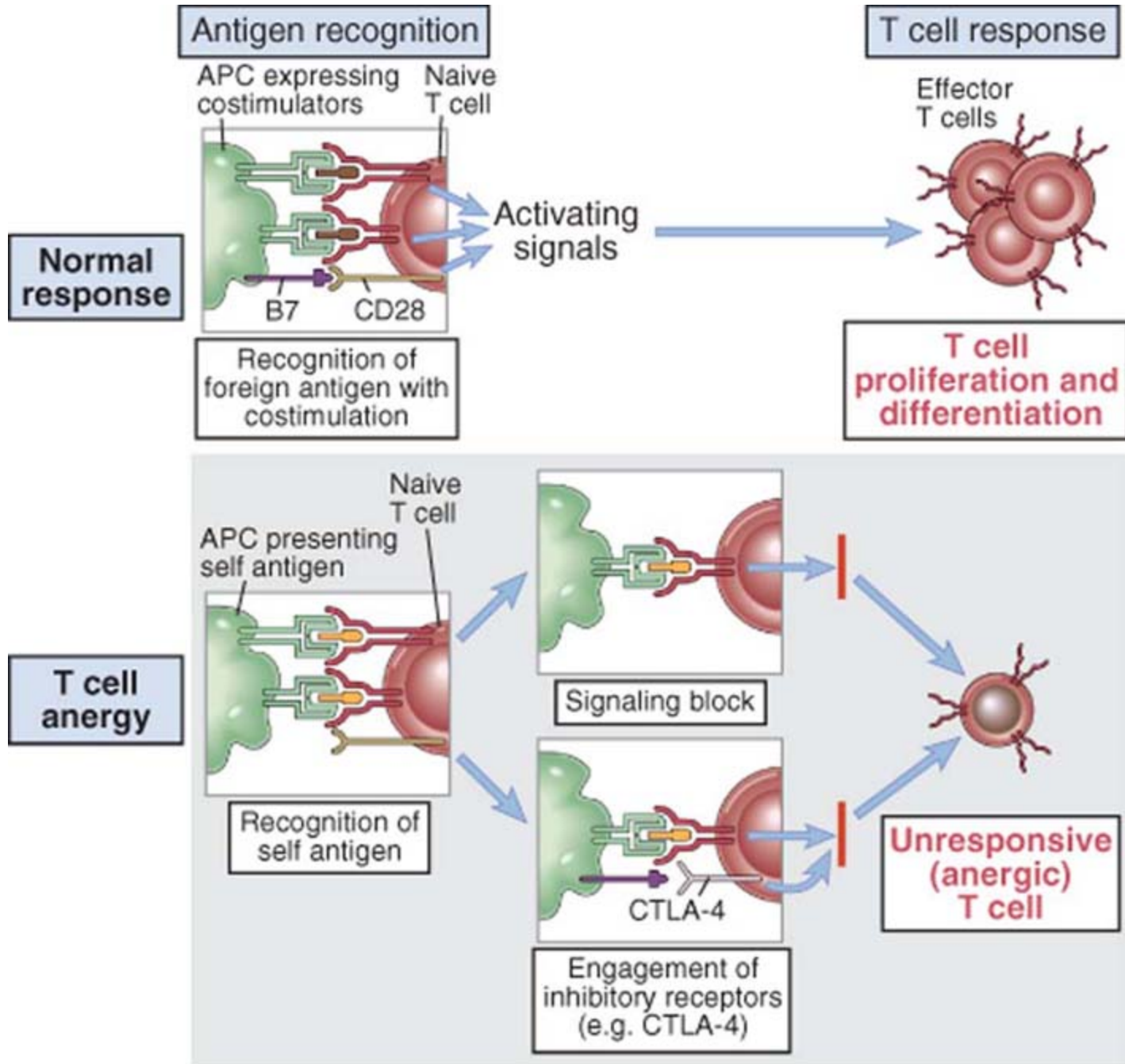
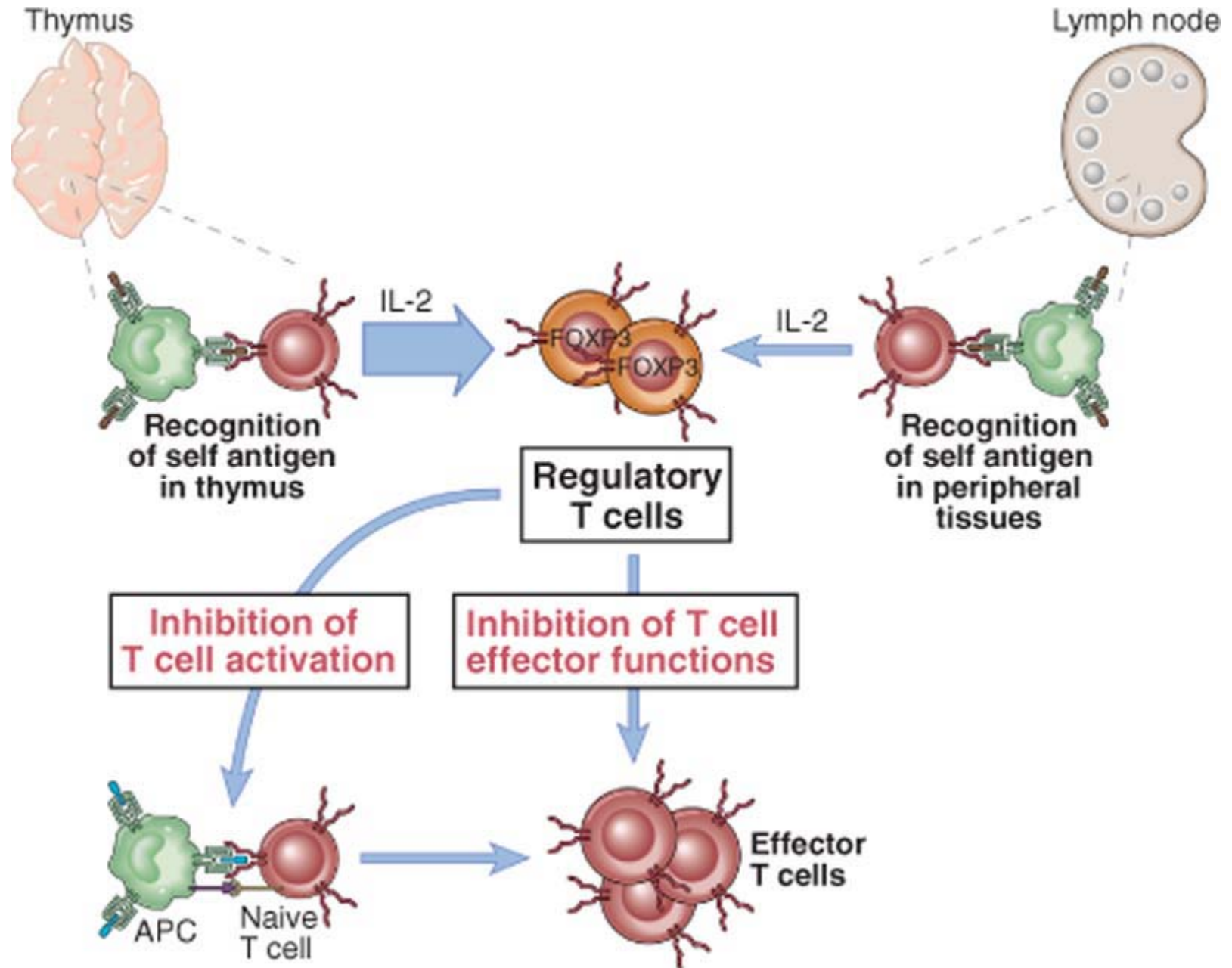


TOLERÂNCIA ORAL, AO FETO E IMUNOPRIVILÉGIO

CONTROLE DE REPOSTAS IMUNES

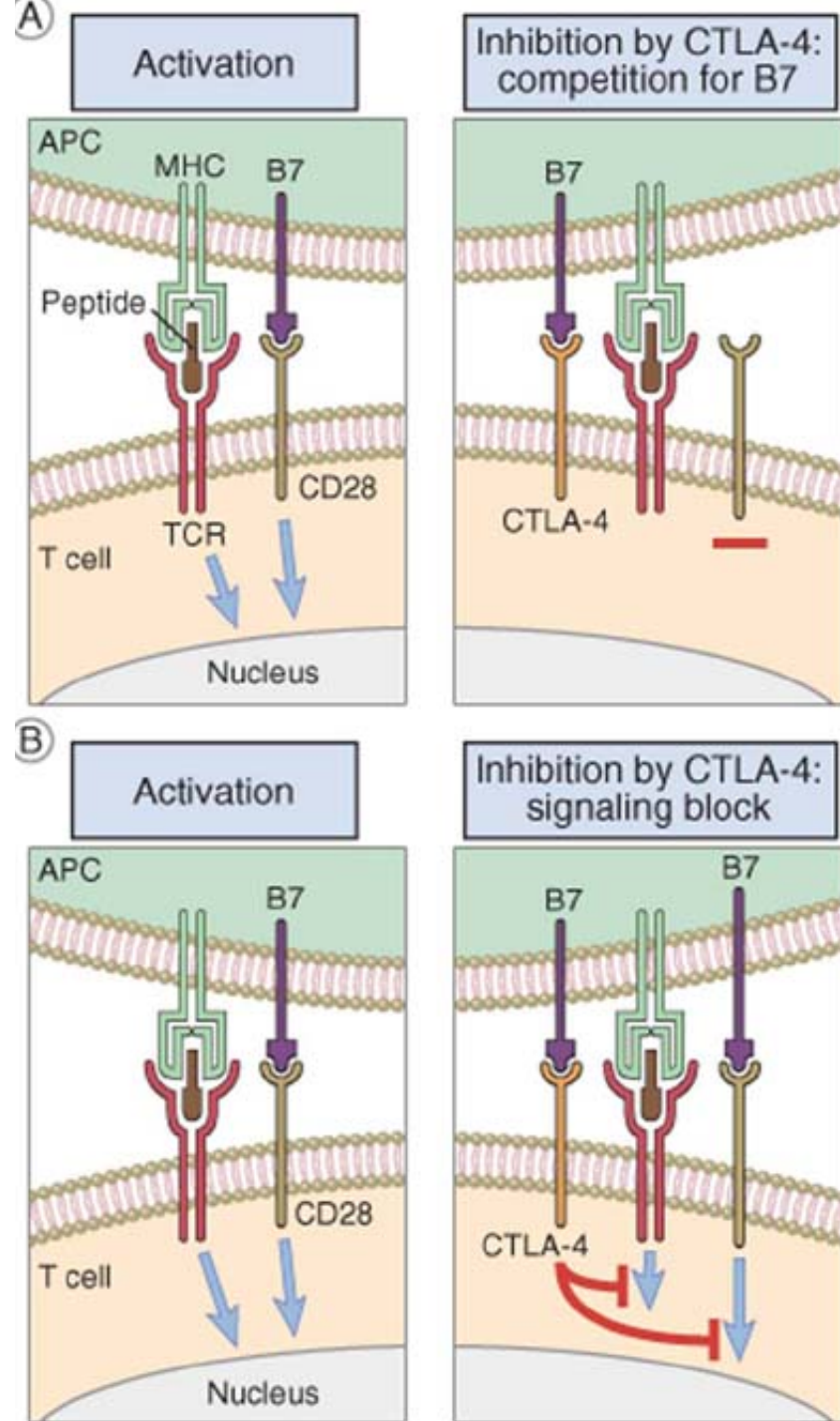


CÉLULAS T REGULADORAS TAMBÉM CONTROLAM RESPOSTA EFETORA

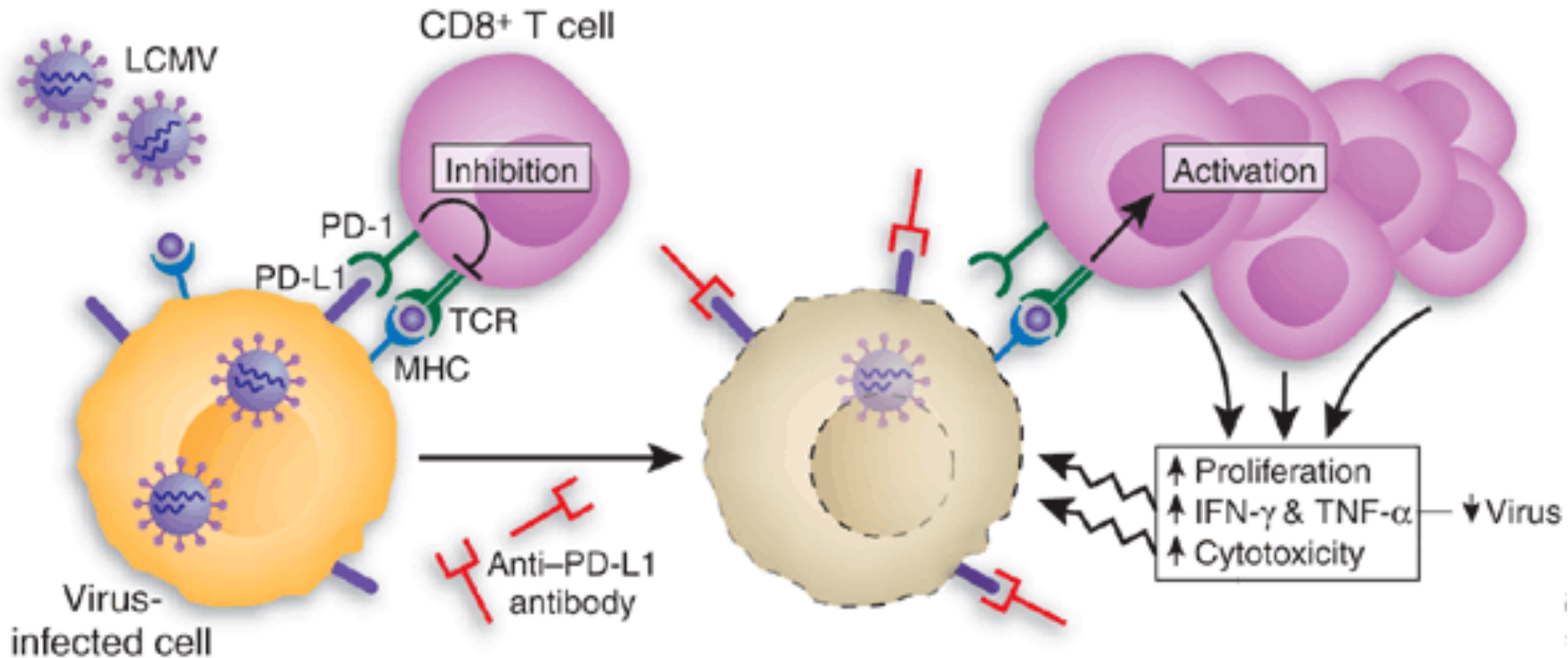


ESTÍMULO CRÔNICO

CONTROLE DE RESPOSTA

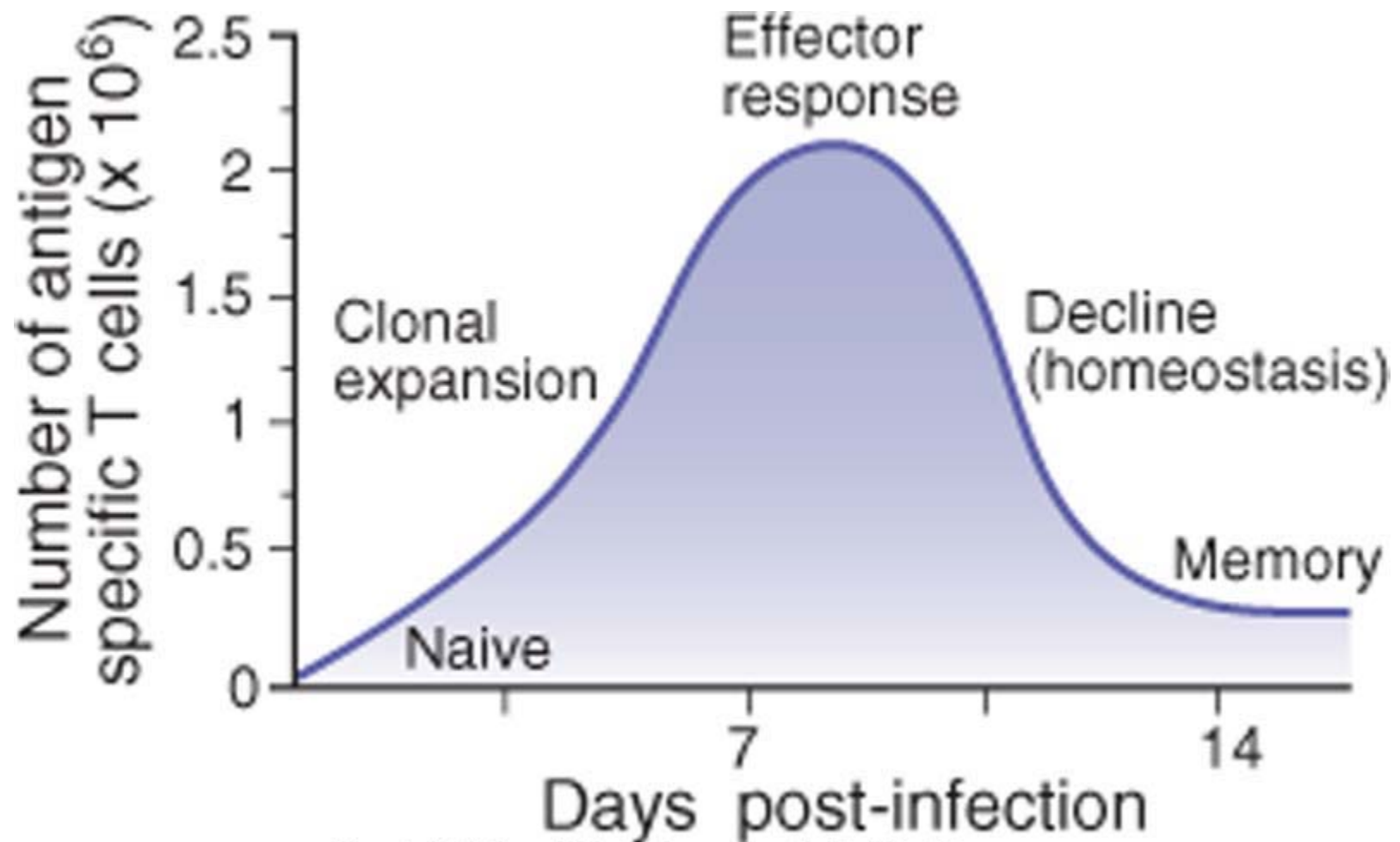


PD-1/PD-1L – AUMENTO DE EXPRESSÃO EM EXPOSIÇÃO CRÔNICA AO ANTÍGENO



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

CINÉTICA DE ATIVAÇÃO

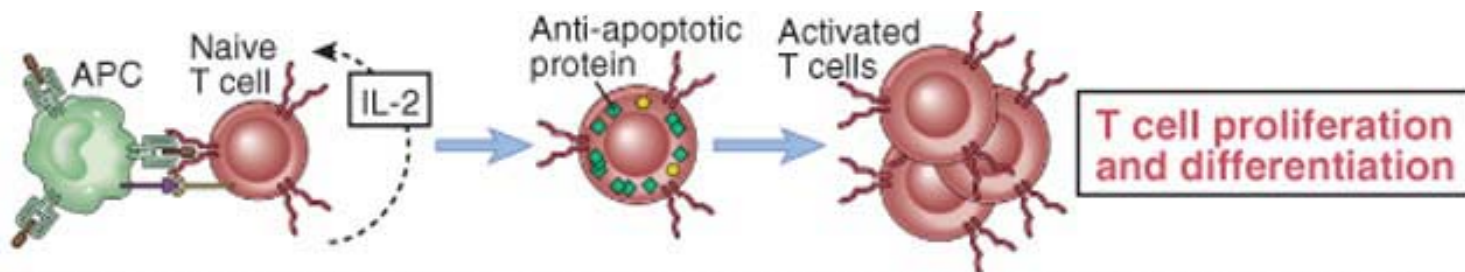


http://www.youtube.com/watch?v=nL_VyrTR2r4

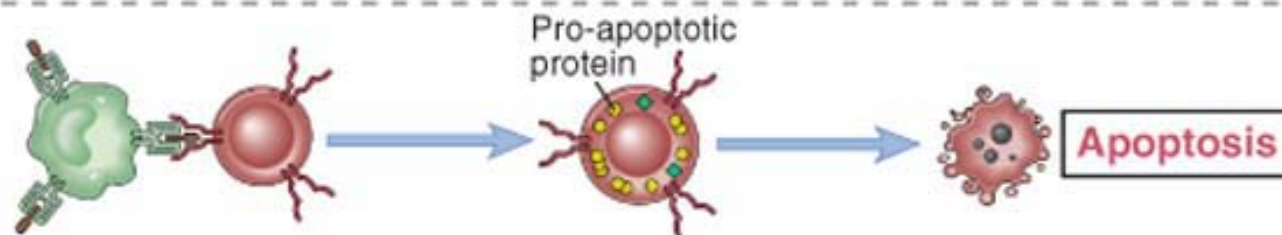
<http://www.youtube.com/watch?v=-8Qt1Pygdpo&feature=related>

CONTROLE DE RESPOSTA CITOTÓXICA

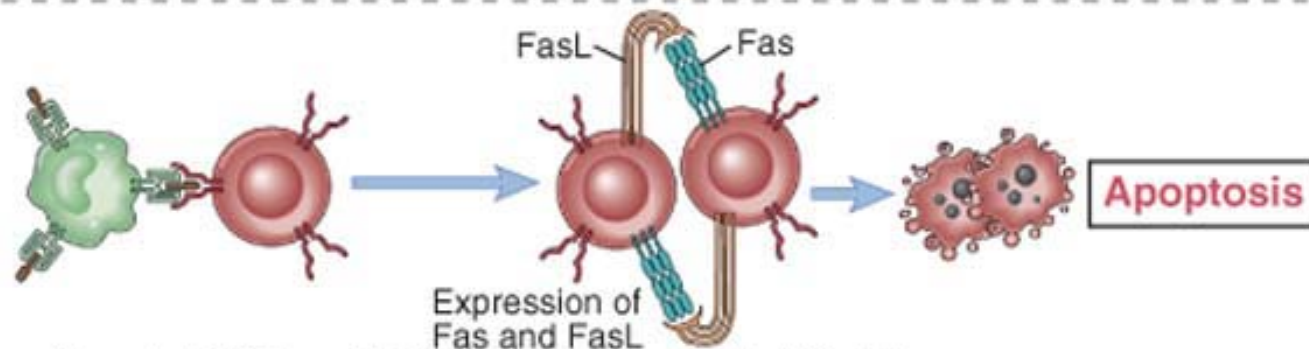
Immune response:
expression of
anti-apoptotic
(survival) proteins



Self antigen
recognition:
induction of
pro-apoptotic
proteins (e.g. Bim)

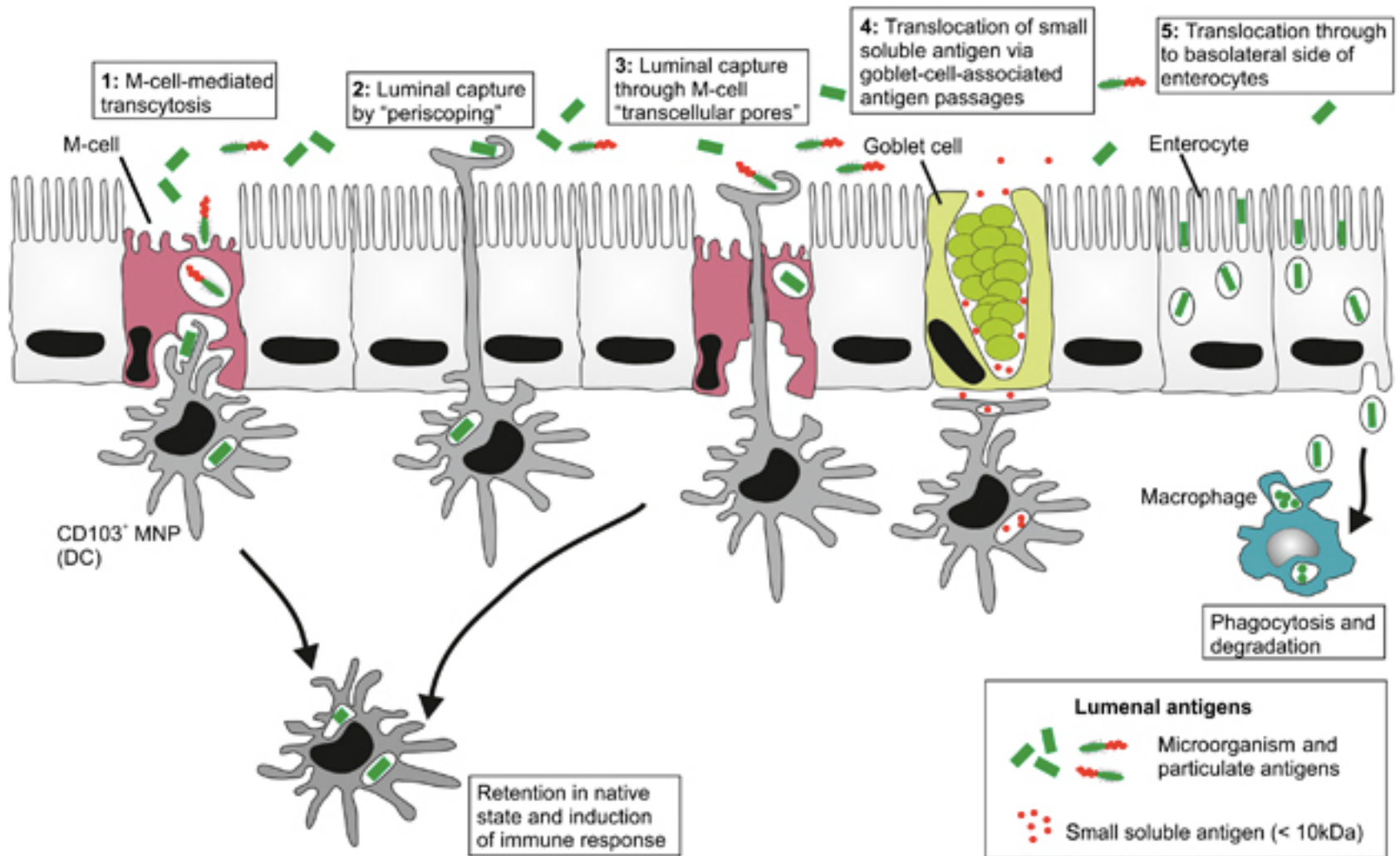


Self antigen
recognition:
engagement of
death receptors



Abbas et al: Cellular and Molecular Immunology, Updated 6th Edition.
Copyright © 2009 by Saunders, an imprint of Elsevier, Inc. All rights reserved.

DETECÇÃO DE ANTÍGENOS

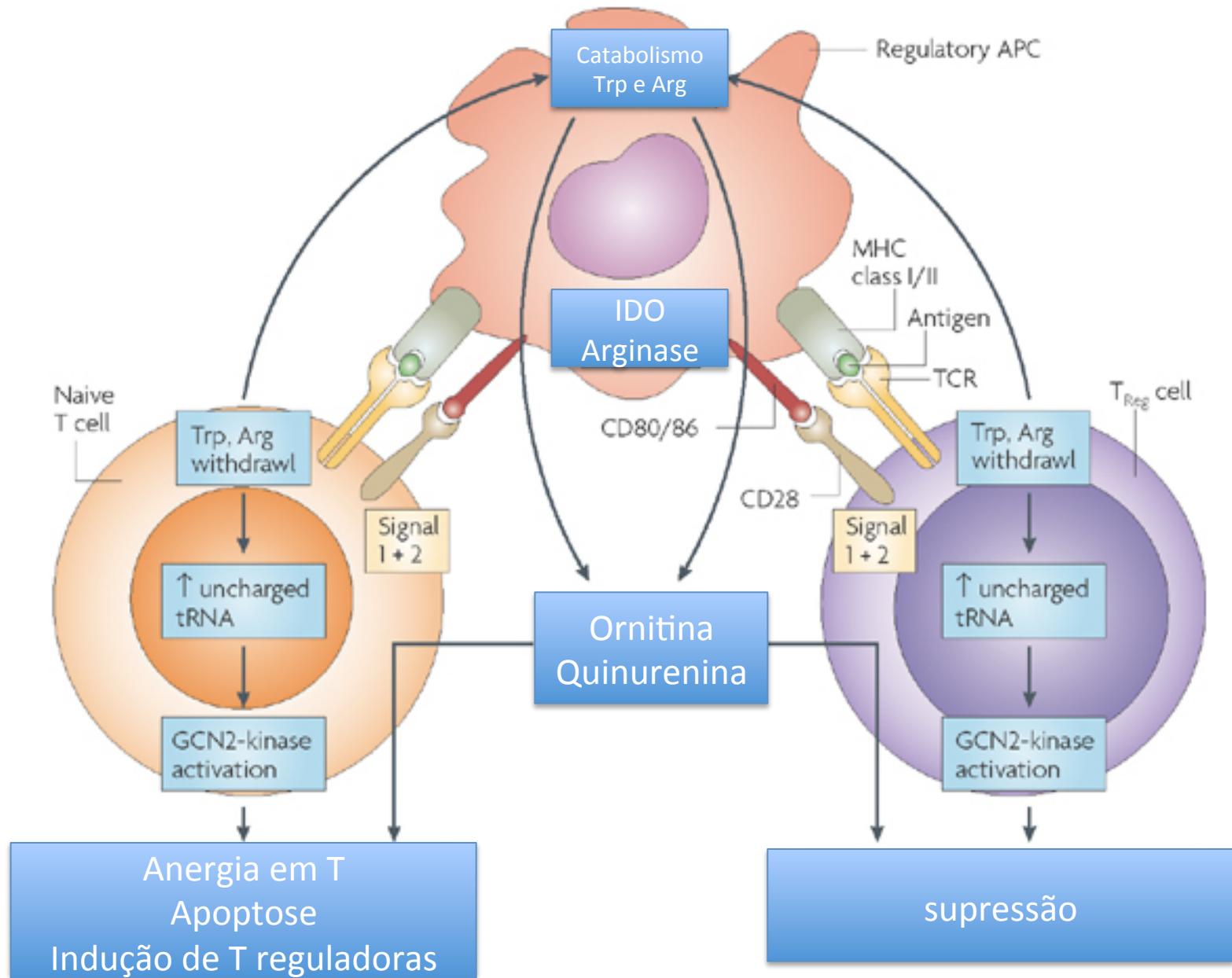


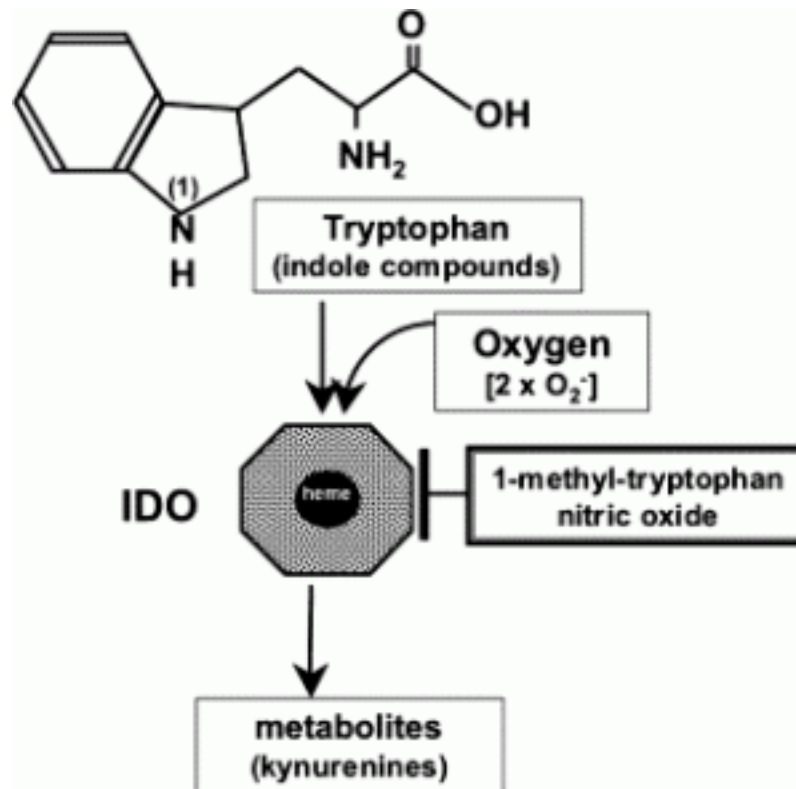
Células dendríticas:

- 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!

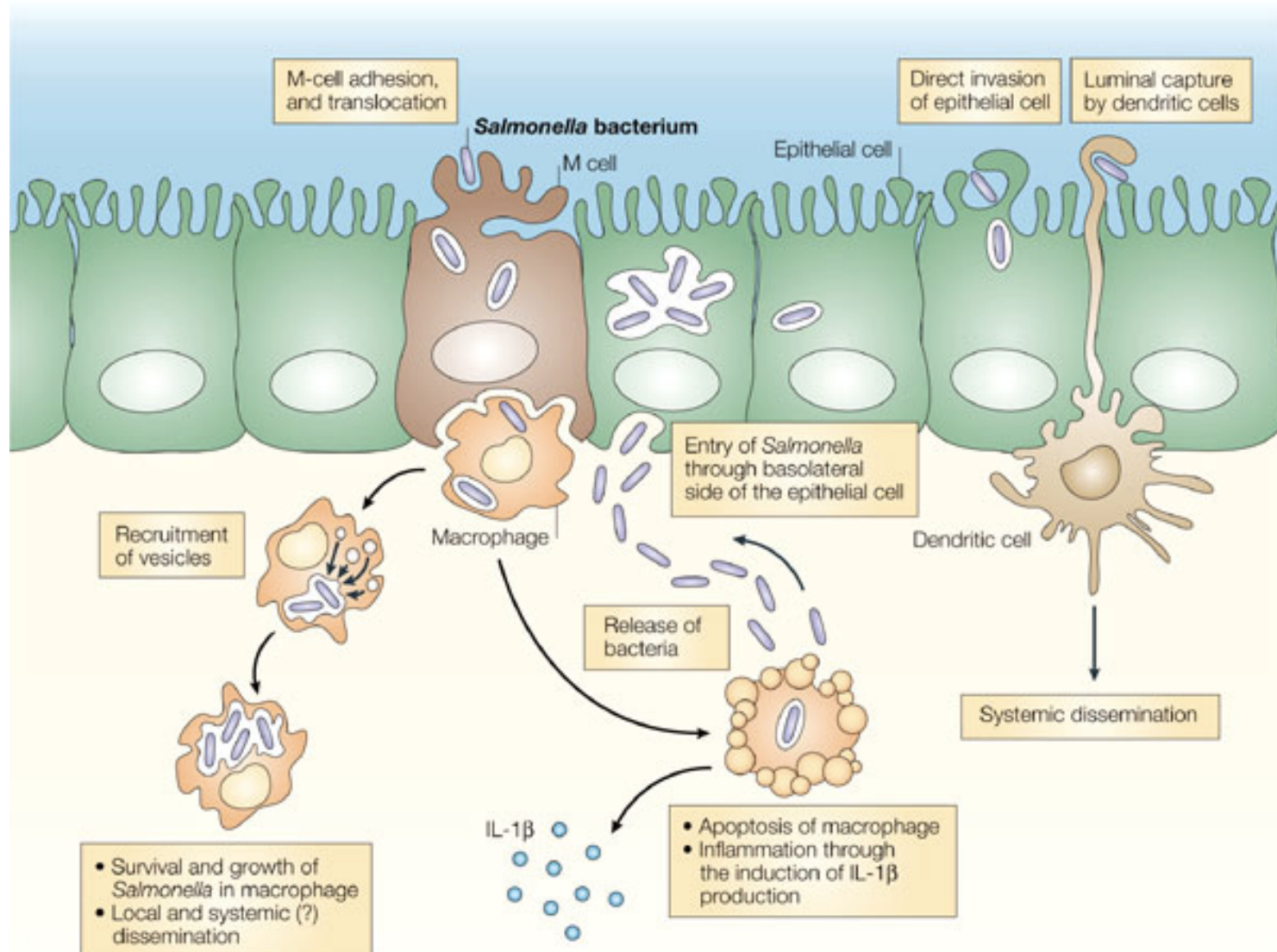
MECANISMOS REGULADORES





<http://www.jri.ir/article/382>

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

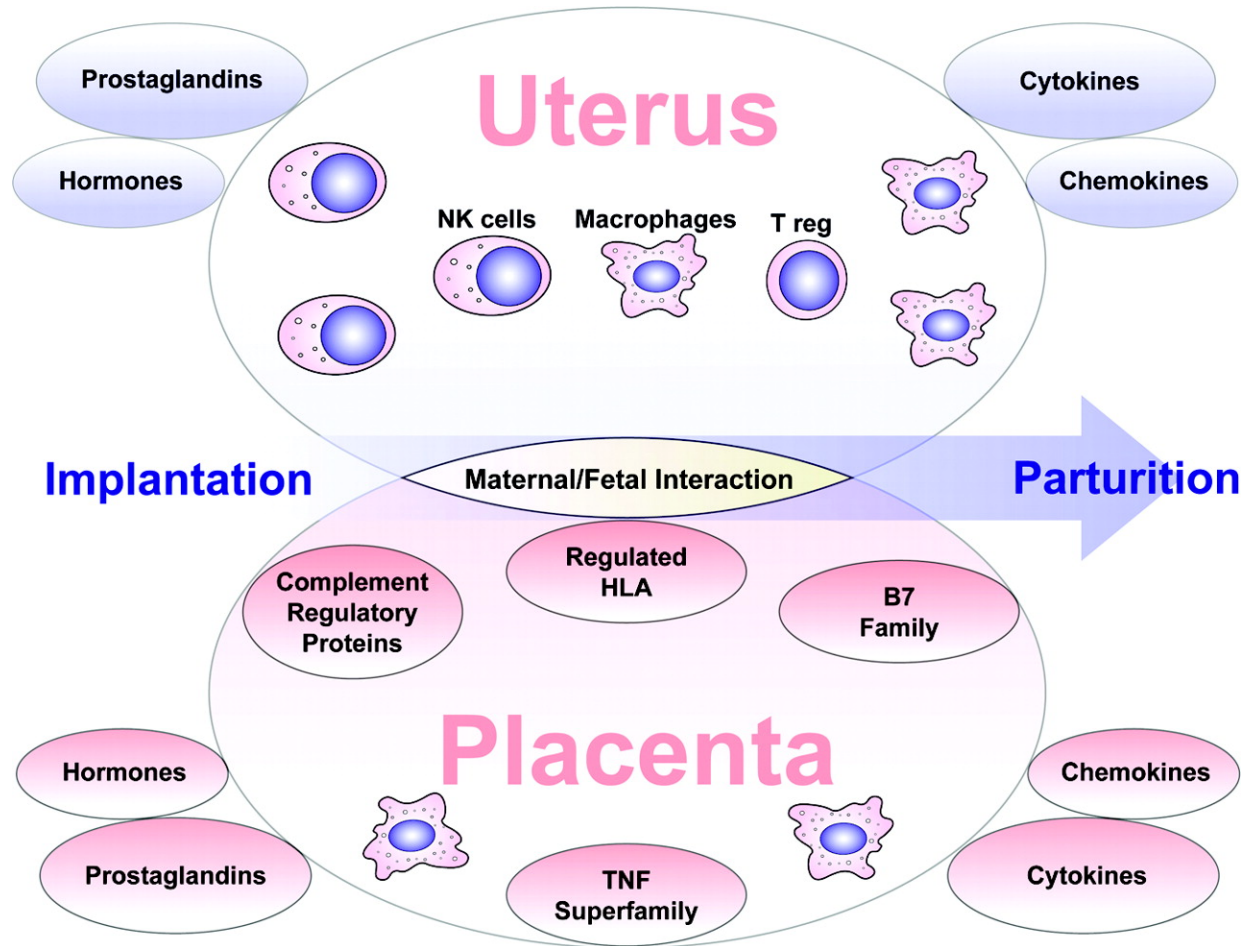


Como o organismo distingue microorganismos patogênicos dos não patogênicos?

- 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 ambiente.

TOLERÂNCIA MATERNO FETAL

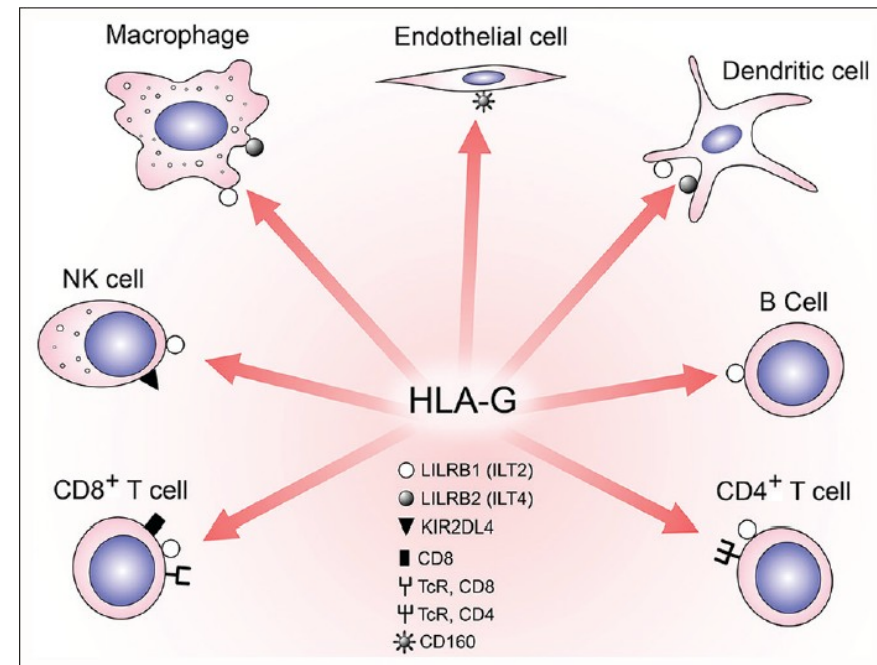
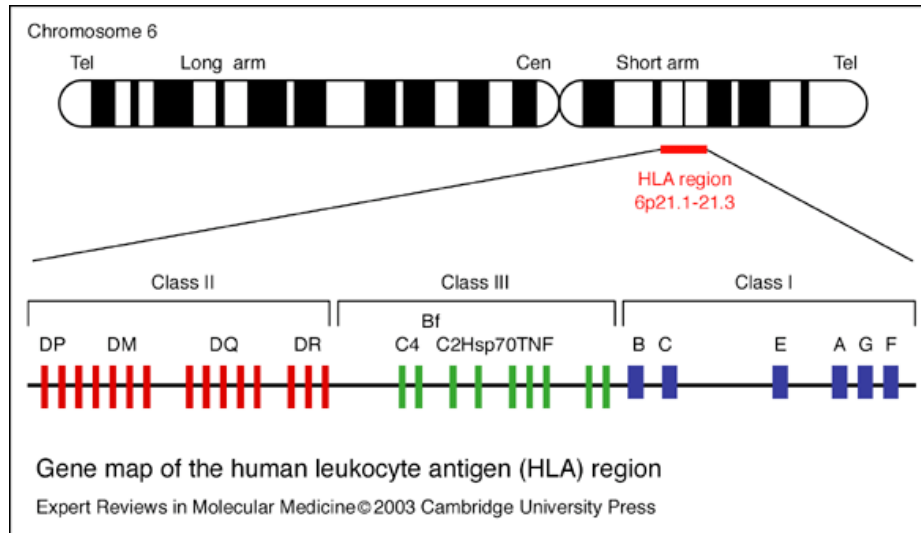


TOLERÂNCIA AO FETO

HLA-E, HLA-F, HLA-G – expressos em anexos embrionários

HLA-G inibe CD8 e NK

HLA-G pode induzir apoptose de linfócitos CD8, pela via de FAS

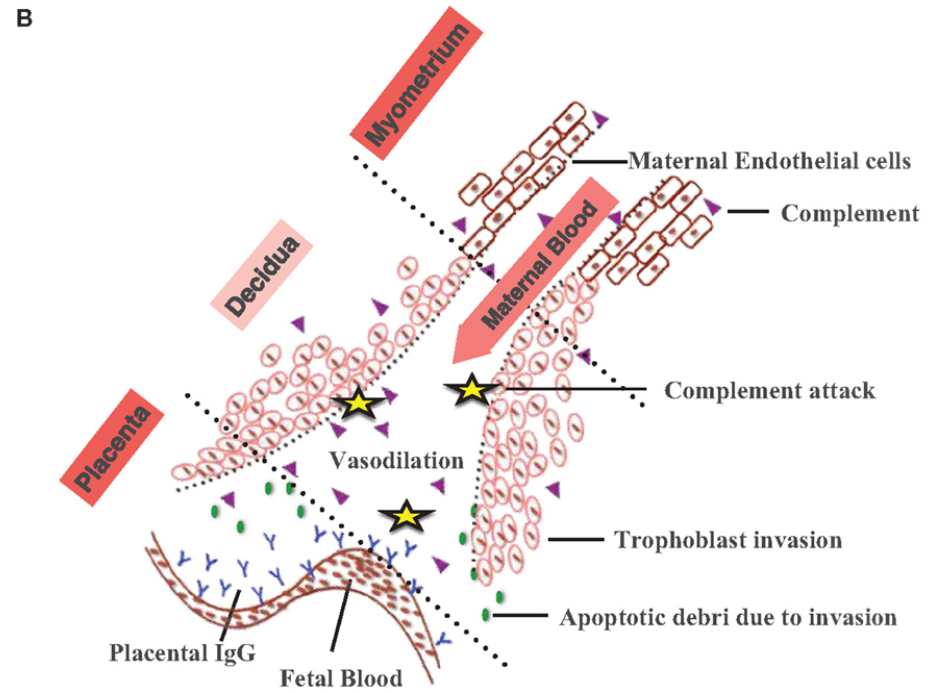
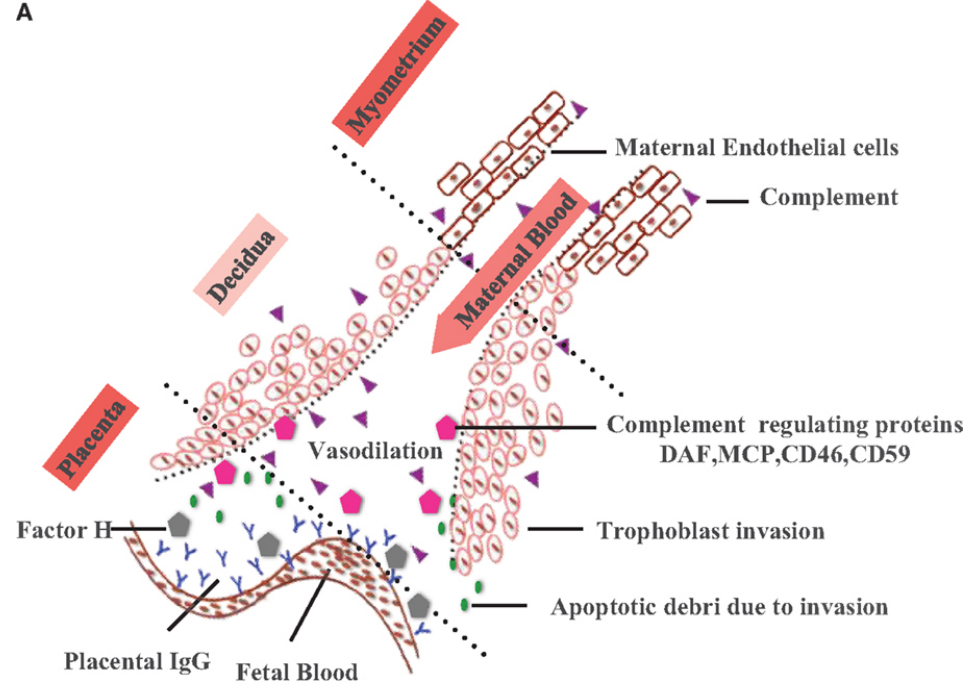


SISTEMA COMPLEMENTO

VIA CLÁSSICA

IgG anti-HLA
IgG contra Ag
de trofoblastos

Proteínas reguladoras
protegem o feto, ao mesmo tempo
que o sistema protege mãe e feto
contra patógenos.



IMUNOPRIVILÉGIO

Imunoprivilégio é uma característica de alguns tecidos ou órgãos especializados do organismo.

Originalmente, esses sítios foram descritos como sítios que sustentavam alotransplantes por um tempo ou indefinidamente. Descrito primeiramente nos olhos.

Hoje em dia, considera-se um sítio imunoprivilegiado todo aquele que é capaz de suprimir respostas imunes, mesmo que transientemente.

Tecidos e órgãos onde se observa imunoprivilégio

Olhos: córnea, cristalino, epitélio pigmentar, retina

Cérebro e medula espinhal

Útero gravídico, placenta

Testículo

Ovários

Córtex adrenal

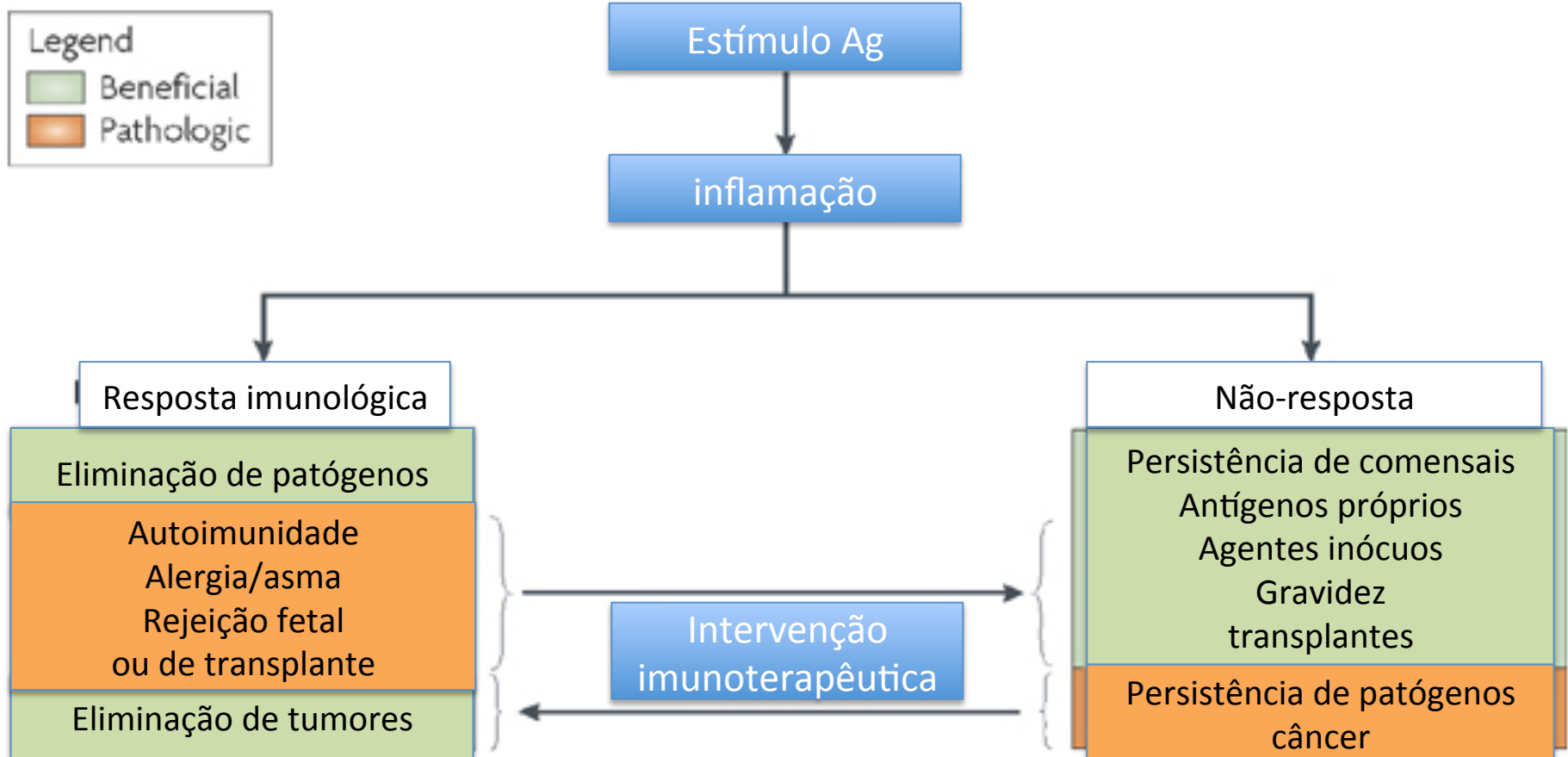
Tumores

Imunoprivilégio é mantido por barreiras físicas, expressão de quimiocinas, citocinas, e ativamente por mecanismos de indução de morte celular (FAS/FASL).

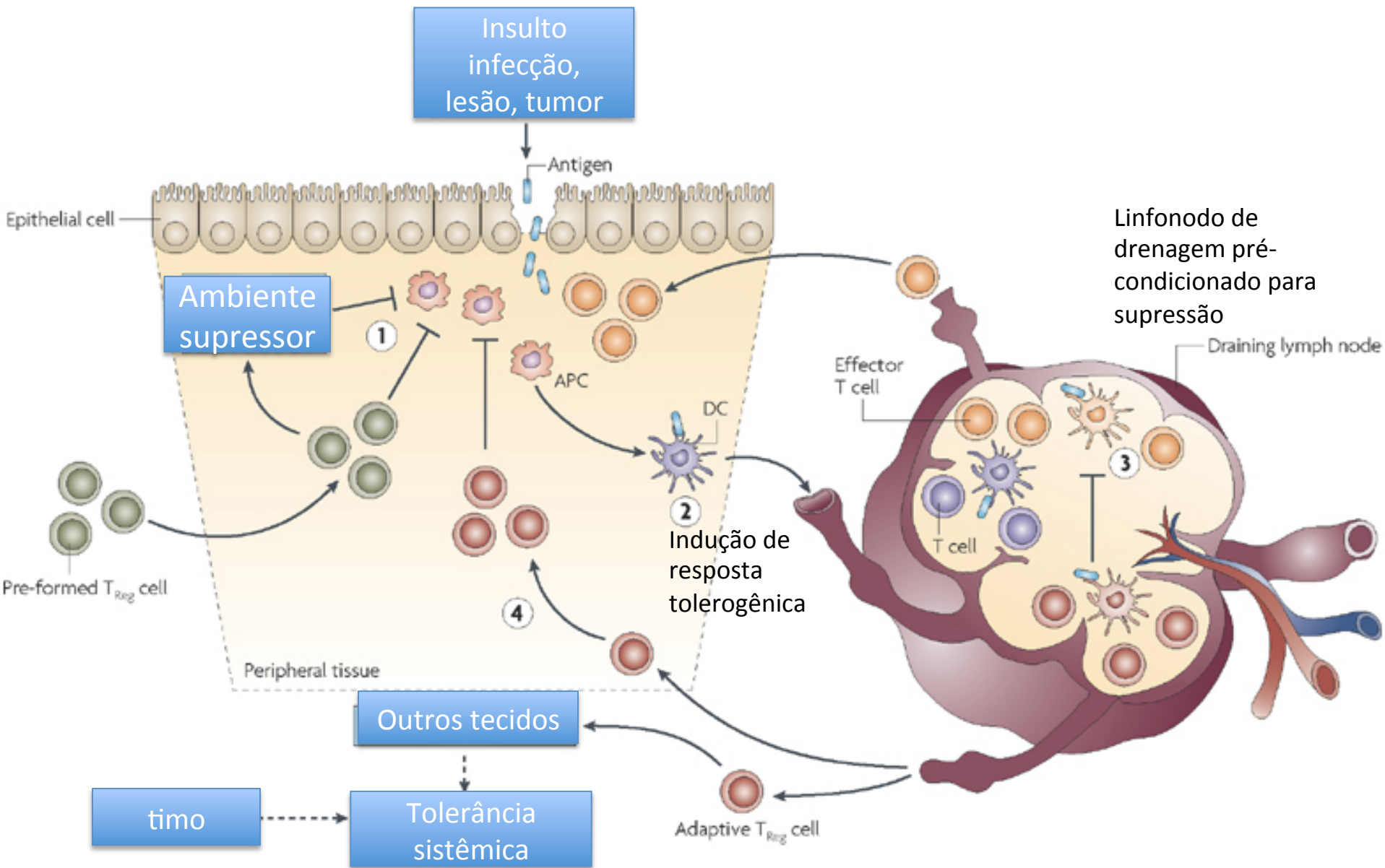
Barreira hemato-encefálica

Citocinas como IL-10 e TGFb

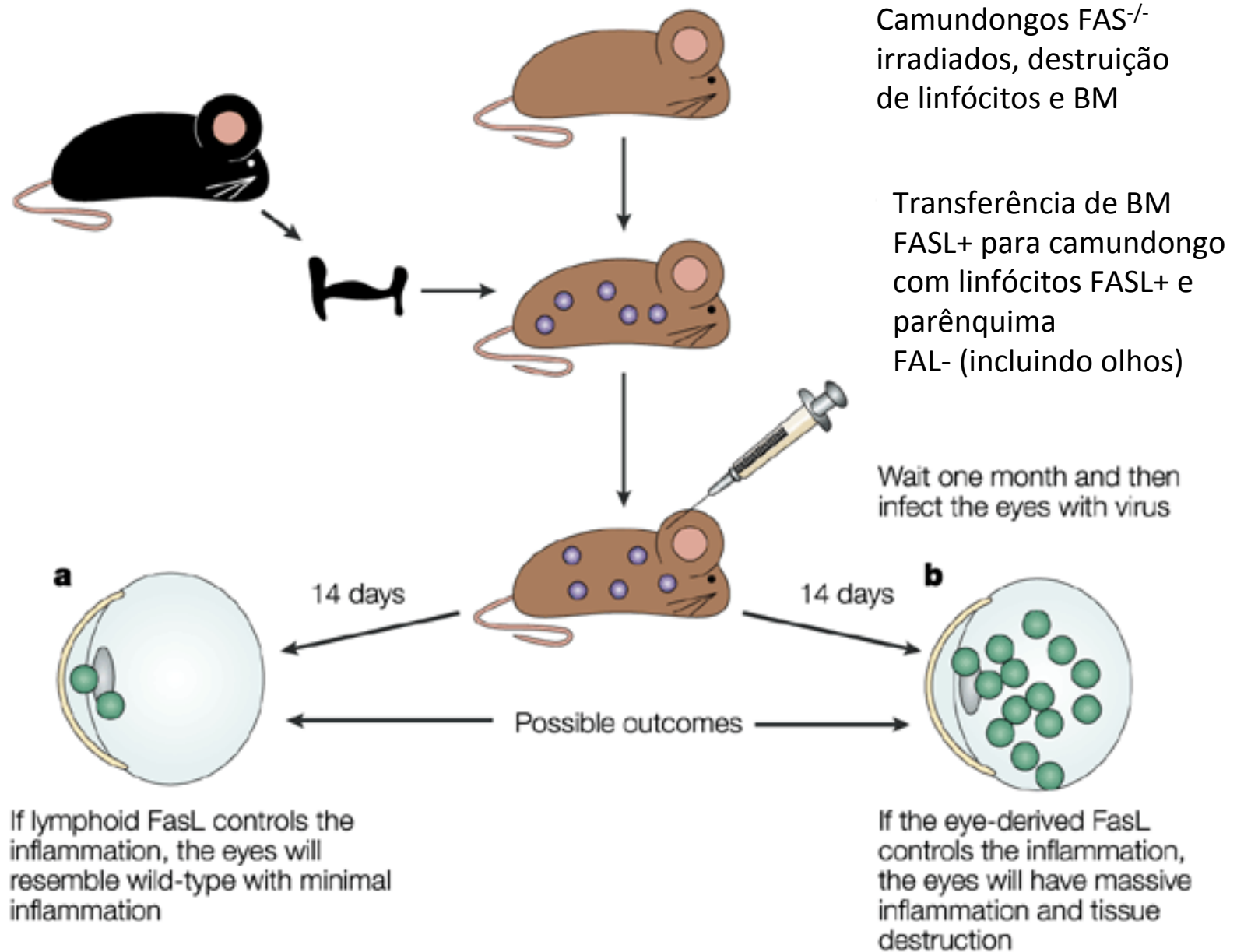
Resposta imune é importante, mas em alguns casos, tolerância é necessária.

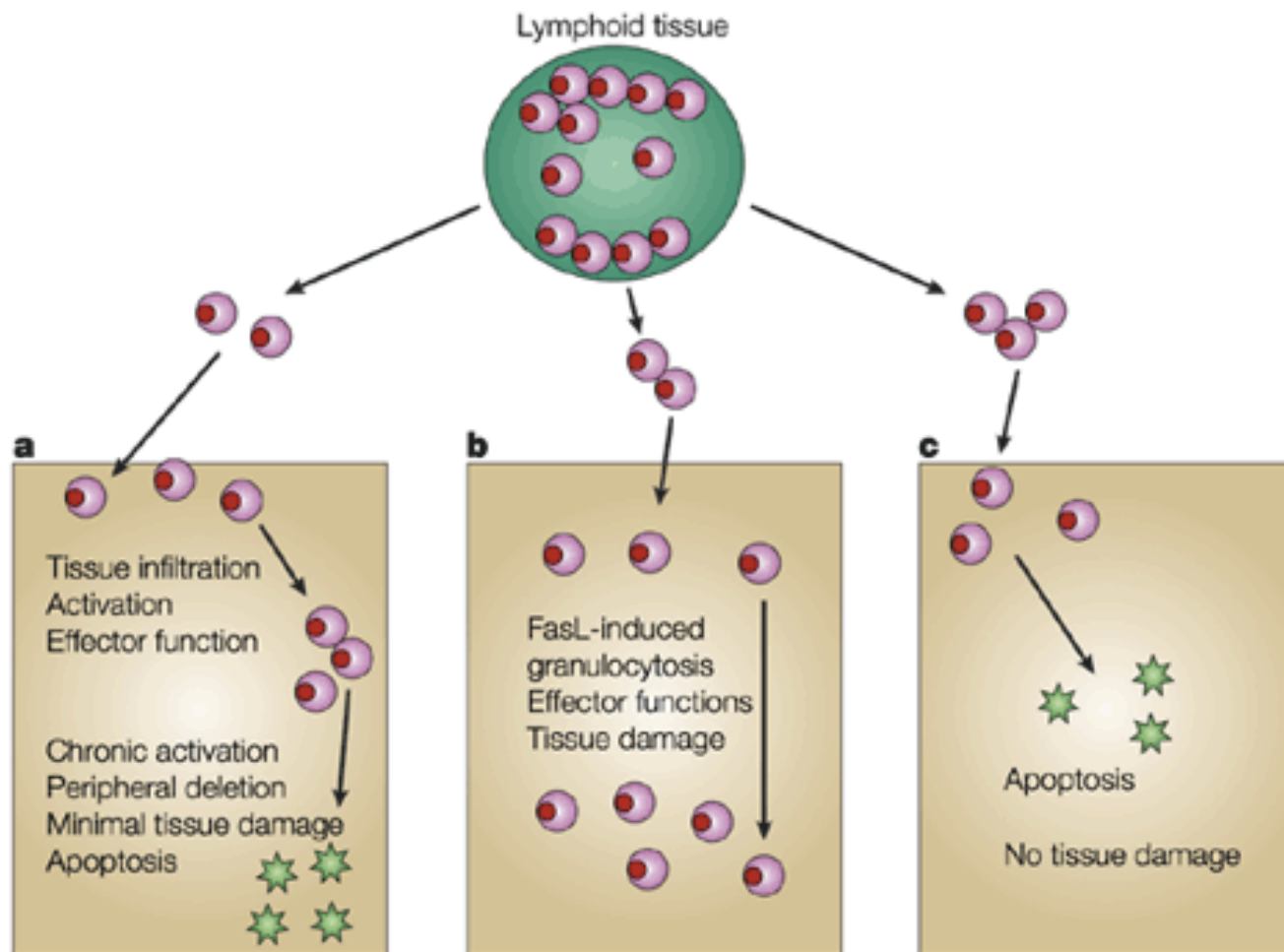


IMUNOPRIVILÉGIO PODE OCORRER POR DIFERENTES MECANISMOS



Papel de FAS/FASL em imunoprivilegio



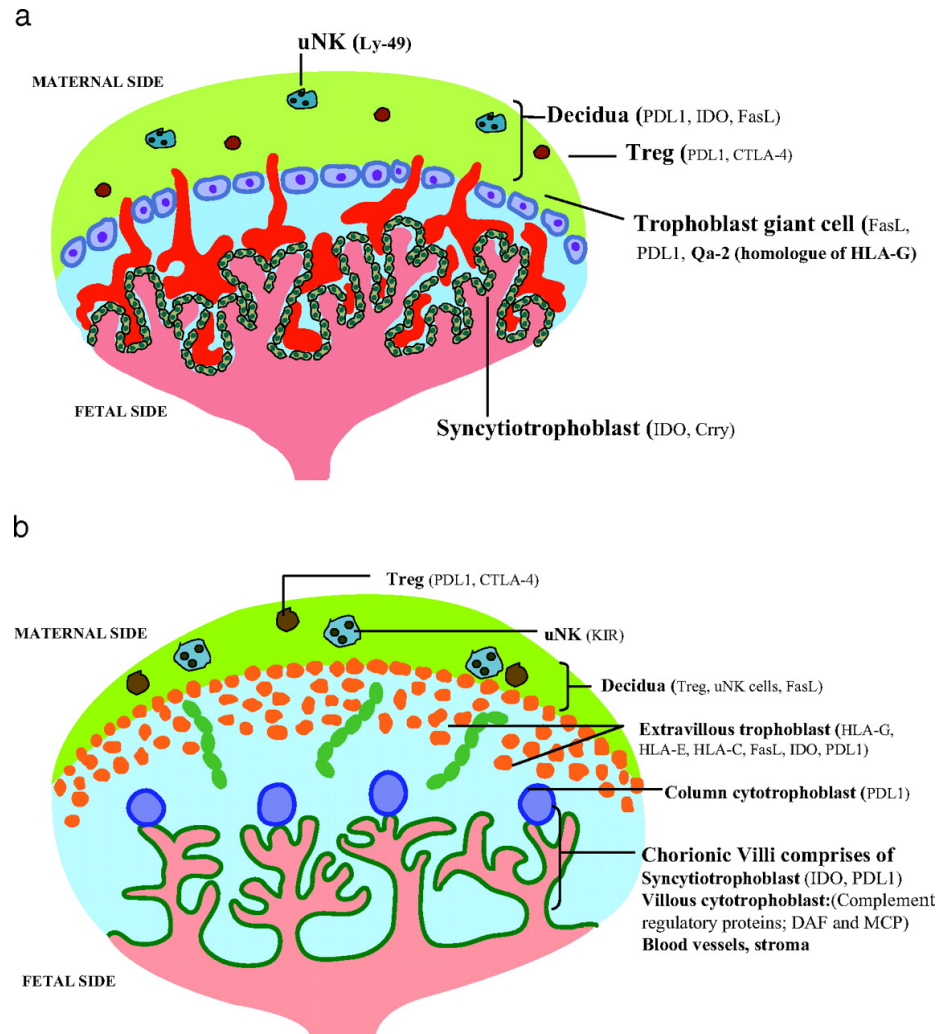


Tecido convencional:
pele, fígado, coração.
Se a ativação tornar-se
crônica, pode haver
aumento da exn de
FasL para eliminação
de linfócitos efetores

Em tecidos com
expressão "forçada"
de FasL, há inflamação
por granulocitose.

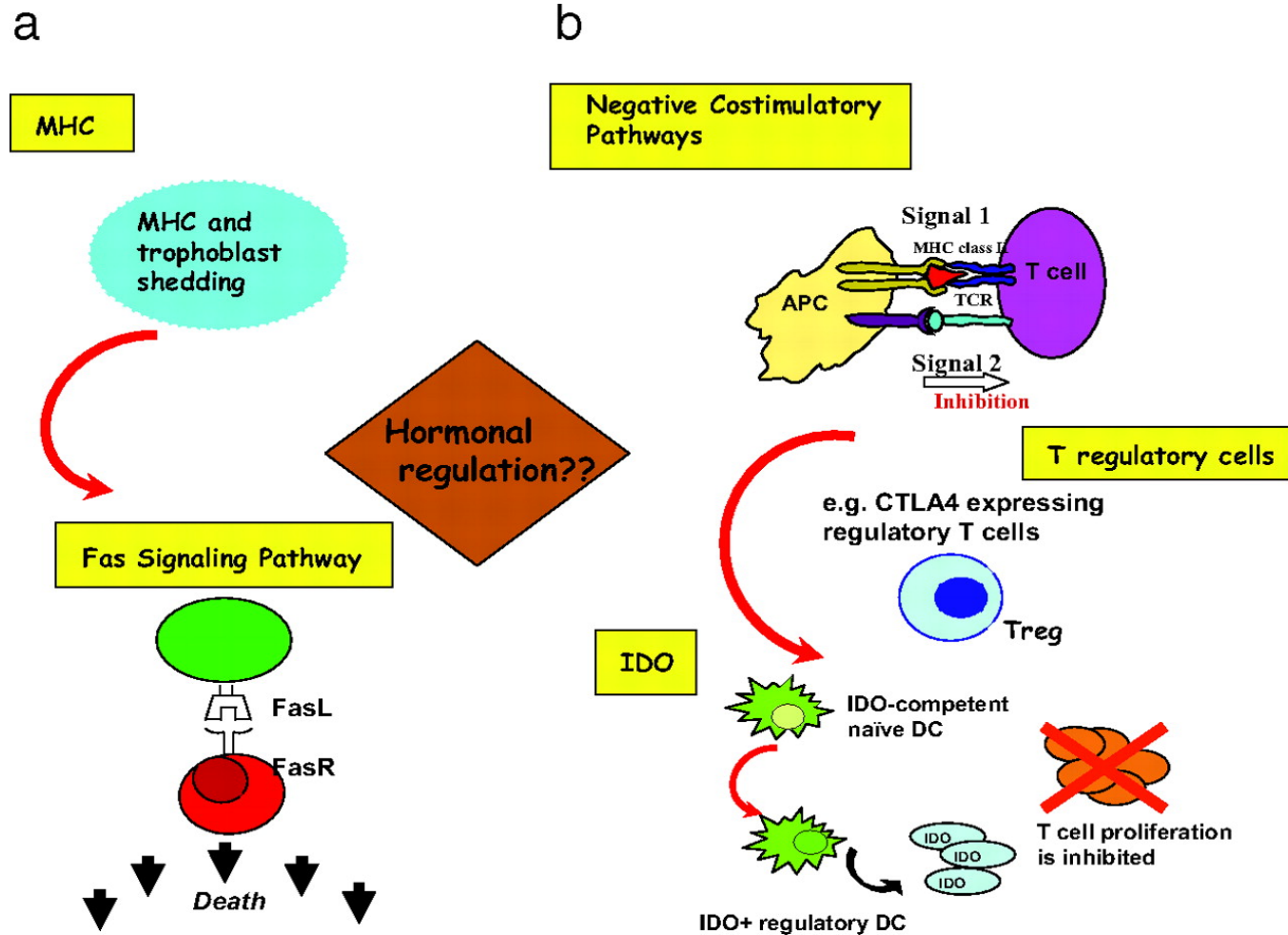
Em tecidos imunoprivilegiados,
além da expressão de FasL,
outros mediadores auxiliam
na supressão de respostas
(TNF, TGF, por ex.)

Cells and molecules involved in fetomaternal tolerance in mouse and human placenta.



Indira Guleria, and Mohamed H. Sayegh J Immunol
2007;178:3345-3351

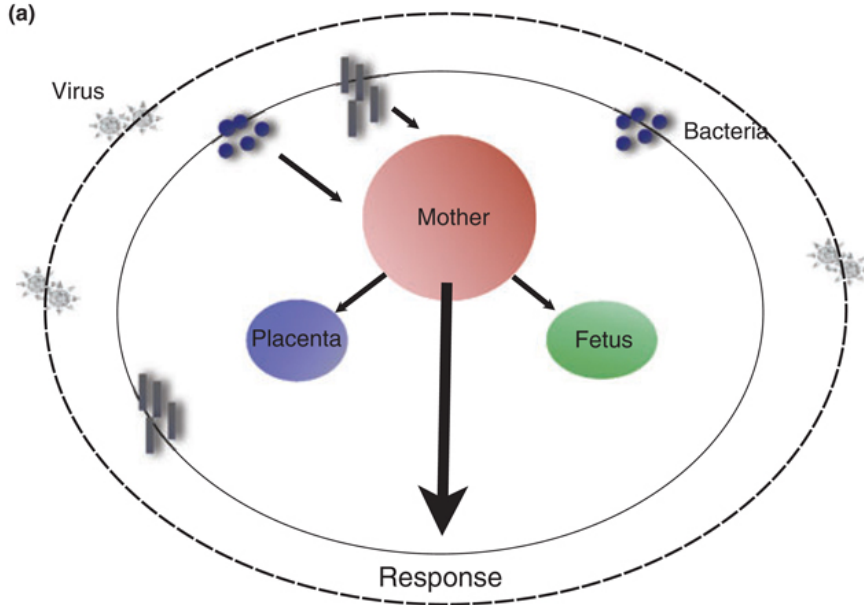
Mecanismos de tolerância materono-fetal. a, Tolerância causada por HLA-G que pode levar à apoptose de células T alogênicas pela via de Fas-FasL. b, T reguladoras são críticas para a manutenção da tolerância periférica a antígenos próprios.



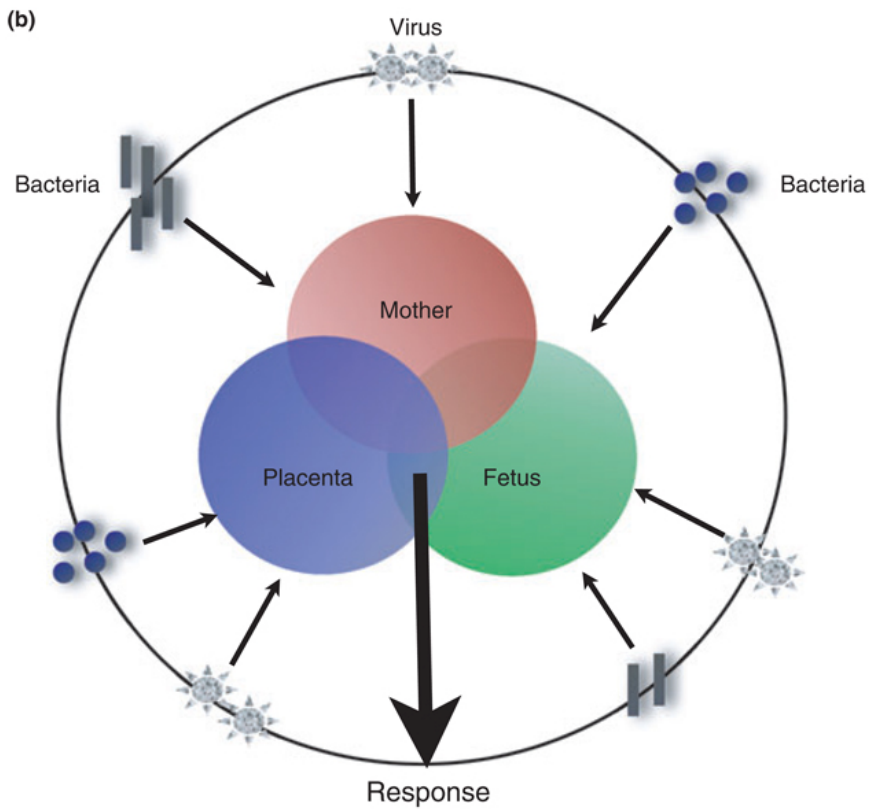
Indira Guleria, and Mohamed H. Sayegh J Immunol
2007;178:3345-3351

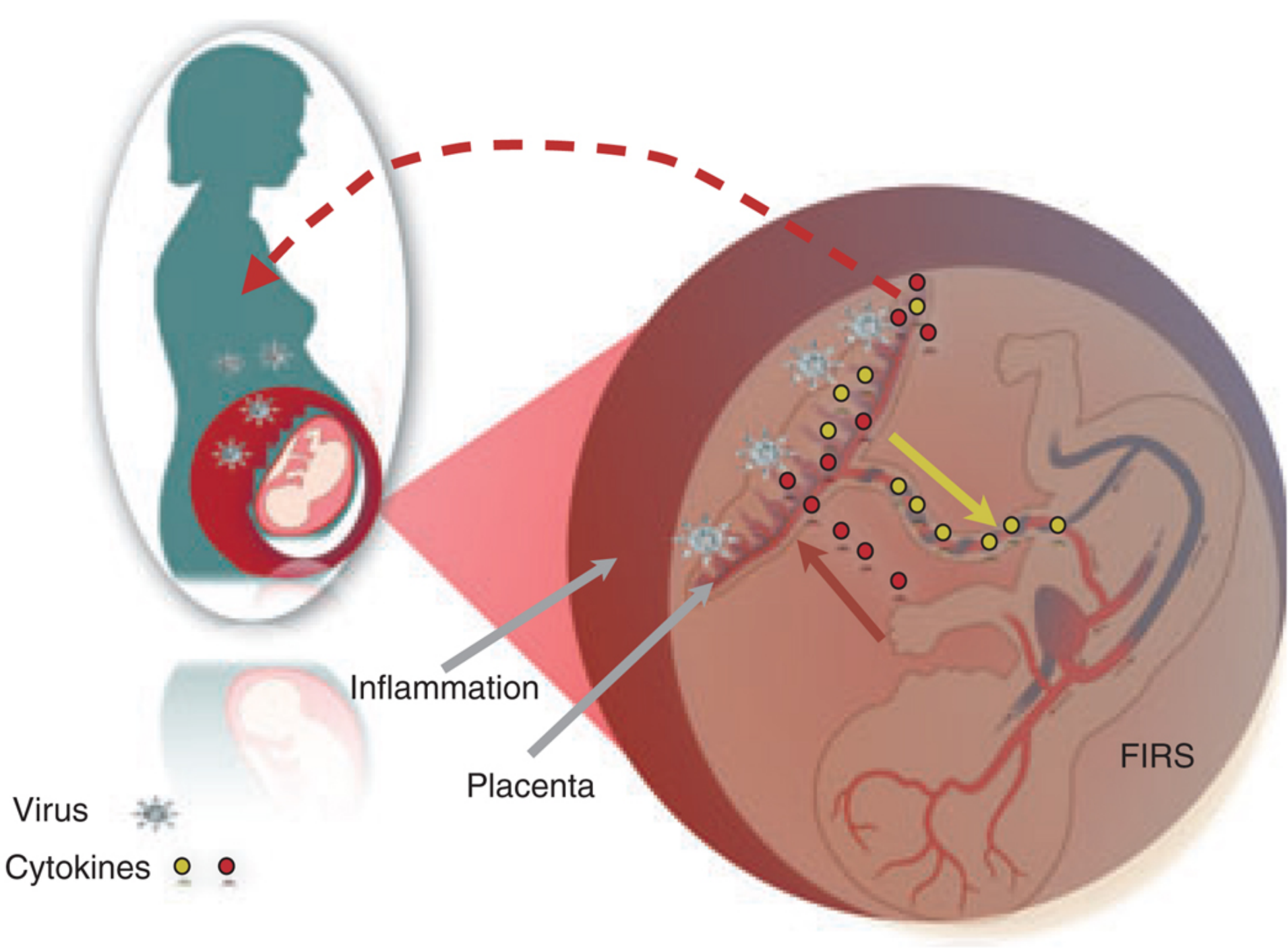
IMUNOMODULAÇÃO NA GRAVIDEZ

(a)



(b)





Susceptibilidade de mulheres grávidas à infecção:

- Em regiões endêmicas para Malária – sim, no primeiro trimestre, menos nos outros;
- Susceptíveis a infecção por arenavírus (maior do que restante da população)
- Resistentes à infecção por HIV (SLPI – inibidor de protease secretado por leucócitos)

Durante a gravidez:

- Células NK, macrófagos, células T reguladoras estão presentes no útero
 - Na decídua – 20 a 25% são células NK
 - 1,7 % células dendríticas
 - 3 – 10% células T

Trofoblastos expressam TLR, IFN tipo I

Durante infecção na placenta – TNFa, IFNg, IL-12, IL-6

Por outro lado – síndrome da resposta inflamatória fetal (mesmo na ausência de patógenos). É caracterizada por alta concentração de citocinas circulantes no feto (TNFa, IL-6, IL-8, IL-1), podendo causar má formação.