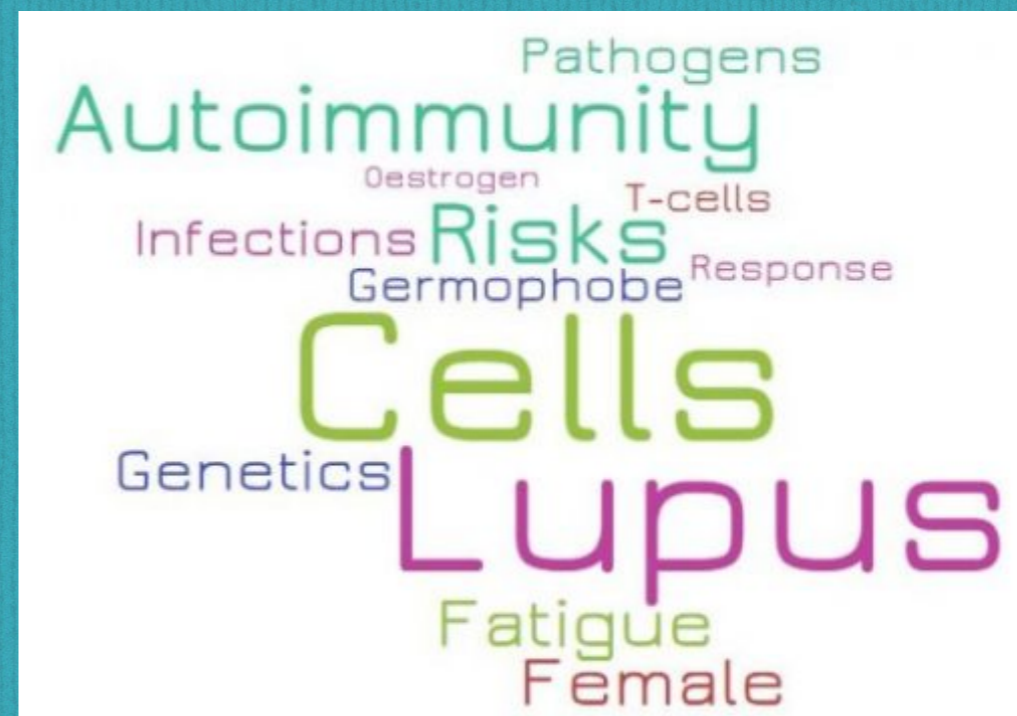


Curso de Ciências Biológicas
Disciplina BMI-296 – Imunologia básica



Aula 11 – Doenças Imunes

Alessandra Pontillo

Lab. Imunogenética/Dep.Imunologia/ICB/USP

Resposta imune

Benéfica → Eliminação patógeno/dano & ripristino da homeostasia

Patológica { Não eliminação do patógeno/dano

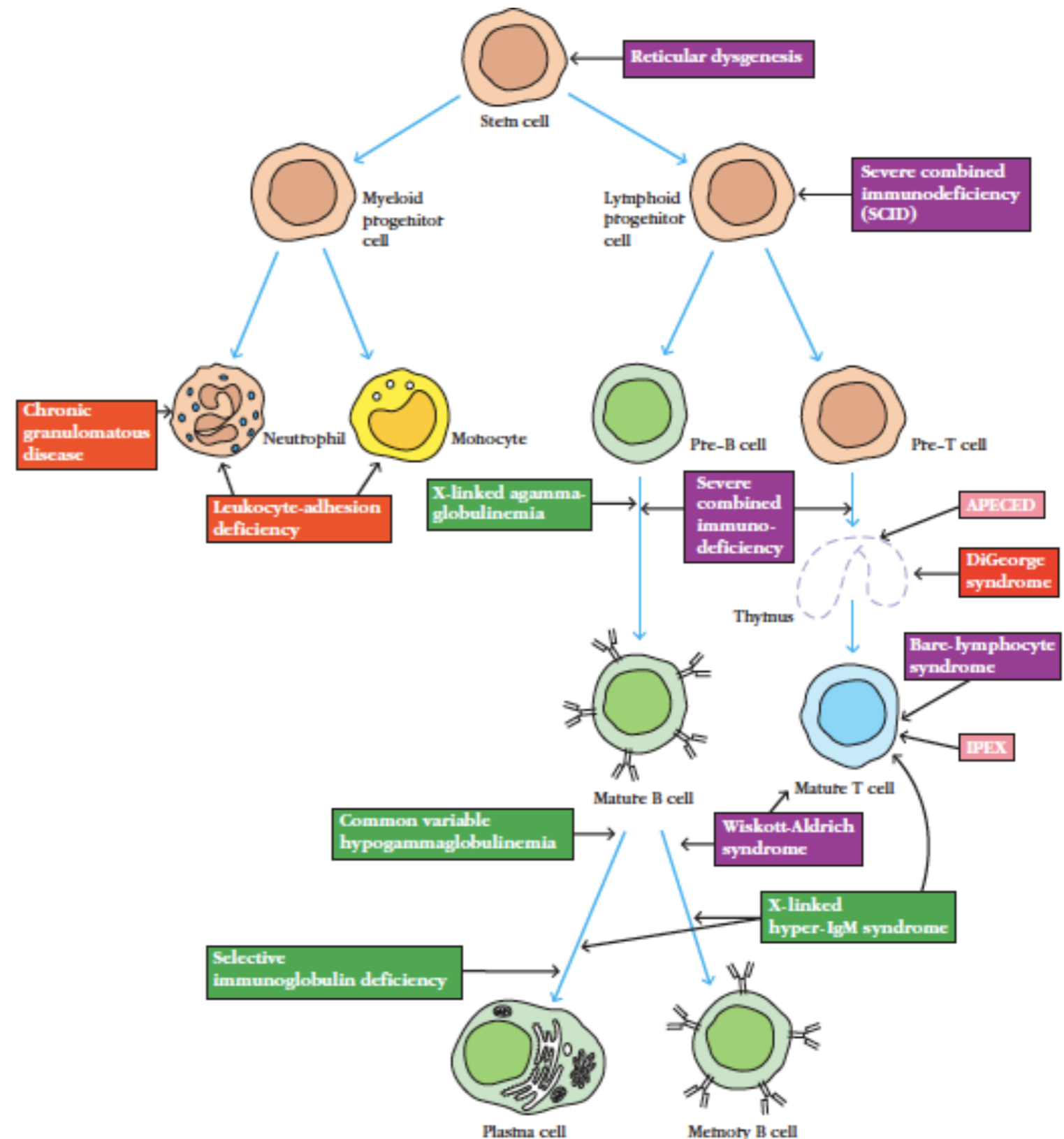
Imunodeficiencias
Falha nos mecanismos imunológicos

Reação excessiva & dano tecidual

Reações de hipersensibilidade
Dano è causado por mecanismos imunológicos "normais"

Imunodeficiências (ver aula 10)

- ◆ defeito em 1 ou mais componentes do sistema imune
- ◆ defeito na (1) maturação ou (2) ativação das células ou no (3) mecanismo efetor da imunidade inata ou adaptativa.
- ◆ resposta imune comprometida
- ◆ classificadas em
 - ▶ primárias ou congênitas (PID)
 - ▶ secundárias ou adquiridas



Reações de hipersensibilidade

causas { Reações antimicrobianas excessivas
Autoimunidade (reação contra o "self")
Reação anômala contra Ag ambientais

caraterísticas { Mediada por AC ou Linfócitos T
Inflamação

Doenças inflamatórias imuno-mediadas (dano tecidual)

Tendência a ser crônicas e progressivas

Reações de hipersensibilidade

Distúrbios causados por respostas do sistema imune;

- Tipo de resposta imune
- Localização e natureza do antígeno

Tipos: I, II, III e IV;

Alvos:

- Auto-antígenos
- Patógenos
- Substâncias não infecciosas (ambientais): químicos, fármacos, compostos naturais

Reações de hipersensibilidade

Tipo I (reação alérgica)

Tipo II

Tipo III

Tipo IV

<p>Type I Allergy and Atopy</p>	<p>Type II Antibody-mediated hypersensitivity</p>	<p>Type III Immune complex-mediated hypersensitivity</p>	<p>Type IV Delayed type hypersensitivity (DTH)</p>	
Immune mediator	IgE	IgG or IgM	Immune complexes	T cells
Mechanism	Ag induces cross-linking of IgE bound to mast cells and basophils with release of vasoactive mediators.	Ab directed against cell surface antigens mediates cell destruction via complement activation or ADCC.	Ag-Ab complexes deposited in various tissues induce complement activation and an ensuing inflammatory response mediated by massive infiltration of neutrophils.	Sensitized T cells (T_H1 , T_H2 and others) release cytokines that activate macrophages or T_C cells which mediate direct cellular damage.
Typical manifestations	Includes systemic anaphylaxis and localized anaphylaxis such as hay fever, asthma, hives, food allergies, and eczema.	Includes blood transfusion reactions, erythroblastosis fetalis, and autoimmune hemolytic anemia.	Includes localized Arthus reaction and generalized reactions such as serum sickness, necrotizing vasculitis, glomerulonephritis, rheumatoid arthritis, and systemic lupus erythematosus.	Includes contact dermatitis, tubercular lesions, and graft rejection.

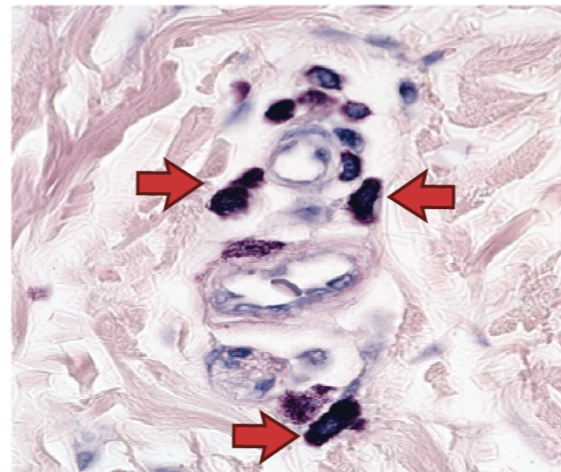
Hipersensibilidade tipo I

A hipersensibilidade imediata é uma reação imunológica desencadeada por ligação de Ag a IgE pre-fixada a mastocitos, que leva a liberação de mediadores inflamatórios

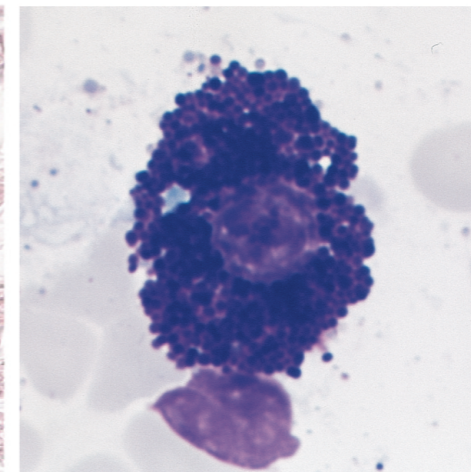
Os indivíduos suscetíveis a reações de HSI são chamados de atópicos e podem ter mais IgE e/ou mais rec x IgE. A síntese de IgE é induzida pelo Ag e citocinas Th2 esp IL4

- Predisposição genética
- Antígenos são chamados de alérgenos
- Ativação de células TH2
- Reações vasculares e do músculo liso
- Acompanhada de fase tardia

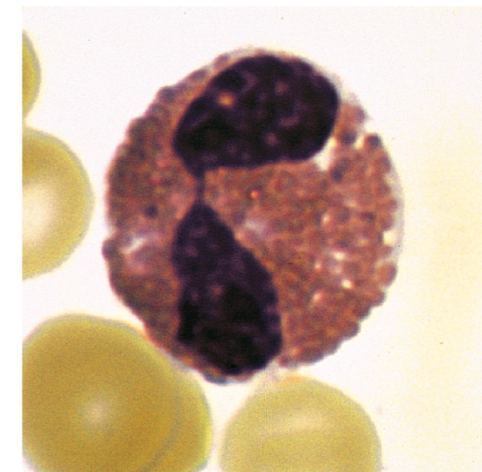
Mast cell



Basophil

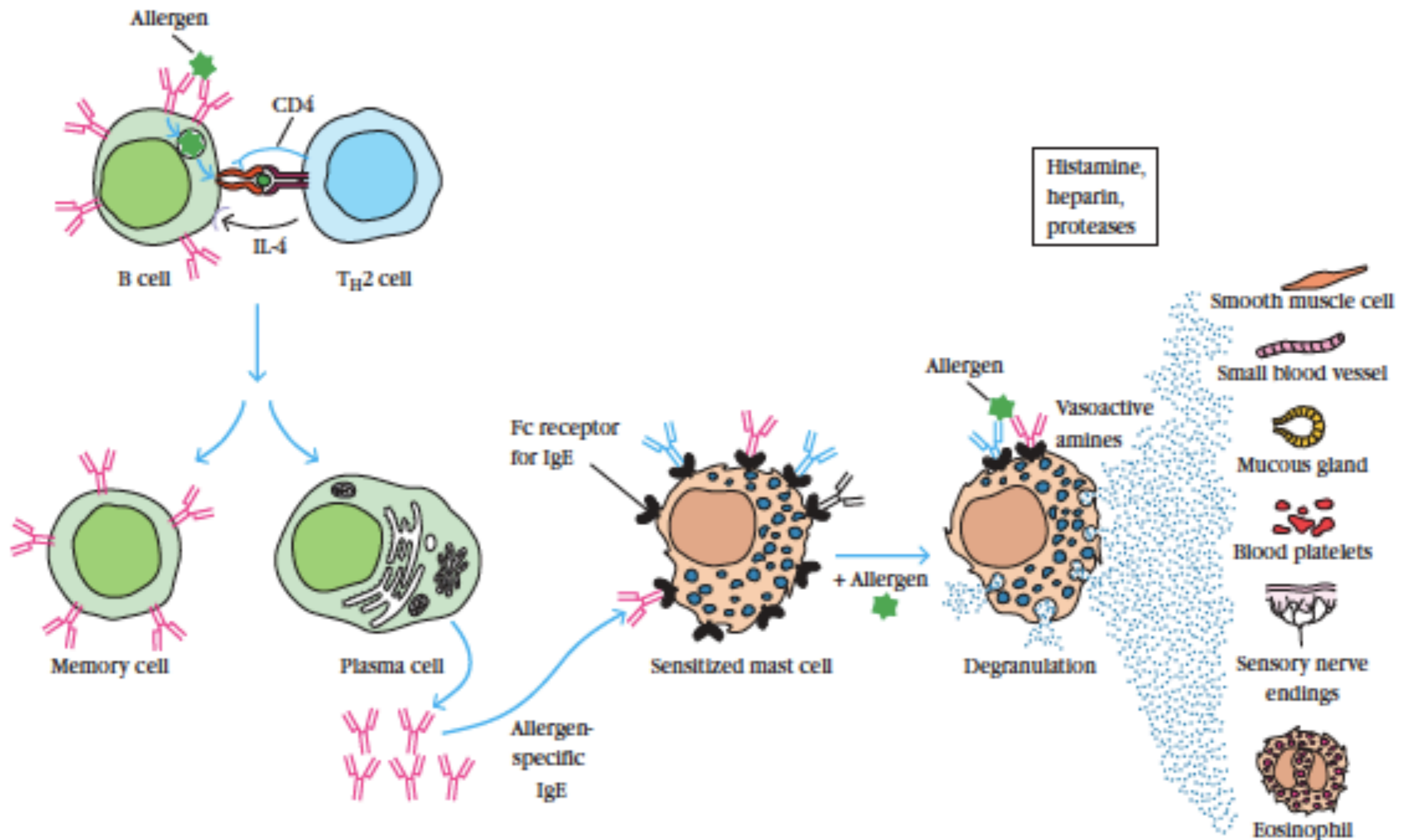


Eosinophil

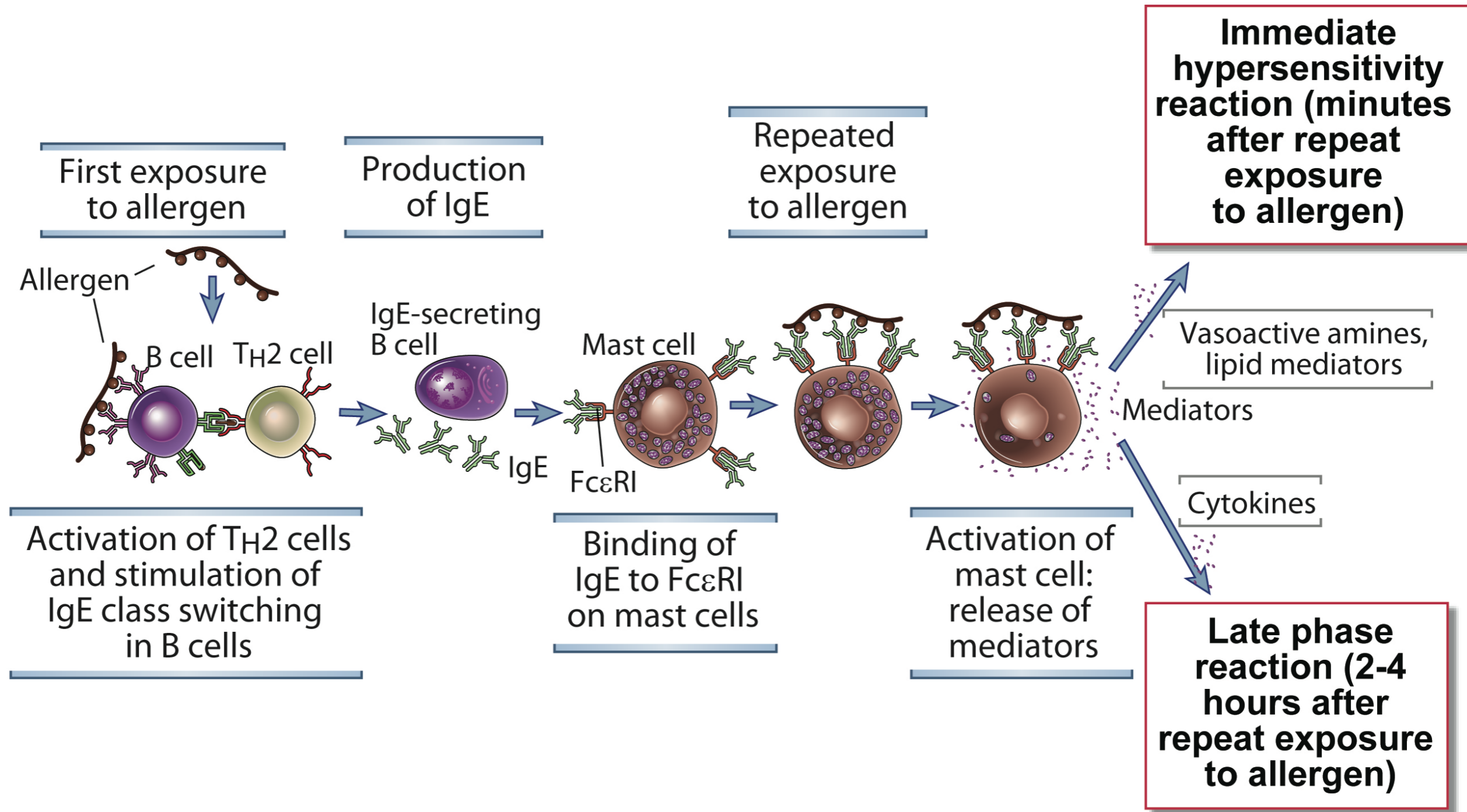


Manifestações Clínicas: Asma
Rinite alérgica
Anafilaxia sistêmica

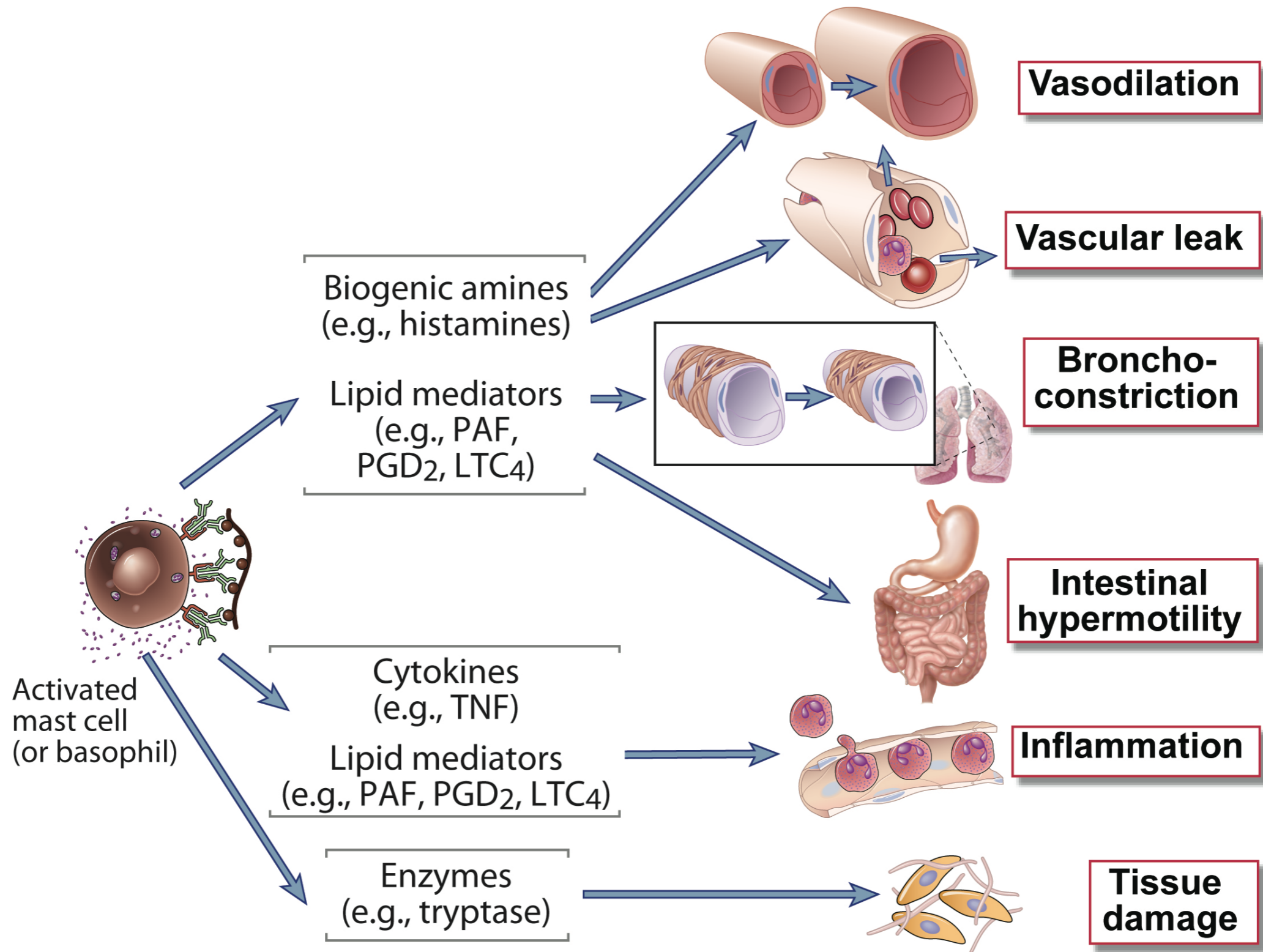
Hipersensibilidad tipo I



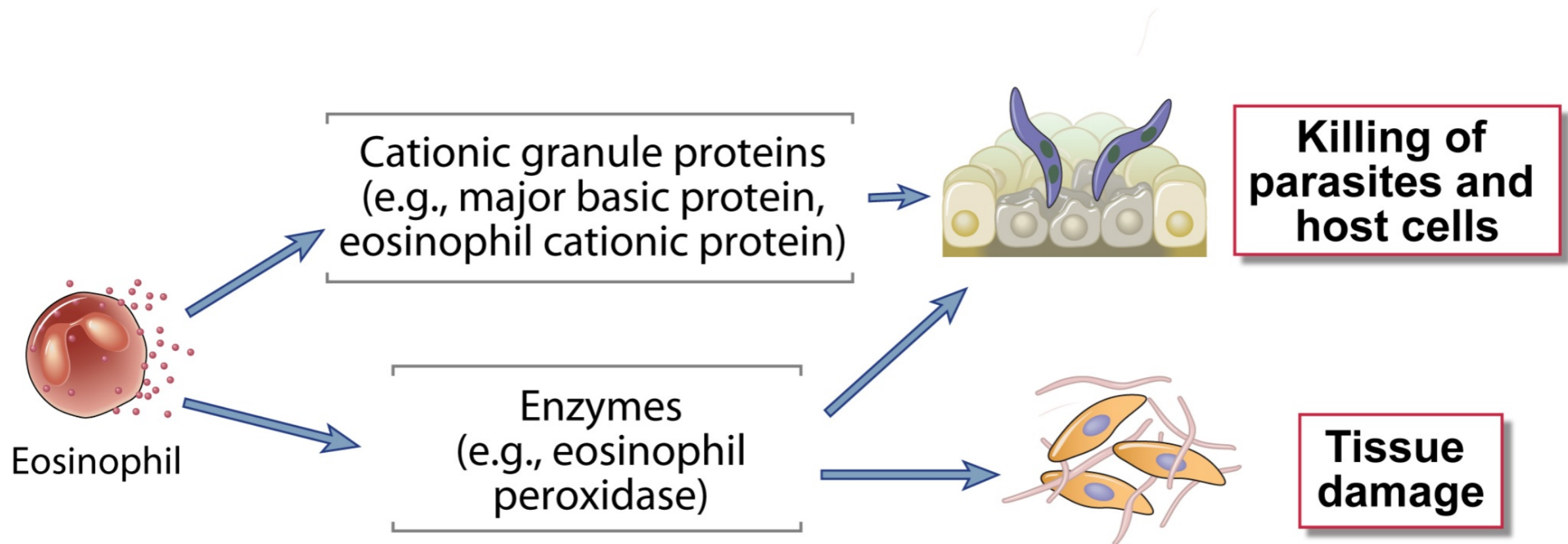
Hipersensibilidad tipo I



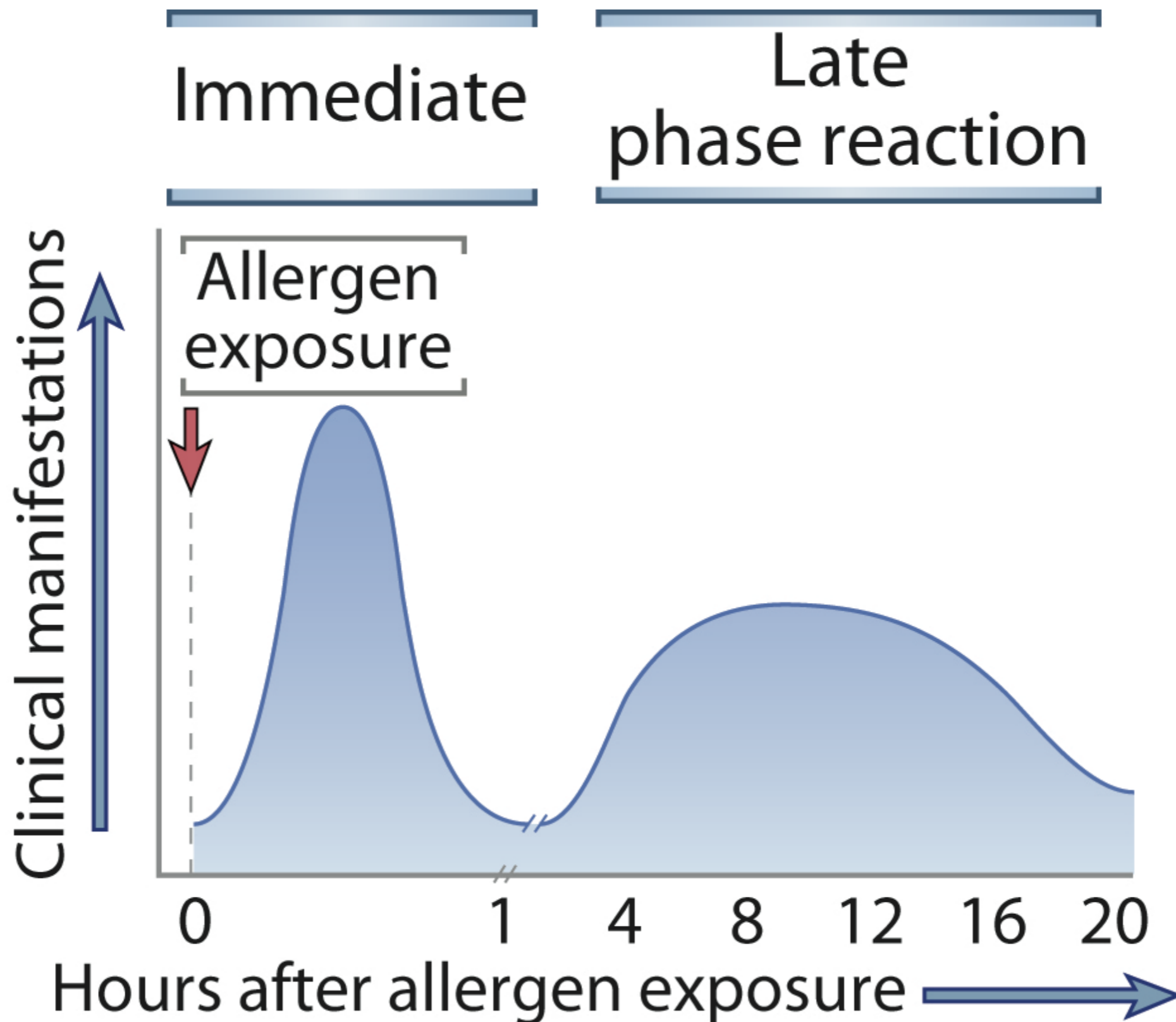
Hipersensibilidade tipo I



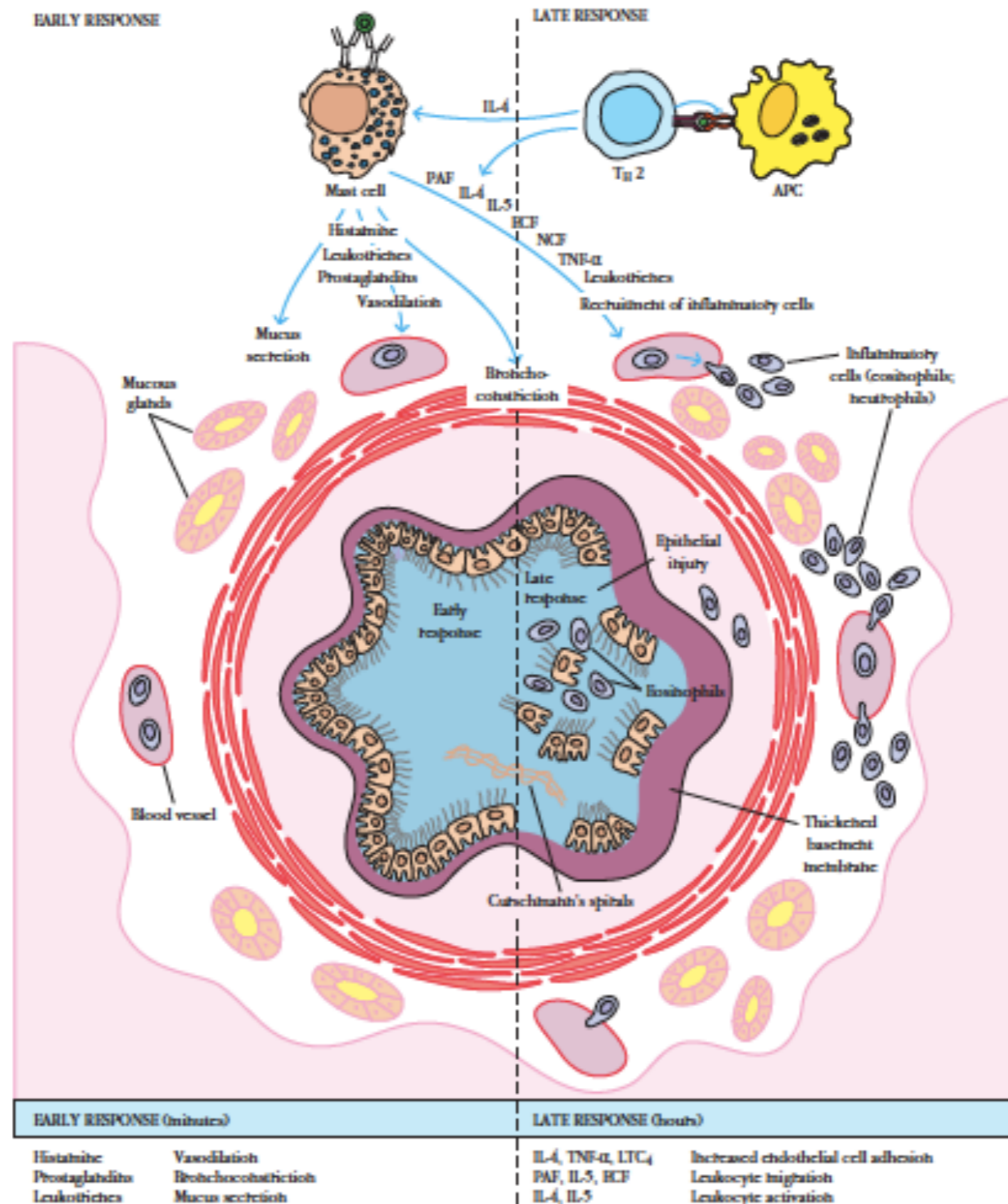
Hipersensibilidad tipo I



Hipersensibilidad tipo I

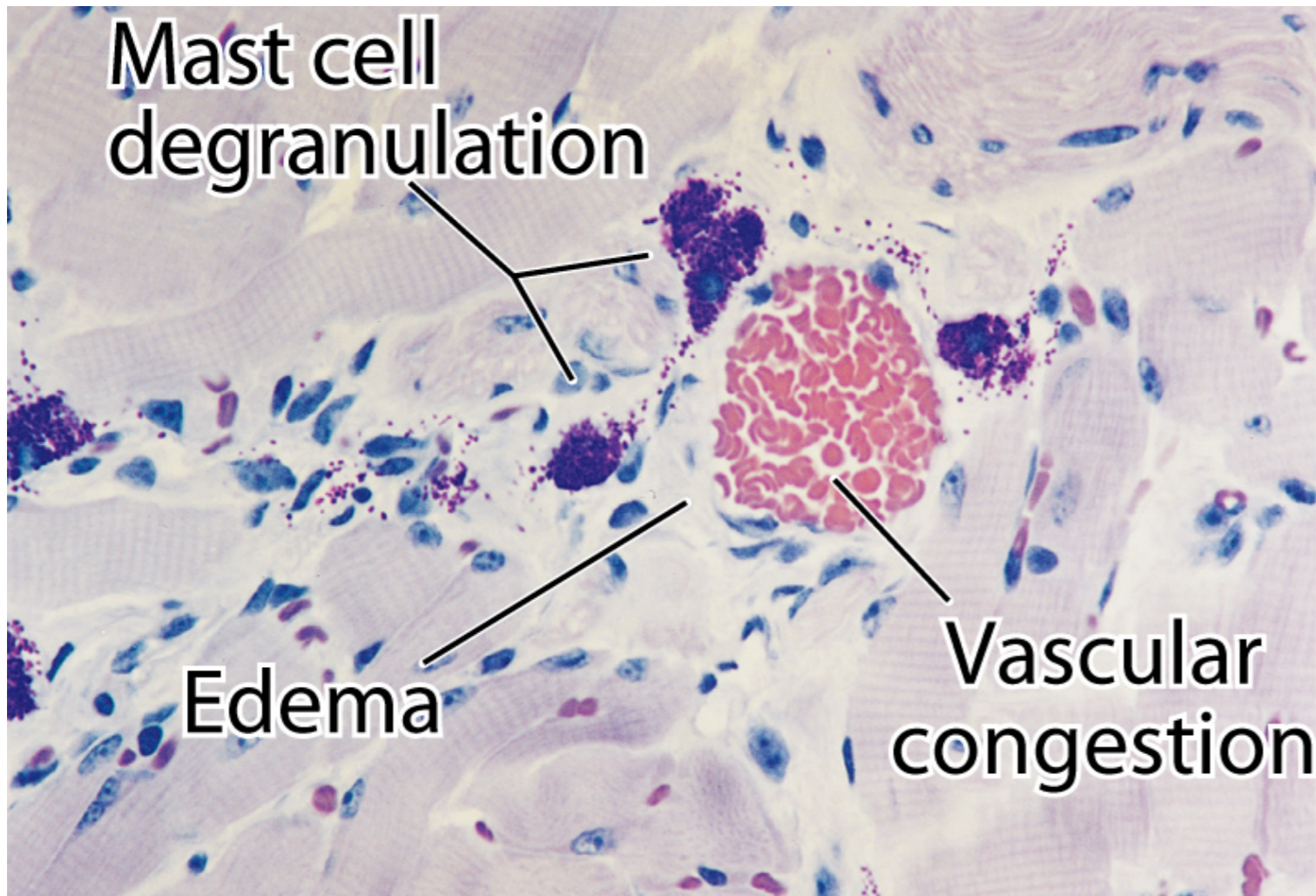


Resposta inflamatória na asma

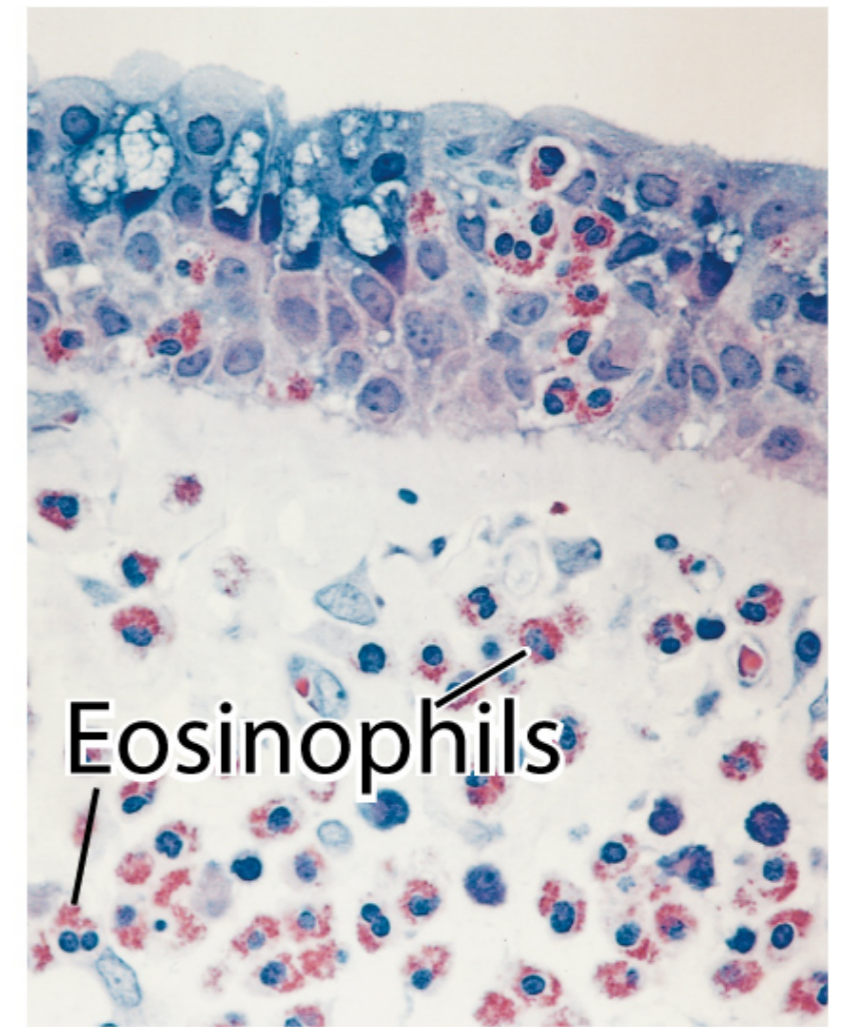


Resposta inflamatória na asma

Immediate



Late
phase reaction



Hipersensibilidade tipo II

Reações mediadas por anticorpos (AC), diferentes da IgE, contra

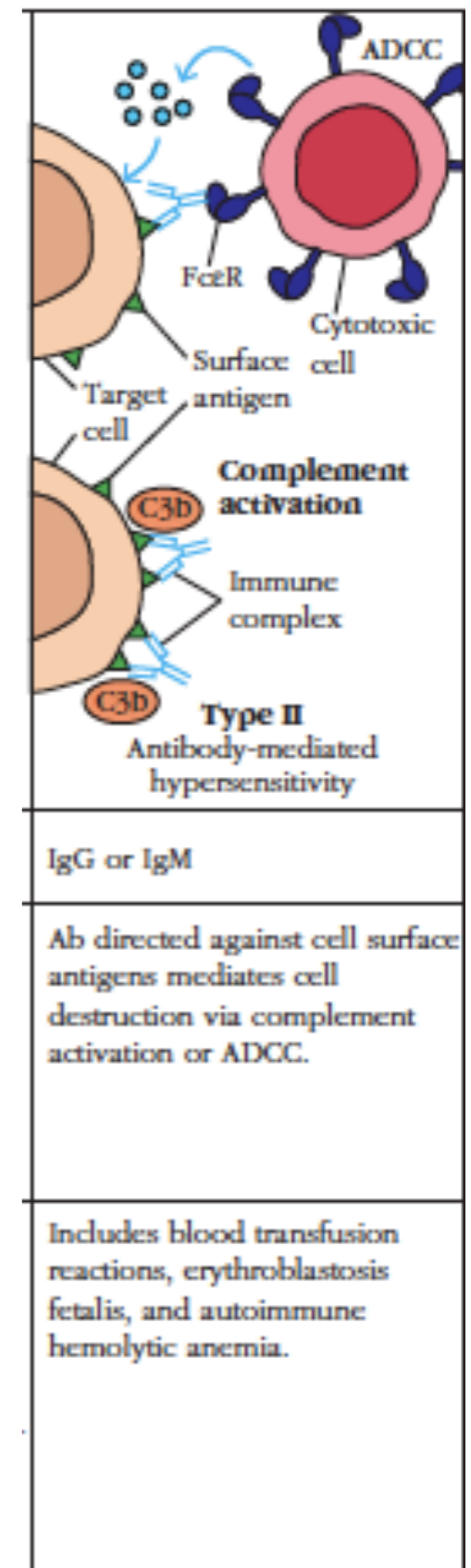
- Ag teciduais (tAg)
- Ag solúveis (sAg)

Mecanismos de dano compreendem:

1. AC/Ag ativa o complemento
Levando a fagocitose/ou lise

2. AC/Ag ativa ADCC

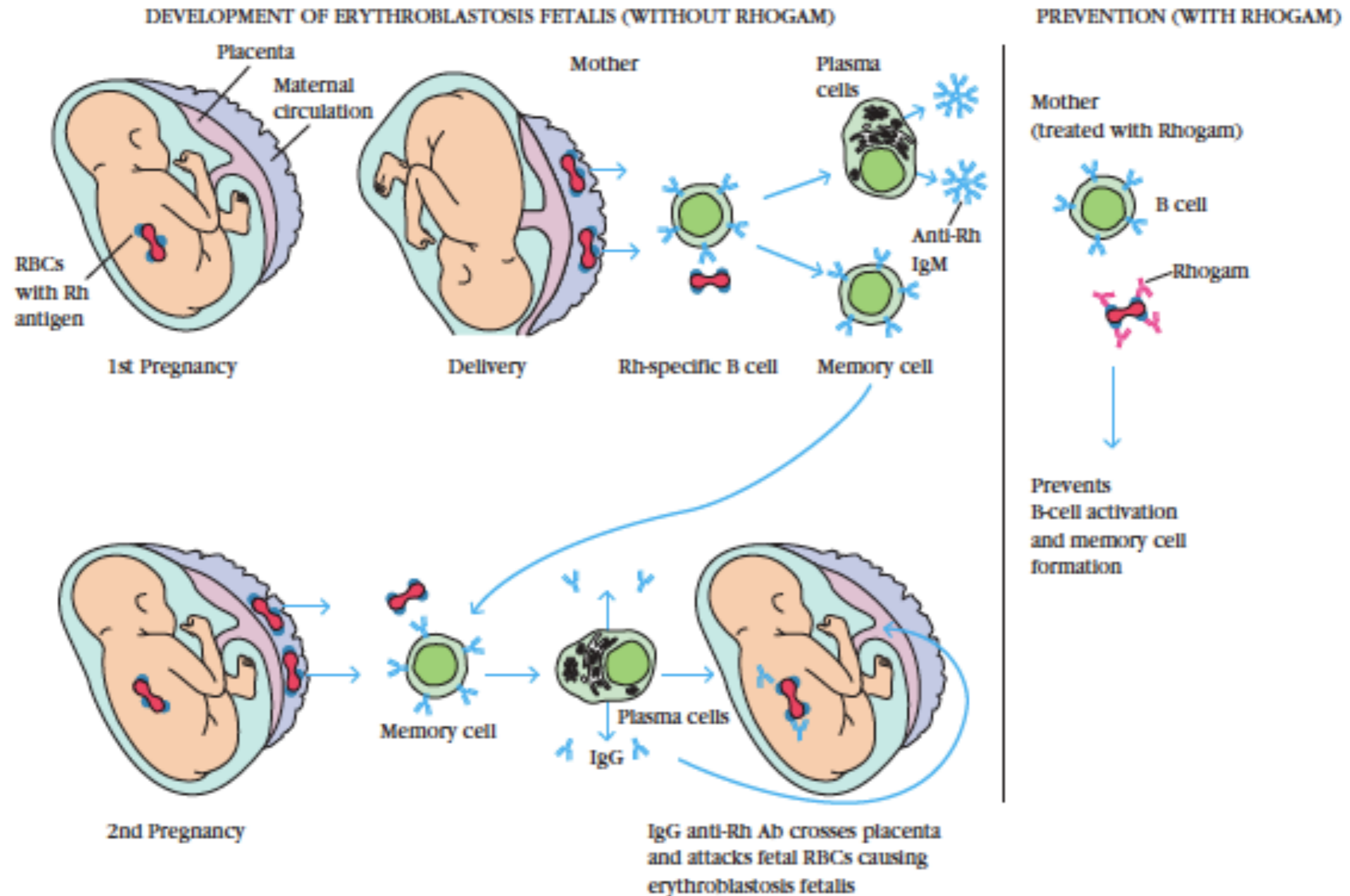
Manifestações Clínicas: Reações de transfusão de sangue (ABO)
Eritroblastose fetal (Rh)
Anemia hemolítica
Glomerulonefrite



Hipersensibilidade tipo II

Disease	Target Antigen	Mechanisms of Disease	Clinicopathologic Manifestations
Autoimmune hemolytic anemia	Erythrocyte membrane proteins (Rh blood group antigens, I antigen)	Opsonization and phagocytosis of erythrocytes, complement-mediated lysis	Hemolysis, anemia
Autoimmune thrombocytopenic purpura	Platelet membrane proteins (gpIIb-IIIa integrin)	Opsonization and phagocytosis of platelets	Bleeding
Pemphigus vulgaris	Proteins in intercellular junctions of epidermal cells (desmoglein)	Antibody-mediated activation of proteases, disruption of intercellular adhesions	Skin vesicles (bullae)
Vasculitis caused by ANCA	Neutrophil granule proteins, presumably released from activated neutrophils	Neutrophil degranulation and inflammation	Vasculitis
Goodpasture's syndrome	Non-collagenous NC1 protein of basement membrane in glomeruli and lung	Complement- and Fc receptor-mediated inflammation	Nephritis, lung hemorrhage
Acute rheumatic fever	Streptococcal cell wall antigen; antibody cross-reacts with myocardial antigen	Inflammation, macrophage activation	Myocarditis, arthritis

Eritroblastose fetal



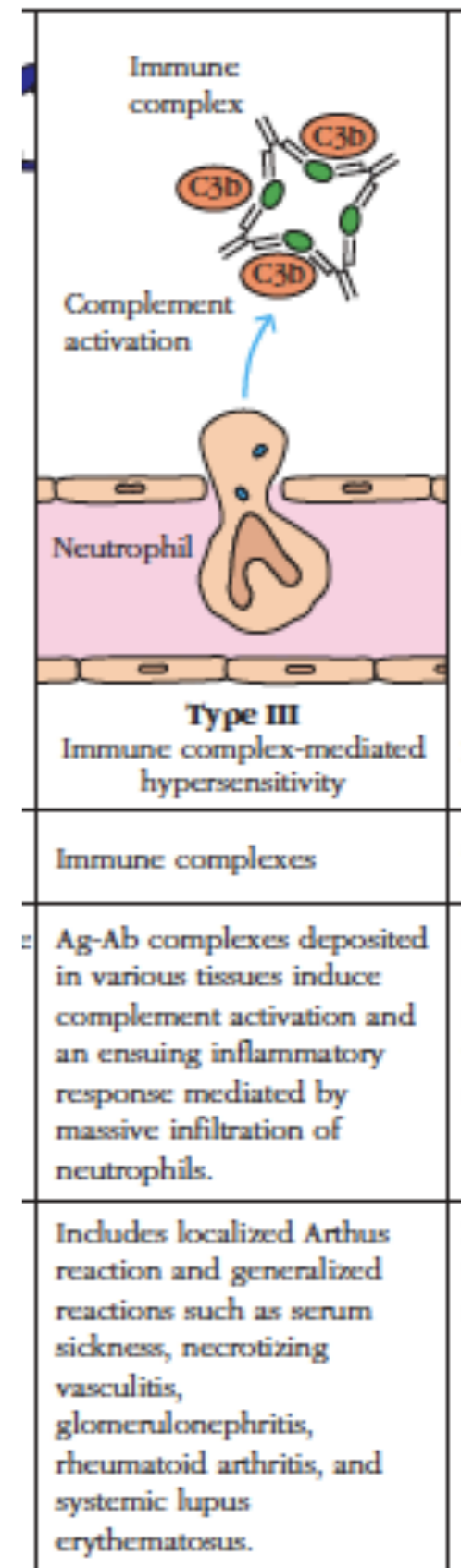
Hipersensibilidade tipo III

Reação da imunocomplexos

1. Causada por IC formados por IgG ou IgM e Ag solúveis
2. AC ligados a Ag podem ser próprios ou não
3. Grandes IC se formam normalmente durante a resposta imune e são eliminados por fagocitose
4. Em excesso de Ag se formam pequenos IC que não conseguem ser eliminados e se depositam
5. In presença de Ag cationicos (+) se estabelecem uma ligação forte com as membranas basais (-)

causas podem ser:

- a) infecção persistente (antigeno microbiano)
- b) defeito intrínseco no sistema de depuração ou no sistema fagocítico
- c) extrínseco (antigeno ambiental)



Hipersensibilidade tipo III

Patologias da hipersensibilidade tipo III

Disease	Antigen Involved	Clinicopathologic Manifestations
Systemic lupus erythematosus	DNA, nucleoproteins, others	Nephritis, arthritis, vasculitis
Polyarteritis nodosa	Hepatitis B virus surface antigen	Vasculitis
Poststreptococcal glomerulonephritis	Streptococcal cell wall antigens; may be "planted" in glomerular basement membrane	Nephritis
Serum sickness	Various proteins	Arthritis, vasculitis, nephritis

Hipersensibilidade tipo IV

1. Hipersensibilidade do tipo tardia (DTH) 24-48 horas
2. Caracterizada por endurecimento e eritema
3. Causada por **linfocitos T**
4. Th1 ou Th17 -> IFN- γ -> inflamação
5. CTL-> lise celular
6. a persistência do Ag resulta na formação de granulomas e por vezes inflamação crónica.
7. Frequentemente ocorre fibrose como resultado de secreção de citocinas e fatores de crescimento para macrófagos

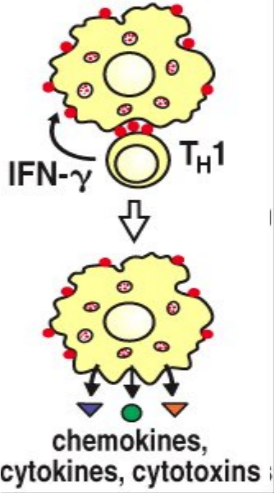
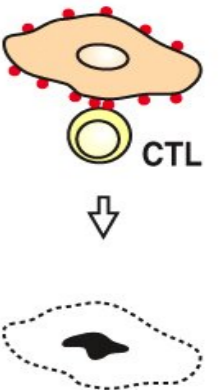
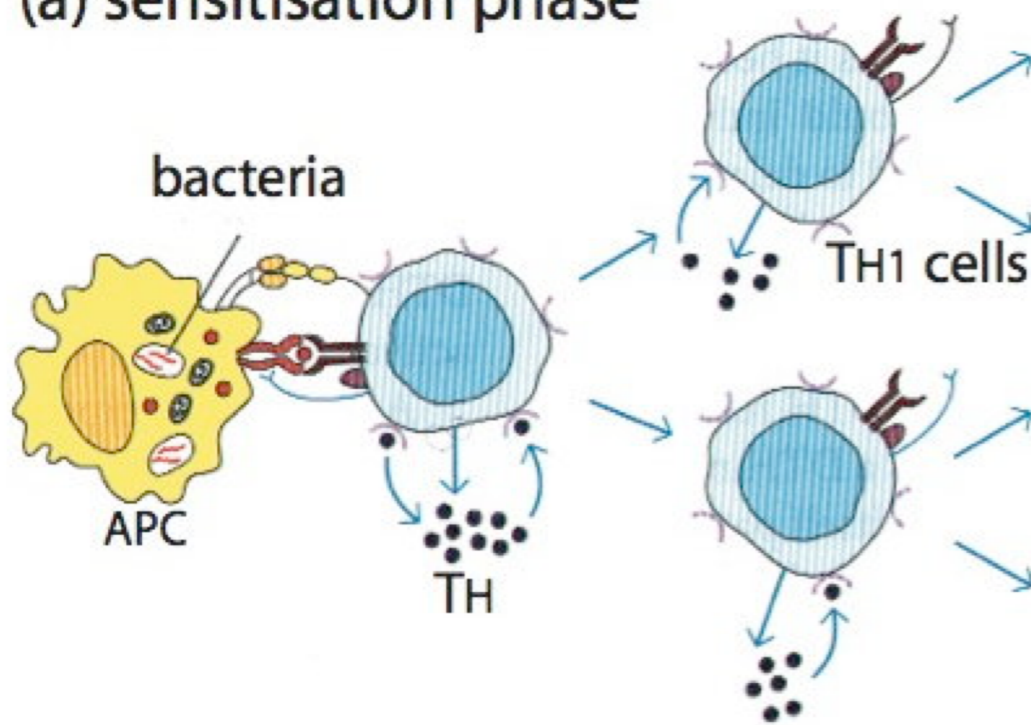
Immune reactant	Th1 cells	CTL
Antigen	Soluble antigen	Cell-associated antigen
Effector mechanism	Macrophage activation	Cytotoxicity
	 <p>IFN-γ Th1 chemokines, cytokines, cytotoxins</p>	 <p>CTL</p>
Example of hypersensitivity reaction	Contact dermatitis, tuberculin reaction	Contact dermatitis

Figure 12-2 Immu

Hipersensibilidade tipo IV

Pathogenesis of type IV hypersensitivity

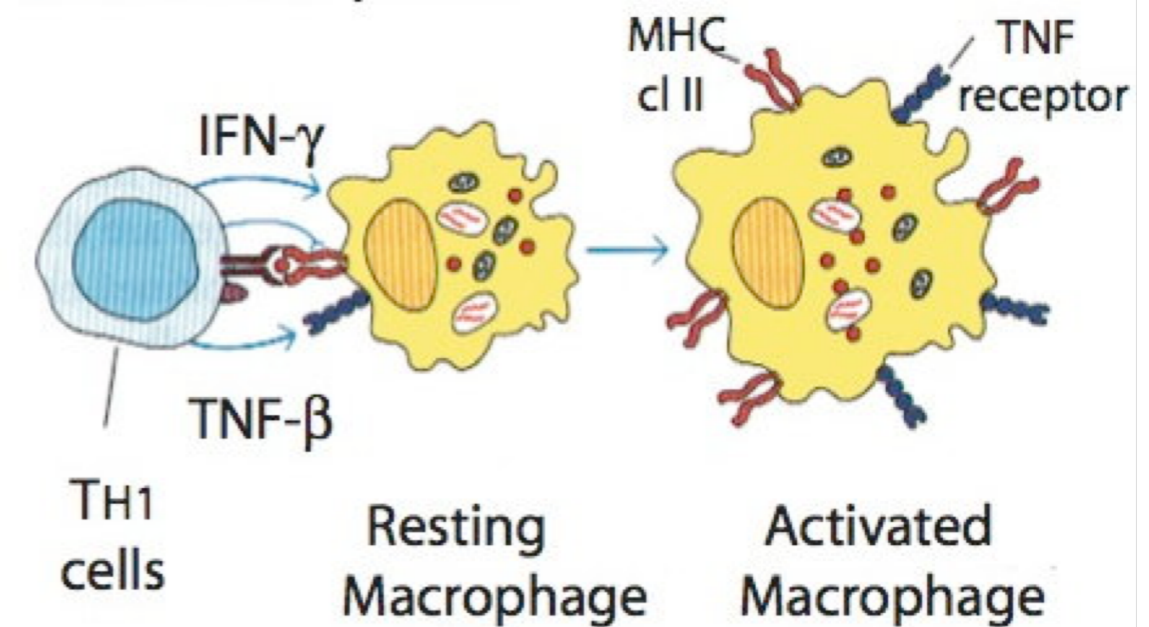
(a) sensitisation phase



APCs:
Macrophages

DTH Cells:
TH1

(b) effector phase



TH1 products:
IFN- γ , TNF- β , IL-2, IL-3,
IL-8, MCAF, MIF

Macrophage activation:
MHC class II, TNF receptor,
oxygen radicals, nitric oxide

Hipersensibilidade tipo IV

Type IV hypersensitivity reactions are mediated by antigen-specific effector T cells		
Syndrome	Antigen	Consequence
Delayed-type hypersensitivity	Proteins: Insect venom Mycobacterial proteins (tuberculin, lepromin)	Local skin swelling: Erythema Induration Cellular infiltrate Dermatitis
Contact hypersensitivity	Haptens: Pentadecacatechol (poison ivy) DNFB Small metal ions: Nickel Chromate	Local epidermal reaction: Erythema Cellular infiltrate Vesicles Intraepidermal abscesses
Gluten-sensitive enteropathy (celiac disease)	Gliadin	Villous atrophy in small bowel Malabsorption

Figure 12-24 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Patologias do sistema imune

Causas

Mutações genéticas
Alterações secundarias
(infecções, dano tecidual)



Imunodeficiências
Falha nos mecanismos imunológicos

Reação contra

- Ag ambientais (alergias)
- Ag próprios (autoimunidade)



Reações de hipersensibilidade
Dano é causado por mecanismos
imunológicos "normais"

Alergia

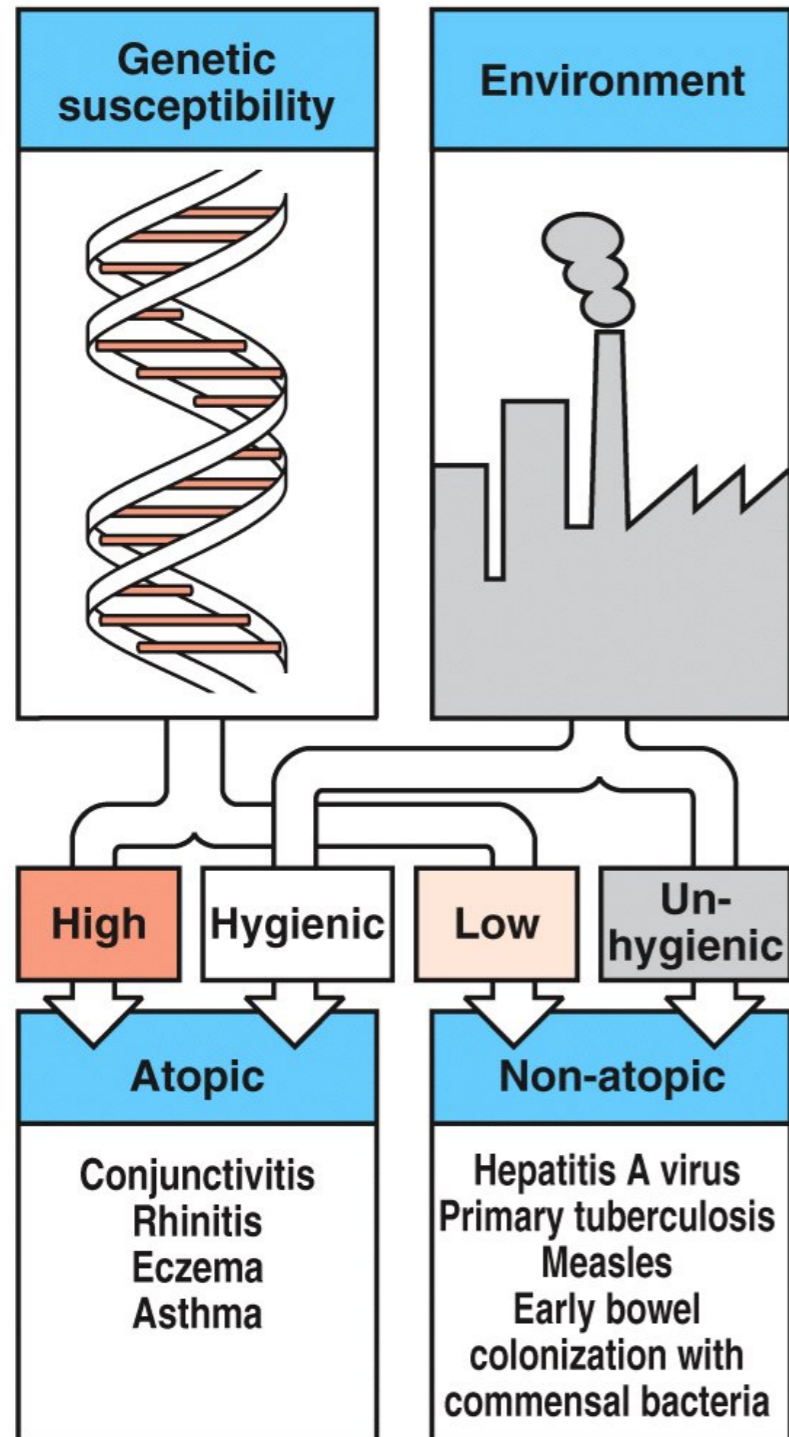


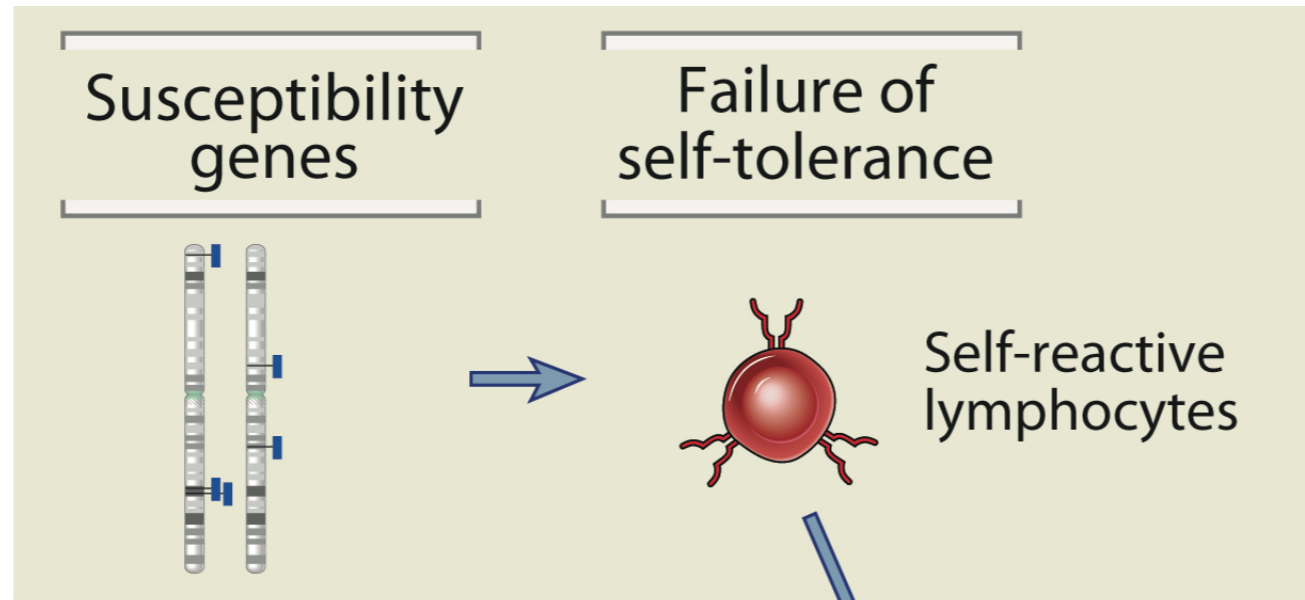
Figure 12-9 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

TABLE 15-1

Common allergens associated with type I hypersensitivity

Plant pollens	Foods
Rye grass	Nuts
Ragweed	Seafood
Timothy grass	Eggs
Birch trees	Peas, Beans
Drugs	Milk
Penicillin	
Sulfonamides	Insect products
Local anesthetics	Bee venom
Salicylates	Wasp venom
	Ant venom
Mold spores	Cockroach calyx
Animal hair and dander	Dust mites
Latex	
Foreign serum	
Vaccines	

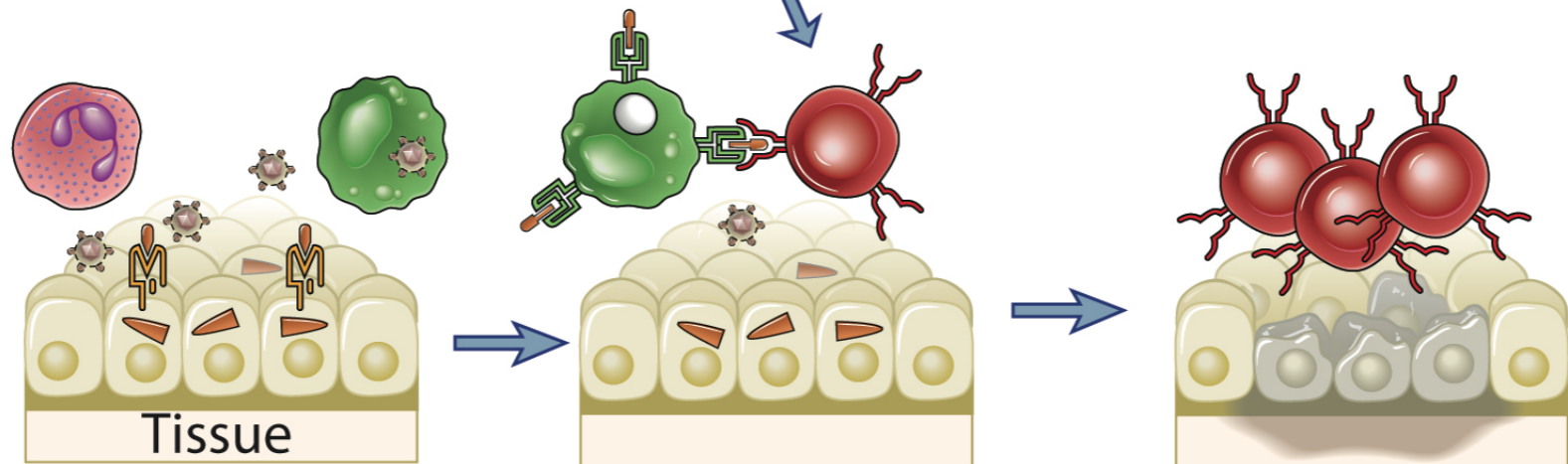
Autoimunidade



- ✓ Perda de tolerancia a Ag proprios
- ✓ Falha nos mecanismos de tolerancia (educação dos linfocitos)

Genetic susceptibility

Infection, injury



Infections, tissue injury

Activation of tissue APCs

Influx of self-reactive lymphocytes into tissues

Activation of self-reactive lymphocytes

Tolerância a Ag próprios

- Não responsividade a Ag “próprios”
- Tolerância a Ag próprios é um estado imunitário mantido por mecanismos de **tolerância central**: eliminação de linfócitos auto-reativos por **deleção clonal** (Timo e MO)
- Os linfócitos que escapam à tolerância central nos órgãos linfóides primários são eliminados ou inibidos nos órgãos linfóides periféricos, através de mecanismos de **tolerância periférica**

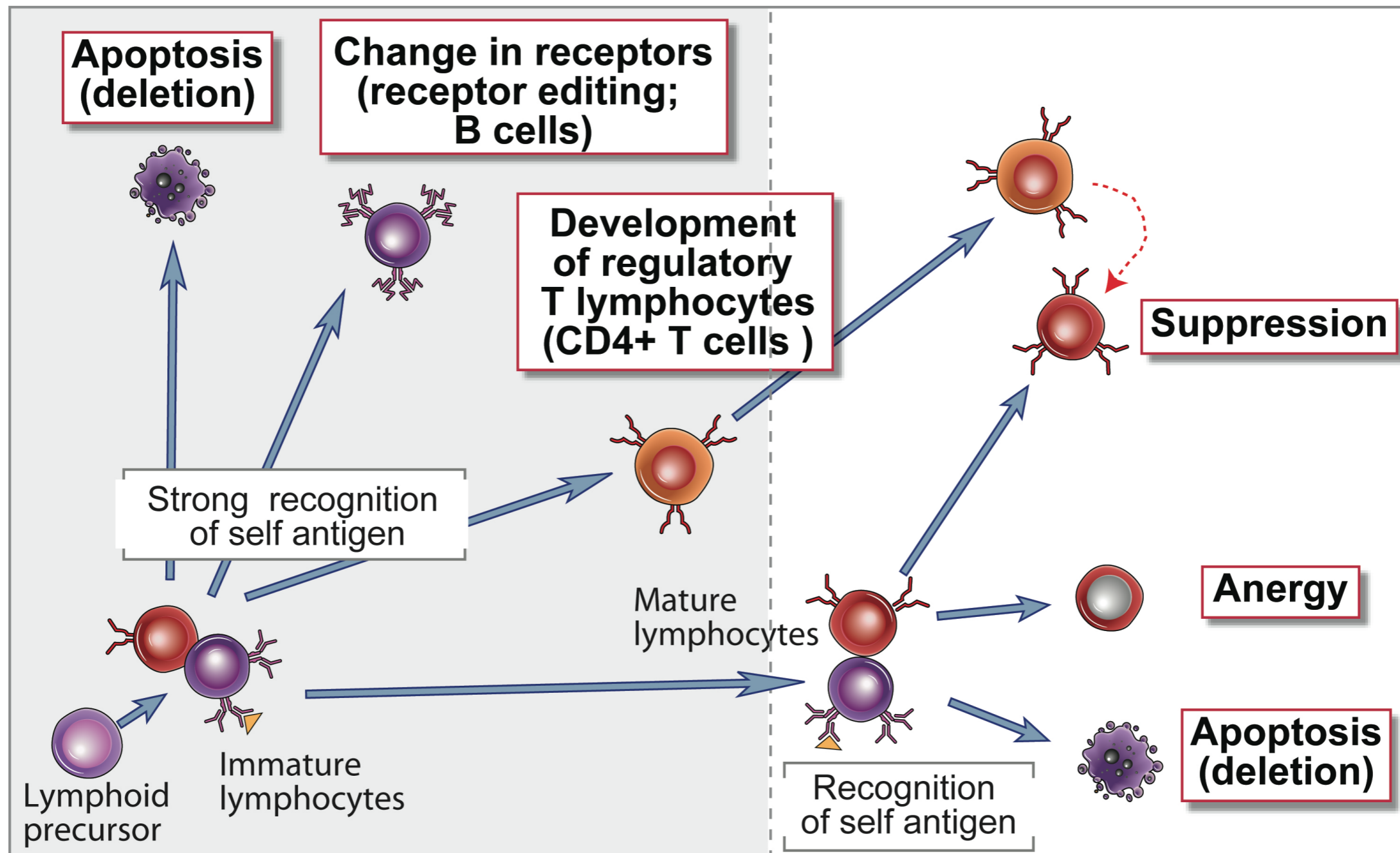
Tolerância a Ag próprios

- ✓ Deleção
- ✓ Edição (B)
- ✓ Treg

CENTRAL
(M.O., timo)

PERIFERICA
(tecidos periféricos)

- ✓ Deleção
- ✓ Anergia
- ✓ Supressão

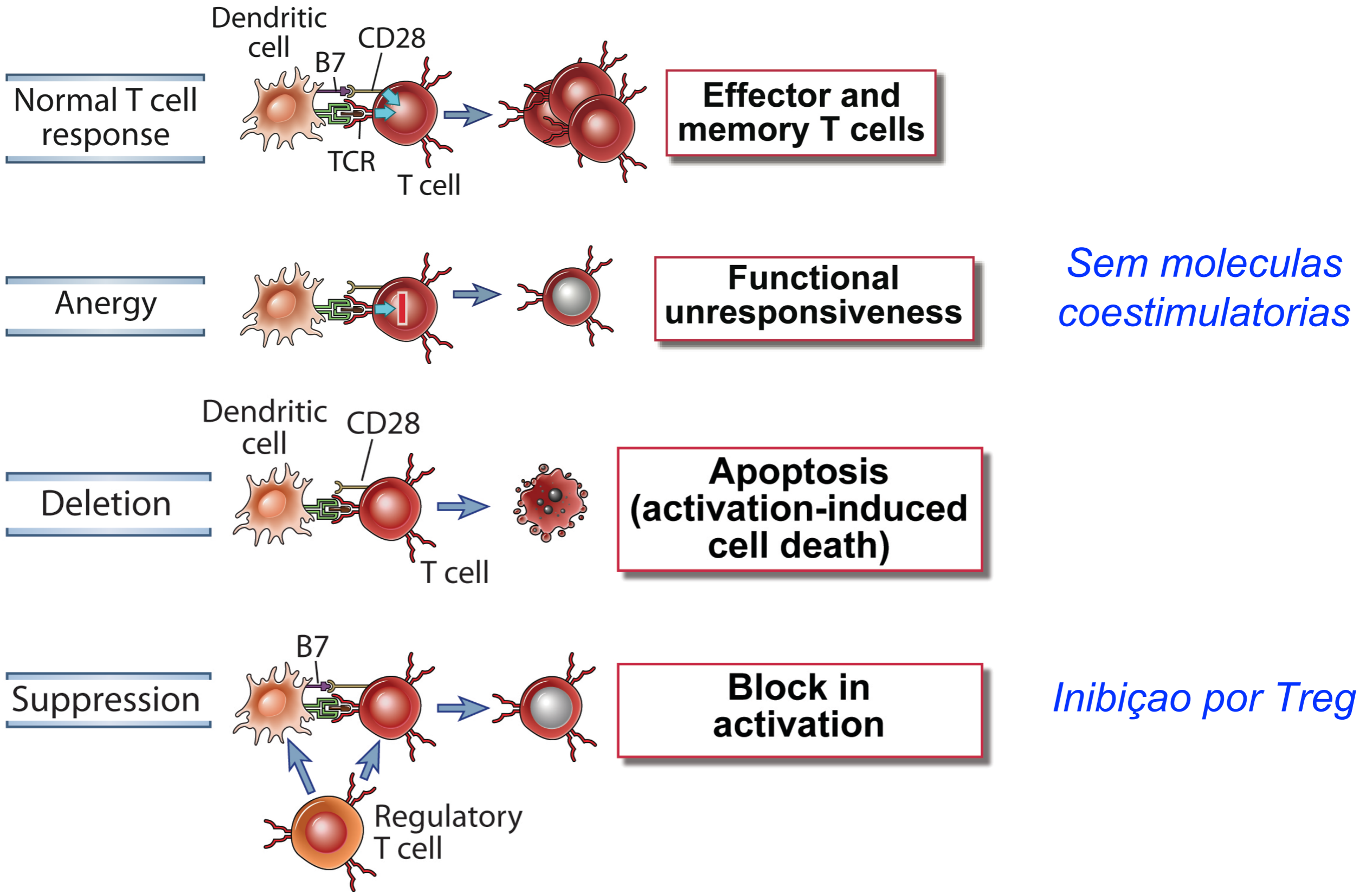


Tolerância a Ag próprios

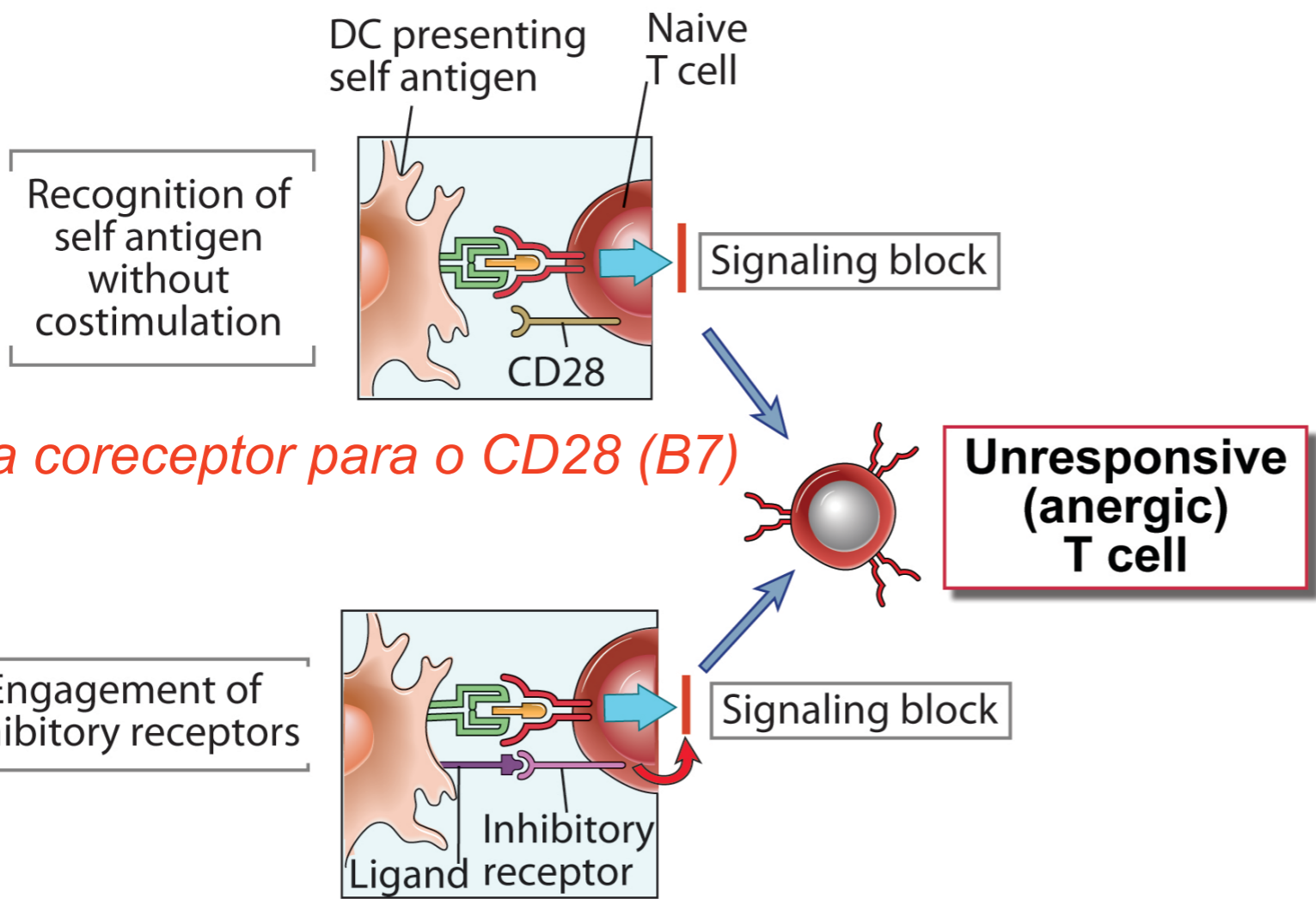
Algumas considerações

- O processo que gera o repertório de BCR/Ig e TCR é aleatório e independente do Ag → *ha o risco dos linfocitos reagirem contra as células e tecidos próprios!*
- A tolerância central pode falhar:
 - ✓ Não todos os Ag próprios são apresentados nos OL1
 - ✓ A deleção é induzida quando a afinidade entre REC/Ag próprio é elevada, e quando não atinge o limiar?
- A tolerância é Ag-específica!
- Alguns Ag próprios podem ser ignorados pelo S.I. (Ag isolados do S.I.)

Tolerancia periferica dos T



Anergia



Falta coreceptor para o CD28 (B7)

Expressao de receptor inibitorio (CTLA-4) que liga B7

Ausencia de co-estimulacao ou imunidade natural

Doenças autoimunes

TABLE 16-1 Some autoimmune diseases in humans

Disease	Self antigen/Target gene	Immune effector
ORGAN-SPECIFIC AUTOIMMUNE DISEASES		
Addison's disease	Adrenal cells	Auto-antibodies
Autoimmune hemolytic anemia	RBC membrane proteins	Auto-antibodies
Goodpasture's syndrome	Renal and lung basement membranes	Auto-antibodies
Graves' disease	Thyroid-stimulating hormone receptor	Auto-antibody (stimulating)
Hashimoto's thyroiditis	Thyroid proteins and cells	T _H 1 cells, auto-antibodies
Idiopathic thrombocytopenia purpura	Platelet membrane proteins	Auto-antibodies
Type 1 diabetes mellitus	Pancreatic beta cells	T _H 1 cells, auto-antibodies
Myasthenia gravis	Acetylcholine receptors	Auto-antibody (blocking)
Myocardial infarction	Heart	Auto-antibodies
Pernicious anemia	Gastric parietal cells; intrinsic factor	Auto-antibody
Poststreptococcal glomerulonephritis	Kidney	Antigen-antibody complexes
Spontaneous infertility	Sperm	Auto-antibodies
SYSTEMIC AUTOIMMUNE DISEASES		
Ankylosing spondylitis	Vertebrae	Immune complexes
Multiple sclerosis	Brain or white matter	T _H 1 cells and T _C cells, auto-antibodies
Rheumatoid arthritis	Connective tissue, IgG	Auto-antibodies, immune complexes
Scleroderma	Nuclei, heart, lungs, gastrointestinal tract, kidney	Auto-antibodies
Sjögren's syndrome	Salivary gland, liver, kidney, thyroid	Auto-antibodies
Systemic lupus erythematosus (SLE)	DNA, nuclear protein, RBC and platelet membranes	Auto-antibodies, immune complexes
Immune dysregulation polyendocrinopathy enteropathy X-linked (IPEX)	Multiorgan, loss of <i>FoxP3</i> gene	Missing regulatory T cells
Autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy (APECED)	Multiorgan, loss of <i>aire</i> gene	Defective central tolerance

Doenças autoimunes

TABLE 16-3 Examples of genetic associations with autoimmune disease

Disease	C-type lectin	Cytokines, their receptors and regulators	Innate immune response	Adhesion and costimulation	Antigen processing and presentation
Type 1 diabetes	CLEC16A	IL-2R		CTLA4	VNTR-Ins PTPN22
Rheumatoid arthritis (RA)	DCIR	STAT4	REL, C5-TRAF1	CD40	PTPN22, MHC2TA
Ankylosing spondylitis (AS)		IL-1A, IL-23R	KIR complex		ERAP1
Multiple sclerosis (MS)	CLEC16A	IL-2RA, IL-7R		CD40	
Systemic lupus erythematosus (SLE)		STAT4, IRF5	TNFAIP3	TNFSF4	PTPN22
Crohn's disease	CLEC16A	IL-23R	NOD2, NCF4	TNFSF15	PTPN2

Source: R. Thomas, 2010, The balancing act of autoimmunity: Central and peripheral tolerance versus infection control, *International Reviews of Immunology* 29:211, Table 1 with modifications.