

acúmulo de células é verificado somente quando o antígeno é reconhecido no local, disparando a produção de citocinas que alteram as barreiras teciduais.

15.6 Células T autorreativas que expressam citocinas particulares podem ser não patogênicas ou podem suprimir linfócitos patogênicos

Verificou-se no Capítulo 9 que, durante o curso de respostas imunes normais, as células T CD4 podem diferenciar-se em vários tipos de células efectoras: T_H1 , T_H2 e T_H17 . As células T_H1 , T_H2 e T_H17 secretam diferentes citocinas (interferon [IFN]- γ e fator de necrose tumoral [TNF, do inglês *tumor necrosis factor*]- α para T_H1 ; interleucina [IL]-4, IL-5, IL-10 e IL-13 para T_H2 ; IL-17 e IL-22 para T_H17). Esses subgrupos de células efectoras provavelmente se desenvolvem para controlar diferentes tipos de ameaças infecciosas e assim organizam tipos distintos de imunidade, os quais se refletem nos seus diferentes efeitos em APCs, células B e células efectoras inatas como macrófagos, eosinófilos e neutrófilos. Um paradigma similar é verificado na autoimunidade. Em particular, certas doenças mediadas por células T, como **diabetes melito tipo 1** (também conhecida como **diabetes melito insulino-dependente** ou **IDDM**), (ver Fig. 15.1) dependem de células T_H1 para manifestar-se, enquanto outras, como a psoríase (uma doença autoimune da derme), depende de células T_H17 .

Em modelos murinos de diabetes, quando citocinas foram infundidas para influenciar a diferenciação de células T ou quando camundongos nocauteados predispostos à diferenciação de células T_H2 foram estudados, o desenvolvimento do diabetes foi inibido. Em alguns casos, células T específicas potencialmente patogênicas para componentes de células-ilhotas, que expressam citocinas T_H2 , em vez de T_H1 , são, na verdade, supressoras de doenças causadas por células T_H1 da mesma especificidade. Até o momento, as tentativas para controlar doenças humanas autoimunes pela mudança do perfil de citocinas de um tipo de célula efectora para outro (p. ex., T_H1 para T_H2), procedimento denominado **modulação imune**, não têm sido bem sucedidas. Outra porção importante de células T CD4, as células T_{reg} , podem formar a base para a prevenção natural da doença autoimune, e esforços para desviar as respostas de células T efectoras para respostas de células T_{reg} pela modulação imune podem ser promissoras como novas terapias para o tratamento de autoimunidade.

15.7 As respostas autoimunes podem ser controladas em várias etapas por células T reguladoras

Células autorreativas que escaparam aos mecanismos de indução da tolerância ainda podem ser reguladas para que não causem doença clínica. Essa regulação ocorre de duas maneiras: a primeira é extrínseca, por meio de células T_{reg} específicas que exercem efeitos em células T ativadas, assim como em APCs; a segunda é intrínseca e relaciona-se com os limites no tamanho e na duração das respostas imunes que são programados nas próprias células. Primeiramente, será discutida a função das células T_{reg} , as quais foram introduzidas no Capítulo 9.

A tolerância devida a linfócitos reguladores é distinta de outras formas de autotolerância pelo fato de uma célula T_{reg} ter o potencial de suprimir linfócitos autorreativos que reconhecem antígenos diferentes dos reconhecidos pelas células T_{reg} (Fig. 15.9). Esse tipo de tolerância é conhecido como **tolerância reguladora** ou **tolerância infecciosa**. Um aspecto-chave da tolerância reguladora é que células reguladoras podem suprimir linfócitos autorreativos que reconhecem uma variedade de diferentes antígenos próprios, desde que os antígenos sejam do mesmo tecido ou sejam expressos pela mesma APC. Dois tipos gerais de células T_{reg} foram definidos experimentalmente. Um tipo, referido como células T_{reg} “naturais”, é composto pelas células T CD4 CD25 moderadamente autorreativas que expressam o fator de transcrição FoxP3 e escapam da deleção no timo e, quando ativadas por autoan-

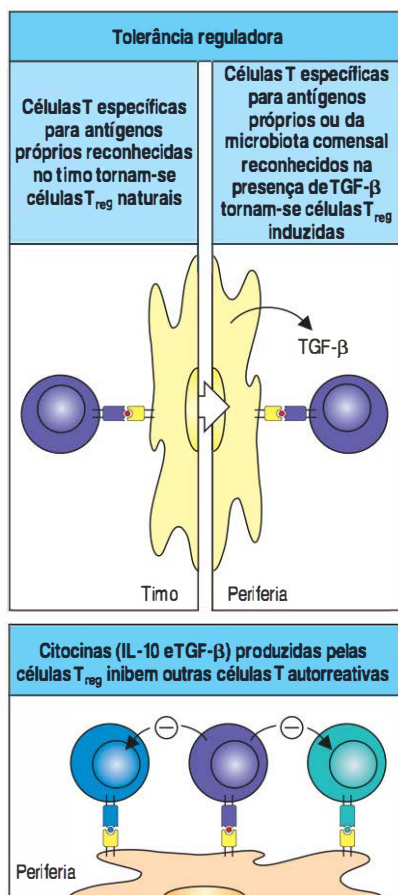


Figura 15.9 A tolerância mediada por células T reguladoras pode inibir múltiplas células T autorreativas que reconhecem o mesmo tecido. Células T reguladoras (T_{reg}) autorreativas naturais especializadas desenvolvem-se no timo em resposta à fraca estimulação pelos antígenos próprios que não é suficiente para causar deleção, mas é maior que a requerida para a seleção positiva simples (figura superior, à esquerda). As células T_{reg} podem, ainda, ser induzidas de células T autorreativas virgens na periferia se a célula T virgem reconhecer seu antígeno e for ativada na presença da citocina fator de transformação do crescimento (TGF)- β (figura superior, à direita). A figura inferior mostra como as células T_{reg} , tanto naturais quanto induzidas, podem inibir outras células T autorreativas. Se as células T_{reg} encontrarem seus antígenos próprios em uma célula apresentadora de antígeno (APC), secretarão citocinas inibidoras como interleucina (IL)-10 e TGF- β que inibem todas as células T autorreativas circundantes, independentemente de sua especificidade autoantigênica precisa.

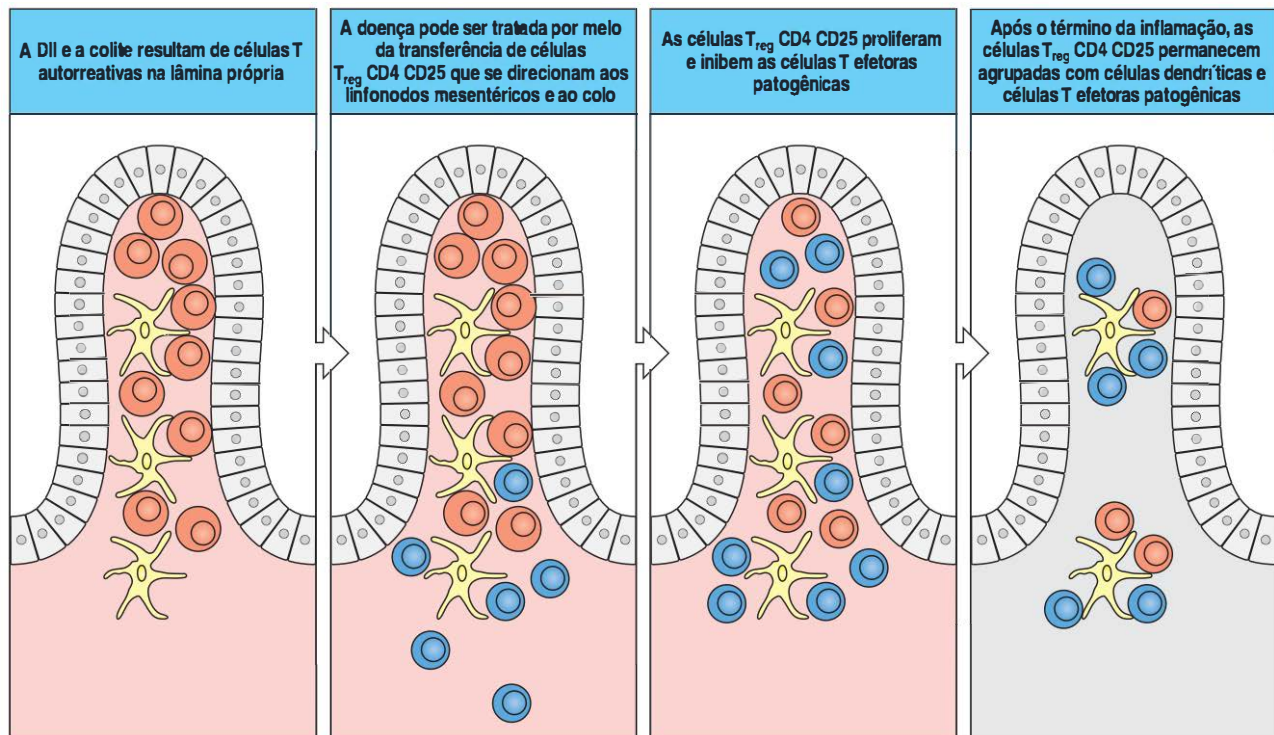
tígenos nos tecidos periféricos, não se diferenciam em células que podem iniciar resposta autoimune. Ao contrário, elas inibem outras células T autorreativas que reconhecem antígenos no mesmo tecido e previnem sua diferenciação em células T efetoras ou previnem sua função efetora. O segundo tipo, denominado células T_{reg} “induzidas” ou “adaptativas”, desenvolve-se nos tecidos imunes periféricos em resposta aos antígenos reconhecidos como células dendríticas “imaturas” que produzem TGF- β na ausência de citocinas pró-inflamatórias. Administrar a animais grandes quantidades de autoantígeno oralmente, que induz a chamada tolerância oral (ver Seção 12.15), pode, muitas vezes, levar à falta de resposta a esses antígenos quando administrados por outras vias e pode prevenir doenças autoimunes. A tolerância oral é rotineiramente gerada para antígenos como antígenos alimentares e é acompanhada pela geração de células T_{reg} induzidas nos linfonodos mesentéricos intestinais drenantes. Essas células são conhecidas por suprimir respostas imunes a antígenos no próprio intestino, porém, ainda não se sabe exatamente como a supressão no restante do sistema imune periférico é alcançada. Muitos pesquisadores têm suposto que as células T_{reg} podem ter potencial terapêutico no tratamento de doenças autoimunes se puderem ser isoladas ou induzidas a se diferenciar e, assim, ser infundidas nos pacientes.

Uma característica comum de todas as células T_{reg} naturais e muitas induzidas é a expressão de CD4 e CD25 (cadeia α do receptor de IL-2) na sua superfície e sua expressão do fator de transcrição FoxP3 (ver Seção 9.19). Que FoxP3, e as células T_{reg} cujo desenvolvimento e função FoxP3 controla, é importante para a manutenção da tolerância imune é evidente pelo fato de humanos e camundongos que carregam mutações no gene para FoxP3 rapidamente desenvolverem autoimunidade sistêmica severa (discutido na Seção 15.20). Uma função protetora para as células T_{reg} que expressam FoxP3 tem sido demonstrada a respeito de diversas síndromes autoimunes em camundongos, incluindo diabetes, EAE, LES e inflamação do intestino grosso ou do colo (colite). Experimentos em modelos murinos dessas doenças mostram que as células T_{reg} CD4 CD25 suprimem a doença quando transferidas *in vivo* e que a depleção dessas células exacerba ou causa a doença. Um modelo proposto para a resolução de colite autoimune em camundongos por células T_{reg} CD4 CD25 é mostrado na Figura 15.10. Além disso, foi demonstrado que essas células T_{reg} CD4 CD25 previnem ou amenizam outras síndromes imunopatológicas, como a doença do enxerto *versus* hospedeiro e a rejeição de enxerto, que serão descritas adiante neste capítulo.

A importância das células T_{reg} tem sido demonstrada em várias doenças humanas autoimunes. Por exemplo, em pacientes com esclerose múltipla ou com síndrome poliglandular autoimune tipo 2 (condição rara na qual duas ou mais doenças autoimunes ocorrem simultaneamente), a atividade supressora das células T_{reg} CD4 CD25 é defeituosa, embora seja normal em números. Uma situação diferente ocorre em pacientes com artrite reumatoide. As células T_{reg} CD4 CD25 periféricas desses pacientes foram eficazes na supressão da proliferação das células T efetoras *in vitro* dos próprios pacientes, mas não suprimiram a secreção de citocinas inflamatórias por essas células. Portanto, evidências crescentes sustentam a ideia de que as células T_{reg} têm normalmente papel importante na prevenção da autoimunidade, e que a autoimunidade pode ser acompanhada por vários defeitos funcionais nessas células.

As células T_{reg} que expressam FoxP3 não constituem o único tipo de linfócitos reguladores que têm sido encontradas. Células T_{reg} que não expressam FoxP3 têm sido identificadas *in vitro* e *in vivo*. Essas células são caracterizadas por sua produção de IL-10 e são enriquecidas nos tecidos intestinais, onde elas mostraram, em modelos experimentais de camundongos, suprimir a doença intestinal inflamatória (DII), uma doença autoinflamatória, por meio de mecanismo dependente de IL-10.

Quase qualquer tipo de linfócito tem demonstrado atividade reguladora em alguma circunstância. Mesmo as células B podem regular experimentalmente síndro-



mes autoimunes induzidas, incluindo artrite induzida por colágeno (AIC) e EAE em camundongos. Essa atividade reguladora é provavelmente mediada de maneira similar à das células T_{reg} CD4, com secreção de citocinas que inibem a proliferação de células T e a diferenciação de células T efectoras sendo de principal importância.

Além da regulação extrínseca das células T e B autorreativas pelas células reguladoras, os linfócitos têm limites intrínsecos para a proliferação e a sobrevivência que ajudam a restringir as respostas autoimunes, bem como as respostas imunes normais (ver Seção 11.12). Isso é ilustrado pelos efeitos nas mutações nas vias que controlam a apoptose, como a via Bcl-2 ou a via Fas (ver Seção 7.23), que levam à autoimunidade espontânea, como será possível verificar adiante neste capítulo. Essa forma de autoimunidade indica que células autorreativas são normalmente geradas e, então, controladas por apoptose. Isso parece ser um importante mecanismo para a tolerância tanto para células T quanto para células B.

Resumo

A distinção do que é próprio e do que é estranho não é perfeita, parcialmente devido à sua natureza indireta e parcialmente em virtude da pressão seletiva de evolução para descobrir o equilíbrio adequado entre evitar a doença autoimune e preservar a competência imune. Assim, linfócitos autorreativos sempre existem no repertório imune natural, mas muitas vezes não são ativados. Na doença autoimune, por várias razões, essas células tornam-se ativadas por meio de autoantígenos específicos. Se a ativação persistir, funções efectoras idênticas às desencadeadas em resposta a patógenos são geradas e causam a doença. O sistema imune possui um extraordinário conjunto de mecanismos que trabalham em conjunto para prevenir a doença autoimune (ver Fig. 15.2). Essa ação coletiva tem a vantagem de que cada etapa não precisa atuar perfeitamente nem ser aplicada a todas as possíveis células autorreativas. As etapas de autotolerância iniciam durante o desenvolvimento de linfócitos, quando as células T autorreativas no timo e de células B na medula óssea são dele-

Figura 15.10 Células T reguladoras CD4 CD25 inibem a colite por meio de sua migração ao colo e a linfonodos mesentéricos, onde interagirão com células dendríticas e células T efectoras. Células T virgens que contêm clones autorreativos (primeira figura, células rosa) causam colite quando transferidas a camundongos deficientes em células T. A população virgem não tem células T reguladoras (T_{reg}) CD4 CD25, mas se estas forem também transferidas em conjunto com as células T virgens (segunda figura; as células T_{reg} estão em azul), a colite será bloqueada. O mecanismo de bloqueio inclui a migração de células T_{reg} a linfonodos mesentéricos (não mostrado) e, por último, à lâmina própria do colo. As células T_{reg} proliferam e secretam citocinas reguladoras (terceira figura), incluindo IL-10, que é essencial, e interagem com as células dendríticas e as células T autorreativas, reduzindo a ativação (indicado por células rosa de tamanho menor) e a inflamação. Uma vez que a inflamação tenha se instalado, as células T_{reg} permanecem na lâmina própria (quarta figura). DII, doença intestinal inflamatória. (Com base em figura de F. Powrie.)

tadas ou, no caso de células T CD4, dão origem a uma subpopulação de antígenos autorreativos, células T_{reg} CD4 CD25 que tendem a suprimir as respostas imunes. Mecanismos de tolerância periférica, como anergia periférica e deleção, ou o desenvolvimento extratímico de células T_{reg} induzidas, existem para complementar os mecanismos de tolerância central para antígenos que não são expressos no timo ou na medula óssea. Linfócitos fracamente autorreativos não são removidos nessa etapa. Estender mecanismos de tolerância recessivos, como deleção, às células fracamente autorreativas importaria grande limitação no repertório imune, resultando em respostas imunes prejudicadas a patógenos. Em vez disso, as células fracamente autorreativas seriam suprimidas quando ativadas, por mecanismos que incluem inibição por células T_{reg} , que são autorreativas, apesar de não serem patogênicas. Células T_{reg} podem inibir uma variedade de linfócitos autorreativos, sempre que as células reguladoras tenham como alvo autoantígenos localizados na mesma proximidade de autoantígenos aos quais linfócitos autorreativos respondem. Isso permite que as células reguladoras encontrem e suprimam sítios de inflamação autoimune. Um mecanismo final que controla a autoimunidade é a tendência natural de respostas imunes serem limitadas em relação ao que é próprio: existem programas intrínsecos em linfócitos ativados que os predis põem à apoptose. Linfócitos ativados também adquirem sensibilidade a sinais externos indutores de apoptose, como os mediados pelo sistema Fas.

Doenças autoimunes e mecanismos de patogênese

Serão descritas algumas das síndromes autoimunes mais comuns e as maneiras pelas quais a perda de autotolerância e a expansão de linfócitos autorreativos levam ao dano tecidual. Esses mecanismos de patogênese assemelham-se em grande parte aos utilizados para alvejar patógenos invasores. A lesão por autoanticorpos, mediada por meio dos sistemas do complemento e do receptor Fc, tem importante papel em algumas doenças, como o LES. De maneira similar, células T citotóxicas direcionadas para tecidos próprios os destroem, assim como destruiriam células infectadas por vírus; essa é uma forma pela qual células β pancreáticas são destruídas no diabetes. Entretanto, proteínas próprias não são facilmente eliminadas, com raras exceções, como as unicamente expressas pelas células das ilhotas pancreáticas, e assim, a resposta continua. Alguns mecanismos de patogênese são únicos para a autoimunidade, como anticorpos contra receptores em superfícies celulares que afetam a função da célula, como ocorre na miastenia grave, bem como em reações de hipersensibilidade. Nesta parte do capítulo, serão discutidos os mecanismos patogênicos em algumas síndromes clínicas de doenças autoimunes.

15.8 Respostas imunes adaptativas específicas a antígenos próprios podem causar doença autoimune

Em determinadas linhagens de animais experimentais geneticamente suscetíveis, a doença autoimune pode ser induzida artificialmente pela injeção de tecidos “próprios” de um animal geneticamente idêntico que foram misturados com fortes adjuvantes contendo bactérias (ver Apêndice I, Seção A.4). Isso demonstra, diretamente, que a autoimunidade pode ser provocada pela indução de resposta imune adaptativa específica a antígenos próprios. Esses desenhos experimentais demonstram a importância da ativação de outros componentes do sistema imune, sobretudo células dendríticas, pelas bactérias presentes no adjuvante. Existem inconvenientes no uso de modelos animais para o estudo da autoimunidade. Em humanos e em animais geneticamente predispostos à autoimunidade, ela, em geral aumenta espontaneamente: isto é, não se sabe quais eventos iniciam a resposta imune contra o que é próprio, levando à doença autoimune. Por meio do estudo de padrões de autoanticorpos e dos tecidos particularmente afetados, tem sido possível identi-