

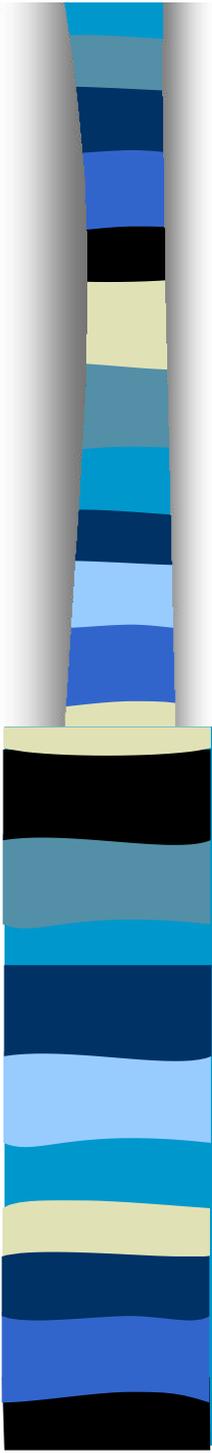
# *TOLERÂNCIA E AUTOIMUNIDADE*



**Dra. Daniela Carlos Sartori**

Departamento de Bioquímica e Imunologia  
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP  
Universidade de São Paulo - USP

**27/05/2023**

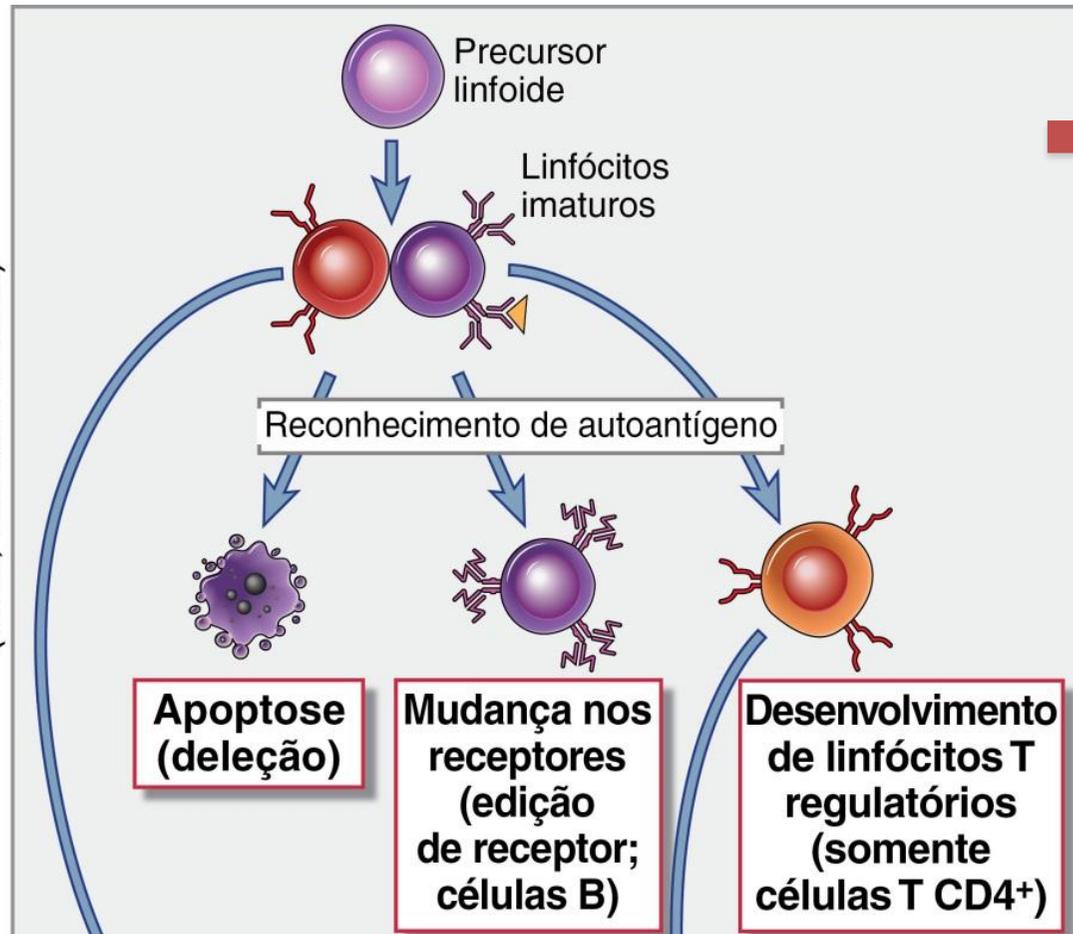


## CONCEITOS

- **Tolerância imunológica** é o estado de não-resposta contra antígenos próprios (central e periférica).
- **Autoimunidade** é uma reação imune contra antígenos próprios devido a falha nos mecanismos de autotolerância (linfócitos auto-reativos e auto-anticorpos)
- **Doenças Autoimunes (DAI)** é um conjunto de doenças desencadeadas por uma resposta autoimune patológica contra auto-antígenos.

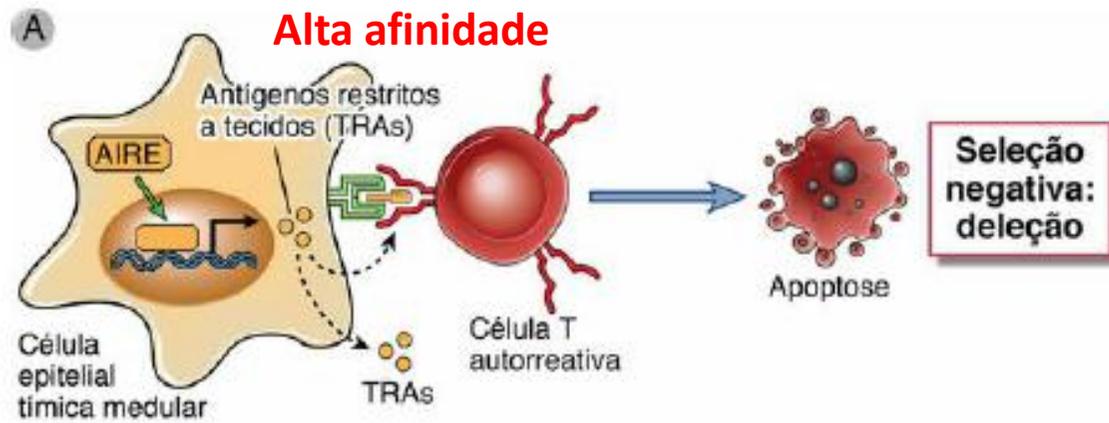
# TOLERÂNCIA CENTRAL

**Tolerância central:**  
Órgãos linfoides centrais  
(timo, medula óssea)

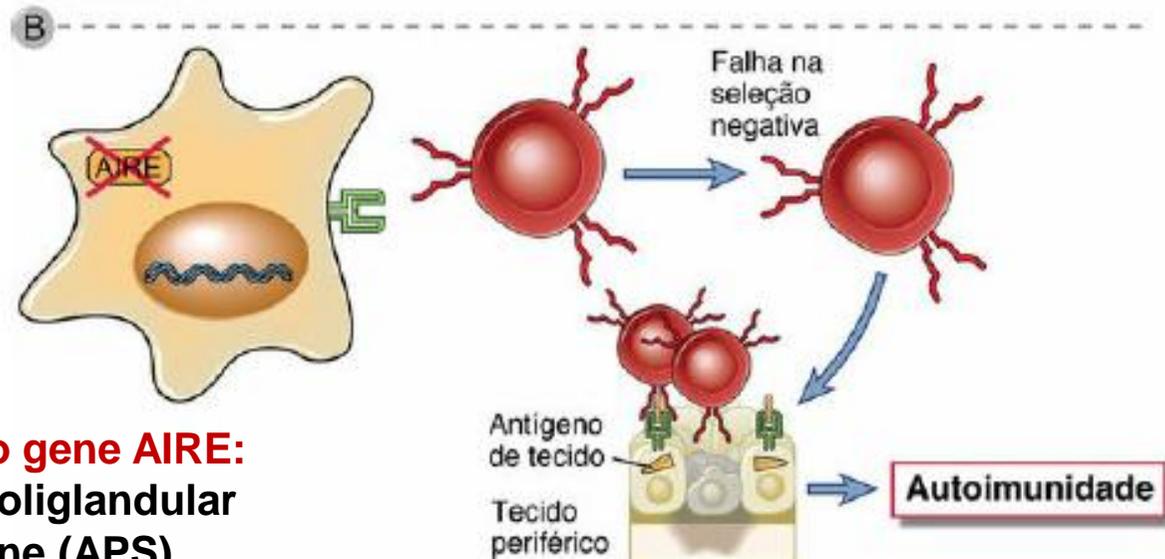


Ocorre durante a  
maturação dos  
linfócitos B  
(medula óssea)  
e linfócitos T  
(timo)

# TOLERÂNCIA CENTRAL- Seleção negativa dos Linfócitos T auto-reativos (timo)

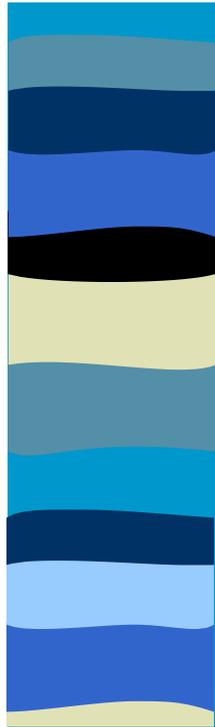


Células epiteliais medulares (mTEC) expressam antígenos restritos a tecidos (TRA) sob o controle da proteína reguladora autoimune (AIRE).



**Mutações no gene AIRE:**  
**Síndrome Poliglandular Autoimune (APS)**

# TOLERÂNCIA CENTRAL- Edição ou Deleção clonal dos Linfócito B auto-reativos



**Auto-antígenos multivalentes**  
(determinantes antigênicos repetitivos-ligação de vários BCR)

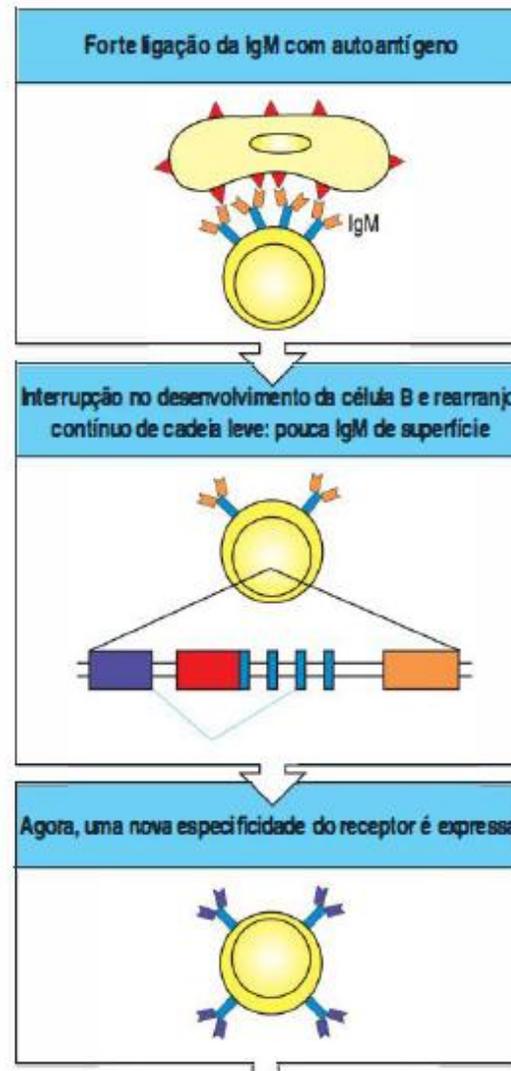


**Sinal forte**

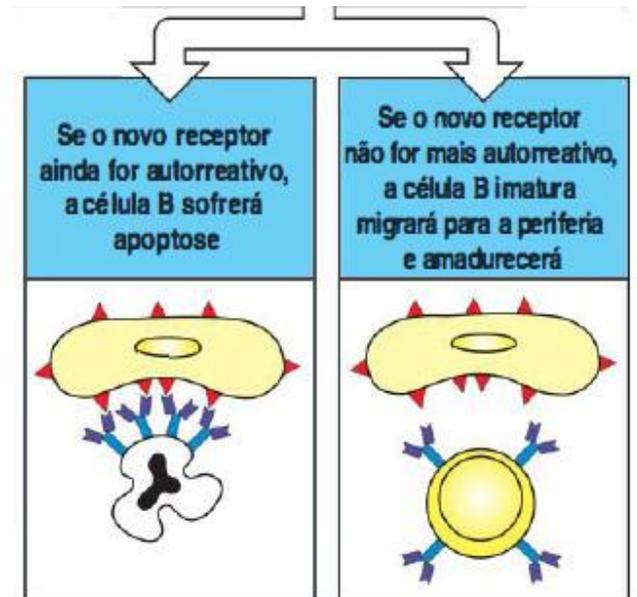


**1) Edição clonal**

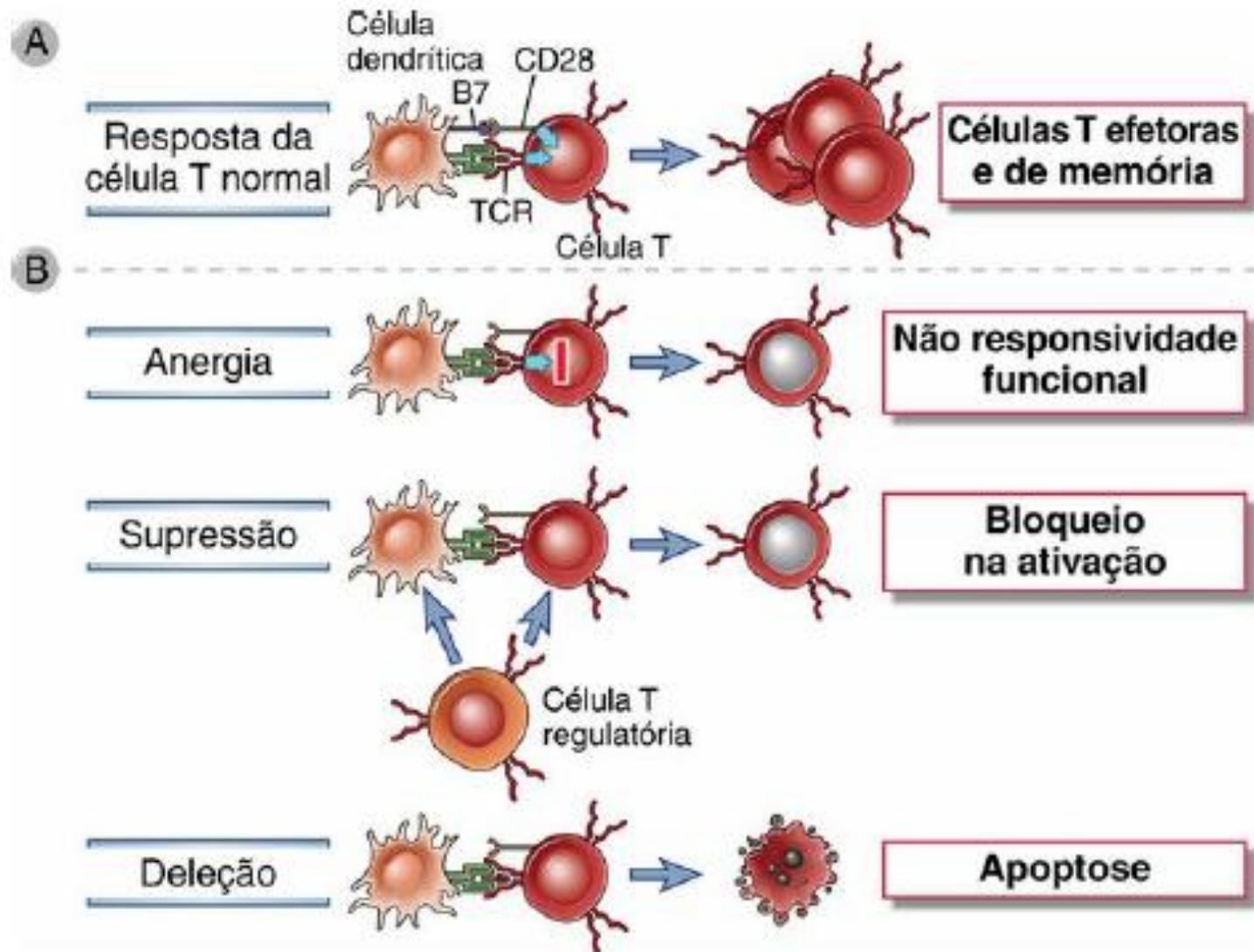
**2) Deleção clonal (apoptose)**



**Morte (apoptose)**      **Sobrevive (periferia)**



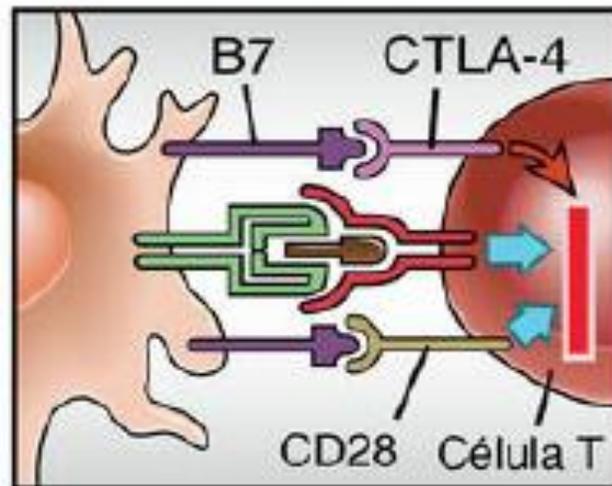
# TOLERÂNCIA PERIFÉRICA



## ANERGIA: RECEPTOR INIBITÓRIO CTLA-4

É o estado de falta de responsividade do linfócito que reconhece o auto-antígeno via TCR com baixa co-estimulação (CD80 e CD86)

A Sinal inibitório intrínseco à célula

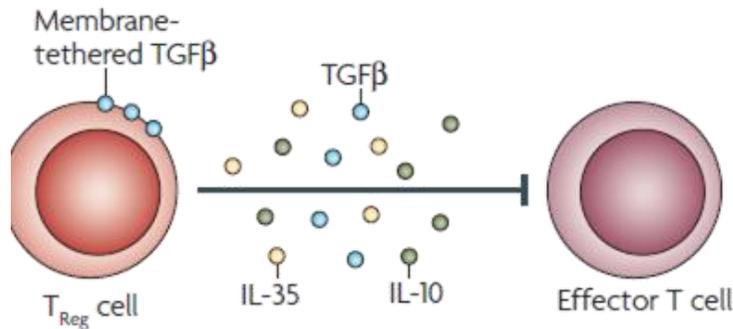


**Bloqueio de sinal:  
inibição da ativação  
da célula T**

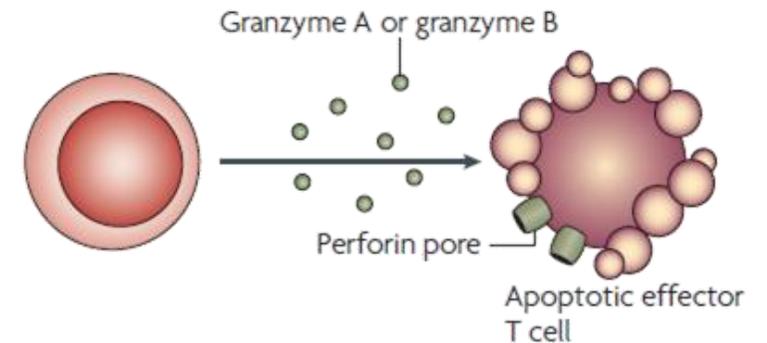
**Ligação com o receptor Inibitório CTLA-4:** Liga-se as moléculas co-estimuladoras com maior afinidade que CD28 causando inibição

# SUPRESSÃO POR LINFÓCITOS *Treg*

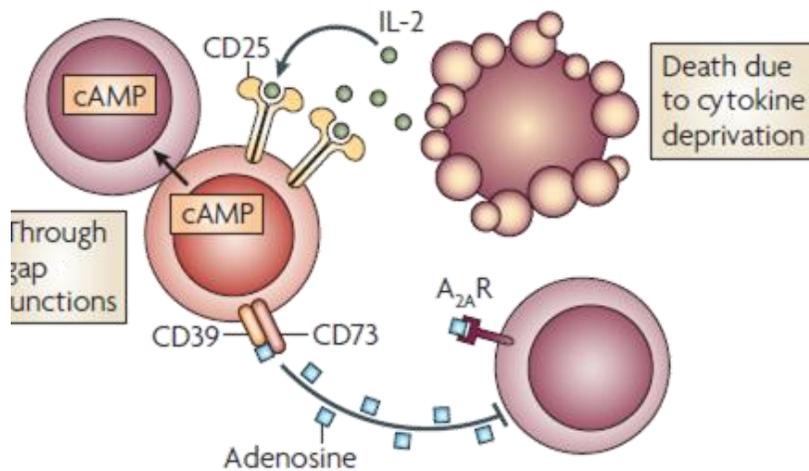
## a Inhibitory cytokines



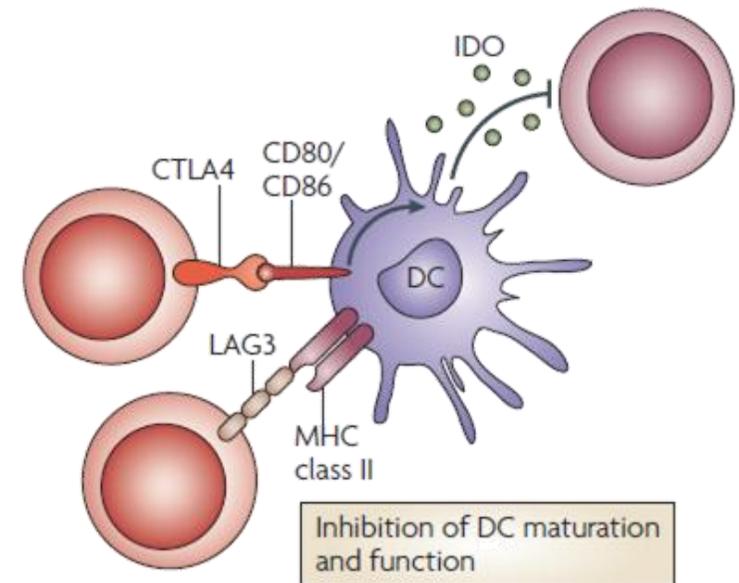
## b Cytolysis



## Metabolic disruption



## d Targeting dendritic cells



**Foxp3:** fator de transcrição que reprime a expressão do gene da IL-2

**IDO:** indoleamina 2, 3 dioxigenase (depleta o triptofano e produz metabólitos de (quinurenina))

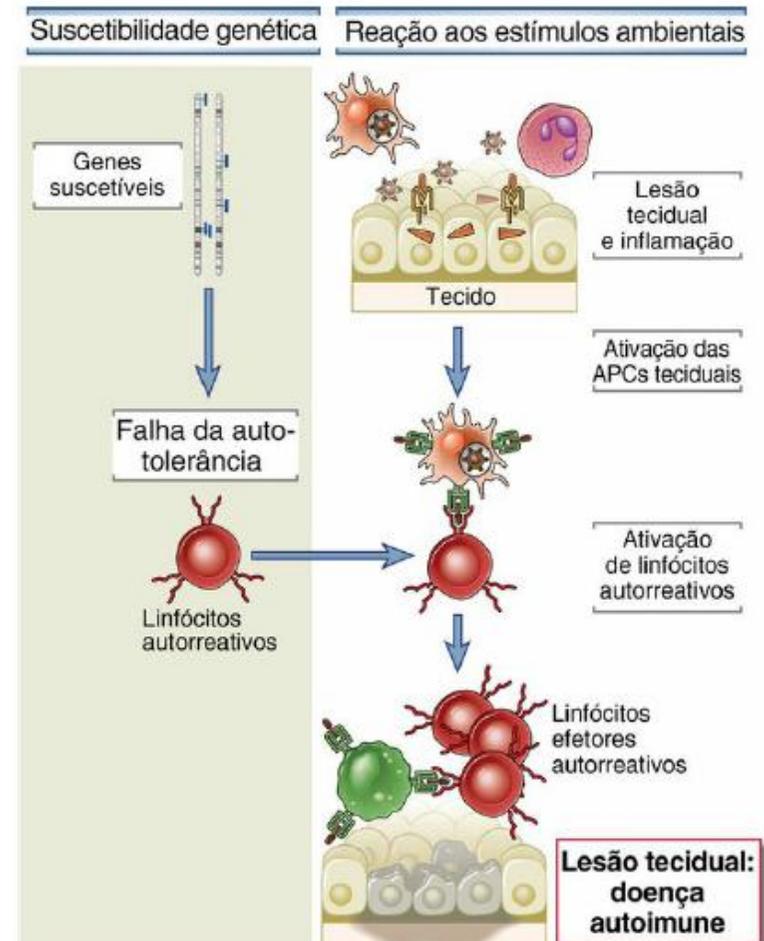
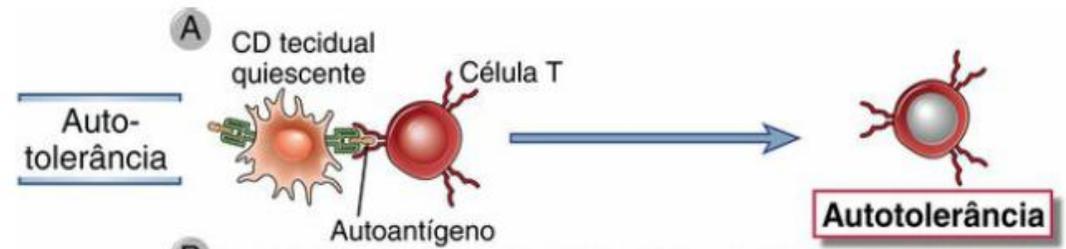
# ETIOLOGIA MULTIFATORIAL

## Tolerância periférica:

Apresentação de auto-antígenos por DC com baixa expressão de co-estimuladores (CD80 e CD86) favorece a ligação com CTLA-4 (anergia)

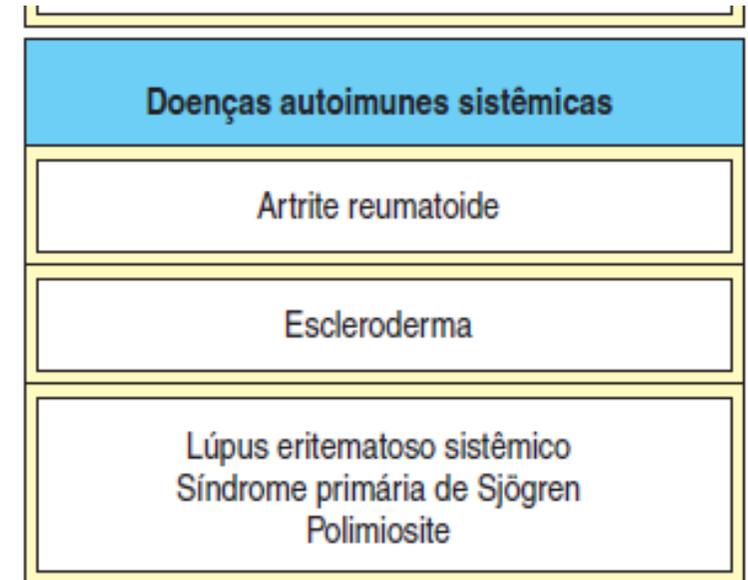
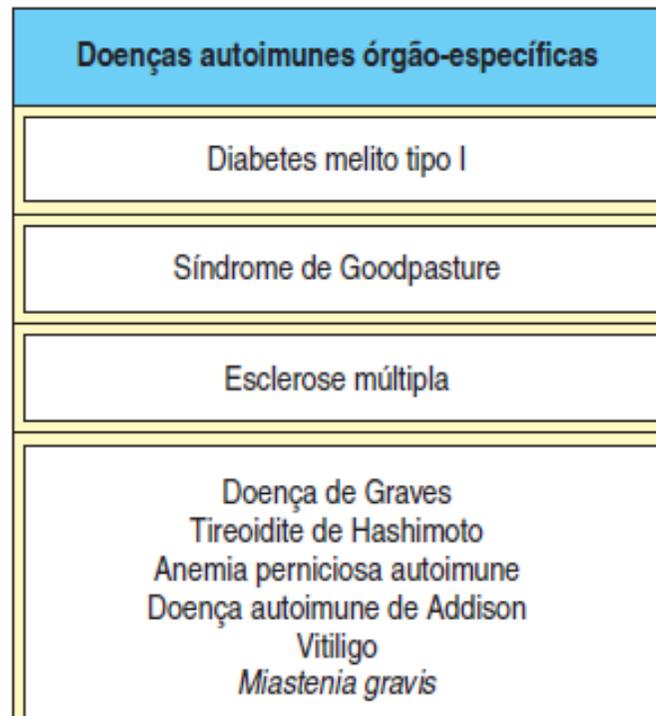
## Falha de tolerância periférica:

Presença de infecção (PAMP) induz alta expressão de co-estimuladores (CD80 e CD86) em DC e favorece a ligação com CD28 (ativação e proliferação)



# CARACTERÍSTICAS DAS DAI

- **Localizadas:** é restrita a órgãos específicos do corpo.
- **Sistêmicas:** afetam múltiplos órgãos e tem tendência de serem crônicas.



# CLASSIFICAÇÃO DAS DAI

Tipo de Hipersensibilidade	Mecanismos Immunopatológicos	Mecanismos de Lesão Tecidual e de Doença
Imediata: tipo I	Anticorpo IgE; células T <sub>H2</sub>	Mastócitos, eosinófilos e seus mediadores (aminas vasoativas, mediadores lipídicos, citocinas)
Mediada por anticorpo: tipo II	Anticorpos IgM, IgG contra antígenos de superfície celular ou da matriz extracelular	<p>Oponização e fagocitose de células</p> <p>Recrutamento e ativação de leucócitos (neutrófilos, macrófagos) mediados pelo receptor de Fc e pelo complemento</p> <p>Anormalidades nas funções celulares, por exemplo, sinalização do receptor de hormônio, bloqueio do receptor de neurotransmissores</p>
Mediada por imunocomplexo: tipo III	Imunocomplexos de antígenos circulantes e anticorpos IgM ou IgG	Recrutamento e ativação de leucócitos mediados pelo receptor de Fc e pelo complemento
Mediada por célula T: tipo IV	<ol style="list-style-type: none"> <li>Células T CD4+ (células T<sub>H1</sub> e T<sub>H17</sub>)</li> <li>CTLs CD8+</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Inflamação mediada por citocina</li> <li>Morte direta da célula-alvo, inflamação mediada por citocina</li> </ol>

Os diferentes mecanismos imunológicos produzem distúrbios com características clínicas e patológicas distintas.

# DAI MEDIADAS POR ANTICORPOS IgG ou IgM

## 1) Mecanismos efetores:

### 1.1. FUNÇÕES CELULARES ANORMAIS

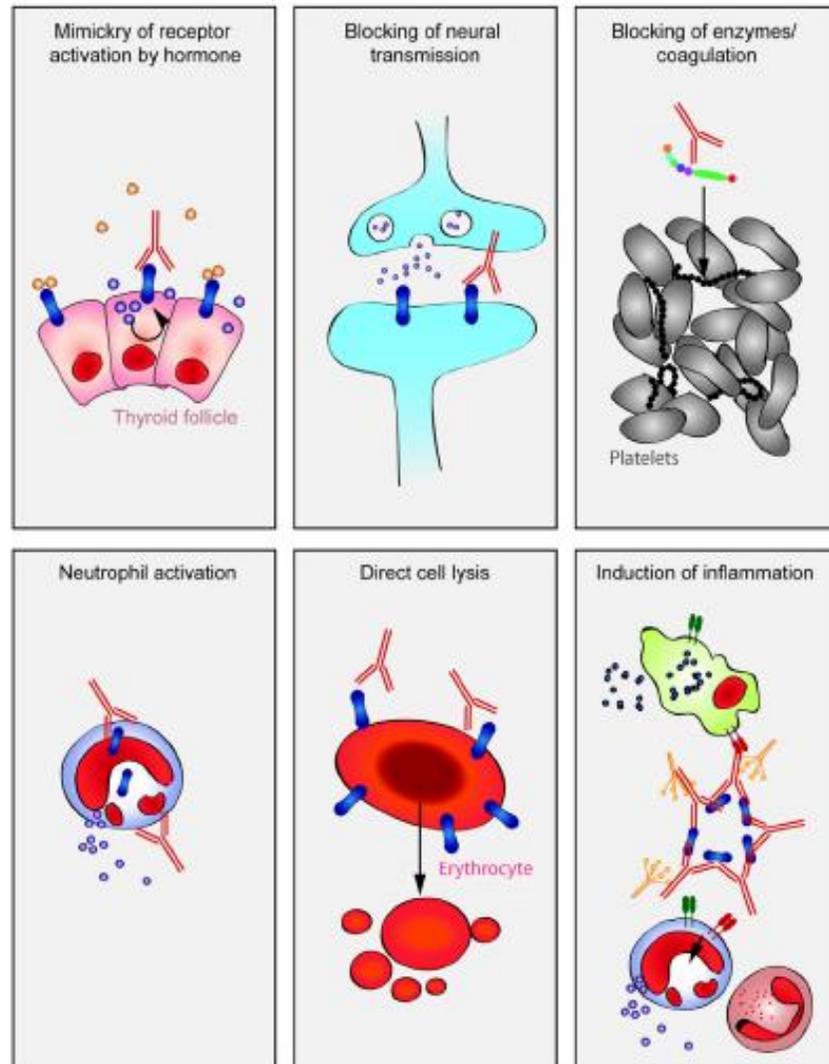
- Estimular a atividade do receptor
- Inibir a ligação do ligante ao seu receptor

### 1.2. OPSONIZAÇÃO E FAGOCITOSE

- Anticorpos ou via sistema complemento

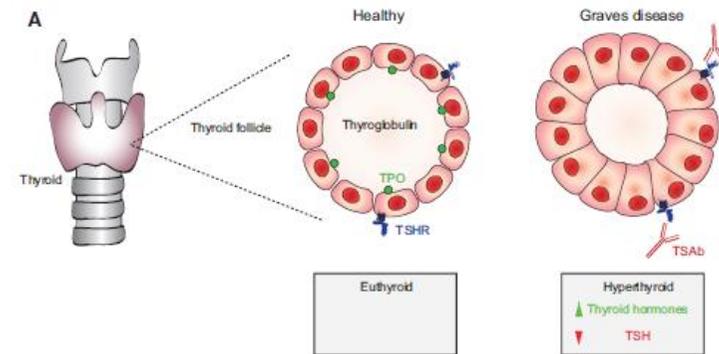
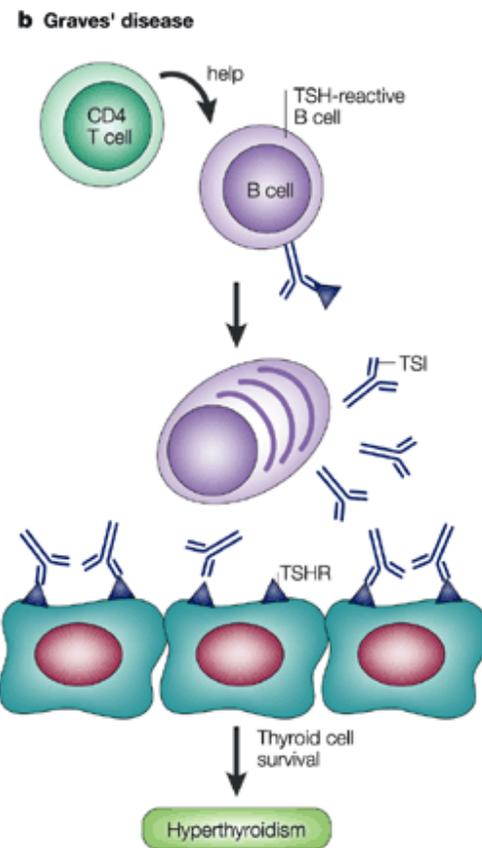
### 1.3. INFLAMAÇÃO

- Migração e ativação de leucócitos



# DOENÇAS MEDIADAS POR ANTICORPOS (Tipo II): Doença de graves (Hipertireoidismo)

Doença	Antígeno-alvo	Mecanismos de doença	Manifestações clínico-patológicas
Doença de Graves	Receptores do hormônio estimulador da Tireóide (TSH)	<b>Auto-anticorpos estimuladores</b>	Hipertireoidismo (produção aumentada) Fraqueza, insônia, perda de peso, sudorese Bócio e oftalmopatia



**Bócio**

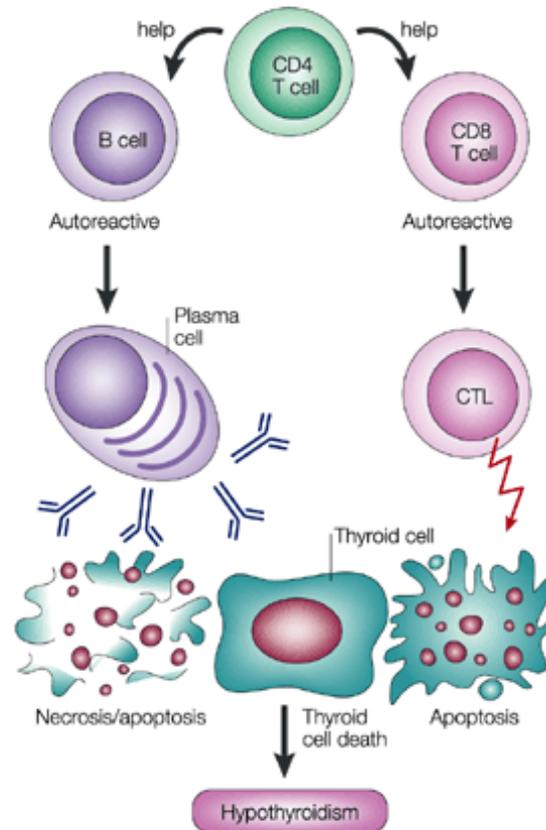


**Exoftalmia**

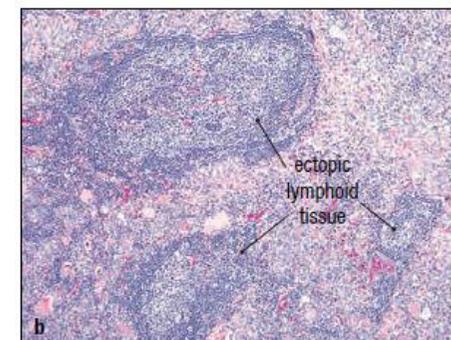
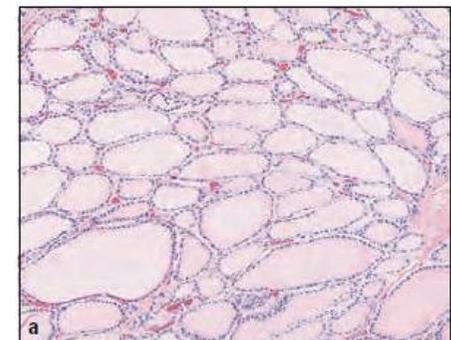
# DOENÇAS MEDIADAS POR ANTICORPOS (Tipo II): Tireoidite de Hashimoto (Hipotireoidismo)

Doença	Antígeno-alvo	Mecanismos de doença	Manifestações clínico-patológicas
Tireoidite de Hashimoto	Tireoglobulina (TG) Peroxidase da tireóide (TPO)	<b>Auto-anticorpos</b> <b>Células T CD8</b>	Hipotiroidismo (produção reduzida) Hipotonia muscular Sonolência e bradicardia

**a** Hashimoto's thyroiditis



**ANTICORPOS  
FIXADORES DE  
COMPLEMENTO:  
Citotoxicidade  
mediada pelo MAC**

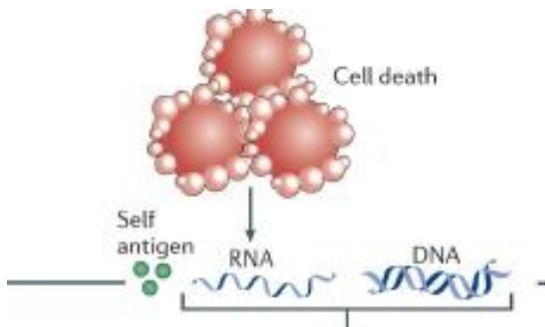
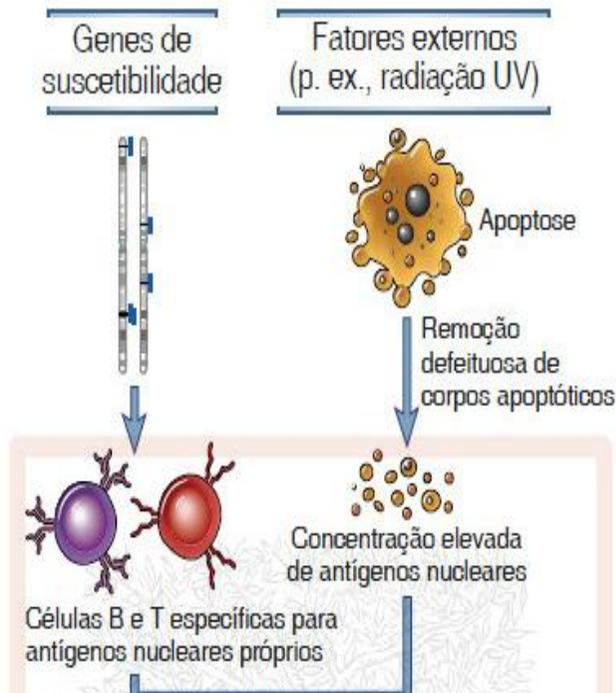


# CLASSIFICAÇÃO DAS DAI

Tipo de Hipersensibilidade	Mecanismos Immunopatológicos	Mecanismos de Lesão Tecidual e de Doença
Imediata: tipo I	Anticorpo IgE; células T <sub>H</sub> 2	Mastócitos, eosinófilos e seus mediadores (aminas vasoativas, mediadores lipídicos, citocinas)
Mediada por anticorpo: tipo II	Anticorpos IgM, IgG contra antígenos de superfície celular ou da matriz extracelular	Oponização e fagocitose de células Recrutamento e ativação de leucócitos (neutrófilos, macrófagos) mediados pelo receptor de Fc e pelo complemento Anormalidades nas funções celulares, por exemplo, sinalização do receptor de hormônio, bloqueio do receptor de neurotransmissores
Mediada por imunocomplexo: tipo III	Imunocomplexos de antígenos circulantes e anticorpos IgM ou IgG	Recrutamento e ativação de leucócitos mediados pelo receptor de Fc e pelo complemento
Mediada por célula T: tipo IV	1. Células T CD4+ (células T <sub>H</sub> 1 e T <sub>H</sub> 17) 2. CTLs CD8+	1. Inflamação mediada por citocina 2. Morte direta da célula-alvo, inflamação mediada por citocina

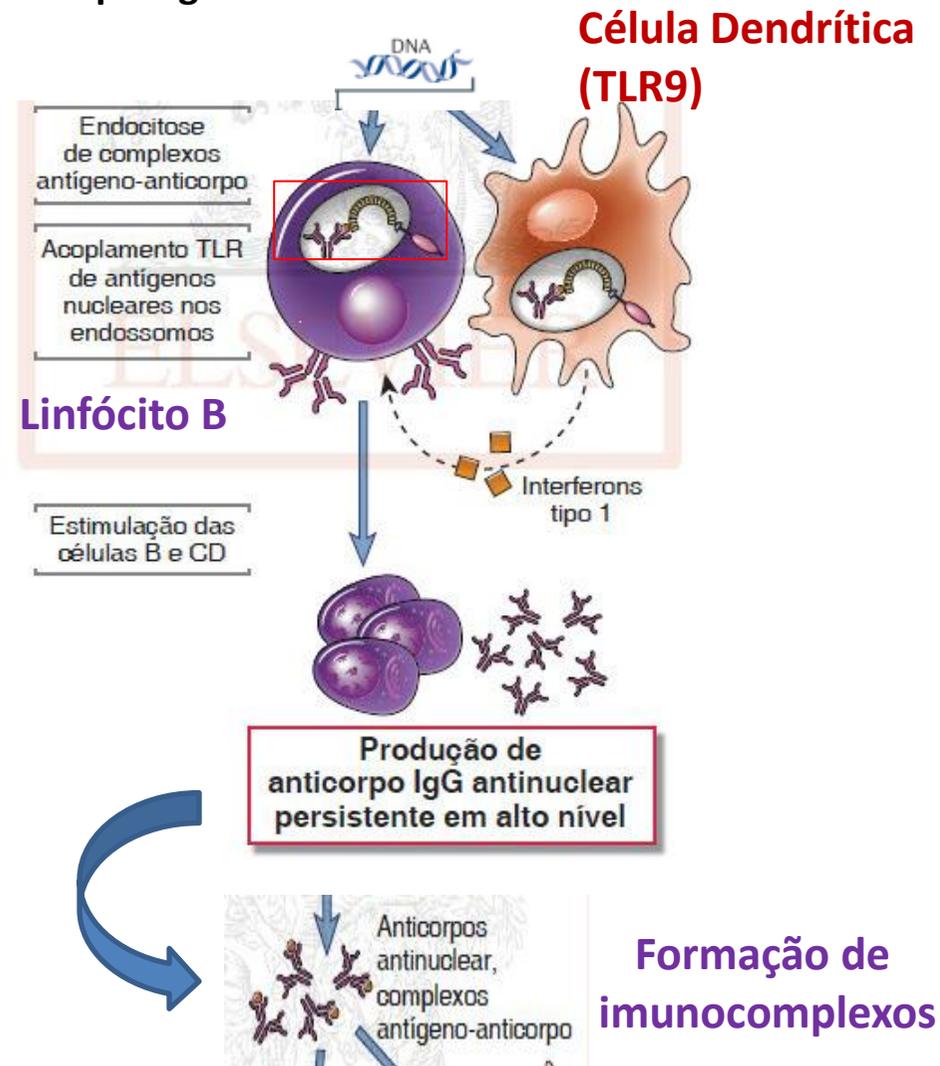
Os diferentes mecanismos imunológicos produzem distúrbios com características clínicas e patológicas distintas.

# DOENÇAS MEDIADAS POR IMUNOCOMPLEXOS (Tipo III): *Lupus eritematoso*

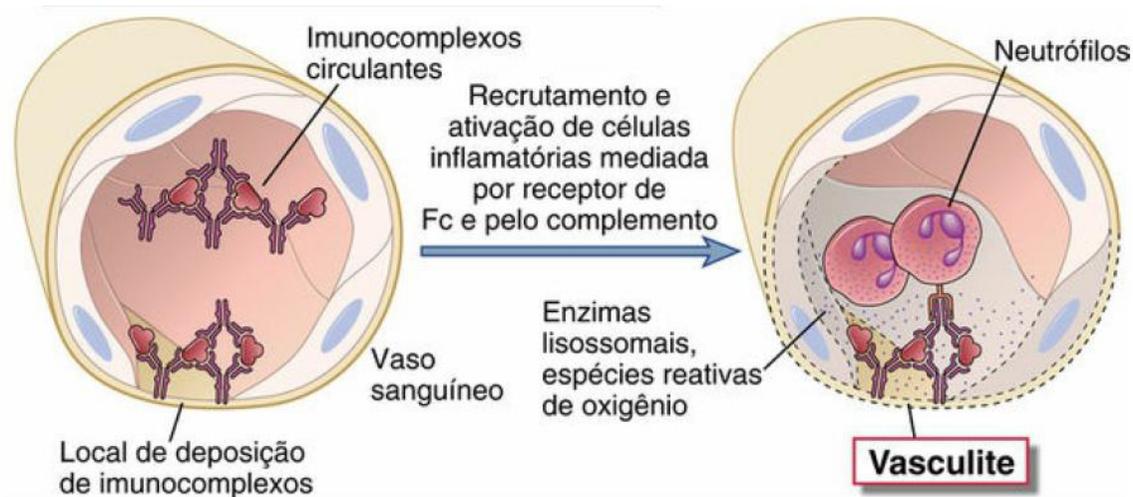


**Auto-antígenos nucleares: DNA, RNA e histonas (extracelular)**

**Reconhecimento via BCR=** internalização de DNA por linfócitos B específicos e produção de auto-anticorpos IgG anti-DNA



# DEPOSIÇÃO E ATIVAÇÃO POR IC



Fagocitose  
frustrada  
(FcyRI)

**Glomerulonefrite**

- 1) Deposição de IC (vasos ou glomérulos renais)
- 2) Migração e ativação de neutrófilos (via FcyRI/IgG)
- 3) Lesão tecidual (enzimas lisossomais e espécies reativas)

# DOENÇAS MEDIADAS POR IMUNOCOMPLEXOS: *Lupus eritematoso*

Doença	Antígeno-alvo	Mecanismos de doença	Manifestações clínico-patológicas
Lupus eritematoso sistêmico (LES)	DNA, RNA e histonas,	Auto-anticorpos Antinucleares	Erupção cutânea, vasculite, artrite e glomerulonefrite

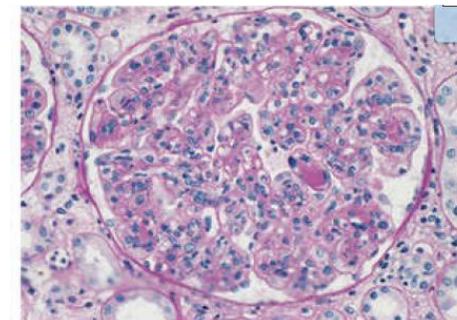
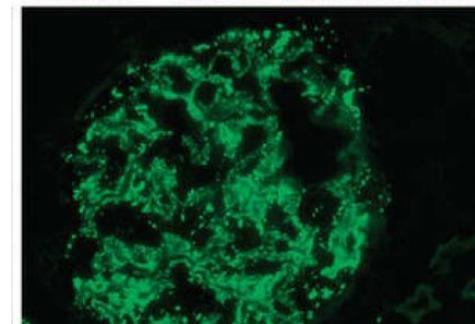


Fig. 29.1 – Lesão em vespertilio.

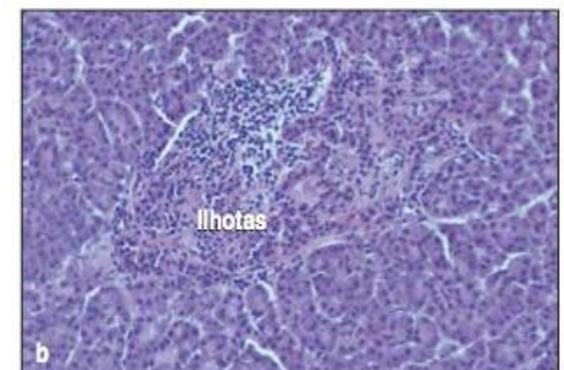
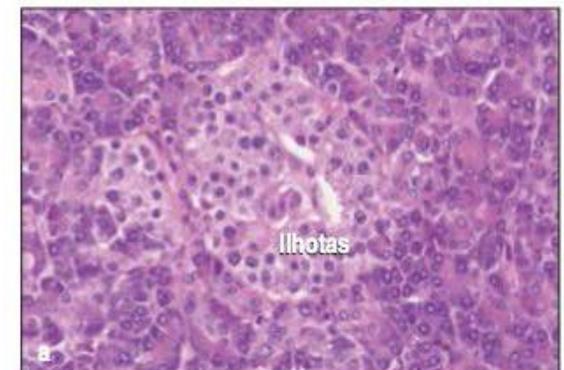
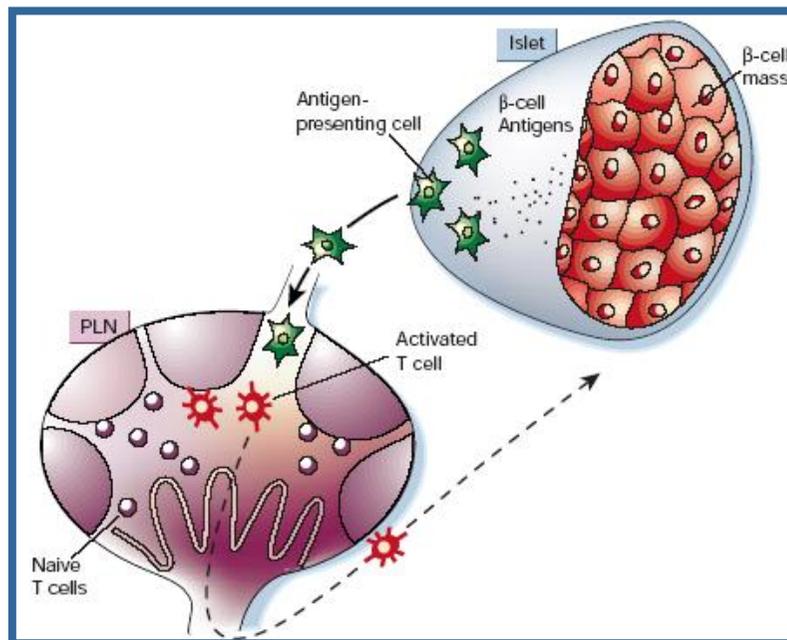
# CLASSIFICAÇÃO DAS DAI

Tipo de Hipersensibilidade	Mecanismos Imunopatológicos	Mecanismos de Lesão Tecidual e de Doença
Imediata: tipo I	Anticorpo IgE; células T <sub>H</sub> 2	Mastócitos, eosinófilos e seus mediadores (aminas vasoativas, mediadores lipídicos, citocinas)
Mediada por anticorpo: tipo II	Anticorpos IgM, IgG contra antígenos de superfície celular ou da matriz extracelular	Oponização e fagocitose de células Recrutamento e ativação de leucócitos (neutrófilos, macrófagos) mediados pelo receptor de Fc e pelo complemento Anormalidades nas funções celulares, por exemplo, sinalização do receptor de hormônio, bloqueio do receptor de neurotransmissores
Mediada por imunocomplexo: tipo III	Imunocomplexos de antígenos circulantes e anticorpos IgM ou IgG	Recrutamento e ativação de leucócitos mediados pelo receptor de Fc e pelo complemento
Mediada por célula T: tipo IV	1. Células T CD4+ (células T <sub>H</sub> 1 e T <sub>H</sub> 17) 2. CTLs CD8+	1. Inflamação mediada por citocina 2. Morte direta da célula-alvo, inflamação mediada por citocina

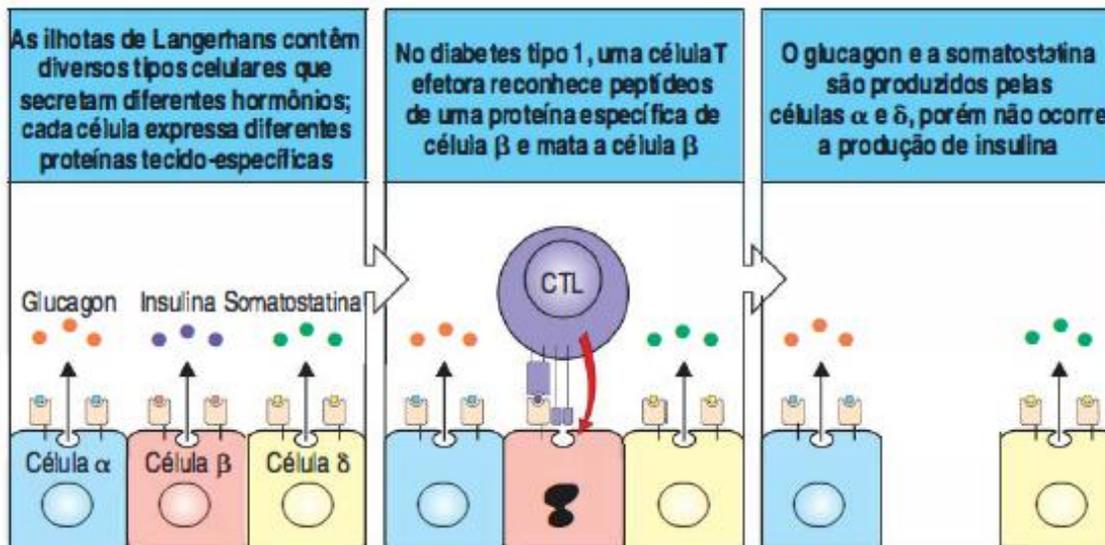
Os diferentes mecanismos imunológicos produzem distúrbios com características clínicas e patológicas distintas.

# DOENÇAS MEDIADAS POR CÉLULAS: *Diabetes do tipo 1*

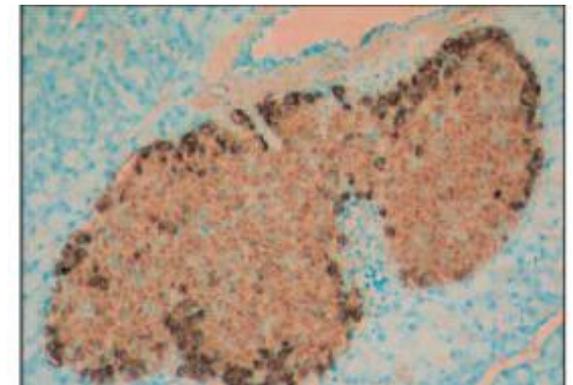
Doença	Antígeno-alvo	Mecanismos de doença	Manifestações clínico-patológicas
Diabetes Mellitus do tipo 1 (DM1)	Auto-antígenos das células beta (insulina)	Células Th1 e CD8 Auto-anticorpos pancreáticos	Hiperglicemia Poliúria (micção aumentada) Polidipsia (sede excessiva)



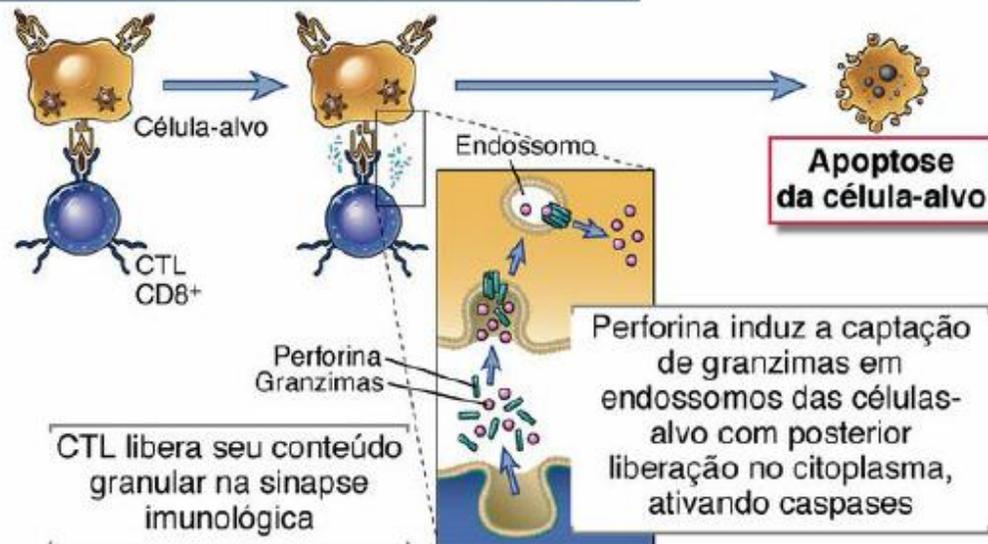
# LINFÓCITOS CD8 CITOTÓXICOS



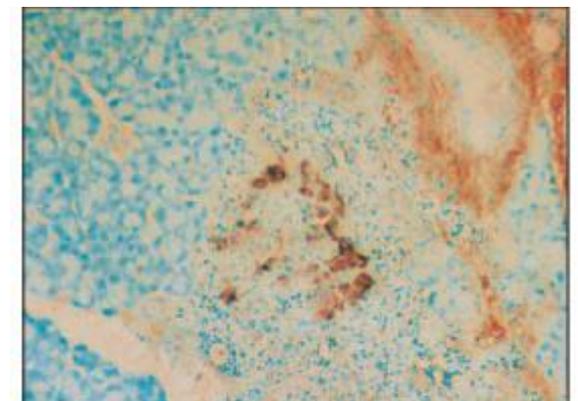
Não-diabético



## A Morte celular mediada por perforina/granzima



Diabético

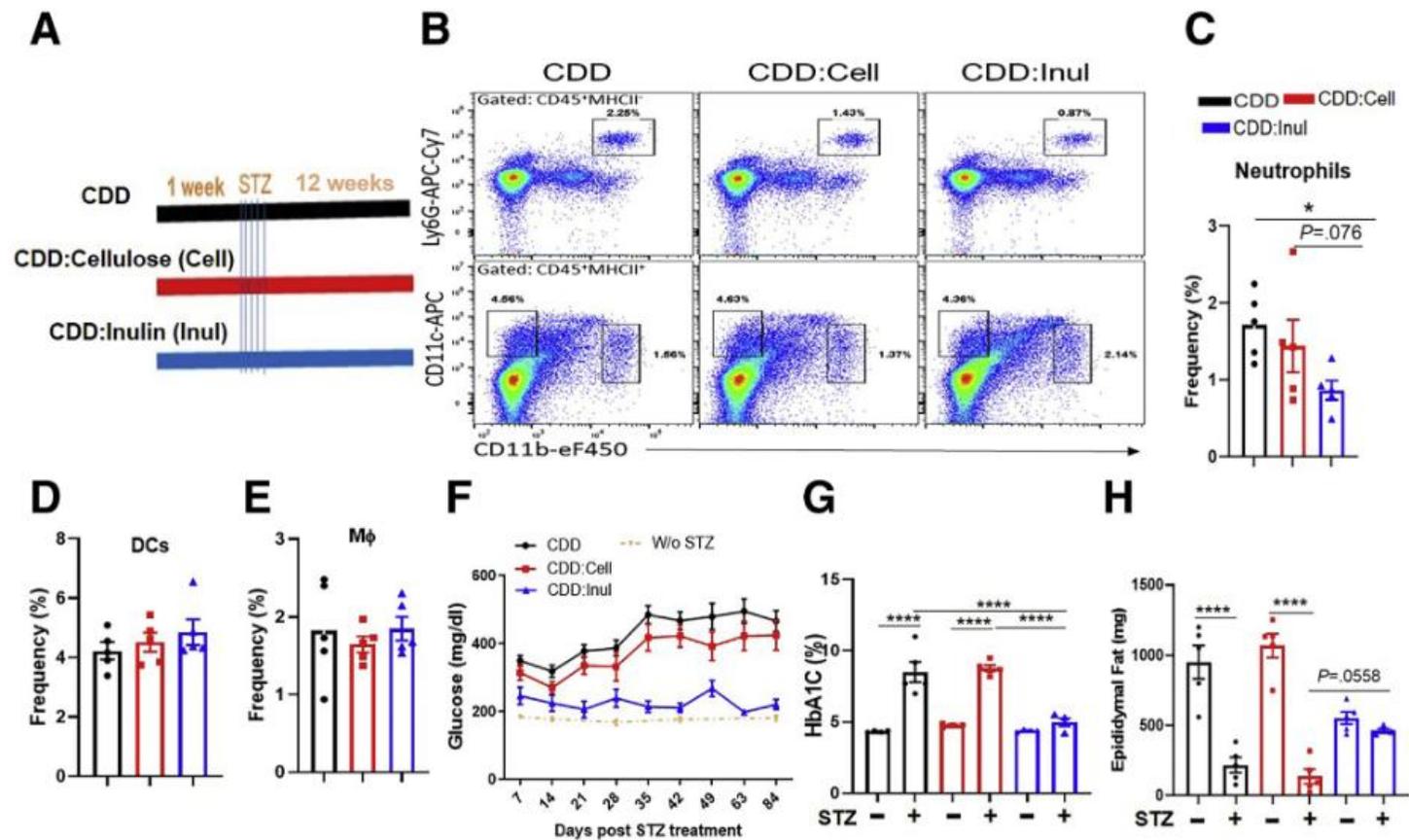


ORIGINAL RESEARCH

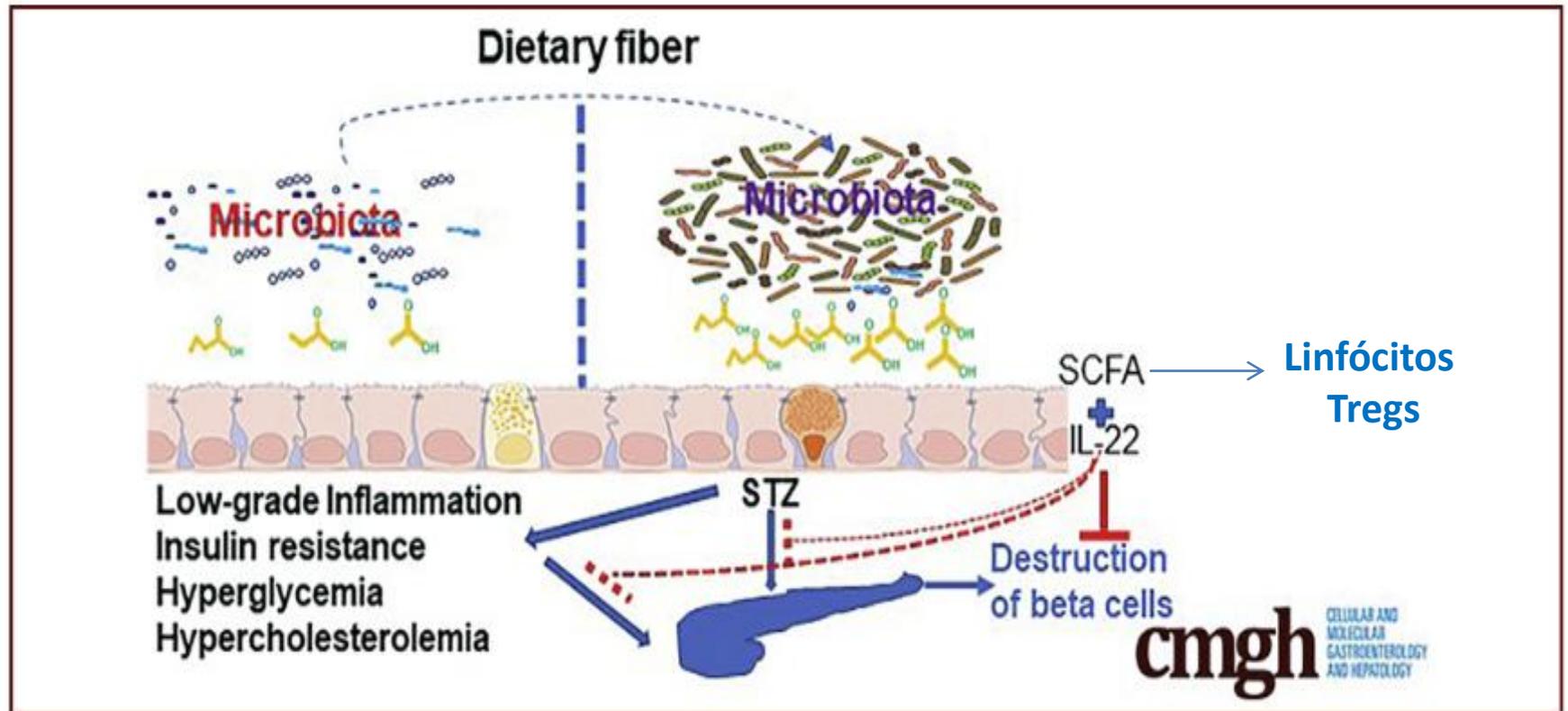
Inulin Fermentable Fiber Ameliorates Type I Diabetes via IL22 and Short-Chain Fatty Acids in Experimental Models



Jun Zou,<sup>1</sup> Lavanya Reddivari,<sup>2</sup> Zhenda Shi,<sup>1</sup> Shiyu Li,<sup>2</sup> Yanling Wang,<sup>1</sup> Alexis Bretin,<sup>1</sup> Vu L. Ngo,<sup>1</sup> Michael Flythe,<sup>3</sup> Michael Pellizzon,<sup>4</sup> Benoit Chassaing,<sup>1,5,6,7</sup> and Andrew T. Gewirtz<sup>1</sup>



# CONCLUSION



# REFERÊNCIAS

- ✓ **Imunologia Celular e Molecular. Abul K. Abbas e Andrew H. Lichtman. 8ª Edição, 2005. Capítulo 15: Tolerância imunológica e Autoimunidade**
- ✓ **Imunobiologia – o sistema imune na saúde e na doença. Charles A. Janeway, Jr, Paul Travers, Mark Walport e Mark J. Shlomchik. 8ª Edição, 2007. Capítulo 15: Autoimunidade e transplantes**