



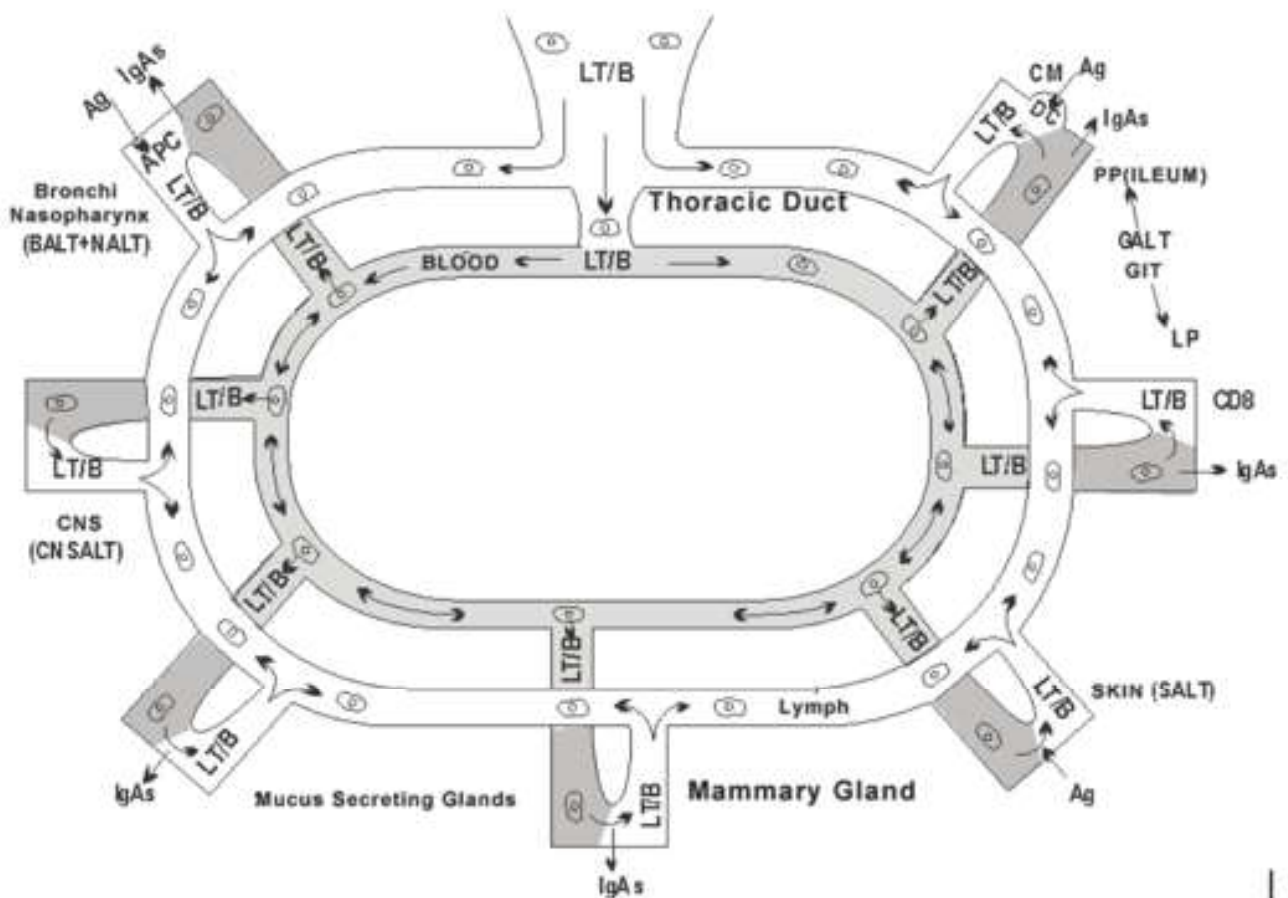
Journal of FOOD ALLERGY

Official Journal of the Brazilian Society of Food Allergy

Printed Version ISSN 2238-0752

Journal of Food Allergy - Março 2013 - Volume 2 - Número 1

IMUNOPATOLOGIA GASTRINTESTINAL



EDITORIAL

Revista Oficial da Sociedade Brasileira de Alergia Alimentar - SBAA

EDITOR-CHEFE

Prof. Dr. Aderbal Sabrá
Universidade Unigrario, Rio de Janeiro, Brasil

EDITORES CONSULTORES

Katie Allen

University of Melbourne, Melbourne, Australia

Jaime Ramirez Mayans

Instituto Nacional de Pediatría, S.S, Mexico

Joseph A. Bellanti

Georgetown University Medical Center, USA

Jorge Amil Dias

Centro Hospitalar S. Joao, Portugal

Jorge Kalil

School of Medicine USP and
Instituto Butantan, São Paulo, Brazil

Giuseppe Iacono

Di Cristina Hospital, Italy

Glenn Furuta

Univ. of Colorado Denver School of Medicine,
USA

Olivier Goulet

University of Paris 5 René Descartes, Paris, France

John Walker-Smith

Emeritus Prof of Paediatric Gastroenterology
University of London, Londo, United Kingdom

Marcello Barcinski

FIOCRUZ, Rio de Janeiro, Brazil

Mauro Batista Morais

Paulista School of Medicine, Sao Paulo, Brazil

Simon Murch

Warwick Medical School, United Kingdom

Annamaria Staiano

University of Naples, Federico II, Italy

Maria Del Carmen Toca

University of Buenos Aires, Argentina

Neil Shah

Great Ormond Street Hospital
Institute of Child Health
University College London, United Kingdom

Harland Winter

Harvard Medical School, USA

Journal of Food Allergy

Address: Visconde de Piraja, 330 / 311, 22410-001, Rio de Janeiro, Brazil

Telephone: + 55 21 2513-2161

E-mail: contact@journaloffoodallergy.com

Website: www.journaloffoodallergy.com



CONTEÚDO

Comentário do Editor Aderbal Sabrá.....	004
IMUNOPATOLOGIA GASTRINTESTINAL.....	005

COMENTÁRIO DO EDITOR

O Journal of Food Allergy tem como objetivo primordial publicar artigos originais e de revisão sobre temas da alergia alimentar.

Considerando a escassez de artigos na literatura contemporânea que sistematizam grandes temas sobre a alergia alimentar, este conselho editorial, em trabalho conjunto com a Sociedade Brasileira de Alergia Alimentar, SBAA, adquiriu os direitos de reprodução dos capítulos do livro “Manual da Alergia Alimentar” do Prof. Aderbal Sabrá, de sua segunda edição.

Do volume 1 número 4, de 2012, até o volume 3 número 4, de 2014, apresentamos todas as causas clínicas de alergia alimentar, como aparecem nos respectivos capítulos da segunda edição do livro do Prof Sabra. Deste modo oferecemos aos nossos leitores a totalidade dos temas clínicos que permeiam a alergia alimentar, vistos sob o prisma de uma das maiores autoridades no tema. Em verdade o livro do Prof Aderbal Sabra é único no Mundo, pois não temos hoje nada semelhante na literatura mundial. Na verdade carecemos de especialistas neste tema Alergia Alimentar. Este simples fato justifica a posição de vanguarda tomada pelo conselho editorial do JFA ao solicitar e receber do Prof Aderbal Sabra autorização para expor seus conhecimentos, já publicados e expressos em seu livro, à classe médica internacional.

A primeira parte da segunda edição do livro do Prof Sabra, aquela que descreve os aspectos epidemiológicos e a fisiopatologia da Alergia Alimentar, não apareceram ainda nas páginas do JFA, pois apresentamos até então apenas as doenças que se relacionam com a Alergia Alimentar.

Farta correspondência chegou às nossas mãos desde então, reclamando que apresentássemos os capítulos restantes pois faltam na literatura disponível, trabalhos que sistematizem os aspectos fisiopatológicos da Alergia Alimentar.

JFA está feliz em poder atender aos pedidos de seus leitores e novamente, com aquiescência do autor, Prof Aderbal Sabra, publicar a partir de hoje, em seu primeiro número de 2017, volume 6, nos números de 1 a 4, os capítulos do livro que não foram publicados, todos voltados para o entendimento das bases fisiológicas e patológicas que levam à Alergia Alimentar.

Sequencialmente serão apresentados os temas: 1- Imunologia do desenvolvimento no volume 6 número 1; 2-Imunopatologia Gastrointestinal no volume 6 número 2; 3-Influência do meio ambiente na maturação imunológica- A hipótese higiênica no volume 6 número 3 e 4-Imunopatologia da resposta Th1 e Th2 no volume 6 número 4, encerrando assim uma ampla revisão do tema Alergia Alimentar de autoria do prof Aderbal Sabra.

Aderbal Sabra, MD, PhD
Editor-Chefe
Journal of Food Allergy

IMUNOPATOLOGIA GASTRINTESTINAL

Aderbal Sabra1

A idéia de que o trato gastrointestinal (TGI) não somente têm uma função nutritiva, mas também é um dos maiores órgãos imunológicos, têm aumentado significativamente nos últimos anos. Durante a vida de um indivíduo, a mucosa intestinal interage com inúmeros componentes que em sua maioria são proteínas alimentares, peptídeos e microrganismos. Dentro deste espectro, o TGI têm uma função quase obrigatória de selecionar os nutrientes essenciais para o crescimento celular e simultaneamente promover respostas benéficas a micróbios e evitar erros imunológicos no reconhecimento de proteínas da dieta com potencial de produzir AA. O fato é que o sistema imune gastrointestinal têm uma importância fundamental delimitando o limiar entre a saúde e a doença, e participando ativamente da fisiopatologia da doença alérgica através do seu principal constituinte imune que é o tecido linfóide associado à mucosa (Mucosa-Associated Lymphoid Tissues – MALT).

ORGANIZAÇÃO ANATÔMICA DO MALT

Integrado à mucosa do TGI existe um sistema imune finamente regulado denominado MALT. Este sistema têm a delicada função de proteger-nos contra a entrada de substâncias estranhas ao meio interno e para isto convoca um vasto número de células e libera na superfície da mucosa os produtos destas células. Está claramente demonstrado que o sistema MALT é apenas uma parte de um complexo sistema imune distribuído por toda a superfície corpórea que interage promovendo uma resposta imune coerente e integrada.

O sistema MALT está presente em vários órgãos e em cada um destes recebe uma denominação diferente. No TGI o sistema MALT recebe o nome de Tecido Linfóide Associado à Mucosa Gastrointestinal (Gastrointestinal-Associated Lymphoid Tissues – GALT), no pulmão, Tecido Linfóide Associado ao Brônquio (Bronchus-Associated Lymphoid Tissues – BALT) e na nasofaringe, Tecido Linfóide Associado à Nasofaringe (Nasopharyngeal-Associated Lymphoid Tissue – NALT) Nas demais mucosas e tecidos como na glândula mamária e nas glândulas secretoras de muco (lacrimar) e no sistema geniturinário, a mucosa imunologicamente ativa não recebe denominação específica. Além destes sistemas que estão associados à mucosa, outros órgãos têm seu tecido linfóide e também recebem nomenclatura específica, que são a pele (Tecido Linfóide Associado a Pele / Skin-Associated Lymphoid Tissue – SALT) e o Sistema Nervoso Central (Central Nervous System-Associated Lymphoid Tissue – CNSALT).

Os linfócitos T e B provenientes dos tecidos linfóides são ativados ao entrarem em contato com um antígeno e são liberados na circulação linfática e através do Ducto Torácico caem na circulação sanguínea. A partir daí, estes linfócitos ativados permanecem na circulação e podem se dirigir ao local onde houve a sensibilização ou a qualquer outro local onde exista um tecido linfóide e promover a resposta imune. Estes linfócitos podem também retornar ao nódulo linfático através das vênulas pós-capilares e da própria circulação linfática. O processo de circulação do linfócito ativado é denominado de “Homing”. Na Figura 1, temos a idéia de como este complexo sistema imune se relaciona.

SISTEMA MALT: LOCAIS DE INDUÇÃO E LOCAIS DE RESPOSTA

Em cada local do sistema MALT existem dois importantes componentes imunes: a) Locais de Indução (secundários aos tecidos linfóides onde existem mecanismos facilitadores da apresentação de antígenos); b) Locais de Resposta (possuem localização difusa e acomodam os linfócitos T e B antígeno-específicos capazes de responder a estímulos antigênicos). Após a exposição ao antígeno no Sistema MALT, os linfócitos deixam os locais de

indução e migram (homing) para os locais de resposta.

Evolutivamente, os mamíferos desenvolveram tecidos linfóides especialmente organizados no trato respiratório superior e no TGI que podem ser classificados como locais de indução, por serem capazes de facilitar a entrada do antígeno, o seu processamento e sua apresentação ao linfócito, induzindo à resposta imune. Na Tabela 1 encontramos os principais locais anatómicos responsáveis pela indução da resposta imune e os respectivos órgãos relacionados.

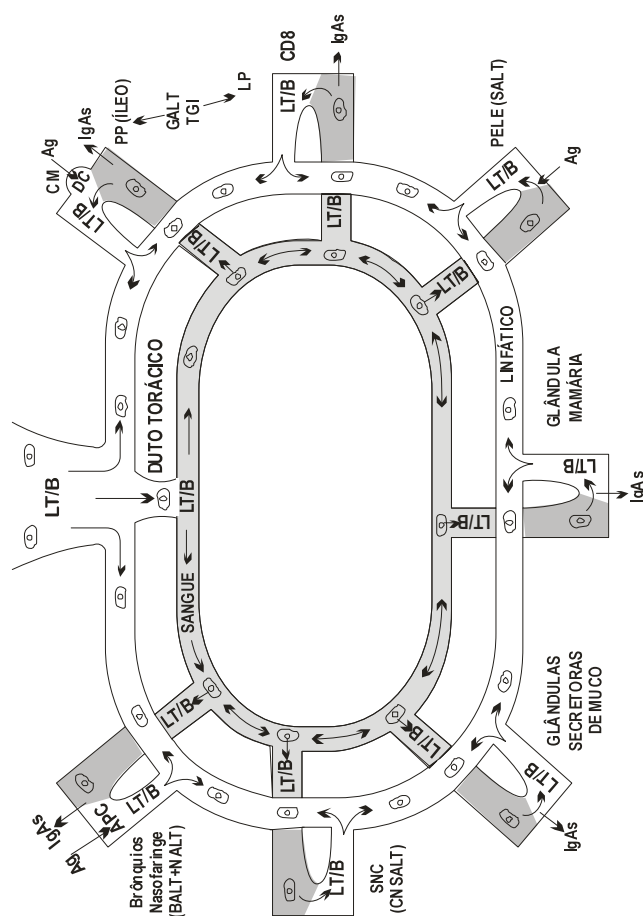


FIGURA 1 - REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DA INTEGRAÇÃO FUNCIONAL DAS CIRCULAÇÕES SANGÜINEAS E LINFÁTICAS E SUAS INTERRELAÇÕES COM OS SISTEMAS DE CAPTAÇÃO DE ANTÍGENOS, CIRCULAÇÃO DOS LINFÓCITOS ATIVADOS, PRODUÇÃO DE ANTICORPOS E ÓRGÃOS LINFÓIDES ASSOCIADOS.

MALT = Tecido Linfóide Associado à Mucosa; GALT = Tecido Linfóide Associado à Mucosa Gastrintestinal; SALT = Tecido Linfóide Associado à Pele; NALT = Tecido Linfóide Associado à Nasofaringe; BALT = Tecido Linfóide Associado à Mucosa Brônquica; CNSALT = Tecido Linfóide Associado ao Sistema Nervoso; SNC = Sistema Nervoso Central; TGI = Trato Gas-trintestinal; CM = Célula M; PP = Placa Peyer; LM = Lâmina Própria da Vilosidade Intestinal; IgAs = IgA Secretora; Ag = Antígeno; LT/B = Linfócitos T e B

LOCAL ANATÔMICO	ÓRGÃO INDUTOR
Tecido linfóide associado ao intestino	Jejuno (PP); Íleo (CM)
Tecido linfóide associado à pele	Tecido Linfóide Dérmico
Tecido linfóide associado à mama	Glândula Mamária
Glândula Secretora de Muco	Tecido Linfóide Lacrimal; Tecido Genitourinário
Tecido linfóide associado ao brônquio	Tecido Linfóide Peribrônquico
Tecido linfóide associado à nasofaringe	Tonsilas Palatinas e Adenóides

TABELA 1. LOCAIS ANATÔMICOS E ÓRGÃOS DE INDUÇÃO DA RESPOSTA IMUNE.

PP = Placa de Peyer; CM = Célula M.

Um dos principais tecidos de indução é o GALT onde estão localizados cerca de 80% de todos os linfócitos produtores de anticorpo, e se observam dois sítios diferentes de indução: a) o tecido linfóide ileal que está organizado na Placa de Peyer (PP); b) o remanescente sistema imune do intestino delgado que está organizado dentro da vilosidade intestinal, os linfócitos da lâmina própria, e no seu entorno, entre os enterócitos, onde ficam os linfócitos intra-epiteliais. A PP é parcialmente coberta por células epiteliais especializadas denominadas Célula M, as quais são capazes de capturar o material antigênico, incluindo alguns microrganismos, provenientes do lúmen intestinal, para dentro da PP. Após a penetração, estes antígenos serão conduzidos a áreas específicas, dentro da PP, onde ficam localizados os linfócitos T, e desta forma dar início a resposta imune. Os sítios de resposta estão localizados no órgão-alvo da resposta imune. Estes incluem as células linfóides da lâmina própria, isto é linfócitos da lâmina própria, presentes no TGI, no trato respiratório superior, no trato reprodutor, nas glândulas secretoras, dentre as quais estão a mamária, salivar e lacrimal, além daquelas presentes na mucosa genitourinária, e no SNC. Estes locais recepcionarão os linfócitos ativados e se prepararão para resposta através da produção de imunoglobulinas.

APRESENTAÇÃO DO ANTÍGENO NA MUCOSA INTESTINAL

O processo de indução se inicia com a entrada do antígeno (proteína) nos sítios de reconhecimento, que nos intestinos estão com esta função atribuída ao complexo chamado PP. A proteína intacta absorvida irá interagir diretamente com os linfócitos T e B ou esta interação será mediada por uma Célula Apresentadora de Antígeno (Antigen-Presenting Cell – APC), que no TGI são representadas pelas Células Dendríticas (dendritic cell – DC), pelos Macrófagos, pelos linfócitos B ou pelas células epiteliais denominadas Células M (Figura 2), sendo a célula dendrítica a mais importante APC capaz de ativar o linfócito T inativo.

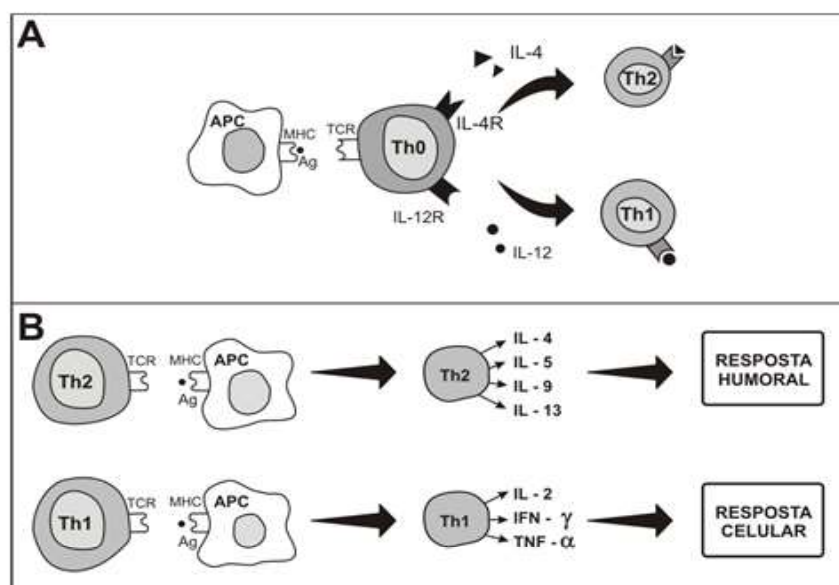


FIGURA 2 – ESQUEMATIZAÇÃO DO PROCESSO DE POLARIZAÇÃO DO LINFÓCITO TH0 E SUA ATIVAÇÃO, DESENCADEANDO RESPOSTA IMUNE.

A - CÉLULA APC APRESENTANDO ANTÍGENO PARA O LINFÓCITO, MAS QUE SOFRE POLARIZAÇÃO DE ACORDO COM SUA HERANÇA GENÉTICA E A CITOCINA PRESENTE NO MEIO.

B. LINFÓCITOS TH1 E TH2 SENDO ATIVADOS E DESENCADEANDO UMA CASCATA DE EVENTOS IMUNES QUE CULMINARÃO EM UMA RESPOSTA CELULAR E HUMORAL, RESPECTIVAMENTE.

APC = Célula Apresentadora de Antígeno; MHC = Complexo de Histo compatibilidade Maior; TCR = Receptor do Linfócito T; Ag = Antígeno; IL = Interleucina (citocina).

As APCs são responsáveis pelo reconhecimento e o pro-cessamento das proteínas e dos peptídeos e como resultado, desencadeiam a resposta imune ou uma hipo-responsividade imune qualificada como tolerância oral. O processo de reco-nhecimento do antígeno pelo linfócito T envolve um complexo quadrimolecular de interação caracterizado pela junção em torno da partícula antigênica do linfócito T com seu receptor (T-Cell Receptor – TCR), do APC e do Complexo de Histo-compatibilidade Maior (Major Histocompatibility Complex – MHC) classe I e II. No processo de identificação do antígeno, se faltam estes componentes do reconhecimento à partícula, a resposta imune não é ativada e ocorre a tolerância.

O início do reconhecimento requer que o peptídeo prove-niente da proteína antigênica entre em contato com a molécula MHC presente nas APCs. Este contato pode ocorrer por dois diferentes caminhos: o exógeno, onde os antígenos exógenos são endocitados e apresentados ao linfócito T na membrana celular pelas moléculas MHC de classe II; e o endógeno, onde os antígenos endógenos são processados, citolizados e apresen-tados na membrana pelas moléculas MHC de classe I.

Os TCRs ditam a resposta antigênica específica e têm papel fundamental na ativação da célula-alvo (linfócito T). Para gerar uma resposta imune completa, o linfócito T requer dois distin-tos sinais para sua ativação e sua subsequente proliferação. O sinal inicial é gerado por uma interação do complexo TCR-CD3 com o antígeno apresentado pela molécula MHC, e o se-gundo sinal é um sinal coestimulatório que é promovido pela interação entre o CD28, CD2, CD4, CD8 e as moléculas de integrina nos linfócitos T e as células apresentadoras de

antígeno (Figura 3).

A maior parte das proteínas absorvidas no intestino delgado, fora das PP, são apresentadas para os linfócitos T e B, sem APCs oficiais tipo DC ou Macrófagos, e são mediadas pelas moléculas MHC II. Nestas circunstâncias existe uma deficiência de sinal coestimulatório e por este motivo a resposta do linfócito T não é efetiva. Isto resulta em uma resposta imune “silenciosa” às proteínas ingeridas, denominada tolerância imune, induzida pelos linfócitos TCD8 supressores ou pelos linfócitos regulatórios Th3 (Figura 3A).

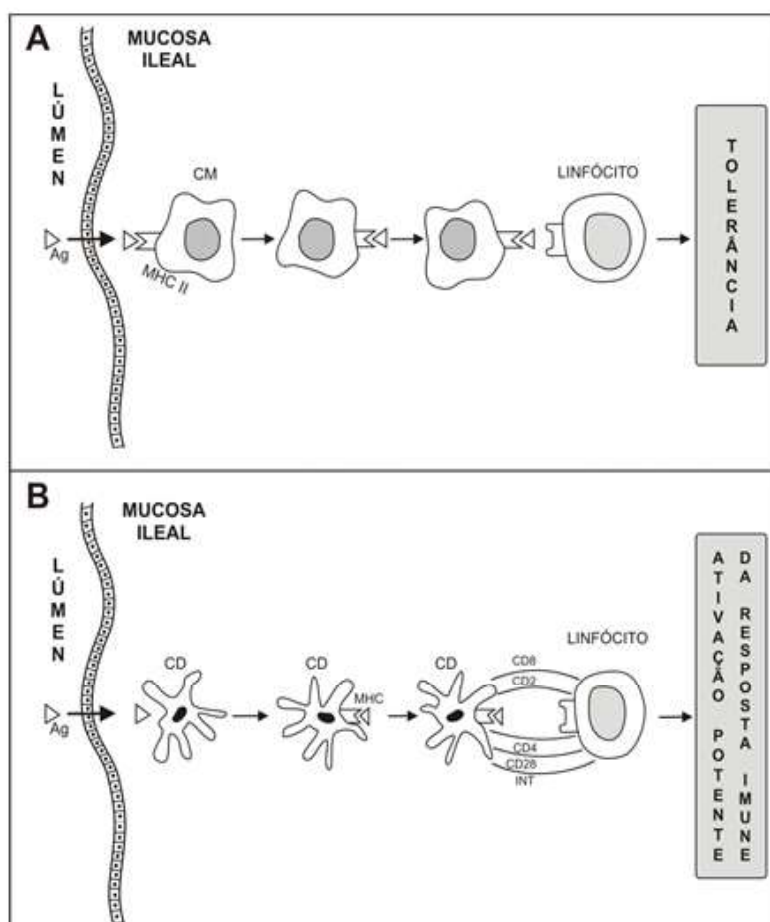


FIGURA 3 – ESQUEMATIZAÇÃO DO PROCESSO DE RECONHECIMENTO E APRESENTAÇÃO DO ANTÍGENO REVELANDO A IMPORTÂNCIA DA PARTICIPAÇÃO DA CÉLULA DENTRÍTICA NA ATIVAÇÃO DA RESPOSTA IMUNE.

A - APRESENTAÇÃO FEITA PELO MACRÓFAGO. NÃO EXISTEM SINAIS COESTIMULATÓRIOS E POR ISSO HÁ INDUÇÃO À TOLERÂNCIA.

B - APRESENTAÇÃO FEITA PELAS CÉLULAS DENTRÍTICAS COM PRESENÇA DOS SINAIS COESTIMULATÓRIOS E CONSEQÜENTEMENTE ATIVAÇÃO DA RESPOSTA IMUNE.

Ag = Antígeno; CM = Célula M; MHC = Complexo de Histocompatibilidade Maior; CD = Célula Dendrítica; INT = Integrina

Em contrapartida a proteína pode chegar ao íleo terminal e ser processada pela célula M, através das células dendríticas, e nestas circunstâncias o linfócito T irá receber os dois sinais distintos, resultando em uma completa resposta imune e uma ativação potente (Figura 3B). Nesta visão observamos que a célula dendrítica é importante para a indução de resposta imune, uma vez que dentre todas as APCs, esta célula é a que tem maior potencialidade na apresentação de antígeno, como já descrito, podendo ser até mil vezes mais potente que os macró-fagos.

Uma vez ativados, os linfócitos T e B deixam a PP, alcançam a circulação linfática e através do ducto linfático chegam à circulação sanguínea. Neste momento inicia-se o processo de “homing”.

HOMING

Após a sua sensibilização, os linfócitos T e B migram, através do sistema linfático e da circulação sanguínea, para qualquer dos órgãos-alvo (trato gastrointestinal, sistema respiratório superior ou inferior, pele e sistema nervoso central) onde a resposta inflamatória ocorrerá. Este processo recebe o nome de “homing” (Figura 1). O preciso mecanismo de desencadeamento do “homing” não está totalmente esclarecido, mas parece estar relacionado ao tropismo seletivo do linfócito ativado pelo órgão-alvo. Esta seletividade depende de um componente genético inerente ao indivíduo e é produzida pelas moléculas seletivas de adesão que direcionam os linfócitos T e B ao órgão selecionado. Todavia, parece que as células imunes têm predileção por retornar aos locais de indução, isto é, retornam para o local onde a resposta foi iniciada pela apresentação do antígeno.

Uma vez que os linfócitos ativados chegaram ao local de destino (caminho final do processo de homing), qualquer contato com o antígeno alimentar agressor irá ativar imunologicamente o linfócito que começa a liberar várias substâncias, dentre as quais, os anticorpos, as citocinas e os peptídeos vaso-ativos. Estas substâncias provocarão uma intensa resposta inflamatória no órgão-alvo que será responsável pelas manifestações clínicas no órgão de choque.

CIRCULAÇÃO ENTEROMAMÁRIA

As glândulas mamárias durante a amamentação são outra parte importante do sistema imune que promovem um “link” entre os locais de indução (GALT, BALT e tecido linfóide associado à mama) da mãe com os locais efetores no intestino e nas vias aéreas do lactente. Após a sensibilização dos locais de indução, GALT e BALT, na mãe pelos antígenos alimentares ou por microrganismos, os linfócitos T e B ativados assumem a circulação sanguínea e migram para glândula mamária, onde produzem anticorpos secretórios (IgAs e IgMs) específicos para aqueles antígenos. O lactente receberá estes anticorpos através do leite materno e isto promoverá uma proteção a inúmeros antígenos com potencial alergênico.

Os anticorpos fornecidos pela mãe são aqueles contra os antígenos mais prevalentes no ambiente de exposição da mãe e do bebê, que serão os antígenos presentes, aos quais a mãe se expõe, nas primeiras semanas de vida do lactente. Neste momento mãe e filho vivem no mesmo ecossistema. Devido a isto, o leite humano representa uma integração imunológica entre o sistema imune da mãe e do bebê e possui uma importância biológica por conferir ao lactente uma proteção contra doenças infecciosas e doenças alérgicas.

REFERÊNCIAS

- Bellanti JA, Sabra A, Zeligs BJ. Gastrointestinal immunopathology and food allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004; 93(suppl 3):S26-S32.
- Farstad IN, Halstensen TS, Fausa O, et al. Heterogeneity of M-cell-associated B and T cells in human Peyer's patches. *Immunology* 1994; 83:457-64.
- Gebert A, Rothkotter HJ, Pabst R. M cell in Peyer's patches of the intestine. *Int Rev Cytol* 1996; 167:91-59.
- Hanson LA, Korotkova M, Telemo E. Breast-feeding, infant formulas and the immune system. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003; 90:59-63.
- Nel AE. T-cell activation through the antigen receptor. Part 1: signaling components, signaling pathways and signaling integration at the T-cell antigen receptor synapse. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109:758-70.
- Nel AE. T-cell activation through the antigen receptor. Part 2: role of signaling cascades in T-cell differentiation, anergy, immune senescence and development of immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109:901-15.
- Telemo E, Korotkova M, Hanson LA. Antigen presentation and processing in the intestinal mucosa and lymphocyte homing. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003; 90:28-33.
- Togias A. Systemic effects of local allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113(suppl):S8-S14.