

# **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 antígenos alimentares Tolerância a microbiota comensal, mas responsivo a patógenos raros Enorme área de superfície	Tonsilas palatinas Placas de Peyer, folicúlos da lâmina própria	Células epiteliais intestinais: secreção mucosa Células M: amostras de antígenos luminiais Células de Paneth: produção de defensina IgA, IgM secretoras: neutralização de micro-organismos no lúmen Subpopulações de DC: amostragem antigênica luminal; amostragem antigênica da lâmina 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 antigênica epidérmica Subpopulações de DC: amostragem antigênica 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 Gastrointestinal

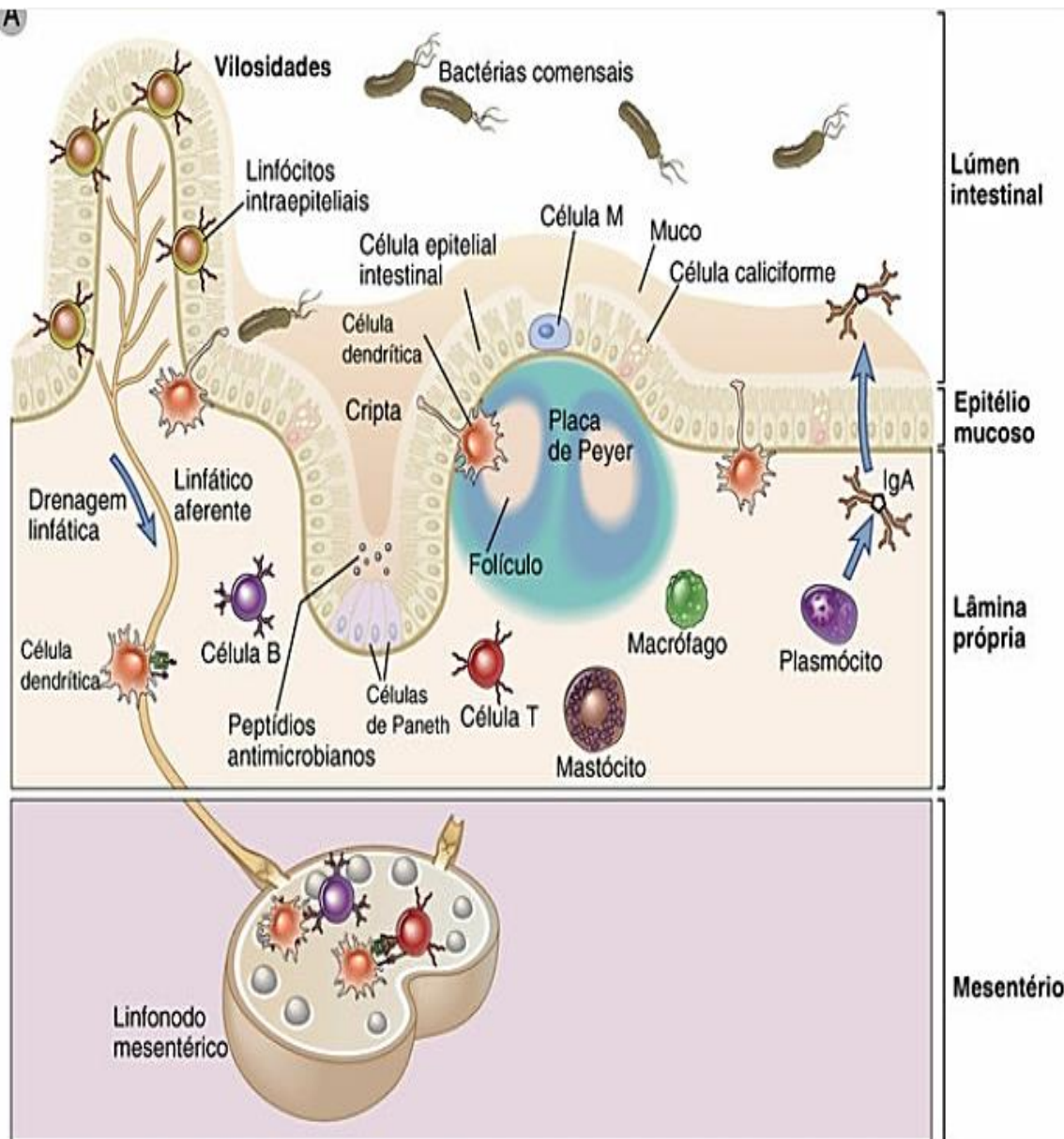
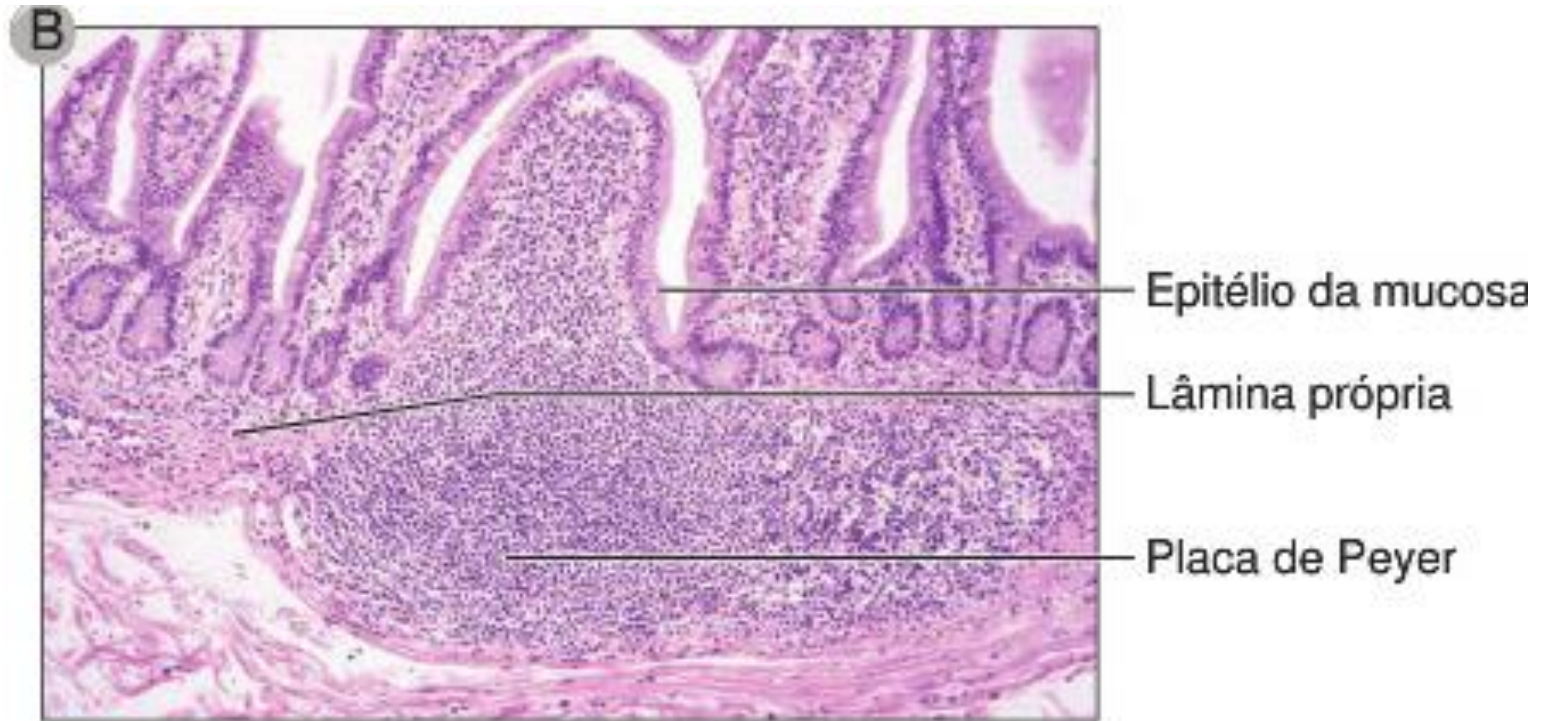


Diagrama esquemático dos componentes celulares do sistema imune da mucosa intestinal.



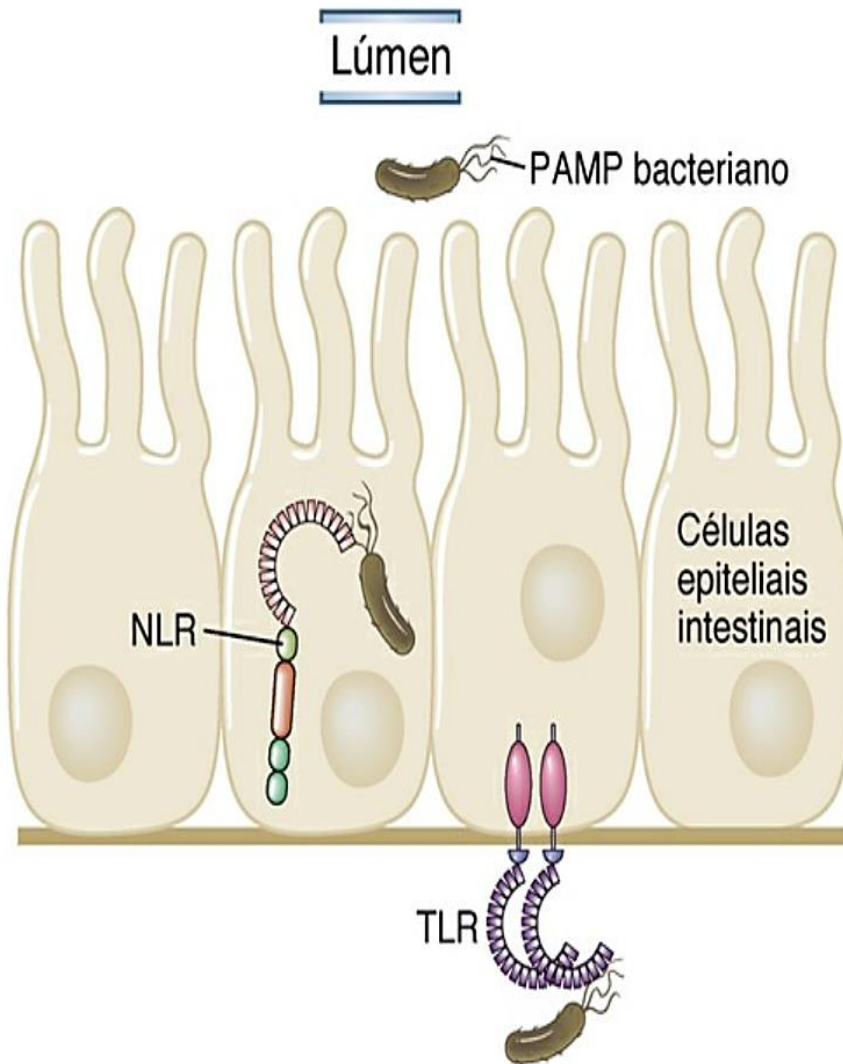
# Imunidade no Trato Gastrointestinal



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



# Imunidade Inata no Trato Gastrointestinal



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 Gastrointestinal

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

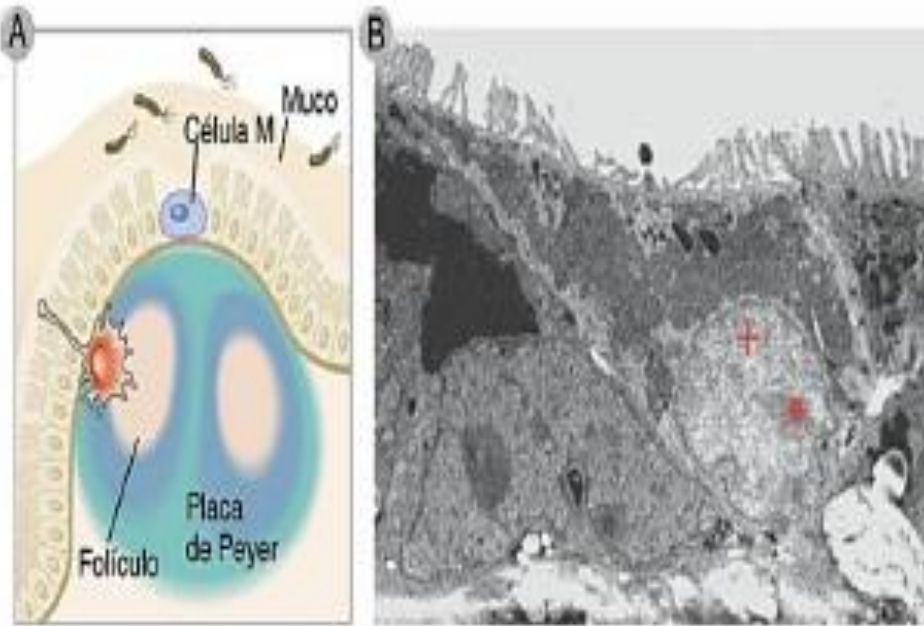
As mucinas formam uma barreira física viscosa que previne o contato entre micro-organismos e células.

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

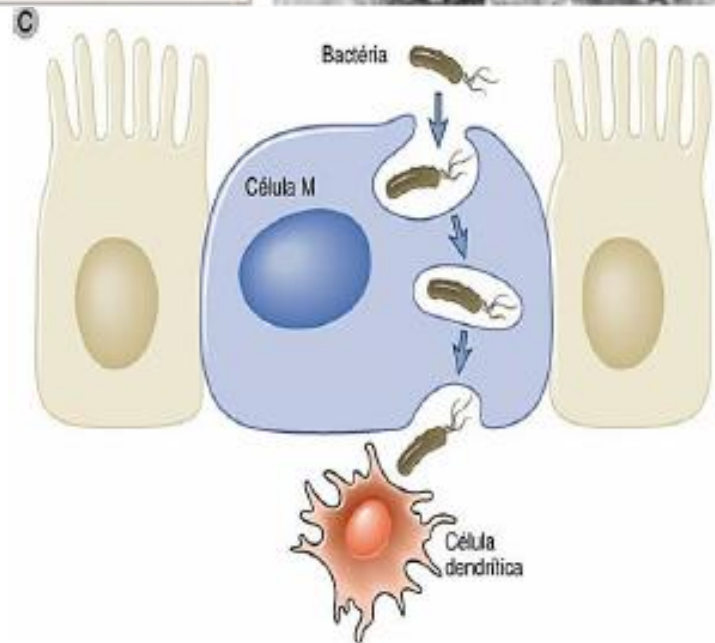
# Imunidade Adaptativa no Trato Gastrointestinal

**(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 Linfoides Associados ao Intestino (GALT), onde são entregues às CD.



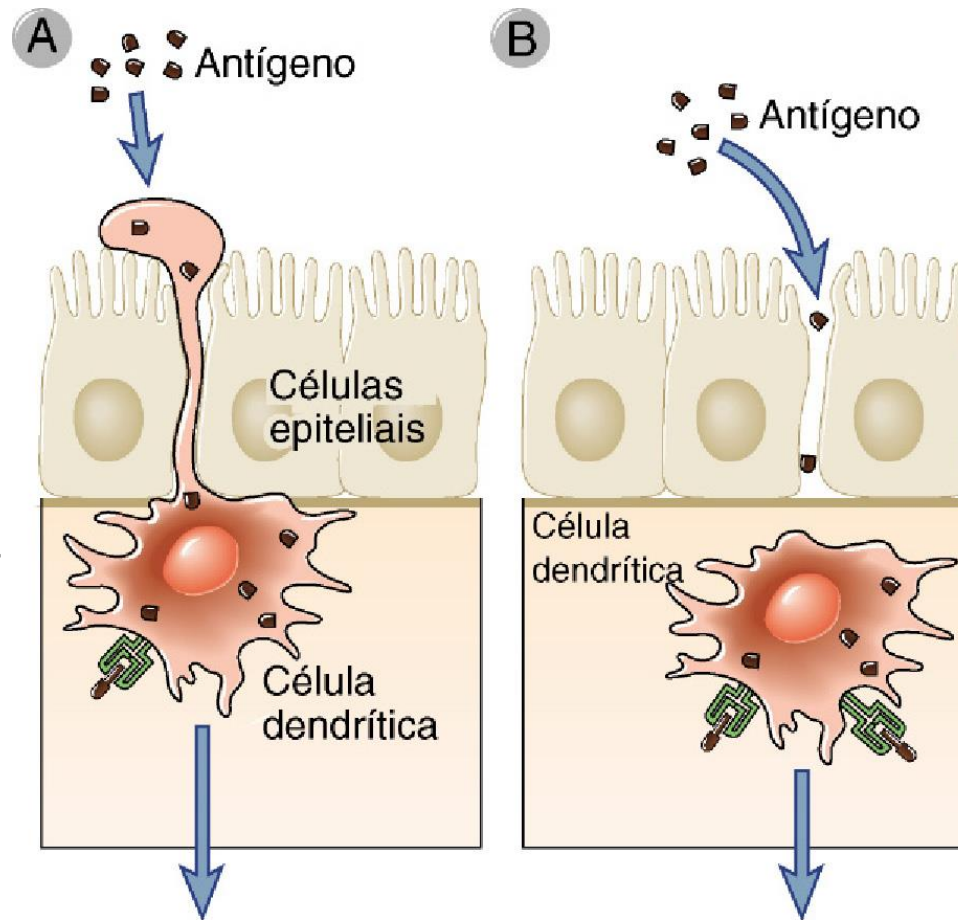
# Imunidade Adaptativa no Trato Gastrointestinal

- A resposta imune celular protetora dominante é mediada por células efectoras 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 antígenos no lúmen e os transportam para as APCs no GALT.

# Reconhecimento de antígenos pelas CD intestinais



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

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

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



# Reconhecimento de antígenos pelas CD intestinais

- As CD presentes na mucosa intestinal reconhecem os antígenos 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).

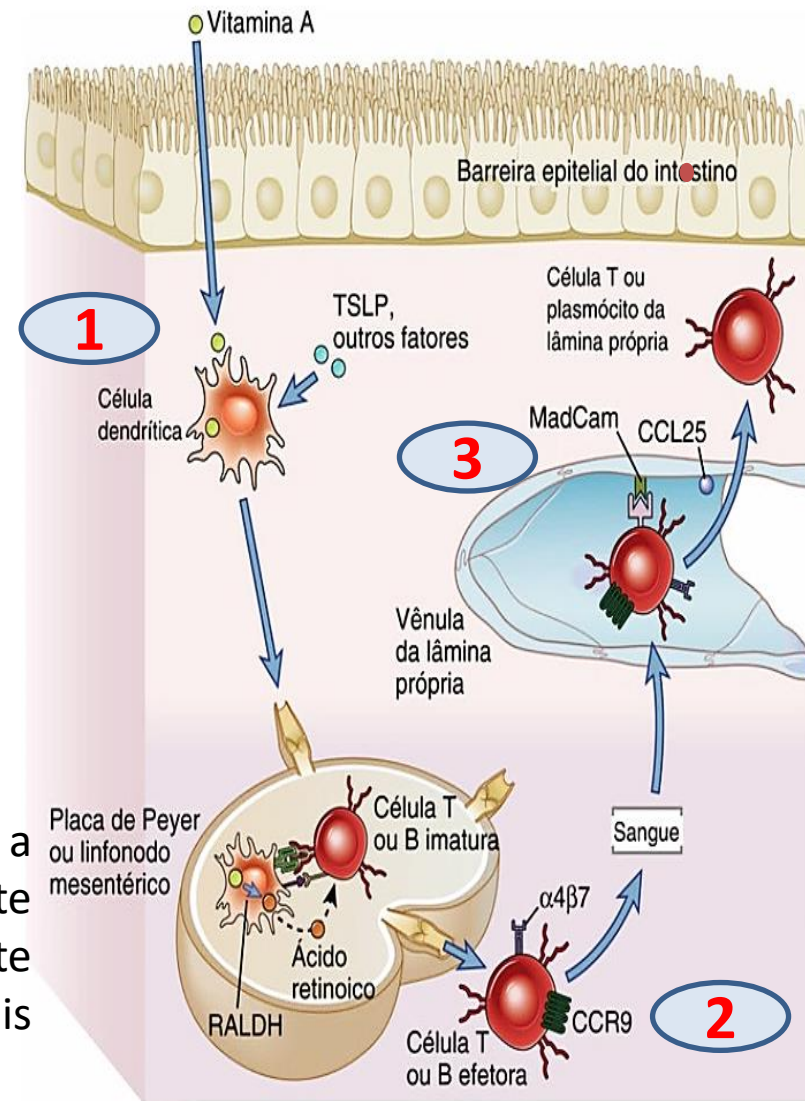
# Imunidade Adaptativa no Trato Gastrointestinal

*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

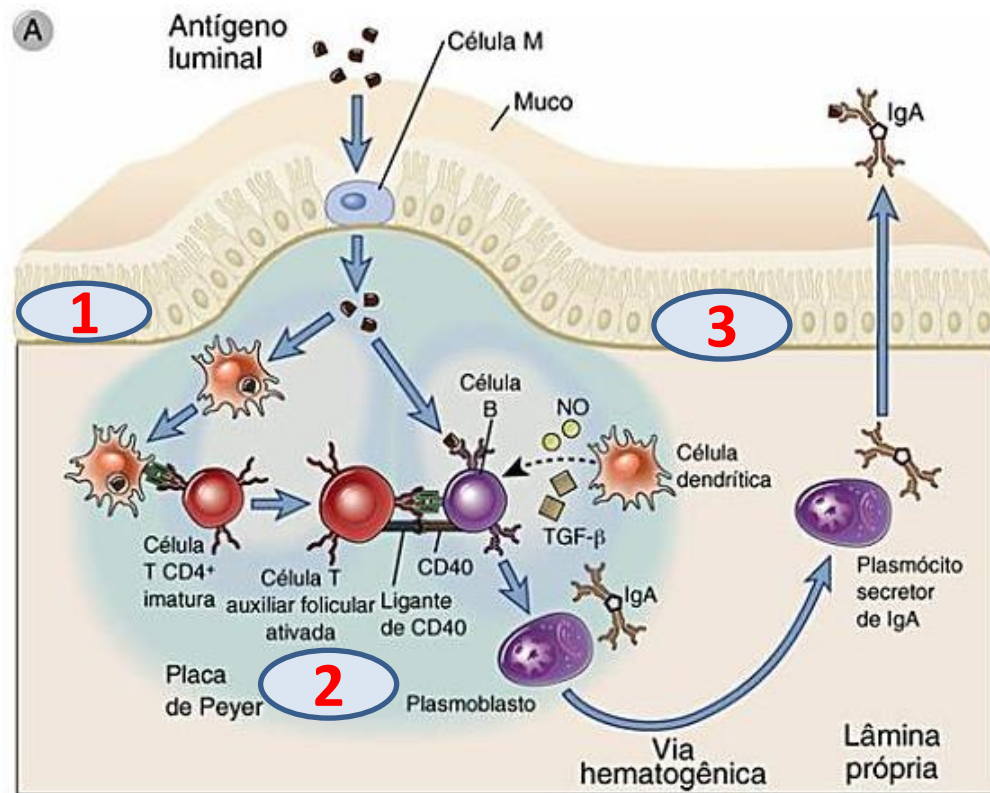
- A principal função da imunidade humoral é neutralizar micro-organismos luminiais, e essa função é mediada pela IgA produzida no GALT (Tecidos Linfoides Associados ao Intestino).
- A produção dominante de IgA por plasmócitos intestinais é atribuída à indução seletiva no GALT e nos linfonodos mesentéricos.

# Imunidade Humoral no Trato Gastrointestinal

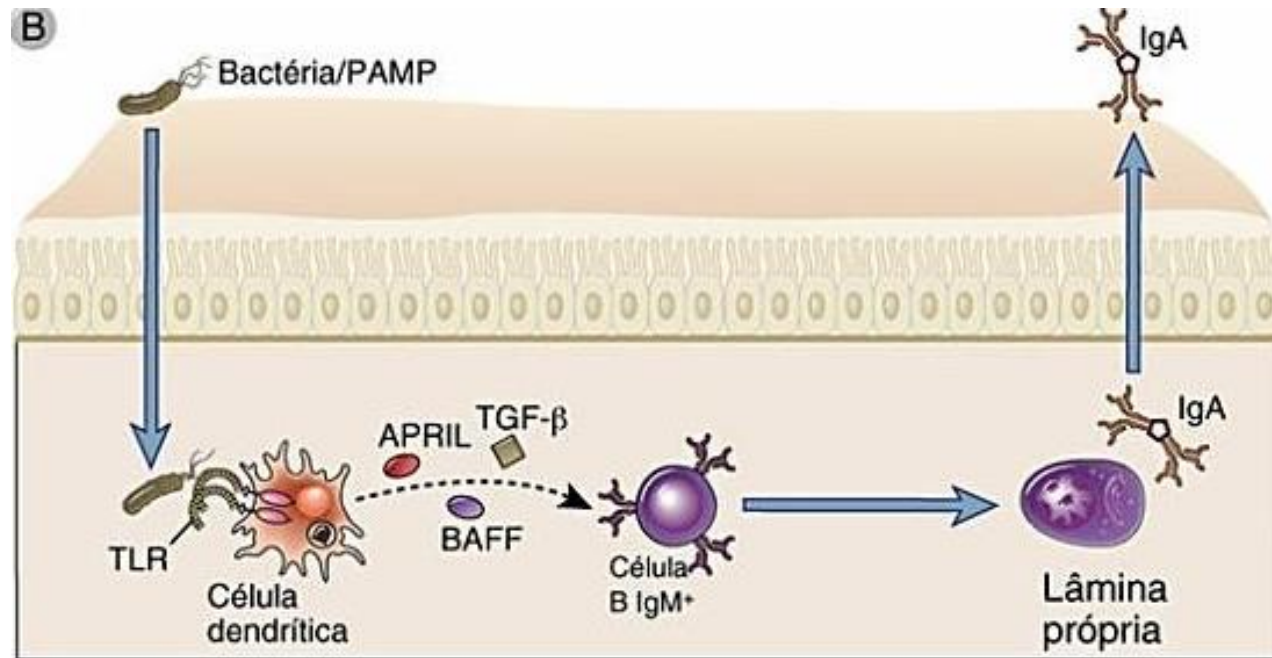
1- As CD das placas de Peyer capturam os antígenos bacterianos entregues pelas células M e migram para a zona folicular, onde os apresentam para LT CD4+ imaturos.

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- $\beta$  (Fator de crescimento transformador). Esta via dependente de LT produz IgA de alta afinidade.



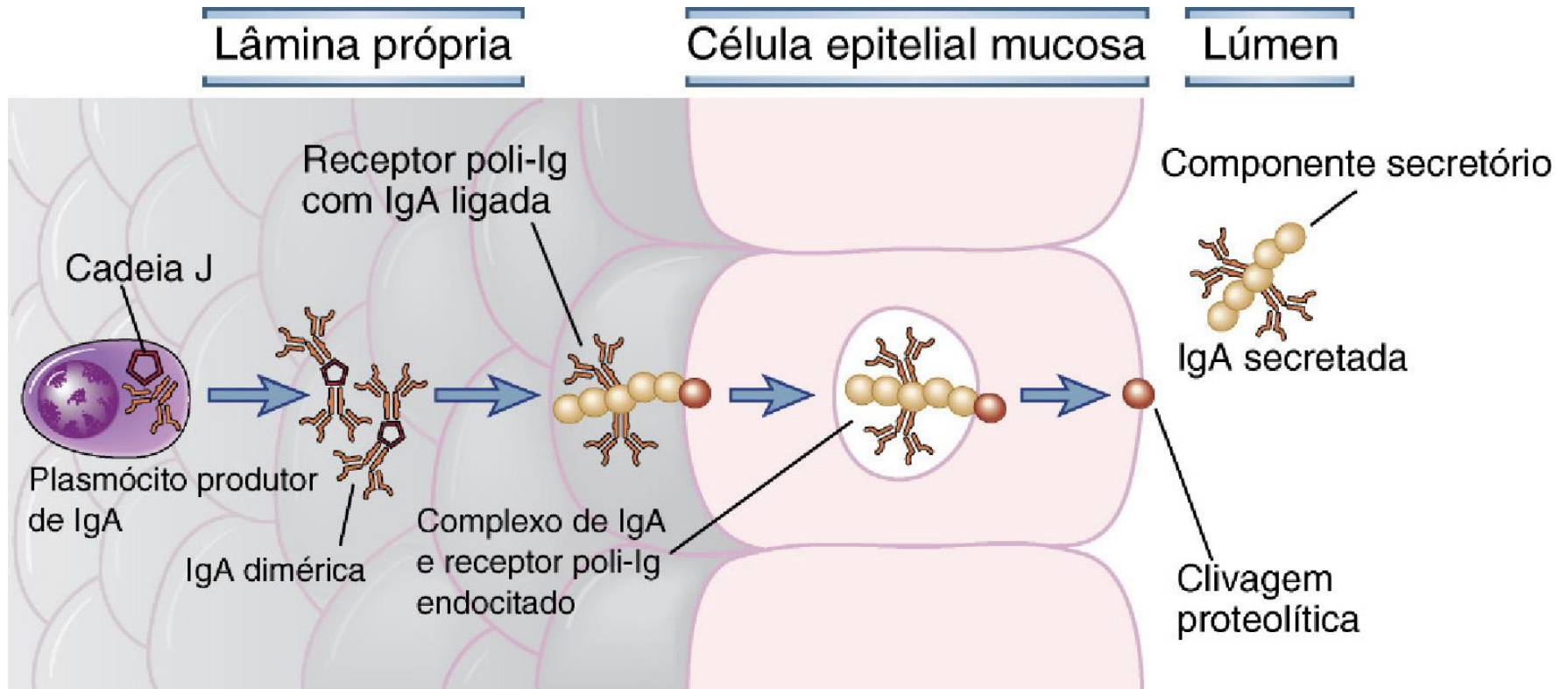
# Imunidade Humoral no Trato Gastrointestinal



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- $\beta$ ) 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 (transcitose).



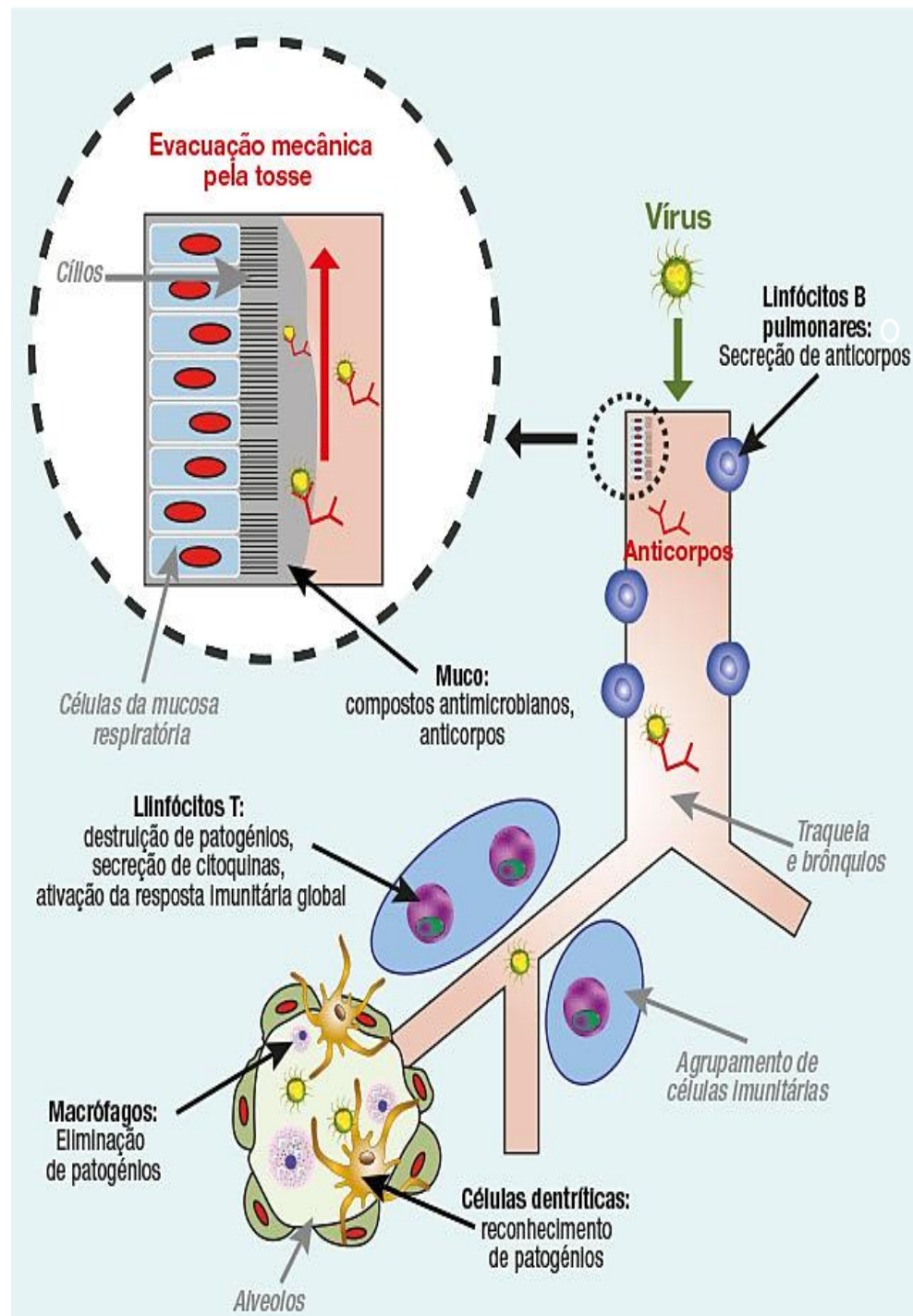
# Imunidade Mediada por LT no Trato Gastrointestinal

- 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- $\beta$  (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.

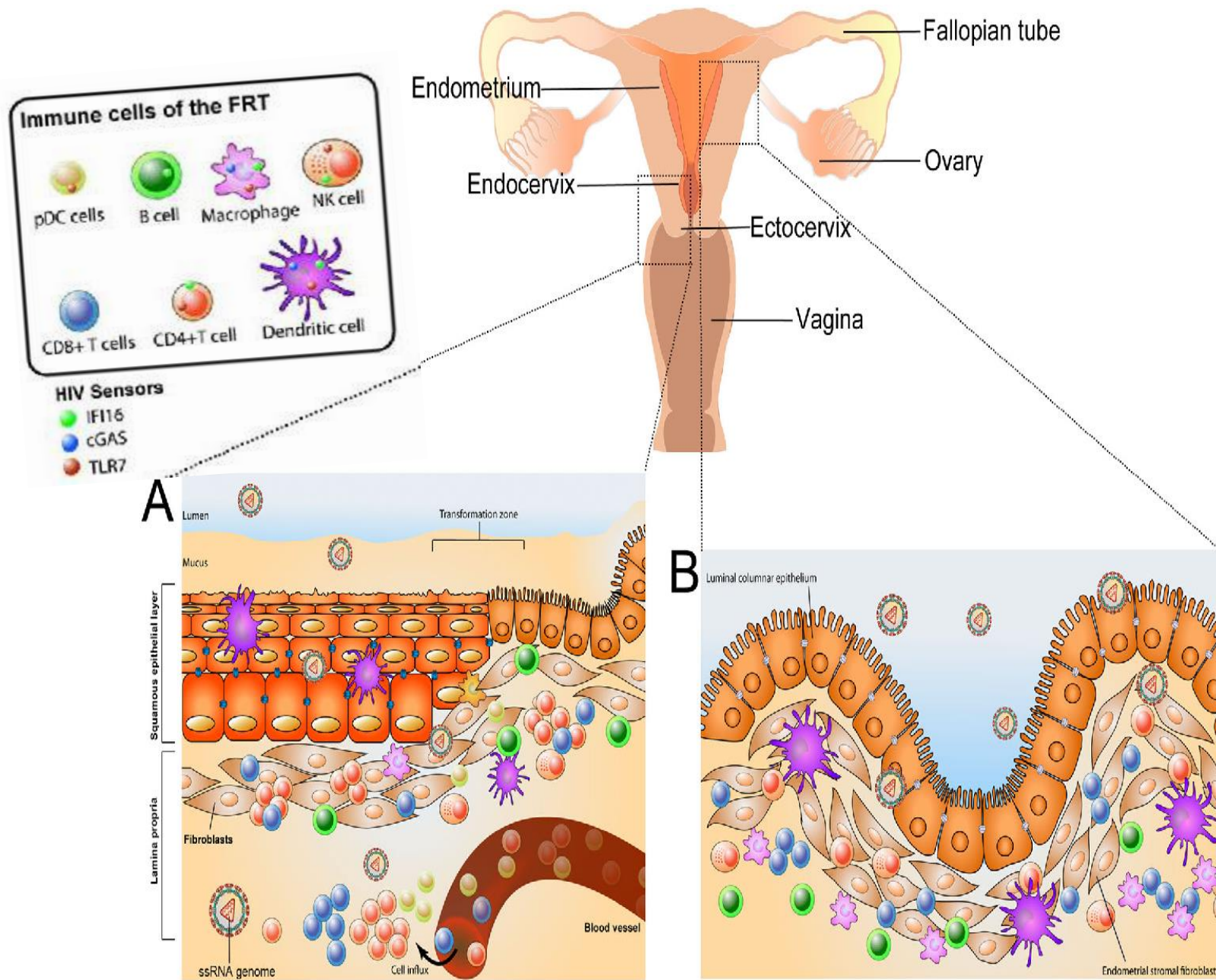
# imunidade das mucosas no sistema respiratório

- 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

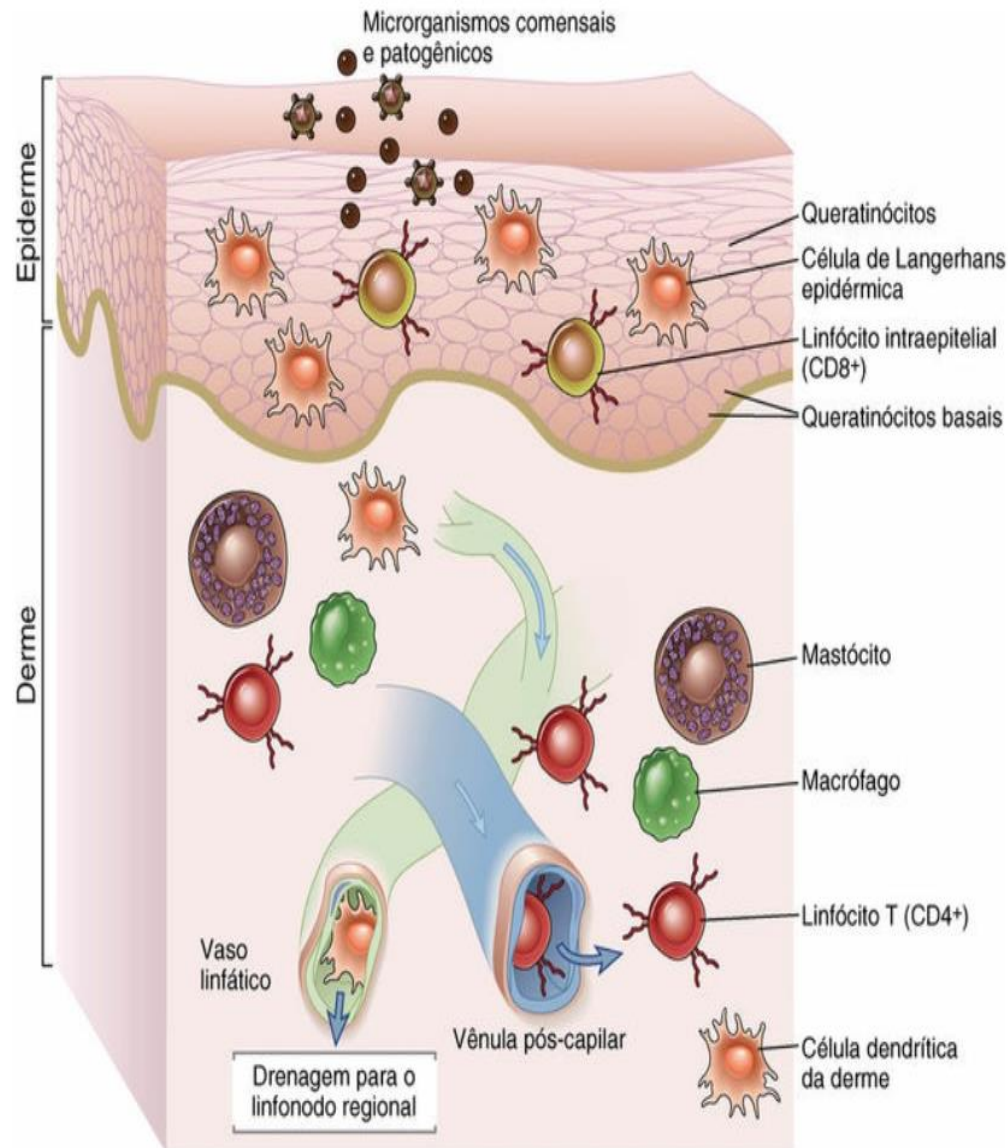


# Imunidade no Sistema Geniturinário





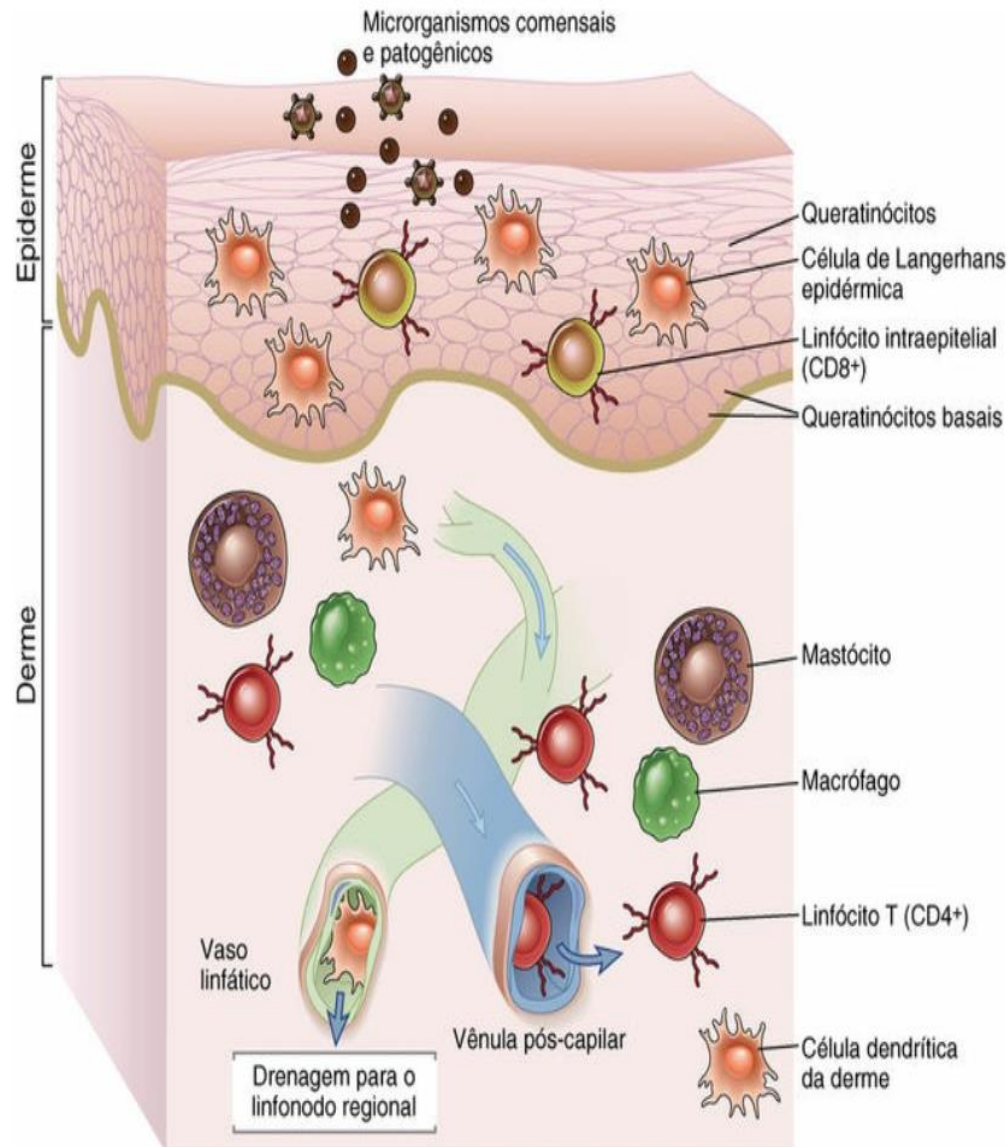
# Sistema imune cutâneo



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.

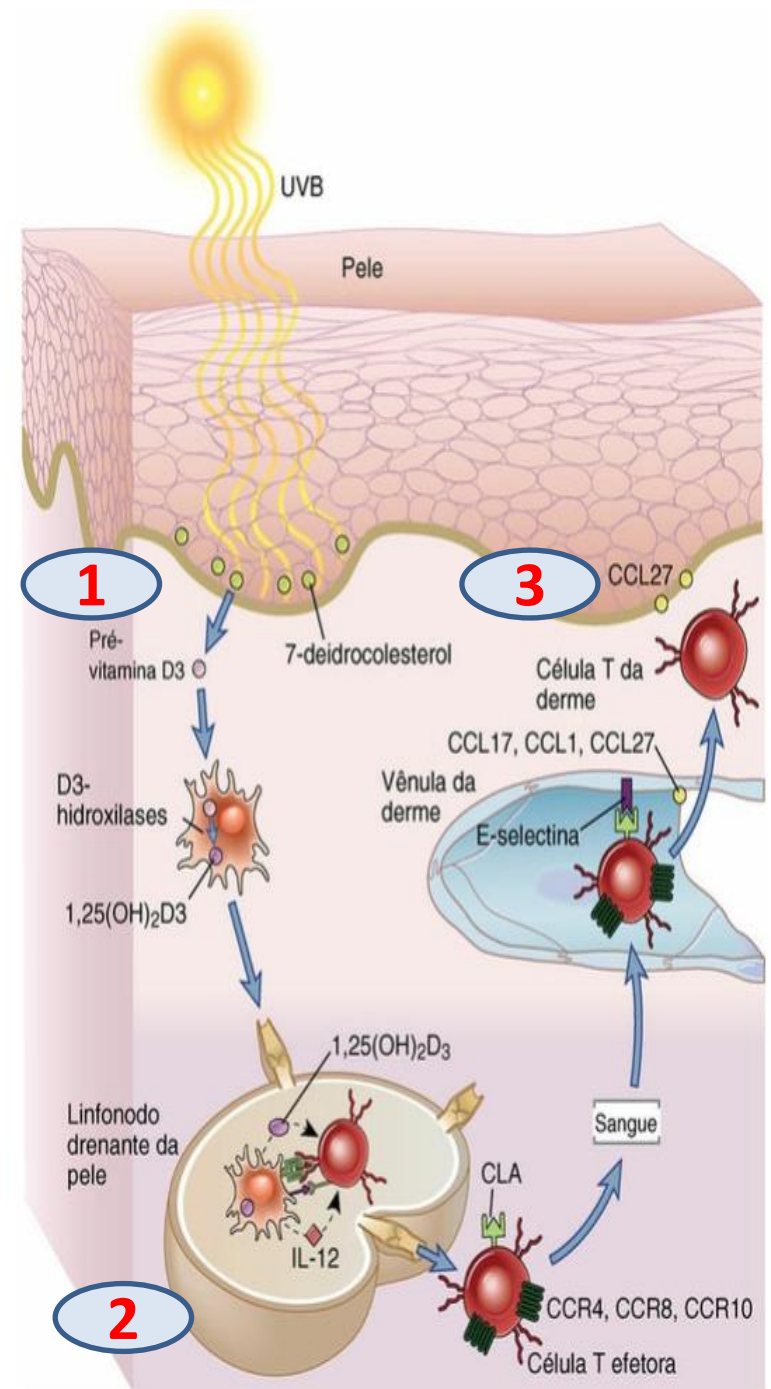
# Sistema imune cutâneo

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- $\beta$  e indolamina 2,3-dioxigenase.



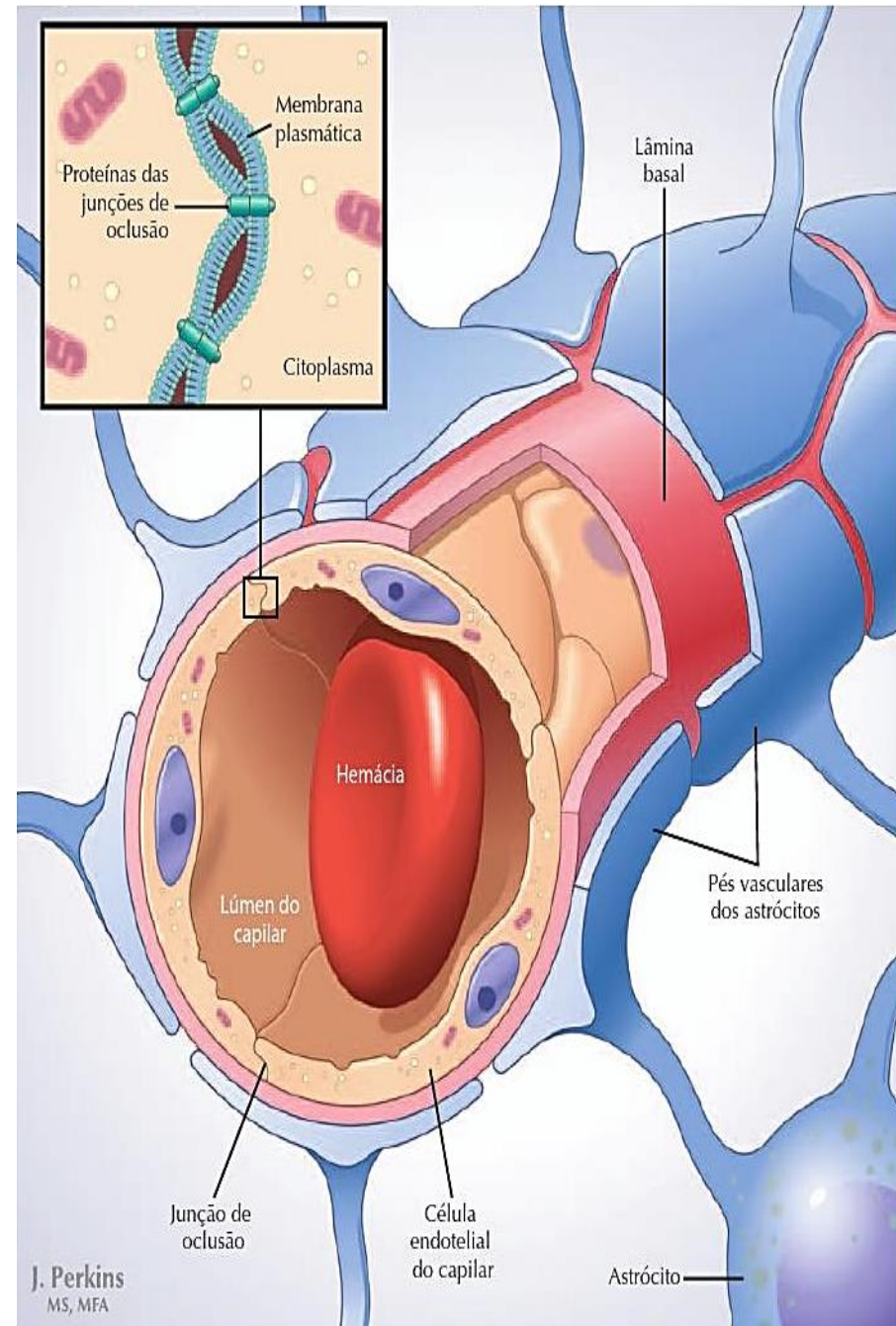
As células do epitélio da íris e o endotélio expressam o ligante de Fas e PD-L1, que podem induzir morte ou a inativação de células T.



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

**Tecidos  
imunologicamente  
privilegiados**

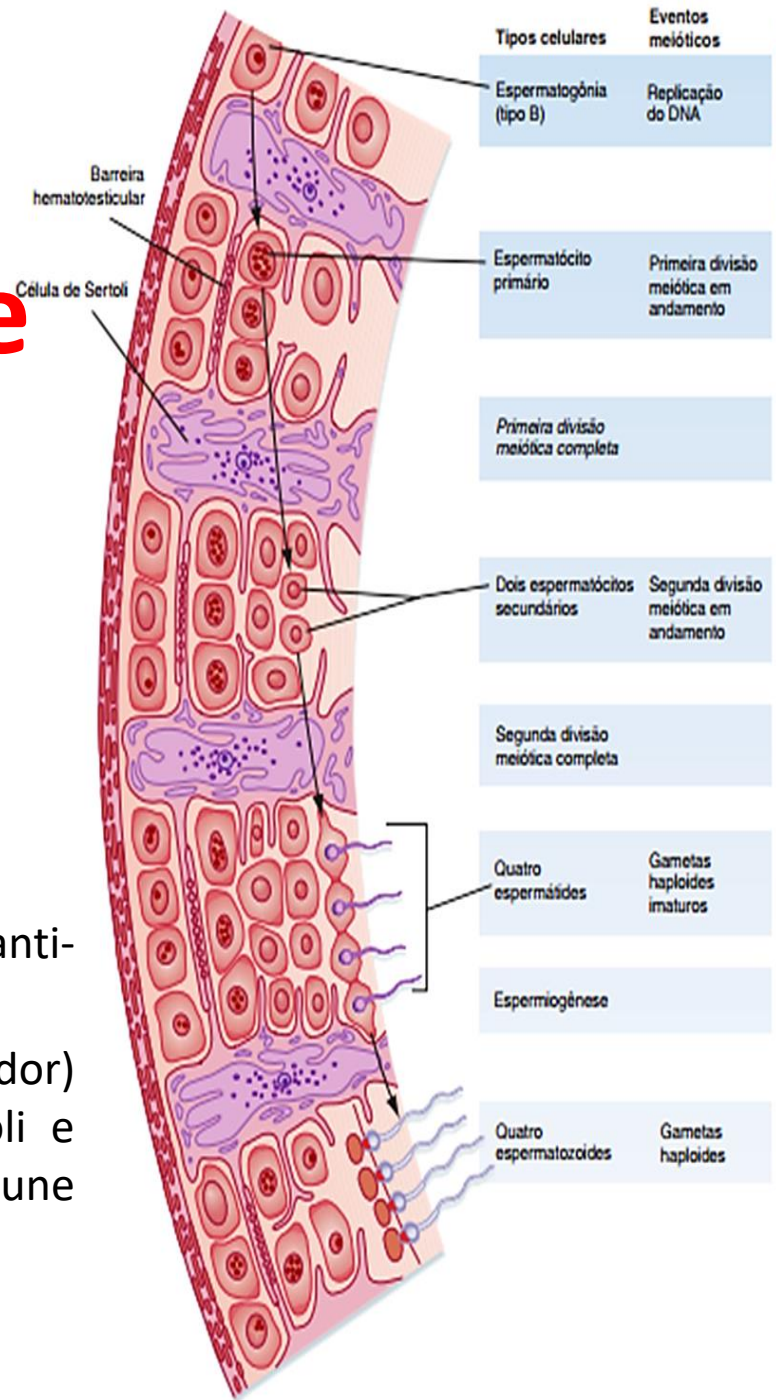
**Barreira  
hematoencefálica**



# Tecidos imunologicamente privilegiados

## TESTÍCULO

- Barreira hemato tecidual
- Os andrógenos, tem uma influência anti-inflamatória sobre os macrófagos.
- O TGF- $\beta$  (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.

