

Revisão / Review

Ação dos linfócitos T regulatórios em transplantes

T regulatory lymphocytes action in transplants

Bruno A. Faria¹

Simone M. Silva¹

Maria Theresa C. L. Abreu²

Marcelo H. Napimoga³

O sistema imunológico humano possui um significado comum de proteção contra antígenos estranhos com potencialidade patogênica ou não, ativando uma ação coletiva e coordenada entre células e moléculas. Embora sendo um sistema benéfico, deve ser controlado para evitar que auto-antígenos sejam alvejados. Recentemente, por meio de novas técnicas, tem-se observado uma corrente de estudo para as células T CD4⁺CD25⁺ Foxp3 como células reguladoras que controlam ativamente a função de outras células imunes impedindo sua atividade e, conseqüentemente, o desenvolvimento de doenças auto-imunes, rejeição de enxerto e combate a células tumorais. Em pacientes submetidos ao transplante alogênico, os mecanismos que levam a hiporesponsividade, assim como os mecanismos que permitem uma maior sobrevida do enxerto ainda são pouco conhecidos. Este artigo aborda uma revisão da literatura sobre as células T regulatórias, vislumbrando uma nova possibilidade de terapia imunomoduladora para pacientes transplantados. Rev. bras. hematol. hemoter. 2008;30(4):309-315.

Palavras-chave: Linfócito T regulatório; transplante; FOXP3; resposta imunológica.

Introdução

Nos últimos quarenta anos, a transplantação de órgãos teve um avanço extraordinário, podendo ser considerada uma das grandes conquistas terapêuticas da medicina moderna. O desenvolvimento de novas drogas imunossupressoras, visando evitar a rejeição aguda ao aloenxerto (enxerto de tecido ou transplante de órgão colhido de um doador geneticamente não idêntico, da mesma espécie do receptor), associada à melhora na preservação do órgão e nos cuidados com o paciente, contribuíram significativamente para a melhora de sobrevida do paciente e do enxerto.

O transplante de órgãos é hoje o tratamento de escolha para vários casos de falência orgânica, aumentando a demanda para esse procedimento. A taxa constatada de sobrevida do enxerto é de 70% a 85% para transplantes renais, sendo estes valores semelhantes são obtidos no transplante de coração e fígado.¹

Apesar dos extraordinários avanços, estamos observando um momento de intensa produção científica e investimentos na compreensão da imunologia da rejeição ao aloenxerto. Um grande avanço no sucesso dos transplantes foi a descoberta de novas drogas imunossupressoras, aumentando a sobrevida ao enxerto substancialmente. Entretanto, apesar do aumento da sobrevida do enxerto em curto prazo, em praticamente todos os tipos de transplante, a taxa de meia vida do enxerto e o sucesso a longo prazo não aumentaram significativamente.²

A menos que doador e receptor sejam geneticamente idênticos, os antígenos do enxerto são capazes de desencadear uma forte resposta imunológica e, conseqüentemente, destrutiva do mesmo, processo denominado de rejeição.³ A natureza imunológica da rejeição ao enxerto foi estabelecida há mais de 40 anos, quando Medawar e Gibson descreveram que enxertos de pele, transplantados em animais geneticamente distintos, rapidamente apresentavam alterações

¹Curso de Biomedicina da Universidade de Uberaba – Uberaba-MG.

²Departamento de Hematologia, Universidade de Uberaba – Uberaba-MG.

³Laboratório de Biologia Molecular, Universidade de Uberaba – Uberaba-MG.

Correspondência: Marcelo H. Napimoga

Laboratório de Biologia Molecular, Universidade de Uberaba

Av. Nenê Sabino, 1801

38055-500 – Uberaba-MG – Brasil

Tel: 55 34 33198815; Fax: 55 34 33148910

E-mail: marcelo.napimoga@uniube.br

necróticas e eram rejeitados. Além disso, tem sido observado que o processo de rejeição contava com grande especificidade e memória para o tecido do doador e era acompanhado pela presença de infiltrado leucocitário.⁴

Um transplante pode estimular os vários mecanismos de imunidade celular e humoral específicos e não-específicos. Na verdade, os linfócitos T são os pivôs na rejeição dos transplantes, e muitos dos conhecimentos sobre a fisiologia e função das células T advêm dos estudos dos transplantes. A resposta alogênica pode ocorrer de duas maneiras distintas, porém não mutuamente exclusivas. Durante o mecanismo de apresentação chamado de "direto", moléculas de complexo maior de histocompatibilidade (MHC) do aloenxerto são apresentadas na superfície do doador e a apresentação indireta via células apresentadoras de antígeno. Entretanto, o processo de rejeição é definido como um processo complexo que envolve não somente a ativação e proliferação dos linfócitos T, mas também múltiplos componentes inflamatórios acompanhados do aumento de expressão de citocinas pró-inflamatórias, quimiocinas e respectivos receptores, moléculas de adesão.⁵ Apoiado nos estudos experimentais verificou-se que a forte rejeição no transplante de intestino delgado é devida a grande concentração de tecido linfóide presente no intestino e conseqüente grande infiltrado leucocitário.⁶

Diversas publicações destacam uma subpopulação de linfócitos T CD4 em mecanismos de controle de rejeição de enxertos e prevenção de auto-imunidade, suprimindo a atividade funcional e participando da regulação da resposta imune. A linhagem de linfócitos T CD4⁺CD25⁺Foxp3 recebeu a denominação de linfócitos T reguladores (células Tregs), anteriormente consideradas como supressoras.⁷

A biologia e o mecanismo de supressão por essas células estão detalhados nesta revisão. Será discutida a maneira como as células Tregs previnem sensibilização e como esse processo regulador fica defeituoso ou é superado naqueles indivíduos que desenvolvem rejeição de transplante. Outros aspectos incluindo terapia imunomoduladora que induz sinais inibitórios usando células Tregs são mencionados. Adicionalmente, será abordado o potencial para manipulação das células Tregs por uma terapia, como forma atrativa de tratamento imunomodulador em pacientes transplantados. O entendimento dos mecanismos benéficos desses tratamentos pode conter importantes lições para imunorregulação dos transplantes.

As diferentes subpopulações de linfócitos T

Os linfócitos T podem ser divididos em subpopulações especializadas. Progenitores dos linfócitos T oriundos da medula óssea entram no timo como células CD4⁺CD8⁻ (duplamente negativas) e seguem um processo de maturação através de vários estágios prévios à expressão do receptor específico de células T (TCR). Dois tipos de TCR podem ser

usados: TCRgd ou TCRab. Este último surge num estágio designado de duplamente positivo (DP), dada a co-expressão das proteínas de superfície CD4 e CD8. Estes DP são progenitores dos tímócitos maduros SP4 (CD4⁺CD8⁻) e SP8 (CD4⁺CD8⁺), os quais deixam o timo para exercer as suas funções linfocitárias na periferia.⁸ Estes linfócitos T apresentam na sua superfície o receptor para antígeno formado por cadeias alfa e beta (TCRab) e são chamados de linfócitos T CD4 e T CD8. Os linfócitos T regulatórios, que também fazem parte da subpopulação de linfócitos T, foram inicialmente descritos como derivados do timo.⁹ Entretanto, descobertas recentes indicam que essas células também podem ser geradas na periferia,¹⁰ uma vez que estudos demonstraram que em neonatos timectomizados as células CD4⁺CD25⁺ estavam ausentes, porém, estas células foram reaparecendo lentamente até que no terceiro mês estas já constituíam até 20% das células T esplênicas de CD4⁺.

A descoberta de Sakaguchi e colaboradores de que a transferência adotiva de uma população de células T depletadas da molécula CD25⁺ induzia uma série de doenças auto-imunes órgão-específicas em recipientes imunodeficientes, colocou o modelo de células T supressoras de novo no foco de muitos imunologistas.¹¹ As células T CD4⁺CD25⁺ foram então denominadas células T reguladoras e, desde então, as mesmas têm sido intensivamente caracterizadas por muitos grupos. As células Tregs foram originalmente identificadas em camundongos e logo após foram identificadas em seres humanos. Elas normalmente constituem uma pequena fração das células T CD4⁺ circulantes no humano adulto e são comumente identificadas pela expressão de IL-2Ra (CD25) assim como de Foxp3.^{12,13}

Células Tregs como células reguladoras

Com o reconhecimento da reação do sistema imune para antígenos patogênicos, levantou-se a possibilidade de reagir contra antígenos próprios e desencadear um dano tecidual. Burnet³ propôs então a hipótese de que linfócitos auto-reativos seriam deletados durante seu desenvolvimento para impedir reações auto-imunes, o qual ficou posteriormente conhecido como auto-tolerância. No entanto, é sabido que ocorre falha na tolerância imunológica e tais células auto-reativas reconhecem os antígenos próprios, iniciam um processo de ativação, por possuir receptores específicos, e proliferação de células efectoras. Nashizuka e Sakakura¹⁴ realizaram estudos em ratos timectomizados entre o 2º e 3º dia de vida e observaram que estes desenvolviam doenças auto-imunes que poderiam ser prevenidas pela restauração de células T obtidas do timo ou baço adulto de animais da mesma espécie, postulando a geração de células reguladoras que explicasse o mecanismo de tolerância do timo.

No início dos anos 70, Gershon e Kondo¹⁵ observaram a existência de uma subpopulação de células T especializadas na supressão da resposta imune celular; entretanto, dificul-

dades na caracterização de sua função supressora, bem como dificuldades no seu isolamento e crescimento, fizeram com que essas células fossem esquecidas. Powell *et al.*¹⁶ relataram um caso acompanhado por cinco gerações em que 19 meninos morreram na primeira década de vida, sendo que alguns morreram ao nascer e outros vieram a óbito após diversas complicações auto-imunes, tais como *diabetes mellitus* insulino-dependente, anemia hemolítica, eczema e diarreia. A autópsia relatou infiltrado linfocitário nas glândulas do pâncreas e da tireóide, arquitetura do timo distorcido e baço com atrofia de vilosidade. Pelas técnicas daquela época não foi possível detectar que se tratava de ausência de células reguladoras de linfócito reativas, hoje detectadas e denominadas de células T reguladoras CD4⁺CD25⁺Foxp3.

Células T supressoras foram consideradas como células Tregs no final dos anos 90, quando várias subpopulações de células T foram identificadas com a habilidade de inibir a proliferação de outras células.¹⁷ Estudos posteriores relacionavam à diminuição da auto-imunidade a diminuição de células T CD4⁺, evidenciando que tais células reguladoras pertenciam a uma subpopulação de células auxiliares CD4⁺. Shevach *et al.*¹⁸ foram os primeiros a chamar atenção para o fato de que as células T reguladoras e as T supressoras são as mesmas células, substituindo, assim, supressor por regulador. Atualmente, sabe-se que as células Tregs têm um papel crucial na regulação da resposta imune e manutenção da tolerância periférica.¹⁹

Fenótipo das células T regulatórias

As células Tregs são oriundas do timo normal como uma população distinta e madura de células T com largo repertório de TCR auto-reativos. A ausência destas células está implicada diretamente com o surgimento de doenças auto-imunes, além de potencializar a resposta imune contra aloantígenos e tumores.^{20,21}

As células Tregs CD4⁺CD25⁺ expressam constitutivamente altos níveis de CD25, proteína correspondente à cadeia α do receptor para IL-2, sendo estas células aproximadamente 5%-15% da população dos linfócitos CD4⁺ periféricos circulantes. Entretanto, devido a estes marcadores fenotípicos estarem altamente expressos durante a ativação, estes são insuficientes para caracterizar a população de células Tregs CD4⁺CD25⁺ com precisão. Recentemente, foi identificado um gene denominado FOXP3, que está relacionado diretamente com o desenvolvimento dessas células, sendo considerado um marcador característico da população de células T regulatórias.²² Foi demonstrado, em um estudo, que camundongos deficientes de Foxp3 morreram com uma síndrome linfoproliferativa auto-imune fatal e rápida com 3-4 semanas de vida, sendo esta síndrome relacionada com a incapacidade destes animais em gerar células Tregs.²³

Em um experimento no qual foi utilizada uma suspensão de células do baço de ratos normais, algumas esgotadas

de CD25 e outras com CD25 presentes foram transferidas para ratos deficientes de linfócitos T, e observou-se, nos animais que receberam células ausentes de CD25, o aparecimento de auto-imunidade de múltiplos sistemas (glomerulonefrites, artrites de grau variável, gastrite), enquanto nos ratos infundidos com suspensão de células CD25⁺ as doenças imunes foram prevenidas demonstrando a importância desta célula específica na modulação de doenças auto-imunes.²⁴

Embora CD25 seja o marcador mais utilizado para as células T CD4⁺ regulatórias, esta proteína é expressa em todas as células ativadas. Além da expressão constitutiva de CD25, as células Tregs apresentam outras moléculas de superfície, como o antígeno 4 de linfócito T citotóxico (CTLA-4), e o seu ligante CD80 ou CD86, que são conhecidos como um importante regulador negativo da função de células T.²⁵ Tem sido motivo de controvérsia a utilização de anticorpos para bloquear o CTLA-4 e, conseqüentemente, a função reguladora das células CD4⁺CD25⁺. Alguns trabalhos demonstraram que o bloqueio desta molécula prejudica a função reguladora,²⁶ enquanto outros demonstram não haver esta relação.^{27,13}

Um outro marcador de superfície é o membro da superfamília do receptor do fator de necrose tumoral (TNFRS), que, quando acoplado ao ligante, inibe a produção de citocinas e fator de crescimento celular. O gene do receptor de TNF induzido por glicocorticóides (GITR) é membro do TNFRS e é altamente expresso em células T CD4⁺CD25⁺.²⁸

Mecanismo de supressão pelos linfócitos T regulatórios CD4⁺ CD25⁺

Atualmente, a característica reguladora dos linfócitos Tregs CD4⁺CD25⁺ tem sido extensivamente estudada. Estudos *in vitro* demonstraram que, uma vez ativada, pressupõe-se que sua função reguladora seja dependente de contato célula-célula e, com fatores solúveis como o TGF- β e IL-10, exerçam a propriedade antígeno-específico.²⁵

A partir do momento em que as células Tregs são estimuladas pelo seu receptor de célula T, estas são capazes de suprimir células T com especificidades de antígenos idênticas, mas também os linfócitos, com que reconhecem diferentes antígenos, uma característica fundamental que contribui para o potente efeito supressor destas células *in vivo*.³⁰ O contato célula-célula promovendo as interações entre os linfócitos Tregs e os linfócitos T ativados é fundamental, uma vez que foi demonstrada a possibilidade de ocorrer esta ativação na ausência de células apresentadoras de antígenos (APC).³¹ Entretanto, *in vivo* tem sido demonstrado que as APC também estão envolvidas na supressão, uma vez que estas irão ativar as células Tregs, podendo aumentar o efeito supressor.

A TGF- β é uma citocina pleiotrópica que age em todos os tipos de células e regula uma grande variedade de proces-

sos, incluindo embriogênese, cicatrização, adesão celular, migração celular, formação de matriz extracelular e morte celular.³³ Entretanto, seu papel na biologia das células Tregs é controverso. Estudos prévios demonstraram que a supressão da proliferação de linfócitos T não foi inibida quando adicionados anticorpos contra TGF- β .^{34,35} Por outro lado, Nakamura *et al.*³⁶ demonstraram que não só os linfócitos T regulatórios expressam TGF- β , mas que, também, anti-TGF- β bloqueia a supressão mediada pelas células Treg *in vitro*. Além disso, estes autores propuseram que, sob certas condições de estimulação, a quantidade de TGF- β ligada à superfície dos linfócitos Tregs é maior do que a quantidade secretada, explicando a dependência do contato celular para a supressão celular. Entretanto, estudos *in vitro* demonstraram que células CD4⁺CD25⁺ de animais TGF- β ^{-/-} possuíam a mesma efetividade de linfócitos Tregs de animais *naïves*.³⁷

Embora o papel do TGF- β continue controverso, dados da literatura sugerem que esta citocina desempenha um papel importante na diferenciação de linfócitos Tregs. Linfócitos T humanos *naïves* são diferenciados em linfócitos regulatórios FOXP3⁺ na presença de TGF- β ,³⁸ além de apresentarem marcadores de superfície similares aos linfócitos Tregs e terem efeito inibitório *in vivo*.³⁹

Assim como os dados de TGF- β , os resultados até o momento para IL-10 são contraditórios. IL-10 é expressa por várias células imunes, incluindo linfócitos T e B e macrófagos. Os efeitos imunossupressores desta citocina incluem a inibição de produção de citocinas por linfócitos T, inibição da apresentação de antígeno e inibição da expressão de moléculas co-estimulatórias por células apresentadoras de antígeno.⁴⁰ As células CD4⁺CD25⁺ produzem IL-10, mas esta atividade não tem sido demonstrada na supressão *in vitro*.³⁵ Por outro lado, animais IL-10^{-/-} desenvolvem enterocolite espontaneamente, e, *in vivo*, a IL-10 é essencial para supressão de colite auto-imune, mas não para a gastrite auto-imune.⁴¹

Células T reguladoras e rejeição de transplantes

Até a década de 70, não existiam perspectivas de tratamento para pacientes com doenças crônicas degenerativas. Dispunham-se apenas de formas paliativas capazes de diminuir o sofrimento dos pacientes até a fase final da evolução natural das doenças. Entretanto, com o advento da transplantação de órgãos, ocorreu uma revolução no prognóstico e na sobrevivência destes pacientes. O desenvolvimento de novas drogas imunossupressoras, visando evitar a rejeição aguda ao aloenxerto, associada à melhora na preservação do órgão e nos cuidados com o paciente, contribuiu significativamente para este grande desenvolvimento.

Apesar de todos os avanços alcançados, ainda está sendo intensamente estudada, para melhor compreensão, a imunologia da rejeição ao aloenxerto. A natureza imunológica da rejeição ao enxerto foi estabelecida há mais de 40 anos,

quando foi descrito que enxertos de pele, transplantados em animais geneticamente diferentes, rapidamente apresentavam alterações necróticas e eram rejeitados. Além disso, postulou-se que o processo de rejeição contava com grande especificidade e memória para o tecido do doador, e era acompanhado pela presença de infiltrado leucocitário.⁴² A rejeição do complexo de histocompatibilidade maior incompatível com o enxerto é um dos maiores obstáculos para o sucesso da transplantação.

O equilíbrio homeostático do sistema imune é atingido por resposta celular e humoral saudável. Alguns agentes inflamatórios, sejam eles físicos, químicos ou infecciosos, induzem intensa resposta imunológica visando eliminá-los do organismo. Frequentemente, estas respostas imunes resultam em dano tecidual que poderia ser mais intenso se não fosse a interferência dos mecanismos reguladores, ajudando a limitar o dano causado por uma resposta imune vigorosa. Porém, atividade excessiva das células Tregs pode limitar a magnitude da resposta imune, que pode resultar na falha para controlar uma infecção, e, além disso, a ausência de ação do linfócito T regulador pode resultar em inflamação intensa e rejeição de órgãos de maneira auto-imune.²²

No alorrechecimento de tecidos transplantados, as células reguladoras buscam suprimir a resposta imune por meio de interações célula-célula, produção de moléculas solúveis, inclusive IL-10 produzidas por linfócitos T com função de suprimir a atividade dos macrófagos e ativação dos linfócitos B, embora o mecanismo ainda esteja obscuro.

As células T podem induzir a destruição do tecido em doenças auto-imunes e a rejeição de aloenxertos, mas também podem fazer a regulação de ambos os processos.^{43,44} As subpopulações de células T CD4⁺ e CD8⁺ podem participar na imunidade destrutiva e protetora, embora a maioria dos estudos sugira que as células T CD4⁺ possam ser mais potentes como reguladoras da resposta imune.⁴⁴ O papel dessas duas subpopulações de células T, em rejeição de enxertos, depende das características do doador e do receptor, como também do tipo de enxerto transplantado.

Doença do enxerto contra o hospedeiro e células T reguladoras

As células Tregs apresentam habilidade de suprimir a morbidade e letalidade da doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH). O mecanismo de supressão, assim como nas demais atividades supressoras, permanecem incertos. Porém, modelos começaram a ser estudados, apresentando conclusões que o início e curso da DECH dependerá do maior grau e menor disparidade de MHC e células T.

Assim, as células T podem ter um potencial terapêutico de aplicação na prevenção da doença do enxerto contra o hospedeiro, que é uma freqüente complicação após o transplante alogênico de medula óssea (TMO) ou transplante de células-tronco hematopoético (TCTH).⁴⁵ O TCTH é um trata-

mento curativo amplamente utilizado para muitas malignâncias, particularmente leucemias, porém complicações são comuns, incluindo DECH, infecção e recorrência da malignância primária. A resposta T alogênica pode ocorrer por meio de dois mecanismos não mutuamente exclusivos. Estes mecanismos são o "direto", no qual moléculas intactas de MHC do aloenxerto, além de peptídeos derivados de proteínas endógenas, são apresentados na superfície do doador, e o mecanismo "indireto", onde os aloantígenos são apresentados como alopeptídeos pelas APC do próprio receptor. Entretanto, o processo de rejeição é definido como um processo complexo que envolve não somente a ativação e proliferação dos linfócitos T, mas também múltiplos componentes inflamatórios acompanhados do aumento de expressão de citocinas pró-inflamatórias, quimiocinas e respectivos receptores, moléculas de adesão e co-estimulatórias.²⁴

Estudos experimentais e clínicos indicam que um balanço entre regulação e deleção de células T respondedoras é uma estratégia eficiente para controlar a resposta imune após transplante de órgãos sólidos ou de células.^{46,47} A reconstituição imunológica é um importante componente para o sucesso do transplante, não somente porque os defeitos imunes estão relacionados à morbidade pós-transplante, mas também porque eles podem influenciar o risco de recaída e o desenvolvimento de malignidades secundárias após o transplante.⁴⁵

Li *et al.*⁴⁸ demonstraram que, em pacientes transplantados, a inibição da resposta Th1 através do uso de anticorpo monoclonal anti-IL-12 apresentou supressão da resposta aloimune para antígenos de histocompatibilidade menor, mas não foi suficiente para conter a resposta para antígenos de histocompatibilidade maior, sugerindo claramente a participação de outros mecanismos regulatórios envolvidos no processo. Estudos experimentais têm detectado altos níveis de IL-10 no soro de animais que apresentam tolerância ao transplante renal, sugerindo um papel regulatório dessa citocina e propondo que a presença de IL-10 nesse microambiente poderia contribuir para a geração e expansão de células T regulatórias.⁴⁹

Um estado comprometido do sistema imune do paciente transplantado reduz o número de células T que, provavelmente, é insuficiente para controlar a resposta aos aloantígenos do enxerto. Dado a escassez de células Tregs, múltiplos caminhos estão em estudo, sendo um deles expandir o número de células por meio de anti-anticorpos monoclonais CD3/CD28 com elevadas doses de IL-2 ou células alogênicas de APC. Sob estas circunstâncias, as células Tregs mantêm seu fenótipo e função reguladora.⁴⁹ Os mecanismos moduladores ainda não são completamente conhecidos, porém, estudos em modelo animal sugerem que as células Tregs têm demonstrado prevenir rejeição e mediar a tolerância no alotransplante.⁵⁰⁻⁵³

A resposta aguda ocorre em duas fases, uma aferente e outra eferente. Na fase aferente, células T CD4⁺ e CD8⁺ reagem a aloantígenos classe I e II do hospedeiro na superfície

das células apresentadoras de antígenos.^{50,51} O exato mecanismo de formação desses aloantígenos ainda não é bem explicado. O regime de condicionamento parece iniciar a resposta imune pelo dano aos tecidos do hospedeiro, como mucosa intestinal, fígado e outros, com indução da liberação de citocinas, em especial IL-1 e TNF- α , e penetração de lipossacarídeos bacterianos entéricos. As células T são estimuladas pela IL-1 e por sinais co-estimuladores a produzir IL-2. Sob influência da IL-2, as células T CD4⁺ e CD8⁺ expandem-se clonalmente e se diferenciam em células efetoras, as quais induzem a resposta enxerto contra hospedeiro. Essas células efetoras são ativadas, por co-estimuladores e citocinas pró-inflamatórias como IFN- γ e IL-12, em células efetoras Th1 (incluindo linfócitos citotóxicos CD4⁺ e CD8⁺), as quais direcionam a resposta enxerto contra hospedeiro. As células T alorreativas podem, ainda, transformar-se em células supressoras Th2 antígeno-específicas sob a influência das interleucinas 4 e 10.^{50,51}

A DECH crônica é caracterizada pelo dano epitelial mediado por células mononucleares e fibrose. Linfócitos T citotóxicos CD8⁺ predominam no infiltrado e podem, diretamente, induzir o dano tecidual, porém outras células efetoras (células NK, macrófagos e mastócitos) e citocinas (TNF- α) podem mediar a citotoxicidade.⁵⁴

Conclusão

As células Tregs são potentes reguladoras do sistema imune, que agem localmente para suprimir a função das células imunes. Caso as pesquisas indiquem que o potencial immunossupressor possa ser usado apropriadamente, pode ser um enorme benefício em inúmeras situações clínicas. Neste artigo, nós discutimos o possível papel destas células em pacientes transplantados; entretanto, existem relatos de muitas outras possíveis aplicações clínicas, como no diabetes, artrite reumatóide, alergias, entre outras, onde a supressão seletiva de parte do sistema imune pode ter fins terapêuticos. Para que isso seja possível, muitas questões ainda devem ser esclarecidas. Inicialmente, é necessário aumentar o entendimento do papel dos ligantes tímicos responsáveis pela seleção de células Tregs, o mecanismo efetor pelo qual estas células exercem seu efeito regulador e o papel dos diferentes subtipos destas células na modulação do sistema imune. A identificação de novos marcadores de superfície para melhor discriminar as células Tregs de linfócitos T ativados também deve ser mais profundamente estudada. Além disso, embora existam inúmeros dados sobre células Tregs, a maioria é proveniente de roedores; portanto, estes achados devem ser verificados em humanos. Serão necessários estudos clínicos controlados abrangendo inúmeras doenças humanas para melhor compreensão da biologia das células Tregs em diferentes condições patológicas para assim iniciar o desafio de alterar a função das células Tregs na tentativa de alterar a progressão da referida doença ou evitar a rejeição de trans-

plantas. A modulação das células T regulatórias no momento do transplante pode ser uma alternativa para a prevenção de rejeição de transplantes.

Abstract

The human immune system mounts specific responses against a vast array of foreign antigens, pathogenic or otherwise, activating a coordinated action between cells and molecules. Although this is beneficial, it must be carefully controlled to ensure that normal self antigens are not targeted. Recently, with the development of new techniques, it has been observed that T CD4+CD25+Foxp3 act as regulatory cells which actively control the properties of other immune cells by suppressing their functional activity to prevent autoimmunity and transplant rejection as well as to trigger the immune system against tumor cells. In patients submitted to allogeneic transplantation, specific unresponsive mechanisms and mechanisms that induce and maintain graft tolerance are little understood. This article reviews what is currently known about these so-called regulatory T cells and discusses the potential use of these cells in transplantation immunology. Rev. bras. hematol. hemoter. 2008;30(4):308-314.

Key words: Regulatory T lymphocytes; transplantation; FOXP3; answer immunologic.

Referências Bibliográficas

- Morris PJ. Transplantation in the 21st century. *Kidney Int Suppl.* 1997;58:S51-5.
- Annunziato F, Cosmi L, Liotta F *et al.* Phenotype, localization, and mechanism of suppression of CD4(+)CD25(+) human thymocytes. *J Exp Med.* 2002;196(3):379-87.
- Burnet FM. A modification of Jerne's theory of antibody production using the concept of clonal selection. *CA Cancer J Clin.* 1976; 26(2):119-21
- Mckenna AM *et al.* Increased CD4+ CD25+ T regulatory cell activity in trauma patients depresses protective Th1 immunity. *Ann Surg.* 2006;244(4):514-23.
- Cappellesso S *et al.* Endothelial cells provide costimulatory signals to trigger both allogeneic adult and cord blood (naïve) CD4+ T-cell proliferation. *Transplant Proc.* 2000;32(2):355-6.
- Galvão FHF, Waitzberg DL, Bacchella T, Gama-Rodrigues J, Machado MC. Transplante de intestino delgado. *Arq Gastroenterol.* 2003;40(2):118-25.
- Barthlott T, Kassiotis G, Stockinger B. T cell regulation as a side effect of homeostasis and competition. *J Exp Med.* 2003;197(4): 451-60
- Silva-Santos B, Pennington DJ, Hayday AC. Lymphotoxin-mediated regulation of gammadelta cell differentiation by alphabeta T cell progenitors. *Science.* 2005;307(5711):925-8.
- Seddon B, Mason D. The third function of the thymus. *Immunol Today.* 2000;21(2):95-9
- Waldmann H, Cobbold S. Regulating the immune response to transplants. a role for CD4+ regulatory cells? *Immunity.* 2001; 14(4):399-406.
- Sakaguchi S, Sakaguchi N, Asano M *et al.* Immunologic self-tolerance maintained by activated T cells expressing IL-2 receptor alpha-chains (CD25). Breakdown of a single mechanism of self-tolerance causes various autoimmune diseases. *J Immunol.* 1995; 155(3):1151-64.
- Papiernik M, de Moraes ML, Pontoux C *et al.* Regulatory CD4 T cells: expression of IL-2R alpha chain, resistance to clonal deletion and IL-2 dependency. *Int Immunol.* 1998;10(4):371-8
- Stephens LA, Mottet C, Mason D *et al.* Human CD4+CD25+ thymocytes and peripheral T cells have immune suppressive activity in vitro. *Eur J Immunol.* 2001;31(4):1247-54.
- Nishizuka Y, Sakakura T. Thymus and reproduction: sex-linked dysgenesis of the gonad after neonatal thymectomy in mice. *Science.* 1969;166(906):753-5.
- Gershon RK, Kondo K. Cell interactions in the induction of tolerance: the role of thymic lymphocytes. *Immunology.* 1970; 18(5):723-37
- Powell BR, Buist NR, Stenzel P. An X-linked syndrome of diarrhea, polyendocrinopathy, and fatal infection in infancy. *J Pediatr.* 1982; 100(5):731-7
- Javelaud D, Mauviel A. Mammalian transforming growth factor-betas: Smad signaling and physio-pathological roles. *Int J Biochem Cell Biol.* 2004;36(7):1161-5.
- Shevach EM, Thornton A, Suri-Payer E. T lymphocyte-mediated control of autoimmunity. *Novartis Found Symp.* 1998; 215:200-11
- Thompson C, Powrie F. Regulatory T cells. *Curr Opin Pharmacol.* 2004;4(4):408-14.
- Sakaguchi S, Takahashi T, Yamazaki S *et al.* Immunologic self tolerance maintained by T-cell-mediated control of self-reactive T cells: implications for autoimmunity and tumor immunity. *Microbes Infect.* 2001;3(11):911-8.
- Shevach EM. CD4+CD25+ suppressor T cells: more questions than answers. *Nat Rev Immunol.* 2002;2(6):389-400.
- Hori S, Nomura T, Sakaguchi S. Control of regulatory T cell development by the transcription factor Foxp3. *Science.* 2003; 299(5609):1057-61.
- Fontenot JD, Gavin MA, Rudensky AY. Foxp3 programs the development and function of CD4+CD25+ regulatory T cells. *Nat Immunol.* 2003;4(4):330-6.
- Randolph DA, Fathman CG. CD4+CD25+ regulatory T cells and their therapeutic potential. *Annu Rev Med.* 2006;57:381-402.
- Annunziato F, Cosmi L, Liotta F *et al.* Phenotype, localization, and mechanism of suppression of CD4(+)CD25(+) human thymocytes. *J Exp Med.* 2002;196(3):379-87.
- Kingsley CI, Karim M, Bushell AR *et al.* CD25+CD4+ regulatory T cells prevent graft rejection: CTLA-4- and IL-10-dependent immunoregulation of alloresponses. *J Immunol.* 2002;168(3): 1080-6.
- Levings MK, Sangregorio R, Roncarolo MG. Human CD25(+) CD4(+) T regulatory cells suppress naïve and memory T cell proliferation and can be expanded in vitro without loss of function. *J Exp Med.* 2001;193(11):1295-302.
- Shimizu J, Yamazaki S, Takahashi T *et al.* Stimulation of CD25(+) CD4(+) regulatory T cells through GITR breaks immunological self-tolerance. *Nat Immunol.* 2002;3(2):135-42.
- Belkaid Y, Blank RB, Suffia I. Natural regulatory T cells and parasites: a common quest for host homeostasis. *Immunol Rev.* 2006;212:287-300.
- Thornton AM, Shevach EM. Suppressor effector function of CD4+CD25+ immunoregulatory T cells is antigen nonspecific. *J Immunol.* 2000;164(1):183-90.
- Piccirillo CA, Shevach EM. Cutting edge: control of CD8+ T cell activation by CD4+CD25+ immunoregulatory cells. *J Immunol.* 2001;167(3):1137-40.
- Ermann J, Szanya V, Ford GS *et al.* CD4(+)CD25(+) T cells facilitate the induction of T cell anergy. *J Immunol.* 2001;167(8):4271-5.

33. Javelaud D, Mauviel A. Transforming growth factor-betas: smad signaling and roles in physiopathology. *Pathol Biol (Paris)*. 2004; 52(1):50-4.
34. Thornton AM, Shevach EM. CD4+CD25+ immunoregulatory T cells suppress polyclonal T cell activation in vitro by inhibiting interleukin 2 production. *J Exp Med*. 1998;188(2):287-96.
35. Takahashi T, Kuniyasu Y, Toda M *et al*. Immunologic self-tolerance maintained by CD25+CD4+ naturally anergic and suppressive T cells: induction of autoimmune disease by breaking their anergic/suppressive state. *Int Immunol*. 1998;10(12):1969-80.
36. Nakamura K, Kitani A, Strober W. Cell contact-dependent immunosuppression by CD4+CD25+ regulatory T cells is mediated by cell surface bound transforming growth factor beta. *J Exp Med*. 2001; 194(5):629-44.
37. Piccirillo CA, Letterio JJ, Thornton AM *et al*. CD4(+)CD25(+) regulatory T cells can mediate suppressor function in the absence of transforming growth factor beta1 production and responsiveness. *J Exp Med*. 2002;196(2):237-46.
38. Yamagiwa S, Gray JD, Hashimoto S *et al*. A role for TGF-beta in the generation and expansion of CD4+CD25+ regulatory T cells from human peripheral blood. *J Immunol*. 2001; 166 (12): 7282-9.
39. Chen W, Jin W, Hardegen N *et al*. Conversion of peripheral CD4+CD25- regulatory T cells to CD4+CD25+ regulatory T cells by TGF-beta induction of transcription factor Foxp3. *J Exp Med*. 2003;198(12):1875-86.
40. Pestka S, Krause CD, Sarkar D *et al*. Interleukin-10 and related cytokines and receptors. *Annu Rev Immunol*. 2004;22:929-79.
41. Suri-Payer E, Cantor H. Differential cytokine requirements for regulation of autoimmune gastritis and colitis by CD4+CD25+ T cells. *J Autoimmun*. 2001;16(2):115-23
42. McKenna RM, Takemoto SK, Terasaki PI. Anti-HLA antibodies after solid organ transplantation. *Transplantation*. 2000;69(3): 319-26.
43. Starzl TE, Demetris AJ, Murase N *et al*. Cell migration, chimerism, and graft acceptance. *Lancet*. 1992;339(8809):1579-82.
44. Adams DH, Hutchinson IV. Microchimerism and graft tolerance: cause or effect? *Lancet*. 1997;349(9062):1336-7.
45. Reis M, Visentainer J. Reconstituição imunológica após o transplante de medula óssea alogênico. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2004;26(3):212-7.
46. Wells AD, Li XC, Strom TB, Turka LA. The role of peripheral T-cell deletion in transplantation tolerance. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2001;356(1409):617-23.
47. Wood KJ, Jones ND, Bushell AR *et al*. Alloantigen-induced specific immunological unresponsiveness. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2001;356(1409):665-80.
48. Li X, Du Z, Xu R. Local expression of interleukin-12 mRNA in grafted skin in rats. *Zhonghua Shao Shang Za Zhi*. 2000;16(5): 292-5.
49. Hara M, Kingsley CI, Niimi M *et al*. IL-10 is required for regulatory T cells to mediate tolerance to alloantigens in vivo. *J Immunol*. 2001;166(6):3789-96.
50. Asiedu CK, Goodwin KJ, Balgansuren G *et al*. Elevated T regulatory cells in long-term stable transplant tolerance in rhesus macaques induced by anti-CD3 immunotoxin and deoxyspergualin. *J Immunol*. 2005;175(12):8060-8
51. Jiang X, Morita M, Sugioka A *et al*. The importance of CD25+CD4+ regulatory T cells in mouse hepatic allograft tolerance. *Liver Transpl*. 2006;12(7):1112-8.
52. Game DS, Hernandez-Fuentes MP, Chaudhry AN *et al*. CD4+CD25+ regulatory T cells do not significantly contribute to direct pathway hyporesponsiveness in stable renal transplant patients. *J Am Soc Nephrol*. 2003;14(6):1652-61.
53. Womer KL, Sayegh MH. Donor antigen and transplant tolerance strategies: it takes two to tango! *J Am Soc Nephrol*. 2004;15(4): 1101-3.
54. Silva MM, Bouzas LFS, Filgueira AL. Manifestações tegumentares da doença enxerto contra hospedeiro em pacientes transplantados de medula óssea. *An Bras Dermatol*. 2005;80:69-80.
55. Arranz R, Conde E, Rodriguez-Salvanés F *et al*. CsA-based post-graft immunosuppression: the main factor for improving outcome of allografted patients with acquired aplastic anemia. A retrospective survey by the Spanish Group of Hematopoietic Transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2002;29(3):205-11.

Avaliação: Editor e dois revisores externos
Conflito de interesse: não declarado

Recebido: 18/09/2007
Aceito: 03/12/2007