

Tecidos Imunoprivilegiados

As respostas imunes e a inflamação associada em certas partes do corpo, incluindo cérebro, olhos, testículos, placenta e feto, trazem um alto risco de disfunção orgânica letal ou falência reprodutiva. Esses tecidos, que evoluíram para serem protegidos da resposta imune, em graus variáveis, são chamados **sítios imunoprivilegiados**. Peter Medawar cunhou o termo *imunoprivilégio* na década de 1940, para descrever a ausência de respostas imunes a tecidos transplantados no cérebro ou na câmara anterior do olho de animais de experimentação. Antígenos estranhos que evocariam uma resposta imune na maioria dos tecidos com frequência são tolerados nos sítios de imunoprivilégio. Os mecanismos subjacentes ao imunoprivilégio variam entre esses tecidos e não são totalmente conhecidos. Alguns desses mecanismos são similares aos mecanismos de regulação no intestino e na pele (discutidos anteriormente), bem como aos mecanismos de autotolerância (discutidos no Capítulo 15).

Imunoprivilégio no Olho, Cérebro e Testículo

O Olho

A visão, essencial para a sobrevivência da maioria dos mamíferos, pode ser facilmente comprometida pela inflamação no interior do olho. Os mecanismos que evoluíram para minimizar a probabilidade de respostas imunes e inflamação no olho foram mais completamente descritos na câmara anterior, um espaço preenchido por um fluido, localizado entre a córnea transparente (na frente) e a íris e a lente (atrás). A inflamação nessa câmara poderia levar à opacificação da córnea transparente e da lente, com perda da visão. Pelo menos algumas das propriedades de imunoprivilégio estudadas na câmara anterior também se aplicam a outros sítios oculares, como a cavidade vítrea e o espaço subretinal. As características anatômicas da câmara anterior que contribuem para o imunoprivilégio incluem as *tight junctions* da camada epitelial e a resistência a vazamentos dos vasos sanguíneos nos tecidos adjacentes à câmara anterior (a chamada barreira hemato-ocular); a natureza avascular da córnea; e a ausência de linfáticos drenando a câmara anterior, que limita o acesso do sistema imune adaptativo aos antígenos no olho. Existem vários fatores solúveis com propriedades imunossupressoras e anti-inflamatórias no humor aquoso que preenche a câmara anterior, incluindo os neuropeptídeos (hormônio

α -melanócito-estimulante, peptídeo vasointestinal, somatostatina), TGF- β e indolamina 2,3-dioxigenase (IDO, discutida adiante). As células que revestem a câmara anterior, incluindo o epitélio da íris e o endotélio, expressam constitutivamente Fas-ligante e PD-L1, que podem induzir morte ou inativação de células T, respectivamente.

O desvio imune associado à câmara anterior é um fenômeno no qual a introdução de um antígeno proteico estranho na porção anterior do olho induz ativamente a tolerância sistêmica a este antígeno. Esse fenômeno provavelmente diminui a probabilidade de serem montadas respostas imunes adaptativas a antígenos estranhos que possam estar localizados no olho. A tolerância é detectável como uma resposta inflamatória diminuída de células T ou de anticorpos ao mesmo antígeno, quando este é subsequentemente introduzido em sítios extraoculares, em comparação com a resposta em indivíduos que não receberam antígeno intraocular. O desvio imune associado à câmara anterior pode ser mediado por Treg. Estudos realizados em camundongos mostram que o antígeno introduzido na câmara anterior é transportado por macrófagos ou DCs, através do sangue, para o baço, e apresentado por células B esplênicas a células T *naive*, induzindo a geração de Tregs antígeno-específicas.

Em contraste com a tolerância induzida a antígenos estranhos introduzidos na câmara anterior, os autoantígenos no olho são isolados do sistema imune e a tolerância sistêmica a esses antígenos não é induzida. Essa ausência de tolerância se torna problemática apenas quando um traumatismo expõe os antígenos do olho ao sistema imune. Um exemplo notável disso é a oftalmia simpática, em que o trauma em um olho causa liberação de antígenos oculares levando à doença autoimune tanto no olho lesado como no olho não lesado. Provavelmente, embora os autoantígenos presentes no olho normal sejam inacessíveis ao sistema imune extraocular para a indução de tolerância, as células efetoras imunes e anticorpos gerados na periferia quando da lesão de um olho têm acesso e causam lesão no olho normal.

O Cérebro

A inflamação no cérebro pode levar ao desarranjo funcional e à morte de neurônios, com consequências desastrosas. As características anatômicas do cérebro que comprometem a iniciação da imunidade adaptativa aos antígenos incluem uma escassez de DCs, e a natureza das *tight junctions* entre as células endoteliais microvasculares cerebrais (a chamada barreira hematoencefálica), que comprometem a distribuição das células imunes e

mediadores inflamatórios para dentro do cérebro. Alguns mecanismos operantes no olho possivelmente também se aplicam ao cérebro, incluindo a ação dos neuropeptídeos. O cérebro é rico em macrófagos residentes, chamados micróglia, que se tornam ativados em resposta ao dano tecidual ou a infecções cerebrais. O limiar para a ativação dessas células, porém, pode ser mais alto do que o dos macrófagos em outros tecidos. Um mecanismo putativo para manutenção desse limiar alto é a sinalização pelo receptor de inibição CD200, que é expresso pela micróglia. O CD200 atua como seu próprio ligante e é altamente expresso no cérebro, nos neurônios e outros tipos celulares.

Ao contrário de afirmações anteriormente comuns baseadas em experimentos clássicos, há evidência de que a imunovigilância contra microrganismos ocorre no sistema nervoso central. Por exemplo, a frequência de algumas infecções oportunistas junto ao cérebro aumenta de modo significativo em pacientes imunossuprimidos. Pacientes tratados com certos anticorpos monoclonais que bloqueiam a adesão de linfócitos e monócitos às células endoteliais têm risco significativamente aumentado (ainda que pequeno) de ativação de vírus JC latente, levando a uma doença uniformemente fatal no sistema nervoso central chamada leucoencefalopatia multifocal progressiva. Esse achado sugere que o trânsito de células T ou de monócitos para dentro do cérebro é necessário à manutenção de vírus latentes sob controle, demonstrando que o cérebro não é um sítio rigorosamente imunoprivilegiado. Consistente com a imunovigilância no cérebro é a recente descoberta de vasos linfáticos nas meninges cerebrais que drenam fluídos, moléculas e células imunes do líquido cefalorraquidiano para os linfonodos cervicais.

Os Testículos

O imunoprivilégio nos testículos serve para limitar a inflamação que pode comprometer a fertilidade masculina. Muitos autoantígenos no testículo masculino são expressos pela primeira vez no momento da puberdade, bem depois do desenvolvimento de um sistema imune competente capaz de gerar células B e T antígeno-específicas testiculares. Portanto, o imunoprivilégio no testículo também pode servir para prevenir a autoimunidade. Assim como o olho e o cérebro, o testículo tem uma barreira hemato-tecidual que limita a distribuição de células e moléculas para os sítios de espermatogênese. Essa barreira não é formada por células endoteliais, e sim por células de Sertoli, as quais revestem a camada externa dos túbulos seminíferos onde a espermatogênese ocorre. O *milieu*

hormonal do testículo, rico em andrógenos, exerce influência anti-inflamatória sobre os macrófagos. O TGF- β é produzido por células de Leydig, Sertoli e peritubulares, e provavelmente contribui para a imunossupressão local.

Imunoprivilégio do Feto de Mamífero

Em mamíferos eutérios (mamíferos com placenta), o feto expressa genes de herança paterna que são estranhos à mãe, porém os fetos normalmente não são rejeitados pela mãe. Em essência, o feto é um aloenxerto de ocorrência natural, todavia protegido da rejeição de enxertos. (A rejeição de aloenxerto é discutida no Capítulo 17.) Está claro que a mãe é exposta aos antígenos fetais durante a gravidez, porque anticorpos maternos contra moléculas de MHC paternas são facilmente detectáveis. Evidentemente, houve uma pressão seletiva muito forte que levou à evolução dos mecanismos que protegem o feto do sistema imune materno, embora tais mecanismos ainda sejam pouco conhecidos. Provavelmente, muitas características especiais moleculares e de barreira da placenta, bem como a imunossupressão local, contribuem.

Várias observações experimentais indicam que a localização anatômica do feto é um fator decisivo na ausência de rejeição. Exemplificando, animais prenhes conseguem reconhecer e rejeitar aloenxertos singênicos ao feto posicionado em sítios extrauterinos, sem comprometer a sobrevivência fetal. Blastocistos fetais totalmente alogênicos nos quais os genes maternos estão ausentes podem se desenvolver com sucesso em uma mãe grávida ou pseudográvida. Portanto, nem os genes maternos específicos nem os genes paternos são necessários para a sobrevivência do feto. A hiperimunização da mãe com células contendo antígenos paternos não compromete o desenvolvimento placentário e fetal.

A falha em rejeitar o feto se concentra na região de contato físico entre a mãe e o feto. Os tecidos fetais da placenta que contatam mais intimamente a mãe são compostos por trofoblastos vasculares, os quais ficam expostos ao sangue materno para fins de mediação de trocas gasosas e suprimento de nutrientes, ou por trofoblastos de sítio de implantação, que infiltram difusamente o revestimento uterino (decídua) para fins de ancoragem da placenta à mãe.

Uma explicação simples para a sobrevivência fetal é que as células trofoblásticas falham em expressar moléculas de MHC paternas. Moléculas de classe II não foram detectadas em células trofoblásticas. Em camundongos, as células de implantação trofoblástica, e não o trofoblasto

vascular, expressam moléculas de MHC classe I paternas. Em seres humanos, a situação pode ser mais complexa no sentido de que as células trofoblásticas somente expressam uma molécula de classe I não polimórfica chamada HLA-G. Essa molécula pode estar envolvida na proteção das células trofoblásticas contra a lise mediada pelas células NK maternas. Uma subpopulação especializada de células NK chamadas células NK uterinas constituem o principal tipo de linfócitos presentes nos sítios de implantação, e a produção de IFN- γ por essas células é essencial ao desenvolvimento decidual. O modo como as células NK uterinas são estimuladas e seu papel nas respostas maternas a aloantígenos fetais são desconhecidos. Mesmo que as células trofoblásticas expressem moléculas de MHC clássicas, podem não ter moléculas coestimuladoras e falhar em atuar como células apresentadoras de antígeno.

A decídua uterina pode ser um sítio onde as respostas imunes são funcionalmente inibidas. Sustentando essa ideia está a observação de que a decídua murina é altamente suscetível à infecção por *Listeria monocytogenes* e incapaz de suportar uma resposta de hipersensibilidade do tipo tardio. A base do imunoprivilégio claramente não é uma simples barreira anatômica, porque o sangue materno está em extensivo contato com as células trofoblásticas. Em vez disso, é provável que a barreira imune seja criada por inibição funcional, atribuível a múltiplos mecanismos.

A tolerância materna do feto pode ser mediada por Tregs. Evidência experimental sugere que as Tregs previnem reações imunes contra antígenos de origem paterna que não são expressos pela mãe. Os antígenos fetais induzem Tregs FoxP3⁺ de vida longa em camundongos, e a depleção dessas células resulta em perda fetal. Durante a gravidez, aumenta o número de Tregs sistêmicas e deciduais nas mães, e Tregs são encontradas em abundância no feto. De fato, os mamíferos eutérios desenvolveram uma alteração transposon-mediada em uma sequência reguladora do gene *FOXP3* que permite a essas espécies gerar Tregs periféricas estáveis. A região reguladora de FoxP3 está ausente nos primeiros vertebrados ou até em mamíferos metatérios, como os cangurus e *wallabies* que carregam seus filhotes. A contribuição das Tregs na gestação humana está sob ativa investigação, assim como a possibilidade de defeitos em Treg servirem de base para os abortos espontâneos recorrentes.

As respostas imunes ao feto podem ser reguladas pelas concentrações locais de triptofano e seus metabólitos na decídua, as quais inibem as respostas de células T. A enzima IDO cataboliza o triptofano, gerando um

subproduto — a quinurenina. O triptofano é requerido para as células em proliferação, inclusive linfócitos, enquanto a quinurenina é tóxica para essas células. Essas observações levaram à hipótese de que as respostas de células T ao feto normalmente são bloqueadas porque os níveis de triptofano decidual são mantidos baixos ou os níveis de metabolitos tóxicos produzidos pela IDO são altos.

Vários outros mecanismos também podem inibir a resposta imune materna do feto, incluindo a expressão de FasL pelas células trofoblásticas fetais, com consequente promoção de apoptose de linfócitos maternos ativado expressando Fas; e a indução pela galectina-1 presente na decídua de DCs tolerogênicas que facilitam a geração de Tregs.

Os trofoblastos e a decídua também podem ser resistentes ao dano mediado por complemento. Em camundongos, esses tecidos expressam um inibidor de C3 e C4 chamado Crry. Embriões deficientes de Crry morrem antes do nascimento e exibem evidência de ativação de complemento em células trofoblásticas. Portanto, esse inibidor pode bloquear o dano mediado por aloanticorpos e complemento maternos. Todavia, Crry ou moléculas equivalentes não foram encontradas em seres humanos.

Resumo

- * Os sistemas imunes regionais, incluindo aqueles no trato gastrointestinal, trato respiratório e pele, são coleções especializadas de células imunes inatas e adaptativas em locais anatômicos particulares, que exercem funções protetoras e reguladora exclusivas a estes sítios.
- * O sistema imune gastrointestinal tem de lidar com a presença de trilhões de bactérias comensais no lúmen intestinal, prevenindo sua invasão e tolerando sua presença no lúmen, ao mesmo tempo em que identifica e responde a organismos patogênicos numericamente raros.
- * No sistema gastrointestinal, a imunidade inata é mediada por células de revestimento epitelial de mucosa, as quais impedem a invasão microbiana por meio de *tight junctions* intercelulares, secreção de muco e produção de moléculas antimicrobianas, como as defensinas. As células efetoras imunes inatas na lâmina própria incluem macrófagos, DCs, ILCs e mastócitos. Os linfócitos intraepiteliais, incluindo as células T $\gamma\delta$, conferem defesa contra microrganismos comumente encontrados na barreira epitelial intestinal.
- * O sistema imune adaptativo no trato intestinal inclui coleções subepiteliais de tecidos linfoides chamados GALT, como as tonsilas orofaríngeas, placas de Peyer no íleo, e coleções semelhantes no cólon. As células M presentes no revestimento epitelial amostram antígenos no lúmen e os transportam até as células apresentadoras de antígeno no GALT. As DCs na lâmina própria estendem processos ao longo das células de revestimento epitelial, para mostrar antígenos luminiais.
- * Os linfócitos B e T efetores que se diferenciam a partir de células T *naive* no GALT ou nos linfonodos mesentéricos entram na circulação e migram seletivamente de volta para a lâmina própria intestinal.
- * A imunidade humoral no trato gastrointestinal é dominada pela secreção de IgA no lúmen, onde os anticorpos neutralizam patógenos potencialmente invasores. As células B no GALT e nos linfonodos mesentéricos se diferenciam em plasmócitos secretores de IgA por mecanismos T-dependentes e T-independentes,