



Tolerância Imunológica e Autoimunidade

Prof. Vanessa Carregaro

Departamento de Bioquímica e Imunologia
FMRP-USP

Ribeirão Preto
Abril, 2020

Função do Sistema Imune: Distinção do Próprio e Não-Próprio

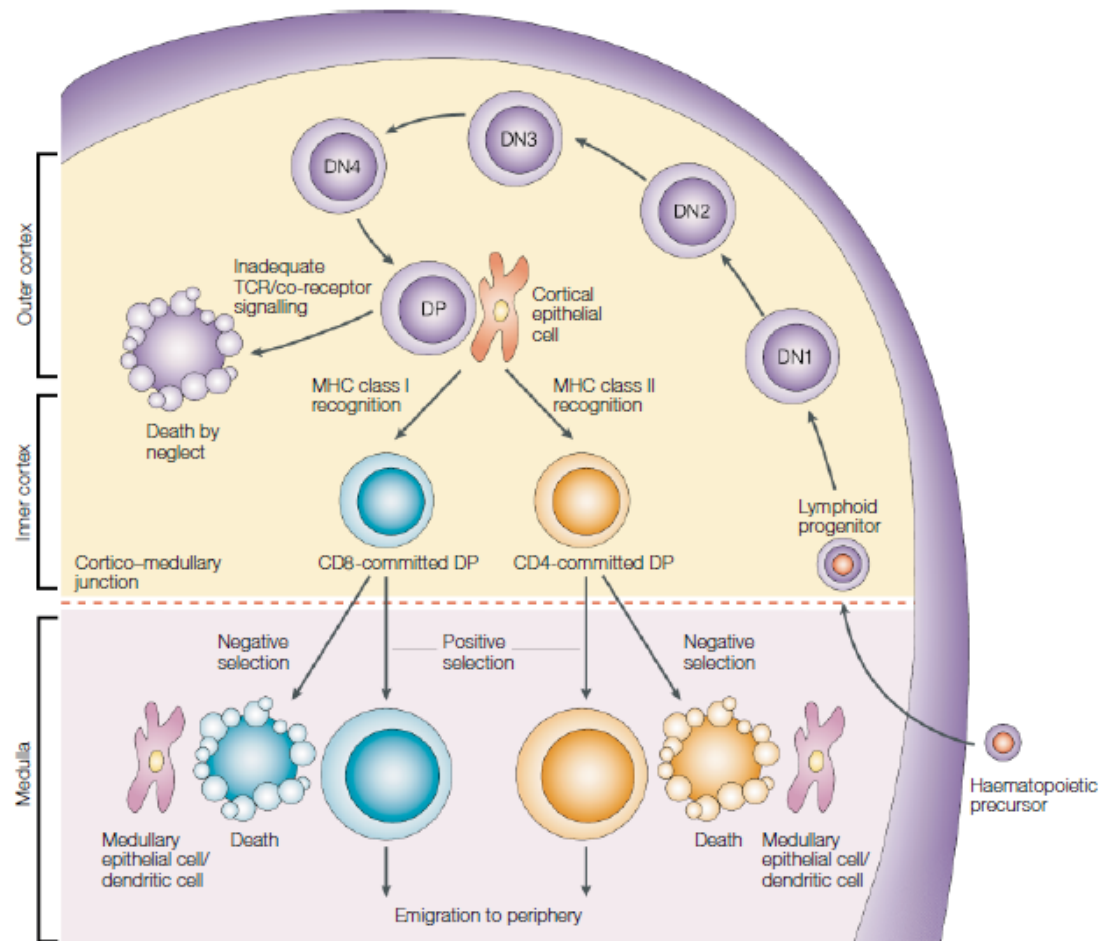


Tolerância Imunológica:

“Falta de resposta a um antígeno que deveria ser induzida por ter havido exposição anterior”

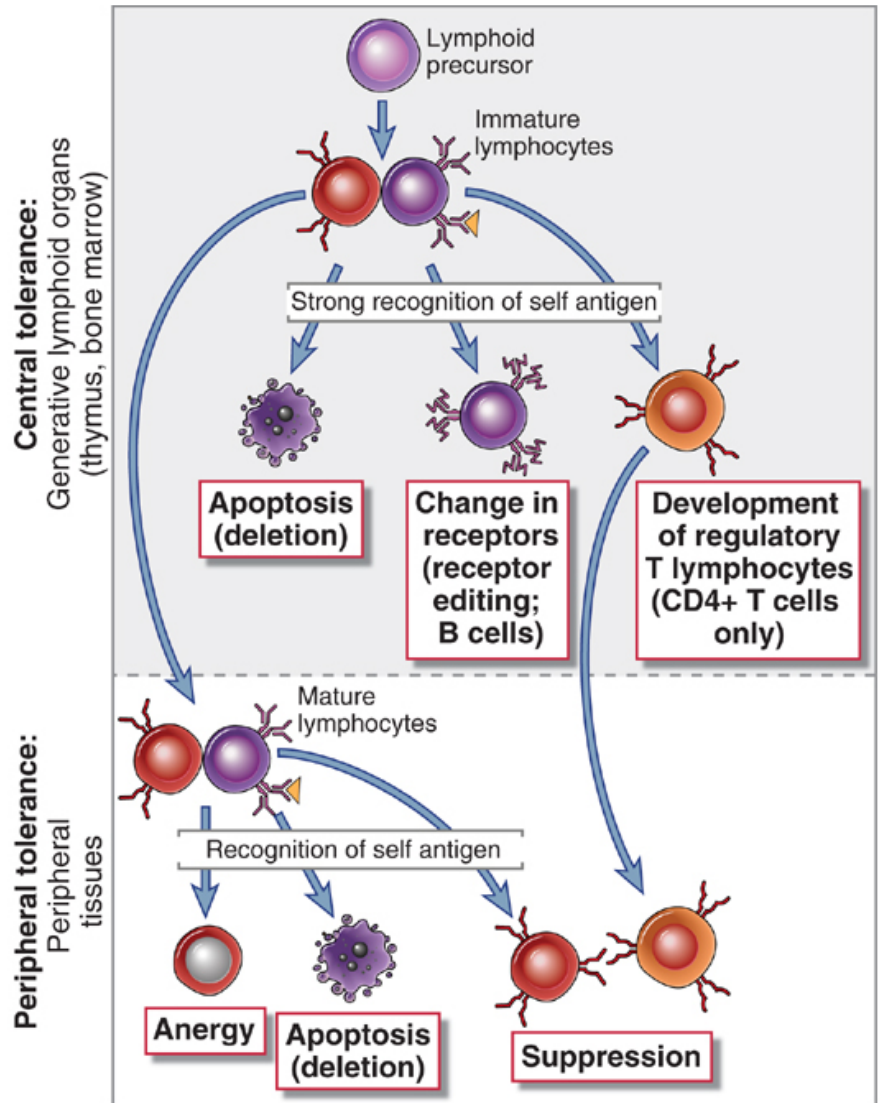


Desenvolvimento de células T no timo

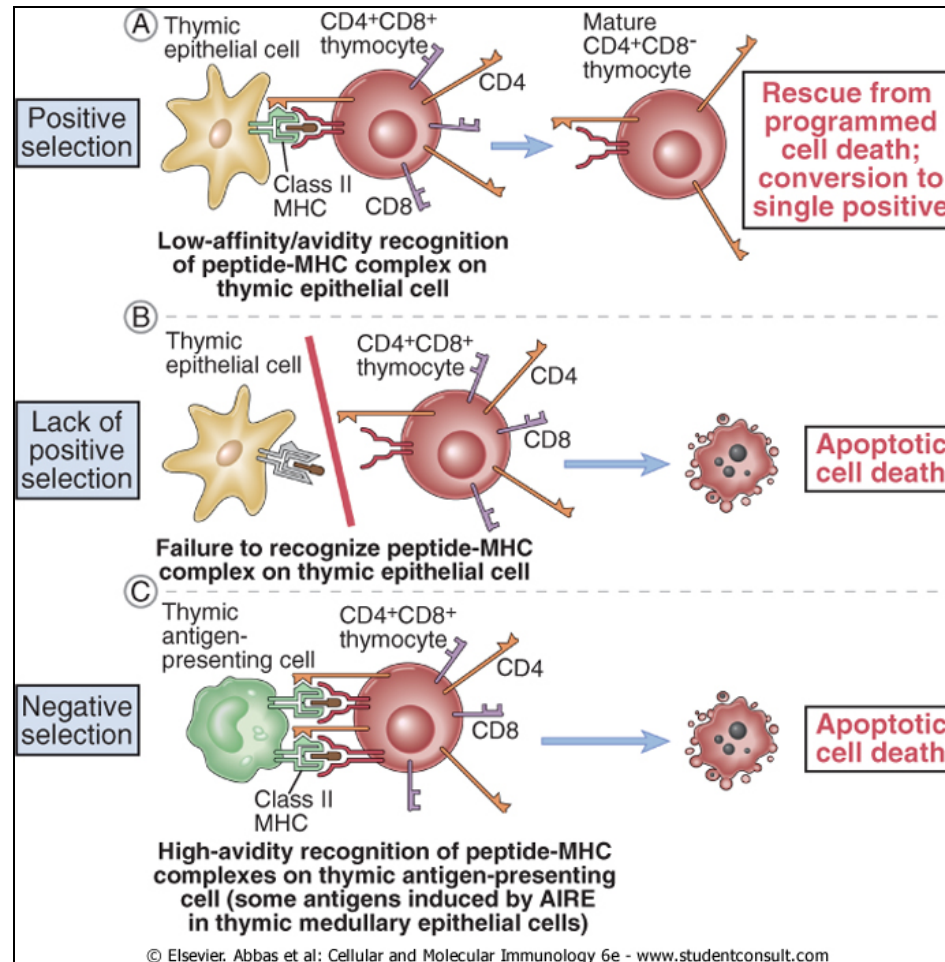


Tolerância Imunológica

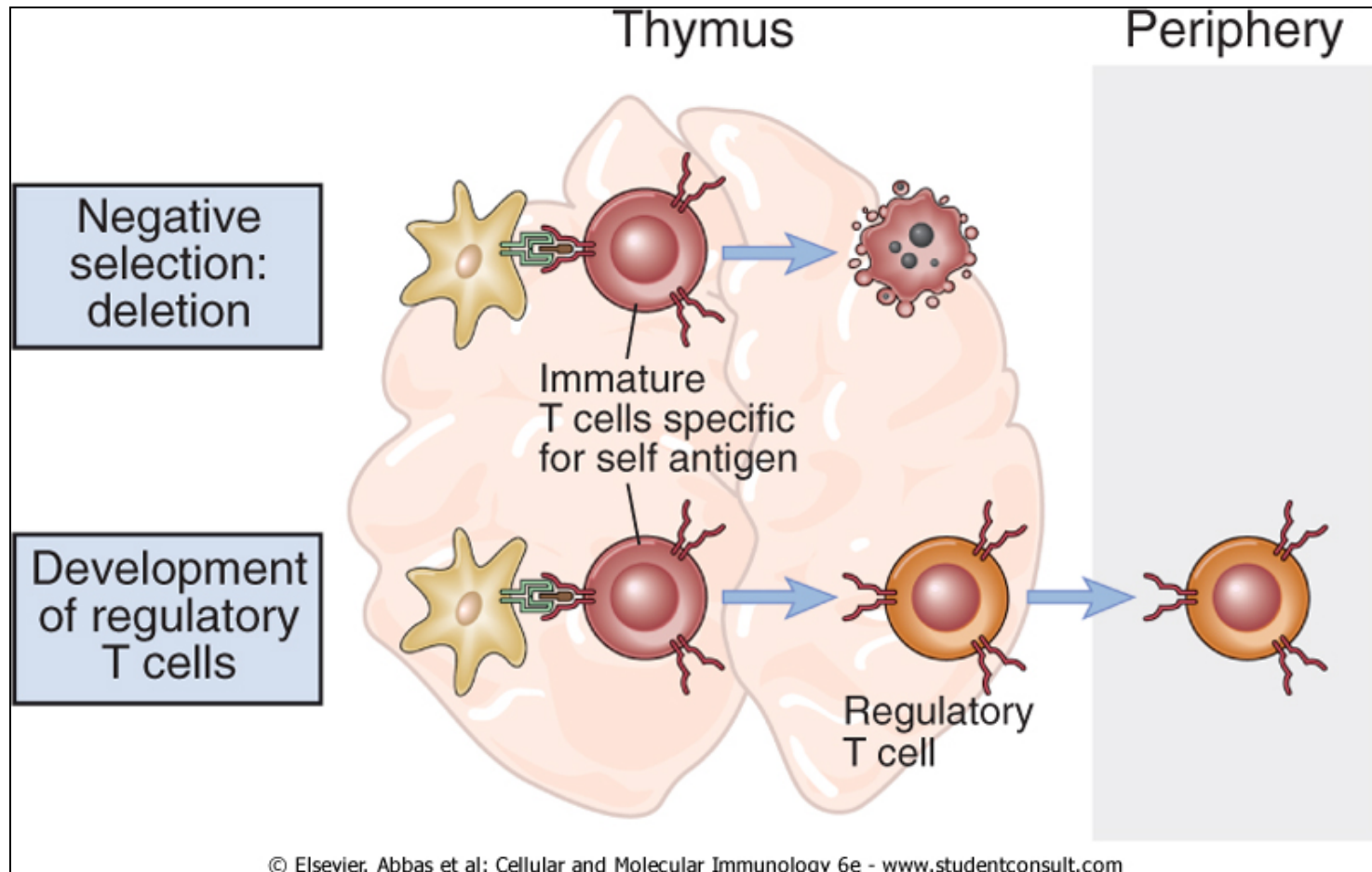
- 1- Central
 - Seleção Positiva e Negativa (Deleção clonal)
 - Geração de células T reguladoras (Treg)
- 2- Periférica
 - Ausência de sinais coestimuladores (Anergia)
 - Apoptose (Fas/FasL)
 - Supressão celular (Treg)



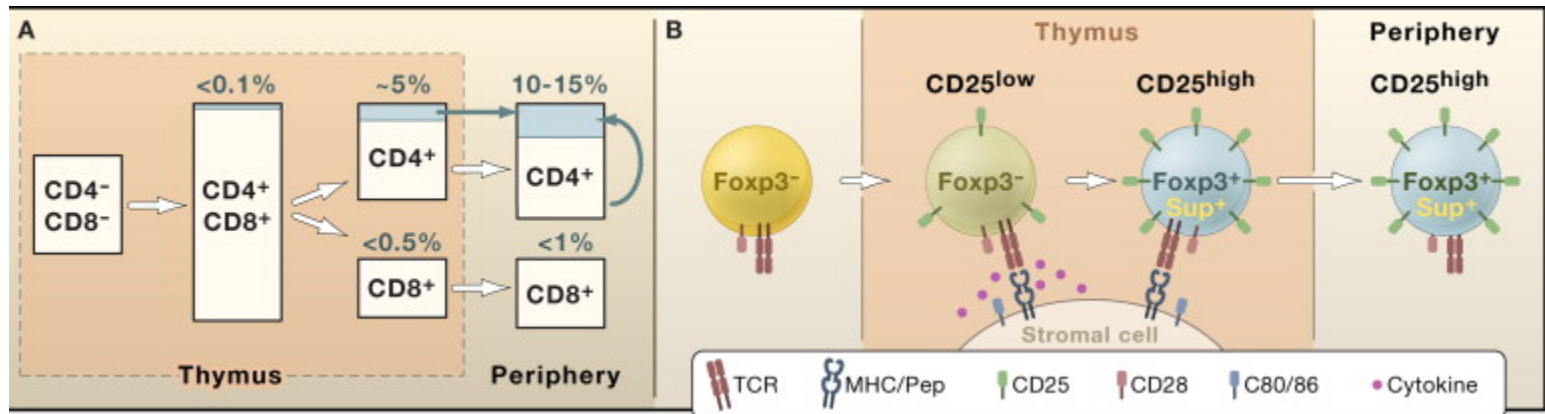
Seleção Positiva e Seleção Negativa



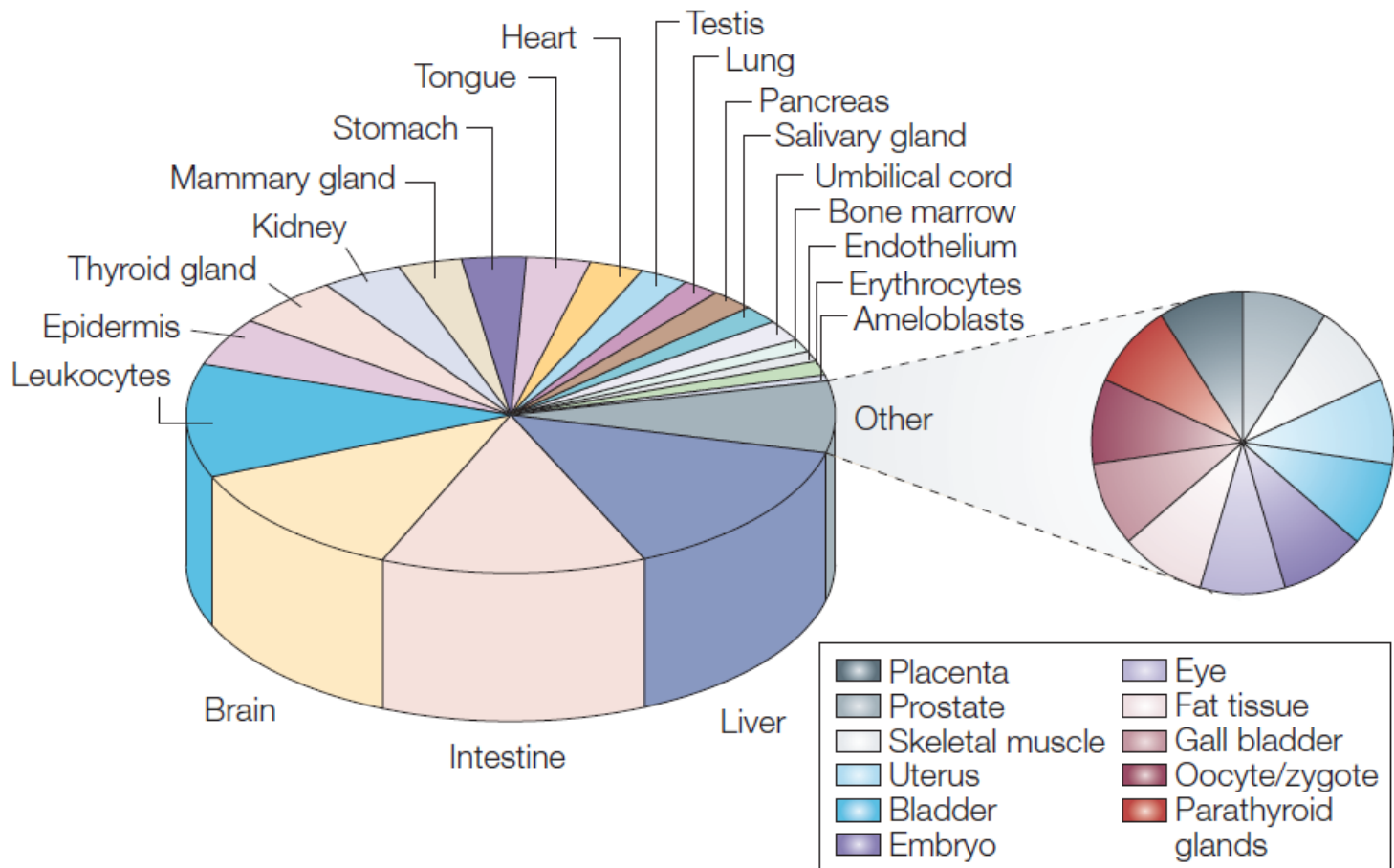
Geração de Células T reguladoras (Treg)



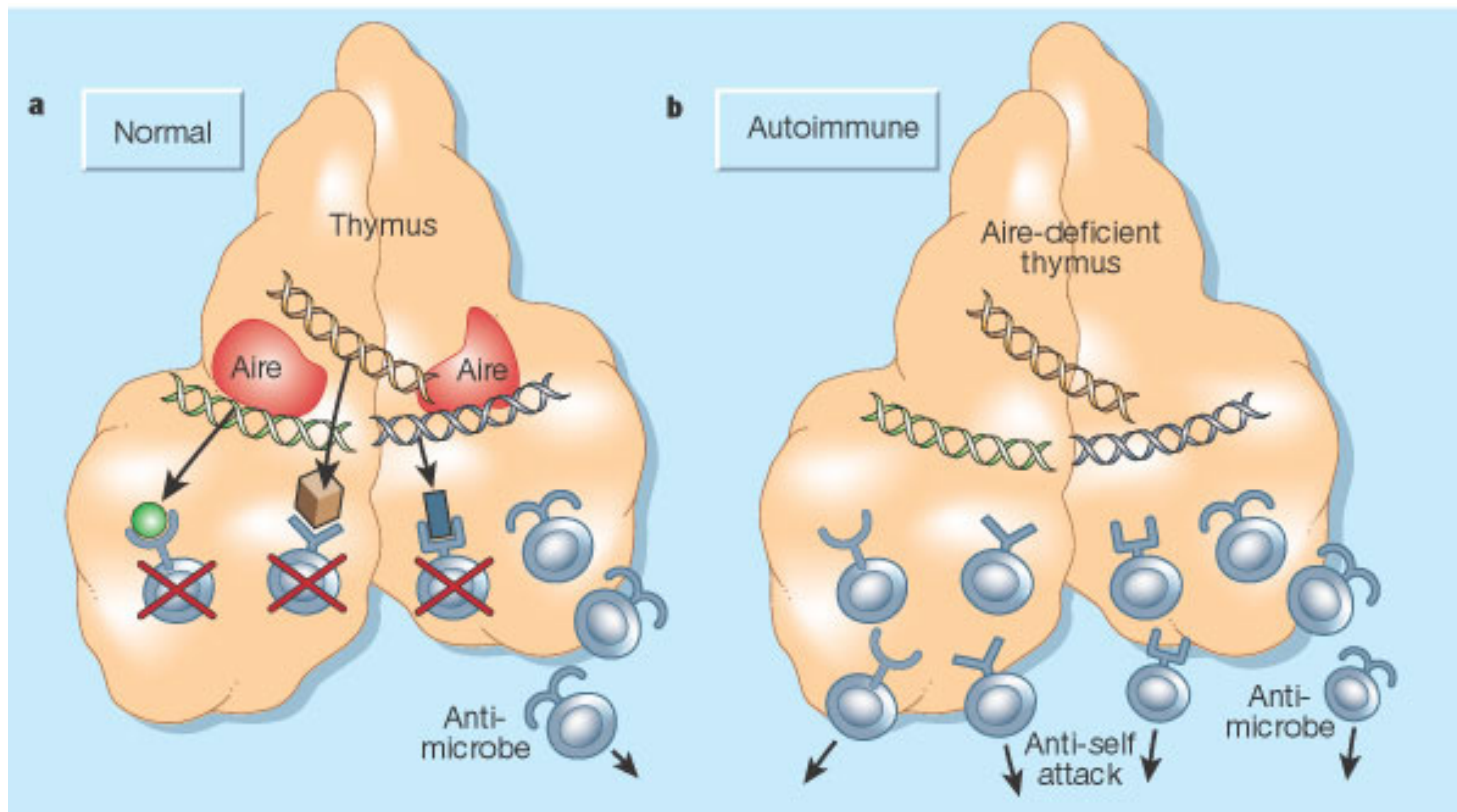
Desenvolvimento Tímico de Células T Reguladoras



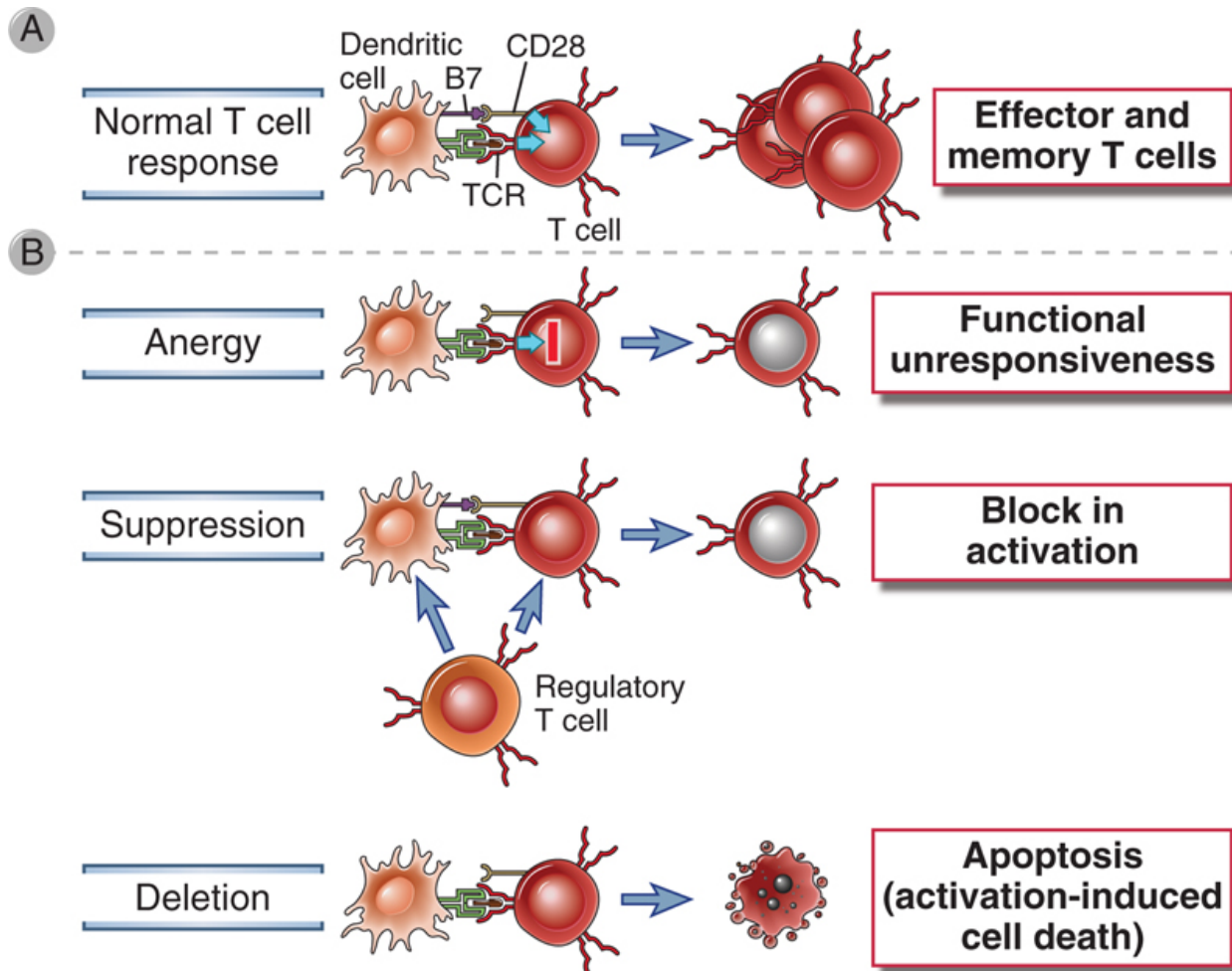
Antígenos próprios periféricos apresentados no timo



Regulador de Autoimunidade: AIRE



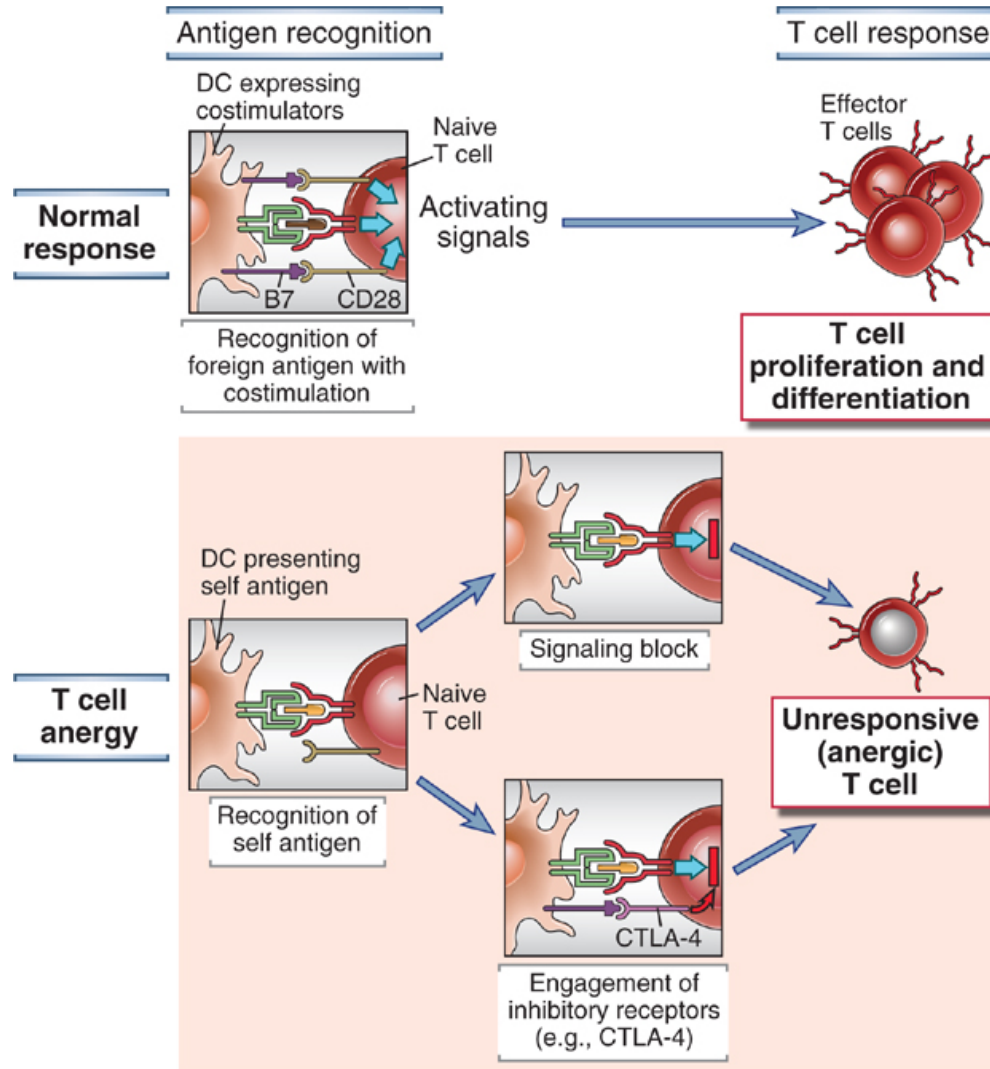
Tolerância Periférica



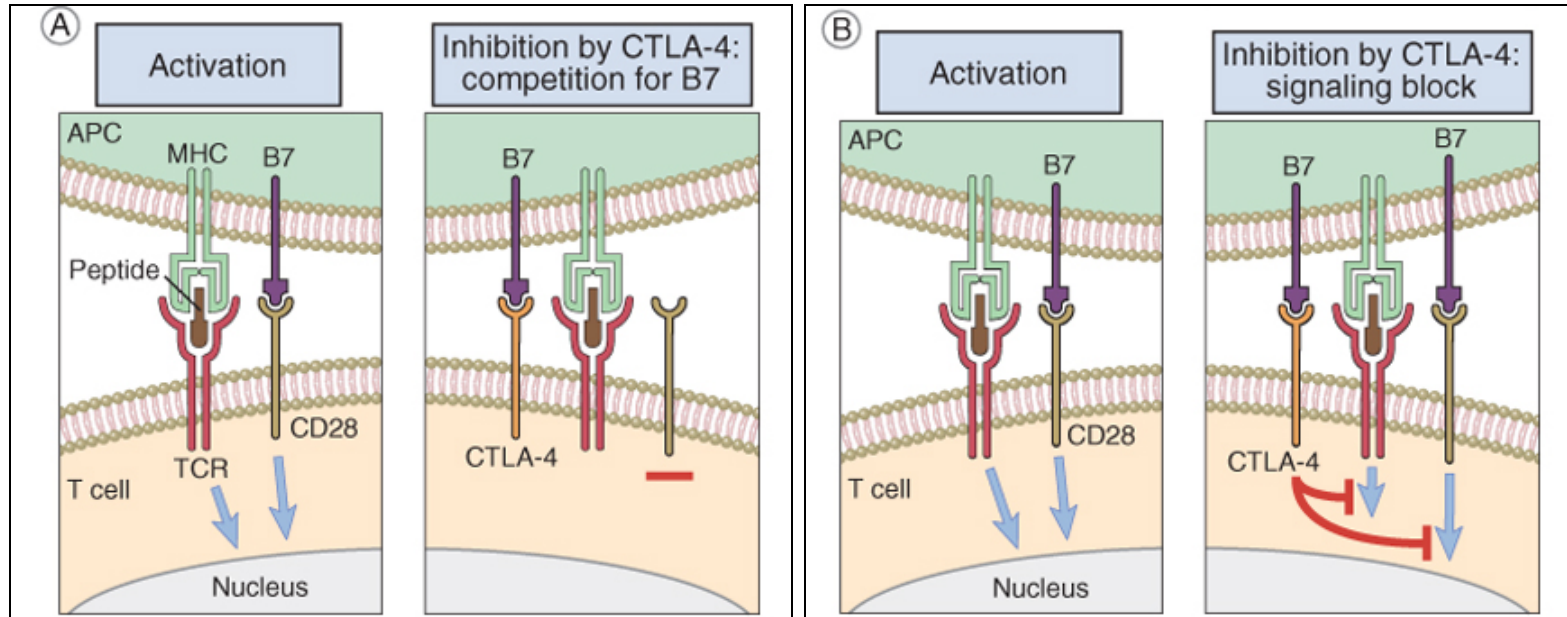
Anergia



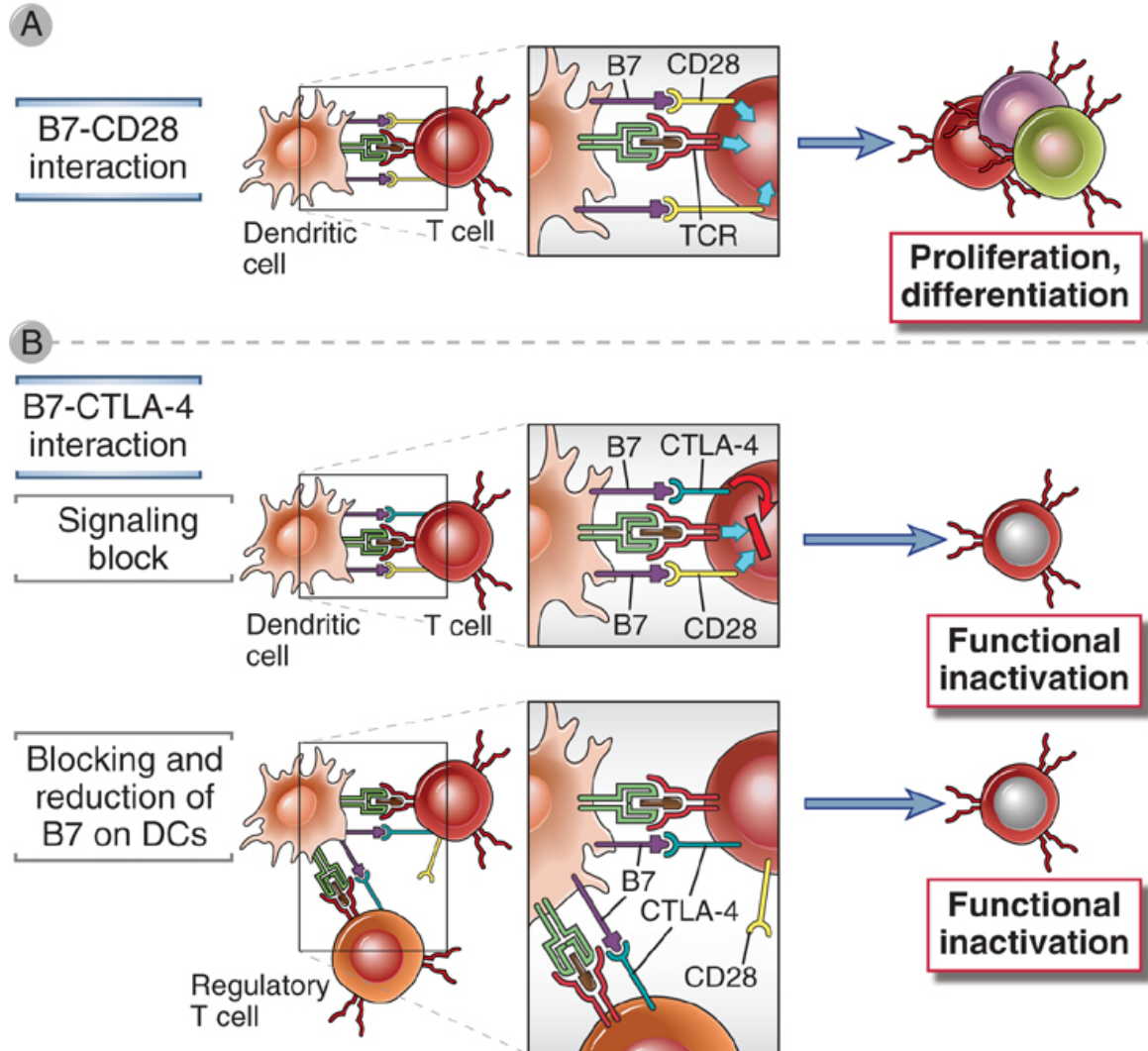
Mecanismo de Anergia de Células T



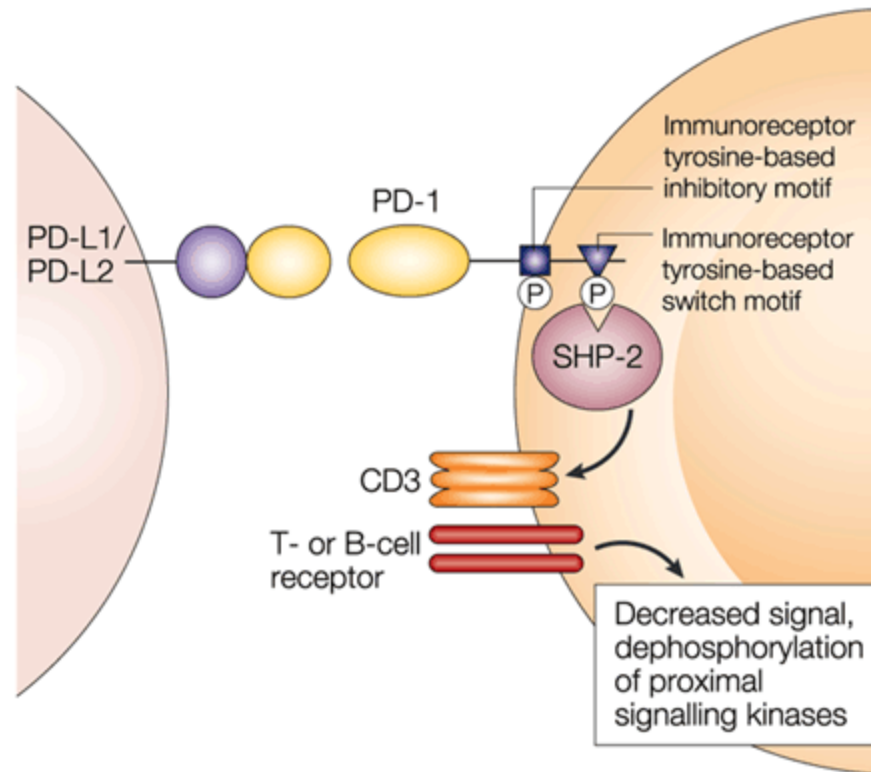
Anergia por Moléculas Inibidoras : CTLA-4



Mecanismo de Ação de CTLA-4

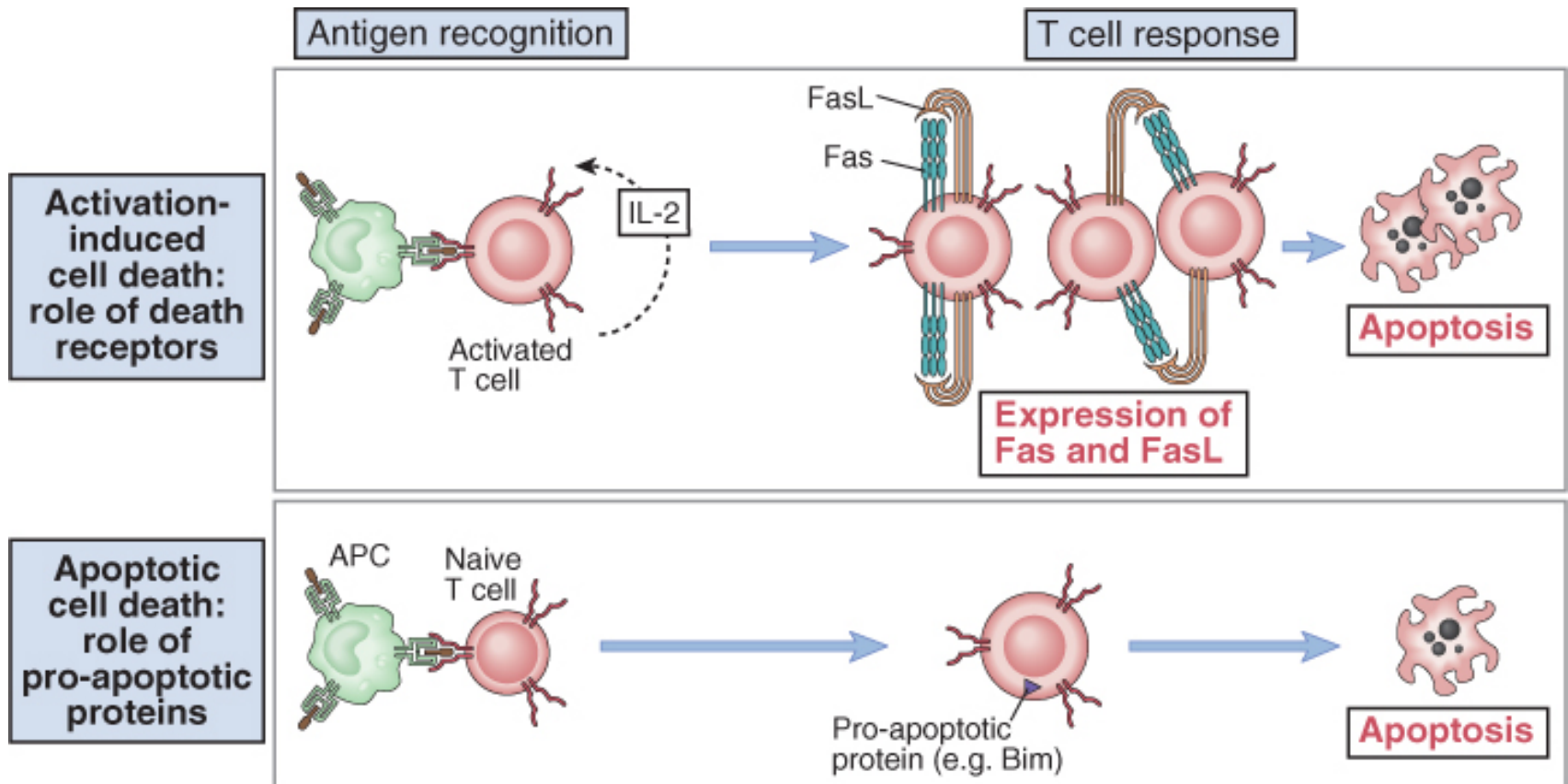


Anergia por Moléculas Inibidoras: PD1

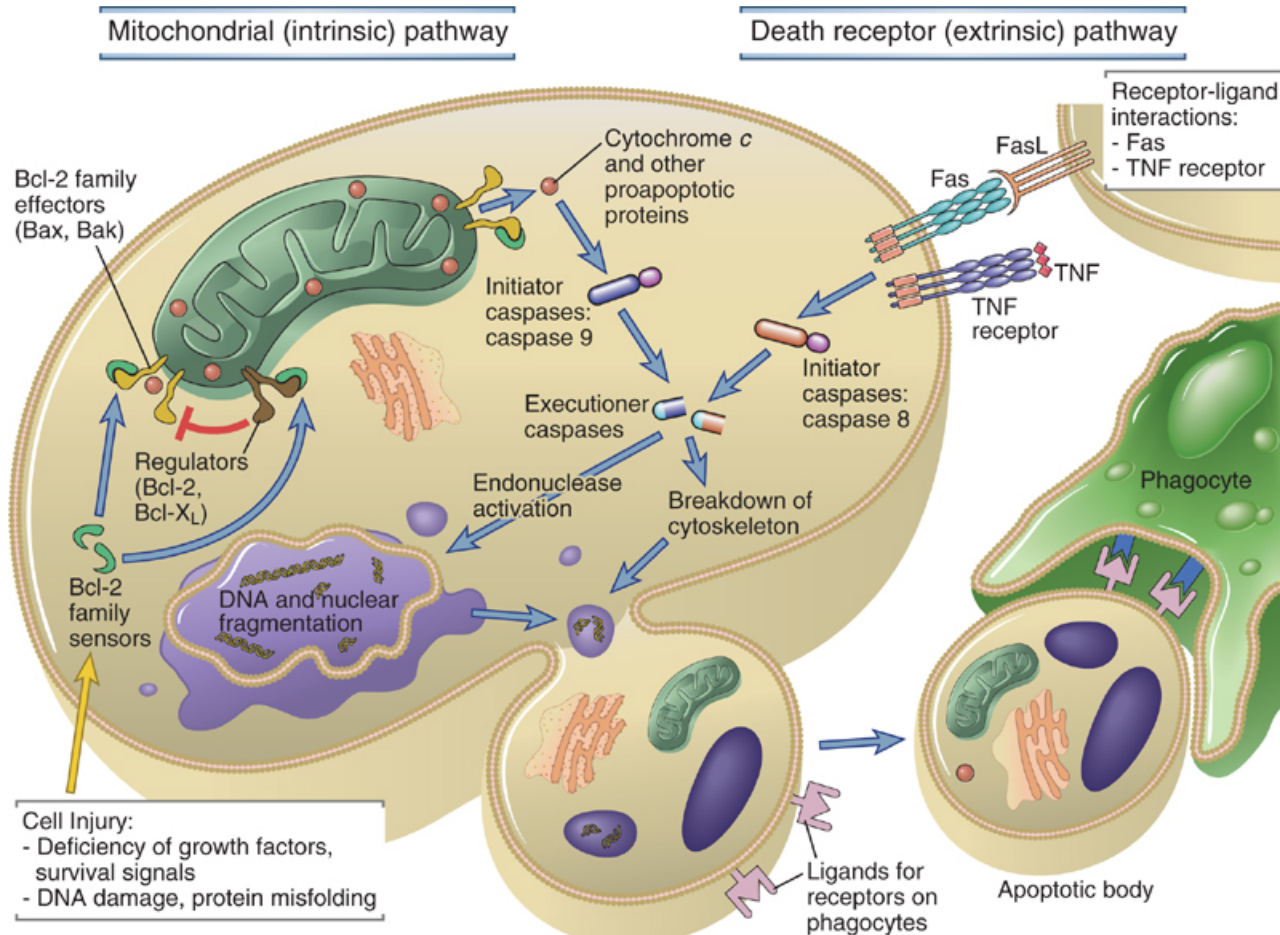


Nature Reviews | Immunology

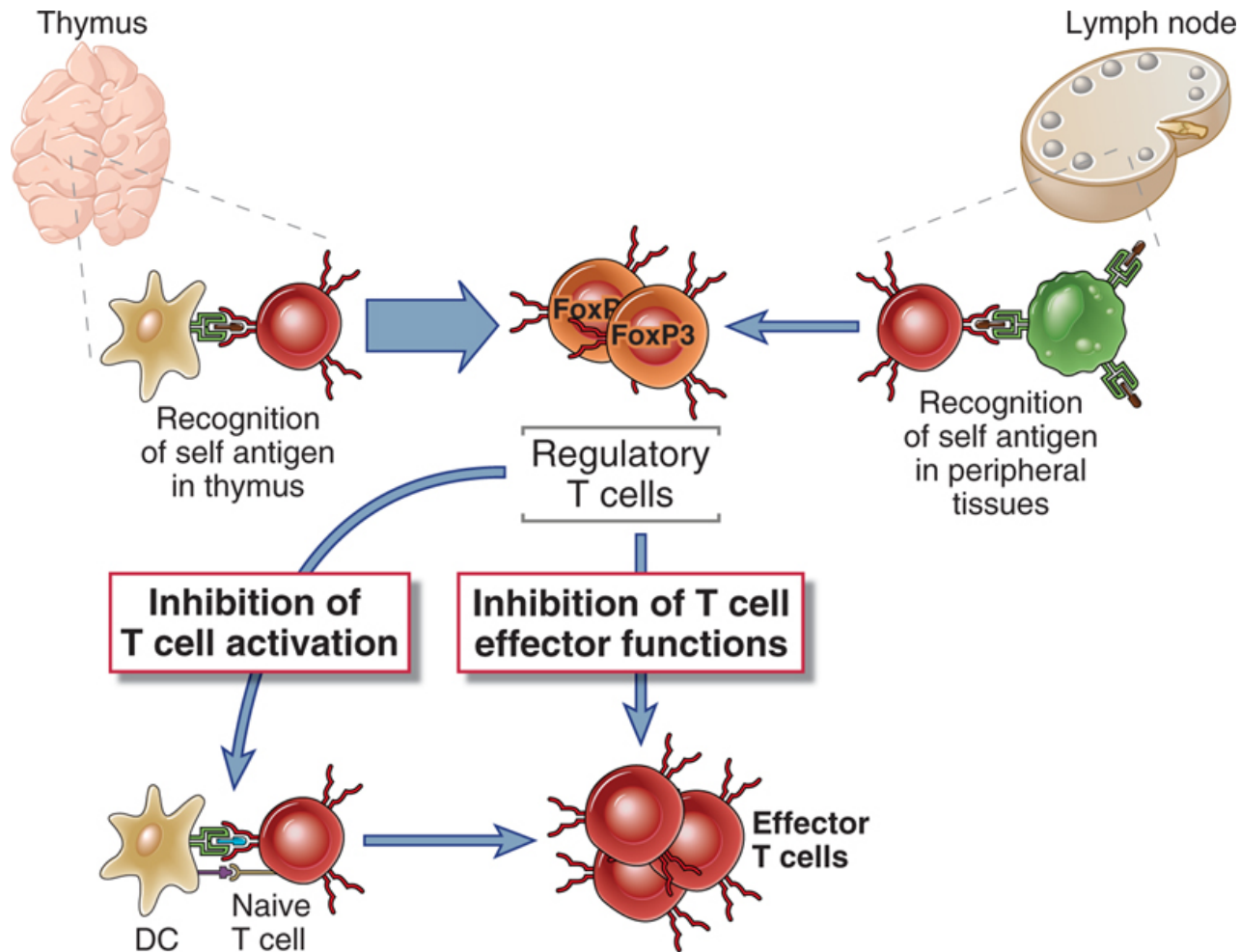
Tolerância Periférica: Apoptose



Vias de Apoptose



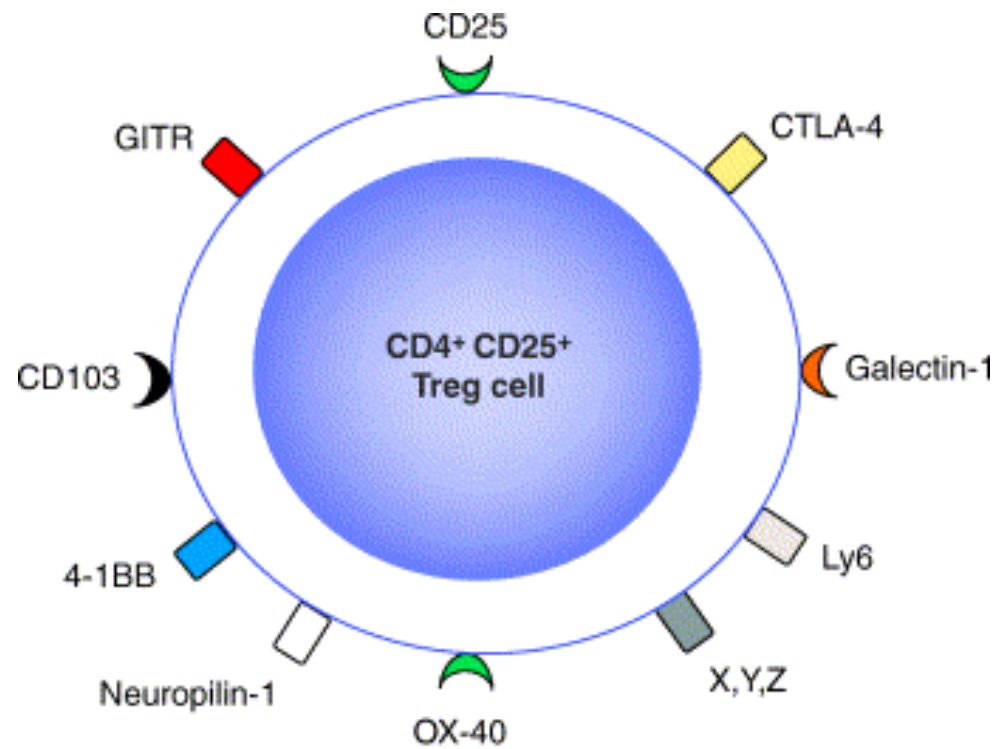
Tolerância Periférica: Supressão



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

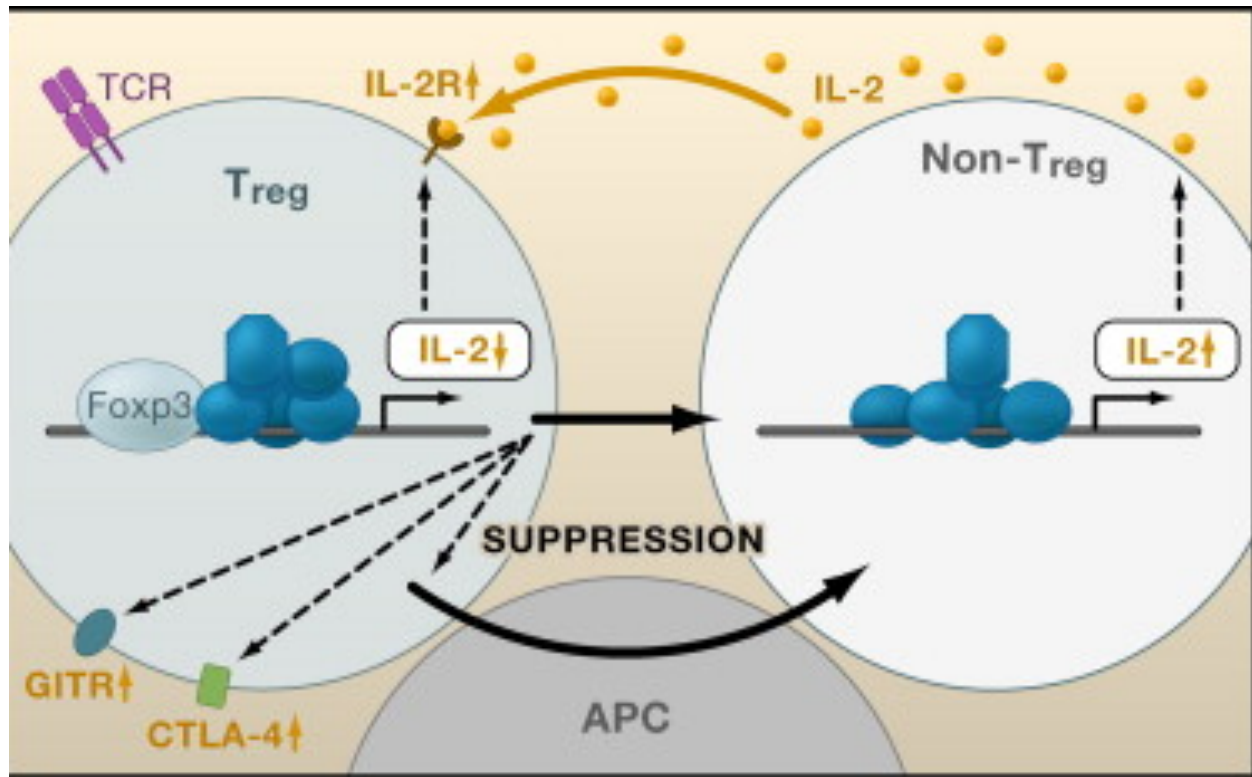
Copyright © 2012, 2007, 2005, 2003, 2000, 1997, 1994, 1991 by Saunders, an imprint of Elsevier Inc.

Fenótipo de TREGs



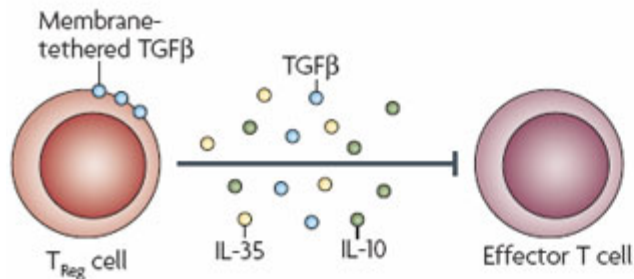
TRENDS in Immunology

Papel de IL-2 em Tregs

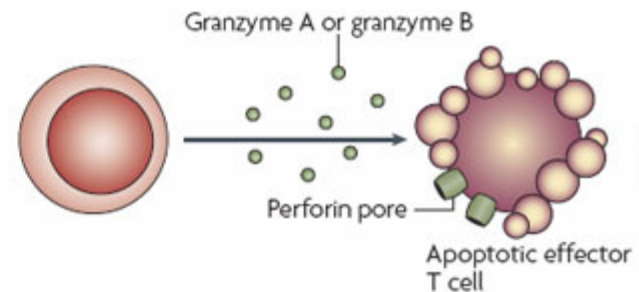


Mecanismos de Supressão de Treg

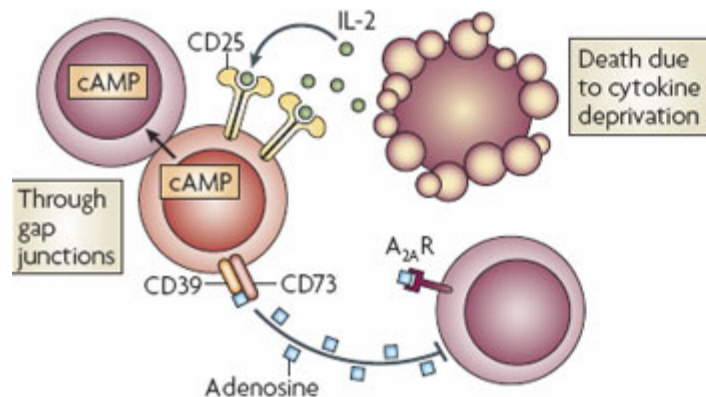
a Inhibitory cytokines



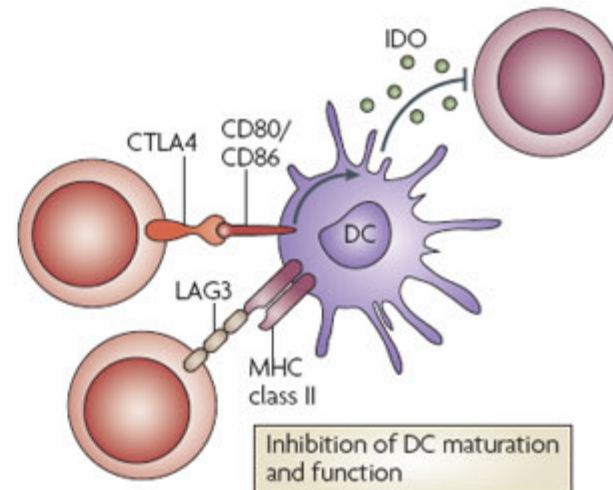
b Cytolysis



c Metabolic disruption



d Targeting dendritic cells



Tecidos Imunoprivilegiados

Características dos sítios imunoprivilegiados:

1-Comunicação entre o si e o corpo é atípica: o líquido extracelular não passa para os linfáticos;

2-Predomínio de citocinas reguladoras como TGF- β

3-Expressão de FasL no tecido, induzindo apoptose em linfócitos

Sítios imunologicamente privilegiados

Cérebro

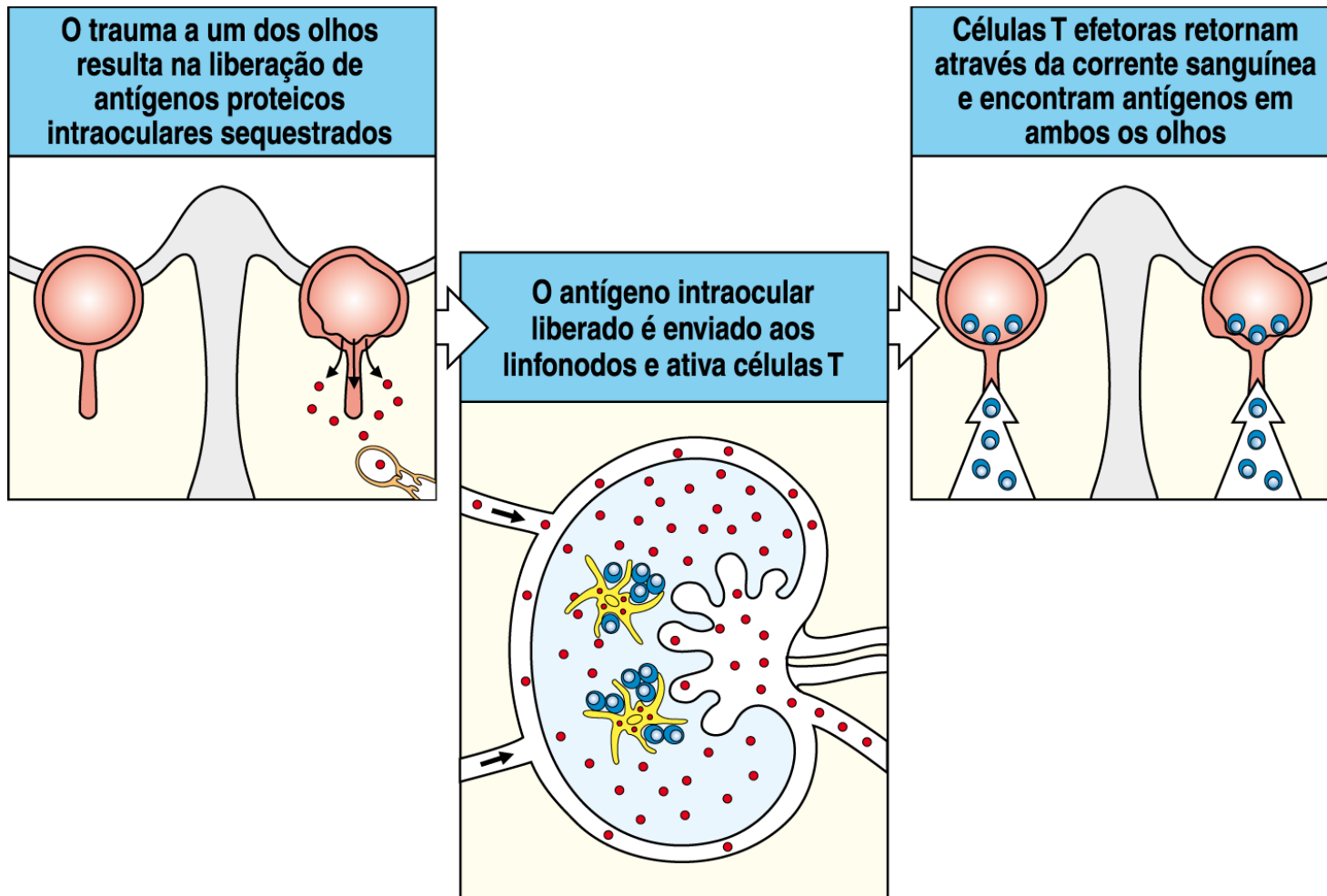
Olhos

Testículos

Útero (feto)

Bolsa jugal do hamster

Oftalmia Simpática



Quebra de Tolerância: Desenvolvimento de Autoimunidade



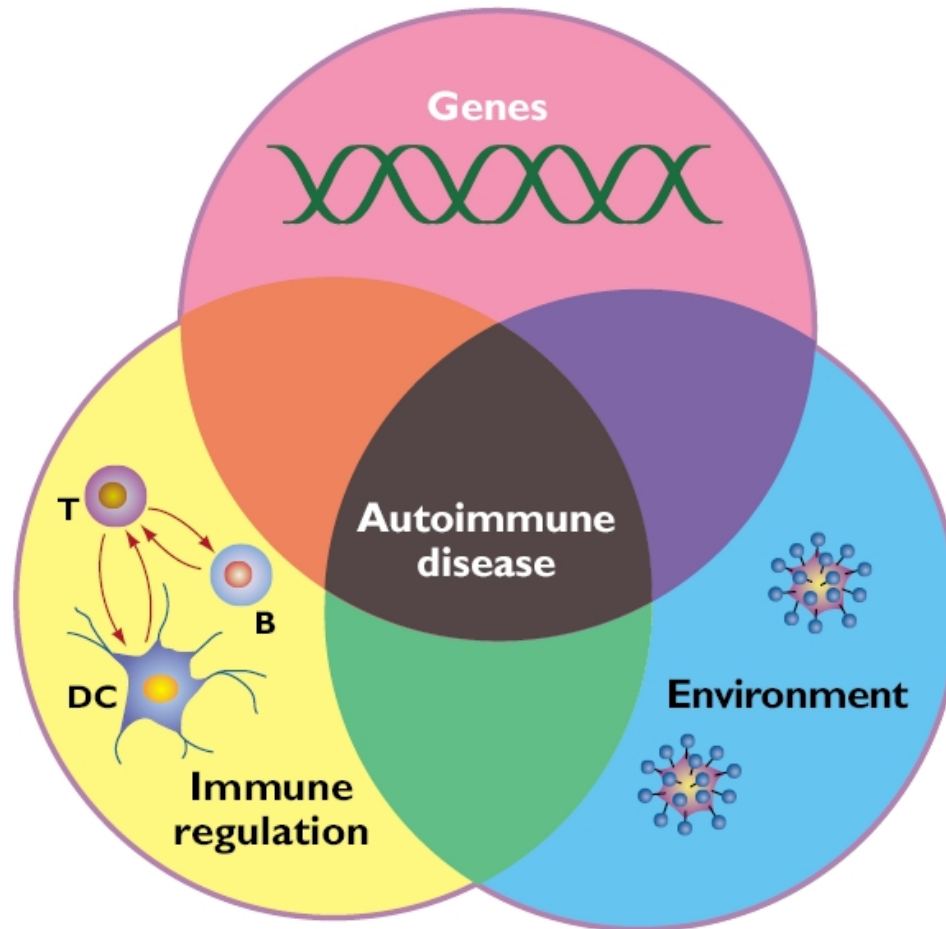
Nature Reviews Immunology | AOP, published online 12 October 2007; doi:10.1038/nri2202

Doenças Autoimunes

Organ-specific autoimmune diseases	Systemic autoimmune diseases
Type I diabetes mellitus	Rheumatoid arthritis
Goodpasture's syndrome	Scleroderma
Multiple sclerosis	Systemic lupus erythematosus Primary Sjögren's syndrome Polymyositis
Graves' disease Hashimoto's thyroiditis Autoimmune pernicious anemia Autoimmune Addison's disease Vitiligo Myasthenia gravis	

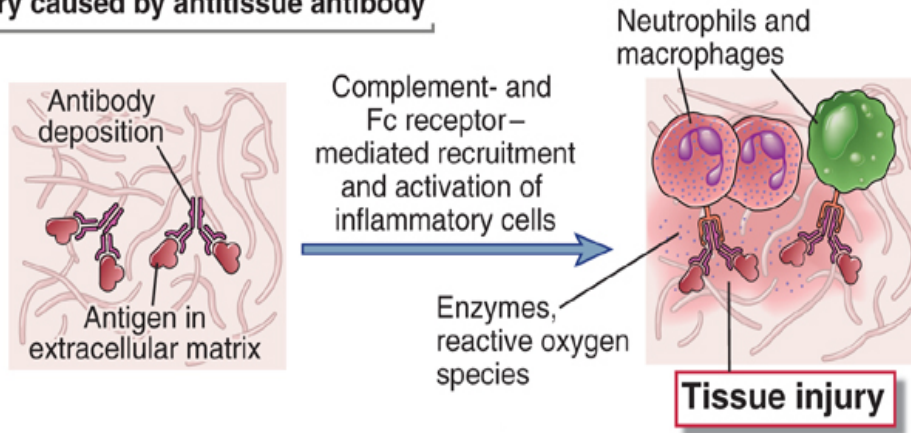
Figure 13-1 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Fatores Desencadeantes da Autoimunidade



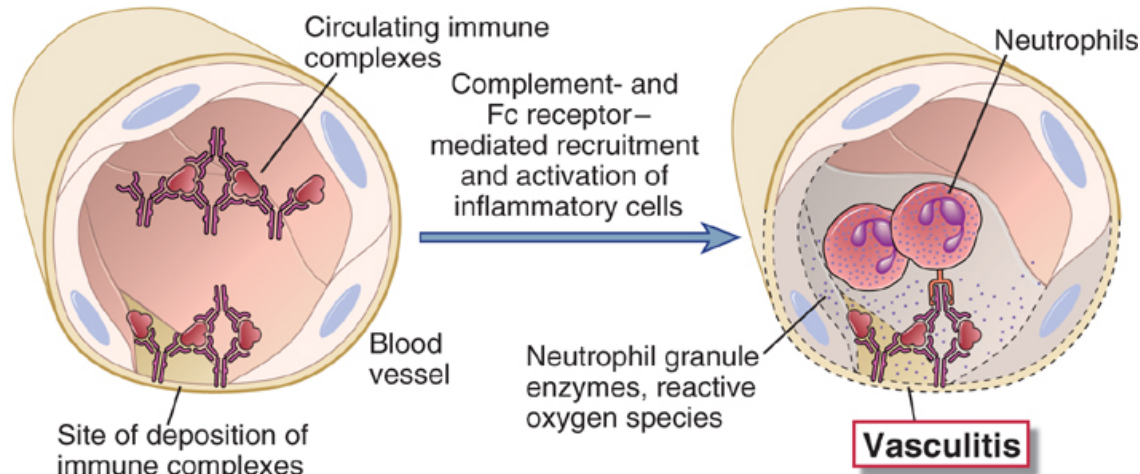
Mediada por Anticorpos

A Injury caused by antitissue antibody



CÉLULAS OU TECIDOS

B Immune complex-mediated tissue injury



IMUNOCOMPLEXOS

Doença de Graves

✓ **Antígeno alvo:** receptor para TSH

✓ **Mecanismo da doença:** Anticorpos ligam-se ao R-TSH e estimulam sinalização intracelular

✓ **Manifestações clínicas:** Hipertireoidismo



Exophthalmos (bulging eyes)

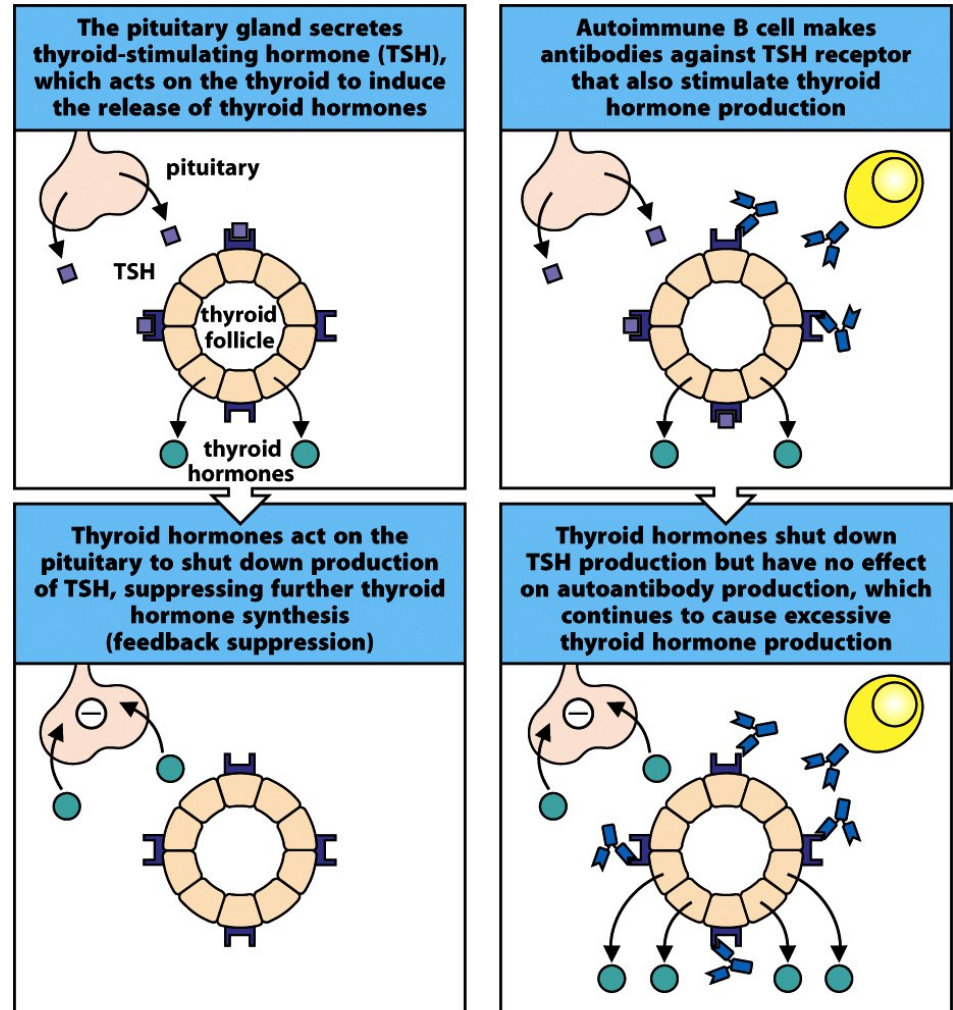
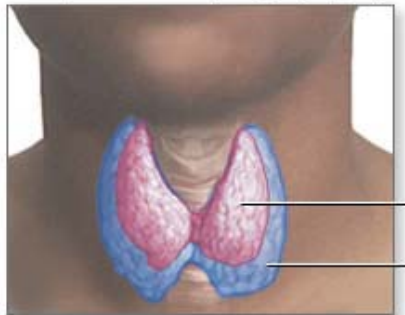


Figure 14-21 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

Miastenia Grave

✓ **Antígeno alvo:** cadeia α do receptor da nicotínico de acetilcolina que é expresso nas células musculares em junções esqueléticas neuromusculares

✓ **Mecanismo da doença:**

Anticorpos bloqueiam o receptor de acetilcolina, impedindo a ligação do neurotransmissor e a transmissão neuromuscular

Anticorpos direcionam a internalização e degradação intracelular dos receptores

✓ **Manifestações clínicas:** Fraqueza muscular progressiva e paralisia. Pode levar à morte

Ptosis (drooping of the eyelid)

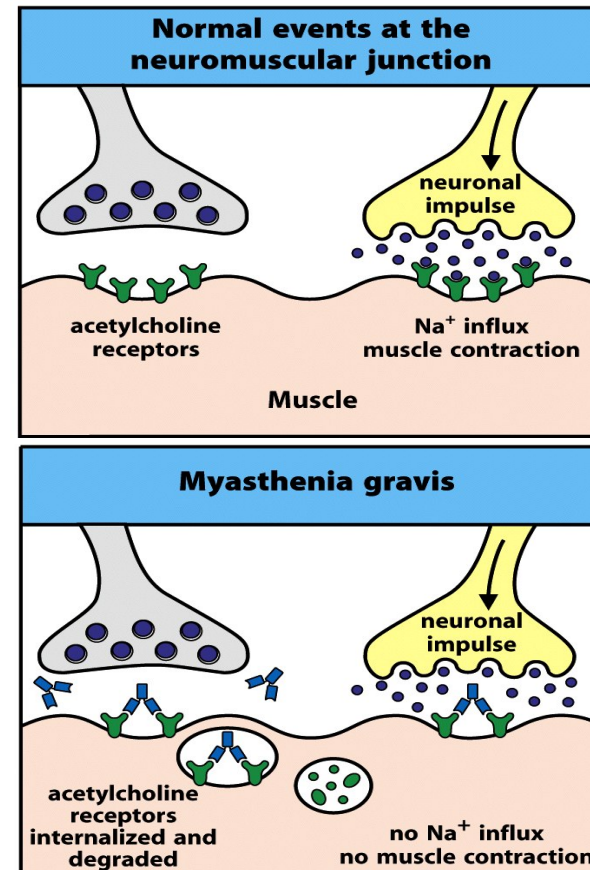
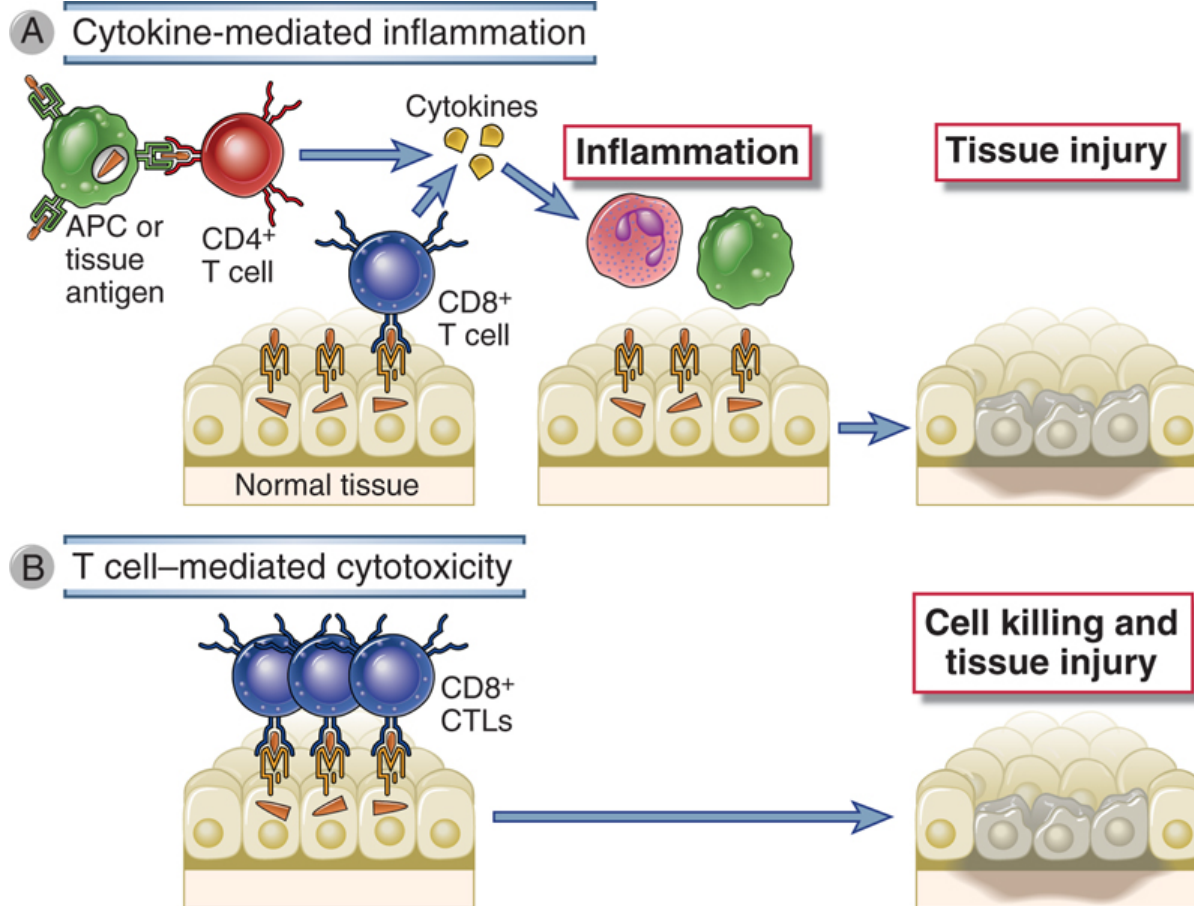


Figure 14-22 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

Mecanismos de Doenças mediadas por Células T



Base Genética da Autoimunidade

1- Associação de Alelos de HLA e Doenças Autoimunes

Table 14-3. Association of HLA Alleles with Autoimmune Disease

Disease	HLA Allele	Odds Ratio ¹
Rheumatoid arthritis (anti-CCP Ab positive) ²	DRB1, 1 SE allele ³	4
	DRB1, 2 SE alleles	12
Type 1 diabetes	DRB*0301-DQA1*0501-DQB1*0201 haplotype	4
	DRB1*0401-DQA1*0301-DQB1*0302 haplotype	8
	DRB1*0301/0401 heterozygotes	35
Multiple sclerosis	DRB1*1501	3
Systemic lupus erythematosus	DRB1*0301	2
	DRB1*1501	1.3
Ankylosing spondylitis	B*27 (mainly B*2705 and *2702)	100-200
Celiac disease	DQA1*0501-DB1*0201 haplotype	7

Base Genética da Autoimunidade

2- Associação Genéticas Não-HLA Seleccionadas e Doenças Autoimunes

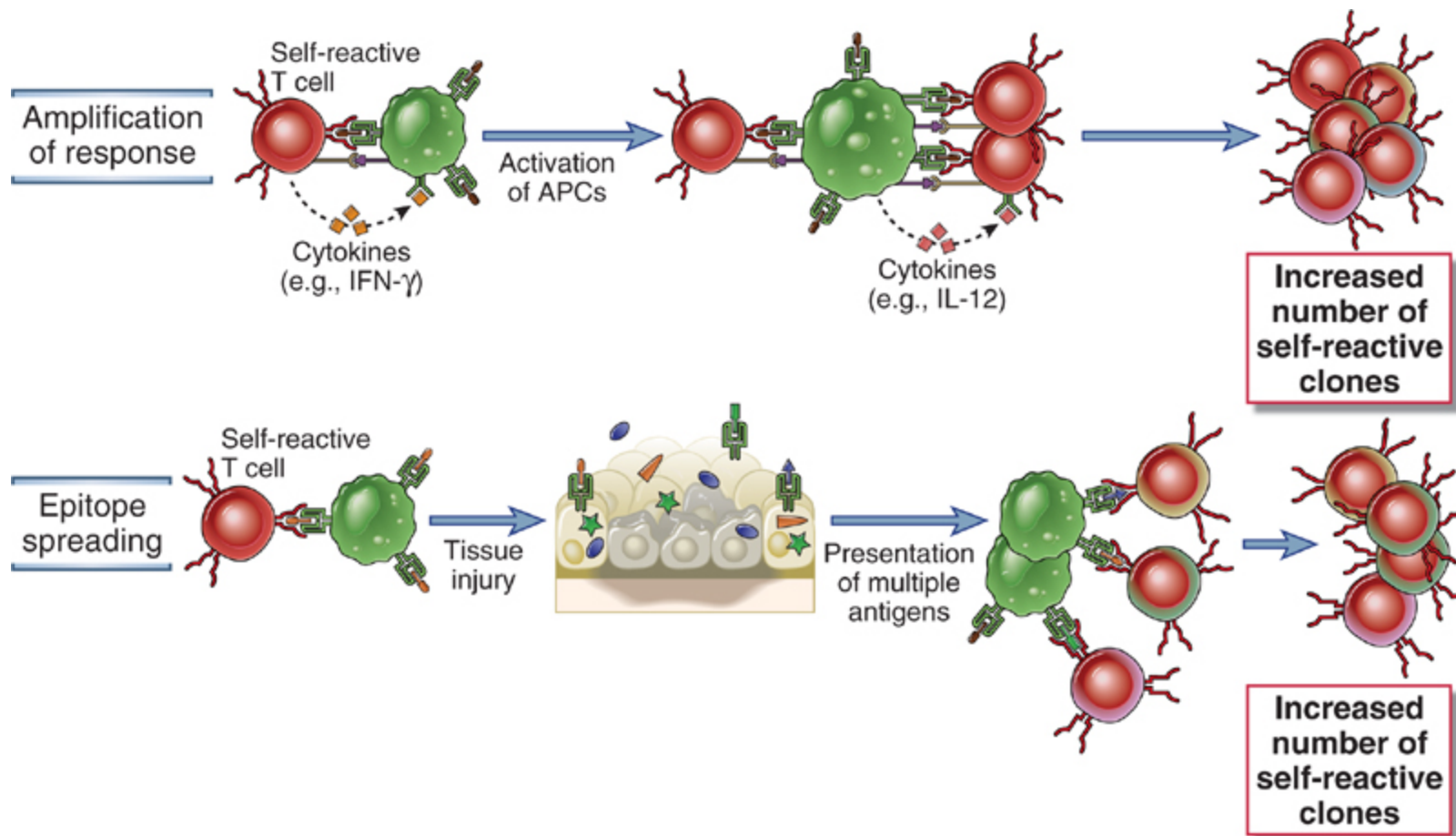
Categorias de defeitos genéticos que levam às síndromes autoimunes			
Gene	Doença em humanos	Camundongo mutante ou nocaute	Mecanismo de autoimunidade
<i>AIRE</i>	APECED (APS-1)	Nocaute	Expressão diminuída de antígenos próprios no timo, resultando na seleção negativa defeituosa de células T autorreativas
<i>CTLA4</i>	Associação com a doença de Graves, diabetes tipo I e outras	Nocaute	Falha na anergia às células T e limiar de ativação reduzido de células T autorreativas
<i>FOXP3</i>	IPEX	Nocaute e mutação (<i>scurfy</i>)	Função diminuída das células T reguladoras CD4 CD25
<i>FAS</i>	ALPS	Mutantes <i>lpr/lpr</i> ; <i>gld/gld</i>	Falha na morte por apoptose de células B e T autorreativas
<i>C1q</i>	LES	Nocaute	Remoção defeituosa de complexos imunes e células apoptóticas

Base Genética da Autoimunidade

3- Mutações de Genes que causam Autoimunidade

Defeitos na produção de citocinas ou sinalização que podem levar à autoimunidade		
Defeito	Citocina ou sinal intracelular	Resultado
Superexpressão	TNF- α	Doença intestinal autoimune, artrite, vasculite
	IL-2, IL-7, IL-10, IL-2R, IL-10R	Doença intestinal autoimune
	IL-3	Síndrome desmielinizante
	IFN- γ	Superexpressão na pele que leva ao LES
	STAT4	Doença intestinal autoimune
Expressão diminuída	TNF- α	LES
	Agonista do receptor IL-1	Artrite
	STAT3	Doença intestinal autoimune
	TGF- β	Expressão ubíqua diminuída que leva à doença intestinal autoimune Expressão diminuída especificamente em células T que leva ao LES

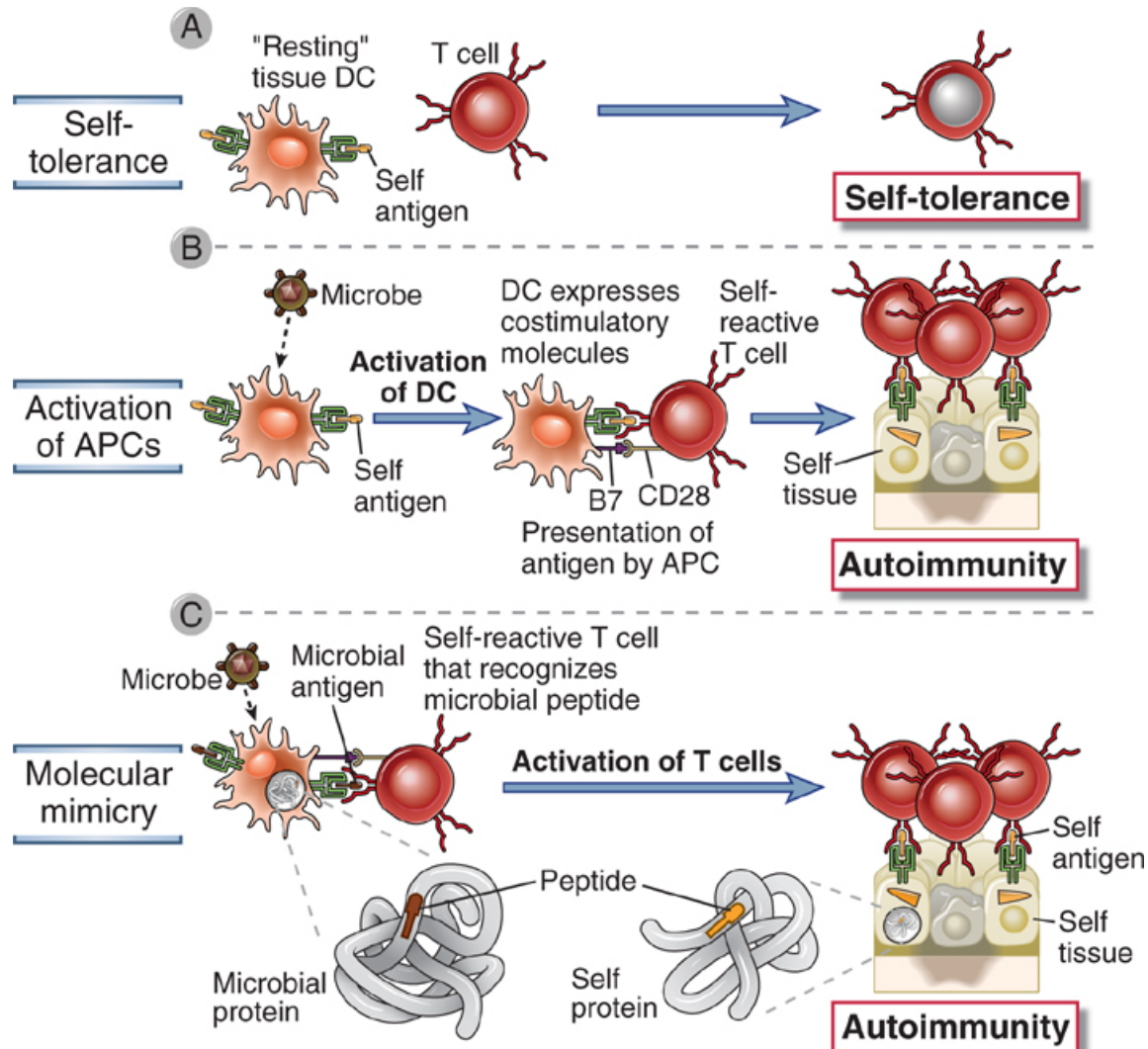
Cronicidade



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

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

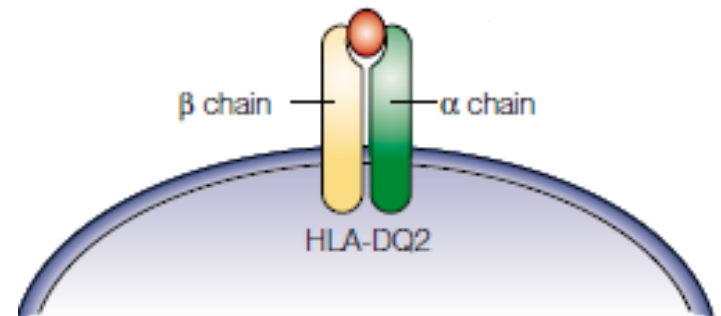
Papel das Infecções no Desenvolvimento da Autoimunidade



Doença Celíaca

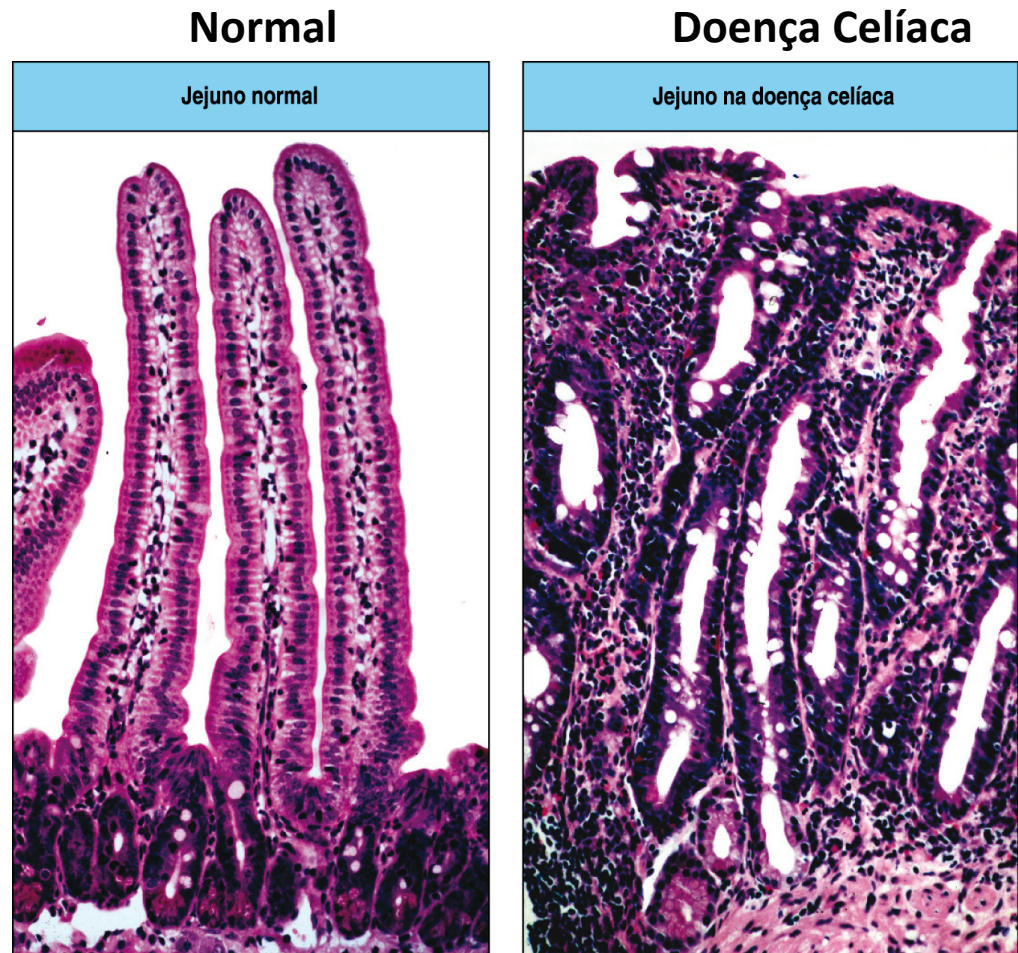
- Doença crônica da parte superior do intestino delgado
- Causada pela ingestão de glúten (complexo proteico presente no trigo, aveia e cevada)
- Fatores genéticos:

Alelo HLA-DQ2 do MHC de classe II → 95% do pacientes



Características Clínicas da DC

- Atrofia vilosa,
- Hiperplasia de cripta,
- Má absorção de alimentos,
- Diarreia crônica,
- Distensão abdominal,
- Perda de peso,
- Déficit de crescimento



Fatores genéticos DC: HLA

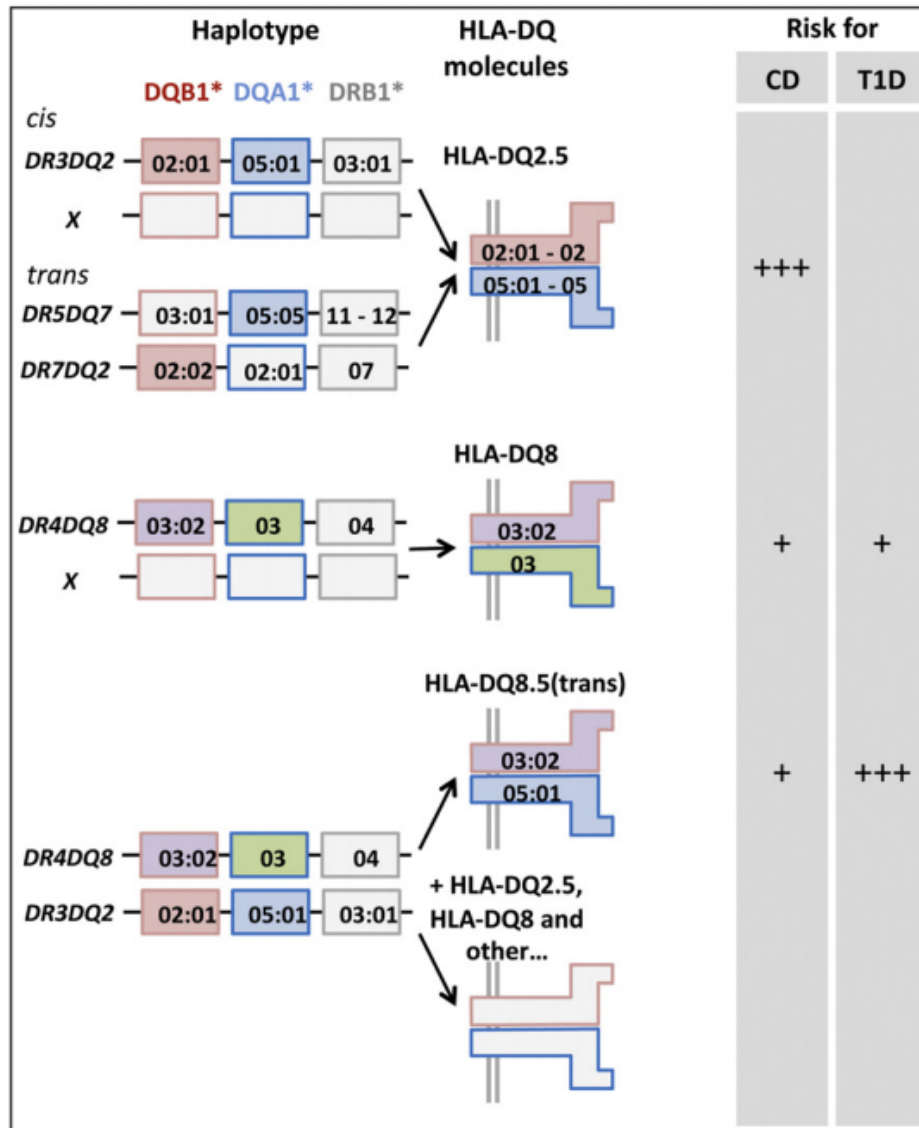


Figure 1. Human Leukocyte Antigen Class II Associations with Celiac Disease and Type 1 Diabetes

The majority of CD patients express the HLA-DQ2.5 heterodimer encoded by the HLA-DQA1*05 (α -chain) and HLA-DQB1*02 (β -chain) alleles. These two alleles are carried either in *cis* on the DR3-DQ2.5 haplotype or in *trans* in individuals who are DR5DQ7 and DR7DQ2 heterozygous. HLA-DQ8 that is encoded by the DR4DQ8 haplotype confers a lesser risk of CD. In individuals who are DR3DQ2.5 and DR4DQ8 heterozygous, transdimers DQ8.5 can form and confer high susceptibility to T1D.

Células TCD4 específicas para Glúten

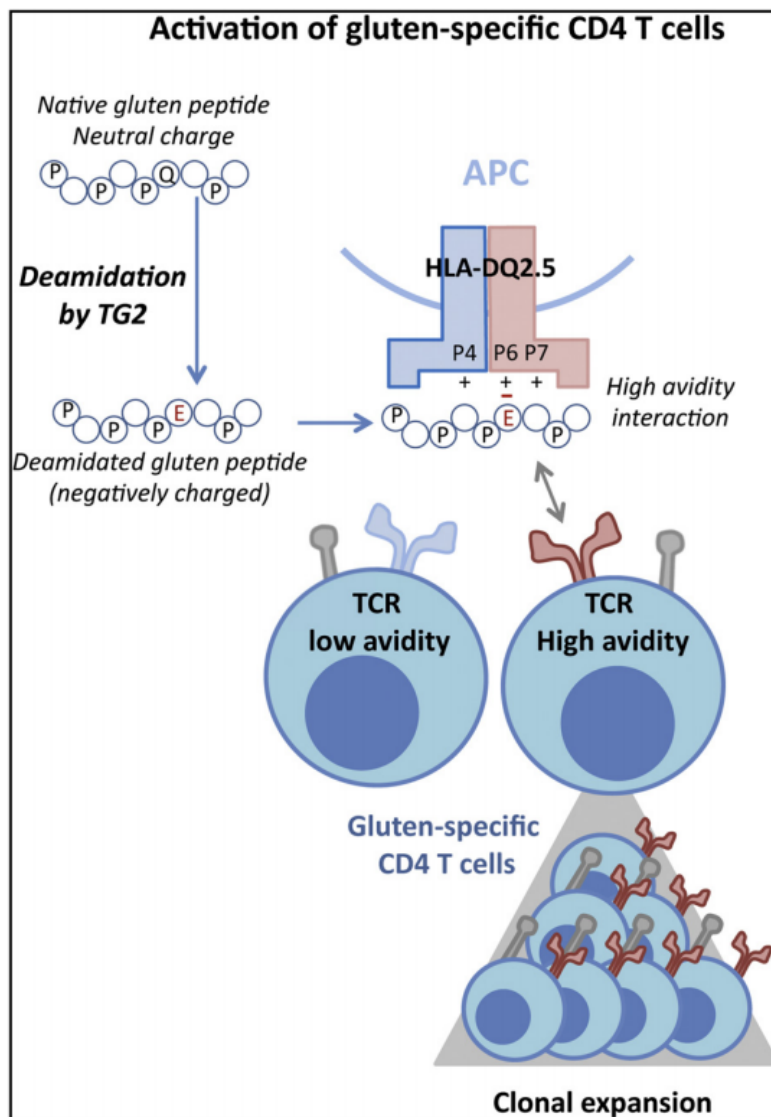
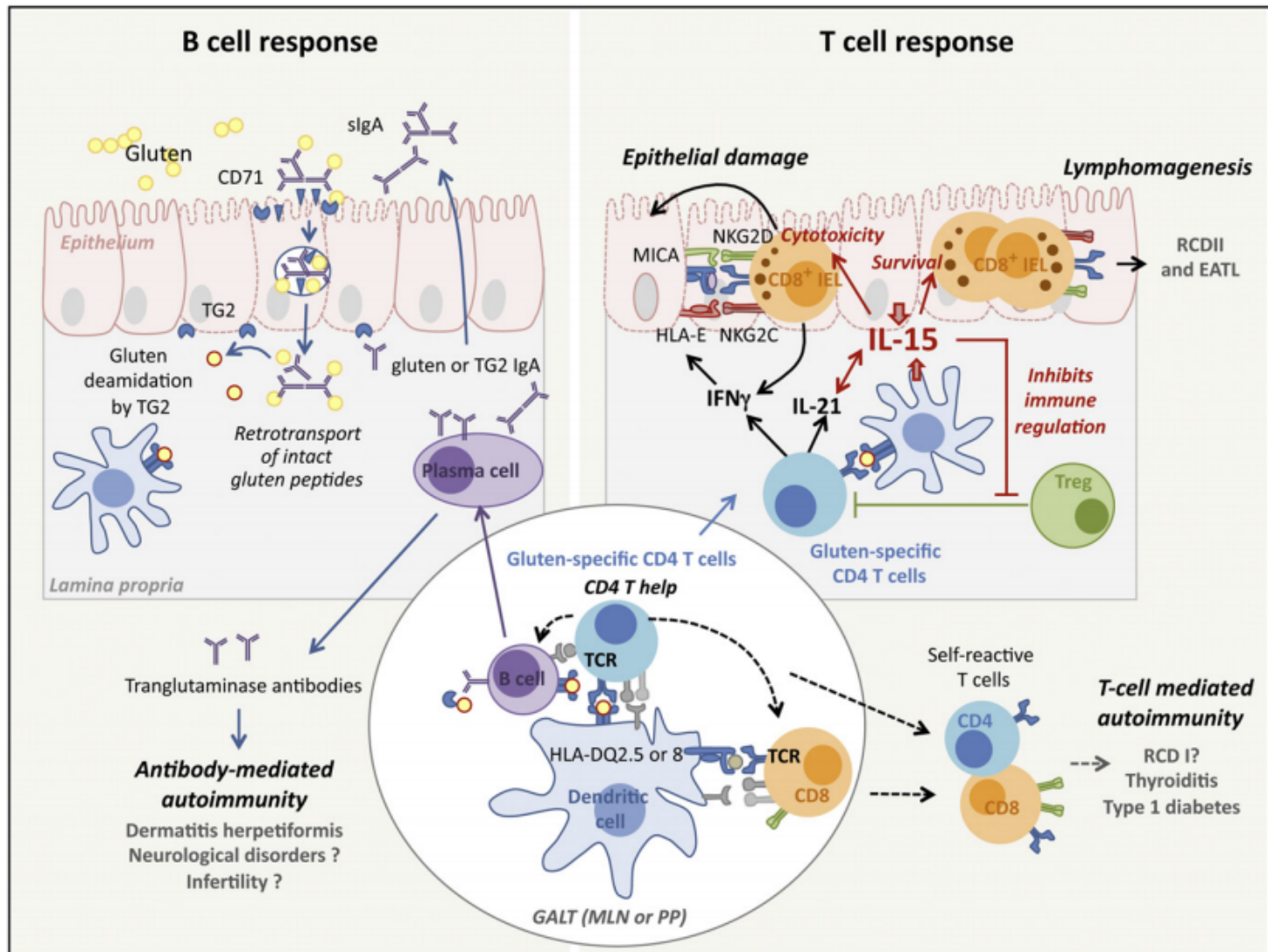


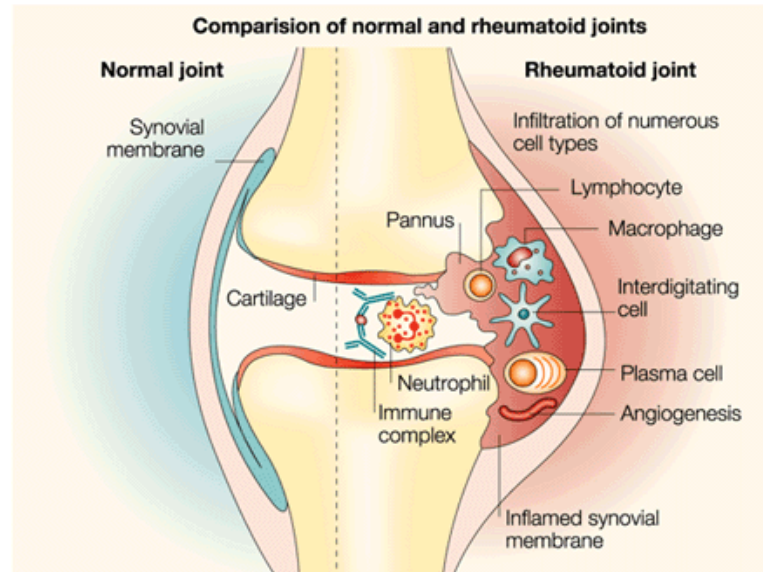
Figure 2. Activation of Gluten-Specific CD4⁺ T Cell Responses by HLA-DQ2.5 Molecule

Transglutaminase 2 (TG2) binds to and deamidates glutamine residues in Q-X-P sequences of gluten peptides into glutamic acid, introducing a negative charge that can interact with a positively charged lysine residue in position 6 of the peptide pocket of HLA-DQ2.5, resulting in enhanced peptide avidity for HLA-DQ2.5. HLA-DQ2.5-gluten peptide complexes expressed on antigen-presenting cells (APCs) can prime gluten-specific CD4 T cells. As for other dietary antigens, priming may occur in Peyer's patches or in mesenteric lymph nodes after migration of CD103⁺ dendritic cells loaded with gluten peptides in lamina propria (Worbs et al., 2006). Unusual priming outside the gut has however been reported in HLA-DQ2 mice (Du Pré et al., 2011). Priming is followed by selection and clonal expansion of T cells displaying high-avidity TCR (Qiao et al., 2011).

Resposta Imune na Doença Celíaca



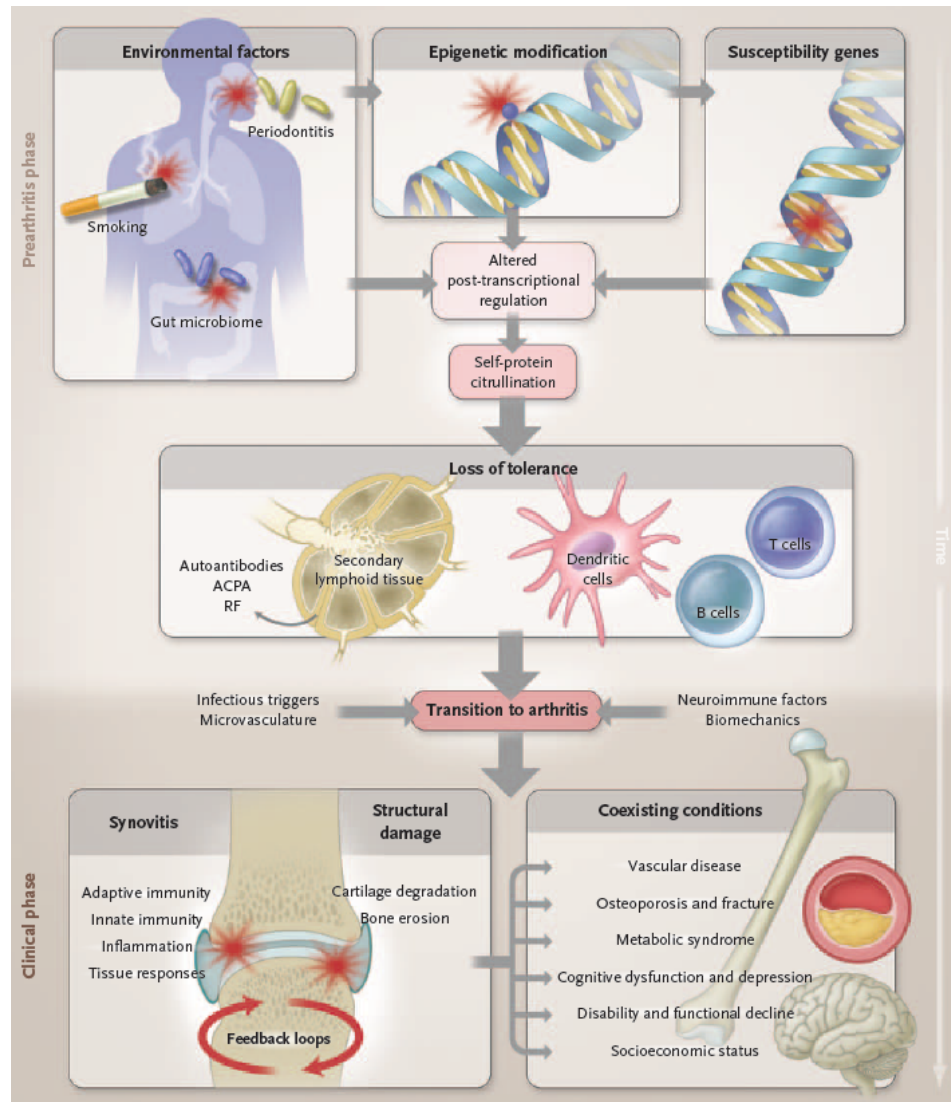
Artrite Reumatóide



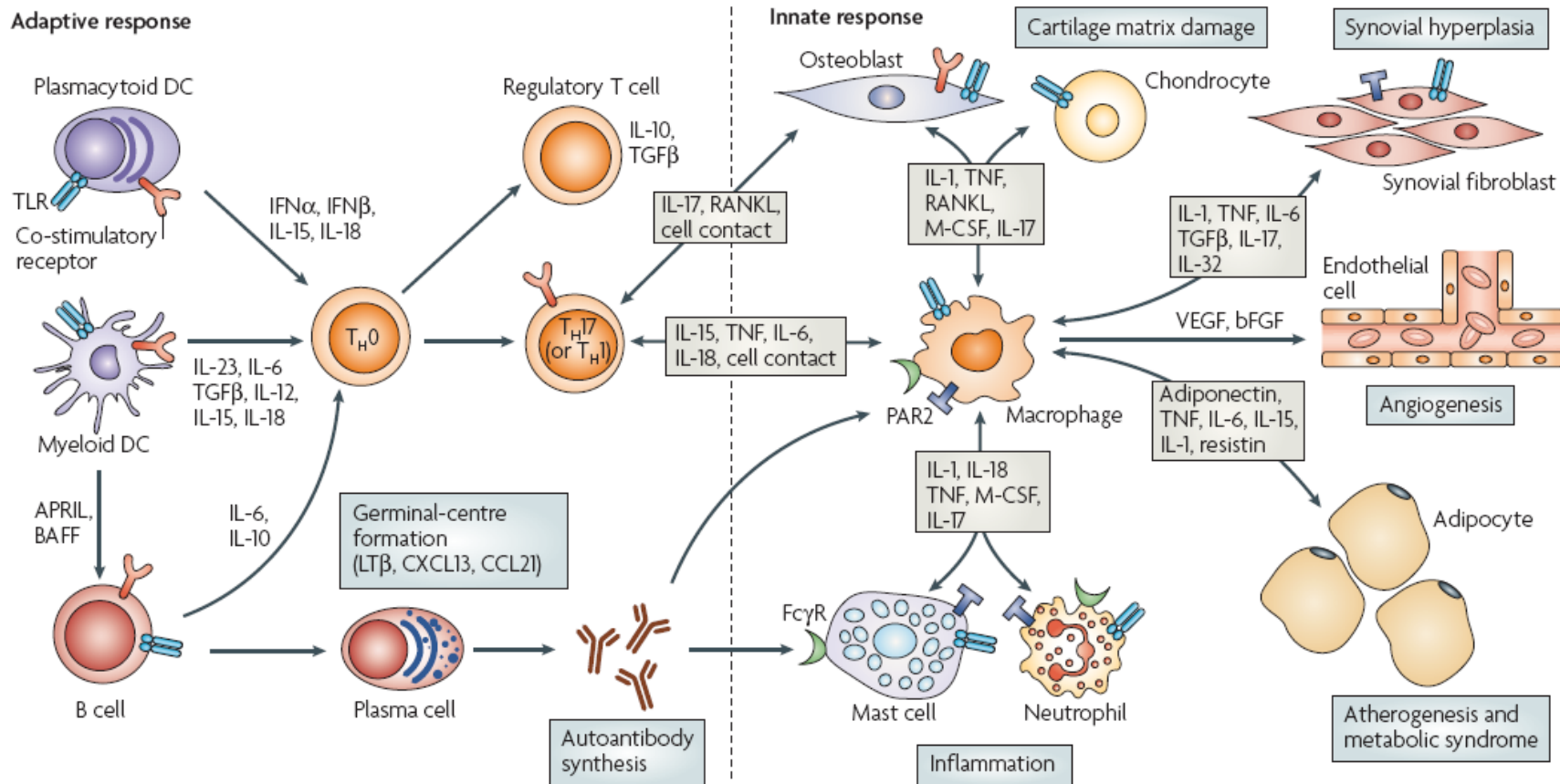
Rheumatoid hands: deformities and their structural basis



Fatores artritogênicos



Imunopatogenia da AR





Manifestações clínicas da autoimunidade

Resposta Imune

<http://www.rumosustentavel.com.br/metafora-do-iceberg-e-o-desenvolvimento-sustentavel/>

Encaixando as peças...



Estudar

- Janeway 7ª ed: Cap 13 pags 576-578 (doença celiaca); Cap 14 pags 597- 607, 624-635;
- Abbas 7ª ed: Cap 14 pags: 319-331, 334-341.
cap 18 pags 413 – 422.