dos linfócitos B, no centro germinativo, o linfócito **Tfl** secretar "grandes quantidades da citocina **IL-21**" em relação às outras citocinas que ele secreta, como a IL-4 e IL-13, a mudança de classe se dá para a IgG.

Em decorrência dessas controvérsias, e por acreditar que o IFN-γ desempenhe esse papel, como também a IL-21, ao longo do *e-book* consideraremos essa possibilidade. Mas fiquemos de olho nos estudos, pois a Imunologia é ainda uma criança, e não sabemos 100% do seu conteúdo.

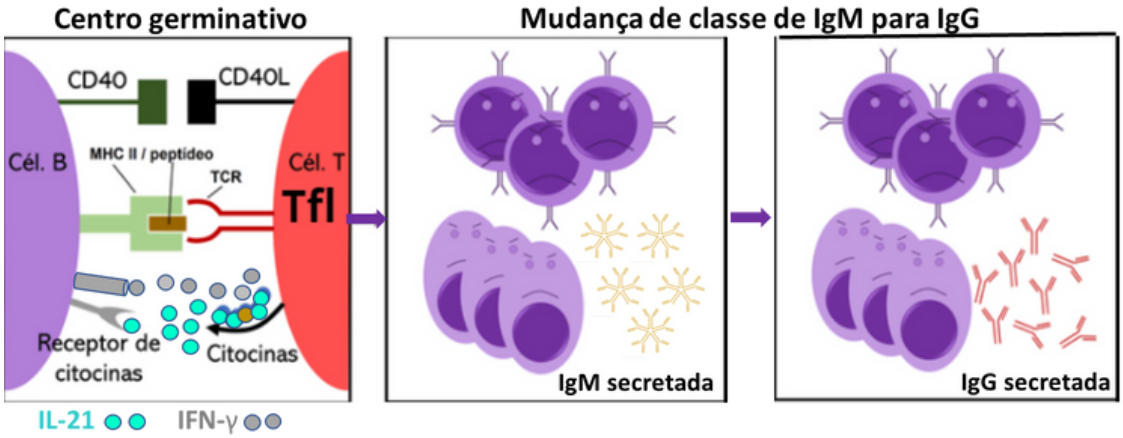


Figura 32. Mudança de classe da cadeia pesada da IgM para o isotipo IgG sob a influencia das citocinas IL-21 e IFN-γ.

Resumindo

A mudança de classe do anticorpo é induzida em parte pelo antígeno que está causando a infecção, pela interação da molécula CD40 com a CD40L e pelas citocinas secretadas durante a ativação e a diferenciação dos linfócitos B antígeno-específico. Por exemplo, se o antígeno for uma bactéria extracelular que se encontra no tecido, os melhores mecanismos mediados pelos anticorpos são: a opsonização para facilitar a fagocitose e a ativação do sistema complemento pela via clássica. Por outro lado, se for um vírus, que é intracelular, os anticorpos gerados serão importantes para inibir a entrada deles na célula pelo mecanismo de neutralização. Mas também podem ser opsonizados e fagocitados quando estiverem fora da célula, e o sistema complemento também pode ser ativado. O anticorpo ideal nesses exemplos é a IgG. Agora, pense comigo! E se o antígeno for uma larva de *Ascaris lumbricoides*, conhecida popularmente como lombriga, o anticorpo produzido seria a IgG? Pense nisso!

Maturação da afinidade do anticorpo

Esse processo ocorre no centro germinativo e é importante na resposta humoral T-dependente a proteínas. O anticorpo produzido em resposta ao antígeno proteico aumenta a sua afinidade com o antígeno em decorrência da exposição prolongada ou repetida a ele. Assim, se a infecção demorar ou for recorrente, a maturação de afinidade aumenta a capacidade do anticorpo de se ligar ao antígeno. Diz-se que o anticorpo produzido apresenta alta afinidade.

A alta afinidade de um anticorpo pelo seu antígeno específico lembra muito o conceito de côncavo e convexo, encaixe necessário para fortalecer a interação antígeno-anticorpo (**Figura 33 - A**). Porém, na fase inicial da resposta humoral, os anticorpos de baixa afinidade são produzidos e não há um encaixe total (**Figura 33 - B**).

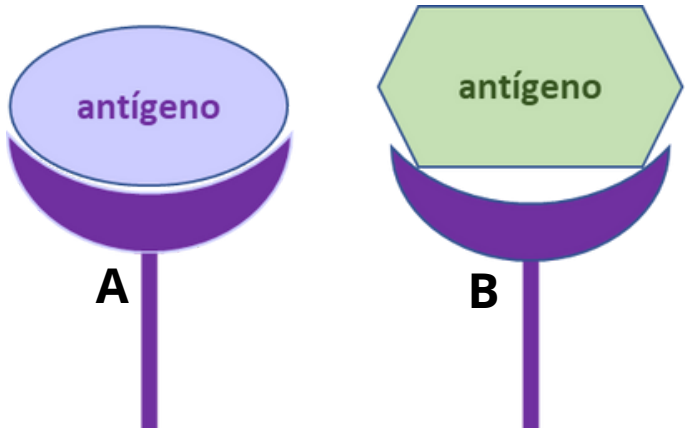


Figura 33. Anticorpo de alta afinidade (A) e de baixa afinidade (B).

Curiosidades

Você sabia que, após a diferenciação dos linfócitos B em plasmócitos e células B de memória, a maioria dos linfócitos B ativados entram em apoptose? Porém, uma pequena parte deles sobrevive por algum tempo, contribuindo para o declínio da resposta imune humoral. Pois é! Os linfócitos B sobreviventes usam o mecanismo chamado de "*feedback* de anticorpo" para desligar a produção de anticorpo. As IgGs secretadas ligam-se aos antígenos residuais, formando um imunocomplexo (IgG-antígeno). A região Fc da IgG liga-se ao receptor Fc expresso na membrana do linfócito B específico para o antígeno residual. Essa ligação da região Fc da IgG ao receptor Fc bloqueia o sinal de ativação, finalizando a ativação do linfócito B.

Sônia Leite da Silva
Silvia Fernandes Ribeiro da Silva

Função das imunoglobulinas

Como já relatamos, a produção dos anticorpos tem início na primeira semana após a infecção e/ou vacinação. Entretanto, os plasmócitos de vida longa, que migram para a MO, continuam produzindo anticorpos por meses ou anos. Assim, nos encontros subsequentes com o mesmo antígeno, os anticorpos secretados continuamente na corrente sanguínea conferem proteção imediata contra reinfecções. Essa proteção ocorre em decorrência de vários mecanismos efetores dos quais os anticorpos participam contra microrganismos extracelulares e suas toxinas:

- neutralização;
- opsonização;
- citotoxicidade celular dependente de anticorpo;
- reações mediadas por IgE;
- ativação da via clássica do sistema complemento.

Para facilitar o entendimento desses mecanismos efetores, abordaremos as funções das imunoglobulinas utilizando a IgG como exemplo por ser um dos anticorpos mais versáteis produzidos nas respostas imunes humorais secundárias. Além disso, é a única imunoglobulina que atravessa a placenta e proporciona a imunidade neonatal ao feto.

Neutralização

Como já mencionamos, o SARS-CoV-2 apresenta uma proteína estrutural externa chamada proteína *Spike* (S) (**Figura 33**). Essa proteína é necessária para a entrada do vírus na célula do hospedeiro, que expressa em sua membrana uma porta de entrada, o receptor ACE2 (receptor da enzima conversora de angiotensina 2). A ligação da proteína S ao receptor ACE2 da célula permite a fusão do envelope viral com a membrana plasmática e a consequente liberação do RNA genômico no interior da célula, ocorrendo o início da infecção.

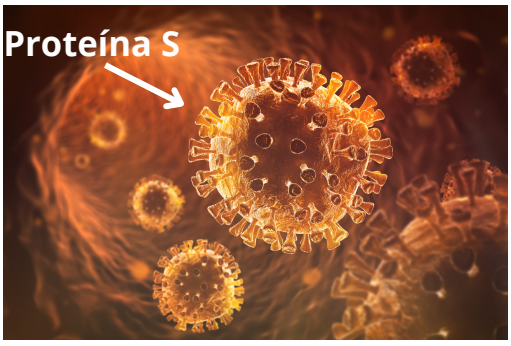


Figura 33. Vírus SARS-CoV-2

Quando um indivíduo é infectado pelo SARS-CoV-2 e/ou vacinado, produz anticorpos IgG contra a proteína S e, dependendo da vacina, contra as outras proteínas do vírus, como a proteína do envelope (E), a da membrana (M) e a do nucleocapsídeo (N). Assim, se o indivíduo entrar em contato uma segunda vez com o SARS-CoV-2, as IgGs, ditas neutralizantes, produzidas ligam-se à proteína S e impedem a sua ligação ao receptor ACE2, bloqueando a entrada do vírus na célula do hospedeiro.

A neutralização, além de bloquear a infectividade de um microrganismo, também é importante para impedir a interação de toxinas microbianas com receptores das células do hospedeiro para mediar os seus efeitos.

Os anticorpos IgGs conseguem também neutralizar microrganismos, como os vírus, durante o seu trânsito de uma célula para outra no meio extracelular, e, assim, limitar a sua disseminação célula a célula.

Além da IgG, que é um potente anticorpo neutralizante (+++), a IgA dimérica (++), presente nas secreções da mucosa e do intestino, bloqueia por neutralização a entrada de microrganismos ingeridos e inalados. A IgM tem um efeito de neutralização inferior quando comparada à IgG e à IgA dimérica (+).

Curiosidades

Você sabia que a neutralização da toxina diftérica foi a primeira demonstração da imunidade terapêutica contra um microrganismo e sua toxina? Pois é! Essa terapia foi utilizada, pela primeira vez, por Emil von Behring e Shibasaburo, Prêmio Nobel em Fisiologia, em 1901, e ficou conhecida como soroterapia e constitui a base da imunidade contra toxinas.

Você sabia que os soros antiofídicos utilizam o mecanismo da neutralização para nos proteger do veneno da cobra? Pois é! Se você for picada por uma cobra coral, por exemplo, o soro antiofídico que contém anticorpos contra o veneno da cobra coral será injetado em você. Os anticorpos IgG do soro neutralizarão a ação do veneno ao impedir a sua ligação a receptores das células.

Você sabia que as vacinas mais eficientes utilizadas por nós e atualmente disponíveis utilizam o mecanismo da neutralização para nos proteger das infecções? Pois é! Se você recebeu a vacina contra o vírus da hepatite B (HBV), a resposta humoral gerada induziu a produção de anticorpos IgG anti-HBV. Caso você acidentalmente se furar com a agulha contaminada de um paciente com hepatite, o vírus, ao adentrar a sua corrente sanguínea, será imediatamente neutralizado pela IgG. A neutralização mediada pela IgG impede que o vírus se direcione ao fígado e infecte o hepatócito. Falando nisso: você já tomou as três doses preconizadas para a imunização da hepatite B? Se a resposta foi sim, como você sabe se está imune? Ê Ê! Veja a resposta na página 53.

Opsonização

O princípio da opsonização e a sua importância como mecanismo facilitador da fagocitose já foram discutidos no *e-book* 1 e na página 35 do presente *e-book*.

Durante a imunidade inata, são geradas excelentes opsoninas (C3b e proteína C reativa), que recobrem os microrganismos para facilitar a fagocitose pelos fagócitos. Porém, como mostrado na **Figura 34**, as respostas humorais produzem potentes opsoninas específicas, as IgGs, contra o antígeno. Além do seu papel opsonizante, a ligação da região Fc da IgG ao receptor FCγRI, expresso nos fagócitos (neutrófilos e macrófagos), ativa os fagócitos, que passam a produzir grandes quantidades de enzimas proteolíticas, radicais de oxigênio ou ROS (peróxido de hidrogênio e ânion superóxido) e óxido nítrico, que são potentes microbicidas.

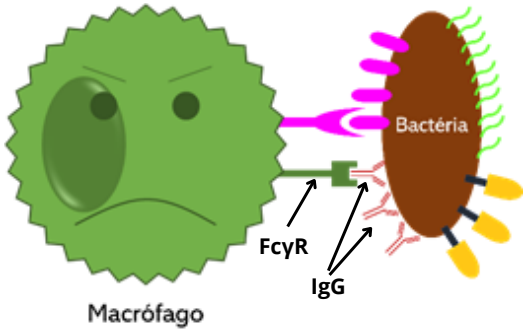


Figura 34. Bactéria opsonizada com IgG para facilitar a fagocitose e ativar o macrófago.

Curiosidades

Você sabia que a principal arma elaborada pelo sistema imune humoral para facilitar a fagocitose de bactérias encapsuladas é a produção de IgG? Pois é! Os Pneumococos, Meningococos e o *Haemophilus influenza* apresentam cápsulas ricas em polissacarídeos, que inibem a fagocitose na ausência de anticorpo.

Você sabia que o principal órgão que possibilita a retirada de bactérias encapsuladas opsonizadas da corrente sanguínea é o baço? Pois é! O baço é rico em macrófagos na polpa vermelha que fagocitam essas bactérias opsonizadas com IgG. Lembra-se? Indivíduos esplenectomizados apresentam suscetibilidade aumentada a infecções disseminadas por bactérias encapsuladas, pois, com a ausência do baço, não há produção de anticorpos IgG opsonizantes e nem da IgM pelo linfócito B da zona marginal.

Citotoxicidade celular dependente de anticorpo (ADCC)

O princípio da ADCC também já foi discutido no *e-book* 1 e na página 35. O exemplo mais típico de ADCC ocorre quando a célula NK, que expressa um receptor para a região Fc das IgGs (FcγRIII), liga-se às células infectadas recobertas por IgG e as destroem (**Figura 36**).

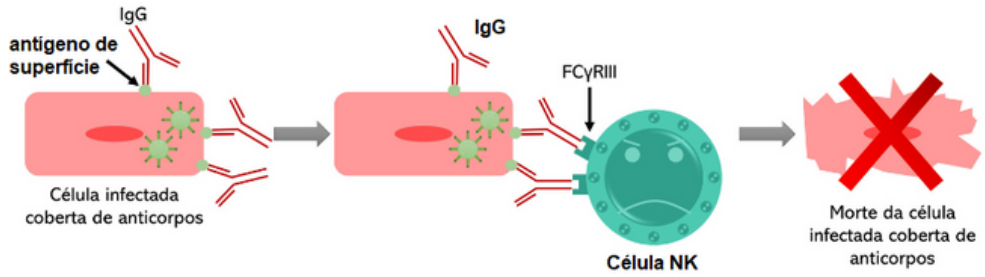


Figura 36. Citotoxicidade celular dependente de anticorpo.

A ADCC mediada pela célula NK ocorre quando um vírus envelopado, como o HIV, induz a fusão do seu envelope com a membrana celular do hospedeiro durante a sua entrada na célula. Como consequência, algumas proteínas virais do envelope ficam na superfície celular e podem ser reconhecidas pelos anticorpos IgGs. Assim, a IgG liga-se às proteínas virais, e o receptor FcγRIII da célula NK liga-se à região Fc das IgGs. Essa ligação ativa a célula NK, que mata a célula pela secreção de perforinas e granzimas B. Reveja o *e-book* 1, página 51.

Outras formas de ADCC podem ocorrer com os fagócitos (neutrófilos e macrófagos) que expressam receptores para a região Fc das IgGs (FcγRI). Nesse caso, se não for possível a fagocitose do antígeno, os fagócitos degranulam os seus conteúdos de enzimas microbicidas sobre a célula-alvo revestida de IgG, destruindo-a.

Curiosidades

Você sabia que a ADCC mediada pelos neutrófilos pode causar dano ao tecido? Pois é! Se um paciente transplantado produzir anticorpos IgGs contra as moléculas do MHC de classe I, expressas na membrana da célula endotelial do órgão transplantado, as IgGs ligam-se a essas moléculas. A ligação da IgG às moléculas do MHC ativa o sistema complemento pela via clássica com consequente produção de C5a, que é quimiotática para neutrófilo. Quando os neutrófilos chegam ao local, o seu receptor FcγRI liga-se à região Fc da IgG e, como não pode exercer a fagocitose da parede do endotélio, degranula as suas enzimas sobre o endotélio, causando lesão na parede do vaso. Esse é um exemplo típico de uma fagocitose frustrada. rsrsrsrs

Reações mediadas por IgE

Esse tipo de reação pode ser mediada pelos eosinófilos e mastócitos, pois ambos expressam receptores para a região Fc das IgEs (FcεRI).

Vale ressaltar que a larva de helminto é muito grande para ser fagocitada pelos eosinófilos. Diante desse fato, pode-se deduzir que a imunidade inata não tem êxito contra helmintos devido ao seu tamanho. Além disso, o seu tegumento espesso os protege das ações microbicidas dos neutrófilos.

A resposta imune humoral contra helmintos ocorre preferencialmente com produção de IgE, que se liga às larvas, possibilitando a ligação dos eosinófilos a ela via receptor FcεRI (**Figura 37**). Essa ligação (IgE-FcεRI), associada à IL-5 secretada pelos linfócitos Th2, ativa os eosinófilos, que degranula o conteúdo dos seus grânulos, ricos em proteases, proteína básica principal e proteínas catiônicas, sobre o helminto, matando-os.

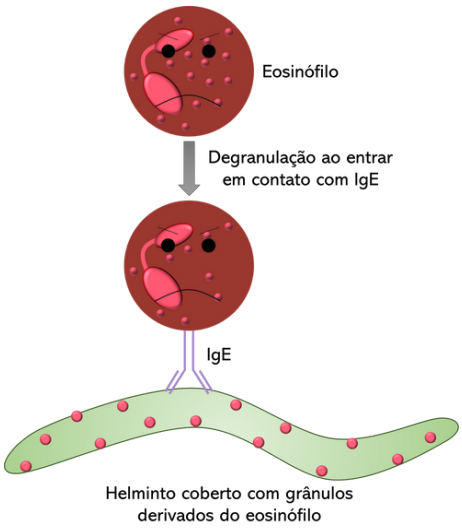


Figura 37. Degranulação do eosinófilo e morte do helminto.

Os anticorpos IgEs também estão envolvidos nas reações de hipersensibilidade do tipo I, observada nas alergias. Quando a IgE é produzida contra um alérgeno (substância indutora de alergia), liga-se a receptores de alta afinidade expressos nos mastócitos e basófilos (FcεRI) (**Figura 38**). Observe que a IgE liga-se ao receptor FcεRI pela região Fc sem estar ligada ao alérgeno. Diz-se, nesse momento, que o mastócito está sensibilizado, pois está revestido de IgEs alérgeno-específico.

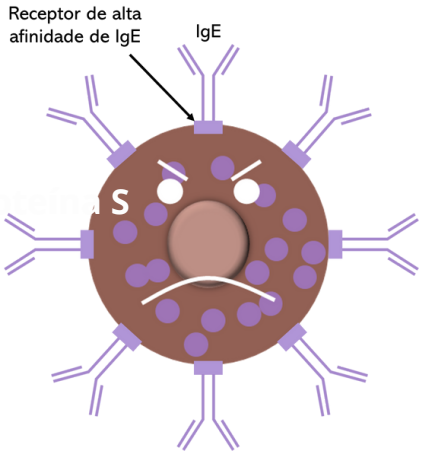


Figura 38. Mastócito sensibilizado com IgE.

Ativação da via clássica do complemento

A ativação do sistema complemento na superfície dos microrganismos mediada por anticorpos IgG e/ou IgM leva a uma cascata de reações proteolíticas que recobre o microrganismo, mas não as células do corpo, com fragmentos gerados na proteólise (C3b, C5b, etc.. As proteínas finais do complemento (C9) polimerizam para formar poros nas membranas, que podem matar certos microrgansimos por lise osmótica. Porém, conversaremos mais sobre o potencial das proteínas do sistema complemento na página 58.

Durante os encontros subsequentes com o alérgeno que induziu a produção de IgE e a sensibilização dos mastócitos, o alérgeno liga-se à região Fab das IgEs, acarretando a degranulação dos mastócitos e a liberação de seus mediadores inflamatórios (histamina, prostaglandina e leucotrieno).

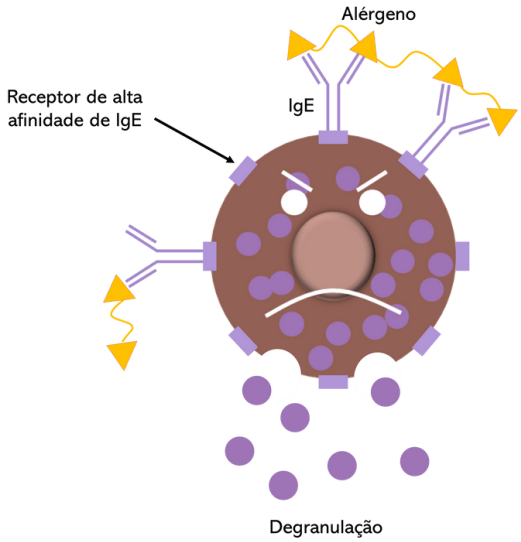


Figura 39. Degranulação de mastócito mediada pela IgE.

Curiosidades

Você sabia que tem um imunoterápico que neutraliza as IgEs e está sendo usado para o tratamento das alergias respiratórias e asma de difícil controle? Pois é! O omalizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado IgG anti-IgE, que, ao se ligar às IgEs do paciente, impede a sua ligação aos receptores FcεRI de alta afinidade, expressos nas membranas dos mastócitos e dos basófilos. A ligação do omalizumabe IgG às IgEs livres circulantes forma um imunocomplexo (IgG-IgE) que não se liga aos receptores FcεRI celulares, mas são eliminados da corrente sanguínea por fagocitose pelo sistema fagocítico mononuclear comandado pelos macrófagos da polpa vermelha do baço e do fígado. Simples assim!

Função individual das imunoglobulinas

IgG

- neutralização de microrganismos e de suas toxinas (+++);
- opsonização para facilitação da fagocitose (+++);
- ADCC (+++);
- ativação da via clássica do complemento (++);
- imunidade neonatal, pois é a única imunoglobulina que atravessa a barreira placentária (+++).

Aplicações clínicas do conhecimento das funções da IgG

O bebê espanhol mostrado na **Figura 40** virou celebridade no mundo todo, no início da pandemia, pois nasceu com anticorpos IgGs contra o SARS-CoV-2. Segundo o site da Espanha, a mãe do bebê testou positivo para COVID-19 pelo método RT-PCR ao dar entrada no hospital para dar à luz. A criança, cuja mãe estava infectada, assim que saiu do útero também apresentou resultado positivo no RT-PCR. O teste do bebê foi repetido após alguns dias e deu negativo, mas a sorologia mostrou que a criança tinha anticorpos contra o SARS-CoV-2. Diante desses fatos, aventaram que o bebê pode ter contraído os "anticorpos através da placenta". **Isso é possível? Claro que sim! As IgGs da mãe contra o SARS-COV-2 foram transferidas para o feto pela placenta, assim como todas as outras IgGs maternas, durante a gestação.**

O primeiro caso de uma possível transmissão de anticorpos pela placenta ocorreu em março/2020, em um hospital de Paris, onde a mãe, que foi infectada pelo SARS-CoV-2 na última fase da gravidez, foi submetida a uma cesariana de urgência.

Figura 40. Bebê espanhol que nasceu com anticorpos IgG contra o SARS-CoV-2.

A transferência de anticorpos IgGs maternos para o feto só é possível porque o trofoblasto expressa receptores para a região Fc das IGs (FcRn). Assim, quando a IgG materna liga-se ao receptor FcRn, tem início a transcitose ou passagem da IgG materna para o feto. Ocorre uma combinação de endocitose do lado materno com a exocitose do lado fetal. A transferência de IgG materna é um exemplo típico de imunidade passiva natural (**Figura 41**).

Figura 41. Imunidade passiva natural.

Covid-19: tratamento precoce com plasma convalescente reduz mortalidade

Pacientes com Covid-19 tratados com plasma convalescente morrem em taxas mais baixas do que aqueles que receberam tratamento padrão.

O **plasma convalescente** é obtido de indivíduos que tiveram COVID-19 e que produziram anticorpos IgG anti-SARS-CoV-2 neutralizantes. O tratamento com plasma convalescente foi muito utilizado durante a pandemia para tratar pacientes com COVID grave. Os resultados de sua eficácia são conflitantes, mas alguns autores acreditam que esse tratamento deve ser usado precocemente, após no máximo 72 horas do surgimento dos sintomas. Esse forma de tratamento também é um exemplo típico de imunidade passiva, porém artificial.

As figuras abaixo (**Figuras 42 e 43**) mostram os resultados da sorologia para dengue e chikungunya de uma paciente com os seguintes sintomas: dores nas articulações, dificuldade para levantar e andar, mal-estar geral, desmaio, dor de cabeça, mas não relata febre. Os sintomas tiveram início em 25/6/2022, e a sorologia foi realizada no dia 30 de junho.

Observe os resultados mostrados abaixo, interprete e responda: a paciente está com dengue ou chikungunya?

ANTICORPOS ANTIDENGUE IgG e IgM:

RESULTADO:
IgG: Reagente
IgM: Não reagente

NORMALIDADE:
IgG: Não reagente
IgM: Não reagente

Figura 42. Sorologia para dengue.

Como já discutido anteriormente, a primeira imunoglobulina produzida em reposta à infecção é a IgM. O seu encontro caracteriza uma infecção recente, sendo considerada um marcador de fase aguda da infecção. Assim, o encontro de IgG para dengue na ausência de IgM revela que a paciente já teve dengue, ou seja, confirma uma infecção passada.

ANTICORPOS ANTI CHIKUNGUNYA IgG e IgM

RESULTADO:
CHIKUNGUNYA IgG: **Não reagente**
CHIKUNGUNYA IgM: **Reagente**

Figura 43. Sorologia para chikungunya.

Agora ficou fácil, né? A sorologia positiva para IgM, no resultado ao lado, evidencia que a paciente está com chikungunya. Fechado o diagnóstico!

Paciente ABS, 24 anos, procurou atendimento médico e relatou dois dias de febre (38ºC), dor de cabeça, vômito, dor muscular e manchas vermelhas na pele. Veja os resultados dos exames realizados da paciente:

- 8/abril - leucograma revelou leucopenia (2.080/µL), neutrófilos de 1.180/µL e linfócitos de 680/µL . A dosagem de proteína C reativa (PCR) deu 4,610 mg/dL (normal<0,5 mg/dL).
- 10/abril - leucograma evidenciou neutropenia (641/µL) e linfocitose (1.443/µL). Foi relatada presença de 18% de linfócitos atípicos, e a PCR deu 1,820 mg/dL.
- 12/abril - leucograma com linfocitose (3.650/µL) e 22% de linfócitos atípicos. A PCR deu 0,670 mg/dL, e foi solicitada sorologia para dengue (**Figura 44**).
- 14/abril - a contagem dos leucócitos encontrava-se normal (5.200/µL), como também os neutrófilos (3.140/µL) e os linfócitos (1.660 / µL). Não foram encontrados linfócitos atípicos. A **Figura 45** mostra a sorologia realizada.

DENGUE, ANTICORPOS IgG E IgM
Material: soro
Método: Teste Imunocromatográfico
Data da coleta: 12/04/2021 - 12:07:10

Anticorpo IgG: Não reagente

Valores de Referência: Não Reagente

Anteriores: 08/04/2021 - Não reagente

Anticorpo IgM: Reagente

Valores de Referência: Não Reagente

Anteriores: 08/04/2021 - Não reagente

Figura 44. Sorologia para dengue realizada no dia 12/4/2022.

DENGUE, ANTICORPOS IgG E IgM
Material: soro
Método: Teste Imunocromatográfico
Data da coleta: 14/04/2021 - 12:53:40

Anticorpo IgG: Reagente

Valores de Referência: Não Reagente

Anteriores: 12/04/2021 - Reagente | 08/04/2021 - Não reagente

Anticorpo IgM: Reagente

Valores de Referência: Não Reagente

Figura 45. Sorologia para dengue realizada no dia 14/4/2022.

A sorologia realizada dia 12/4/2022 revelou que a paciente ABS estava na fase aguda da infecção devido ao encontro da IgM, primeiro anticorpo produzido quando há uma infecção. Porém, a sorologia do dia 14/4/2022 mostrou o aparecimento de IgG, que é produzida mais tardiamente, mas ainda na fase aguda da infecção. Assim, à medida que a infecção é controlada pelo sistema imune, a produção de IgM diminui, dando lugar às IgGs, que permanecem, no caso da dengue, para o resto da vida sendo secretada na corrente sanguínea pelos plasmócitos de vida longa.

Para facilitar a interpretação da sorologia IgM e/ou IgG leia o resumo abaixo:

- **IgM não reagente / IgG não reagente**: o indivíduo nunca entrou em contato com o microrganismo;
- **IgM não reagente / IgG reagente**: o indivíduo já teve contato com o microrganismo numa infecção antiga ou já foi vacinado. Ou seja, o indivíduo teve uma infecção ou vacinação prévia. Diz-se que esse indivíduo está imune, ou seja, está protegido. Assim, indivíduos que receberam as três doses da vacina preconizadas para a hepatite B só podem dizer que são imunes se realizarem a sorologia para pesquisar a presença de anticorpos IgG anti-Hbs. Fica a dica!
- **IgM reagente / IgG não reagente**: o indivíduo está ou esteve, há poucos dias, com uma infecção aguda;
- **IgM reagente / IgG reagente**: o indivíduo teve uma infecção recente, há umas semanas ou meses. Nessa ocasião, os níveis de IgM caem e permanecem os de IgG, o que significa que a infecção está controlada e que a resposta imune humoral produziu anticorpos específicos para o microrganismo gerando memória imunológica.

Um casal e o filho de 19 anos foram ao Posto de Saúde para realizar o teste rápido para COVID-19 que revelou os seguintes resultados:

- Marido: **IgM reagente / IgG reagente.**
- Esposa: **IgM reagente / IgG não reagente.**
- Filho: **IgM não reagente / IgG não reagente.**

Como você interpretaria esses resultados? O casal e o filho estão com COVID ou não? A resposta é sim para o casal, mas os dois estão em fases diferentes da infecção. Concorda comigo? O marido está entrando na fase crônica e, com certeza, os seus sintomas estão mais amenos do que os da esposa. Porém, a mulher encontra-se na fase aguda da infecção e o seu sistema imunológico está começando a agir contra o vírus. Por outro lado, o filho ainda não teve contato com o SARS-CoV-2, revelado pela negatividade do teste rápido para IgM e IgG (**Figura 46**).

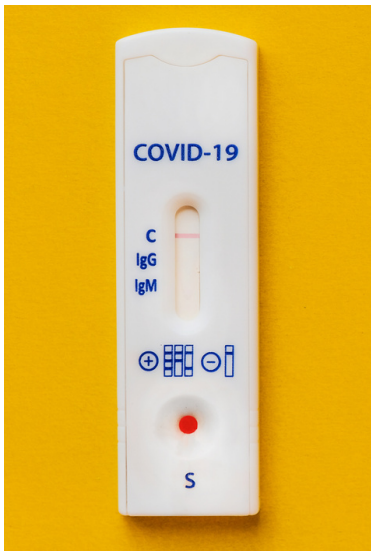
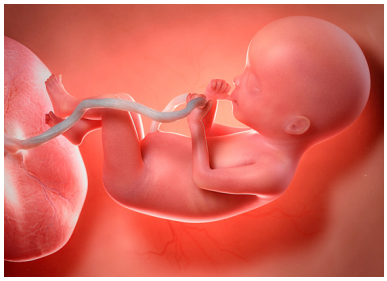


Figura 46. Sorologia para COVID do filho. IgM e IgG não reagente e controle (C) reagente.

Eritroblastose fetal devido à incompatibilidade Rh



Também conhecida como doença hemolítica do recém-nascido (DHRN), ocorre, geralmente, no bebê Rh positivo de uma segunda gestação de uma mãe Rh negativo (Rh-), que teve, na primeira gravidez, um bebê Rh positivo (Rh+) sem ter realizado o tratamento com a vacina RhoGAM, que é um soro contendo imunoglobulina anti-Rh ou anti-D.

Compreenda a consequência da ausência do tratamento!

Na maioria das vezes, na hora do parto, algumas hemácias do bebê entram na corrente sanguínea da mãe. Essas hemácias Rh+, expressando antígeno D que a mãe não tem, quando são capturadas pelas células dendríticas da polpa branca do baço, dão inicio à ativação dos linfócitos T CD4+ virgens, que se diferenciam em linfócitos T CD4+ efetores. Por outro lado, no folículo primário, os linfócitos B virgens também vão ser estimulados e, como o antígeno D é T-dependente, os linfócitos **Tfh** gerados estimulam a diferenciação dos linfócitos B em plasmócitos secretores de IgG (reveja a resposta humoral T-dependente descrita neste *e-book*). Assim, a produção de IgG anti-D ocorre em mães Rh- que não tomam a imunoglobulina anti-D após o parto, sensibilizando-as.

Entretanto, quando a mãe recebe o soro com a imunoglobulina anti-D, esse anticorpo liga-se ao antígeno D expresso nas hemácias do bebê, que entraram na corrente sanguínea da mãe. Essa ligação provoca a destruição das hemácias do bebê antes que cheguem ao baço e sejam detectadas como antígenos estranhos pelo sistema imunológico da mãe. Assim, o tratamento com a imunoglobulina anti-D evita que a mãe seja sensibilizada, ou seja, que a mãe produza anticorpos anti-D.

O problema da sensibilização da mãe Rh- é que ela produz IgG anti-D, que é a única imunoglobulina que atravessa a barreira placentária. Lembra-se da IgG? Pois é! Quando a IgG atravessa a placenta, liga-se às hemácias do feto, provocando a ativação da via clássica do complemento. Não é à toa que é chamada de doença hemolítica do recém-nascido. Lembre-se de que a hemólise ocorre em decorrência da formação do MAC, que acarreta a lise das hemácias.

Curiosidades

Você sabia que a incompatibilidade ABO também pode provocar a DHRN? Pois é! Esse fato ocorre quando a mãe é do grupo O e possui anticorpos anti-A ou anti-B da classe IgG. Lembra que os anticorpos ABO anti-A e anti-B são IgMs? Existem alguns indivíduos, ditos "O perigosos", que têm esses anticorpos também IgG. Assim, se o feto for do grupo A, por exemplo, os anticorpos IgG anti-A atravessam a placenta e podem ativar a via clássica do complemento do feto, hemolisando as suas hemácias. Idem para a IgG anti-B, mas ocorre preferencialmente com bebês do grupo A.

IgA

- neutralização de microrganismos e de suas toxinas nas mucosas dos tratos gastrointestinal e respiratório (+++);
- transferência de IgA dimérica pelo leite materno.

A IgA monomérica protege contra microrganismos presentes no sangue, e a IgA dimérica, ou secretora, protege as mucosas e estão presentes nas secreções (saliva, suor, lágrima, leite materno, suco gástrico, mucosas do trato gastrointestinal e do respiratório).

A IgA dimérica é a principal imunoglobulina do colostro e está presente no intestino de bebês alimentados com leite humano. Impede a invasão de microrganismos e a aderência de vírus e bactérias e suas toxinas na mucosa intestinal pelo mecanismo de neutralização.

Figura 46. IgA dimérica sendo transferida pelo leite materno.

Como as superfícies das mucosas mantêm contato direto com o meio externo e são expostas a milhares de microrganismos diariamente, são ditas vulneráveis. Assim, a produção de IgA secretora nas mucosas constitui sua principal defesa, mantendo os antígenos potencialmente patogênicos fora do organismo pelo mecanismo de neutralização.

Nas secreções, a IgA liga-se a um componente secretor e forma a IgA secretora, que é formada por duas unidades (dimérica) de imunoglobulinas ligadas a uma cadeia J unida na sua porção Fc no componente secretor. Esse componente secretor tem como função proteger a IgA da degradação proteolítica de enzimas bacterianas e digestivas.

Curiosidades

Você sabia que as IgAs diméricas são produzidas por plasmócitos associados às mucosas e glândulas exócrinas? Pois é! Os linfócitos B1, quando ativados na lâmina basal das mucosas, diferenciam-se em plasmócitos secretores de IgA dimérica sob a influência da citocina TGF-β, secretada pelos linfócitos T CD4+ efetores presentes na mucosa.

Curiosidades

Você sabia que, nas mucosas, há a produção de IgA dimérica T-dependente e T-independente? Pois é! Os linfócitos B1 da mucosa T-dependentes, após reconhecer um antígeno proteico, interagem com o linfócito T CD4 efetor via ligação CD40-CD40L, e sob ação da citocina TGF-β, secretada pela célula dendrítica, diferenciam-se em plasmócito de vida longa secretor de IgA dimérica. Por outro lado, na via T-independente, os linfócitos B1, após reconhecer polissacarídeo, sob a influência das citocinas APRIL, BAFF e TGF-β secretadas pelas células dendríticas, diferenciam-se em plasmócitos de vida curta secretor de IgA dimérica.

Vacina em spray nasal em desenvolvimento contra COVID pode estimular forte resposta local

Segundo Jorge Kalil Filho, pesquisador da USP, a produção da vacina de spray nasal (**Figura 47**) é descomplicada e 100% nacional. Além disso, a vacina é extremamente adaptável às diferentes variantes do SARS-CoV-2 e pode ser guardada em temperatura ambiente.

Figura 47. Vacina de spray nasal.

Quando o SARS-CoV-2 invade as células humanas, o sistema imune gera algumas respostas. Entre elas, ocorre a produção de anticorpos neutralizantes das classes IgG e IgA dimérica específicos contra o vírus. Isso é fato!

Como o SARS-CoV-2 é um vírus de transmissão respiratória, e a nasofaringe é o principal ponto de entrada no organismo, os cientistas do Incor, Hospital das Clínicas de São Paulo (USP), acreditam que a vacina nasal possa evitar a infecção pelo SARS-CoV-2, uma vez que estimula a produção de IgA secretora, que protege as mucosas, e teria como principal função neutralizar os vírus e evitar a sua entrada na célula. Além disso, os cientistas acreditam que o reforço da imunidade na cavidade nasal é uma das principais estratégias que podem induzir uma imunidade local e sistêmica, ou seja, em todo o organismo.

Parabéns à equipe do Professor Kalil pela brilhante pesquisa.

Um estudo publicado na revista *Science* intitulado "*IgA dominates the early neutralizing antibody response to SARS-CoV-2*", que avaliou as respostas imunes de 159 pacientes com COVID-19, mostrou que, no estágio inicial da infecção, houve um predomínio da produção de anticorpos IgA com pico de produção três semanas após o início dos sintomas e maior capacidade de neutralização do vírus em relação aos anticorpos IgG.

IgE

- defesa contra helmintos mediada por eosinófilo e mastócito;
- envolvimento nas alergias.

IgD

- receptor BCR. (**Figura 40**)

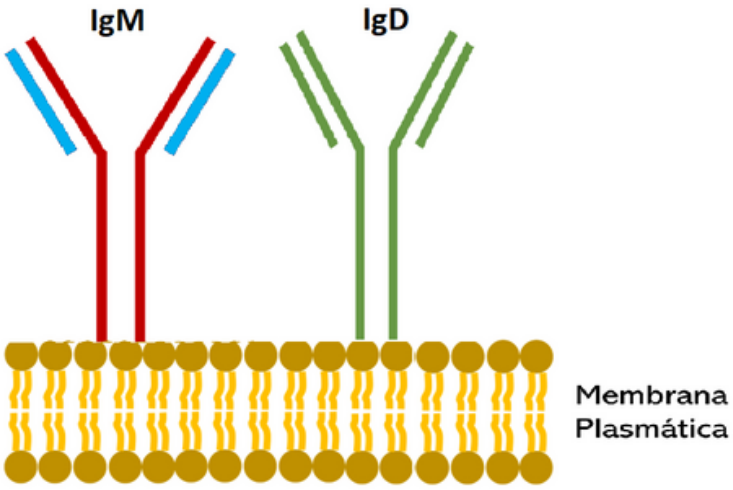


Figura 40. IgD e IgM do receptor de linfócitos B (BCR).

IgM

- neutralização de microrganismos e de suas toxinas (+);
- ativação da via clássica do complemento (++++);
- receptor BCR como monomérica (**Figura 40**).

Curiosidades

Você sabia que as reações transfusionais por incompatibilidade ABO ocorrem devido à IgM plasmática? Pois é! Lembre que os anticorpos anti-A e anti-B são da classe IgM e que são potentes ativadores da via clássica do complemento. Assim, se um indivíduo do grupo O, que tem anti-A e anti-B, receber transfusão de hemácias de um doador do grupo A, os seus anticorpos IgM anti-A serão ligados aos antígenos A das hemácias doadas e iniciará a ativação da via clássica com consequente lise das hemácias transfundidas. Leia o capítulo seguinte sobre sistema complemento.

Você sabe qual é a imunoglobulina que predomina no sangue? Pois é! Na verdade, são duas, a IgM e IgG. Por outro lado, as IgGs e IgAs monoméricas são os principais anticorpos do líquido extracelular do organismo, e a IgA dimérica predomina nas secreções das mucosas. A IgE é encontrada principalmente associada aos mastócitos logo abaixo das superfícies epiteliais. Vale ressaltar que o cérebro é desprovido de imunoglobulinas.

Você sabia que podemos dosar as nossas imunoglobulinas no soro? Pois é! Os exames de anticorpos são realizados por análise de uma amostra de sangue, soro ou plasma, como forma de identificar a presença de um anticorpo, como a IgG e a IgE, e medir a sua quantidade. De acordo com os resultados obtidos com o exame, o médico poderá avaliar problemas decorrentes da baixa imunidade, como alergias, toxoplasmose, vários tipos de hepatites, rubéola e até mesmo o HIV, ou seja, diversas infecções virais, bacterianas e parasitárias. Fica a dica!

Anna Teresa Coelho Andrade
Júlia Pacheco de Carvalho
Silvia Fernandes Ribeiro da Silva

Sistema complemento

Introdução

Pela minha experiência em sala de aula, o capítulo de sistema complemento é considerado pelos alunos como o mais difícil. Superou até o MHC! Será?

Primeiro precisamos conhecer alguns detalhes sobre o sistema complemento para facilitar o entendimento e tornar o assunto mais palatável:

- pode ser ativado na **imunidade inata pela via alternativa e das lectinas**, na ausência de anticorpos, e na **imunidade humoral pela via clássica**, após a produção de anticorpos IgM e/ou IgG;
- para que ocorra a ativação de cada uma das três vias, há necessidade de uma proteína inicial: a) **via alternativa**, **a C3b**, fragmento da proteína C3; b) **via das lectinas**, **a proteína ligadora de manose**; e c) **via clássica**, **a C1q**;
- é formado por várias proteínas plasmáticas que se encontram inativas, mas que podem ser ativadas durante uma resposta imune para gerar fragmentos que apresentam funções, como a opsonina C3b, por exemplo;
- as proteínas do complemento interagem uma com as outras e com outras moléculas para gerar produtos que participam da eliminação dos microrganismos, como a opsonina C3b;
- a ativação do complemento ocorre em cascata, na qual as proteínas que adquirem atividade enzimática ativam outras moléculas de enzima na etapa seguinte;
- a ativação das três vias envolve a formação de duas enzimas importantes: a **C3 convertase**, que cliva C3 em C3a e C3b; e a **C5 convertase**, que cliva C5 em C5a e C5b. A C3 convertase da via clássica e das lectinas são idênticas: **C4b2a**. Porém, a C3 convertase da via alternativa é a **C3bBb**;
- após a formação da C3 convertase, as três vias compartilham as mesmas proteínas que participam da construção do MAC (**C5b, C6, C7, C8 e C9**);
- as proteínas **C2, C3, C4 e C5 sofrem proteólise**, ou seja, são clivadas em dois fragmentos (**C2a e C2b, C3a e C3b, C4a e C4b e C5a e C5b**), tornando-se moléculas efetoras que participam da eliminação do antígeno. Porém, as proteínas seguintes **C6, C7, C8 e C9 não sofrem proteólise**;
- as nossas células possuem mecanismos que regulam e impedem a deposição de proteínas do complemento e de seus fragmentos na sua superfície celular, evitando, assim, o dano a elas.

Via alternativa

A ativação da via alternativa tem início com a hidrólise espontânea da proteína C3 plasmática, gerando C3a e C3b. O fragmento C3b fixa-se à parede da bactéria e permite que a próxima proteína, o Fator B, ligue-se ao C3b. Uma proteína plasmática, Fator D, tem o potencial de clivar o Fator B ligado ao C3b, gerando dois fragmentos (Ba e Bb). O fragmento Ba é liberado, ficando ligado ao C3b o fragmento Bb. A ligação de Bb ao C3b forma a enzima C3 convertase (C3bBb) que tem como finalidade clivar proteínas C3.

Os vários fragmentos C3b gerados, nesse momento, podem ter dois caminhos: alguns funcionam como opsonina e facilitam a fagocitose das bactérias próximas; outros podem ligar-se ao fragmento Bb da C3 convertase para formar a segunda enzima, a C5 convertase (C3bBb3b). Como o próprio nome diz, vai clivar as proteínas C5 em C5a e C5b. Os fragmentos C5a liberados já podem funcionar como quimiocinas para atrair neutrófilos para a região inflamada, e o fragmento C5b liga-se à parede da bactéria para possibilitar a formação do complexo de ataque à membrana (MAC).

O C5b ligado à bactéria permite que a próxima proteína (C6) se ligue, e as demais passam a se ligar em sequência C7, C8 e C9. Vários C9 ligam-se um ao outro para formar o poro do MAC (C5b6789n) na parede da bactéria que acarreta a lise osmótica devido à entrada de água. Veja os detalhes da ativação da via alternativa na **Figura 41**.

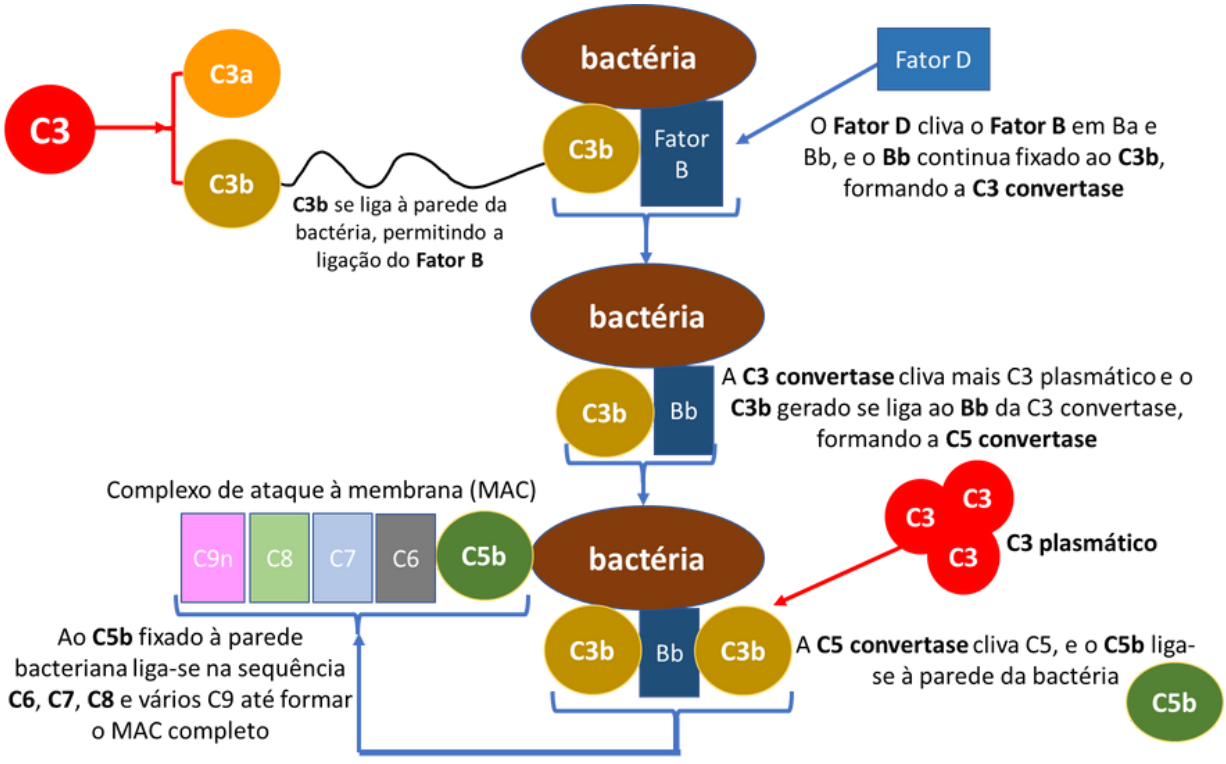


Figura 41. Ativação da via alternativa do sistema complemento.

Curiosidades

Você lembra que o fragmento C3b é uma excelente opsonina? Pois é! Mas, na verdade, o fragmento C3b não é exclusivo da via alternativa. Você verá que as três vias geram C3 convertase. Assim, C3b, quando produzidos, ligam-se covalentemente à superfície da bactéria ou aos complexos imunes formados. Como os fagócitos (neutrófilos e macrófagos) expressam, em suas membranas, receptores para C3b, fica fácil entender como ocorre a fagocitose das bactérias revestidas de C3b.

Você sabia que a C3 convertase da via alternativa é estabilizada na parede dos microrganismos por uma outra proteína da via alternativa? Pois é! Essa proteína é a **properdina** que, ao se ligar à C3 convertase (C3bBb), estabiliza-a na parede da bactéria. Por outro lado, vale ressaltar que a ativação da via alternativa não ocorre na parede das nossas células, pois, se a C3bBb se formar na membrana celular, é rapidamente degradada e a ativação da via alternativa é encerrada. Isso ocorre porque as nossas células têm proteínas reguladoras, e os microrganismos, não. Ainda bem, né? Pois, se as nossas células não tivessem proteínas reguladoras, seria danoso para elas e para os tecidos normais, já que as proteínas C3 hidrolisam-se espontaneamente, e o C3b gerado iniciaria a ativação da via alternativa frequentemente. Pensou nisso?

Você sabia que a deficiência da proteína properdina aumenta a suscetibilidade à infecção por meningococo? Pois é! Essa deficiência congênita tem herança ligada ao cromossomo X, provocando meningococcemia fulminante e fatal em crianças do sexo masculino. Ê Ê!

Via clássica

Para que ocorra a ativação da via clássica, há necessidade de que anticorpos IgG e/ou IgM sejam produzidos contra a bactéria. Portanto, a via clássica é considerada um mecanismo efetor das respostas imunes humorais.

Como já mencionado na página 57, a primeira proteína da via clássica é a C1q. A C1q, para ser ativada, precisa se ligar às regiões Fc das IgGs e IgM. Assim, se o anticorpo produzido for uma IgG, por exemplo, faz-se necessário que duas IgGs liguem-se à bactéria e exponham as suas regiões Fcs. Além disso, as duas IgGs têm que estar próximas para facilitar a ligação da proteína C1q. Vale ressaltar que a proteína C1q apresenta, na sua extremidade superior, seis regiões globulares que precisam se ligar a, pelo menos, duas regiões Fc para que se ative. Por outro lado, como a IgM é um pentâmero e apresenta cinco regiões Fcs, somente uma IgM ligada à bactéria é necessária para iniciar a ativação da via clássica. Por isso, dizemos que a IgM é uma potente ativadora do sistema complemento.

A **Figura 42** mostra que, quando a proteína C1q, constituída por duas proteases (C1r e C1s), liga-se às regiões Fcs dos anticorpos, ocorre a sua ativação e a consequente clivagem das duas proteínas seguintes, a C4 em C4a e C4b, e a C2 em C2a e C2b. Os fragmentos C4b e C2a ligam-se formando a enzima C3 convertase (C4b3a), com função semelhante à da C3 convertase da via alternativa, ou seja, cliva a proteína C3 plasmática em C3a e C3b. Os fragmentos C3b gerados ligam-se à C3b da C3 convertase e forma a enzima C5 convertase (C4b2a3b), que cliva a próxima proteína, a C5, em C5a e C5b.

Observe que, a partir da formação das duas enzimas convertases, a sequência de eventos que se sucedem é a mesma que leva à formação do MAC e à consequente lise osmótica do microrganismo.

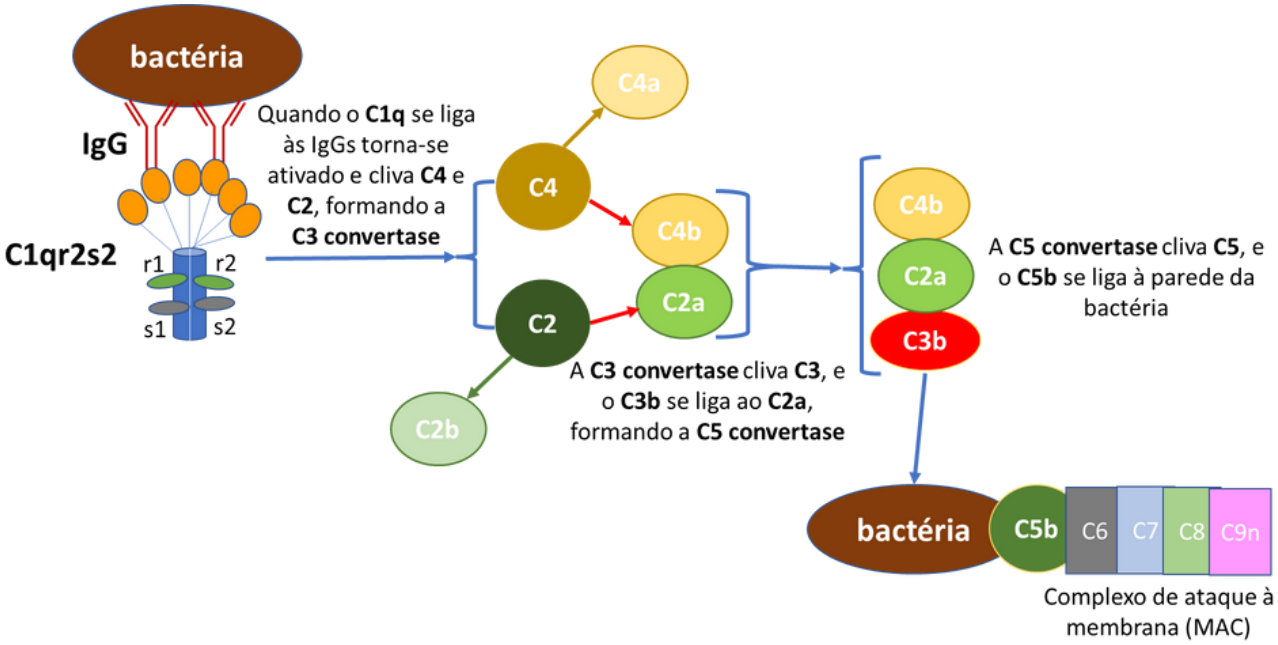


Figura 42. Ativação da via clássica do sistema complemento.

Curiosidades

Você sabia que somente anticorpos ligados à parede bacteriana conseguem ativar a via clássica do complemento? Pois é! Os anticorpos livres circulantes não possibilitam a ligação de C1q, que precisa se ligar a, pelo menos, duas regiões Fcs, para ser ativado, e a IgG tem apenas uma região Fc. Mas a IgM livre circulante, que tem cinco regiões Fcs, pode ativar a via clássica? Também não, porque as regiões Fcs da IgM têm que estar expostas para dar acesso ao C1q. Para isso, a IgM liga-se à bactéria, sofre uma alteração conformacional e expõe os sítios de ligações do C1q nas regiões Fcs da IgM. Uma única IgM, que é pentamérica, pode se ligar a duas regiões globulares da C1q e iniciar a ativação.

Você sabia que o fragmento C3b gerado na via clássica pode iniciar a cascata de ativação da via alternativa? Pois é! Basta o C3b gerado ligar-se à parede da bactéria e ocorrer a ligação do Fator B. Em seguida, o Fator D cliva o Fator B gerando mais C3 convertase pela via alternativa. Como consequência, o C3b da via clássica atua para amplificar a ativação do complemento da via alternativa. Reveja a via alternativa para ver que essa amplificação do complemento é possível. Ok?

Via das lectinas

Se você aprendeu a via clássica, a via das lectinas é muito semelhante, para não dizer fácil. Para a sua ativação, não há necessidade de anticorpos ligados à parede da bactéria, mas sim da ligação da lectina ligante de manose (MBL, do inglês, *mannose-binding lectin*) plasmática aos polissacarídeos bacterianos. Essas lectinas solúveis são proteínas do tipo colágeno que se assemelham demais à estrutura da proteína C1q, diferendo apenas nas proteases da sua constituição, que na MBL são as MASP1 e MASP2. Porém, apresenta as mesmas seis estruturas globulares da C1q e, diferentemente da C1q que necessita da presença de anticorpos, a MBL liga-se diretamente à parede da bactéria.

Assim, quando a MBL liga-se a resíduos de manose em polissacarídeos abundantes nas bactérias, é ativada e cliva as duas proteínas seguintes, a C4 em C4a e C4b. e a C2 em C2a e C2b. Os fragmentos C4b e C2a se ligam formando a enzima C3 convertase (C4b3a), com função semelhante à da C3 convertase das vias anteriores, ou seja, cliva a proteína C3 em C3a e C3b. Os fragmentos C3b gerados ligam-se à C3b da C3 convertase e formam a enzima C5 convertase (C4b2a3b), que cliva a próxima proteína, a C5, em C5a e C5b (**Figura 43**).

Você observou que é muito semelhante à via clássica, a partir da clivagem de C4 e C2, e que, a partir desse ponto, as proteínas seguintes são exatamente iguais, formando, ao final, o MAC, ocorrendo a lise da bactéria.

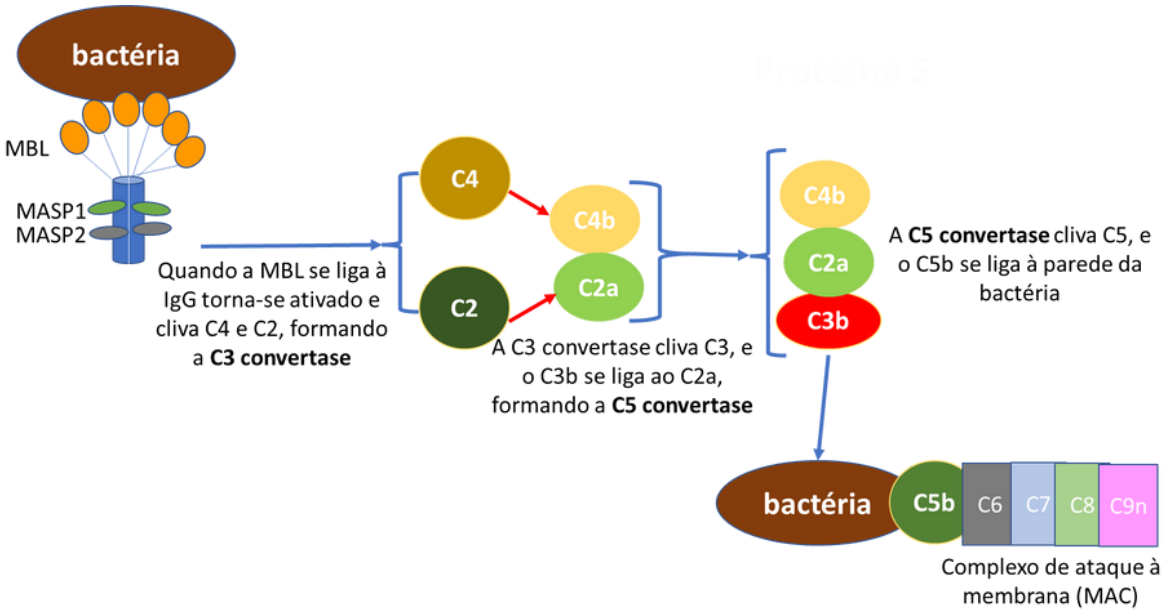


Figura 43. Ativação da via das lectinas do sistema complemento.

Funções do sistema complemento

Agora que conhecemos os detalhes da ativação das três vias do complemento, nos parágrafos seguintes, conversaremos um pouco sobre os mecanismos efetores dos fragmentos gerados durante a sua ativação:

- a opsonização de microrganismos pelo fragmento C3b, que é uma opsonina reconhecida pelo receptor de complemento do tipo 1 (CR1), expressa nos fagócitos;
- os fragmentos C3a e C5a, conhecidos como anafilatoxinas, participam da resposta inflamatória local como quimiocinas para neutrófilos. Atuam nas células endoteliais que revestem os vasos sanguíneos, induzindo a síntese de moléculas de adesão. Além disso, aumentam a permeabilidade vascular e estimulam a liberação de histamina e TNF-alfa pelos mastócitos;
- a formação de poros na membrana celular pelo MAC (C5b6789n), que destrói a integridade da membrana e induz lise osmótica, matando o microrganismo.

Curiosidades

Você sabia que a formação do MAC não é eficiente na parede das bactérias GRAM positivas? Pois é! A lise induzida pelo MAC é efetiva somente contra microrganismos que têm a parede delgada com as GRAM negativas, pois as proteínas C9, que formam o poro, não são compridas o suficiente para atravessar a parede espessa das GRAM positivas.

Você sabia que a deficiência hereditária de proteínas do complemento acarretam imunodeficiências? Pois é! A deficiência da proteína C3, importante para a ativação da via alternativa, pode aumentar a susceptibilidade a infecções bacterianas de recém-nascidos que podem ser fatais, como a infecção pelo *Staphilococcus aureus*.

Você lembra que falamos que a célula dendrítica folicular aprisiona antígenos para facilitar o seu reconhecimento pelo linfócito B? Pois é! Os fragmentos C3b que se ligam aos complexos imunes (antígeno-anticorpo) são reconhecidos pelas células dendríticas foliculares nos centros germinativos, permitindo a ativação adicional de linfócitos B e a seleção de linfócitos B que expressam BCR de alta afinidade com o antígeno.

Você sabia que a deficiência das proteínas iniciais da via clássica, a C4 e a C2, está associada a um aumento da incidência de LÚPUS, uma doença autoimune mediada por imunocomplexos? Pois é! Uma das funções da via clássica é eliminar os imunocomplexos da circulação, os quais se acumulam em pacientes com deficiência, causando inflamação no local em que os imunocomplexos são depositados, como vasculite, artite, glomerulonefrite, etc.

Você sabia que as atividades biológicas do sistema complemento ocorrem porque existem receptores na membrana das nossas células? Pois é! O receptor CR1, expresso nos fagócitos, liga-se à opsonina C3b. O CR2 estimula a ativação do linfócito B, é expresso no linfócito B e nas células dendríticas foliculares, liga-se à C4d, que é um produto de clivagem de C3b. O receptor CR3 é expresso em fagócitos, mastócitos e células NK.

Camila Távora Nogueira
Érica Batalha Gomes
Silvia Fernandes Ribeiro da Silva

Resposta imune adquirida durante a infecção por SARS-CoV-2

No *e-book* 2, estudamos a imunidade celular, e no presente *e-book*, a imunidade humoral. O que você acha de aplicarmos esses conhecimentos em relação à COVID-19?

QUEM É O SARS-CoV-2?

Em toda estratégia de guerra bem-sucedida, é imperativo que se conheça o inimigo, os seus mecanismos de virulência e escape do sistema imunológico.

Tudo começou em dezembro de 2019, quando a Organização Mundial de Saúde (OMS) tomou conhecimento sobre novos casos de pneumonia por causa ainda não identificada, em Wuhan, na China. Posteriormente, investigações realizadas por cientistas chineses isolaram o agente etiológico dessas infecções e descobriram tratar-se de um novo coronavirus (CoV), que, mais tarde, foi denominado de SARS-CoV-2, o causador da pandemia da COVID-19. Mas você sabia que este não é o único coronavírus? O SARS-CoV-2 é o sétimo vírus dessa família, sendo o primeiro deles identificado como causador de resfriados em 1965. Entretanto, como ocasionava apenas infecções leves e moderadas, não despertaram grande interesse das comunidades médica e científica até o surgimento da síndrome respiratória aguda grave na China, em 2002, conhecida pela sigla SARS (do inglês *severe acute respiratory syndrome*). Em 2012, outro coronavírus denominado MERS-CoV foi apontado como agente etiológico da síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS).

Apesar de fazer parte de uma família já conhecida, o SARS-CoV-2 destacou-se por ter sido capaz de causar uma pandemia, levando à morte de quase seis milhões de pessoas no mundo até março de 2022. As características específicas desse vírus e a maneira com que o nosso sistema imunológico trabalha para combatê-lo tornaram-se um importante objeto de estudo no meio científico.

Vamos conhecê-las?

COMO O SARS-CoV-2 INVADE AS NOSSAS CÉLULAS?

O SARS-CoV-2 é um vírus de RNA (ácido ribonucleico) cujo envelope proteico é composto por 1.273 aminoácidos. Ele pertence ao gênero betacoronavírus, e uma característica importante dessa família são as espículas proteicas em forma de coroa (**Figura 44**), por isso ficou conhecido pelo termo em latim *corona*. Essas espículas são compostas pela glicoproteína S (proteína *Spike*). Você vai ouvir falar muito sobre ela, pois, além de ser a proteína mais abundante na superfície do vírus, ainda exerce um papel importantíssimo na invasão das células.

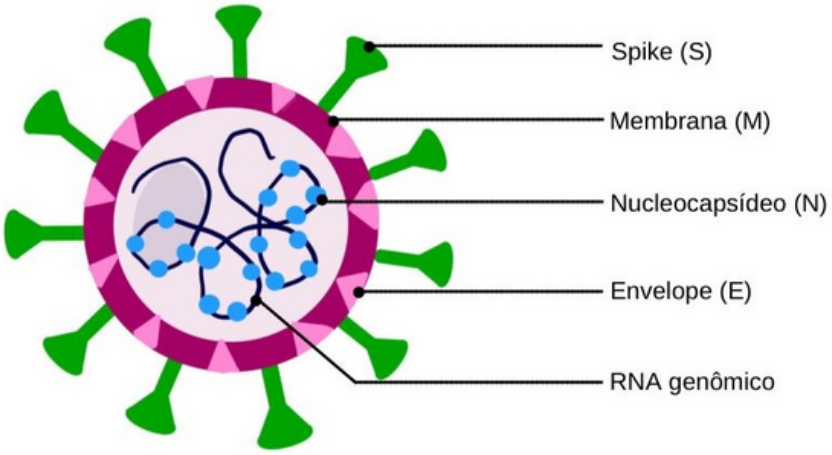


Figura 44. Estrutura do SARS-CoV-2. Fonte: Própria.

A proteína *Spike* subdivide-se em estruturas menores: as subunidades S1 e S2. A porção S1 possui regiões conhecidas como domínios de ligação do receptor (RBD) que interagem com o receptor para a enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) presente nas nossas células. A porção S2 é responsável pela fusão do vírus com a membrana celular do hospedeiro.

Quando comparados geneticamente, os vírus da família *corona* apresentam sinais evolutivos em seus genomas, evidenciando que cada vírus utilizou-se de um modo diferente para formar as espículas proteicas. Nas análises genéticas do SARS-CoV-2, há mutações adaptativas, principalmente na subunidade S1 que o torna capaz de se ligar com alta afinidade ao receptor ECA2, e isso favorece sua transmissibilidade e infecciosidade, que é 10 a 20 vezes maior que a de seus antecessores.

Vamos resumir o processo de invasão das células, mostrado na **Figura 45**, em etapas para ficar mais claro :

Etapa 1: o SARS-CoV-2 entra na célula por meio da ligação do RBD, localizado na subunidade S1 de sua espícula, com os receptores ECA2, presentes principalmente em enterócitos, células ciliadas e células epiteliais alveolares do tipo II;

Etapa 2: após essa interação, a subunidade S2 promove a fusão celular. Durante esse processo, há a ativação de proteínas transmembranas, como a serina protease transmembrana II (TMPRSS2). Essa ação da serina protease favorece a adesão do vírus à membrana plasmática celular e permite sua entrada no interior da célula.

Etapa 3: Lembra que falamos que o SARS-COV-2 é um vírus de RNA? Isso significa que seu material genético pode ser lido diretamente pelas estruturas celulares e, ao invadir, ele assume a maquinaria celular para se replicar e infectar novas células.

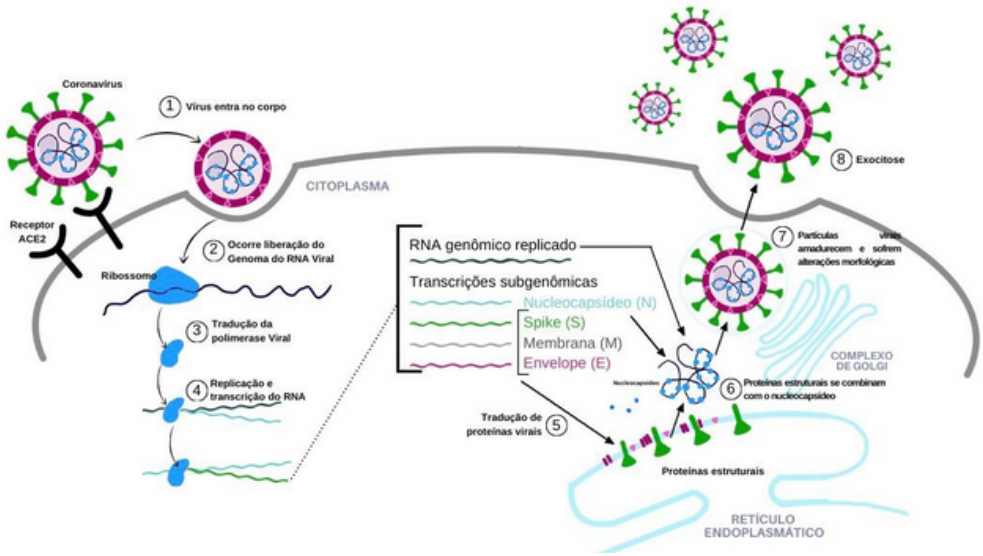


Figura 45. Ciclo de infecção do SARS-CoV-2. Fonte: própria.

Além de reconhecer e ligar-se ao receptor ECA2, a proteína S também interage com um receptor secundário, denominado NRP1. Essa interação dupla é mais um fator facilitador de sua entrada. Primariamente, a NRP1 tem papel na resposta a fatores de crescimento importantes para o desenvolvimento tecidual, especialmente o dos neurônios. Por essa razão, é possível que esse receptor seja uma potencial porta de entrada do sistema nervoso para o SARS-CoV-2.

Se considerarmos tais ligações como "a porta de entrada", o receptor ECA2 é considerado a fechadura para invasão do vírus, enquanto a NRP1 é a mão estendida que leva o vírus até essa fechadura para que a proteína *Spike* "agarre" a ECA2, e o vírus consiga entrar na célula (**Figura 46**). Essa facilitação é muito importante para o vírus, pois o ECA2 é pouco expresso na maioria das células.

Um aspecto relevante é que a NRP1 funciona como porta de entrada independente para células humanas que não têm o receptor ECA2, como as que estão presentes no trato respiratório, em especial as das fossas nasais. É sabido que o novo coronavírus também é capaz de infectar as poucas células humanas que não têm a NRP1. No entanto, as células que possuem ambos os receptores são mais infectadas do que aquelas que têm apenas um deles.

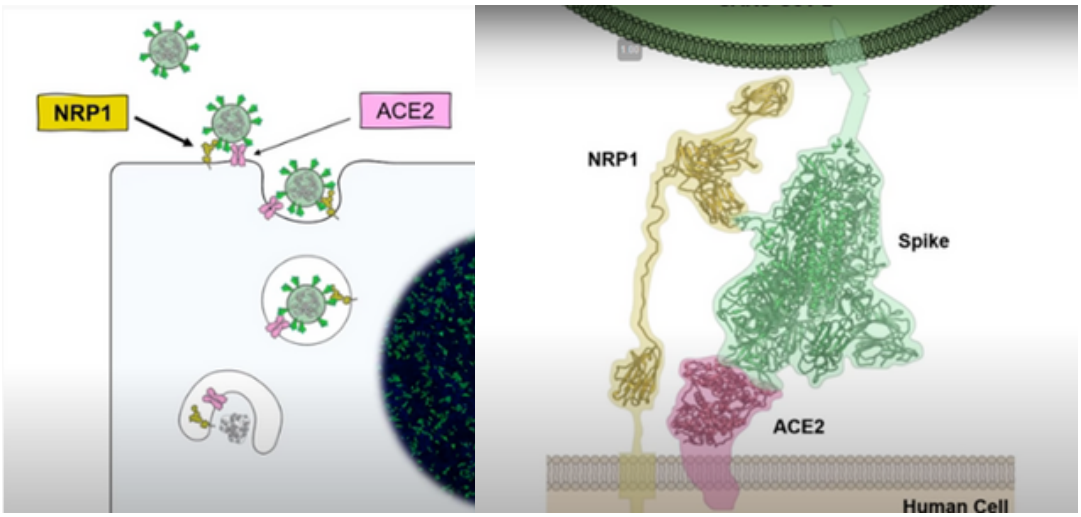


Figura 46. Entrada do SARS-CoV-2 nas células e a interação entre NRP1, ECA2 e a proteína *Spike*. Adaptado de https://www.science.org/content/early/2020/10/19/science.abd3072.

QUEM SÃO OS ANTICORPOS QUE NOS DEFENDEM CONTRA O SARS-CoV-2?

Quando o vírus invade nossas células, o sistema imunológico é acionado, e iniciam-se diversos tipos de respostas, entre elas, a resposta imune humoral com produção de anticorpos.

A produção de anticorpos pode ser direcionada a diferentes epítopos presentes em qualquer proteína existente no vírus. Apesar de a proteína *Spike* ser a proteína de superfície mais prevalente, considerando a estrutura do vírus por completo, a proteína do nucleocapsídeo (NC) é a mais abundante. É por isso que os testes que detectam anticorpos para NC são os mais sensíveis, já que são os anticorpos produzidos em maior quantidade.

No entanto, os anticorpos de especial interesse são aqueles aptos a neutralizar o vírus, os chamados **anticorpos neutralizantes**. São assim denominados por serem capazes de bloquear a interação do vírus com a célula hospedeira, ou seja, de impedir os mecanismos de entrada do vírus na célula. No caso do SARS-CoV-2, são os anticorpos com maior afinidade ao RBD da proteína S, que é a proteína de ligação ao hospedeiro. Além disso, são os mais específicos e estão associados à maior atividade neutralizante.

Ao contrário do que costuma ocorrer em outras doenças infecciosas, nas quais a detecção separada de IgG e IgM pode indicar se a infecção é aguda, contínua ou resolvida, na COVID-19 podem acontecer três tipos de **soroconversão**:

- IgM e IgG reagentes;
- IgM reagente antes de IgG;
- IgG reagente antes de IgM.

Existem casos, inclusive, de pacientes infectados nos quais a IgM nem sequer é detectada. Acredita-se que um dos determinantes para o nosso sistema imunológico convergir para um tipo de soroconversão em detrimento de outros seja a gravidade da doença. A soroconversão de IgM acontece praticamente ao mesmo tempo em casos graves e não graves, mas a soroconversão de IgG ocorre mais precocemente em casos graves. Por isso, o marcador sorológico mais sensível e precoce da COVID-19 é a dosagem de anticorpos totais maduros.

Curiosidades

Você sabe o que significa o termo soroconversão, muito utilizado na avaliação clínica de um paciente com infecção? Pois é! Mas antes definiremos o termo sorologia, que é o estudo ou a determinação dos anticorpos no soro ou no plasma do paciente. Assim, quando se realiza a sorologia para dengue, está subtendido que o teste vai determinar a presença de anticorpos IgM e/ou IgG no soro do paciente. Feito isso, passemos ao termo soroconversão. Digamos que você foi fazer a sorologia para dengue no terceiro dia do início dos sintomas, e o resultado deu não reagente para IgM. Lembra que a resposta imune humoral primária demora, em média, dez dias, para que os anticorpos sejam produzidos? Então, o seu resultado negativo não afasta o diagnóstico de dengue, pois pode ser um resultado "falso negativo". Caso você repita o exame após cinco dias, e o resultado for IgM reagente, significa que houve uma soroconversão, o que fecha o diagnóstico de dengue. Simples assim!

Quando os anticorpos são produzidos?

Aumentos graduais nas concentrações plasmáticas de IgM e IgG acompanham a evolução da infecção pelo SARS-CoV-2. Anticorpos IgM podem ser identificados no plasma de pacientes após três dias de infecção, com pico observado em duas ou três semanas, mantendo níveis detectáveis após um mês. Já os anticorpos IgG podem ser detectados no quarto dia após a infecção, sendo seu pico atingido, em média, após 17 dias e mantendo-se positivo em altas concentrações após dois meses da infecção. Ou seja, embora IgM e IgG possam ser detectados já nos primeiros dias de infecção, níveis mais altos ocorrem na segunda e na terceira semanas da doença.

Os títulos dos anticorpos IgM e IgG variam amplamente entre os indivíduos, provavelmente devido à carga viral e às manifestações clínicas mais leves ou graves.

Além das IgM e IgG, existe alguma outra imunoglobulina participando da defesa contra o SARS-CoV-2?

A resposta é sim! Estudos recentes apontaram a resposta de IgA sérica como mais intensa e persistente do que a resposta de IgM, podendo ser detectada na primeira semana após o início dos sintomas em 75% dos pacientes. Além disso, o pico da resposta de IgA sérica foi identificado entre 20 e 22 dias após o aparecimento dos sintomas, e esses níveis elevados se mantiveram por mais de 40 dias (**Figura 47**).

Curiosidades

Você lembra que falamos que há a IgA monomérica e a dimérica? Pois é! A IgA monomérica é a sérica detectada no soro e no plasma do indivíduo. Porém, a IgA dimérica é a secretora encontrada nas secreções, tais como saliva, leite materno, suor, etc., que protege as mucosas do trato gastrointestinal e do respiratório.

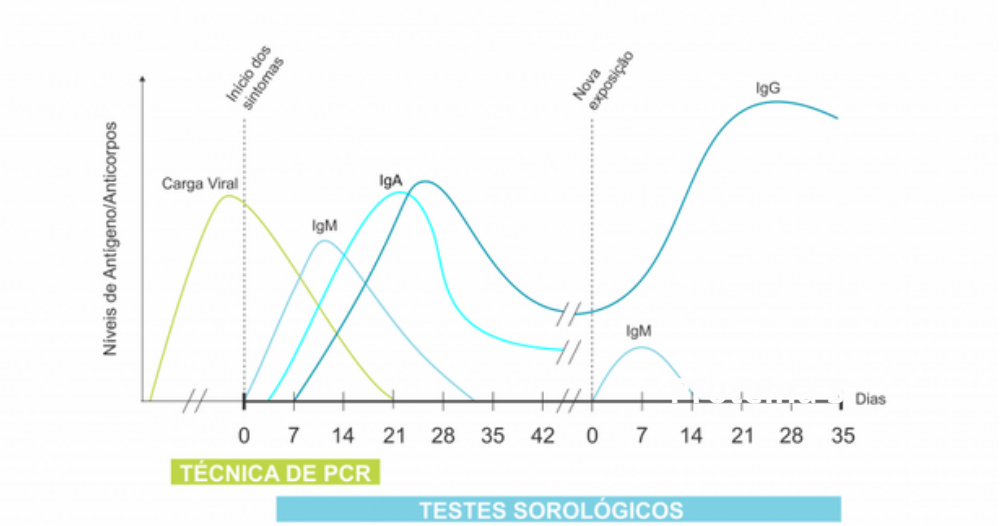


Figura 47. Cinética dos anticorpos IgM, IgA e IgG de pacientes com COVID-19 determinada pelos testes sorológicos. Fonte: adaptado de: https://doi.org/10.1111/all.14364.

NEM TUDO SÃO ANTICORPOS: PAPEL DA IMUNIDADE CELULAR

Quando pensamos em imunidade adquirida, logo nos lembramos dos anticorpos. Mas não podemos nos esquecer do outro braço do sistema imune: a imunidade celular! A imunidade celular é muito importante porque, uma vez estabelecida a infecção viral, e em presença de carga viral alta, os linfócitos T CD8+ (ou T citotóxicos) serão determinantes para induzir a morte de células infectadas e, com isso, reduzir o reservatório e a carga viral. Os linfócitos T CD4+ (ou T auxiliares) cooperam com os linfócitos T CD8+ para que estes possam exercer sua função de forma eficaz.

Diversos estudos identificaram linfócitos T CD4+ e T CD8+ específicos para o SARS-CoV-2 em pessoas com COVID-19, na ausência de anticorpos, e também em pessoas com história de infecção assintomática ou leve. Esse fato chama a atenção para o possível papel de proteção da imunidade celular mediada pelos linfócitos T, mesmo na ausência de anticorpos.

Além disso, estudos com *pools* de epítopos de SARS-CoV-2 em indivíduos não expostos ao vírus identificaram que os linfócitos T reagiram a alguns dos epítopos da proteína *Spike* e de outras porções do vírus. Os epítopos envolvidos apresentam alta homologia com epítopos de outros coronavírus, que são agentes de resfriados comuns e podem ser derivados de células de memória de exposições a infecções anteriores. Entretanto, a relevância clínica desse reconhecimento cruzado ainda é desconhecida, e as partes do vírus que são reconhecidas pelos linfócitos T em indivíduos não expostos são apenas uma pequena porção da resposta envolvida contra o SARS-CoV-2.

ESTIMULANDO A IMUNIDADE HUMORAL: O MECANISMO DAS VACINAS

A despeito das iniciativas globais para compreensão das respostas celulares e moleculares frente à infecção pelo SARS-CoV-2, o desenvolvimento de alternativas terapêuticas e preventivas para a doença permanece um grande desafio. Desse modo, o desenvolvimento de plataformas vacinais distintas para combater o SARS-CoV-2 revelou-se a melhor estratégia de enfrentamento da pandemia em nível individual e populacional.

O objetivo das vacinas, no geral, é promover uma resposta imune direcionada aos antígenos vacinais. Mecanismos complexos e variados compõem essa resposta, mas o mais comumente avaliado é a produção de anticorpos, pela facilidade de dosagem. Diversos tipos de anticorpos são produzidos nessa resposta, incluindo os anticorpos neutralizantes. Além deles, há outros mecanismos de proteção para os quais ainda não existem testes de avaliação no momento, como dosagem de linfócitos T específicos.

Logo, a não detecção de anticorpos no indivíduo não significa necessariamente que ele esteja desprotegido. No entanto, a presença de anticorpos já formados é um bom indício de que houve resposta imunológica significativa e de que há maior probabilidade de este indivíduo não desenvolver quadros graves.

Atualmente, estão disponíveis oito vacinas que utilizam três diferentes tecnologias capazes de induzir a produção de anticorpos contra o SARS-CoV-2:

- vacina de RNA mensageiro (RNAm): essa tecnologia é baseada na produção de um RNAm sintético que é processado no ribossomo e não entra no núcleo celular. No ribossomo, a mensagem traduzida é para que a proteína *Spike* seja sintetizada e, uma vez que isso acontece, essa proteína deixa as células e é capturada e processada pela célula dendrítica, que apresentará os peptídeos ao linfócito T CD4+, que, por sua vez, vai interagir com os linfócitos B. Estes, ao se diferenciarem em plasmócitos, gerarão anticorpos contra a proteína *Spike* do vírus. Essa historinha vocês já conhecem, né? Essas proteínas acabam degradadas e não são mais encontradas no organismo entre dois a sete dias. **Tecnologia empregada pela Pfizer e Moderna**.
- vacina de vetor viral: a plataforma vacinal utilizada é o uso do vetor viral (adenovírus - vírus de resfriado comum) que não tem capacidade de se multiplicar e possui genoma modificado para expressar a proteína *Spike*. O adenovírus adere à superfície da célula e é endocitado. Uma vez no interior celular, o adenovírus deposita o seu DNA dentro do núcleo. Lembre-se que, apesar de o adenovírus ser incapaz de replicar-se, o DNA por ele carregado pode ser lido e transcrito e é isso o que acontece: um RNAm é formado e traduzido na proteína *Spike*. Depois, a proteína *Spike* migra para a membrana celular, e o sistema imune é capaz de reconhecê-la. Além disso, a presença do adenovírus por si só gera um sinal de alarme e ativa o sistema imune, resultando em uma reação mais forte das células de defesa frente à proteína *Spike*. **Tecnologia da Oxford/AstraZeneca, Sputinik V e Janssen Farmacêutica (Johnson & Johnson)**.

- vacina de vírus inativado: essa estratégia é a utilização do próprio SARS-CoV-2, inativado, é claro! Durante a produção da vacina, o vírus é multiplicado em células e, logo após, é exposto a um agente químico para inativá-lo. Depois são realizadas a purificação e a formulação junto a um adjuvante (substância para melhorar a eficácia da vacina). Ao ser injetado no organismo, esse vírus não é capaz de causar doença já que não se reproduz, mas induz uma resposta imunológica com produção de anticorpos. Uma vantagem desse método é que o vírus inativado contém todas as suas proteínas, e a célula dendrítica, ao capturá-lo e processá-lo, vai gerar peptídeos imunogênicos contra todas as proteínas do vírus, além da proteína *Spike*. Essa estratégia permite a geração de uma resposta imune humoral mais abrangente contra diferentes epítopos do vírus, aumentando, assim, as chances de proteção contra as variantes. **Tecnologia da Coronavac, Sinopharm e Covaxin**.

Um ponto que vale a pena conversamos é sobre a "**Hipótese de Imunidade Híbrida**". Esse fenômeno é decorrente da imunidade natural desenvolvida após a infecção pelo vírus e da imunidade adquirida resultante da vacinação. A combinação das duas imunidades, natural e adquirida, desencadeia uma produção de anticorpos cerca de 25 a 100 vezes maior, mediada por linfócitos B de memória e linfócitos T CD4+ e T CD8+, resultando em aumento da proteção cruzada contra as variantes do SARS-CoV-2 (**Figura 48**).

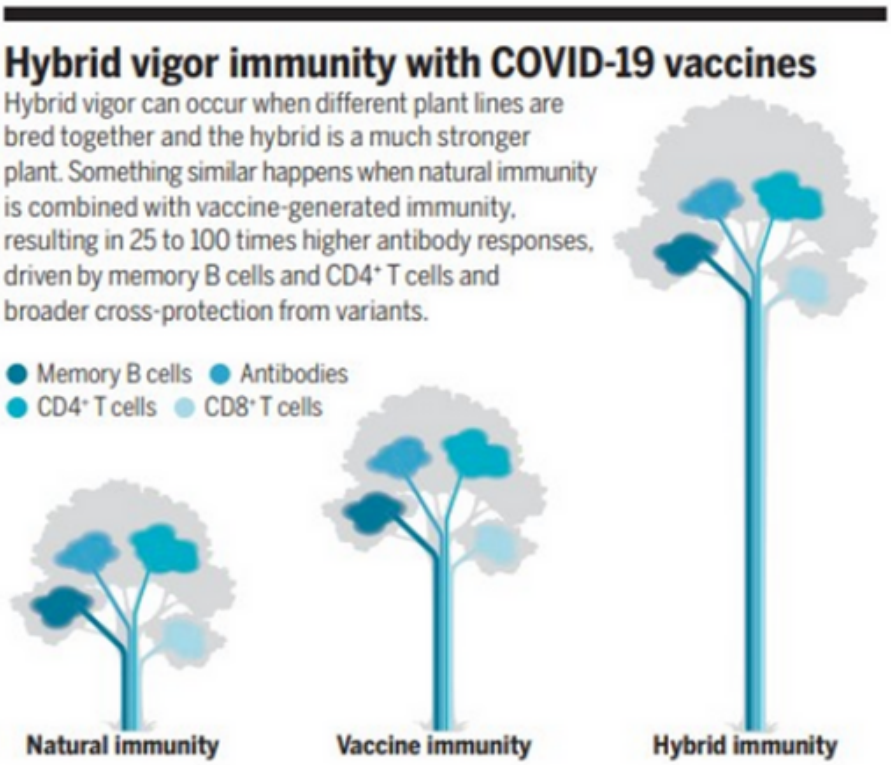


Figura 48. Representação gráfica da imunidade natural, imunidade com vacina e imunização híbrida. (CROTTY, 2021)

1) Durante o atendimento de uma gestante no Posto de Saúde, é decidido fazer o rastreio para toxoplasmose, e a médica, Dra. Adriana, coautora do *e-book* 1, resolve testar o conhecimento de seus alunos, mas, antes de perguntar aos alunos a conduta correta, informa o seguinte: 90% dos casos de toxoplasmose em adultos são assintomáticos e, portanto, o rastreio para essa doença é muito importante para prevenir a infecção congênita.
Qual o resultado da sorologia que define que a gestante foi exposta ao *Toxoplasma gondii*, mas não está com a toxoplasmose ativa?

a) IgG reagente, IgM não reagente.
b) IgG não reagente, IgM reagente.
c) Somente a IgM reagente, não há necessidade de se realizar a IgG.
d) Somente a IgG não reagente, não há necessidade de se relizar a IgM.

2) A combinação mais provável para que aconteça a eritroblastose fetal é:

a) mãe Rh+, pai Rh-, filho Rh-.
b) mãe Rh-, pai Rh+, filho Rh+.
c) mãe Rh-, pai Rh+, filho Rh-.
d) mãe Rh+, pai Rh+, filho Rh-.

3) Paulo, 26 anos, foi picado por uma abelha no pescoço. Após alguns minutos, desenvolveu urticária e opressão torácica e foi levado para a emergência. Essa reação foi causada por:

a) IgA.
b) IgG.
c) IgE.
d) IgM.

4) O Complemento participa tanto da imunidade inata quanto da adquirida. Acerta dos mecanismos efetores do complemento, leia as afirmativas a seguir.

I. A via das lectinas do complemento, diferentemente da via clássica, não gera o fragmento C3b, importante para opsonização.
II. O fragmento C5a, importante na inflamação aguda, atrai neutrófilos para a infecção.
III. Somente anticorpos ligados a antígenos, e não anticorpos livres circulantes, podem iniciar a ativação da via clássica do complemento.
IV. Na imunidade inata, somente a via alternativa é eficiente, as demais vias do complemento são ativadas mais tardiamente.

É correto o que se afirma em:

a) I e IV apenas.
b) II e III apenas.
c) III e IV apenas.
d) I, II, III e IV.

5) Durante discussão para tomada de conduta terapêutica, três internos discutem sobre um caso em que talvez seja indicada imunoterapia com anticorpos IgG. **André** afirma que a IgG protege as mucosas, sendo importante nas infecções do trato respiratório. **Bernardo** relata que a IgG poderia ser usada nos casos em que se necessita de uma potente opsonina para estimular a fagocitose. **Carla** adiciona que a IgG, por ser um pentâmero, impediria a entrada do patógeno nas nossas células, inibindo as infecções em pacientes com baixa imunidade. Qual(is) aluno(s) emitiu(iram) uma afirmação correta?

a) André e Carla.
b) Bernardo e Carla.
c) Somente o André.
d) Somente o Bernardo.

6) As vacinas mais eficazes e atualmente disponíveis no mercado contra o vírus da hepatite B funcionam estimulando a produção de anticorpos IgG. Identifique o mecanismo utilizado pela IgG para impedir que o vírus entre no hepatócito e cause hepatite.

a) ADCC.
b) Opsonização.
c) Neutralização.
d) Ativação do complemento.

7) Na imunidade neonatal, os anticorpos maternos são transportados através da placenta para o feto, protegendo o recém-nascido de infecções nos primeiros seis meses de vida. Identifique o anticorpo relatado no enunciado.

a) IgM pentamérica.
b) IgE monomérica.
c) IgA dimérica.
d) IgG monomérica.

8) Um paciente, 48 anos, está com cirurgia marcada para realizar esplenectomia (retirada do baço) no final de maio do presente ano. Em decorrência do risco de infecções fatais pelo pneumococo em indivíduos não vacinados, o paciente foi orientado a tomar a vacina contra o *Streptococcus pneumoniae* em março.

Sabendo que o paciente NÃO tomou a vacina, qual a consequência desse ato caso o pneumococo caia na corrente sanguínea dele após a cirurgia?

a) Não haverá produção de anticorpos IgM contra o pneumococo pelo linfócito B da zona marginal, que é independente de T.
b) Com a ausência de células dendríticas da polpa branca não haverá ativação dos T CD8+, necessários para ativação dos linfócitos B.
c) A ausência dos T CD4+ efetores, gerados na polpa vermelha, acarretará ausência de produção de IgG anti-pneumococo.
d) A inexistência de folículos linfoides na polpa vermelha impossibilitará o encontro da célula dendrítica com o linfócito B, sem produção de IgM.

IMMUNOGAMES - IMUNIDADE HUMORAL: CHARADAS

1

Sou uma célula apresentadora de antígeno que participa da reação do centro germinativo.

Sou um dos órgãos mais importantes para o nosso sistema imune, especialmente no combate a bactérias encapsuladas.

2

3

Sou uma célula linfocítica, e minha principal função é secretar citocinas que auxiliam na ativação e sobrevivência dos linfócitos B.

IMMUNOGAMES - IMUNIDADE HUMORAL: CAÇA-PALAVRAS

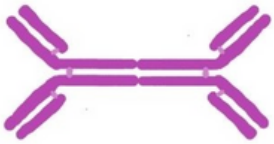
p a v g e r m i n a t i v o e
l r i a g e b a f v m a r e m
a t o t r m e c a n u d e l a
s o d t e l m a n o c f o t t
m n v e e s e n c r e f r a u
o m i s o i s i r u s e i t r
c r m a r e c l o c a n g a a
i d s t e i s o t i p o e l c
t e g f e n o t r r o l m e a
o i n o s e n n e r v m i t o
b n i n d e p e n d e n t e n

- O linfócito B é capaz de realizar dois tipos de reposta: T-dependente e T-_____.
- O antígeno que inicia a resposta T-dependente deve ser de origem _____.
- Na reação do centro _____ ocorre um processo denominado de _____ da afinidade.
- O _____ de vida longa é capaz de secretar anticorpos com diferentes _____.

IMMUNOGAMES - IMUNIDADE HUMORAL: ESQUEMA

- Opsonização
- Via clássica do complemento
- ADCC
- Imunidade neonatal
- **Citocina de estímulo:** IFN-γ

- Via clássica do complemento
- Receptor de antígeno BCR (de membrana)
- **Isotipo padrão**



- Imunidade das mucosas
- **Citocina de estímulo:** TGF-B

- Receptor de antígeno BCR (de membrana)

- Imunidade contra helmintos
- Reações de hipersensibilidade imediata
- **Citocina de estímulo:** IL-4

ABBAS, Abul K.; LITCHTMAN, Andrew H.; PILLAI, Shiv. Imunologia Celular e Molecular. 9. ed. [S.L.]. Elsevier, 2019.

ABBAS, Abul K.; LITCHTMAN, Andrew H.; PILLAI, Shiv. Cellular and Molecular Immunologya. 10. ed. [S.L.]. Elsevier, 2022.

ALONSO, G. T.; FOMIN, D. S.; RIZZO, L. V. Linfócitos T auxiliares foliculares humanos : células essenciais para a resposta de anticorpos. Einstein, v. 19, p. 1–5, 2021.

BEDOYA, S. K.; LAM, B.; LAU, K.; LARKIN, J. Th17 Cells in Immunity and Autoimmunity. Clin Dev Immunol, [S.L.], v. 2013, p. 1-16, 2013.

BHAUMIK, S. et al. Cellular and Molecular Dynamics of Th17 Differentiation and its Developmental Plasticity in the Intestinal Immune Response. Frontiers In Immunology, [S.L.], v. 8, p. 1-10, 31 mar. 2017.

BOLDRINI, V. O. Estudo dos linfócitos B e células dendríticas plasmocitóides citotóxicos no sangue periférico de pacientes com esclerose múltipla = Study of B lymphocytes and plasmacytoid dendritic cells in the peripheral blood of patients with multiple sclerosis. Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual de Campinas, Instituto de Biologia, Campinas, SP. Available from <http://www.repositorio.unicamp.br/handle/REPOSIP/316937>.access on 23 July 2020.

CANTUTI-CASTERVETRI, L. *et al*. Neuropilin-1 facilitates SARS-CoV-2 cell entry and infectivity. SCIENCE 20 Oct v. 370, p. 856-860, 2020.

CROTTY, S. Coronavirus Hybrid immunity. Science, v. 372, p. 1392-1393, 2021.

CRUVINEL, W. M., et al. Sistema imunitário: parte i. fundamentos da imunidade inata com ênfase nos mecanismos moleculares e celulares da resposta inflamatória. Revista Brasileira de Reumatologia, [S.L.], v. 50, n. 4, p. 434-447, ago. 2010. FapUNIFESP (SciELO). http://dx.doi.org/10.1590/s0482-50042010000400008.

CYSTER, J. G., *et al*. B Cell Responses: Cell Interaction Dynamics and Decisions. Cell, v. 177, 2019.

DELVES, P. J.; *et al.* ROITT - Fundamentos de Imunologia - 13. ed. - Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2018.

GARANINA, E., *et al*. Antibody and T Cell Immune Responses to SARS-CoV-2 Peptides in COVID-19 Convalescent Patients. Frontiers in Microbiology, v. 13, p. 1-15, 2022.

DULUC, D.; JOO, H.; NI, L. *et al*. Induction and Activation of Human Th17 by Targeting Antigens to Dendritic Cells via Dectin-1. The Journal Of Immunology, [S.L.], v. 192, n. 12, p. 5776-5788, 16 maio 2014. .

ITURRY-YAMAMOTO, G.R.; PORTINHO, C.P. Sistema complemento: ativação, regulação e deficiências congênitas e adquiridas. Rev. Assoc. Med. Bras., São Paulo , v. 47, n. 1, p. 41-51, Mar. 2001 . Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42302001000100029&lng=en&nrm=iso>. access on 23 July 2020.

JKENNETH, M. Imunobiologia de Janeway. 8a ed. Artmed, 2014.

LIAO, W.; et al. Characterization of T-Dependent and T-Independent B Cell Responses to a Virus-like Particle. J Immunol, v. 198, p. 3846-3856, 2017.

MESQUITA JÚNIOR, D.; ARAÙJO, J. A. P.; *et al*. Sistema imunitário - parte II: fundamentos da resposta imunológica mediada por linfócitos T e B. Revista Brasileira de Reumatologia, [S.L.], v. 50, n. 5, p. 552-580, out. 2010. Springer Science and Business Media LLC. http://dx.doi.org/10.1590/s0482-50042010000500008.

NURIEVA, R I., et al. Generation of T follicular helper cells is mediated by interleukin-21 but independent of T helper 1, 2, or 17 cell lineages. Immunity, v. 29(1), p. 138-49, 2008.

OLIVEIRA, P. R. S.; TAVARES, N. M. Resposta imune humoral na COVID-19. In: BARRAL-NETTO, M.; BARRETO, M. L.; PINTO JUNIOR, E. P.; ARAGÃO, E. (org.). Construção de conhecimento no curso da pandemia de COVID-19: aspectos biomédicos, clínico-assistenciais, epidemiológicos e sociais. Salvador: Edufba, 2020. v. 1. https://doi.org/10.9771/9786556300443.004

SILVA, S. F. R. & SILVA, S. L. Imunologia Básica: Parte 1. E-book,p. 1-65, 2021.

SILVA, S. F. R. & SILVA, S. L. Imunologia Básica: Parte 2. E-book,p. 1-85, 2021.

SILVA, C. N.; CEIA, F.; TAVARES, M. SARS-CoV-2 Immune Response: An Overview. Medicina Interna vol.27 supl.1 Lisboa maio 2020.

UZUNIAN, A. Coronavirus SARS-CoV-2 and Covid-19. J Bras Patol Med LaB, ; 56: 1-4, 2020.

VAN ROOYEN, C. *et al*. Comparison of T-cell immune responses to SARS-CoV-2 spike (S) and nucleocapsid (N) protein using an in-house flow-cytometric assay in laboratory employees with and without previously confirmed COVID-19 in South Africa: nationwide cross-sectional study. Journal of Clinical Pathology, p. jclinpath-2021-207556, 2022.

YOUSSIF, M. Ali. Lectin Pathway Mediates Complement Activantion by SARS-CoV-2 Proteins. Frontiers em Imunologia, 2021. Disponível em: https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.714511. Acesso em:13/07/2021.

1. opção a). IgG reagente mostra que a gestante já teve contato com o Toxoplasma gondii, e IgM não reagente evidencia que não está com a infecção ativa .

2. opção b). A mãe é Rh- e o filho herdou o Rh+ do pai, que é Rh+.

3. opção c). A IgE está associada a quadros de alergias.

4. opção b). O C5a é uma excelente substância quimiotática gerada com a formação da C5 convertase nas três vias do sistema complemento. Somente anticorpos ligados à parede do microrganismo ou à parede de uma célula podem participar da ativação da via clássica do complemento.

5. opção d). Somente Bernardo. A IgG é uma potente opsonina produzida nas respostas imunes humorais.

6. opção c). A neutralização é um dos principais mecanismo efetores da IgG, que age impedindo a ligação do vírus na célula do hospedeiro.

7) opção d). IgG monomérica é a única que atravessa a barreira placentária. Já a IgA dimérica é transferida ao bebê pelo leite materno.

8) opção a). A ausência do baço impossibilitará a produção de anticorpos IgM contra a cápsula do pneumococo, que são produzidos pelos linfócitos B da zona marginal do baço.

IMMUNOGAMES - IMUNIDADE HUMORAL (GABARITO)

ImmunoGames – Imunidade Humoral: Charadas

1) Célula dendrítica folicular

2) Baço

3) Linfócito T folicular

ImmunoGames – Imunidade Humoral: Caça-palavras

p	a	v	g	e	r	m	i	n	a	t	i	v	o	e
l	r	i	a	g	e	b	a	f	v	m	a	r	e	m
a	t	o	t	r	m	e	c	a	n	u	d	e	l	a
s	o	d	t	e	l	m	a	n	o	c	f	o	t	t
m	n	v	e	e	s	e	n	c	r	e	f	r	a	u
o	m	i	s	o	i	s	i	r	u	s	e	i	t	r
c	r	m	a	r	e	c	l	o	c	a	n	g	a	a
i	d	s	t	e	i	s	o	t	i	p	o	e	l	c
t	e	g	f	e	n	o	t	r	r	o	l	m	e	a
o	i	n	o	s	e	n	n	e	r	v	m	i	t	o
b	n	i	n	d	e	p	e	n	d	e	n	t	e	n

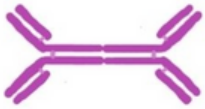
ImmunoGames – Imunidade Humoral: Esquema

IgG

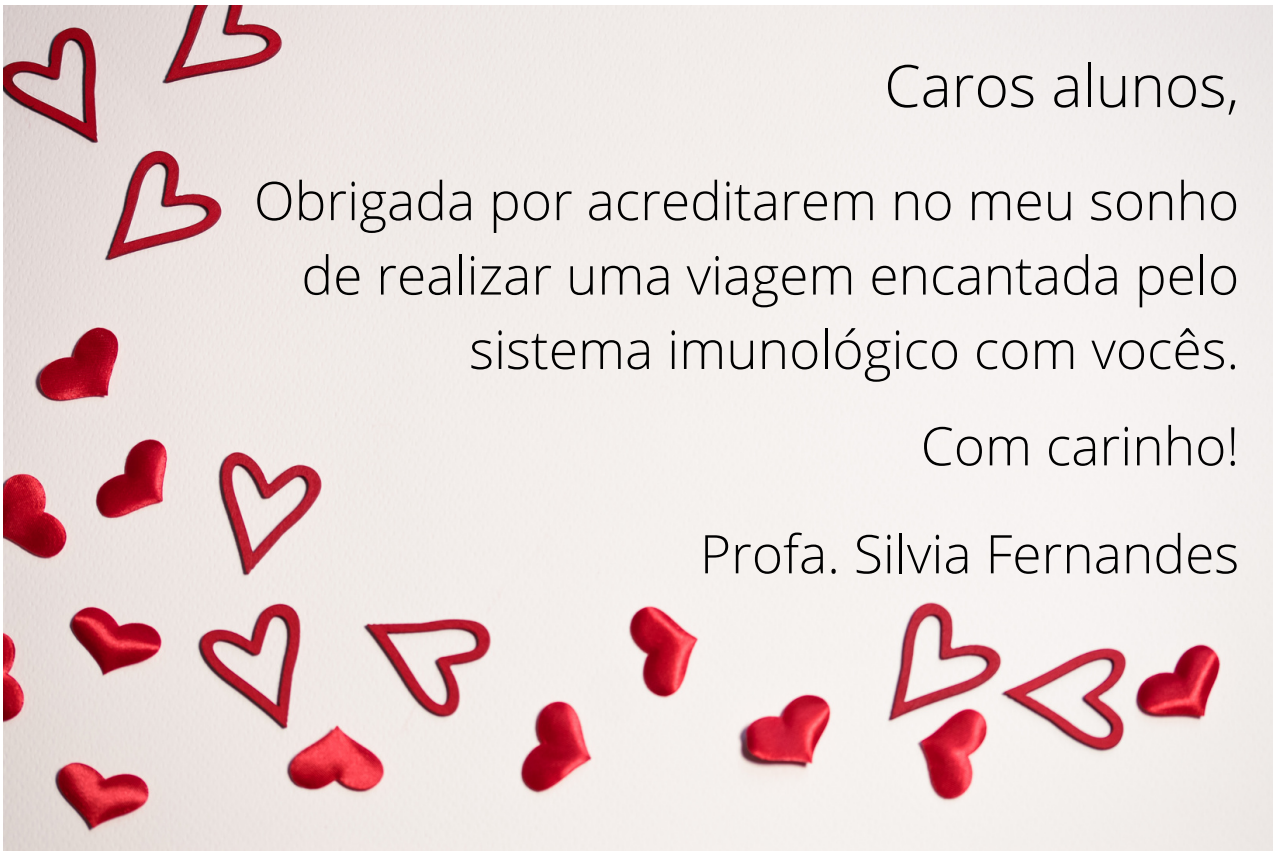
IgD

IgM

IgE



IgA

"Tudo o que um sonho precisa
para ser realizado
é alguém que acredite
que ele possa ser realizado"

Roberto Shinyashiki