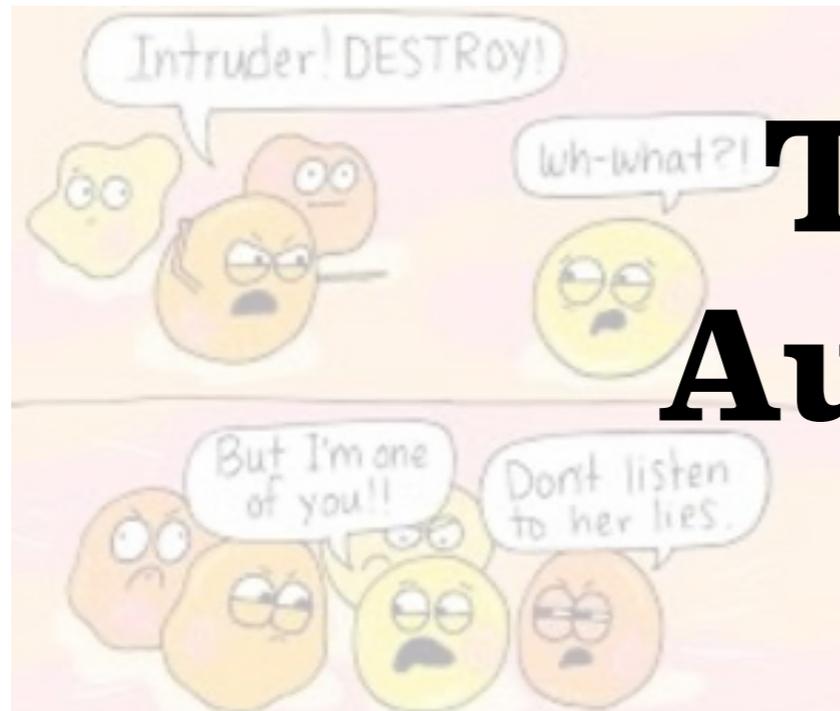


Curso de Farmacia
Disciplina 0420136 - Integrado MIP (Noturno)



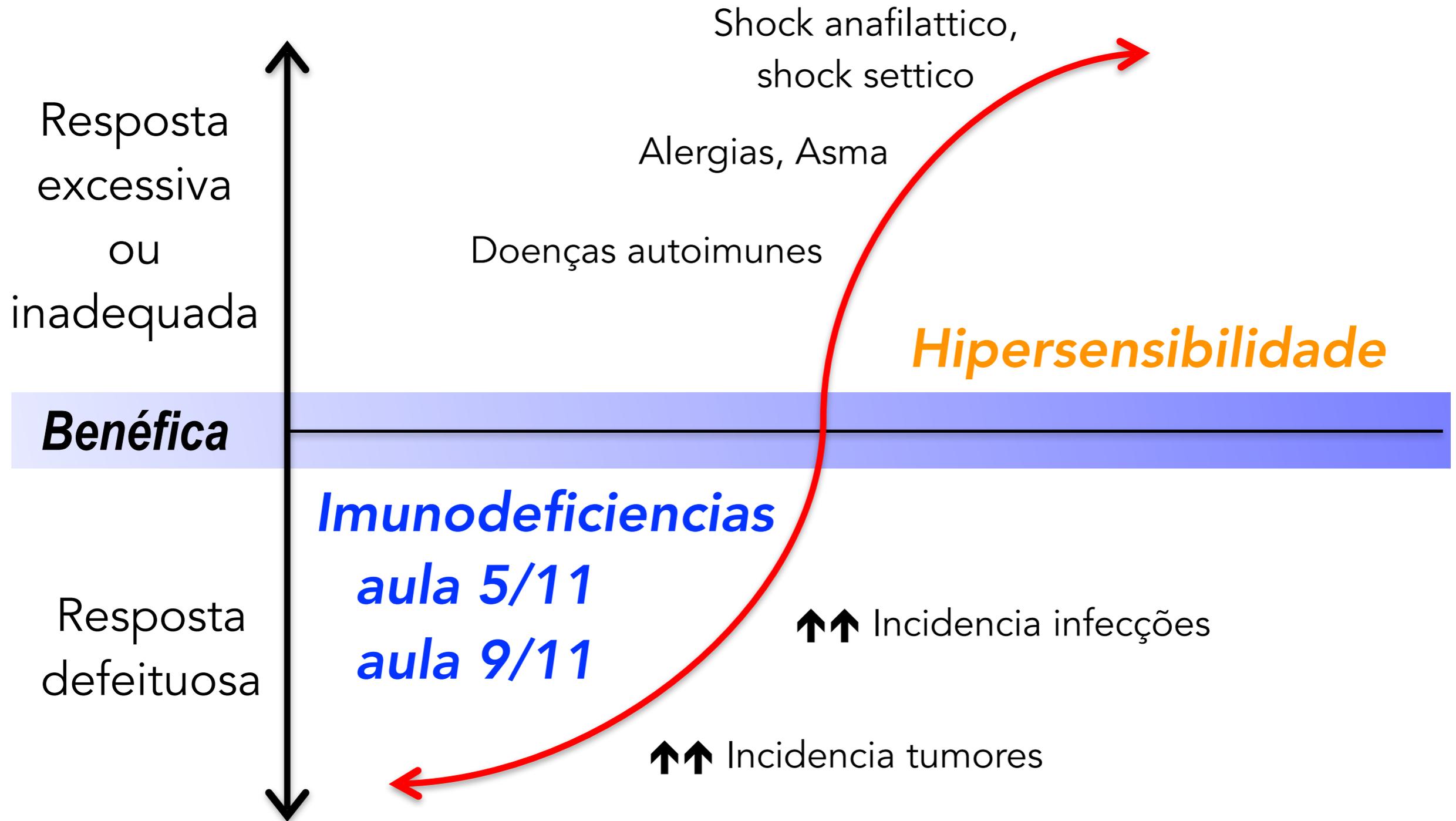
Tolerância & Autoimunidade

Pathogens
Autoimmunity
Destrugon
T-cells
Infections
Risks
Response
Germophobe
Cells
Lupus
Fatigue
Female

Prof. Dr. Alessandra Pontillo

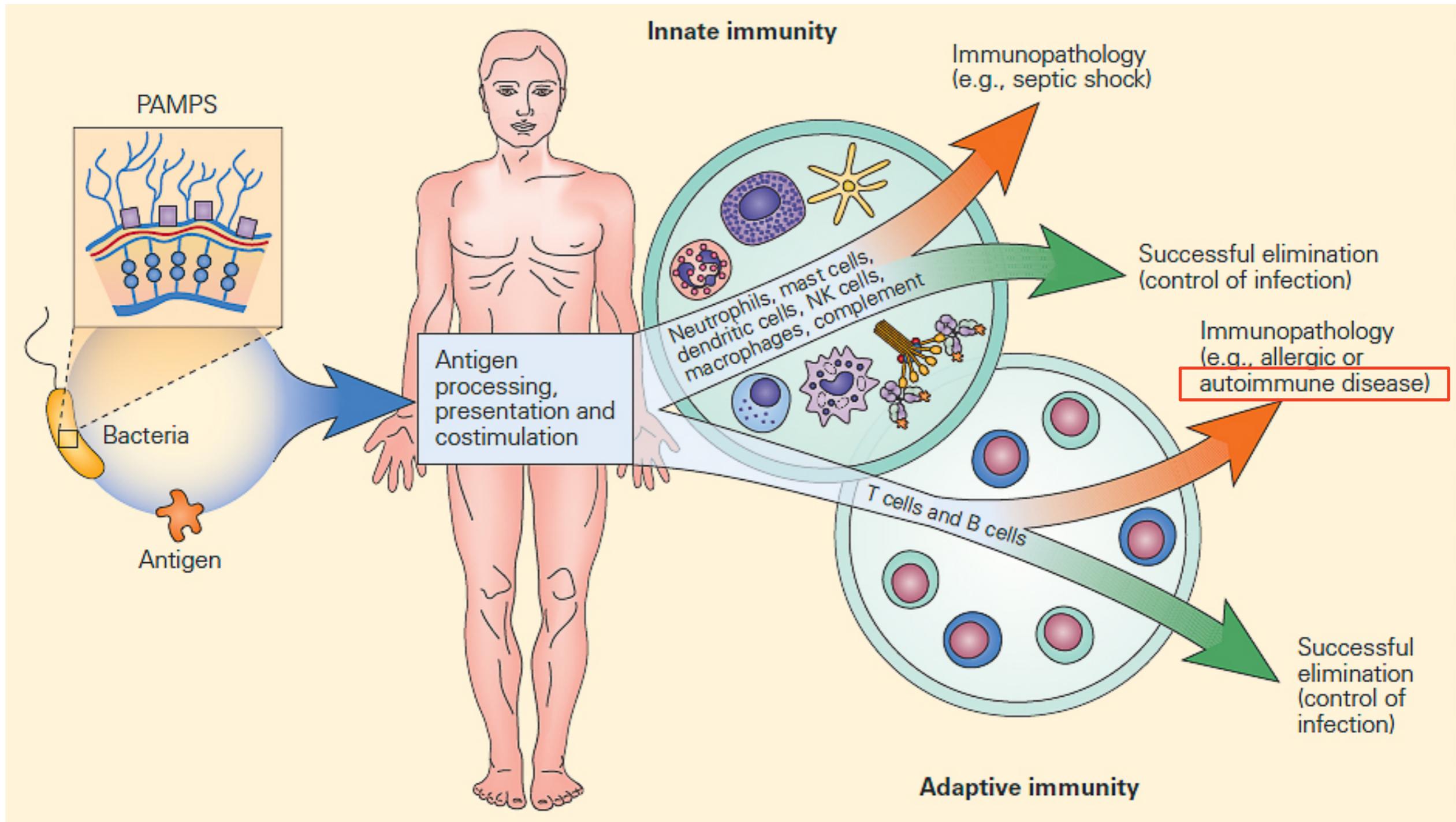
*Departamento de Imunologia
Instituto de Ciencias Biomédicas (ICB)
Universidade de Sao Paulo (USP)*

Resposta imune & Doenças



Resposta imune & Doenças

Resposta errada/excessiva & dano do hospedeiro



Doenças auto-imunes

Lupus eritematoso sistêmico



Linfocitos auto-reativos



Artrite Reumatoide

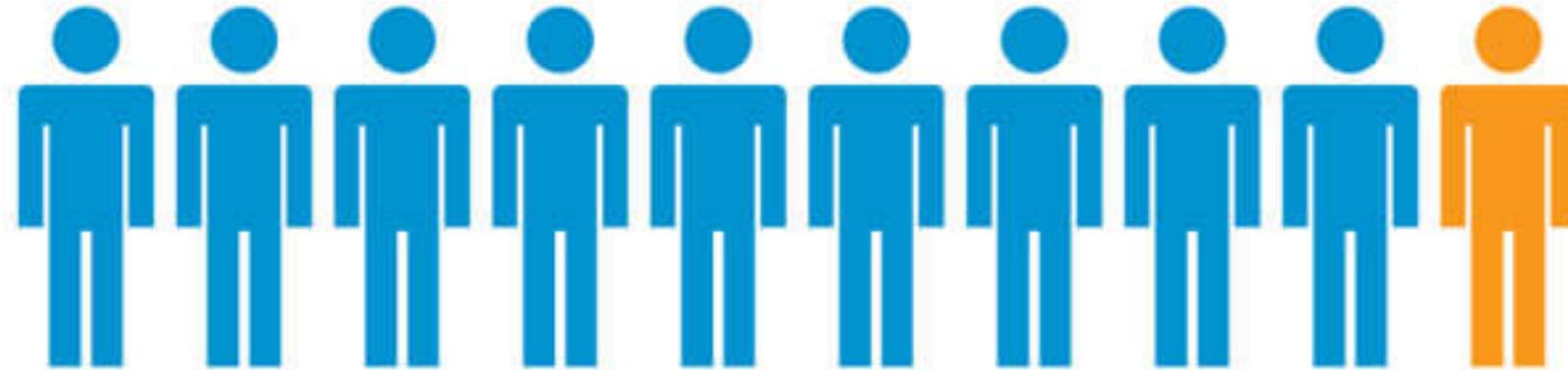


Diabete tipo 1



Tolerancia ao proprio

🤔 A maioria dos indivíduos **NÃO** tem linfócitos auto-reativos



👉 Existem mecanismos para eliminar linfócitos auto-reativos

Os linfócitos auto-reativos reconhecem Ag-próprios

Os linfócitos devem ser "testados" após a síntese do TCR/BCR

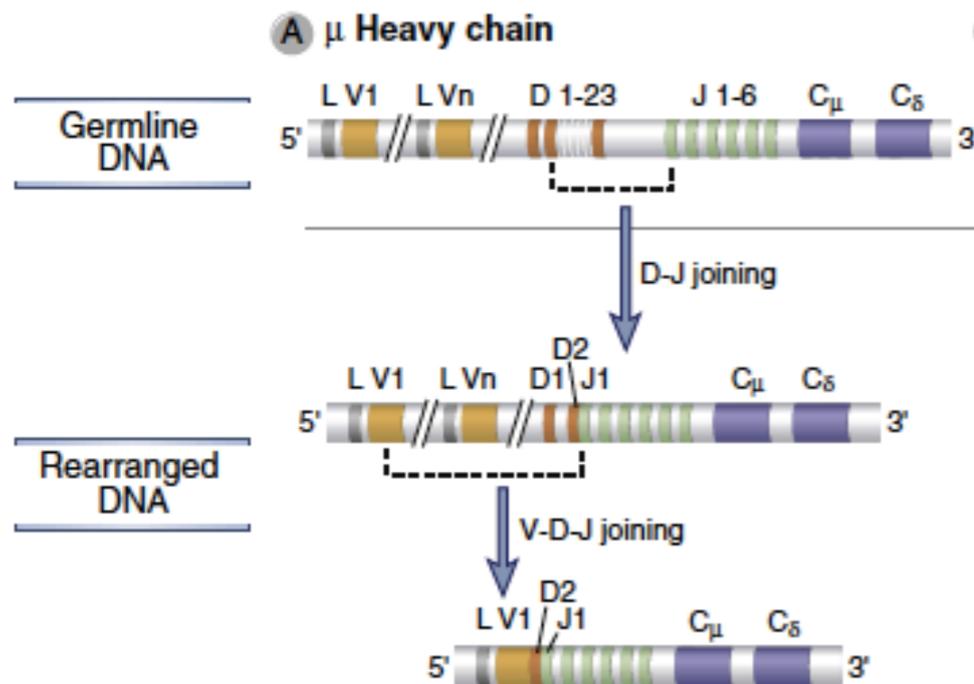
A tolerancia è Ag-especifica

Especificidade de BCR/TCR

Como receptores com uma infinitude de especificidades são codificados por um n finito de genes?

Recombinação somática do DNA de linfocitos T e B

A recombinação somática é combinatoria (10^8), aleatória e clone-específica



E' possível que a recombinação somática gere receptores que reconhecem Ag próprios?

Tolerancia ao proprio

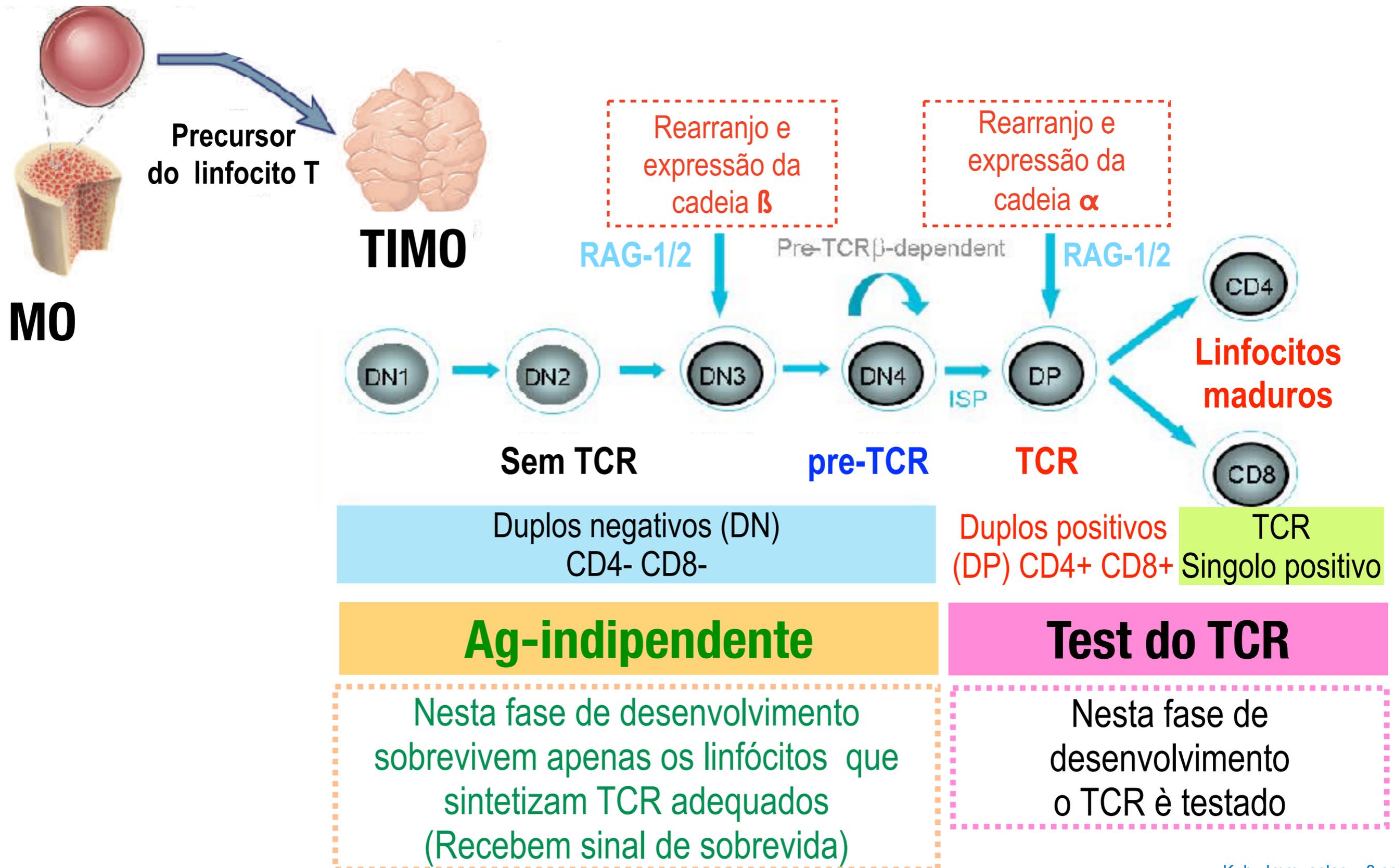
BCR/TCR podem reconhecer Ag próprios
the Dark Side of Somatic Recombination



Doenças auto-imunes

Linfocitos auto-reativos
(*reconhecem auto-Ag*)

Desenvolvimento dos linfócitos T



Desenvolvimento dos linfocitos T

Test do TCR

- ligar ao MHC próprio
- ligar a complexos MHC/Ag próprios

SIM

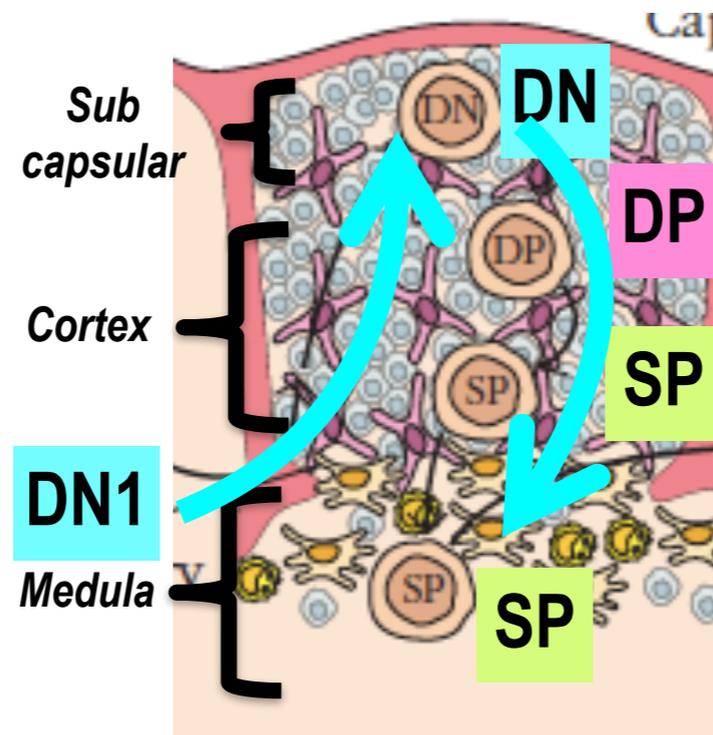
SIM

sinal de sobrevivência
dependendo do MHC
ligado a DP vira SP

Seleção
positiva

indução de apoptose

Seleção
negativa



Ag-dependente

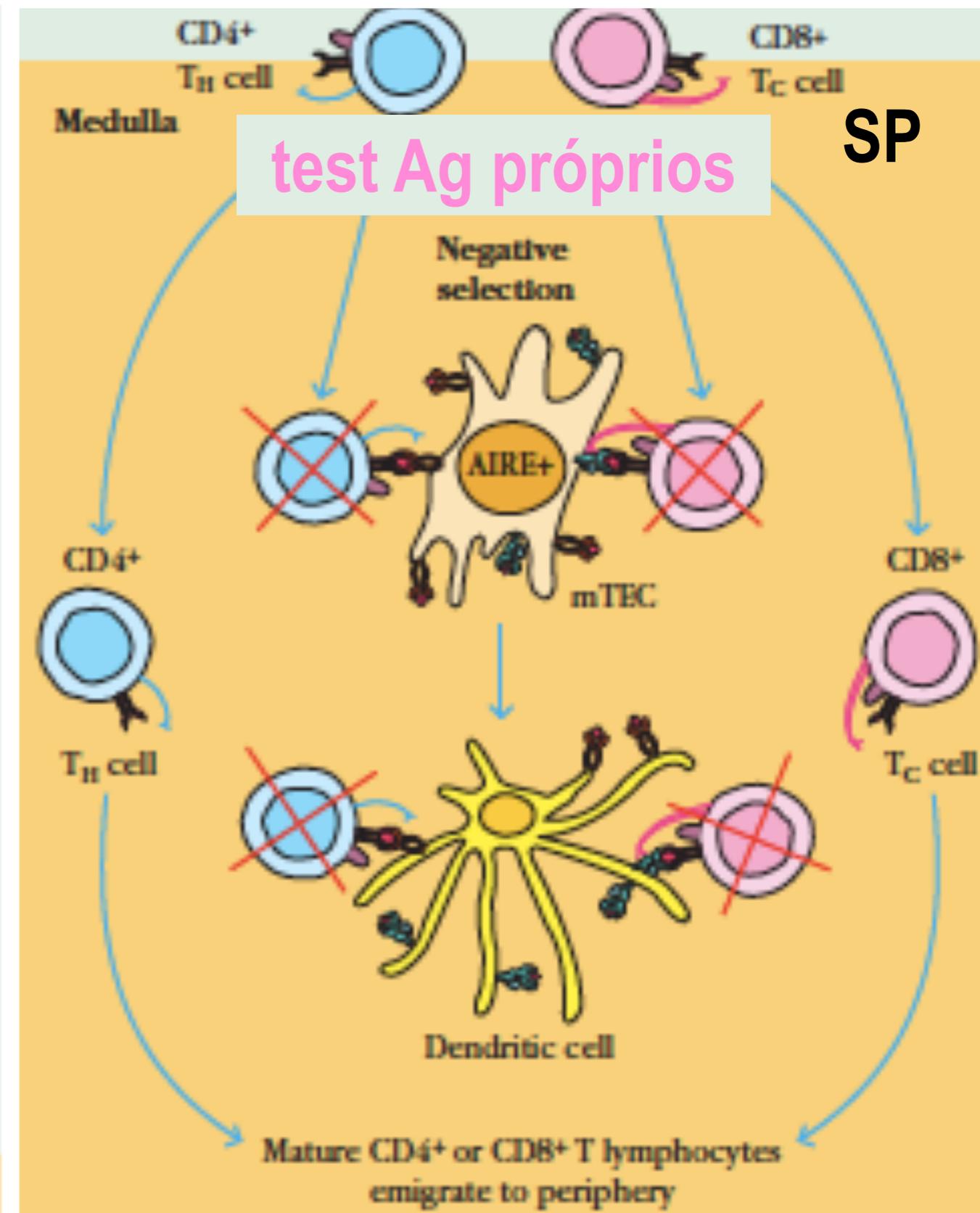
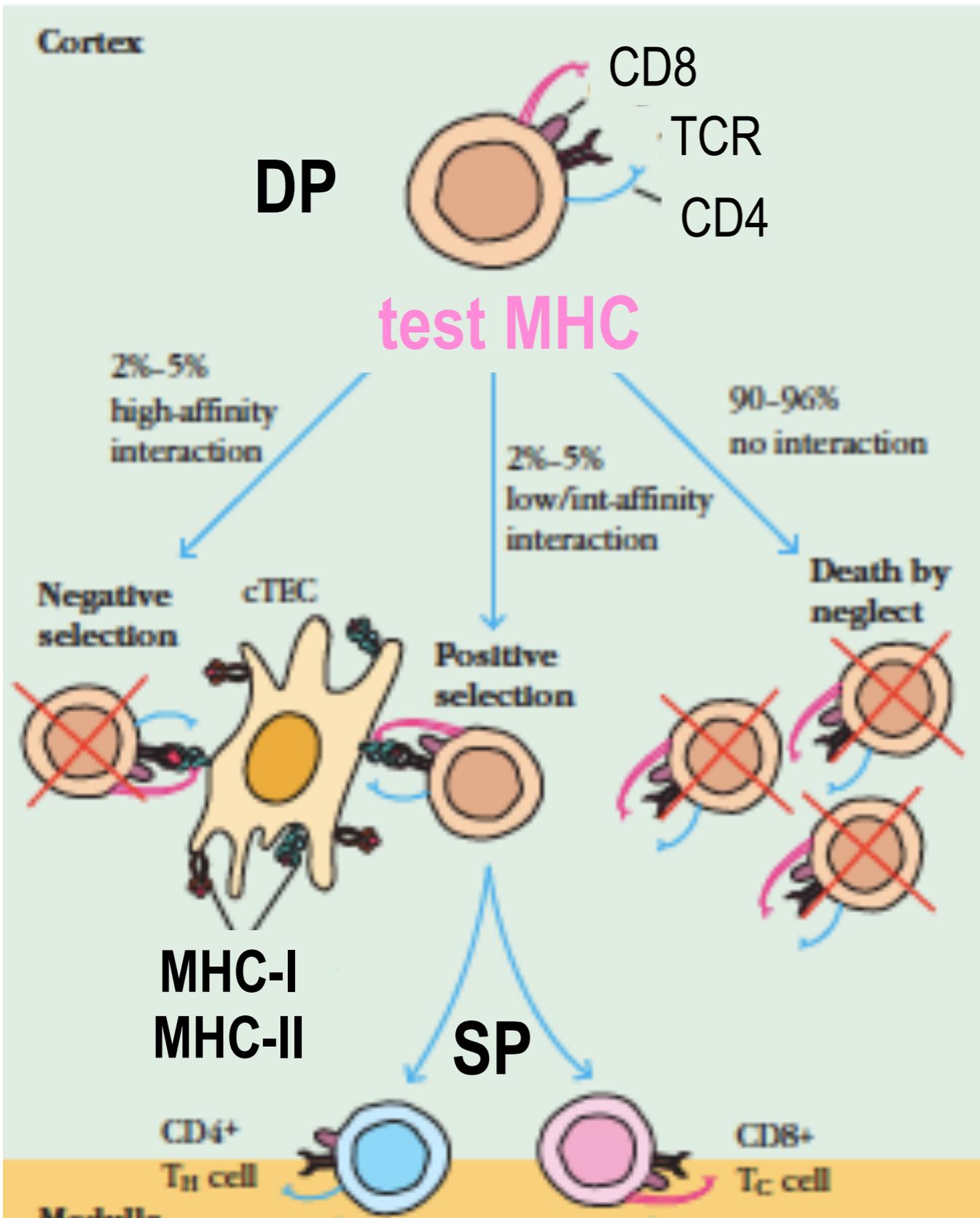
Seleção
positiva

cTEC (Cortex)

Seleção
negativa

mTEC
mDC (Medula)

Desenvolvimento dos linfocitos T



Desenvolvimento dos linfócitos T



Como todos os Ag próprios são apresentados no timo??

As mTEC expressam o fator de transcrição **AIRE**

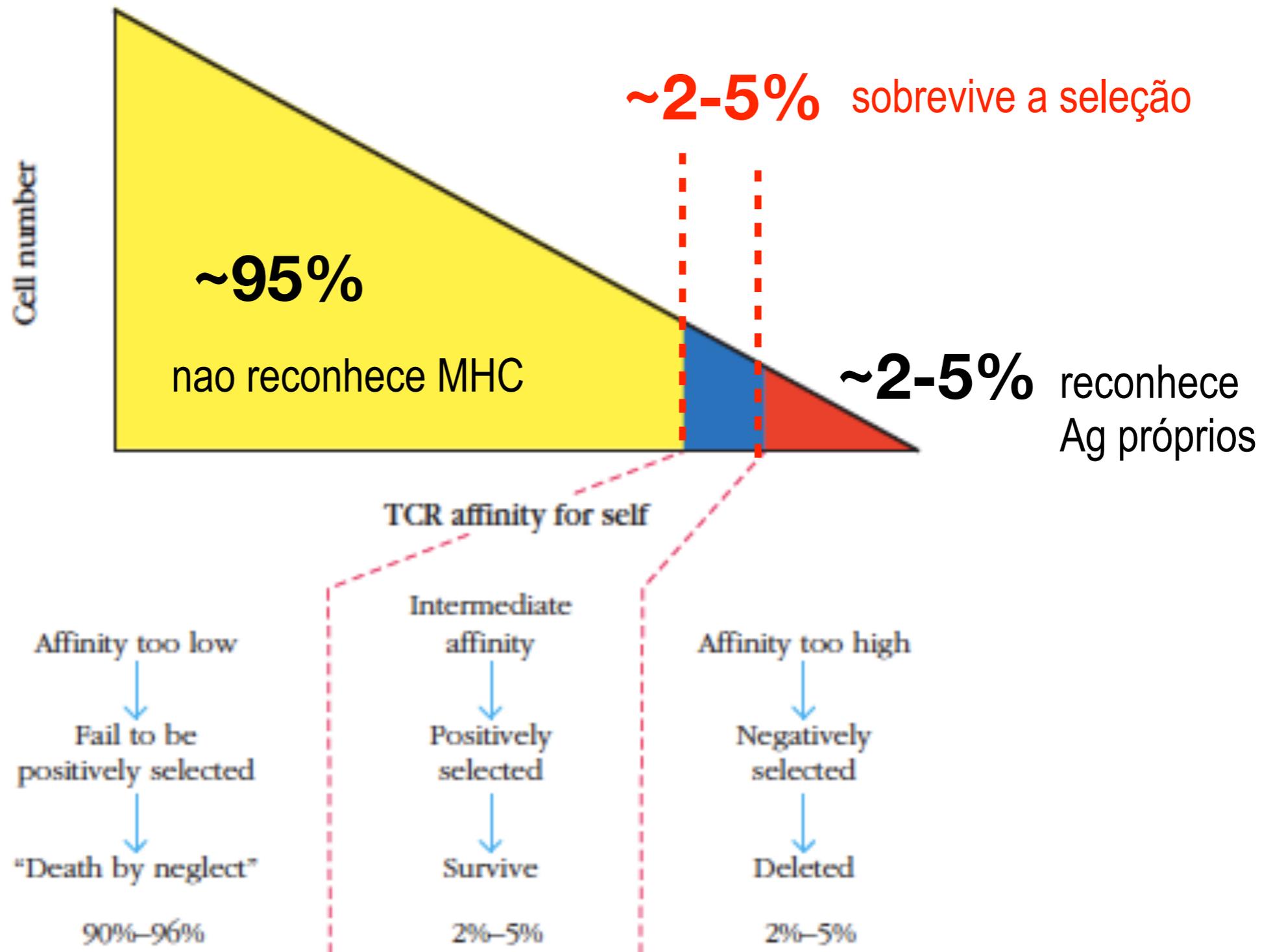
AIRE induz a expressão de (quase) todas as proteínas

Deficiência de **AIRE** leva a APECED (muita autoimunidade!)

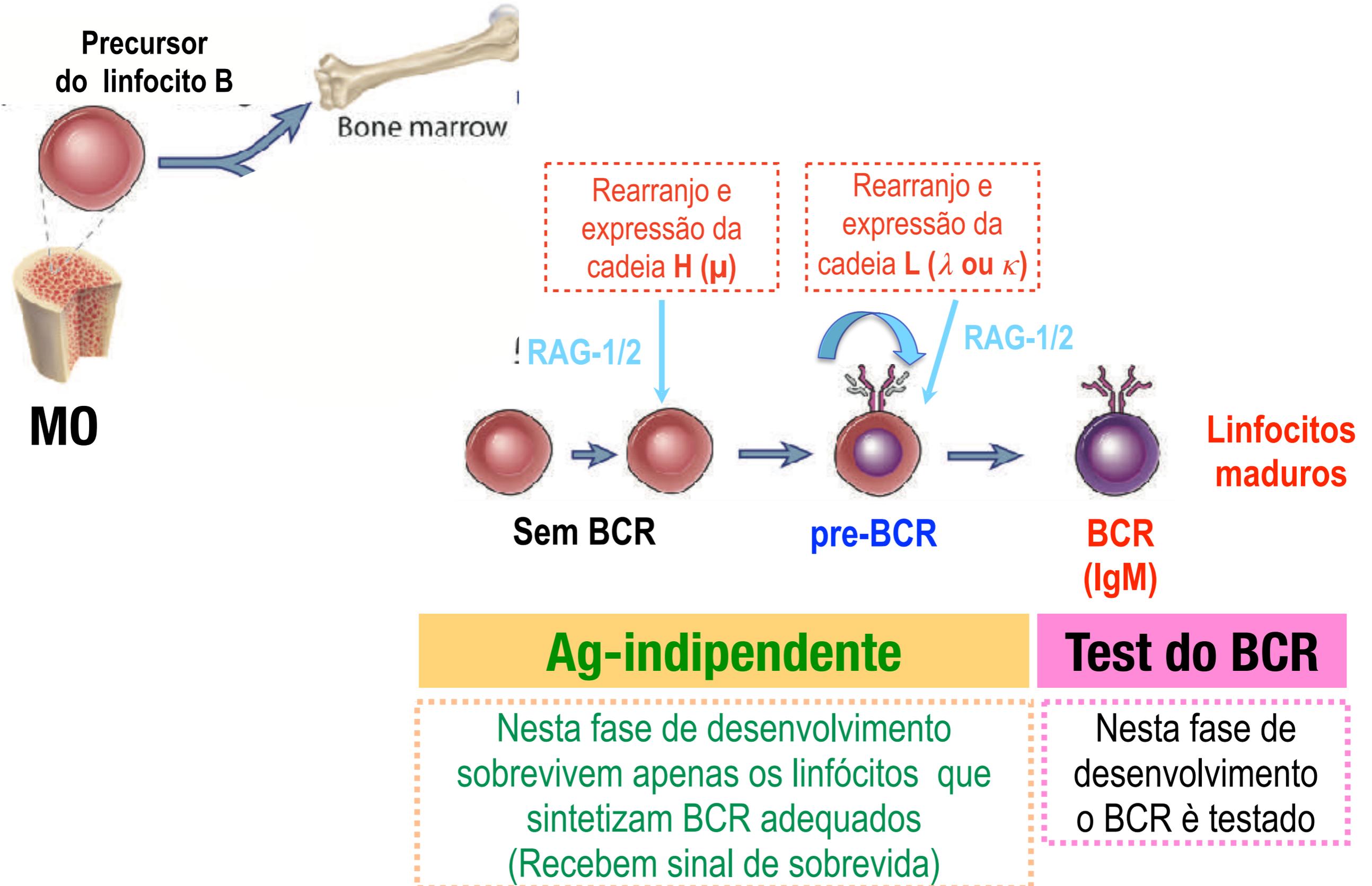
Desenvolvimento dos linfocitos T



Quantos linfocitos saem do timo?



Desenvolvimento dos linfócitos B



Desenvolvimento dos linfocitos B

Test do BCR

- ligar Ag próprios

SIM

tentativa de novo rearranjo
(outro cromátide;
outro gene para L)

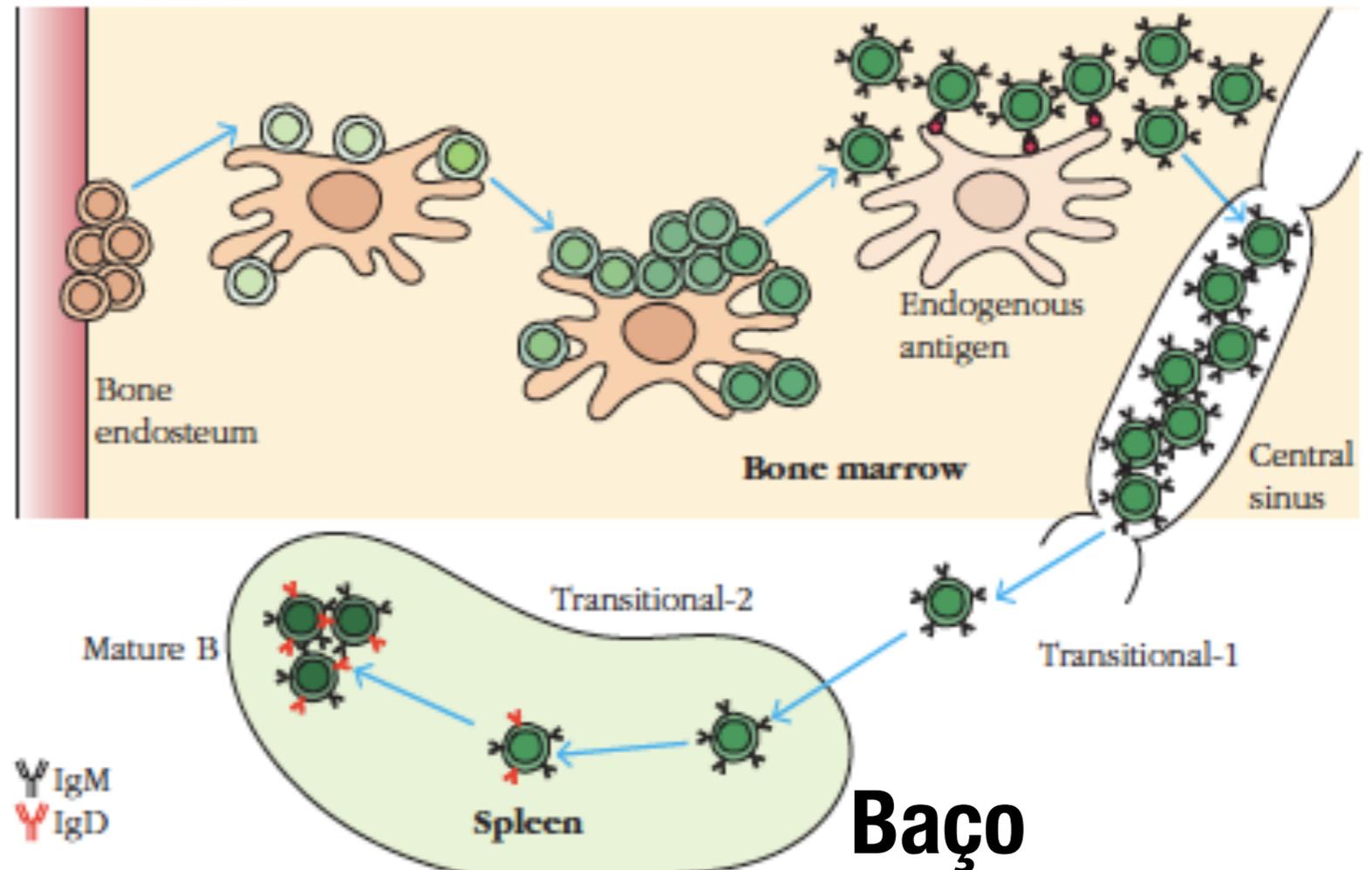
SIM

indução de apoptose

**Seleção
negativa**

Ag-dependente

MO



Desenvolvimento dos linfocitos B

Edição do BCR

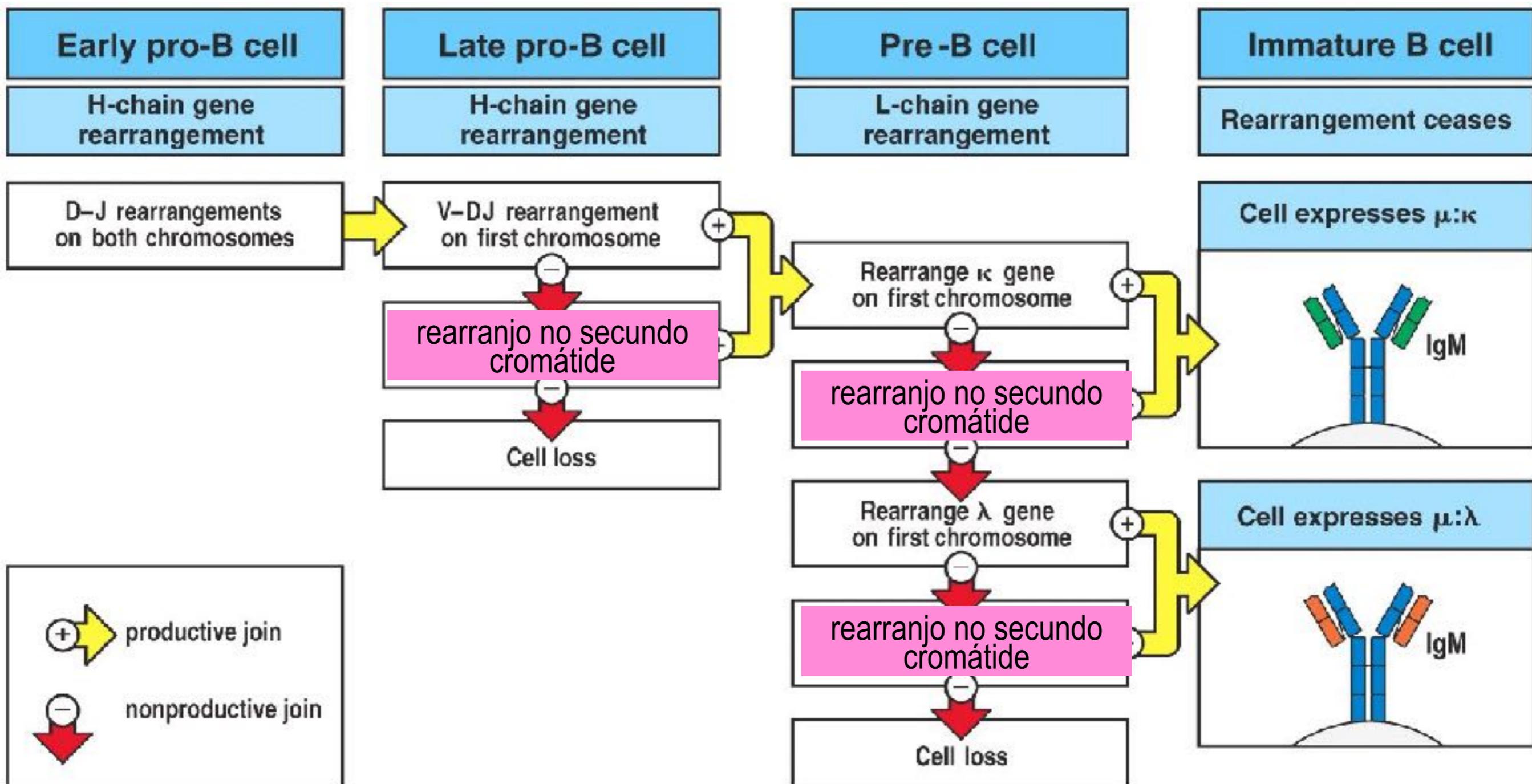
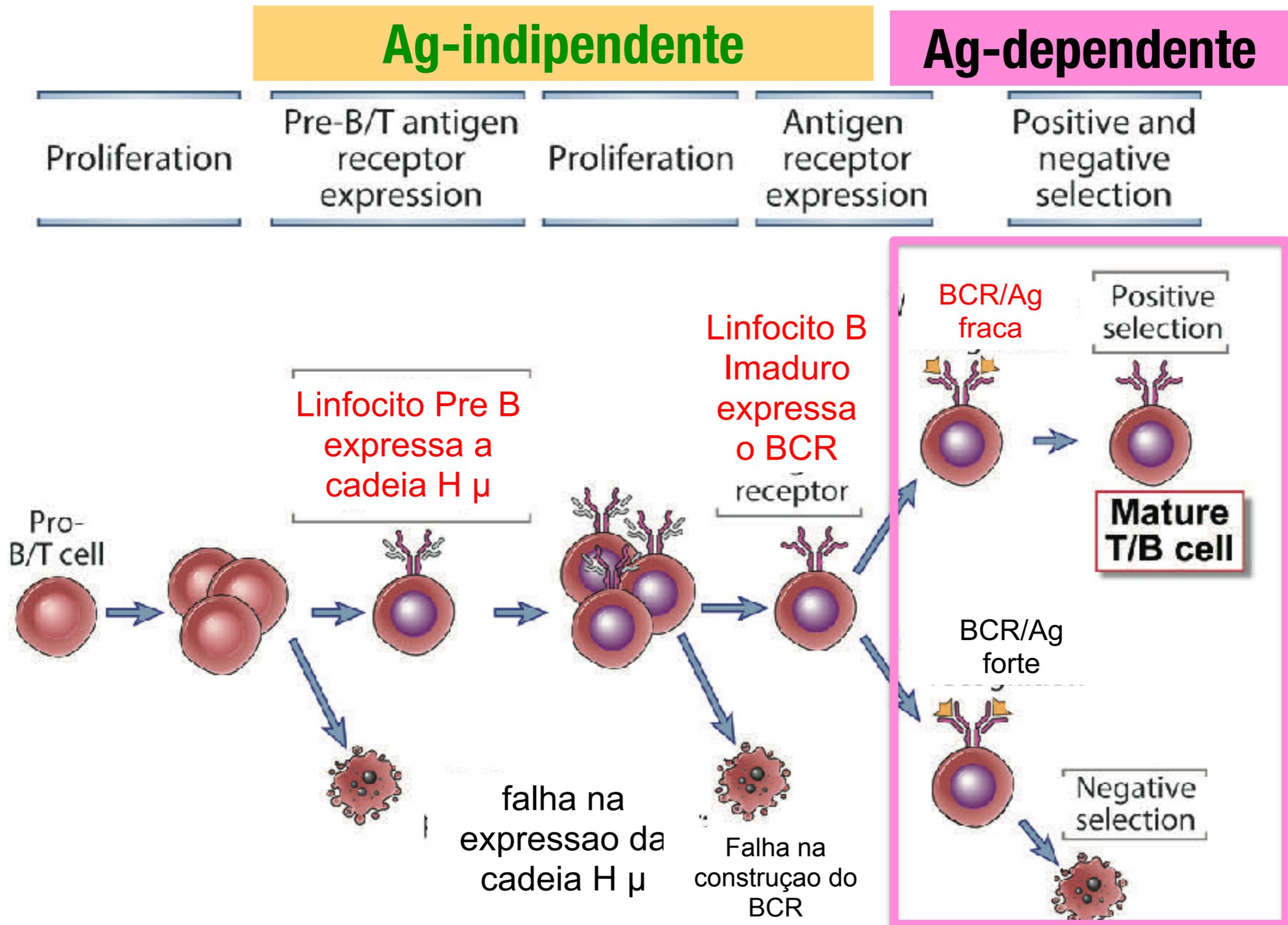


Figure 7-15 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Desenvolvimento dos linfocitos B

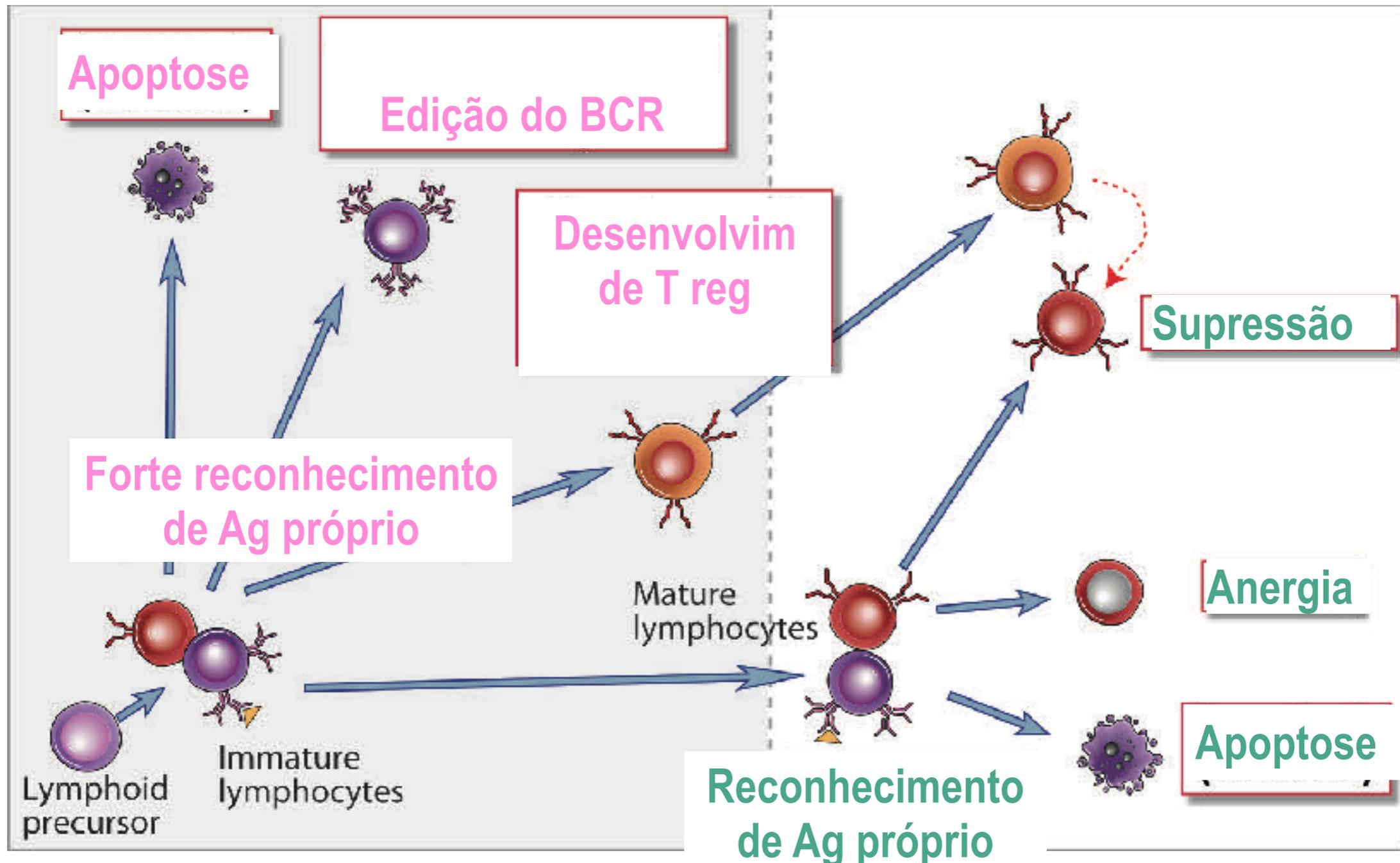


Tolerancia ao próprio

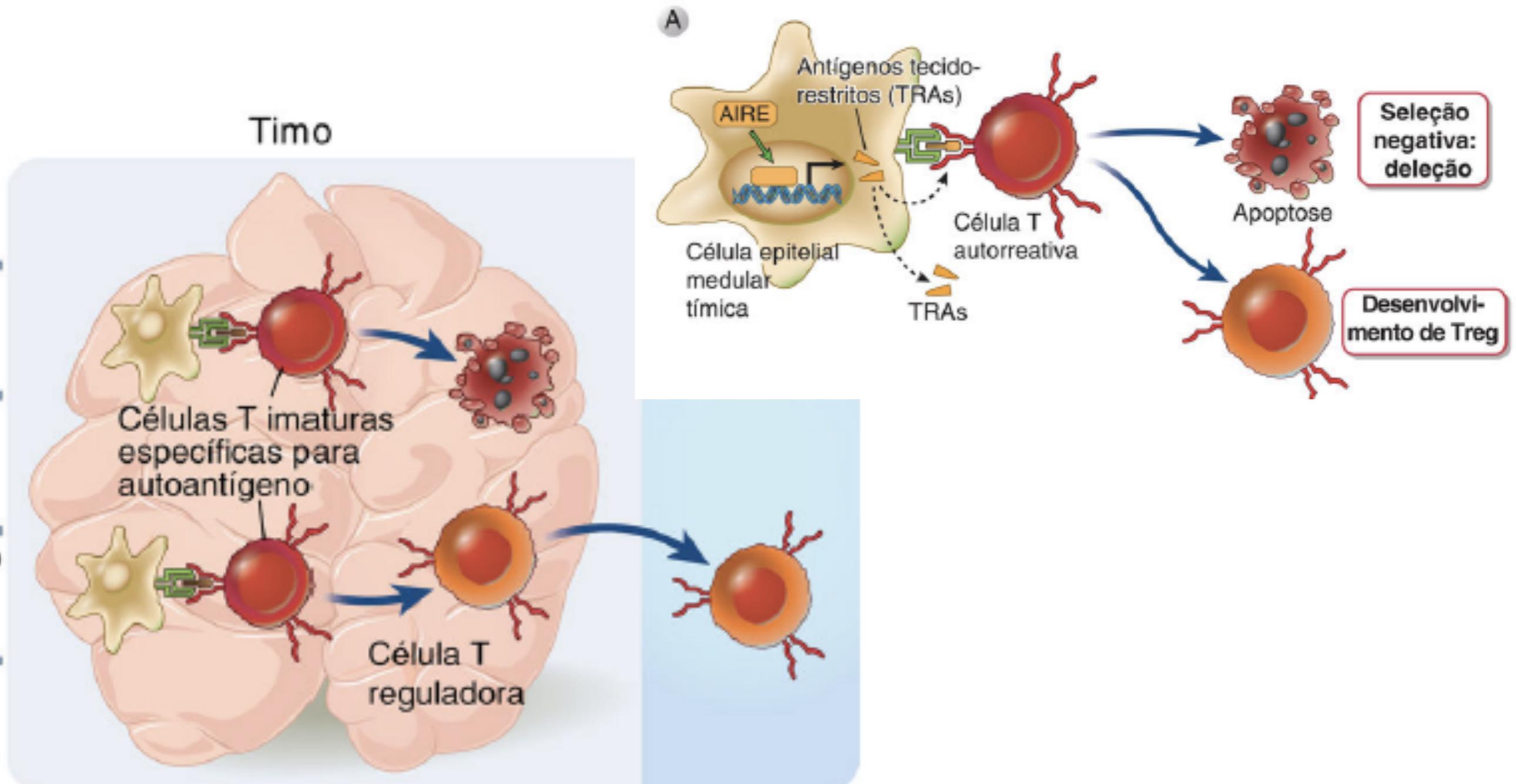
TOLERANCIA CENTRAL
(M.O., timo)

+

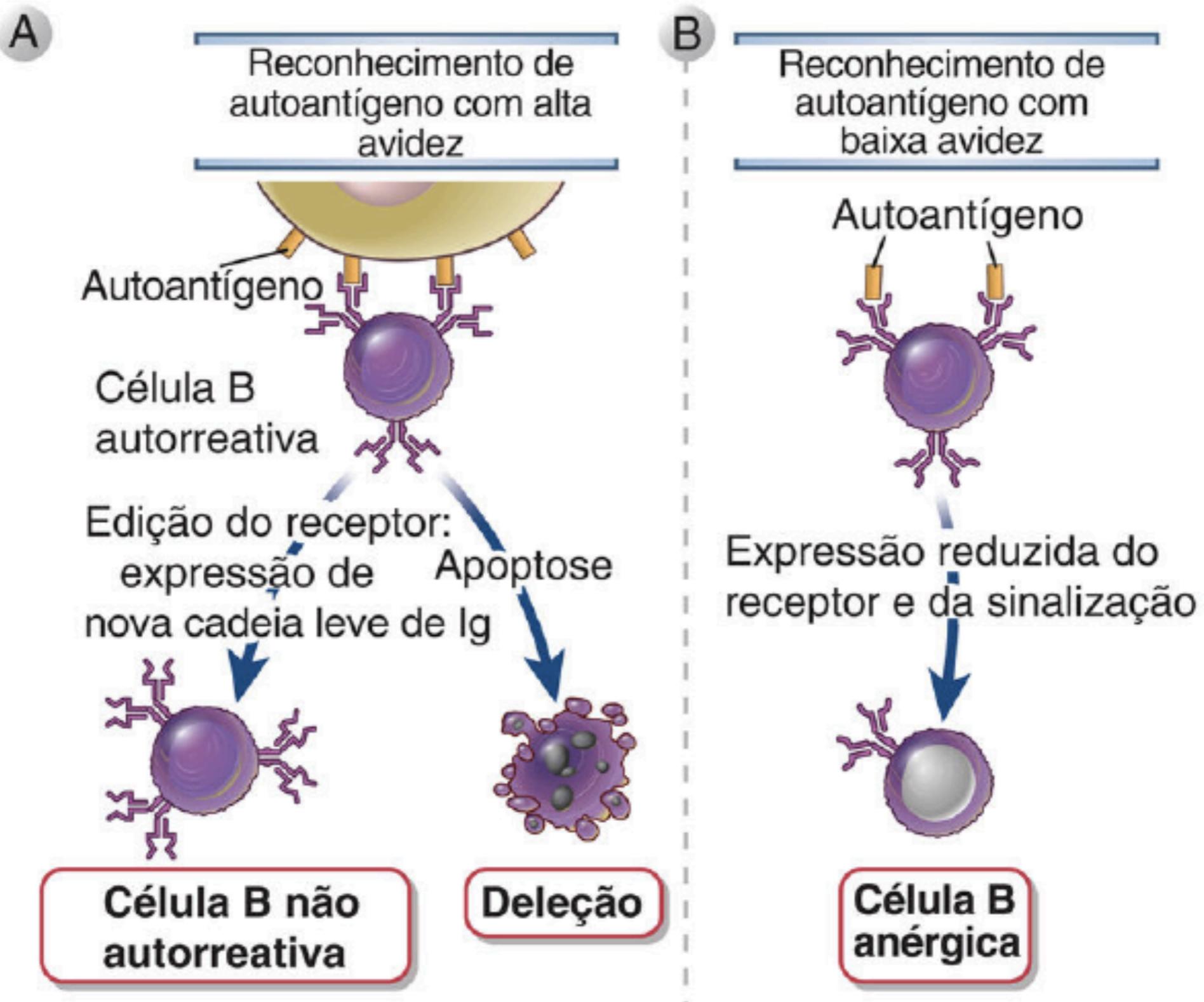
PERIFERICA
(tecidos periféricos)



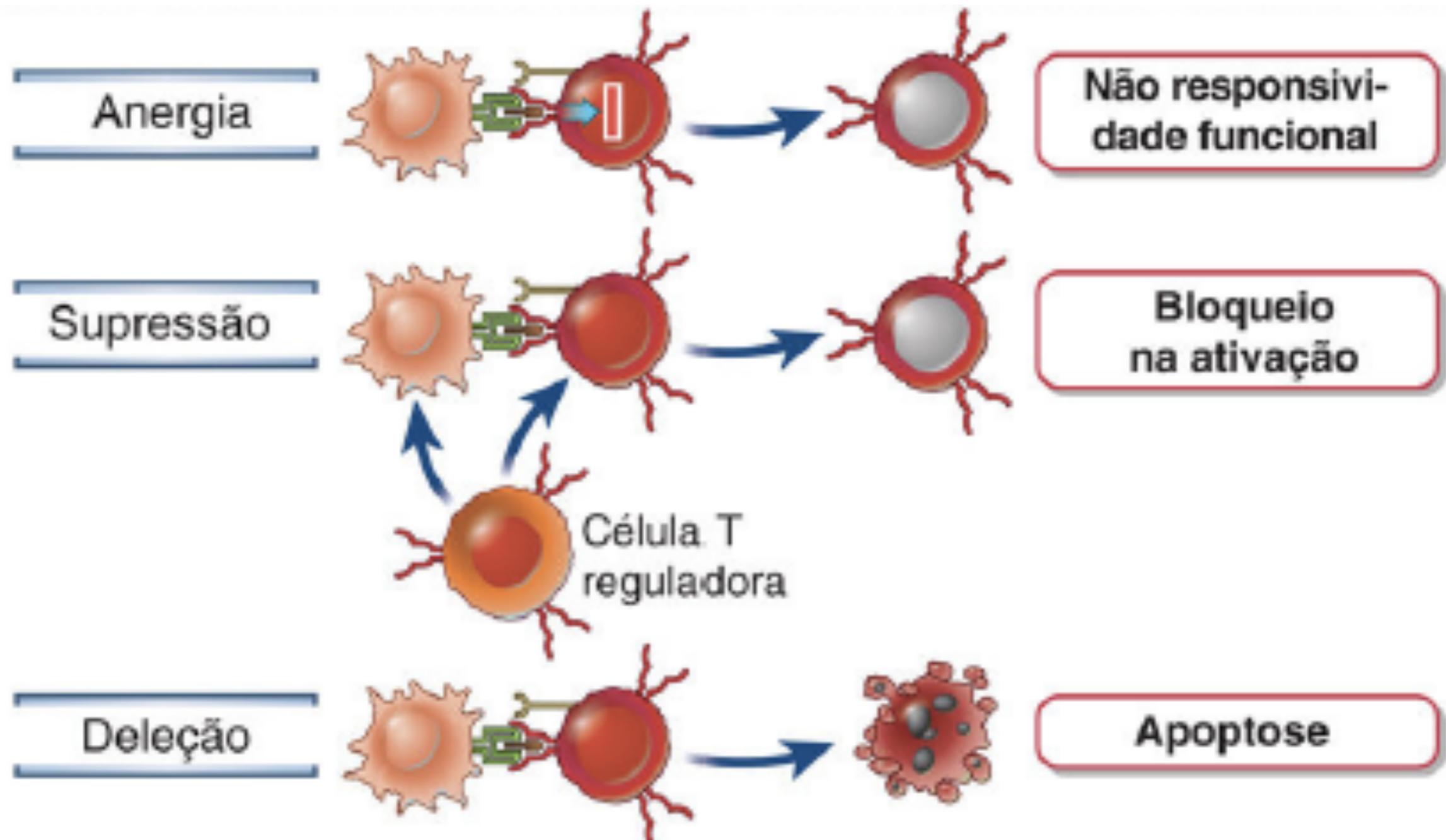
Tolerancia Central do T



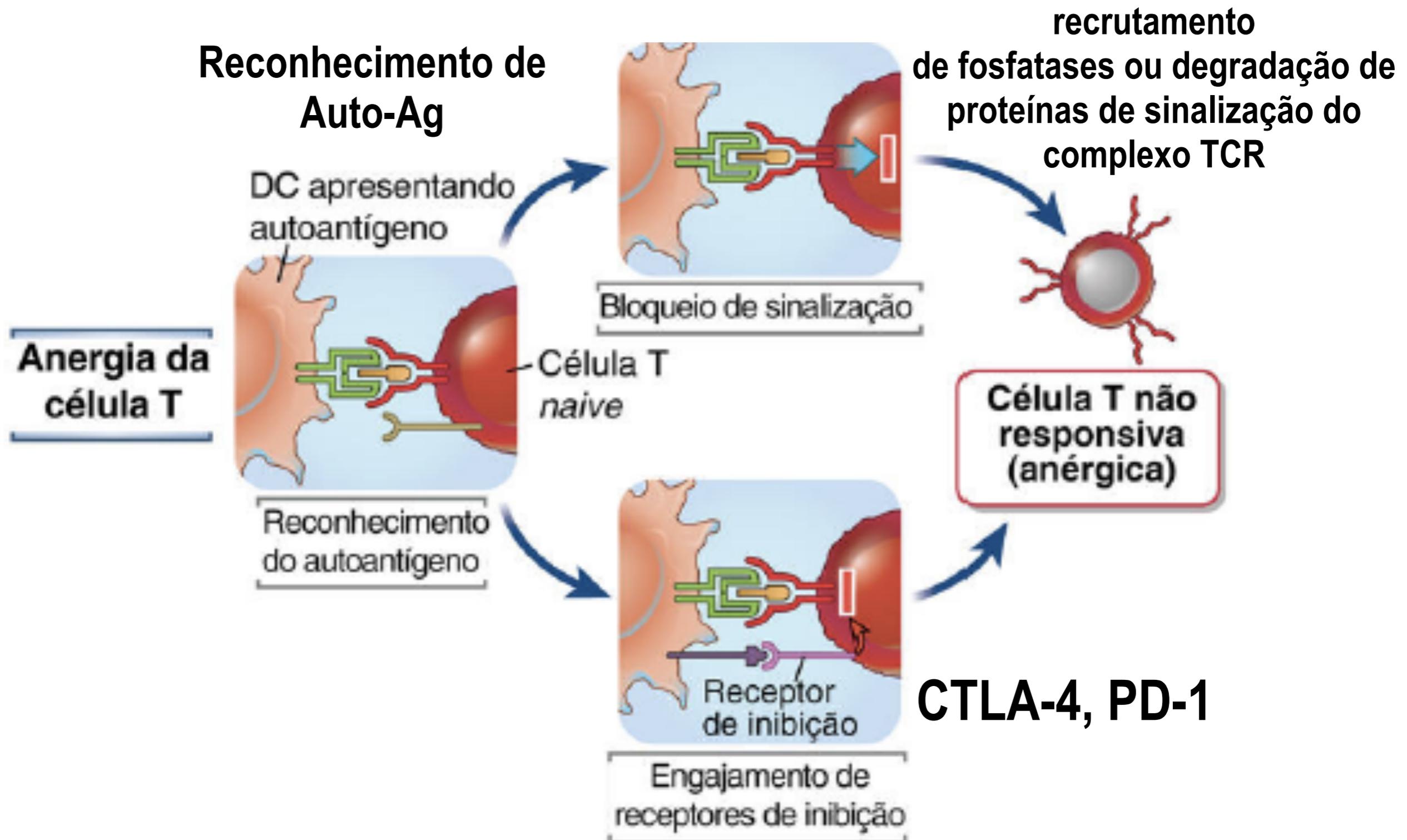
Tolerancia Central do B



Tolerancia periférica dos T

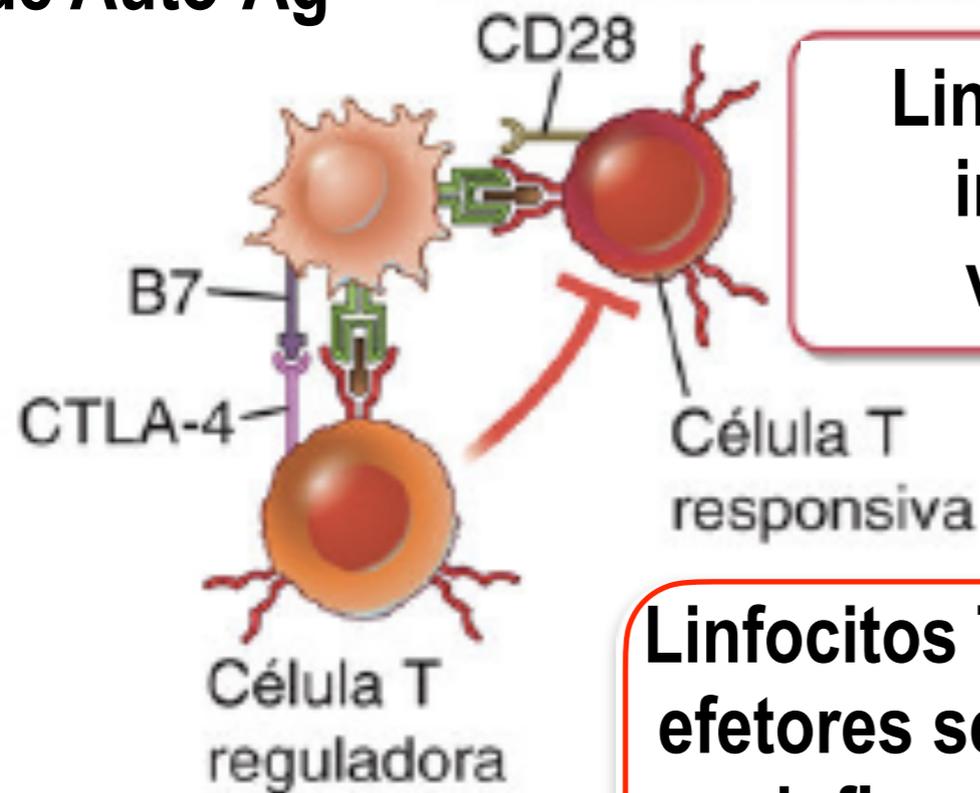


Anergia



Supressão

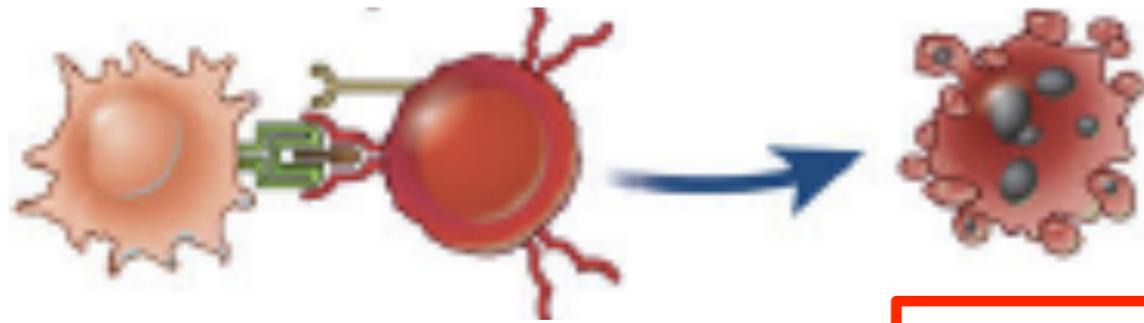
Reconhecimento de Auto-Ag



Linfocitos T reg inibem APC via CTLA-4

Linfocitos T reg inibem Linfócitos T efetores secretando citocinas anti-inflamatorias (IL-10, TGF β), competindo pela IL-2 (CD25)

Deleção



Apoptose do linfocito auto-reativo

Reconhecimento de Auto-Ag

Ausencia de co-estimulação, sinais de sobrevivência

Expressão de Fas ou TNFR

Ativação Proteínas pro-apoptóticas (Bim)

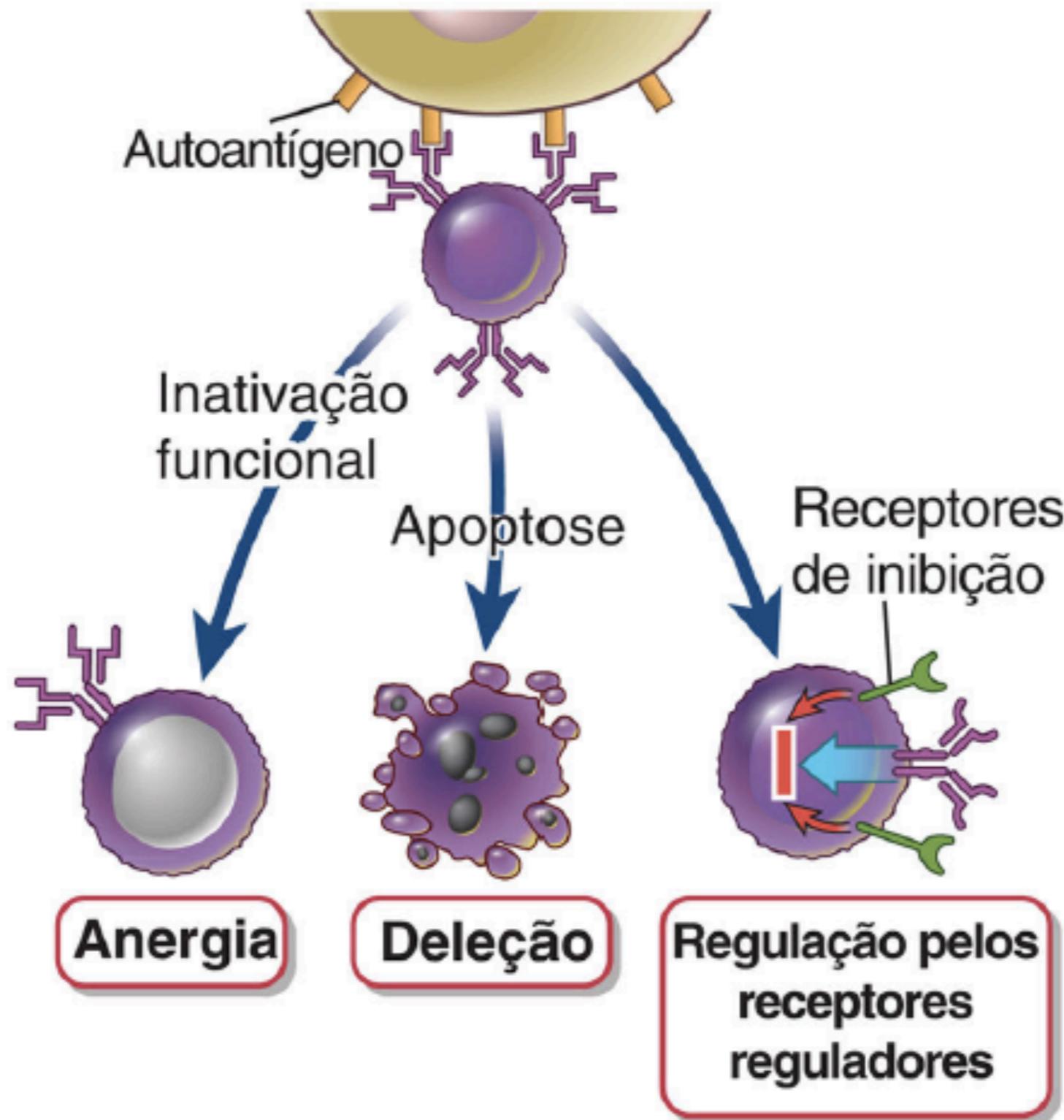
Dano mitocondrial e liberação de cit-C

Caspase-8

Caspase-9

Caspases efetoras

Tolerancia periférica dos B



Auto-Ag liga apenas o BCR
sem co-receptores
sem PRRs
sem co-estimulação do T CD4
Expressão rec como CD22,
FcγRIIB (ITIM)

Fatores tolerogênicos

Persistência do Ag

Leva à persistência do engajamento do receptor (TCR, BCR) → apoptose

Ausência de ativação inata/
inflamação

APC não maduras → ausência de sinais de co-estimulação

Expressão de FAS-L

Linfócitos auto-reativos e autoimunidade

🤔 Apesar de todos esses mecanismos ainda existem linfócitos auto-reativos

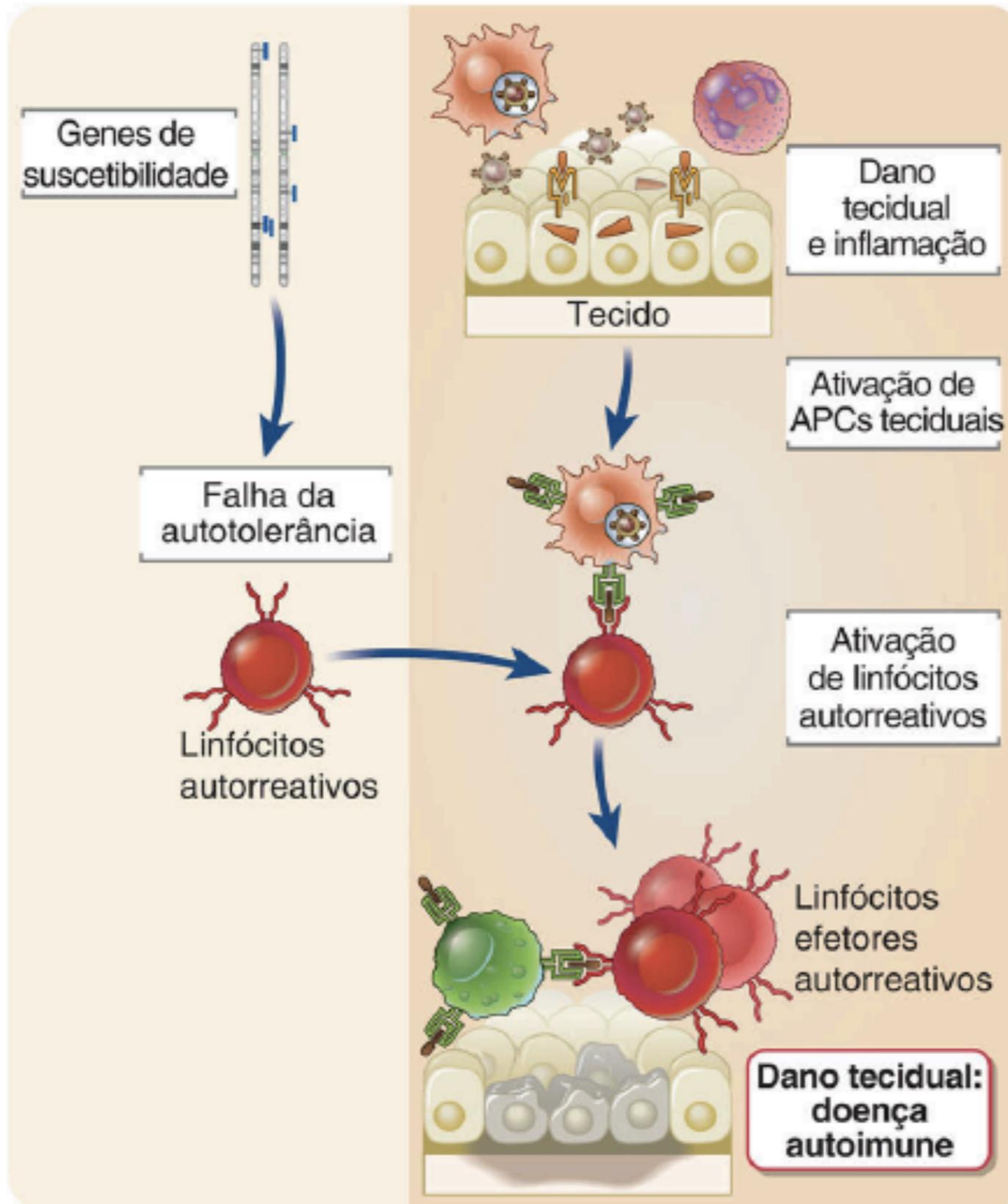
Podem desencadear uma **doença auto-imune**

Mecanismos relacionados a desenvolvimento de doença auto-imune

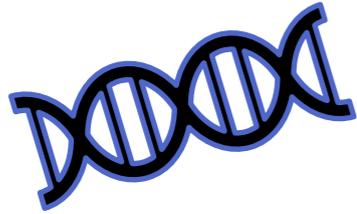


Auto-imunidade

Suscetibilidade genética Reação aos estímulos ambientais



Auto-imunidade



Defeito nos mecanismos de tolerância central (ex: AIRE/APECED)

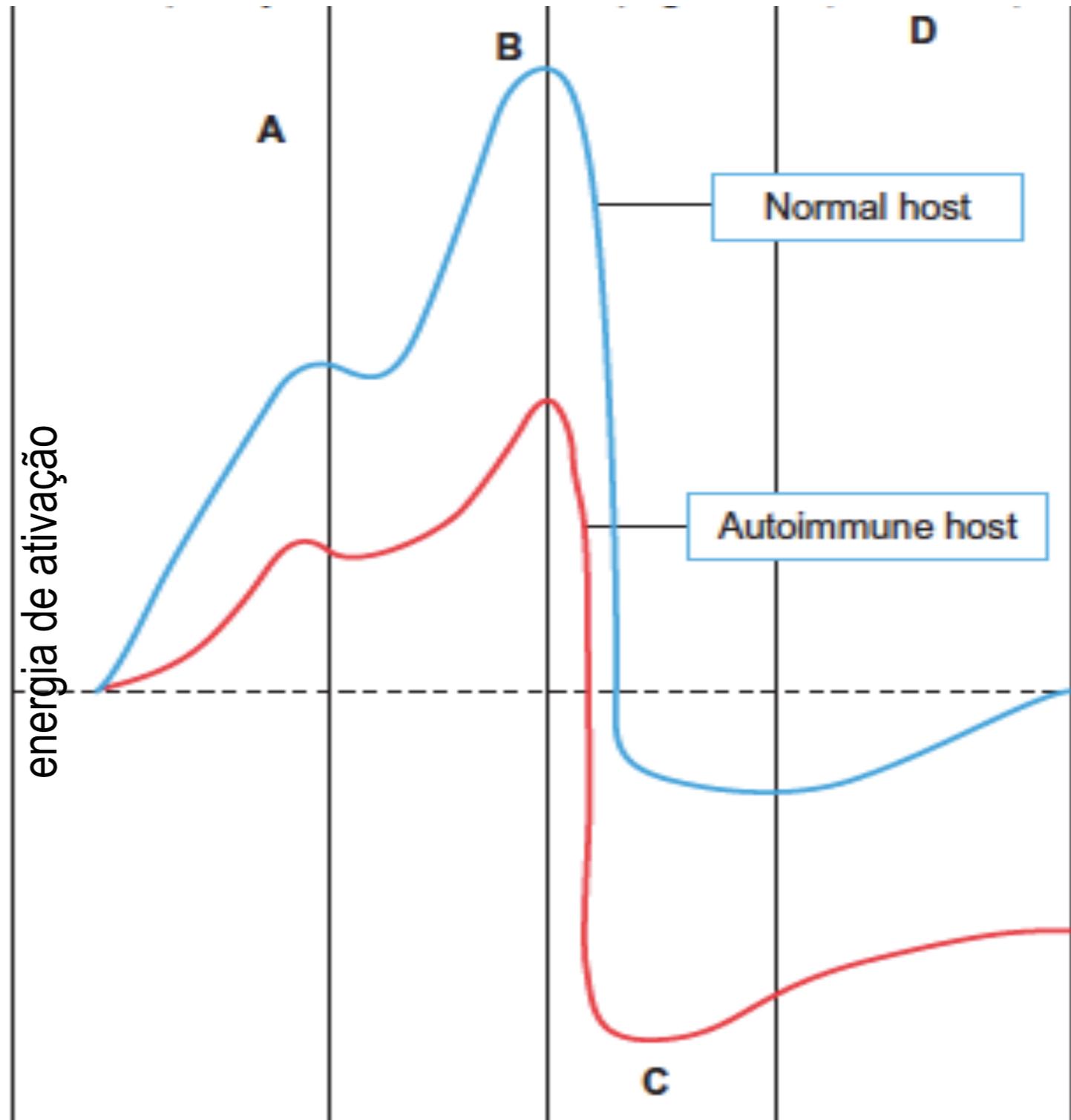
Defeito na produção de T reg (ex. FOXP3/IPEX, CD25)

Defeito nos mecanismos de apoptose (ex. FAS, FAS-L/ALPS) e eliminação de células apoptóticas (s.complem)

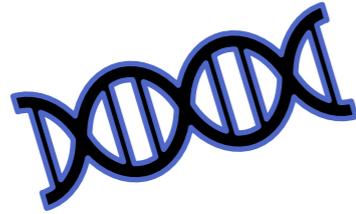
Processamento e Apresentação de auto-Ag (ex. alelos HLA)

Alteração nos mecanismos de inibição da ativação dos linfócitos (ex. CTLA-4, PTPN22, FcγRIIB)

suscetibilidade inicio propagação resolução



Auto-imunidade



Doença	Alelo de HLA	Razão de Probabilidade
AR (Ac anti-CCP positivo) [†]	DRB1, 1 alelo SE [†] DRB1, 2 alelos SE	4 12
DT1	Haplótipo DRB1*0301- DQA1*0501- DQB1*0201 Haplótipo DRB1*0401- DQA1*0301- DQB1*0302 Heterozigotos DRB1*0301/0401	4 8 35
Esclerose múltipla	DRB1*1501	3
LES	DRB1*0301 DRB1*1501	2 1,3
EA	B*27 (principalmente B*2705 e B*2702)	100-200
Doença celíaca	Haplótipo DQA1*0501-DQB1*0201	7

Auto-imunidade



suscetibilidade

início

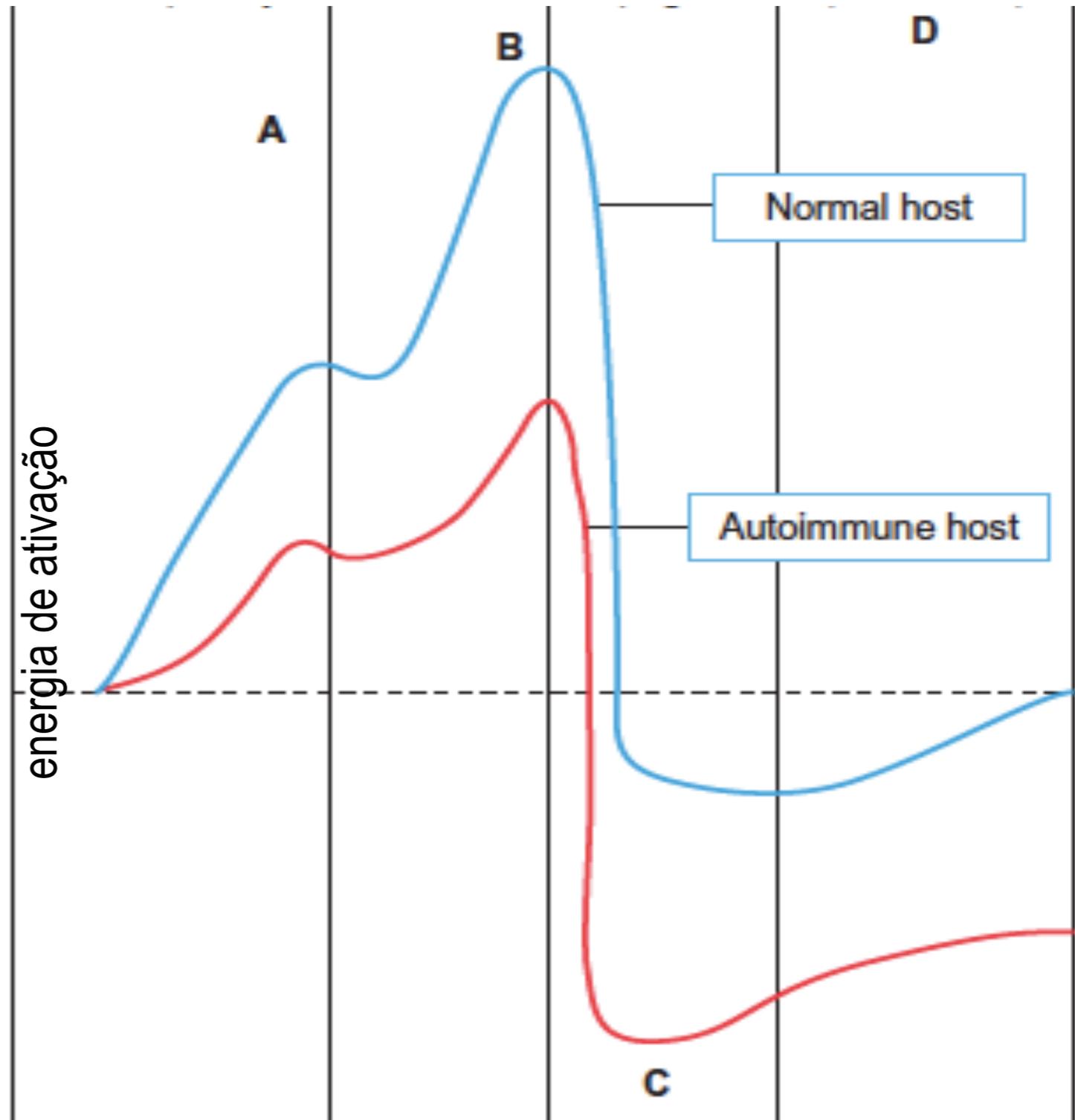
propagação

resolução

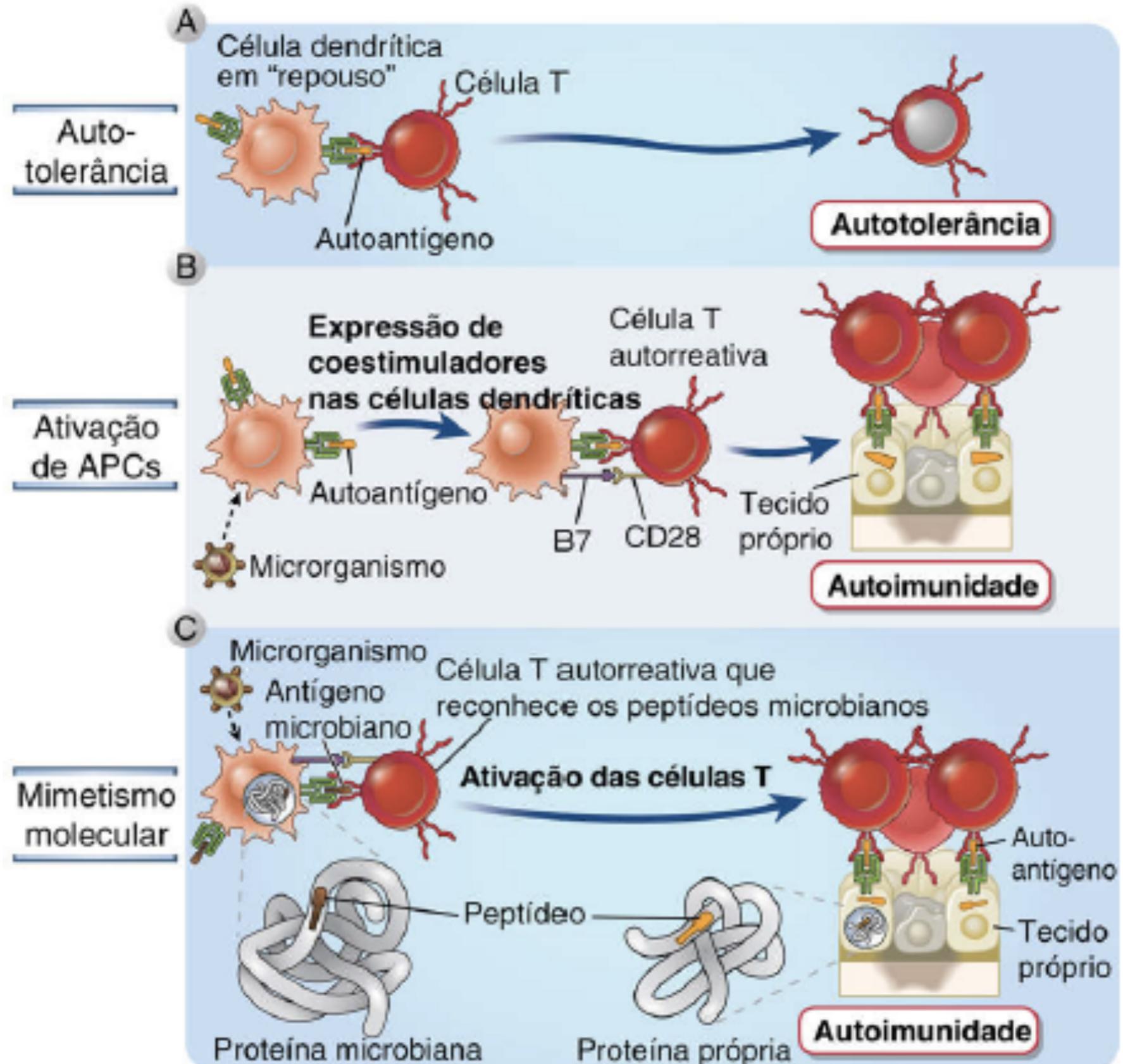
Exposição/geração de auto-Ag

Elevada concentração de auto-Ag

Contexto de ativação imune
(inflamação)



Auto-imunidade

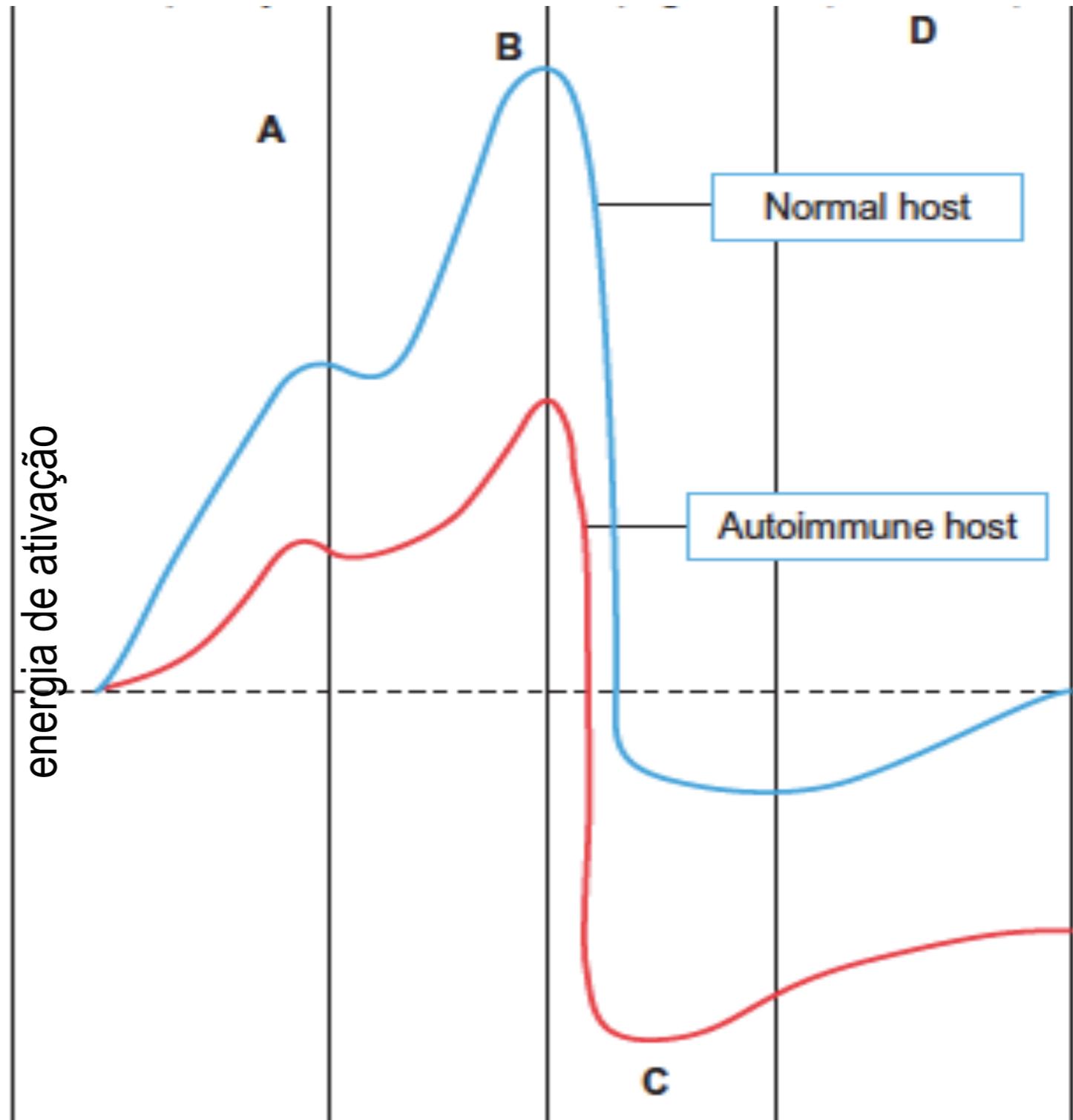


Auto-imunidade

Aumento de auto-Ag nos tecidos alvos

A resposta imune gera ou expõe auto-Ag

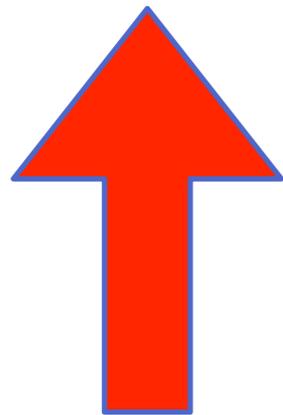
suscetibilidade inicio **propagação** resolução



Mecanismos imunológicos

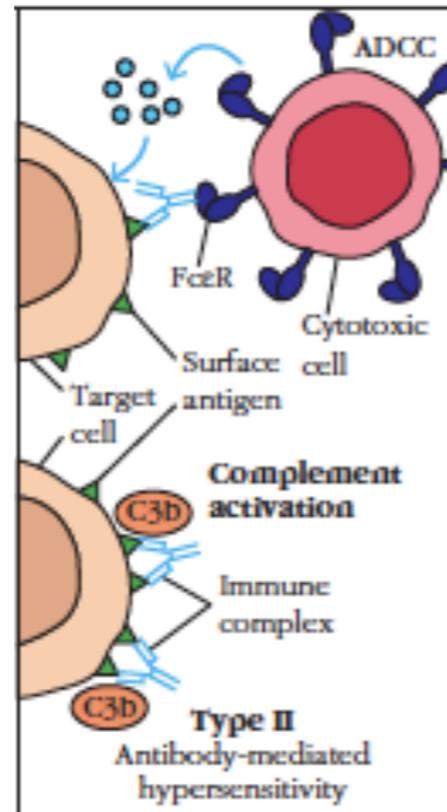
Reação de
hipersensibilidade

PROX AULA!
(07/12)



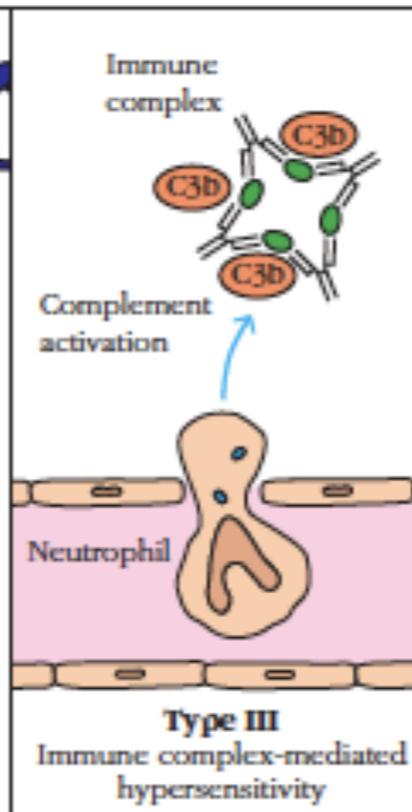
Linfocitos auto
reativos

Tipo II



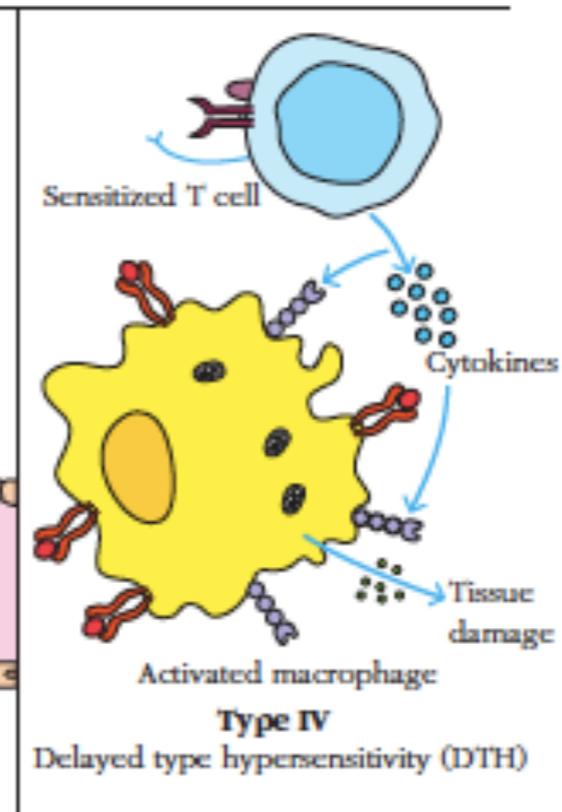
IgG ou IgM
contra auto-Ag
presentes na
superfície
celular

Tipo III



Imuno
complexos
(Ag:AC)
depositados
nos tecidos

Tipo IV



Linfocitos T
ativam CTL e/ou
macrofagos
(e plasmócitos)

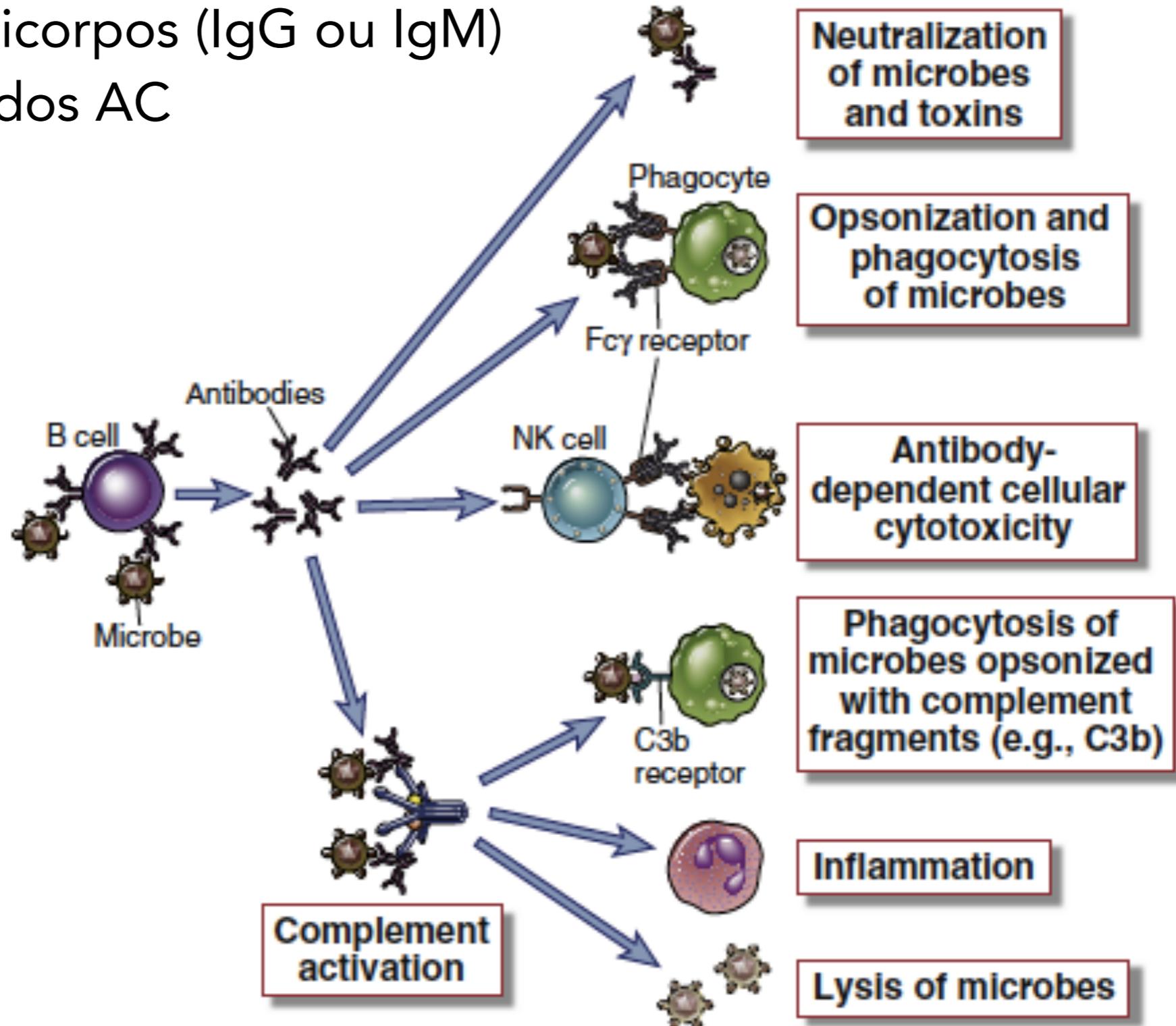
Tópicos Essenciais da Aula

- *A recombinação somática do TCR/BCR pode originar receptores que reconhecem Ag próprios, porém na maioria da população não temos reações autoimunes (contra Ag próprios) o que sugere que existem mecanismos de “tolerância” ao próprio*
- *Tolerância imunológica é a não responsividade a um antígeno, induzida pela exposição de linfócitos específicos a esse antígeno.*
- *A tolerância central é induzida nos órgãos linfóides geradores por deleção de linfócitos auto-reativos*
- *Diversos mecanismos são responsáveis pela tolerância periférica (anergia, supressão, deleção)*
- *A autoimunidade resulta de defeitos na auto-tolerância ou regulação dos linfócitos. Reações autoimunes podem ser desencadeadas em indivíduos geneticamente suscetíveis por estímulos ambientais*
- *Os mecanismos imunológicos que medeiam as doenças autoimunes são chamados reações de hipersensibilidade de tipo II, III e IV*

Disease	Self antigen/Target gene	Immune effector
ORGAN-SPECIFIC AUTOIMMUNE DISEASES		
Addison's disease	Adrenal cells	Auto-antibodies
Autoimmune hemolytic anemia	RBC membrane proteins	Auto-antibodies
Goodpasture's syndrome	Renal and lung basement membranes	Auto-antibodies
Graves' disease	Thyroid-stimulating hormone receptor	Auto-antibody (stimulating)
Hashimoto's thyroiditis	Thyroid proteins and cells	T _H 1 cells, auto-antibodies
Idiopathic thrombocytopenia purpura	Platelet membrane proteins	Auto-antibodies
Type 1 diabetes mellitus	Pancreatic beta cells	T _H 1 cells, auto-antibodies
Myasthenia gravis	Acetylcholine receptors	Auto-antibody (blocking)
Myocardial infarction	Heart	Auto-antibodies
Pernicious anemia	Gastric parietal cells; intrinsic factor	Auto-antibody
Poststreptococcal glomerulonephritis	Kidney	Antigen-antibody complexes
Spontaneous infertility	Sperm	Auto-antibodies
SYSTEMIC AUTOIMMUNE DISEASES		
Ankylosing spondylitis	Vertebrae	Immune complexes
Multiple sclerosis	Brain or white matter	T _H 1 cells and T _C cells, auto-antibodies
Rheumatoid arthritis	Connective tissue, IgG	Auto-antibodies, immune complexes
Scleroderma	Nuclei, heart, lungs, gastrointestinal tract, kidney	Auto-antibodies
Sjögren's syndrome	Salivary gland, liver, kidney, thyroid	Auto-antibodies
Systemic lupus erythematosus (SLE)	DNA, nuclear protein, RBC and platelet membranes	Auto-antibodies, immune complexes
Immune dysregulation polyendocrinopathy enteropathy X-linked (IPEX)	Multiorgan, loss of <i>FoxP3</i> gene	Missing regulatory T cells
Autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy (APECED)	Multiorgan, loss of <i>aire</i> gene	Defective central tolerance

Reação de hipersensibilidade tipo 2 e 3

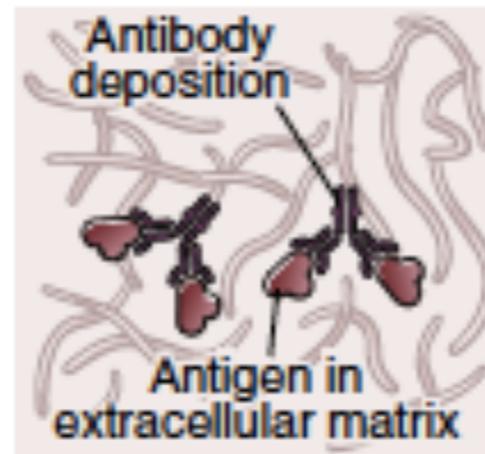
Mediadas por anticorpos (IgG ou IgM)
= função efetora dos AC



Hipersensibilidade tipo 2

Reações contra Ag próprios
teciduais (superfície celular
matriz extra-celular)

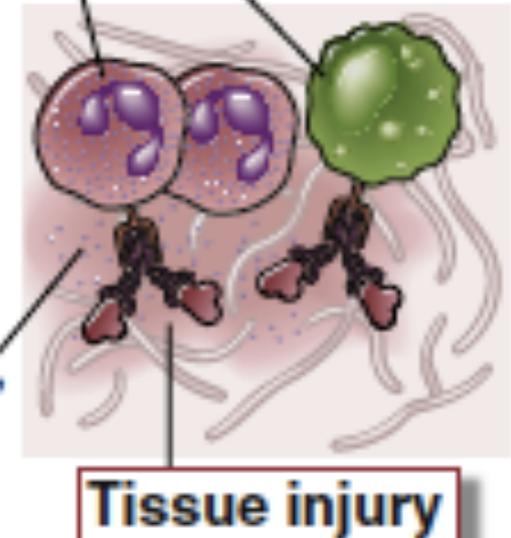
A Injury caused by anti-tissue antibody



Complement- and
Fc receptor-
mediated recruitment
and activation of
inflammatory cells

Lysosomal enzymes,
reactive oxygen
species

Neutrophils and
macrophages



Doenças:

- Anemia hemolítica autoimune, Glomerulonefrite autoimune
- Tiroidite autoimune, Miastenia Gravis

Mecanismos efetores dos AC:

1. AC/Ag ativa o complemento
Levando a fagocitose/ou lise

2. AC/Ag ativa ADCC

3. AC se liga ao Ag (REC) e
stimula a sinalização

Hipersensibilidade tipo 2

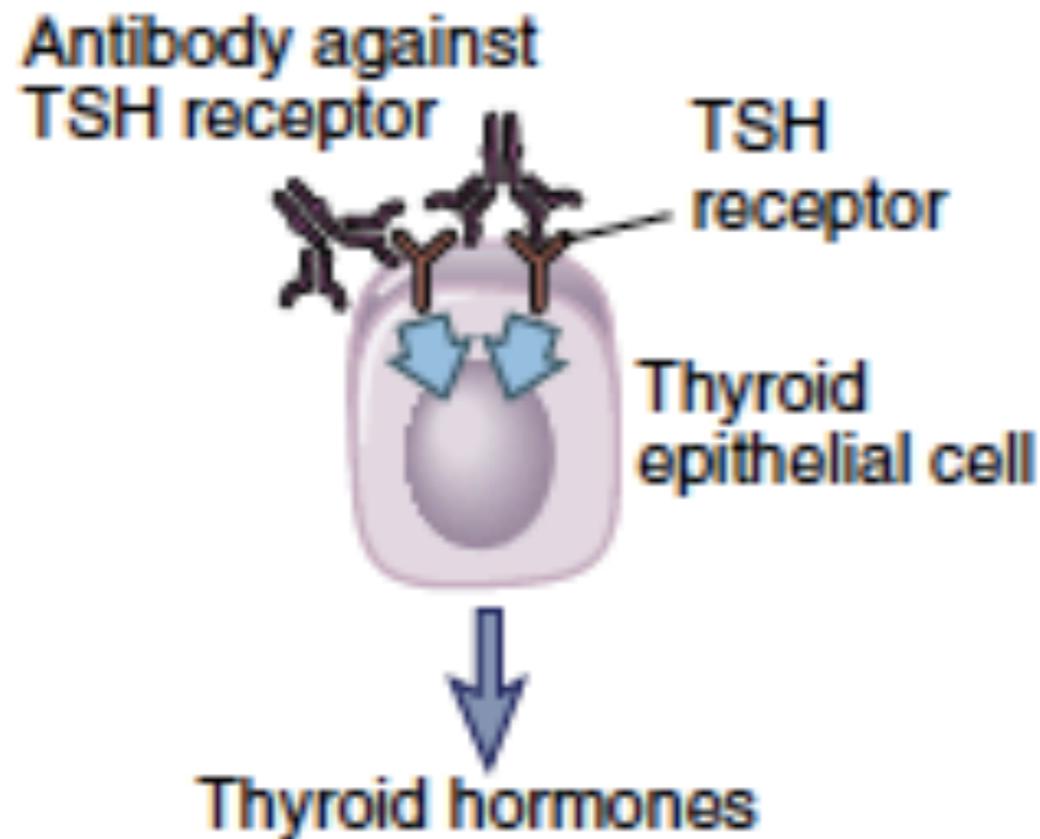
Anemia emolítica auto-imune (AIHA)



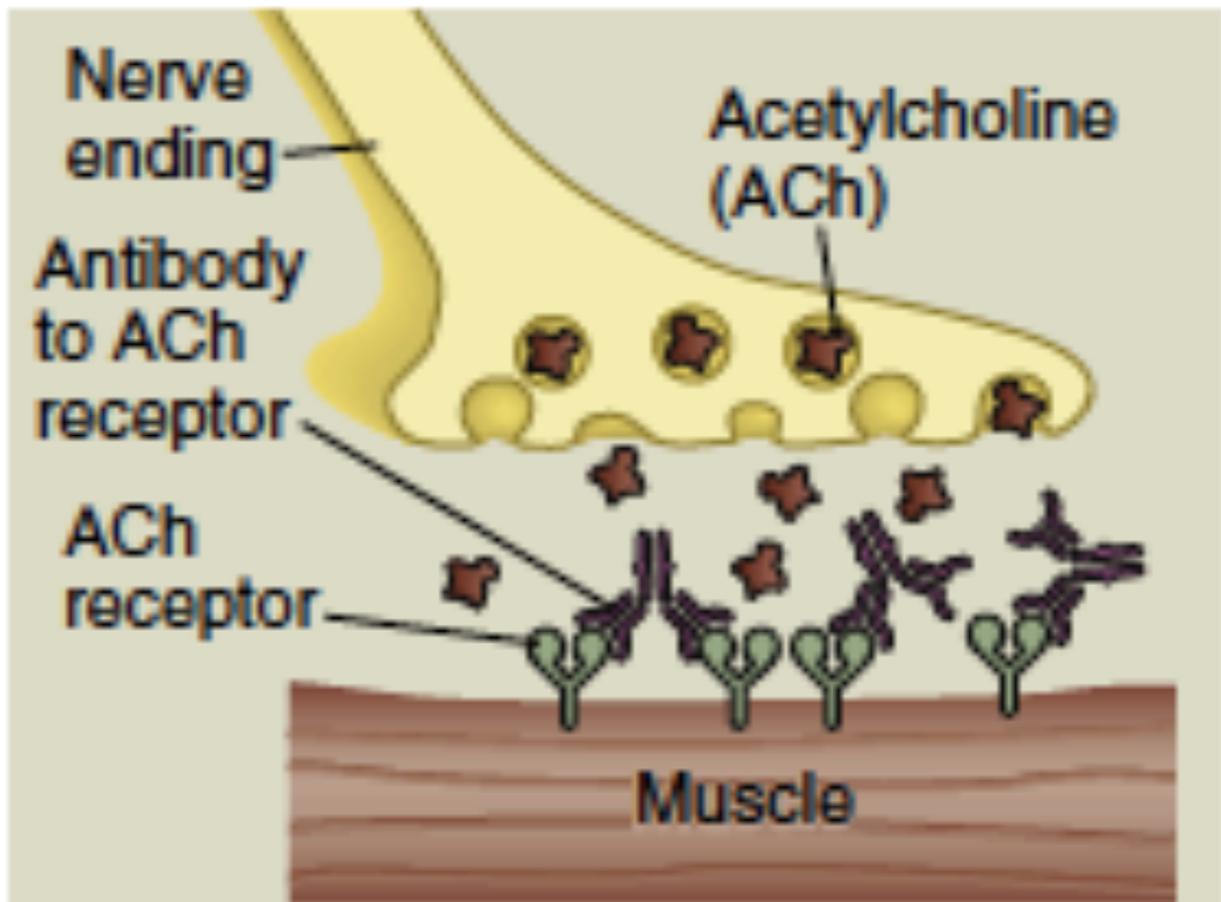
1. AC/Ag ativa o complemento
Levando a fagocitose/ou lise

Hipersensibilidade tipo 2

Tiroidite autoimune e Miastenia Grave



Antibody stimulates receptor without ligand



Antibody inhibits binding of ligand to receptor

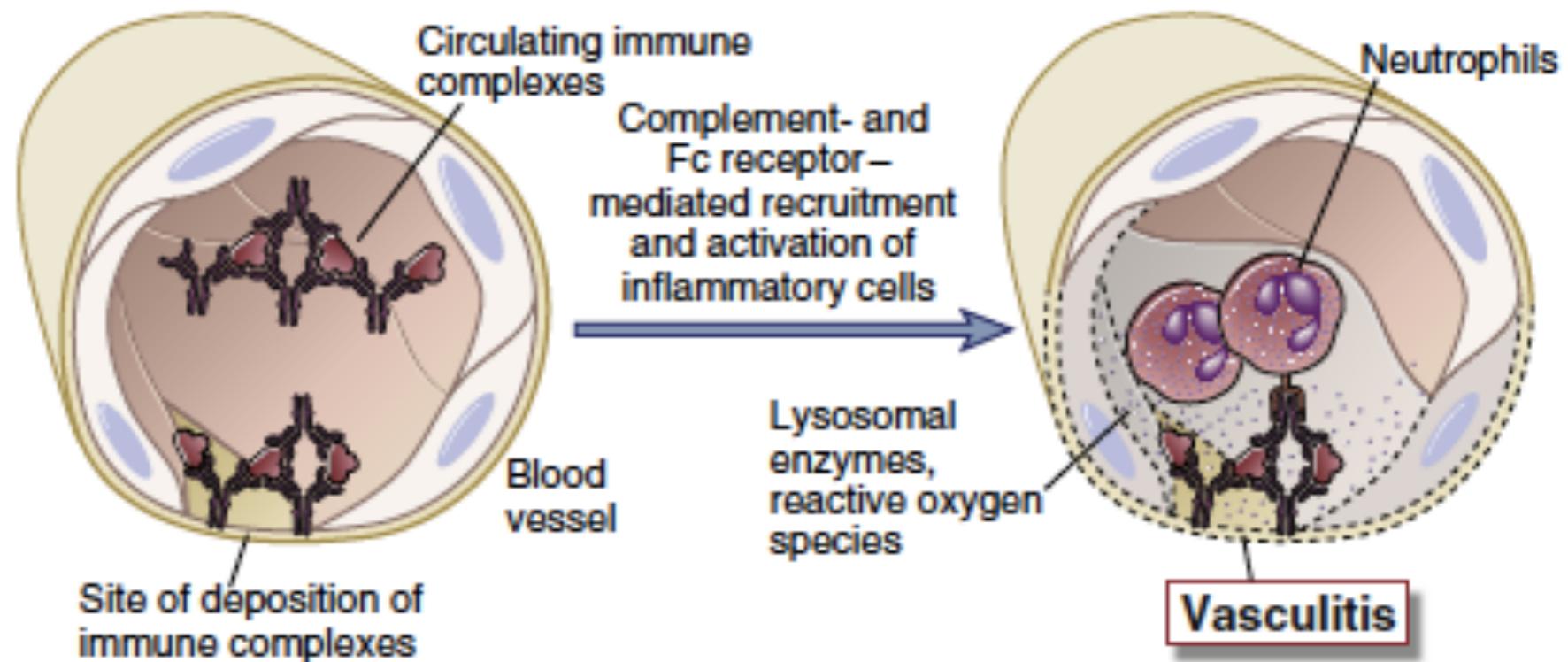
Hipersensibilidad tipo 2

Disease	Target Antigen	Mechanisms of Disease	Clinicopathologic Manifestations
Autoimmune hemolytic anemia	Erythrocyte membrane proteins (Rh blood group antigens, I antigen)	Opsonization and phagocytosis of erythrocytes, complement-mediated lysis	Hemolysis, anemia
Autoimmune thrombocytopenic purpura	Platelet membrane proteins (gpIIb-IIIa integrin)	Opsonization and phagocytosis of platelets	Bleeding
Pemphigus vulgaris	Proteins in intercellular junctions of epidermal cells (desmoglein)	Antibody-mediated activation of proteases, disruption of intercellular adhesions	Skin vesicles (bullae)
Vasculitis caused by ANCA	Neutrophil granule proteins, presumably released from activated neutrophils	Neutrophil degranulation and inflammation	Vasculitis
Goodpasture's syndrome	Non-collagenous NC1 protein of basement membrane in glomeruli and lung	Complement- and Fc receptor-mediated inflammation	Nephritis, lung hemorrhage
Acute rheumatic fever	Streptococcal cell wall antigen; antibody cross-reacts with myocardial antigen	Inflammation, macrophage activation	Myocarditis, arthritis

Hipersensibilidade tipo 3

Reações contra Ag próprios solúveis

- DNA, proteínas nucleares



Doenças:

- Lupus eritematoso sistêmico
- Artrite Reumatoide
- Spondilite Anquilosante

Mecanismos efetores dos AC:

Formação de imuno-complexos (IC) Ag/AC que se depositam nas superfícies
Fagocitose, complemento

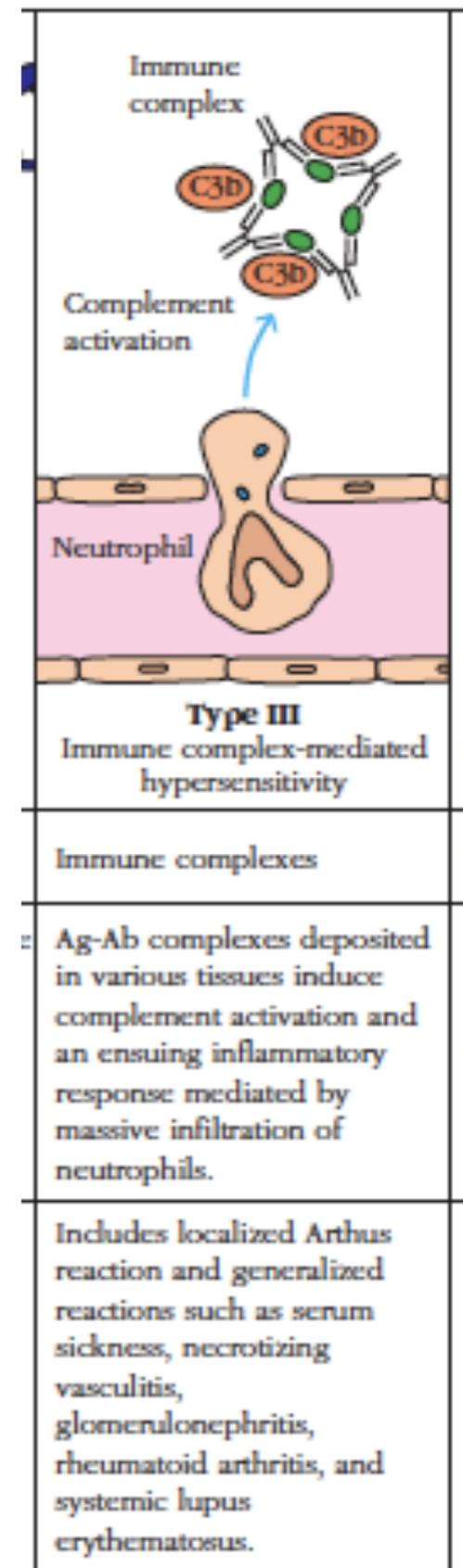
Hipersensibilidade tipo 3

Reação da imunocomplexos

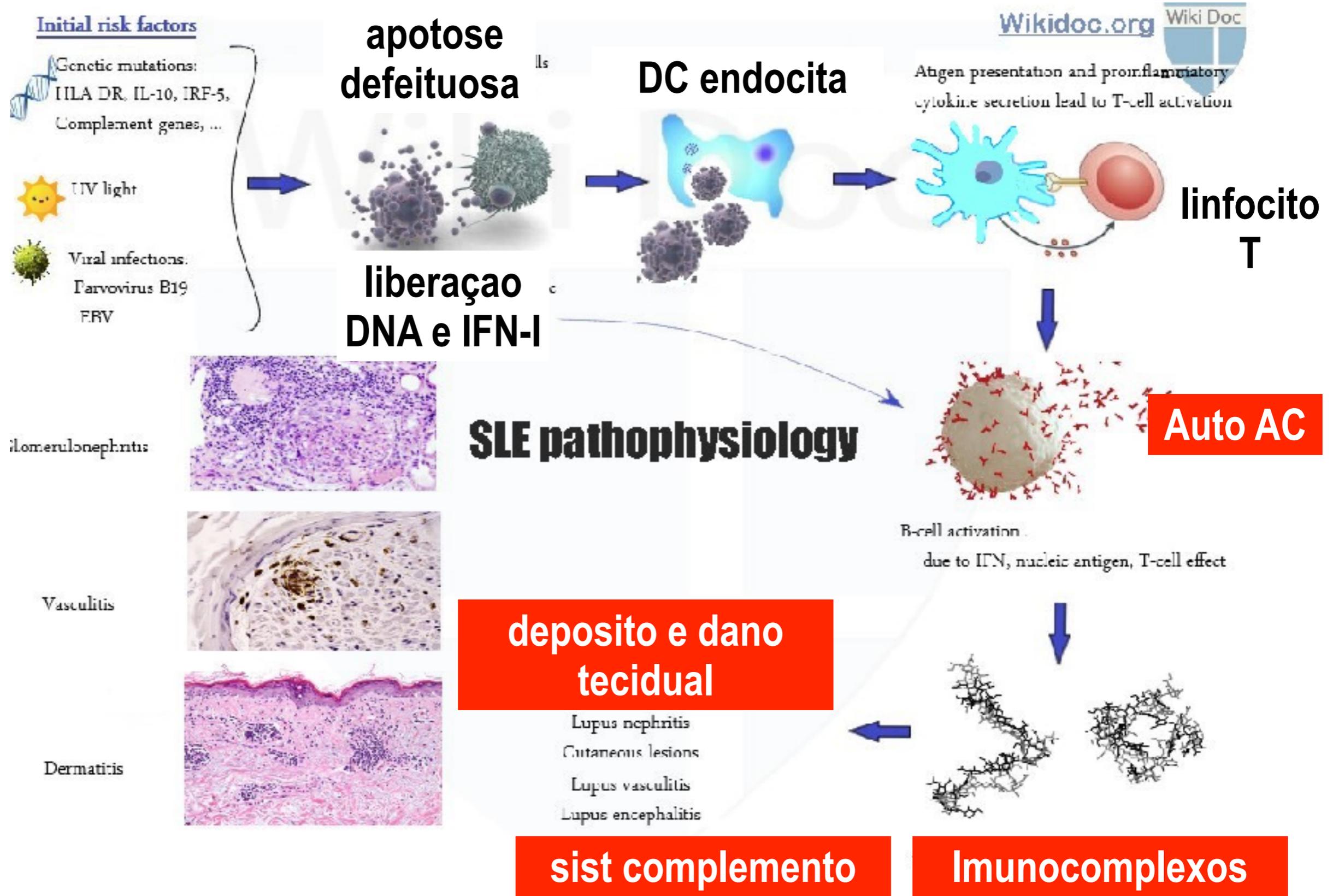
1. Causada por IC formados por IgG ou IgM e Ag solúveis
2. AC ligados a Ag podem ser próprios ou não
3. Grandes IC se formam normalmente durante a resposta imune e são eliminados por fagocitose
4. Em excesso de Ag se formam pequenos IC que não conseguem ser eliminados e se depositam
5. In presença de Ag cationicos (+) se estabelecem uma ligação forte com as membranas basais (-)

causas podem ser:

- a) infecção persistente (antigeno microbiano)
- b) defeito intrínseco no sistema de depuração ou no sistema fagocítico
- c) extrínseco (antigeno ambiental)



Lupus eritematoso sistêmico



Hipersensibilidade tipo 4

Reações mediadas por linfócitos T

Reações contra Ag próprios celulares

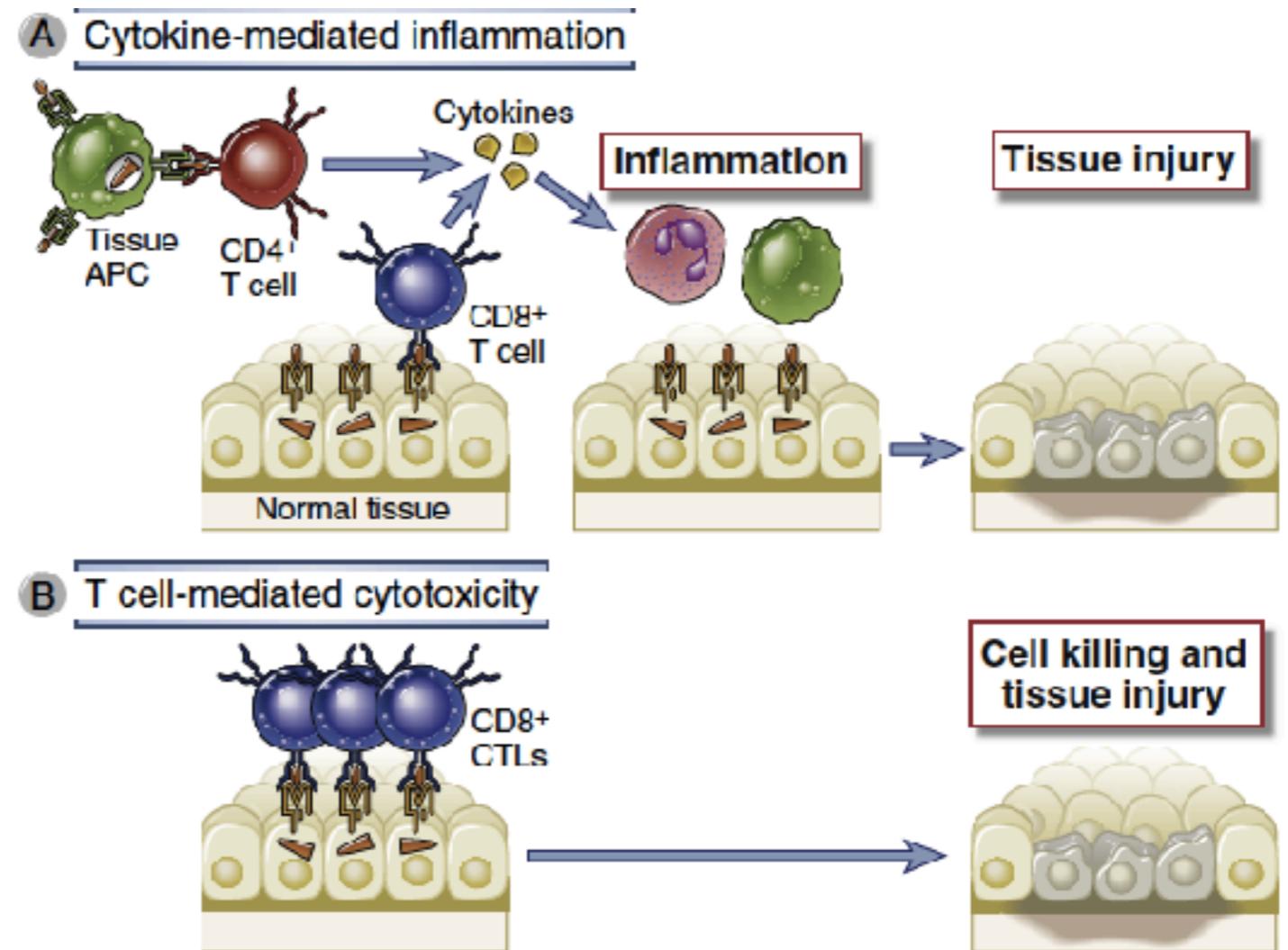
- células β do pâncreas
- matéria branca
- células da tireoide

Doenças:

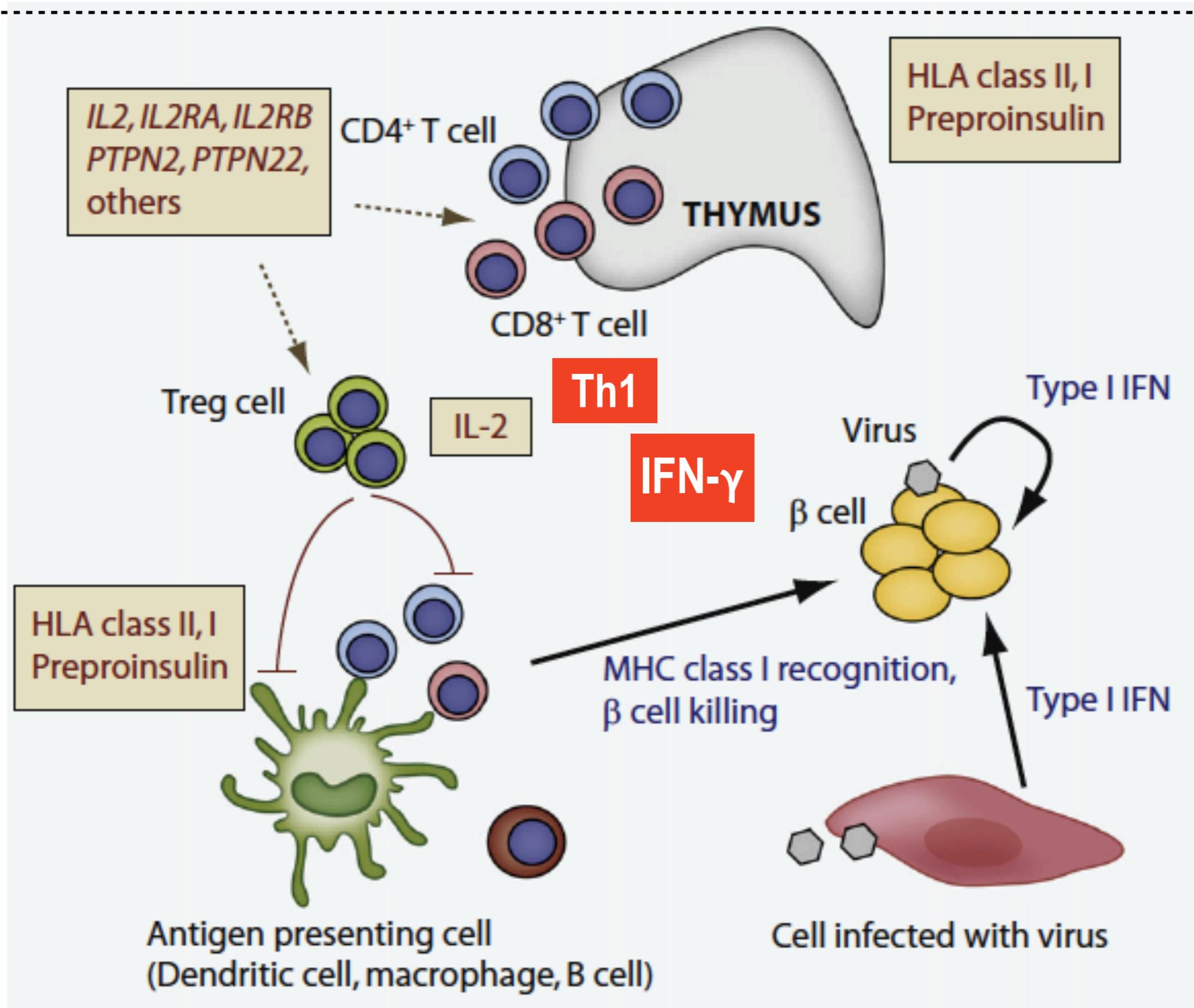
- Diabetes tipo 1
- Esclerose múltipla
- Tireoidite de Hashimoto

Mecanismos efetores dos AC:

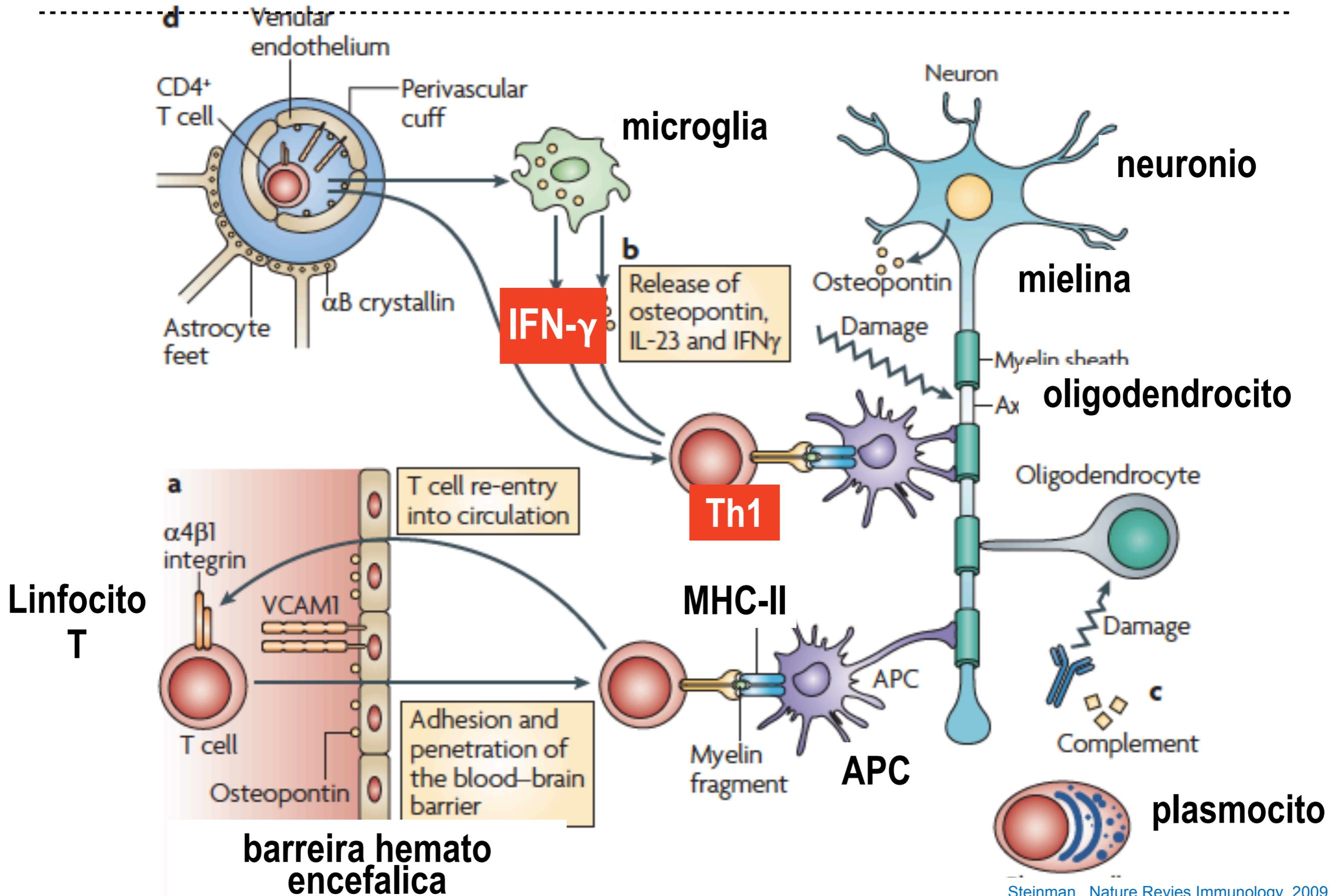
Resposta Th1 com ativação de CTL, macrófagos e plasmócitos (auto AC)



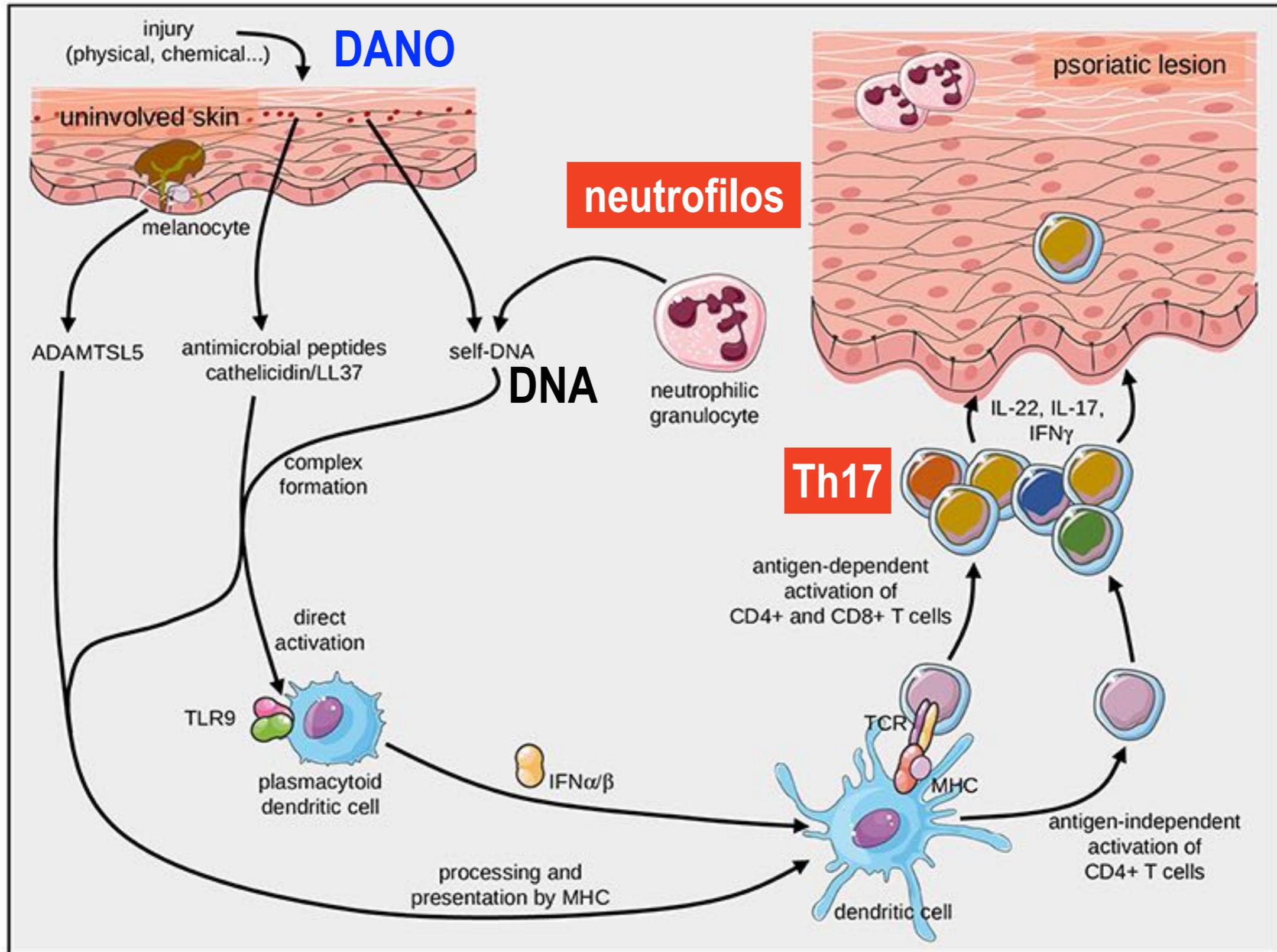
Diabete tipo 1



Esclerose Múltipla



Psoriase



Tópicos Essenciais da Aula

- *A recombinação somática do TCR/BCR pode originar receptores que reconhecem Ag próprios, porém na maioria da população não temos reações autoimunes (contra Ag próprios) o que sugere que existem mecanismos de “tolerância” ao próprio*
- *Tolerância imunológica é a não responsividade a um antígeno, induzida pela exposição de linfócitos específicos a esse antígeno.*
- *A tolerância central é induzida nos órgãos linfóides geradores por deleção de linfócitos auto-reativos*
- *Diversos mecanismos são responsáveis pela tolerância periférica (anergia, supressão, deleção)*
- *A autoimunidade resulta de defeitos na auto-tolerância ou regulação dos linfócitos. Reações autoimunes podem ser desencadeadas em indivíduos geneticamente suscetíveis por estímulos ambientais*
- *Os mecanismos imunológicos que medeiam as doenças autoimunes são chamados reações de hipersensibilidade de tipo II, III e IV*