



Células T “Natural Killer”: Papel na Imunorregulação da Asma e Doenças Alérgicas

Natural Killer T Cells: Role in the Immunoregulation of Asthma and Allergic Diseases

Bruno B. Andrade^{1, 2}, Marcelo J. Martins¹, Marcelo S. Teles¹, Régis A. Campos¹

Resumo

Objetivo: Revisar a imunopatogênese da asma e analisar a influência das células T “Natural Killer” (NK) sobre as respostas imunes tipo Th₂ nas doenças alérgicas.

Métodos: A revisão foi elaborada a partir de estudos identificados em base de dados MedLine e Lilacs no período de 1997 a 2005.

Resultados: Células T NK constituem uma subpopulação heterogênea de linfócitos T que expressam receptores característicos da linhagem NK. No principal subgrupo, expressam um receptor de antígenos invariante (V α 24V β 11) que reconhece glicolídeos combinados ao CD1d – uma molécula MHC-I símile – na superfície das células apresentadoras de antígeno. A ativação das células T NK resulta em rápida e significativa secreção de citocinas com perfil Th₂ (interleucina-4) e Th₁ (interferon- γ). Há evidências do papel imunorregulatório destas células em doenças auto-imunes, infecções, aterosclerose e rejeição tumoral. Semelhante aos linfócitos T convencionais, uma proporção de células T NK expressa CD4. Essas células CD4⁺ relacionam-se com a secreção de maiores quantidades de interleucina-4, dentre outros mediadores. Sabe-se que a asma é uma doença de causa multifatorial, e que componentes imunológicos têm vital importância na sua fisiopatologia, particularmente com associação à alergia. Há relatos do papel das células T NK em modelos experimentais de asma alérgica e dermatite de contato, porém em humanos, não se encontra estabelecida a função das mesmas. **Conclusão:** Os estudos atuais mostram que o fino controle inicial da resposta imune favorecedora da alergia pode ser mediado pelas células T NK, através da produção rápida e consistente de citocinas Th₂ desencadeada pela exposição antigênica.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2005; 28(2):133-140 Asma, células Th₂, sistema imune, células T NK.

Introdução

Nas últimas décadas, a prevalência da asma e das doenças alérgicas tem aumentado consideravelmente em todo o mundo. Estima-se que no Brasil haja mais de 10 milhões de asmáticos. Segundo o III Consenso Brasileiro no Manejo da Asma, ocorrem cerca de 350.000 internações anuais por asma no Brasil, sendo esta doença considerada a quarta causa de hospitalização pelo Sistema Único de Saúde (SUS)¹. Apesar de apresentar baixa mortalidade (média de 7,5%, com tendência a aumento), a asma proporciona

Abstract

Objective: To review the immunopathogenesis of asthma and analyze the influence of Natural Killer (NK) T cells upon Th₂ immune responses in allergic diseases.

Methods: This review was made by bibliographic search of data files obtained through MedLine and Lilacs from 1997 to 2005.

Results: NK T cells are a heterogeneous lymphocyte T subpopulation that express specific lineage NK cells markers. In the major subgroup, they express an antigen invariant receptor (V α 24V β 11) which recognizes glycolipids bounded to CD1d – a “MHC-I like” molecule – on the surface of antigen presenting cells. The NK T cells activation results in a rapid and significant secretion of Th₂ (interleukin-4) and Th₁ (interferon- γ) cytokines. There are evidences from the immunoregulatory role of these cells in autoimmune diseases, infections, atherosclerosis, and tumor rejection. Resembling conventional T lymphocytes, a proportion of NK T cells express the CD4 marker. These cells are related to secretion of high levels of interleukin-4, as others mediators. Asthma is known as a multifactorial disease and immunological components have vital importance in its pathophysiology, particularly association with allergy. There are published data about the role of NK T cells in experimental models of allergic asthma and contact dermatitis, but in humans the role of these cells are not established. **Conclusion:** The current studies show that the initial control of allergic immune response can be mediated by NK T cells through a fast and high secretion of Th₂ cytokines triggered by antigen exposition.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2005; 28(2):133-140 Asthma, Th₂ cells, immune system, NKT cells.

alta morbidade e é responsável por elevado gasto anual por parte do SUS.

A asma é caracterizada por hiperreatividade das vias aéreas e inflamação crônica da mucosa do trato respiratório mediada por células T_{helper}2 (Th₂). Tais eventos estão associados à infiltração eosinofílica, degranulação de mastócitos com hipersecreção de muco, lesão endotelial e remodelamento das vias aéreas^{2, 3}. Clinicamente, esta doença resulta em fenômenos obstrutivos intermitentes de intensidade variável. Vários trabalhos têm sugerido que a inflamação crônica na asma é consequência de defeito na

1. Serviço de Imunologia (SIM) e Centro de Enfermidades Respiratórias (CER), Hospital Universitário Professor Edgard Santos (HUPES), Universidade Federal da Bahia (UFBA), Salvador, Bahia, Brasil.

2. Laboratório Integrado de Microbiologia e Imunorregulação (LIMI), Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz (FIOCRUZ-BA), Salvador, Bahia, Brasil.

imunorregulação, com exacerbação da resposta Th₂. Nesta resposta, linfócitos Th₂ CD4⁺ produzem mediadores, tais como interleucina-4 (IL-4), IL-5 e IL-13, que iniciam e perpetuam o processo inflamatório³. Entretanto, a produção de fator transformador de crescimento-β (TGF-β) ou IL-10 e outros mediadores no sítio de inflamação parece limitar as respostas imunológicas tanto do tipo Th₁ quanto Th₂³. Desse modo, células T regulatórias produtoras de IL-10 e TGF-β, implicadas na regulação de diversas desordens imunológicas, devem exercer função importante na resposta inflamatória das vias aéreas induzida por alérgenos⁴. Entretanto, os eventos específicos que servem como moduladores iniciais da resposta Th₂ são pouco entendidos.

Esta revisão tem como objetivo analisar as células envolvidas nas respostas Th₂ do sistema imune e a sua contribuição no desenvolvimento da asma e doenças alérgicas, e discutir as possíveis ações das células regulatórias neste processo. Dentre as células imunoregulatórias, iremos focar atenção nas células T “Natural Killer” (NK) e no seu papel na imunopatogênese da asma e doenças alérgicas. Foram obtidas e utilizadas 99 referências, sendo 75 trabalhos originais (55 trabalhos experimentais e 20 estudos em humanos) e 24 revisões (incluindo consensos, capítulos de livros e artigos de revisão), todas de extrema importância para o entendimento do tema.

Asma e Hipótese da Higiene

Na tentativa de explicar o aumento da prevalência da asma e demais doenças alérgicas, diversas hipóteses foram formuladas, incluindo a “Hipótese da Higiene”, a qual tem recebido recentemente grande atenção dos pesquisadores. Esta hipótese baseia-se em dados epidemiológicos e propõe que menor exposição a estímulos infecciosos na infância propiciaria o aumento da ocorrência de doenças alérgicas na população mundial⁵. A hipótese da higiene foi reforçada pela observação de baixa prevalência de alergia em pessoas que foram muito expostas a infecções na infância. A exposição a produtos bacterianos, como o Lipopolissacarídeo (LPS), causaria um desvio da resposta imunológica para o padrão Th₁, minimizando as respostas Th₂ e diminuindo as respostas alérgicas. Portanto, atribui-se o aumento da ocorrência das doenças alérgicas a mudanças ambientais e à crescente adesão ao modo de vida ocidental associado ao reduzido número de infecções sofridas por estes indivíduos durante a infância⁵.

Ao nascimento, o homem geralmente apresenta um perfil imunológico Th₂ que ao longo do desenvolvimento vai sendo contrabalanceado por estímulos que propiciam uma resposta Th₁³. Entretanto, tem-se observado nas últimas décadas que a prevalência de doenças auto-imunes Th₁ mediadas, como diabetes auto-imune e doença inflamatória intestinal, tem aumentado consideravelmente⁶. Além disso, constatou-se papel importante do interferon-γ (IFN-γ), citocina produzida por células Th₁, na fase aguda da asma, atuando na ativação, recrutamento e aumento da sobrevivência de eosinófilos^{7, 8}. Estudos utilizando modelos experimentais com camundongos mostram que a transferência de células Th₁ pode suprimir as células Th₂, porém não impede o acúmulo de eosinófilos no lavado bronco-alveolar (LBA), nem inibe a hiperresponsividade brônquica nestes animais⁹. Por fim, populações com alto índice de infecção por helmintos, que induzem intensa resposta Th₂, apresentam baixas prevalências de alergias e asma^{10, 11}. Isto reforça a possibilidade de que talvez não seja apenas um desequilíbrio no balanço Th₁/Th₂ que esteja levando ao aumento da frequência de asma alérgica.

Inflamação das vias aéreas na asma

O infiltrado celular observado na mucosa e submucosa de indivíduos asmáticos é composto principalmente por linfócitos T CD4⁺ e eosinófilos, conforme achados de necró-

psia de pacientes com asma fatal¹². Estão presentes ainda mastócitos, macrófagos e neutrófilos em maiores concentrações nos asmáticos¹³. Este padrão inflamatório correlaciona-se com o processo de remodelamento, que consiste em espessamento da parede das vias aéreas, com hipertrofia do tecido submucoso, adventícia e musculatura lisa brônquica¹⁴. As células musculares lisas interagem de forma substancial com o epitélio e com os miofibroblastos³. Além de responderem aos mediadores químicos, como as endotelinas 1 e 2, estas células hipertrofiam-se, multiplicam-se e secretam quimocinas, como a proteína inflamatória de macrófagos-1α (MIP-1α), que perpetuam a inflamação pelo recrutamento de células NK, basófilos e células dendríticas³. Portanto, a intensa hiperplasia e hipertrofia da camada muscular lisa dos brônquios de asmáticos parece ser induzida por mediadores inflamatórios e fatores de crescimento produzidos no pulmão¹⁴⁻¹⁷. Isto determina maior potencial contrátil da via aérea brônquica e consequentemente o estreitamento significativo desta. O remodelamento pode causar danos muitas vezes irreversíveis para pacientes asmáticos, levando à perda progressiva da função pulmonar, já que o grau de espessamento das vias aéreas pode variar de 10% a 300%¹⁵. O mecanismo específico determinante do remodelamento das vias aéreas parece estar relacionado à produção principalmente de TGF-β e IL-13 por células inflamatórias^{4, 16}.

Os linfócitos T CD4⁺ desencadeiam e conferem o caráter de persistência da doença asmática¹⁷. Os linfócitos normalmente constituem uma pequena porção dos leucócitos totais presentes no pulmão, porém o número de linfócitos T CD4⁺ pulmonares está muito elevado nos pacientes asmáticos. Estas células apresentam-se frequentemente com marcadores de ativação na superfície (CD25 e MHC II), além de elevados níveis de RNAm para IL-4, IL-5, IL-9, IL-13 e IL-17 quando se analisa o LBA destes pacientes¹⁸⁻²¹. A constatação de que o aumento do número de linfócitos se dá preferencialmente seguindo um padrão Th₂ reforça a possibilidade de que o mecanismo alérgico-inflamatório presente na asma seja realmente desencadeado por estas células.

Considerando que a asma está associada com desequilíbrio na produção de citocinas Th₁/Th₂, a análise do microambiente de citocinas na resposta alérgica da asma constitui aspecto fundamental. Observou-se que, citocinas Th₂ como IL-13, IL-4, IL-5 estavam elevadas no infiltrado inflamatório dos pacientes asmáticos. Entretanto, observou-se também que os níveis de IFN-γ estavam muito elevados na fase aguda dos pacientes com asma grave, e que esta citocina estava envolvida não só na ativação, mas também no aumento da sobrevivência e viabilidade dos eosinófilos²²⁻²⁴. Considerando estes resultados, a classificação da asma como uma resposta alérgica puramente Th₂ pode ser pouco elucidativa, mostrando que as células Th₁ podem também estar contribuindo no processo fisiopatológico da doença. Assim, a descoberta das células regulatórias trouxe novo ânimo aos pesquisadores para a busca do melhor entendimento da resposta imune na asma e na alergia.

Células imunoregulatórias

O termo “células imunoregulatórias” refere-se a um grupo celular heterogêneo que modula as funções de outras células, geralmente de maneira inibitória. São conhecidos basicamente quatro tipos de células T regulatórias: células Th₃, células T_R, células CD4⁺ CD25⁺ e células T NK²⁵. Inicialmente, as células regulatórias foram associadas à indução de tolerância a antígenos próprios em doenças auto-imunes, como o Diabetes Mellitus tipo 1^{26, 27}. Posteriormente, demonstrou-se que o fenômeno da tolerância imunológica possui importante papel também na manutenção de sistemas imunológicos periféricos durante a resposta a antígenos nos tratos intestinal e respiratório. Nestes locais

ocorre exposição contínua a grande variedade de antígenos não patogênicos que induzem tolerância ou diminuição da resposta ao invés de ativação imunológica. Foi proposto que a exposição a pêlos de animais domésticos no primeiro ano de vida, por exemplo, reduz o risco subsequente de sensibilização alérgica a múltiplos alérgenos, justamente por induzir tolerância imunológica^{28, 29}. Assim, a tolerância a alérgenos ambientais encontrada no sistema imune de mucosas respiratória e digestiva parece ser mediada por células T regulatórias. Hansen et al demonstraram que células T produtoras de TGF- β , em contraste com linfócitos Th₁ produtores de IFN- γ , são capazes de reduzir a inflamação e hiperreatividade das vias aéreas (HVA)³⁰. Em outro estudo, o bloqueio da via de sinalização de TGF- β em linfócitos T maduros causou aumento da inflamação e hiperreatividade das vias aéreas, sugerindo que a imunorregulação de linfócitos T via TGF- β reduz a resposta inflamatória pulmonar³¹. A resposta inflamatória da asma pode ser inibida não somente por células secretoras de TGF- β , mas também por células produtoras de IL-10. Linfócitos produtores de IL-10 parecem ser capazes de causar grande redução do desenvolvimento da hiperreatividade e inflamação das vias aéreas^{32, 33}. Estas observações indicam que outras células, que não os linfócitos Th₁ são efetivos na modulação da inflamação pulmonar na asma e que o mecanismo pelo qual esta modulação ocorre parece envolver a produção de TGF- β e IL-10.

Atualmente, as células T regulatórias também são conhecidas por sua relação com a rejeição de aloenxerto e a

patogênese de doenças infecciosas causadas por diversos patógenos, tais como bactérias³⁴⁻³⁶, parasitas³⁷⁻³⁹, fungos^{40, 41}, e vírus^{42, 43}. Estudos sugerem ainda que tais células possuem também um papel fundamental no controle das doenças alérgicas e da asma^{25, 44, 45}.

Células T NK

As células T NK compreendem uma população diversa que expressa marcadores de superfície característicos de células NK (NK1.1/CD161, DX5 ou CD56) e, no principal subgrupo, um receptor de antígenos peculiar (TCR- $\alpha\beta$)⁴⁶⁻⁴⁹. Em camundongos, o principal subgrupo de células T NK expressa um receptor de células T $\alpha\beta$ (TCR- $\alpha\beta$) conservado com uma cadeia invariante V α 14-J α 18 (conhecida como J α 281) pareada com cadeias V β 8.2, V β 7, ou V β 2⁴⁸. Estas células são conhecidas como células V α 14i T NK ou iT NK, para distingui-las de outras células T NK, e representam 30-40% das células T- $\alpha\beta$ do fígado e um número menor nos órgãos linfóides⁴⁸. Em seres humanos, o principal subgrupo de células T NK também expressa TCR invariante V α 24-J α 15 associada a V β 11, sendo conhecidas como V α 24i T NK (figura 1). Entretanto, diferente dos camundongos, estas células são encontradas com menor frequência^{48, 49}. Semelhante aos linfócitos T tradicionais, as células T NK podem ser tanto CD4⁺ quanto CD4⁻ CD8⁻ (duplo-negativas). Observa-se que em humanos as células T NK CD8⁺ são encontradas numa proporção variável, ao passo que estão ausentes em camundongos^{48, 50}.

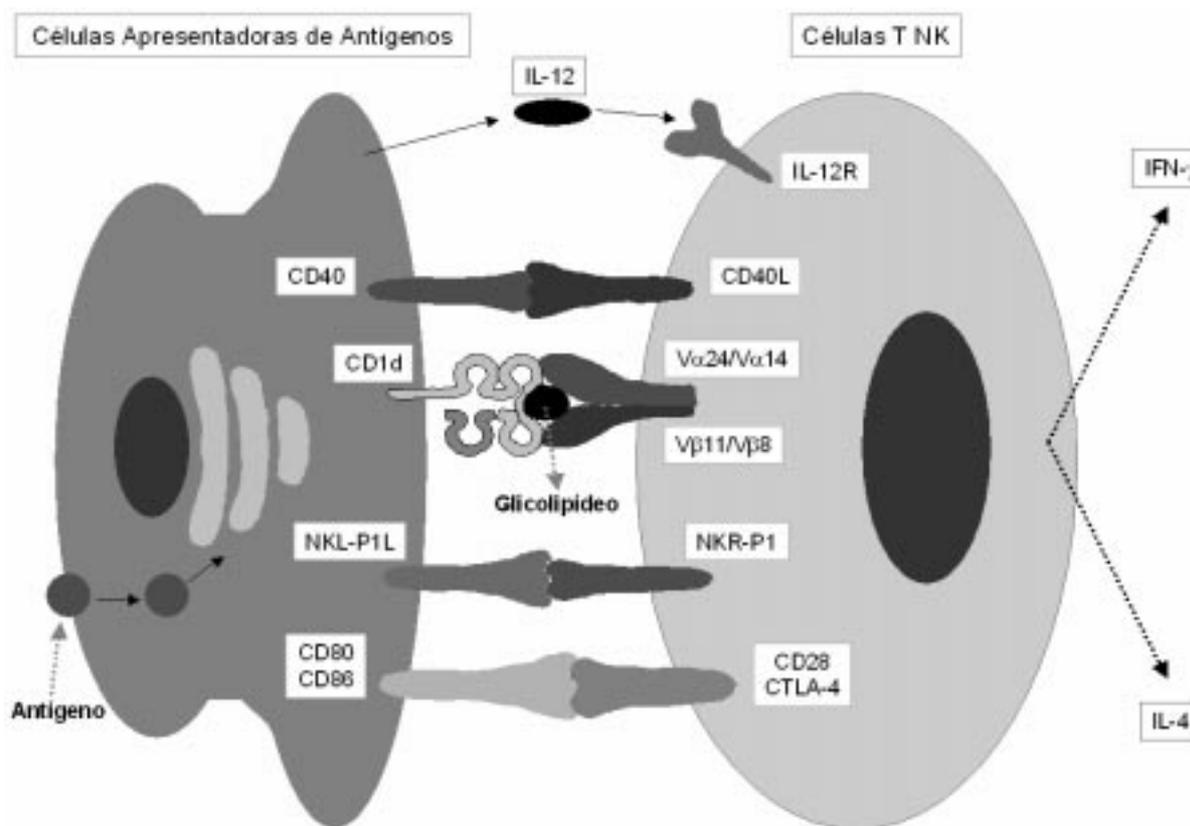


Figura 1 - Marcadores de superfície das células T NK e apresentação antigênica via CD1d.

Células T NK expressam marcadores de superfície encontrados em células T e células NK convencionais (por exemplo, moléculas NKR-P1). Em camundongos, o principal subgrupo expressa um TCR composto de uma cadeia invariante V α 14-J α 18 pareada com uma cadeia V β 8 (que pode ser ainda V β 7, ou V β 7.2). Em humanos, as células T NK também expressam TCR invariante V α 24-J α 15 associada a V β 11. Outros importantes receptores encontrados na superfície de células TNK são: CD40L, CD28, CTLA-4 e IL-12R. Marcadores do fenótipo de células de memória (CD69 e CD44) são encontrados em altas concentrações, além de baixos níveis de L-selectina. Quando ativadas, as células T NK produzem rapidamente IL-4 e IFN- γ em grandes quantidades, podendo assumir ainda função citotóxica.

Em contraste com os linfócitos T convencionais e outras células T regulatórias, o TCR das células T NK não interage com peptídeos apresentados por moléculas de histocompatibilidade classe I ou II (MHC I ou II), mas reconhece antígenos de natureza glicolipídica ou proteínas hidrofóbicas apresentados por moléculas de CD1d, que possuem estrutura molecular similar ao MHC classe I⁴⁶. A conservação evolucionária destas células é notável. Células T NK murinas reconhecem antígenos glicolipídicos apresentados por moléculas CD1d humanas e vice-versa⁵¹. Isto sugere que tais células têm papel crítico no sistema imune inata ou natural.

Estudos anteriores mostraram que as células T NK expressam fenótipo de linfócitos efetores ou de memória, mesmo antes do reconhecimento de qualquer antígeno estranho⁵². Tais características sugerem que estas células devem responder tanto a antígenos microbianos exógenos quanto a ligantes endógenos conservados que ainda não são completamente conhecidos. Dessa forma, a maioria dos estudos com estas células são realizados com o α -Galactosilceramídeo (α -GalCer), um glicolípido exógeno derivado de alga marinha, que se liga exclusivamente nos receptores de antígenos invariáveis destas células em humanos e camundongos e comporta-se também como potente agonista de ativação celular⁵²⁻⁵⁵. Recentemente, Bendelac et al descreveram um dos ligantes naturais destas células⁵⁶. Neste trabalho foi demonstrado que um glicosídeo lisossomal conhecido como Isoglobotrihexosilceramida (iGb3), de função até então desconhecida, é reconhecido tanto por células T NK humanas (V α 24) quanto murinas (V α 14), pela interação dos seus respectivos TCR com moléculas de CD1d. O estudo não excluiu a possibilidade da existência de outros ligantes endógenos das células T NK, inclusive em condições patológicas.

Um dos aspectos mais importantes na fisiologia das células T NK consiste na capacidade de produção rápida de diversas citocinas quando estas células são ativadas, particularmente IL-4 e IFN- γ , que podem ser liberados em até duas horas após o reconhecimento antigênico^{46, 48}. Estudos recentes encontraram evidência de produção de IL-4 pelas células V α 14i T NK após 15 minutos de estímulo antigênico em modelo experimental de sensibilização por contato (Campos, RA, et al, dados não publicados). Em camundongos, células T NK parecem armazenar alguns RNAm destas citocinas antes mesmo da sua ativação propriamente dita^{57, 58}. Em seres humanos, células T NK V α 24V β 11 CD4⁺ são produtoras eficientes de IL-4, IL-5 e IL-13, enquanto que as células T NK V α 24V β 11 CD4⁻ (CD4⁻CD8⁻ duplo negativo ou CD8⁺) produzem menores quantidades de citocinas Th₂⁵⁹⁻⁶¹. Células T NK V α 24V β 11 CD4⁺ secretam ainda IL-2, GM-CSF, IL-6 e IL-10. Sabe-se, entretanto, que ambos os subtipos CD4⁺ e CD4⁻ produzem altos níveis de IFN- γ . Estas informações sugerem que células T NK V α 24V β 11 CD4⁺ apresentam maior probabilidade de direcionar a resposta imune para Th₂, do que células T NK V α 24V β 11 CD4⁻.

Além do diferente padrão de secreção de citocinas, a população de células T NK apresenta padrão diferencial de produção de moléculas citotóxicas efetoras^{62, 63}. Estes subtipos de células T NK também exibem expressão diferenciada de moléculas de adesão e receptores de quimocinas, o que sugere que cada subtipo celular deve ter um tropismo por um órgão específico e estas células devem desenvolver funções imunológicas distintas umas das outras⁶⁴⁻⁶⁶.

Assim, células T NK são capazes de produzir simultaneamente citocinas de fenótipo Th₁ e Th₂ após estimulação *in vivo*⁶⁷, característica incomum que em primeiro momento pode parecer paradoxal, pois citocinas Th₁ costumam antagonizar as ações de citocinas Th₂ e vice-versa. Apesar deste padrão de citocinas Th₀, células T NK ativadas são capazes de polarizar as respostas imunes tanto na direção Th₁ quanto na Th₂, a depender do estímulo desencadeante e do

microambiente em que elas se encontram⁶⁸. A natureza do antígeno apresentado através de células dendríticas mostrou-se capaz de determinar a diferenciação de subtipos específicos de células T NK, pois a utilização de ligantes CD1d sintéticos promoveu produção diferencial de citocinas por estas células, capaz de prevenir encefalomielite auto-imune, o modelo experimental da esclerose múltipla⁶⁹. Por estas razões, estes linfócitos têm sido implicados como células imunossupressoras em alguns sistemas, geralmente via produção de citocinas Th₂ ou de IL-10, enquanto que em outros sistemas elas parecem promover a intensificação da imunidade mediada por células via produção de citocinas Th₁⁶⁸. Os mecanismos que determinam a polaridade das citocinas nas respostas das células T NK e a influência destas respostas no sistema imune não são completamente entendidos, e certamente este problema representa o desafio chave no campo da pesquisa com células T NK.

A rápida ativação, a capacidade de polarizar precocemente as respostas imunes e o fato de células T NK possuírem localização privilegiada em mucosas e órgãos linfóides secundários (baço e fígado) caracterizam essas células como parte integrante da imunidade inata. Por possuírem estas propriedades, as células T NK influenciam e regulam amplo espectro de respostas imunes. A capacidade de produção potente de citocinas imunossupressoras, tais como IL-10 por células T NK instigou a especulação de que estas células podem ser capazes de suprimir respostas imunes mediadas por células, o que foi posteriormente demonstrado em diversos modelos experimentais⁷⁰⁻⁷². Estudos mostraram que as células T NK associam-se com a indução de tolerância nos casos de transplante de vários tipos de enxertos, tais como córnea⁷¹, coração⁷³ e pâncreas⁷⁴. Células T NK derivadas da medula óssea mostraram-se potentes inibidoras da doença do enxerto *versus* hospedeiro em um modelo murino⁷⁵. Outros estudos sobre a doença enxerto *versus* hospedeiro reforçaram o papel das células T NK no processo de tolerância pela produção de IL-4⁷⁶. Embora os estudos acima citados sejam baseados em modelos murinos e que ainda não haja pesquisas equivalentes em receptores de enxertos humanos, a evidente superposição funcional entre células T NK em humanos e camundongos ressalta uma área importante de investigação com potencial clínico óbvio.

A função das células T NK na imunidade tumoral parece estar estabelecida⁷⁷, apesar de ainda necessitar de conhecimentos maiores para a sua aplicabilidade terapêutica. As células T NK mostraram-se necessárias para a terapia antitumoral mediada por IL-12 em camundongos⁷⁸. Quanto ao α -GalCer, a perspectiva do seu uso como agente imunoterapêutico reside na sua habilidade de potencializar a rejeição tumoral pela ativação das células T NK, conforme demonstrado em grande espectro de modelos experimentais de tumores, incluindo melanoma, timoma, carcinoma e sarcoma^{77, 79}. Já em relação a algumas doenças auto-imunes, alguns modelos sugerem que as células T NK desempenham papel protetor contra o desenvolvimento destas doenças enquanto que em outros modelos, a ativação de células T NK por α -GalCer é requerida para desencadear sua função regulatória. A maioria dos estudos experimentais de diabetes tipo 1 mostra que células T NK apresentam-se em número reduzido e produzem menores quantidades de IL-4 quando ativadas *in vitro*⁸⁰⁻⁸³. Há número significativo de estudos com outras doenças auto-imunes, tais como lúpus^{84,85}, encefalomielite^{86, 87}, doença de Graves⁸⁸, cirrose biliar primária⁸⁹, dentre outras, porém com limitações metodológicas que comprometem ainda o julgamento definitivo quanto ao papel das células T NK nestas condições.

Doenças com patogênese inflamatória, como a aterosclerose, também parecem ser em parte influenciadas por células T NK, possivelmente de modo maléfico, pois estas

células podem estimular a aterogênese no modelo murino por uma via dependente de CD1d, apesar do mecanismo não estar elucidado⁹⁰.

Células T NK têm sido demonstradas como importantes participantes da resposta protetora a uma variedade de infecções por bactérias, vírus, protozoários e fungos, em modelos murinos, apesar de alguns resultados serem controversos⁶⁸. Em diversos estudos, entretanto, esta função protetora está relacionada à secreção de IFN- γ ⁴⁸. Recentemente, um estudo evidenciou que células T NK são capazes de reconhecer diretamente ligantes microbianos em conjunto com o CD1d, como o fosfatidilinositol tetramanosídeo micobacteriano⁹¹. A possibilidade de que estas células possam aumentar a imunidade antimicrobiana via reconhecimento direto ou indireto é capaz de torná-las alvos importantes de futuras vacinas.

O papel das células T NK na imunorregulação da asma e doenças alérgicas

O papel das células T NK nas doenças alérgicas e na asma tem sido investigado intensamente e há indícios sugerindo que tais células apresentam função fundamental no controle do desenvolvimento destas doenças. Apesar da literatura apresentar evidências convincentes, não está muito bem estabelecida a maneira específica pela qual células T NK podem regular seletivamente respostas Th₁ ou Th₂ *in vivo* e principalmente em humanos, através da produção de IFN- γ ou IL-4.

Askenase et al investigaram o papel das células T NK na dermatite de contato em camundongos e verificaram que estas células induzem ativação de um subtipo de linfócitos B (células B-1, que expressam CD5) provavelmente através da produção precoce de IL-4 após imunização com o hapteno cloreto de picril. O aparecimento da dermatite não ocorreu em camundongos J α 281^{-/-} ou CD1d^{-/-} deficientes de células T NK, tendo sido reconstituída após a transferência de células T NK ou de células B-1 de camundongos selvagens. A transferência de células T NK oriundas de camundongos deficientes em IL-4 não se mostrou efetiva para a restauração da reação imunológica e a administração de IL-4 sistemicamente em animais J α 281^{-/-} ou CD1d^{-/-} reconstituiu a reação de dermatite de contato. Estes achados indicam que nesse modelo experimental de dermatite de contato, em um período muito precoce após a sensibilização cutânea, células T NK são estimuladas a produzir IL-4, que ativa e induz células B-1 a produzirem IgM antígeno-específica, posteriormente necessários para o recrutamento de células T efectoras e a reação de hipersensibilidade tardia característica da dermatite de contato⁹².

No caso da asma, os auto-antígenos de natureza glicolípida necessários para ativação das células T NK devem ser expressos quando alérgenos entram nas vias aéreas. Assim, propôs-se a hipótese de que as células T NK residentes nos pulmões de asmáticos produzem grandes quantidades de IL-4 e IL-13, que devem regular o desenvolvimento de hiperreatividade das vias aéreas (HVA).

O mecanismo específico pelo qual as células T NK induzem HVA não está totalmente esclarecido. Estudos utilizando modelo murino indicaram que respostas Th₂ podem ocorrer em camundongos deficientes de células T NK⁹³. Entretanto, as respostas Th₂ sozinhas não se mostraram suficientes para promover o desenvolvimento de HVA, indicando que as células T NK devem regular outros fatores no trato respiratório inferior, que são responsáveis para o desenvolvimento de HVA. Uma hipótese que tenta explicar esta questão propõe que as células T NK nos pulmões tornam-se ativadas por antígenos encontrados localmente e

promovem o desenvolvimento da HVA, através de estimulação de células Th₂. Assim, IL-4 e IL-13 produzidas pelas células T NK potencializam o desenvolvimento e atuação de células Th₂ nos pulmões, direcionando o desenvolvimento da asma⁹⁴. Toda esta hipótese surgiu a partir de estudos *in vitro* e *in vivo* no modelo animal. Estudos em modelo de asma experimental murino sugerem que células T NK devem participar do início da resposta imunológica e são essenciais para a imunopatogênese das doenças alérgicas⁹⁵. A rápida produção de citocinas como IL-4, e posteriormente IL-13, IL-5 e eotaxina após estimulação antigênica inalatória com ovalbumina mostrou-se capaz de estimular a criação de um microambiente imunológico Th₂. Como resultado, surgiu infiltrado inflamatório típico com eosinofilia, aumento da produção de IgE específica e hipersecreção de muco em camundongos BALB/c⁹⁶⁻⁹⁸. No homem, entretanto, algumas pesquisas apresentam resultados diferentes daqueles obtidos em modelos experimentais. Prell et al, ao analisarem a frequência de células V α 24⁺CD161⁺, não encontraram diferenças significantes destas células no sangue periférico de indivíduos atópicos e não-atópicos, sugerindo que se realmente estas células regulatórias contribuem para o desenvolvimento de alergia, elas devem exercer esta função localmente ou em um período mais recente não estudado⁹⁹. Avaliando pacientes com rinite e asma leve, encontramos menores proporções de células V α 24V β 11 no sangue periférico de pacientes com asma comparados com controles assintomáticos (dados não publicados), entretanto a expressão de CD4 foi mais intensa nas células T NK dos indivíduos asmáticos. Vale salientar que células V α 24V β 11 CD4⁺ encontram-se associadas com a produção de citocinas tipo Th₂. A proposta é que as células T NK CD4⁺ em humanos teriam papel favorecedor da asma e alergia pela produção de IL-4, que por sua vez promoveria a ativação de linfócitos Th₂ produtores de IL-4 e IL-13, estimulantes da resposta imunológica nestas doenças (figura 2).

Conclusões

Apesar do grande número de estudos sobre a imunopatogênese da asma e da alergia, o conhecimento sobre os mecanismos subjacentes ainda é limitado. A teoria da balança imunológica, que propõe a oposição entre os dois polos da resposta imunológica, Th₁ e Th₂, parece não ser absoluta. As respostas Th₁, consideradas pró-inflamatórias, não parecem ser o mecanismo primário de modulação da asma e alergia e podem ser, inclusive estimulantes na fase inicial do desenvolvimento destas doenças. Evidências cada vez mais seguras nos levam a crer que as diversas células T regulatórias parecem estar envolvidas, em diferentes intensidades, na supressão ativa do desenvolvimento de doenças alérgicas, pela promoção de respostas antiinflamatórias e imunidade protetora.

As células T NK, ao contrário dos outros tipos de células T regulatórias, parecem possuir mais uma função favorecedora do desenvolvimento da asma e alergia em camundongos, porém em humanos esta tendência maléfica ao indivíduo não foi ainda comprovada. Por isso, mais estudos são necessários para a exploração da função das células T NK, principalmente em humanos. No futuro, se confirmados os resultados atuais, poderemos pesquisar medidas terapêuticas que visam estimular o desenvolvimento de células T ou inibir o funcionamento pleno de células T NK em pacientes alérgicos e asmáticos, podendo ser bastante efetivas na prevenção e tratamento destas doenças.

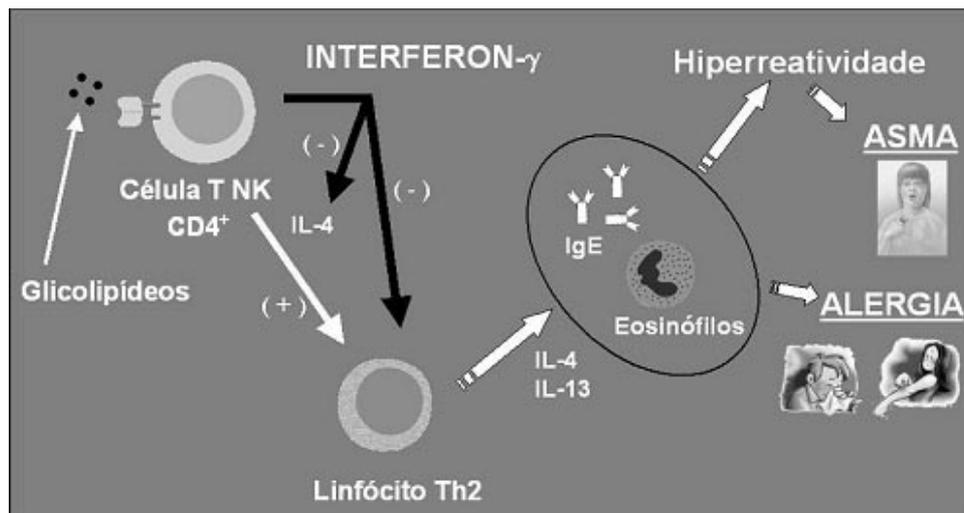


Figura 2 - Hipótese sobre o papel das células T NK CD4⁺ na resposta alérgica em humanos.

O predomínio desta subpopulação de células poderia estar favorecendo as reações de asma e alergia pela produção de IL-4, que por sua vez promove a ativação de linfócitos Th₂ produtores de IL-4 e IL-13, estimulantes da resposta imunológica típica presente destas doenças. A produção concomitante de IFN- γ , por outro lado pode modular este efeito alérgico através do bloqueio da produção de IL-4 e da modulação de linfócitos Th₂, desviando a resposta para o perfil Th₁.

Referências

- III Consenso Brasileiro no Manejo da Asma. *J Pneumol* 2002; 28 (Supl. 1): S1-S51.
- Estatísticas de Mortalidade, Ministério da Saúde, 2000, Brasília
- Busse WW, Lemanske RF Jr. Advances in Immunology: Asthma. *N Engl J Med* 2001; 344:350-362.
- Kumar RK. Understanding airway wall remodeling in asthma: a basis for improvements in therapy? *Pharmacol Ther* 2001; 91: 93-104.
- Herrick CA, Bottomly K. To respond or not to respond: T cells in allergic asthma. *Nat Rev Immunol* 2003; 3:405-412.
- Fonager K, Sorensen HT, Olsen J. Change in incidence of Crohn's disease and ulcerative colitis in Denmark. A study based on the National Registry of Patients, 1981-1992. *Int J Epidemiol* 1997; 26:1003-1008.
- Holtzman MJ, Sampath D, Castro M, Look DC, Jayaraman S. The one-two of T helper cells: does interferon-gamma knock out the Th2 hypothesis for asthma? *Am J Respir Cell Mol Biol* 1996; 14:316-318.
- Randolph DA, Carruthers CJ, Szabo SJ, Murphy KM, Chaplin DD. Modulation of airway inflammation by passive transfer of allergen-specific Th1 and Th2 cells in a mouse model of asthma. *J Immunol* 1999; 162:2375-2383.
- Ying S, Meng Q, Zeibecoglou K, Robinson DS, Macfarlane A, Humbert M, et al. Eosinophil chemotactic chemokines (eotaxin, eotaxin-2, RANTES, monocyte chemoattractant protein-3 (MCP-3), and MCP-4), and C-C chemokine receptor 3 expression in bronchial biopsies from atopic and nonatopic (Intrinsic) asthmatics. *J Immunol* 1999; 163:6321-6329.
- van den Biggelaar AH, Lopuhaa C, van Ree R, van der Zee JS, Jans J, Hoek A, et al. The prevalence of parasite infestation and house dust mite sensitization in Gabonese schoolchildren. *Int Arch Allergy Immunol* 2001; 126:231-238.
- Yazdanbakhsh M, van den Biggelaar A, Maizels RM. Th2 responses without atopy: immunoregulation in chronic helminth infections and reduced allergic disease. *Trends Immunol* 2001; 22:372-377.
- Laitinen A, Laitinen LA. Bronchial Biopsies. In Asthma. P. J. Barnes, Gunstein, M.M., Leff, A.R., ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997. p. 209-224.
- Wills-Karp M. Immunologic basis of antigen-induced airway hyperresponsiveness. *Annu Rev Immunol* 1999; 17:255-281.
- Kuwano K, Bosken CH, Pare PD, Bai TR, Wiggs BR, Hogg JC. Small airways dimensions in asthma and in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148:1220-1225.
- Homer RJ, Elias JA. Consequences of long-term inflammation. Airway remodeling. *Clin Chest Med* 2000; 21:331-343, ix.
- Zhu Z, Homer RJ, Wang Z, Chen Q, Geba GP, Wang J, et al. Pulmonary expression of interleukin-13 causes inflammation, mucus hypersecretion, subepithelial fibrosis, physiologic abnormalities, and eotaxin production. *J Clin Invest* 1999; 103: 779-788.
- Cohn L, Elias JA, Chupp GL. Asthma: mechanisms of disease persistence and progression. *Annu Rev Immunol* 2004; 22: 789-815.
- Chakir J, Shannon J, Molet S, Fukakusa M, Elias J, Laviolette M, et al. Airway remodeling-associated mediators in moderate to severe asthma: effect of steroids on TGF-beta, IL-11, IL-17, and type I and type III collagen expression. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111:1293-1298.
- Linden A. Role of interleukin-17 and the neutrophil in asthma. *Int Arch Allergy Immunol* 2001; 126:179-184.
- Huang SK, Xiao HQ, Kleine-Tebbe J, Paciotti G, Marsh DG, Lichtenstein LM, et al. IL-13 expression at the sites of allergen challenge in patients with asthma. *J Immunol* 1995; 155: 2688-2694.
- Robinson DS, Hamid Q, Ying S, Tsicopoulos A, Barkans J, Bentley AM, et al. Predominant TH2-like bronchoalveolar T-lymphocyte population in atopic asthma. *N Engl J Med* 1992; 326: 298-304.
- Randolph DA, Stephens R, Carruthers CJ, Chaplin DD. Cooperation between Th1 and Th2 cells in a murine model of eosinophilic airway inflammation. *J Clin Invest* 1999; 104:1021-1029.
- Li L, Xia Y, Nguyen A, Feng L, Lo D. Th2-induced eotaxin expression and eosinophilia coexist with Th1 responses at the effector stage of lung inflammation. *J Immunol* 1998; 161: 3128-3135.
- Huang TJ, MacAry PA, Eynott P, Moussavi A, Daniel KC, Askenase PW, et al. Allergen-specific Th1 cells counteract efferent Th2 cell-dependent bronchial hyperresponsiveness and eosinophilic inflammation partly via IFN-gamma. *J Immunol* 2001; 166:207-217.
- Umetsu DT, Akbari O, Dekruyff RH. Regulatory T cells control the development of allergic disease and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112:480-487; quiz 488.
- Asano M, Toda M, Sakaguchi N, Sakaguchi S. Autoimmune disease as a consequence of developmental abnormality of a T cell subpopulation. *J Exp Med* 1996; 184:387-396.
- Sakaguchi S, Sakaguchi N, Asano M, Itoh M, Toda M. Immunologic self-tolerance maintained by activated T cells expressing IL-2 receptor alpha-chains (CD25). Breakdown of a single me-

- chanism of self-tolerance causes various autoimmune diseases. *J Immunol* 1995; 155:1151-1164.
28. Ownby DR, Johnson CC, Peterson EL. Exposure to dogs and cats in the first year of life and risk of allergic sensitization at 6 to 7 years of age. *Jama* 2002; 288:963-972.
 29. Platts-Mills T, Vaughan J, Squillace S, Woodfolk J, Sporik R. Sensitisation, asthma, and a modified Th2 response in children exposed to cat allergen: a population-based cross-sectional study. *Lancet* 2001; 357:752-756.
 30. Hansen G, McIntire JJ, Yeung VP, Berry G, Thorbecke GJ, Chen L, et al. CD4(+) T helper cells engineered to produce latent TGF-beta1 reverse allergen-induced airway hyperreactivity and inflammation. *J Clin Invest* 2000; 105:61-70.
 31. Nakao A, Miike S, Hatano M, Okumura K, Tokuhisa T, Ra C, et al. Blockade of transforming growth factor beta/Smad signaling in T cells by overexpression of Smad7 enhances antigen-induced airway inflammation and airway reactivity. *J Exp Med* 2000; 192:151-158.
 32. Stampfli MR, Cwiartka M, Gajewska BU, Alvarez D, Ritz SA, Inman MD, et al. Interleukin-10 gene transfer to the airway regulates allergic mucosal sensitization in mice. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1999; 21:586-596.
 33. Oh JW, Seroogy CM, Meyer EH, Akbari O, Berry G, Fathman CG, et al. CD4 T-helper cells engineered to produce IL-10 prevent allergen-induced airway hyperreactivity and inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110:460-468.
 34. Moody DB, Ulrichs T, Muhlecker W, Young DC, Gurcha SS, Grant E, et al. CD1c-mediated T-cell recognition of isoprenoid glycolipids in Mycobacterium tuberculosis infection. *Nature* 2000; 404:884-888.
 35. Nieuwenhuis EE, Matsumoto T, Exley M, Schleipman RA, Glickman J, Bailey DT, et al. CD1d-dependent macrophage-mediated clearance of Pseudomonas aeruginosa from lung. *Nat Med* 2002; 8:588-593.
 36. Ishigami M, Nishimura H, Naiki Y, Yoshioka K, Kawano T, Tanaka Y, et al. The roles of intrahepatic Valpha14(+) NK1.1(+) T cells for liver injury induced by Salmonella infection in mice. *Hepatology* 1999; 29:1799-1808.
 37. Denkers EY, Gazzinelli RT, Martini D, Sher A. Emergence of NK1.1+ cells as effectors of IFN-gamma dependent immunity to Toxoplasma gondii in MHC class I-deficient mice. *J Exp Med* 1993; 178:1465-1472.
 38. Gonzalez-Aseguinolaza G, de Oliveira C, Tomaska M, Hong S, Bruna-Romero O, Nakayama T, et al. Alpha-galactosylceramide-activated Valpha 14 natural killer T cells mediate protection against murine malaria. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97:8461-8466.
 39. Ishikawa H, Hisaeda H, Taniguchi M, Nakayama T, Sakai T, Maekawa Y, et al. CD4(+) v(alpha)14 NKT cells play a crucial role in an early stage of protective immunity against infection with Leishmania major. *Int Immunol* 2000; 12:1267-1274.
 40. Kumar H, Belperron A, Barthold SW, Bockenstedt LK. Cutting edge: CD1d deficiency impairs murine host defense against the spirochete, Borrelia burgdorferi. *J Immunol* 2000; 165:4797-4801.
 41. Kawakami K, Kinjo Y, Yara S, Koguchi Y, Uezu K, Nakayama T, et al. Activation of Valpha14(+) natural killer T cells by alpha-galactosylceramide results in development of Th1 response and local host resistance in mice infected with Cryptococcus neoformans. *Infect Immun* 2001; 69:213-220.
 42. van der Vliet HJ, von Blomberg BM, Hazenberg MD, Nishi N, Otto SA, van Benthem BH, et al. Selective decrease in circulating V alpha 24+V beta 11+ NKT cells during HIV type 1 infection. *J Immunol* 2002; 168:1490-1495.
 43. van Dommelen SL, Tabarias HA, Smyth MJ, Degli-Esposti MA. Activation of natural killer (NK) T cells during murine cytomegalovirus infection enhances the antiviral response mediated by NK cells. *J Virol* 2003; 77:1877-1884.
 44. Suto A, Nakajima H, Kagami SI, Suzuki K, Saito Y, Iwamoto I. Role of CD4(+) CD25(+) regulatory T cells in T helper 2 cell-mediated allergic inflammation in the airways. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:680-687.
 45. Jaffar Z, Sivakuru T, Roberts K. CD4+CD25+ T cells regulate airway eosinophilic inflammation by modulating the Th2 cell phenotype. *J Immunol* 2004; 172:3842-3849.
 46. Godfrey DI, Hammond KJ, Poulton LD, Smyth MJ, Baxter AG. NKT cells: facts, functions and fallacies. *Immunol Today* 2000; 21:573-583.
 47. Bendelac A, Rivera MN, Park SH, Roark JH. Mouse CD1-specific NK1 T cells: development, specificity, and function. *Annu Rev Immunol* 1997; 15:535-562.
 48. Kronenberg M, Gapin L. The unconventional lifestyle of NKT cells. *Nat Rev Immunol* 2002; 2:557-568.
 49. Prussin C, Foster B. TCR V alpha 24 and V beta 11 coexpression defines a human NK1 T cell analog containing a unique Th0 subpopulation. *J Immunol* 1997; 159:5862-5870.
 50. Metelitsa LS, Naidenko OV, Kant A, Wu HW, Loza MJ, Perussia B, et al. Human NKT cells mediate antitumor cytotoxicity directly by recognizing target cell CD1d with bound ligand or indirectly by producing IL-2 to activate NK cells. *J Immunol* 2001; 167:3114-3122.
 51. Brossay L, Chioda M, Burdin N, Koezuka Y, Casorati G, Dellabona P, et al. CD1d-mediated recognition of an alpha-galactosylceramide by natural killer T cells is highly conserved through mammalian evolution. *J Exp Med* 1998; 188:1521-1528.
 52. Brigl M, Bry L, Kent SC, Gumperz JE, Brenner MB. Mechanism of CD1d-restricted natural killer T cell activation during microbial infection. *Nat Immunol* 2003; 4:1230-1237.
 53. Hammond KJ, Pellicci DG, Poulton LD, Naidenko OV, Scalzo AA, Baxter AG, et al. CD1d-restricted NKT cells: an interstrain comparison. *J Immunol* 2001; 167:1164-1173.
 54. Benlagha K, Weiss A, Beavis A, Teyton L, Bendelac A. In vivo identification of glycolipid antigen-specific T cells using fluorescent CD1d tetramers. *J Exp Med* 2000; 191:1895-1903.
 55. Hayakawa Y, Godfrey DI, Smyth MJ. Alpha-galactosylceramide: potential immunomodulatory activity and future application. *Curr Med Chem* 2004; 11:241-252.
 56. Zhou D, Mattner J, Cantu C, N Schrantz 3rd, Yin N, Gao Y, et al. Lysosomal glycosphingolipid recognition by NKT cells. *Science* 2004; 306:1786-1789.
 57. Stetson DB, Mohrs M, Reinhardt RL, Baron JL, Wang ZE, Gapin L, et al. Constitutive cytokine mRNAs mark natural killer (NK) and NK T cells poised for rapid effector function. *J Exp Med* 2003; 198:1069-1076.
 58. Matsuda JL, Gapin L, Baron JL, Sidobre S, Stetson DB, Mohrs M, et al. Mouse V alpha 14i natural killer T cells are resistant to cytokine polarization in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100:8395-8400.
 59. Takahashi T, Chiba S, Nieda M, Azuma T, Ishihara S, Shibata Y, et al. Cutting edge: analysis of human V alpha 24+CD8+ NK T cells activated by alpha-galactosylceramide-pulsed monocyte-derived dendritic cells. *J Immunol* 2002; 168:3140-3144.
 60. Lee PT, Benlagha K, Teyton L, Bendelac A. Distinct functional lineages of human V(alpha)24 natural killer T cells. *J Exp Med* 2002; 195:637-641.
 61. Gumperz JE, Miyake S, Yamamura T, Brenner MB. Functionally distinct subsets of CD1d-restricted natural killer T cells revealed by CD1d tetramer staining. *J Exp Med* 2002; 195:625-636.
 62. Eberl G, MacDonald HR. Selective induction of NK cell proliferation and cytotoxicity by activated NKT cells. *Eur J Immunol* 2000; 30:985-992.
 63. Lin H, Nieda M, Nicol AJ. Differential proliferative response of NKT cell subpopulations to in vitro stimulation in presence of different cytokines. *Eur J Immunol* 2004; 34:2664-2671.
 64. Faunce DE, Stein-Streilein J. NKT cell-derived RANTES recruits APCs and CD8+ T cells to the spleen during the generation of regulatory T cells in tolerance. *J Immunol* 2002; 169:31-38.
 65. Miyamoto M, Emoto M, Brinkmann V, van Rooijen N, Schmits R, Kita E, et al. Cutting edge: contribution of NK cells to the homing of thymic CD4+NKT cells to the liver. *J Immunol* 2000; 165:1729-1732.
 66. Kawakami K, Kinjo Y, Uezu K, Yara S, Miyagi K, Koguchi Y, et al. Monocyte chemoattractant protein-1-dependent increase of V alpha 14 NKT cells in lungs and their roles in Th1 response and host defense in cryptococcal infection. *J Immunol* 2001; 167:6525-6532.
 67. Crowe NY, Uldrich AP, Kyriassoudis K, Hammond KJ, Hayakawa Y, Sidobre S, et al. Glycolipid antigen drives rapid expansion and sustained cytokine production by NK T cells. *J Immunol* 2003; 171:4020-4027.
 68. Godfrey DI, Kronenberg M. Going both ways: immune regulation via CD1d-dependent NKT cells. *J Clin Invest* 2004; 114:1379-1388.
 69. Miyamoto K, Miyake S, Yamamura T. A synthetic glycolipid prevents autoimmune encephalomyelitis by inducing TH2 bias of natural killer T cells. *Nature* 2001; 413:531-534.
 70. Sonoda KH, Faunce DE, Taniguchi M, Exley M, Balk S, Stein-Streilein J. NK T cell-derived IL-10 is essential for the differentiation of antigen-specific T regulatory cells in systemic tolerance. *J Immunol* 2001; 166:42-50.

71. Sonoda KH, Taniguchi M, Stein-Streilein J. Long-term survival of corneal allografts is dependent on intact CD1d-reactive NKT cells. *J Immunol* 2002; 168:2028-2034.
72. Wang Y, Goldschneider I, Foss D, Wu DY, O'Rourke J, Cone RE. Direct thymic involvement in anterior chamber-associated immune deviation: evidence for a nondeletional mechanism of centrally induced tolerance to extrathymic antigens in adult mice. *J Immunol* 1997; 158:2150-2155.
73. Seino KI, Fukao K, Muramoto K, Yanagisawa K, Takada Y, Kakuta S, et al. Requirement for natural killer T (NKT) cells in the induction of allograft tolerance. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98:2577-2581.
74. Ikehara Y, Yasunami Y, Kodama S, Maki T, Nakano M, Nakayama T, et al. CD4(+) Valpha14 natural killer T cells are essential for acceptance of rat islet xenografts in mice. *J Clin Invest* 2000; 105:1761-1767.
75. Zeng D, Lewis D, Dejbakhsh-Jones S, Lan F, Garcia-Ojeda M, Sibley R, et al. Bone marrow NK1.1(-) and NK1.1(+) T cells reciprocally regulate acute graft versus host disease. *J Exp Med* 1999; 189:1073-1081.
76. Lan F, Zeng D, Higuchi M, Huie P, Higgins JP, Strober S. Predominance of NK1.1+TCR alpha beta+ or DX5+TCR alpha beta+ T cells in mice conditioned with fractionated lymphoid irradiation protects against graft-versus-host disease: "natural suppressor" cells. *J Immunol* 2001; 167:2087-2096.
77. Smyth MJ, Crowe NY, Hayakawa Y, Takeda K, Yagita H, Godfrey DI. NKT cells - conductors of tumor immunity? *Curr Opin Immunol* 2002; 14:165-171.
78. Cui J, Shin T, Kawano T, Sato H, Kondo E, Taura I, et al. Requirement for Valpha14 NKT cells in IL-12-mediated rejection of tumors. *Science* 1997; 278:1623-1626.
79. Kawano T, Cui J, Koezuka Y, Taura I, Kaneko Y, Motoki K, et al. CD1d-restricted and TCR-mediated activation of valpha14 NKT cells by glycosylceramides. *Science* 1997; 278:1626-1629.
80. Hammond KJ, Poulton LD, Palmisano LJ, Silveira PA, Godfrey DI, Baxter AG. Alpha/beta-T cell receptor (TCR)+CD4-CD8-(NKT) thymocytes prevent insulin-dependent diabetes mellitus in nonobese diabetic (NOD)/Lt mice by the influence of interleukin (IL)-4 and/or IL-10. *J Exp Med* 1998; 187:1047-1056.
81. Poulton LD, Smyth MJ, Hawke CG, Silveira P, Shepherd D, Naidenko OV, et al. Cytometric and functional analyses of NK and NKT cell deficiencies in NOD mice. *Int Immunol* 2001; 13:887-896.
82. Lehuen A, Lantz O, Beaudoin L, Laloux V, Carnaud C, Bendelac A, et al. Overexpression of natural killer T cells protects Valpha14- Jalpha281 transgenic nonobese diabetic mice against diabetes. *J Exp Med* 1998; 188:1831-1839.
83. Sharif S, Arreaza GA, Zucker P, Mi QS, Sondhi J, Naidenko OV, et al. Activation of natural killer T cells by alpha-galactosylceramide treatment prevents the onset and recurrence of autoimmune Type 1 diabetes. *Nat Med* 2001; 7:1057-1062.
84. Mieza MA, Itoh T, Cui JQ, Makino Y, Kawano T, Tsuchida K, et al. Selective reduction of V alpha 14+ NK T cells associated with disease development in autoimmune-prone mice. *J Immunol* 1996; 156:4035-4040.
85. Yang JQ, Singh AK, Wilson MT, Satoh M, Stanic AK, Park JJ, et al. Immunoregulatory role of CD1d in the hydrocarbon oil-induced model of lupus nephritis. *J Immunol* 2003; 171:2142-2153.
86. Pal E, Tabira T, Kawano T, Taniguchi M, Miyake S, Yamamura T. Costimulation-dependent modulation of experimental autoimmune encephalomyelitis by ligand stimulation of V alpha 14 NK T cells. *J Immunol* 2001; 166:662-668.
87. Singh AK, Wilson MT, Hong S, Olivares-Villagomez D, Du C, Stanic AK, et al. Natural killer T cell activation protects mice against experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Exp Med* 2001; 194:1801-1811.
88. van der Vliet HJ, von Blomberg BM, Nishi N, Reijm M, Voskuyl AE, van Bodegraven AA, et al. Circulating V(alpha24+) Vbeta11+ NKT cell numbers are decreased in a wide variety of diseases that are characterized by autoreactive tissue damage. *Clin Immunol* 2001; 100:144-148.
89. Kita H, Naidenko OV, Kronenberg M, Ansari AA, Rogers P, He XS, et al. Quantitation and phenotypic analysis of natural killer T cells in primary biliary cirrhosis using a human CD1d tetramer. *Gastroenterology* 2002; 123:1031-1043.
90. Tupin E, Nicoletti A, Elhage R, Rudling M, Ljunggren HG, Hansson GK, et al. CD1d-dependent activation of NKT cells aggravates atherosclerosis. *J Exp Med* 2004; 199:417-422.
91. Fischer K, Scotet E, Niemeyer M, Koebernick H, Zerrahn J, Mailet S, et al. Mycobacterial phosphatidylinositol mannoside is a natural antigen for CD1d-restricted T cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101:10685-10690.
92. Campos RA, Szczepanik M, Itakura A, Akahira-Azuma M, Sidobre S, Kronenberg M, et al. Cutaneous immunization rapidly activates liver invariant Valpha14 NKT cells stimulating B-1 B cells to initiate T cell recruitment for elicitation of contact sensitivity. *J Exp Med* 2003; 198:1785-1796.
93. Smiley ST, Kaplan MH, Grusby MJ. Immunoglobulin E production in the absence of interleukin-4-secreting CD1-dependent cells. *Science* 1997; 275:977-979.
94. Akbari O, Stock P, Meyer E, Kronenberg M, Sidobre S, Nakayama T, et al. Essential role of NKT cells producing IL-4 and IL-13 in the development of allergen-induced airway hyperreactivity. *Nat Med* 2003; 9:582-588.
95. Akbari O, Stock P, DeKruyff RH, Umetsu DT. Role of regulatory T cells in allergy and asthma. *Curr Opin Immunol* 2003; 15:627-633.
96. Korsgren M, Persson CG, Sundler F, Bjerke T, Hansson T, Chambers BJ, et al. Natural killer cells determine development of allergen-induced eosinophilic airway inflammation in mice. *J Exp Med* 1999; 189:553-562.
97. Bilenki L, Yang J, Fan S, Wang Y, Yang X. Natural killer T cells contribute to airway eosinophilic inflammation induced by ragweed through enhanced IL-4 and eotaxin production. *Eur J Immunol* 2004; 34:345-354.
98. Lisbonne M, Diem S, de Castro Keller A, Lefort J, Araujo LM, Hachem P, et al. Cutting edge: invariant V alpha 14 NKT cells are required for allergen-induced airway inflammation and hyperreactivity in an experimental asthma model. *J Immunol* 2003; 171:1637-1641.
99. Prell C, Konstantopoulos N, Heinzlmann B, Frankenberger B, Reinhardt D, Schendel DJ, et al. Frequency of Valpha24+ CD161+ natural killer T cells and invariant TCRV24-AJ18 transcripts in atopic and non-atopic individuals. *Immunobiology* 2003; 208:367-380.

Correspondência:

Régis A. Campos

Serviço de Imunologia/Hospital Universitário Professor Edgard Santos.

Rua João das Botas s/n, 5º andar, Canela,

40110-160 - Salvador - BA - Brasil.

Fone: 0XX-71-3237.7353

Fax: 0XX-71-3452.1714