

Imunidade Especializada em Barreiras e Tecidos Imunologicamente Privilegiados

Prof. Uderlei

Introdução

- O sistema imune gastrintestinal lida com a presença de trilhões de bactérias comensais no lúmen intestinal, prevenindo sua invasão e tolerando sua presença, enquanto também identifica e responde aos patogênicos (numericamente raros).

Sistema imune nas barreiras epiteliais

- Existe uma organização de uma camada epitelial externa prevenindo a invasão microbiana.
- O tecido conjuntivo subjacente contem células que mediam as respostas imunes aos micro-organismos comensais ou patogênicos invasores.
- Linfonodos drenantes iniciam a resposta imune adaptativa aos micro-organismos invasores.

Características gerais da imunidade nas barreiras epiteliais

- Mucosas gastrintestinal, broncopulmonar, geniturinária e o sistema imune cutâneo (pele).
- Os linfócitos efetores gerados nos linfonodos drenantes ou no MALT (Tecidos Linfoides Associados à Mucosa) migrarão para ponto de infecção.
- O SI regional evita respostas indesejáveis a micro-organismos não patogênicos e substâncias estranhas.

Características da Imunidade Regional

TABELA 13–1 Características da Imunidade Regional

Região	Desafios Especiais	Características Anatômicas Especiais	Células ou Moléculas Especializadas: Funções
Trato gastrointestinal	Tolerância a抗énos alimentares Tolerância a microbiota comensal, mas responsável a patógenos raros Enorme área de superfície	Tonsilas palatinas Placas de Peyer, folículos da lámina própria	Células epiteliais intestinais: secreção mucosa Células M: amostras de抗énos luminais Células de Paneth: produção de defensina IgA, IgM secretoras: neutralização de micro-organismos no lúmen Subpopulações de DC: amostragem抗énica luminal; amostragem抗énica da lámina própria; indução de tolerância da célula T; ativação da célula T efetora; Indução de troca de classe para IgA na célula B; impressão do fenótipo de localização intestinal de células B e T
Sistema respiratório	Exposição a uma mistura de patógenos, micro-organismos inócuos e partículas provenientes do ar	Tonsilas faríngeas	Células epiteliais respiratórias ciliadas: muco e produção de defensina e movimentação do muco com os micro-organismos e partículas capturados do exterior das vias aéreas IgA, IgM, IgG secretoras: neutralização de micro-organismos no exterior das barreiras epiteliais
Sistema imune cutâneo	Grande área de superfície	Barreira epitelial escamosa, estratificada, queratinizante	Queratinócito: produção de queratina, secreção de citocinas e defensinas Célula de Langerhans: amostragem抗énica epidérmica Subpopulações de DC: amostragem抗énica dérmica; indução de tolerância da célula T; ativação da célula T efetora e impressão do fenótipo de localização cutânea

Questão

- Quais são os principais desafios que o sistema imune encontra nas barreiras?
- Como o sistema imune atua protegendo essas barreiras?

Imunidade no Trato Gastrintestinal

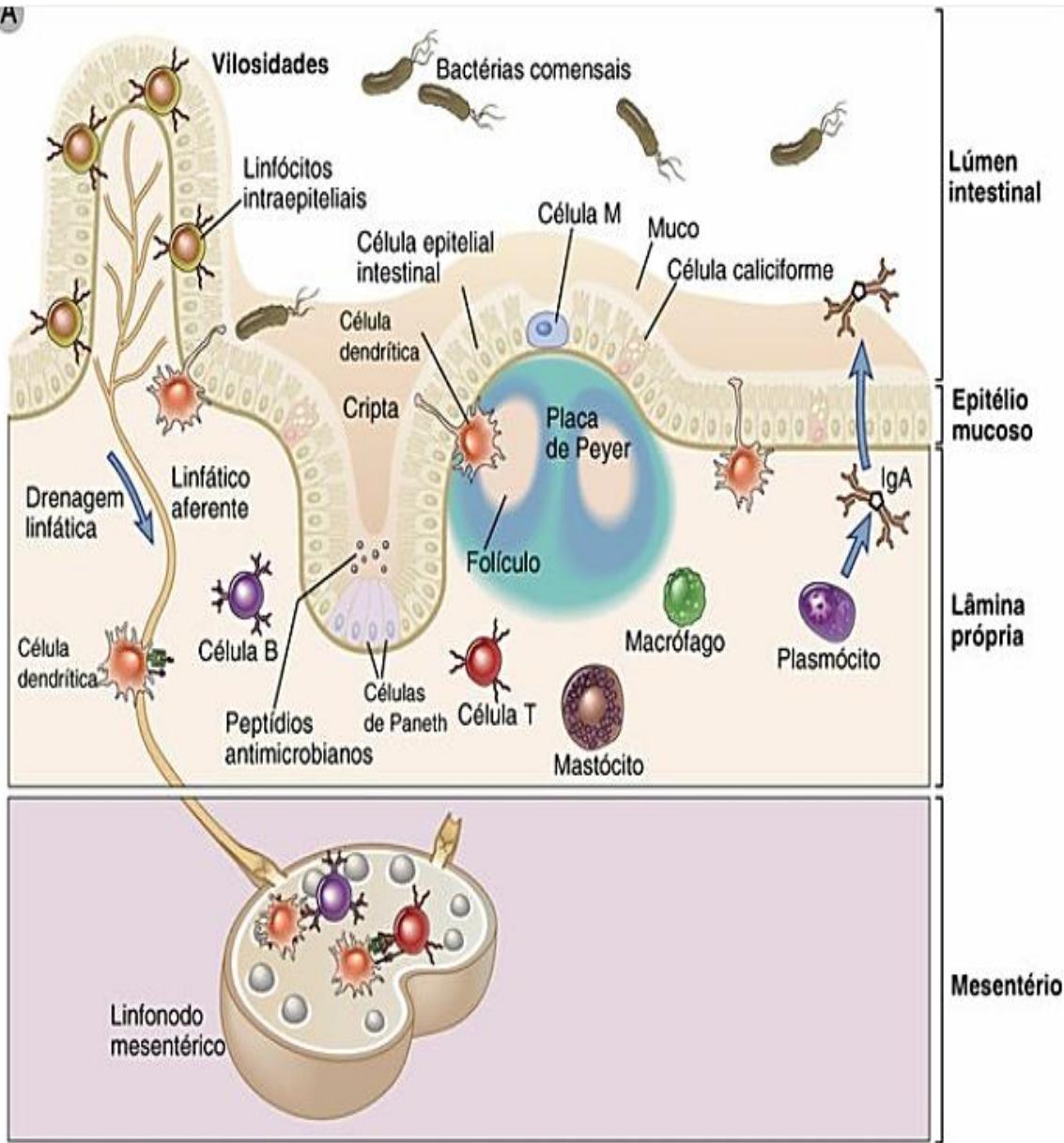
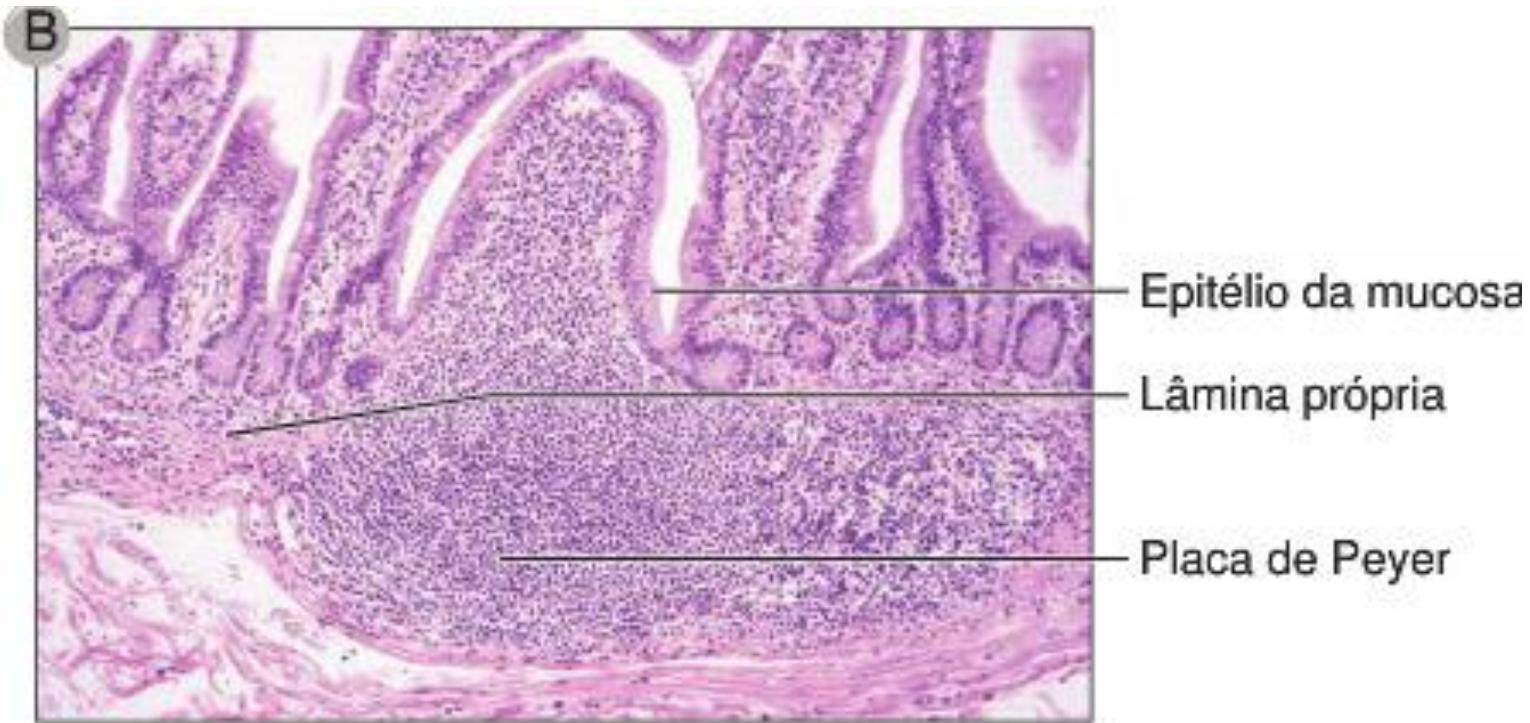


Diagrama esquemático dos componentes celulares do sistema imune da mucosa intestinal.

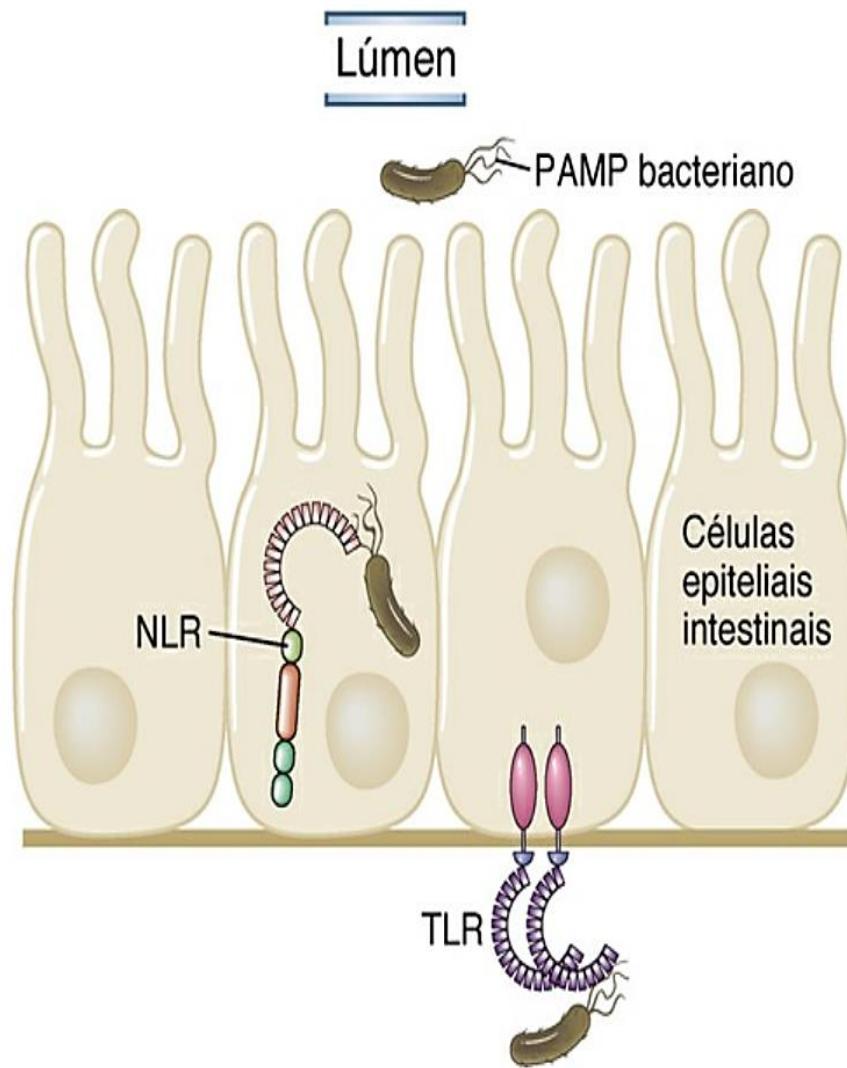
Mesentério

Imunidade no Trato Gastrintestinal



Fotomicrografia do tecido linfoide das mucosas no intestino humano. Agregados similares de tecido linfoide são encontrados em todo o trato gastrintestinal.

Imunidade Inata no Trato Gastrintestinal



Os receptores de reconhecimento de padrões moleculares que reconhecem a flagelina bacteriana são concentrados no citoplasma (NLR) ou na membrana basal (TLR) de células epiteliais intestinais, mas não na membrana apical/luminal, e assim não reconhecem micro-organismos do lúmen.

Questão

- Por que o sistema imune “tolera” os componentes da microbiota que não invadem as mucosas?

Imunidade Inata no Trato Gastrintestinal

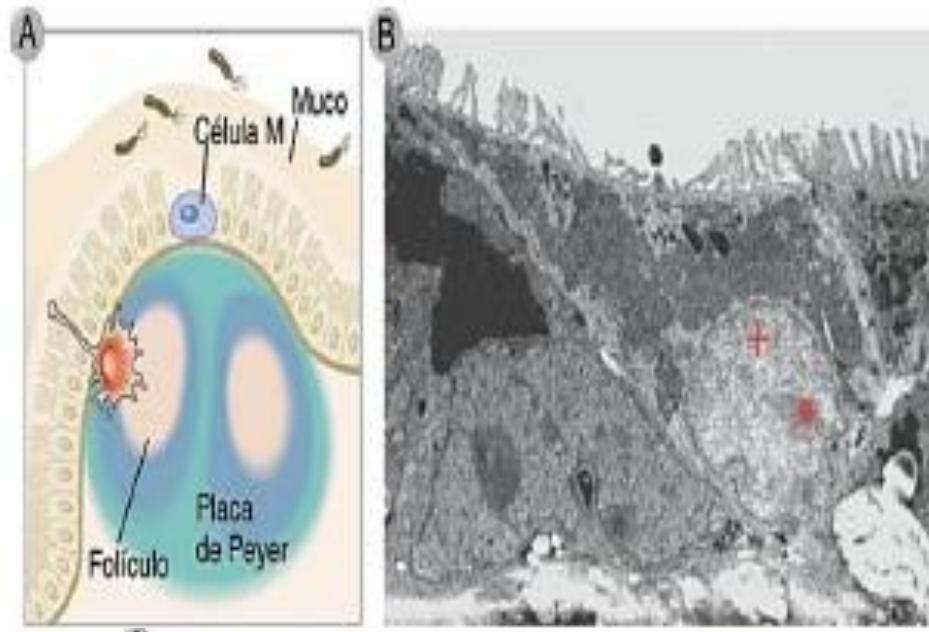
O epitélio intestinal gera respostas a patógenos, tolerância a organismos comensais e amostragem de抗ígenos.

As mucinas formam uma barreira física viscosa que previne o contato entre micro-organismos e células.

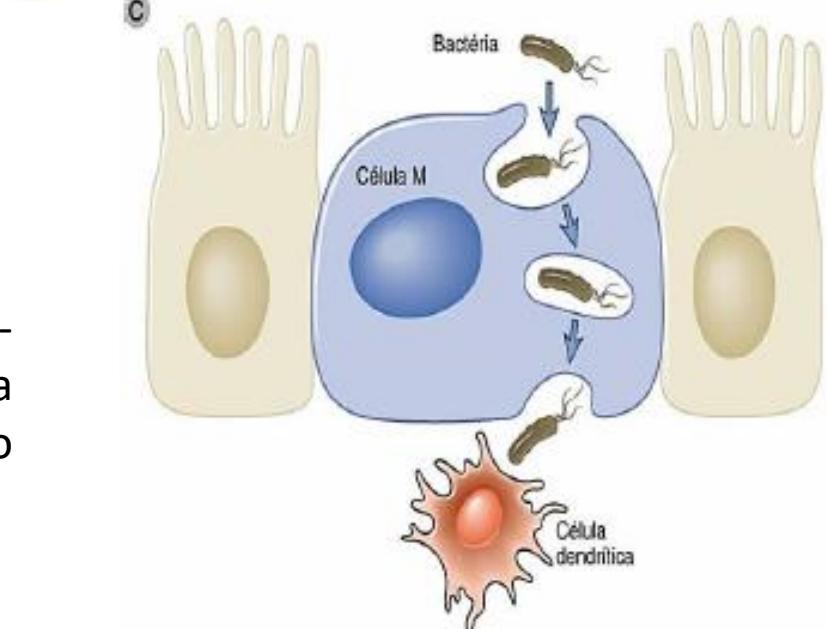
As defensinas produzidas por células epiteliais intestinais (Células de Paneth) fornecem proteção imune inata contra bactérias luminais.

Imunidade Adaptativa no Trato Gastrintestinal

(A) Células epiteliais intestinais M (Micropregas) recobre as placas de Peyer e os folículos linfoides da lâmina própria.



(B) Células M diferem-se das células epiteliais por apresentarem vilosidades curtas.



(C) As células M transportam micro-organismos ou moléculas pela barreira mucosa até os Tecidos Linfoideos Associados ao Intestino (GALT), onde são entregues às CD.

Imunidade Adaptativa no Trato Gastrintestinal

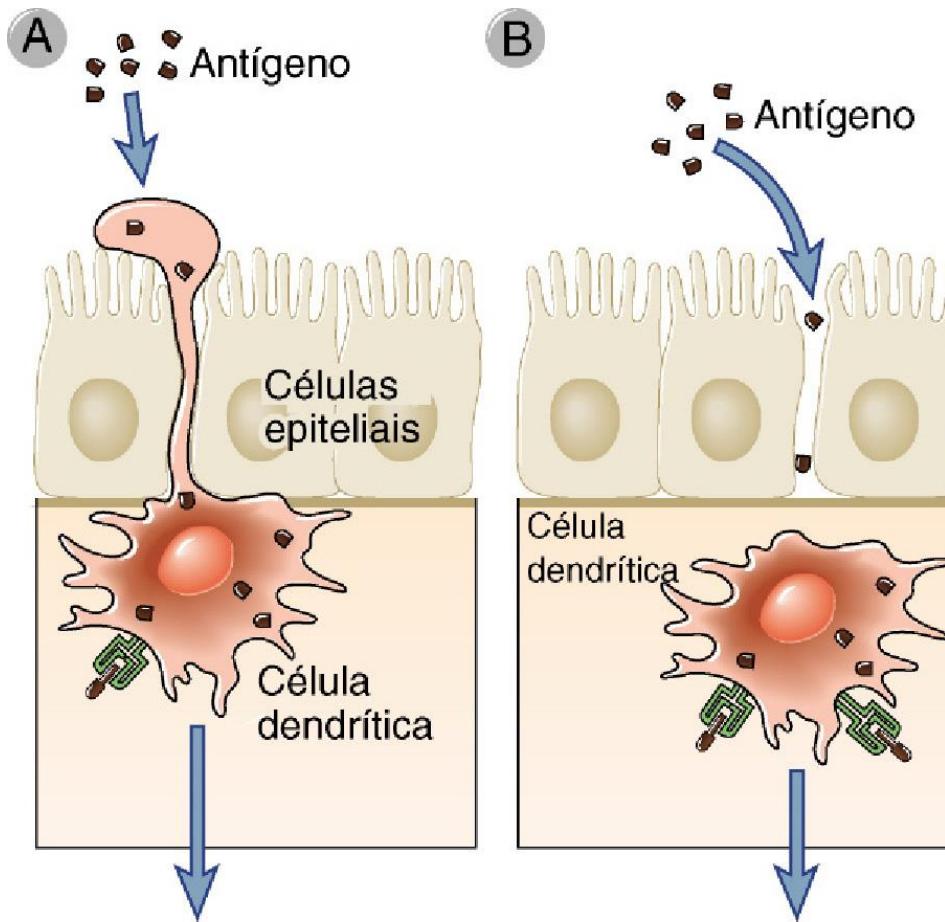
- A resposta imune celular protetora dominante é mediada por células efetoras TH17 (inflamação).
- Ativação das células T regulatórias (Treg), que são TCD4 com função de regular a resposta imune e manter a autotolerância.
- A RI adaptativa no intestino é iniciada por APCs associadas ao epitélio mucoso.

Sistema imune adaptativo no trato intestinal

Inclui o GALT (Tecidos Linfoides Associados ao Intestino), tais como as **tonsilas palatinas**, as **placas de Peyer** no íleo e estruturas similares no cólon. As células M expõem os抗ígenos no lúmen e os transportam para as APCs no GALT.

Reconhecimento de antígenos pelas CD intestinais

CD projetam o citoplasma entre as células epiteliais em direção ao lúmen. Macrófagos também podem reconhecer抗ígenos luminais.



Outras CD da
lâmina própria
reconhecem os
antígenos
derivados dos
conteúdos
luminais e que
passaram pela
barreira epitelial.

**Apresentação de antígeno às células
T em tecidos linfoideos associados à
mucosa ou a linfonodos mesentéricos**

Reconhecimento de antígenos pelas CD intestinais

- As CD presentes na mucosa intestinal reconhecem os抗ígenos que são apresentados às células T no GALT (Tecido Linfático Associado ao Intestino) e nos linfonodos mesentéricos.

Doenças intestinais relacionadas a respostas imunes anormais

- São doenças inflamatórias intestinais (**doença de Crohn e colite ulcerativa**), onde a resposta imune inata e adaptativa à microbiota intestinal não são adequadamente reguladas.
- Doença celíaca: Ocorrem respostas humorais e celulares ao glúten (trigo).

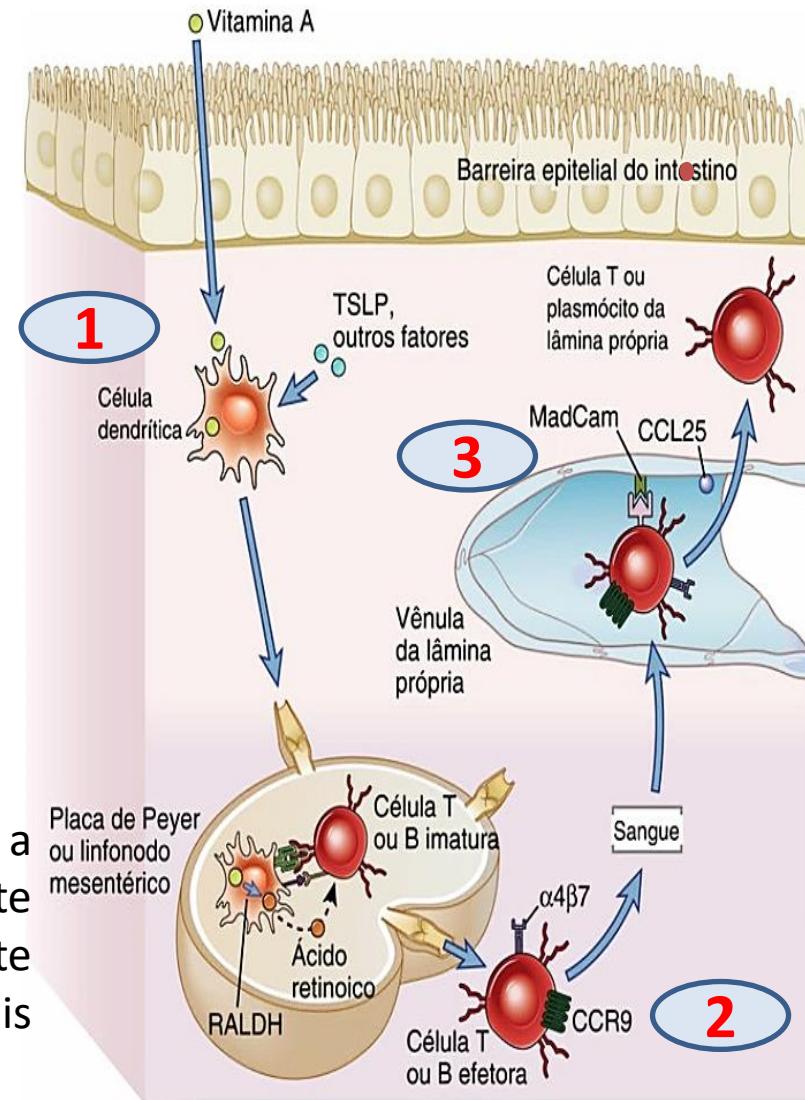
Imunidade Adaptativa no Trato Gastrointestinal

Homing intestinal dos linfócitos efetores.
(Homing = Teleguiado)

1) CD são induzidas pela Linfopoetina Estromal Tímica (TSLP) a converter a vitamina A em retinol.

2) LT ou LB imaturos são ativados pelo antígeno no GALT, expostos ao retinol, induzindo a expressão do receptor de quimiocina CCR9 e da integrina $\alpha 4\beta 7$ em plasmócitos e células T efetoras.

3) Os linfócitos efetores na circulação retornam para a lâmina própria, já que a quimiocina CCL25 (o ligante para CCR9) e a molécula de adesão MadCAM (o ligante para $\alpha 4\beta 7$) são expressas nas células endoteliais venulares.



Imunidade Humoral no Trato Gastrintestinal

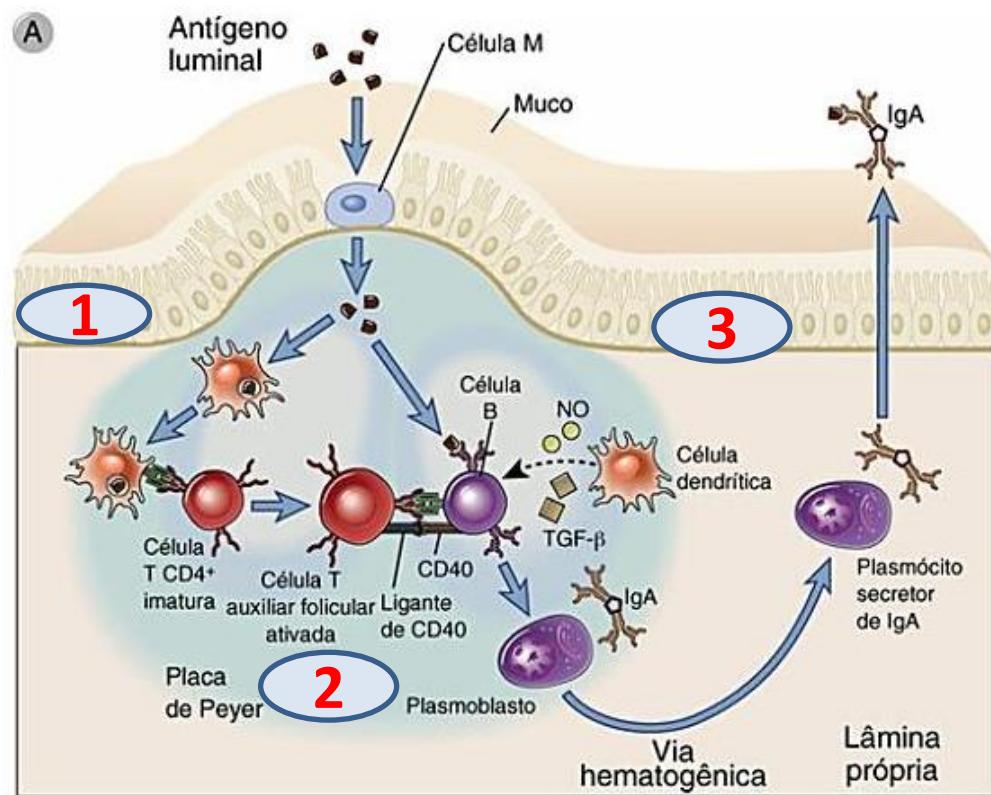
- A principal função da imunidade humoral é neutralizar micro-organismos luminais, e essa função é mediada pela IgA produzida no GALT (Tecidos Linfoides Associados ao Intestino).
- A produção dominante de IgA por plasmócitos intestinais é atribuída à indução seletiva no GALT e nos linfonodos mesentéricos.

Imunidade Humoral no Trato Gastrintestinal

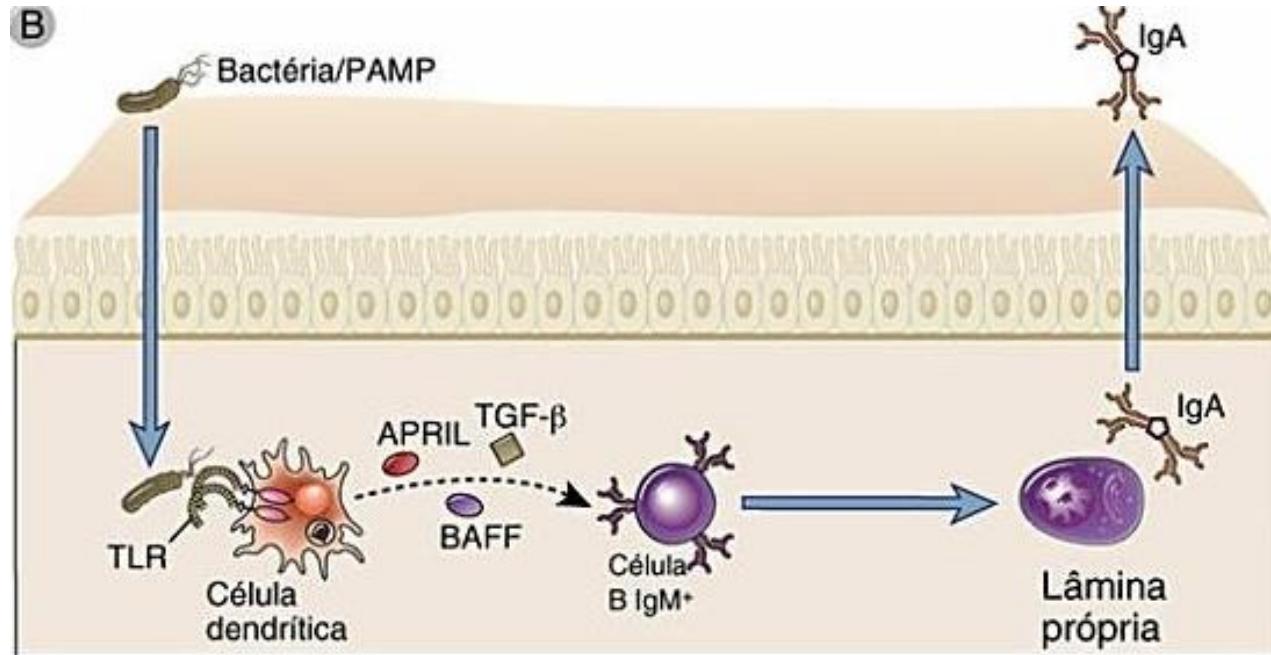
1- As CD das placas de Peyer capturam os抗ígenos bacterianos entregues pelas células M e migram para a zona folicular, onde os apresentam para LT CD4+ imaturos.

2 - Os LT ativados diferenciam-se em LT auxiliar folicular e estabelecem interações com LB IgM+IgD+.

3 - A troca de classe para IgA é estimulada pela ligação do CD40L no LT ao CD40 no LB, juntamente à ação do TGF- β (Fator de crescimento transformador). Esta via dependente de LT produz IgA de alta afinidade.

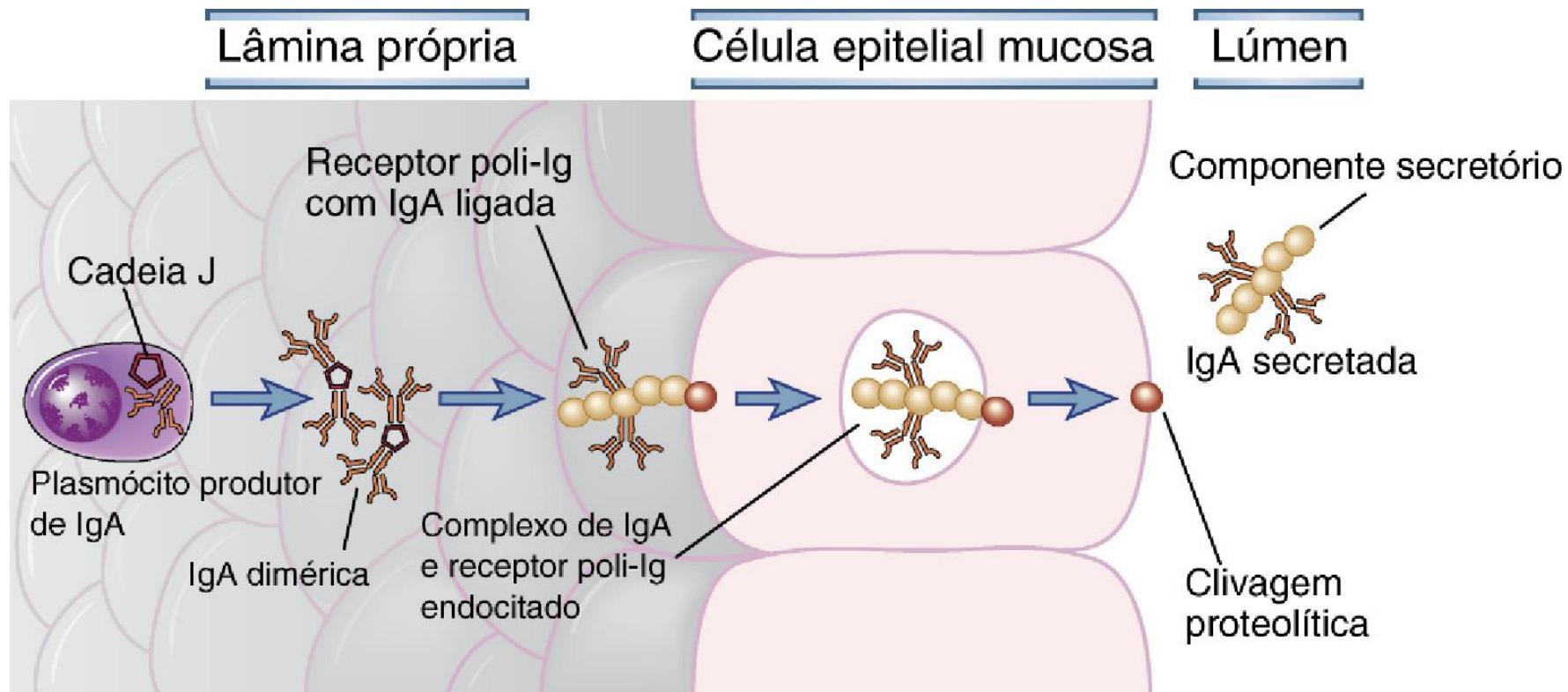


Imunidade Humoral no Trato Gastrintestinal



B) A troca para IgA independente de LT envolve a ativação de LB IgM+IgD+ por CD. As CD ativadas pelo ligante de TLR secretam citocinas (BAFF, APRIL e TGF- β) que induz a troca para IgA.

Transporte de IgA através das células epiteliais



A IgA produzida por plasmócitos na lâmina própria liga-se ao receptor poli-Ig na base de uma célula epitelial. O complexo é transportado através da célula epitelial, e a IgA é liberada para o lúmen por clivagem proteolítica (transcritoze).

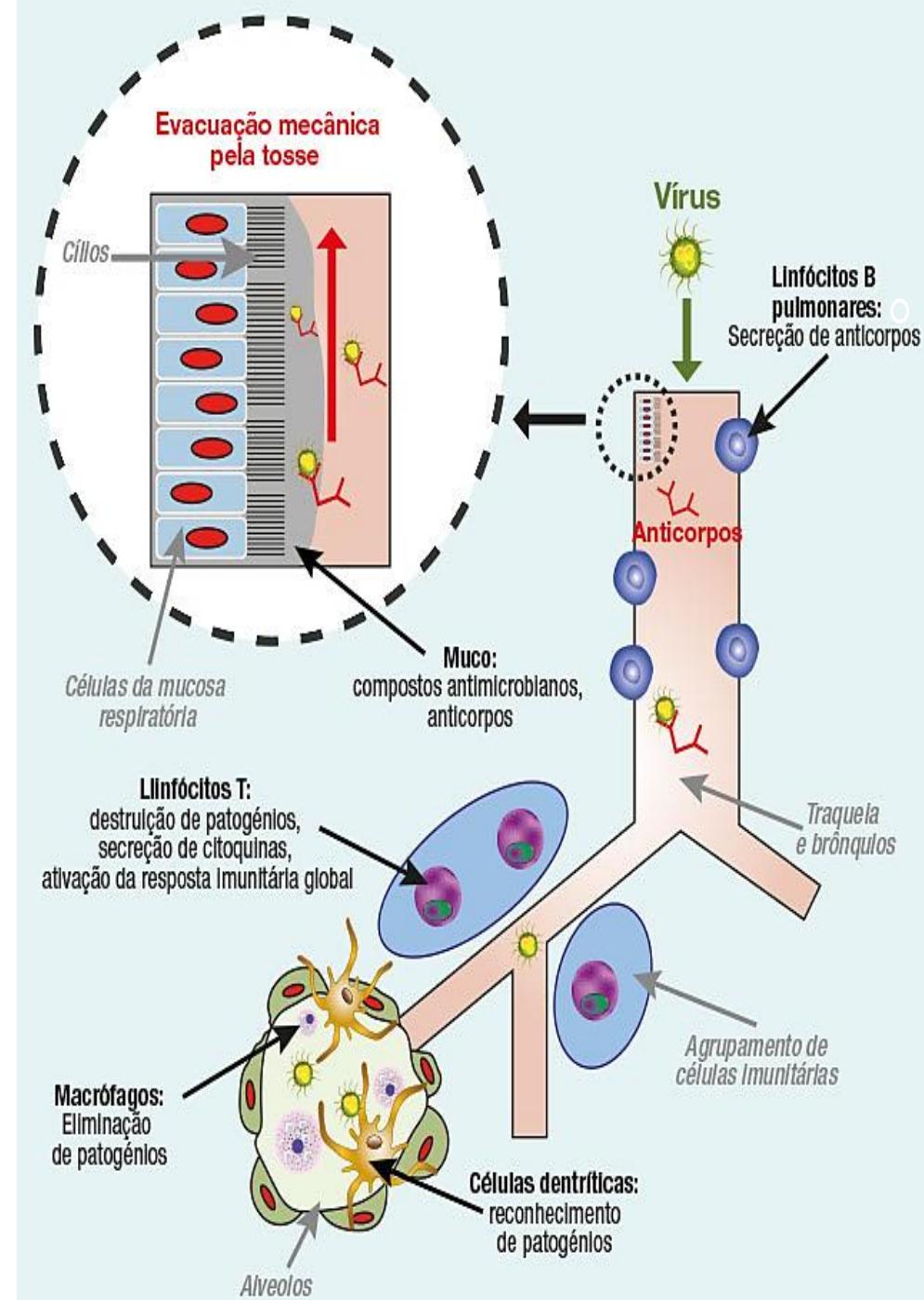
Imunidade Mediada por LT no Trato Gastrintestinal

- As CD e macrófagos estimulam a resposta protetora de LT efetores ou T reg que suprimem a imunidade aos antígenos ingeridos e aos organismos comensais.
- No trato GI, diferentes LT CD4+ efetores são induzidos e protegem contra diferentes espécies microbianas.
- Várias citocinas: TGF- β (Fator de crescimento transformador), IL-10 e IL-2, parecem manter a homeostase do SI intestinal. Deficiências nessas citocinas ou receptores resultam na inflamação intestinal patológica.

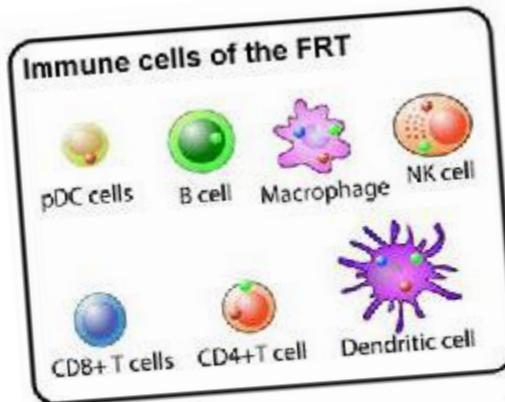
imunidade das mucosas no sistema respiratório

- Defende o hospedeiro de patógenos causadores de doenças alérgicas respiratórias, como a asma.
- A imunidade inata nos brônquios depende do muco para mover os micro-organismos para fora dos pulmões.
- As defensinas, proteínas surfactantes e macrófagos alveolares, têm funções antimicrobianas e anti-inflamatórias.
- Os LT reg e citocinas imunossupressoras são importantes para prevenir respostas a organismos não patogênicos ou outros antígenos inalados.

IMUNIDADE NO SISTEMA RESPIRATÓRIO

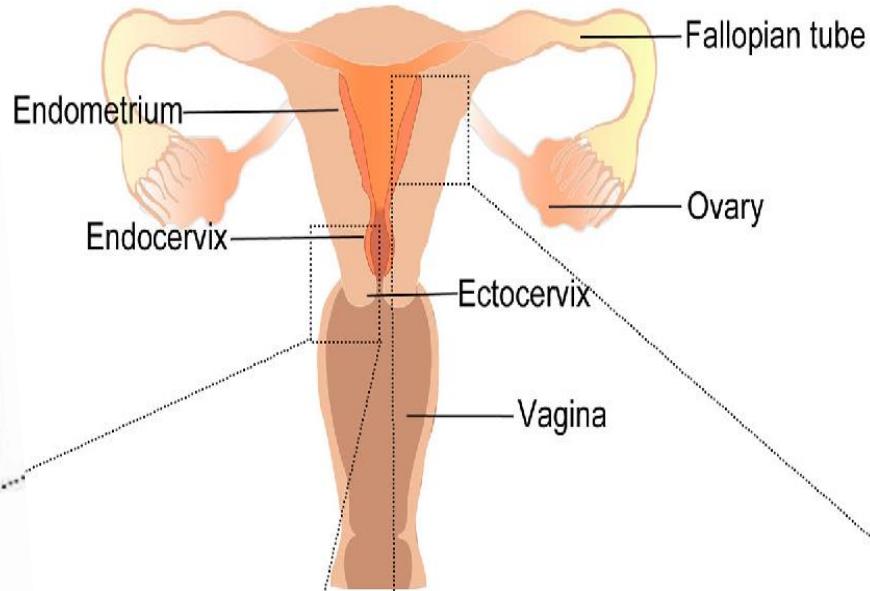


Imunidade no Sistema Geniturinário

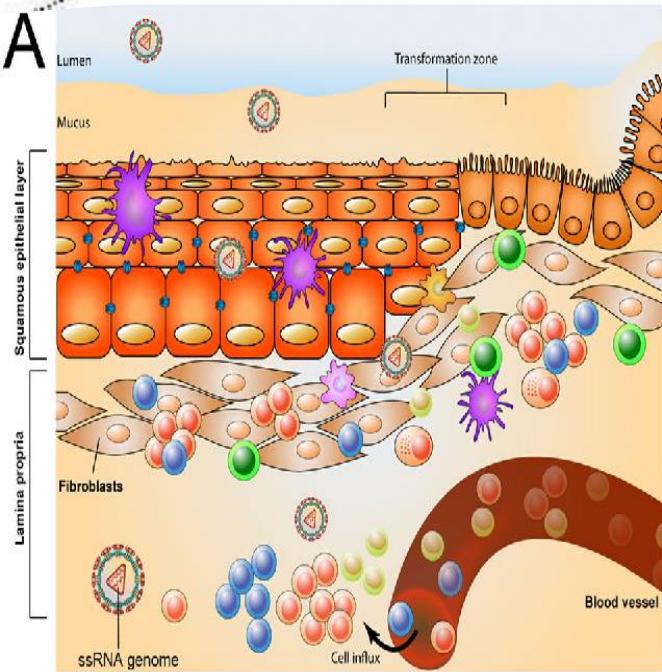


HIV Sensors

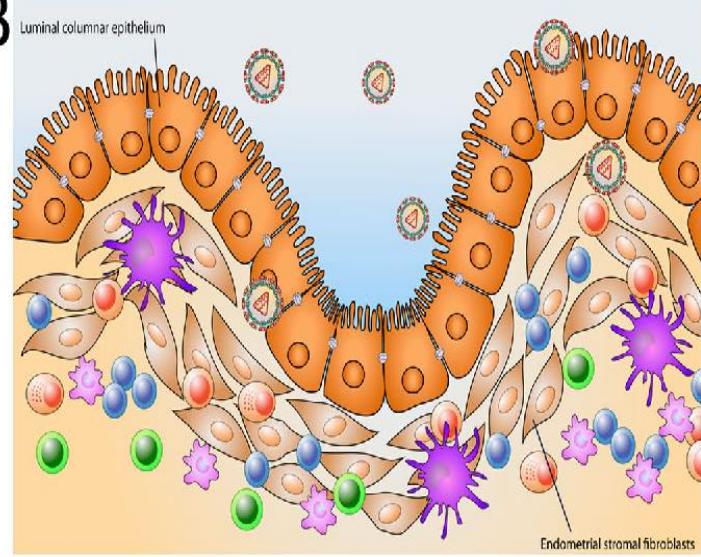
- IFI16
- cGAS
- TLR7



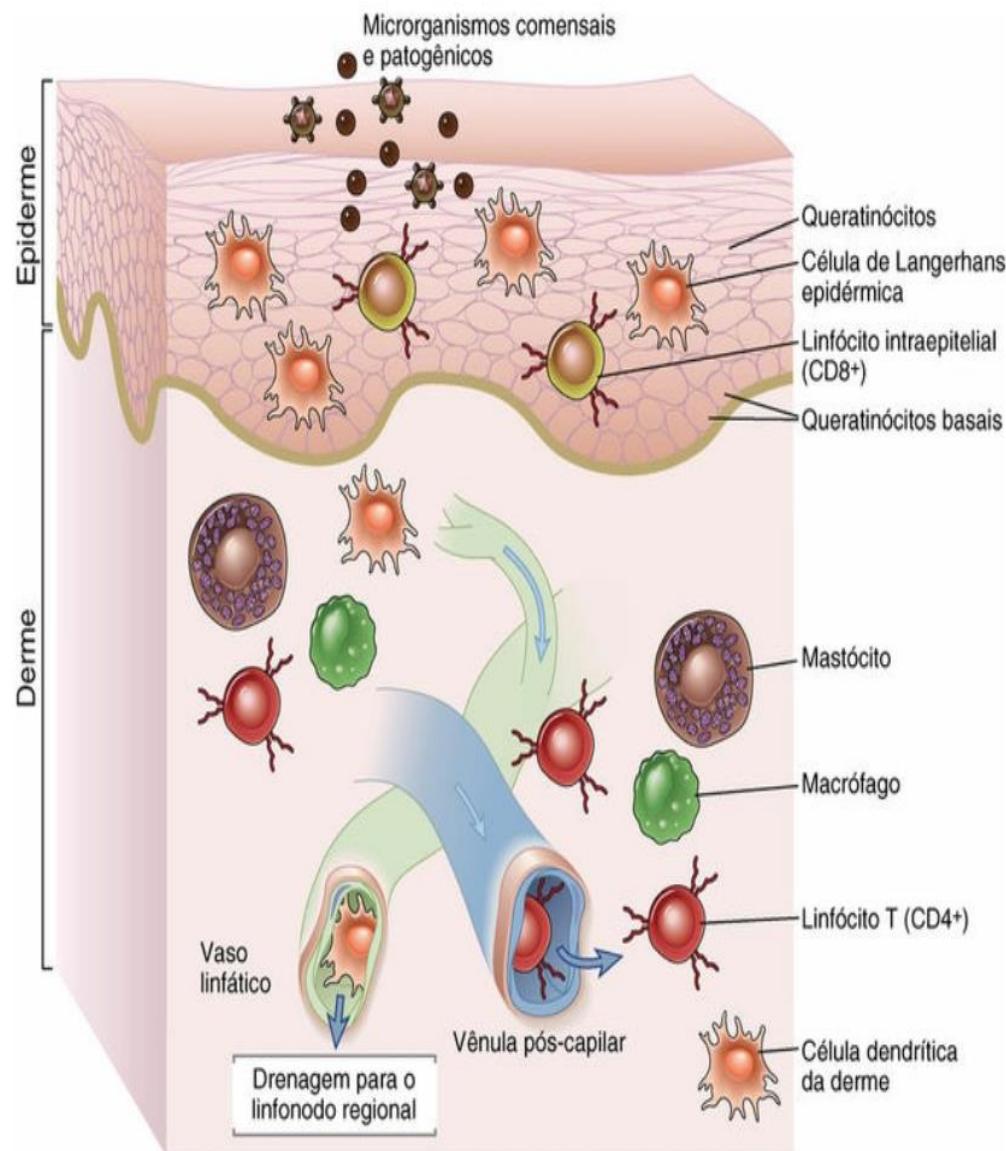
A



B



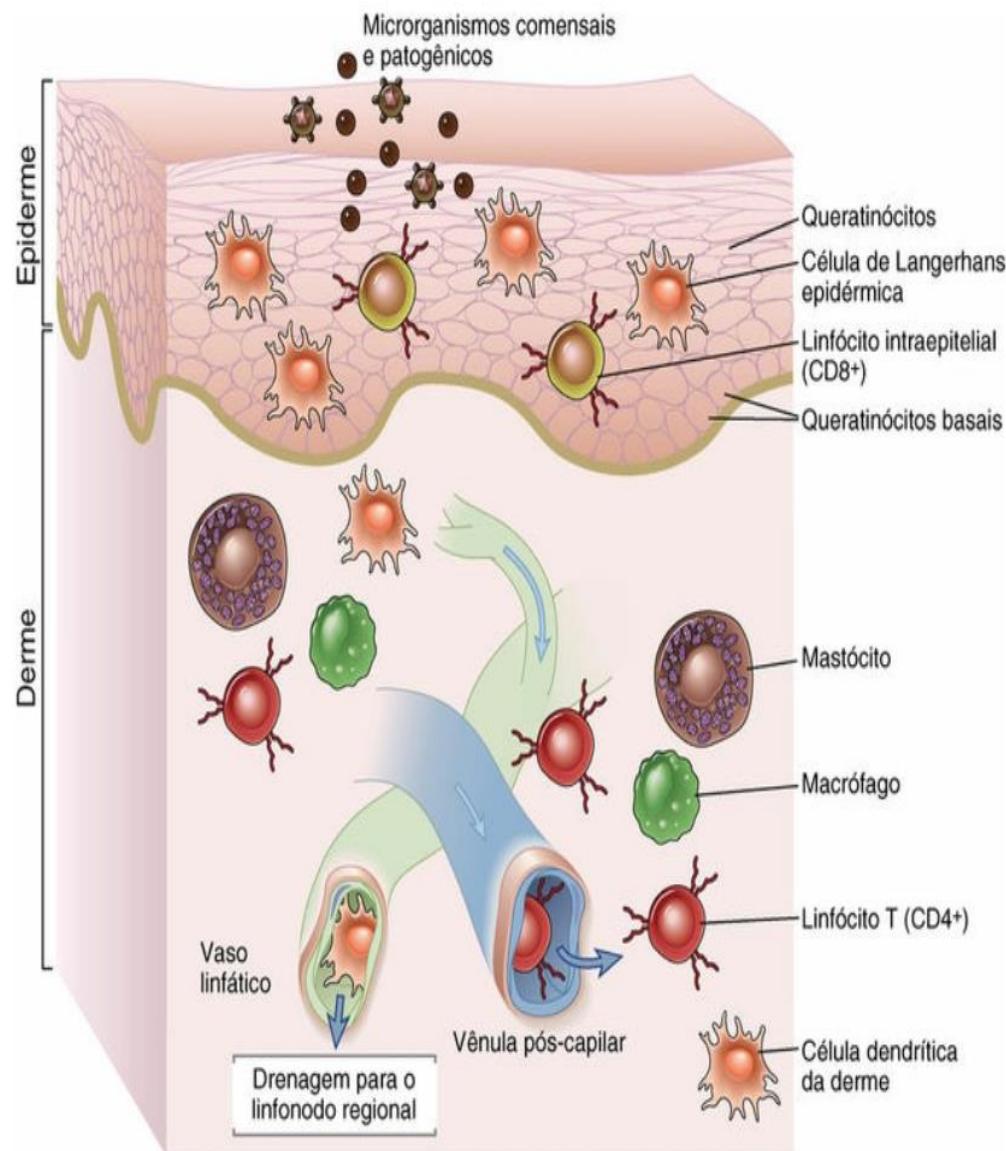
Sistema imune cutâneo



Queratinócitos, células de Langerhans e os linfócitos intraepiteliais, estão localizados na epiderme

LT, CD e os macrófagos estão situados na derme.

Sistema imune cutâneo

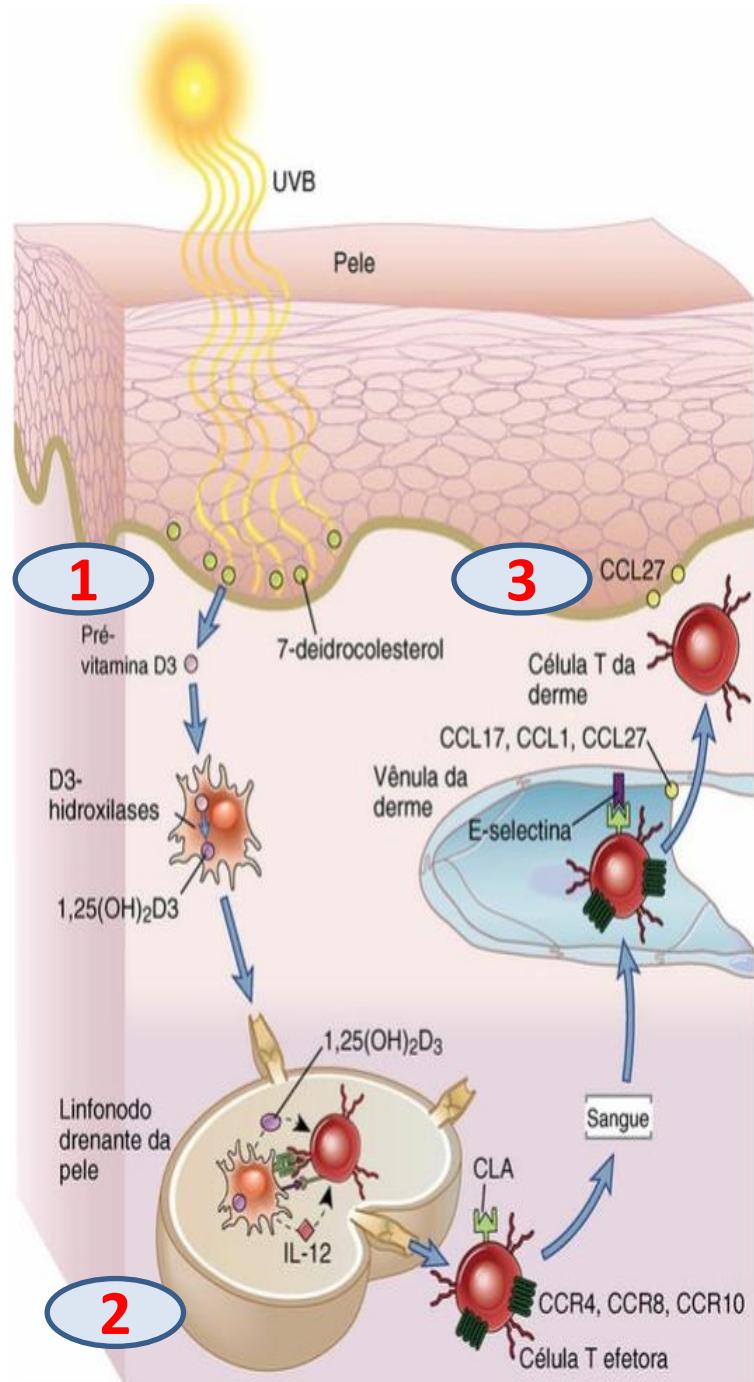


- Os queratinócitos produzem peptídeos antimicrobianos e citocinas que regulam as respostas imunes.
- As CD contribuem tanto para a resposta imune inata quanto para respostas de células T.
- A pele humana contém LT, 95% com fenótipo de memória.

Sistema imune cutâneo

As propriedades de *homing* (*teleguiagem*) dos linfócitos efetores na pele.

- 1) Os raios ultravioletas da luz solar (UVB) ativam a vitamina D.
- 2) A vit D induz a expressão de CCR10; a IL-12 induz a expressão do ligante de E-selectina, o antígeno de linfócito cutâneo (CLA); e outros sinais induzem a expressão de CCR4, CCR8 e CCR10.
- 3) Os LT na pele expressam moléculas de homing que direcionam sua migração para fora dos microvasos da derme.



Os locais imunologicamente privilegiados

- São tecidos onde as respostas imunes não são prontamente iniciadas, incluem o cérebro, a câmara anterior do olho e o testículo.
- Os mecanismos de privilégio imunológico incluem a existência de junções de oclusão entre as células endoteliais dos vasos sanguíneos, a produção local de citocinas imunossupressoras e a expressão de moléculas de superfície que inativam ou matam os linfócitos.

Tecidos imunologicamente privilegiados



Olho



Junções de oclusão e a resistência ao extravasamento de líquido dos vasos sanguíneos (barreira hemato-ocular).



Córnea avascular e a ausência de vasos linfáticos drenantes da câmara anterior.



Fatores solúveis imunossupressoras/antiinflamatórias, peptídios vasointestinais e somatostatina), TGF- β e indolamina 2,3-dioxigenase.



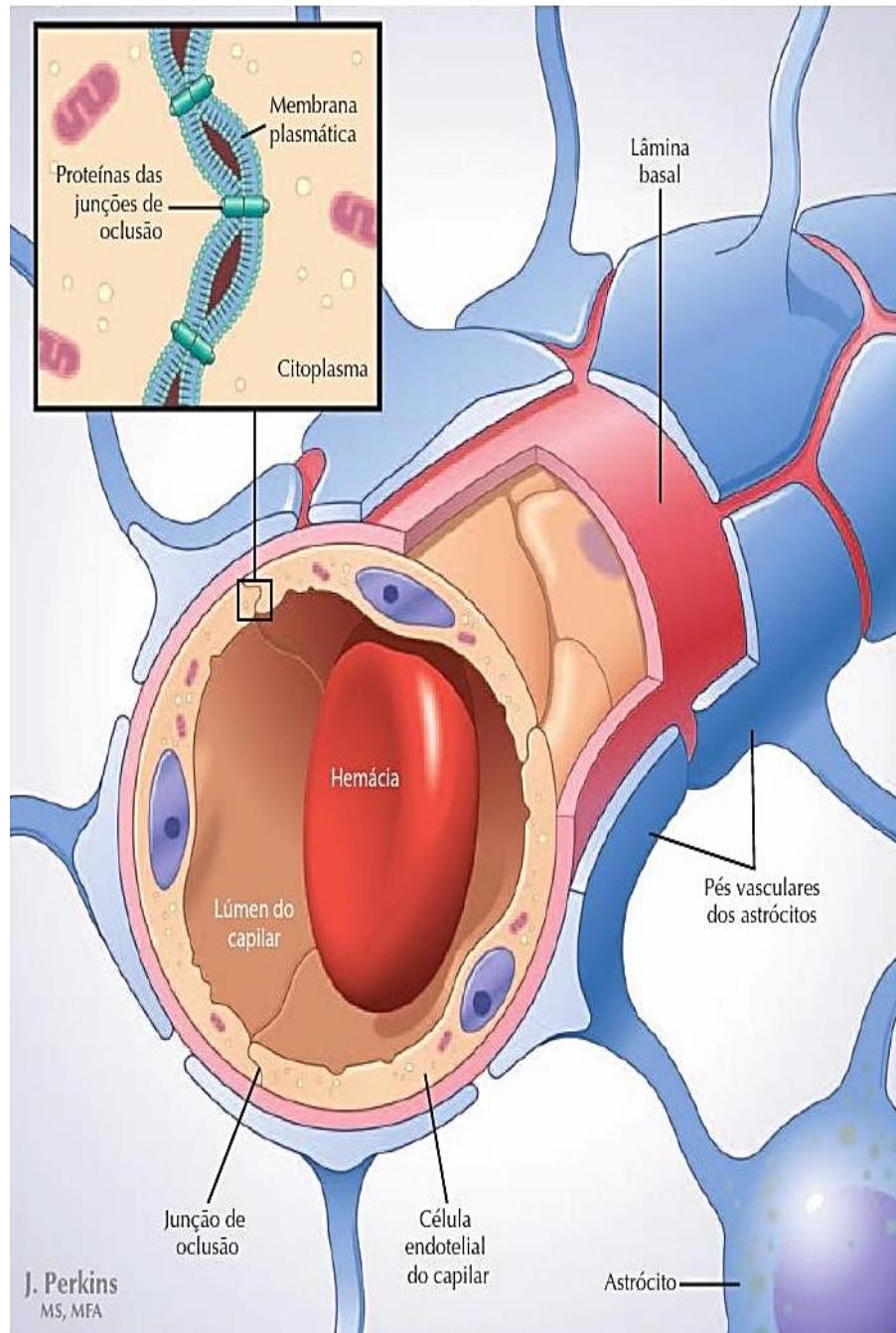
As células do epitélio da íris e o endotélio expressam o ligante de Fas e PD-L1, que podem induzir morte ou a inativação de células T.



O desvio imune associado à câmara anterior induz tolerância sistêmica àquele antígeno.

Tecidos imunologicamente privilegiados

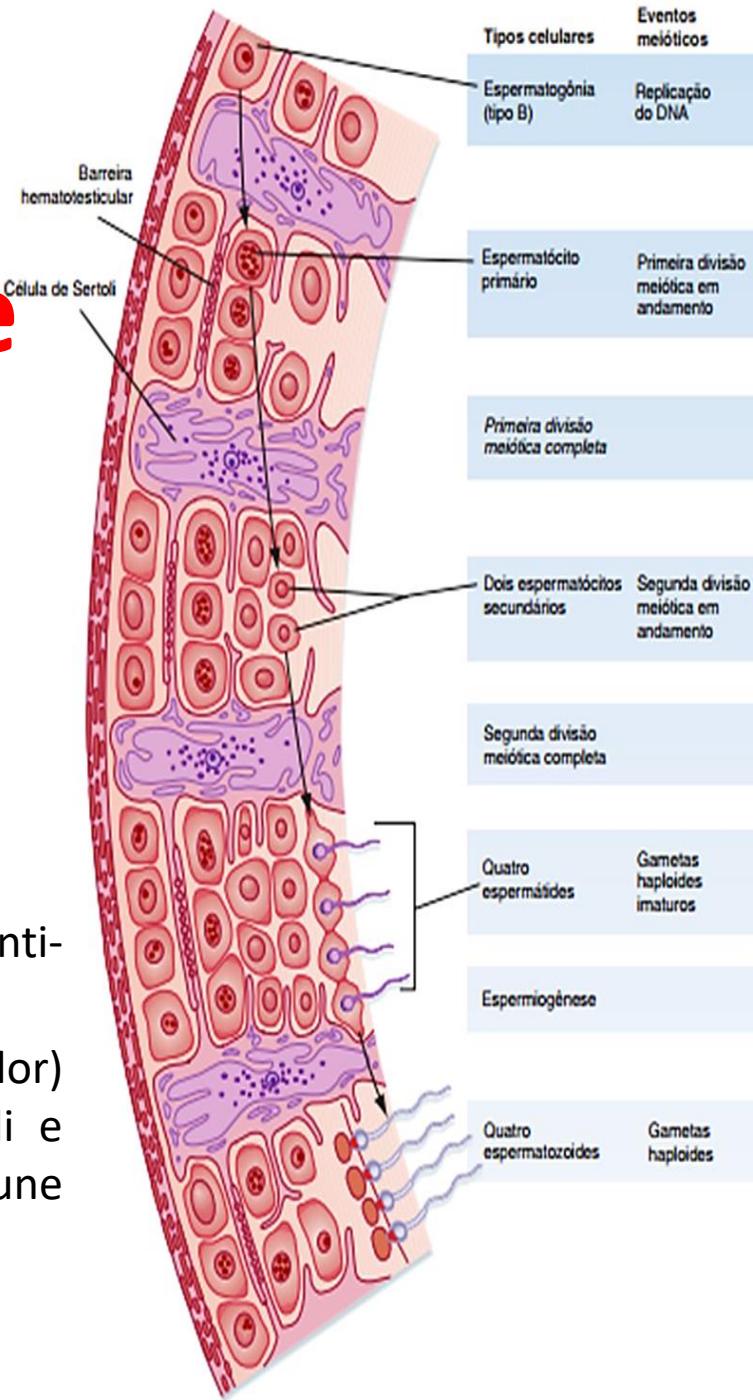
Barreira hematoencefálica



Tecidos imunologicamente privilegiados

TESTÍCULO

- Barreira hemato tecidual
- Os andrógenos, tem uma influência anti-inflamatória sobre os macrófagos.
- O TGF- β (Fator de crescimento transformador) é produzido por células de Leydig, Sertoli e peritubulares contribui para a supressão imune local.



Privilégio Imunológico no Feto de Mamíferos

- A decídua uterina pode ser um local no qual as respostas imunes são funcionalmente inibidas.
- A tolerância materna do feto pode ser mediada por Treg.
- As respostas imunes ao feto podem ser reguladas por concentrações locais de triptofano. Sabe-se que a enzima indolamina 2,3-dioxigenase (IDO) cataboliza o triptofano e que a droga inibidora de IDO induz abortos em camundongos.

