

Doenças autoimune

As respostas imunes patológicas podem ser causadas por:

- Autoimunidade: Falha nos mecanismos de autotolerância.
- Reações exarcebadas contra microrganismos
- Reação contra antígenos ambientais

Tabela 18-1. Classificação das Doenças Imunológicas

Tipo de hipersensibilidade	Mecanismos imunes patológicos	Mecanismos de lesão tecidual e doença
Hipersensibilidade imediata: Tipo I	Anticorpo IgE	Mastócitos e seus mediadores (aminas vasoativas, mediadores lipídicos, citocinas)
Mediada por anticorpos: Tipo II	Anticorpos IgM e IgG contra antígenos da superfície celular ou da matriz extracelular	Opsonização e fagocitose de células Recrutamento e ativação de leucócitos (neutrófilos, macrófagos) mediados por complemento e receptor Fc Anormalidades nas funções celulares, p.ex., sinalização de receptores de hormônios
Mediada por imunocomplexos: Tipo III	Imunocomplexos de antígenos circulantes e anticorpos de IgM ou IgG	Recrutamento e ativação de leucócitos mediados por complemento receptor Fc
Mediada por linfócitos T: Tipo IV	1. Linfócitos T CD4+ (hipersensibilidade do tipo tardio) 2. CTLs CD8+ (citólise mediada por linfócitos T)	1. Ativação de macrófagos, inflamação mediada por citocinas 2. Dirigir a destruição de células-alvo, inflamação mediada por citocinas

Doenças causadas por anticorpos- Hipersensibilidade do tipo II e III

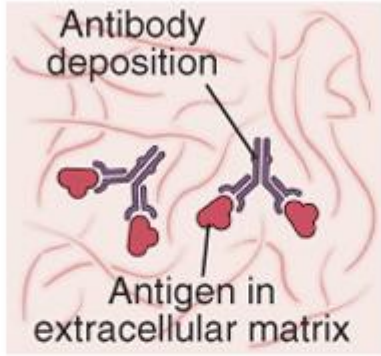
- As doenças mediadas por anticorpos são causadas pela ligação de Acs que se ligam a Ags nas células ou tecidos ou por imunocomplexos que se depositam nos vasos sanguíneos.

Mechanism of antibody deposition

Effector mechanisms of tissue injury

A

Injury caused by antitissue antibody

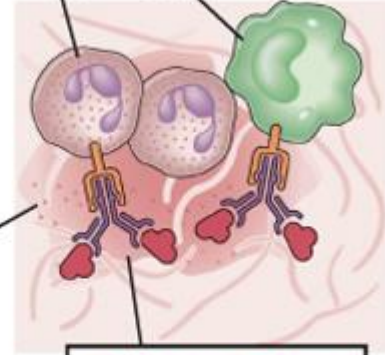


Complement- and Fc receptor-mediated recruitment and activation of inflammatory cells



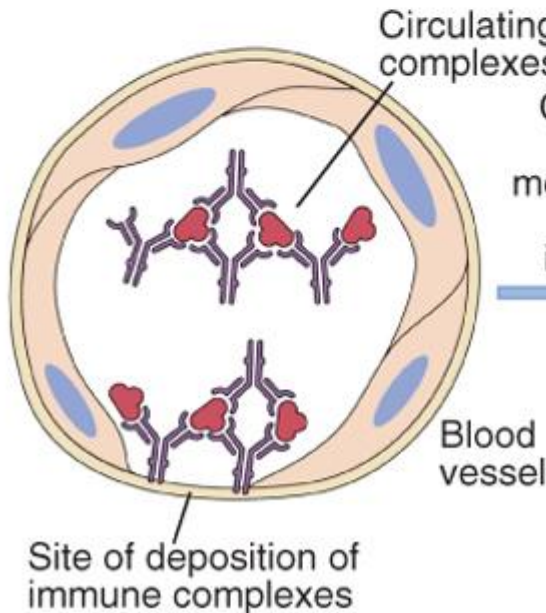
Enzymes, reactive oxygen species

Neutrophils and macrophages



B

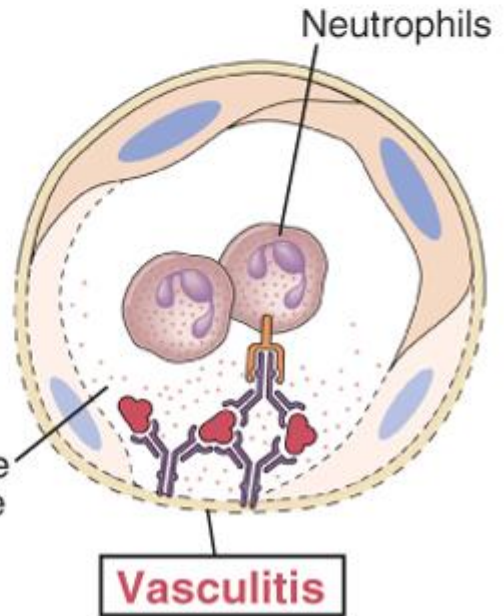
Immune complex-mediated tissue injury



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



Neutrophil granule enzymes, reactive oxygen species

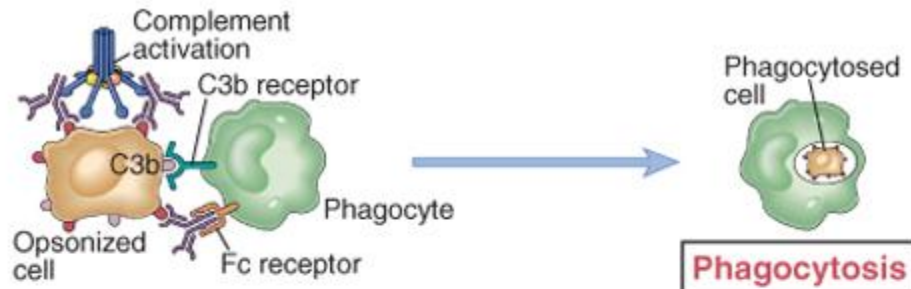


Doenças causadas por Acs contra antígenos das células ou tecidos

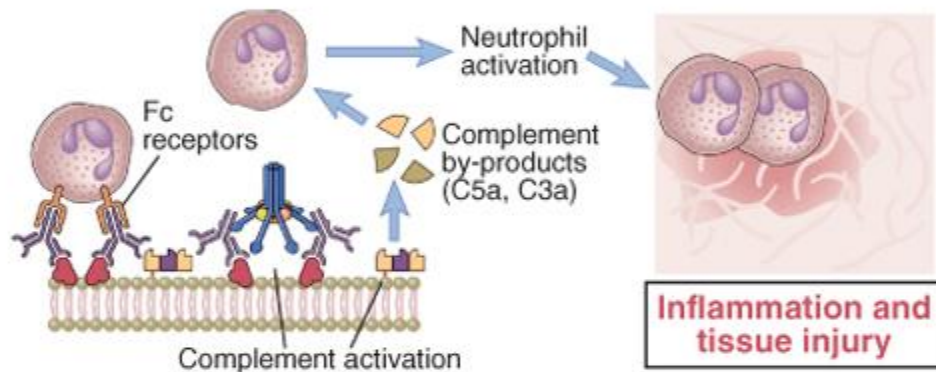
- Na maioria dos casos esses Acs são auto-anticorpos.
- Os anticorpos contra antígenos teciduais causam patologia por 3 mecanismos:
 - Os Acs opsonizam as céls e ativam o complemento resultando na fagocitose e destruição da célula (anemia hemolítica autoimune e púrpura trombocitopênica autoimune)

- Os anticorpos depositados nos tecidos recrutam Nxs e Mac que são ativados e seus produtos induzem inflamação aguda (glomerulonefrite).
- Os anticorpos podem se ligar em receptores celulares e interferir com a função desses receptores sem causar dano tecidual (hepertireoidismo e miastenia grave)

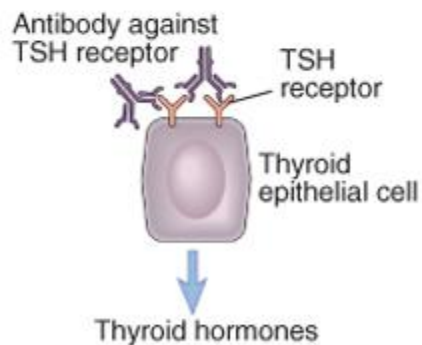
(A) Opsonization and phagocytosis



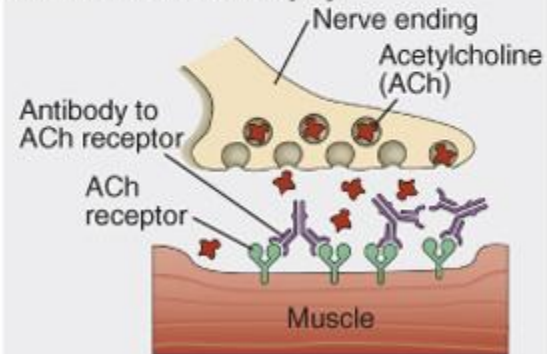
(B) Complement- and Fc receptor-mediated inflammation



(C) Abnormal physiologic responses without cell/tissue injury



Antibody stimulates receptor without ligand



Antibody inhibits binding of ligand to receptor

Tabela 18.2 Exemplos de Doenças Causadas por anticorpos Celulares ou Teciduais Específicos

Doença	Antígeno-alvo	Mecanismos de doença	Manifestações clinicopatológicas
Anemia hemolítica auto-imune	Proteínas da membrana eritrocitária (antígenos do grupo sanguíneo Rh, antígeno I)	Oponização e fagocitose das hemácias	Hemólise, anemia
Púrpura trombocitopênica auto-imune	Proteínas da membrana plaquetária (integrina gpIIb:IIIa)	Oponização e fagocitose de plaquetas	Hemorragia
Pênfigo vulgar	Proteínas nas junções intercelulares das células epidérmicas (caderina epidérmica)	Ativação de proteases mediada por anticorpos, ruptura de adesões intercelulares	Vesículas da pele (bolhas)
Vasculite causada por ANCA	Proteínas dos grânulos dos neutrófilos, presumivelmente liberadas de neutrófilos ativados	Desgranulação e inflamação de neutrófilos	Vasculite
Síndrome de Goodpasture	Proteína não-colagenosa nas membranas basais dos glomérulos renais e alvéolos pulmonares	Inflamação mediada por complemento e receptor de Fc	Nefrite, hemorragia pulmonar
Febre reumática aguda	Antígeno estreptocócico da parede celular; o anticorpo reage cruzadamente com o antígeno do miocárdio	Inflamação e ativação de macrófagos	Miocardite, artrite
Miastenia grave	Receptor de acetilcolina	Anticorpo inibe a ligação com acetilcolina, receptores modulam para baixo	Fraqueza muscular, paralisia
Doença de Graves (hipertireoidismo)	Receptor de TSH	Estimulação de receptores do TSH mediada por anticorpos	Hipertireoidismo
Diabetes resistente à insulina	Receptor de insulina	Anticorpo inibe a ligação da insulina	Hiperglicemia, cetoacidose
Anemia perniciosa	Fator intrínseco das células parietais gástricas	Neutralização do fator intrínseco, diminuição da absorção de vitamina B ₁₂	Eritropoese anormal, anemia

Abreviaturas: ANCA, anticorpos anticitoplasmáticos neutrófilicos; TSH, hormônio tireostimulante.

Common Autoimmune Diseases In Dogs

- Lupus
- Immune-Mediated Polyarthritis (IMPA)
- Inflammatory Bowel Disease (IBD)
- Immune-Mediated Hemolytic Anemia (IMHA)
- Immune-Mediated Thrombocytopenia (IMT)
- Diabetes
- Myasthenia Gravis

Immune-mediated hemolytic anemia (IMHA) in dogs

<https://www.youtube.com/watch?v=ninG2dgzoCc>

Doenças causadas por complexos imunes

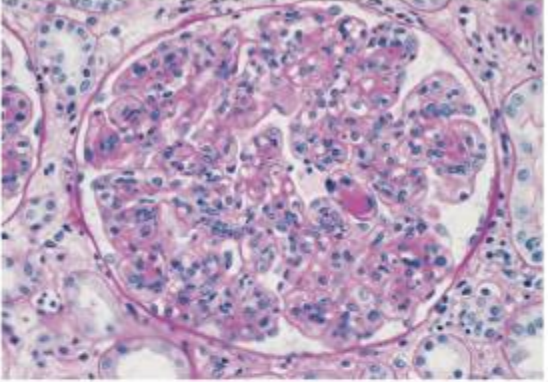
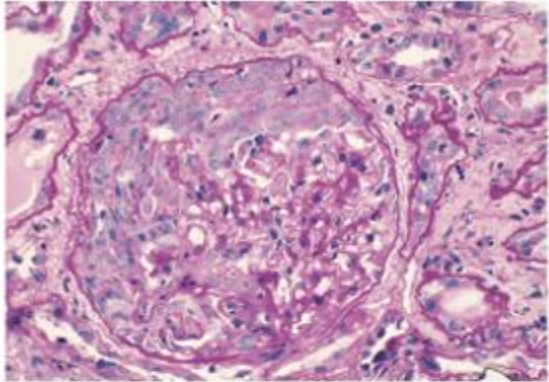
- Os complexos imunes que causam doença podem ser compostos por Ags próprios ou Ags estranhos ligados aos Acs.
- Os complexos Ag-Ac são produzidos durante as respostas imunes normais mas causam doença quando produzidos em quantidades excessivas.

A Anti-basement membrane antibody-mediated glomerulonephritis

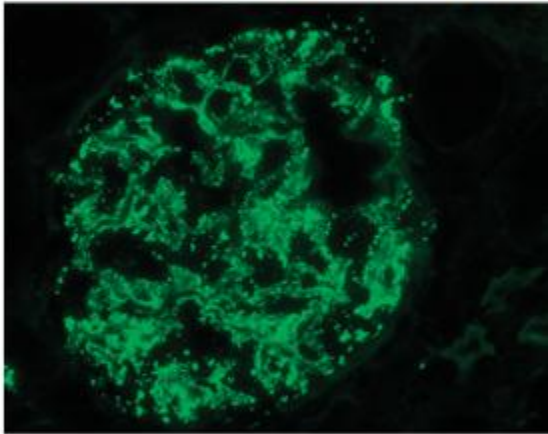
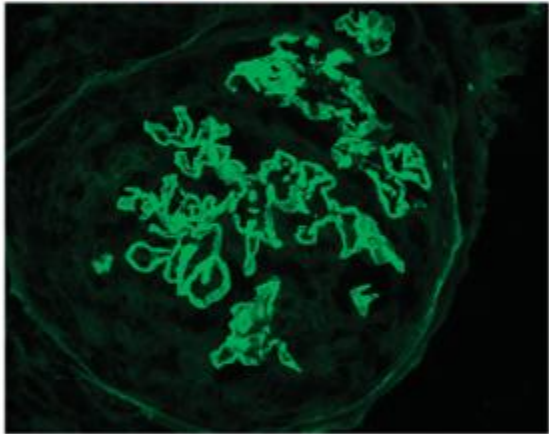
B Immune complex mediated glomerulonephritis

SLE

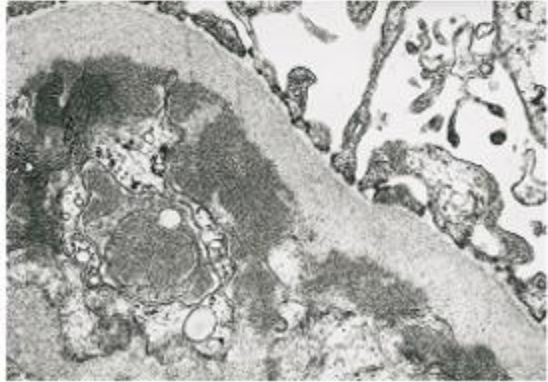
Light microscopy



Immunofluorescence



Electron microscopy



Lupus Eritematoso Sistêmico

- Doença autoimune causada pela deposição nos vasos sanguíneos de imuno complexos de auto-anticorpos contra proteínas ligadas ao DNA, levando a artrite e glomerulonefrite.



Figure 16-10
Kuby IMMUNOLOGY, Sixth Edition
© 2007 W. H. Freeman and Company

Paciente com Lupus eritematoso sistêmico

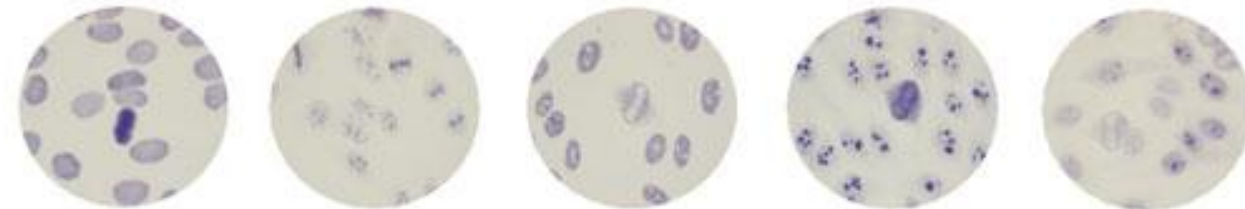
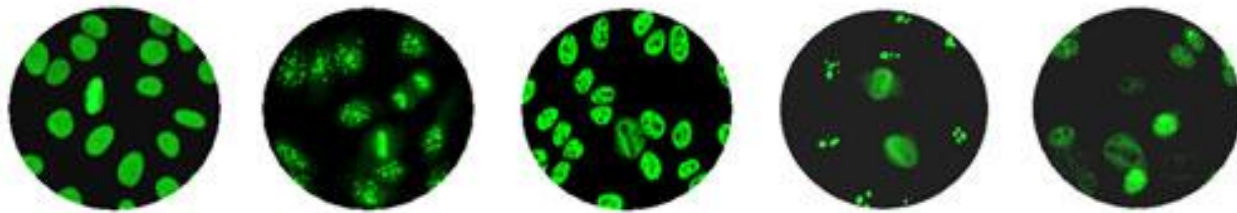
Lupus eritematoso



Lupus eritematoso



Anticorpos antinucleares



Homogêneo

Centromérico

Pontilhado

Nucleolar

SS-A

Lupus in dogs

<https://www.youtube.com/watch?v=cb5EMJ5PK0I>

STIMULATING AUTO-ANTIBODIES (Graves' disease)

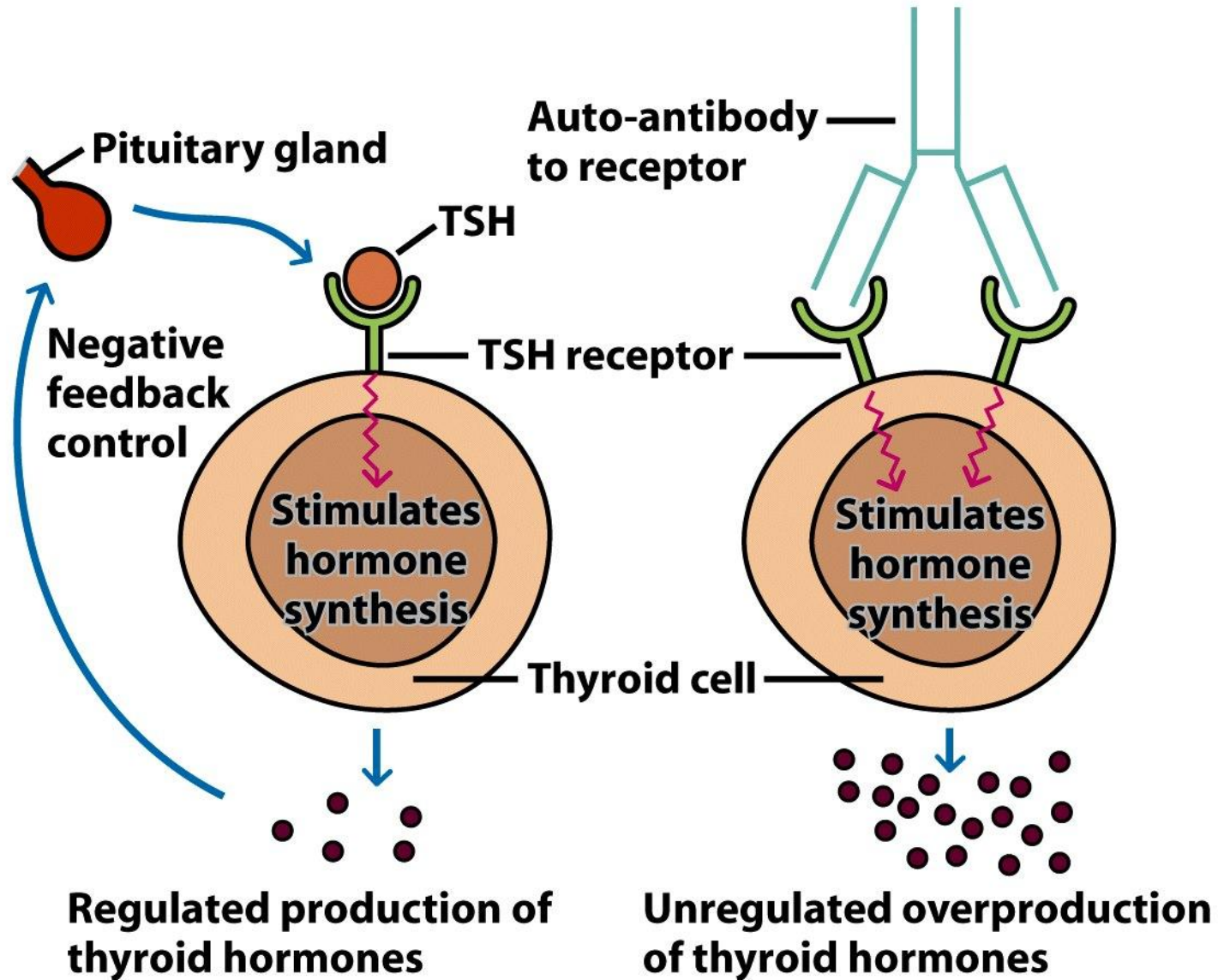


Figure 16-8
Kuby IMMUNOLOGY, Sixth Edition
© 2007 W. H. Freeman and Company

Doenças causadas por linfócitos T

- Os linfócitos T causam lesão tecidual através da reação de DTH ou através da destruição de células-alvo.

Doenças causadas por DTH

- Nas reações causadas por DTH, a lesão tecidual decorre dos produtos de macrófagos ativados, como as enzimas lisossômicas, ROI, óxido nítrico, e citocinas pró-inflamatórias.
- As reações crônicas de DTH produzem fibrose.
- No diabetes melito tipo 1, infiltrado de linfócitos e macrófagos são encontrados em torno das ilhotas de Langerhans no pâncreas, com destruição de células β produtoras de insulina (linfócitos T auto-reativos).

(A)

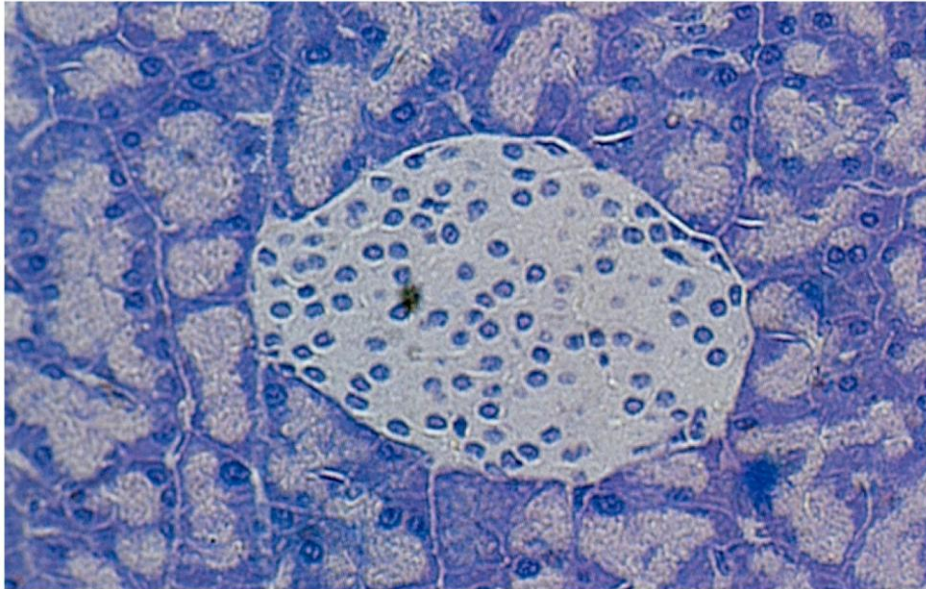


Figure 16-7a
Kuby IMMUNOLOGY, Sixth Edition
© 2007 W. H. Freeman and Company

(B)

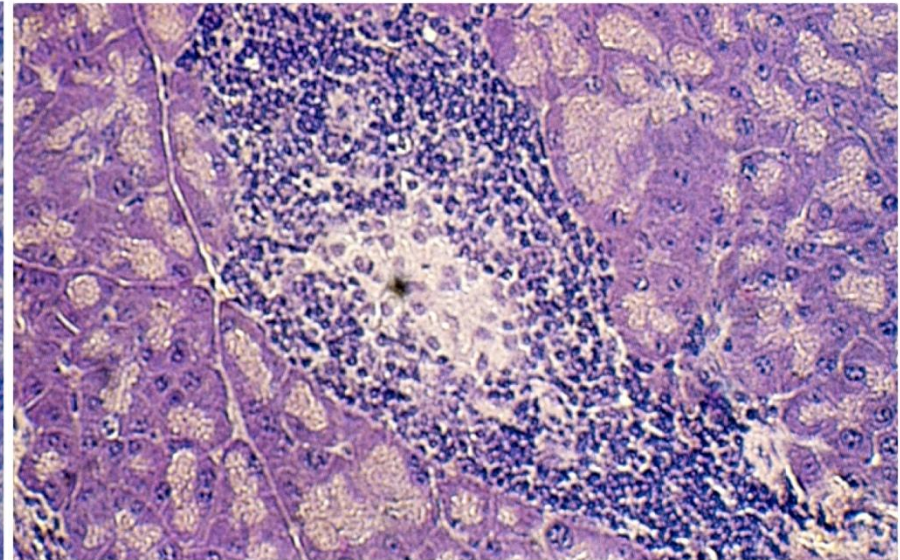
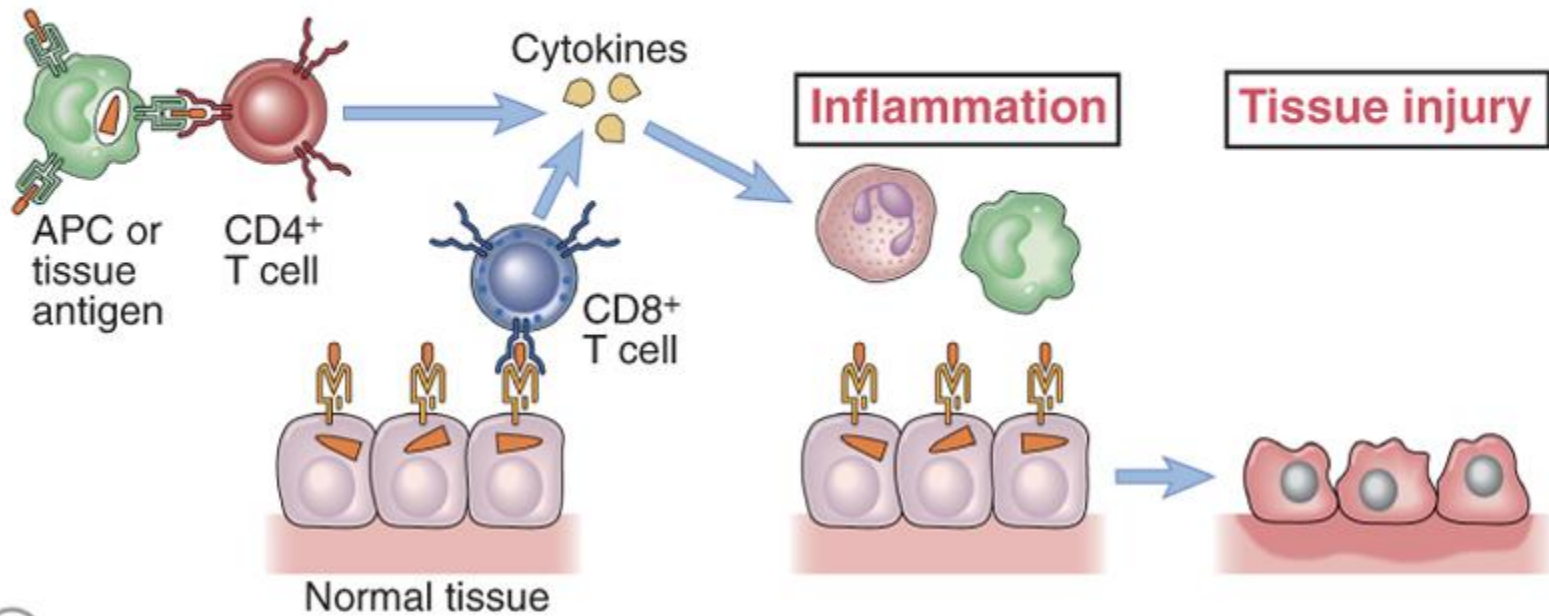


Figure 16-7b
Kuby IMMUNOLOGY, Sixth Edition
© 2007 W. H. Freeman and Company

Ilhota de Langerhans no pâncreas normal (A) ou no pâncreas de paciente com diabetes tipo I (B)

A Delayed-type hypersensitivity

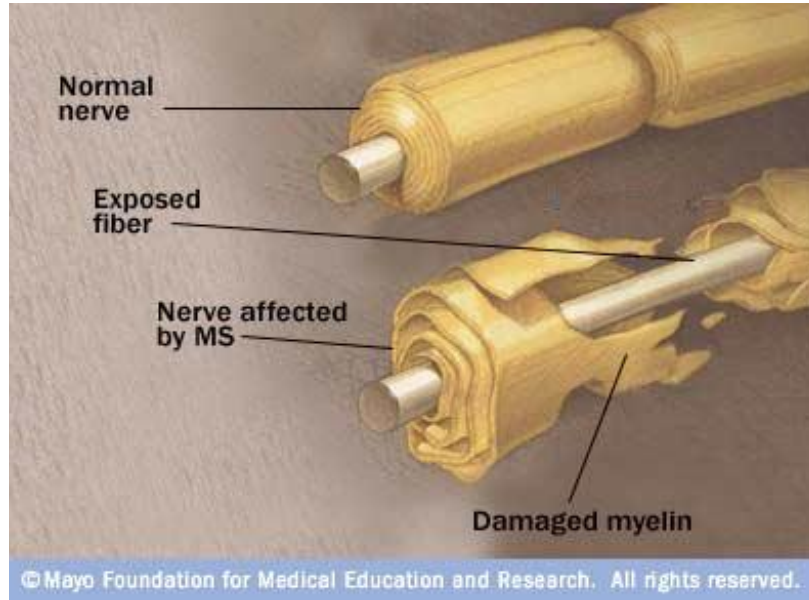
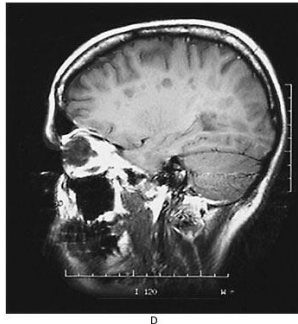
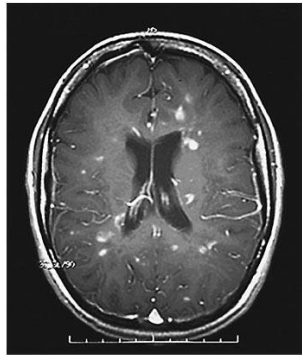
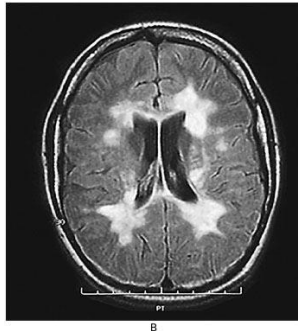
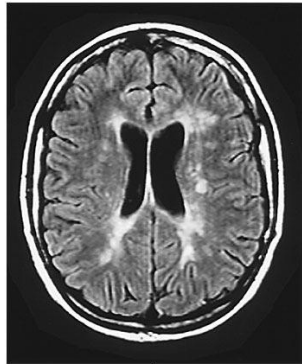


B T cell-mediated cytotoxicity



- Esclerose múltipla, células Th1 ou Th17 reagem contra antígenos próprios da mielina.
- Artrite reumatóide, células T que reagem contra cólageno articular.
- Doença Inflamatória Intestinal (Doença de Crohn e colite ulcerativa) linfócitos T reagem contra microrganismos intestinais e antígenos próprios.

Multiple Sclerosis



Self antigens: myelin basic protein (MBP), proteolipid protein (PLP), myelin oligodendrocyte protein (MOG)

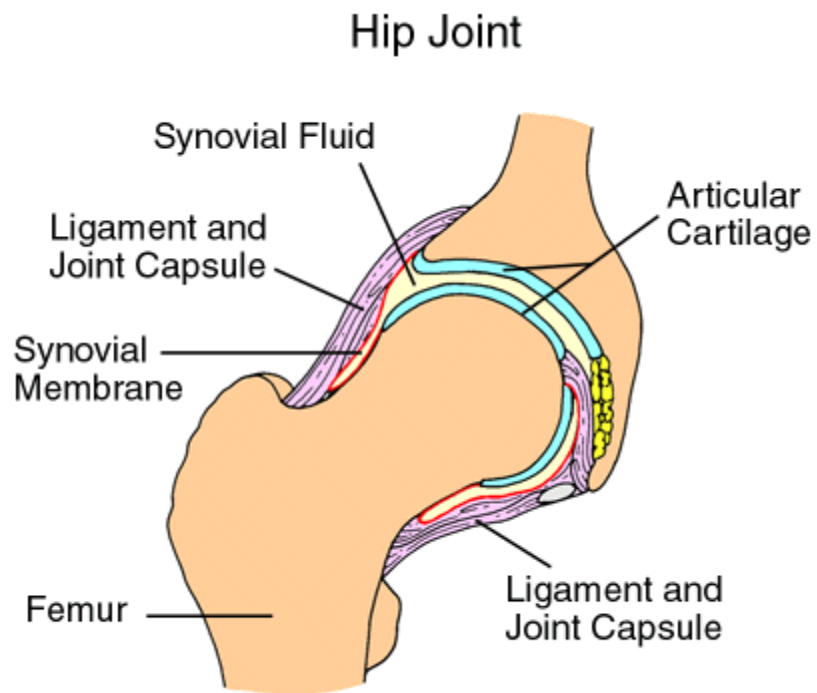
Artrite Reumatóide



Artrite Reumatóide



Mechanism of Tissue Damage



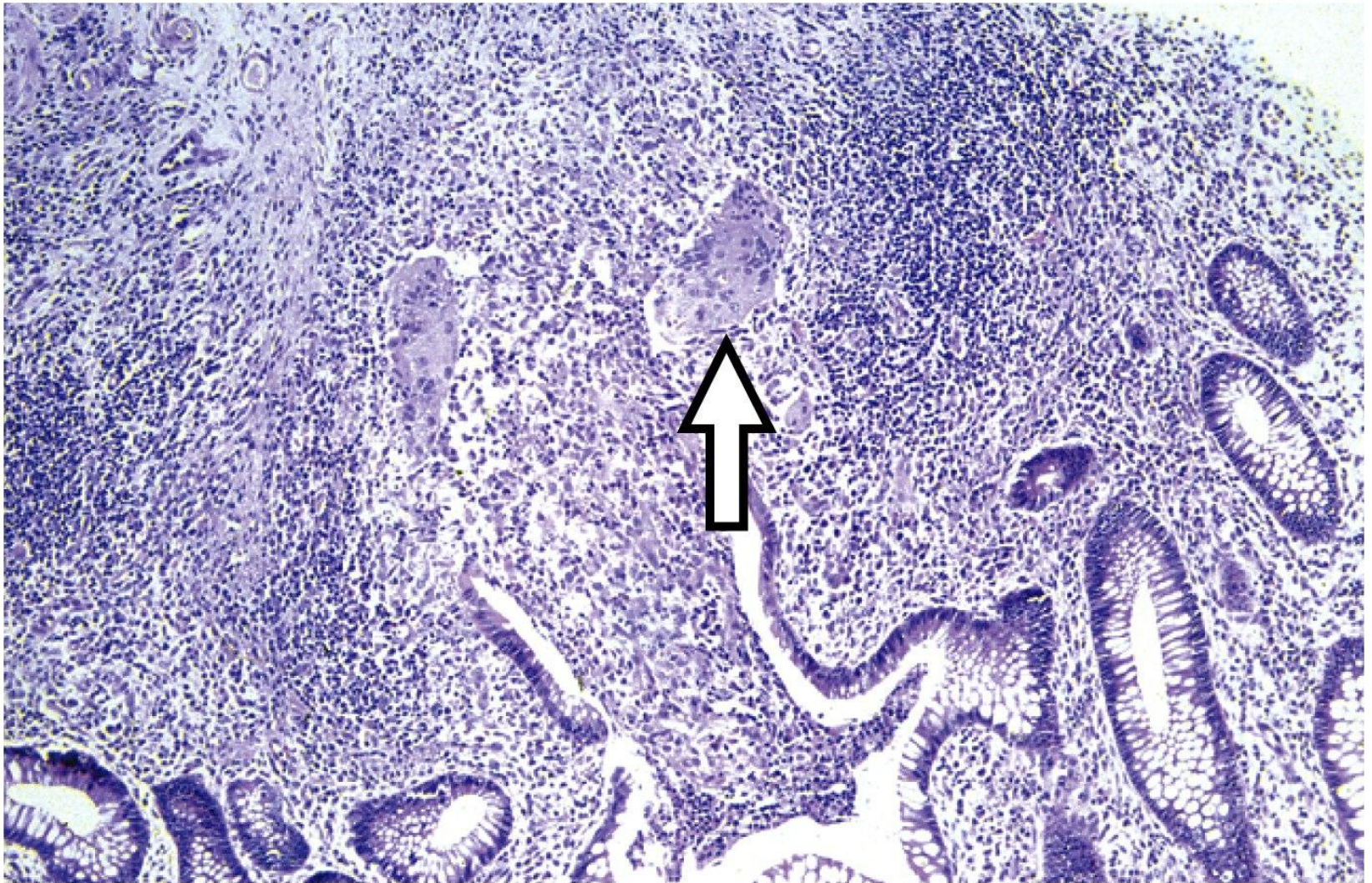


Figure 13-34 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

Inflamação granulomatosa da Doença de Crohn (seta: granuloma de células gigantes)

Doenças causadas por Linfócitos T CD8+ citotóxicos

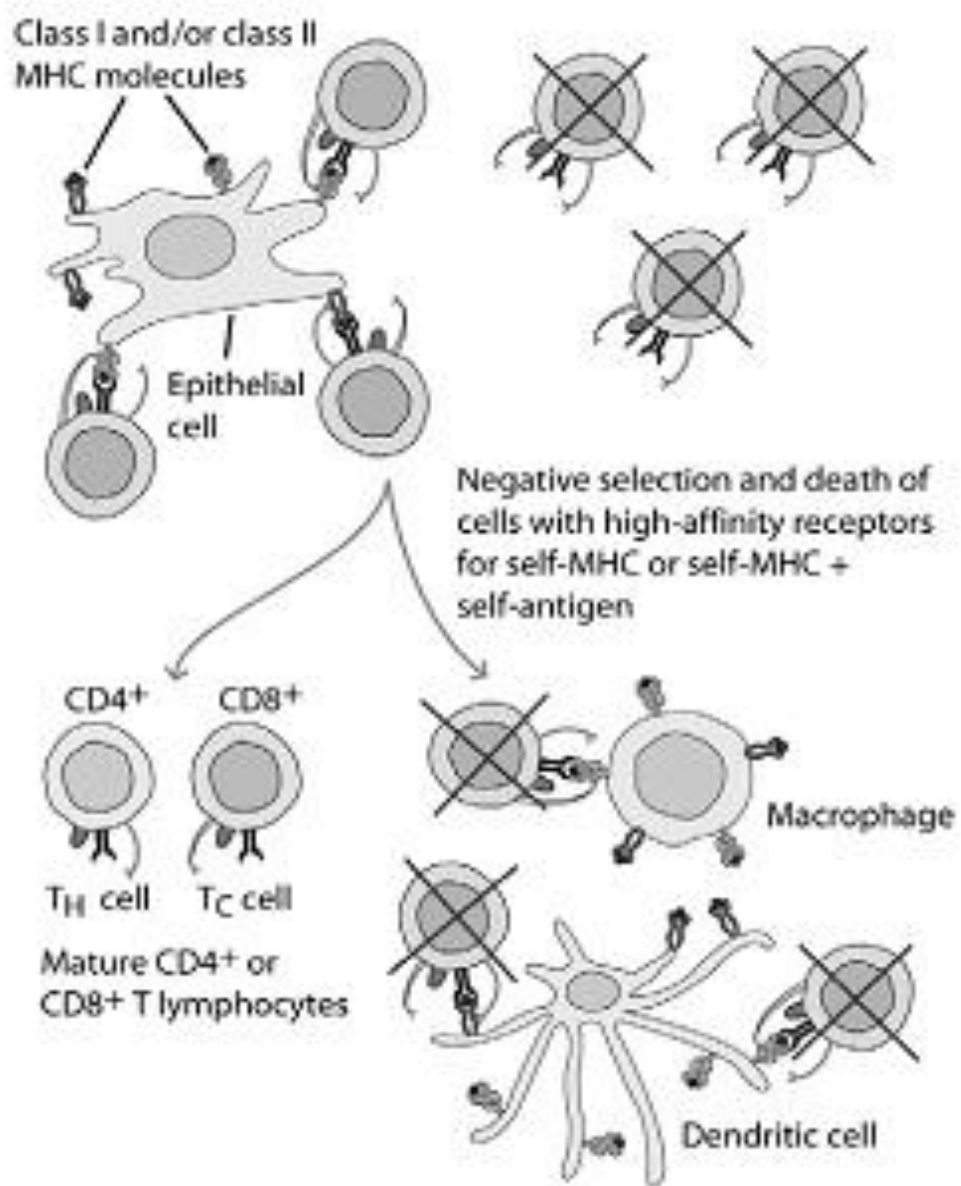
- Os linfócitos T destroem células infectadas podendo levar a patologias.
- Hepatite viral
- Destruição do miocárdio em infecção com o vírus coxsackie B e Doenças de Chagas.

Patogênese na auto-imunidade

- A auto-imunidade resulta de uma falha ou interrupção dos mecanismos responsáveis pela manutenção da autotolerância.
- Os principais fatores que contribuem para o desenvolvimento da auto-imunidade são a susceptibilidade genética e os fatores ambientais como as infecções.
- As doenças auto-imunes podem ser sistêmicas ou órgão-específicas.

- Vários mecanismos efetores podem ser responsáveis pelo dano tecidual em diferentes doenças auto-imunes (anticorpos, complexos imune, linfócitos T)
- Acomete cerca de 2-5% da população.

Central T cell tolerance



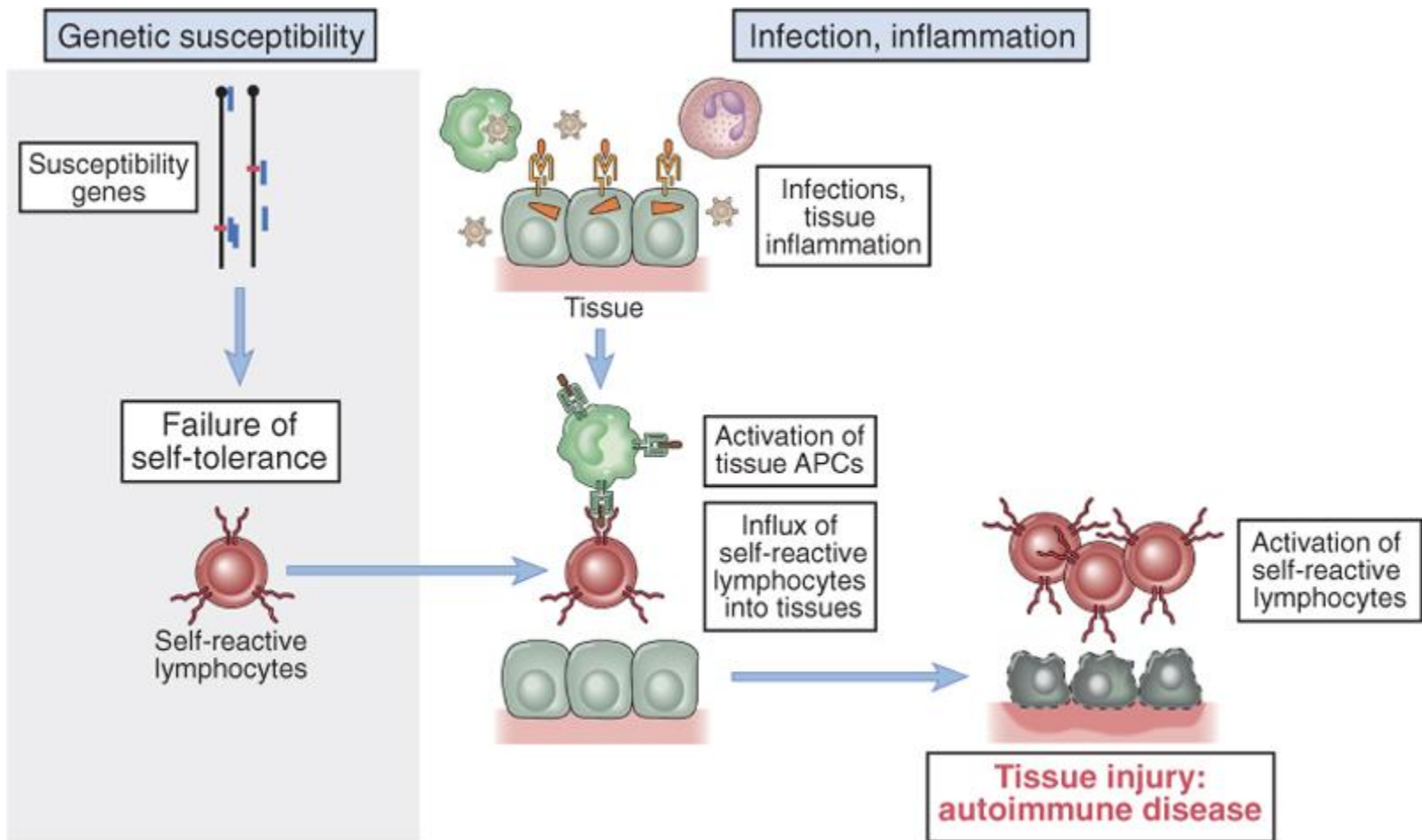


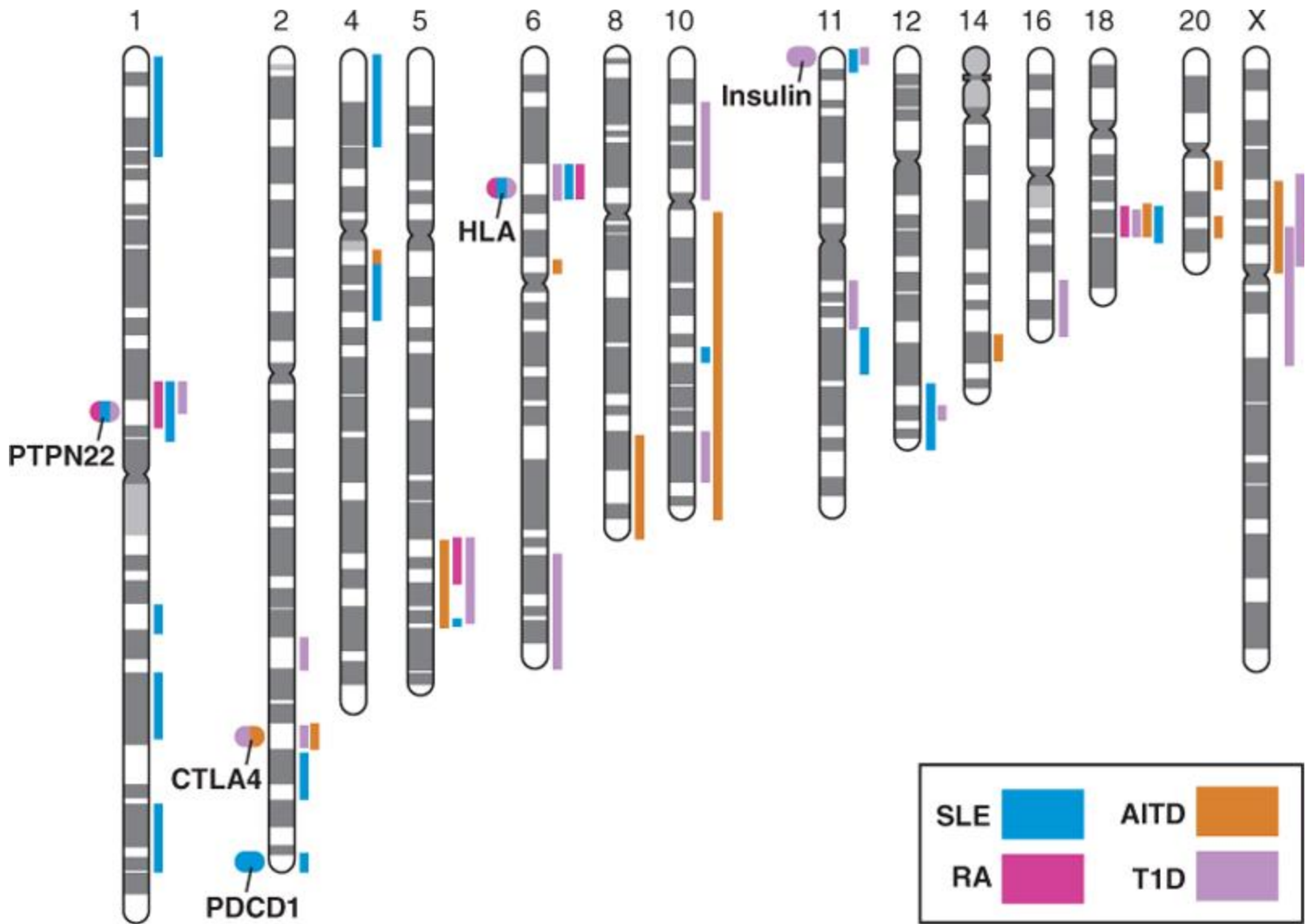
Tabela 18-4. Exemplos de Doenças Imunológicas Mediadas por Linfócitos T

Doença	Especificidade das células T patogênicas	Doença humana	Modelos animais
Diabetes melito tipo 1 (insulino-dependente)	Antígenos das células das ilhotas (insulina, ácido glutâmico descarboxilase, outros)	Sim; especificidade das células T não estabelecida	Camundongo NOD, rato BB, modelos em camundongos transgênicos
Artrite reumatóide	Antígeno desconhecido na sinóvia articular	Sim; especificidade das células T e papel de anticorpo não estabelecidos	Artrite induzida por colágeno, outros
Esclerose múltipla, encefalomielite auto-imune experimental	Proteína básica de mielina, proteína proteolipídica	Sim; células T reconhecem antígenos da mielina	EAE induzida por imunização com antígenos de mielina do SNC; modelos com TCRs transgênicos
Doença intestinal inflamatória (de Crohn, colite ulcerativa)	Desconhecida	Sim	Colite induzida por depleção de células T reguladoras, nocaute de IL-10
Neurite periférica	Proteína P2 da mielina dos nervos periféricos	Síndrome de Guillain-Barré	Induzida por imunização com antígenos da mielina dos nervos periféricos
Miocardite auto-imune	Proteínas miocárdicas	Sim (miocardite pós-viral); especificidade das células T não estabelecida	Induzida por imunização com miosina ou infecção por vírus <i>Coxsackie</i>

Abreviações: SNC, sistema nervoso periférico; NOD, diabéticos não-obesos; TCR, receptor das células T.

Susceptibilidade genética à auto-imunidade

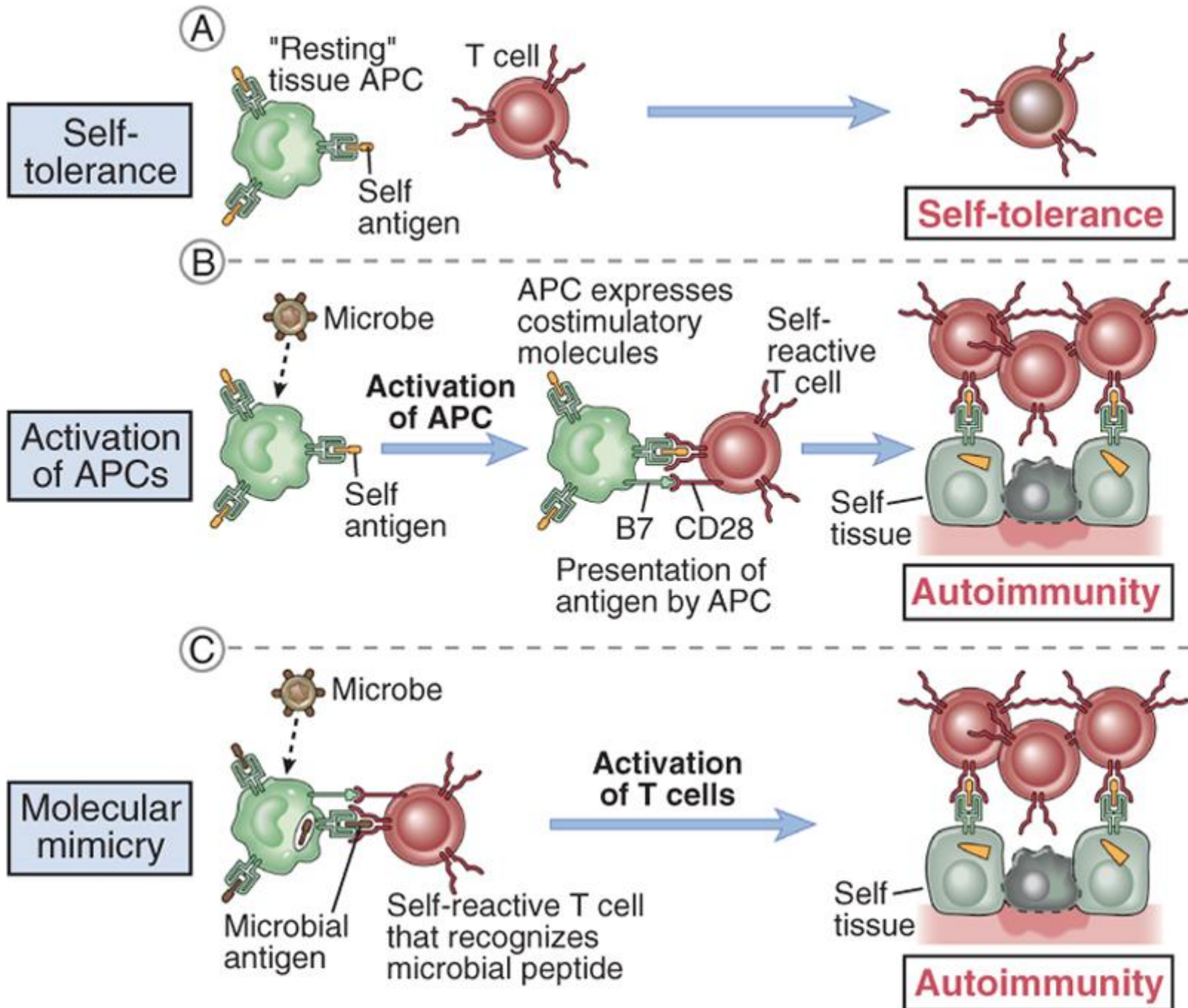
- A maioria das doenças auto-imunes é poligênica, e os pacientes herdam múltiplos polimorfismos genéticos.
- Entre os genes que se associam a auto-imunidade, estão os genes do MHC, principalmente o de classe II (espondilite anquilosante-articulações vertebrais)
- Indivíduos portadores do alelo HLA-B27 tem 90-100% de chance maior de desenvolver a espondilite do que um indivíduo normal.



<u>Doença</u>	<u>Alelo HLA</u>	<u>Risco relativo (%)</u>
Artrite reumatóide	DR4	4
Diabetes melitus	DR3, DR4	5, 6
Esclerose múltipla	DR2	4
Lupus eritematoso	DR2/DR3	5
Espondilite anquilosante	B27	90-100

Papel das infecções na auto- imunidade

- Infecções virais, bacterianas e de parasitas podem contribuir para o desenvolvimento e exacerbação de doenças auto-imunes (febre reumática, Doença de Chagas)



Cross-Reactivity

TABLE 20-3 MOLECULAR MIMICRY BETWEEN PROTEINS OF INFECTIOUS ORGANISMS AND HUMAN HOST PROTEINS

Protein*	Residue†	Sequence‡
Human cytomegalovirus IE2	79	P D P L G R P D E D
HLA-DR molecule	60	V T E L G R P D A E
Poliovirus VP2	70	S T T K E S R G T T
Acetylcholine receptor	176	T V I K E S R G T K
Papilloma virus E2	76	S L H L E S L K D S
Insulin receptor	66	V Y G L E S L K D L
Rabies virus glycoprotein	147	T K E S L V I I S
Insulin receptor	764	N K E S L V I S E
<i>Klebsiella pneumoniae</i> nitrogenase	186	S R Q T D R E D E
HLA-B27 molecule	70	K A Q T D R E D L
Adenovirus 12 E1B	384	L R R G M F R P S Q C N
α-Gliadin	206	L G Q G S F R P S Q Q N
Human immunodeficiency virus p24	160	G V E T T T P S
Human IgG constant region	466	G V E T T T P S
Measles virus P3	13	L E C I R A L K
Corticotropin	18	L E C I R A C K
Measles virus P3	31	E I S D N L G Q E
Myelin basic protein	61	E I S F K L G Q E

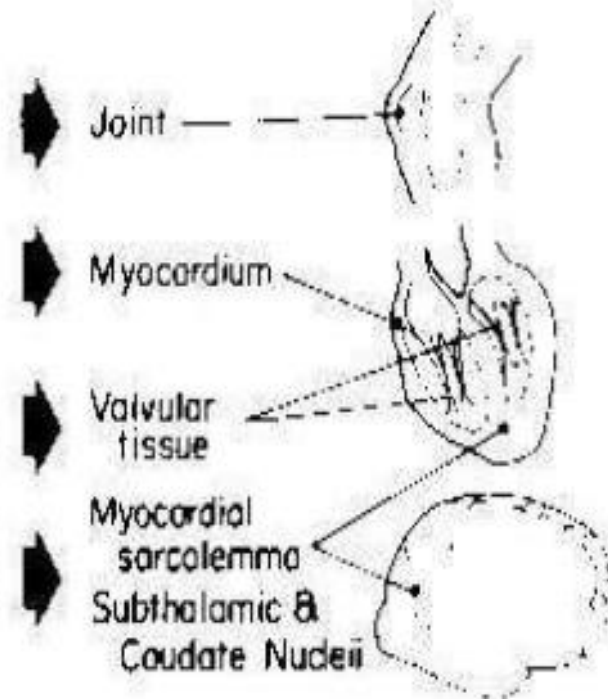
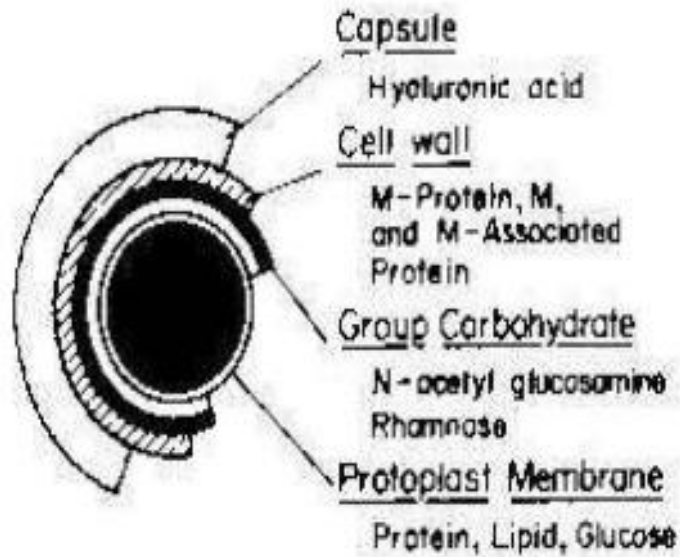
*In each pair, the human protein is listed second. The proteins in each pair have been shown to exhibit immunologic cross-reactivity.

†Each number indicates the position in the intact protein of the amino-terminal amino acid in the listed sequence.

‡Amino acid residues are indicated by single-letter code. Identical residues are shown in blue.

SOURCE: Adapted from MBA Oldstone, 1987, *Cell* 50:819.

Rheumatic fever-pathogenesis





MYOCARDITIS

Myocarditis is usually accompanied by valvulitis and leads to

- 1) Tachycardia (out of proportion to the fever) that persists during sleep.
- 2) Rapid cardiac enlargement.
- 3) Congestive heart failure

any questions?

"A sore throat
can lead to a
broken heart"

