

REAÇÕES DE HIPERSENSIBILIDADE E ALERGIA

Prof. Uderlei

Hipersensibilidade

- A imunidade adaptativa tem a função de defesa do hospedeiro contra infecções microbianas, mas as respostas imunológicas também são capazes de produzir lesão tecidual e doenças.
- Os distúrbios causados por respostas imunes são chamados de hipersensibilidade.

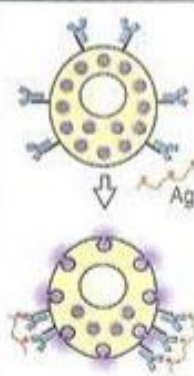

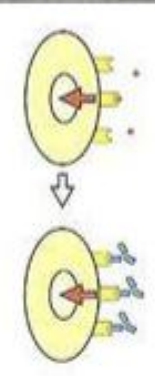

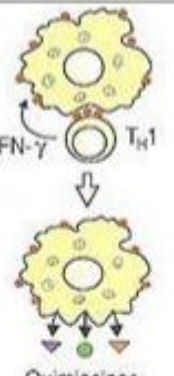
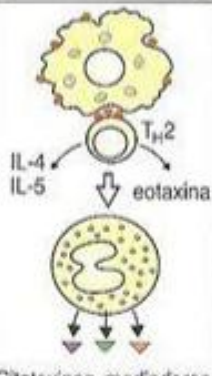
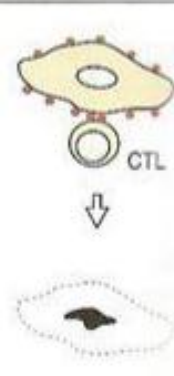
Autoimunidade:

- **Reações contra antígenos próprios.**
- **Reações contra micro-organismos.**
- **Reações contra antígenos ambientais.**

Mecanismos e classificação das reações de hipersensibilidade

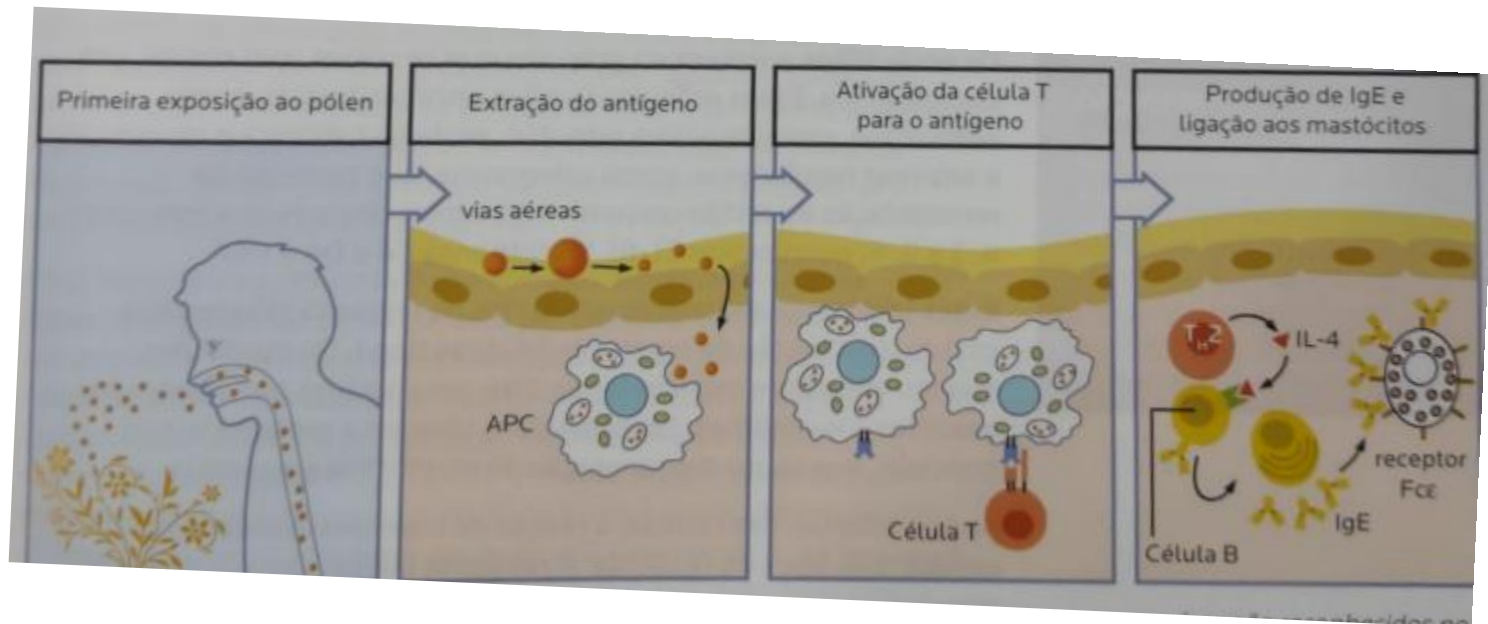
Tipo de hipersensibilidade	Mecanismos imunopatológicos	Mecanismos de lesão tecidual e de Doença
Imediata (Tipo I)	Anticorpo IgE, LTH2	Mastócitos, eosinófilos e seus mediadores (aminas vasoativas, mediadores lipídicos, citocinas).
Mediada por anticorpos (Tipo II)	Anticorpos IgM, IgG contra antígenos de superfície celular ou da matriz extracelular	Opsonização e fagocitose, recrutamento e ativação de neutrófilos e macrófagos mediados pelo receptor Fc e pelo complemento. Anormalidades nas funções celulares, ex: sinalização do receptor de hormônio, bloqueio do receptor de neurotransmissor.
Mediada por imunocomplexo (Tipo III)	Imunocomplexos de antígenos circulantes e anticorpos IgM ou IgG	Recrutamento e ativação de leucócitos mediados pelo receptor de Fc e pelo complemento.
Mediada por LT (Tipo IV)	1, LTCD4+ (LTH1 e TH17) 2. CTLs CD8+	1. Inflamação mediada por citocina. 2. Morte direta da célula-alvo, inflamação mediada por citocina.

Mecanismos e classificação das reações de hipersensibilidade

	Tipo I	Tipo II		Tipo III	Tipo IV		
Reagente imune	IgE	IgM e IgG		IgG	Células T _H 1	Células T _H 2	CTL
Antígeno	Antígeno solúvel	Antígeno associado à célula ou matriz	Receptor de superfície celular	Antígeno solúvel	Antígeno solúvel	Antígeno solúvel	Antígeno associado à célula
Mecanismo efetor	Ativação de mastócitos	Complemento Células FcR ⁺ (fagócitos células NK)	Anticorpos alteram a sinalização	Complemento fagócitos	Ativação de macrófagos	Produção de IgE, ativação de eosinófilos, mastocitose	Citotoxicidade
							
Exemplo de reação de hipersensibilidade	Rinite alérgica, asma, anafilaxia sistêmica	Algumas alergias a drogas (p. ex., penicilinas)	Urticária crônica (anticorpo contra FcεR1α)	Doença do soro, reação de Arthus	Dermatite de contato, reação da tuberculina	Asma crônica, rinite alérgica crônica	Dermatite de contato

Hipersensibilidade do tipo I

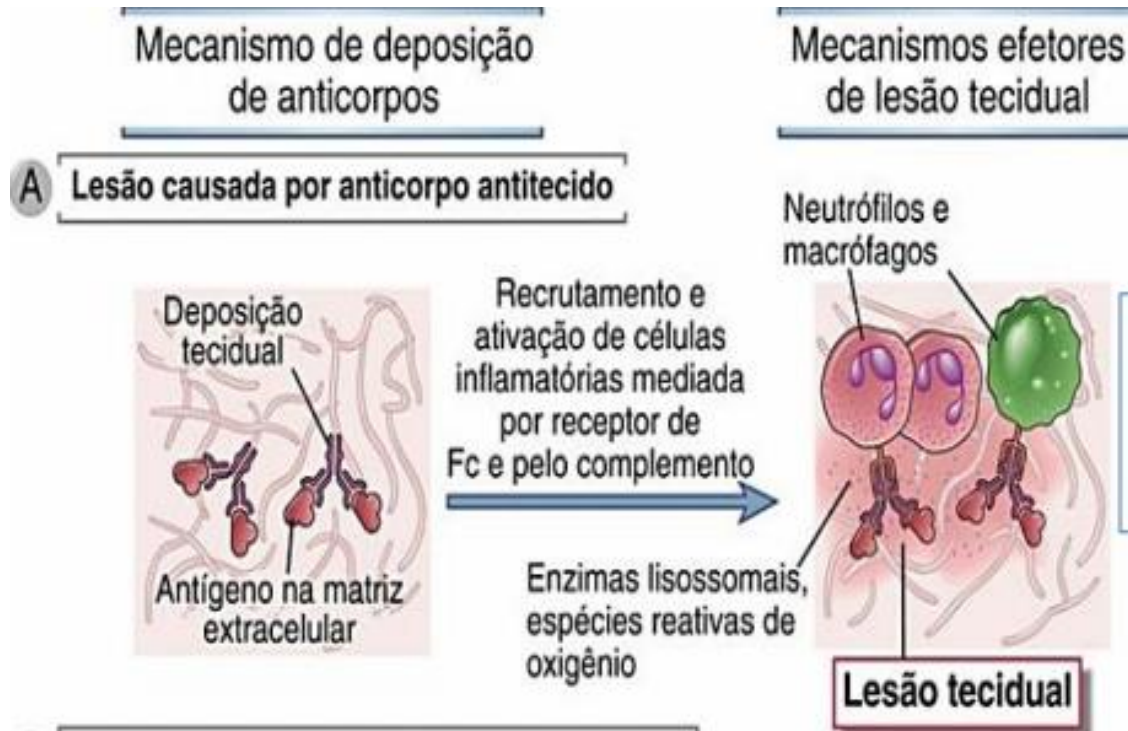
- Denominada de anafilaxia, é desencadeada por antígenos ambientais denominados alérgenos.
- Derivados de plantas, animais, ácaros, etc.



Hipersensibilidade do tipo II ou Citotóxica

- Causadas por IgG ou IgM que reagem contra componentes antigênicos de células ou tecidos.
- Este tipo de mecanismo é a causa de doenças autoimunes como a púrpura, trombocitopênica e a anemia hemolítica.

Hipersensibilidade do tipo II (mediada por anticorpos)



A) Os anticorpos podem se ligar especificamente a antígenos teciduais e os leucócitos recrutados causam lesão tecidual.

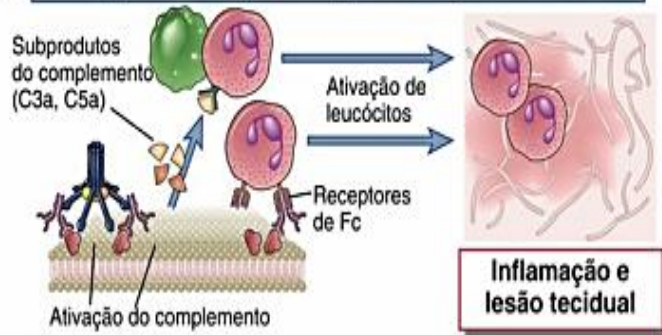
Hipersensibilidade do tipo II (mediada por anticorpos)

A Opsonização e fagocitose



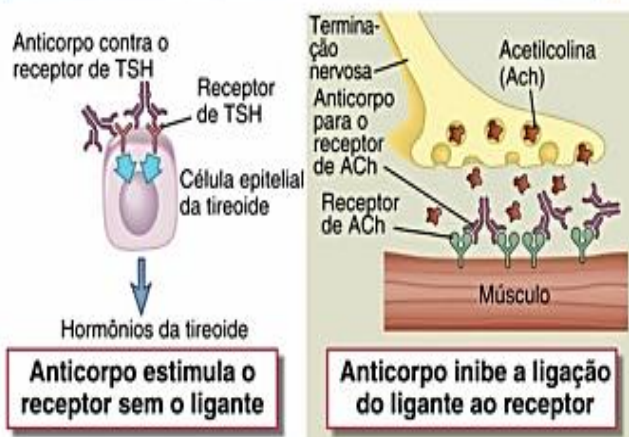
A) Opsonização das células pelo Fc do anticorpo ou C3b do complemento, levando à fagocitose das células próprias

B Inflamação mediada pelo receptor do complemento e de Fc



B) Os anticorpos recrutam os leucócitos pela ligação aos receptores de Fc ou pela ativação do complemento e, então, liberam subprodutos que são quimiotáticos para leucócitos.

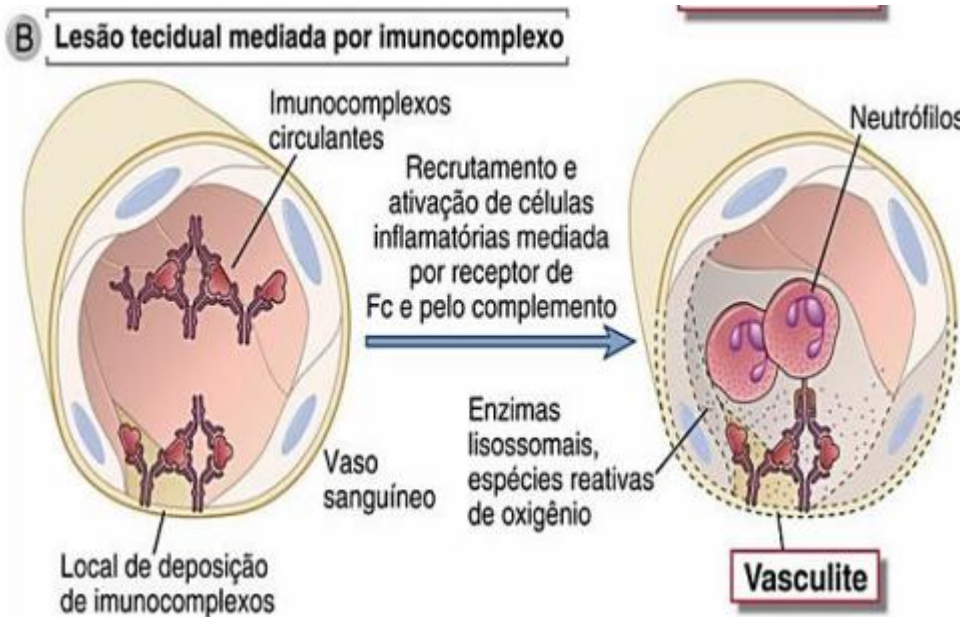
C Respostas fisiológicas anormais sem lesão celular/tecidual



C) Anticorpos específicos para receptores de hormônios ou de neurotransmissores da superfície celular podem estimular a atividade desses receptores mesmo na ausência do hormônio (**ex: hipertireoidismo**), ou podem inibir a ligação do neurotransmissor ao seu receptor (**ex: miastenia grave**, levando a fraqueza muscular da pálpebra, fala, mastigação e deglutição). (TSH) hormônio estimulante da Tireóide

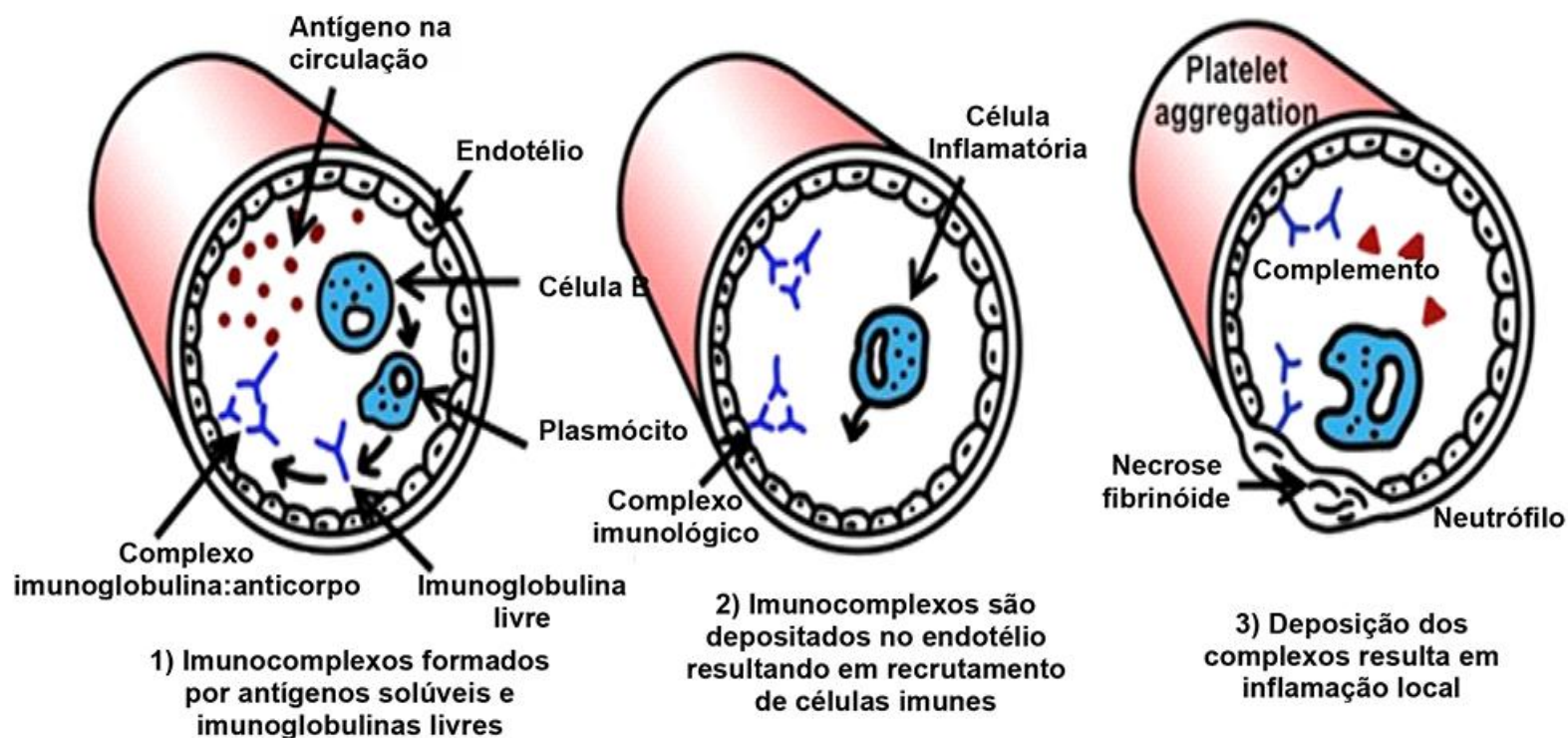
Hipertireoidismo Miastenia grave

Hipersensibilidade do tipo III (mediada por anticorpos)



B) Complexos de antígenos e anticorpos formados na circulação se depositam nos vasos sanguíneos e em outros locais. Esses imunocomplexos induzem inflamação vascular e subsequente dano isquêmico aos tecidos.

HIPERSENSIBILIDADE TIPO III



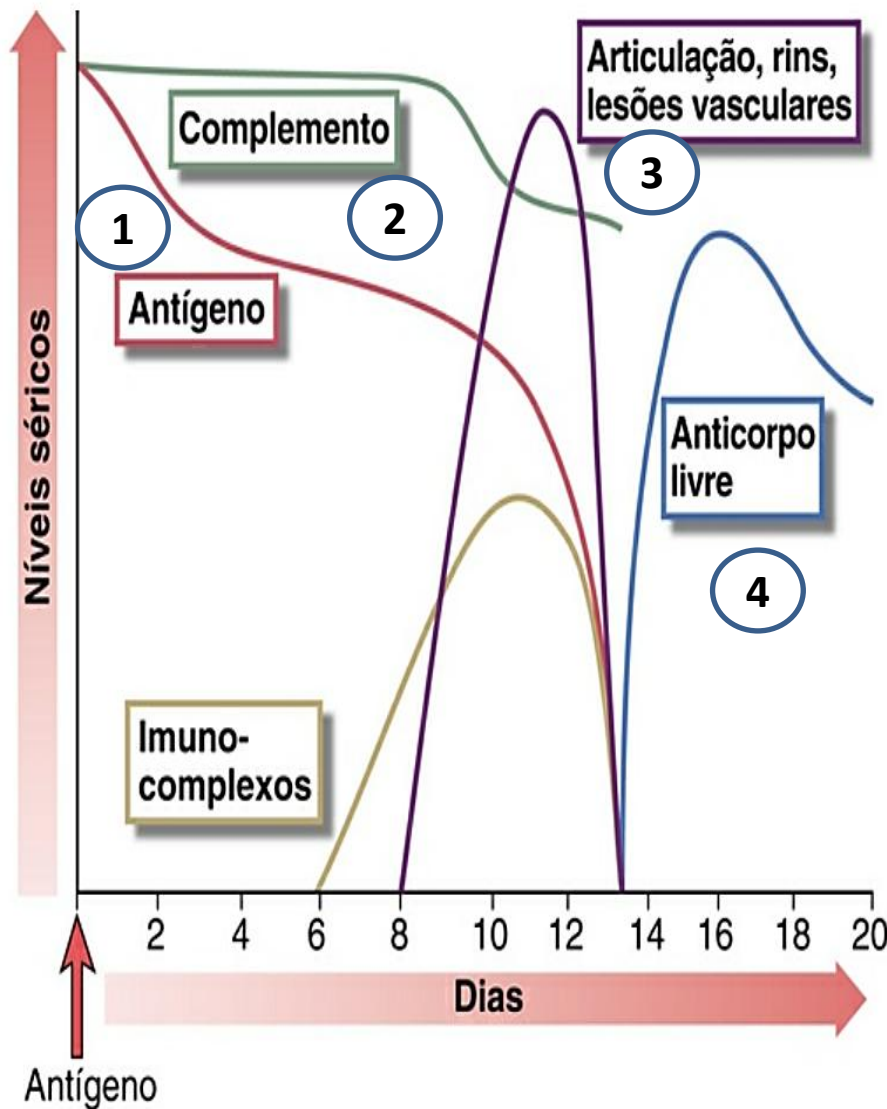
Doenças Mediadas por Imunocomplexos (Tipo III)

Os imunocomplexos que causam doença podem ser compostos por anticorpos ligados a autoantígenos ou a antígenos estranhos.

Características patológicas: refletem o local de deposição do complexo antígeno anticorpo e não são determinadas pela fonte celular do antígeno.

Tendem a ser sistêmicas e afetar vários órgãos e tecidos, embora alguns sejam particularmente suscetíveis, como os rins e as articulações.

Sequência de respostas imunológicas na doença do soro aguda experimental



1. A injeção de soroalbumina bovina em um coelho leva à produção de anticorpos específicos e à formação de imunocomplexos.

2. Esses complexos depositados em diversos tecidos, ativam o complemento (redução sérica das concentrações de proteínas do complemento)

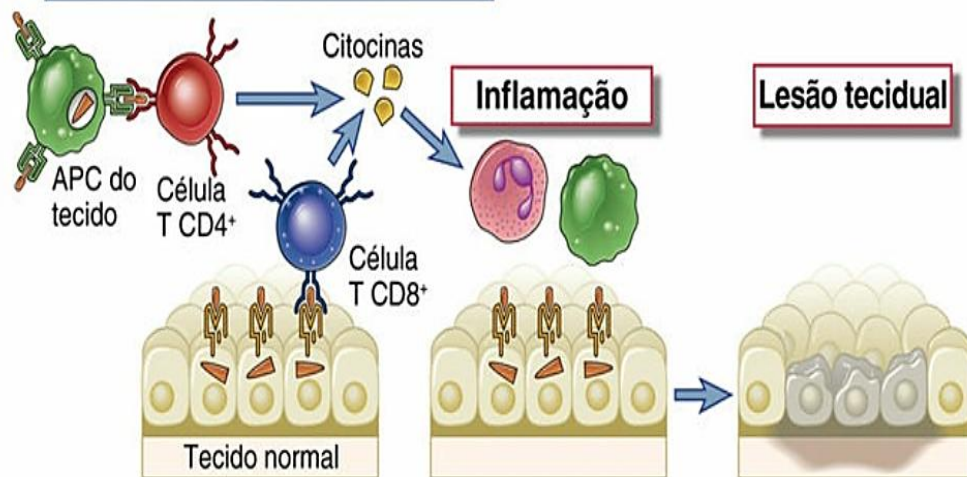
3. Causam lesões inflamatórias resolvidas conforme os complexos e o antígeno remanescente são removidos

4. Começa a aparecer anticorpo livre (não ligado ao antígeno) na circulação.

Hipersensibilidade do tipo IV

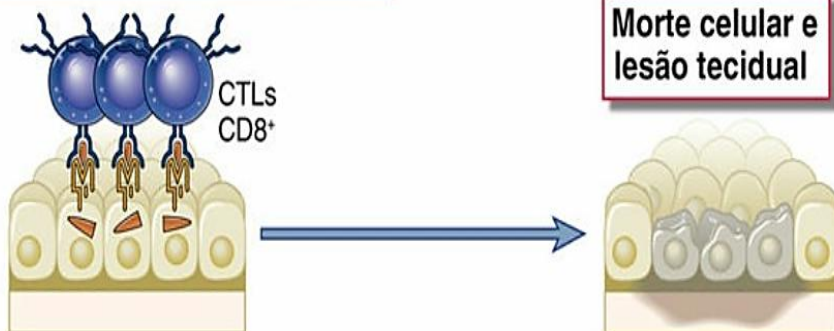
Mediadas por LT

A Inflamação mediada por citocinas



A) Os LT CD4⁺ e CD8⁺ respondem aos antígenos dos tecidos secretando citocinas que estimulam a inflamação e ativam os fagócitos, produzindo lesão tecidual.

B Citotoxicidade mediada por célula T



B) Em alguns casos, os LT CTLs CD8⁺ matam diretamente as células dos tecidos.

Doenças Causadas por Inflamação Mediada por Citocinas

- As células TH1 e TH17 secretam citocinas que recrutam e ativam leucócitos.
- Muitas doenças autoimunes específicas de órgãos são causadas pela interação de células T autorreativas com autoantígenos, o que leva à liberação de citocinas e inflamação.
- Reações de células T específicas para micro-organismos e outros antígenos estranhos também podem levar a inflamação e lesão dos tecidos.

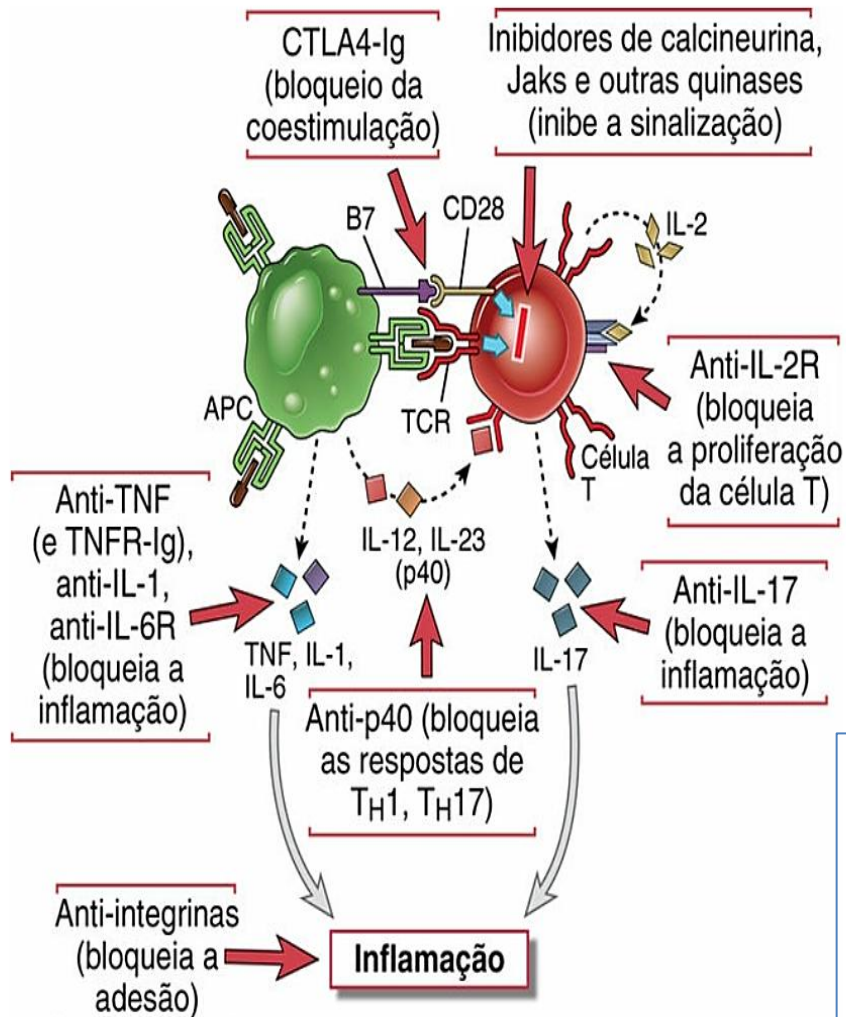
Doenças Causadas por Inflamação Mediada por Citocinas

Doença	Especificidade das células T Patogênicas	Mecanismos de lesão tecidual
Artrite reumatóide	Colágeno? Proteínas próprias citrulinadas?	Inflamação mediada pelas citocinas TH1 e TH17 Papel dos anticorpos e dos imunocomplexos?
Esclerose Múltipla	Antígenos protéicos na mielina (ex: proteína básica de mielina)	Inflamação mediada pelas citocinas TH1 e TH17 Destruição da mielina por macrófagos ativados
Diabetes melito tipo I	Antígenos das células β das ilhotas pancreáticas	Inflamação mediada por LT Destruição células das ilhotas por CTLs
Doença intestinal inflamatória	Bactérias entéricas Antígenos próprios?	Inflamação mediada pelas citocinas TH1 e TH17
Psoríase	Antígenos cutâneos desconhecidos	Inflamação mediada pelas citocinas derivadas de LT

Terapia para as doenças imunológicas

- Agentes Anti-Inflamatórios
- Depleção de Células e de Anticorpos
- Terapias Anticitocinas
- Agentes que Inibem Interações Célula-Célula e Migração de Leucócitos
- IgG Intravenosa
- Terapias Baseadas em Células T Reguladoras

Novas terapias para doenças inflamatórias com alvo em respostas de células T



Ação de alguns novos agentes desenvolvidos para o bloqueio de diferentes componentes das respostas imunes.

Muitos desses agentes têm como alvo as citocinas e seus receptores. A depleção de células B por anticorpos anti-CD20 também pode reduzir as respostas patológicas de células T

Alergia

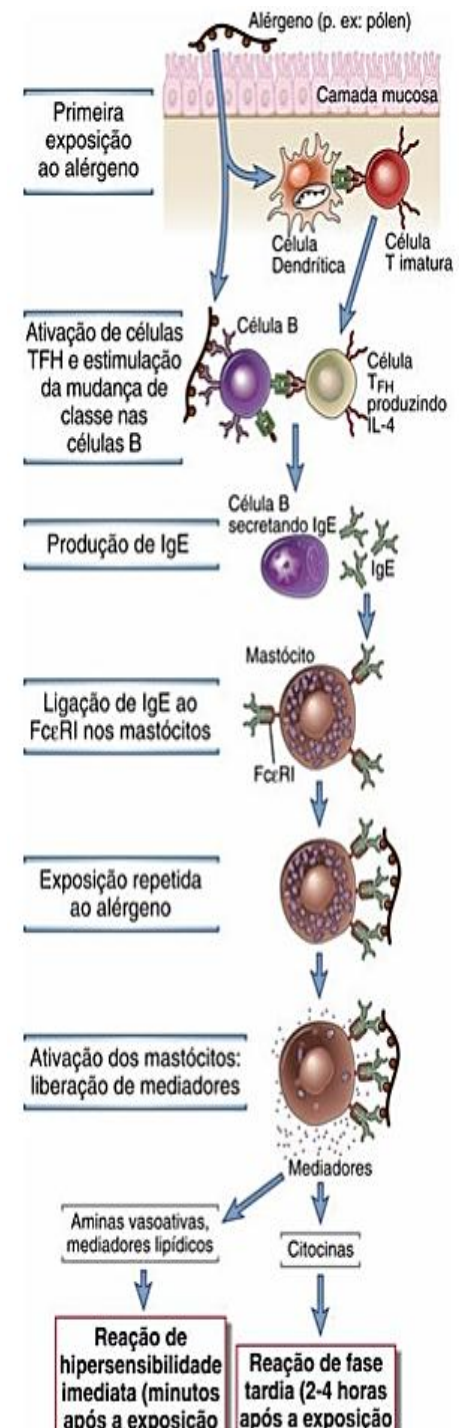
- Manifestações clínicas e patológicas:
 - Reação vascular e do músculo liso que desenvolvem-se rapidamente após a exposição repetida ao alérgeno (hipersensibilidade imediata) e uma fase tardia retardada de reação inflamatória.
- As alergias se manifestam de formas diferentes, dependendo dos tecidos afetados (erupções cutâneas na pele, congestão nasal, constrição brônquica, dor abdominal, diarreia e choque sistêmico.)
- O desenvolvimento de alergias é o resultado das complexas e mal compreendidas interações gene-ambiente.

Sequência de eventos nas reações de hipersensibilidade imediata (tipo I)

Caracterizada pela produção do anticorpo IgE, que é dependente da ativação dos LT auxiliares produtoras de IL-4.

Sequência:

- 1º) exposição a um antígeno,
- 2º) ativação dos linfócitos (LTH2, LT foliculares auxiliares [TFH] produtoras de IL-4 e LB),
- 3º) produção do anticorpo IgE,
- 4º) ligação do anticorpo aos receptores Fc em mastócitos (ativação de mastócitos através da reexposição ao antígeno),
- 5º) liberação de mediadores de mastócitos e a subsequente reação patológica.



Alergia

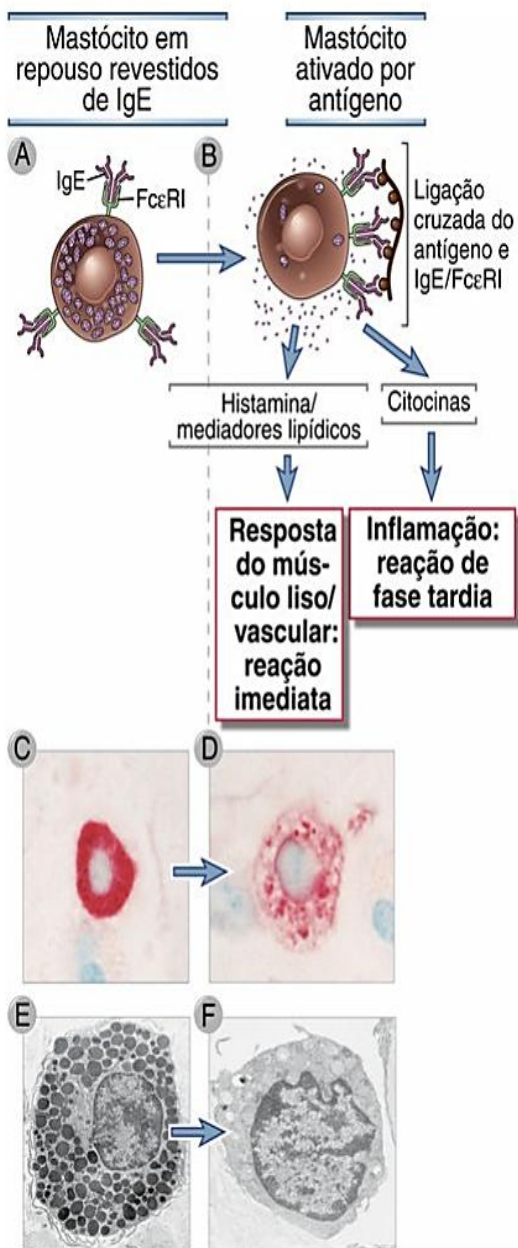
- Os indivíduos atópicos (sintomáticos) produzem altos níveis de IgE em resposta a alérgenos ambientais, enquanto os indivíduos normais geralmente produzem outros isotipos de Ig, como IgM e IgG, e apenas pequenas quantidades de IgE.
- O anticorpo IgE é responsável pela sensibilização dos mastócitos e fornece o reconhecimento de antígenos para as reações de hipersensibilidade imediata.
- Nas doenças alérgicas, as células TFH são necessárias para a diferenciação de células B produtoras de IgE e as células TH2 desempenham um papel central na reação inflamatória em tecidos.

Papel de células TH2, mastócitos, basófilos e eosinófilos nas reações alérgicas

Propriedades dos Mastócitos, Basófilos e Eosinófilos

Características	Mastócitos	Basófilos	Eosinófilos
Principal local de maturação	Tecido conjuntivo	Medula óssea	Medula óssea
Células na circulação	Não	Sim (0,5% dos leucócitos sanguíneos)	Sim (~2% dos leucócitos sanguíneos)
Células maduras recrutadas da circulação para os tecidos	Não	Sim	Sim
Células maduras residindo no tecido conjuntivo	Sim	Não	Sim
Capacidade proliferativa das células maduras	Sim	Não	Não
Vida útil	Semanas a meses	Dias	Dias a semanas
Principal fator de desenvolvimento (citocina)	Fator de célula tronco, IL-3	IL-3	IL-5
Expressão de Fc γ RI	Níveis elevados	Níveis elevados	Níveis baixos (função não esclarecida)
Principais conteúdos dos grânulos	Histamina, heparina e/ou sulfato de condroitina, proteases	Histamina, sulfato de condroitina, proteases	Proteína básica principal, proteína catiônica de eosinófilos, peroxidases, hidrolases, lisofosfolipase

Ativação e resposta dos mastócitos



A ligação do antígeno à IgE gera ligações cruzadas das moléculas FcεRI em mastócitos, o que induz a liberação dos mediadores que causam a reação de hipersensibilidade (A, B).

A fotomicrografia clara de um mastócito em repouso com marcação roxa abundante nos grânulos citoplasmáticos é mostrada em C.

Estes grânulos são também vistos na eletromicrografia de um mastócito em repouso mostrado em E. Em contraste, os grânulos empobrecidos de um mastócito ativado estão apresentados na fotomicrografia clara (D) e na eletromicrografia (F).

Efeitos biológicos dos mediadores de hipersensibilidade imediata (tipo I)

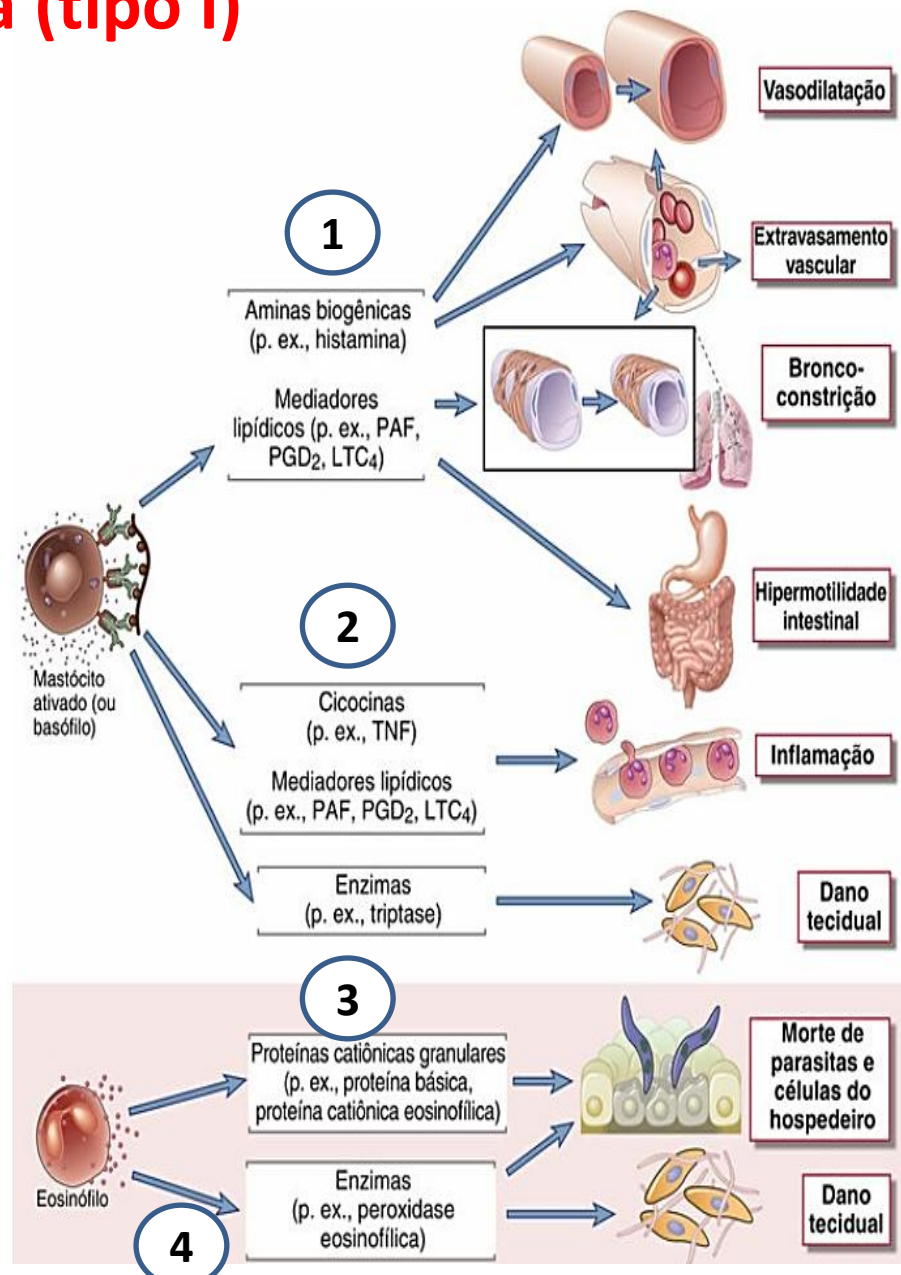
Mediadores dos mastócitos e basófilos:

1) As aminas biogênicas e os mediadores lipídicos induzem derrame vascular, broncoconstrição, e hipermotilidade intestinal

2) As citocinas e mediadores lipídicos contribuem para a inflamação, que faz parte da reação de fase tardia.

3) Eosinófilos ativados liberam proteínas catiônicas pré-formadas, assim como enzimas que são tóxicas para os parasitas e células hospedeiras e promovem o dano tecidual

4) Algumas enzimas dos grânulos dos eosinófilos provavelmente contribuem para danos nos tecidos em doenças alérgicas crônicas.



Susceptibilidade genética

Exemplos de Genes Associados a Atopia e Asma

Genes Candidatos ou proteína Codificada	Localização no Cromossomo	Doença Associada	Provável Papel dos Produtos do Gene na Doença
Genes no grupo do gene da citocina (IL-4, IL-5, IL-13), CD14, Receptor β 2-adrenérgico	5q	Asma	IL-4 e IL-13 promovem a mudança de IgE, IL-5 promove a ativação e crescimento dos eosinófilos; CD14 é um componente do receptor de LPS que, através da interação com TLR4, pode influenciar o equilíbrio entre respostas T_H1 e T_H2 a antígenos; o receptor β 2-adrenérgico regula a contração da musculatura lisa brônquica
MHC de Classe II	6p	Asma	Alguns alelos podem regular a resposta das células T a alérgenos
Fc γ RI cadeia β	11q	Asma	Medeia a ativação dos mastócitos
Fator de célula-tronco, interferon- γ , STAT6	12q	Asma	Fator de célula-tronco regula o crescimento e diferenciação dos mastócitos; interferon- γ possui ações opostas a IL-4; STAT6 medeia a transdução de sinal de IL-4
Cadeia α do receptor de IL-4	16	Asma	Subunidade dos receptores de IL-4 e IL-13
ADAM33	20p	Asma	Metaloproteinase envolvida no remodelamento das vias aéreas
DPP10	2q14	Asma	Peptidase que pode regular a atividade de quimiocinas e citocinas
PHF11	13q	Asma	Regulador transcricional envolvido na expansão clonal da célula B e expressão de Ig
ORMD3	17q	Asma	Resposta inflamatória ao estresse do RE
Receptor tipo IL-1 (receptor d IL-33)	2q	Asma	IL-33 induz as citocinas T_H2 nas células T, mastócitos, eosinófilos e células linfóides inatas
Fosfodiesterase 4D	5q	Asma	Degradação do AMPc e regulação da contratilidade dos músculos lisos das vias aéreas
Filagrina	1q	Dermatite atópica	Componente de queratinócitos diferenciados terminalmente importantes para a função de barreira epitelial

Mediadores e o tratamento da asma

Possivelmente Leucotrienos e PF derivados de mastócitos são os principais mediadores da broncoconstrição aguda.

Terapia:

- 1) Redução da ativação dos mastócitos com inibidores tais como o Cromolin
- 2) Ações neutralizantes dos mediadores nas células musculares lisas brônquicas por broncodilatadores, tais como β -adrenérgicos inalados e agonistas do receptor.
- 3) As citocinas dos mastócitos são os principais mediadoras da inflamação prolongada das vias aéreas, que é um exemplo de uma reação de fase tardia, e o tratamento com corticosteroides é usado para inibir a síntese de citocinas.

