

# Regulação da resposta imune e mecanismos de tolerância

---

Denise Morais da Fonseca

Disciplina BMI0277

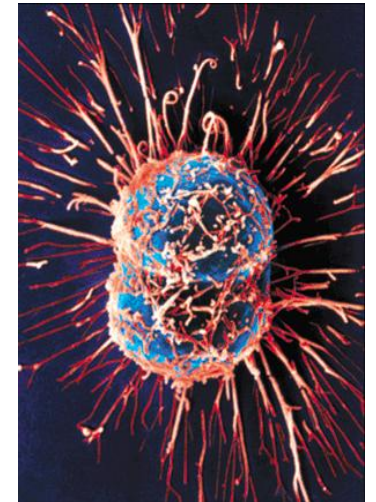
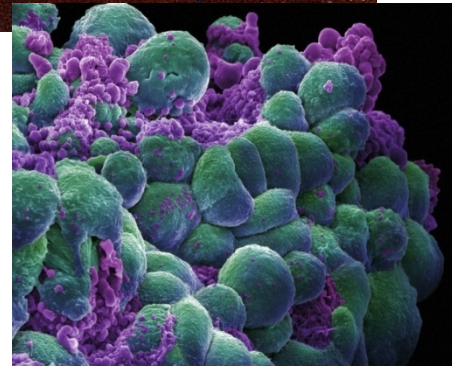
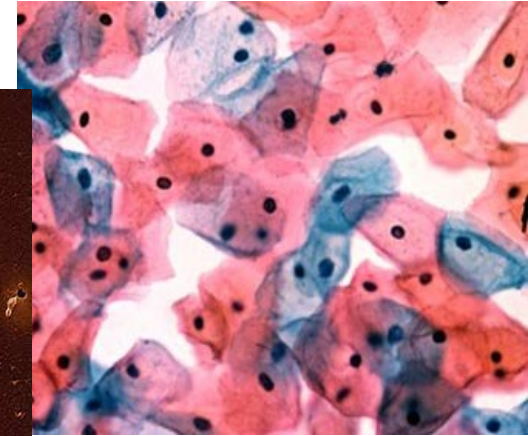
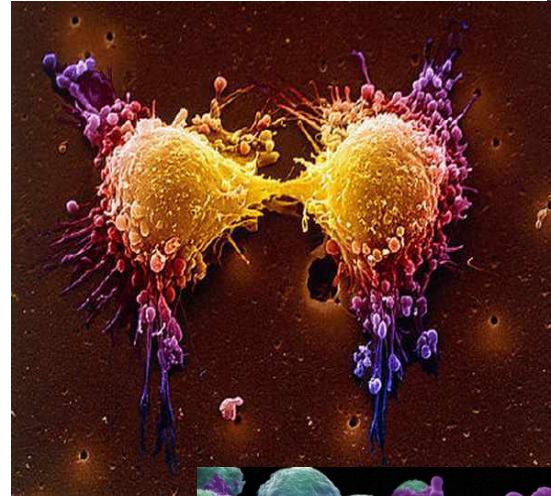
Instituto de Ciências Biomédicas - USP / 2019

# Em quais processos está envolvido o SISTEMA IMUNOLÓGICO???

Combate a doenças infecciosas

Combate a tumor

Homeostase  
Proteção contra dano tecidual  
(reparo/cicatrização)





# Conceito de Tolerância

---

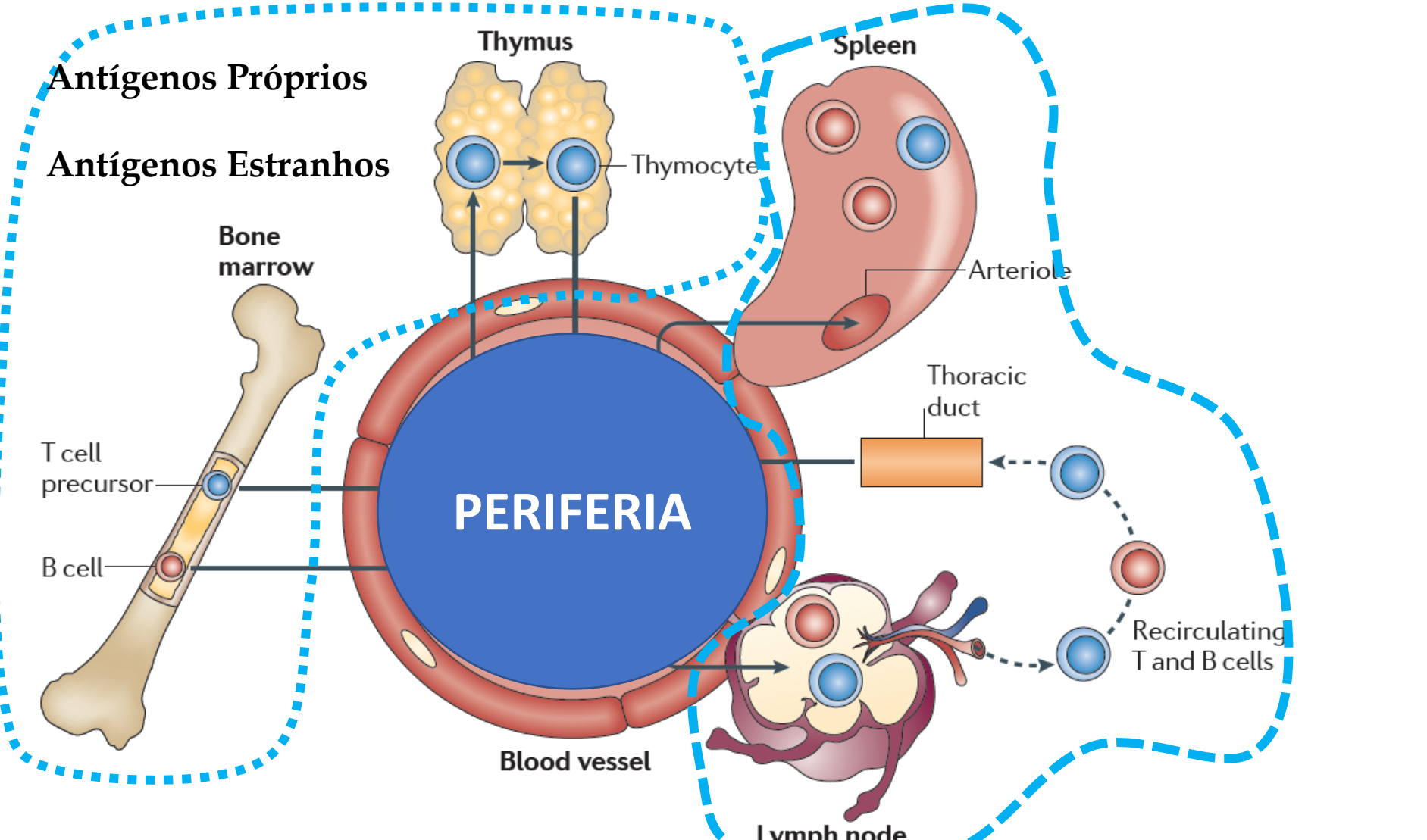
Mecanismos que controlam a resposta imune antes/durante/após ativação da imunidade com o propósito de evitar imunopatologia em decorrência das reações de hipersensibilidade

Lesão tecidual associada à resposta pró-inflamatória

Doenças alérgicas

Auto-imunidade

# Regulação da Resposta Imunológica pode ocorrer nos órgãos linfoides centrais ou na periferia e pode ser contra antígenos próprios ou estranhos



# Os mecanismos de tolerância previnem a indução de resposta contra estruturas próprias ou antígenos inócuos

---

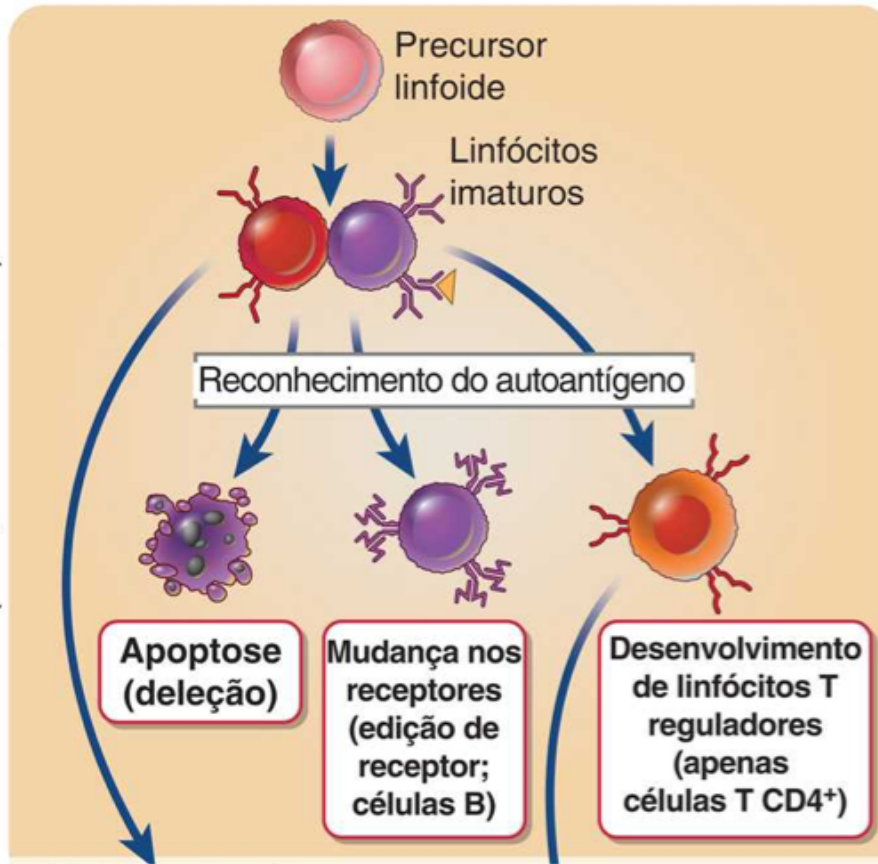
Tolerância Imunológica é um estado de reduzida ou não-reatividade a um determinado antígeno, induzida pela exposição prévia a esse mesmo antígeno.

Dependendo do tipo de reconhecimento pelo sistema imune, podemos classificar um antígeno de várias formas: imunógenos, tolerógenos (antígenos tolerogênicos) e alérgenos

A tolerância é mediada por dois tipos de mecanismos: 1) Central ou 2) Periférico

# Tolerância central

Tolerância central:  
Órgãos linfóides geradores  
(timo, medula óssea)



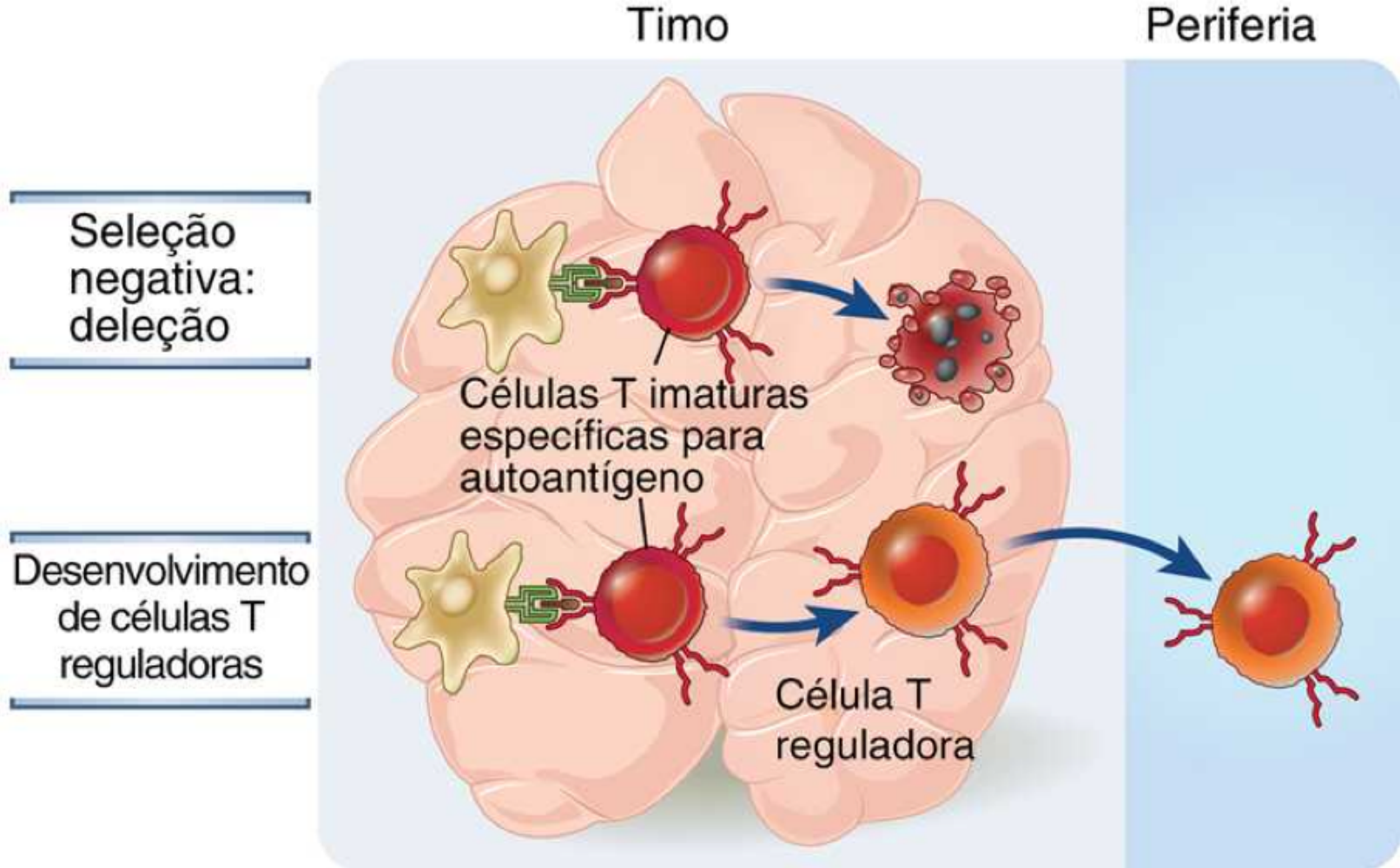
Deleção ou anergia dos clones de células auto-reativas nos órgãos linfóides primários (timo e medula óssea)

Induzida em linfócitos imaturos autorreativos nos órgãos linfóides primários

Ocorre durante um estágio da maturação dos linfócitos, quando um encontro com o antígeno pode levar à morte celular ou à substituição de um receptor antigênico autorreativo por outro não autorreativo



# Tolerância central



# Estágios de Desenvolvimento dos Timócitos

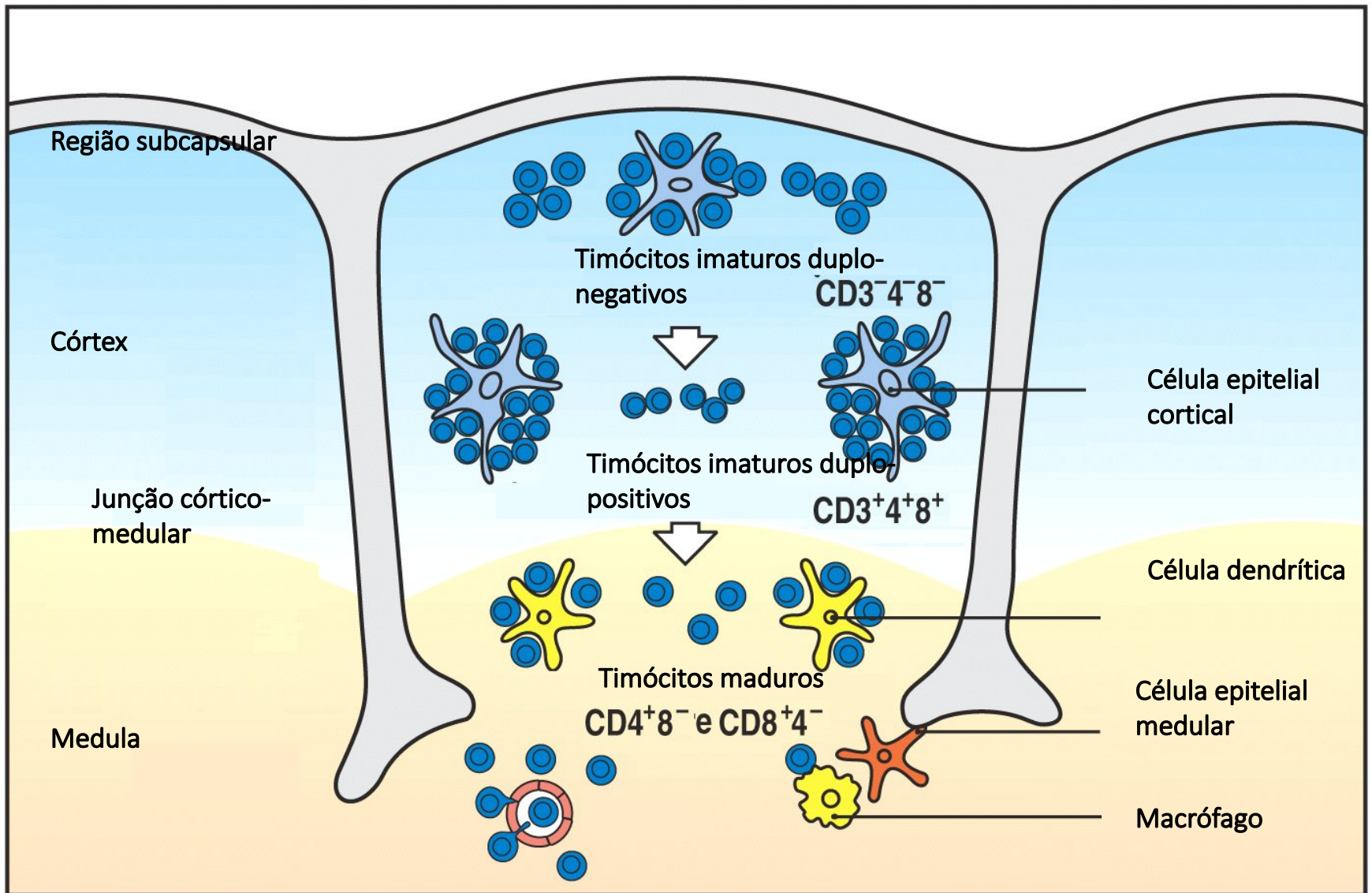
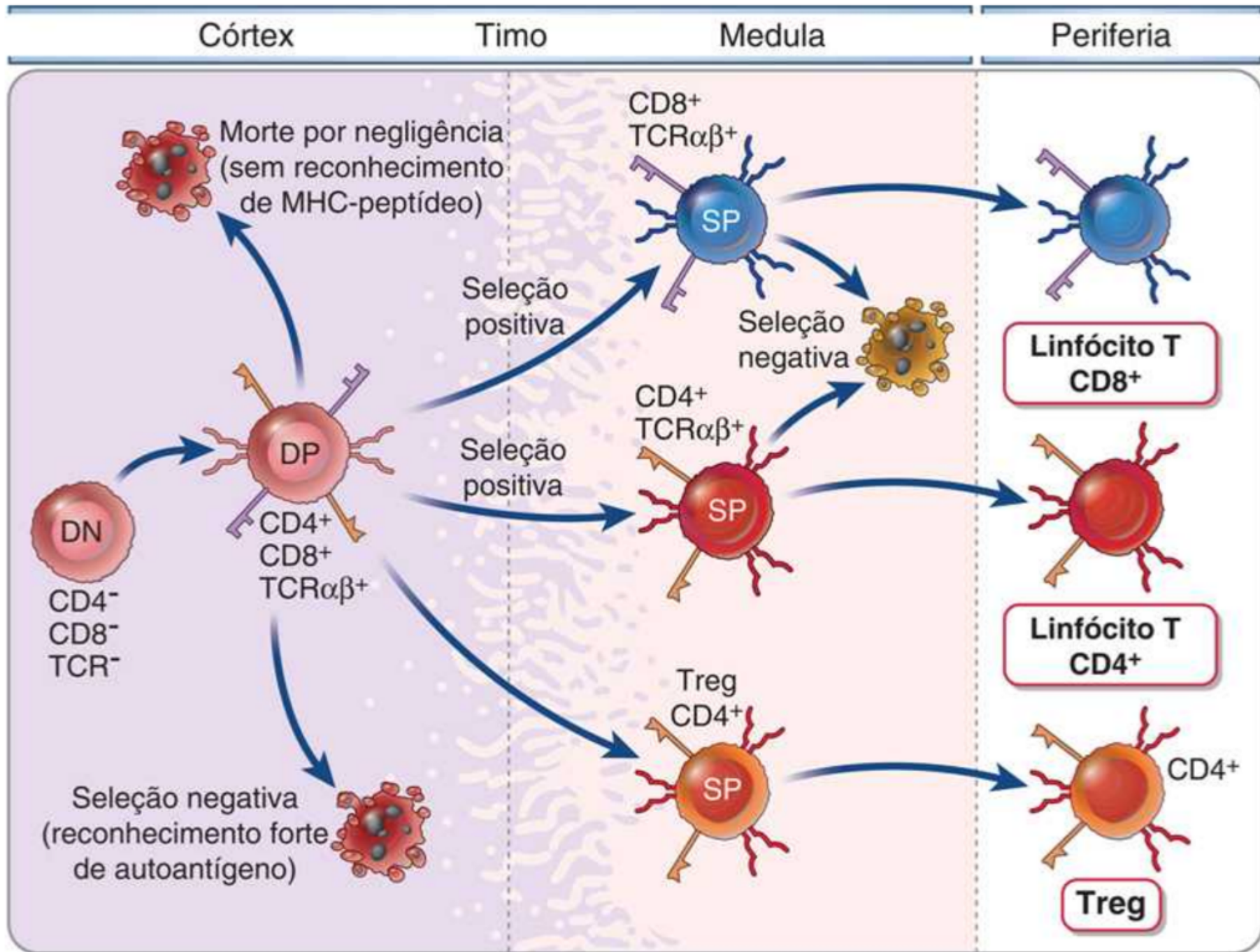


Figure 7-14 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)



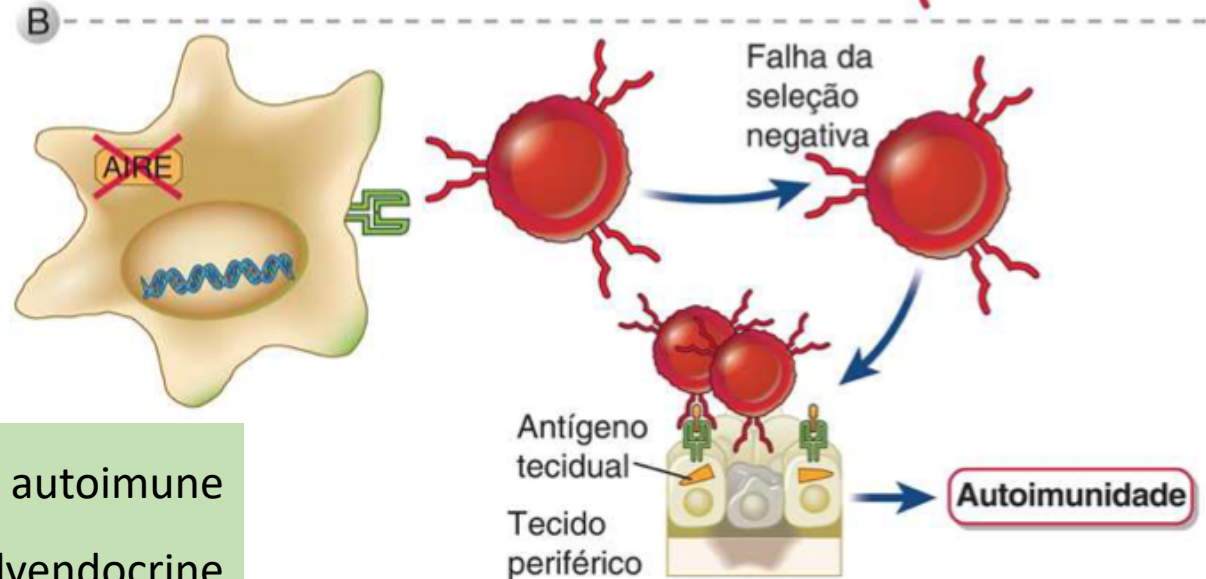
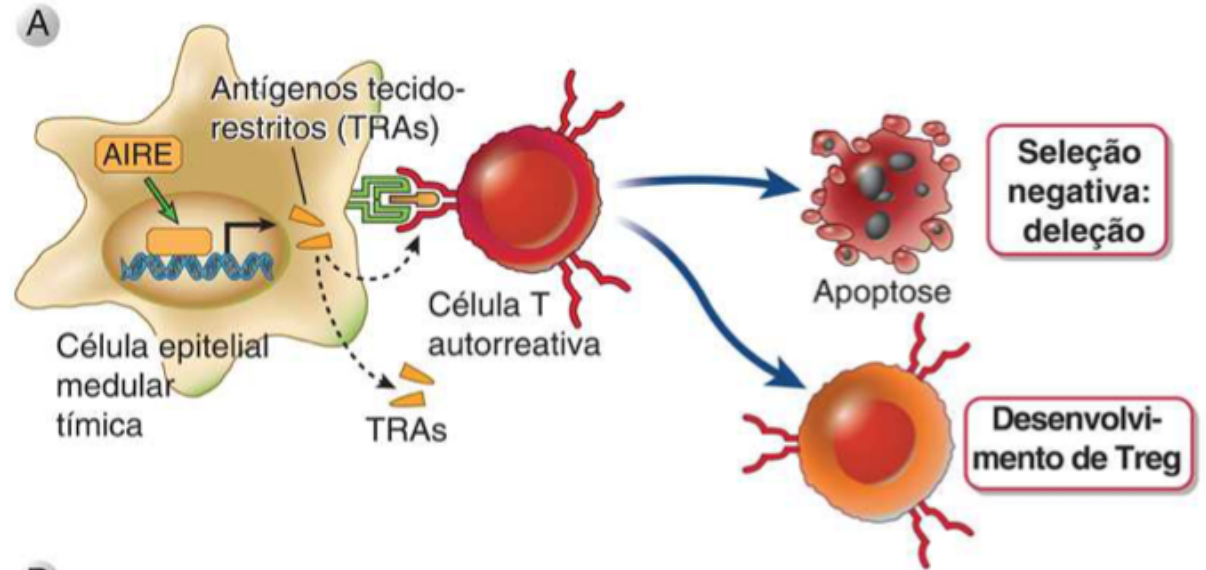


# Tolerância central

## AIRE:

Autoimmune-regulator gene

Gene regulador auto-imune



Síndrome poliendócrina autoimune  
(APS: "autoimmune polyendocrine  
syndrome type 1)



# Imunodeficiências podem causar autoimunidade

## Mutações no gene AIRE

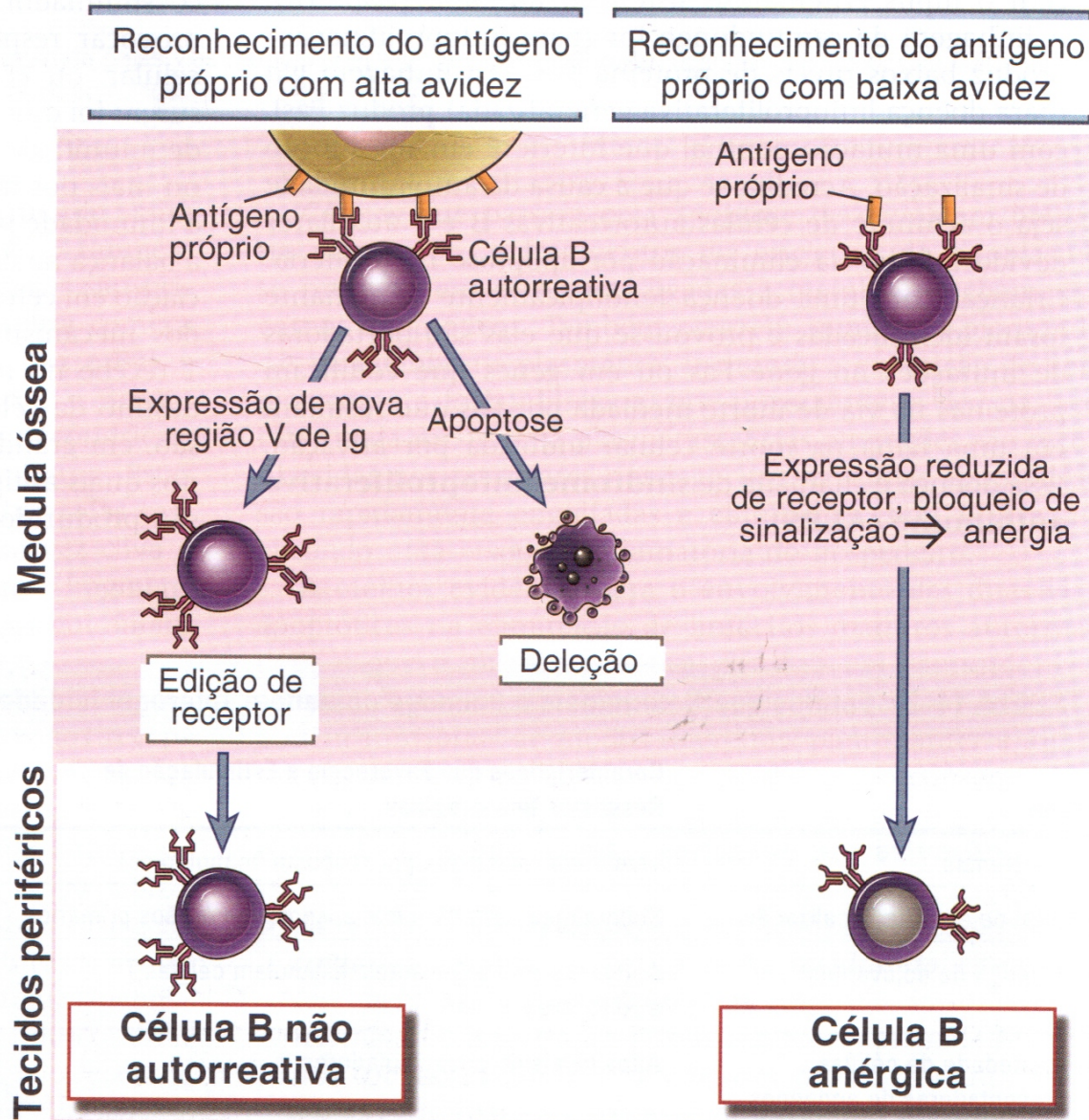


[http://dermatology-s10.cdlib.org/1603/case\\_presentations/aps\\_child/1.jpg](http://dermatology-s10.cdlib.org/1603/case_presentations/aps_child/1.jpg)

**Poliendocrinopatia autoimune associada à candidíase e distrofia ectodérmica (APECED)**

**Anticorpos anti-IL17**

# Tolerância central de células B





# Tolerância central de células B

- Edição de receptores**

**Ligação forte de IgM com autoantígeno**



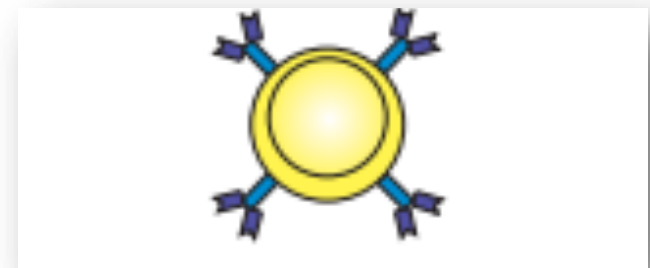
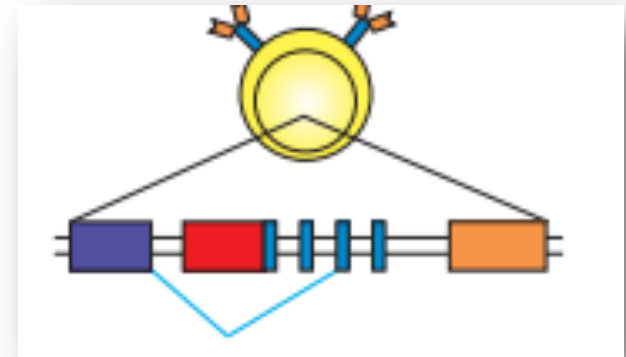
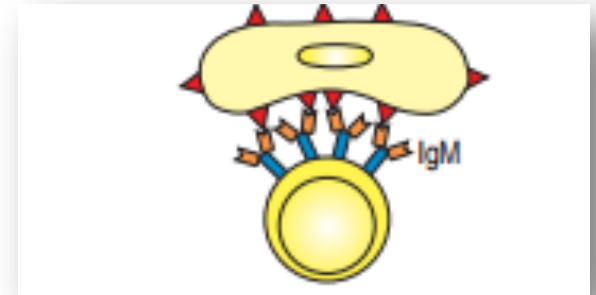
**Reativação de RAG1 e RAG2  
Nova recombinação VJ**



**Rearranjo contínuo da cadeia leve**

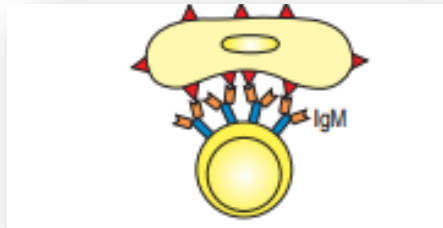


**Receptor com nova especificidade**

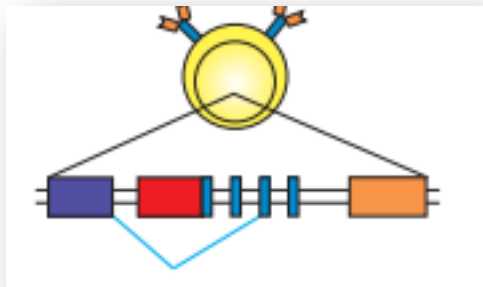


# Tolerância central de células B

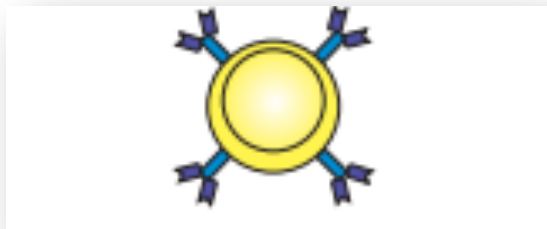
- Deleção**



*Ligação forte de IgM com autoantígeno*

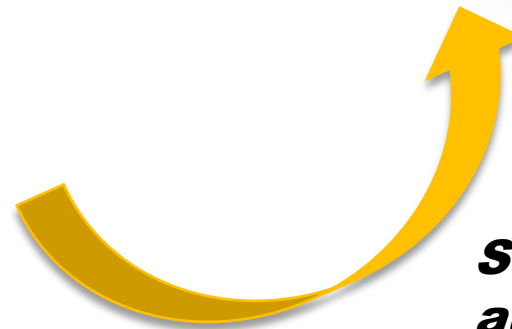


*Rearranjo contínuo da cadeia leve*



*Receptor com nova especificidade*

**Apoptose**



***Se ainda autorreativo***



# Tolerância central de células B

---

- **Anergia**

*Reconhecimento fraco de antígenos próprios das células B em desenvolvimento*



*Funcionalmente não responsivas*

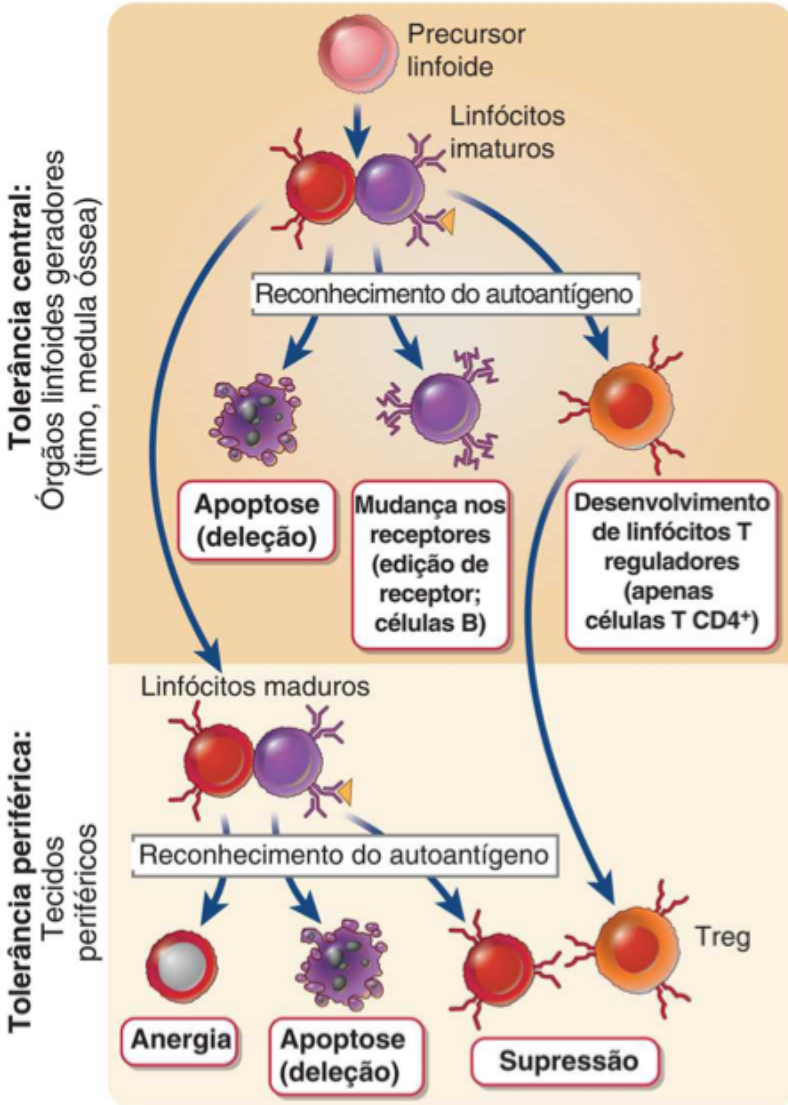


*Deixam a medula óssea neste estado*

**\*\* Infrarregulação do receptor**

**\*\* Bloqueio na sinalização do receptor**

# Tolerância Periférica

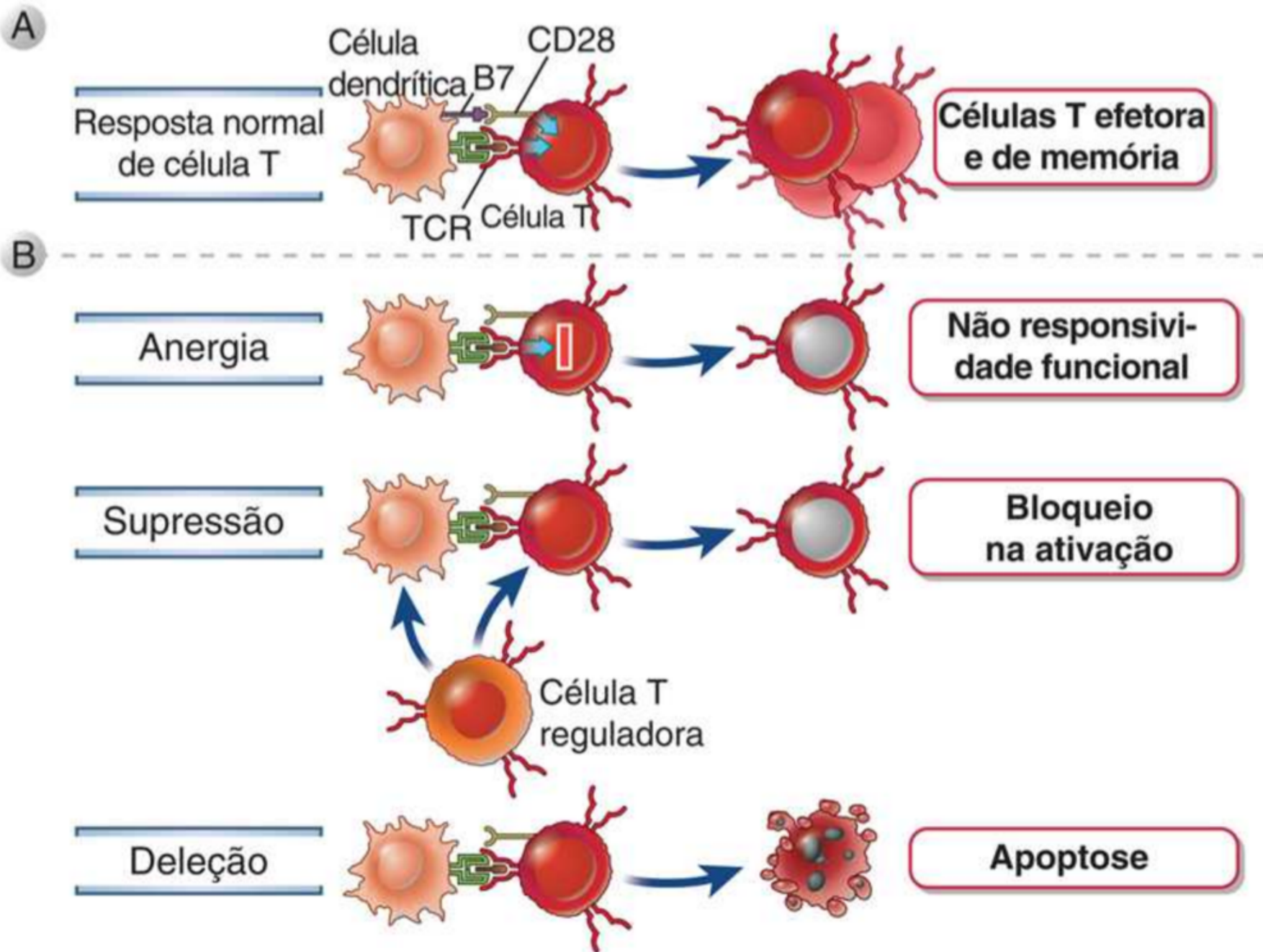


Deleção, anergia ou supressão de células T auto-reativas na periferia Induzida em linfócitos maduros nos tecidos periféricos

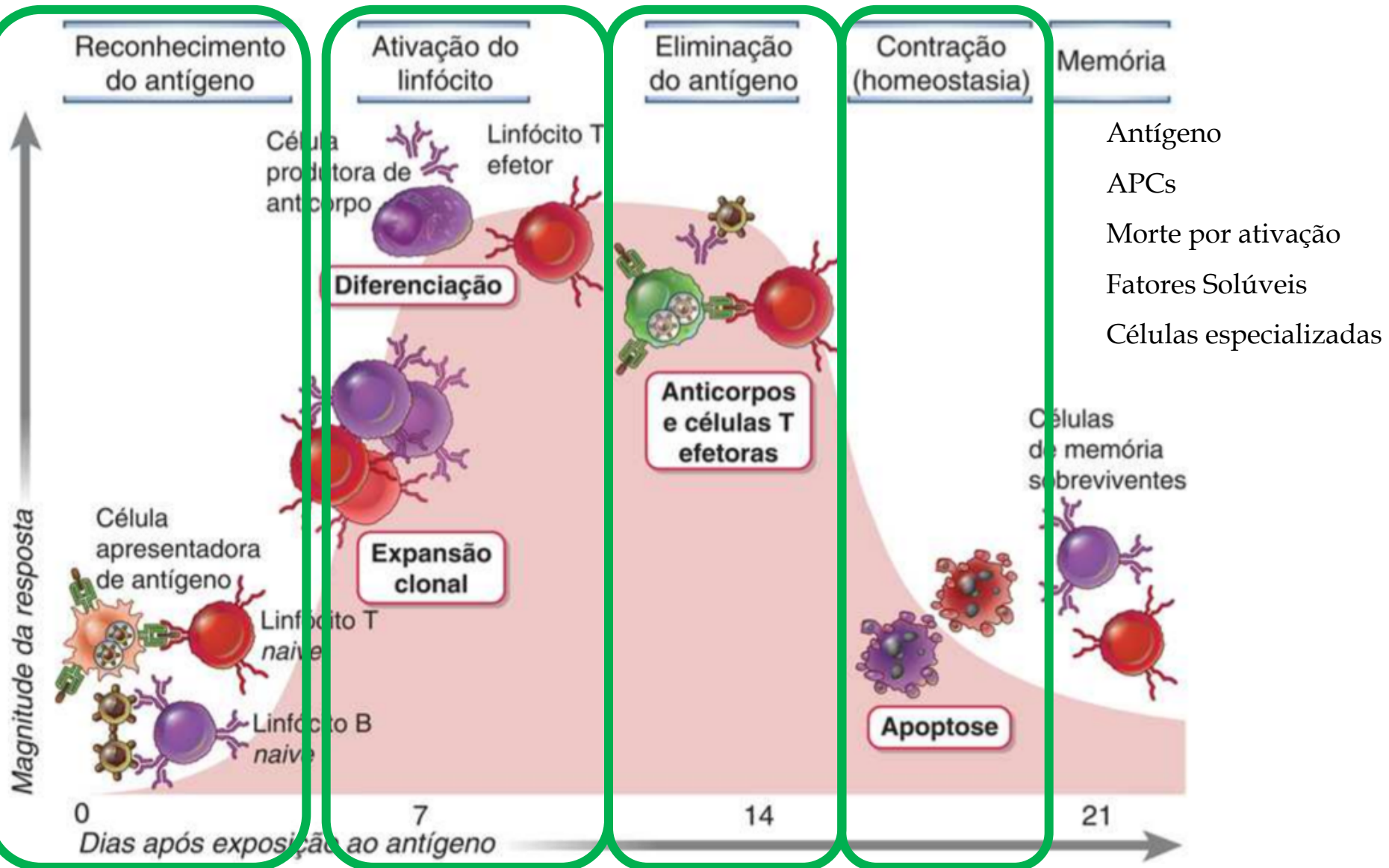
Linfócitos maduros que reconhecem autoantígenos nos tecidos periféricos se tornam incapazes de serem ativados pela reexposição àquele antígeno ou morrem por apoptose

A tolerância periférica também é mantida pelas células T reguladoras (Tregs) que suprimem ativamente a ativação dos linfócitos específicos para antígenos próprios e outros antígenos

Alguns autoantígenos são sequestrados do sistema imune, e outros antígenos são ignorados.

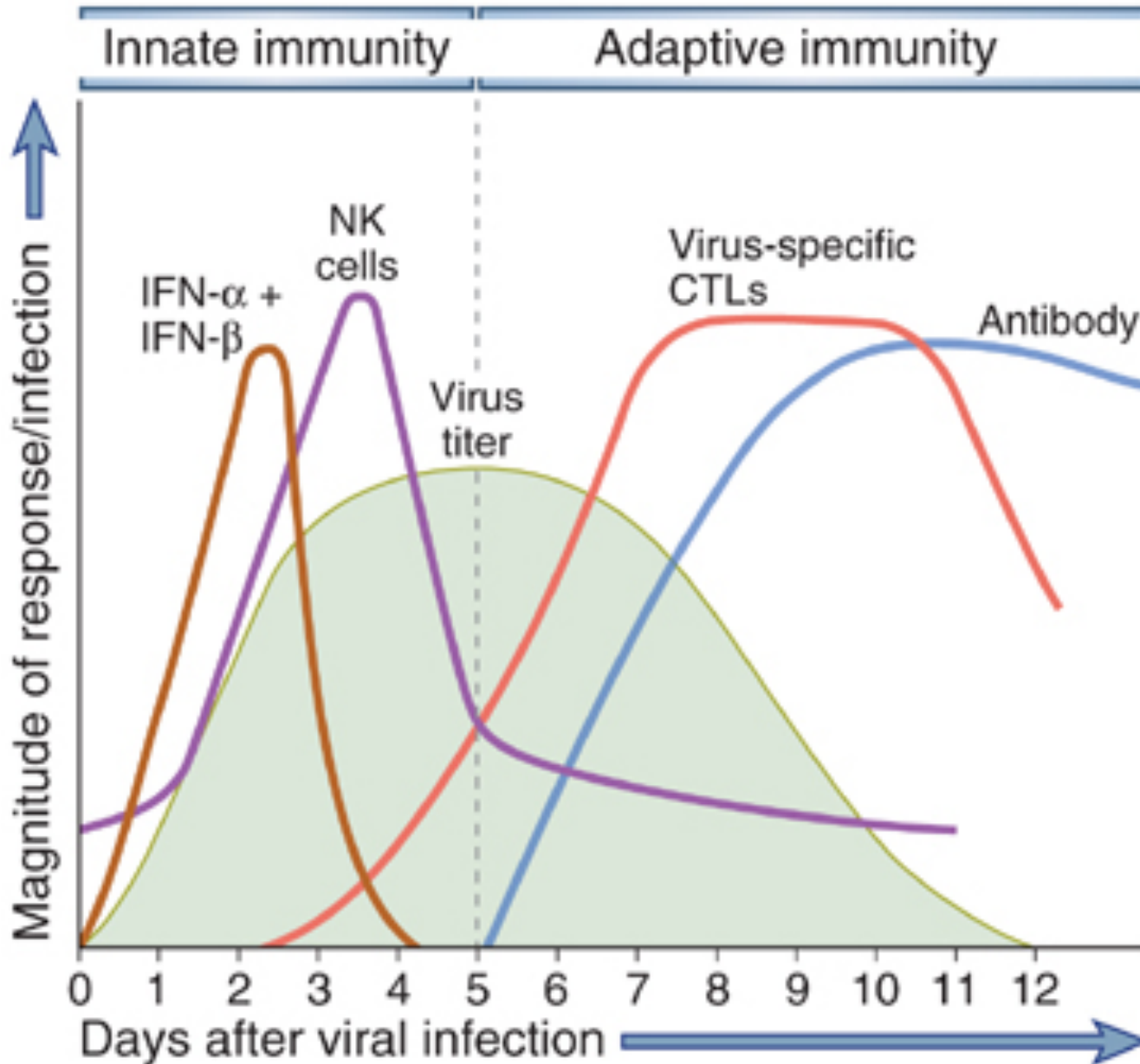


# Em que momento a tolerância periférica ocorre?





# 1 - Antígeno



## FATORES DEPENDENTES DO ANTÍGENO

Antígeno	IMUNIDADE	TOLERÂNCIA
<ul style="list-style-type: none"><li>➤ Via de administração</li><li>➤ Forma do antígeno</li><li>➤ Dose do antígeno</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>➤ Subcutânea ou intramuscular</li><li>➤ moléculas complexas, Apresentado por APC ativadas</li><li>➤ Dose ótima</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>➤ Oral , intravenosa</li><li>➤ Solúvel, moléculas pequenas e simples, apresentado por APC não ativadas</li><li>➤ Muito alta ou muito baixa</li></ul>

# Sítios Imunoprivilegiados

Locais de difícil acesso para o sistema imune.

Possuem antígenos “sequestrados”.

- Cérebro
- Olhos
- Testículos
- Útero: feto

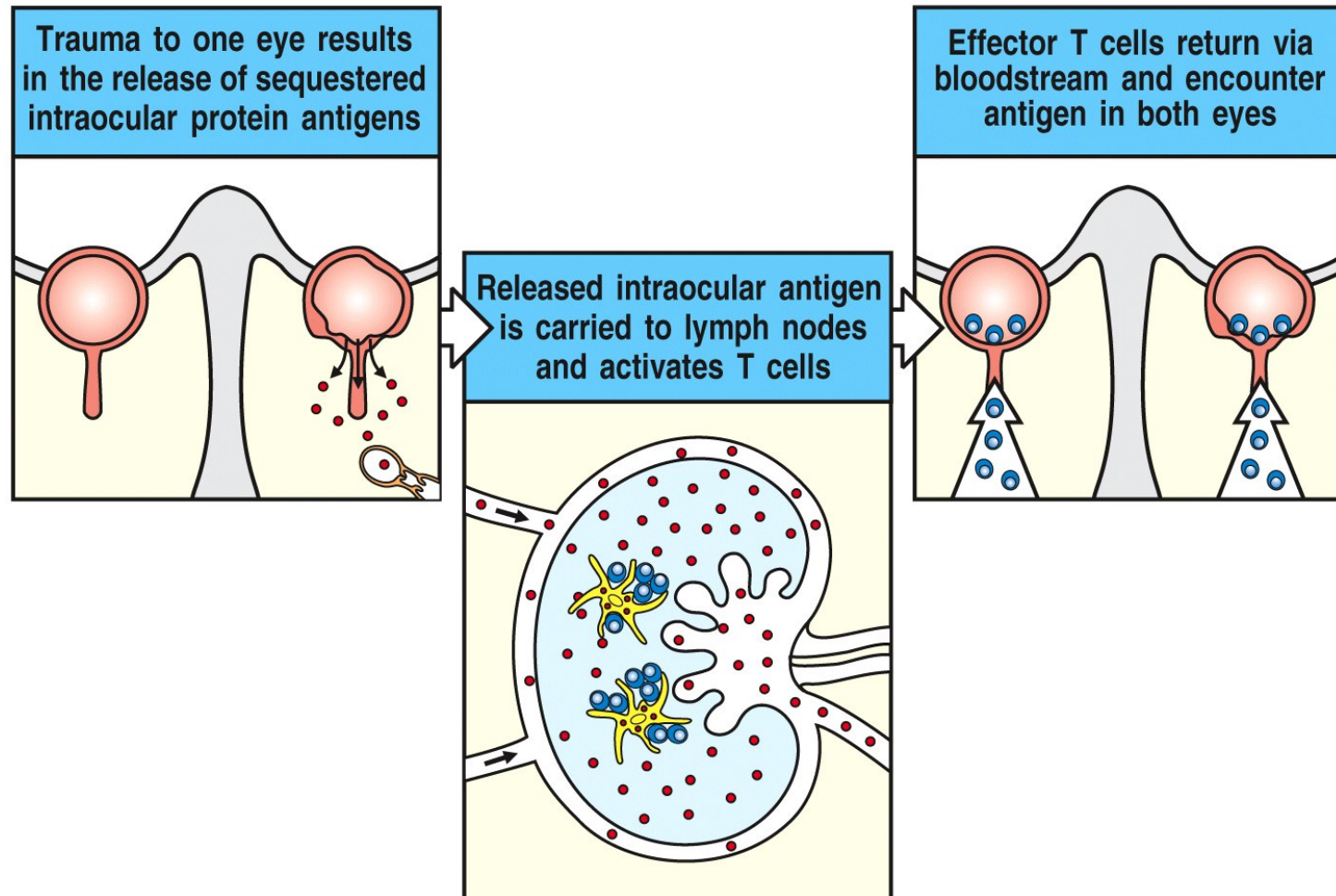
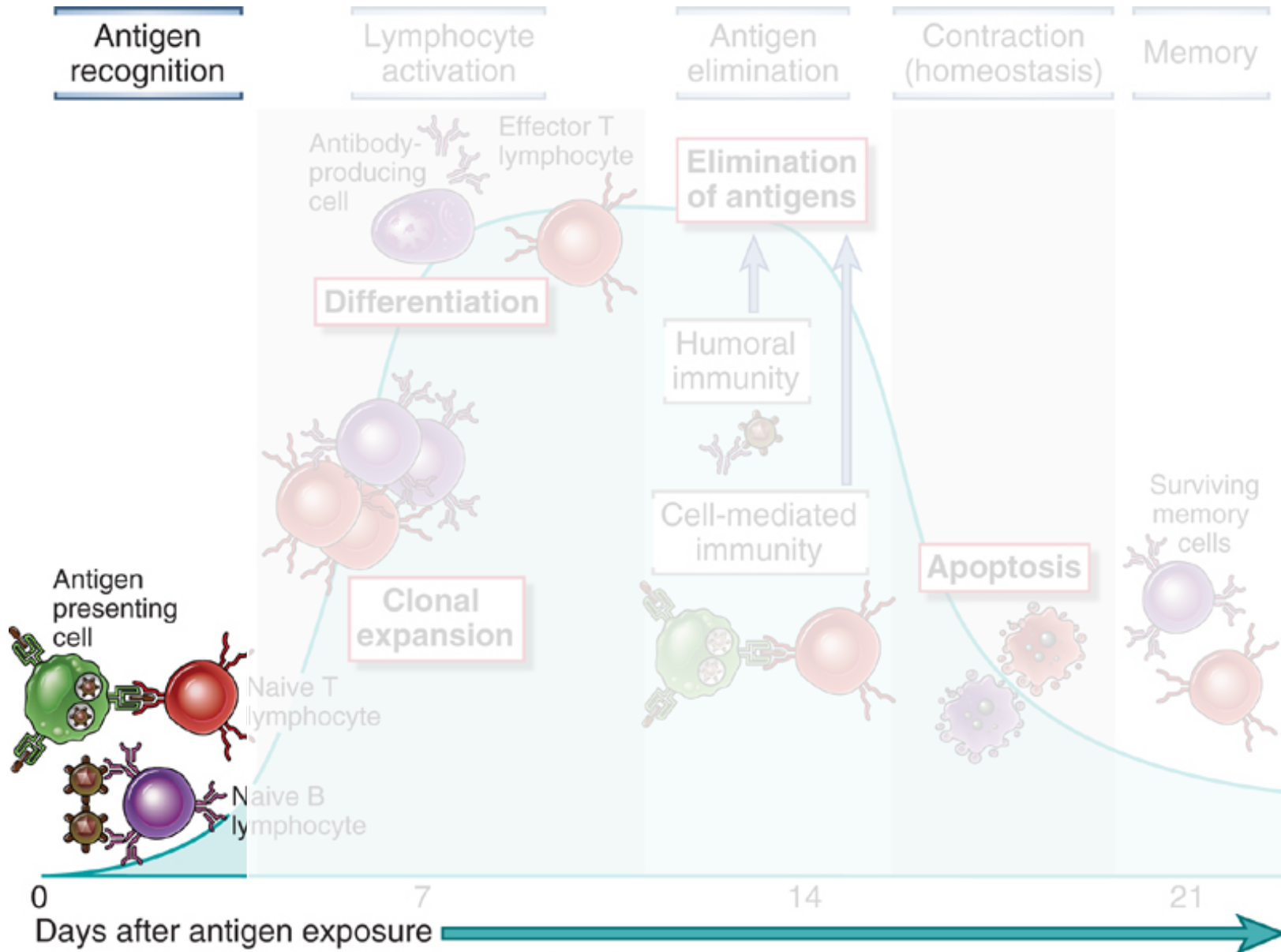


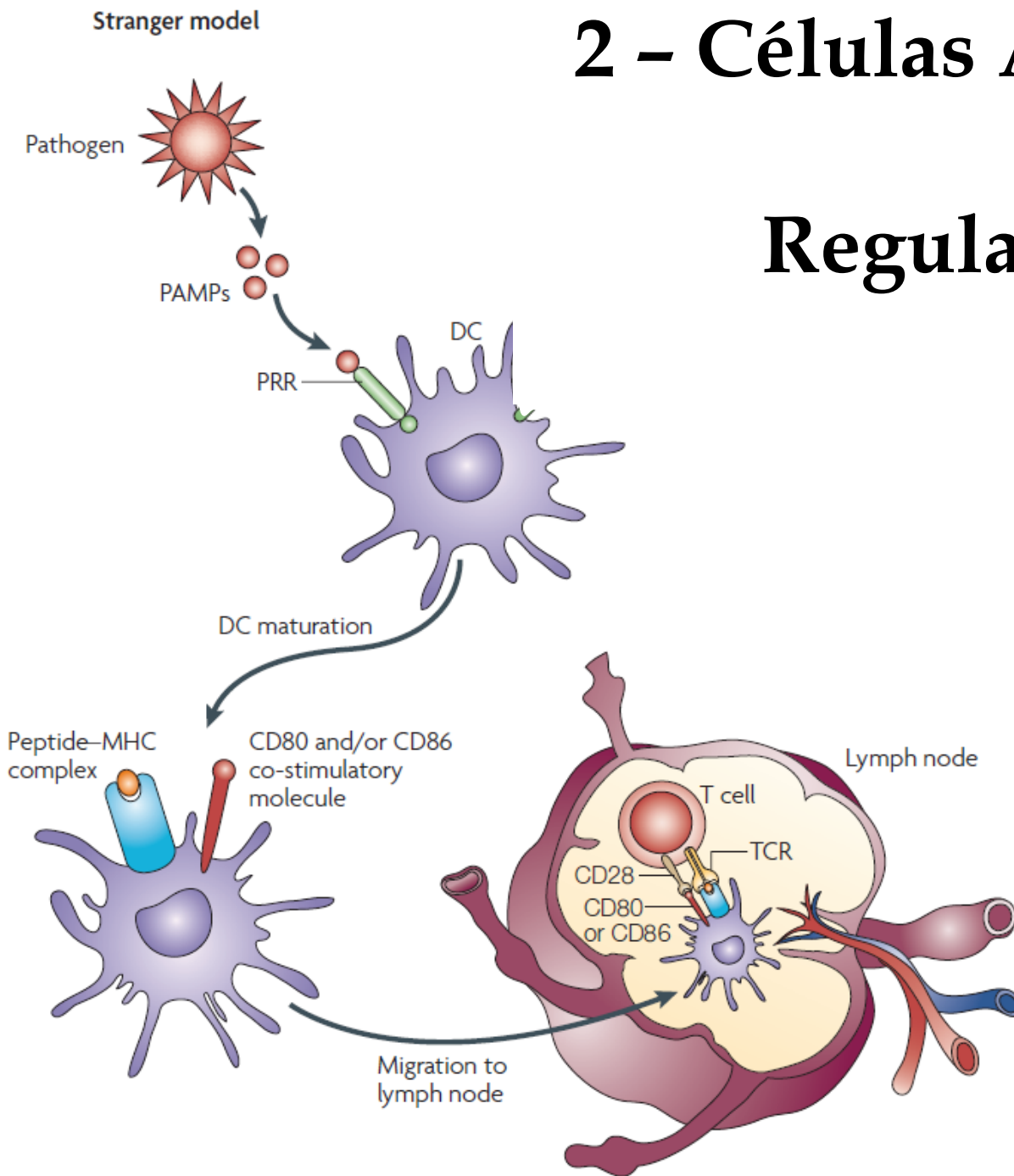
Figure 13-13 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

# 2 - Células Apresentadoras de Antígeno

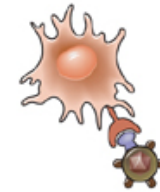




# 2 - Células Apresentadoras de Antígeno: Regulação da ativação celular



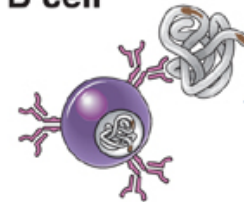
Dendritic cell



Macrophage

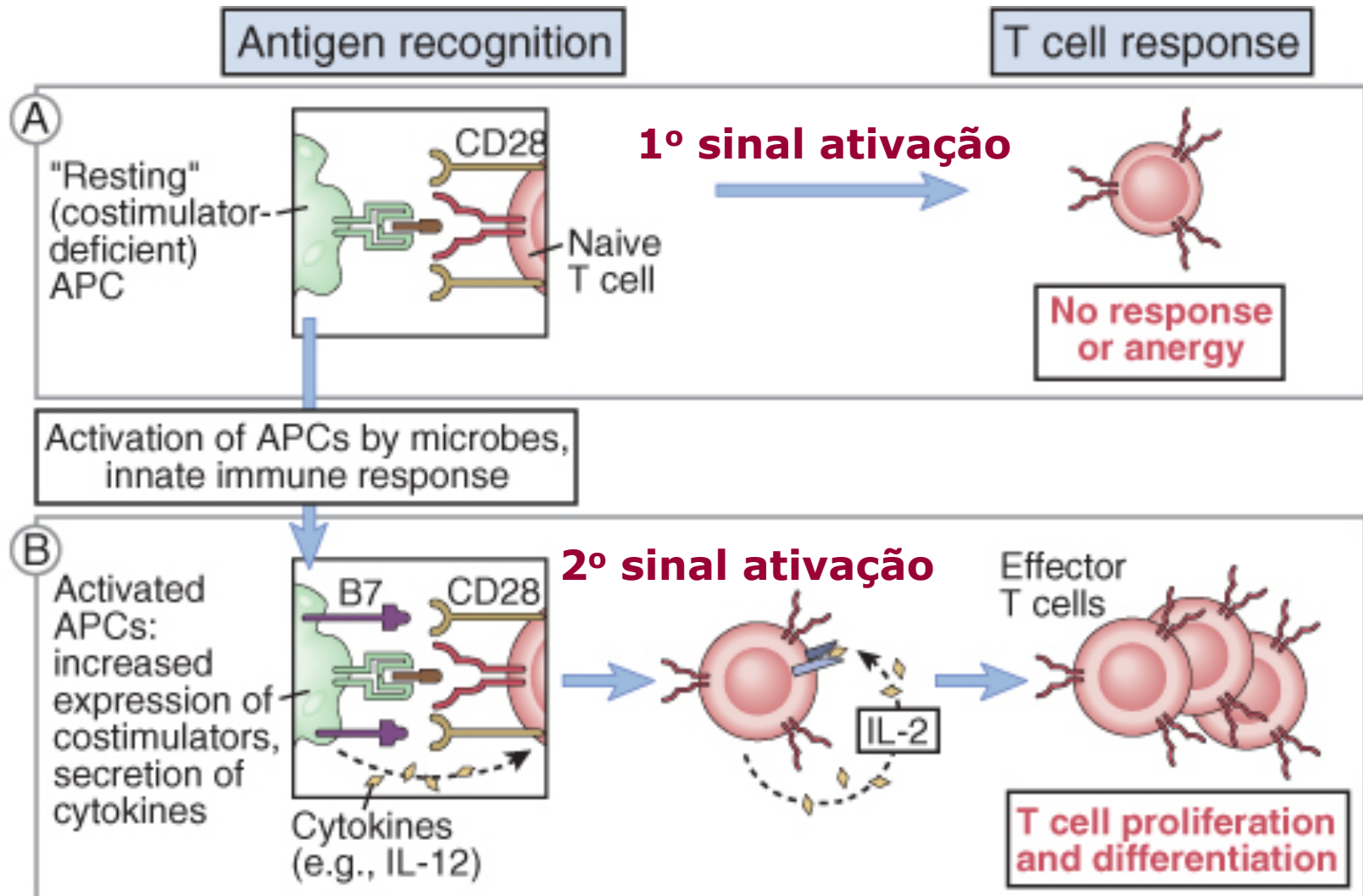


B cell

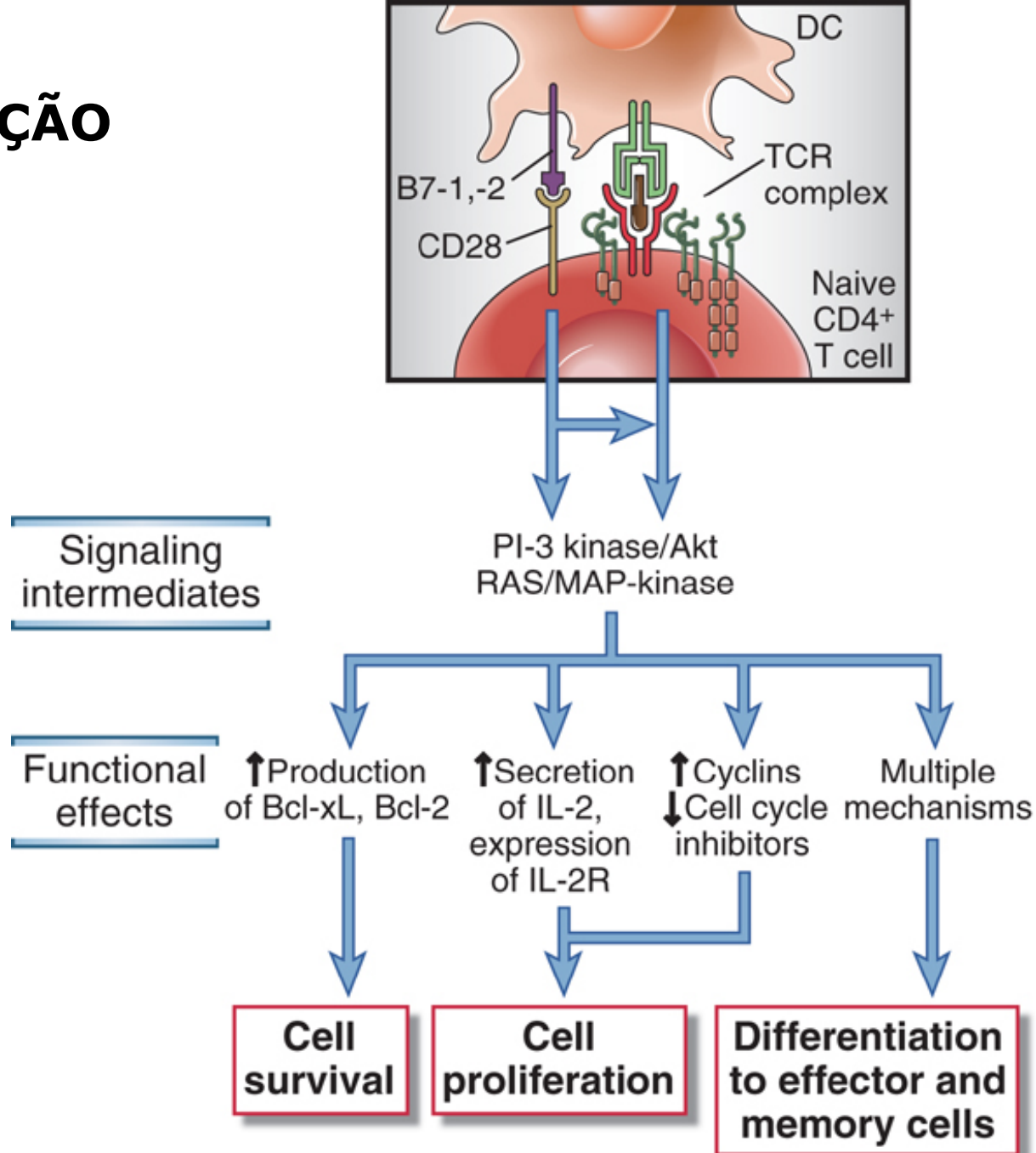


# Etapas de ativação dos linfócitos T: Quais os sinais adicionais necessários para ativar as células T ?

## - Papel das moléculas co-estimuladoras: CD28 – B7

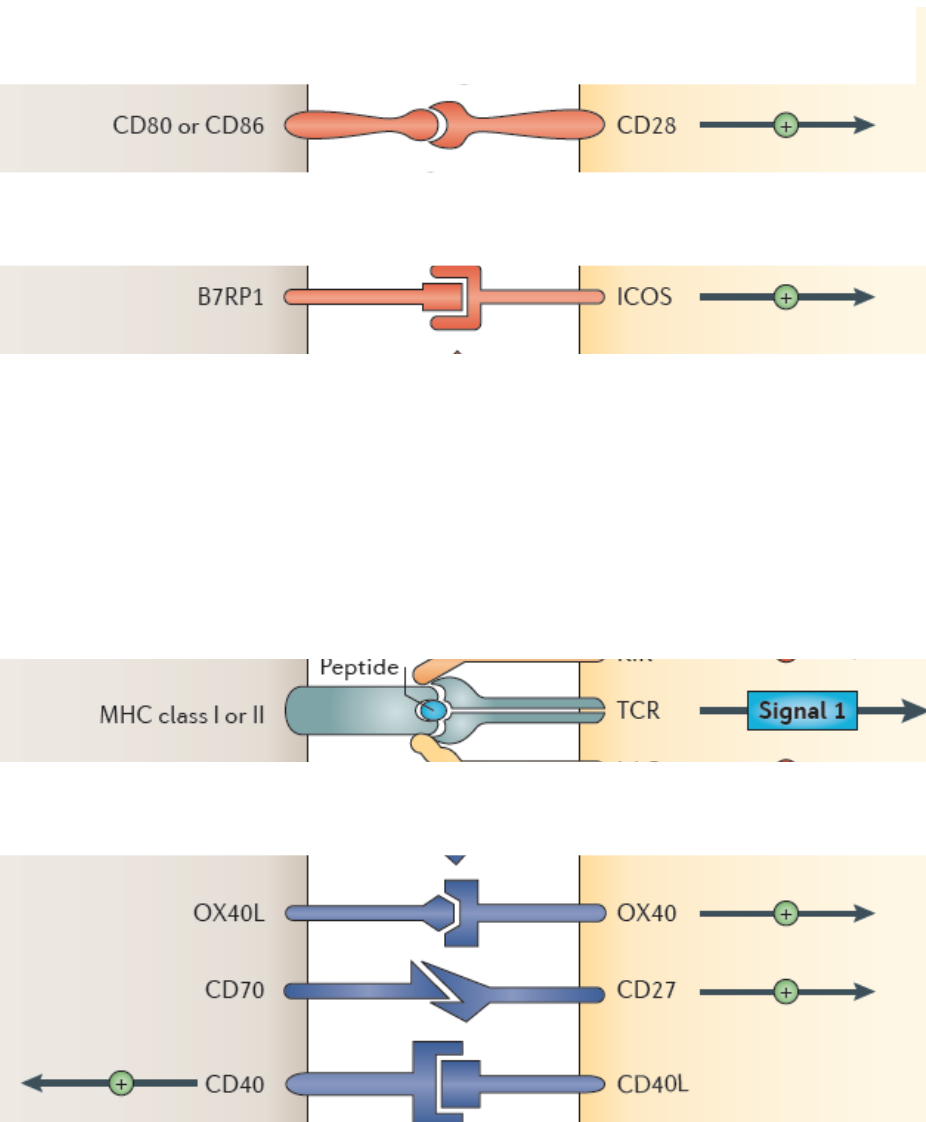


# ATIVAÇÃO

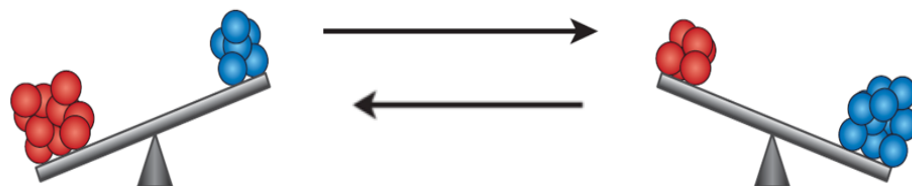


APC

Linfócito

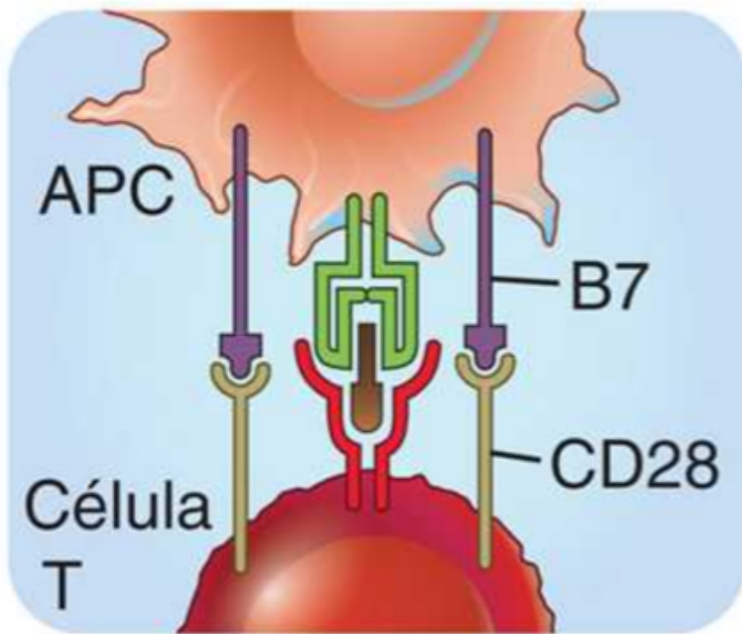


# Como receptores de ativação podem regular uma resposta?

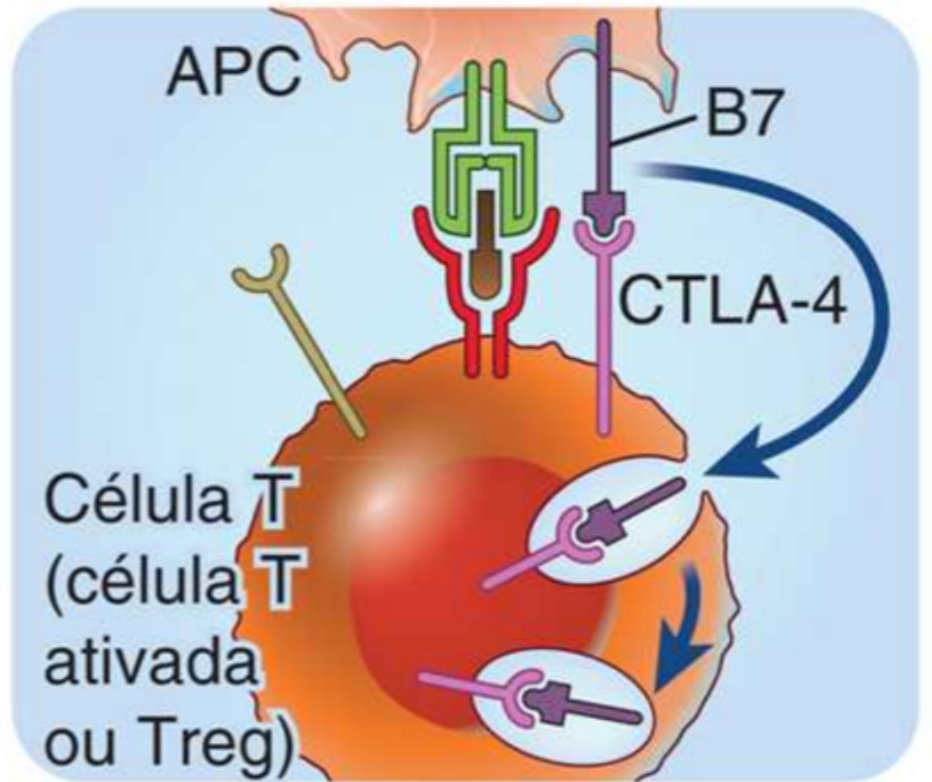


PD-1 (*Programmed Cell Death 1*)  
CTLA-4 (*Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4*)



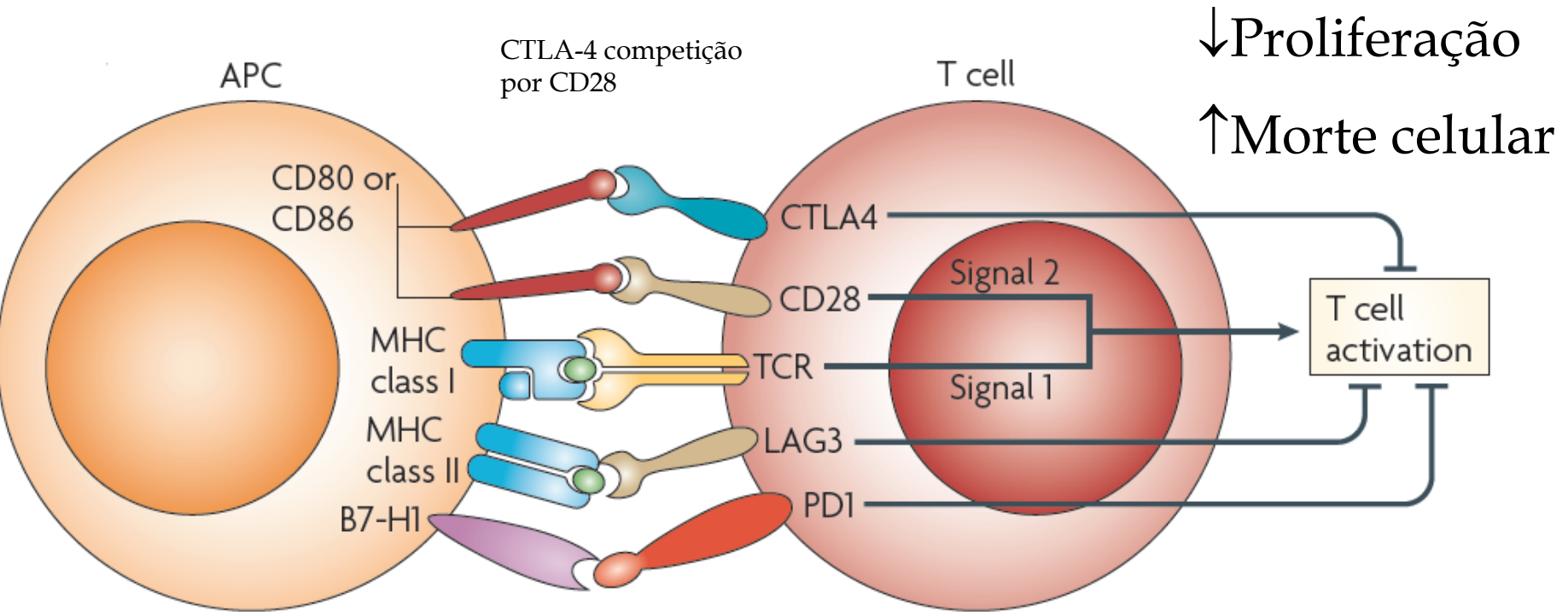


**Coestimulação ⇒  
Ativação de célula T**

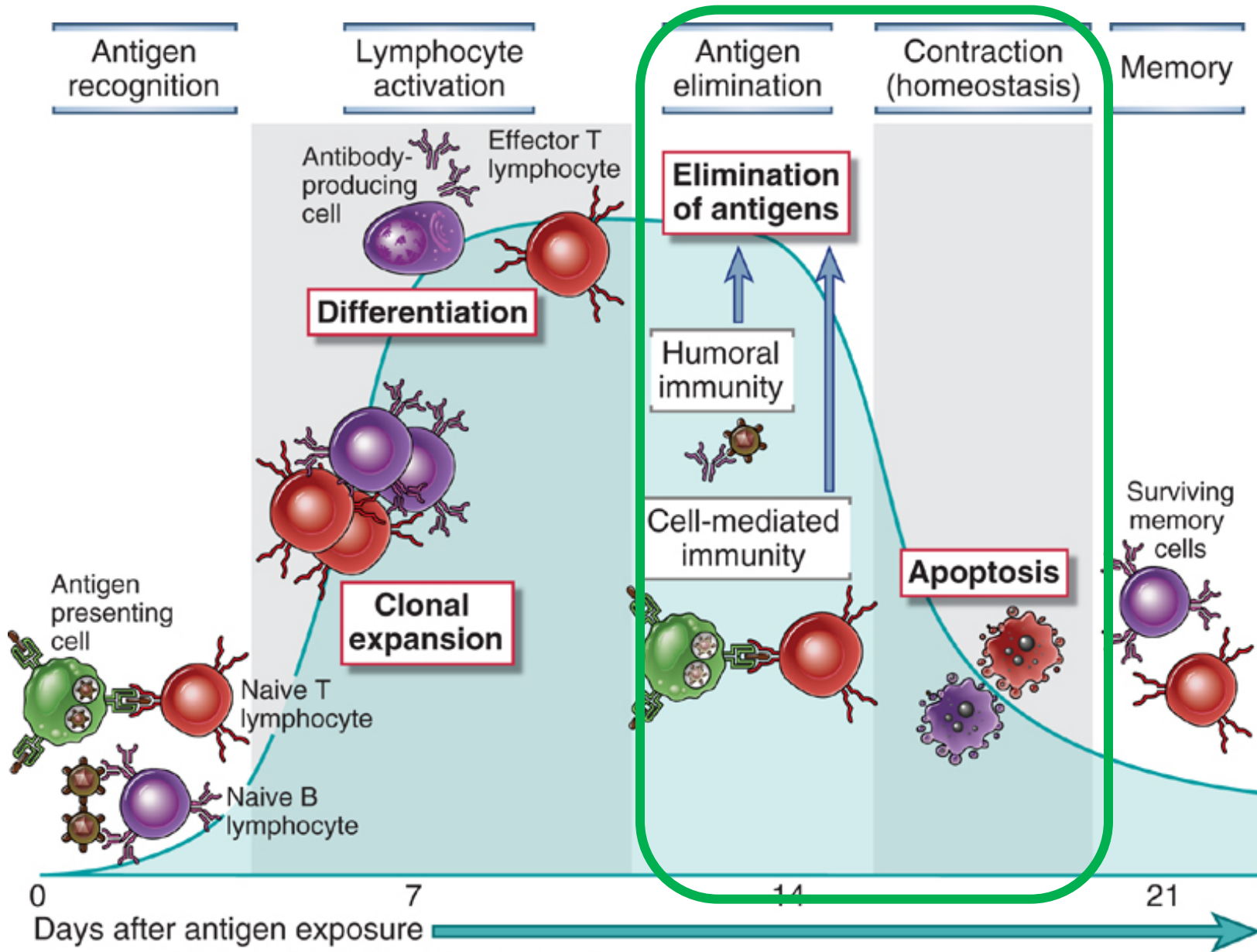


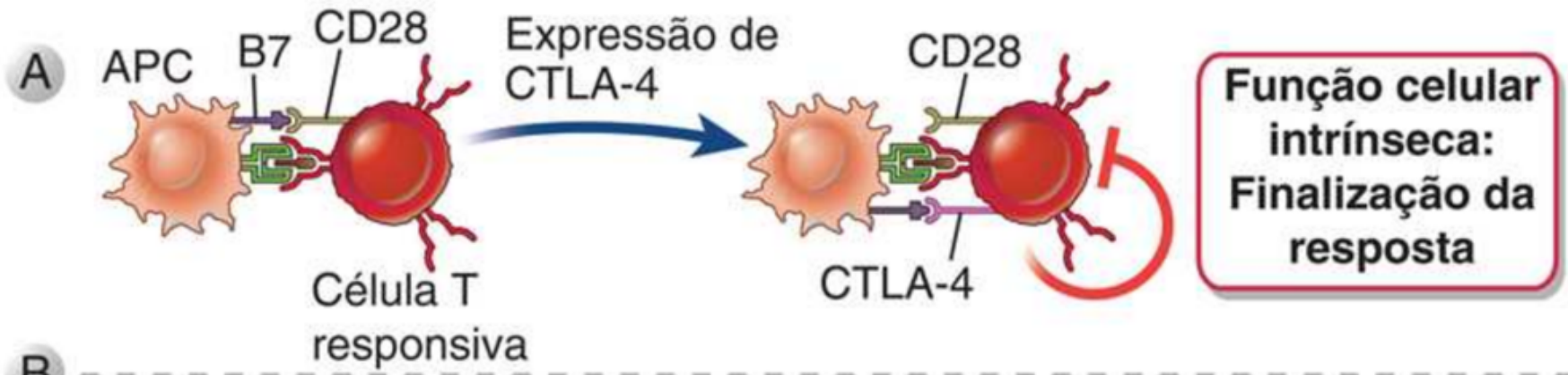
**CTLA-4 bloqueia e  
remove B7 ⇒ ausência  
de coestimulação ⇒ não  
responsividade da célula T**

# Receptores de inibição



Porque um linfócito expressaria CTLA-4 ou PD1??







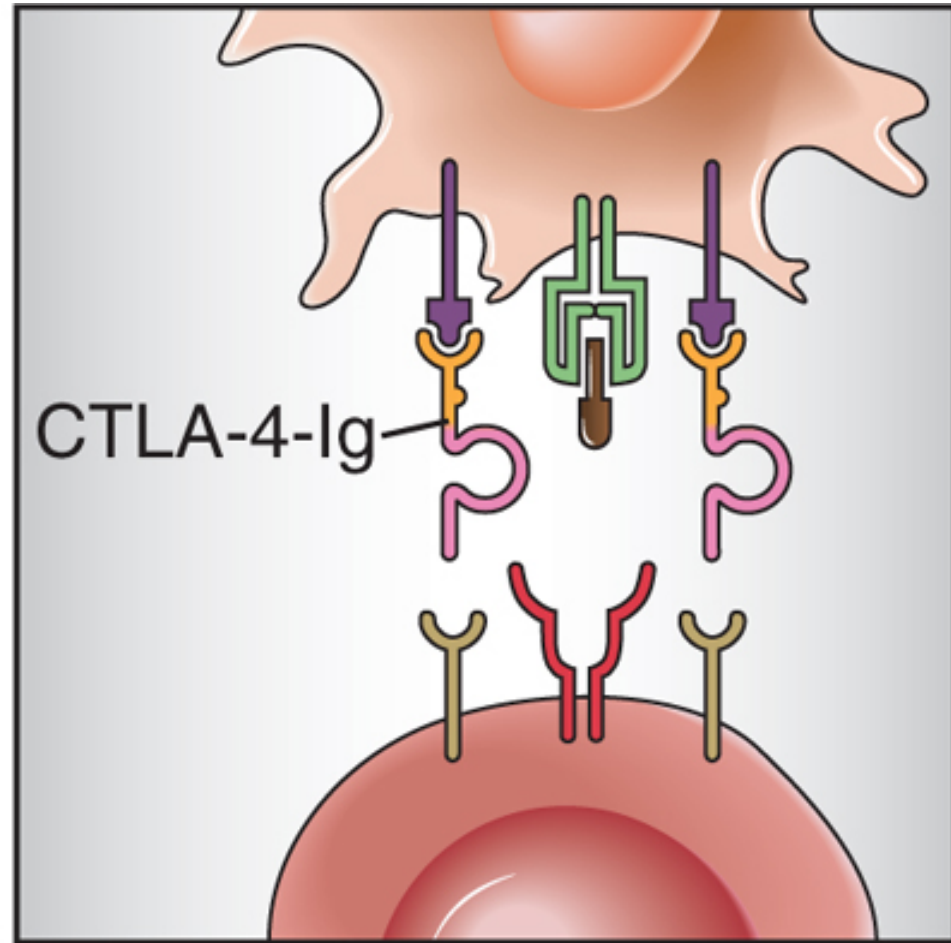
# Regulação da resposta

Artrite reumatóide

Rejeição transplante

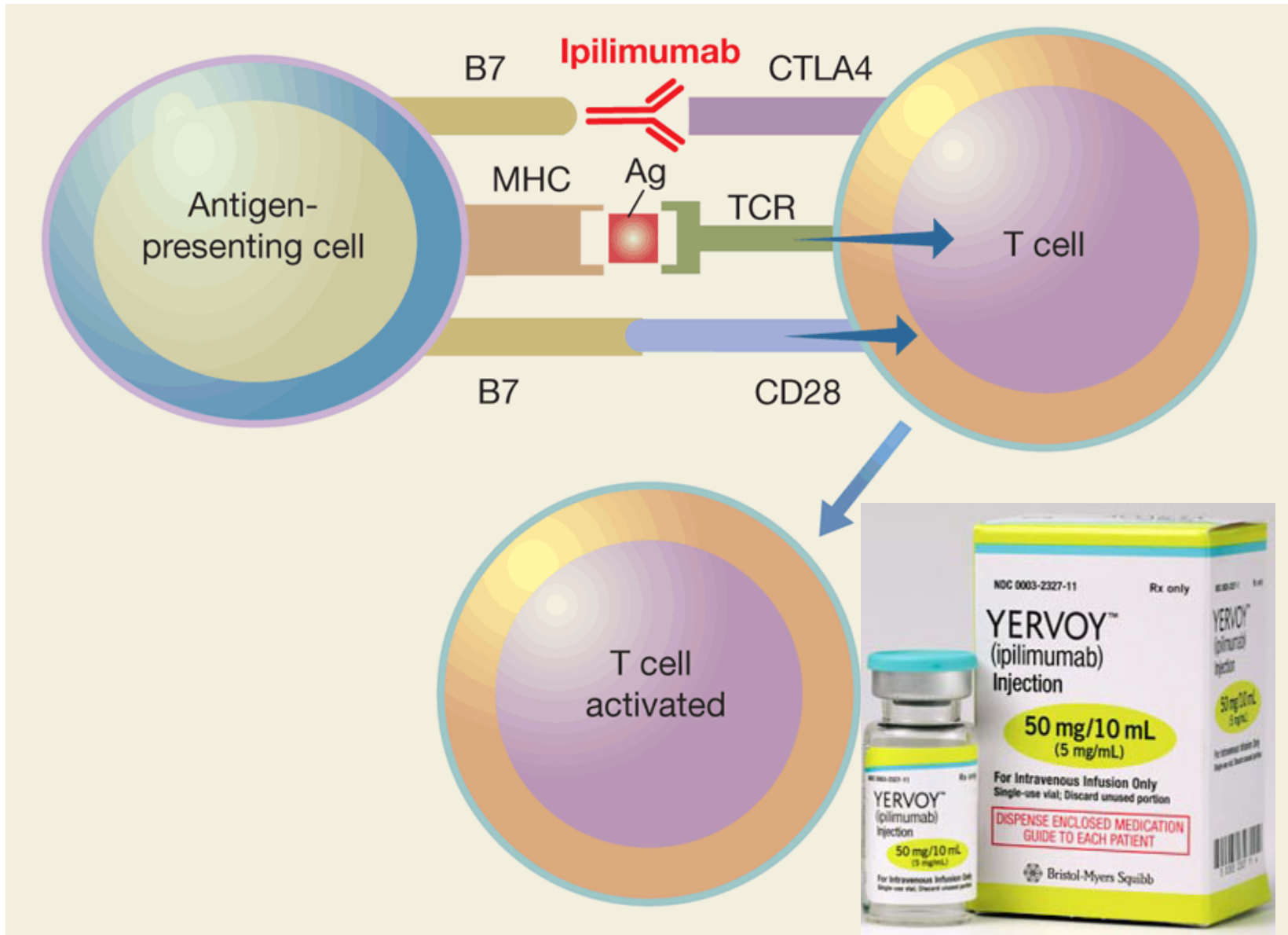
Psoríase

Doença Crohn



**Costimulatory  
blockade**

# Bloqueio CTLA-4 = Indução de Resposta



# Aplicação terapêutica (Lambrolizumab)



Lambrolizumab [MK-3475]

$C_{65}O_4H_{1000}N_{1716}O_{2036}S_{46}$  [!]

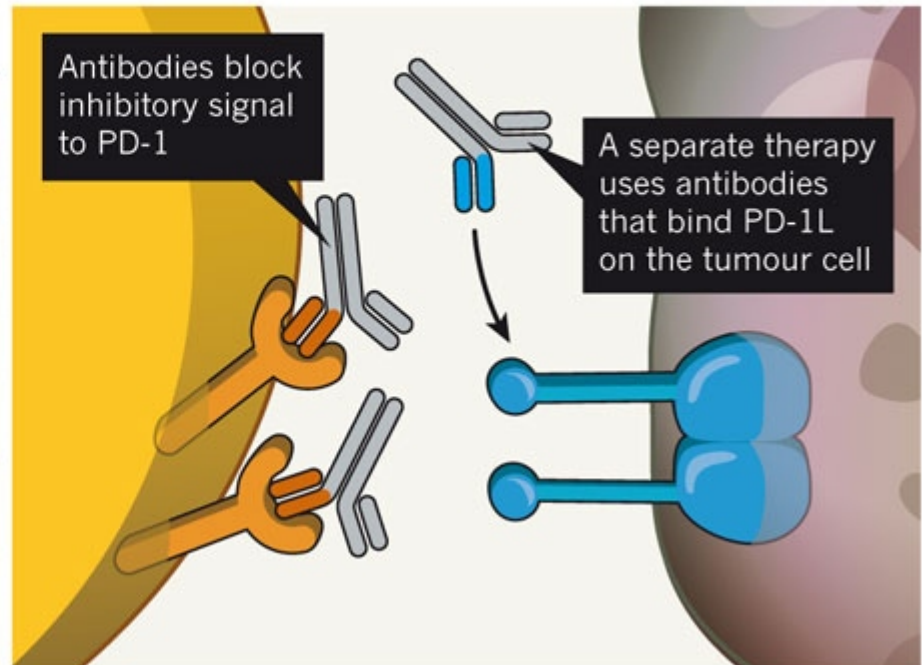
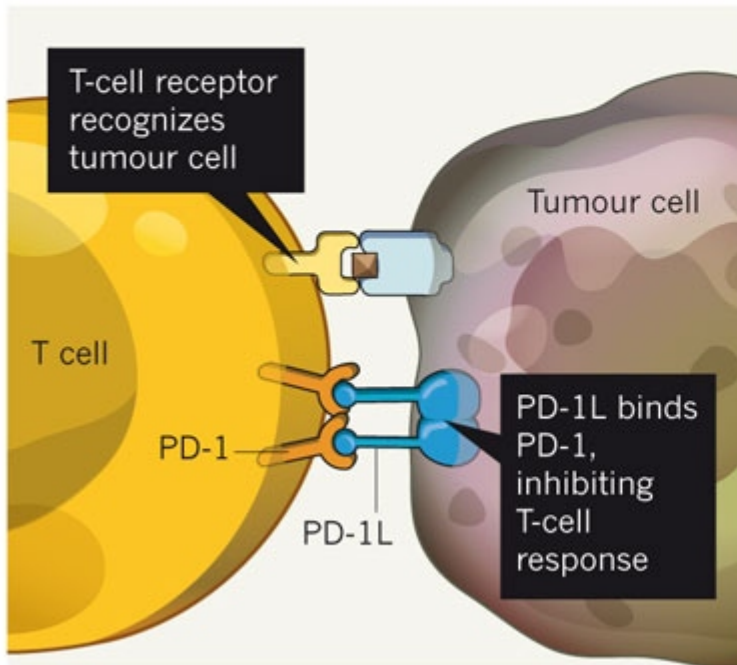
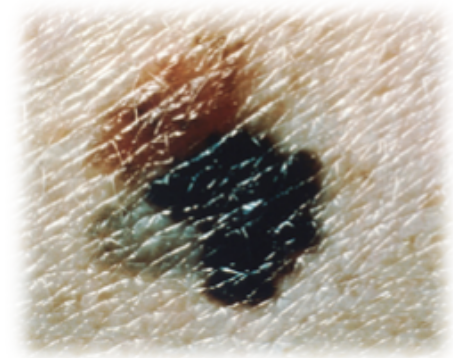
Molecular Weight: 146.3 kDa

...Um, that's HUGE!

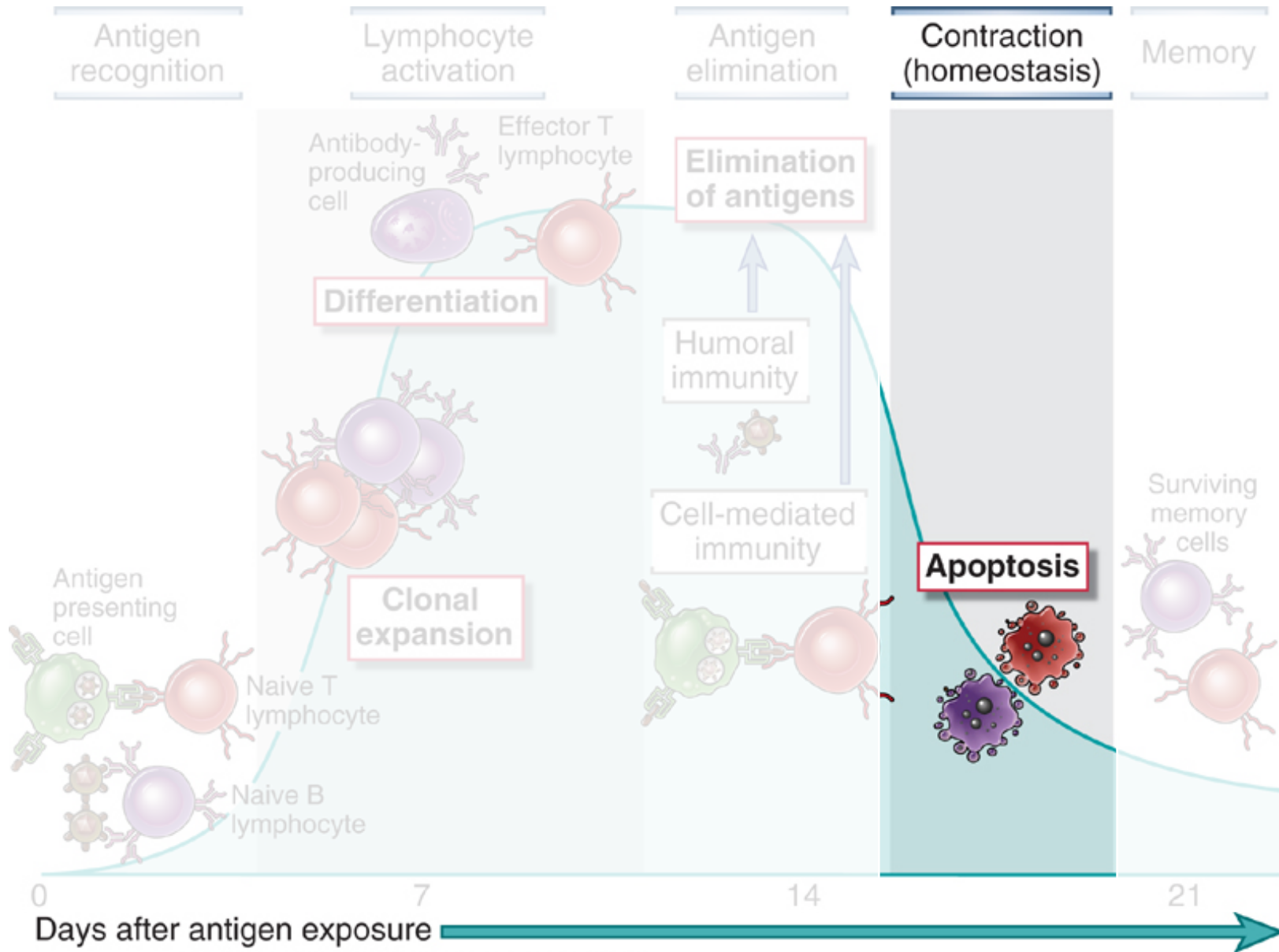
And so, I've not modeled it, due to structural complexity of the peptide...



[Identified above]  
Human PD-1  
Receptor, or  
"Programmed  
Death 1" Receptor  
...that's the "Target"

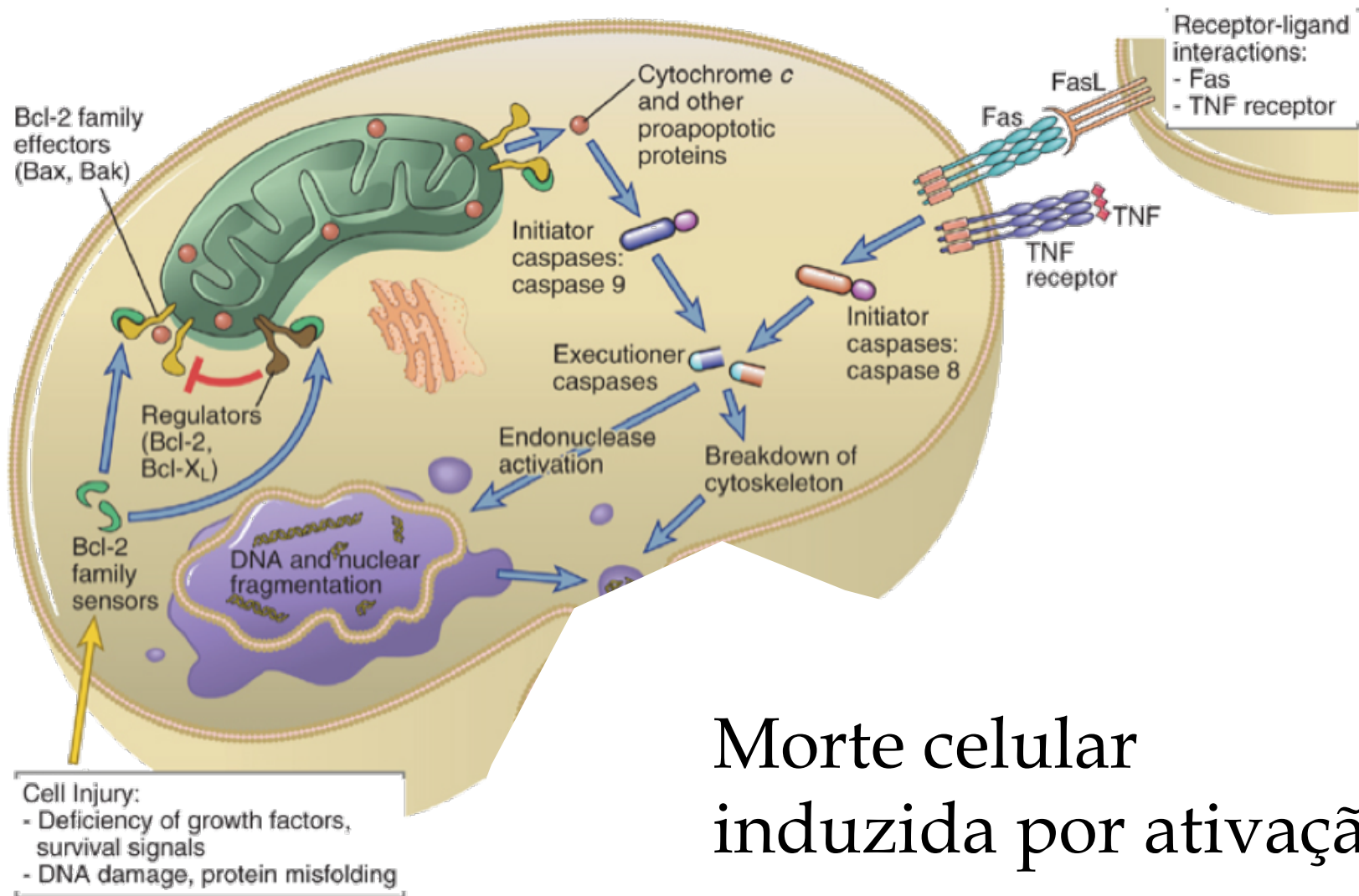


# 3 - Apoptose



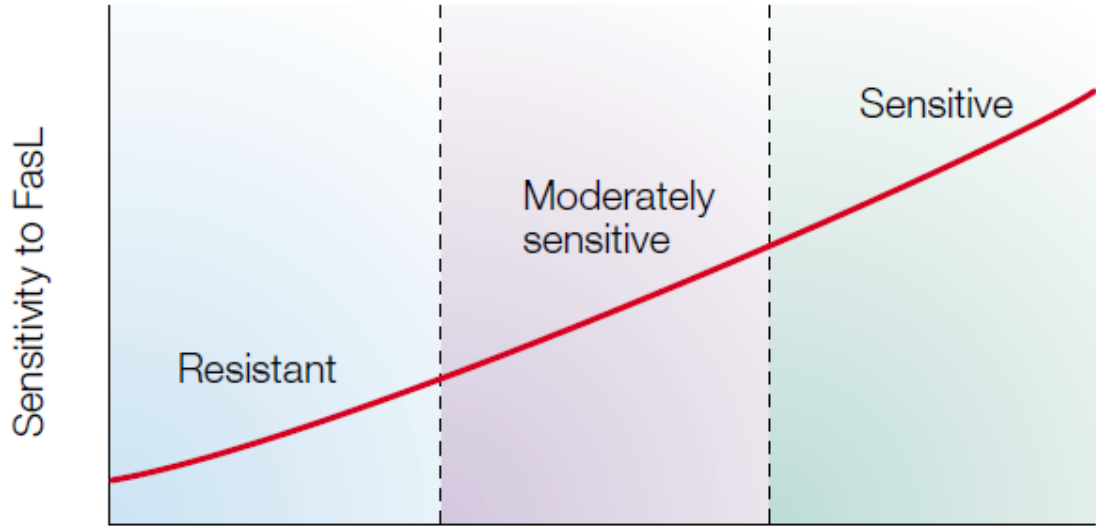
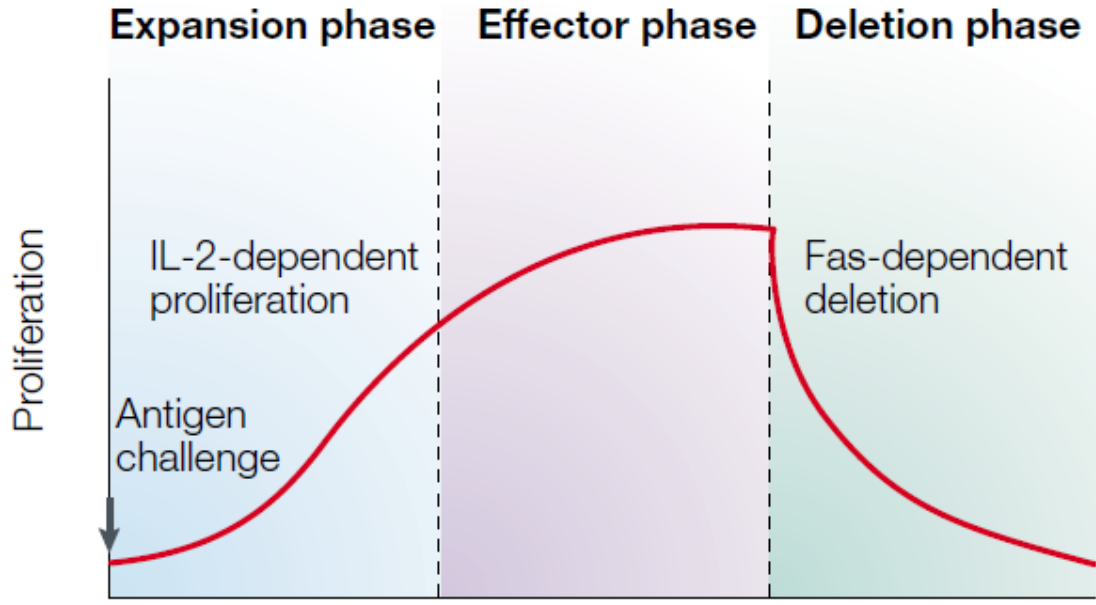


# 3 - Apoptose



Morte celular  
induzida por ativação

# Sinalização Fas/FasL



**Animal deficiente para FAS ou FAS-L**

# Regulação da Sobrevivência Celular: Fas (CD95) e FasL (CD95L)

Camundongos nocautes do gene  
Fas: lymphoproliferation (lpr)

+/+

Camundongos nocaute do gene  
FasL: generalized

+/-

lymphoproliferative disease (gld)

-/-



Baço Linfonodos

# 4 – Fatores Solúveis

Antigen  
recognition

Lymphocyte  
activation

Antigen  
elimination

Contraction  
(homeostasis)

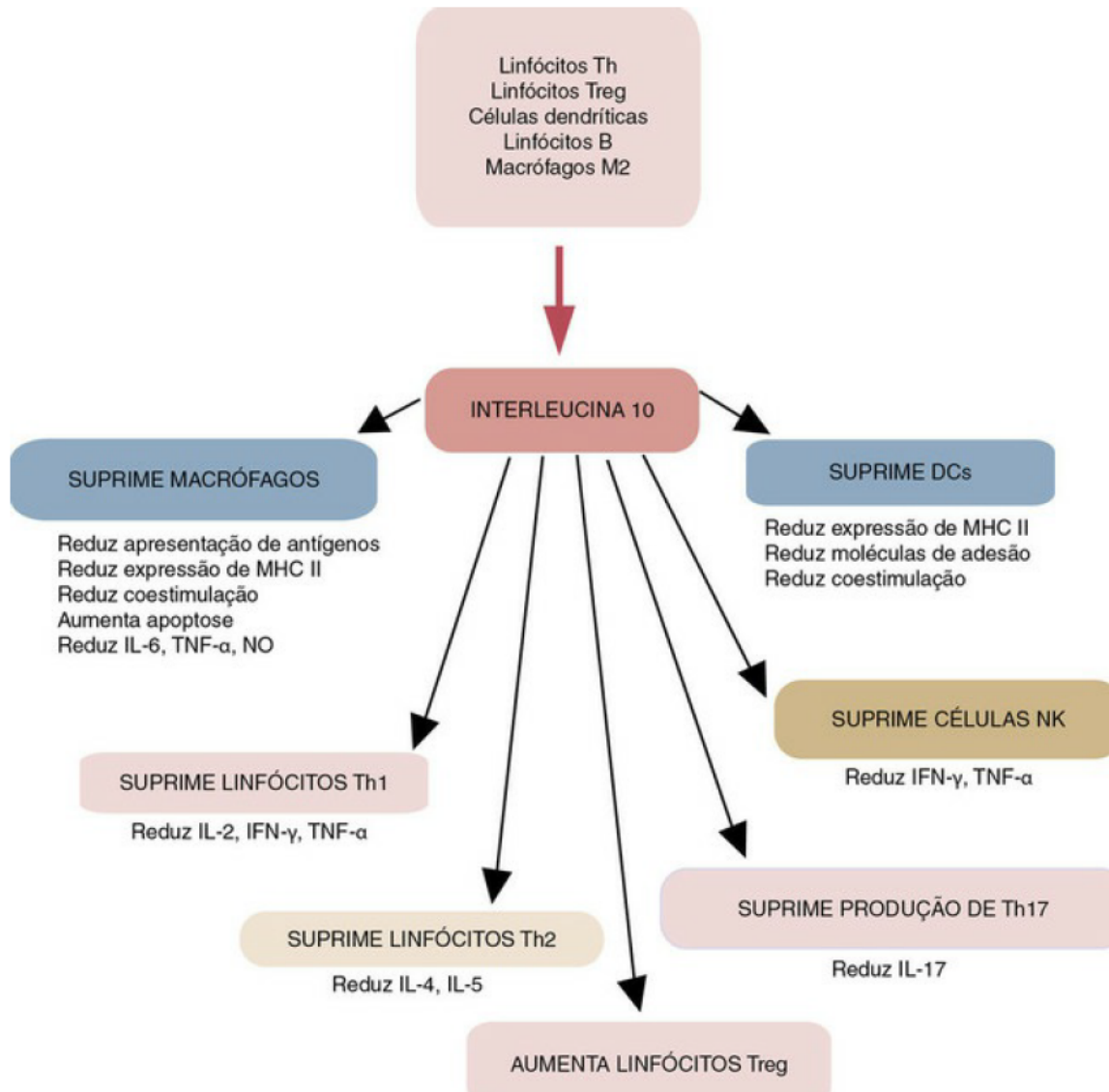
Memory

Antibody- Effector T

Citocinas  
Anticorpos  
Mediadores Lipídicos  
Mediadores neuroendócrinos  
Metabólitos  
Adenosina

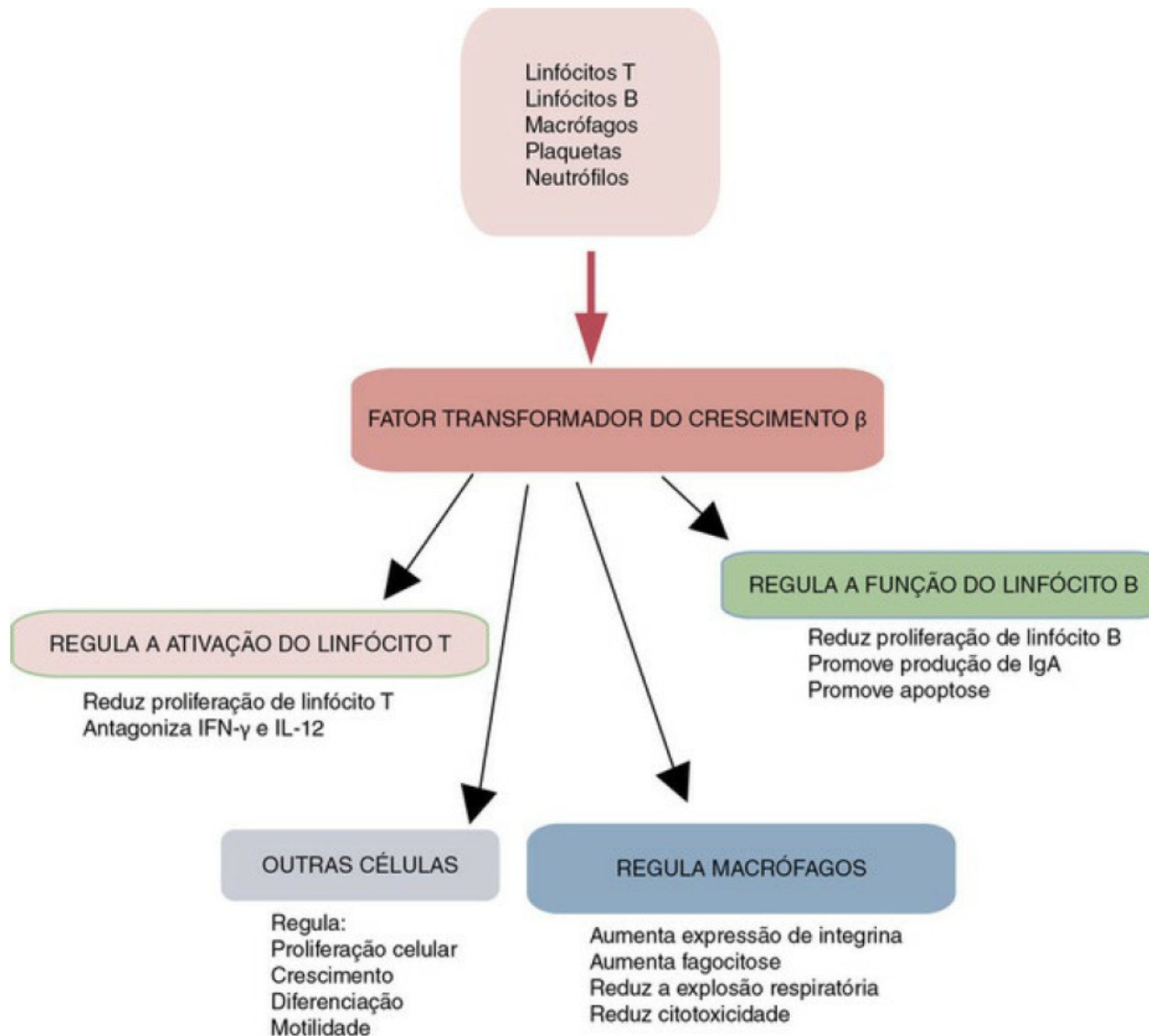


# IL-10: citocina reguladora



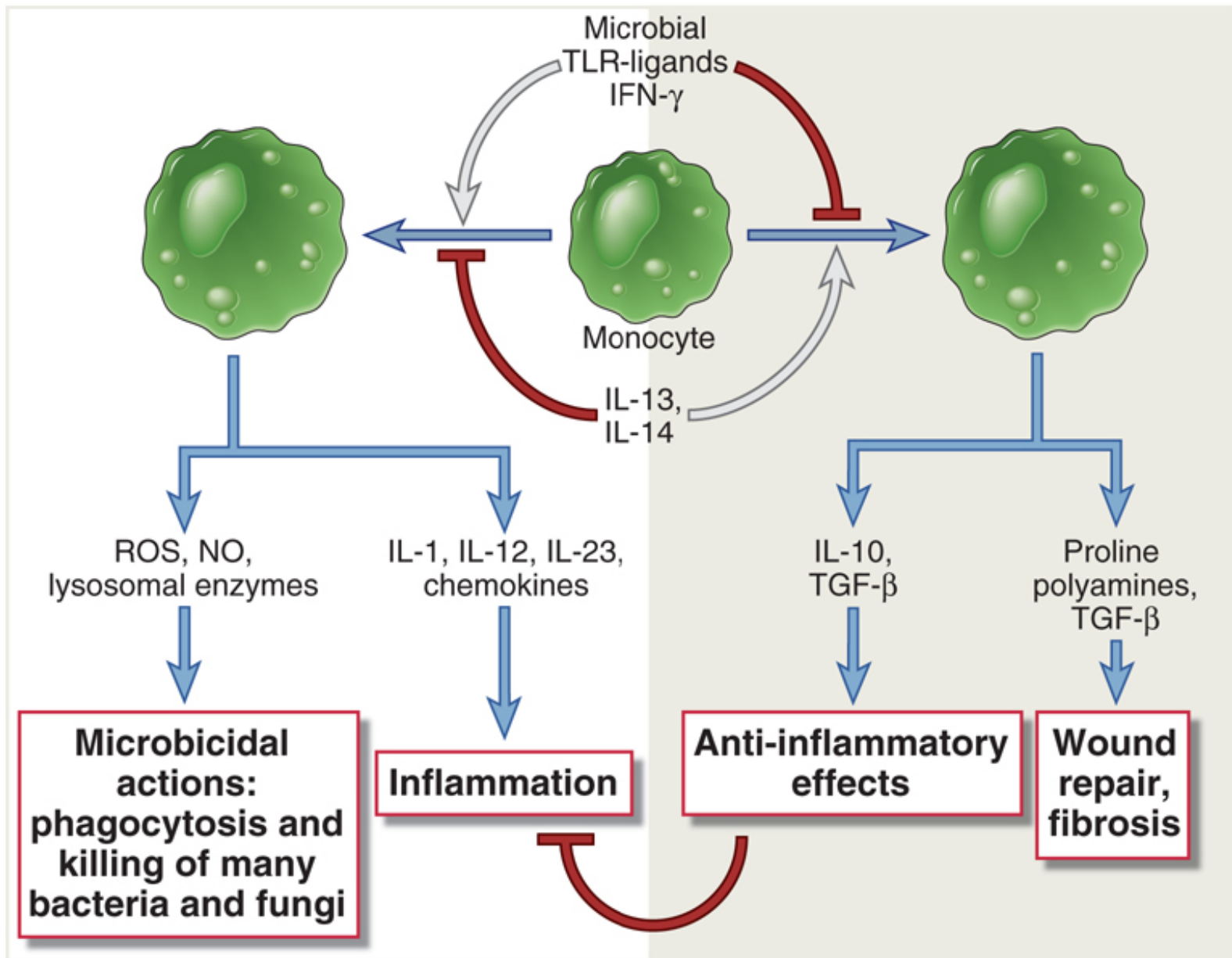


# TGF- $\beta$ : citocina reguladora

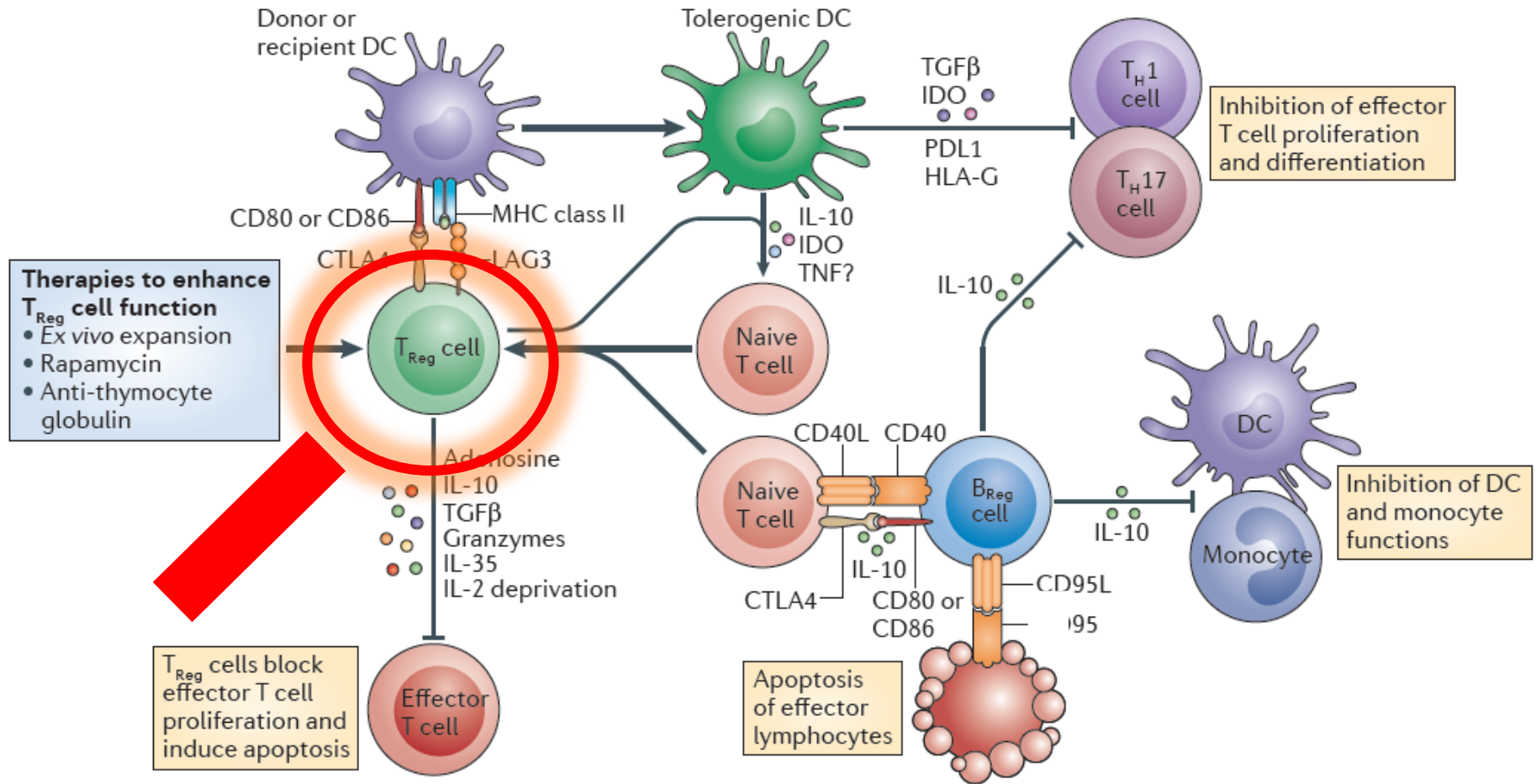


**Classically activated  
macrophage (M1)**

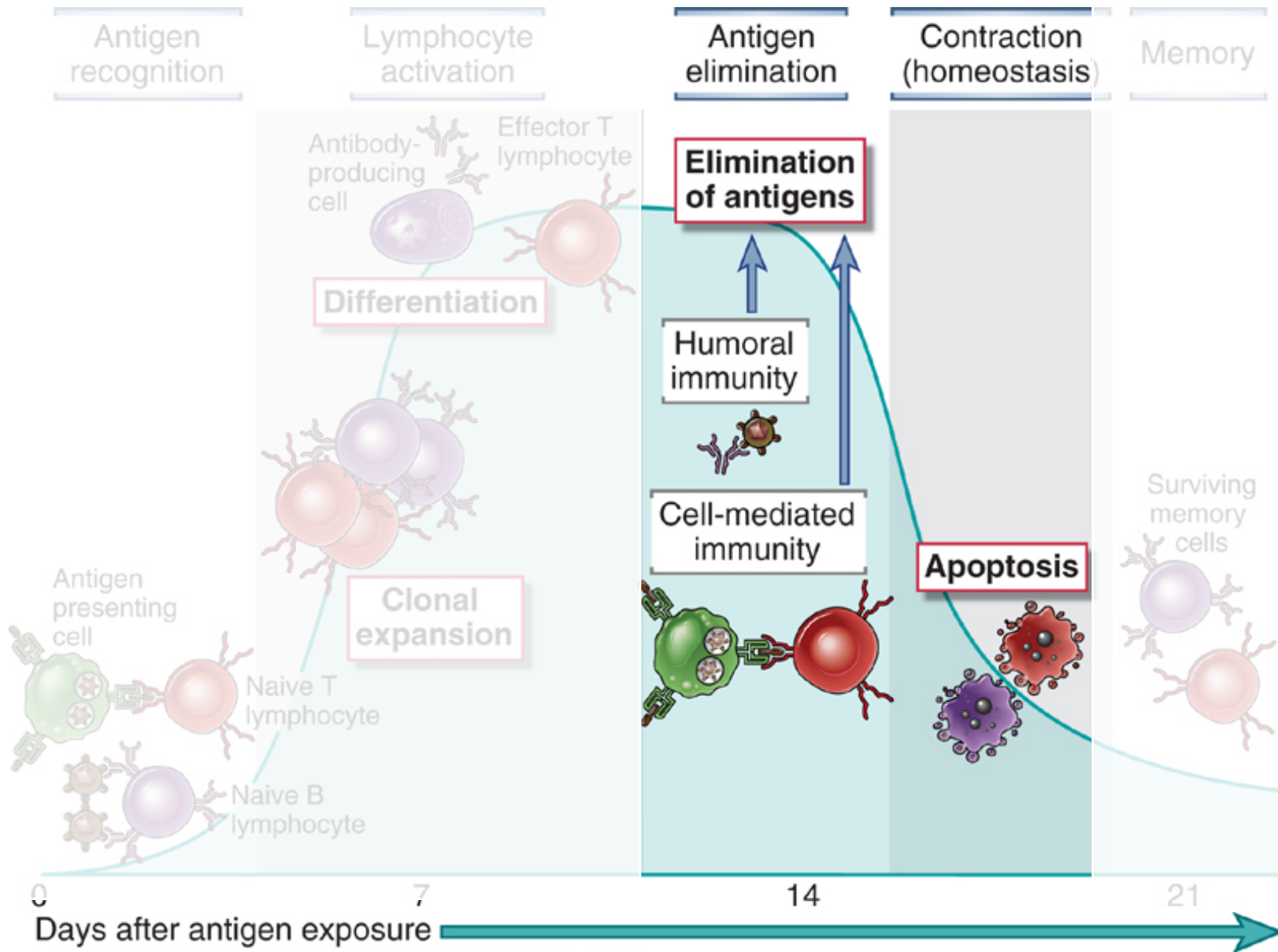
**Alternatively activated  
macrophage (M2)**



# Fontes adaptativas de citocinas reguladoras



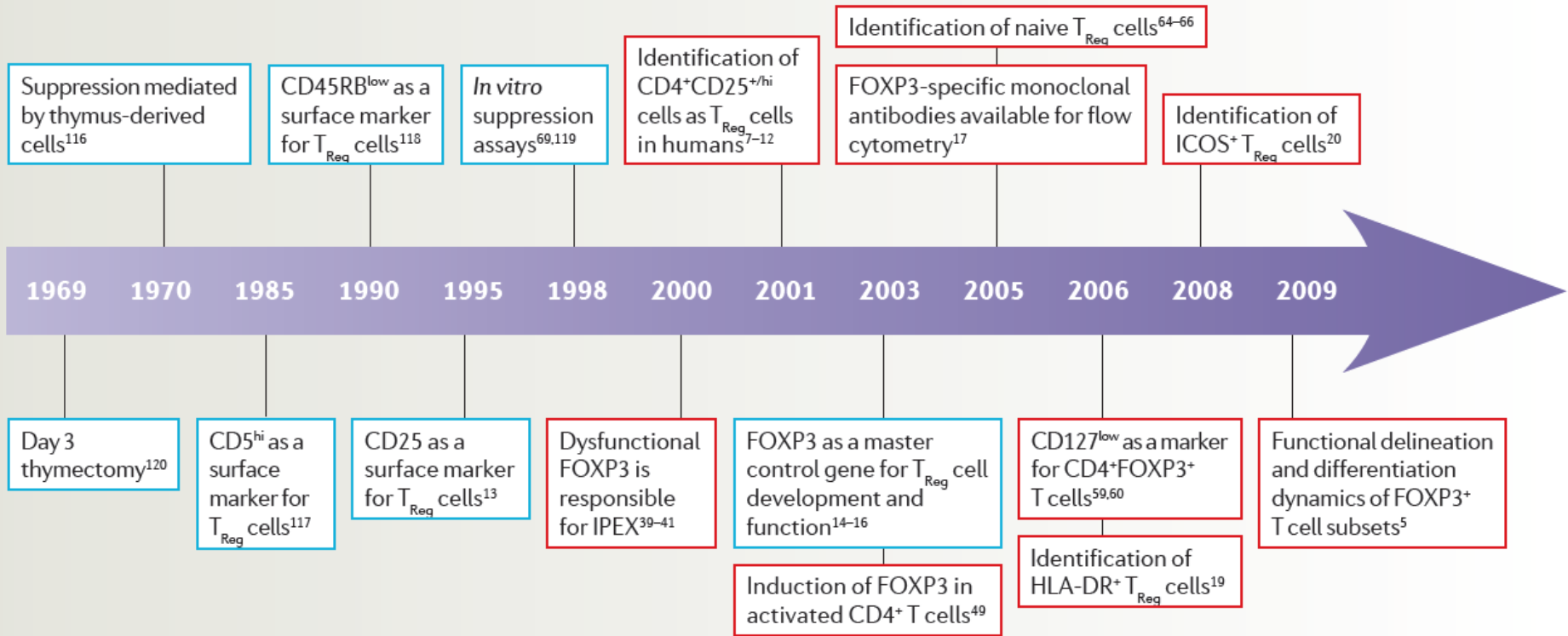
# 5 – Mecanismos mediados por células





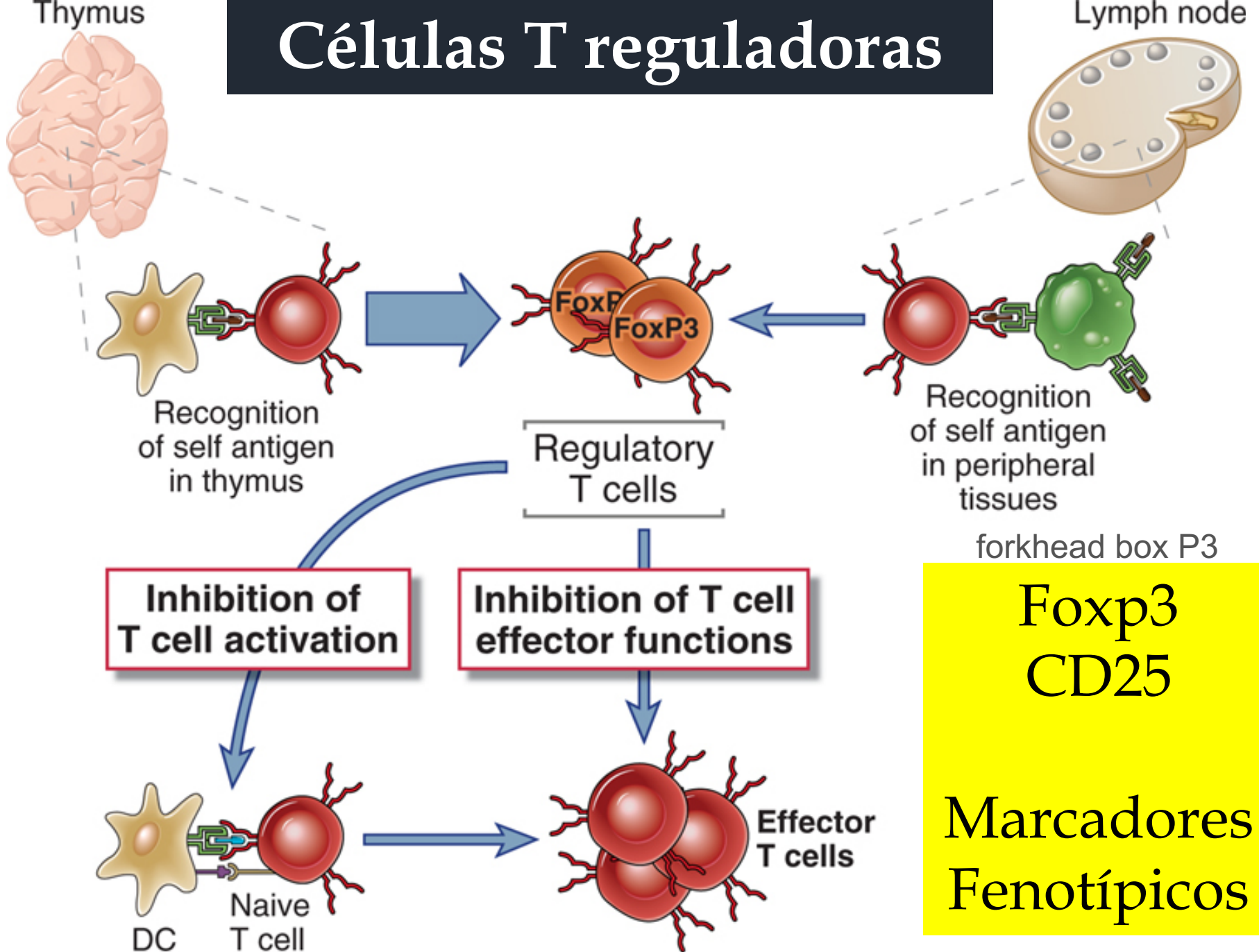
# Células T reguladoras

## Timeline | T<sub>Reg</sub> cell discovery



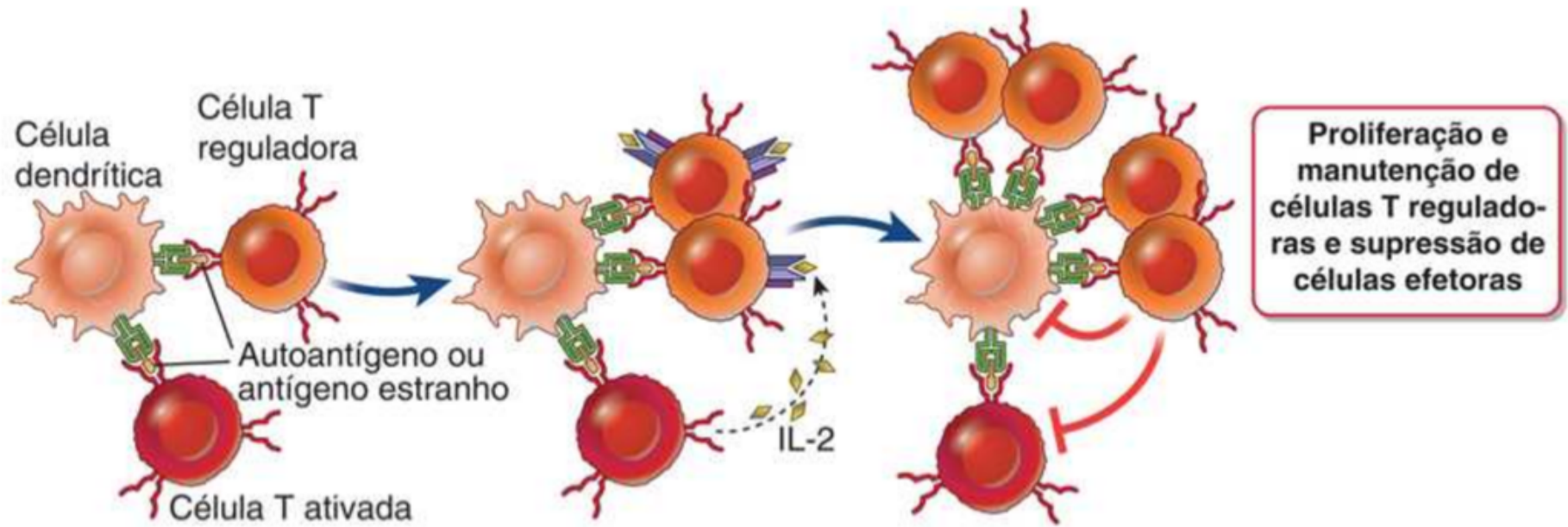
Blue, mouse system; red, human system. FOXP3, forkhead box P3; ICOS, inducible T cell co-stimulator; IPEX, immunodysregulation, polyendocrinopathy and enteropathy, X-linked syndrome; T<sub>Reg</sub>, regulatory T.

# Células T reguladoras

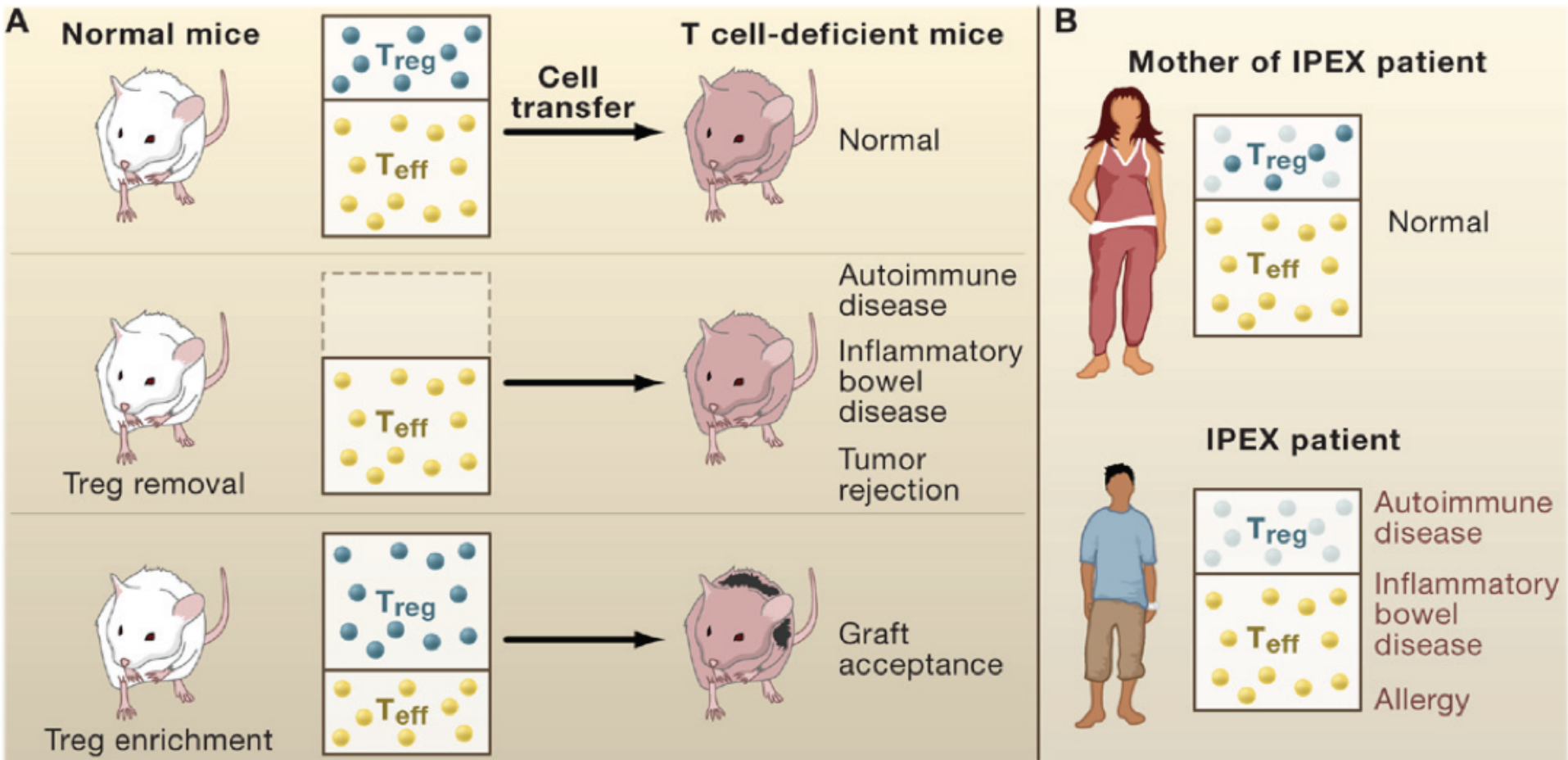


Abbas et al: Cellular and Molecular Immunology, 7e.

Copyright © 2012, 2007, 2005, 2003, 2000, 1997, 1994, 1991 by Saunders, an imprint of Elsevier Inc.



# Consequências da deficiência de Foxp3 ..

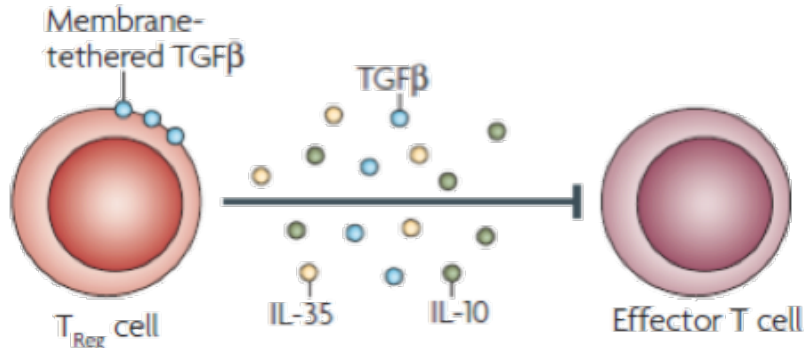


Immunodysregulation polyendocrinopathy enteropathy X-linked syndrome

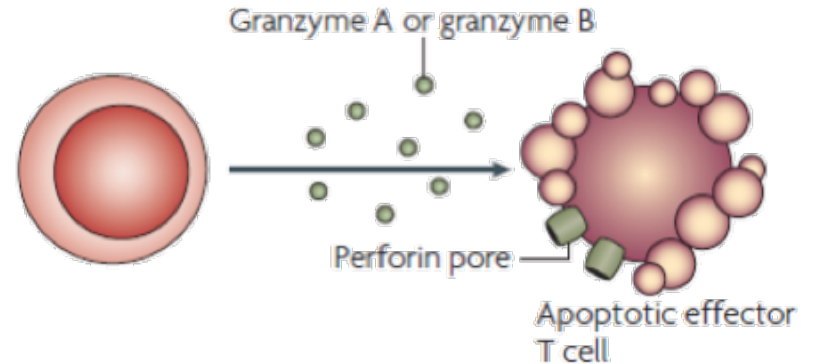


# Mecanismos de supressão ..

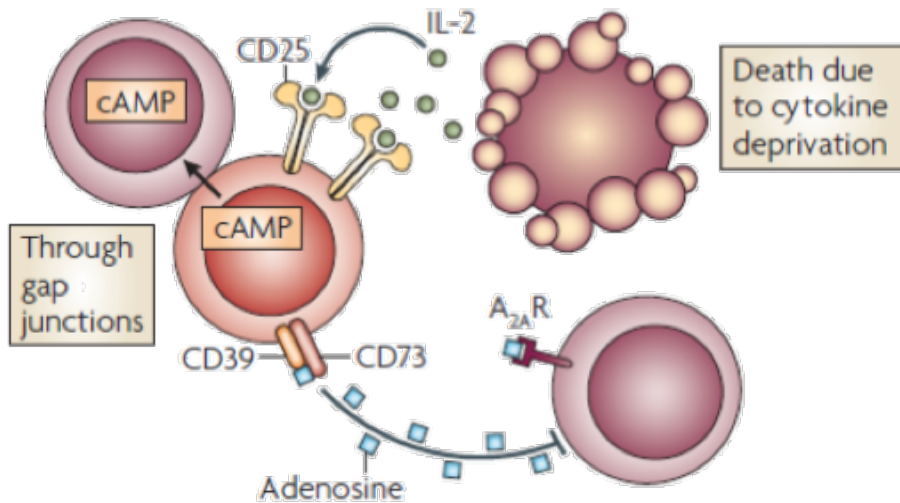
## Inhibitory cytokines



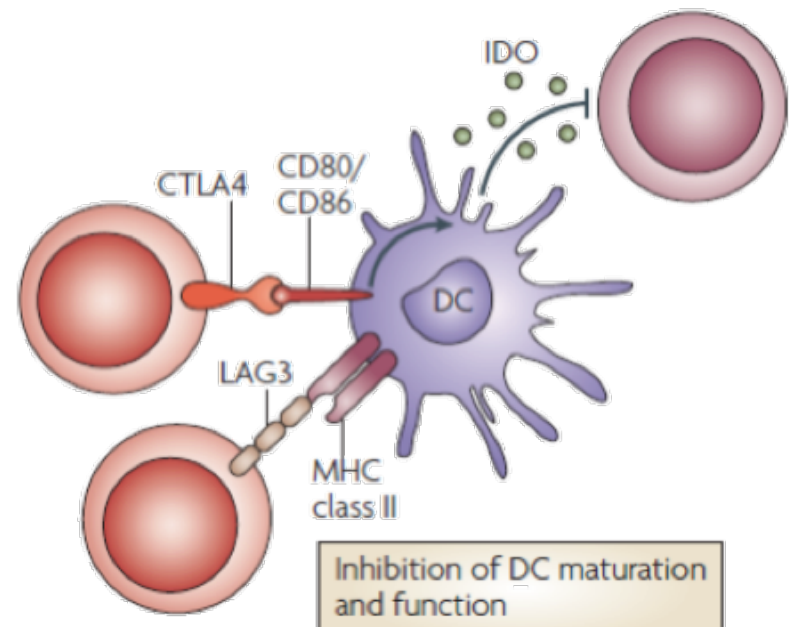
## b Cytolysis

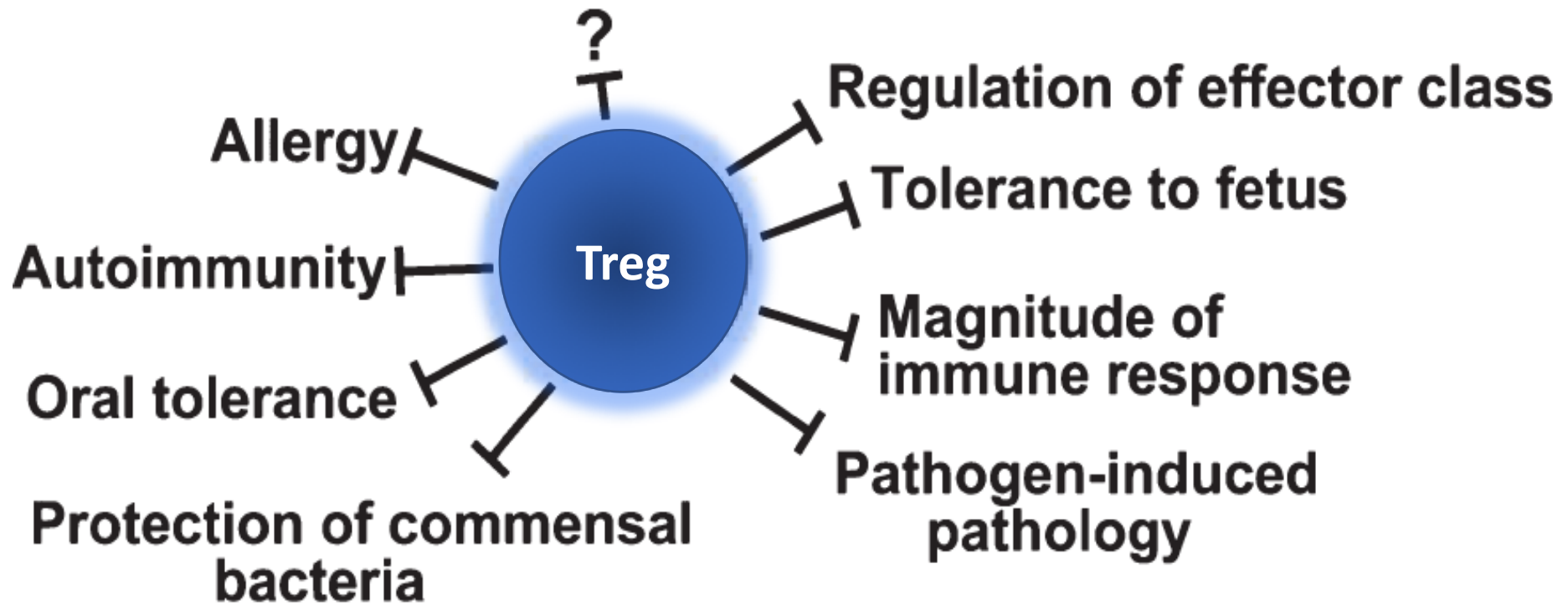


## c Metabolic disruption



## d Targeting dendritic cells





# Tregs e aplicação clínica

Table 3 | **Clinical application of T<sub>Reg</sub> cells**

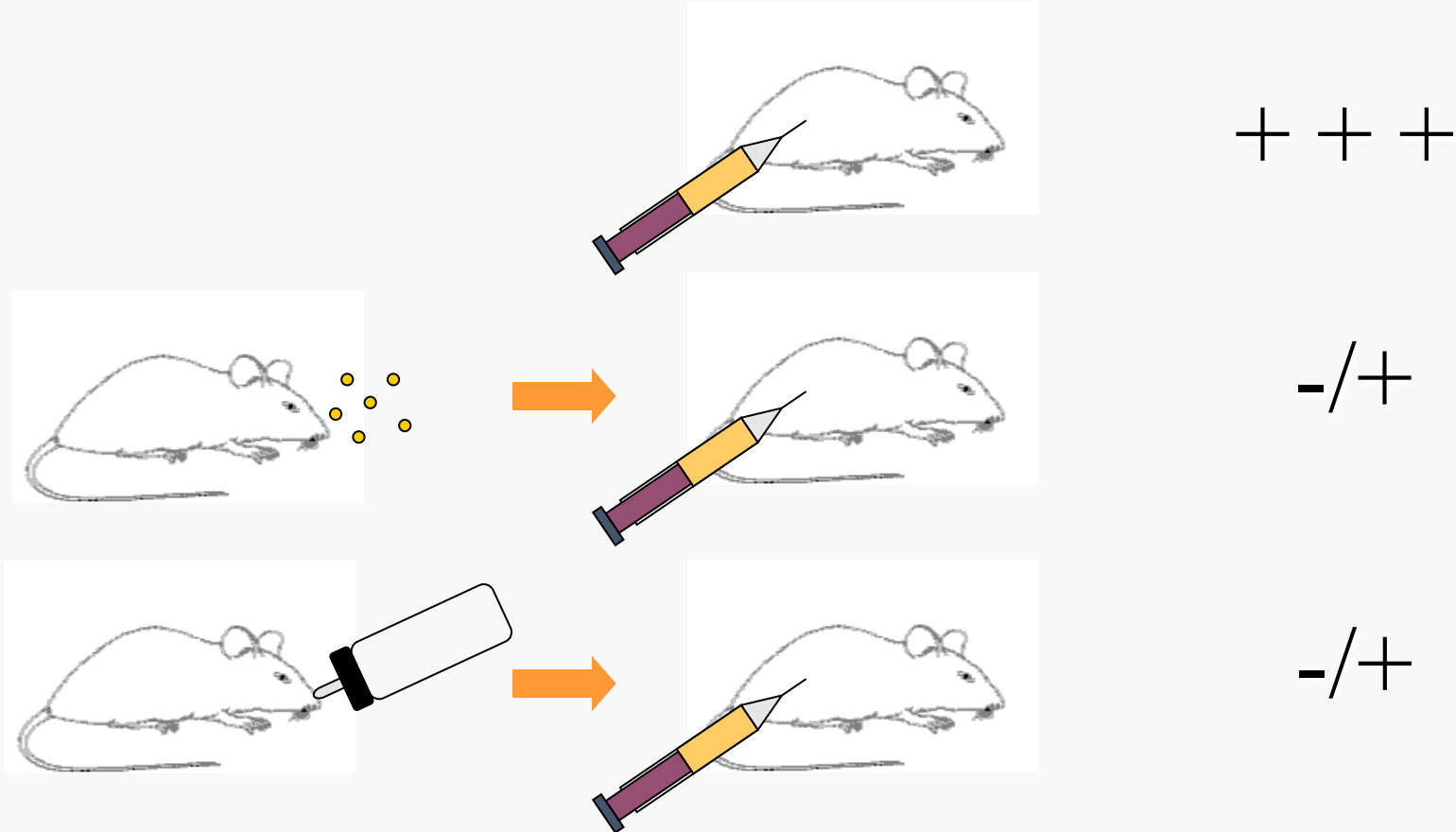
Application	In use	Under investigation
Infection	Molecules inhibiting T <sub>Reg</sub> cell function, such as CTLA4-specific antibody (ipilimumab (MDX-010; Bristol-Myers Squibb/Medarex))	Molecules inhibiting T <sub>Reg</sub> cell function and differentiation
Cancer	Molecules that deplete T <sub>Reg</sub> cell populations, such as DAB389-IL-2 (denileukin difitox (Ontak; Eisai))	Molecules that deplete T <sub>Reg</sub> cells
Autoimmunity	Molecules mimicking T <sub>Reg</sub> cell-mediated suppression, such as CTLA4-Ig (Abatacept (Orencia; Bristol-Myers Squibb))	Cellular therapy based on T <sub>Reg</sub> cell expansion*
Allergy		Molecules mimicking T <sub>Reg</sub> cell-mediated suppression
Pregnancy	Molecules that favour T <sub>Reg</sub> cell survival and development, such as rapamycin (Sirolimus/Rapamune; Wyeth)	Molecules capable of maintaining or improving T <sub>Reg</sub> cell purity and survival
Transplantation*		

# Indução de Tolerância Aérea ou Oral

Primeiro contato

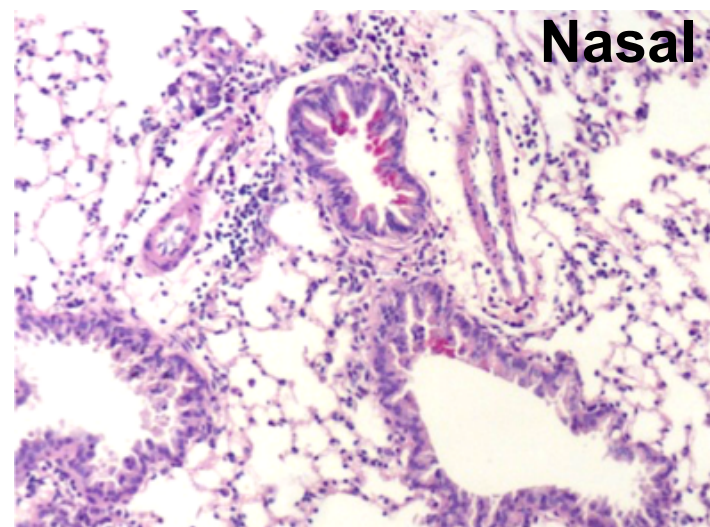
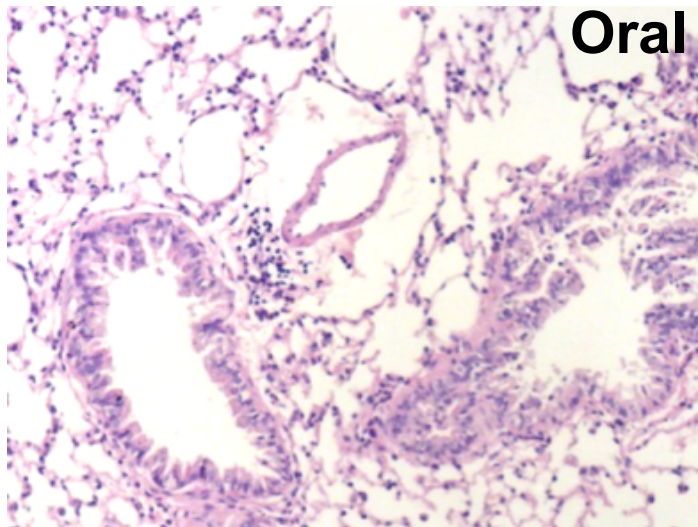
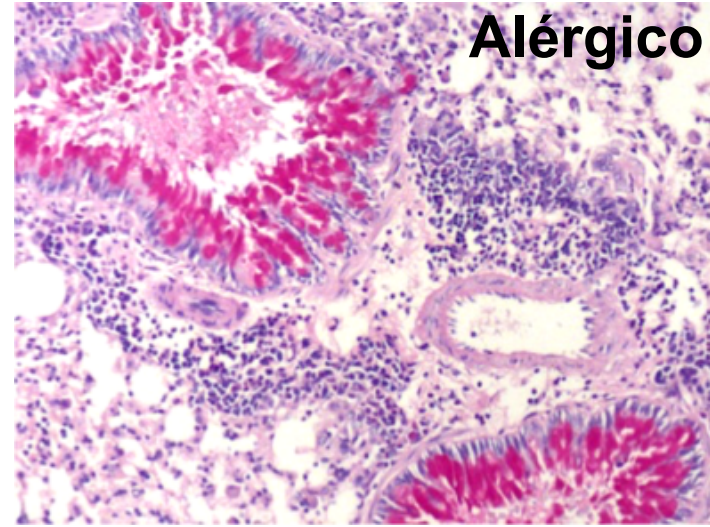
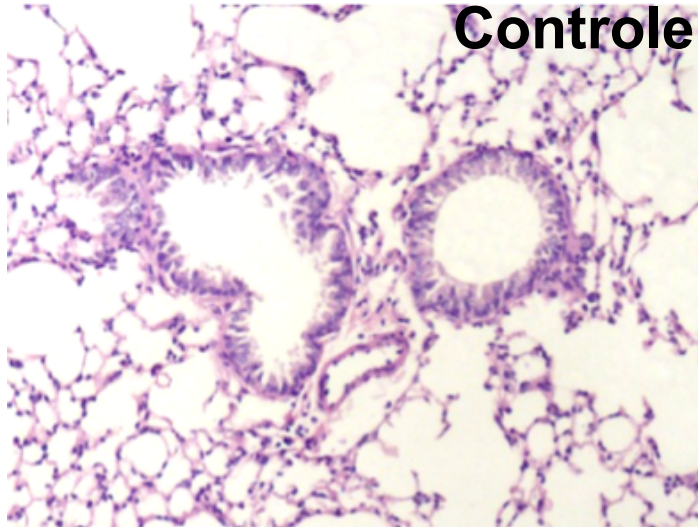
Segundo contato

Resposta imune





# Indução de Tolerância Aérea ou Oral

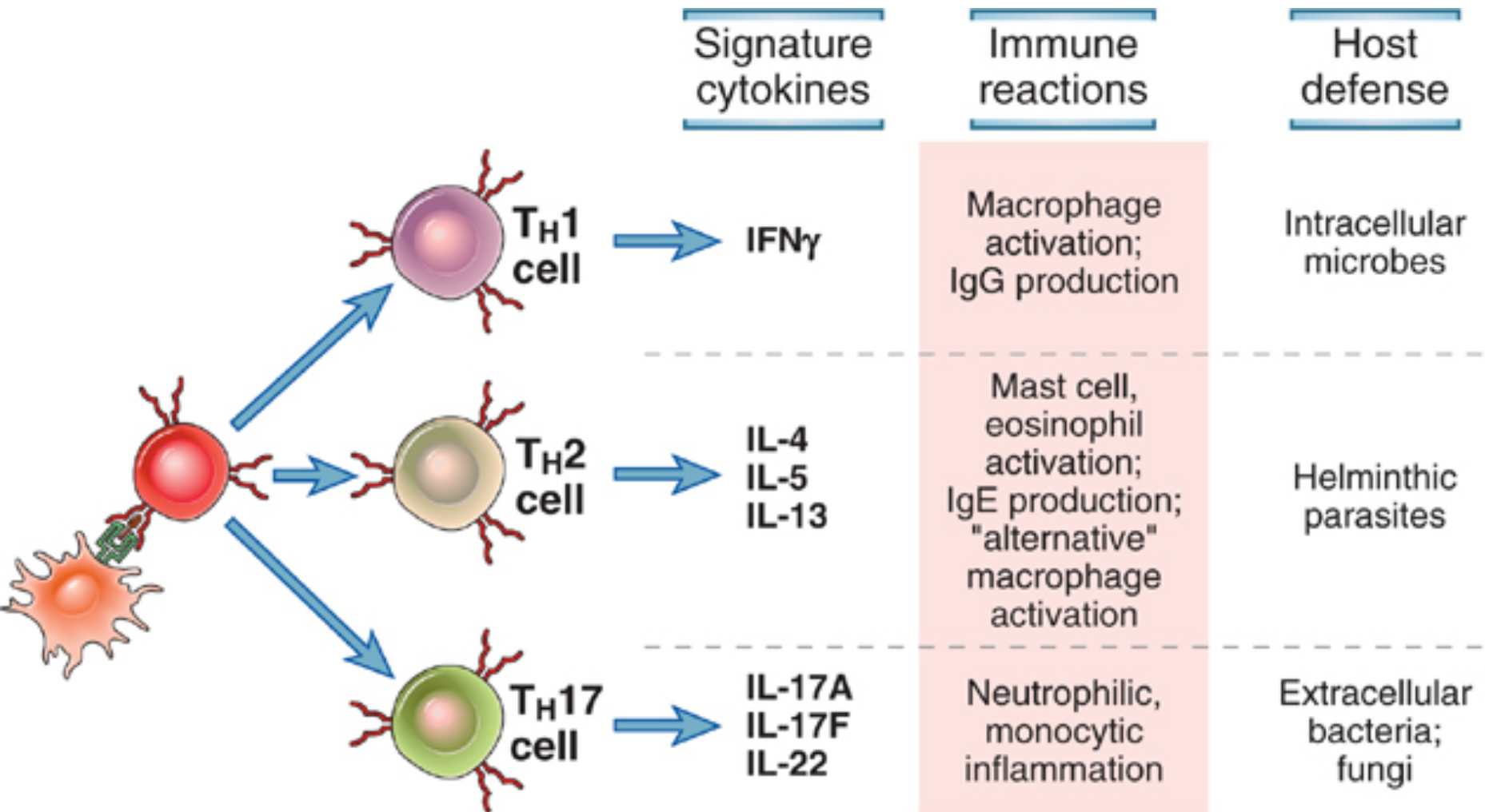


# Células T efetoras

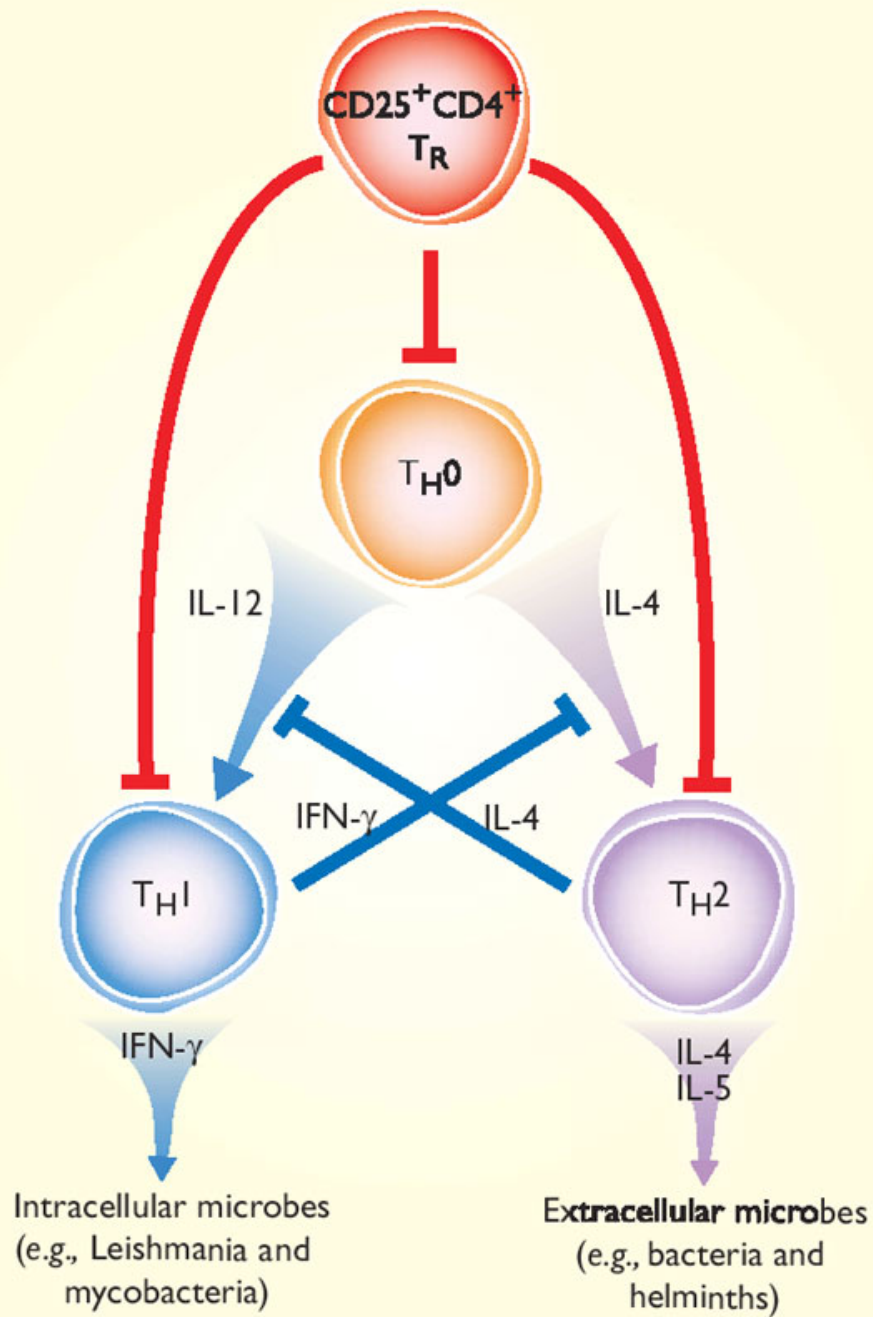
Regular não é apenas suprimir...

## **PROPRIEDADES DA RESPOSTA ADAPTATIVA**

- \* Especificidade
- \* Diversidade
- \* Expansão clonal
- \* **Especialização**
- \* Memória
- \* Auto-limitação
- \* Tolerância ao próprio

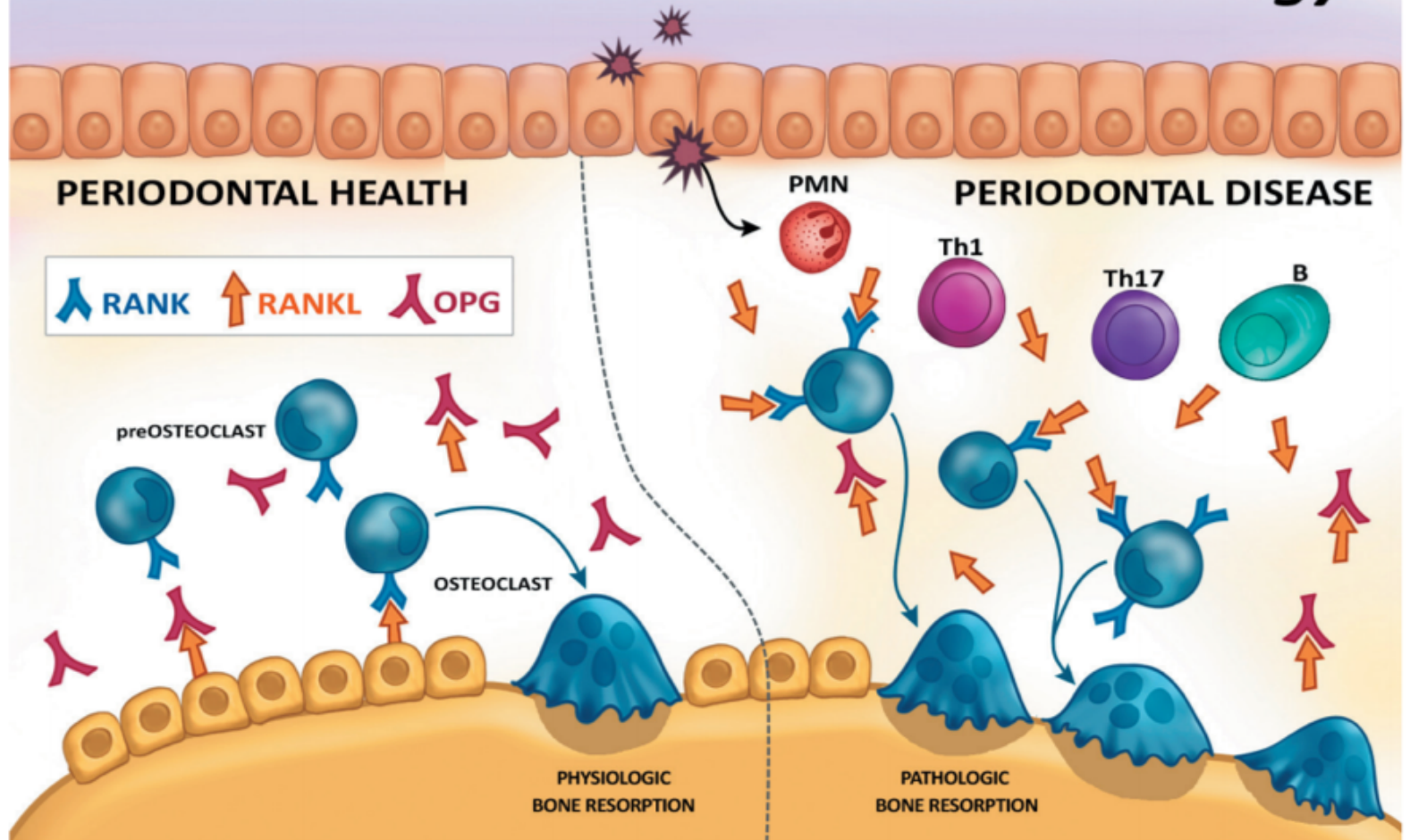


Abbas et al: Cellular and Molecular Immunology, 7e.



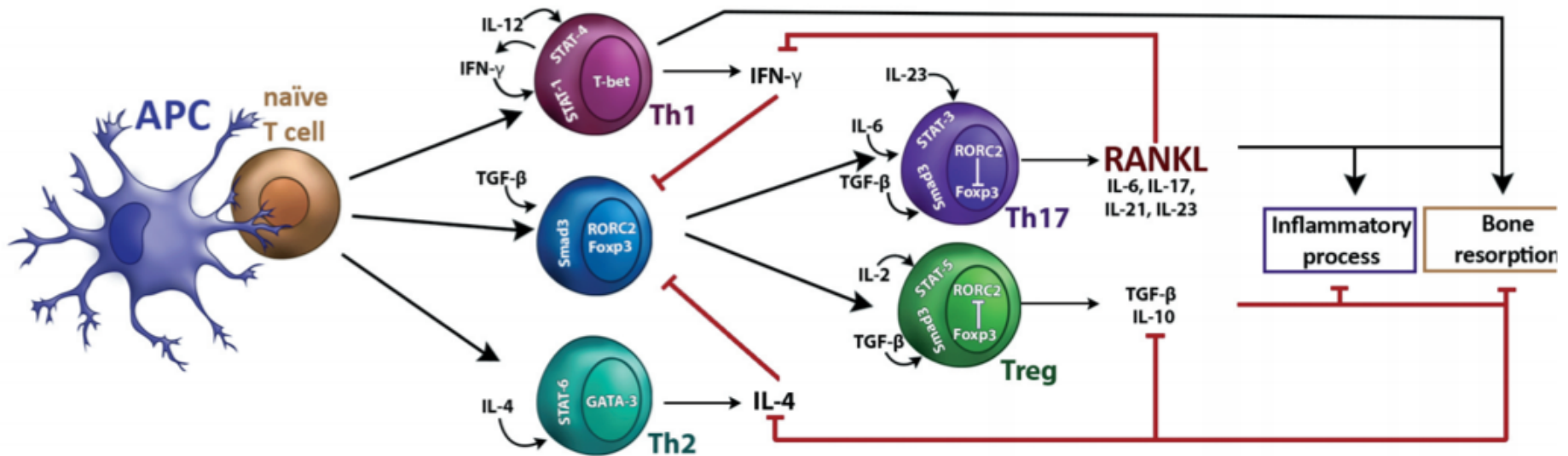


# Periodontal Disease Osteoimmunology

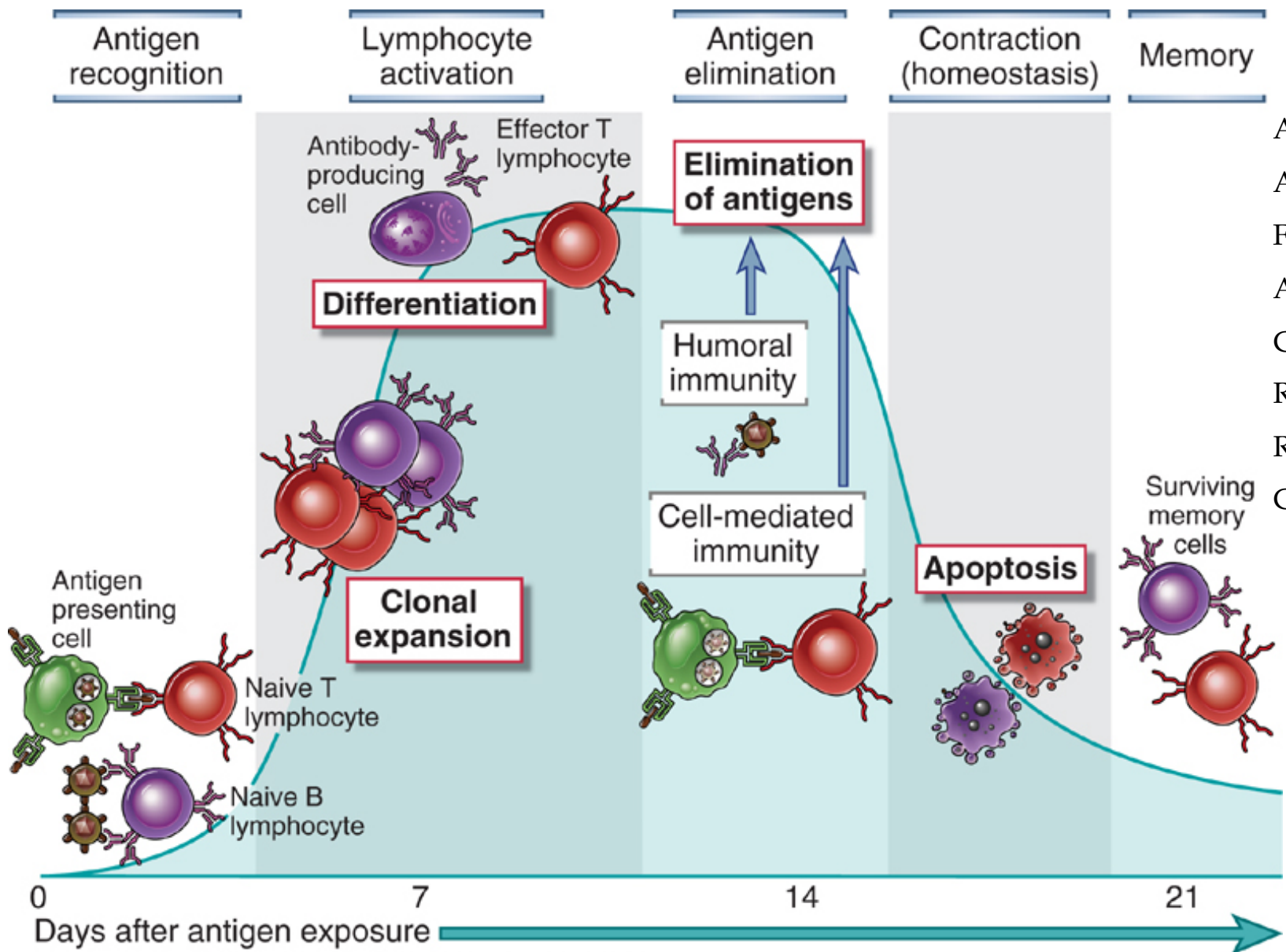


Periodontal disease osteoimmunology



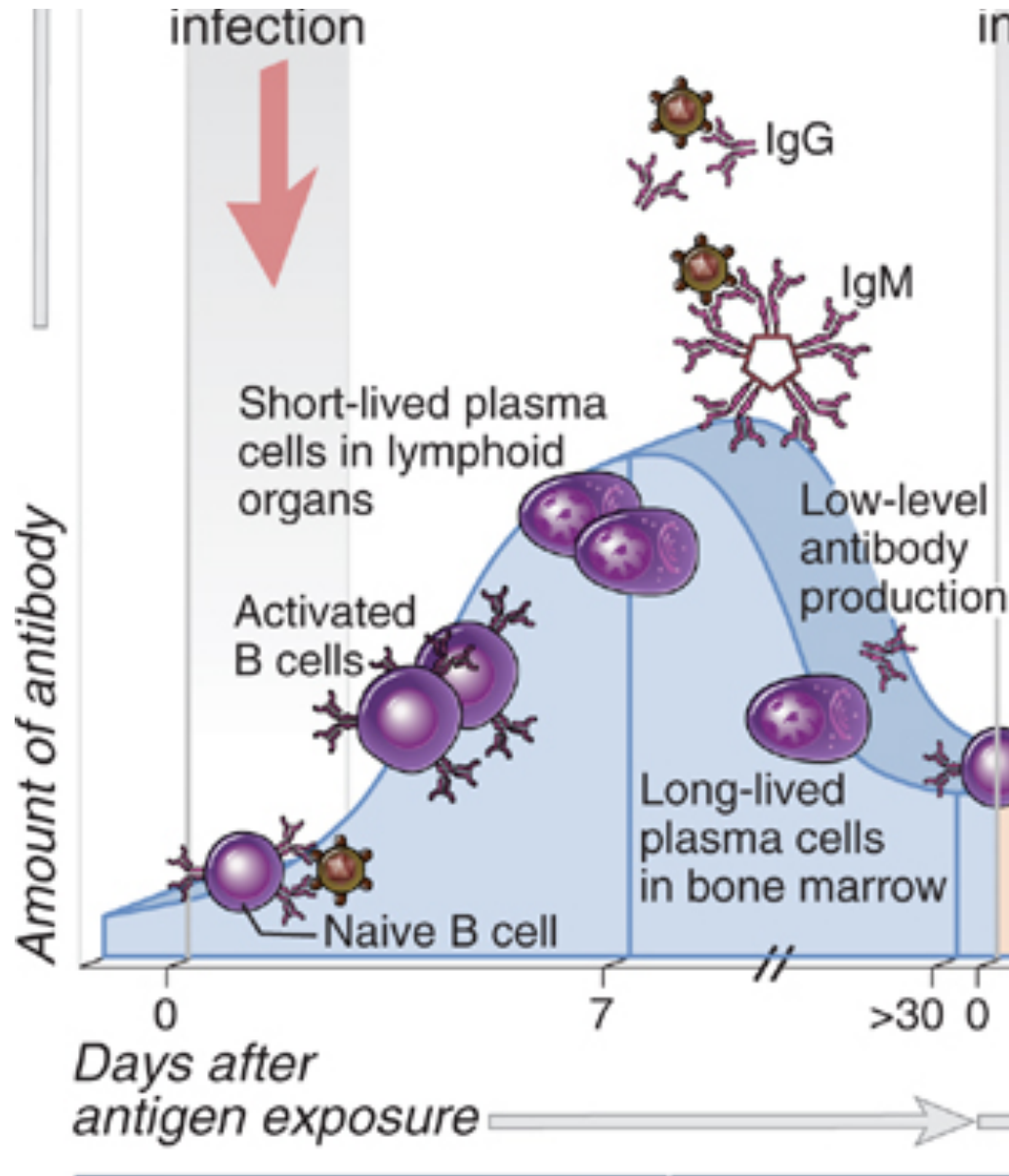


**Figure 5-** Osteoclastogenesis and bone resorption induction through synthesizing interleukin-17 and RANKL



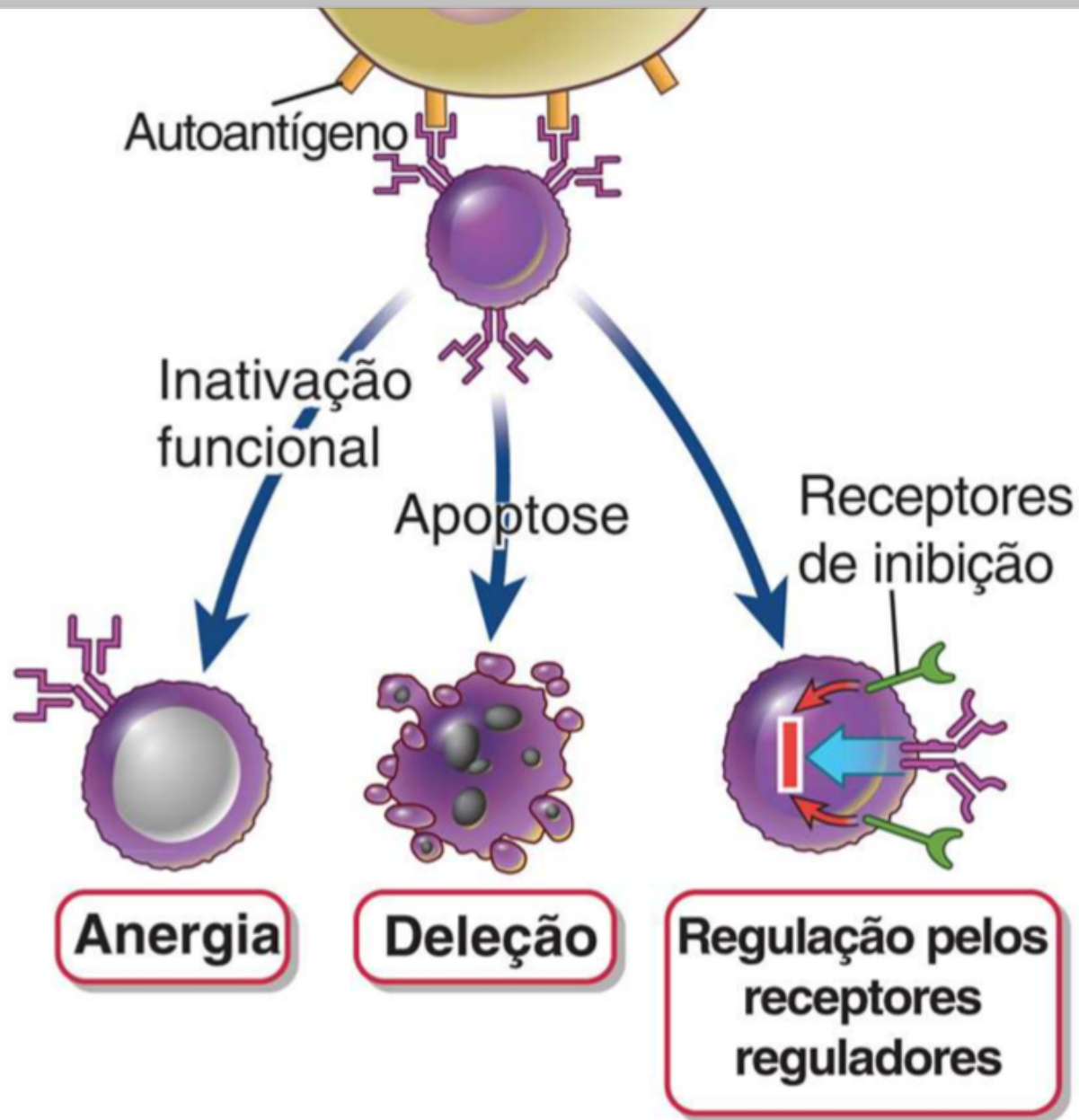
Antígeno  
 APCs  
 Fatores Solúveis  
 Apoptose  
 Células  
 Rede Idiotípica  
 Receptores Ac  
 Células especiali

# Como as respostas humorais são reguladas?

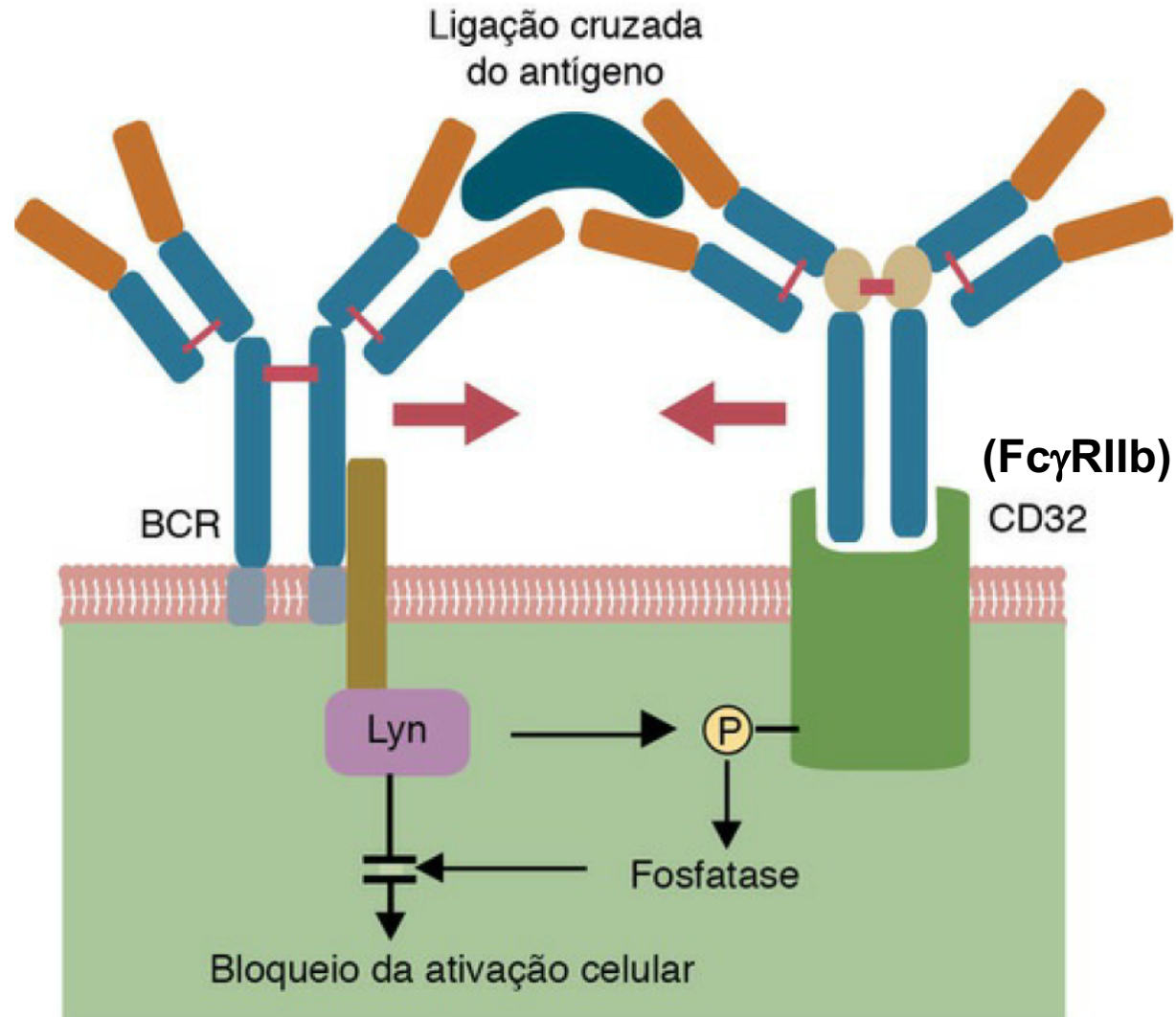


Além de IL-10, Treg,  
Breg, apoptose

# Tolerância Periférica de Células B



# Regulação por Receptores de Inibição

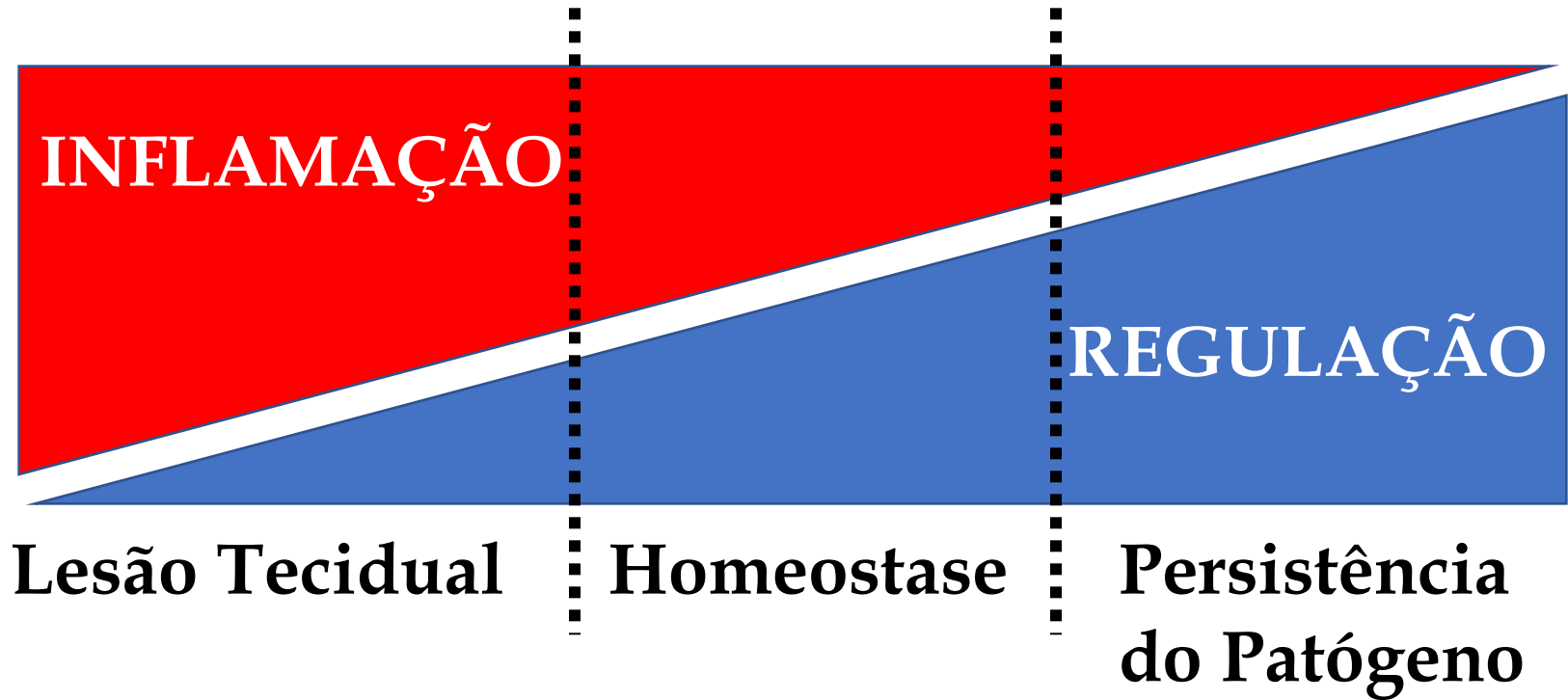




# Conceitos importantes da aula:

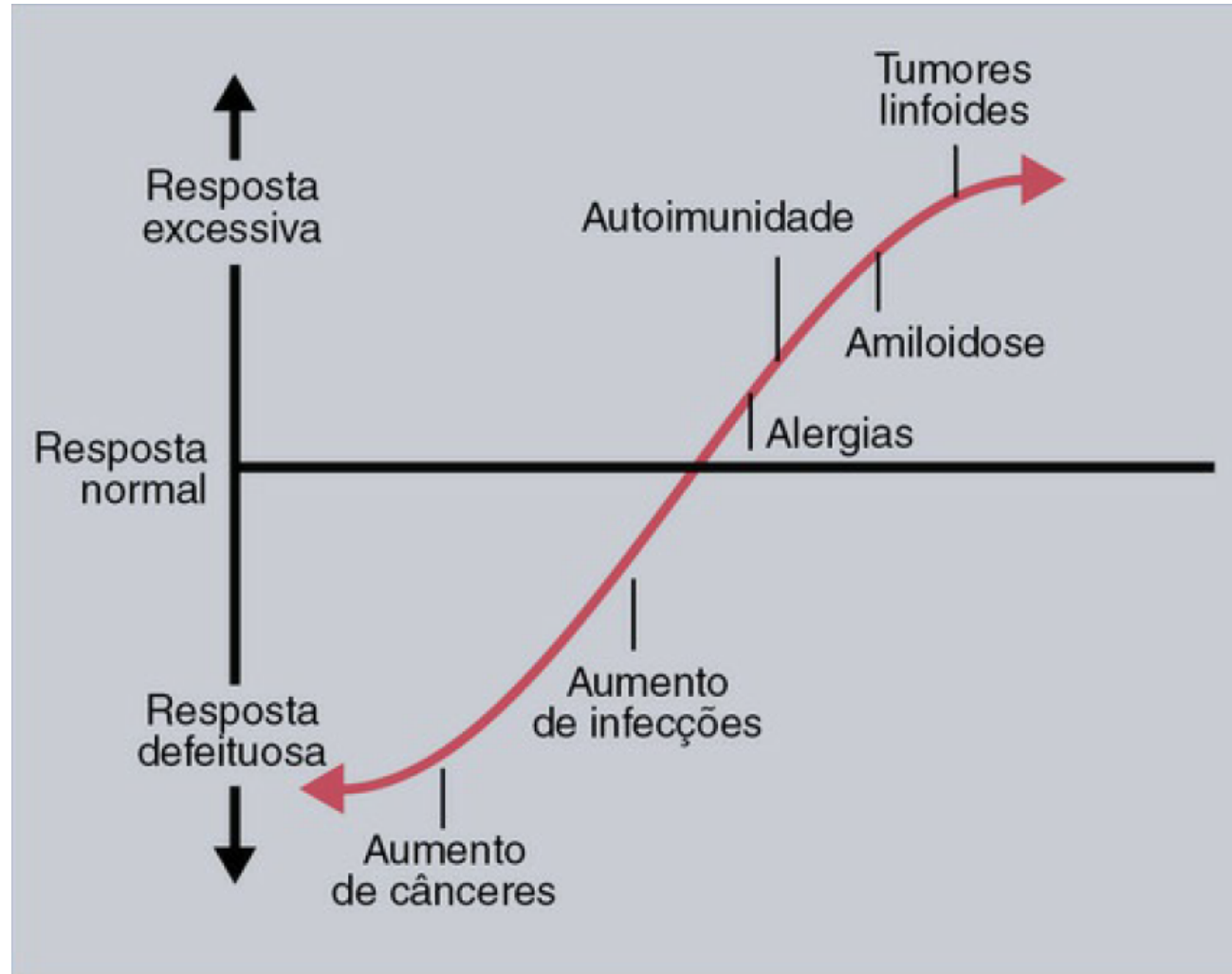
- 1 - A presença do antígeno é determinante para a manutenção dos mecanismos efetores da resposta imune
- 2 - Controle de resposta proliferativa dos linfócitos: via moléculas de superfície de APCs
- 3 - Retorno ao número basal das células expandidas mediante mecanismos de morte celular induzida por ativação
- 3 - Fatores solúveis secretados durante a diferenciação celular (citocinas, anticorpos)
- 4 - Mecanismos mediados por células especializadas (Treg/Breg)
- 5 - Mecanismos de modulação relacionados com a especialização da resposta adaptativa (Th1/Th2/Th17)

# Conceito Geral



# Importância da Regulação da Resposta Imune

**Resposta normal:**  
imunidade adequada para uma determinada situação, tanto quantitativamente quanto qualitativamente



# AUTOIMUNIDADE



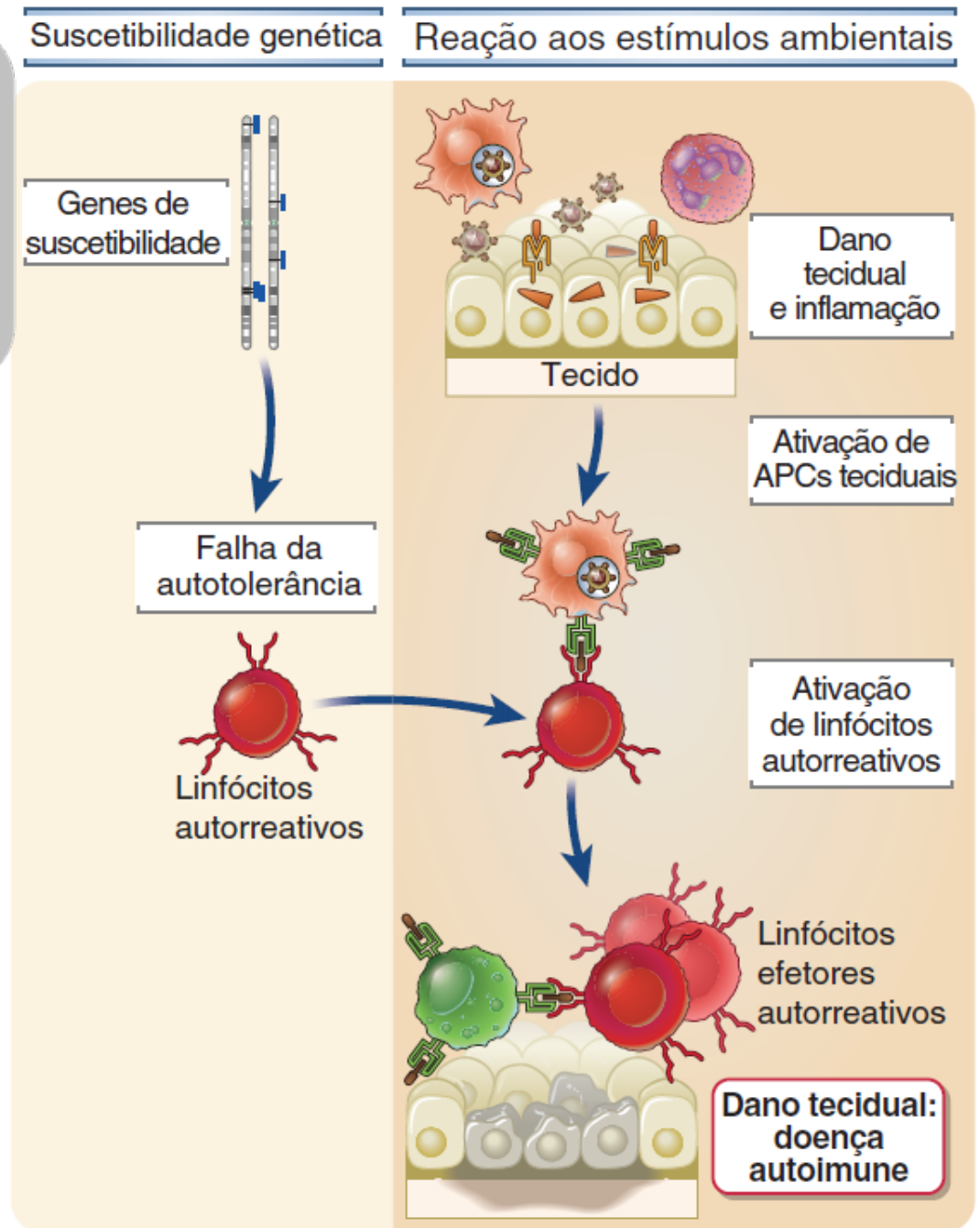
Denise Morais da Fonseca

Disciplina BMI0277

Instituto de Ciências Biomédicas - USP / 2019

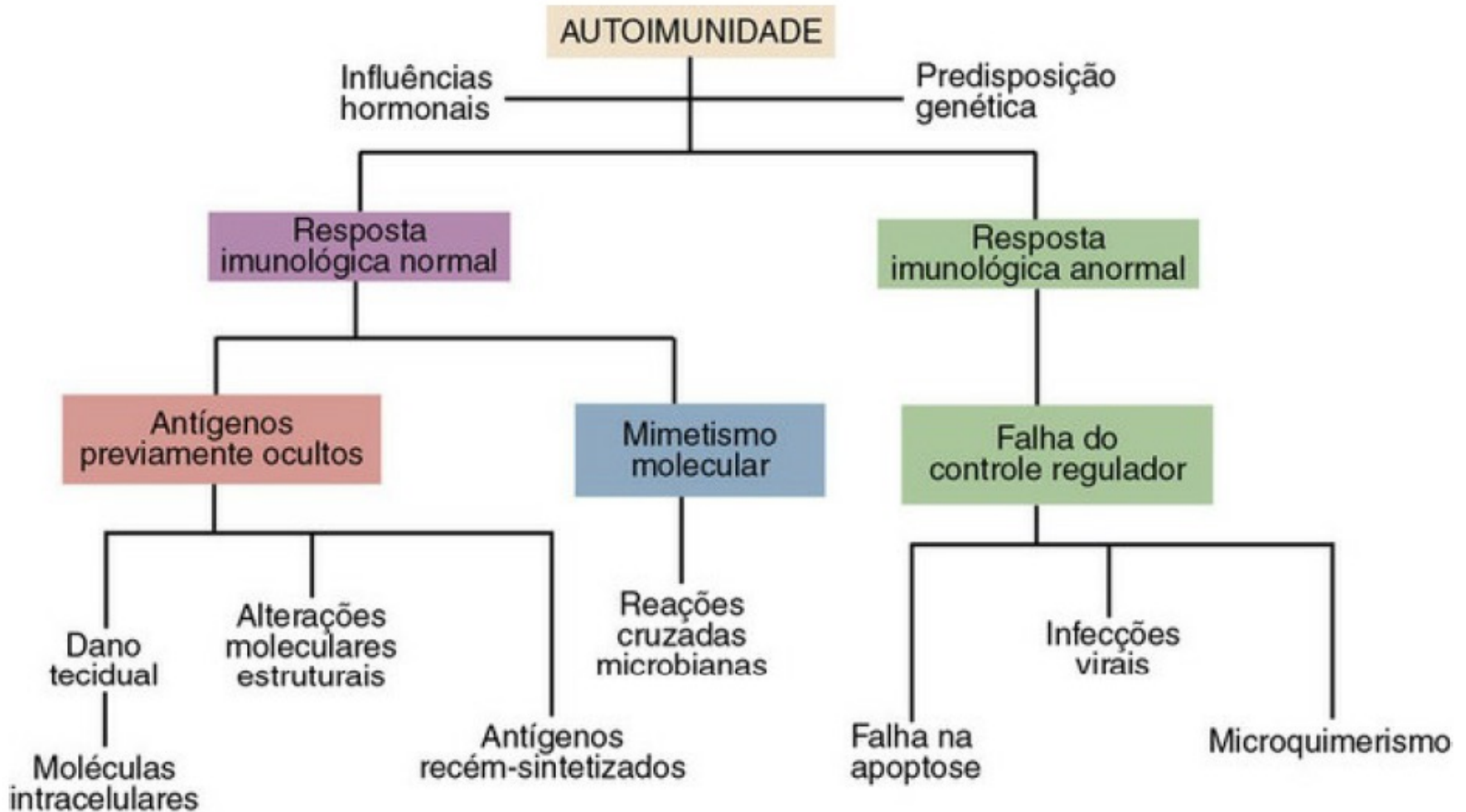
# Mecanismos Propostos para Desenvolvimento da Autoimunidade

- Quebra de tolerância
- Mecanismos mediado pela resposta imune adaptativa
- Mecanismos efetores = Reações de Hipersensibilidade

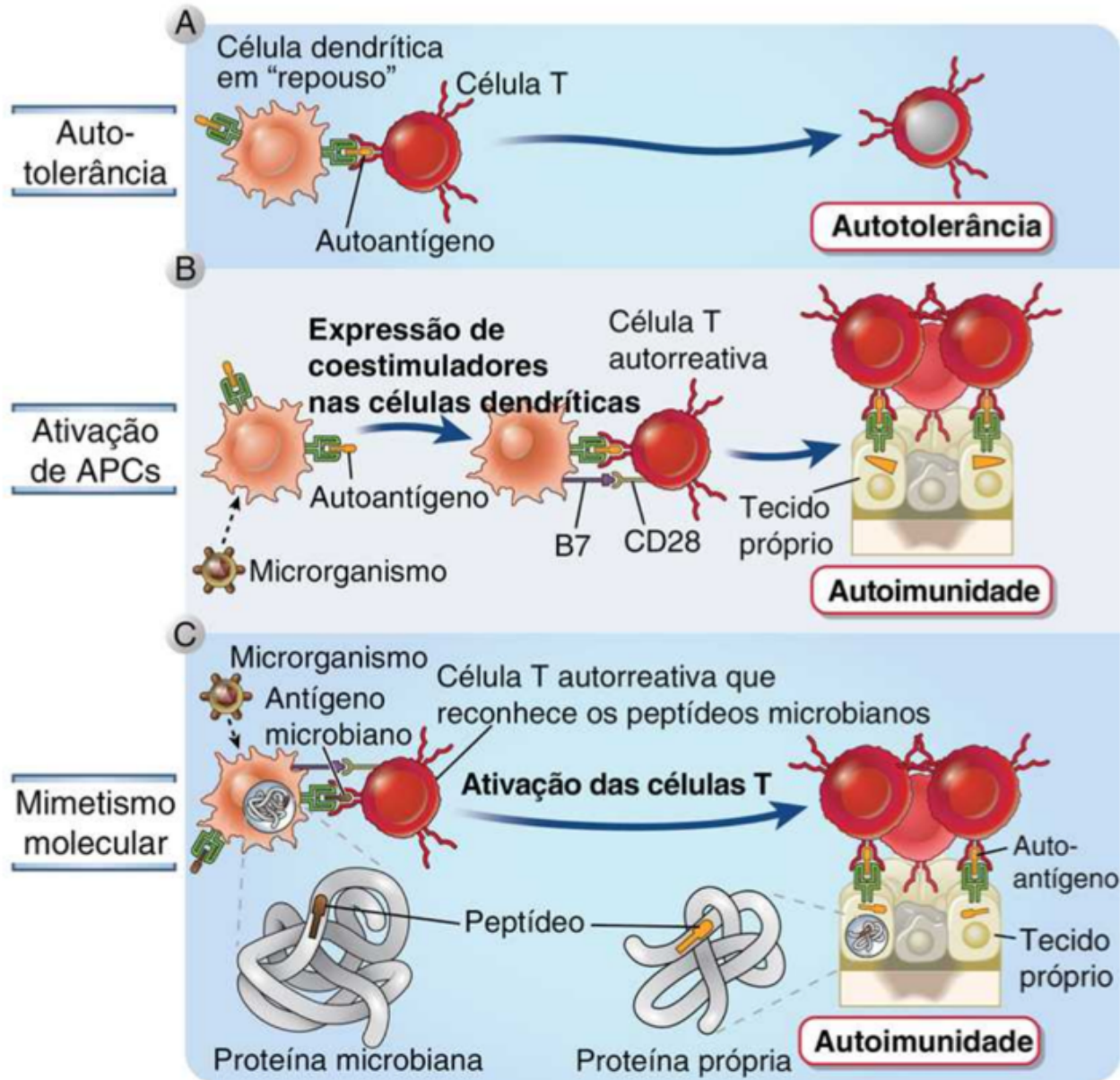




# Patogenia das Doenças Autoimunes



# Papel das infecções na predisposição à autoimunidade



# Fatores Genéticos

Associations of HLA serotype with susceptibility to autoimmune disease			
Disease	HLA allele	Relative risk	Sex ratio (♀:♂)
Ankylosing spondylitis	B27	87.4	0.3
Acute anterior uveitis	B27	10	<0.5
Goodpasture's syndrome	DR2	15.9	~1
Multiple sclerosis	DR2	4.8	10
Graves' disease	DR3	3.7	4-5
Myasthenia gravis	DR3	2.5	~1
Systemic lupus erythematosus	DR3	5.8	10-20
Type I insulin-dependent diabetes mellitus	DR3/DR4 heterozygote	~25	~1
Rheumatoid arthritis	DR4	4.2	3
Pemphigus vulgaris	DR4	14.4	~1
Hashimoto's thyroiditis	DR5	3.2	4-5

NOD2: Doença de Crohn  
 INSULINA (afeta expressão tímica)  
 COMPLEMENTO  
 Receptor FcγIIb  
 IL-10

Figure 13-20 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

## Exemplos de Mutações de Genes Únicos que Causam Doenças Autoimunes

Gene	Fenótipo do Camundongo Mutante ou Deficiente	Mecanismo de Falha de Tolerância	Doença Humana
<i>AIRE</i>	Destruição de órgãos endócrinos por anticorpos, linfócitos	Falha da tolerância central	APS
<i>C4</i>	LES	Remoção defeituosa de imunocomplexos; falha da tolerância de células B	LES
<i>CTLA4</i>	Linfoproliferação; infiltrados de células T em múltiplos órgãos; letal em 3-4 semanas	Função defeituosa de Tregs; falha na anergia de células T	Doença inflamatória sistêmica
<i>Fas/FasL</i>	Anti-DNA e outros autoanticorpos; nefrite mediada por imunocomplexos; artrite; linfoproliferação	Deleção defeituosa de células B autorreativas e células T CD4 <sup>+</sup>	ALPS
<i>FoxP3</i>	Infiltrados linfocíticos em múltiplos órgãos, fadiga	Deficiência de Treg funcionais	IPEX
<i>IL10, IL10R</i>	Enteropatia inflamatória	Controle defeituoso das respostas imunes de mucosa	Colite (mutações no IL10R)
<i>IL2, IL2R<math>\alpha</math>/<math>\beta</math></i>	Enteropatia inflamatória; autoanticorpos antieritrócitos e anti-DNA	Defeitos no desenvolvimento, sobrevivência ou função de Tregs	Nenhuma conhecida
<i>SHP1</i>	Múltiplos autoanticorpos	Falha na regulação negativa de células B	Nenhuma conhecida

Os papéis dessas mutações como causadoras de autoimunidade foram estabelecidos por doenças herdadas em humanos e em camundongos deficientes nesses genes. *AIRE*, Gene regulador autoimune; *ALPS*, síndrome linfoproliferativa autoimune; *APS*, síndrome poliendócrina autoimune; *IL-2*, interleucina-2; *IPEX*, desregulação imune, poliendocrinopatia e enteropatia ligada ao X; *LES*, lúpus eritematoso sistêmico, *SHP-1*, fosfatase contendo SH2, *Tregs*, células T reguladoras.



# Fatores Ambientais

**PIRATARIA**  
Uma atividade do século XVI floresce na África

**FAVELAS MURADAS**  
Como o Rio de Janeiro chegou a esse ponto

**JAPÃO**  
Os brasileiros que são ídolos do sumô

**GENÉTICA NÃO É DESTINO**

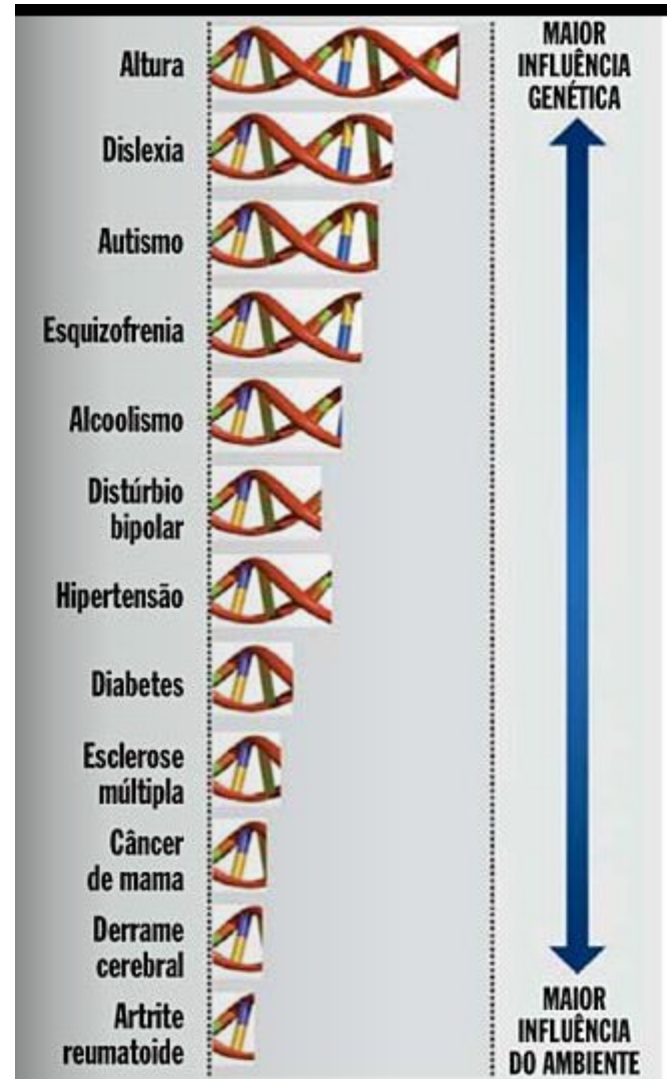
Essa descoberta deu início a uma revolução no diagnóstico, prevenção e tratamento de doenças

Revista VEJA  
Abril  
www.veja.com.br

Revista VEJA  
Edição 2109 - ano 42 - nº 16  
22 de abril de 2009

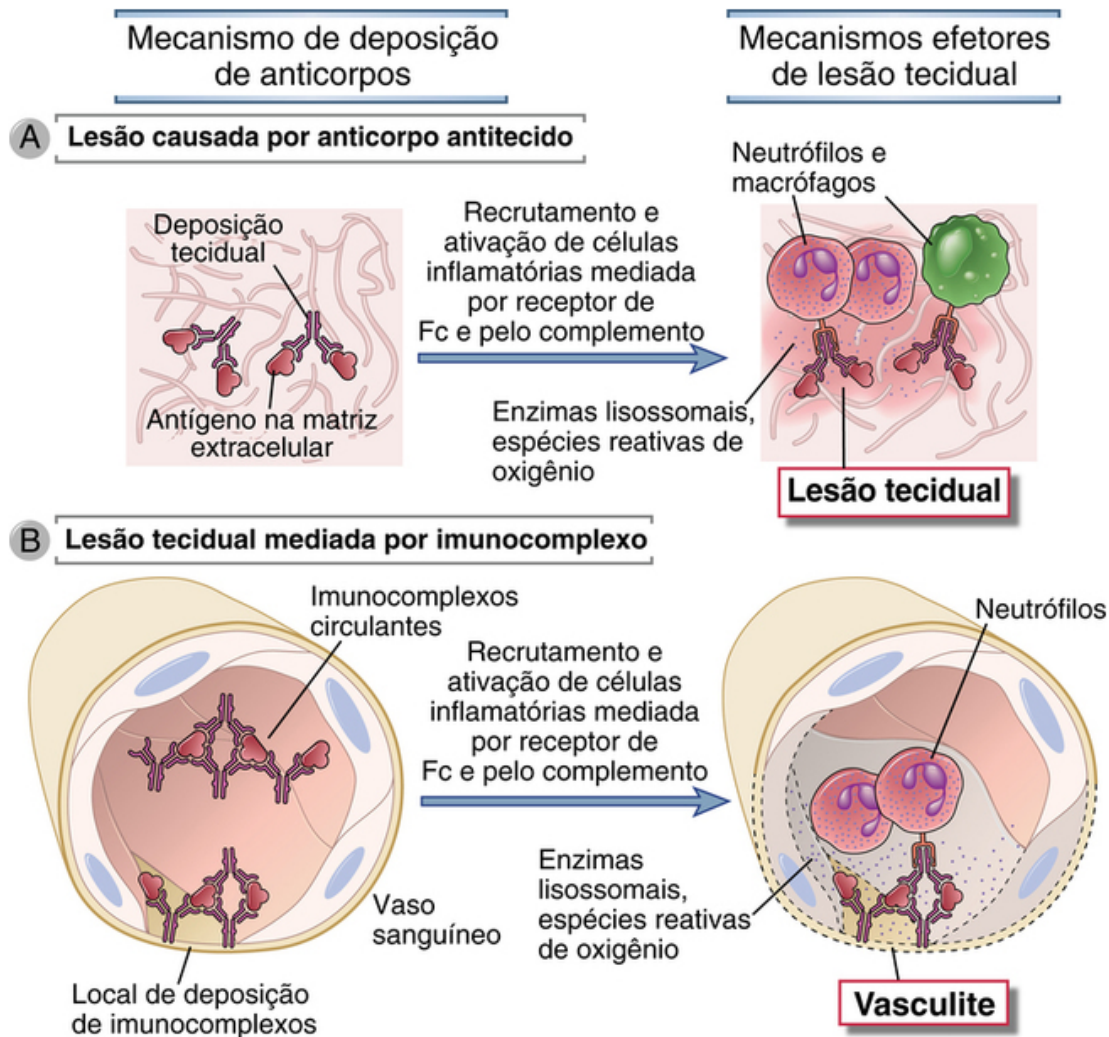
Revista VEJA  
CASSINANTE  
REVISTA VEJA

Bla e Branca, gêmeas univitelinas, campos de modo sincronizados: o DNA é idêntico. Mas, bem menos do que aparentam



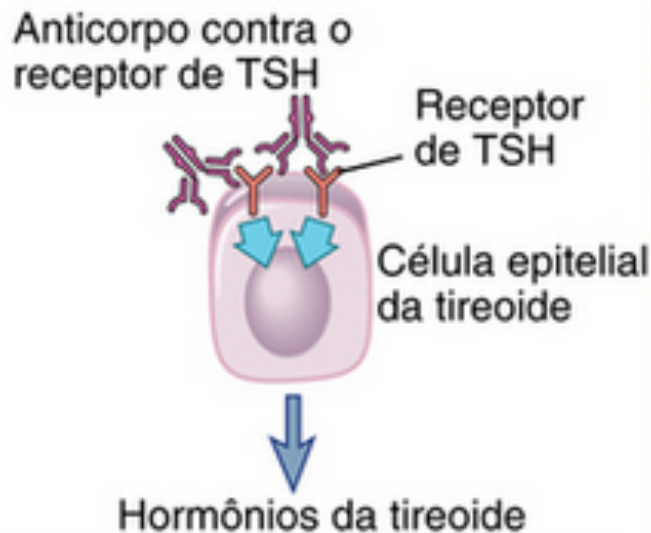


# Tipo de autoimunidade depende do mecanismo de lesão e do antígeno desencadeador



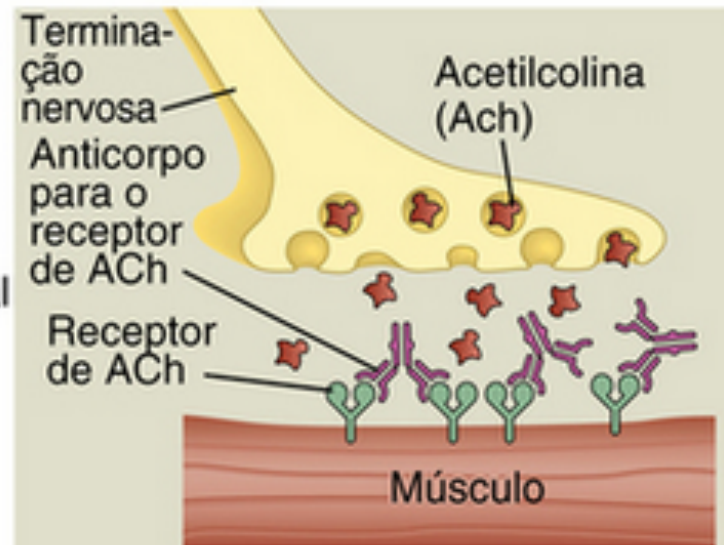
# Exemplos de Doenças Autoimunes

Respostas fisiológicas anormais sem lesão celular/tecidual



**Anticorpo estimula o receptor sem o ligante**

**Doença de Graves**



**Anticorpo inibe a ligação do ligante ao receptor**

**Miastenia gravis**

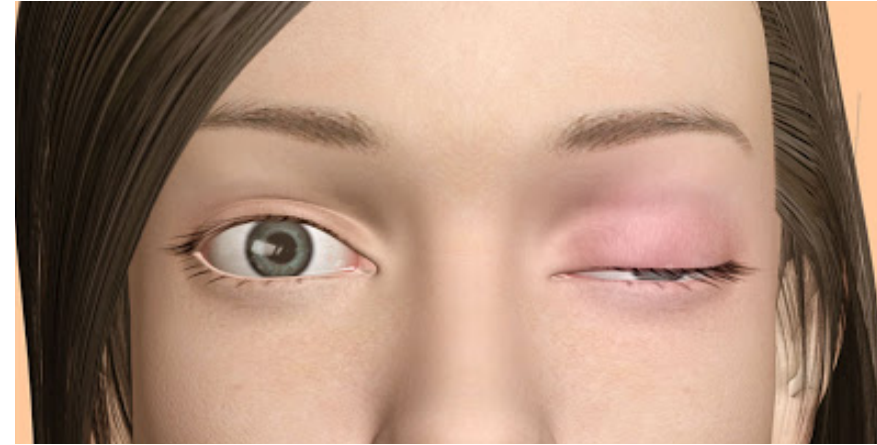
# Exemplos de Doenças Autoimunes

<https://metrohealth.net/healthwise/graves-ophthalmopathy/>



**Oftalmopatia associada à  
Doença de Graves**

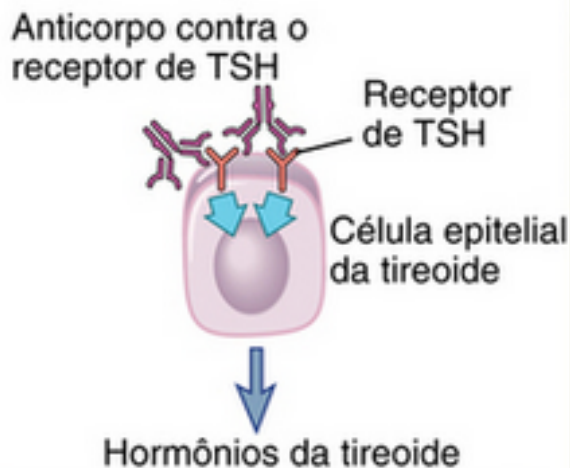
<https://plus.google.com/105383282360310191895/posts/7fAd7tocpcm>



**Ptose associada à  
Miastenia gravis**

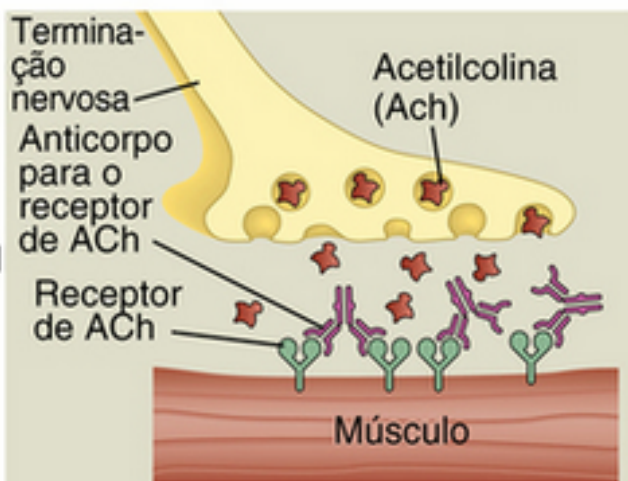
# Hipersensibilidade do tipo II Neutralizante e tipo II Inibitória

## C Respostas fisiológicas anormais sem lesão celular/tecidual



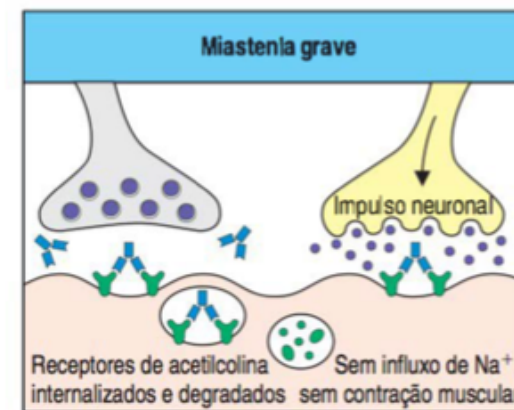
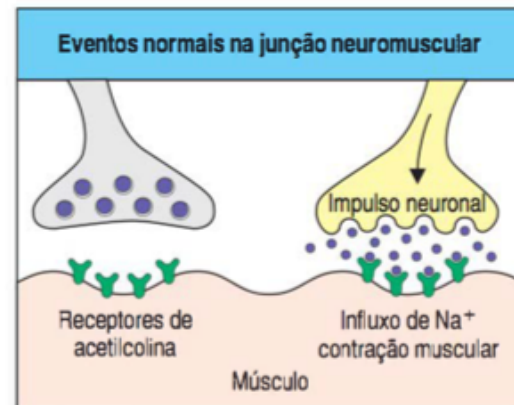
**Anticorpo estimula o receptor sem o ligante**

**Hipertireoidismo  
Doença de Graves**



**Anticorpo inibe a ligação do ligante ao receptor**

**Miastenia Grave**

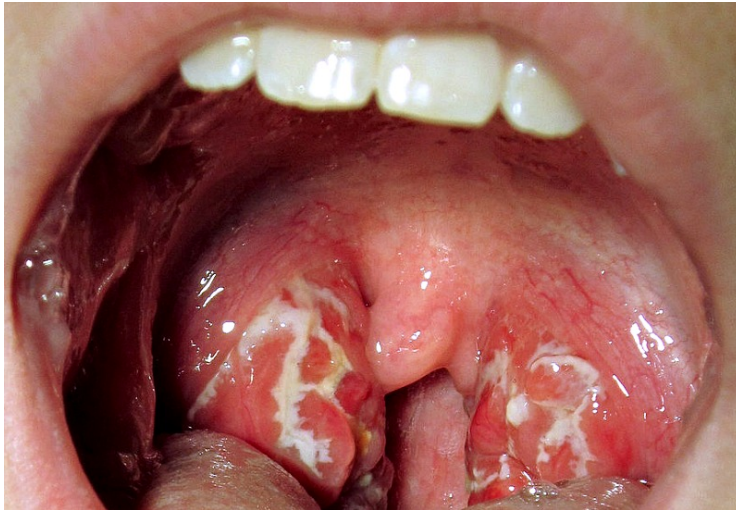


# Hipersensibilidade do tipo II Neutralizante e tipo II Inibitória

Doenças mediadas por autoanticorpos contra receptores de superfície celular		
Síndrome	Antígeno	Consequência
Doença de Graves	TSHR	Hipertireoidismo
Myasthenia grave	Receptor de acetilcolina	Fraqueza progressiva
Diabetes insulinoresistente (diabetes tipo 2)	Receptor de insulina (antagonista)	Hiperglicemia, cetoacidose
Hipoglicemia	Receptor de insulina (agonista)	Hipoglicemia
Urticária crônica	IgE ligada ao receptor ou receptor IgE (agonista)	Coceira persistente



# Exemplos de Doenças Autoimunes

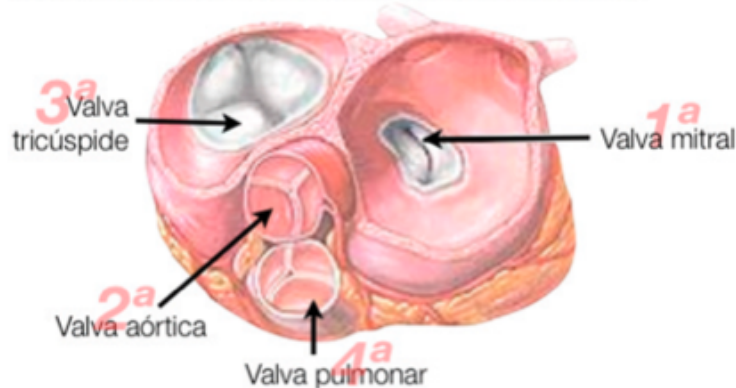


<https://healthworldnet.com/link-directory/top-4-more/autoimmune-conditions/rheumatic-fever.html>



<http://slideplayer.com/slide/3451523/>

Ordem do acometimento valvar na cardite reumática



**Febre Reumática**

<http://rsaude.com.br/paranavai/materia/febre-reumatica/13072>

**PÊNFIGO VULGAR**

Proteína de junção intercelular (desmossomos)

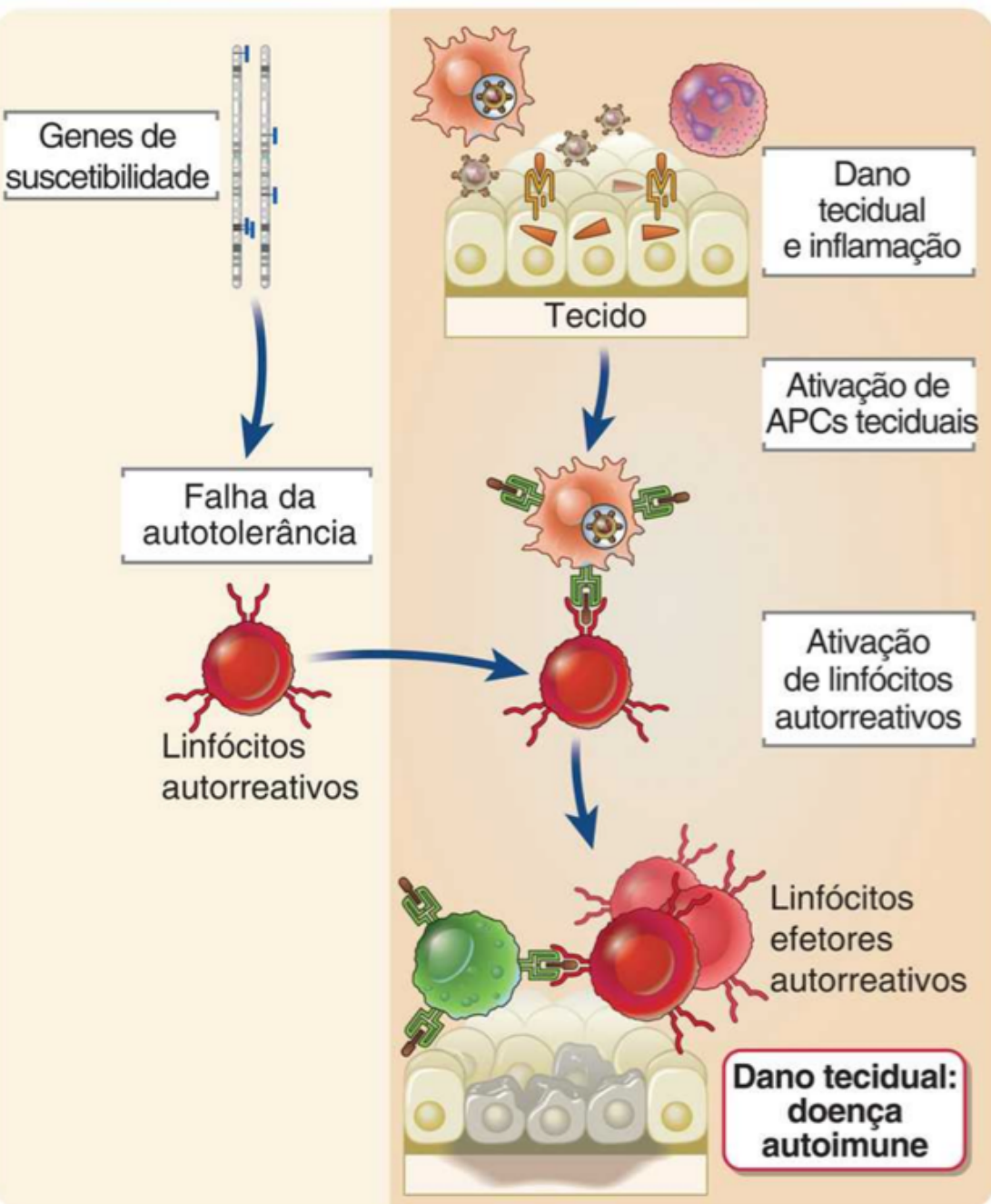
**FEBRE REUMÁTICA**

Reatividade Cruzada

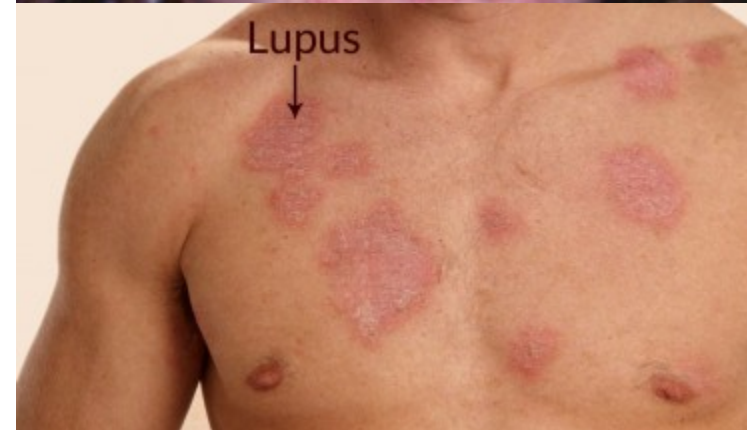
(*Streptococcus beta hemolítico*)

Suscetibilidade genética

Reação aos estímulos ambientais



**Cansaço, febre, dor nas articulações, feridas na pele e na boca, vermelhidão no rosto e dor no tórax**



<http://www.sintomasiniciais.com.br/lupus/>

**Lupus Eritematoso Sistêmico**

<b>Gene</b>	<b>Fenótipo do Camundongo Mutante ou Deficiente</b>	<b>Mecanismo de Falha de Tolerância</b>	<b>Doença Humana</b>
<i>AIRE</i>	Destruição de órgãos endócrinos por anticorpos, linfócitos	Falha da tolerância central	APS
<i>C4</i>	LES	Remoção defeituosa de imunocomplexos; falha da tolerância de células B	LES
<i>CTLA4</i>	Linfoproliferação; infiltrados de células T em múltiplos órgãos; letal em 3-4 semanas	Função defeituosa de Tregs; falha na anergia de células T	Doença inflamatória sistêmica
<i>Fas/FasL</i>	Anti-DNA e outros autoanticorpos; nefrite mediada por imunocomplexos; artrite; linfoproliferação	Deleção defeituosa de células B autorreativas e células T CD4 <sup>+</sup>	ALPS
<i>FoxP3</i>	Infiltrados linfocíticos em múltiplos órgãos, fadiga	Deficiência de Treg funcionais	IPEX
<i>IL10, IL10R</i>	Enteropatia inflamatória	Controle defeituoso das respostas imunes de mucosa	Colite (mutações no IL10R)
<i>IL2, IL2R<math>\alpha/\beta</math></i>	Enteropatia inflamatória; autoanticorpos antieritrócitos e anti-DNA	Defeitos no desenvolvimento, sobrevivência ou função de Tregs	Nenhuma conhecida
<i>SHP1</i>	Múltiplos autoanticorpos	Falha na regulação negativa de células B	Nenhuma conhecida

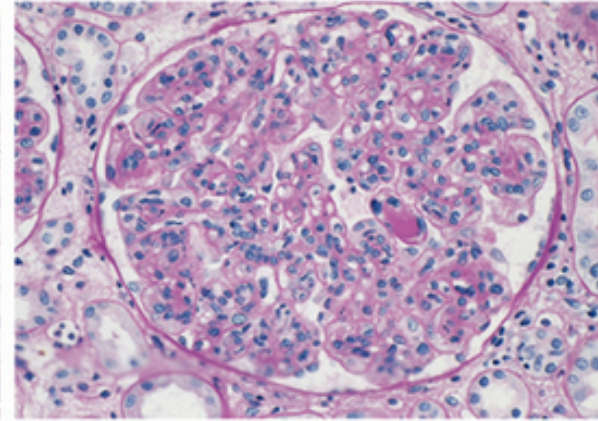
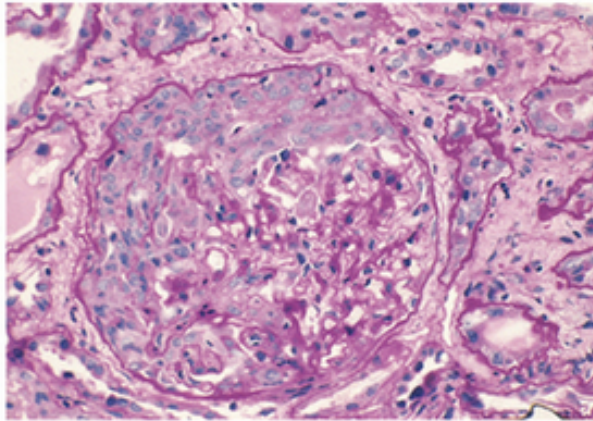


# Exemplos de Doenças Autoimunes

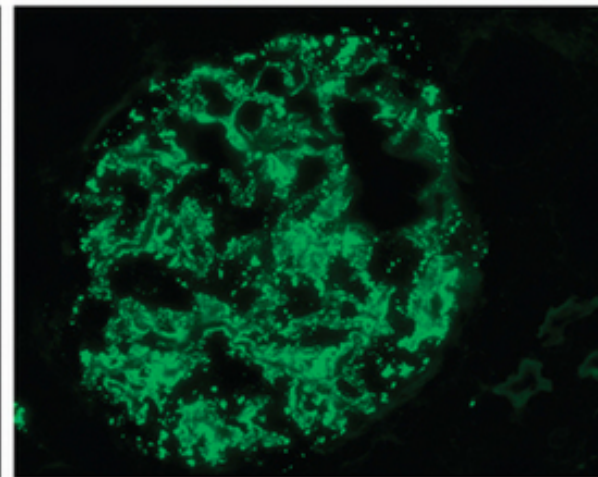
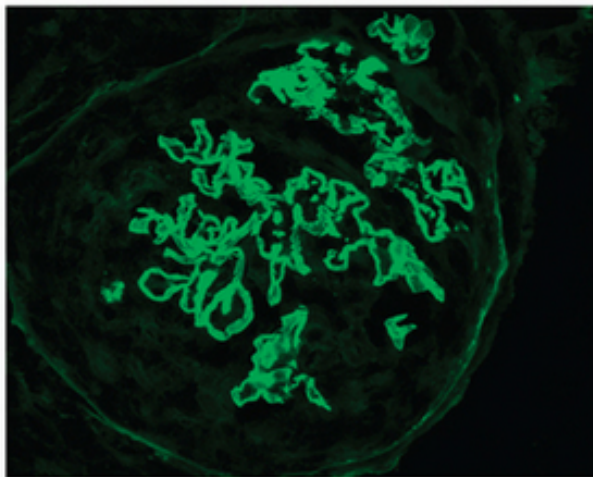
**A** Glomerulonefrite mediada por anticorpo antimembrana basal

**B** Glomerulonefrite mediada por imunocomplexo

Microscopia de luz



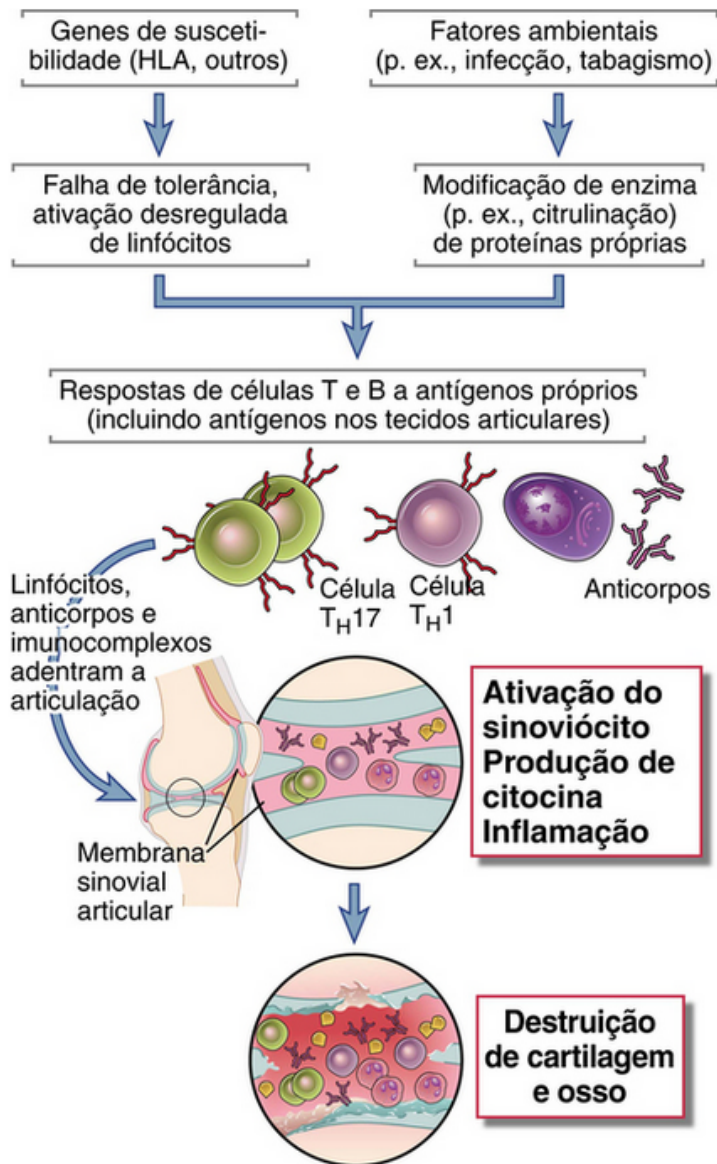
Imunofluorescência



Síndrome de Goodpasture

Lupus eritematoso sistêmico

# Exemplos de Doenças Autoimunes



**Artrite Reumatóide**



# Tratamentos

- Intervenções específicas: tiroxina, vitamina B12, inibidores da colinesterase
- Intervenções não-específicas:
  - analgésicos
  - imunoterapia
  - plasmaferese
  - anti-inflamatórios não esteroidais
  - corticóides: dexametasona
  - imunossupressores: ciclosporina
  - transplante

# **Imunodeficiências Primárias e Secundárias**

# Tópicos Essenciais da Aula

---

1. Compreender o que são as imunodeficiências e sua classificação
2. Conhecer as imunodeficiências primárias (congênitas) mais comuns e seus quadros clínicos indicativos
3. Conhecer as causas mais comuns de imunodeficiências secundárias (adquiridas)
4. Entender a fisiopatologia da infecção pelo HIV

# Imunodeficiências : Conceitos

---

**Imunodeficiências: defeitos genéticos ou adquiridos em um ou mais componentes do sistema imunológico**

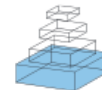
**IMUNODEFICIÊNCIAS CONGÊNITAS (PRIMÁRIAS)**

**IMUNODEFICIÊNCIAS ADQUIRIDAS (SECUNDÁRIAS)**

Classificação OMS, Clin. Exp. Immunol., 1995

**Consequências:**

- **Aumento da susceptibilidade a infecções**
- **Maior incidência de certos tipos de câncer (vírus oncogênicos)**
- **Clinicamente e patologicamente heterogêneas**
- **Em alguns casos estão associadas a um aumento na incidência de autoimunidades**



# Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency

**Waleed Al-Herz<sup>1,2</sup>, Aziz Bousfiha<sup>3</sup>, Jean-Laurent Casanova<sup>4,5</sup>, Talal Chatila<sup>6</sup>, Mary Ellen Conley<sup>4</sup>, Charlotte Cunningham-Rundles<sup>7</sup>, Amos Etzioni<sup>8</sup>, Jose Luis Franco<sup>9</sup>, H. Bobby Gaspar<sup>10\*</sup>, Steven M. Holland<sup>11</sup>, Christoph Klein<sup>12</sup>, Shigeaki Nonoyama<sup>13</sup>, Hans D. Ochs<sup>14</sup>, Erik Oksenhendler<sup>15,16</sup>, Capucine Picard<sup>5,17</sup>, Jennifer M. Puck<sup>18</sup>, Kate Sullivan<sup>19</sup> and Mimi L. K. Tang<sup>20,21,22</sup>**

- 1) Imunodeficiências combinadas
- 2) Imunodeficiências combinadas com características ou síndromes associadas
- 3) Deficiências predominantemente de anticorpos
- 4) Doenças de desregulação imune
- 5) Defeitos congênitos de função ou número de fagócitos ou ambos
- 6) Defeitos na imunidade inata
- 7) Desordens autoinflamatórias
- 8) Deficiências do complemento
- 9) Fenocópias de imunodeficiências primárias (mutações somáticas)



# Imunodeficiências Primárias

**Quando suspeitar? Sinais de alerta na criança, adaptados para o nosso meio:**

1. Duas ou mais **pneumonias** no último ano
2. Oito ou mais novas **otites** no último ano
3. **Estomatites** de repetição ou **monilíase** por mais de dois meses
4. Abscessos de repetição ou **ectima**
5. Um episódio de infecção sistêmica grave (**meningite, osteoartrite, septicemia**)
6. **Infecções intestinais de repetição / diarréia crônica**
7. **Asma grave, Doença do colágeno ou Doença auto-imune**
8. Efeito adverso ao **BCG** e/ou infecção por **micobactéria**
9. **Fenótipo clínico sugestivo** de síndrome associada a Imunodeficiência
10. **História familiar** de imunodeficiência



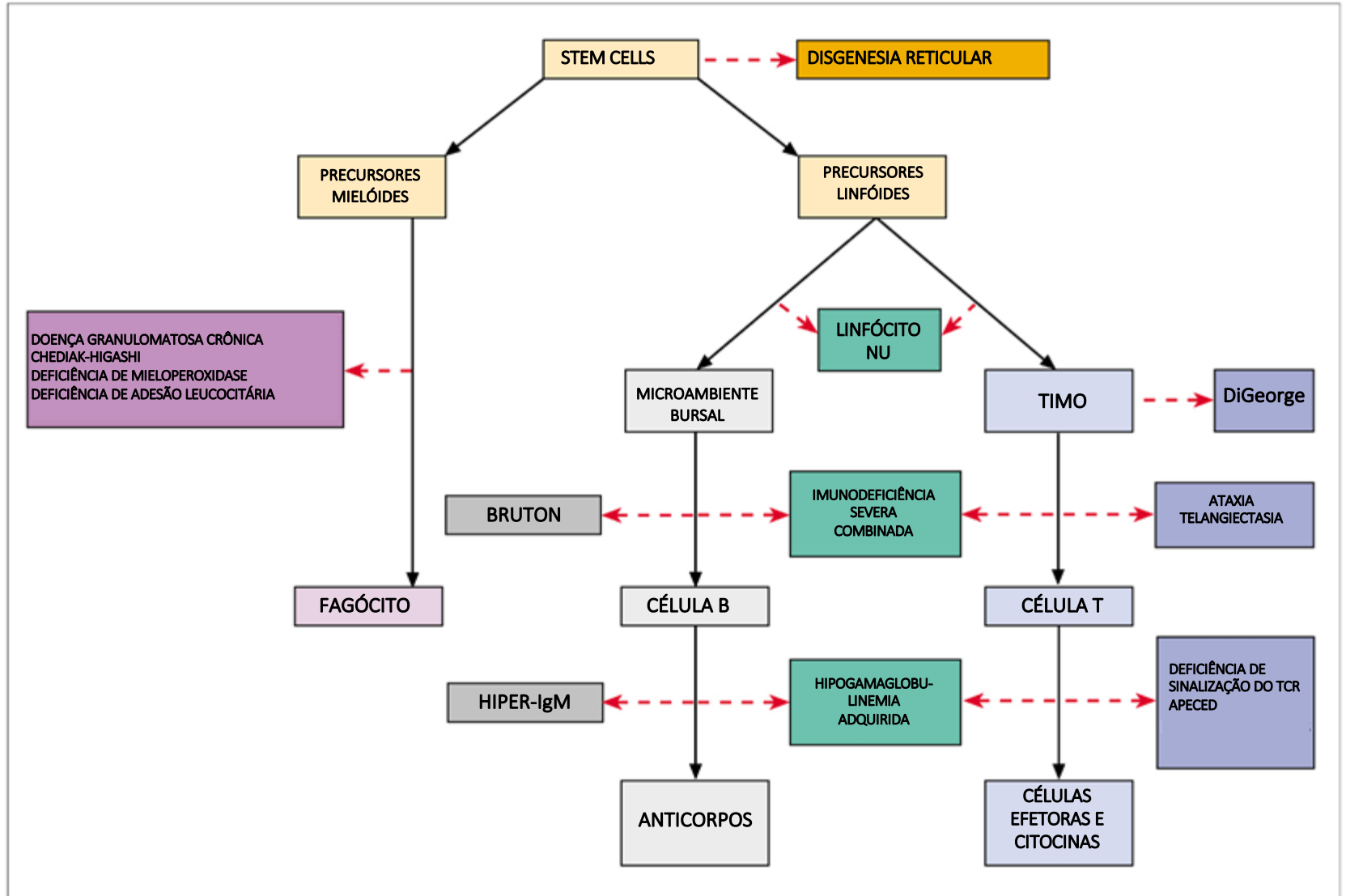
# Imunodeficiências Primárias

**Quando suspeitar? Sinais de alerta no adulto, adaptados para o nosso meio:**

1. Duas ou mais novas **otites** no período de 1 ano
2. Duas ou mais novas **sinusites no período de 1 ano** na ausência de alergia
3. **Uma pneumonia por ano por mais de 1 ano**
4. **Diarréia crônica com perda de peso**
5. **Infecções virais de repetição** (resfriados, herpes, verrugas, condiloma)
6. **Uso de antibiótico intravenoso de repetição** para tratar infecção
7. **Abscessos profundos** de repetição na pele ou órgãos internos
8. **Monilíase persistente** ou infecção fúngica na pele ou qualquer lugar
9. **Infecção por Mycobacterium tuberculosis ou atípica**
10. **História familiar** de imunodeficiência



# Como as imunodeficiências afetam o sistema imune

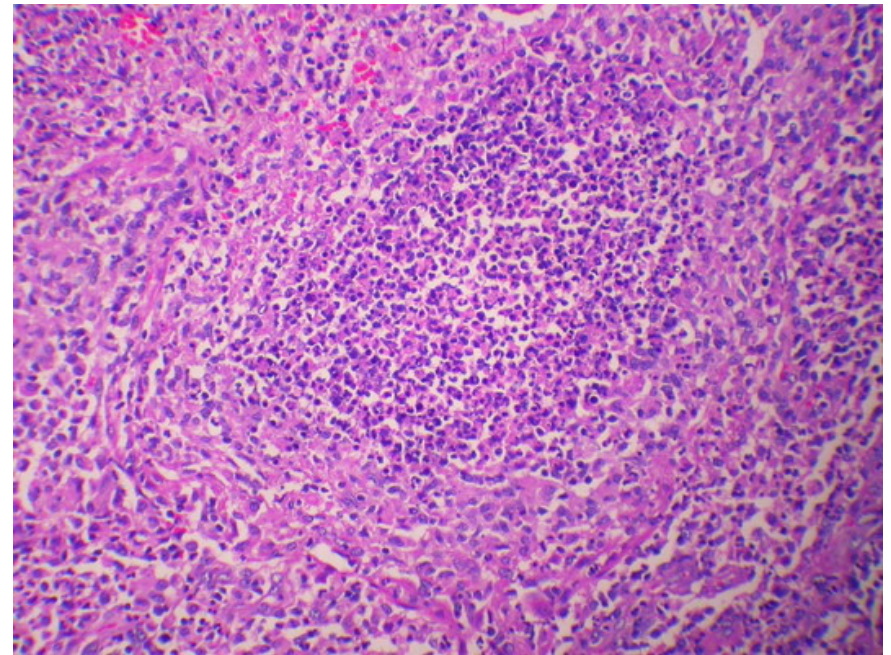
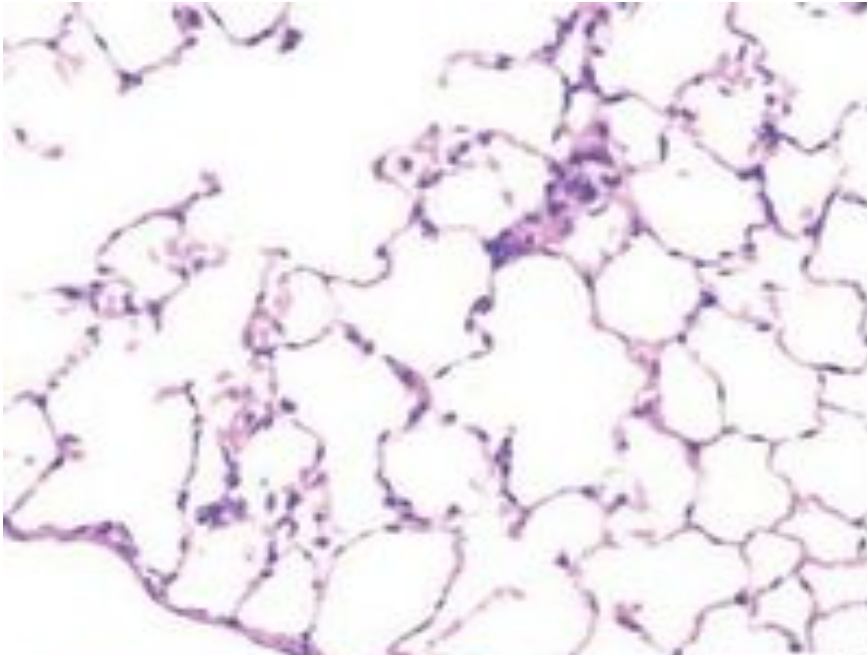


# Distúrbios Congênitos da Imunidade Inata

## Doença Granulomatosa Crônica

---

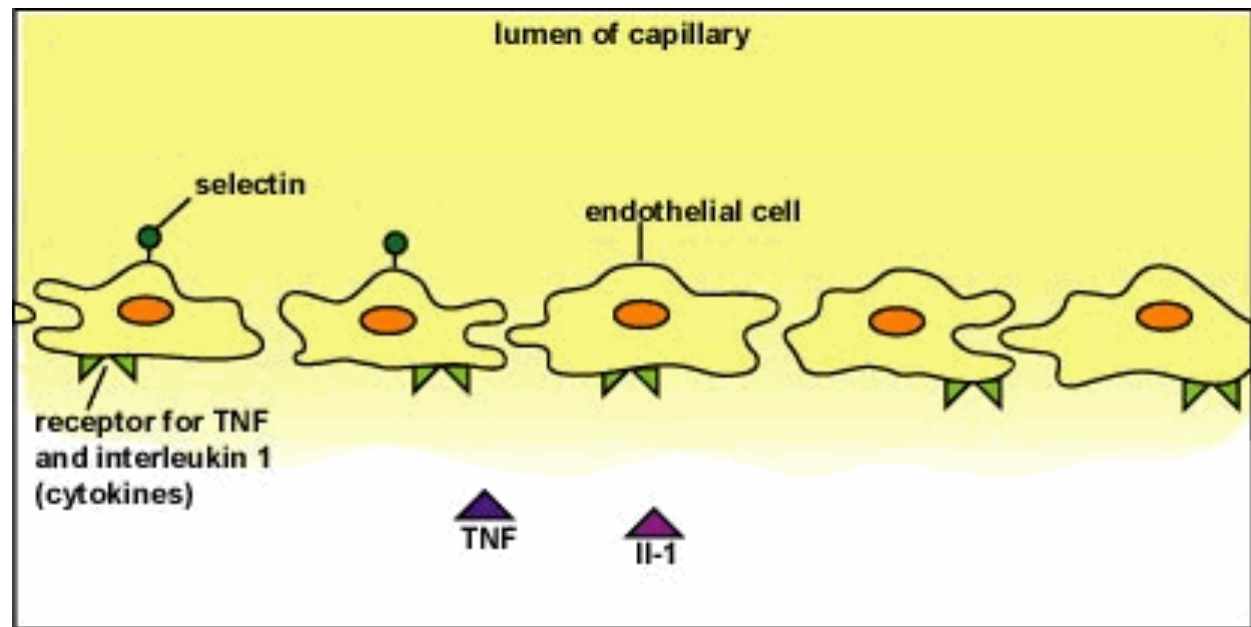
- Afeta 1 a cada 200.000 indivíduos (prevalência mundial)
- Mutações nos genes da NADPH oxidase de fagócitos (phox)
- 2/3 ligada ao X (phox-91) – 1/3 autossômica recessiva (vários genes)
- Tratamentos: antibióticos, antifúngicos, imunoterapia (IFN- $\gamma$ ), transplante de medula óssea, terapia gênica (?)



# Distúrbios Congênitos da Imunidade Inata

## Deficiência de Adesão Leucocitária em Humanos

- LAD “clássica” ou tipo 1 (LAD-1): defeito no gene CD18 ( $\beta 2$  integrinas) que codifica LFA-1, Mac-1 e ep150,95
- LAD tipo 2 (LAD-2): defeito no gene transportador de fucose – ausência de sialil Lewis X, um ligante de E-selectinas e P-selectinas do endotélio
- LAD tipo 3 (LAD-3): defeito na sinalização de ativação da integrina para o estado de alta afinidade (aumento de sangramento por disfunção de integrinas das plaquetas)
- Tratamentos: antibióticos, transfusão de leucócitos, transplante de medula óssea, terapia gênica (?)



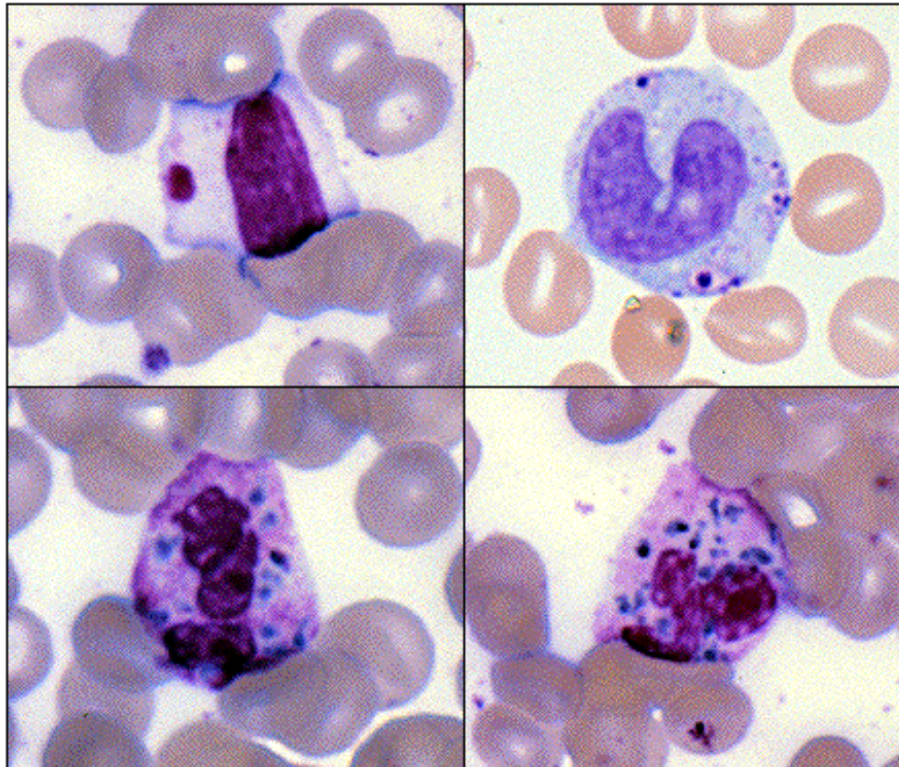


# Distúrbios Congênitos da Imunidade Inata

## Síndrome de Chediak-Higashi em Humanos

---

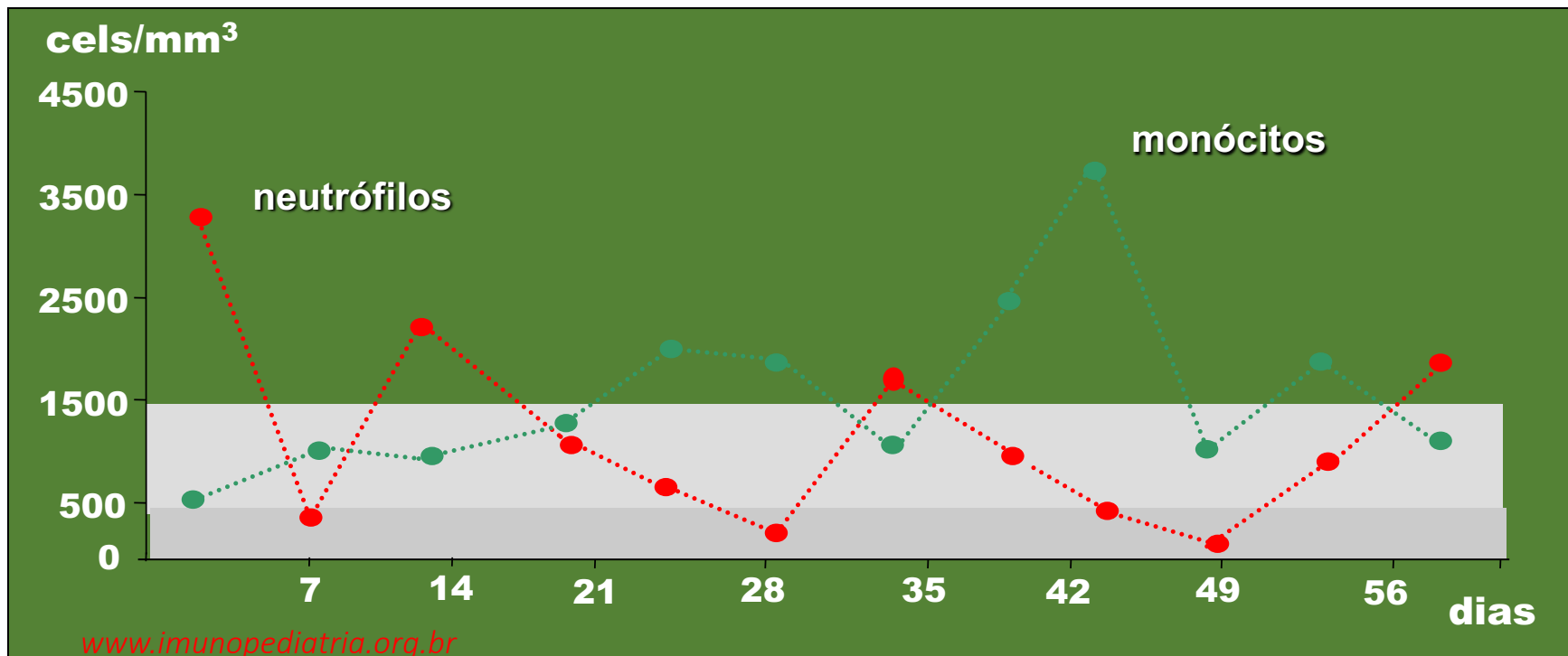
- Mutação na proteína LYST que regula o tráfego de lisossomos
- Afeta neutrófilos, macrófagos, células NK e CTL
- Tratamentos: antibióticos e antivirais (sintomático), transplante de medula óssea, terapia gênica (?)



# Distúrbios Congênitos da Imunidade Inata

## Neutropenia Cíclica em Humanos

- Variação cíclica (em geral 21 dias) no número de neutrófilos do sangue
- Interrupção periódica da produção, diminuição da sobrevivência dos progenitores mielóides (apoptose)
- Mutação na enzima da elastase do neutrófilo (ELA2)
- Tratamentos: antibióticos, G-CSF (molgramostima), GM-CSF(leucocitim), transplante de medula óssea, terapia gênica (?)



# Distúrbios Congênitos da Imunidade Inata

## Deficiências do Sistema Complemento

Componente defeituoso	Doença Associada	Mecanismo	Observação
C1	Lúpus eritematoso sistêmico	Falha na eliminação de imunocomplexos circulantes e de corpos apoptóticos contendo DNA fragmentado	
C2	Lúpus eritematoso sistêmico	Falha na eliminação de imunocomplexos circulantes e de corpos apoptóticos contendo DNA fragmentado	Deficiência do complemento mais comum
C3	Infecções por bactérias piogênicas	Falha na opsonização, fagocitose e destruição de microrganismos	
C4	Lúpus eritematoso sistêmico	Falha na eliminação de imunocomplexos circulantes e de corpos apoptóticos contendo DNA fragmentado	
C5-C9	Infecção por <i>Neisseria</i> spp.	Bactérias sensíveis à ação do MAC	1: 2.000.000 (indivíduos normais) 1:200 (deficiência de MAC)

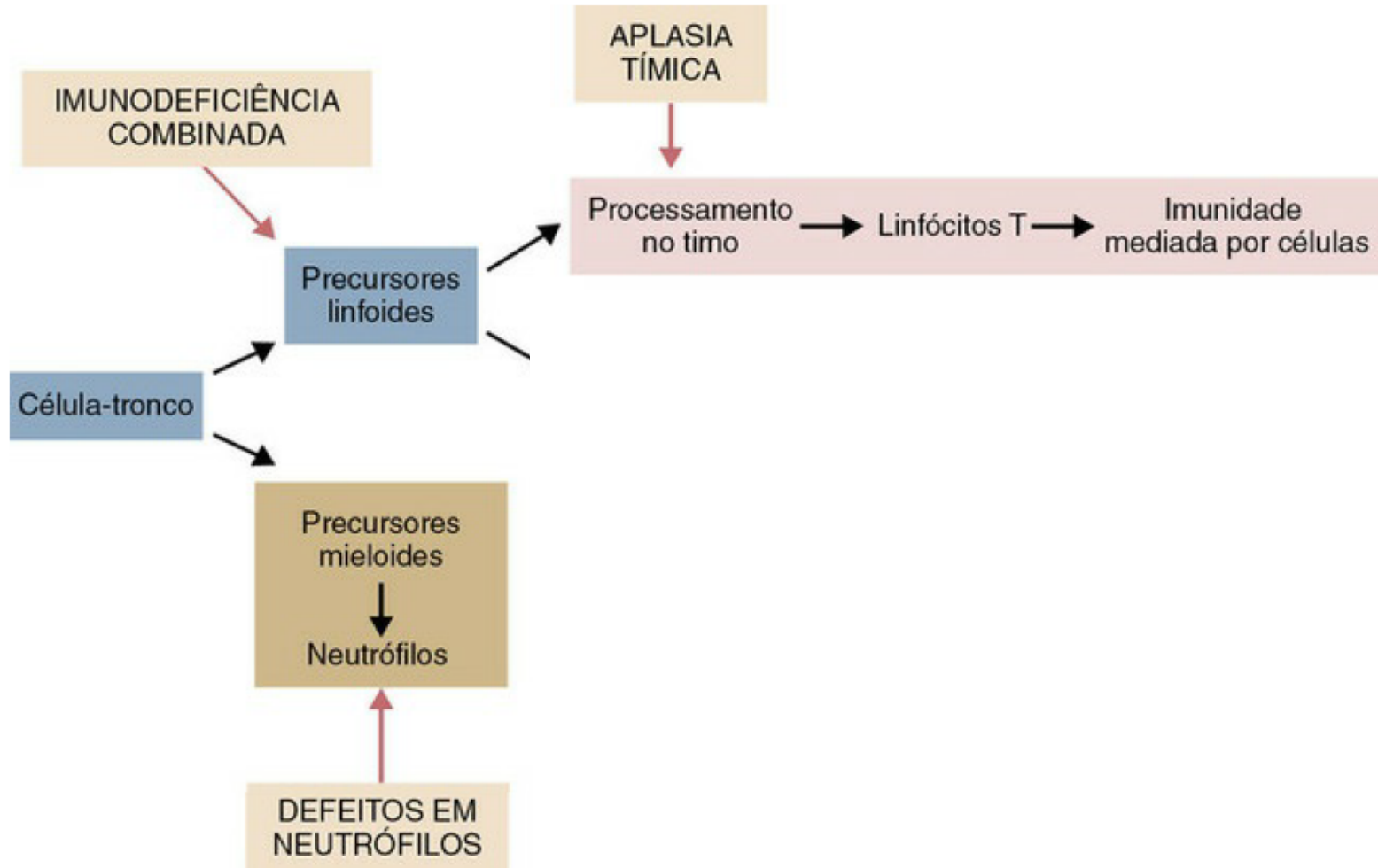
# Distúrbios Congênitos da Imunidade Inata

## Deficiências do Sistema Complemento

Componente defeituoso	Doença Associada	Mecanismo	Observação
Properdina	Infecções por bactérias piogênicas	Falha na opsonização, fagocitose e destruição de microrganismos	
Fator D	Infecções por bactérias piogênicas	Falha na opsonização, fagocitose e destruição de microrganismos	
C1 INH	Angioedema hereditário	Ativação desregulada do complemento por falha da dissociação de C1r/C1s de C1q, subproduto de C2 induz edema generalizado	Inibidor de serinoprotease
DAF	Ativação desregulada do complemento	Falha da dissociação das C3-convertases (C4b2a e C3bBb)	
Fator I	Infecções por bactérias piogênicas	Falha na clivagem de C3b e C4b, formação descontrolada de C3 convertase	Serinoprotease
Fator H	Glomerulonefrite	Excesso de ativação da via alternativa, eliminação inadequada de imunocomplexos	

# Distúrbios Congênitos da Imunidade Adaptativa

## Pontos de Bloqueio





**Características das Imunodeficiências que Afetam os Linfócitos T e B**

Característica	Deficiência da Célula B	Deficiência da Célula T
Susceptibilidade à infecção	Bactérias piogênicas (otite, pneumonia, meningite, osteomielite), bactérias entéricas e vírus, alguns parasitas	<i>Pneumocystis jiroveci</i> , muitos vírus, micobactérias atípicas, fungos
Níveis séricos de Ig	Reduzido	Normal ou reduzido
Reações de DTH a antígenos comuns	Normal	Reduzida
Morfologia de tecidos linfoides	Folículos e centros germinativos (zonas de células B) ausentes ou reduzidos	Folículos geralmente normais, regiões corticais parafoliculares (zonas de células T) podem estar reduzidas

DTH, Hipersensibilidade do tipo tardio.

# Distúrbios Congênitos da Imunidade Adaptativa

## Imunodeficiência Combinada Severa (SCID)

---

### ➤ Defeitos em células T ou células T e B

◆ **Disgenesia Reticular: mais grave, rara e de razão desconhecida**

◆ **SCID ligada ao X: 45-50% casos**

- Defeito na cadeia  $\gamma$ c do receptor de IL-2, IL-4, IL-7, IL-9 e IL-15
- Filhos de mães portadoras

◆ **SCID autossômica: variedade de situações**

- Mutações na cadeia  $\alpha$  do receptor da IL-7
- Adenosina desaminase (ADA): metaboliza adenosina e 2'-desoxiadenosina em inosina e 2'-desoxinosina
- Purina nucleosídeo fosforilase (PNP): cataboliza conversão de inosina em hipoxantina e guanina em guanina
- Mutações em RAG-1 ou RAG-2: maquinaria de recombinação afetada
- **Síndrome DiGeorge**

# Distúrbios Congênitos da Imunidade Adaptativa

## Imunodeficiência Combinada Severa (SCID)

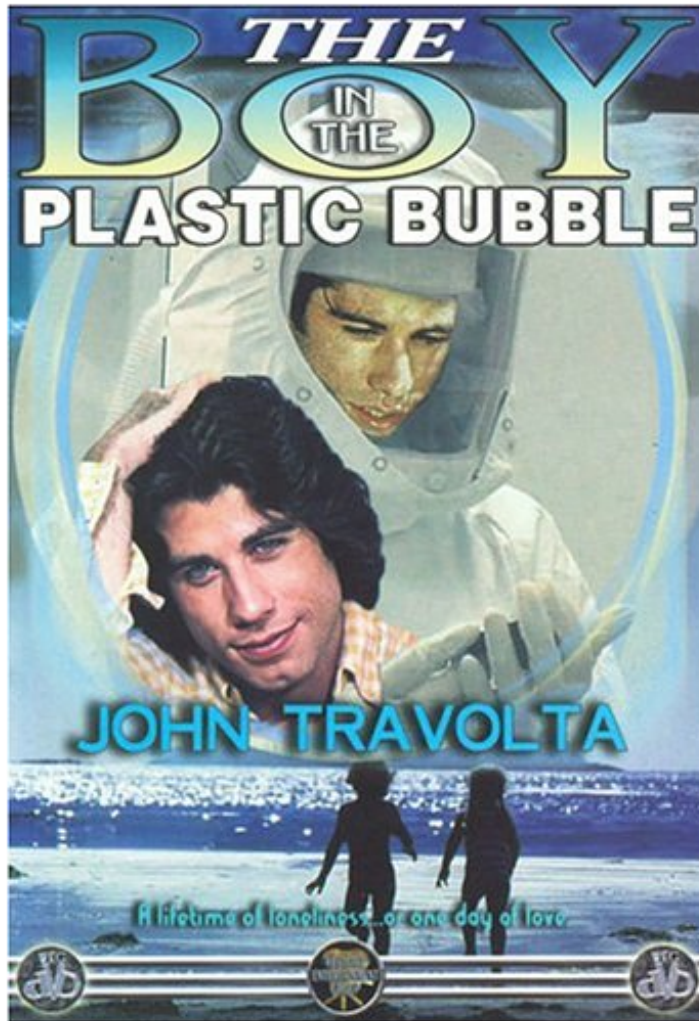


**David Vetter - “Bubble Boy”  
(1971-1984)**

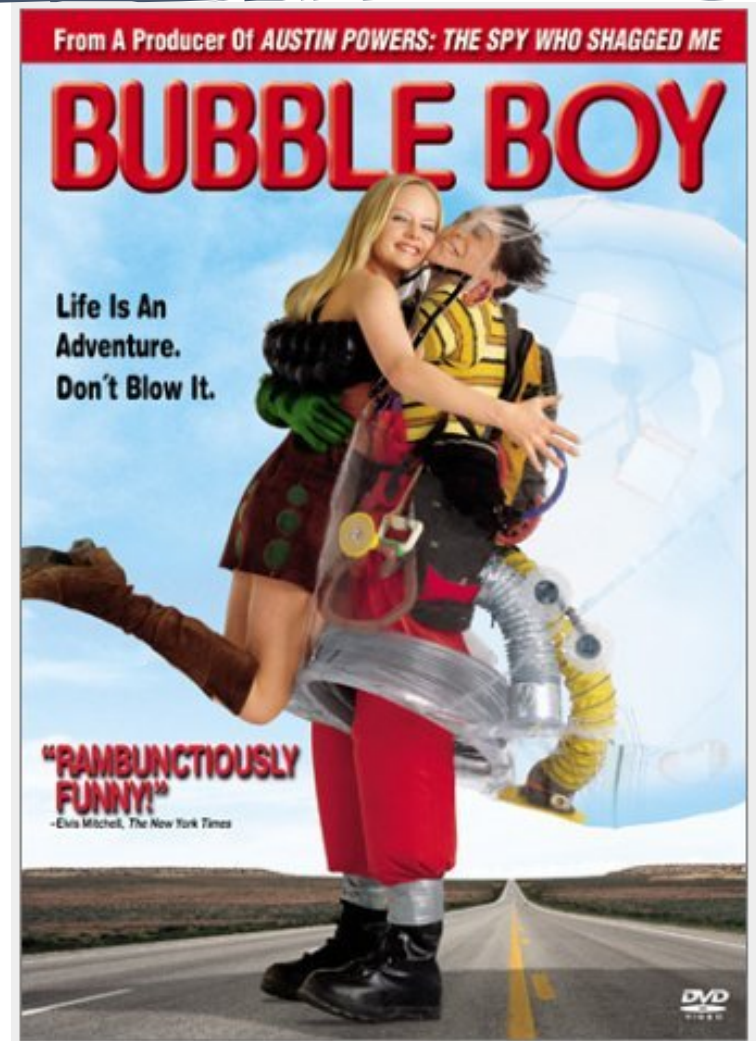


# Distúrbios Congênitos da Imunidade Adaptativa

## Imunodeficiência Combinada Severa (SCID)



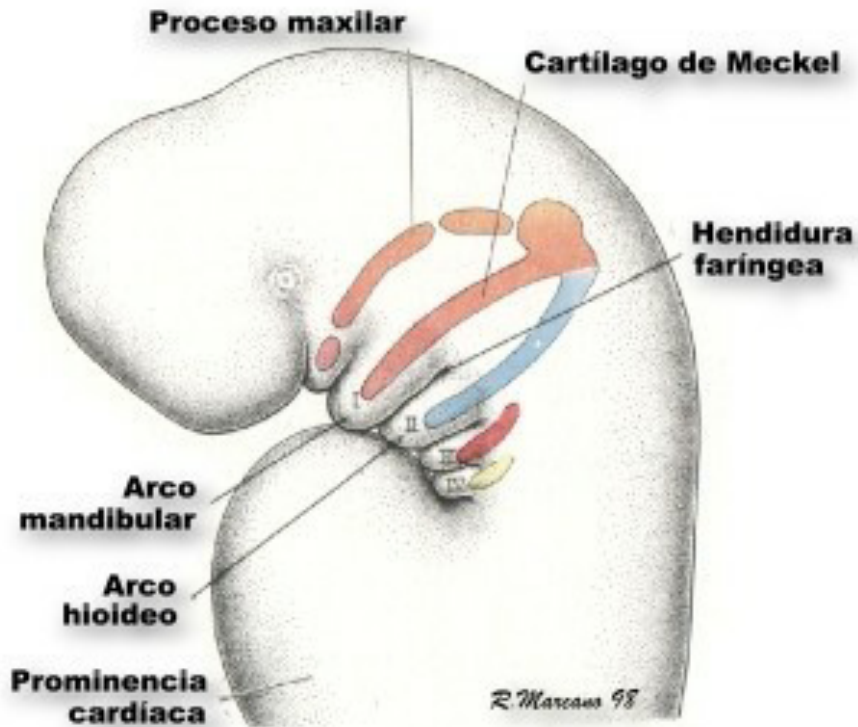
**O Menino da Bolha de Plástico  
(John Travolta – 1976)**



**Jimmy Bolha  
(Jake Gyllenhaal - 2001)**

# Distúrbios Congênitos da Imunidade Adaptativa

## Síndrome DiGeorge



Outros nomes:

- Síndrome da deleção 22q11.2
- Síndrome velocardiofacial
- Síndrome de Shprintzen
- CATCH 22
- Síndrome DiGeorge-Nezelof

Falha de desenvolvimento do Timo  
Apenas linfócitos T  
Meninos e meninas



# Distúrbios Congênitos da Imunidade Adaptativa

## Imunodeficiência Combinada Severa (SCID)

---

- SCID LIGADA AO X (X-SCID, X-Linked SCID)
- IMUNODEFICIENCIA COMBINADA SEVERA 1 (SCID1)
- INTERLEUKIN 2 RECEPTOR, GAMMA; IL2RG
- ADENOSINE DEAMINASE; ADA
- JANUS KINASE 3; JAK3 SCID
- NUCLEOSIDE PHOSPHORYLASE; NP
- INTERLEUKIN 7 RECEPTOR; IL7R SCID
- ZETA-CHAIN-ASSOCIATED PROTEIN KINASE; ZAP70 SCID
- SEVERE COMBINED IMMUNODEFICIENCY, AUTOSOMAL RECESSIVE, T-NEGATIVE/B-POSITIVE TYPE
- BARE LYMPHOCYTE SYNDROME, TYPE II
- SEVERE COMBINED IMMUNODEFICIENCY, B CELL-NEGATIVE
- RECOMBINATION-ACTIVATING GENE 1; RAG1
- RECOMBINATION-ACTIVATING GENE 2; RAG2
- SEVERE COMBINED IMMUNODEFICIENCY, ATYPICAL
- IMMUNE DEFECT DUE TO ABSENCE OF THYMUS, DIGEORGE-NEZELOF SYNDROME

# Distúrbios Congênitos da Imunidade Adaptativa

## Imunodeficiência Combinada Severa (SCID)

---

- SCID LIGADA AO X (X-SCID, X-Linked SCID)
- IMUNODEFICIENCIA COMBINADA SEVERA 1 (SCID1)
- INTERLEUKIN 2 RECEPTOR, GAMMA; IL2RG
- ADENOSINE DEAMINASE; ADA
- JANUS KINASE 3; JAK3 SCID
- NUCLEOSIDE PHOSPHORYLASE; NP
- INTERLEUKIN 7 RECEPTOR; IL7R SCID
- ZETA-CHAIN-ASSOCIATED PROTEIN KINASE; ZAP70 SCID
- SEVERE COMBINED IMMUNODEFICIENCY, AUTOSOMAL RECESSIVE, T-NEGATIVE/B-POSITIVE TYPE
- BARE LYMPHOCYTE SYNDROME, TYPE II
- SEVERE COMBINED IMMUNODEFICIENCY, B CELL-NEGATIVE
- RECOMBINATION-ACTIVATING GENE 1; RAG1
- RECOMBINATION-ACTIVATING GENE 2; RAG2
- SEVERE COMBINED IMMUNODEFICIENCY, ATYPICAL
- IMMUNE DEFECT DUE TO ABSENCE OF THYMUS, DIGEORGE-NEZELOF SYNDROME

# Distúrbios Congênitos da Imunidade Adaptativa

## Camundongos 'nude'

---



# Distúrbios Congênitos da Imunidade Adaptativa

## Outras Deficiências de Células T

---

- ✦ Deficiência de TAP1 ou TAP2: MHC classe I
- ✦ Deficiência de CIITA: MHC classe II
- ✦ Deficiência de IL-12 e/ou IFN- $\gamma$ : resposta celular
- ✦ Deficiência de NF- $\kappa$ B
- ✦ Deficiência de receptores do tipo Toll (indiretamente)

# Distúrbios Congênitos da Imunidade Adaptativa

## Imunodeficiências de Células B

---

### ➤ Defeitos em células B

#### ◆ Agamaglobulinemia

- Ligada ao X: Btk atua na sinalização do pré-BCR
- Mutações na cadeia  $\mu$

#### ◆ Hipogamaglobulinemia variável comum

- Adquirida na 2a. ou 3a. década de vida
- Todas as imunoglobulinas declinam
- Causa desconhecida

#### ◆ Deficiências Seletivas dos Isotipos

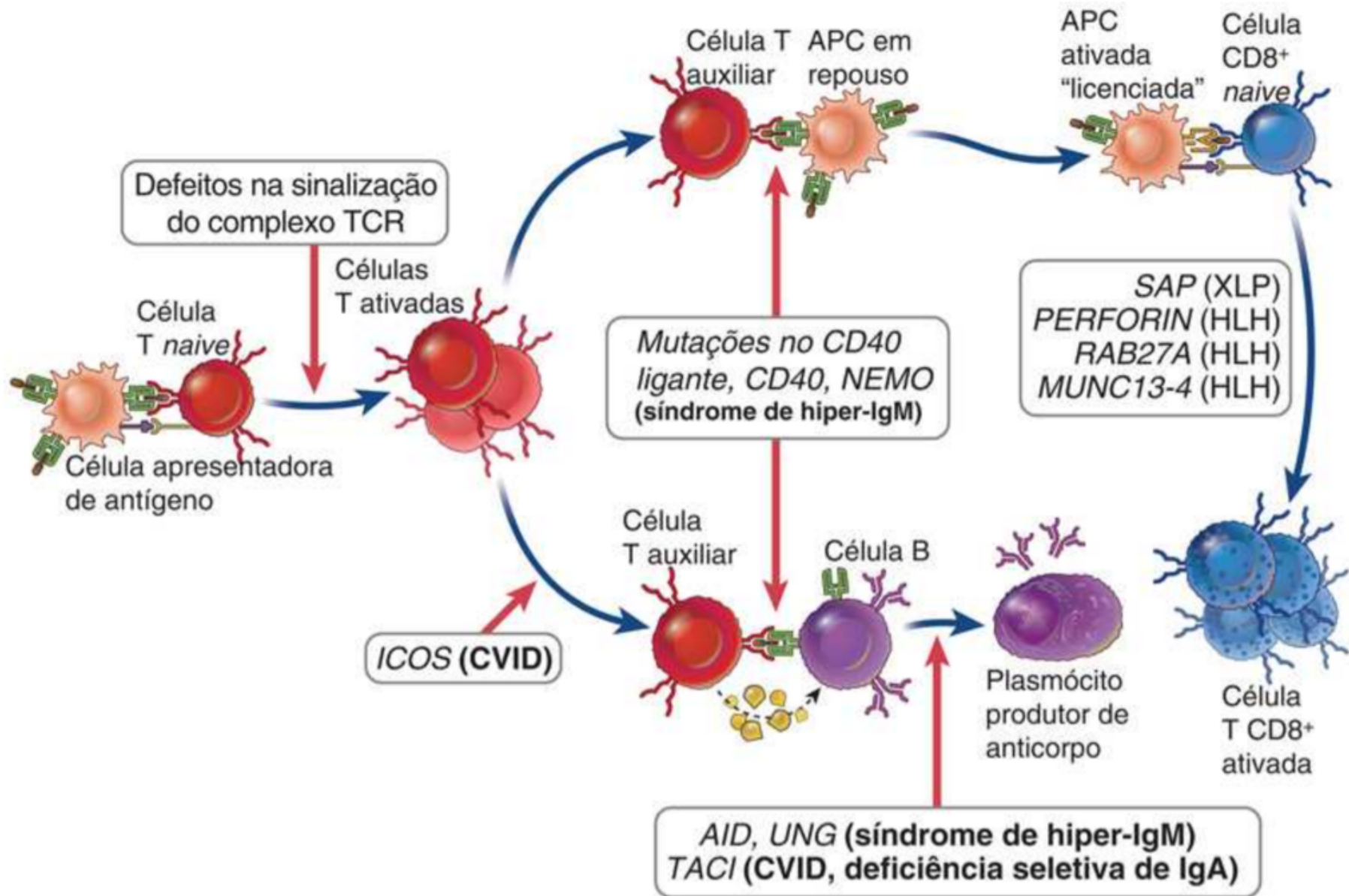
- IgA: mais comum (1:500 indivíduos)
- IgG: IgG3 predominante, mas também IgG2
- Imunodeficiência Comum Variável: várias causas

#### ◆ Hiper-IgM ligada ao X: mutações no CD40 ou CD40L



Doença	Deficiências Funcionais	Mecanismo de Defeito
<b>Agamaglobulinemias</b>		
Ligada ao X	Diminuição de todos os isótipos de Ig sérica; redução do número de células B	Defeito no ponto de controle do receptor pré-B; mutação no gene <i>BTK</i>
Formas autossômicas recessivas	Diminuição de todos os isotipos de Ig sérica; redução do número de células B	Defeito no ponto de controle do receptor pré-B; mutações na cadeia pesada IgM ( $\mu$ ), cadeia leve substituta ( $\lambda 5$ ), <i>Ig<math>\alpha</math></i> , <i>BLNK</i> , <i>P13K p85<math>\alpha</math></i>
<b>Hipogamaglobulinemias/Defeitos de Isotipos</b>		
Deficiência seletiva de IgA	Diminuição de IgA; pode estar associada ao aumento da susceptibilidade a infecções bacterianas e a protozoários, tais como <i>Giardia lamblia</i>	Mutações no gene <i>TACI</i> em alguns pacientes
Deficiência seletiva de IgG2	Aumento da susceptibilidade a infecções bacterianas	Pequena subpopulação apresenta deleção no <i>locus</i> IgH $\gamma 2$
Imunodeficiência comum variável	Hipogamaglobulinemia; número de células B normal ou reduzido	Mutação nos genes <i>ICOS</i> e <i>TACI</i> em alguns pacientes
Síndrome ICF	Hipogamaglobulinemia; defeitos leves ocasionais nas células T	Mutação no gene <i>DNMT3B</i>
<b>Síndromes de hiper-IgM</b>		
Ligado ao X	Defeitos na ativação de células B, macrófagos e células dendríticas mediada por células T; defeitos na mutação somática, troca de classe e formação do centro germinativo; imunidade mediada por células defeituosas	Mutação no gene <i>CD40L</i>
Autossômica recessiva com defeitos imunes mediados por células	Defeitos na ativação de células B, macrófagos e células dendríticas mediada por células T; defeitos na mutação somática, troca de classe e formação do centro germinativo; imunidade mediada por células defeituosas	Mutações nos genes <i>CD40</i> e <i>NEMO</i>
Autossômica recessiva com defeito de anticorpos somente	Defeitos na mutação somática e troca de isotipos	Mutações nos genes <i>AID</i> e <i>UNG</i>

*AID*, citidina desaminase induzida por ativação; *Btk*, tirosina quinase de Bruton; *DNMT3B*, DNA metiltransferase 3B; *ICF*, imunodeficiências-instabilidade centromérica-anomalias faciais; *ICOS*, coestimulador induzível; *Ig*, imunoglobulina; *NEMO*, modulador essencial do NF- $\kappa$ B; *TACI*, ativador transmembrana e modulador de cálcio que interage com o ligante de ciclofilina; *UNG*, uracil N-glicosilase.



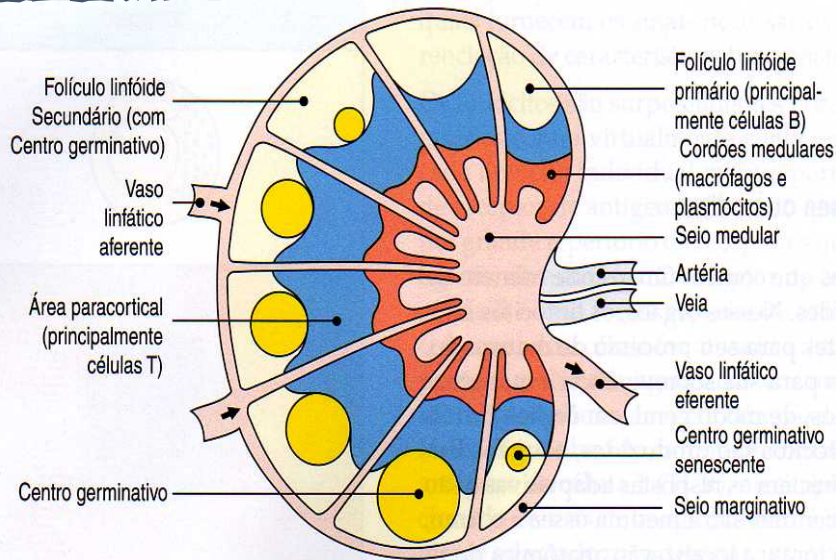
**FIGURA 21.2** Imunodeficiência causada por defeitos na ativação das células T e B.

As imunodeficiências primárias podem ser causadas por defeitos genéticos em moléculas necessárias para a sinalização do receptor antigênico do linfócito B ou T, para ativação de células B e APCs mediada por células T auxiliares, ou para ativação de linfócitos T citotóxicos ou células NK. CVID, Imunodeficiência comum variável; HLH, linfo-histiocitose hemafagocítica.



# Distúrbios Congênitos da Imunidade Adaptativa

## Hipergamaglobulinemia (Hiper-IgM)



**Linfonodo de paciente com síndrome de hiper-IgM (não há centros germinativos)**

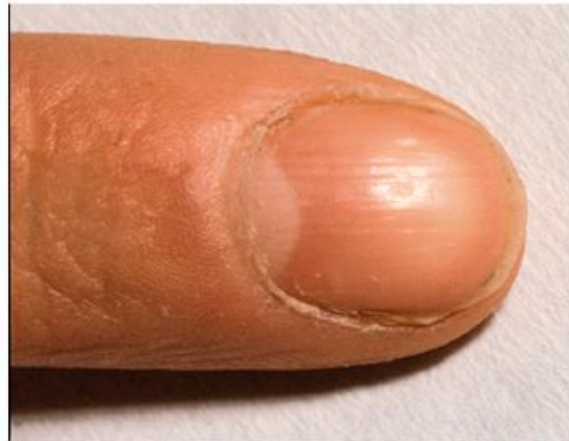


**Linfonodo normal com centros germinativos**



# Imunodeficiências podem causar autoimunidade

## Mutações no gene AIRE



© Terapia Fennica / Kandiopäätökustannus OY

[http://therapiafennica.fi/wiki/images/1/17/TFA\\_2007.jpg](http://therapiafennica.fi/wiki/images/1/17/TFA_2007.jpg)

[http://dermatology-s10.cdlib.org/1603/case\\_presentations/aps\\_child/1.jpg](http://dermatology-s10.cdlib.org/1603/case_presentations/aps_child/1.jpg)

**Poliendocrinopatia autoimune, candidíase e distrofia ectodérmica (APECED)**



# Imunodeficiências podem causar autoimunidade

## Defeitos em CD95 ou CD95L

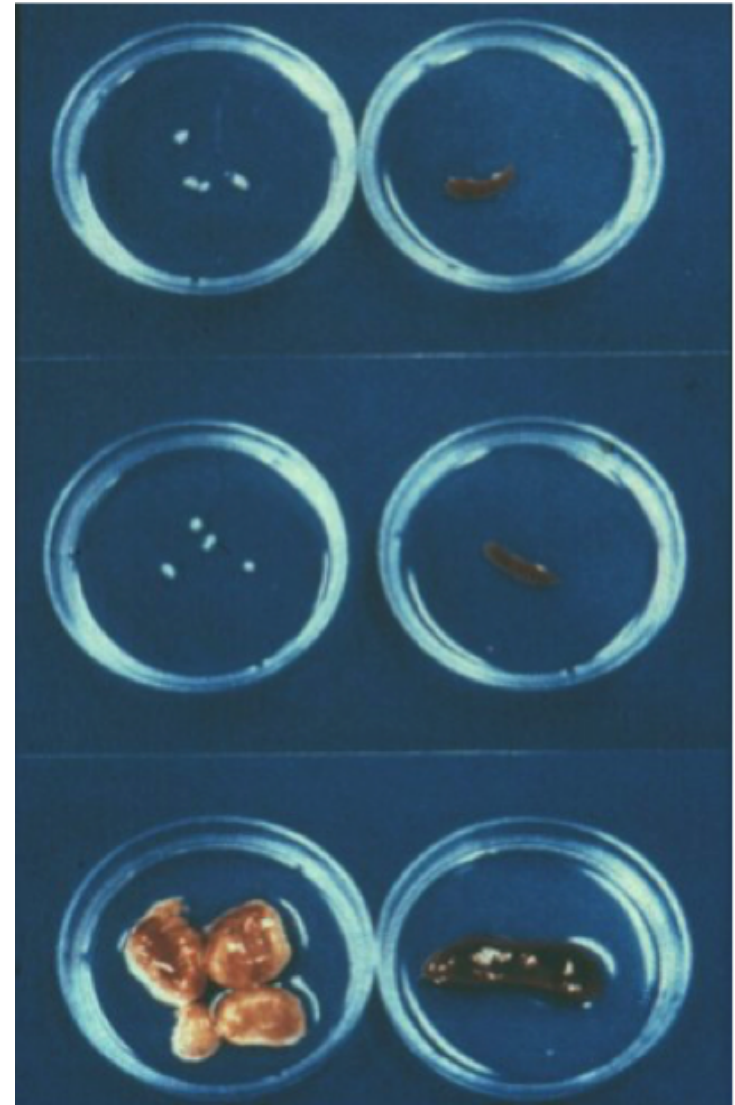
Regulação da  
sobrevivência  
celular por  
Fas (CD95)  
ou  
FasL (CD95L)

$+/+$

$+/-$

$-/-$

**Doenças  
linfoproliferativas**



Linfonodos

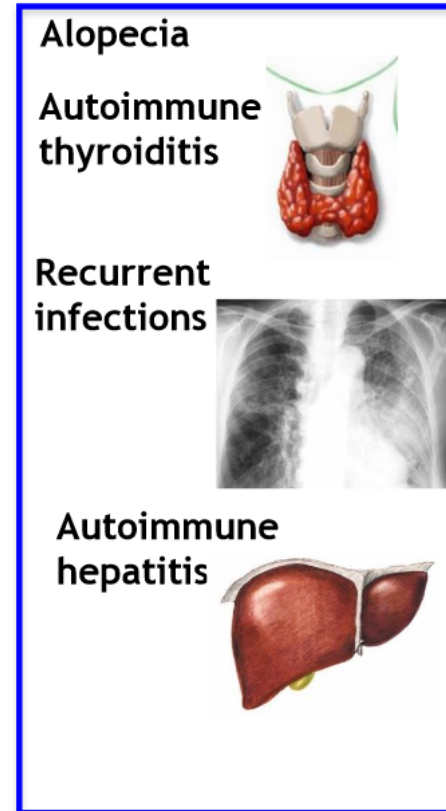
Baço



# Imunodeficiências podem causar autoimunidade

## Mutações no gene FoxP3 (células T reguladoras)

Classical triad of symptoms



Additional symptoms

## Síndrome de desregulação imune (IPEX)

# Distúrbios Congênitos da Imunidade Adaptativa

## Imunodeficiência Combinada Severa (SCID)

**Células T (1 : 50.000)**

Thursday, October 8, 1998 Published at 00:57 GMT 01:57 UK

### Health

### Bubble child saves brother



Owen Vincent takes a peek at his brother Niall



Owen in his hospital bubble

<http://news.bbc.co.uk/1/hi/health/186722.stm>

# Distúrbios Congênitos da Imunidade Adaptativa

## Imunodeficiência Combinada Severa (SCID)

Ligada ao X (50% dos casos)

Wednesday, 3 April, 2002, 12:24 GMT 13:24 UK

### 'Bubble boy' saved by gene therapy



Rhys can now play outside

<http://news.bbc.co.uk/1/hi/health/1906999.stm>



Rhys needed to be kept in a sterile environment (home video pictures)

# Imunodeficiências Secundárias

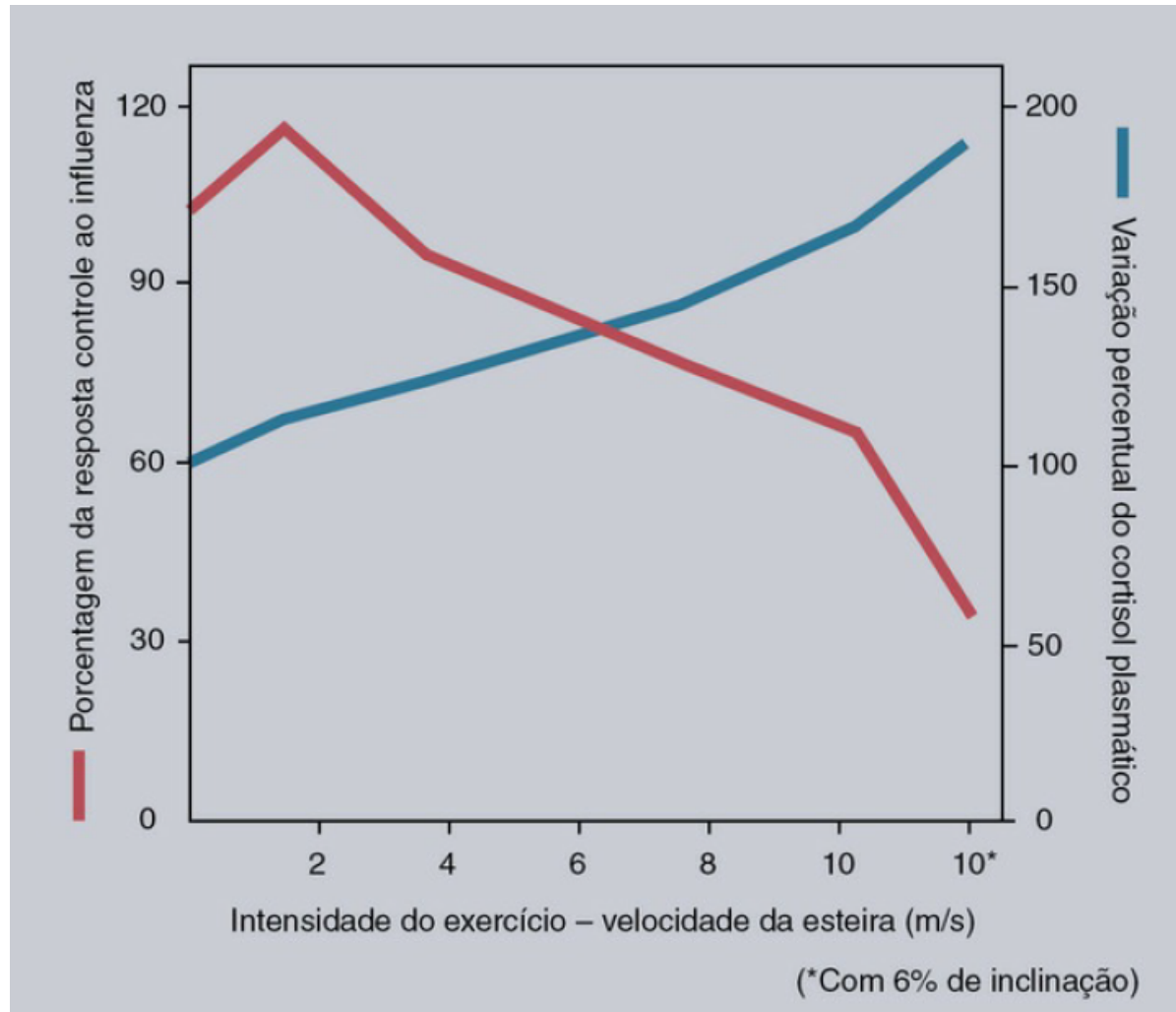
- **Idade (senescência)**
- **Desnutrição proteico-calórica**
- **Toxinas ambientais**
- **Estresse (vida moderna?)**
- **Remoção do baço**
- **Radioterapia e quimioterapia**
- **Imunossupressão (transplantes, doenças autoimunes)**
- **Tumores (metástases, leucemias) e doenças crônicas**
- **Hiperinfecções e hiperinfestações**
- **Infecções virais**

### Imunodeficiências Secundárias (Adquiridas)

Causa	Mecanismo
Infecção pelo HIV	Depleção das células T CD4 <sup>+</sup>
Desnutrição proteico-calórica	Desarranjo metabólico inibe a maturação e a função dos linfócitos
Irradiação e quimioterapia para o câncer	Diminuição dos precursores de linfócitos na medula óssea
Metástases do câncer e leucemia envolvendo a medula óssea	Redução do sítio de desenvolvimento dos leucócitos
Imunossupressão por transplantes, doenças autoimunes	Redução da ativação de linfócitos, bloqueio de citocinas, tráfego dos leucócitos prejudicado
Perda do baço em razão de trauma, doença falciforme ou cirurgia	Diminuição da fagocitose de bactérias transmitidas pelo sangue



# Imunodeficiências Secundárias



**Experimento com cavalos puro sangue:**

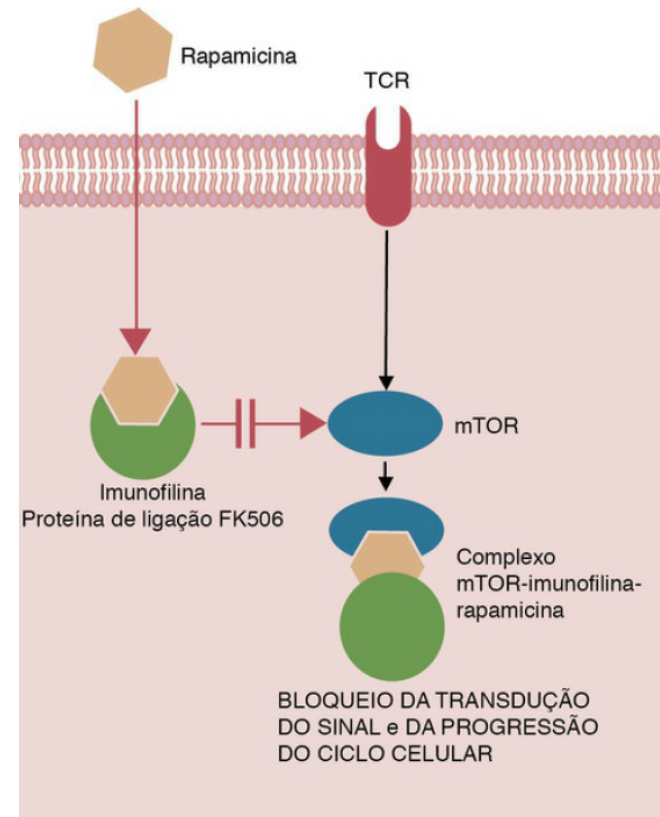
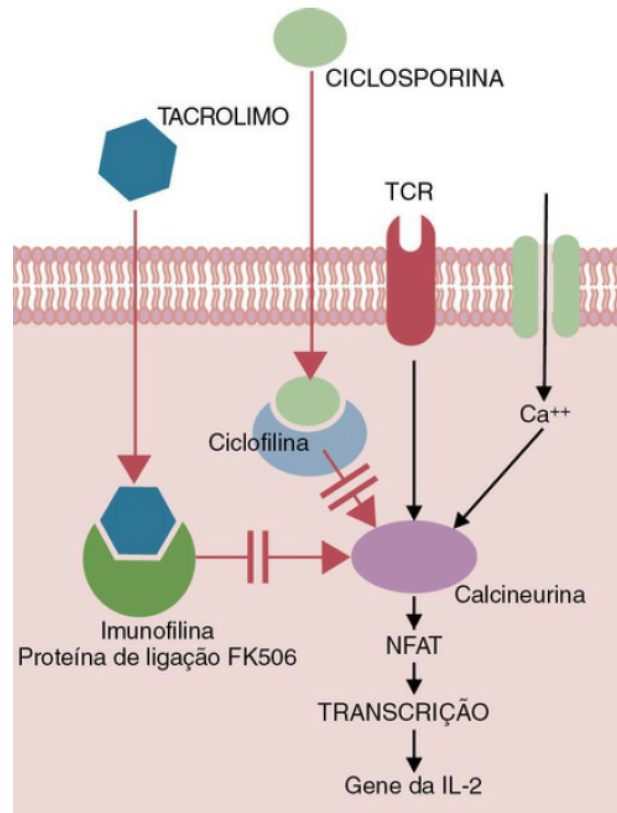
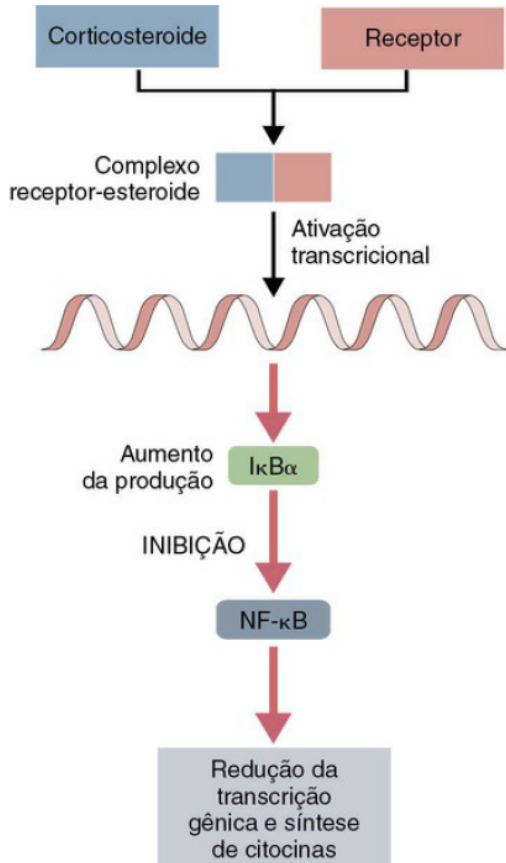
- **Níveis de cortisol plasmático**
- **Proliferação de linfócitos contra o vírus da influenza**

# Medicina dos esportes







---



# Imunodeficiências Secundárias: drogas imunossupressoras

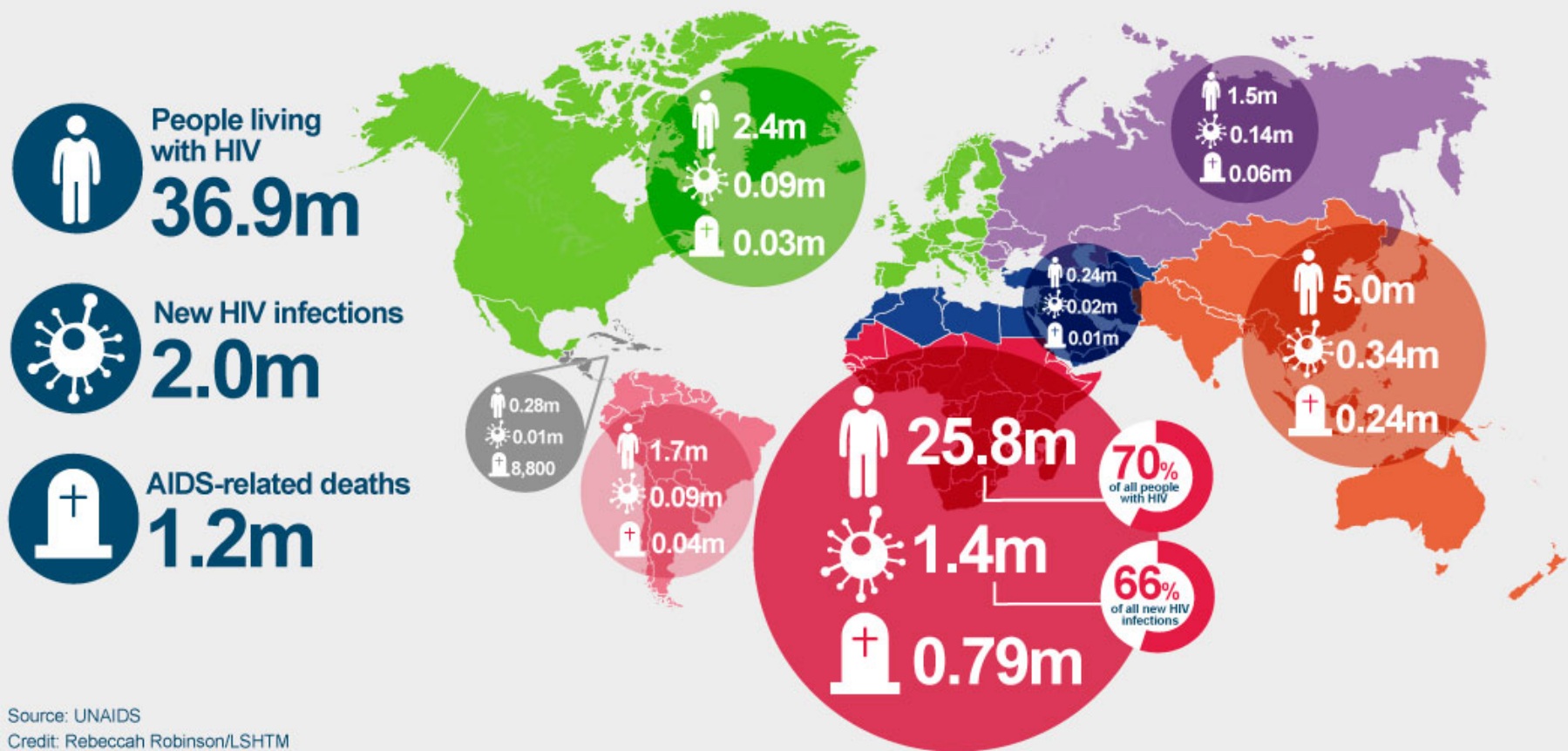


# Imunodeficiências Secundárias: Senescência

SEM ALTERAÇÃO		REDUÇÃO
Números		<i>Burst</i> oxidativo
Atividade fagocítica	NEUTRÓFILOS	Quimiotaxia
		Fagocitose
	MACRÓFAGOS	<i>Burst</i> oxidativo
		Quimiotaxia
		Produção de citocinas
		Expressão de MHC
Apresentação de antígenos		Células de Langerhans
	CÉLULAS DENDRÍTICAS	Produção de óxido nítrico
		Estimulação dos linfócitos B
		Número de células
Citotoxicidade		Produção de citocinas
	CÉLULAS NK	Resposta a citocinas
		Número de células
		Atividade lítica
		Número de células
	LINFÓCITOS T	Proliferação
Número de células		
	LINFÓCITOS B	

# Panorama da AIDS no Mundo

## Global HIV rates (2014)



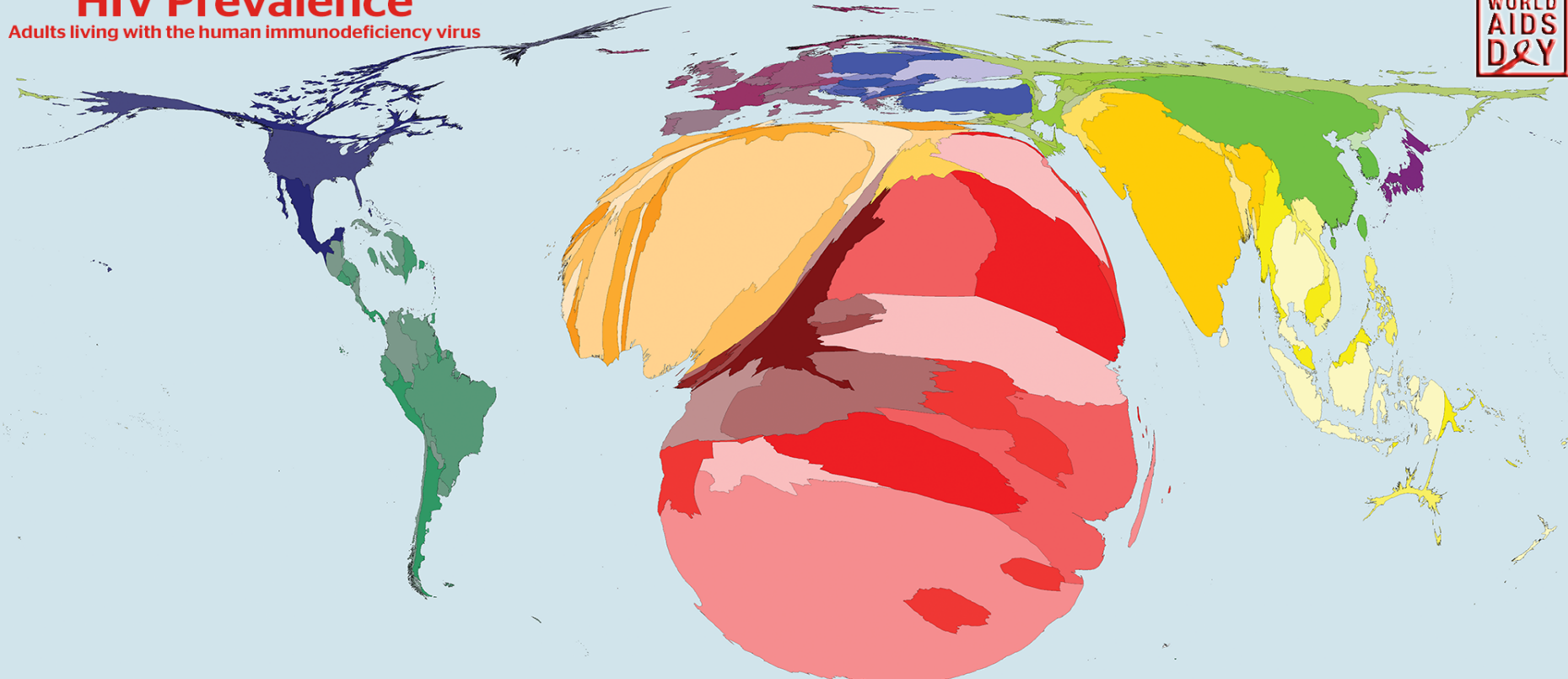


# Panorama da AIDS no Mundo

## HIV Prevalence

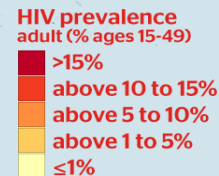
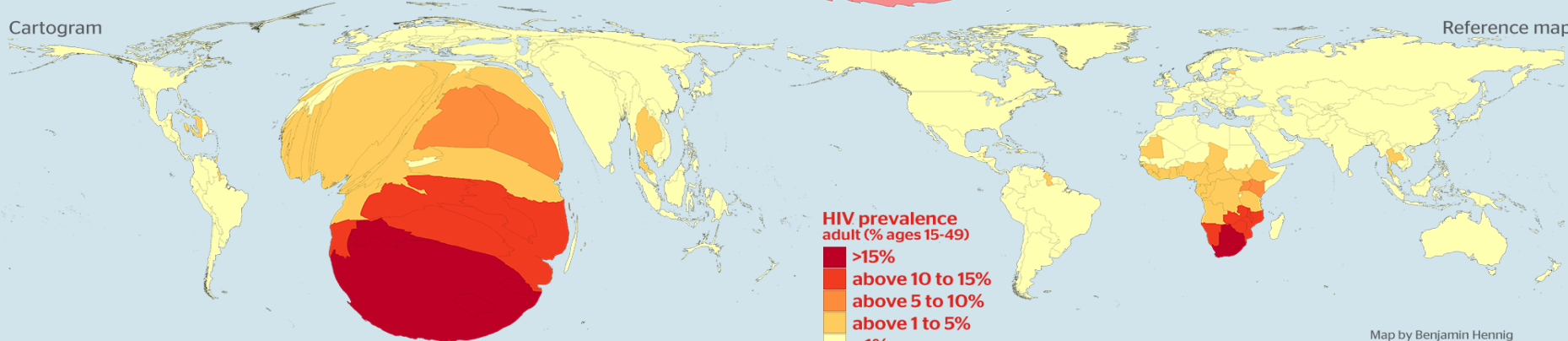
Adults living with the human immunodeficiency virus

Data source: HDR & WHO (2015). Global Health Observatory



Cartogram

Reference map



Countries resized according to the number of people aged 15-49 who are living with HIV

# Panorama da AIDS no Mundo

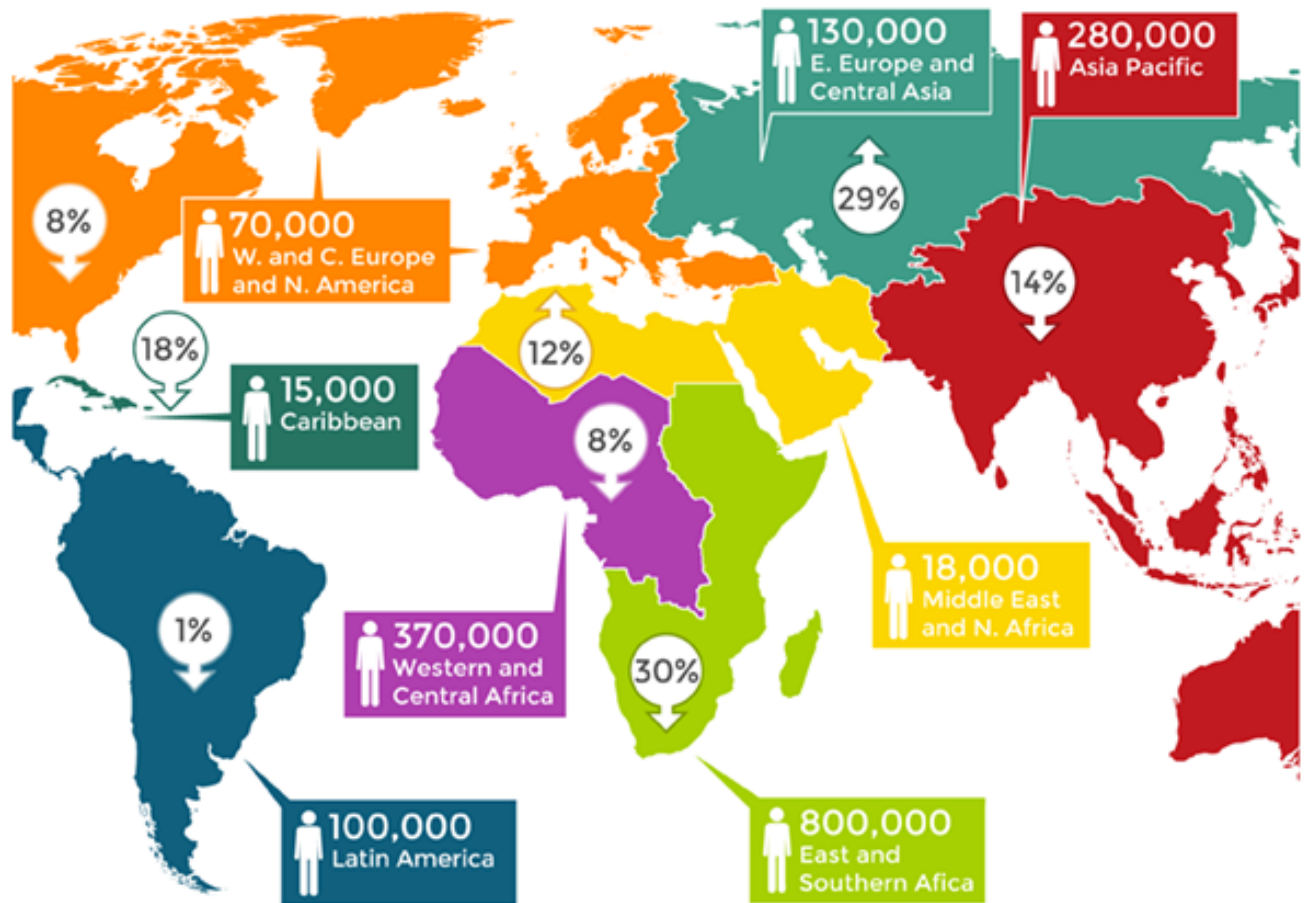
## Number of new HIV infections in 2017 and change since 2010

1.8 million  
people newly  
infected in  
2017 globally

Decrease in  
number of new  
infections across  
the global  
population each  
year since 2010

18%

Source: UNAIDS Data 2018



# Estrutura do HIV

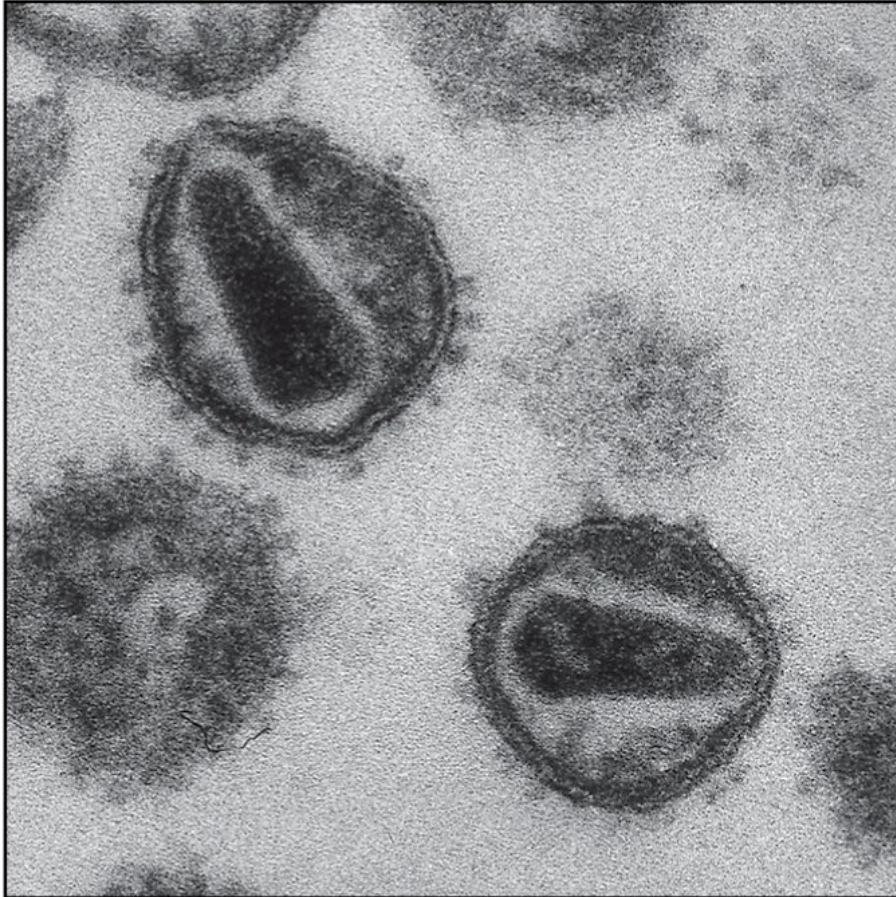
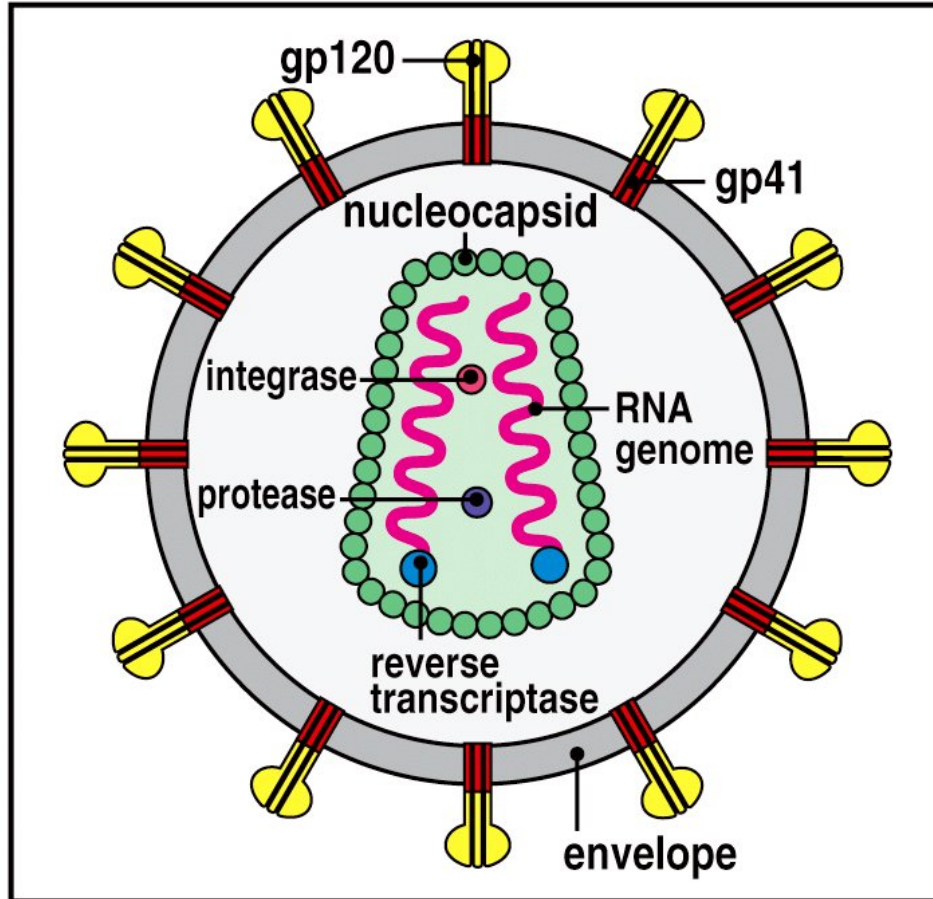
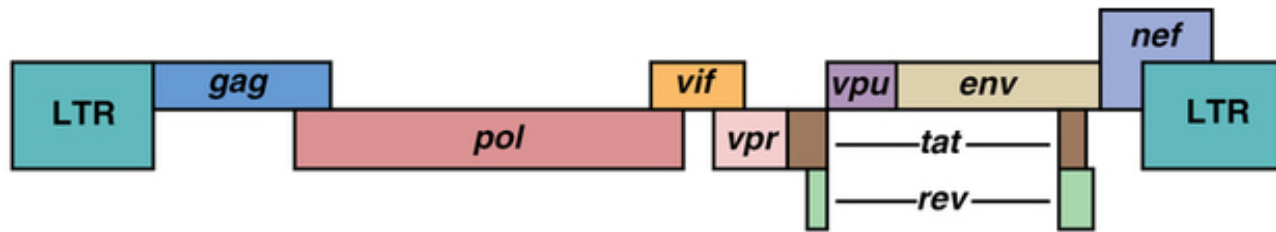


Figure 11-21 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)





# Genoma do HIV



- LTR** Transcrição do genoma viral; integração do DNA viral no genoma da célula hospedeira; local de ligação para fatores de transcrição do hospedeiro
- gag** Proteínas do centro do nucleocapsídeo e da matriz
- pol** Transcriptase reversa, protease, integrase e ribonuclease
- env** Proteínas do envelope viral (gp120 e gp41)
- vif** Supera os efeitos inibidores das enzimas da células hospedeira (APOBEC3G), promove a replicação viral
- vpr** Aumenta replicação viral; promove infecção dos macrófagos pelo HIV; bloqueia progressão do ciclo celular
- tat** Necessária para alongamento dos transcritos virais
- rev** Promove a exportação nuclear de RNAs virais incompletas
- vpu** Regula de forma inibitória a expressão da célula CD4 do hospedeiro; acentua a liberação dos vírus das células; neutraliza o fator de restrição teterina do hospedeiro
- nef** Regula de forma inibitória a expressão da célula CD4 e do MHC de classe I do hospedeiro; acentua a sinalização intracelular para facilitar a replicação viral

"env, envelope; gag, antígeno específico do grupo; LTR, repetição terminal longa; nef, efator negativo; pol, polimerase; rev, regulador da expressão de genes virais; tat, ativador transcricional; vif, fator de infecciosidade viral; vpr, proteína R viral; vpu, proteína viral u"

## ***Sintomas: Fase I – Portador (HIV+)***

- Semelhante a gripe
- Assintomático
  - 10 anos para adultos
  - 2 anos para crianças





## ***Sintomas: Fase II***



- Sinais precoces:
  - Glândulas inflamadas
  - Perda de energia
  - Febres frequentes
  - Infecções por fungos
  - “Rash” cutâneos
  - Mulheres: doença inflamatória pélvica
  - Infecções por herpes
  - Sarcoma de kaposi

## ***Sintomas: Fase III***

- Infecções Oportunistas e Imunossupressão



# **Defeitos imunológicos causados pela infecção pelo HIV**

## **Anormalidades celulares**

**declínio de células T CD4 (inversão da razão CD4/CD8)**

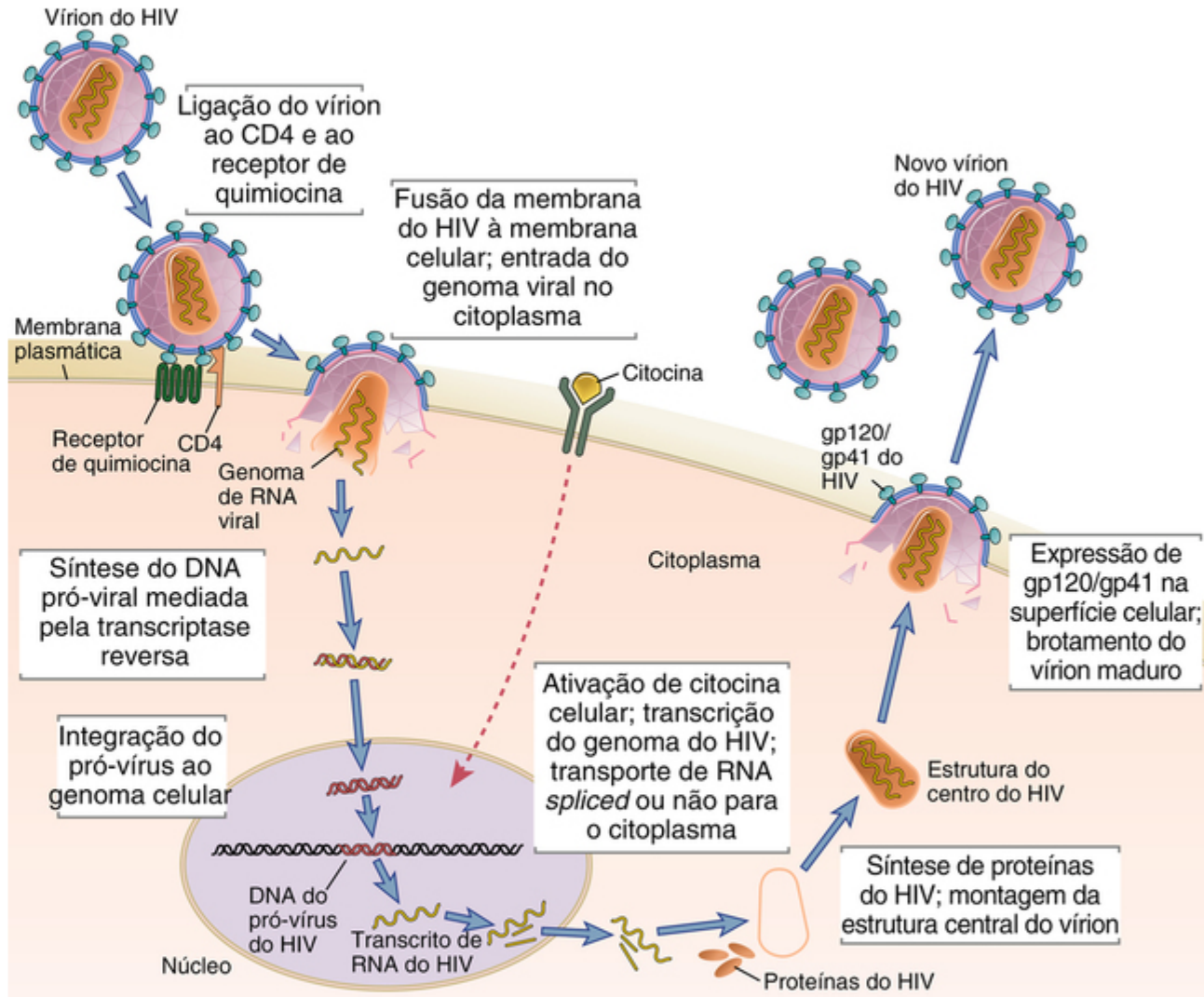
## **Anormalidades funcionais**

**aumento da susceptibilidade a infecções, particularmente patógenos intracelulares**

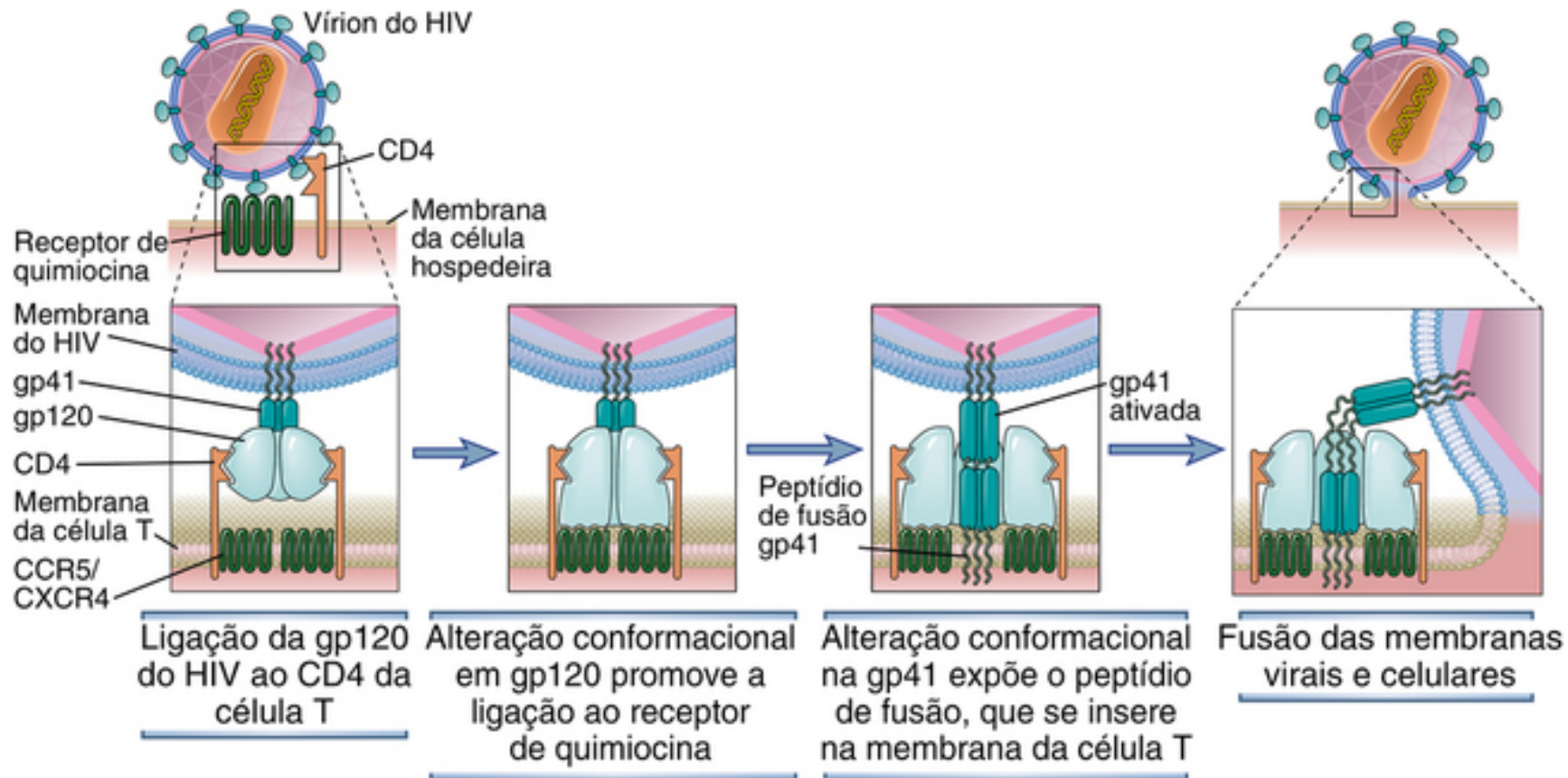
**declínio na imunidade celular**

**declínio nas funções NK**

# Ciclo de infecção e replicação

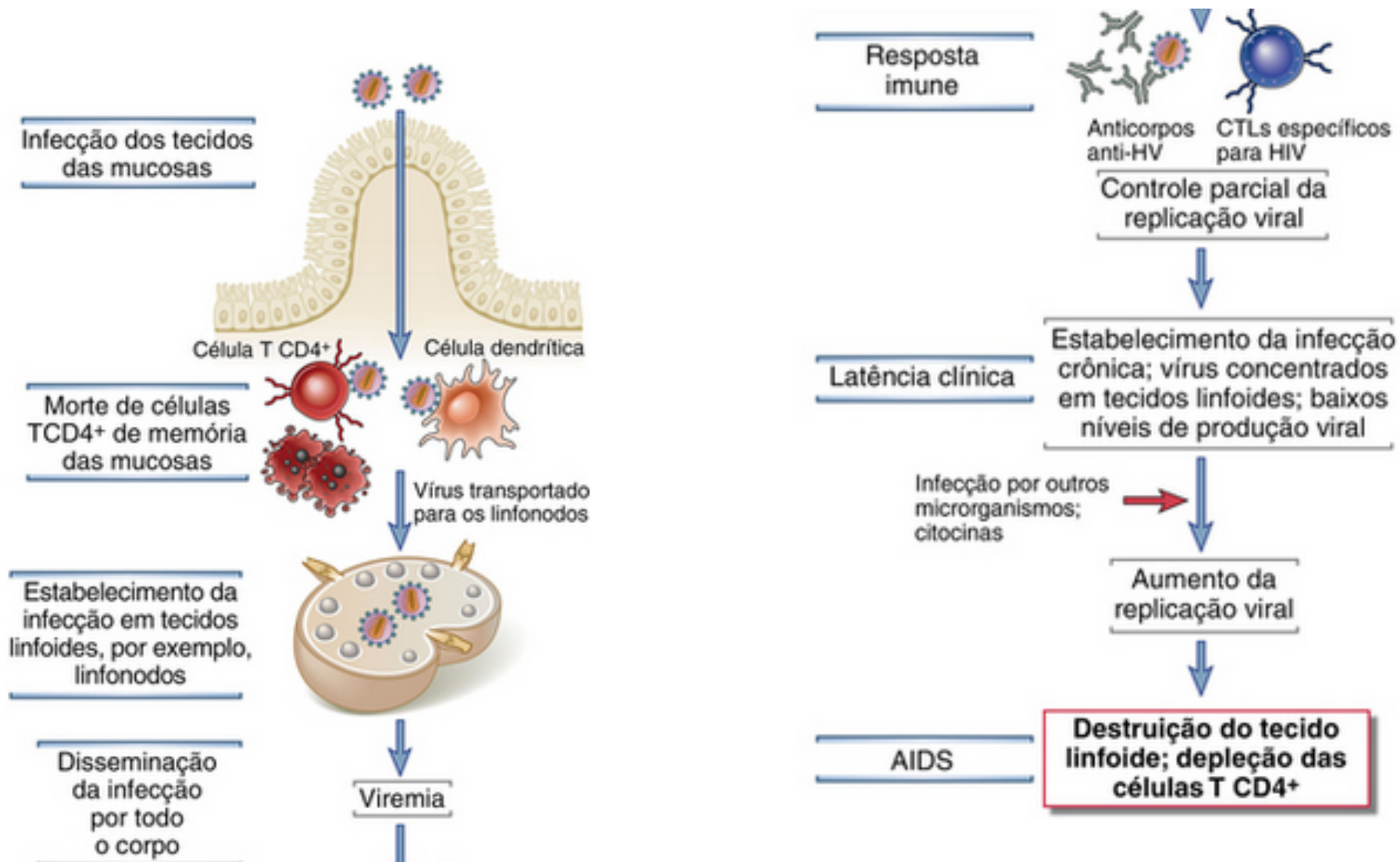


# Mecanismo de entrada

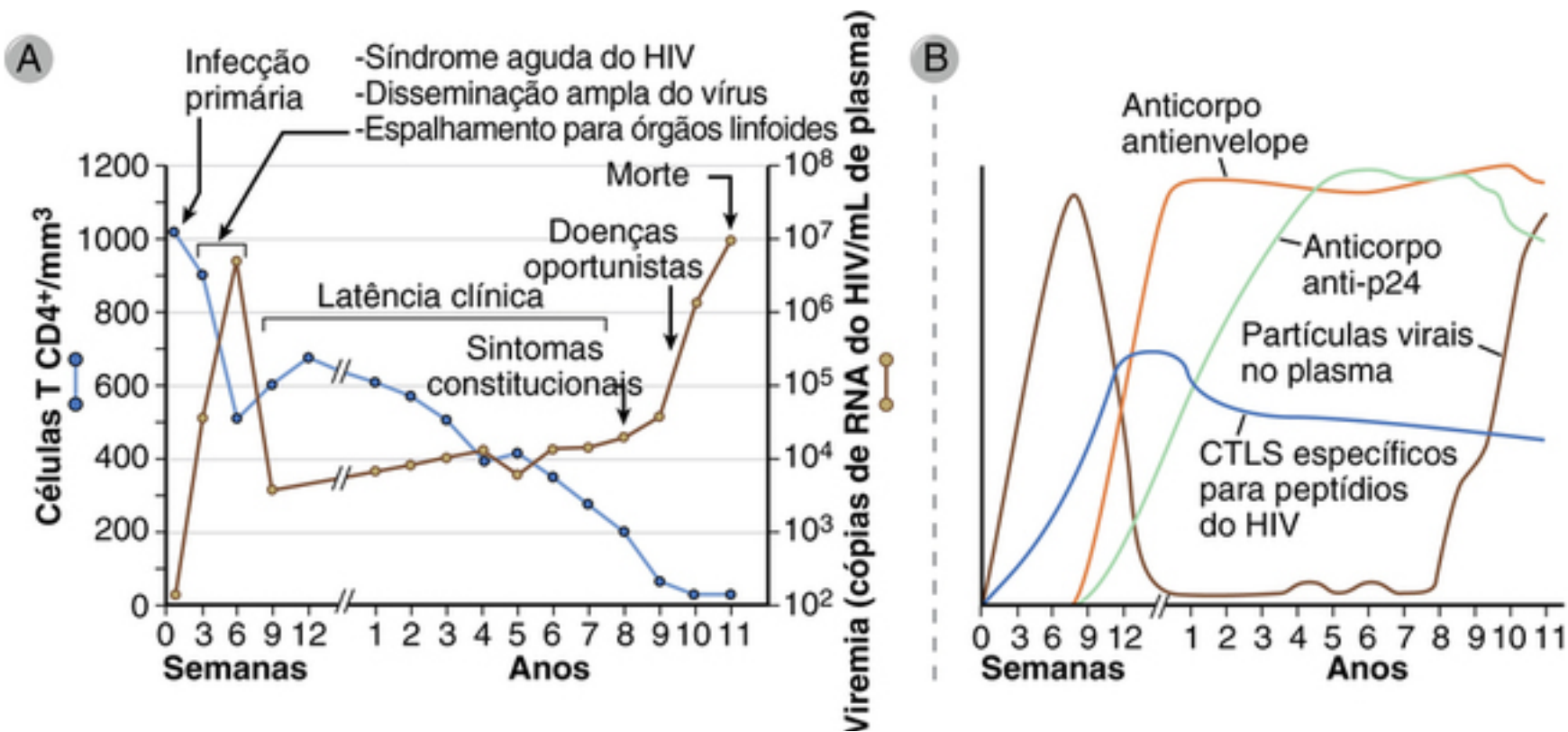


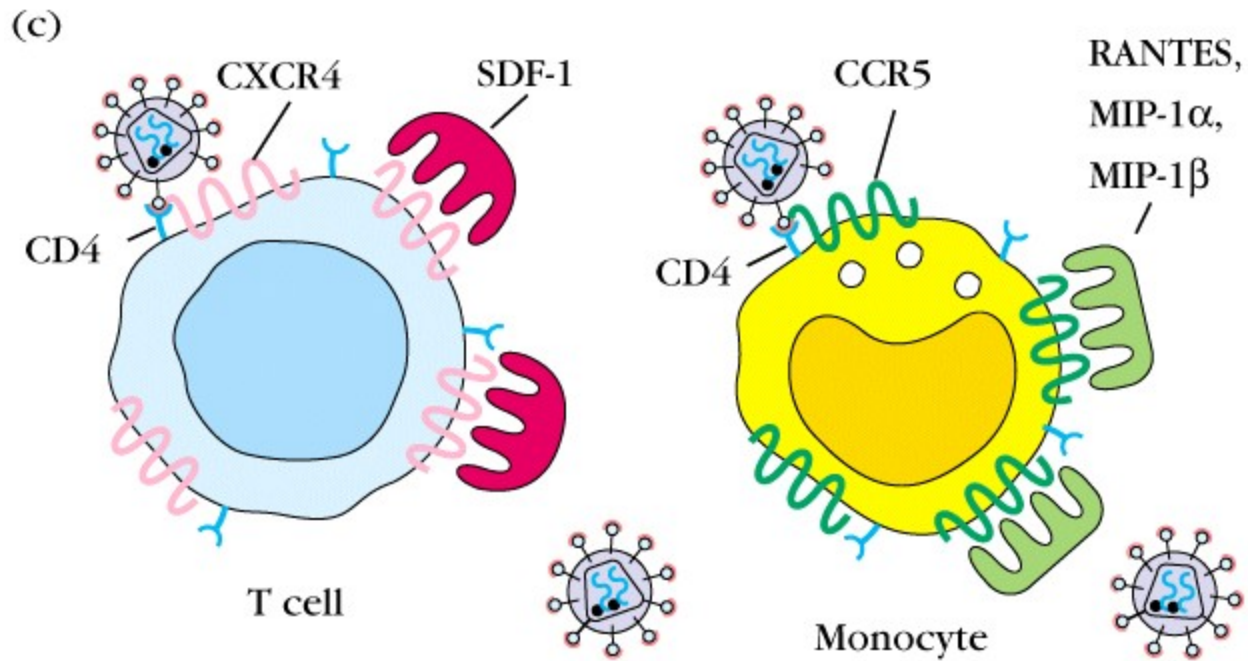


# Progressão da infecção



# Progressão da infecção





Receptores e co-receptores na  
infecção celular pelo vírus HIV-1

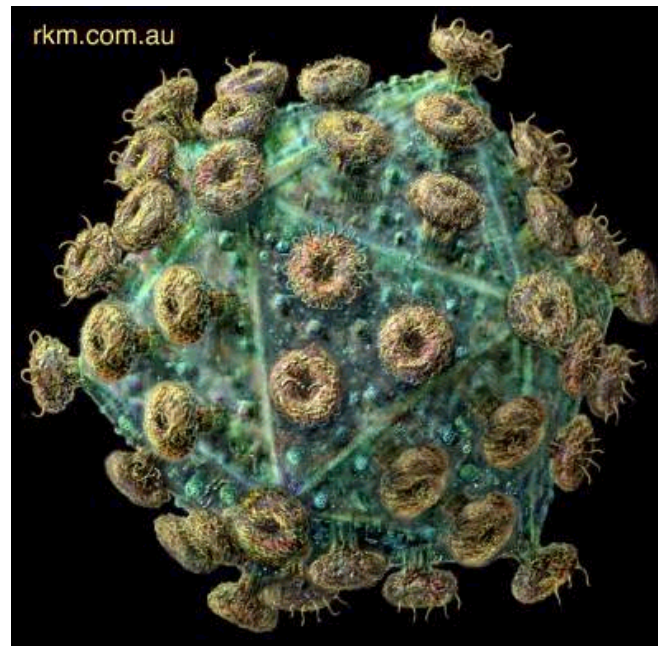
# Variações de um mesmo tema

## Vírus M-trópico

- Predomina nos estágios iniciais da infecção
- Usa CD4 e CCR5 para entrar em macrófagos
- Replica-se lentamente

## Vírus T-trópico

- Aparece mais tardiamente
- Usa CD4 e CXCR4 para invadir células T<sub>Helper</sub>
- Replica mais rapidamente







**Executivo norte-americano Timothy Ray Brown**  
**Contraíu AIDS em 1995**  
**Desenvolveu um tipo de leucemia agressivo**

<http://veja.abril.com.br/noticia/saude/o-homem-que-derrotou-a-aids>



**Médico alemão Gero Huetler**  
**Encontrou um doador com mutação no gene do CCR5**  
**Tornou-se primeiro médico a curar AIDS**



COM INTERCÂMBIO DE ANSOS  
NÃO PODE SER VENDIDA SEPARADAMENTE



# veja São Paulo

vejasaopaulo.com  
20 de junho de 2018



Paulo Giacomini,  
Sílvia Almeida e  
Micaela Cyrino:  
entre os mais  
longevos da capital

## VIVENDO HÁ DÉCADAS COM O HIV

Avanços científicos permitem uma vida normal a 70 000 paulistanos  
que portam o vírus, alguns deles há mais de vinte anos

# Testes para HIV

---

## Teste de triagem

### ELISA e Testes rápidos

- Detecta anticorpos anti-gp120
- Falso-positivos comuns

## Testes confirmatórios

### Imunofluorescência indireta

### Western Blot

- Detectam anticorpos contra outras proteínas do vírus

## Outros testes (normalmente para acompanhamento)

### PCR

- Não é usado na rotina
- Detecta o material genético do vírus (mesmo carga viral baixa)
- Falso-positivos raros

# Transmissão

---

- Anos 80: transfusões sanguíneas
- Dividir seringas
- Sexo sem proteção
- Saliva: raro (somente se houver sangramento)
- Não transmitida por mosquitos ou outros vetores
  
- 4 Fluídos:
  - Sangue
  - Sêmen
  - Fluído Vaginal
  - Leite Materno
  
- Em crianças:
  - 1/4 a 1/3 das mulheres portadoras não tratadas transmitem aos filhos
  - Recebendo AZT: reduz significativamente
  - Parto “cesáreo”: 1%

# Terapias em uso

---

- Inibidores da Transcriptase Reversa: nucleosídeos e não-nucleosídeos (AZT, 3TC, ddl)
- Inibidores de Protease (crixivan, indinavir, retonavir, etc.)
- Inibidores da Integrase (raltegravir)
- Inibidores de Entrada (maraviroc e enfuvirtide)
- Inibidores da Maturação (bevirimat e vivecon – em investigação)
- Inibidores de Largo Espectro

TERAPIA ANTI-RETROVIRAL ALTAMENTE ATIVA

HAART = 2 ITR + 1 IP

## Good News

- Na maioria das pessoas, HAART reduz a carga viral a níveis praticamente indetectáveis (<50virions/mm<sup>3</sup>)
- Uso do AZT/Neveapine durante a gravidez reduz a transmissão vertical de 25-30% para 1-5%
- Educação da população aumenta o conhecimento e estimula a prática de sexo seguro

## Bad News

- Carga viral alta retorna rapidamente se HAART é interrompida
- Alto custo das drogas torna terapia inacessível, particularmente em países pobres e em desenvolvimento
- Práticas de sexo seguro são contra princípios culturais/religiosos em muitos países.



