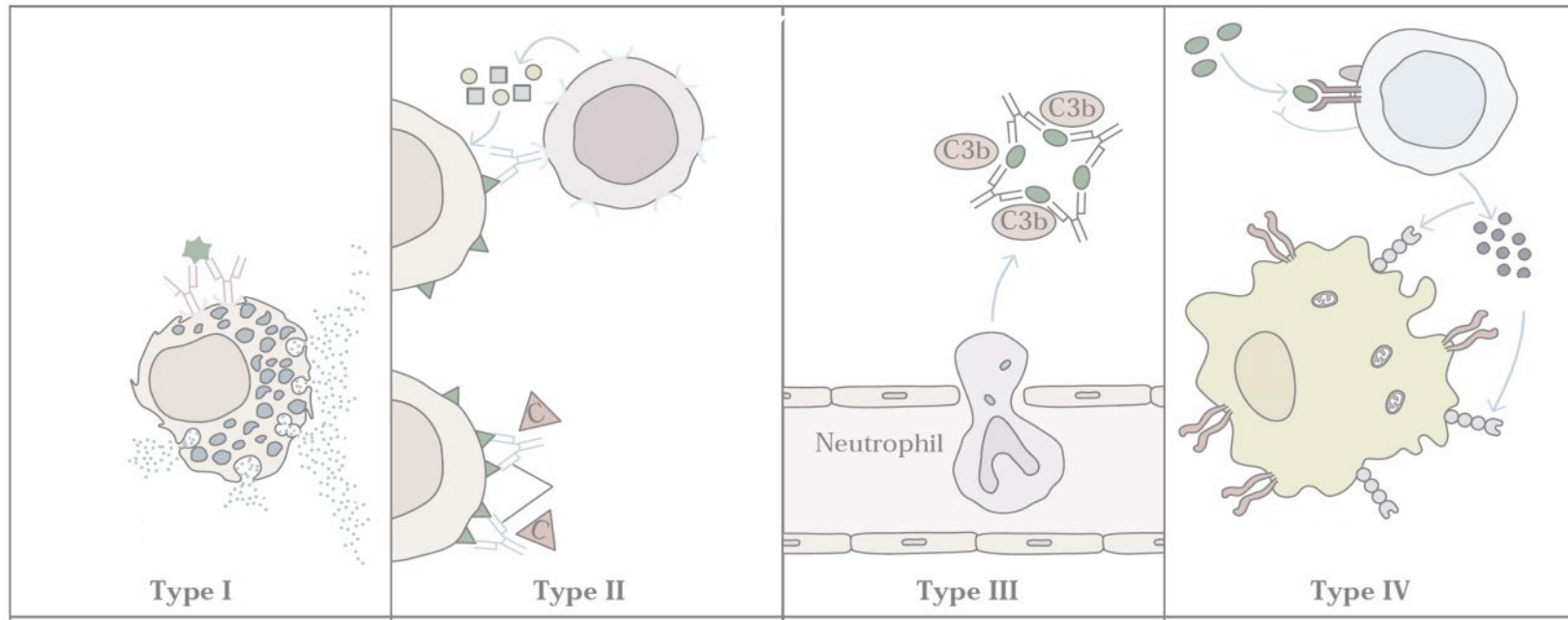


Hipersensibilidades



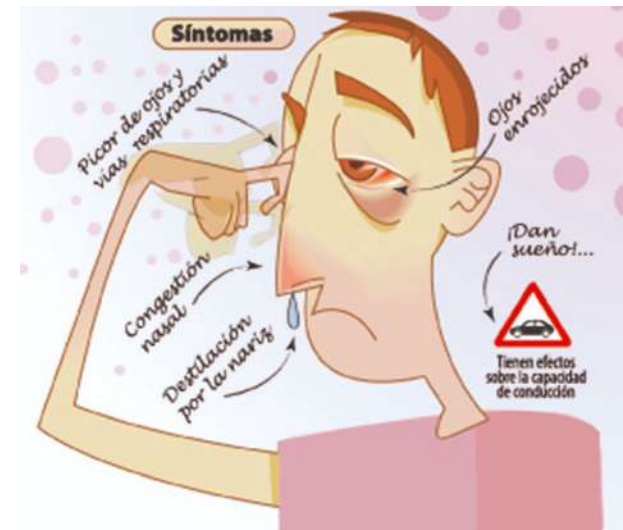
Denise Moraes da Fonseca
BMI0102 - 2025

Tópicos da Aula

- ✓ Conceitos
- ✓ Classificação dos tipos de Reações de Hipersensibilidade
- ✓ Mecanismos efetores da Hipersensibilidade do tipo I
- ✓ Reação imediata e tardia
- ✓ Exemplos de imunopatologias e diagnóstico

Conceito

Reação de Hipersensibilidade:
Resposta imune exagerada contra antígenos e que
envolvem Patologias Complexas



Origem do Antígeno

Antígenos ambientais:
em geral provocam alergias

Antígenos próprios (autoimunidade):
falhas nos mecanismos de autotolerância

Reações contra micro-organismos:
Micro-organismos persistentes ou que causem reações cruzadas (mimetismo molecular)

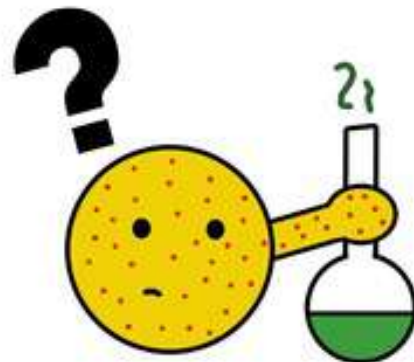
Características Gerais

Não confere proteção, mas um aumento de **resposta inflamatória patológica**

O dano tecidual observado é **imunologicamente mediado**

Necessário primeiro contato com antígeno - **sensibilização**

Gell & Coombs em 1963: **ainda usada apesar de algumas críticas**



Anaphylaxis
Cytotoxic
immune complex
Delayed type 

Existem 4 tipos de reações de hipersensibilidade

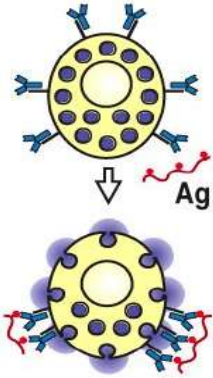
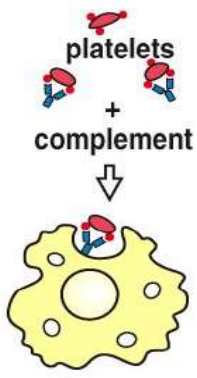
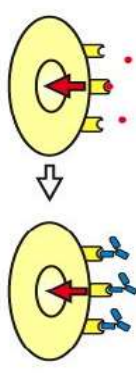
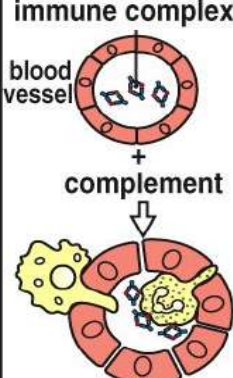
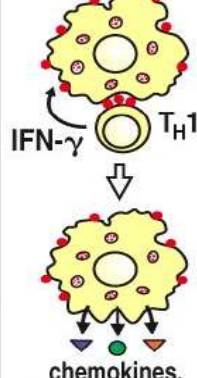
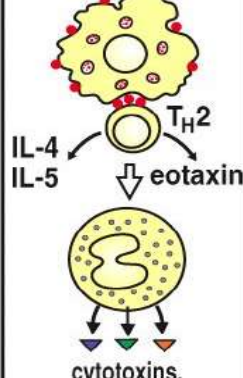
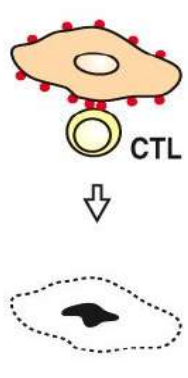
	Type I	Type II		Type III	Type IV		
Immune reactant	IgE	IgG		IgG	T _H 1 cells	T _H 2 cells	CTL
Antigen	Soluble antigen	Cell- or matrix-associated antigen	Cell-surface receptor	Soluble antigen	Soluble antigen	Soluble antigen	Cell-associated antigen
Effector mechanism	Mast-cell activation	Complement, FcR ⁺ cells (phagocytes, NK cells)	Antibody alters signaling	Complement, Phagocytes	Macrophage activation	IgE production, Eosinophil activation, Mastocytosis	Cytotoxicity
							
Example of hypersensitivity reaction	Allergic rhinitis, asthma, systemic anaphylaxis	Some drug allergies (eg, penicillin)	Chronic urticaria (antibody against FcεR1α)	Serum sickness, Arthus reaction	Contact dermatitis, tuberculin reaction	Chronic asthma, chronic allergic rhinitis	Contact dermatitis

Figure 12-2 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Existem 4 tipos de reações de hipersensibilidade

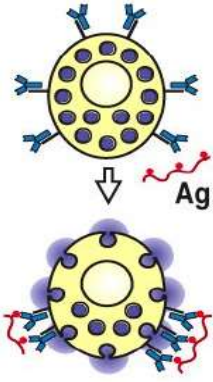
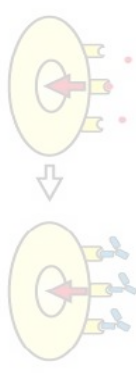
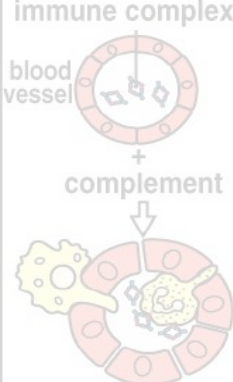
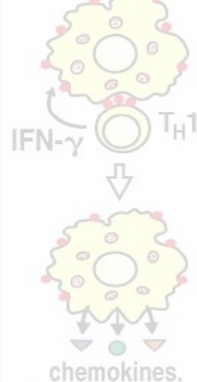
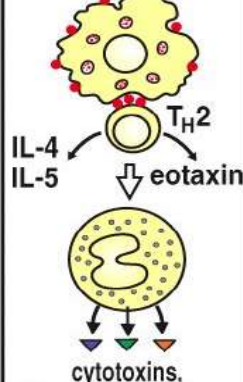
	Type I	Type II		Type III		Type IV	
Immune reactant	IgE	IgG		IgG	T _H 1 cells	T _H 2 cells	CTL
Antigen	Soluble antigen	Cell- or matrix-associated antigen	Cell-surface receptor	Soluble antigen	Soluble antigen	Soluble antigen	Cell-associated antigen
Effector mechanism	Mast-cell activation	Complement, FcR ⁺ cells (phagocytes, NK cells)	Antibody alters signaling	Complement, Phagocytes	Macrophage activation	IgE production, Eosinophil activation, Mastocytosis	Cytotoxicity
							
Example of hypersensitivity reaction	Allergic rhinitis, asthma, systemic anaphylaxis	Some drug allergies (eg, penicillin)	Chronic urticaria (antibody against FcεR1α)	Serum sickness, Arthus reaction	Contact dermatitis, tuberculin reaction	Chronic asthma, chronic allergic rhinitis	Contact dermatitis

Figure 12-2 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

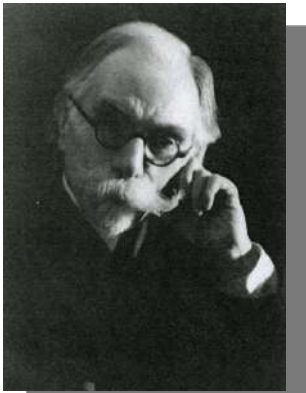
Um breve histórico ...



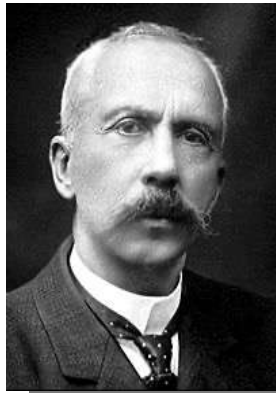
Albert I, Príncipe de Mônaco
(1848 – 1922)



Princess Alice II: um entre muitos iates de pesquisa
Criou a Fundação Instituto Oceanográfico Albert I



Paul Jules Portier
(1866 – 1962)



Charles Robert Richet
(1850 – 1935)



Charles Richet:

- 1902: cunhou o termo “anafilaxia” (contra – proteção), em contraste a “profilaxia”
- 1913 –Recebeu o Prêmio Nobel em Fisiologia ou Medicina em reconhecimento ao seu trabalho sobre anafilaxia

Otto Carl Prausnitz e Heinz Küstner (1921) Reaginina
Ishizaka e col. (1966): IgE

Um breve histórico ...

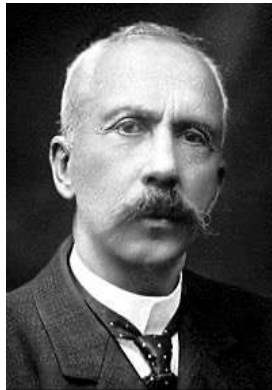


Roberto Koch

Choque tuberculínico
Não era transferido pelo
soro
Base celular da
hipersensibilidade tardia



Paul Jules Portier
(1866 – 1962)



Charles Robert Richet
(1850 – 1935)



Charles Richet:
Com o intuito de fazer uma
profilaxia

- 1902: cunhou o termo “anafilaxia” (contra – proteção), em contraste a “profilaxia”
- 1913 –Recebeu o Prêmio Nobel em Fisiologia ou Medicina em reconhecimento ao seu trabalho sobre anafilaxia

Otto Carl Prausnitz e Heinz Küstner (1921) Reaginina
Ishizaka e col. (1996): IgE

Um breve histórico ...

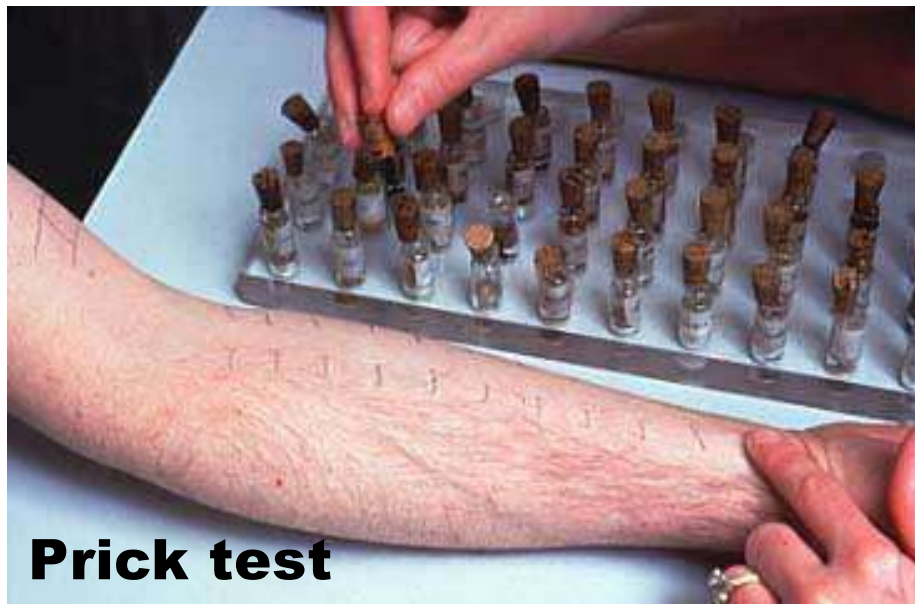
Clemens von Pirquet, termo Alergia

1906: estímulo antigênico pode levar a dois tipos de resposta: imunidade ou alergia

Otto Carl Prausnitz e Heinz Küstner (1921):

- Soro de Küstner (alérgico a peixe) foi injetado em um dos braços de Prausnitz (não alérgico).
- Após 24 horas, Prausnitz foi exposto ao peixe e desenvolveu uma reação pela primeira vez no local da injeção do soro.
- Reação recebeu o nome de **pápula-eritema, teste PK**
- Fator responsável por desencadear a reação: **reagina (IgE)**

→ **Teruko and Kimishige
Ishizaka (1966)**



Hipersensibilidade do tipo I: ALERGIAS

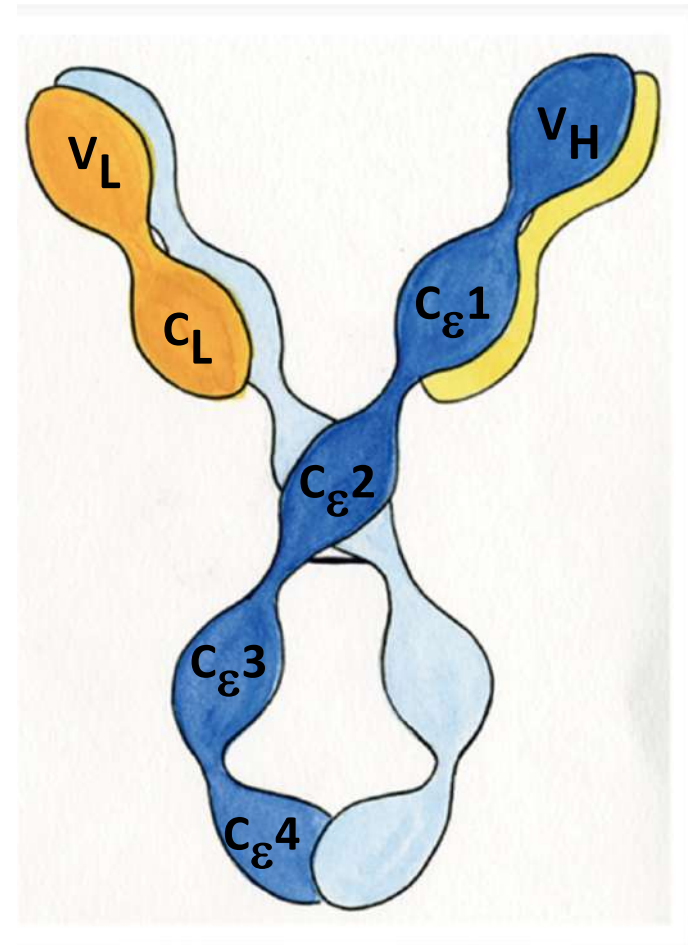
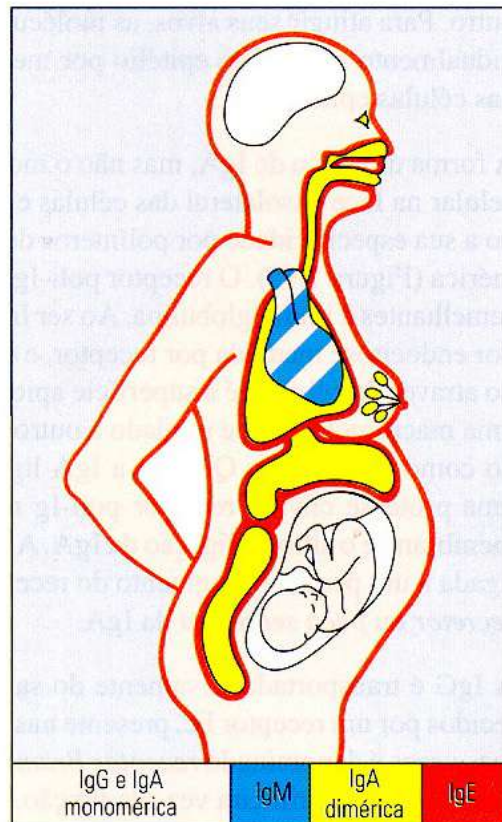


Hipersensibilidade do tipo I

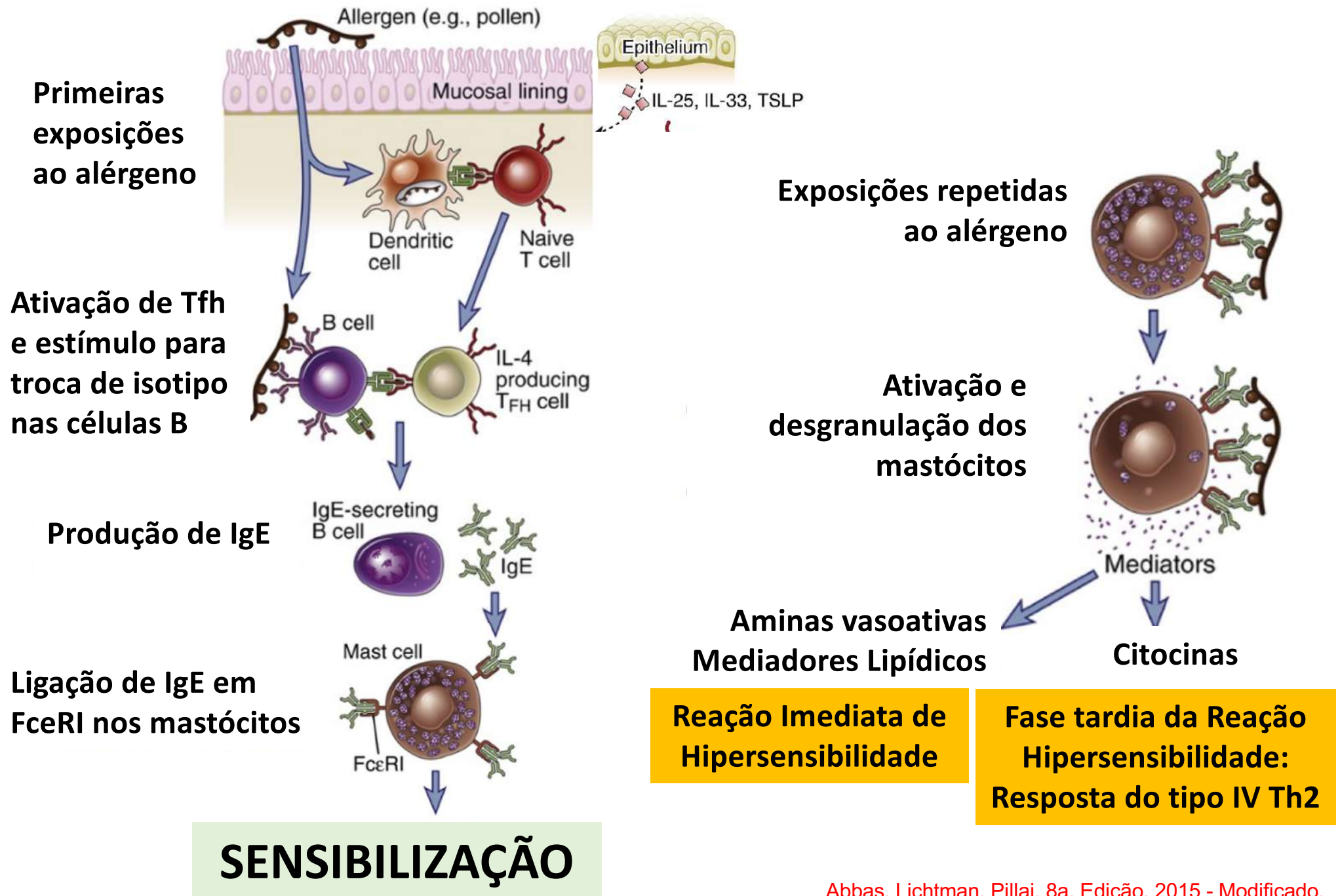
Mediada por anticorpos IgE que se ligam a receptores na superfície de mastócitos

Presente nos tecidos, ligadas aos mastócitos através de receptores de alta afinidade

Imunoglobulina E (IgE)



Hipersensibilidade do tipo I: Sequência de eventos

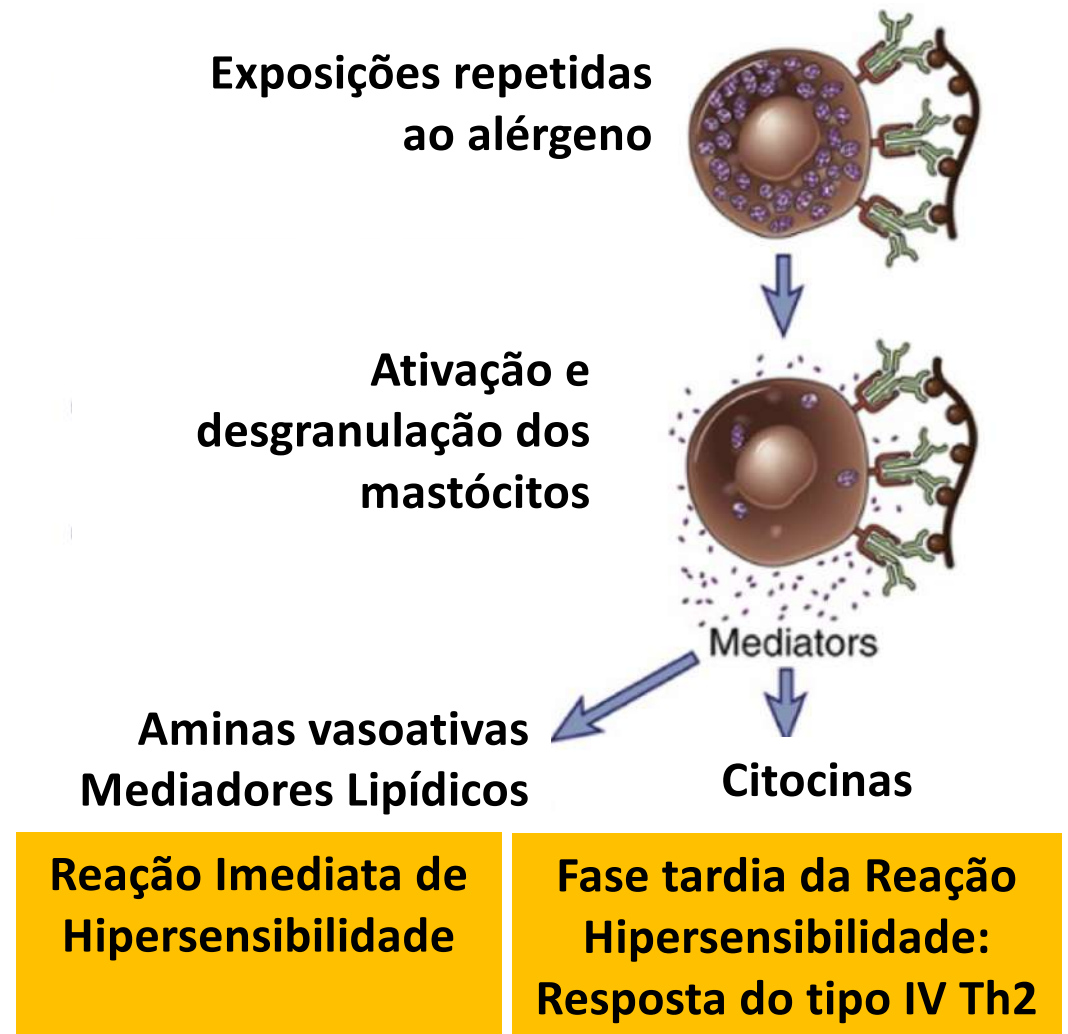


Hipersensibilidade do tipo I: Sequência de eventos

Manifestações Clínicas:

Localizadas: urticária
aguda, rinite alérgica,
alergias alimentares, asma
etc.

Sistêmicas: choque
anafilático



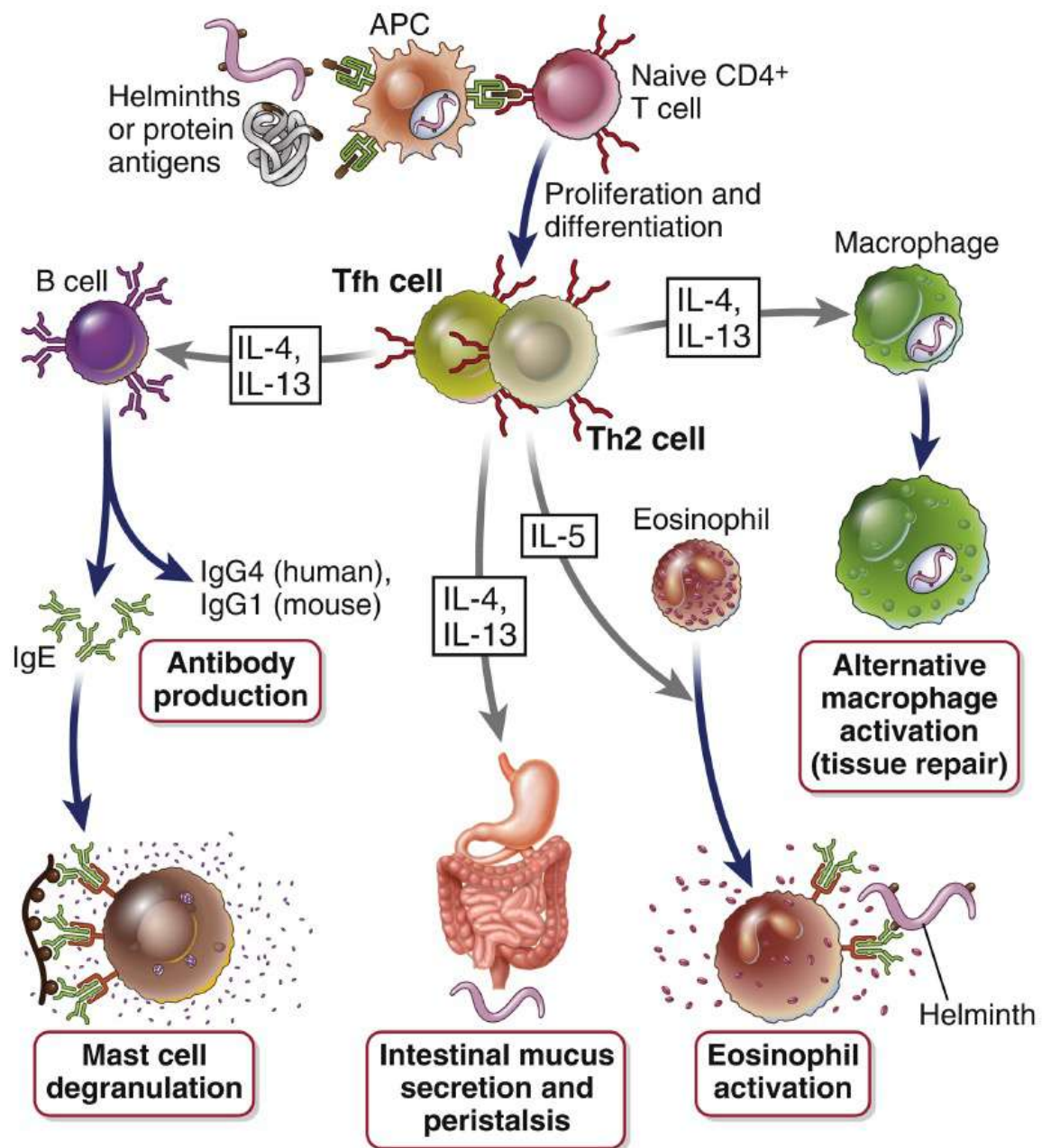
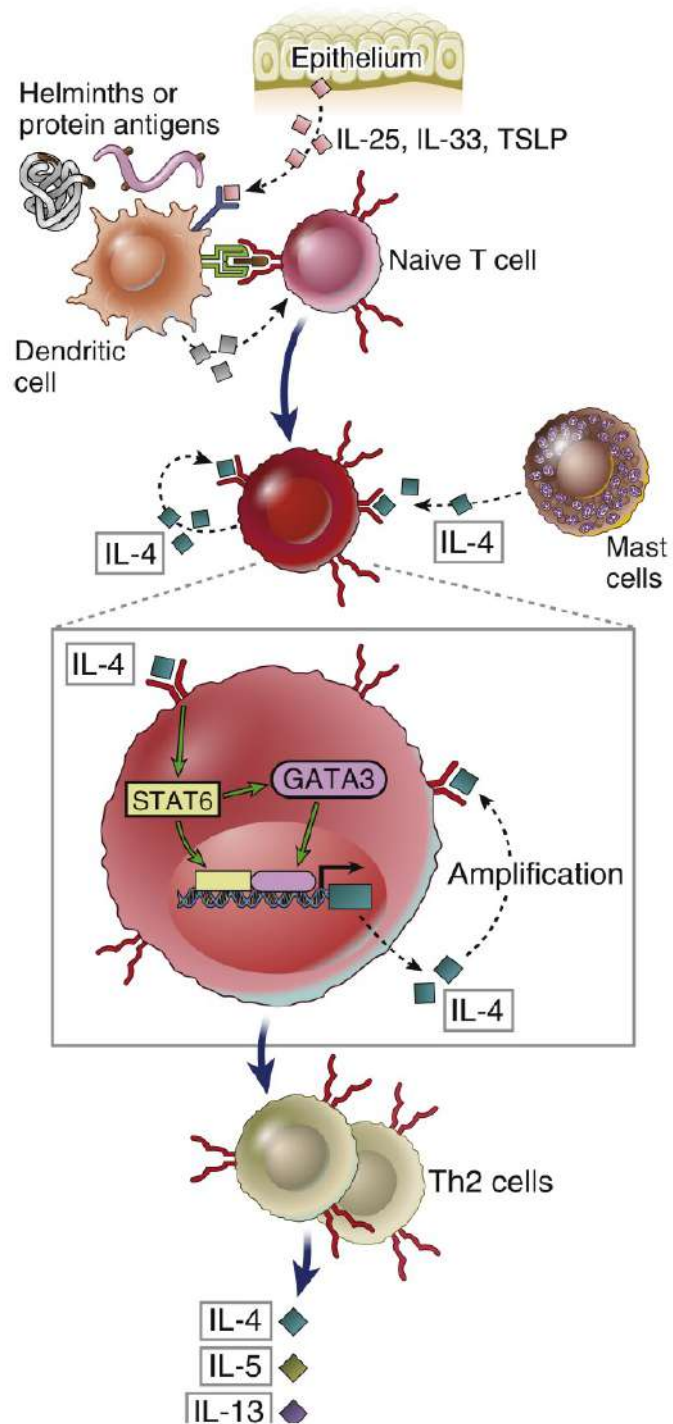


Tabela 20.1 Propriedades de mastócitos, basófilos e eosinófilos.

Característica	Mastócitos	Basófilos	Eosinófilos
Principal sítio de maturação	Precursos na medula óssea amadurecem no tecido conjuntivo e nos tecidos de mucosa	Medula óssea	Medula óssea
Localização das células	Tecido conjuntivo e tecidos de mucosa	Sangue (~0,5% dos leucócitos sanguíneos); recrutados para os tecidos	Sangue (~2% dos leucócitos sanguíneos); recrutados para os tecidos
Expectativa de vida	Semanas a meses	Dias	Dias a semanas
Principal fator de crescimento e diferenciação (citocinas)	Fator de células-tronco, IL-3	IL-3	IL-5
Expressão de FcεRI	Alta	Alta	Baixa
Principais conteúdos do grânulo	Histamina, heparina e/ou sulfato de condroitina, proteases	Histamina, sulfato de condroitina, protease	Proteína básica principal, proteína catiônica do eosinófilo, peroxidases, hidrolases, lisofosfolipase

FcεRI, receptor Fcε do tipo I; *IL*, interleucina.

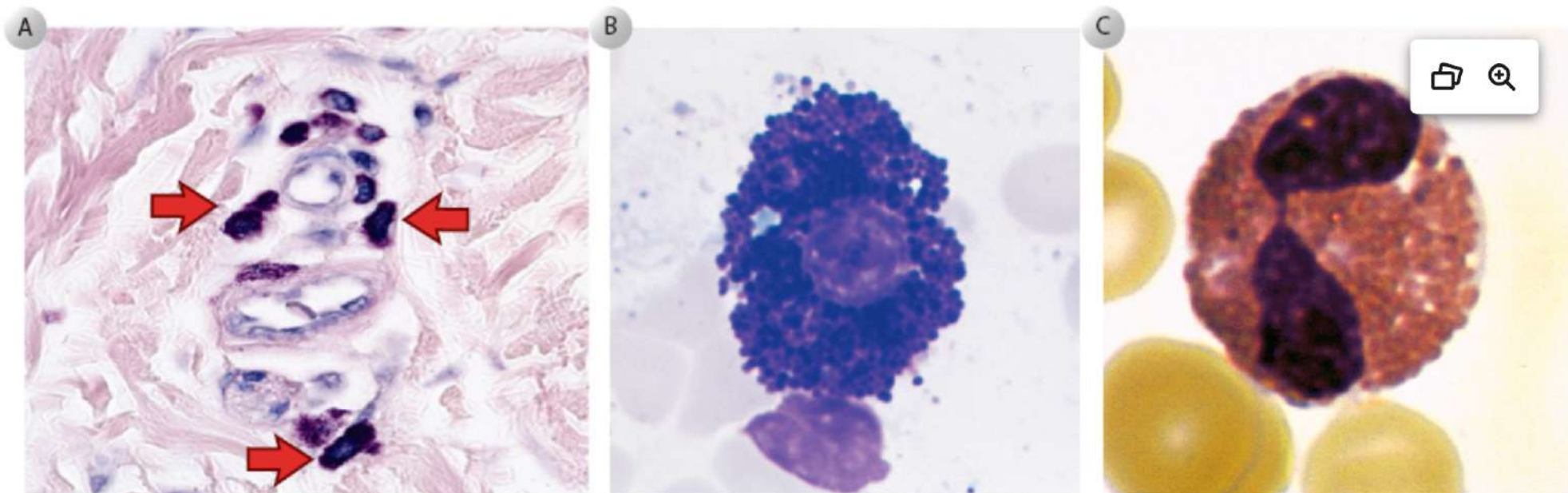
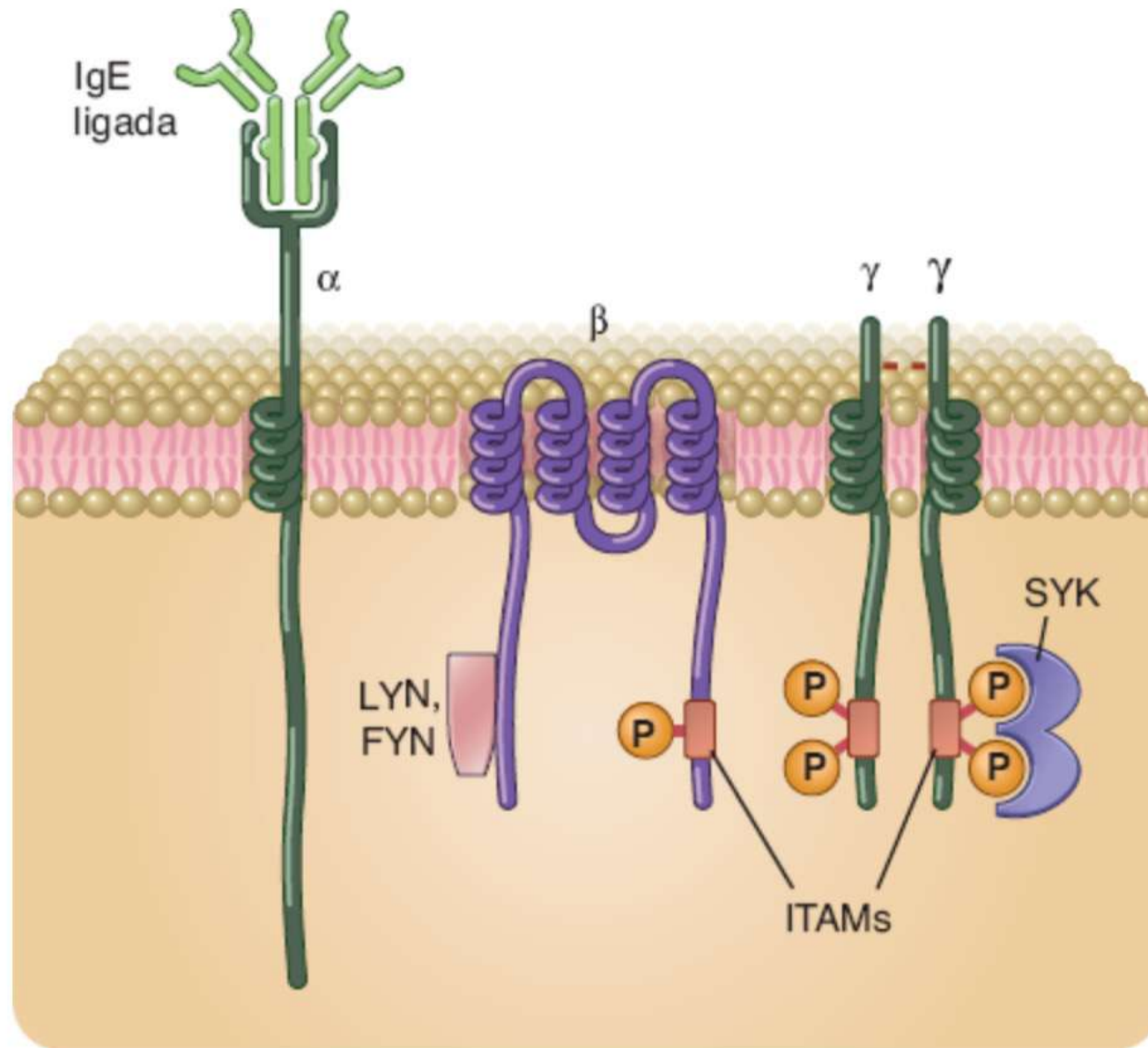


Tabela 20.2 Mediadores produzidos por mastócitos, basófilos e eosinófilos.

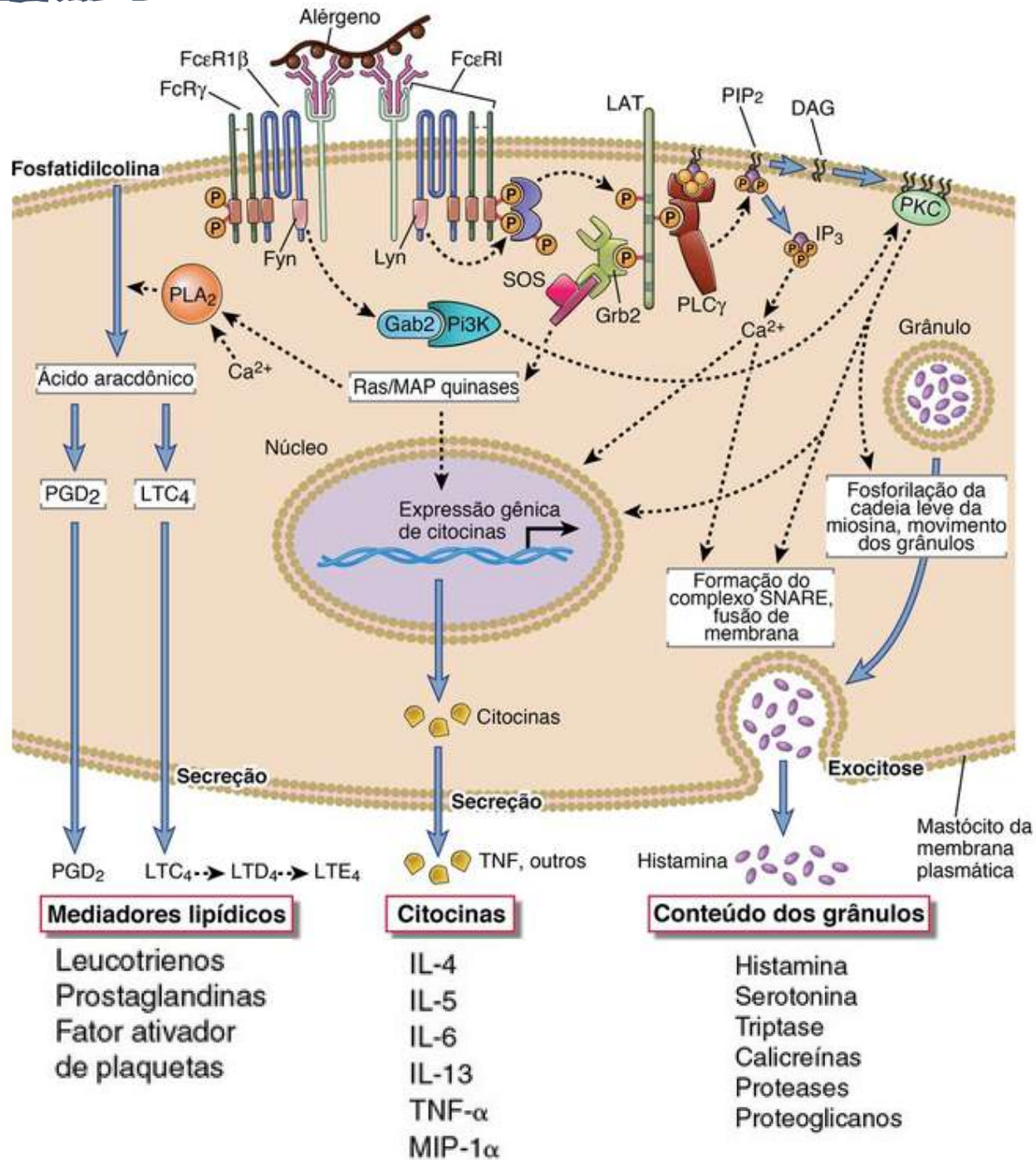
Tipo celular	Categoria do mediador	Mediador	Função/efeitos patológicos
Mastócitos e basófilos	Estocado na apresentação pré-formada em grânulos citoplasmáticos	Histamina	Aumenta a permeabilidade vascular, estimula a contração das células musculares lisas
		Enzimas: proteases neutras (triptase e/ou quimase), hidrolases ácidas, catépsina G, carboxipeptidase	Degradação de estruturas microbianas; dano/remodelamento tecidual
	Principais mediadores lipídicos produzidos pela ativação	PGD ₂	Vasodilatação; broncoconstrição; quimiotaxia de leucócitos
		Leucotrienos C ₄ , D ₄ , E ₄	Broncoconstrição prolongada; secreção de muco; permeabilidade vascular aumentada
		PAF	Vasodilatação; permeabilidade vascular aumentada; adesão, quimiotaxia, desgranulação e explosão respiratória (<i>burst oxidativo</i>) de leucócitos
	Citocinas produzidas pela ativação	IL-3, TNF, MIP-1α	Proliferação de mastócitos; inflamação (reação de fase tardia)
		IL-13	Secreção de muco
		IL-4	Diferenciação de Th2
		IL-5	Produção e ativação de eosinófilos
Eosinófilos	Estocado na apresentação pré-formada em grânulos citoplasmáticos	Proteína básica principal, proteína catiônica do eosinófilo	Tóxico para helmintos, bactérias, células do hospedeiro
		Enzimas: peroxidase do eosinófilo, hidrolases lisossômicas, lisofosfolipase	Degradação da parede celular de helmintos e protozoários; dano/remodelamento tecidual
	Pré-formado no citosol	Galectina 10	Formação de cristais de Charcot-Leyden; ativação de inflamassomas, promovendo inflamação e respostas Th2
	Principais mediadores lipídicos produzidos pela ativação	Leucotrienos C ₄ , D ₄ , E ₄	Broncoconstrição prolongada; secreção de muco; permeabilidade vascular aumentada
	Citocinas produzidas pela ativação	IL-4	Diferenciação de Th2
		TGF-β	Fibrose
		IL-8, IL-10, RANTES, MIP-1α, eotaxina	Quimiotaxia de leucócitos

DC, célula dendrítica; *FcεRI*, receptor *Fcε* do tipo I; *GM-CSF*, fator estimulador de colônia de granulócito-macrófago; *IL*, interleucina; *MIP-1α*, proteína inflamatória do monócito 1α; *PAF*, fator ativador de plaquetas; *PGD₂*, prostaglandina D₂; *RANTES*, regulado por ativação, expresso e secretado pela célula T normal; *TNF*, fator de necrose tumoral; *TGF-β*, fator transformador do crescimento β.

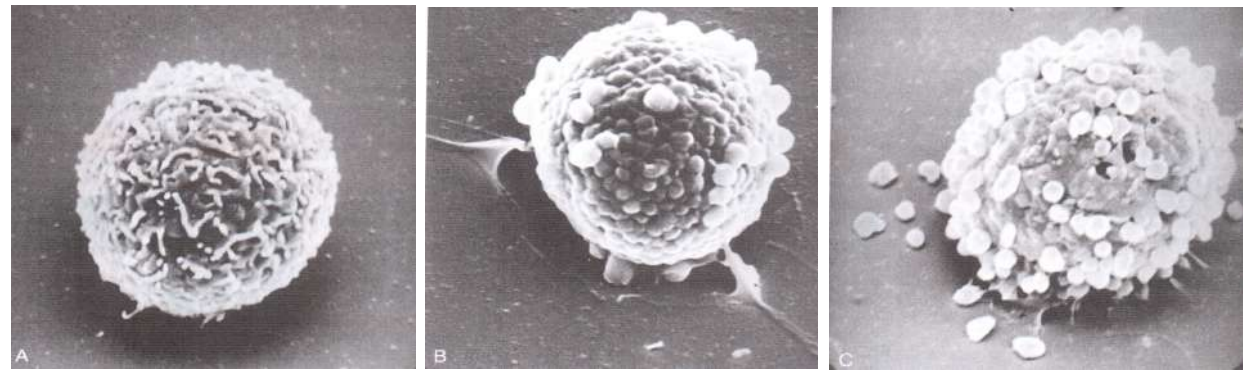
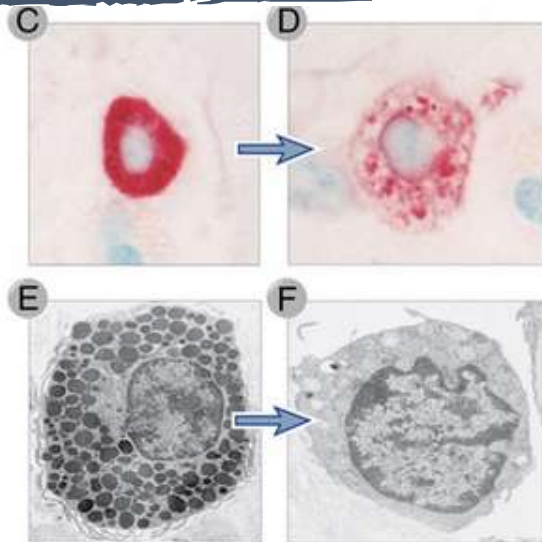
Hipersensibilidade do tipo I: Receptor FcεRI



Hipersensibilidade do tipo I: Receptor FcεRI



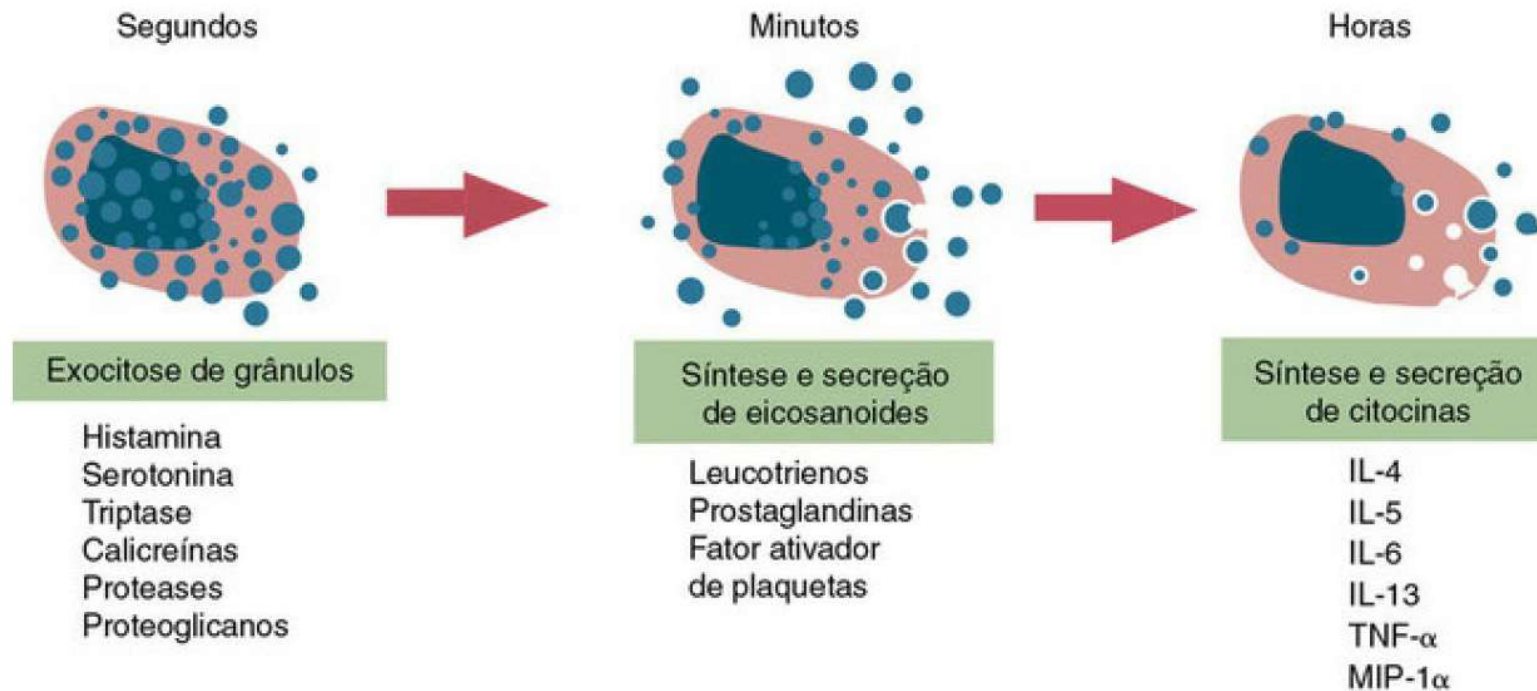
Hipersensibilidade do tipo I: Desgranulação de mastócitos



Repouso

5 segundos

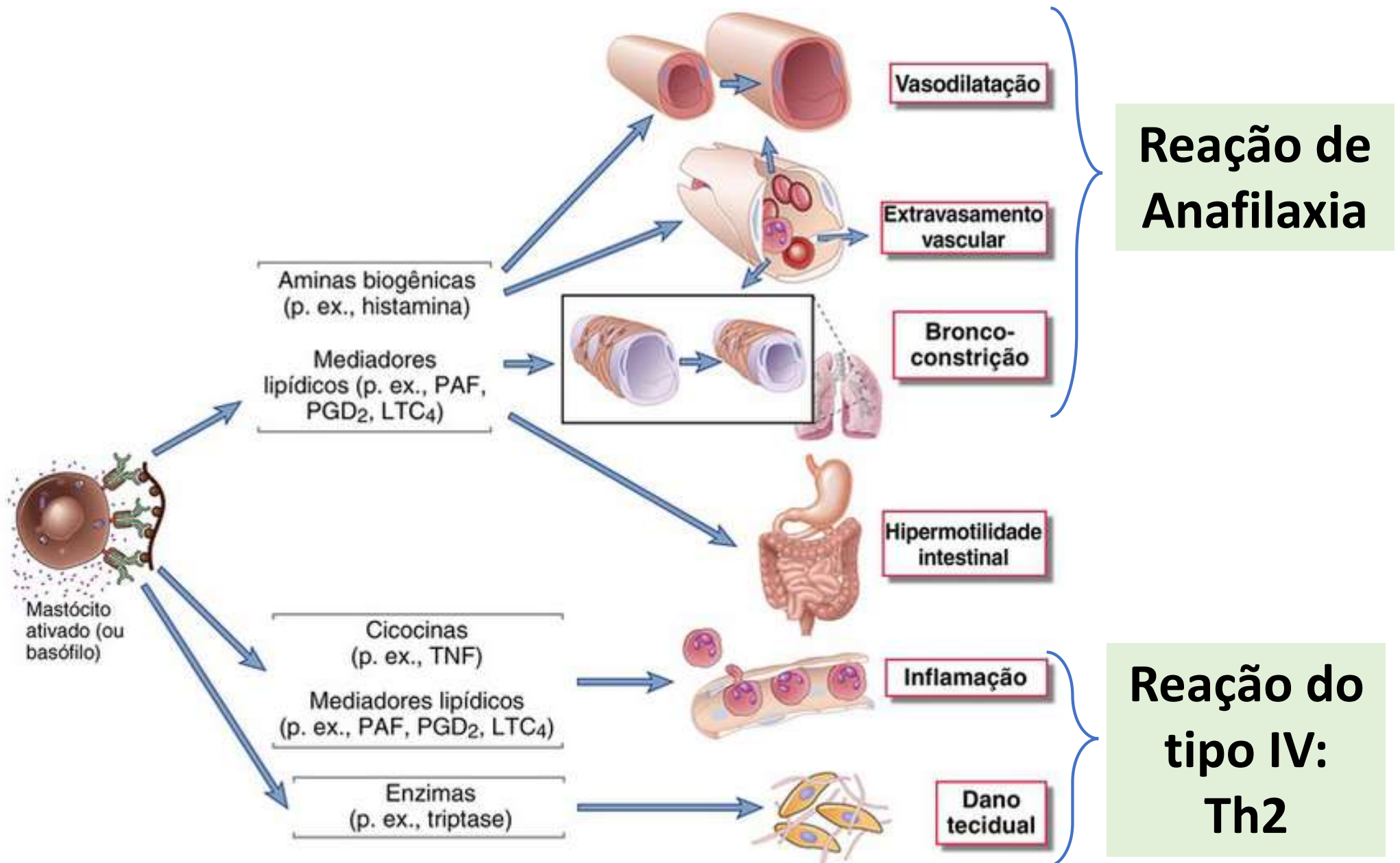
60 segundos



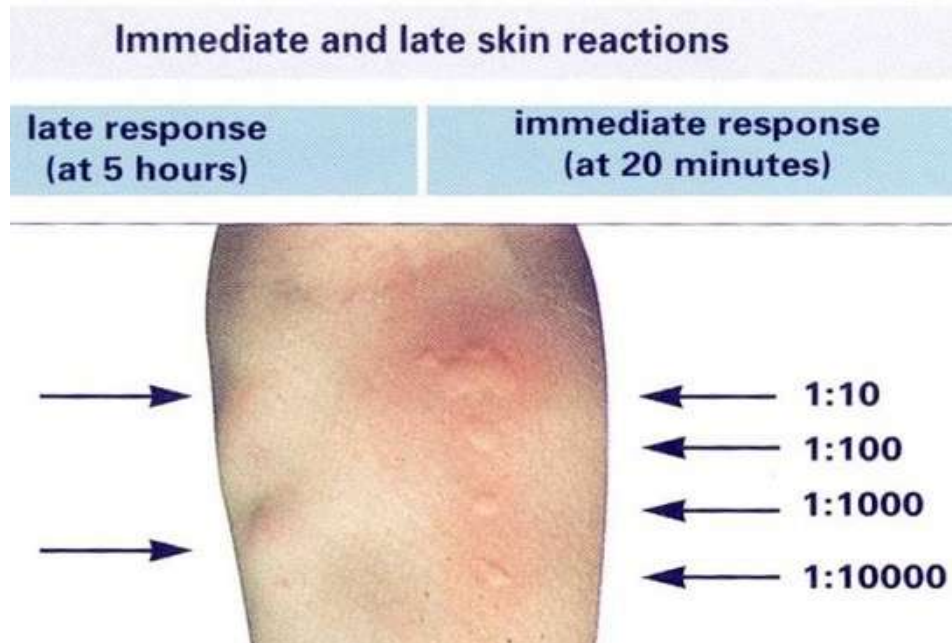
Abbas, Lichtman, Pillai, 8a. Edição, 2015.

Tizard, Imunologia Veterinária, Saunders-Elsevier, 9ª Edição, 2014.

Hipersensibilidade do tipo I: Efetuação da Resposta

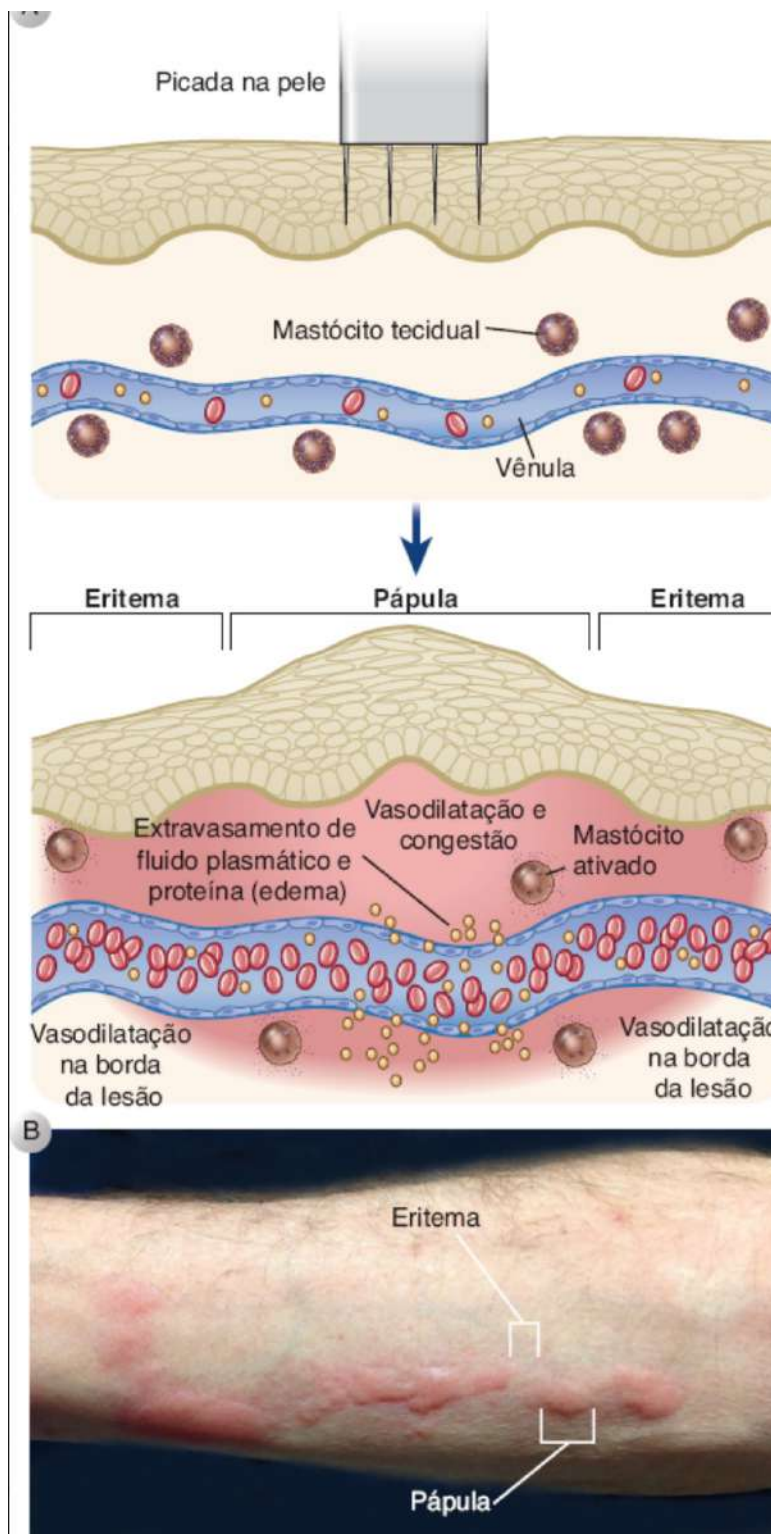


Hipersensibilidade do tipo I: Fase Imediata

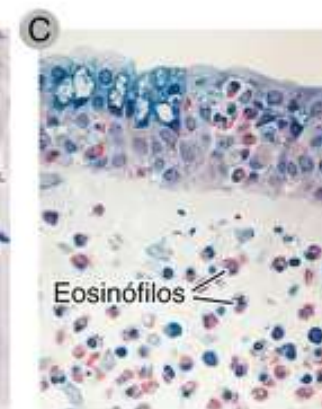
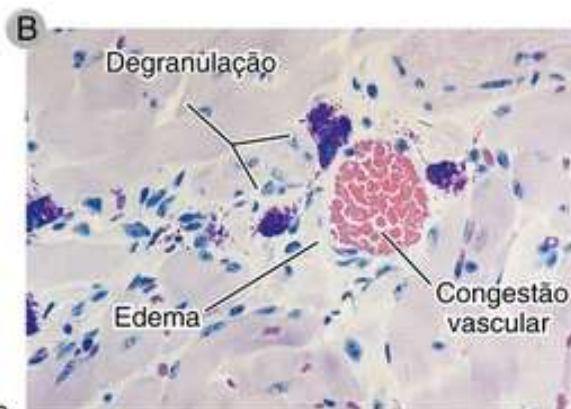
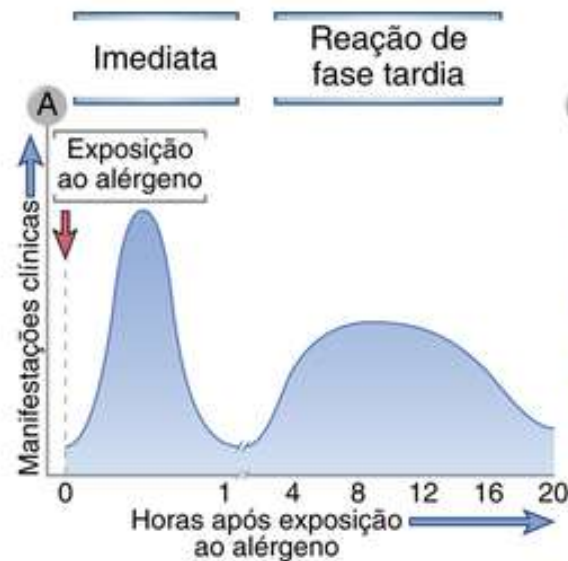
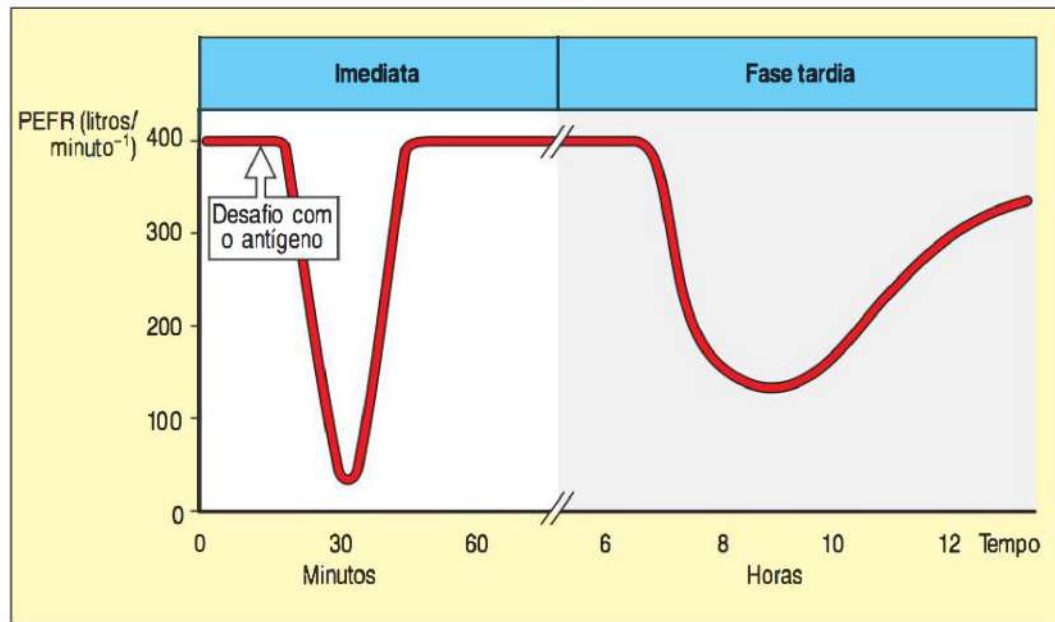


<http://drrajivdesaimd.com/?p=4206>

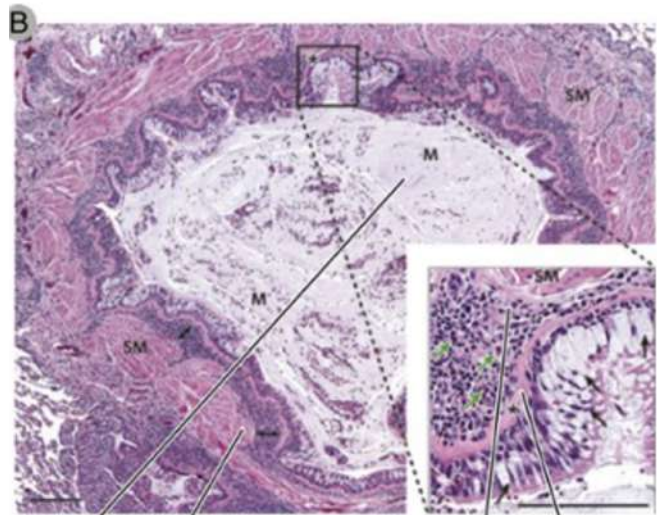
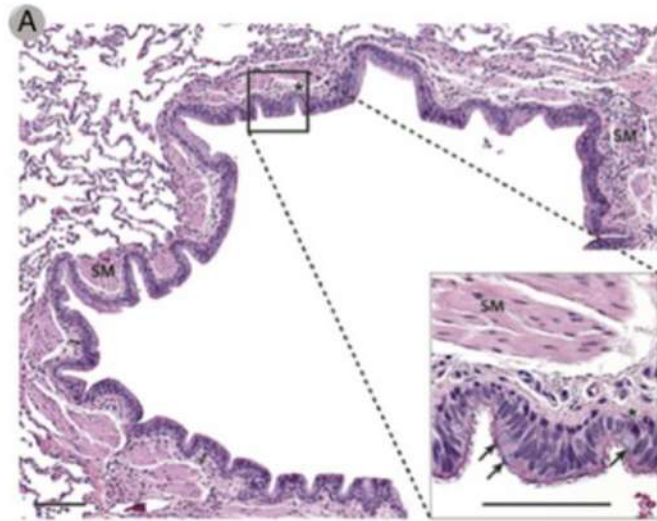
Abbas, Lichtman, Pillai, 8a. Edição, 2015.
Ricardo W. Alberca, não publicado



Fase tardia da resposta alérgica: Hipersensibilidade tipo IV Th2

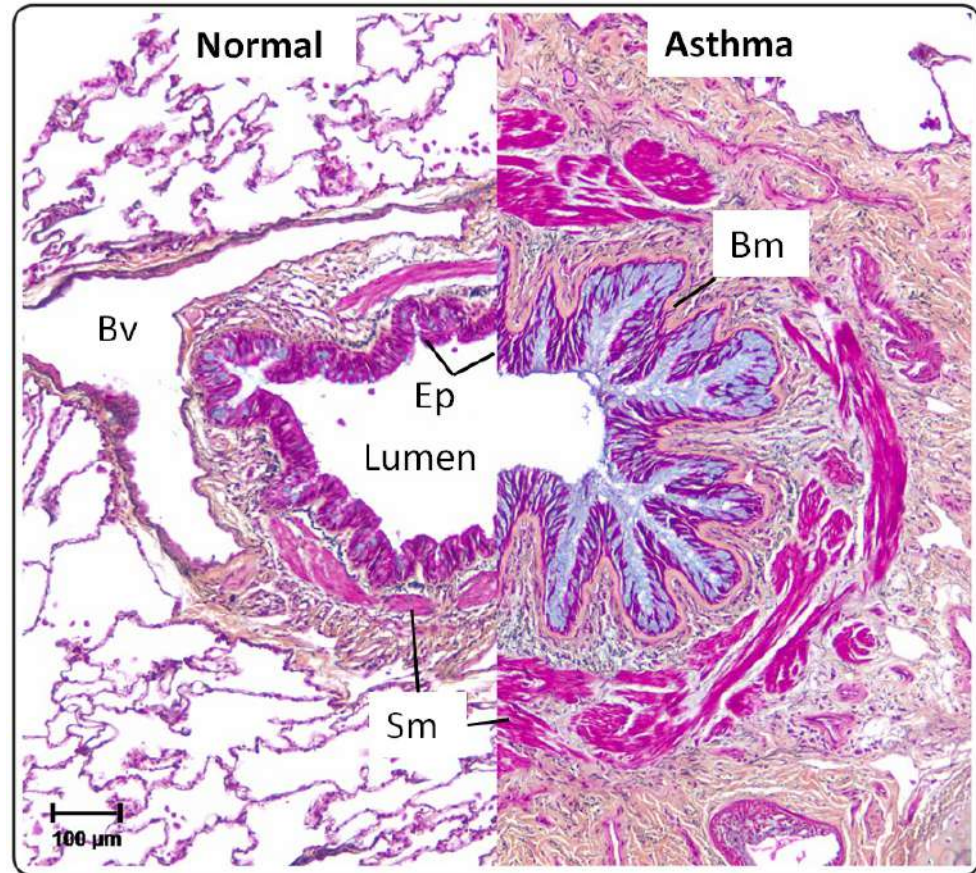


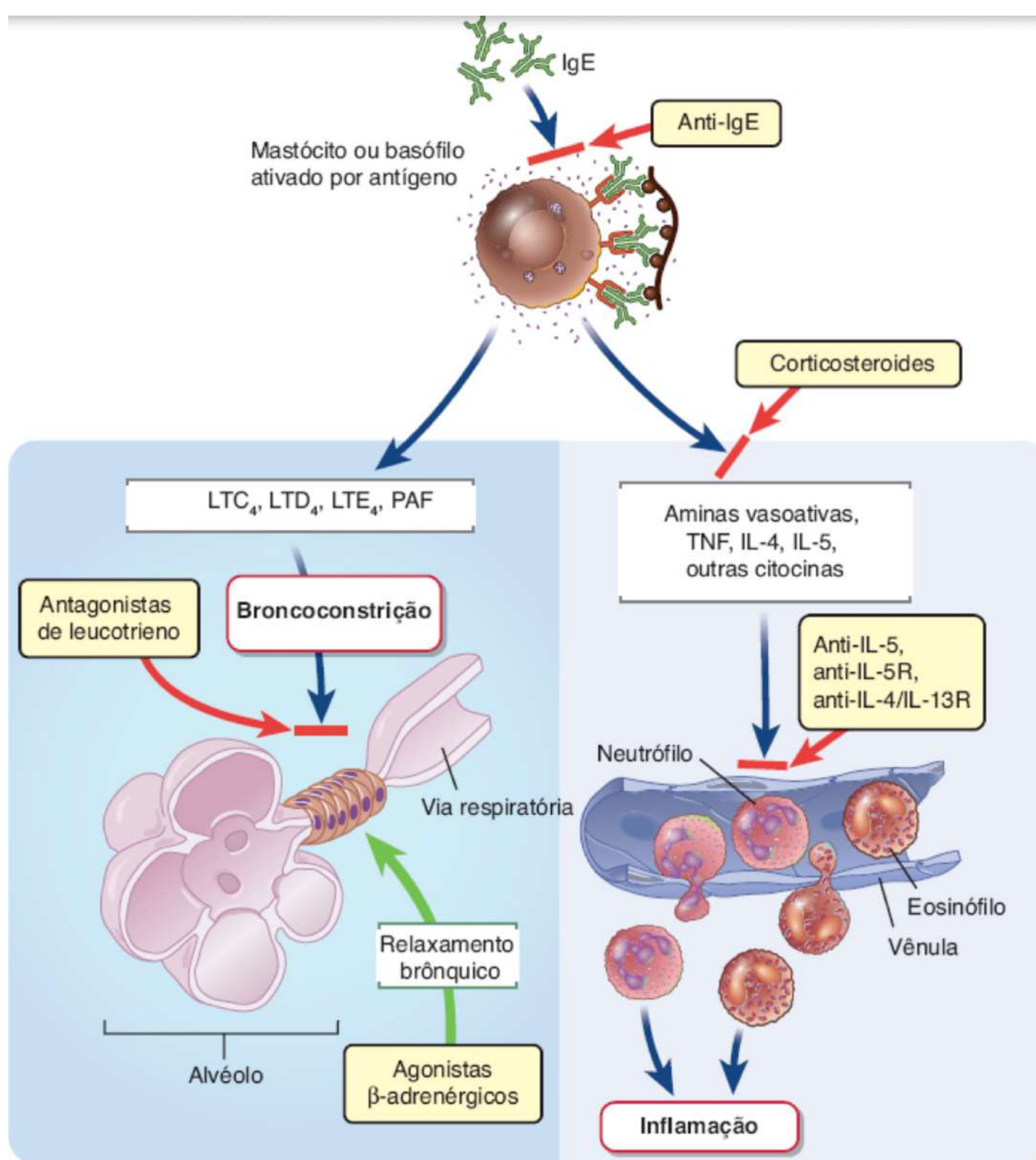
Fase tardia da resposta alérgica: Hipersensibilidade tipo IV Th2



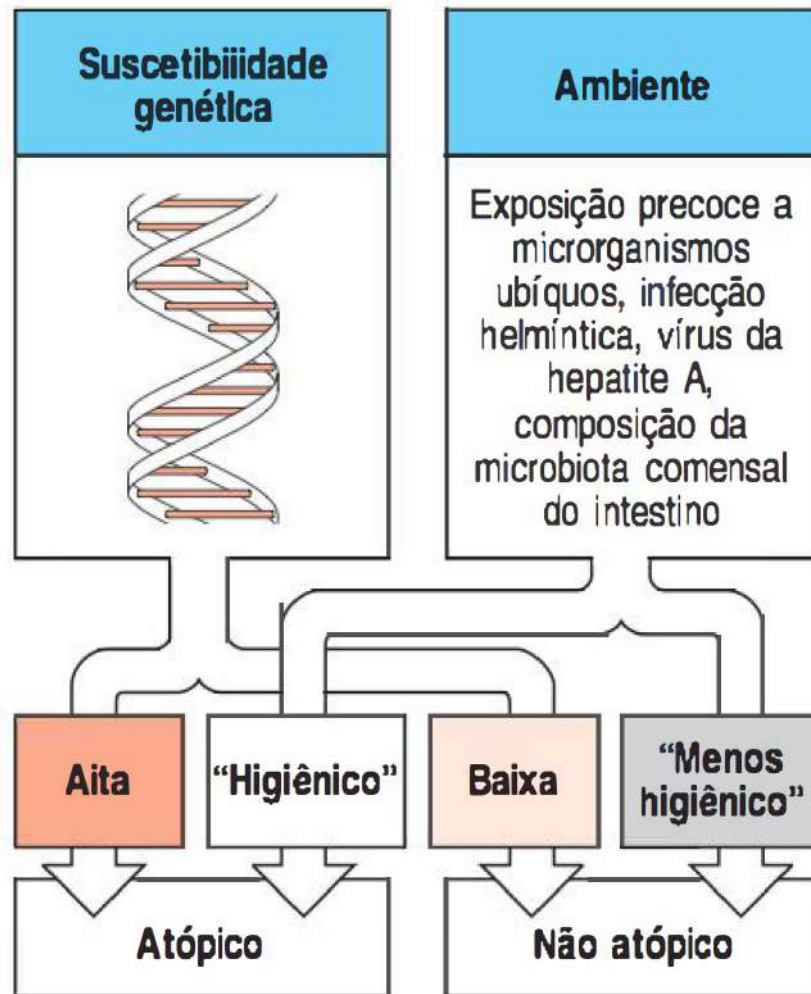
Excess mucus secretion
Smooth muscle cell hypertrophy
Submucosal inflammatory infiltration with lymphocytes and eosinophils
Thickened basement membrane

Asma Alérgica: Fase imediata e tardia





Contribuição genética e ambiental



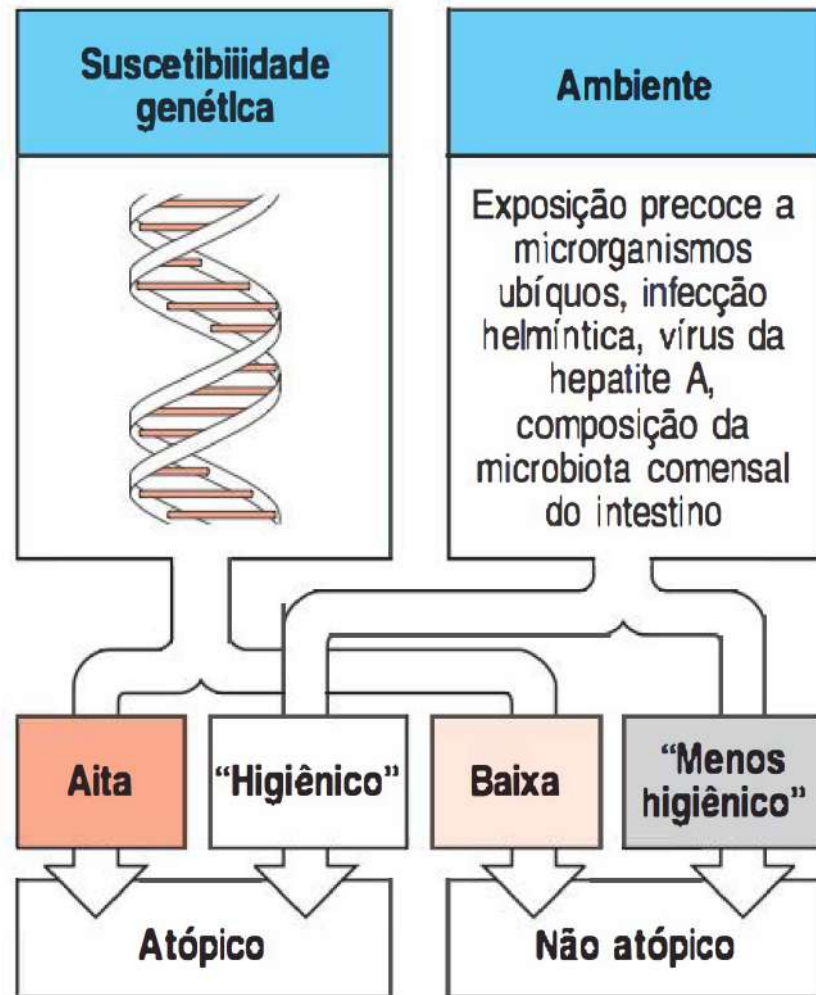
Genes de suscetibilidade à asma	
Genes que iniciam a resposta imune ou direcionam a diferenciação das células T CD4	Receptores de reconhecimento do padrão: <i>CD14, TLR2, TLR4, TLR6, TLR10, NOD1, NOD2</i>
	Citosinas imunorregulatórias: <i>IL-10, TGFβ1</i>
	Fatores de transcrição: <i>STAT3</i>
Genes que regulam diferenciação das células Th2	Apresentação de antígeno: alelos <i>HLA-DR, HLA-DQ, HLA-DP</i>
	Receptor de prostaglandina: <i>PDGER2</i>
	<i>GATA3, TBX21, IL-4, IL-13, IL4RA, FCER1B, IL-5, IL5RA, IL12B</i>
Genes expressos nas células epiteliais	Quimiocinas: <i>CCL5, CCL11, CCL24, CCL26</i>
	Peptídeos antimicrobianos: <i>DEFB1</i>
	<i>CC16</i>
	Barreira de célula epitelial: <i>SPINK5, FLG</i>
	Genes identificados pela clonagem posicional: <i>ADAM33, DPP10, PHF11, GPRA, HLA-G, IRAKM, COL29A1</i>

Tabela 20.3 Exemplos de genes associados com atopia e asma.

Genes candidatos ou proteína codificada	Localização cromossômica	Associação com doença	Papel postulado de produtos gênicos na doença
Genes no agrupamento do gene de citocinas (IL-4, IL-5, IL-13), CD14, receptor β_2 -adrenérgico	5q	Asma	IL-4 e IL-13 promovem troca de IgE; IL-5 promove crescimento e ativação de eosinófilos; CD14 é um componente do receptor de LPS que, por meio da interação com TLR4, pode influenciar o equilíbrio entre as respostas Th1 e Th2 aos antígenos; o receptor β_2 -adrenérgico regula a contração muscular lisa brônquica
MHC classe II	6 p	Asma	Alguns alelos podem regular as respostas de célula T aos alérgenos
Cadeia β do Fc ϵ RI	11q	Asma	Medeia a ativação de mastócitos
Fator da célula-tronco, IFN- γ , STAT6	12q	Asma	O fator de célula-tronco regula o crescimento e a diferenciação de mastócitos; a IFN- γ contrapõe as ações da IL-4; STAT6 medeia a transdução de sinal de IL-4
Cadeia α do receptor de IL-4	16	Asma	Subunidade dos receptores de IL-4 e de IL-13
ADAM33	20 p	Asma	Metaloproteinase envolvida no remodelamento das vias respiratórias
Filagrina	1q	Dermatite atópica	Componente de queratinócitos terminalmente diferenciados importante para a função de barreira epitelial
IL-33, receptor de IL-33	2q	Asma	A IL-33 induz citocinas do tipo 2 nas células T, mastócitos, eosinófilos, ILCs
ORMDL3	17q	Asma	Resposta de estresse do RE
Fosfodiesterase 4D	5q	Asma	Degrada cAMP e regula a contratilidade da musculatura lisa das vias respiratórias
TSLP	5q	Asma	Ativação de células dendríticas na derme

ADAM33, domínio disintegrina e metaloprotease 33; cAMP, adenosina monofosfato cíclica; Fc ϵ RI, receptor Fc ϵ tipo I; IFN- γ , interferona- γ ; Ig, imunoglobulina; IL, interleucina; ILCs, células linfoides inatas; LPS, lipopolissacarídeo; MHC, complexo principal de histocompatibilidade; ORMDL3, orosomucoid like 3; RE, retículo endoplasmático; STAT6, transdutor de sinal e ativador de transcrição-6; TLR, Toll-like receptors; TSLP, linfopoetina estromal tímica.

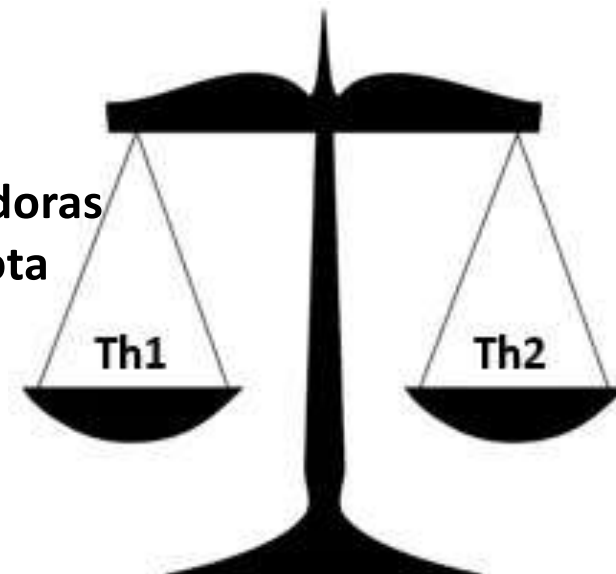
Contribuição ambiental e genética

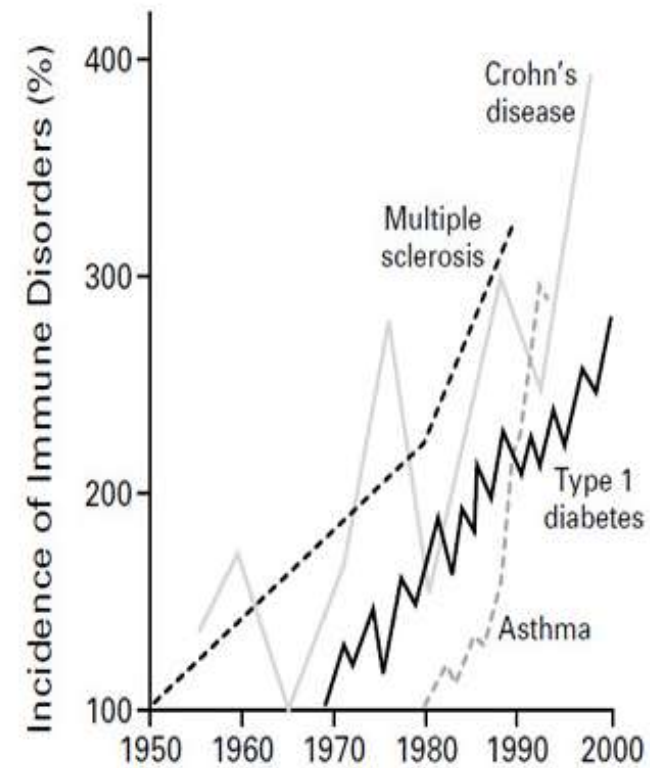
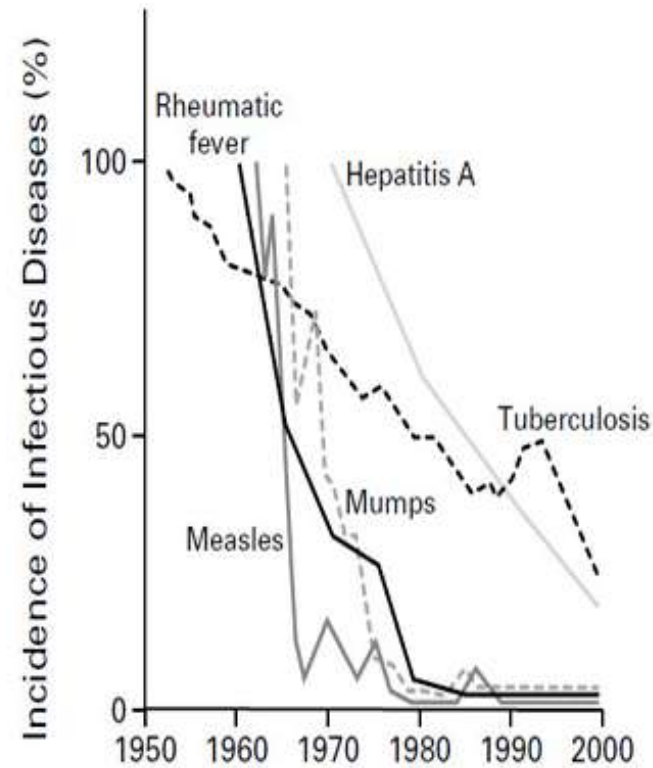


Teoria da Higiene



T reguladoras
Microbiota
Dieta...

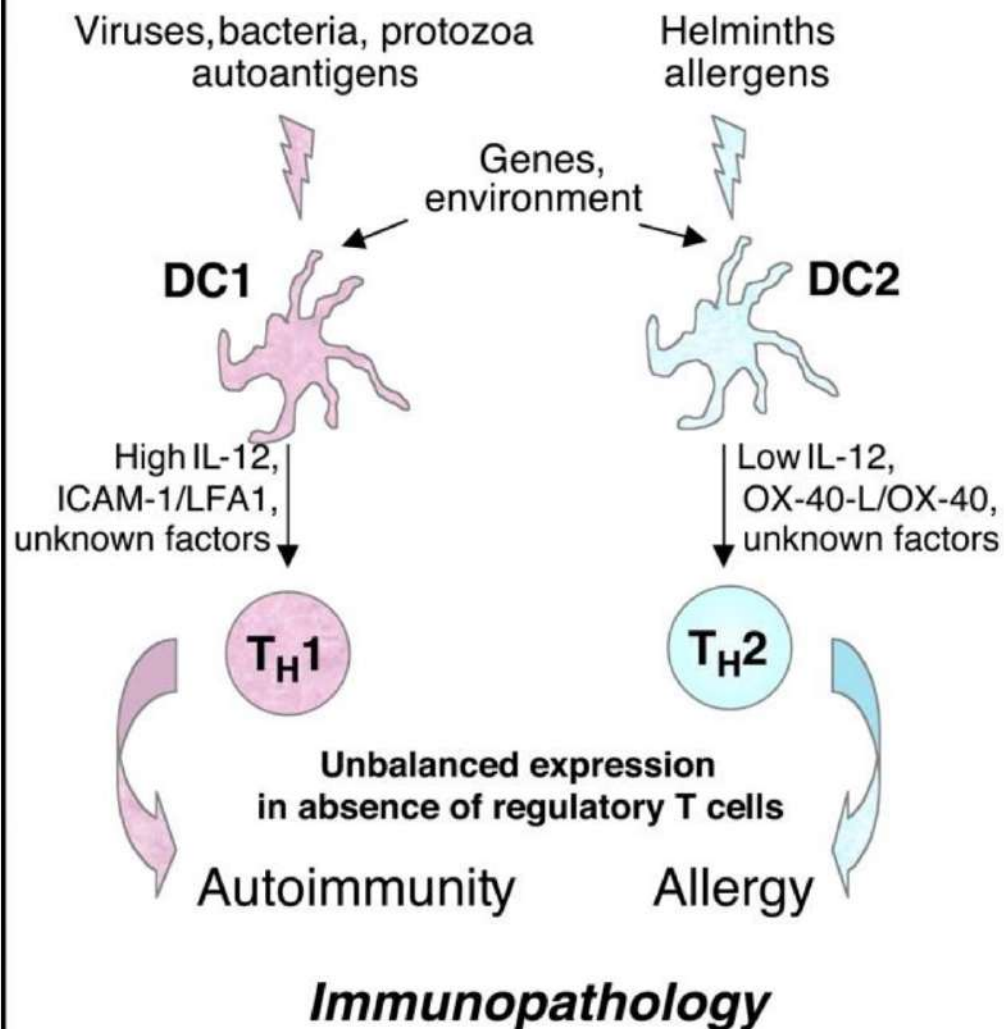




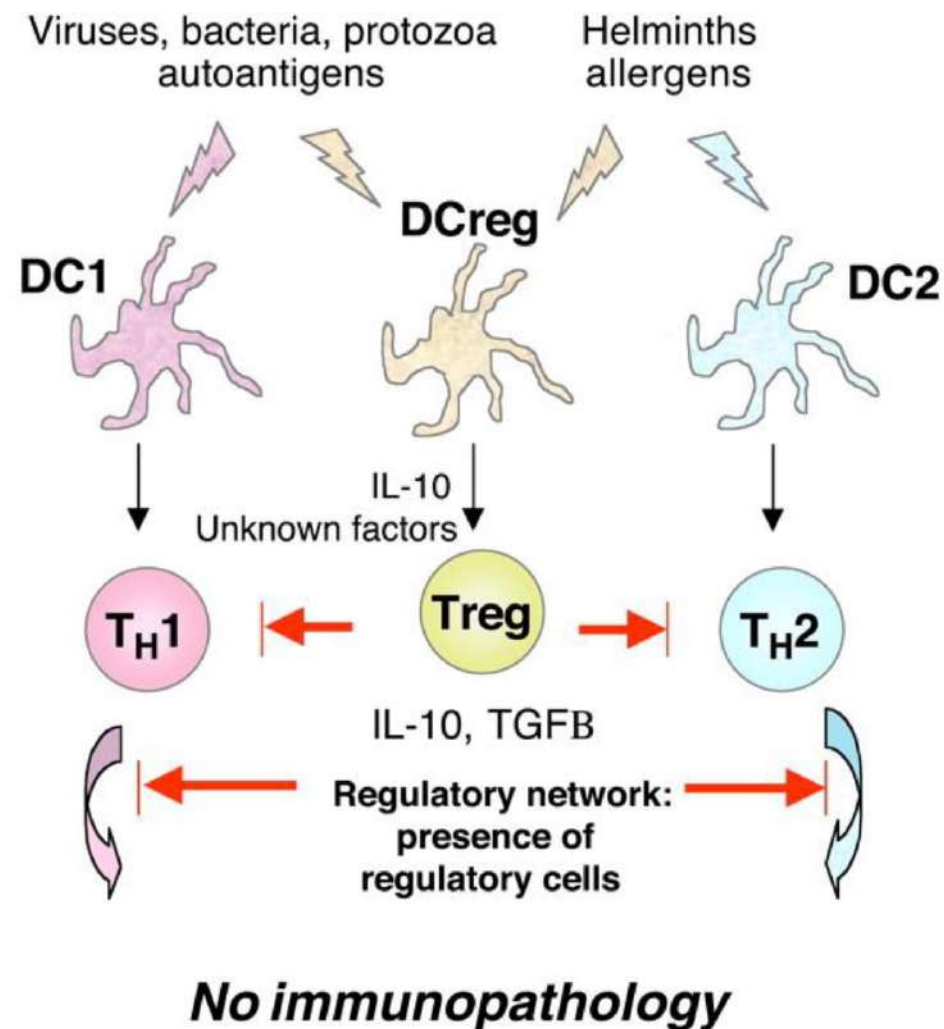
**Antígenos
Micobacterianos**

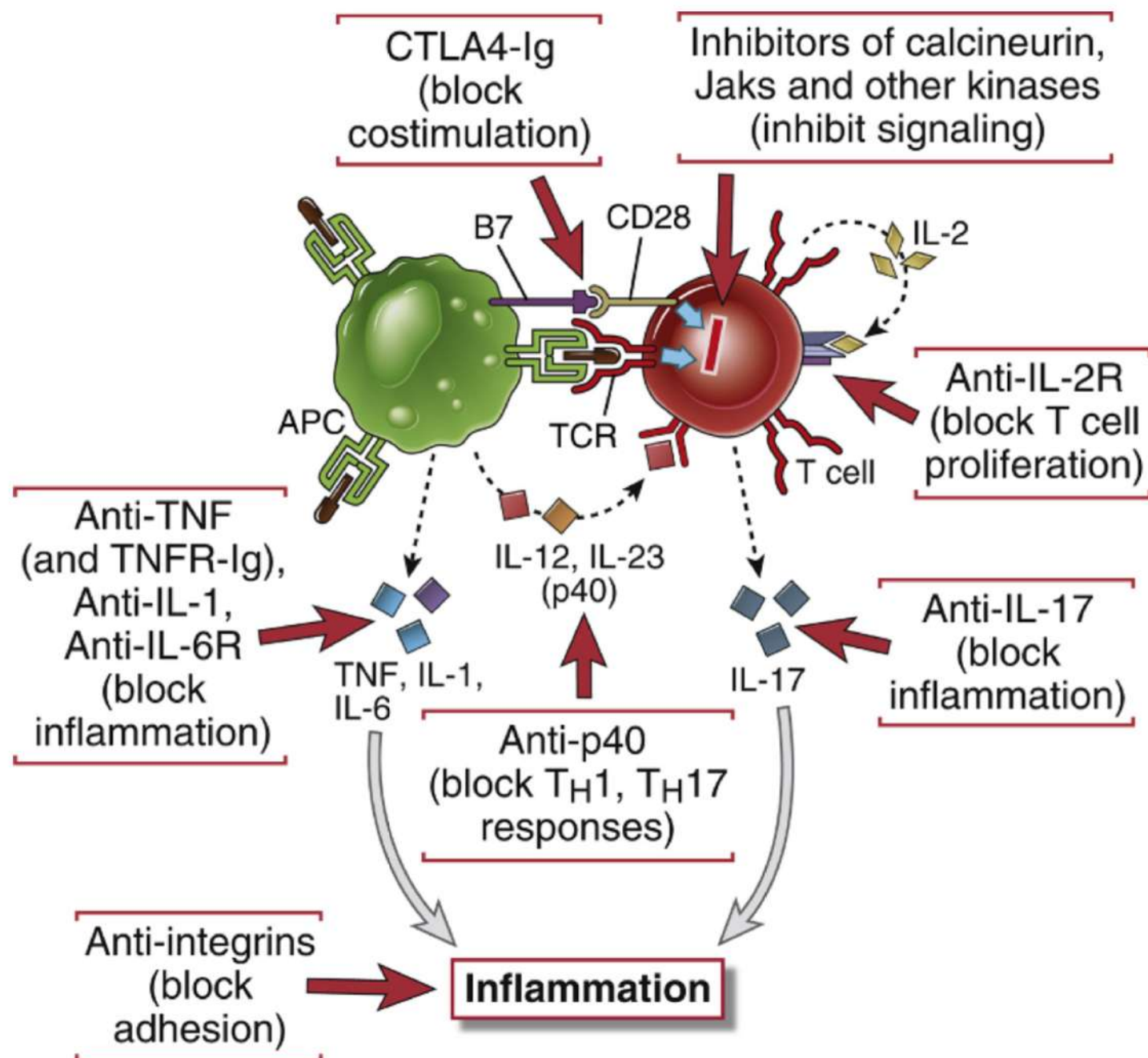
Teoria da Higiene

High hygiene, low pathogen/adjuvant burden



Low hygiene, high pathogen/adjuvant burden







Alérgenos



Mas o que os alérgenos têm de tão especiais?

Características dos alérgenos da atmosfera que podem promover a instrução das células T_H2 que estimulam as respostas de IgE

Proteína, frequentemente com cadeias laterais de carboidratos	Somente as proteínas induzem respostas de células T
Baixa dose	Favorece a ativação de células T CD4 produtoras de IL-4
Baixo peso molecular	O alérgeno pode difundir-se para fora da partícula na mucosa

Transmucosa

A enzima Der p 1 ciiva a ocludina nas junções adesivas e entra na mucosa

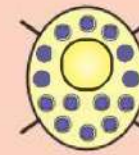
Via aérea

Der p 1

Junção adesiva



Célula dendrítica



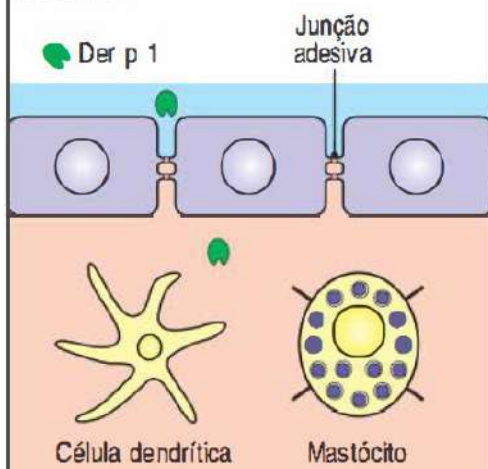
Mastócito

Der p 1 é apanhada pelas células dendríticas para a apresentação ao antígeno e início de T_H2



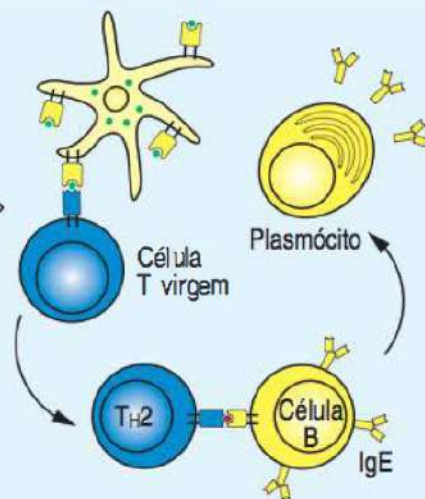
A enzima Der p 1 cliva a ocludina nas junções adesivas e entra na mucosa

Via aérea



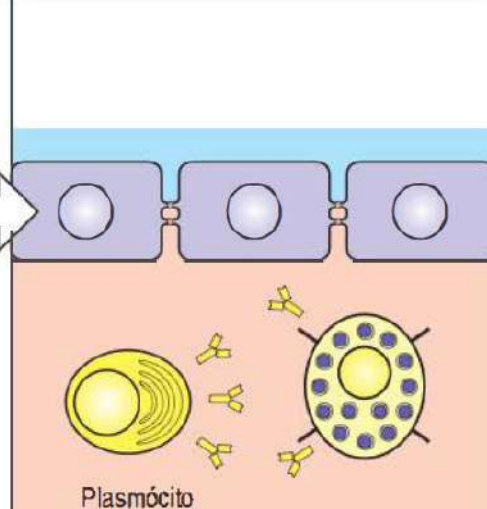
Der p 1 é apanhada pelas células dendríticas para a apresentação ao antígeno e início de T_H2

As células dendríticas iniciam as células no linfonodo



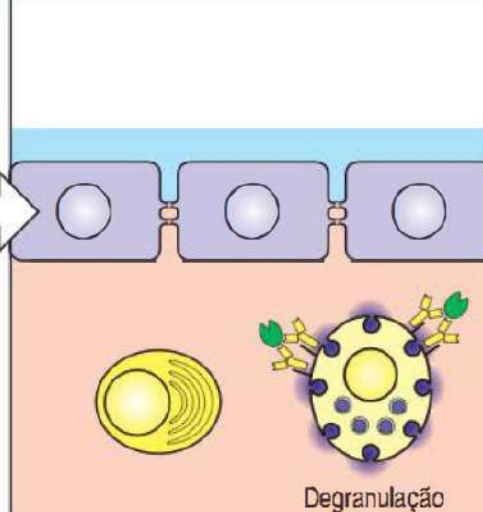
As células T_H2 induzem a troca de células B para a produção de IgE

As células plasmáticas retornam à mucosa e produzem anticorpos IgE específicos para Der p 1



A IgE liga-se ao FC RI nos mastócitos

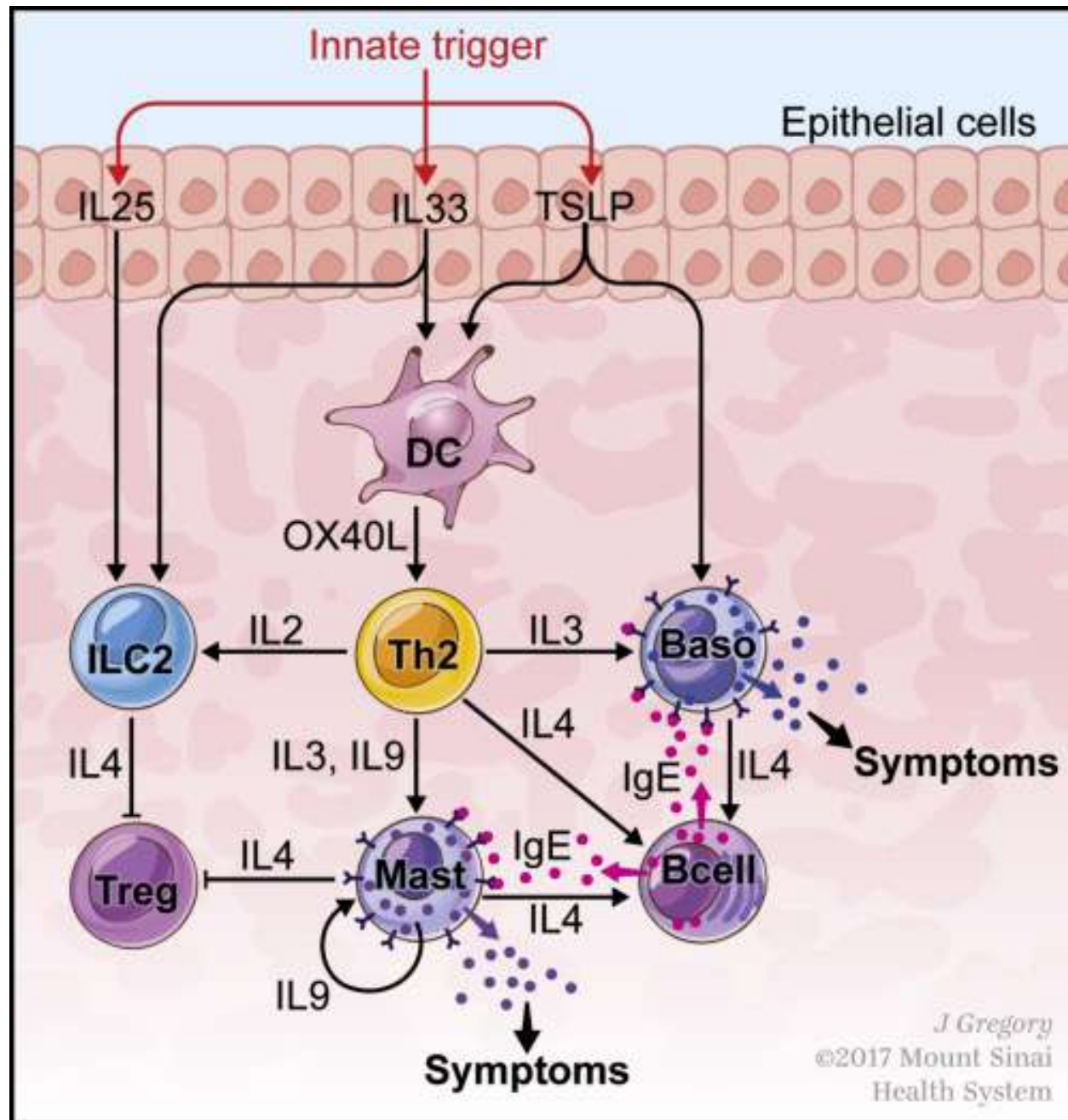
A IgE específica para Der p 1 liga-se aos mastócitos; Der p 1 inicia a degranulação de mastócitos



Os conteúdos dos grânulos dos mastócitos causam sintomas alérgicos

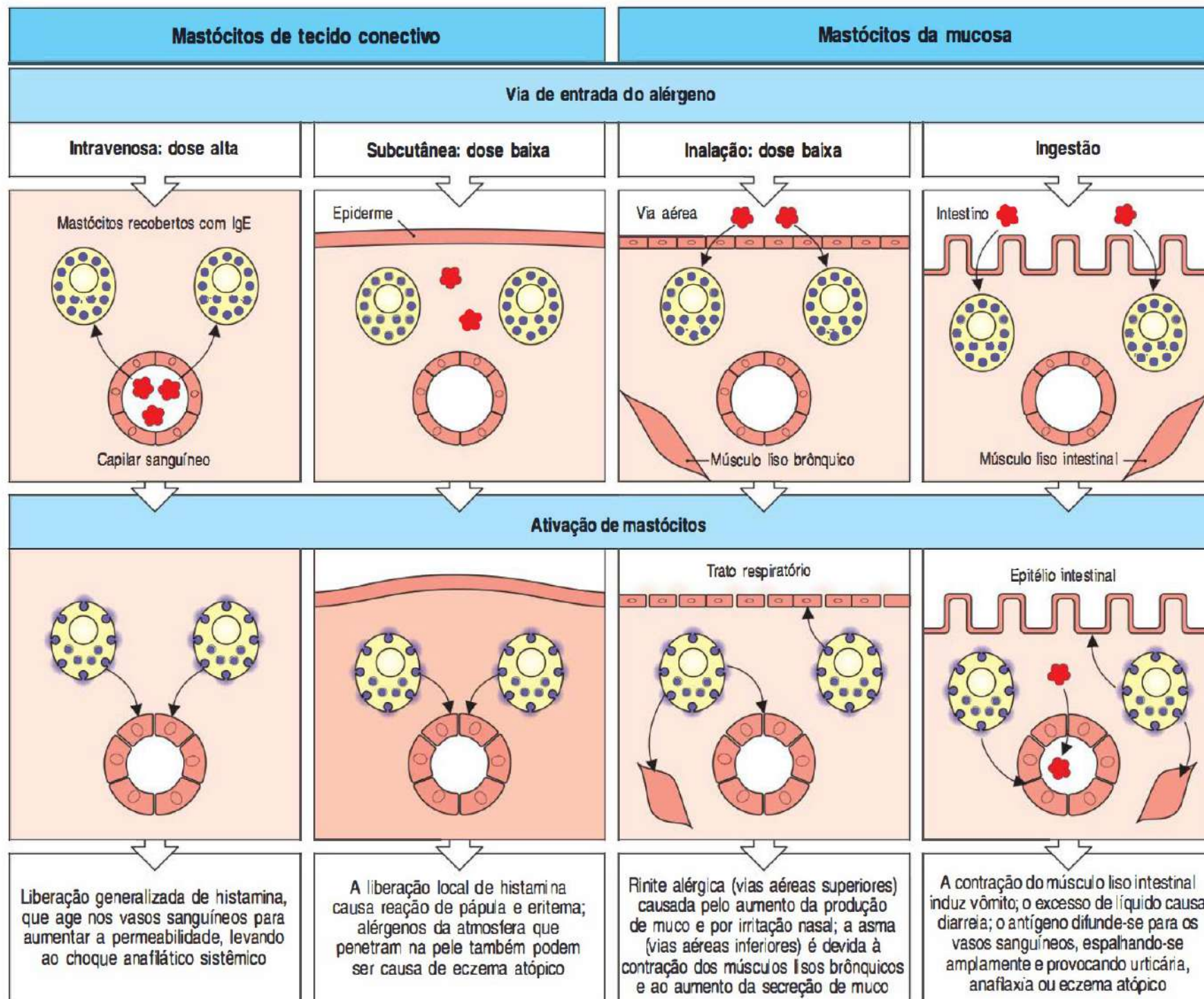
Complementando o processo de sensibilização...

O que favorece a indução da resposta Th2?



Reações alérgicas mediadas por IgE			
Reação ou doença	Alérgenos comuns	Rota de entrada	Resposta
Anafilaxia sistêmica	Fármacos Venenos Alimentos (p. ex., amendoins) Soro	Intravenosa (diretamente ou após absorção oral para a circulação sanguínea após ingestão oral)	Edema Aumento da permeabilidade vascular Oclusão da traqueia Colapso circulatório Morte
Urticária aguda (pápula e rubor)	Pelos de animais Picadas de insetos Teste de alergia	Subcutânea sistêmica	Aumento local no fluxo sanguíneo e na permeabilidade vascular Edema
Rinoconjuntivite sazonal (febre do feno)	Pólen (artemísia, árvores, gramíneas) Fezes de ácaro	Contato com a conjuntiva ocular e mucosa nasal	Edema da mucosa nasal e da conjuntiva Espirros
Asma	Pelos (gato) Pólen Fezes de ácaro	Inalação levando ao contato com a mucosa de revestimento de vias aéreas inferiores	Constricção brônquica Aumento da produção de muco Inflamação das vias aéreas
Alergia a alimentos	Amendoim Nozes Crustáceos Peixe Leite Ovos Soja Trigo	Oral	Vômito Diarreia Prurido (coceira) Urticária (vergões) Anafilaxia (raramente)

Figure 12-1 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)



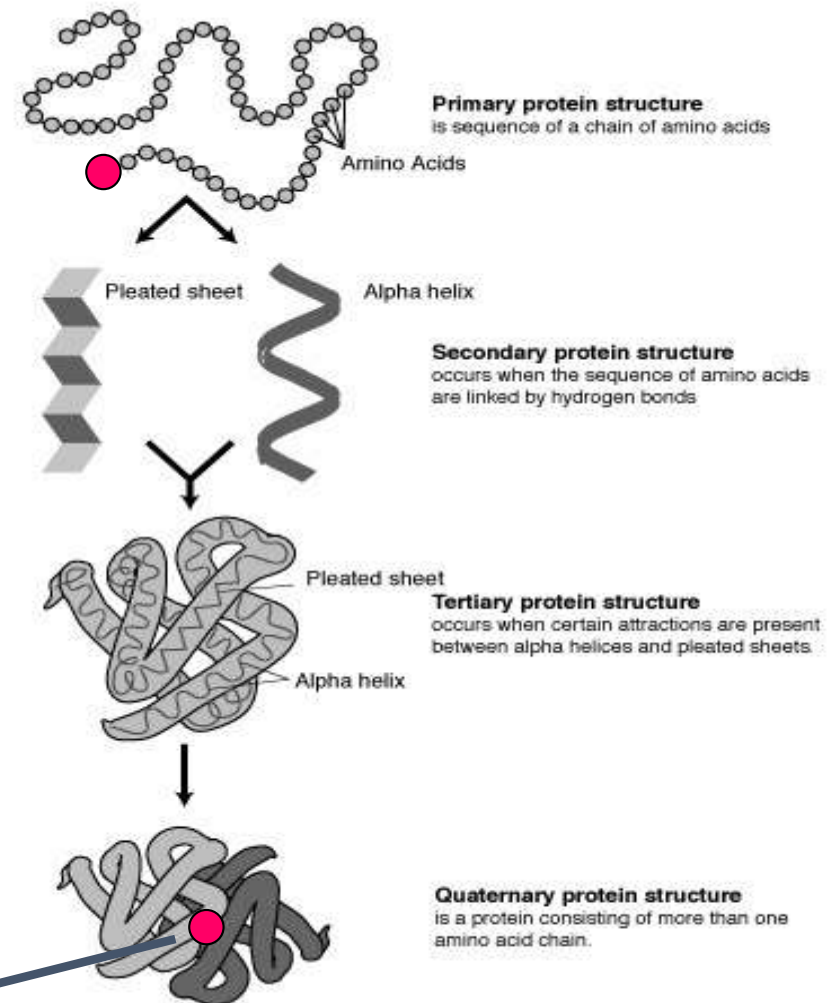
Alergia Alimentar



Alérgenos Alimentares

Propriedades

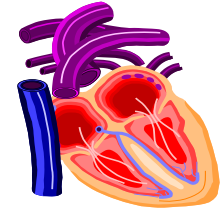
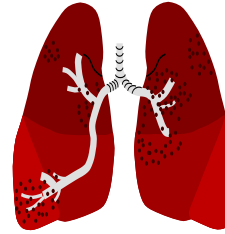
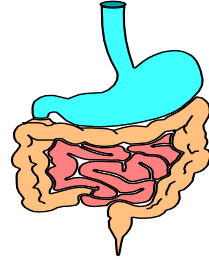
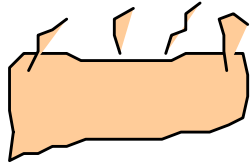
- Termoestáveis
- Resistentes às proteases
- Resistentes aos ácidos
- Desnaturação química
- Resistentes à cocção



Epítopo



Alergia Alimentar

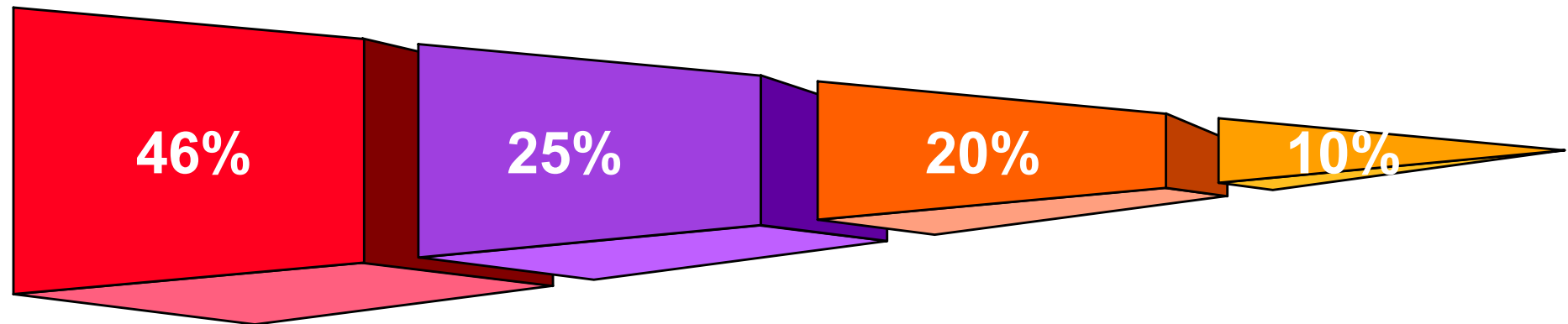


PELE

TRATO GI

RESPIRATÓRIO

SCV



Urticária Aguda
Angioedema

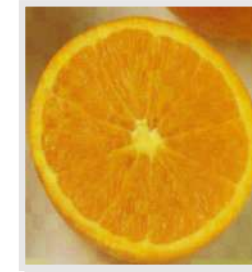
Hipersensibilidade GI

Síndrome da Alergia Oral

Broncoespasmo Agudo
Risco Anafilaxia

Síndrome Pólen-Fruta e Síndrome Fruta-látex

- Prurido em orofaringe, tosse, edema lábios, hiperemia mucosa oral
- Sintomas sistêmicos- 3%
- Anafilaxia - 1,7%
- frutas frescas - maçã, pêssigo, apricot, kiwi, etc...
- vegetais – tomate, aipo, etc...
- Frutos do mar, leite vaca, ovo, tomate, nozes, amendoim,
- RAGWEED (Ambrosia) -Melão, banana
- BIRCH (Bétula)- Maçã, cenoura, batata, aipo, kiwi
- GRAMÍNEAS - Tomate, melão, melancia, kiwi



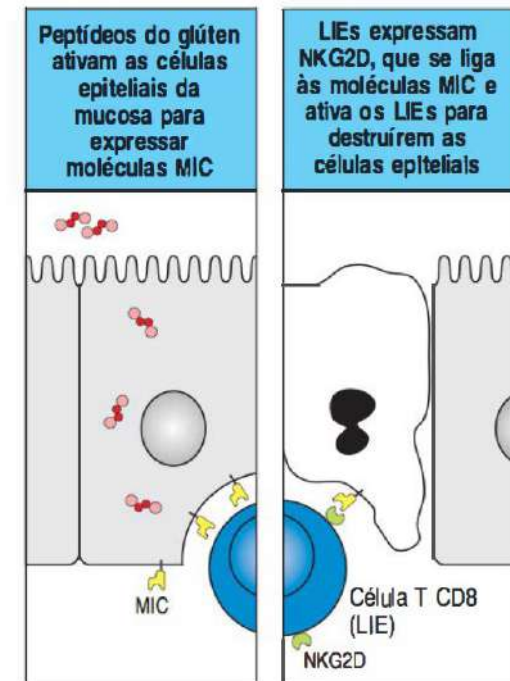
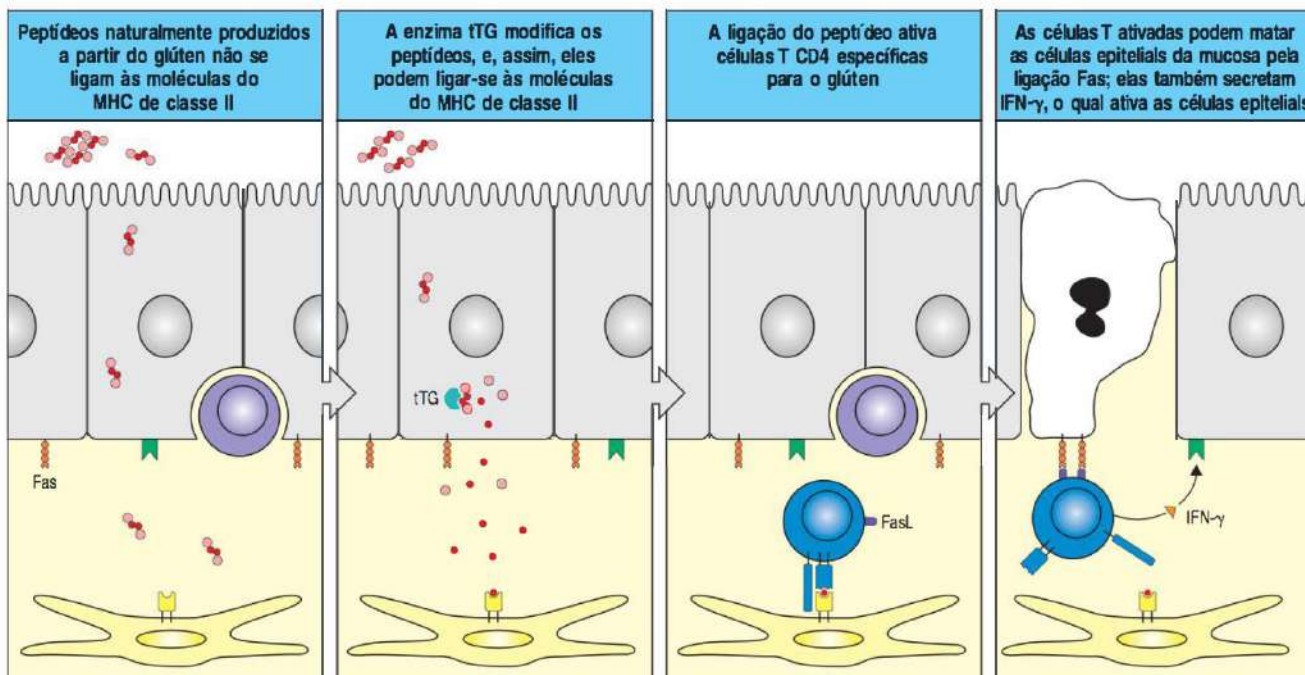
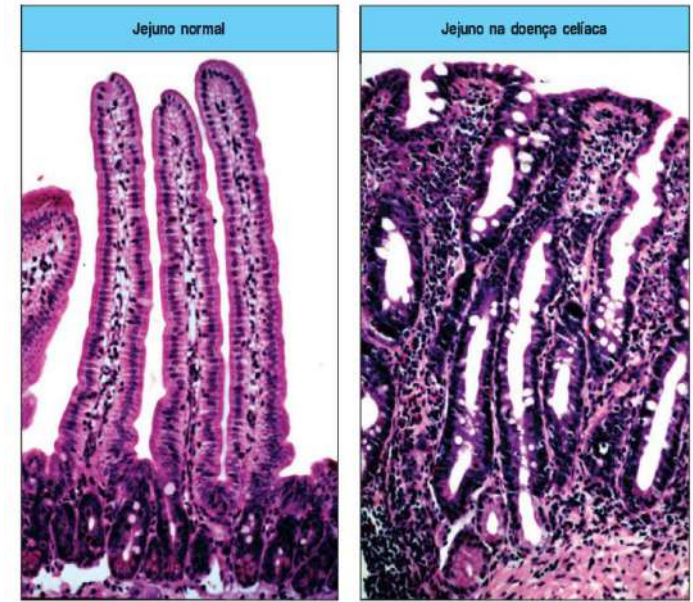
β -glucanase and chitinases

TABLE 35.1 TYPES OF IMMUNE RESPONSES TO FOOD

Type	Key features	Disorders	Symptoms
IgE mediated	Acute onset Systemic	Food allergy	Nausea Abdominal pain Vomiting Diarrhea Pruritis Urticaria Anaphylaxis
Non-IgE (cell mediated)	Delayed onset	Cow's milk allergy	Vomiting
	Confined to gastrointestinal tract	Food protein–induced enterocolitis	Diarrhea
		Celiac disease	
Mixed reaction (both IgE and cell mediated)	Chronic	Eosinophilic esophagitis Eosinophilic gastritis Eosinophilic gastroenteritis Eosinophilic colitis	Feeding difficulty Vomiting Abdominal pain Dysphagia Food impaction

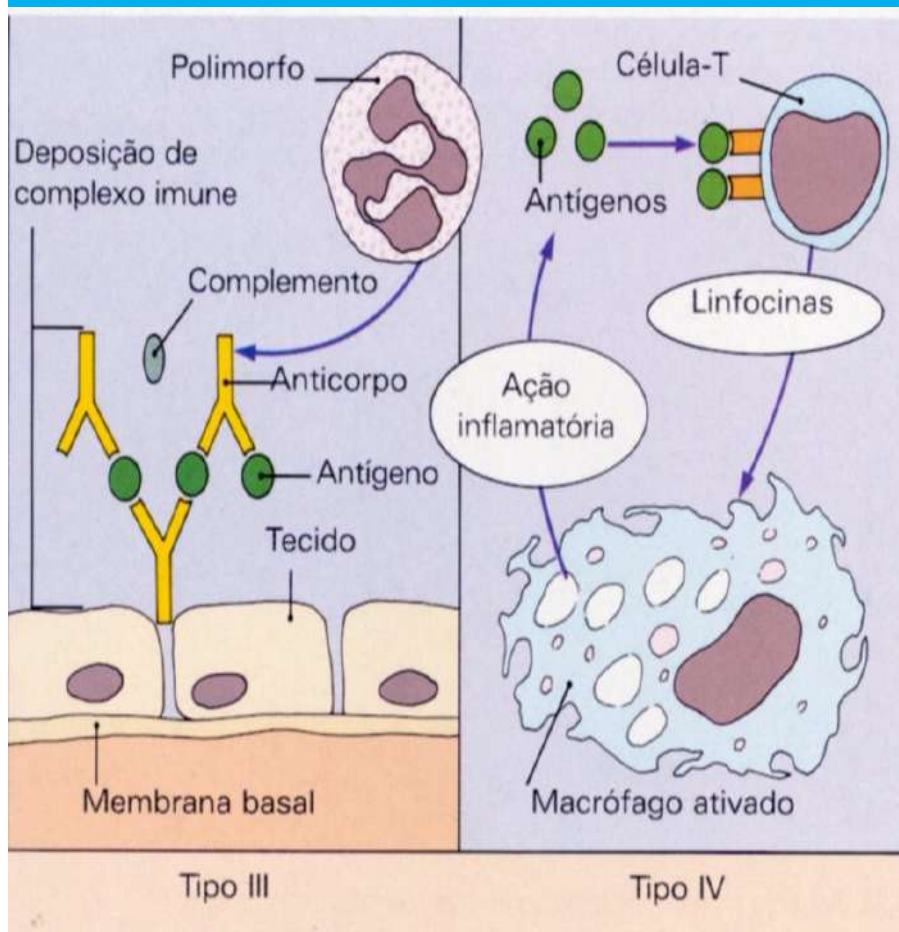
Doença Celíaca: Não é ALERGIA

Células T CD4+ (Th1) e CD8+ específicas para glúten
Hipersensibilidade do tipo IV



ALERGIA ALIMENTAR

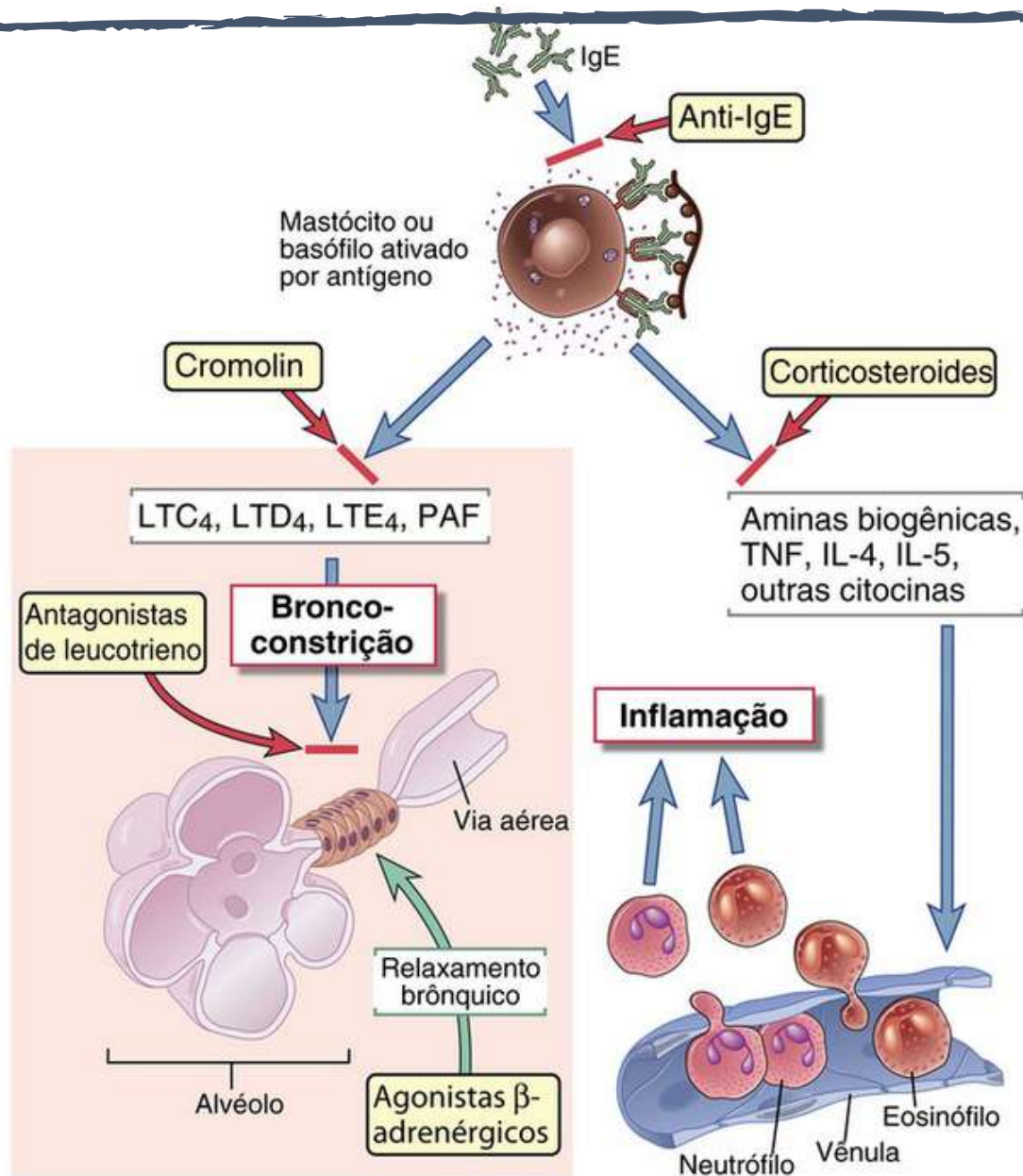
NÃO MEDIADAS POR IgE



Tip III: manifestações
articulares, vasculites

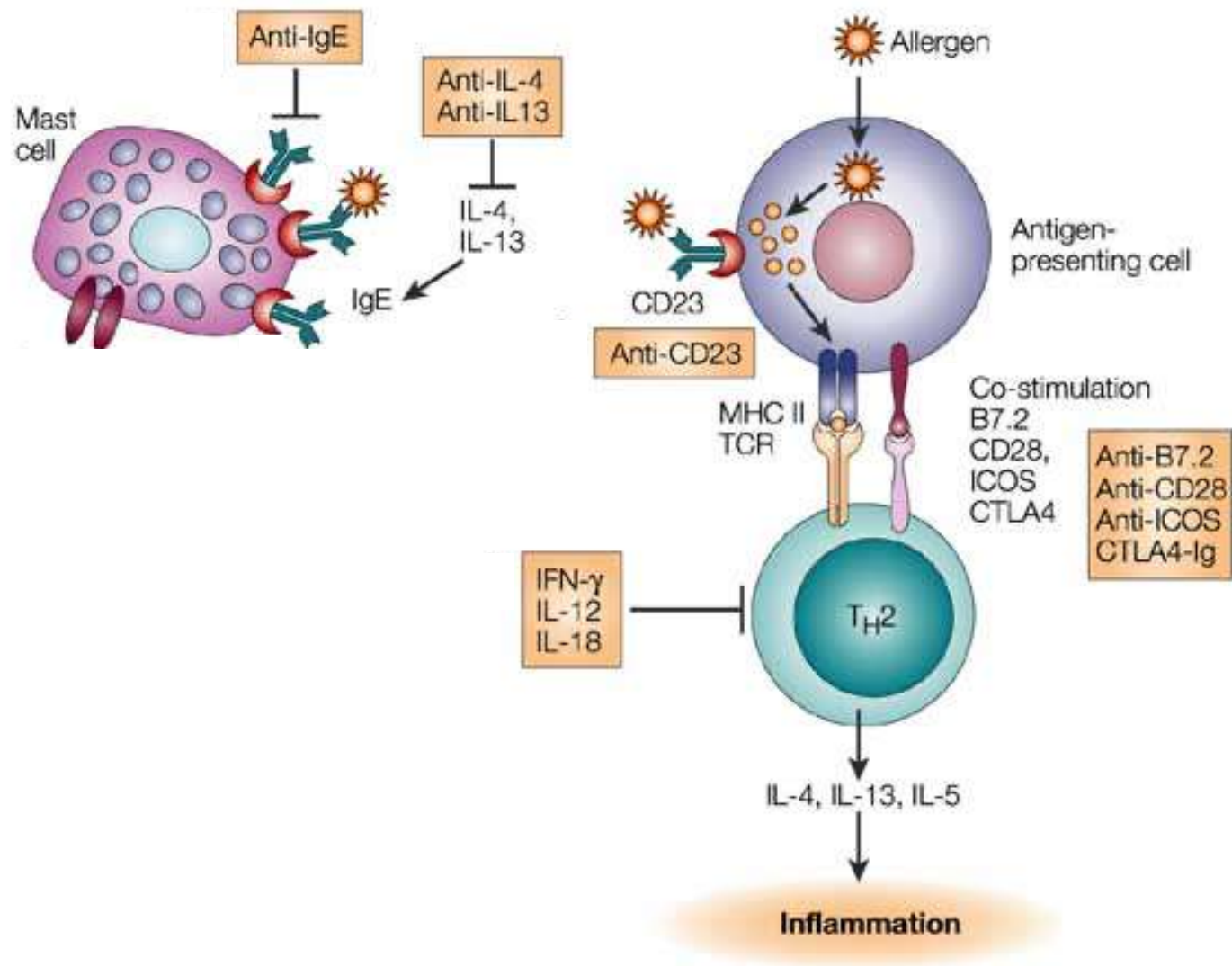
Tipo IV: hemossiderose pulm
doença celíaca

Farmacos utilizados para o tratamento



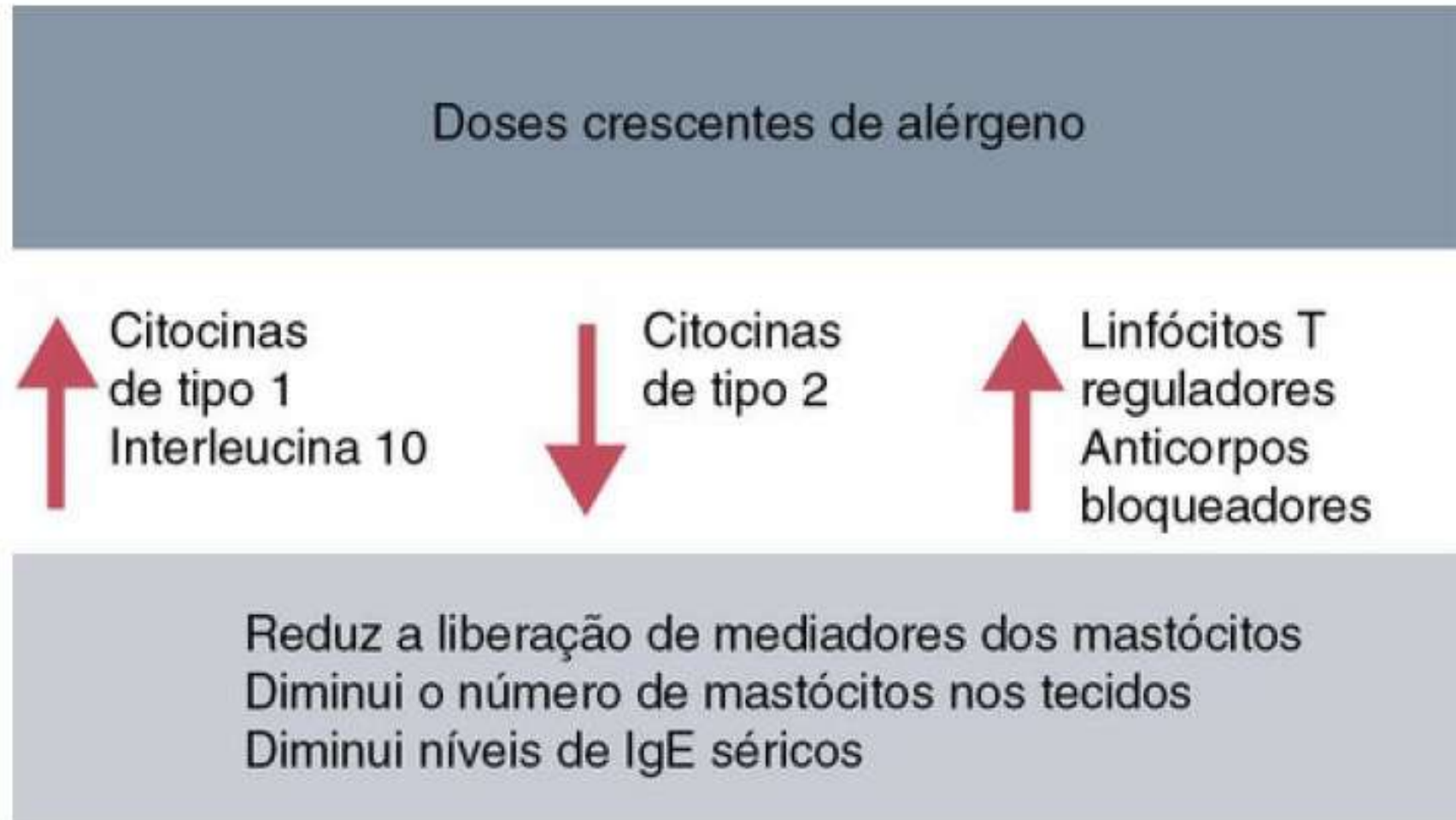
- Anticorpos anti-IgE
(omalizumabe)
- Anticorpos anti-IL-5
(mepolizumab)
- Cromoglicatos
- Anti-histamínicos
- Corticóides
- Inibidores de leucotrienos
(antagonista do receptor)
- Imunoterapias

Imunoterapias

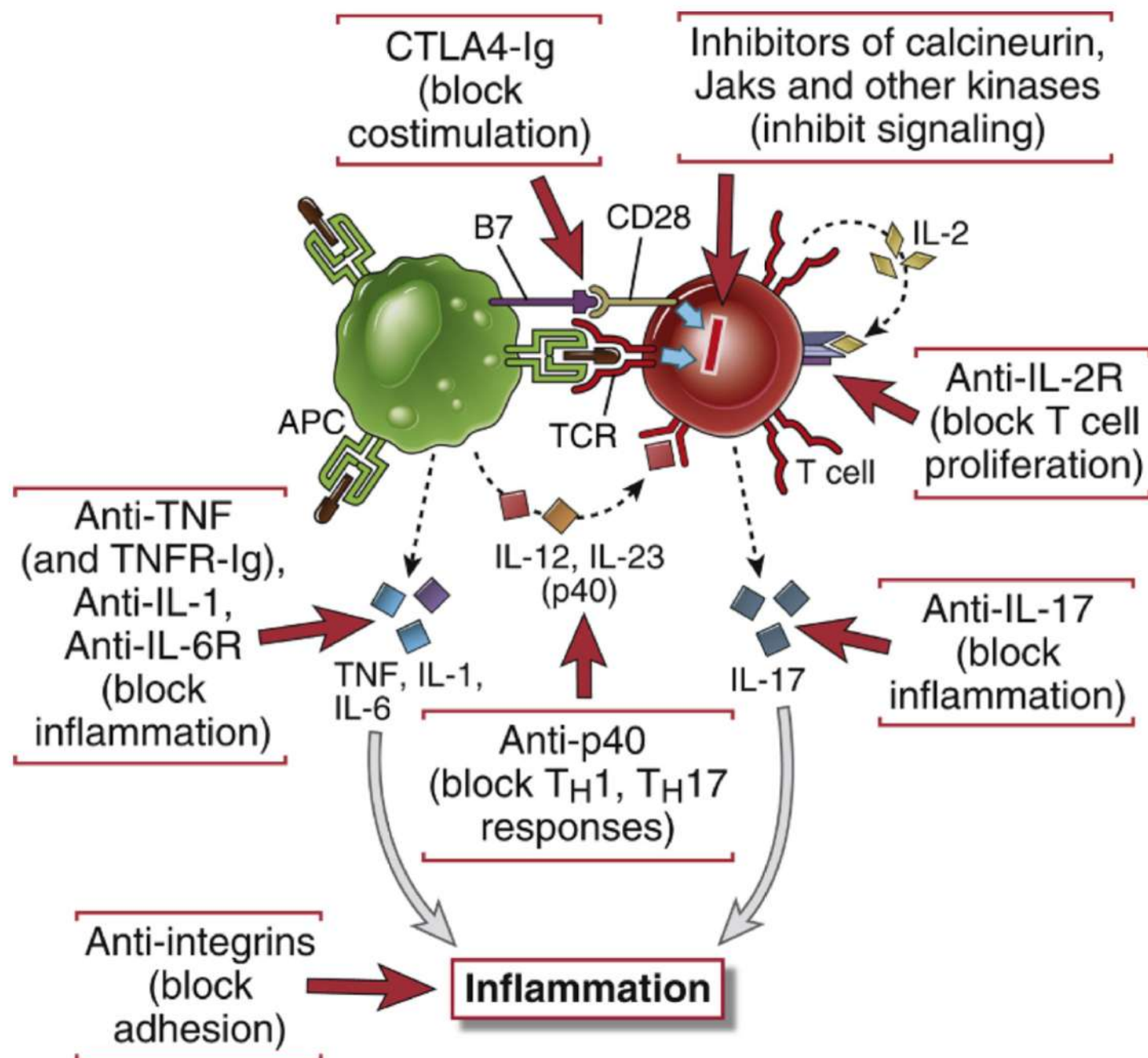


Nature Reviews | Drug Discovery

Imunoterapia de dessensibilização

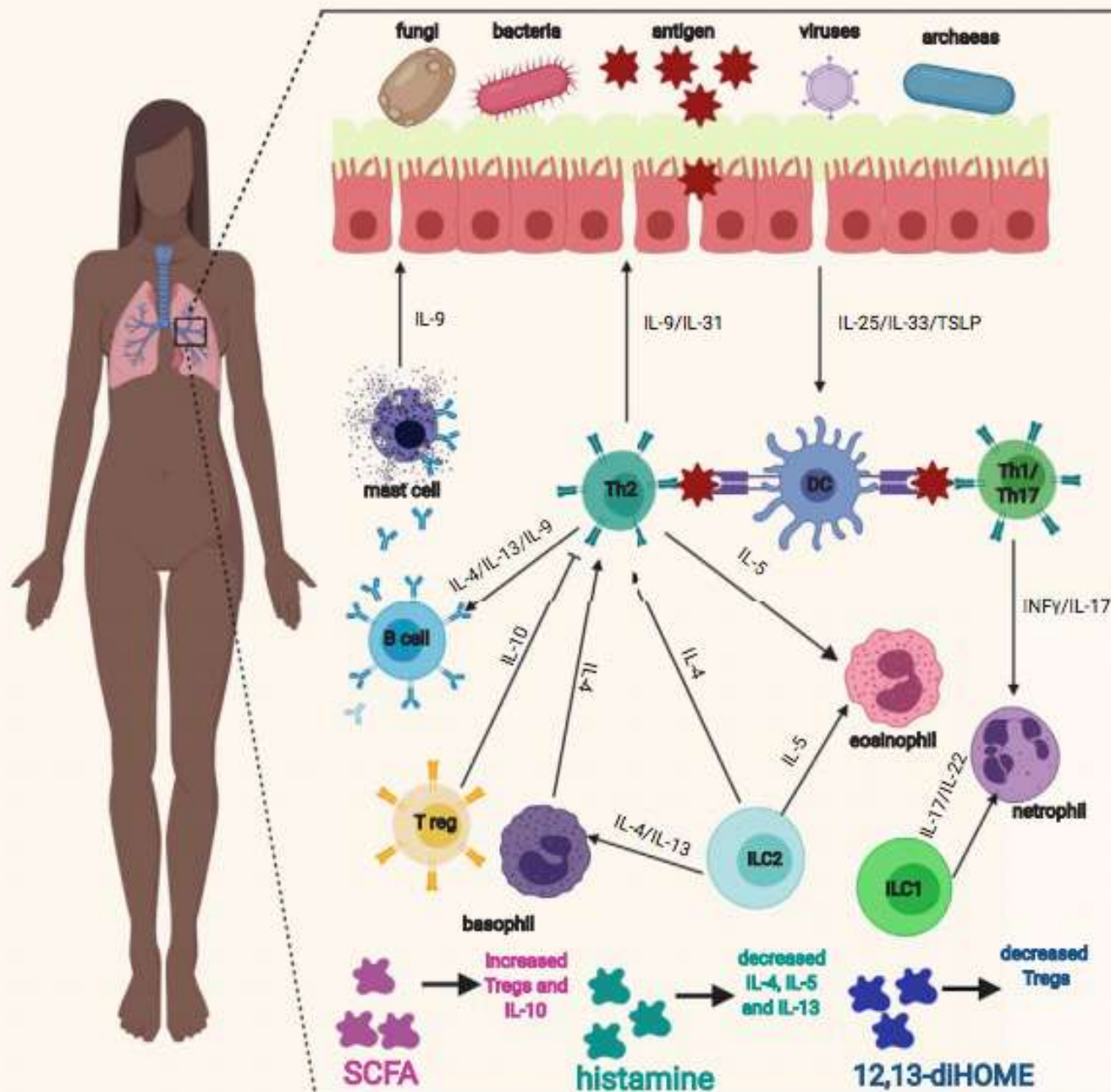


Imunoterapia Livre de alérgenos: ligantes de TLR (CpG), microbiota...



Contribuição a microbiota

B



In mouse models of allergic airway inflammation:

Lachnospira, *Veillonella*,
Faecalibacterium, *Rothia*
--> decreased the total lung cell in
BAL, reduced IFN- γ , TNF, IL-17A, IL-6

Moraxella catarrhalis
--> caused neutrophilic infiltrates,
high levels of IL-6, TNF- α , moderate
levels of CD4+ T-cell-derived IFN- γ and
IL-17 in the lungs

Haemophilus influenzae
--> caused conversion of
steroid-sensitive allergic airway
disease (Th2 cells and eosinophils) to
steroid-resistant disease (Th1 cells,
neutrophils, IL-17)

Candida albicans
--> caused exacerbation of
Th2-mediated airway inflammation

influenza infection
--> induced airway hyper-reactivity
through a IL-13-IL-33 axis

FUNGI

Increased in:
children developed asthma later
in life:

Rhodotorula
Candida
Pichia kudriavzevii
mice model of lung
inflammation:

Wallemia mellicola (sebi)
Aspergillus amstelodami
C. parapsilosis
Epicoccum nigrum
C. albicans

Decreased in:
children developed asthma later
in life:

Debaryomyces hansenii
asthmatic patients:
Malassezia

BACTERIA

Increased in:
children developed asthma later
in life:

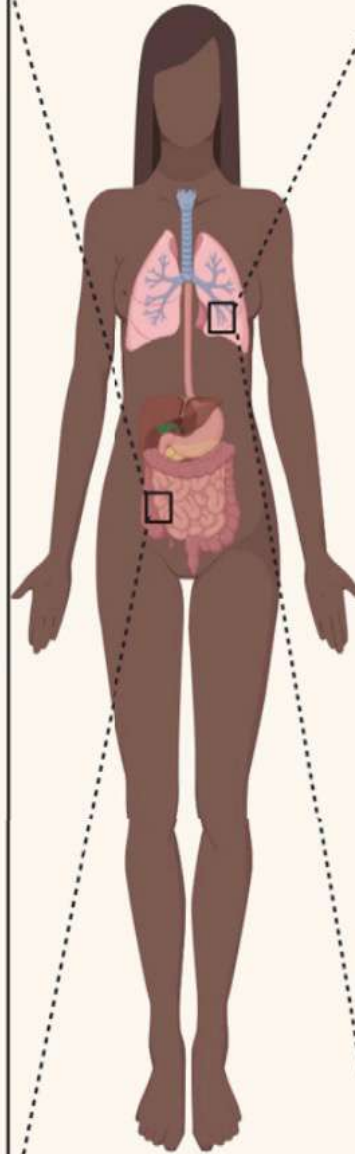
Streptococcus
Bacteroides

Decreased in:
children developed asthma later
in life:

Bifidobacterium
Akkermansia
Faecalibacterium
Lachnospira
Veillonella
Rothia
Ruminococcus gnavus

ARCHAEA

Decreased in astmatic children:
Methanosphaera stadtmanae



BACTERIA

Increased in
asthmatic patients:

Haemophilus
Moraxella
Neisseria
Fusobacterium
Porphyromonas
Klebsiella
Sphingomonadaceae

Decreased in
asthmatic patients:
Mogibacteriaceae
Lactobacillales

FUNGI

Increased in
asthmatic patients:

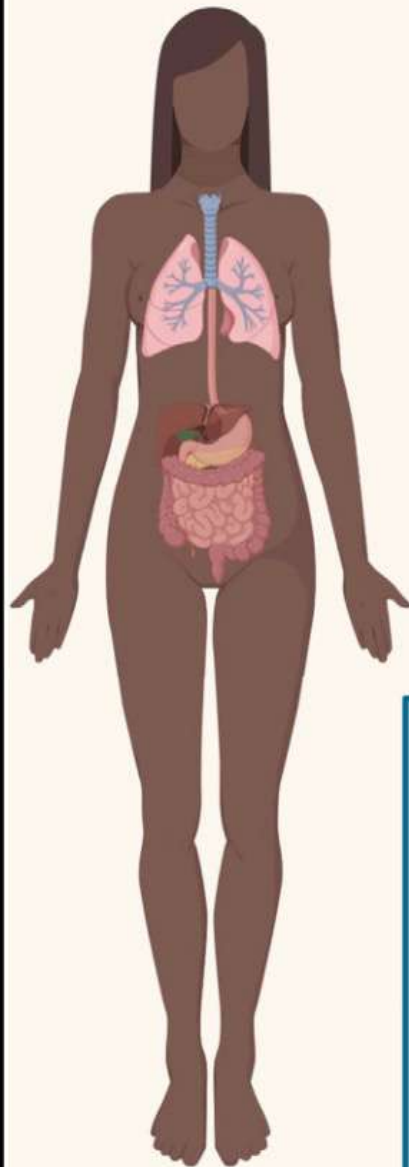
Pneumocystis???
Malassezia
Alternaria
Cladosporium
Fusarium

VIRUSES

Associated with
development/exacerbations
of asthma:

rhinovirus
respiratory syncytial virus
bocavirus
influenza virus
cytomegalovirus

A



Symptoms, clinical manifestation,
exacerbation

Phenotypes

Early onset
allergic/atopic

Late onset
eosinophilic

Exercise
-induced

Obesity
-related

Pauci
-granulocytic

Endotypes

Type 2 asthma

Increased:

Haemophilus, *Moraxella*, *Klebsiella*,
Streptococcus genera

Decreased:

Streptococcus, *Gemella*,
Porphyromonas genera
Actinobacteria phylum

Non-type 2 asthma

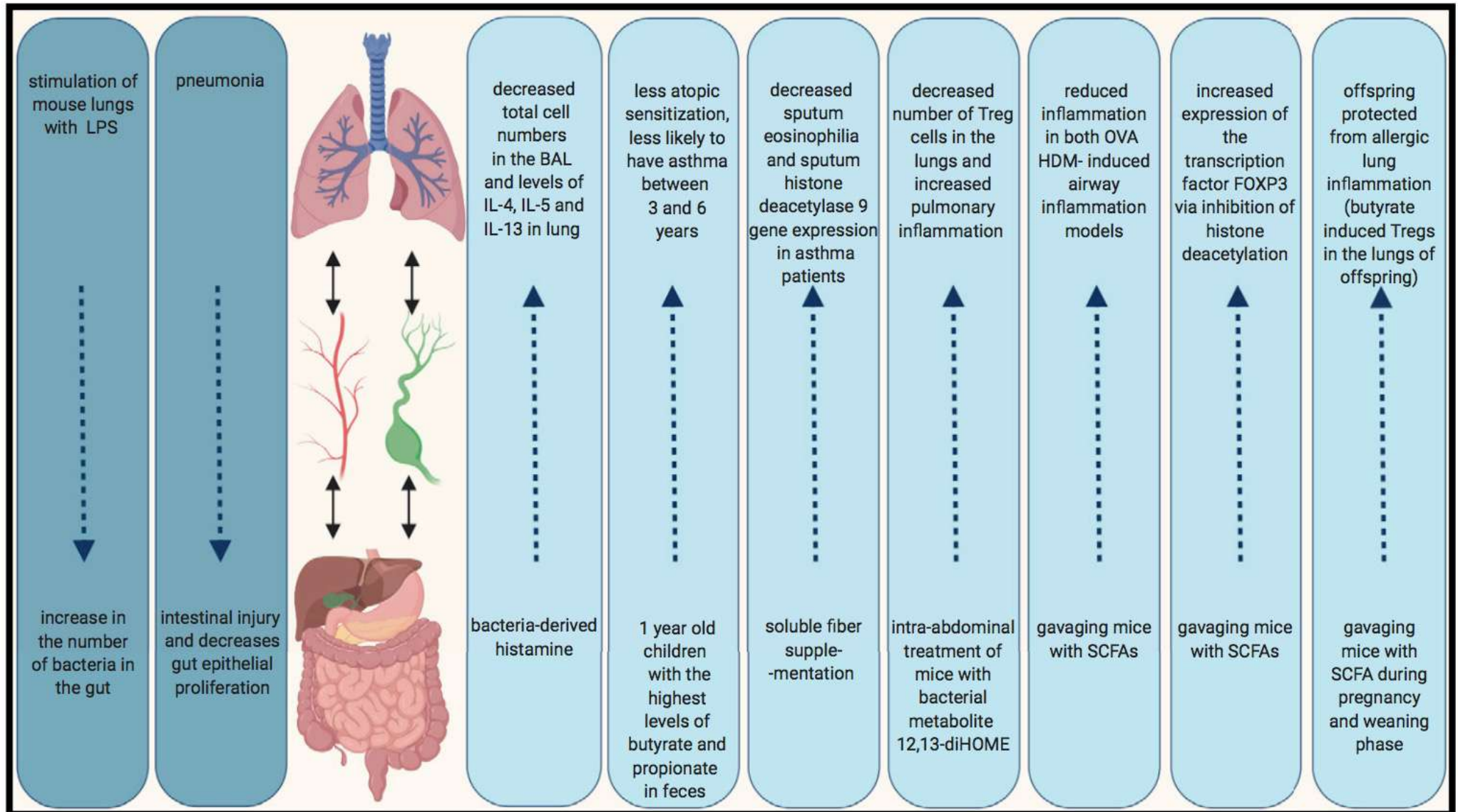
Increased:

Tropheryma whippelii
Fusobacterium, *Porphyromonas* genera,
Sphingomonodaceae family

Decreased:

Mogibacteriaceae family, Lactobacillales
order

Eixo intestino-pulmão



Terapia com corticosteroides	
Efeito sobre	Efeitos fisiológicos
↓ IL-1, TNF- α , GM-CSF ↓ IL-3, IL-4, IL-5, CXCL8	↓ Inflamação causada por citocinas
↓ NOS	↓ NO
↓ Fosfolipase A ₂ ↓ Ciclo-oxigenase tipo 2 ↑ Annexina-1	↓ Prostaglandinas ↓ Leucotrienos
↓ Moléculas de adesão	Emigração reduzida de leucócitos dos vasos
↑ Endonucleases	Indução de apoptose em linfócitos e eosinófilos

Fármacos imunossupressores convencionais em uso clínico

Fármaco Imunossupressor	Mecanismo de ação
Corticosteroides	Inibem a inflamação; inibem vários alvos, incluindo a produção de citocinas pelos macrófagos
Azatioprina, ciclofosfamida, micofenolato	Inibem a proliferação de linfócitos, interferindo na síntese de DNA
Ciclosporina A, tacrolimo (FK506)	Inibem a ativação de NFAT dependente de calcineurina; bloqueiam a produção de IL-2 e a proliferação pelas células T
Rapamicina (sirolimo)	Inibe a proliferação das células T efectoras pelo bloqueio da ativação de mTOR dependente de Rictor
Fingolimode (FTY270)	Bloqueia o tráfego de linfócitos para fora dos tecidos linfoides por meio da interferência na sinalização pelo receptor esfingosina-1-fosfato