

Doenças Autoinflamatórias

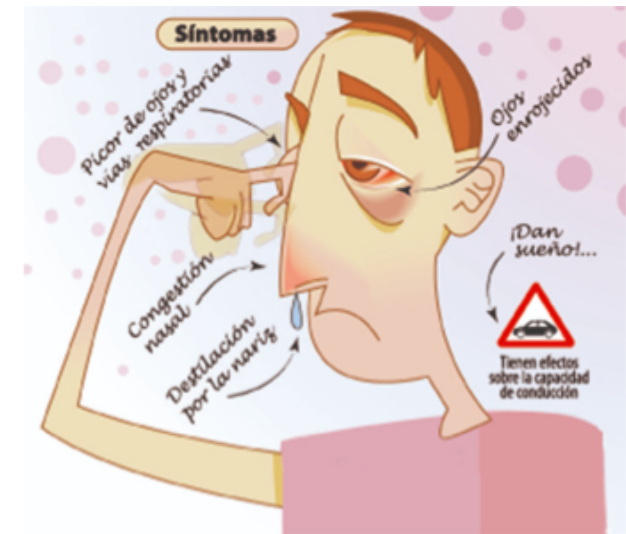
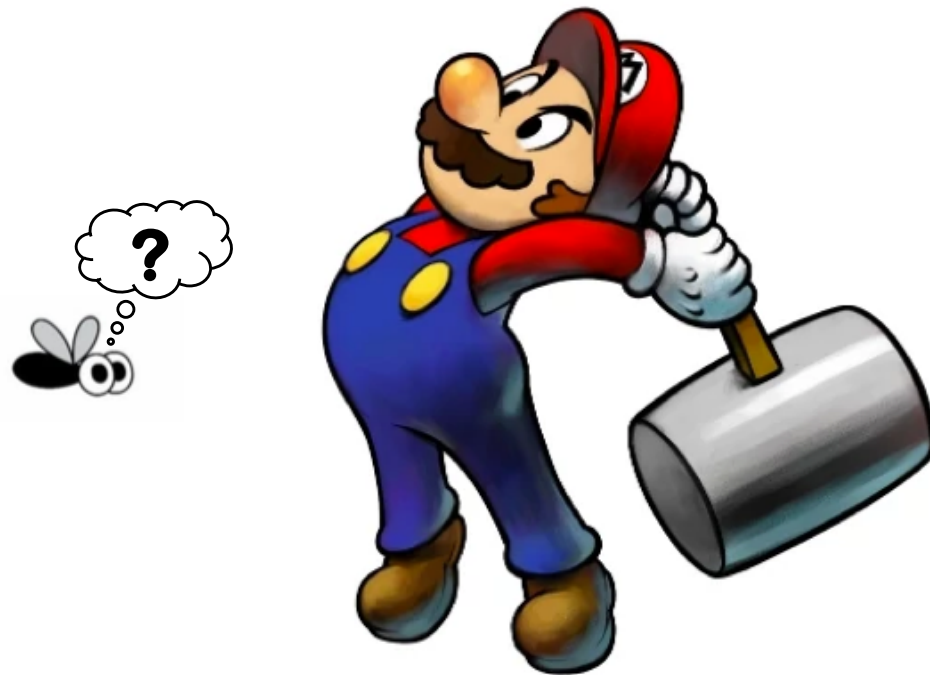
Denise Moraes da Fonseca

Disciplina BMI 102

Instituto de Ciências Biomédicas - USP / 2019

Hipersensibilidade

Resposta imune exagerada contra antígenos e que
envolvem Patologias Complexas
Mediada pelo Sistema Imune Adaptativo



AUTOIMUNIDADE

Doenças Autoimunes x Autoinflamatórias

Doenças Autoimunes são desordens sistêmicas originadas
no Sistema Imune Adaptativo

Respostas de linfócitos T ou B tecido-específicos

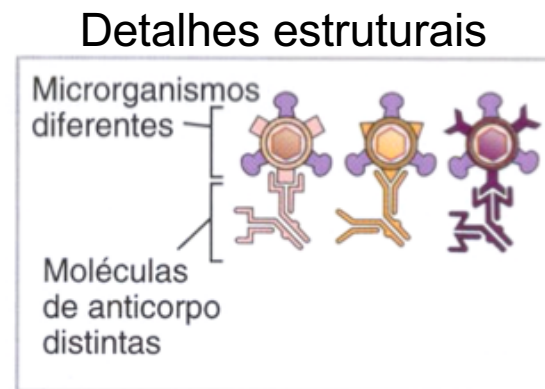
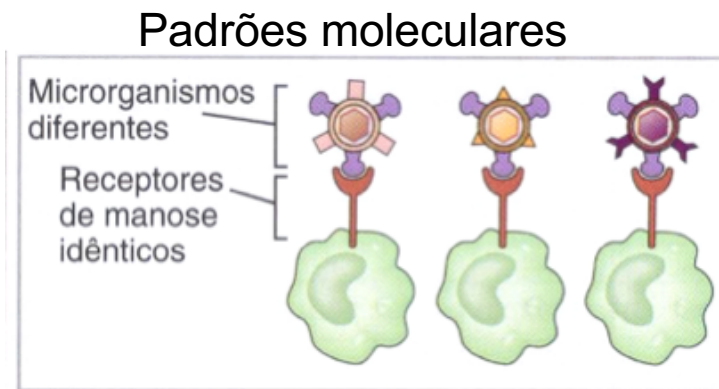
Doenças Autoinflamatórias são geradas a partir de
desregulação nos mecanismos da Imunidade Inata

Ativação descontrolada de receptores da imunidade inata

Imunidade Inata

Imunidade Adaptativa

Especificidade

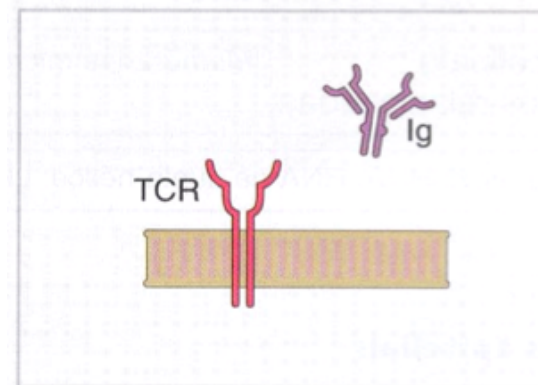
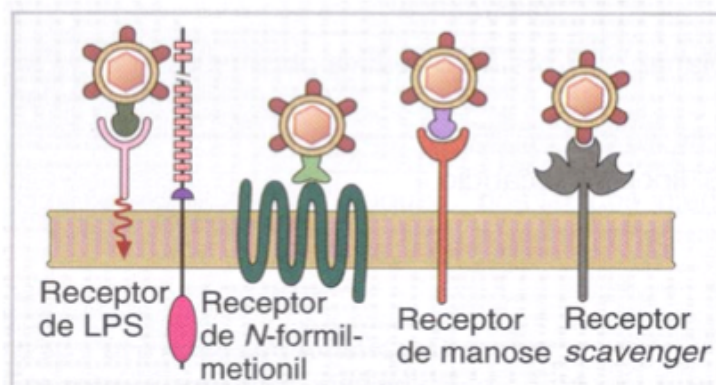


Diversidade

Codificados na linhagem germinativa
Diversidade limitada (10^3)

Codificados por genes que sofrem rec. somática
grande diversidade (10^7-10^9)

Distribuição receptores



Não clonal, receptores iguais em todas as células de uma linhag.

clonal, cada clone de linfócito tem especificidade diferente

Discriminação próprio

Sim, células próprias não são reconhecidas ou apresentam mecanismos de prevenção

Sim, por seleção contra antígenos próprios (pode ser Imperfeita)

Especialização

++

+++

Memória

-/+

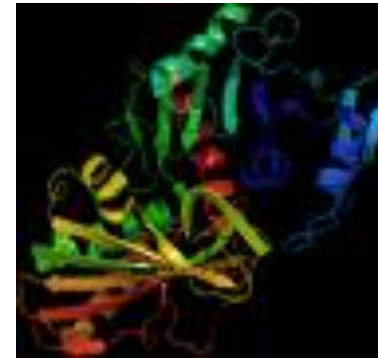
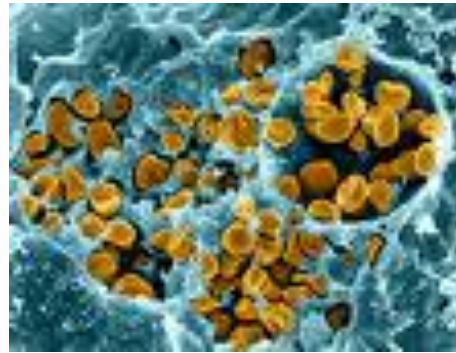
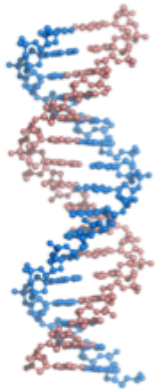
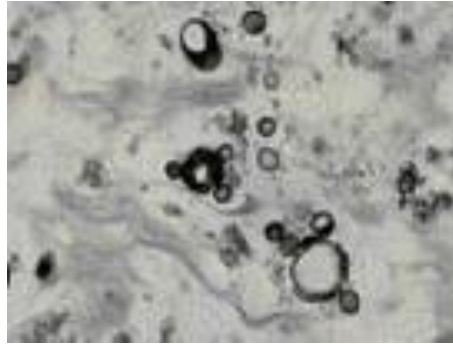
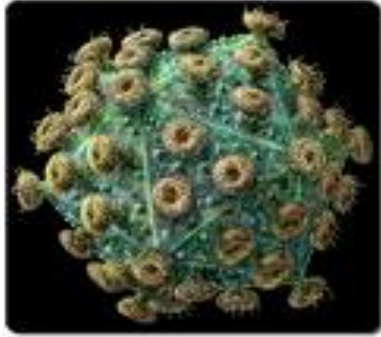
+++

Auto-limitação

+

+++

Receptores da Imunidade Inata



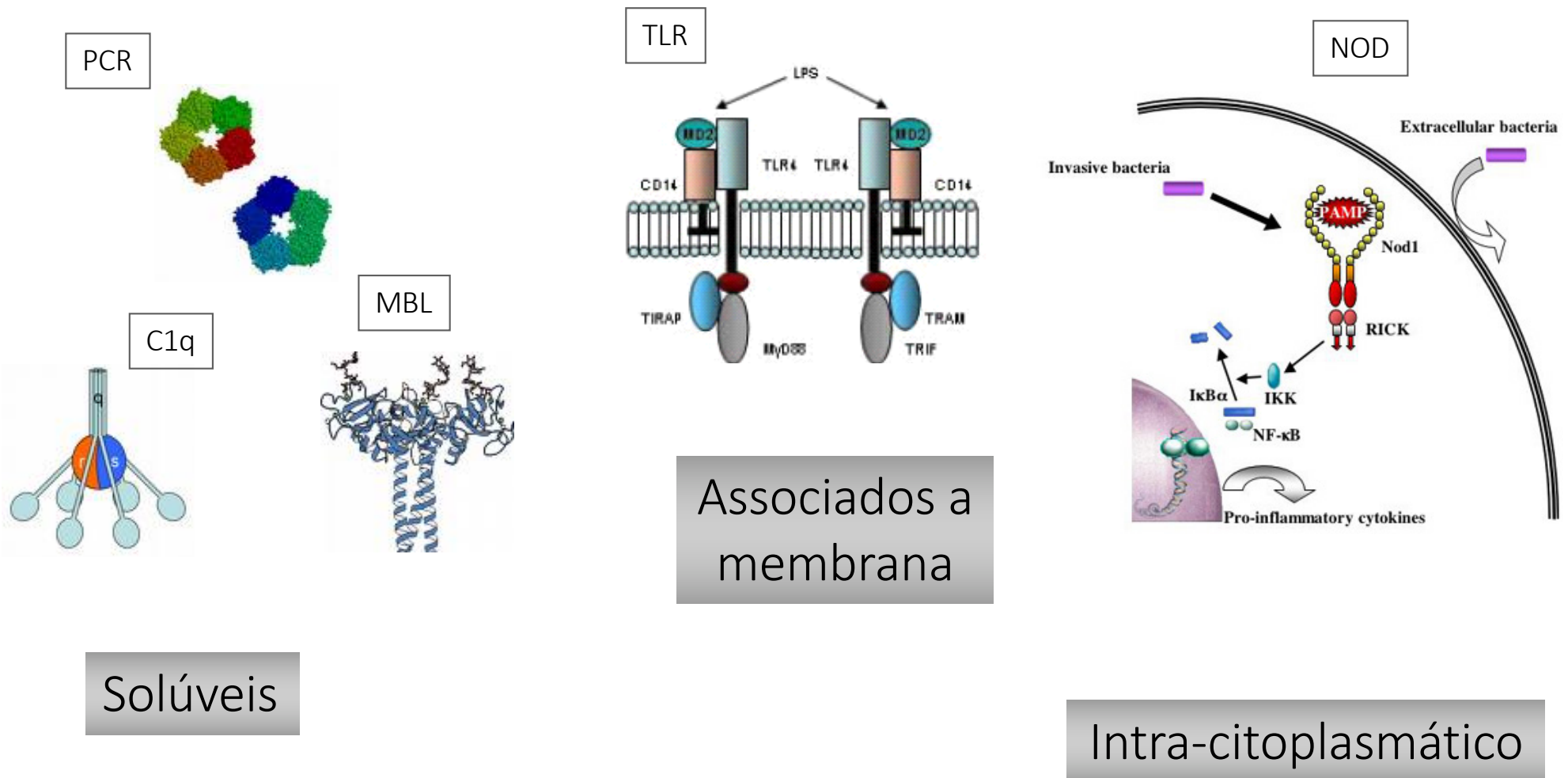
Solúveis

Associados a
membrana

Intra-citoplasmático

Receptores da Imunidade Inata

- Determinados na **linhagem germinativa**
- **Especificidade** limitada
- Reconhecem padrões moleculares conservados associados aos patógenos (**PAMPs**) ou ao dano celular (DAMPs)

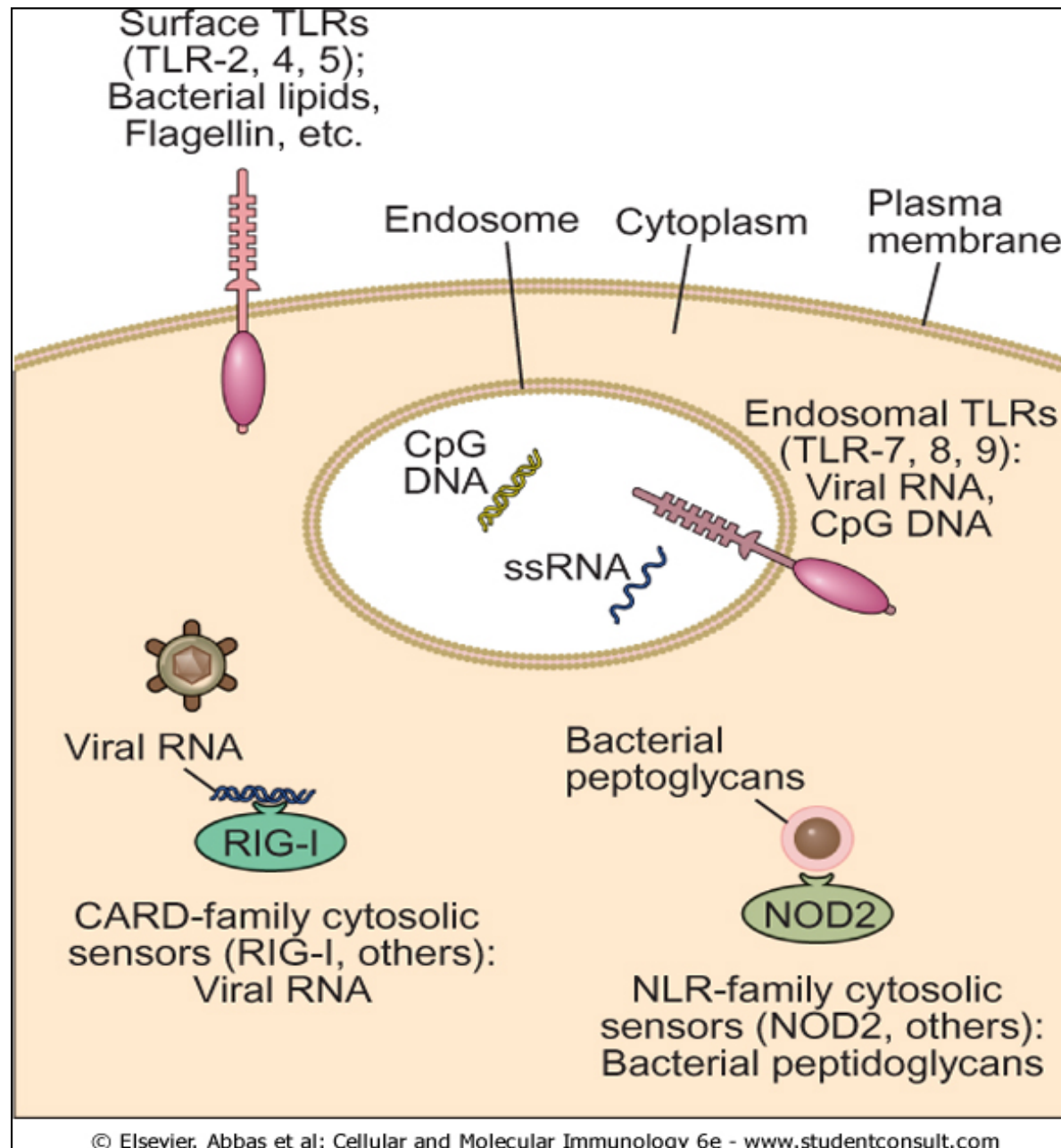


Receptores da Imunidade Inata

4 Famílias Principais de “Pattern Recognition Receptors”

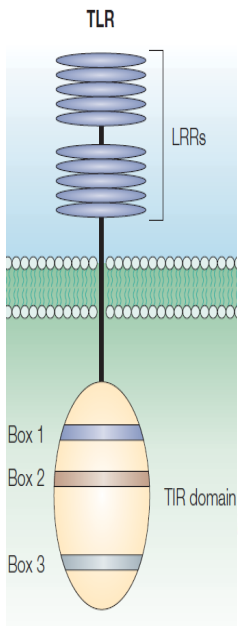
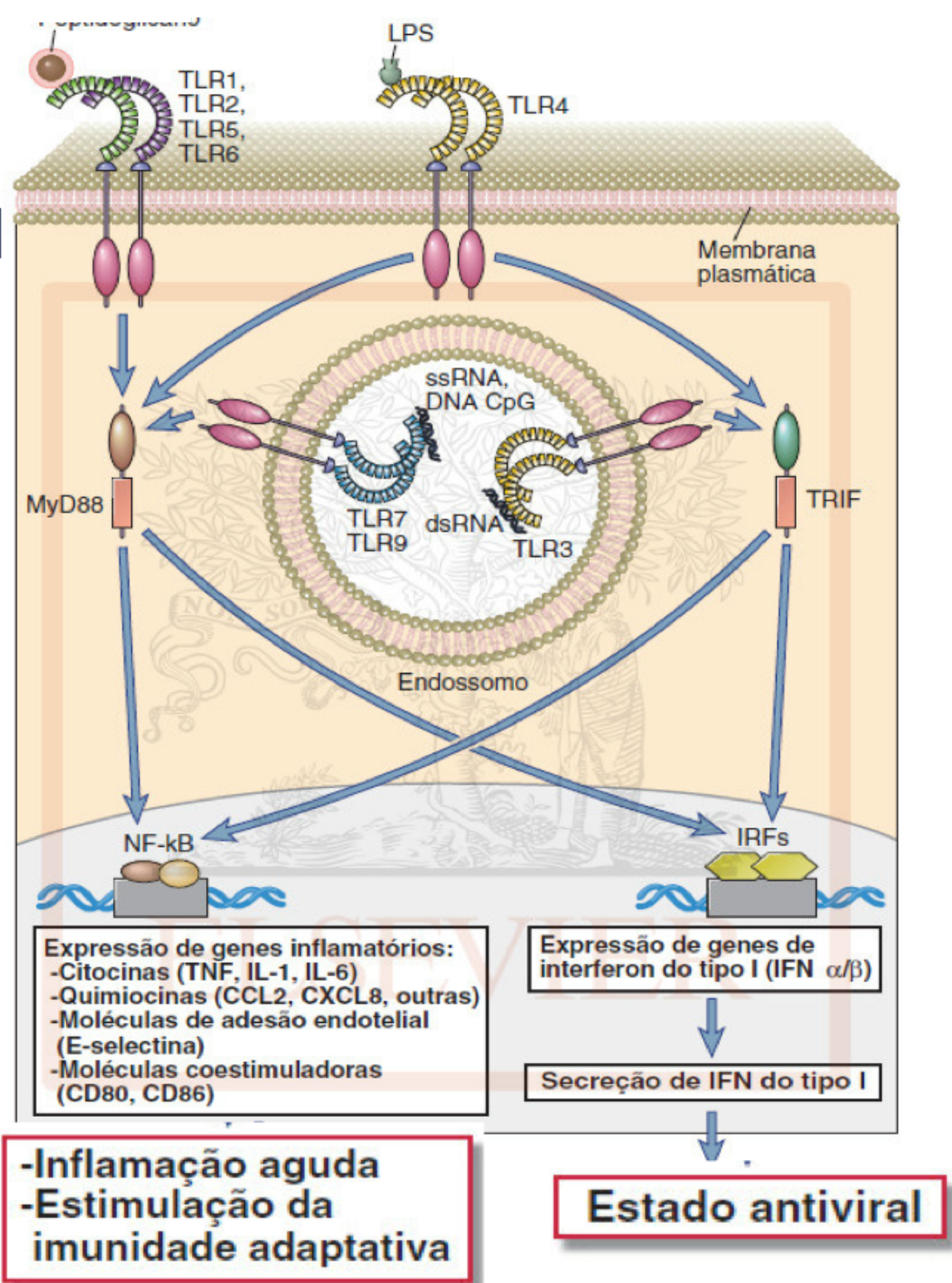
- **Toll-like receptors** (TLRs; transmembrane receptors; many ligands)
- **RIG-like receptors** (RLRs; cytoplasmic double strand RNA)
(retinoic acid-inducible gene) [RIG-I-like receptor](#) [dsRNA](#) [helicase](#) [enzyme](#)
- **NOD-like receptors** (NLRs; cytoplasmic sensors, several ligands).
”Nucleotide-binding Oligomerization Domain-like receptors”
INFLAMASSOMAS
- **C-type lectin receptors** (CLRs; transmembrane receptors, CH rich ligands)

Localização dos Receptores da Imunidade Inata



CpG=Citosina
Ligada a Guanina
por ponte fosfodiester

Ativação e Vias de Transdução de Sinal dos TLRs



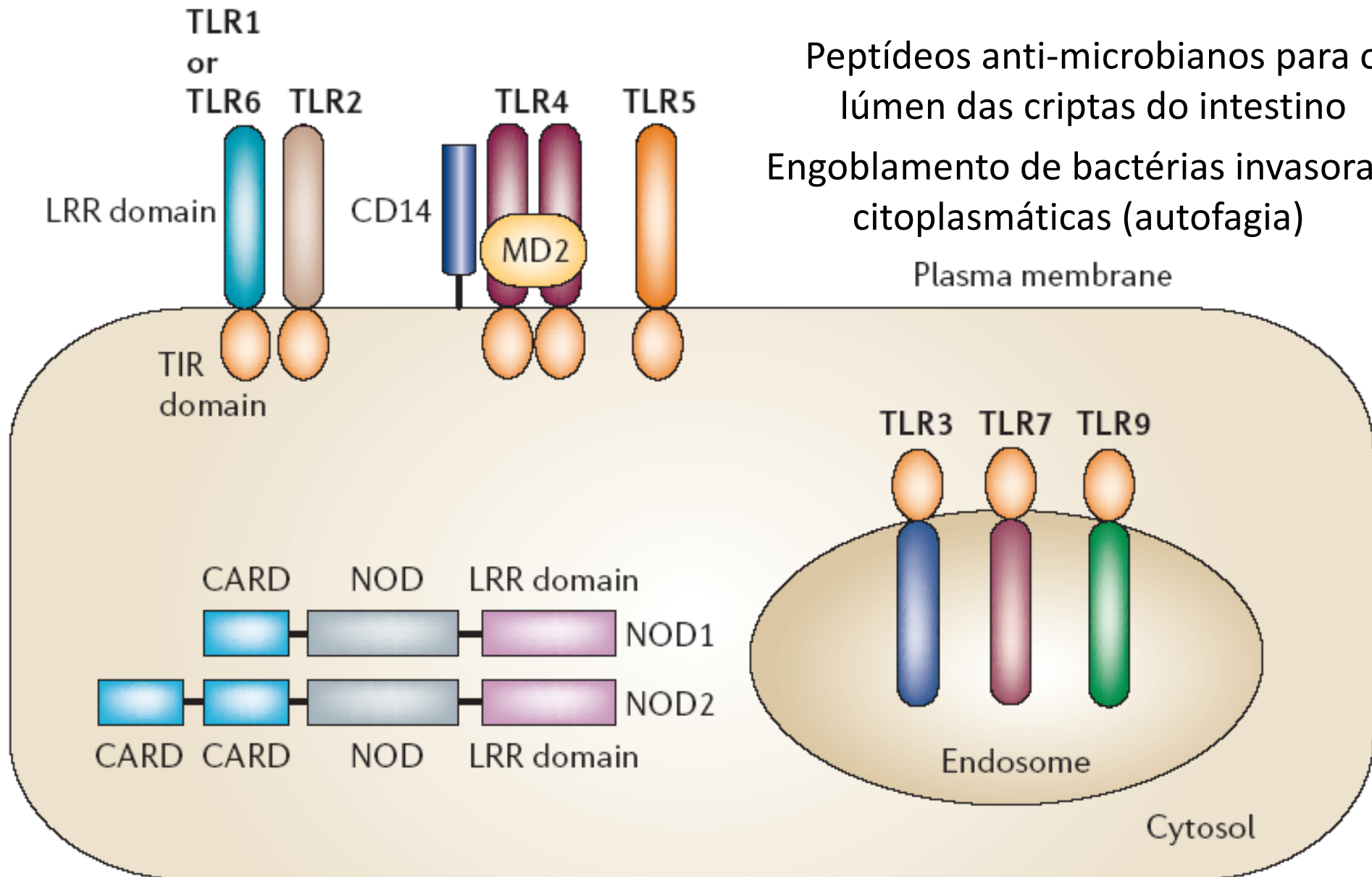
Família de receptores citosólicos NOD

Citocinas inflamatórias

Peptídeos anti-microbianos para o lúmen das criptas do intestino

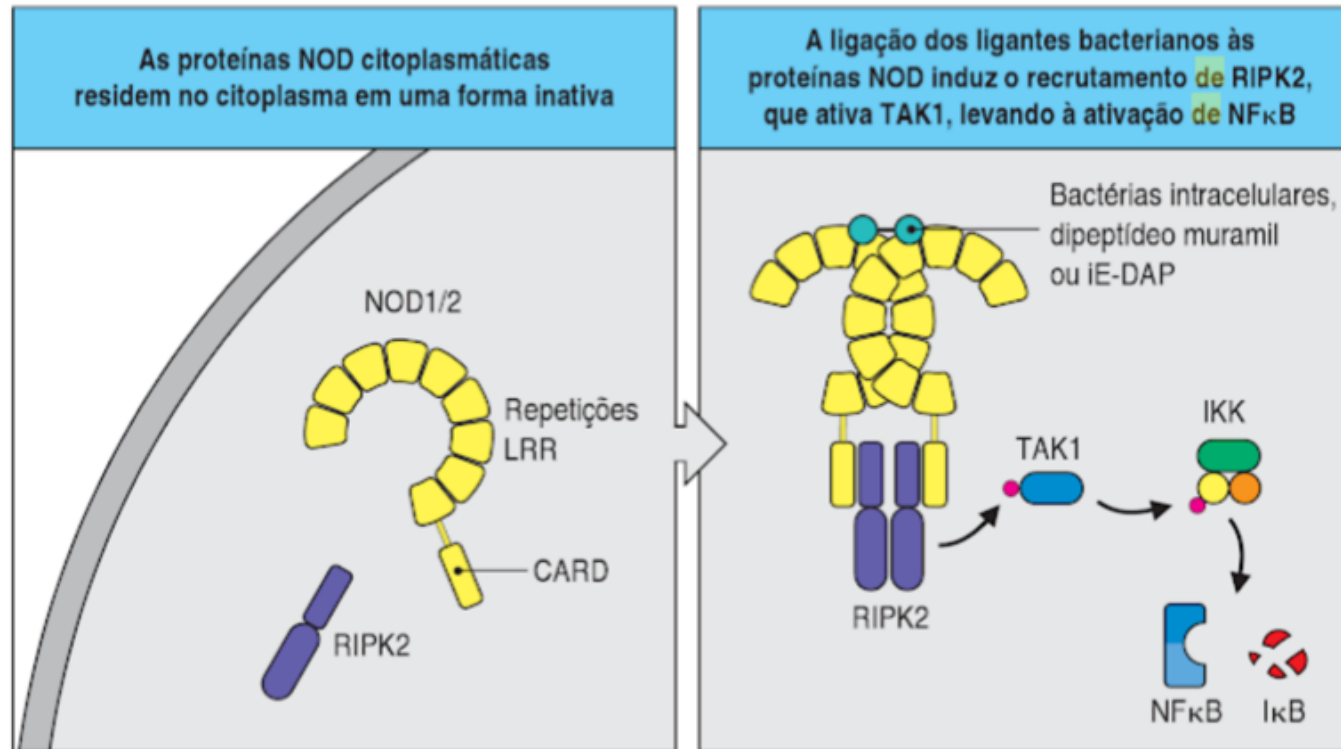
Engoblamento de bactérias invasoras citoplasmáticas (autofagia)

Plasma membrane



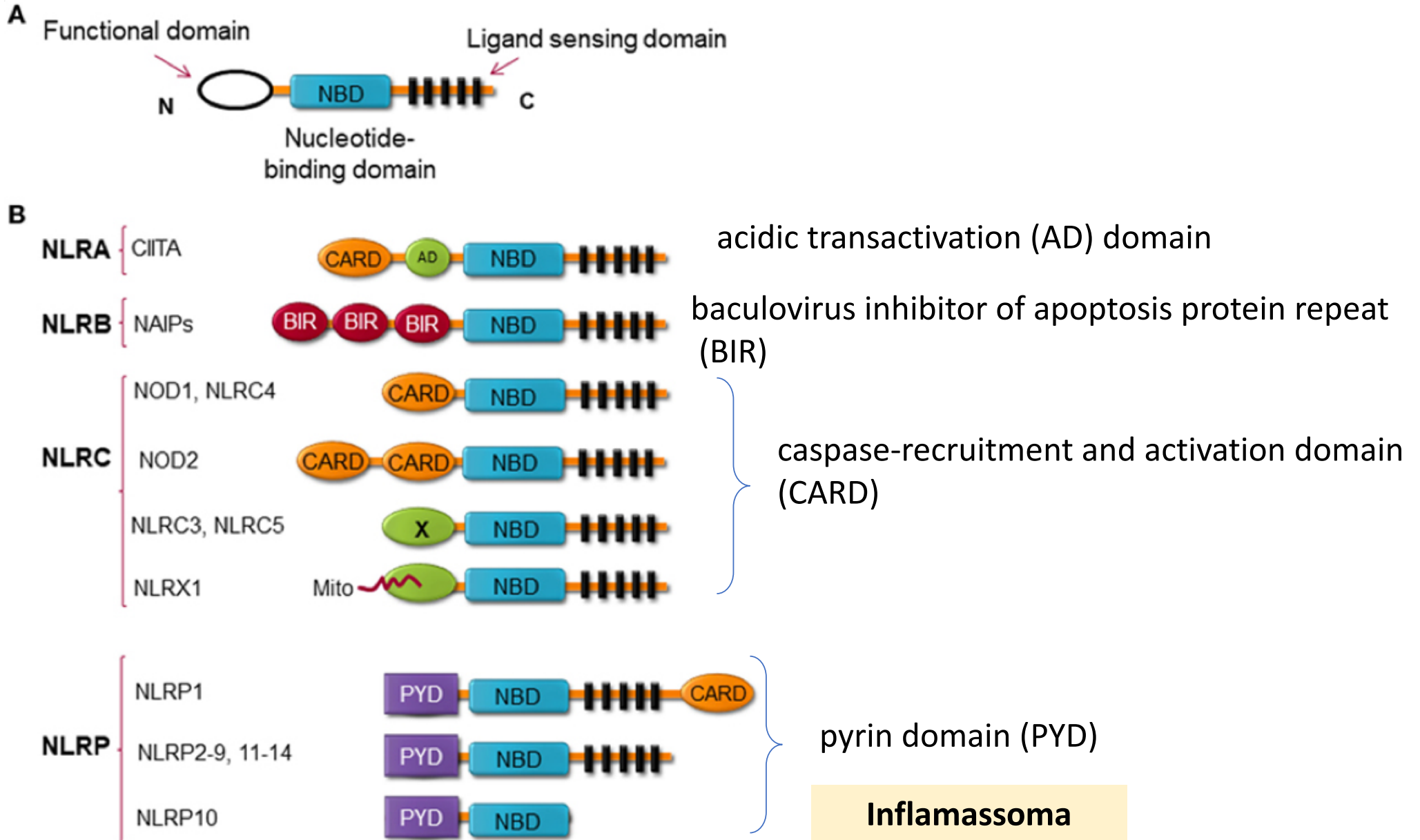
Nucleotide binding Oligomerization Domain

Família de receptores citosólicos NOD

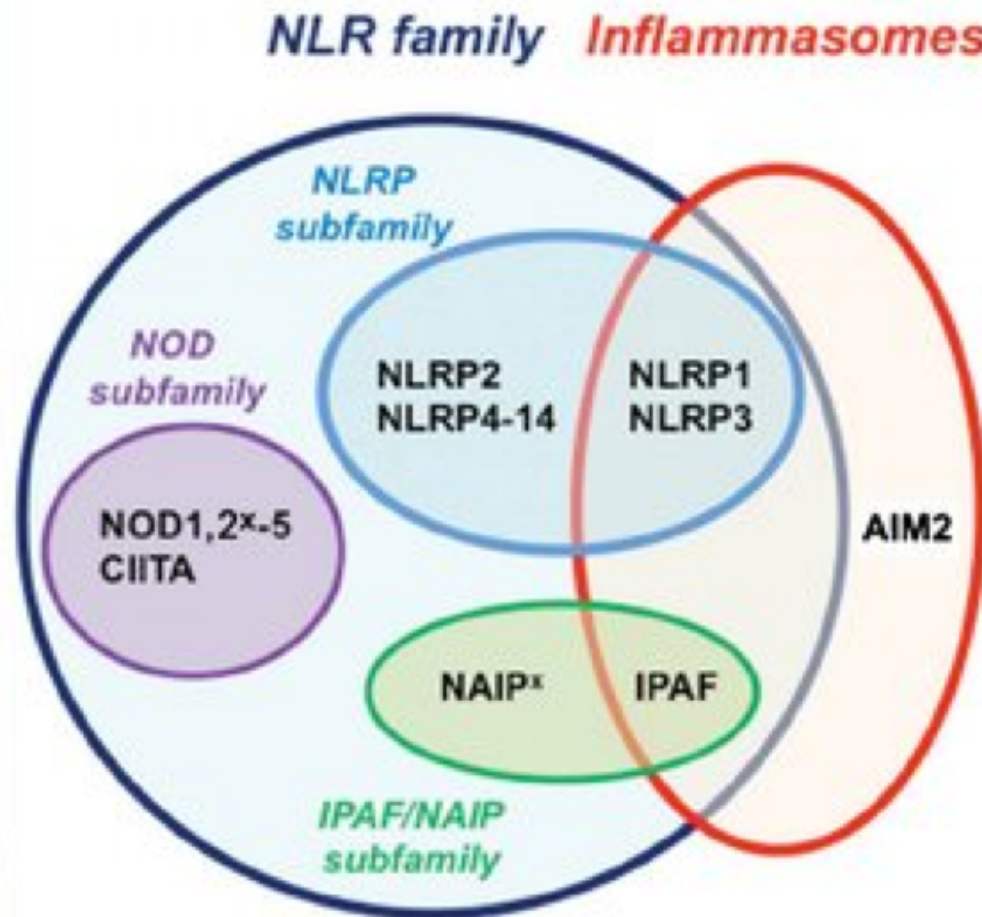


Nucleotide binding Oligomerization Domain

Estrutura geral dos NLRs



Estrutura geral dos NLRs



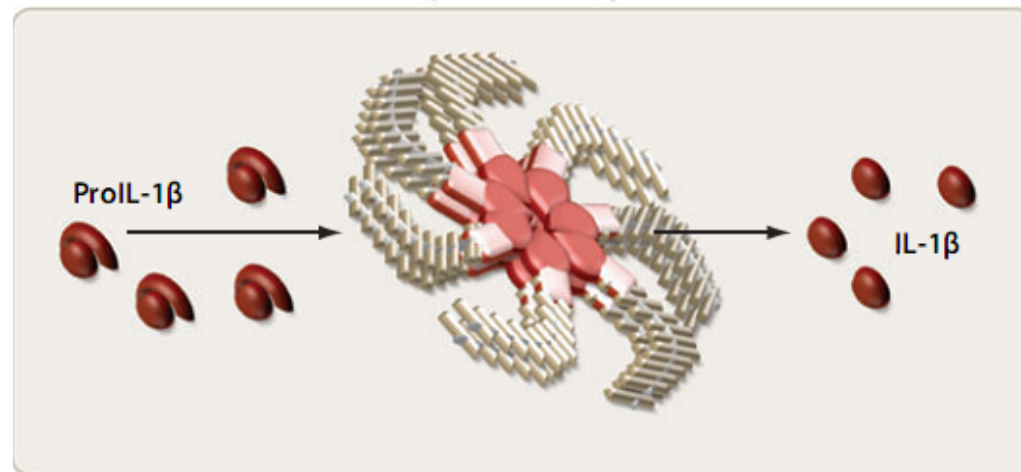
* NLRP10 lacks LRR domain

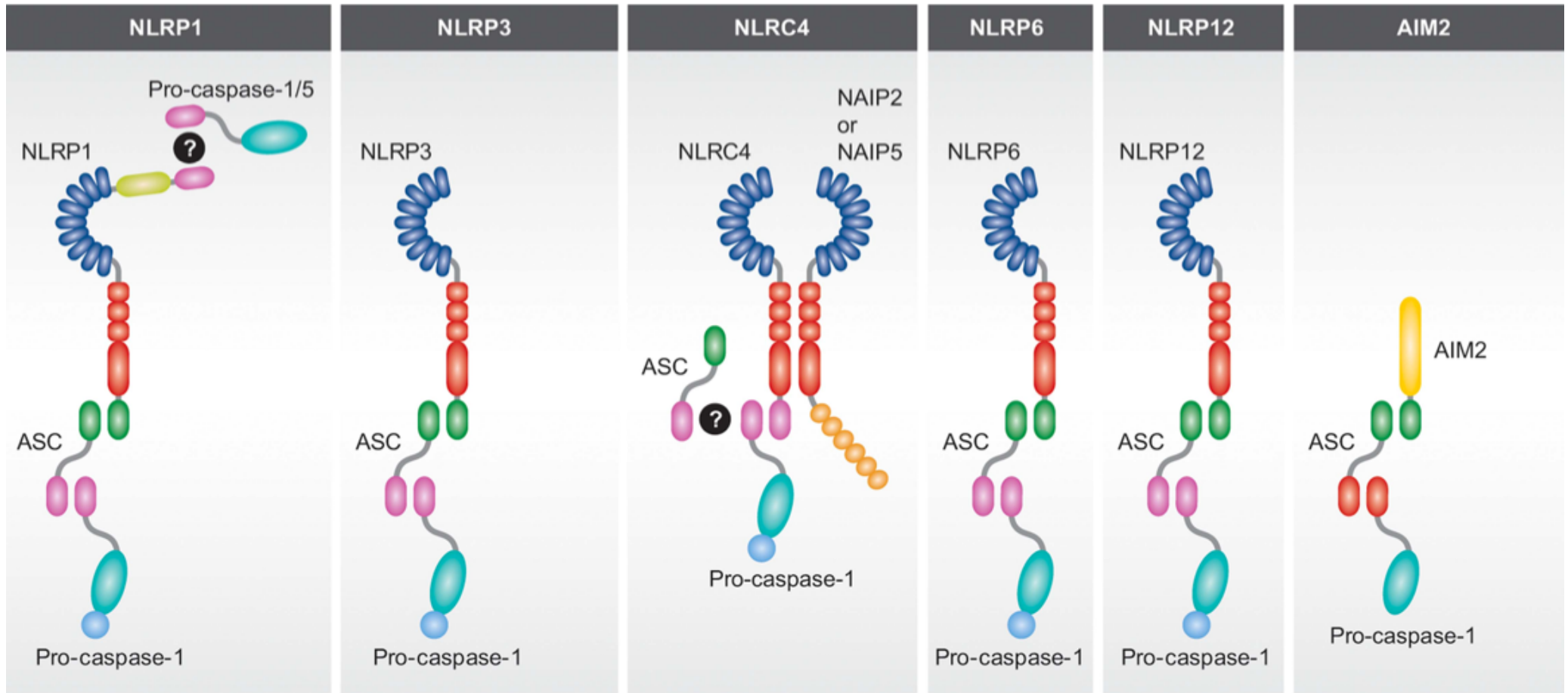
** NOD5 lacks CARD domain

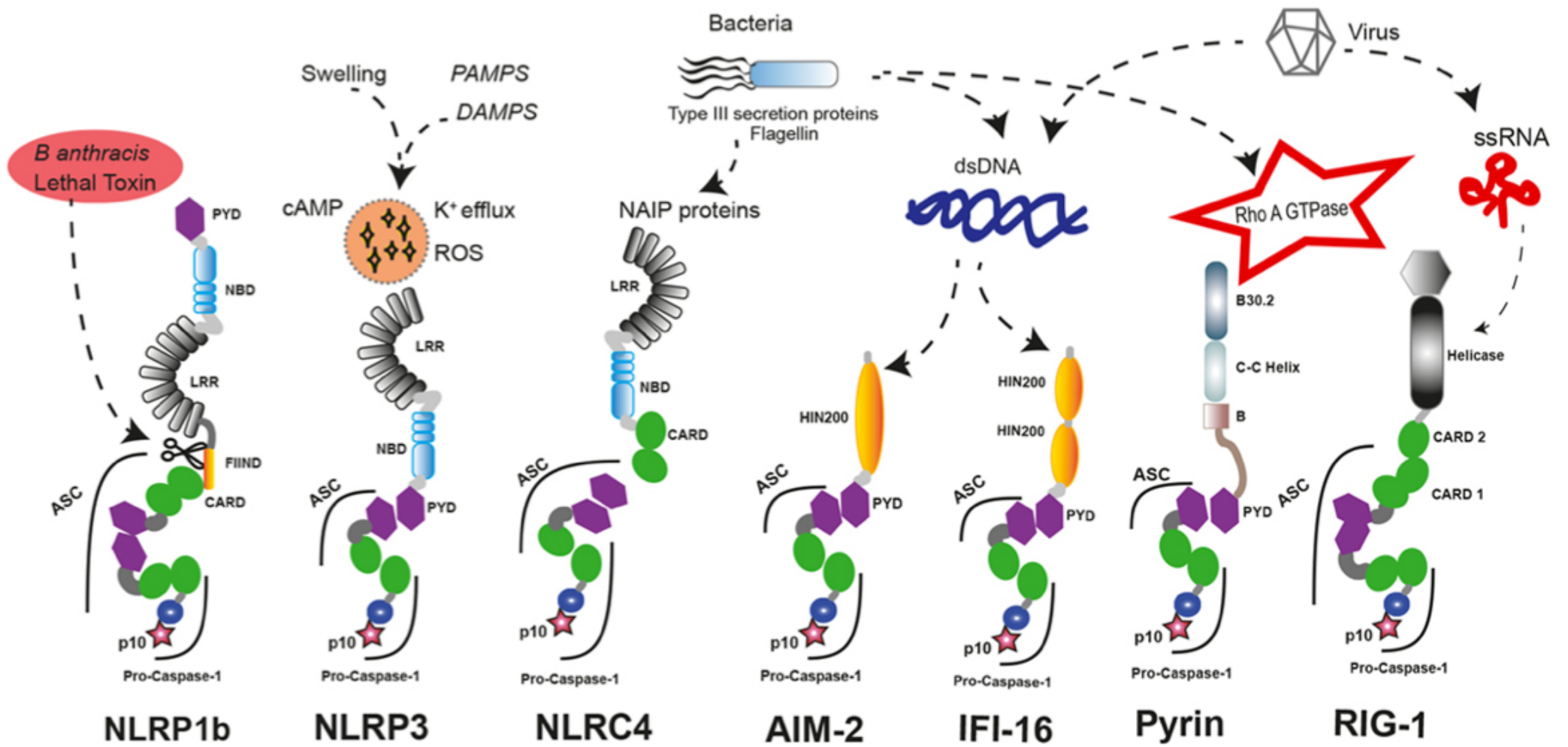
x NAIP and NOD2 can take part in the inflammasome

Um subtipo especial de NLR

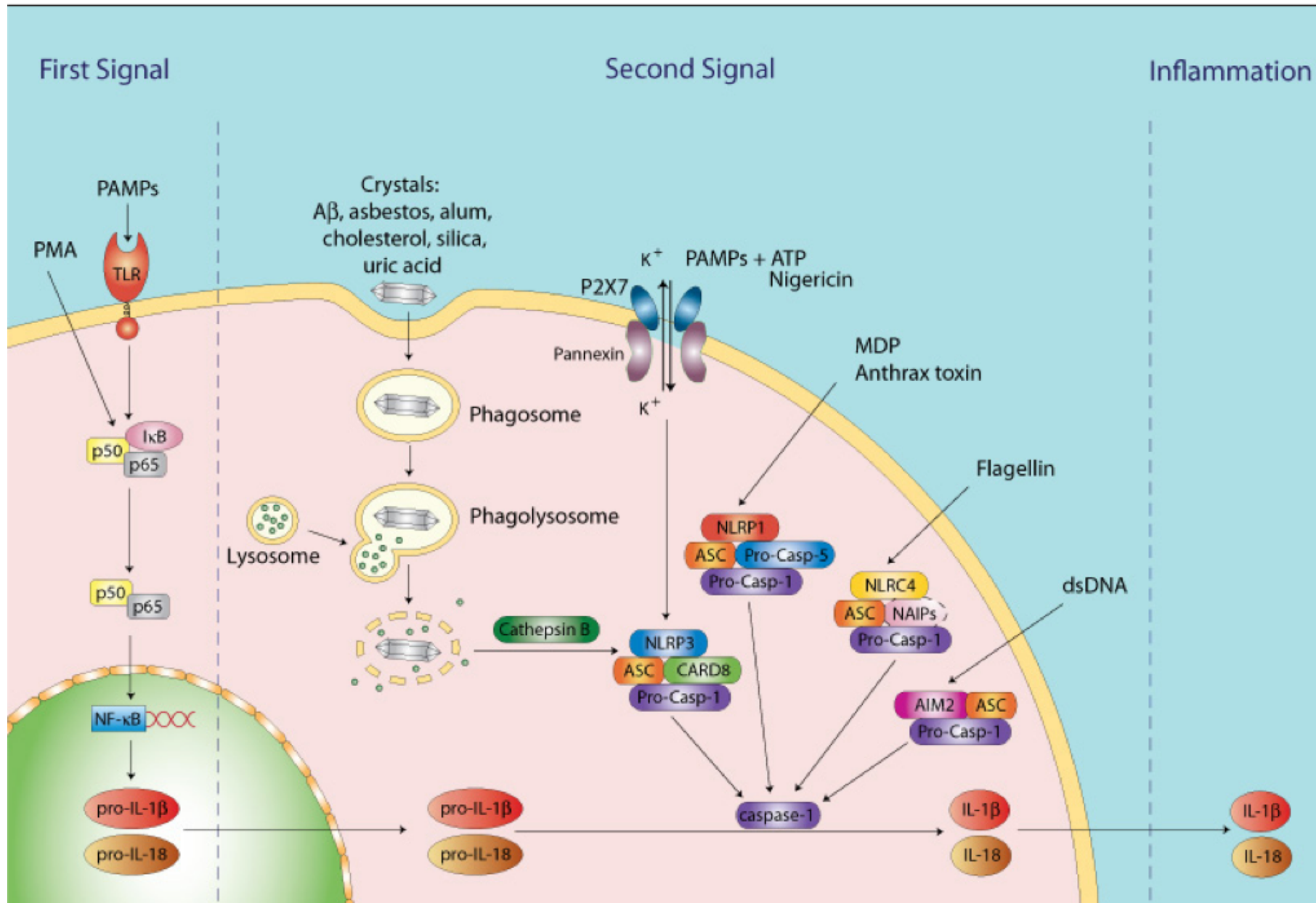
- Alguns “NLRs” formam o **inflamassoma** que processa proteoliticamente a pró-IL-1 e IL-18 em suas formas secretadas ativas
- O Inflamossoma é ativado por diferentes fatores como por **estresse celular, reconhecimento de componentes microbianos no citoplasma, sinais de dano celular**, dentre outros



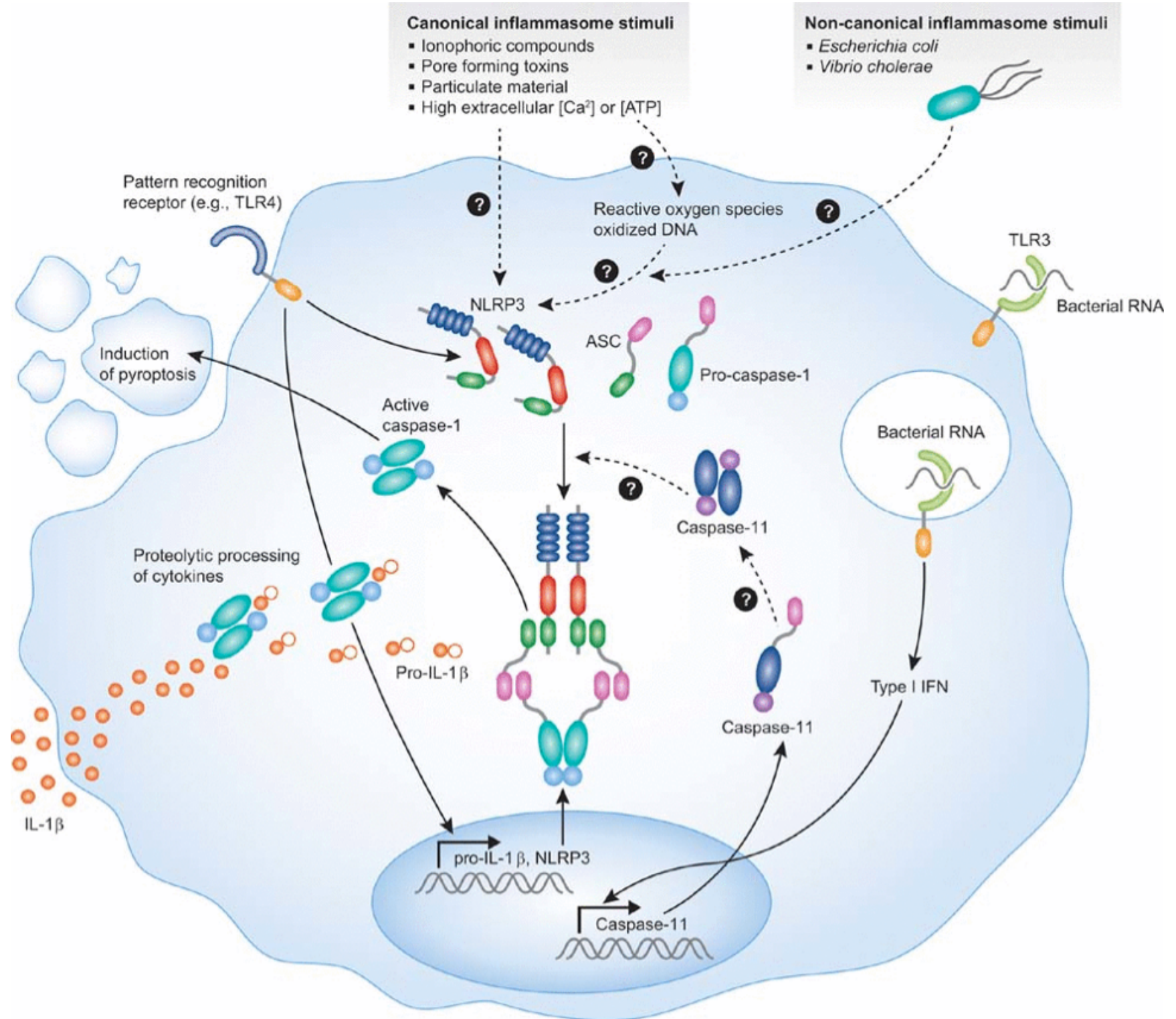




Diferentes PAMPs /DAMPs ativam diversos Inflamassomas



MDP= Muramyl DiPeptide from Peptidoglycan



Inflamassoma

A síntese de IL-1 β necessita de 2 sinais:

- 1- TLR –mediado
- e
- 2-Inflamassoma mediado

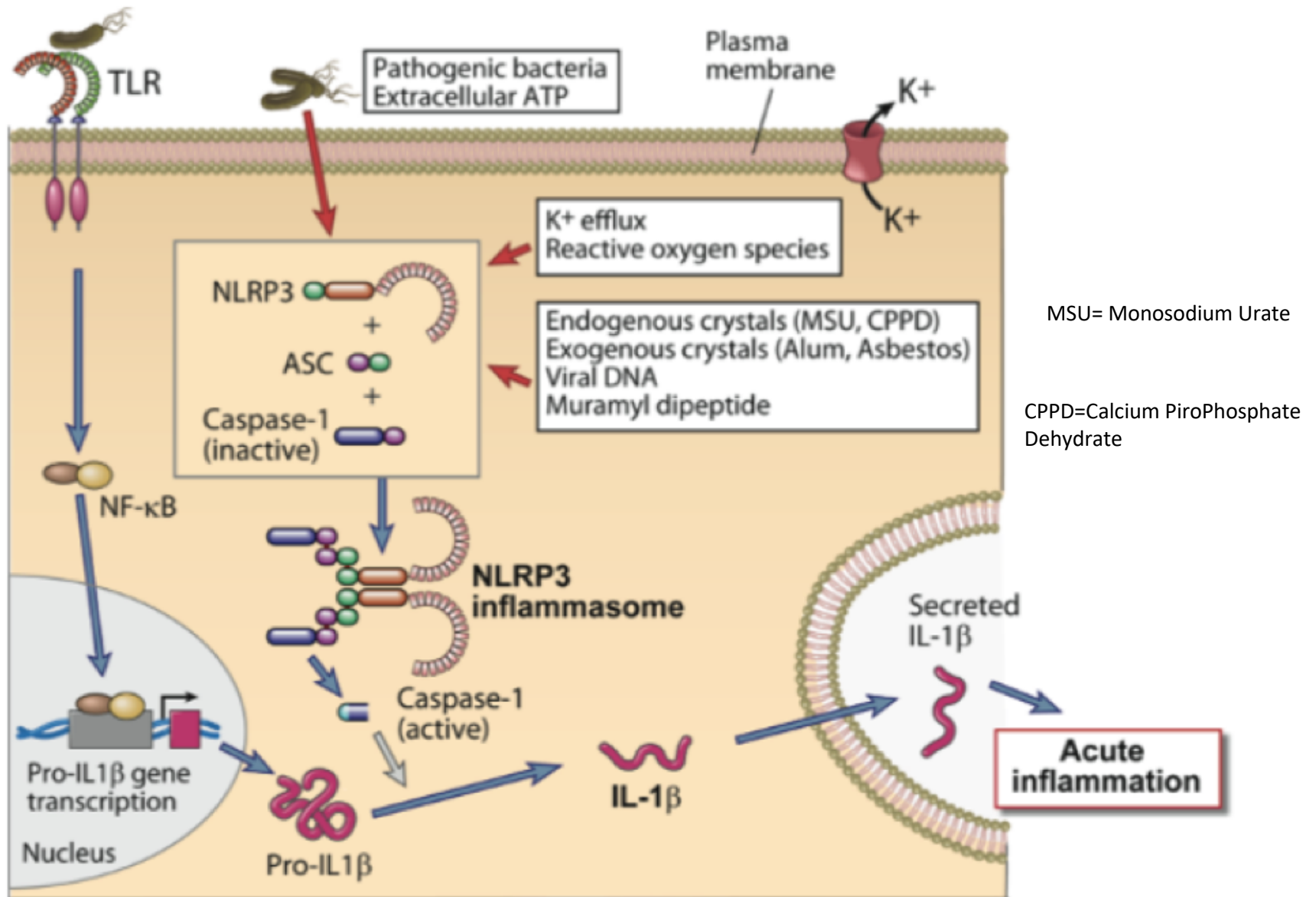
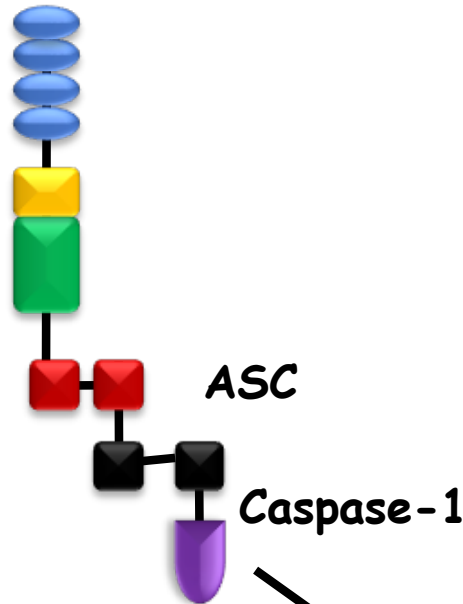


Fig. 4-4

Ativação do Inflamassoma

RECEPTOR CITOSÓLICO

NALPs/AIM2



ASC

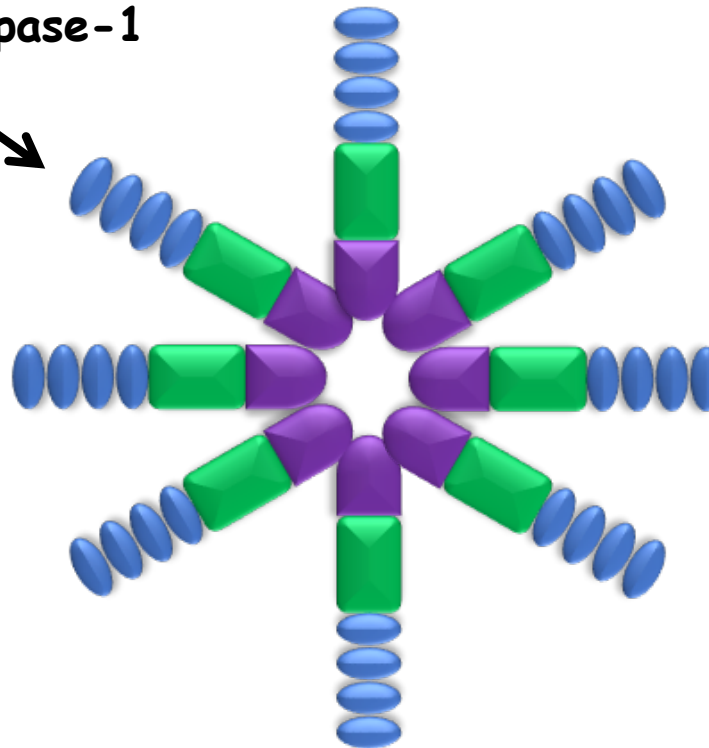
Caspase-1

Inflamassoma

Morte Celular

- Regulação de IL-1 β :
- TLRs e NOD1/NOD2 induzem a síntese de pro-IL-1
 - Inflamassoma processa a pro-IL-1 em sua forma ativa

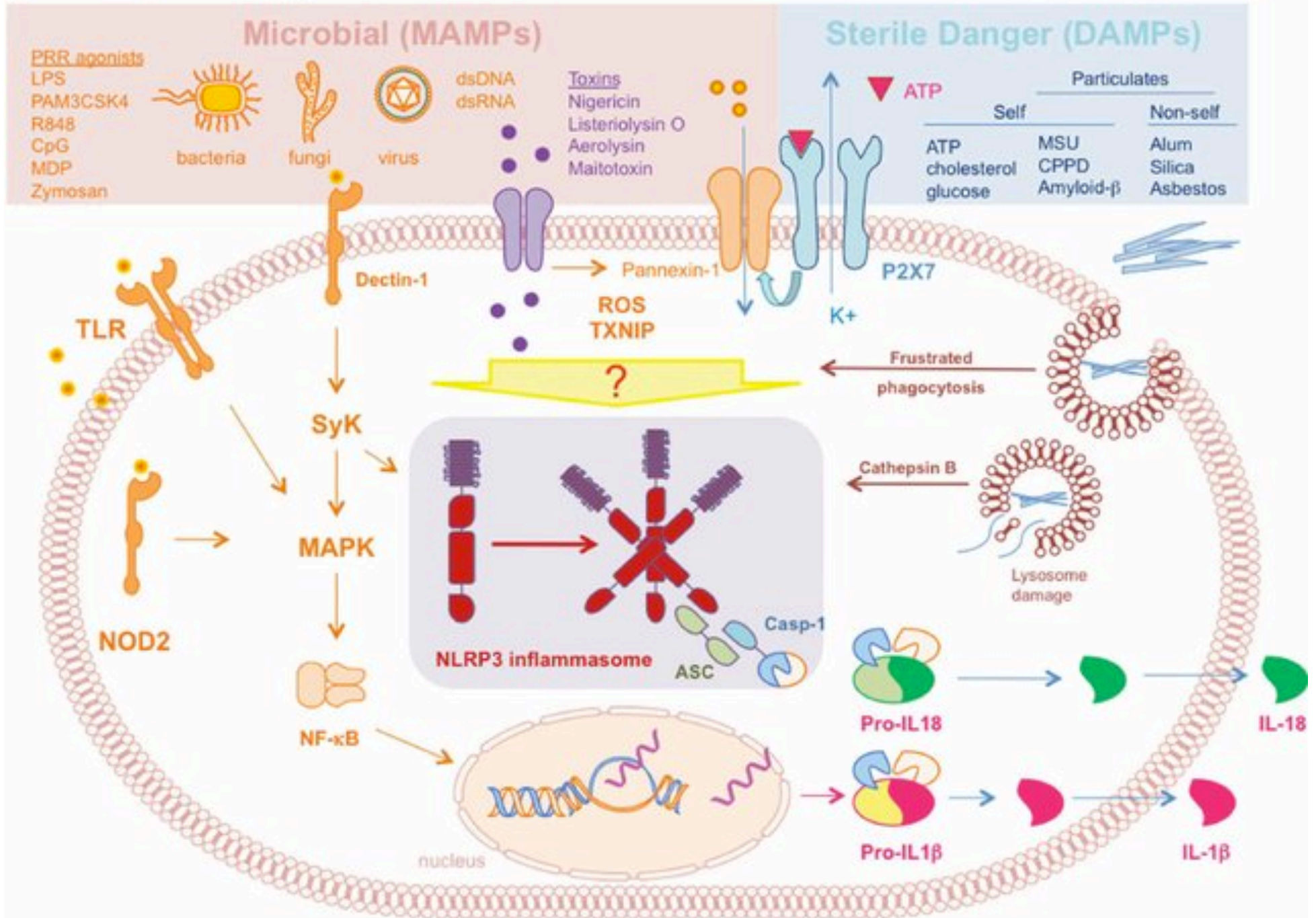
Pro-IL-1 β
Pro-IL-18
Pro-IL-33



IL-1 β
IL-18
IL-33

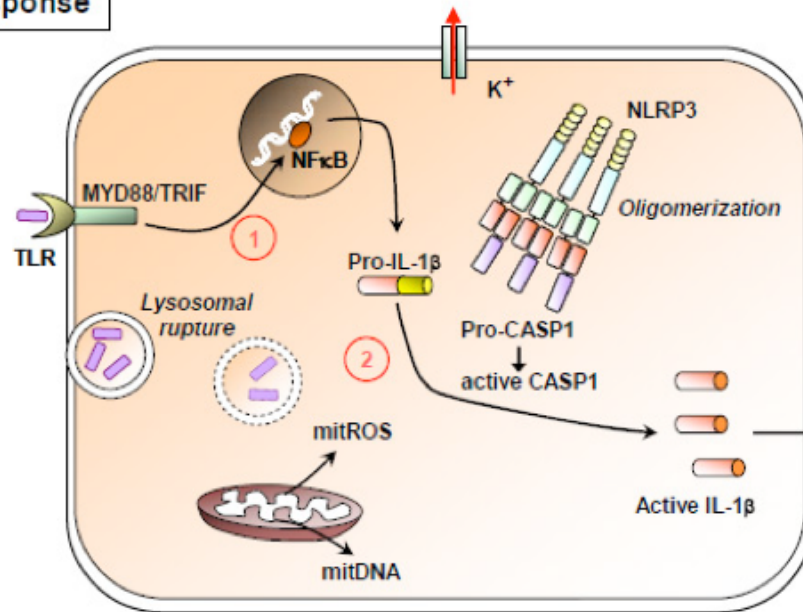
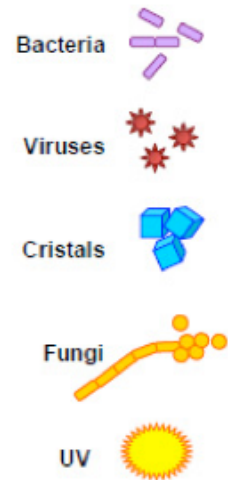
Priming signals

Activators

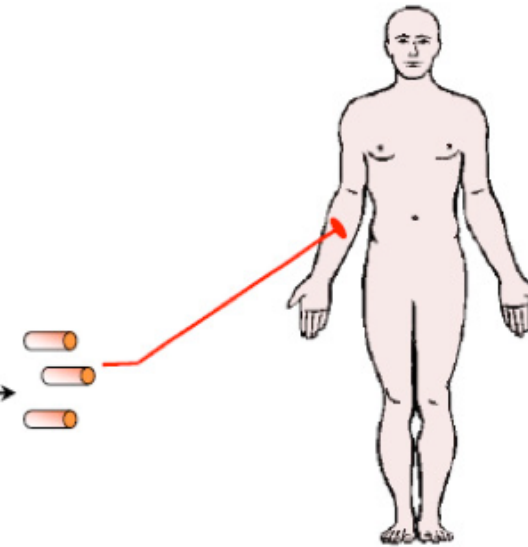


Inflamação Fisiológica e Síndromes Autoinflamatórias

Innate immune response

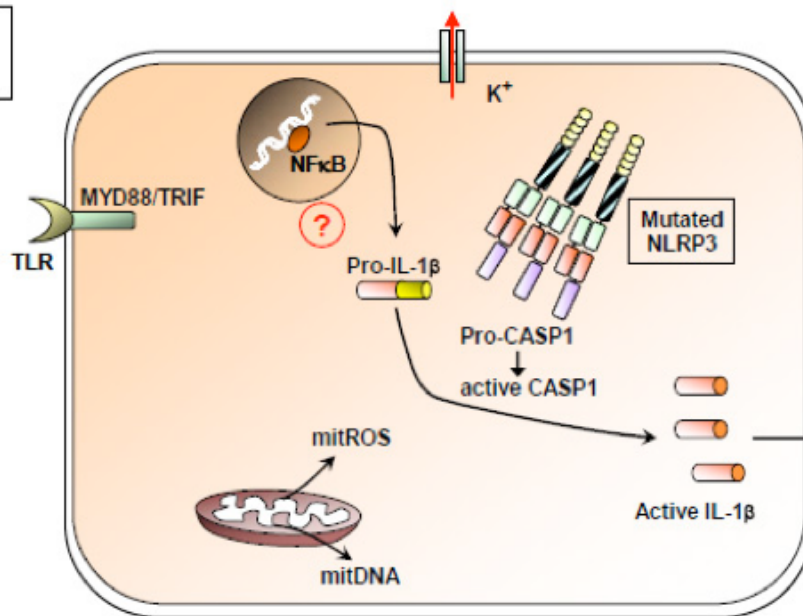


Localized inflammation

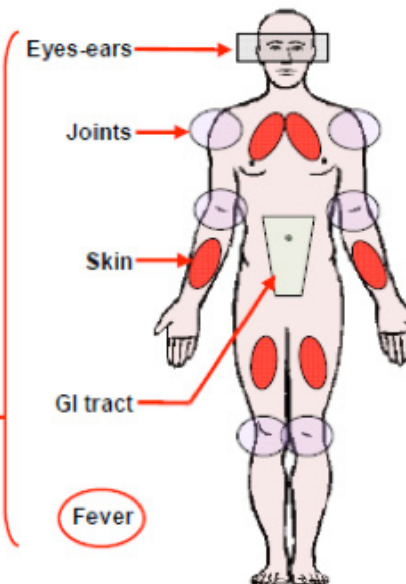


Autoinflammatory disorders

Seemingly no PAMPs/DAMPs

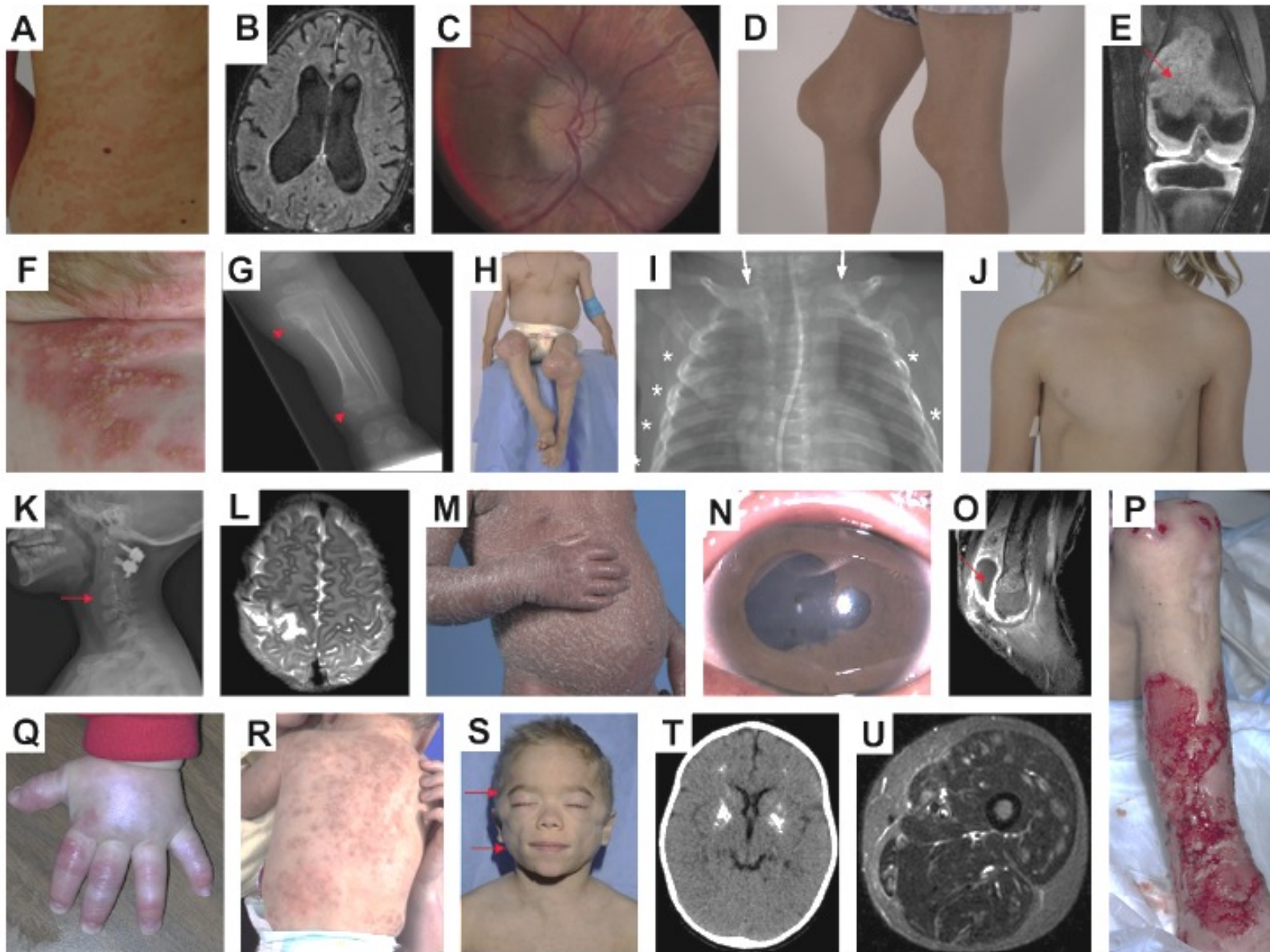


Multi-organ/tissue involvement



Auto-inflamação “*Horror Autoinflammaticus*”

“Horror autotoxicus=horror à autoimunidade (Paul Ehrlich, 1890)”



Síndromes Autoinflamatórias

- ❖ Termo proposto por Michael Mc Dermoth e Daniel Kstner em 1999 para descrever um novo grupo de doenças imunológicas diferentes conceitualmente, clinicamente e mecanisticamente das outras doenças imunológicas.
- ❖ “DAI são desordens clínicas caracterizadas por aumento de inflamação induzida por agentes endógenos ou exógenos mediada predominantemente por células e moléculas **do SI Inato**, com uma significativa **predisposição genética** do hospedeiro”.
- ❖ **São** condições caracterizadas por episódios não provocados de inflamação, sem altos títulos de auto-anticorpos ou de linfócitos T específicos.
- ❖ **Doenças auto-imunes- Desvios da Imunidade Adquirida**
- ❖ **Doenças Auto-Inflamatórias- Desvios da Imunidade Inata**

Doenças Autoinflamatórias

Características Clínicas

Episódios recorrentes de febre, Inflamação sistêmica e sintomas tais como rash cutâneo, dor abdominal, linfadenopatia, artrite.

Há DAI com **expressão contínua** de sintomas e inflamação branda

Resposta ao Tratamento

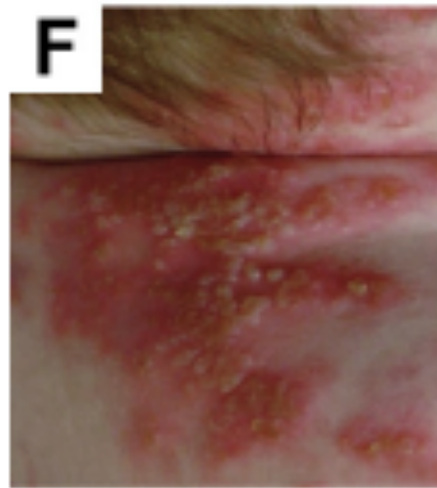
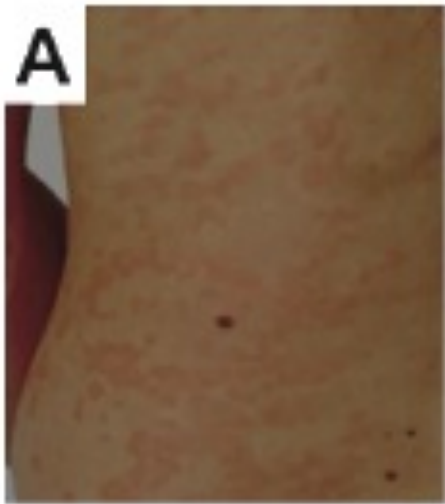
Doenças **Auto-imunes** respondem ao **Anti-TNF- α**

e

Doenças **Auto-Inflamatórias** respondem ao **Anti-IL-1 β**

Síndromes Autoinflamatórias

- ✓ Episódios de febre e inflamação aparentemente “sem causa”
- ✓ Lesões “estéreis” e não malignas
- ✓ Ausência de auto-anticorpos circulantes e linfócitos T auto-reativos
- ✓ Inflamação sistêmica grave



Doenças Autoinflamatórias

- ✓ Lista em contínuo aumento...
- ✓ Doenças “antigas” e «novas» classificadas como síndrome auto-inflamatórias
- ✓ *Mendelianas ou Multifatoriais*
- ✓ **Disregulação do sistema imune inato**

6 categorias (Master et al, 2009)

- **defeitos de ativação de IL-1 β (inflamassomopatias)**
- síndromes de ativação de NF-kB
- defeitos de “misfolding” das proteínas
- defeitos de regulação do complemento
- defeitos de sinalização das citocinas
- síndromes de ativação dos macrófagos

novas doenças (Montealegre Sanchez et al, 2013)

- defeitos de proteasoma/IFN-mediata
- defeito de IL36RA *
- Psoríase com defeito de CARD14*
- Early onset IBD (def. IL-10)
- Defeito in PLCy2

Novas vias de sinalização

Células não imunes (*keratinócitos)

Mecanismos das doenças Autoinflamatórias monogênicas

Table 3 The mechanisms in monogenic autoinflammatory diseases

| Innate mechanism | Component | Mechanism |
|---|--|--|
| Intracellular sensor function defects | | |
| CAPS (FCAS, MWS, NOMID/CINCA) | NLRP3 (cryopyrin) | Activation of NLRP3 inflammasome (gain-of-function) leading to IL-1 β production |
| FMF | Pyrin | Inflammasome activation, increased IL-1 β production |
| BS/PGA | NOD2 | NF- κ B and RIP2K activation |
| CAMPS | Adaptor molecule C CARD14 | Increased NF- κ B |
| Accumulation of intracellular triggers | | |
| TRAPS | Folding defect and accumulation of TNFR1 | MAPK activation, Increased production of mROS, ER stress |
| CANDLE/PRAAS | Proteasome dysfunction | IFN response gene induction |
| HIDS/MKD | Mevalonate kinase | Lack of prenylation leads to cytoskeletal changes and inflammasome activation |
| Loss of a negative regulator of inflammation | | |
| DIRA | Loss of IL-1 antagonism | Uncontrolled IL-1 signalling |
| DITRA | Loss of IL-36 antagonism | Uncontrolled IL-36 signalling |
| EO-IBD | Loss of IL-10 or IL-10 receptor antagonist | Decreased IL-10 signalling |
| Effects on signalling molecules that upregulate innate immune cell function | | |
| AGS | Type I interferonopathy-related proteins | Increased INF type I production |

TNF receptor-associated periodic syndrome
 CAPS Cryopyrin-associated periodic syndrome
 DIRA Deficiency in the IL-1-receptor antagonist

Doenças Autoinflamatórias mediadas pelo Inflamassomas

| Disease | Gene (chromosome) | Protein (synonyms) or <i>pathogenic stimulus</i> |
|--|--|--|
| Type 1: IL-1β activation disorders (inflammasomopathies) | | |
| <i>Intrinsic</i> FCAS ^a , MWS ^b , NOMID ^c /CINCA ^d | <i>NLRP3/CIAS1</i> (1q44) | NLRP3 ^e (cryopyrin, NALP3, PYPAF1) |
| <i>Extrinsic</i> FMF ^f PAPA ^g CRMO ^j /SAPHO ^k Majeed syndrome HIDS ^l Recurrent hydatidiform mole DIRA ^m | <i>MEFV</i> (16p13.3) <i>PSTPIP1</i> (15q24–25.1) Complex <i>LPIN2</i> (18p11.31) <i>MVK</i> (12q24) <i>NLRP7</i> (19q13) <i>IL1RN</i> | Pyrin (marenostrin) PSTPIP1 ^h (CD2BP1 ⁱ) Lipin-2 Mevalonate kinase NLRP7 (NALP7, PYPAF3, NOD12) IL-1Ra |
| <i>Complex/acquired</i> Gout, pseudogout Fibrosing disorders Type 2 diabetes mellitus Schnitzler syndrome | Complex Complex Complex Sporadic | <i>Uric acid/ CPPD</i> <i>Asbestos/silica</i> <i>Hyperglycemia</i> |

Deficiency in the IL-1-receptor antagonist

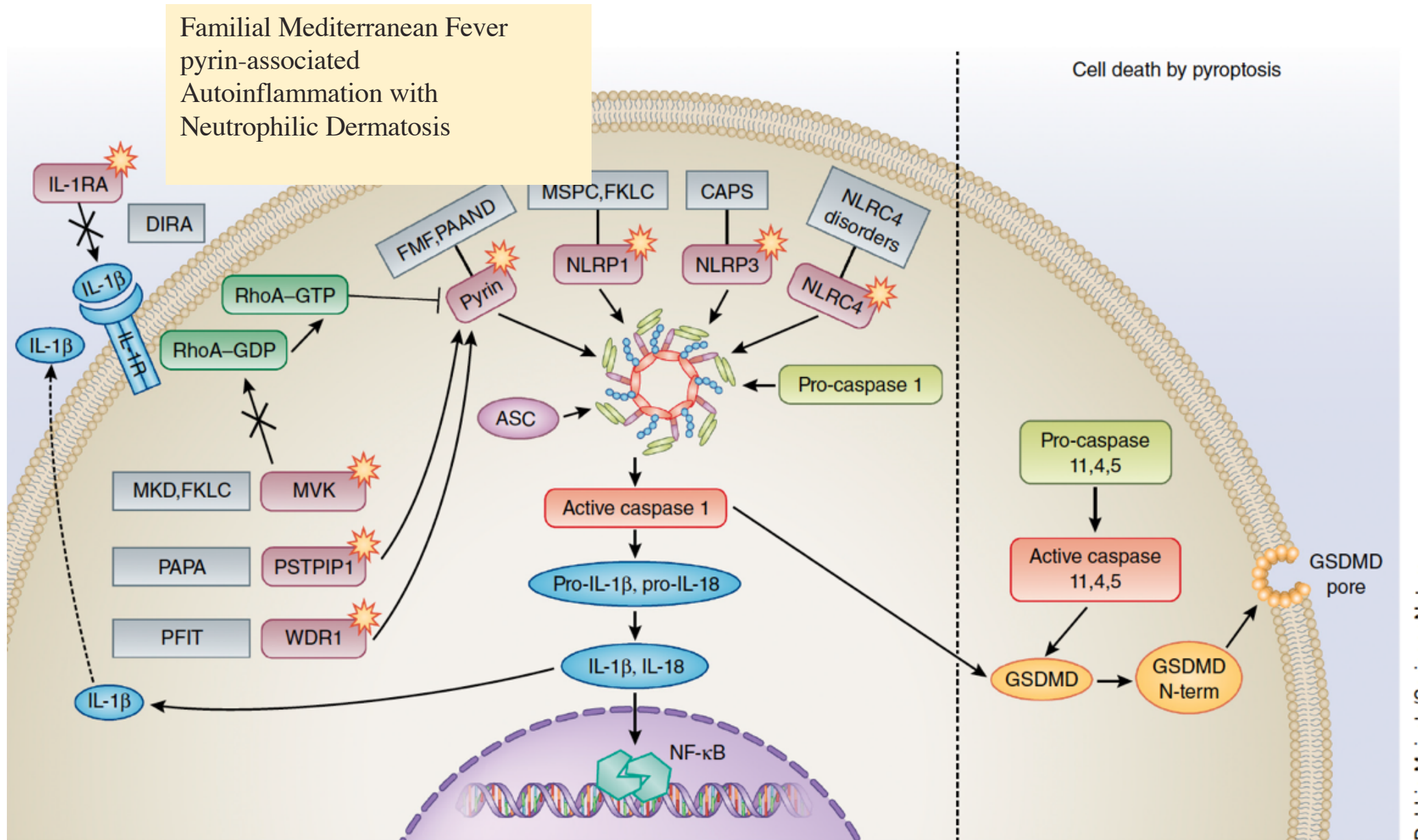
Doenças Autoinflamatórias mediadas pelo Inflamassomas

Table 1 Inflammasome-driven diseases

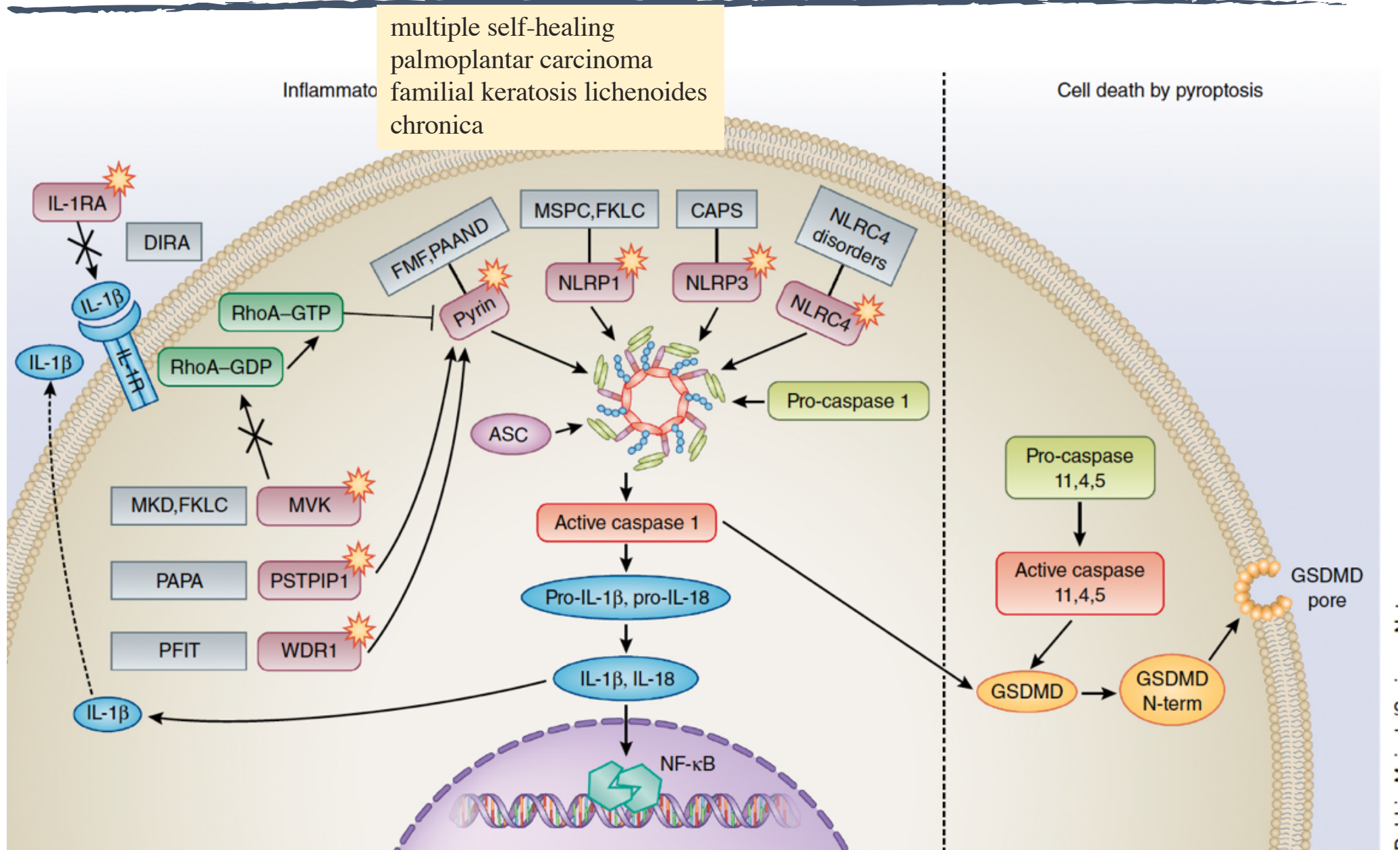
| Inflammasome | Associated proteins | Associated human syndrome | Evidence |
|-----------------------|---------------------------------|--|--|
| NLRP1 | ASC, procaspase-1, procaspase-5 | Vitiligo Addison's disease Autoimmune thyroid disease Type 1 diabetes | Genetic and ex vivo (human) Genetic (human) Genetic (human) Genetic (human) |
| NLRP3 | ASC, procaspase-1 | CAPS Schnitzler's syndrome | Genetic (human); ex vivo and in vitro (human, mouse); and in vivo (mouse) Genetic (human) |
| NLRP6 | ASC, procaspase-1 | None identified to date | |
| NLRP7 | ASC, procaspase-1 | Familial biparental hydatidiform mole | Genetic (human) |
| NLRP4 | ASC, procaspase-1, NAIP | MAS-like syndrome Enterocolitis | Genetic, ex vivo, and in vitro (human) |
| NLRP12 | ASC, procaspase-1 | Periodic fevers with urticaria (CAPS-like syndrome) | Genetic, ex vivo, and in vitro (human) |
| AIM2 | ASC, procaspase-1 | SLE, psoriasis | In vitro (human) |
| Pyrin (<i>MEFV</i>) | ASC, procaspase-1 | Familial Mediterranean fever | Genetic (human); ex vivo and in vitro (human, mouse); and in vivo (mouse) |

Abbreviations: AIM2, absent in melanoma 2; ASC, apoptosis-associated speck-like protein containing a caspase activation and recruitment domain (CARD); CAPS, cryopyrin-associated periodic syndromes; MAS, macrophage-activation syndrome; NLR, NOD-like receptor; NAIP, NLR family, apoptosis inhibitory protein; SLE, systemic lupus erythematosus.

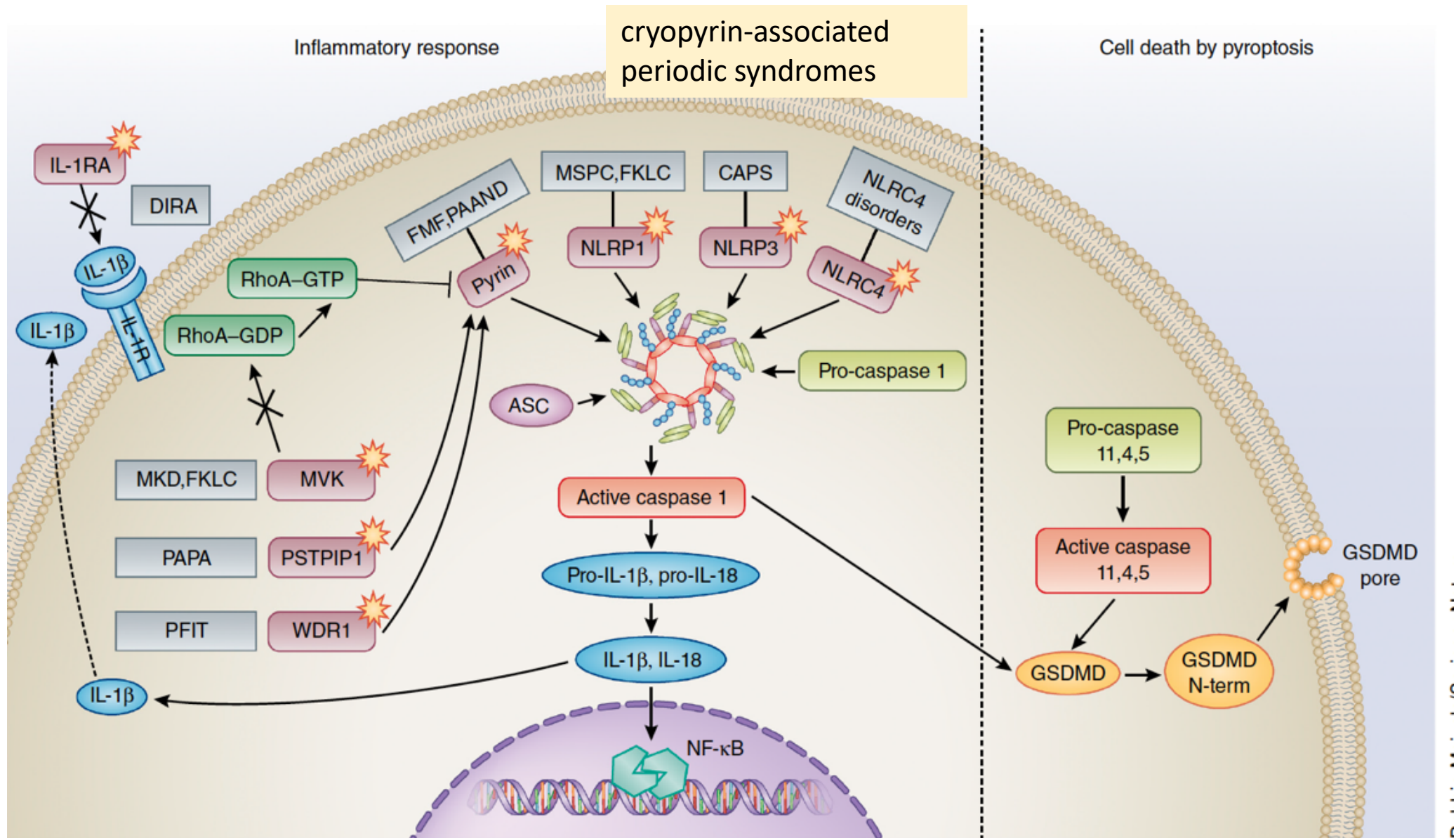
Síndromes Autoinflamatórias mediadas por Inflamassoma



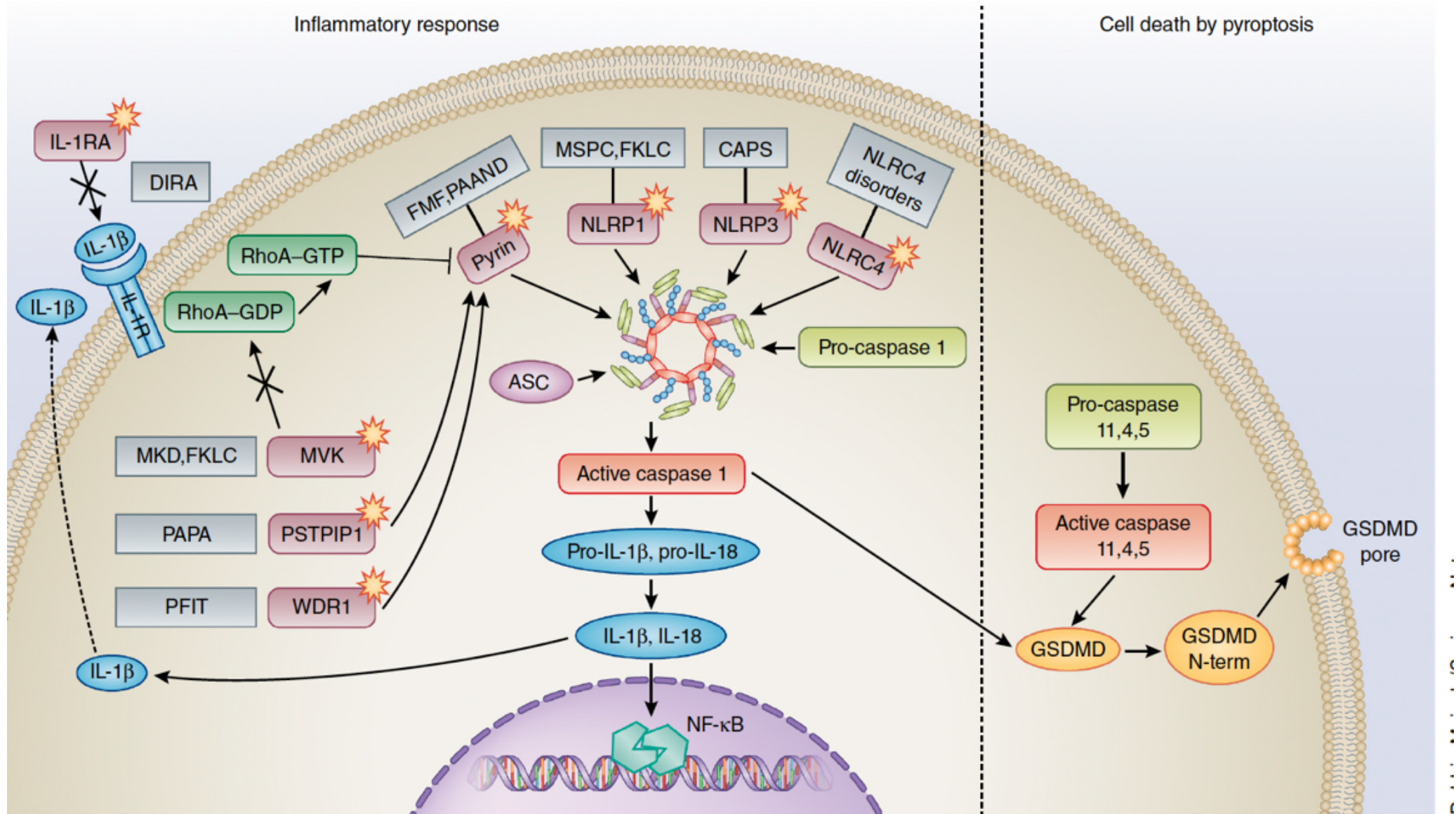
Síndromes Autoinflamatórias mediadas por Inflamassoma



Síndromes Autoinflamatórias mediadas por Inflamassoma



Síndromes Autoinflamatórias mediadas por Inflamassoma



A ativação do inflamassoma leva à piroptose e liberação de partículas de inflamassoma contendo ASC (SPECK) com ativação extracelular de caspase-1 e IL-1 β . Fagocitose de SPECKs leva a ativação do inflamassoma

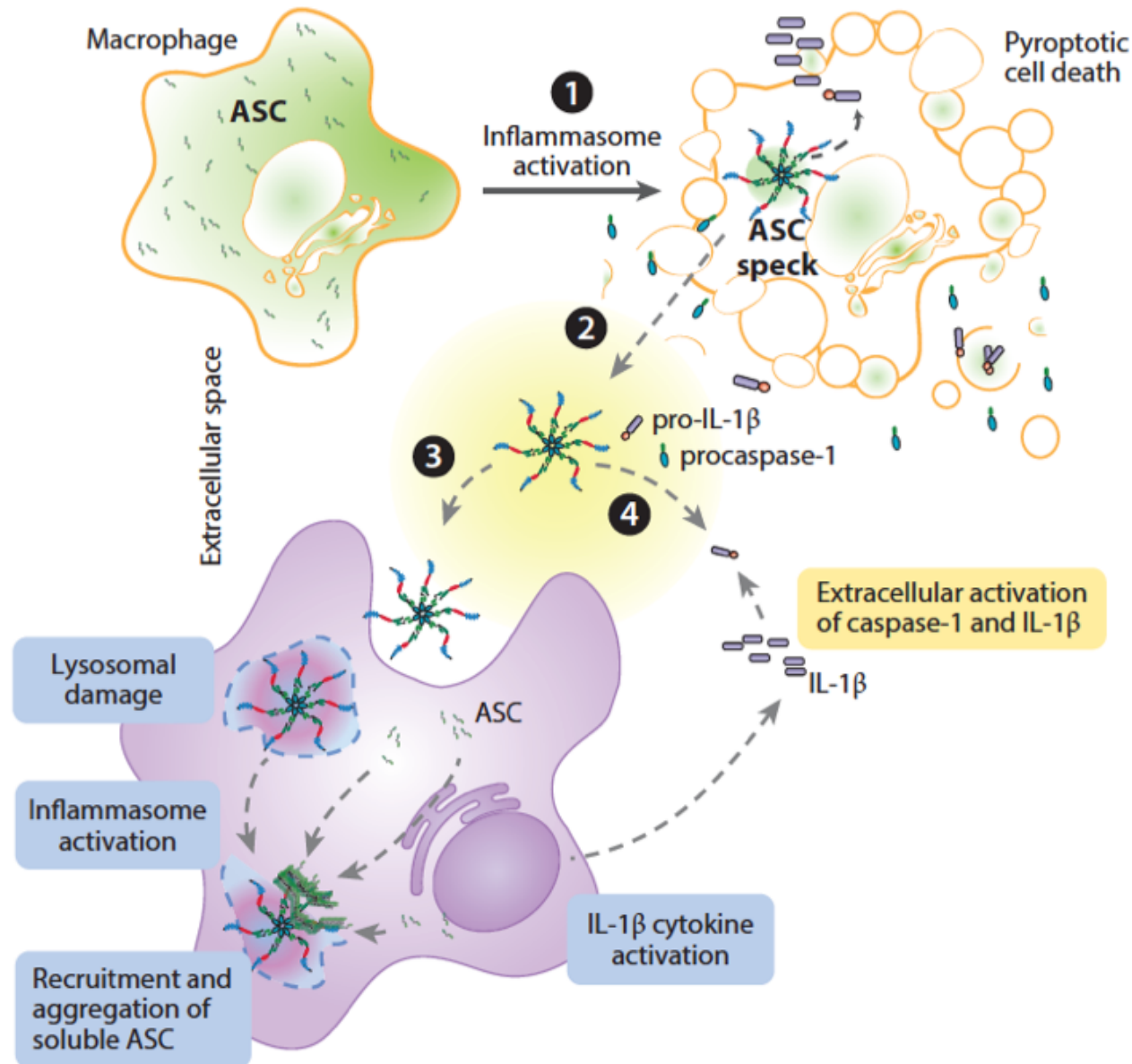
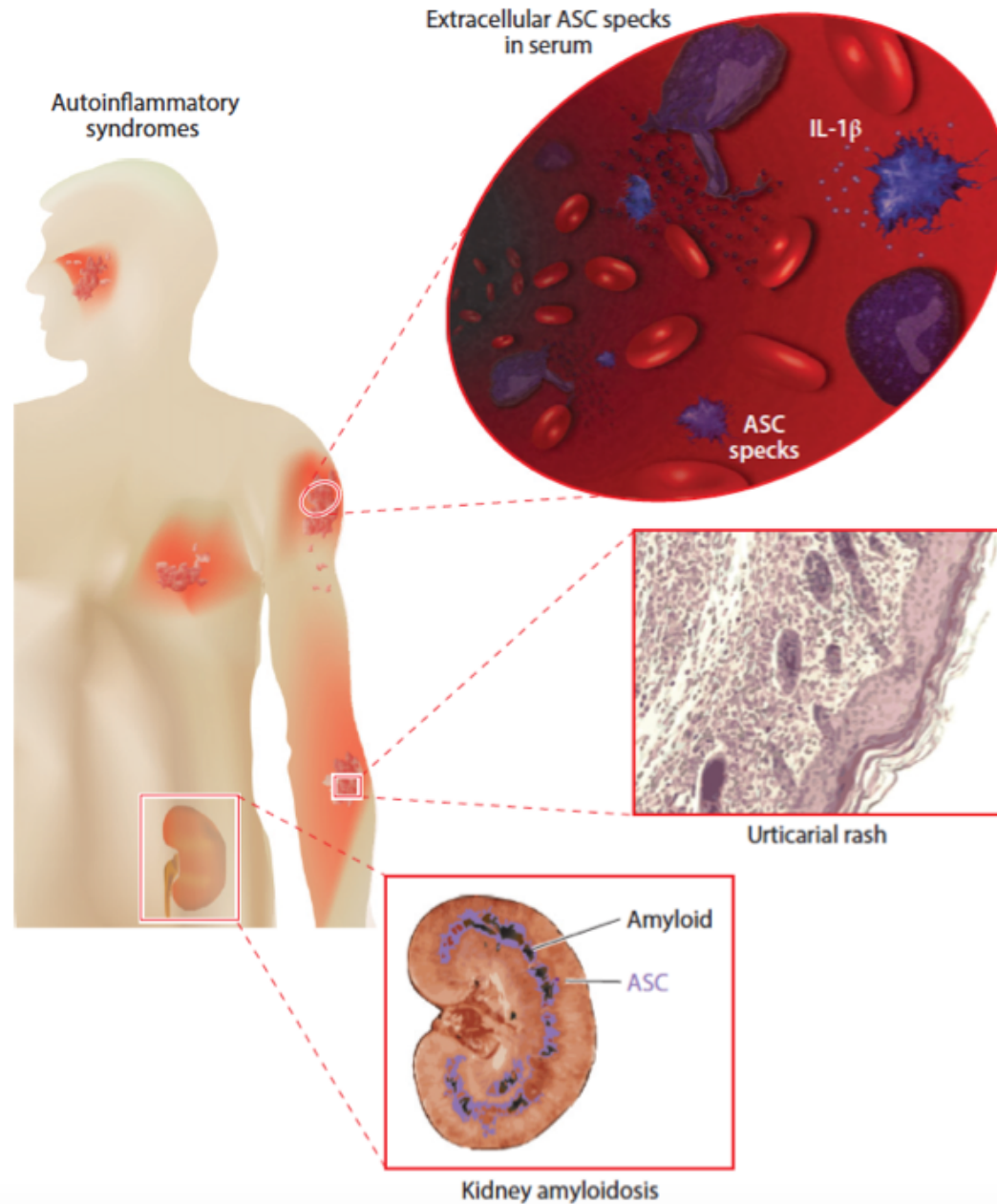


Figure 4

Partículas (Speck) contendo ASC acumulam no sangue de pacientes com AID.

Aparecem erupções cutâneas com infiltrado de PMN

ASC deposita-se nos rins próximos a depósitos de amilóide



Defeitos monogênicos dos inflamassomas

Febres periódicas hereditárias

CAPS (cryopyrin-associated periodic syndromes)

AIFEC/SCAN4 (autoinflammation with infantile enterocolitis)

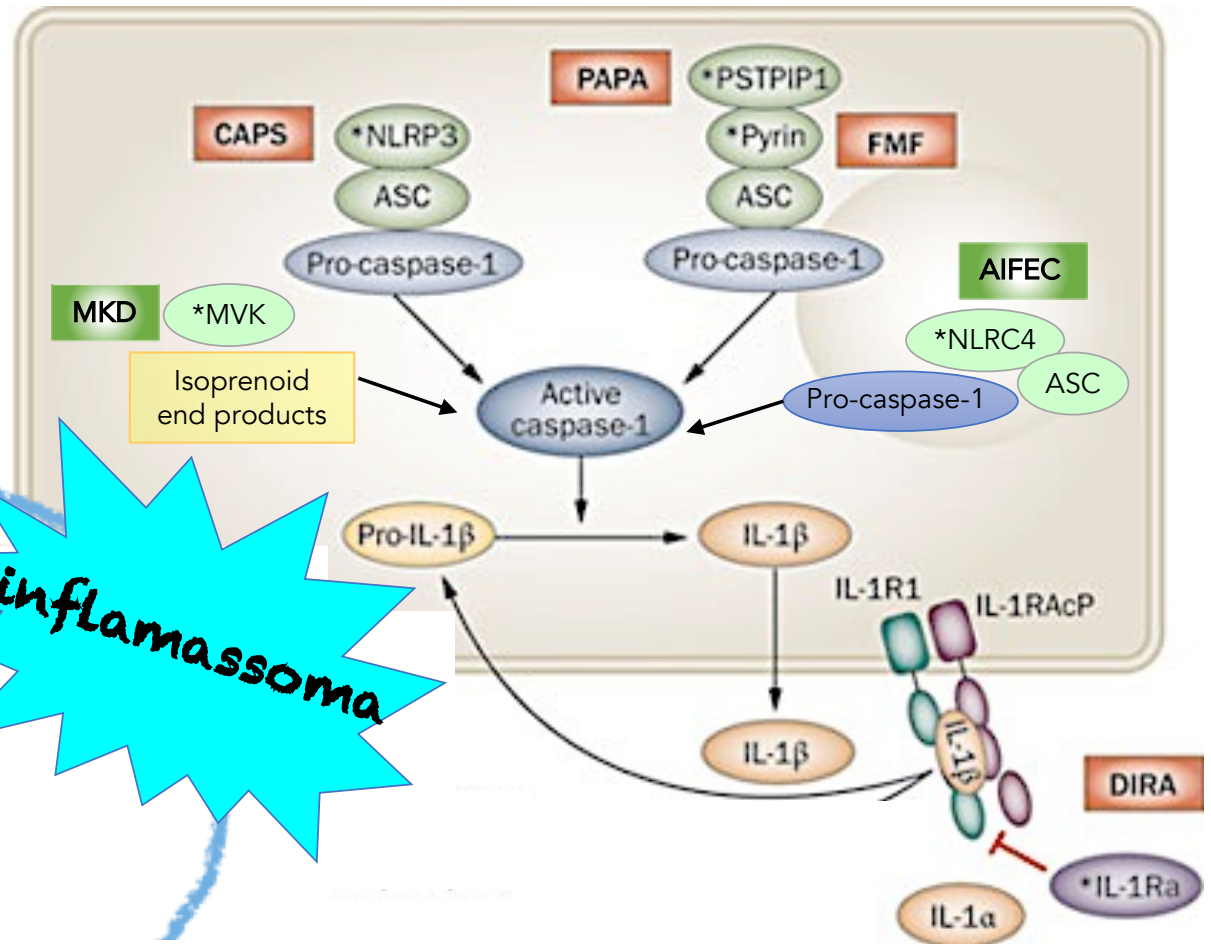
FMF (familial Mediterranean fever)

MKD (mevalonate kinase deficiency)

Síndromes piogênicas

PAPA (Pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum and acne) syndrome

DIRA (deficiency of IL-1RA)



Mutações genéticas raras

inflamassoma

Disregulação de IL-1 β (IL-18?)

Modified from Aksentijevich, 2011

Manifestações clínicas das síndromes autoinflamatórias

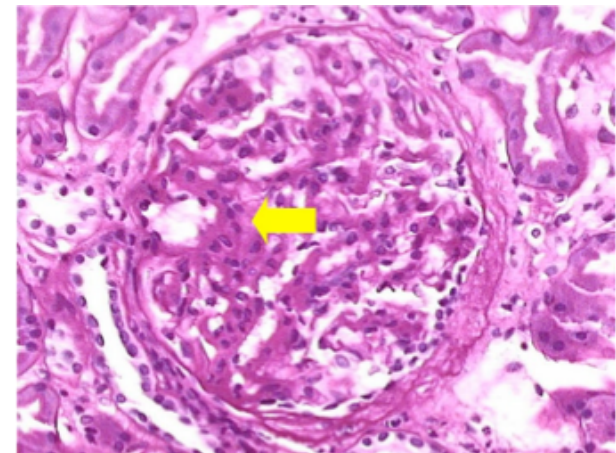
Febre Familiar do Mediterrâneo

- **Herança autossômica recessiva**
 - Mais comum em Judeus (1:135-1:500), Arabes, turcos, Armênios, mas também em outras populações mediterrâneas
 - Episódios duram 1-3 dias com frequência variável
 - Crises recorrentes de febre, poliserosite, eritema erisipelode (perna, articulações), artrite
-
- Dor abdominal (95%) – peritonite aguda estéril
 - Pleurite 25-80% + periocardite (0.5%)
 - Mono artrite (75%)
 - Amiloidose sistêmica (13%)
- Mínima resposta a corticosteroides



Erysipelas-like rash on legs

Simon et al 2005



Síndromes Auto-Inflamatórias associadas a NLRP3

CAPS (Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes)- Inflamação associada a mutações em NLRP3)

Mutações em NLRP3 - três doenças:

1-Familial Cold Autoinflammatory Syndrome (**FCAS**),

2-Muckle -Wells Syndrome (**MWS**)

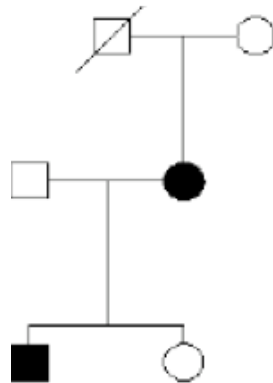
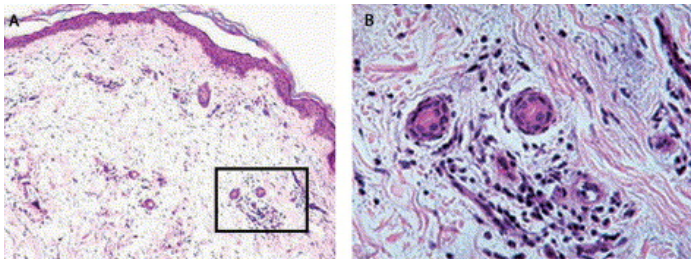
3-Chronic Infantile Neurological Cutaneous and Arthritis (**CINCA**) ou Neonatal-Onset Multi-System Inflammatory Disease (**NOMID**)

CAPS: Cryopyrin Associated Periodic Syndromes (NALP3)

mild

Familial cold
autoinflammatory
syndrome/FCAS

Quadro precipitado
por exposição ao frio
e tende a ter menor
dimensão sistêmica



Muckle-Wells
Syndrome
/MWS

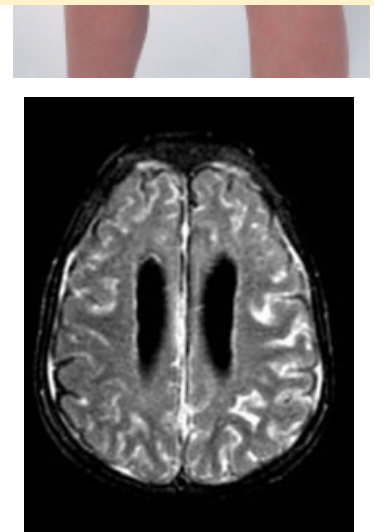
Não tem relação com frio
Surdez neurosensorial
(20%)
Artrite



severe

Neonatal-onset
multisystemic
inflammatory
disease/NOMID

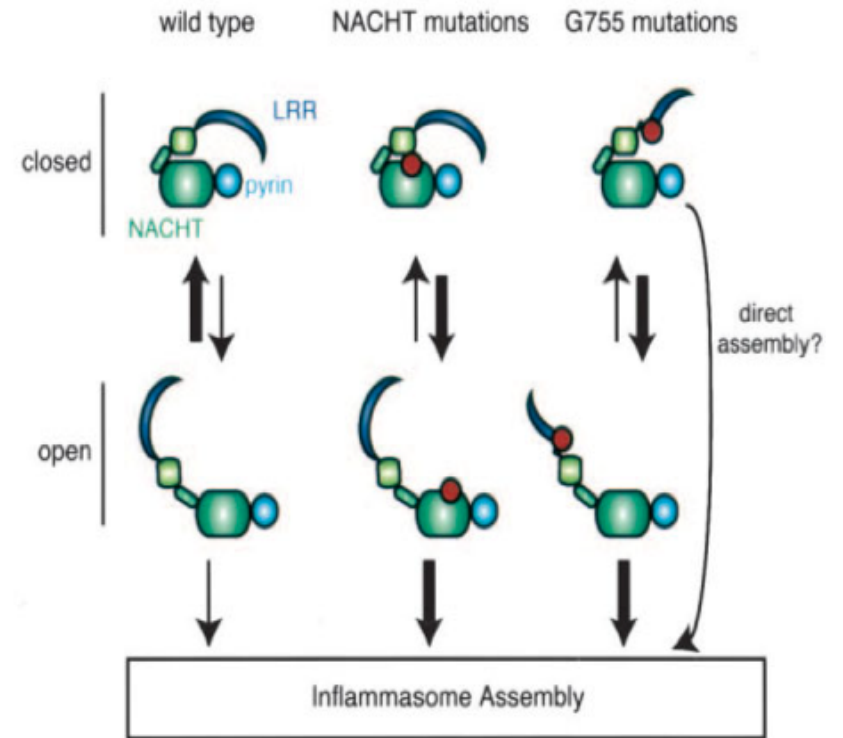
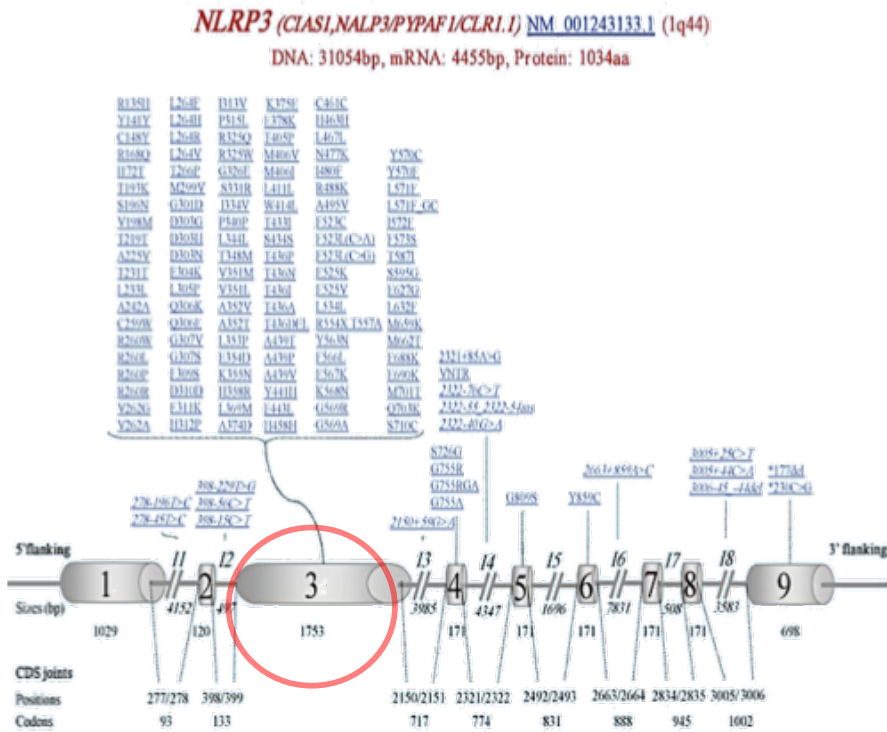
Atraso no crescimento,
papiledema, hidrocefalia
e artrite importante e
deformante.



Febre recorrente, manifestações articulares (artralgia a artrite deformante) e rash cutâneo, em sua maioria semelhante à urticária. Também: conjuntivite não infecciosa, uveíte, vasculite, osteopenia

CAPS (Síndromes periódicas assoadas a criopirina)

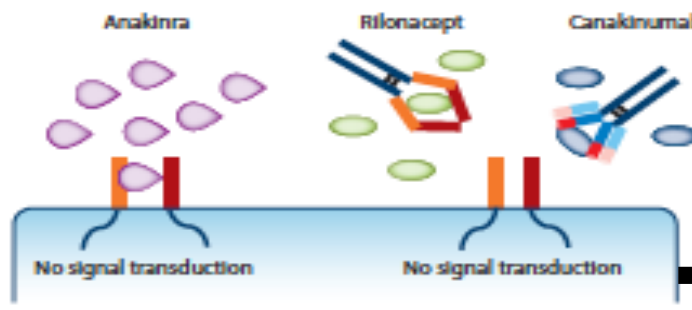
1q44 CIAS1/NLRP3/cryopyrin (Hoffman, 2001)



From Aksentjevich, 2007

Blocking of IL-1 β

ANAKIRA=interleukin 1 receptor antagonist
 Riloncept= IL-1 Receptor Fusion Protein
 Canakinumab= mAb anti-IL-1 beta



Ativação Constitutiva

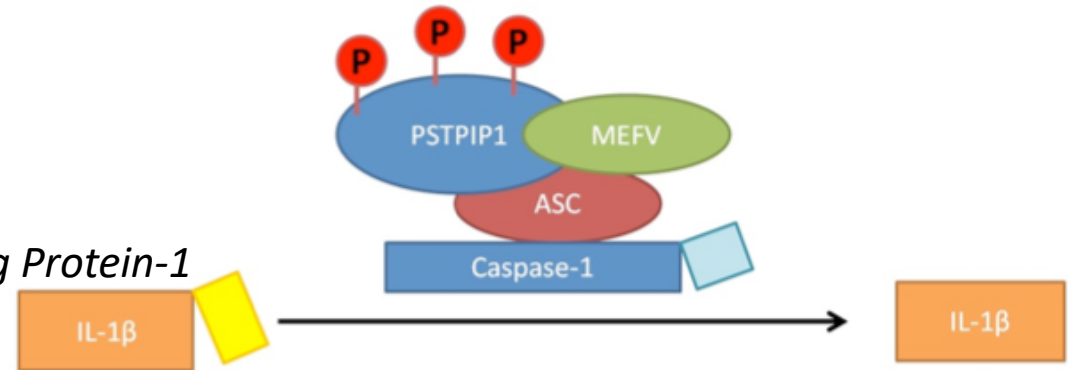
↑↑↑IL-1 β

Síndrome PAPA (Pyogenic Arthritis Pyoderma gangrenosum and Acne)

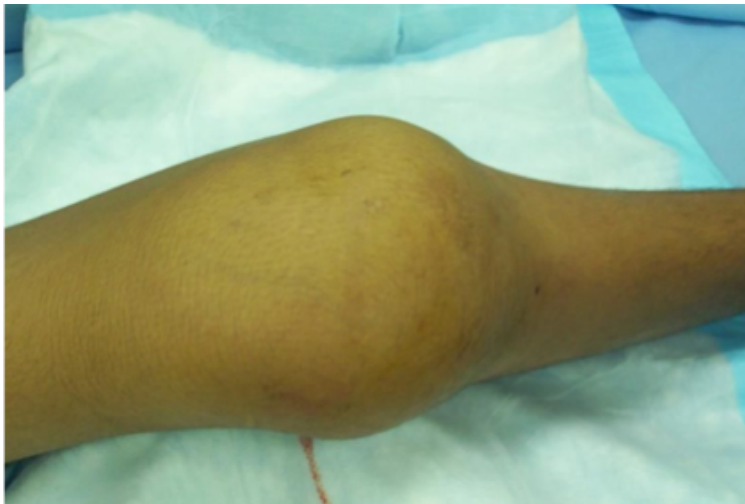
Artrite Estéril Piogênica, Pioderma Gangrenoso e Acn

Mutações em PSTPIP1 (Chr 15)

Prolina, Serina, Threonina Phosphatase Interacting Protein-1
Liga a Pyrin (MEFV). Interage com inflamassoma, forma piroxissomas.



Autossômica Dominante

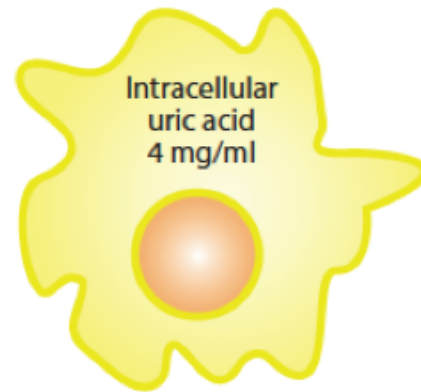


Síndromes piogênicas

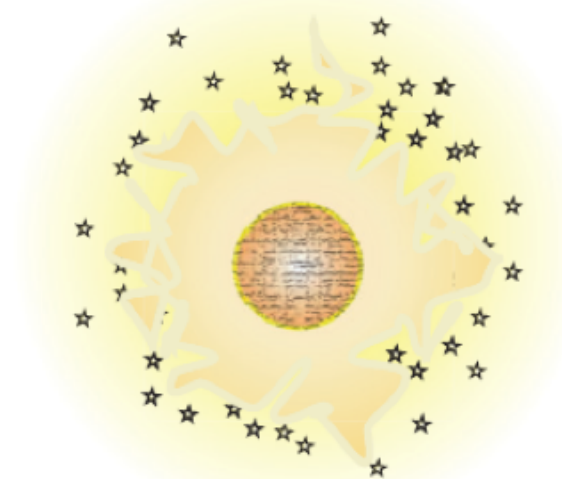
Cristais de ácido úrico na Homeostasia e na Gota

Macrófagos ingerem os cristais de ac. Úrico e ativa-se o inflamassoma

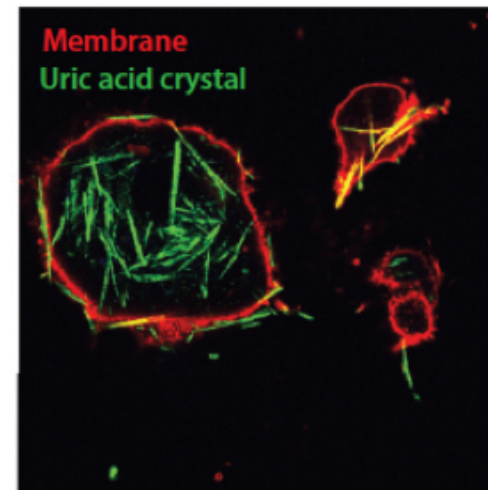
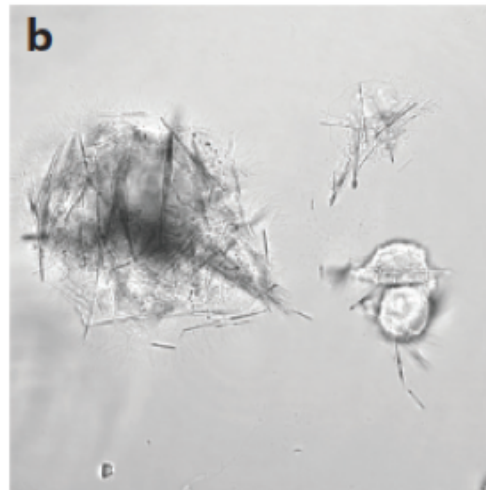
a Tissue homeostasis
Extracellular uric acid
40–60 mg/mL



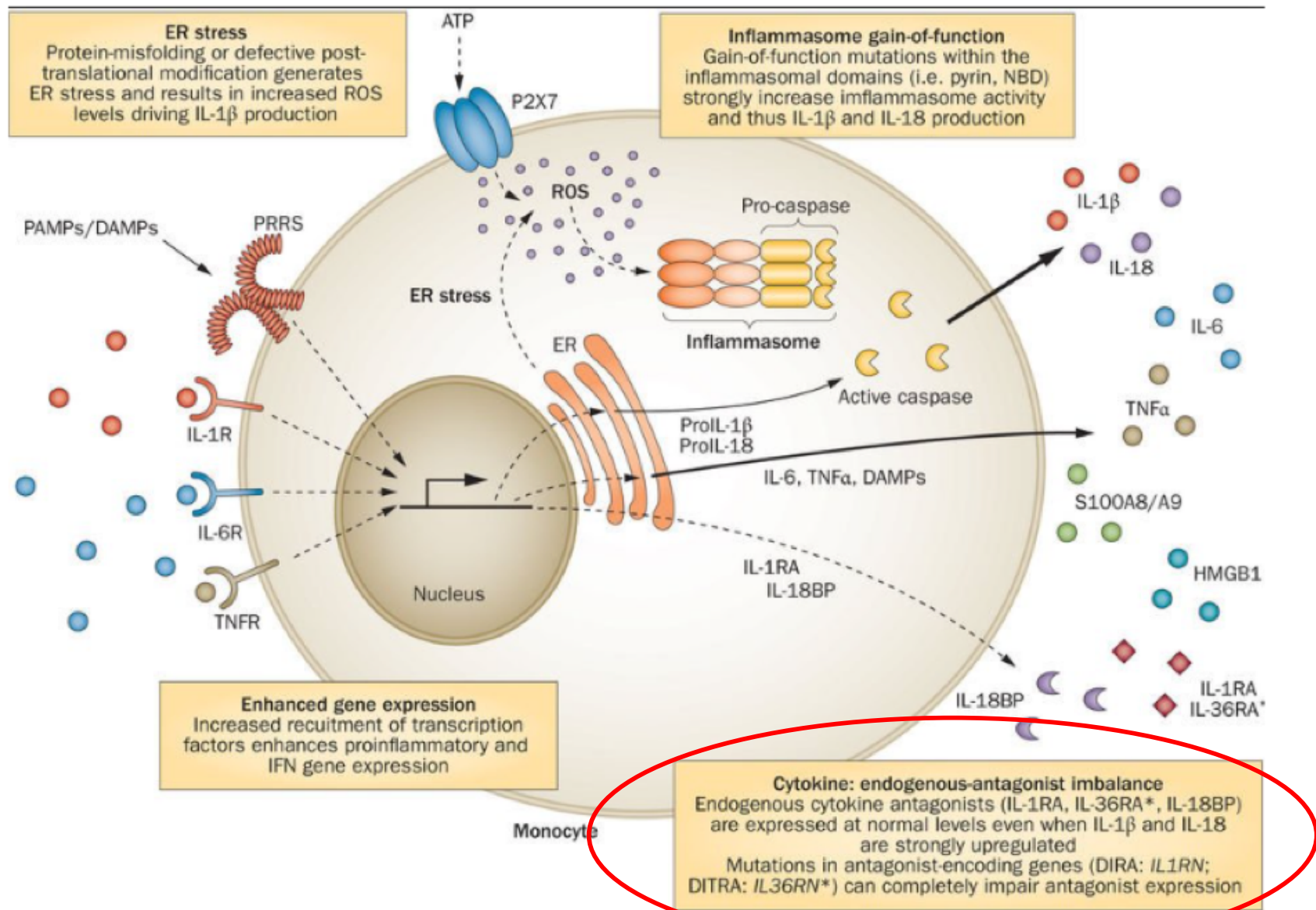
Cell death
Extracellular uric acid
>70 mg/mL



★ Uric acid crystal



Síndromes Autoinflamatórias: Mecanismos



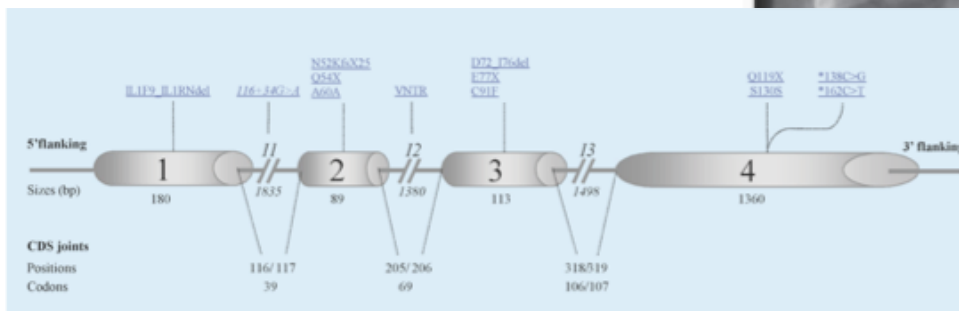
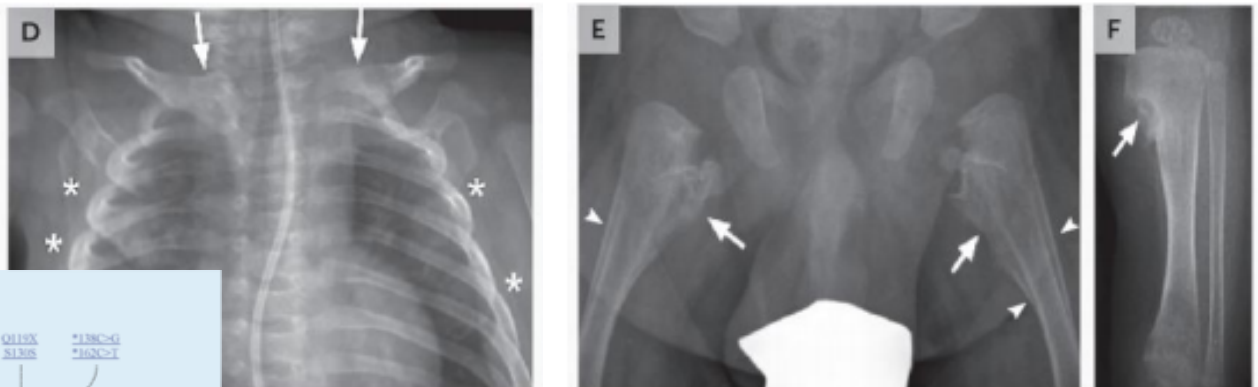
Síndrome DIRA (Deficient IL-1 Receptor Antagonist Gene)

- Dermatite pustular
- Deformidades ósseas
- Osteomielite multifocal
- Vasculite
- Doença óssea inflamatória

Responde ao tratamento com IL-1Ra

Mutação em *IL-1RN* (2q14.2)
(*autossomica recessiva*)

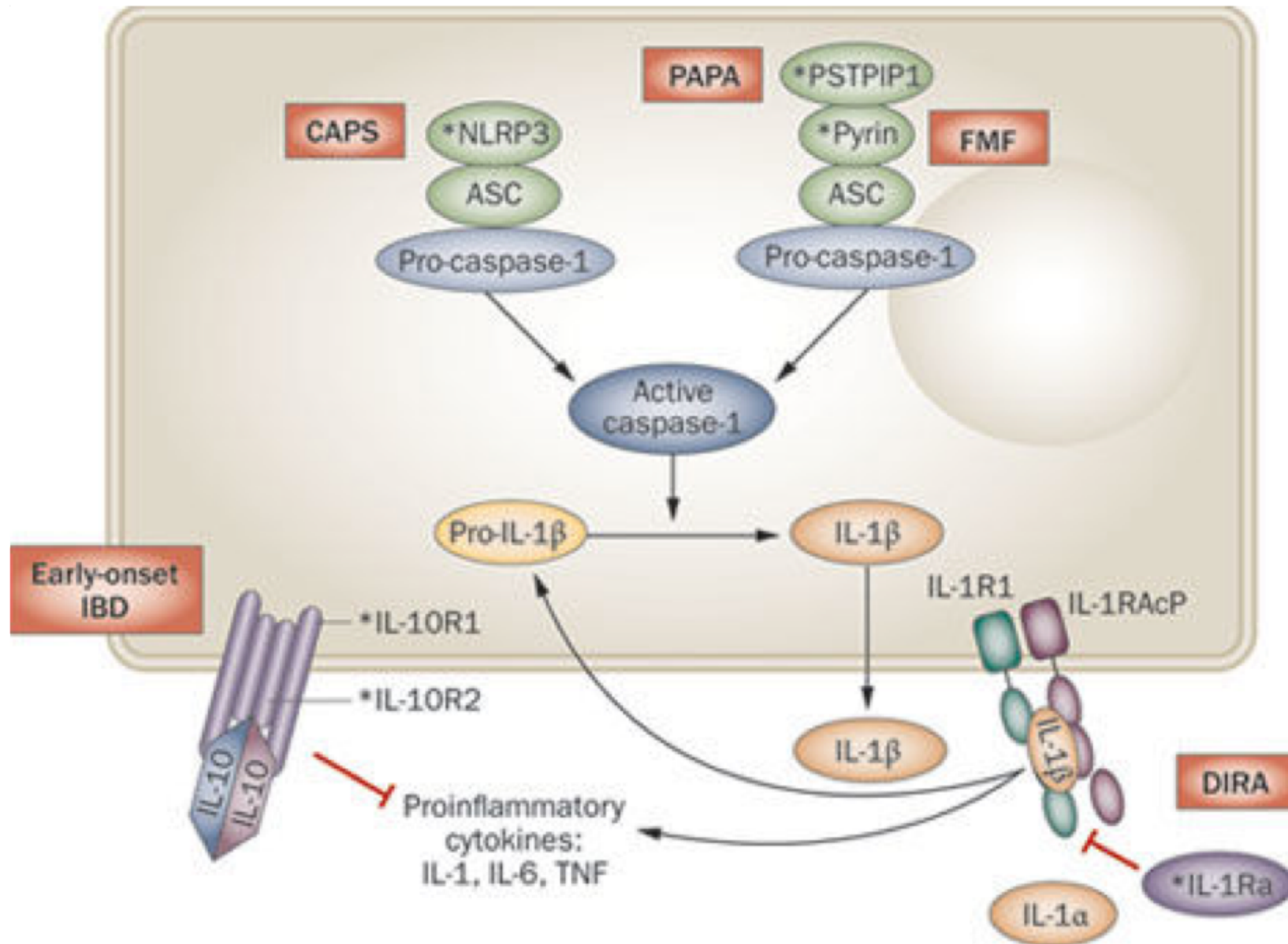
Se não tratada, pode levar a
insuficiência respiratória e
morte por tempestade de
citocinas



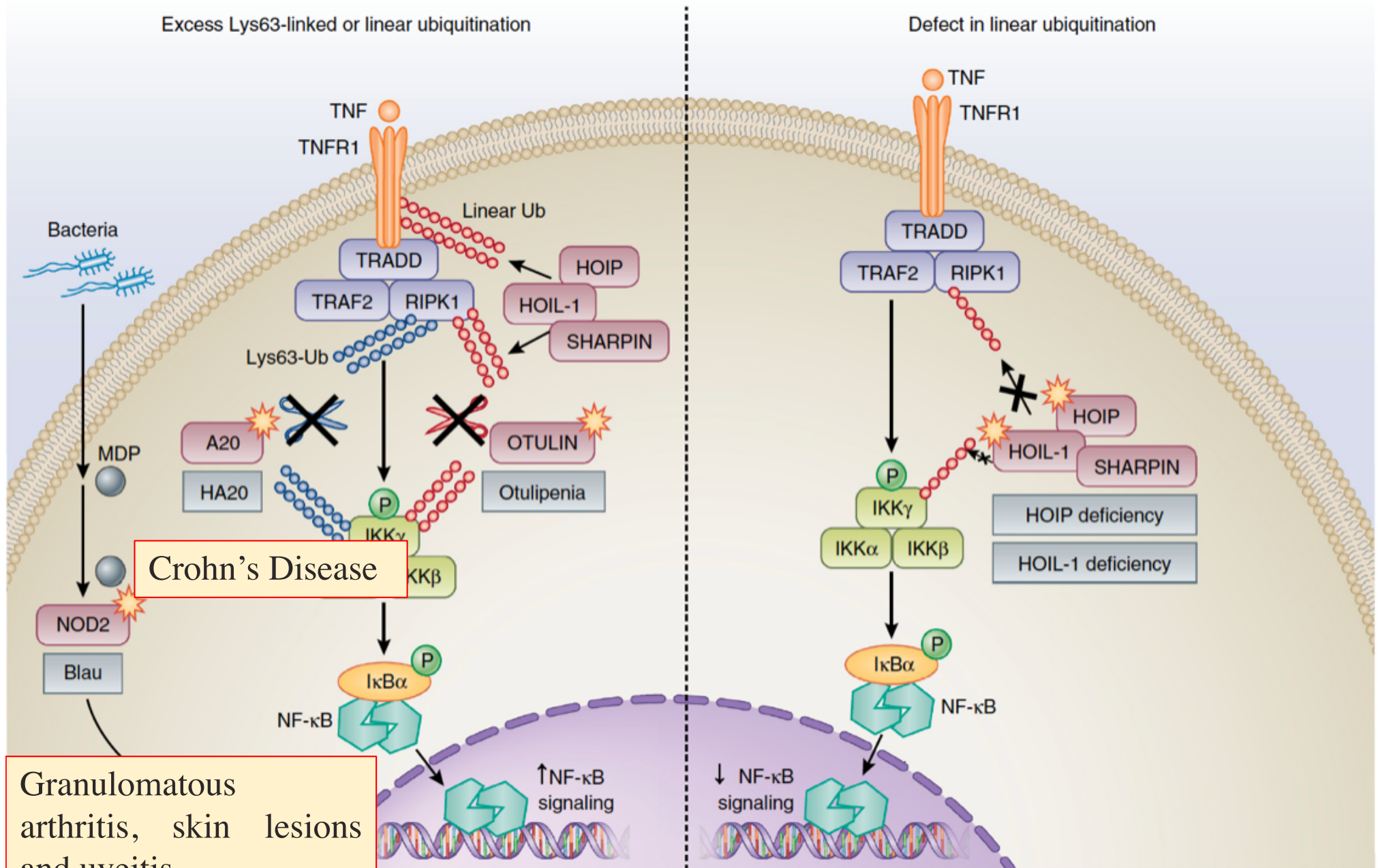
Doença piogênica cutânea (Deficiência no IL-36R e psoríase do tipo 2)

- Este grupo de doenças caracteriza-se por distúrbios cutâneos do tipo psoríase com mutação nos genes CARD14 e IL36RN67
- Surtos recorrentes
- Quadro inicia-se de forma abrupta com febre baixa, artrite e pústulas cutâneas generalizadas, com elevação de provas inflamatórias que podem evoluir para infecção cutânea e morte por sepse
- A psoríase do tipo 2 tem comportamento de lesões psoriaseformes clássicas, mas com tendência familiar, início precoce e tendem a formar placas grandes
- Nenhuma das duas tem acometimento articular

Doença inflamatória intestinal e defeito no receptor da IL-10



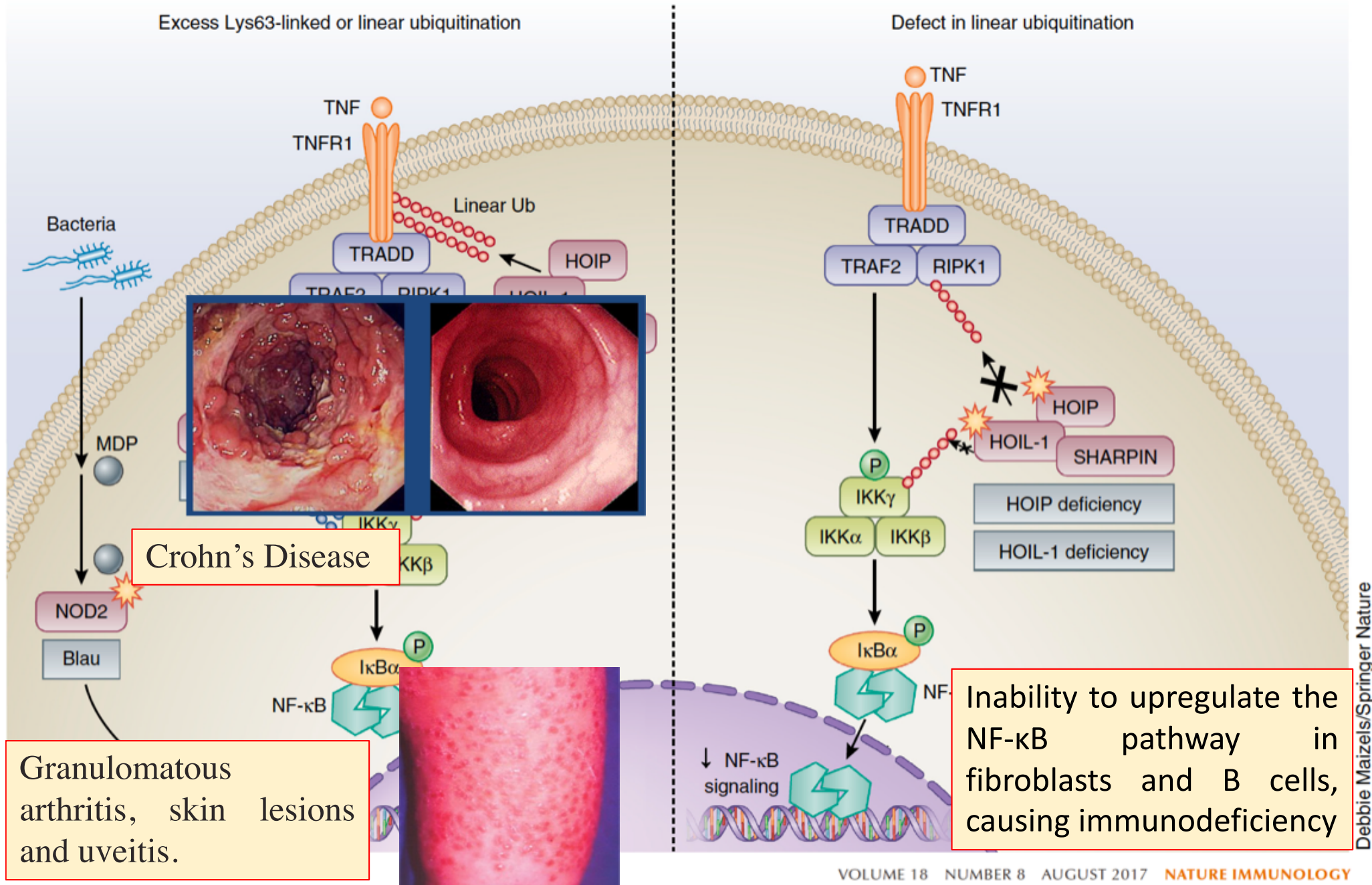
Síndromes Autoinflamatórias mediadas pela via NFκB



Granulomatous arthritis, skin lesions and uveitis.

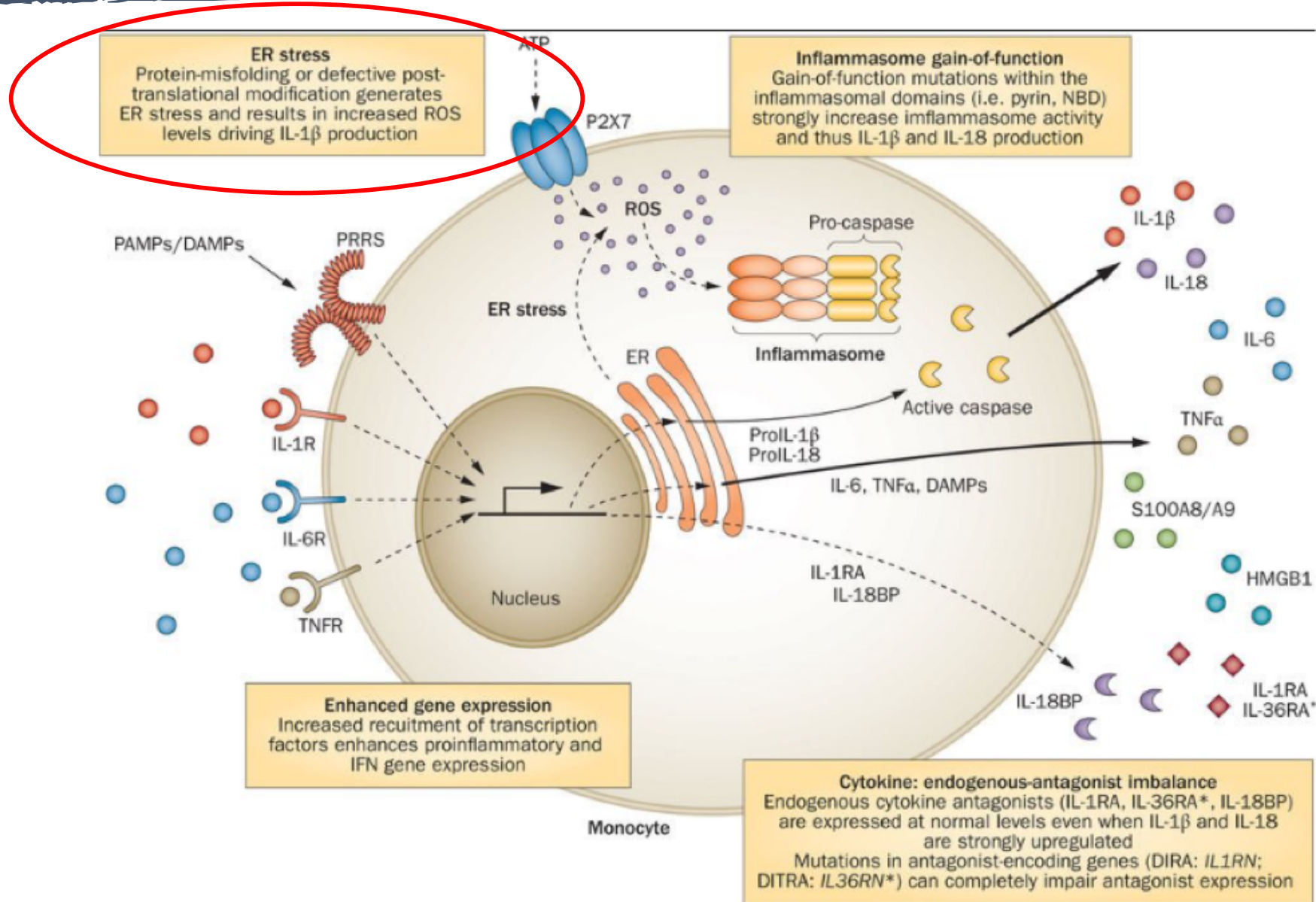
Debbie Maizels/Springer Nature

Síndromes Autoinflamatórias mediadas pela via NFκB



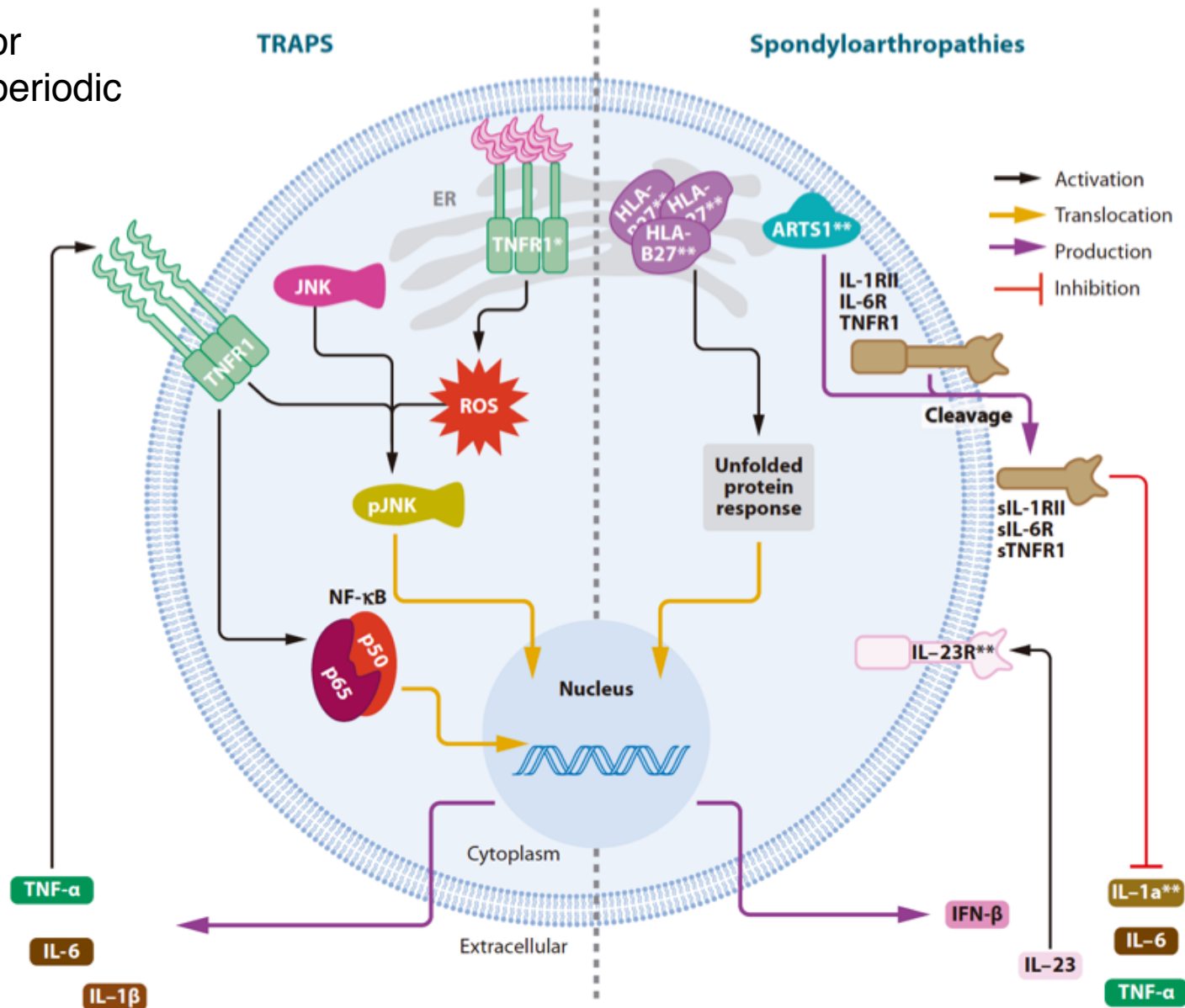
Debbie Maizels/Springer Nature

Síndromes Autoinflamatórias: Mecanismos



Síndromes Autoinflamatórias mediadas por falhas no dobramento de proteínas

TNF-receptor associated periodic syndrome



Síndromes Autoinflamatórias relacionadas a defeitos no proteossoma

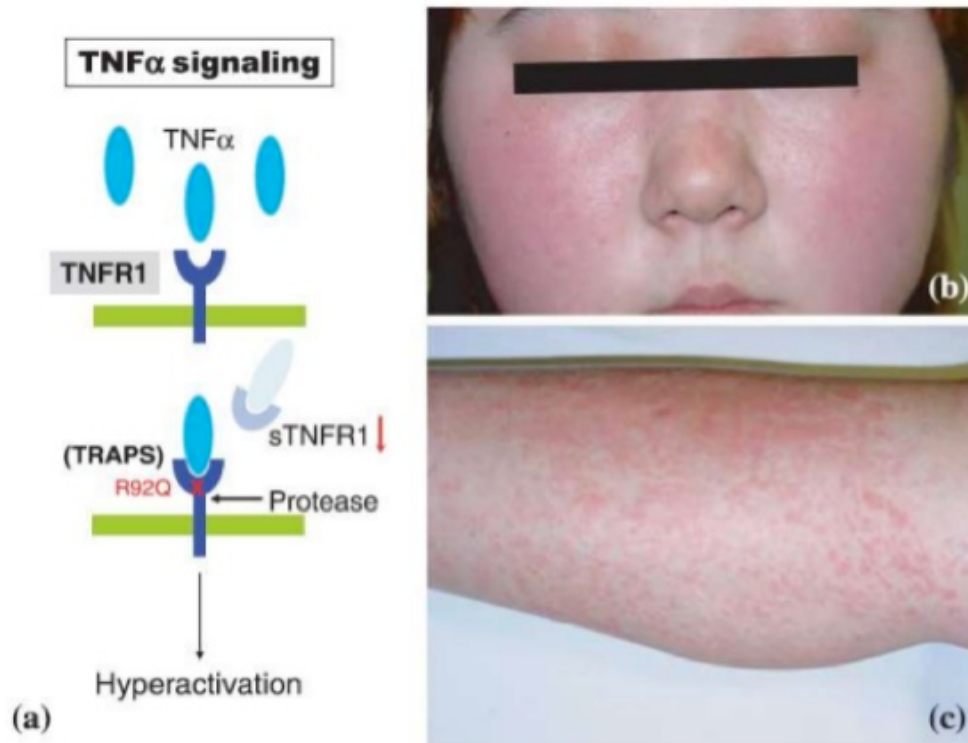


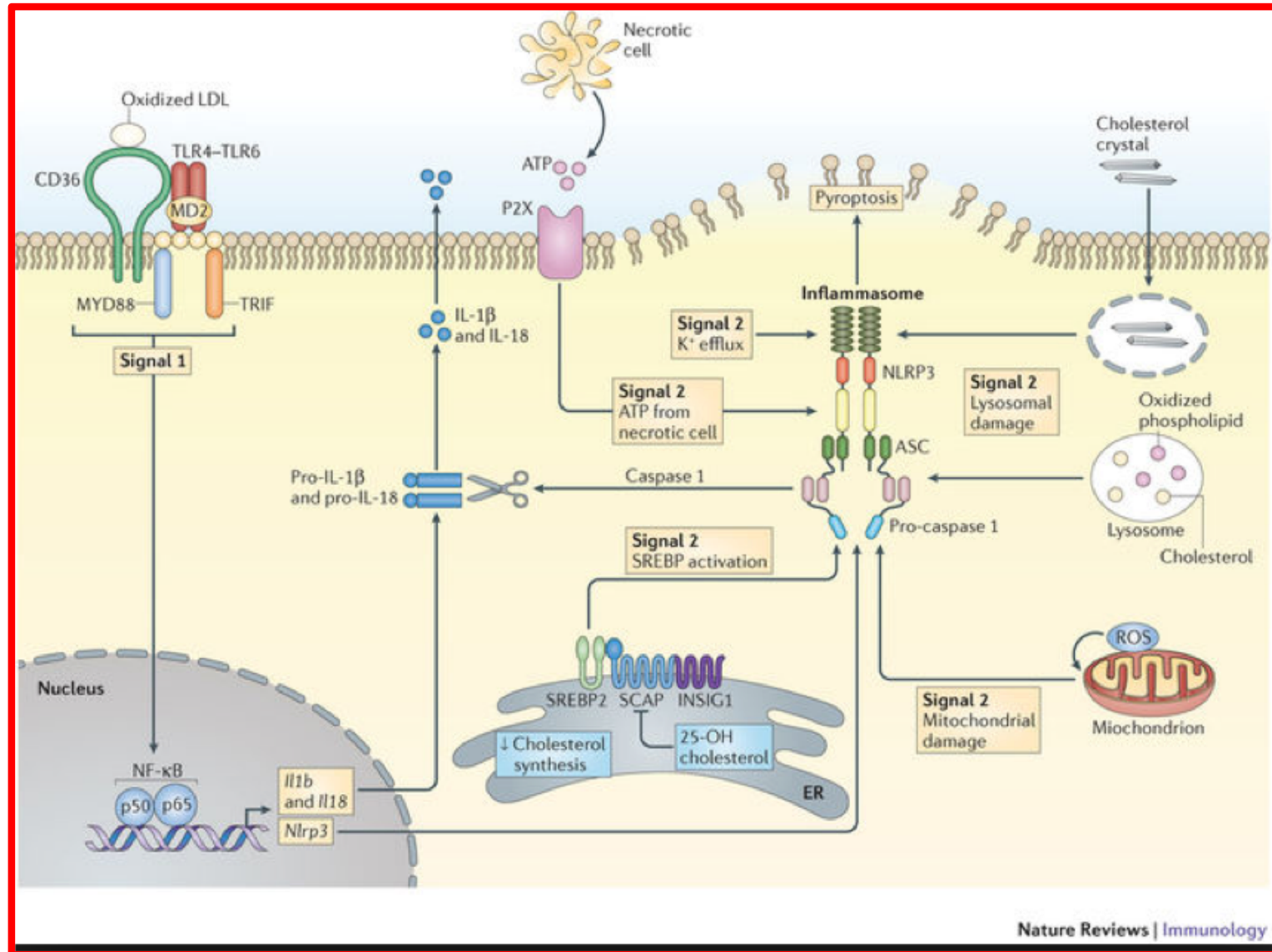
Figure 3. (a) Shedding of tumor necrosis factor receptor (TNFR) and abnormal signaling in tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome (TRAPS). (b) Edematous erythema observed in cheeks and periorbital area of a TRAPS patient. (c) Multiple serpiginous patches and plaques in lower extremities. Pictures are kindly provided by Dr H. Ida. M.Y.ABDEL-MAWLA 25

Type 3: Protein folding disorders of the innate immune system

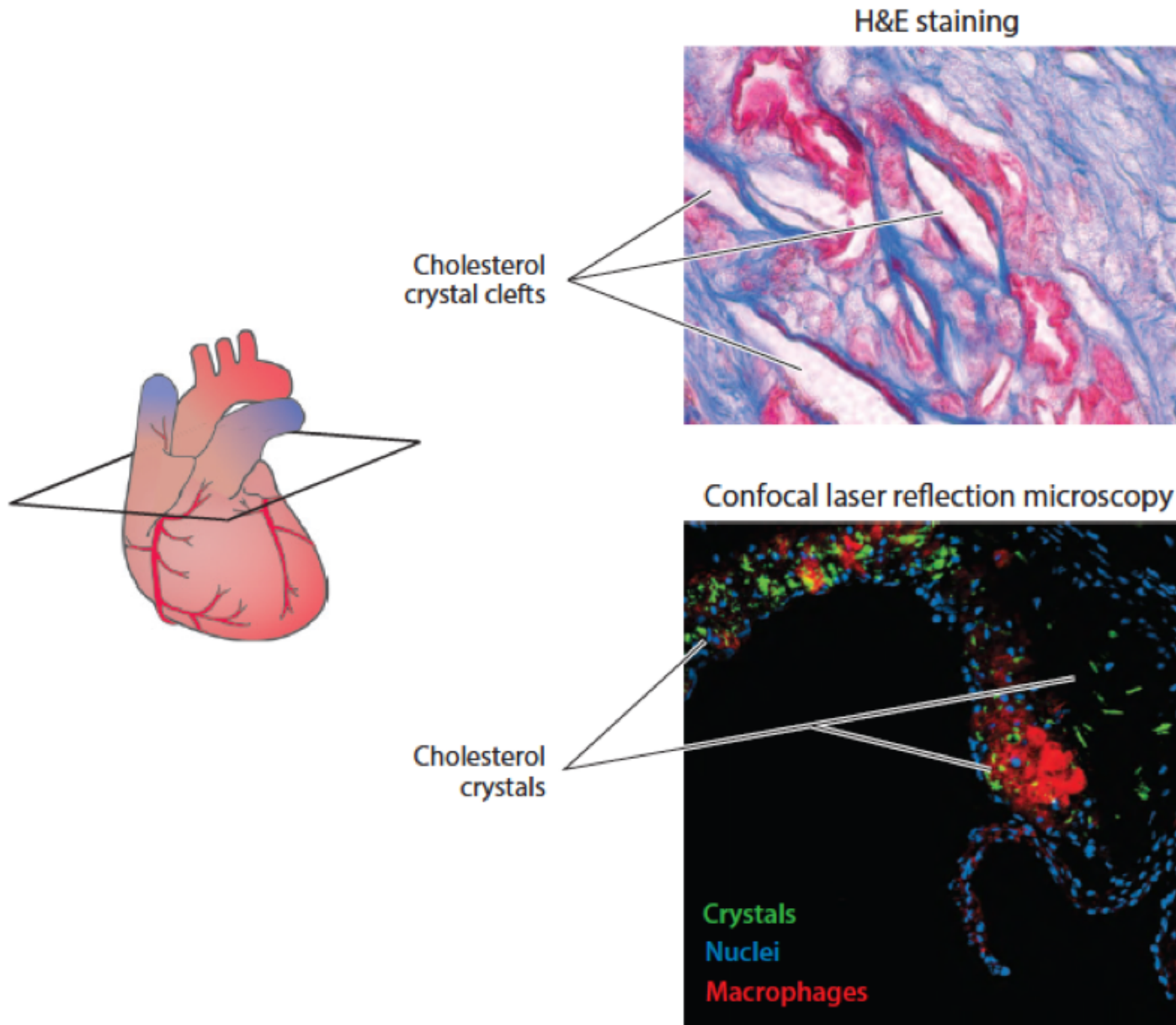
| | | |
|---|--|---|
| TRAPS ^q Spondyloarthropathies | <i>TNFRSF1A</i> (12p13) Complex <i>HLA-B</i> (6p21.3) <i>ERAP1</i> (5q15) | <i>TNFRSF1A</i> ^r (TNFR1, p55, CD120a) HLA-B27 ^s ERAP1 ^t (ARTS1) |
|---|--|---|

TNF receptor associated periodic syndrome

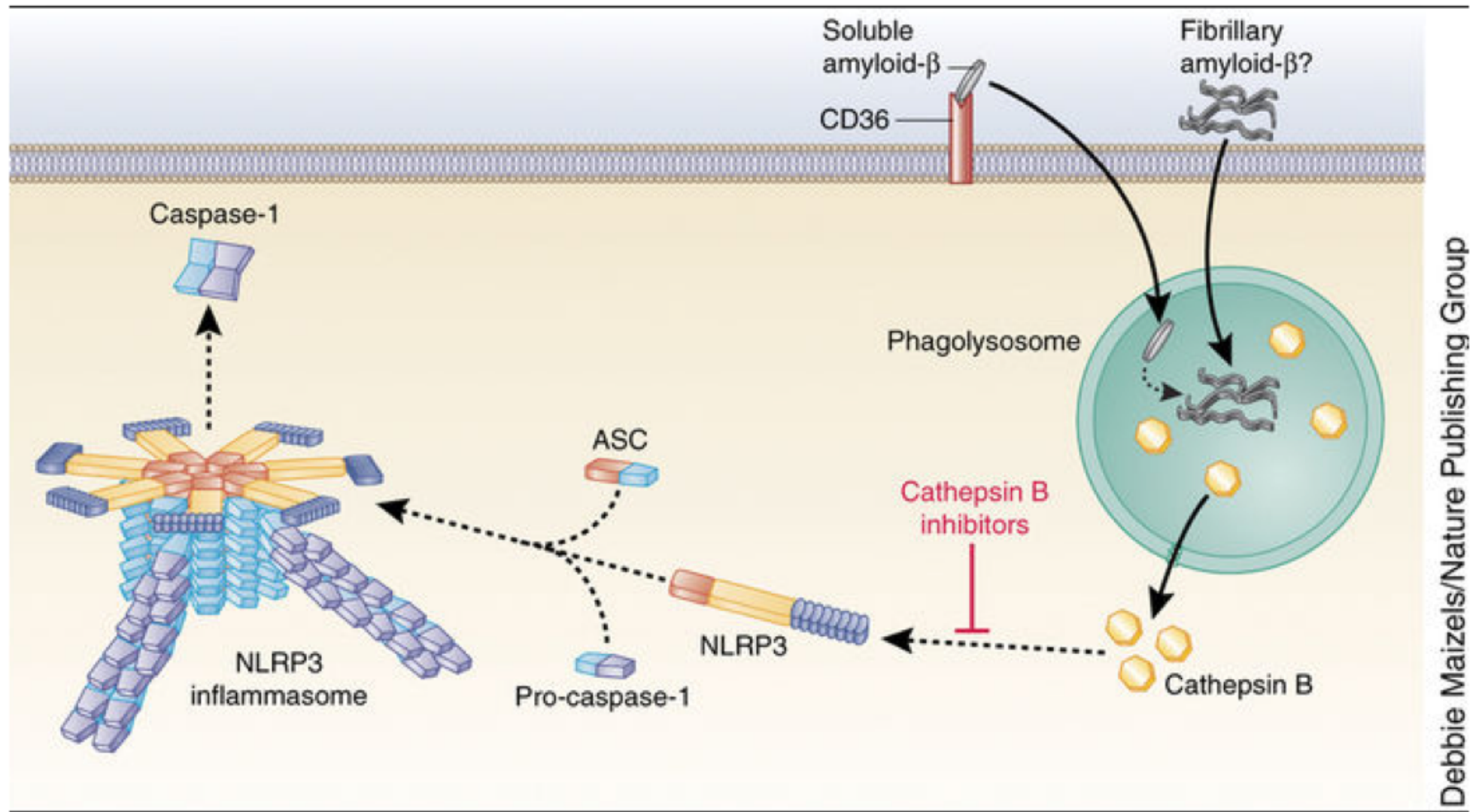
Aterosclerose como doença autoinflamatória



Placa de aterosclerose contém cristais de colesterol dentro de fendas das lesões .
Cristais se acumulam dentro e fora de macrófagos das lesões dos vasos



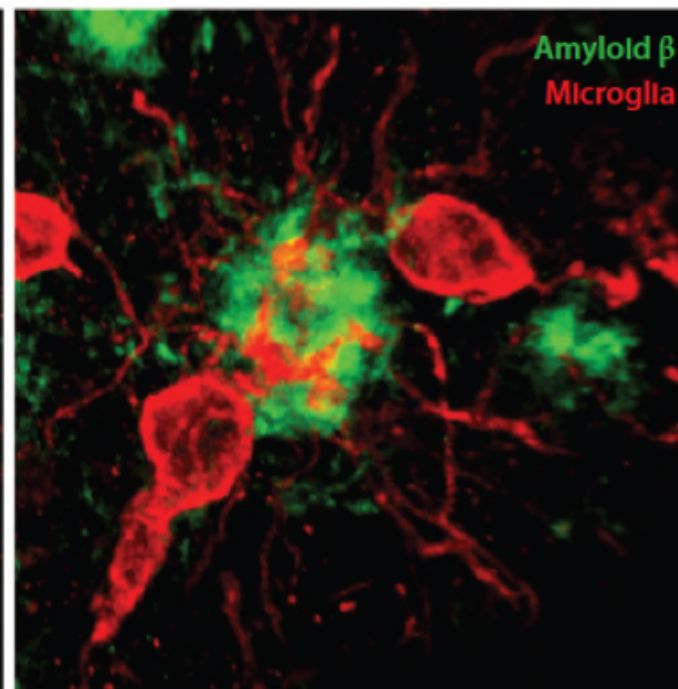
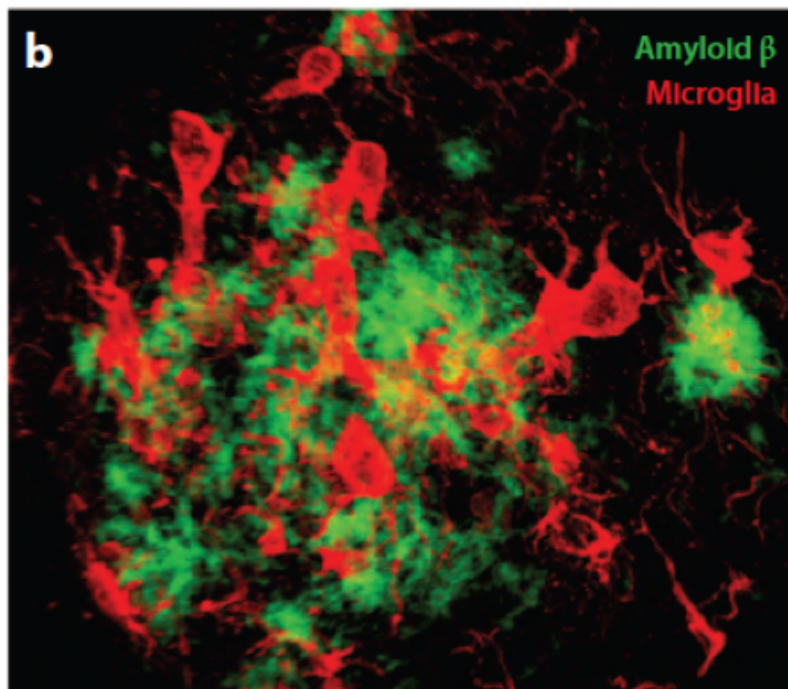
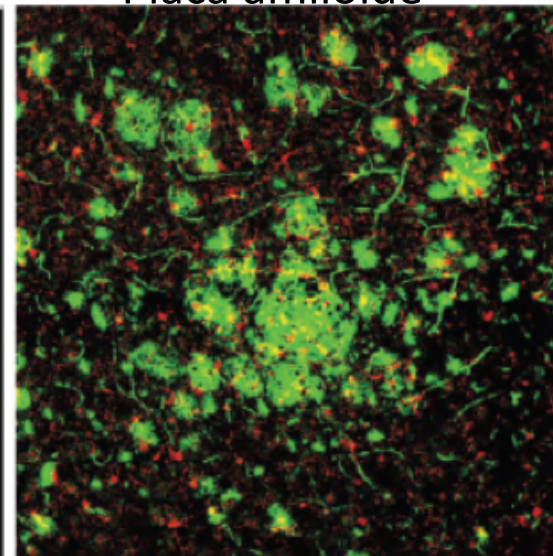
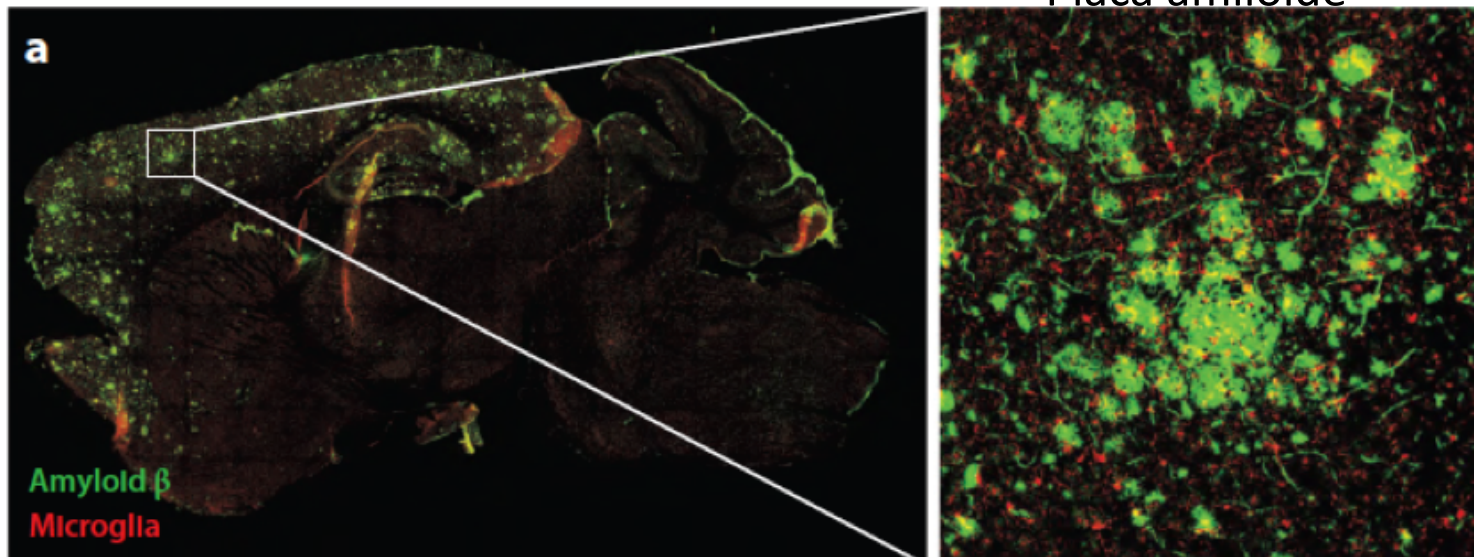
Doença de Alzheimer e Ativação do Inflamassoma NLRP3



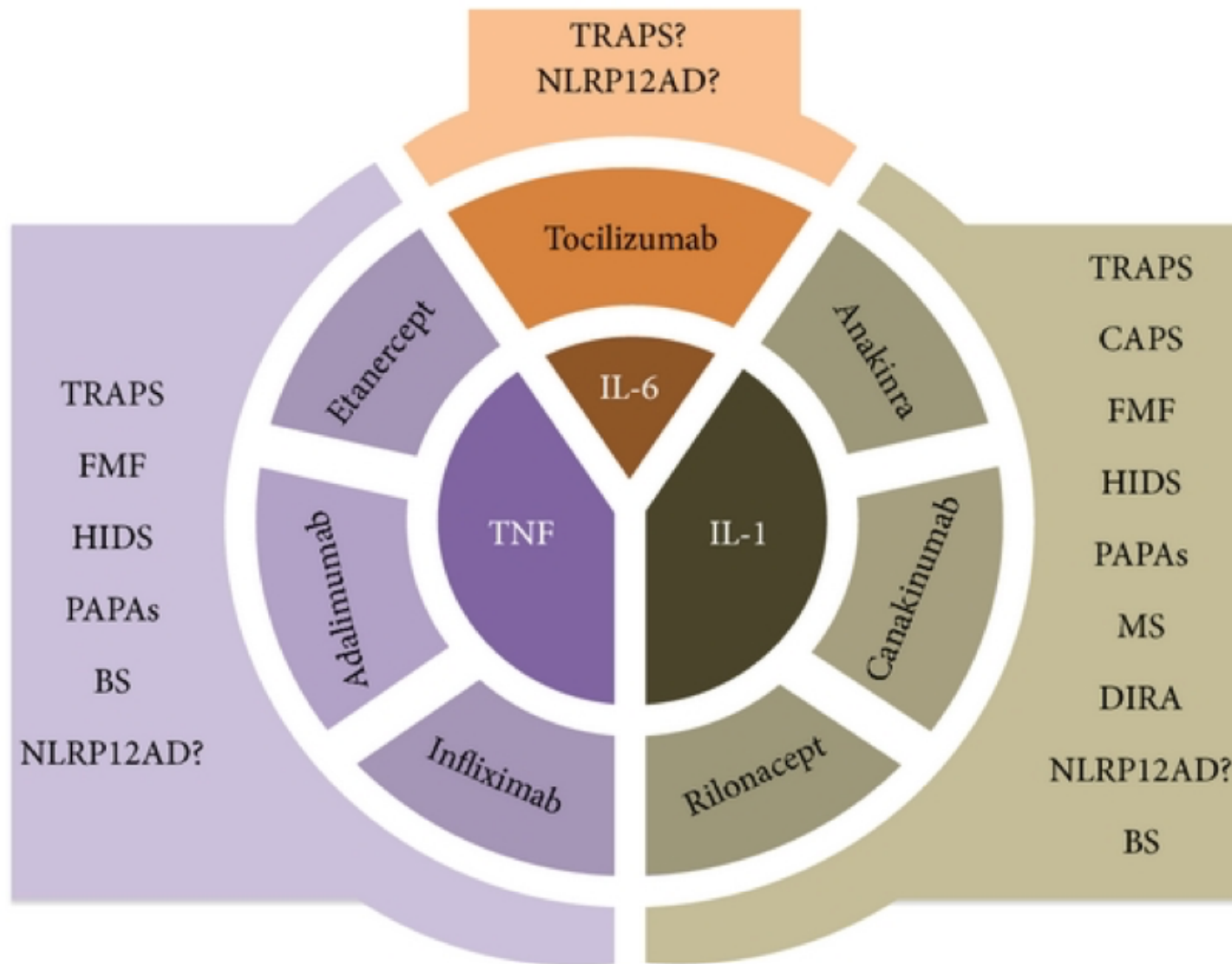
Doença de Alzheimer

Depósito de Beta-Amilóide no Cérebro Associado com Microglia

Placa amilóide



Terapia com anticorpos monoclonais



Doenças autoinflamatórias

Ativação descontrolada de mecanismos da Imunidade Inata

Ativação de receptores de reconhecimento de padrões associados à microorganismos e associados ao perigo: **TLR e NOD (Inflamassoma)**.

Alterações genéticas associadas com ganho de função:

NOD2: Síndrome de Bau

Inflamassomo (pirina): Febre Familiar do Mediterrâneo

Mutações poligênicas: Doença de Crohn

Inflamação inata induzida por sinais de perigo: Gota, Aterosclerose, Sarcoidose.

Inflamação estéril: pós-trauma, alterações de temperatura **citotóxicas**

Obrigada pela sua atenção !