



Mecanismos da imunoterapia alérgeno-específica

Mechanisms of allergen-specific immunotherapy

Veridiana Aun Rufino Pereira¹, Wilson C. Tartuci Aun², João Ferreira de Mello³

RESUMO

A imunoterapia alérgeno-específica tem sido usada há mais de 100 anos como um tratamento de dessensibilização para doenças alérgicas, representando um método potencialmente curativo e específico. O presente estudo tem como objetivo revisar os mecanismos da imunoterapia alérgeno-específica, através de revisão bibliográfica com base em artigos publicados entre 1998 e 2016, disponíveis no banco de dados PubMed. Os mecanismos de ação da imunoterapia incluem modulação de linfócitos T e B, produção de IgG4 alérgeno-específica e redução de IgE alérgeno-específica, migração de eosinófilos, basófilos e mastócitos nos tecidos, bem como a liberação de seus mediadores. As células T reguladoras (Treg) suprimem as células dendríticas responsáveis pela geração de células T efetoras, inibindo TH1, TH2 e TH17. As células Treg foram identificadas como peças-chave no processo de indução de tolerância periférica aos alérgenos.

Descritores: Imunoterapia, linfócitos T reguladores, linfócitos B reguladores.

ABSTRACT

Allergen-specific immunotherapy has been used for more than 100 years as a desensitizing therapy for allergic diseases, representing a potentially curative and specific method. The aim of the present study was to review the mechanisms of allergen-specific immunotherapy based on papers published between 1998 and 2016 and available in the PubMed database. The mechanisms of action of immunotherapy include modulation of T- and B-cell responses, induction of allergen-specific IgG4 and suppression of allergen-specific IgE production, migration of eosinophils, basophils, and mast cells to tissues, as well as release of their mediators. Regulatory T cells (Treg) suppress dendritic cells that support the generation of effector T cells, inhibiting TH1, TH2, and TH17 cells. Treg cells have been identified as key regulators of the induction process of peripheral allergen tolerance.

Keywords: Immunotherapy, regulatory T lymphocytes, regulatory B lymphocytes.

Introdução

A imunoterapia alérgeno-específica tem sido usada há mais de 100 anos como um tratamento de dessensibilização para doenças alérgicas, representando o único método capaz de alterar o curso dessas patologias e ainda induzir tolerância aos alérgenos por um longo tempo. Segundo Jean Bousquet, a imunoterapia alergênica pode ser definida como a prática de administrar gradualmente quantidades crescentes de extrato de alérgeno em um indivíduo alérgico, para melhorar os sintomas associados com a exposição seguinte ao alérgeno causador^{1,2}.

Durante muitos anos acreditou-se que a imunoterapia induziria um desvio da imunidade de TH2 para TH1, através da redução dos níveis de IL-4, IL-5 e IL-13 e consequente aumento de IFN- γ (Figura 1). Entretanto, esta teoria era incapaz de explicar porque os indivíduos submetidos à imunoterapia não apresentavam maior incidência de doenças relacionadas à população de linfócitos TH1³.

A partir de 2004 surgiram os primeiros trabalhos demonstrando a participação de células T regulatórias no mecanismo da imunoterapia alérgeno-específica.

1. Médica assistente do Serviço de Alergia e Imunologia do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo.

2. Chefe da Seção de Imunologia do Serviço de Alergia e Imunologia do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo.

3. Diretor do Serviço de Alergia e Imunologia do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo.

Desde então, a indução de tolerância imunológica tornou-se o alvo principal na prevenção e tratamento de doenças relacionadas à disfunção do sistema imune, como as alergias.

As principais alterações imunológicas observadas durante a imunoterapia são: indução de células T e B reguladoras, regulação de IgE e IgG4 alérgeno-específicas e tolerância imune. Os principais alvos deste tratamento são as células imunes tipo 2, incluindo células TH2 e células linfóides inatas tipo 2 (ILC2), que produzem IL-4, IL-5 e IL-13⁴.

Essas alterações imunológicas da imunoterapia podem ser didaticamente divididas em precoces, intermediárias e tardias.

Alterações precoces

Relacionadas à dessensibilização de mastócitos e basófilos

Após as primeiras injeções de imunoterapia, observa-se um declínio na degranulação dos mastócitos e basófilos, apesar dos níveis aumentados de IgE específica. Os mecanismos moleculares que explicam este comportamento celular ainda precisam ser elucidados. Uma das explicações possíveis seria o rápido aumento de receptores de histamina do tipo 2, já nas primeiras 6 horas da fase de indução da imunoterapia^{4,5}.

Os receptores de histamina H1 possuem propriedades pró-inflamatórias, ativando as células da infla-

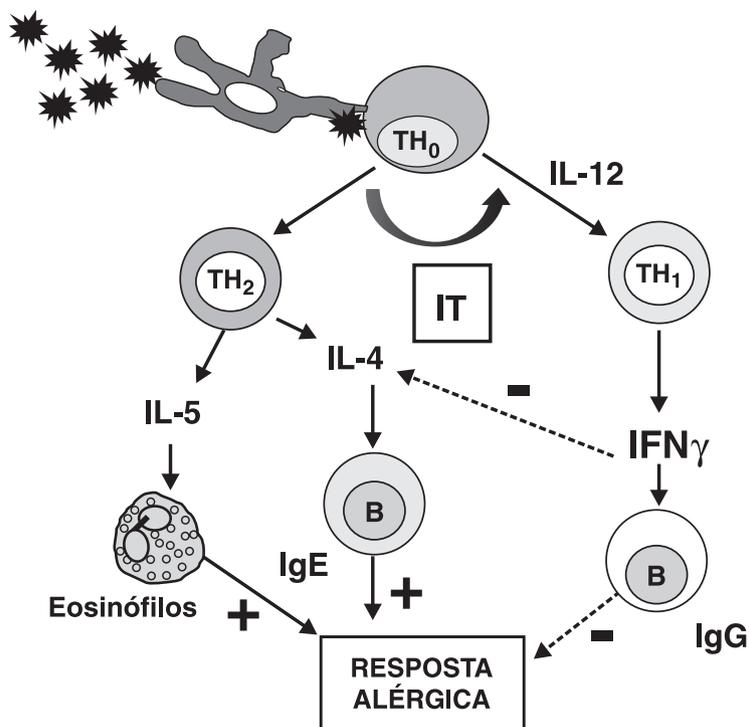


Figura 1

Teoria do desvio de TH2 para TH1

Dependendo da natureza do antígeno e das citocinas envolvidas, o linfócito TH0 se diferencia em TH1 ou TH2. A subpopulação TH2 predomina nos indivíduos alérgicos e caracteriza-se por produzir IL-4 e IL-5, responsáveis por produção de IgE e ativação de eosinófilos respectivamente. Estas citocinas inibem a subpopulação TH1 e conseqüentemente a produção de IFN- γ . Durante a imunoterapia ocorreria um desvio da população TH2 para TH1, inibindo a resposta alérgica

mação como TH1. Os receptores H2 estão envolvidos na resposta imune tolerogênica (Figura 2). Ao se ligar aos receptores H2 nas células dendríticas imaturas, a histamina reduz a capacidade de apresentação de antígeno e aumenta IL-10, aumentando assim a capacidade supressora das células T regulatórias (Treg)^{6,7}. Os receptores H2 são encontrados preferencialmente nos linfócitos TH2, enquanto os receptores H1 predominam na população TH1.

Assim, o aumento de receptores H2 contribuiria para a redução da liberação de mediadores de mastócitos e basófilos, além de regular as atividades de células T, células dendríticas e basófilos⁴.

Relacionadas às células apresentadoras de antígeno

A imunoterapia também é responsável pela indução de células dendríticas reguladoras, responsáveis pela ativação de células Treg produtoras de IL-10 e TGFβ. Conseqüentemente, observa-se inibição das células dendríticas tipo 1 e 2, responsáveis

pela diferenciação de TH1 e TH2 respectivamente (Figura 3)⁵.

Alterações intermediárias

Alterações nas células T

A imunoterapia alérgeno-específica promove alteração nos subtipos de linfócitos T (Figura 4). A proporção de células TH2 secretoras de IL-4 diminuem durante o tratamento, enquanto as células T reguladoras (T reg) induzíveis produtoras de IL-10 aumentam consideravelmente, atingindo níveis encontrados em indivíduos saudáveis^{4,5,8-10}.

Existem dois tipos de células T reg induzíveis: FOXP3+ adaptativa e FOXP3-, também chamada Tr1. Esses dois tipos celulares produzem grandes quantidades de IL-10 e TGFβ. As principais ações dessas citocinas estão resumidas na Tabela 1⁵.

A secreção de IL-10 e TGFβ, assim como a expressão de CTLA-4 e PD-1 na superfície das células T são fundamentais para as atividades supressoras das células Treg induzíveis. A indução de FOXP3 e

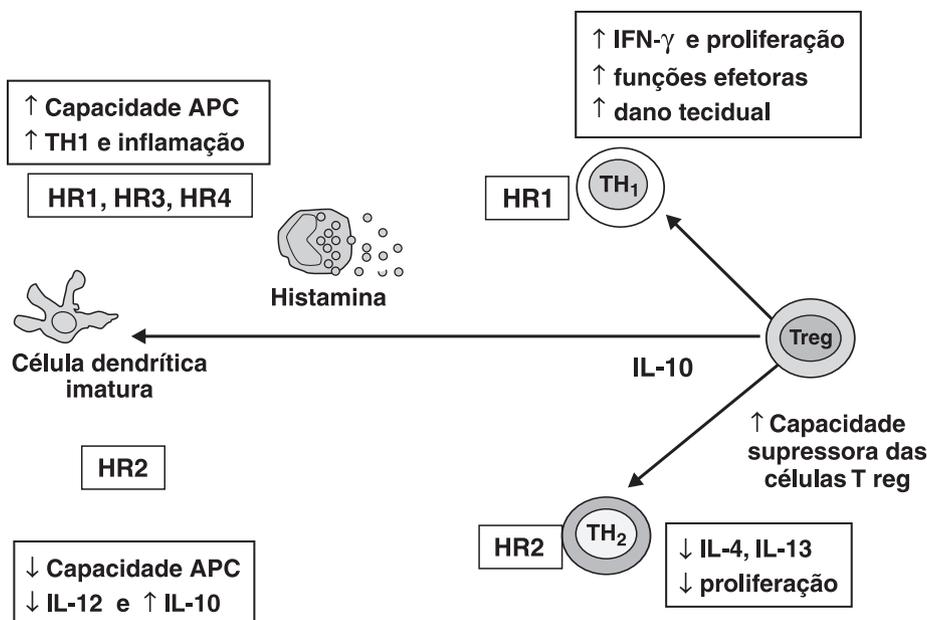


Figura 2

Receptores de histamina nas células imunes

As células dendríticas possuem os 4 receptores de histamina: HR1, HR2, HR3 e HR4. A ligação da histamina aos receptores HR1, HR3 e HR4 aumenta a capacidade de apresentação de antígeno e a subpopulação TH1. Nos linfócitos TH1 predominam os receptores H1 e sua ativação promove aumento de IFN-γ. Estímulo nos receptores HR2 na célula dendrítica reduz a capacidade de apresentação de antígeno, IL-12, aumentam IL-10 e a capacidade supressora das células Treg.

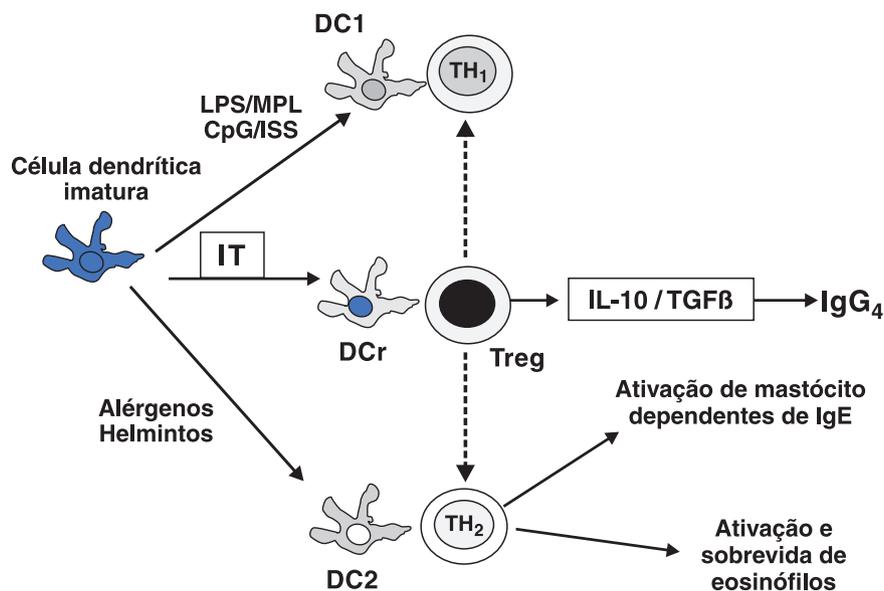


Figura 3
Diferenciação das células dendríticas imaturas

As células dendríticas imaturas diferenciam-se em tipo 1 (DC1), tipo 2 (DC2) e tipo regulador (DCr) dependendo do estímulo. Na presença de alérgenos e helmintos predomina a população DC2, responsável por ativar TH2. Peptídeos bacterianos como LPS ativam a população DC1, e, conseqüentemente, TH1. A imunoterapia aumenta as células dendríticas reguladoras e Treg.

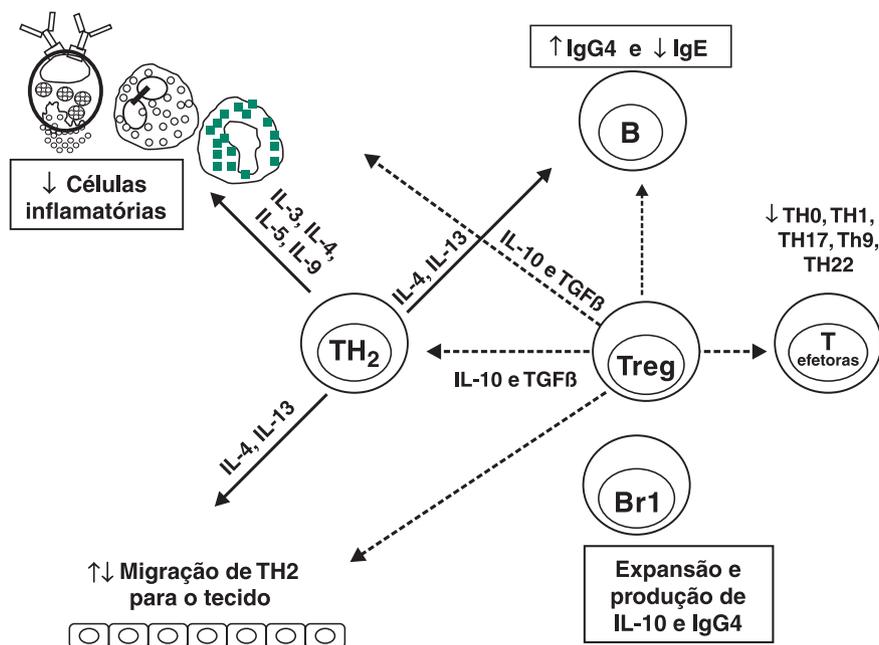


Figura 4
Principais funções das células T e B reguladoras induzidas pela imunoterapia

A imunoterapia induz linfócitos T reg que diminui a atividade das células T efetoras e ativa células B produtoras de IL-10 e IgG4.

geração de células Treg induzíveis dependem da ação de TGF β e IL-2, associados ao aumento da coestimulação por CTLA-4 e redução de CD28^{4,5,10}.

Sabe-se que durante a imunoterapia ocorre um aumento da relação TH1/TH2, uma vez que as citocinas TH2 são rapidamente inibidas. Isto estimula a população TH1 e IFN- γ como se acreditava anteriormente. Entretanto, as células Treg e suas citocinas IL-10 e TGF β inibem todos os subtipos de linfócitos T efetores, impedindo o aumento de doenças relacionadas a TH1. Assim, observa-se também, uma redução nos subtipos TH9, TH17 e TH22 e conseqüentemente suas citocinas^{4,5,10}.

Redução do número de eosinófilos e mediadores

Durante a imunoterapia ocorre redução dos níveis séricos de eosinófilos e da proteína catiônica eosinofílica, assim como redução de fatores quimiotáticos para eosinófilos e neutrófilos. A IL-10 diminui a função

e atividade dos eosinófilos, além de suprimir a produção de IL-5 pelas células TH2^{4,5,9,10}.

Regulação das células linfoides inatas (ILC)

As células linfoides inatas do tipo 2 diferem dos linfócitos TH2 por não apresentarem receptor de célula T específico. São capazes de produzir grandes quantidades de IL-5 e IL-13, porém pequenas quantidades de IL-4. Assim como os linfócitos TH2, sua diferenciação depende de IL-25, IL-31, IL-33 e linfopietina do estroma tímico (TSLP)⁴.

A imunoterapia regula as ILCs, diminuindo o número de ILC2⁴.

Alterações tardias

Alterações nos linfócitos B e produção de anticorpos

Recentemente foram descritas células B reguladoras (Br1) induzidas numa fase tardia da imunoterapia

Tabela 1

Principais ações de IL-10 e TGF β

Tipo celular	IL-10	TGF β
Células dendríticas imaturas	Inibe a maturação, reduz MHC classe II e coestimuladores Inibe apresentação de antígeno e produção de citocinas inflamatórias	Desenvolve células de Langerhans (CL) Inibe maturação e apresentação de antígenos Diminui FC ϵ RI nas CL
Células T	Reduz subtipos de células T efectoras	Inibe TH1 e TH2 Promove TH17 e Treg
Células B e imunoglobulinas (Igs)	Aumenta sobrevivência Aumenta IgG4 Diminui IgE específica	Inibe proliferação Induz apoptose Inibe <i>switch</i> das Igs Diminui IgE específica
Treg CD25+FOXP3+	Efeito indireto na formação	Aumenta FOXP3 Promove células induzíveis Treg FOXP3 na periferia
Tr1 produtora de IL-10	Promove indução de Tr1	Promove síntese de IL10
Células inflamatórias	Inibe citocinas pró-inflamatórias e apresentação de antígeno pelos macrófagos Inibe sobrevivência de eosinófilos, ativação de mastócitos e produção de citocinas	Inibe citocinas pró-inflamatórias e apresentação de antígeno pelos macrófagos Quimiotaxia de macrófagos, eosinófilos, mastócitos e neutrófilos

pia, caracterizadas como CD73-CD25+CD71+, com função supressora das células TCD4+ e capacidade de produzir IL-10 e IgG4 específica. A IL-10 derivada das células Treg estimula o linfócito Br1 a produzir IgG na presença de IL-4, enquanto que a IL-4 sozinha induziria IgE^{4,5,10}.

A IgG4 específica, também conhecida como anticorpo bloqueador, compete com a IgE específica pelo sítios de ligação com o antígeno, evitando assim a degranulação de mediadores de mastócitos e basófilos^{4,5,8,10}.

Meses ou anos após o tratamento com imunoterapia, observa-se uma queda gradual nos níveis de IgE sérica, apesar do aumento transitório que ocorre no início da terapia^{4,5,8,10}.

Supressão da resposta de fase tardia

A imunoterapia por longo tempo está associada à redução da resposta imediata e tardia durante a provocação com alérgeno na mucosa nasal, brônquica ou na pele. O mecanismo das reações de fase tardia é diferente das reações imediatas desencadeadas por mastócitos. A fase tardia envolve o recrutamento, ativação e persistência de eosinófilos, além de ativação de células T nos locais de exposição alérgica. Como a reação de fase tardia está associada ao aumento da hiper-reatividade brônquica e nasal, além de imitar a patologia da inflamação alérgica crônica, postulou-se que a eficácia clínica da imunoterapia depende de seus efeitos sobre esta fase tardia⁵.

Tolerância imune induzida na imunoterapia sublingual

Os mecanismos imunológicos da imunoterapia sublingual (ITSL) não são tão bem estabelecidos como na imunoterapia subcutânea (ITSC). A Tabela 2 resume as principais diferenças e semelhanças no mecanismo das ITSC e ITSL.

Conclusão

A compreensão dos mecanismos imunológicos da imunoterapia alérgeno-específica é fundamental para se conduzir corretamente o tratamento das doenças alérgicas. Diferente do que se imaginava anteriormente, o desvio da imunidade de TH2 para TH1 não é o ponto chave para o sucesso do tratamento.

Os recentes avanços no conhecimento das células Treg e Breg e dos mecanismos de tolerância periférica foram essenciais para explicar as alterações imunológicas decorrentes da imunoterapia.

Tabela 2

Diferenças e semelhanças da ITSL e ITSC

Mecanismos	ITSL	ITSC
Dessensibilização precoce	Não conhecido	+
Tolerância de célula T	+	+
Geração de T reg	+	+
Geração de B reg	Não conhecido	+
Papel da IL-10	+	+
Papel do TGFβ	+	+
↓ Função dos mastócitos	+	+
↓ Eosinófilos e mediadores	+	+
↓ IgE	+ / -	++
↑ IgG4	+ / -	++++

Assim, atualmente, considera-se como principal evento imunológico deste tratamento, a indução das células T reg, responsáveis por mudanças no equilíbrio das células T CD4 efetoras suprimindo TH1, TH2, TH9, TH17 e TH22.

Referências

- Bousquet J. Immunotherapy: state of art. In: New therapeutic approaches for allergic diseases of the respiratory tract, p1-36, Apr 1998. Programme and Abstracts. Apresentado a Euro Conferences Institut Pasteur, 1998.
- Ozdemir C, Kucuksezer UC, Akdis M, Akdis CA. Mechanisms of Allergen Immunotherapy. Immunol Allergy Clin N Am. 2016;36:71-86.
- Durham SR, Till SJ. Immunologic changes associated with allergen immunotherapy. J Allergy Clin Immunol. 1998;102:157-64.
- Jutel M, Agache I, Bonini S, Burks AW, Calderon M, Canonica W, et al. International consensus on Allergen Immunotherapy II: Mechanisms, standardization, and pharmacoeconomics. J Allergy Clin Immunol. 2016;137:358-68.
- Akdis M, Akdis CA. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy: Multiple suppressor factors at work in immune tolerance to allergens. J Allergy Clin Immunol. 2014;133:621-31.
- Jutel M, Akdis M, Akdis CA. Histamine, histamine receptors and their role in immune pathology. Clin Exp Allergy. 2009;39:1786-800.
- Jutel M, Blaser K, Akdis CA. Histamine in chronic allergic responses. J Invest Allergol Clin Immunol. 2005;15(1):1-8.
- Durham SR. Mechanisms of Immunotherapy. J Allergy Clin Immunol. 2004;113:1025-34.
- Akdis CA, Akdis M. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy. J Allergy Clin Immunol. 2011;127:18-27.
- Cavkaytar O, Akdis CA, Akdis M. Modulation of immune responses by immunotherapy in allergic diseases. Cur Opin Pharmacol. 2014;17:30-7.

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação deste artigo.

Correspondência:
Veridiana Aun Rufino Pereira
E-mail: veridiana.aun@uol.com.br