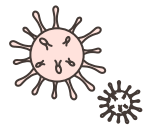


Tolerância Imune

Mariana de Sousa Manganelli
MR4 Pneumologia Pediátrica



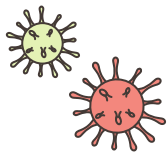
Tolerância Oral

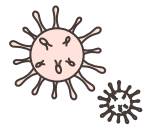
A tolerância oral pode ser definida como a **não resposta ativa** e antígeno-específica a antígenos administrados por via oral.



Interleucina 10
(IL-10)

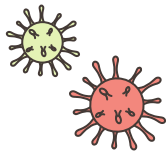
Fator de Crescimento
Transformador Beta
(TGF Beta)

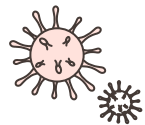




Fatores Associados

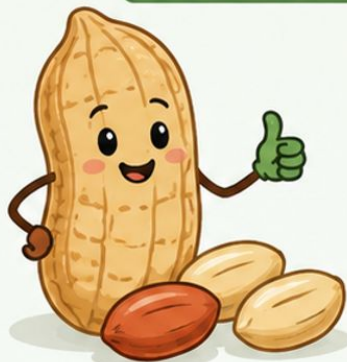
- Idade do hospedeiro
- Genética do hospedeiro
- Natureza do antígeno (Proteína → Carboidrato → Lipídios)
- Forma do antígeno (Solúvel → Particulado)
- Dose do antígeno (Dose baixa → células T reguladoras; Dose alta → deleção clonal ou anergia)
- Estado da barreira (barreira diminuída → tolerância diminuída)





Fatores Associados

AMENDOIM CRU



MENOS ALERGOGÊNICO

As proteínas do amendoim estão mais "íntegras", mantendo menos estruturas que ativam o sistema imunológico.

X

AMENDOIM TORRADO

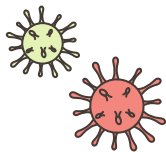


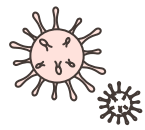
MAIS ALERGOGÊNICO

O calor da torra altera as proteínas (desnaturação), gerando novas estruturas que podem ser mais reconhecidas como ameaça pelo sistema imunológico.

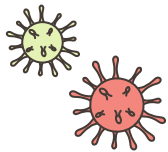


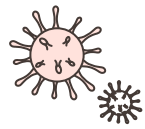
Em geral: quanto maior a alteração das proteínas pelo calor, maior o potencial alergênico.



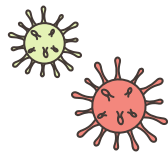
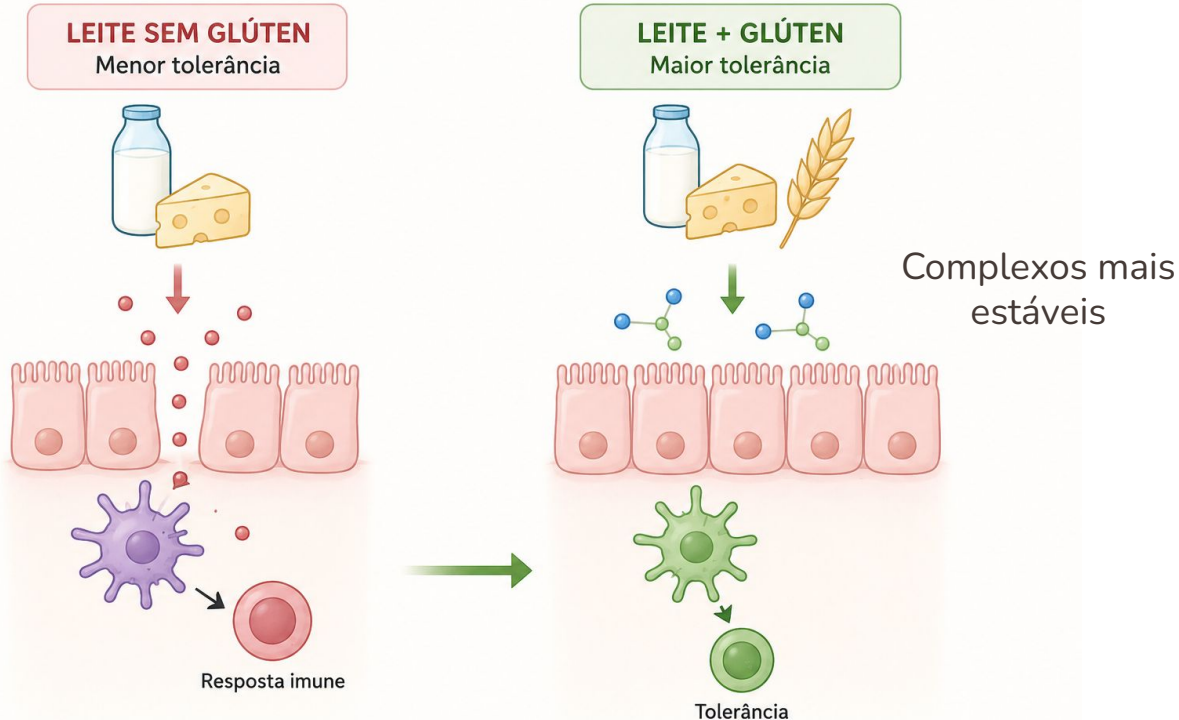


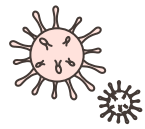
Fatores Associados





Fatores Associados





Fatores Associados



Recém-nascidos têm barreira intestinal mais permeável e sistema imune imaturo.

A dieta limitada pode proteger de respostas imunes exageradas.



Introdução dos alimentos



- ✗ Introdução tardia pode aumentar o risco de alergias.
- ✓ Introdução muito precoce também pode não ser ideal.



Leite de vaca



Introduzido relativamente cedo, mas ainda é um dos principais alérgenos na infância.



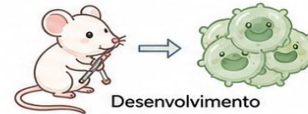
Estudos (camundongos)

1ª semana de vida



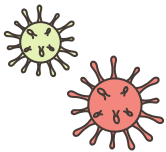
Resposta imune aumentada.

Após 10 dias



Desenvolvimento de tolerância.

O TEMPO IDEAL AINDA NÃO ESTÁ CLARO



Imunologia



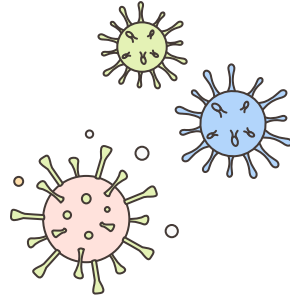
Mucosa Intestinal

Células TReg



Células Dendríticas

Células BReg



Enterócitos

Seta reta descendo através da célula (Via transcelular para antígenos menores).

Células Caliciformes (GAPs)

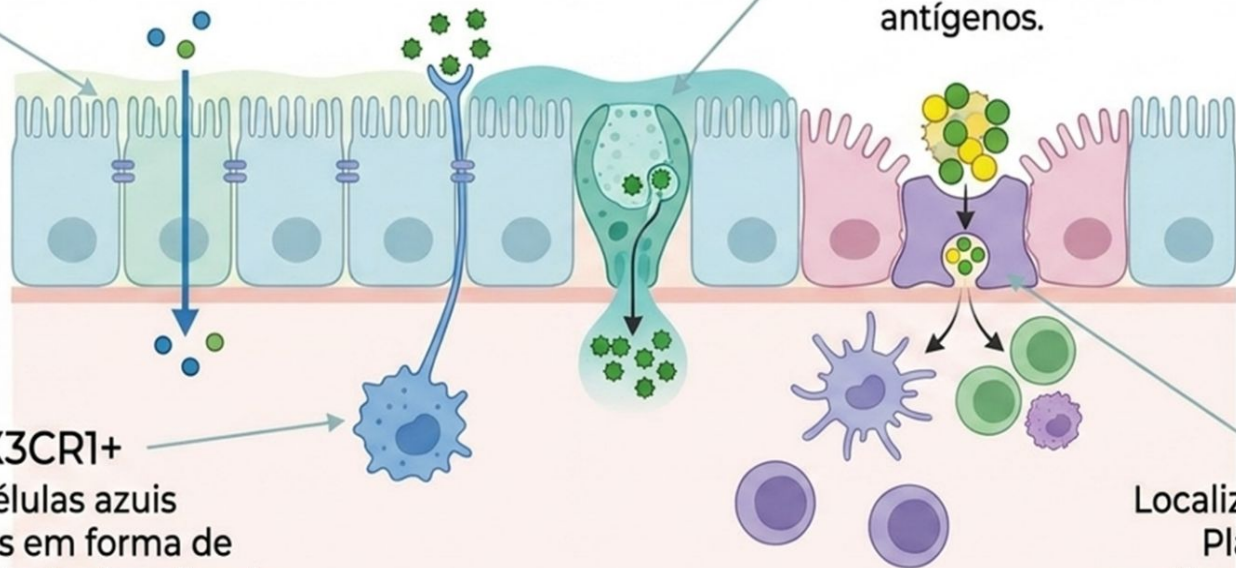
Ilustração da célula escoando muco protetor verde-água e formando passagens ativas para entrega de antígenos.

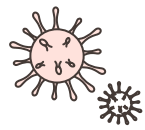
Macrófagos CX3CR1+

Ilustrados como células azuis estendendo braços em forma de "periscópio" através das junções das células epiteliais para capturar antígenos diretamente do lúmen intestinal.

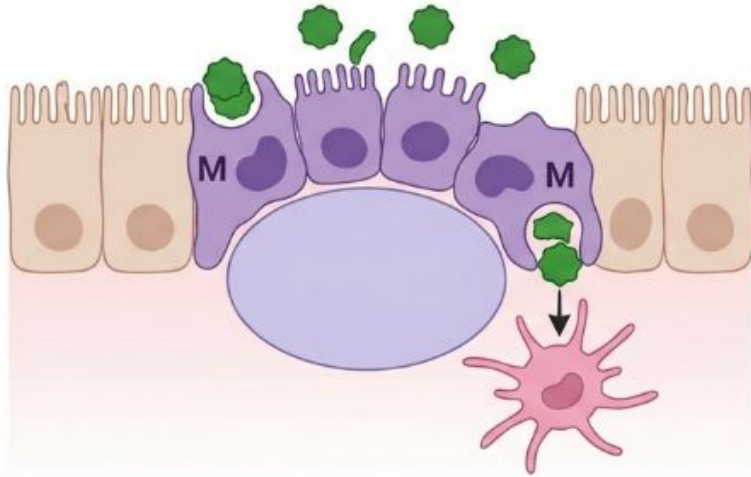
Células M

Localizadas sobre as Placas de Peyer, engolfando ativamente antígenos particulados maiores.



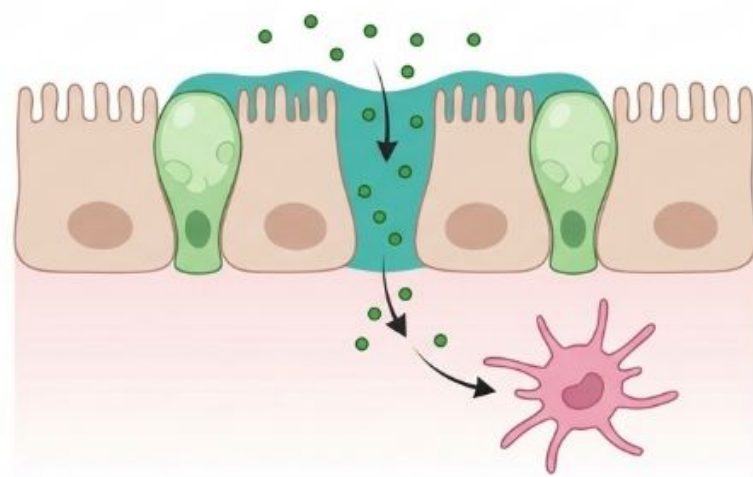


Ação da Célula M

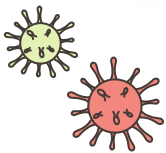


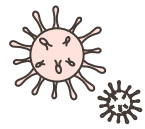
Células M engolfam ativamente grandes antígenos particulados e os entregam a Células Dendríticas subjacentes nas Placas de Peyer.

Ação da Célula GAP

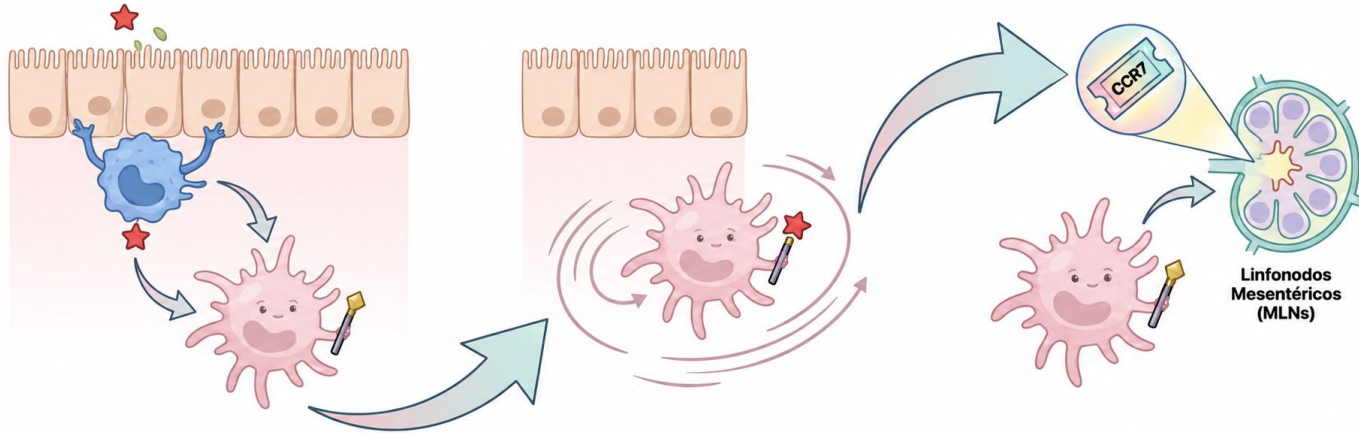


Células Caliciformes (GAPs) formam passagens com muco para a entrega de antígenos menores diretamente a Células Dendríticas na lâmina própria.





Células Dendríticas



Passo 1: Cooperação

Os Macrófagos CX3CR1+ capturam o antígeno alimentar e o transferem ativamente para a Célula Dendrítica CD103+.



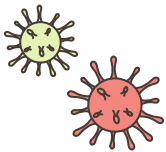
Passo 2: Ação de Migração

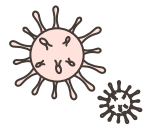
A CD103+ processa a informação e inicia a migração para longe da barreira epitelial.



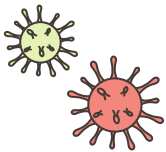
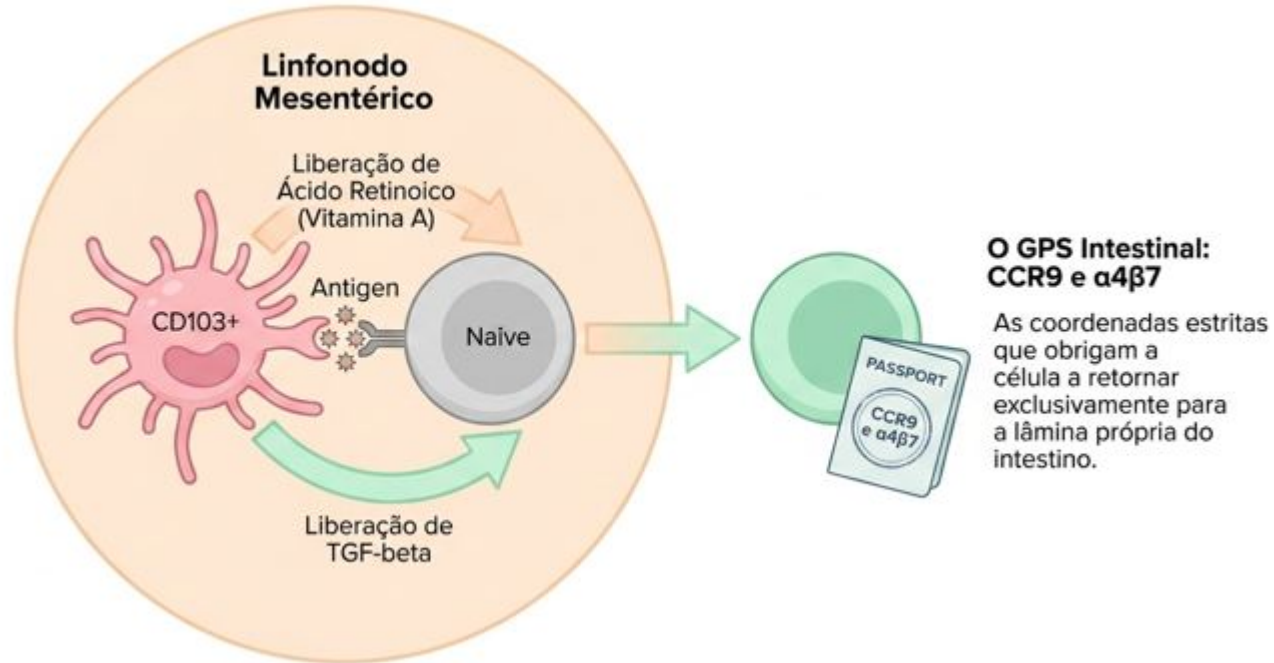
Passo 3: Destino (CCR7)

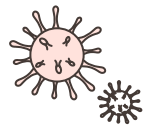
A expressão do receptor CCR7 atua como a "passagem de trem", garantindo a chegada exclusiva aos Linfonodos Mesentéricos (MLNs).



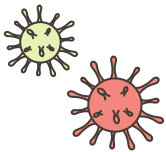
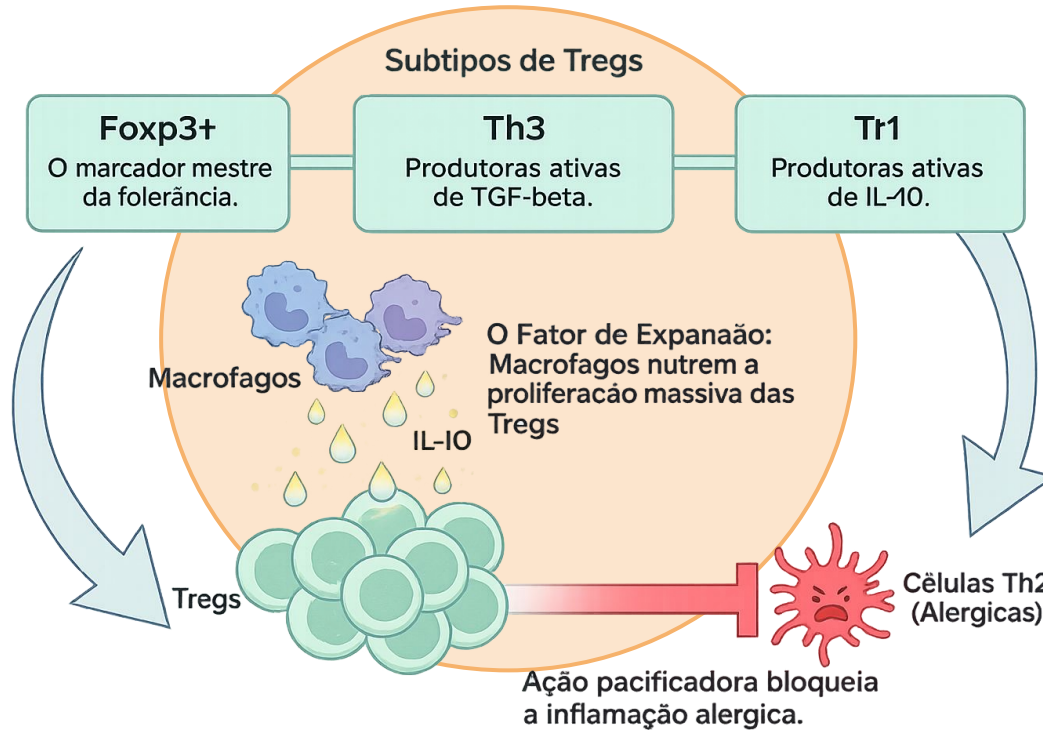


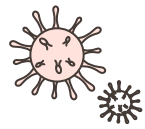
Ativação de Células TReg





Células TReg





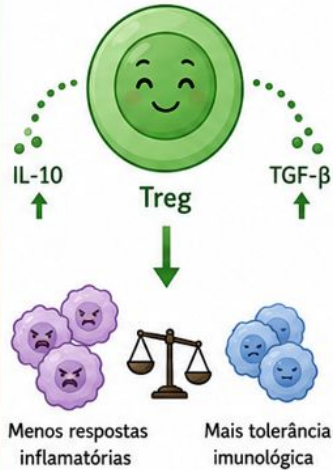
Imunoterapia Oral

Ingestão regular do alérgeno em doses controladas



2.1 AUMENTO DAS FUNÇÕES DAS CÉLULAS Treg

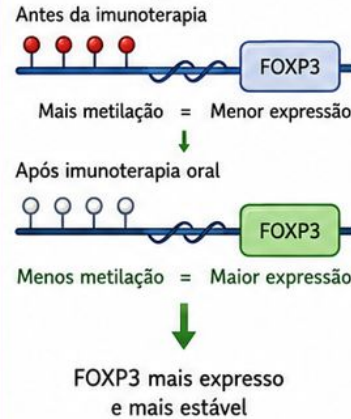
Treg mais ativas e eficazes na regulação da inflamação.



2.2 HIPOMETILAÇÃO DO GENE FOXP3

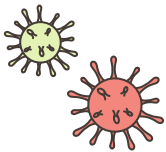
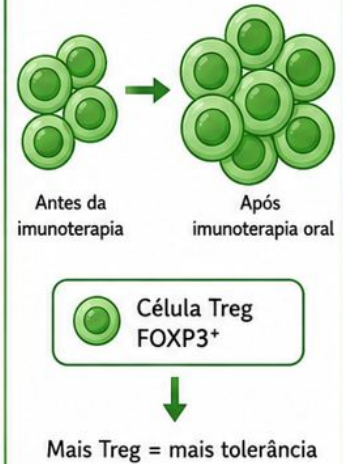
Menos metilação na região regulatória do FOXP3, permitindo maior expressão e estabilidade do gene.

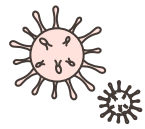
Região regulatória do FOXP3 (TSDR)



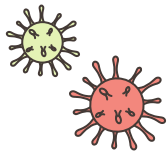
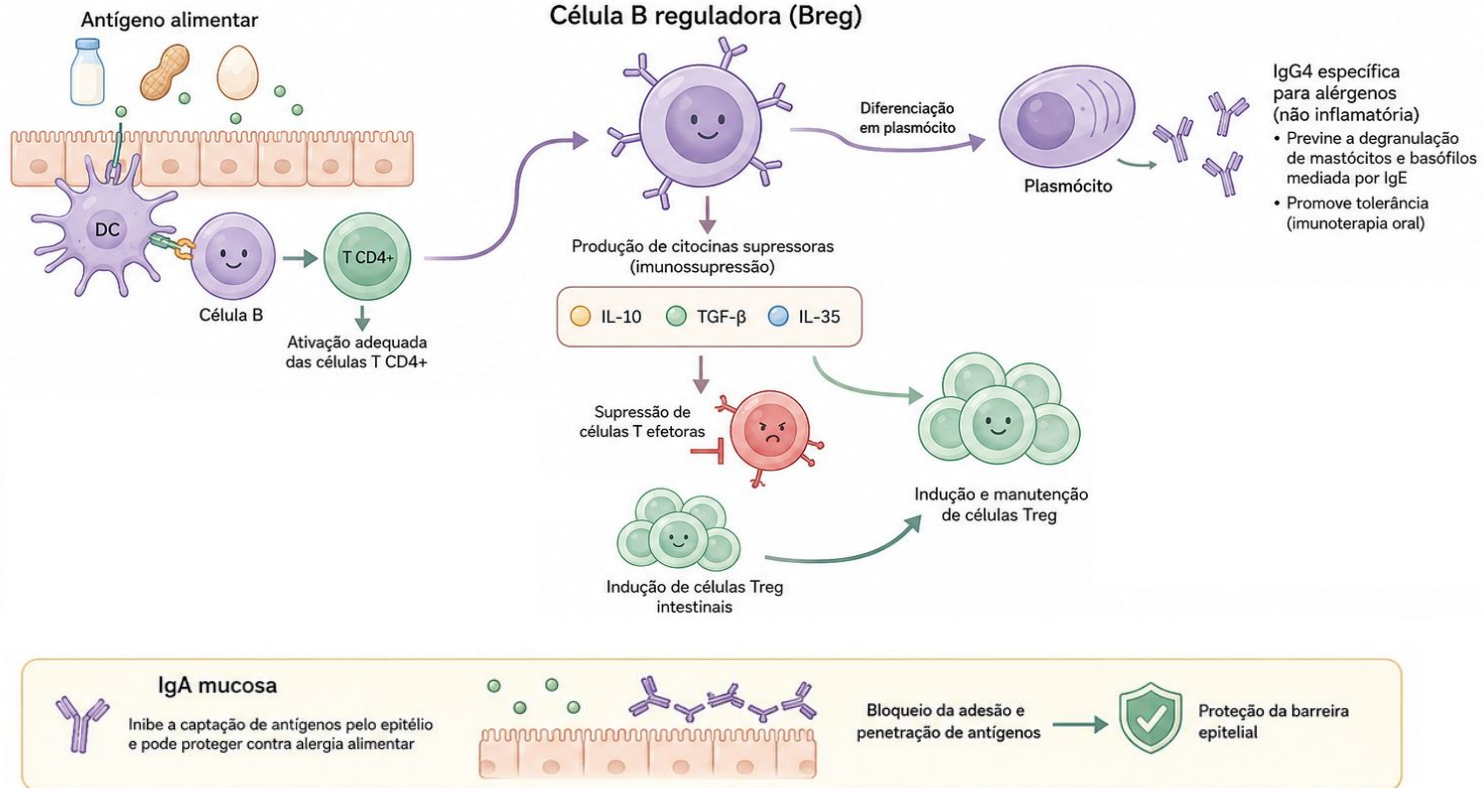
2.3 AUMENTO DO NÚMERO DE CÉLULAS POSITIVAS PARA FOXP3

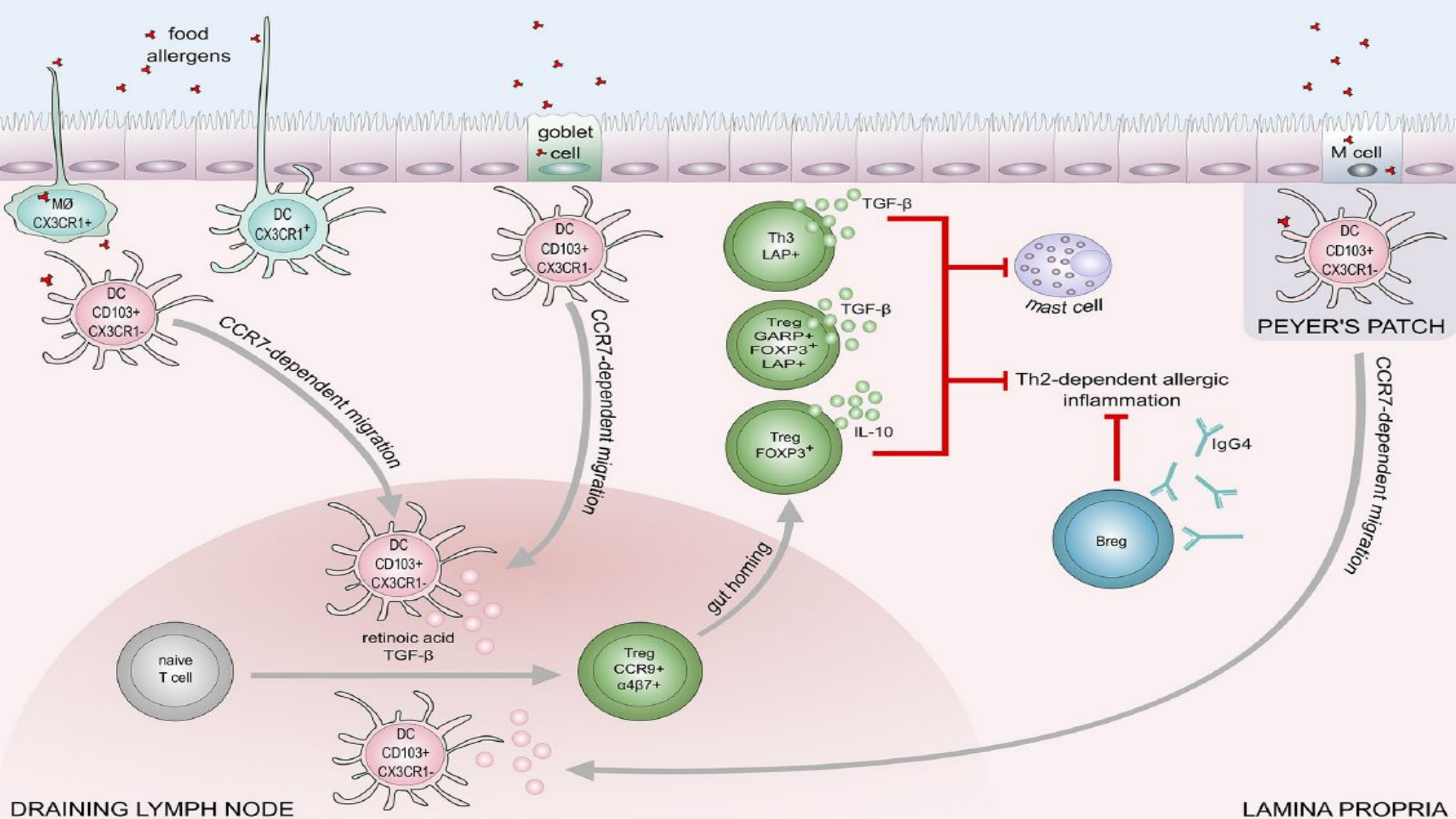
Mais células Treg expressando FOXP3 no organismo.

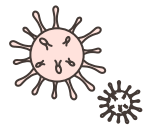




Células BReg



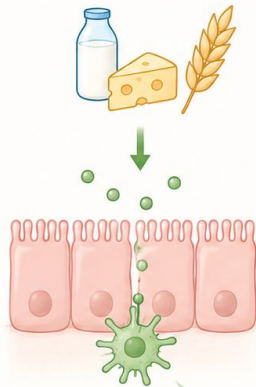




Atuação Conjunta

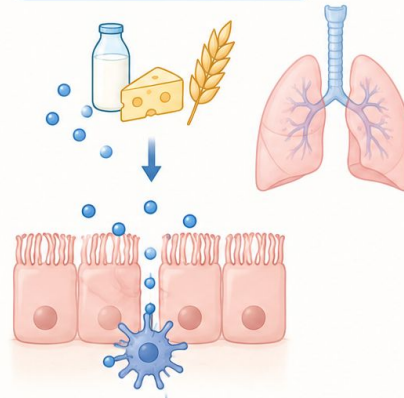
EXPOSIÇÃO INTESTINAL

Alérgenos na alimentação



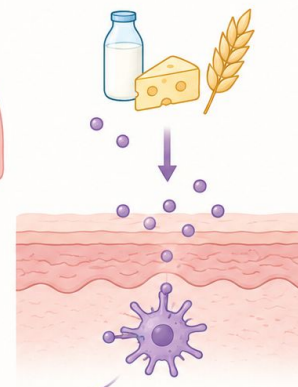
EXPOSIÇÃO RESPIRATÓRIA

Alérgenos inalados

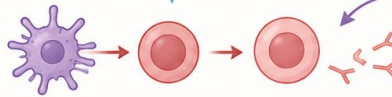


EXPOSIÇÃO CUTÂNEA

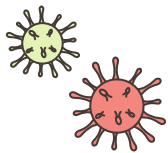
Alérgenos na pele

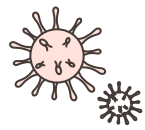


Ativação do sistema imune

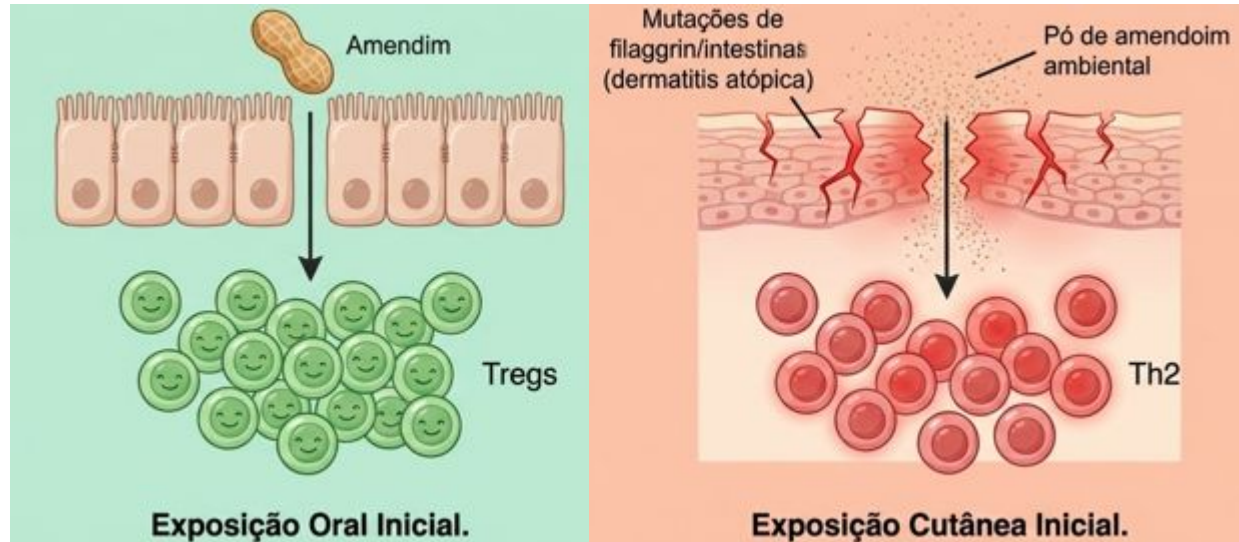


INDUÇÃO DE ALERGIA ALIMENTAR
e inflamação alérgica

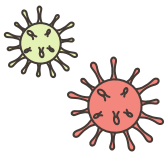


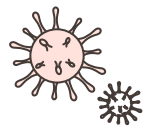


Eixo Pele-Intestino





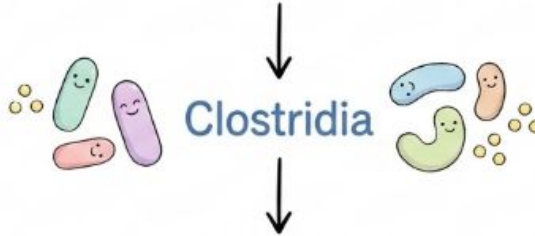
Exposição a pó de amendoim → Sensibilização alérgica (especialmente na DA)





Microbioma

 Combustível: Fibras Alimentares 



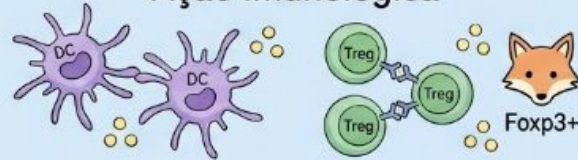
Ácidos Graxos de Cadeia Curta (AGCC): Foco no Butirato

Ação de Barreira

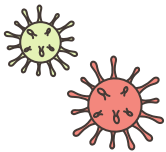


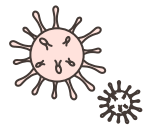
Fortalece as junções epiteliais e aumenta a produção de muco protetor.

Ação Imunológica



Atua nos receptores das Células Dendríticas para facilitar a indução epigenética de células Tregs Foxp3+.



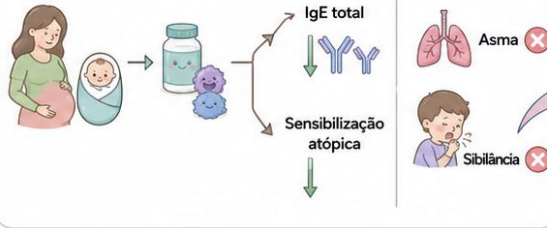


Probióticos



A administração de probióticos para prevenção ou tratamento de doenças alérgicas apresentou resultados conflitantes até o momento.

Ensaio com probióticos pré e pós-natais (meta-análise)

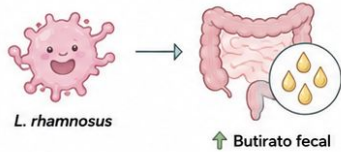


Alergia à proteína do leite de vaca (comprovada por teste de provocação oral)

L. casei + B. lactis (12 meses)
↓
Não afetou as taxas de resolução da alergia ao leite. ❌

L. rhamnosus + fórmula com caseína extensamente hidrolisada (12 meses)
↓
Aumentou as taxas de resolução da alergia ao leite. ✅

L. rhamnosus correlacionou-se com aumento dos níveis de butirato fecal.



Imunoterapia oral para amendoim (OIT) + *L. rhamnosus* (18 meses)



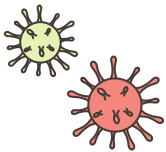
Limitações dos estudos atuais

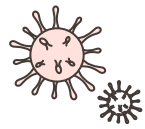
Sem grupo controle apenas com OIT



Sem grupo controle apenas com probiótico

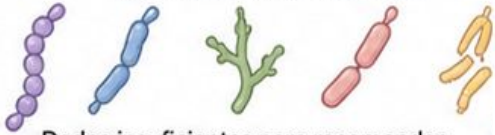
Não está claro qual é o benefício de probiótico + OIT em comparação com OIT isolada ou probiótico isolado.



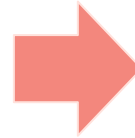


Probióticos

Os benefícios dos probióticos são específicos por filo.

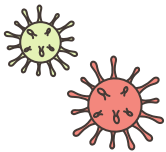


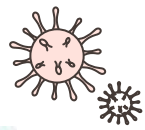
Dados insuficientes para recomendar probióticos contendo filamentos específicos neste momento.



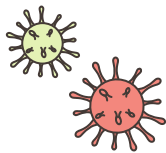
Conclusão:

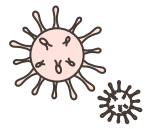
Diante dos dados atuais, é importante avaliar criticamente se a suplementação com probióticos específicos, como *Clostridia*, pode trazer benefícios no tratamento ou prevenção de alergias alimentares.





	 Perfil Tolerogênico	 Perfil Alérgico
Local de Exposição	 Mucosa Gastrointestinal	 Barreira Cutânea
Estado da Barreira	 Íntegra (Alto Muco/MUC2)	 Rompida (Inflamação/Mutações Filagrina)
Principal Célula Apresentadora	 Célula Dendrítica CD103+	 Célula Dendrítica Inflamatória
Perfil T Resultante	 Tregs (Foxp3+, Th3, Tr1)	 Células Th2
Anticorpo Predominante	 IgA e IgG4 (Bloqueadores)	 IgE (Ativador de Mastócitos)





Bibliografia

1. CHINTHRAJAH, R. Sharon et al. Molecular and cellular mechanisms of food allergy and food tolerance. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, v. 137, n. 4, p. 984–997, 2016. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.02.004.
2. SATITSUKSANOA, Pattaporn et al. Regulatory immune mechanisms in tolerance to food allergy. *Frontiers in Immunology*, v. 9, p. 2939, 2018. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02939.
3. METCALFE, Dean D.; SAMPSON, Hugh A.; SIMON, Ronald A.; LACK, Gideon (ed.). *Food Allergy: Adverse Reactions to Foods and Food Additives*. 5. ed. Hoboken: Wiley-Blackwell, 2014.

