

LABORATÓRIO DE BIOLOGIA CELULAR E MOLECULAR
Instituto de Ciências Biomédicas
Universidade de São Paulo



Ontogenia de LT & LB e Tolerância Central

Prof. Dr. Gustavo P. Amarante-Mendes
Nutrição 2020



O Problema: Discriminação “self-non-self”

- O Sistema Imune responde a antígenos estranhos (patógenos) mas não a antígenos próprios
- Os linfócitos em desenvolvimento expressam uma ampla diversidade de receptores de maneira aleatória
- Portanto, todos os indivíduos produzem linfócitos com capacidade de reconhecer antígenos próprios
- Salvo exceções, antígenos próprios tem acesso ao Sistema Imune
- Conseqüentemente, linfócitos auto-reativos precisam ser eliminados ou inativados para prevenir reações autoimunes

TOLERÂNCIA IMUNOLÓGICA

- Definição:

- Falta de resposta específica a um determinado antígeno ao qual o Sistema Imune entrou em contato (implica em especificidade, em contraste com alguma manipulação que induza um estado de imunossupressão inespecífica)

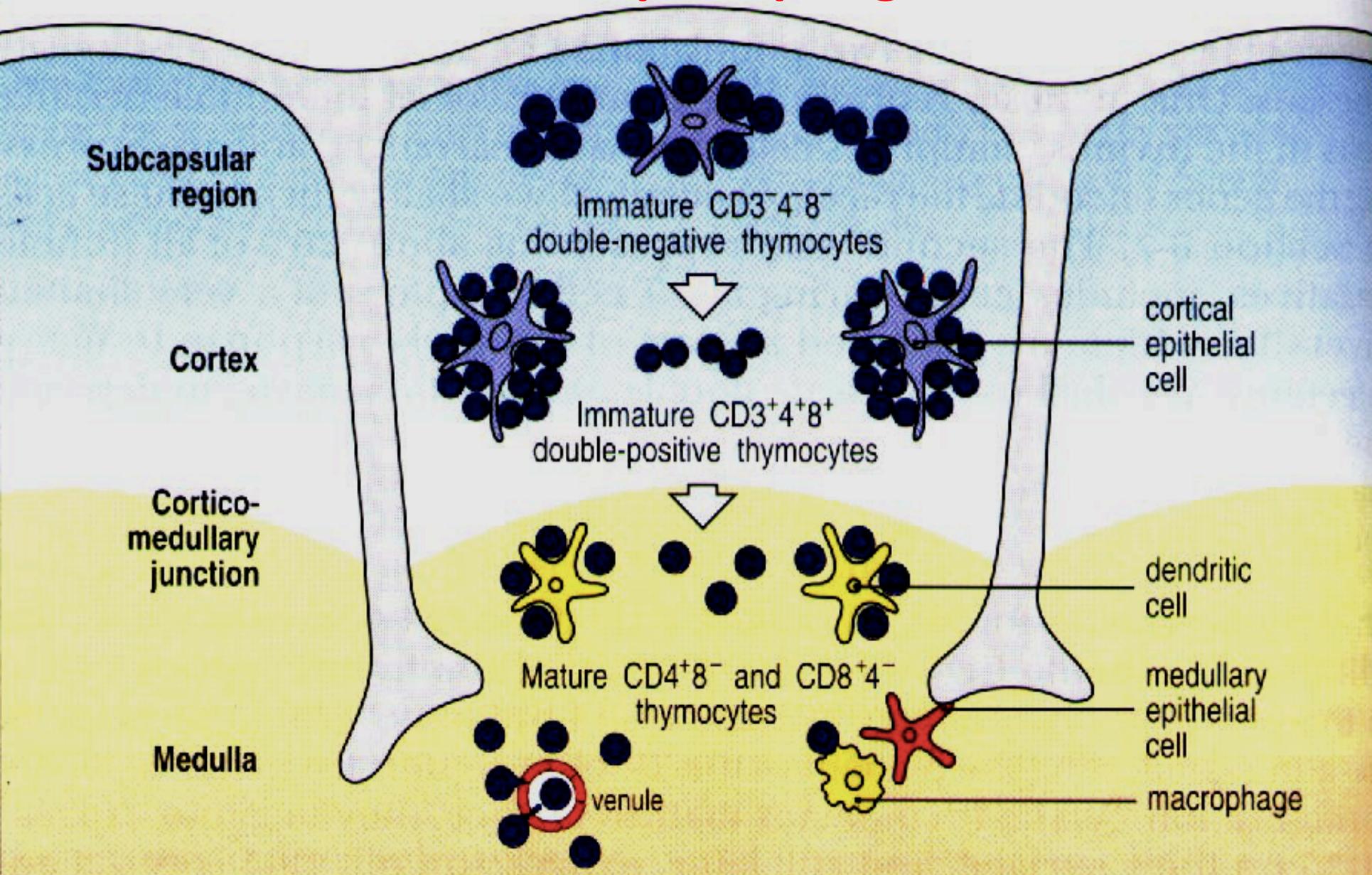
- Significância:

- Todos os indivíduos são tolerantes aos próprios antígenos; quebra da tolerância resulta em autoimunidade
- Potencial terapêutico: mecanismos podem ser explorados para prevenir rejeição de enxertos, tratar doenças autoimunes e alergias

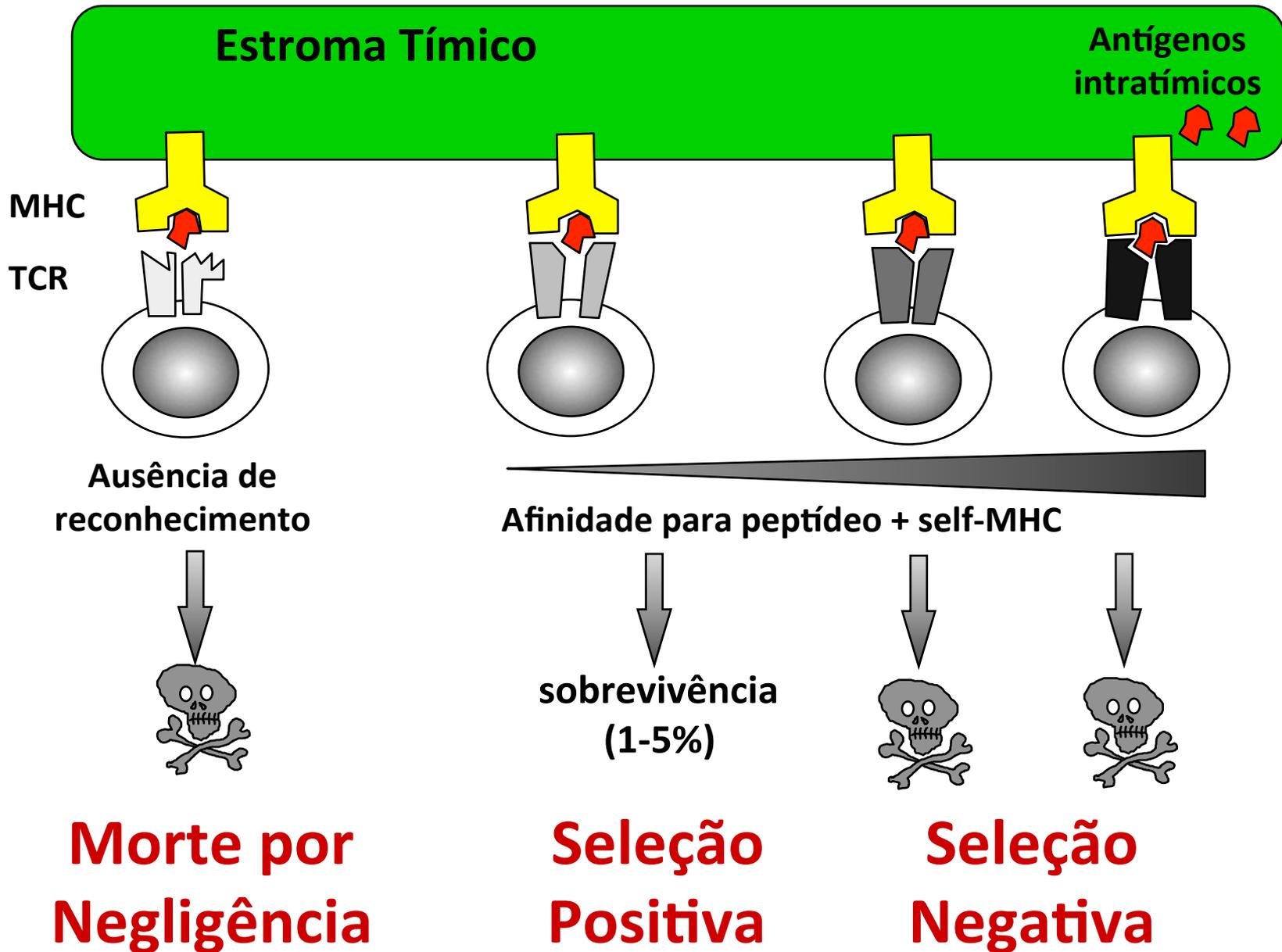
Tolerância Central: destinos dos linfócitos autorreativos

- Linfócitos T e B imaturos entram em apoptose ao reconhecer antígenos com alta afinidade (Seleção Negativa)
- Alguns linfócitos T autorreativos que encontram antígenos próprios no timo se transformam em células T reguladoras
- No caso de linfócitos B imaturos, o encontro com antígenos próprios na medula óssea pode induzir uma mudança da expressão de seus receptores (expressão do outro alelo)

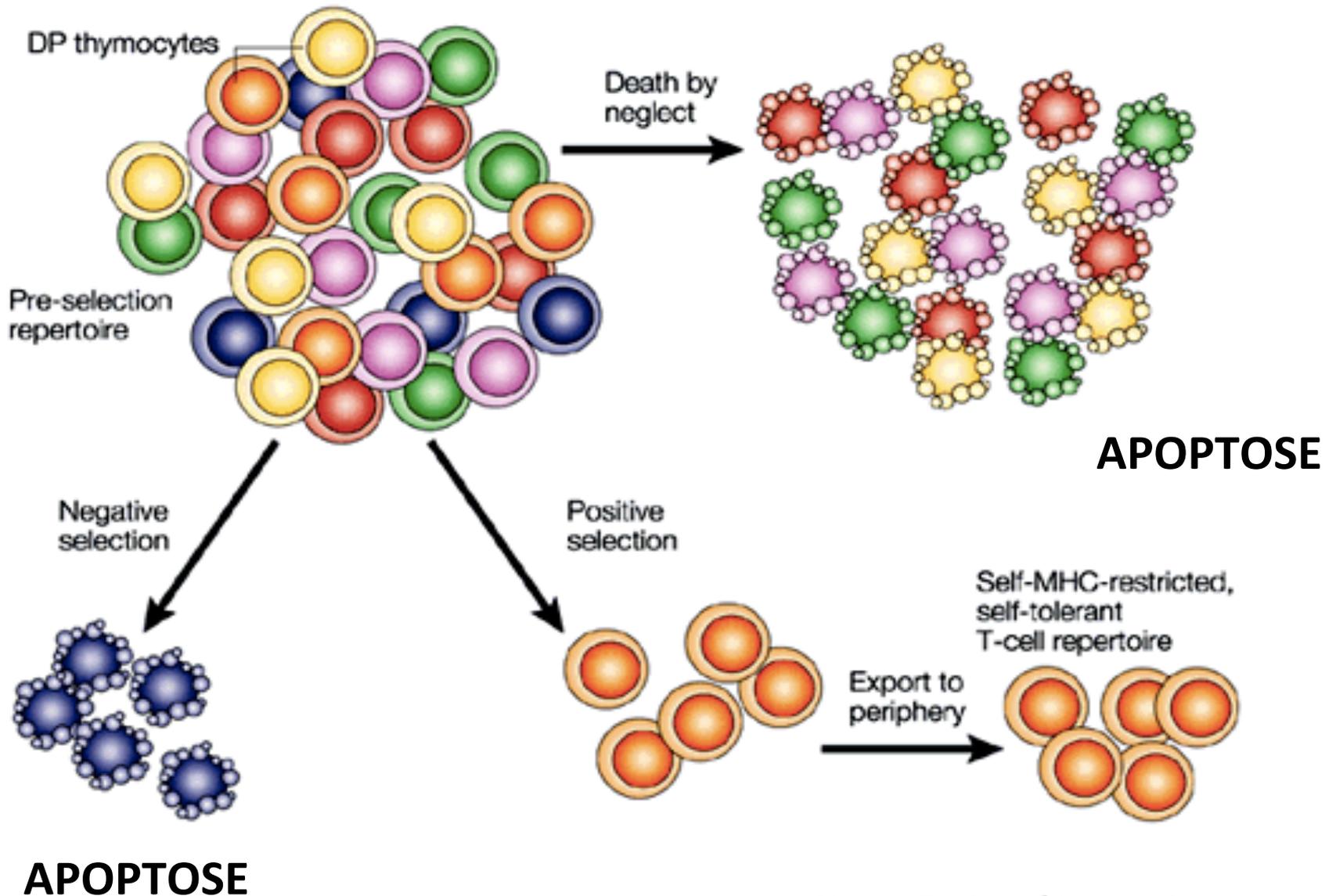
O Timo seleciona o que é útil, despreza o que inútil, e destrói o que é perigoso...



Educação Tímica = Tolerância Central

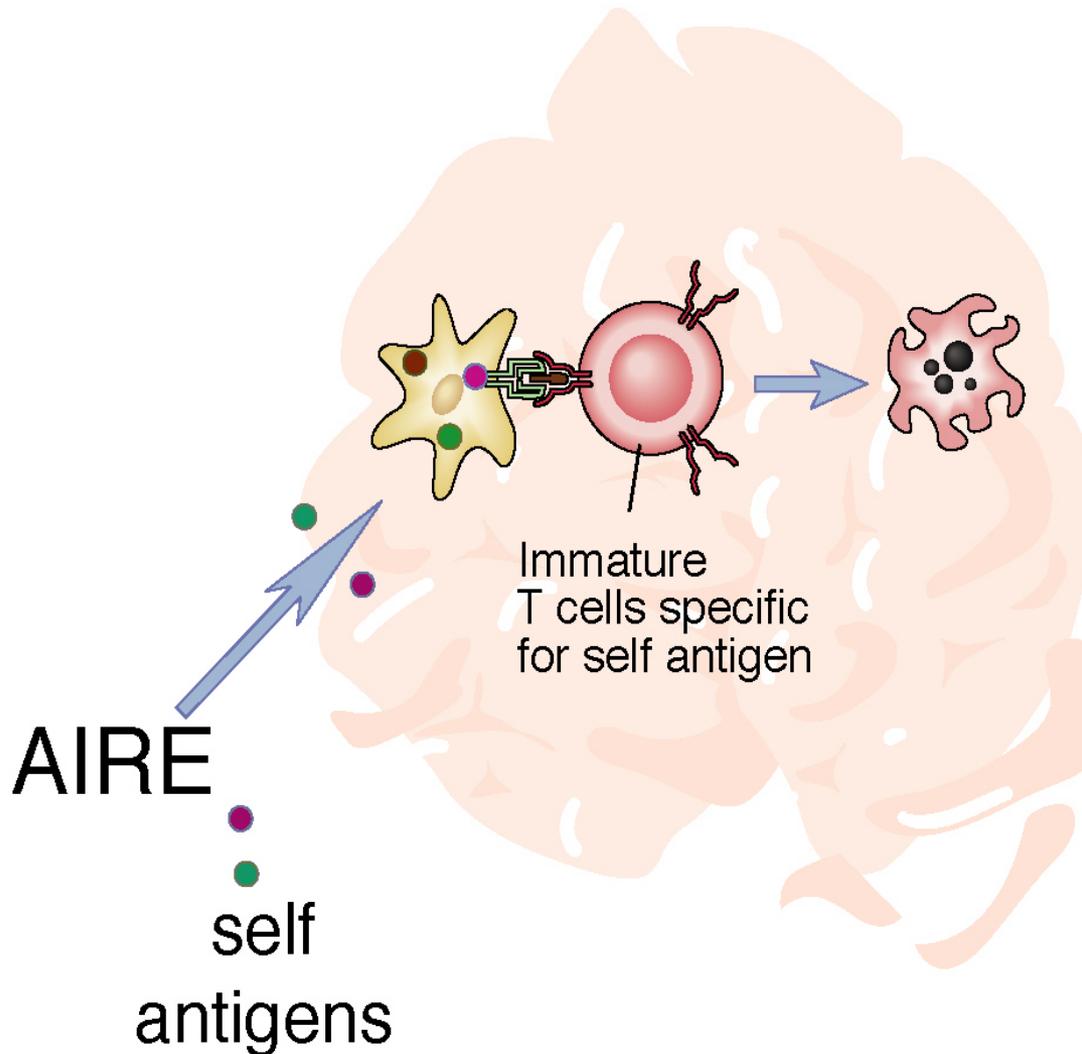


Educação Tímica



Como os antígenos próprios são expressos no Timo?

Thymus



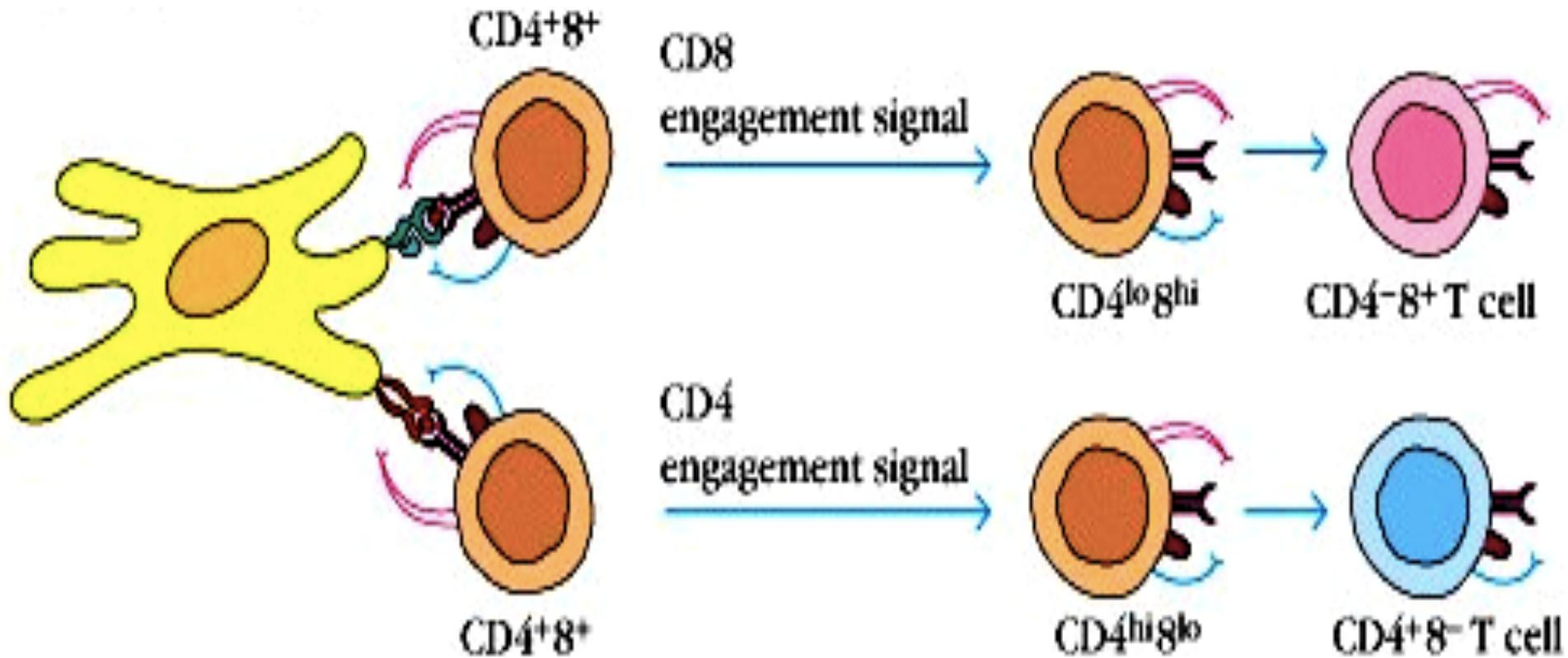
AIRE (autoimmune regulator) é um regulador da transcrição que estimula a expressão intratímica de diversos antígenos próprios que normalmente são restritos a determinados tecidos na periferia do sistema.

Foi descoberto como o gene responsável por uma doença autoimune em seres humanos (APS-1)

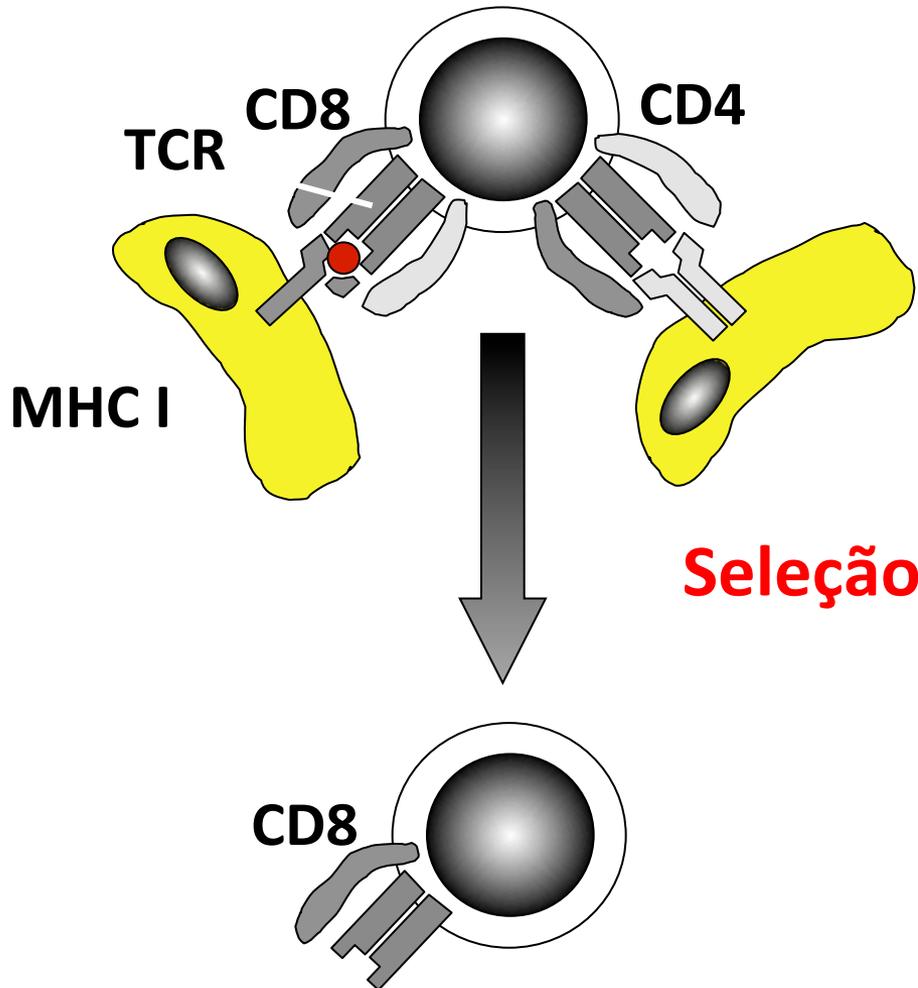
Consequências de mutações em AIRE

- APECED: do inglês “autoimmune polyendocrinopathy with candidiasis and ectodermal dysplasia, também conhecida como APS-1 (autoimmune polyendocrine syndrome)
- Camundongos knockout: autoanticorpos contra múltiplos órgãos e tecidos endócrinos, devido a deficiência na expressão de diversos antígenos próprios intratimicamente --> falha no processo de Seleção Negativa

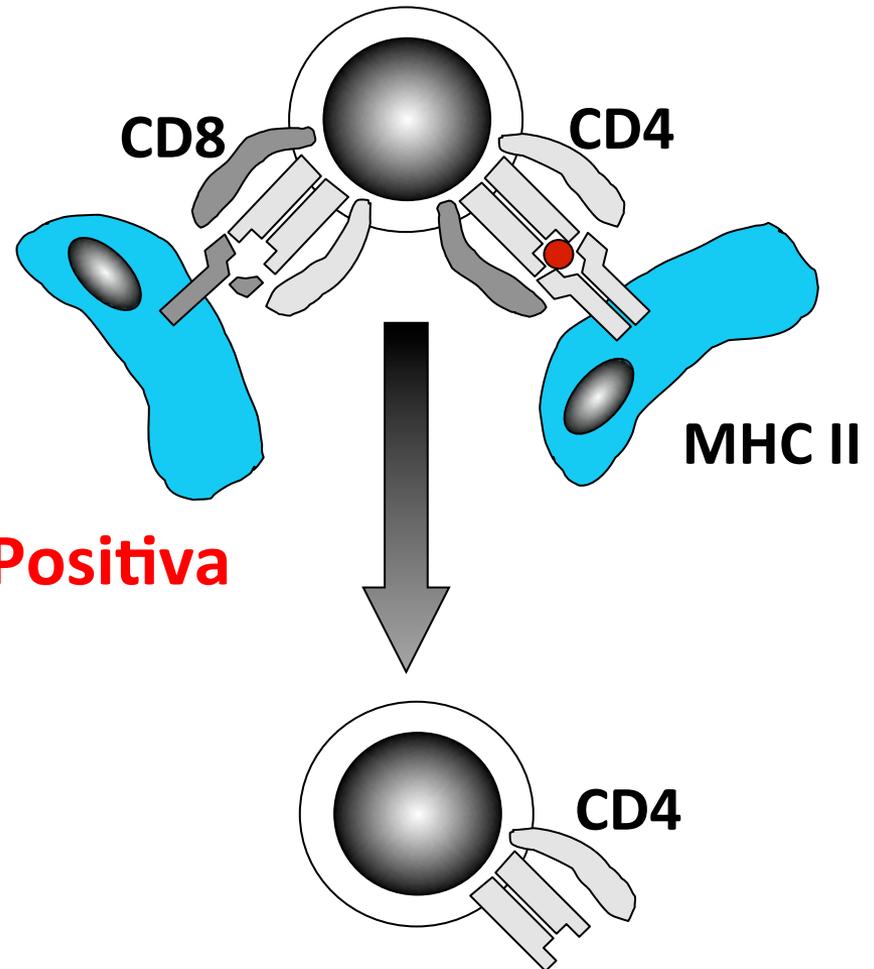
Diferenciação de timócitos “simples-positivos”



Tg TCR specif.
para MHC I



Tg TCR specif.
para MHC II



Seleção Positiva

Tolerância Central não é completa

