

Aprendemos no Capítulo 13 como as respostas imune adaptativas indesejadas podem ser induzidas por antígenos ambientais e como isso pode causar sérias doenças na forma de alergias e reações de hipersensibilidade. Neste capítulo, examinamos respostas indesejadas a duas categorias particularmente importantes de antígenos – aqueles expressos pelas células e pelos tecidos do corpo. As primeiras são respostas aos antígenos nos tecidos e células próprios. As respostas ao próprio são denominadas **autoimunidade**, que podem levar a **doenças autoimunes** caracterizadas por lesão tecidual. As segundas são as respostas a órgãos transplantados que levam à **rejeição do enxerto**.

O rearranjo gênico que ocorre durante o desenvolvimento dos linfócitos nos órgãos linfoides primários dá-se ao acaso e resulta inevitavelmente na geração de alguns linfócitos com afinidade por antígenos próprios. Estes são normalmente removidos do repertório ou retidos por uma variedade de mecanismos, muitos dos quais já foram apresentados no Capítulo 7. Esses geram um estado de **autotolerância** no qual o sistema imune de cada indivíduo não ataca os tecidos normais do corpo. A autoimunidade representa uma falha dos mecanismos de autotolerância. Primeiramente revistaremos os mecanismos que mantêm o repertório de linfócitos autotolerantes e veremos como esses mecanismos podem falhar. Logo discutiremos doenças autoimunes específicas que demonstram muitos mecanismos pelos quais a autoimunidade pode destruir o corpo. Também serão considerados os fatores genéticos e ambientais que predis põem ou induzem à autoimunidade. Na última parte do capítulo, discutiremos as respostas imunes adaptativas a antígenos estranhos que causam rejeição ao transplante.

## A geração e a destruição da autotolerância

O desenvolvimento da autotolerância requer que o sistema imune esteja apto para distinguir linfócitos autorreativos de não-reativos, mas não há uma maneira direta de fazê-lo. Como vimos no Capítulo 7, o sistema imune faz uso de marcadores substitutos de “próprio” e “estranho” para identificar linfócitos potencialmente autorreativos. Apesar desses processos seletivos, alguns linfócitos autorreativos escapam à eliminação, deixam o timo, podendo, subseqüentemente, serem ativados para desencadear a doença autoimune. Além disso, todos os linfócitos que tenham um mínimo grau de autorreatividade poderiam também provocar uma resposta imune a antígenos estranhos; portanto, mesmo se os linfócitos fracamente autorreativos fossem eliminados, o sistema imune seria prejudicado.

### 14-1 Uma função crucial do sistema autoimune é discriminar o que é próprio do que é estranho

Como vimos, o sistema imune possui potentes mecanismos efetores que são capazes de eliminar uma ampla variedade de patógenos. Inicialmente no estudo da imunidade, observou-se que esta, caso atuasse contra o hospedeiro, poderia causar graves lesões teciduais. O conceito de autoimunidade foi primeiramente apresentado no começo do Século XX por **Paul Ehrlich**, que o chamou de “*horror autotoxicus*”. As respostas autoimunes assemelham-se às respostas imunes normais contra patógenos, no sentido de que são especificamente ativadas por antígenos, sendo, porém, nesse caso, antígenos próprios ou **autoantígenos**, e levam à produção de células autorreativas efectoras e anticorpos, chamados de **autoanticorpos**, contra o antígeno próprio. Quando as reações contra antígenos próprios ocorrem e são reguladas de forma inapropriada, elas causam uma variedade de síndromes crônicas denominadas doenças autoimunes. Essas síndromes são bastante variadas em termos de gravidade, tecidos afetados e mecanismos efetores (Figura 14.1).

Com exceção da artrite reumatoide e da tireoidite, as doenças autoimunes são individualmente pouco comuns, porém coletivamente afetam em torno de 5% das populações dos países ocidentais. A sua relativa raridade indica que o sistema imune tem evoluído mecanismos múltiplos para prevenir o dano aos tecidos próprios. Possivelmente, o princípio mais fundamental a amparar esses mecanismos seja a discriminação do que é próprio e do que é estranho, porém essas diferenças não são fáceis de discriminar. As células B reconhecem o molde tridimensional de um epítopo, e esse pode ser indistinguível entre patógenos e humanos. De maneira similar, os pequenos peptídeos derivados de patógenos, por meio de processamento de antígenos, podem ser idênticos aos peptídeos do hospedeiro. Ainda assim, como um linfócito sabe o que é realmente “próprio” em nível molecular?

O primeiro mecanismo postulado para distinguir o que é próprio do que é estranho é de que o reconhecimento do antígeno pelo linfócito imaturo leva a um sinal negativo que causa a morte ou a sua inativação. Assim, acreditava-se que “próprio” compreendia as moléculas reconhecidas por um linfócito, logo após a expressão de seu receptor antigênico. De fato, esse parece ser um importante mecanismo de indução de autotolerância nos linfócitos que estão se desenvolvendo no timo e na medula óssea (ver Seções 7-20 e 7-21). A tolerância induzida a esse nível é conhecida como **tolerância central**. Os linfócitos recém-formados são especialmente sensíveis à inativação por fortes sinais por meio de seus receptores antigênicos, ao passo que os mesmos sinais ativariam um linfócito maduro.

Uma outra qualidade antigênica correlacionada ao que é próprio é uma concentração alta e constante. Muitas proteínas próprias são expressas por todas

Doença	Mecanismo da doença	Consequência
Doença de Graves	Autoanticorpos contra o receptor do hormônio estimulante da tireoide	Hipertireoidismo: superprodução de hormônios da tireoide
Artrite reumatoide	Células T atacam antígenos da sinóvia da articulação	Inflamação e destruição das articulações, causando artrite
Tireoidite de Hashimoto	Autoanticorpos e células T autorreativas contra antígenos da tireoide	Destruição de tecidos da tireoide causando hipotireoidismo: subprodução de hormônios da tireoide
Diabetes tipo I (Diabetes melito insulino-dependente, IDDM)	Células T autorreativas contra antígenos das células pancreáticas presentes nas ilhotas	Destruição das células $\beta$ pancreáticas levando à não-produção de insulina
Esclerose múltipla	Células T autorreativas contra antígenos do cérebro	Formação de placas escleróticas no cérebro com destruição das bainhas de mielina que envolvem os axônios na célula nervosa, levando à fraqueza muscular, à ataxia e a outros sintomas
Lúpus eritematoso sistêmico	Autoanticorpos e células T autorreativas contra DNA, cromatina, proteínas e antígenos de ribonucleoproteínas ubíquos	Glomerulonefrite, vasculite, eritema
Síndrome de Sjögren	Autoanticorpos e células T autorreativas contra antígenos de ribonucleoproteínas	Infiltração de linfócitos em glândulas exócrinas, levando a ressecamento dos olhos e/ou boca; outros órgãos podem estar envolvidos, levando à doença sistêmica

**Figura 14.1 Algumas doenças autoimunes.** As doenças listadas estão dentre as doenças mais comuns e serão exemplificadas nesta parte do capítulo. Uma lista mais completa e a discussão de doenças autoimunes é dada na parte posterior do capítulo.

as células do corpo ou são abundantes em tecidos conectivos. Essas proteínas podem fornecer fortes sinais aos linfócitos, e mesmo linfócitos maduros podem ser tolerantes a um antígeno, ou **tolerados**, por meio de sinais constantes e fortes por meio de seus receptores antigênicos. Em contraste, patógenos são introduzidos no sistema imune inesperadamente, e as concentrações de seus antígenos aumentam rápida e exponencialmente à medida que os patógenos se replicam nos estágios iniciais de uma infecção. Os linfócitos virgens são direcionados a responder, por meio de ativação, a tais aumentos repentinos nos sinais antígeno-receptor.

Um terceiro mecanismo para discriminar entre próprio e estranho baseia-se no sistema imune, que provê sinais cruciais para permitir a ativação da resposta imune adaptativa para a infecção (ver Capítulo 2). Na ausência da infecção, esses sinais não são gerados. Nessas circunstâncias, o encontro de um linfócito virgem com um antígeno próprio, especialmente quando a célula apresentadora de antígenos não apresenta as moléculas coestimulatórias. Esse mecanismo de tolerância é particularmente importante para antígenos que são encontrados fora do timo e na medula óssea. A tolerância induzida no repertório de linfócitos maduros, uma vez que as células saíram dos órgãos linfáticos centrais, é conhecida como **tolerância periférica**.

Assim, diversos sinais são utilizados pelo sistema imune para distinguir ligantes próprios de estranhos: o encontro com o ligante quando o linfócito ainda está imaturo, uma alta e constante concentração de ligante e a ligação do ligante na ausência de sinais coestimulatórios. Entretanto, todos esses mecanismos estão propensos a erro, pois nenhum deles distingue de fato um ligante próprio de outro que não o é em nível molecular. Portanto, o sistema imune possui vários mecanismos adicionais para controlar respostas autoimunes, caso essas ocorram.

## 14-2 Múltiplos mecanismos de tolerância previnem normalmente a autoimunidade

Os mecanismos que normalmente previnem a autoimunidade podem ser considerados como uma sucessão de etapas de controle. Cada etapa é parcialmente efetiva em prevenir respostas contra o próprio, e todas juntas agem de forma sinérgica para proporcionar uma eficiente proteção contra a autoimunidade, sem prejudicar a capacidade do sistema imune de responder efetivamente contra patógenos. Os mecanismos de tolerância central eliminam linfócitos autorreativos recém-formados. Em contraposição, linfócitos maduros autorreativos que não reconhecem fortemente o próprio nos órgãos linfoides primários – porque seus antígenos próprios não estão presentes aí, por exemplo – podem ser eliminados ou inativados na periferia. Os mecanismos principais de tolerância periférica são anergia (falta de resposta funcional), deleção (morte celular apoptótica) e supressão por células T regulatórias ( $T_{reg}$ ) (Figura 14.2).

Em cada etapa de controle há um balanço entre prevenir a autoimunidade sem danificar a imunidade, e em combinação provém uma defesa total efetiva contra doenças autoimunes. É relativamente fácil achar falhas em um ou mais dos níveis de proteção, mesmo em indivíduos saudáveis. Portanto, a ativação dos linfócitos autorreativos não é necessariamente sinônimo de doença autoimune. De fato, um baixo nível de autorreatividade é fisiológico e crucial no funcionamento normal do sistema imune. Os autoantígenos ajudam a formar o repertório de linfócitos maduros, e a sobrevivência de células T e B virgens na periferia requer a contínua exposição a autoantígenos (ver Capítulo 7). A autoimunidade só se desenvolve se vários dos pontos de checagem são superados para desenvolver uma reação sustentada contra o próprio que inclua a geração de células e moléculas efetoras que destroem os tecidos. Embora os mecanismos pelos quais isso ocorre não são completamente conhecidos, acredita-se que a autoimunidade resulte de uma combinação de suscetibilidade genética, quebra dos mecanismos normais de tolerância central e fatores desencadeantes ambientais, como infecções (Figura 14.3).

Etapas de autotolerância		
Tipo de tolerância	Mecanismo	Local de ação
Tolerância central	Deleção Edição	Timo Medula óssea
Segregação de antígeno	Barreiras físicas ao acesso de antígenos próprios no sistema linfóide	Órgãos periféricos (p. ex.: tireoide, pâncreas)
Anergia periférica	Inativação celular por meio de um sinal fraco sem coestímulo	Tecido linfóide secundário
Células reguladoras	Supressão por citocinas, sinais intracelulares	Tecido linfóide secundário e locais de inflamação
Desvio de citocinas	Diferenciação a células $T_H2$ , limitando a secreção de citocinas inflamatórias	Tecido linfóide secundário e locais de inflamação
Exaustão clonal	Apoptose pós-ativação	Tecido linfóide secundário e locais de inflamação

**Figura 14.2** A autotolerância depende de uma ação conjunta de uma variedade de mecanismos que operam em diferentes locais e etapas do desenvolvimento. A figura lista os diferentes modos pelos quais o sistema imune previne a ativação de uma lesão causada por linfócitos autorreativos, junto com o mecanismo específico e onde tal tolerância predominantemente ocorre.

### 14-3 Deleção central ou inativação de linfócitos recém-formados é o primeiro ponto de checagem da autotolerância

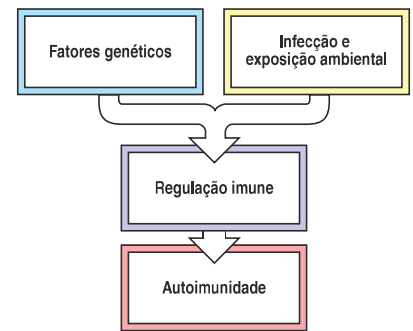
Os mecanismos de tolerância central, que removem linfócitos autorreativos fortes, são os primeiros e mais importantes pontos de checagem na autotolerância e são reproduzidos em detalhe no Capítulo 7. Sem eles, o sistema imune seria fortemente autorreativo, e a autoimunidade letal estaria, certamente, ocorrendo desde o nascimento. Diferentemente dos demais, que atuam tardiamente, os mecanismos de tolerância seriam suficientes para compensar a falha em remover linfócitos autorreativos durante o seu desenvolvimento primário. Na verdade, não há conhecimento de doenças autoimunes atribuídas a uma falha completa desses mecanismos básicos, apesar de algumas estarem associadas a uma falha parcial de tolerância central.

A autotolerância gerada nos órgãos centrais é efetiva, porém por muito tempo pensou-se que muitos autoantígenos não eram expressos no timo ou na medula óssea e que os mecanismos periferais seriam a única forma de gerar tolerância contra eles. Entretanto, está claro que muitos (mas não todos) antígenos periféricos tecido-específicos, como a insulina, são, expressos no timo por um conjunto de células do tipo dendríticas. Portanto, a autotolerância contra esses antígenos pode ser gerada de forma central. Como esses genes “periferais” são ativados ectopicamente no timo ainda não se sabe completamente, mas um importante indício foi caracterizado recentemente. Um fator de transcrição único, AIRE (regulador autoimune), seria responsável por ligar diversos genes “periféricos” no timo (ver Seção 7-20). O gene *AIRE* é defeituoso em pacientes com uma forma rara de autoimunidade herdada – a **APECED (poliendocrinopatia autoimune – candidíase – distrofia ectodérmica)** – que leva à destruição de múltiplos tecidos endócrinos, incluindo as ilhotas pancreáticas produtoras de insulina. Essa doença é também conhecida como síndrome poliglandular autoimune (APS-1). Experimentos com camundongos nos quais o gene *AIRE* foi eliminado resultaram em uma síndrome similar, embora não parecem ser suscetíveis a infecções causadas por fungos como a candidíase. O mais importante é que esses animais não mais expressam muitos dos genes “periféricos” no timo. Isso associa a proteína AIRE à expressão desses genes no timo, assim como sugere que uma incapacidade de expressá-los leva à doença autoimune (Figura 14.4). A autoimunidade que acompanha a deficiência em AIRE leva tempo para ser desenvolvida e nem sempre afeta todos os potenciais órgãos-alvo. Tão importante como enfatizar a importância da tolerância central, a doença demonstra que também outras etapas do controle de tolerância têm um papel importante.

### 14-4 Linfócitos que se ligam a antígenos próprios com uma afinidade relativamente baixa em geral os ignoram, mas, em alguns casos, tornam-se ativados

Alguns linfócitos com uma afinidade relativamente baixa por antígenos próprios não respondem a eles, fogem aos mecanismos de tolerância e simplesmente permanecem “ignorantes” ao que é próprio (ver Seção 7-6). Entretanto, tais células ignorantes, mas latentemente autorreativas podem ser recrutadas na resposta autoimune se o estímulo é forte o suficiente. Um desses estímulos pode ser na infecção. Células T virgens com baixa afinidade por um antígeno próprio ubíquo podem ser ativadas se encontrarem uma célula dendrítica ativada expressando aquele antígeno e altos níveis de sinais coestimulatórios como resultado da presença de infecção.

Uma situação em particular onde linfócitos ignorantes podem ser ativados é quando seus autoantígenos são também ligantes para receptores semelhantes ao Toll (TLRs). Esses receptores são, em geral, considerados simplesmente como aqueles específicos para padrões moleculares associados a patógenos (ver Seção 2-7), mas mesmo esses padrões não são exclusivos para patógenos e podem ser encontrados entre moléculas próprias. Um exemplo são as sequências CpG não-metiladas



**Figura 14.3** Requerimentos para o desenvolvimento da doença autoimune. Em indivíduos geneticamente predispostos, a autoimunidade pode ser desencadeada como resultado de uma falha nos mecanismos de tolerância intrínsecos e/ou fatores ambientais, como infecção.

imune, por uma variedade de razões, essas células se tornam ativadas por meio de autoantígenos específicos. No caso de a ativação persistir, essa leva à geração de funções efetoras idênticas àquelas desencadeadas em resposta a patógenos: essas funções efetoras causam a doença. O sistema imune possui uma extraordinária coleção de mecanismos que trabalham em conjunto para prevenir a doença autoimune (Figura 14-2). Essa ação coletiva tem a vantagem de que cada etapa não precisa atuar perfeitamente nem ser aplicada a todas as possíveis células autorreativas. As etapas de autotolerância iniciam durante o desenvolvimento de linfócitos, quando as células T autorreativas no timo e de células B na medula óssea são deletadas. Mecanismos de tolerância periférica, como anergia periférica e deleção, existem para complementar os mecanismos de tolerância central para antígenos que não são expressos nos órgãos linfoides centrais. Linfócitos fracamente autorreativos não são removidos nessa etapa. Estender mecanismos de tolerância recessivos, como deleção, às células fracamente autorreativas imporá uma grande limitação no repertório imune, resultando em respostas imunes prejudicadas a patógenos. Em vez disso, as células fracamente autorreativas seriam suprimidas quando ativadas por mecanismos que incluem as células T reguladoras e a modulação imune – diferenciação de células T para expressar citocinas  $T_H2$  não-inflamatórias. Um dos principais tipos de célula reguladora expressa CD4 e CD25 – e, em sua ausência, ocorre uma grave autoimunidade. Ainda não está claro o que ativa as células T reguladoras, porém parece que as células CD4 e CD25 são autorreativas, apesar de não serem patogênicas. Células T reguladoras podem inibir uma variedade de linfócitos autorreativos, sempre que as células reguladoras tenham como alvo autoantígenos localizados na mesma proximidade de autoantígenos aos quais linfócitos autorreativos respondem. Isso permite que as células reguladoras encontrem e suprimam sítios de inflamação autoimune. Um mecanismo final que controla a autoimunidade é a tendência natural de respostas imunes serem limitadas em relação ao que é próprio: existem programas intrínsecos em linfócitos ativados que os predispõem à apoptose. Linfócitos ativados também adquirem sensibilidade a sinais externos indutores de apoptose, como aqueles mediados pelo sistema Fas.

## Doenças autoimunes e mecanismos de patogênese

Descreveremos algumas das síndromes autoimunes mais comuns e as maneiras pelas quais a perda de autotolerância e a expansão de linfócitos autoreativos levam a dano tecidual. Esses mecanismos de patogênese assemelham-se em grande parte àqueles usados para alvejar patógenos invasores. A lesão por autoanticorpos, mediada por meio dos sistemas do complemento e do receptor Fc, tem um importante papel em algumas doenças, como o LES. De maneira similar, células T citotóxicas direcionadas para tecidos próprios os destroem, assim como destruiriam células infectadas por vírus; essa é uma forma pela qual células  $\beta$  pancreáticas são destruídas no diabetes. Entretanto, proteínas próprias não são facilmente eliminadas, com raras exceções, como as células das ilhotas pancreáticas, forma de que a resposta continue. Alguns mecanismos de patogênese são únicos para a autoimunidade, como anticorpos contra receptores em superfícies celulares que afetam a função da célula, como ocorre na *miastenia gravis*, assim como em reações de hipersensibilidade. Nesta parte do capítulo, discutiremos os mecanismos patogênicos em algumas síndromes clínicas de doenças autoimunes.

### 14-8 Respostas imunes adaptativas específicas a antígenos próprios podem causar doença autoimune

Em determinadas linhagens de animais experimentais geneticamente suscetíveis, a doença autoimune pode ser induzida artificialmente pela injeção de tecidos

“próprios” de um animal geneticamente idêntico, misturados com fortes adjuvantes contendo bactérias (ver Apêndice I, Seção A-4). Isso demonstra, diretamente, que a autoimunidade pode ser provocada pela indução de uma resposta imune adaptativa específica a antígenos próprios. Esses desenhos experimentais demonstram a importância da ativação de outros componentes do sistema imune, primariamente células dendríticas, pelas bactérias presentes no adjuvante. Existem inconvenientes no uso de modelos animais para o estudo da autoimunidade. Em humanos e animais geneticamente predispostos à autoimunidade, a autoimunidade, em geral, aumenta espontaneamente; isto é, não temos conhecimento de quais os eventos que iniciam a resposta imune contra o que é próprio, levando à doença autoimune. Por meio do estudo de padrões de autoanticorpos e dos tecidos particularmente afetados, tem sido possível identificar antígenos próprios que são alvos de doença autoimune, apesar de que, mesmo nesses casos, é difícil dizer que a resposta imune foi desencadeada em resposta a esses mesmos antígenos. Em modelos animais e, em menor escala, em humanos, tem sido possível, algumas vezes, identificar proteínas próprias que estimulam células T autorreativas.

Algumas doenças autoimunes podem ser induzidas por agentes infecciosos que expressam epítomos similares aos antígenos próprios e que podem levar à sensibilização do paciente contra esse tecido. Existe, porém, evidência de modelos de autoimunidade em animais de que muitas doenças autoimunes são causadas pela desregulação interna do sistema imune sem a participação aparente de agentes infecciosos.

#### 14-9 As doenças autoimunes podem ser classificadas em grupos que são tipicamente órgão-específicos ou sistêmicos

A classificação de doenças é uma ciência incerta, especialmente na ausência de uma compreensão precisa dos mecanismos causadores da doença. Isso é bem ilustrado pela dificuldade em classificar as doenças autoimunes. Da perspectiva clínica, é útil distinguir dois padrões principais de doença autoimune: as doenças nas quais a expressão da autoimunidade é restrita a órgãos específicos do corpo, conhecidas como doenças autoimunes “órgão-específicas”; e aquelas em que muitos tecidos do corpo são afetados, as doenças autoimunes “sistêmicas”. As doenças autoimunes sistêmicas afetam múltiplos órgãos e tem uma tendência a se tornarem crônicas, pois os autoantígenos não podem ser totalmente removidos do corpo. Algumas doenças autoimunes parecem ser dominadas por uma via efetora, autoanticorpos ou células T autorreativas ativadas. Porém, ambas as duas vias geralmente contribuem para o mecanismo patogênico total da doença autoimune.

Em doenças órgão-específicas, os autoantígenos de um ou poucos órgãos são alvo, e a doença é, portanto, limitada a esses órgãos. Exemplos de doenças órgão-específicas são a **tireoidite de Hashimoto** e a **doença de Graves**, as quais predominantemente afetam a glândula da tireoide, e o diabetes melito tipo I (IDDM), a qual é causada pelo ataque imune das células  $\beta$  pancreáticas produtoras de insulina. Exemplos de doenças autoimunes sistêmicas são o LES e a síndrome primária de Sjögren, em que diferentes tecidos, como pele, rins e cérebro, podem se encontrar afetados (Figura 14.11).

Os autoantígenos reconhecidos nessas duas categorias de doença são também, respectivamente, órgão-específicos e sistêmicos. Assim, a doença de Graves é caracterizada pela produção de anticorpos contra o receptor do hormônio estimulante da tireoide (TSH), que é específico para a glândula tireoide; a tireoidite de Hashimoto, por anticorpos contra a peroxidase da tireoide, e a IDDM, por anticorpos anti-insulina. Em contraste, o LES é caracterizado pela presença de anticorpos contra antígenos que são ubíquos e abundantes em todas as células do corpo, como anticorpos anticromatina e anticorpos contra proteínas da maquinaria de processamento do pré-mRNA – complexo spliceossoma.

Doenças autoimunes órgão-específicas
Diabetes melito tipo I
Síndrome de Goodpasture
Esclerose múltipla
Doença de Graves Tireoidite de Hashimoto Anemia perniciosa autoimune Doença autoimune de Addison Vitiligo <i>Miastenia gravis</i>
Doenças autoimunes sistêmicas
Artrite reumatoide
Escleroderma
Lúpus eritematoso sistêmico Síndrome primária de Sjögren Polimiosite

**Figura 14.11 Algumas doenças autoimunes comuns, classificadas de acordo com sua natureza “órgão-específica” ou “sistêmica”.** Doenças que tendem a ocorrer juntas estão agrupadas em quadros. A agregação é definida como mais de uma doença afetando um único paciente ou diferentes membros de uma família. Nem todas as doenças autoimunes podem ser classificadas de acordo com esse sistema. Por exemplo, a anemia hemolítica autoimune pode ocorrer sozinha ou em associação ao lúpus eritematoso sistêmico.

É provável que as doenças órgão-específicas e sistêmicas tenham etiologias diferentes, o que fornece uma base biológica para a sua divisão em duas amplas categorias. Evidências para a validade dessa classificação também vêm da observação de que diferentes doenças autoimunes se agrupam entre indivíduos e entre famílias. As doenças autoimunes órgão-específicas ocorrem, frequentemente, em muitas combinações; por exemplo, a doença autoimune da tireoide e a doença autoimune despigmentadora vitiligo são normalmente encontradas na mesma pessoa. Da mesma forma, o LES e a síndrome de Sjögren podem coexistir em um indivíduo ou entre diferentes membros de uma família.

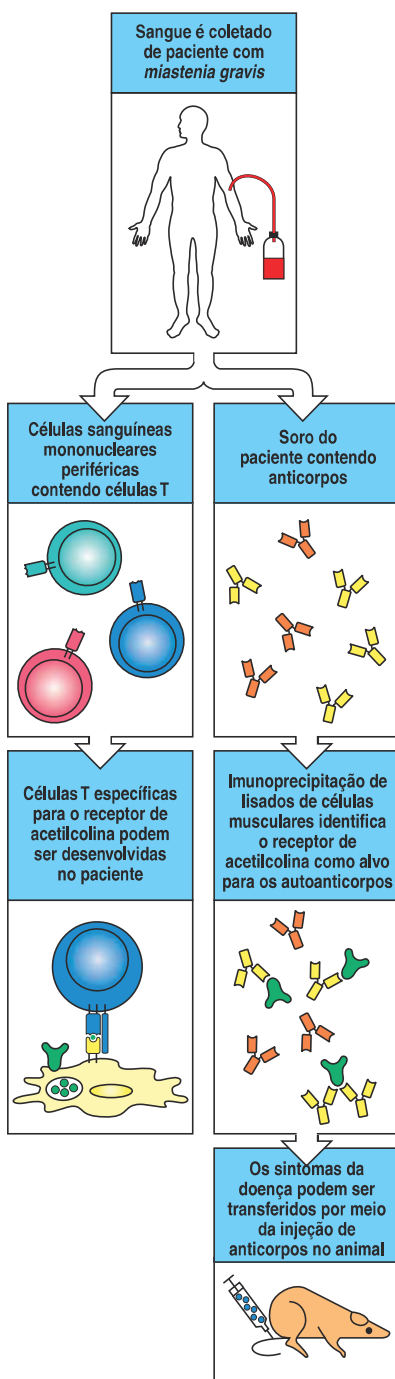
Esses agrupamentos de doenças autoimunes ajudam a elaborar uma classificação mais útil, em subtipos diferentes, em que cada um pode ter um mecanismo diferente. Uma classificação de doenças autoimunes com base em agrupamentos é apresentada na Figura 14.11. Entretanto, podemos verificar que a separação das doenças estritamente com base no critério órgão-específico/sistêmico não se mantém completamente. Nem todas as doenças autoimunes podem ser classificadas dessa forma. Por exemplo, a anemia hemolítica autoimune, no qual as hemácias são destruídas, ocorre, algumas vezes, como uma entidade solitária e poderia ser classificada como uma doença órgão-específica. Em outras circunstâncias, ela pode ocorrer em conjunto com o LES, como parte de uma doença autoimune sistêmica.

#### 14-10 Múltiplos aspectos do sistema imune são tipicamente recrutados na doença autoimune

Tem havido um grande interesse por parte dos imunologistas em desvendar quais partes do sistema imune são importantes para causar a doença nas diversas síndromes autoimunes, já que pode ser útil para entender como a doença é causada e como ela é mantida, tendo como objetivo final a descoberta de terapias efetivas. Na *miastenia gravis*, por exemplo, anticorpos parecem ter um papel principal em causar os sintomas da doença. Anticorpos produzidos contra o receptor de acetilcolina bloqueiam sua função no nível da junção neuromuscular, resultando em uma síndrome de fraqueza muscular. Em outras condições autoimunes, os anticorpos em forma de complexos imunes são depositados em tecidos e causam dano aos tecidos como resultado da ativação do complemento e ligação dos receptores Fc nas células inflamatórias.

Doenças autoimunes relativamente comuns onde as células T efetoras parecem ter o maior papel destrutivo incluem o diabetes melito tipo I e a esclerose múltipla. Nessas doenças, células T específicas para complexos peptídeos próprios:MHC causam inflamação local pela ativação de macrófagos ou pelo dano direto às células presentes nos tecidos, e os tecidos afetados são fortemente infiltrados por linfócitos T e macrófagos ativados.

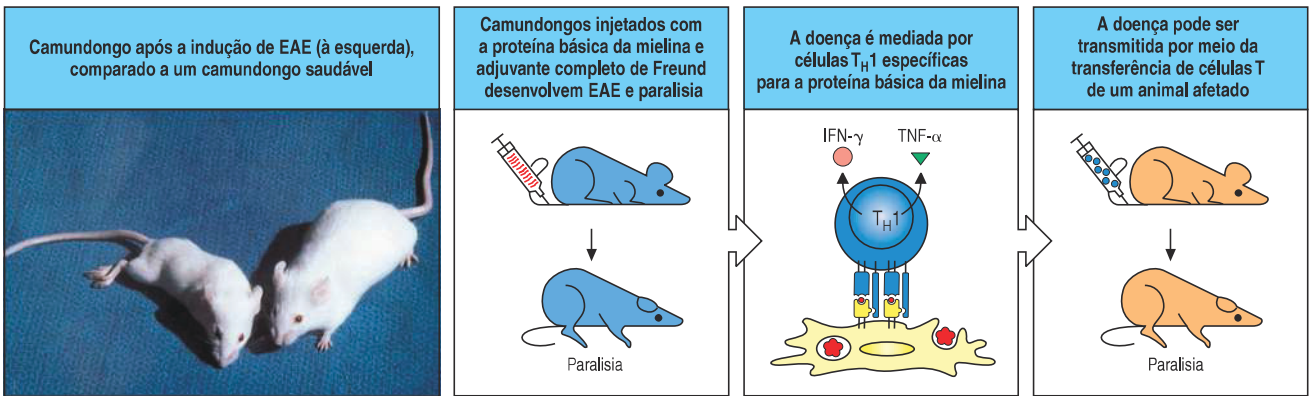
Quando a doença pode ser transmitida de um indivíduo doente para um saudável por meio da transferência de autoanticorpos e/ou células T autorreativas, isso prova que a doença é de natureza autoimune e também prova a participação do



**Figura 14.12** Identificação de autoanticorpos que podem transferir doença em pacientes com *miastenia gravis*. Autoanticorpos do soro de pacientes portadores de *miastenia gravis* imunoprecipitam o receptor de acetilcolina a partir de lisados de células musculares esqueléticas (quadros à direita). Em virtude de esses autoanticorpos poderem se ligar ao receptor de acetilcolina tanto de murinos quanto de humanos, eles podem transferir doença quando injetados em camundongos (último quadro). Esse experimento demonstra que os anticorpos são patogênicos. En-

tretanto, para serem capazes de produzir anticorpos, os mesmos pacientes também deveriam ter células T CD4 que respondessem a um peptídeo derivado do receptor de acetilcolina. Para detectá-los, células T de pacientes com *miastenia gravis* são isoladas e expandidas na presença do receptor de acetilcolina em conjunto com células apresentadoras de antígeno do tipo de MHC correto (quadros à esquerda). Células T específicas para epítopos do receptor de acetilcolina são estimuladas a proliferar e podem, então, ser detectadas.





**Figura 14.13 Células T específicas para a proteína básica da mielina controlam a inflamação do cérebro na encefalomielite autoimune experimental (EAE).** Essa doença é produzida em animais experimentais por meio da injeção de isolado de medula espinal homogeneizado com adjuvante completo de Freund. A EAE ocorre devido a uma reação inflamatória no cérebro, que causa uma paralisia progressiva, que inicialmente afeta a cauda e as patas traseiras (como mostrado no camundongo à esquerda na fotografia, comparado ao camundongo saudável à direita), antes de progredir para a paralisia das patas dianteiras e morte eventual. Um dos autoantígenos identificados no homogeneizado de medula espinal é a

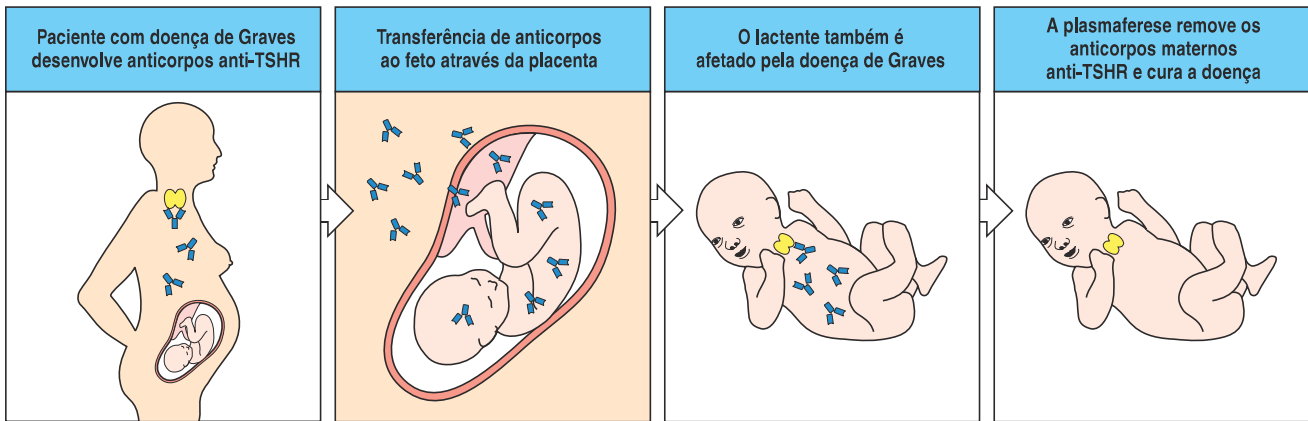
proteína básica da mielina (MBP). A imunização com MBP isolada com adjuvante completo de Freund também pode causar esses sintomas. A inflamação do cérebro e a paralisia são mediadas por células  $T_H1$  e  $T_H17$  específicas para MBP. Células  $T_H1$  MBP-específicas podem transferir os sintomas de EAE a receptores virgens, desde que esses receptores portem o alelo MHC correto. Nesse sistema, então, é possível identificar o complexo peptídeo:MHC reconhecido pelos clones  $T_H1$  que transferiram a doença. Outros componentes purificados da bainha de mielina também podem induzir os sintomas de EAE, de maneira que há mais de um antígeno nessa doença.

material transferido no processo patológico. Na *miastenia gravis*, o soro de pacientes afetados pode transmitir sintomas similares da doença aos animais receptores, provando o papel patogênico dos autoanticorpos contra acetilcolina (Figura 14.12). De maneira similar, no modelo animal experimental de EAE, as células T isoladas de animais afetados podem transmitir a doença a animais saudáveis (Figura 14.13).

A gravidez é um experimento da natureza que pode demonstrar um papel dos anticorpos na causa da doença. Anticorpos IgG, mas não células T, podem atravessar a barreira placentária (ver Seção 9-15). Para algumas doenças autoimunes (Figura 14.14), a transmissão de autoanticorpos através da placenta leva à doença no feto ou neonato (Figura 14.15). Isso fornece evidências de como os autoanticorpos, em humanos, são responsáveis por alguns dos sintomas de autoimunidade. Os sintomas de doença no recém-nascido desaparecem rapidamente, já que os anticorpos maternos são catabolizados; porém, em alguns casos, os anticorpos

**Figura 14.14 Algumas doenças autoimunes que podem ser transferidas através da placenta por autoanticorpos IgG patogênicos.** Essas doenças, na maioria das vezes, são causadas por autoanticorpos contra moléculas de superfície celular ou da matriz tecidual. Isso sugere que um importante fator, que determina se um autoanticorpo que atravessa a placenta causa doença no feto ou no bebê recém-nascido, é a acessibilidade do antígeno ao autoanticorpo. O bloqueio cardíaco congênito autoimune é causado pela fibrose do tecido condutor cardíaco em desenvolvimento, que expressa antígeno Ro em abundância. A proteína Ro é um constituinte de uma pequena ribonucleoproteína citoplasmática intracelular. Ainda não é conhecido se essa é expressa nas células da superfície do tecido condutor cardíaco para atuar como um alvo para a lesão autoimune tecidual. Porém, de alguma forma, a ligação ao autoanticorpo leva a um dano tecidual e resulta na diminuição do ritmo cardíaco (bradicardia).

Doenças autoimunes transferidas através da placenta ao bebê recém-nascido		
Doença	Autoanticorpo	Sintoma
<i>Miastenia gravis</i>	Antirreceptor de acetilcolina	Fraqueza muscular
Doença de Graves	Antirreceptor do hormônio estimulante da tireoide (TSH)	Hipertireoidismo
Púrpura trombocitopênica	Anticorpos antiplaquetas	Hematomas e hemorragia
Exantema de lúpus neonatal e/ou bloqueio cardíaco congênito	Anticorpos anti-Ro Anticorpos anti-La	Exantema fotossensível e/ou bradicardia
Pênfigo vulgar	Antidesmogleína-3	Exantema bolhoso



**Figura 14.15 Doenças autoimunes mediadas por anticorpos podem surgir em crianças cujas mães são afetadas, como consequência da transferência de anticorpos através da placenta.** Na mulher grávida, anticorpos IgG atravessam a placenta e acumulam-se no feto antes do nascimento (ver Figura 9.22). Recém-nascidos cujas mães são portadoras de doença autoimune mediada por IgG frequentemente mostram sintomas similares àqueles da mãe nas primeiras semanas

de vida. Felizmente, há poucas lesões duradouras quando os sintomas desaparecem junto com os anticorpos maternos. Na doença de Graves, os sintomas são causados por anticorpos contra o receptor do hormônio estimulante da tireoide (TSHR). Crianças cujas mães desenvolvem anticorpos tireoide-estimulantes nascem com hipertireoidismo, mas podem ser curadas por meio de transfusão com plasma normal (plasmaferese), removendo, assim, os anticorpos maternos.

causam danos crônicos a órgãos antes de serem removidos, como lesões no tecido condutivo no coração de bebês cujas mães são portadoras de LES ou síndrome de Sjögren. A remoção dos anticorpos pode ser acelerada por meio de transfusão sanguínea total ou plasma (plasmaferese), apesar dessa não ter justificativa clínica no caso de dano permanente já ter ocorrido, como no caso de bloqueio cardíaco congênito.

Apesar de as doenças descritas serem exemplos claros de que uma função efetora particular, uma vez estabelecida, pode causar a doença, a ideia de que a maioria das doenças autoimunes e mediada somente por uma única via efetora do sistema imune é uma simplificação. De maior aceitação é a consideração de que as respostas autoimunes, assim como as respostas imunes a patógenos, necessitam do sistema imune integrado, recrutando células T, B e células dendríticas para a iniciação e o reconhecimento. De forma similar, no modelo murino diabético não-obeso (NOD) de diabetes tipo I, por exemplo, uma doença geralmente caracterizada por ser mediada por células T, as células B são necessárias para o início da doença. Nesse caso, as células B estão atuando, provavelmente, como células apresentadoras de antígenos essenciais às células T, apesar de os detalhes ainda não estarem claros. Uma seleção de doenças autoimunes, mostrando qual parte do sistema imune contribui para a patogênese, é mostrada na Figura 14.16.

**Figura 14.16 As doenças autoimunes envolvem todos os membros da resposta imune.** Apesar de algumas doenças autoimunes terem sido, tradicionalmente, relacionadas à mediação por células B ou T, é comum considerar que, tipicamente, todos os aspectos do sistema imune exercem um papel. Para quatro importantes doenças imunes, a figura lista os papéis de células T, células B e anticorpos. Em algumas doenças, como o lúpus eritematoso sistêmico, as células T podem exercer múltiplos papéis, tais como auxiliar células B a produzirem autoanticorpos e diretamente promoverem lesão tecidual, enquanto as células B podem exercer dois papéis: apresentar autoantígenos a células T estimuladas e secretar autoanticorpos patogênicos.

As doenças autoimunes envolvem todos os aspectos da resposta imune			
Doença	Células T	Células B	Anticorpos
Lúpus eritematoso sistêmico	Auxílio patogênico aos anticorpos	Apresentam antígenos às células T	Patogênicas
Diabetes	Patogênicas	Apresentam antígenos às células T	Presente, porém o papel não está claro
<i>Miastenia gravis</i>	Auxílio aos anticorpos	Secreção de anticorpos	Patogênicas
Esclerose múltipla	Patogênicas	Apresentam antígenos às células T	Presente, porém o papel não está claro

severa da doença, o pênfigo foliáceo. Nesse caso, os autoanticorpos primeiramente produzidos contra Dsg-1 não causam dano, a doença só aparece depois que os autoanticorpos são produzidos contra epítomos em regiões da proteína envolvidos na adesão às células da epiderme.

#### 14-12 Anticorpos e células T podem causar dano tecidual na doença autoimune

As manifestações de doenças autoimunes são causadas quando os mecanismos efetores do sistema imune são dirigidos contra tecidos próprios. Como discutido previamente, a resposta é, em geral, amplificada e mantida pelo suprimento constante de novos autoantígenos. Uma importante exceção a essa regra é o diabetes tipo I, em que a resposta autoimune destrói completamente o órgão-alvo. Isso leva a uma falha na produção de insulina – um dos principais autoantígenos nessa doença – e a falta de insulina é, por sua vez, responsável pelos sintomas da doença.

Os mecanismos de lesão tecidual na autoimunidade podem ser classificados de acordo com o esquema adotado para as reações de hipersensibilidade (Figura 14.19; ver também Figura 13.1). Deve ser salientado que tanto as células B quanto as T estão envolvidas nas doenças autoimunes, mesmo no caso onde um tipo em particular de resposta seja predominante causar a lesão tecidual. O antígeno, ou grupo de antígenos, contra o qual a resposta autoimune é dirigida e o mecanismo pelo qual o tecido portador do antígeno é lesado determinam, em conjunto, a patologia e a expressão clínica da doença.

As doenças autoimunes diferem das respostas de hipersensibilidade, pois as respostas tipo I mediadas por IgE não parecem ter um papel importante. Por outro lado, é comum que a autoimunidade cause lesão nos tecidos por mecanismos análogos aos das reações de hipersensibilidade tipo II. Nessa forma de autoimunidade, as respostas IgG ou IgM aos autoantígenos de superfície celular ou da matriz extracelular provocam danos teciduais. Em outros casos de autoimunidade, a lesão nos tecidos pode ser devida a respostas do tipo III envolvendo complexos imunes contendo autoanticorpos contra autoantígenos solúveis; essas doenças autoimunes são sistêmicas e são caracterizadas por vasculite autoimune – a inflamação dos vasos sanguíneos. No LES, os autoanticorpos causam dano por meio dos mecanismos tipo II e tipo III. Finalmente, em uma série de doenças autoimunes órgão-específicas, as células  $T_H1$  e/ou células T citotóxicas estão diretamente envolvidas no desenvolvimento da lesão nos tecidos.

Na maioria das doenças autoimunes, vários mecanismos de imunopatogênese atuam. Notavelmente, as células T auxiliares, são geralmente sempre necessárias à produção de autoanticorpos patogênicos. Reciprocamente, as células B têm geralmente um papel importante na ativação máxima das células T que medeiam o dano tecidual ou ajudam na produção de autoanticorpos (ver Seção 14-10). Em diabetes tipo I e artrite reumatoide, por exemplo, as quais são classificadas como doenças mediadas por células T, tanto as vias causadas pelas células T como os anticorpos podem causar dano tecidual. LES é um exemplo de doença autoimune a qual previamente foi achado ser mediada somente por anticorpos e imunocomplexos, porém agora existem evidências de dano tecidual patogênico mediado também por células T. Examinaremos primeiro como os autoanticorpos podem causar dano aos tecidos, antes de considerar as respostas das células T autorreativas e seu papel na doença autoimune.

#### 14-13 Autoanticorpos contra células sanguíneas promovem a sua destruição

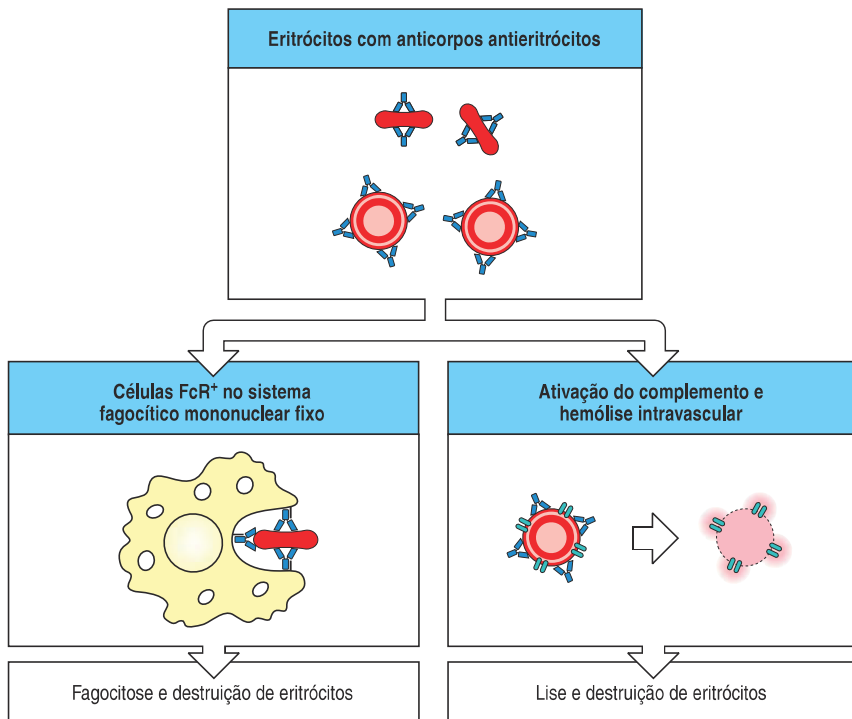
As respostas IgG ou IgM aos antígenos localizados na superfície das células sanguíneas levam a sua rápida destruição. Um exemplo disso é a **anemia hemolítica**

**Figura 14.19 Doenças autoimunes classificadas por mecanismo de lesão tecidual.** As doenças autoimunes podem ser agrupadas do mesmo modo que as reações de hipersensibilidade, de acordo com o tipo de resposta imune e o mecanismo pelo qual essas danificam o tecido. Os mecanismos imunopatológicos estão ilustrados como as reações de hipersensibilidade na Figura 13.1, com a exceção das respostas mediadas por IgE do tipo I, que não apresentam uma causa conhecida de doença autoimune. Algumas doenças autoimunes adicionais, em que o antígeno é um receptor de superfície celular e em que a patologia se deve a uma sinalização alterada, são listadas posteriormente na Figura 14.23. Em muitas das doenças autoimunes, diversos mecanismos imunopatogênicos operam em paralelo para causar muitas doenças autoimunes. Isso é verificado aqui na artrite reumatoide, que aparece em mais de uma categoria de mecanismo imunopatológico.

Algumas doenças autoimunes comuns classificadas de acordo com o mecanismo imunopatogênico		
Síndrome	Autoantígeno	Consequência
<b>Anticorpo tipo II contra antígenos da superfície celular ou da matriz</b>		
Anemia hemolítica autoimune	Antígenos dos grupos sanguíneos Rh Antígeno I	Destruição de eritrócitos pelo complemento e fagócitos FcR <sup>+</sup> , anemia
Púrpura trombocitopênica autoimune	Integrina plaquetária GpIIb:IIIa	Sangramento anormal
Síndrome de Goodpasture	Domínio não-colagenoso da membrana basal do colágeno tipo IV	Glomerulonefrite, hemorragia pulmonar
Pênfigo vulgar	Caderina epidérmica	Formação de bolhas na pele
Febre reumática aguda	Antígenos estreptocócicos de parede celular. Anticorpos que reagem de forma cruzada com o músculo cardíaco	Artrite, miocardite, fibrose tardia de válvulas cardíacas
<b>Doença de complexos imunes tipo III</b>		
Crioglobulinemia essencial mista	Complexos IgG de fator reumatoide (com ou sem antígenos de hepatite C)	Vasculite sistêmica
Artrite reumatoide	Complexos IgG do fator reumatoide	Artrite
<b>Doença mediada por células T tipo IV</b>		
Diabetes tipo I	Antígeno de célula β pancreática	Destruição de células β
Artrite reumatoide	Antígeno desconhecido da articulação sinovial	Inflamação e destruição articular
Esclerose múltipla	Proteína básica da mielina, proteína proteolípídica, glicoproteína oligodendrócito mielina	Invasão cerebral por células T CD4, fraqueza muscular e outros sintomas neurológicos

**autoimune**, na qual anticorpos contra antígenos próprios dos eritrócitos desencadeiam a destruição destes, levando à anemia. Isso pode ocorrer de duas formas (Figura 14.20). As hemácias com anticorpos IgG ou IgM ligados são rapidamente removidas da circulação pela interação com Fc ou receptores do complemento, respectivamente, nas células do sistema fagocítico mononuclear fixo; isso ocorre particularmente no baço. Alternativamente, as hemácias sensibilizadas por anticorpos são rompidas pela formação do complexo de ataque à membrana do complemento. Na **púrpura trombocitopênica autoimune**, autoanticorpos contra o receptor de fibrinogênio GpIIb:IIIa, ou outros antígenos de superfície específicos das plaquetas, podem causar trombocitopenia (uma depleção de plaquetas), a qual, por sua vez, pode causar hemorragia.

A lise das células nucleadas pelo complemento é menos frequente, pois essas células são defendidas de forma mais eficiente pelas proteínas reguladoras do complemento, que protegem as células contra o ataque imune, interferindo com a ativação dos componentes do complemento e com a formação do complexo de ataque à membrana (ver Seção 2-21). Contudo, as células nucleadas que são alvos



**Figura 14.20 Anticorpos específicos para antígenos de superfície celular podem destruir as células.** Em anemias hemolíticas autoimunes, os eritrócitos revestidos de autoanticorpos IgG contra um antígeno de superfície celular são rapidamente removidos da circulação por meio da captação por macrófagos portadores do receptor Fc no sistema fagocítico mononuclear fixo (quadro à esquerda). Os eritrócitos revestidos com autoanticorpos IgM fixam C3 e são removidos por macrófagos portadores de CR1 e CR3 no sistema fagocítico mononuclear fixo (não mostrado). A captação e a remoção por esses mecanismos ocorre principalmente no baço. A ligação de certos autoanticorpos raros, que fixam o complemento de maneira eficiente, causa a formação do complexo de ataque à membrana nos eritrócitos, levando à hemólise intravascular (quadro à direita).

de autoanticorpos ainda são destruídas pelas células do sistema fagocítico mononuclear. Autoanticorpos contra neutrófilos, por exemplo, causam neutropenia, que aumenta a suscetibilidade à infecção piogênica. Em todos esses casos, a remoção acelerada das células sensibilizadas com autoanticorpos é a causa de sua depleção do sangue. Uma abordagem terapêutica a esse tipo de autoimunidade é a remoção do baço, o principal órgão em que ocorre a remoção de hemácias, de plaquetas e de leucócitos. Outra forma é a administração de grandes quantidades de IgG inespecífica (chamada IVIG, para imunoglobulina intravenosa), a qual inibe o receptor Fc mediado por células ligadas a anticorpos.

#### 14-14 A fixação de doses sublíticas do complemento às células dos tecidos estimula uma poderosa resposta inflamatória

A ligação de anticorpos IgG e IgM contra células em tecidos (como no caso das células sanguíneas) causa lesão inflamatória por uma série de mecanismos. Como nas células sanguíneas, um desses mecanismos é a fixação do complemento. Embora as células nucleadas sejam relativamente resistentes à lise pelo complemento, a reunião de quantidades sublíticas do complexo de ataque à membrana na superfície dessas células fornece um poderoso estímulo ativador. Dependendo do tipo celular, a interação de doses sublíticas do complexo de ataque à membrana com a membrana celular pode causar a liberação de citocinas, a geração de um pico respiratório ou a mobilização de fosfolípidos de membrana para gerar ácido araquidônico – o precursor de prostaglandinas e leucotrienos (mediadores lipídicos da inflamação).

A maioria das células nos tecidos está fixada no local, e as células do sistema inflamatório são atraídas até elas por moléculas quimioatraentes. Uma dessas moléculas é o fragmento de complemento C5a, que é liberado como resultado da ativação do complemento, desencadeada pela ligação do autoanticorpo. Outros quimioatraentes, como o leucotrieno B4, podem ser liberados por células-alvo de autoanticorpos. Os leucócitos inflamatórios são ainda mais ativados pela ligação às regiões Fc dos autoanticorpos e fragmentos fixos de complemento C3 nas célu-

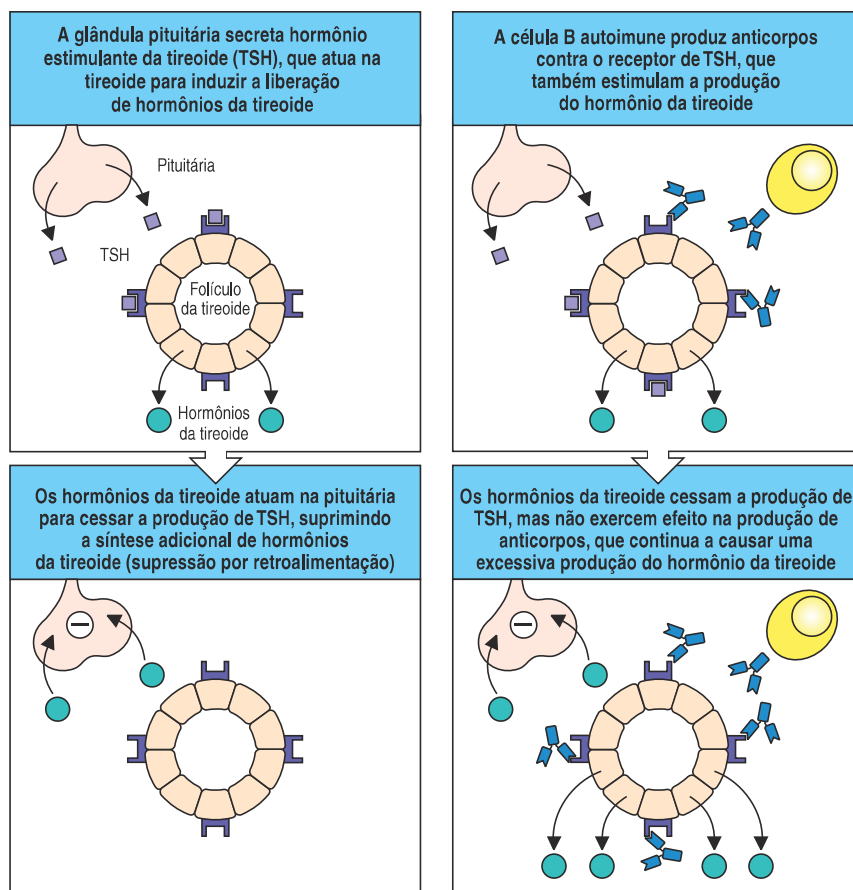
las dos tecidos. A lesão dos tecidos pode resultar, então, de produtos dos leucócitos ativados e da citotoxicidade celular dependente de anticorpo, mediada pelas células NK (ver Seção 9-23).

Um provável exemplo desse tipo de autoimunidade é a **tireoidite de Hashimoto**, na qual autoanticorpos contra antígenos tecido-específicos, como a peroxidase da tireoide e a tireoglobulina, são encontrados em níveis extremamente elevados por períodos prolongados. A citotoxicidade direta mediada pelas células T, que discutiremos posteriormente, provavelmente também é importante nessa doença.

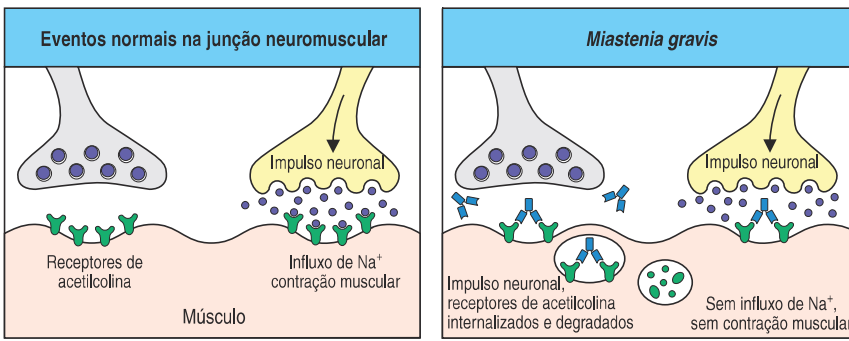
#### 14-15 Autoanticorpos contra receptores causam doença estimulando ou bloqueando a função destes

Uma classe especial de reação de hipersensibilidade tipo II ocorre quando o autoanticorpo se liga a um receptor de superfície celular. A ligação do anticorpo a um receptor pode estimular o receptor ou bloquear a sua estimulação por seu ligante natural. Na doença de Graves, o autoanticorpo contra o receptor do hormônio estimulante da tireoide, nas células da tireoide, estimula a produção excessiva de hormônio tireóideo. Normalmente, essa produção é controlada por retroalimentação; altos níveis de hormônio tireóideo inibem a liberação de hormônio estimulante da tireoide (TSH) pela pituitária. Na doença de Graves, há uma falha na inibição por retroalimentação, pois o anticorpo continua a estimular o receptor do TSH na ausência do TSH, e os pacientes desenvolvem hipertireoidismo (Figura 14.21).

Na *miastenia gravis*, os autoanticorpos contra a cadeia  $\alpha$  do receptor nicotínico de acetilcolina, encontrados nas células musculares esqueléticas em junções



**Figura 14.21** A regulação por retroalimentação da produção do hormônio da tireoide é alterada na doença de Graves. A doença de Graves é causada por autoanticorpos específicos para o receptor para o hormônio estimulante da tireoide (TSH). Normalmente, os hormônios da tireoide são produzidos em resposta ao TSH e limitam sua própria produção inibindo a produção de TSH pela pituitária (quadros à esquerda). Na doença de Graves, os autoanticorpos são agonistas para o receptor de TSH e, portanto, estimulam a produção de hormônios da tireoide (quadros à direita). Os hormônios da tireoide inibem a produção normal de TSH, porém não afetam a produção do autoanticorpo; a produção excessiva do hormônio da tireoide, induzida dessa maneira, causa hipertireoidismo.



**Figura 14.22** Os autoanticorpos inibem a função do receptor na *miastenia gravis*. Em circunstâncias normais, a acetilcolina liberada de neurônios motores estimulados na junção neuromuscular liga-se a receptores de acetilcolina nas células do músculo esquelético, desencadeando a contração muscular (quadro à esquerda). A *miastenia gravis* é causada por autoanticorpos contra a subunidade do receptor para acetilcolina. Esses autoanticorpos ligam-se ao receptor sem ativá-lo e também podem causar a internalização e a degradação desse (quadro à direita). À medida que o número de receptores no músculo diminui, esse se torna menos responsivo à acetilcolina.

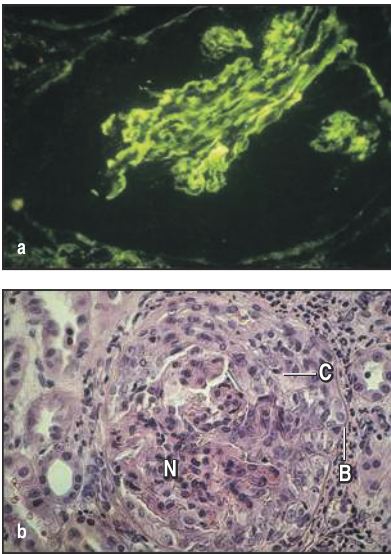
neuromusculares, podem bloquear a transmissão neuromuscular. Acredita-se que os anticorpos direcionam a internalização e a degradação intracelular dos receptores de acetilcolina (Figura 14.22). Os pacientes com *miastenia gravis* desenvolvem fraqueza progressiva e eventualmente morrem como resultado de sua doença autoimune. As doenças causadas por autoanticorpos que atuam como agonistas ou antagonistas de receptores de superfície celular estão listadas na Figura 14.23.

**14-16 Autoanticorpos contra antígenos extracelulares causam lesão inflamatória por mecanismos semelhantes às reações de hipersensibilidade tipos II e III da pele**

As respostas de anticorpos às moléculas da matriz extracelular não são frequentes, mas, quando ocorrem, podem ser muito lesivas. Na **síndrome de Goodpasture**, um exemplo de reação de hipersensibilidade do tipo II (ver Figura 13.1), anticorpos são formados contra a cadeia  $\alpha_3$  do colágeno da membrana basal (colágeno tipo IV). Esses anticorpos ligam-se às membranas basais dos glomérulos renais (Figura 14.24a) e, em alguns casos, às membranas basais dos alvéolos pulmonares, causando uma doença rapidamente fatal, se não tratada. Os autoanticorpos ligados à membrana basal unem-se aos receptores Fc $\gamma$ , levando à ativação dos monócitos, dos neutrófilos e dos basófilos teciduais e dos mastócitos. Esses liberam quimiocinas que atraem um influxo ainda maior de neutrófilos aos glomérulos, causando uma grave lesão no tecido (Figura 14.24b). Os autoanticorpos também causam a ativação local do complemento, que pode amplificar a lesão tecidual.

Doenças mediadas por autoanticorpos contra receptores de superfície celular		
Síndrome	Antígeno	Consequência
Doença de Graves	Receptor do hormônio estimulante da tireoide	Hipertireoidismo
<i>Miastenia gravis</i>	Receptor de acetilcolina	Fraqueza progressiva
Diabetes insulino-resistente (Diabetes tipo 2)	Receptor de insulina (antagonista)	Hiperglicemia, cetoacidose
Hipoglicemia	Receptor de insulina (agonista)	Hipoglicemia
Urticária crônica	Receptor IgE de membrana ou receptor IgE (agonista)	Coceira persistente

**Figura 14.23** Doenças autoimunes causadas por autoanticorpos contra receptores de superfície celular. Esses anticorpos produzem diferentes efeitos dependendo do fato de serem agonistas (que estimulam) ou antagonistas (que inibem) para o receptor. Observe que diferentes autoanticorpos contra o receptor de insulina podem estimular ou inibir a sinalização.



**Figura 14.24** Autoanticorpos que reagem contra a membrana basal glomerular causam a doença glomerular inflamatória conhecida como síndrome de Goodpasture. As fotos mostram cortes de glomérulos renais em biópsias seriadas de pacientes com a síndrome de Goodpasture. Na foto a, glomérulo corado pela deposição de IgG por imunofluorescência. O anticorpo antimembrana basal glomerular (corado de verde) está depositado de modo linear ao longo da membrana basal glomerular. O autoanticorpo causa ativação local de células portadoras de receptores Fc, ativação do complemento e influxo de neutrófilos. Em b, coloração hematoxilina-eosina de um corte transversal de um glomérulo renal mostra que esse é comprimido pela formação de um crescente (C) de células mononucleares em proliferação dentro da cápsula de Bowman (B) e que existe um influxo de neutrófilos (N) dentro do tufo glomerular. (Fotografias cortesia de M. Thompson e D. Evans.)

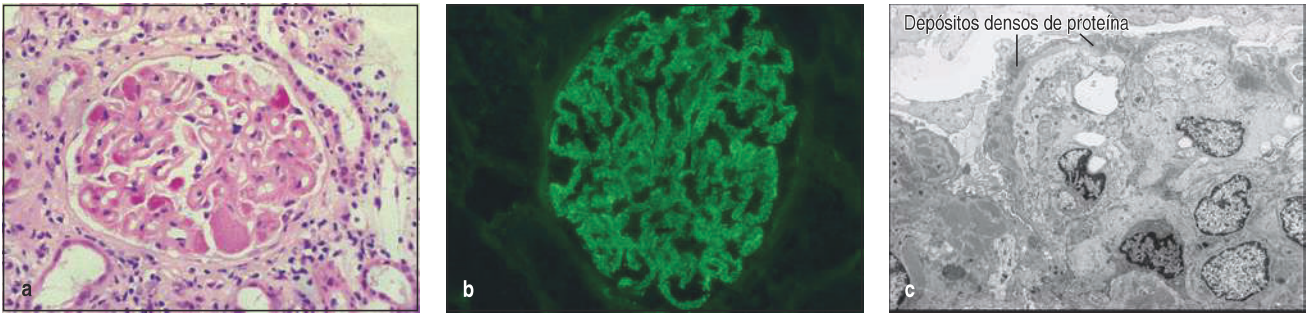
Os complexos imunes são produzidos sempre que há uma resposta de anticorpos a um antígeno solúvel (ver Apêndice I, Seção A-8). Em geral, esses complexos são eliminados eficientemente por hemácias portadoras de receptores de complemento e por fagócitos do sistema fagocítico mononuclear que possuem receptores de complemento Fc, causando pouco dano aos tecidos. Entretanto, esse sistema de eliminação pode falhar em três circunstâncias. A primeira segue-se à injeção de grandes quantidades de antígeno, levando à formação de grandes quantidades de complexos imunes que suplantam a capacidade dos mecanismos normais de eliminação. Um exemplo disso é a doença do soro (ver Seção 13-18), que é causada pela injeção de grandes quantidades de proteínas do soro. Essa é uma doença transitória que persiste até que os complexos imunes tenham sido eliminados. A segunda circunstância pode ser verificada em infecções crônicas, como a endocardite bacteriana, na qual a resposta imune a bactérias alojadas em uma válvula cardíaca é incapaz de eliminar a infecção. A liberação persistente de antígenos bacterianos pela infecção valvular, em presença de uma forte resposta de anticorpos antibacterianos, causa uma lesão disseminada por complexos imunes aos pequenos vasos sanguíneos em órgãos como o rim e a pele.

Terceiro, parte da patogênese de LES também pode ser atribuído à falha na eliminação dos complexos. Em LES, há uma produção crônica de anticorpos IgG contra antígenos próprios ubíquos presentes em todas as células nucleadas, levando a uma ampla cadeia de autoanticorpos contra constituintes celulares. Os principais antígenos são três partículas nucleoproteicas intracelulares – as subunidades da cromatina, o nucleossoma, o spliceossoma e um pequeno complexo de ribonucleoproteínas citoplasmáticas contendo duas proteínas, conhecidas como Ro e La (denominadas de acordo com as duas primeiras letras dos sobrenomes de dois pacientes nos quais foram descobertos anticorpos contra essas proteínas). Para que esses autoantígenos participem na formação de complexos imunes, eles precisam tornar-se extracelulares. Os autoantígenos do LES são expostos em células mortas, ou que estão morrendo, e liberados de tecidos danificados. No LES, grandes quantidades de antígeno estão disponíveis, de modo que números elevados de pequenos complexos imunes são produzidos continuamente e depositados nas paredes dos pequenos vasos sanguíneos nos glomérulos renais, na membrana basal glomerular (Figura 14.25), nas articulações e em outros órgãos. Isso leva à ativação das células fagocíticas por meio de seus receptores Fc. A lesão tecidual consequente libera mais complexos nucleoproteicos que, por sua vez, formam mais complexos imunes. Durante esse processo, células T autorreativas também se tornam ativadas, apesar de que muito pouco é conhecido sobre sua especificidade. Os modelos animais experimentais de LES não podem ser iniciados sem a ajuda das células T, e as células T podem diretamente ser patogênicas, fazendo parte dos infiltrados celulares na pele e nas áreas intersticiais da pele. Como discutiremos na próxima seção, as células T podem contribuir para as doenças autoimunes de duas formas: auxiliando células B a produzirem anticorpos, de maneira similar a uma resposta imune normal dependente de células T, e por meio de funções efetoras diretas de células T, com os infiltrados e a destruição de tecidos-alvo como pele, interstício renal e vasos. Eventualmente, a inflamação induzida nesses tecidos pode causar dano suficiente para levar o paciente a óbito.

#### 14-17 Células T específicas para antígenos próprios podem causar dano tecidual direto e exercer um papel na resposta contínua a autoanticorpos

É muito mais difícil demonstrar a existência de células T autorreativas do que demonstrar a presença de autoanticorpos. Primeiro, as células T autorreativas humanas não podem ser usadas para transferir doença a animais experimentais, pois o reconhecimento das células T é restrito pelo MHC, e animais e seres humanos têm alelos do MHC diferentes. Segundo, é difícil identificar o antígeno reconhecido por uma célula T; por exemplo, os autoanticorpos podem ser usados





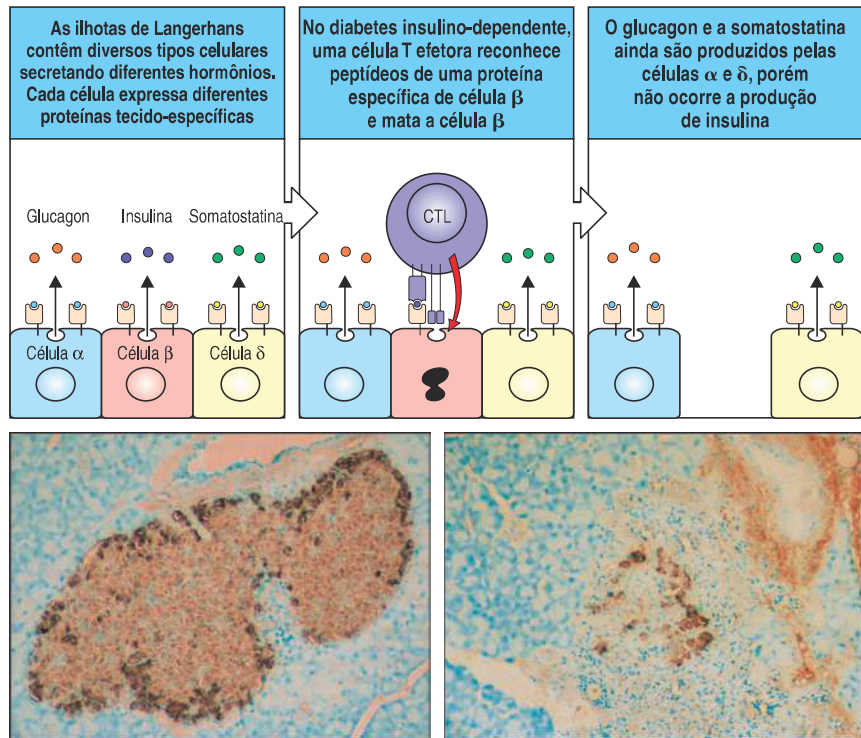
para corar tecidos próprios, a fim de revelar a distribuição do autoantígeno, ao passo que as células T, não. Contudo, existem fortes evidências do envolvimento das células T autorreativas em várias doenças autoimunes. No diabetes tipo I, por exemplo, as células  $\beta$  produtoras de insulina das ilhotas pancreáticas são seletivamente destruídas por células T citotóxicas específicas. Em raros casos, quando esses pacientes diabéticos são transplantados com a metade de um pâncreas de um doador gêmeo idêntico, as células  $\beta$  do tecido enxertado são rápida e seletivamente destruídas pelas células T do hospedeiro. Pode-se impedir a recorrência da doença com o uso do fármaco imunossupressor ciclosporina A (ver Capítulo 15), que inibe a ativação das células T.

Os autoantígenos reconhecidos pelas células T CD4 podem ser identificados adicionando-se células ou tecidos, contendo autoantígenos, a culturas de células sanguíneas mononucleares e testando-se o reconhecimento pelas células T CD4 derivadas de um paciente autoimune. Se o autoantígeno estiver presente no extrato celular, deverá ser apresentado efetivamente, pois os fagócitos nas culturas de células sanguíneas podem captar a proteína extracelular, degradá-la em vesículas intracelulares e apresentar os peptídeos resultantes ligados a moléculas do MHC de classe II. Entretanto, a identificação de peptídeos autoantigênicos é particularmente difícil nas doenças autoimunes em que células T CD8 exercem um papel, pois os autoantígenos reconhecidos por essas células não são efetivamente apresentados nessas culturas. Os peptídeos apresentados por moléculas do MHC de classe I devem normalmente ser feitos pelas próprias células-alvo (ver Capítulo 5); assim, células intactas do tecido-alvo do paciente devem ser utilizadas para estudar as células T CD8 autorreativas que causam a lesão tecidual. A patogênese da doença em si pode fornecer indicações sobre a identidade do antígeno em algumas doenças mediadas por células T CD8. Por exemplo, no diabetes tipo I, as células  $\beta$  produtoras de insulina parecem ser visadas e destruídas especificamente por células T CD8 (Figura 14.26). Isso sugere que uma proteína exclusiva das células  $\beta$  seja a fonte do peptídeo reconhecido pelas células T CD8 patogênicas. Estudos no modelo murino NOD de diabetes tipo I demonstraram que peptídeos da própria insulina são reconhecidos por células CD8 patogênicas, confirmando o papel da insulina como um dos principais autoantígenos nesse modelo de diabetes.

A esclerose múltipla é um exemplo de doença crônica neurológica mediada por células T, que é causada pela resposta imune destrutiva contra vários antígenos cerebrais, incluindo a proteína básica de mielina (MBP), a proteína proteolipídica (PLP) e a glicoproteína mielina oligodendroito (GMO). Ela tem esse nome por causa das lesões (escleróticas), ou placas, que se desenvolvem na matéria branca do sistema nervoso central. Essas lesões mostram a dissolução da mielina que normalmente recobre os axônios das células nervosas, junto com infiltrados inflamatórios de linfócitos e macrófagos, particularmente ao longo dos vasos sanguíneos. Os pacientes com esclerose múltipla desenvolvem uma variedade de sintomas neurológicos, incluindo fraqueza muscular, ataxia, cegueira e paralisia dos membros. Os linfócitos e outras células sanguíneas normalmente não atravessam a barreira hematoencefálica, porém, se o cérebro e os vasos sanguíneos sofrem inflamação, a barreira hematoencefálica se rompe. Quando isso ocorre, as células T

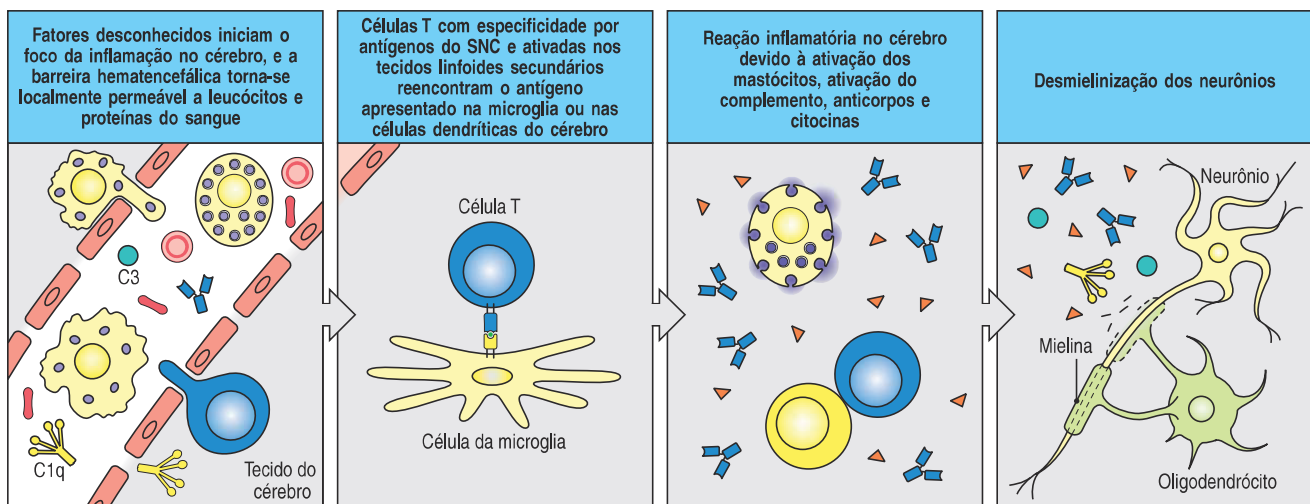
**Figura 14.25 A deposição de complexos imunes no glomérulo renal causa insuficiência renal no lúpus eritematoso sistêmico (LES).** Em a, um corte transversal de um glomérulo renal de um paciente com LES mostra que a deposição de complexos imunes causa o espessamento da membrana basal glomerular, visualizado como "canais" claros que percorrem os glomérulos. Em b, um corte similar corado com antiimunoglobulina fluorescente revela o depósito de imunoglobulina na membrana basal. Em c, por microscopia eletrônica, os complexos imunes podem ser visualizados como densos depósitos de proteína entre a membrana basal glomerular e as células epiteliais renais. Leucócitos neutrofilícos polimorfonucleares também estão presentes, atraídos pelos complexos imunes depositados. (Fotografias cortesia de H.T. Cook e M. Kashgarian.)

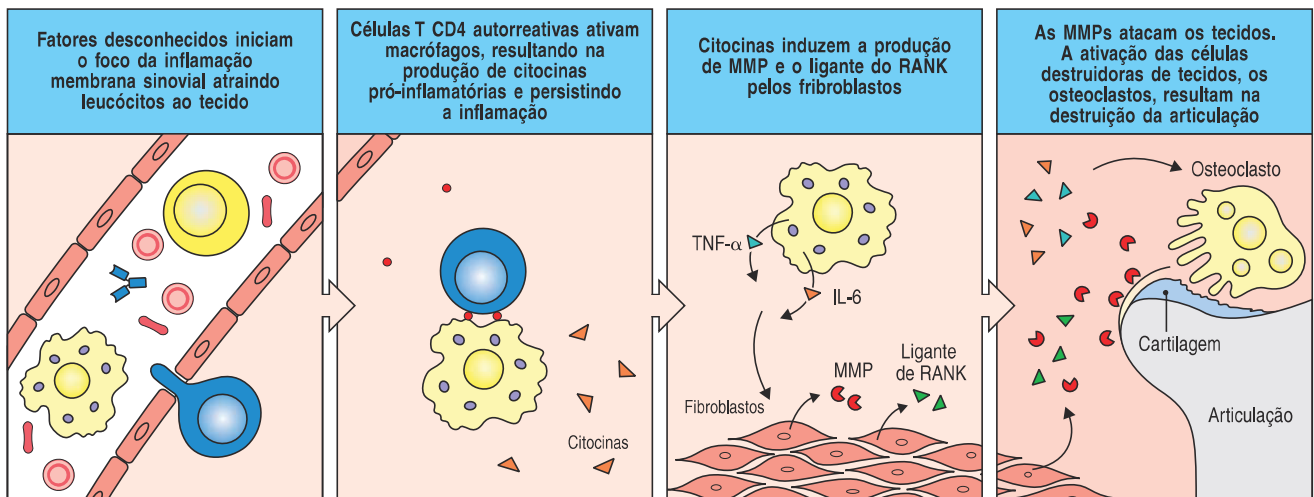
**Figura 14.26 A destruição seletiva de células β pancreáticas no diabetes tipo I indica que o autoantígeno é produzido nas células β e reconhecido na sua superfície.** No diabetes tipo I, ocorre uma destruição altamente específica de células β produtoras de insulina nas ilhotas pancreáticas de Langerhans, poupando outros tipos de células das ilhotas (α e δ). Isso é esquematicamente demonstrado nos quadros superiores. Nos quadros inferiores, ilhotas de um camundongo normal (à esquerda) e de um diabético (à direita) são coradas para a insulina (marrom), que mostra as células β, e para o glucagon (preto), que mostra as células α. Observe os linfócitos infiltrando a ilhota no animal diabético (à direita) e a perda seletiva das células β (marrom), ao passo que as células α (preto) são poupadas. A característica morfológica da ilhota também é alterada com a perda das células β. (Fotografias cortesia de I. Visintin.)



**Figura 14.27 A patogênese da esclerose múltipla.** Nos sítios de inflamação, as células T autorreativas para antígenos do cérebro podem atravessar a barreira hematoencefálica, onde re encontram seus antígenos nas células da microglia e secretam citocinas, como o IFN-γ. A produção de citocinas por parte das células T e macrófagos exacerba a inflamação e induz um influxo adicional de células sanguíneas (incluindo macrófagos, células dendríticas e células B) e proteínas do sangue (como o complemento) ao sítio afetado. Os mastócitos também são ativados. Os papéis individuais desses componentes na desmielinização e perda da função neuronal ainda não são bem compreendidos. SNC, sistema nervoso central.

CD4 autorreativas para os antígenos do cérebro que expressam a integrina  $\alpha_4\beta_1$  podem unir-se a moléculas de adesão vascular (VCAM) na superfície de endotélio venoso ativado (ver Seção 10-6), permitindo às células T migrarem para fora do vaso sanguíneo. Aí elas re encontram seu autoantígeno específico apresentado pelas moléculas do MHC de classe II nas células da microglia (Figura 14.27). A microglia são células fagocíticas similares aos macrófagos dos sistema imune inato residentes no sistema nervoso central e, como os macrófagos, podem agir como células apresentadoras de antígenos. A inflamação causa um incremento na permeabilidade vascular e o sítio torna-se fortemente infiltrado por células T e macrófagos ativados, que produzem citocinas tipo  $T_H1$ , como o IFN-γ, que exacerbam a inflamação resultando no recrutamento adicional de células T, células B, macrófagos e células dendríticas ao sítio da inflamação. As células B autorreativas produzem anticorpos contra antígenos de mielina com a ajuda das células T. Os





mastócitos ativados liberam histamina, contribuindo à inflamação. Essas atividades em conjunto levam à desmielinização e interferem na função neurológica.

A artrite reumatoide (AR) é uma doença crônica caracterizada pela inflamação da sinóvia (a fina união da articulação). À medida que a doença avança, a sinóvia inflamada invade e danifica a cartilagem, seguido da erosão do osso (Figura 14.28). Os pacientes com artrite reumatoide sofrem de dor crônica, perda da função e deficiência. A artrite reumatoide foi inicialmente considerada uma doença autoimune causada majoritariamente pela produção, por parte das células B, de anticorpos anti-IgG, denominados fator reumatoide (ver Seção 14-4). Entretanto, a identificação do fator reumatoide em alguns indivíduos saudáveis e a sua ausência em alguns pacientes com artrite reumatoide sugerem que mecanismos mais complexos orquestram essa patologia. O descobrimento de que a artrite reumatoide tem uma associação com alguns genes particulares do HLA-DR de classe II, de complexo de histocompatibilidade principal (MHC) sugere que as células T estiveram envolvidas na patogênese da doença. Na artrite reumatoide, como na esclerose múltipla, as células T autorreativas são ativadas pelas células dendríticas e por citocinas inflamatórias produzidas pelos macrófagos. Uma vez ativadas, as células T autorreativas provêm ajuda às células B para que essas se diferenciem das células plasmáticas, produzindo anticorpos artriteogênicos. Autoantígenos como o colágeno tipo II, proteoglicanos, agregcan, proteína ligadora de cartilagem e proteínas de choque térmico têm sido propostas como antígenos potenciais pela sua habilidade de induzir artrite em camundongos. O seu papel patogênico em humanos ainda tem de ser esclarecido. As células T ativadas produzem citocinas, que, por sua vez, estimulam monócitos/macrófagos, células endoteliais e fibroblastos para produzir mais citocinas inflamatórias como  $\text{TNF-}\alpha$ , IL-1 e IFN- $\gamma$  ou quimiocinas (CXCL8, CCL2) e finalmente metaloproteínases, que são responsáveis pela destruição do tecido. Entretanto, deve ser salientado que, na artrite reumatoide, ainda não sabemos como começa a doença. Os modelos em camundongos para artrite reumatoide ensinam-nos que tanto as células T quanto as B são necessárias ao início da doença, já que camundongos deficientes de células T  $\text{CD3}^+$  ou células B são resistentes ao seu desenvolvimento.

## Resumo

As doenças autoimunes podem ser classificadas como aquelas que afetam um órgão em específico e aquelas que afetam tecidos de todo o corpo. Doenças autoimunes órgão-específicas incluem diabetes, esclerose múltipla, *miastenia gravis* e doença de Graves. Em cada caso, as funções efetoras têm como alvo autoantíge-

**Figura 14.28 A patogênese da artrite reumatoide.** A inflamação da membrana sinovial, iniciada por algum fator desconhecido, atrai linfócitos autorreativos e macrófagos ao sítio da inflamação. Células efetoras T CD4 autorreativas ativam os macrófagos, com a produção de citocinas pró-inflamatórias IL-1, IL-6, IL-17 e  $\text{TNF-}\alpha$ . Os fibroblastos ativados pelas citocinas produzem metaloproteínases de matriz (MMPs), que contribuem à destruição do tecido. A citocina RANK pertencente à família do TNF, expressa pelas células T e fibroblastos nas articulações inflamadas, é o ativador primário das células destruidoras de tecidos, os osteoclastos. Anticorpos contra várias proteínas das articulações são também produzidos (não mostrado), porém, seu papel na patogênese ainda não está claro.

nos que são restritos a órgãos em particular: as células  $\beta$  do pâncreas produtoras de insulina (diabetes), a bainha de mielina do sistema nervoso central (esclerose múltipla) e o receptor do hormônio estimulante da tireoide (doença de Graves). Por outro lado, as doenças sistêmicas, como o lúpus eritematoso sistêmico (LES), causam inflamação em vários tecidos em virtude de seus autoantígenos, como cromatina ou ribonucleoproteínas, que são encontrados em cada célula do corpo. Essas doenças sistêmicas, em particular, tendem a ser cronicamente ativas se tratadas, pois seus autoantígenos não podem ser eliminados. Outra maneira de classificar as doenças autoimunes é de acordo com as funções efetoras que são mais importantes na patogênese. Entretanto, está se tornando cada vez mais claro que muitas doenças que se acreditava serem mediadas somente por um ou outro fator, na verdade, envolvem múltiplos fatores. As doenças autoimunes assemelham-se às respostas imunes direcionadas a patógenos que tipicamente desencadeiam múltiplas atividades efetoras.

Para uma doença ser definida como autoimune, é preciso demonstrar que a lesão tecidual é causada por uma resposta imune adaptativa a antígenos próprios. A prova mais convincente de que a resposta imune é causal na autoimunidade é a transmissão da doença por meio da transferência do componente ativo da resposta imune a um receptor apropriado. As doenças autoimunes podem ser mediadas por linfócitos autorreativos e/ou seus produtos solúveis, citocinas pró-inflamatórias e autoanticorpos responsáveis pela inflamação e dano tecidual. Algumas doenças autoimunes são causadas por anticorpos que se ligam a receptores na superfície celular, provocando excesso de atividade ou inibição da função do receptor. Nessas doenças, a passagem natural de autoanticorpos IgG através da placenta pode causar doença no feto e no neonato. As células T podem estar diretamente envolvidas na inflamação ou na destruição celular e também podem ser necessárias para manter as respostas de autoanticorpos. De maneira similar, as células B podem ser importantes células apresentadoras de antígenos para sustentar as respostas das células T específicas aos autoantígenos e causar o desdobramento do epítipo. Apesar do nosso conhecimento sobre os mecanismos de dano tecidual e das abordagens terapêuticas que esse conhecimento propiciou, a questão mais importante é como a resposta autoimune é induzida.

## As bases genéticas e ambientais da autoimunidade

Devido aos complexos e variados mecanismos que existem para prevenir a autoimunidade, não é de se surpreender que as doenças autoimunes sejam o resultado de múltiplos fatores, tanto genéticos como ambientais. Primeiramente, falaremos das bases genéticas da autoimunidade, com atenção especial para o entendimento de como os defeitos genéticos influenciam os diversos mecanismos de tolerância. Os defeitos genéticos sozinhos nem sempre são suficientes para causar uma doença autoimune. Fatores ambientais, como toxinas, fármacos e infecções, também exercem um papel importante, embora ainda sejam pouco compreendidos. Como veremos, os fatores genéticos e ambientais, em conjunto, podem superar mecanismos de tolerância, resultando, assim, em doença autoimune.

### 14-18 As doenças autoimunes têm importantes componentes genéticos e ambientais

Apesar de as causas da autoimunidade ainda estarem sendo estudadas, está claro que alguns indivíduos são geneticamente predispostos a ela. Talvez a mais clara demonstração disso seja a existência de várias linhagens de ratos com procriação consanguínea que são propensos a diversos tipos de autoimunidade. Por exemplo, camundongos da linhagem NOD são bastante propensos a desenvolver dia-