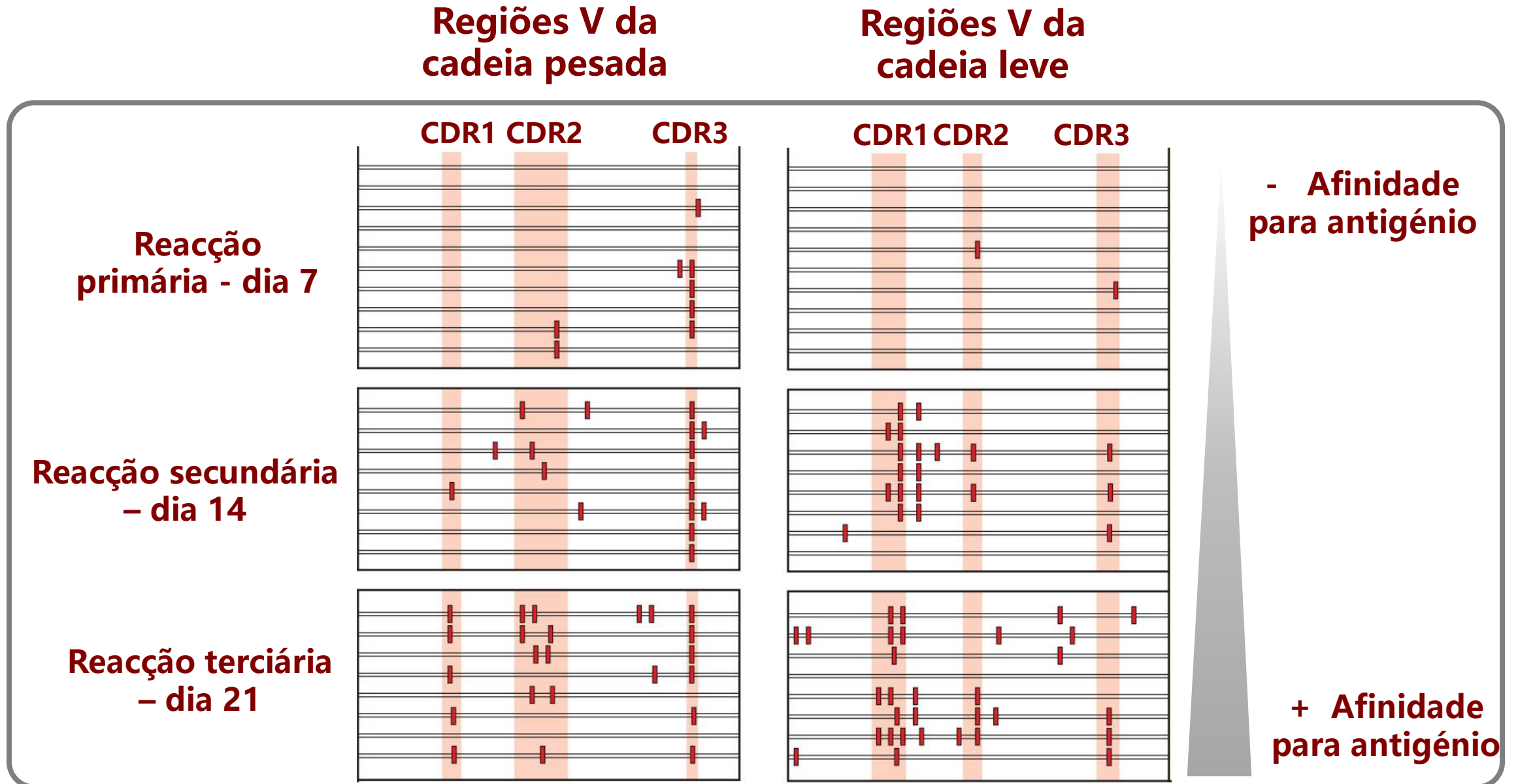


Hipermutação somática

Mutações somáticas nas regiões variáveis dos genes das cadeias pesadas e leves das imunoglobulinas



Hipermutação somática

Estadio de resposta de anticorpos	Regiões V das cadeias de Ig	Interface Ag-Ab
Reacção primária inicial	<p>Diagram showing V_H and V_L regions with CDR1, CDR2, and CDR3. V_H has 1 mutation in CDR1 and 1 in CDR3. V_L has 1 mutation in CDR2 and 1 in CDR3.</p>	<p>Diagram showing the initial interaction between an antibody (Ab) and an antigen (Ag).</p>
Reacção primária tardia	<p>Diagram showing V_H and V_L regions with more mutations. V_H has 2 mutations in CDR1, 1 in CDR2, and 1 in CDR3. V_L has 2 mutations in CDR1, 1 in CDR2, and 1 in CDR3.</p>	<p>Diagram showing the interaction between an antibody (Ab) and an antigen (Ag).</p>
Reacção secundária	<p>Diagram showing V_H and V_L regions with many mutations. V_H has 2 mutations in CDR1, 3 in CDR2, and 2 in CDR3. V_L has 4 mutations in CDR1, 3 in CDR2, and 1 in CDR3.</p>	<p>Diagram showing the interaction between an antibody (Ab) and an antigen (Ag).</p>
Reacção terciária	<p>Diagram showing V_H and V_L regions with a high density of mutations. V_H has 4 mutations in CDR1, 4 in CDR2, and 2 in CDR3. V_L has 5 mutations in CDR1, 3 in CDR2, and 1 in CDR3.</p>	<p>Diagram showing the interaction between an antibody (Ab) and an antigen (Ag).</p>

Hotspot para mutação: (A/T-G/A-C)

Mais frequentes em **CDR1** e **CDR2** do que em CDR3

Velocidade de mutação: 1 mutação por 10^3 pares de bases por divisão celular

10^6 vezes superior à velocidade de mutação observada noutros genes

Requisitos:

Enhancer intrónico e *enhancer* a 3' dos genes das imunoglobulinas

Células Tfh

CD40 – CD40L

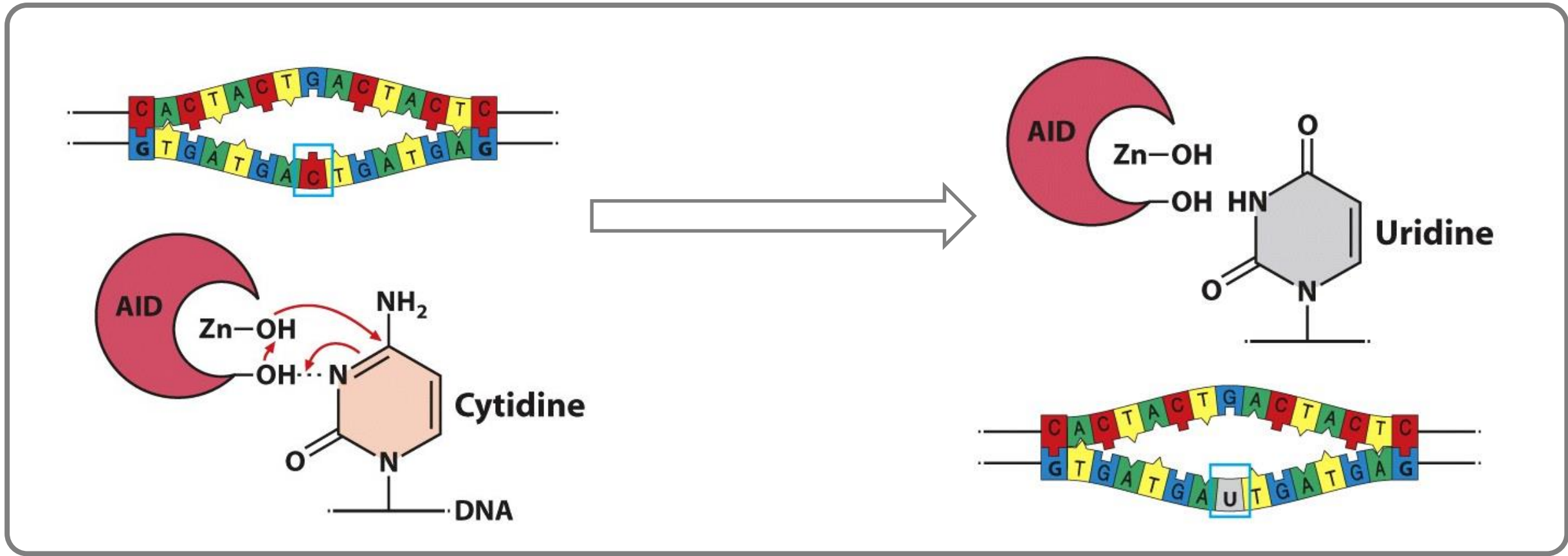
B7.2 (CD86) – CD28

AID

AID: expresso exclusivamente nas células B nos GC dos folículos linfáticos

Converte citidina em uridina. Tem 24 kDa

Hipermutação somática: mecanismo de desaminação da citidina em uridina pela AID



AID: activation-induced cytosine deaminase

Hipermutação somática nas regiões V dos genes das imunoglobulinas

1 Região V



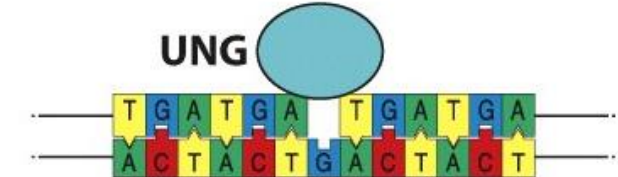
2 Transcrição



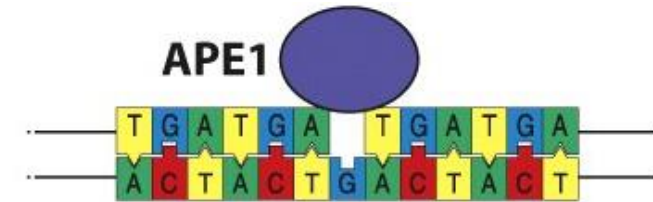
3 Desaminação



4 Remoção do uracilo



5 Remoção da ribose

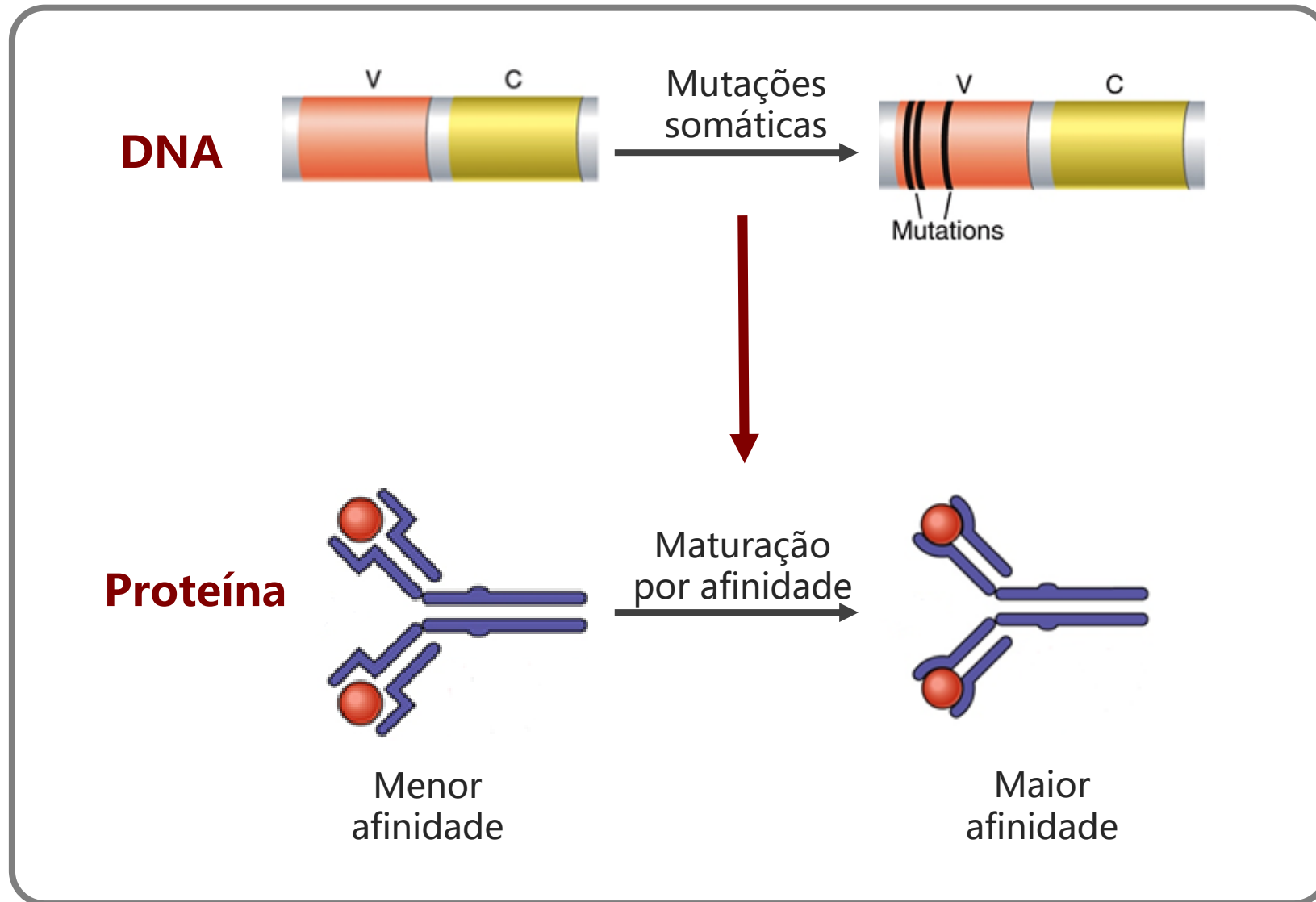


6 Quebra numa única cadeia de DNA



Mutações somáticas e maturação por afinidade

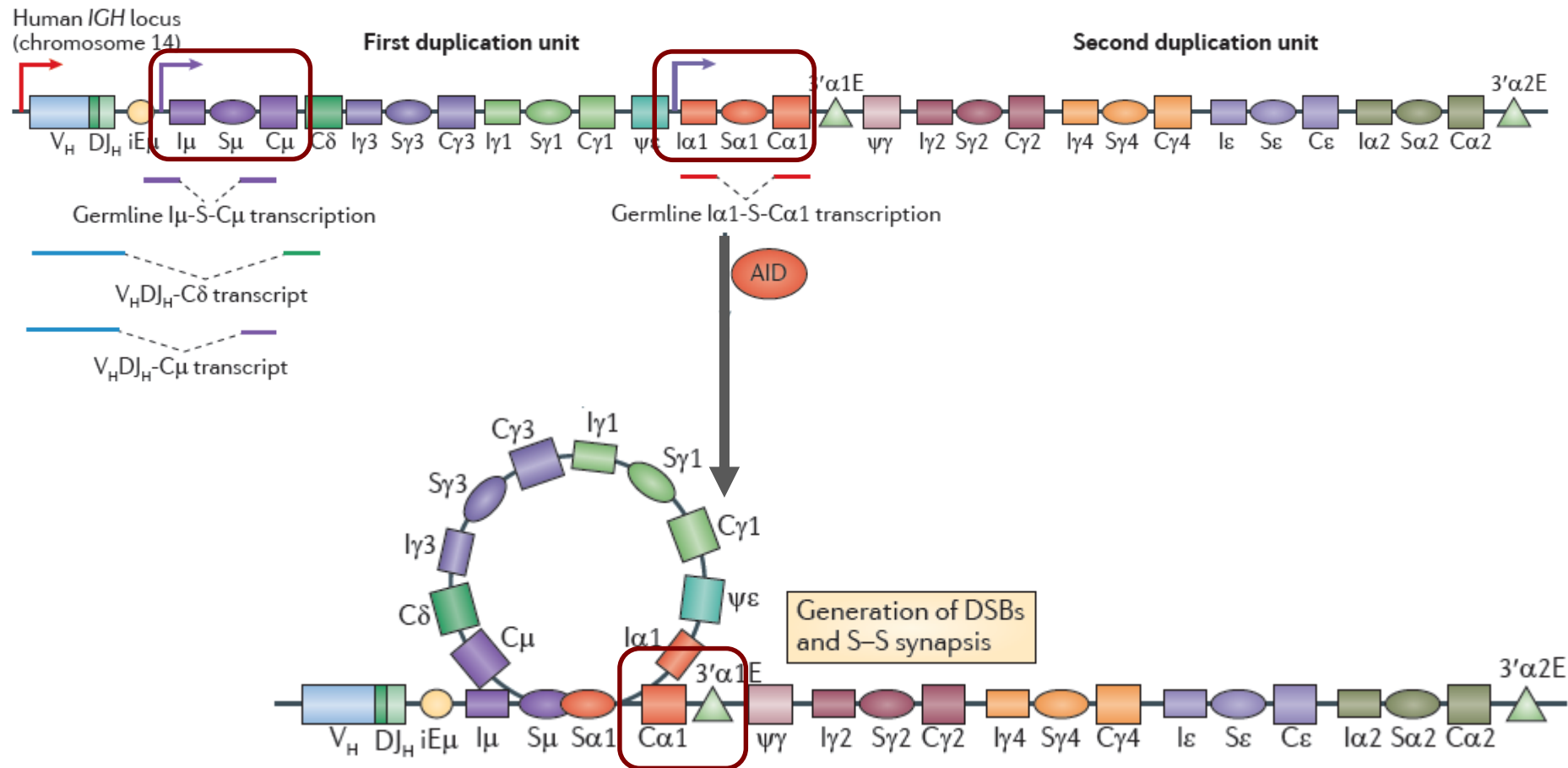
Regiões variáveis dos genes das imunoglobulinas



Mudança de isotipo de cadeia pesada

Recombinação na mudança de isotipo de cadeia pesada das imunoglobulinas

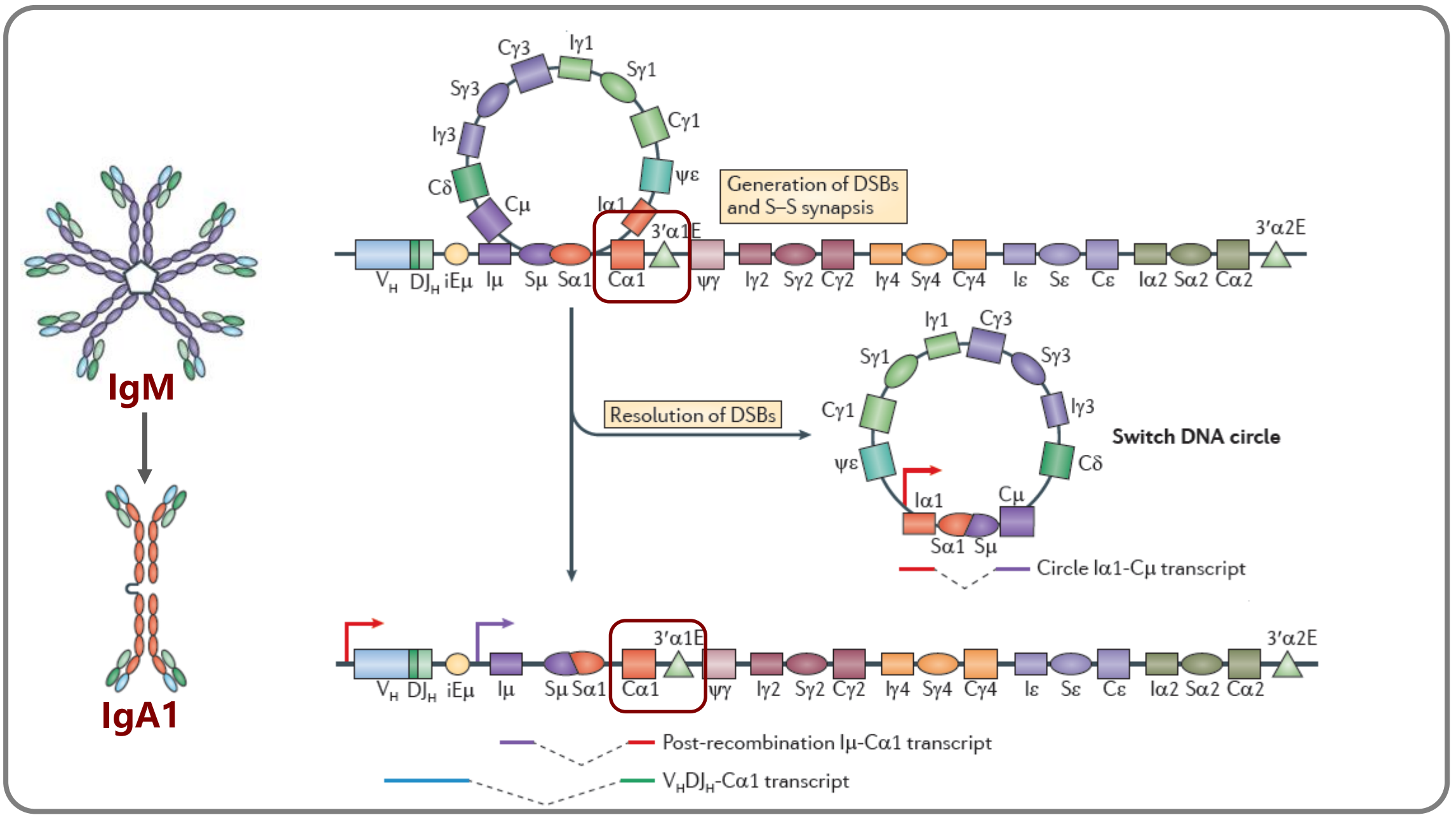
Gene IgH



Regiões S: repetições de (GAGCT)_n(GGGGT) n= 2-17

Têm 1 – 10 kb

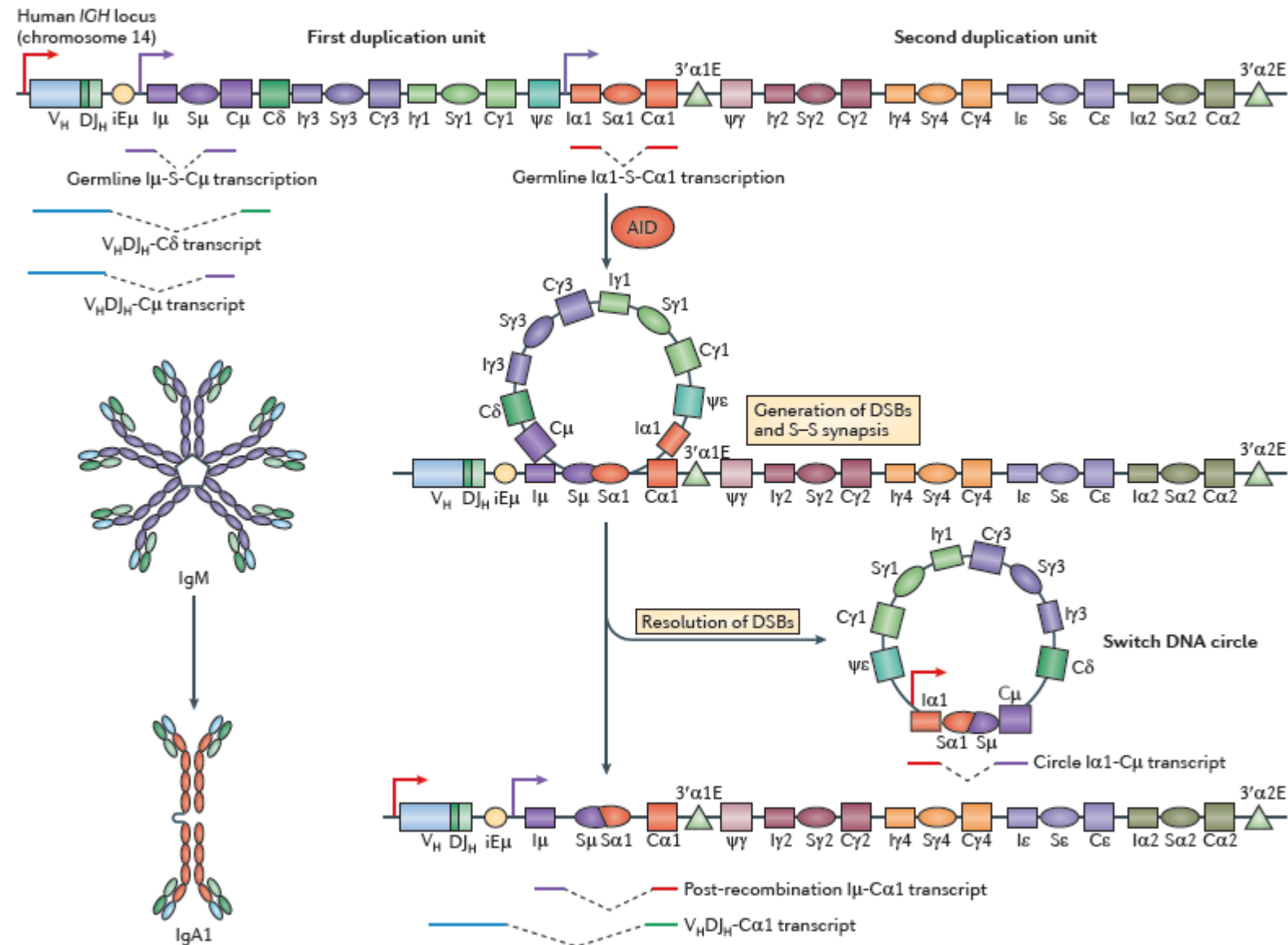
Recombinação na mudança de isotipo de cadeia pesada das imunoglobulinas



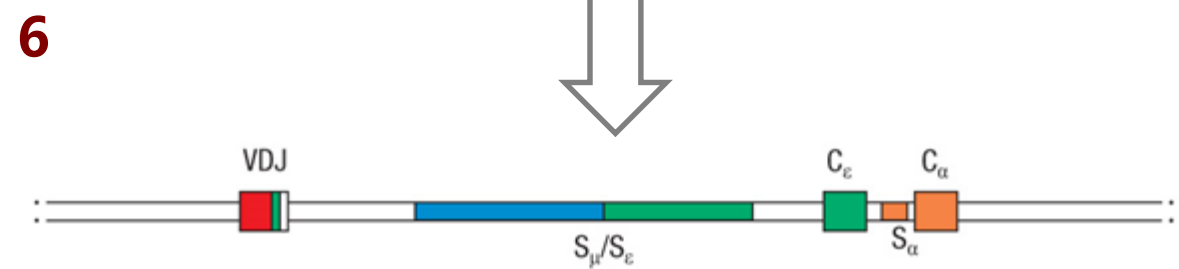
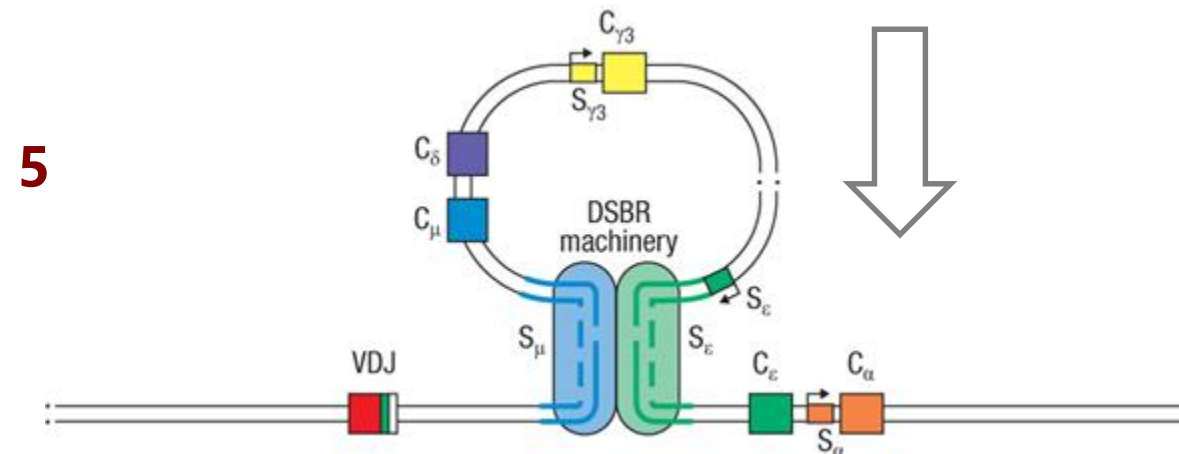
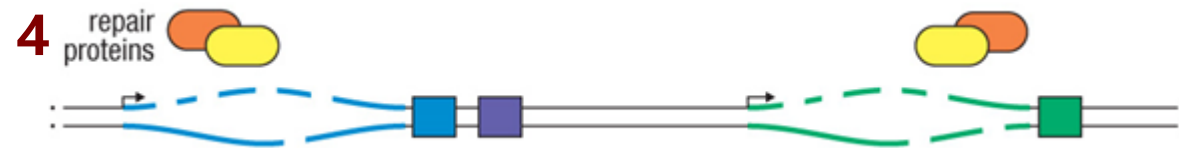
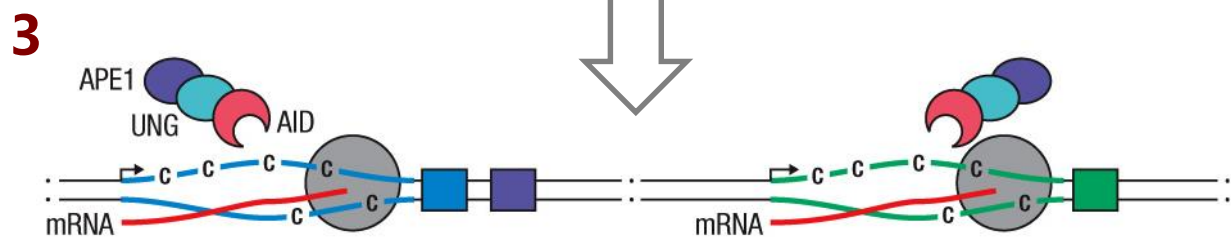
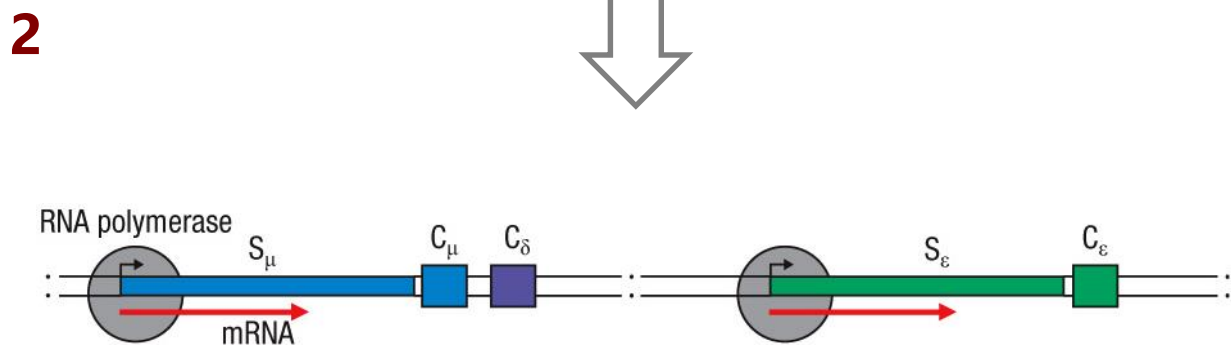
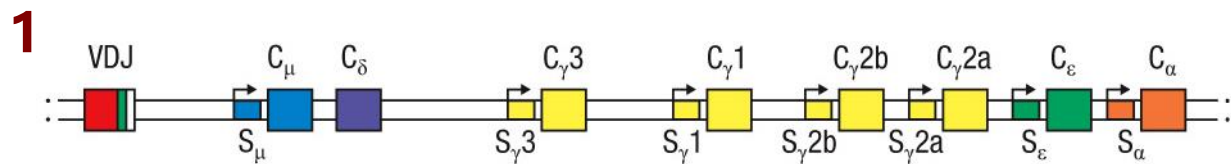
Recombinação na mudança de isotipo de cadeia pesada das imunoglobulinas

Gene IgH

Gene IgH rearranjado

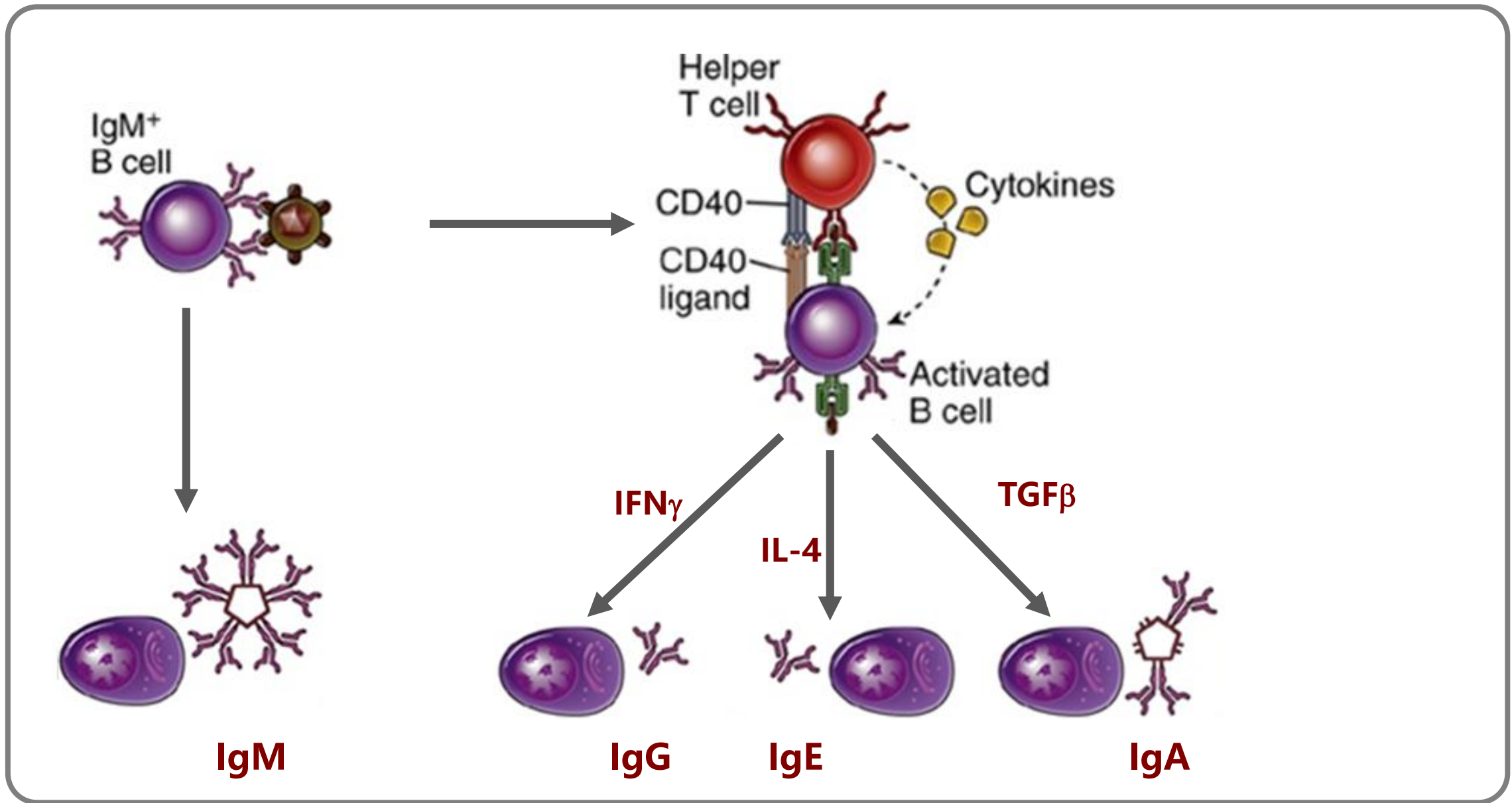


Mecanismo de mudança de isotipo de cadeia pesada



APE1 = apurinic/apyrimidic endonuclease 1
NHEJ = non-homologous end joining
UNG = uracil-N glycosylase

Mudança de isotipo de cadeia pesada de imunoglobulina



APRIL – a proliferation-inducing ligand
BAFF - B-cell activating factor

Efeitos das citocinas na mudança de isotipo no murganho

Citocina	IgM	IgG1	IgG2a	IgG2b	IgG3	IgGE	IgA
IL-4	Inibe	Induz	Inibe		Inibe	Induz	
IL-5							Aumenta a produção
IFN-γ	Inibe	Inibe	Induz		Induz	Inibe	
TGF-β	Inibe			Induz	Inibe		Induz

A diferenciação em plasmócitos

O desenvolvimento da célula B pós-GC

DZ

LZ

LZ

Pré-plasmablasto

Plasmablasto

Plasmócito

CD154 = CD40L

DZ – dark zone

LZ – light zone

IRF8 - Interferon regulatory factor 8

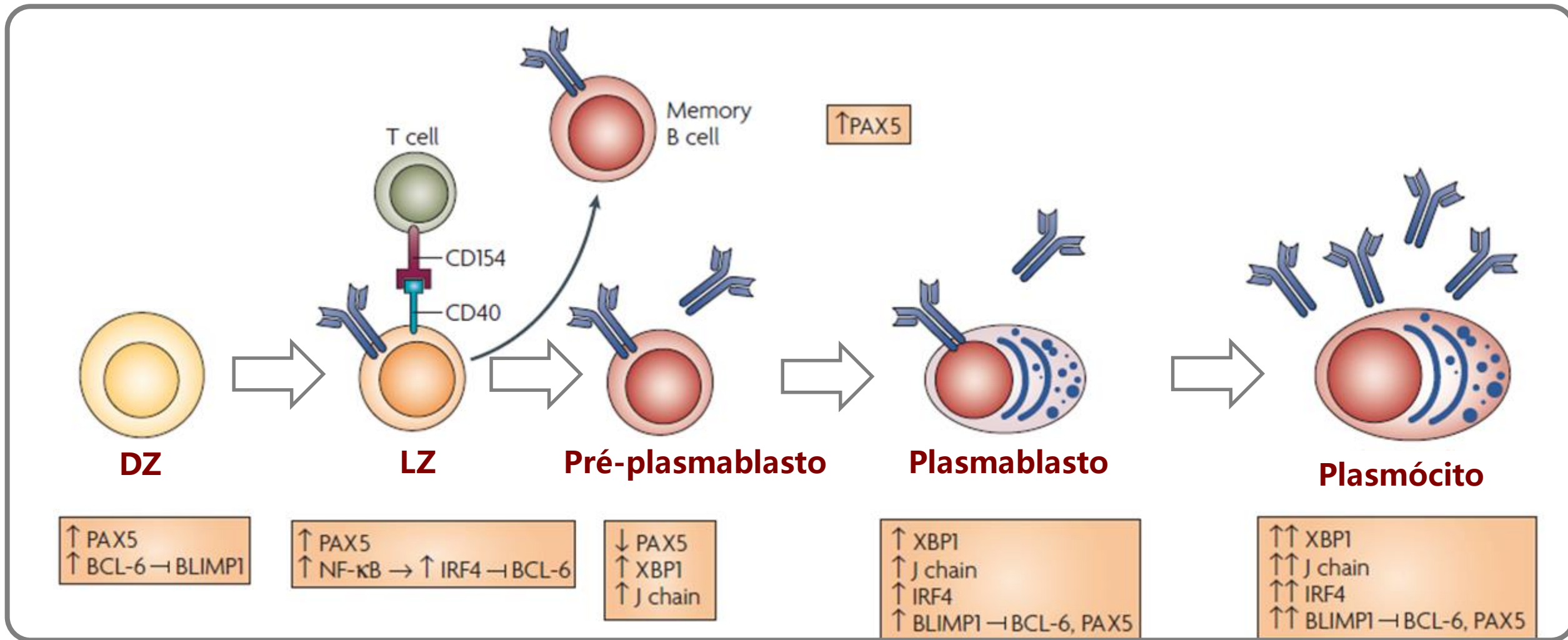
Pax5 - paired box protein

XBP1 - X-box binding protein 1

BACH2 - BTB and CNC homology 1, basic leucine zipper transcription factor 2

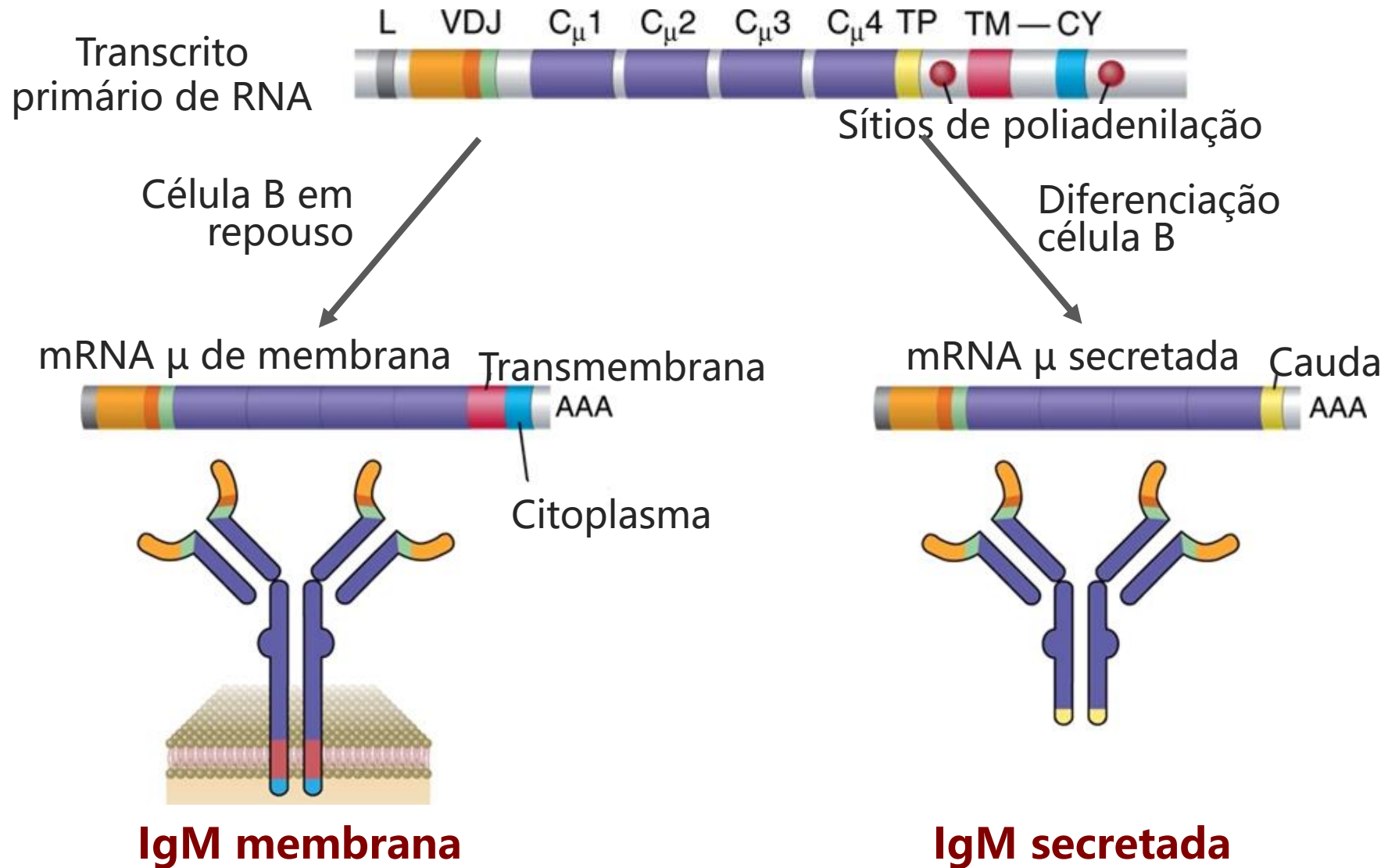
BLIMP1 – Beta-interferon gene positive regulatory domain I-binding factor

O desenvolvimento da célula B pós-GC



CD154 = CD40L
 DZ – dark zone
 LZ – light zone
 IRF8 - Interferon regulatory factor 8
 Pax5 - paired box protein
 XBP1 - X-box binding protein 1
 BACH2 - BTB and CNC homology 1, basic leucine zipper transcription factor 2
 BLIMP1 – Beta-interferon gene positive regulatory domain I-binding factor

Produção de cadeias μ de membrana e secretadas pelas células B

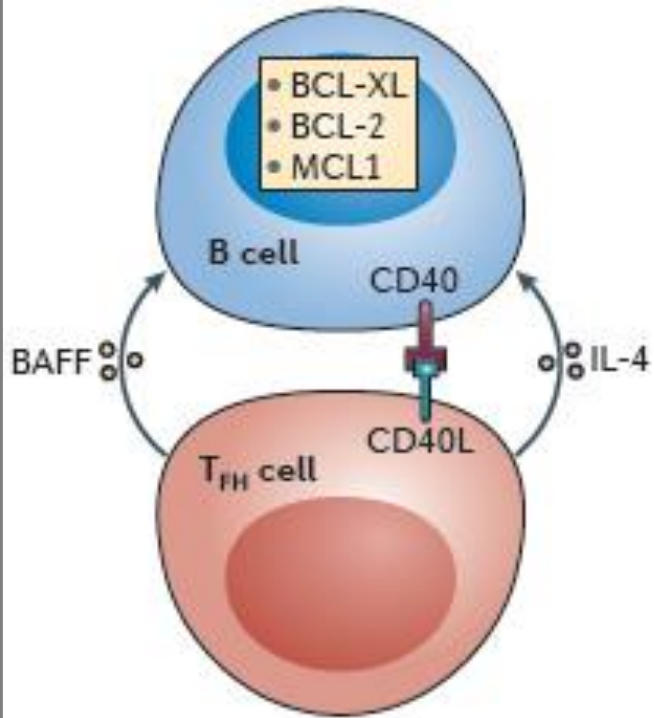


Resumo da diferenciação em plasmócitos

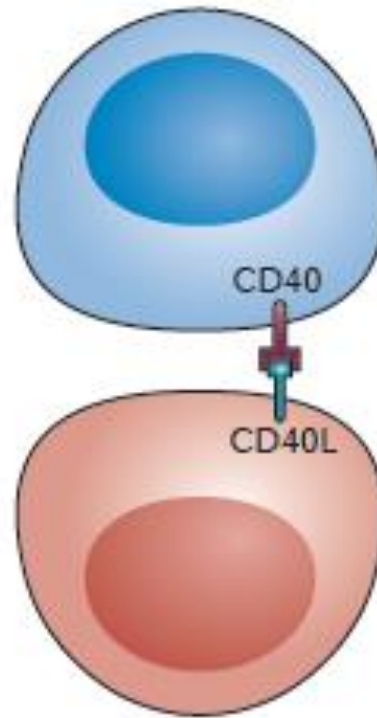
	Naive B cell	Plasmablast	Immature plasma cell	Mature plasma cell
Lifespan	++	+	+	++++
Proliferation	–	++	–	–
CD27*, CD38*, CD138 and CXCR4 expression	–	+	++	+++
CD19, CD20, CD45 and MHC class II expression	+++	++	+/-	+/-
Location	Lymphoid organs	Lymphoid organs and blood	Lymphoid organs	Bone marrow
Isotype	IgM and IgD	All [†]	IgM=IgG>IgA	IgG>>IgA>IgM
BLIMP1 expression	–	+	+	++

Principais formas de ajuda das células T_{FH} às células B

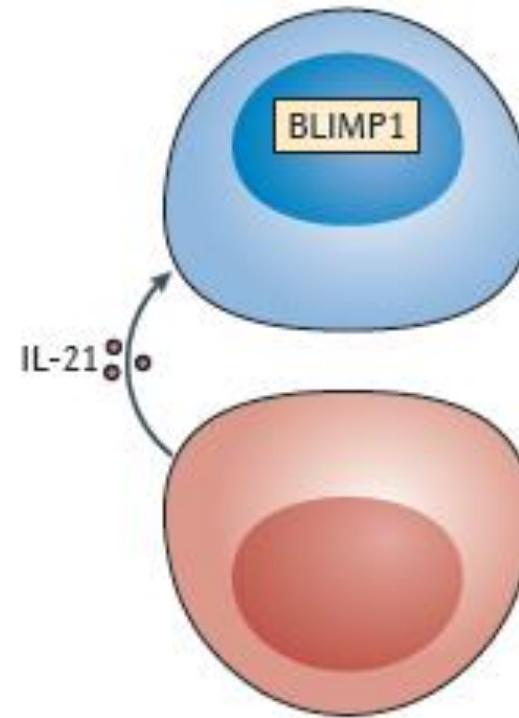
Sobrevivência



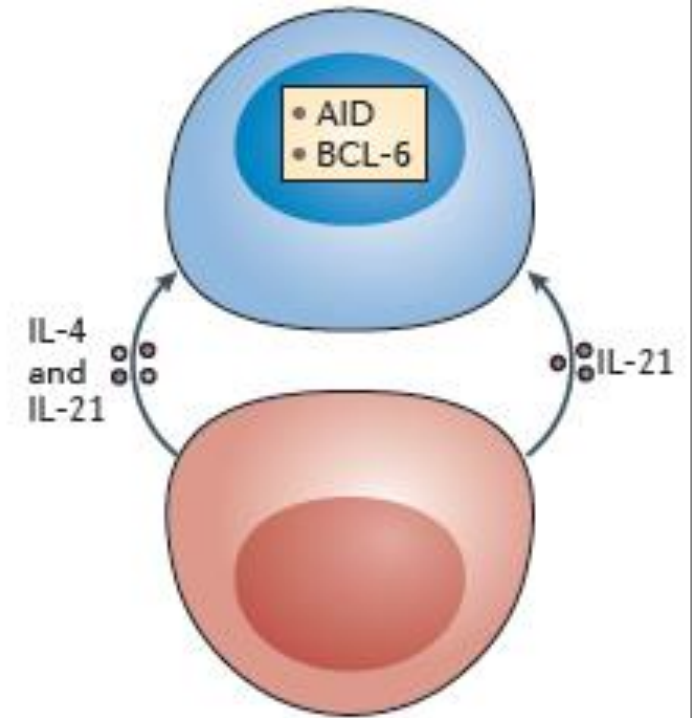
Proliferação



Diferenciação plasmócitos



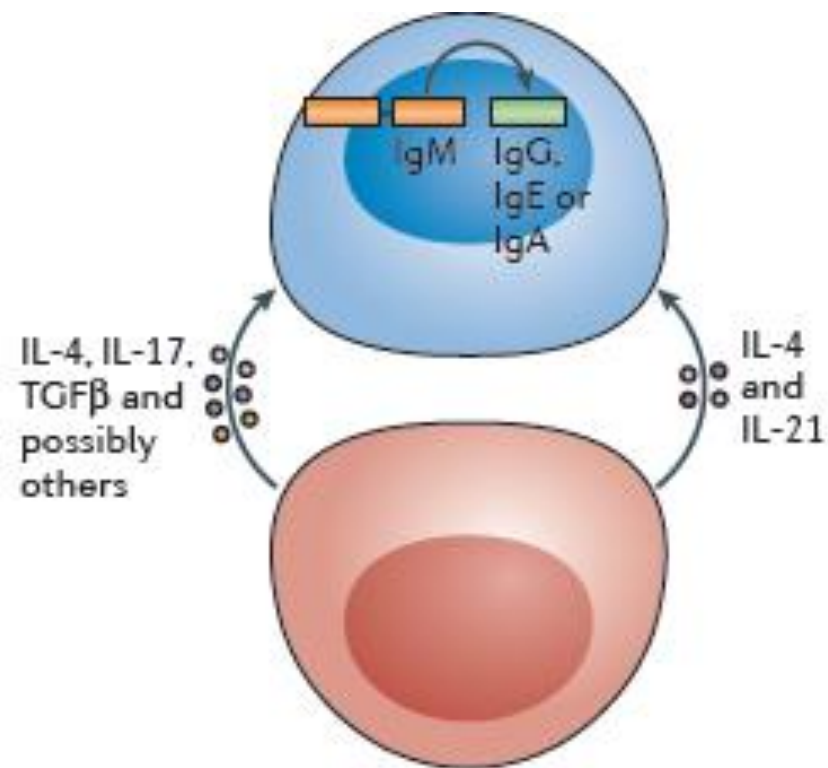
Hipermutação



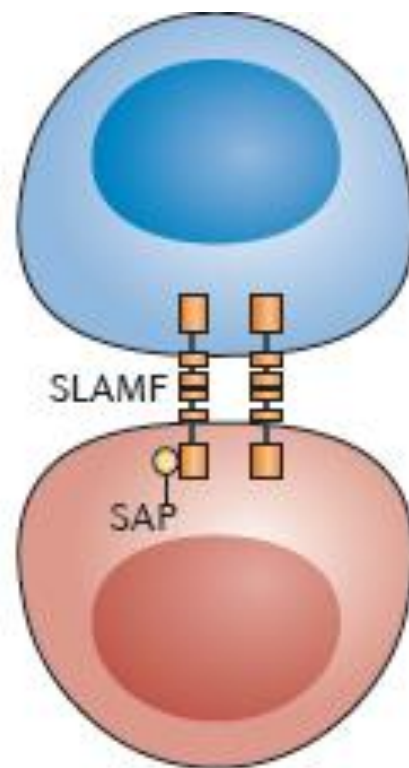
BAFF - B cell-activating factor
BCL - B cell lymphoma
BLIMP1 - B lymphocyte-induced maturation protein 1
MCL1 - myeloid cell leukaemia 1
SAP - SLAM-associated protein
SLAMF - signalling lymphocytic activation molecule F

Principais formas de ajuda das células T_{FH} às células B

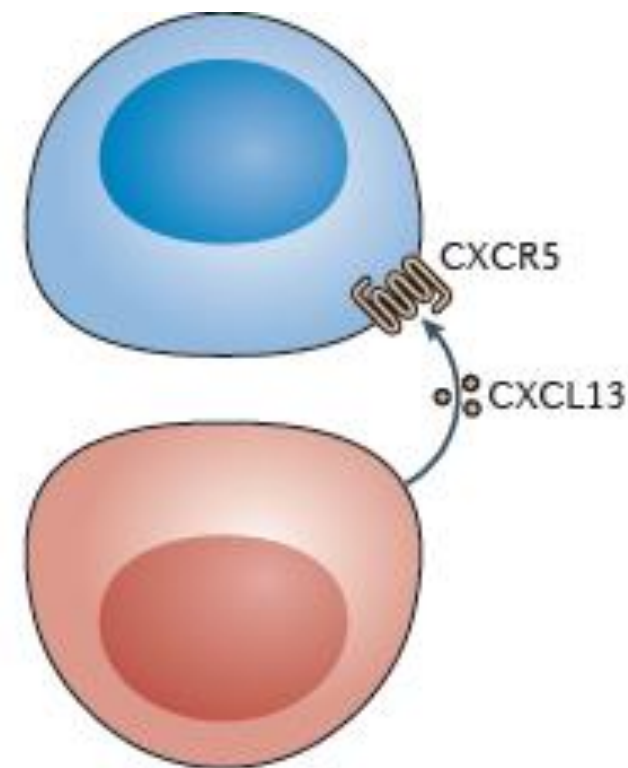
CSR



Adesão



Atracção



BAFF - B cell-activating factor
BCL - B cell lymphoma
BLIMP1 - B lymphocyte-induced maturation protein 1
MCL1 - myeloid cell leukaemia 1
SAP - SLAM-associated protein
SLAMF - signalling lymphocytic activation molecule F

Características intrínsecas e fenotípicas das linhagens de células B

	Intrínsecas			Induzidas por estimulação com antigénio e auxílio da célula Tfh		
Célula B	Ig de superfície	MHC II de superfície	Secreção de Ig	Crescimento	Hipermutação somática	Mudança de cadeia pesada
Célula B virgem	Elevada	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
Plasmablasto	Elevada	SIM	SIM	SIM	Desconhecido	SIM
Plasmócito	Reduzida	SIM	SIM	NÃO	SIM	SIM

Funções dos anticorpos

Funções das imunoglobulinas do homem

Função	IgM	IgD	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4	IgGA	IgE
Neutralização	+	-	++	++	++	++	++	-
Opsonização	+	-	+++	+	++	+	+	-
Indução de morte por células NK	-	-	++	-	++	-	-	-
Activação de mastócitos	-	-	+	-	+	-	-	+++
Activação do complemento	+++	-	++	+	+++	-	+	-

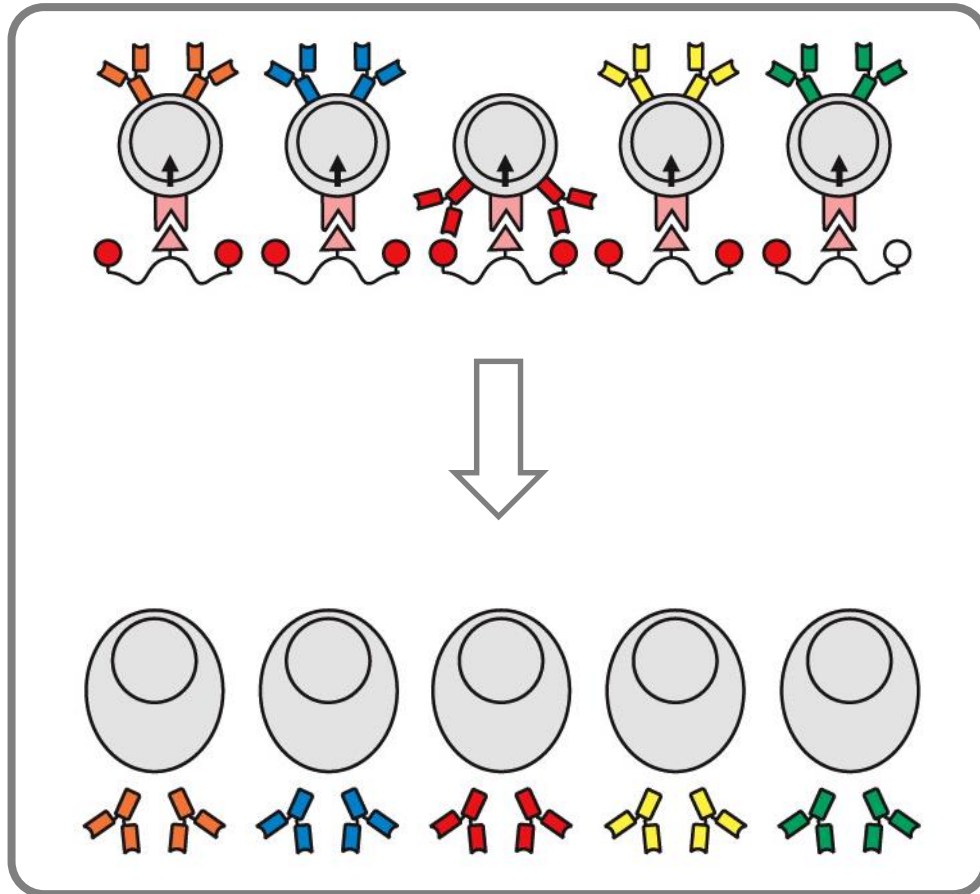
Distribuição das imunoglobulinas do homem

Função	IgM	IgD	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4	IgGA	IgE
Transporte através do epitélio	+	-	-	-	-	-	+++	-
Transporte através da placenta	-	-	+++	+	++	+/-	-	-
Difusão para locais extracelulares	+/-	-	+++	+++	+++	+++	++	+
Nível médio no soro mg x ml ⁻¹	1,5	0,04	9	3	1	0,5	2,1	3 x 10⁻⁵

Células B que respondem a antígenos TI-1

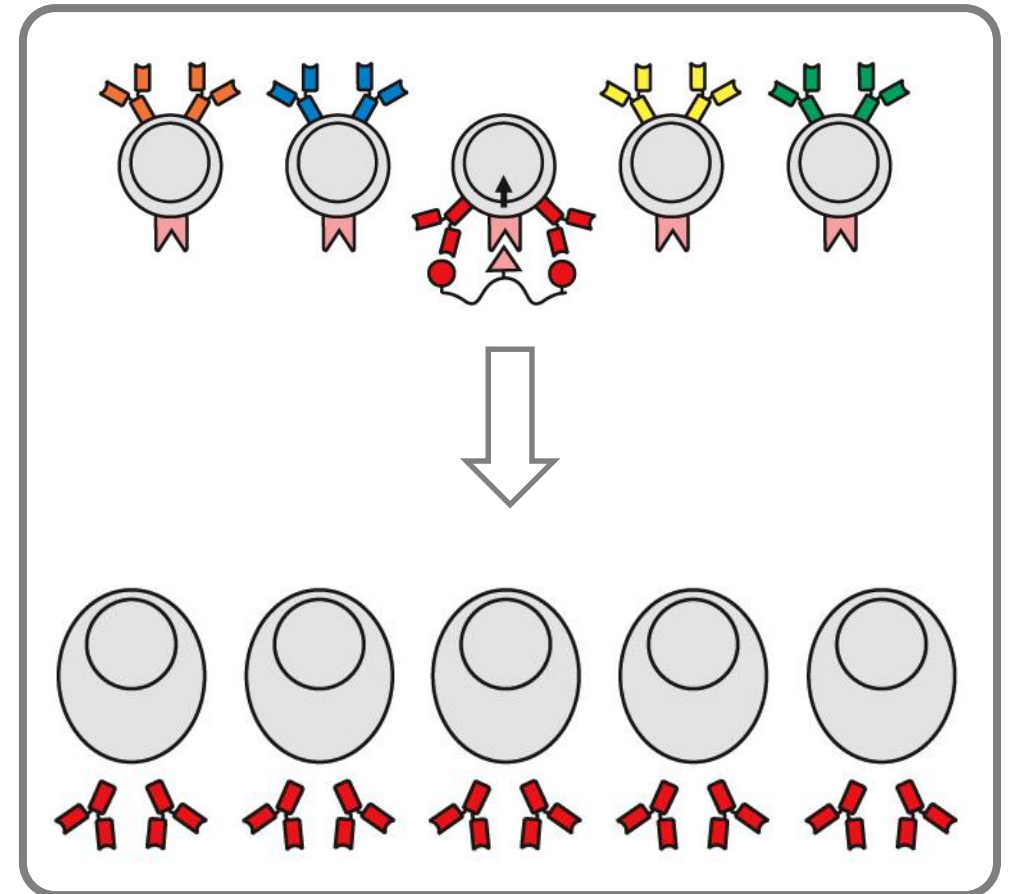
Exemplos de antígenos TI-1: poliósidos de bactérias, estruturas moleculares poliméricas e lipopolissacáridos que activam as células B sem o auxílio das células T.

Elevadas concentrações de antígeno



Activação policlonal

Baixas concentrações de antígeno

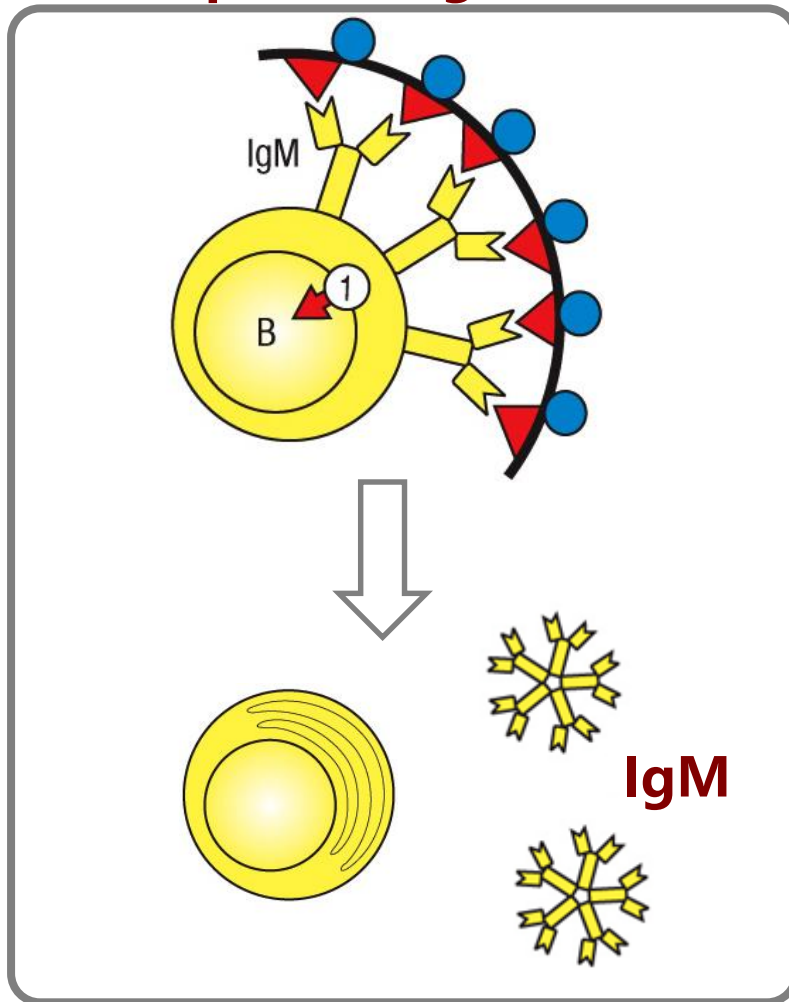


Resposta específica para o antígeno

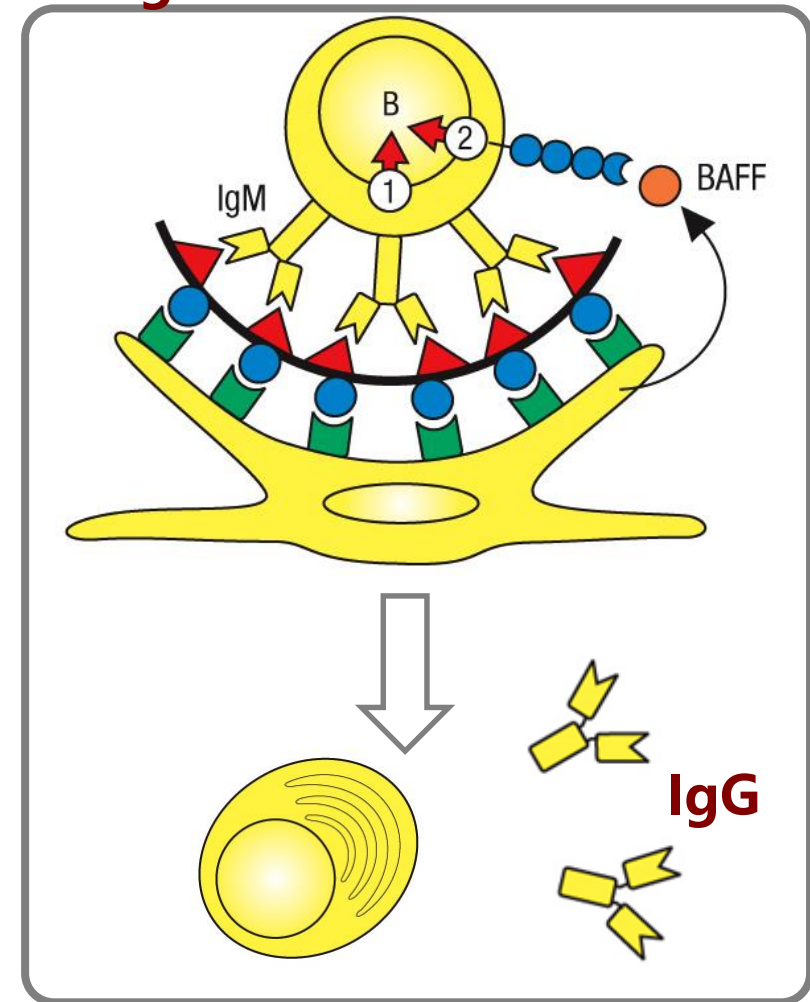
Células B que respondem a antígenos TI-2

Exemplos de antígenos TI-2: moléculas com muitas estruturas repetidas como polissacáridos das cápsulas bacterianas.

Ligação cruzada dos BCR pelo antígeno



Ligação cruzada dos BCR pelo antígeno com auxílio de DC



Níveis de defesa do organismo contra patógenos

