

AUTOIMUNIDADE E DOENÇAS AUTOIMUNES

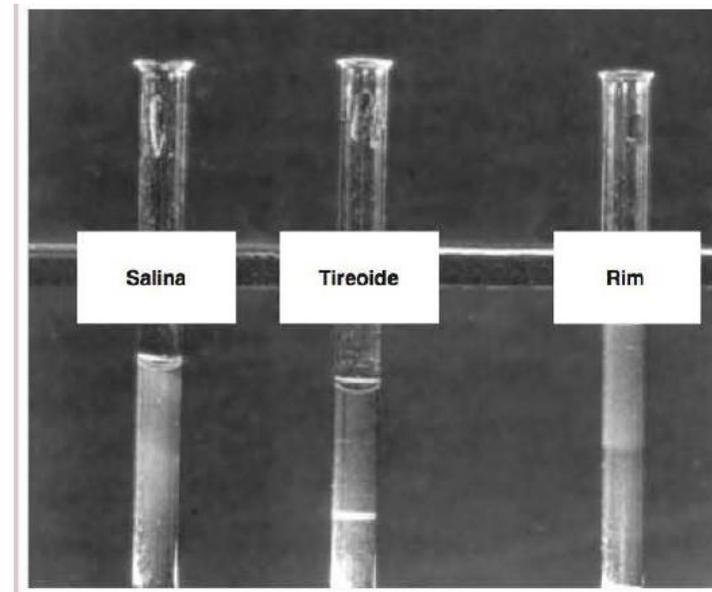
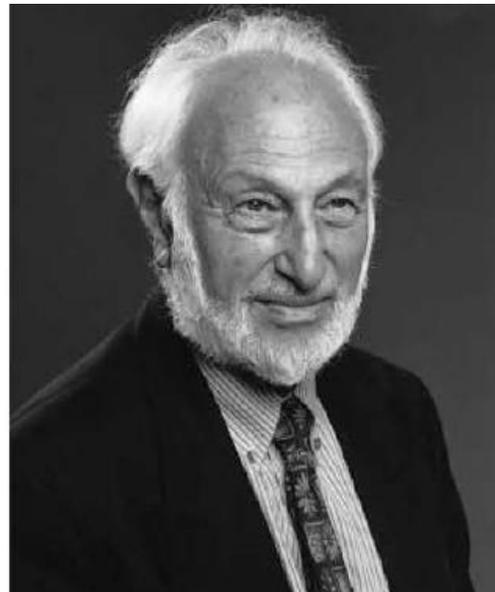


Dra. Daniela Carlos Sartori

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

HISTÓRICO

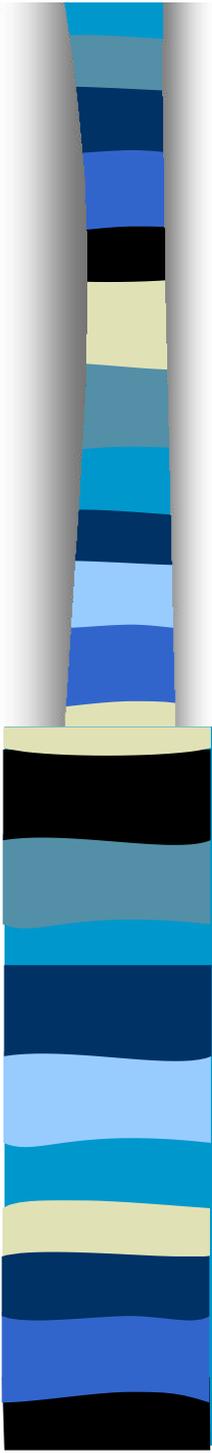
- **Ivan Roitt, Deborah Doniah e Peter Campbell (1956):** descoberta clássica dos autoanticorpos contra tireoglobulina (Tiroidite de Hashimoto)



Parte inferior: soro (autoanticorpos)

Parte superior: extrato da tireóide (auto-antígeno)

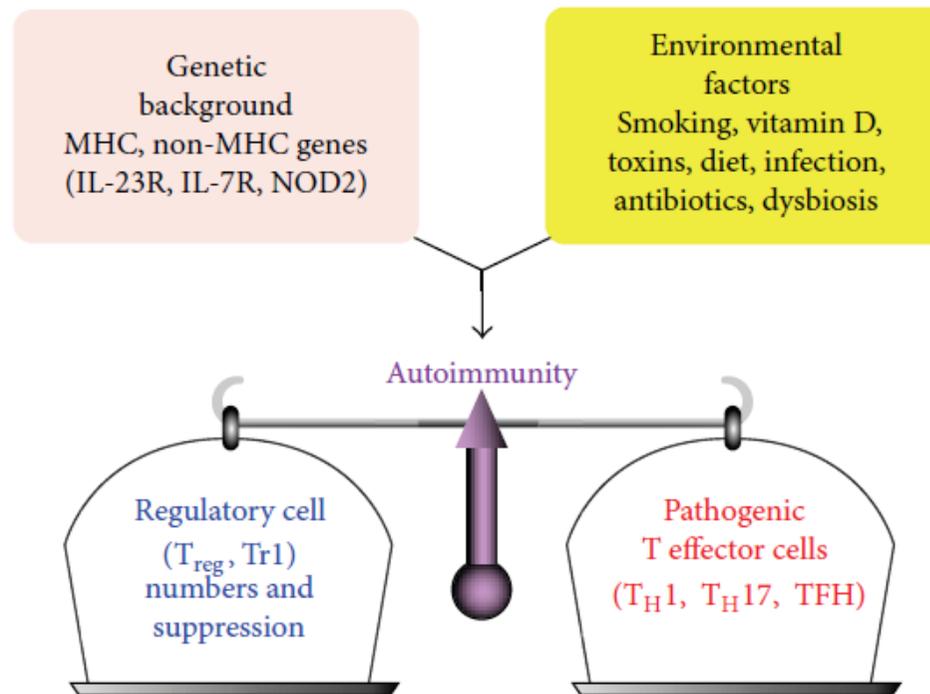
- **Paul Ehrlich (década de 1990):** denominou de "horror autotoxicus"



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



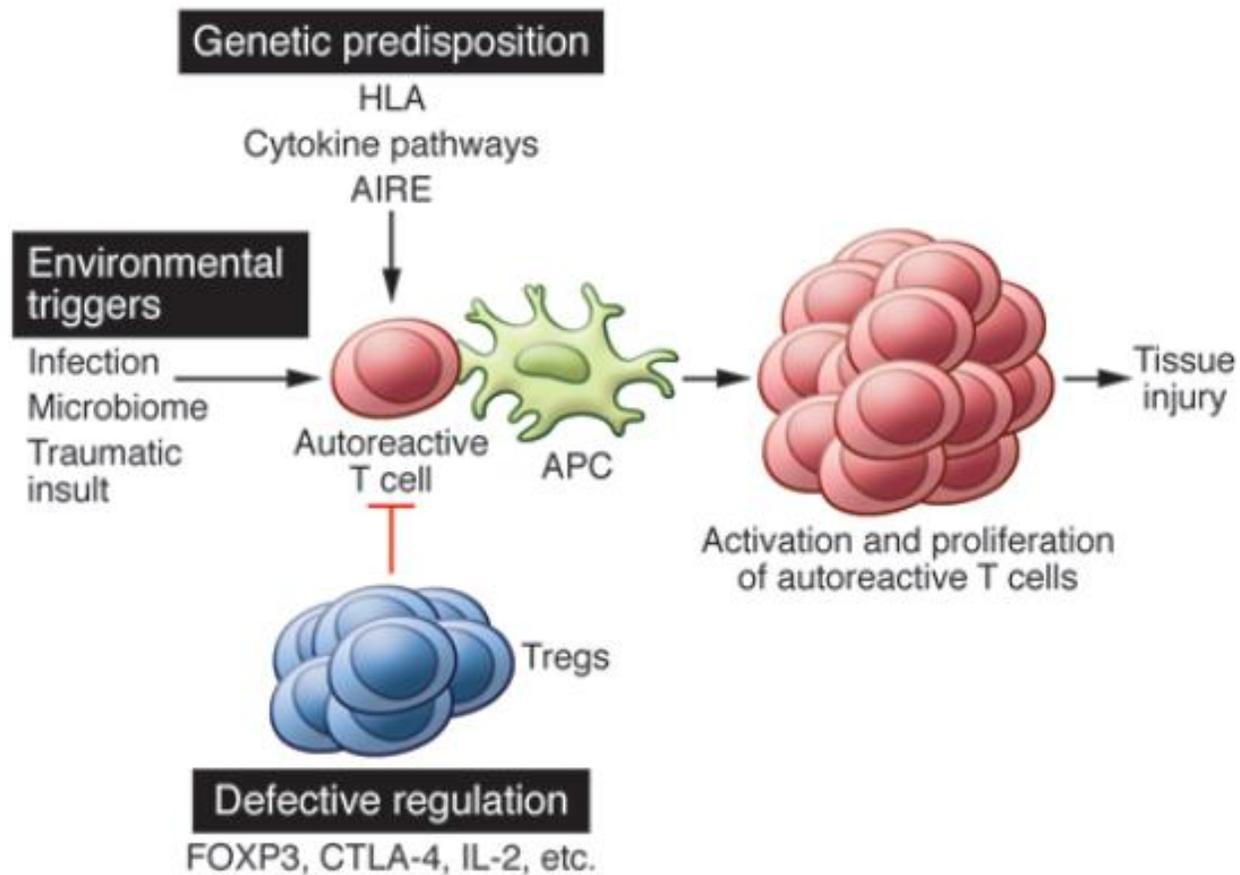
A doença autoimune só se desenvolve se vários pontos de checagem forem superados para desenvolver uma reação sustentada contra o próprio que inclui a geração de células e moléculas efectoras que destroem os tecidos.

ASSOCIAÇÃO HLA E DAI

Doença	Alelo HLA	Risco relativo
Associada à classe II		
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
Associada à classe I		
Espondilite anquilosante	B27	87,4
Miastenia gravis	B8	3

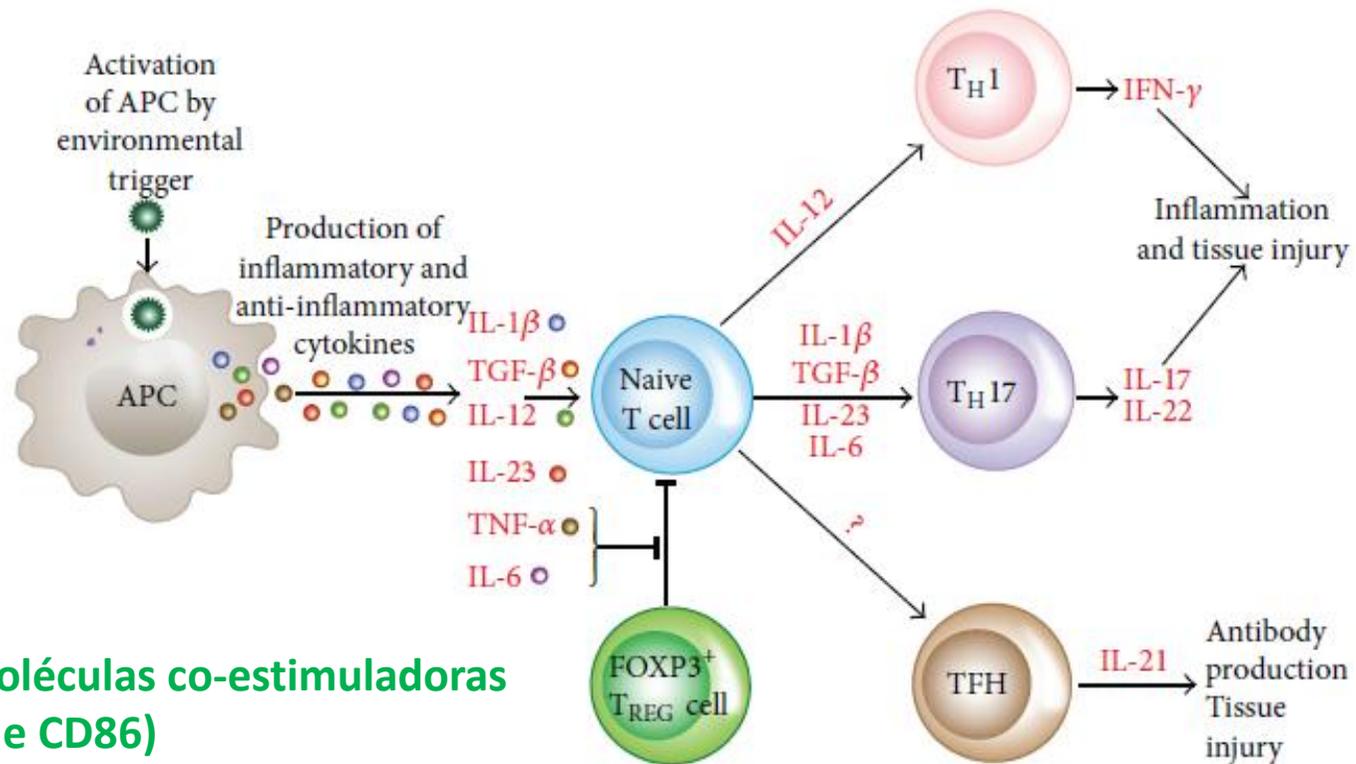
A genotipagem do HLA de grupos de pacientes com DAI, mostrou que alguns alelos ocorrem com maior frequência (refere-se como risco relativo)

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_H2	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	Oponização 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_H1 e T_H17) 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

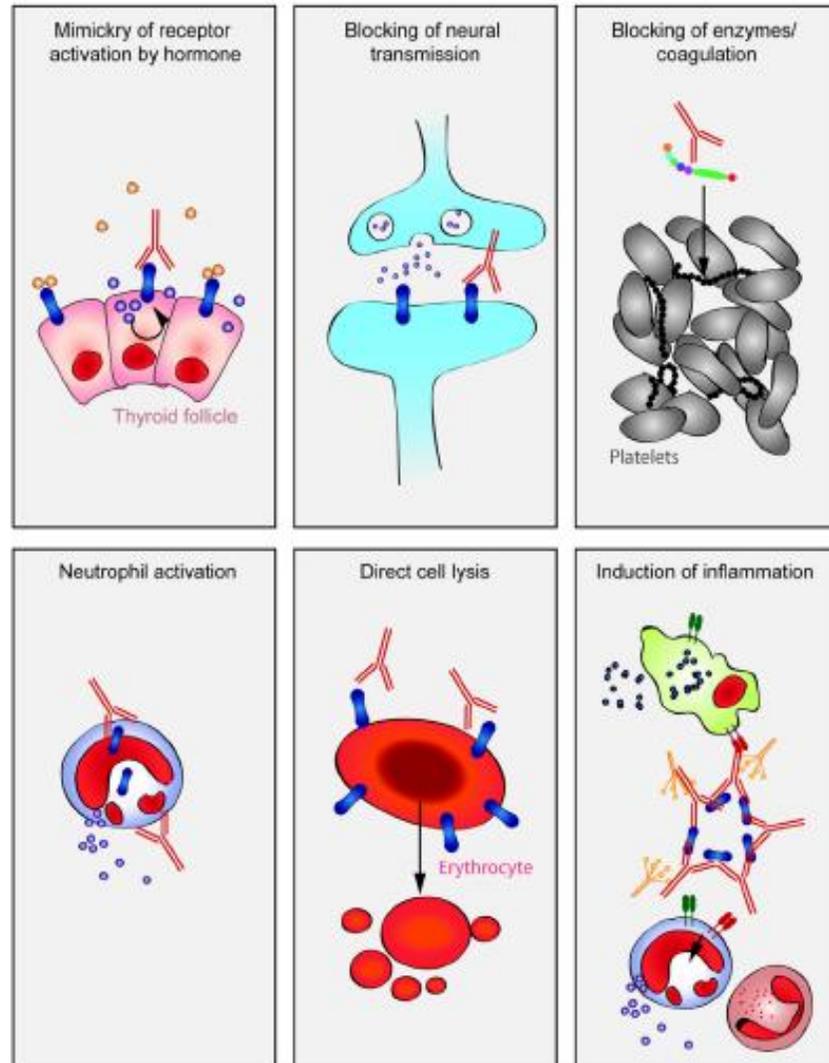
- Estimular a atividade do receptor
- Inibir a ligação do ligante ao seu receptor

1.2. OPSONIZAÇÃO E FAGOCITOSE

- Anticorpos ou via sistema complemento

1.3. INFLAMAÇÃO

- Migração e ativação de leucócitos



GLÂNDULA TIREÓIDE

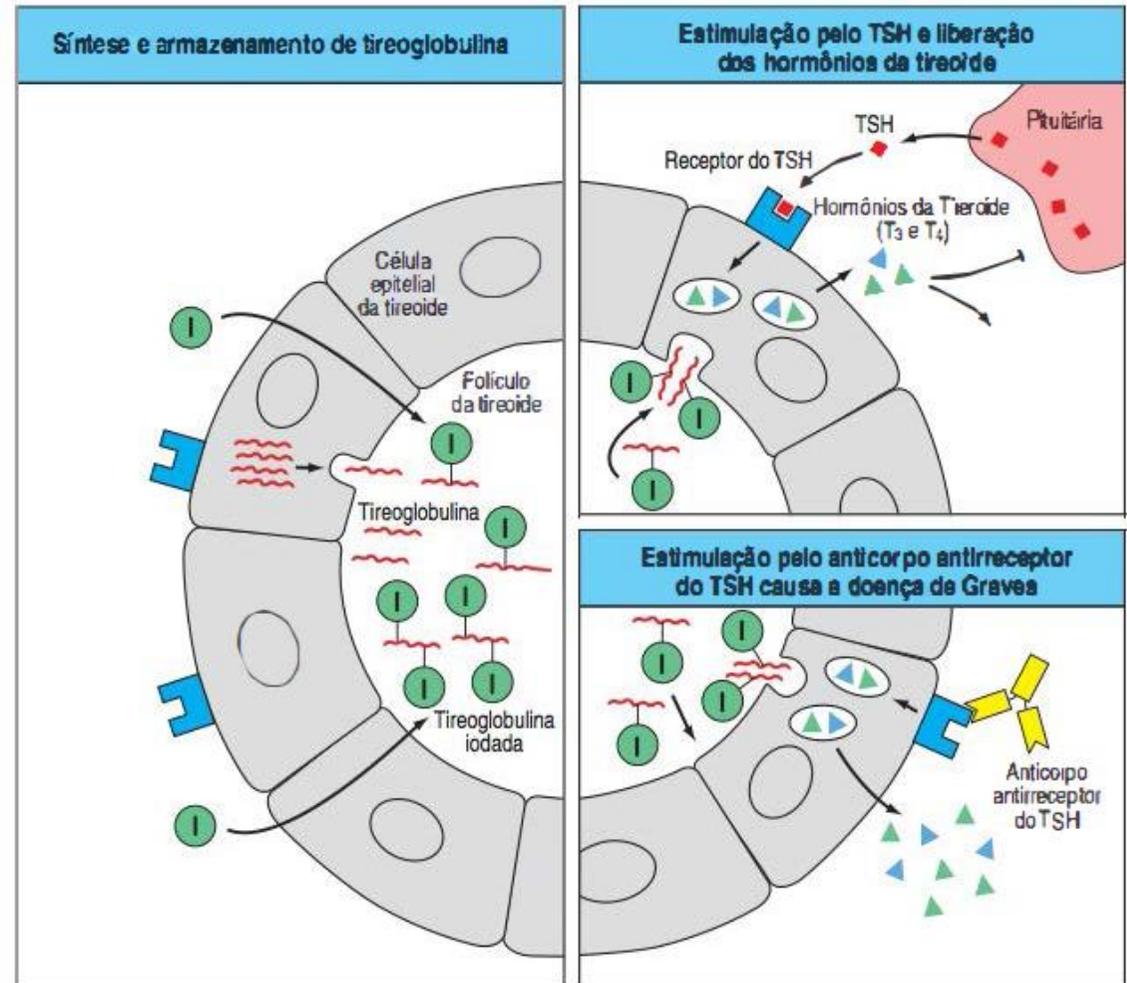
1) **Função:** regula a taxa metabólica do organismo

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

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

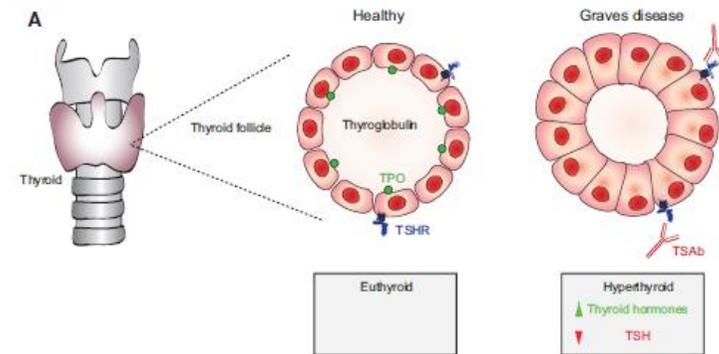
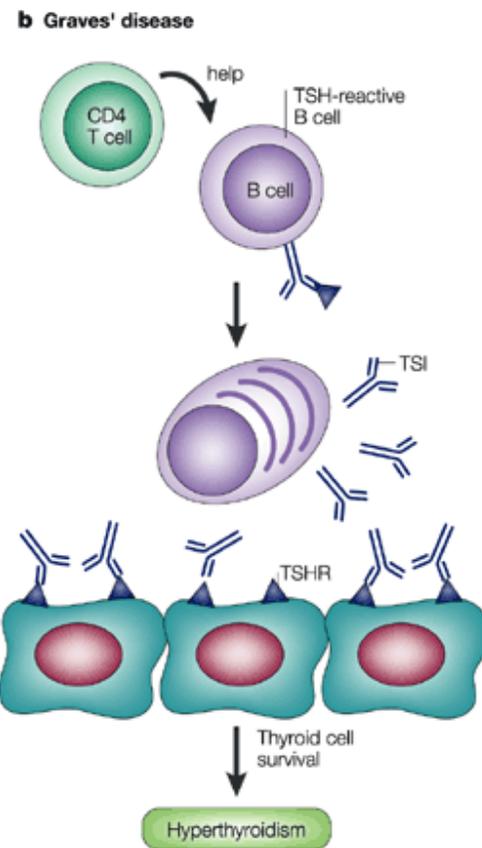
2.2) **Tetraiodotironina (T4)**

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)	Auto-anticorpos estimuladores	Hipertireoidismo (produção aumentada) Fraqueza, insônia, perda de peso, sudorese Bócio e oftalmopatia



Bócio

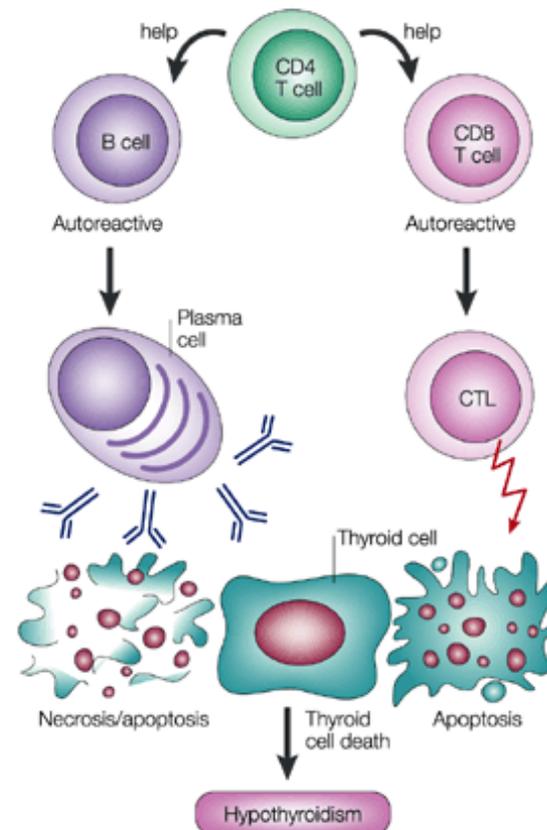


Exoftalmia

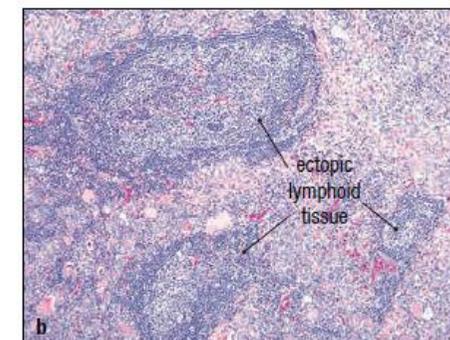
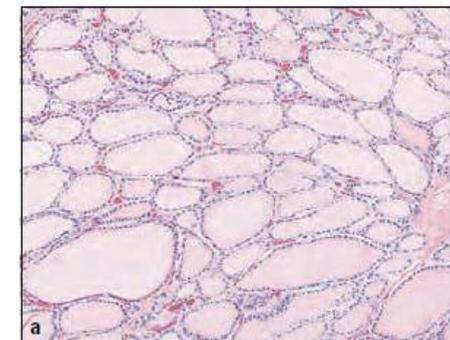
DOENÇAS MEDIADAS POR ANTICORPOS: Tireoidite de Hashimoto (Hipotireoidismo)

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

a Hashimoto's thyroiditis

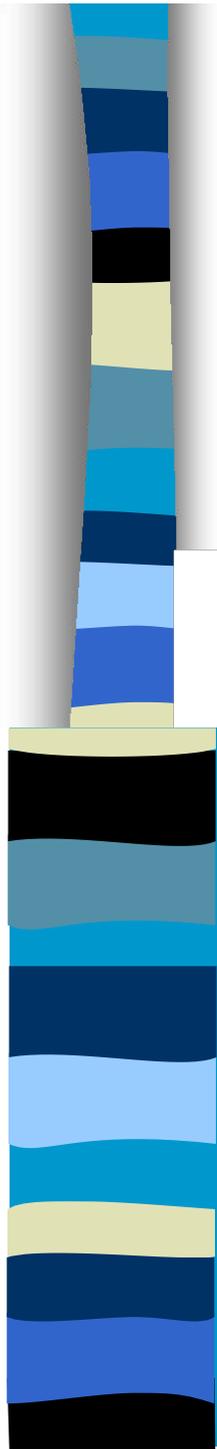
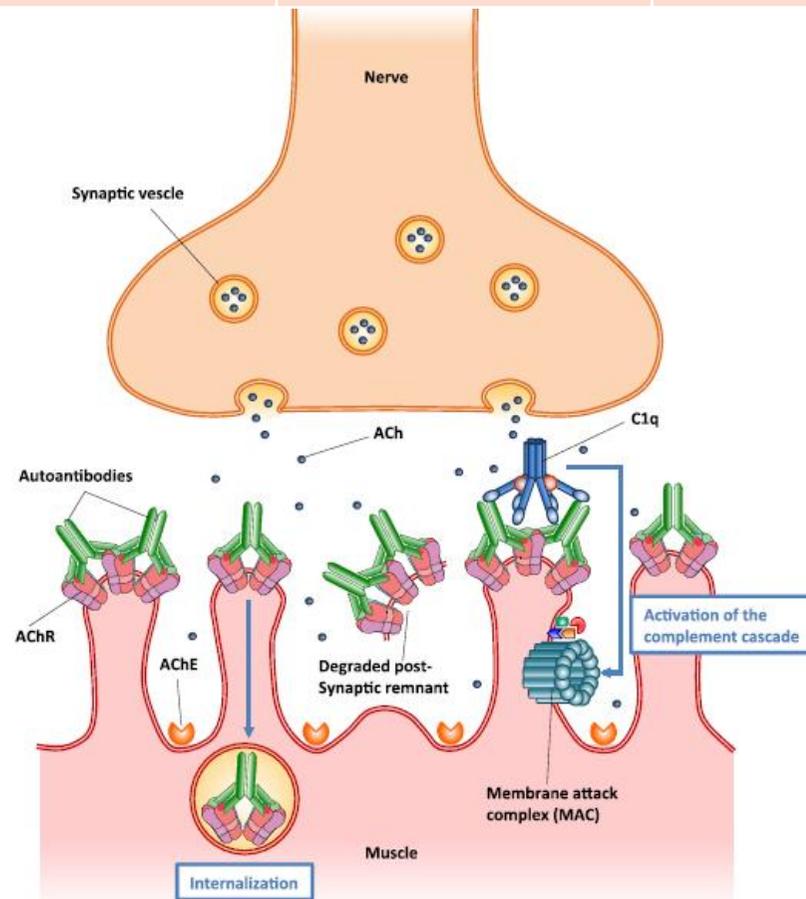


**ANTICORPOS
FIXADORES DE
COMPLEMENTO:
Citotoxicidade
mediada pelo MAC**



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

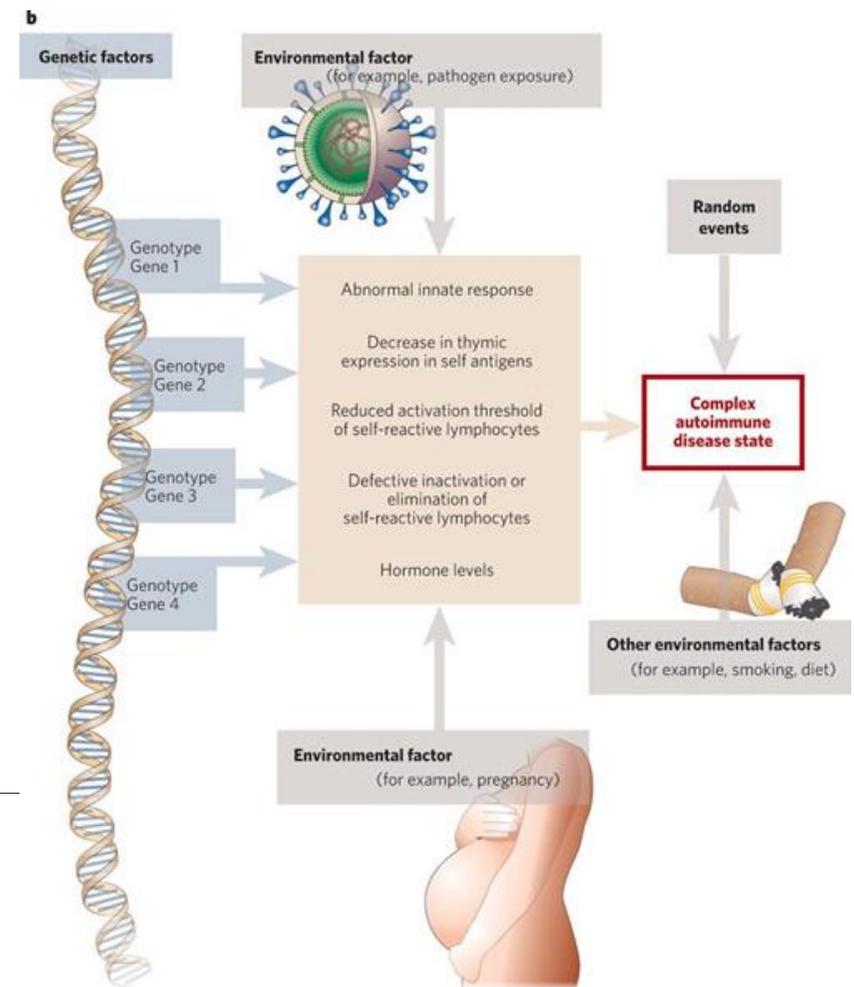
Doença	Antígeno-alvo	Mecanismos de doença	Manifestações clínico-patológicas
Miastenia gravis	Receptor da acetilcolina (AChR)	Auto-anticorpos bloqueadores	Queda das pálpebras e incapacidade de contrair os músculos Fraqueza muscular progressiva



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

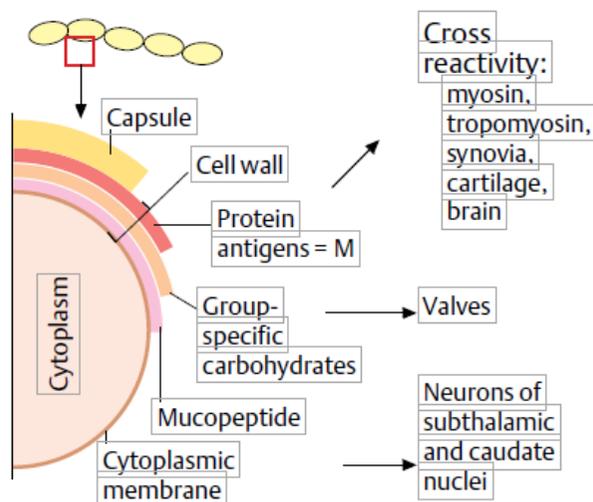
É uma similaridade estrutural entre peptídeos de patógenos e moléculas próprias que por uma reação cruzada pode levar a uma lesão tecidual.

Ex: infecções

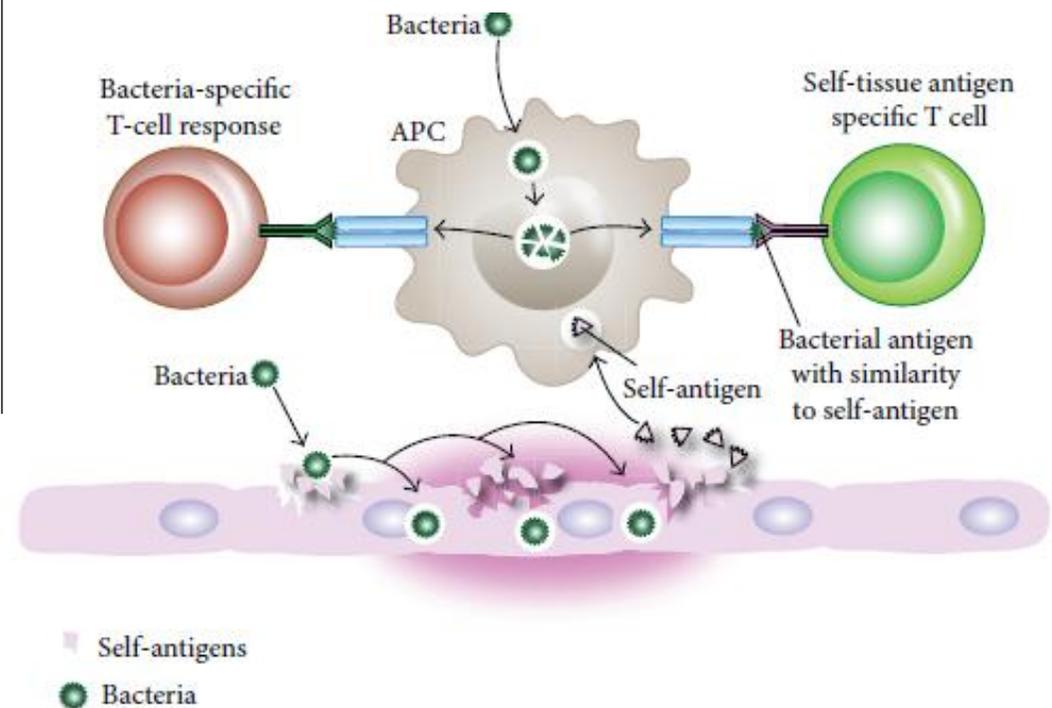
Mimetismo Molecular

▪ Miosina cardíaca

Proteína M estreptocócica

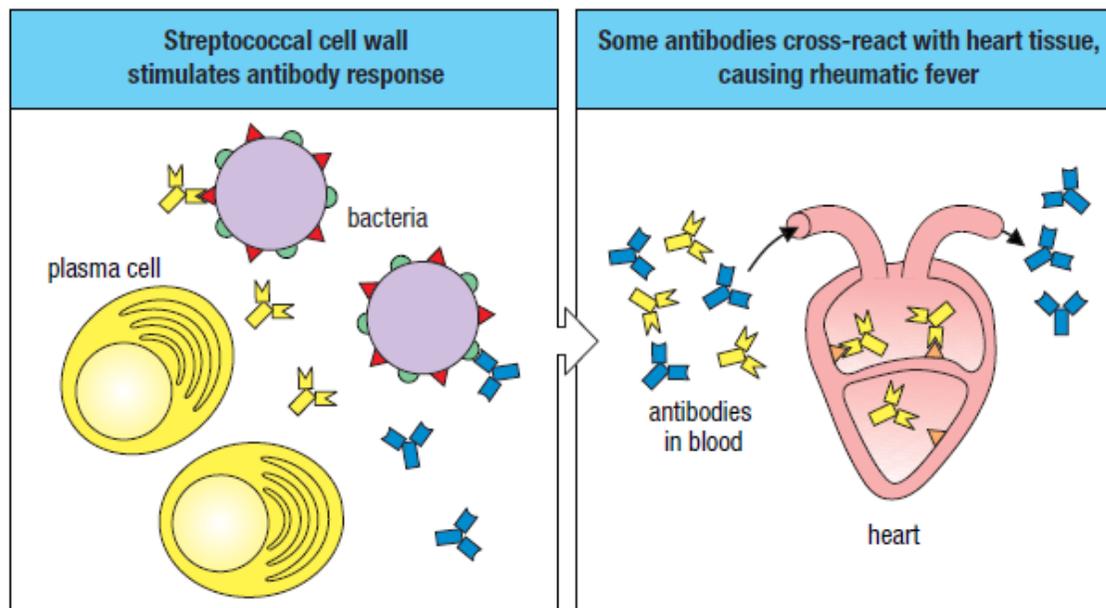


Antígenos do Streptococcus pyogenes:



FEBRE REUMÁTICA: *Imunopatogenia*

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



1) **Inflamação :**

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



INFECÇÕES VIRAIS E BACTERIANAS

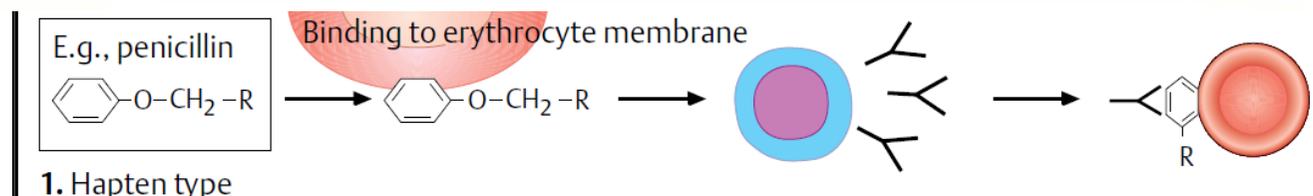
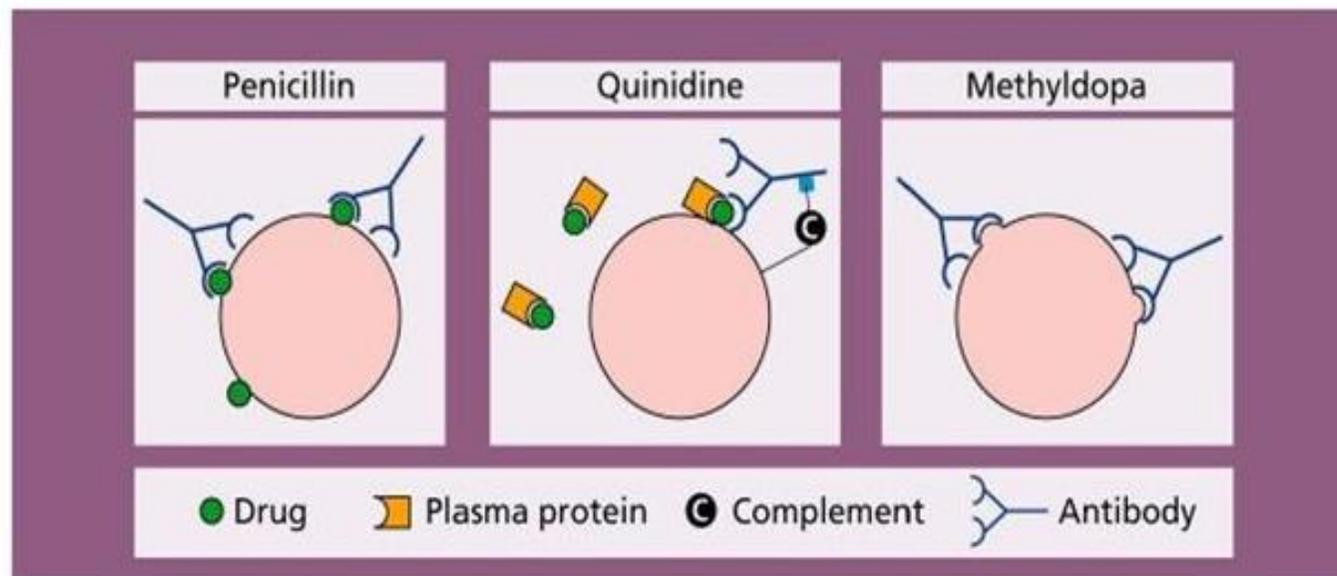
TABLE 3: Examples of bacterial and viral antigens that can cross-react with self-antigens with potentially resultant diseases.

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):

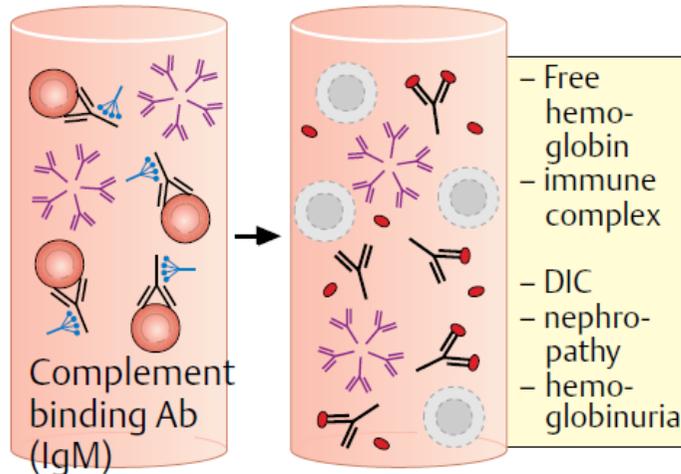
Ex: drogas



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

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

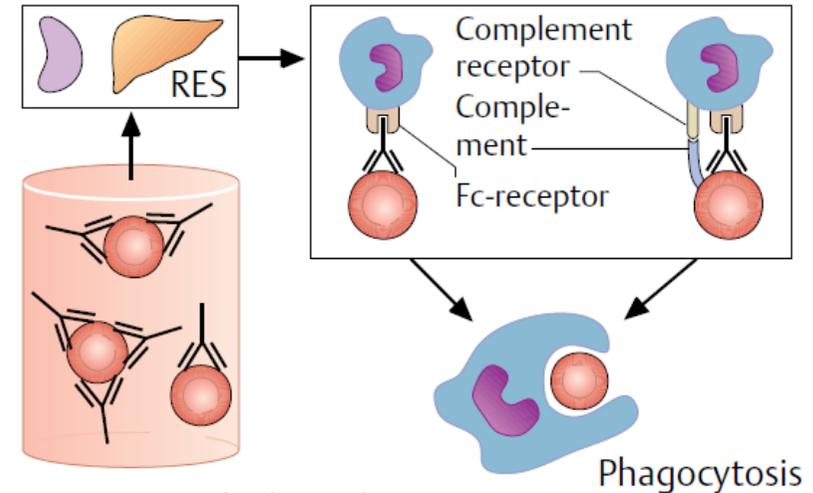
Anticorpos IgM



1. Intravascular hemolysis

A. Mechanisms of hemolysis

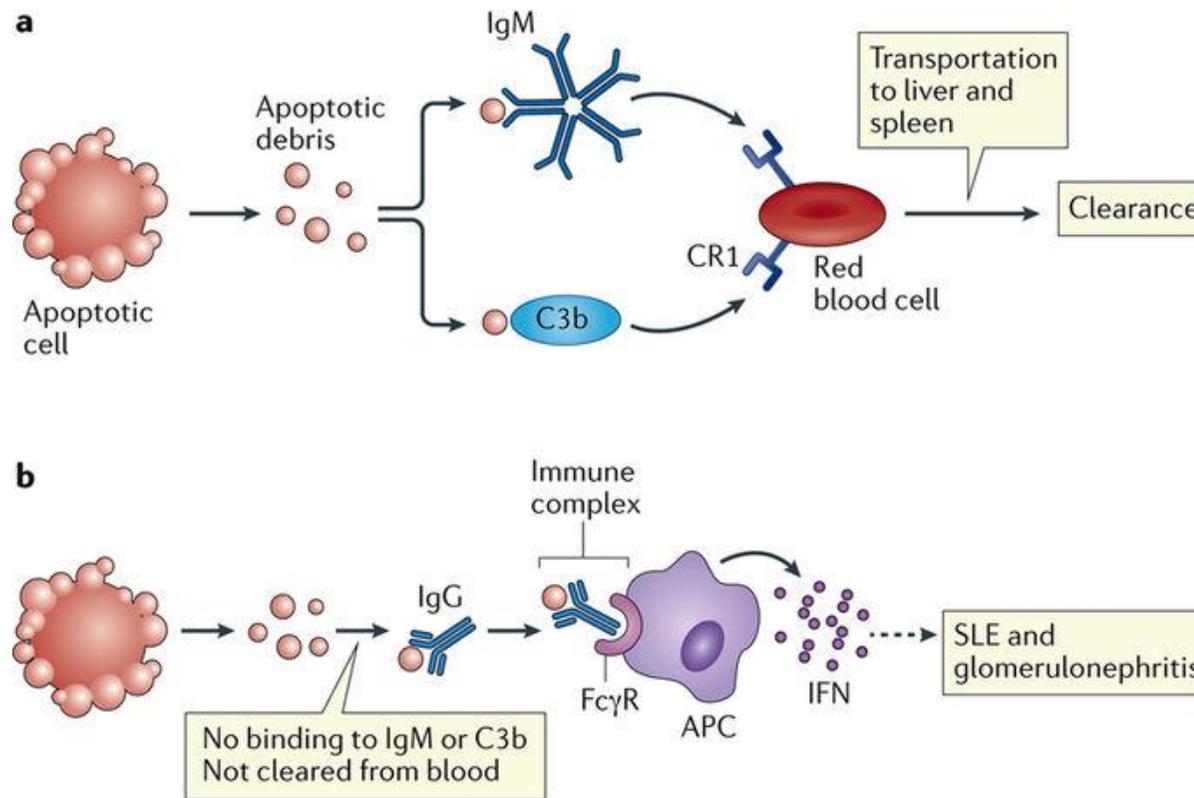
Anticorpos IgG



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

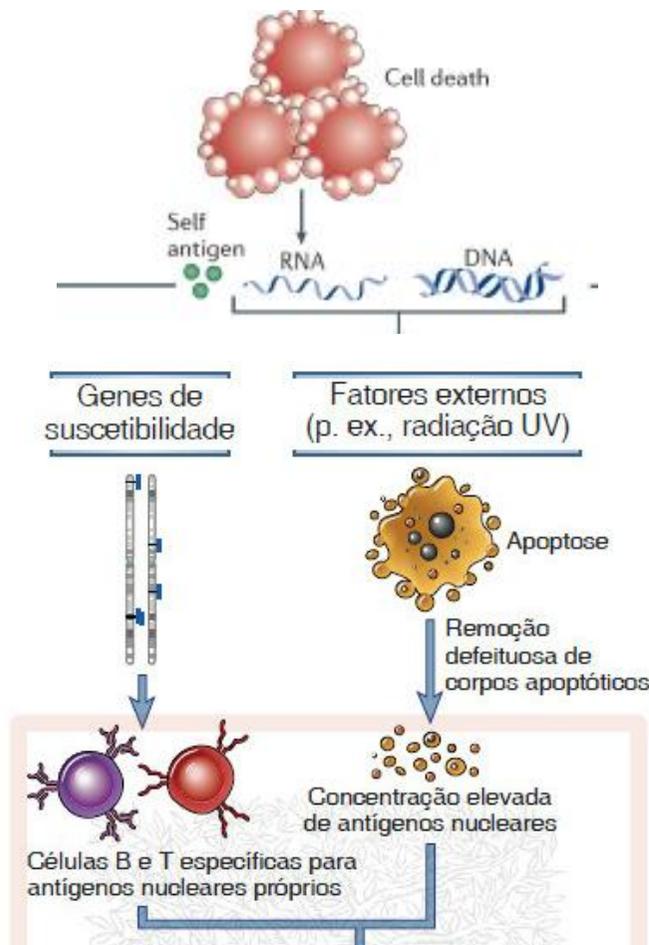


Nature Reviews | Rheumatology

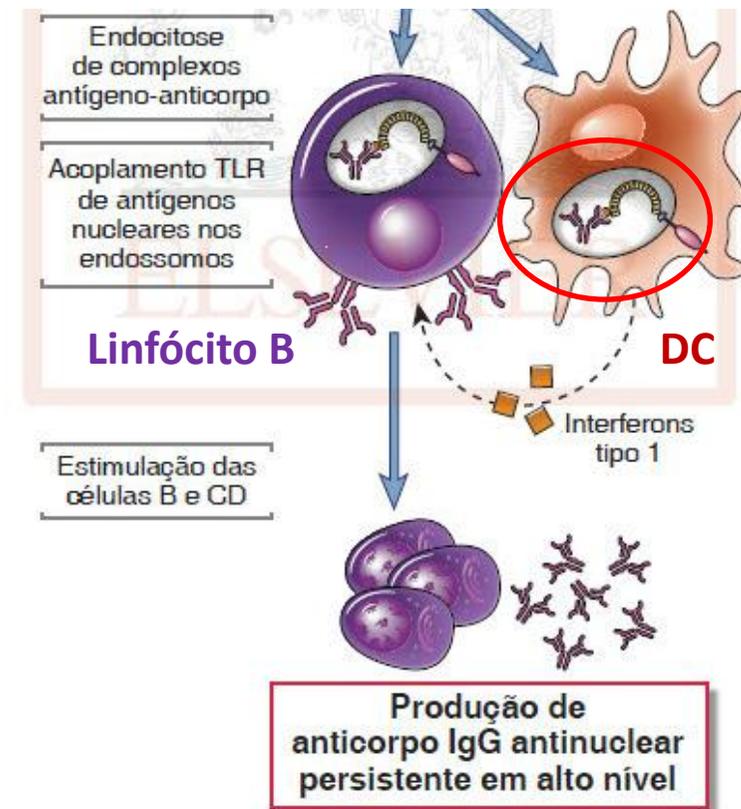
Deficiências do sistema complemento (imunocomplexos)

Reichhold E. Schimdt, *Nature Reviews Rheumatology* **14**, 7–18 (2018)

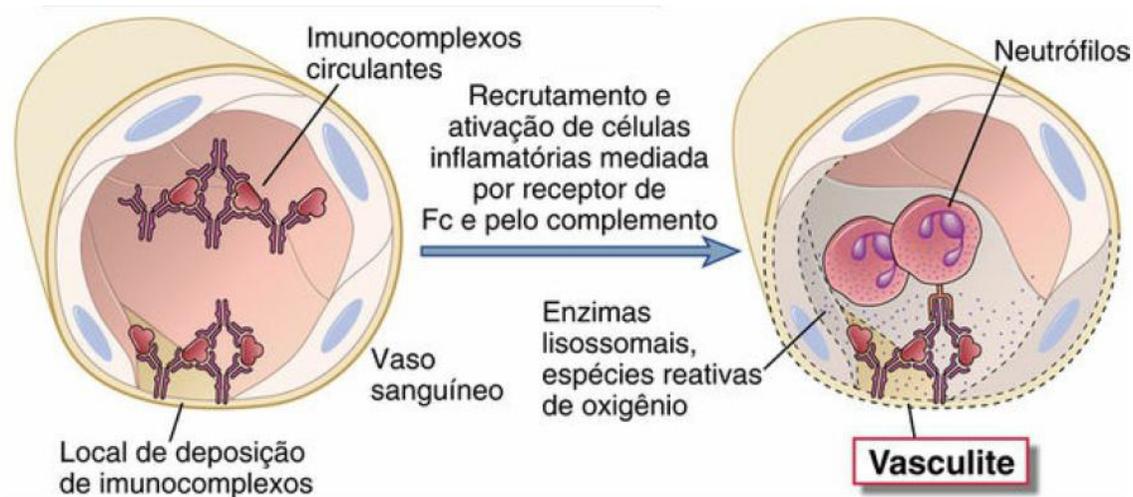
DOENÇAS MEDIADAS POR IMUNOCOMPLEXOS: *Lupus eritematoso*



Sequências de DNA CpG não metiladas = reconhecimento por TLR9



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 γ 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

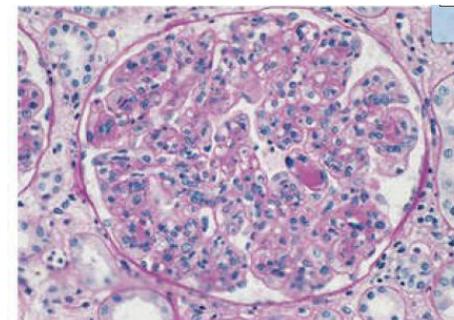
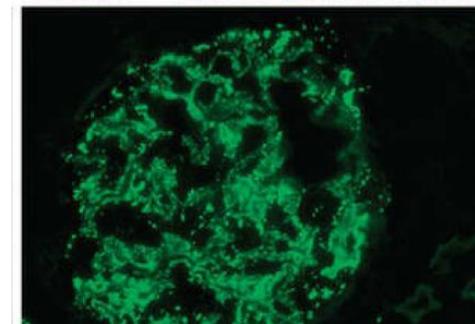
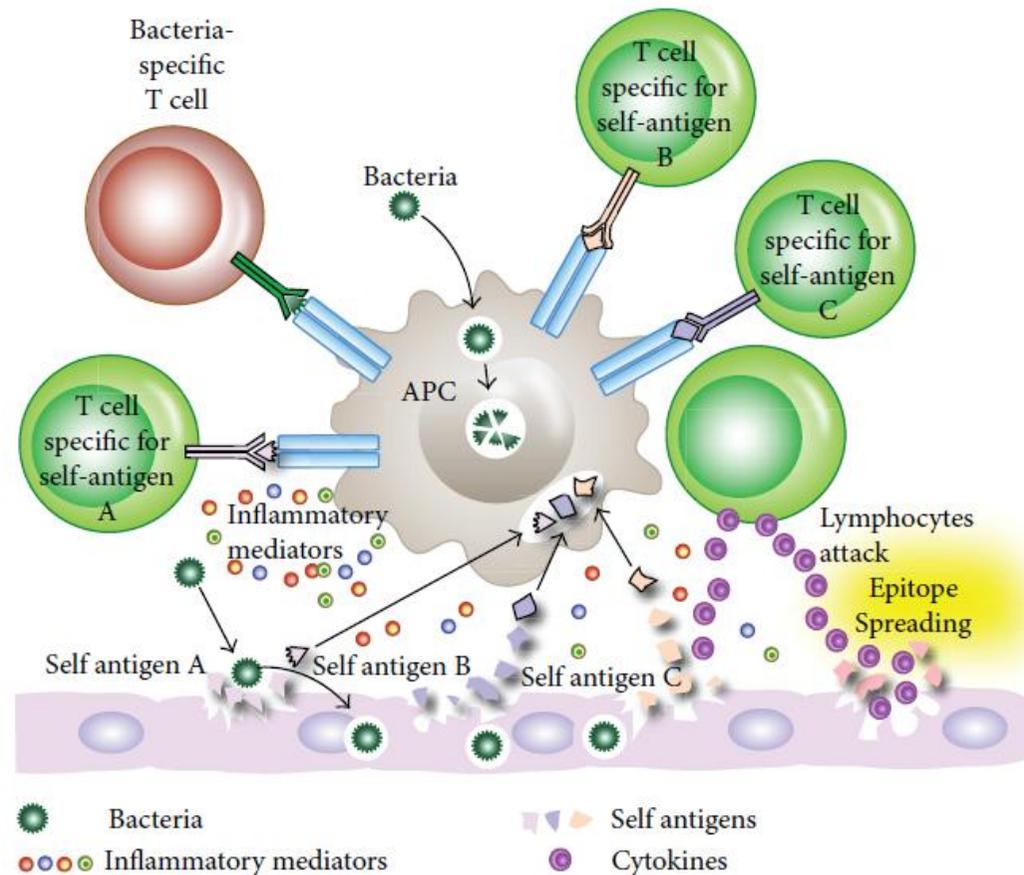


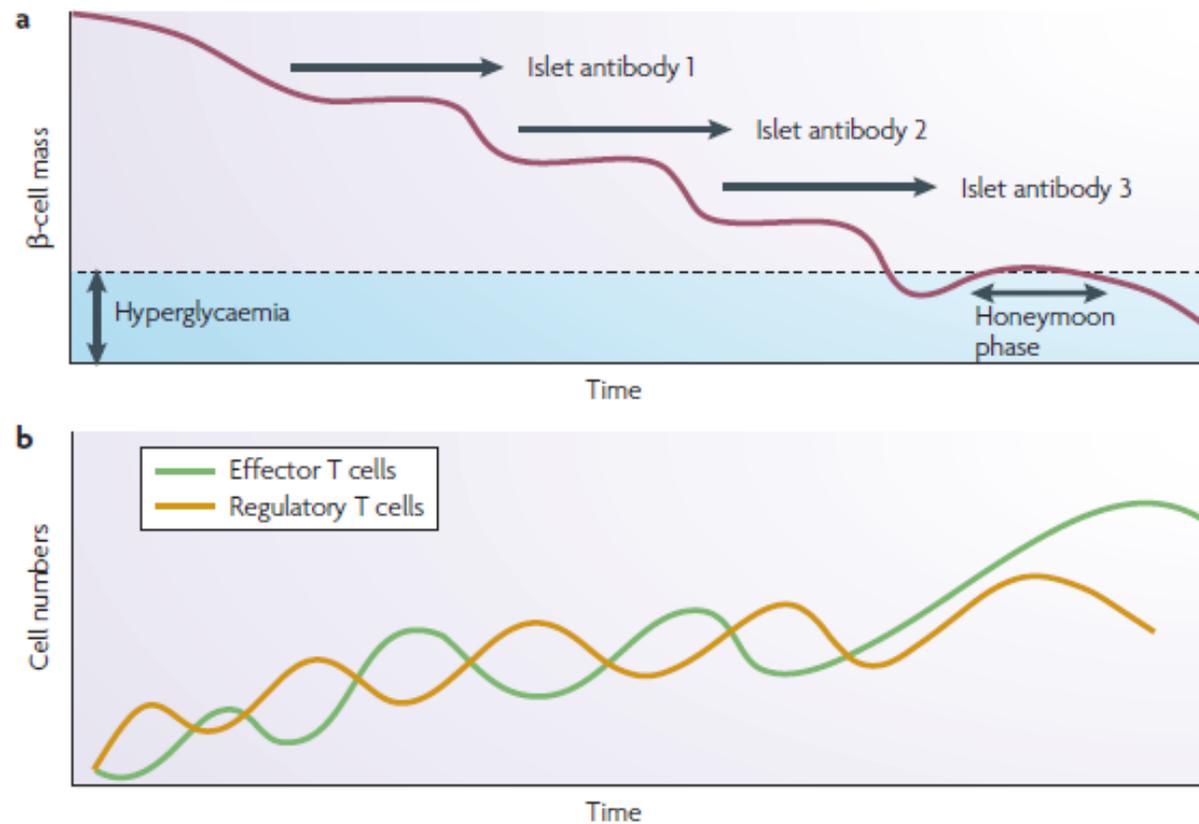
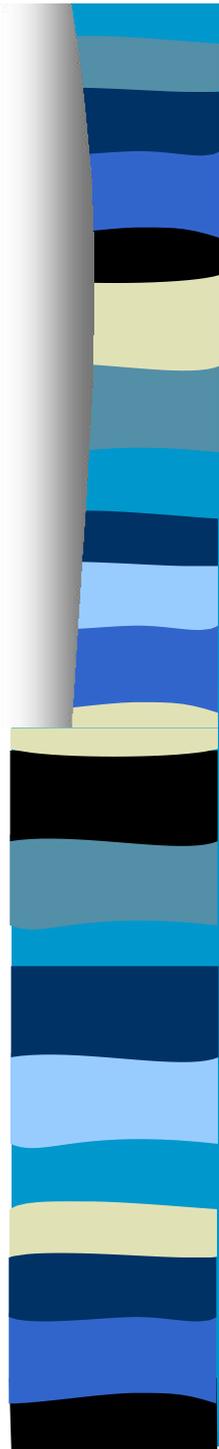
Fig. 29.1 – Lesão em vespertílio.

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**



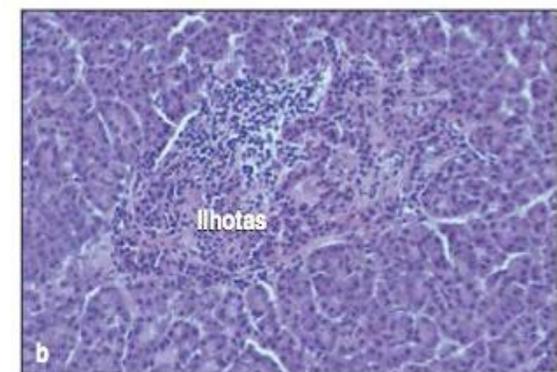
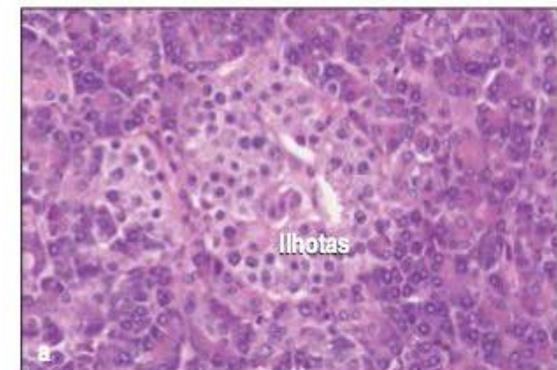
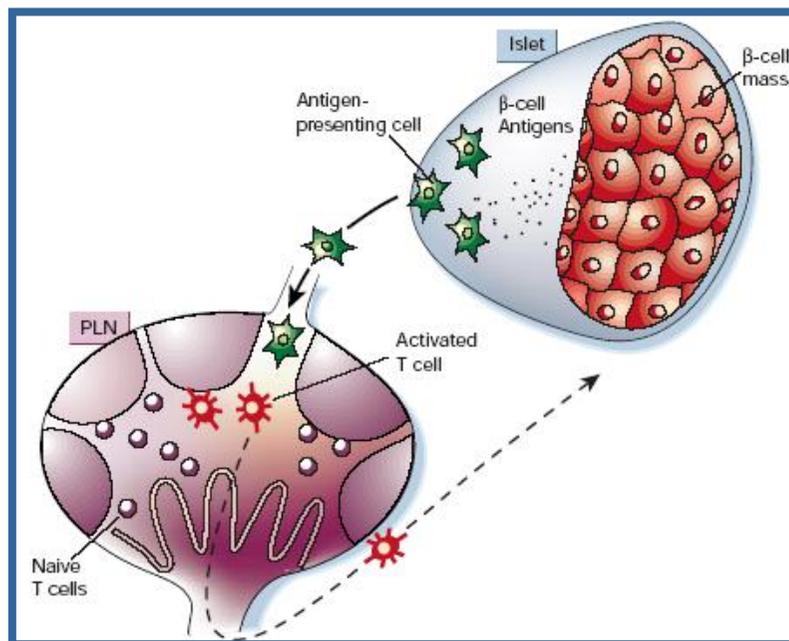
ESPALHAMENTO DO EPÍTOPO: *Diabetes do tipo 1*



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)

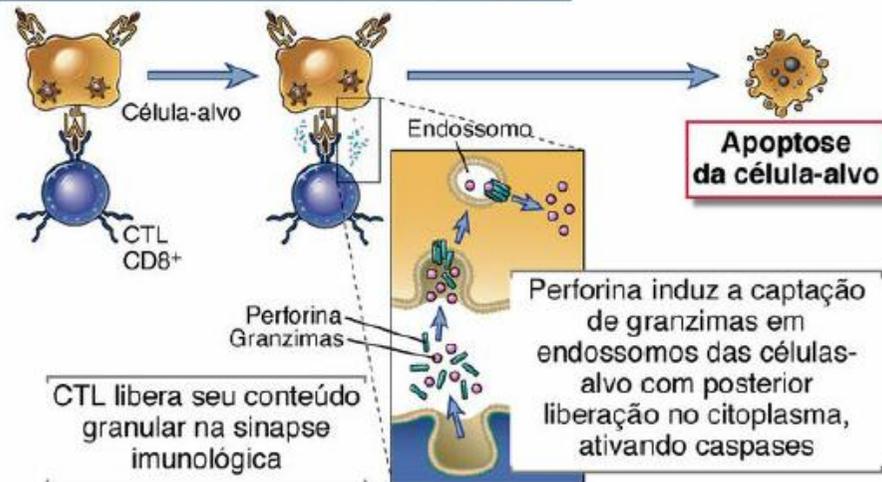


LINFÓCITOS CD8 CITOTÓXICOS

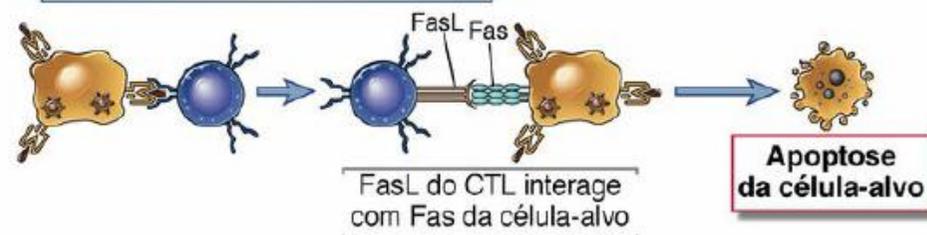
B Citotoxicidade mediada por célula T



A Morte celular mediada por perforina/granzima



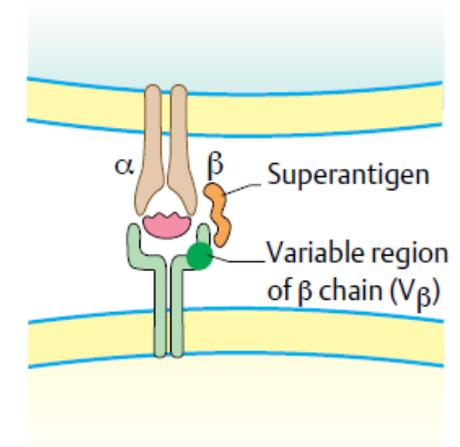
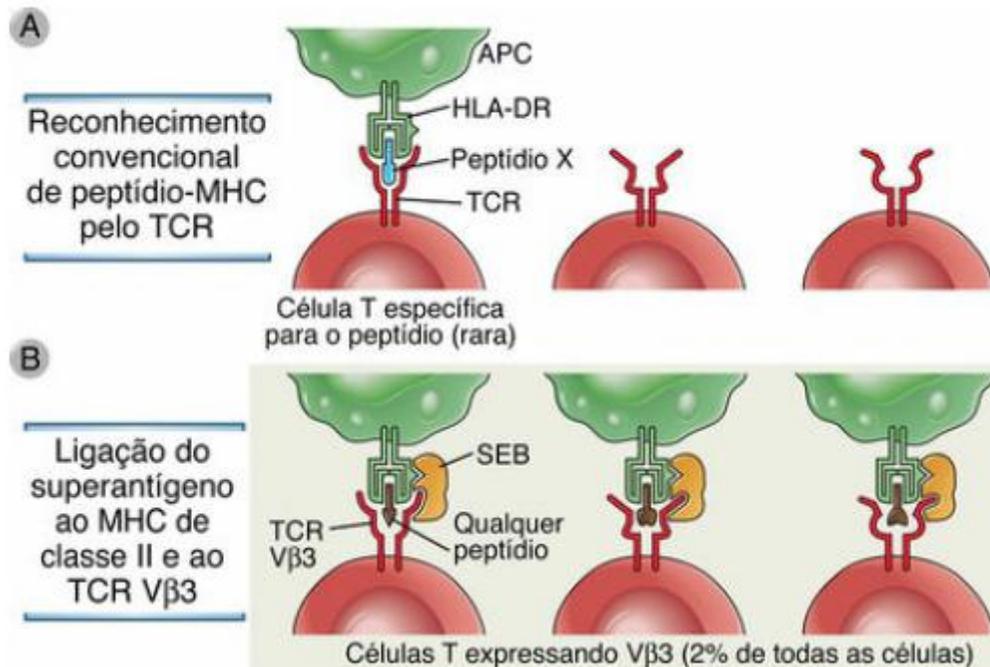
B Morte celular mediada por Fas/FasL



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).

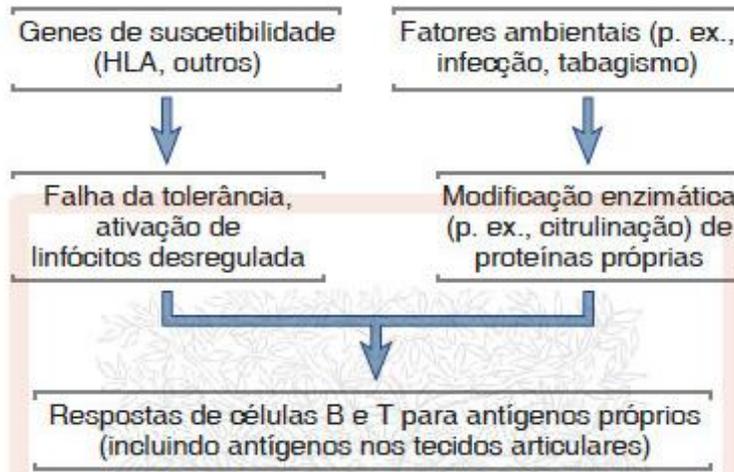
Ex: enterotoxina B de *Staphylococcus* (SEB), mitógeno de *Mycoplasma*



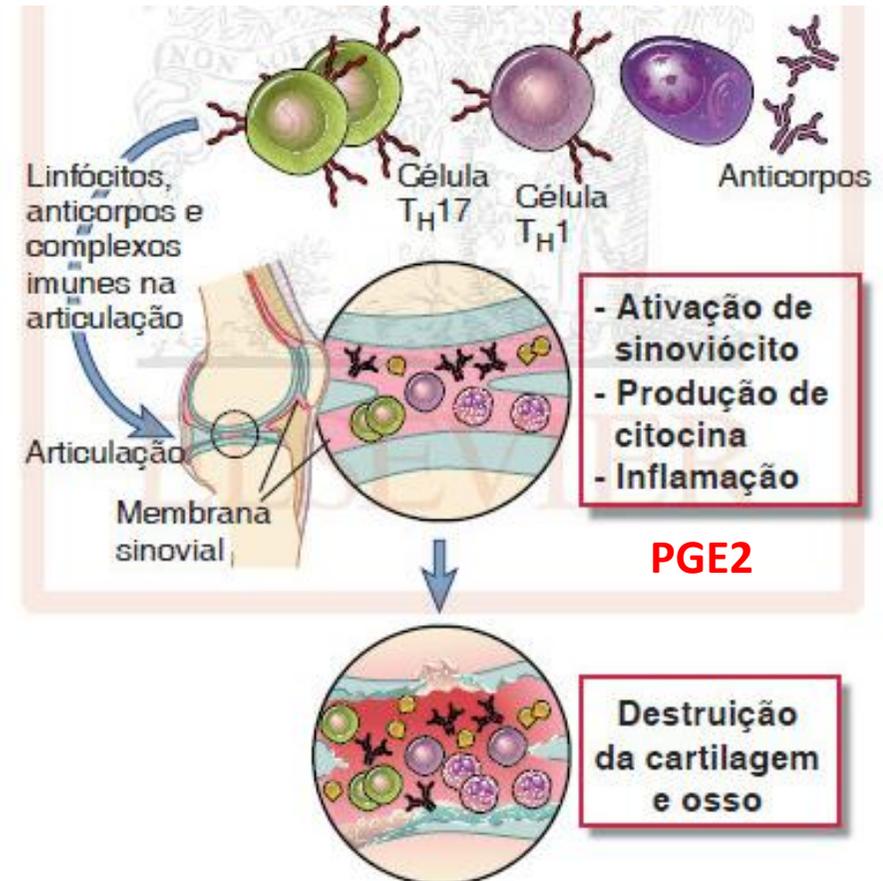
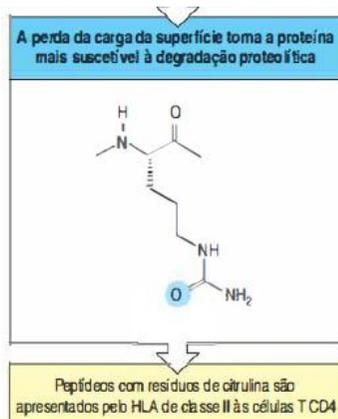
D. Superantigen stimulation

Região variável da cadeia Beta (V β) do TCR (ativação inespecífica)

DOENÇAS MEDIADAS POR CÉLULAS E ANTICORPOS: Artirite reumatóide

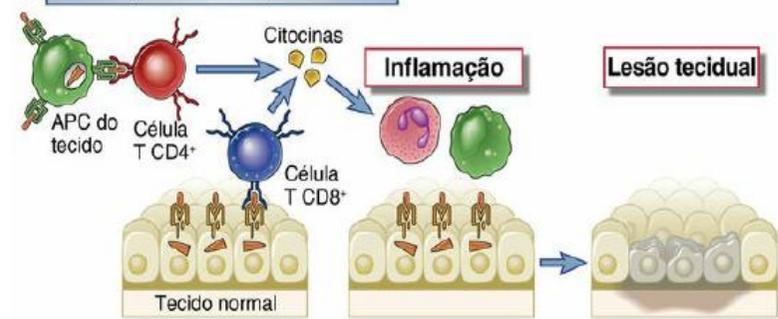


**Citrulinização do auto-antígeno:
Conversão de arginina por
citrulina (peptil arginina desaminase)**

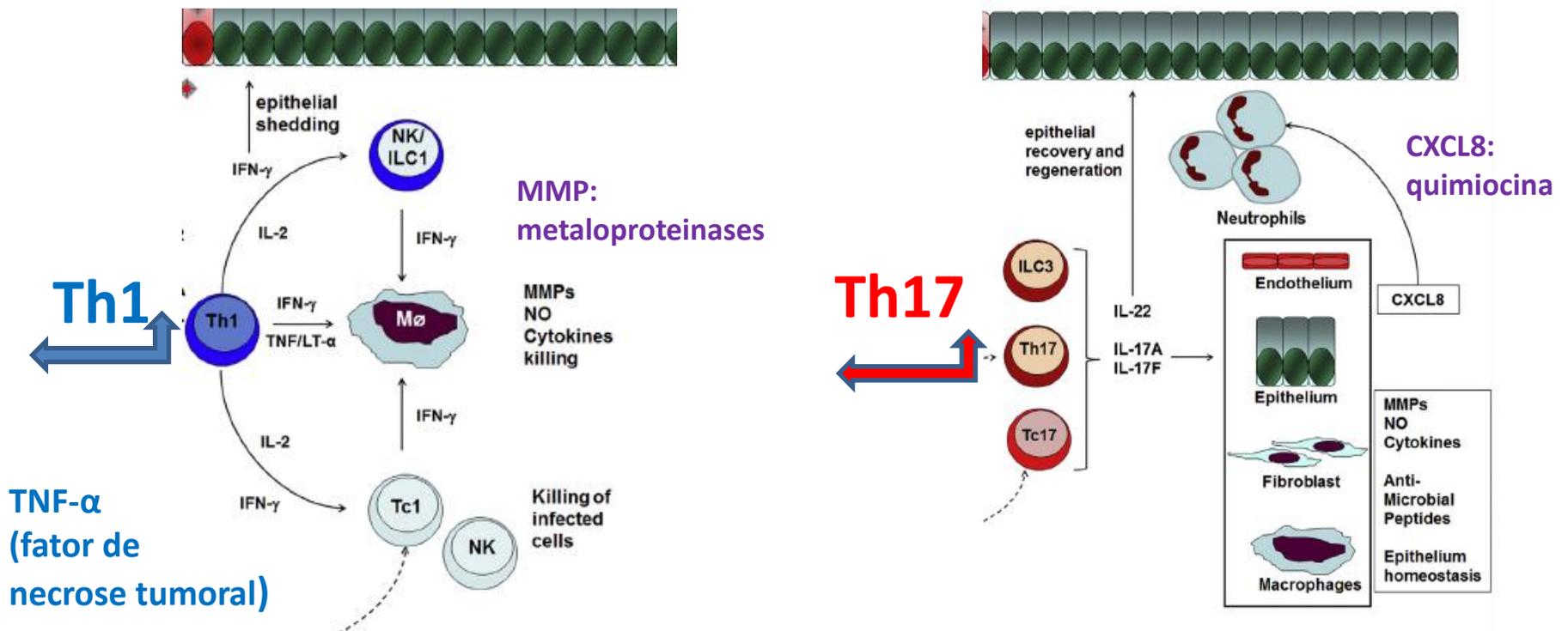


MECANISMOS MEDIADOS POR CÉLULAS: LINFÓCITOS CD4 Th1 e Th17

A Inflamação mediada por citocinas

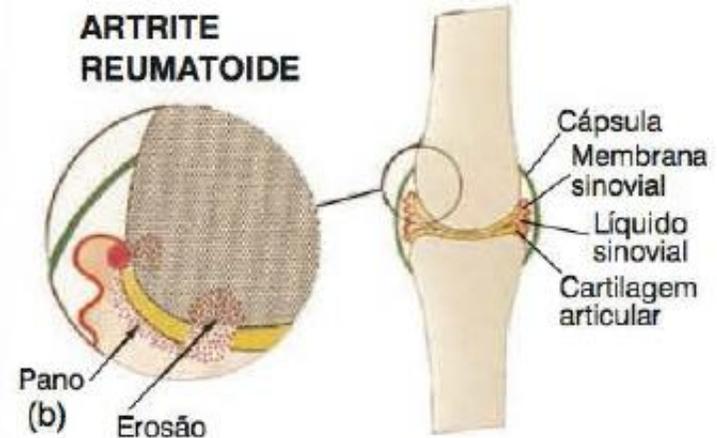


Enzimas proteolíticas:
Elastase (elastina)
Colagenase (colágeno)



DOENÇAS MEDIADAS POR CÉLULAS E ANTICORPOS: Artrite reumatóide

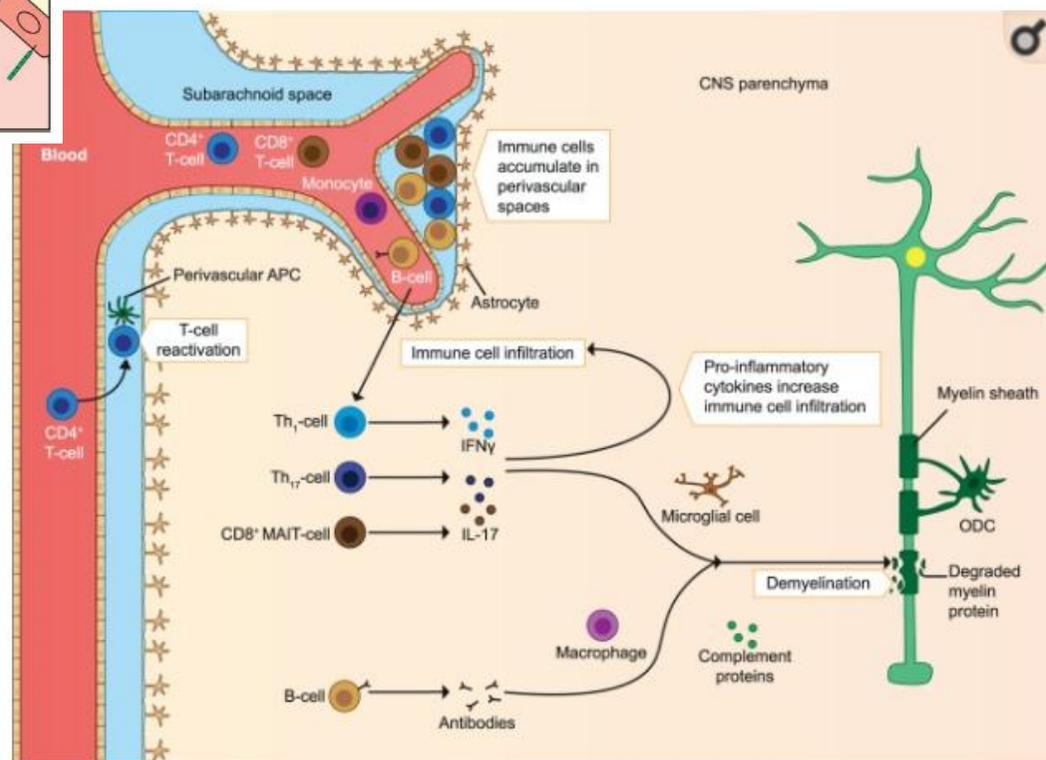
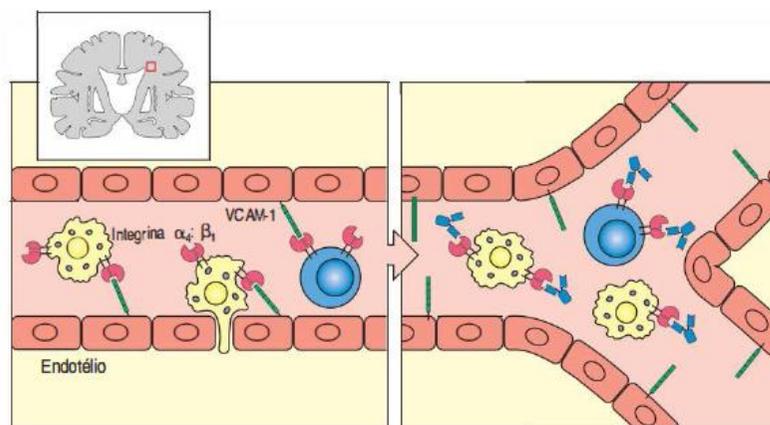
Doença	Antígeno-alvo	Mecanismos de doença	Manifestações clínico-patológicas
Artrite Reumatóide	Proteínas citrulinadas Cíclicas (CCP)	Células Th17 e Th1 Auto-anticorpos (fatores reumatóides)	Inflamação crônica das Articulações (sinovite)



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.

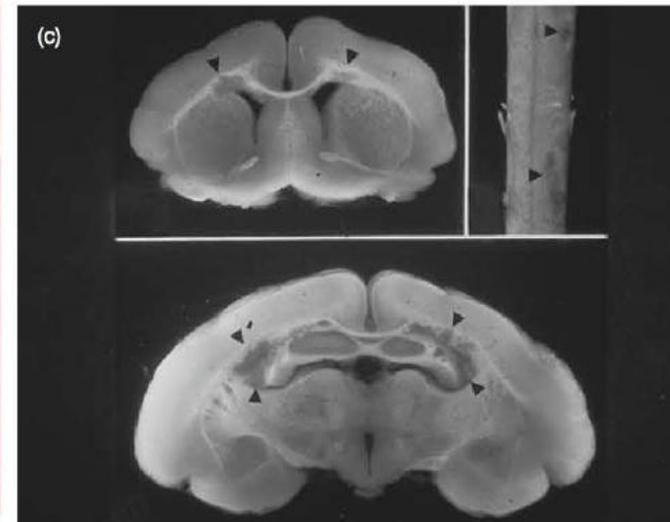
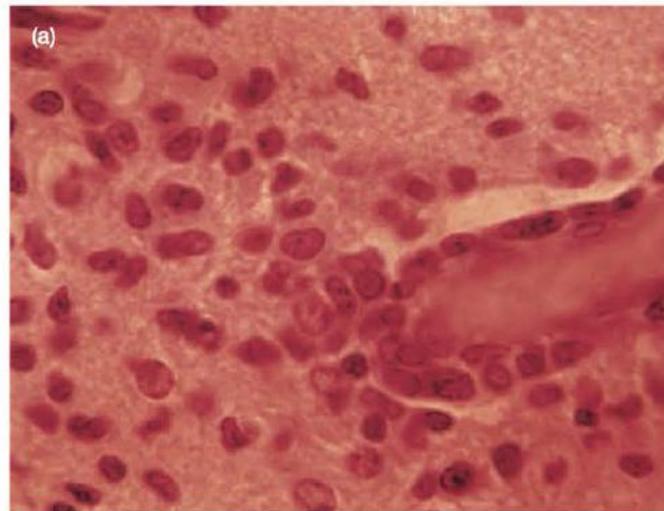
LIBERAÇÃO DE ANTÍGENOS SEQUESTRADOS

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.

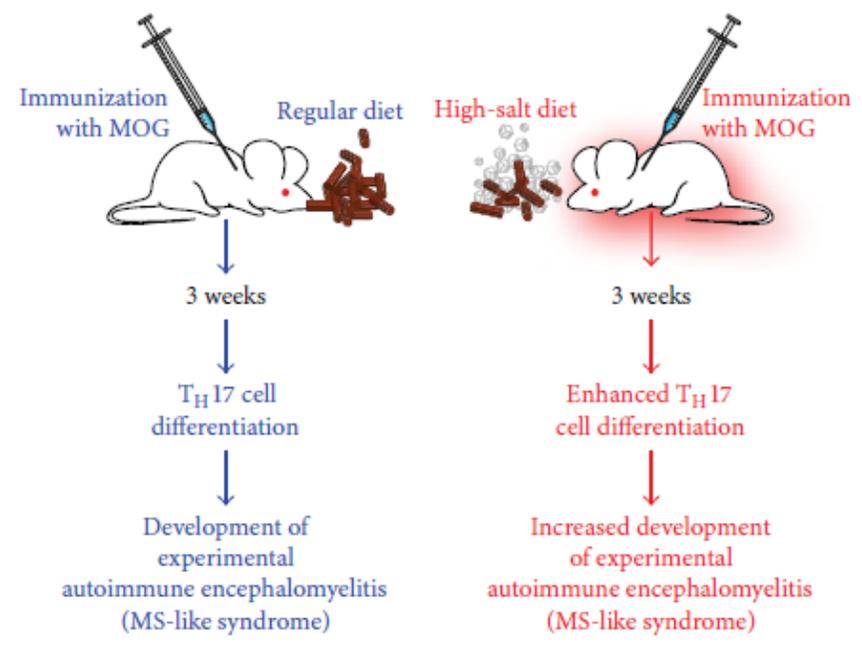
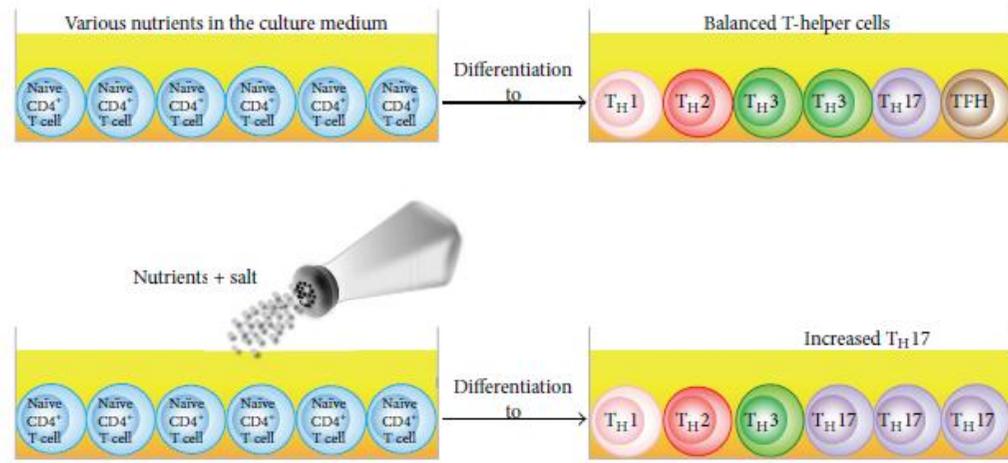


DOENÇAS MEDIADAS POR CÉLULAS: *Esclerose Múltipla*

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

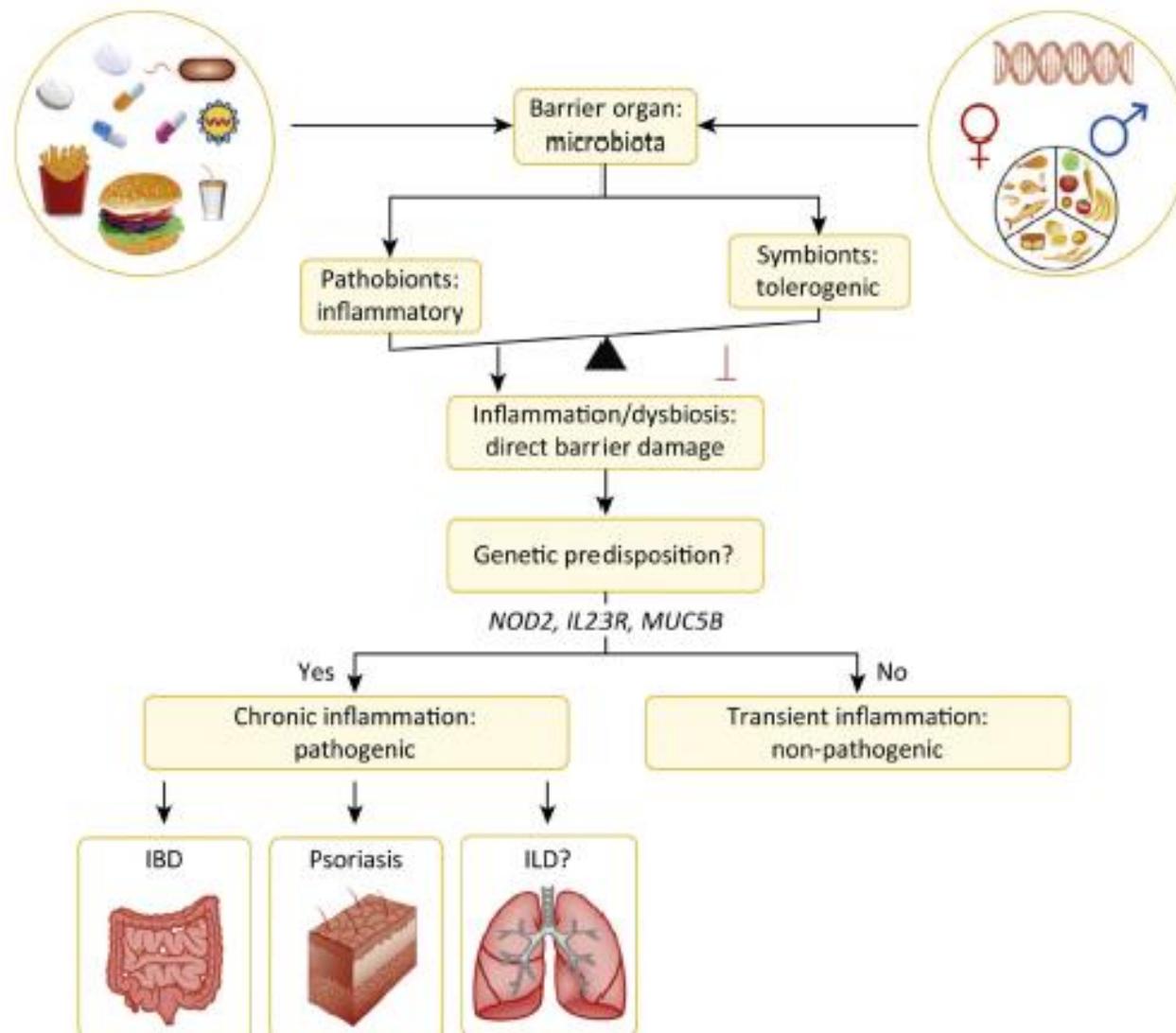


INFLUÊNCIA DA DIETA

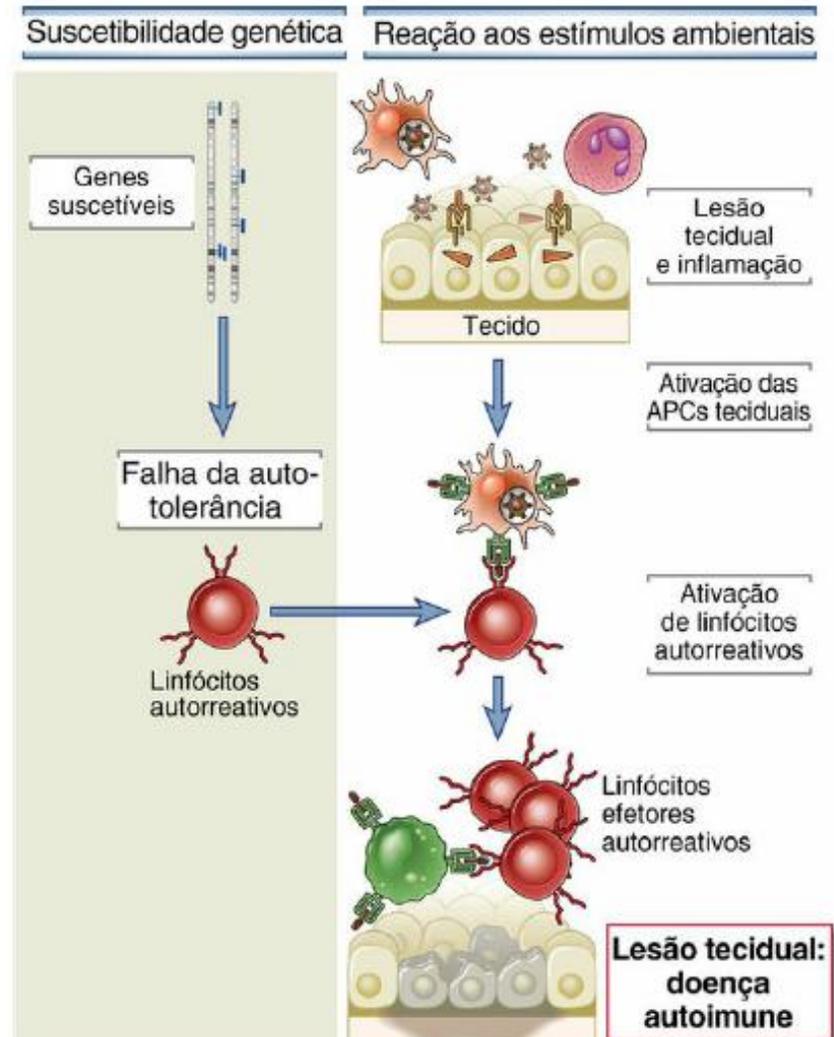


MOG: proteína de oligodendrócito

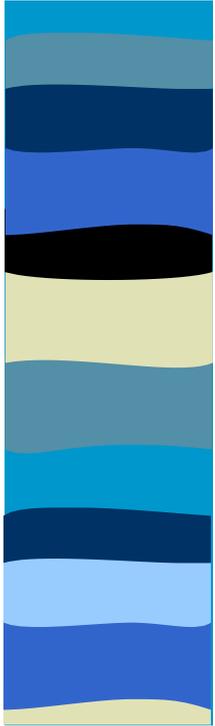
ALTERAÇÃO DA MICROBIOTA (DISBIOSE)



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**