

Curso de Farmácia
Disciplina 0420136 – Integrado MIP (Noturno)

Imunorregulação, Tolerância e Autoimunidade

Prof. Dr. Anderson de Sá Nunes

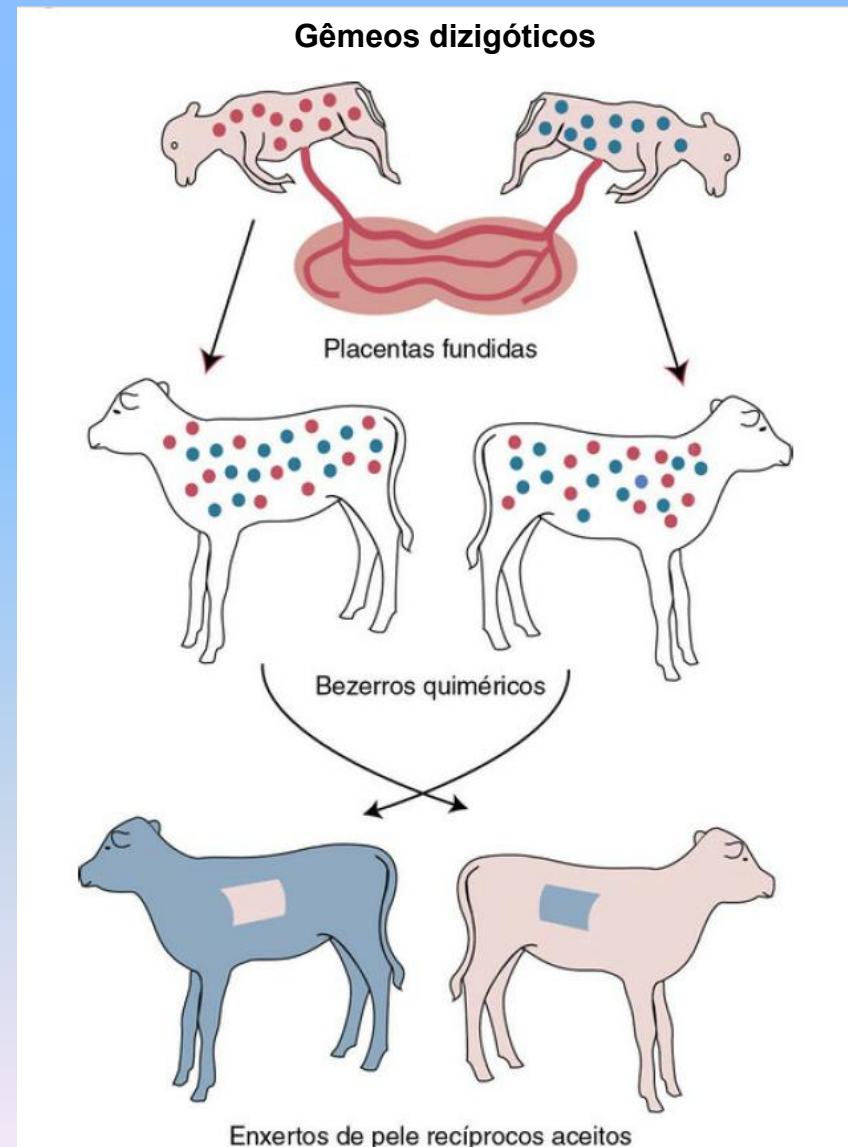
Departamento de Imunologia
Instituto de Ciências Biomédicas
Universidade de São Paulo

Tópicos Essenciais da Aula

- 1. Conhecer os mecanismos de tolerância central e periférica.***
- 2. Entender como as respostas imunes realizadas pelos linfócitos são reguladas.***
- 3. Definir o que é autoimunidade e sua classificação.***
- 4. Quando a autoimunidade ocorre?***
- 5. Doenças autoimunes mais comuns.***
- 6. Fatores envolvidos na autoimunidade.***
- 7. Comentários gerais sobre os tratamentos das autoimunidades***

Tolerância Imunológica

A tolerância imunológica é definida como a não responsividade a um antígeno, induzida pela exposição prévia a este mesmo antígeno



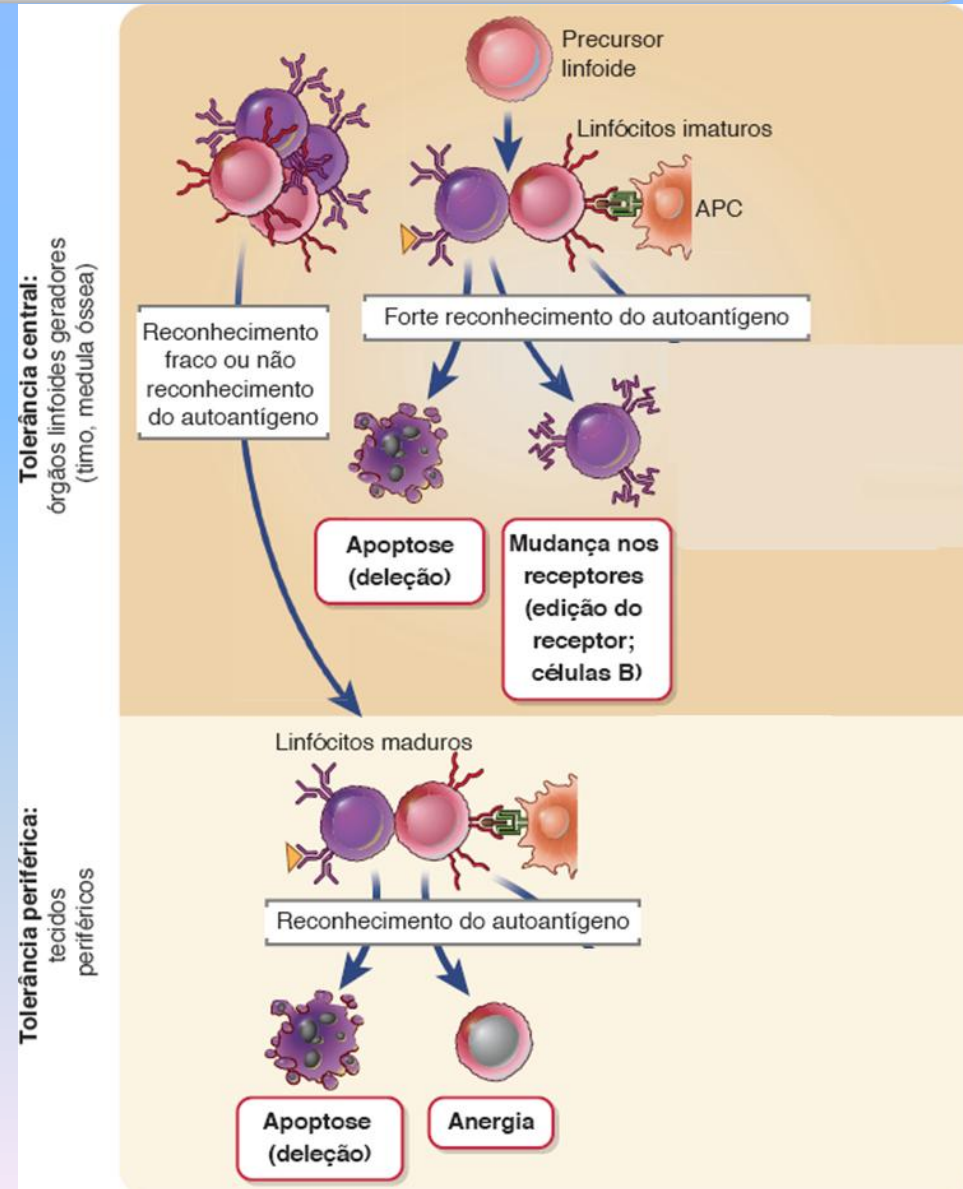
Mecanismos de Tolerância ao Próprio

Tolerância Central

Deleção ou anergia dos clones autorreativos nos órgãos linfoides primários como timo e medula óssea.

Tolerância Periférica

Deleção ou anergia das células que reconhecem antígenos na ausência de sinais coestimuladores.



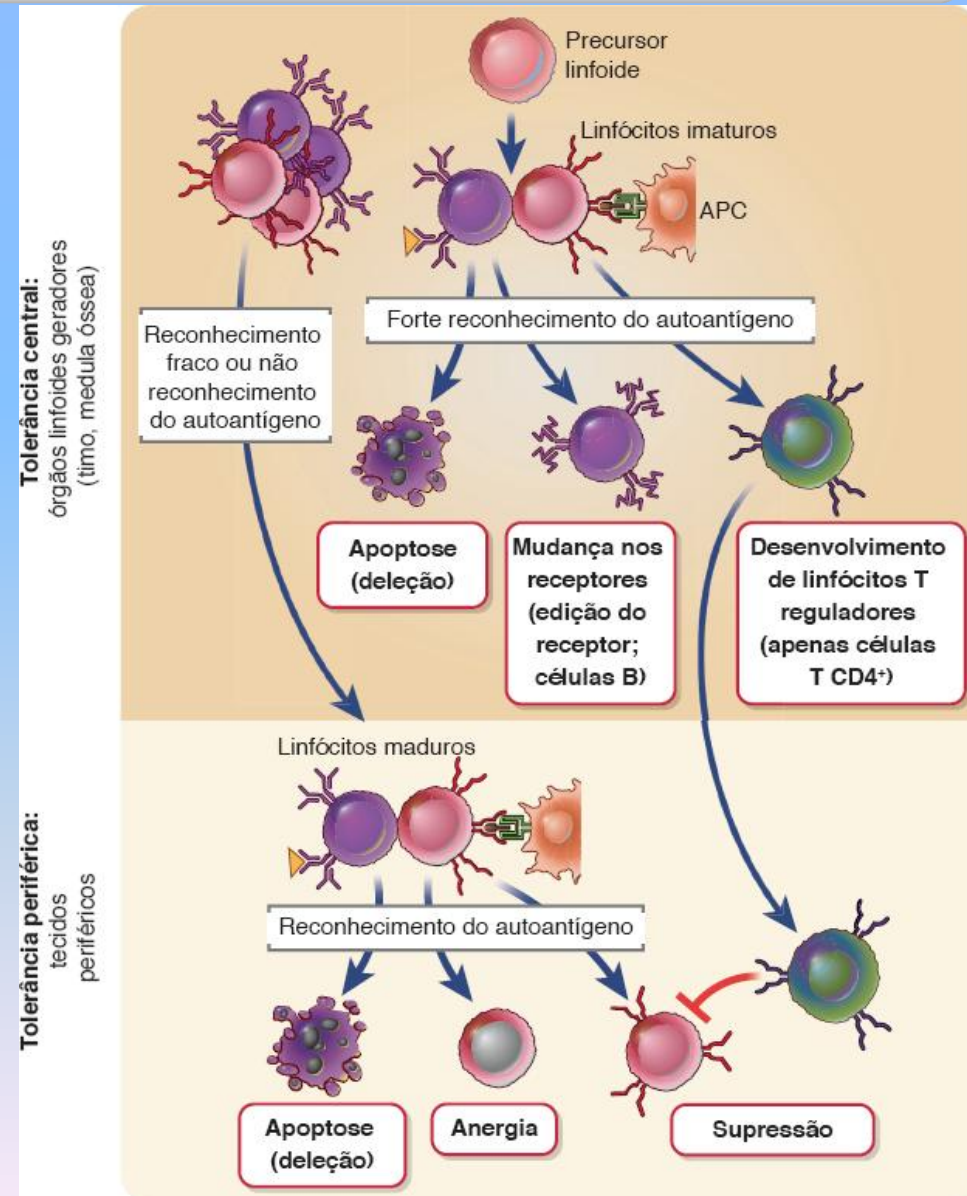
Mecanismos de Tolerância ao Próprio

Tolerância Central

Deleção ou anergia dos clones autorreativos nos órgãos linfoides primários como timo e medula óssea.

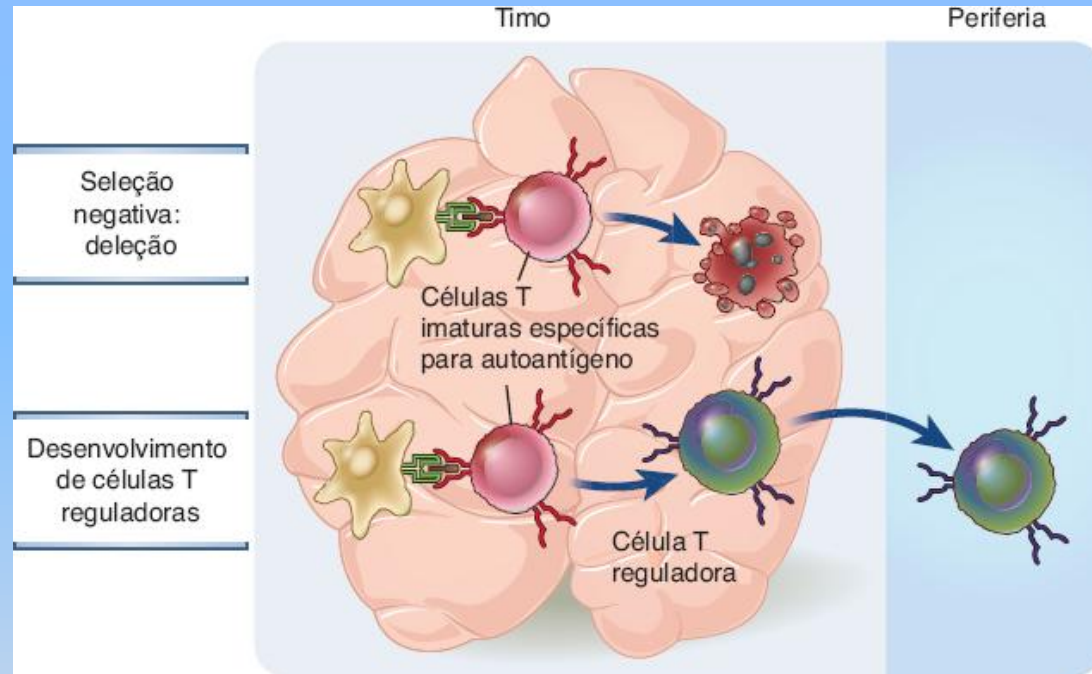
Tolerância Periférica

Deleção ou anergia das células que reconhecem antígenos na ausência de sinais coestimuladores.

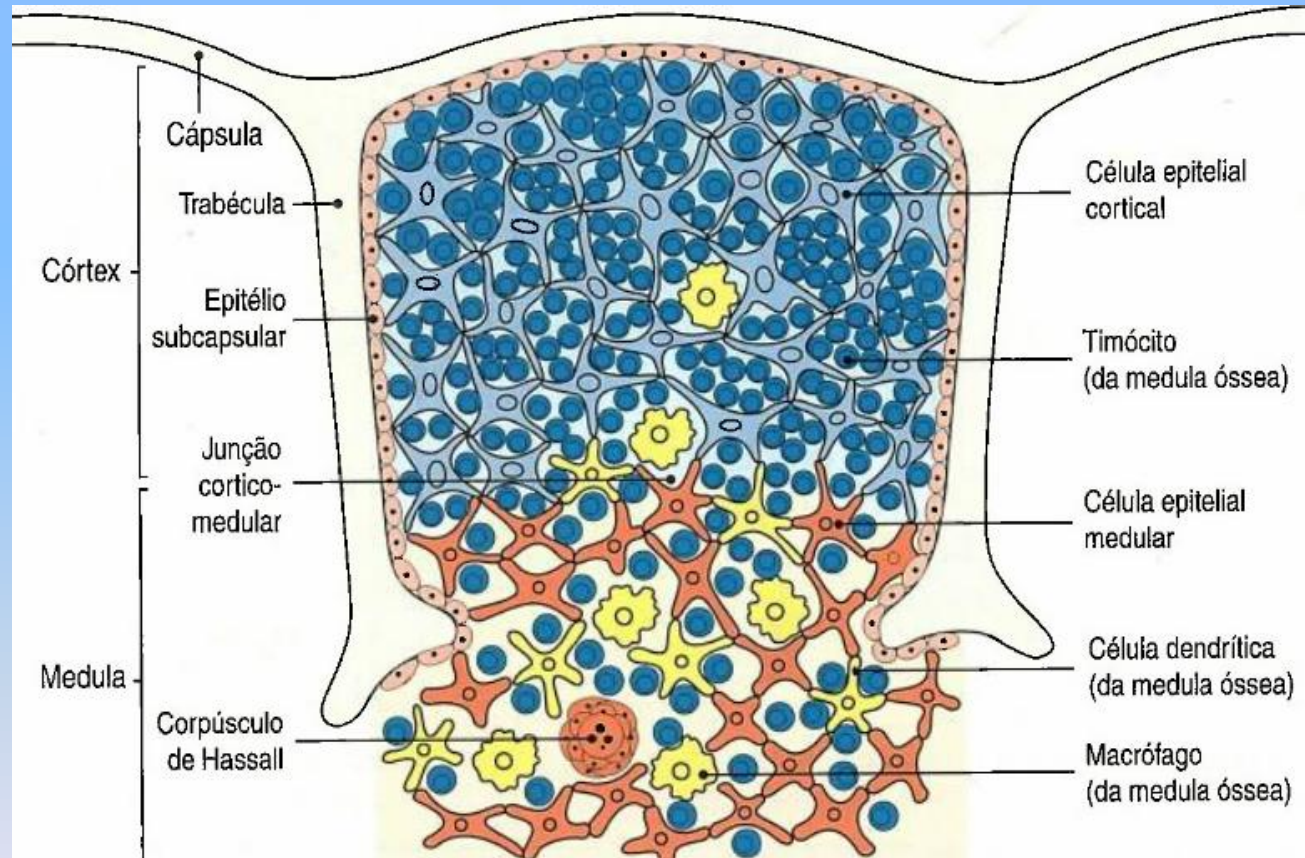
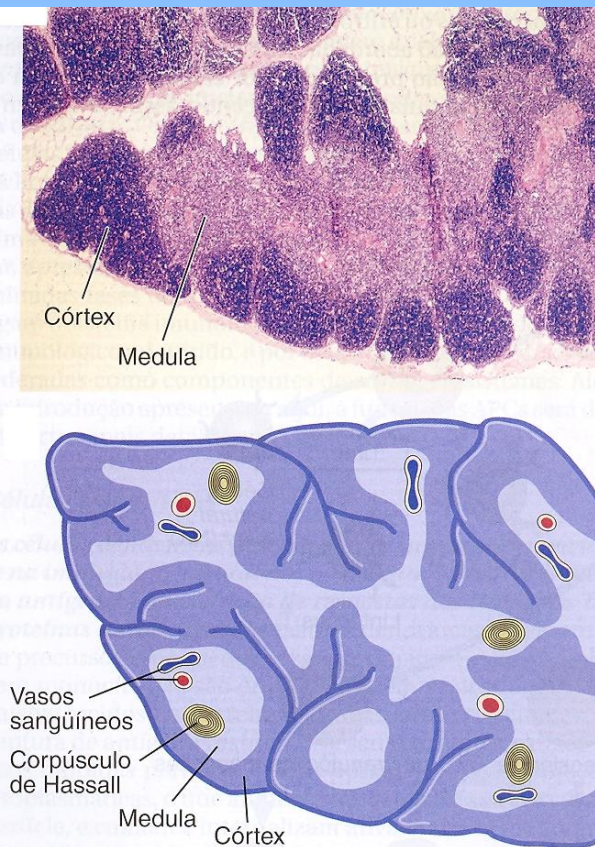


Tolerância Central de Células T

- **Amadurecimento no timo**
- **Seleção negativa (linfócitos TCD4+ e TCD8+)**
 - Não responsividade a antígenos próprios
- **Fatores de indução da seleção negativa (antígeno próprio)**
 - Presença deste antígeno no timo (AIRE)
 - Afinidade dos receptores de células T (TCR)
- **Células T reguladoras**

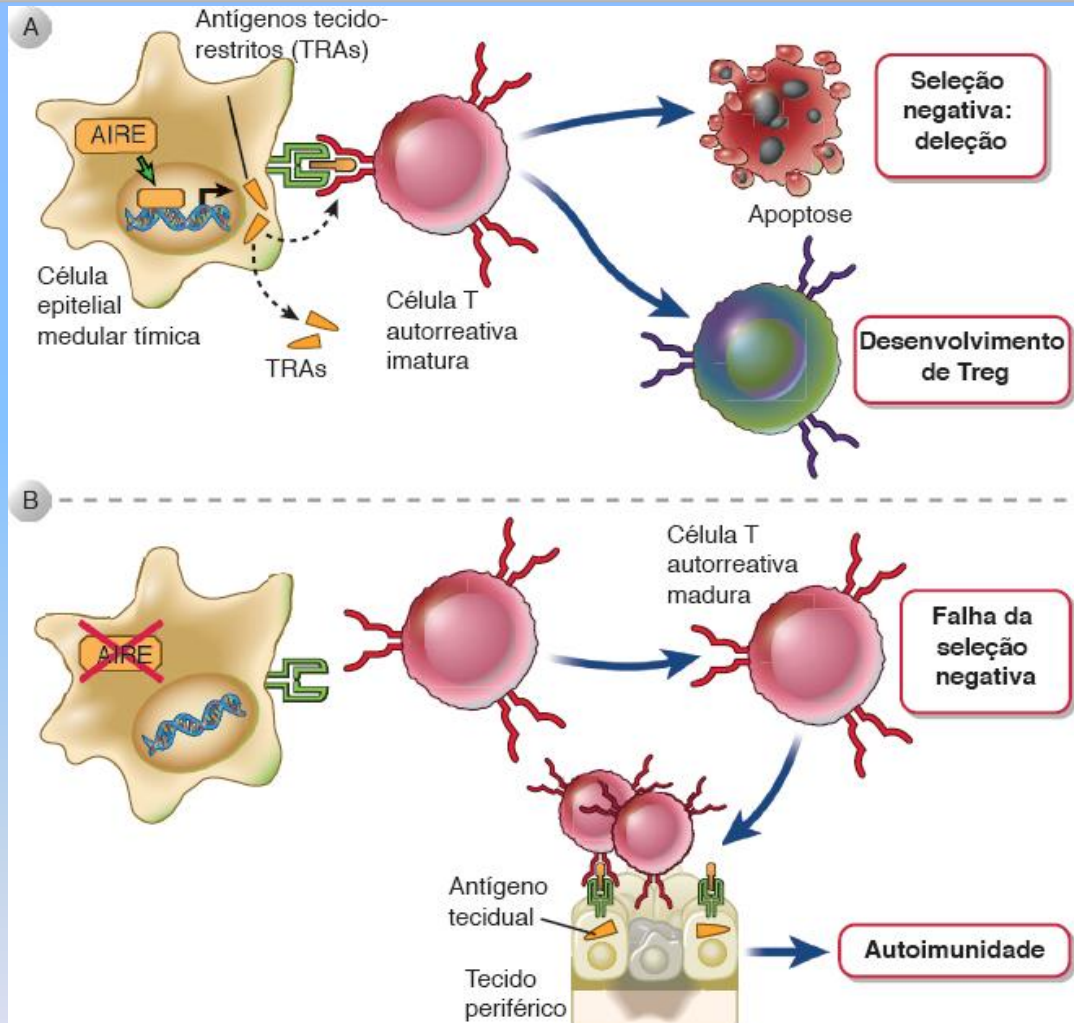


Anatomia do Timo



Gene “Regulador Autoimune” (AIRE)

Abbas, Lichtman, Pillai, 10a. Edição, 2023.



Síndrome poliendócrina autoimune tipo I (APS)

Doença autoimune poliglandular tipo I (DAP)

Poliendrocrinopatia autoimune-candidíase-distrofia ectodérmica (APECED)

APECED



©Therapia Fennica / Kandidaattikustannus OY

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

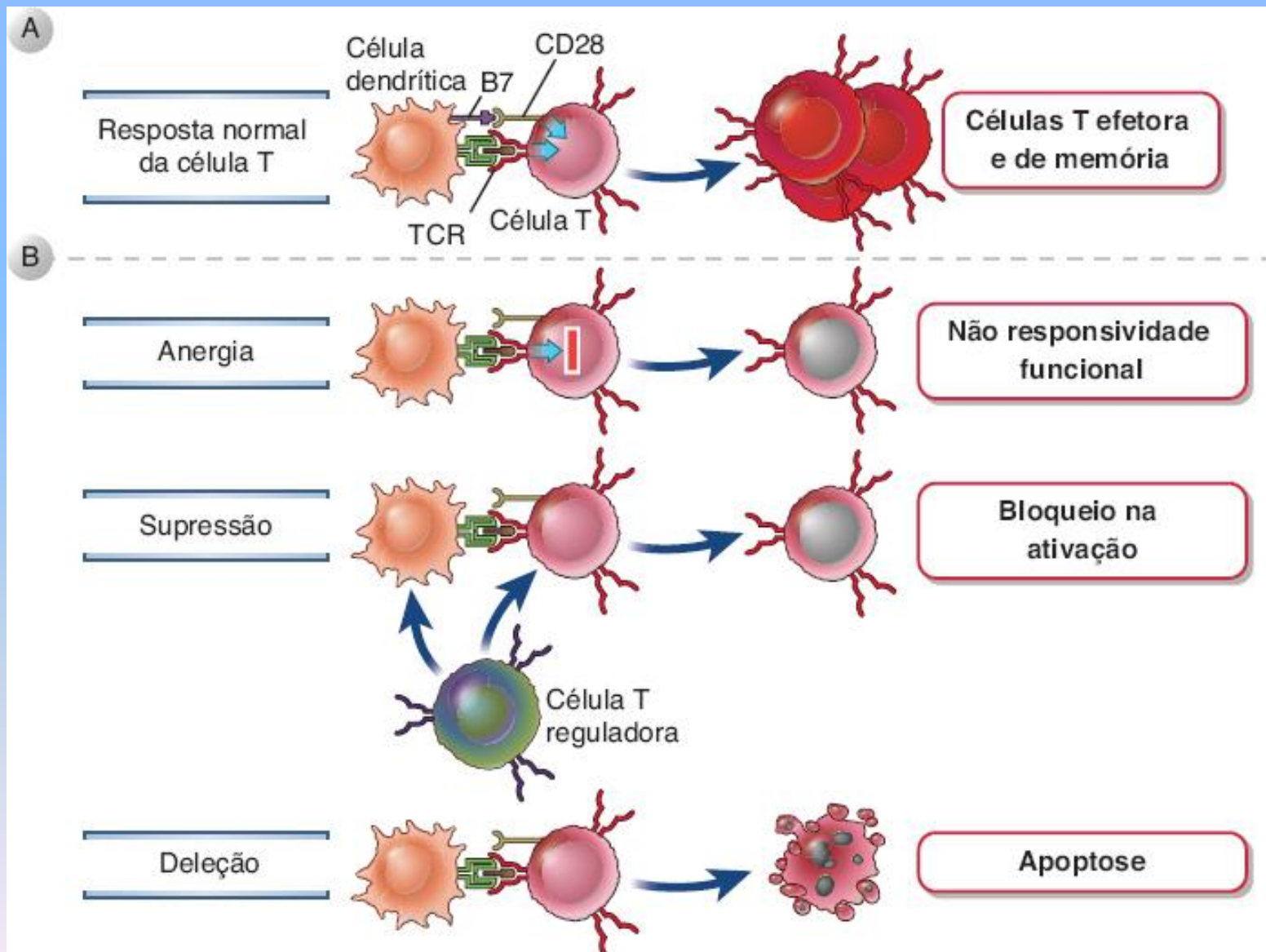
Turkoglu et al, *Dermatology Online Journal*, 16(3), 2010.

Síndrome poliendócrina autoimune tipo I (APS)

Doença autoimune poliglandular tipo I (DAP)

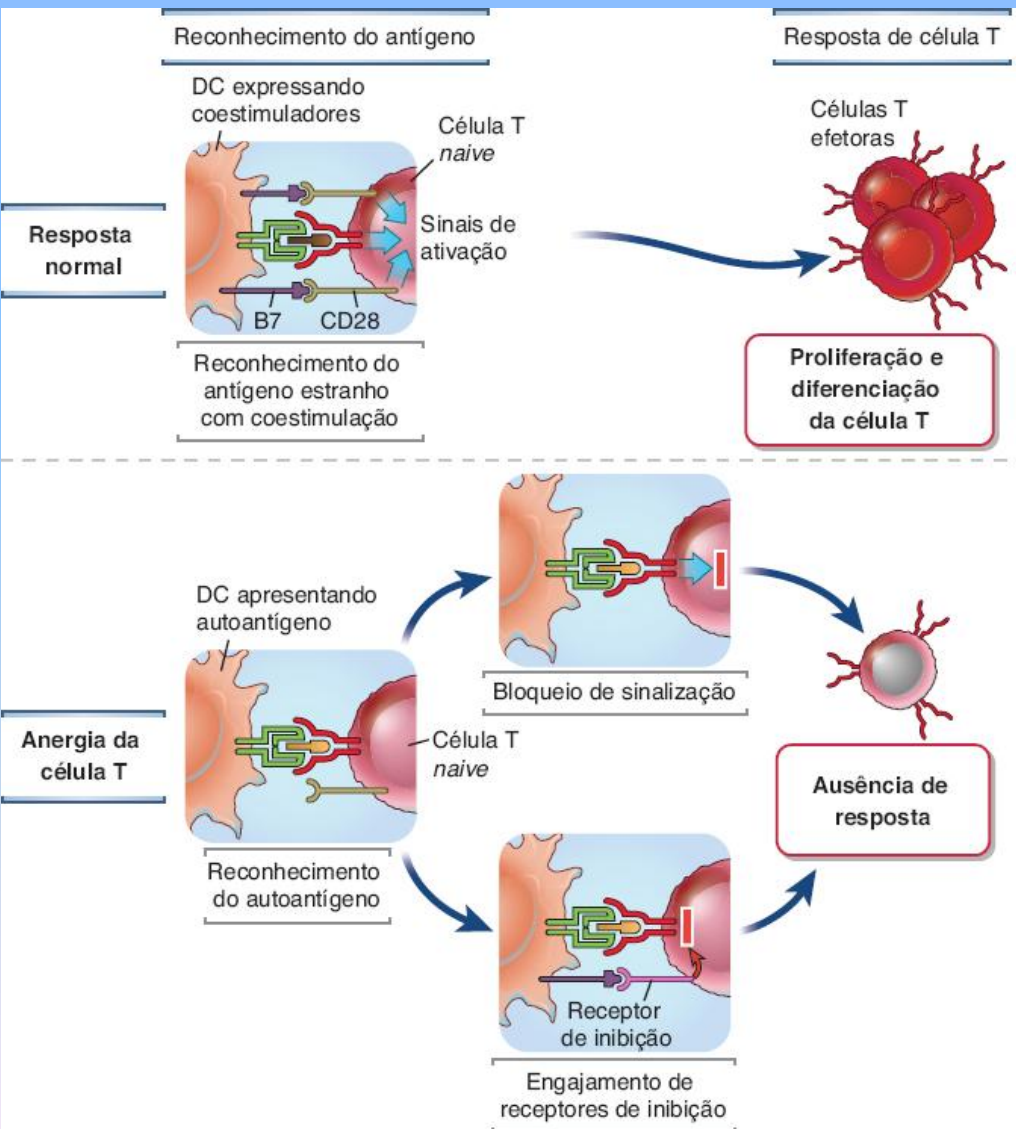
Poliendrocrinopatia autoimune-candidíase-distrofia ectodérmica (APECED)

Tolerância Periférica de Células T



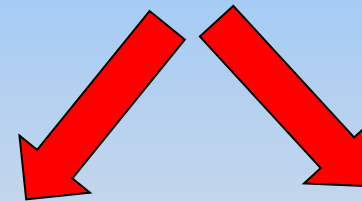
Tolerância Periférica de Células T

Anergia



Apresentação de antígenos na seguintes situações:

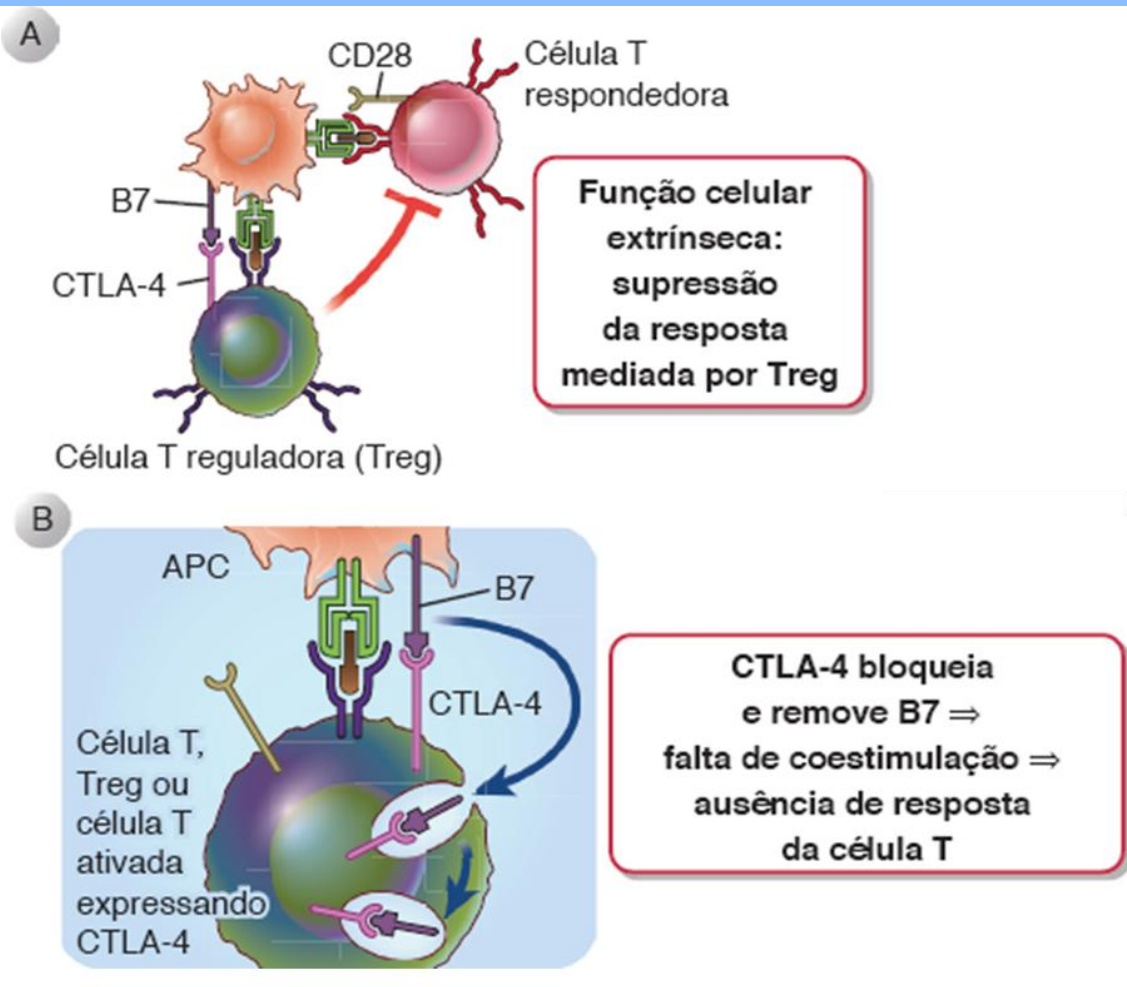
- ***órgãos não linfóides***
- ***células dendríticas imaturas ou suprimidas***
- ***fases tardias da ativação***



Ausência do 2º sinal

Expressão de receptores de inibição (CTLA-4 ou PD1)

Mecanismos de Ação do CTLA-4



Expressão aumentada de CTLA-4:

- células T que escapam da tolerância central
- alguns dias após ativação das células T

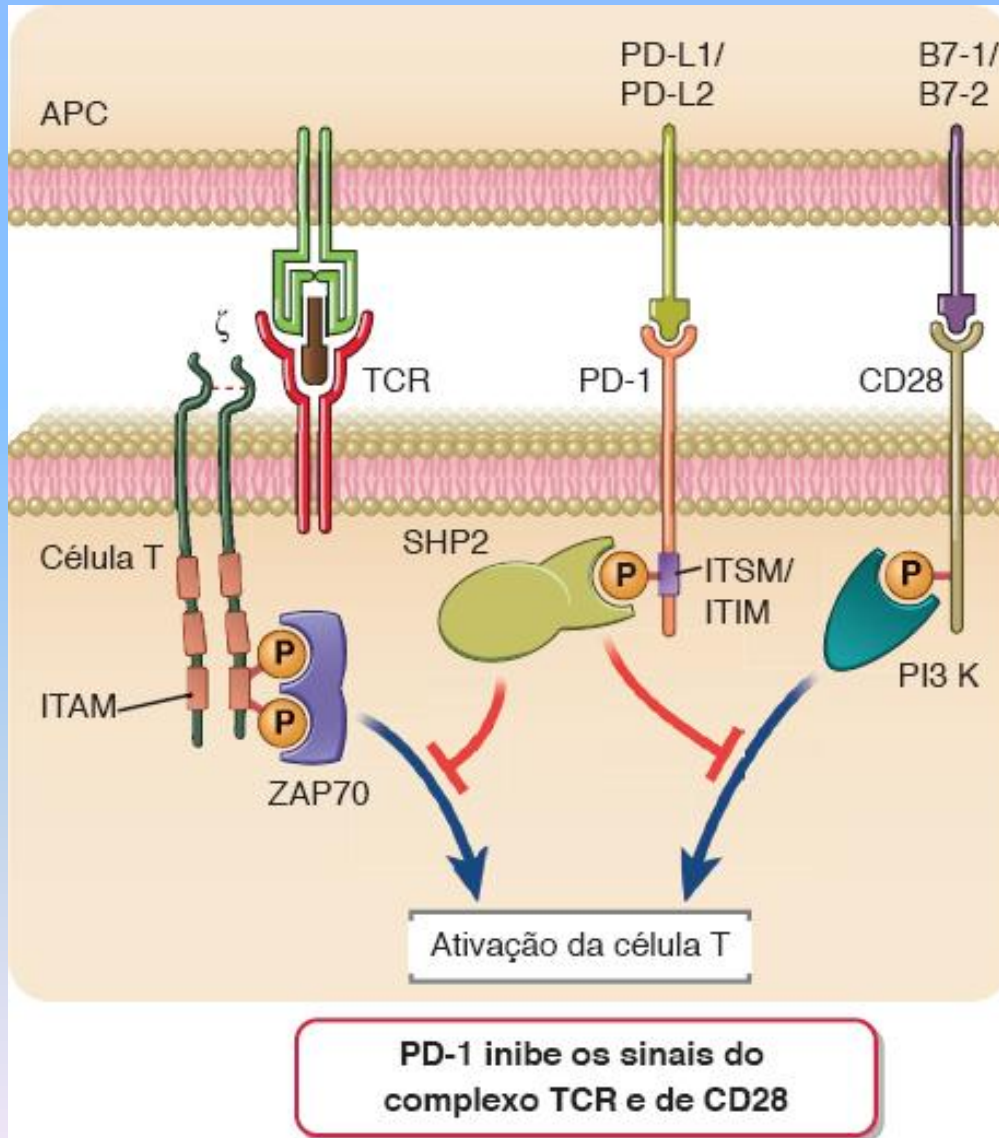
Ausência ou mutação de CTLA-4:

- ativação descontrolada de linfócitos
- aumento maciço de baço e linfonodos
- autoimunidade sistêmica
- polimorfismos estão associados a diabetes tipo 1 e doença de Graves

Terapias:

- anti-CTLA-4 usado no bloqueio de ponto de controle para tratamento do câncer

Mecanismos de Ação do PD-1



PD-1 é expresso em células T ativadas:

- liga PD-L1 e PD-L2 presentes em APCs
- interação entre PD-1 com seus ligantes induz fosforilação de ITSM/ITIM que se liga à fosfatase SHP2
- remoção de fosfatos de diversos substratos envolvidos na ativação das células T

Ausência ou mutação de PD-1/PD-L1

- autoimunidade sistêmica
- desregulação leucocitária
- diabetes tipo 1
- mutação em PD-1 é mais grave do que em PD-L1

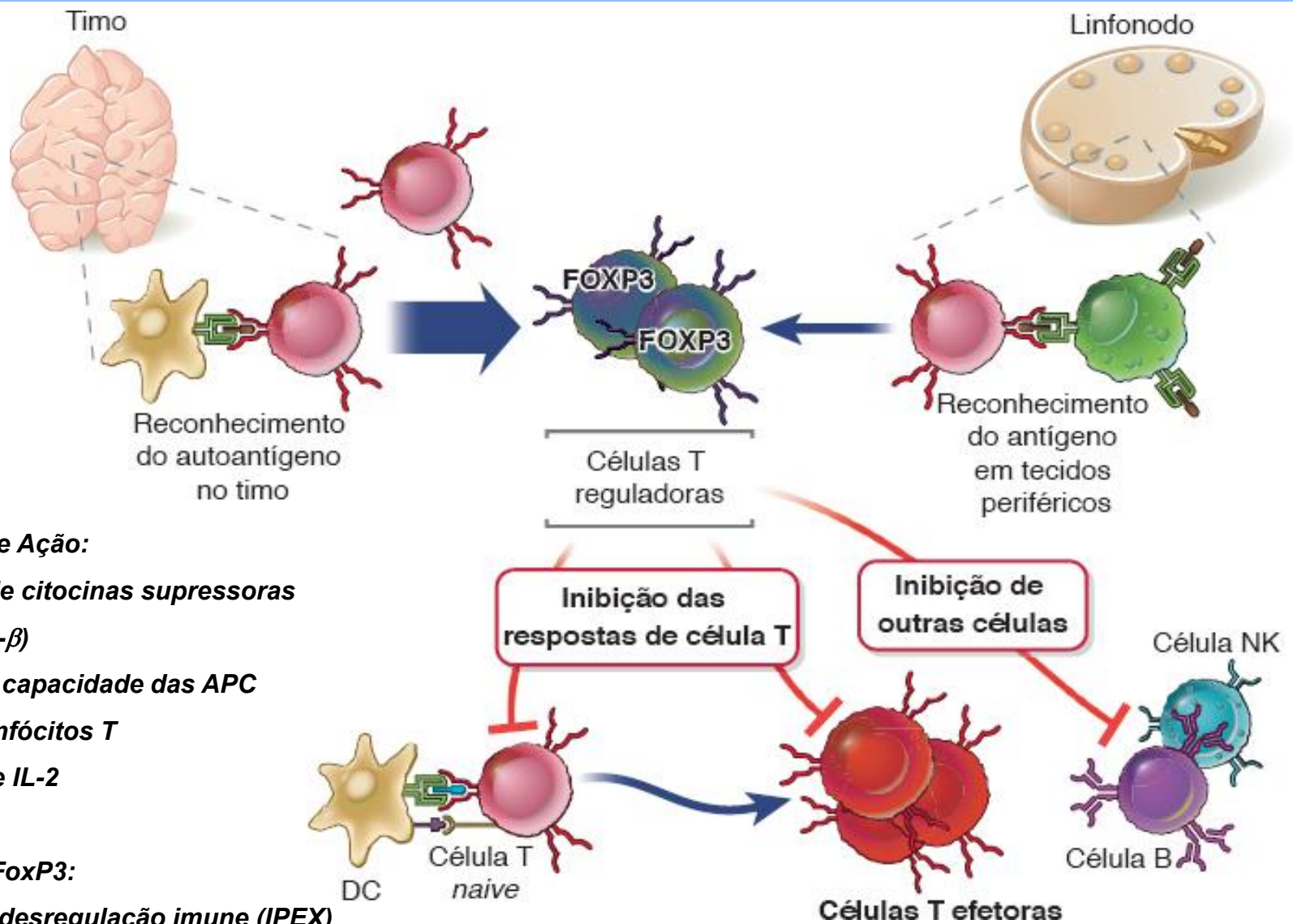
Terapias:

- anti-PD-1 e anti-PD-L1 usados no bloqueio de ponto de controle para tratamento do câncer

Diferenças entre CTLA-4 e PD-1

	CTLA-4	PD-1
Principal sítio de ação	Órgãos linfoides secundários	Tecidos periféricos
Etapas da resposta imune que é inibida	Indução (<i>priming</i>)	Fase efetora
Tipo celular inibido	$CD4^{+} \geq CD8^{+}$	$CD8^{+} > CD4^{+}$
Expressão celular principal	Tregs, células T ativadas	Células T ativadas
Principais sinais inibidos	Inibidor competitivo da coestimulação por CD28 (ligação ao B7 com alta afinidade e remoção do B7 de APCs)	Inibidor da sinalização de CD28 e TCR: inibe sinais quinase-dependentes de CD28 e TCR pelo recrutamento de SHP2
Papel fisiológico principal (postulado)	Prevenção de respostas autoimunes a autoantígenos	Prevenção de respostas excessivas (patológicas) a microrganismos (especialmente vírus) e alguns autoantígenos

Células T reguladoras Naturais



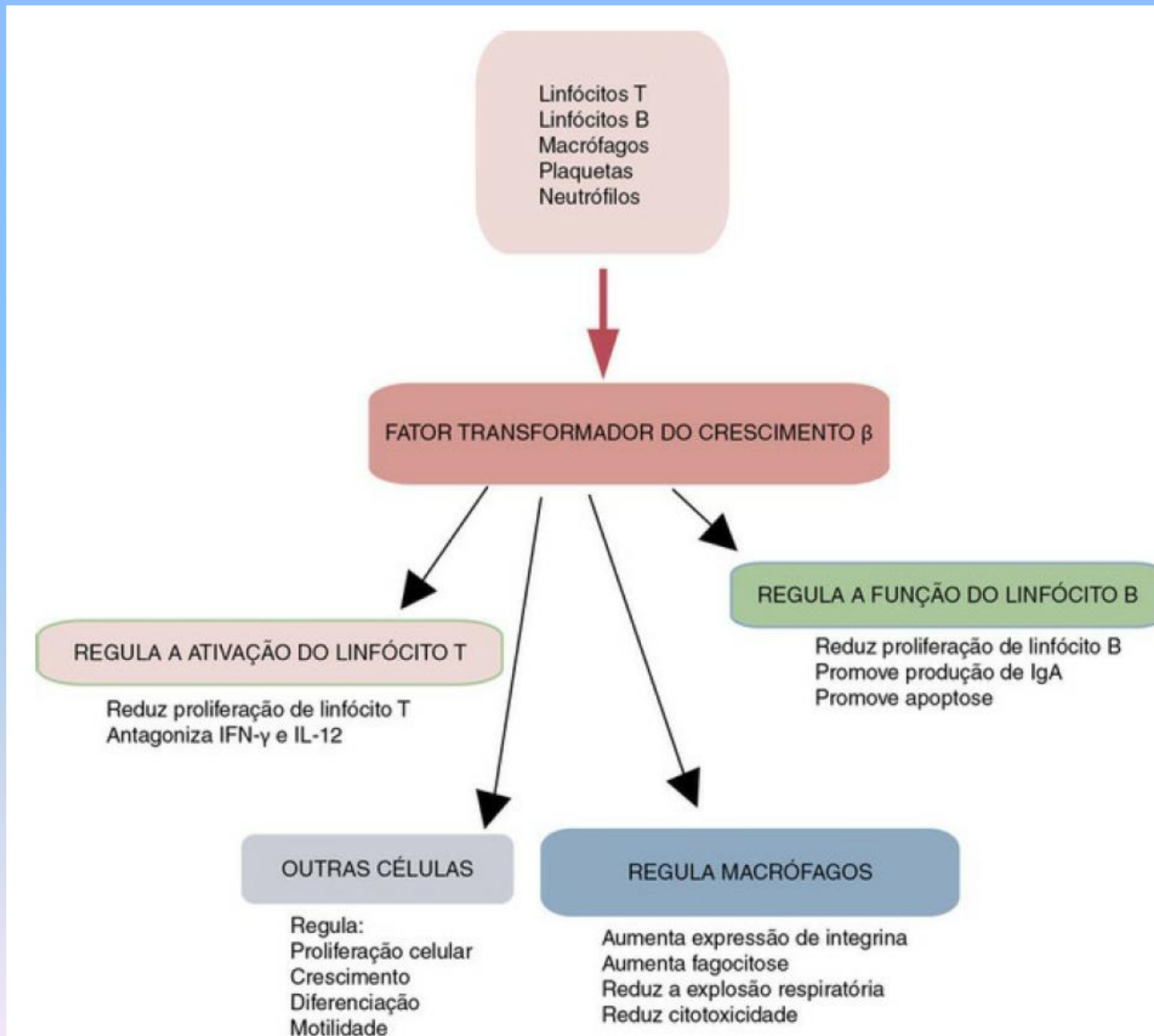
Mecanismos de Ação:

- 1) Produção de citocinas supressoras (IL-10 e TGF- β)
- 2) Redução da capacidade das APC estimularem linfócitos T
- 3) Consumo de IL-2

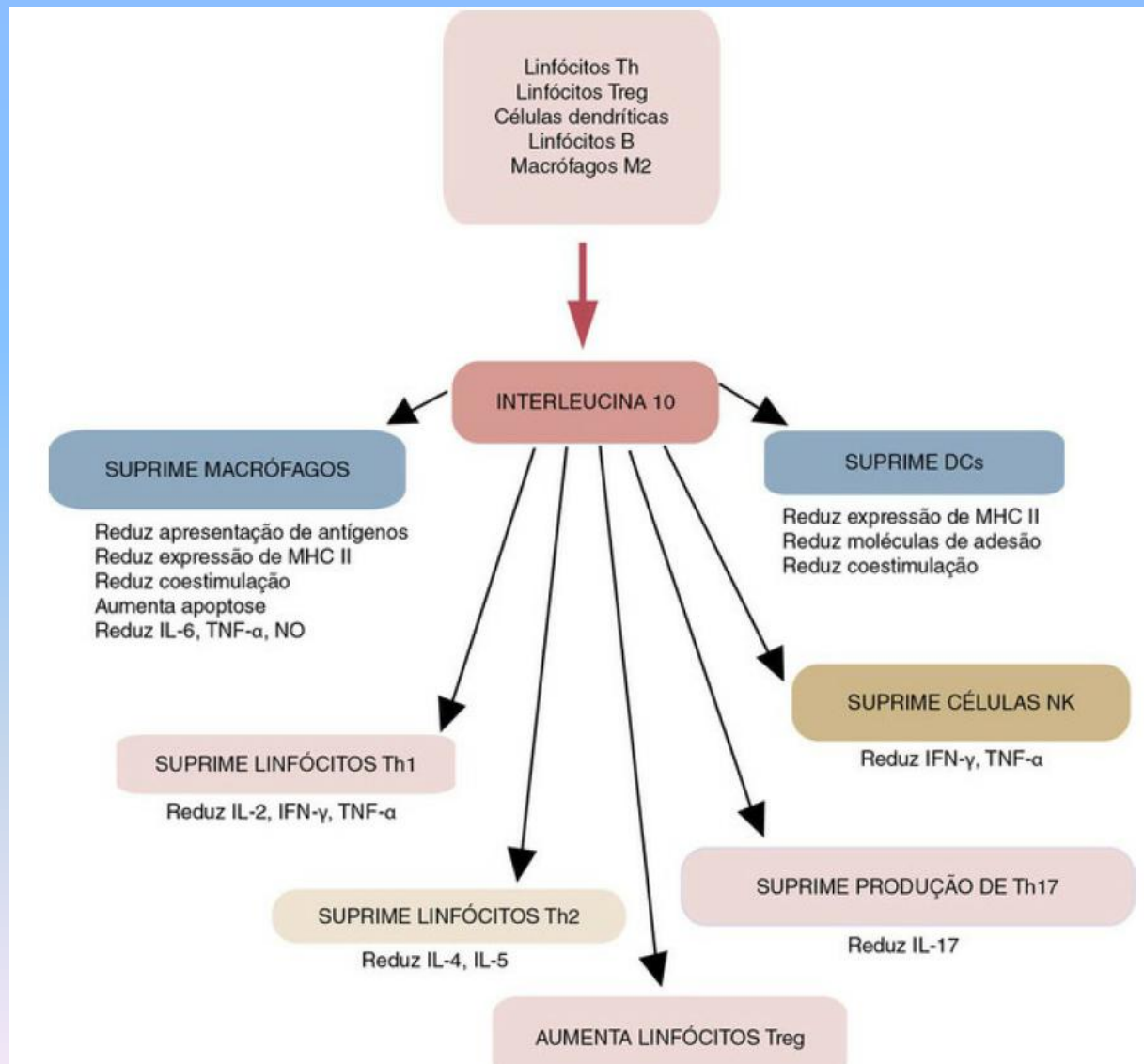
Mutações em FoxP3:

- Síndrome de desregulação imune (IPEX)

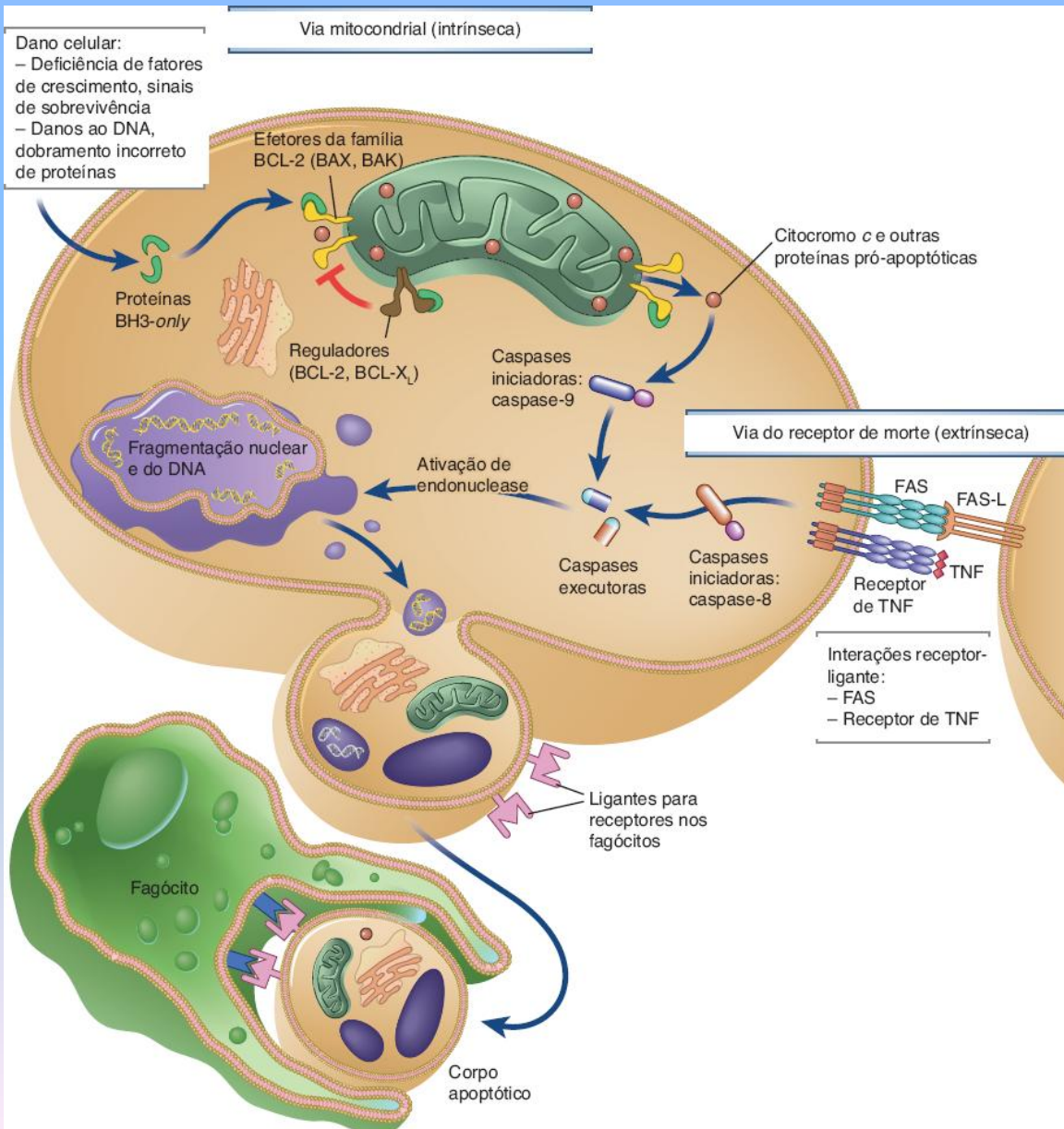
TGF- β : citocina reguladora



IL-10: citocina reguladora



Tolerância Periférica: Apoptose



Defeitos em Fas/FasL ou outros genes da via de morte:

- Síndrome linfoproliferativa autoimune (ALPS)

Regulação da Sobrevivência Celular: Fas (CD95) e FasL (CD95L)

***Camundongos nocautes do gene
Fas: lymphoproliferation (lpr)***

+/+

***Camundongos nocaute do gene
FasL: generalized***

+/-

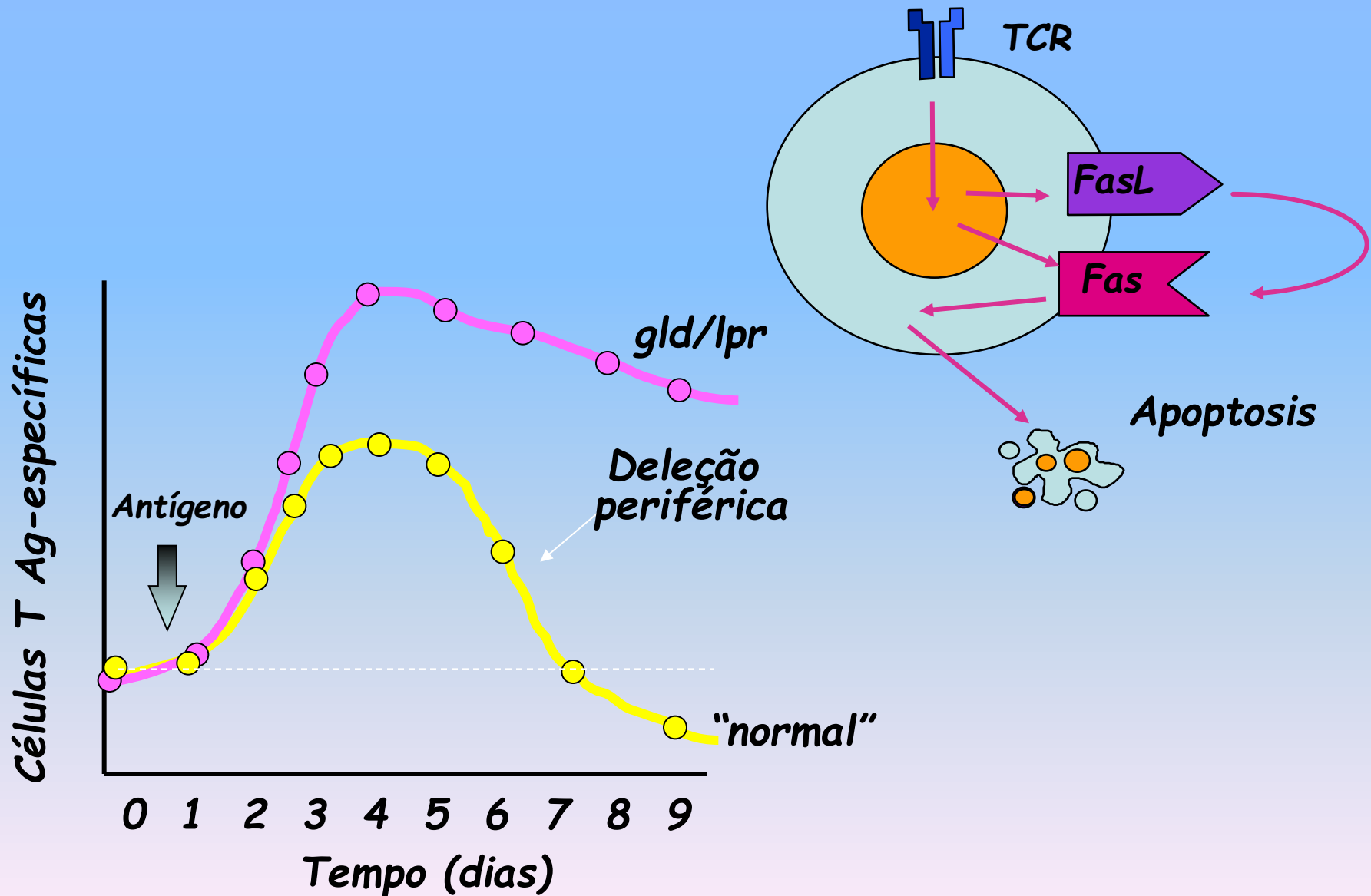
lymphoproliferative disease (gld)

-/-

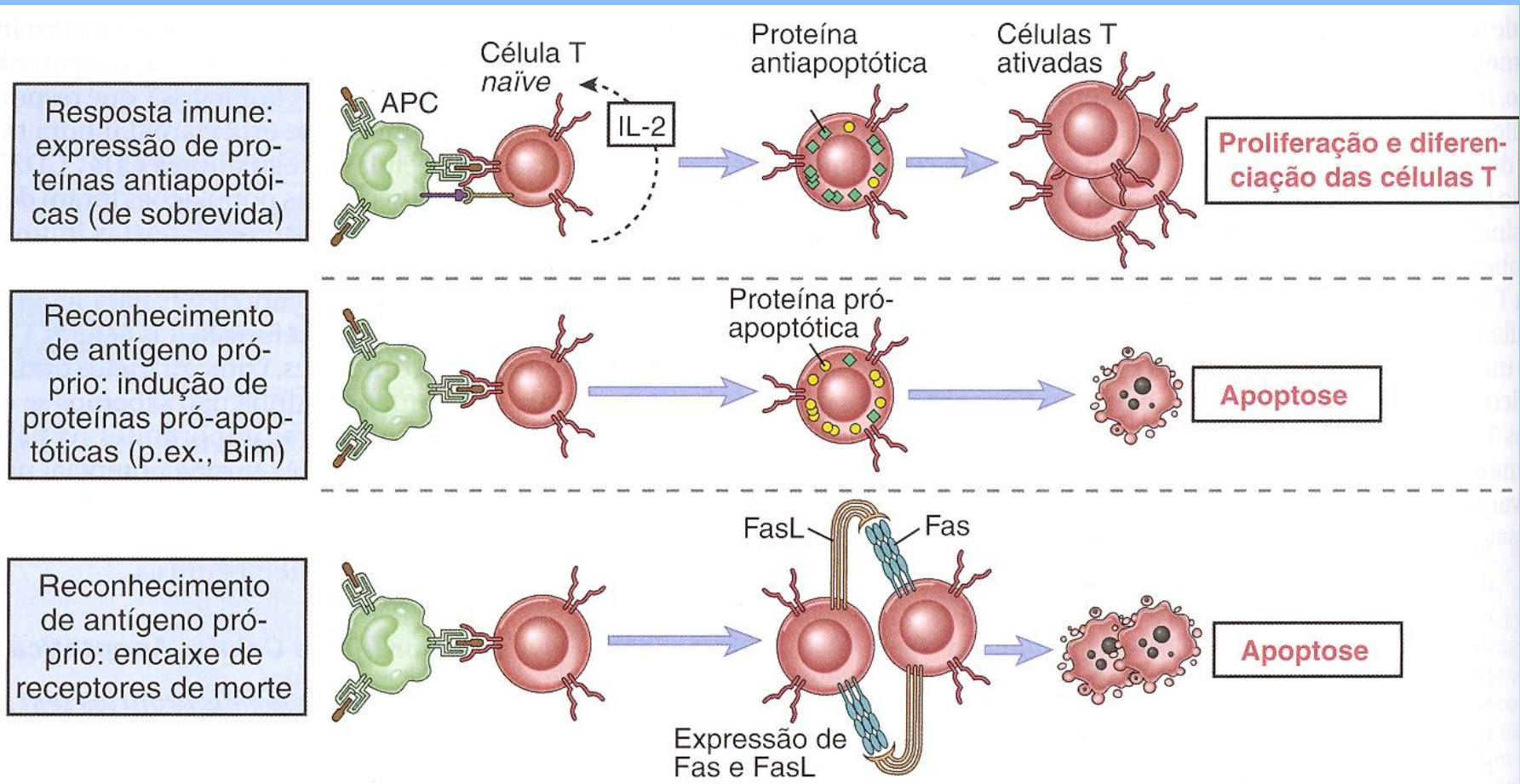


Baço Linfonodos

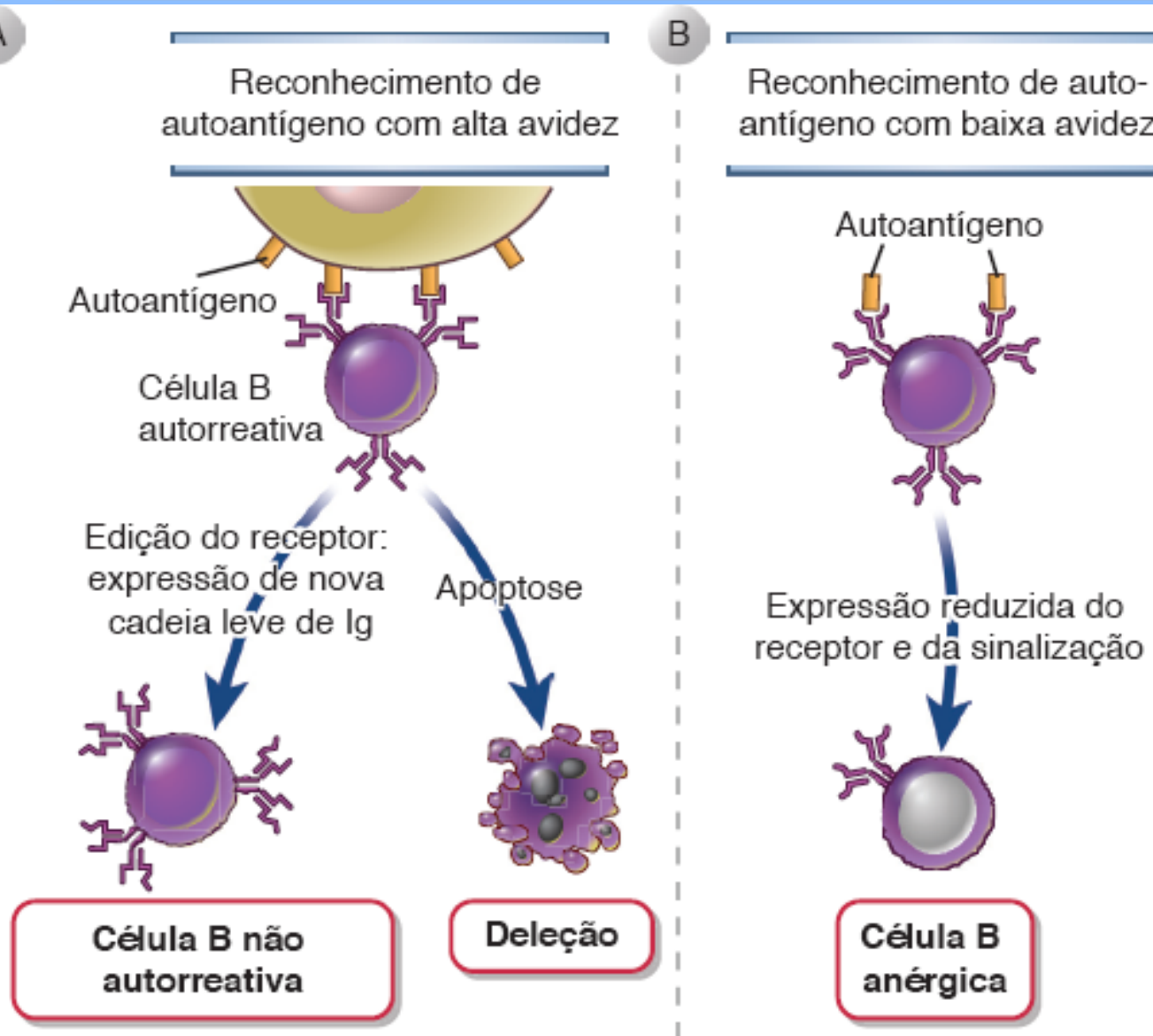
Regulação: Morte Celular Induzida por Ativação (AICD)



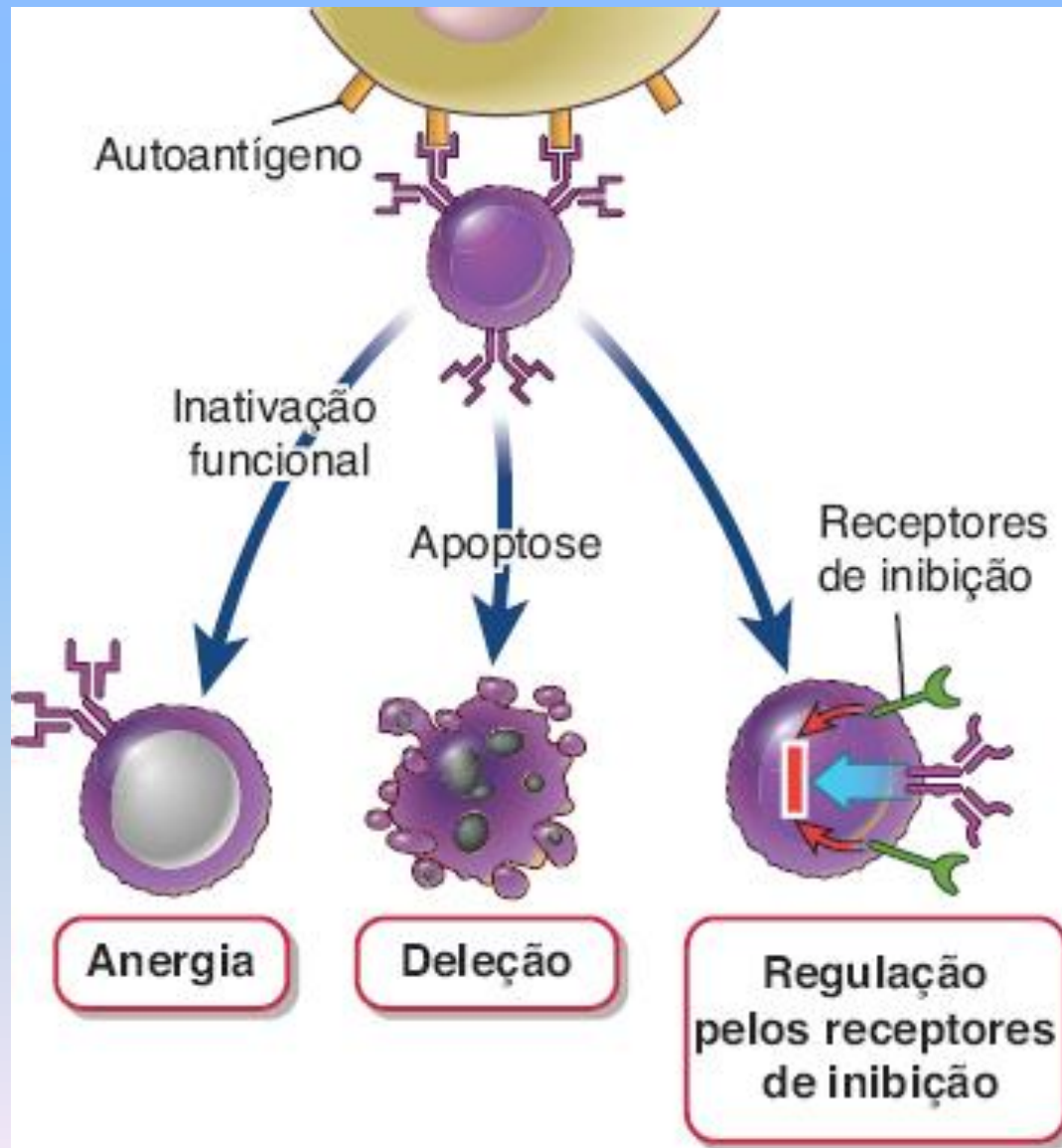
Tolerância Periférica: Apoptose



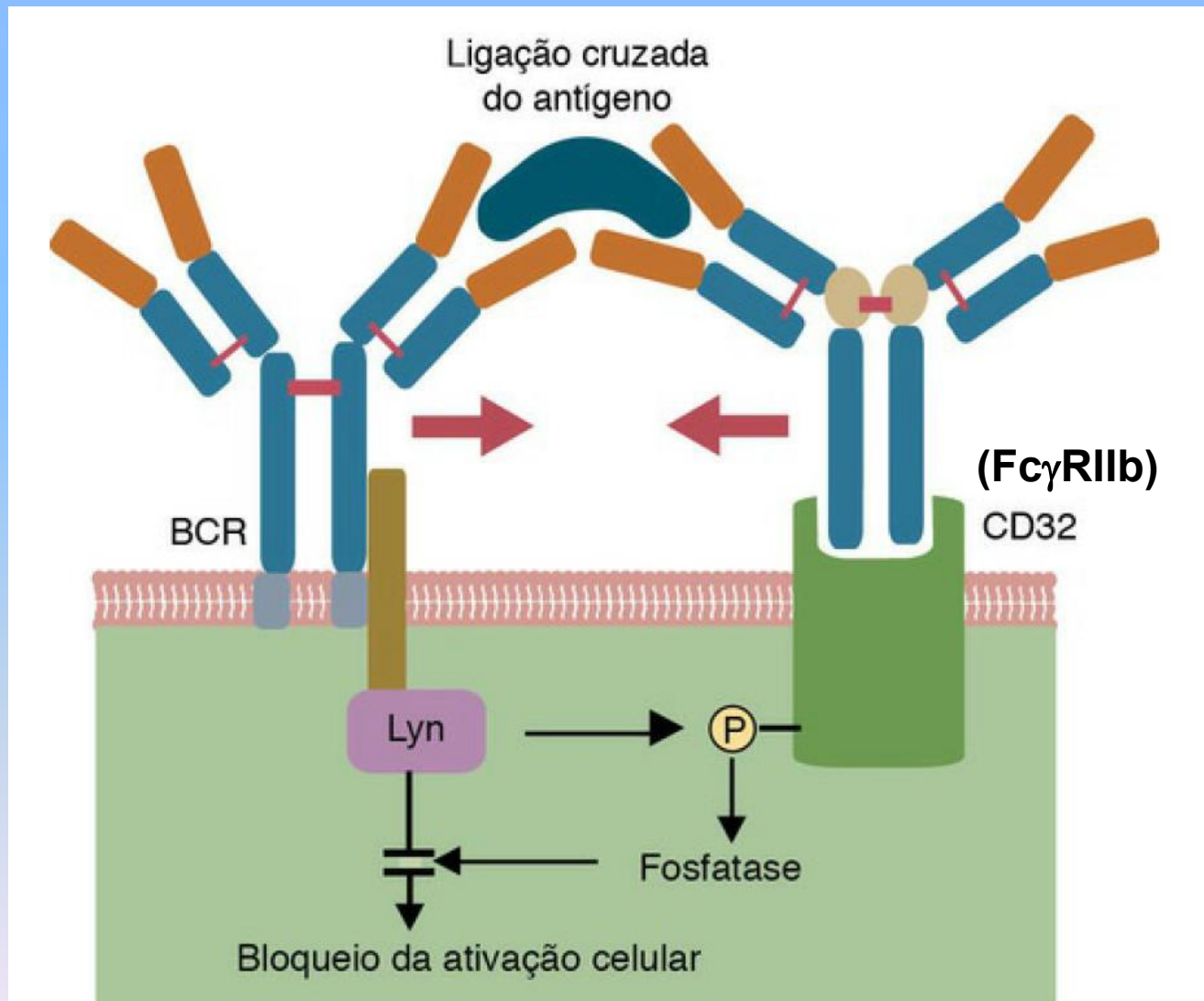
Tolerância Central de Células B



Tolerância Periférica de Células B

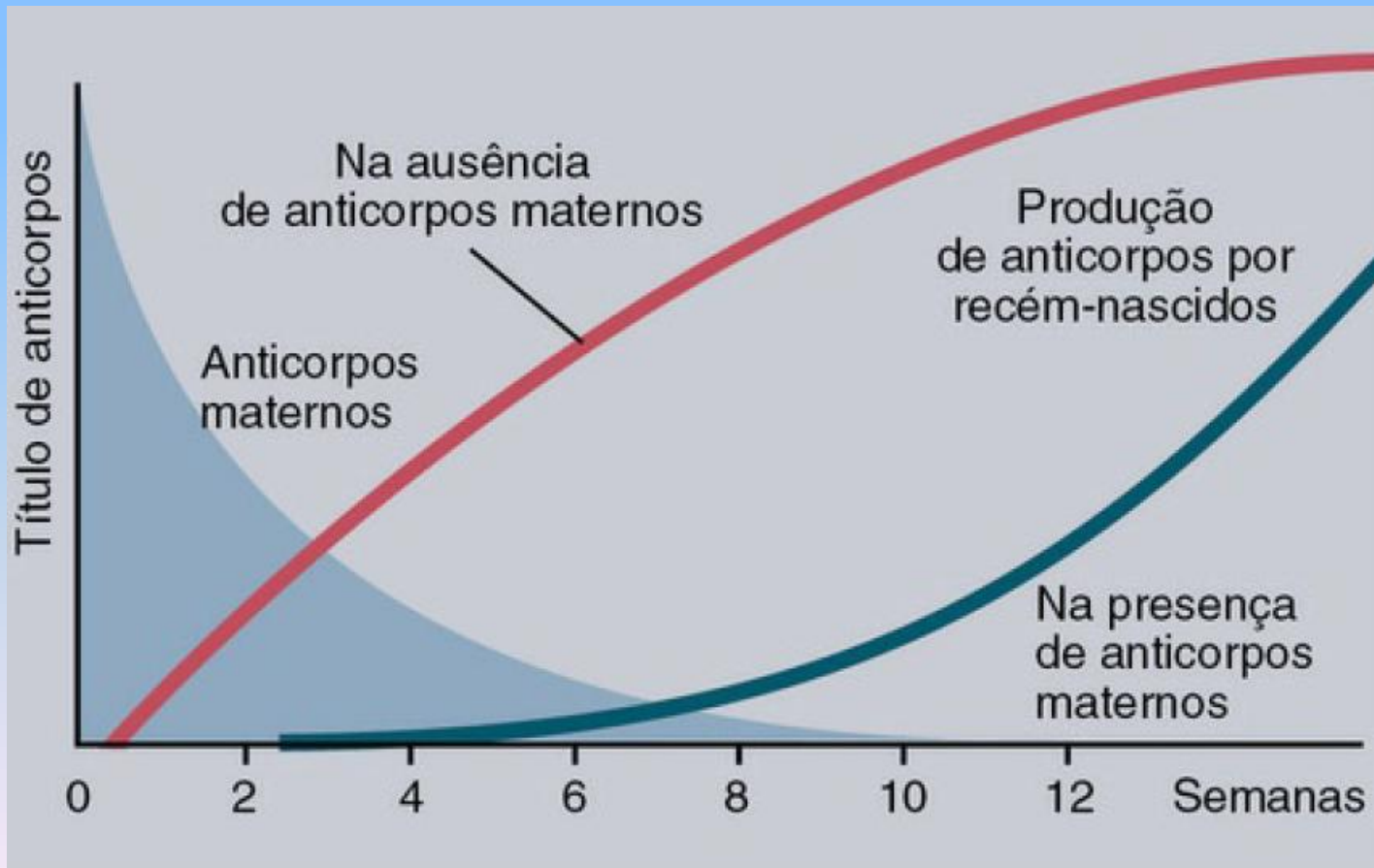


Regulação por Receptores de Inibição



Regulação por Receptores Inibitórios

Presença de anticorpos maternos em um animal recém-nascido retarda o início da síntese de imunoglobulinas por meio de um processo de “feedback” negativo ($Fc\gamma RIIb$)

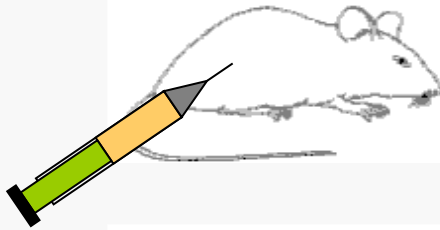
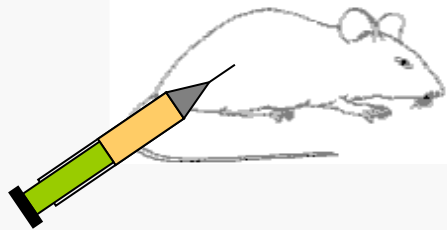


Indução de Tolerância Aérea ou Oral

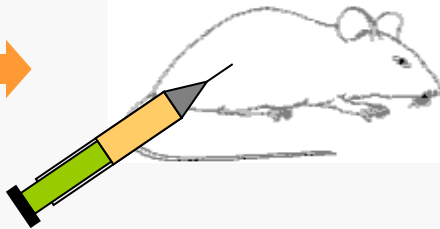
Primeiro contato

Segundo contato

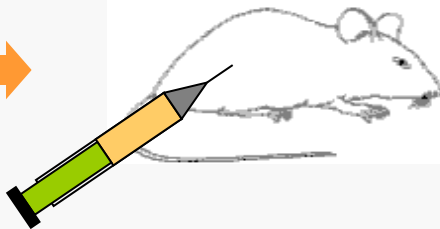
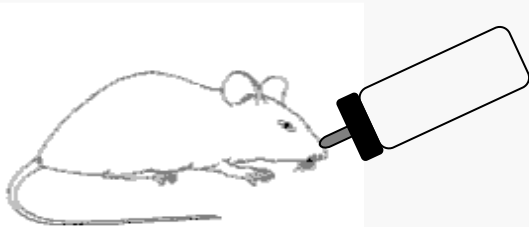
Resposta imune



+ + +

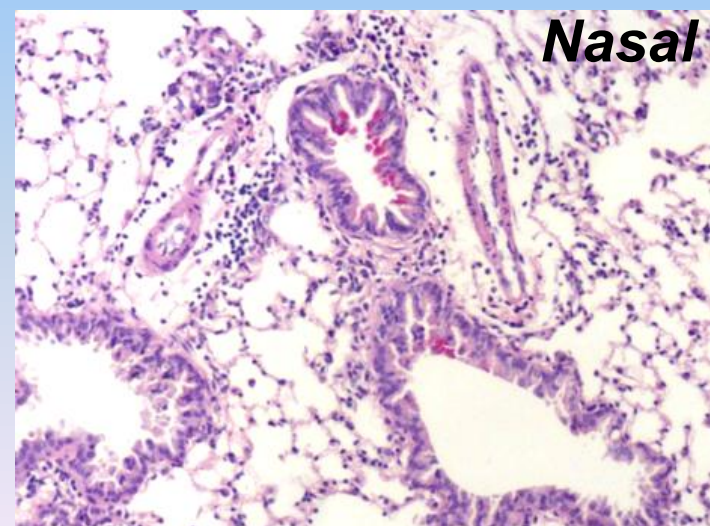
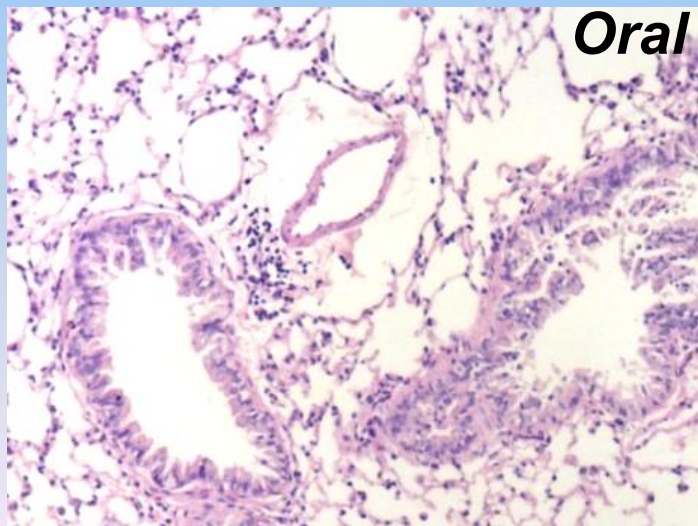
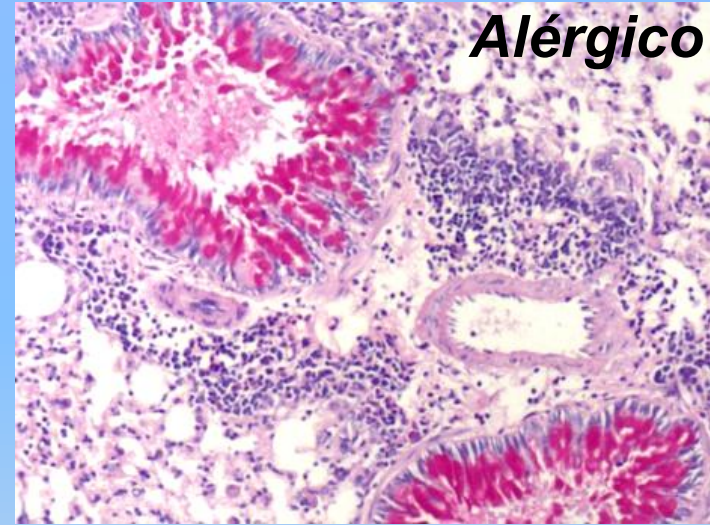
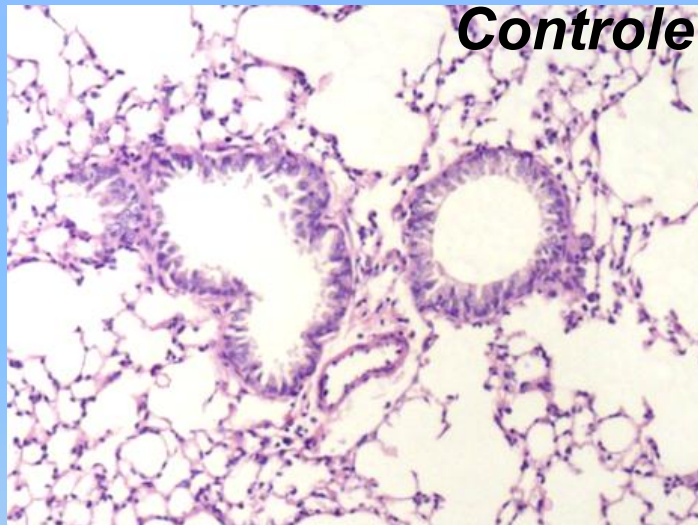


-/+



-/+

Indução de Tolerância Aérea ou Oral

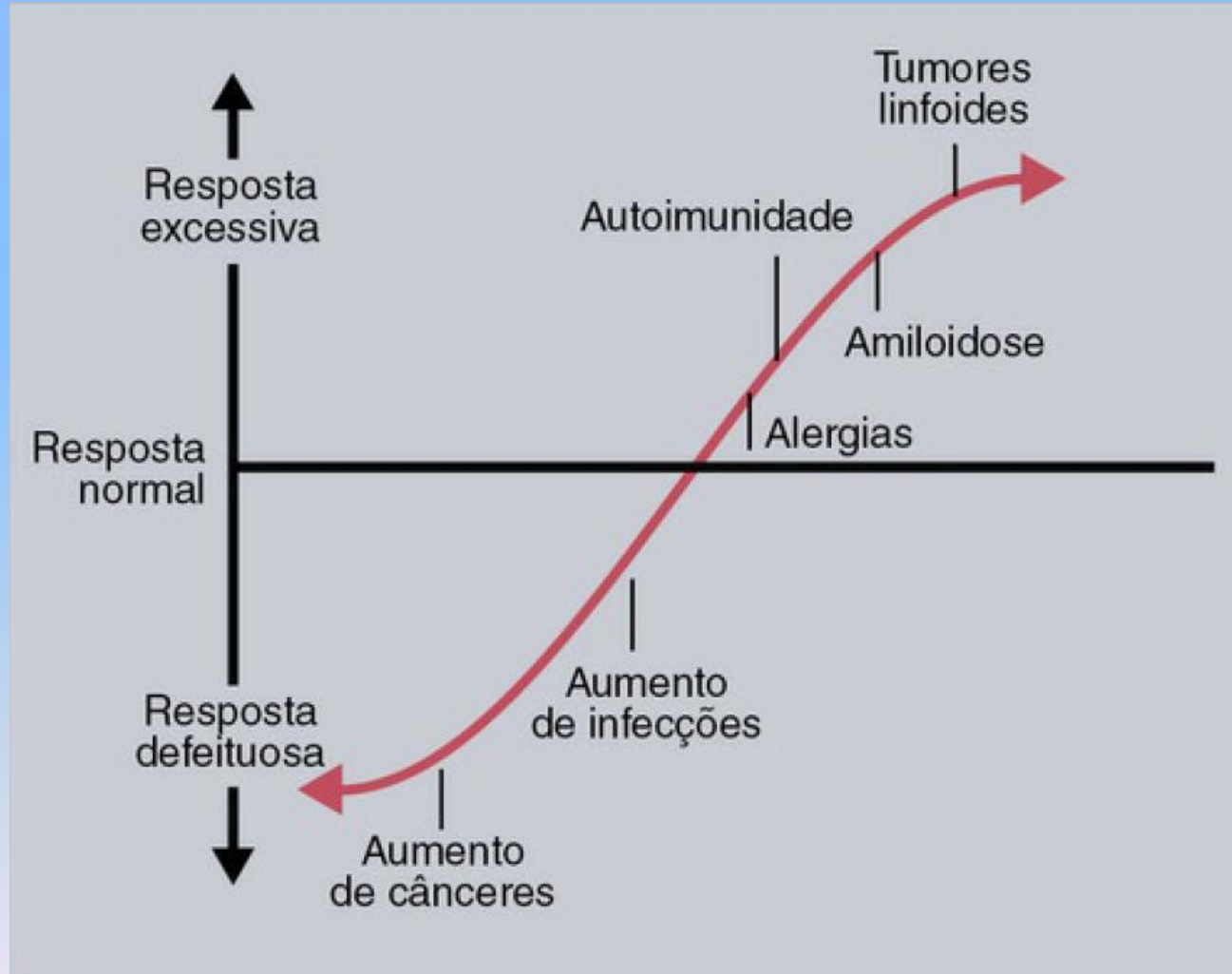


Fatores que Determinam a Tolerogenicidade de Autoantígenos

	Fatores que favorecem a estimulação das respostas imunes	Fatores que favorecem a tolerância
Persistência	Vida curta (eliminada pela resposta imune)	Prolongada, levando à persistência do engajamento do receptor antigênico
Porta de entrada; localização	Subcutânea, intradérmica; ausência nos órgãos geradores	Intravenosa, mucosa; presença nos órgãos geradores
Presença de adjuvantes	Antígenos com adjuvantes: induzem coestimuladores e citocinas	Antígenos sem adjuvantes: baixos níveis de coestimuladores e citocinas
Propriedades de APCs	Células dendríticas maduras: altos níveis de coestimuladores	Células dendríticas imaturas (em repouso): baixos níveis de coestimuladores e citocinas

Importância da Regulação da Resposta Imune

Resposta normal:
imunidade adequada para
uma determinada situação,
tanto quantitativamente
quanto qualitativamente

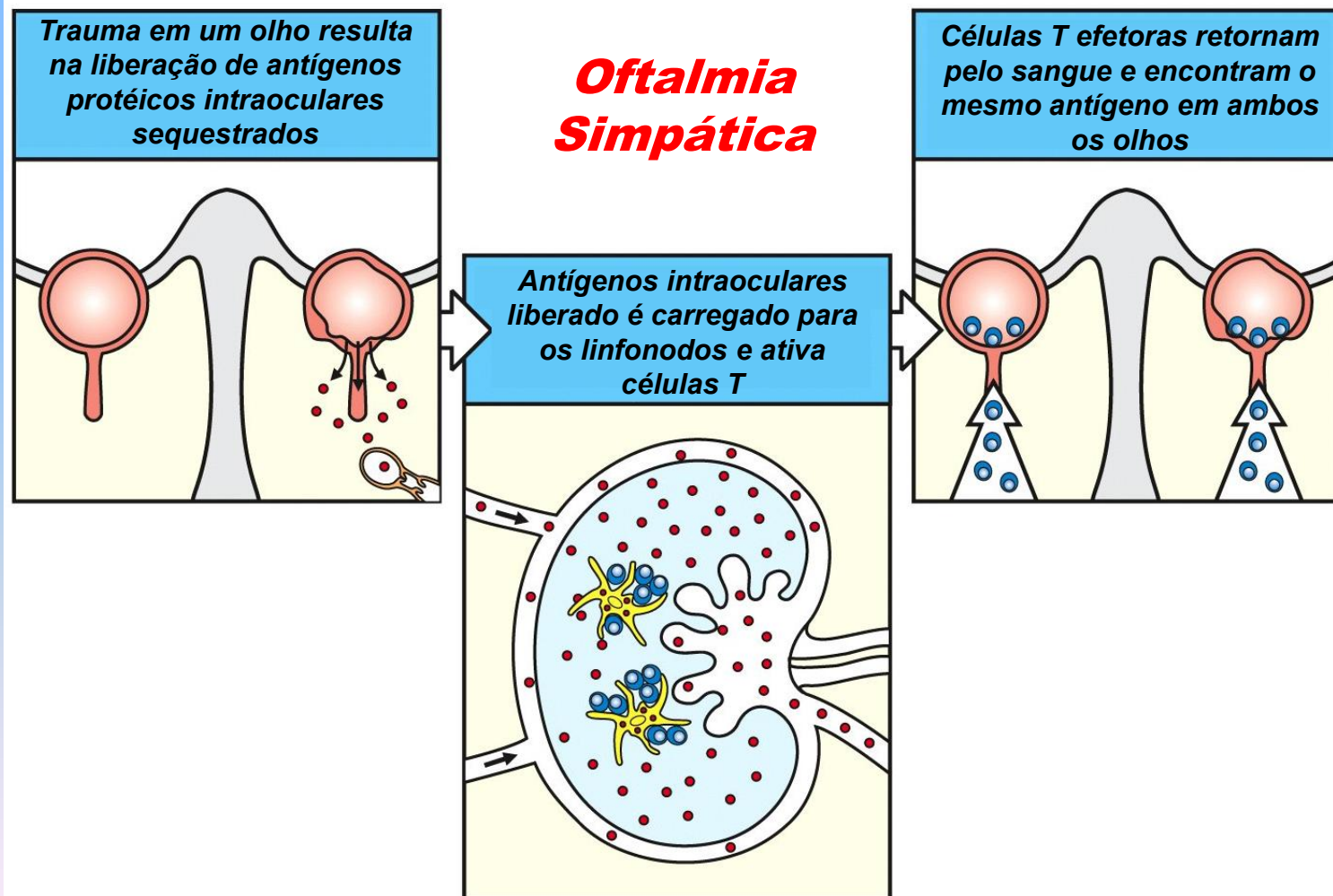


Sítios Imunologicamente Privilegiados

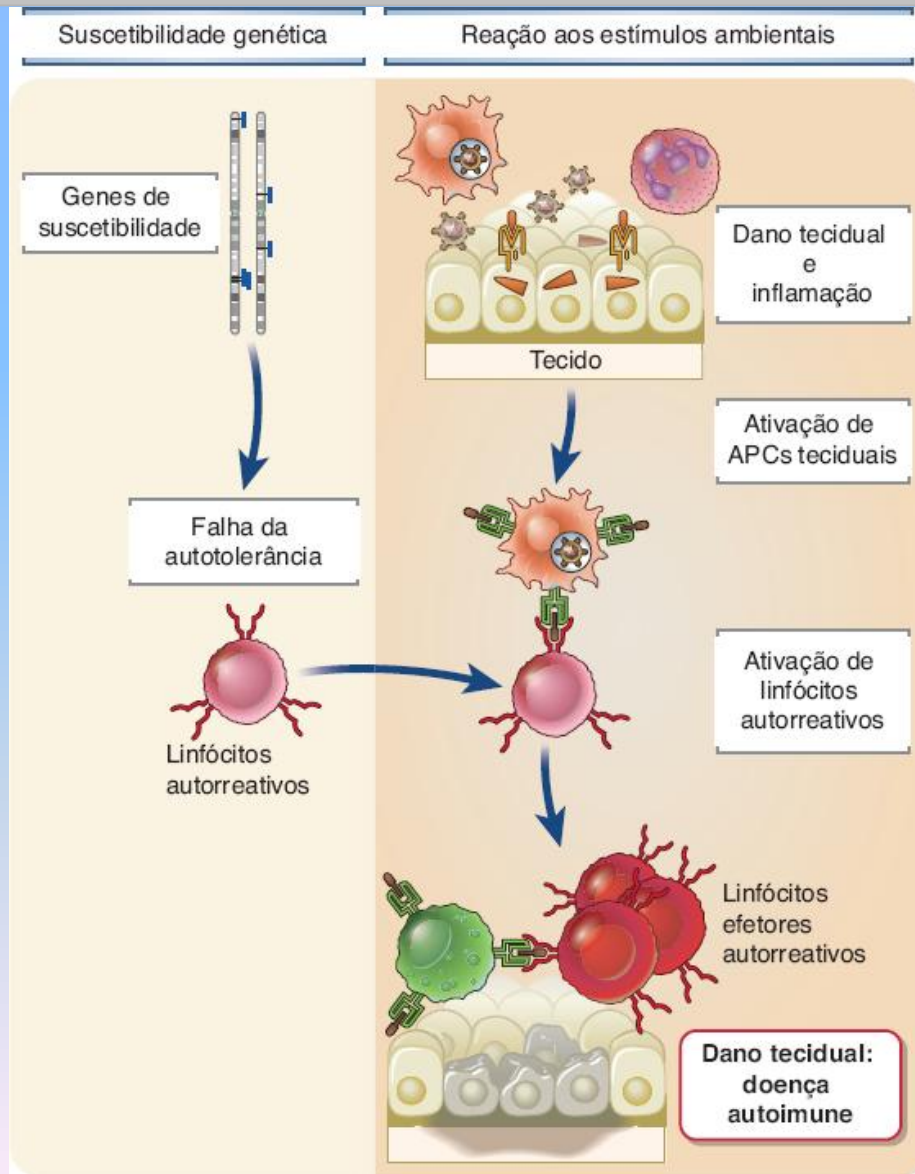
Locais de difícil acesso para o sistema imune.

Possuem antígenos “sequestrados”:

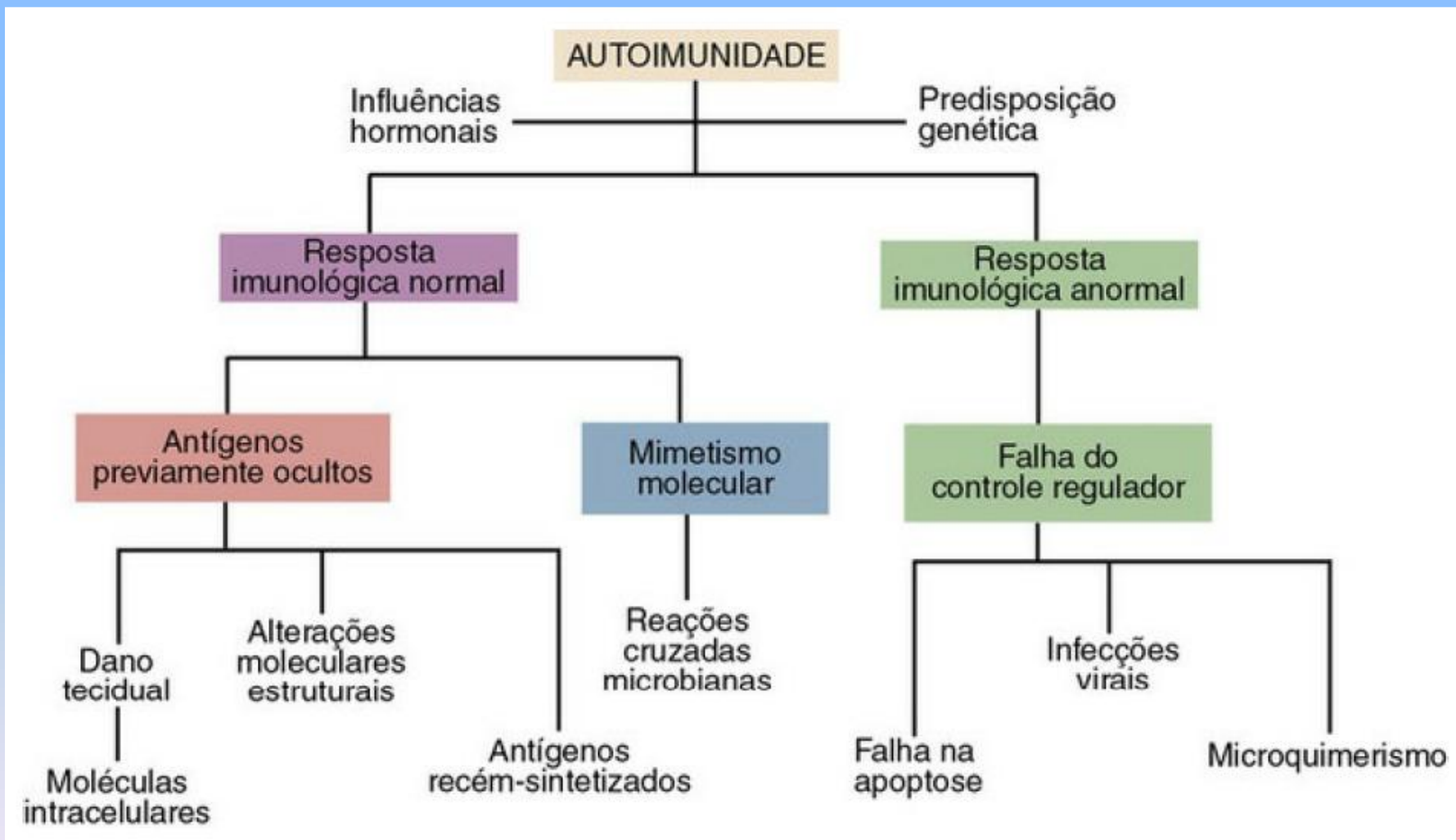
- Cérebro
- Olhos
- Testículos
- Útero: feto



Mecanismos Propostos para Desenvolvimento da Autoimunidade

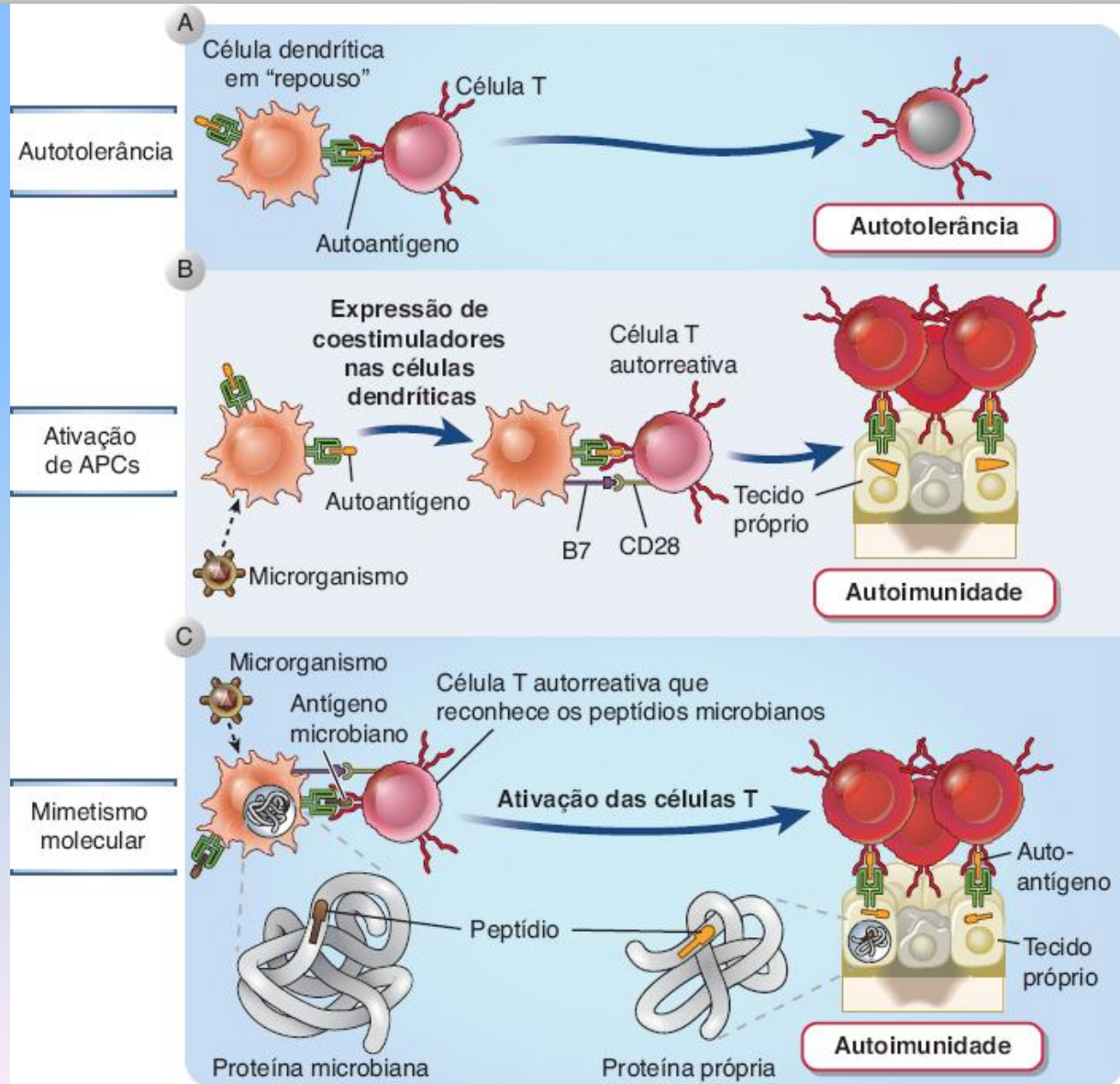


Patogenia das Doenças Autoimunes



Papel de Infecções no Desenvolvimento da Autoimunidade

Abbas, Lichtman, Pillai, 10a. Edição, 2023.



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

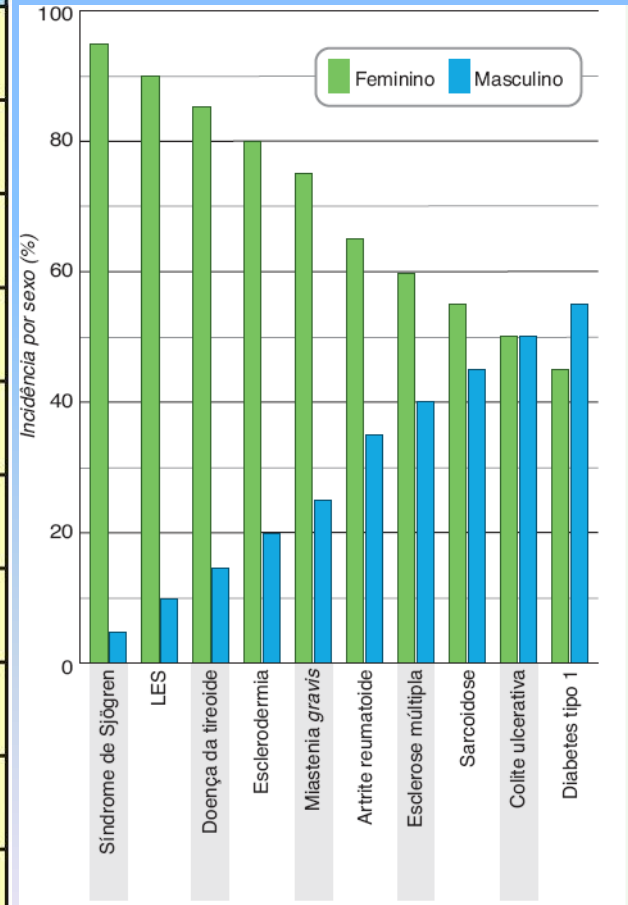
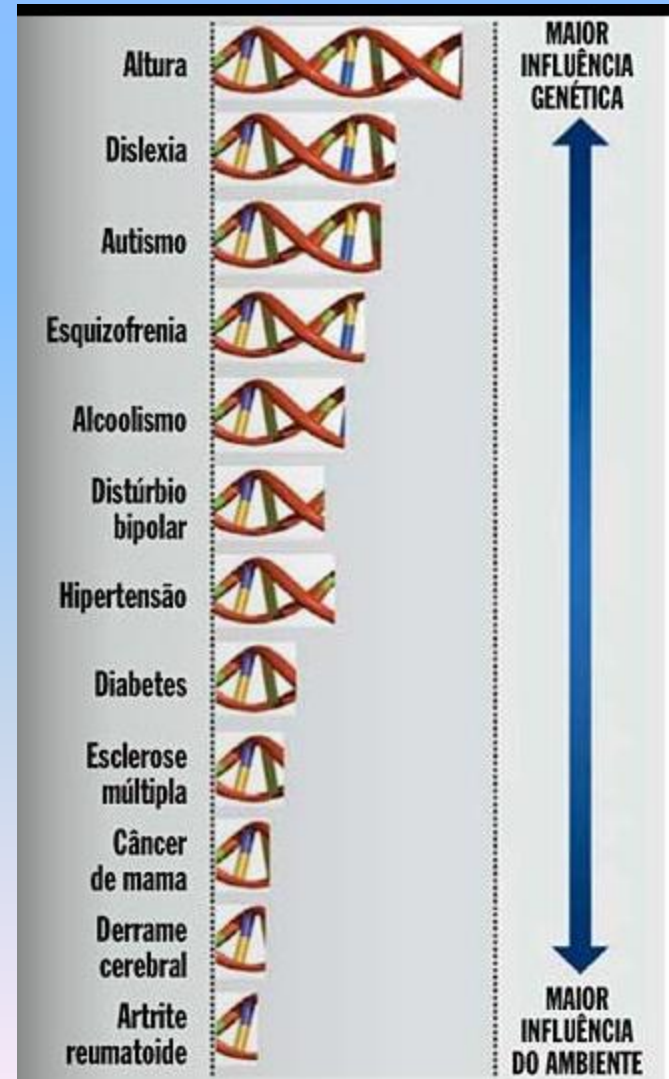
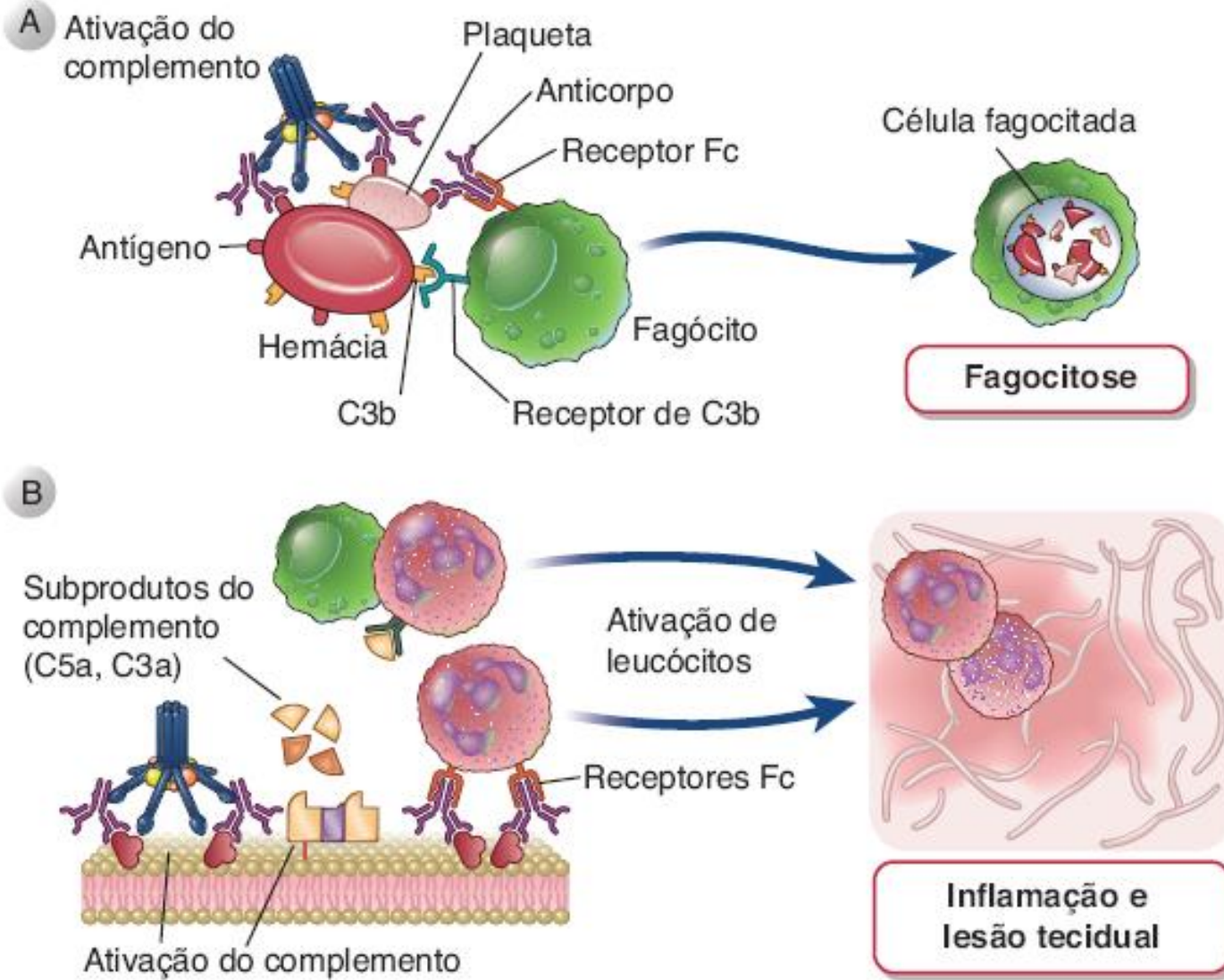


Figure 13-20 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

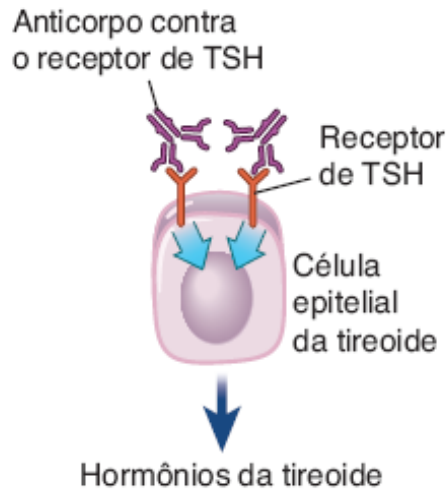
Fatores Ambientais



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

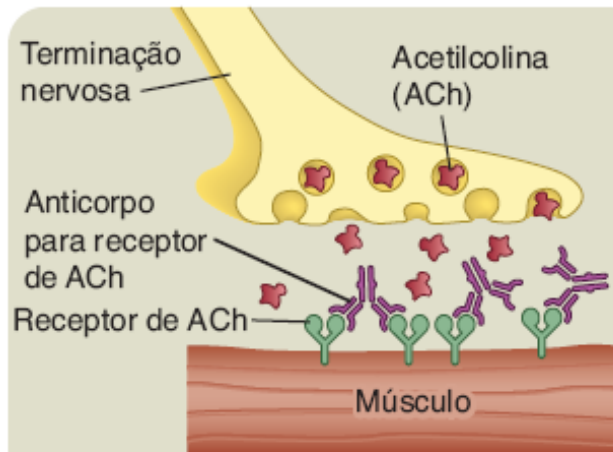


Exemplos de Doenças Autoimunes



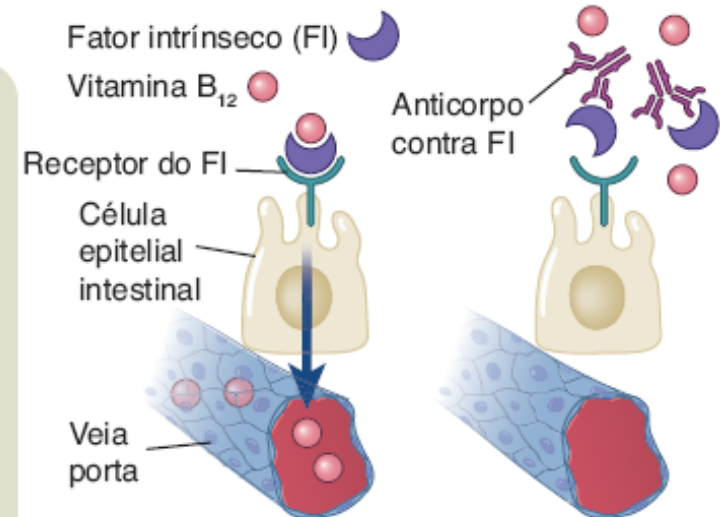
Anticorpo estimula receptor na ausência de hormônio

Doença de Graves



Anticorpo inibe ligação do neurotransmissor ao receptor

Myasthenia gravis



Anticorpo inibe ligação da vitamina B₁₂ ao FI, prevenindo a absorção de B₁₂

Anemia perniciosa

Exemplos de Doenças Autoimunes

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



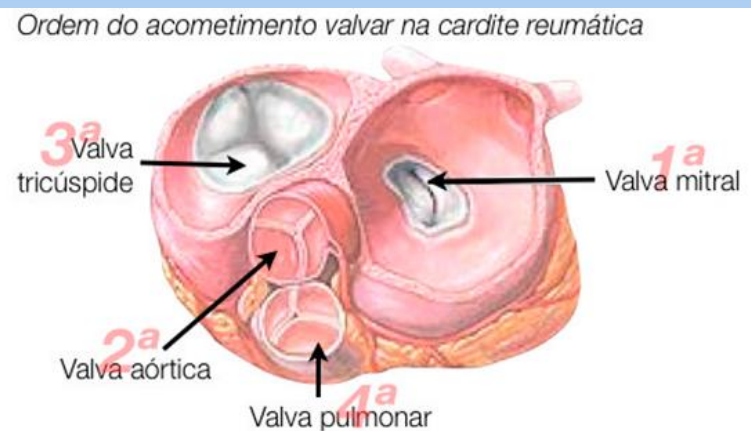
***Oftalmopatia associada à
Doença de Graves***

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



***Ptose associada à
Miastenia gravis***

Exemplos de Doenças Autoimunes



Febre Reumática



Pênfigo vulgar

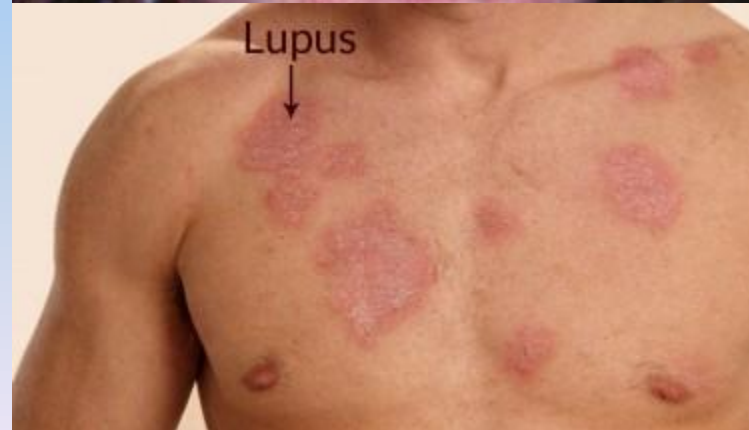
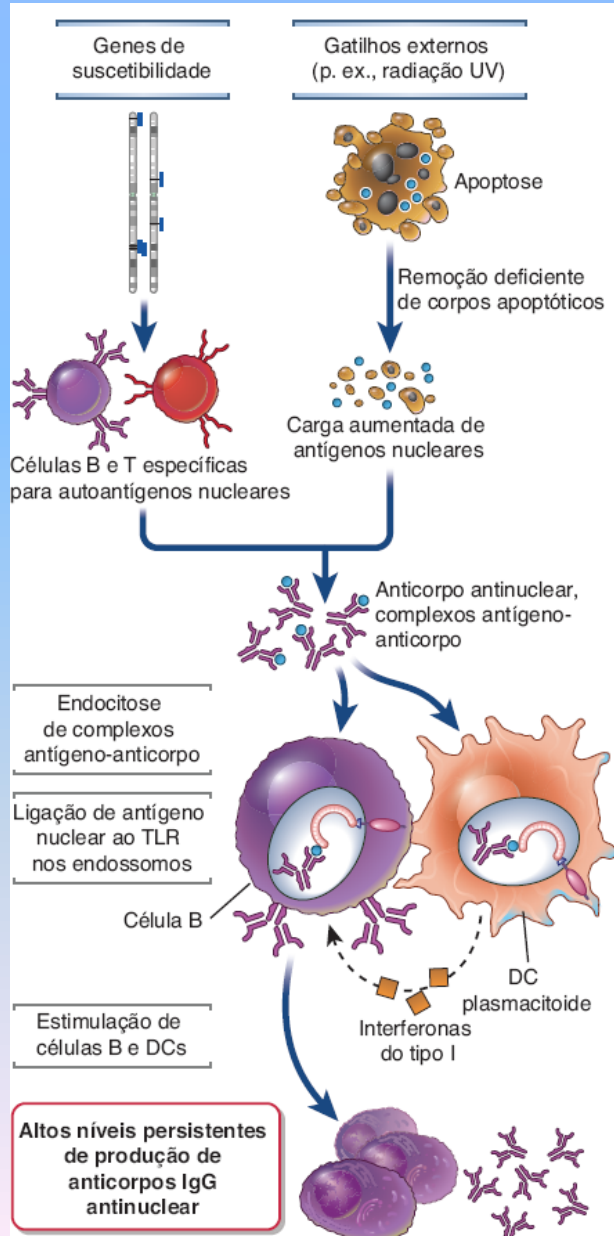
<http://slideplayer.com/slide/3451523/>

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

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

Exemplos de Doenças Autoimunes

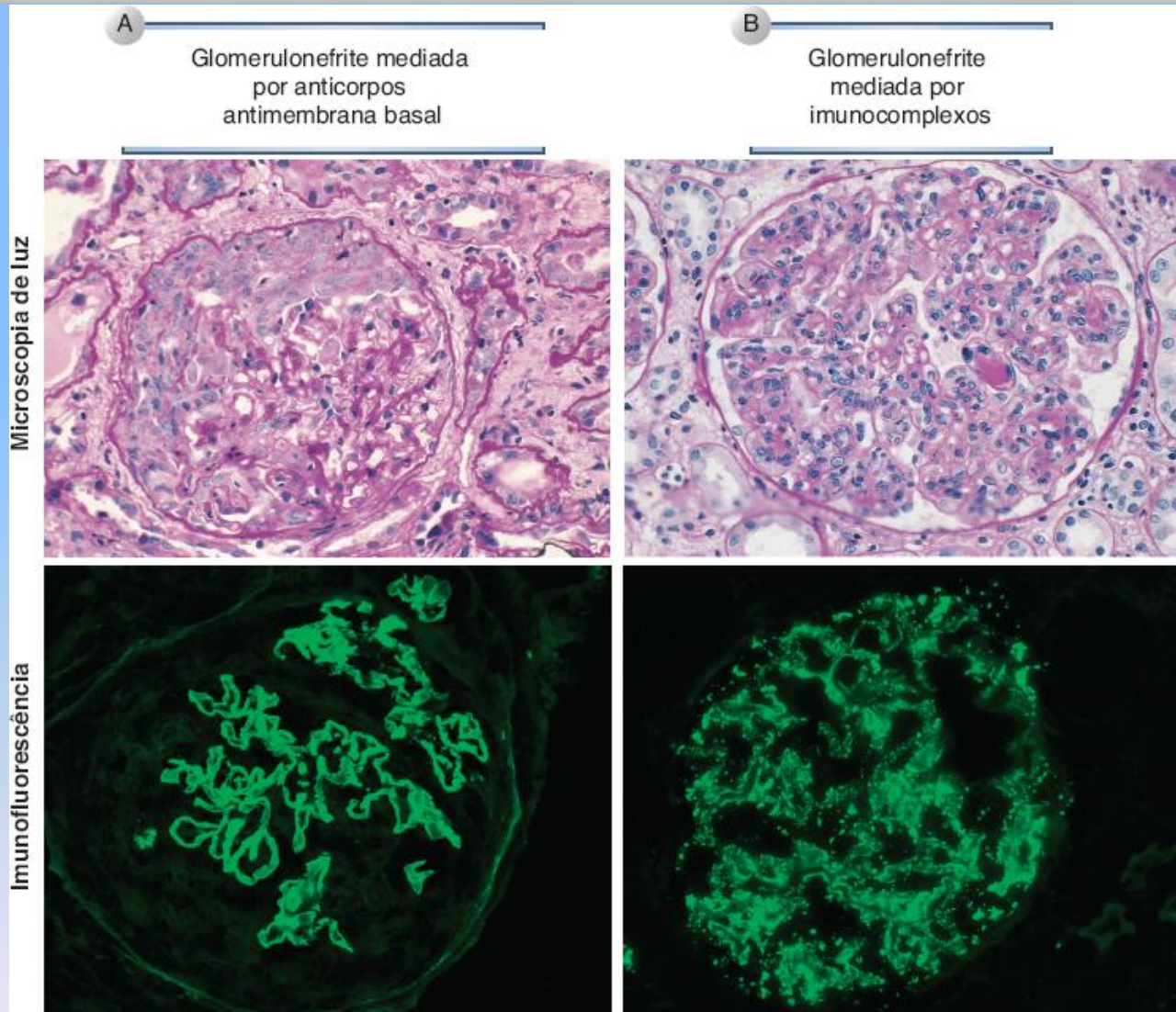
Cansaço, febre, dor nas articulações, feridas na pele e na boca, vermelhidão no rosto e dor no tórax



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

Lupus Eritematoso Sistêmico

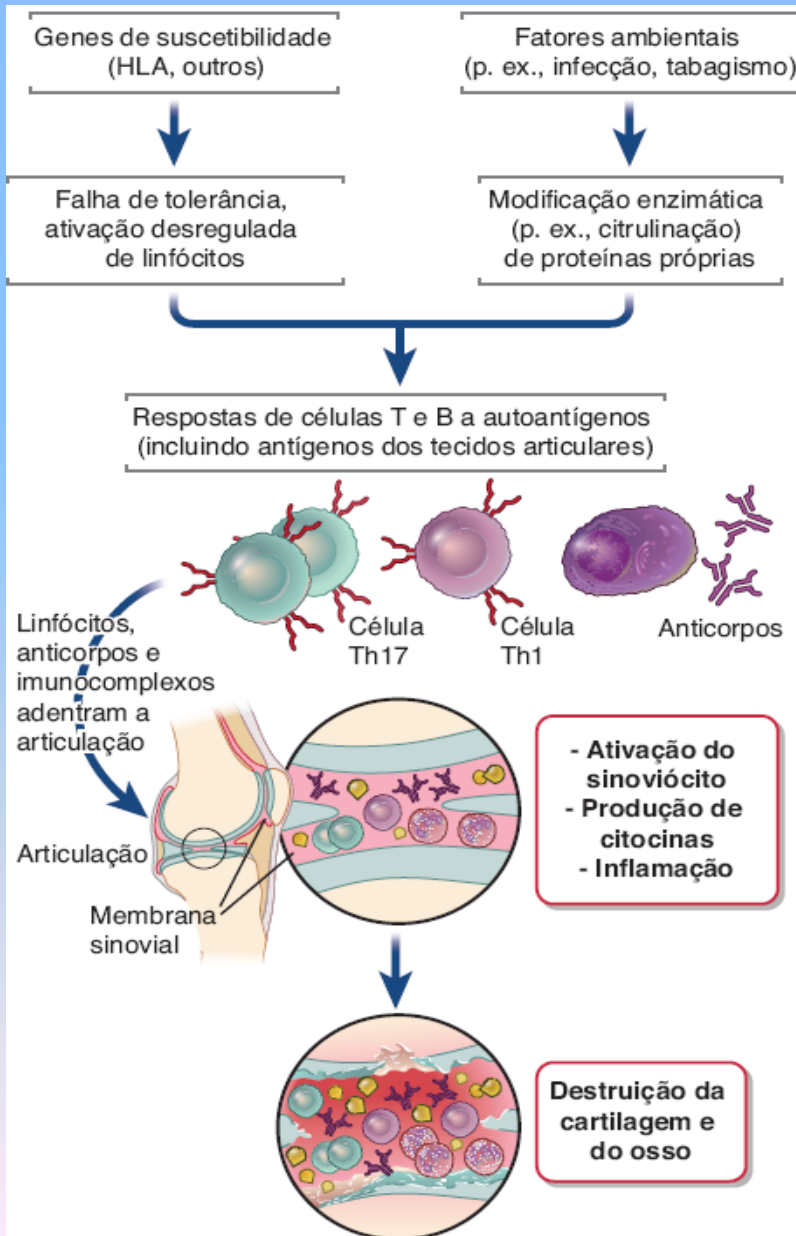
Exemplos de Doenças Autoimunes



Síndrome de Goodpasture

Lupus eritematoso sistêmico

Exemplos de Doenças Autoimunes



Artrite Reumatóide

Tratamentos

- ***Intervenções específicas: tiroxina, vitamina B12, inibidores da colinesterase***
- ***Intervenções não-específicas:***
 - ***analgésicos***
 - ***plasmaférese***
 - ***anti-inflamatórios não esteroidais***
 - ***corticóides: dexametasona***
 - ***imunossupressores: ciclosporina***
 - ***imunobiológicos: anti-TNF, anti-IL-6, anti-IL1***
 - ***transplante***