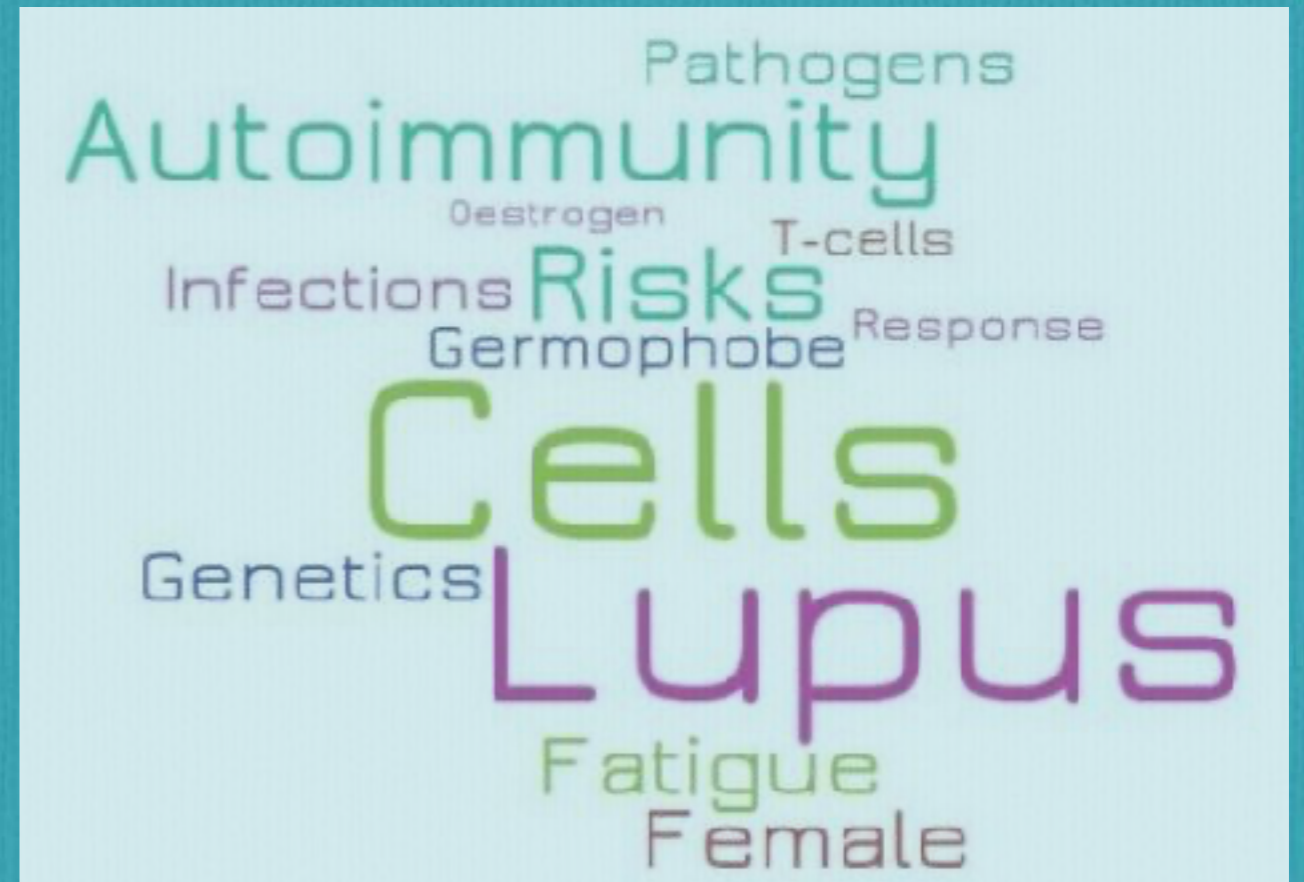


Curso de Farmacia

Disciplina 0420136 – Integrado de Microbiologia, Imunologia e Parasitologia (MIP)

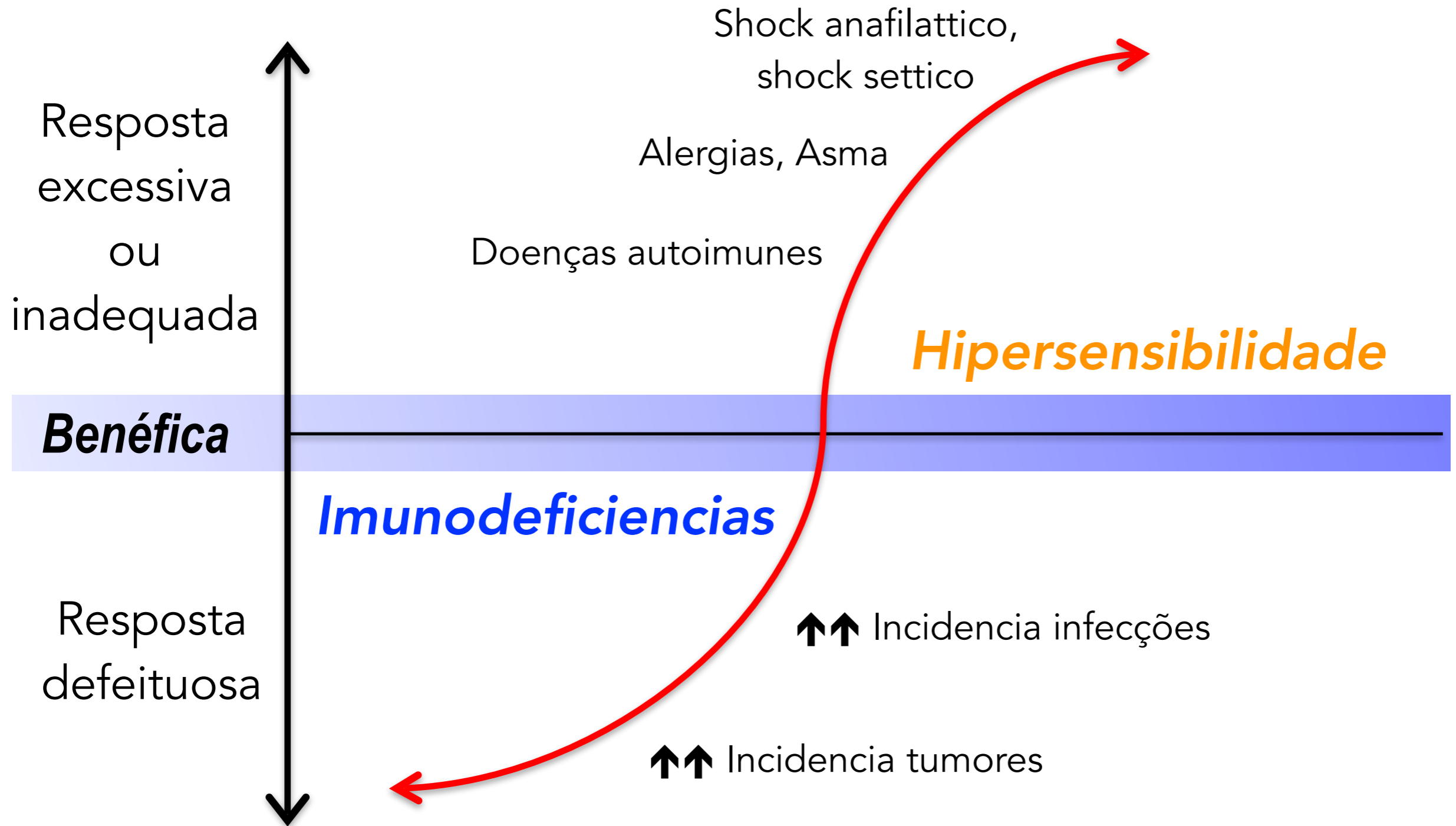
Tolerância & Autoimunidade



Profa. Dra. Alessandra Pontillo

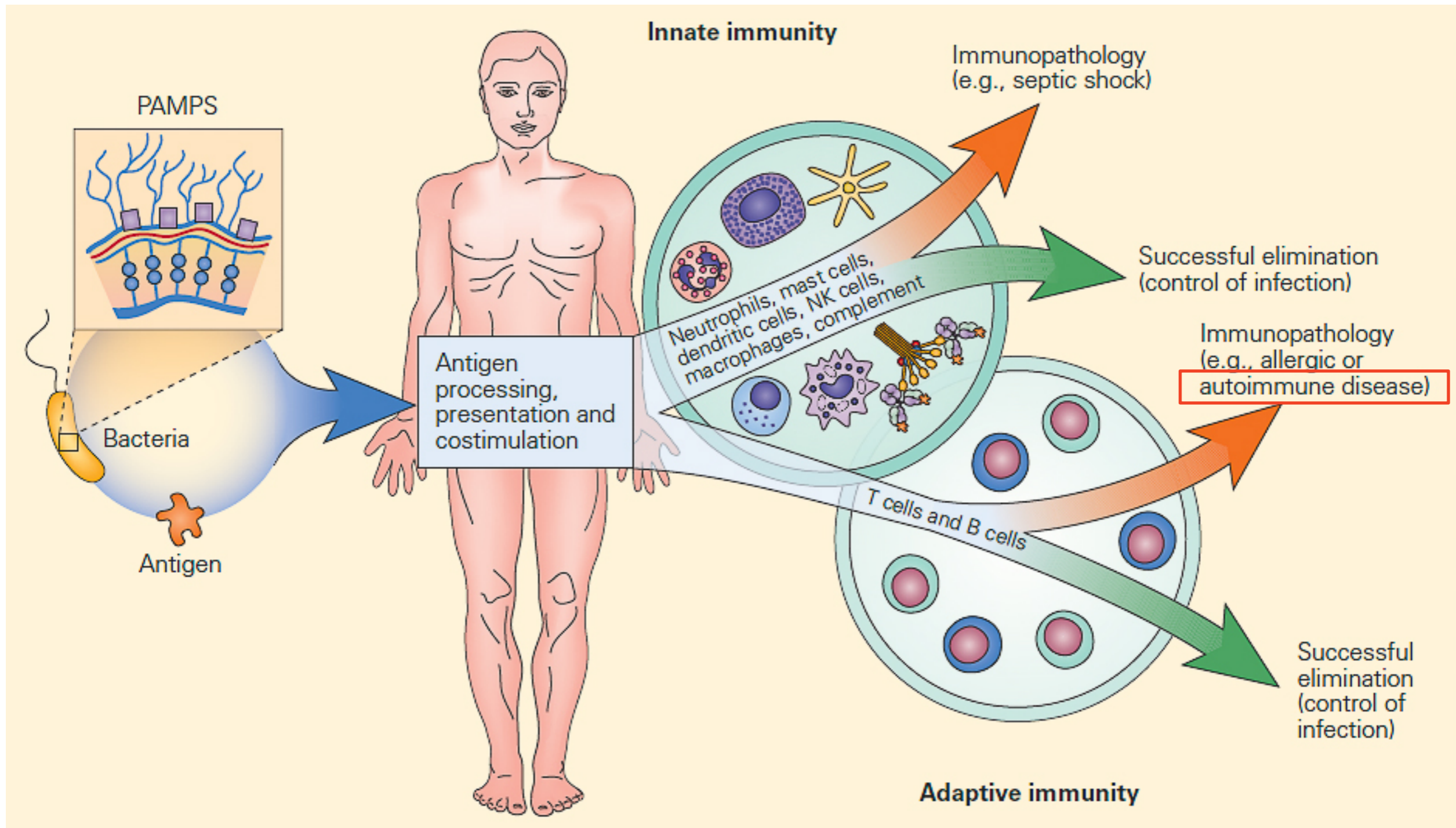
Lab. Imunogenetica/Dep. Imunologia/ICB/USP

Resposta imune & Doenças



Resposta imune & Doenças

Resposta errada/excessiva & dano do hospedeiro



Doenças auto-imunes

Lupus eritematoso sistêmico



Linfocitos auto-reativos



Artrite Reumatoide



Diabete tipo 1

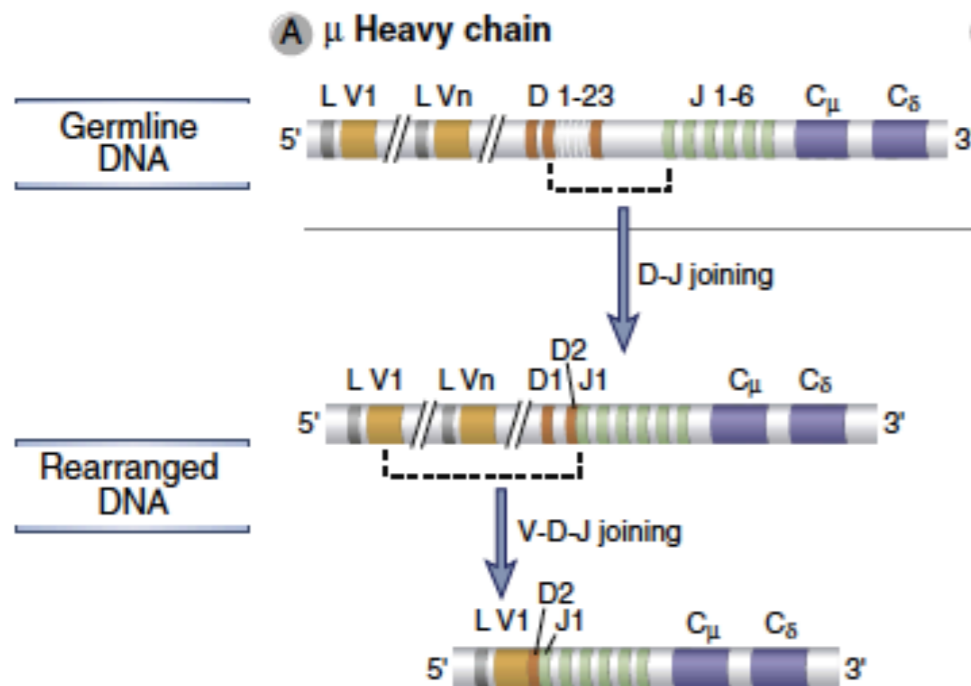


Especificidade de BCR/TCR

Como receptores com uma infinitude de especificidades são codificados por um n finito de genes?

Recombinação somática do DNA de linfocitos T e B

A recombinação somática é combinatoria (10^8), aleatória e clone-específica



E' possível que a recombinação somática gere receptores que reconhecem Ag próprios?

Tolerancia ao proprio

BCR/TCR podem reconhecer Ag próprios
the Dark Side of Somatic Recombination



Doenças auto-imunes

Linfocitos auto-reativos
(reconhecem auto-Ag)

Tolerância ao próprio

🤔 A maioria dos indivíduos **NÃO** tem linfócitos auto-reativos



👉 Existem mecanismos para eliminar linfócitos auto-reativos

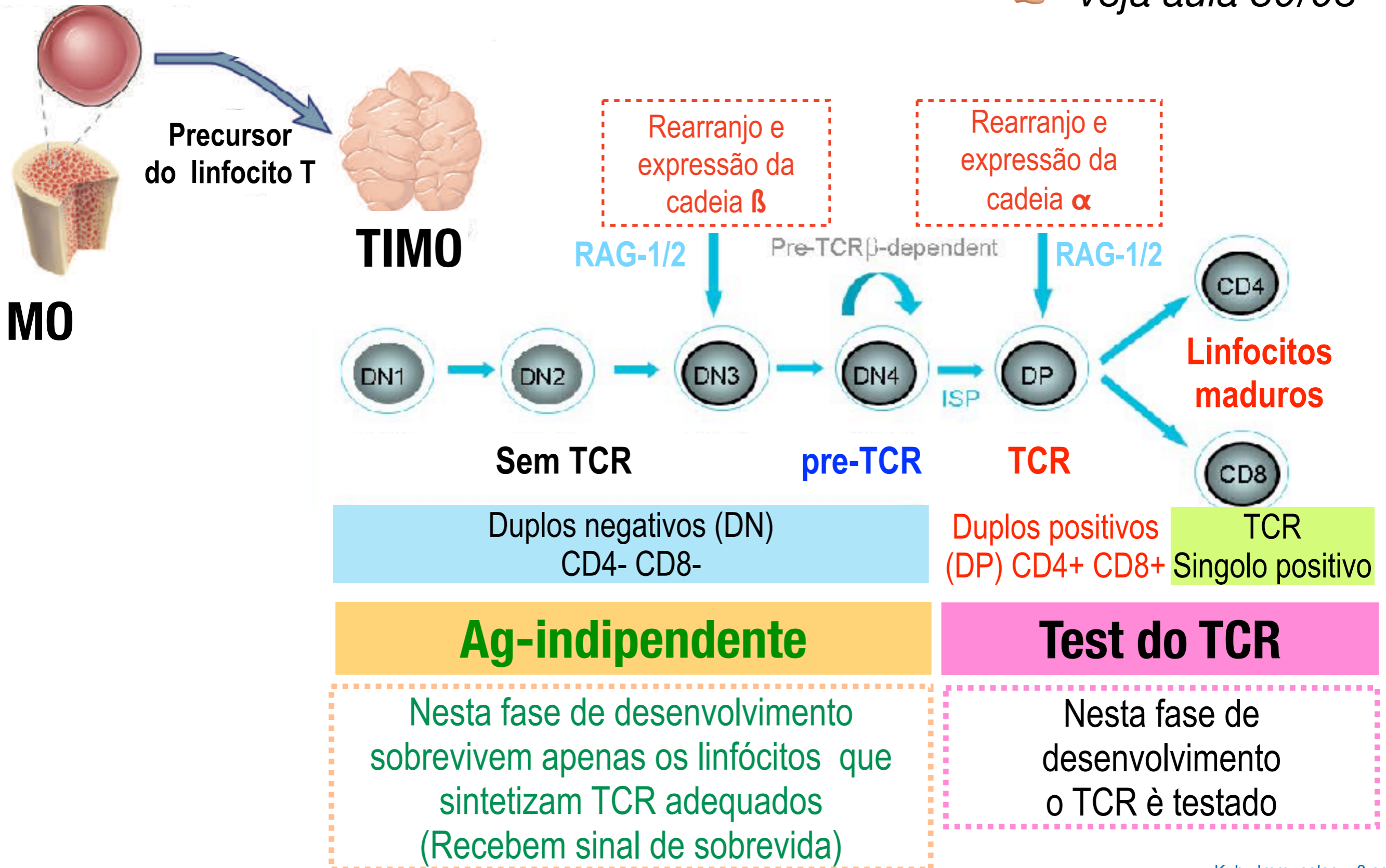
Os linfócitos auto-reativos reconhecem Ag-próprios

Os linfócitos devem ser "testados" após a síntese do TCR/BCR

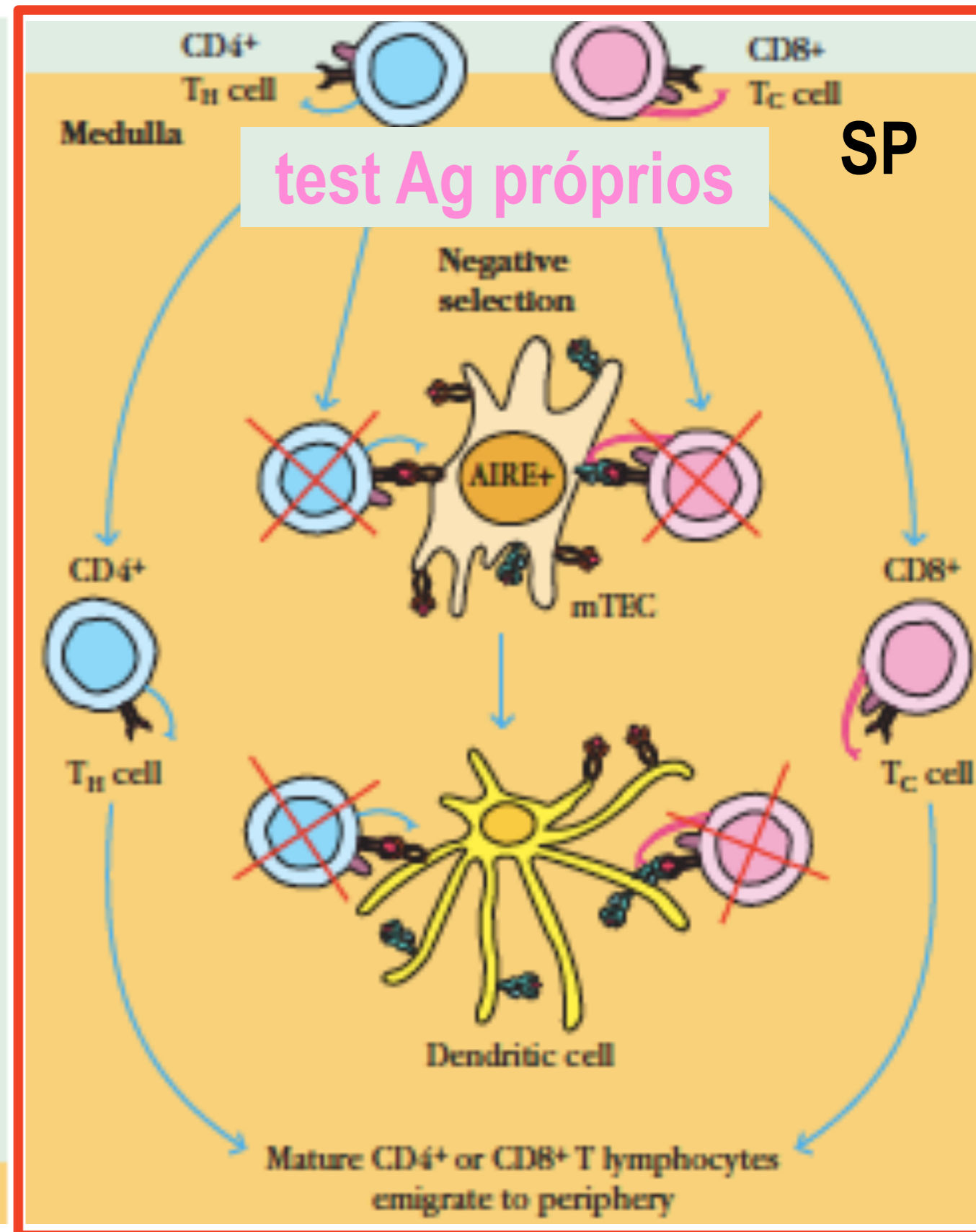
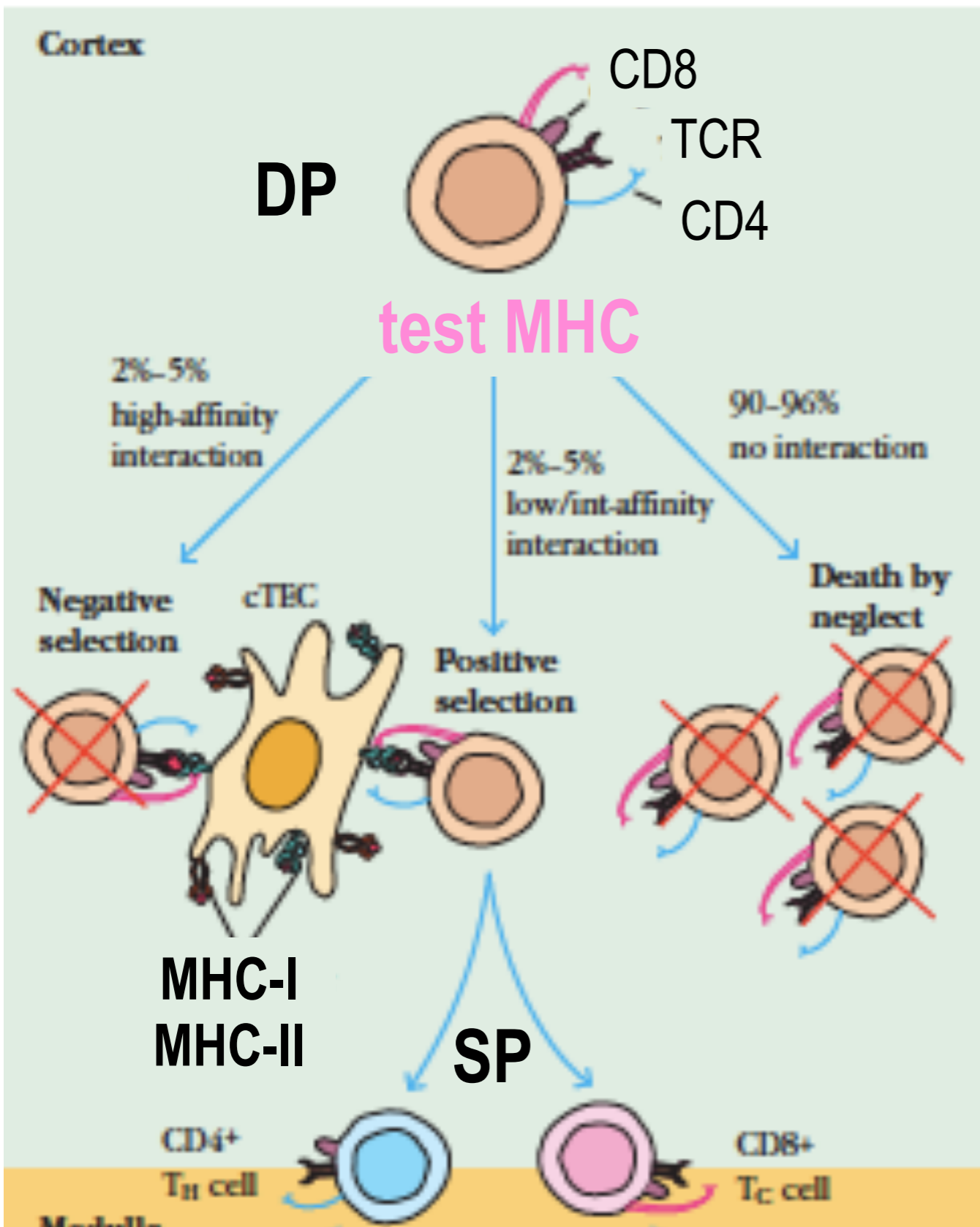
A tolerância ao próprio é Ag-específica

Desenvolvimento dos linfócitos T

👉 veja aula 30/08



Desenvolvimento dos linfócitos T



Desenvolvimento dos linfocitos T



Como todos os Ag próprios são apresentados no timo??

As mTEC expressam o fator de transcrição **AIRE**

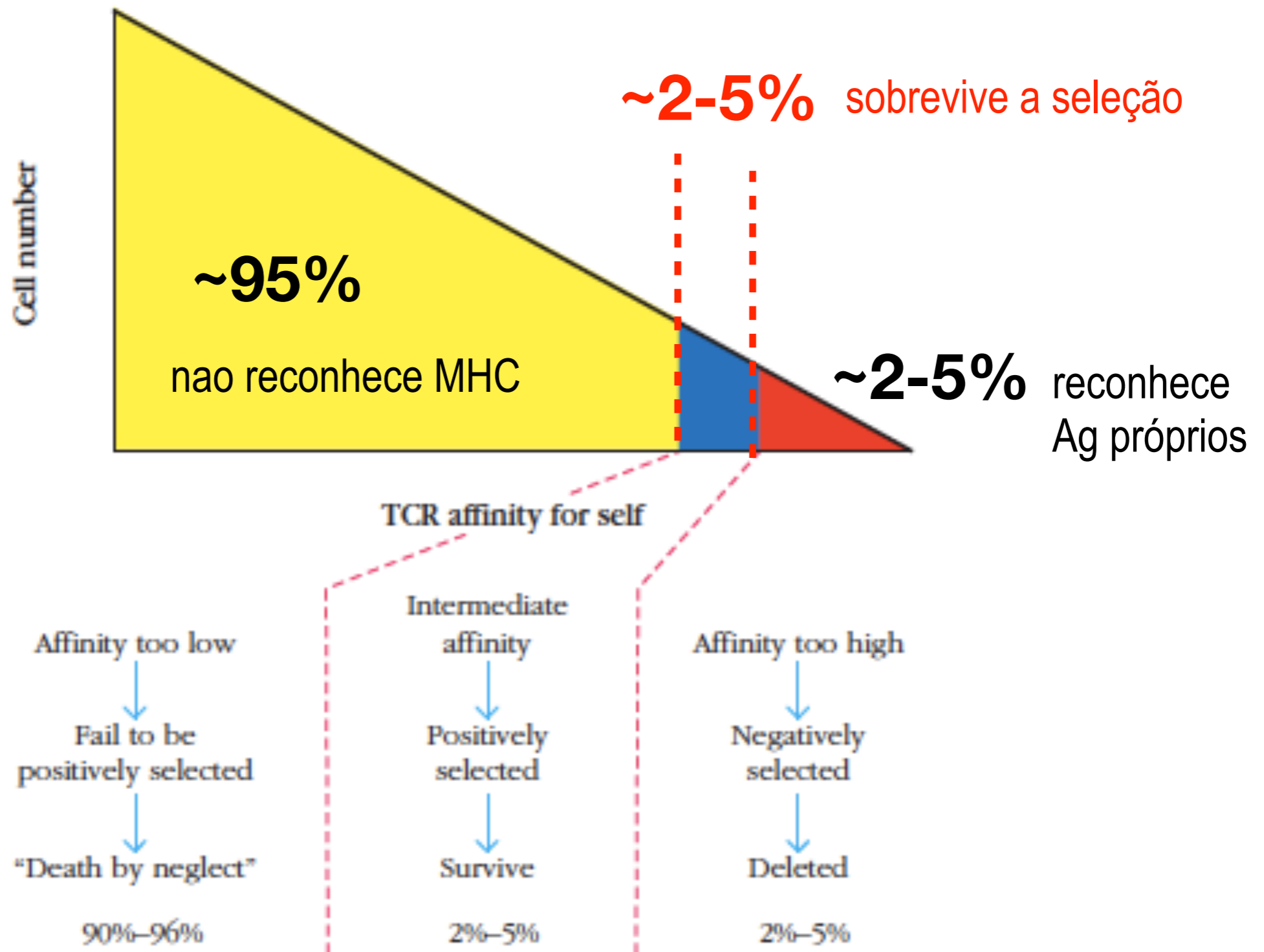
AIRE induz a expressão de (quase) todas as proteínas

Deficiência de **AIRE** leva a APECED (muita autoimunidade!)

Desenvolvimento dos linfocitos T

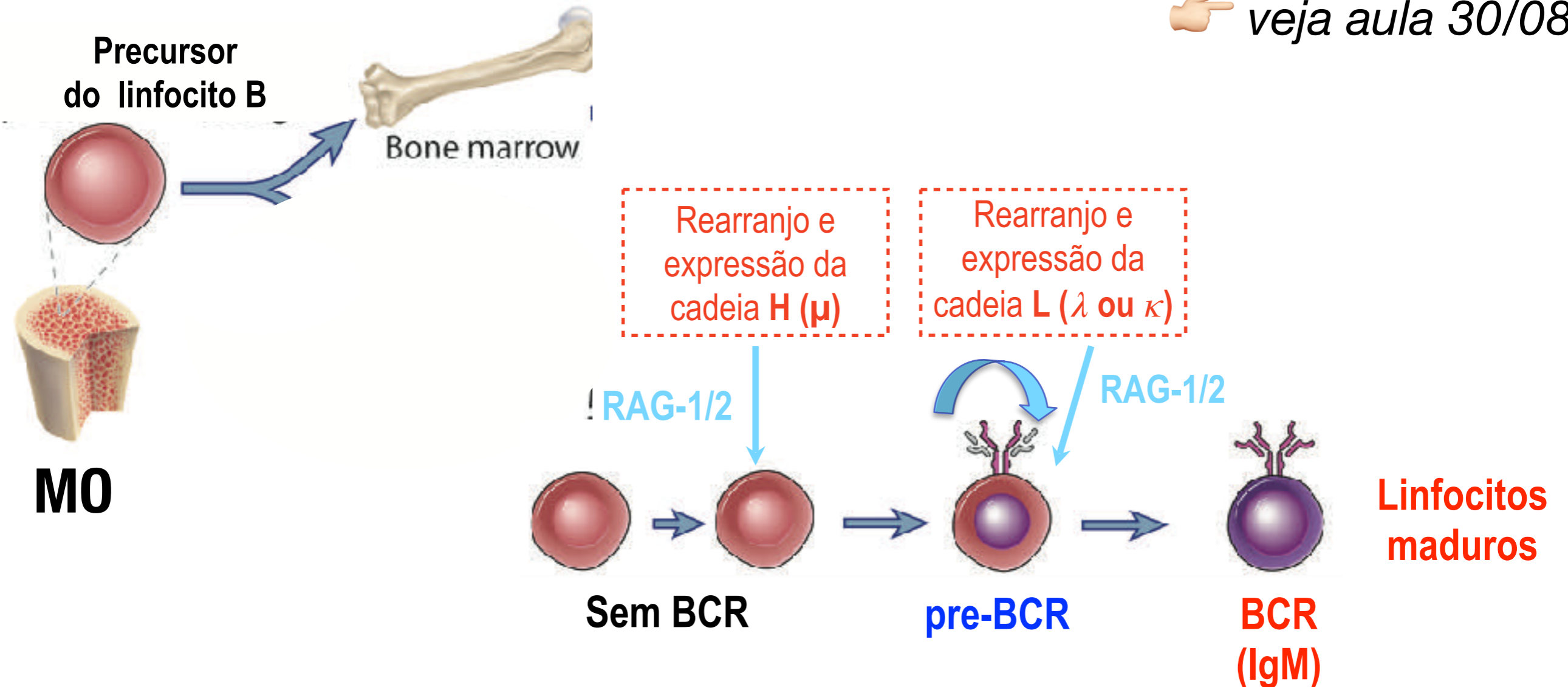


Quantos linfocitos saem do timo?



Desenvolvimento dos linfocitos B

👉 veja aula 30/08



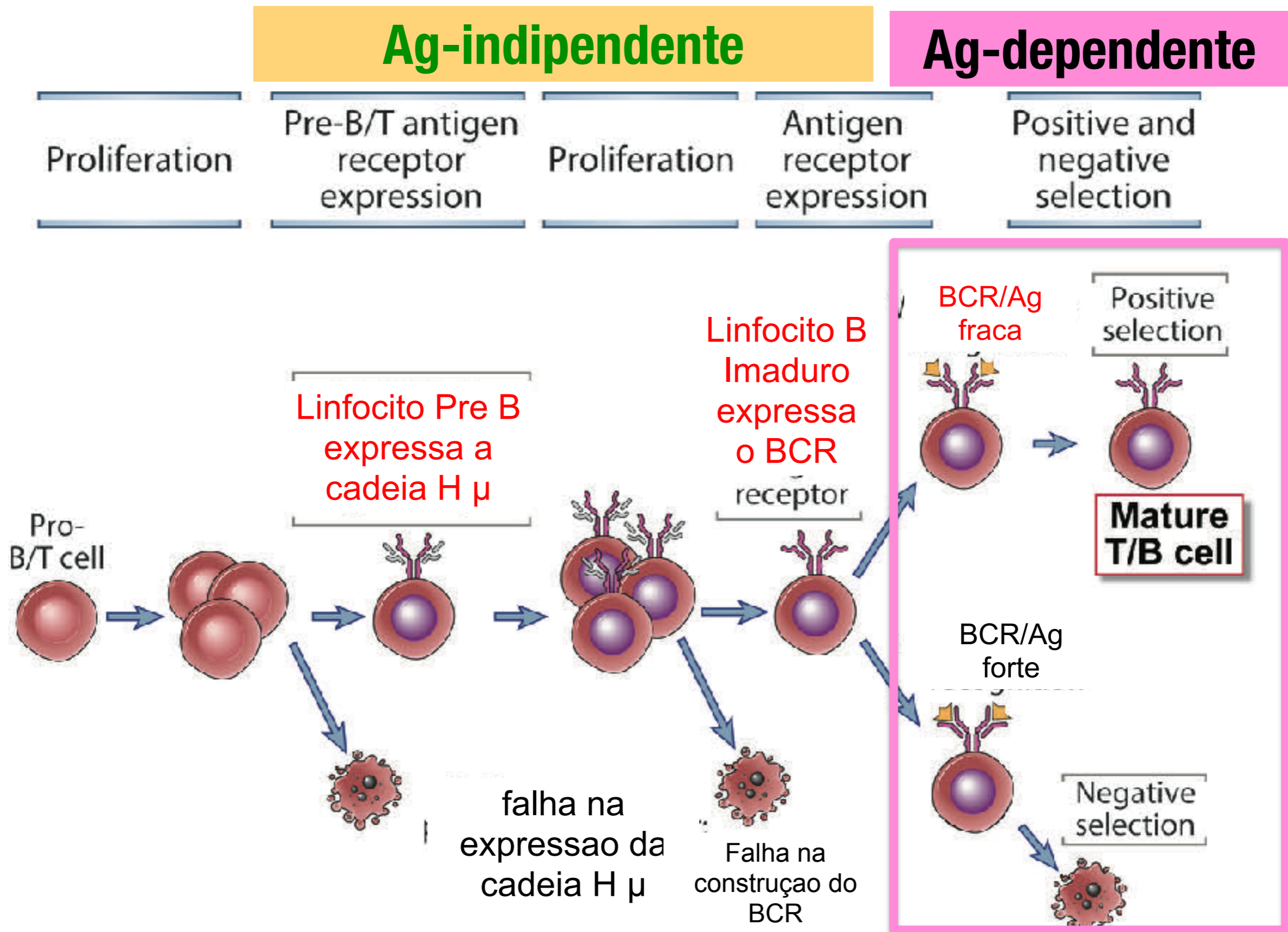
Ag-indipendente

Nesta fase de desenvolvimento sobrevivem apenas os linfócitos que sintetizam BCR adequados (Recebem sinal de sobrevivência)

Test do BCR

Nesta fase de desenvolvimento o BCR é testado

Desenvolvimento dos linfocitos B



Tolerancia ao próprio

Os mecanismos de tolerância eliminam ou inativam linfócitos que expressam receptores de alta afinidade para auto-antígenos

A auto-tolerância pode ser induzida em linfócitos imaturos auto-reativos nos órgãos linfóides geradores (tolerância central) ou em linfócitos maduros nos sítios periféricos (tolerância periférica)



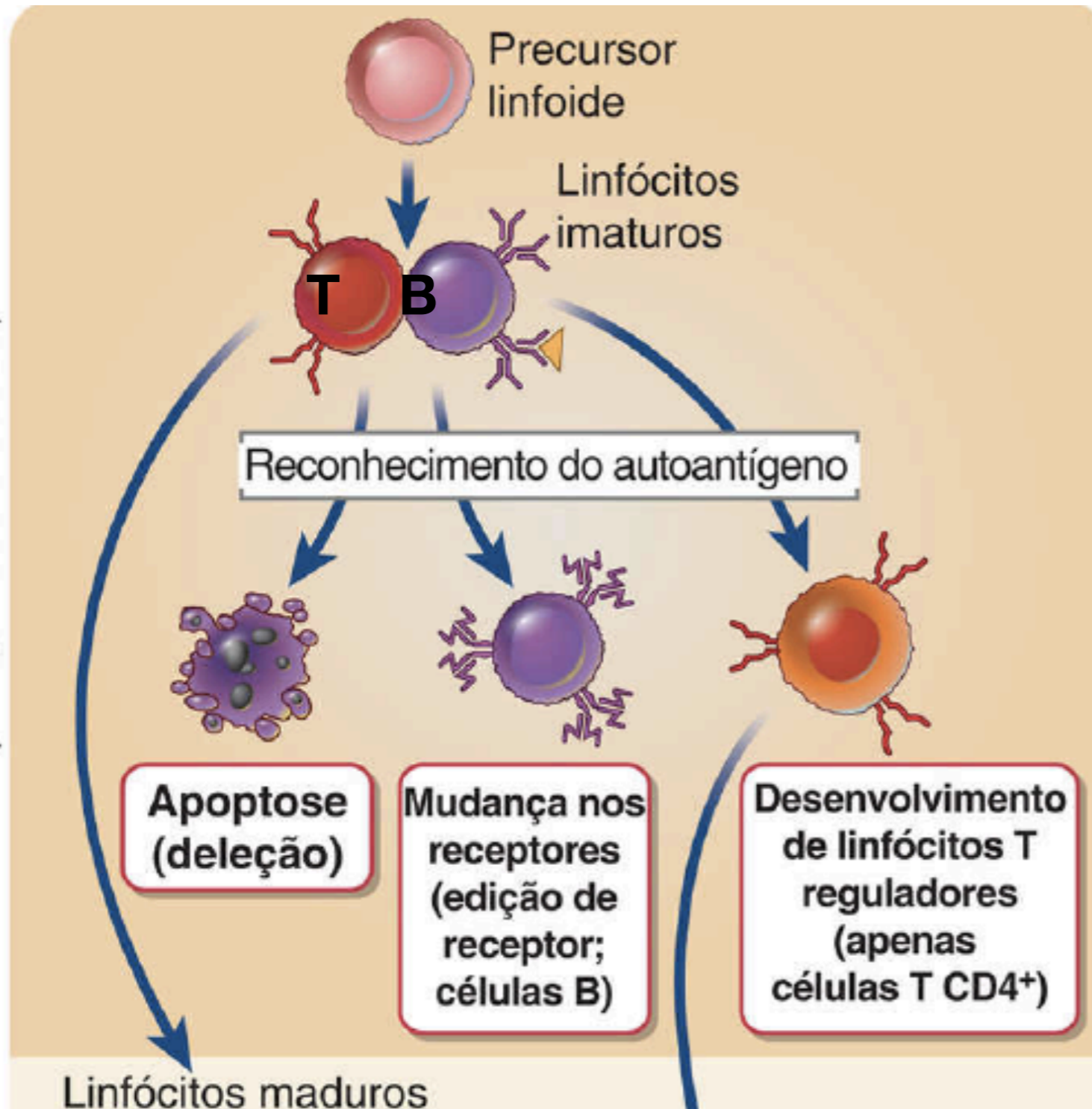
TOLERANCIA CENTRAL
(M.O., timo)

+

PERIFERICA
(tecidos periféricos)

Tolerância central

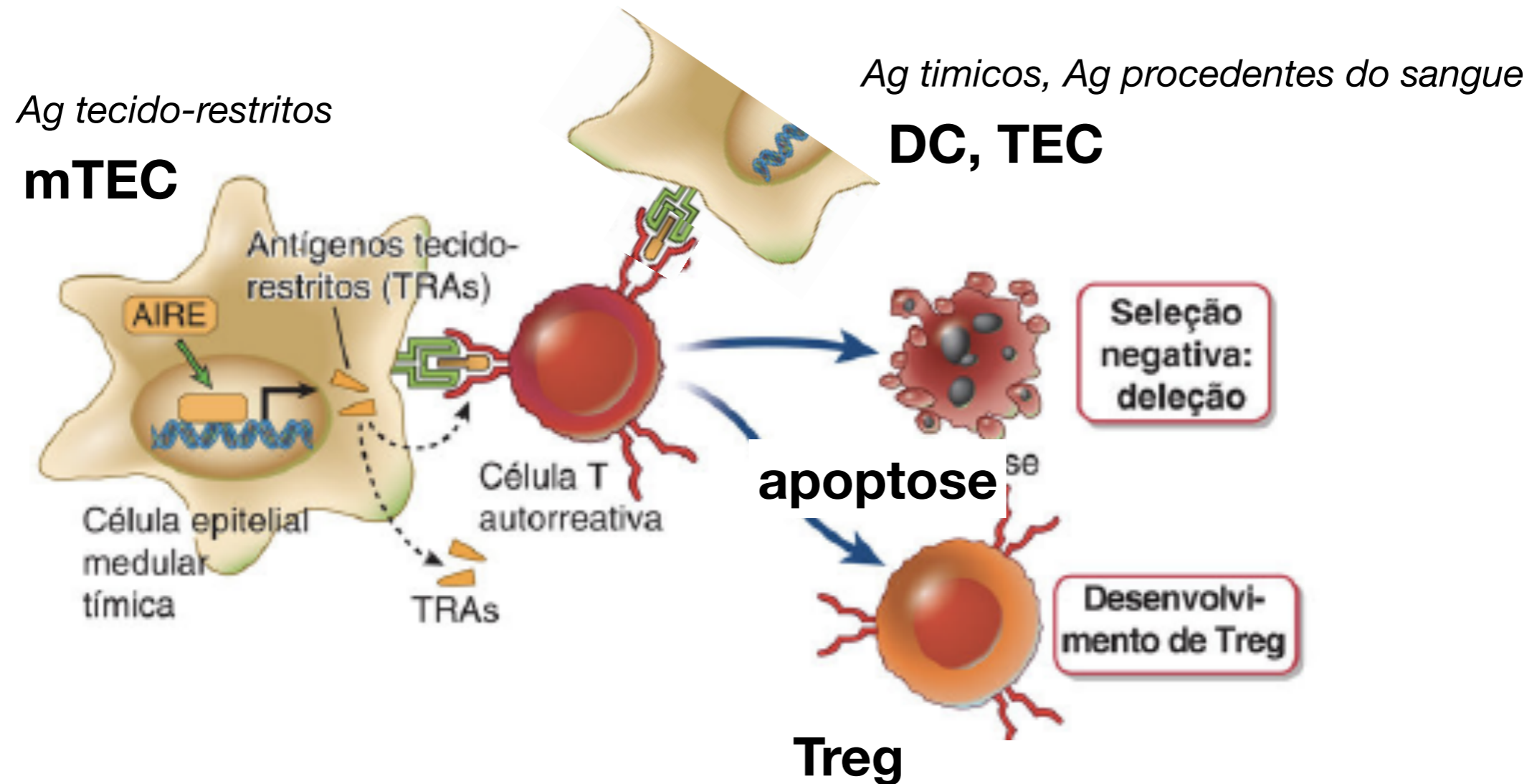
Tolerância central:
Órgãos linfoides geradores
(timo, medula óssea)



auto-Ag são presentes em M.O. e timo (expressão local) ou transportados pelo sangue (ubíquos) ou expressos de forma específica pelas células epiteliais da medula tímica /mTEC (não ubíquos)

Tolerancia Central do T

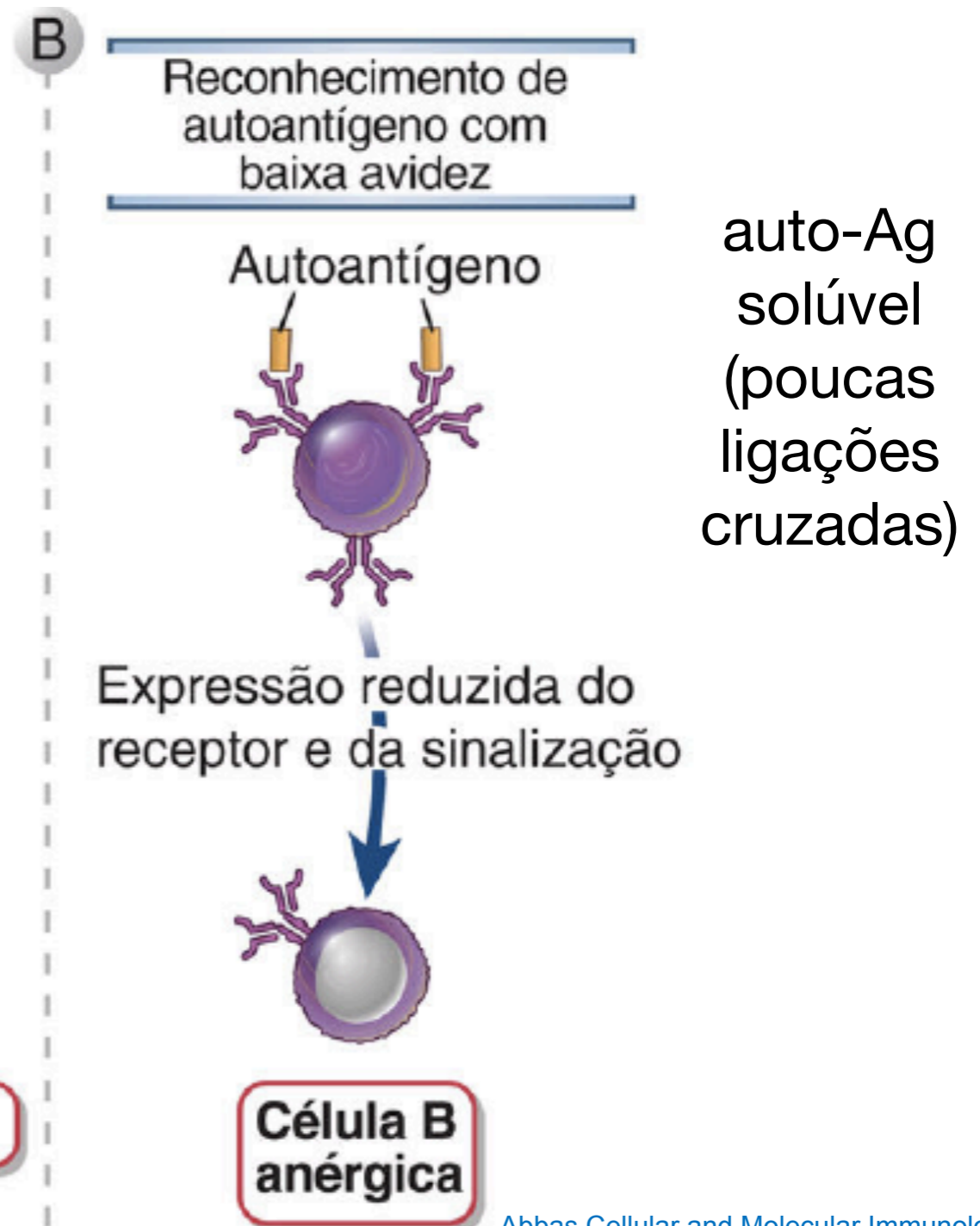
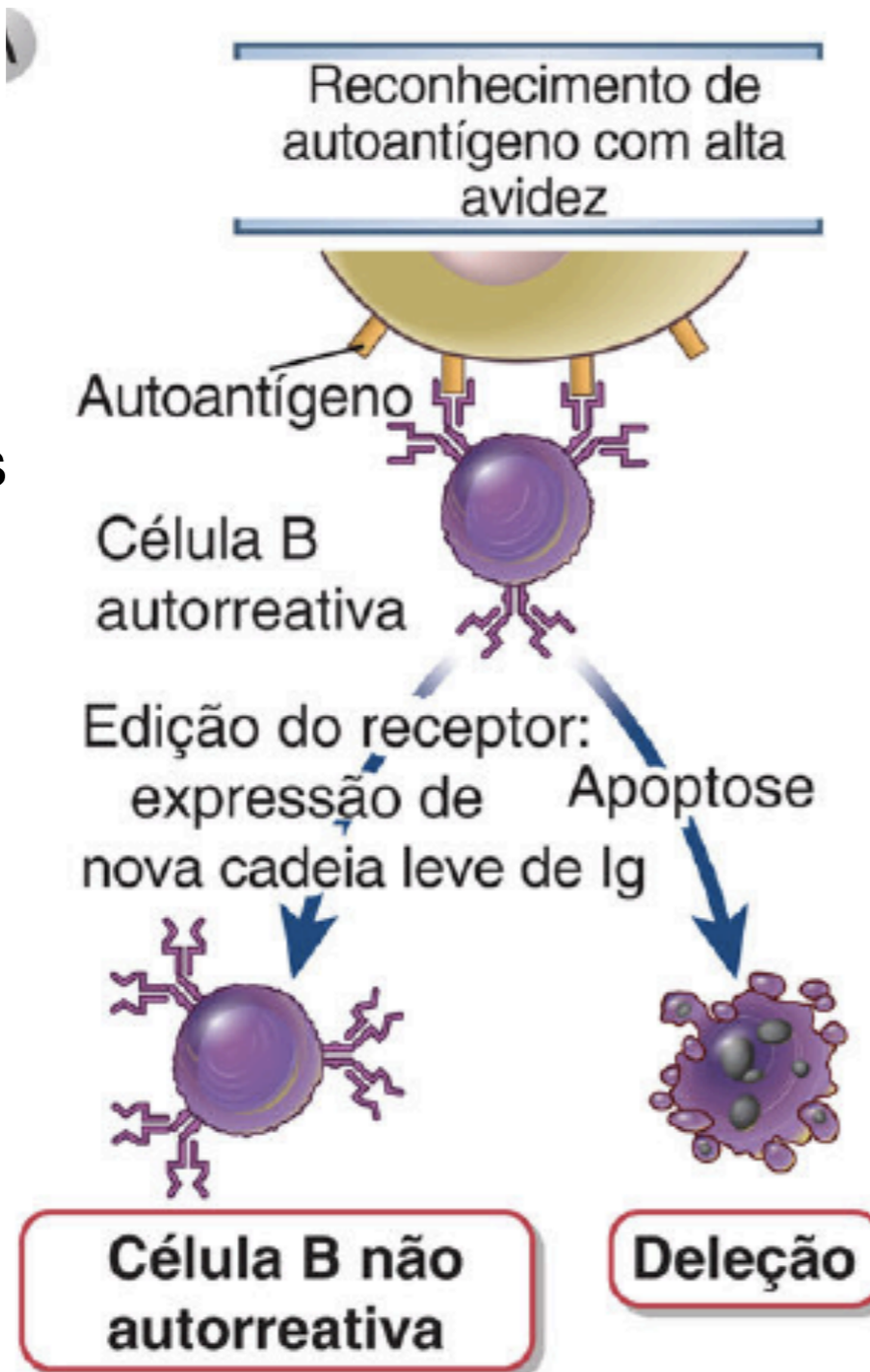
tão presentes no timo?
reconhecem esses Ag são deletadas?



Tolerancia Central do B

dependentes (polissacarídeos e lipídeos) e T
dependentes em alta concentração na M.O.
que reconhecem auto-Ag na M.O.?

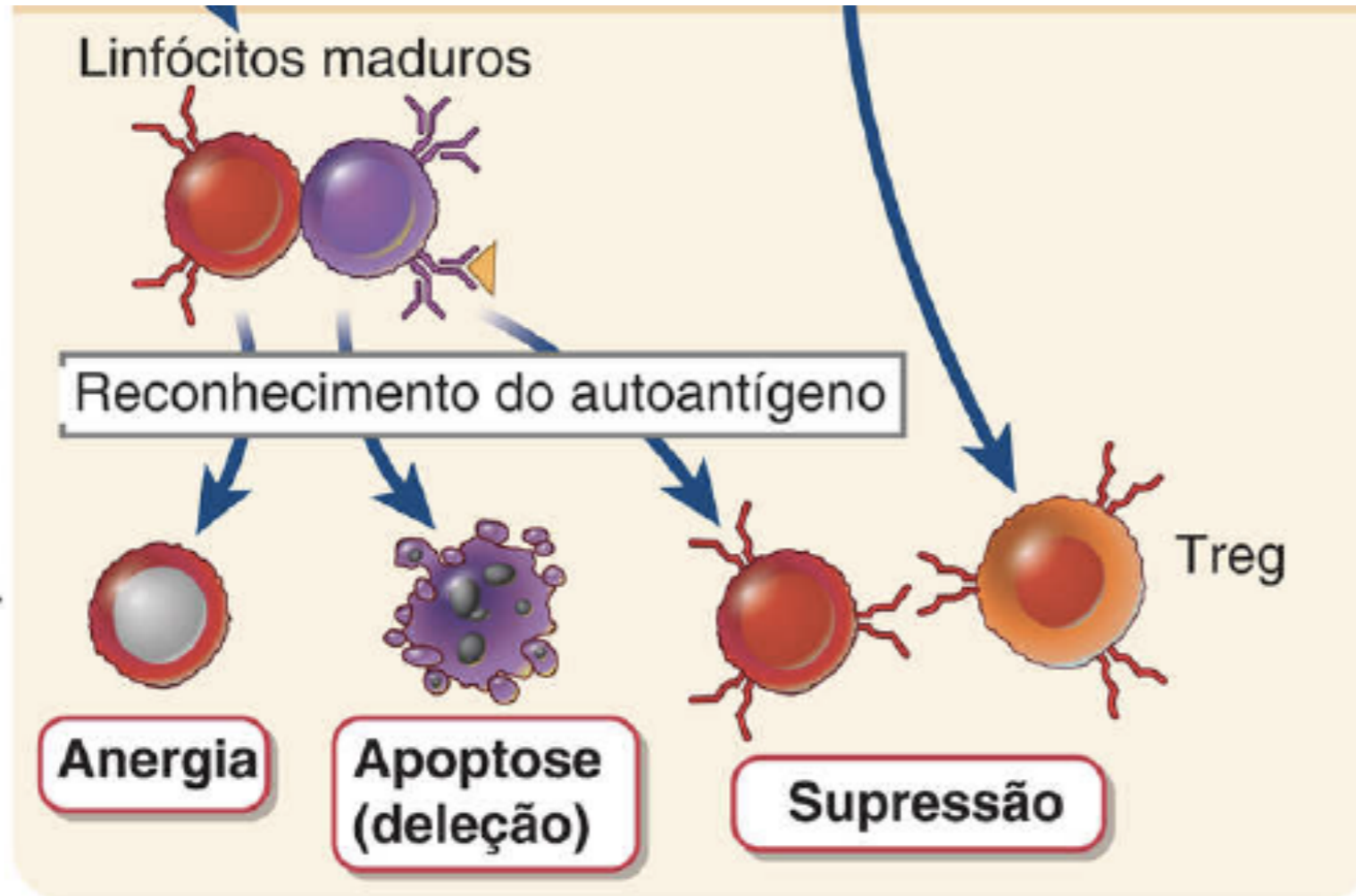
auto-Ag
multi-valente
(muitas ligações
cruzadas)



Tolerância periférica

Tolerância periférica:

Tecidos periféricos

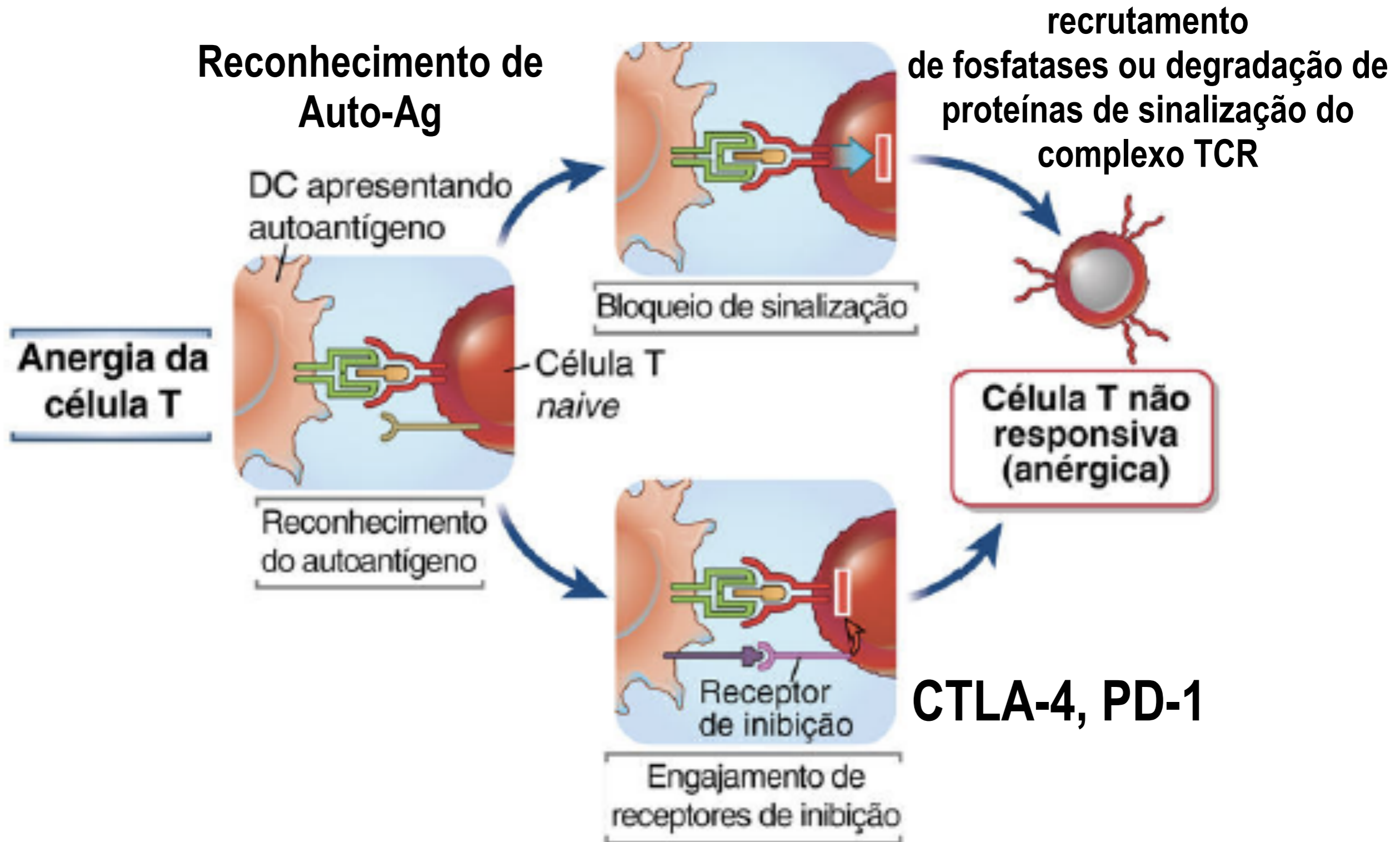


Não responsividade funcional

Bloqueio na ativação

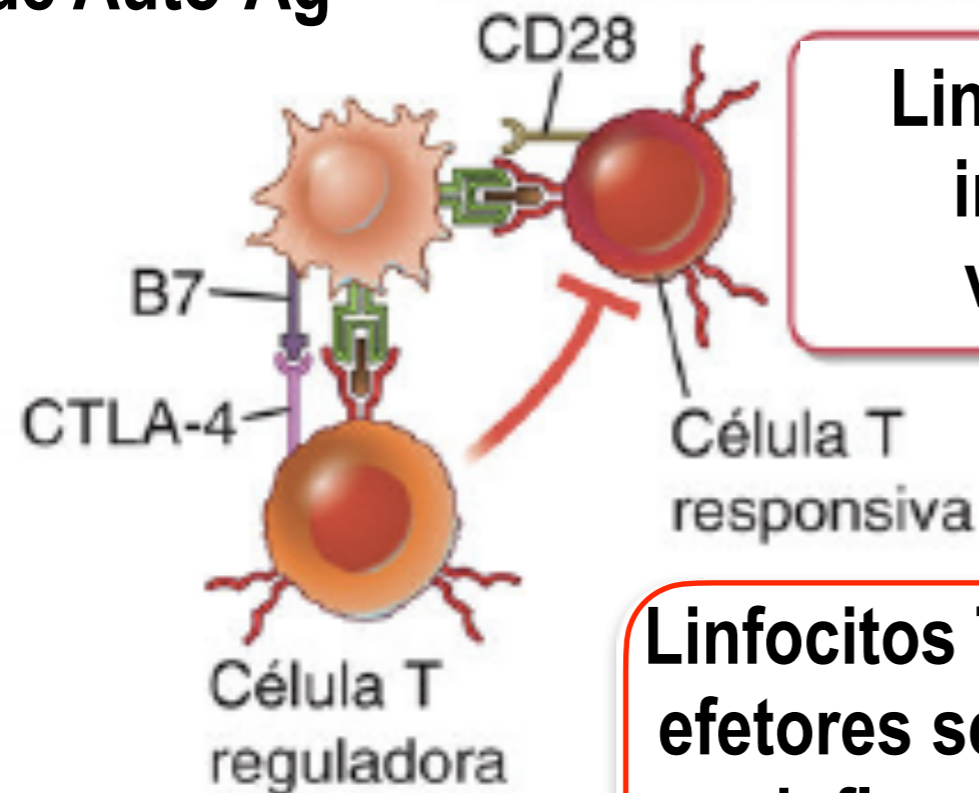
Alguns linfócitos auto-reativos podem amadurecer e entrar nos tecidos periféricos, se reconhecem auto-Ag se tornam incapazes de serem ativados ou morrem por apoptose

Anergia do linfocito T



Supressão do Linfocito T

Reconhecimento de Auto-Ag



Linfocitos T reg inibem APC via CTLA-4

Linfocitos T reg inibem Linfócitos T efetores secretando citocinas anti-inflamatorias (IL-10, TGF β), competindo pela IL-2 (CD25)

Tolerogenicidade de Ag proteicos

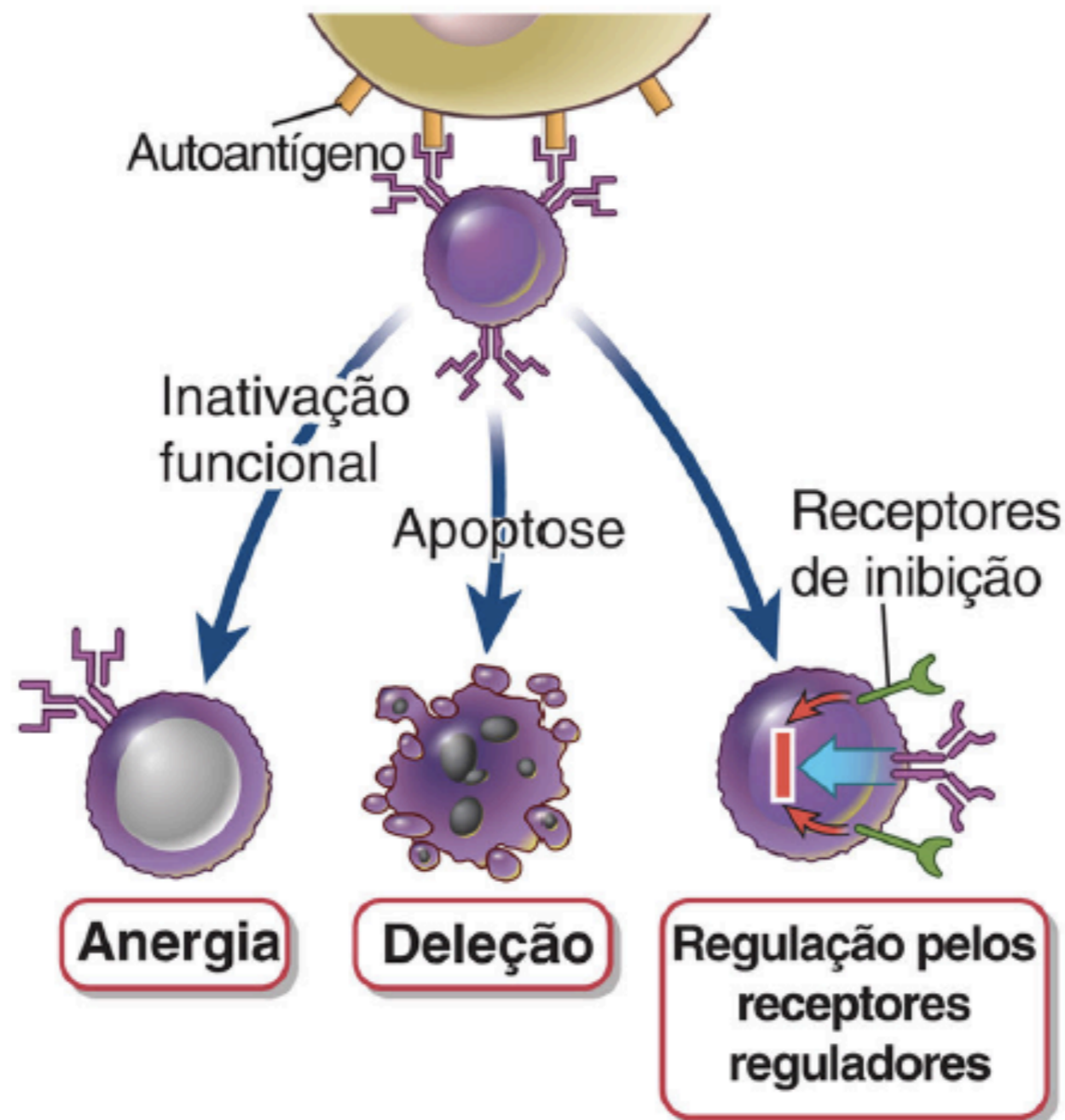
Em tecidos periféricos, os auto-Ag interagem com os TCR de linfócitos específicos por períodos prolongados, sem inflamação ou resposta inata

Fatores que Determinam a Imunogenicidade e Tolerogenicidade de Antígenos Proteicos

	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 centrais
Presença de adjuvantes	Antígenos com adjuvantes: estimulam células T auxiliares	Antígenos sem adjuvantes: ausência de coestimulação
Propriedades de APCs	Células dendríticas maduras: altos níveis de coestimuladores	Células dendríticas imaturas (em repouso): baixos níveis de coestimuladores e citocinas

Tolerancia periférica dos B

Em tecidos periféricos, os auto-Ag podem interagir com os BCR de linfócitos específicos mas sem ativação dos Th, não ativam os B



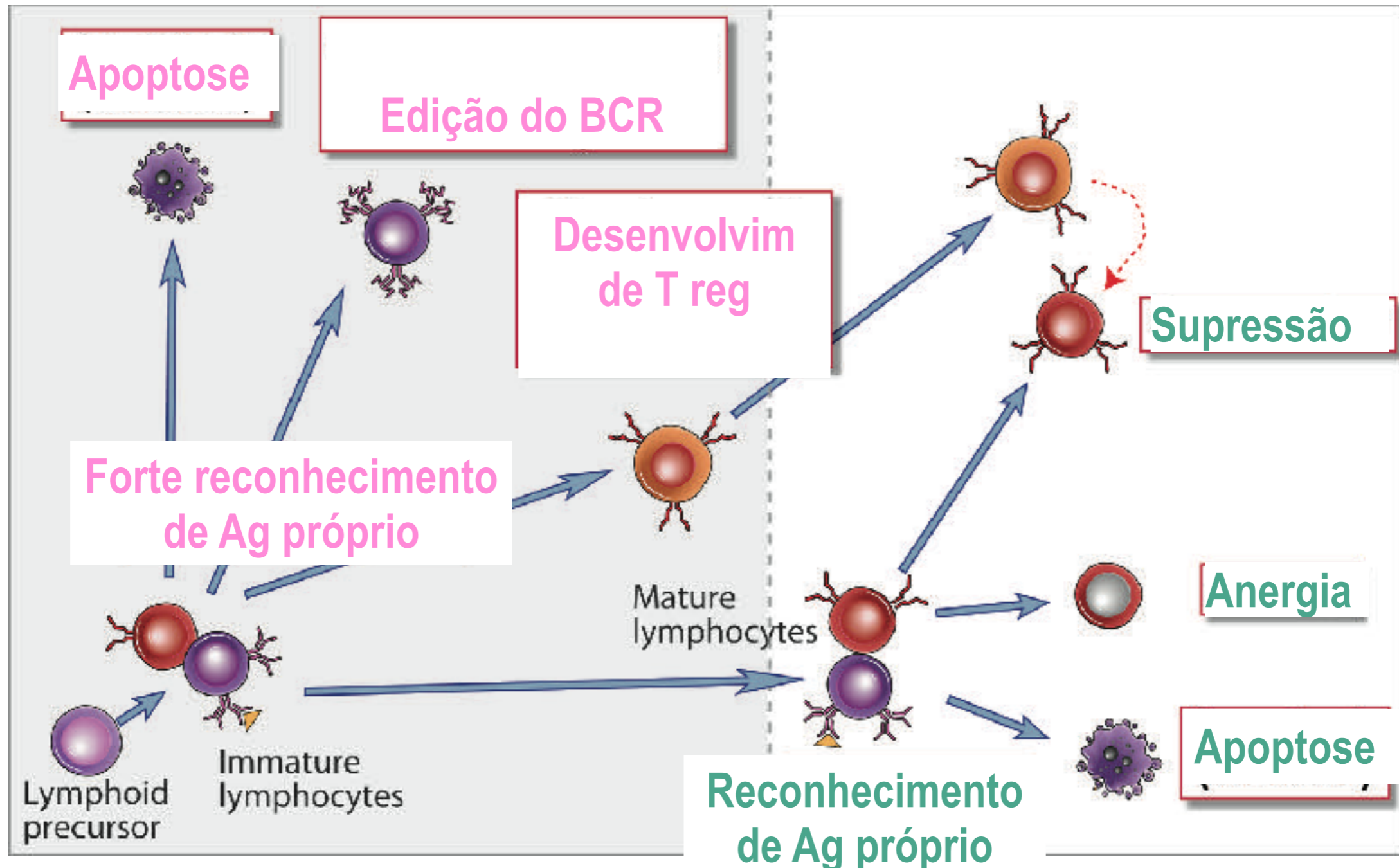
Auto-Ag liga apenas o BCR
sem co-receptores
sem PRRs
sem co-estimulação do T CD4
Expressão rec como CD22,
FcγRIIB (ITIM)

Tolerancia ao próprio

TOLERANCIA CENTRAL
(M.O., timo)

+

PERIFERICA
(tecidos periféricos)



Linfócitos auto-reativos e autoimunidade



Apesar de todos esses mecanismos ainda existem linfócitos auto-reativos

Podem desencadear uma **doença auto-imune**



3-8% população
(mais de 80 ≠)



Doenças autoimunes

TABLE 16-1 Some autoimmune diseases in humans

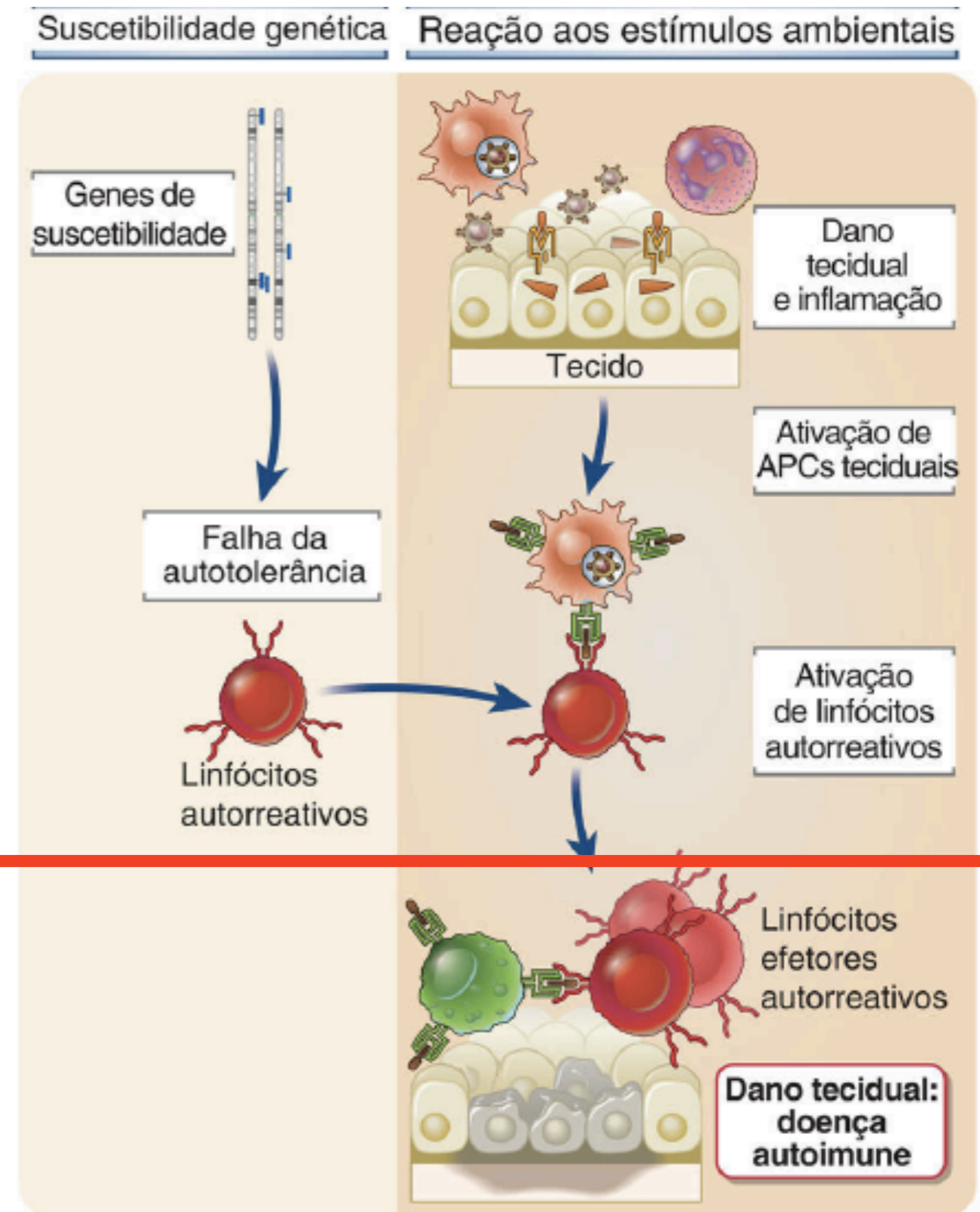
Disease	Self antigen/Target gene	Immune effector
ORGAN-SPECIFIC AUTOIMMUNE DISEASES		
Addison's disease	Adrenal cells	Auto-antibodies
Autoimmune hemolytic anemia	RBC membrane proteins	Auto-antibodies
Goodpasture's syndrome	Renal and lung basement membranes	Auto-antibodies
Graves' disease	Thyroid-stimulating hormone receptor	Auto-antibody (stimulating)
Hashimoto's thyroiditis	Thyroid proteins and cells	T _H 1 cells, auto-antibodies
Idiopathic thrombocytopenia purpura	Platelet membrane proteins	Auto-antibodies
Type 1 diabetes mellitus	Pancreatic beta cells	T _H 1 cells, auto-antibodies
Myasthenia gravis	Acetylcholine receptors	Auto-antibody (blocking)
Myocardial infarction	Heart	Auto-antibodies
Pernicious anemia	Gastric parietal cells; intrinsic factor	Auto-antibody
Poststreptococcal glomerulonephritis	Kidney	Antigen-antibody complexes
Spontaneous infertility	Sperm	Auto-antibodies
SYSTEMIC AUTOIMMUNE DISEASES		
Ankylosing spondylitis	Vertebrae	Immune complexes
Multiple sclerosis	Brain or white matter	T _H 1 cells and T _C cells, auto-antibodies
Rheumatoid arthritis	Connective tissue, IgG	Auto-antibodies, immune complexes
Scleroderma	Nuclei, heart, lungs, gastrointestinal tract, kidney	Auto-antibodies
Sjögren's syndrome	Salivary gland, liver, kidney, thyroid	Auto-antibodies
Systemic lupus erythematosus (SLE)	DNA, nuclear protein, RBC and platelet membranes	Auto-antibodies, immune complexes

Doenças autoimunes

Não sabemos as causas das doenças autoimunes

????????

Quando os sintomas aparecem, os linfócitos auto-reativos já se ativaram e mediaram o dano ao tecido/órgão



Doenças autoimunes

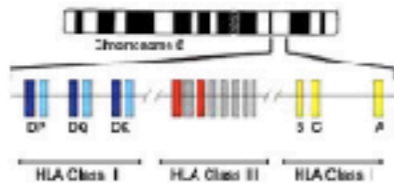
Doenças autoimunes são d. multifatoriais (gene+ambiente)

Gene mutation



- AIRE
- TNFRSF6
- FOXP3
- CD25

HLA

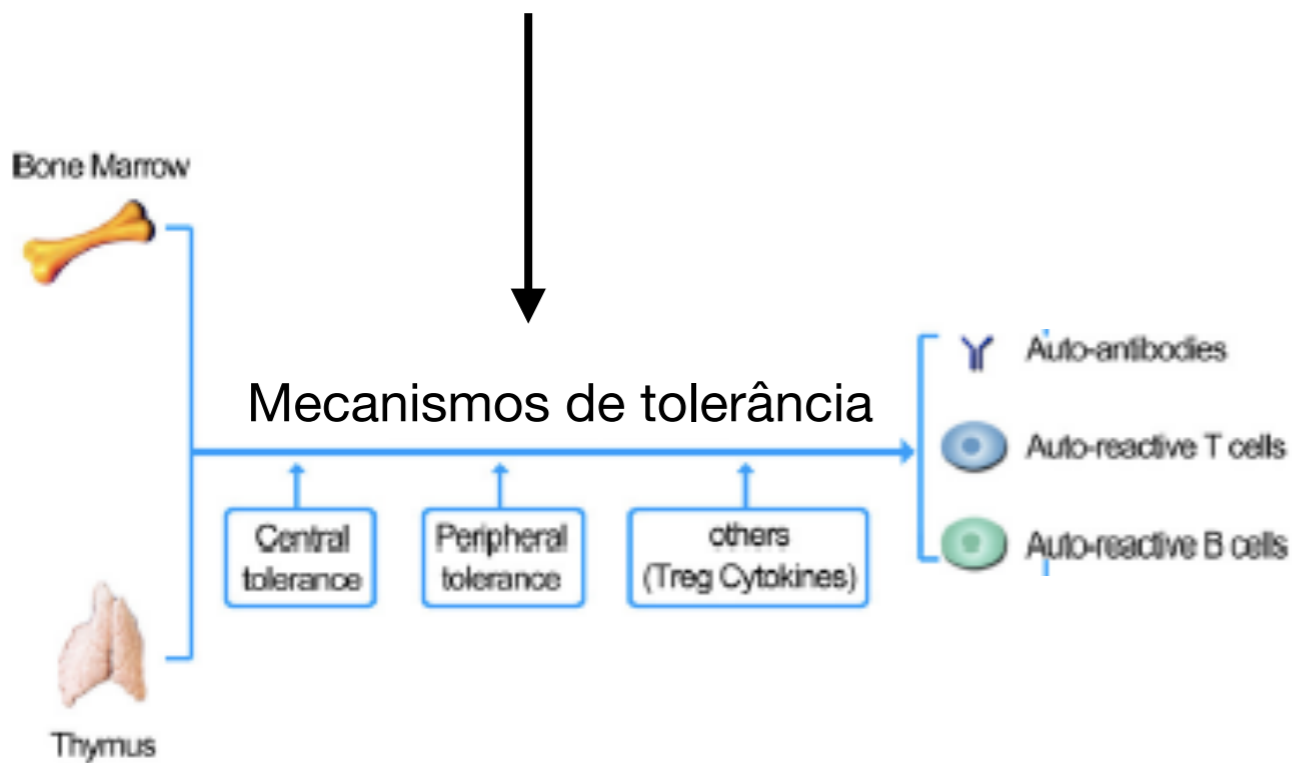


non-HLA genes



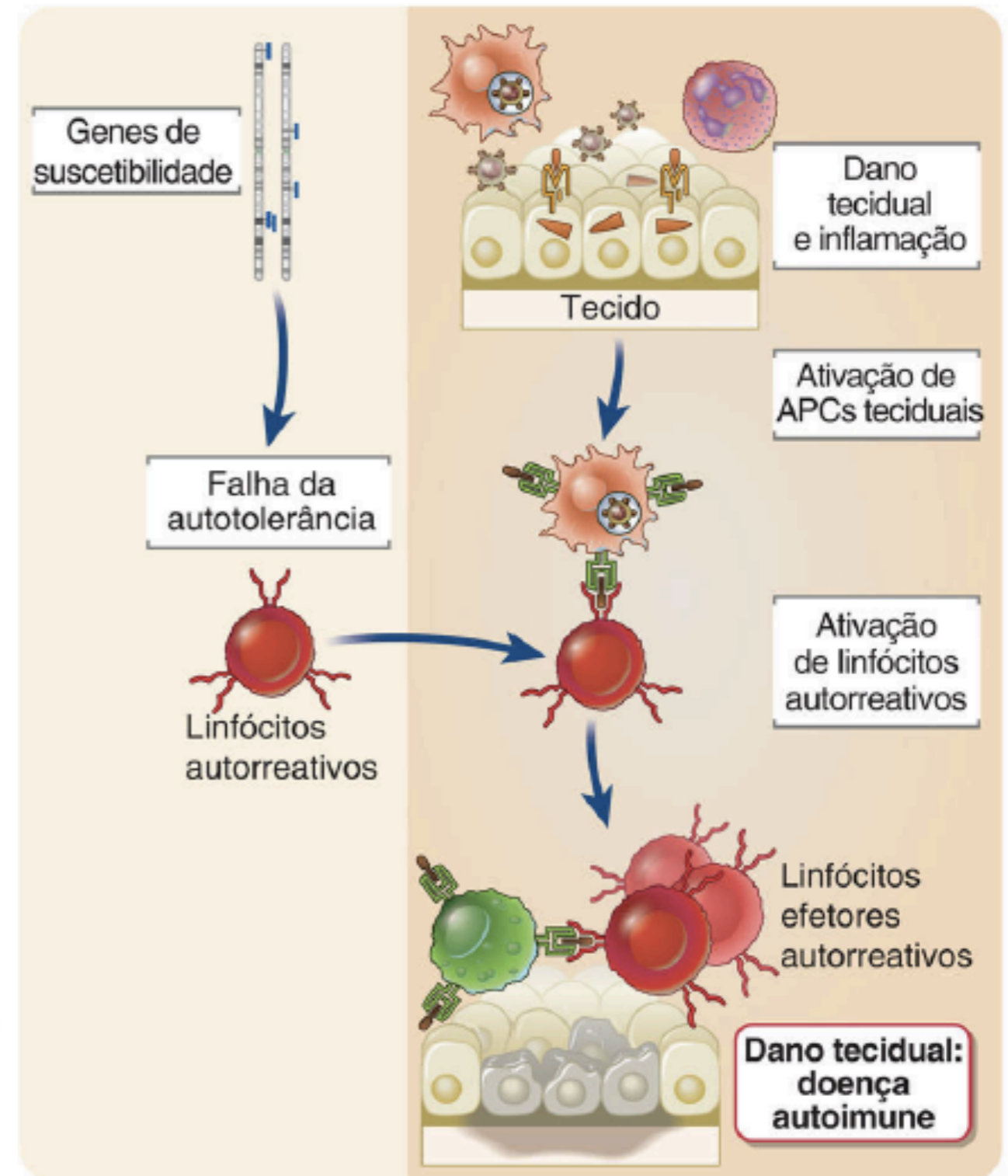
- PTPN22
- IRF5-TNPO3
- BACH2
- others

efeito direto ou indireto



Suscetibilidade genética

Reação aos estímulos ambientais



Suscetibilidade Genetica

Quais sao as evidencias?

Mutuações raras em genes fundamentais para tolerância causam Síndromes caraterizadas por múltiplas ativações autoimunes

TABLE 16-1 Some autoimmune diseases in humans

Disease	Self antigen/Target gene	Immune effector
Immune dysregulation polyendocrinopathy enteropathy X-linked (IPEX)	Multiorgan, loss of <i>FoxP3</i> gene	Missing regulatory T cells <i>Wildin et al Nat Gen 2001</i>
Autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy (APECED)	Multiorgan, loss of <i>aire</i> gene	Defective central tolerance <i>Anderson et al Science 2002</i>
Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome (ALPS)	Multiorgan, loss of Fas gene or related genes	Defective apoptosis

Susceptibilidade Genetica

Quais sao as evidencias?

Locus HLA (desde 1970s)

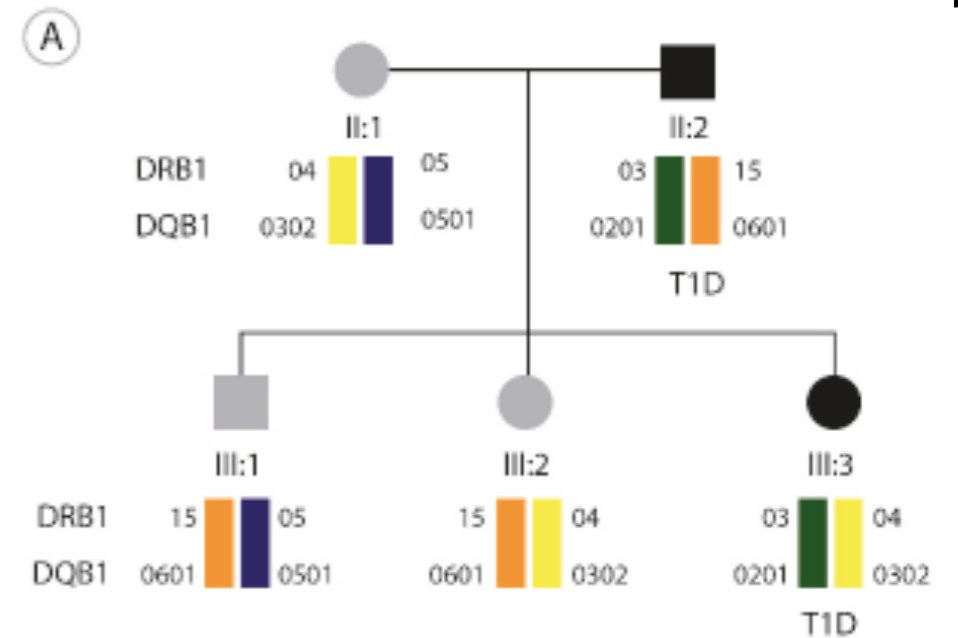
estudos em gêmeos idênticos

estudos em familias

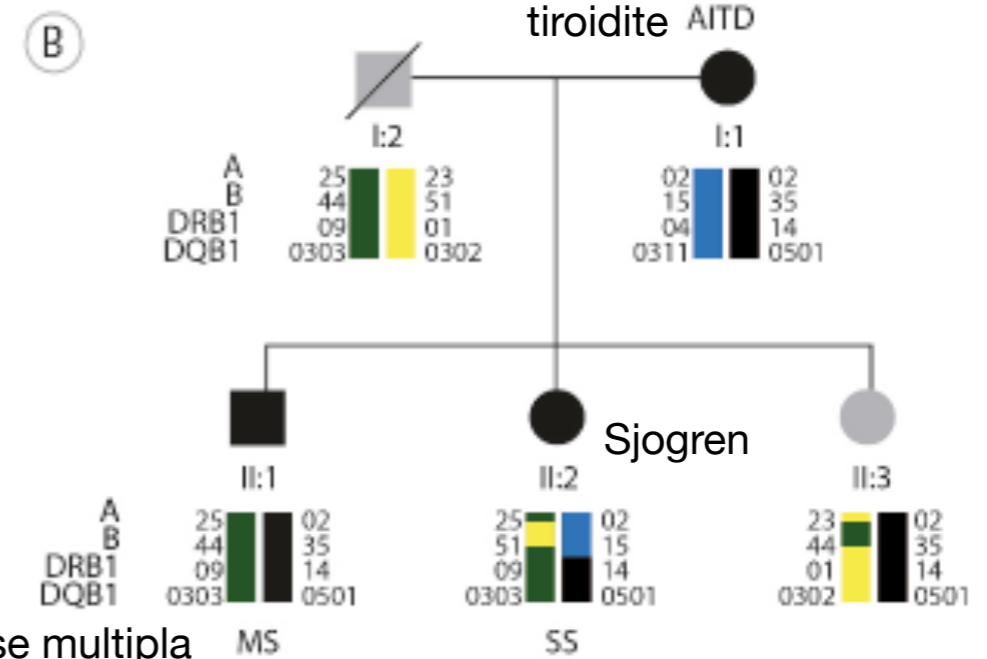
diabete tipo 1

Table 1 | Sibling risk and HLA associations for selected autoimmune disorders

Disease	Relative risk*	HLA-DRB1 associations [‡]
<i>'Organ-specific' autoimmune disorders</i>		
Type 1 diabetes	15	DR3, DR4
Graves disease	15	DR3
Multiple sclerosis	20	DR2
<i>'Systemic' autoimmune disorders</i>		
Systemic lupus erythematosus	20	DR2, DR3
Rheumatoid arthritis	8	DR1, DR4



varias



esclerose multipla MS

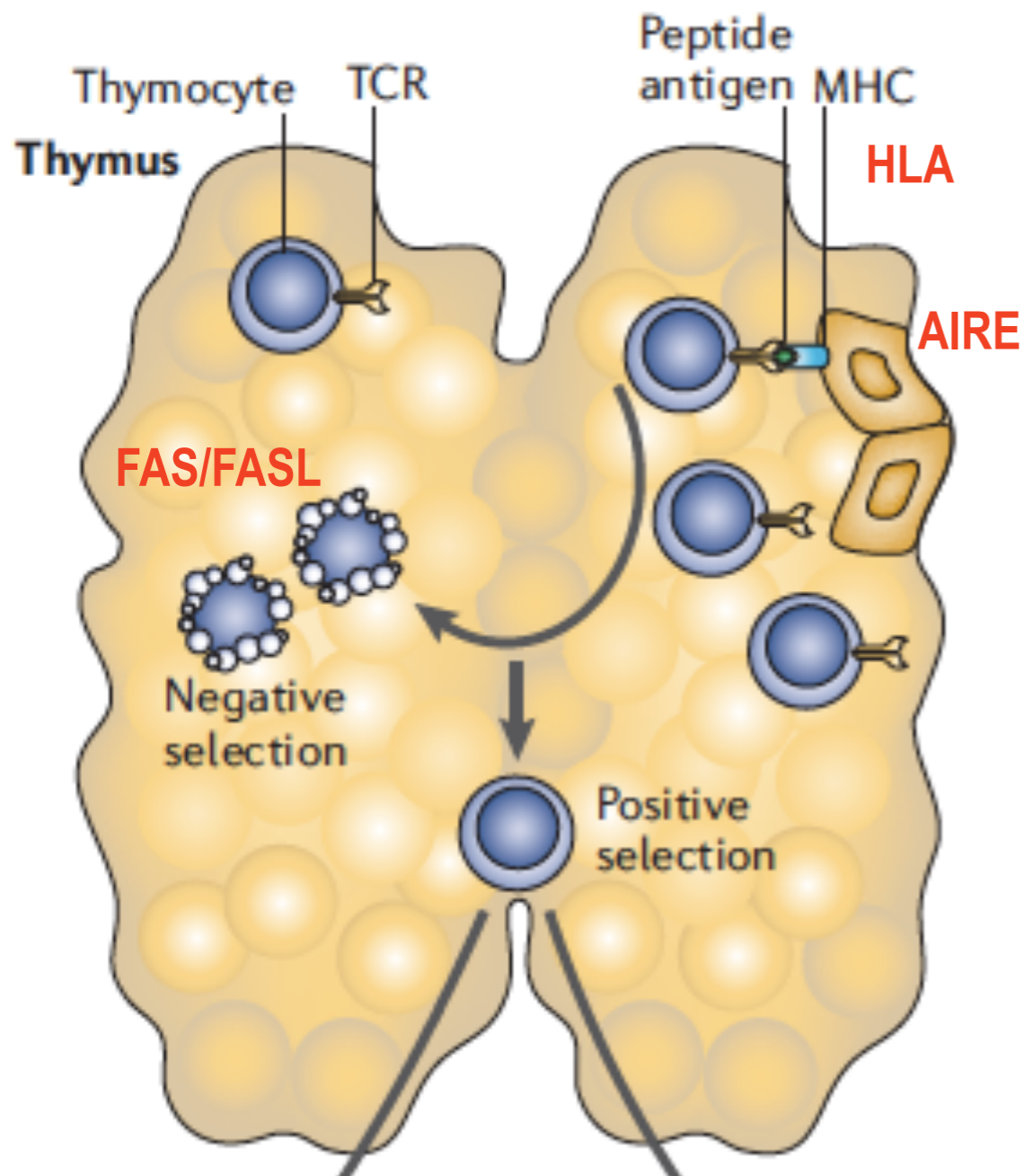
SS

Suscetibilidade Genetica



genes importantes nos mecanismos de tolerância central

= maior propensão a falha na tolerância



Diseases associated

Susceptibility HLA alleles

HLA Class I

Ankylosing spondylitis

B*27:01
B*27:04
B*27:05

Behçet's disease

B*51:01
B*51:08
A*26:01

Type 1 diabetes mellitus

B*39:06
B*18:01
A*24:02
A*02:01

HLA Class II

Rheumatoid Arthritis

Shared epitope = DRB1*01:01 DRB1*01:02
DRB1*04:01 DRB1*04:04 DRB1*04:05
DRB1*04:08 DRB1*10:01 DRB1*14:02

Systemic lupus erythematosus

DRB1*03 DQB1*02-
DQA1*05:01 DQB1*03:02
DRB1*15-DQB1*06-DQA1*01

Celiac disease

DQB1*0201 DQA1*05
DQB1*0302 DQA1*03

Type 1 diabetes

DRB1*04:05 DRB1*04:01 DRB1*04:02
DRB1*03:01
HLA-DQA1*05:01 HLA-DQA1*03:01,
HLA-DQB1*02:01, HLA-DQB1*03:02

Multiple sclerosis

DRB1*15:01
DQA1*01:02
DQB1*06:02
DRB1*04:05

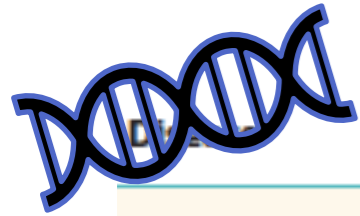
Suscetibilidade Genética



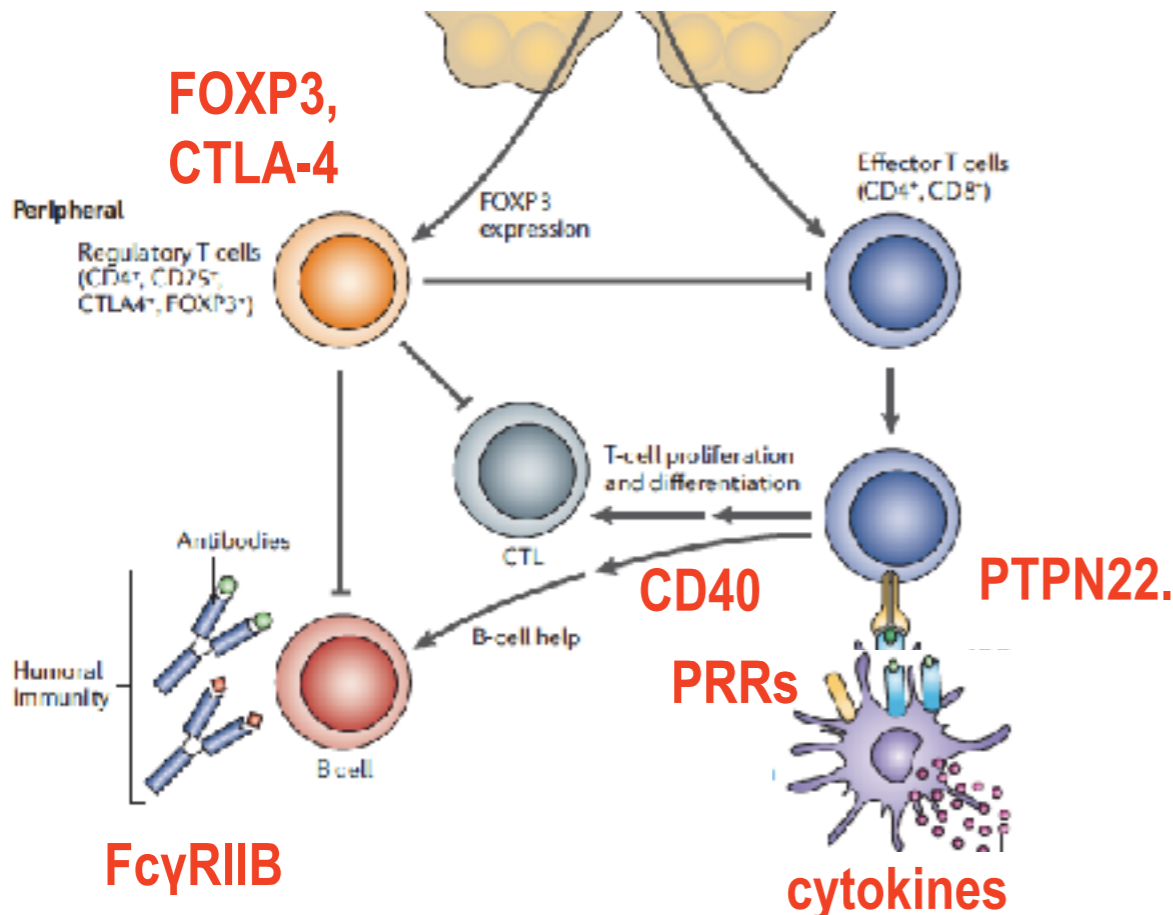
Locus HLA (desde 1970s)

Doença	Alelo de HLA	Razão de Probabilidade
AR (Ac anti-CCP positivo) [†]	<i>DRB1</i> , 1 alelo <i>SE</i> [†] <i>DRB1</i> , 2 alelos <i>SE</i>	4 12
DT1	Haplótipo <i>DRB1</i> [*] 0301- <i>DQA1</i> [*] 0501- <i>DQB1</i> [*] 0201 Haplótipo <i>DRB1</i> [*] 0401- <i>DQA1</i> [*] 0301- <i>DQB1</i> [*] 0302 Heterozigotos <i>DRB1</i> [*] 0301/0401	4 8 35
Esclerose múltipla	<i>DRB1</i> [*] 1501	3
LES	<i>DRB1</i> [*] 0301 <i>DRB1</i> [*] 1501	2 1,3
EA	<i>B</i> [*] 27 (principalmente <i>B</i> [*] 2705 e <i>B</i> [*] 2702)	100-200
Doença celíaca	Haplótipo <i>DQA1</i> [*] 0501- <i>DQB1</i> [*] 0201	7

Suscetibilidade Genetica



Disease	C-type lectin	Cytokines, their receptors and regulators	Innate immune response	Adhesion and costimulation	Antigen processing and presentation
Type 1 diabetes	CLEC16A	IL-2R		CTLA4	VNTR-Ins PTPN22
Rheumatoid arthritis (RA)	DCIR	STAT4	REL, C5-TRAF1	CD40	PTPN22, MHC2TA
Ankylosing spondylitis (AS)		IL-1A, IL-23R	KIR complex		ERAP1
Multiple sclerosis (MS)	CLEC16A	IL-2RA, IL-7R		CD40	
Systemic lupus erythematosus (SLE)		STAT4, IRF5	TNFAIP3	TNFSF4	PTPN22

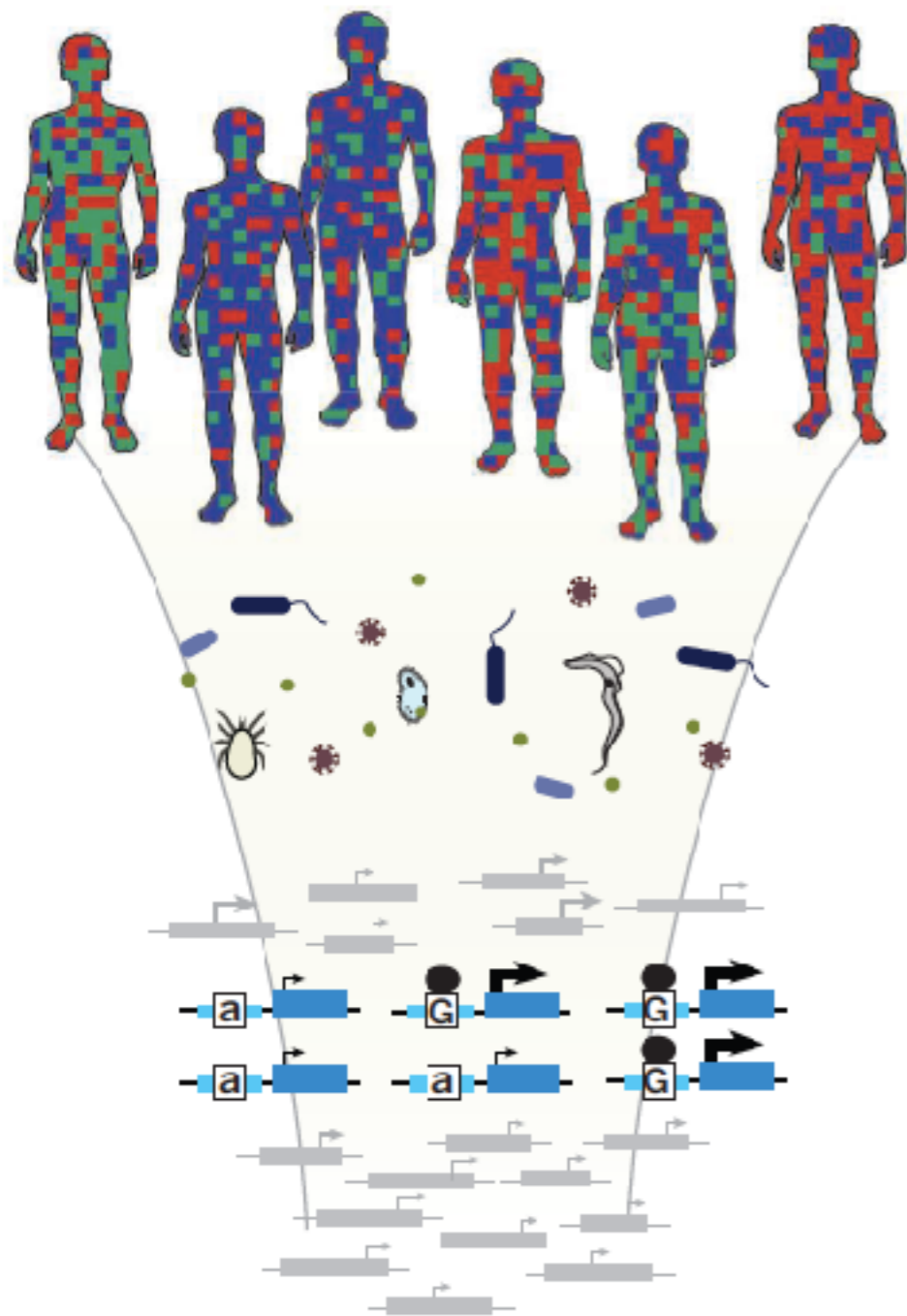


genes importantes nos mecanismos de tolerância periférica

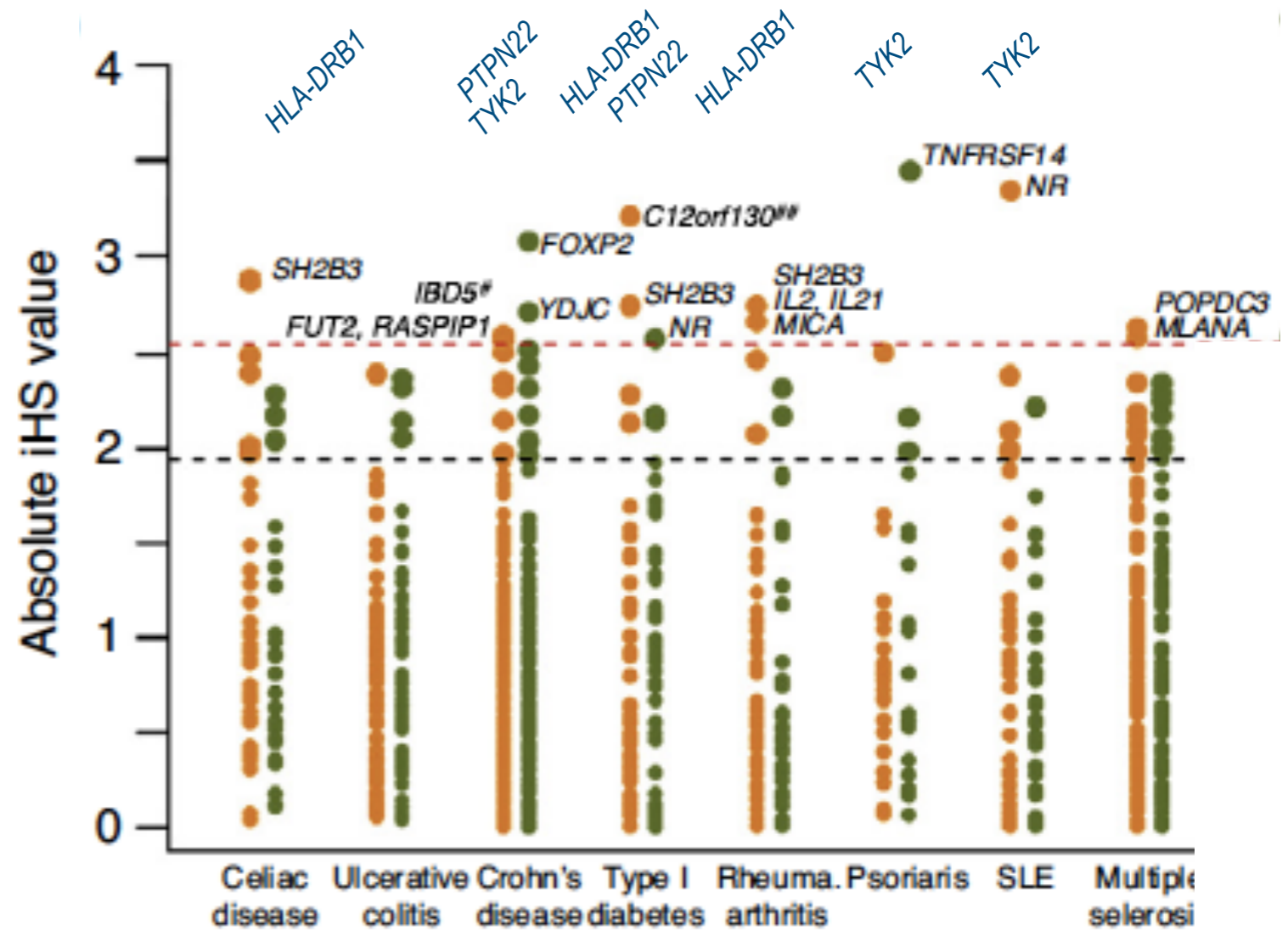
= maior propensão a ativação

Suscetibilidade Genetica

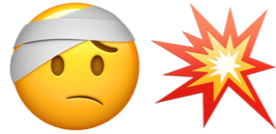
Porque esses alelos de risco para autoimunidade se mantiveram?



Genes selecionados pelas infecções (bons) podem causar doenças imuno-mediadas (ruins)



Estímulos Ambientais



Exposição/geração de auto-Ag

Elevada concentração de auto-Ag

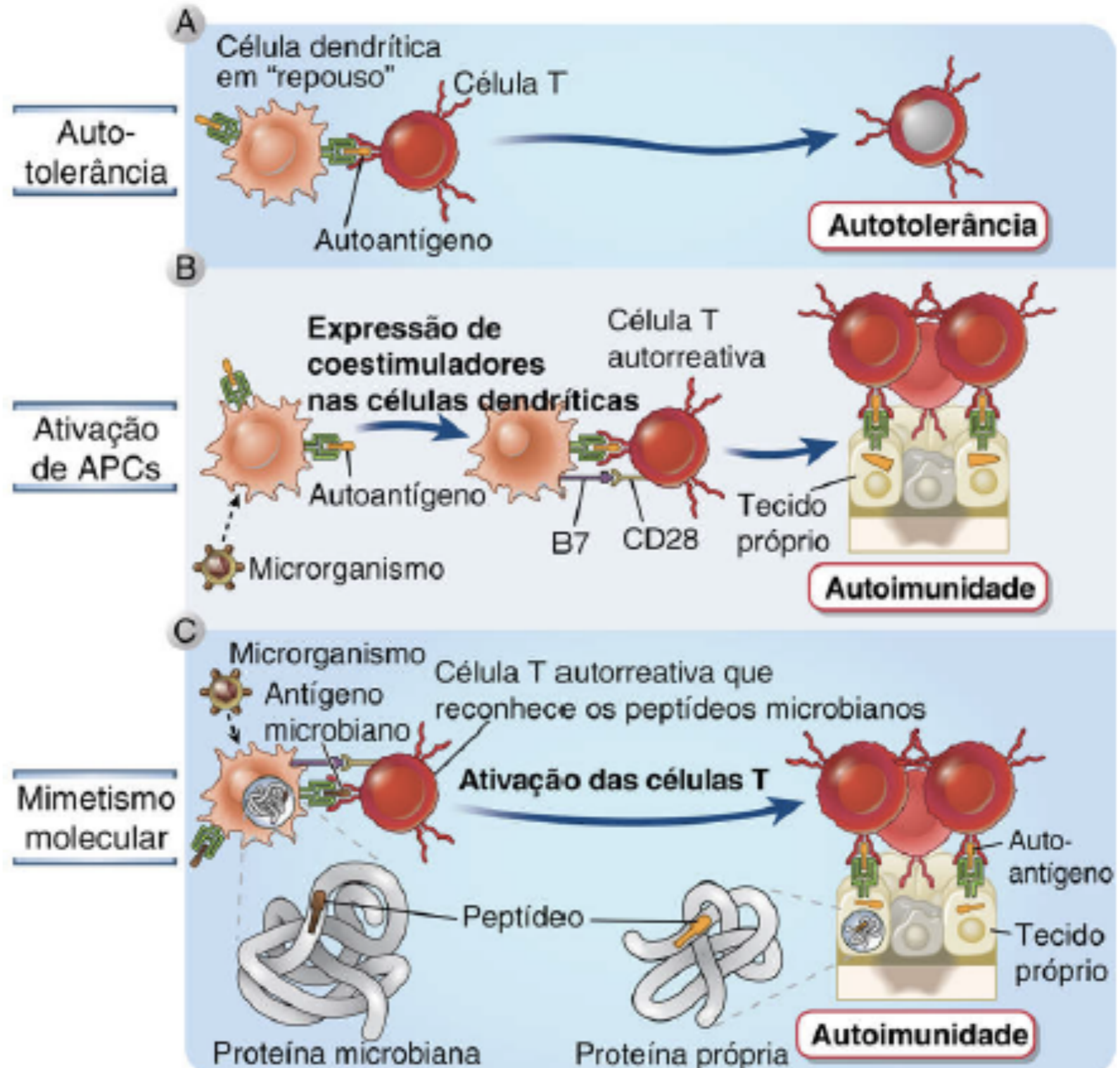
Contexto de ativação imune
(inflamação)

TABLE 16-4

Common pro-inflammatory environmental factors in autoimmune diseases

Group	Examples	Disease association examples
Infection	Viral	Type I diabetes
	Bacterial	Reiter's syndrome
	Fungal	Mucocutaneous candidiasis (APECED)
Toxins	Smoking	Rheumatoid arthritis
	Fabric dyes	Scleroderma
	Iodine	Thyroiditis
Stress	Psychological	Multiple sclerosis, Systemic lupus erythematosus (SLE)
	Oxidative, metabolic	Rheumatoid arthritis
	Ultraviolet light	SLE
Food	Endoplasmic reticulum	Ulcerative colitis
	Gluten	Celiac disease
	Breastfeeding cessation	Type I diabetes
	Gastric bypass	Spondyloarthropathy

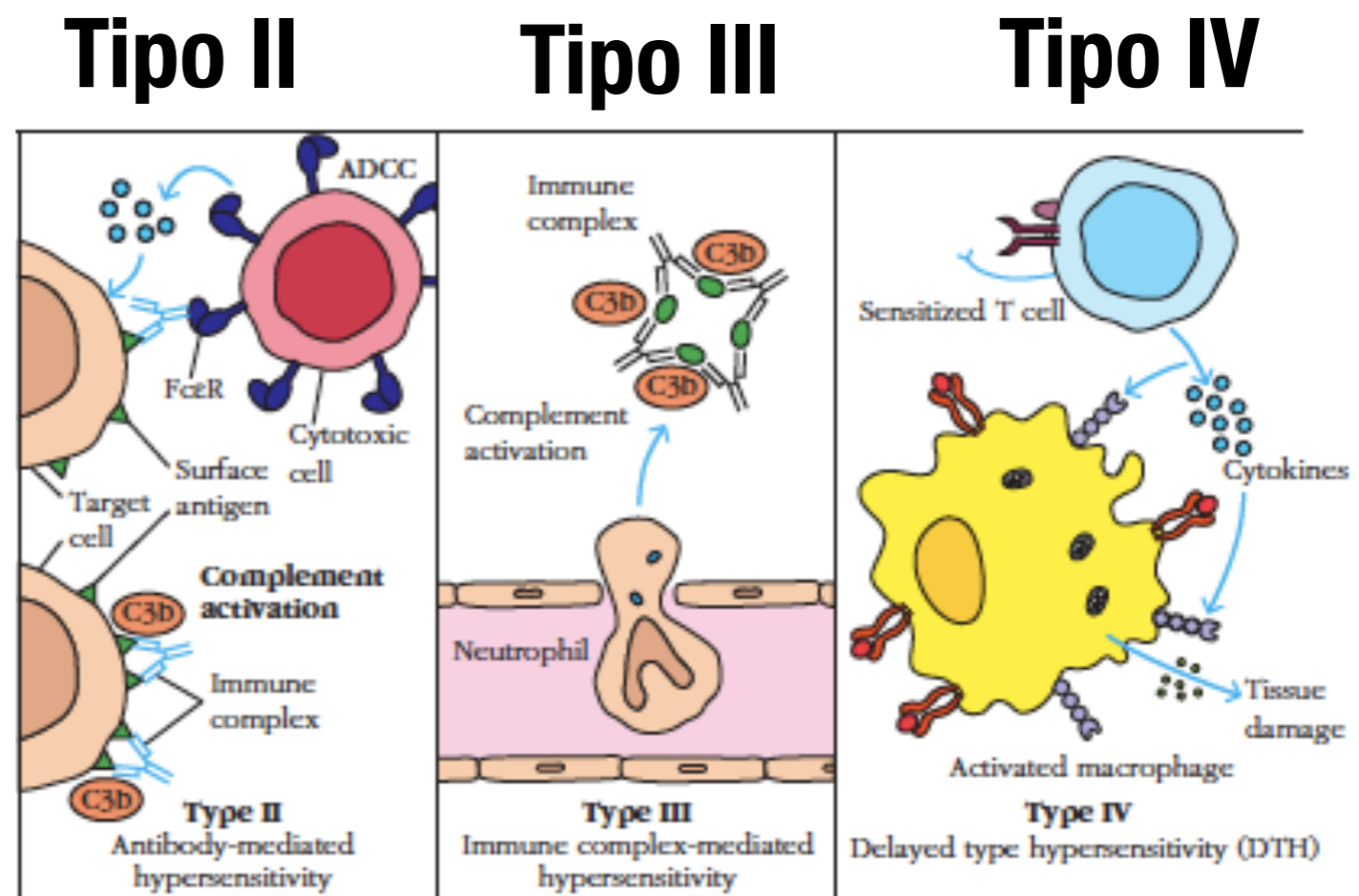
Estímulos Ambientais



Mecanismos imunológicos

Reação de hipersensibilidade PROX AULAS!

Como os linfócitos auto-reativos mediam o dano ao tecido/órgão ?



IgG ou IgM
contra auto-Ag
presentes na
superfície
celular

Imuno
complexos
(auto-Ag:AC)
depositados
nos tecidos

Linfócitos T
ativam CTL e/ou
macrófagos
(e plasmócitos)

Dano mediado

por auto-AC

por células

Auto-AC como marcadores

Medição de AC contra Ag próprios (auto-AC) no paciente com suspeita de doença autoimune não assegura o diagnóstico, porém um teste sorológico positivo com outros sinais e sintomas ajuda a fechar o diagnóstico

Artrite Reumatoide:

AC contra Fc de IgG policlonais (Fator reumatoide, RF) e AC contra peptídeos cíclicos citrulinados (CCP) estão presentes em 70% e 95% pacientes respectivamente

Lupus

AC contra Ag nucleares (ANA) estão presentes em 95% pacientes

Tiroidite autoimune

AC contra Ag tiroideos: anti-TPO (anti-thyroid peroxidase) esta presentes em 80% de Doença de Graves e Tiroidite de Hashimoto; anti-TSHR (anti-thyroid-stimulating hormone receptor) em 90% de Doença de Graves

Opções de tratamento

desenvolvimento de novas terapias com base no entendimento da ciência básica

Depleção de células /AC (anti-CD20)

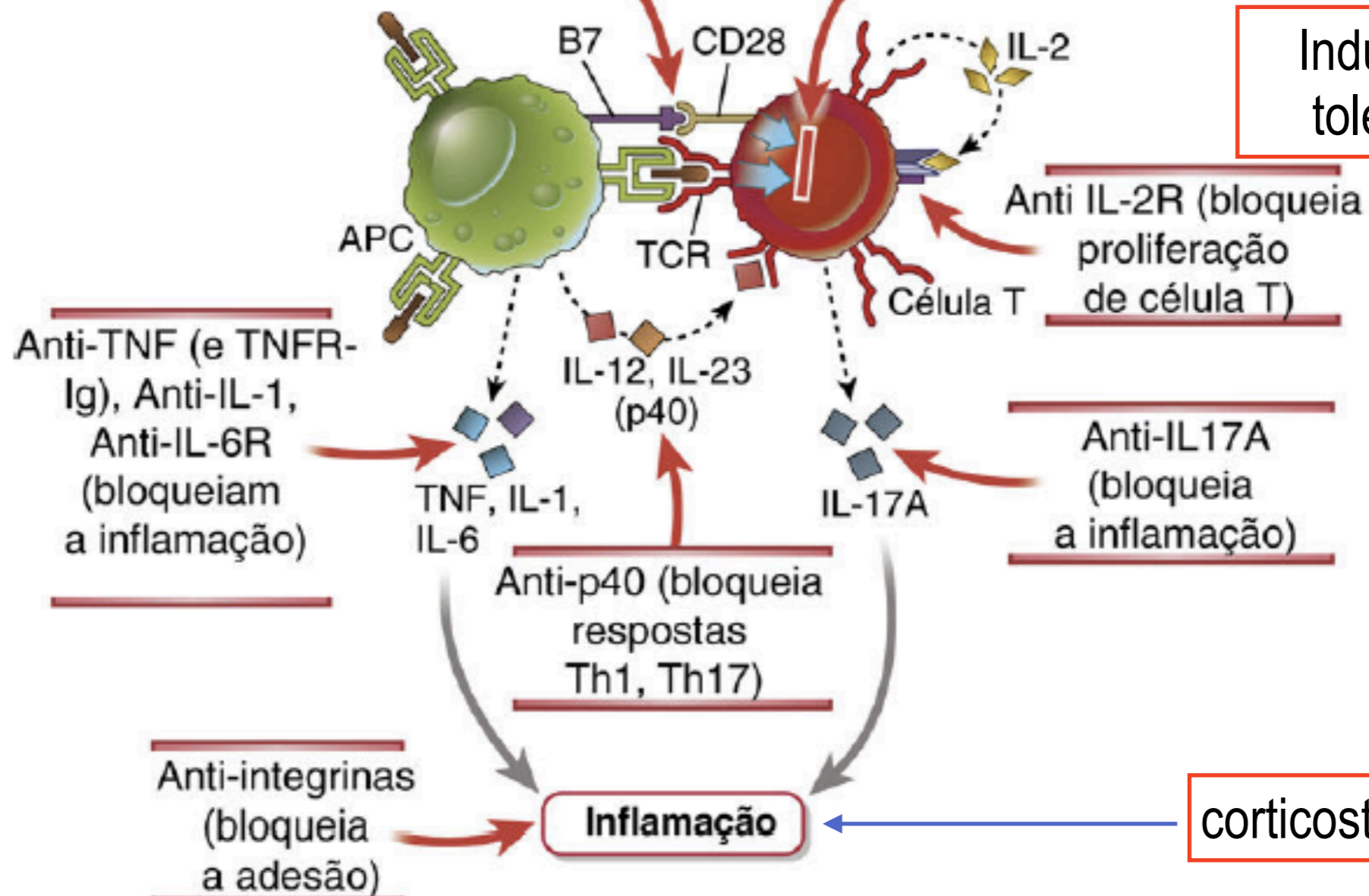
Terapia anti-citocinas

Bloqueio da co-estimulação

CTLA4-Ig (bloqueia coestimulação)

Inibidores de calcineurina, JAKs e outras quinases (inibem sinalização)

Indução de tolerancia



Tópicos Essenciais da Aula

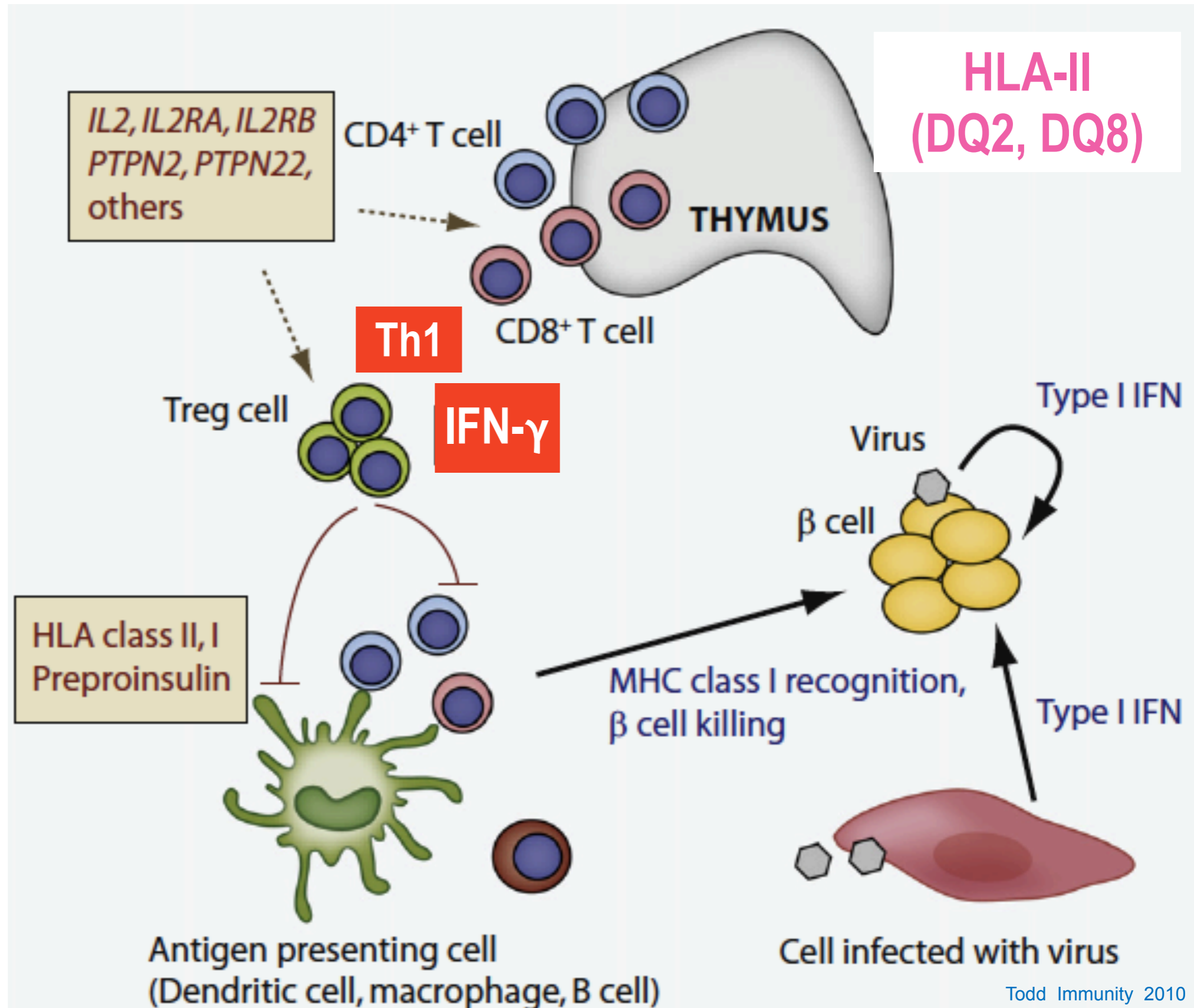
- *A recombinação somática do TCR/BCR pode originar receptores que reconhecem Ag próprios, porém na maioria da população não temos reações autoimunes (contra Ag próprios) o que sugere que existem mecanismos de “tolerância” ao próprio*
- *Tolerância imunológica é a não responsividade a um antígeno, induzida pela exposição de linfócitos específicos a esse antígeno.*
- *A tolerância central é induzida nos órgãos linfóides geradores por deleção de linfócitos auto-reativos*
- *Diversos mecanismos são responsáveis pela tolerância periférica (anergia, supressão, deleção)*
- *A autoimunidade resulta de defeitos na auto-tolerância ou regulação dos linfócitos. Reações autoimunes podem ser desencadeadas em indivíduos geneticamente suscetíveis por estímulos ambientais*
- *Os mecanismos imunológicos que medeiam as doenças autoimunes são chamados reações de hipersensibilidade de tipo II, III e IV*

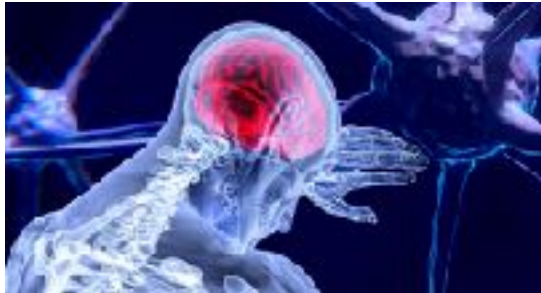
Diabete tipo 1

destruição de células β do pancreas

afeta/elimina produção de insulina (impossibilidade de acessar o glucose)

H.S. Tipo IV



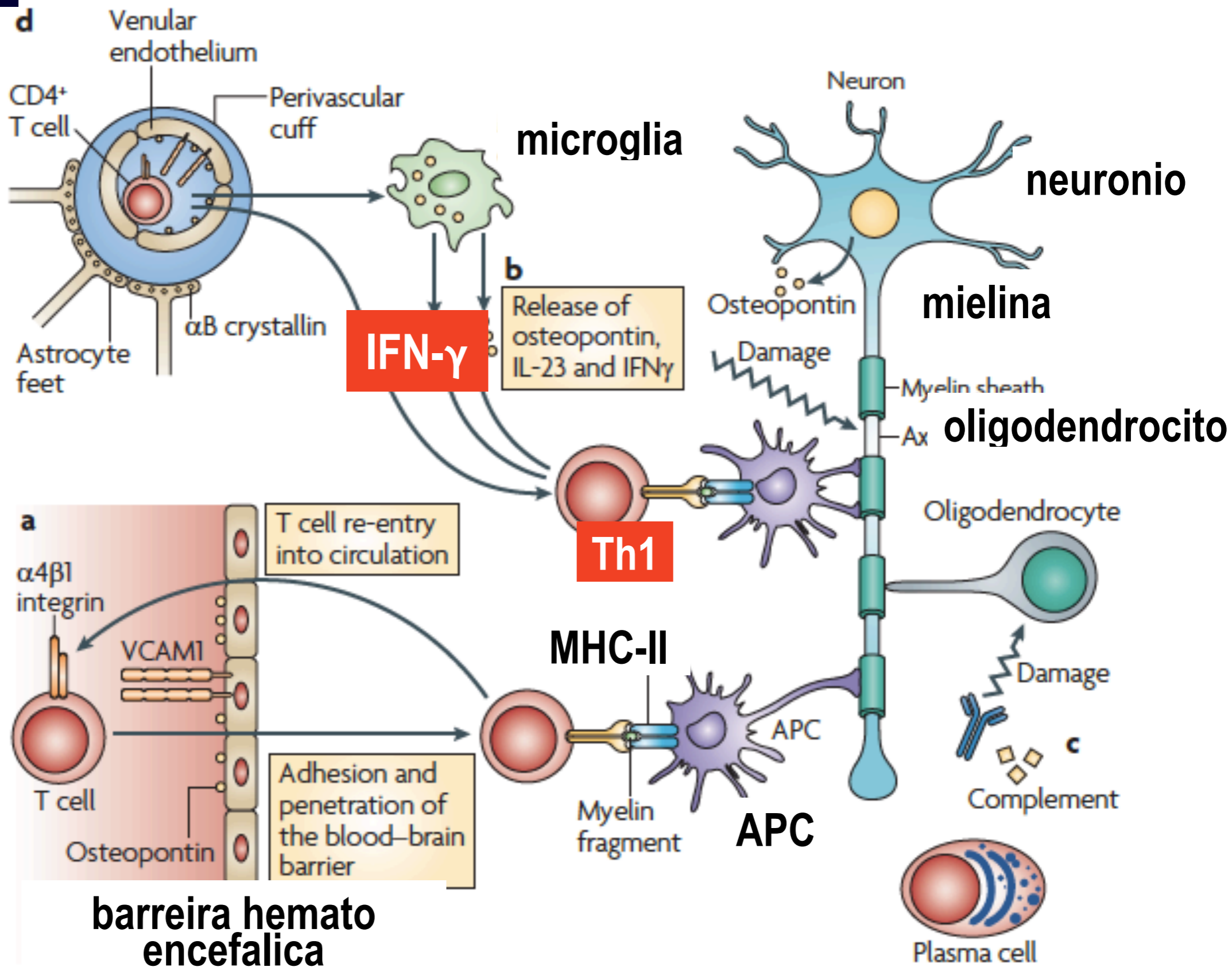


Esclerose Múltipla

H.S. Tipo IV

destruição da bainha de mielina

afeta comunicação nervosa



barreira hemato encefalica

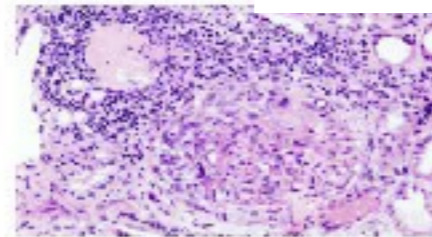
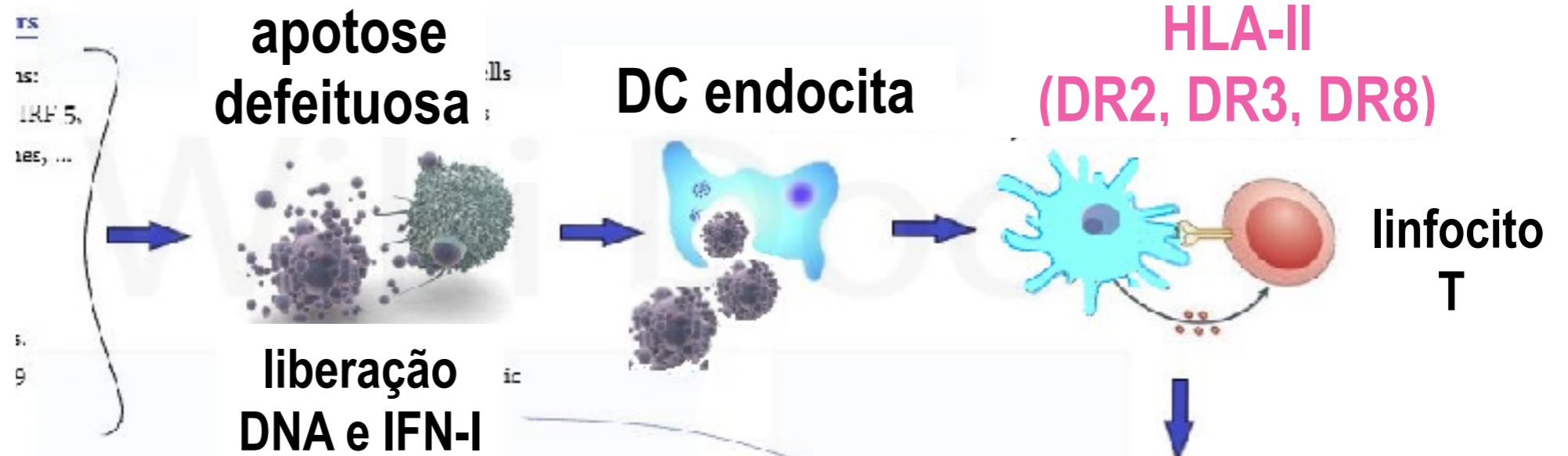
Lupus eritematoso sistêmico



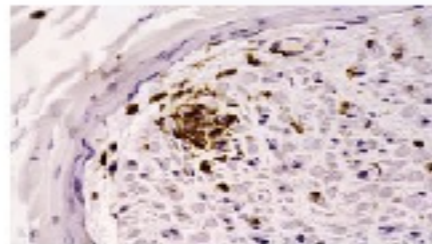
formação de imuno-complexos

obstrução capilar
ativação sist.
complem.

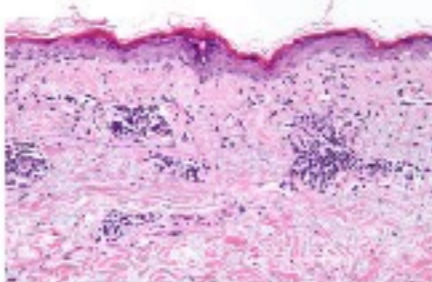
H.S. Tipo III



nefrite



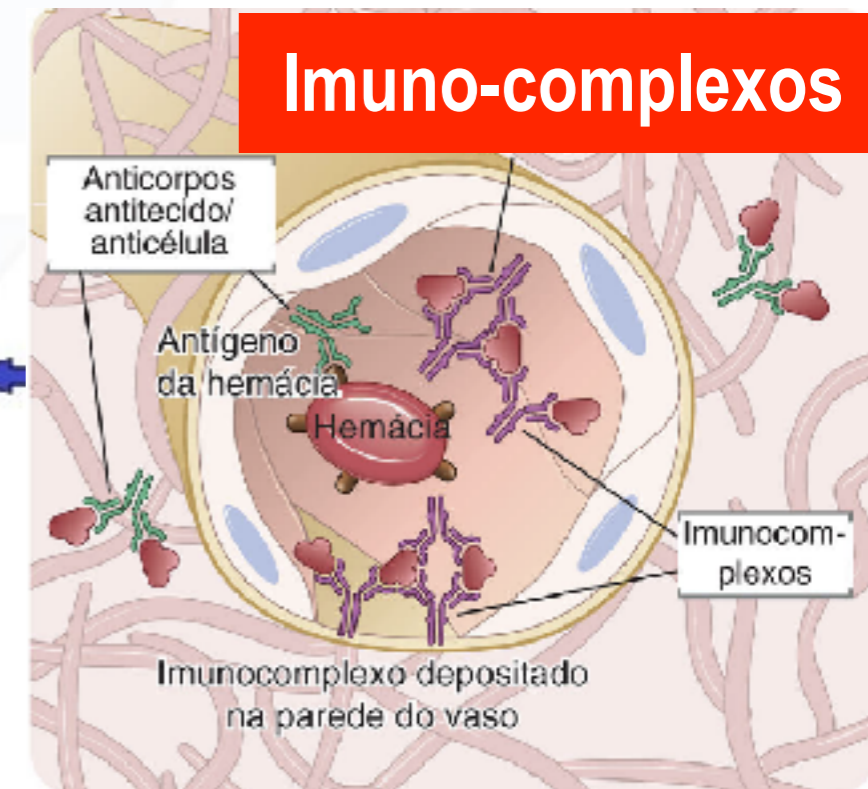
vasculite



dermatite

deposito e dano tecidual

sist complemento

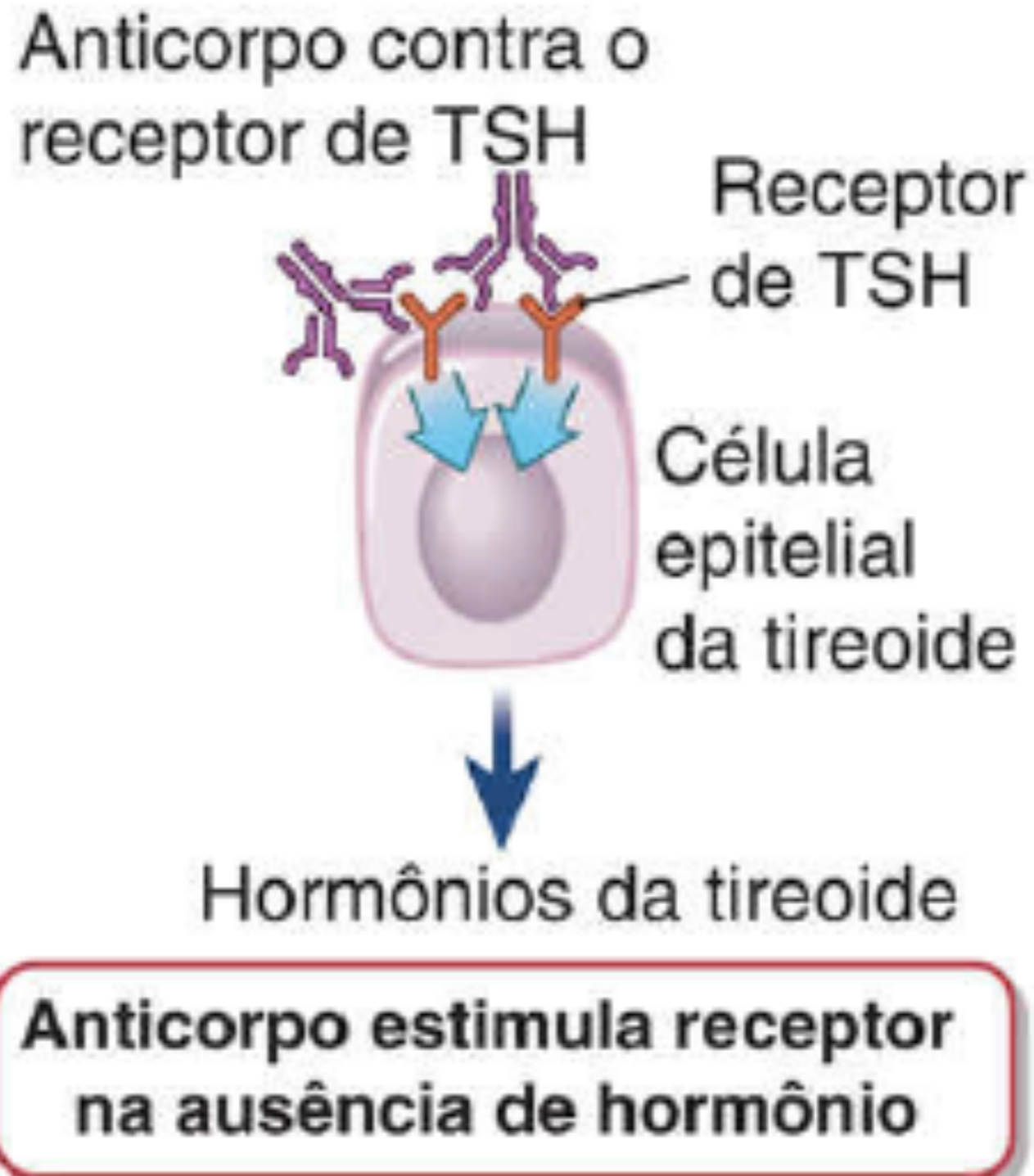


Tiroidite autoimune (D. de Graves)

H.S. Tipo II

tipo:

Respostas anormais
mediadas por AC
contra Ag teciduais
(sem lesão)



Miastenia Grave

H.S. Tipo II

tipo:

Respostas anormais
mediadas por AC
contra Ag teciduais
(sem lesão)

