

Autoimunidade



Denise Moraes da Fonseca

Disciplina BMI0102

Instituto de Ciências Biomédicas - USP / 2025

Tópicos Essenciais da Aula

- Conceitos
- Mecanismos gerais
- Causas – genéticas e/ou ambientais
- Exemplos
- Doença sistêmica x tecido específica
- Opções terapêuticas

Autoimunidade

Definição: resposta imune contra autoantígenos mediadas por reações de hipersensibilidade (II, III e IV)

Doenças complexas:

Monogênica ou poligênica;

Multifatoriais

Tecido-específicas ou sistêmicas;

Atingem 5 a 10% da população;

Maior frequência na população feminina (~5 mulheres:1 homem)

(doenças associadas ao cromossomo X - CD40L, CXCR, OGT, FOXP3, TLR7, TLR8, IL2RG, BTK, e IL9R)

Mulheres produzem mais imunoglobulinas (anticorpos) do que homens;

Perda de regulação de respostas imunes, **defeitos em mecanismos de tolerância**

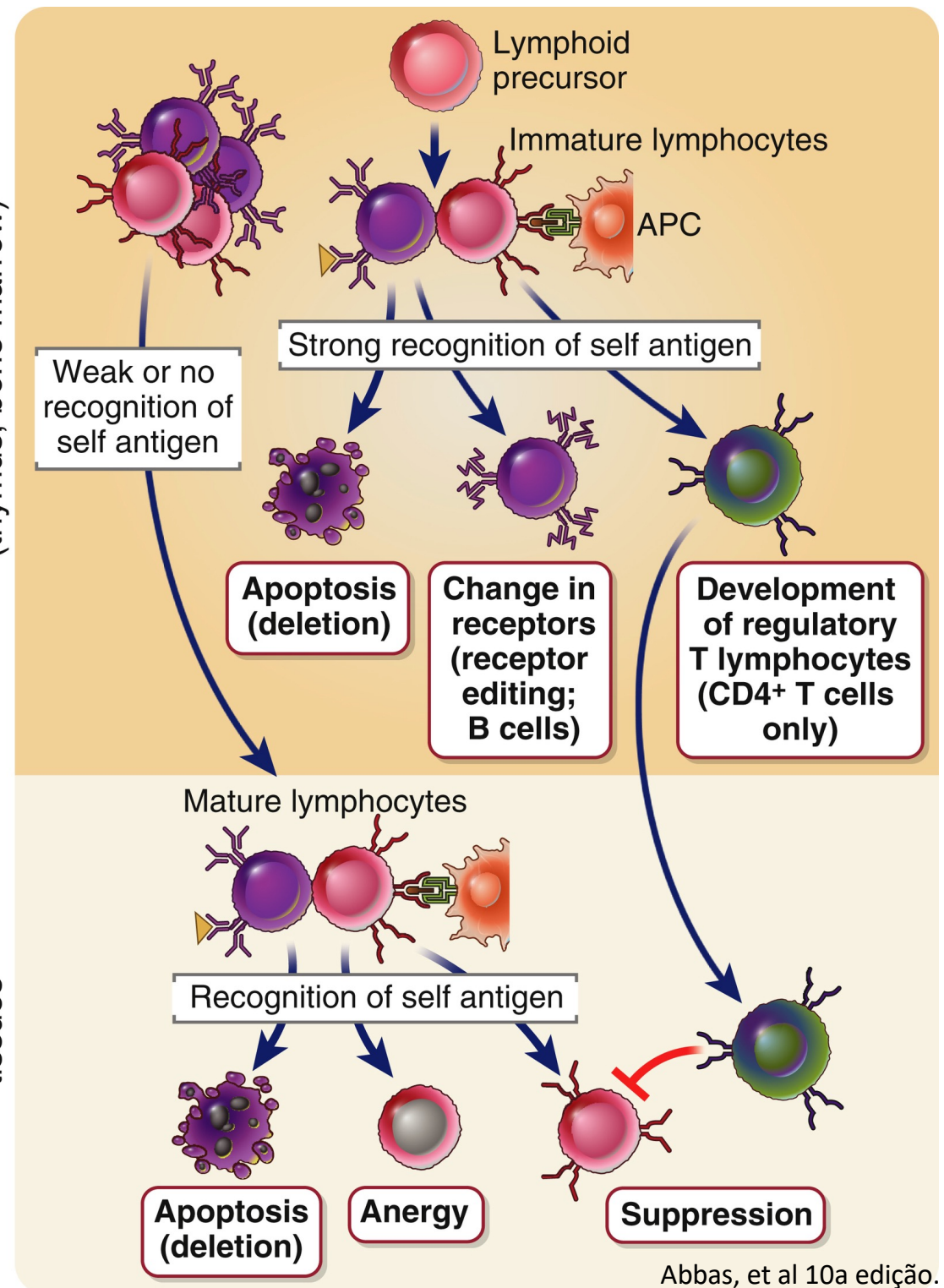
Tolerância central x periférica

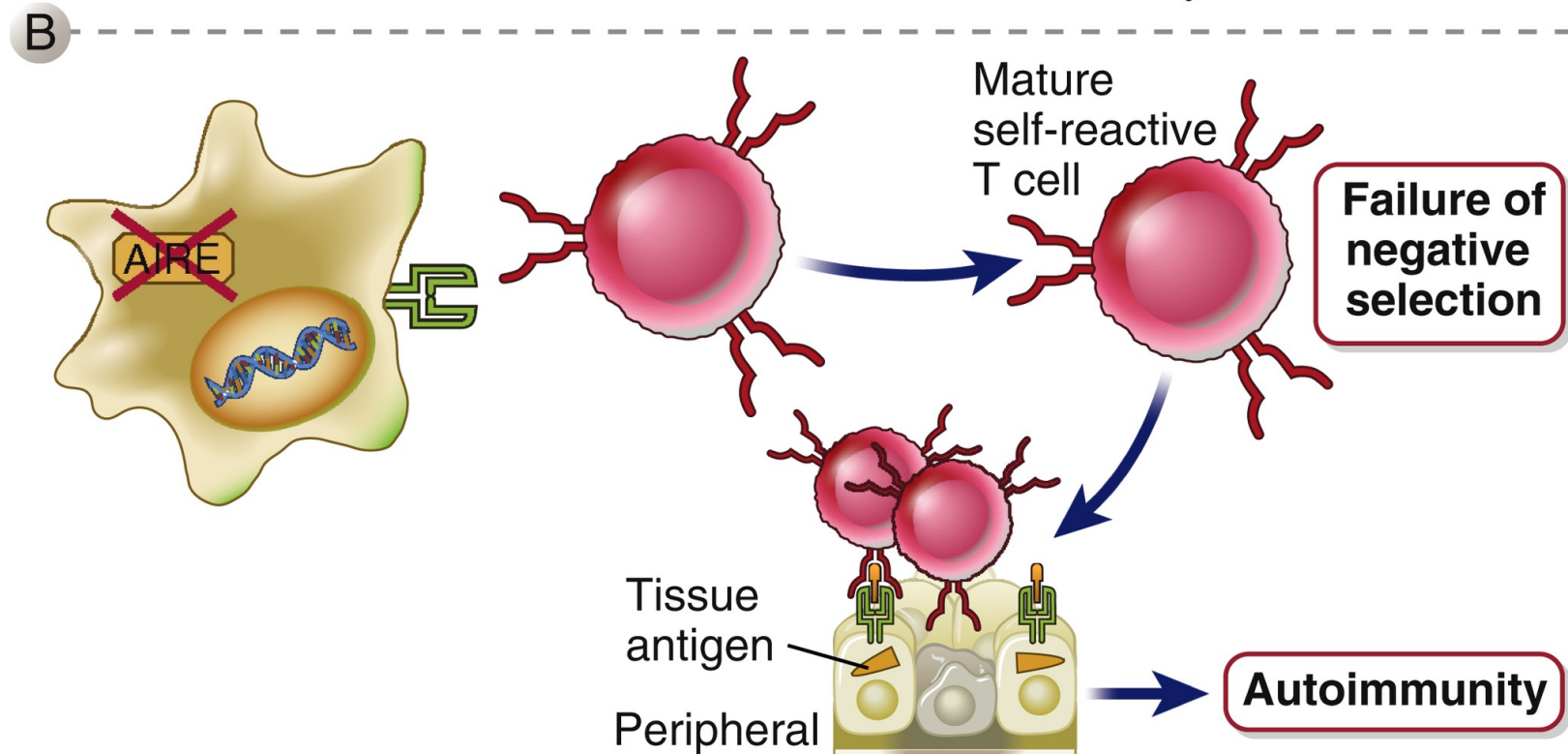
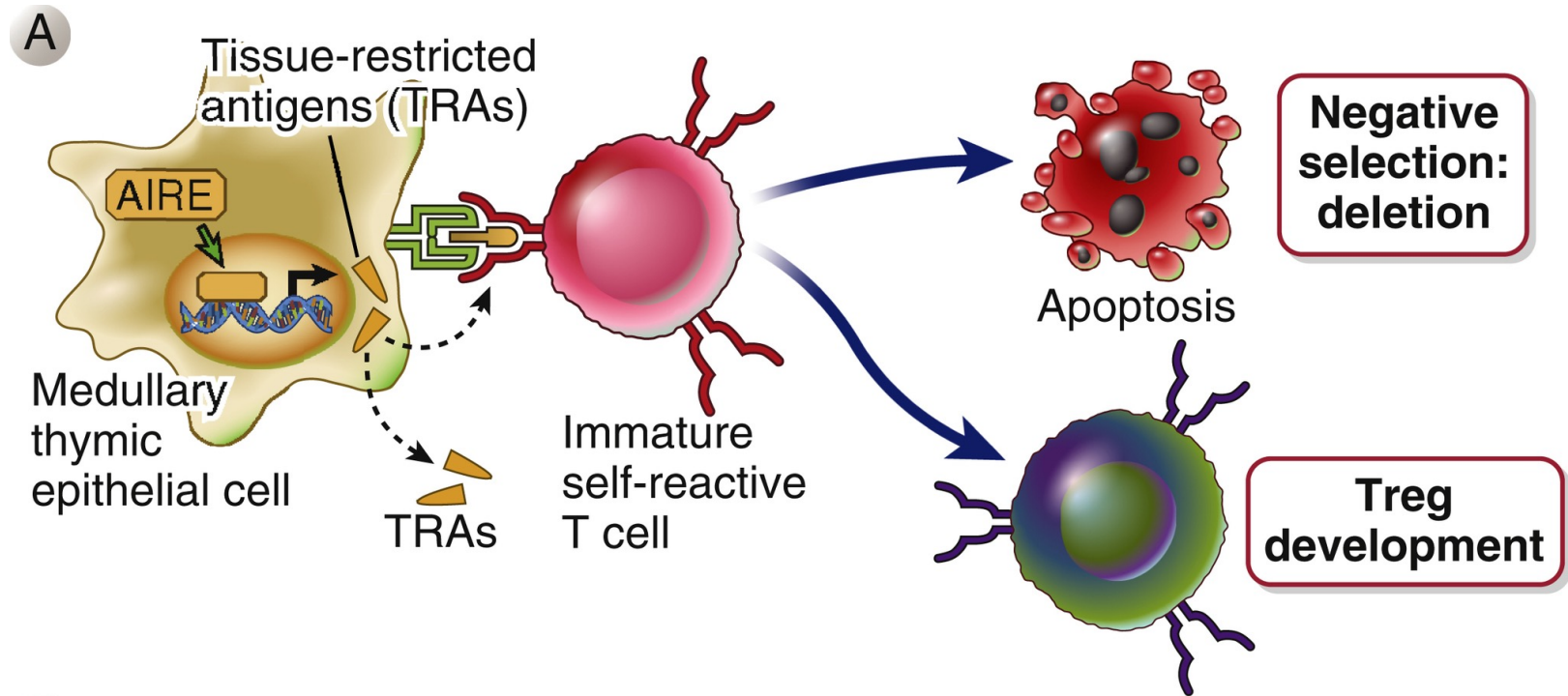
Central	Periférica
Órgãos linfóides primários	Órgãos linfóides secundários
Seleção negativa	Necessidade de co-estímulo
Células T reguladoras naturais	Células T reguladoras induzidas
Antígenos próprios	Diferentes fontes de antígenos

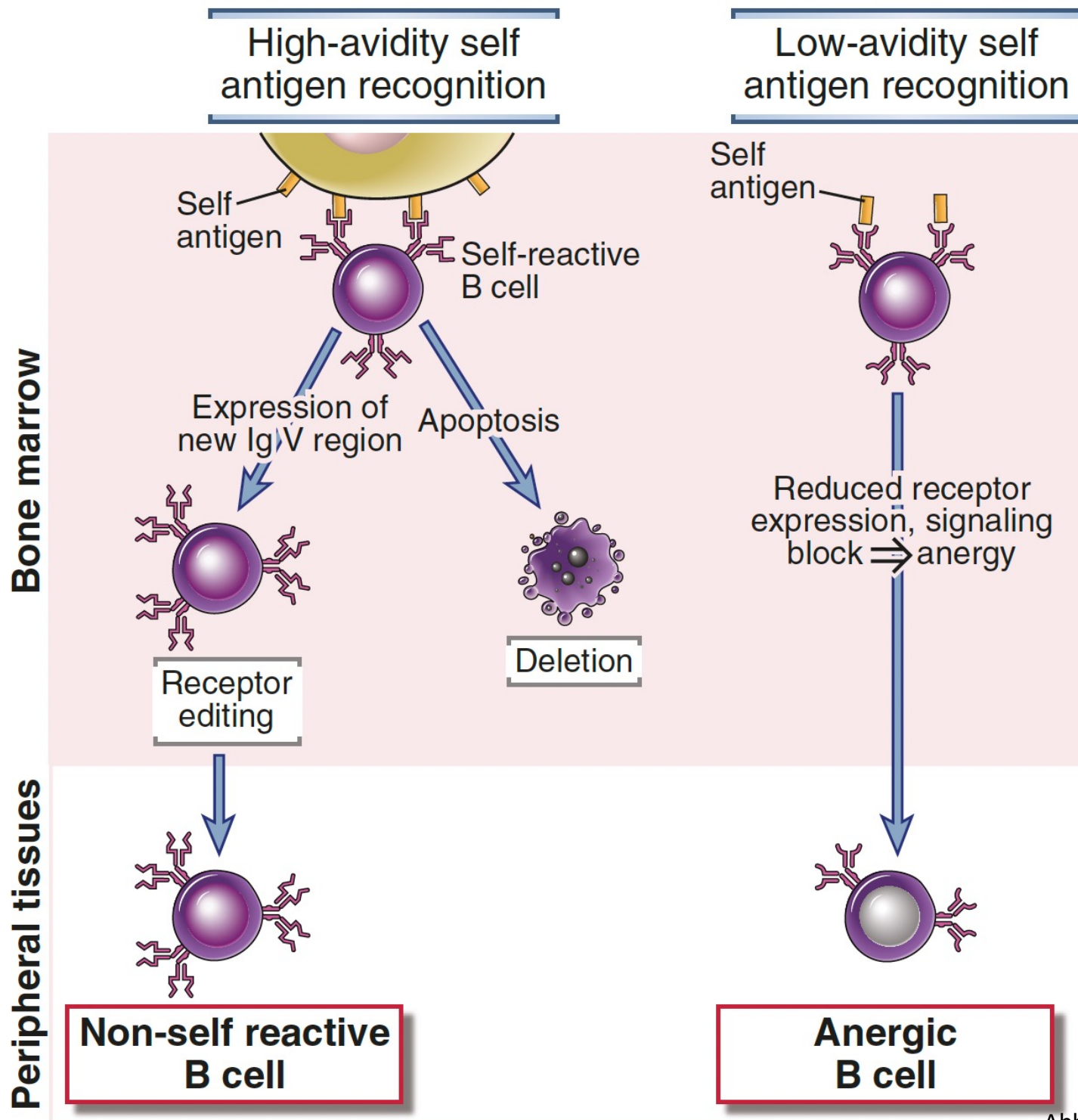
células epiteliais tímicas corticais
células epiteliais tímicas corticais
DCs

Central tolerance:
Generative lymphoid organs
(thymus, bone marrow)

Peripheral tolerance:
Peripheral tissues







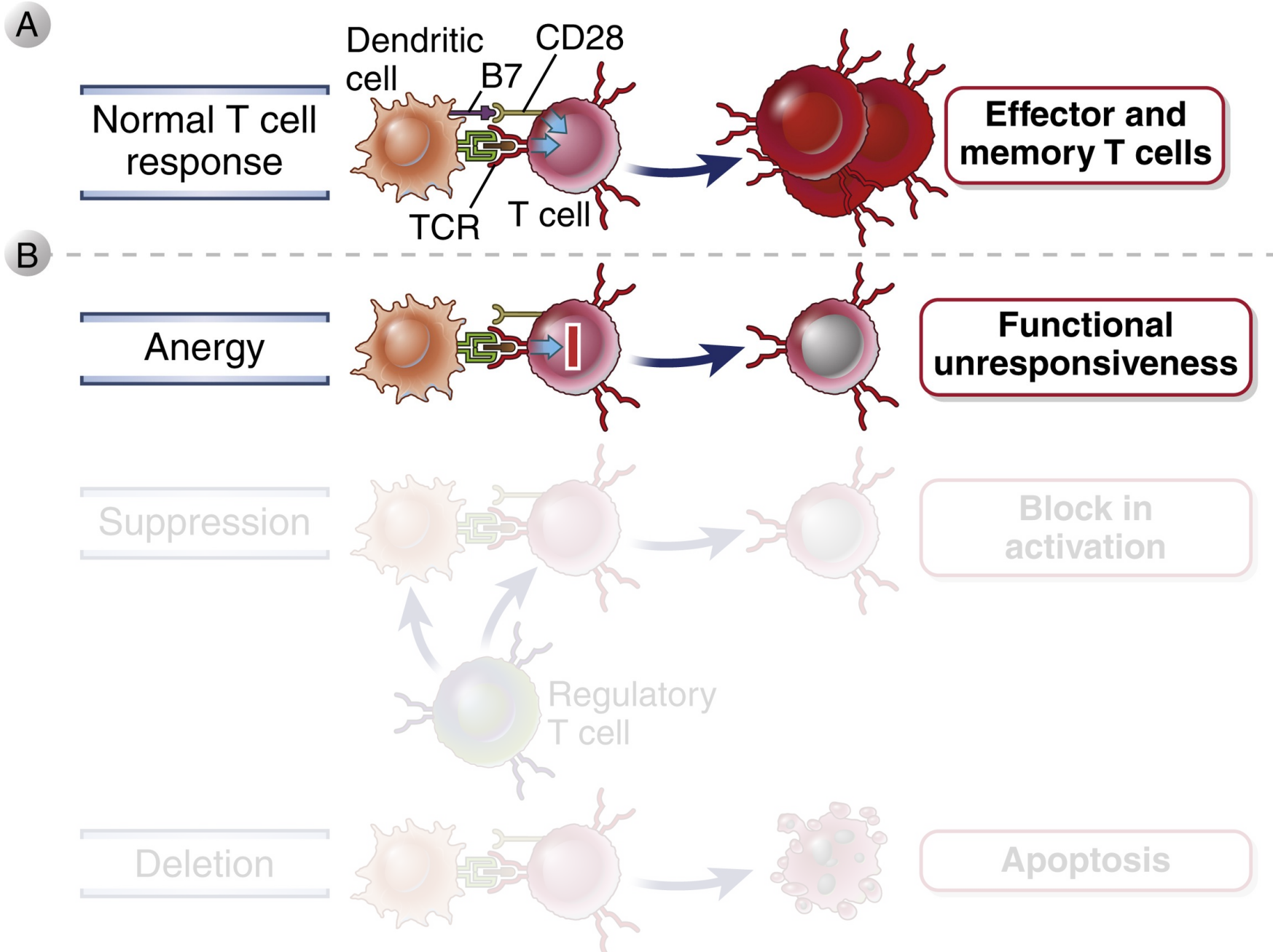
Tolerância periférica

Estado de indução de ‘irresponsividade’ a um antígeno específico

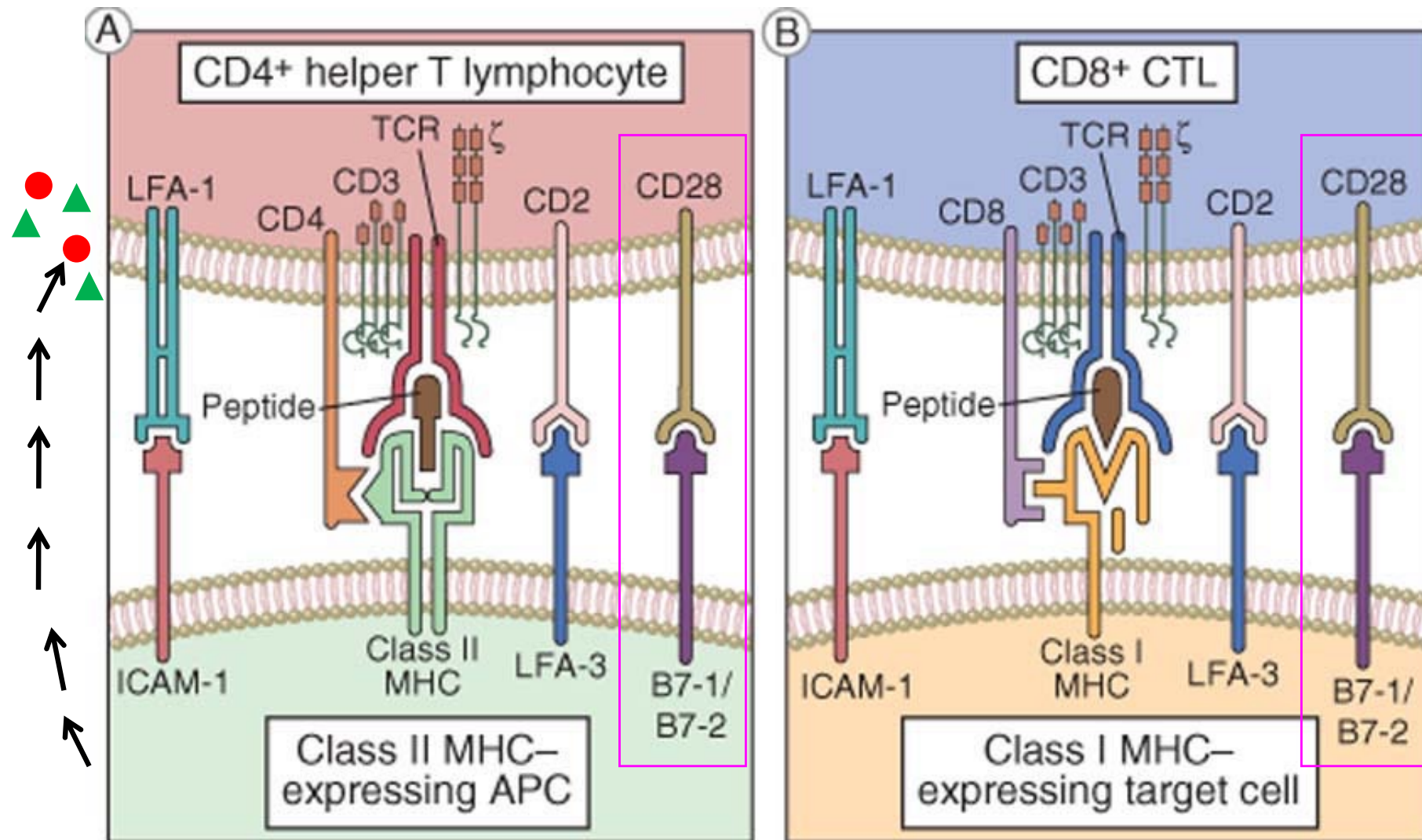
Propriedades:

- Pode ser induzida a antígenos próprios: auto-tolerância e não próprios
- Ocorre na periferia
- Permite a distinção entre antígeno nocivos e antígenos inócuos/próprios
- Previne o desenvolvimento de doenças auto-imunes
- Pode ser utilizada como estratégia de manipulação da resposta imune
- Mecanismos de tolerância eliminam ou inativam linfócitos auto-reativos na periferia.

Tolerância periférica de linfócitos T

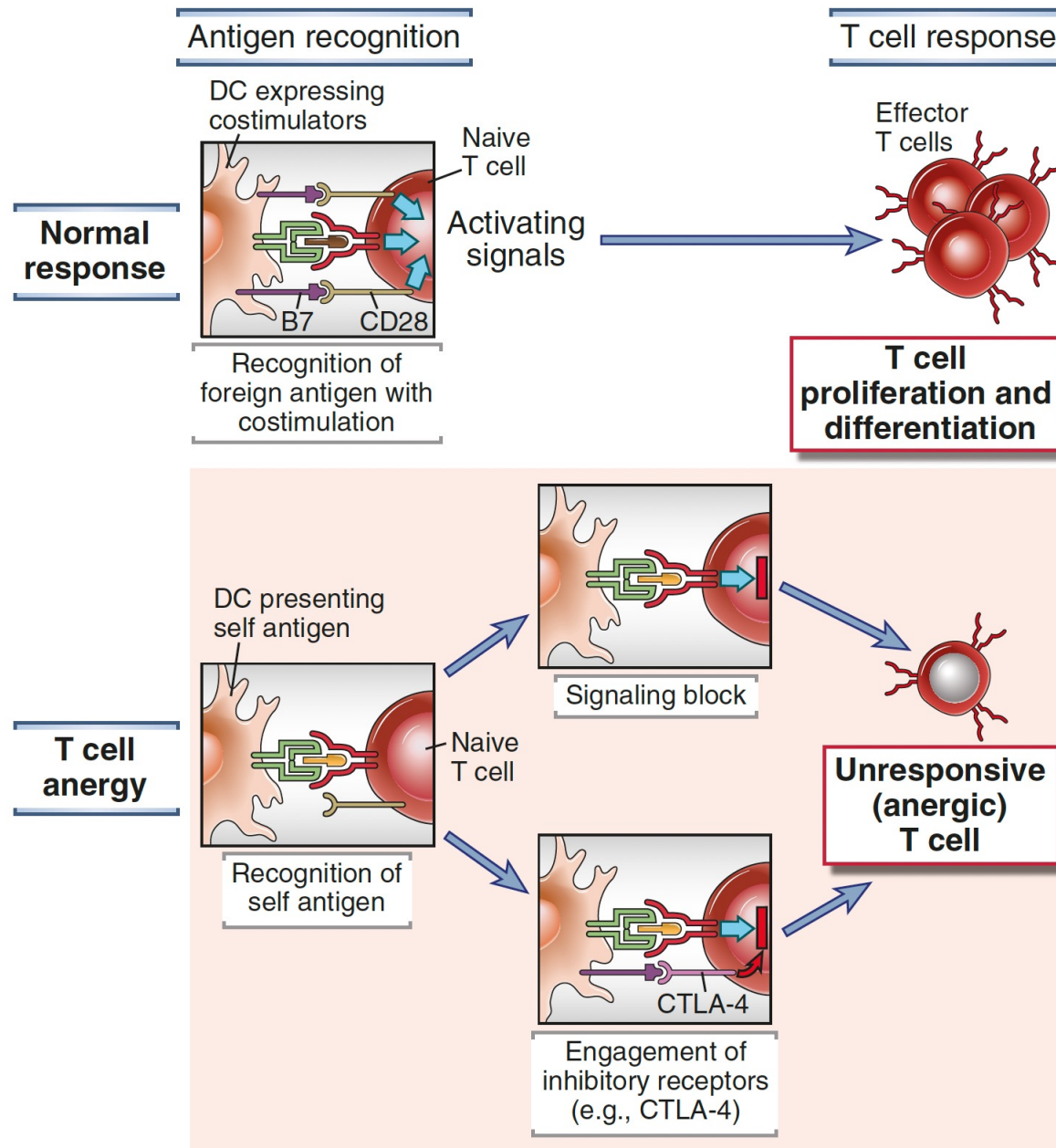


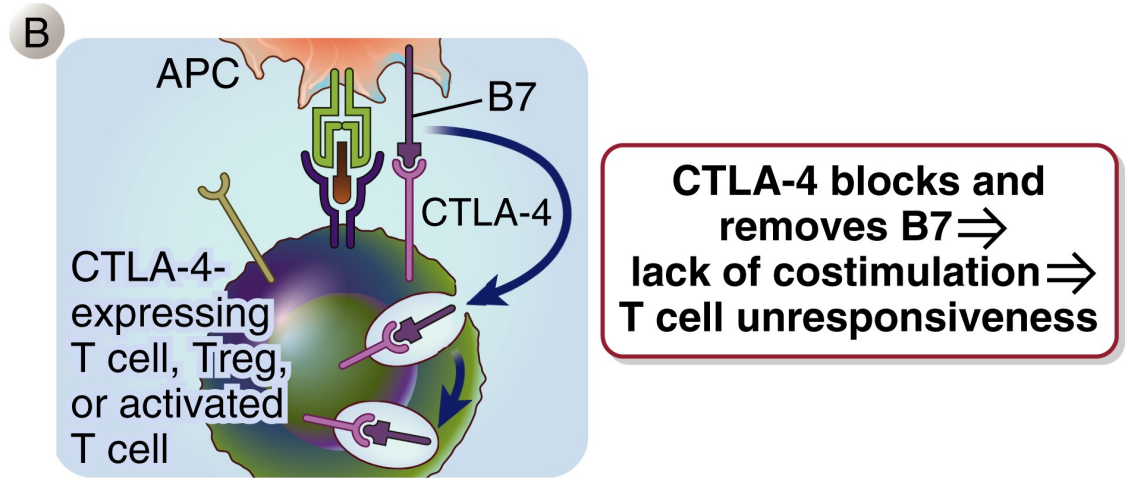
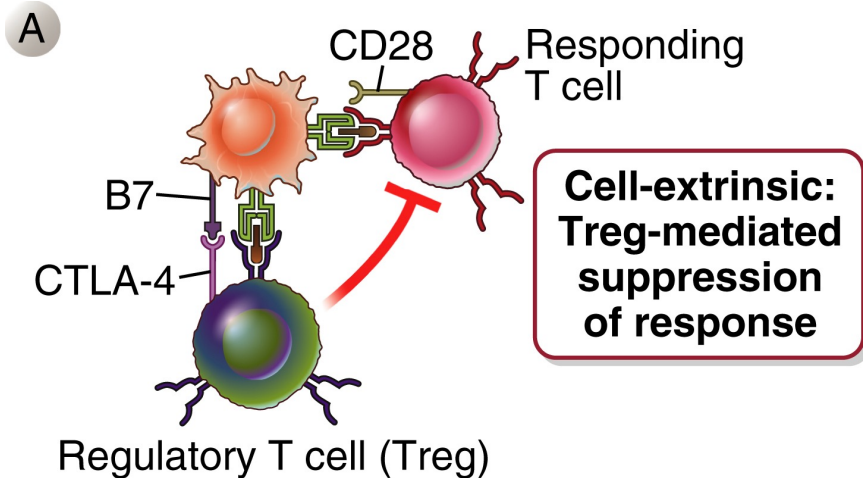
Sinapse Imunológica – Ativação de células T



Abbas et al: Cellular and Molecular Immunology, Updated 6th Edition.
Copyright © 2009 by Saunders, an imprint of Elsevier, Inc. All rights reserved.

Anergia: a exposição de linfócitos T CD4+ maduros (naïves) a um antígeno na ausência de segundo sinal pode fazer com que estas células se tornem incapazes de responder a antígenos

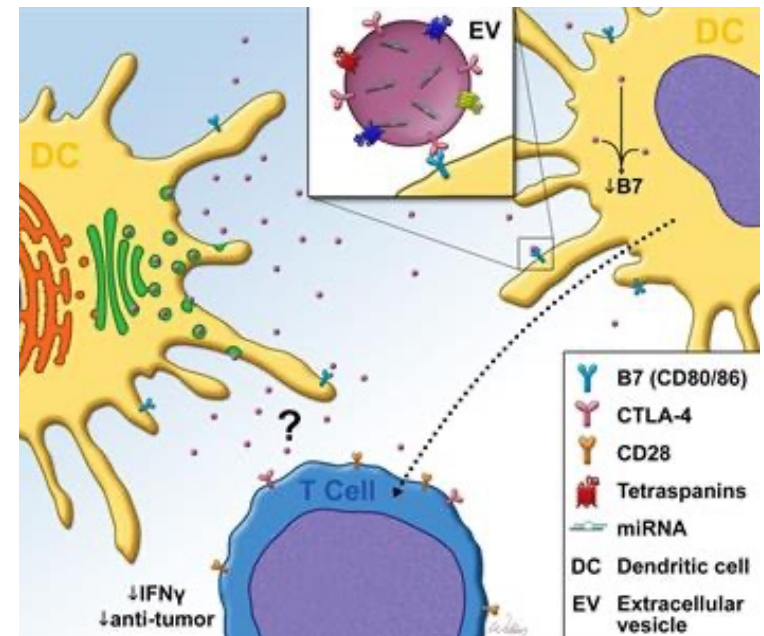
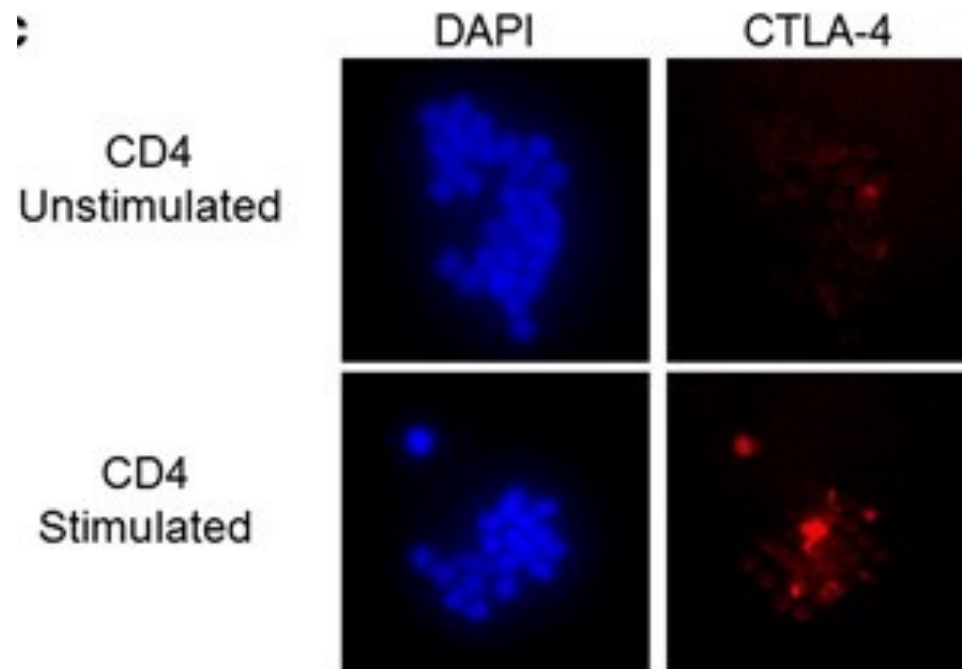
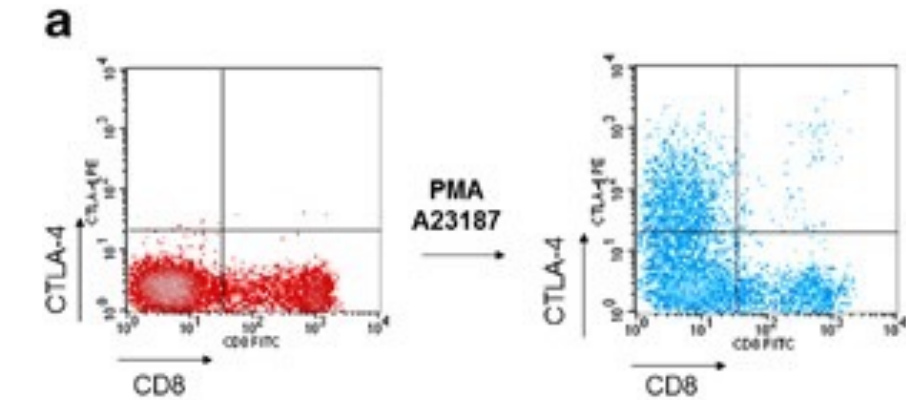




Defeitos na expressão de CTLA-4 gera o desenvolvimento de doenças inflamatórias que afetam múltiplos órgãos

CTLA-4 pode ser considerado um receptor endocítico (transendocitose)

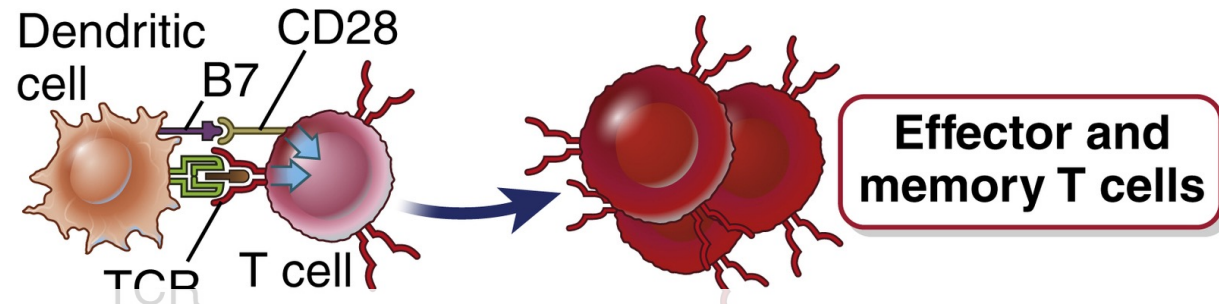
CTLA-4 – indução em células efetoras, expressão constitutiva em células reguladoras



Tolerância periférica

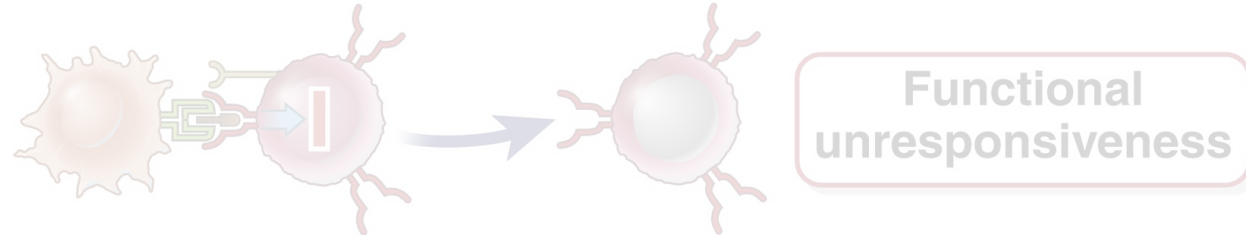
A

Normal T cell response

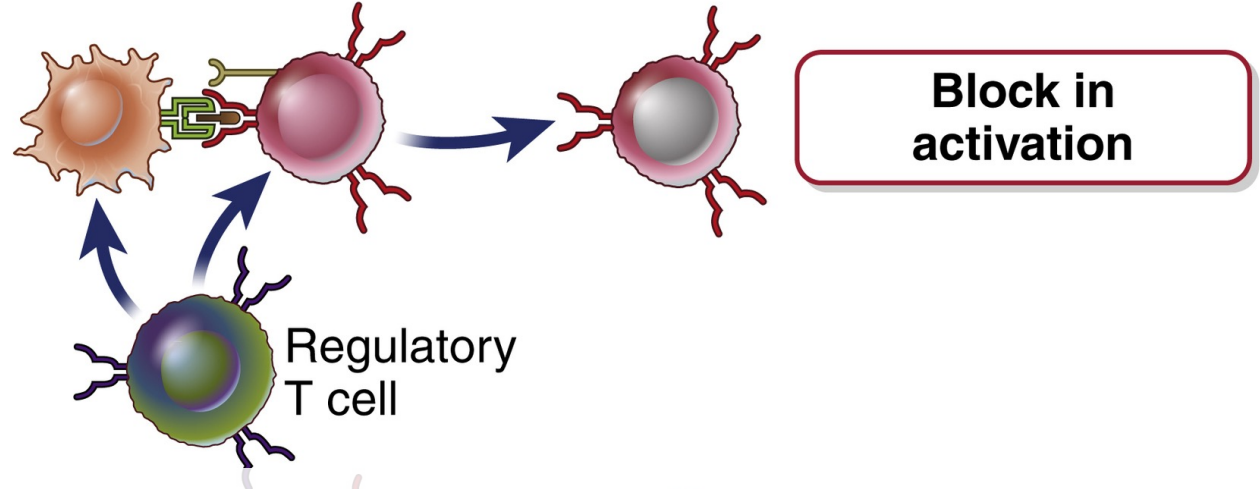


B

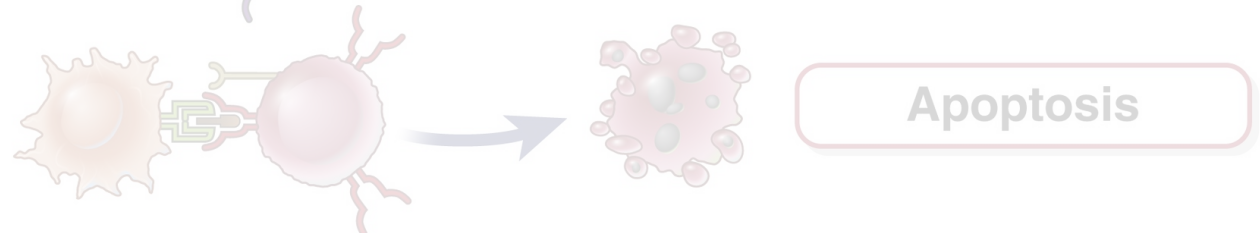
Anergy



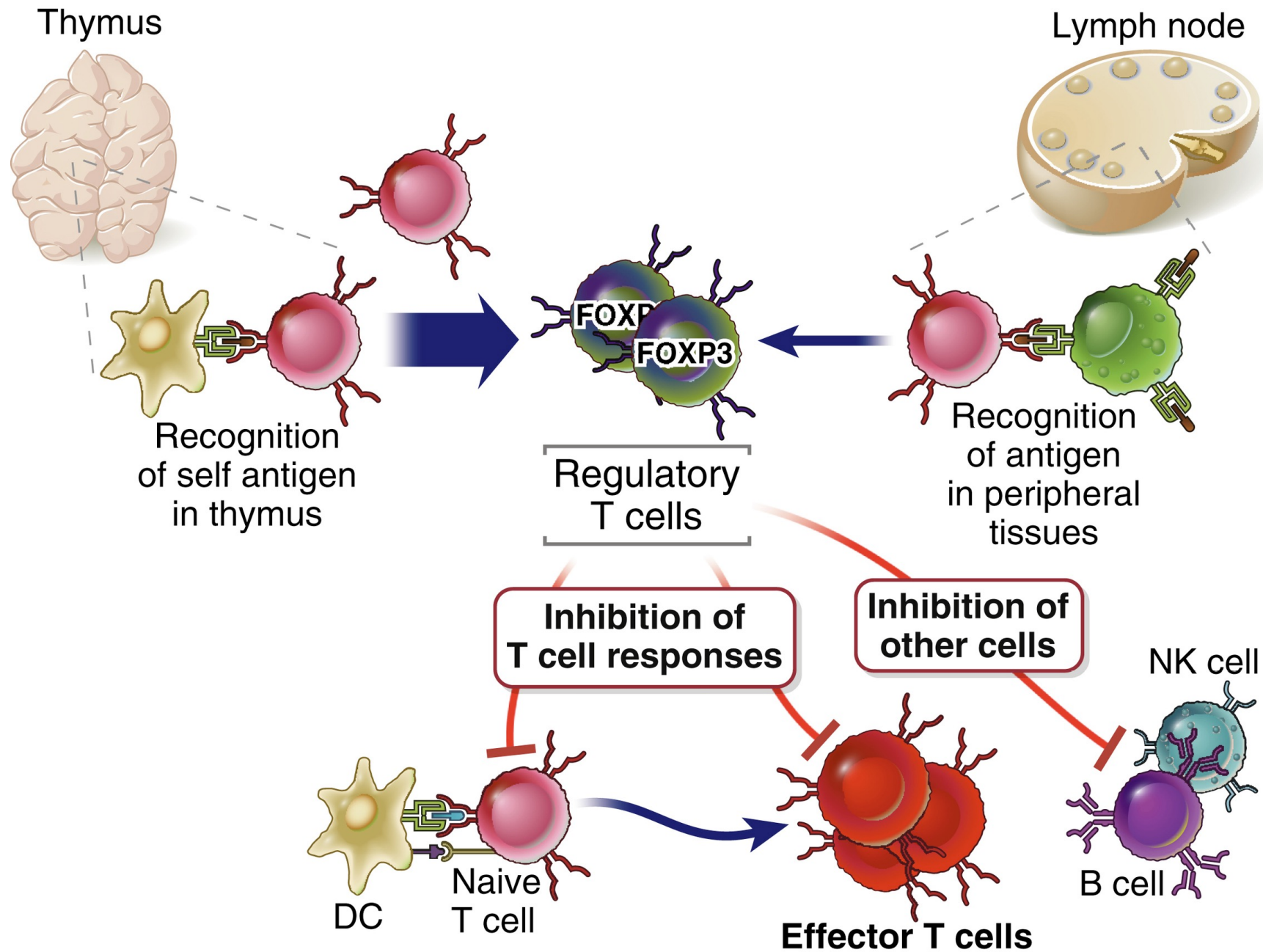
Suppression



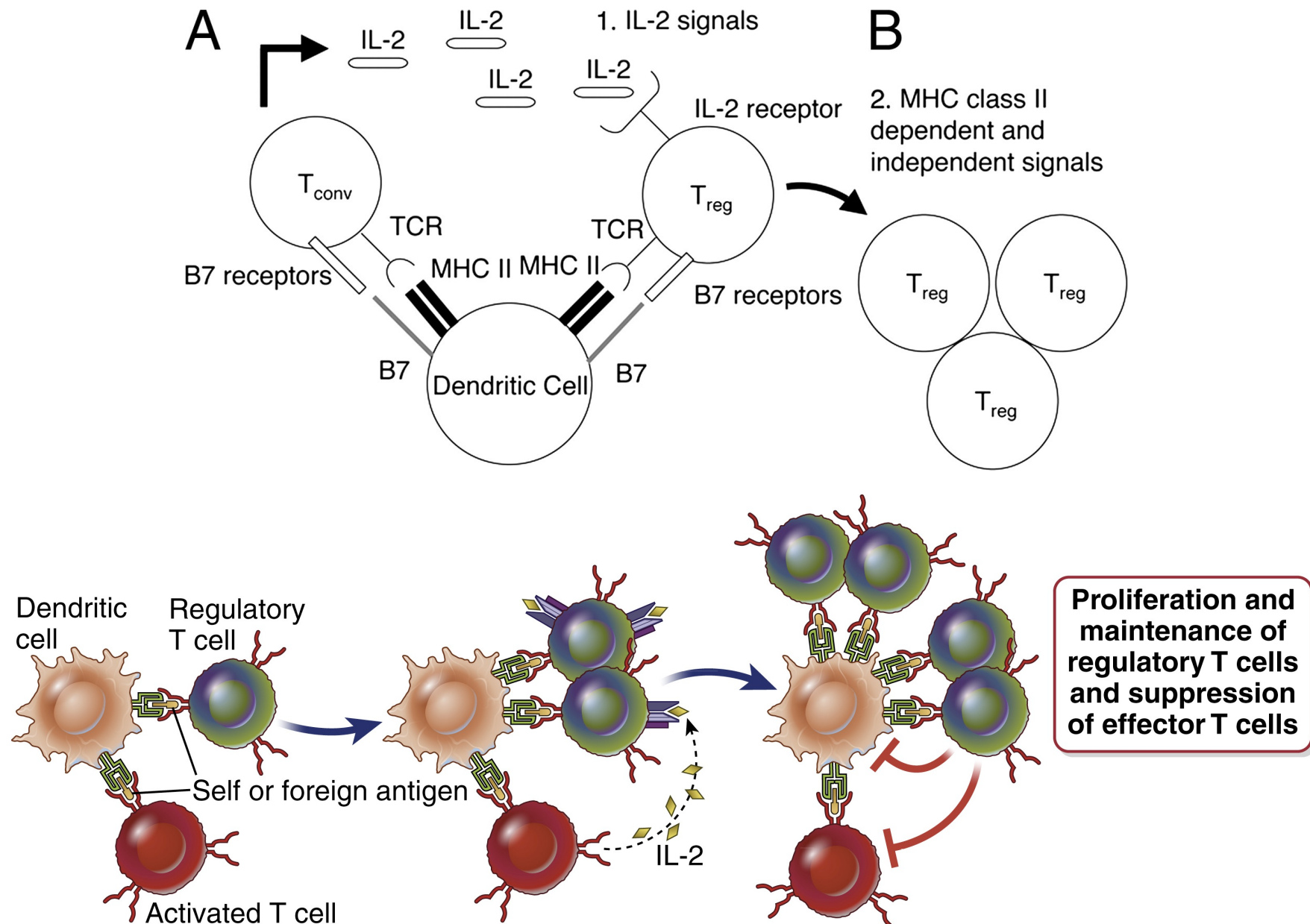
Deletion



Células Treg controlam resposta efetora e mantêm a homeostase

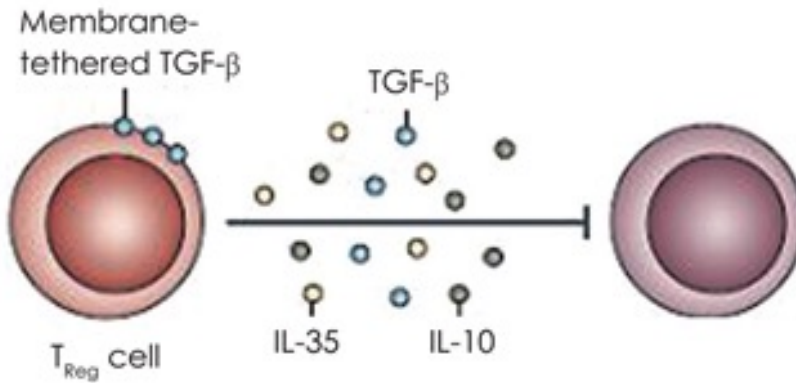


Células dendríticas induzem ativação de Tregs de forma dependente e independente de antígeno



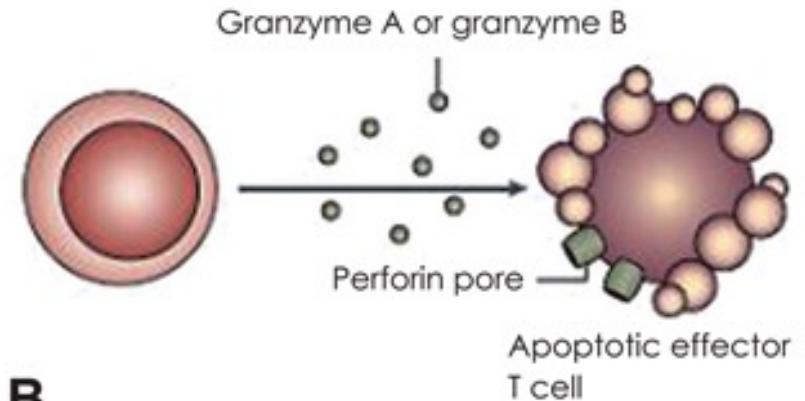
Atividade supressora de células T reguladoras

EXPRESSÃO DE CITOCINAS INIBIDORAS



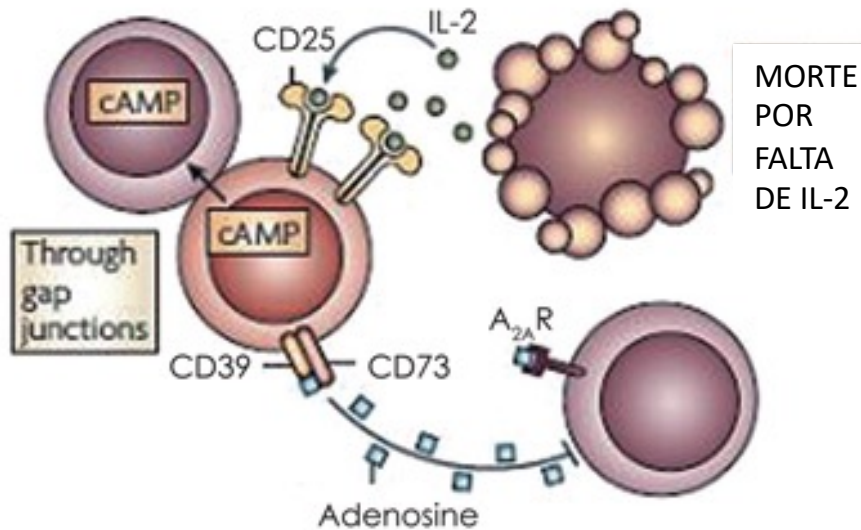
A

INDUÇÃO DE MORTE CELULAR



B

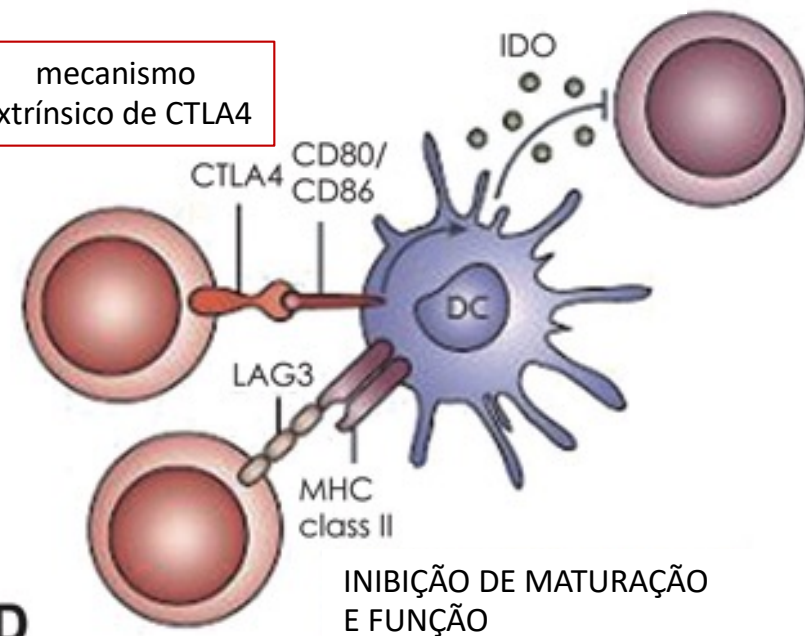
ALTERAÇÕES METABÓLICAS



C

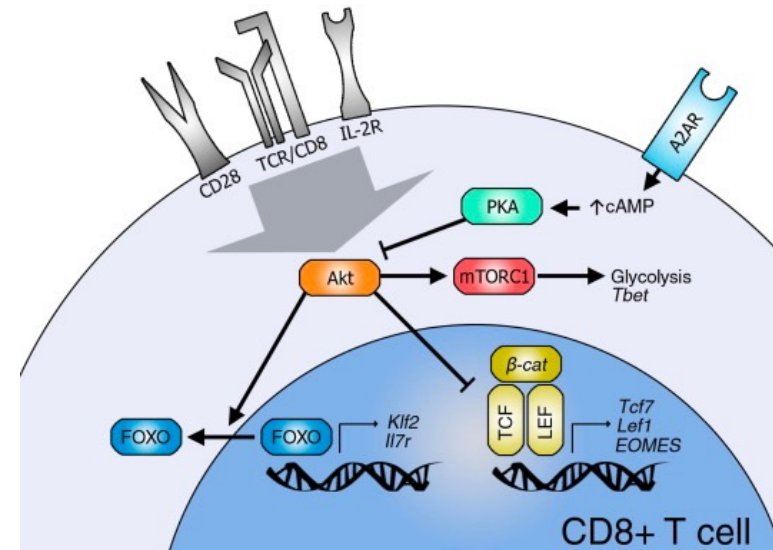
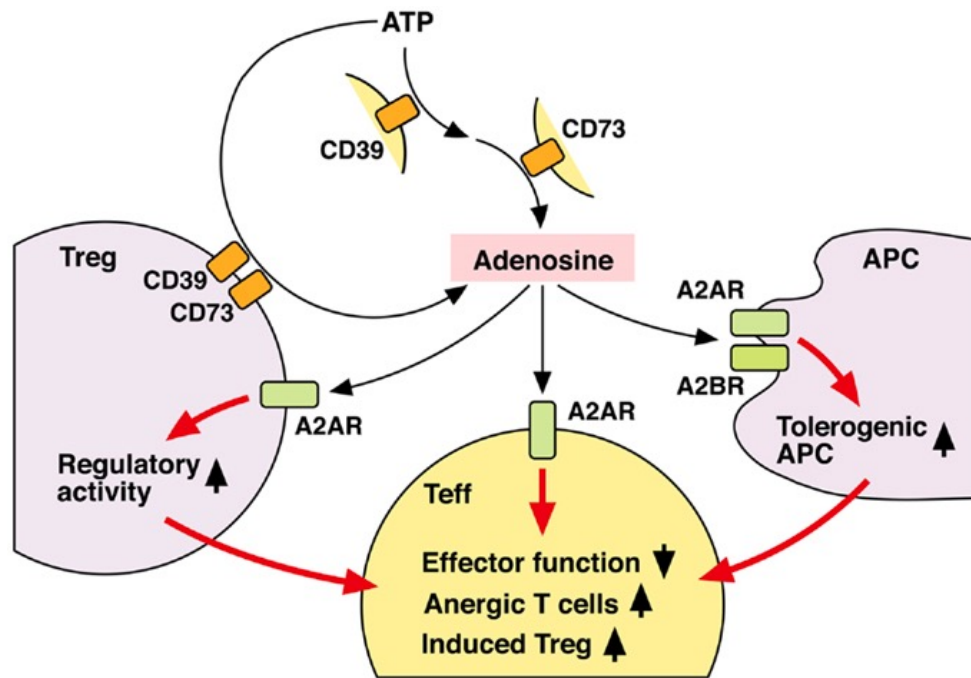
INDUÇÃO DE TOLERÂNCIA EM DC

mecanismo
extrínseco de CTLA4

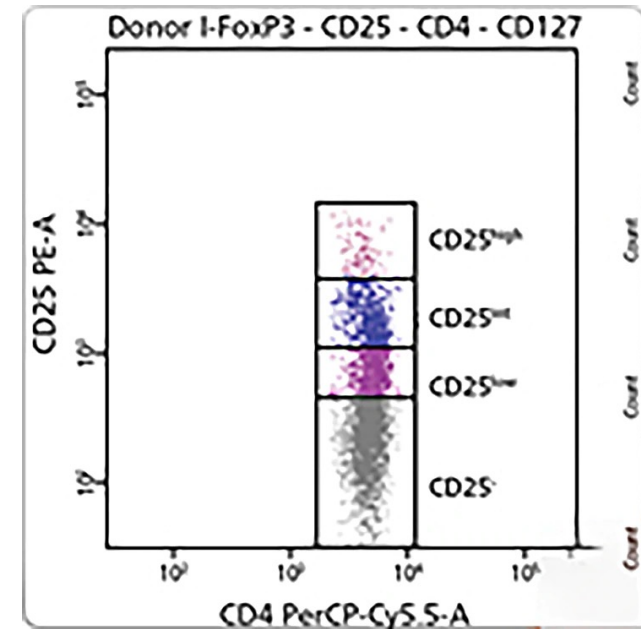
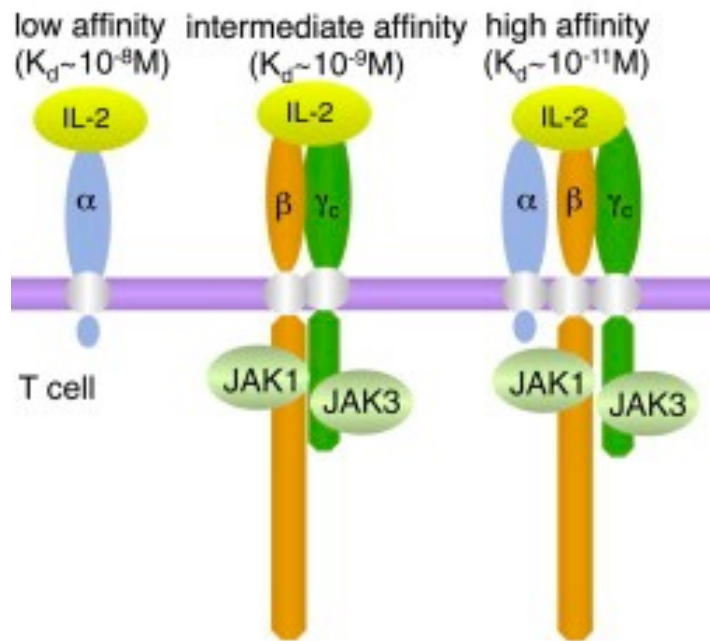


D

Tregs expressam enzimas que convertem ATP em AMP e adenosina, alterando um sinal pró-inflamatório para um sinal anti-inflamatório



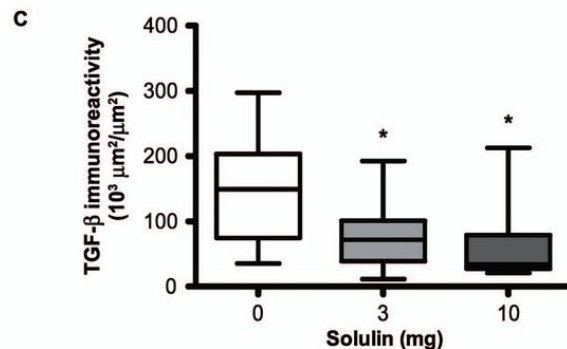
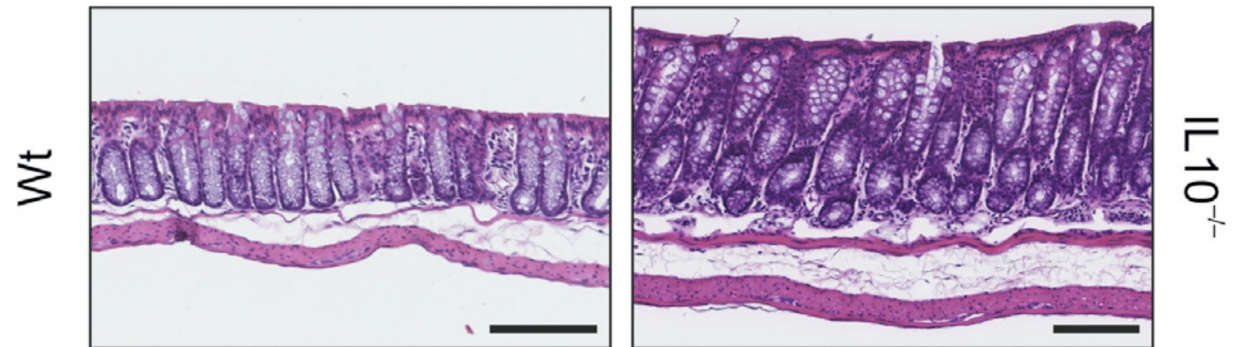
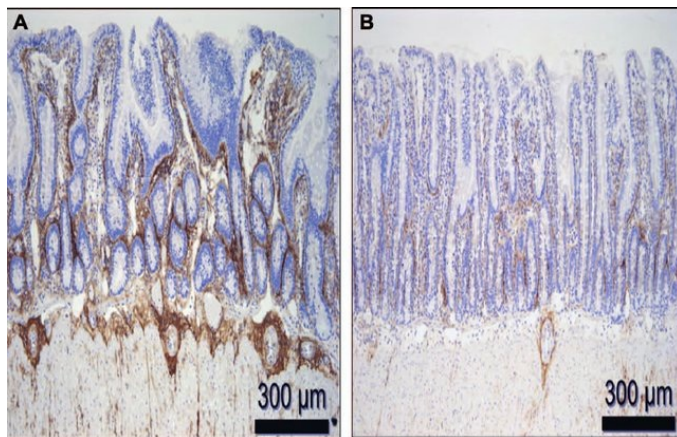
Tregs apresentam nível alto constitutivo de CD25 (cadeia α do receptor de IL-2)



Tolerância oral – exemplo de tolerância periférica

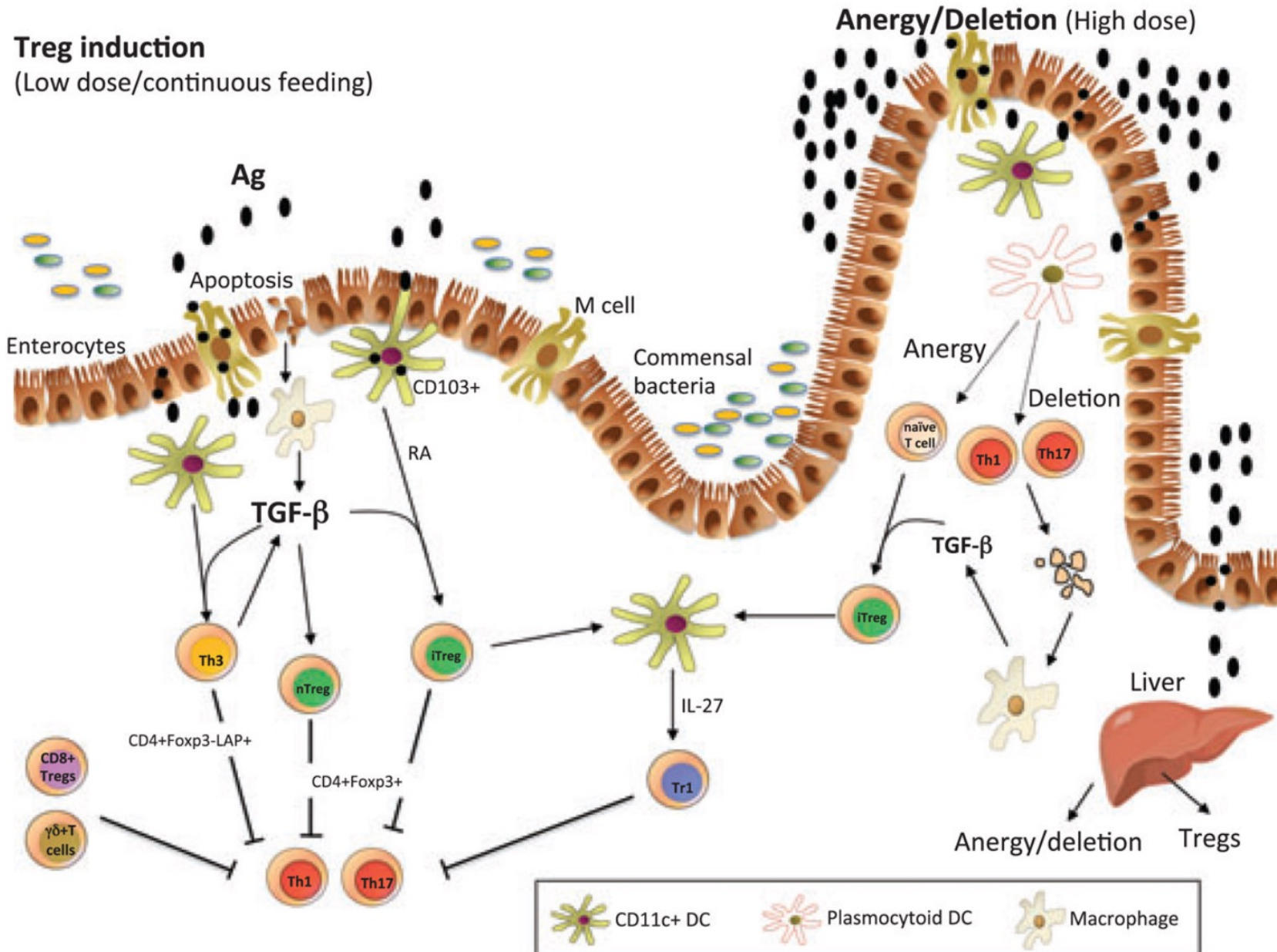
Tolerância oral refere-se à indução fisiológica de Tregs específicas para antígenos que ocorrem na mucosa associada ao trato intestinal

Expressão de TGF β



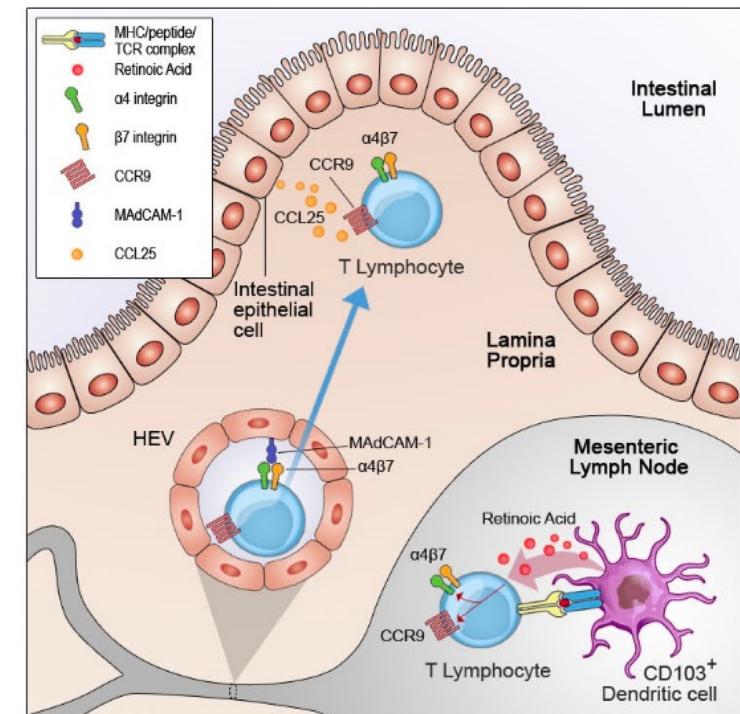
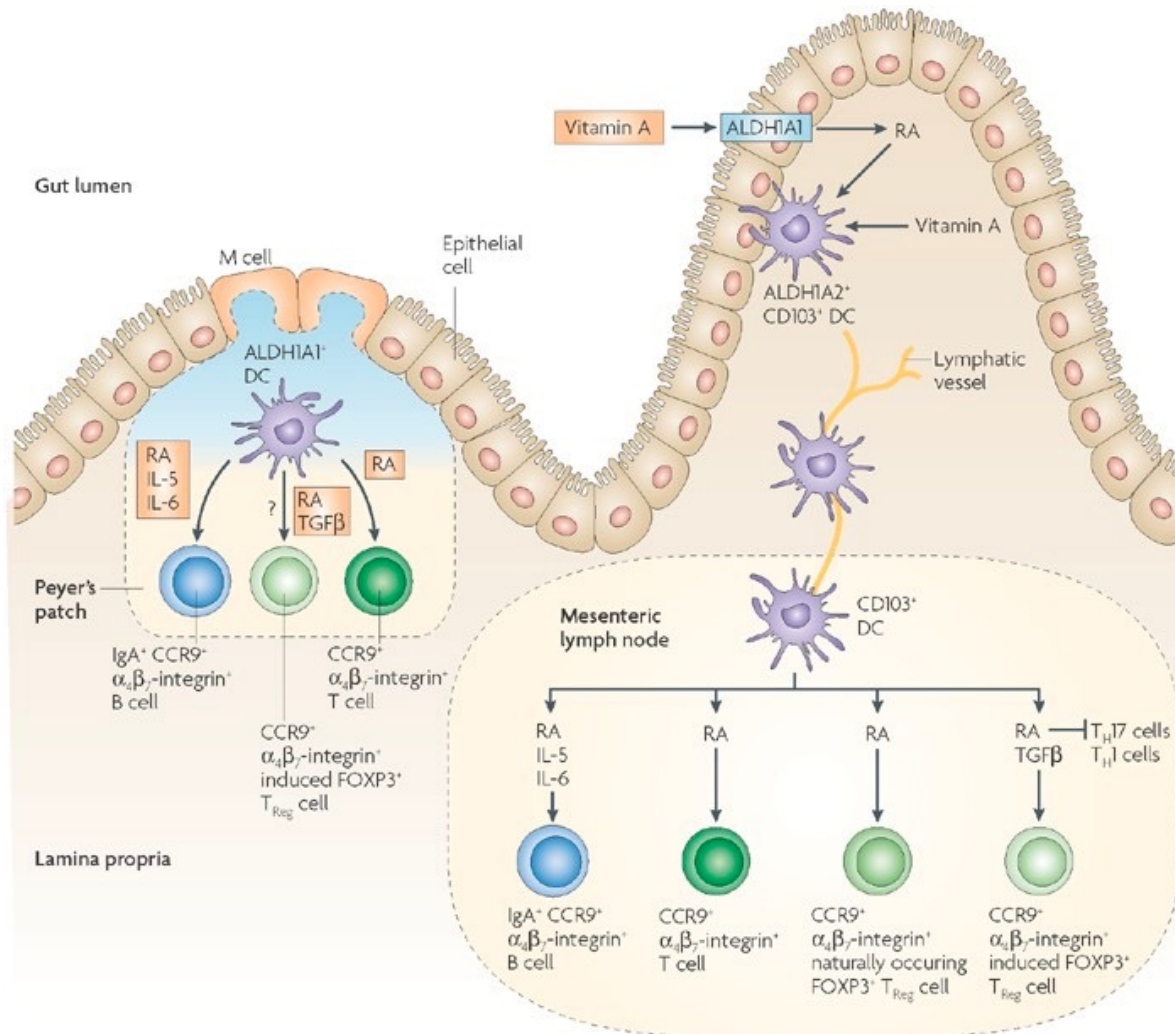
Mucosa rica em TGF β e IL-10 – indução de T reguladoras
Ácido retinóico também contribui
Estroma dos linfonodos mesentéricos
DCs especializadas

Indução de T reguladoras na mucosa intestinal

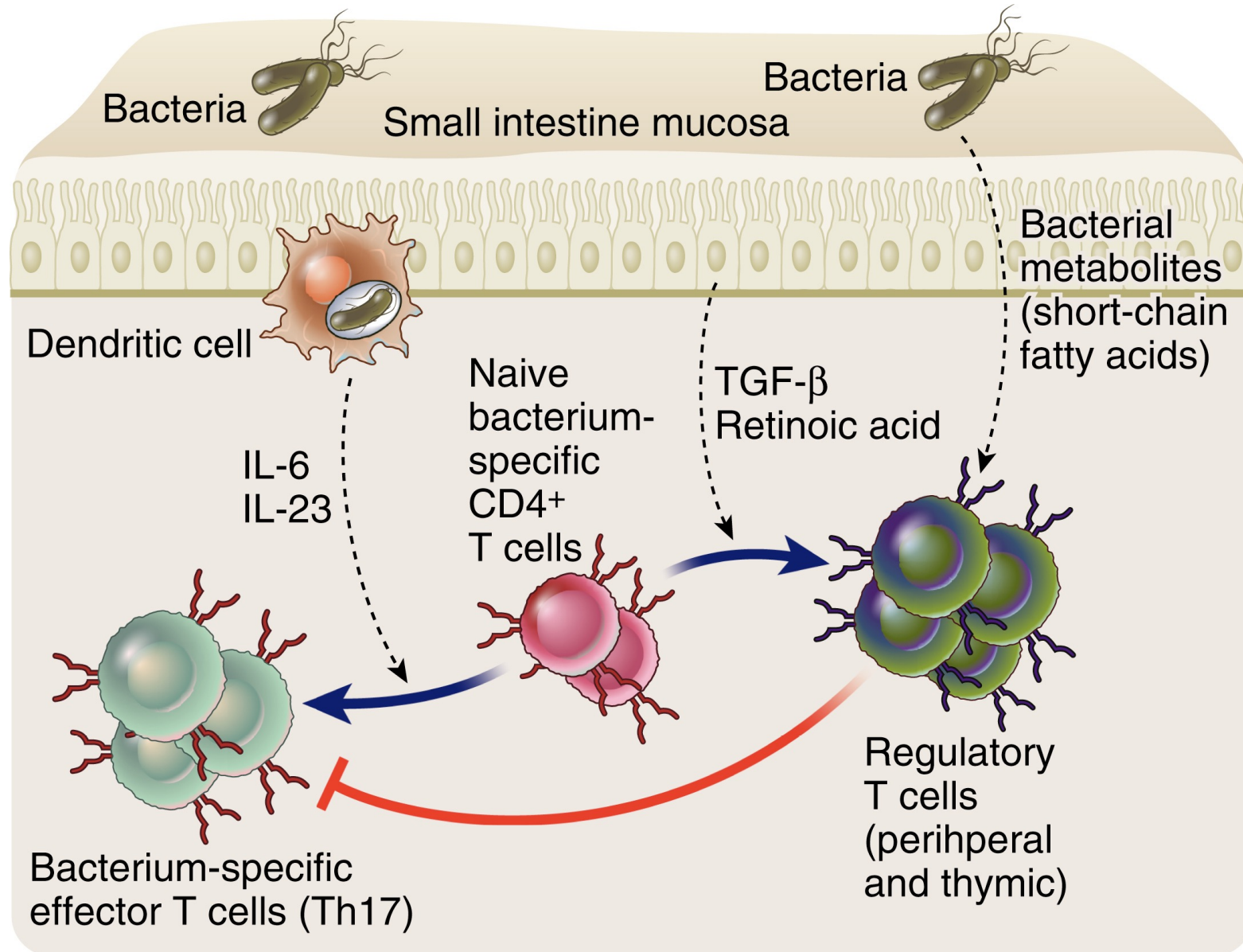


Células dendríticas produtoras de ácido retinóico também participam do processo de tolerância

- RAR (receptor de ácido retinóico) liga-se a elementos resposivos no promotor de genes como CCR9 garantindo a migração de células reguladoras e linfócitos B produtores de IgA para a mucosa;
- RA induz fenótipo regulador em linfócitos T, cooperando com TGF β ;

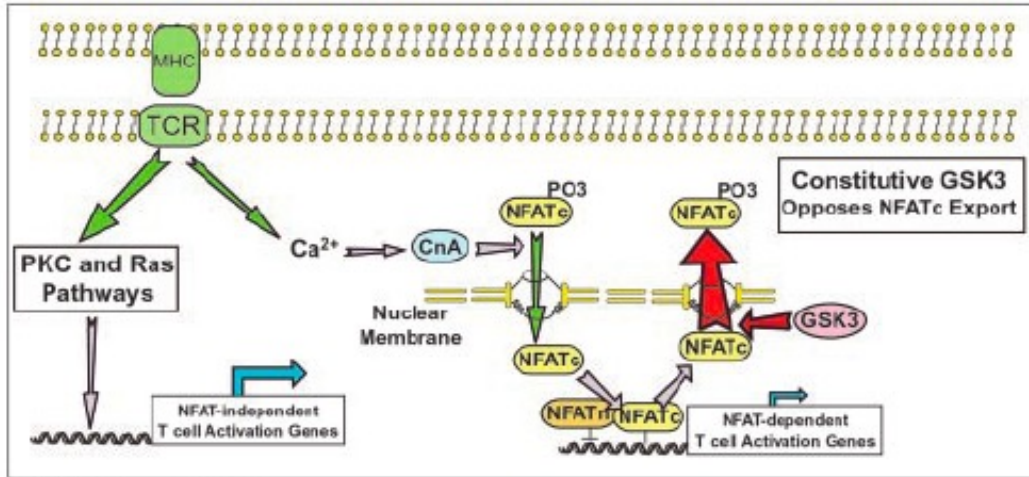


Metabólitos da microbiota contribuem para a indução de células T reguladoras na mucosa intestinal

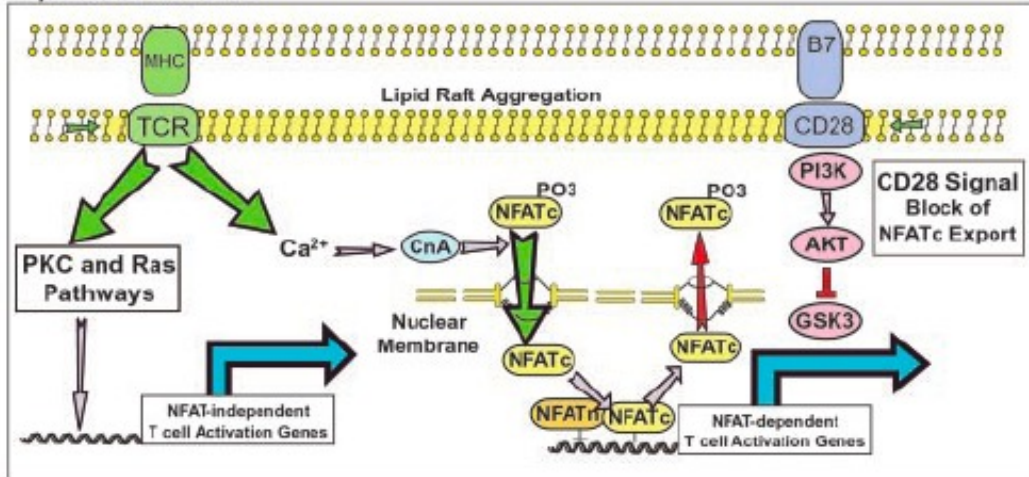


Linfócitos B e T precisam de pelo menos dois sinais para ativação: antígeno + co-estímulo

A) TCR Signaling Alone



B) TCR Plus CD28



BCR

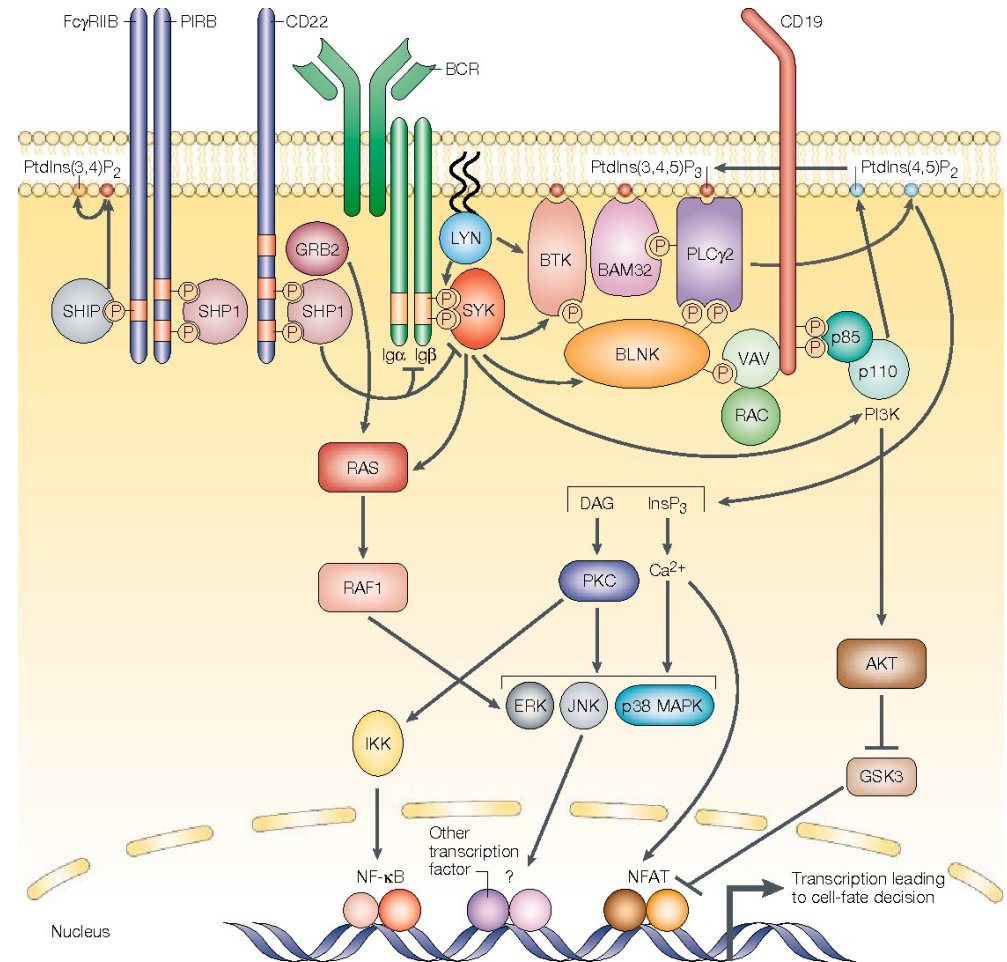
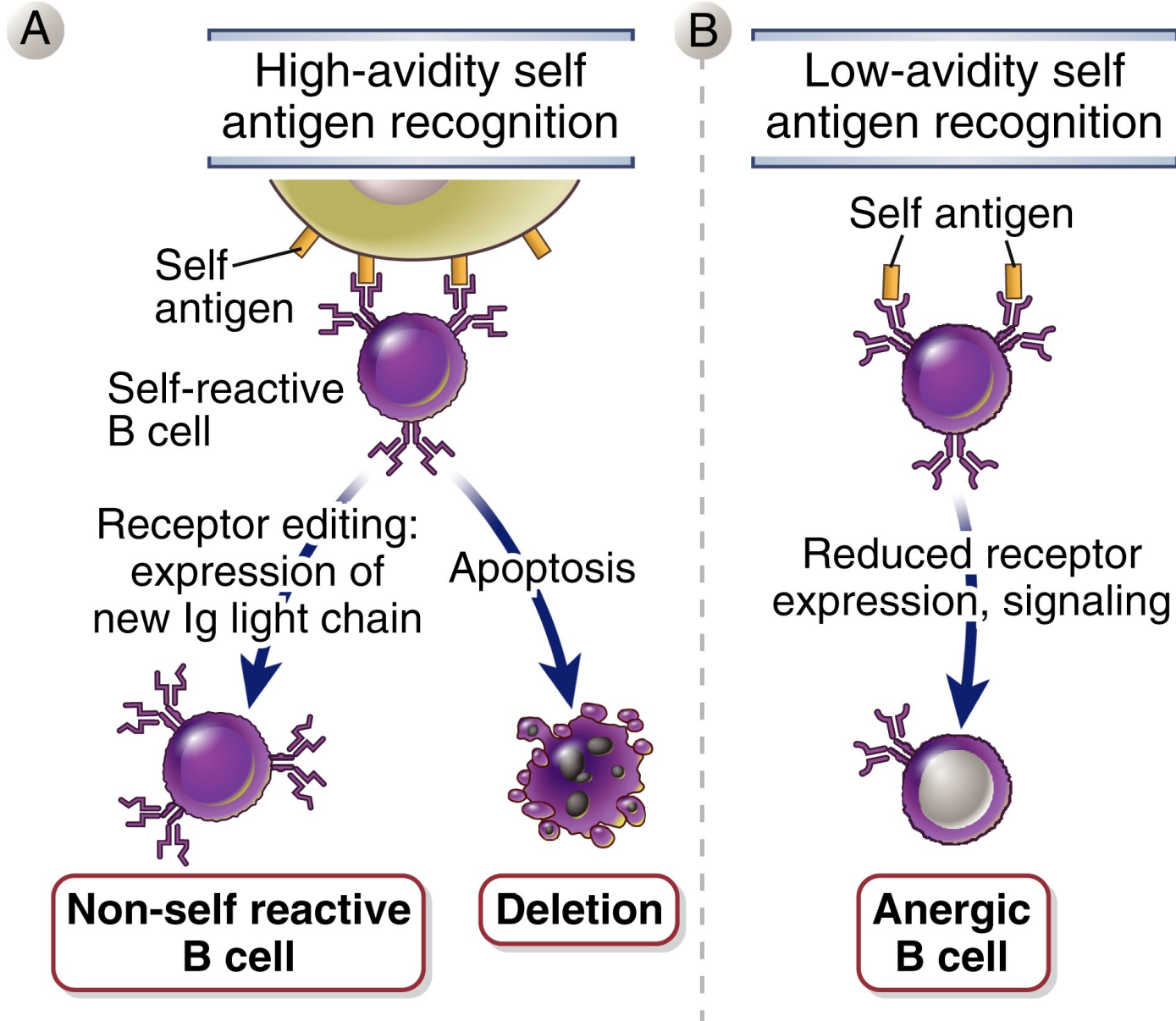
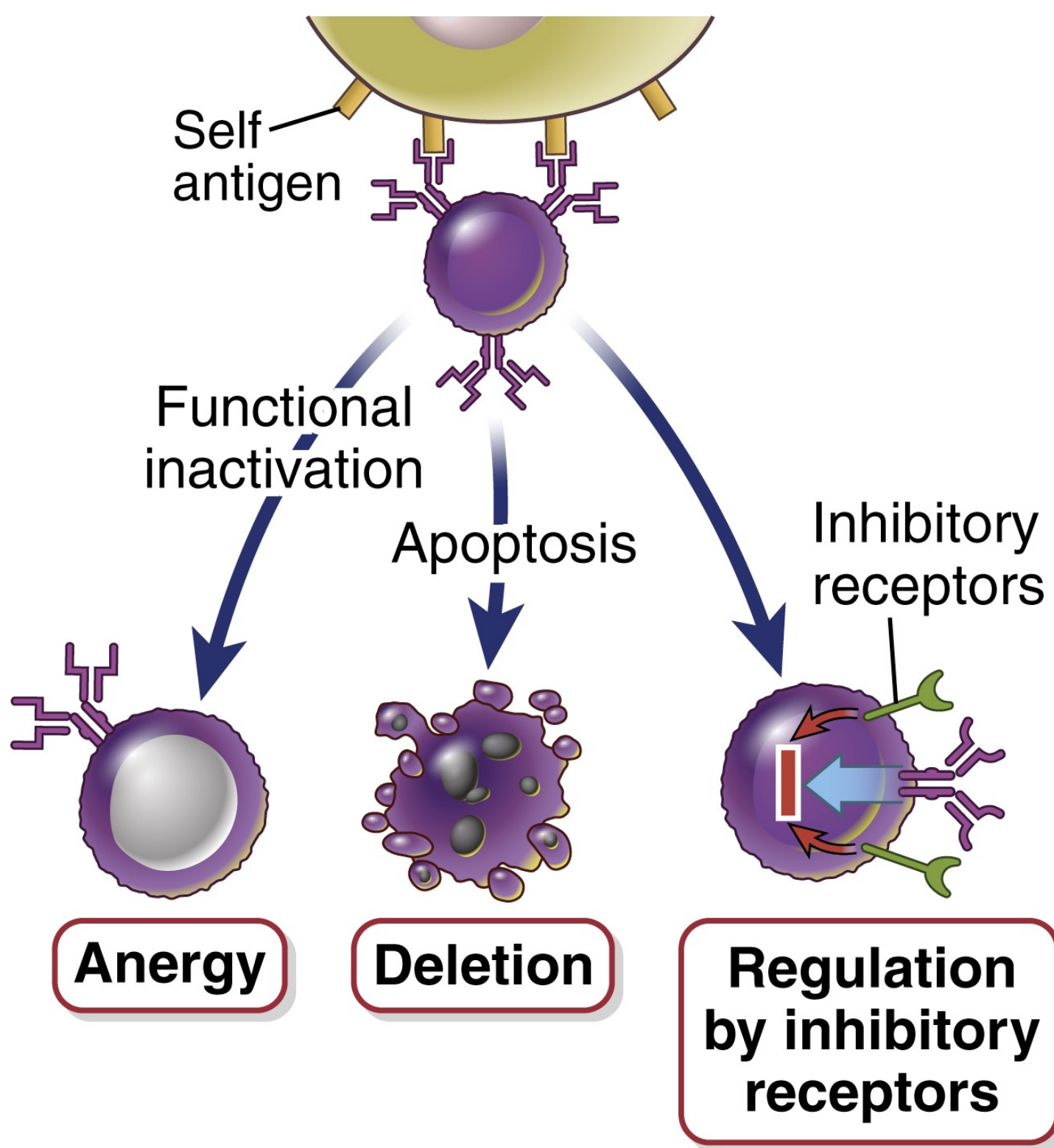


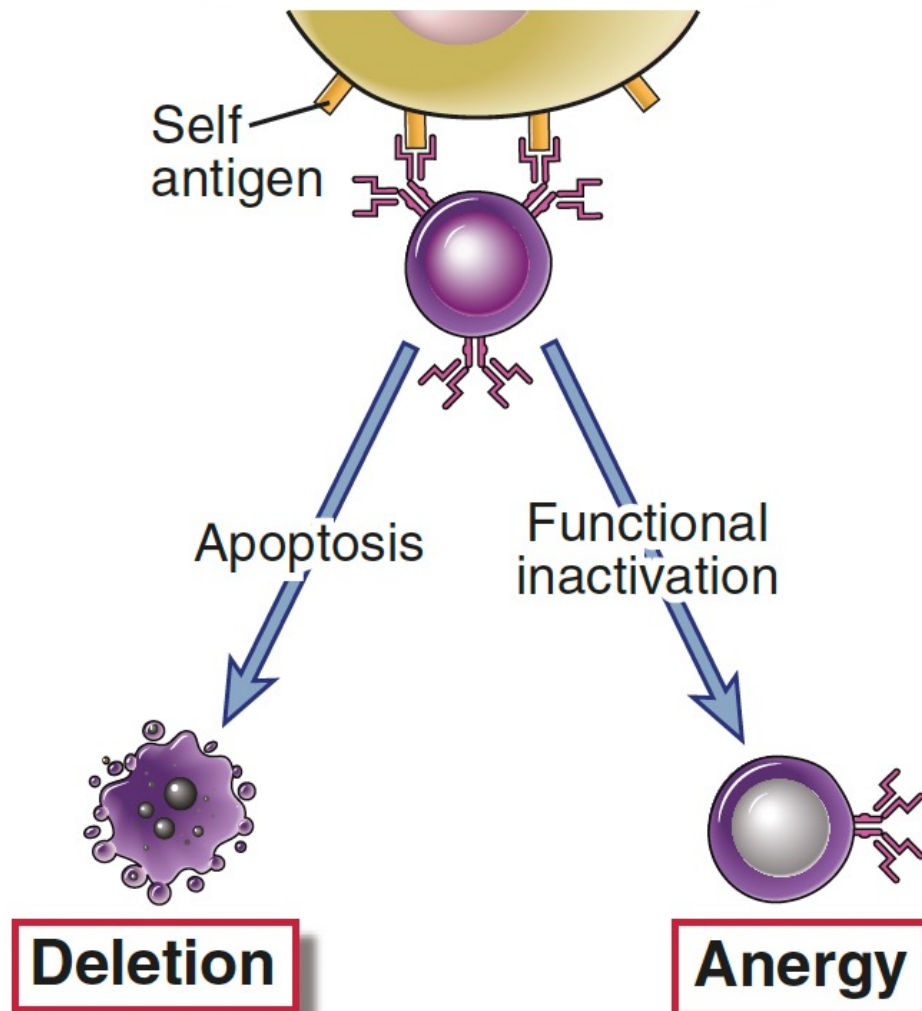
Figure 1 | BCR-induced signal-transduction pathways. After antigen ligation, three main protein tyrosine kinases (PTKs) —

Linfócitos B e T precisam de pelo menos dois sinais para ativação: antígeno + co-estímulo

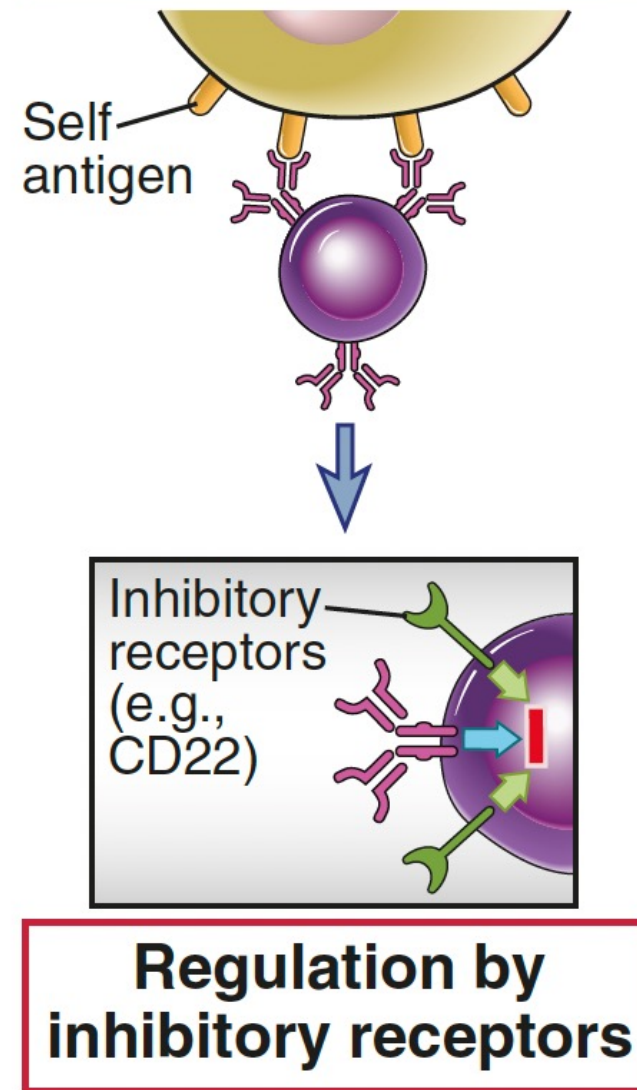




High-avidity self antigen recognition



Self antigen recognition (low or high avidity)



Fatores associados ao antígeno

Factors That Determine the Immunogenicity and Tolerogenicity of Protein Antigens

	Features That Favor Stimulation of Immune Responses	Features That Favor Tolerance
Persistence	Short-lived (eliminated by immune response)	Prolonged, leading to persistent antigen receptor engagement
Portal of entry; location	Subcutaneous, intradermal; absence from generative organs	Intravenous, mucosal; presence in generative organs
Presence of adjuvants	Antigens with adjuvants: Induce costimulators and cytokines	Antigens without adjuvants: Low levels of costimulators and cytokines
Properties of APCs	Mature dendritic cells: High levels of costimulators	Immature (resting) dendritic cells: Low levels of costimulators and cytokines

APCs, Antigen-presenting cells.

Etapas de autotolerância		
Tipo de tolerância	Mecanismo	Local de ação
Tolerância central	Deleção Edição	Timo Medula óssea
Segregação de antígenos	Barreira física ao acesso de autoantígenos ao sistema linfóide	Órgãos periféricos (p. ex., tireoide, pâncreas)
Anergia periférica	Inativação celular por meio de sinal fraco sem coestímulo	Tecido linfóide secundário
Células T _{reg}	Supressão por citocinas, sinais intercelulares	Tecido linfóide secundário e locais de inflamação
Desvio funcional	Diferenciação de células T _{reg} que limitam a secreção de citocinas inflamatórias	Tecido linfóide secundário e locais de inflamação
Morte celular induzida por ativação	Apoptose	Tecido linfóide secundário e locais de inflamação

Imunoprivilégio

Imunoprivilégio é uma característica de alguns tecidos ou órgãos especializados do organismo. Originalmente, esses sítios foram descritos como sítios que sustentavam alotransplantes por um tempo determinado ou indefinidamente. Descrito primeiramente nos olhos.

Hoje em dia, considera-se um sítio imunoprivilegiado todo aquele que é capaz de suprimir respostas imunes, mesmo que transientemente. Ou seja, os antígenos podem deixar o sítio imunoprivilegiado, mas normalmente não induzem resposta.

Tecidos e órgãos onde se observa imunoprivilégio

Olhos: córnea, cristalino, epitélio pigmentar, retina

Cérebro e medula espinhal

Útero gravídico, placenta

Testículo

Ovários

Córtex adrenal

Tumores

Características: ausência/redução de circulação linfática; barreiras teciduais que excluem linfócitos naives; produção local de fatores solúveis que regulam a resposta imune; expressão de FAS-L.

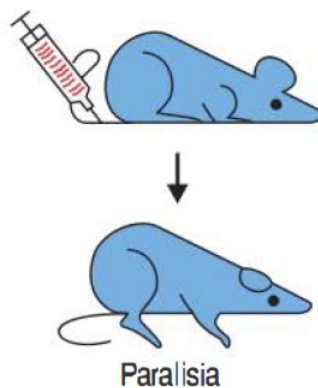
Sítios imunologicamente privilegiados
Cérebro
Olhos
Testículos
Útero (feto)
Bolsa jugal do hamster

Antígenos sequestrados podem ser alvo de doenças auto-imunes: esclerose múltipla / EAE

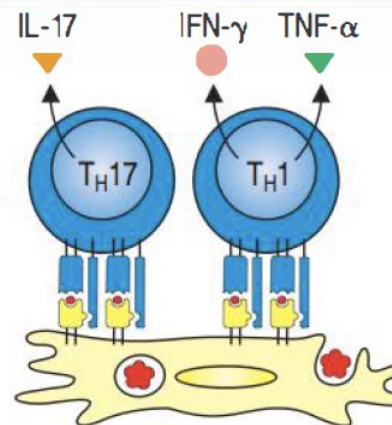
Camundongo após a indução de EAE (à esquerda),
comparado com um camundongo saudável



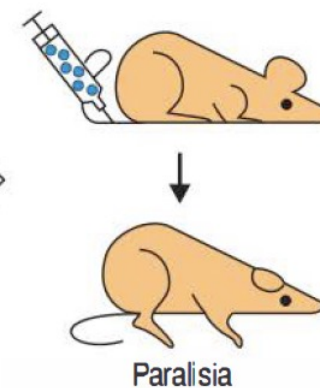
Camundongos injetados com
MBP e adjuvante completo
de Freund desenvolvem
EAE e paralisia



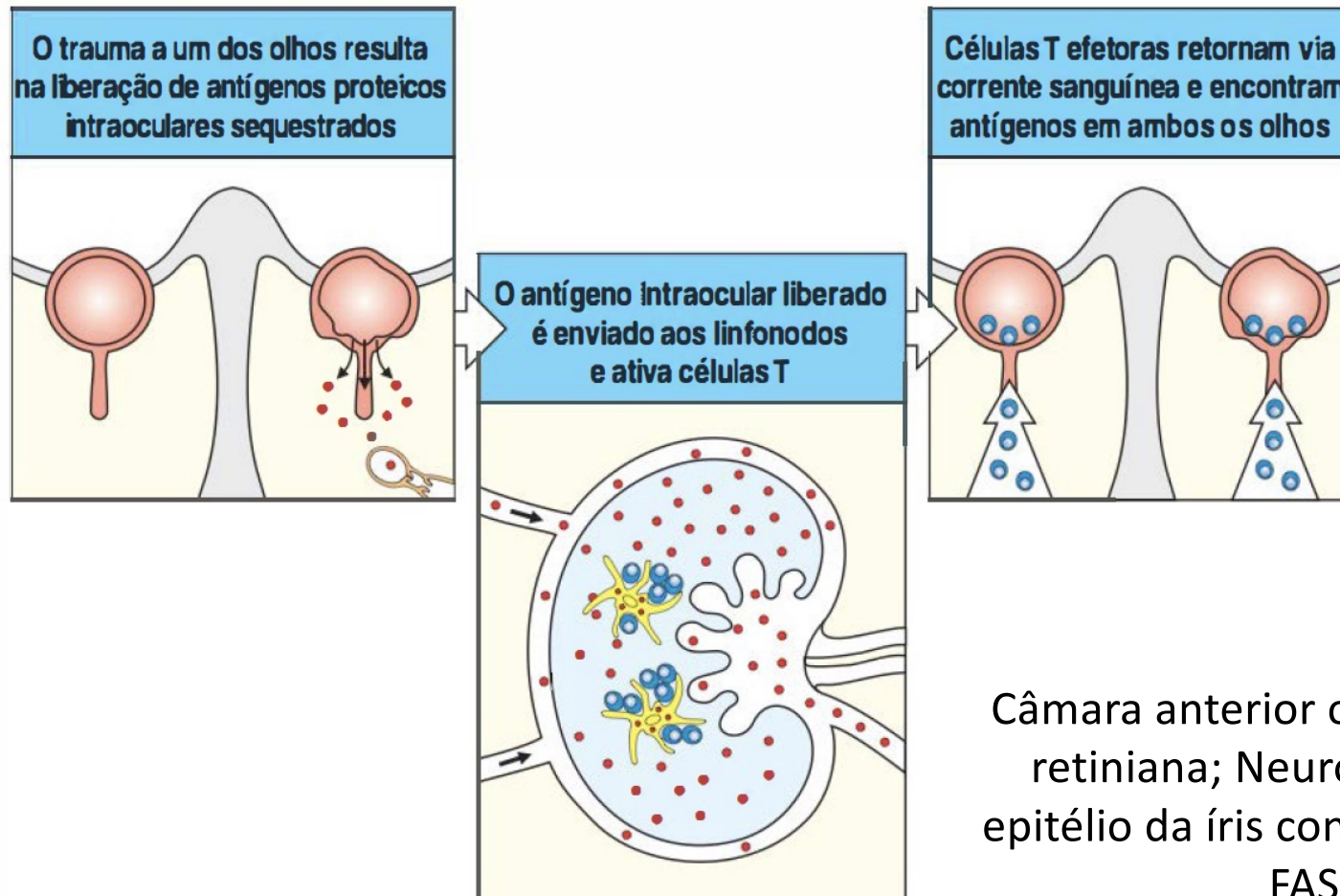
A doença é mediada por células
 T_H17 e T_H1 específicas para MBP



A doença pode ser transmitida
por meio da transferência de
células T de um animal afetado



Oftalmia Simpática



Câmara anterior ocular: barreira hemato-retiniana; Neuropeptídeos; TGF-beta, epitélio da íris constitutivamente expressa FAS-L e PD-L1

Antígenos colocados na câmara ocular anterior induzem tolerância, Porém se forem drenados para outros sítios, podem induzir autoimunidade

Autoimunidade

Autoimunidade: reações contra células e/ou tecidos do próprio organismo, causadas por uma falha nos mecanismos normais de tolerância imunológica

Dependendo do local afetado as autoimunidades podem ser:

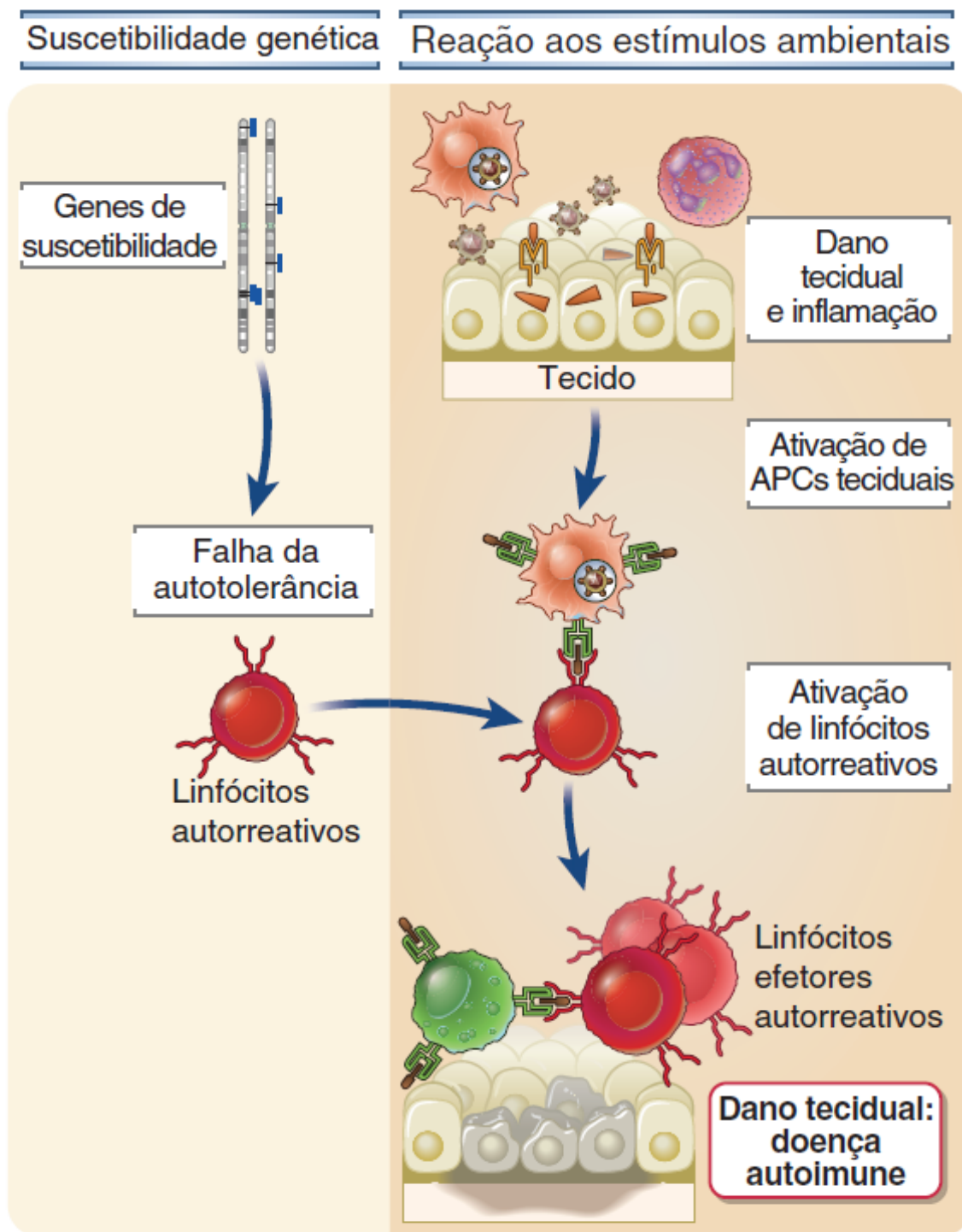
- órgão-específicas
- sistêmicas

Doenças autoimunes órgão-específicas
Diabetes melito tipo 1
Síndrome de Goodpasture
Esclerose múltipla Doença de Crohn Psoríase
Doença de Graves Tireoidite de Hashimoto Anemia hemolítica autoimune Doença autoimune de Addison Vitiligo Miastenia grave

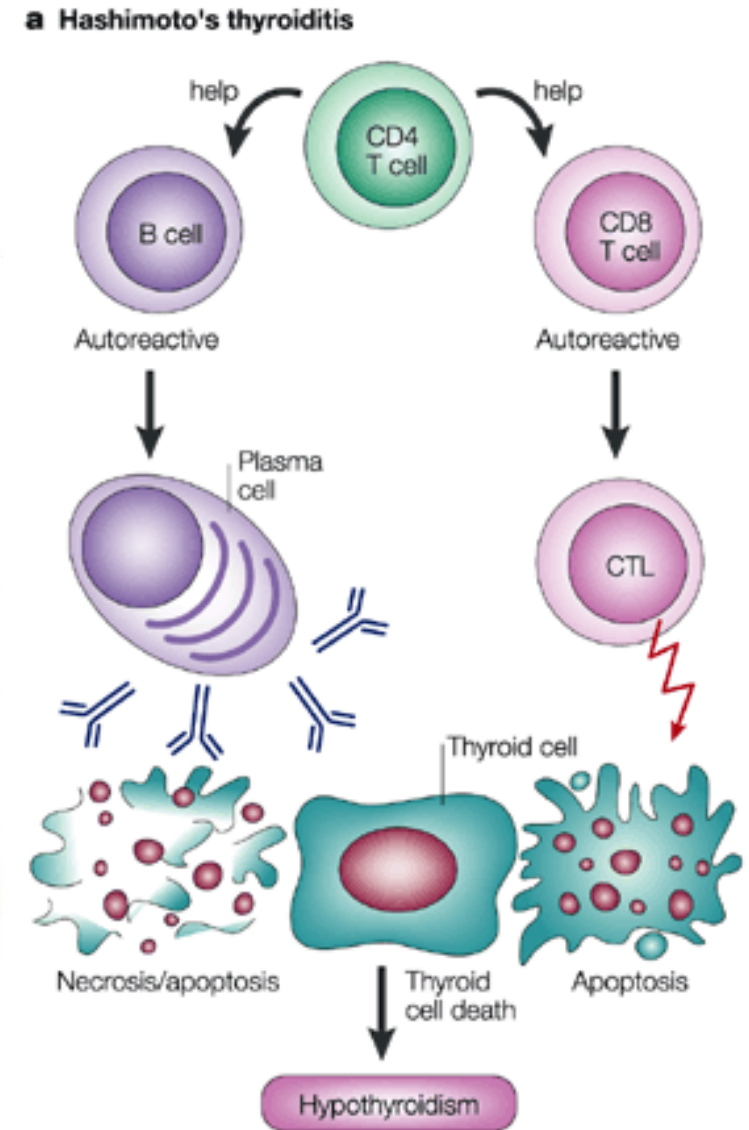
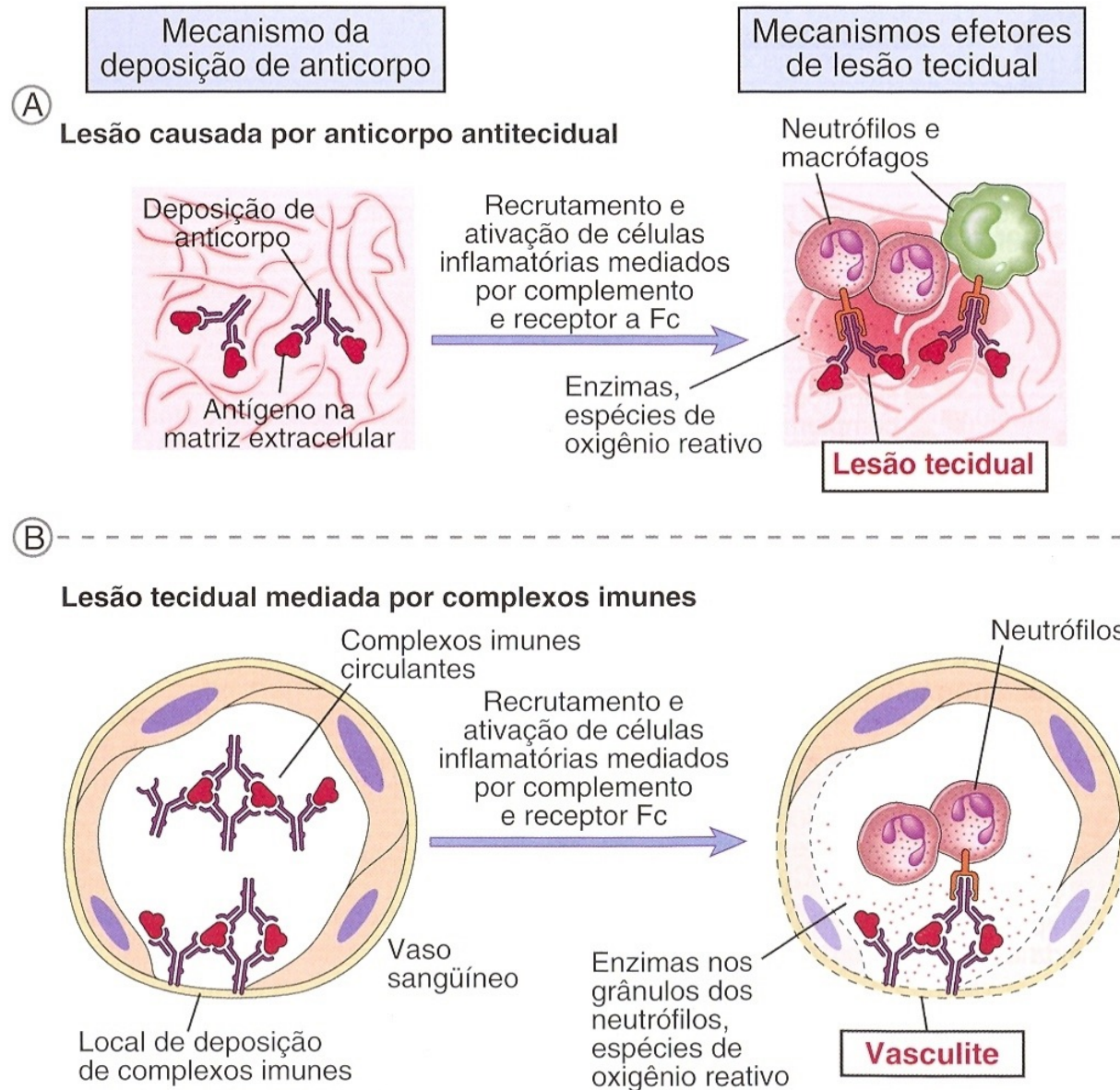
Doenças autoimunes sistêmicas
Artrite reumatoide
Escleroderma
LES Síndrome de Sjögren primária Polimiosite

Mecanismos propostos para o desenvolvimento de autoimunidade

- Quebra de tolerância
- Mecanismos mediado pela resposta imune adaptativa
- Mecanismos efetores = Reações de Hipersensibilidade



Tipo de autoimunidade depende do mecanismo de lesão e do antígeno desencadeador



Tipo de autoimunidade depende do mecanismo de lesão e do antígeno desencadeador

As doenças autoimunes envolvem todos os aspectos da resposta imune			
Doença	Células T	Células B	Anticorpos
LES	Patogênicas Auxílio aos anticorpos	Apresentam antígenos às células T	Patogênicos
Diabetes tipo 1	Patogênicas	Apresentam antígenos às células T	Presente, porém o papel não está claro
Miastenia grave	Auxílio aos anticorpos	Secreção de anticorpos	Patogênicos
Esclerose múltipla	Patogênicas	Apresentam antígenos às células T	Presente, porém o papel não está claro

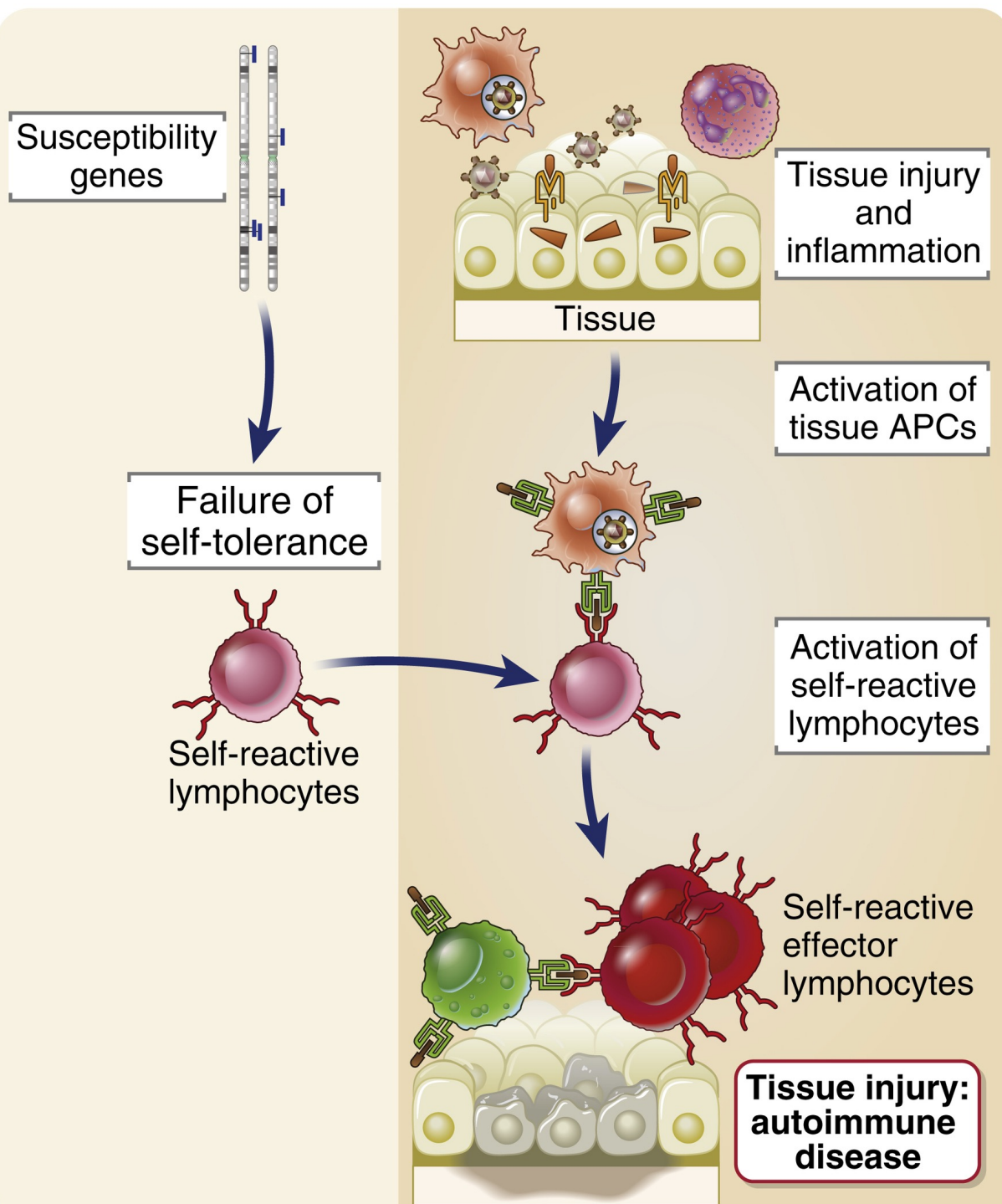
Quando as Autoimunidades ocorrem?

- Anormalidades na Seleção dos linfócitos T e B
- Inflamação / Infecção
 - Ativação policlonal
 - Citocinas em alta concentração
 - Expressão de MHC
 - Reação cruzada
 - Exposição de Ag de sítios imunoprivilegiados
- Fatores genéticos
- Fatores ambientais / hormonais

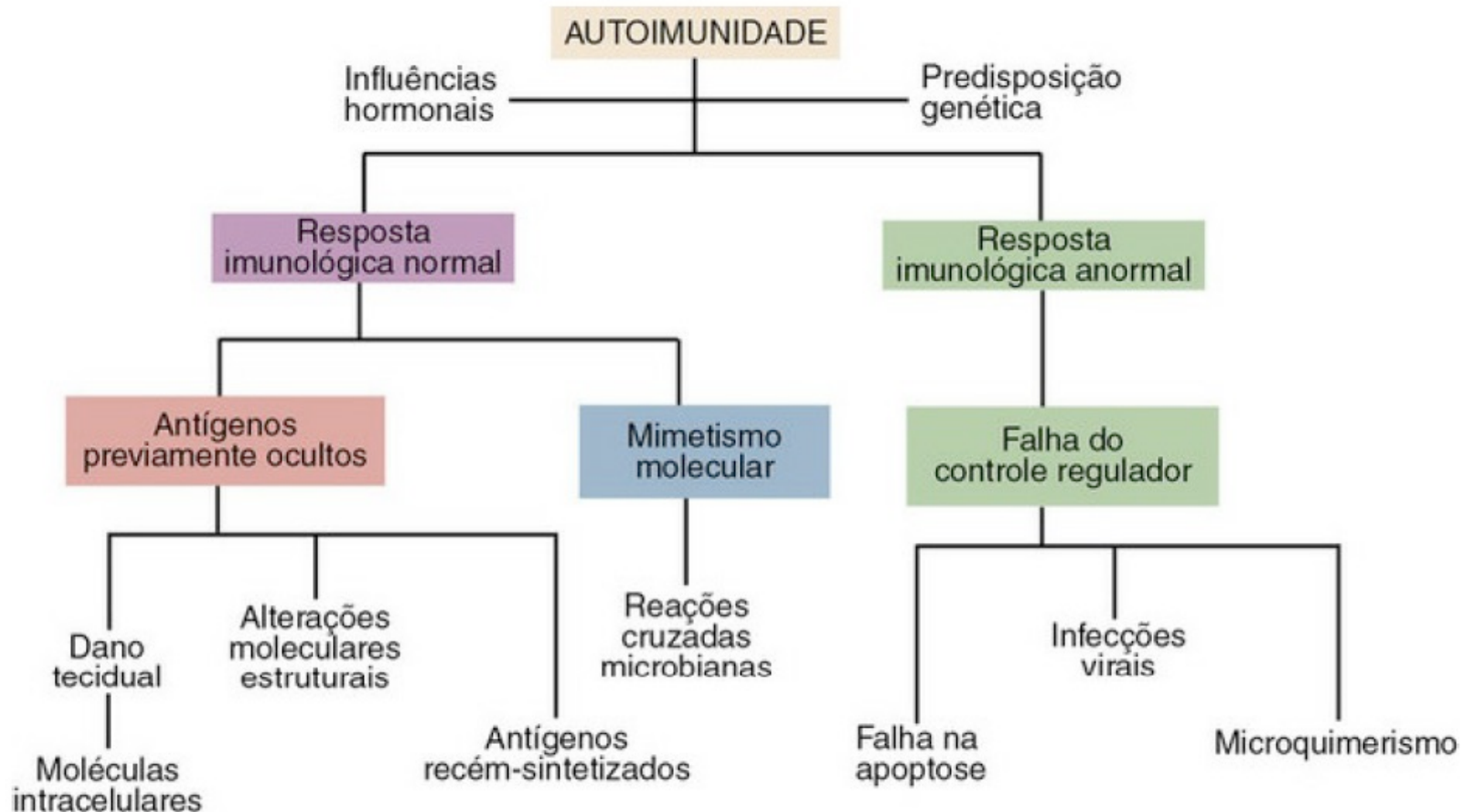
Mecanismos envolvem falha de tolerância central ou quebra de tolerância periférica

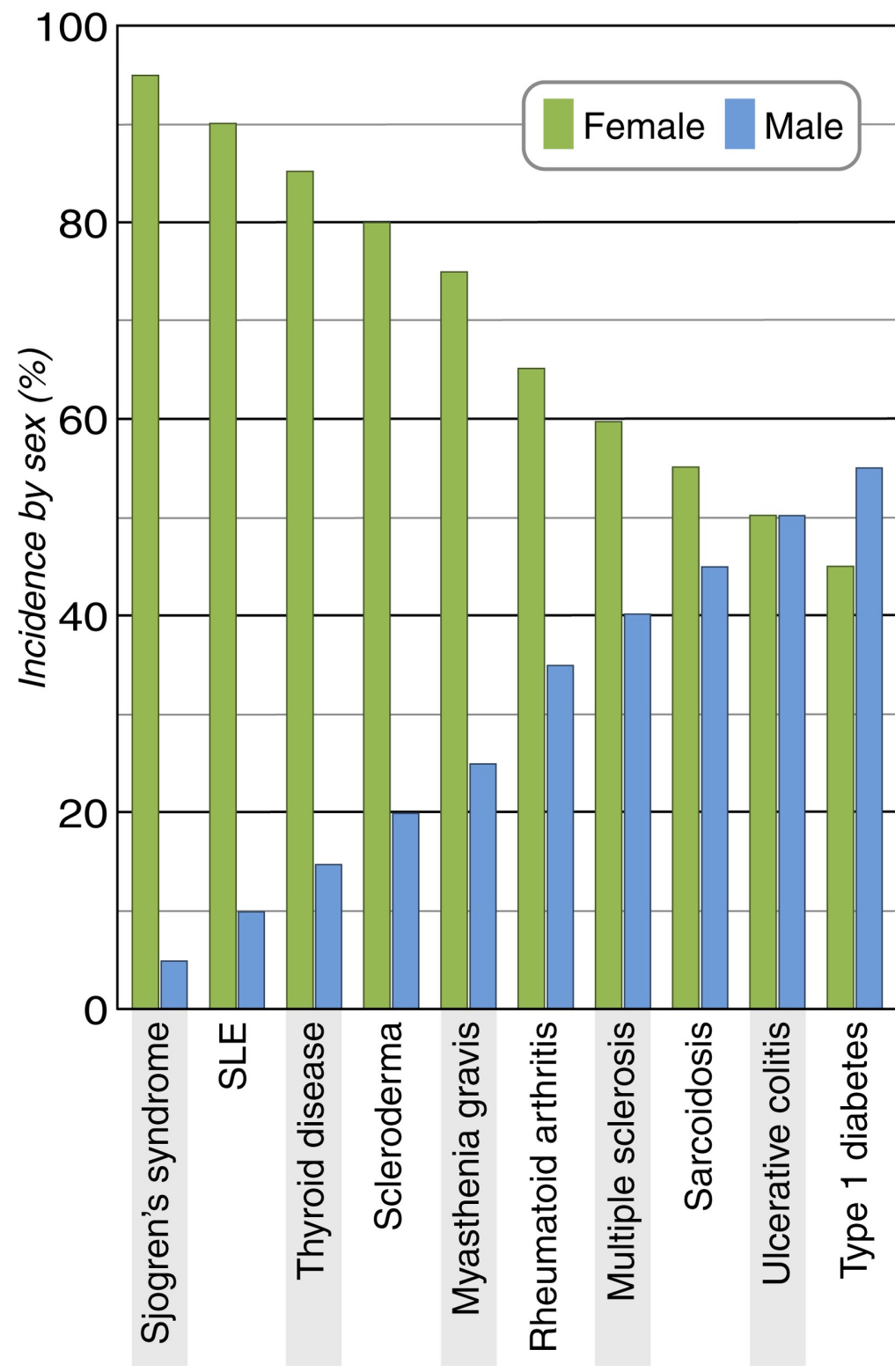
Genetic susceptibility

Reaction to environmental stimuli



Patogenia das Doenças Autoimunes

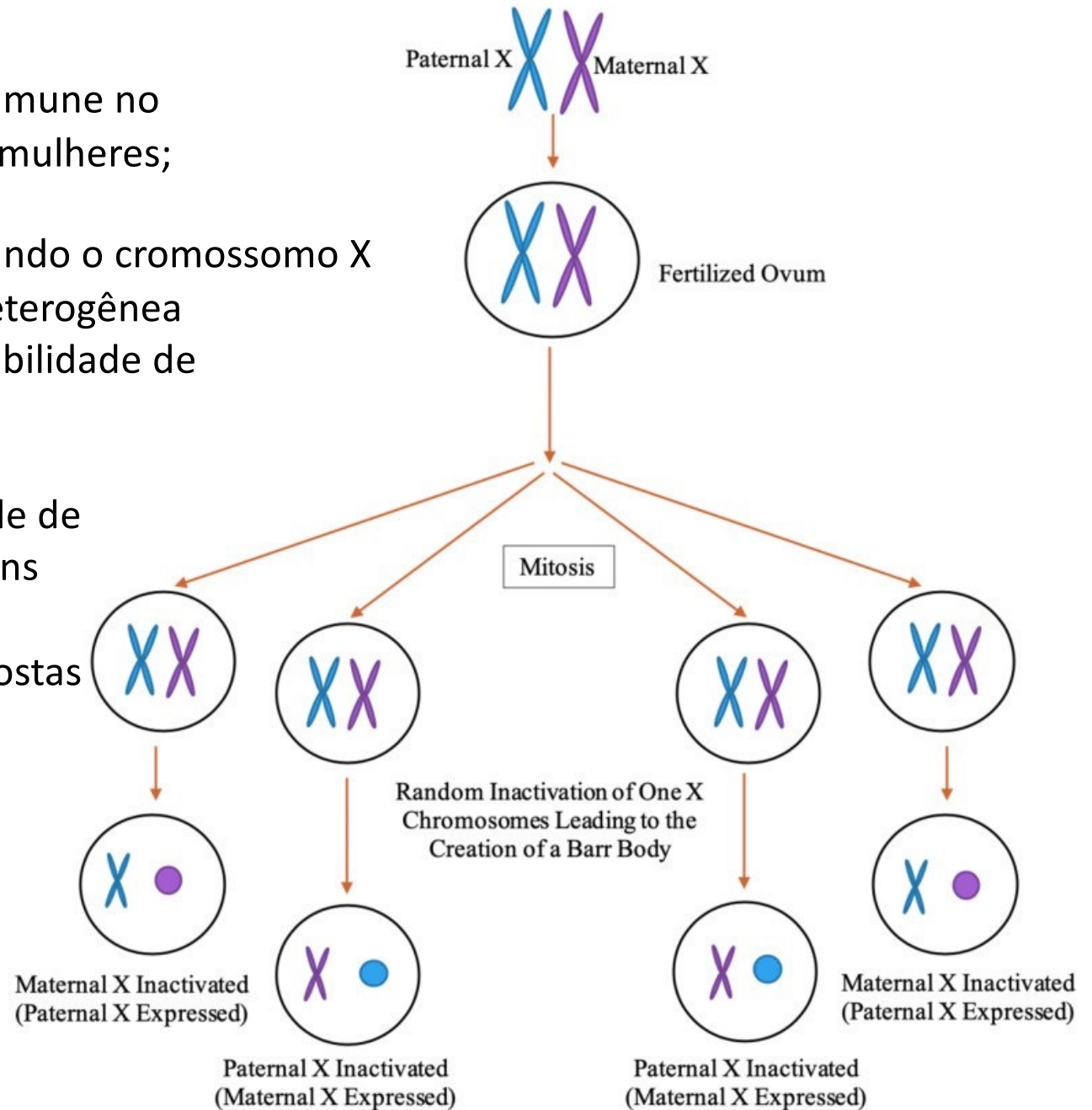




Maior risco de doenças autoimunes em mulheres

Hipóteses

1. genes relacionados à resposta imune no cromossomo X, dose dupla para mulheres;
2. mulheres são quimeras, inativando o cromossomo X materno ou paterno de forma heterogênea entre as células e criando a possibilidade de autoresposta;
3. mulheres têm maior quantidade de anticorpos circulantes que homens
4. Mulheres podem ser mais expostas a DAMPs



Causas genéticas

Perda ou alteração da atividade de proteínas que controlam as respostas imunes ou que induzem tolerância, central ou periférica;

Monogênicas:

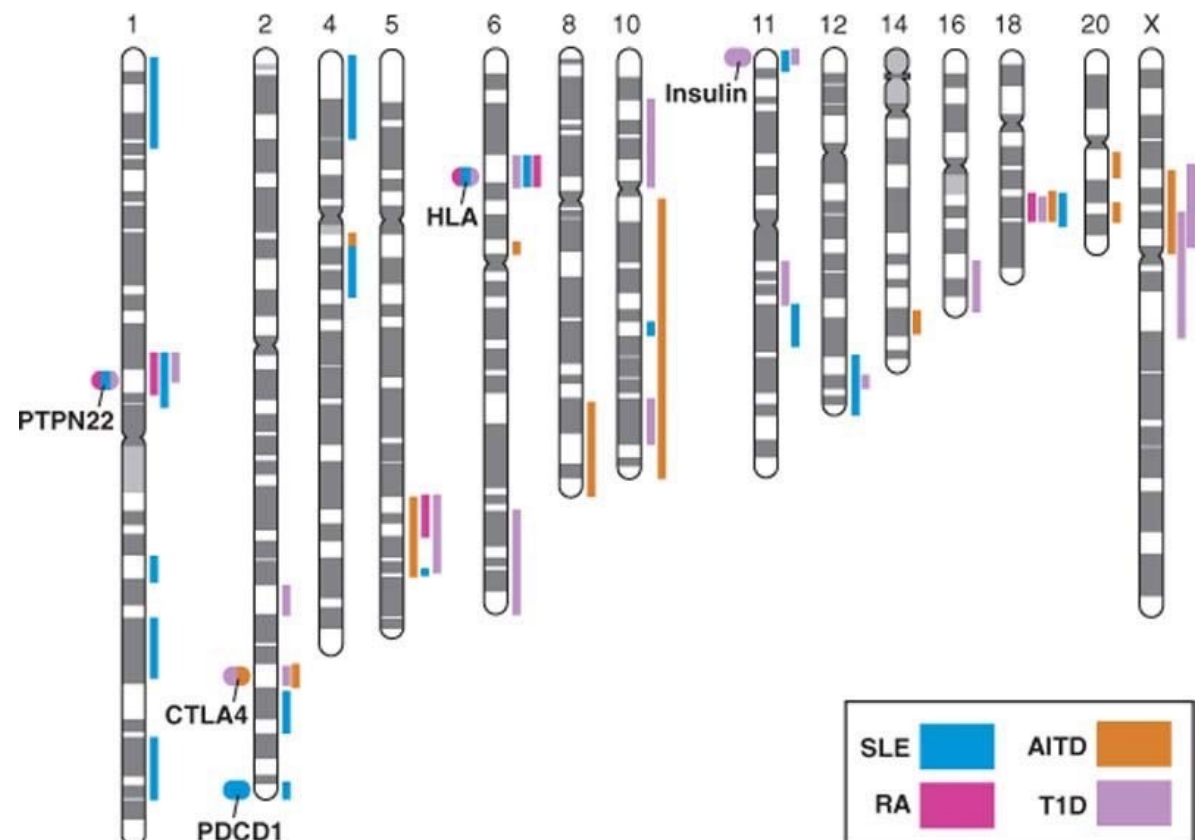
Aire – síndrome APECED: Poliendocrinopatia autoimune – candidíase – distrofia ectodérmica

Foxp3 – síndrome IPEX: syndrome de desregulação immune, poliendocrinopatia e enteropatia ligada ao X

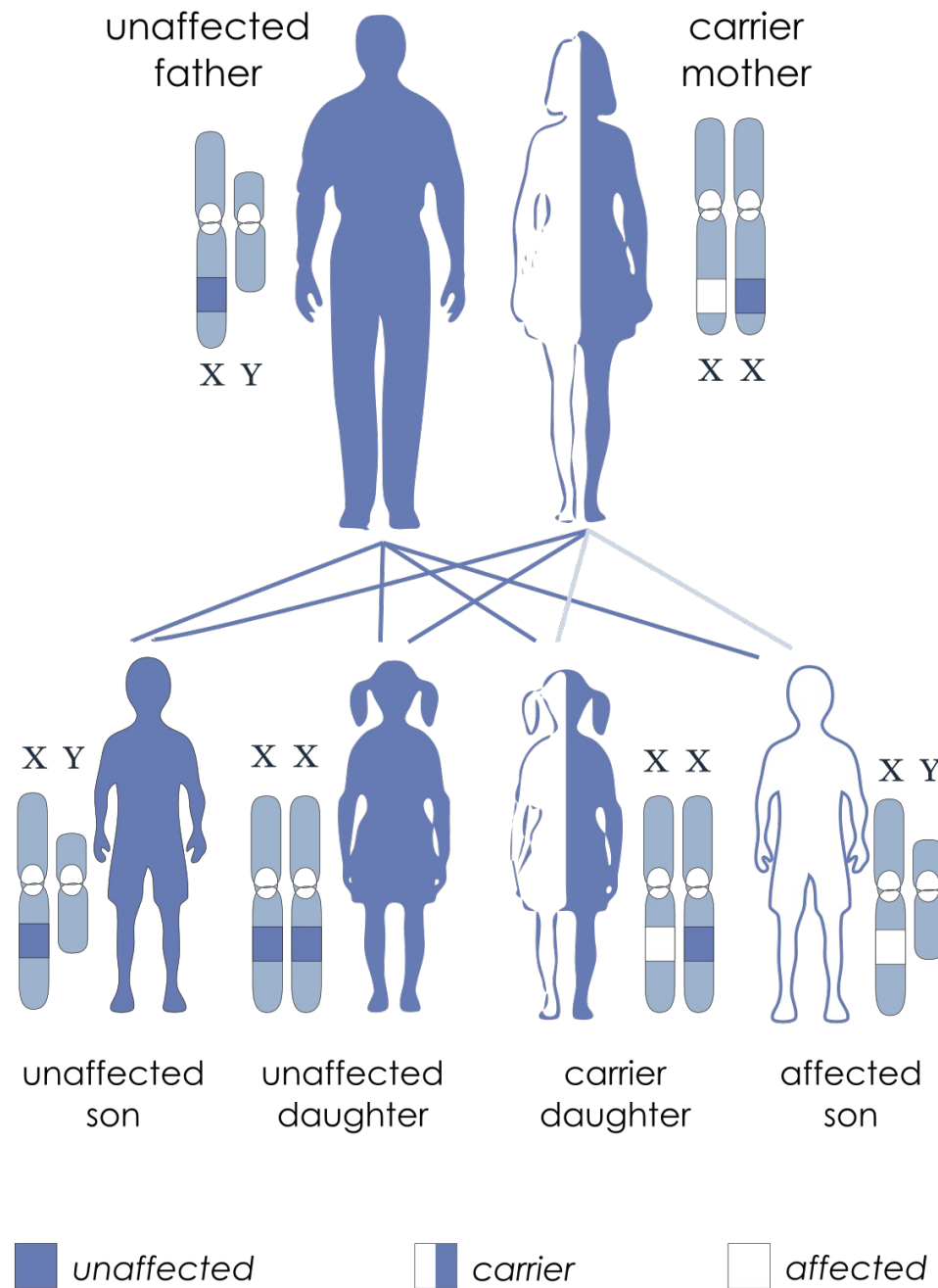
Poligênicas

CTLA4 – Mutações associadas a vários tipos de doenças autoimunes

HLA



X-linked recessive inheritance



Fatores Genéticos

Associations of HLA serotype with susceptibility to autoimmune disease			
Disease	HLA allele	Relative risk	Sex ratio (♀:♂)
Ankylosing spondylitis	B27	87.4	0.3
Acute anterior uveitis	B27	10	<0.5
Goodpasture's syndrome	DR2	15.9	~1
Multiple sclerosis	DR2	4.8	10
Graves' disease	DR3	3.7	4–5
Myasthenia gravis	DR3	2.5	~1
Systemic lupus erythematosus	DR3	5.8	10–20
Type I insulin-dependent diabetes mellitus	DR3/DR4 heterozygote	~25	~1
Rheumatoid arthritis	DR4	4.2	3
Pemphigus vulgaris	DR4	14.4	~1
Hashimoto's thyroiditis	DR5	3.2	4–5

NOD2: Doença de Crohn
 INSULINA (afeta expressão tímica)
 COMPLEMENTO
 Receptor FcγIIb
 IL-10

Figure 13-20 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Defeitos na produção de citocinas ou na sinalização que podem levar à autoimunidade		
Defeito	Citocina ou sinal intracelular	Resultado
Superexpressão	TNF- α	DII, artrite, vasculite
	IL-2, IL-7, IL-2R	DII
	IL-3	Síndrome desmielinizante
	IFN- γ	Superexpressão na pele que leva ao LES
	STAT4	DII
Expressão diminuída	TNF- α	LES
	Agonista do receptor da IL-1	Artrite
	IL-10, IL-10R, STAT3	DII
	TGF- β	Expressão diminuída ubíqua que leva à DII; expressão diminuída, especificamente em células T, que leva ao LES

Mutações sabidamente associadas a doenças autoimunes

Gene	fenótipo modelo animal	mecanismo	doença humana?
AIRE	destruição do sistema endócrino	falha em tolerância central	síndrome poliendócrina autoimune
C4	SLE	falha em tolerância de células B falha em eliminação de imuno-complexos	SLE
CTLA-4	linfoproliferação, infiltração de diversos tecidos, letal (3-4sem)	ausência de anergia de células T	polimorfismos associados a várias doenças autoimunes
Fas/FasL	linfoproliferação, nefrite, artrite, autoAb	falha na deleção de células autoreativas	síndrome autoimune linfoproliferativa
Foxp3	desgaste geral	ausência de Treg	IPEX (immunodysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome)
IL-10/IL10R	Enteropatia inflamatória Autoanticorpos anti-eritrócitos e anti-DNA	Defeitos em desenvolvimento, sobrevivência e função de Treg	Colite

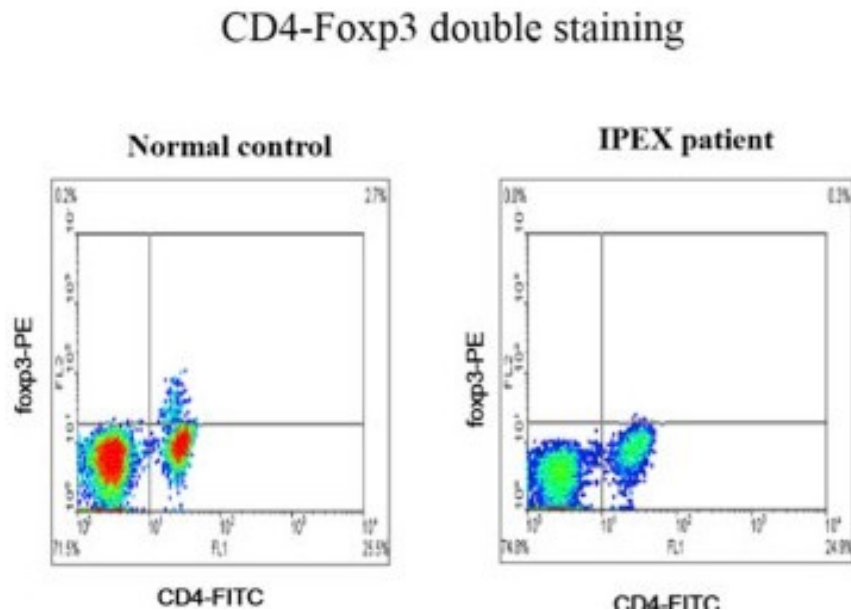
IPEX – Immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome.

Mutações em Foxp3, que reduzem o número de células T reguladoras.

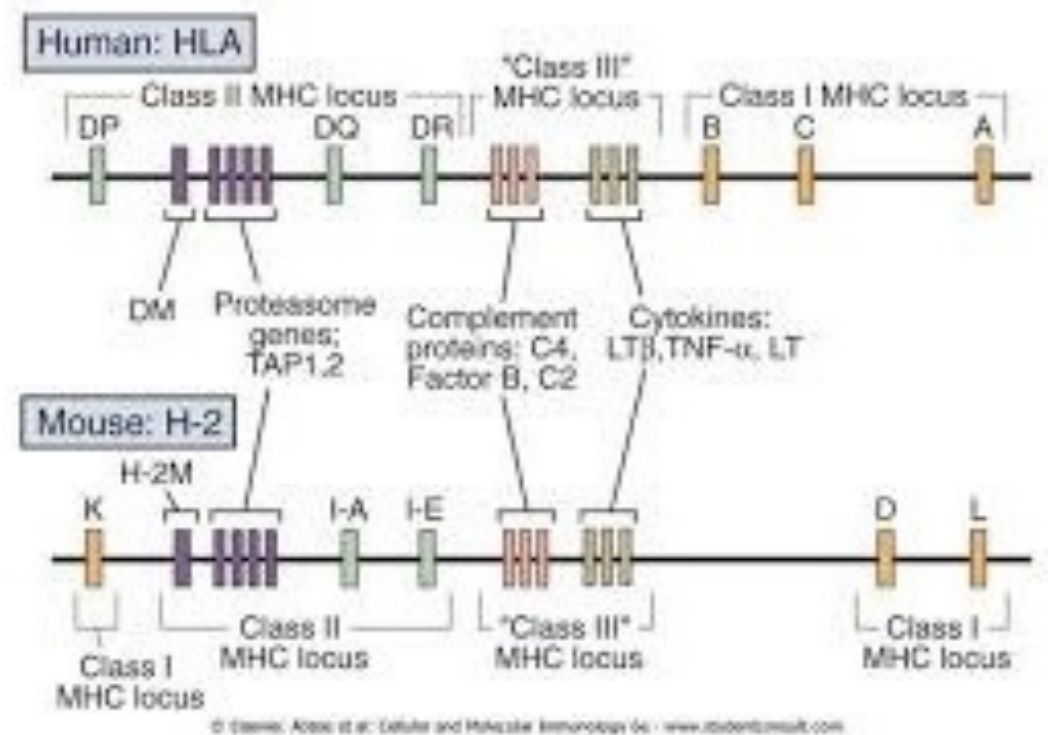
Pode ser fatal, se não houver tratamento.

Acomete crianças e causa disfunção em vários órgãos – enteropatia, dermatite, endocrinopatia, diabetes tipo I, tiroidite, citopenia, anemia hemolítica, nefrite.

E rara, com menos de 160 casos descritos no mundo, em um período de 10 anos.



Haplótipo de HLA e risco



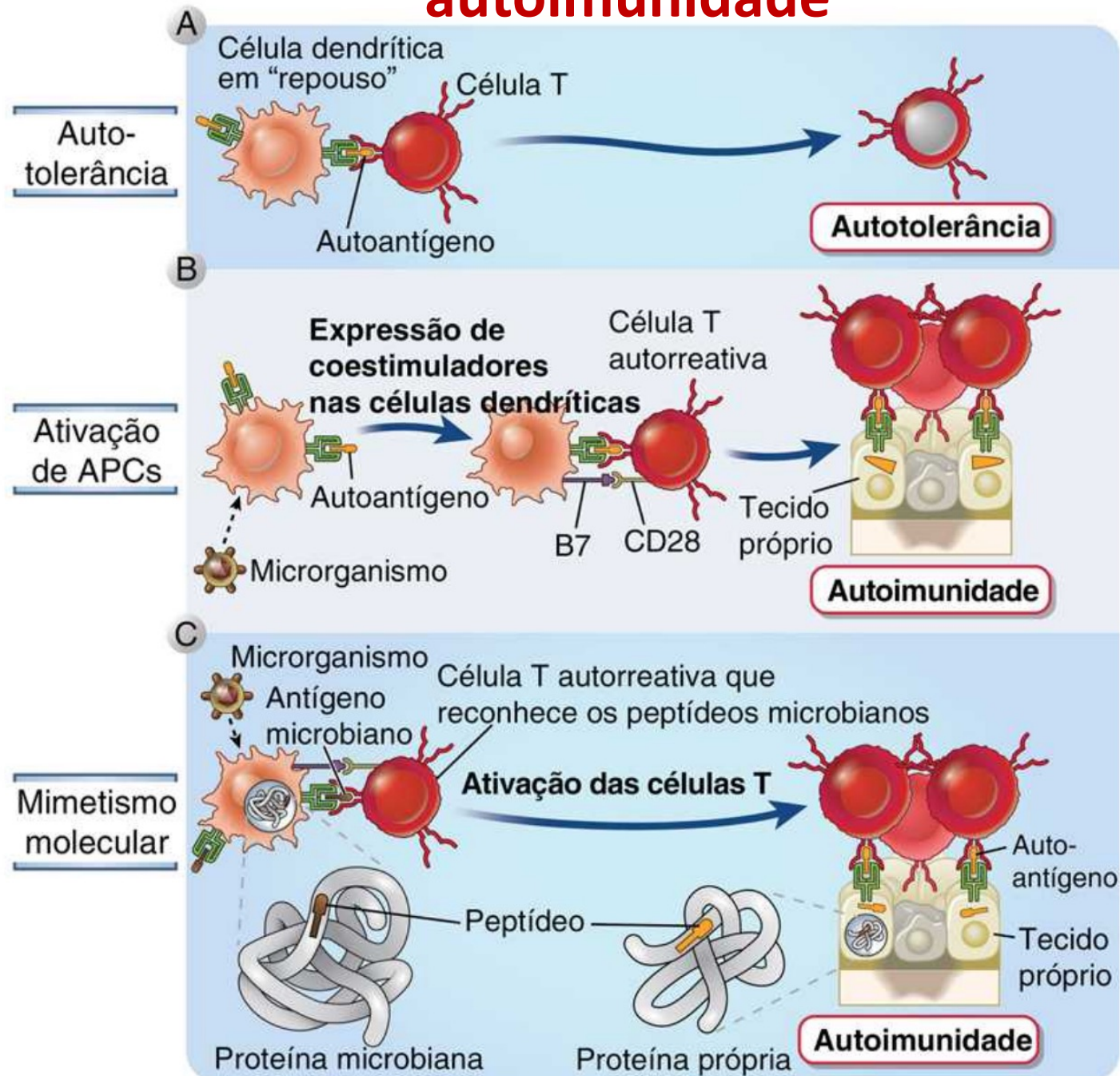
Evidências de associação:

- 1) Índices de susceptibilidade ou proteção diferentes entre pessoas com diferentes haplótipos de HLA e também polimorfismos em outras regiões do locus, como TAP;
- 2) Função em apresentação de antígenos e disparo de respostas adaptativas
- 3) Ajuda na distinção de próprio e não próprio por células apresentadoras de antígenos (como mencionado anteriormente, mimetismo molecular é um problema)

Para lembrar haplótipo é a combinação de alelos adjacentes que são transmitidos juntos (segregação em conjunto)

ASSOCIATION	ALLELE	AD	OR AND 95% CONFIDENCE INTERVAL (CI)	P-VALUE
Risk (For only one AD)	<i>DQA1*03:01</i>	T1D	(OR: 2.65; 95%CI: 1.23–5.72)	0.013
	<i>DQA1*05:01</i>	T1D	(OR: 2.43; 95%CI: 1.34–4.38)	0.003
	<i>DQB1*02:01</i>	T1D	(OR: 2.97; 95%CI: 2.05–4.3)	<0.001
	<i>DQB1*03:02</i>	T1D	(OR: 4.45; 95%CI: 3.29–6.02)	<0.001
	<i>DRB1*03</i>	T1D	(OR: 2.69; 95%CI: 1.41–5.15)	0.003
	<i>DRB1*04</i>	T1D	(OR: 3.83; 95%CI: 2.02–7.27)	<0.001
	<i>DRB1*04:02</i>	T1D	(OR: 3.23; 95%CI: 1.63–6.39)	0.001
	<i>DQB1*06</i>	MS	(OR: 2.18; 95%CI: 1.55–3.08)	<0.001
	<i>DRB1*15:01</i>	MS	(OR: 2.59; 95%CI: 1.68–4.02)	<0.001
	<i>DRB1*15:03</i>	MS	(OR: 2.24; 95%CI: 1.39–3.62)	0.001
	<i>DRB1*01:01</i>	RA	(OR: 1.71; 95%CI: 1.23–2.39)	0.002
	<i>DRB1*04:04</i>	RA	(OR: 3.42; 95%CI: 1.54–7.63)	0.003
	<i>DRB1*13:01</i>	AIH	(OR: 4.84; 95%CI: 2.83–8.26)	<0.001
	<i>DRB1*04:01</i>	T1D and RA	(OR: 3.86; 95%CI: 2.32–6.42)	<0.001
Risk (For more than one AD)	<i>DRB1*03:01</i>	SLE, SS, and T1D	(OR: 3.56; 95%CI: 1.42–11.54)	0.009
	<i>DRB1*04:05</i>	AIH, T1D, and RA	(OR: 4.64; 95%CI: 2.14–10.05)	<0.001
Protection (For only one AD)	<i>DQB1*05</i>	T1D	(OR: 0.31; 95%CI: 0.19–0.51)	<0.001
	<i>DQB1*05:01</i>	T1D	(OR: 0.41; 95%CI: 0.24–0.68)	<0.001
	<i>DRB1*11</i>	T1D	(OR: 0.27; 95%CI: 0.17–0.42)	<0.001
	<i>DRB1*13</i>	T1D	(OR: 0.37; 95%CI: 0.24–0.58)	<0.001
	<i>DRB1*14</i>	T1D	(OR: 0.18; 95%CI: 0.06–0.55)	0.002
	<i>DQB1*03:01</i>	AIH	(OR: 0.33; 95%CI: 0.19–0.56)	<0.001
	<i>DRB1*13:02</i>	AIH	(OR: 0.16; 95%CI: 0.05–0.45)	0.001
	<i>DRB1*11:01</i>	SLE	(OR: 0.21; 95%CI: 0.006–0.72)	<0.001

Fatores ambientais: infecções na predisposição à autoimunidade



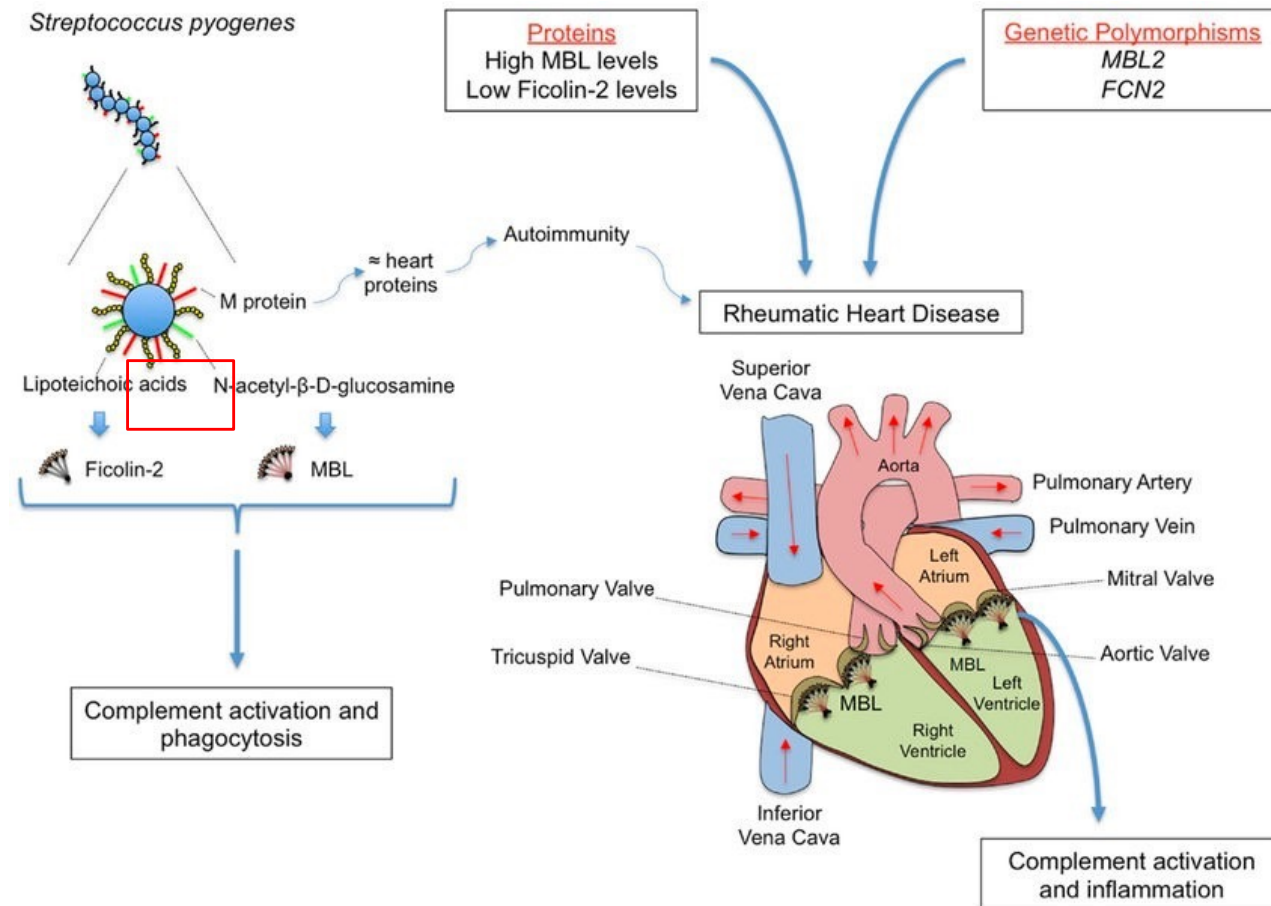
Fatores ambientais

Infecção

Alterações em células B de memória – EBV

EBNA2 – ativação de genes que aumentam o risco de artrite reumatóide

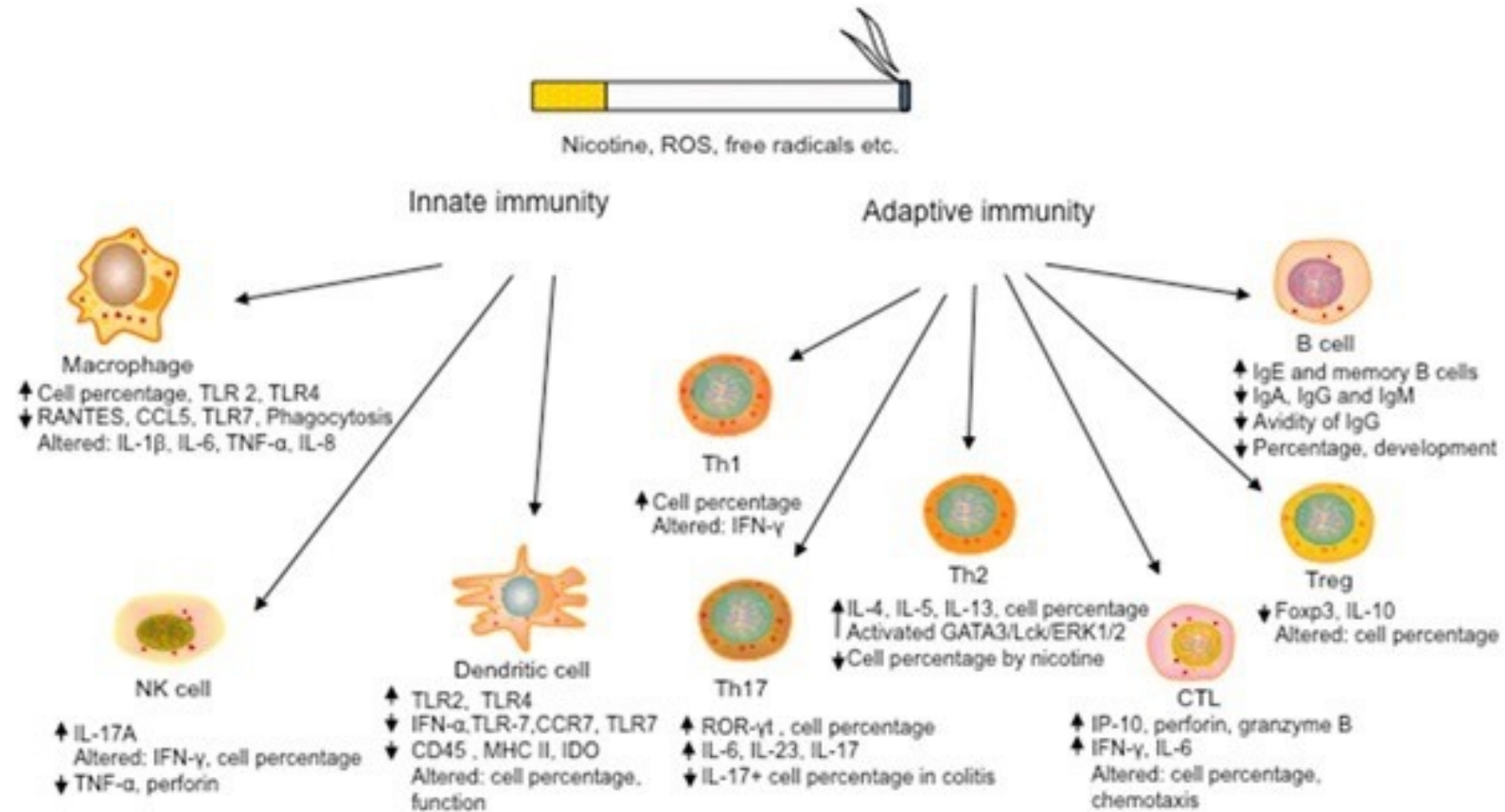
Mimetismo molecular– febre reumática (doença crônica reumática cardíaca)



Similaridade entre estrutura da miosina e troponina com proteína M da bactéria

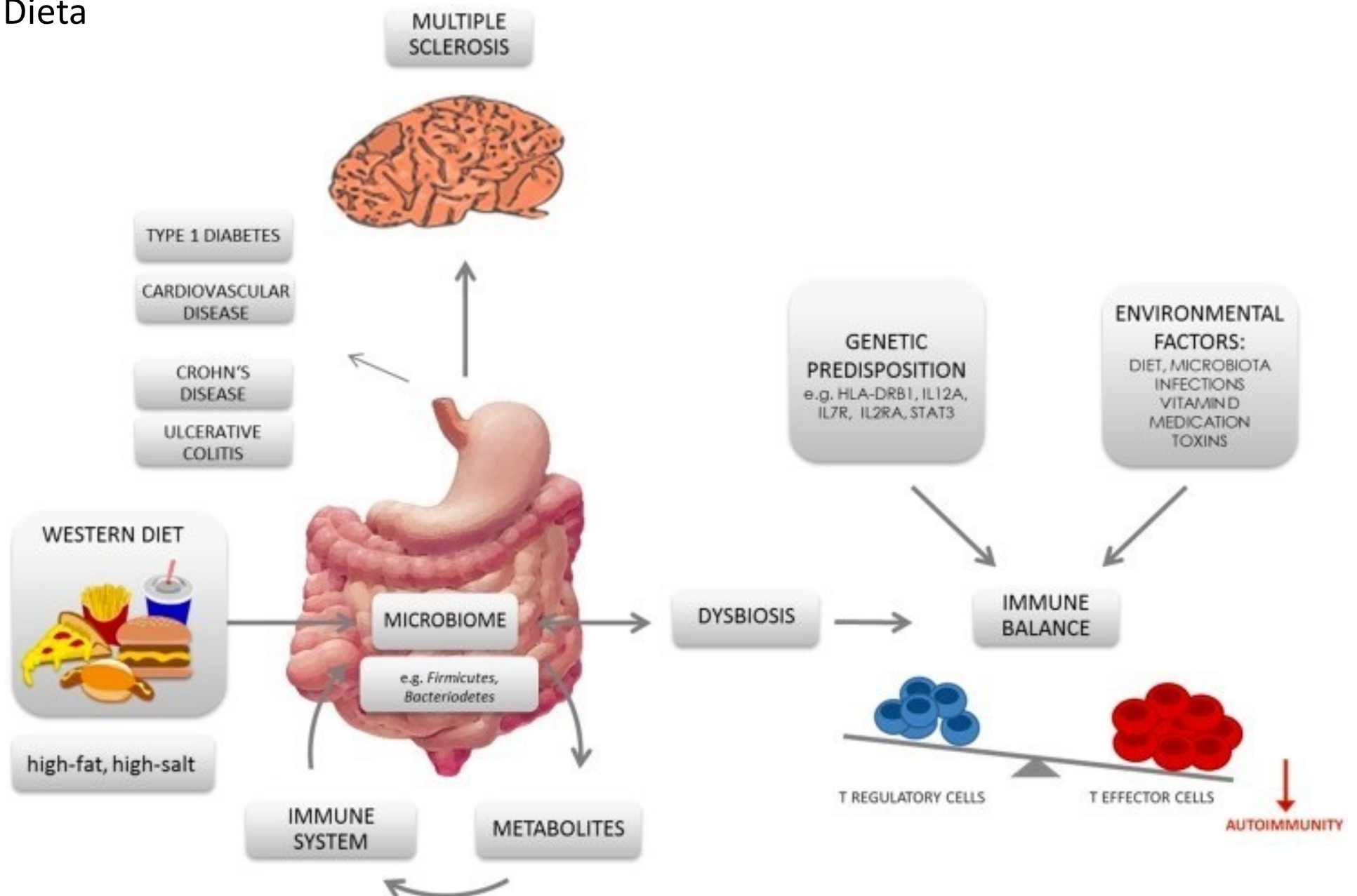
Fatores ambientais

Tabaco

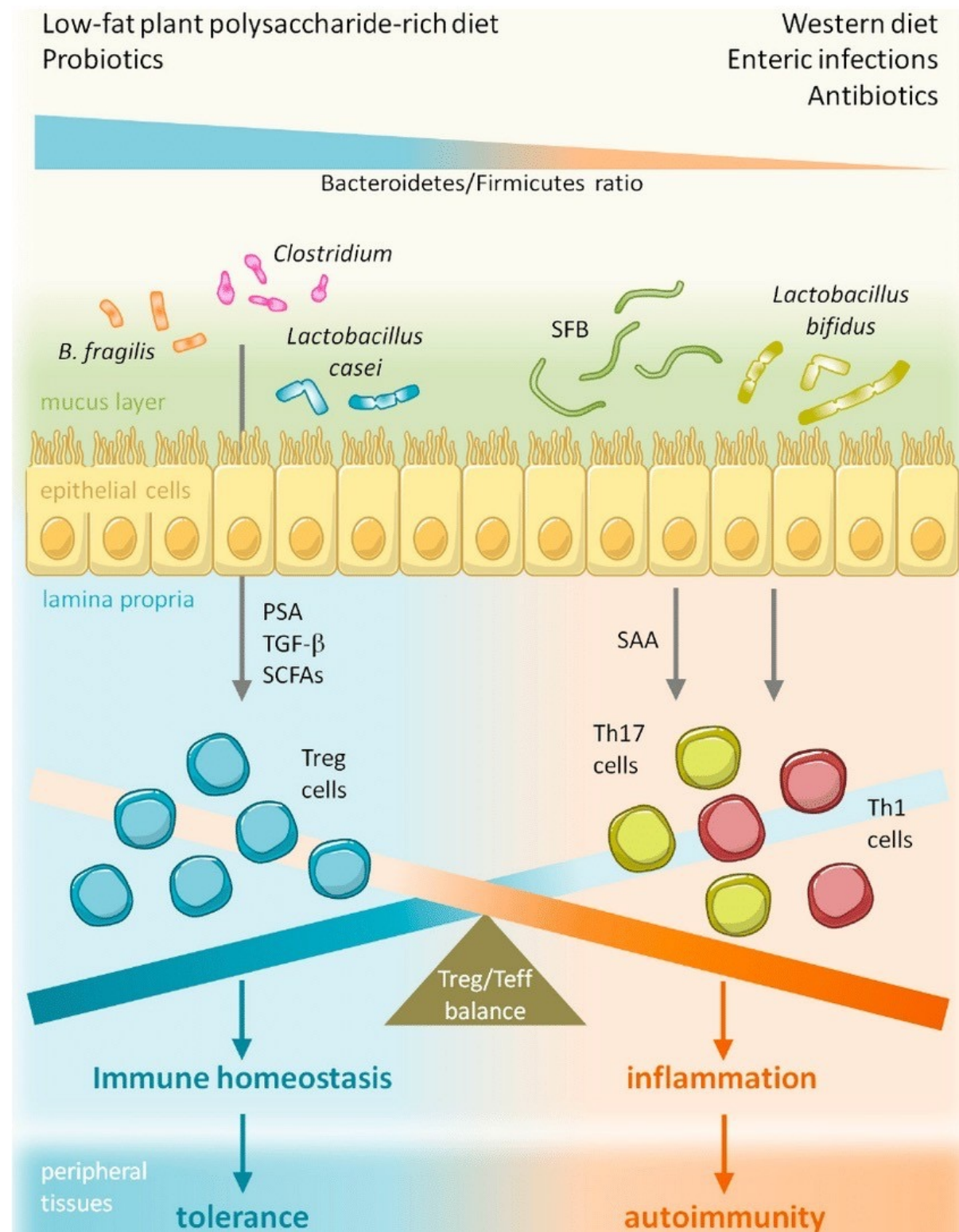


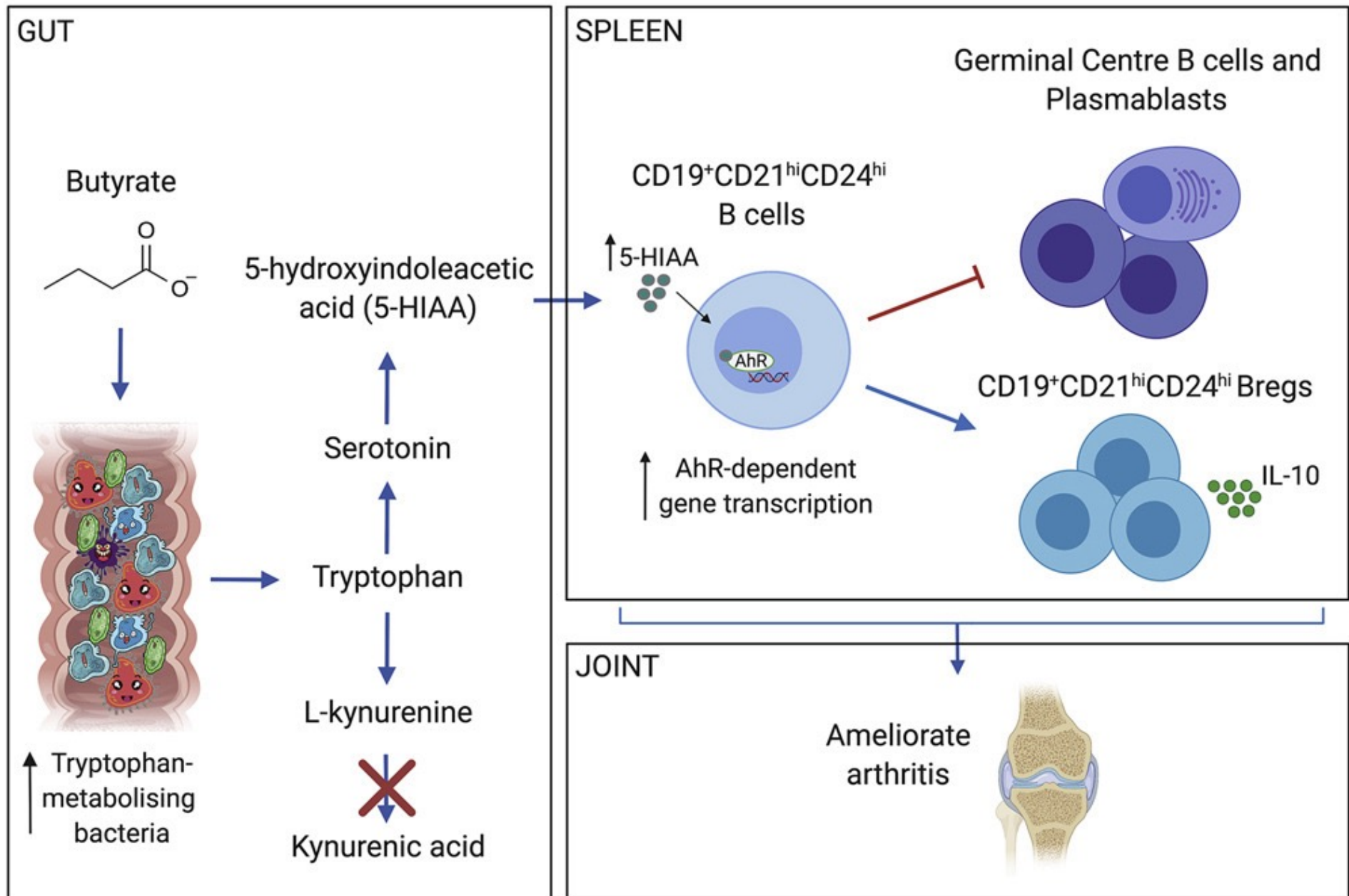
Fatores ambientais

Dieta

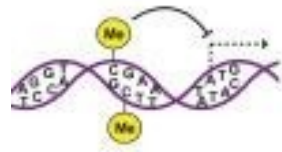


Dieta/microbiota

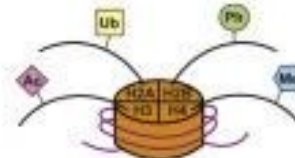




DNA methylation



Histone modifications



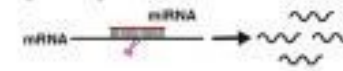
active histone markers
— upregulation of gene expression
repressive histone markers
— downregulation of gene expression

microRNAs

Translation repression

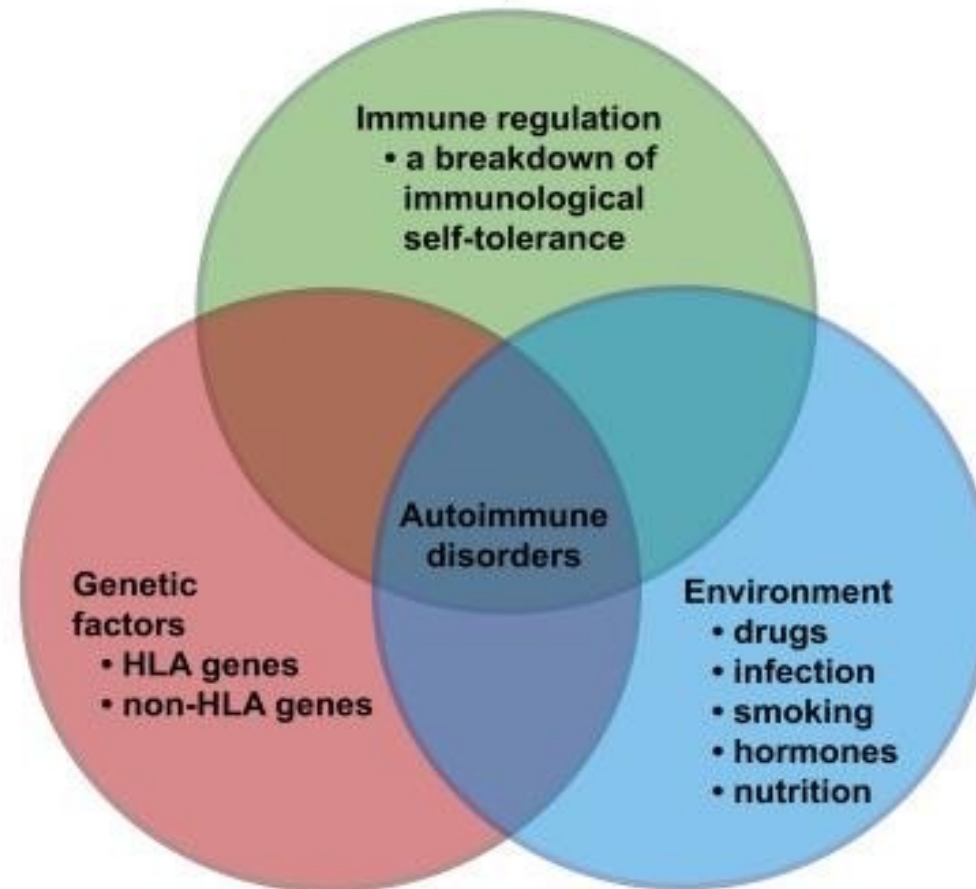


Target cleavage

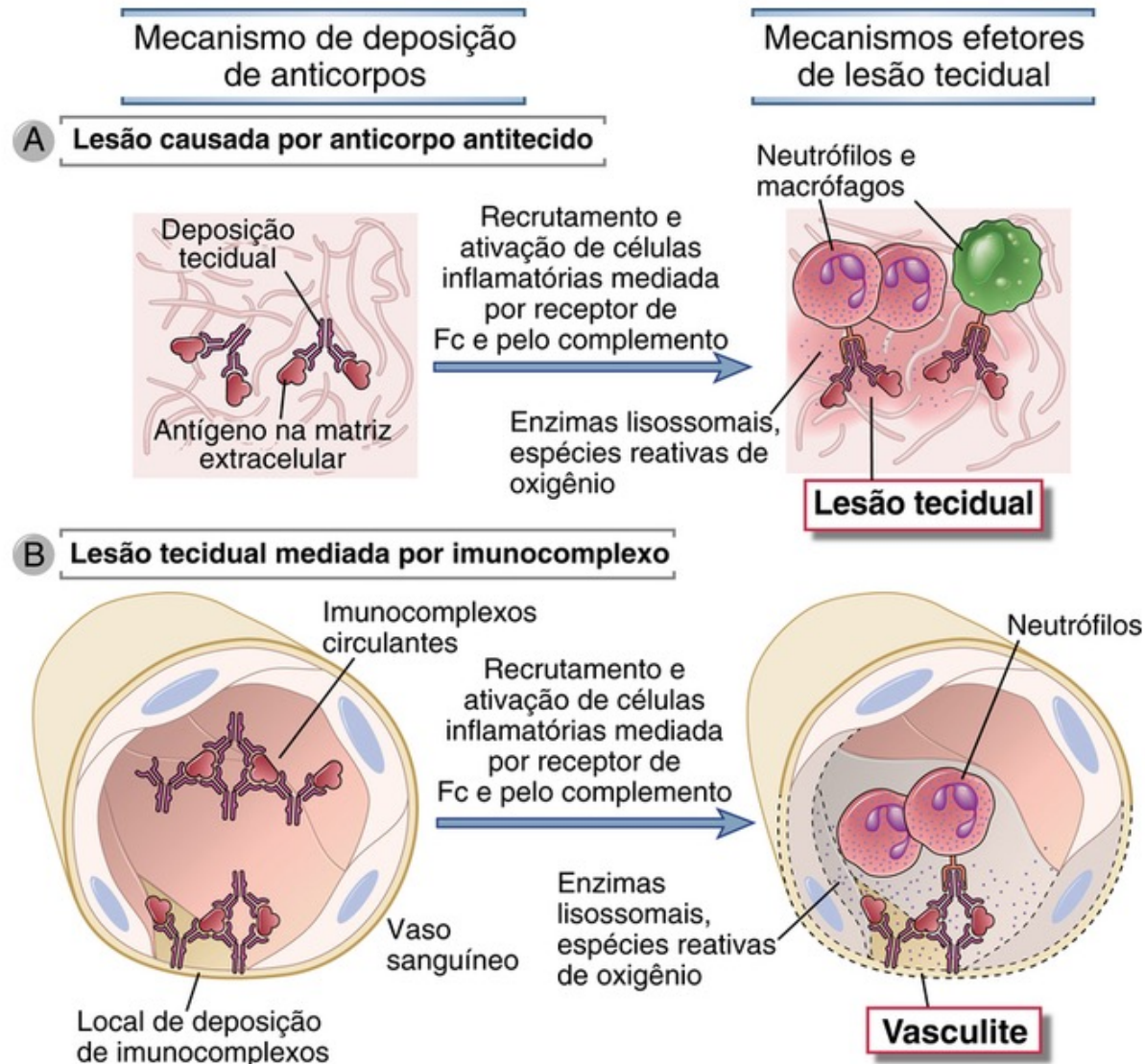


Aberrant gene expression

- inflammatory genes
- immunosuppressive genes

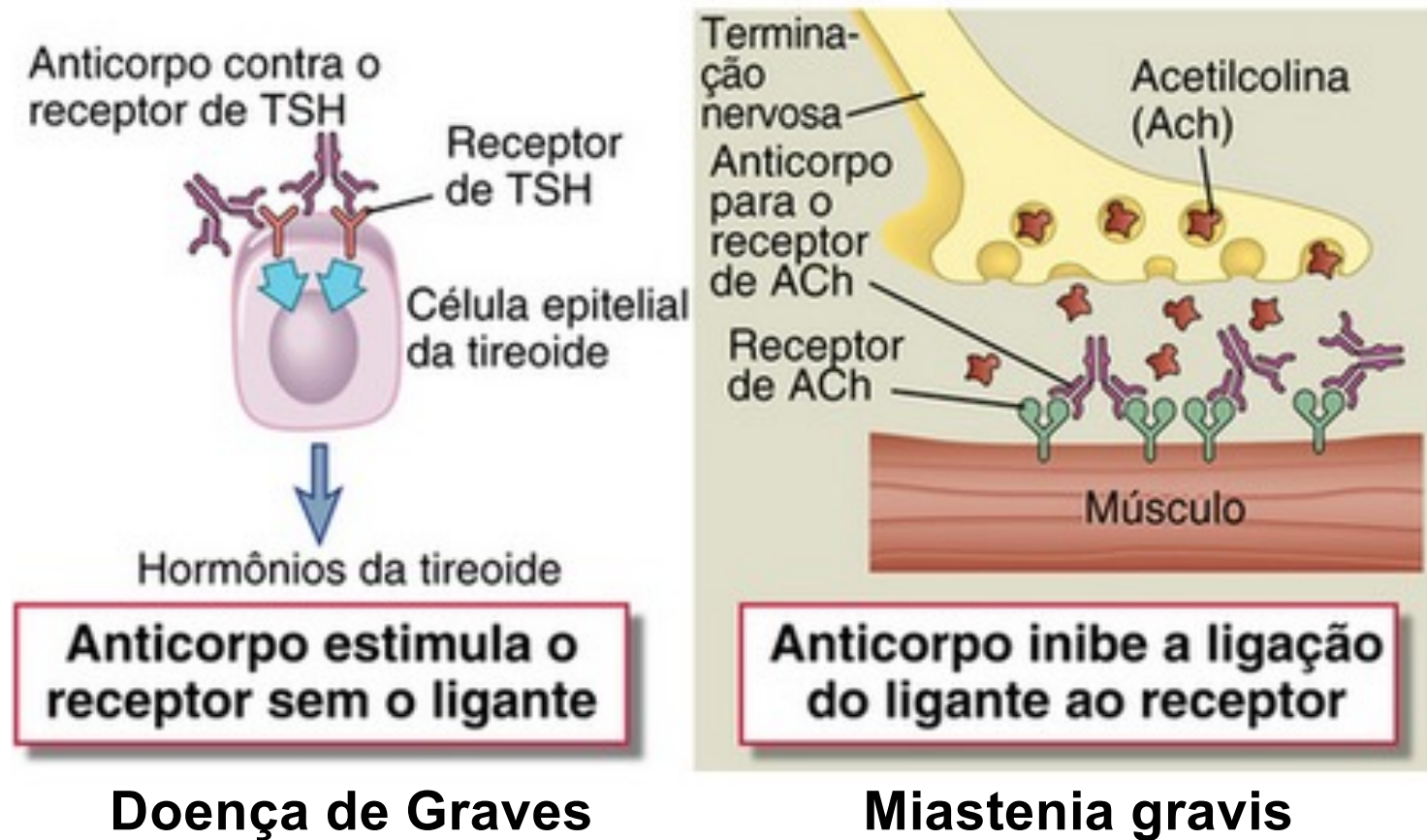


Tipo de autoimunidade depende do mecanismo de lesão e do antígeno desencadeador



Exemplos de Doenças Autoimunes

Respostas fisiológicas anormais sem lesão celular/tecidual



Exemplos de Doenças Autoimunes

<https://metrohealth.net/healthwise/graves-ophthalmopathy/>



**Oftalmopatia associada à
Doença de Graves**

<https://plus.google.com/105383282360310191895/posts/7fAd7tocpcm>



**Ptose associada à
Miastenia gravis**

Exemplos de Doenças Autoimunes

Doenças mediadas por autoanticorpos contra receptores de superfície celular		
Síndrome	Antígeno	Consequência
Doença de Graves	TSHR	Hipertireoidismo
Myasthenia grave	Receptor de acetilcolina	Fraqueza progressiva
Diabetes insulinoresistente (diabetes tipo 2)	Receptor de insulina (antagonista)	Hiperglicemia, cetoacidose
Hipoglicemia	Receptor de insulina (agonista)	Hipoglicemia
Urticária crônica	IgE ligada ao receptor ou receptor IgE (agonista)	Coceira persistente

Imunodeficiências podem causar autoimunidade

Mutações no gene AIRE



http://therapiafennica.fi/wiki/images/1/17/TFA_2007.jpg



Poliendocrinopatia autoimune associada à candidíase e distrofia ectodérmica (APECED)

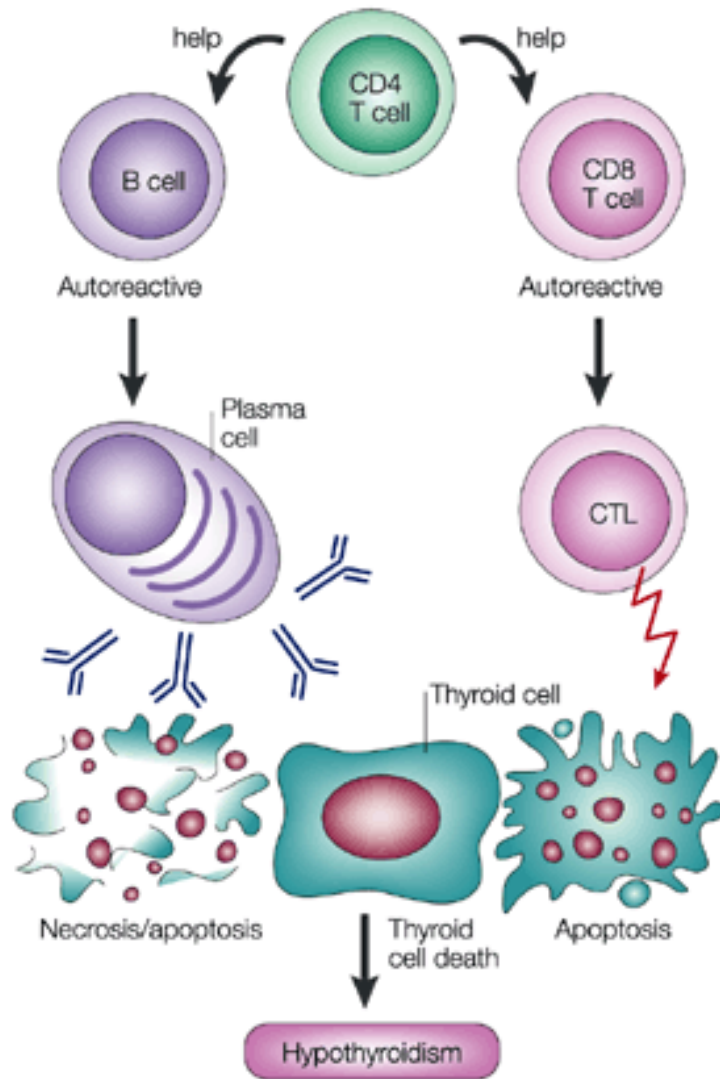


http://dermatology-s10.cdlib.org/1603/case_presentations/aps_child/1.jpg

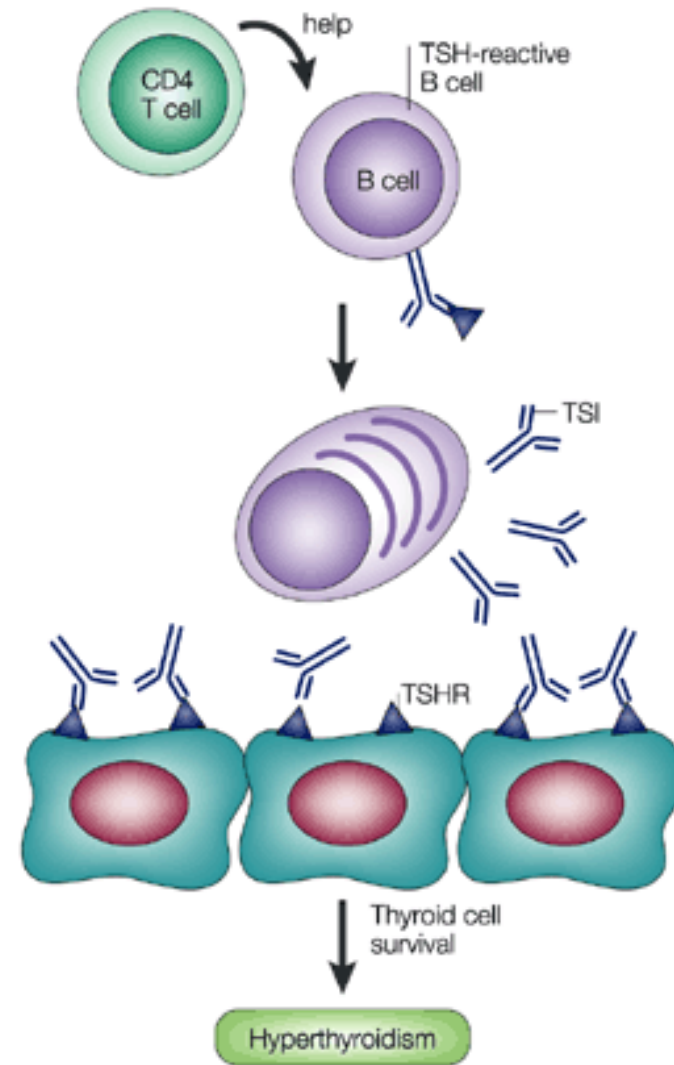
Anticorpos anti-IL17

Hashimoto x Graves

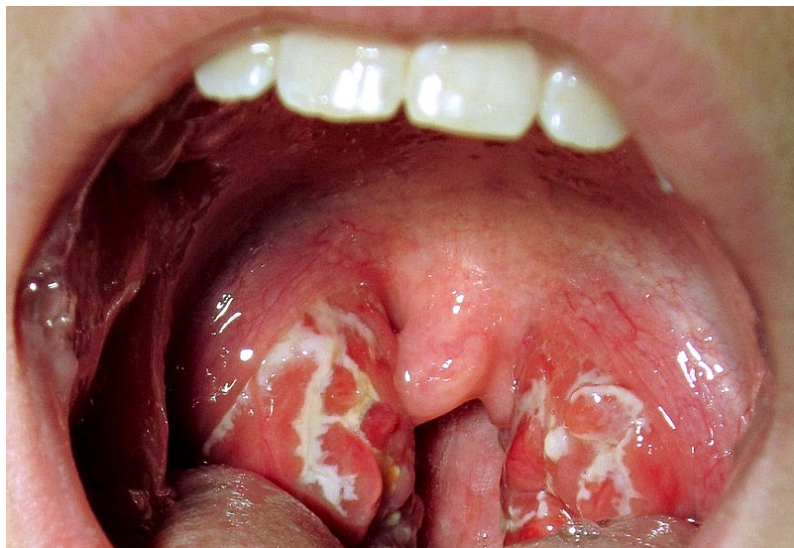
a Hashimoto's thyroiditis



b Graves' disease



Exemplos de Doenças Autoimunes

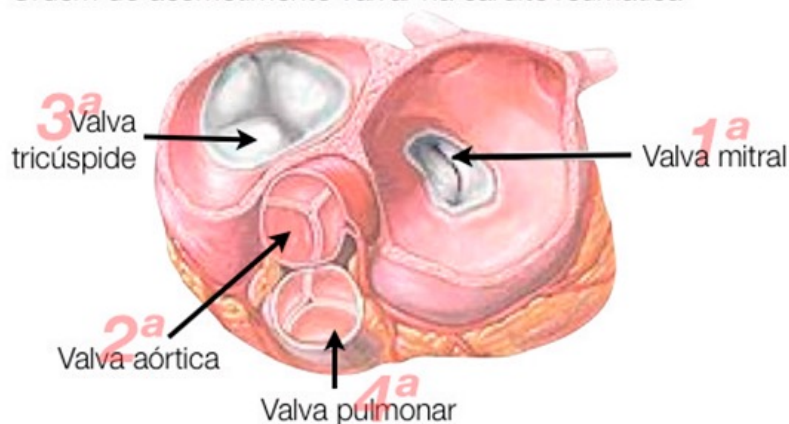


<https://healthworldnet.com/link-directory/top-4-more/autoimmune-conditions/rheumatic-fever.html>



<http://slideplayer.com/slide/3451523/>

Ordem do acometimento valvar na cardite reumática



Febre Reumática

PÊNFIGO VULGAR

Proteína de junção intercelular (desmossomos)

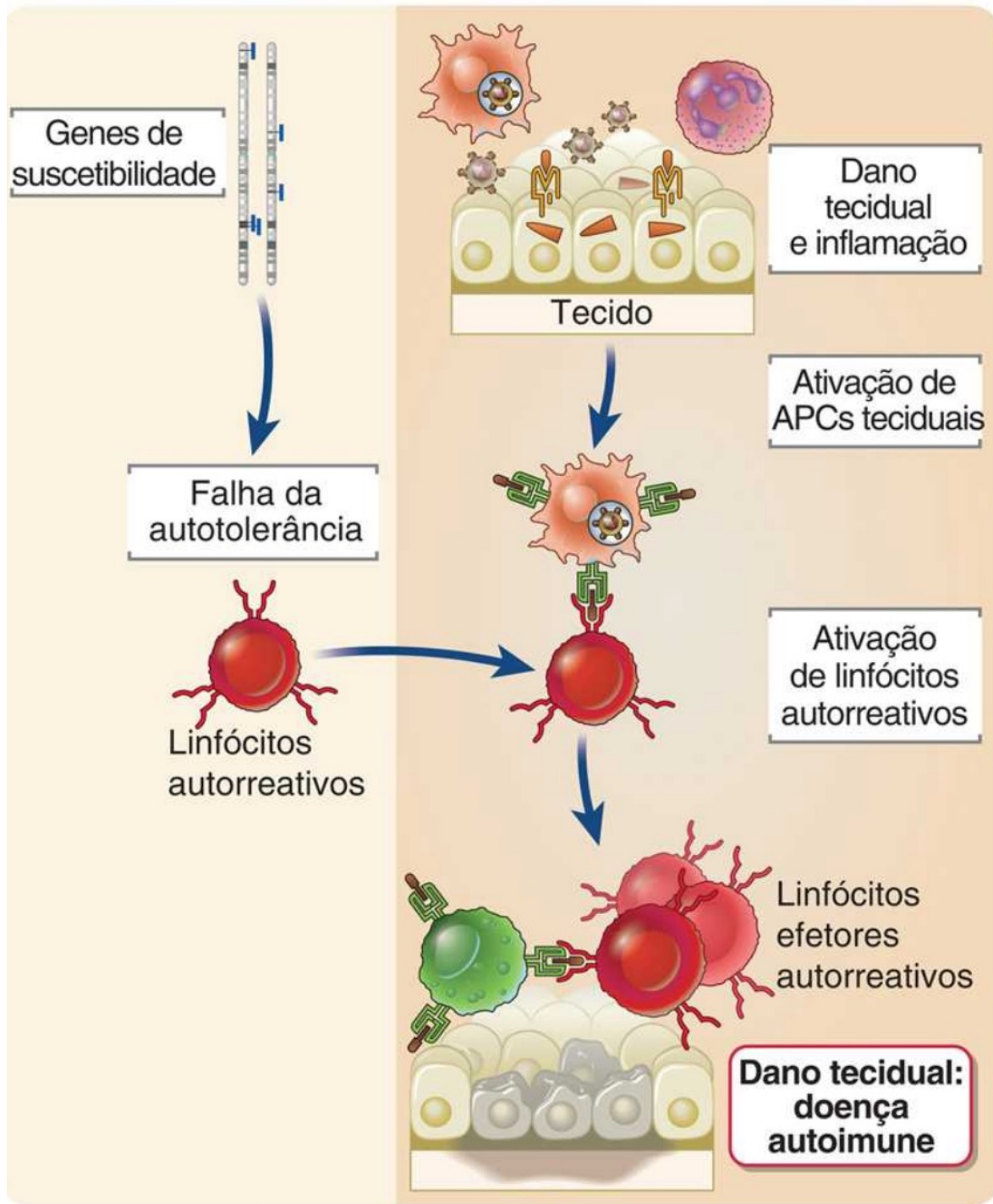
FEBRE REUMÁTICA

Reatividade Cruzada
(*Streptococcus beta hemolítico*)

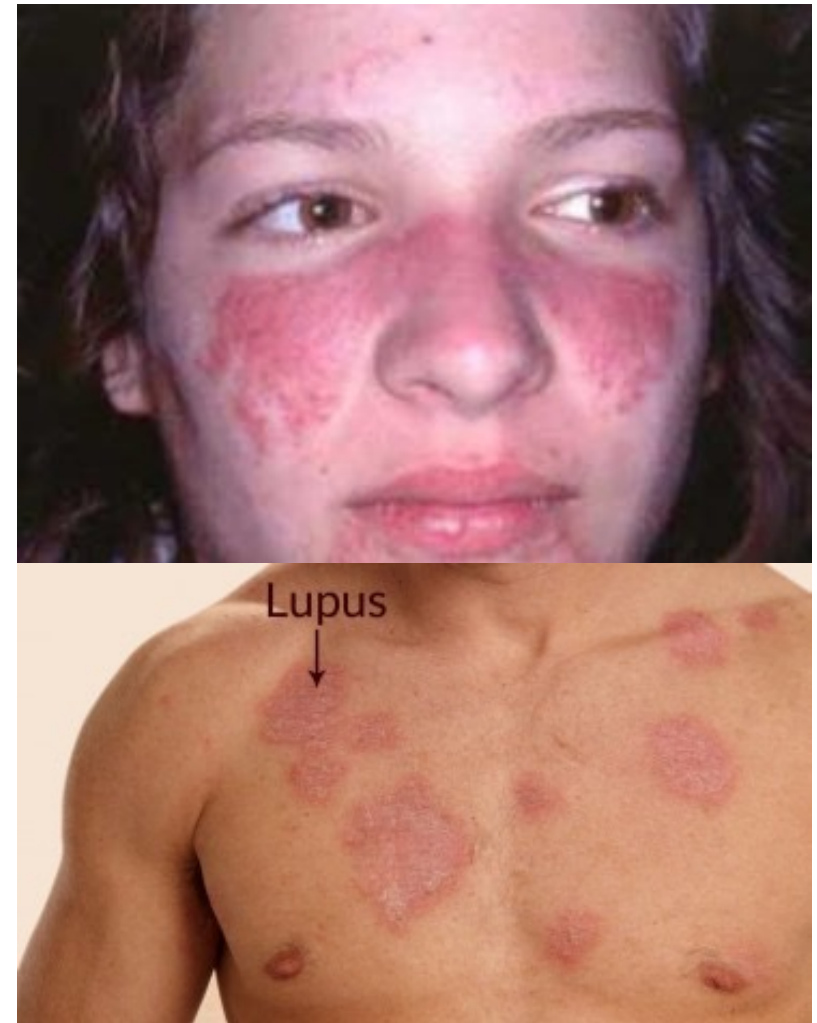
<http://rsaude.com.br/paranavai/materia/febre-reumatica/13072>

Suscetibilidade genética

Reação aos estímulos ambientais



**Cansaço, febre, dor nas articulações,
feridas na pele e na boca,
vermelhidão no rosto e dor no tórax**

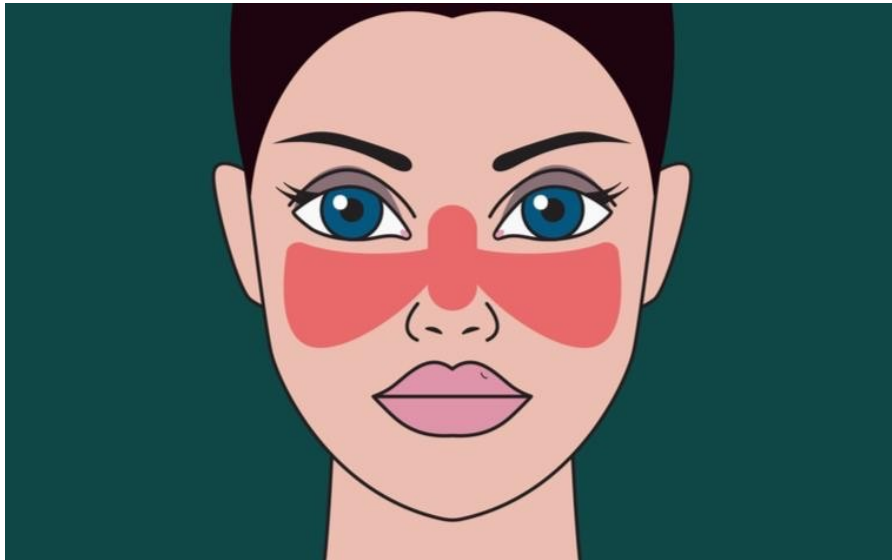


<http://www.sintomasiniciais.com.br/lupus/>

Lupus Eritematoso Sistêmico

Lupus Eritematoso

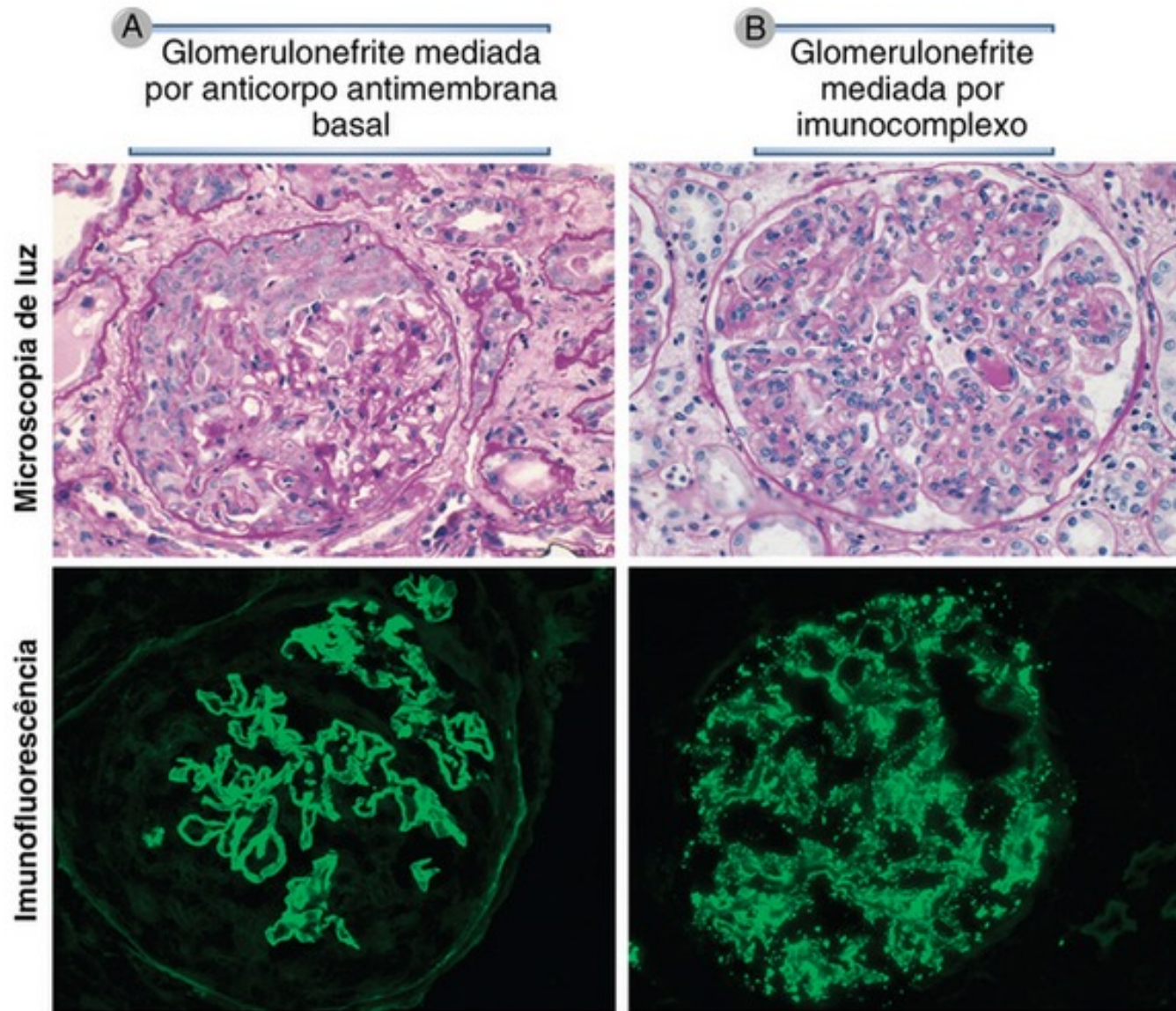
- Antígeno= nuclear ou citoplasmático.
- Para cada homem, 9 mulheres.



Deficiências do Complemento na Via Clássica

Componente	Doença	Mecanismo
C1, C2, C4	Predisposição ao Lúpus Eritematoso Sistêmico (SLE)	Resulta em aumento de imune complexos insolúveis nos tecidos e inflamação

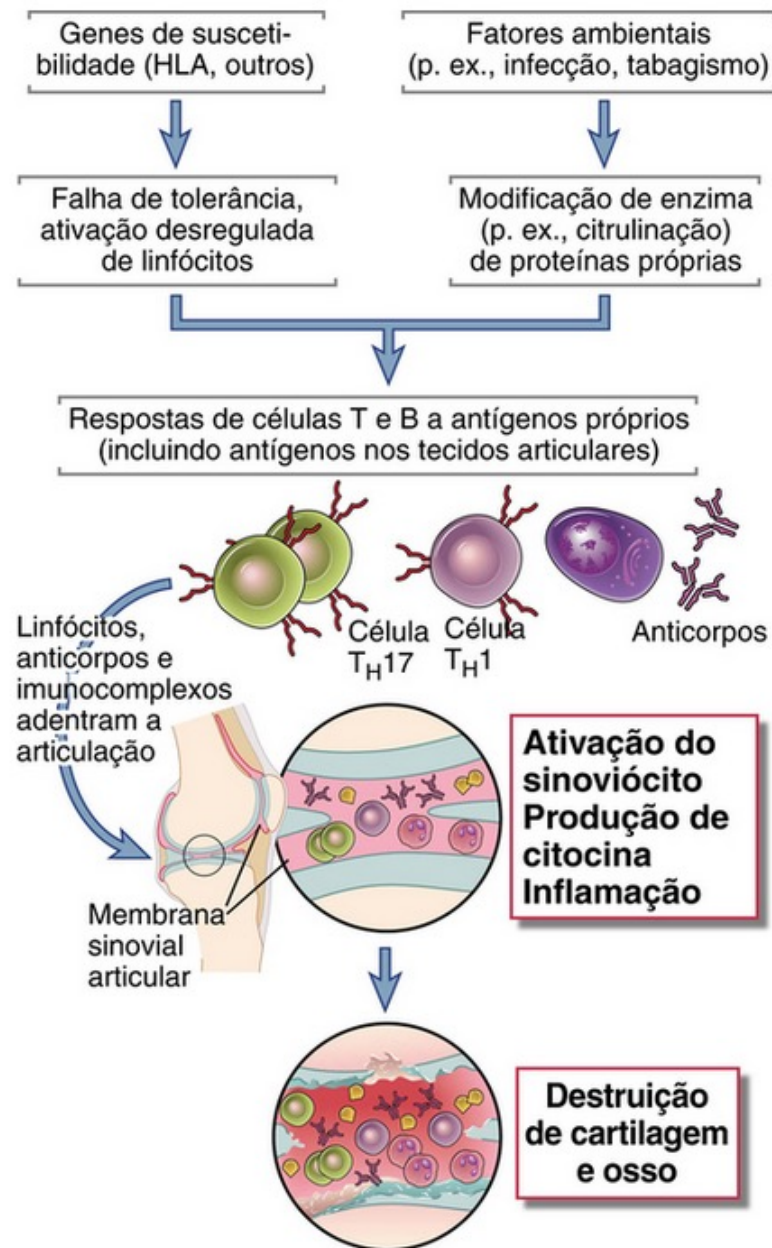
Exemplos de Doenças Autoimunes



Síndrome de Goodpasture

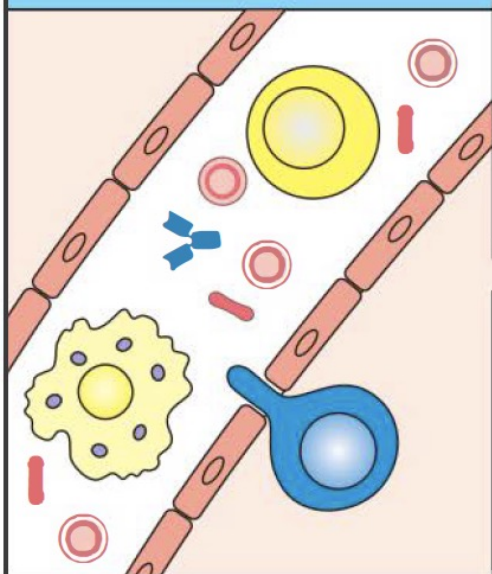
Lupus eritematoso sistêmico

Exemplos de Doenças Autoimunes

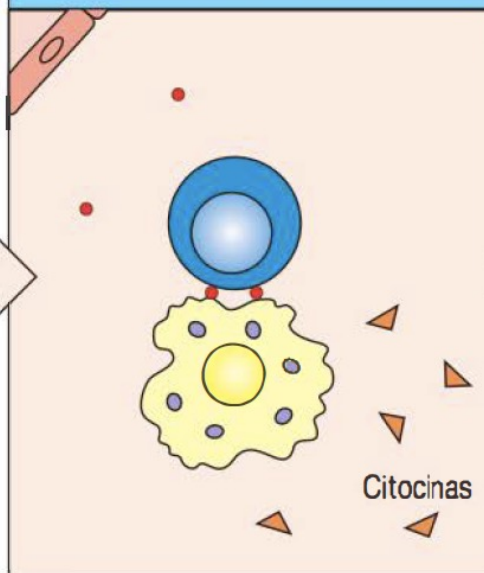


Artrite Reumatóide

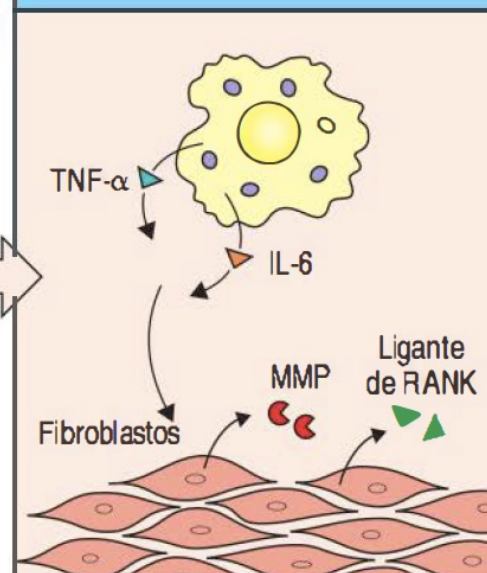
Fatores desconhecidos iniciam o foco da inflamação na membrana sinovial, atraindo leucócitos para o tecido



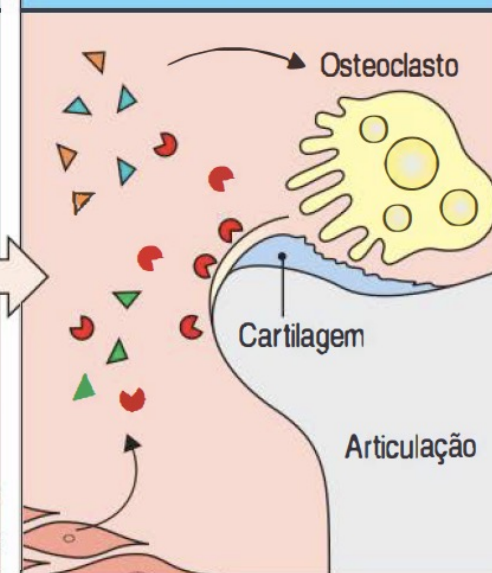
Células T CD4 autorreativas ativam macrófagos, resultando na produção de citocinas pró-inflamatórias e na persistência da inflamação



Citocinas induzem a produção de MMP e do ligante de RANK pelos fibroblastos



As MMPs atacam os tecidos; a ativação das células destruidoras de tecidos, os osteoclastos, resultam na destruição da articulação



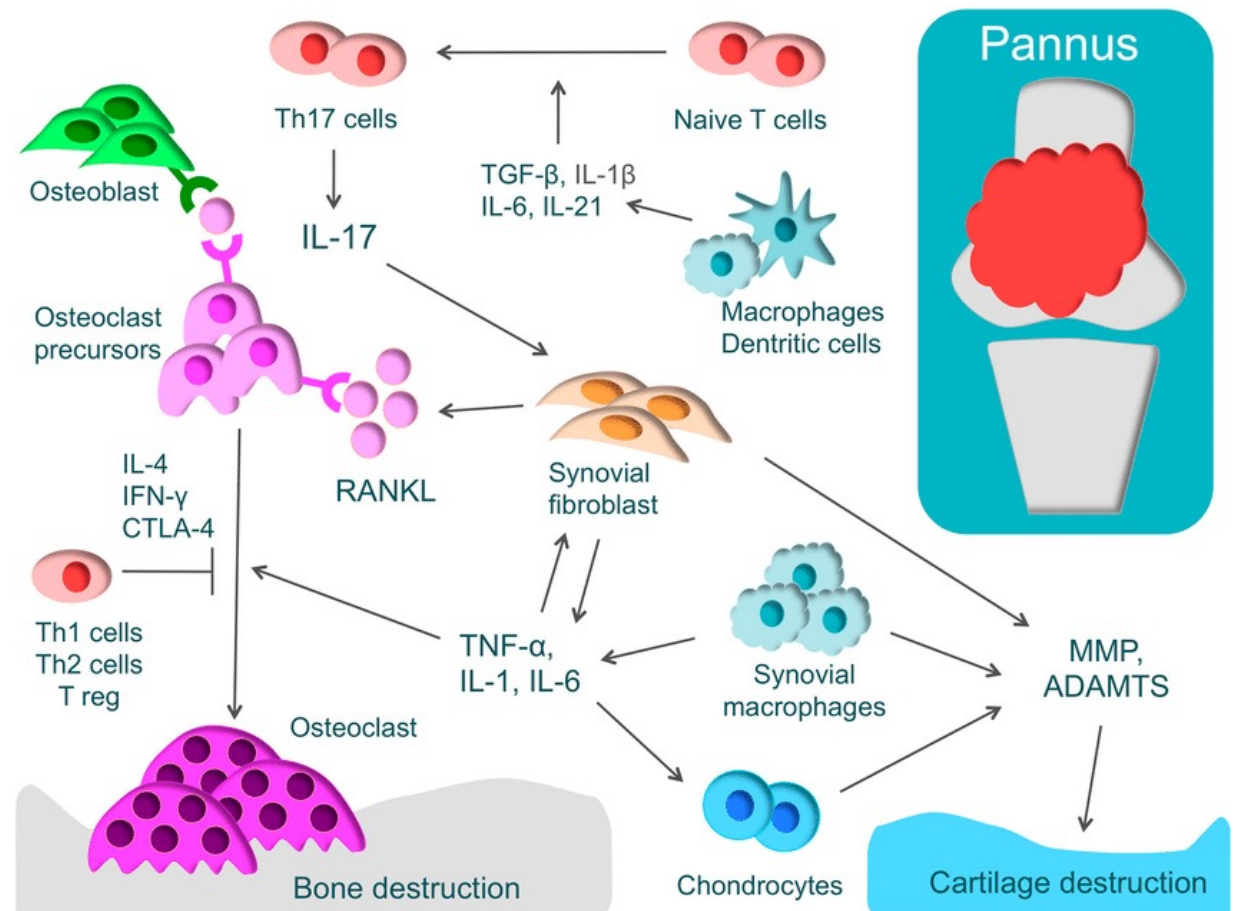
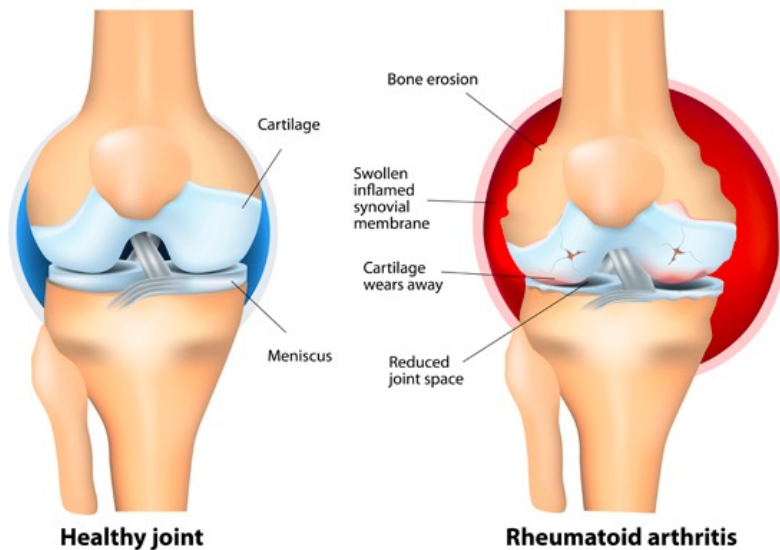
ARTRITE REUMATÓIDE

Importância de citocinas, principalmente
TNF, IL-6, IL17
Atualmente papel de células Th17
foi identificado

Tratamento – metotrexato + anti-TNF

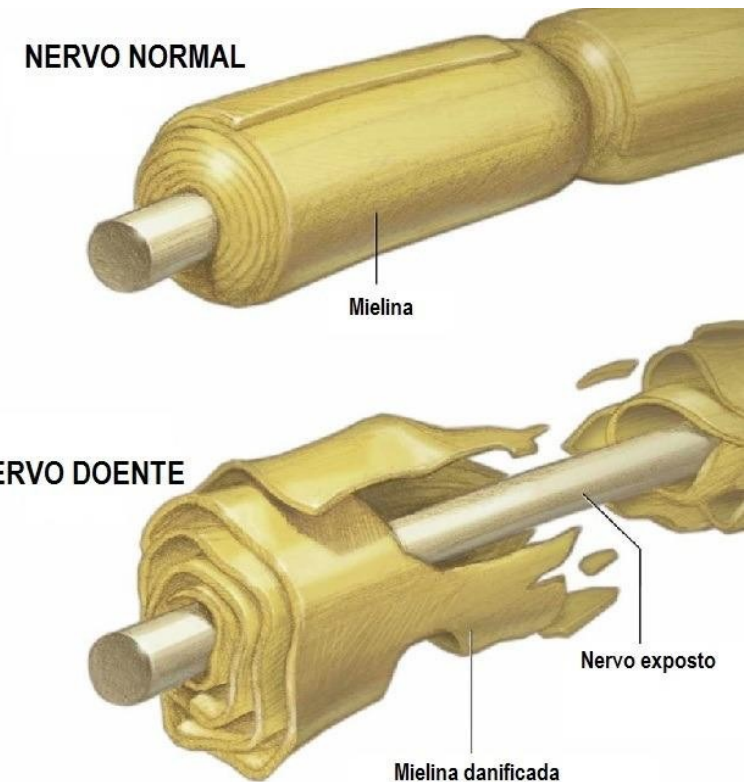


© MAYO FOUNDATION FOR MEDICAL EDUCATION AND RESEARCH. ALL RIGHTS



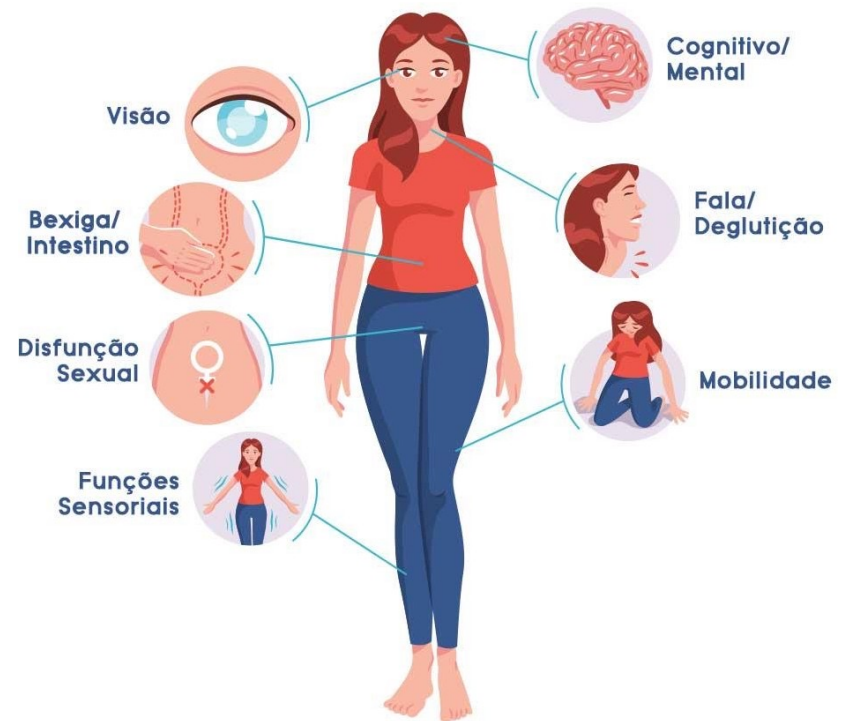
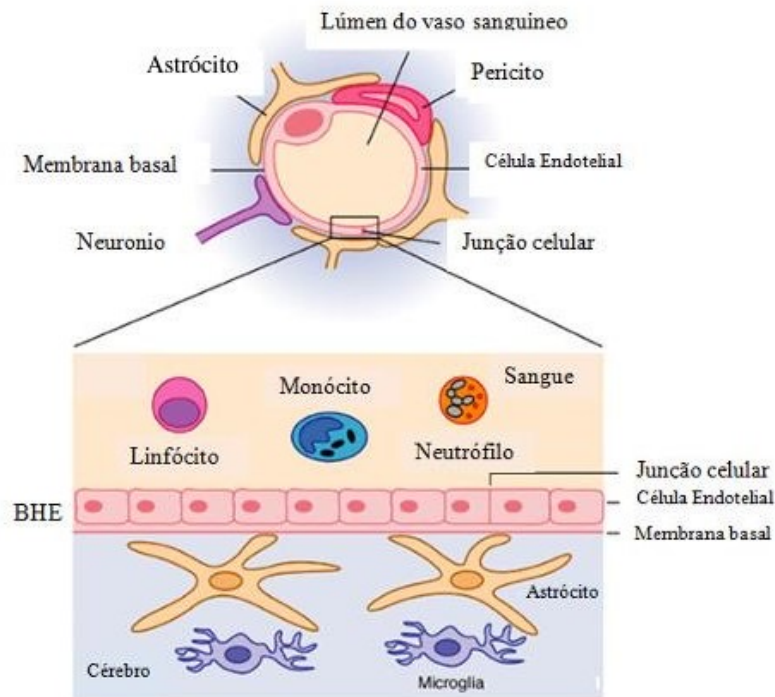
Síndrome de Guillain-Barré

- Antígeno = gangliosídeos nas membranas nervosas
- Doenças como zika vírus, dengue, sarampo e HIV, são consideradas capazes de acabar fazendo com que o paciente desenvolva a síndrome de Guillain-Barré
- *Campylobacter jejuni* (Colite).

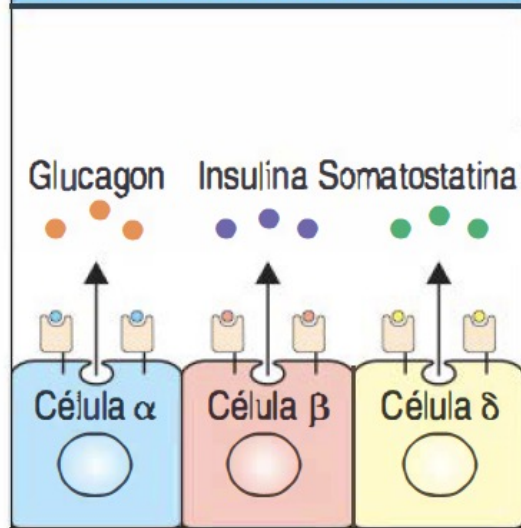


Esclerose Múltipla

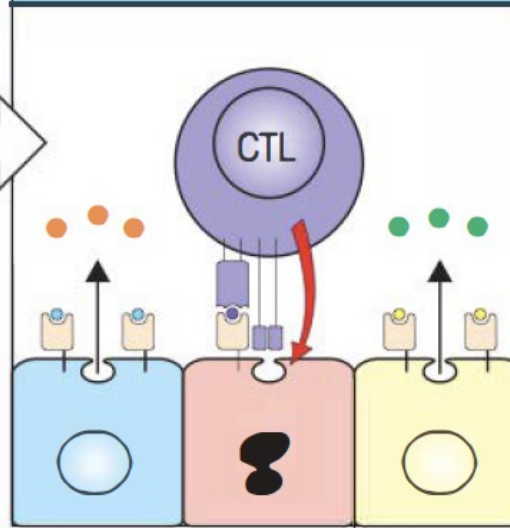
- Antígeno = bainha de mielina.
- Vírus Epstein–Barr, tabaco, baixa vitamina D;
- DRB1 1501 de classe II e as moléculas HLA 0301 e HLA 0201 de classe I;



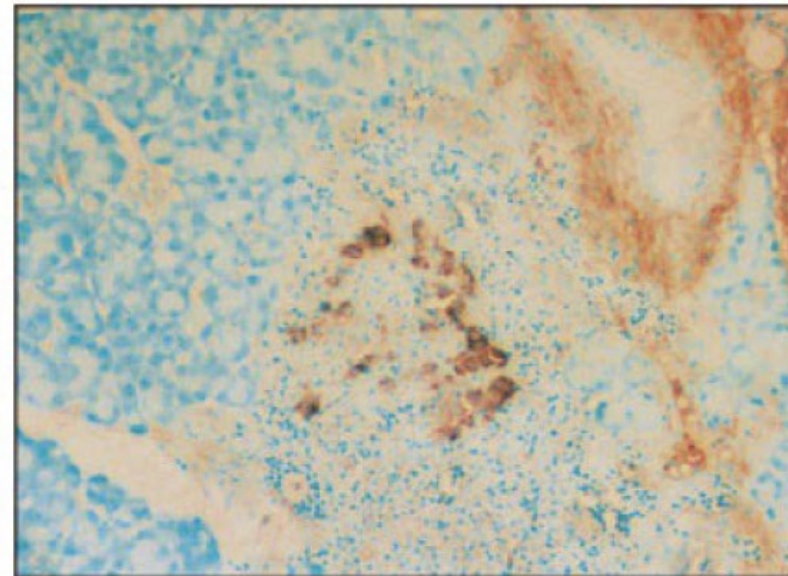
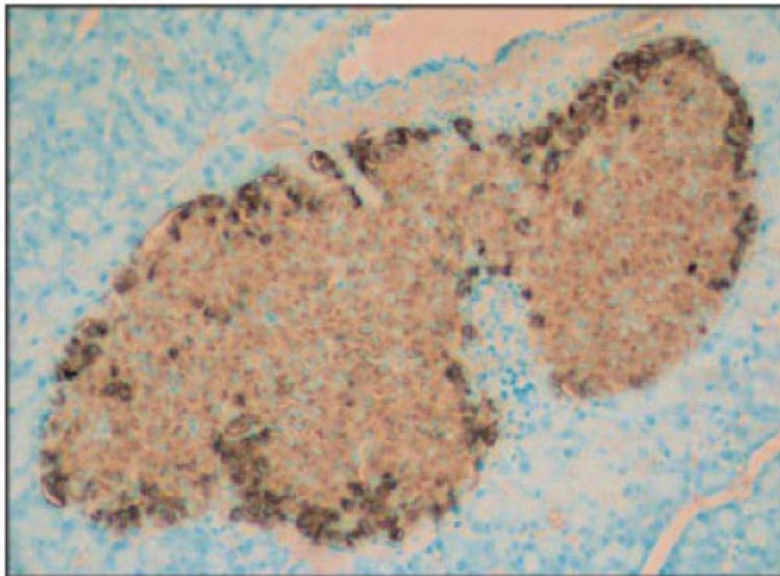
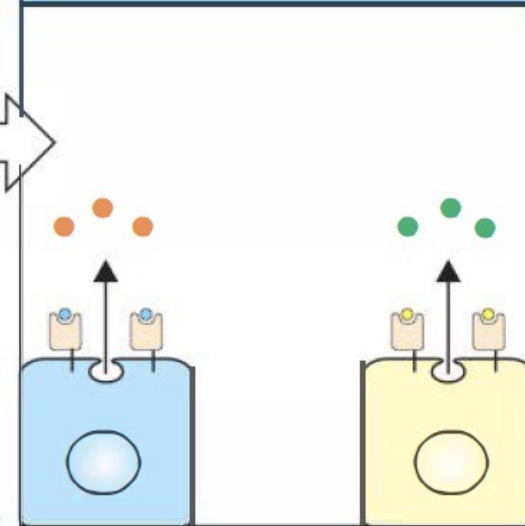
As ilhotas de Langerhans contêm diversos tipos celulares que secretam diferentes hormônios; cada célula expressa diferentes proteínas tecido-específicas



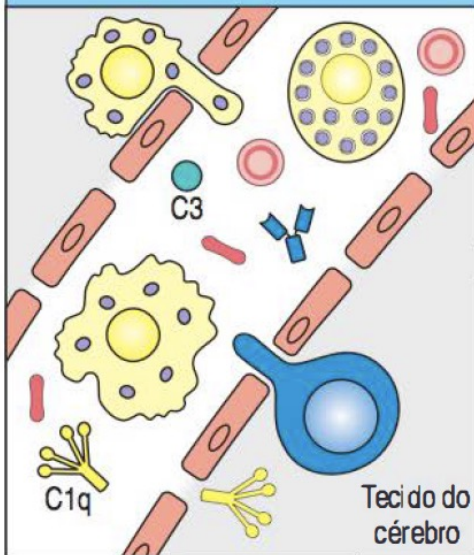
No diabetes tipo 1, uma célula T efetora reconhece peptídeos de uma proteína específica de célula β e mata a célula β



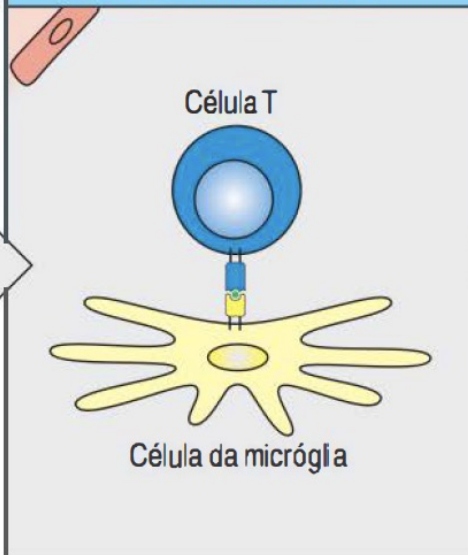
O glucagon e a somatostatina são produzidos pelas células α e δ , porém não ocorre a produção de insulina



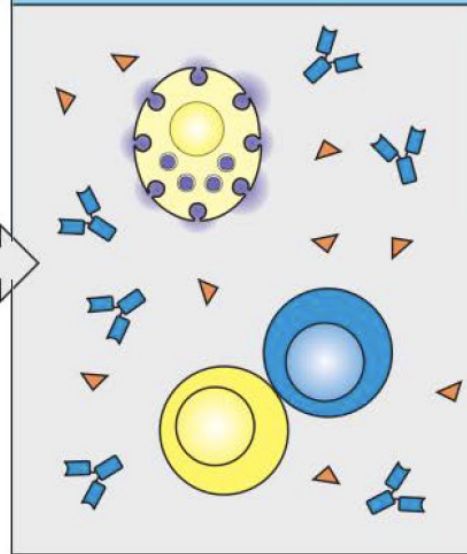
Fatores desconhecidos iniciam o foco da inflamação no cérebro, e a barreira hematoencefálica torna-se localmente permeável a leucócitos e proteínas do sangue



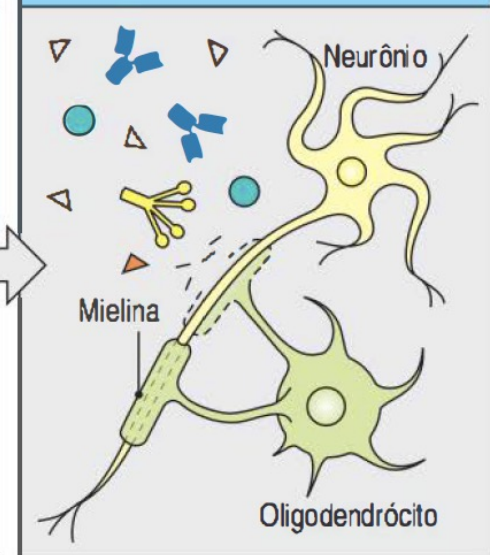
Células T com especificidade por antígenos do SNC e ativadas nos tecidos linfoides secundários reencontram o antígeno apresentado na micróglia ou nas células dendríticas do cérebro



Reação inflamatória no cérebro devido à ativação dos mastócitos, à ativação do complemento, aos anticorpos e às citocinas



Desmielinização dos neurônios



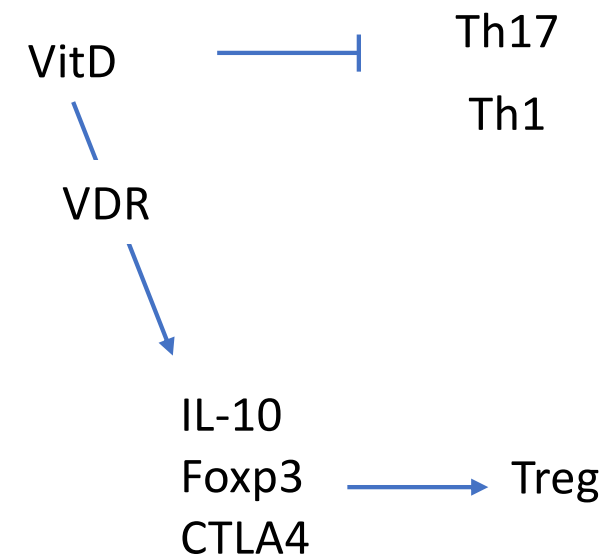
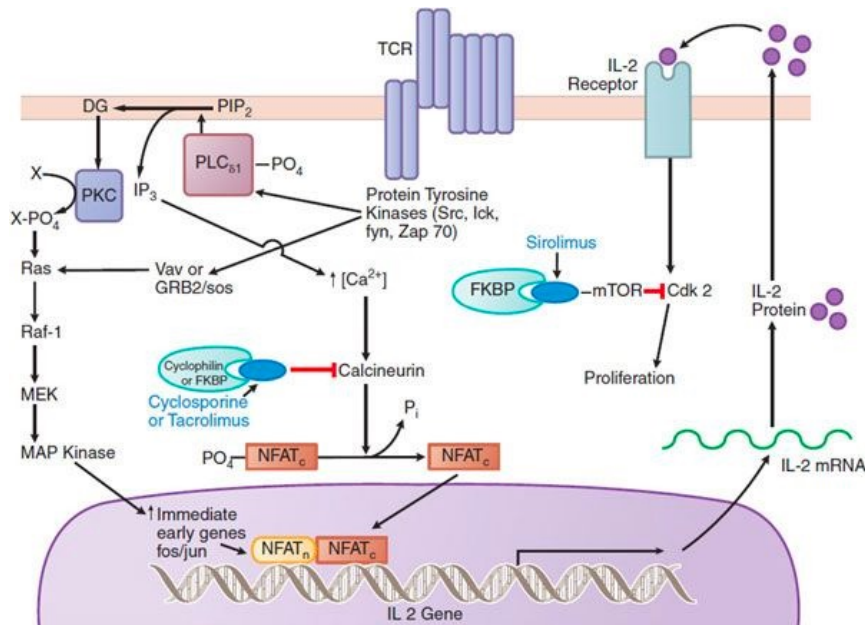
Tratamentos

- Intervenções específicas: tiroxina, vitamina B12, inibidores da colinesterase
- Intervenções não-específicas:
 - analgésicos
 - imunoterapia
 - plasmaferese
 - anti-inflamatórios não esteroidais
 - corticóides: dexametasona
 - imunossupressores: ciclosporina
 - transplante

Inibidores de checkpoint

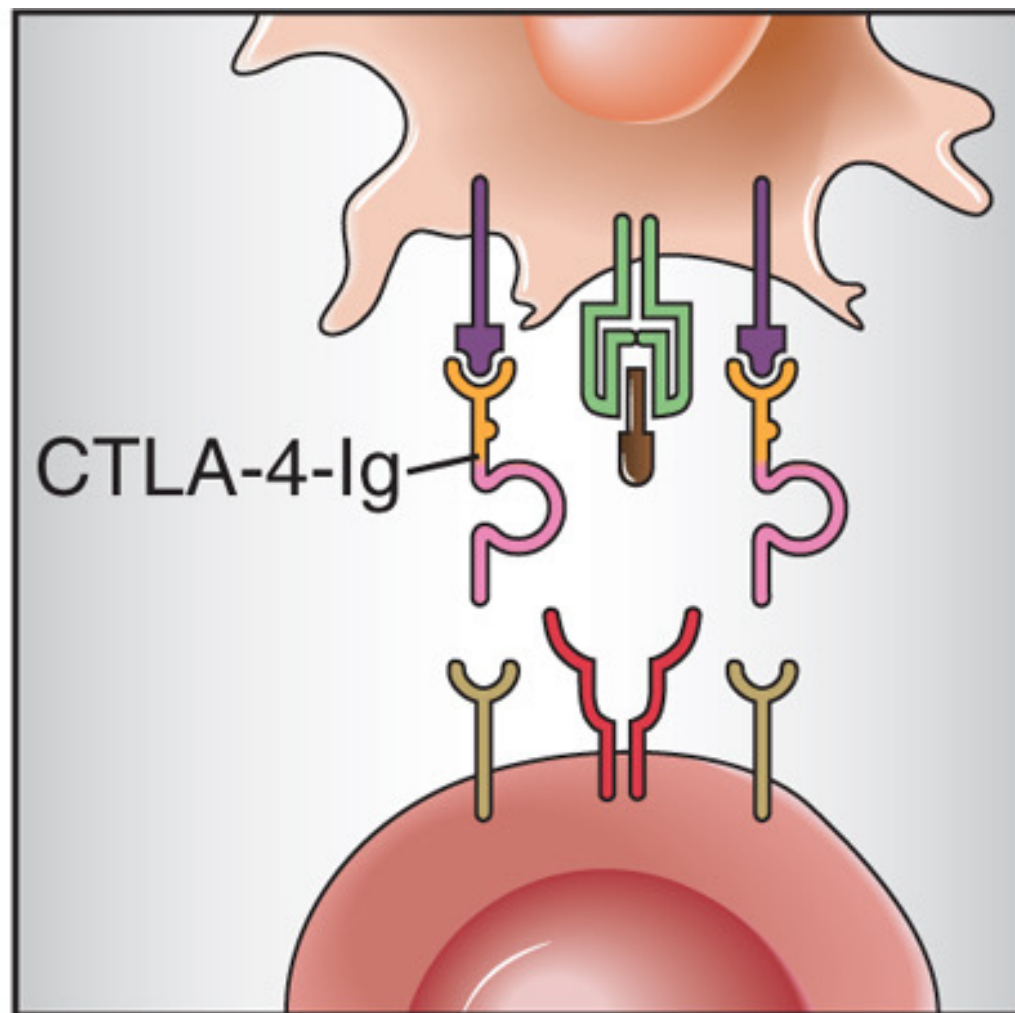
Tratamento

- redução da exposição ao agente (se possível)
- uso de imunossuppressores – corticóides, tacrolimus, ciclosporina
- uso de anticorpos – anti-IL-6, anti-TNFa
- bloqueio da migração transendotelial
- uso de vitamina D – indução de fenótipo T regulador



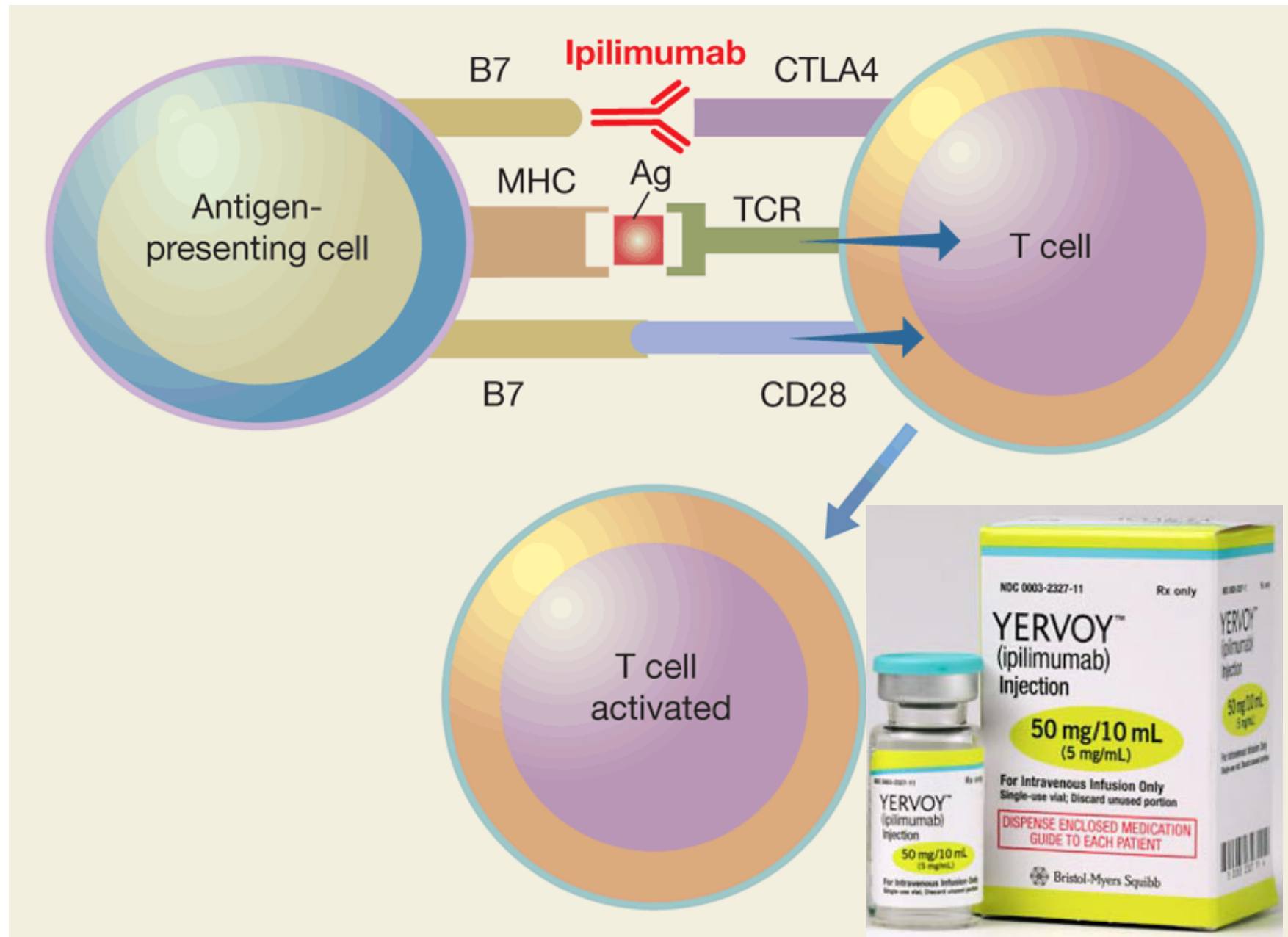
Regulação da resposta

Artrite reumatóide
Rejeição transplante
Psoríase
Doença Crohn



**Costimulatory
blockade**

Bloqueio CTLA-4 = Indução de Resposta



Aplicação terapêutica (Lambrolizumab)

