

Nutrição BMI0256

AULA #6

Mecanismos de tolerância.

TOLERÂNCIA CENTRA X PERIFÉRICA

FUNÇÃO – EVITAR O DISPARO DE RESPOSTAS IMUNES CONTRA ANTÍGENOS PRÓPRIOS

CENTRAL

ÓRGÃOS LINFÓIDES PRIMÁRIOS
ELIMINAÇÃO DE T E B AUTOREATIVOS
CÉLULAS T REGULADORAS NATURAIS

PERIFÉRICA

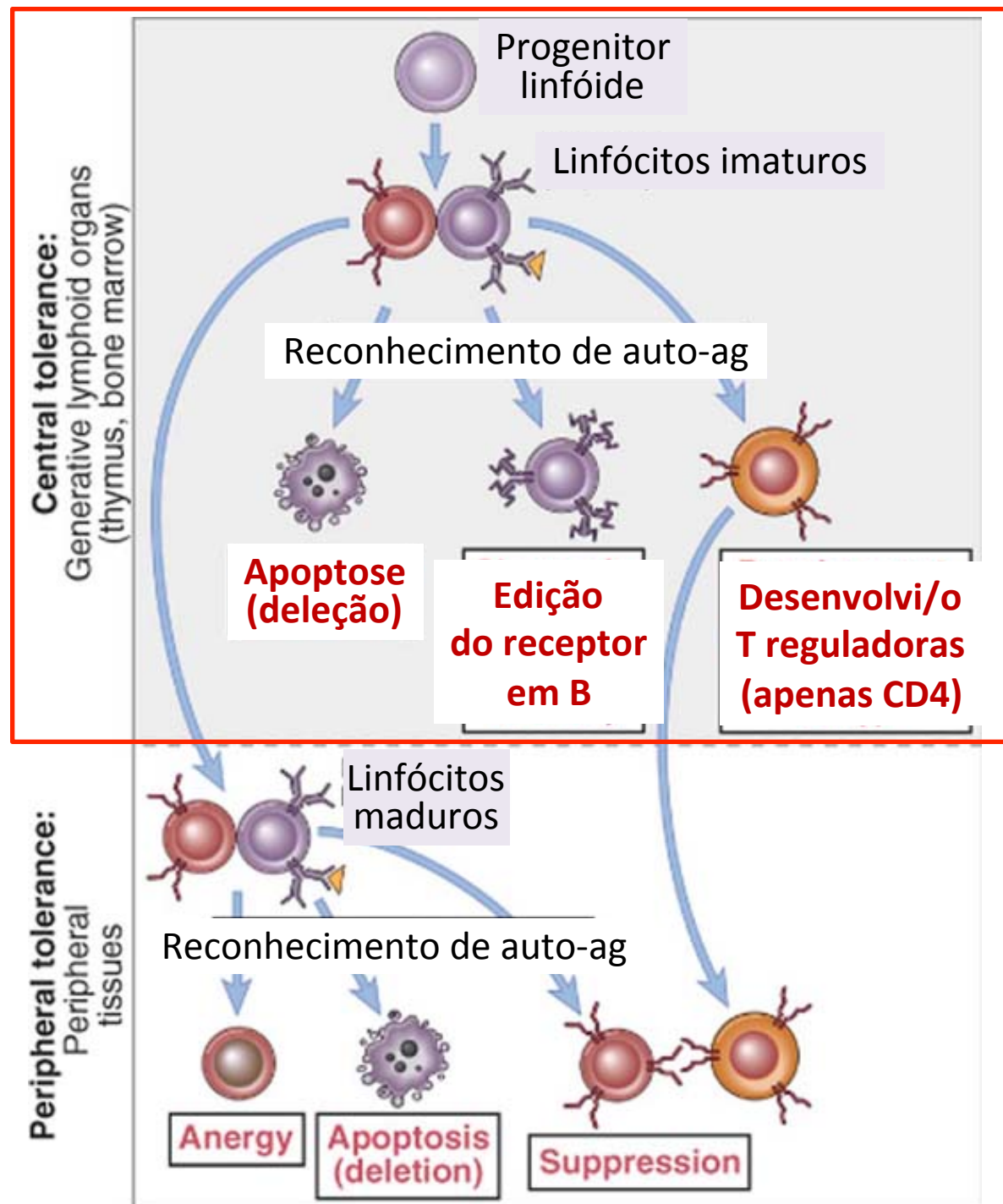
ÓRGÃOS LINFÓIDES SECUNDÁRIOS
REGULAÇÃO DE T E B AUTOREATIVOS
ANERGIA
CÉLULAS T REGULADORAS INDUZIDAS

TOLERÂNCIA CENTRAL E MECANISMOS DE SELEÇÃO

POSITIVA = EXPRESSÃO DO TCR OU BCR FUNCIONAL
SINAIS DE SOBREVIVÊNCIA

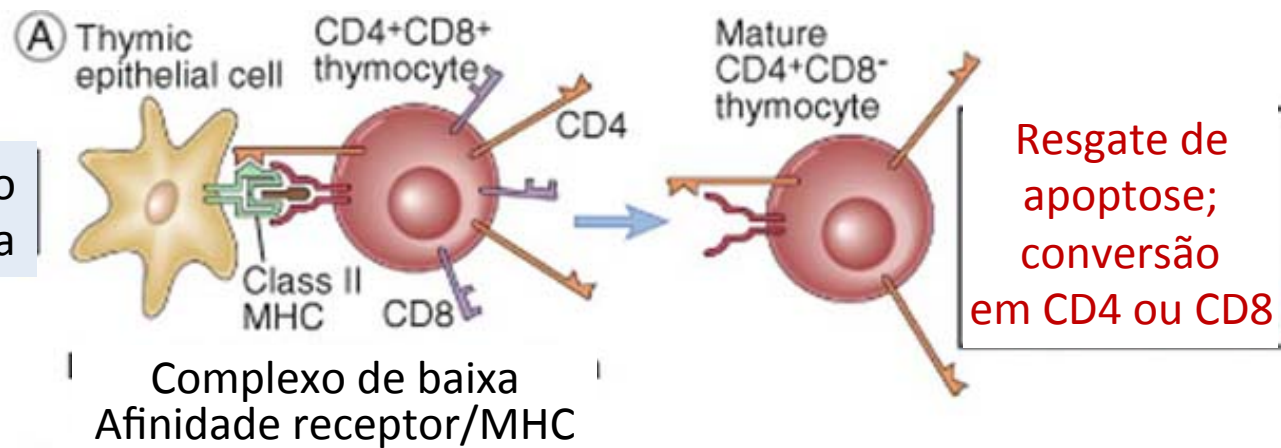
NEGATIVA = ALTA AFINIDADE POR ANTÍGENOS PRÓPRIOS
SINAIS DE MORTE CELULAR OU GERAÇÃO DE
REGULADORAS

SELEÇÃO CENTRAL X PERIFÉRICA

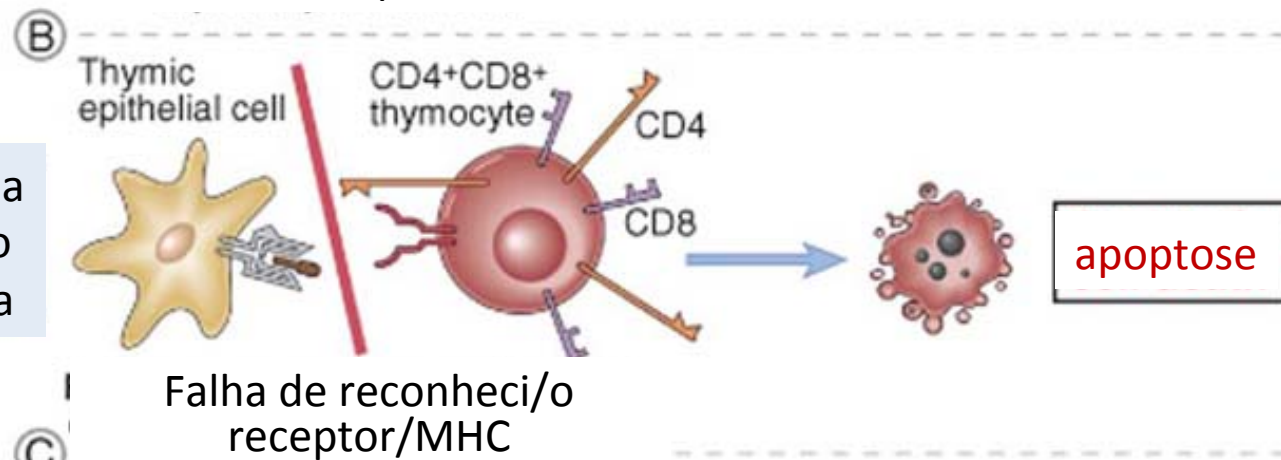


SELEÇÃO NO TIMO

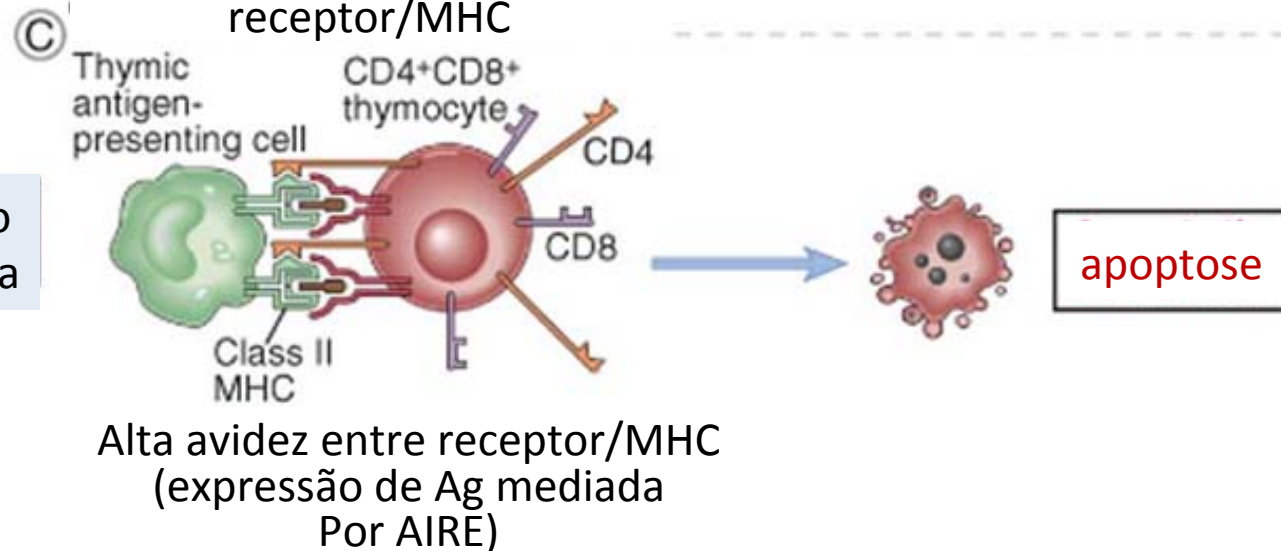
Seleção
positiva



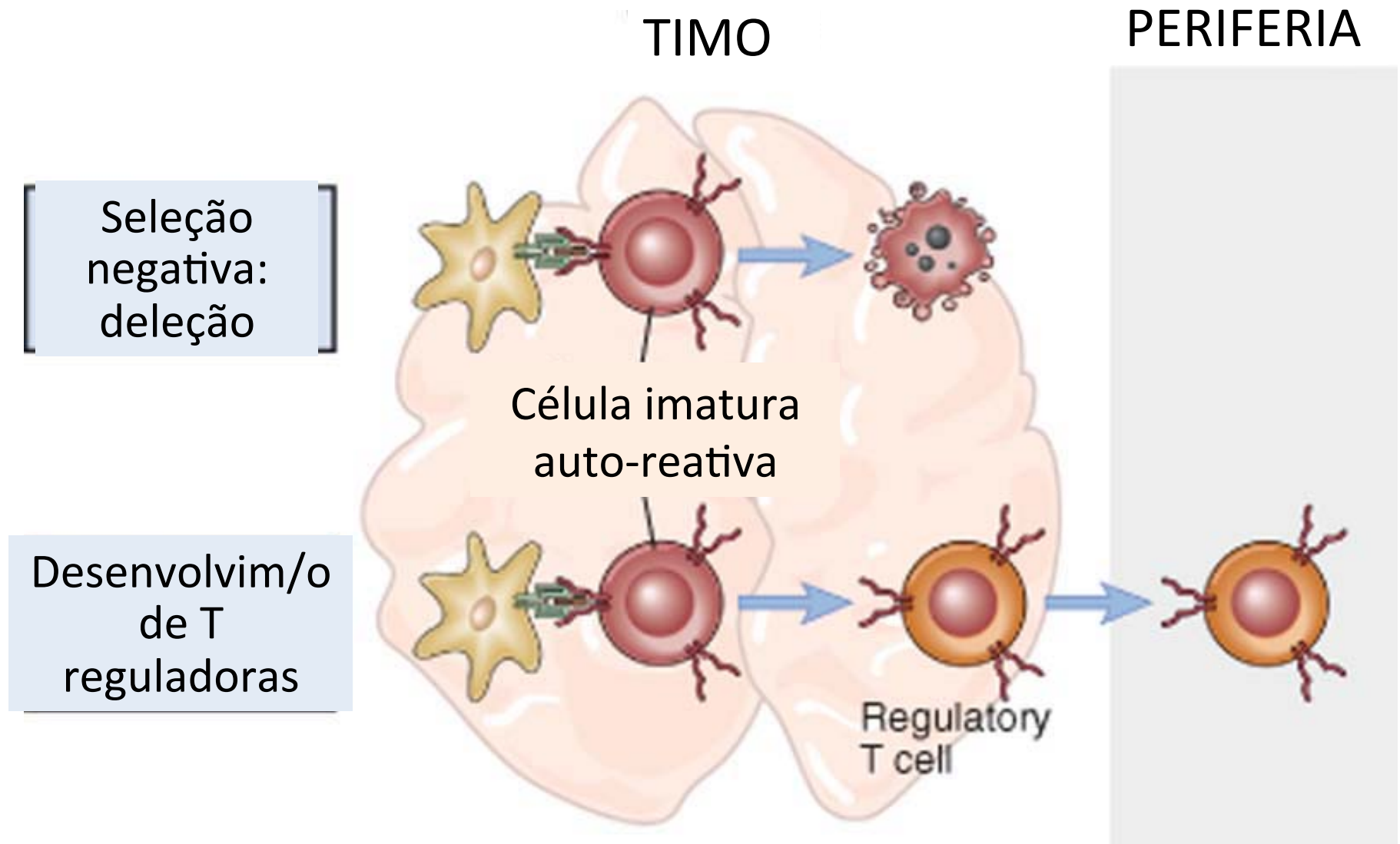
Ausência
seleção
positiva



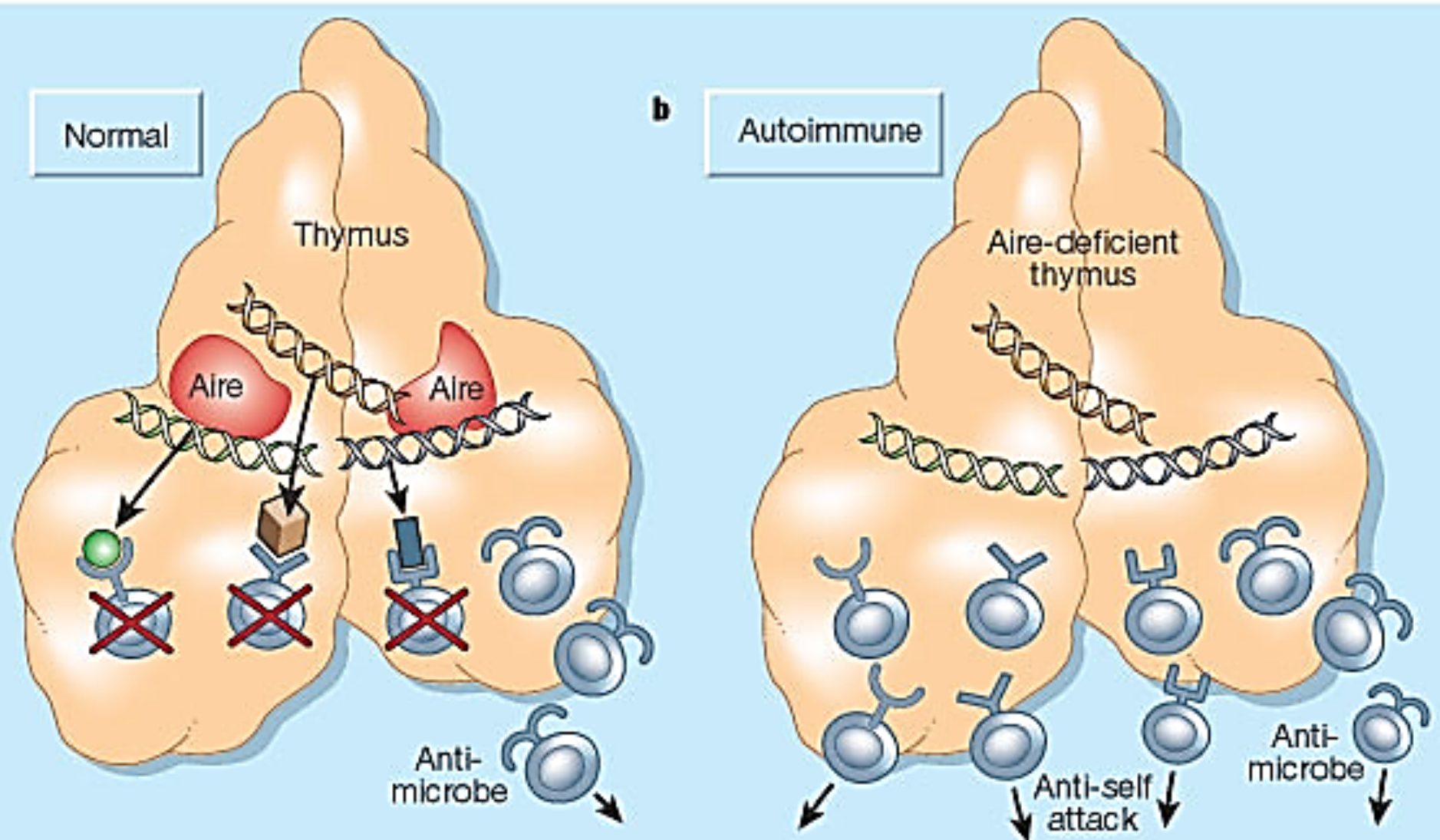
Seleção
negativa



SELEÇÃO NEGATIVA OU GERAÇÃO DE T REGULADORAS NATURAIS



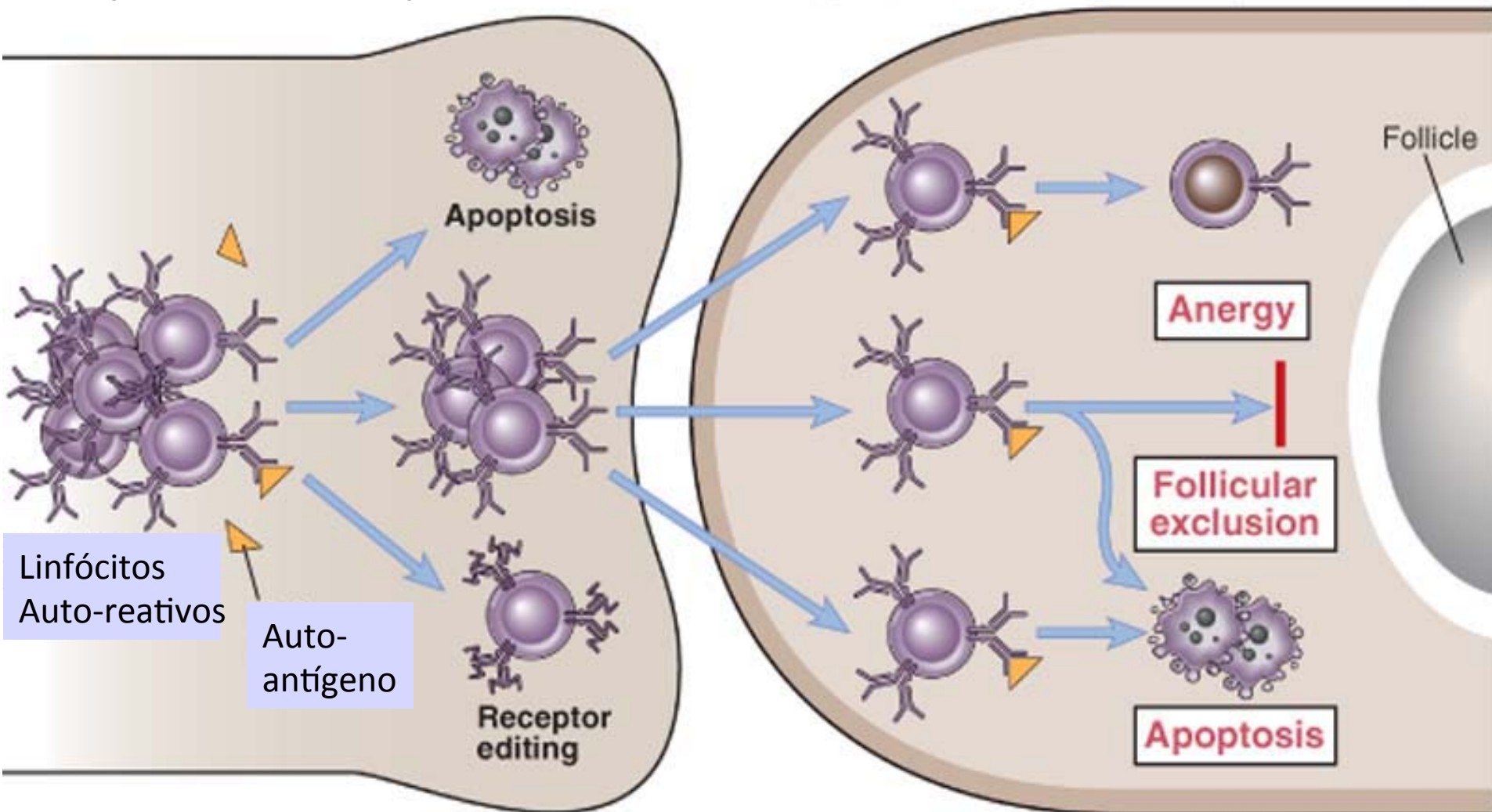
AIRE E SELEÇÃO NEGATIVA NO TIMO



SELEÇÃO DE LINFÓCITOS B

**Tolerância central
(medula óssea)**

**Tolerância periférica
(órgãos linfóides: baço)**



TOLERÂNCIA PERIFÉRICA

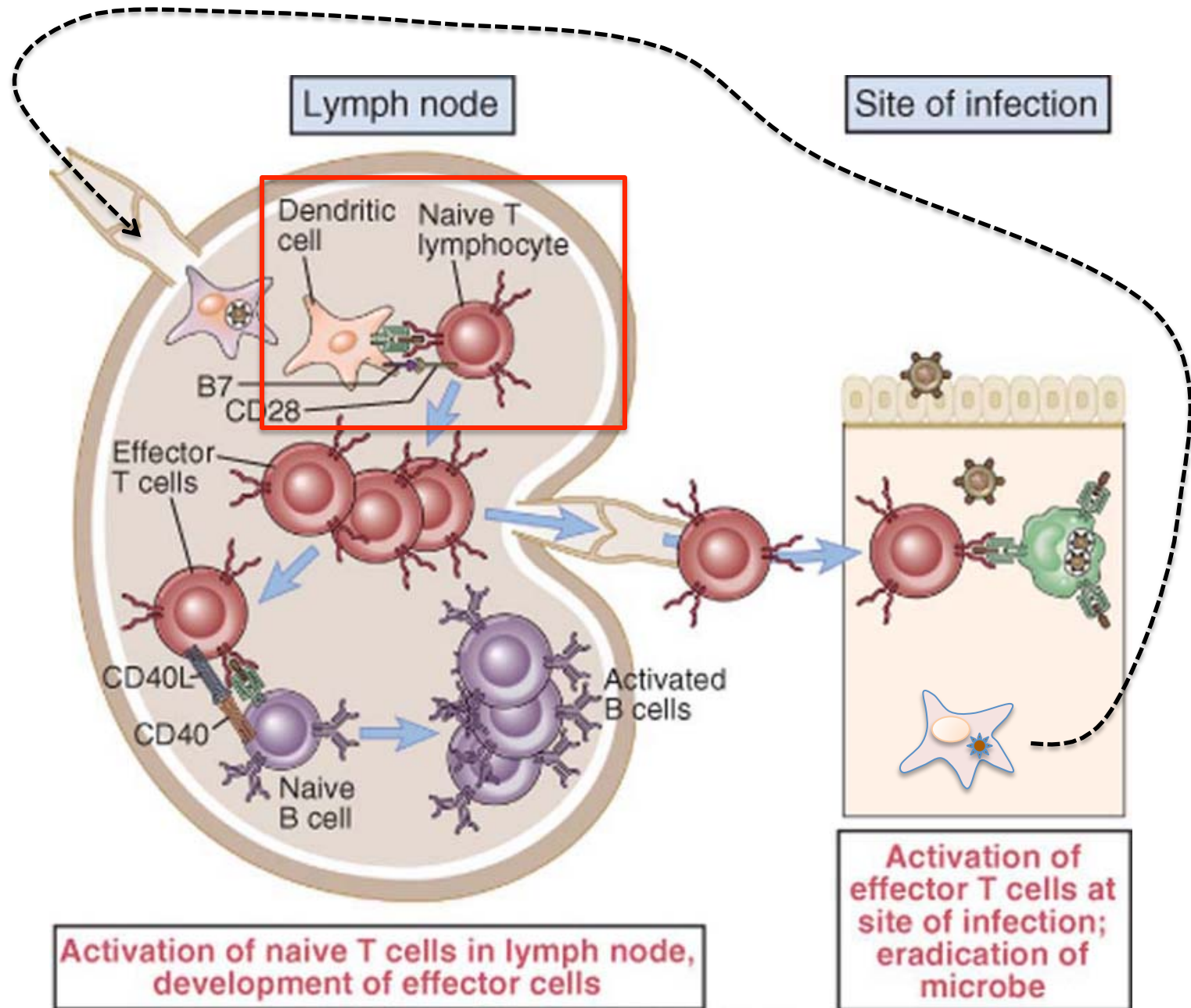
ATIVAÇÃO DAS REPOSTAS IMUNES REQUER DOIS SINAIS

1 – ANTÍGENO

2 – CO-ESTÍMULO (SINAL DE PERIGO, FORNECIDO PELO PRÓPRIO PATÓGENO, OU POR SINAIS BIOQUÍMICOS INFLAMATÓRIOS)

LINFÓCITOS T

ATIVAÇÃO OCORRE EM ORGÃOS LINFÓIDES SECUNDÁRIOS

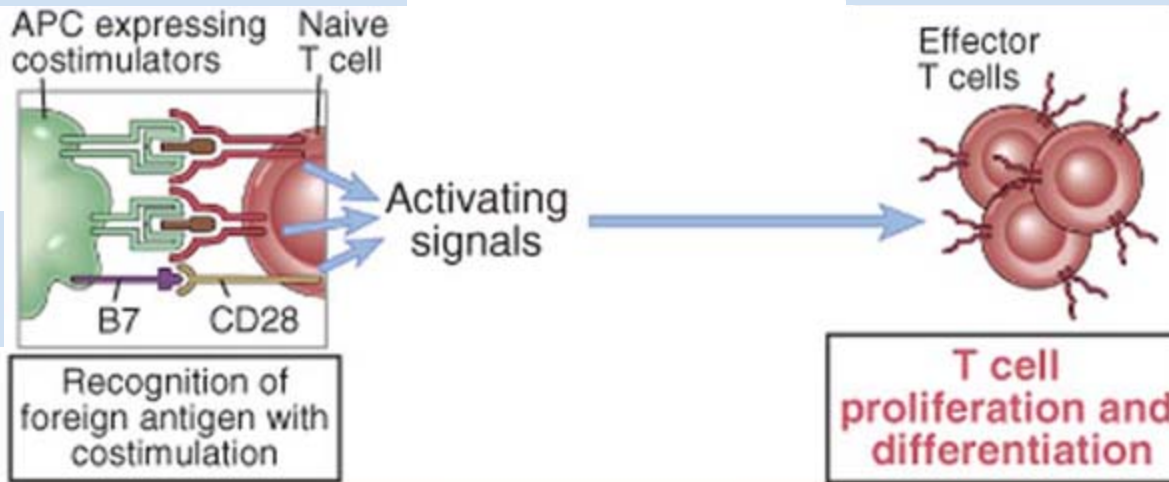


2 SINAIS

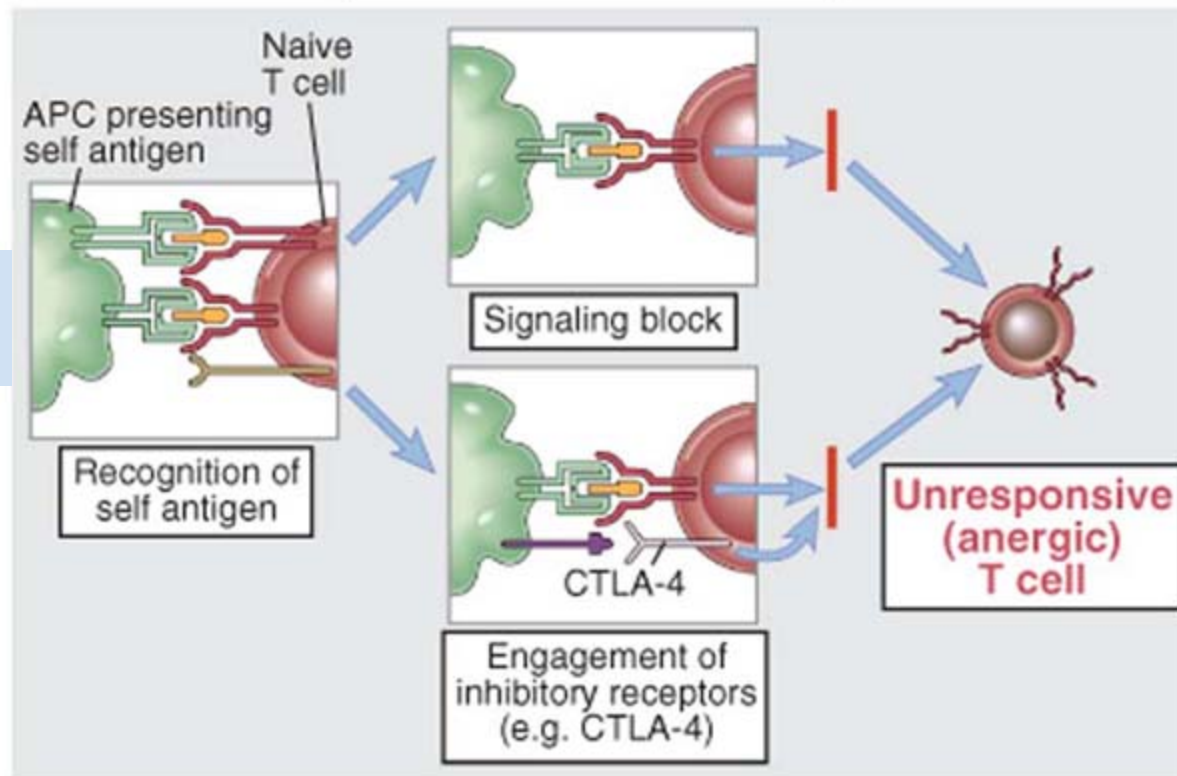
Reconhecimento Ag

Resposta T

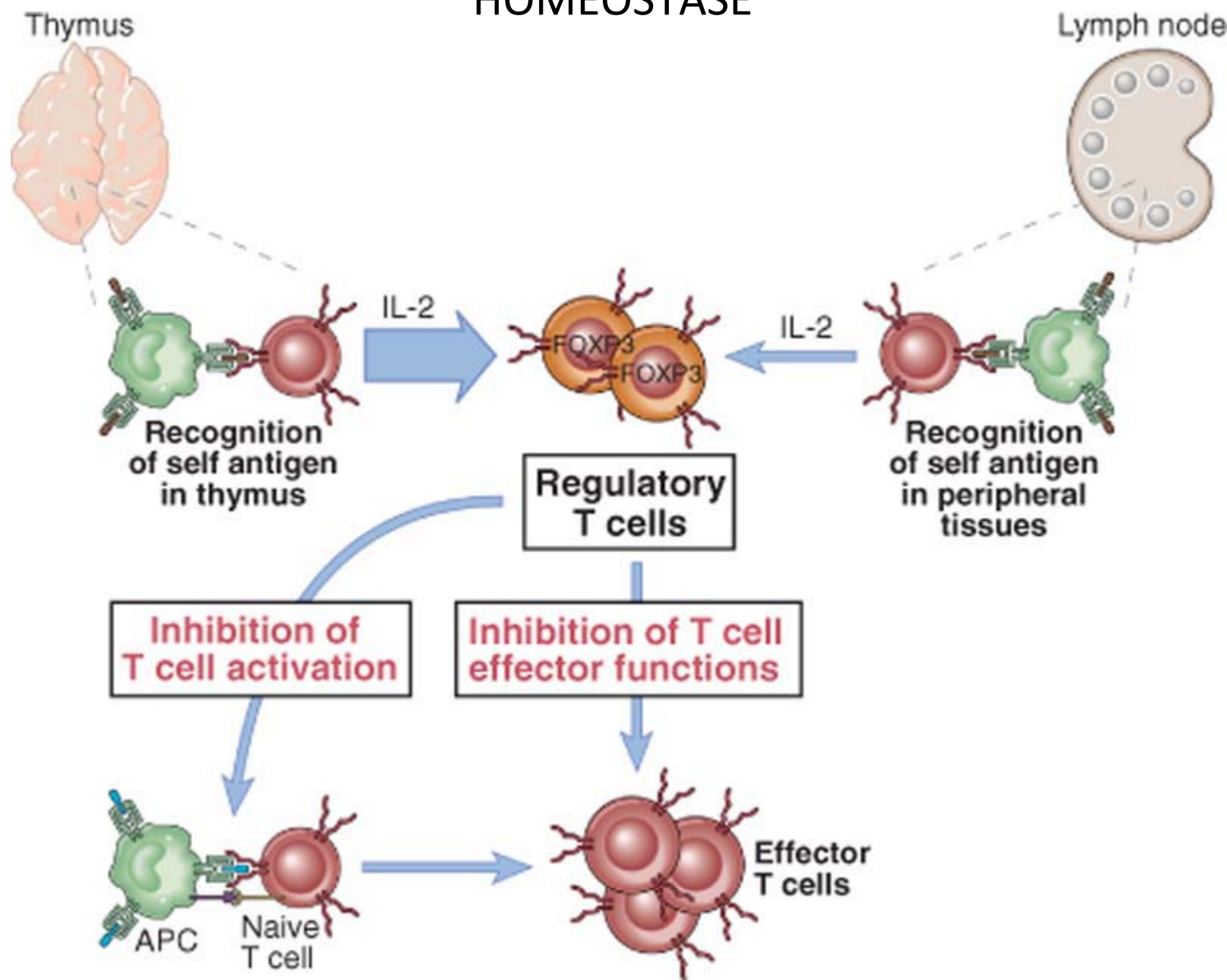
Resposta normal



Anergia

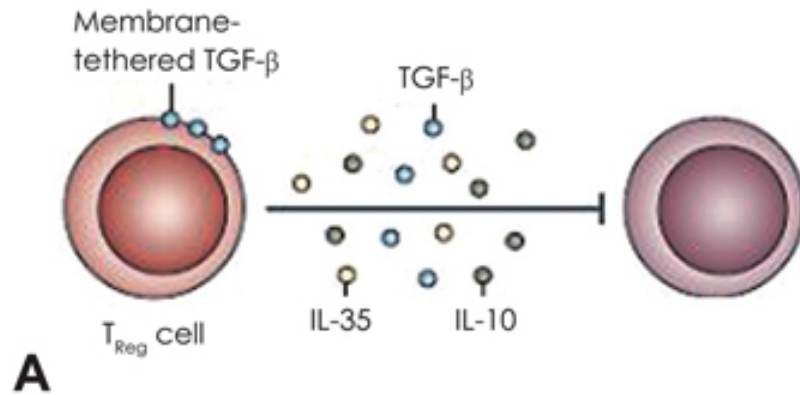


CÉLULAS T REGULADORAS CONTROLAM RESPOSTA EFETORA E MANTÊM HOMEOSTASE

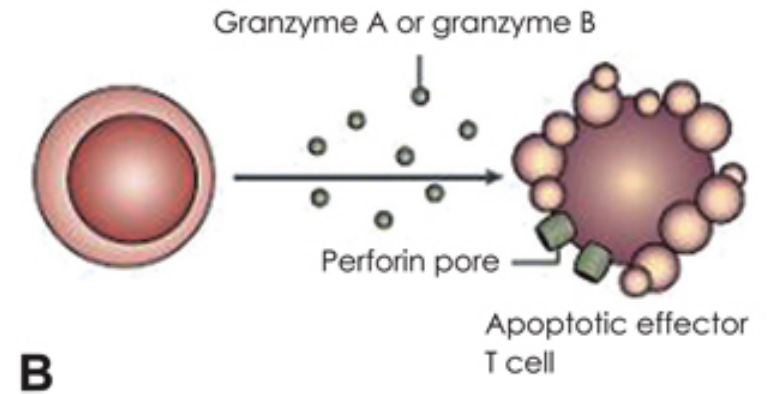


ATIVIDADE DE CÉLULAS T REGULADORAS

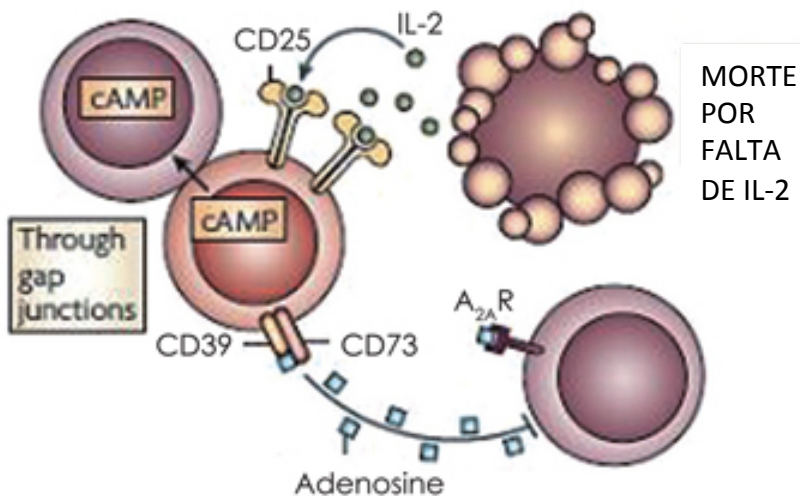
EXPRESSÃO DE CITOCINAS INIBIDORAS



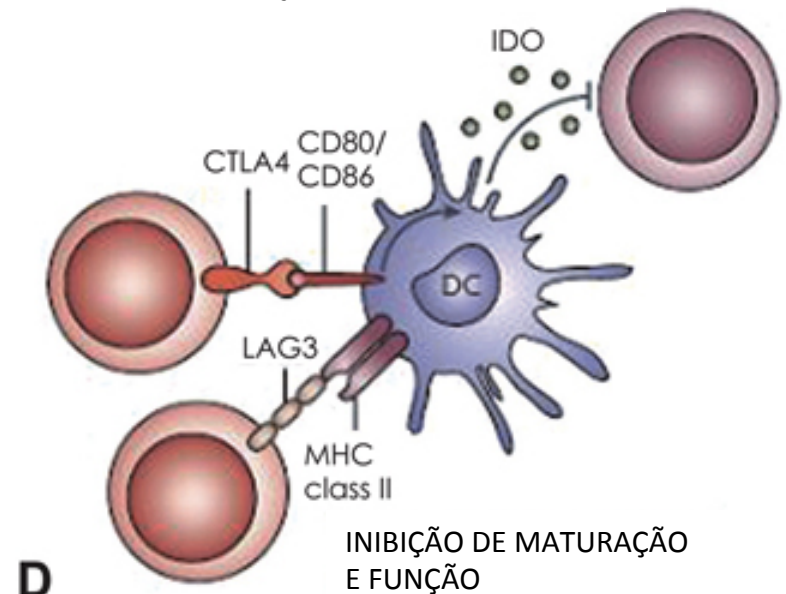
INDUÇÃO DE MORTE CELULAR



ALTERAÇÕES METABÓLICAS



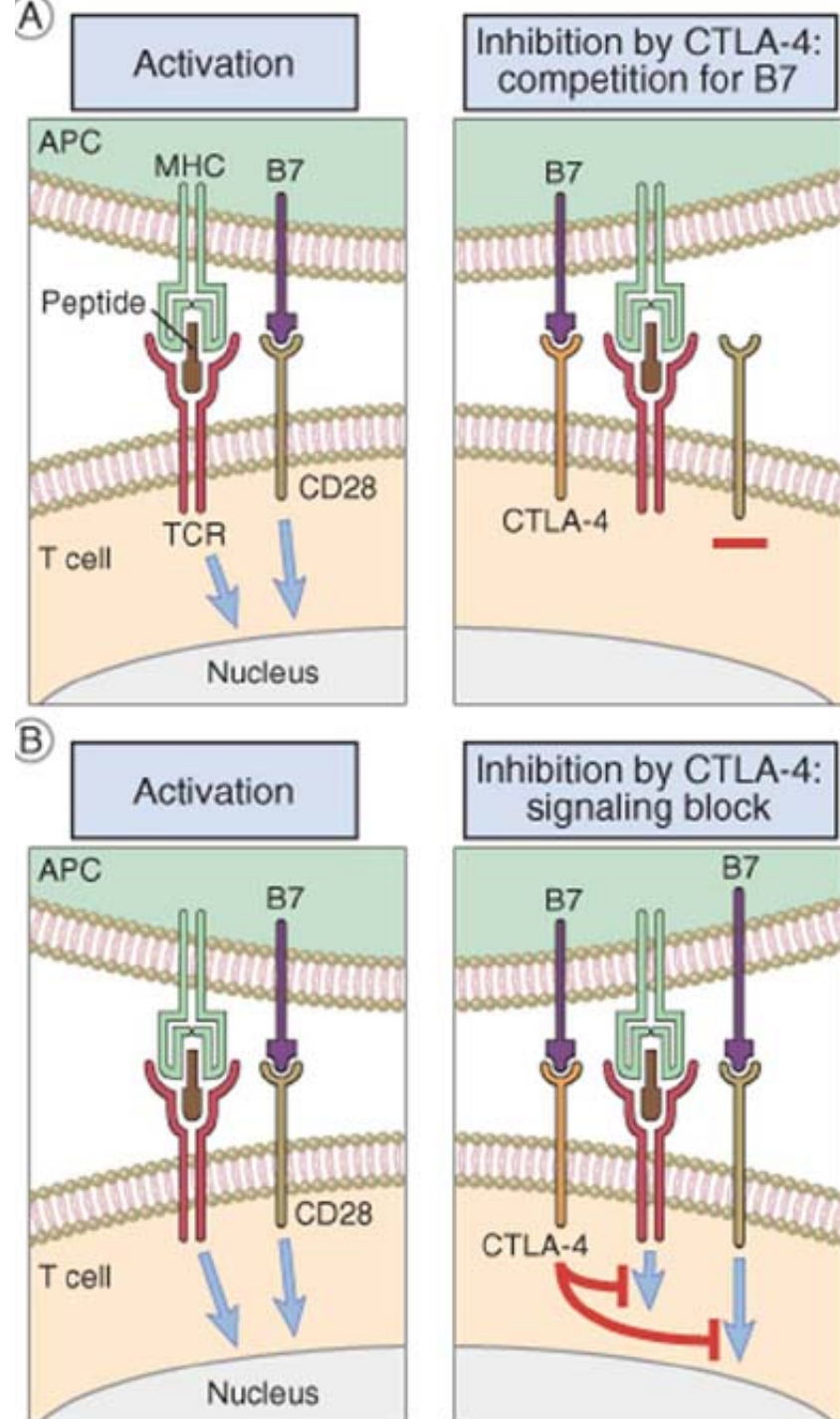
INDUÇÃO DE TOLERÂNCIA EM DC



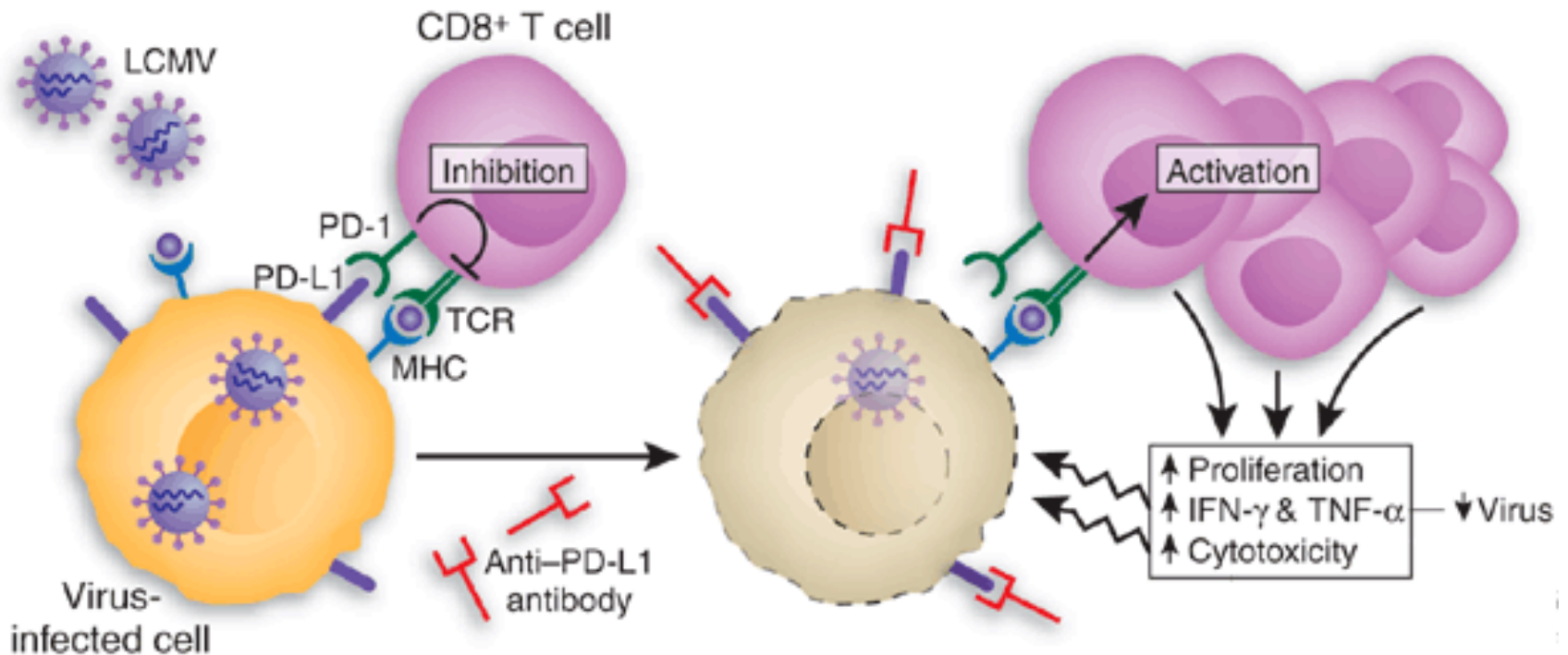
CTLA-4

Cytotoxic T Lymphocyte
Associated Protein 4

Ativa PPA2 (serina/treonina
fosfatase)



PD-1/PD-1L – AUMENTO DE EXPRESSÃO EM EXPOSIÇÃO CRÔNICA AO ANTÍGENO



Linfócitos CD8 com via de PD-1 ativada deixam de secretar IFN γ e de proliferar em resposta ao antígeno.

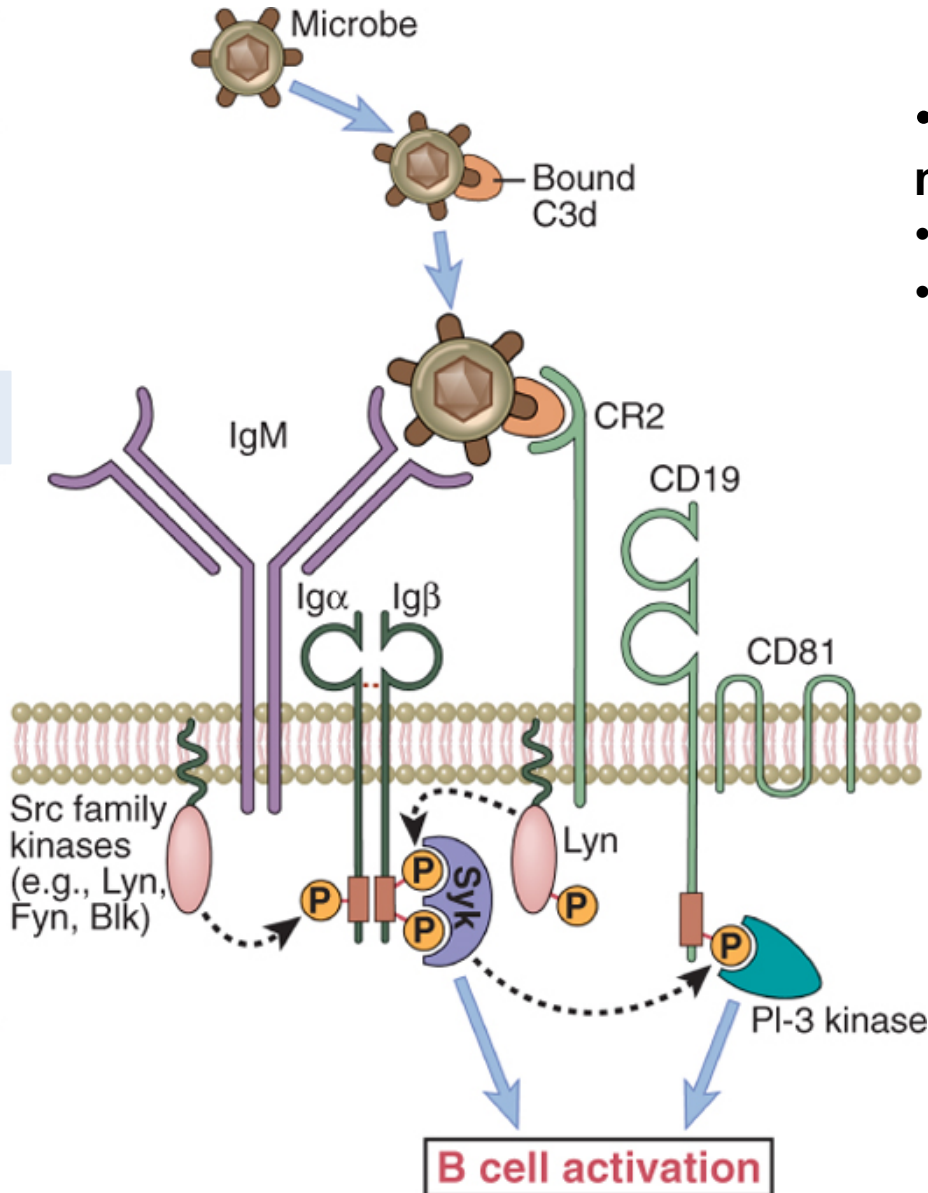
LINFÓCITOS B

Co-estímulo para antígenos timo independentes

Ativação de
complemento

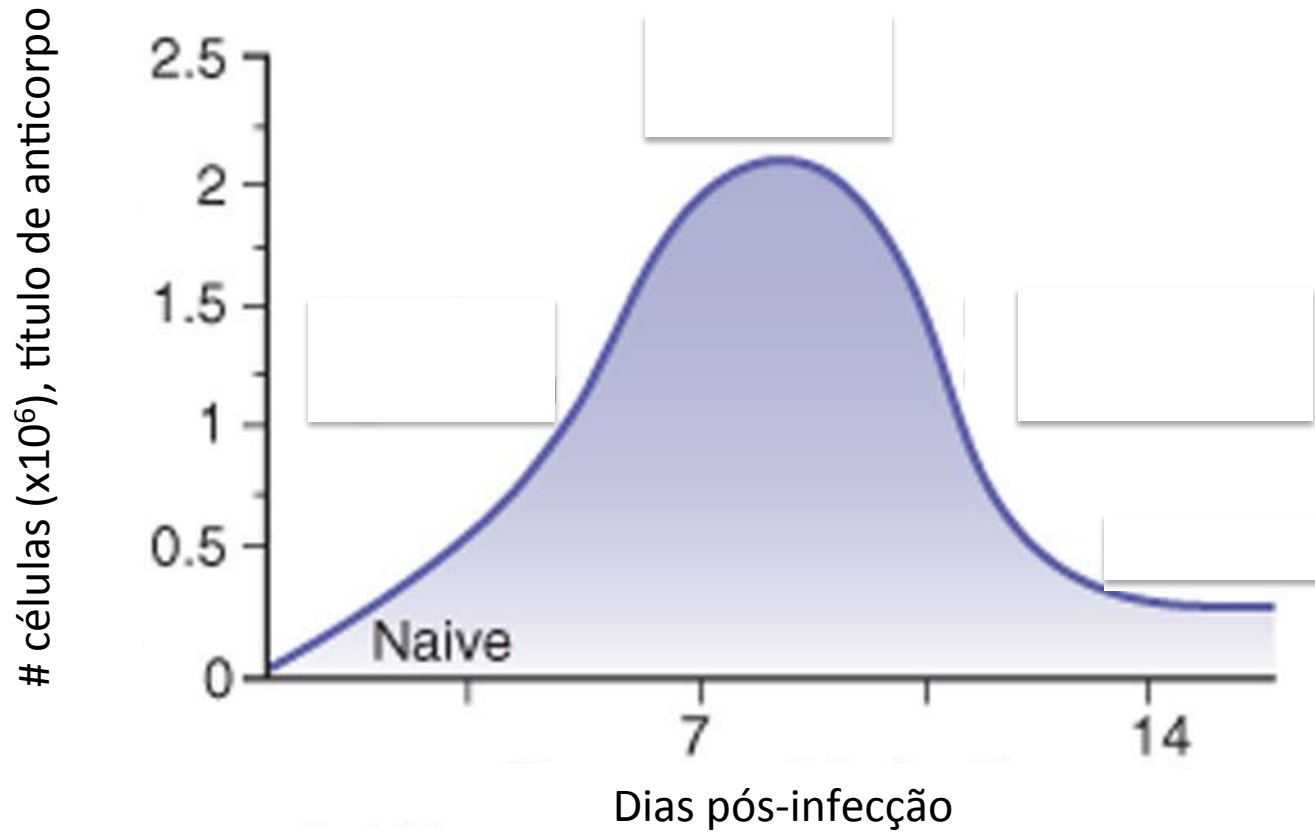
Reconhecimento
por linfócitos B

Sinais do
complexo
Ig e CR2



- Estímulação por antígenos multivalentes
- Ativação do Complemento
- Antígenos não protéicos

CINÉTICA DE ATIVAÇÃO

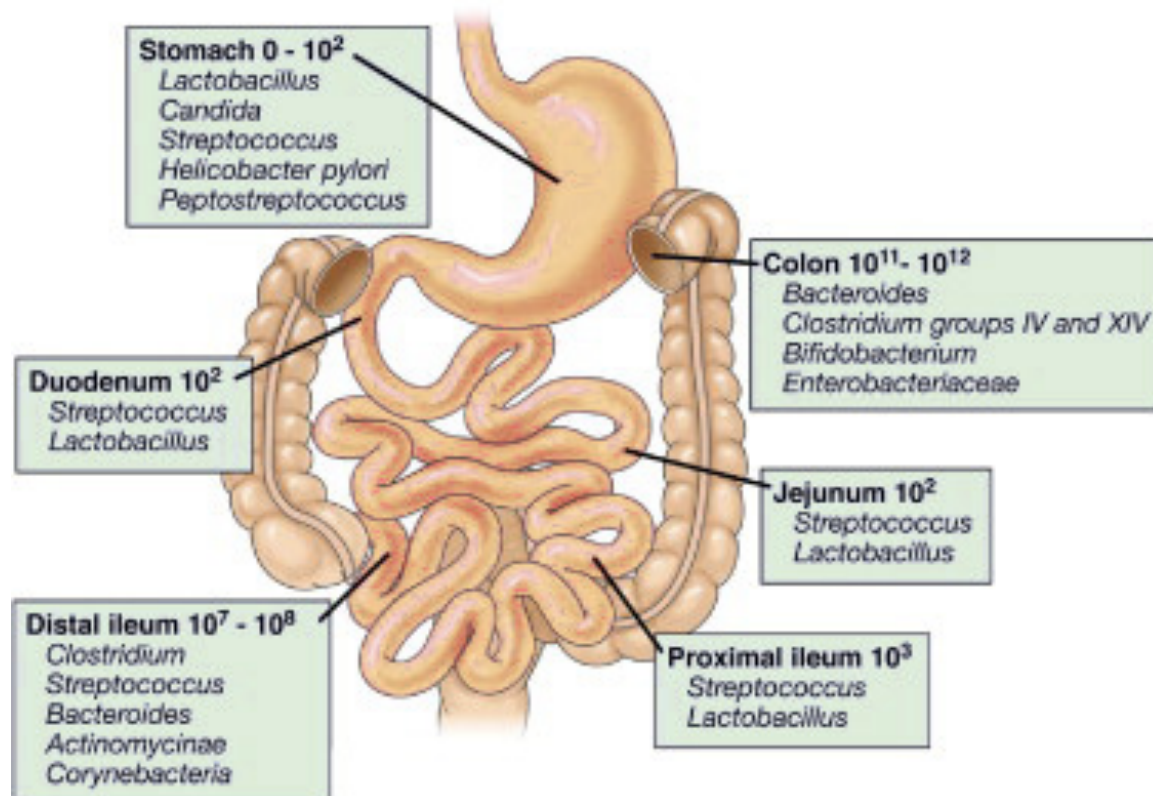


TOLERÂNCIA ORAL

Tecido linfóide associado à mucosa gastrointestinal tem duas funções básicas: proteger a mucosa de agentes patogênicos, o que é feito principalmente através da secreção de anticorpos neutralizantes, e manter imunossupressão para evitar respostas hipersensibilidade a agentes não patogênicos.

Evolutivamente, mais antigo do que os tecidos linfóides periféricos.

A resposta usual para antígenos presentes em alimentos ou microorganismos não patogênicos é tolerância local e sistêmica. Esse fenômeno é chamado de tolerância oral.

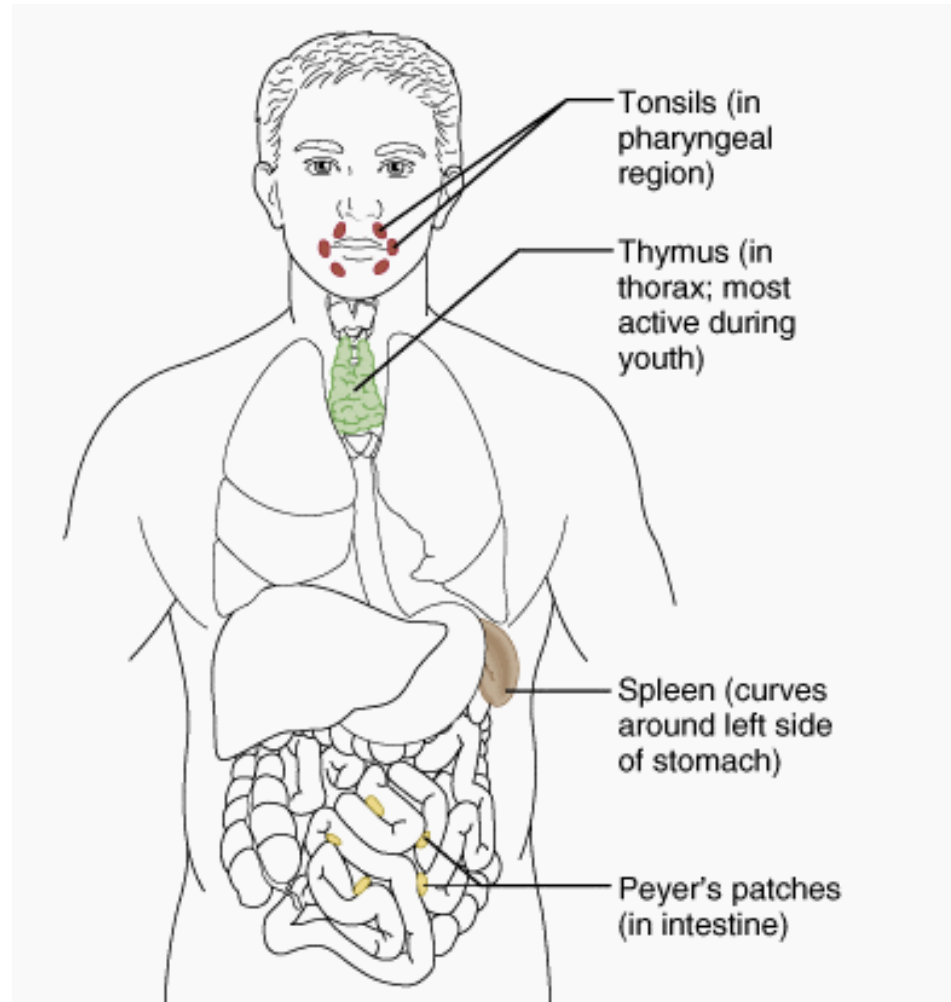


- 400 m² de superfície, 200 vezes maior que área da pele
- Potencial porta de entrada para patógenos – tecido “relativamente” frágil

Tecido linfóide associado à mucosa gastrointestinal (GALT – gut associated lymphoid tissue)

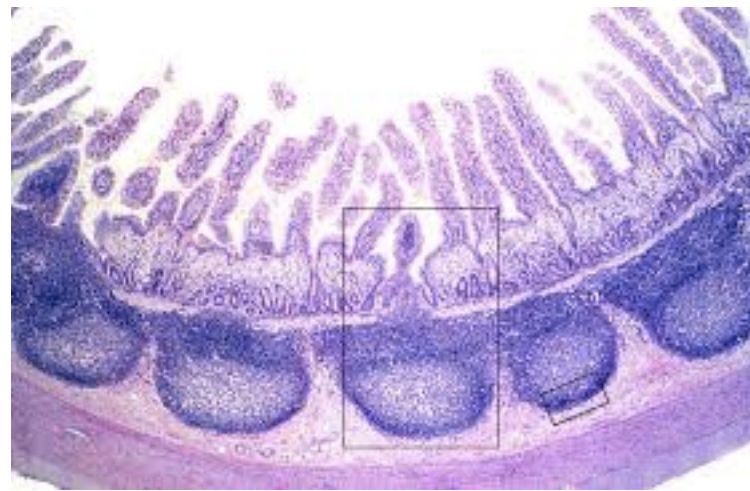
- Placas de Peyer
- Nódulos linfáticos
- Linfonodos mesentéricos
- Tonsilas palatinas, andenoides e tonsilas linguais (anel de Waldeyer)

Células M – células multifenestradas

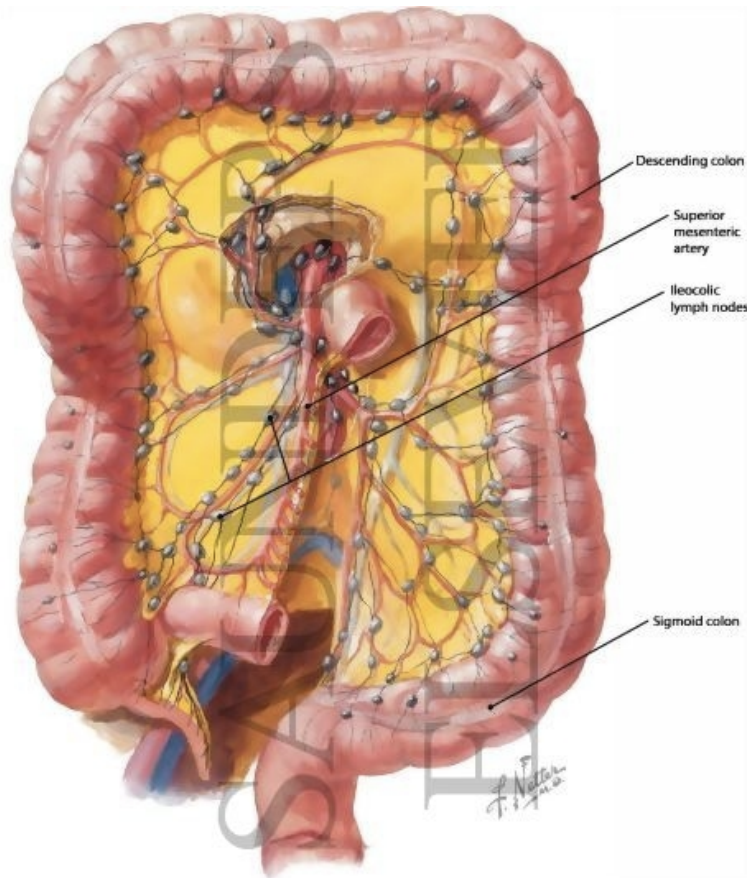




nódulos

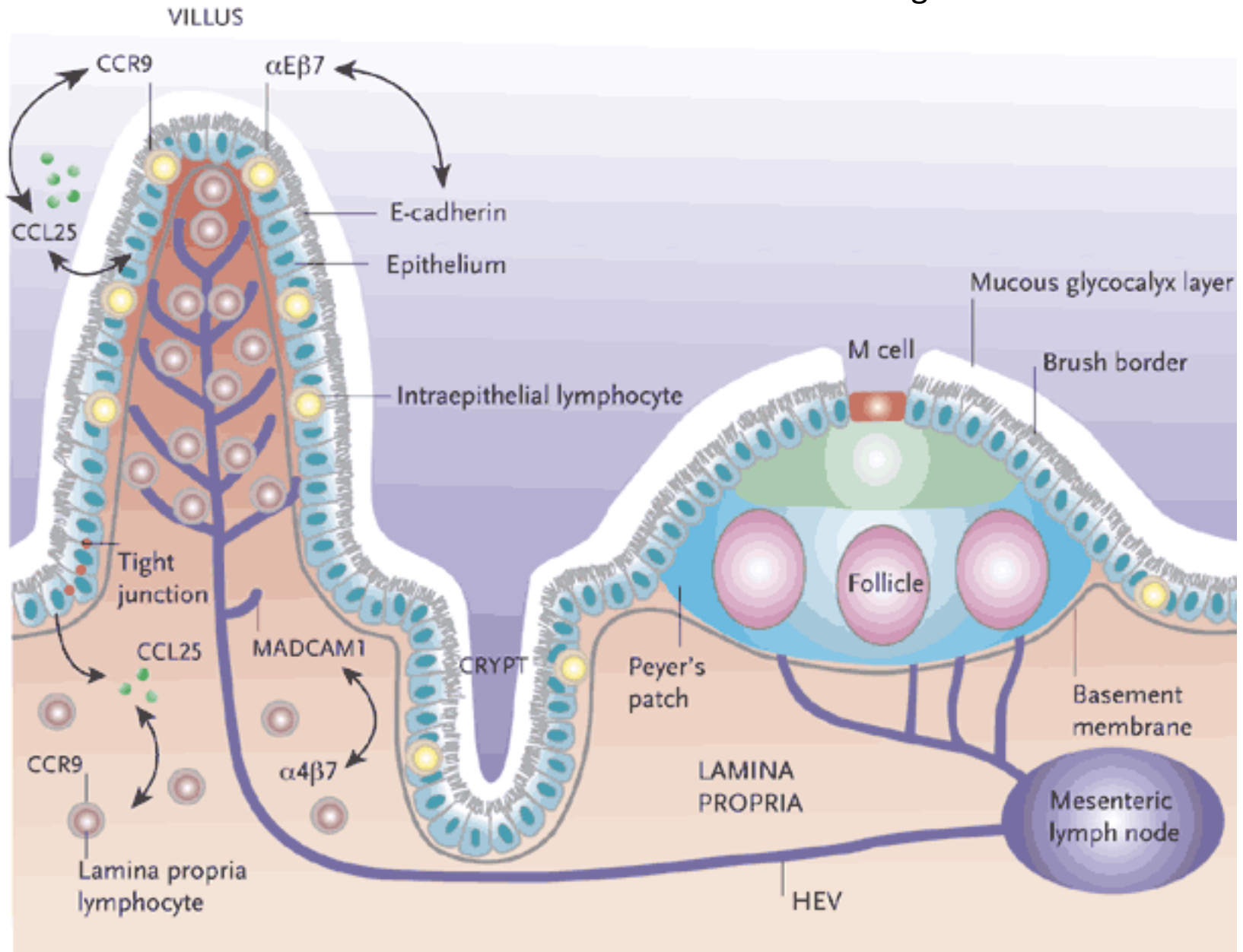


PP

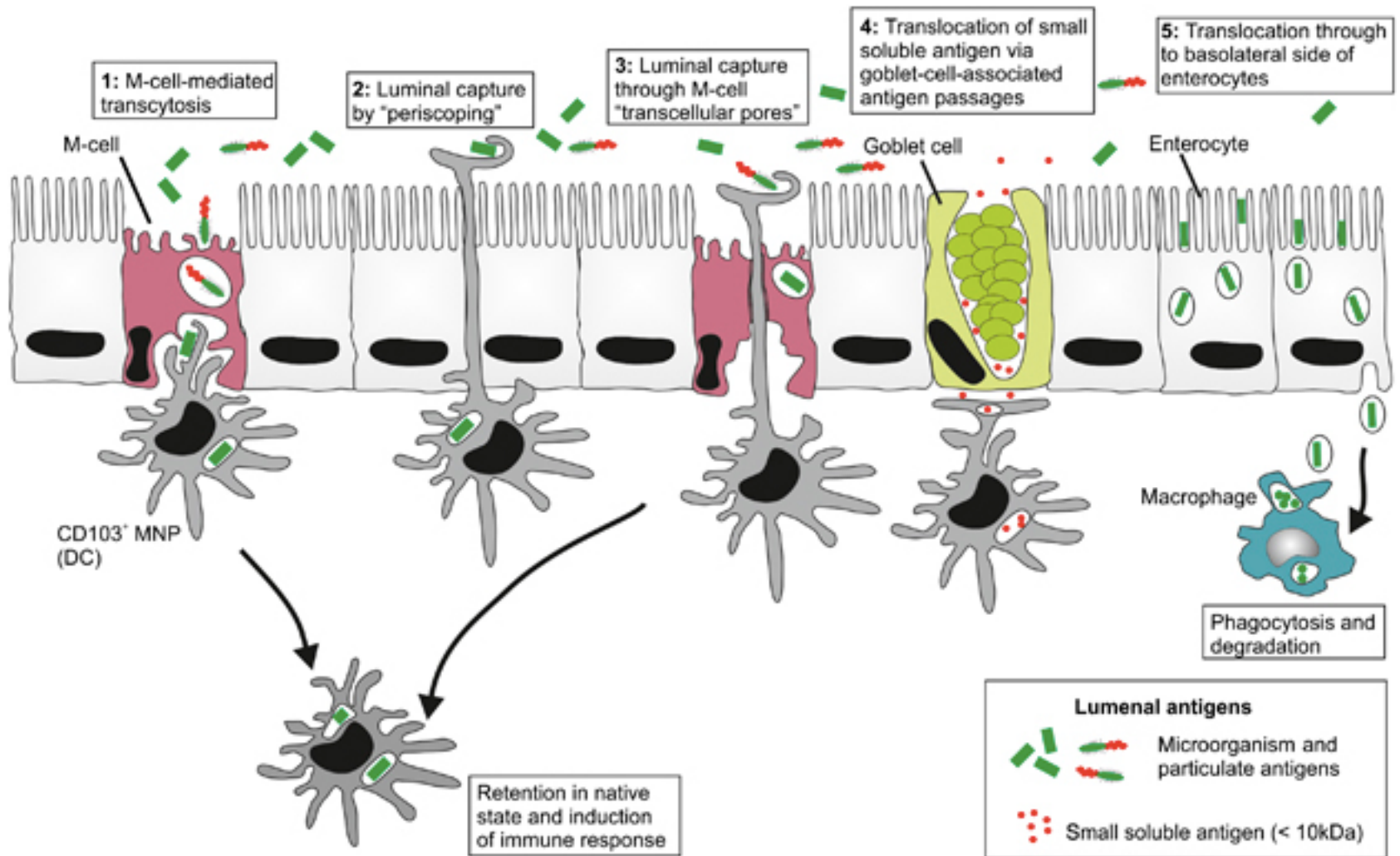


Linfonodos mesentéricos

Microambiente em tecido linfóide associado à mucosa gastrointestinal



DETECÇÃO DE ANTÍGENOS

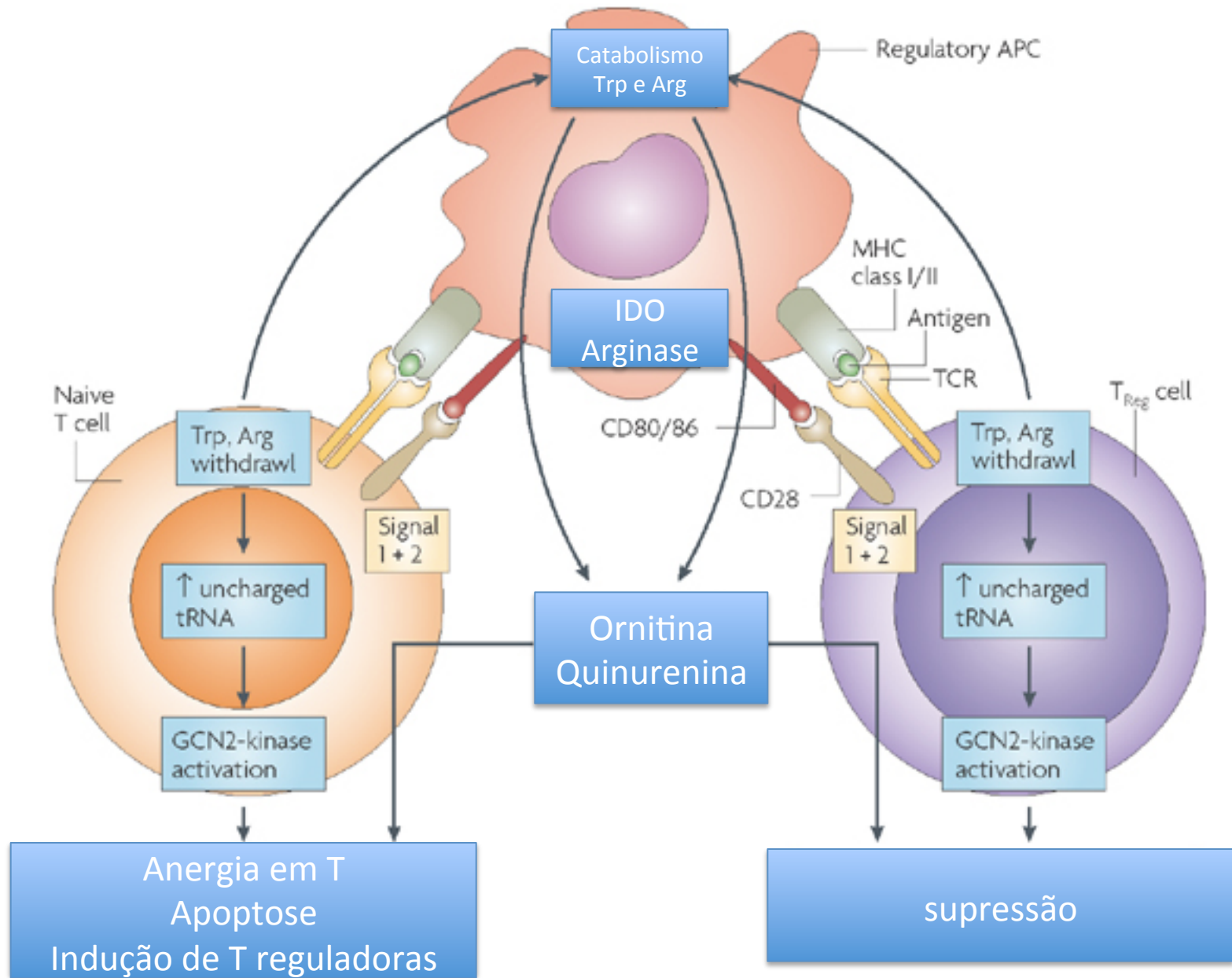


Células dendríticas:

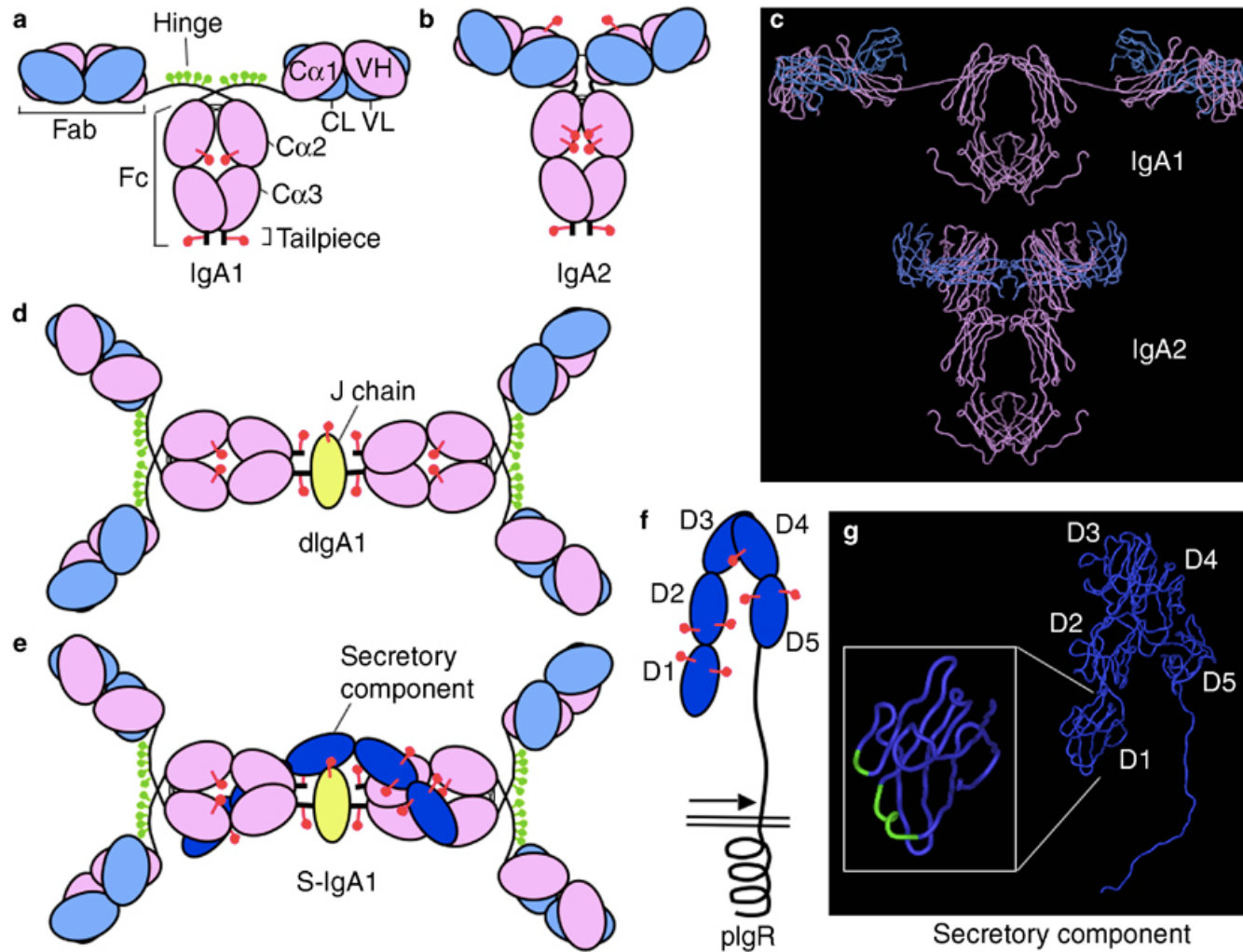
- Migram para linfonodos mesentéricos quando ativadas (via CCR7, CCL21 e 19);
- CD103 responde a ácido retinóico (derivado do metabolismo da vitamina A)
 - induz a expressão de IL-10 ao invés de IL-12
 - induz a diferenciação de células T reguladoras induzidas
 - esse processo tem a participação de TGFb (produzido pelas células epiteliais intestinais);
- Produzem IDO – indoleamina 2, 3 deoxigenase – depleção de triptofano e produção de quinurenina – inibe linfócitos T, induz T reguladores.

IDO também é muito importante na tolerância ao feto!

MECANISMOS REGULADORES

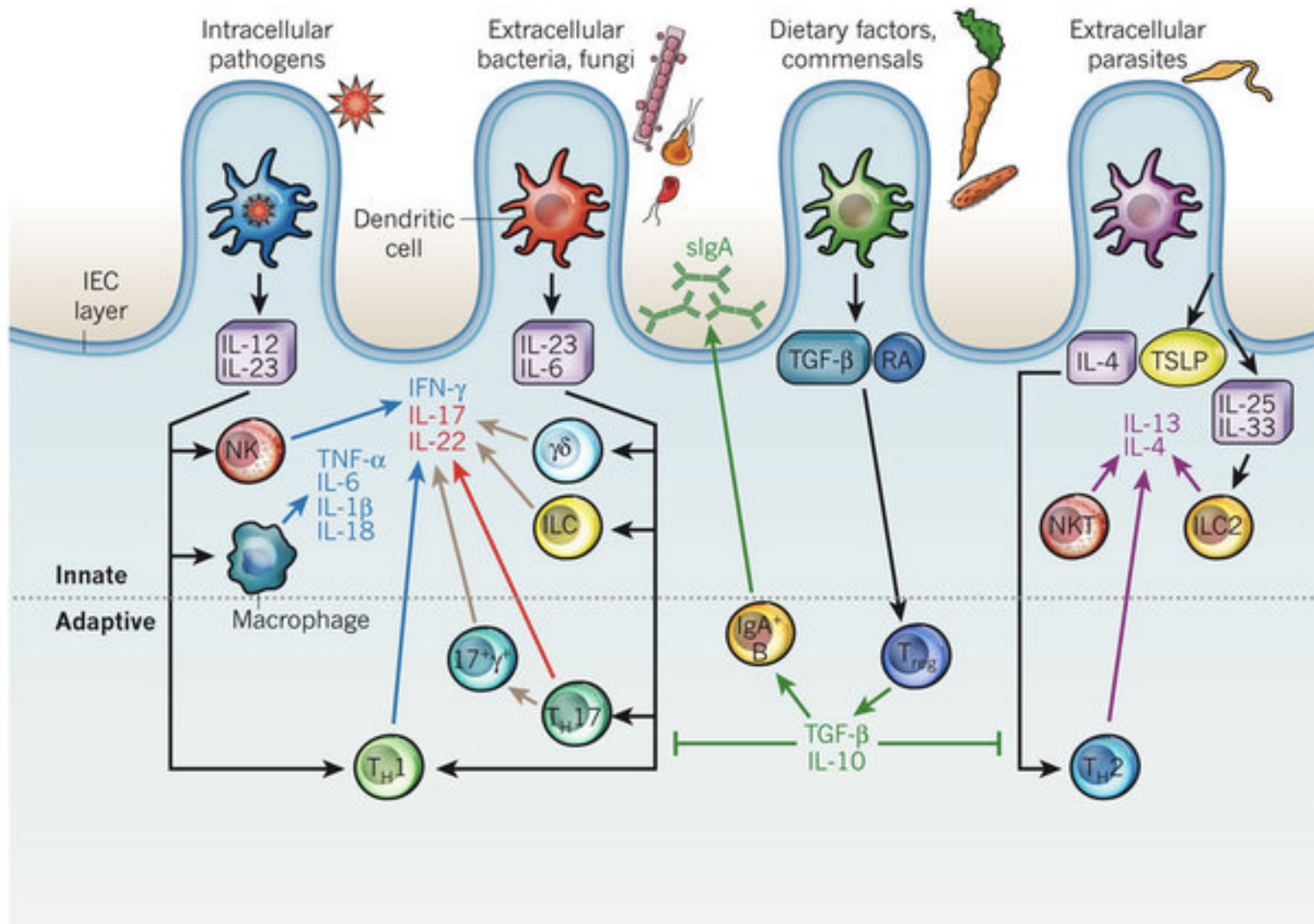


IgA é parte do mecanismo de manutenção de homeostase do tecido gastrointestinal

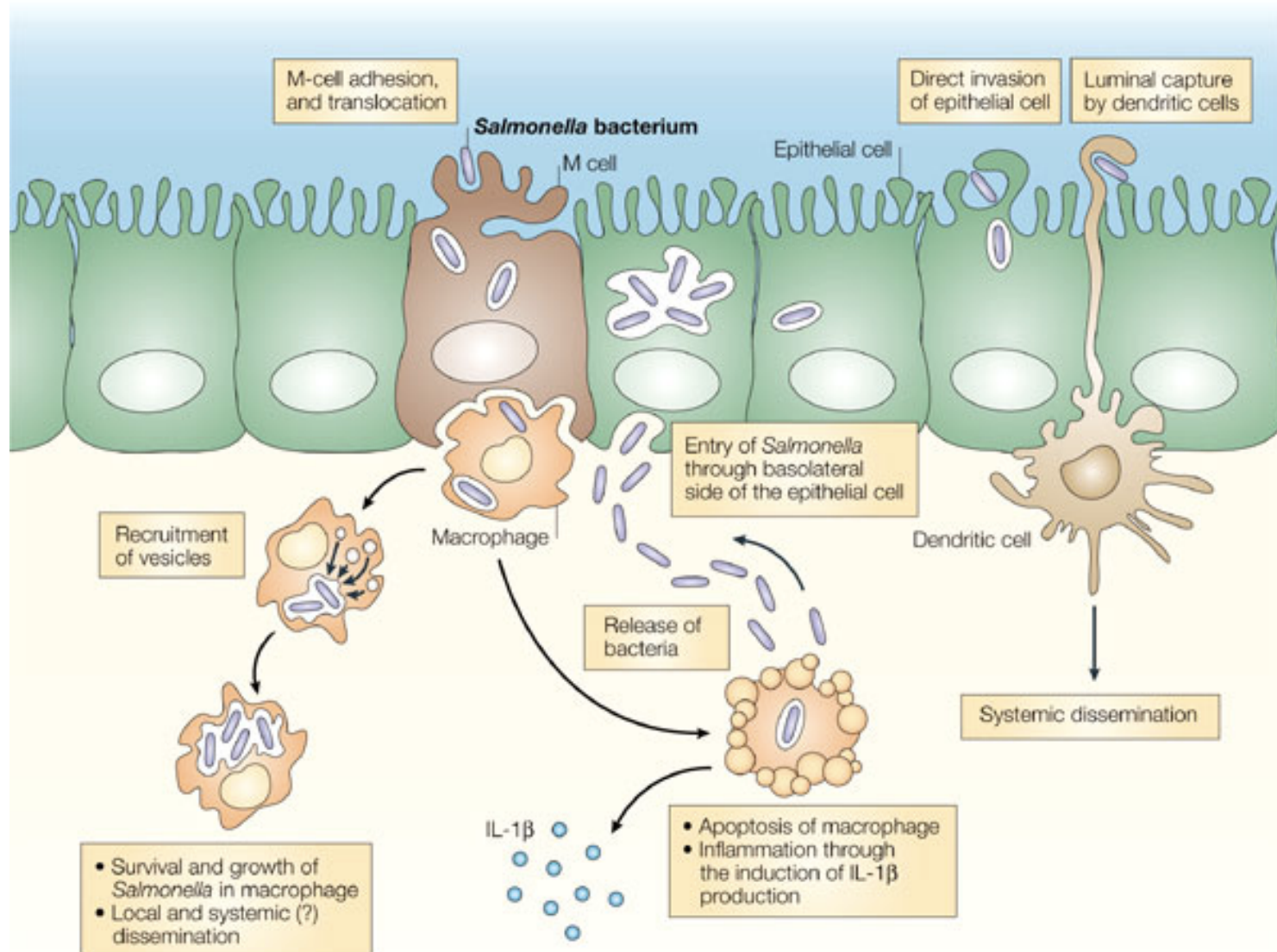


Eficiente para neutralização, mas pouco eficiente para ativação de sistema complemento e ativação de macrófagos – não dispara respostas inflamatórias

Células efectoras e células de memória são encontradas no GALT, juntamente com células T reguladoras. O balanço entre essas populações é necessário para manutenção da homeostase do tecido.



Na presença de patógenos – ativação de células apresentadoras, recrutamento de neutrófilos, alteração no padrão de citocinas secretadas – resposta efetora ativada



Como o organismo distingue microorganismos patogênicos dos não patogênicos?

- Virulência – os não patogênicos são menos ou nada virulentos – se houver quebra de barreira, eles são rapidamente eliminados pelo sistema inato, sem alterar o equilíbrio das populações linfóides presentes;
- Pequenas alterações nos padrões moleculares que se ligam a receptores, por exemplo, TLR ou NOD, levando à menor eficiência de ativação dos mesmos (não há consenso sobre essa informação na literatura);

As bactérias comensais competem com bactérias patogênicas, impedindo que as mesmas colonizem o trato gastrointestinal.