

Tolerância Imunológica e Autoimunidade

Prof. Uderlei

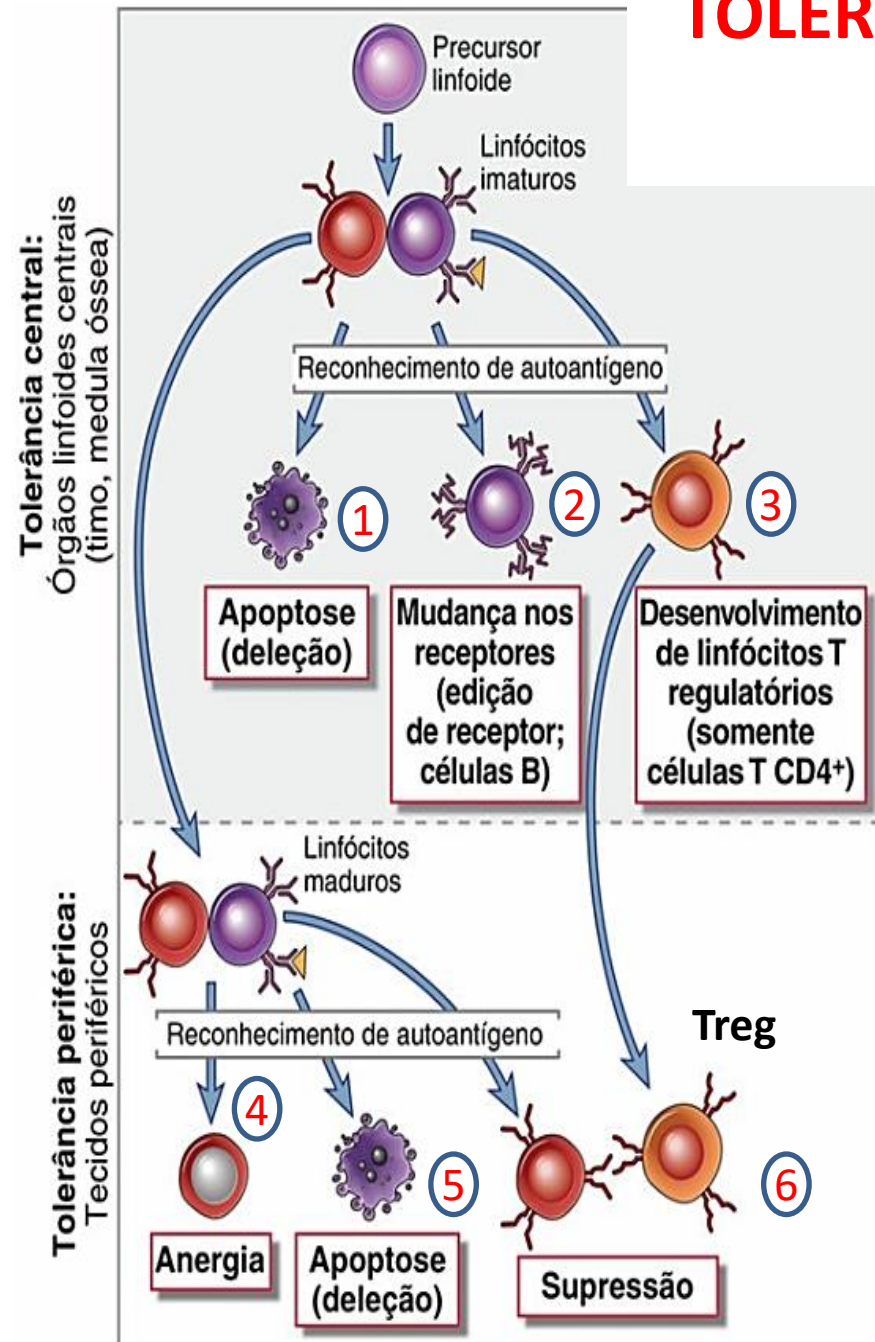
TOLERÂNCIA IMUNOLÓGICA

- Indivíduos normais são tolerantes aos seus próprios antígenos. Os linfócitos que reconhecem os autoantígenos são eliminados ou inativados.
- A auto tolerância é induzida em linfócitos autorreativos imaturos nos órgãos linfoides centrais (tolerância central) ou em linfócitos maduros em tecidos periféricos (tolerância periférica).

TOLERÂNCIA CENTRAL E PERIFÉRICA A AUTOANTÍGENOS

- **Tolerância central** acontece no estágio de maturação onde o encontro com o antígeno pode levar à morte celular ou à substituição do receptor.
- **Tolerância periférica** ocorre quando linfócitos maduros reconhecem autoantígenos e não respondem funcionalmente (anergia) ou morrem por apoptose.
- A tolerância periférica também é mantida pelos LT regulatórios (**Treg**) que suprimem ativamente os linfócitos autoantígeno-específicos.

TOLERÂNCIA CENTRAL E PERIFÉRICA A AUTOANTÍGENOS

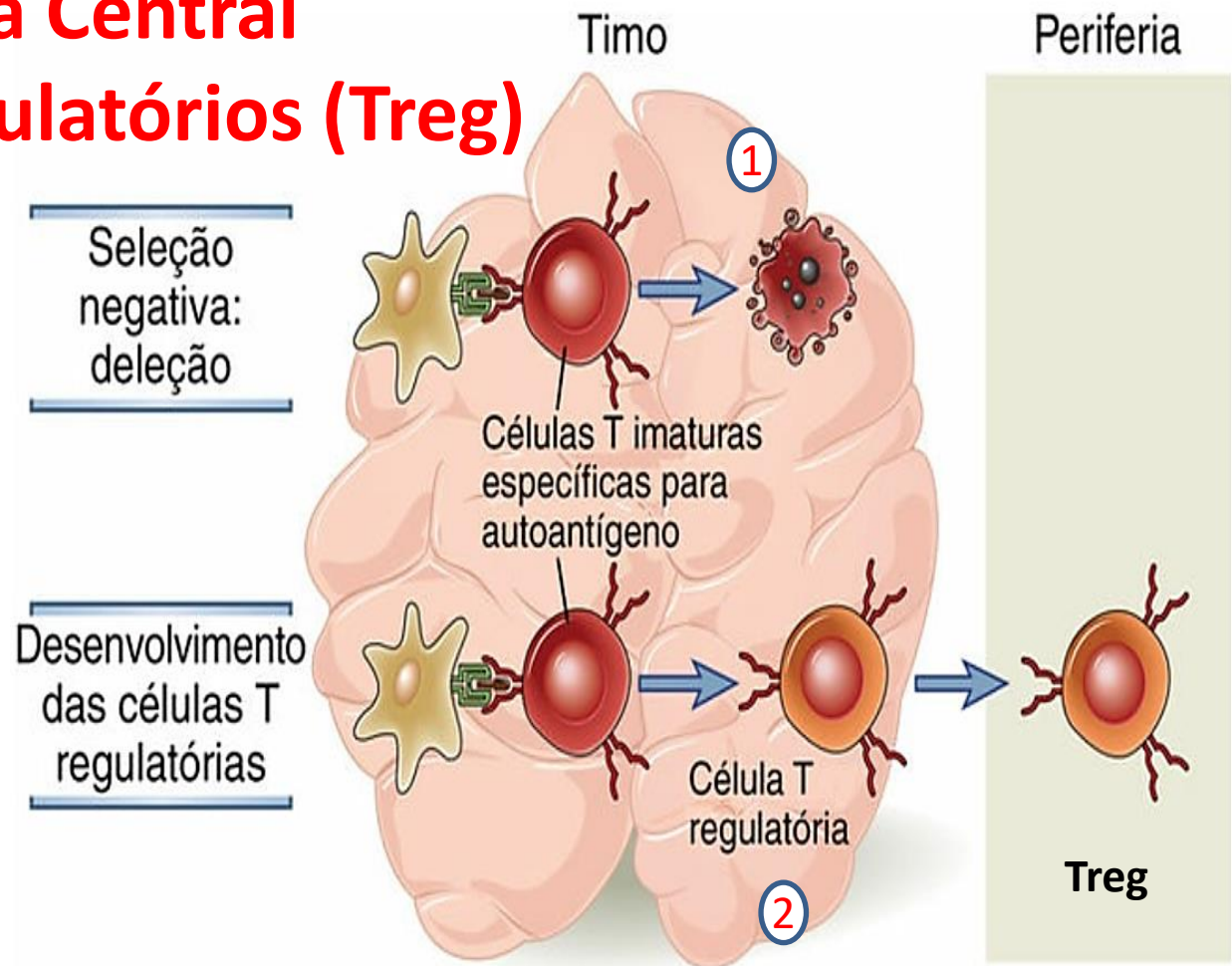


Tolerância Central: Linfócitos imaturos específicos encontram os autoantígenos nos órgãos linfoides centrais e são deletados (1), linfócitos B mudam sua especificidade (2) ou diferenciam-se em Treg (3).

Tolerância Periférica: Alguns linfócitos autorreativos podem amadurecer e migrar para os tecidos periféricos, onde podem ser inativados (4) ou deletados (5) ao encontrarem autoantígenos ou são suprimidos pelos LTreg (6)

Tolerância Central

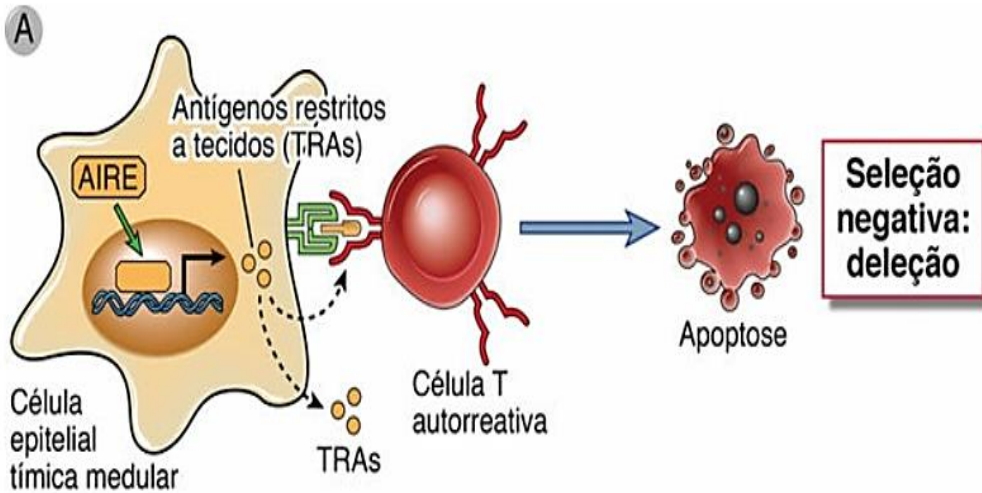
Linfócitos T Regulatórios (Treg)



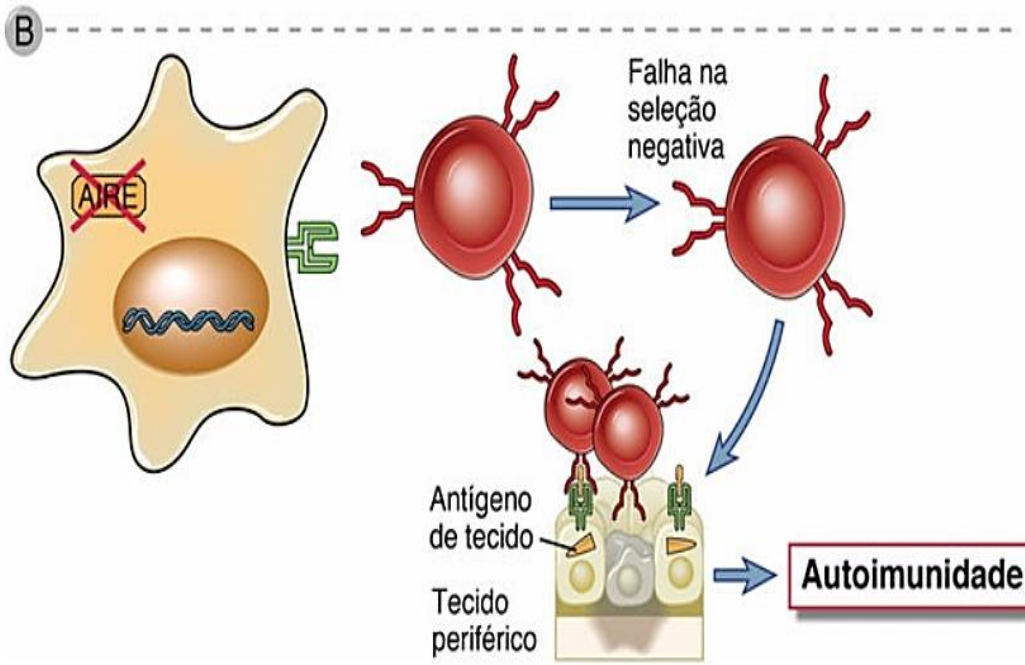
1. O reconhecimento de autoantígenos por células T imaturas no timo leva à morte dessas células (seleção negativa ou deleção).
2. Algumas células T CD4+ autorreativas que encontram autoantígenos no timo não são deletadas, diferenciam-se em células T regulatórias específicas para esses antígenos.

TOLERÂNCIA DOS LINFÓCITOS T

Timo

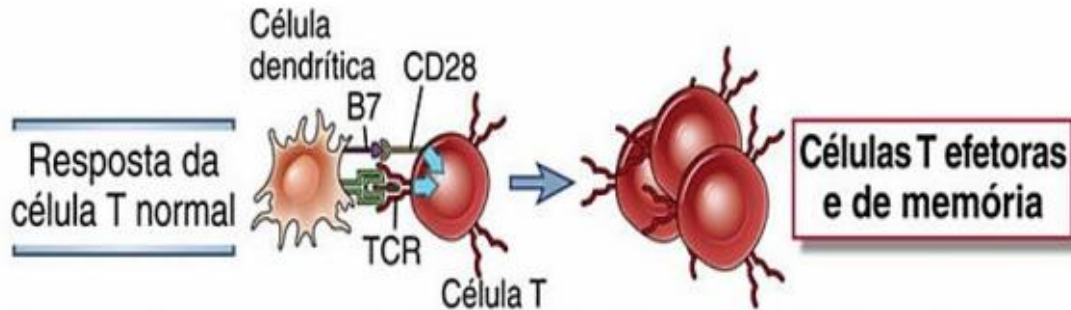


A) O fator de transcrição AIRE ativa a expressão de antígenos restritos a tecidos (TRAs) nas células epiteliais da medula do **timo**. Os peptídios antigênicos são apresentados ao LT antígeno-específica imaturo, levando à deleção dos LT autorreativos.



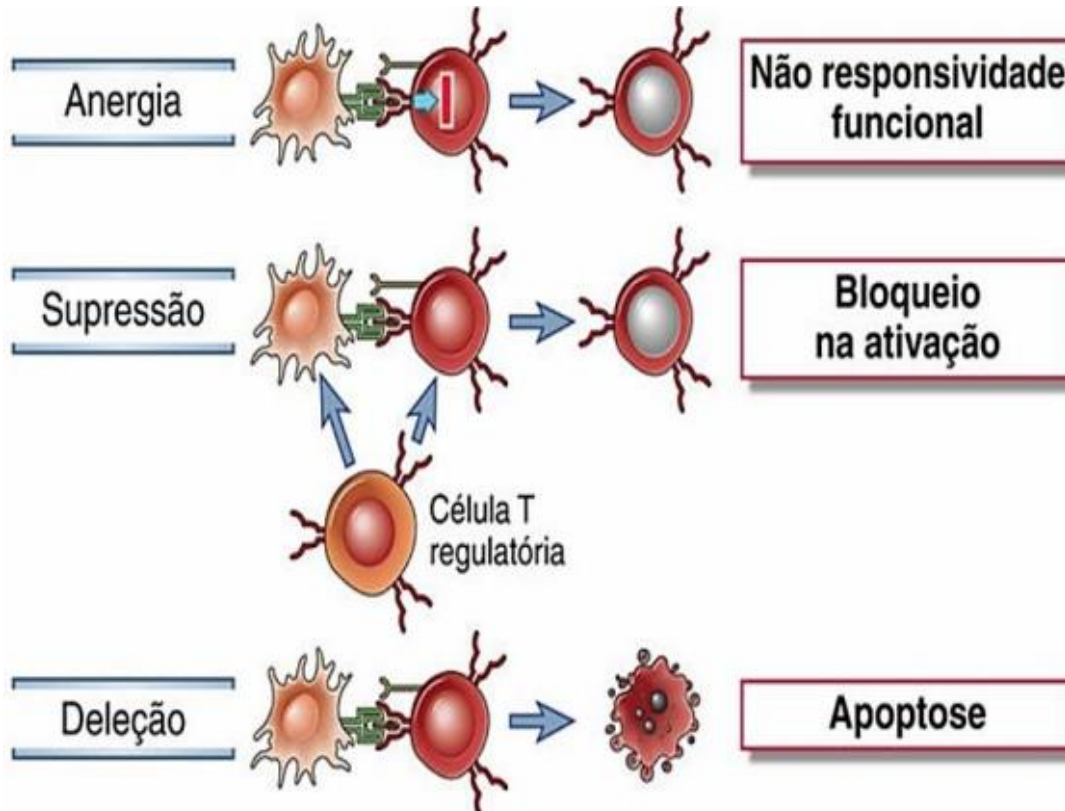
B) Na ausência de AIRE, os LT autorreativos não são eliminados; penetrando nos tecidos onde os antígenos continuam a ser produzidos e causar danos.

Tolerância Periférica da Célula T



Os sinais envolvidos em uma resposta imunológica normal

Mecanismos de tolerância periférica:

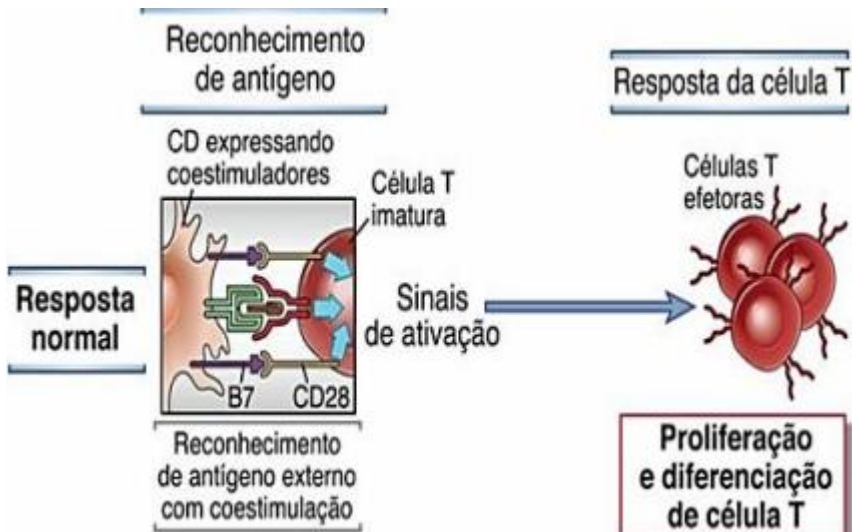


(1) Anergia (não responsividade funcional).

(2) supressão por LT regulatórios (**Treg**).

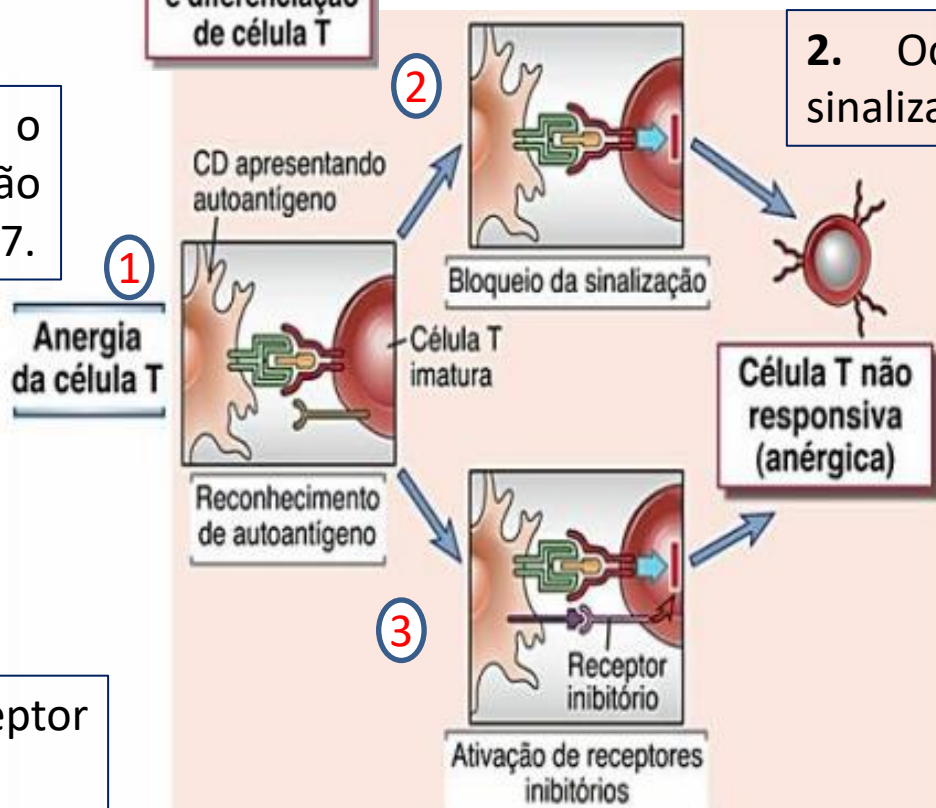
(3) deleção (morte celular).

Anergia (Não Responsividade Funcional)



Resposta normal: CD apresenta o antígeno e o coestimulador B7 interage com o CD28 do LT enviando sinais para os LT proliferarem

1. LT reconhece o autoantígeno e não produz coestimulador B7.



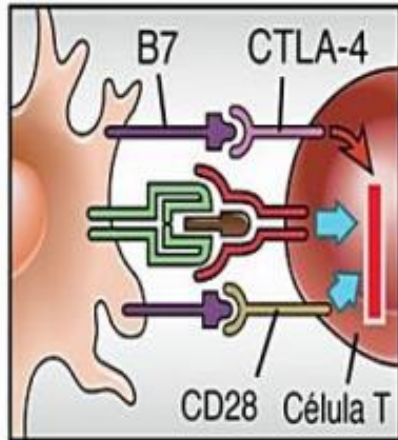
2. Ocorre bloqueio na sinalização,

Anergia: Os LT não respondem.

3. Produção do receptor inibitório pelo LT.

Regulação das Respostas dos LT por Receptores Inibitórios (CTLA-4)

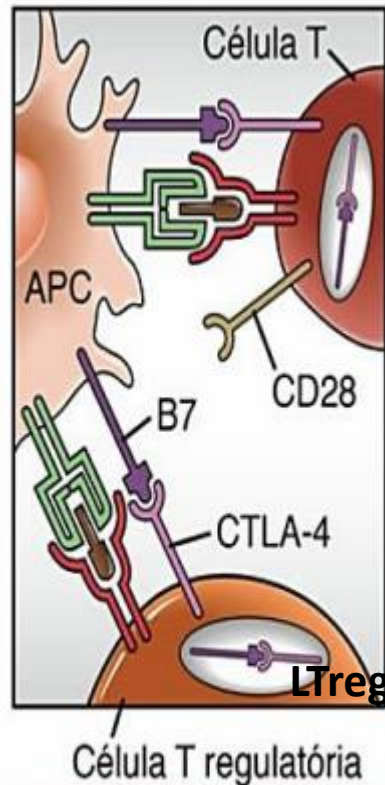
A Sinal inibitório intrínseco à célula



Bloqueio de sinal: inibição da ativação da célula T

A) O CTLA-4 ligado ao B7 ao invés do CD28 emite sinais inibitórios.

B Bloqueio e remoção de B7 na APC



Coestimulação de B7 reduzida ⇒ inibição da ativação da célula T

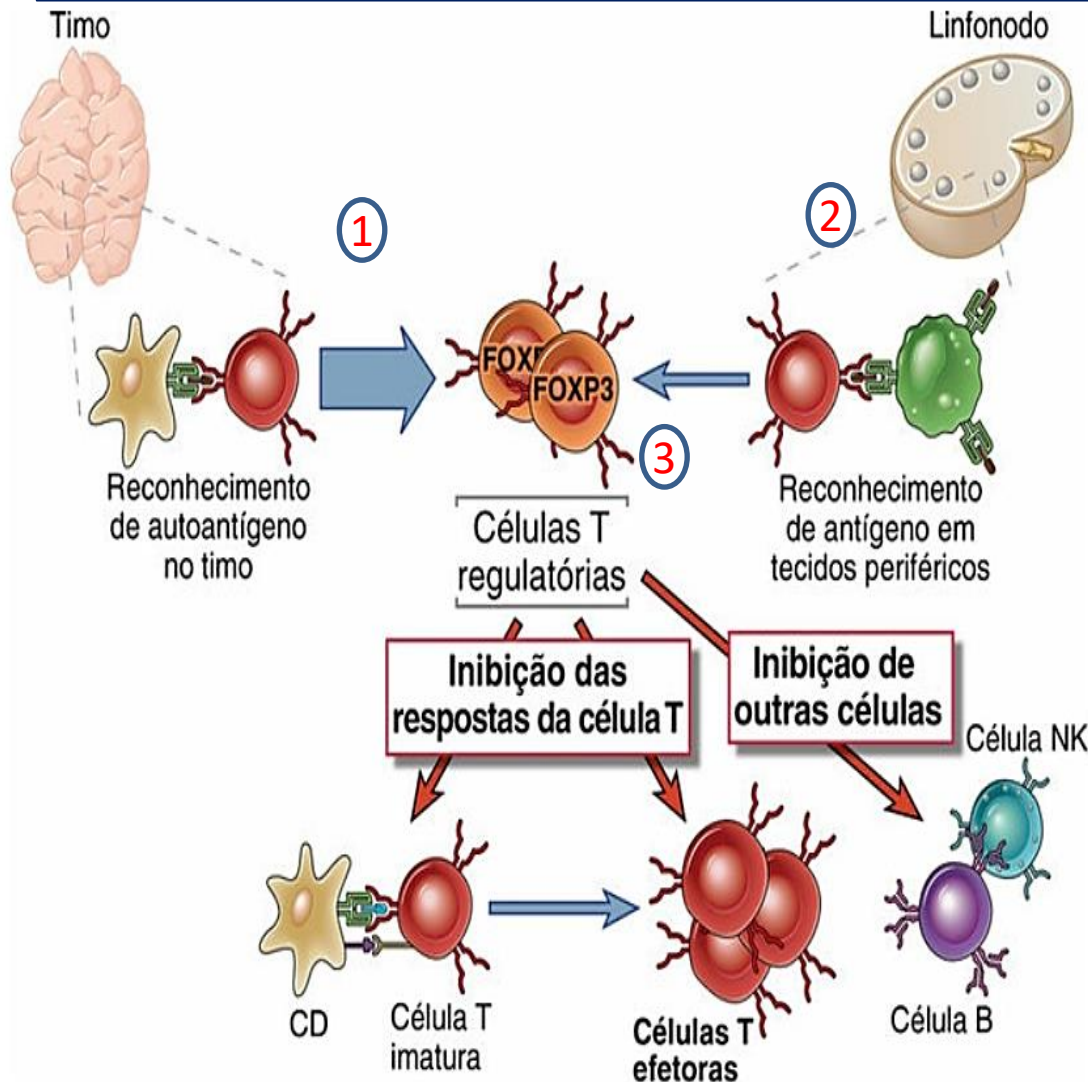
B) O CTLA-4 de LTreg liga-se ao B7 da APCs ou remove essas moléculas da superfície, bloqueando a ativação do LT.

Supressão pelos LTreg

- Os LTreg são CD4+ com função de suprimir as respostas imunológicas e manter a autotolerância.
- Gerados pelo reconhecimento de autoantígenos no timo e o reconhecimento de autoantígenos e antígenos externos em órgãos linfoides periféricos.
- A produção de alguns Treg necessita da citocina **TGF- β** (Fator de crescimento transformador) e a sobrevivência e competência funcional do Treg dependem de **IL-2**.

Supressão pelos LT Reg

LTreg são gerados pelo reconhecimento de autoantígeno no timo (1) ou pelo reconhecimento de antígeno nos órgãos linfoides periféricos (2).



O desenvolvimento e a sobrevivência dos LTreg requerem o fator de transcrição FoxP3 (3). Nos tecidos periféricos, os LTreg suprimem a ativação e as funções efectoras de outros linfócitos autorreativos.

Mecanismos de Ação dos LTreg

- Habilidade reduzida das APCs em estimularem as células T.
- Consumo de IL-2.
- O TGF- β (Fator de crescimento transformador) inibe a proliferação e as funções efetoras dos LT e a ativação dos macrófagos.
- O TGF- β estimula a produção de anticorpos IgA e promove o reparo.
- A IL-10 inibe a produção de IL-12 por CD e macrófagos, inibindo a expressão de coestimuladores e de MHC classe II.

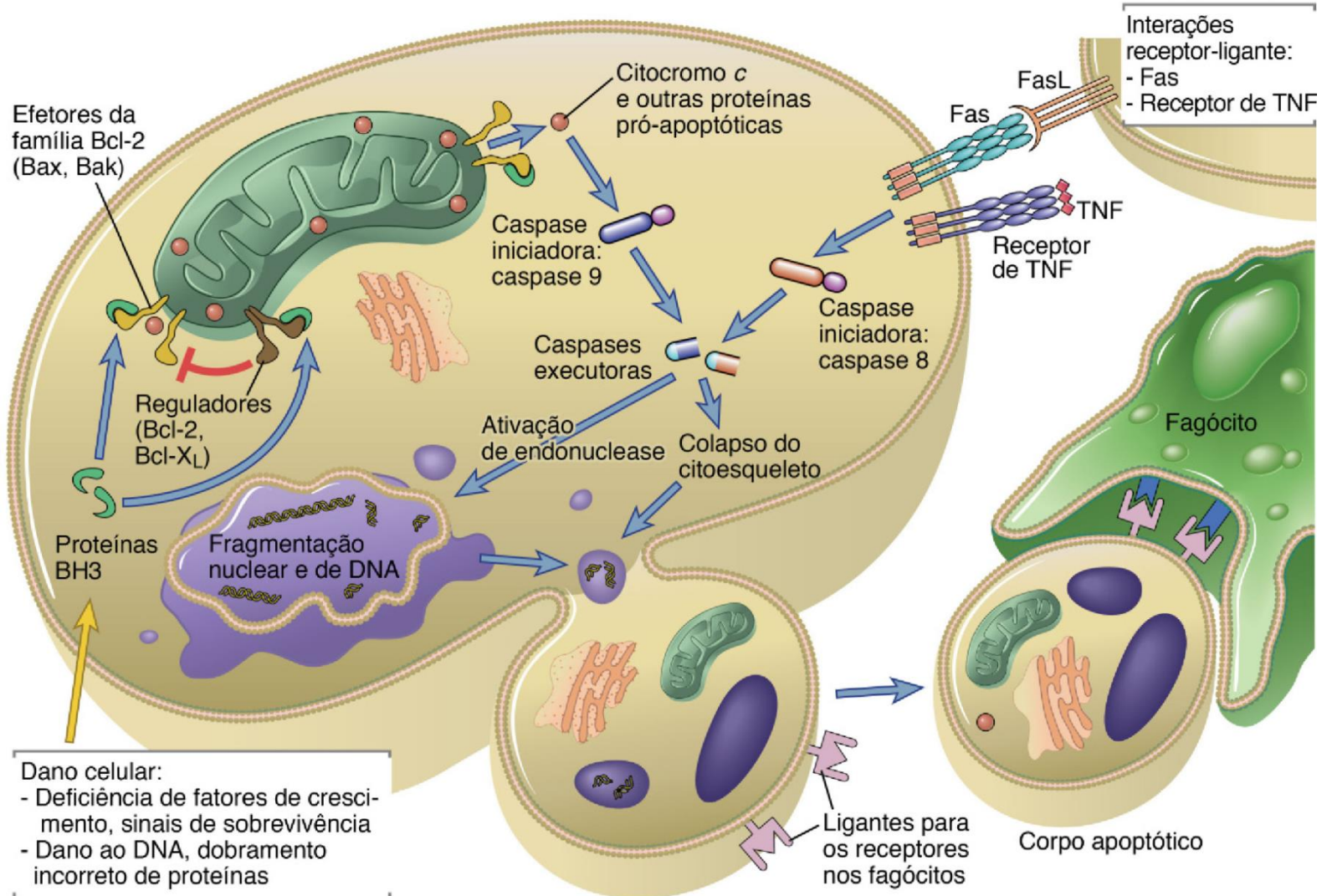
Vias de apoptose

- A apoptose é induzida pelas vias mitocondriais e de receptores de morte celular. Culminam com a fragmentação da célula morta e fagocitose de corpos apoptóticos

Vias de apoptose

Via mitocondrial (intrínseca)

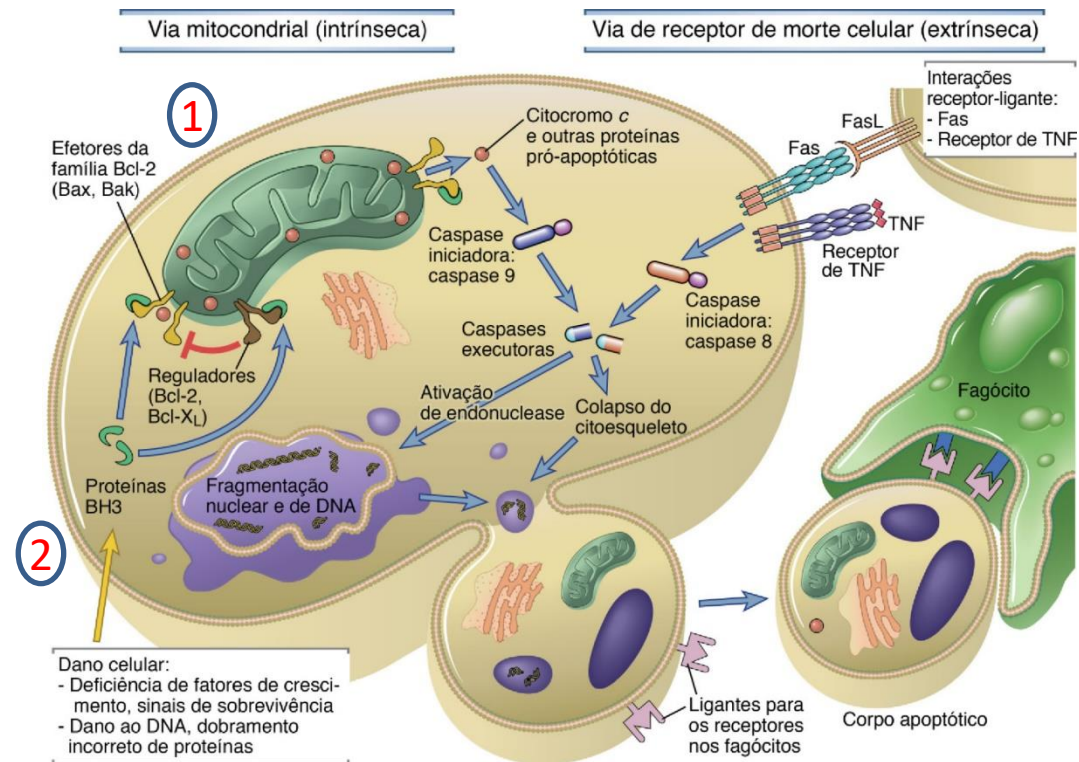
Via de receptor de morte celular (extrínseca)



Via mitocondrial ou via intrínseca

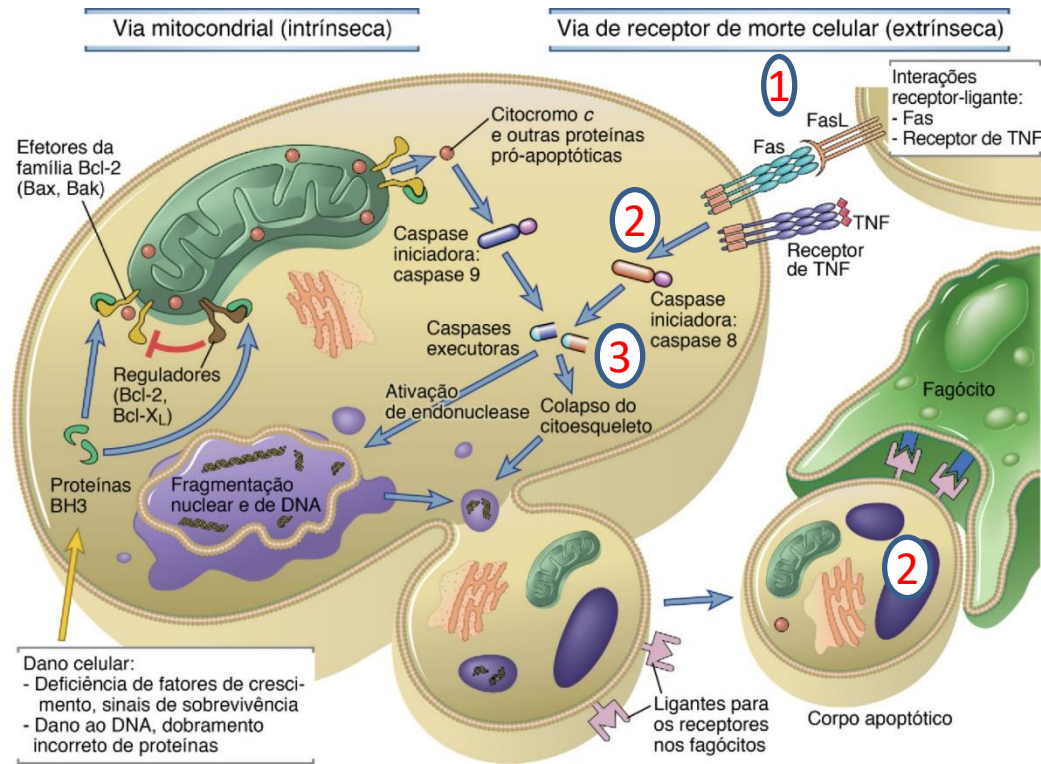
1. Regulada por Bcl-2, sendo alguns membros pró e outros antiapoptóticos.

2. As proteínas BH3 são ativadas em resposta à privação de fator de crescimento, estímulos nocivos, dano ao DNA ou certos tipos de sinalização mediada por receptor p. ex., sinais fortes gerados por autoantígenos em linfócitos imaturos.



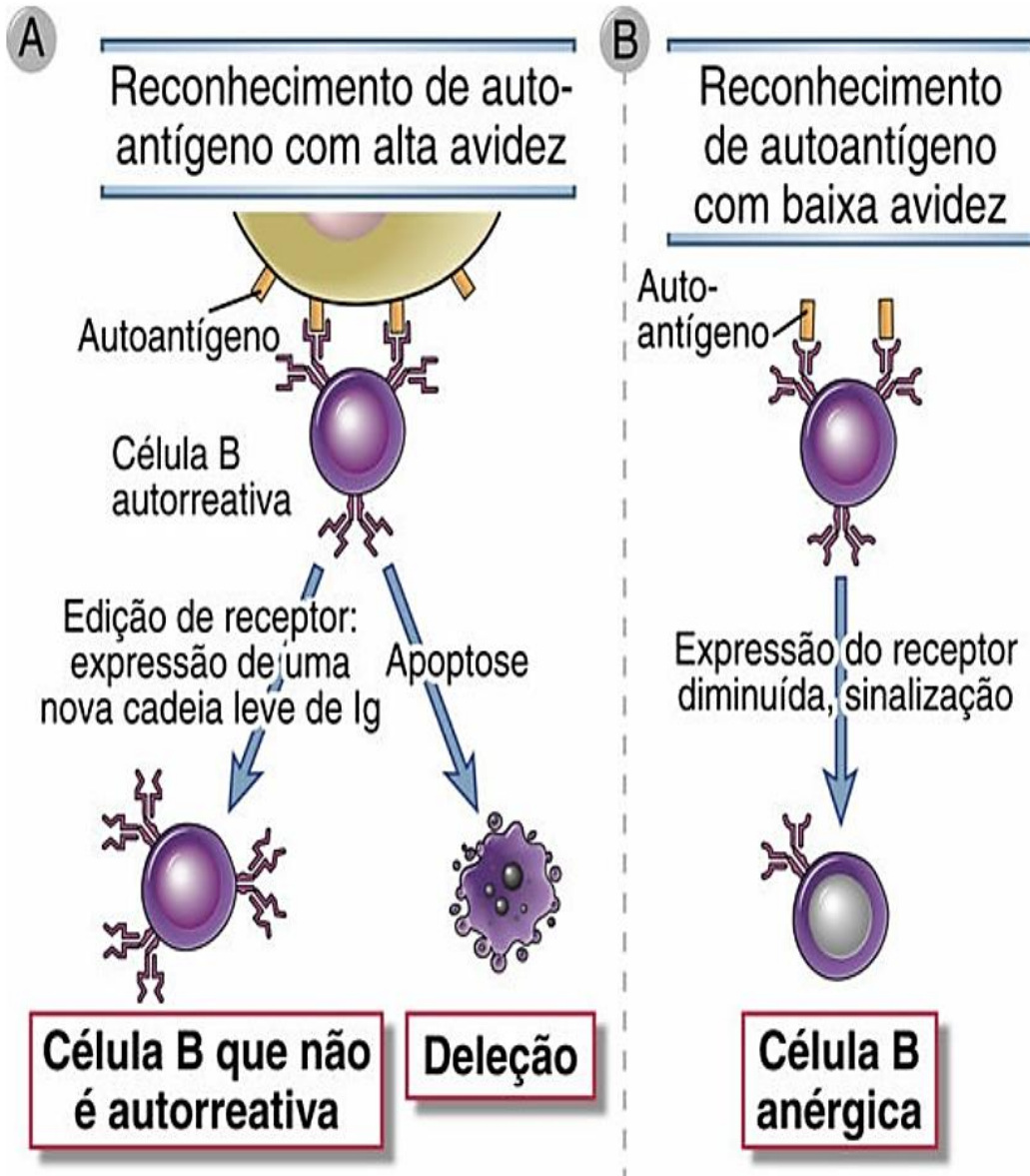
As proteínas BH3 são sensores de estresse celular que se ligam a efetores e reguladores do processo de morte celular.

Via do receptor de morte celular (ou extrínseca)



1. Receptores de superfície são ativados por seus ligantes, que são homólogos à citocina TNF.
2. Os receptores recrutam a pró-caspase-8, que sofre autoclivagem, produzindo caspase-8 ativa.
3. A caspase-8 cliva outras caspases da cascata, resultando em apoptose.

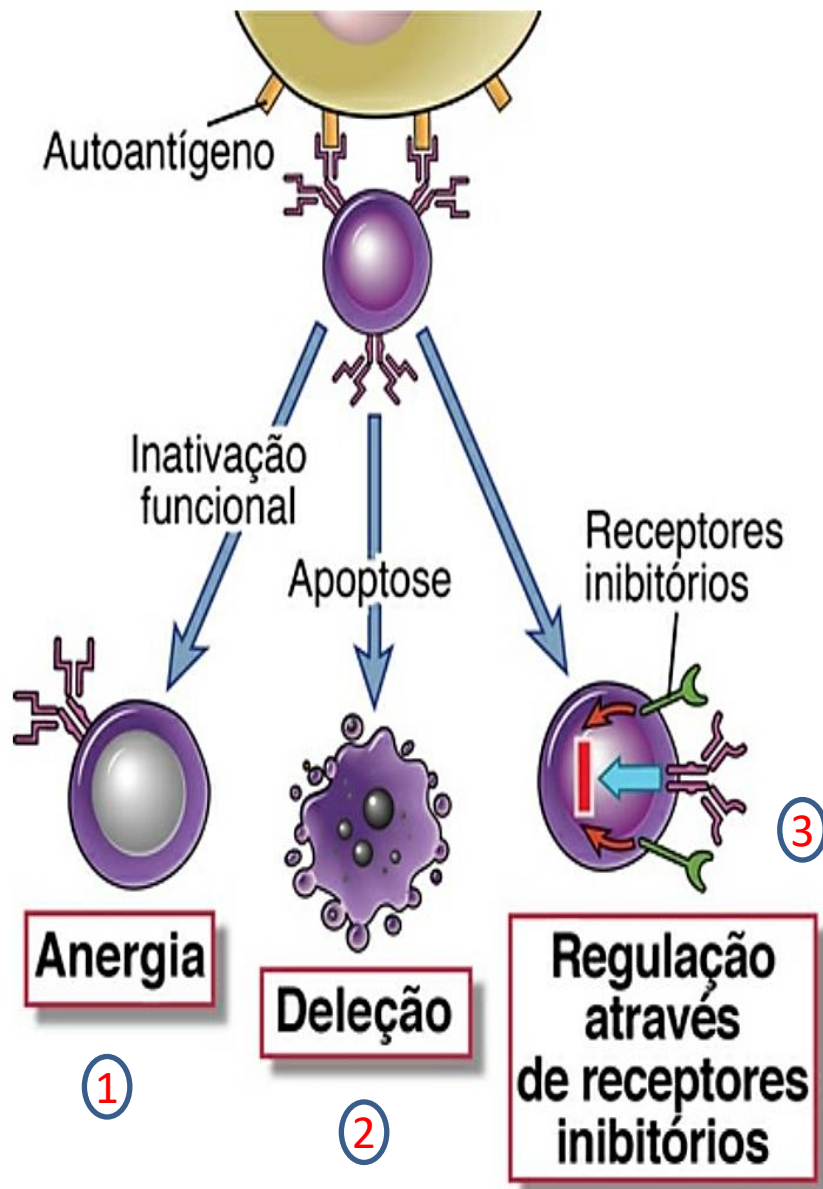
Tolerância Central do LB



A) LB reconhece o autoantígeno com alta avides, levando a uma edição do receptor e expressão de uma nova cadeia leve de Ig (LB não reativo) ou a deleção

B) Reconhecimento de autoantígeno com baixa avides, leva a uma diminuição na expressão do receptor. Os LB não serão responsivos (anérgico)

Tolerância Periférica da Célula B



(1) Células B que encontram autoantígenos em tecidos periféricos tornam-se anérgicas ou **(2)** morrem por apoptose. O reconhecimento de autoantígenos pode disparar receptores inibitórios que impedem a ativação da célula B **(3)**.

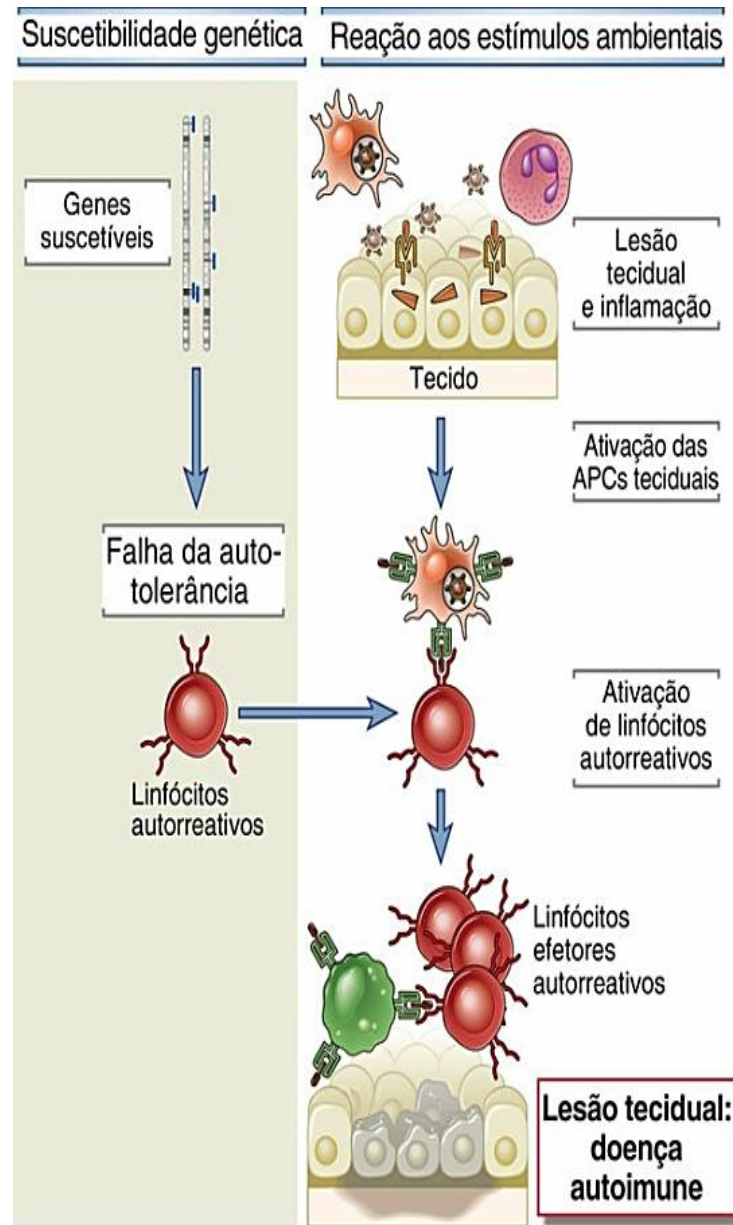
Mecanismos de autoimunidade

- Doenças autoimunes podem ser sistêmicas ou órgão-específicas.
- A falha dos mecanismos de autotolerância em células T ou B, é a causa de todas as doenças autoimunes.
- Ocorre a apresentação anormal de autoantígenos.

Mecanismos de autoimunidade

Modelo proposto:

Na doença autoimune mediada por LT órgão-específica, vários *loci* genéticos podem causar suscetibilidade à autoimunidade.



Fatores como inflamação promovem o influxo de linfócitos para dentro dos tecidos e a ativação de células T autorreativas, resultando em lesão tecidual.

Associação de alelos HLA e Doenças Autoimune

Doença	Alelo HLA	Razão de Probabilidade ¹
Artrite reumatoide (Anticorpo anti-CCP positivo) ²	Alelo DRB1, 1 SE ³	4
	Alelos DRB1, 2 SE	12
Diabetes tipo 1	Haplótipo DRB1*0301-DQA1*0501-DQB1*0201	4
	Haplótipo DRB1*0401-DQA1*0301-DQB1*0302	8
	Heterozigotos DRB1*0301/0401	35
Esclerose múltipla	DRB1*1501	3
Lúpus eritematoso sistêmico	DRB1*0301	2
	DRB1*1501	1,3
Espondilite anquilosante	B*27 (principalmente B*2705 e *2702)	100-200
Doença celíaca	Haplótipo DQA1*0501-DQB1*0201	7

¹A razão de probabilidade aproxima valores de risco aumentado da doença associada à herança de alelos HLA específicos. Os dados são de populações de ascendência europeia.

²Anti-CCP, anticorpos dirigidos contra peptídeos citrulinados cíclicos. Dados são de pacientes que testam positivo para estes anticorpos no soro.

³SE se refere ao epítipo compartilhado, assim chamado porque é uma sequência de consenso na proteína DRB1 (posições 70-74, presente em vários alelos DRB1). (Cortesia de Dr. Michelle Fernando, London.)

Doenças auto imunes

Distúrbio	Principais tecidos afetados	Consequências
<u>Anemia hemolítica autoimune</u>	Glóbulos vermelhos	<p>Presença de anemia (número reduzido de glóbulos vermelhos), que causa fadiga, fraqueza e tonturas.</p> <p>O baço pode aumentar de tamanho.</p> <p>A anemia pode ser grave e até mesmo fatal.</p>
<u>Penfigoide bolhoso</u>	Pele	<p>Formam-se grandes bolhas circundadas por áreas de inchaço, vermelhas. O prurido é frequente.</p> <p>A doença afeta principalmente idosos e pode ser fatal, especialmente em idosos com outras doenças.</p>

Doenças auto imunes

Diabetes mellitus tipo 1

Células beta do pâncreas (que produzem insulina)

Os sintomas podem incluir sede, micção e apetite excessivos, além de várias complicações no longo prazo.

Requer tratamento continuado com insulina, mesmo que a destruição das células pancreáticas seja interrompida, pois não há células pancreáticas suficientes para produzir insulina suficiente.

O prognóstico varia muito e tende a ser pior quando a doença é grave e longa.

Síndrome de Goodpasture

Pulmões e rins

Podem surgir sintomas como dificuldade respiratória, tosse com sangue, fadiga e inchaço.

O prognóstico é bom se o tratamento for iniciado antes da ocorrência de danos graves aos pulmões ou rins.

Doenças auto imunes

Doença de Graves

Glândula tireoide

A glândula tireoide é estimulada e expandida, o que resulta em altos níveis de hormônios tireóideos (hipertireoidismo).

Os sintomas podem incluir aumento da frequência cardíaca, intolerância ao calor, tremores, perda de peso e nervosismo. Com tratamento, o prognóstico é bom.

Tireoidite de Hashimoto

Glândula tireoide

A glândula tireoide apresenta inflamação e lesões, resultando em uma baixa produção de hormônios tireóideos (hipotireoidismo).

Doenças auto imunes

<u>Esclerose múltipla</u>	Cérebro e medula espinhal	<p>Lesiona a cobertura das células nervosas afetadas. Em consequência, as células não conseguem conduzir os sinais nervosos normalmente.</p> <p>Os sintomas incluem fraqueza, sensações anormais, vertigem, problemas visuais, espasmos musculares e incontinência. Os sintomas variam no decorrer do tempo e podem surgir e desaparecer.</p> <p>O prognóstico varia.</p>
<u>Miastenia grave</u>	A ligação entre os nervos e os músculos (junção neuromuscular)	<p>Os músculos, especialmente nos olhos, enfraquecem e se cansam facilmente, mas essa fraqueza varia de intensidade. O padrão de progressão varia muito.</p> <p>Os sintomas geralmente são controlados com fármacos.</p>

Doenças auto imunes

Pênfigo vulgar

Pele

Bolhas grandes se formam na pele e nas mucosas (como na mucosa oral).

A doença pode ser fatal se não for tratada.

Anemia
perniciosa

Determinadas células
do revestimento do
estômago

Lesões nas células do revestimento do estômago dificultam a absorção de vitamina B12. (a vitamina B12 é necessária para a produção de células sanguíneas maduras e para a manutenção das células nervosas). Resulta em anemia, que frequentemente causa fadiga, fraqueza e tonturas. Pode haver lesão nos nervos, resultando em fraqueza e perda de sensação. Sem tratamento, a medula espinal pode sofrer lesões, o que pode contribuir para a perda de sensibilidade, fraqueza e incontinência urinária. Aumenta o risco de câncer de estômago. Caso contrário, com tratamento, o prognóstico é bom.

Doenças auto imunes

Artrite reumatoide

Articulações ou outros tecidos, como os tecidos dos pulmões, nervos, pele e coração

É possível haver muitos sintomas. Estes incluem febre, fadiga, dor articular, rigidez articular, deformação articular, falta de ar, perda de sensibilidade, fraqueza, erupções cutâneas, dor no peito e articulações e tendões inchados. O prognóstico varia.

Lúpus eritematoso sistêmico (LES ou lúpus)

Articulações, rins, pele, pulmões, coração, cérebro e células sanguíneas

Embora inflamadas, as articulações não sofrem deformações.

Podem ocorrer sintomas de anemia, como fadiga, fraqueza e tontura, e sintomas de doenças renais, pulmonares ou cardíacas, como fadiga, falta de ar, prurido e dor no peito.

Pode surgir urticária.

A perda de cabelo é comum.

O prognóstico varia muito, mas a maioria das pessoas pode levar uma vida ativa apesar das crises ocasionais do lúpus.

Doenças auto imunes

Vasculite

Vasos sanguíneos

A vasculite pode afetar os vasos sanguíneos em uma parte do corpo (como nervos, cabeça, pele, rins, pulmões ou intestino) ou em várias partes. Há vários tipos.

Os sintomas (como urticária, dor abdominal, perda de peso, dificuldade respiratória, tosse, dor no peito, dor de cabeça, perda de visão e sintomas de lesão nervosa ou insuficiência renal) dependem da parte do corpo afetada.

O prognóstico depende da causa e da quantidade de tecido lesionado. Normalmente o prognóstico é muito melhor com tratamento.

Autoimunidade

- A maioria das doenças autoimunes é consequência de características poligênicas, nas quais os indivíduos afetados herdam polimorfismos genéticos múltiplos que contribuem para a suscetibilidade da doença.
- Dentre os genes que estão associados à autoimunidade, as mais fortes são com os genes MHC.

Autoimunidade

Polimorfismos Genéticos Não HLA Seleccionados Associados às Doenças Autoimunes

Gene de Interesse	Função	Doenças
Genes Envolvidos na Regulação Imunológica		
<i>PTPN22</i>	Proteína tirosinofosfatase; papel na sinalização de receptores de células T e B	DM1, AR, DII
<i>CD2/CD58</i>	Coestimuladores de células T	AR, EM
<i>IL23R</i>	Componente do receptor de IL-23; participa na produção e manutenção das células T_H17	DII, PS, EA
<i>IL10</i>	Regula negativamente a expressão de coestimuladores, moléculas MHC, IL-12 em células dendríticas; inibe as respostas T_H1	DII, SLE, DM1
<i>CTLA4</i>	Receptor inibitório de células T, molécula efetora de células T regulatórias	DM1, AR
<i>IL2/IL21</i>	Fatores de crescimento e diferenciação para células T; IL-2 está envolvida na manutenção de Tregs funcionais	DII, DCE, AR, DM1, EM
<i>IL12B</i>	Subunidade p40 da IL-12 (citocina indutora de T_H1) e IL-23 (citocina indutora de T_H17)	DII, PS
<i>BLK</i>	Tirosinoquinase de linfócito B, envolvida na ativação da célula B	SLE, AR
<i>IL2RA</i>	Cadeia α de receptor de IL-2 (CD25); papel na ativação da célula T e na manutenção de células T regulatórias	EM, DM1
Genes Envolvidos nas Respostas a Microrganismos		
<i>NOD2</i>	Sensor citoplasmático de bactéria	DII
<i>ATG16</i>	Autofagia (destruição de microrganismos, manutenção da integridade das células epiteliais)	DII
<i>IRP5, IFIH1</i>	Respostas do interferon tipo I a vírus	SLE

HLA = Antígeno Leucocitário Humano

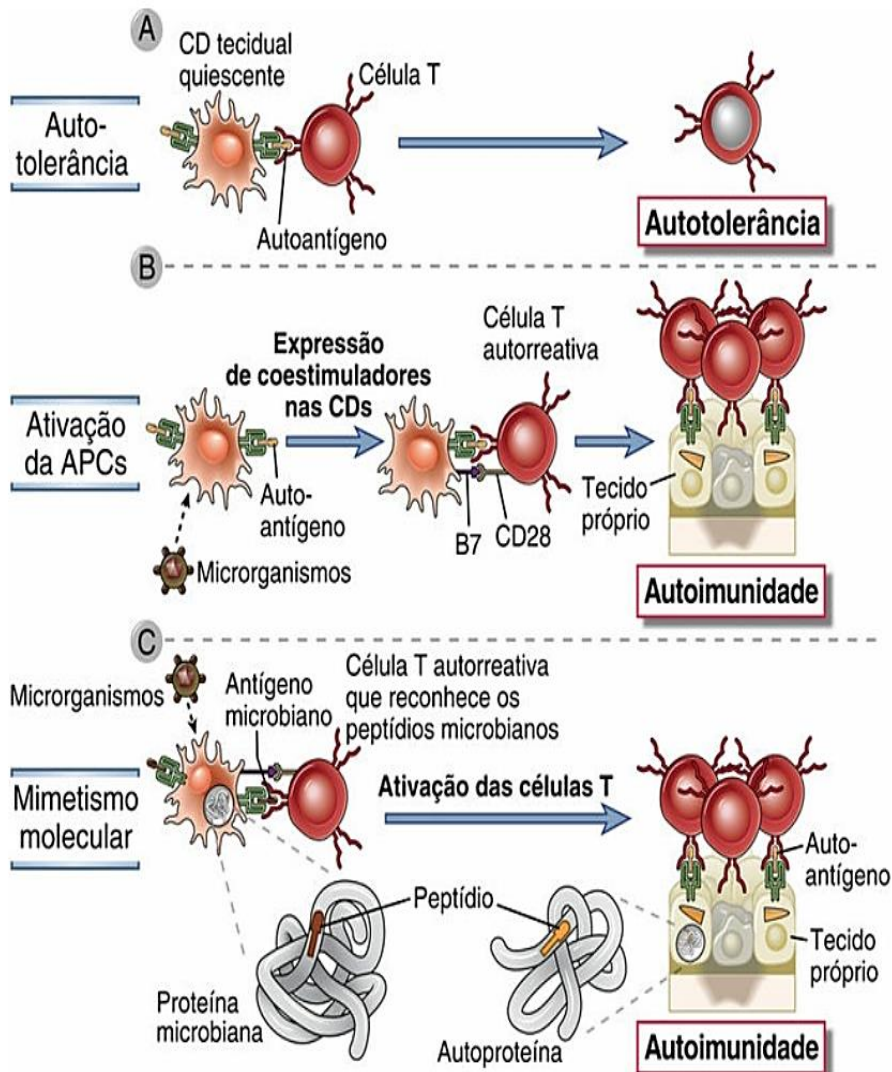
Os genes HLA possuem uma grande variedade entre indivíduos e dando especificidade a cada célula de nosso organismo

Autoimunidade

Exemplos de Mutações de Gene Único que Causam Doenças Autoimunes

Gene	Fenótipo de Camundongo Mutante ou Deficiente	Mecanismo de Falha da Tolerância	Doença Humana?
<i>AIRE</i>	Destruição de órgãos endócrinos por anticorpos, linfócitos	Falência da tolerância central	Síndrome poliendócrina autoimune (SPA)
<i>C4</i>	SLE	Remoção defeituosa dos complexos imunológicos; falha na tolerância da célula B	SLE
<i>CTLA4</i>	Linfoproliferação; infiltrados de células T em múltiplos órgãos, especialmente no coração; letal de 3 a 4 semanas	Falha na anergia de células T CD4 ⁺ ; função defeituosa das células T regulatórias	Polimorfismos de CTLA4 associados a várias doenças autoimunes
<i>FAS/FASL</i>	Anti-DNA e outros autoanticorpos; nefrite mediada por complexo imune; artrite; linfoproliferação	Deleção defeituosa de células B autorreativas anérgicas; deleção reduzida de células T CD4 ⁺ maduras	Síndrome linfoproliferativa autoimune (ALPS)
<i>FOXP3</i>	Infiltrados linfocíticos em órgãos múltiplos, deletério	Deficiência de células T regulatórias funcionais	IPEX
<i>IL2</i> , <i>IL2Rα/β</i>	Doença inflamatória intestinal; autoanticorpos antieritrócitos e anti-DNA	Defeitos no desenvolvimento, sobrevivência ou função das células T regulatórias	Nenhuma conhecida
<i>SHPI</i>	Autoanticorpos múltiplos	Falha na regulação negativa de células B	Nenhuma conhecida

Papel das Infecções na Autoimunidade



A) O encontro do LT autorreativo com um autoantígeno apresentado por uma APC quiescente com deficiência de coestimulador leva a tolerância periférica por anergia.

B) Micro-organismos ativam APCs para expressarem coestimuladores; quando essas APCs apresentam autoantígenos. Os LT autorreativos são ativados em vez de se tornarem tolerantes (autoimunidade).

C) Antígenos microbianos apresentam reação-cruzada com autoantígenos (mimetismo molecular). Respostas imunológicas iniciadas por micro-organismos ativam LT específicas para autoantígenos (autoimunidade).