Imunologia & Doenças Infecciosas e Parasitárias

EDIÇÃO XII

Capítulo 52

TOLERÂNCIA IMUNOLÓGICA: MECANISMOS DE AUTORREGULAÇÃO E MANUTENÇÃO DA HOMEOSTASE IMUNE







HELDER FREITAS DOS SANTOS[2]
ALÉRCIO DA SILVA SOUTILHA[1]
ALEX SANTOS OLIVEIRA[2]
DÉBORA DA SILVA BALDIVIA[2]
PAOLA DOS SANTOS DA ROCHA[2]
JAQUELINE FERREIRA CAMPOS[2]

[1]Discente - Universidade Federal da Grande Dourados (UFGD).
[2]Docente - Universidade Federal da Grande Dourados (UFGD).

Palavras-chave: *Tolerância Imunológica; Autotolerância; Homeostase Imune.*

DOI 10.59290/8093060028

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

A resposta imunológica depende de mecanismos finamente regulados, capazes de promover defesa eficiente contra agentes potencialmente nocivos e, ao mesmo tempo, limitar respostas dirigidas contra componentes próprios e antígenos inofensivos. Esse equilíbrio é essencial para a manutenção da homeostase do organismo, uma vez que alterações nos mecanismos de controle imunológico podem favorecer respostas inadequadas, dano tecidual e o desenvolvimento de doenças imunomediadas (HAN *et al*., 2025; BLUESTONE *et al*., 2026).

Entre os principais mecanismos de autorregulação envolvidos na manutenção desse equilíbrio destaca-se a tolerância imunológica, definida pelo conjunto de processos que limitam ou impedem a ativação de respostas imunes contra antígenos próprios ou ambientalmente inofensivos. Esses mecanismos atuam em diferentes etapas do desenvolvimento e da ativação dos linfócitos, assegurando que a resposta imunológica ocorra de maneira controlada e compatível com a preservação da integridade dos tecidos (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2022).

A ruptura desse delicado sistema regulatório pode resultar em diferentes desfechos clínicos, incluindo doenças autoimunes, processos inflamatórios crônicos, reações alérgicas e alterações relacionadas à resposta a transplantes. Nesse sentido, a compreensão dos mecanismos celulares e moleculares envolvidos na tolerância imunológica é fundamental para o entendimento da fisiopatologia de diversas condições imunomediadas e dos processos responsáveis pela manutenção da autotolerância (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2022).

Além de sua importância na prevenção da autoimunidade, os avanços no conhecimento dos mecanismos de tolerância imunológica têm ampliado a compreensão sobre a regulação da resposta imune e favorecido o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas. Abordagens envolvendo bloqueio ou modulação de vias regulatórias, terapias celulares e intervenções direcionadas à restauração da tolerância vêm ganhando destaque em diferentes contextos clínicos e experimentais, reforçando a relevância desse campo para a pesquisa e para a inovação em saúde (KENISON; STEVENS; QUINTANA, 2024).

Neste capítulo, serão abordados os principais fundamentos da tolerância imunológica, com ênfase nos mecanismos centrais e periféricos responsáveis pelo controle de linfócitos T e B. Também serão discutidos os processos de tolerância a microrganismos comensais e outros antígenos estranhos, bem como suas implicações para a manutenção da homeostase imune. Por fim, serão apresentadas aplicações em saúde e perspectivas recentes relacionadas à modulação da resposta imunológica e ao desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas.

MÉTODO

Este capítulo foi elaborado por meio de uma revisão bibliográfica narrativa sobre tolerância imunológica, com ênfase nos mecanismos de tolerância central e periférica de linfócitos T e B, na manutenção da autotolerância e em aspectos relacionados à regulação da resposta imune. A busca bibliográfica foi realizada entre os meses de agosto e setembro de 2026, utilizando as bases de dados PubMed e Google Acadêmico. Foram utilizados como referências principais livros-texto de imunologia reconhecidos na área, complementados por artigos científicos publicados em periódicos especializados, selecionados de acordo com sua relevância para os tópicos abordados. A literatura consultada contemplou fundamentos conceituais, mecanismos celulares e moleculares, tolerância a antígenos próprios e não próprios,

além de aplicações e perspectivas recentes relacionadas à modulação da resposta imune. As informações foram organizadas de forma temática e integradas em uma abordagem descritiva, buscando apresentar uma síntese atualizada e didática dos principais mecanismos envolvidos na tolerância imunológica.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Fundamentos da tolerância imunológica

A tolerância imunológica corresponde a um estado de não responsividade específica a determinado antígeno, induzido após sua exposição ao sistema imune. Diferentemente da ativação imunológica, que culmina na expansão clonal e no desenvolvimento de respostas efetoras, a tolerância resulta da inativação funcional, eliminação ou controle de linfócitos específicos, constituindo um mecanismo ativo e altamente regulado de manutenção da homeostase imunológica (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2022; KENISON; STEVENS; QUINTANA, 2024).

A indução de uma resposta imune ou de um estado de tolerância depende das condições em que ocorre o reconhecimento antigênico, incluindo a natureza do antígeno, o contexto inflamatório e a presença de sinais coestimulatórios, de modo que um mesmo antígeno pode desencadear imunidade ou tolerância conforme o microambiente imunológico. Antígenos capazes de induzir tolerância são denominados tolerógenos, em contraste com os imunógenos, que promovem respostas imunes efetoras (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2022).

Os fundamentos experimentais da tolerância foram estabelecidos na década de 1950, quando Peter Medawar e colaboradores demonstraram que camundongos neonatos expostos a células alogênicas desenvolviam tolerância específica a enxertos do mesmo doador. Estudos posteriores mostraram que proteínas e outros antígenos também podem induzir tolerância, demonstrando que um antígeno pode atuar como imunógeno ou tolerógeno, dependendo do contexto em que é reconhecido (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2022).

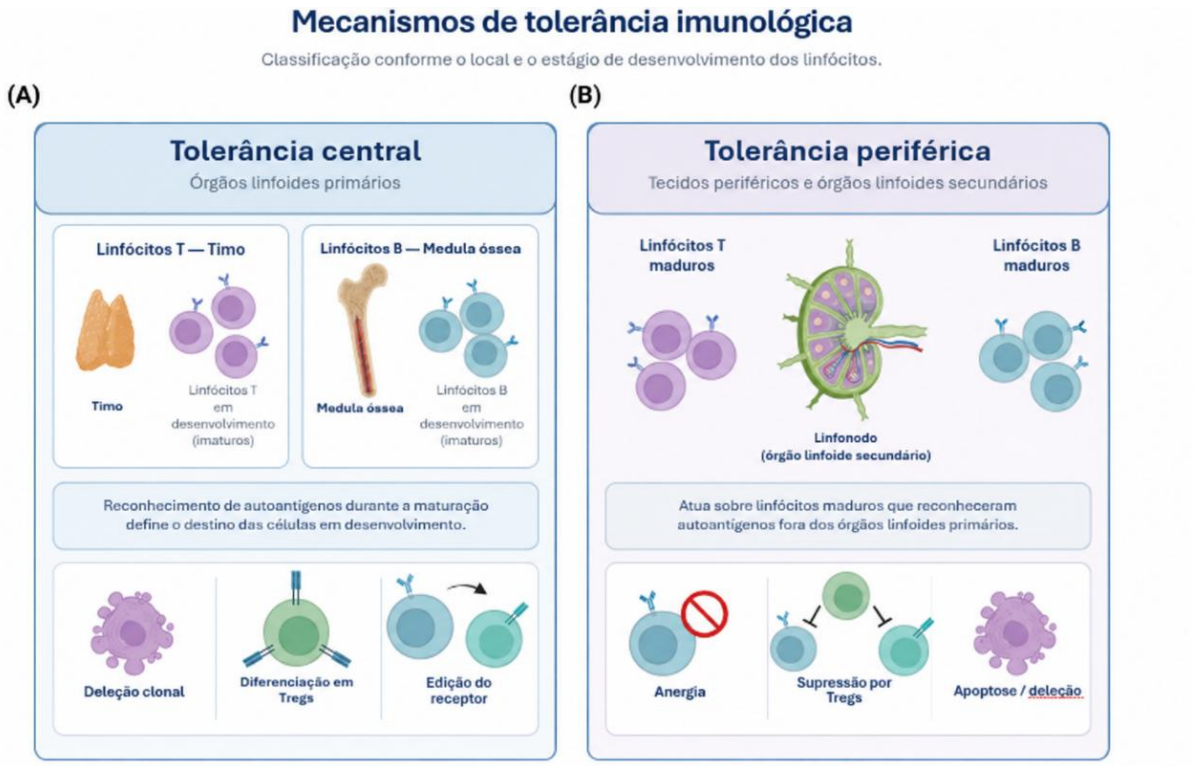
Os mecanismos de tolerância aos antígenos próprios são classificados em tolerância central e tolerância periférica, conforme o local e o estágio de desenvolvimento dos linfócitos em que atuam (HAN *et al*., 2025). A tolerância central ocorre durante a maturação dos linfócitos nos órgãos linfoides primários, no timo para os linfócitos T e na medula óssea para os linfócitos B, onde o reconhecimento de antígenos próprios determina o destino das células em desenvolvimento. Neste cenário, linfócitos fortemente autorreativos podem ser eliminados por apoptose (deleção clonal), parte dos linfócitos T $CD4^+$ pode diferenciar-se em linfócitos T reguladores, e os linfócitos B podem sofrer edição do receptor (**Figura 52.1A**).

Em contrapartida, a tolerância periférica atua sobre linfócitos maduros que escaparam dos mecanismos centrais e reconheceram antígenos próprios nos tecidos periféricos, restringindo sua ativação por diferentes mecanismos, como indução de anergia, deleção por apoptose e supressão mediada por linfócitos T reguladores (**Figura 52.1B**), impedindo o desenvolvimento de respostas autoimunes. A atuação integrada desses mecanismos assegura a autotolerância, propriedade essencial do siste-ma imunológico que impede o reconhecimento de componentes próprios como alvos de respos-tas imunes (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2022; HAN *et al*., 2025; BLUESTONE *et al*., 2026).

A manutenção da autotolerância é indispensável para o equilíbrio funcional do sistema imune, uma vez que sua ruptura favorece o desenvolvimento da autoimunidade, caracterizada pela geração de respostas imunes contra antígenos próprios e pelo surgimento de doenças autoimunes. Além disso, os mecanismos de tolerância desempenham papel fundamental na convivência harmoniosa com microrganismos

comensais, antígenos alimentares e ambientais, especialmente nas superfícies mucosas, mantendo a resposta imunológica proporcional ao estímulo e preservando a integridade dos tecidos (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2022).

Figura 52.1 Mecanismos de tolerância imunológica. (A) Tolerância central de linfócitos T e B nos órgãos linfoides primários. (B) Tolerância periférica de linfócitos maduros nos tecidos periféricos e órgãos linfoides secundários



Fonte: O autor, elaborado com Biorender, com base nas informações de ABBAS, LICHTMAN e PILLAI (2022).

Tolerância dos linfócitos T

Grande parte do conhecimento atual sobre a tolerância aos antígenos próprios foi obtida a partir do estudo dos linfócitos T. Isso se deve, em parte, ao desenvolvimento de modelos experimentais que permitiram compreender os mecanismos responsáveis pelo estabelecimento e manutenção da autotolerância nessas células.

Além disso, os linfócitos T exercem papel central na fisiopatologia das doenças autoimunes, na rejeição de transplantes e em diversas doenças inflamatórias imunomediadas. Consequentemente, muitas das estratégias terapêuticas atualmente empregadas ou em desenvolvimento para induzir tolerância imunológica baseiam-se na inativação, eliminação ou modulação funcional de linfócitos T autorreativos.

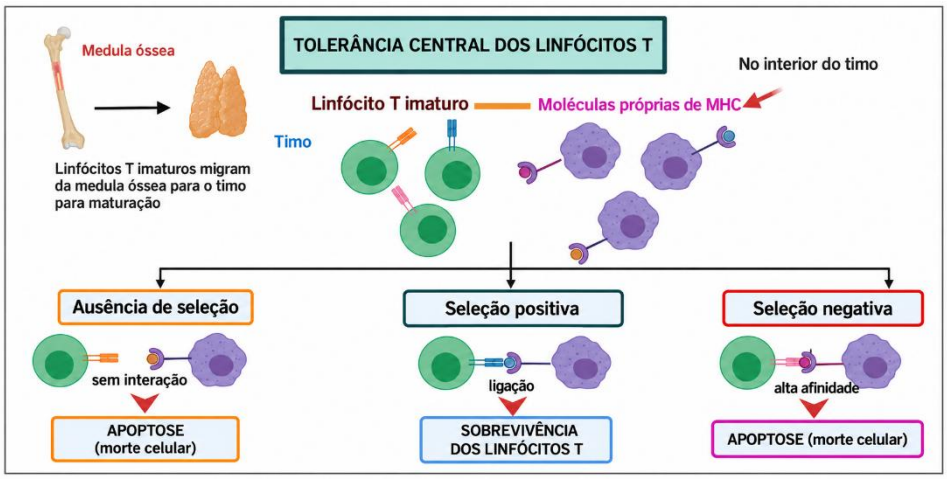
Tolerância central dos linfócitos T

A tolerância central dos linfócitos T é estabelecida durante sua maturação no timo, onde timócitos imaturos reconhecem antígenos próprios apresentados por células apresentadoras de antígenos e células epiteliais tímicas (KLEIN; PETROZZIELLO, 2025). Esse reconhecimento determina o destino das células em desenvolvimento, contribuindo para a formação de um repertório de linfócitos T maduros tolerantes aos antígenos próprios (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2022; HAN *et al*., 2025).

Durante a maturação no timo, o destino dos linfócitos T imaturos depende da intensidade da interação entre o TCR (receptor de células T) e os complexos peptídeo-MHC próprios. Células que reconhecem adequadamente o MHC próprio são mantidas por seleção positiva, enquan-

to aquelas que não estabelecem interação suficiente sofrem apoptose. Já os linfócitos que reconhecem autoantígenos com elevada afinidade são eliminados por seleção negativa, ou deleção clonal, contribuindo para impedir que clones potencialmente autorreati-vos alcancem a periferia (**Figura 52.2**) (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2022; AHMAD *et al*., 2022).

Figura 52.2 Mecanismos de tolerância central dos linfócitos T. Durante a maturação no timo, os linfócitos T imaturos interagem com moléculas próprias de MHC. A ausência de interação adequada leva à apoptose, enquanto interações de intensidade apropriada permitem a seleção positiva e a sobrevivência celular. Já o reconhecimento com elevada afinidade resulta em seleção negativa e eliminação dos linfócitos potencialmente autorreativos



Fonte: Adaptado de AHMAD *et al*. (2022).

A eficiência da seleção negativa depende, principalmente, da disponibilidade de autoantígenos no timo e da afinidade da interação entre TCR e o complexo peptídeo-MHC. Além de antígenos amplamente distribuídos no organismo, o timo também expressa proteínas normalmente restritas a tecidos periféricos, como a insulina pancreática, por meio das células epiteliais medulares tímicas (mTECs) (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2022; KLEIN; PETROZZIELLO, 2025).

Essa expressão ectópica ocorre em baixos níveis e é regulada pelo AIRE (*Autoimmune Regulator*), fator essencial para a apresentação de antígenos tecido-específicos durante a maturação tímica. Dessa forma, linfócitos T específicos para esses autoantígenos podem ser eliminados por seleção negativa ou direcionados à diferenciação em linfócitos T reguladores antes de atingirem a circulação periférica (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2022; KENISON; STEVENS; QUINTANA, 2024).

Na ausência de AIRE funcional, diversos antígenos tecido-específicos deixam de ser adequadamente expressos no timo, permitindo que linfócitos T $CD4^+$ e $CD8^+$ autorreativos escapem da deleção clonal, amadureçam e migrem para a periferia. Nesses locais, essas células podem desencadear respostas imunológicas contra os tecidos nos quais os respectivos antígenos são normalmente expressos. Defeitos no gene AIRE estão associados à Síndrome Poliendócrina Autoimune tipo 1 (APS-1), caracterizada por lesões mediadas por linfócitos e anticorpos em diferentes órgãos endócrinos, como paratireoides, suprarrenais e ilhotas pancreáticas, além de outros tecidos (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2022).

Entretanto, a exposição a autoantígenos no timo nem sempre resulta em deleção celular. Parte dos linfócitos T $CD4^+$ que reconhecem antígenos próprios diferencia-se em linfócitos T reguladores (Tregs), que deixam o timo e migram para os tecidos periféricos, onde desem-

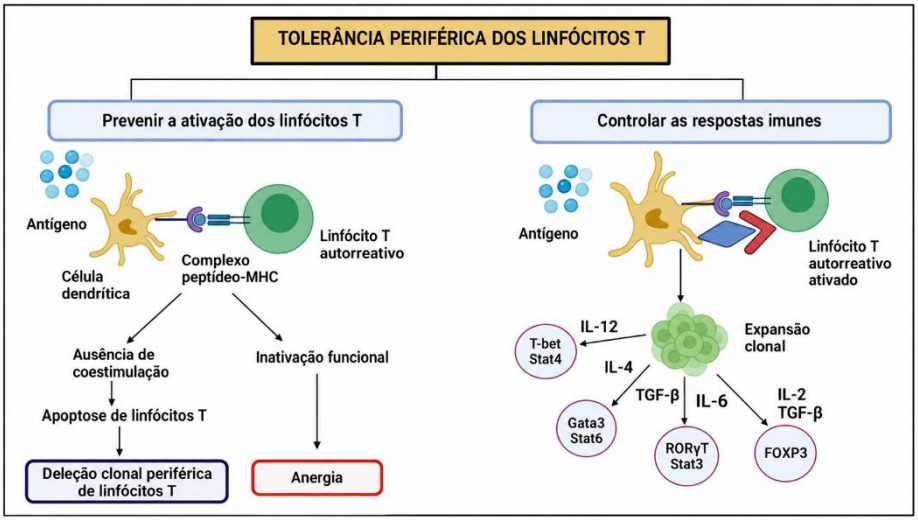
penham papel fundamental na supressão das respostas imunológicas contra autoantígenos. A definição entre deleção clonal e diferenciação em Tregs depende da afinidade pelo autoantígeno e dos sinais presentes no timo. Assim, linfócitos T autorreativos podem ser eliminados ou diferenciar-se em Tregs, que contribuem para a tolerância periférica (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2022; KLEIN; PETROZZIELLO, 2025).

Tolerância periférica dos linfócitos T

Embora a tolerância central elimine grande parte dos linfócitos T autorreativos no timo, alguns clones escapam desse processo e alcançam a periferia. Além disso, certos autoantígenos são expressos apenas em tecidos específicos ou estão pouco representados no timo, exigindo mecanismos adicionais de tolerância (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2022).

Neste sentido, a manutenção da autotolerância depende de mecanismos periféricos que controlam linfócitos T autorreativos que escaparam da tolerância central. Esses mecanismos incluem principalmente anergia, supressão mediada por linfócitos T reguladores (Tregs) e deleção por apoptose, que atuam de forma complementar na prevenção da autoimunidade (**Figura 52.3**). Esses mesmos mecanismos também podem promover tolerância a antígenos estranhos quando reconhecidos em condições tolerogênicas (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2022).

Figura 52.3 Mecanismos de tolerância periférica dos linfócitos T. A tolerância periférica atua sobre linfócitos T autorreativos que escaparam da tolerância central, prevenindo sua ativação ou controlando suas respostas por mecanismos como ausência de coestimulação, anergia, deleção clonal periférica e regulação por vias de diferenciação celular e fatores imunomoduladores



Fonte: Adaptado de AHMAD *et al*. (2022).

A anergia é um estado de não responsividade funcional induzido quando linfócitos T maduros reconhecem antígenos sem coestimulação adequada ou sinais da imunidade inata. A ativação completa requer o reconhecimento do complexo peptídeo-MHC pelo receptor de células T (TCR) e a coestimulação entre CD28 e B7-1 (CD80)/B7-2 (CD86) nas células apresentadoras de antígenos. Na ausência desse segundo sinal, ocorre anergia, mantendo o linfócito viável, mas incapaz de proliferar, produzir citocinas ou exercer funções efetoras (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2022; KENISON; STEVENS; QUINTANA, 2024; CASSANO *et al*., 2025).

A manutenção desse estado também envolve os receptores coinibitórios CTLA-4 e PD-1, que limitam a ativação dos linfócitos T. O CTLA-4 compete com o CD28 pelas moléculas B7, com maior afinidade, reduzindo a coestimulação. O PD-1, ao ligar-se a PD-L1 e PD-L2, recruta fosfatases que inibem sinais do TCR e CD28, reduzindo proliferação, produção de citocinas e atividade efetora. Alterações nessas vias podem comprometer a autotolerân-cia e favorecer doenças autoimunes, enquanto seu bloqueio fundamenta os inibidores de *checkpoint* imunológico usados contra diversos tipos de câncer, embora possa causar eventos adversos imunomediados (ABBAS; LICHT-MAN; PILLAI, 2022; CASSANO *et al*., 2025).

Outro importante mecanismo de tolerância periférica é exercido pelos linfócitos T reguladores (Tregs), essenciais para a manutenção da homeostase e da autotolerância. Essas células expressam FOXP3 e altos níveis de CD25, podendo originar-se no timo ou ser induzidas na periferia em condições tolerogênicas. Sua geração e manutenção dependem de IL-2, enquanto sua ação supressora envolve a produção de IL-10 e TGF-β, o consumo de IL-2 e a expressão de CTLA-4, que reduz a disponibilidade de B7 e a coestimulação via CD28. Assim, alterações quantitativas ou funcionais dos Tregs podem favorecer doenças autoimunes e processos inflamatórios crônicos (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2022).

Quando a anergia e a supressão mediada por Tregs são insuficientes para controlar linfócitos T autorreativos, essas células podem ser eliminadas por apoptose, processo denominado deleção periférica. Esse mecanismo ocorre principalmente após estimulação anti-gênica persistente ou repetida e envolve vias extrínsecas, mediadas por Fas/FasL, e intrínsecas, reguladas por proteínas da família Bcl-2, especialmente Bim. Assim, a deleção periférica contribui para eliminar clones autorreativos que persistem nos tecidos periféricos (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2022).

Em conjunto, a anergia, a supressão mediada por Tregs e a deleção por apoptose atuam de maneira integrada para manter a autotolerância periférica. A indução desses mecanismos depende de fatores relacionados ao antígeno e ao contexto em que ele é reconhecido, incluindo sua persistência, distribuição tecidual, disponibilidade de sinais coestimulatórios, intensidade da resposta inflamatória e características das células apresentadoras de antígenos (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2022).

Tolerância dos linfócitos B

A tolerância dos linfócitos B é essencial para prevenir a produção de autoanticorpos, especialmente contra autoantígenos independentes de linfócitos T, como polissacarídeos e lipídios. Também impede respostas humorais contra autoantígenos proteicos, cuja ativação depende da cooperação entre linfócitos B e T. A autotolerância é mantida por mecanismos centrais e periféricos que impedem a maturação, modificam a especificidade ou inibem a ativação de linfócitos B autorreativos, contribuindo para a homeostase imunológica.

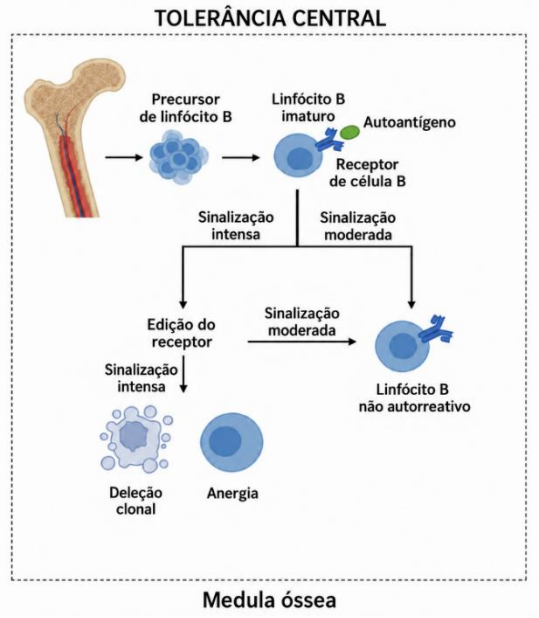
Tolerância central dos linfócitos B

Durante sua maturação na medula óssea, os linfócitos B imaturos expressam inicialmente imunoglobulina M (IgM) como receptor de antígeno e tornam-se suscetíveis aos mecanismos de tolerância central. O reconhecimento de autoantígenos pelo BCR (receptor de células B) determina o destino dessas células em desenvolvimento. Quando esse reconhecimento gera sinalização intensa, são ativados mecanismos destinados a eliminar ou corrigir a autorreati-

vidade antes da maturação dos linfócitos B, conforme ilustrado na **Figura 52.4** (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2022; MENG *et al*., 2023; PONNAN; JACKSON, 2026).

Um dos principais mecanismos da tolerância central é a edição do receptor (receptor editing). Nesse processo, o reconhecimento de autoantígenos induz a reexpressão dos genes RAG1 e RAG2, responsáveis por promover uma nova recombinação dos genes das cadeias leves das imunoglobulinas. Como resultado, o receptor autorreativo é substituído por outro com nova especificidade, permitindo a maturação do linfócito B sem autorreatividade. Assim, a edição do receptor constitui um importante mecanismo de remoção da autorreatividade no repertório de linfócitos B (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2022; HAN *et al*., 2025).

Figura 52.4 Mecanismos de tolerância central dos linfócitos B na medula óssea. O reconhecimento de autoantígenos pelo BCR pode resultar em edição do receptor, deleção clonal ou anergia, de acordo com a intensidade da sinalização



Fonte: Adaptado de MENG *et al.* (2023).

Quando a edição do receptor não ocorre ou não é suficiente para modificar a especificidade do BCR, o reconhecimento de autoantígenos com alta afinidade pode induzir a deleção clonal, por meio da apoptose dos linfócitos B imaturos. Por outro lado, o reconhecimento de autoantígenos com baixa avidez ou sinalização insuficiente induz anergia, caracterizada pela redução da expressão do BCR e da sinalização intracelular, tornando os linfócitos B funcionalmente não responsivos (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2022; PONNAN & JACKSON, 2026).

Tolerância periférica dos linfócitos B

Como a tolerância central não elimina todos os linfócitos B autorreativos, alguns alcançam os tecidos periféricos. Nesses locais, o reconhecimento de autoantígenos sem sinais adequados de ativação induz tolerância, impedindo sua diferenciação e a produção de autoanticorpos. Essa ausência de ativação decorre principalmente da falta de auxílio dos linfócitos T auxiliares, ausentes ou tolerizados, e de sinais da imunidade inata, já que autoantígenos geralmente não induzem inflamação. A tolerância periférica também elimina clones autorreativos gerados pela hipermutação somática nos centros germinativos (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2022).

Um dos principais mecanismos de tolerância periférica é a anergia, caracterizada pela perda ou redução da capacidade funcional dos linfócitos B após exposição repetida a autoantígenos. Essas células tornam-se não responsivas, apresentam menor sobrevida e necessitam de concentrações mais elevadas do fator ativador de linfócitos B (BAFF) para sua manutenção. Como competem menos eficiente-mente por esse fator de sobrevivência, os linfócitos B anérgicos apresentam vida útil reduzida e são progressivamente eliminados da circulação

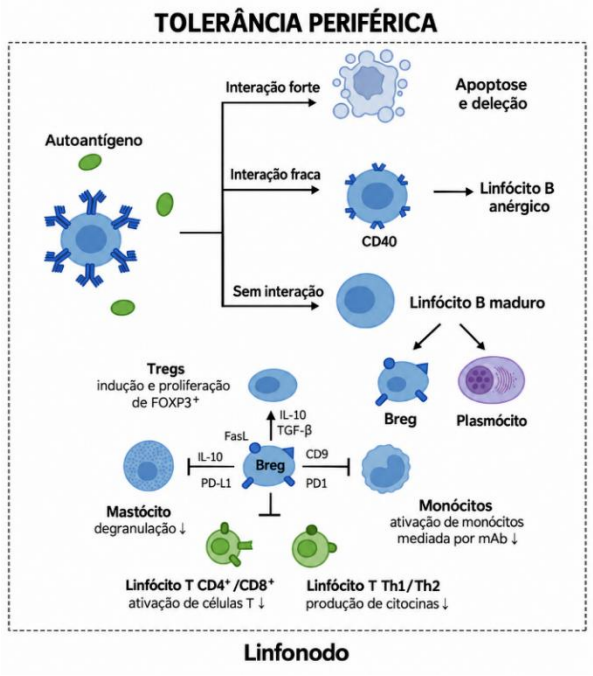
(ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2022; PONNAN; JACKSON, 2026).

Quando o reconhecimento de autoantígenos ocorre com elevada avidez, os linfócitos B podem sofrer deleção por apoptose, impedindo sua maturação e permanência na periferia. Esse mecanismo atua especialmente durante os estágios transicionais de maturação no baço e no sangue, eliminando células autorreativas antes de sua diferenciação em linfócitos B foliculares. A apoptose também elimina clones autorreativos gerados pela hipermutação somática nos centros germinativos, impedindo sua participação na resposta humoral (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2022).

Outro mecanismo importante envolve a ativação de receptores inibitórios, como o CD22, capazes de modular negativamente a sinalização do receptor de células B (BCR). A ativação desses receptores recruta moléculas inibitórias intracelulares que reduzem a sinalização do BCR, aumentando o limiar de ativação dos linfócitos B e favorecendo a tolerância periférica (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2022).

Por fim, a tolerância periférica dos linfócitos B também é modulada por populações celulares com função reguladora. Os linfócitos T reguladores (Tregs), especialmente os linfócitos T reguladores foliculares (Tfr), atuam nos folículos linfoides e centros germinativos, limitando a ajuda fornecida pelos linfócitos T foliculares auxiliares (Tfh) e restringindo a ativação, proliferação e diferenciação dos linfócitos B (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2022; PONNAN; JACKSON, 2026). Além disso, populações de linfócitos B reguladores (Bregs) podem contribuir para a manutenção de um microambiente tolerogênico por meio da produção de citocinas imunossupressoras, como IL-10 e TGF-β, e da expressão de molé-culas regulatórias, modulando diferentes componentes da resposta imune. Em conjunto, esses mecanismos contribuem para a manutenção da homeostase e da autotolerância na periferia, conforme sintetizado na **Figura 52.5** (MENG *et al*., 2023).

Figura 52.5 Mecanismos de tolerância periférica dos linfócitos B. O reconhecimento de autoantígenos na periferia pode resultar em apoptose/deleção, anergia ou manutenção de linfócitos B maduros. A figura também destaca a participação de células reguladoras, incluindo linfócitos T reguladores (Tregs), especialmente os T reguladores foliculares (Tfr), e linfócitos B reguladores (Bregs), na modulação da resposta imune por meio de citocinas e moléculas regulatórias, como IL-10, TGF-β e PD-L1



Fonte: Adaptado de MENG *et al*. (2023).

Tolerância a microrganismos comensais e outros antígenos estranhos

Embora sejam antígenos estranhos, microrganismos comensais do trato gastrointestinal, da pele e de outras superfícies mucosas normalmente não induzem respostas patogênicas. Essa tolerância resulta da restrição às barreiras epiteliais e da ação de linfócitos Tregs, que limitam respostas efetoras e mantêm o equilíbrio com a microbiota sem comprometer a defesa contra patógenos (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2022).

Além dos microrganismos comensais, antígenos estranhos também podem induzir tolerância quando apresentados ao sistema imune em condições não inflamatórias. Em geral, antígenos administrados sem adjuvantes ou sinais da imunidade inata induzem pouca coestimulação pelas células apresentadoras de antígenos, favorecendo anergia, deleção ou diferenciação em Tregs, em vez de respostas efetoras. Em contraste, os adjuvantes ativam a imunidade inata, aumentam a coestimulação e favorecem respostas protetoras. A natureza, dose, frequência e via de administração do antígeno também influenciam o equilíbrio entre imunidade e tolerância (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2022).

Um exemplo clássico é a tolerância oral, na qual a administração repetida de antígenos proteicos por via oral suprime respostas humorais e celulares específicas. Esse princípio fundamenta estratégias de indução terapêutica da tolerância, como a administração de autoantígenos, peptídeos ou bloqueadores da coestimulação, visando restaurar a tolerância em doenças autoimunes e alérgicas (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2022).

Aplicações, avanços e perspectivas

A tolerância imunológica possui ampla aplicação em ciências da saúde, pois sua perda favorece doenças autoimunes, enquanto sua indução permite controlar respostas imunológicas indesejáveis. Nesse contexto, estratégias envolvendo autoantígenos, peptídeos imunomoduladores e bloqueio seletivo da coestimulação têm sido investigadas para o tratamento de diabetes mellitus tipo 1, esclerose múltipla, artrite reumatoide e alergias (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2022; KENISON; STEVENS; QUINTANA, 2024).

Na prática médica, as vias regulatórias de CTLA-4 e PD-1 fundamentaram o desenvolvimento dos inibidores de checkpoint imunológico, que restauram a atividade antitumoral dos linfócitos T e revolucionaram o tratamento de diversos tipos de câncer. Entretanto, seu bloqueio pode romper a autotolerância e causar eventos adversos imunomediados. Além disso, a microbiota intestinal influencia a tolerância imunológica e a resposta às imunoterapias, evidenciando a interação entre microbioma, imunidade e eficácia terapêutica (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2022; CHUNG *et al*., 2024; BLUESTONE *et al*., 2026).

No contexto da nutrição, a tolerância oral e a interação entre antígenos alimentares, microbiota intestinal e sistema imune são essenciais para a homeostase das mucosas. Evidências recentes destacam a participação de linfócitos Tregs induzidos perifericamente e de células apresentadoras de antígenos RORγt^{+} no estabelecimento da tolerância a antígenos alimentares, contribuindo para o controle de respostas inflamatórias no intestino (MINTON, 2025).

Avanços na tolerância imunológica têm impulsionado estratégias mais seletivas que a imunossupressão global. Destacam-se terapias de tolerância antígeno-específica, incluindo autoantígenos, peptídeos imunomoduladores, nanopartículas tolerogênicas, plataformas de DNA/RNA e terapias celulares. Essas abordagens buscam restabelecer a autotolerância preservando a defesa contra patógenos, com potencial para doenças autoimunes, alergias e transplantes (CHUNG *et al*., 2024; KENISON; STEVENS; QUINTANA, 2024; RAFEI; UPADHYAY; SHARMA, 2026).

Entre as estratégias emergentes, destacam-se Tregs expandidos *ex vivo* e CAR-Tregs, capazes de promover imunossupressão antígeno-específica. As CAR-T também vêm sendo exploradas em doenças autoimunes para eliminar células autorreativas e restaurar a tolerância. Avanços em edição gênica e estratégias in vivo poderão ampliar a eficácia dessas terapias (CHUNG *et al*., 2024; RAFEI; UPADHYAY; SHARMA, 2026).

CONCLUSÕES

A tolerância imunológica é um componente essencial para a homeostase do sistema imune, pois permite o controle de respostas potencialmente lesivas sem comprometer a capacidade de defesa do organismo. Sua manutenção depende da atuação integrada de mecanismos centrais e periféricos que regulam o desenvolvimento, a ativação e o destino funcional dos linfócitos T e B. Processos como deleção clonal, edição do receptor, anergia, supressão por células reguladoras e sinalização por receptores coinibitórios atuam de forma complementar para limitar a autorreatividade e preservar a integridade dos tecidos do organismo.

Além da prevenção da autoimunidade, esses mecanismos também participam da tolerância a microrganismos comensais, antígenos alimentares e outros estímulos não patogênicos, evidenciando que a tolerância imunológica não representa simples ausência de resposta, mas um processo ativo e dinâmico de regulação. A ruptura desse equilíbrio pode contribuir para o desenvolvimento de doenças autoimunes, inflamatórias e alérgicas, enquanto sua modulação oferece oportunidades para intervenções terapêuticas mais específicas e seletivas.

Os avanços recentes no entendimento dessas vias têm ampliado as possibilidades de restauração ou manipulação da tolerância por meio de estratégias como terapias antígeno-específicas, modulação de *checkpoints* imunológicos, expansão de Tregs, CAR-Tregs, CAR-T e outras abordagens celulares e moleculares. Nesse contexto, o conhecimento dos mecanismos de tolerância imunológica contribui não apenas para a compreensão da fisiopatologia das doenças imunomediadas, mas também para o desenvolvimento de estratégias diagnósticas e terapêuticas mais direcionadas, reforçando a relevância do tema para a pesquisa, a prática e inovação em saúde.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A. H.; PILLAI, S. Cellular and Molecular Immunology. 10. ed. Philadelphia: Elsevier, 2022.

AHMAD, H. I. *et al*. Immune tolerance vs. immune resistance: the interaction between host and pathogens in infectious diseases. Frontiers in Veterinary Science, v. 9, art. 827407, 2022. DOI: https://doi.org/10.3389/fvets.2022.827407.

BLUESTONE, J. A. *et al*. Regulatory T cells: master orchestrators of immune tolerance and tissue homeostasis. Frontiers in Science, v. 4, art. 1792210, 2026. DOI: https://doi.org/10.3389/fsci.2026.1792210.

CASSANO, N. *et al*. Cell-intrinsic CD4 T cell tolerance: a new frontier in therapy? Trends in Immunology, v. 46, n. 9, p. 624–634, 2025. DOI: https://doi.org/10.1016/j.it.2025.07.004.

CHUNG, J. B. *et al*. Chimeric antigen receptor T cell therapy for autoimmune disease. Nature Reviews Immunology, v. 24, n. 11, p. 830–845, 2024. DOI: https://doi.org/10.1038/s41577-024-01035-w.

HAN, L. *et al*. Immune Tolerance Regulation Is Critical to Immune Homeostasis. Journal of Immunology Research, v. 2025, art. 5006201, 2025. DOI: https://doi.org/10.1155/2025/5006201.

KENISON, J. E.; STEVENS, N. A.; QUINTANA, F. J. Therapeutic induction of antigen-specific immune tolerance. Nature Reviews Immunology, v. 24, n. 5, p. 338–357, 2024. DOI: https://doi.org/10.1038/s41577-023-00972-0.

KLEIN, L.; PETROZZIELLO, E. Antigen presentation for central tolerance induction. Nature Reviews Immunology, v. 25, n. 1, p. 57–72, 2025. DOI: https://doi.org/10.1038/s41577-024-01081-0.

MENG, X. *et al*. Immunological mechanisms of tolerance: central, peripheral and the role of T and B cells. Asia Pacific Allergy, v. 13, n. 4, p. 175–186, 2023. DOI: https://doi.org/10.1097/PXB.0000000000000030.

MINTON, K. RORγt+ antigen-presenting cells mediate food tolerance. Nature Reviews Immunology, v. 25, n. 7, p. 479, 2025. DOI: https://doi.org/10.1038/s41577-025-01180-8.

PONNAN, S. M.; JACKSON, S. W. Mechanisms of B Cell Tolerance in Health and Autoimmunity. Arthritis & Rheumatology, v. 78, n. 3, p. 558–565, 2026. DOI: https://doi.org/10.1002/art.43316.

RAFEI, H.; UPADHYAY, R.; SHARMA, P. A guide to CAR T cell therapies: development, current status and future prospects. Nature Reviews Immunology, 2026. DOI: https://doi.org/10.1038/s41577-026-01138-0.