

AULA #6 TOLERÂNCIA

1. O que é tolerância central? Em que órgãos ela é estabelecida?

Tolerância central é o mecanismo através do qual as novas células T e células B tornam-se não reativas em relação a antígenos próprios. Esse processo ocorre enquanto as células ainda estão presentes nos órgãos linfáticos primários (timo e medula óssea), antes de serem exportadas para a periferia.

2. O que é tolerância periférica? Em que órgãos ela é estabelecida?

É o conjunto de mecanismos pelos quais linfócitos T e B tornam-se capazes de diferenciar quando responder e quando não responder a antígenos nos órgãos linfoides secundários. Esses mecanismos tratam do conceito de que o sistema imune precisa de 2 sinais para ativação – o antígeno e um sinal de perigo que é originado pelo reconhecimento e sinalização de receptores de PAMPs ou DAMPs, que geram respostas inatas e inflamação.

3. As células T reguladoras fazem parte dos mecanismos de tolerância central ou periférica? Explique?

Os dois casos são verdadeiros. As células T reguladoras naturais, são originadas do timo, sendo células CD4 auto reativas. As células reguladoras induzidas diferenciam-se a partir de células CD4 regulares, nos tecidos linfoides periféricos, quando a apresentação de antígenos ocorre associada a alta concentração de $TGF\beta$. Nos dois casos, essas células têm atividade supressora das respostas efectoras de outras células T.

4. Qual o papel da inflamação no controle da tolerância periférica?

Sinais que geram inflamação levam à ativação de vias de sinalização que culminam com a expressão de vários fatores, entre eles citocinas, moléculas co-estimuladoras e receptores de quimiocinas. Com isso células dendríticas que fagocitam ou endocitam microorganismos ou moléculas presentes em um ambiente pró-inflamatório passam a expressar moléculas co-estimuladoras, como B7.1 e B2. (ou CD86 e CD80), ganham a capacidade de migrar para tecidos linfoides secundários (onde há expressão de quimiocinas capazes de recrutar células dendríticas ativadas)

e aumentam o tempo de exposição de MHC contendo o antígeno na membrana. Além disso, elas secretam citocinas que modulam o processo de diferenciação de linfócitos T.

Linfócitos B não necessitam de apresentação de antígenos para sua ativação, mas necessitam de um segundo sinal. Esse vem, geralmente, junto com o patógeno, por exemplo por PAMPs que se ligam a receptores de PAMPs no linfócito B, ou ainda, por moléculas de C3b que podem opsonizar o patógeno e também são reconhecidas por receptores presentes em linfócitos B.

Finalmente, para ativação secundária, linfócitos B que reconheçam antígenos protéicos podem ser ativados/auxiliados por linfócitos T previamente ativados, que expressam CD40L e citocinas, que promovem, nos linfócitos B, troca de isotipo e maturação de afinidade de anticorpos.

5. Que moléculas estão envolvidas nos mecanismos de tolerância central? E periférica?

Em todos os casos, o receptor de antígenos TCR ou BCR está envolvido para o reconhecimento dos mesmos. Além disso, para linfócitos B, receptores para PAMPs e DAMPs ou receptores de moléculas opsonizantes como receptores para sistema complemento ou lectinas.

Tolerância central – principalmente os receptores de antígenos, no caso de linfócitos T, MHC.

Tolerância Periférica - moléculas co-estimuladoras, como B7, que interagem com o receptor CD28 em linfócitos T. Citocinas e seus receptores, uma vez que TGF β pode induzir células T reguladoras e essas fazem parte de mecanismos de tolerância. Receptores para PAMPs e DAMPs ou receptores de moléculas opsonizantes como receptores para sistema complemento ou lectinas em linfócitos B.

6. O que é tolerância oral? Como ela se estabelece?

Tolerância oral indica a incapacidade na montagem de resposta imune sistêmica a antígenos solúveis expostos previamente ao trato gastrointestinal, e apresentados posteriormente por imunização parenteral. Experimentalmente, observou-se que esse é um fenômeno ativo que pode ser transferido para camundongos naive através de linfócitos T.

A tolerância oral é, em grande parte, induzida pela alta concentração de IL-10 na mucosa intestinal, e grande número de células T reguladoras lá presentes. Há, de fato, um equilíbrio entre células efectoras e reguladoras,

de forma que apenas na presença de agentes patogênicos, respostas imunes efetoras são disparadas.

7. Que tipo de anticorpo é associado a tolerância oral? Por que?

IgA é o anticorpo associado a esse processo. A sua forma dimérica é transportada pelo epitélio, pelo sistema de transcitose. Além disso, como mencionado anteriormente, a mucosa intestinal é rica em IL-10, o que induz a diferenciação de célula T reguladoras, que por sua vez produzem TGF β , a citocina importante para a troca de isotipo de IgM para IgA. Dessa forma, não apenas essa mucosa tem condições de produzir IgA, como de transportá-la pela mucosa. Esse anticorpo tem função neutralizante e como não tem as cadeias constante livres, não são capazes de ativar mecanismos efetores da resposta adaptativa, não causando inflamação.

IgA também está presente em outras mucosas do corpo (regiões oral e intestinal, trato respiratório superior e genitourinário e tecidos glandulares associados).

8. Que citocinas estão envolvidas em mecanismos de tolerância oral? Explique?

Principalmente IL-10 e TGF β . Ambas são abundantes nas mucosas oral, e gastrointestinal. A deficiência em IL-10, por exemplo, induz quadro de colite crônica e até carcinoma.

9. Que células estão envolvidas em mecanismos de tolerância oral? Explique?

Células epiteliais intestinais: secretam muco, que é uma barreira contra agentes patogênicos e IL-10, além disso mantém a integridade do tecido evitando a entrada de patógenos através da mucosa.

Células T reguladoras: secretam citocinas anti-inflamatórias, e inibem a atividade de linfócitos T efetores.

Linfócitos Th2: o disparo de respostas Th2, inibe o disparo de respostas Th1, que são tipicamente mais inflamatórias. A presença de IL-4 secretada por células como basófilos e eosinófilos, induz preferencialmente a resposta Th2. Devemos lembrar que a prática de uso de vermífugos é relativamente recente na história humana. Antigamente, nós convivíamos com vermes, que disparam preferencialmente respostas Th2, e hoje sabemos que essas respostas são importantes para controle de inflamação gerada por resposta Th1.

10. Explique mecanismos de tolerância ao feto.

Durante a gravidez, o sistema imune materno é ativo e funcional. Existem diversos mecanismos de tolerância materna do feto que permitem a implantação e a gestação bem sucedida. Células NK e células dendríticas são essenciais para a implantação do feto. As células NK uterinas são especiais e tem papel importante na implantação do trofoblasto. Células dendríticas positivas para a molécula CD103 metabolizam ácido retinóico e são indutoras de resposta T reguladora (isso também acontece no intestino). A molécula HLA-G é expressa em células uterinas, inclusive nas células epiteliais. Essa molécula induz inativação e morte de linfócitos T CD8 ativados, promovendo tolerância ao feto. Essa molécula também é expressa na mucosa gastrointestinal. Além de HLA-G, HLA-E e HLA-C, expressas nas células do trofoblasto, inibem a atividade citotóxica das células NK através de ligação nos receptores inibitórios dessas células. Além disso, observa-se no útero gravídico, mecanismos típicos de tolerância de tecidos imunoprivilegiados, como expressão de proteínas reguladoras do sistema complemento, a regulação do recrutamento de leucócitos, favorecendo o recrutamento de células T reguladoras através de quimiocinas que atraem especificamente essas células, e a supressão de linfócitos Th1.

11. O microbioma tem algum papel nos mecanismos de tolerância oral?

Nos primeiros anos de vida, a dieta é um dos fatores fundamentais para a formação do microbioma intestinal. O microbioma desempenha um papel fundamental na degradação de polissacarídeos que podem ter atividade anti-proliferativa e anti-inflamatória e fornece uma importante barreira de defesa contra a invasão de microrganismos patogênicos. Além disso, sabe-se que a formação deste microbioma é crucial para o desenvolvimento do sistema imunológico, bem como o tecido linfóide, como as placas de Peyer e para a produção de IgA. É conhecido que camundongos livres de microrganismos apresentam tecido linfóide pouco desenvolvido, baço com poucos centros germinativos e zonas malformadas de células T e B.

O microbioma é composto por microorganismos não patogênicos, que competem por nutrientes e espaço com potenciais microorganismos patogênicos. O sistema imune consegue diferenciar microorganismos patogênicos de não patogênicos. Por exemplo, os patogênicos apresentam fatores de virulência capazes de estimular respostas inflamatórias. Além disso, eles tem proliferação muito mais rápida que os não patogênicos. Finalmente, os patogênicos quebram a barreira epitelial, levando ao disparo de uma série de respostas inflamatórias, enquanto que os não patogênicos

são percebidos em pequenas quantidades por células dendríticas que projetam porções de sua membrana para a luz do tecido ou pelas células fenestradas M. Nesses casos, não há ruptura do epitélio e nem geração de respostas inflamatórias.