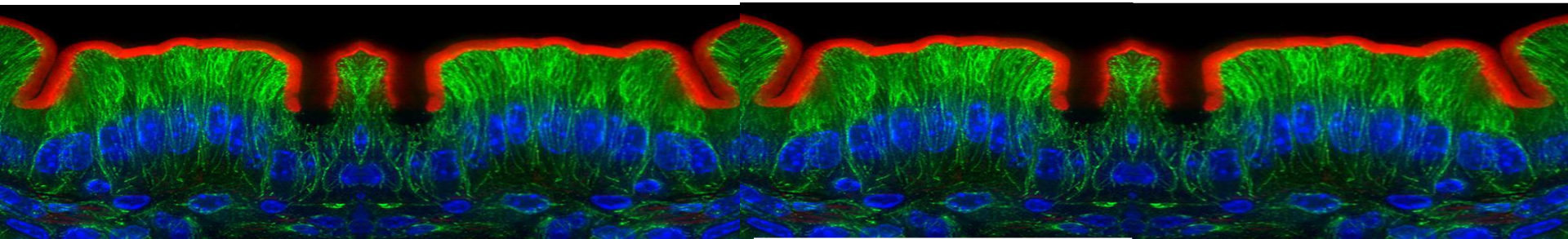




Hipersensibilidade do tipo IV e alergias alimentares

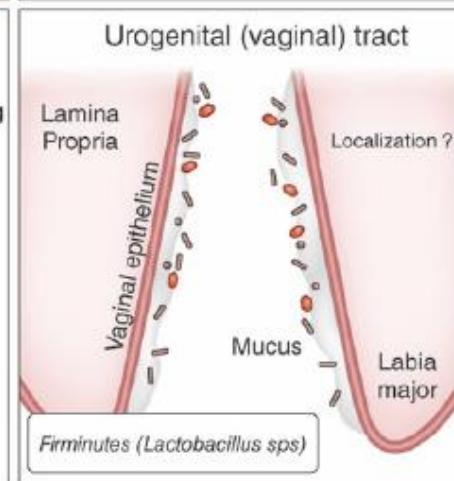
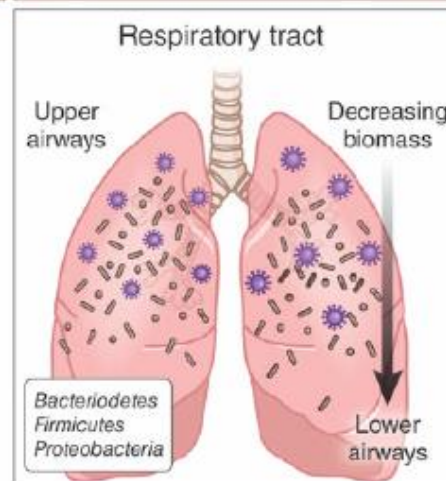
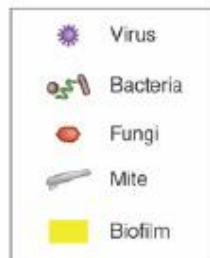
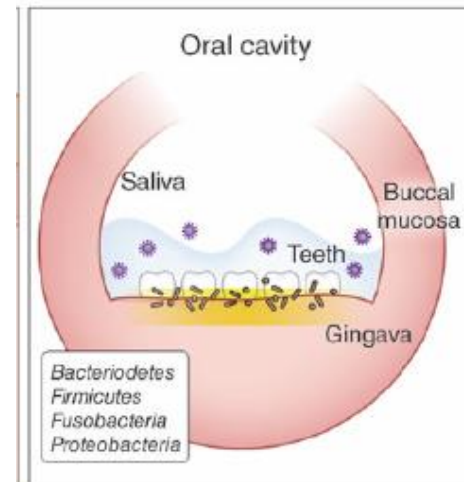
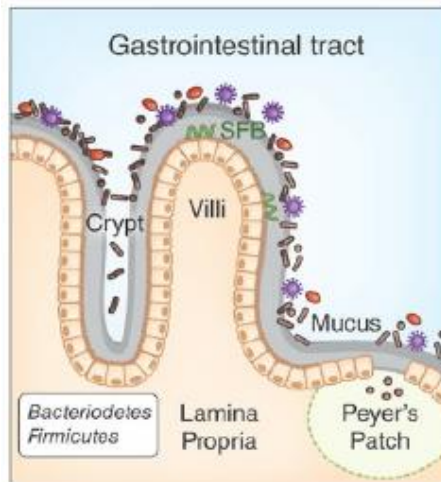
Dra. Daniela Carlos Sartori -

24/04/2020



SURPERFÍCIES

MUCOSAS



SISTEMA IMUNE

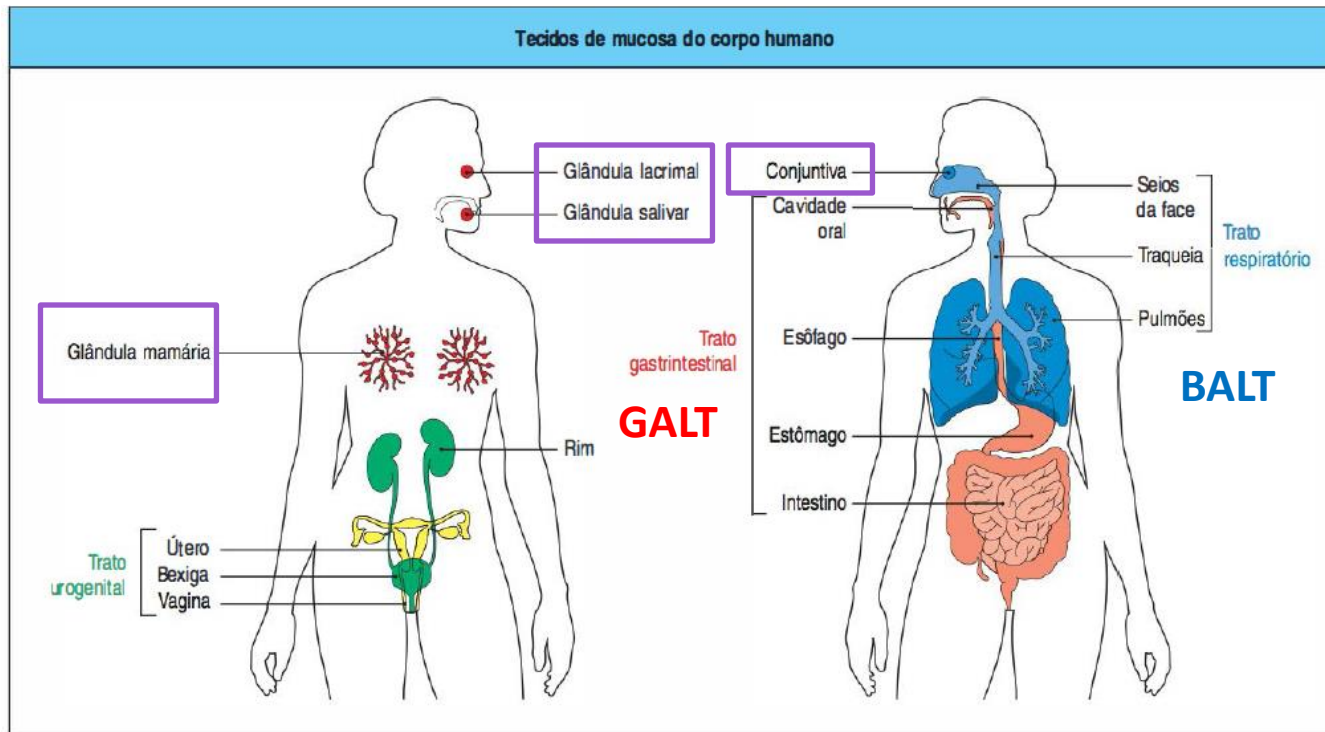
REGIONAL

Região	Desafios Específicos	Estruturas Anatômicas Específicas	Células ou Moléculas Especializadas: Funções
Trato gastrointestinal	Tolerância a antígenos alimentares Tolerância à microbiota comensal, mas responsiva a patógenos raros Enorme área de superfície	Tonsilas Placas de Peyer, folicúlos da lâmina própria	Células epiteliais intestinais: secreção de muco Células M: captura de antígenos do lúmen Células de Paneth: produção de defensinas IgA secretória, IgM: neutralização de microrganismos no lúmen Subpopulações de células dendríticas: reconhecimento de antígenos no lúmen; reconhecimento de antígenos na lâmina própria; indução de tolerância mediada por células T; ativação de células T efectoras; indução de troca de classe de IgA pelas células B; indução de fenótipos de células B e T que determinam seu <i>homing</i> intestinal
Sistema respiratório	Exposição à mistura de patógenos provenientes de vias aéreas, microrganismos e partículas inócuas	Tonsilas Adenoides	Células epiteliais ciliadas do trato respiratório: produção de muco e defensinas, movimento do muco com microrganismos e partículas capturadas para fora das vias aéreas IgA secretória, IgM e IgG: neutralização de microrganismos fora da barreira epitelial
Sistema imune cutâneo	Grande área de superfície	Barreira epitelial escamosa	Queratinócitos: produção de queratina, secreção de citocina e defensina Células de Langerhans: reconhecimento de antígenos da epiderme

Os diferentes aspectos físicos da mucosa (mole, úmida e quente) favorecem a colonização e invasão por diferentes tipos de microrganismos.

SISTEMA IMUNE

MUCOSA



GALT: Tecido linfóide associado ao trato gastrointestinal
(Placas de Peyer e folículos da LP)

BALT: Tecido linfóide associado ao trato respiratório (tonsilas e adenóides)



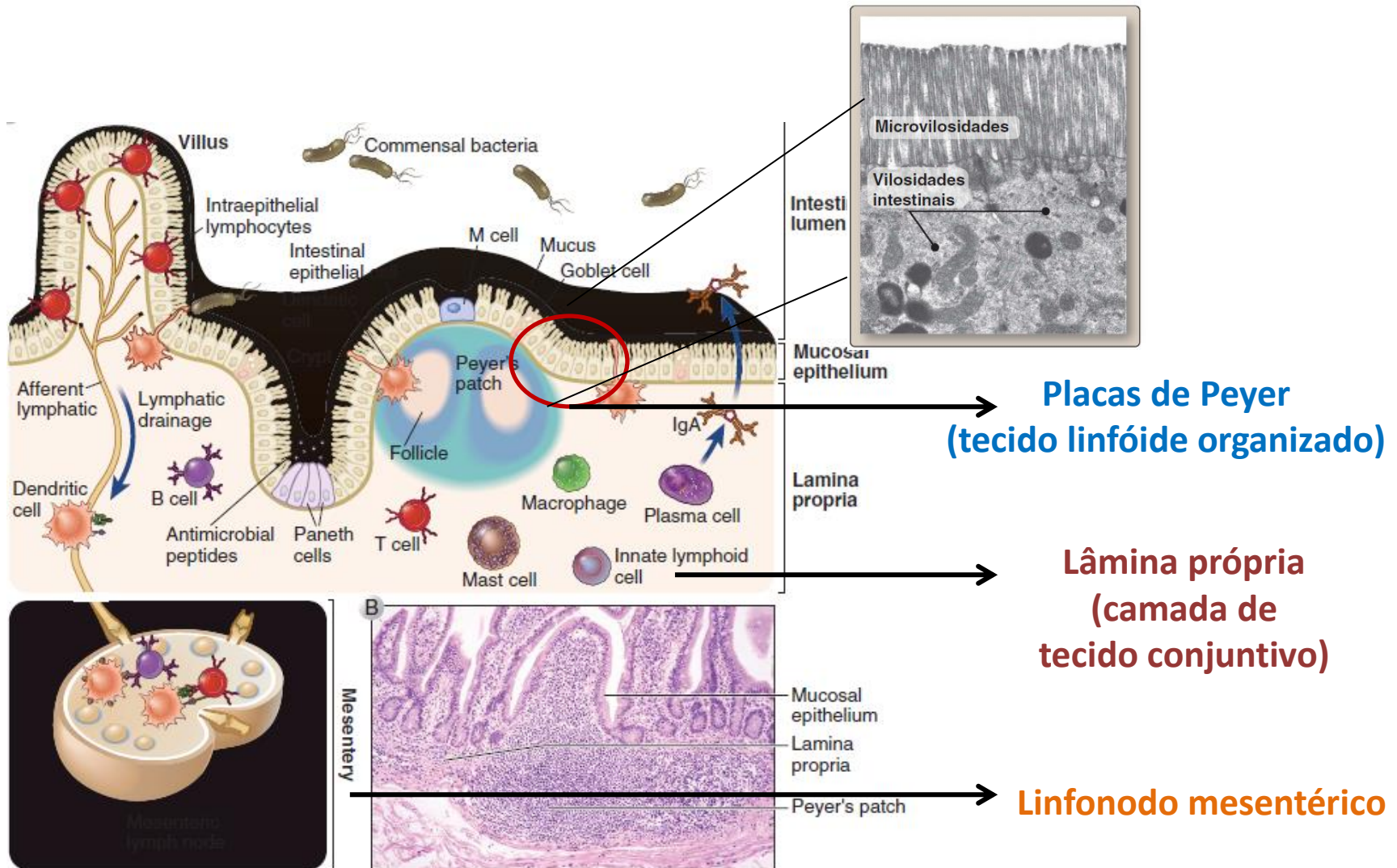
PROPRIEDADES DO TRATO GASTROINTESTINAL

A maioria dos antígenos do TGI são derivados de alimentos e bactérias comensais, são altamente benéficos ao hospedeiro.

■ Possui 3 propriedades notáveis:

- 1) **Tolerância a antígenos alimentares:** estado de falta de resposta local e sistêmica específica a um antígeno proteico (tolerância oral).
- 2) **Defesa contra agentes infecciosos:** ativação de mecanismos inatos e adaptativos a fim de evitar a disseminação sistêmica.
- 3) **Relação simbiótica com a microbiota local:** regulação das respostas imunes locais a bactérias comensais de maneira antígeno específica.

ANATOMIA DO TRATO GASTROINTESTINAL

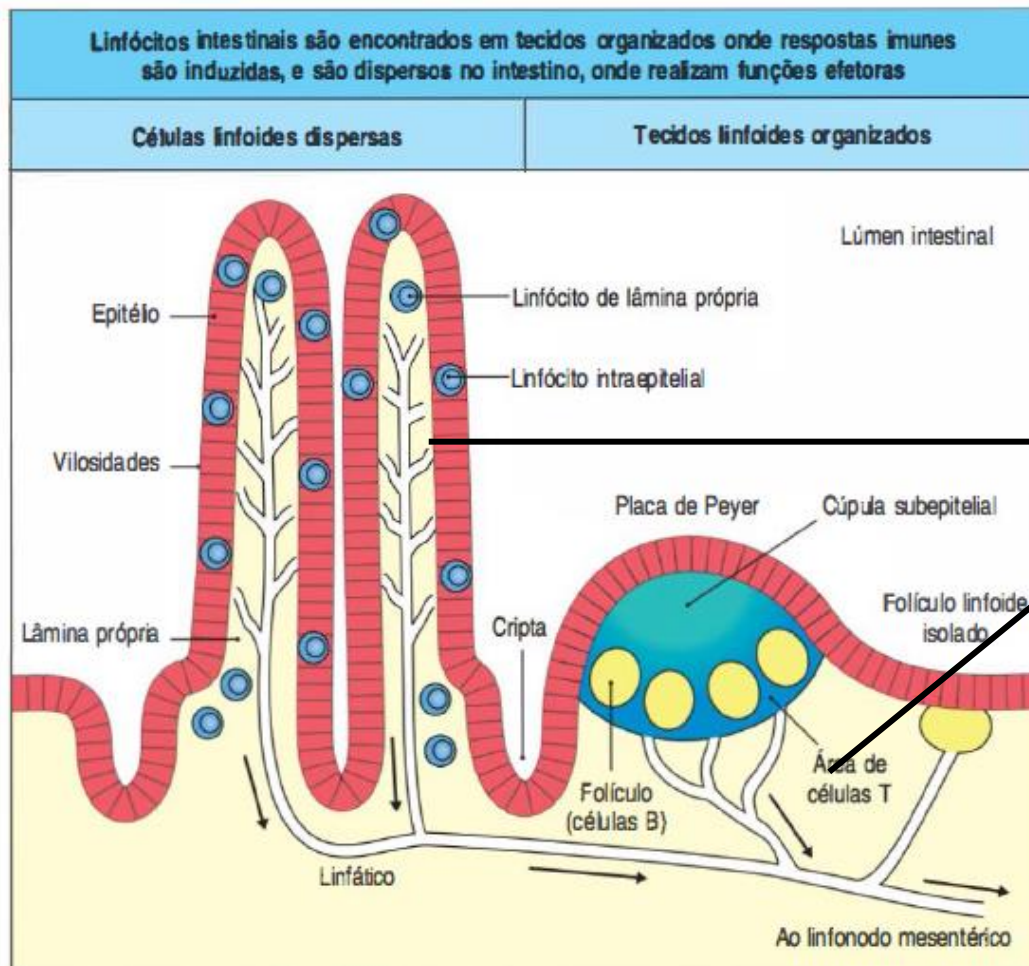


SISTEMA IMUNE DE MUCOSA: COMPARTIMENTOS

1. **Epitélio:** composto por uma única camada de células (imunes e não-imunes)
2. **Tecidos linfóides associados a mucosa (organizados): início da RI**
Tecidos linfóides secundários como as placas de peyer, folículos difusos (GALT), tonsilas ou adenóides (BALT)
3. **Tecido conjuntivo subjacente (lâmina própria): efetuação da RI**
contém numerosos e dispersos linfócitos, células dendríticas, macrófagos e mastócitos .
4. **Linfonodos drenantes (capsulados): tecidos linfóides secundários (mesentéricos no intestino)**

TRANSPORTE E APRESENTAÇÃO DE ANTÍGENO

Os agregados linfóides das mucosas diferem morfologicamente daqueles do sistema linfóide sistêmico, visto que recebem os antígenos através do epitélio.



Rede de vasos
linfáticos
(conexão)



Fase de indução
da resposta imune
(apresentação por DC
aos linfócitos T ou B)

CÉLULAS EPITELIAIS

ESPECIALIZADAS

Existem vários tipos distintos de células epiteliais intestinais, todas derivadas de um precursor comum encontrado nas criptas de glândulas intestinais (função de barreira).

1. Células epiteliais absorptivas

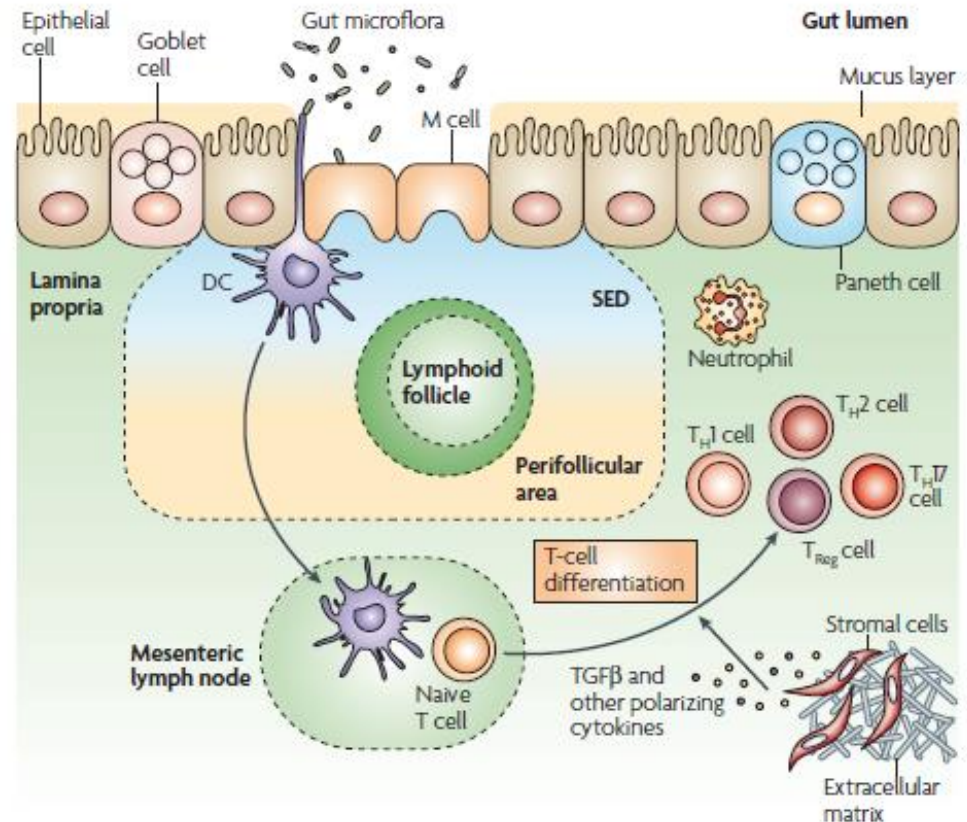
(enterócitos): absorção de nutrientes e secreção de enzimas hidrolíticas

2. Células caliciformes:

secretoras de muco que residem no ápice das vilosidades.

3. Células M : encontradas na cúpula das placas de Peyer e transporte de Ag

4. Células de Paneth: são encontradas na base das criptas e secretoras de peptídeos antimicrobianos.



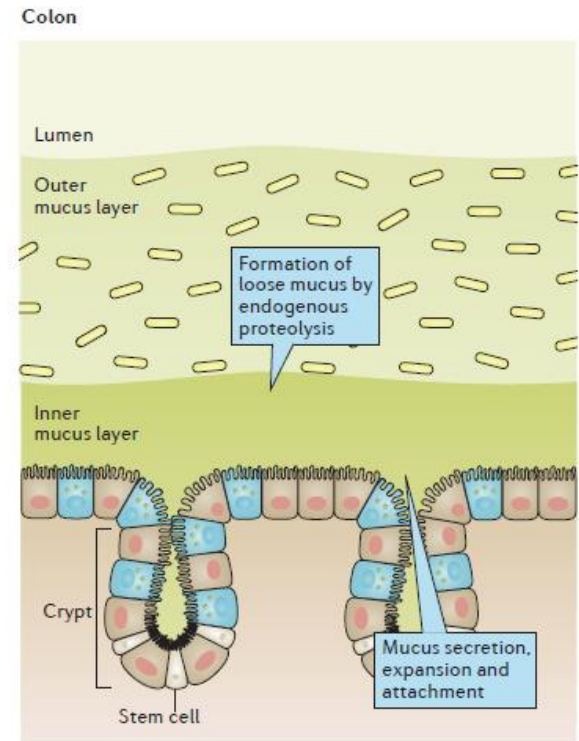
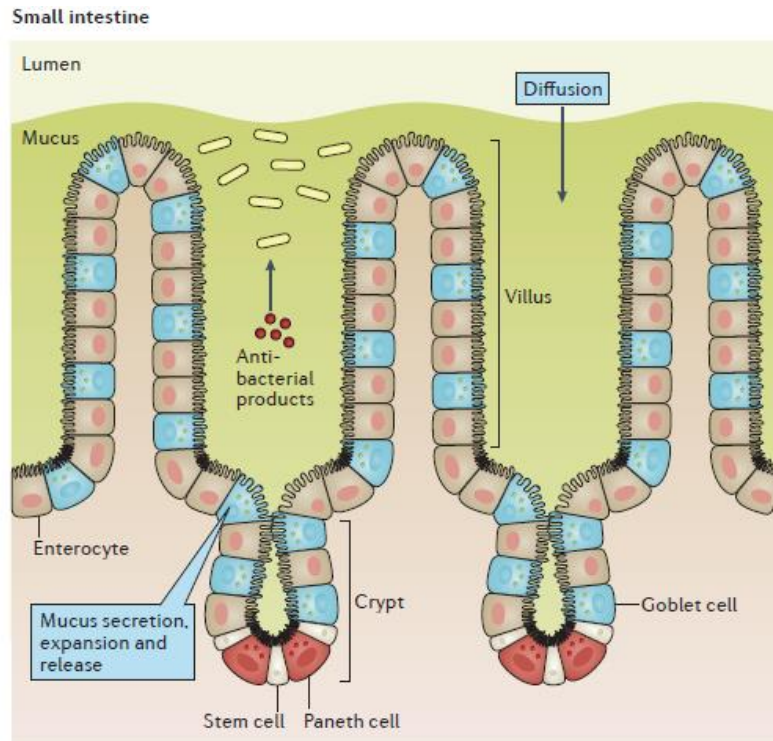
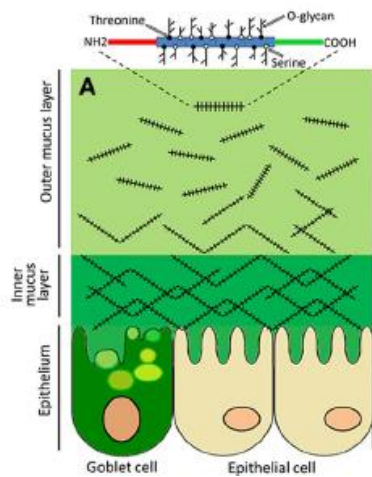
BARREIRAS FÍSICAS

(MUCO)

✓ **Muco (células caliciformes):** fluido viscoso contendo proteínas glicosiladas denominadas mucinas MUC2 (secretada)

✓ **Glicocálice:** composto de mucinas ligadas a glicolípídeos MUC-1 (estrutural)

- 1) Prevenção do contato com microrganismos
- 2) Exposição de substâncias antimicrobianas (IgA e AMP)

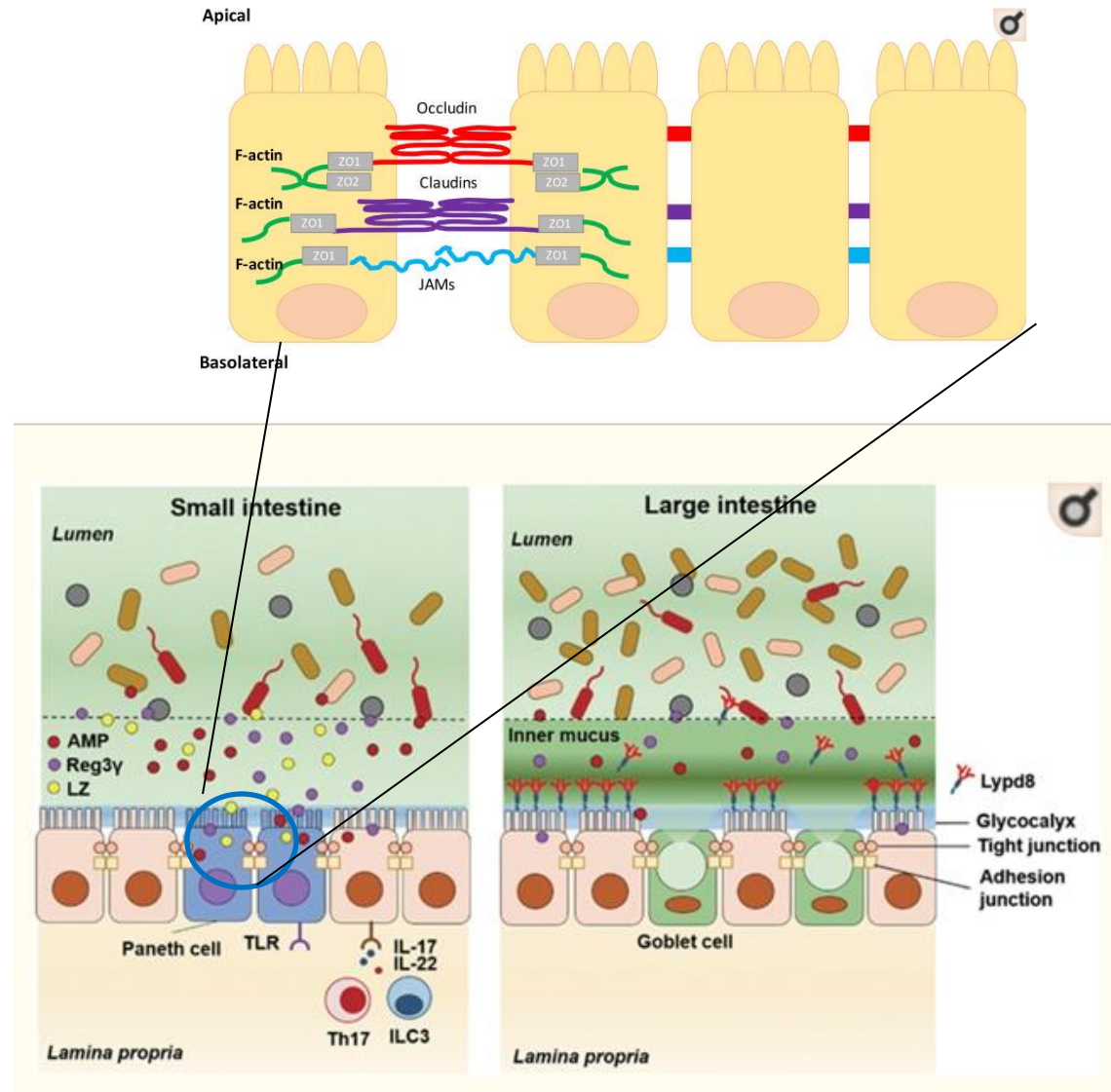


PROTEÍNAS DE JUNÇÃO

CELULAR

✓ **Junções de oclusão**
(firme adesão entre as
Células epiteliais):
Ocludinas e claudinas

✓ **Junções ancoradoras**
(ligação ao citoesqueleto):
Zona occludens (ZO-1)
E-caderina



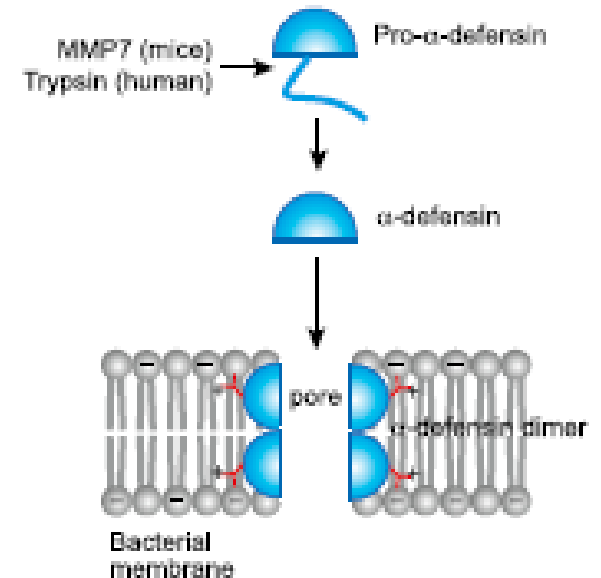
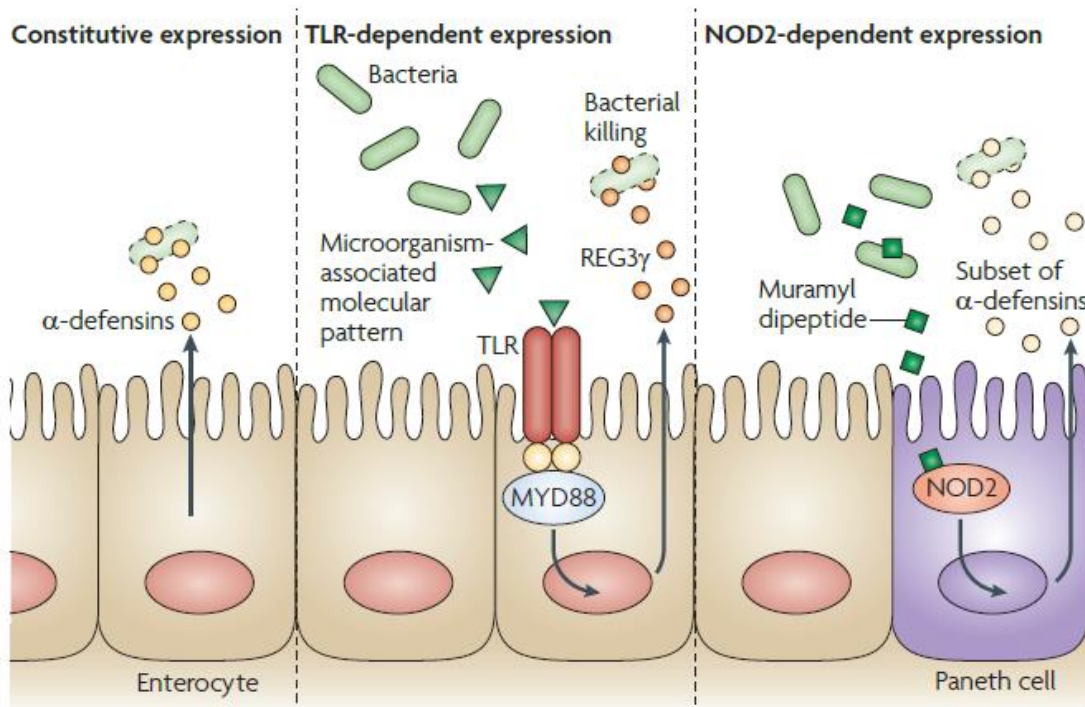
BARREIRAS QUÍMICAS

(peptídeos antimicrobianos)

- ✓ **Alfa-defensinas**
(intestino delgado):
constitutiva por
células de Paneth

- ✓ **Beta-defensinas**
(intestino grosso):
constitutiva ou induzida

- ✓ **REG3g**: lectina do tipo C
induzido por sinais via
TLR

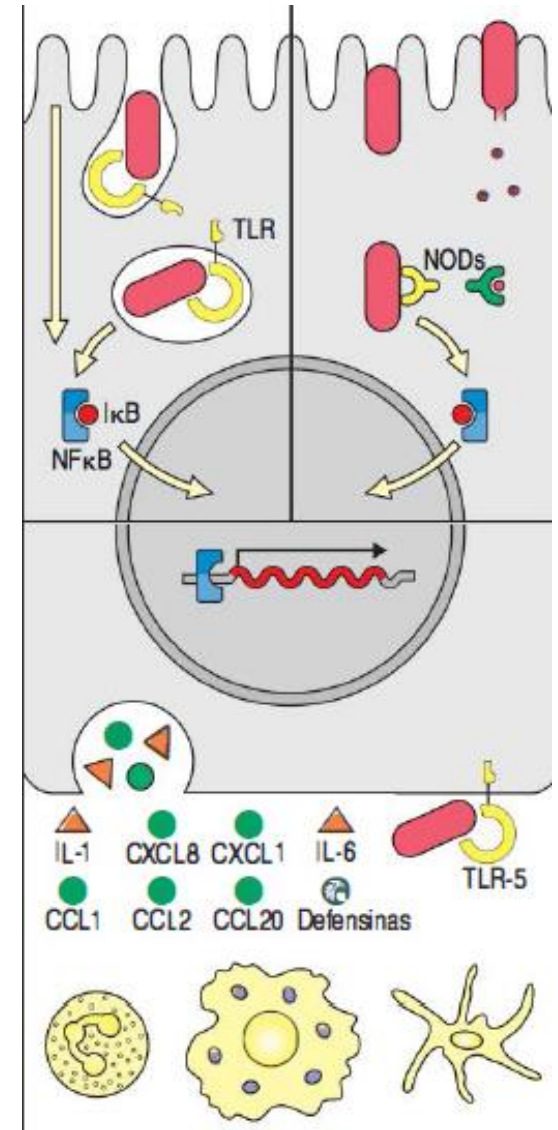
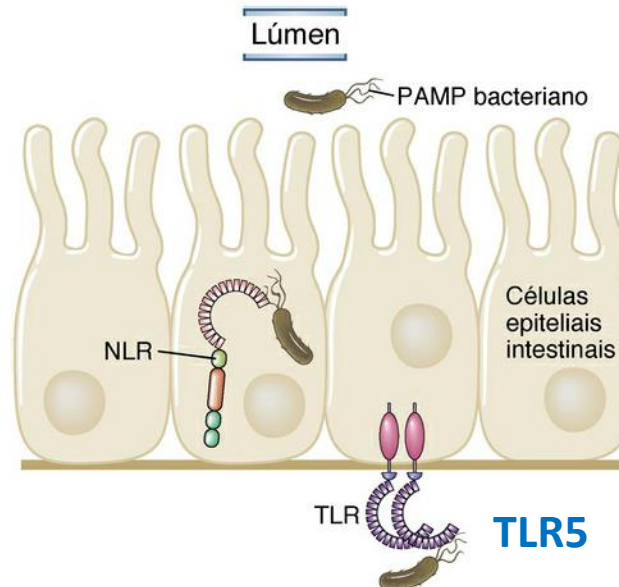


EXPRESSÃO

DIFERENCIAL DE TLR

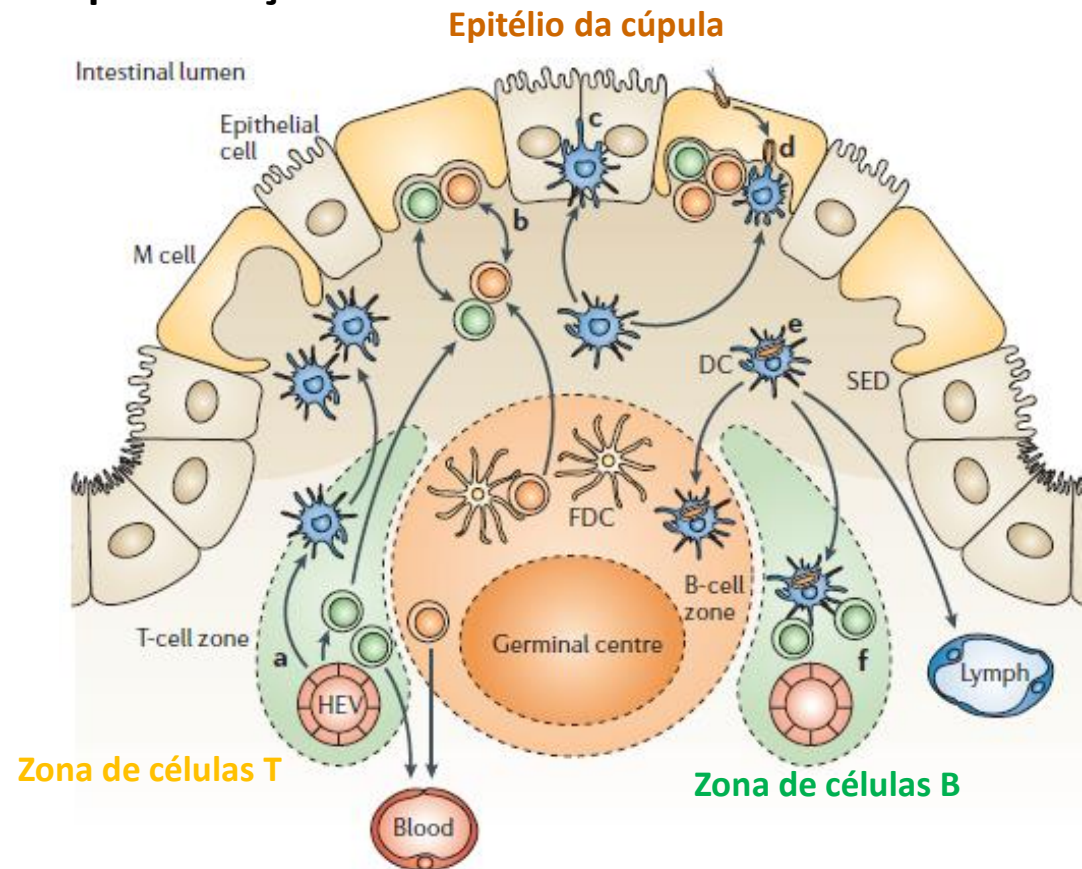
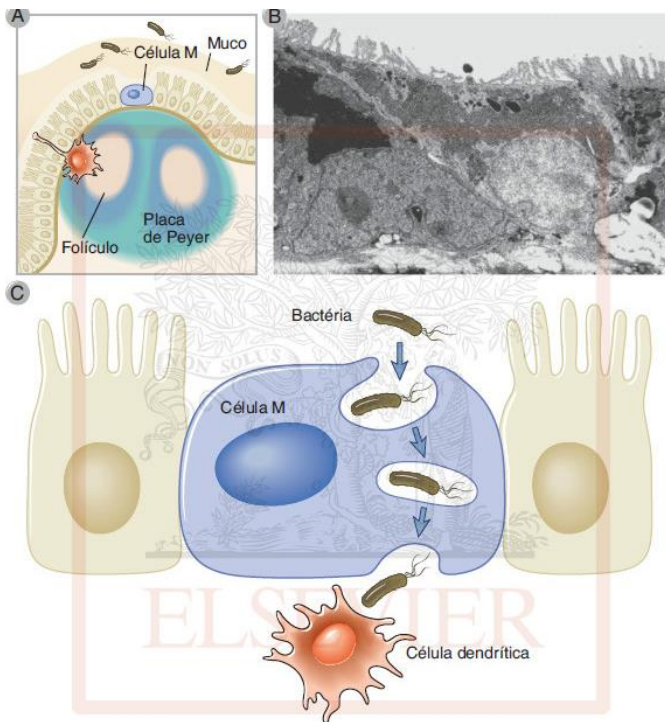
As respostas ao TLR no intestino também parecem ser reguladas por níveis de expressão ou expressão compartimentalizada somente em determinados locais.

- ✓ **Expressão basolateral (TLR5)**
- ✓ **Expressão fagossomal (TLR9)**
- ✓ **Expressão intracelular (NOD1 ou NOD2)**

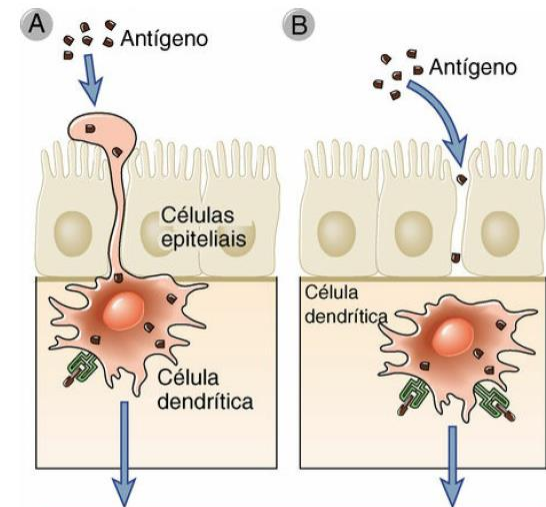
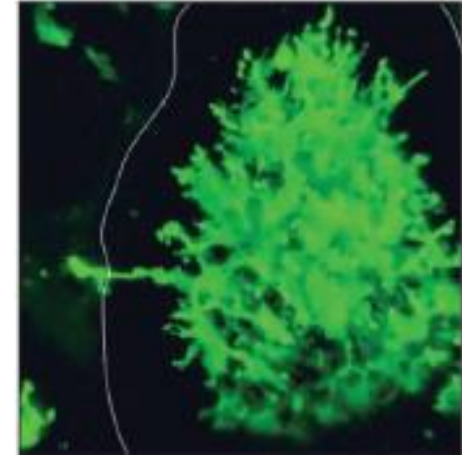
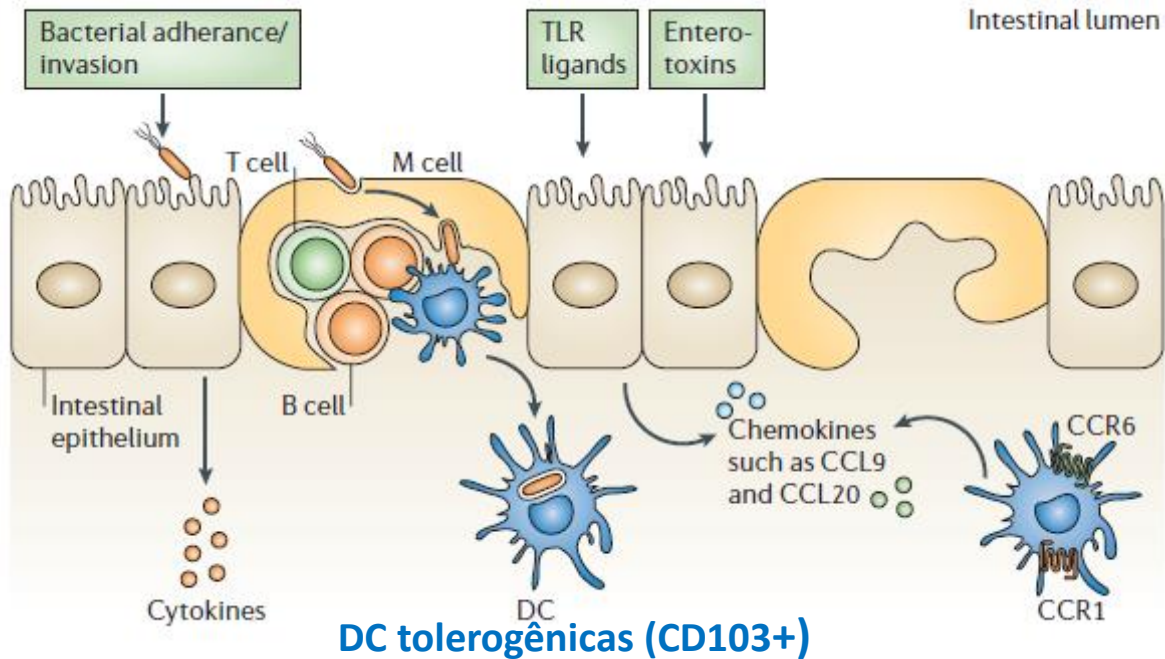


VIAS DE CAPTAÇÃO DE ANTÍGENOS

- 1) **Células M:** micropregas especializada pela captura de vírus , bactérias e produtos microbianos solúveis (reconhecimento via GP2).
- 2) **Endocitose e exocitose de macromoléculas (processo denominado transcitose):** sem processamento e apresentação



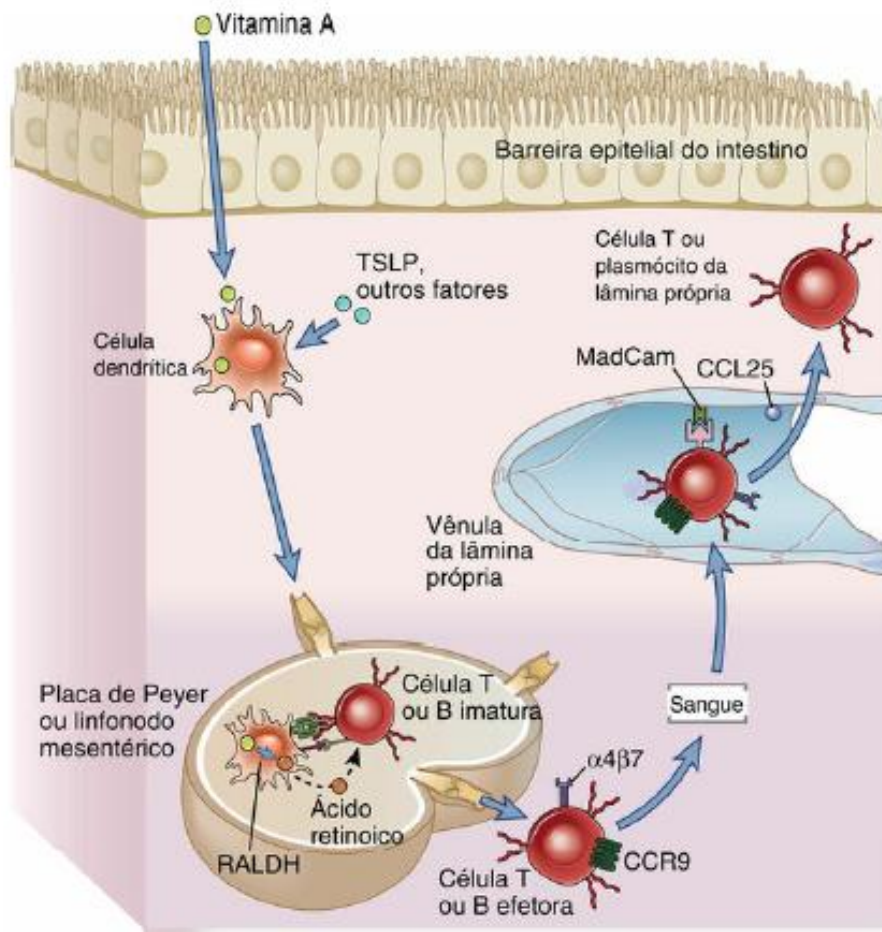
LOCALIZAÇÃO E APRESENTAÇÃO POR DC



Células epiteliais secretam as quimionas CCL20 e CCL9 (constitutiva):
CCR6 e CCR1 são receptores expressos nas DC

ATIVAÇÃO E MIGRAÇÃO DE LINFÓCITOS

- 1) **RALDH (retinol desidrogenase):** células epiteliais e DC do intestino expressam essa enzima necessária para a síntese de ácido retinóico à partir da vitamina A



2) Migração sítio-específica de linfócitos intestinais (linfócitos B e T)

CCR9 (linfócito) : quimiocina CCL25
(intestino delgado)

CCR10 (linfócito) : quimiocina CCL28
(intestino grosso)

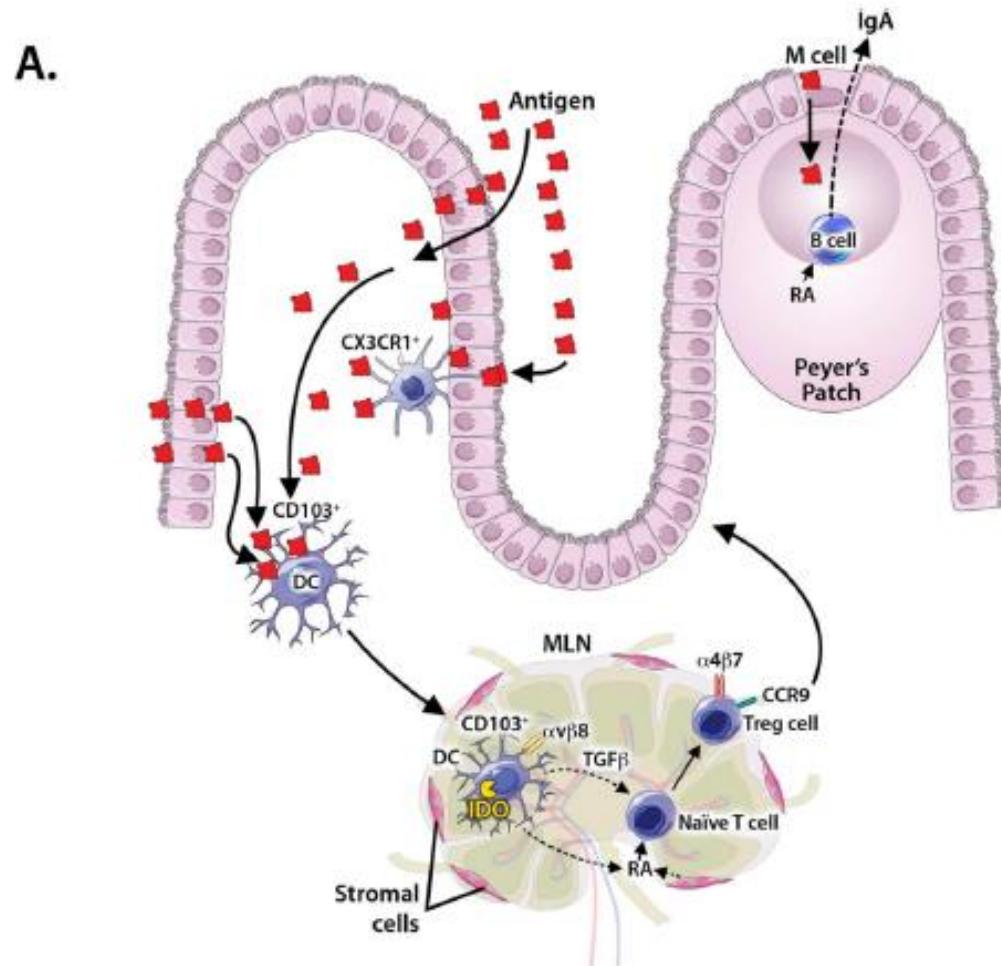
TOLERÂNCIA ORAL

Tolerância oral: é uma resposta fisiológica de não responsividade frente a antígenos alimentares e bactérias comensais residem no intestino

1) Captura por MO e DC tolerogênicas:
TGF- β
Ácido retinóico (RA)

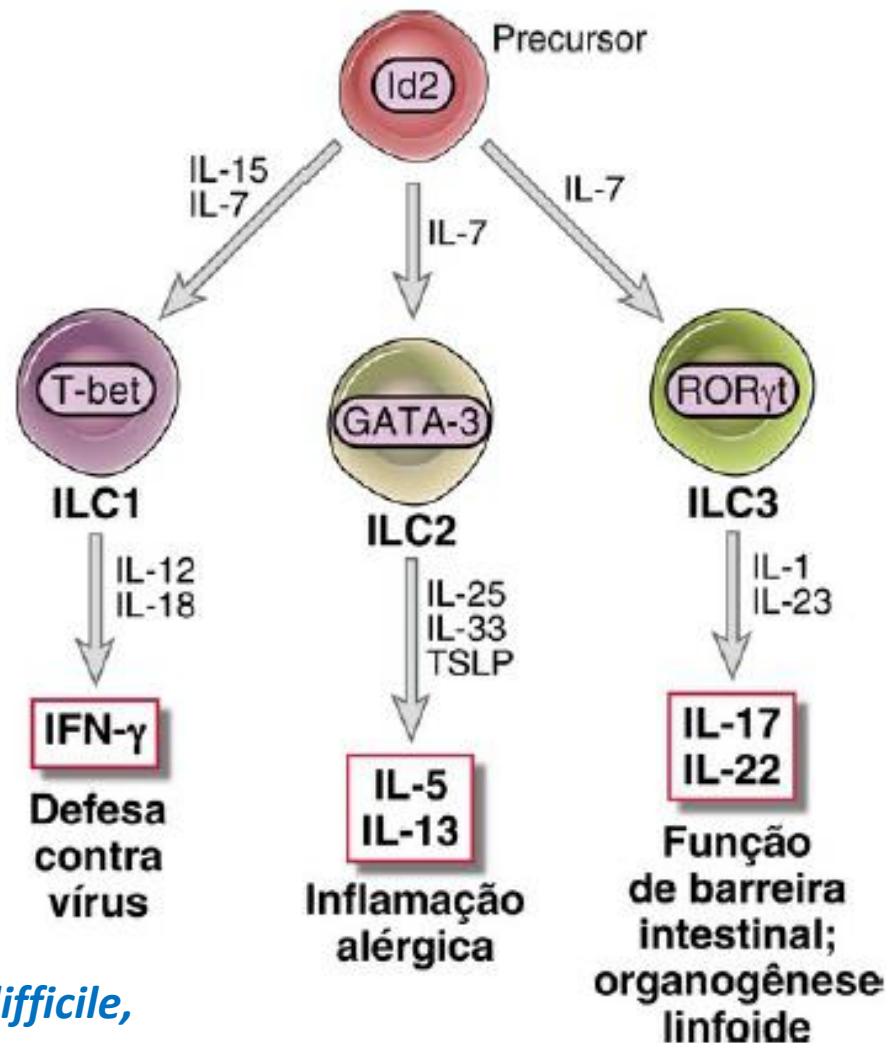
2) Linfócitos Treg:
IL-10, TGF- β
(supressão de Th2)

3) Linfócitos B:
Produção de IgA
(bloqueia a passagem de proteínas alimentares)



TIPOS DE CÉLULAS LINFÓIDES

INATAS (ILC)



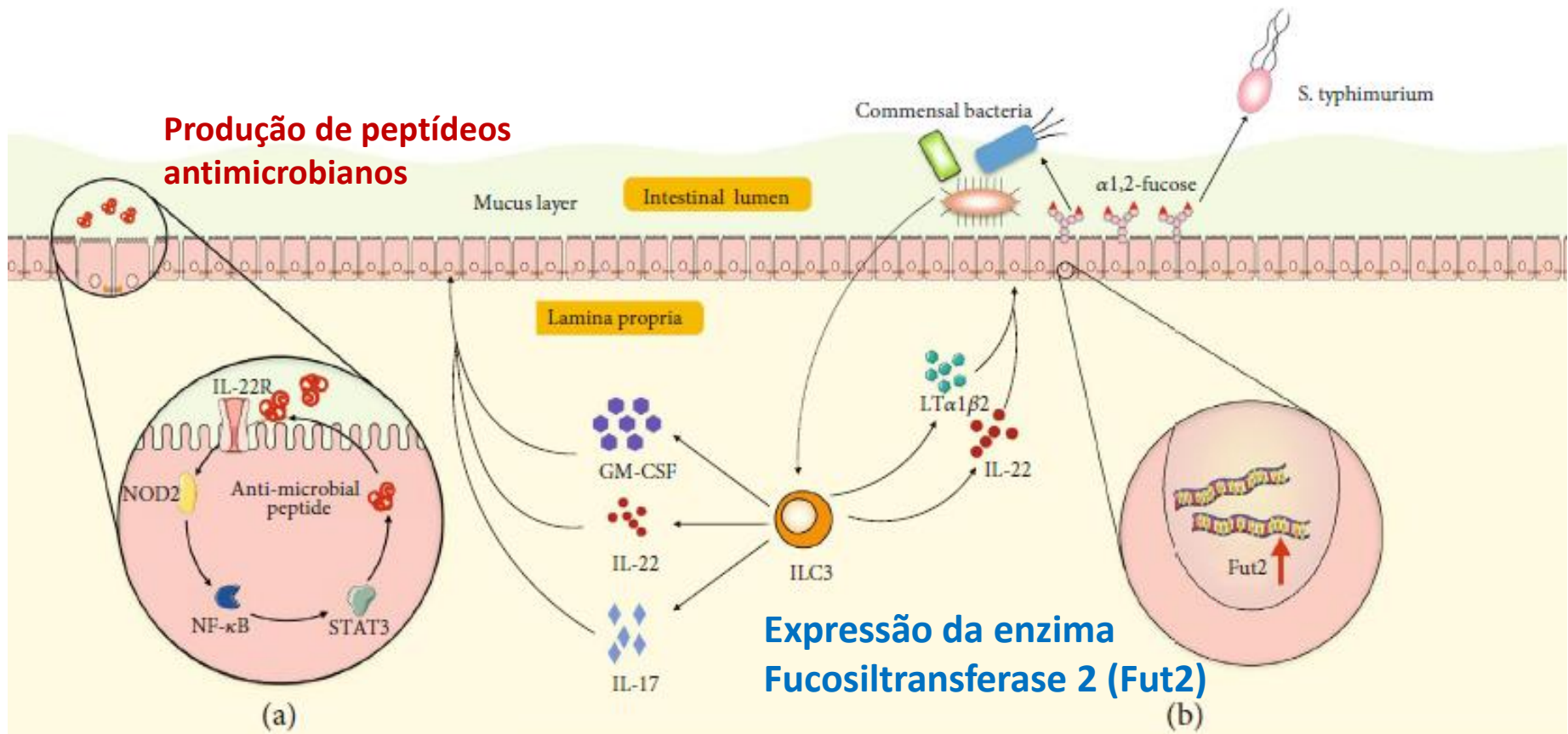
Clostridium difficile,
Listeria monocytogenes
Toxoplasma gondii

Clostridium rodentium

FUNÇÃO DA ILC3 NO INTESTINO

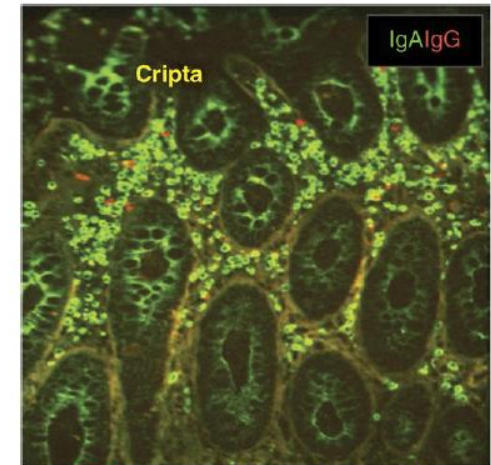
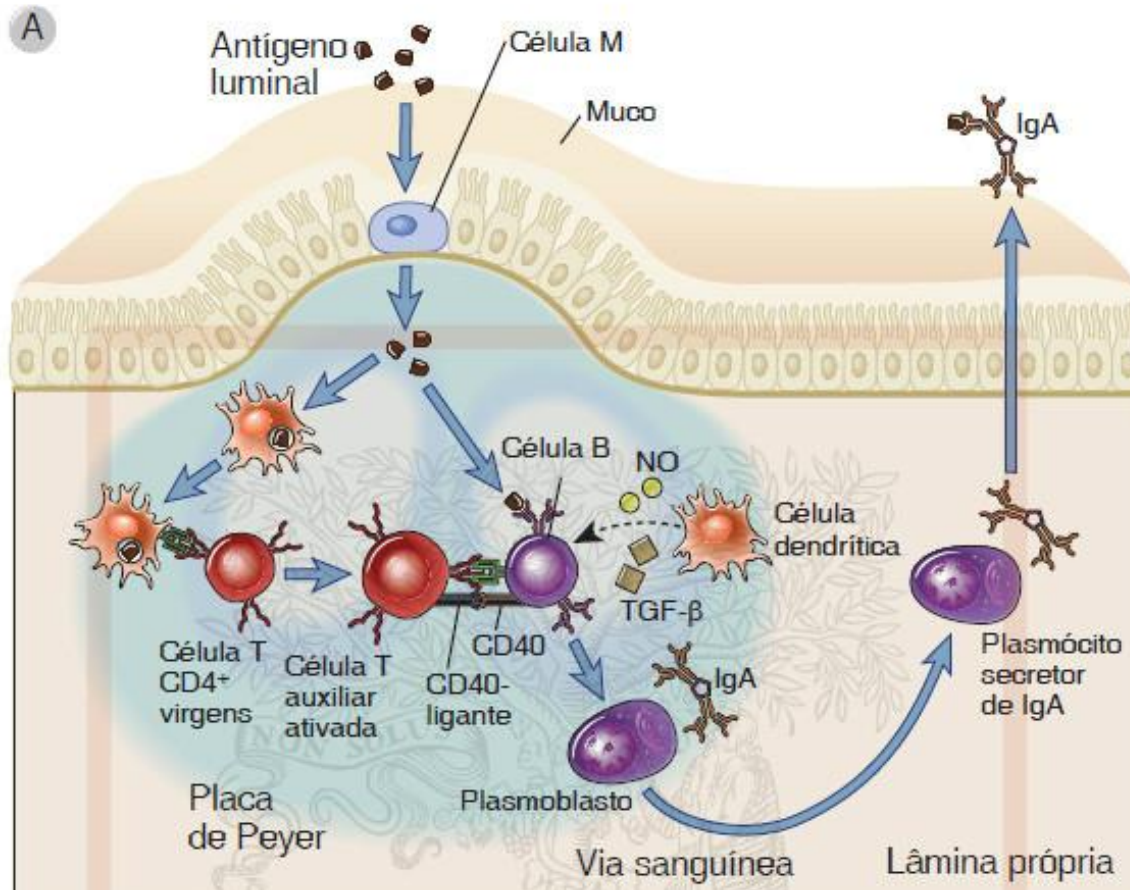
Há 2 principais funções:

- 1) IL-17 e IL-22 (função de barreira intestinal)
- 1) Produção de fucose via Fut2 (utilizada por bactérias comensais)



IMUNIDADE SECRETÓRIA:

IgA



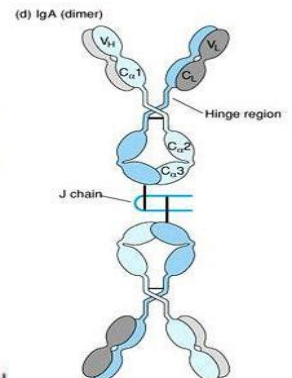
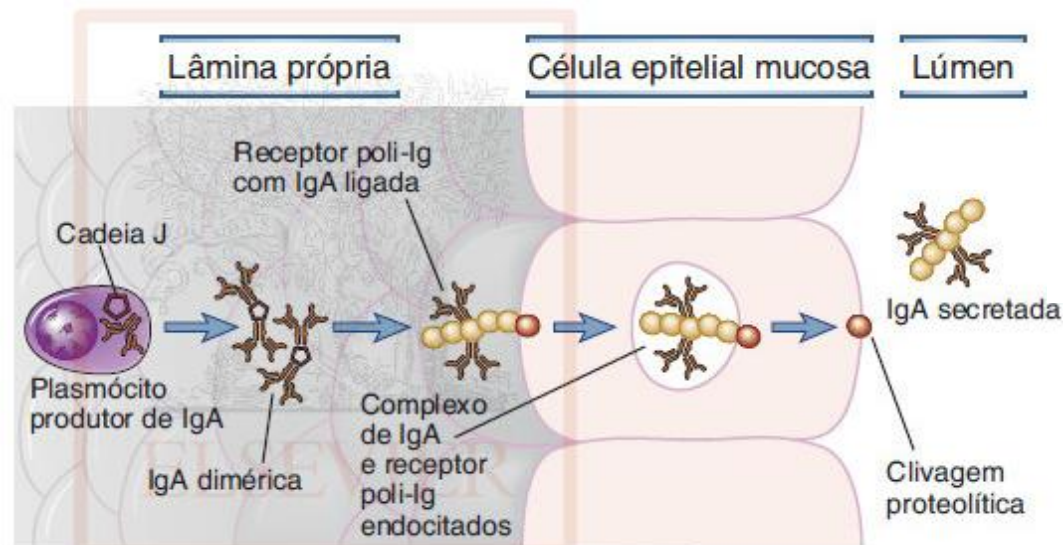
TRANSPORTE DA IgA SECRETORA

A IgA secretada encontra-se sob a forma de dímero que é mantido unido pela cadeia J (ligada de forma covalente a região Fc).

1) Transporte para o lúmen por transcitose: receptor de imunoglobulina polimérico (poli-IgR) que possui alta afinidade por IgA e IgM -secreção no lúmen intestinal, no leite e na saliva .

2) A cadeia J: contém um domínio de ligação do receptor.

3) Componente secretor: componente solúvel do receptor associado a IgA e IgM, impede a proteólise por enzimas no lúmen.



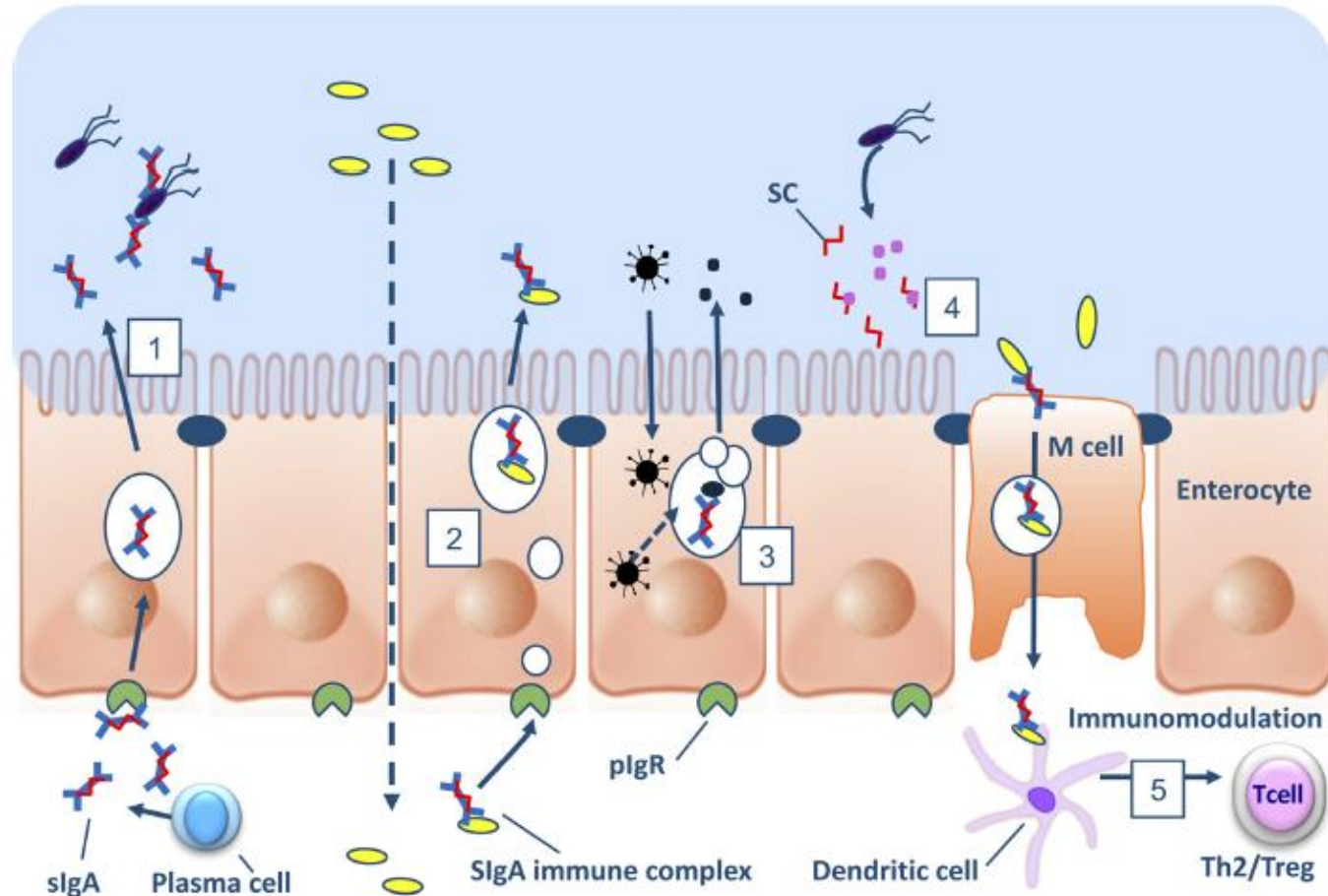
MECANISMOS EFETORES

DA IgA secretora

1) Exclusão imune:
neutralização (IgA)

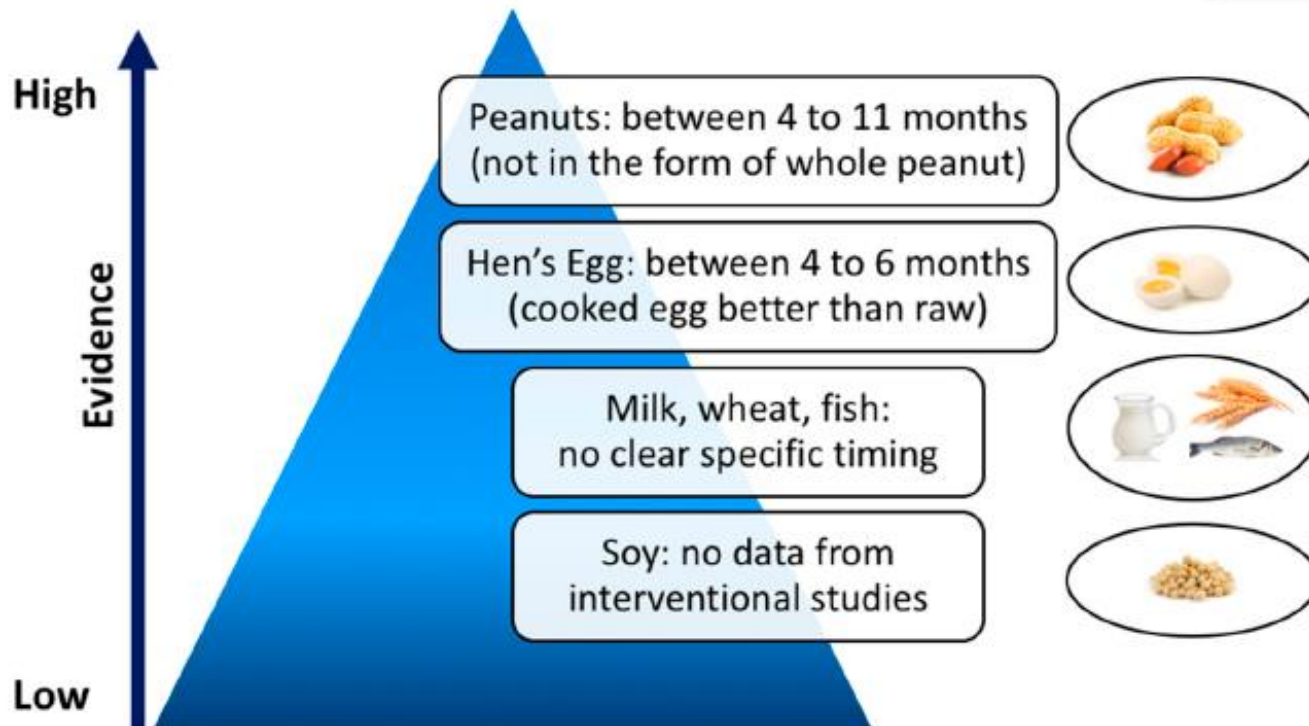
2) Remoção de
microrganismos

3) Captação
por células M



ALIMENTOS ALERGÊNICOS

Alergia alimentar: é definida como uma resposta imune adversa em resposta às proteínas alimentares ingeridas (leite de vaca-caseína, proteínas do soro do leite-lactoglobulina, ovo-OVA e Gald1, amendoim, soja, nozes, peixes e frutos do mar)



Arah1 (amendoim):
Menor alergenicidade após
aquecimento

Gald1 (ovomucóide):
Maior estabilidade após
aquecimento

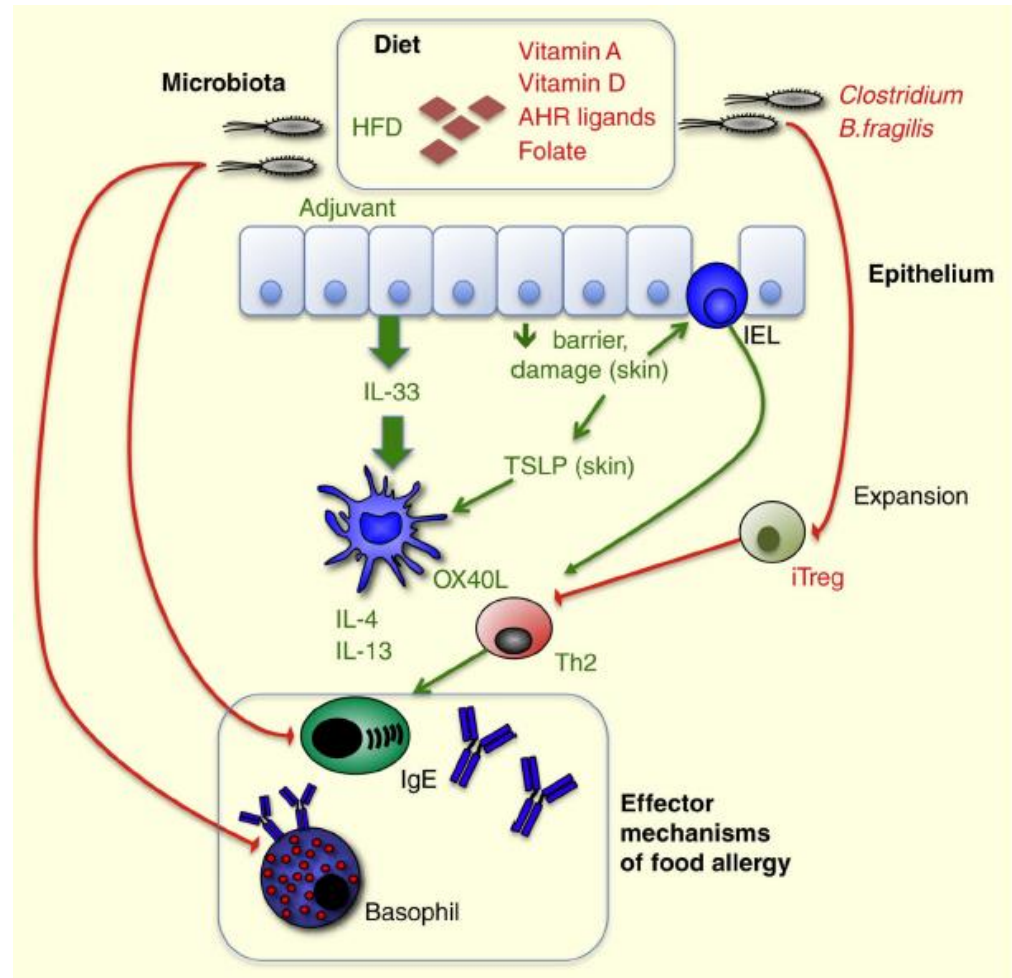
Frutos do mar (marisco):
Maior alergenicidade após
aquecimento

ALERGIA ALIMENTAR

1) Mecanismo: Linfócitos Th2 e produção de IgE específica para antígenos ingeridos

2) Fase de sensibilização:
Produção e ligação da IgE
Fase efetora: ativação de mastócitos

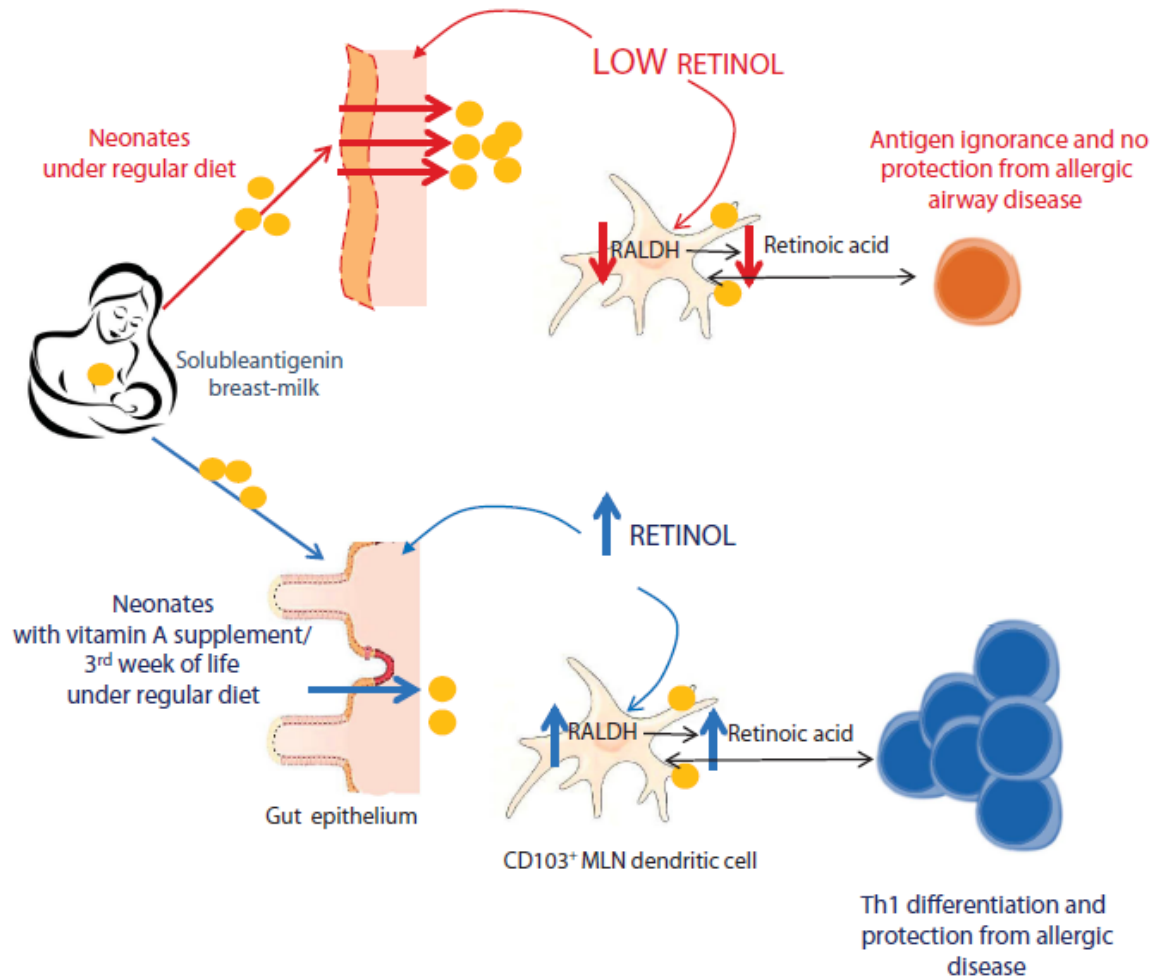
3) Manifestações clínicas:
Locais (diarréia e vômito)
Sistêmicas (urticária e anafilaxia)



TSLP: linfopoietina tímica estromal

Oral tolerance is inefficient in neonatal mice due to a physiological vitamin A deficiency

M Turfkruyer¹, A Rekima¹, P Macchiaverni², L Le Bourhis¹, V Muncan³, GR van den Brink³, MK Tulic^{1,4} and V Verhasselt^{1,4}



HIPERSENSIBILIDADE DO TIPO IV

1. Tempo da Hipersensibilidade: 24-48 horas

2. Alvos (antígenos):

- Substâncias químicas acopladas a proteínas (níquel, couro e veneno de plantas)
- Proteínas microbianas (proteínas de micobactéria)

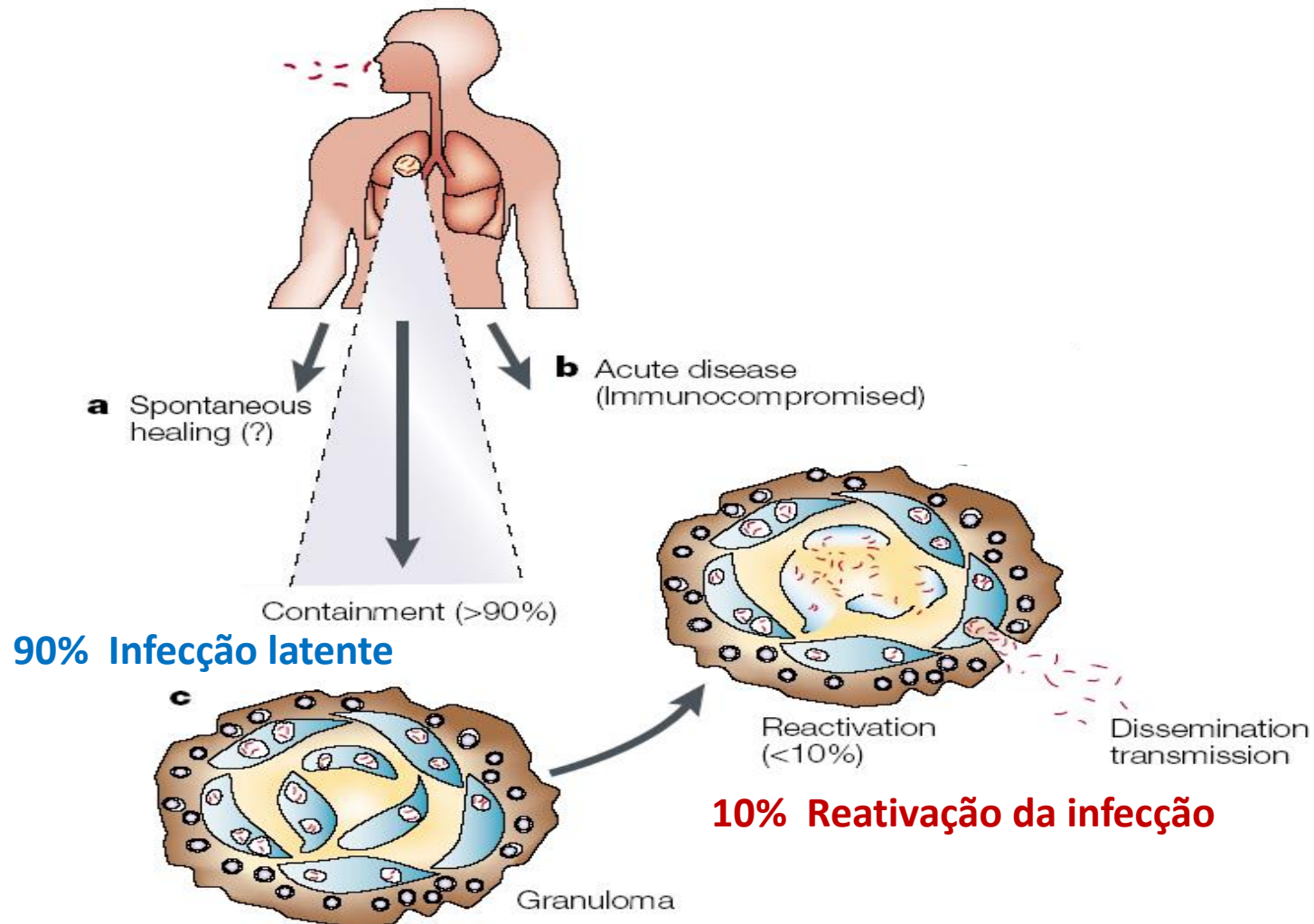
3. Mecanismo efetor (inflamação):

- Ativação do macrófagos e linfócitos CD4 Th1 e CD8 (citocinas)

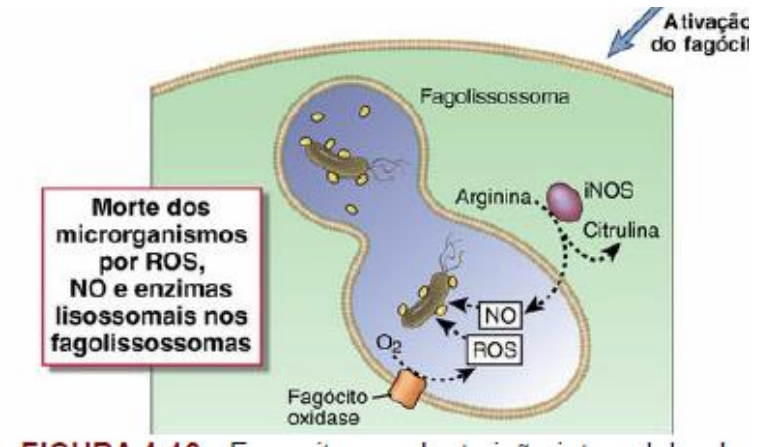
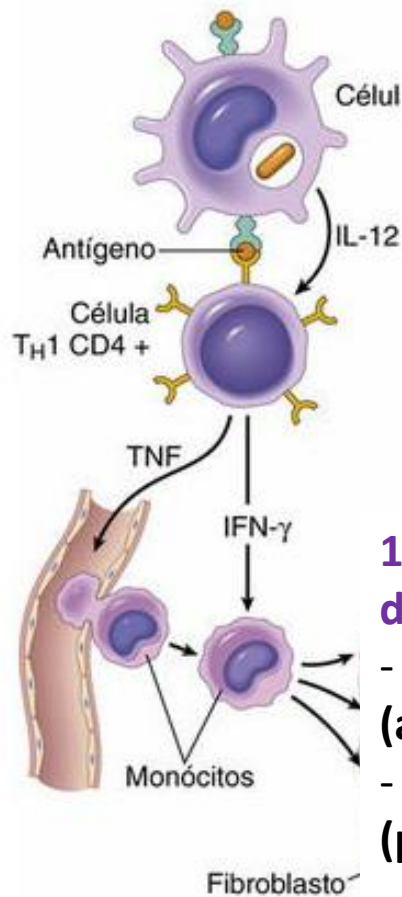
4. Patologias:

- Tuberculose
- Dermatite de contato
- Doença celíaca

INFECÇÃO por *M. tuberculosis*



FASE DE SENSIBILIZAÇÃO

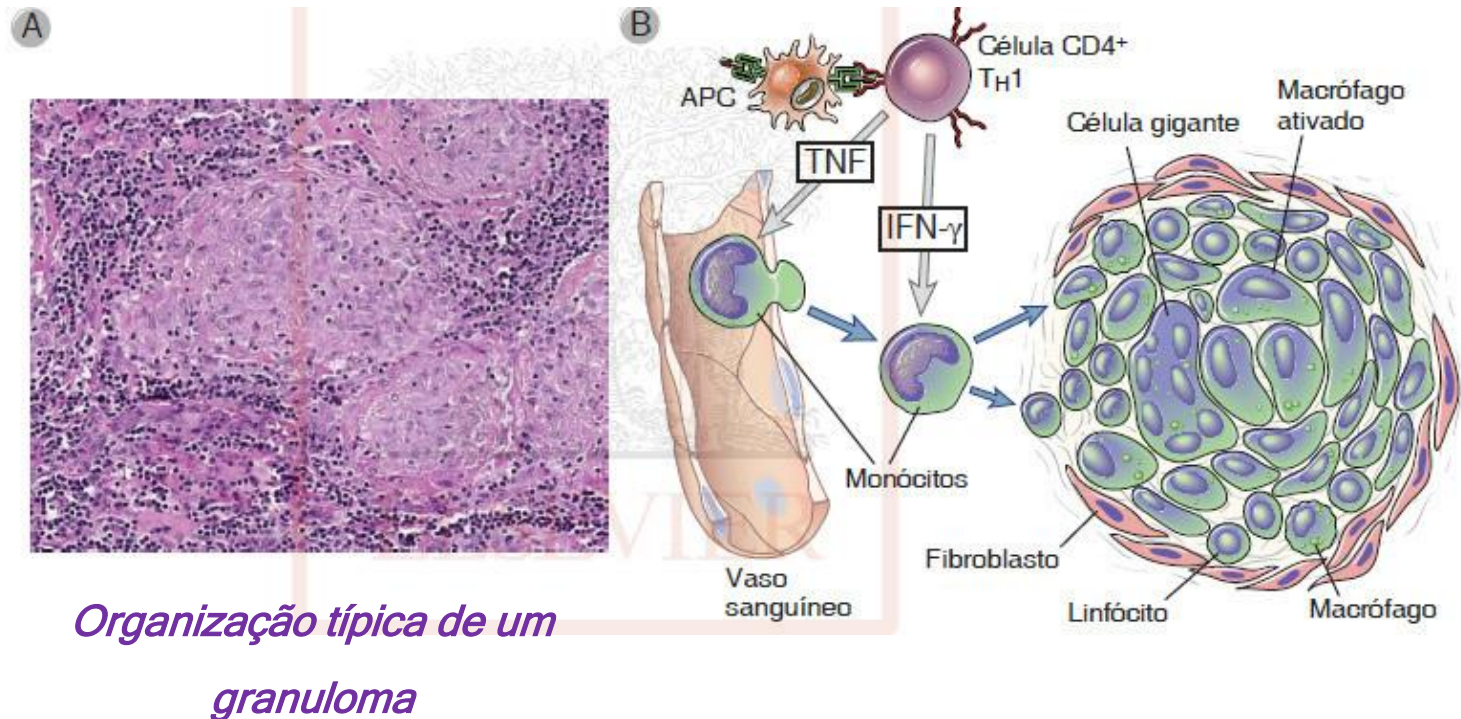


1) Mecanismo de ação do IFN-γ:

- Estimular a maturação do fagolisossoma (ambiente ácido e letal)
- Expressão da óxido nítrico sintetase (iNOS) (produtos tóxicos)
- Expressão de enzimas proteolíticas (catepsina G)

INFLAMAÇÃO

GRANULOMATOSA

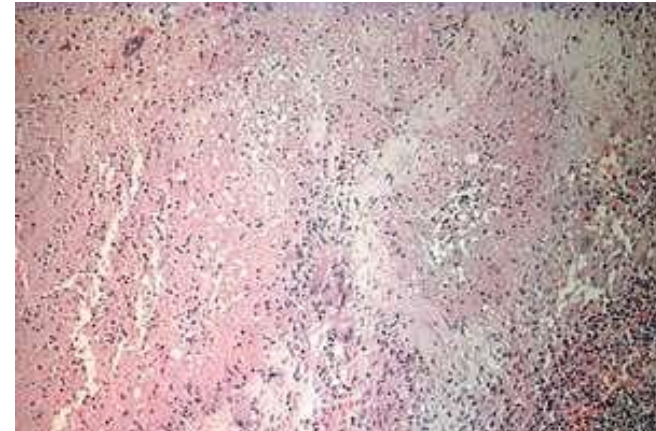


90% infectados imunocompetentes: ocorre a formação de granuloma circunscrito
10% progressão para a **tuberculose pulmonar crônica**

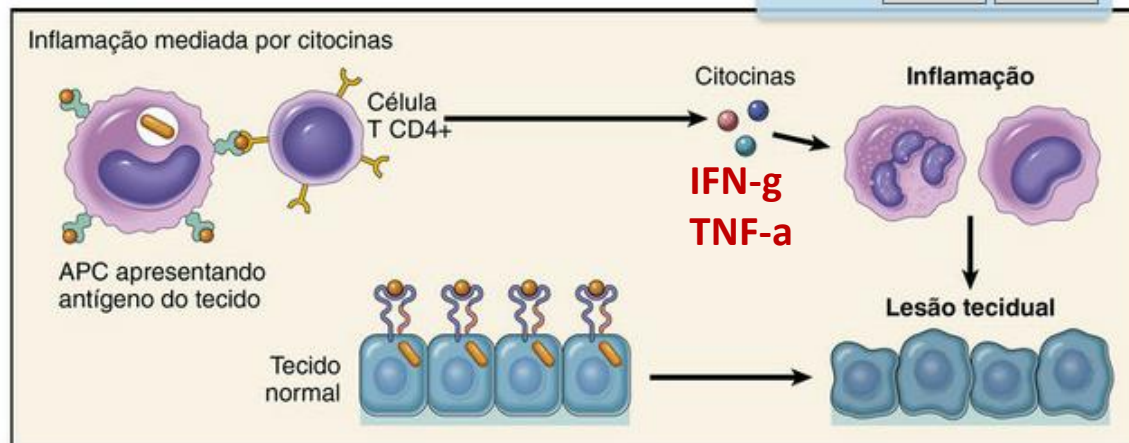
TUBERCULOSE

PULMONAR

A. INFECÇÃO ANTES DA ATIVAÇÃO DA IMUNIDADE MEDIADA POR CÉLULAS



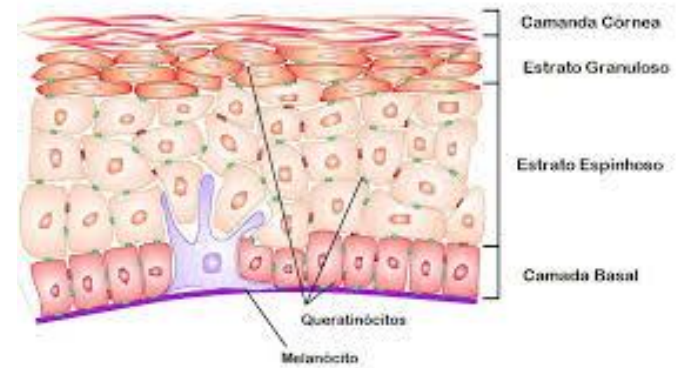
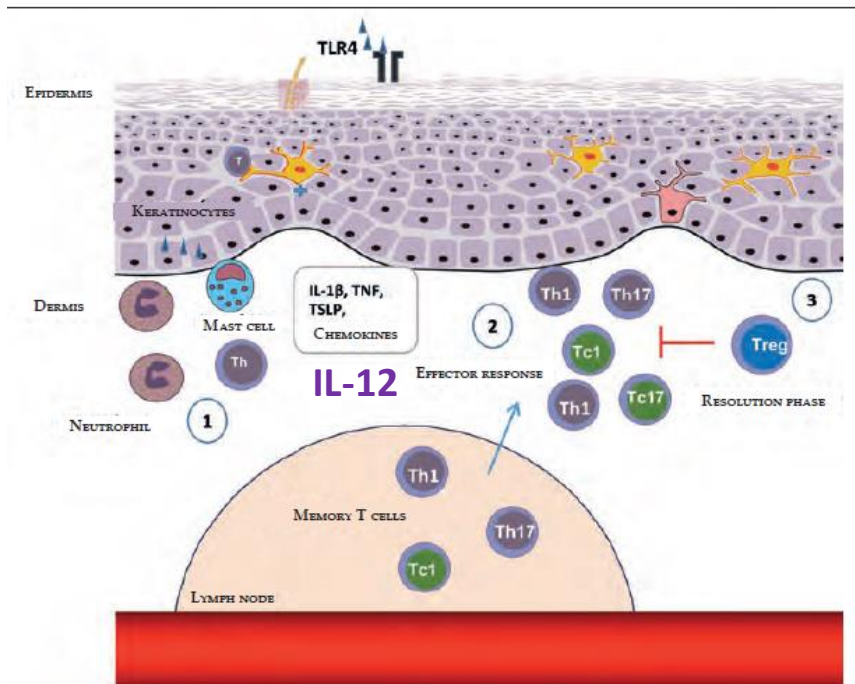
*Destruição do parênquima por
Necrose Caseosa*



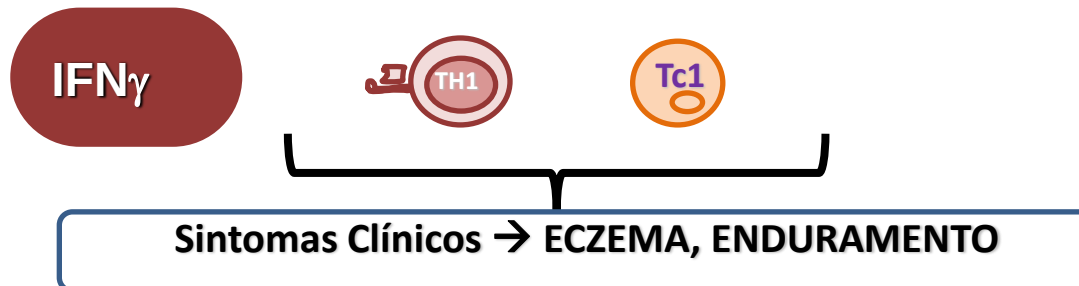
*Ação de enzimas proteolíticas:
Liquefação do tecido necrótico*

DERMATITE DE CONTATO

A dermatite de contato é um fenômeno basicamente localizado na epiderme também conhecida como eczema de contato.



Inflamação da pele (eritema e formação de vesículas)
Proliferação dos queratinócitos (Hiperplasia da epiderme)



DERMATITE DE CONTATO

Reação de contato

Caracterizada clinicamente por eczema (dermatite) no local de contato com alérgeno

Hipersensibilidade ao Níquel



Dermatite de contato por hera venenosa



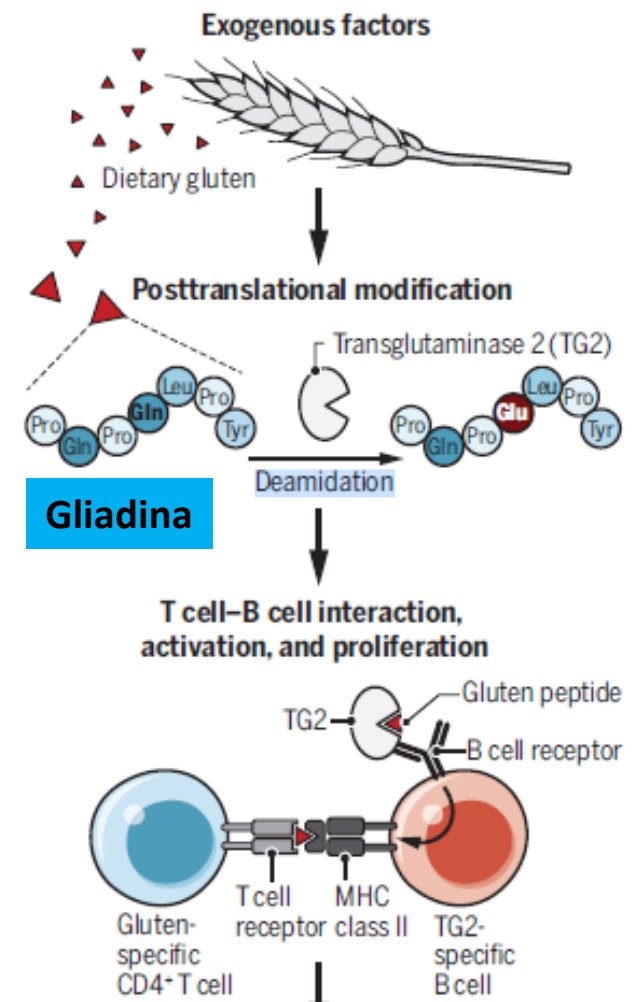
Reação ao couro



DOENÇA CELÍACA

1) Gliadina, uma das principais proteínas do glúten:
elevado teor de prolina e glutamina
(resistência à degradação)

2) Alteração da gliadina pelo processo de desaminação pela transglutaminase 2:
(favorece a ligação de peptídeos da gliadina e apresentação via MHC-II por APC)



Desaminação: introdução de resíduos de glutamato em peptídeos da gliadina

DOENÇA CELÍACA

1) Mecanismo imunológico:

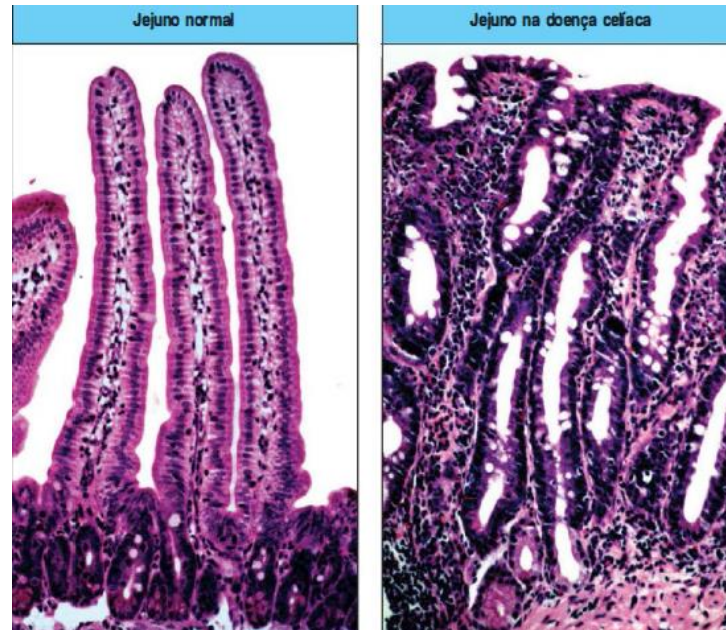
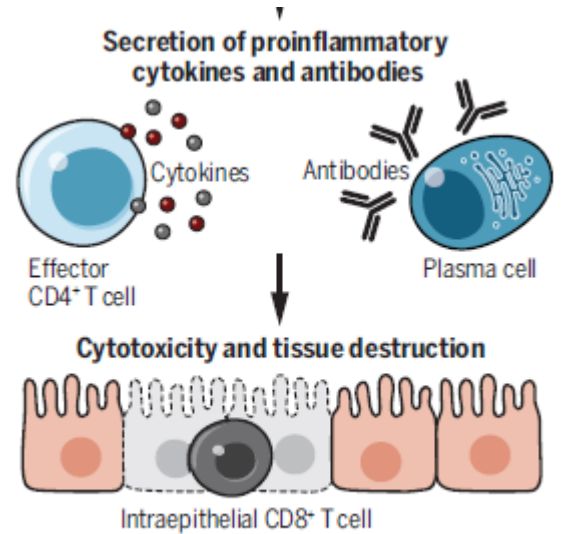
Ativação de linfócitos TCD4 produtores de IFN- γ (específicos para a gliadina) e produção de anticorpos (anti-TG2)

2) Immunopatologia:

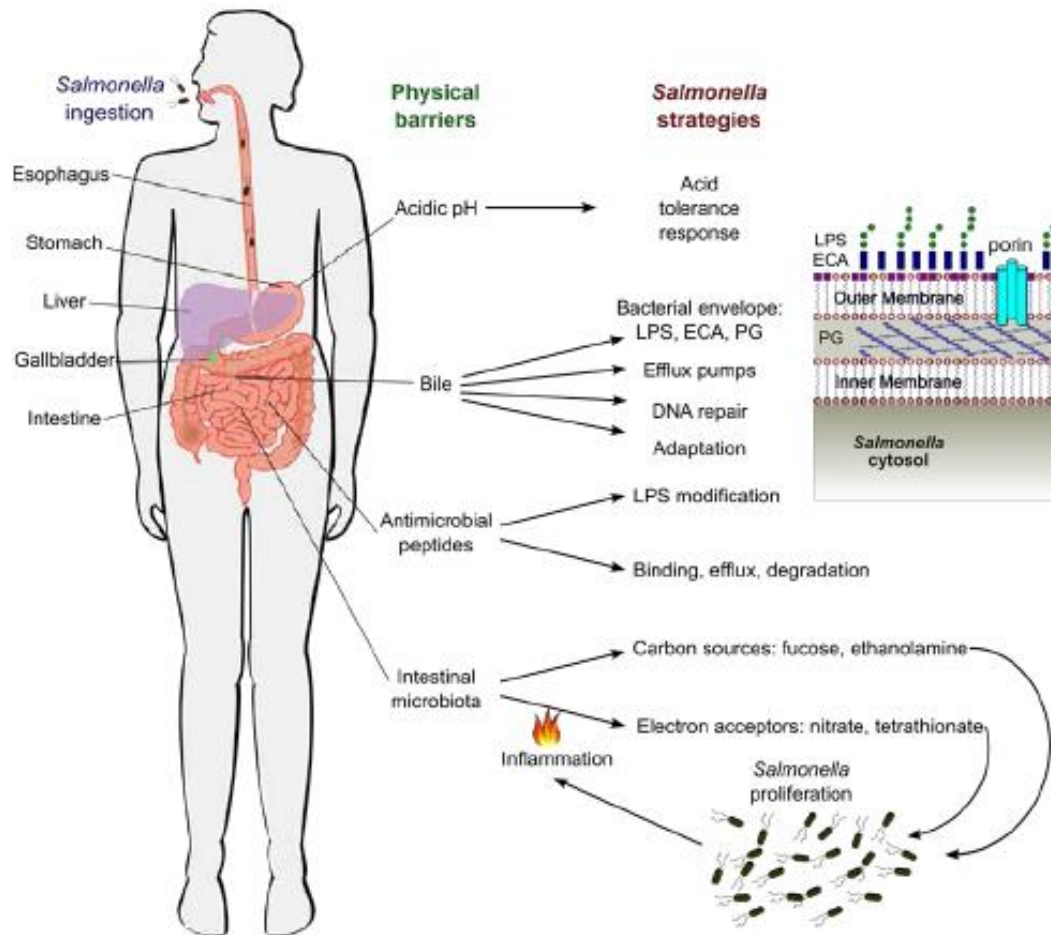
Inflamação com perda das vilosidades Intestinais
(atrofia vilosa)

3) Manifestações clínicas:

Dor abdominal,
diarréia e
perda ou dificuldade
para ganhar peso



Infecção por Salmonella enterica



✓ Bactéria gram-negativa da família Enterobacteriaceae

✓ **S. enterica: inflamação gastrointestinal**

✓ **Barreiras químicas:**

- pH ácido do estômago
- Peptídeos antimicrobianos (AMP)
- Competição com a microbiota intestinal

MECANISMOS DE SUBVERSÃO

✓ Fatores de virulência:

- **Enzimas glicosil transferases:** degradação das mucinas

- ✓ **T3SS-SP1:** Apoptose de células M

1) **Mecanismo imunológico:**

Produção de citocinas
Inflamatórias e

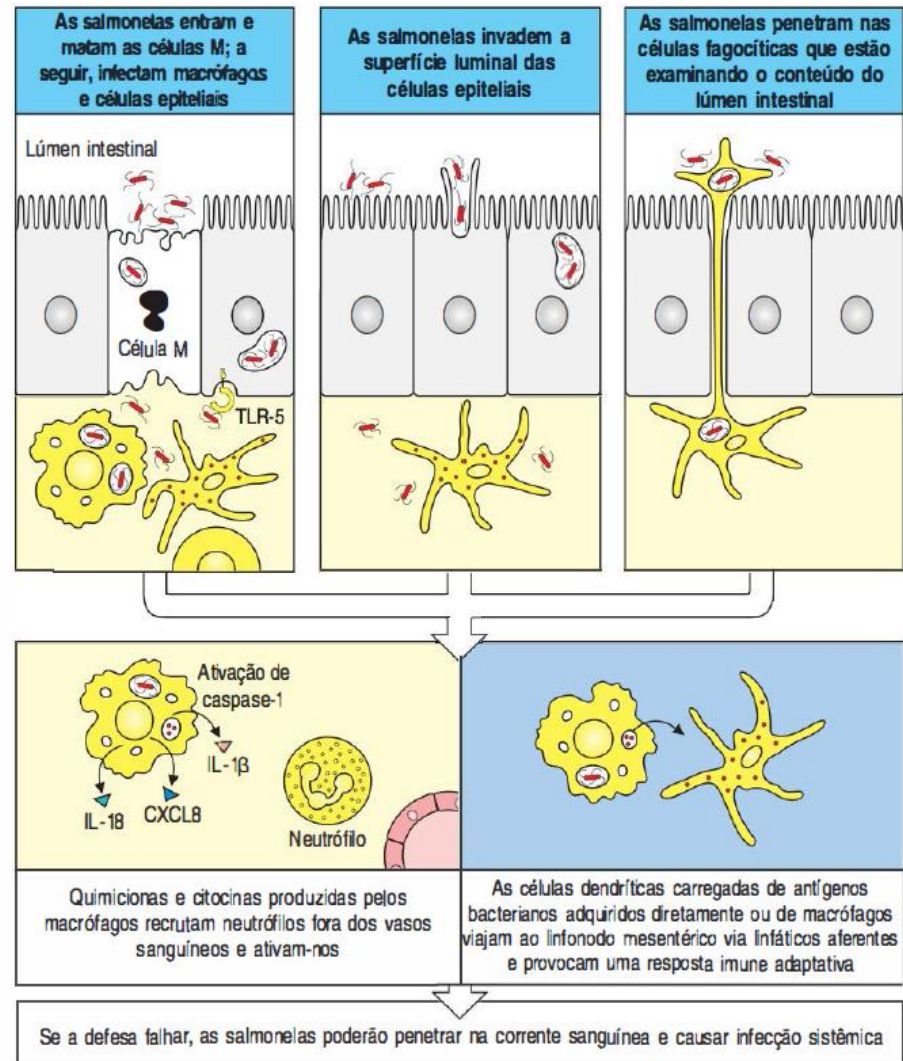
Quimiocinas

Recrutamento de neutrófilos

Necrose tecidual

2) **Manifestações clínicas:**

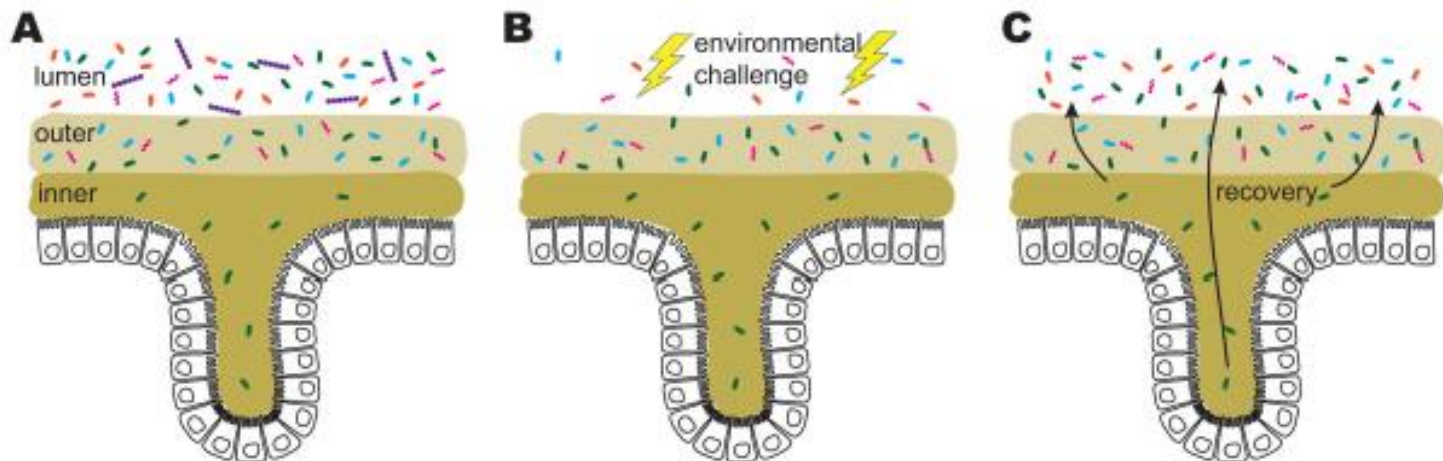
Febre, diarreia
e vômitos



COMENSALISMO X PATOGENICIDADE

■ As interações entre a microbiota e o hospedeiro:

- 1) **Residentes:** microrganismos colonizadores nativos de uma pessoa.
- 2) **Temporários:** microrganismos de passagem. Ex: Probióticos (*Bifidobacterium* e *Lactobacillus*)
- 3) **Patobiontes:** microrganismos com potencial patogênico (oportunistas). Ex: *Clostridium difficile* e *Escherichia coli*

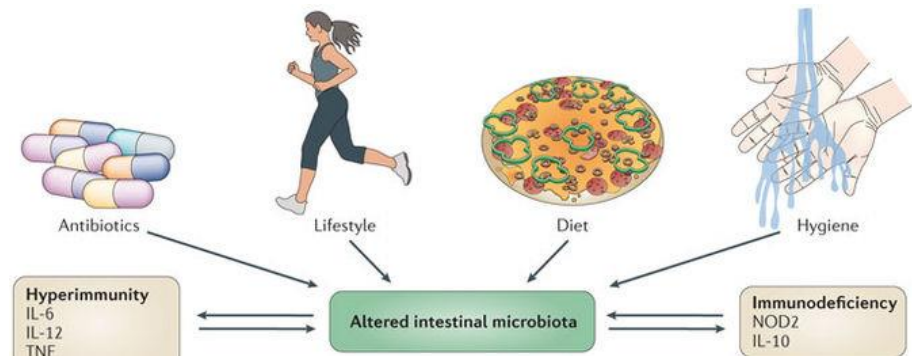


DISBIOSE INTestinal

Desequilíbrio da composição da microbiota intestinal por ser desencadeada:

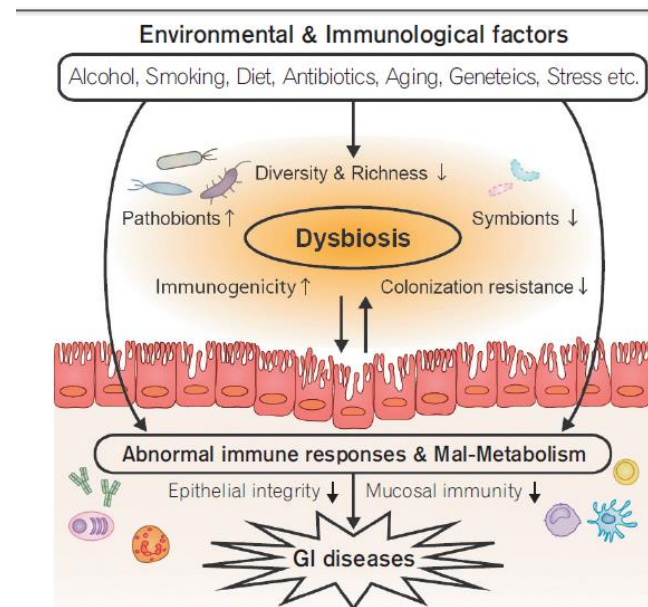
1) Fatores extrínsecos:

Dieta, formas de higiene e uso de antibióticos



2) Fatores intrínsecos:

Genética (deficiências de moléculas do RI inata), estresse e envelhecimento



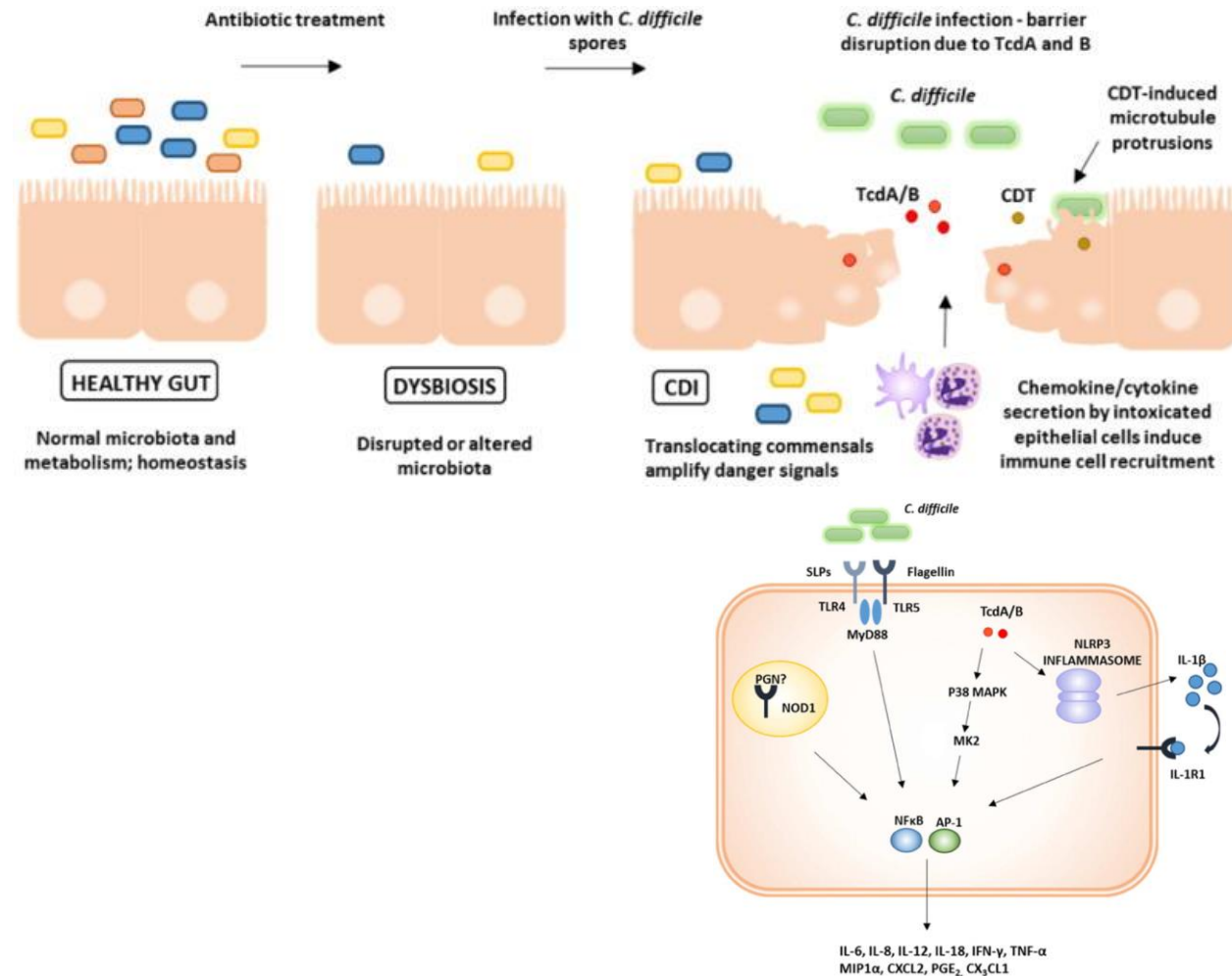
Infecção por Clostridium difficile

A administração de antibióticos de amplo espectro pode romper o equilíbrio microbiano e possibilitar o crescimento excessivo de espécies com patogenicidade potencial.

✓ **Fatores de virulência:**
Toxinas A e B

1) Mecanismo imunológico:
Toxinas provocam lesão, causando hemorragia e lesão
Interferem na síntese proteica (inflamação e permeabilidade)

2) Manifestações clínicas:
Diarréia de leve a moderada, algumas vezes associadas a cólicas



FIBRAS

ALIMENTARES

SCFAs:

Fermentação de Fibras alimentares (solúveis)

✓ Butirato (GPR109):

Fonte de energia e estimula a proliferação dos enterócitos (função de barreira)

↑Linfócitos Treg

✓ Acetato (GPR41 e 43)

Participa na produção de IgA

Tabela 31.1 Classificações das fibras alimentares

Tipos	Solubilidade
Celulose	Insolúvel
Hemicelulose	Insolúvel
Lignina	Insolúvel
Gomas	Solúvel
Pectinas	Solúvel

