



# *AUTOIMUNIDADE E DOENÇAS*

## *AUTOIMUNES*

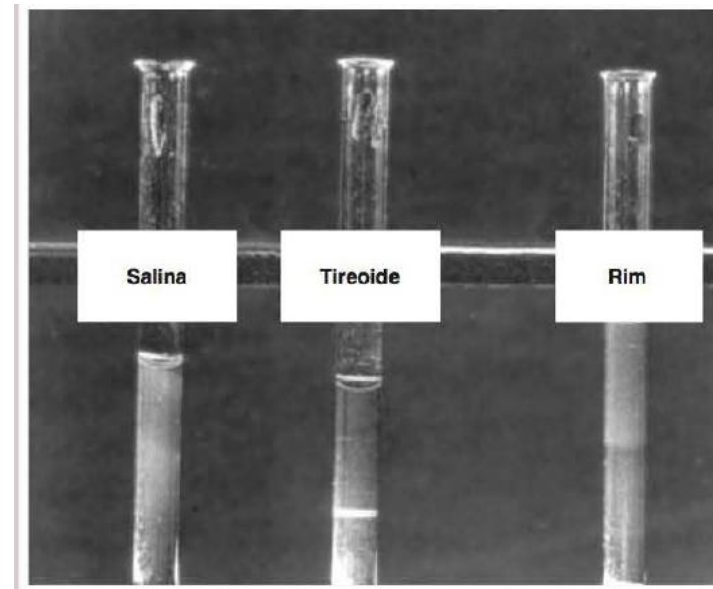
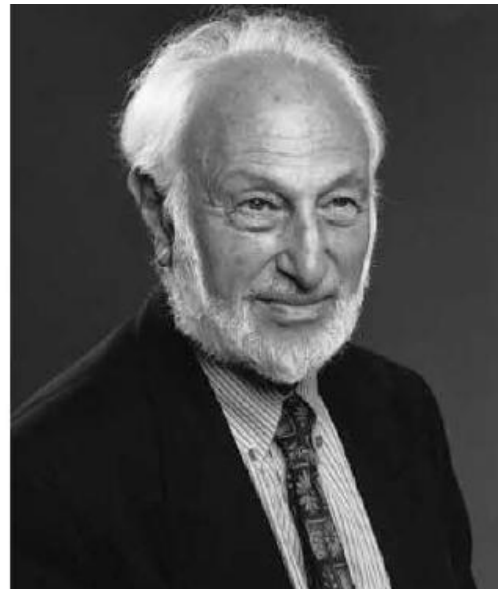


**Dra. Daniela Carlos Sartori**

Departamento de Bioquímica e Imunologia  
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP  
Universidade de São Paulo - USP

# HISTÓRICO

- **Ivan Roitt, Deborah Doniah e Peter Campbell (1956):** descoberta clássica dos autoanticorpos contra tireoglobulina (Tiroidite de Hashimoto)



Parte inferior: soro (autoanticorpos)

Parte superior: extrato da tireóide (auto-antígeno)

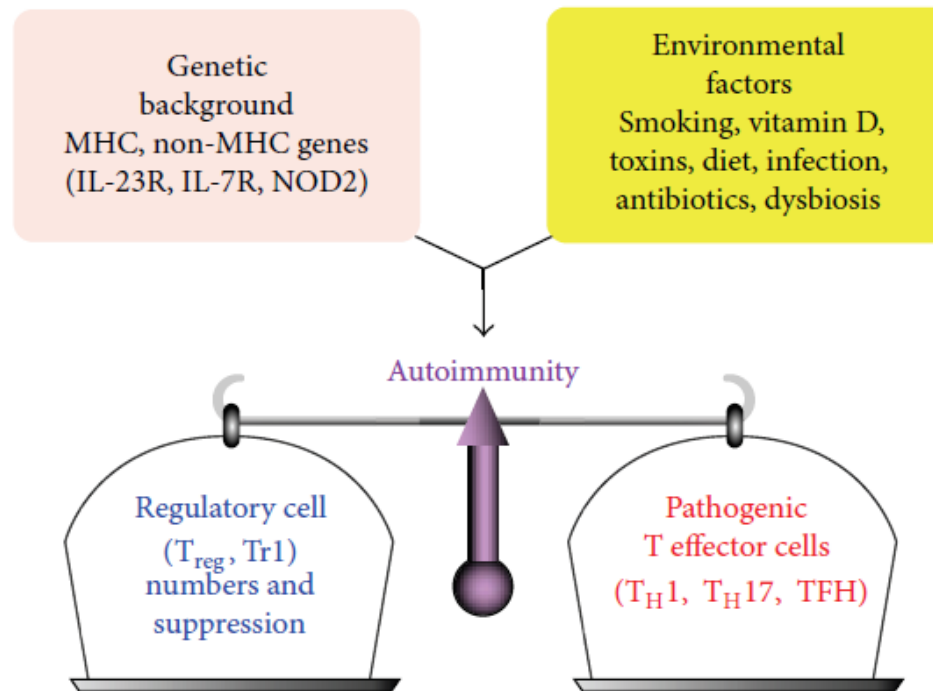
- **Paul Ehrlich (década de 1990):** denominou de "horror autotoxicus"



## CONCEITOS

- **Tolerância imunológica** é o estado de não-resposta a um determinado antígeno específico (auto-antígenos).
- **Autoimunidade** é uma reação imune contra antígenos próprios devido a falha nos mecanismos de autotolerância (linfócitos auto-reativos e auto-anticorpos)
- **Doenças Autoimunes (DAI)** é um conjunto de doenças desencadeadas por uma resposta autoimune patológica contra auto-antígenos (localizadas e sistêmicas)

# AUTOIMUNIDADE X IMUNIDADE



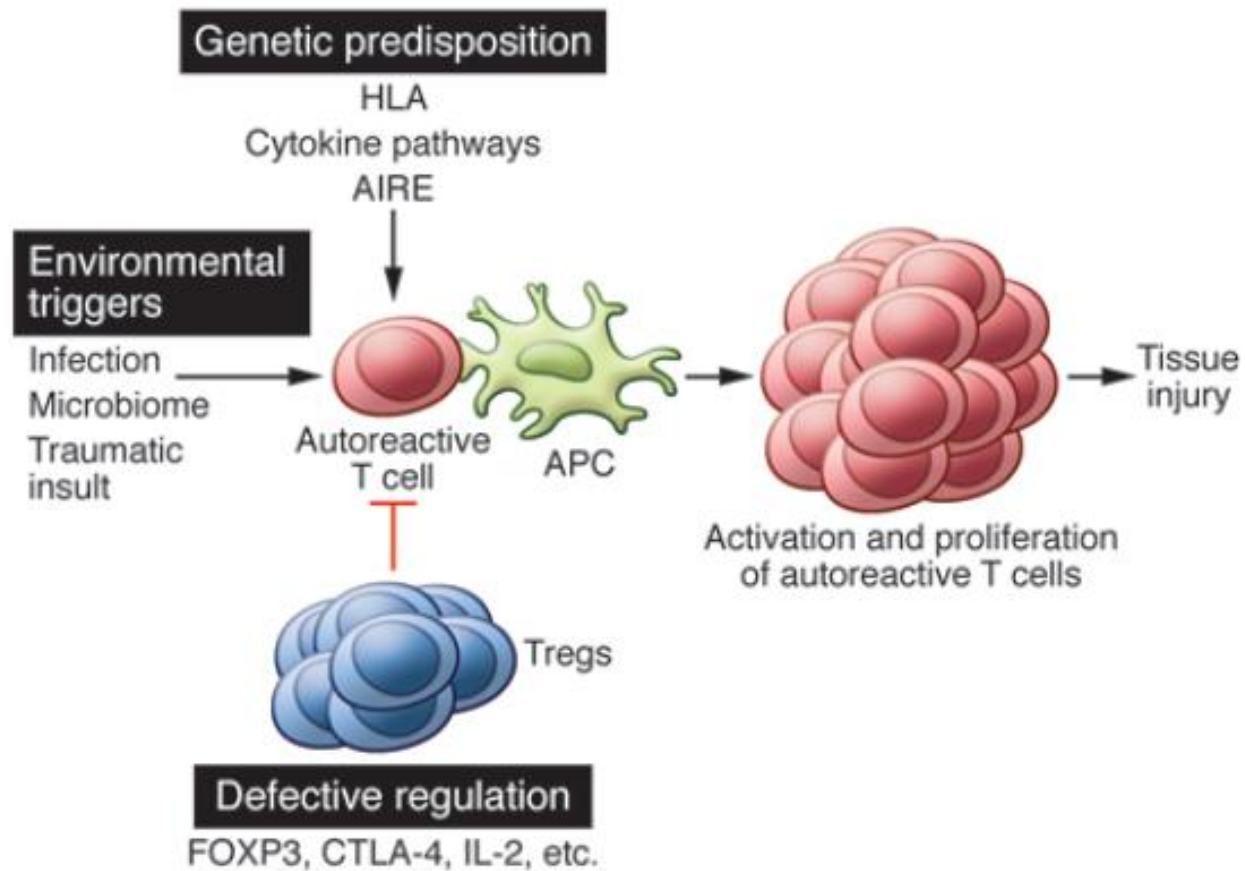
A doença autoimune só se desenvolve se vários pontos de checagem forem superados para desenvolver uma reação sustentada contra o próprio que inclui a geração de células e moléculas efetoras que destroem os tecidos.

# ASSOCIAÇÃO HLA E DAI

Doença	Alelo HLA	Risco relativo
<b>Associada à classe II</b>		
Doença de Hashimoto	DR5	3,2
Doença de Graves	DR3	3,7
Diabetes tipo 1	DQ8	14
	DQ2 + DQ8	20
	DQ6	0,2
Doença de Addison	DR3	6,3
Artrite reumatoide	DR4	5,8
Síndrome de Sjögren	DR3	9,7
Esclerose múltipla	DR2	3
<b>Associada à classe I</b>		
Espondilite ancilosante	B27	87,4
Miastenia gravis	B8	3

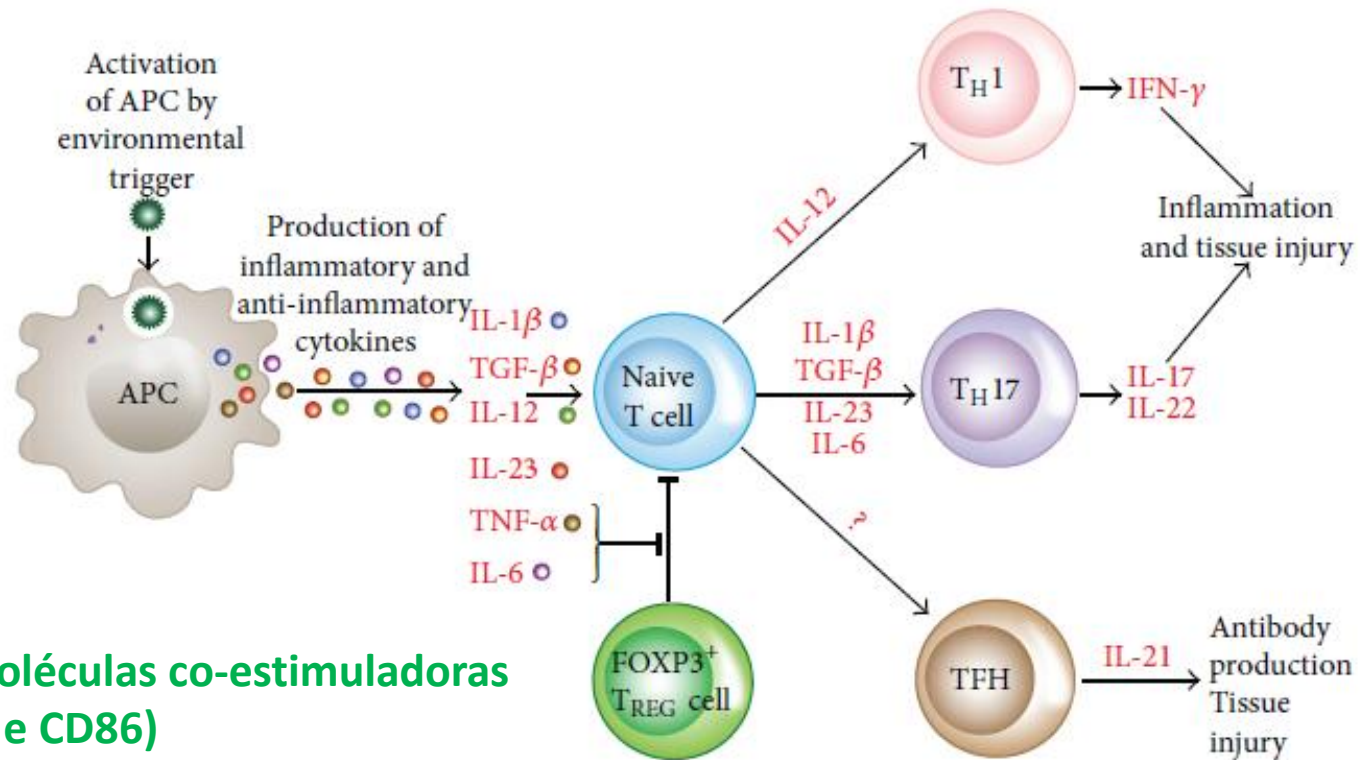
A genotipagem do HLA de grupos de pacientes com DAI, mostrou que alguns alelos ocorrem com maior frequência (refere-se como risco relativo)

# ETIOLOGIA



**Genes de suscetibilidade:** desencadear falhas no mecanismos de auto-tolerância (linfócitos auto-reativos não sejam deletados ou inativados)

# PAPEL DA IMUNIDADE INATA



↑↑ Moléculas co-estimuladoras (CD80 e CD86)

↑↑ Produção de citocinas pró-inflamatórias

**Infeção (PAMPs) ou inflamação estéril (DAMPs):** gera quadro inflamatório que leva a ativação de APC (apresentação de auto-antígenos num contexto imunogênico)

# CARACTERÍSTICAS DAS DAI

- **Localizadas:** é restrita a órgãos específicos do corpo.
- **Sistêmicas:** afetam múltiplos órgãos e tem tendência de serem crônicas.

Doenças autoimunes órgão-específicas
Diabetes melito tipo I
Síndrome de Goodpasture
Esclerose múltipla
Doença de Graves Tireoidite de Hashimoto <i>Miastenia gravis</i>

Doenças autoimunes sistêmicas
Artrite reumatoide
Escleroderma
Lúpus eritematoso sistêmico Síndrome primária de Sjögren Polimiosite



# CLASSIFICAÇÃO DAS DOENÇAS

## Classificação das Doenças de Hipersensibilidade

Tipo de Hipersensibilidade	Mecanismos Immunopatológicos	Mecanismos de Lesão Tecidual e de Doença
Imediata: tipo I	Anticorpo IgE; células T <sub>H</sub> 2	Mastócitos, eosinófilos e seus mediadores (aminas vasoativas, mediadores lipídicos, citocinas)
Mediada por anticorpo: tipo II	Anticorpos IgM, IgG contra antígenos de superfície celular ou da matriz extracelular	Opsonização e fagocitose de células Recrutamento e ativação de leucócitos (neutrófilos, macrófagos) mediados pelo receptor de Fc e pelo complemento Anormalidades nas funções celulares, por exemplo, sinalização do receptor de hormônio, bloqueio do receptor de neurotransmissores
Mediada por imunocomplexo: tipo III	Imunocomplexos de antígenos circulantes e anticorpos IgM ou IgG	Recrutamento e ativação de leucócitos mediados pelo receptor de Fc e pelo complemento
Mediada por célula T: tipo IV	1. Células T CD4+ (células T <sub>H</sub> 1 e T <sub>H</sub> 17) 2. CTLs CD8+	1. Inflamação mediada por citocina 2. Morte direta da célula-alvo, inflamação mediada por citocina

Os diferentes mecanismos imunológicos produzem distúrbios com características clínicas e patológicas distintas.

# HIPERSENSIBILIDADE II: MEDIADA POR ANTICORPOS IgG ou IgM

## 1) ANTÍGENOS EXPRESSOS NA SUPERFÍCIE CELULAR OU MATRIZ:

### 1.1. ALTERAÇÃO DAS FUNÇÕES CELULARES ANORMAIS

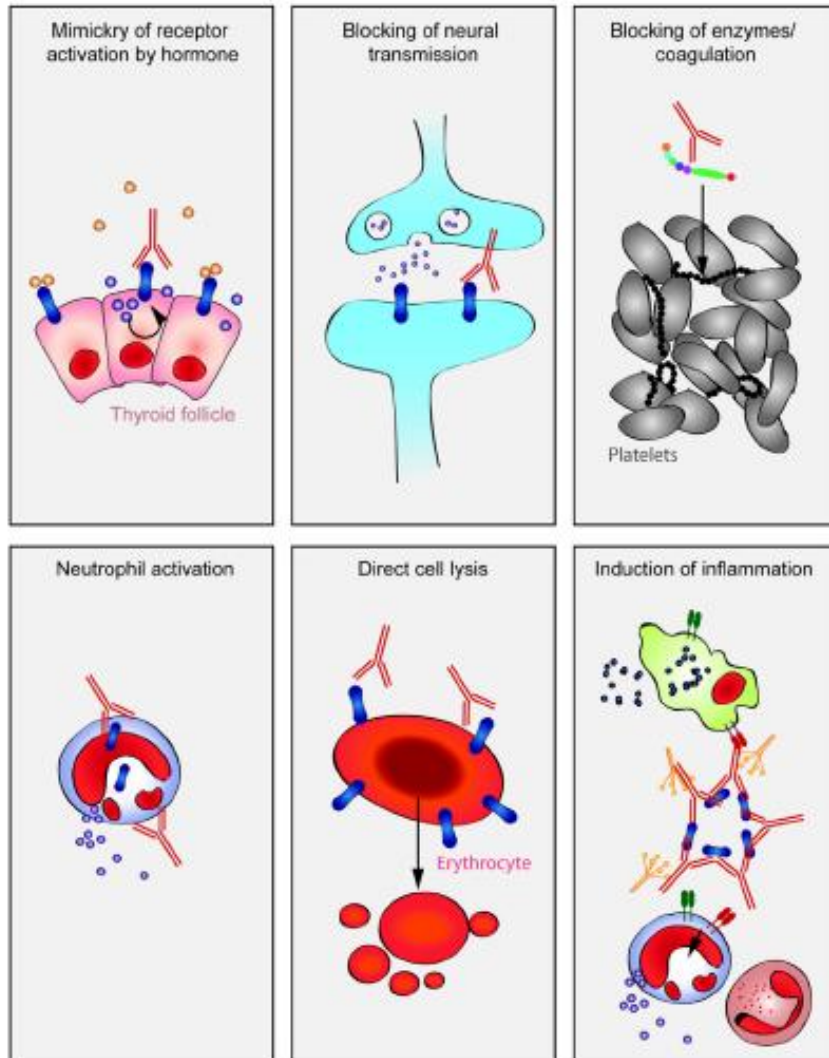
- Estimular a atividade do receptor
- Inibir a ligação do ligante ao seu receptor

### 1.2. OPSONIZAÇÃO E FAGOCITOSE

- Anticorpos ou via sistema complemento

### 1.3. INFLAMAÇÃO

- Migração e ativação de leucócitos



# GLÂNDULA TIREÓIDE

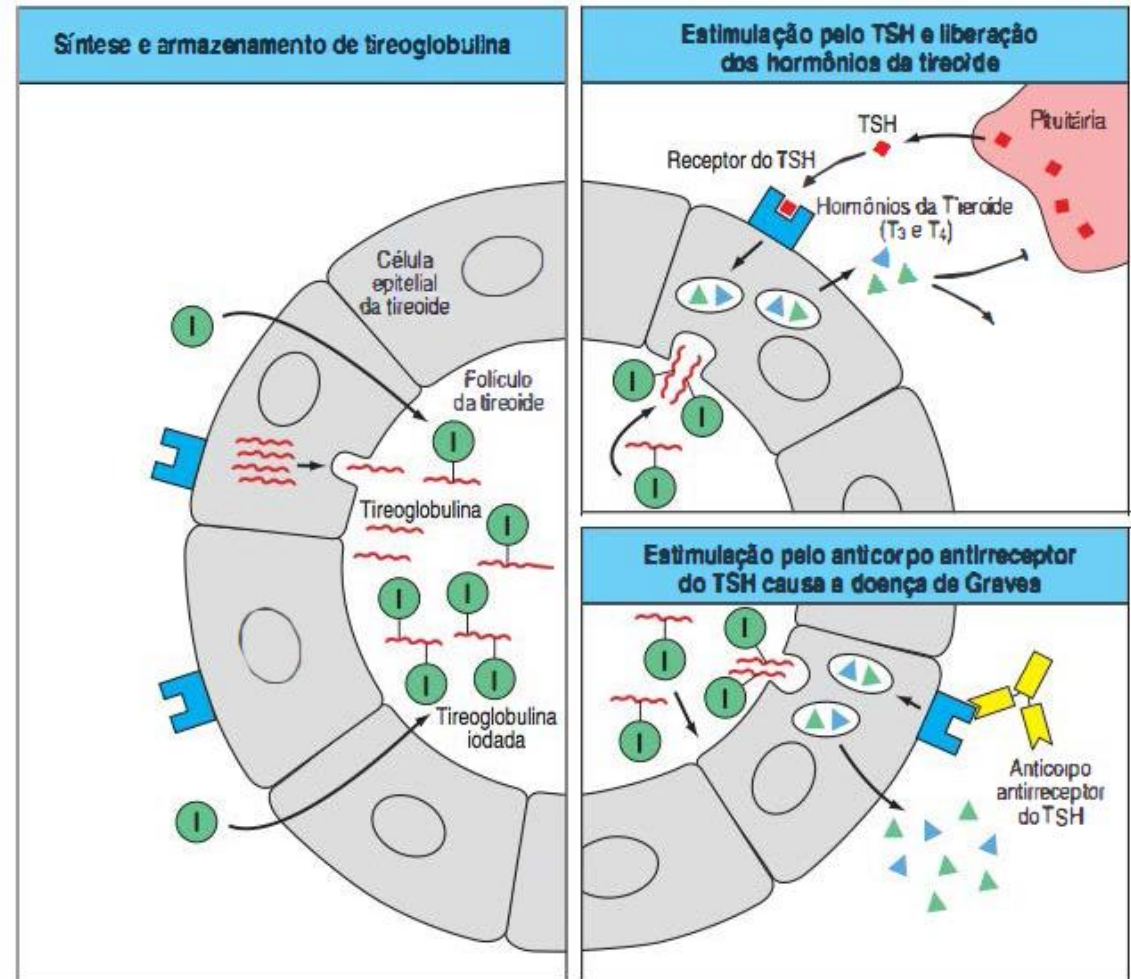
1) **Função:** regula a taxa metabólica do organismo

2) **Produção de tireoglobulina iodada (TG) pela enzima peroxidase da tireóide (TPO)**

2.1) **Tri-iodotironina (T3)**

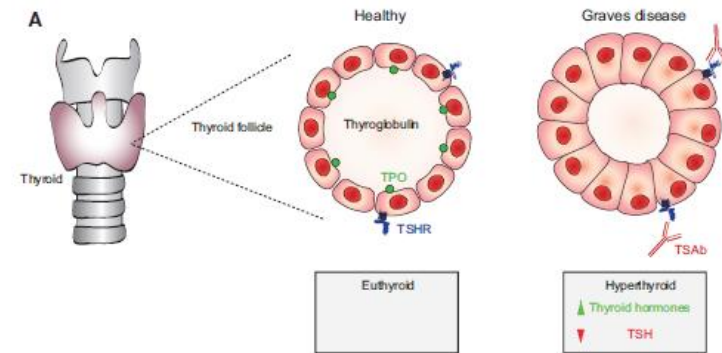
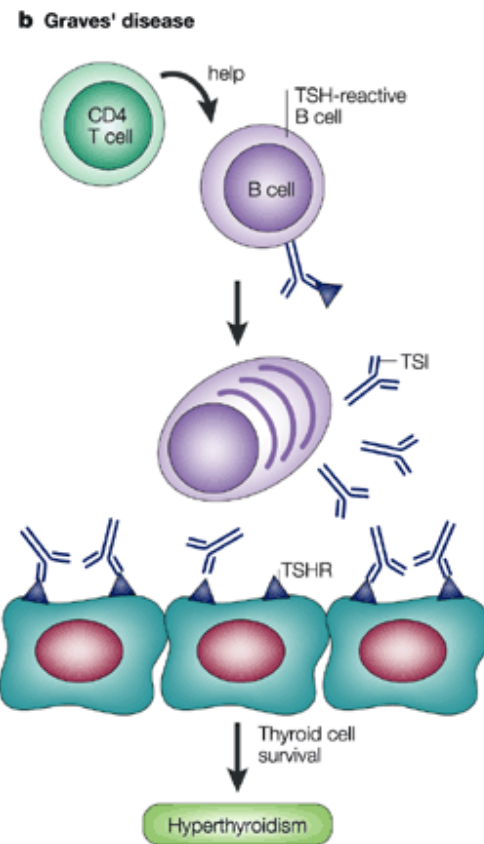
2.2) **Tetraiodotironina (T4)**

**TSH:** Hormônio estimulante da tireóide



# DOENÇAS MEDIADAS POR ANTICORPOS: Doença de graves (Hipertireoidismo)

Doença	Antígeno-alvo	Mecanismos de doença	Manifestações clínico-patológicas
Doença de Graves	Receptores do hormônio estimulador da Tireóide (TSH)	<b>Auto-anticorpos estimuladores</b>	Hipertireoidismo (produção aumentada) Fraqueza, insônia, perda de peso, sudorese Bócio e oftalmopatia



**Bócio**

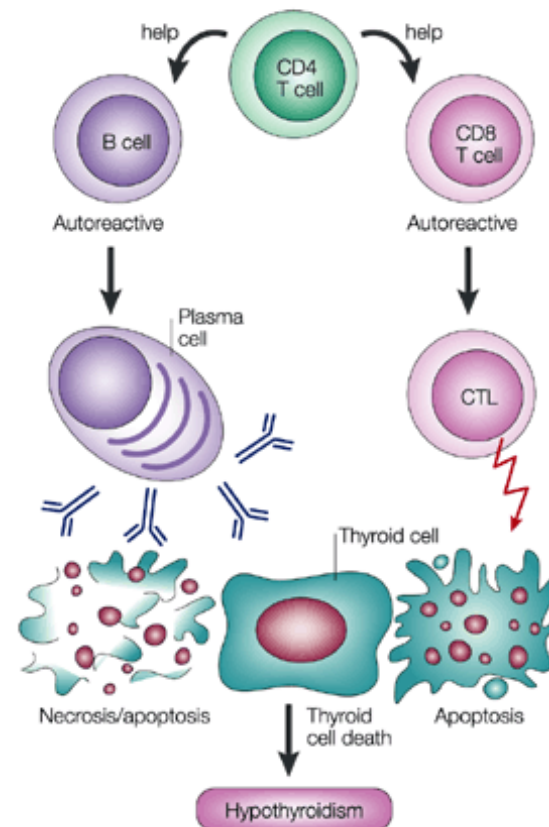


**Exoftalmia**

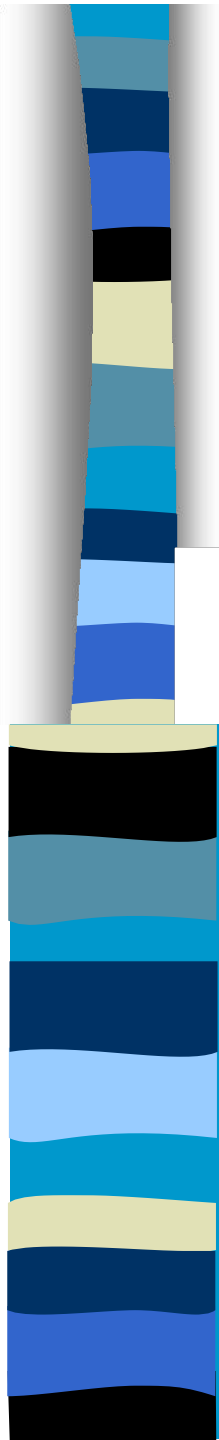
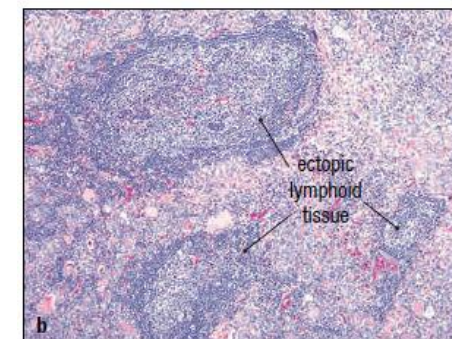
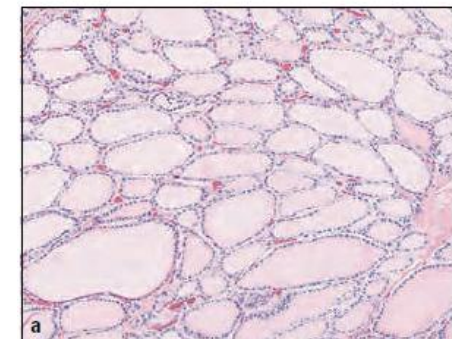
# DOENÇAS MEDIADAS POR ANTICORPOS: Tireoidite de Hashimoto (Hipotireoidismo)

Doença	Antígeno-alvo	Mecanismos de doença	Manifestações clínico-patológicas
Tireoidite de Hashimoto	Tireoglobulina (TG) Peroxidase da tireóide (TPO)	<b>Auto-anticorpos</b> <b>Células T CD8</b>	Hipotiroidismo (produção reduzida) Hipotonia muscular Sonolência e bradicardia

**a** Hashimoto's thyroiditis

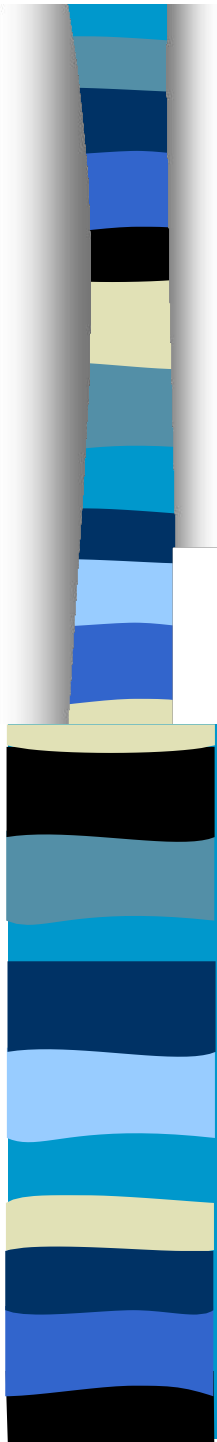
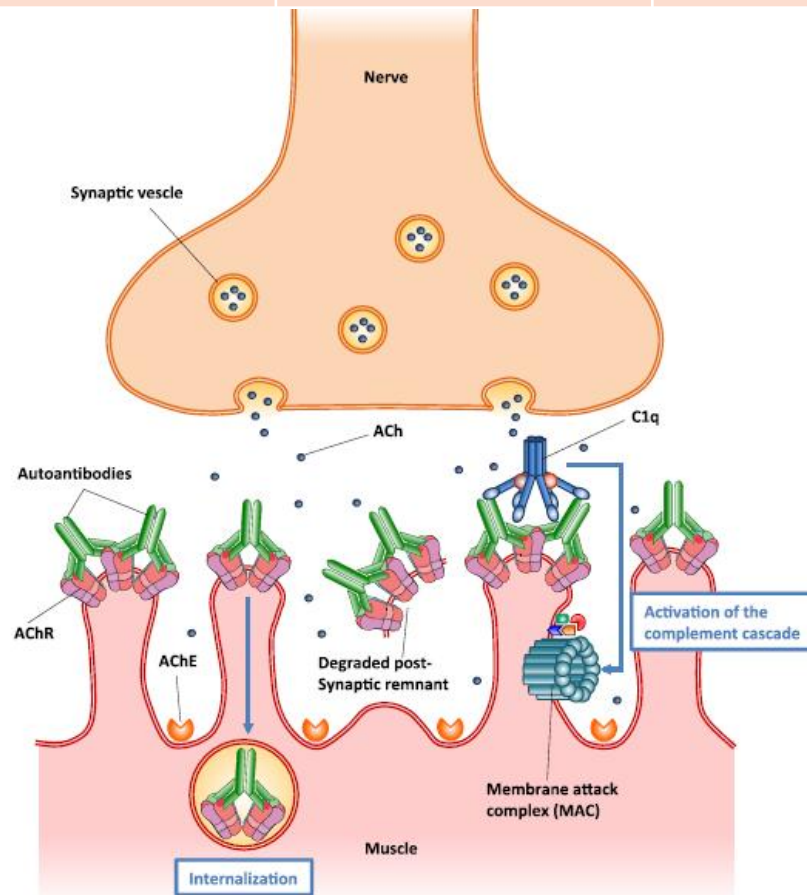


**ANTICORPOS  
FIXADORES DE  
COMPLEMENTO:  
Citotoxicidade  
mediada pelo MAC**



# DOENÇAS MEDIADAS POR ANTICORPOS: *Miastenia graves (Hipersensibilidade tipo II)*

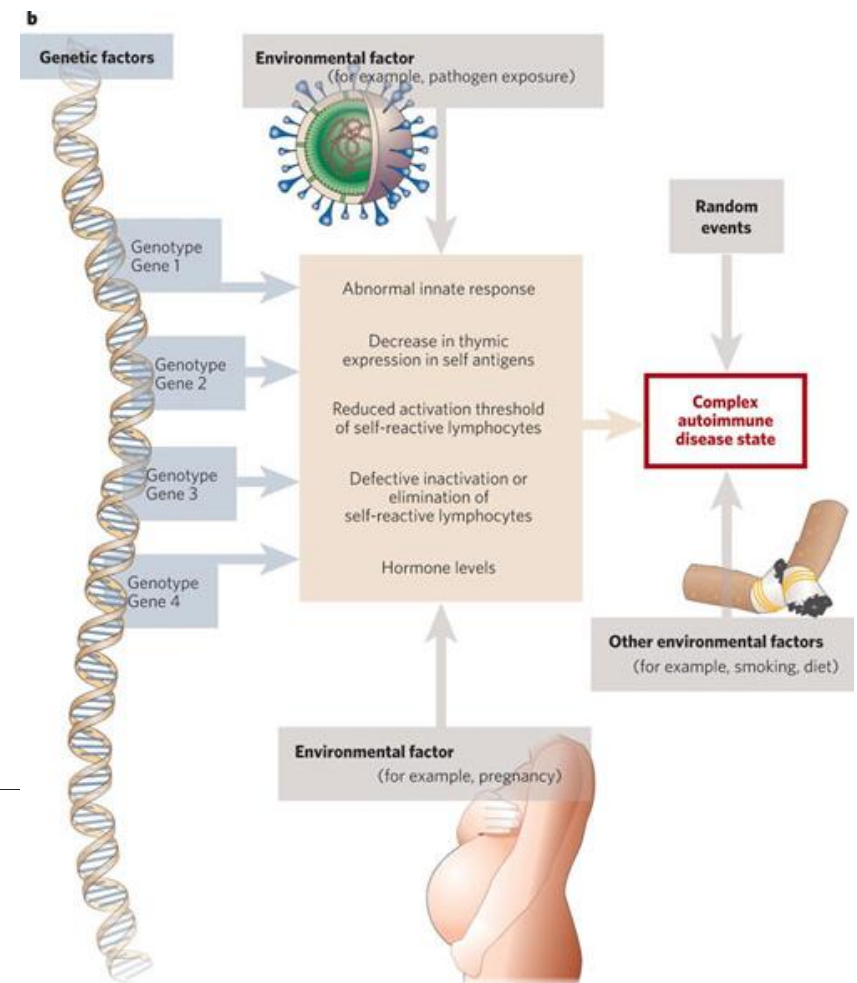
Doença	Antígeno-alvo	Mecanismos de doença	Manifestações clínico-patológicas
<b>Miastenia gravis</b>	Receptor da acetilcolina (AChR)	<b>Auto-anticorpos bloqueadores</b>	Queda das pálpebras e incapacidade de contrair os músculos Fraqueza muscular progressiva



# FATORES AMBIENTAIS

- Podem auxiliar no início ou exacerbação da auto-imunidade por diferentes mecanismos:

- 1) Mimetismo molecular
- 2) Espalhamento do epítipo
- 3) Expressão de superantígenos
- 4) Formação de neoantígenos
- 5) Liberação de antígenos sequestrados
- 6) Alteração da microbiota intestinal



# MIMETISMO MOLECULAR: Febre reumática

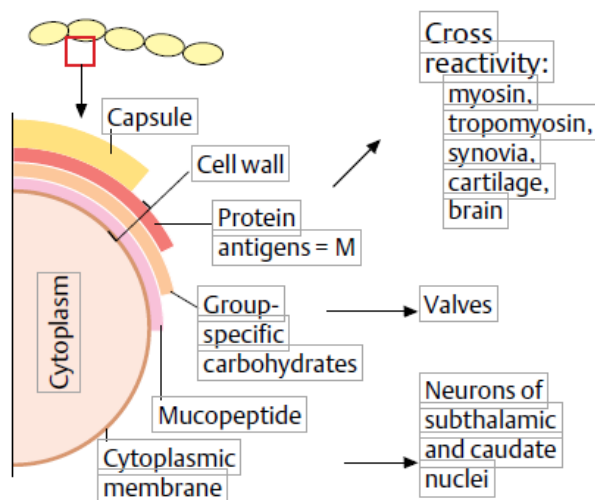
É uma similaridade estrutural entre peptídeos de patógenos e moléculas próprias que por uma reação cruzada pode levar a uma lesão tecidual.

Ex: infecções

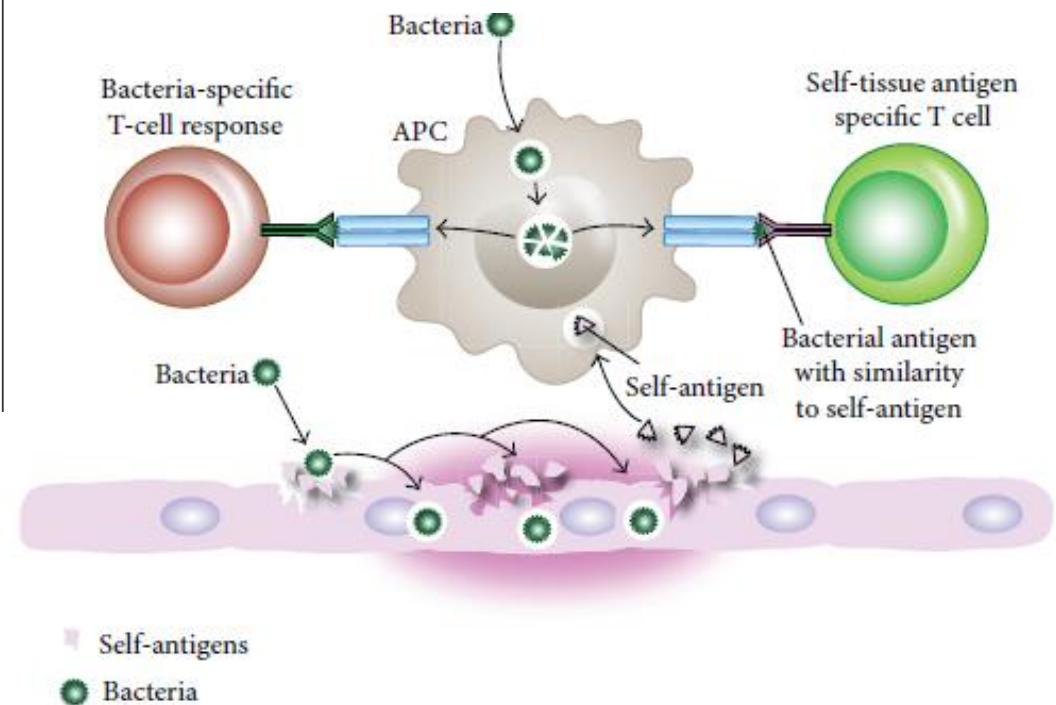
## Mimetismo Molecular

▪ Miosina cardíaca

Proteína M estreptocócica



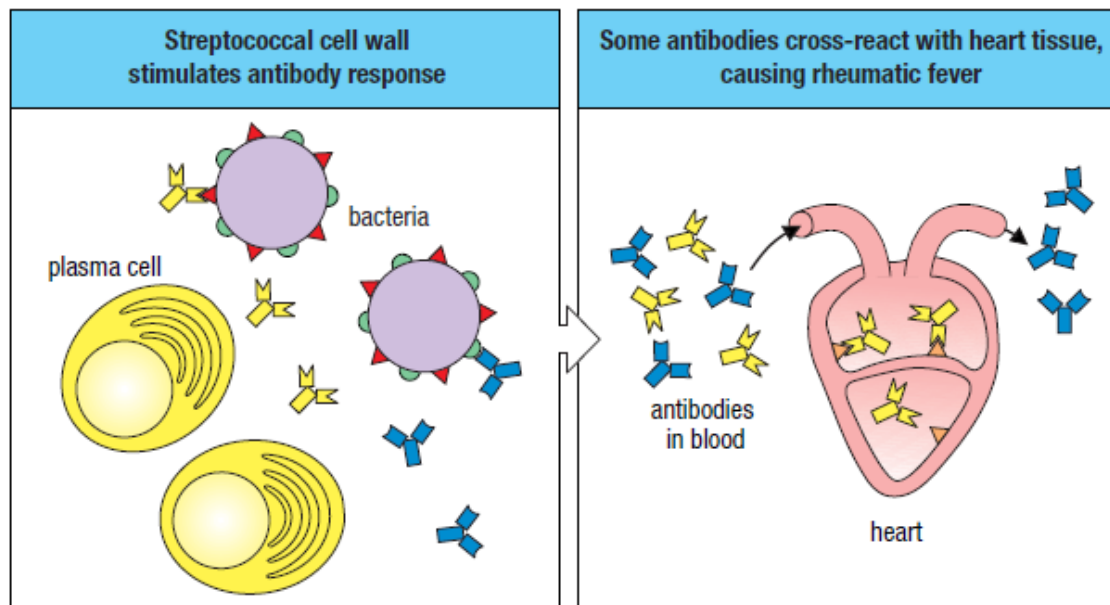
**Antígenos do Streptococcus pyogenes:**





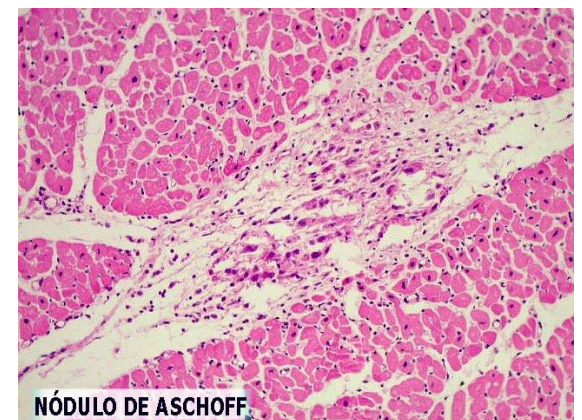
# FEBRE REUMÁTICA: *Imunopatogenia*

Doença	Antígeno-alvo	Mecanismos de doença	Manifestações clínico-patológicas
Febre reumática	Proteína miosina e tropomiosina Ácido hialurônico	<b>Processo Inflamatório</b>	Miocardite Artrite Fibrose das válvulas



## 1) **Inflamação :**

- Miocárdio
- Endotélio das válvulas cardíacas (mitral)
- Cartilagem das articulações



# INFECÇÕES VIRAIS E BACTERIANAS

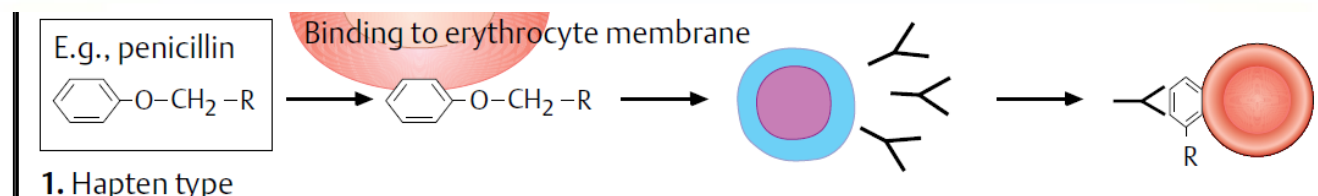
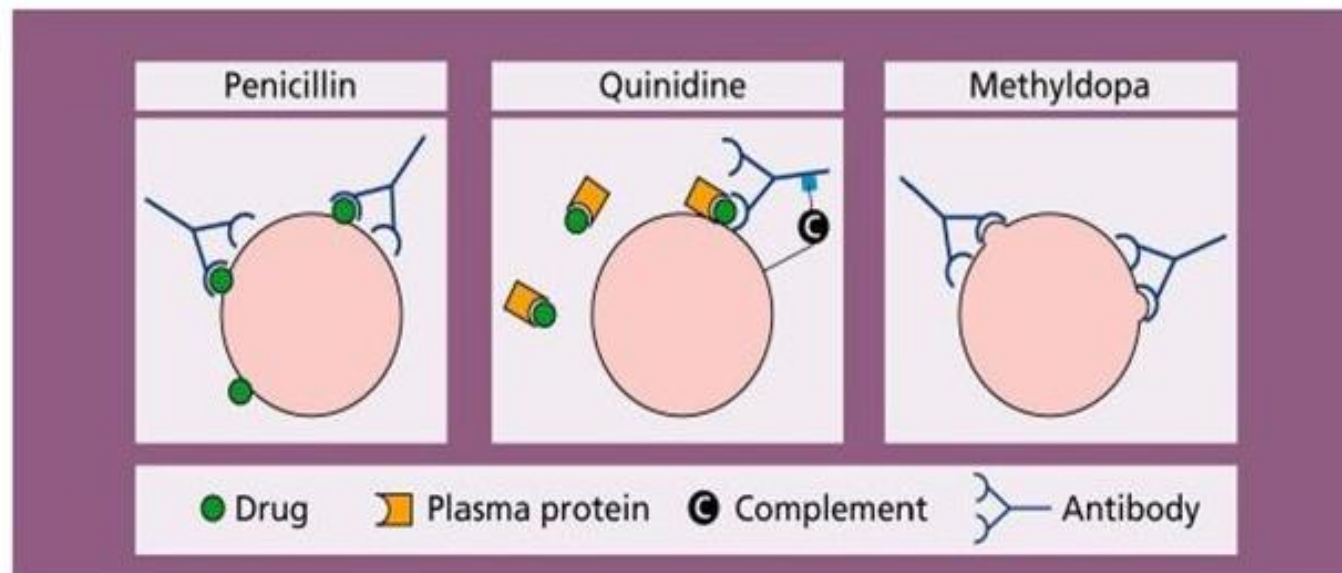
TABLE 3: Examples of bacterial and viral antigens that can cross-react with self-antigens with potentially resultant diseases.

Pathogen antigen	Cross-reactive self-antigen	Autoimmune disease
Herpes simplex virus	Corneal antigen	Stromal keratitis
<i>Campylobacter jejuni</i>	Ganglioside in peripheral nerve	Guillain-Barré syndrome
Coxsackievirus	Glutamic acid decarboxylase	Type 1 diabetes
Theiler's murine encephalomyelitis virus	Proteolipid protein	Multiple sclerosis
<i>Yersinia enterocolitica</i>	Thyrotropin receptor	Thyroid autoimmunity
<i>Borrelia burgdorferi</i>	Leukocyte function associated antigen	Lyme arthritis
<i>Salmonella typhi</i> and <i>Yersinia enterocolitica</i>	HLA-B27	Reactive arthritis
HHV-6, EBV, Rubella, influenza virus, and HPV	Myelin basic protein	Multiple sclerosis
Streptococcal M protein	Myosin and other heart valve proteins	Rheumatic fever
<i>Trypanosoma cruzi</i>	Cardiac myosin	Chagas heart disease

# FORMAÇÃO DE NEOANTÍGENOS

Alguns fatores podem induzir mudanças moleculares em proteínas e assim promover a formação de novos determinantes antigênicos (neoantígenos):

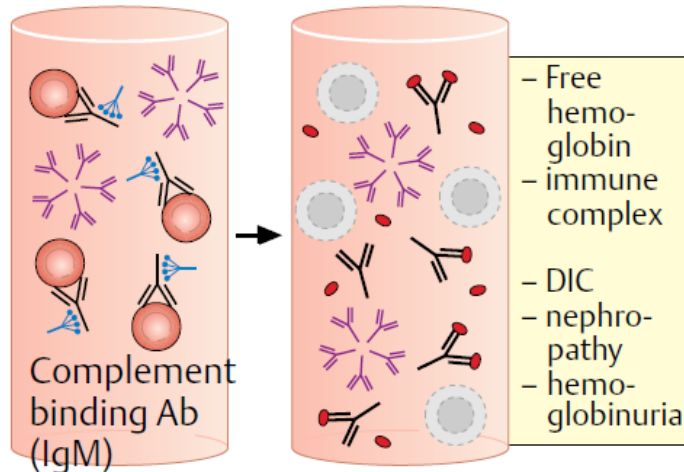
Ex: drogas



# DOENÇAS MEDIADAS POR ANTICORPOS: ANEMIA HEMOLÍTICA (Hipersensibilidade tipo II)

Doença	Antígeno-alvo	Mecanismos de doença	Manifestações clínico-patológicas
<b>Anemia Hemolítica autoimune</b>	Proteínas da membrana dos eritrócitos (Ag de grupos sanguíneos Rh, Ag I)	<b>Oponização e fagocitose dos eritrócitos</b> <b>Ativação do SC (clássica)</b>	Hemólise, icterícia, anemia, esplenomegalia

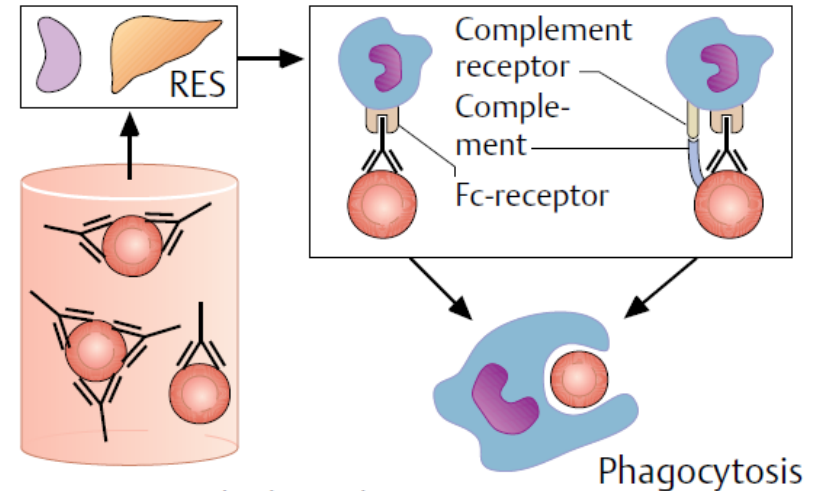
## Anticorpos IgM



1. Intravascular hemolysis

A. Mechanisms of hemolysis

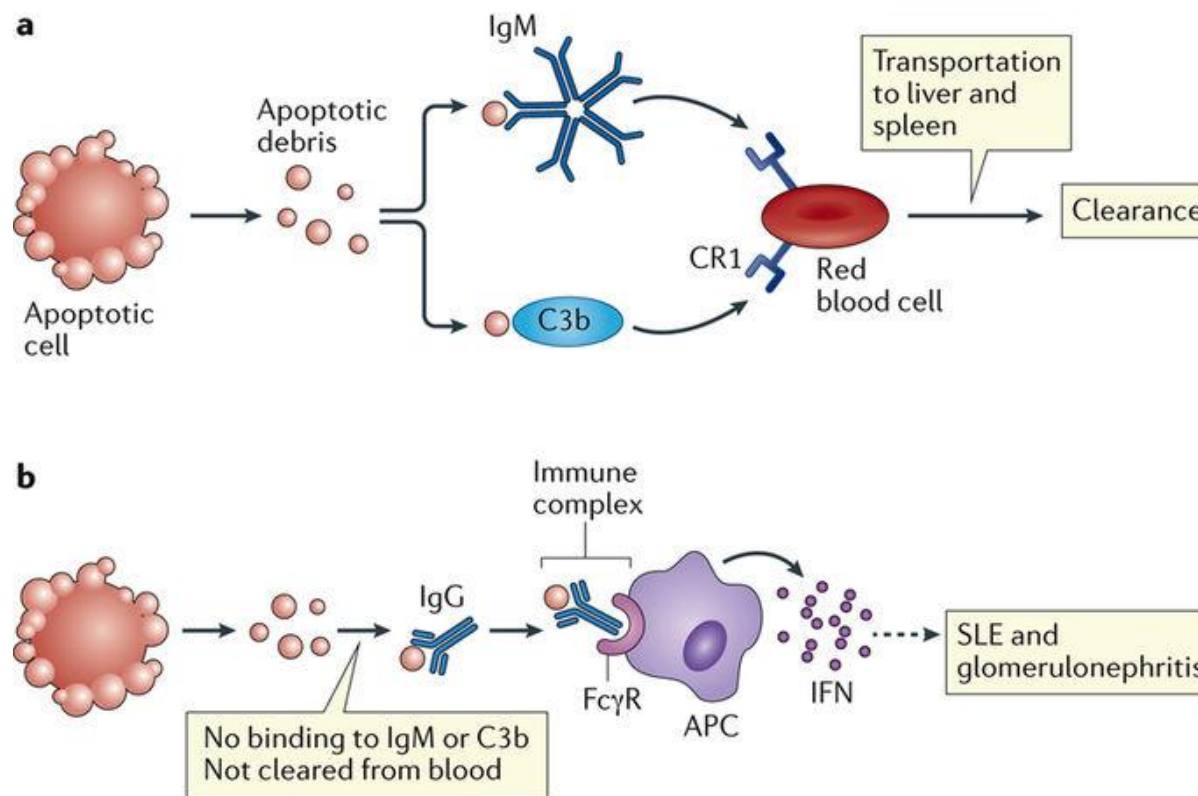
## Anticorpos IgG



2. Extravascular hemolysis

# DEFEITO NA DEPURAÇÃO

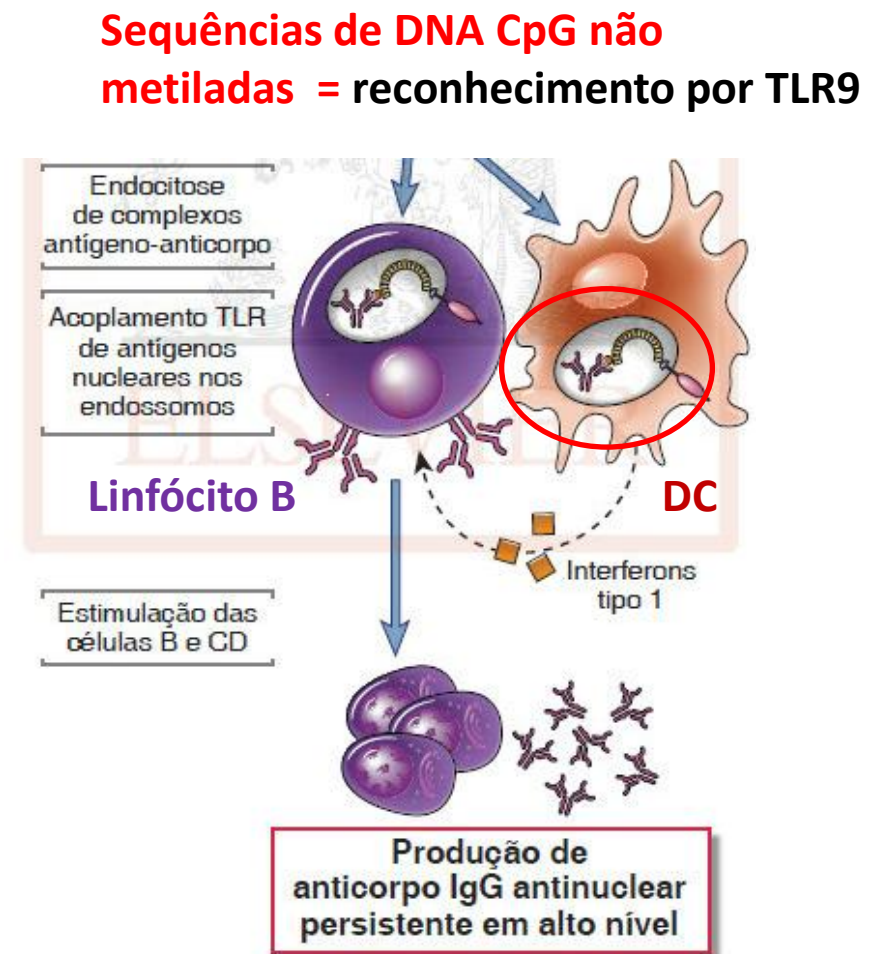
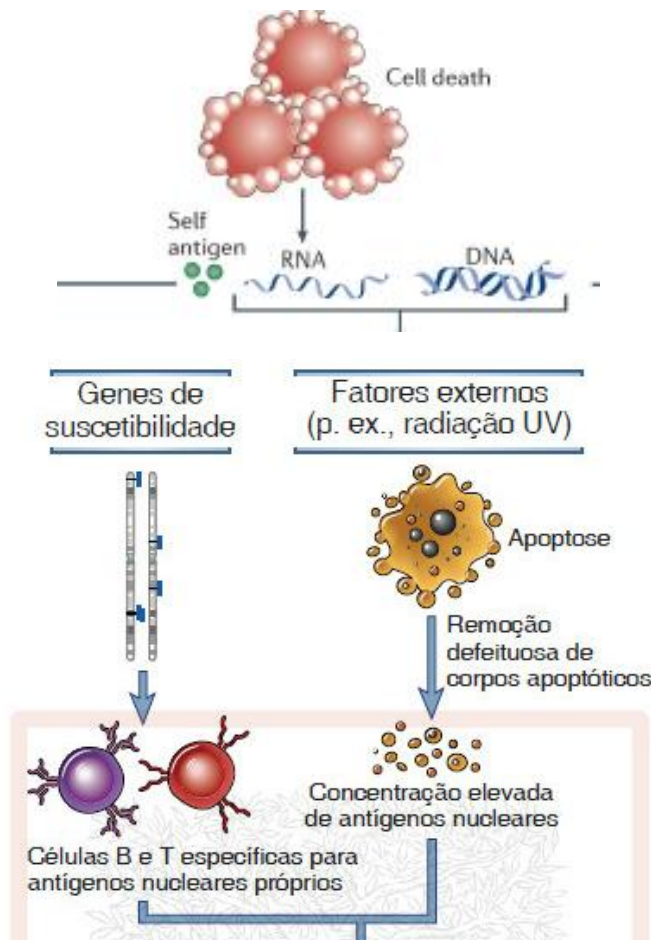
Em caso de deficiências genéticas, esses debris celulares não são removidos a partir da circulação e estimulam a produção de anticorpos IgG



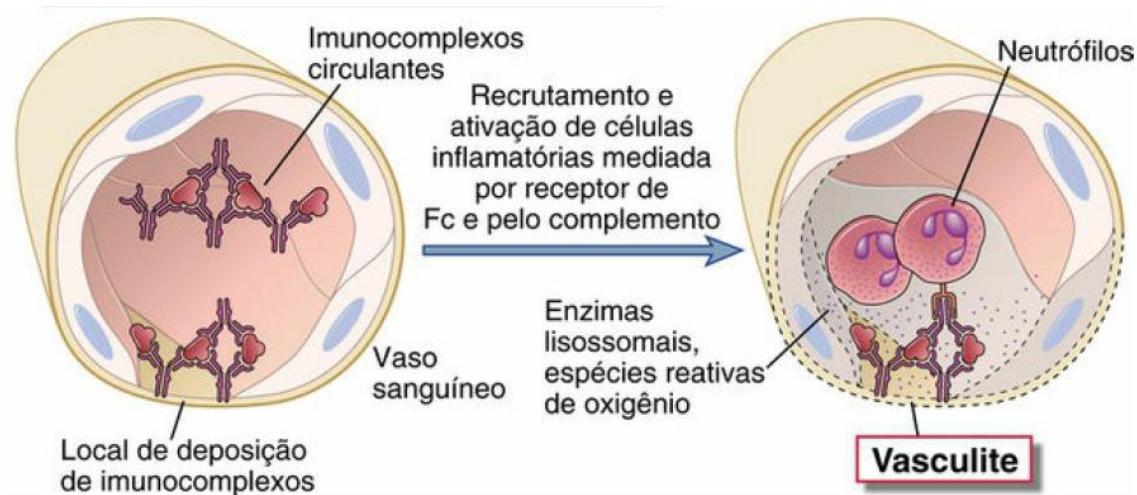
Nature Reviews | Rheumatology

## Deficiências do sistema complemento (imunocomplexos)

# DOENÇAS MEDIADAS POR IMUNOCOMPLEXOS: *Lupus eritematoso*



# DEPOSIÇÃO E ATIVAÇÃO POR IC



## Glomerulonefrite

- 1) Deposição de IC (vasos ou glomérulos renais)
- 2) Ativação do SC e liberação de anafilatoxinas
- 3) Migração e ativação de neutrófilos (via Fc $\gamma$ RI)
- 4) Lesão tecidual (enzimas lisossomais e espécies reativas)

# DOENÇAS MEDIADAS POR IMUNOCOMPLEXOS: *Lupus eritematoso*

Doença	Antígeno-alvo	Mecanismos de doença	Manifestações clínico-patológicas
Lupus eritematoso sistêmico (LES)	DNA, RNA, histonas, eritrócitos e plaquetas	Auto-anticorpos Antinucleares	Erupção cutânea, vasculite, artrite e glomerulonefrite

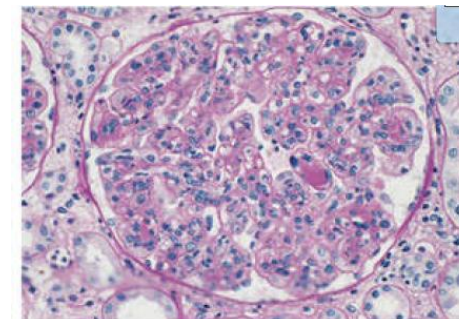
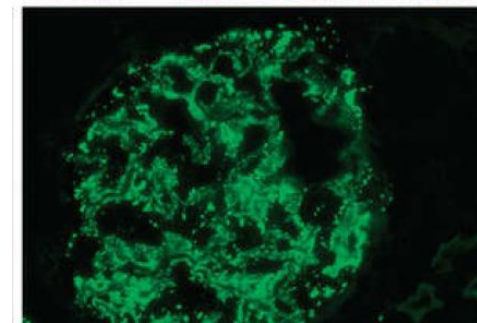
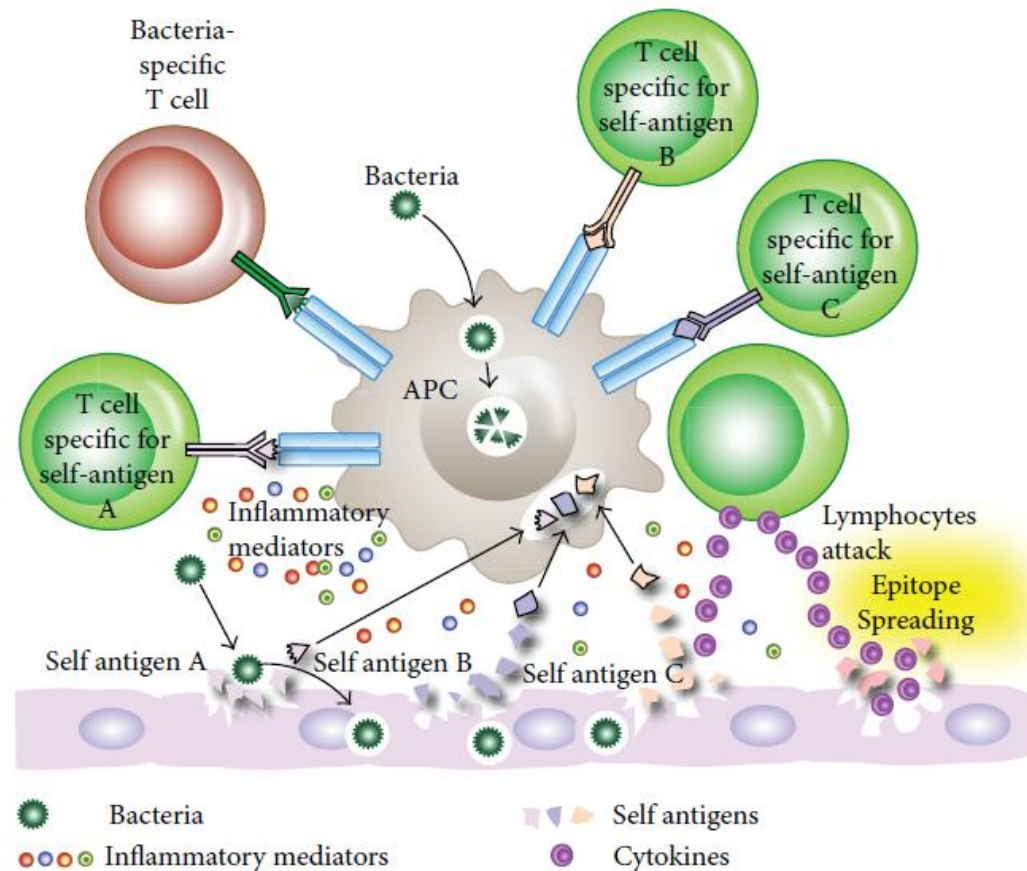


Fig. 29.1 – Lesão em vespertílio.

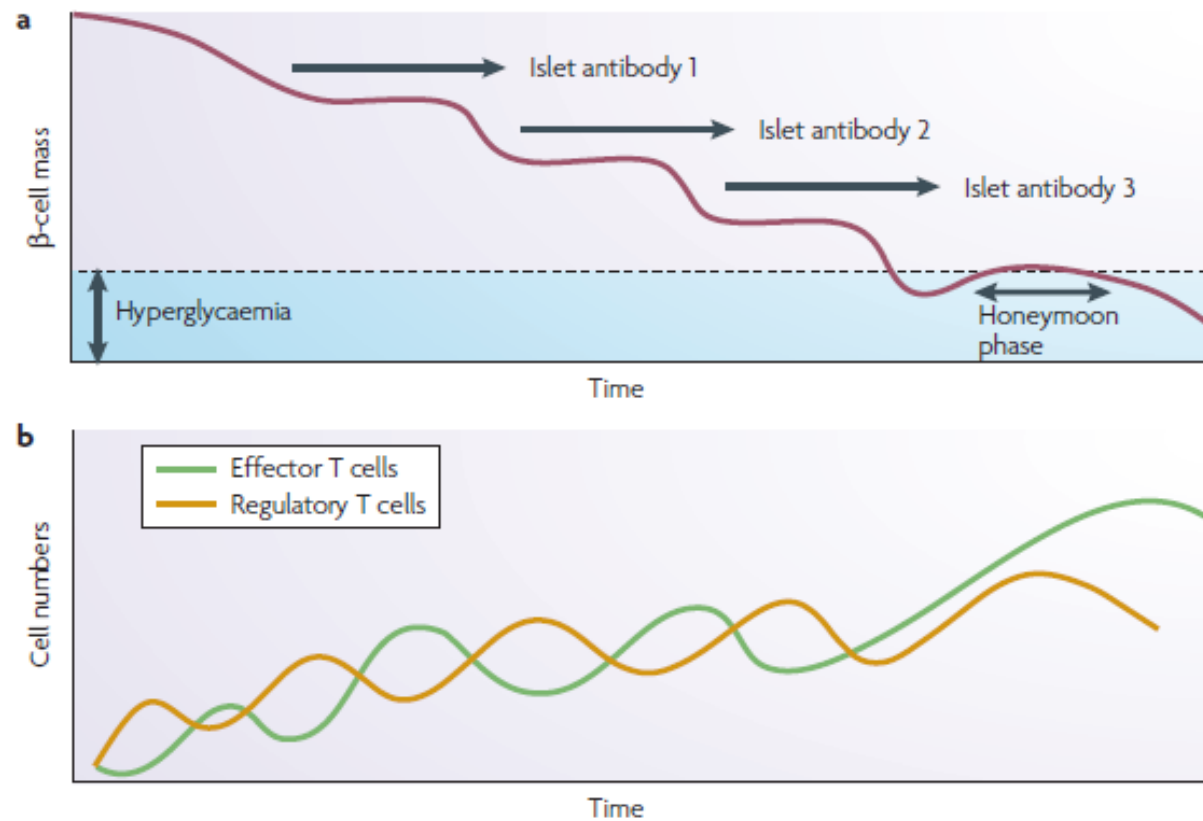
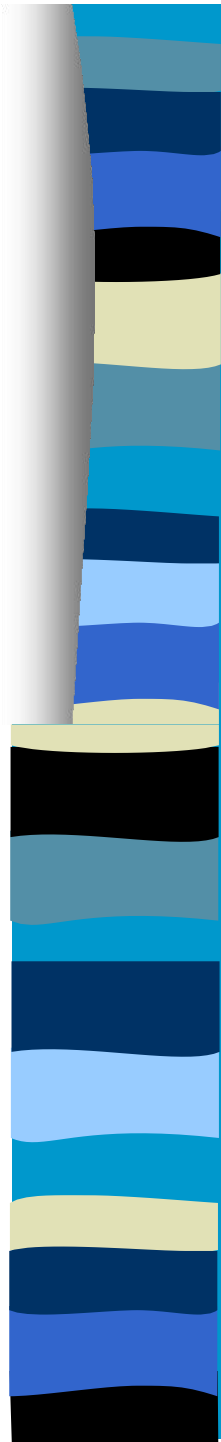


# ESPALHAMENTO DO EPÍTOPO

Há uma amplificação da resposta com ativação e expansão clonal de células T autorreativas contra novos auto-antígenos, que se perpetua porque é impossível eliminar o auto-antígeno. **Ex: infecções**



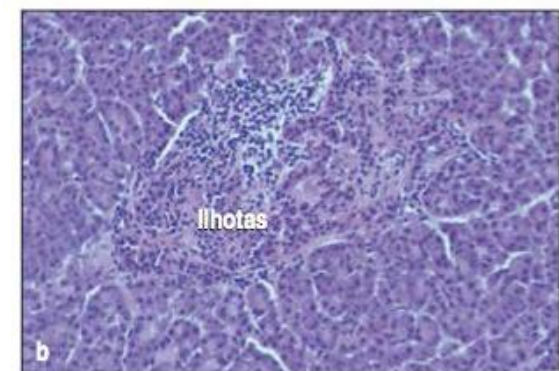
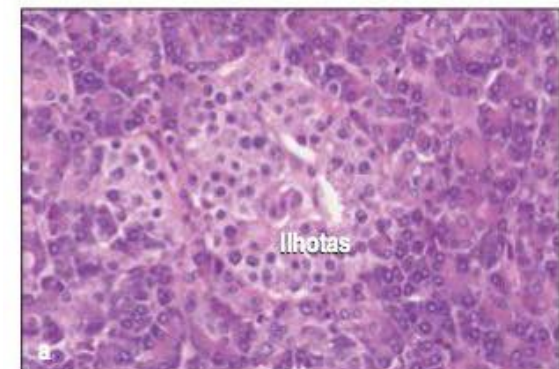
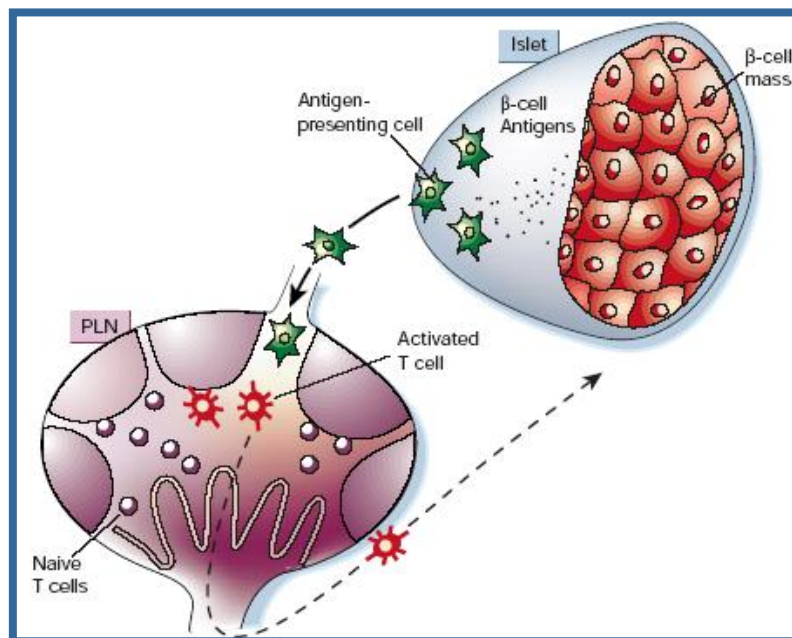
# ESPALHAMENTO DO EPÍTOPO: *Diabetes do tipo 1*



**Auto-antígenos:** insulina IA2, GAD65 (descarboxilase do ácido glutâmico) e IGRP (islet-specific glucose-6-phosphatase catalytic subunit-related protein)

# DOENÇAS MEDIADAS POR CÉLULAS: *Diabetes do tipo 1*

Doença	Antígeno-alvo	Mecanismos de doença	Manifestações clínico-patológicas
Diabetes Mellitus do tipo 1 (DM1)	Auto-antígenos Células beta (insulina)	Células Th1 e CD8 Auto-anticorpos pancreáticos	Hiperglicemia Poliúria (micção aumentada) Polidipsia (sede excessiva)

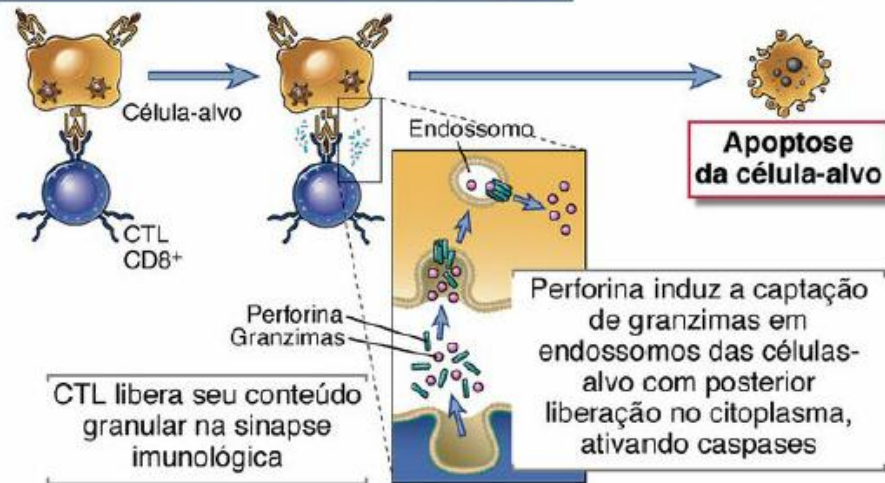


# LINFÓCITOS CD8 CITOTÓXICOS

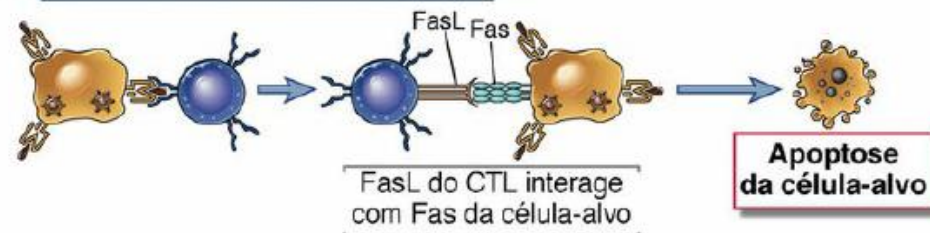
## B Citotoxicidade mediada por célula T



## A Morte celular mediada por perforina/granzima



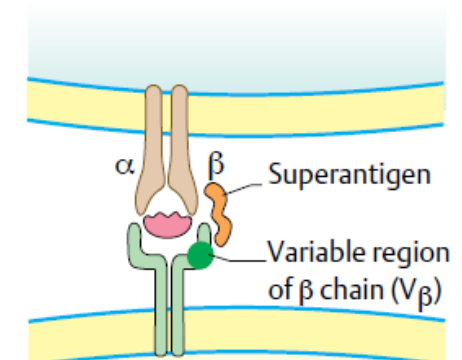
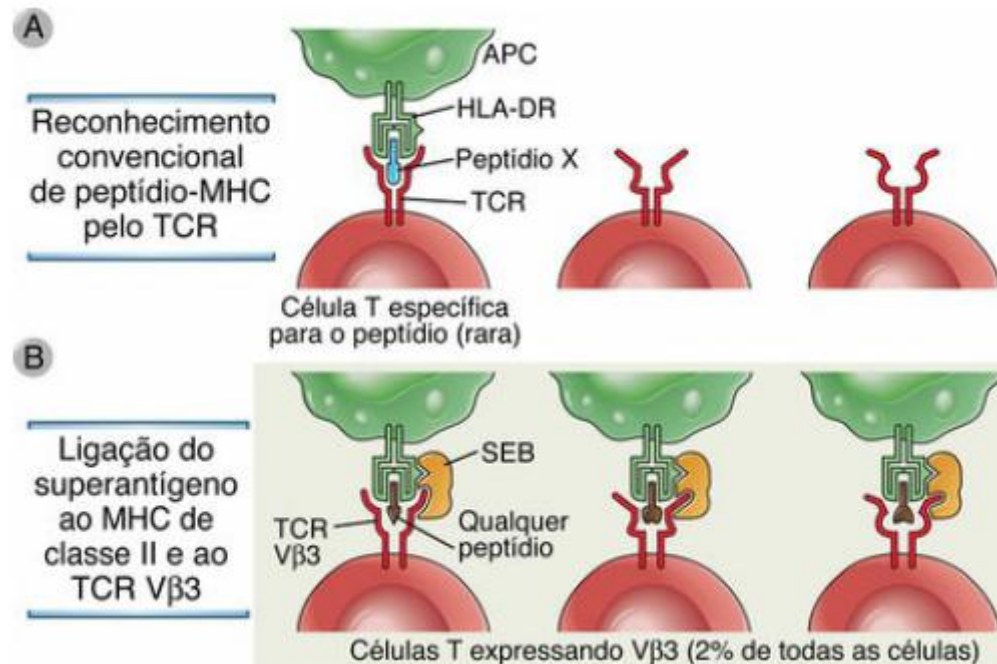
## B Morte celular mediada por Fas/FasL



# EXPRESSÃO DE SUPERANTÍGENOS

Essas toxinas se assemelham a antígenos na medida em que eles se ligam aos TCRs e às moléculas MHC de classe II (embora não às fendas de ligação ao peptídeo).

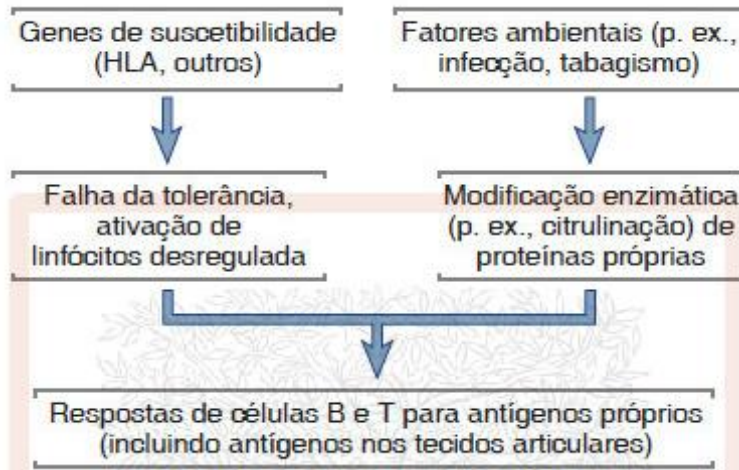
Ex: enterotoxina B de *Staphylococcus* (SEB), mitógeno de *Mycoplasma*



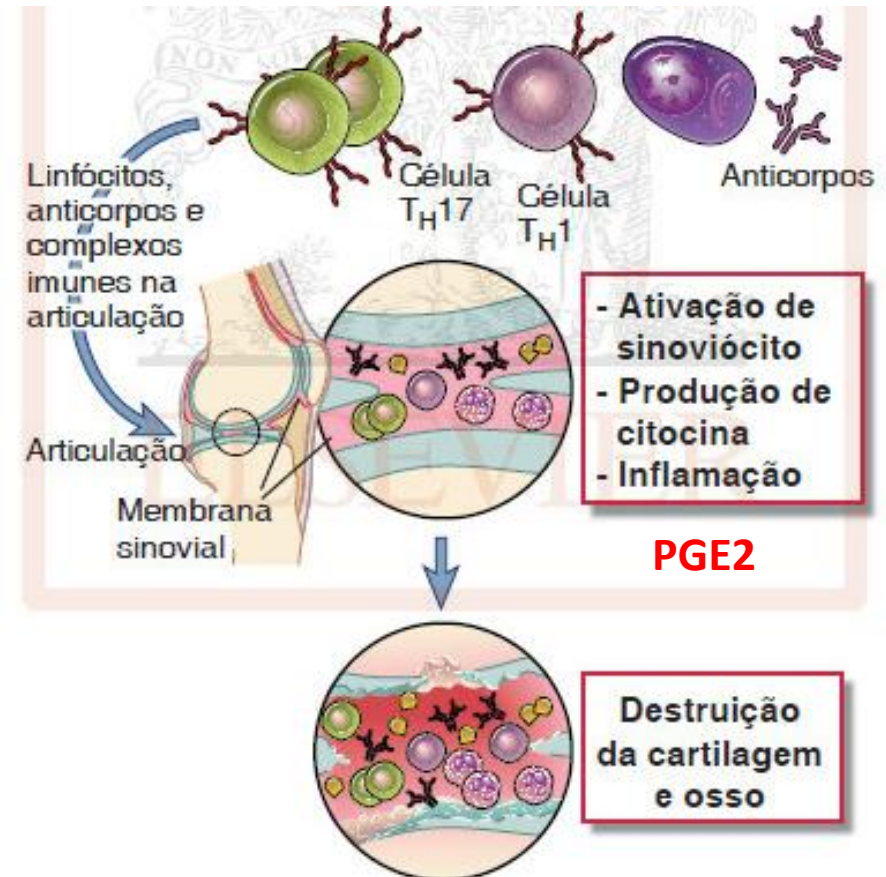
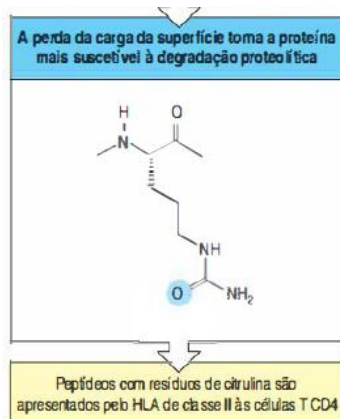
D. Superantigen stimulation

Região variável da cadeia Beta (V $\beta$ ) do TCR  
(ativação inespecífica)

# DOENÇAS MEDIADAS POR CÉLULAS E ANTICORPOS: Artirite reumatóide

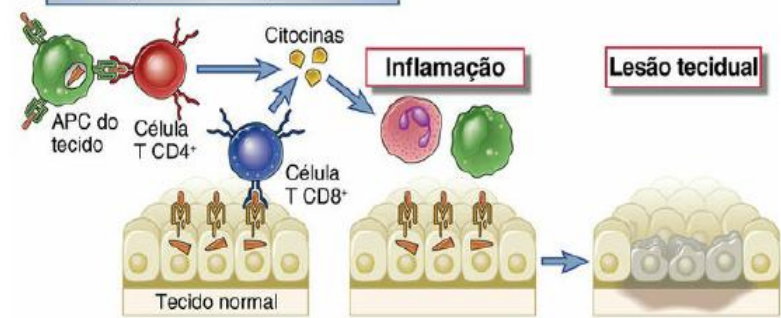


**Citrulinação do auto-antígeno:**  
**Conversão de arginina por citrulina (peptil arginina desaminase)**

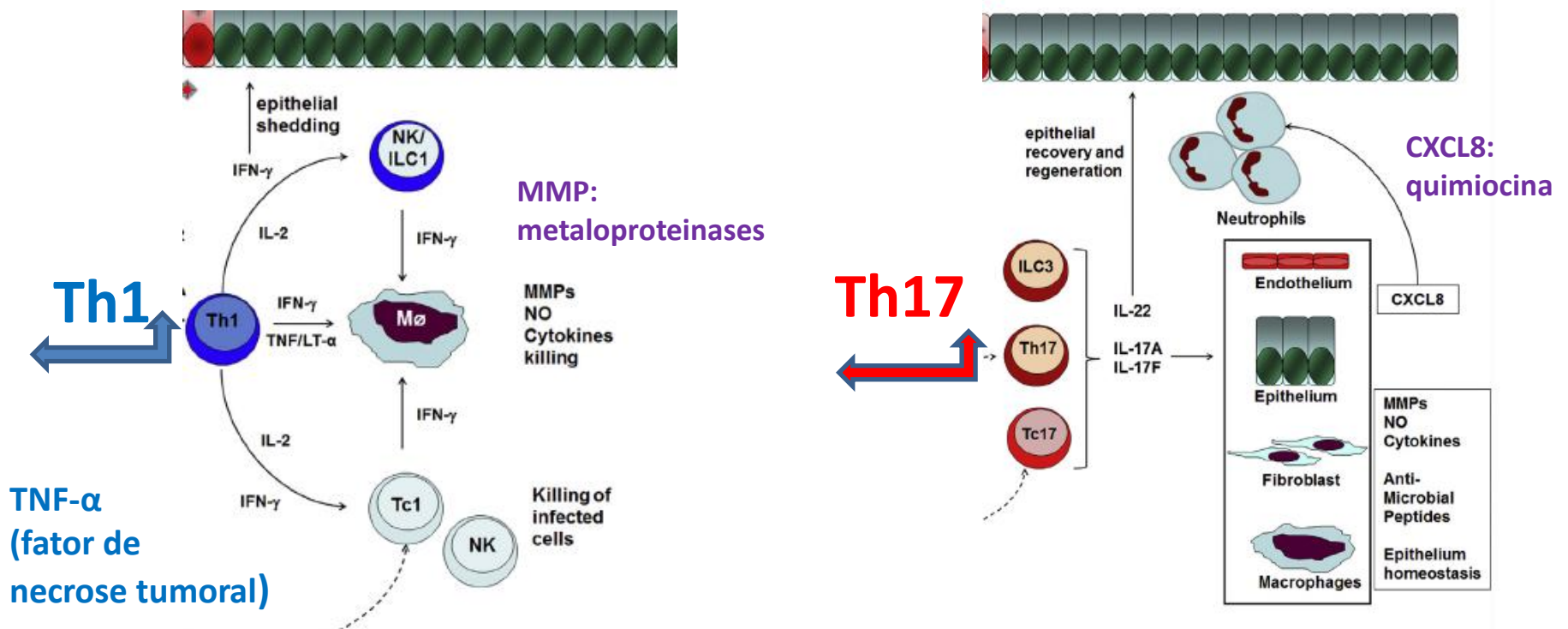


# MECANISMOS MEDIADOS POR CÉLULAS: LINFÓCITOS CD4 Th1 e Th17

A Inflamação mediada por citocinas



Enzimas proteolíticas:  
Elastase (elastina)  
Colagenase (colágeno)



# DOENÇAS MEDIADAS POR CÉLULAS E ANTICORPOS: Artrite reumatóide

Doença	Antígeno-alvo	Mecanismos de doença	Manifestações clínico-patológicas
Artrite Reumatóide	Proteínas citrulinadas Cíclicas (CCP)	Células Th17 e Th1 Auto-anticorpos (fatores reumatóides)	Inflamação crônica das Articulações (sinovite)

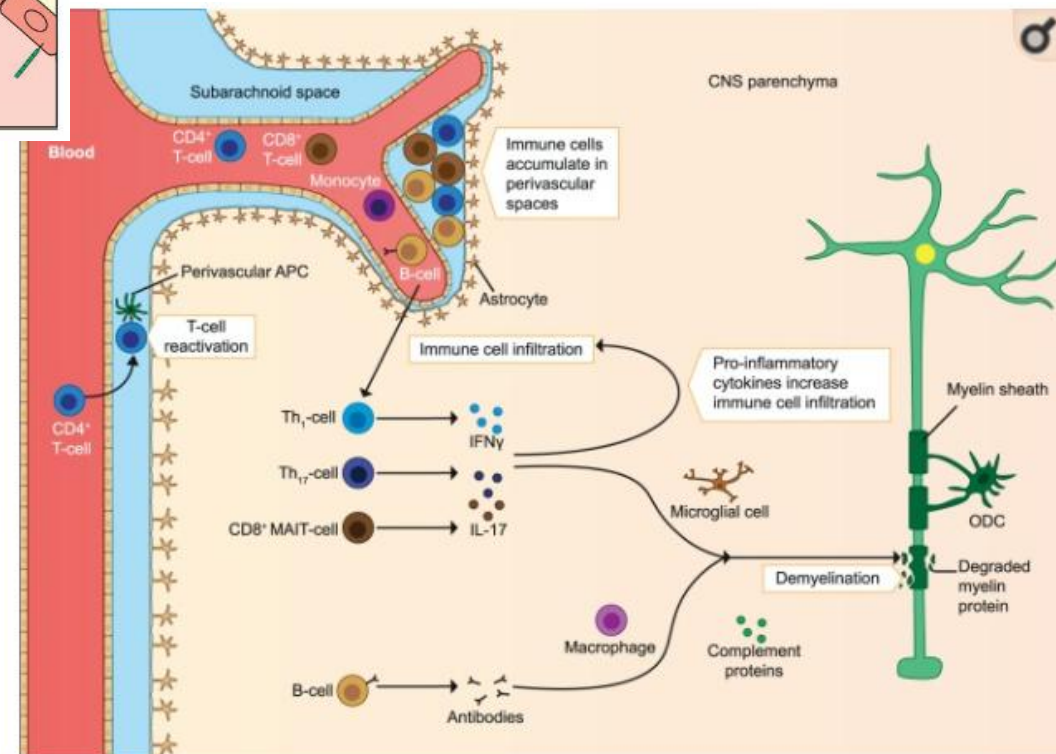
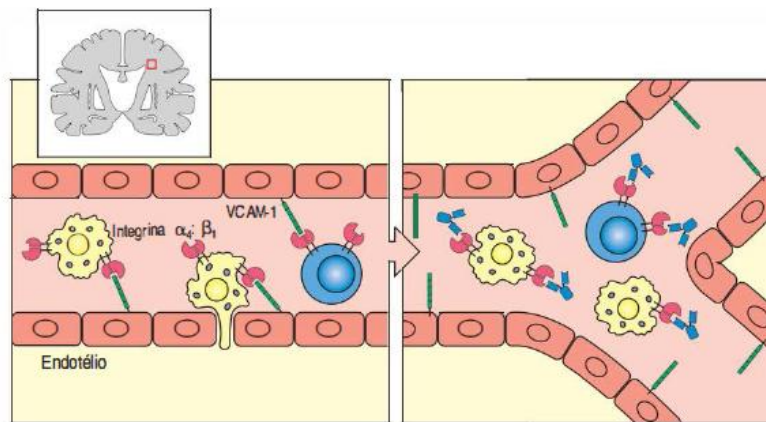


Há formação de um tecido granulomatoso, particularmente na região de contato entre membrana sinovial, cartilagem e osso, chamado *pannus*, capaz de invadir e destruir o tecido cartilaginoso e ósseo.



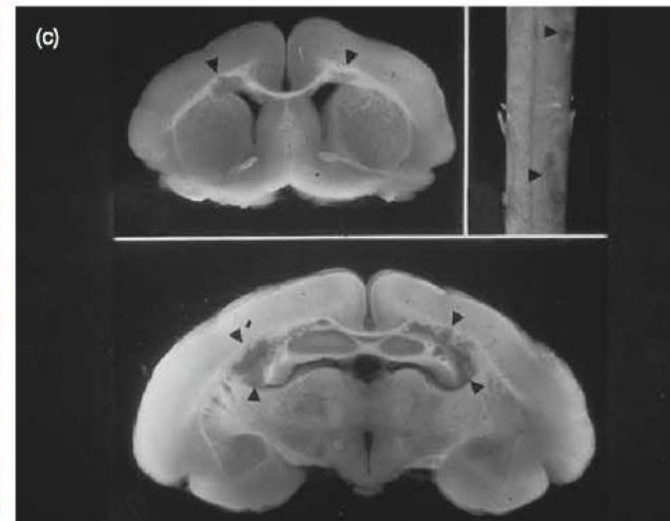
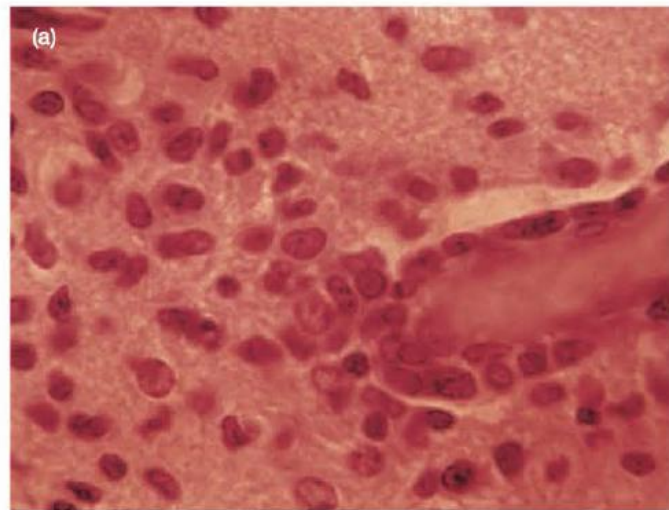
# LIBERAÇÃO DE ANTÍGENOS SEQUESTRADOS

Alguns antígenos estão totalmente sequestrados (cérebro e conjuntiva do olho) do sistema imune e, conseqüentemente, não estimulam qualquer grau de tolerância imunológica. Ex: trauma físico ou estímulo infeccioso.

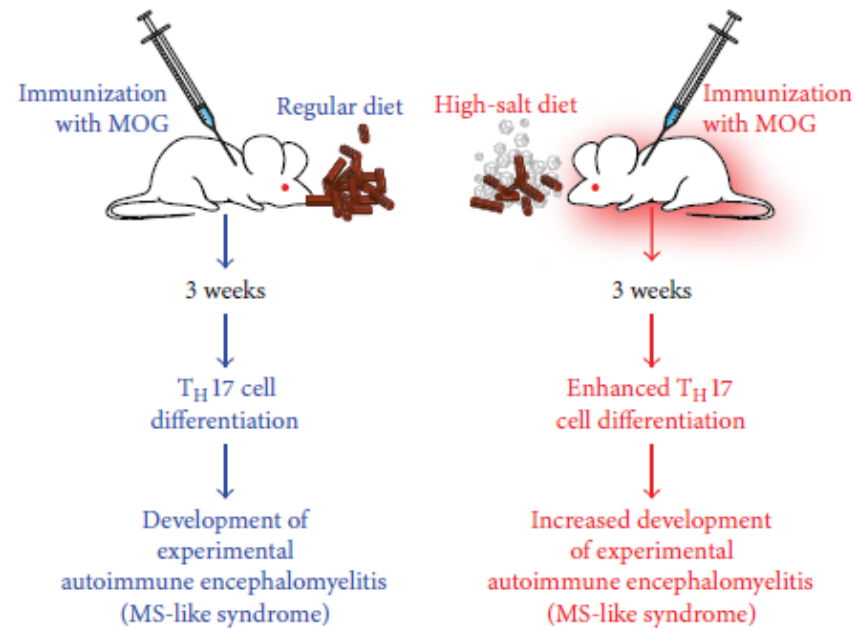
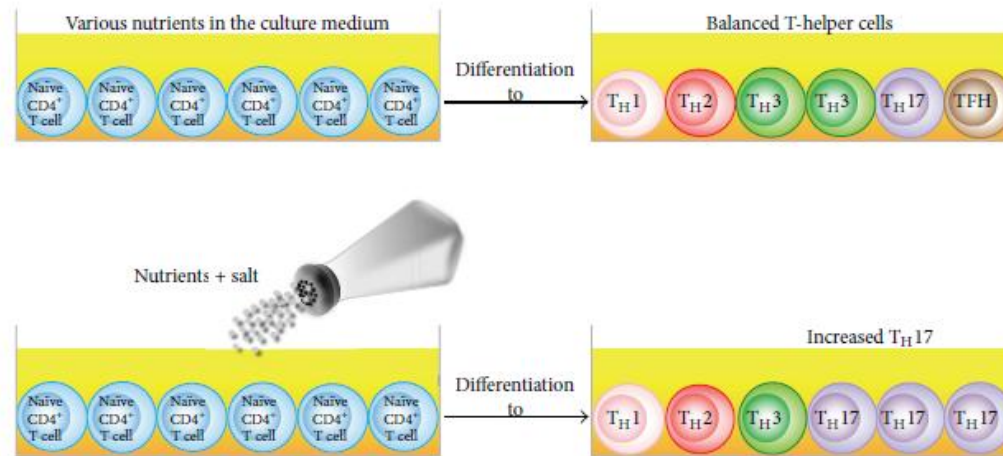


# DOENÇAS MEDIADAS POR CÉLULAS: *Esclerose Múltipla*

Doença	Antígeno-alvo	Mecanismos de doença	Manifestações clínico-patológicas
<b>Esclerose múltipla</b>	Proteínas presentes na bainha de mielina	<b>Células T CD4 e CD8</b> <b>Auto-anticorpos</b>	Dormência ou paralisia dos Membros Perturbação da visão Disfunções neurológicas e neurite óptica

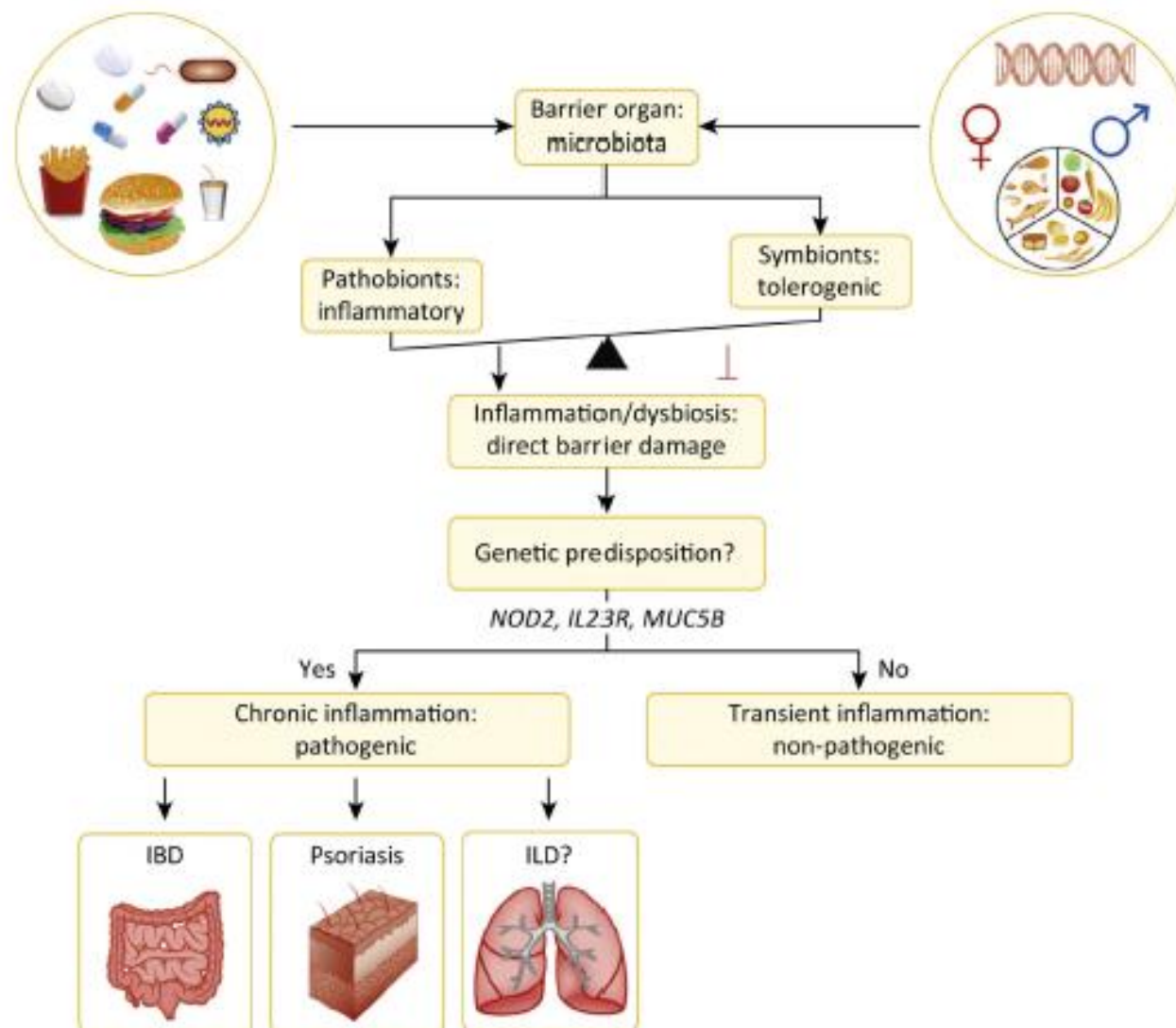


# INFLUÊNCIA DA DIETA



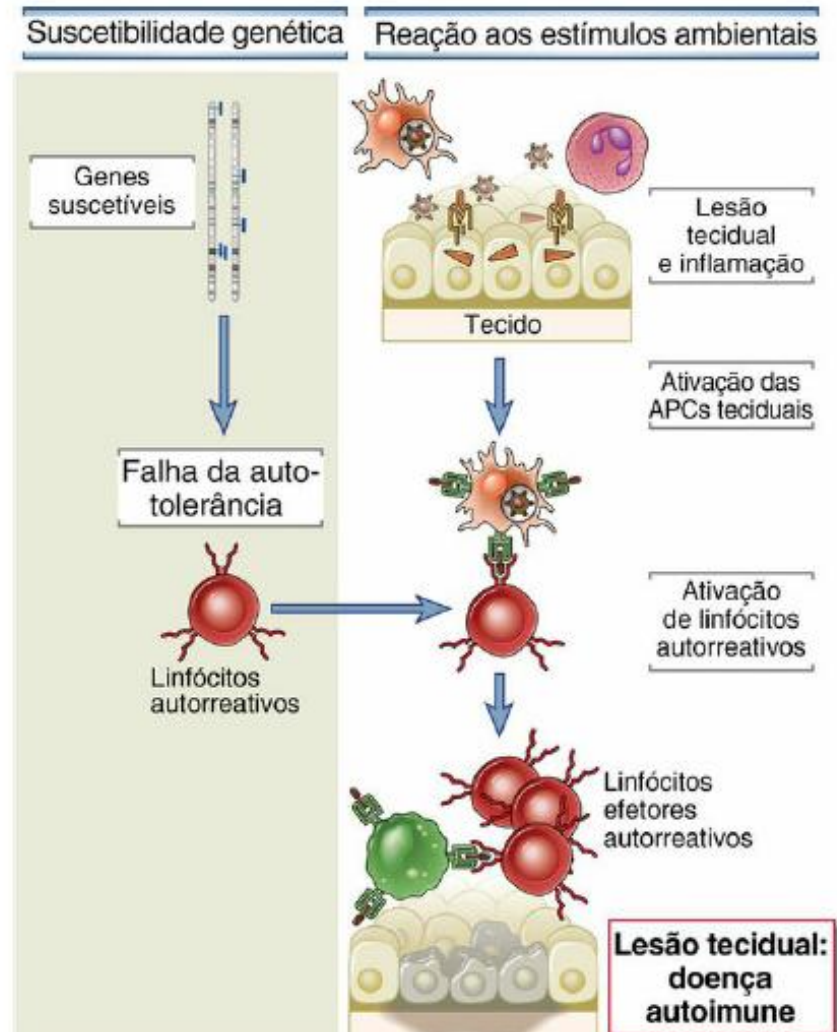
**MOG:** proteína de oligodendrócito

# ALTERAÇÃO DA MICROBIOTA (DISBIOSE)

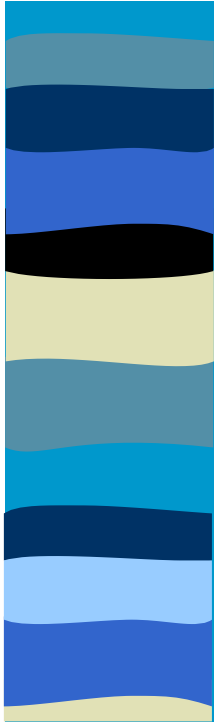




# RESUMINDO...



# REFERÊNCIAS



✓ **Imunologia Celular e Molecular. Abul K. Abbas e Andrew H. Lichtman. 8ª Edição, 2005**

✓ **O sistema Imune. Peter Parham. 3ª Edição, 2001**

✓ **A potential link between environmental triggers and Autoimmunity. Vojdani, A, Autoimmune Diseases, 2014**