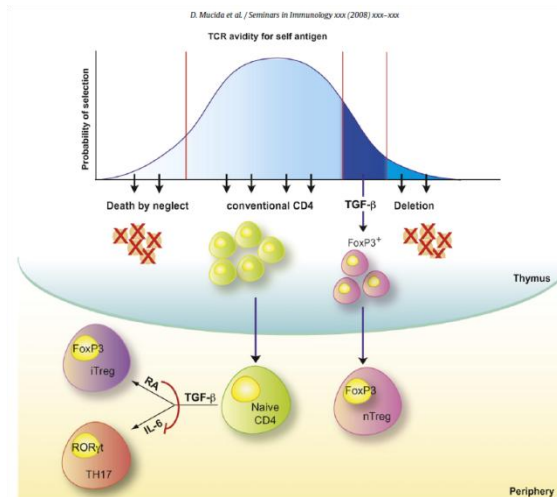


Tolerância Imunológica e immunorregulação

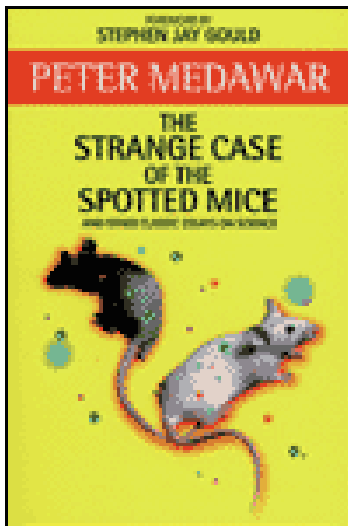


Sergio Costa Oliveira
Departamento de Imunologia
ICB – USP

Sir Peter Brian Medawar - 1953



Prêmio Nobel (1960)



- Transplantes na II guerra – altos índices de rejeição
- Owen (1945) trabalho com gêmeos dizigóticos.
Immunogenetic consequences of vascular anastomoses between bovine twins

Milan Hasek (1953)

Parabiosis of birds during their embryonic development.

- Medawar – Owen – transferências entre gêmeos dizi e monozigóticos – não rejeitam

- R.E. Billingham, L. Brent & P. Medawar (1953) –
*Actively acquired **tolerance** of foreign cells*

- Injeção de células de linhagens diferentes (camundongos) no período intrauterino- não rejeitam

Período Neonatal – células passam a ser vistas como “próprias”

Sir Frank Macfarlane Burnet - 1959

1ª teoria unificadora para explicação dos fenômenos imunológicos:

Seleção (Darwin e Jerne)

Especificidade (Pasteur e Ehrlich)

Memória (vacinas - Jenner)

Tolerância Central (Medawar)

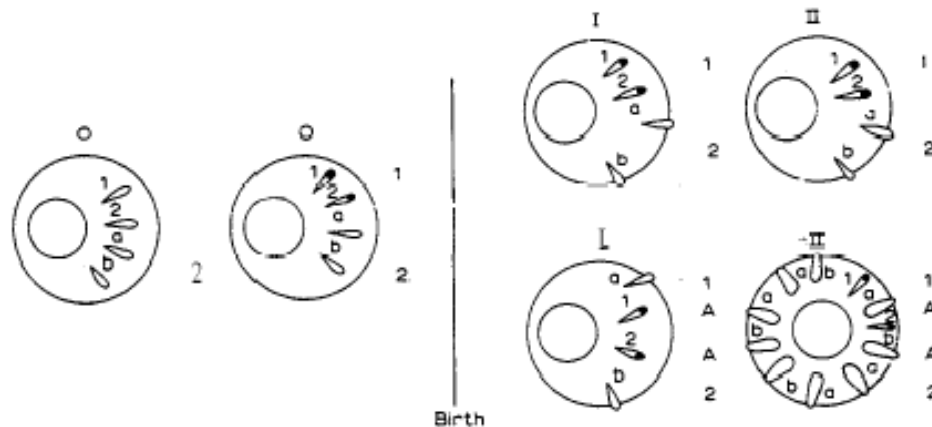
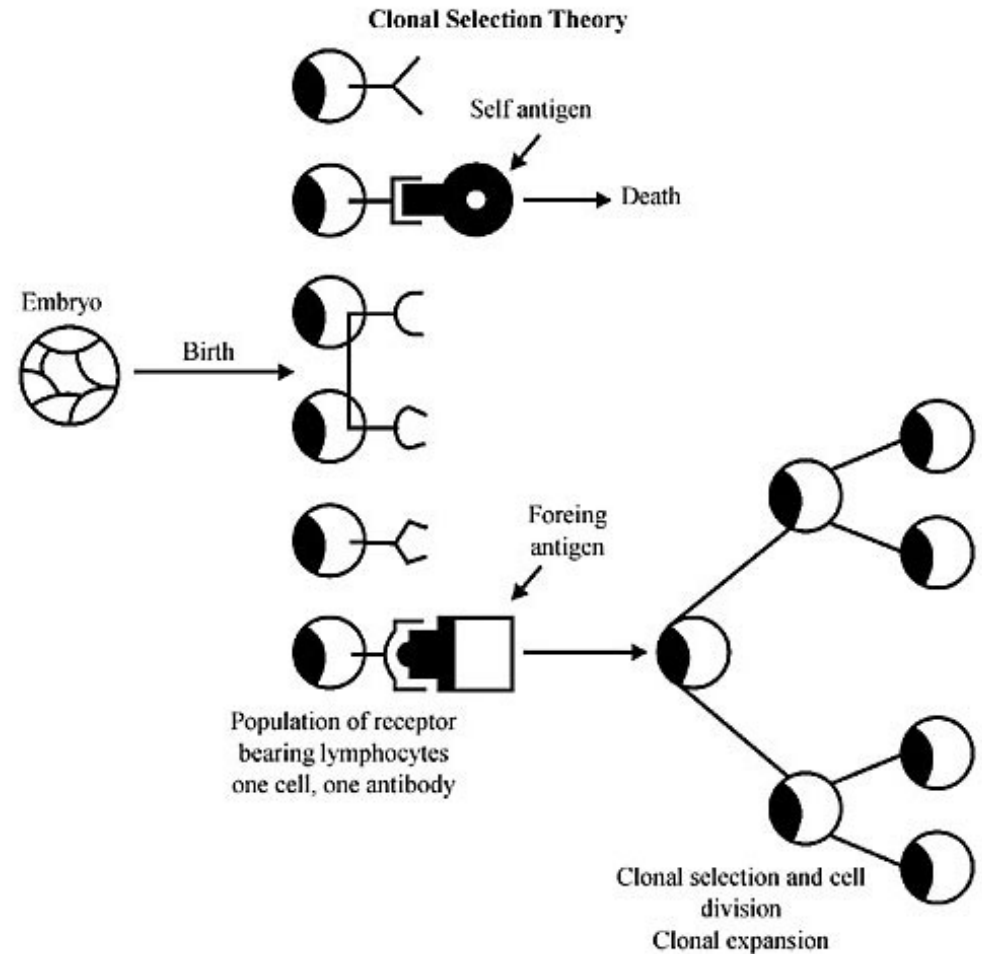


Fig.2. Diagram to indicate the possibility of a clonal selection hypothesis with fairly numerous potentialities per cell. (1,2) "Self"-type antigenic determinants and the corresponding reactive units in the cell; (A, B) foreign antigenic determinants, and (a, b) the corresponding cellular units. The changes on exposure to the antigenic determinants shown outside the cells are described in the text.

Prêmio Nobel (1960)

Teoria da Seleção Clonal

- ✓ Período embrionário
 - linfócitos produtores de anticorpos específicos
 - cada linfócito produziria um tipo de anticorpo
 - clones auto-reativos (*forbidden clones*) seriam eliminados
 - linfócitos que escapam à seleção não reagem com o próprio.
- ✓ Período pós-natal
 - o encontro com antígenos externos induziria a expansão de clones específicos
 - resposta imune específica



Burnet, 1959

Versão da Teoria da Seleção Clonal

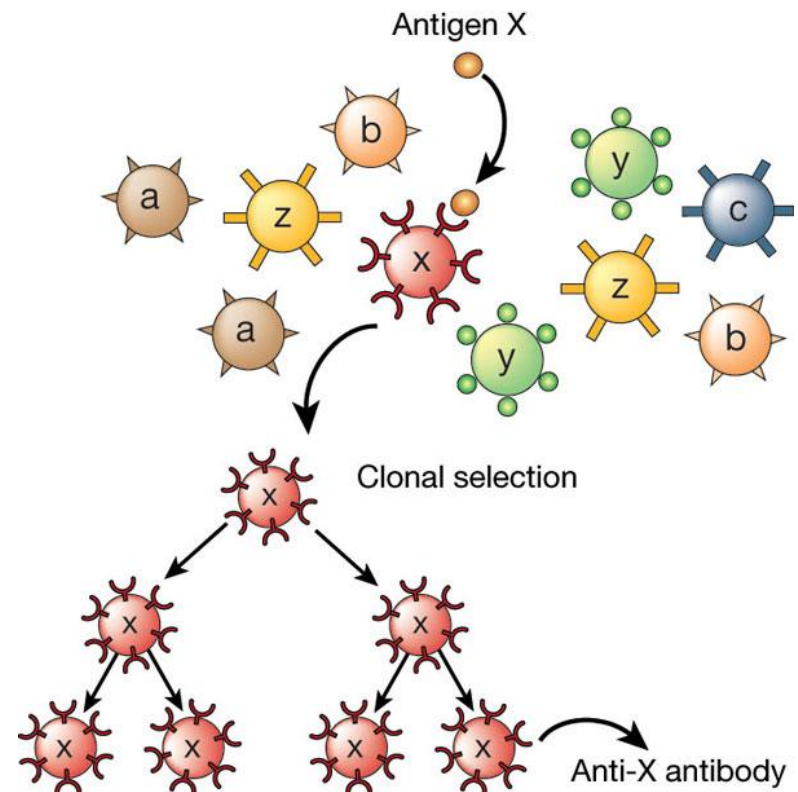
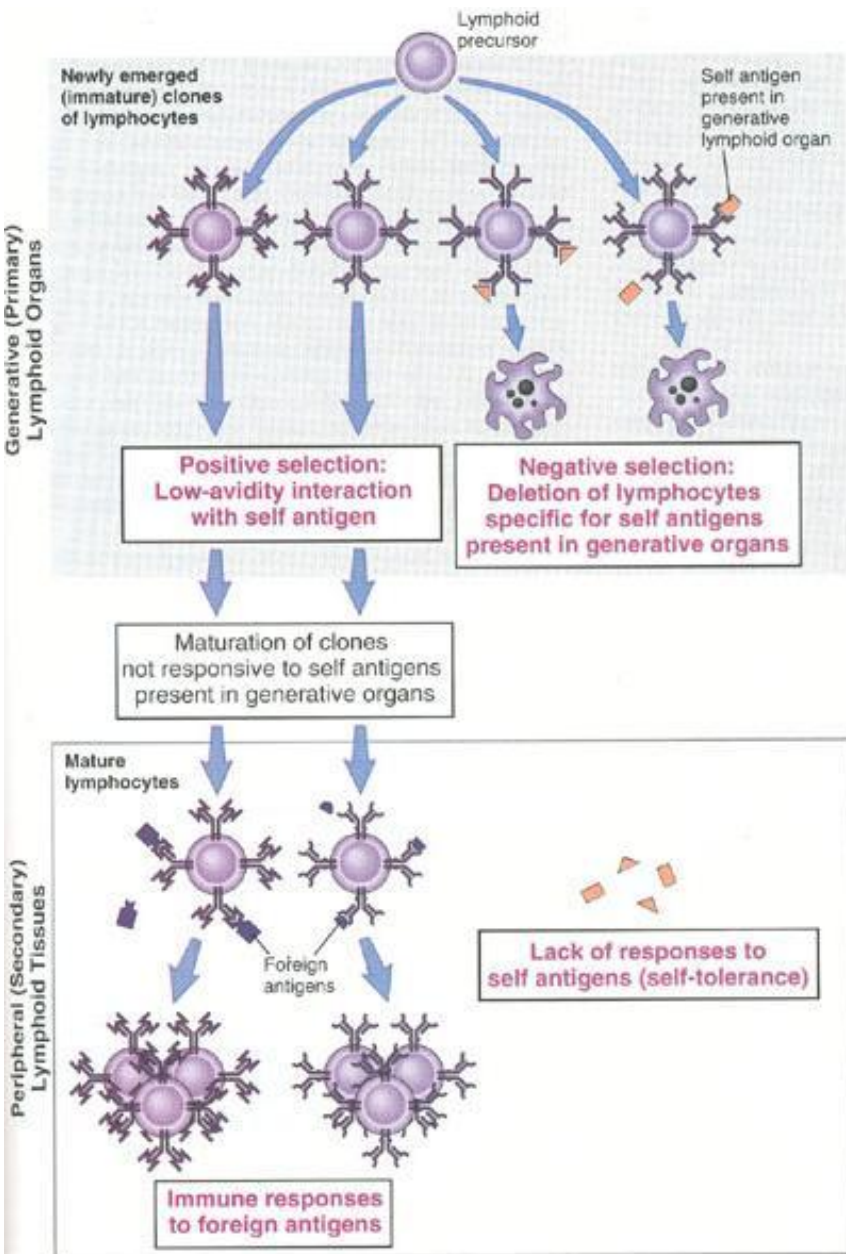
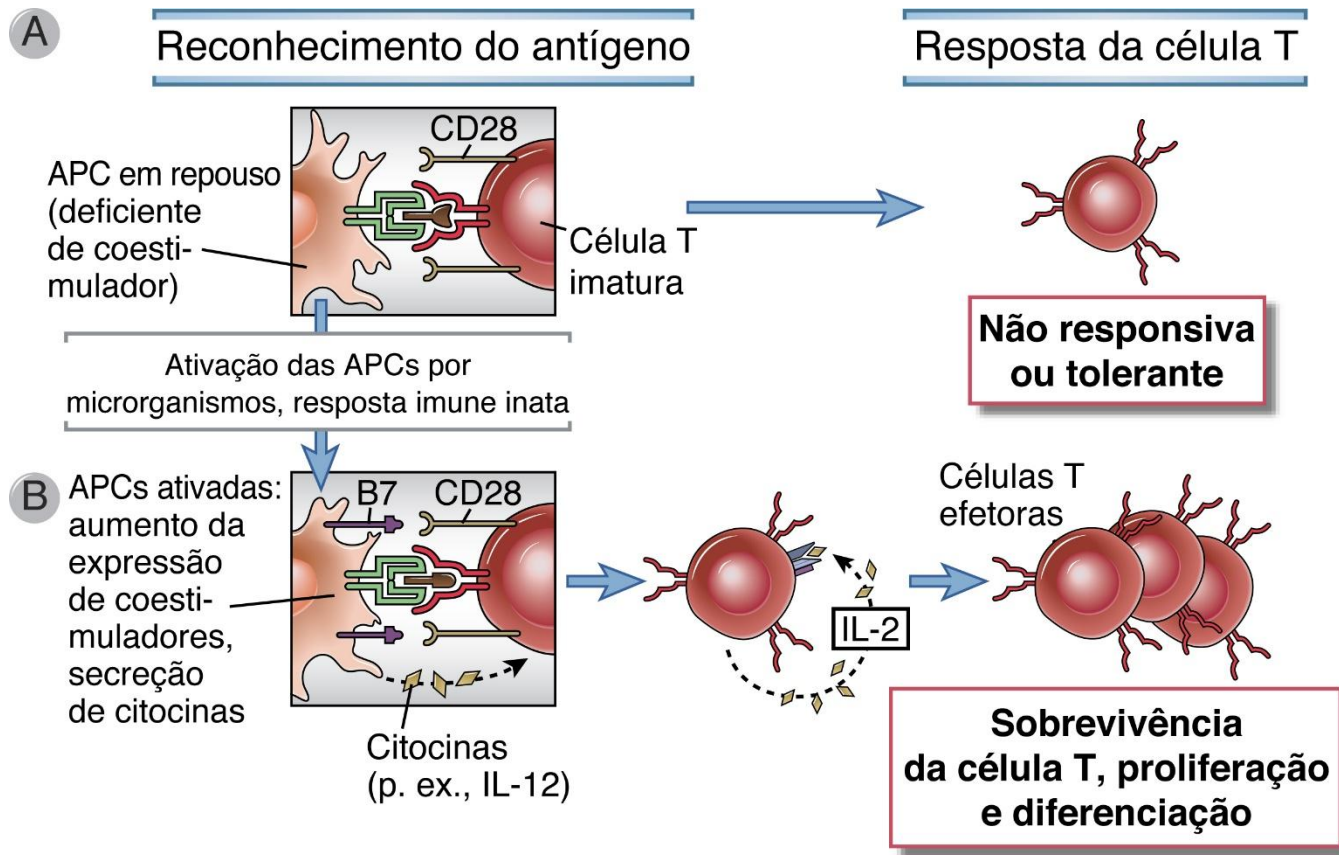


Figura 1 (Ver aumentada). Retirada do livro **Cellular and Molecular Immunology** -Abul K. Abbas -2000

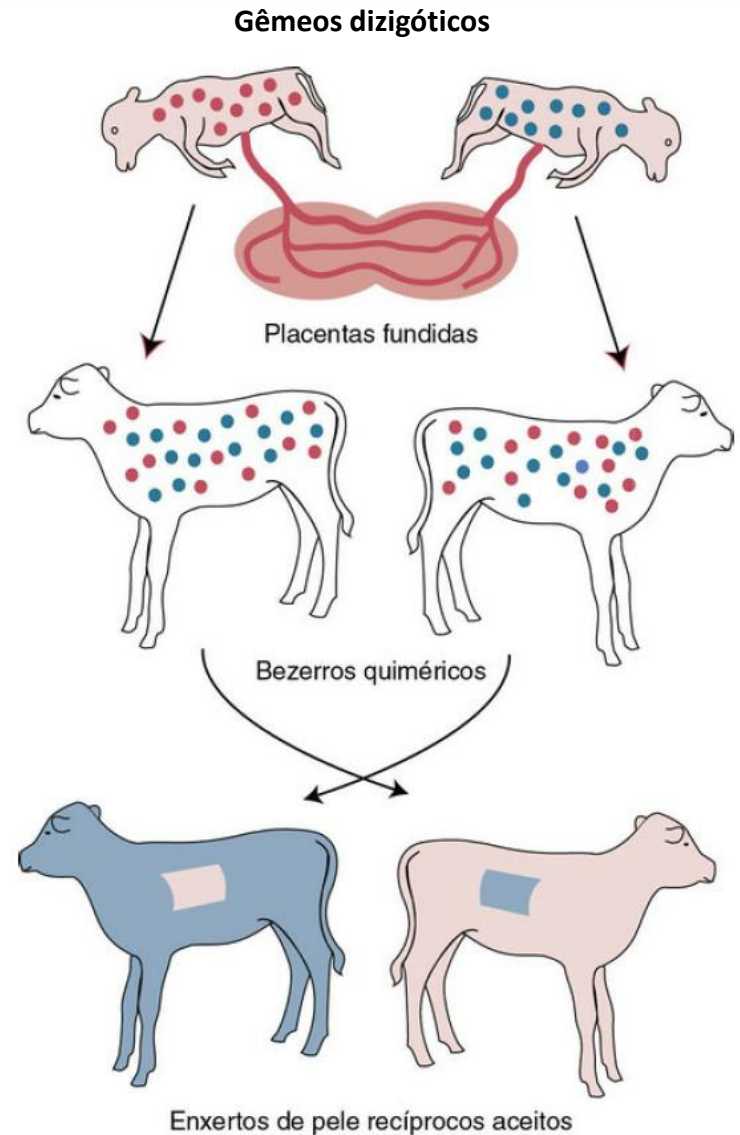
Tolerância

- Conceito: **não responsividade a um antígeno**, conseguida através da exposição prévia ao mesmo
- Antígeno que induz tolerância: **tolerogênico**
- Antígeno que induz imunidade: imunogênico
- O mesmo antígeno pode ser imunogênico ou tolerogênico dependendo da forma como ele é apresentado aos linfócitos



Tolerância Imunológica

A tolerância imunológica é definida como a não responsividade a um antígeno, induzida pela exposição prévia a este mesmo antígeno



A indução de tolerância para os antígenos self ocorre no timo durante a maturação dos linfócitos T

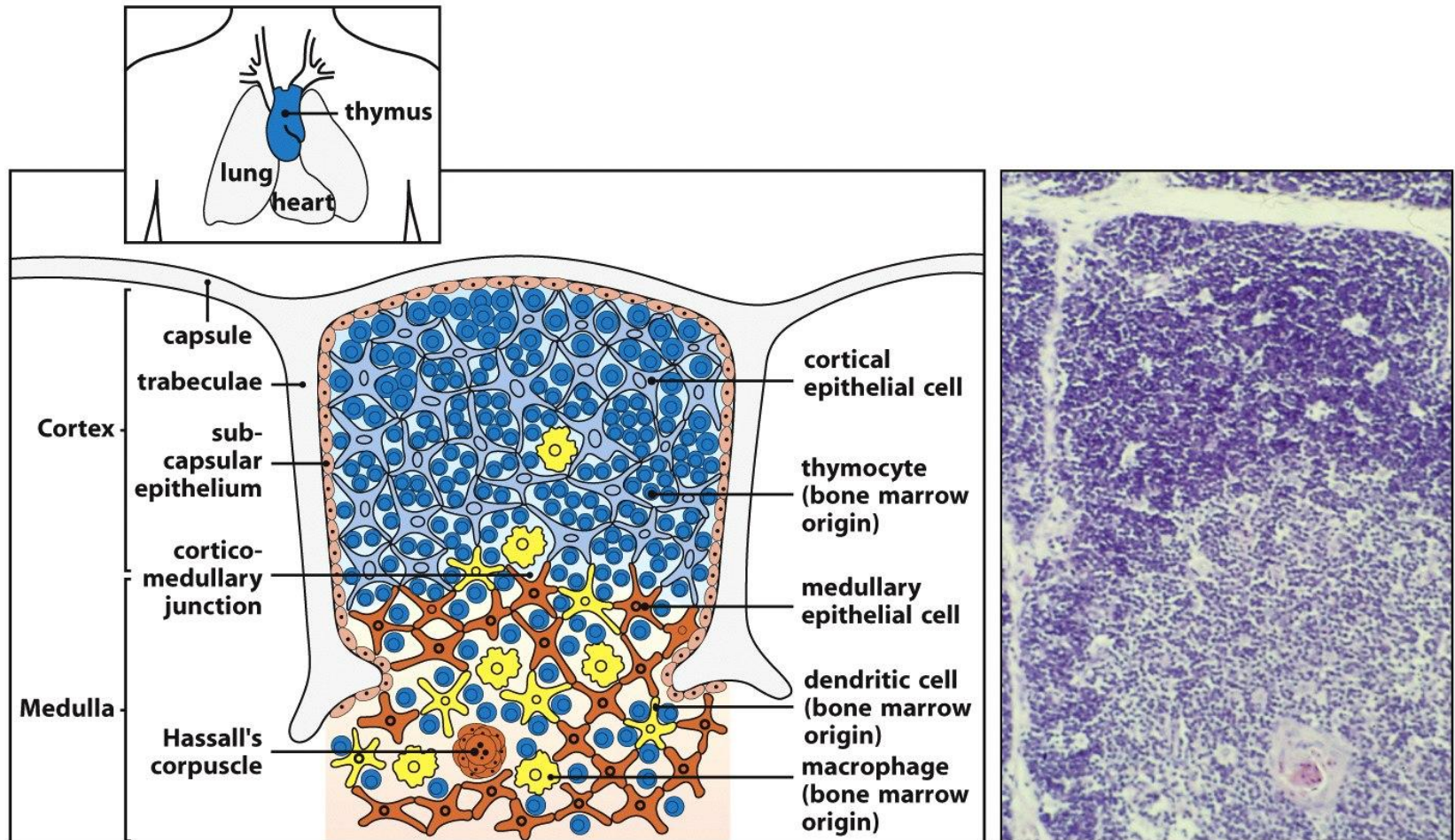


Figure 7-15 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

Os eventos de seleção do repertório dos linfócitos T que ocorrem na junção córtico-medular são essenciais para a tolerância aos auto-componentes

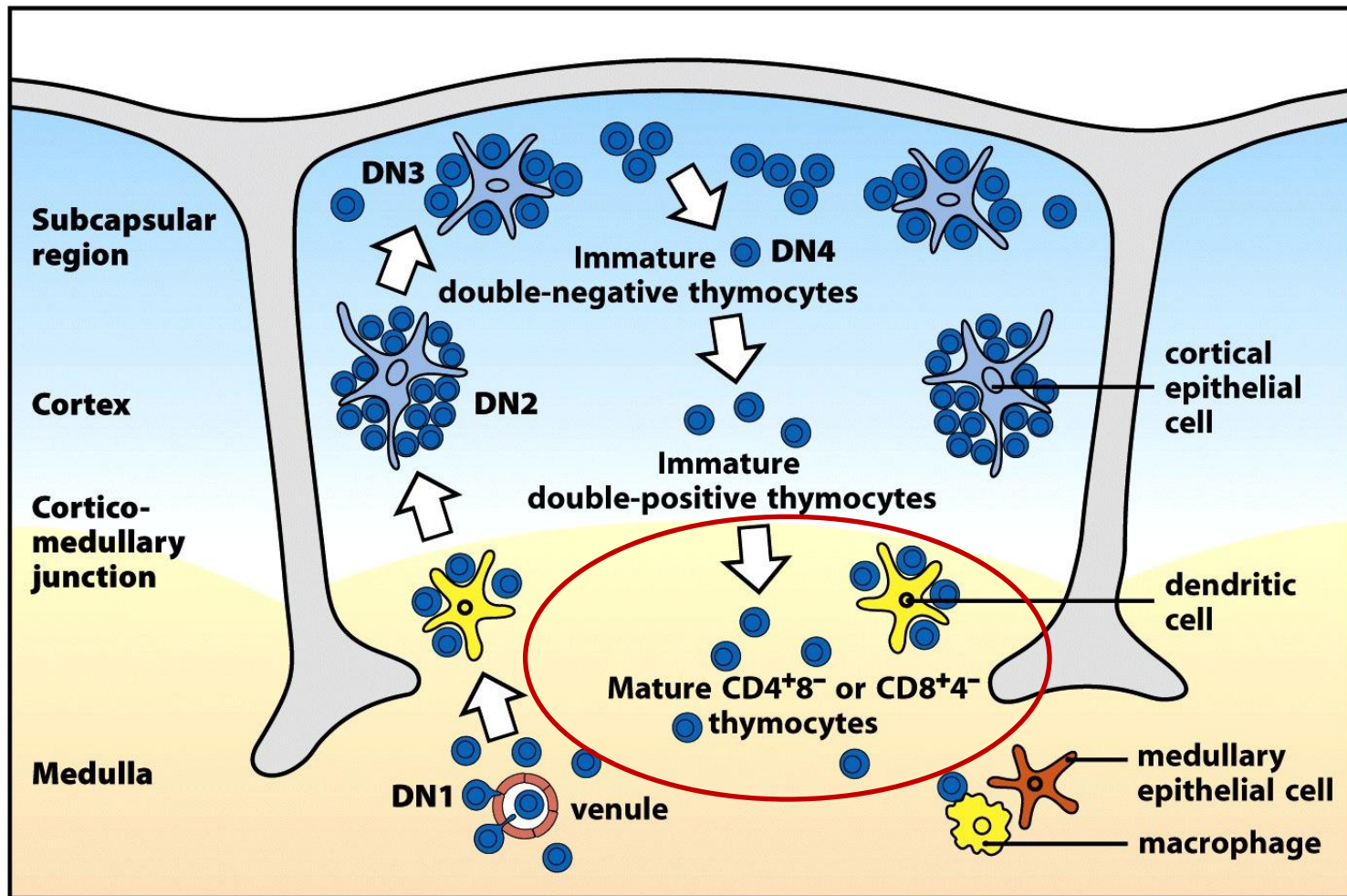


Figure 7-21 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

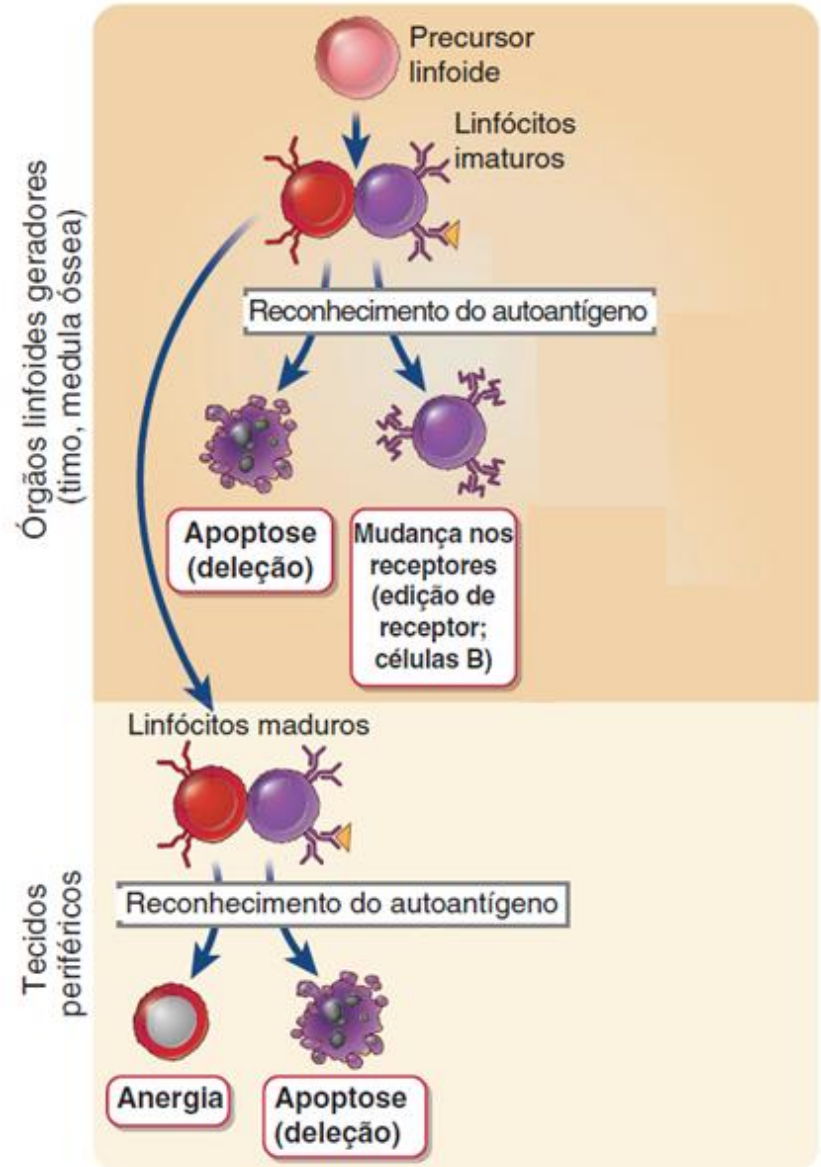
Mecanismos de Tolerância ao Próprio

Tolerância Central

Deleção ou anergia dos clones auto-reativos nos órgãos linfóides primários como timo e medula óssea.

Tolerância Periférica

Deleção ou anergia das células que reconhecem antígenos na ausência de sinais co-estimuladores.



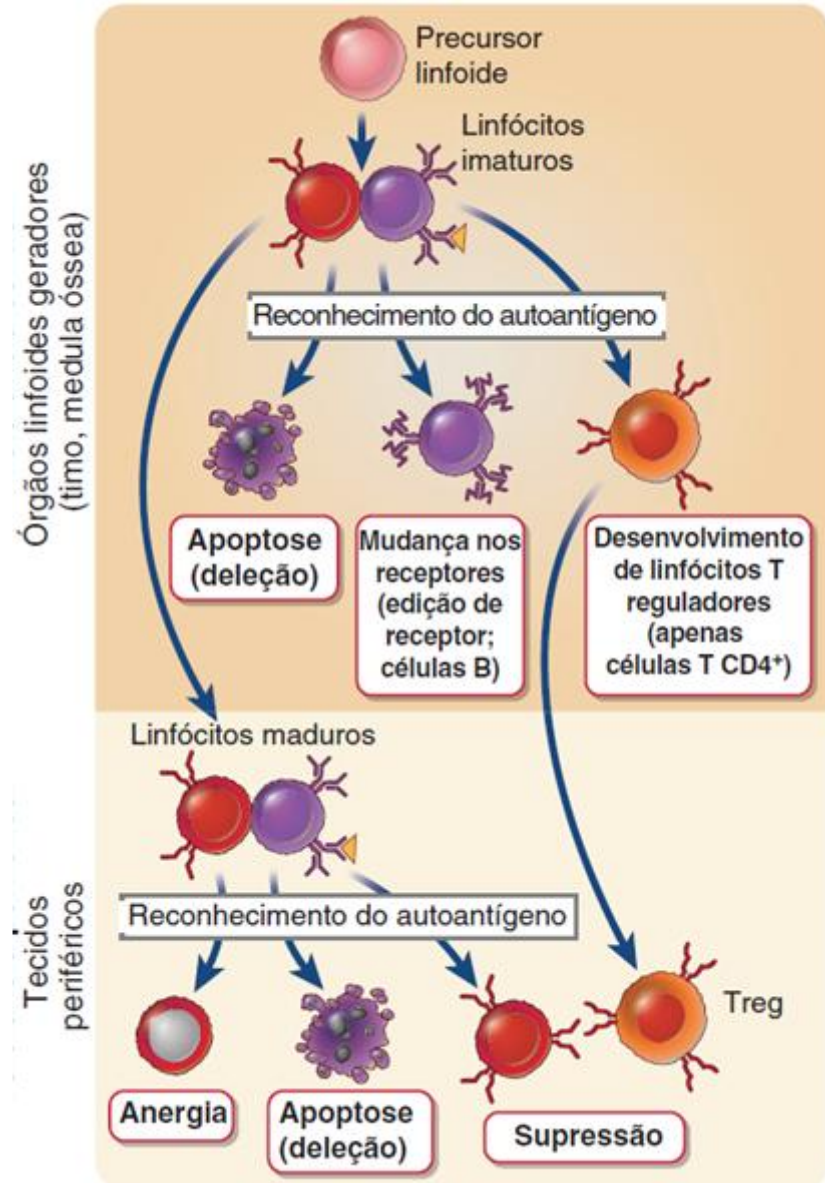
Mecanismos de Tolerância ao Próprio

Tolerância Central

Deleção ou anergia dos clones auto-reativos nos órgãos linfóides primários como timo e medula óssea.

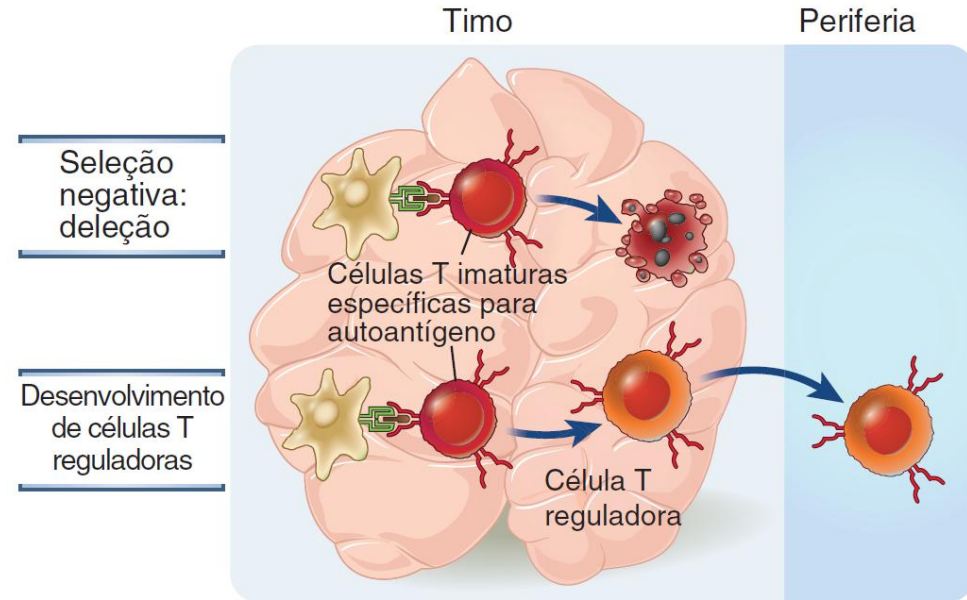
Tolerância Periférica

Deleção ou anergia das células que reconhecem antígenos na ausência de sinais co-estimuladores.



Tolerância Central de Células T

- **Amadurecimento no timo**
- **Seleção negativa (linfócitos TCD4+ e TCD8+)**
 - Não responsividade a antígenos próprios
- **Fatores de indução da seleção negativa (antígeno próprio)**
 - Presença deste antígeno no timo (AIRE)
 - Afinidade dos receptores de células T (TCR)
- **Células T reguladoras**



Tolerância central

Seleção Negativa

Eliminação dos linfócitos T com alta afinidade

Geração de células Treg

Ativação e diferenciação de linfócitos T com afinidade intermediária/alta para um perfil regulador

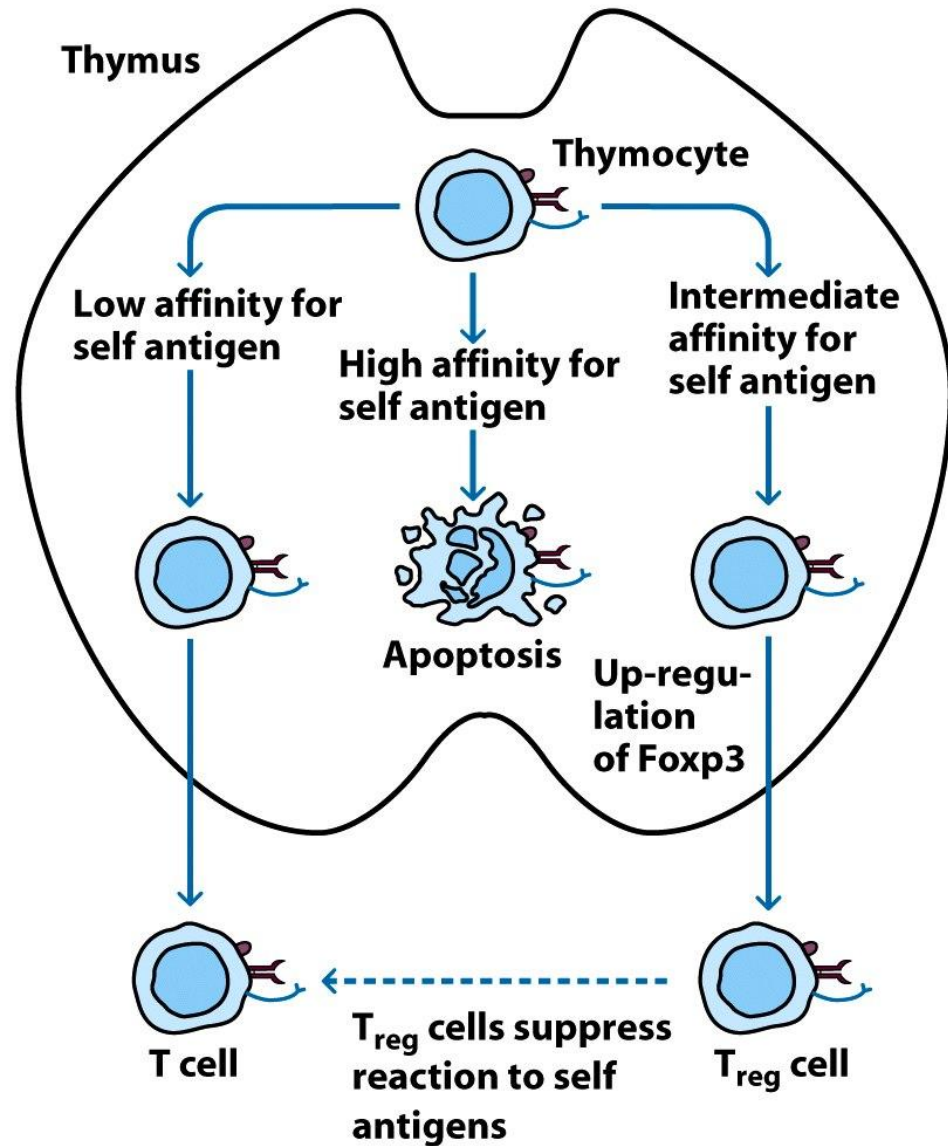
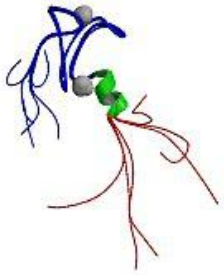


Figure 16-4
Kuby IMMUNOLOGY, Sixth Edition
© 2007 W. H. Freeman and Company



Como são geradas células T CD4+ reguladoras no timo para antígenos de todo o corpo?

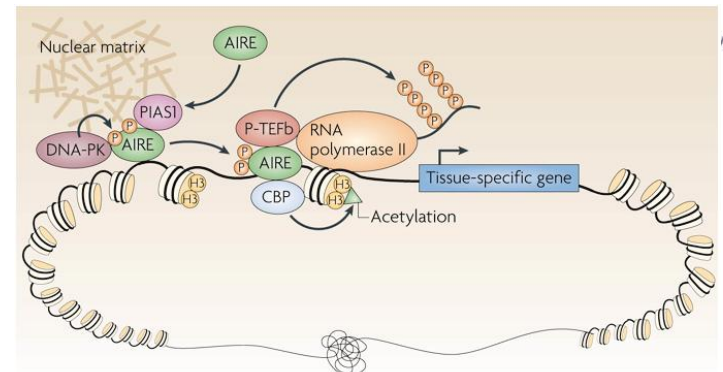
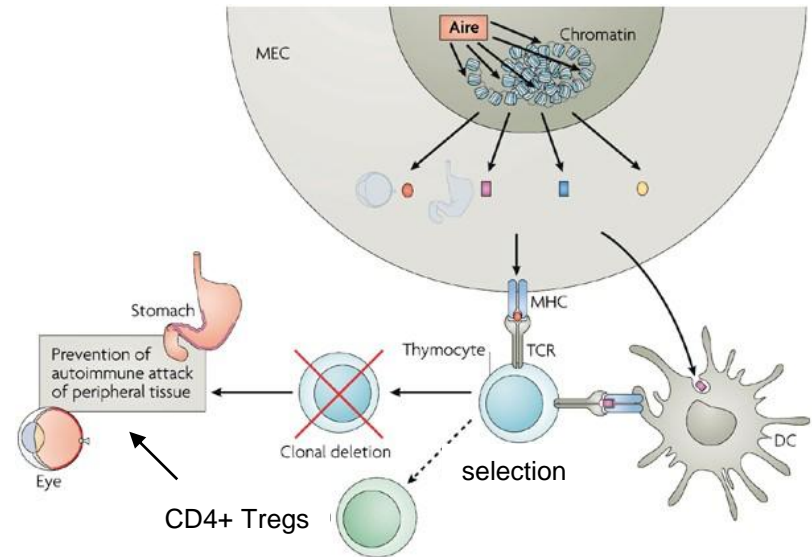
AIRE (autoimmune regulator)

Descoberta na APECED (autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy): candidíase muco-cutânea crônica, hipoparatiroidismo, insuficiência adrenal – relatada desde 1946.

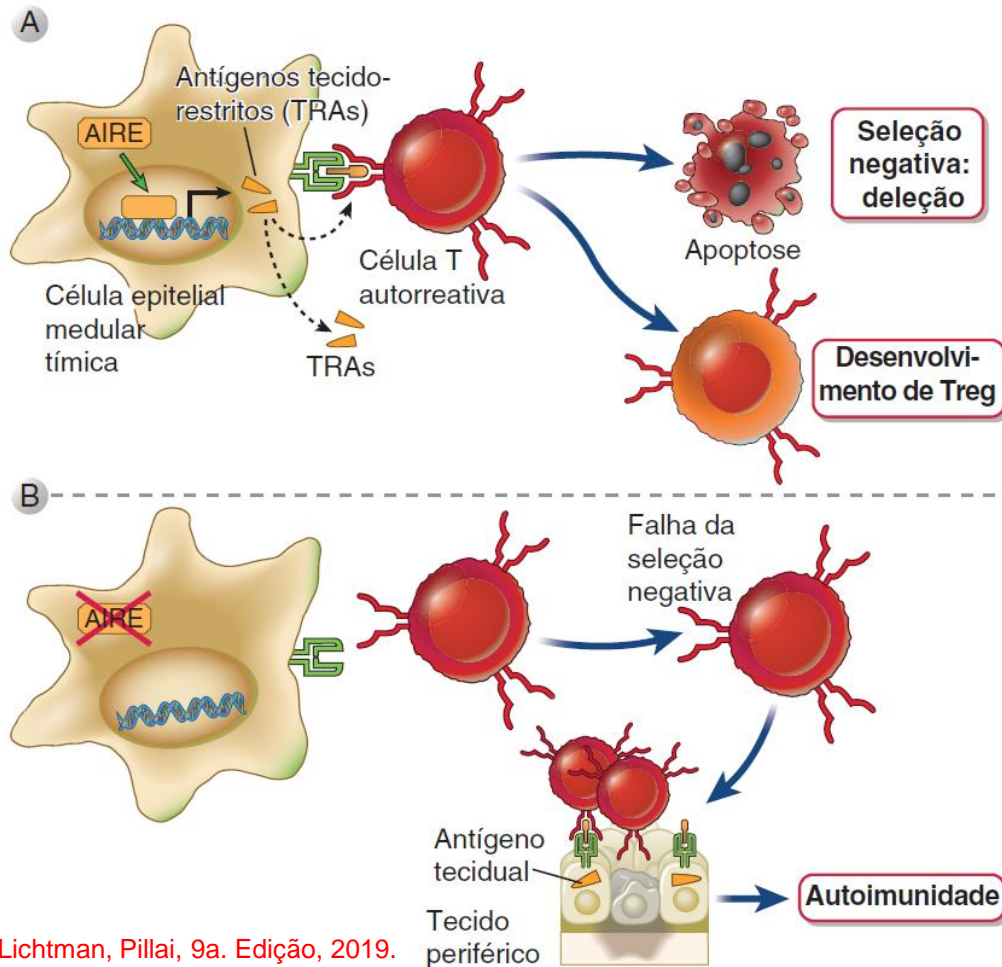
1997 – dois grupos localizaram o gene AIRE como responsável pela APECED. Mais de 60 mutações já foram descritas no gene AIRE de pacientes com essa doença;

Expressa primariamente em órgãos linfóides, pp nas células epiteliais medulares (MEC) do timo;

Regula a expressão ectópica de genes codificadores de antígenos de tecidos periféricos (PTA).



Gene “Regulador Autoimune” (AIRE)



Abbas, Lichtman, Pillai, 9a. Edição, 2019.

Síndrome poliendócrina autoimune tipo I (APS)

Doença autoimune poliglandular tipo I (DAP)

Poliendocrinopatia autoimune-candidíase-distrofia ectodérmica (APECED)

APECED



©Therapia Fennica / Kandiöbattikustannus OY

http://therapiafennica.fi/wiki/images/1/17/TFA_2007.jpg

http://dermatology-s10.cdlib.org/1603/case_presentations/aps_child/1.jpg

Síndrome poliendócrina autoimune tipo I (APS)

Doença autoimune poliglandular tipo I (DAP)

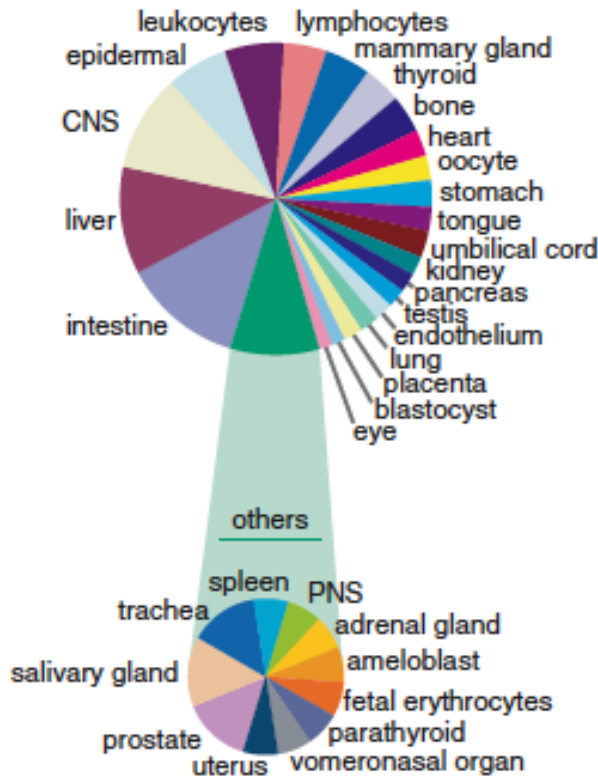
Poliendrocrinopatia autoimune-candidíase-distrofia ectodérmica (APECED)

Células epiteliais medulares vs células epiteliais do córtex

mTEC versus cTEC

33 tissues

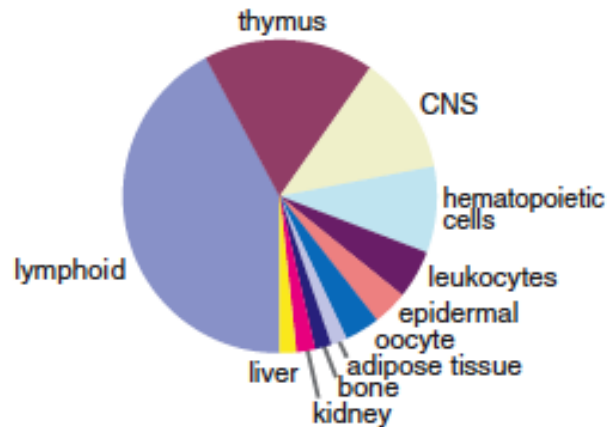
28 (Relative % of tissue-restrictive genes)



cTEC versus mTEC

11 tissues

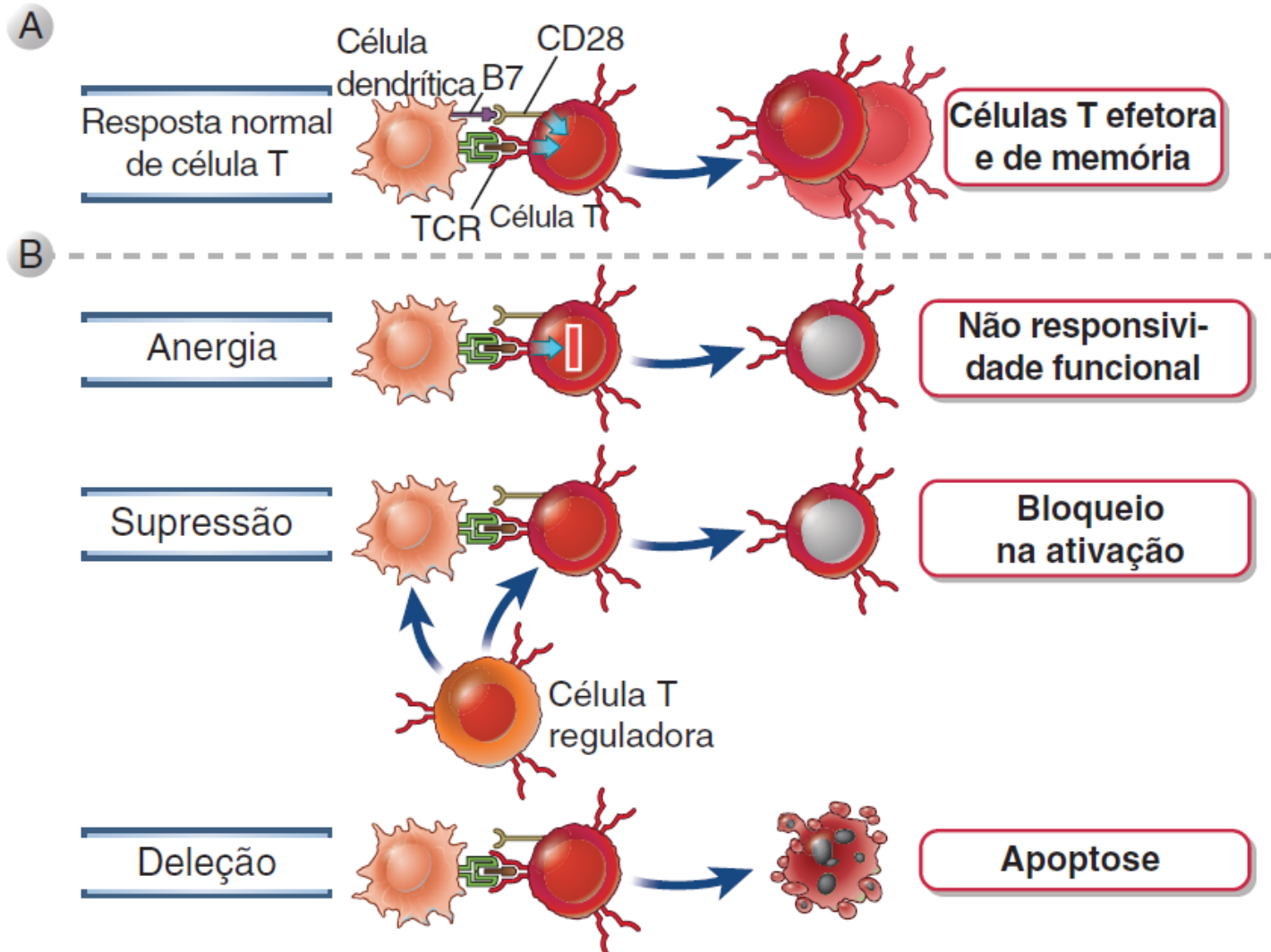
28 (Relative % of tissue-restrictive genes)



Expressão relativa de antígenos na medula e córtex tímico pela ação da AIRE

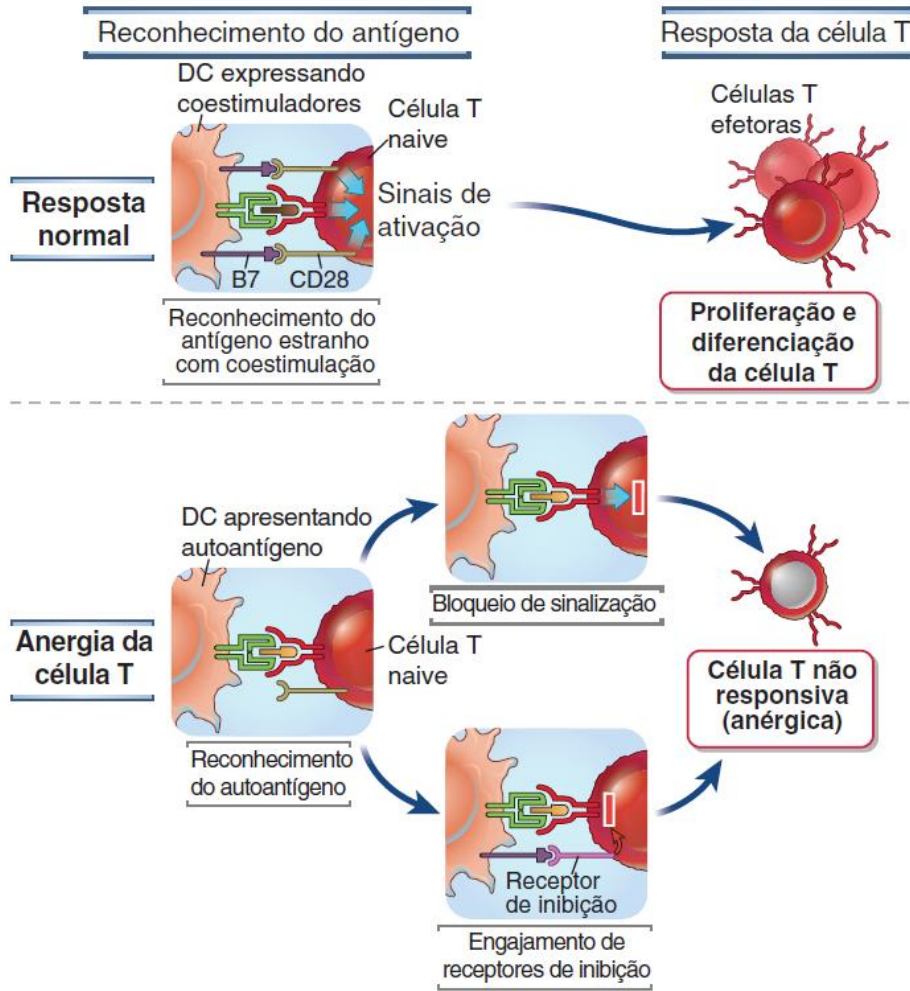
Klein, 2006

Tolerância Periférica de Células T



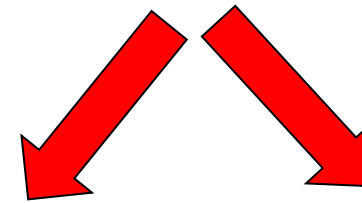
Tolerância Periférica de Células T

Anergia



Apresentação de antígenos na seguintes situações:

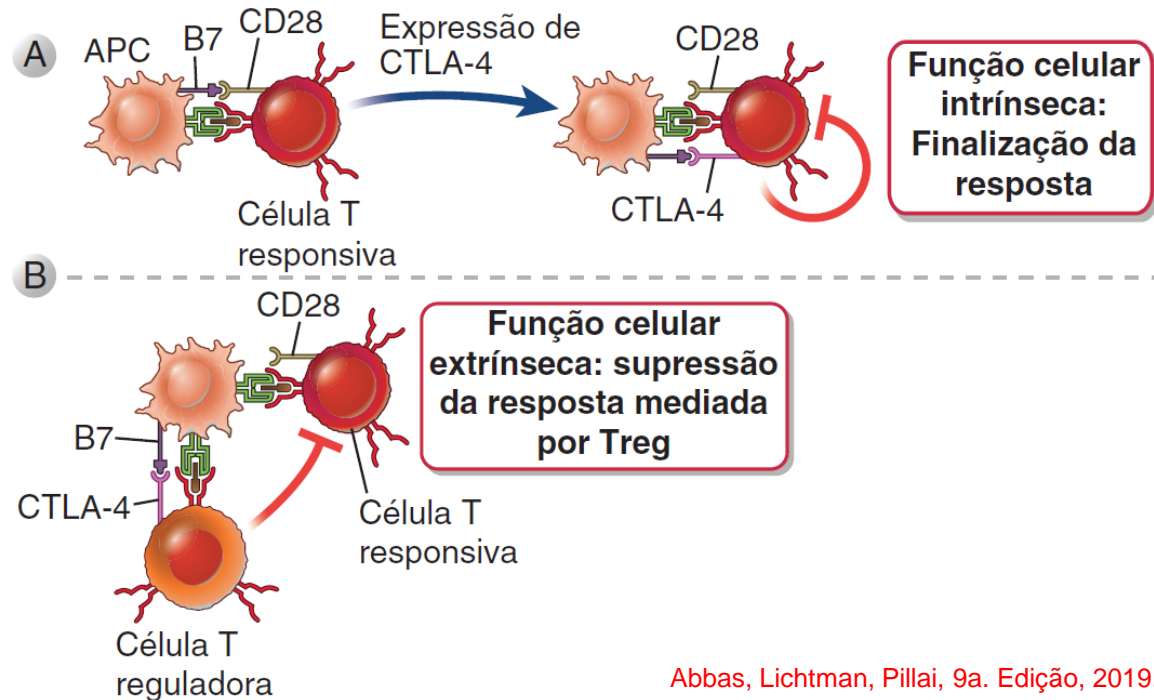
- órgãos não linfóides
- células dendríticas imaturas ou suprimidas
- fases tardias da ativação



Ausência do 2º sinal

Expressão de receptores de inibição (CTLA-4 ou PD1)

Mecanismos de Ação do CTLA-4



Abbas, Lichtman, Pillai, 9a. Edição, 2019.

Expressão aumentada de CTLA-4:

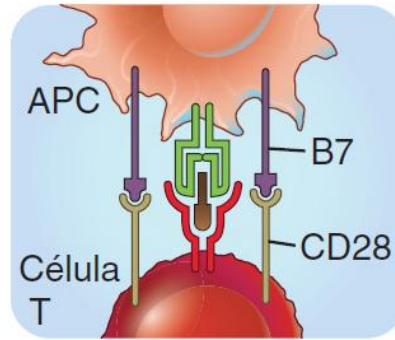
- células T que escapam da tolerância central
- alguns dias após ativação das células T

Ausência ou mutação de CTLA-4:

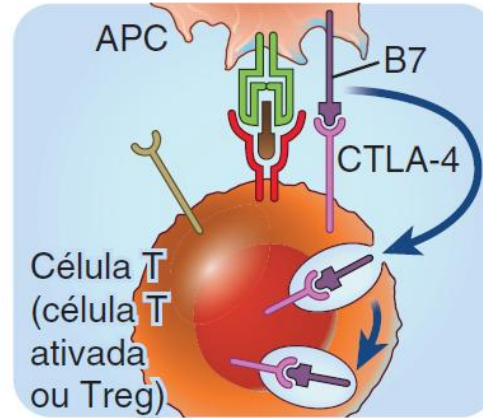
- ativação descontrolada de linfócitos
- aumento maciço de baço e linfonodos
- autoimunidade sistêmica
- polimorfismos estão associados a diabetes tipo 1 e doença de Graves

Mecanismos de Ação do CTLA-4

Abbas, Lichtman, Pillai, 9a. Edição, 2019.



Coestimulação ⇒
Ativação de célula T



CTLA-4 bloqueia e
remove B7 ⇒ ausência
de coestimulação ⇒ não
responsividade da célula T

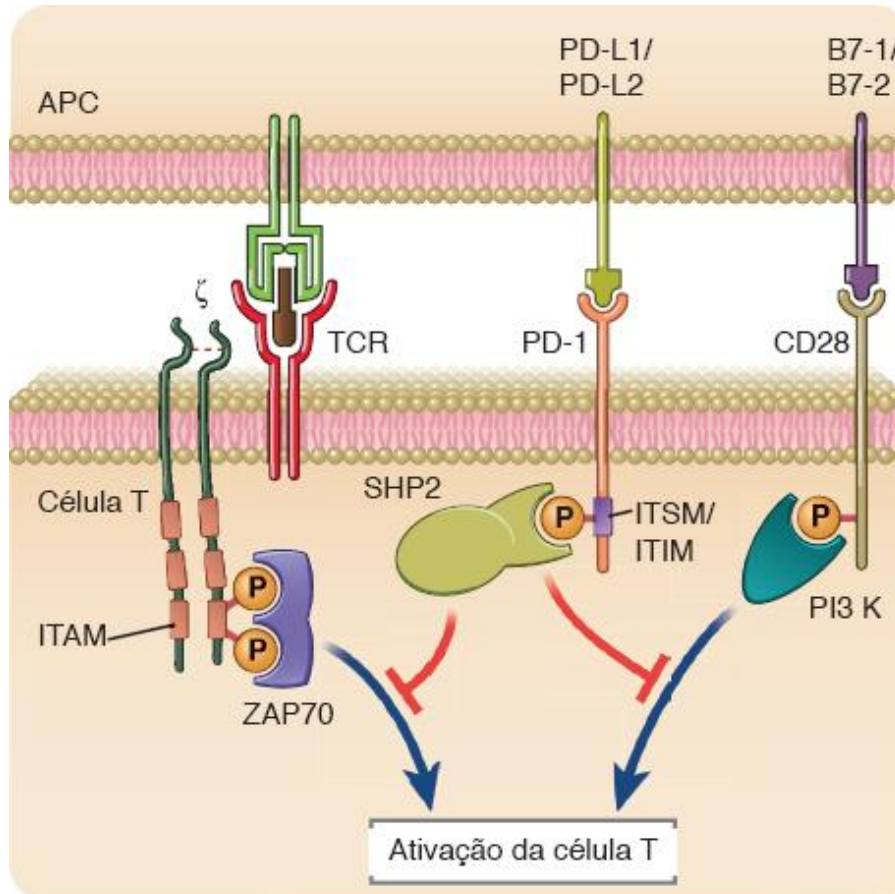
Expressão aumentada de CTLA-4:

- células T que escapam da tolerância central
- alguns dias após ativação das células T

Ausência ou mutação de CTLA-4:

- ativação descontrolada de linfócitos
- aumento maciço de baço e linfonodos
- autoimunidade sistêmica
- polimorfismos estão associados a diabetes tipo 1 e doença de Graves

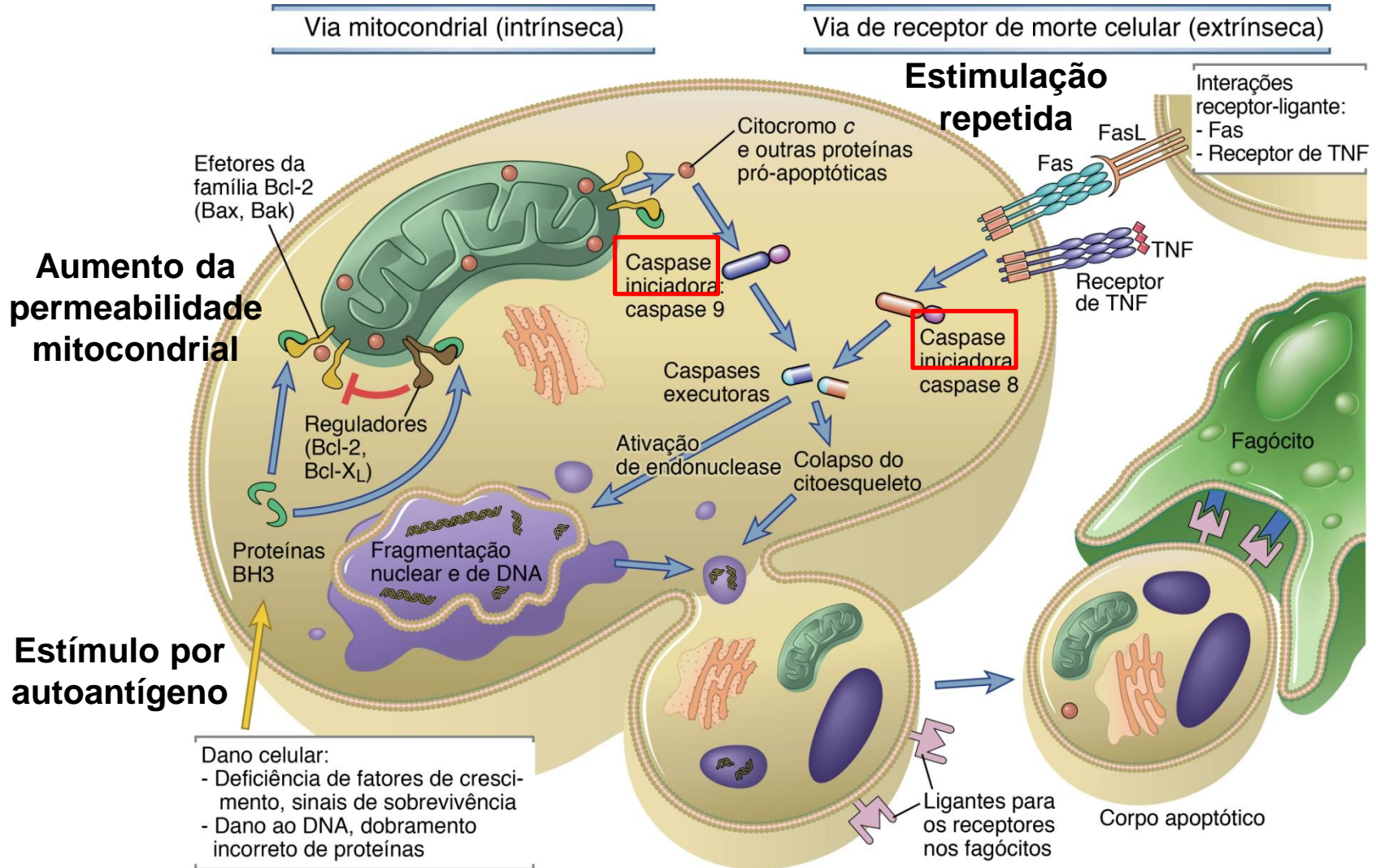
Efeito da ligação PD-1/PD-L1



PD-1 inibe os sinais do complexo TCR e de CD28

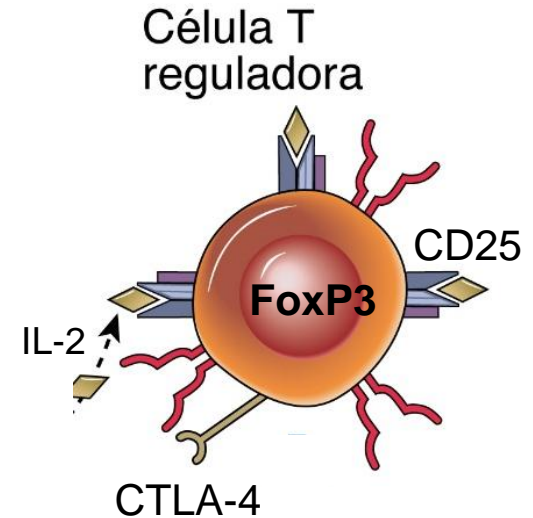
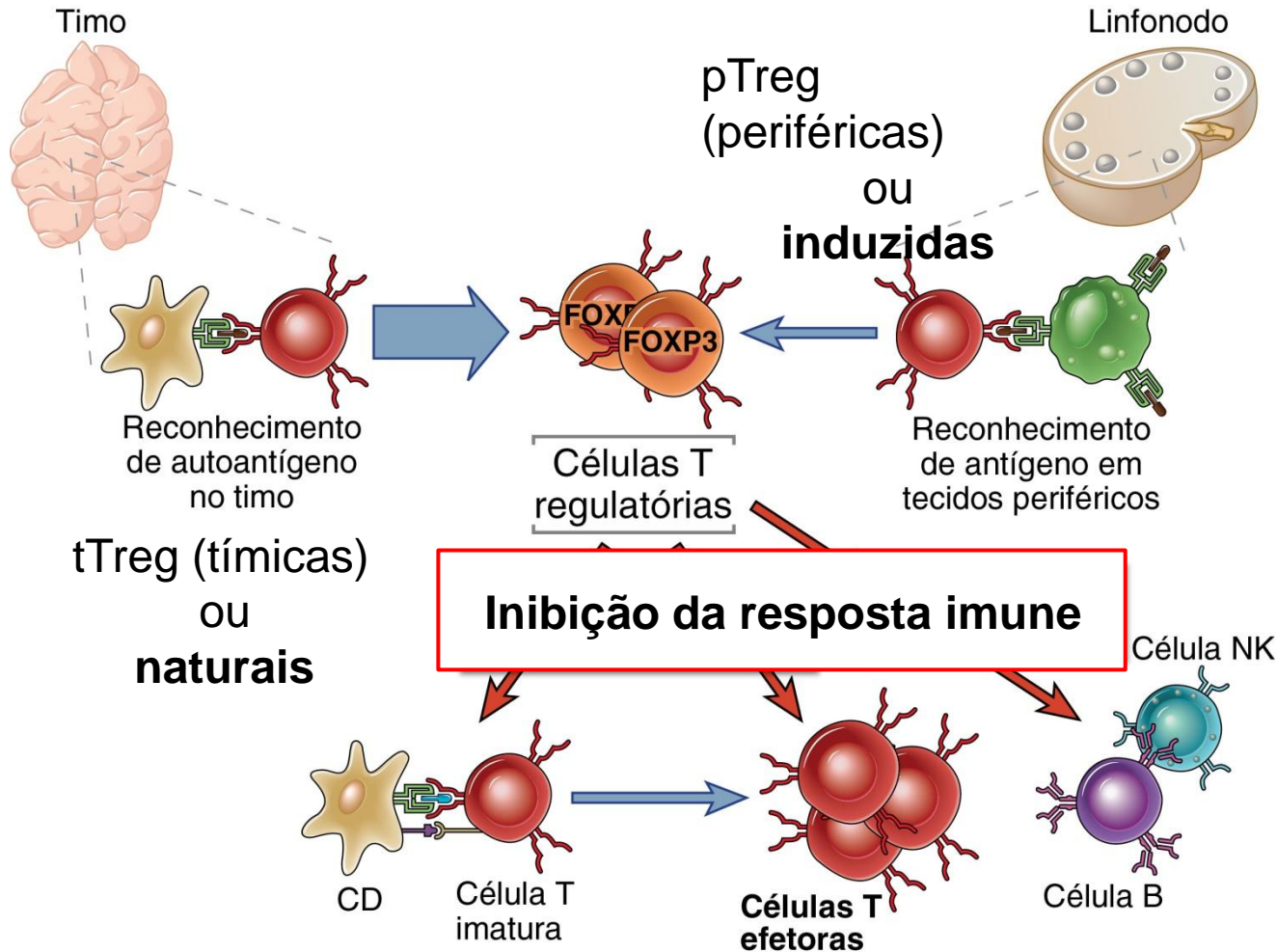
Tolerância periférica dos linfócitos T: **Deleção**

- Reconhecimento de autoantígenos com alta afinidade ou estimulação repetida induzem **apoptose**



Tolerância periférica dos linfócitos T: Tregs

➤ Células reguladoras da resposta imune

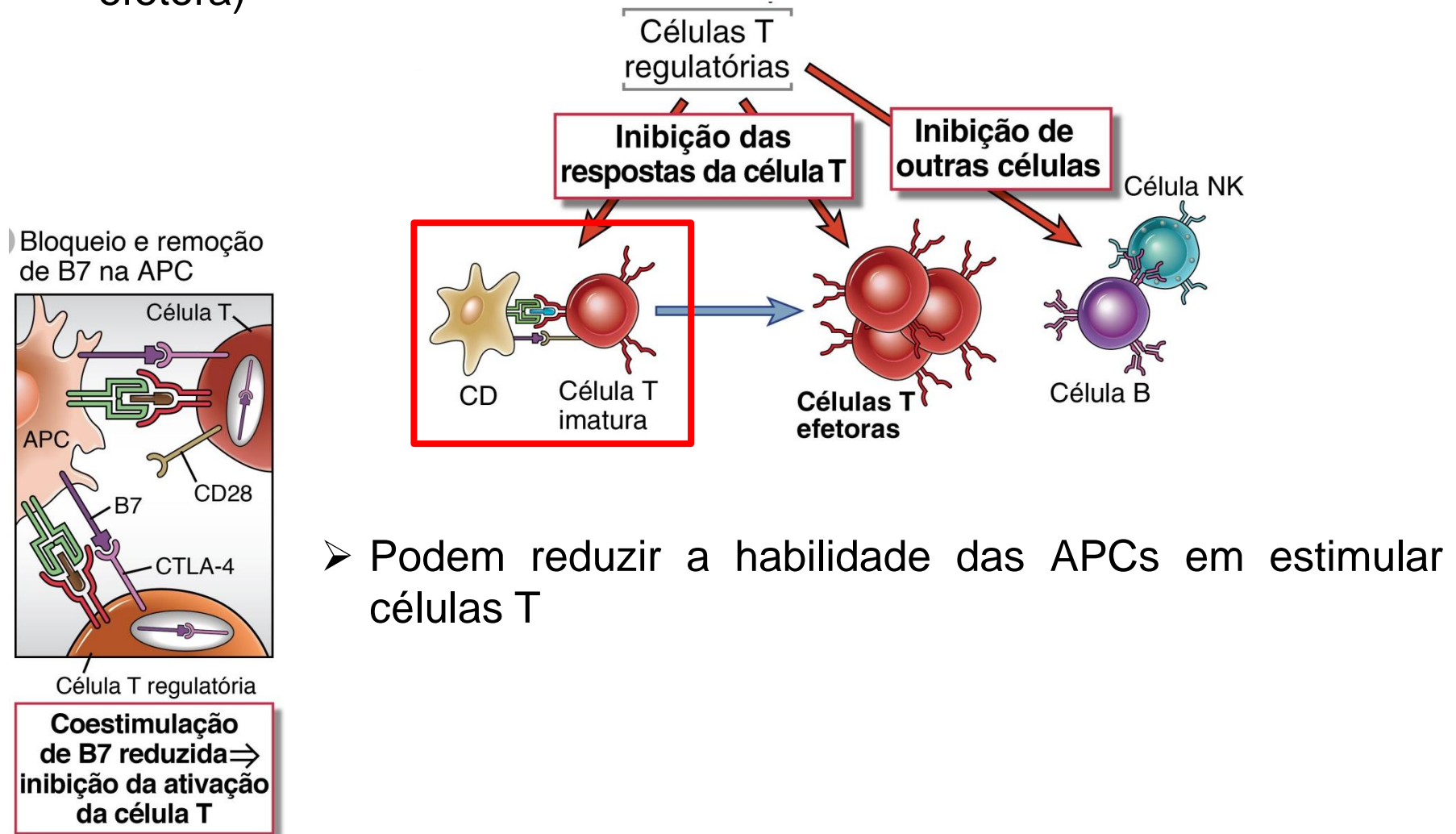


➤ São **antígeno-específicas**

➤ TGF- β estimula a expressão de FoxP3

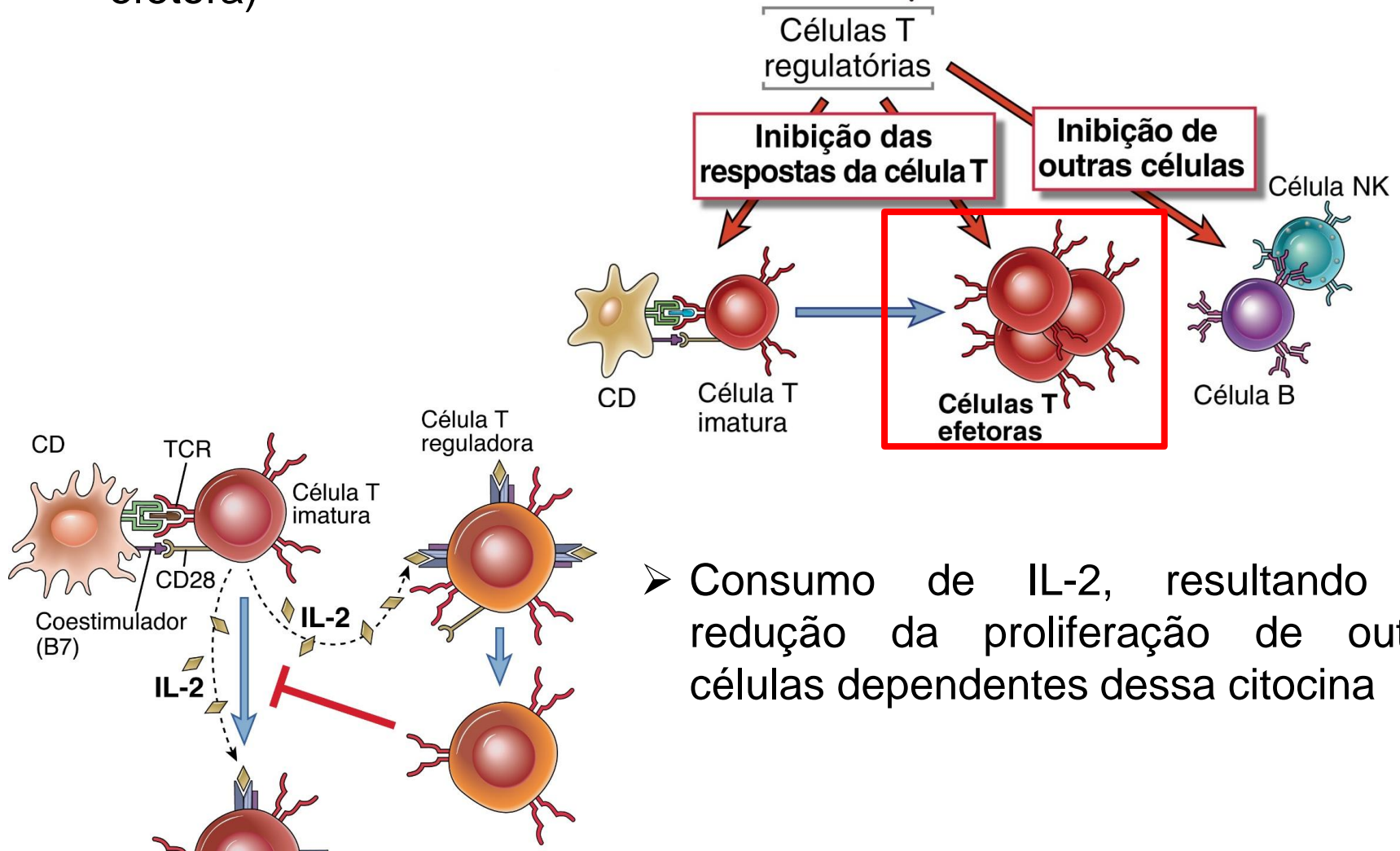
Tolerância periférica dos linfócitos T: Tregs

- Suprimem respostas imunológicas em qualquer estágio (indução ou efetora)



Tolerância periférica dos linfócitos T: Tregs

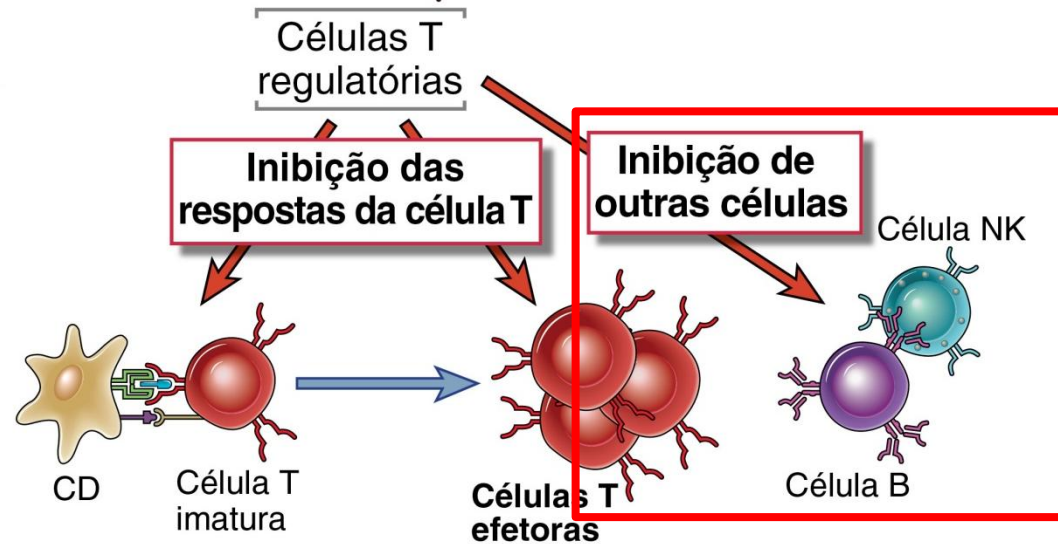
- Suprimem respostas imunológicas em qualquer estágio (indução ou efetora)



- Consumo de IL-2, resultando na redução da proliferação de outras células dependentes dessa citocina

Tolerância periférica dos linfócitos T: Tregs

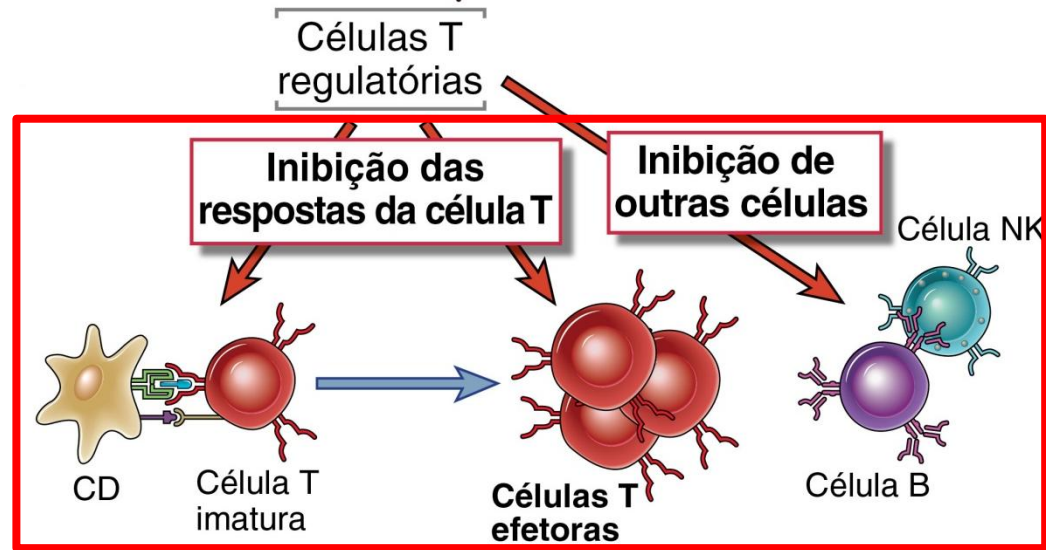
- Suprimem respostas imunológicas em qualquer estágio (indução ou efetora)



- Podem suprimir a ativação das células B
- Inibem a proliferação e diferenciação de células NK

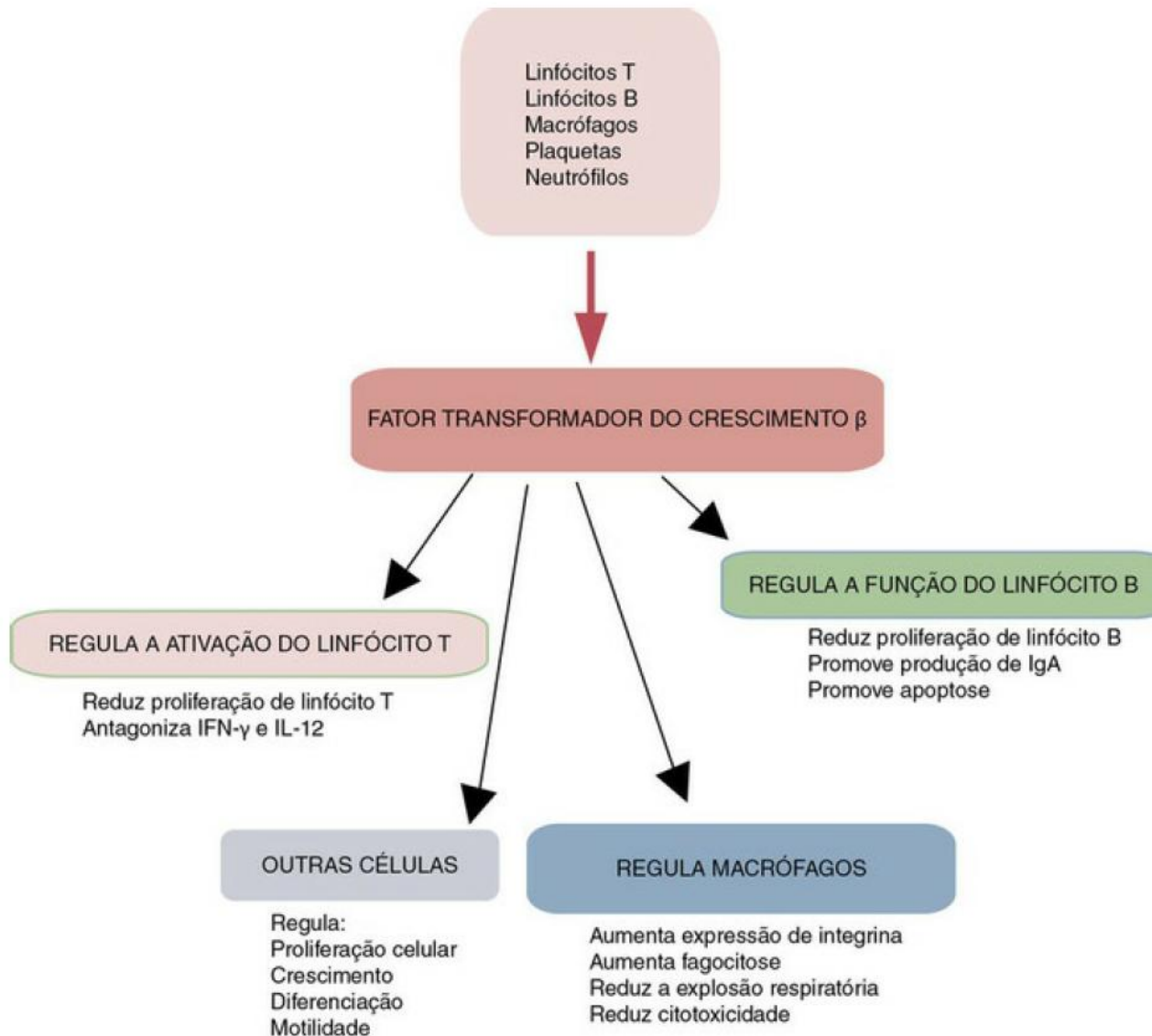
Tolerância periférica dos linfócitos T: Tregs

- Suprimem respostas imunológicas em qualquer estágio (indução ou efetora)

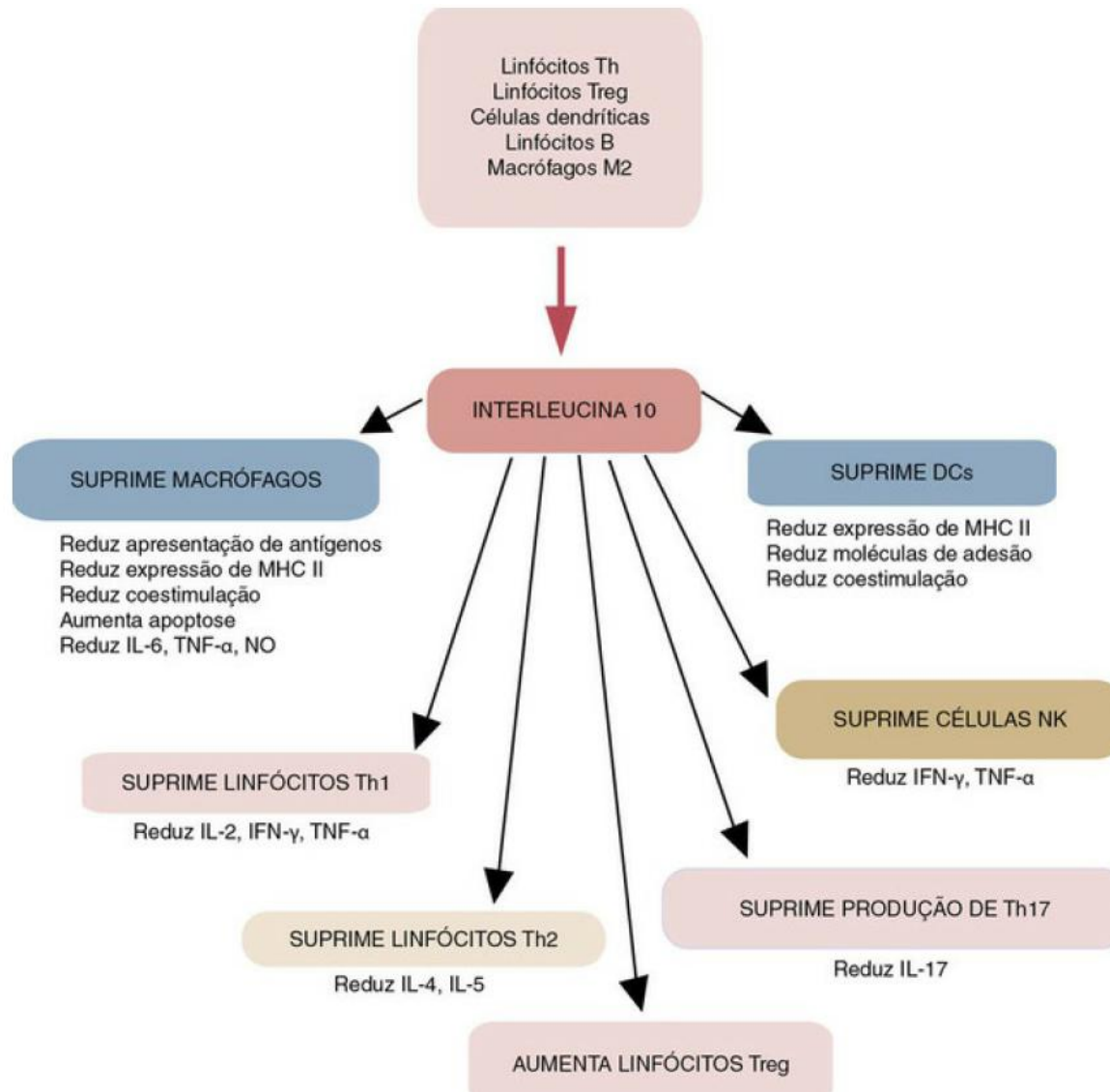


- Produção de citocinas imunossupressoras

TGF- β : citocina reguladora



IL-10: citocina reguladora



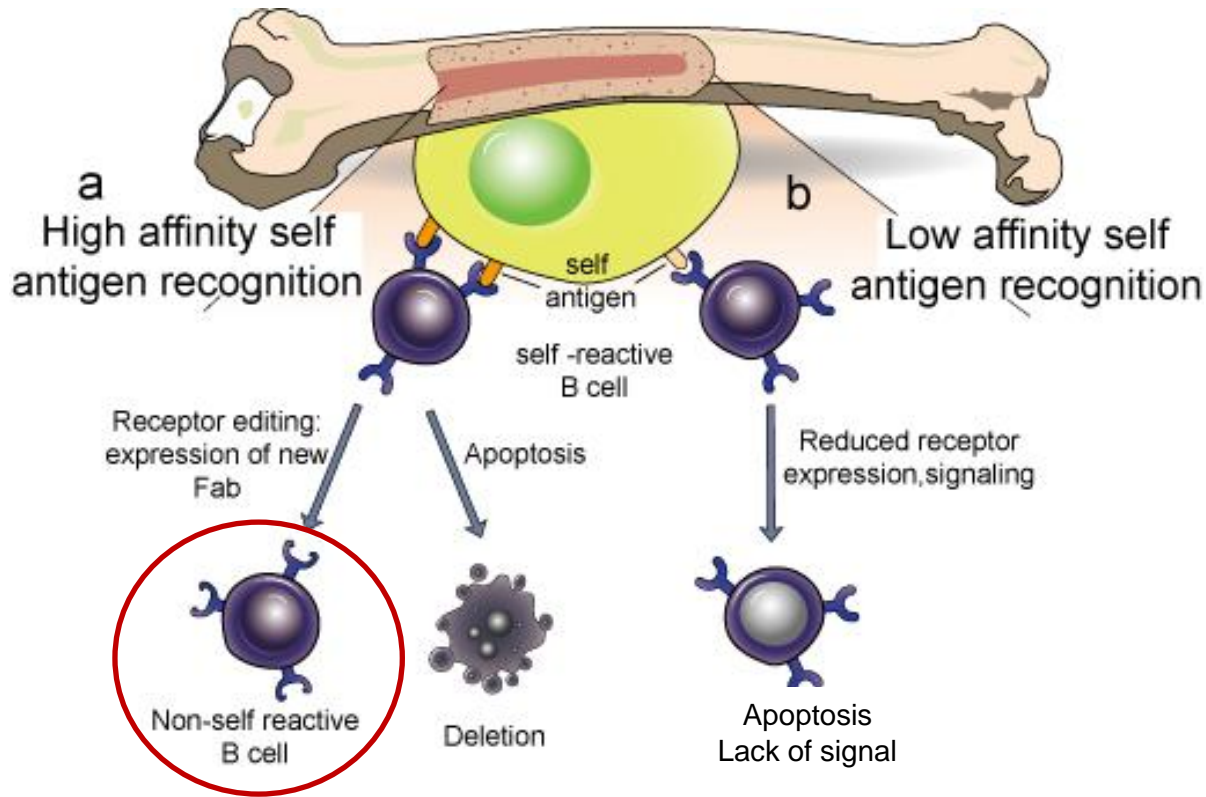
Fatores que Determinam a Tolerogenicidade de Autoantígenos

TABELA 15.2 Fatores que Determinam a Imunogenicidade e Tolerogenicidade de Antígenos Proteicos

	Fatores que Favorecem a Estimulação das Respostas Imunes	Fatores que Favorecem a Tolerância
Persistência	Vida curta (eliminada pela resposta imune)	Prolongada, levando à persistência do engajamento do receptor antigênico
Porta de entrada; localização	Subcutânea, intradérmica; ausência nos órgãos geradores	Intravenosa, mucosa; presença nos órgãos centrais
Presença de adjuvantes	Antígenos com adjuvantes: estimulam células T auxiliares	Antígenos sem adjuvantes: ausência de coestimulação
Propriedades de APCs	Células dendríticas maduras: altos níveis de coestimuladores	Células dendríticas imaturas (em repouso): baixos níveis de coestimuladores e citocinas

APCs, Células apresentadoras de antígenos.

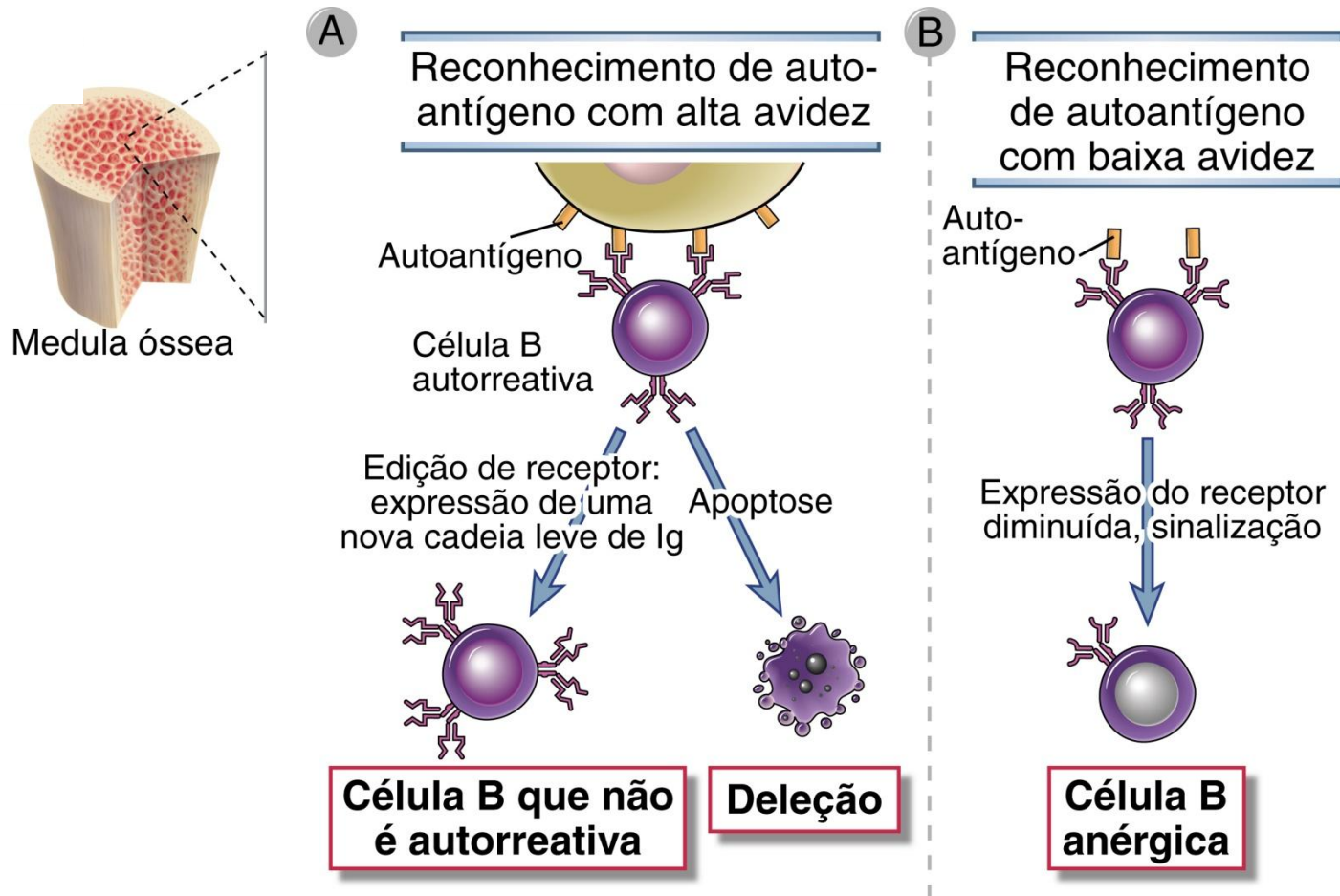
Tolerância de linfócitos B na medula óssea



- Os linfócitos B também são selecionados na medula óssea
- Linfócitos B com alta afinidade para os autocomponentes são eliminados
- A seleção da medula promove a saída de linfócitos B com reatividade intermediária aos autocomponentes

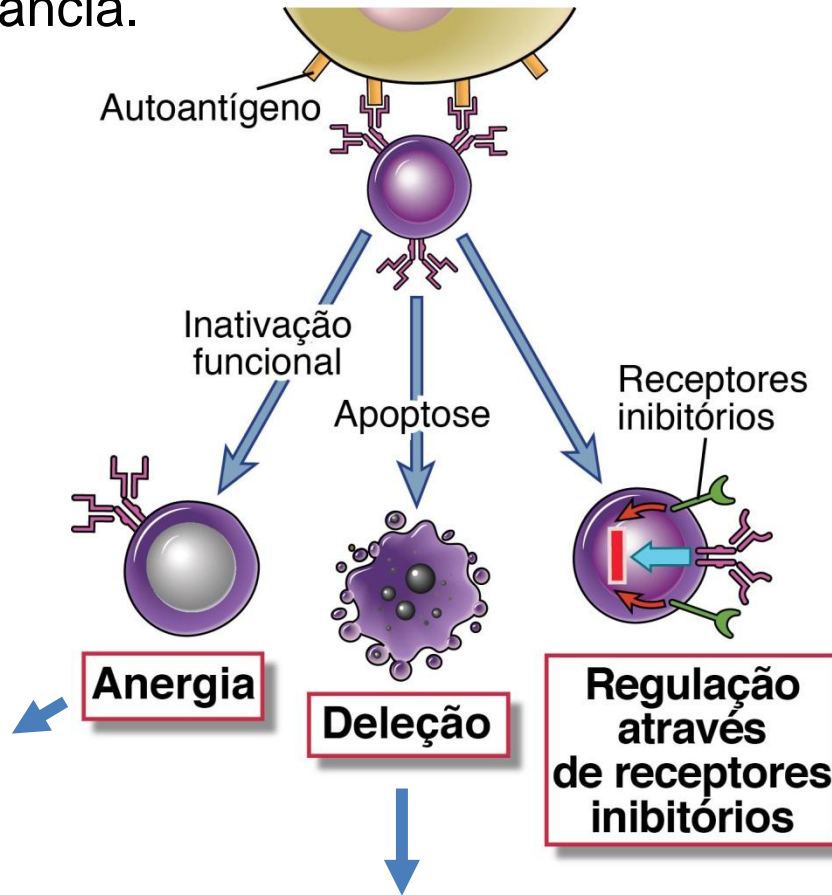
Tolerância central dos linfócitos B

- Previne respostas humorais contra autoantígenos
- Extremamente importante para manter tolerância aos autoantígenos timo-independentes



Tolerância periférica dos linfócitos B

Reconhecimento de antígenos sem estímulos adicionais, tais como ativação de receptores de complemento e de receptores de PAMPs, pode gerar tolerância.

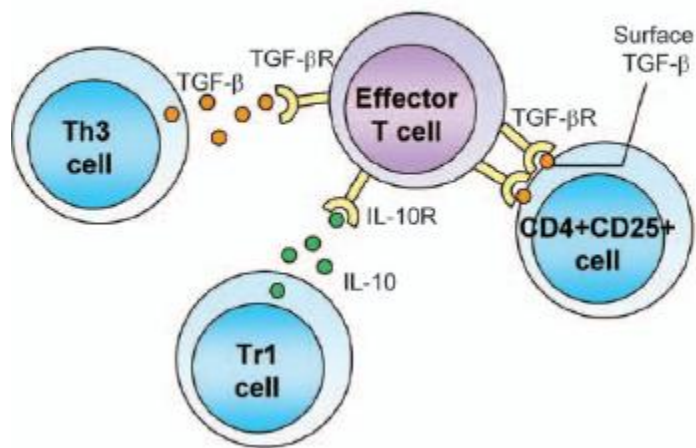


Estimulação repetida

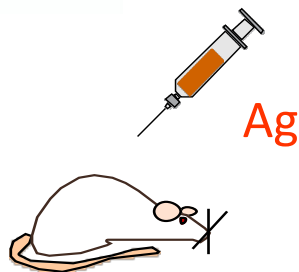
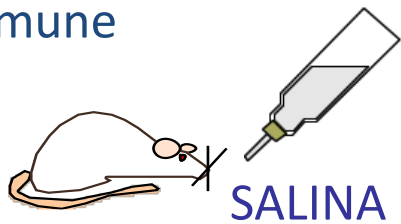
Ligação com grande avides

CD22 atenua a sinalização de células B em resposta a ligação de baixa afinidade.

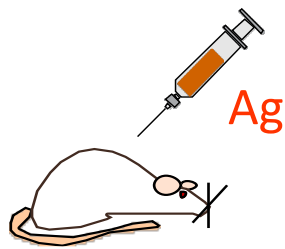
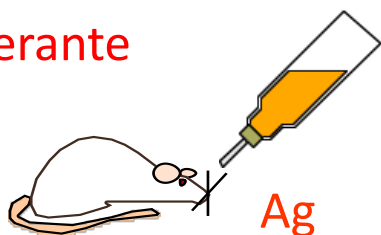
Suppression



imune

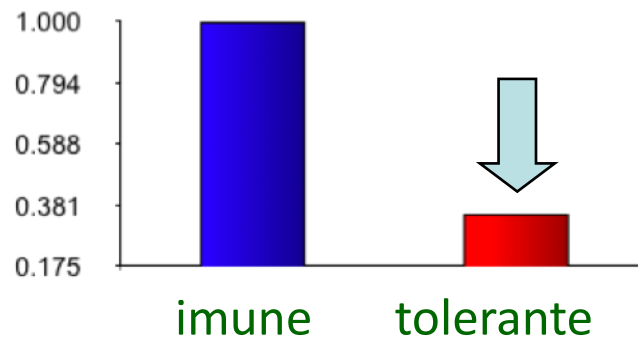


tolerante

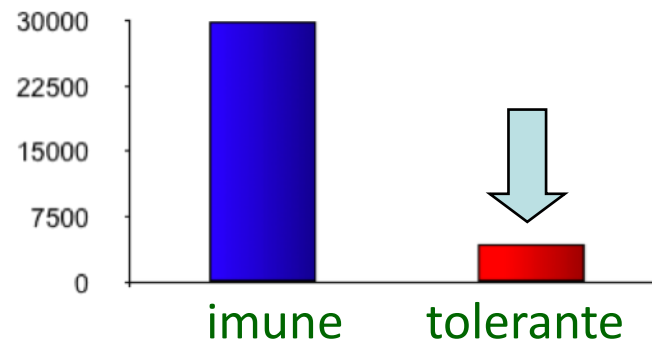


Tolerância oral

Produção de anticorpos



Proliferação celular



Faria and Weiner (2005); Weiner et al (2011)

Sítios Imunologicamente Privilegiados

Locais de difícil acesso para o sistema imune.

Possuem antígenos “sequestrados”:

- Cérebro
- Olhos
- Testículos
- Útero: feto

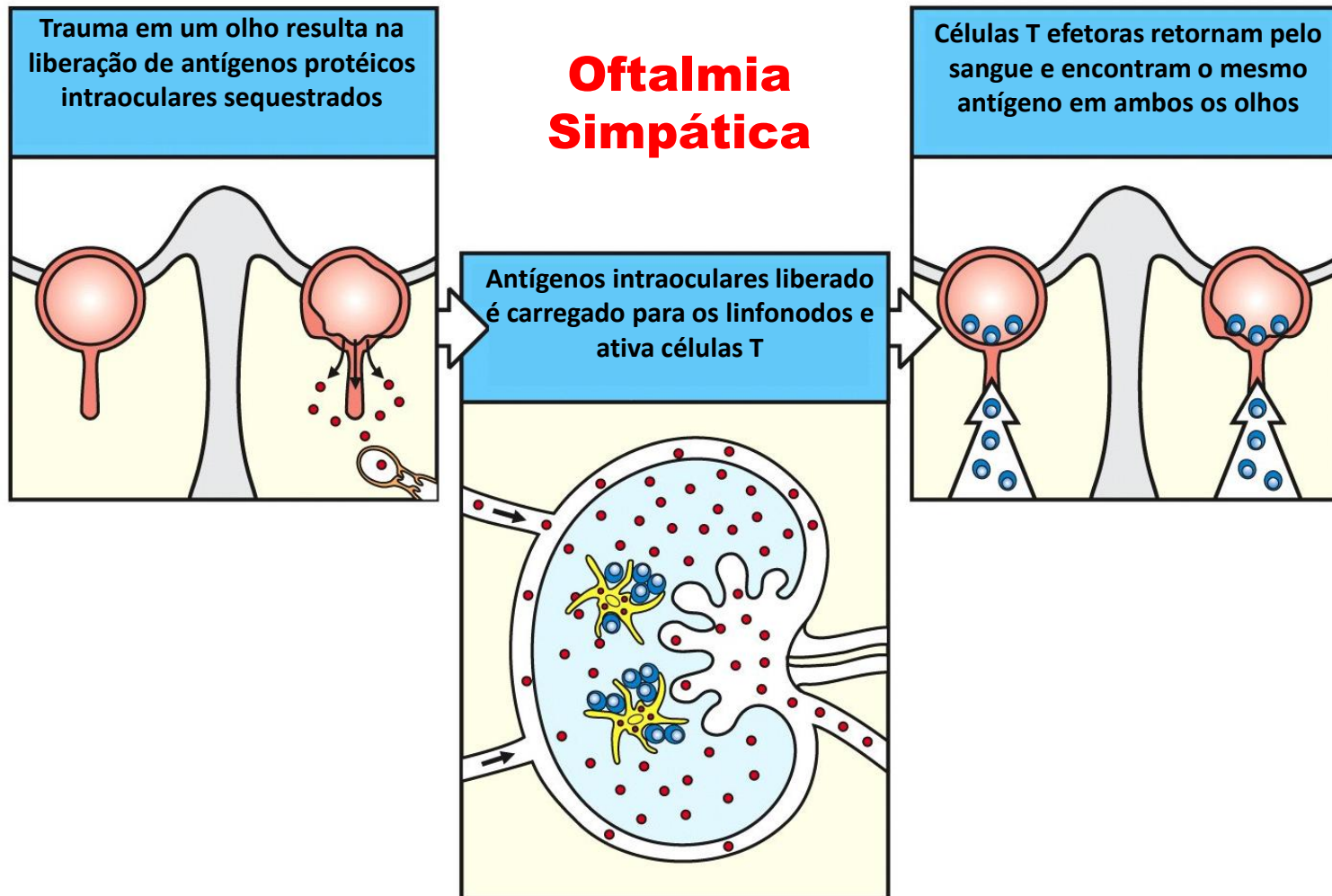


Figure 13-13 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Estudos clínicos em humanos usando a tolerância oral

- **Allergy & Contact Hypersensitivity**
Birch pollen hay fever, Ragweed extract, House dust mite, Contact sensitivity to DNCB, Nickel allergy
- **Diabetes**
Oral insulin, GAD, aerosol insulin
- **Multiple Sclerosis**
Oral myelin
- **Reumathoid Arthritis**
Oral bovine collagen , Oral collagen II
- **Uveitis**
Oral S-Ag , Oral HLA peptide
- **Tireoiditis**
Oral thyroglobulin
- **Others**
Breast-feeding in infancy may benefit maternal-donor renal transplants
Decreased immune responses after oral BSA or oral KLH
Oral desensitization in Rh disease
Oral spirochetes suppress lymphocyte responses
IgA antibody producing cells after oral streptococcus mutans
Oral bovine type I collagen beneficial in systemic sclerosis in pilot trial