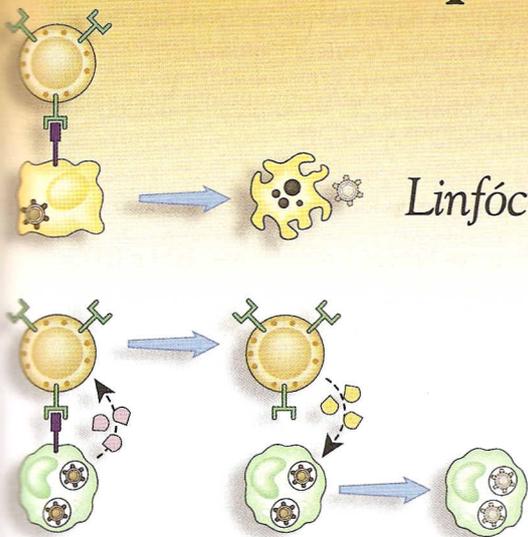


# Respostas Imunes Humorais

## Ativação dos Linfócitos B e Produção de Anticorpos



A imunidade humoral é mediada por anticorpos e é o braço da resposta imune adaptativa que funciona para neutralizar e eliminar microorganismos extracelulares e toxinas microbianas. A imunidade humoral é mais importante do que a imunidade celular na defesa contra microorganismos com cápsulas ricas em polissacarídeos e lipídios e contra as toxinas de polissacarídeos e lipídios. A razão para isto é que as células B respondem a e produzem anticorpos específicos para diversos tipos de moléculas, mas as células T, mediadoras da imunidade celular, reconhecem e respondem apenas aos antígenos protéicos. Os anticorpos são produzidos pelos linfócitos B e sua progênie. Os linfócitos B virgens identificam os antígenos mas não produzem anticorpos, e a ativação destas células estimula a sua diferenciação em células efetoras produtoras de anticorpos. Neste capítulo, o processo e o mecanismo da ativação das células B e da produção de anticorpos são descritos concentrando-se nas seguintes questões:

### Fases e Tipos de Respostas Imunes Humorais

#### Estimulação dos Linfócitos B pelos Antígenos

- Sinalização nas Células B Induzida por Antígenos
- O Papel dos Complementos Protéicos na Ativação das Células B
- Conseqüências Funcionais da Ativação das Células B Mediada por Antígenos

#### A Função dos Linfócitos T Auxiliares nas Respostas Imunes Humorais aos Antígenos Protéicos

- Ativação e Migração das Células T Auxiliares
- Apresentação de Antígenos pelos Linfócitos B às Células T Auxiliares
- Mecanismos da Ativação dos Linfócitos B Mediados pelas Células T Auxiliares
- Troca de Classe de Cadeia Pesada (Isotipos)
- Maturação da Afinidade

#### Respostas dos Anticorpos aos Antígenos Independentes de T

#### Regulação das Respostas Imunes Humorais: *Feedback* de Anticorpos

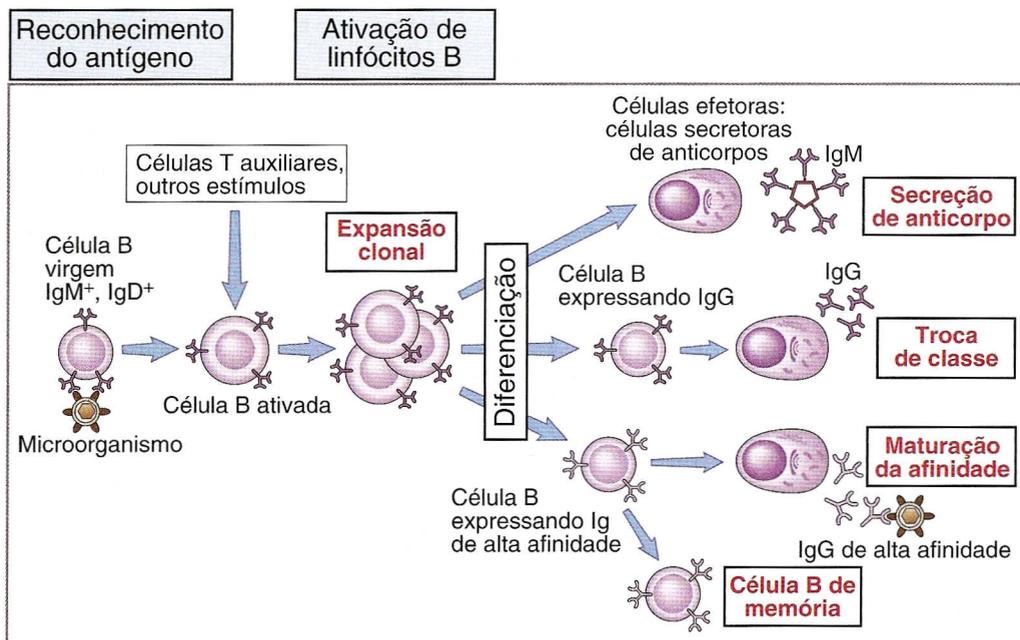
#### Resumo

- Como os linfócitos B que expressam receptores são ativados e transformados em células secretoras de anticorpos?
- Como ocorre o processo de ativação regulada das células B de modo que os tipos mais úteis de anticorpos sejam produzidos em resposta a tipos diferentes de microorganismos?

O Capítulo 8 descreve como os anticorpos produzidos durante as respostas imunes humorais funcionam para defender os indivíduos contra microorganismos e toxinas.

### Fases e Tipos de Respostas Imunes Humorais

Os linfócitos B virgens expressam duas classes de anticorpos ligados a membranas, IgM e IgD, que funcionam como receptores para os antígenos. Estas células B virgens são ativadas por antígenos e por outros sinais que serão descritos posteriormente neste capítulo. A ativação dos linfócitos B resulta na proliferação de células específicas para antígeno, também chamadas de expansão clonal, e sua diferenciação em células efetoras que secretam ativamente anticorpos (Fig. 7-1). Os anticorpos secretados apresentam a mesma especificidade que os receptores de membrana nas células B virgens que identificaram a presença de antígenos para iniciar a resposta. Uma célula B ativada pode gerar até 4.000 células secretoras de anticorpos, que podem produzir até  $10^{12}$  moléculas de anticorpos por dia. A imunidade humoral pode, portanto, acompanhar a rápida proliferação dos microorganismos. Durante a sua diferenciação, algumas células B podem começar a produzir anticorpos de diferentes classes de cadeias pesadas (ou isotipos), que medeiam diferentes funções efetoras e são especializadas no combate de diferentes tipos de



**Figura 7-1** Fases das respostas imunes humorais. Os linfócitos B virgens identificam os antígenos e, sob a influência das células T auxiliares e de outros estímulos (não exibidos), as células B são ativadas para se proliferar, dando origem à expansão clonal, e para se diferenciar em células efectoras secretoras de anticorpos. Algumas das células B ativadas sofrem troca de classe de cadeia pesada e maturação da afinidade, e tornam-se células de memória de longa duração.

microorganismos. Este processo é chamado de **troca de classe de cadeia pesada (isotípica)**. A exposição repetida a um antígeno protéico resulta na produção de anticorpos com afinidade crescente ao antígeno. Este processo é chamado de **maturação da afinidade** e leva à produção de anticorpos com maior capacidade de se ligar e de neutralizar microorganismos e suas toxinas.

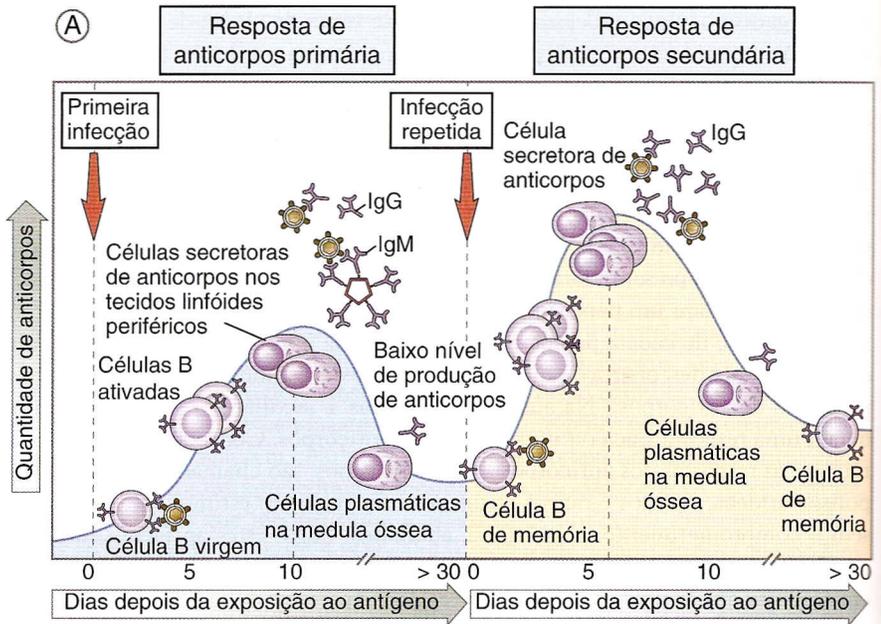
As respostas dos anticorpos a diferentes antígenos são classificadas como dependentes de T ou independentes de T, segundo a necessidade de células T auxiliares. Os linfócitos B identificam e são ativados por uma grande variedade de antígenos, incluindo proteínas, polissacarídeos, lipídios e pequenas substâncias químicas. Os antígenos protéicos são processados nas células apresentadoras de antígenos e são identificados pelos linfócitos T auxiliares, que desempenham um papel importante na ativação de células B e são indutores potentes da troca de classe de cadeia pesada e da maturação da afinidade. (A expressão linfócitos T *auxiliares* derivou da descoberta de que algumas células T estimulam, ou auxiliam, os linfócitos B na produção de anticorpos.) Na ausência de células T auxiliares, os antígenos protéicos desencadeiam uma resposta fraca ou inexistente dos anticorpos. Conseqüentemente, os antígenos protéicos e as respostas dos anticorpos a estes antígenos, são chamados de “dependentes de T”. Os polissacarídeos, lipídios e outros antígenos não-protéicos estimulam a produção de anticorpos sem o comprometimento de células T auxiliares. Logo, estes antígenos não-protéicos e as respostas de anticorpos a eles são chamados de “independentes de T”. Os anticorpos produzidos em resposta aos antígenos independentes de T apresentam uma troca de classe de cadeia pesada e uma maturação da afinidade relativamente baixas. Grande parte deste capítulo é dirigida ao papel das células T auxiliares na produção de anticorpos e às respostas de anticorpos aos antígenos protéicos dependentes de T. As respostas aos antígenos independentes de T são discutidas mais amplamente no final deste capítulo.

As respostas dos anticorpos às primeiras e subseqüentes exposições a um antígeno, chamadas de respostas primárias e secundárias, diferem de maneira quantitativa e qualitativa (Fig. 7-2). As quantidades de anticorpos produzidas depois do primeiro contato com um antígeno (*i. e.*, respostas primárias) são menores do que as quantidades de anticorpos produzidas na imunização repetida (*i. e.*, respostas secundárias). Com os antígenos protéicos, as respostas secundárias também mostram aumento da troca de classe de cadeia pesada e maturação da afinidade, pois os estímulos repetidos por um antígeno levam ao aumento no número de linfócitos T auxiliares.

Com esta introdução, a discussão passa para os estímulos que ativam os linfócitos B, o modo pelo qual as células B virgens se diferenciam em células secretoras de anticorpos, e os processos de troca de classe de cadeia pesada e maturação da afinidade.

## **Estimulação dos Linfócitos B pelos Antígenos**

As respostas imunes humorais têm início quando os linfócitos B específicos para antígeno nos folículos linfóides do baço, linfonodos e nos tecidos mucosos linfóides reconhecem a presença de antígenos. Alguns dos antígenos dos microorganismos que entram nos tecidos ou estão presentes no sangue são levados e concentrados nos folículos ricos em células B dos órgãos linfóides periféricos; os mecanismos responsáveis por esta captação do antígeno nas zonas de células B não estão bem definidos. Os linfócitos B específicos para um antígeno usam seus receptores de imunoglobulina ligados à membrana (Ig) para reconhecer um antígeno na sua conformação nativa (*i. e.*, sem necessidade de processamento). A identificação do antígeno dá origem às vias de sinalização que desencadeiam a ativação da célula B. Assim como ocorre com os linfócitos T, a ativação da célula B também precisa de sinais subseqüentes, muitos dos quais são produzidos durante as reações imunes inatas dos microorganismos. Na seção seguinte, vamos descrever os sinais para a ativação das células B, seguido por uma discussão sobre as conseqüências funcionais desses sinais.

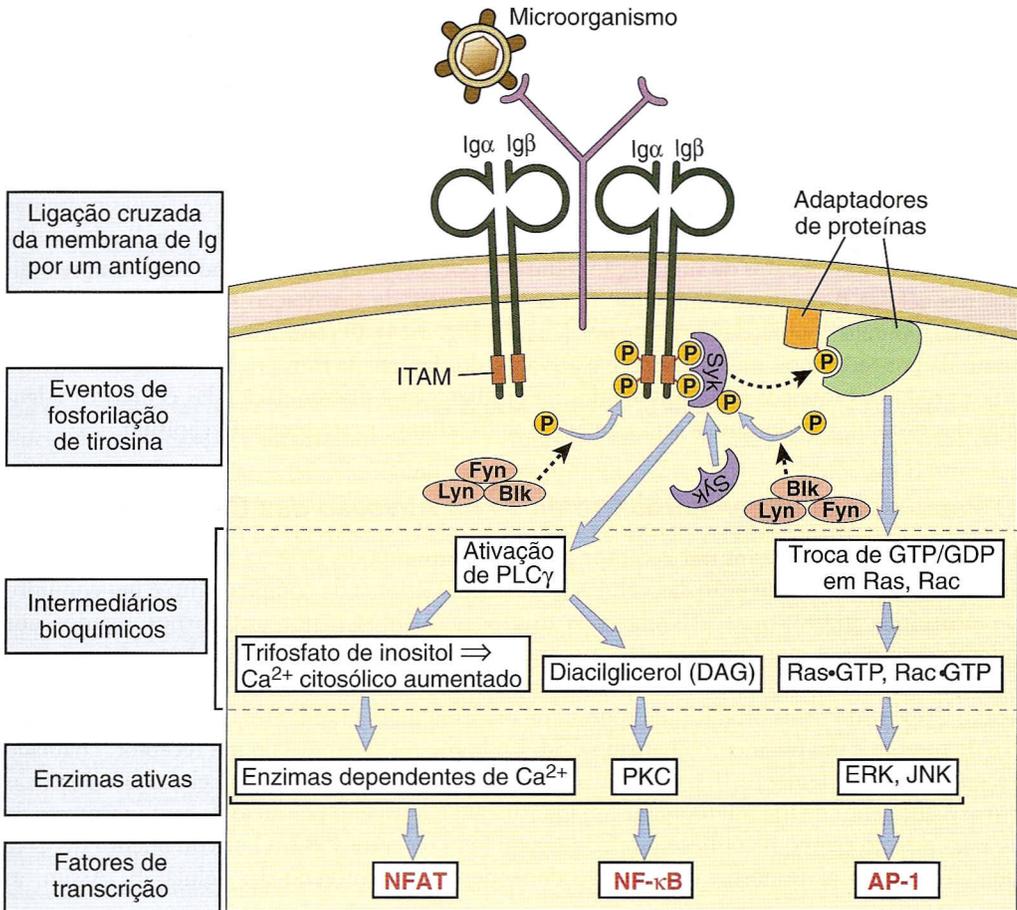
**(B)**

	Resposta primária	Resposta secundária
Intervalo depois da imunização	Geralmente 5-10 dias	Geralmente 1-3 dias
Pico de resposta	Menor	Maior
Isotipo de anticorpo	Geralmente IgM > IgG	Aumento relativo de IgG e, em algumas situações, de IgA ou IgE (troca de classe de cadeia pesada)
Afinidade de anticorpo	Menor afinidade média, mais variável	Maior afinidade média (maturação da afinidade)

**Figura 7-2** Características das respostas primárias e secundárias aos anticorpos. As respostas primárias e secundárias aos anticorpos diferem em diversos aspectos, ilustrados esquematicamente no painel A e resumidos no painel B. Numa resposta primária, as células B virgens nos tecidos linfóides periféricos são ativadas de modo a se proliferar e diferenciar em células secretoras de anticorpos e células de memória. Algumas células plasmáticas secretoras de anticorpos podem migrar e sobreviver na medula óssea por longos períodos. Numa resposta secundária, as células de memória são ativadas de modo a produzir quantidades cada vez maiores de anticorpos, frequentemente com troca de classe de cadeia pesada e maturação da afinidade. Muitas das características das respostas secundárias (p. ex., troca de classe de cadeia pesada e maturação da afinidade) são encontradas sobretudo em resposta aos antígenos protéicos, porque estas mudanças nas células B são estimuladas por células T auxiliares e só as proteínas ativam as células T. A cinética das respostas pode variar segundo diferentes antígenos e tipos de imunização.

### Sinalização nas Células B Induzida por Antígenos

O agrupamento dos receptores de membrana Ig induzido pelos antígenos dá origem a sinais bioquímicos que são transduzidos pelas moléculas de sinalização associadas ao receptor (Fig. 7-3). O processo de ativação do linfócito B é, a princípio, similar ao da ativação das células T (Cap. 5). Nas células B, a transdução do sinal mediada pelo receptor de Ig requer a união



**Figura 7-3** Transdução de sinal mediada por receptores de antígenos nos linfócitos B. A ligação cruzada dos receptores de Ig das células B pelos antígenos desencadeia sinais bioquímicos que são transduzidos pelas proteínas Iga e Igβ associadas a Ig. Estes sinais induzem os eventos de fosforilação de tirosina iniciais, a ativação de diversos intermediários bioquímicos e enzimas, e a ativação de fatores de transcrição. Eventos de sinalização similares são vistos nas células T depois da identificação do antígeno. Observe que a sinalização requer uma ligação cruzada, pelo menos, de dois receptores de Ig, mas só é mostrado um único receptor para simplificar.

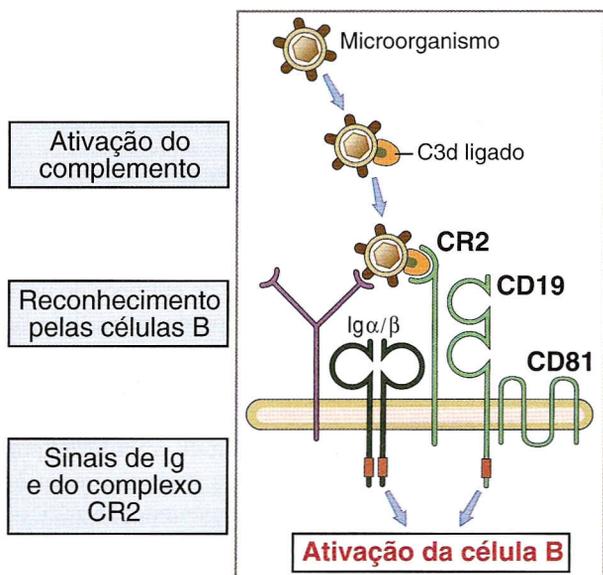
(ligação cruzada) de duas ou mais moléculas receptoras. A ligação cruzada do receptor ocorre quando duas ou mais moléculas de antígeno num agregado, ou a repetição de epítopos de uma molécula de antígeno, se ligam às moléculas de Ig adjacentes na membrana de uma célula B. Os polissacarídeos, lipídios e outros antígenos não-protéticos com freqüência apresentam vários epítopos idênticos em cada molécula, e são, portanto, capazes de se ligar a diversos receptores de Ig numa célula B ao mesmo tempo.

Os sinais iniciados pela ligação cruzada do antígeno com o receptor sofrem transdução por meio das proteínas associadas ao receptor. As membranas da IgM e IgD, os antígenos receptores dos linfócitos B virgens, são proteínas altamente variáveis com domínios citoplasmáticos curtos. Estes receptores de membrana reconhecem os antígenos, mas não efetuam a transdução dos sinais. Os receptores apresentam ligação não-covalente com duas proteínas, chamadas de

Ig $\alpha$  e Ig $\beta$ , que formam o **complexo receptor da célula B (BCR)** (análogo ao complexo receptor da célula T [TCR] dos linfócitos T). Os domínios citoplasmáticos de Ig $\alpha$  e Ig $\beta$  contêm motivos tirosínicos de ativação de receptores imunológicos (ITAMs), que são encontrados nas subunidades de sinalização de muitos outros receptores de ativação no sistema imune (p. ex., o CD3 e as proteínas  $\zeta$  do complexo TCR; Cap. 5). Quando dois ou mais receptores de antígenos de uma célula B estão aglomerados, as tirosinas nos ITAMs de Ig $\alpha$  e de Ig $\beta$  são fosforiladas pelas cinases associadas ao complexo BCR. Estas fosfotirosinas se tornam locais receptores para as proteínas adaptadoras que, por sua vez, são fosforiladas e recrutam diversas moléculas sinalizadoras. Os componentes das cascatas de sinalização induzidas por receptores não são tão bem compreendidos nas células B como nos linfócitos T, mas os eventos de sinalização são essencialmente os mesmos nas duas populações de linfócitos (Cap. 5, Fig. 5-14). O resultado líquido da sinalização induzida por receptores nas células B é a ativação dos fatores de transcrição que ligam os genes cujos produtos protéicos estão envolvidos na proliferação e diferenciação das células B. Algumas das proteínas importantes serão descritas mais adiante nesta seção do capítulo.

### O Papel dos Complementos Protéicos na Ativação das Células B

Os linfócitos B expressam um receptor para uma proteína do sistema de complemento que fornece sinais para a ativação das células (Fig. 7-4). O sistema de complemento é um conjunto de proteínas plasmáticas ativadas por microorganismos e por anticorpos ligados aos microorganismos e cuja função como mecanismos causadores da defesa do hospedeiro é bem conhecida (Cap. 8). Quando o sistema de complemento é ativado por um microorganismo, este então é revestido pelos produtos de ruptura da proteína mais abundante, C3. Um destes produtos de ruptura é um fragmento chamado C3d. Os linfócitos B expressam um receptor, chamado receptor de complemento tipo 2 (CR2 ou CD21), que se liga a C3d. As células B específicas para os antígenos de um microorganismo identificam o antígeno por meio de seus receptores de Ig e ao mesmo tempo reconhecem o C3d ligado pelo receptor CR2. O envolvimento de CR2 aumenta muito as respostas de ativação dependentes de antígeno das células B. Assim, as



**Figura 7-4** O papel da proteína do complemento C3d na ativação da célula B. A ativação do complemento pelos microorganismos leva à ligação de um produto de ruptura do complemento, C3d, aos microorganismos. A célula B reconhece simultaneamente um antígeno microbiano (pelo receptor de Ig) e ligado a C3d (pelo receptor CR2). CR2 é ligado a um complexo de proteínas (CD19, CD81) que está envolvido com o fornecimento de sinais de ativação para a célula B.

proteínas do complemento fornecem sinais secundários para a ativação das células B, funcionando junto com antígenos (que é o “sinal 1”) para iniciar a proliferação e diferenciação das células B. Este papel de complemento nas respostas imunes humorais ilustra, novamente, uma idéia já mencionada, ou seja, os microorganismos ou as respostas imunes inatas aos microorganismos fornecem sinais adicionais aos antígenos que são necessários para a ativação dos linfócitos. Na imunidade humoral, a ativação do complemento é a resposta imune inata importante e C3d é o sinal secundário para os linfócitos B, do mesmo modo que são os co-estimuladores das células que apresentam antígenos para linfócitos T.

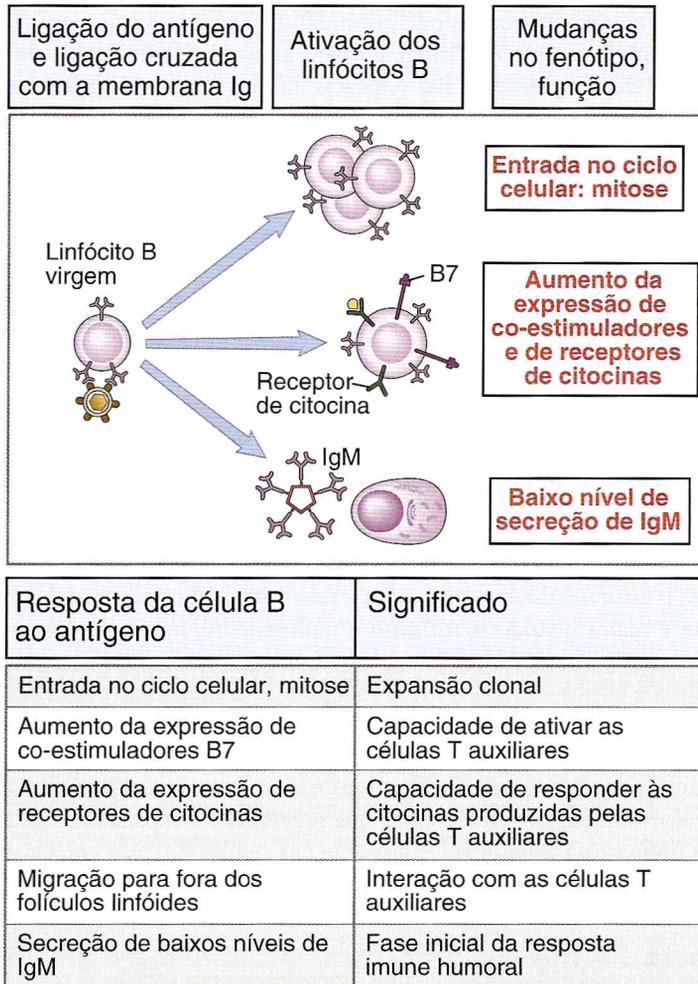
### **Conseqüências Funcionais da Ativação das Células B Mediada por Antígenos**

As conseqüências da ativação das células B pelo antígeno (e sinais secundários) consistem no início da proliferação e da diferenciação das células B e em sua preparação para interagir com os linfócitos T auxiliares (se o antígeno for uma proteína) (Fig. 7-5). Os linfócitos B ativados entram no ciclo celular e começam a se proliferar, o que resulta na expansão dos clones antígeno-específicos. A magnitude da expansão clonal das células B não está bem definida. As células também podem começar a sintetizar mais IgM e a produzir uma parte desta IgM numa forma secretada. Assim, o estímulo do antígeno induz a fase inicial da resposta imune humoral. Deste modo, a resposta é maior quando o antígeno é multivalente, apresenta ligação cruzada com diversos receptores antigênicos, e ativa fortemente o complemento, tudo o que é em geral visto com polissacarídeos e outros antígenos independentes de T (que serão discutidos com detalhes posteriormente neste capítulo). A maioria dos antígenos protéicos solúveis não contém múltiplos epitópos idênticos e não é capaz de fazer ligação cruzada com diversos receptores nas células B, portanto, por si só estimulará respostas fracas. A estimulação antigênica induz pelo menos três outras mudanças nos linfócitos B que aumentam a capacidade destas células B de interagir com os linfócitos T auxiliares. A ativação das células B leva a um aumento da expressão dos co-estimuladores B7 que fornecem sinais secundários para ativação de células T e para a expressão de receptores de citocinas, que são os mediadores secretados pelas funções das células T auxiliares. As células B ativadas também reduzem sua expressão de receptores de quimiocinas que são produzidas nos folículos linfóides e cuja função é manter as células B nestes folículos. Em conseqüência, as células B ativadas migram para fora dos folículos e na direção do compartimento anatômico em que se concentram as células T auxiliares.

Por hora, descrevemos o modo pelo qual os linfócitos B identificam os antígenos e recebem os sinais que iniciam as respostas imunes humorais. Como já afirmamos no início, as respostas dos anticorpos aos antígenos protéicos necessitam da participação das células T auxiliares. Na próxima seção, vamos descrever as interações das células T com os linfócitos B.

### **A Função dos Linfócitos T Auxiliares nas Respostas Imunes Humorais aos Antígenos Protéicos**

Um antígeno protéico precisa, para estimular uma resposta de anticorpos, que os linfócitos B e os linfócitos T auxiliares se reúnam nos órgãos linfóides e interajam de modo a estimular a proliferação e diferenciação de células B. Sabemos que este processo é muito eficiente porque os antígenos protéicos desencadeiam excelentes respostas de anticorpos num intervalo entre 3 e 7 dias após a exposição aos antígenos. A eficiência do processo coloca muitas questões. Como as células B e T específicas para epitópos do mesmo antígeno se encontram, considerando que ambos os tipos de linfócitos específicos para qualquer antígeno são raros, provavelmente menos do



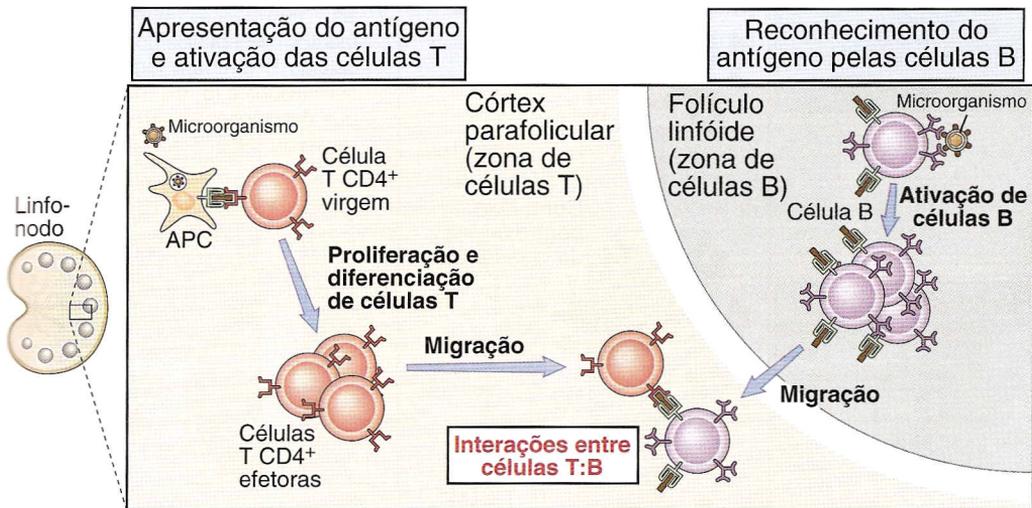
**Figura 7-5** Conseqüências funcionais da ativação das células B mediada por Ig. A ativação das células B pelo antígeno nos órgãos linfóides inicia o processo de proliferação de células B, e a secreção de IgM, "prepara" a célula B para ativar as células T auxiliares e responder ao auxílio da célula T pelo aumento da expressão de co-estimuladores e receptores para as citocinas de célula T e pelo estímulo da migração das células B para as zonas ricas em células T dos órgãos linfóides.

que 1 em 100.000 dentre todos os linfócitos no corpo? Como as células T auxiliares específicas para um antígeno interagem com células B específicas para o mesmo antígeno e não com células B irrelevantes? Quais são os sinais emitidos pelas células T auxiliares que estimulam não apenas a secreção de anticorpos, mas também as características especiais da resposta dos anticorpos às proteínas, a saber, a troca de cadeias pesadas e a maturação da afinidade? Como veremos na discussão seguinte, as respostas para estas questões são agora bem compreendidas.

### **Ativação e Migração das Células T Auxiliares**

As células T auxiliares que foram ativadas de modo a se diferenciar em células efetoras interagem com linfócitos B estimulados por antígenos na borda dos folículos linfóides nos

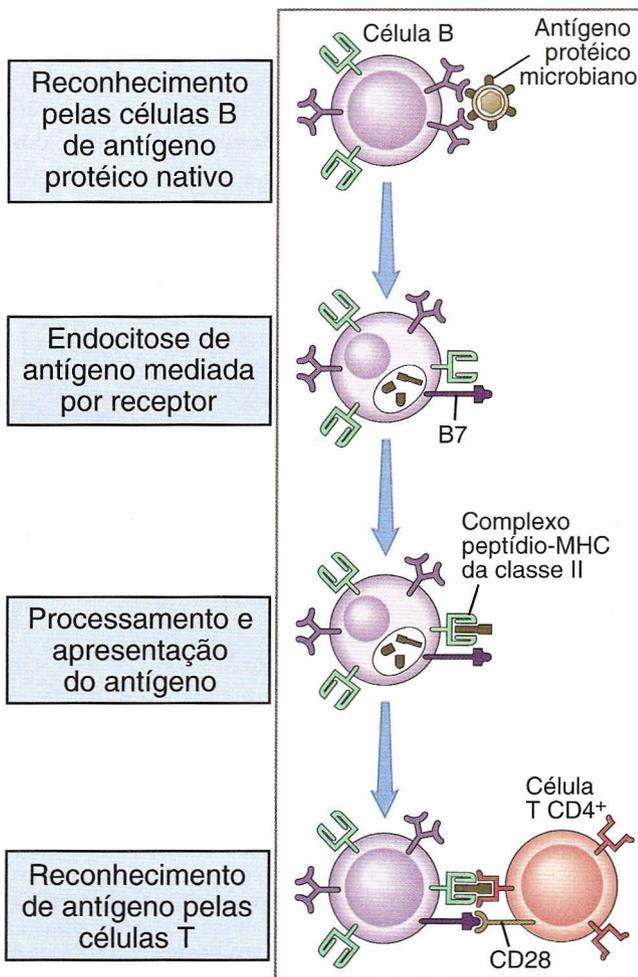
**órgãos linfóides periféricos** (Fig. 7-6). Os linfócitos T auxiliares  $CD4^+$  virgens são estimulados a se proliferar e diferenciar em células efetoras produtoras de citocinas, como resultado da identificação de antígenos nas células apresentadoras de antígenos (APCs) profissionais nos órgãos linfóides. O processo da ativação da célula T foi descrito no Capítulo 5. Reiterando os pontos importantes, a ativação inicial das células T requer a identificação e co-estimulação dos antígenos. Conseqüentemente, a ativação das células T é mais bem efetuada pelos antígenos microbianos e pelos antígenos protéicos administrados com adjuvantes que estimulam a expressão de co-estimuladores nas APCs profissionais. Os antígenos que estimulam as células T auxiliares  $CD4^+$  derivam de microorganismos extracelulares e de proteínas que são processados e demonstrados em ligação com moléculas do complexo de histocompatibilidade do MHC da classe II das APCs, nas áreas dos tecidos linfóides periféricos ricas em células T. Neste caso, as células T  $CD4^+$  que identificam os antígenos podem se diferenciar em células efetoras capazes de produzir diversas citocinas; os subgrupos  $T_H1$  e  $T_H2$ , descritos no Capítulo 5, são exemplos dessas células efetoras diferenciadas. As células T efetoras diferenciadas começam a migrar de seus locais normais de residência. Como vimos no Capítulo 6, alguns desses linfócitos T entram em circulação, encontram antígenos microbianos a distância, e erradicam os microorganismos por meio de reações de imunidade mediada por células. Outras células T auxiliares diferenciadas migram para a borda dos folículos linfóides ao mesmo tempo em que os linfócitos B estimulados por antígenos estão começando a migrar para fora. Esta migração das células B e T orientada entre si depende de mudanças na expressão de alguns receptores de quimiocinas nos linfócitos ativados e da produção de quimiocinas que se ligam a estes receptores nos folículos e nas zonas de células T dos linfonodos. As células B e T se encontram nas bordas dos folículos linfóides, que é onde ocorre a próxima etapa na sua interação.



**Figura 7-6** As interações entre as células T auxiliares e as células B nos tecidos linfóides. As células T auxiliares  $CD4^+$  identificam antígenos protéicos processados, exibidos pelas APCs profissionais, e são ativadas para se proliferar e diferenciar em células efetoras. Estas células efetoras começam a migrar para os folículos linfóides. Os linfócitos B virgens que residem nos folículos identificam os antígenos nesse local e são ativados para migrar para fora dos folículos. As duas populações celulares se aproximam nas bordas dos folículos e interagem.

### ***Apresentação de Antígenos pelos Linfócitos B às Células T Auxiliares***

Os linfócitos B que se ligam aos antígenos protéicos por meio de seus receptores específicos para antígeno realizam a endocitose destes antígenos, os processam em vesículas endossômicas e exibem peptídios associados do MHC da classe II para sua identificação pelas células T auxiliares  $CD4^+$  (Fig. 7-7). A membrana Ig das células B é um receptor de alta afinidade que possibilita a ligação de uma célula B especificamente com um antígeno em particular, mesmo quando a concentração extracelular do antígeno se encontra muito baixa. Além disso, o antígeno ligado pela membrana Ig sofre uma endocitose muito eficiente e é enviado para as vesículas endossômicas intracelulares, nas quais as proteínas são processadas em peptídios que se ligam às moléculas do MHC da classe II (Cap. 3). Portanto, os linfócitos B são APCs muito eficientes para os antígenos que eles identificam especificamente. Observe que qualquer uma das células B pode se ligar a um epítopo conformacional de um antígeno protéico, internalizar e processar a proteína, e exibir diversos peptídios desta proteína para identificação pelas células T. As células B e T identificam epítomos diferentes do mesmo antígeno protéico. Como as células B apresentam o antígeno para o qual elas dispõem de receptores específicos, e as células T auxi-



**Figura 7-7** Apresentação de antígenos pelos linfócitos B às células T auxiliares. As células B específicas para um antígeno protéico se ligam e internalizam este antígeno, o processam e apresentam peptídios ligados às moléculas do MHC da classe II para as células T auxiliares. As células B e células T auxiliares são específicas para o mesmo antígeno, mas as células B reconhecem os epítomos nativos (conformacionais) e as células T auxiliares reconhecem os fragmentos de peptídios do antígeno. As células B também expressam co-estimuladores (p. ex., moléculas B7) que desempenham um papel na ativação da célula T.

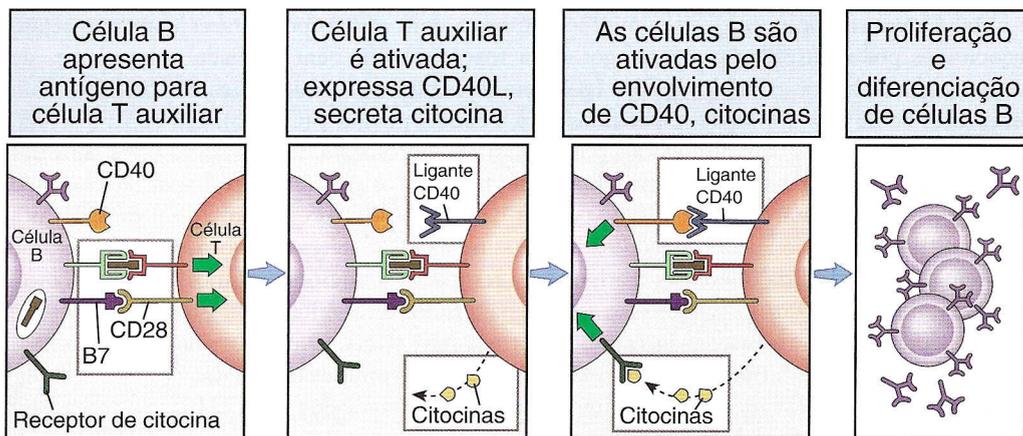
liares identificam especificamente os peptídeos derivados do mesmo antígeno, a interação que se segue continua a ser específica para antígeno. Como já mencionamos, os linfócitos B ativados pelo antígeno também expressam co-estimuladores, tais como as moléculas B7, que estimulam as células T auxiliares que identificam os antígenos exibidos pelas células B.

### Mecanismos da Ativação dos Linfócitos B Mediados pelas Células T Auxiliares

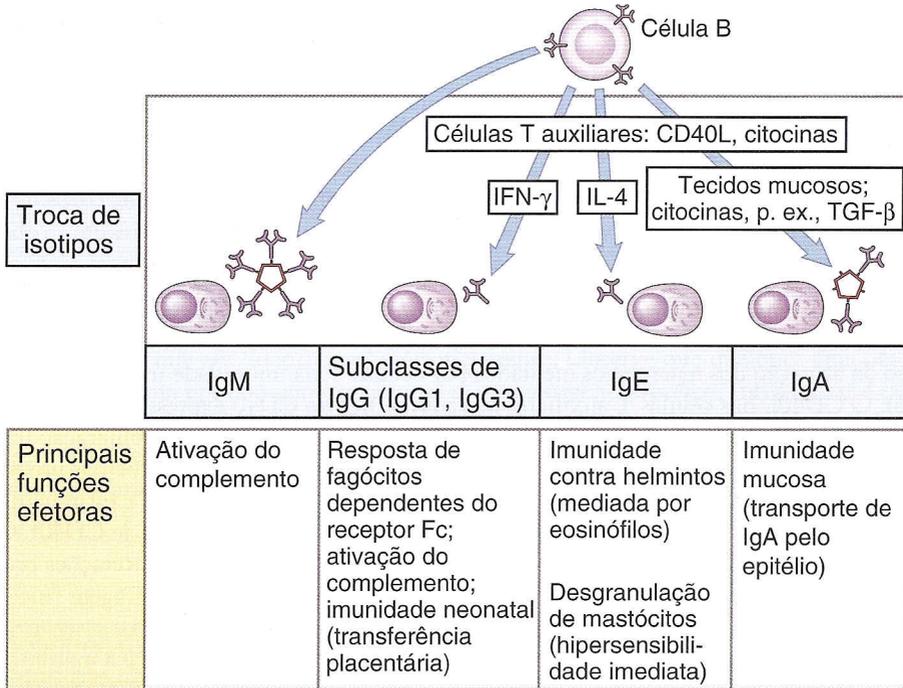
Os linfócitos T auxiliares que identificam os antígenos apresentados pelas células B ativam as células B por meio da expressão do ligante CD40 (CD40L) e da secreção de citocinas (Fig. 7-8). O processo de ativação dos linfócitos B mediado pelas células T auxiliares é análogo ao processo da ativação dos macrófagos mediados por células T na imunidade mediada por células (Cap. 6). O CD40L nas células T auxiliares ativadas se liga ao CD40 expresso nos linfócitos B. O envolvimento do CD40 fornece sinais para as células B que estimulam a proliferação (expansão clonal) e para a síntese e secreção de anticorpos. Ao mesmo tempo, as citocinas produzidas pelas células T auxiliares se ligam aos receptores de citocina nos linfócitos B e estimulam uma maior proliferação de células B e produção de Ig. A necessidade da interação de CD40L-CD40 assegura que apenas os linfócitos T e B em contato físico se envolvam nas interações produtivas. Como foi descrito, os linfócitos específicos para antígeno são os que interagem fisicamente, garantindo assim que as células B específicas para antígeno sejam as únicas a ser ativadas. As células T auxiliares também estimulam a troca de classe de cadeia pesada e a maturação da afinidade, que são em geral encontradas nas respostas de anticorpos aos antígenos protéicos dependentes de T.

### Troca de Classe de Cadeia Pesada (Isotipos)

As células T auxiliares estimulam a progênie de IgM + IgD quando expressam linfócitos B para produzir anticorpos de classes de cadeias pesadas diferentes (isotipos) (Fig. 7-9). A importância da troca de classe consiste em possibilitar respostas imunes humorais para diferentes



**Figura 7-8** Mecanismos da ativação de linfócitos B mediada pelas células T auxiliares. As células T auxiliares reconhecem os antígenos peptídicos apresentados pelas células B e os co-estimuladores (p. ex., moléculas B7) nas células B. As células T auxiliares são ativadas para expressar CD40L e secretam citocinas, e ambas se ligam a seus receptores nas mesmas células B e ativam as células B.



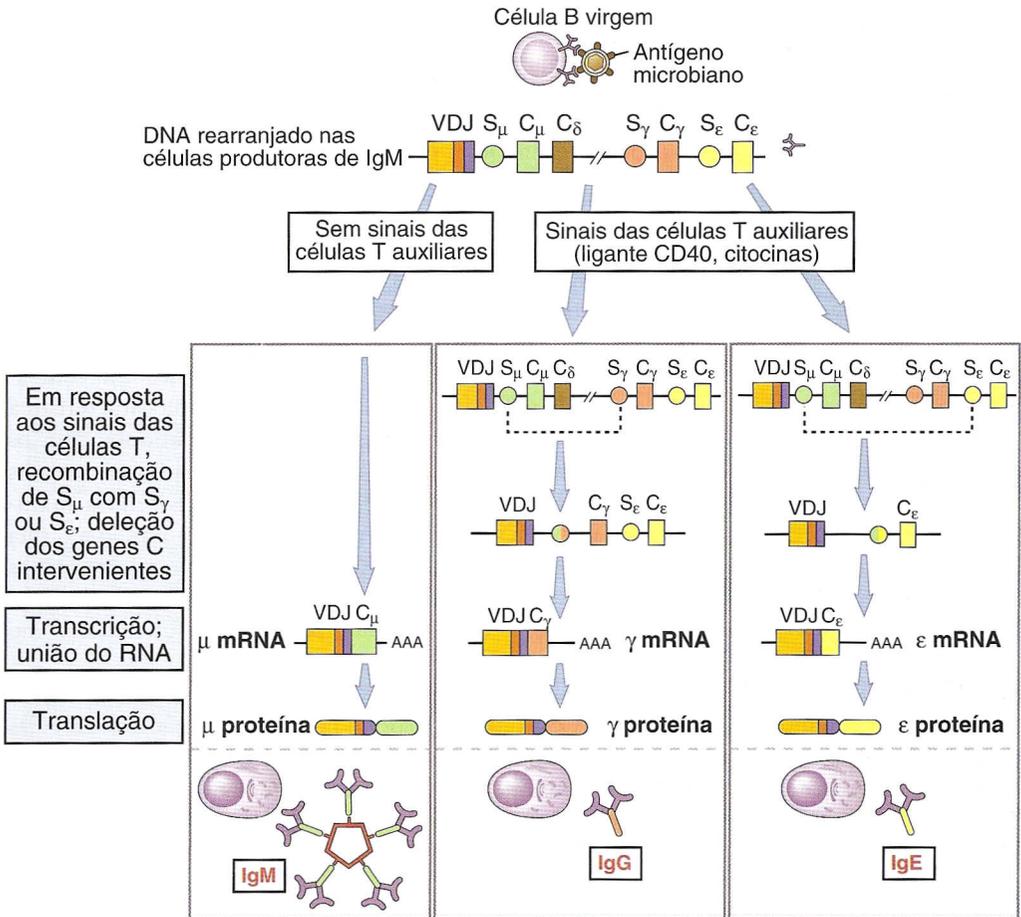
**Figura 7-9** Troca de classe de cadeia pesada da Ig (isotipo). Os linfócitos B estimulados pelos antígenos podem se diferenciar em células secretoras de anticorpos IgM, ou, sob a influência do CD40L e das citocinas, algumas das células B podem se diferenciar em células que produzem diferentes classes de cadeia pesada da Ig. As principais funções efetoras de algumas destas classes estão relacionadas: todas as classes podem funcionar para neutralizar microorganismos e toxinas. IFN, interferon, IL, interleucina; TGF, fator de transformação de crescimento.

microorganismos, adaptando-se de modo a combatê-los mais eficazmente. Por exemplo, um importante mecanismo de defesa contra os estágios extracelulares da maior parte das bactérias e vírus é revestir (opsonizar) esses microorganismos com anticorpos e fazer com que sejam fagocitados por neutrófilos e macrófagos. Esta reação é mais bem mediada pelas classes de anticorpos, como, por exemplo, IgG1 e IgG3 (em seres humanos), que se ligam ao fagócito com receptores Fc de alta afinidade, específicos para a cadeia pesada  $\gamma$  (Cap. 8). Em contrapartida, os helmintos são mais bem eliminados por eosinófilos, portanto a defesa contra esses parasitas envolve o seu revestimento com anticorpos com os quais os eosinófilos se ligam. A classe de anticorpos capaz desta defesa é a IgE, porque os eosinófilos apresentam receptores de alta afinidade para a porção Fc da cadeia pesada  $\epsilon$ . Assim, a defesa efetiva do hospedeiro requer que o sistema imune produza diferentes isotipos para responder a microorganismos diferentes, mesmo que todos os linfócitos B virgens específicos para todos esses microorganismos expressem os mesmos receptores antigênicos, que são dos isotipos IgM e IgD. O processo de troca de classe de cadeia pesada possibilita esta plasticidade nas respostas imunes humorais.

**A troca de classe de cadeia pesada é iniciada com sinais mediados por CD40L e a troca para classes diferentes é estimulada por citocinas diferentes.** Os sinais emitidos pelo CD40L e pelas citocinas atuam nas células B ativadas e levam a uma troca em parte da progênie destas células. Na ausência de CD40 ou CD40L, as células B secretam apenas IgM e deixam de trocar para outros isotipos, indicando o papel essencial deste par de ligante-receptor na troca de classe.

Uma doença chamada de **síndrome da hiper-IgM ligada ao X** é causada por mutações inativas no gene CD40L que se localiza no cromossomo X. Nesta doença, grande parte do anticorpo sérico é IgM, devido a uma troca de classe da cadeia pesada defeituosa. Os pacientes também sofrem de imunidade mediada por células ineficaz contra microorganismos intracelulares, porque o CD40L é importante para a imunidade mediada por células T (Cap. 6). As citocinas influenciam quais são as classes de cadeias pesadas que uma célula B individual e sua progênie vão trocar.

A base molecular da troca de classe de cadeia pesada é bem compreendida (Fig. 7-10). As células B produtoras de IgM, que não sofreram troca, contêm na sua cadeia pesada Ig um gene VDJ rearranjado adjacente ao primeiro grupo na região constante, que é C $\mu$ . A cadeia pesada



**Figura 7-10** Mecanismos de troca de classe de cadeia pesada da Ig. Numa célula B secretora de IgM (painel esquerdo), a transcrição primária da cadeia pesada do gene VDJ rearranjado é reunida no RNA  $\mu$  para produzir a cadeia pesada  $\mu$  e o anticorpo IgM, porque o gene  $\mu$  é o mais próximo do gene VDJ. Os sinais das células T auxiliares (CD40 ligante e citocinas) podem induzir uma recombinação das regiões de troca (S) de modo que o gene rearranjado VDJ se aproxime mais de um gene C abaixo de C $\mu$ . (A recombinação da troca é exibida pelas linhas tracejadas.) Subseqüentemente, o RNA primário de VDJ se reúne com o RNA do gene C abaixo, produzindo uma cadeia pesada com uma nova região constante, e, portanto, uma nova classe de Ig. Os dois painéis da direita ilustram como a progênie de uma célula B ativada pode trocar para produzir duas classes diferentes de anticorpos, IgG e IgE. (Os exons que codificam a cadeia  $\gamma$  e a cadeia  $\alpha$  das cadeias pesadas não foram exibidos para simplificar.)

mRNA é produzida com a união do VDJ RNA com C $\mu$  RNA, e este mRNA é transduzido para produzir a cadeia pesada  $\mu$ , que se associa a uma cadeia leve para dar origem ao anticorpo IgM. Assim, o primeiro anticorpo produzido pelas células B é IgM. Os sinais de CD40 e dos receptores de citocina estimulam a transcrição por meio de uma das regiões constantes abaixo de C $\mu$ . No intron 5' de cada região constante (exceto C $\delta$ ) existe uma seqüência de nucleotídeos preservada chamada de região de troca. Quando uma região constante abaixo se torna transcricionalmente ativa, a região de troca 3' de C $\mu$  se recombina com a região de troca 5' da região constante abaixo, e todo o DNA decorrente é deletado. A enzima de ativação induzida desaminase desempenha um papel-chave nesses eventos. Este processo é chamado de **recombinação de troca**. Isto leva o VDJ rearranjado adjacente para uma região C, abaixo. O resultado é que as células B começam a produzir uma nova classe de cadeia pesada (que é determinada pela região C do anticorpo) com a mesma especificidade que a célula B original (uma vez que a especificidade é determinada pelo VDJ rearranjado).

As citocinas produzidas pelas células T auxiliares determinam qual classe de cadeia pesada é produzida ao influenciar que gene de região constante de cadeia pesada participa na recombinação de troca (Fig. 7-9). Por exemplo, a produção de anticorpos de opsonização que se ligam para fagocitar receptores Fc é estimulada pelo interferon (IFN)- $\gamma$ , a citocina característica das células T<sub>H</sub>1. Estes anticorpos de opsonização promovem a fagocitose, um preâmbulo para a destruição dos microorganismos pelos fagócitos. O IFN- $\gamma$  é também uma citocina de ativação dos fagócitos e estimula as atividades microbicidas dos fagócitos. Assim, as ações do IFN- $\gamma$  sobre os componentes das células B complementam as ações desta citocina sobre os fagócitos. Diversas bactérias e vírus podem estimular respostas T<sub>H</sub>1 que ativam os mecanismos causadores que são melhores na eliminação desses microorganismos. Em comparação, a troca para a classe IgE é estimulada pela interleucina (IL)-4, a citocina característica das células T<sub>H</sub>2. A IgE funciona para eliminar helmintos, agindo em conjunto com os eosinófilos, que são ativados pela segunda citocina T<sub>H</sub>2, IL-5. De maneira previsível, os helmintos induzem fortes respostas de T<sub>H</sub>2. Assim, a natureza da resposta das células auxiliares T a um microorganismo orienta a resposta subsequente aos anticorpos tornando-a ótima para combater esse microorganismo. Estes são exemplos excelentes de como componentes diferentes do sistema imune são regulados coordenadamente e funcionam juntos contra diferentes tipos de microorganismos, e de como as células T auxiliares podem funcionar como controladoras-“mestre” das respostas imunes.

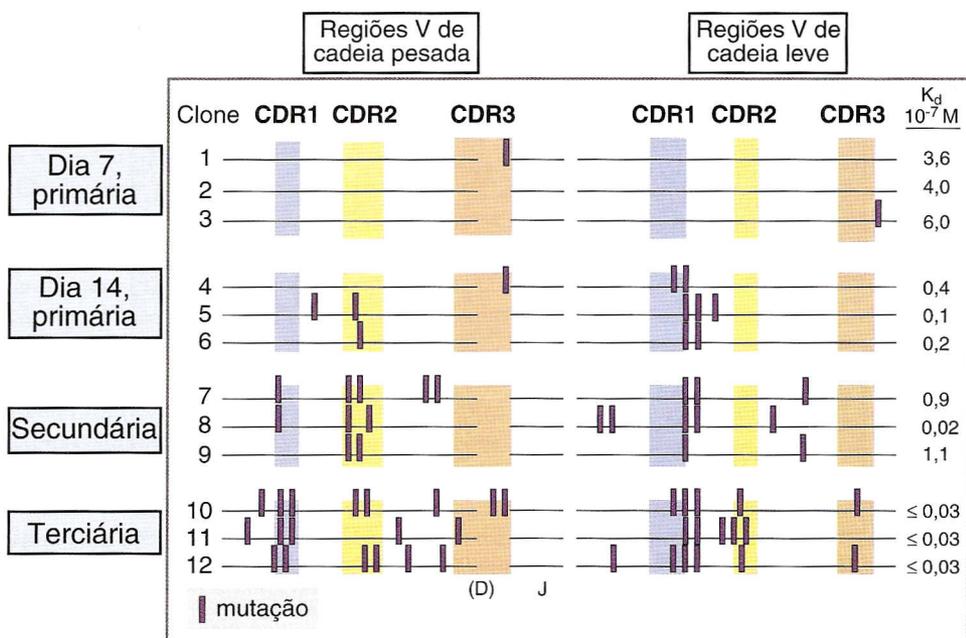
A natureza das classes de anticorpos produzidas é também influenciada pelo local das respostas imunes. Por exemplo, o anticorpo IgA é o principal isotipo produzido nos tecidos linfóides mucosos. Isto ocorre talvez porque os tecidos mucosos contêm um grande número de células B capazes de trocar para IgA e células T auxiliares cujas citocinas estimulam a troca para IgA. IgA é a principal classe de anticorpos que pode ser ativamente secretada pelo epitélio mucoso (Cap. 8), e presume-se que este seja o motivo pelo qual os tecidos linfóides mucosos são os principais locais de produção de IgA.

### **Maturação da Afinidade**

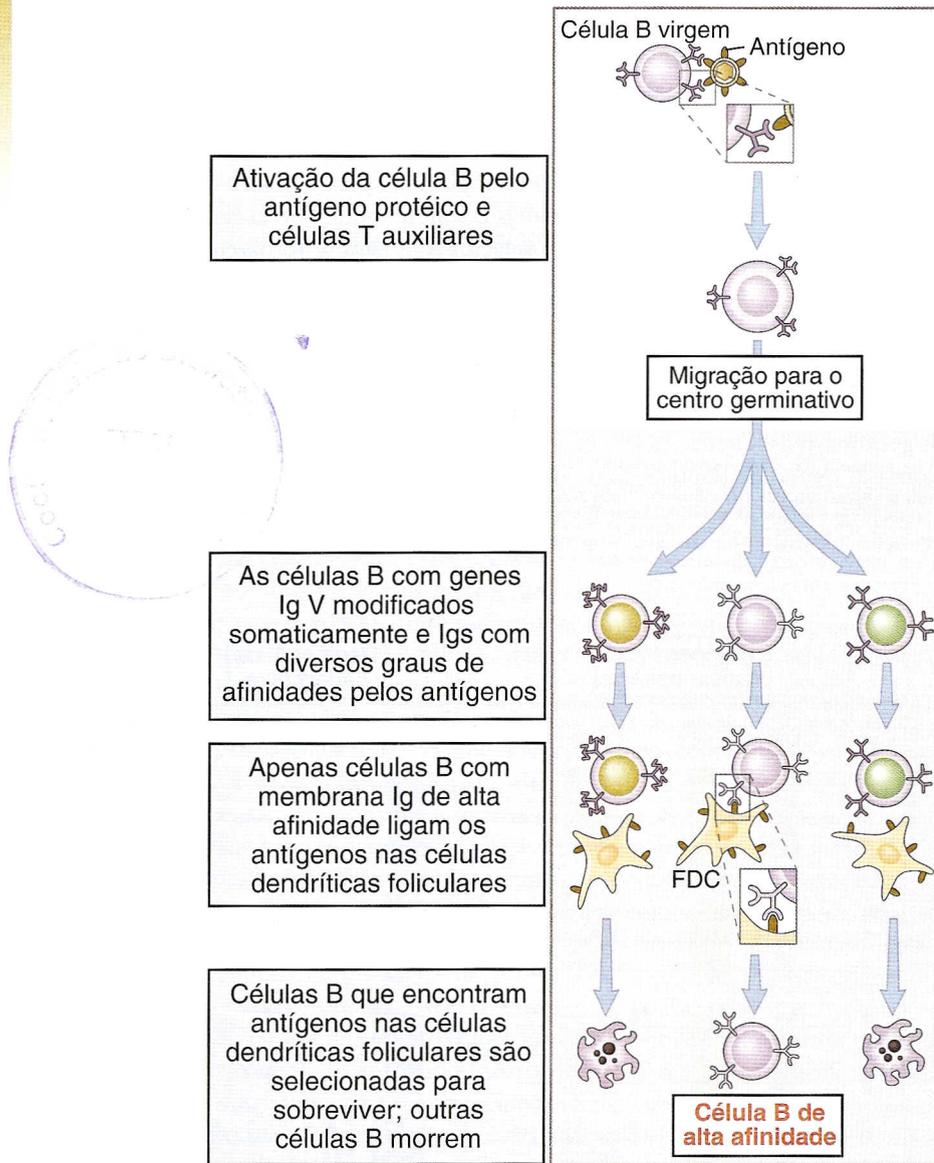
A maturação da afinidade é o processo pelo qual a afinidade dos anticorpos produzidos em resposta a um antígeno protéico aumenta com uma exposição prolongada ou repetida ao antígeno. Devido à maturação da afinidade, a capacidade de os anticorpos se ligarem a um microorganismo ou a um antígeno microbiano aumenta se a infecção for persistente ou recorrente. O mecanismo molecular da maturação da afinidade foi definido quando foram isolados anticorpos (monoclonais) individuais em estágios diferentes de uma resposta imune a um antígeno

protéico e foram analisados em relação a suas afinidades pelo antígeno. Descobriu-se que a afinidade do anticorpo aumentava com uma exposição prolongada ou repetida ao antígeno. Este aumento da afinidade ocorre devido aos pontos de mutação nas regiões V, e em especial nas regiões de ligação de antígenos hipervariáveis dos anticorpos produzidos (Fig. 7-11). A maturação da afinidade só é encontrada nas respostas às células T dependentes de antígenos protéicos, o que sugere que as células auxiliares são fundamentais para o processo. Estes achados colocam duas questões intrigantes: como as células B sofrem mutações do gene Ig, e como as células B de alta afinidade (*i. e.*, mais úteis) são selecionadas para se tornarem progressivamente mais numerosas?

A maturação da afinidade ocorre nos centros germinativos dos folículos linfóides e é o resultado da hipermutação somática dos genes Ig nas células B em divisão seguido pela seleção de células B de alta afinidade pelo antígeno exibido pelas células dendríticas foliculares (Fig. 7-12). Parte da progênie dos linfócitos B ativados penetra nos folículos linfóides e forma centros germinativos. Dentro destes centros germinativos, as células B se proliferam rapidamente, com um tempo de duplicação de quase 6 horas. Deste modo, uma célula pode produzir cerca de 5.000 progênies durante uma semana. (A designação "centro germinativo" deriva da observação morfológica de que alguns folículos apresentam centros ligeiramente



**Figura 7-11** Maturação da afinidade nas respostas dos anticorpos. A análise de diversos anticorpos individuais produzidos por diferentes clones de células B contra um antígeno em estágios diferentes de respostas imune primárias, secundárias e terciárias mostra que com o passar do tempo e imunização repetida os anticorpos produzidos contêm números crescentes de mutações em suas regiões de ligação a antígenos (as regiões determinantes do complemento [CDRs]). Os anticorpos também mostram afinidades crescentes pelo antígeno, como foi demonstrado por menores constantes de dissociação ( $K_d$ ). Estes resultados implicam que as mutações são responsáveis por maiores afinidades dos anticorpos pelo antígeno imunizante. As respostas secundárias e terciárias referem-se a respostas às segunda e terceira imunizações com o mesmo antígeno. (Adaptado de Berek C, and C Milstein. Mutation drift and repertoire shift in the maturation of the immune response. Immunol Rev 96:23-41, 1987, com permissão.)

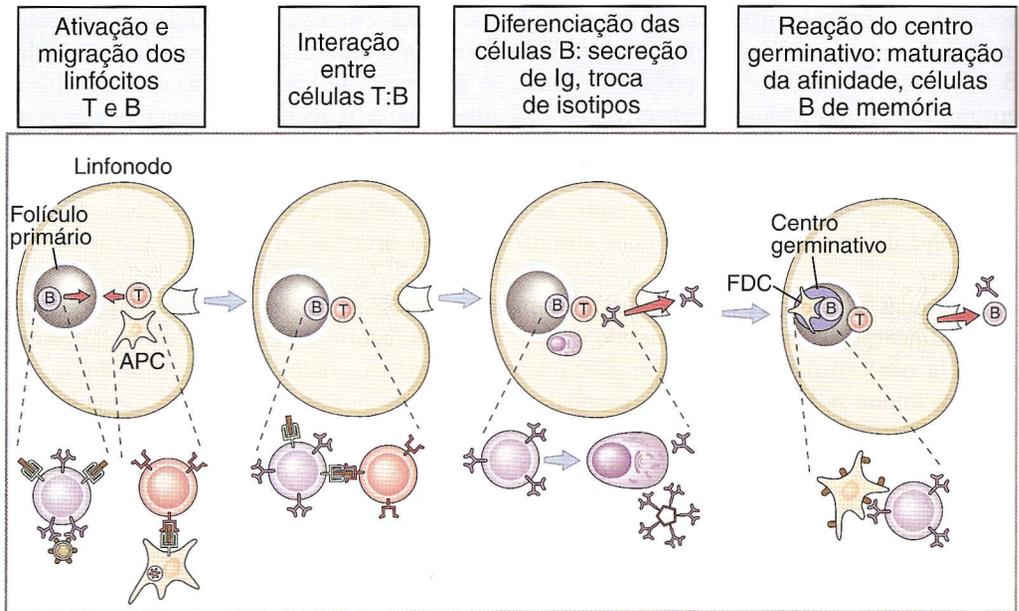


**Figura 7-12** Seleção de células B de alta afinidade nos centros germinativos. Algumas das células B ativadas por antígenos, com auxílio das células T, migram para os folículos onde formam centros germinativos, proliferam-se rapidamente e acumulam mutações nos seus genes Ig V. As mutações dão origem a células B com diferentes afinidades pelo antígeno. As células dendríticas foliculares (FDCs) exibem o antígeno e apenas as células B capazes de identificar o antígeno são selecionadas para sobreviver. As FDCs exibem antígenos pela ligação de imunocomplexos aos receptores Fc ou pela ligação de imunocomplexos com proteínas C3b e C3d do complemento ligadas aos receptores C3 (não exibidos). À medida que mais anticorpos são produzidos, a quantidade de antígeno disponível cai, de modo que as células B selecionadas precisam expressar receptores com maiores afinidades para ligação com o antígeno. As FDCs expressam CD40L (não exibido), e os centros germinativos contêm algumas poucas células T que também expressam CD40L. CD40L pode ser a molécula que envia sinais de sobrevivência para as células B que identificam os antígenos nas FDCs.

corados, e uma coloração fraca é o resultado de grandes números de células em divisão, muitas das quais estão também morrendo.) Durante esta proliferação, os genes Ig das células B se tornam suscetíveis aos pontos de mutação por meio de um processo que envolve a enzima desaminase induzida pela ativação. Calcula-se que a freqüência das mutações do gene Ig é de uma em  $10^3$  pares de bases por célula por divisão, o que é mil vezes mais do que a taxa de mutação na maioria dos genes. Por este motivo, a mutação Ig é chamada de **hipermutação somática**. Esta mutação extensiva resulta na geração de diferentes clones de células B cujas moléculas de Ig podem se ligar com afinidades muito diversas ao antígeno que iniciou a resposta.

As células B do centro germinativo morrem por apoptose se não forem resgatadas por meio de identificação antigênica. Ao mesmo tempo, enquanto ocorre a hipermutação somática dos genes Ig nos centros germinativos, o anticorpo que foi secretado anteriormente durante a resposta imune se liga ao antígeno residual. Os complexos antígeno-anticorpos formados são capazes de ativar o complemento. Estes complexos são exibidos por células, chamadas de **células dendríticas foliculares**, que residem no centro germinativo e expressam receptores para as porções Fc dos anticorpos e para produtos do complemento, sendo que ambos ajudam a exibir os complexos antígeno-anticorpos. Assim, as células B que sofreram uma hipermutação somática têm uma chance de ligação com antígenos nas células dendríticas foliculares e de serem resgatadas da morte. À medida que a resposta imune se desenvolve, ou com imunização repetida, a produção de anticorpos aumenta. Como conseqüência, a quantidade de antígenos disponível diminui. As células B selecionadas para sobreviver devem ser capazes de se ligar a antígenos em concentrações cada vez menores, e, portanto, estas são células cujos receptores de antígenos apresentam afinidade cada vez maior. As células B selecionadas deixam o centro germinativo e secretam anticorpos, que resultam numa maior afinidade pelos anticorpos produzidos à medida que a resposta se desenvolve.

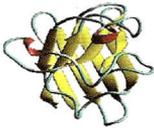
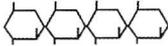
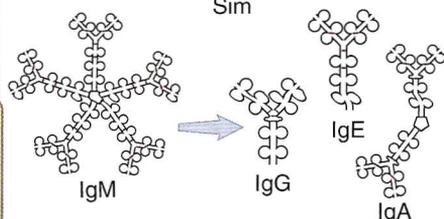
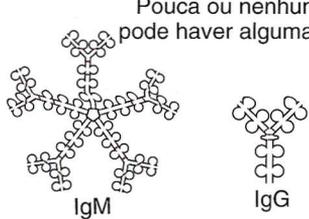
Os diversos estágios das respostas de anticorpos aos antígenos protéicos dependentes das células T ocorrem em seqüência e em diferentes compartimentos anatômicos dos órgãos linfóides (Fig. 7-13). Os linfócitos B virgens e maduros identificam antígenos nos folículos linfóides e migram para encontrar células T auxiliares nas bordas dos folículos. Esta interface das zonas ricas em células B e das zonas ricas em células T é o local onde começa a proliferação das células B e sua diferenciação em células secretoras de anticorpos. As células secretoras de anticorpos que se desenvolvem como conseqüência dessa interação residem nos órgãos linfóides, em geral fora dos folículos ricos em células B, e os anticorpos secretados penetram no sangue. Algumas células plasmáticas secretoras de anticorpos migram para a medula óssea, onde podem viver durante meses ou anos, continuando a produzir anticorpos mesmo depois que o antígeno tiver sido eliminado. Calcula-se que mais da metade dos anticorpos no sangue de um adulto normal seja produzida por essas células secretoras de anticorpos de longa duração, e assim os anticorpos circulantes refletem cada história individual de exposição a antígenos. Estes anticorpos fornecem um nível de proteção imediato se o antígeno (microorganismo ou toxina) retornar ao organismo. A troca de classe de cadeia pesada é iniciada também fora dos folículos. A maturação da afinidade, e talvez uma troca adicional de classe, ocorre nos centros germinativos que são formados nos folículos. Todos estes eventos podem ser vistos dentro de uma semana depois da exposição ao antígeno. Uma fração das células B ativadas, que com freqüência são a progênie da troca de classe das células B de alta afinidade, não se diferencia em células secretoras de anticorpos ativas, mas se torna **células de memória**. As células de memória não secretam anticorpos, mas circulam no sangue e sobrevivem durante meses ou anos na ausência de exposição adicional a antígenos, prontas para uma resposta rápida no caso de o antígeno ser reintroduzido.



**Figura 7-13** A anatomia das respostas imunes humorais. Nas respostas imunes humorais, a ativação inicial das células B e das células T auxiliares ocorre em compartimentos anatômicos diferentes dos órgãos linfóides periféricos. As células B virgens identificam antígenos nos folículos e as células T auxiliares identificam antígenos nas zonas ricas em células T fora dos folículos. Os dois tipos de células interagem nas extremidades dos folículos. A diferenciação das células B em células secretoras de anticorpos ocorre principalmente fora dos folículos linfóides. A maturação da afinidade ocorre nos centros germinativos e a troca de classe de cadeia pesada pode ocorrer fora dos folículos e nos centros germinativos. Algumas células plasmáticas secretoras de anticorpos migram para a medula óssea e continuam a produzir anticorpos mesmo depois da eliminação do antígeno (não exibido). As células B de memória se desenvolvem sobretudo nos centros germinativos e entram na circulação. A ilustração mostra estas reações num linfonodo, mas o mesmo padrão é encontrado basicamente no baço.

## Respostas dos Anticorpos aos Antígenos Independentes de T

Os polissacarídeos, lipídios e outros antígenos não-protéticos provocam respostas de anticorpos sem a participação das células T auxiliares. Devemos lembrar que esses antígenos não-protéticos não são capazes de ligação com as moléculas do MHC, portanto, não podem ser vistos pelas células T (Cap. 3). Diversas bactérias contêm cápsulas ricas em polissacarídeos e a defesa contra estas bactérias é mediada sobretudo por anticorpos que se ligam a polissacarídeos capsulares e visam à bactéria para fagocitose. Apesar da importância das respostas de anticorpos contra tais antígenos independentes de T, muito pouco é conhecido sobre o modo como estas respostas são induzidas. O que se sabe é que as respostas de anticorpos aos antígenos independentes de T diferem em diversos aspectos das respostas às proteínas, e a maioria destas diferenças pode ser atribuída aos papéis das células T auxiliares nas respostas dos anticorpos às proteínas (Fig. 7-14). Acredita-se que como os antígenos polissacarídeos e lipídios frequentemente contêm variedades multivalentes do mesmo epítipo, esses antígenos são capazes de realizar uma ligação cruzada com diversos receptores de antígenos numa célula B específica. Esta ampla ligação cruzada pode ativar as células B com intensidade suficiente para estimular sua proliferação e diferenciação sem necessidade das células T auxiliares. Antígenos protéicos naturais em geral não são multivalentes, e isto pode ser o motivo pelo qual

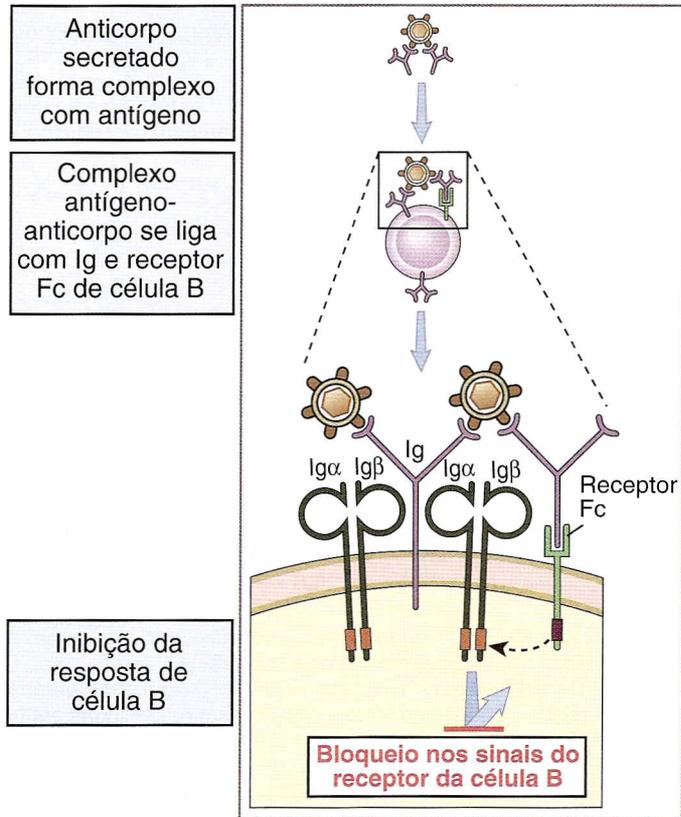
	Antígeno dependente do timo	Antígeno independente do timo
Natureza química	Proteínas 	Antígenos poliméricos, especialmente polissacarídeos; também glicolípídios, ácidos nucleicos 
Características da resposta de anticorpos		
Troca de isotipo	Sim 	Pouca ou nenhuma: pode haver alguma IgG 
Maturação da afinidade	Sim	Pouca ou nenhuma
Resposta secundária (células B de memória)	Sim	Vista apenas com alguns antígenos

**Figura 7-14** Características das respostas dos anticorpos aos antígenos dependentes de T e independentes de T. Os antígenos dependentes de T (proteínas) e independentes de T (não são proteínas) induzem respostas de anticorpos com características diferentes, refletindo amplamente a influência das células T auxiliares nas respostas aos antígenos protéicos.

não induzem respostas completas das células B por si sós, mas dependem das células T para estimular a produção de anticorpos.

### Regulação das Respostas Imunes Humorais: Feedback de Anticorpos

Depois que os linfócitos se diferenciam em células secretoras de anticorpos e em células de memória, uma fração destas células sobrevive durante longos períodos, mas a maioria das células B ativadas provavelmente morre devido a um processo de morte celular programada. Esta perda gradual das células B ativadas contribui com o declínio fisiológico da resposta imune humoral. As células B também utilizam um mecanismo especial para suspender a produção de anticorpos. À medida que o anticorpo IgG é produzido e circula pelo corpo, o anticorpo se liga ao antígeno que ainda está disponível no sangue e nos tecidos, formando imunocomplexos. As células B específicas para o antígeno podem se ligar à parte antigênica do imunocomplexo por meio de seus receptores de Ig. Ao mesmo tempo, a “extremidade” Fc do anticorpo IgG ligado pode ser identificada por um receptor Fc, que se expressa nas células B (Fig. 7-15). Este receptor Fc envia sinais negativos que suspendem os sinais induzidos pelo receptor do antígeno, terminando assim as respostas das células B. Este processo em que os anticorpos ligados aos antígenos



**Figura 7-15** Os mecanismos de *feedback* de anticorpos. Os anticorpos IgG secretados formam imunocomplexos (complexos antígeno-anticorpo) com antígeno residual. Os complexos interagem com as células B específicas para o antígeno, com os receptores de membrana Ig que identificam epítopos do antígeno e um determinado tipo de receptor Fc (FcγRII) reconhecendo o anticorpo ligado. Os receptores Fc bloqueiam os sinais de ativação do receptor de antígeno e terminam assim a ativação das células B. O domínio citoplasmático da célula B FcγRII contém um motivo de inibição tirosínica dos receptores imunológicos (ITIM) que liga as enzimas que inibem a ativação da célula B mediada pelo receptor do antígeno.

nos inibem ainda mais a produção de anticorpos é chamado de *feedback de anticorpo*. Serve para terminar as respostas imunes humorais assim que quantidades suficientes de anticorpos de IgG tiverem sido produzidas.

## RESUMO

- ▶ A imunidade humoral é mediada por anticorpos que neutralizam e ajudam a eliminar microorganismos extracelulares e suas toxinas.
- ▶ As respostas imunes humorais são iniciadas pela identificação dos antígenos por meio de receptores específicos de imunoglobulinas (Ig) das células B virgens. A ligação do antígeno realiza uma ligação cruzada com receptores de Ig das células B específicas e sinais bioquímicos são enviados para o interior das células B pelas proteínas de sinalização associadas a Ig. Um produto da ruptura do complemento da proteína C3 é identificado por um receptor nas

células B, criando “sinais secundários” para a ativação das células B. Estes sinais induzem a expansão clonal da célula B, baixos níveis de secreção de IgM e outras alterações que preparam as células B para responder à célula T auxiliar.

- ▶ Os antígenos protéicos ativam as células T auxiliares CD4<sup>+</sup>, que estimulam as respostas das células B. Os linfócitos B específicos para um antígeno ligam, internalizam e processam o antígeno e exibem peptídeos do MHC da classe II para as células T auxiliares, também específicos para o antígeno. As células T auxiliares expressam CD40L e secretam citocinas, que funcionam juntas para estimular altos níveis de proliferação e diferenciação de células B.
- ▶ A troca de classe de cadeia pesada (ou troca de isotipos) é o processo pelo qual o isotipo, mas não a especificidade, dos anticorpos produzidos em resposta a antígeno muda enquanto a resposta humoral prossegue. A troca de isotipos depende da combinação de CD40L e das citocinas. Citocinas diferentes induzem troca de diferentes classes de anticorpos, possibilitando ao sistema imunológico responder de modo mais efetivo a diferentes tipos de microorganismos.
- ▶ A maturação da afinidade é o processo pelo qual a afinidade dos anticorpos pelos antígenos protéicos aumenta devido a uma exposição prolongada ou repetida aos antígenos. O processo ocorre quando algumas células B ativadas migram para os folículos e formam centros germinativos. Nesta situação as células B se proliferam rapidamente e seus genes Ig V sofrem mutações somáticas extensivas. O antígeno que formou complexo com o anticorpo secretado é exibido pelas células dendríticas foliculares nos centros germinativos. As células B que identificam o antígeno com alta afinidade são selecionadas para sobreviver, dando origem à maturação da resposta dos anticorpos.
- ▶ Os polissacarídeos, lipídios e outros antígenos não-protéicos são chamados de antígenos independentes de T porque são capazes de induzir respostas de anticorpos sem auxílio das células T. A maioria dos antígenos independentes de T contém diversos epítomos idênticos capazes de realizar ligações cruzadas com diversos receptores de Ig numa célula B, fornecendo sinais adequados para as células B mesmo na ausência da ativação das células T auxiliares. As respostas de anticorpos aos antígenos independentes de T apresentam menos troca de classe de cadeia pesada e menor maturação da afinidade do que as respostas aos antígenos protéicos dependentes de T.
- ▶ Os anticorpos secretados formam imunocomplexos com antígenos residuais e suspendem a ativação das células B pelo envolvimento de um receptor inibidor Fc nas células B.

## Questões de Revisão

- 1 Quais são os sinais que induzem as respostas das células B a (1) antígenos protéicos e (2) antígenos polissacarídeos?
- 2 Descreva algumas das diferenças entre as respostas primárias e secundárias de anticorpos a um antígeno protéico.
- 3 Como as células T auxiliares específicas para um antígeno interagem com os linfócitos B específicos para o mesmo antígeno? Onde estas interações ocorrem principalmente num linfonodo?
- 4 Quais são os mecanismos pelos quais as células T auxiliares estimulam a proliferação e diferenciação das células B? Quais são as semelhanças entre estes mecanismos e os mecanismos de ativação de macrófagos mediada pelas células T?

- 5 Quais são os sinais que induzem a troca de cadeia pesada e qual é a importância deste fenômeno na defesa do hospedeiro contra microorganismos diferentes?
- 6 O que é maturação da afinidade? Como ela é induzida, e como as células B de alta afinidade são selecionadas para sobreviver?
- 7 Quais são as características das respostas dos anticorpos aos polissacarídeos e lipídios? Quais são os tipos de bactérias que estimulam sobretudo estes tipos de respostas de anticorpos?