



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

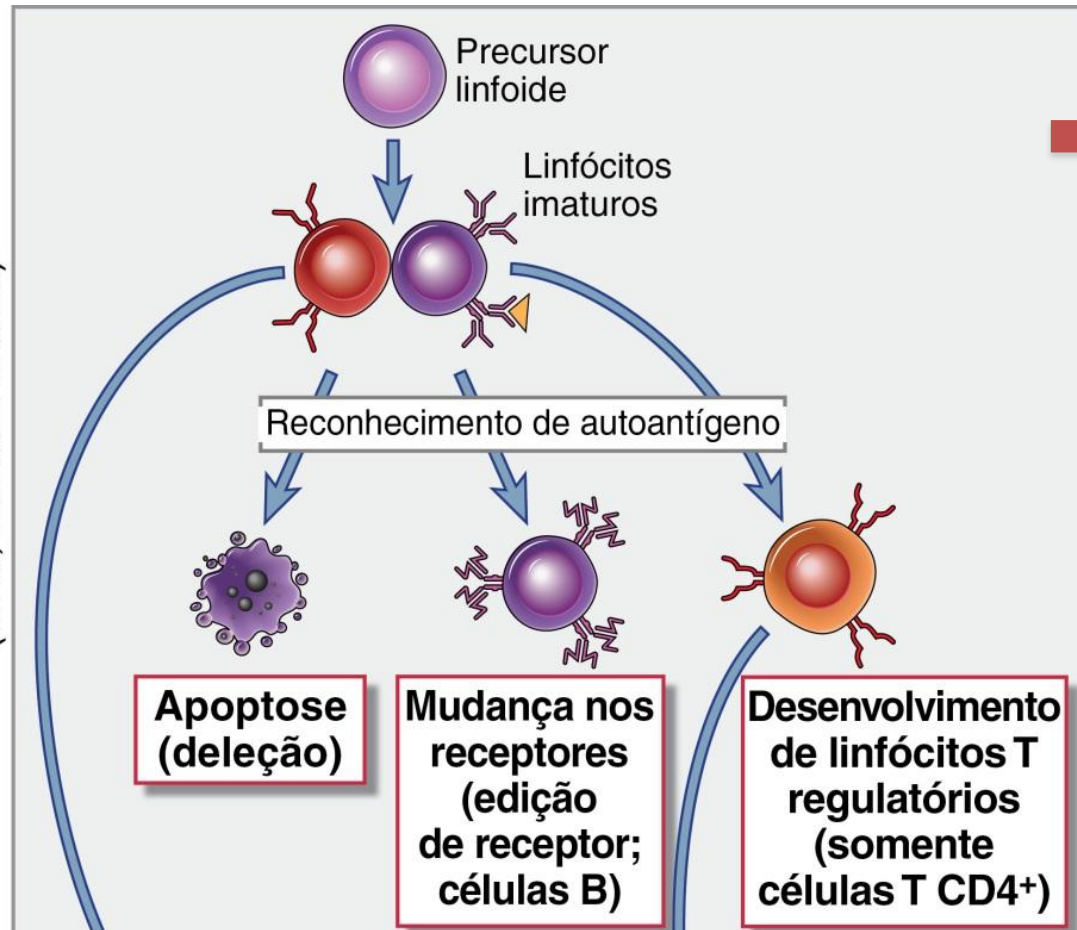


CONCEITOS

- **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.

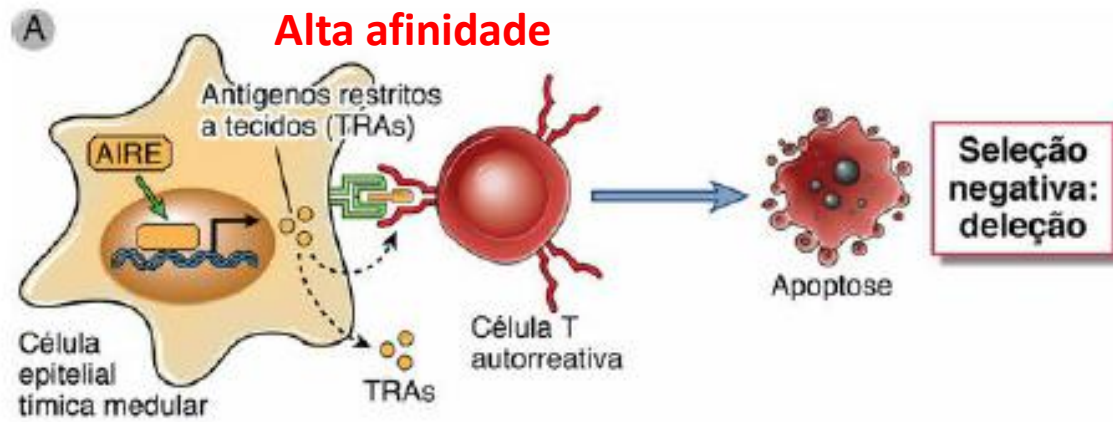
TOLERÂNCIA CENTRAL

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

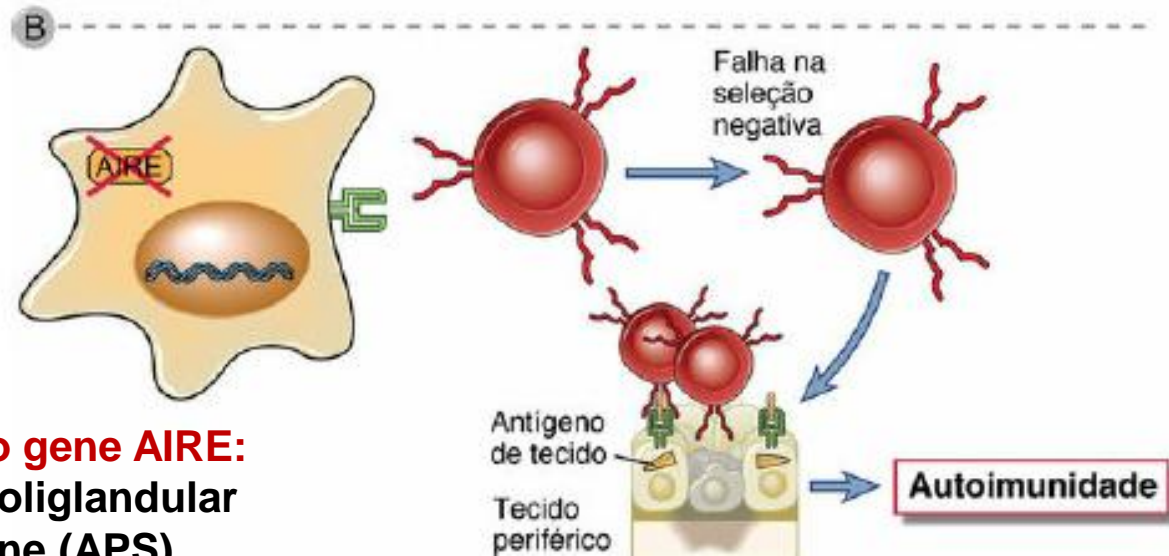


Ocorre durante a
maturação dos
linfócitos B
(**medula óssea**)
e linfócitos T
(**timo**)

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

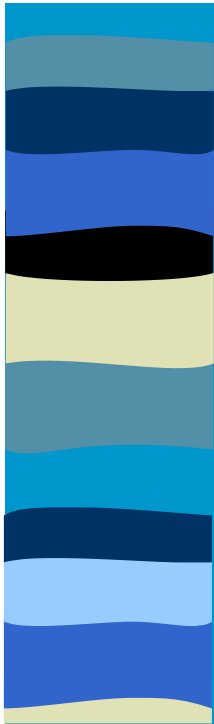


Células epiteliais medulares (mTEC) expressam antígenos restritos a tecidos (TRA) sob o controle da proteína reguladora autoimune (AIRE).



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)

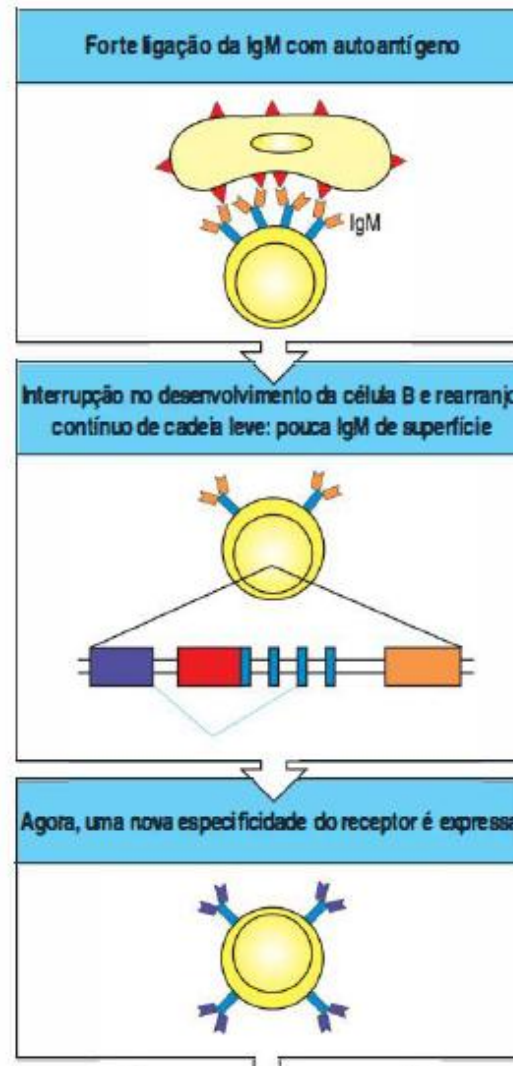


Sinal forte

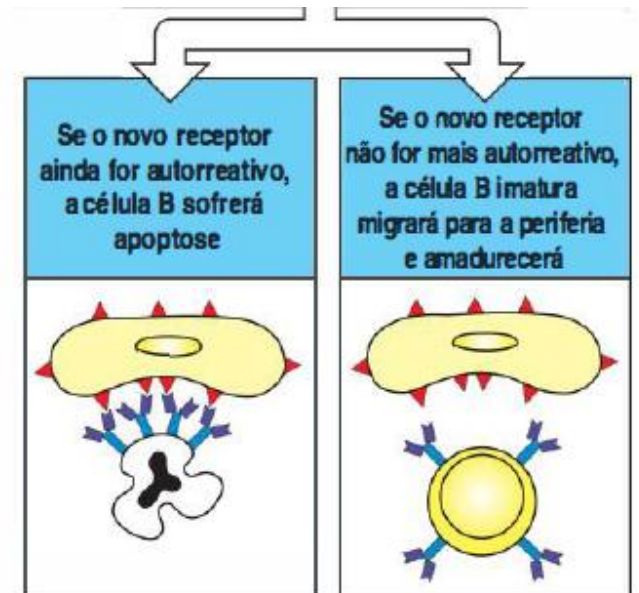


1) Edição clonal

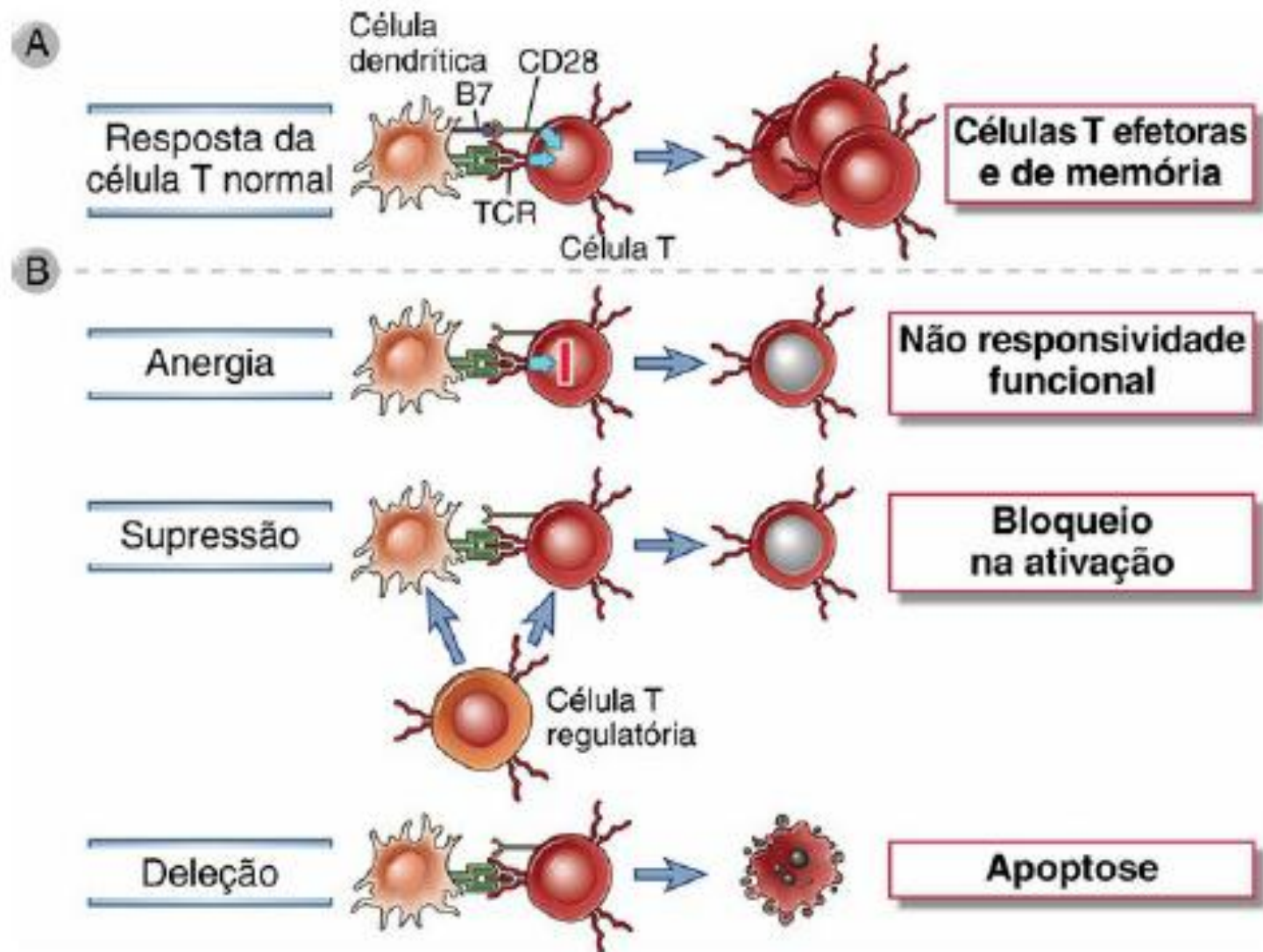
2) Deleção clonal (apoptose)



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



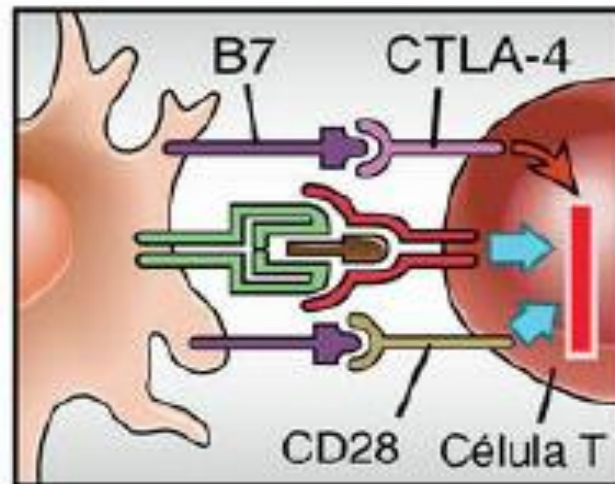
TOLERÂNCIA PERIFÉRICA



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

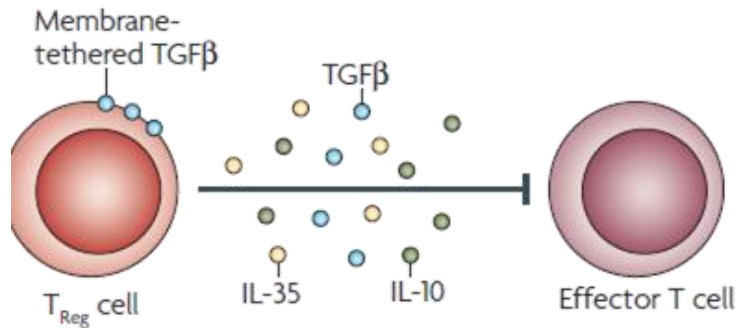


**Bloqueio de sinal:
inibição da ativação
da célula T**

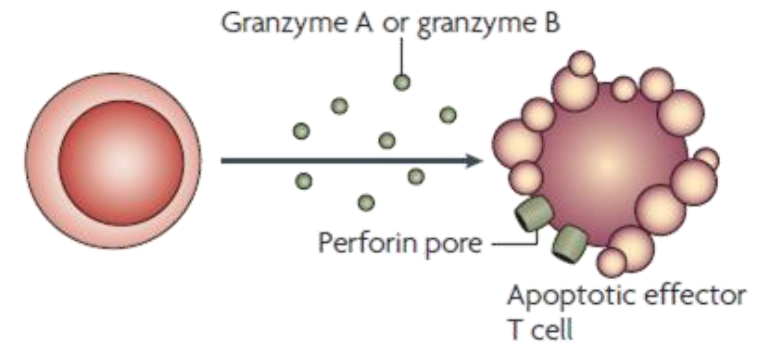
Ligação com o receptor Inibitório CTLA-4: Liga-se as moléculas co-estimuladoras com maior afinidade que CD28 causando inibição

SUPRESSÃO POR LINFÓCITOS Treg

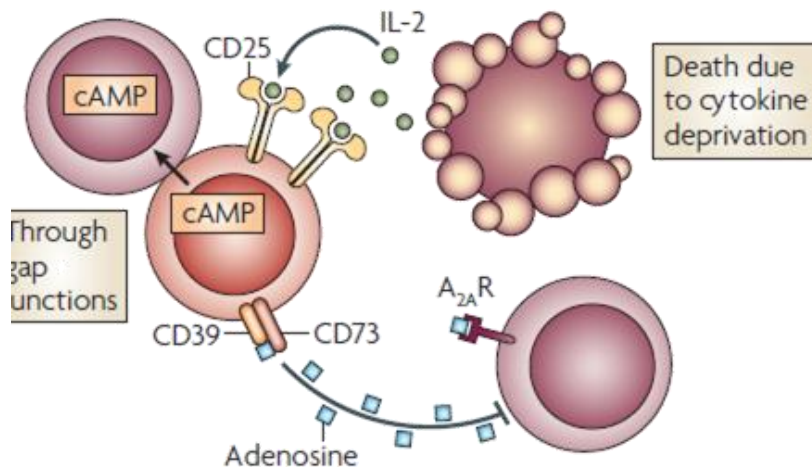
a Inhibitory cytokines



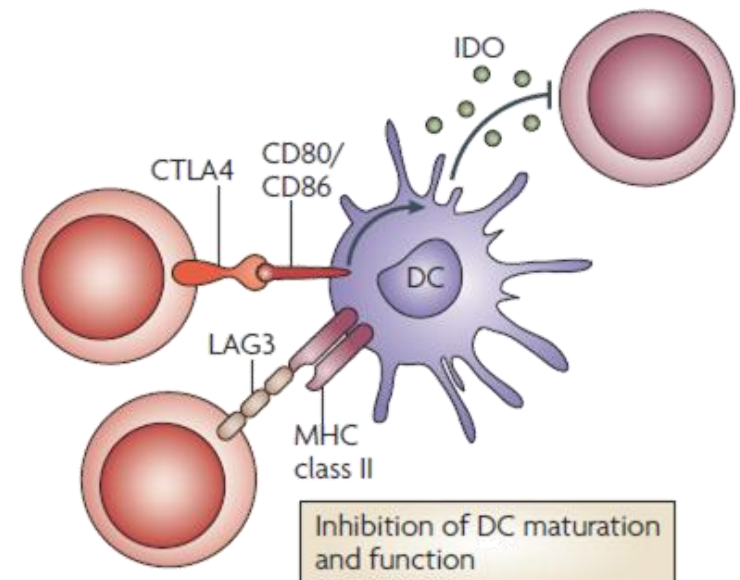
b Cytolysis



c 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))

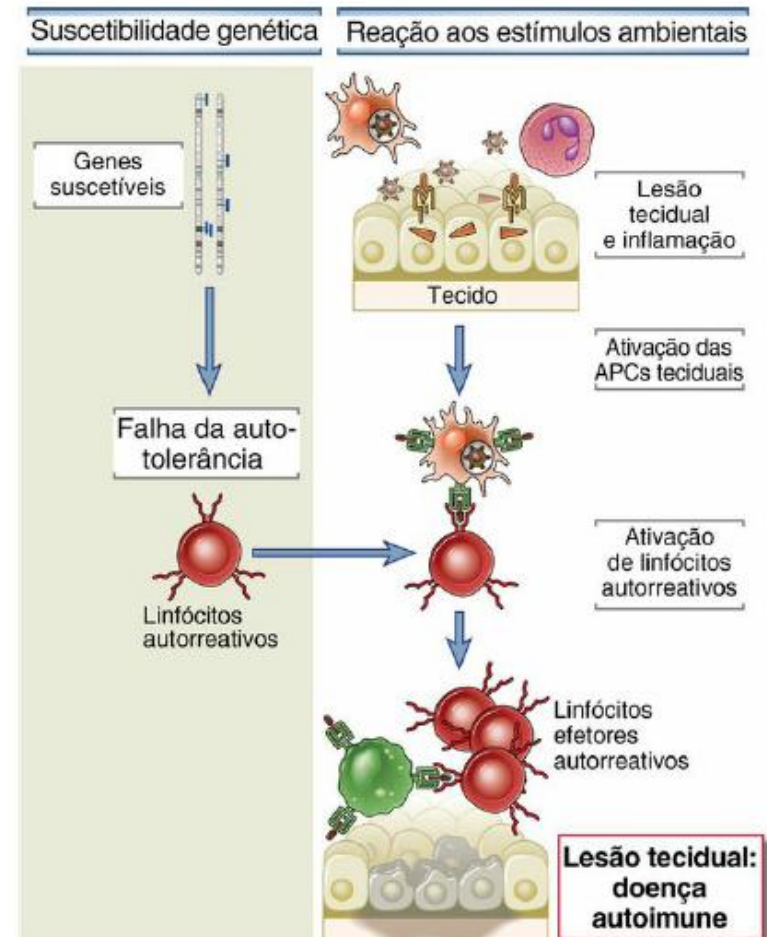
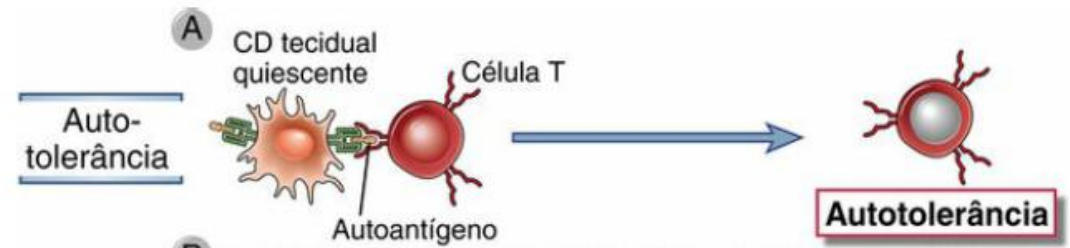
ETIOLOGIA MULTIFATORIAL

Tolerância periférica:

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

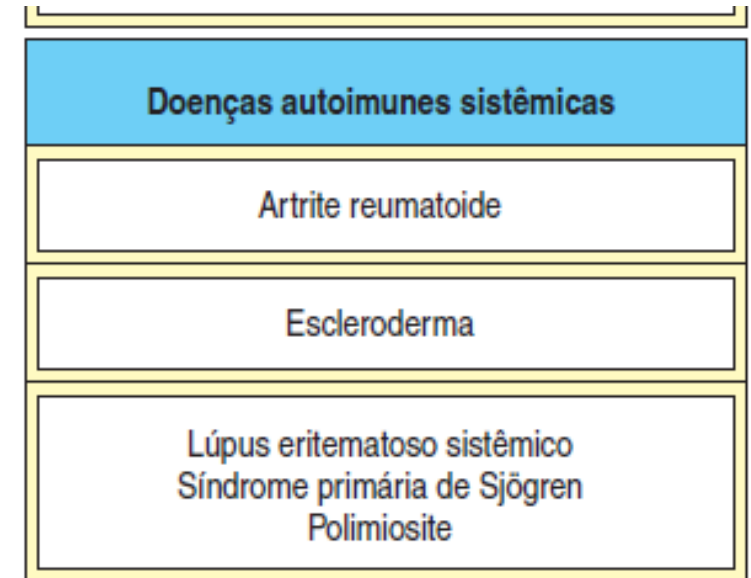
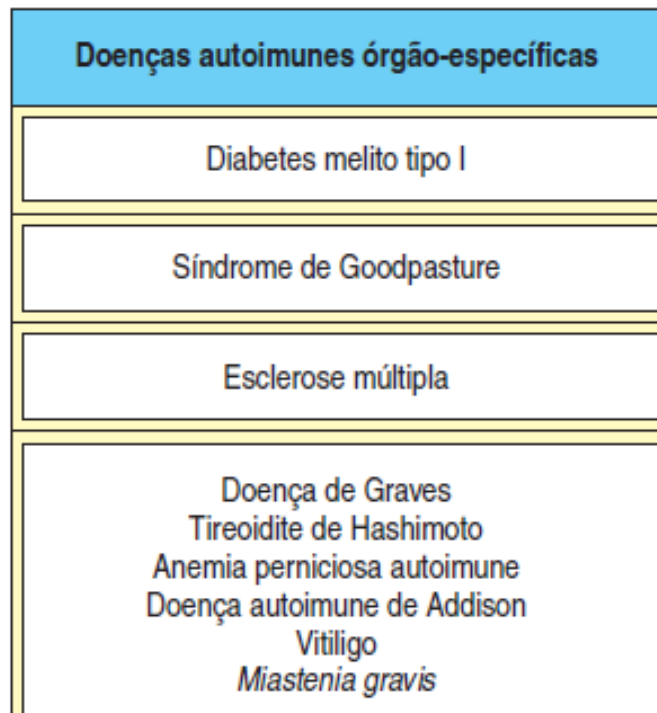
Falha de tolerância periférica:

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

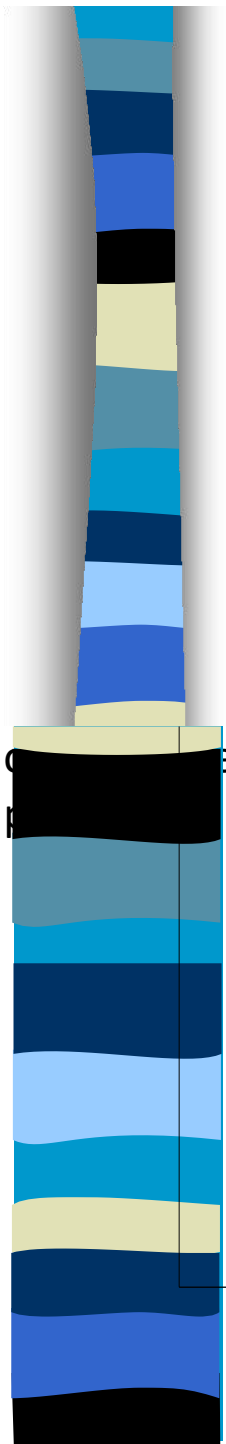


CARACTERÍSTICAS DAS DAI

- **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 _H 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	<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"> 1. Células T CD4+ (células T_H1 e T_H17) 2. CTLs CD8+ 	<ol style="list-style-type: none"> 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.

DAI MEDIADAS POR ANTICORPOS IgG ou IgM

1) Mecanismos efetores:

1.1. FUNÇÕES CELULARES ANORMAIS

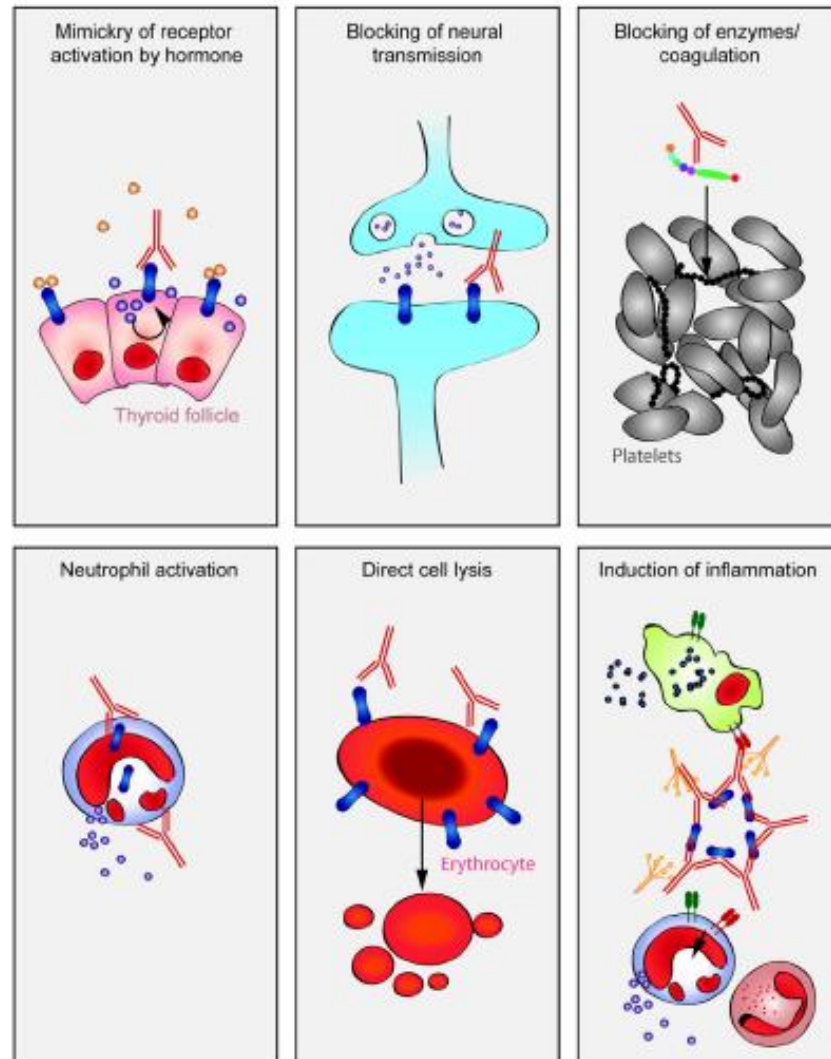
- Estimular a atividade do receptor
- Inibir a ligação do ligante ao seu receptor

1.2. OPSONIZAÇÃO E FAGOCITOSE

- Anticorpos ou via sistema complemento

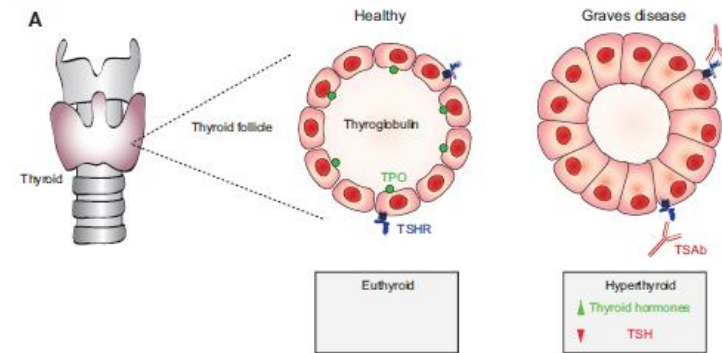
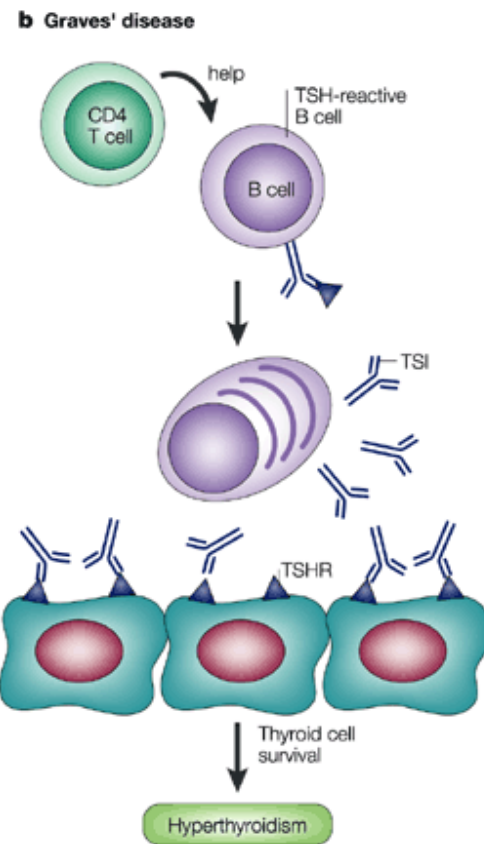
1.3. INFLAMAÇÃO

- 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)	Auto-anticorpos estimuladores	Hipertireoidismo (produção aumentada) Fraqueza, insônia, perda de peso, sudorese Bócio e oftalmopatia



Bócio

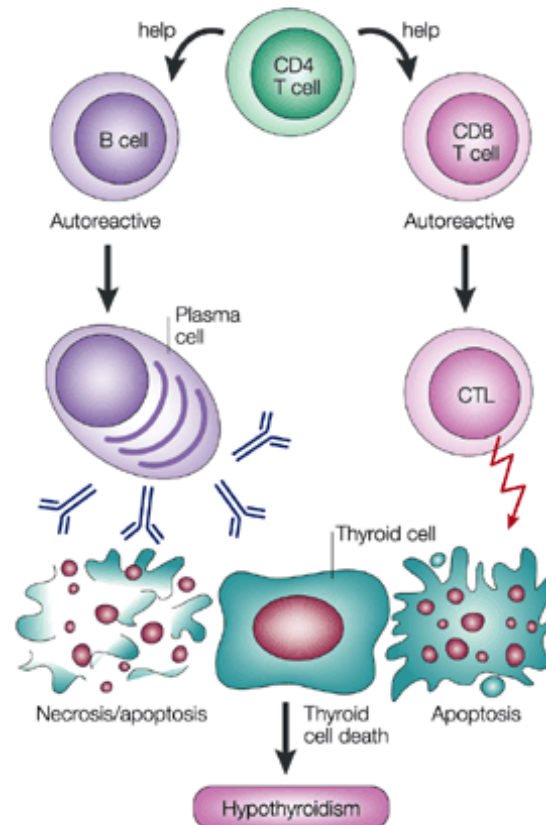


Exoftalmia

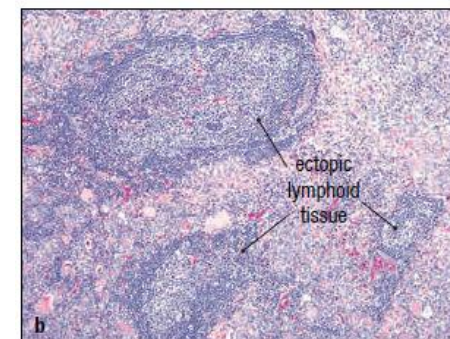
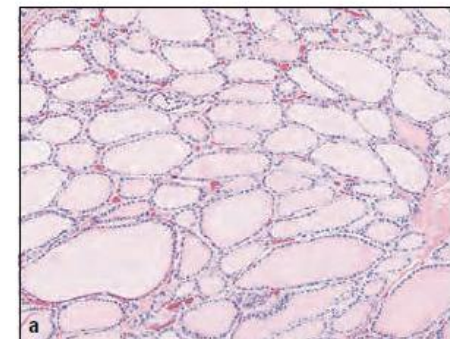
DOENÇAS MEDIADAS POR ANTICORPOS (Tipo II): Tireoidite de Hashimoto (Hipotireoidismo)

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

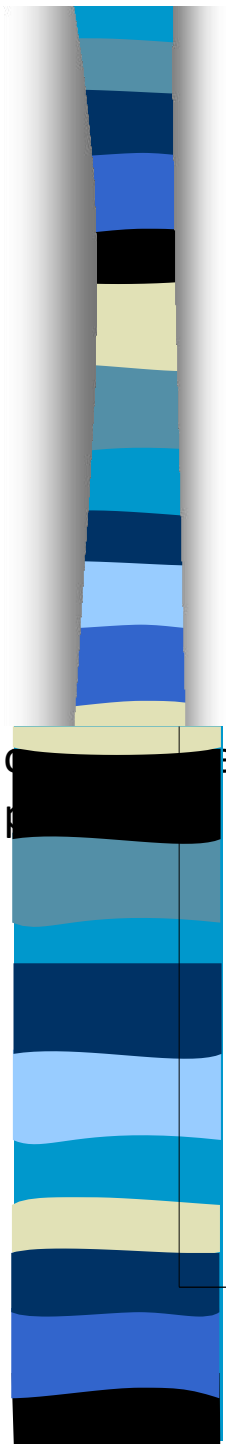
a Hashimoto's thyroiditis



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



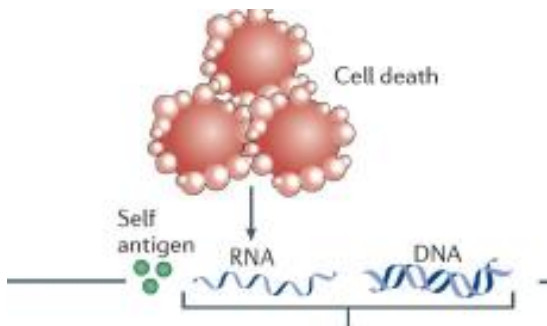
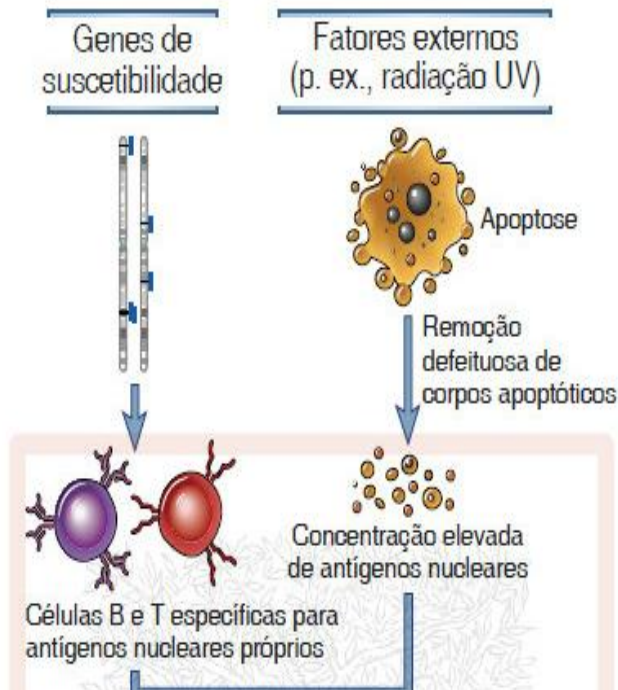
CLASSIFICAÇÃO DAS DAI



Tipo de Hipersensibilidade	Mecanismos Imunopatológicos	Mecanismos de Lesão Tecidual e de Doença
Imediata: tipo I	Anticorpo IgE; células T _H 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 _H 1 e T _H 17) 2. CTLs CD8+	1. Inflamação mediada por citocina 2. Morte direta da célula-alvo, inflamação mediada por citocina

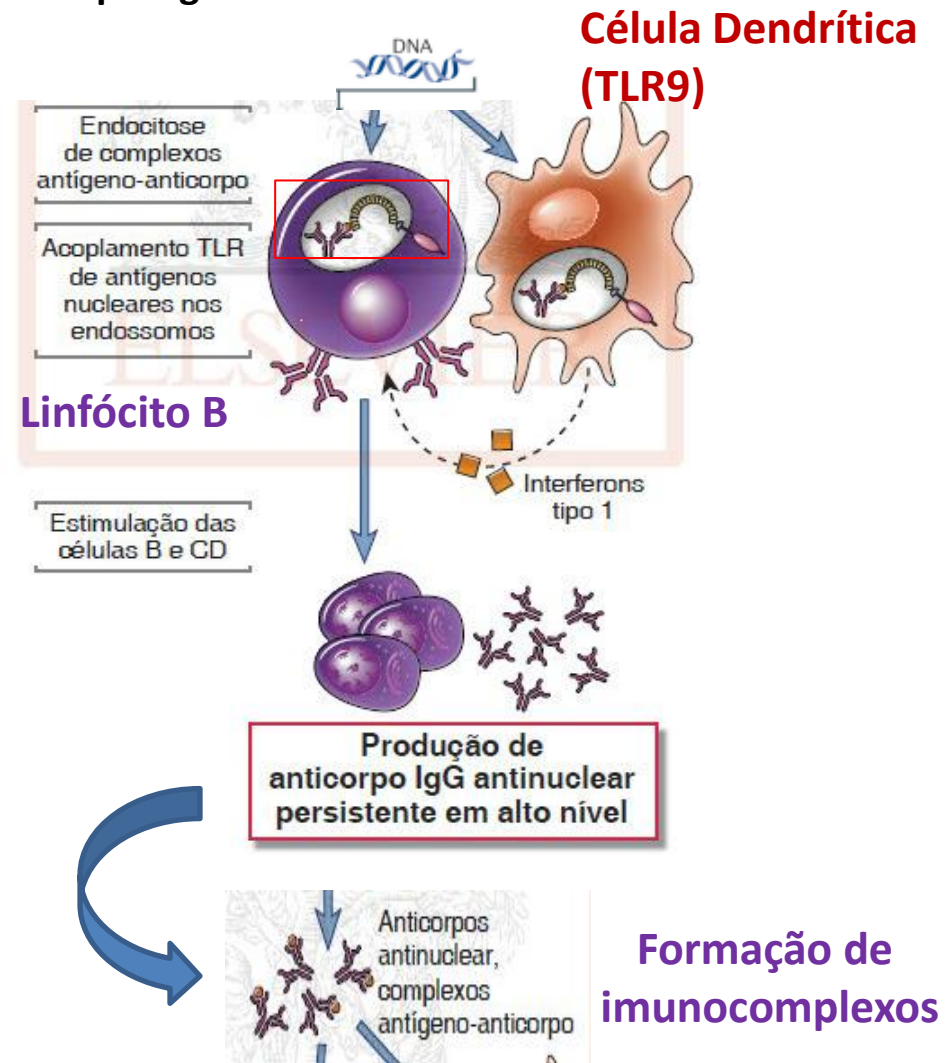
Os diferentes mecanismos imunológicos produzem distúrbios com características clínicas e patológicas distintas.

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

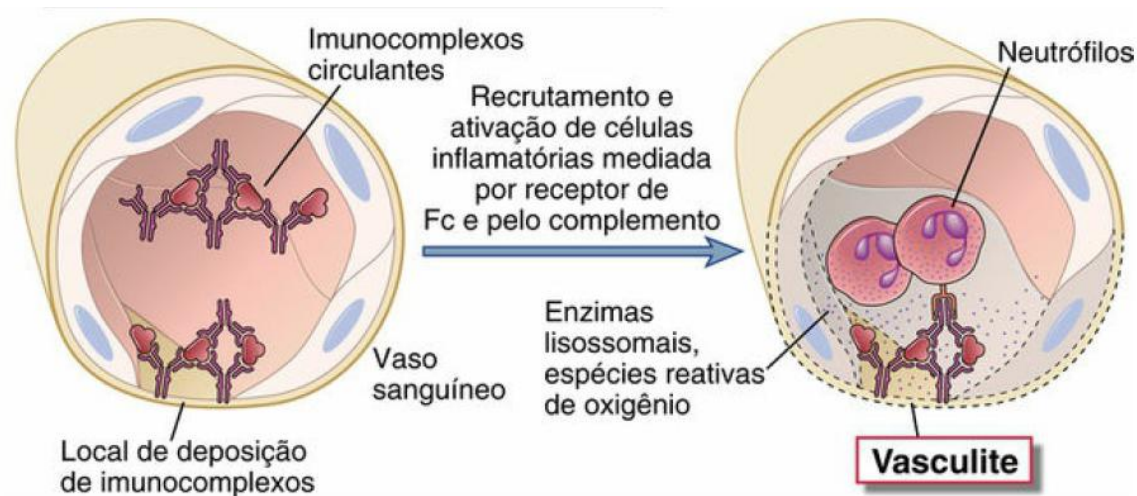


Auto-antígenos nucleares: DNA, RNA e histonas (extracelular)

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

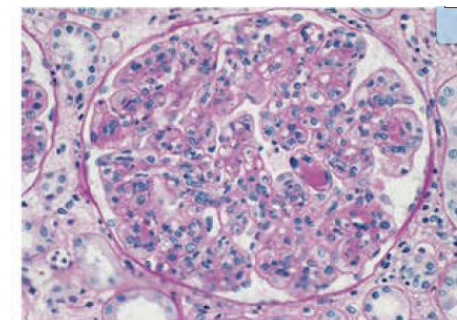
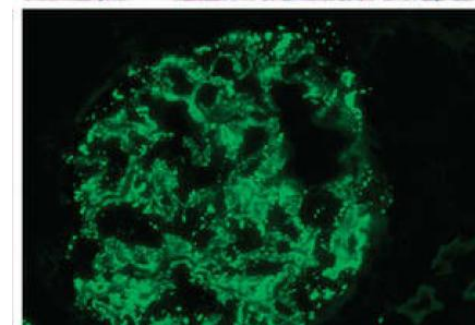


Fig. 29.1 – Lesão em vespertílio.

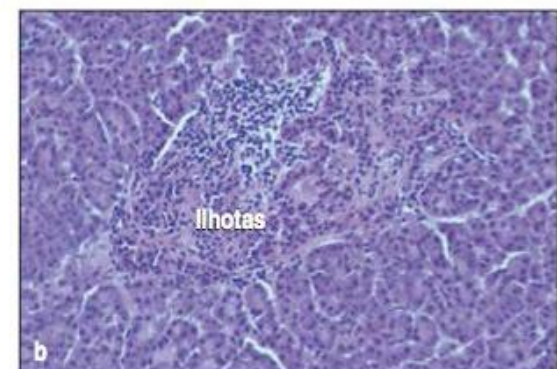
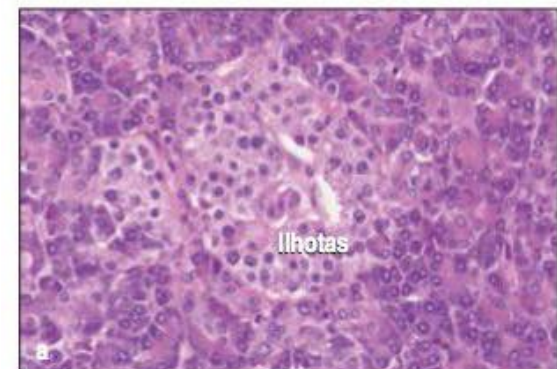
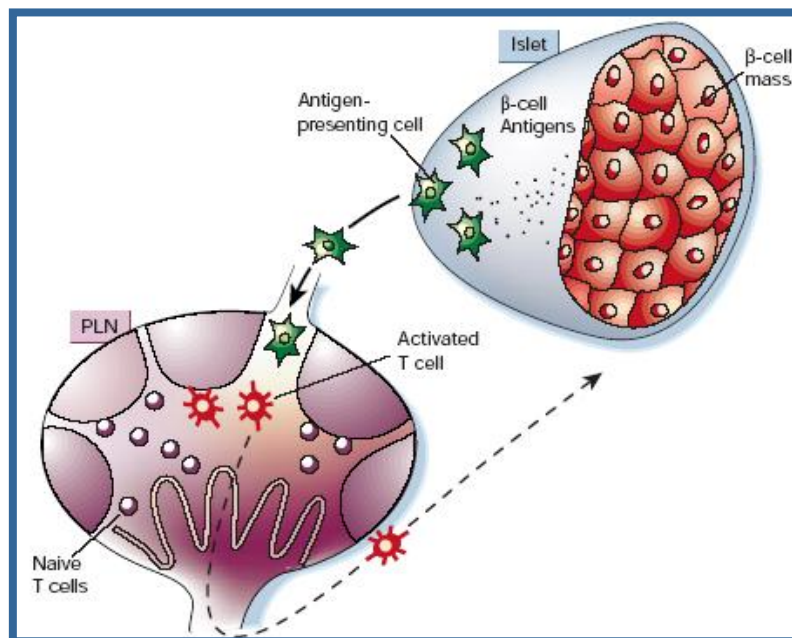
CLASSIFICAÇÃO DAS DAI

Tipo de Hipersensibilidade	Mecanismos Imunopatológicos	Mecanismos de Lesão Tecidual e de Doença
Imediata: tipo I	Anticorpo IgE; células T_H2	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_H1 e T_H17) 2. CTLs CD8+	1. Inflamação mediada por citocina 2. Morte direta da célula-alvo, inflamação mediada por citocina

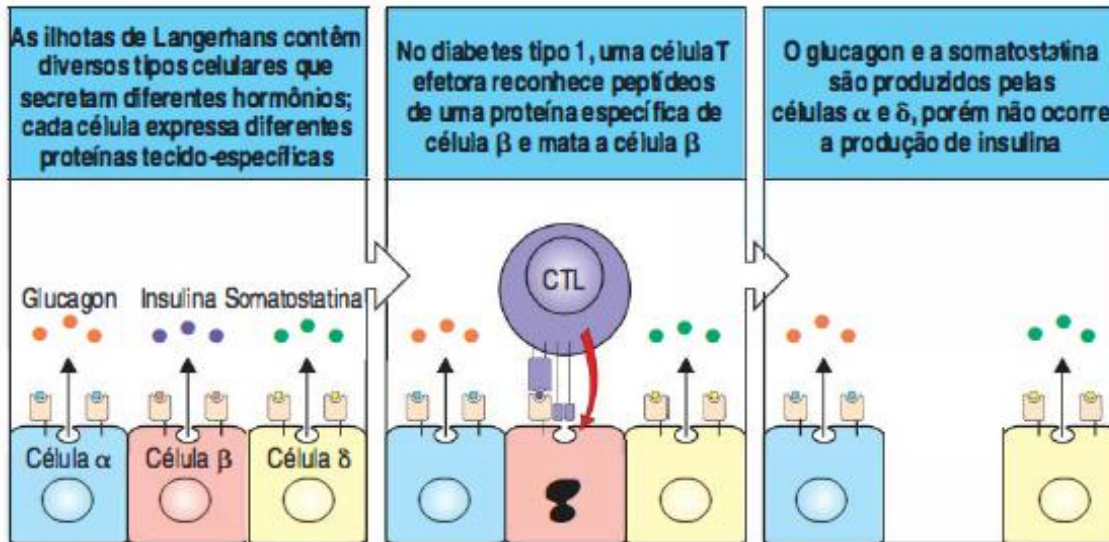
Os diferentes mecanismos imunológicos produzem distúrbios com características clínicas e patológicas distintas.

DOENÇAS MEDIADAS POR CÉLULAS: Diabetes do tipo 1

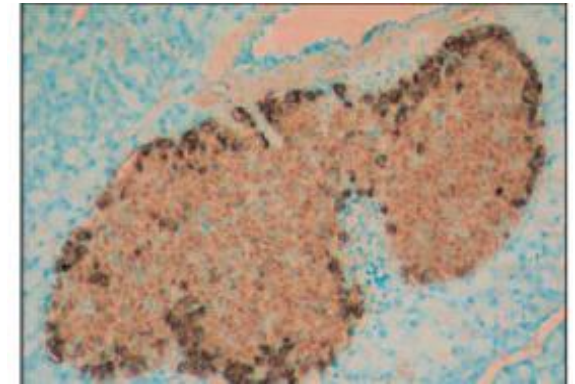
Doença	Antígeno-alvo	Mecanismos de doença	Manifestações clínico-patológicas
Diabetes Mellitus do tipo 1 (DM1)	Auto-antígenos das células beta (insulina)	Células Th1 e CD8 Auto-anticorpos pancreáticos	Hiperglicemia Poliúria (micção aumentada) Polidipsia (sede excessiva)



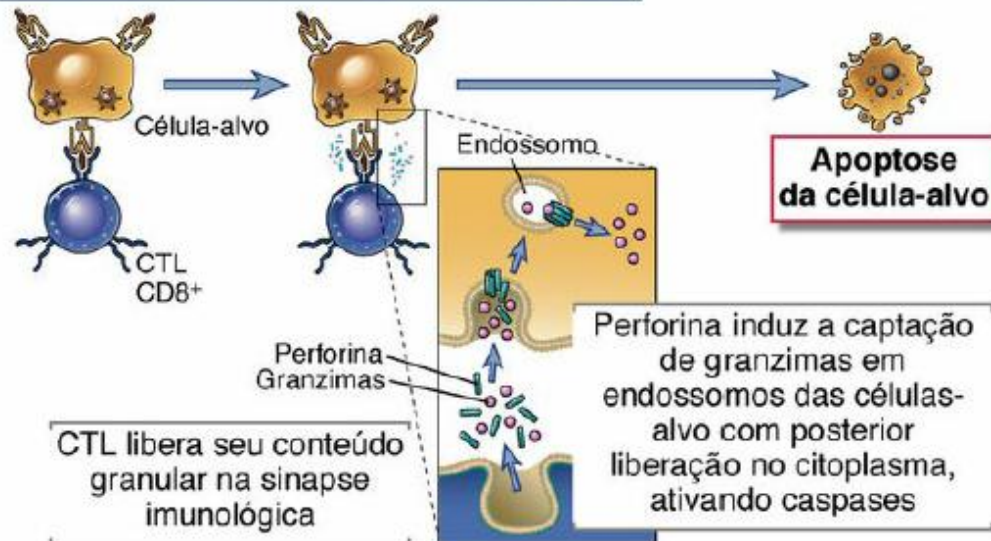
LINFÓCITOS CD8 CITOTÓXICOS



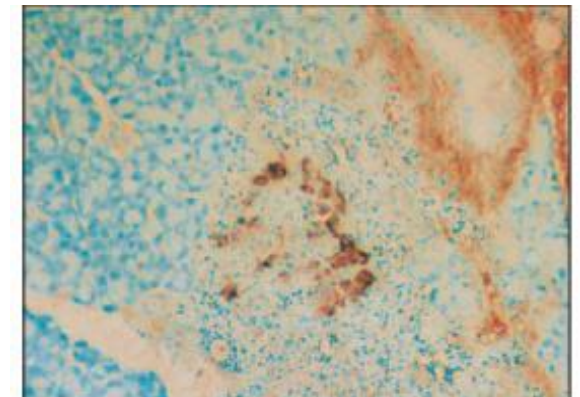
Não-diabético



A Morte celular mediada por perforina/granzima



Diabético

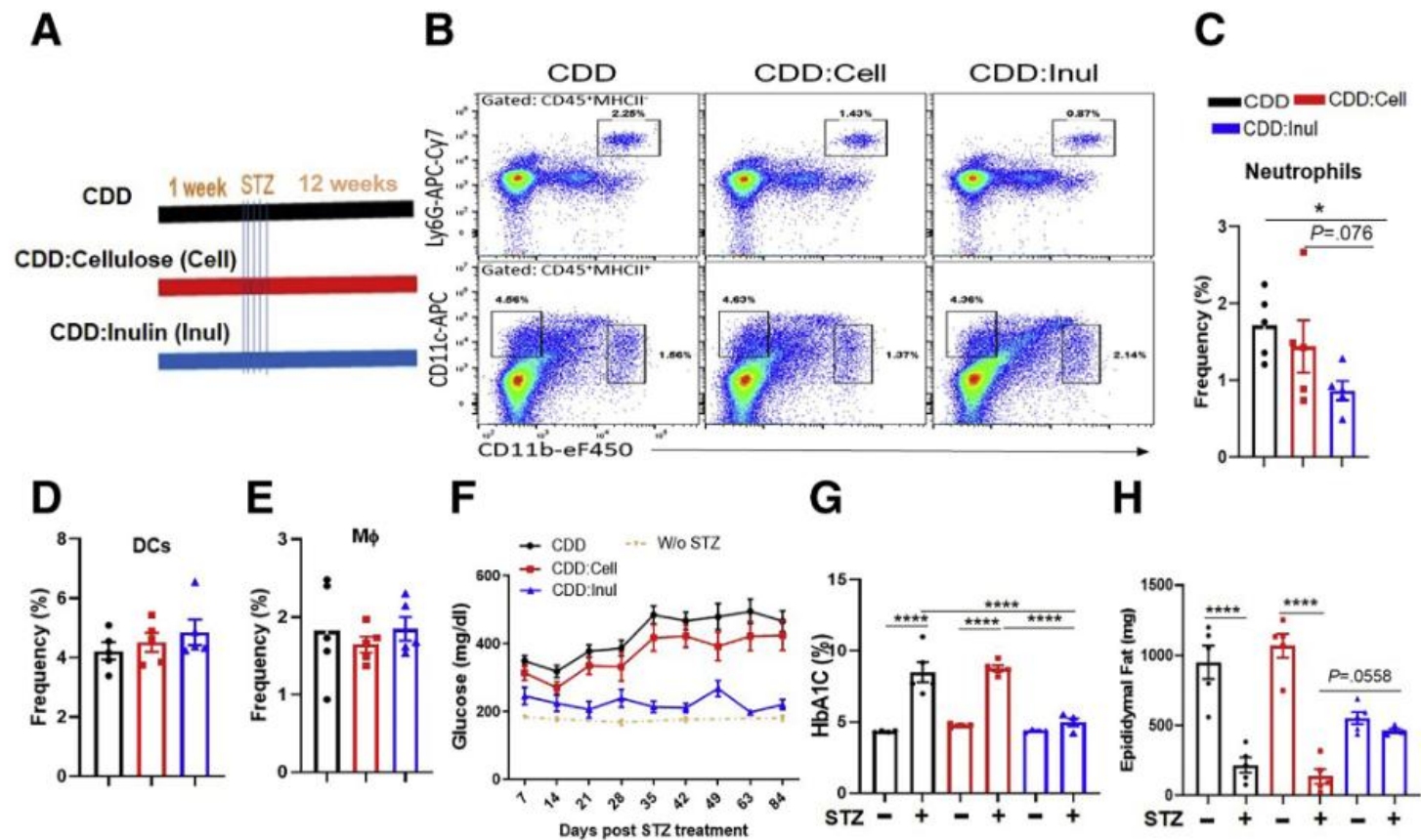


ORIGINAL RESEARCH

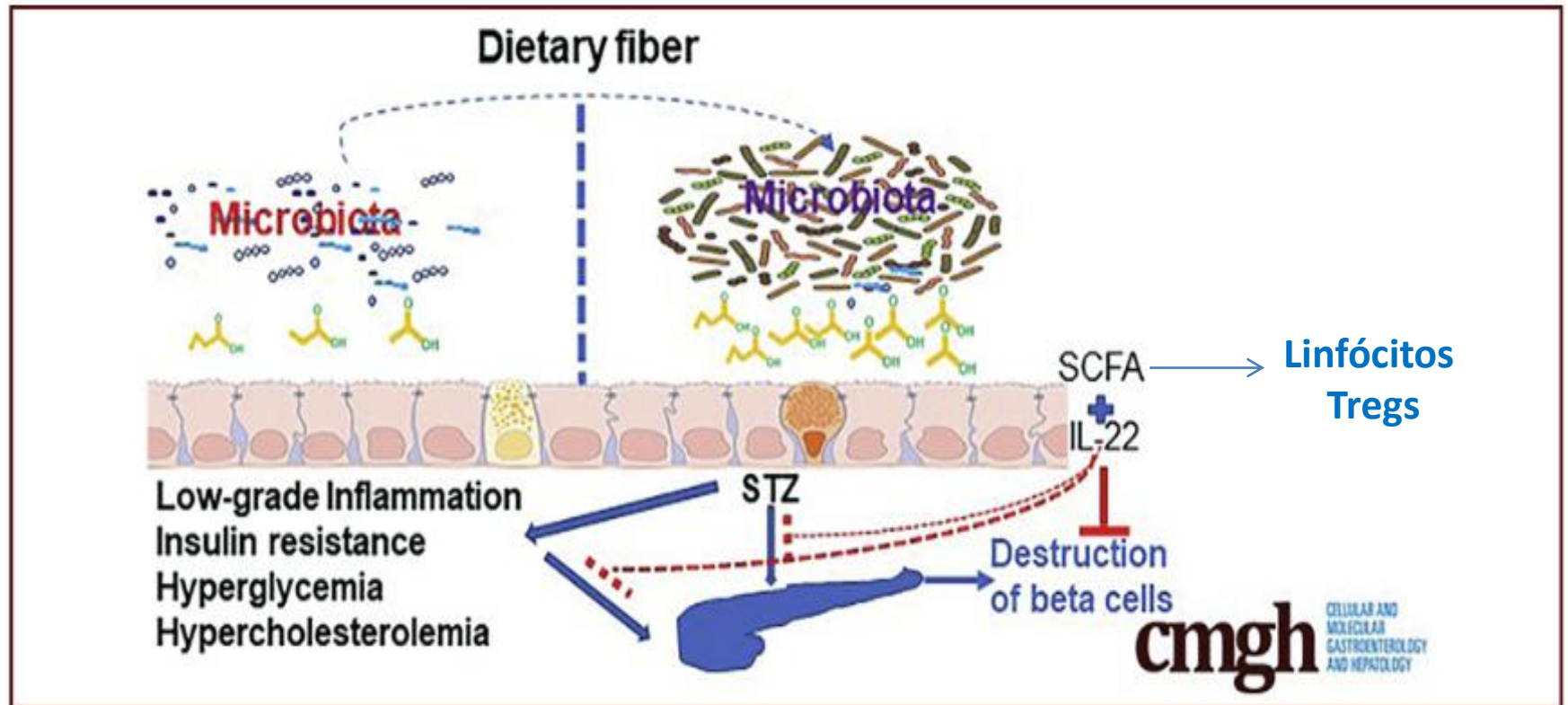
Inulin Fermentable Fiber Ameliorates Type I Diabetes via IL22 and Short-Chain Fatty Acids in Experimental Models



Jun Zou,¹ Lavanya Reddivari,² Zhenda Shi,¹ Shiyu Li,² Yanling Wang,¹ Alexis Bretin,¹ Vu L. Ngo,¹ Michael Flythe,³ Michael Pellizzon,⁴ Benoit Chassaing,^{1,5,6,7} and Andrew T. Gewirtz¹



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**