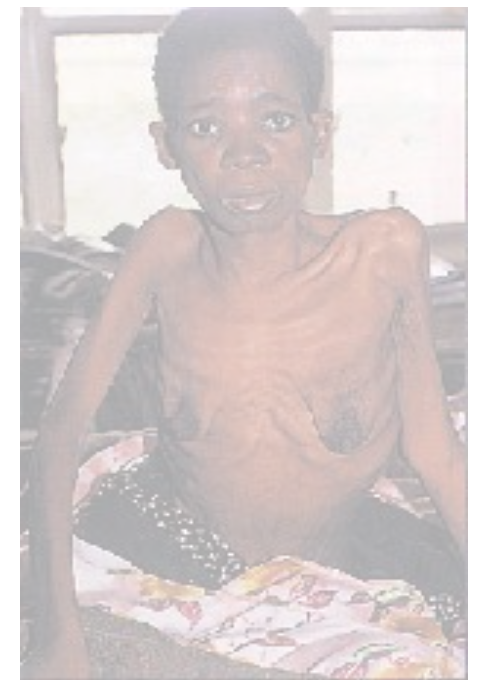


Curso de Farmacia
Disciplina 0420136 - Integrado MIP (Noturno)

Imunodeficiências Secundárias



Prof. Dr. Alessandra Pontillo

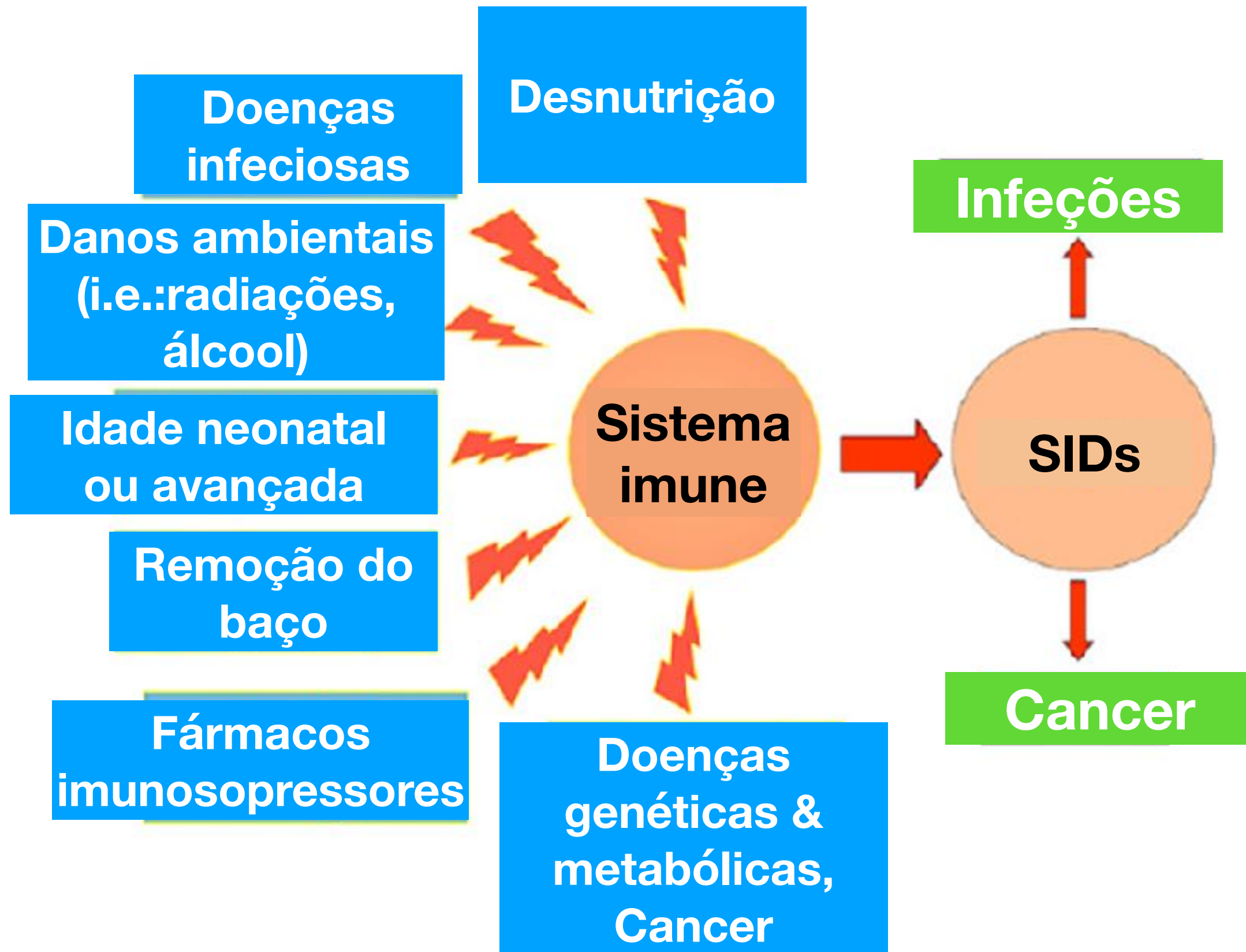
*Departamento de Imunologia
Instituto de Ciências Biomédicas (ICB)
Universidade de São Paulo (USP)*

Imunodeficiências Secundárias (SIDs)

- defeito em 1 ou mais componentes do sistema imune
- defeito na maturação, ativação das células ou no mecanismo efetor da imunidade inata ou adaptativa.
- resposta imune comprometida
- susceptibilidade aumentada a infecções (também oportunistas) e em alguns casos a tumores (por ex. associados a infecções virais)

Imunodeficiências adquiridas, ou secundárias, não são doenças herdadas, mas ocorrem como consequência de outra condição (mais comuns na população geral)

Imunodeficiências Secundárias (SIDs)



Doenças Infecciosas

Vários tipos de infecções podem induzir imunossupressão
(transitória ou crônica)

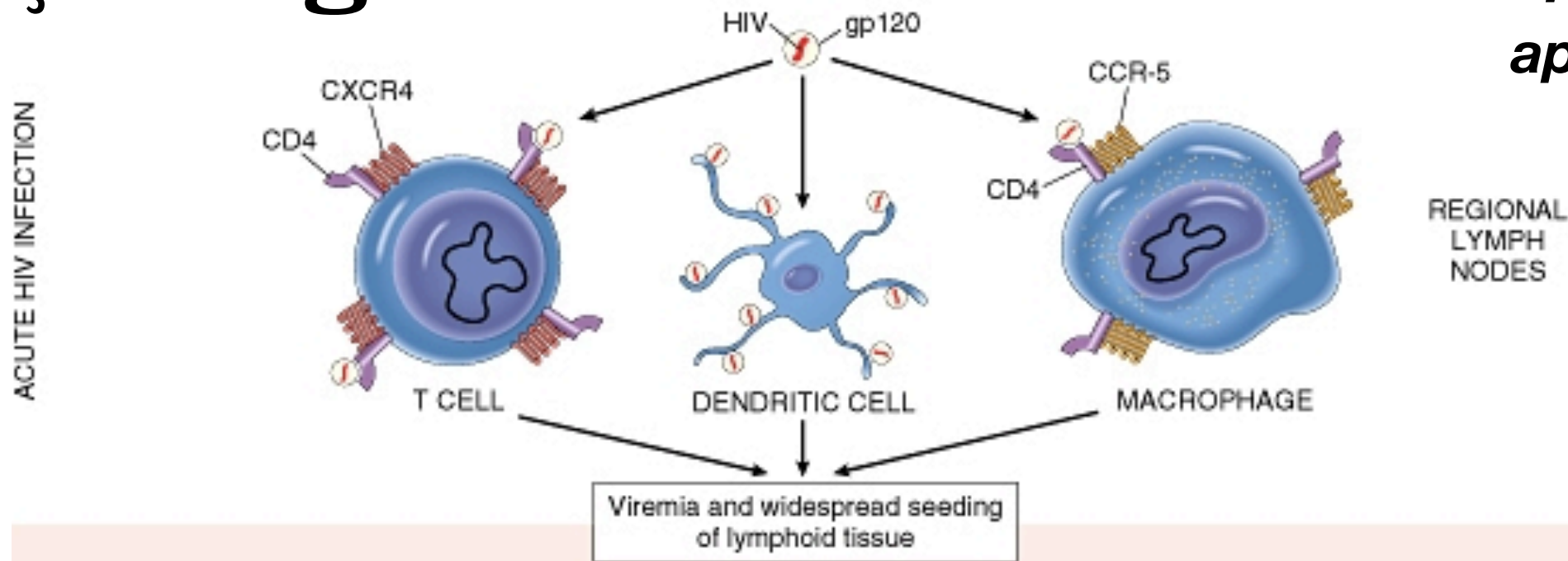
- vírus (**HIV-1**, vírus do sarampo, e vírus linfotrópico de células T humanas 1/HTLV-1).
- bactéria (super-Ag de *Staphylococcus*)
- fungos
- parasitárias (infecções crônicas de malária)

Em alguns casos por excesso de patógenos, metabólitos, toxinas que causa uma **ativação dramática** do sistema imune (i.e.: shock) seguida por um **estado de non responsividade e anergia**

Em outros os patógenos **inibem a produção ou ativação dos leucócitos** ou **a infecção chega na M.O.** induzindo neutropenia ou pancitopenia

HIV-1 & AIDS

Infeção Aguda



1-6 semanas após a infecção

Nas mucosas HIV infecta células CD4+ CCR5+ ou CXCR4+

Nos linfonodos e MALT
HIV replica e infecta células alvo

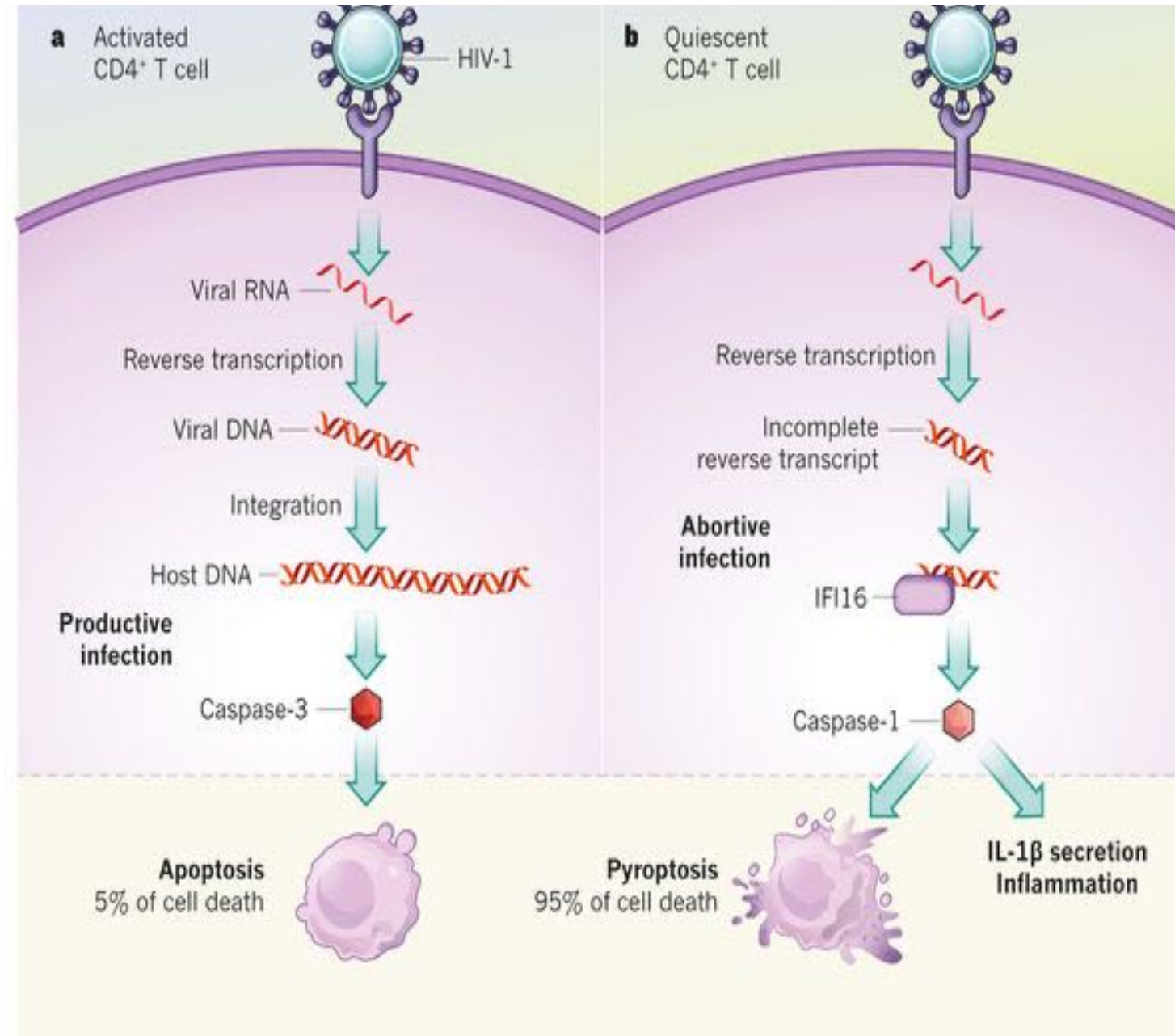
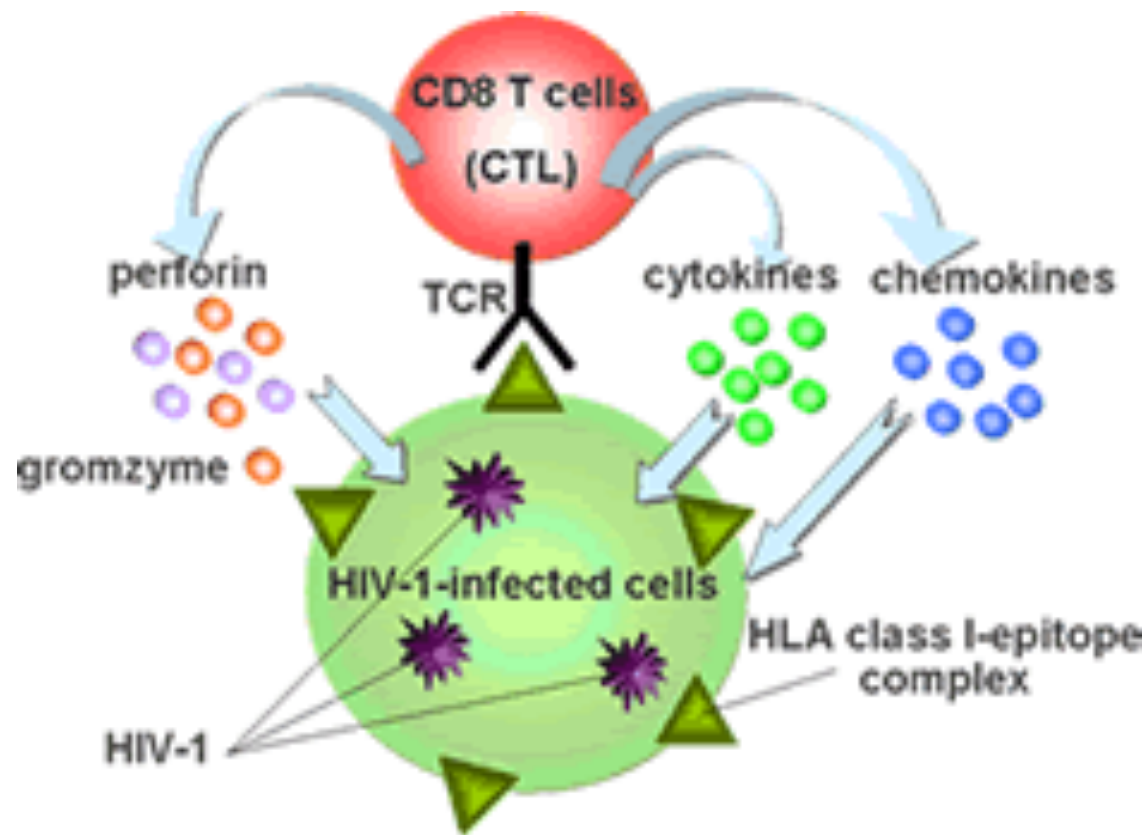
Depleção de linfócitos T CD4+ sobretudo no GALT

Linfopenia de T

HIV-1 & AIDS

Mecanismos de perda dos T CD4+

Citotoxicidade pelo vírus
Citotoxicidade por CTL



HIV-1 & AIDS

Infeção Aguda

***1-6 semanas
após a infeção***

Existe Resposta Imune

IFN-I

- importante no controle (fatores de restrição)

NK

- Expansão em resposta ao HIV
- Resposta fraca (↑ receptores inibitórios)
- Mutação no *KIR3DS1* confere melhor ativação de NK e melhor prognostico

T CD8+

- Controlam um pouco a infecção na fase aguda
- Pacientes com CTL específicos pra HIV-1 tem um prognostico melhor
- Também contribui para a depleção de T CD4

B e AC

- Produção de AC não neutralizantes nas primeiras semanas
- Elevada taxa de apoptose

HIV-1 & AIDS

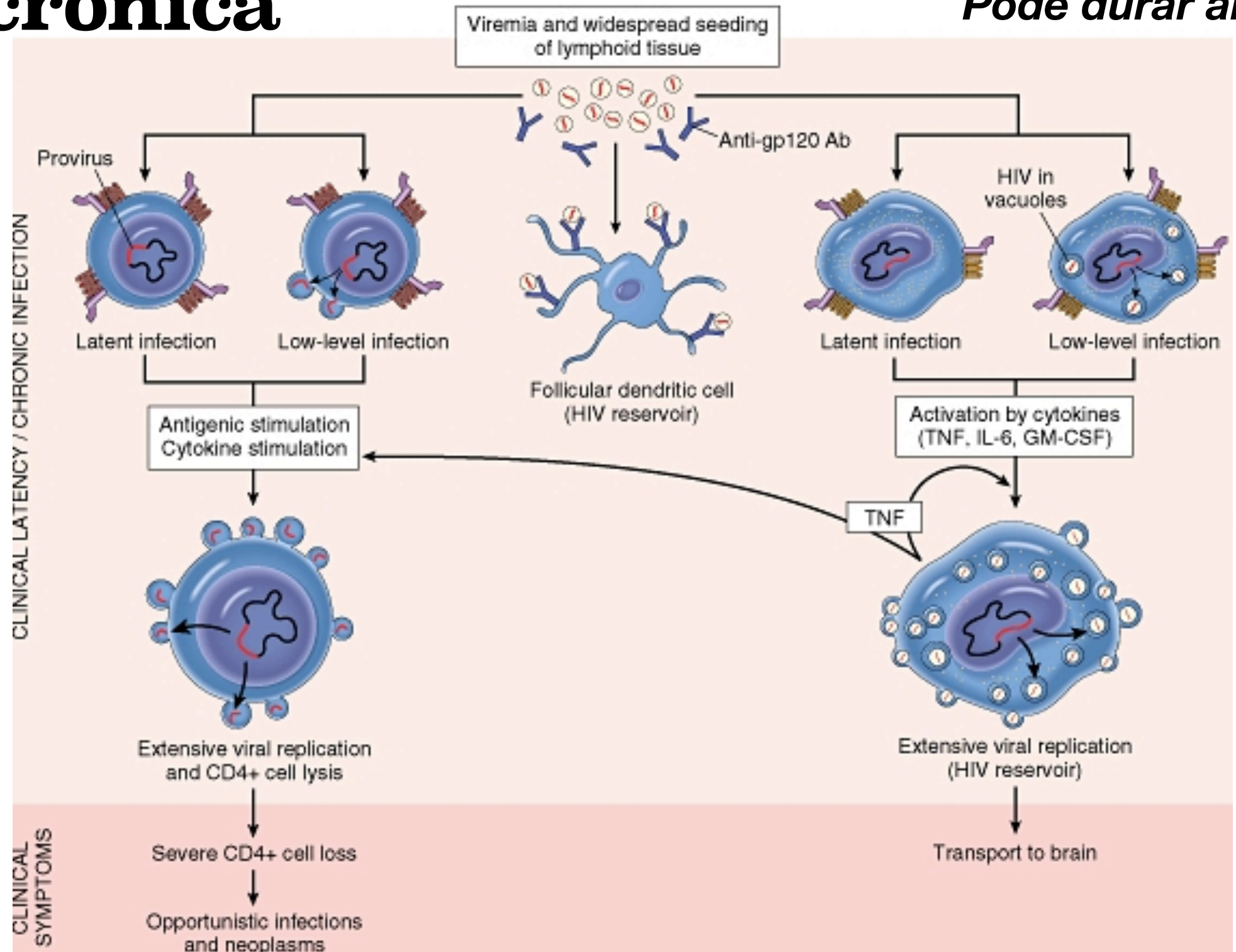
Infeção crônica

Se não tratada,
leva a uma
progressiva

perda de
linfócitos T CD4+
(< 200 cels/mL
= AIDS)

Aumentada
suscetibilidade a
infecções
(oportunistas
Pseudomonas
histoplasmosis,
toxoplasmosis,
coccidioidomycosis),
tumores (tais como
Sarcoma de Kaposi)

Pode durar anos



HIV-1 & AIDS

Infeção crónica

Pode durar anos

Existe Resposta Imune

IFN-I

- Níveis elevados no plasma

NK

- ↓ NK circulantes na fase crónica

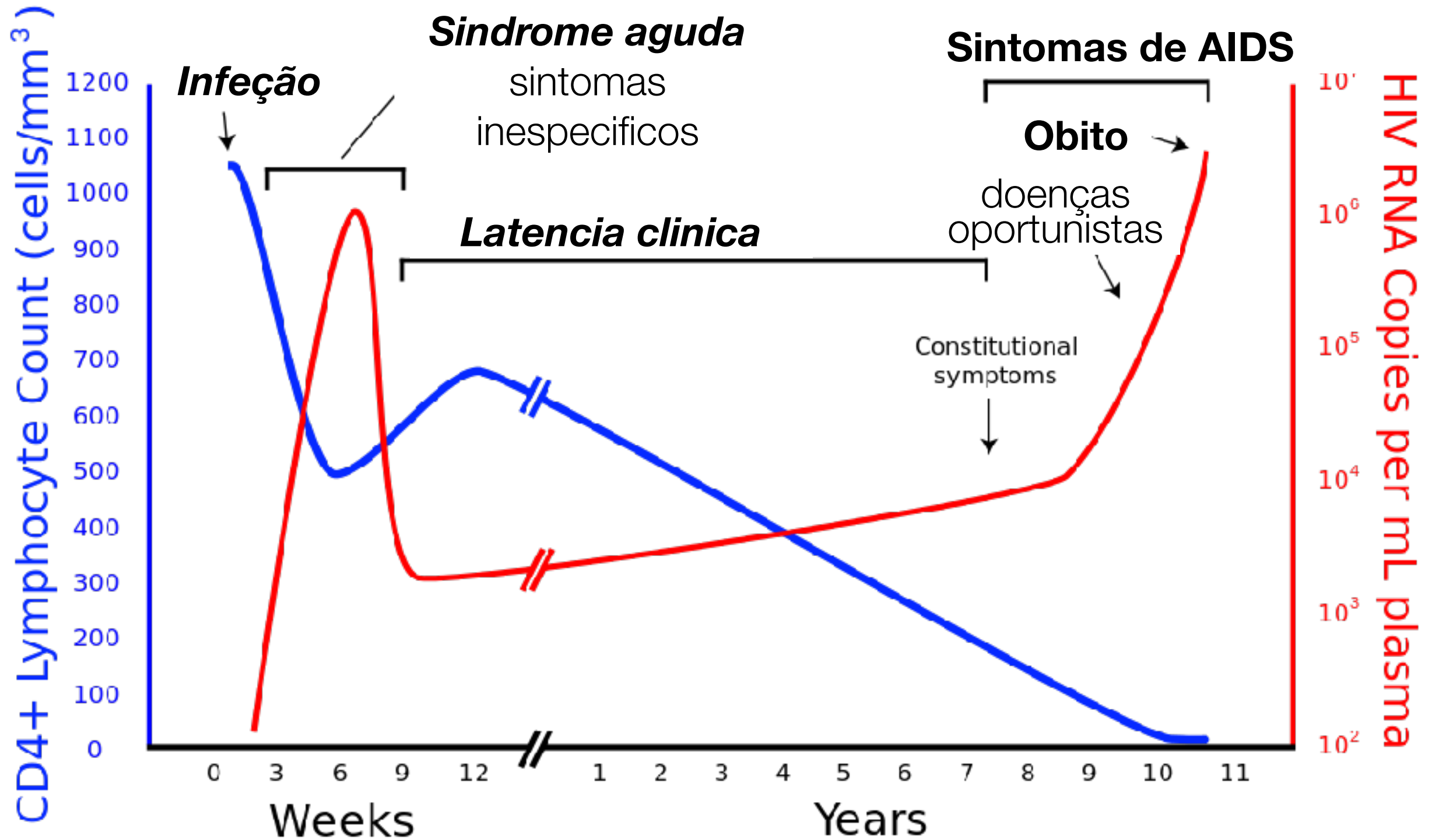
T CD8+

- ↓ cels circulantes na fase crónica

B e AC

- Produção de AC bastante neutralizantes em 20% dos pacientes (vs taxa de mutação viral)
- ↓ Troca de classe na fase crónica
- ↓ Número de células B

HIV-1 & AIDS



HIV-1 & ART

Infeção crónica

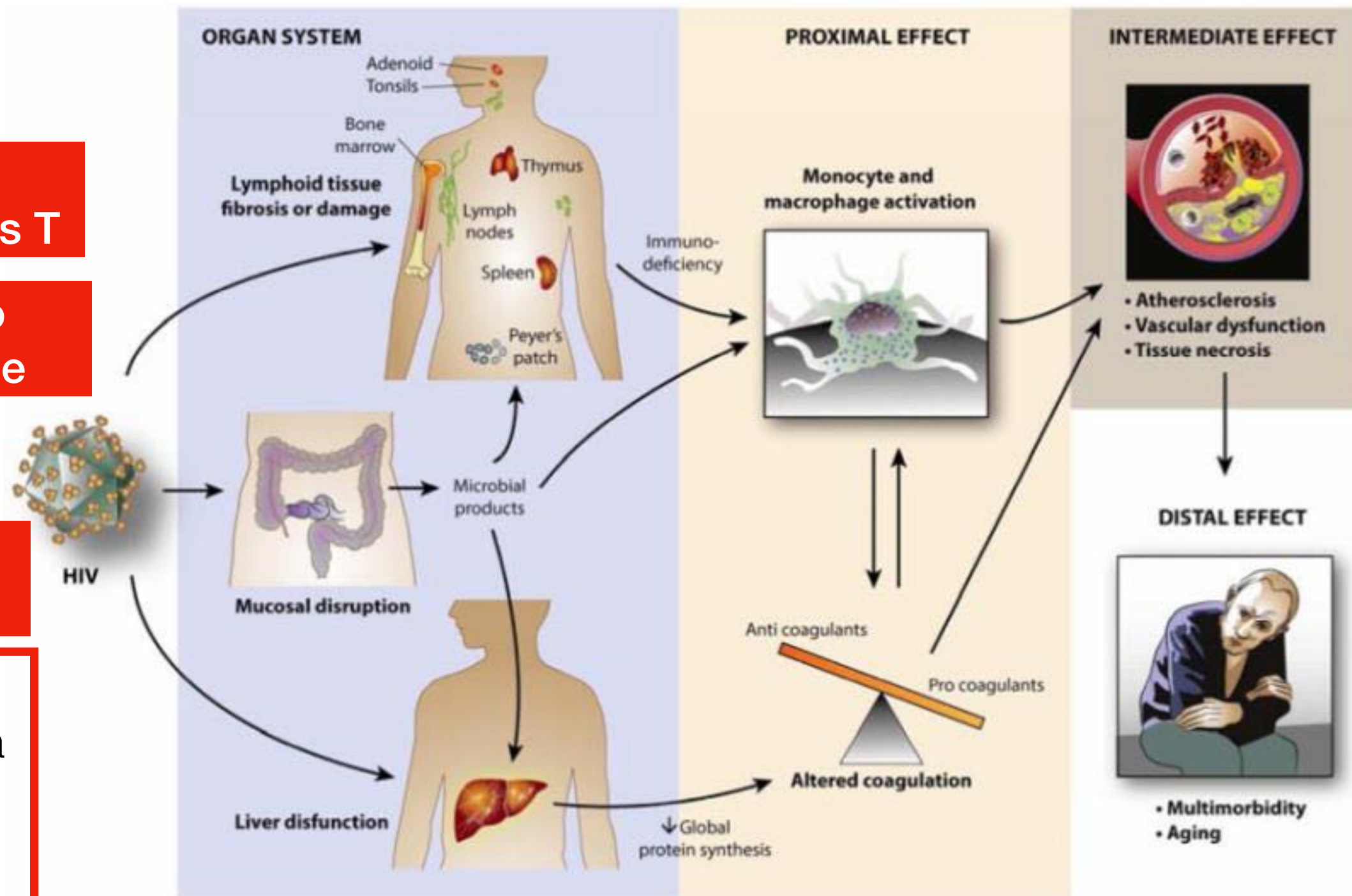
Quando tratada,
ainda temos

**Ativação
constitutiva dos T**

**Exaustão do
sistema imune**

**Inflamação
crónica**

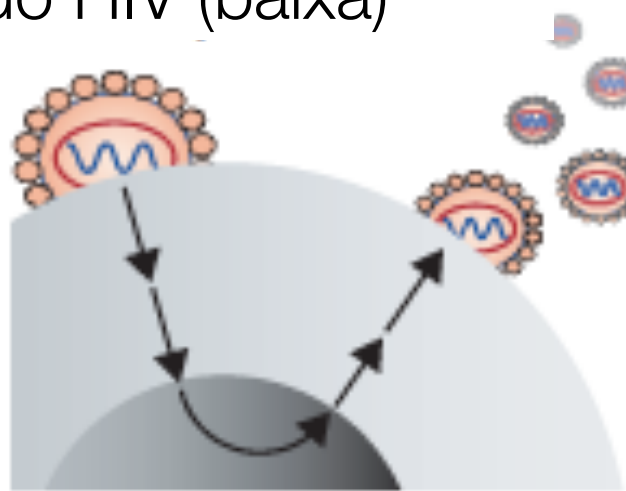
Aumentada
susceptibilidade a
**infecções,
tumores e
doenças crónicas**



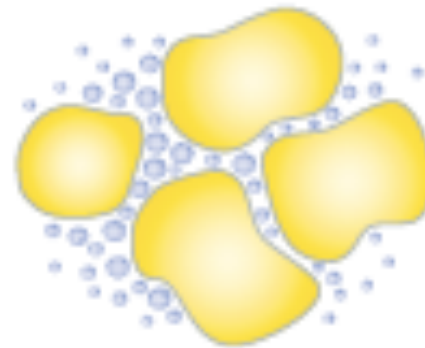
HIV-1 & ART

Inflamação crônica

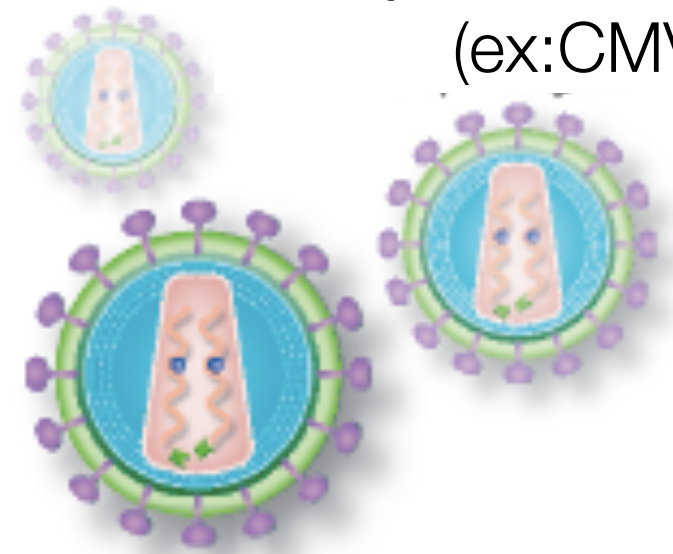
Produção e replicação do HIV (baixa)



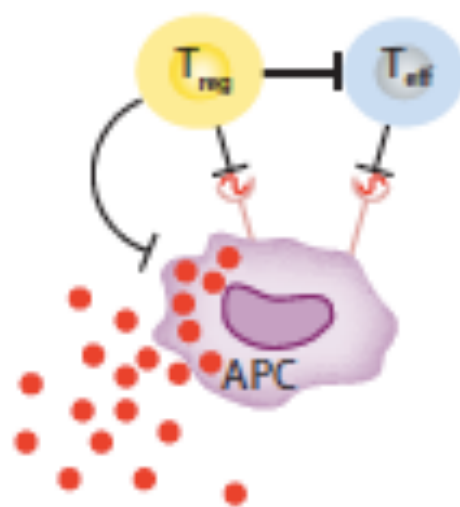
Cito-toxicidade da ART, lipodistrofia



Infeções oportunistas (ex:CMV)



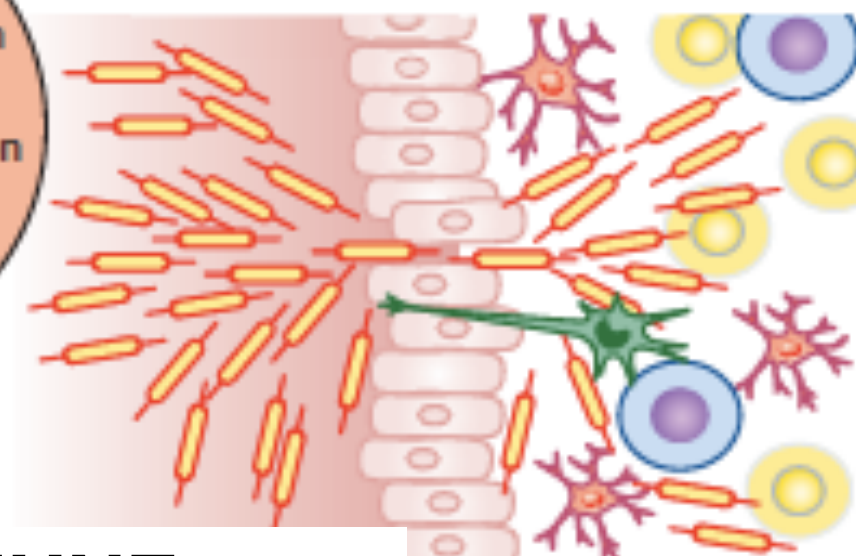
Perda de Treg



INFLAMACAO

Traslocação microbiana (??)

↑ Monocyte activation
↑ T-cell activation
↑ Endothelium adhesion
Dyslipidaemia
Hypercoagulation



**EXAUSTAO IMUNE
& COMORBIDADES non-AIDS**

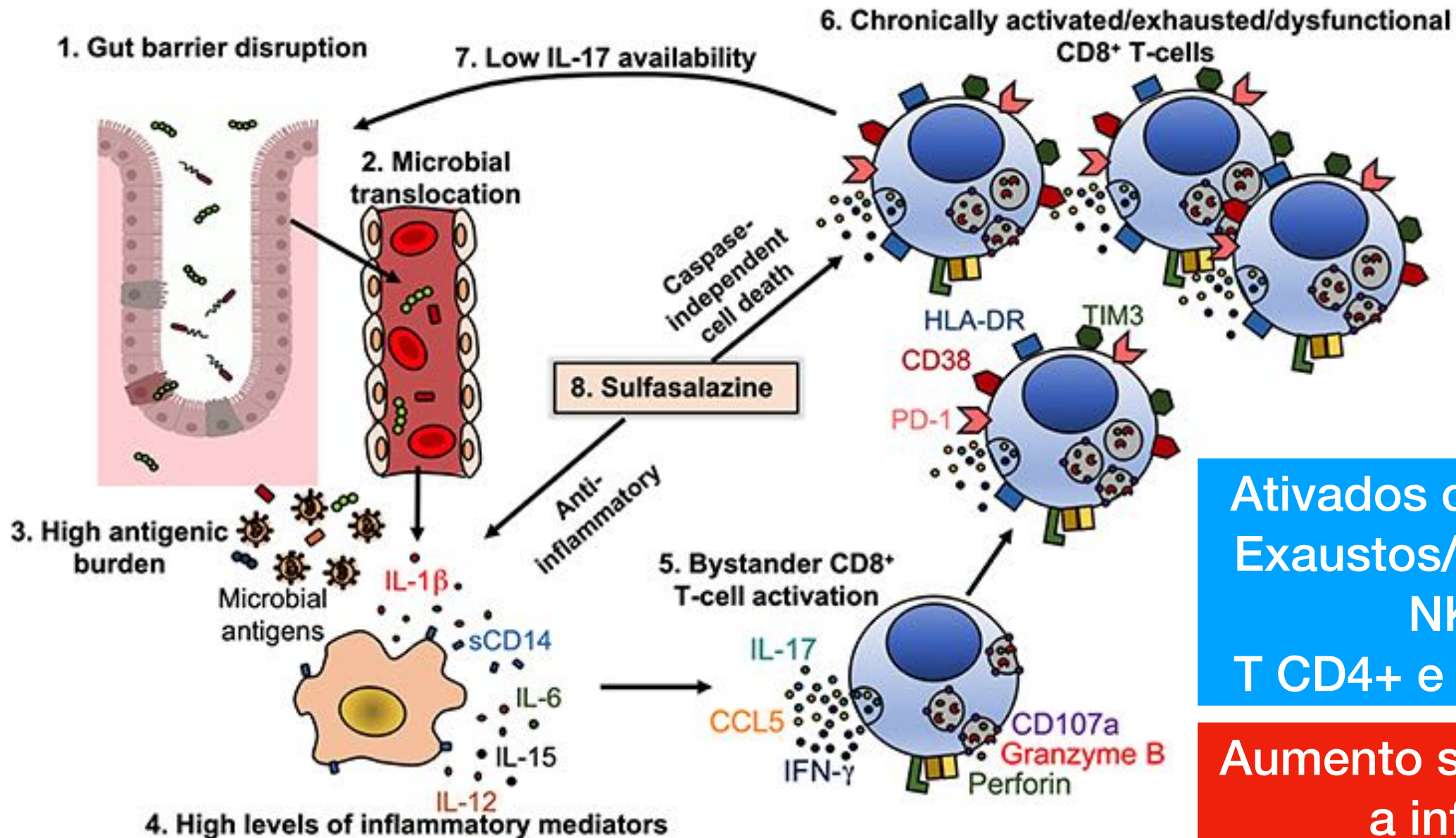
HIV-1 & ART

Infeção crônica & Exaustão

A

- Long-term reconstitution along treatment time.

- CD8⁺ T-cell features as markers of HAART-induced immune reconstitution.



Ativados cronicamente/
Exaustos/Disfuncionais
NK, DC,
T CD4+ e CD8+, B cells

Aumento suscetibilidade
a infecções
Baixa resposta a vacinas

Desnutrição

No mundo, a mal nutrição proteico-calórica è a causa mais frequente de SIDs



Relacionada a

- restrição de acesso a alimentos
- doenças crônicas que induzem caquexia, i.e. Cancer

Grande parte da morbidade e mortalidade é devido a infecções no trato digestivo (diarreia) ou nas vias aéreas (infecções respiratórias).

Desnutrição

Mal nutrição proteico-calórica está associado com a imunidade celular (e humoral) diminuída (hematopoiese e função) para microrganismos.

A base para a imunodeficiência não está bem definida, mas é razoável assumir que os distúrbios metabólicos globais nestes indivíduos, causadas por deficiente ingestão de proteínas, gorduras, vitaminas e minerais, a vai afetar adversamente a maturação e função das células do sistema imunitário.

Deficiencia de micronutrientes (ex: Zinco e acido ascorbico)

Afeta Barreiras

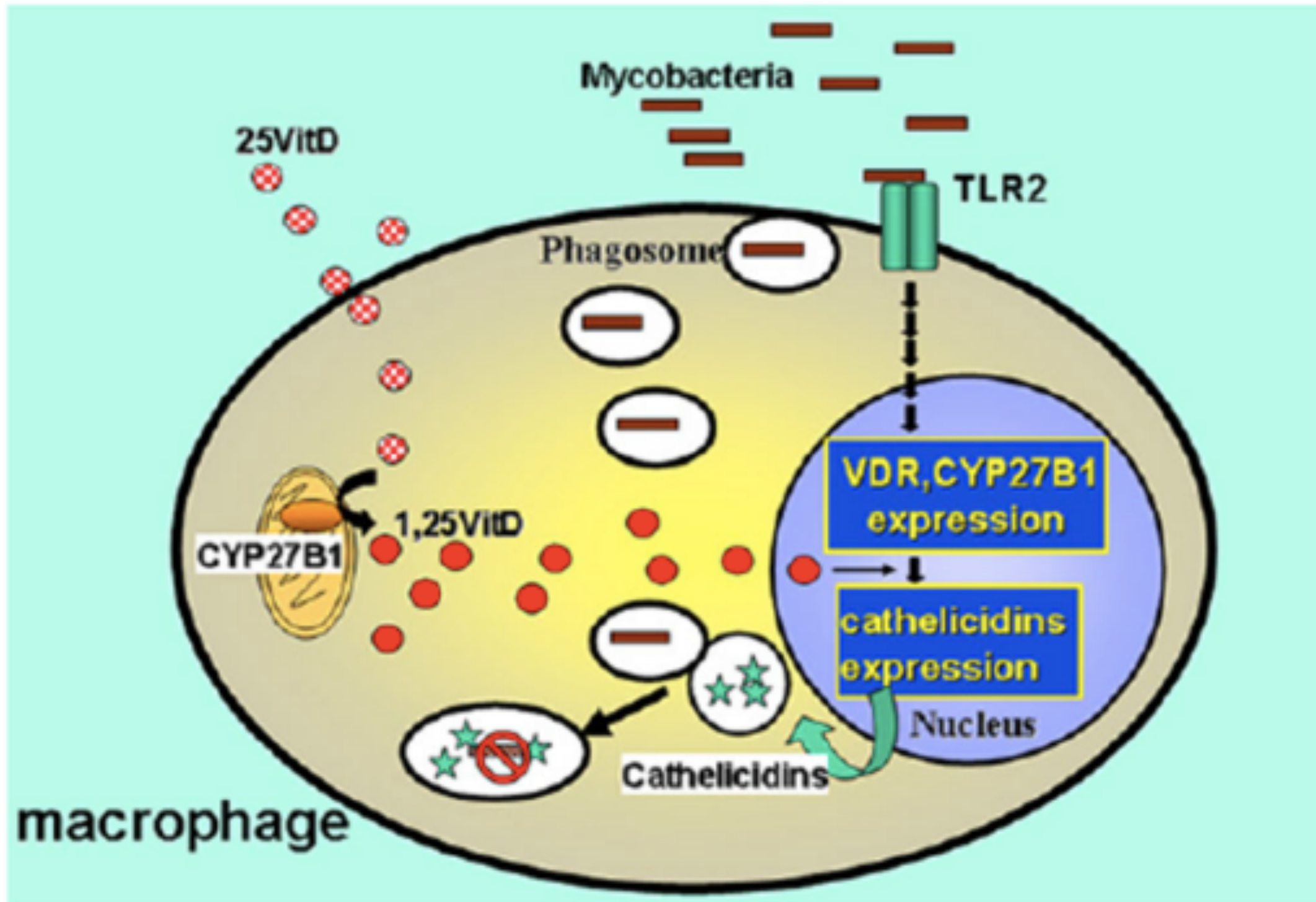
Deficiencia de Vit D

Resposta vs patogenos intracelulares

Baixos niveis de Leptina

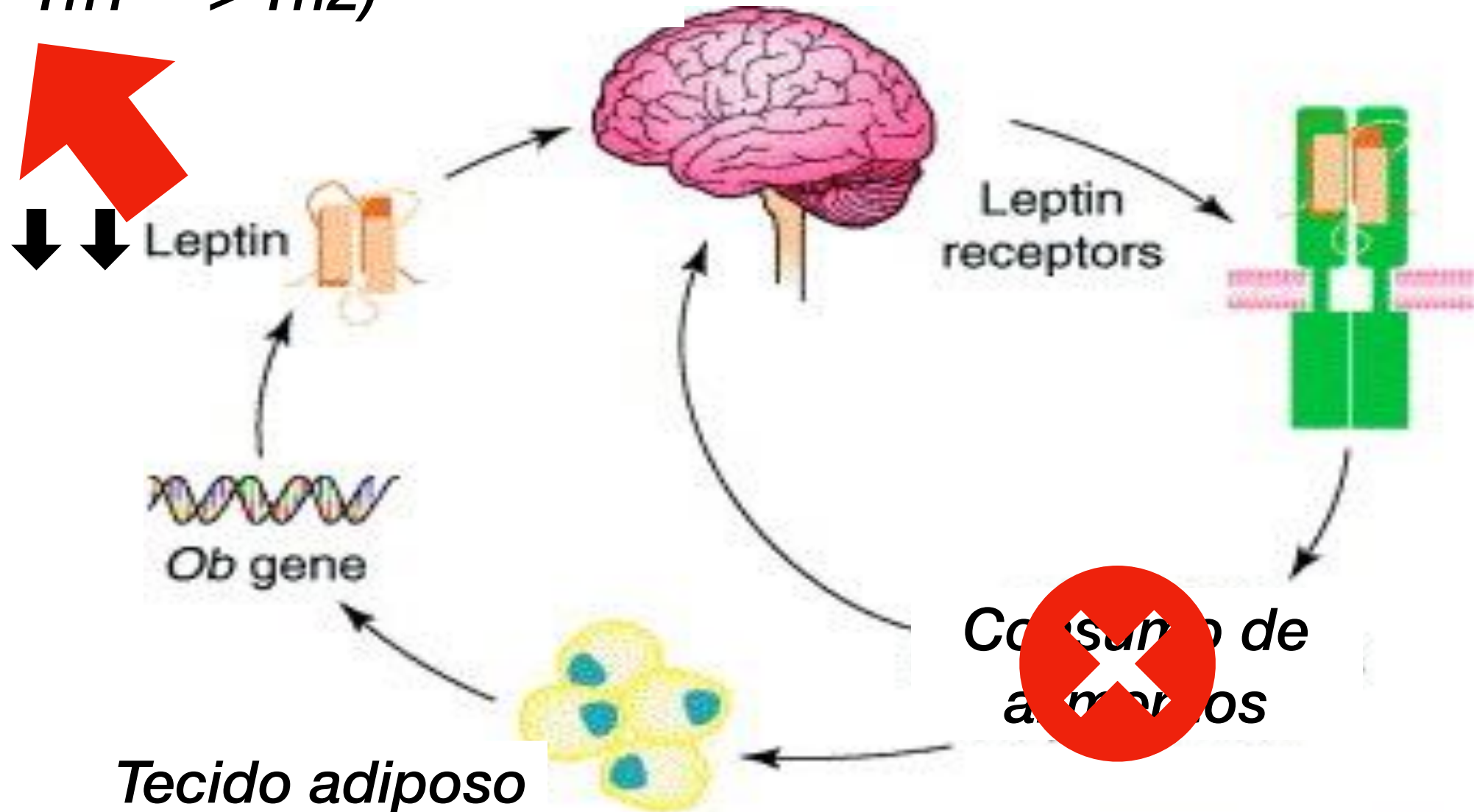
Redução função macrófagos Th1 → Th2

Vitamina D e Mycobacteria



Leptina & Resposta Imune

*Diminuida capacidade de resposta
(defeito de fagocitose,
Th1 → Th2)*



SIDs Iatrogenas: Uso de fármacos

Fármacos comumente administrados

- para o tratamento de doenças inflamatórias, autoimunes, alérgicas
- para evitar a rejeição de transplantes ou a GVHD
- para tratamento de cancer (quimioterapêuticos)

GLUCOCORTICOIDES

Inibição do NF-κB

Inibição da fagocitose, quimiotaxia, anergia dos linfócitos

Infeções (oportunistas)
Candidiase, Herpes Zoster

INIBIDORES DA CALCINEURINA

Inibição da IL-2

Inibição da função dos linfócitos T

Infeções virais da pele e das vias aéreas

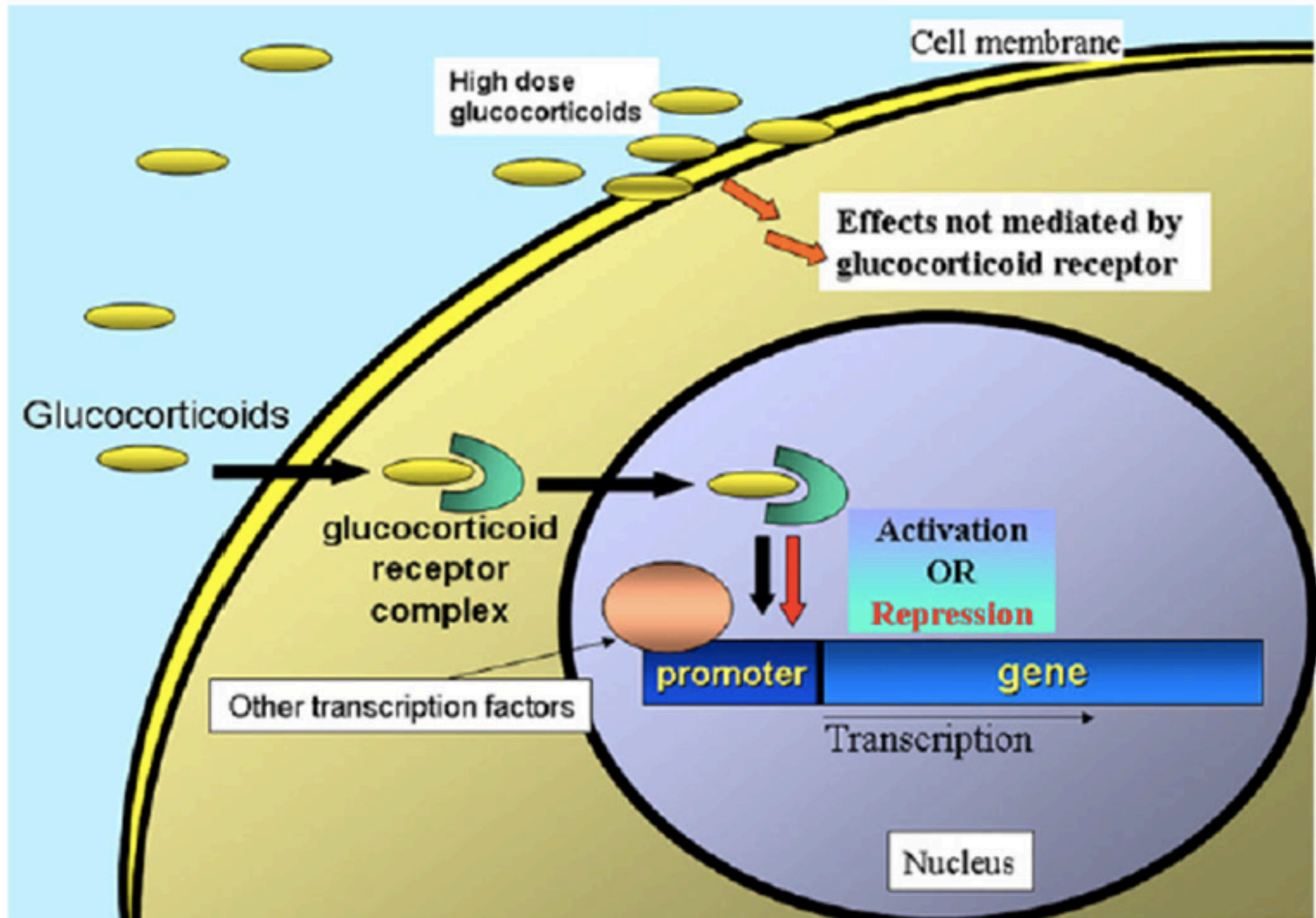
AGENTES CITOTOXICOS

Inibição do ciclo celular e indução de apoptose de células em replicação

Inibição da proliferação dos linfócitos T e B

Destruição de mucosas e hematopoiese

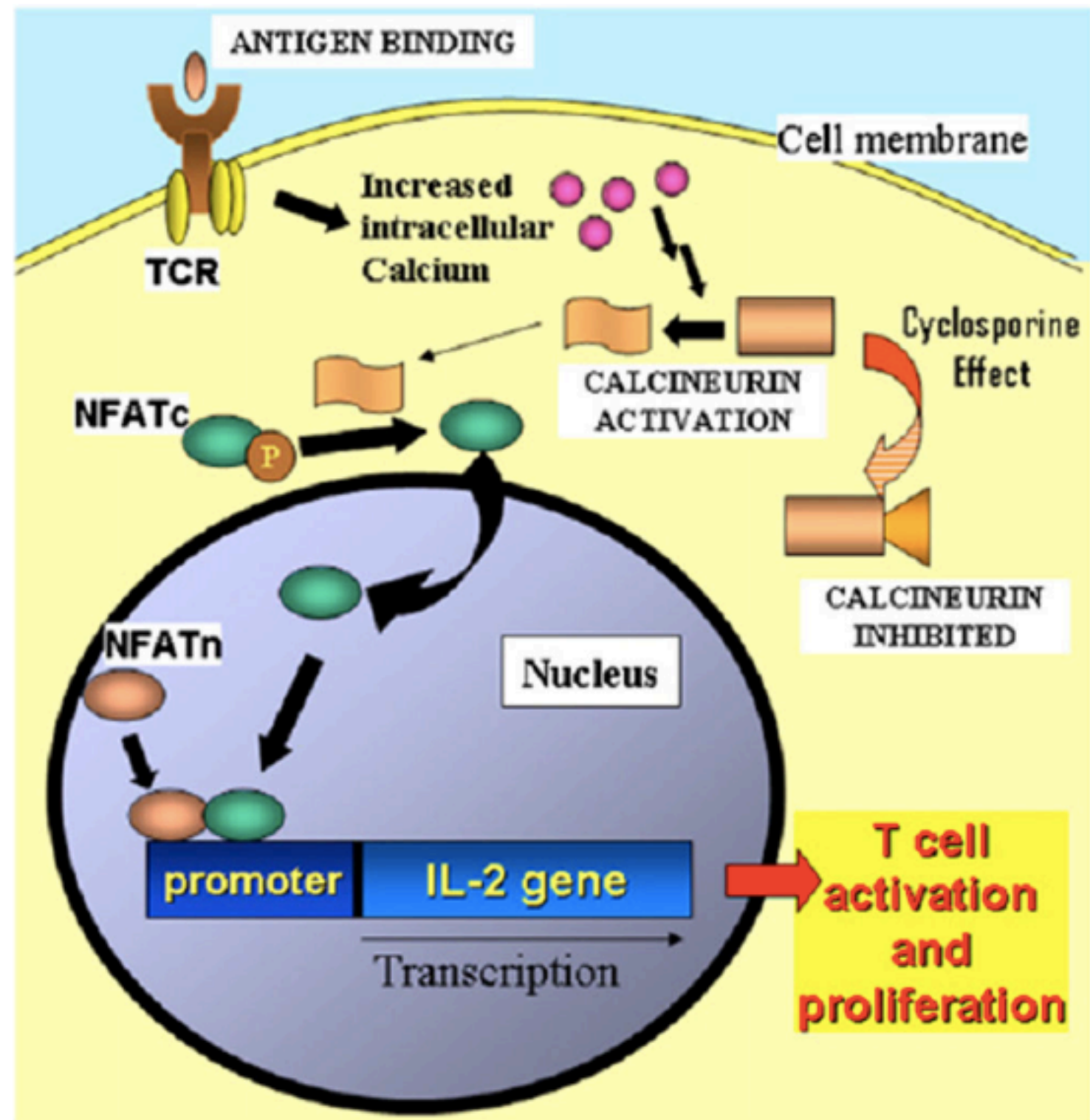
Uso de farmacos Corticosteroides



Uso de Inibidores de Calcineurina

INIBIDORES DA
CALCINEURINA

CICLOSPORINA



SIDs Iatrogenas: Remoção do Baço

Indivíduos sem baços são mais susceptíveis a infecção por muitos organismos, especialmente bactérias encapsuladas, tais como *Streptococcus pneumoniae*.

Relacionada

- a perda da ação dos fagocitos residentes no baço
- a perda de um sitio importante para ativação dos linfócitos B e produção de AC

Vacina contra *S pneumoniae*, *N. meningitidis*, *H. influenzae* type b importantes

Doenças Genéticas nao PIDs

Síndrome de Down
(trisomia chr 21)

Síndrome de Turner
(ausência parcial ou total chr X)

Fibrose Cística
(CFTR)

Doença falciforme
(HBBs)

Hiper-expressão
DSCR1

Defeitos nas células
secretórias

Defeitos nas
hemácias

Defeito nos
fagócitos e
quimiotaxia

Hipogama-
globulinemia

Reduzida produção
de muco nas vias
aéreas

Hipoxia e inflamação
esteril

Aumento
suscetibilidade
infecções nao
graves vias
aéreas,
periodontitis,
abscessos
cutâneos

Aumento
suscetibilidade
infecções das vias
aéreas

Aumento infecções
por *Pseudomonas*

Aumento infecções

Cancer

Os pacientes com cancer avançado generalizado são freqüentemente susceptíveis a infecção devido a uma ineficiente resposta imune celulo-mediada e humoral contra uma grande variedade de organismos.

- Tumores da medula óssea, incluindo os cancros metastáticos para a medula e leucemias que surgem na medula, pode interferir com o crescimento e desenvolvimento dos linfócitos e outros leucócitos normais.
- Produção de moléculas com ação imunosopressora, tais como CTLA-4, PD-1, TGF- β , IL-10
- Presença de caquexia
- Irradiação e quimioterapia

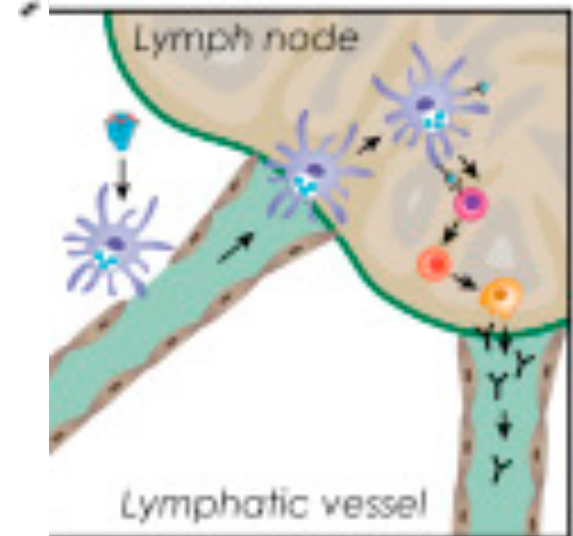
SIDs & Idade

Periodo neonatal

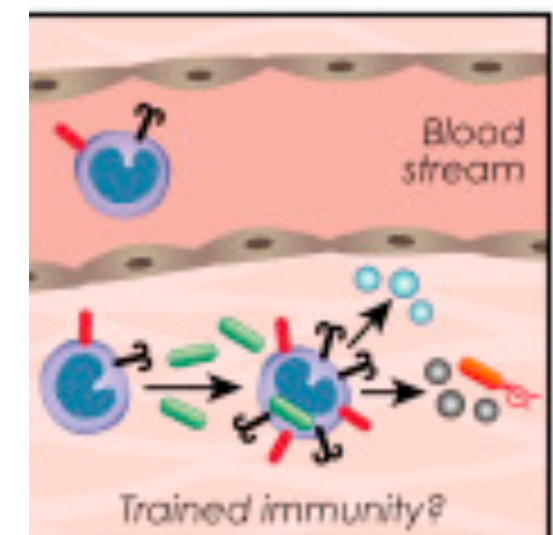
- Aumentada suscetibilidade a infecções comuns e oportunistas (ainda maior nos prematuros)
- Poucas células B na zona marginal no tecido linfoide e baixa expressão do CD21 (importante para resposta específica)
- órgãos linfóides secundários (e MALT) ainda não maduros
- A imunidade inata tbm é menos eficaz (diminuída sinalização de PRRs, diminuída funcionalidade dos fagocitos e NETs, diminuída capacidade de killing das NK, ainda baixos níveis de s. complemento)



Newborn/infant immunization



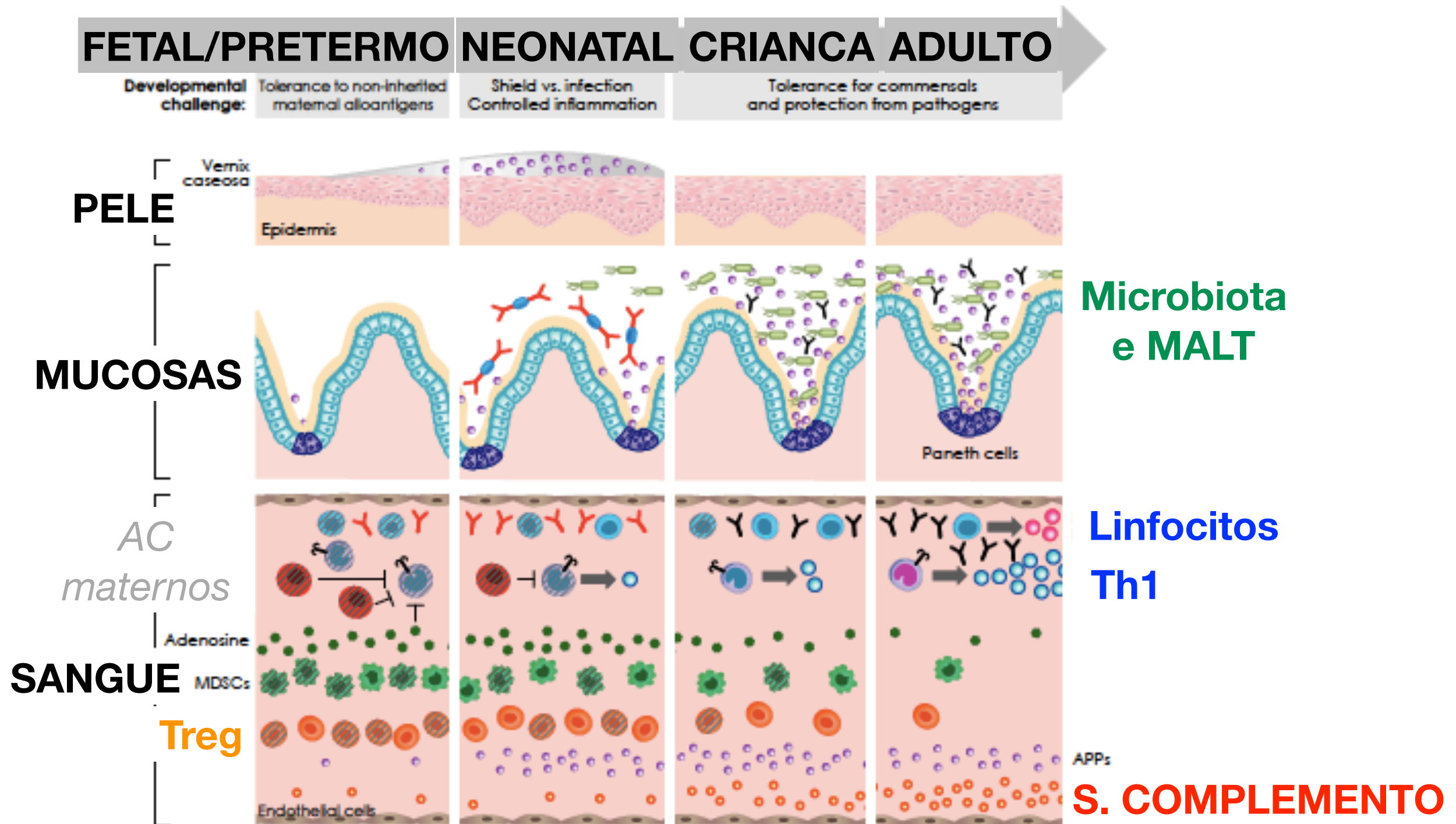
Antigen-specific immunity



Heterologous immunity

SIDs & Idade

Periodo neonatal



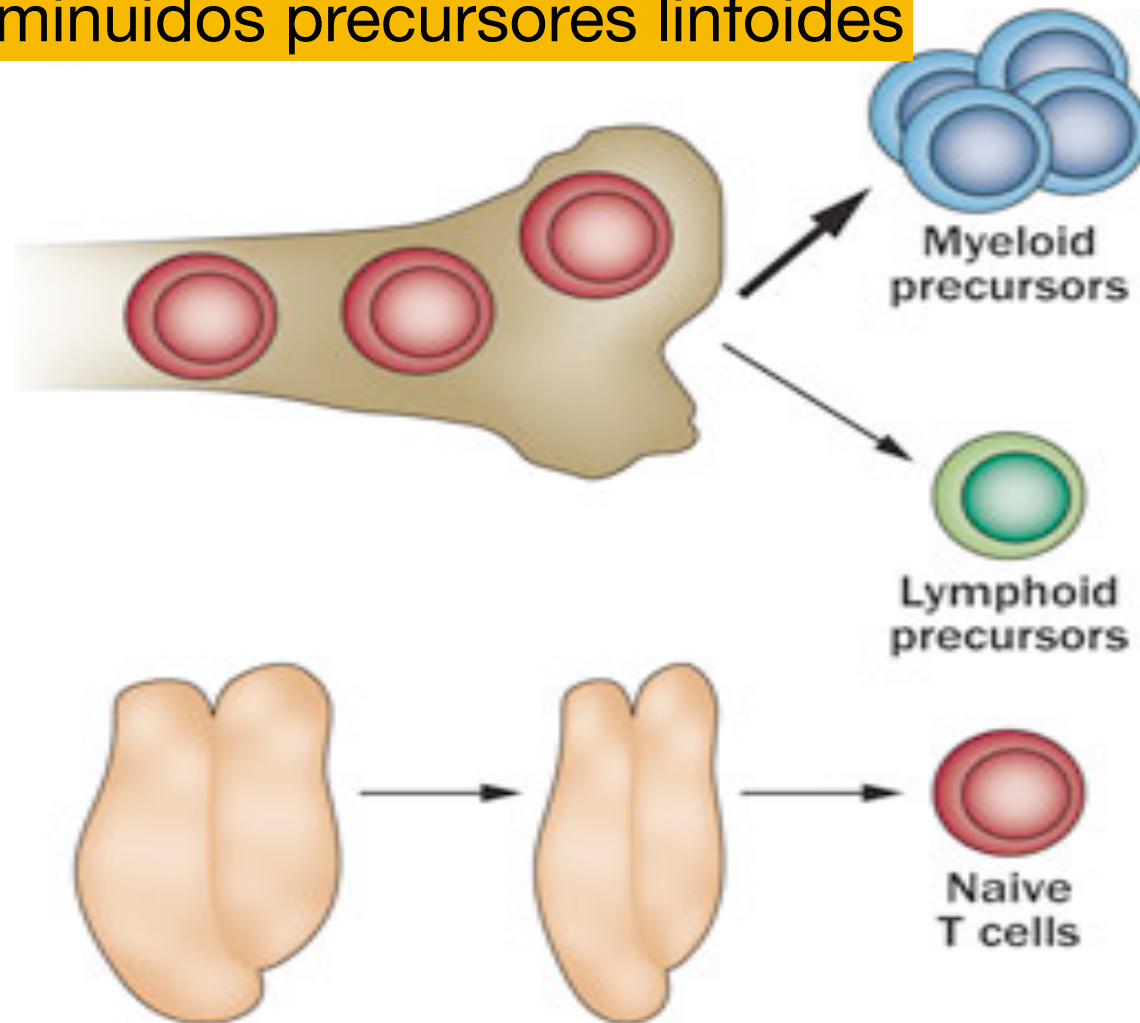
SIDs & Idade

Idade Avançada



HSCs

- alterado desenvolvimento
- diminuídos precursores linfoides



Timo

- involução
- diminuição de células T naive

células B

- função reduzida
- reduzida resposta a vacinas

células T CD4+

- reduzida função e produção de IL-2
- diminuída co-estimulação

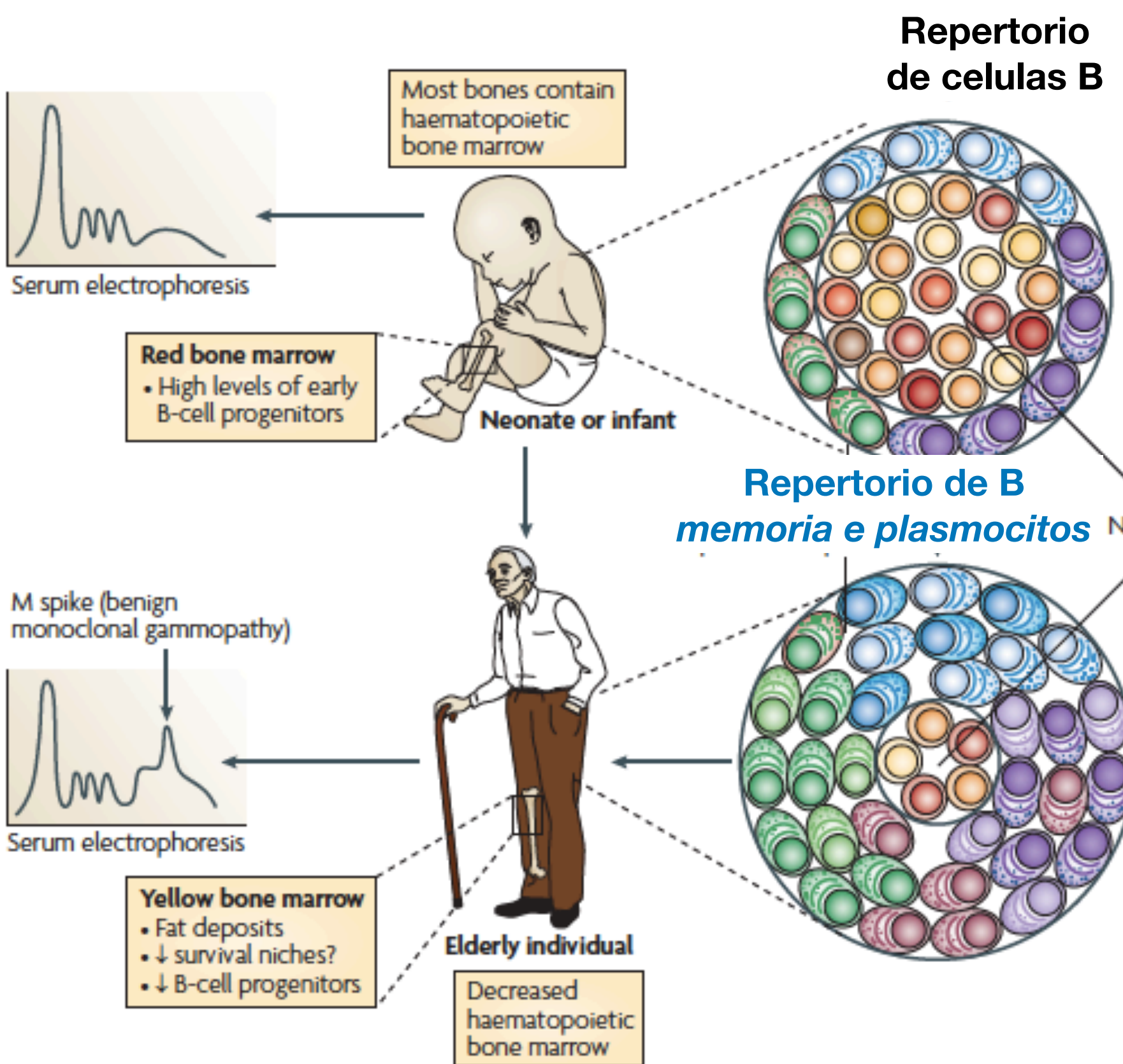
células T CD8+

- limitado repertório
- mais células memória

células Treg

- diminui atividade supressora
- repertório alterado

SIDs & Idade



Limitada resposta de IgG a Ag proteicos (ate 12 m) e polisacaridicos (ate 18-24m)

Limitada persistencia das IgG (ate 12 m)

Limitada reação do centro germinal (< 4-6 m)

Repertório de células B naive

Baixa resposta de IgG a Ag proteicos e polisacaridicos

Limitado repertorio de IgG

Baixa persistencia das IgG

Limitada reação do centro germinal

Resumindo...

Imunodeficiências Secundárias (Adquiridas)

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

Doenças genéticas e metabólicas

Idade neonatal

Idade avançada

Alteração das funções imunes

Sistema ainda não totalmente maduro

Sinais de exaustão do sistema

