AUTOIMUNIDADE

Conceito

- Autoimunidade é uma resposta imune específica contra um antígeno ou uma série de antígenos próprios
- Doença Autoimune é uma síndrome provocada por lesão tissular ou alteração funcional desencadeadas por uma resposta autoimune

A principal função do sistema imune é distinguir antígenos estranhos (agentes infecciosos) de componentes próprios (“self”) presentes nos diferentes tecidos

- **O sistema imune adquire auto-tolerância (não responde ao próprio):**

1) pela deleção clonal de linfócitos T auto-reativos;

2) pela deleção clonal de linfócitos B auto-reativos;

3) pela supressão funcional de linfócitos T e B auto-reativos

Tolerância – Células B

Tolerância – Células T

- Tolerância Tímica
- Tolerância Periférica

- Durante a maturação ocorre o primeiro processo de eliminação de células imaturas potencialmente autorreativas e se completa com os diferentes processos de periféricos de indução de tolerância

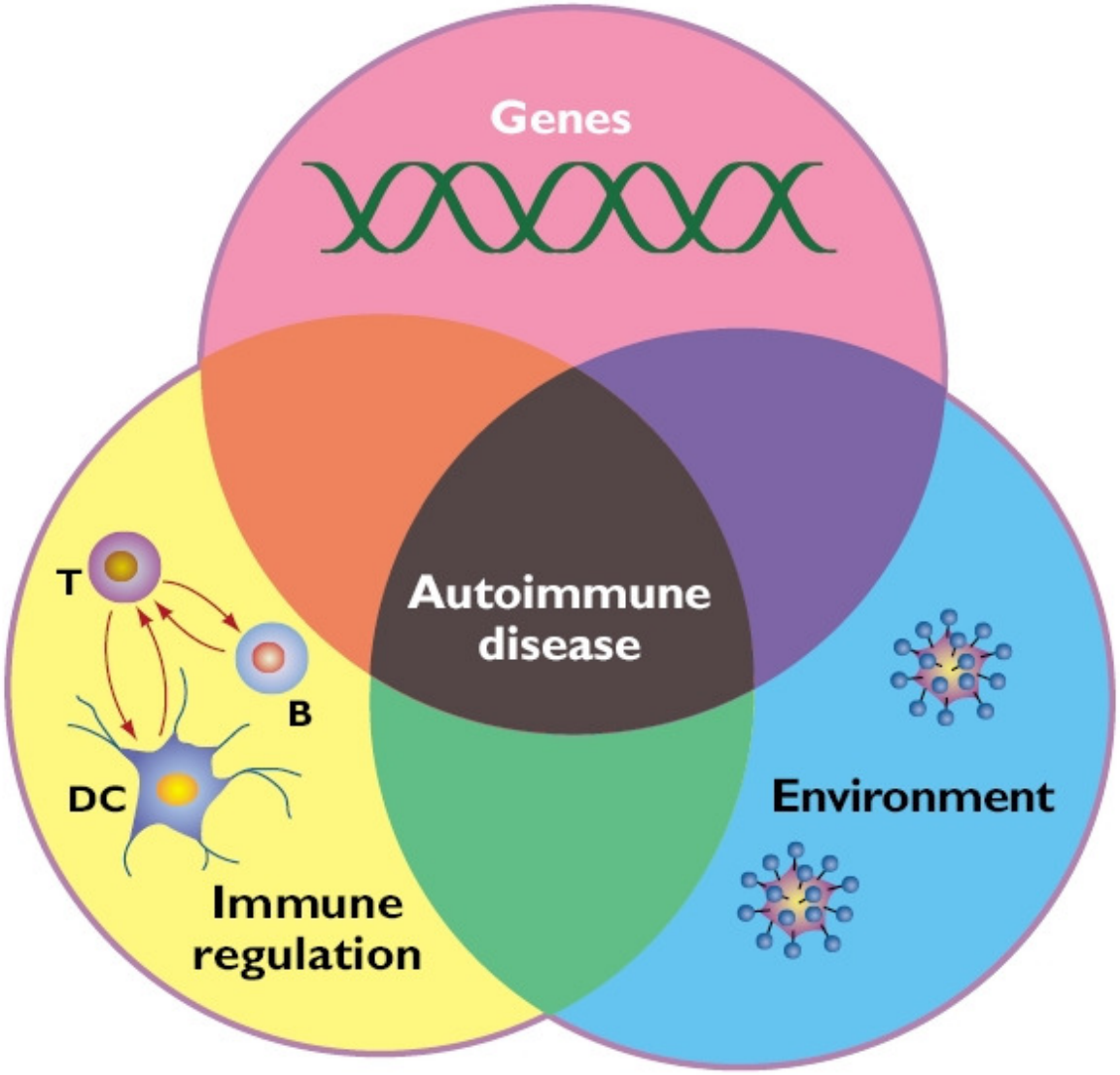
Tolerância Tímica
Educação Tímica Central

- Seleção positiva
- Seleção Negativa

Ao final teremos Cells T que não reagem com Antígenos próprios reconhecidos no timo

Não há garantia que essas células não possam reagir com Antígenos próprios periféricos

⇒ Tolerância Periférica


Genes
Autoimmune disease
T
B
DC
Immune regulation
Environment

Bob Crimi

Etiologia das doenças auto-imunes

Etiologia exata não é conhecida

- Antígeno sequestrado
- Escape de clones celulares auto-reativos
- Reatividade cruzada com antígenos
  - Modificação de antígenos próprios
  - Reatividade cruzada a antígenos exógenos
- Desregulação de citocinas e expressão inapropriada de MHC
- Função supressora sub-ótima

Mecanismos responsáveis por diminuição de tolerância

- Inibição ou superação dos processos de tolerância periférica
- Mimetismo molecular(Ag estranhos muito semelhantes a ag próprios)

Inibição ou superação dos processos de tolerância periférica

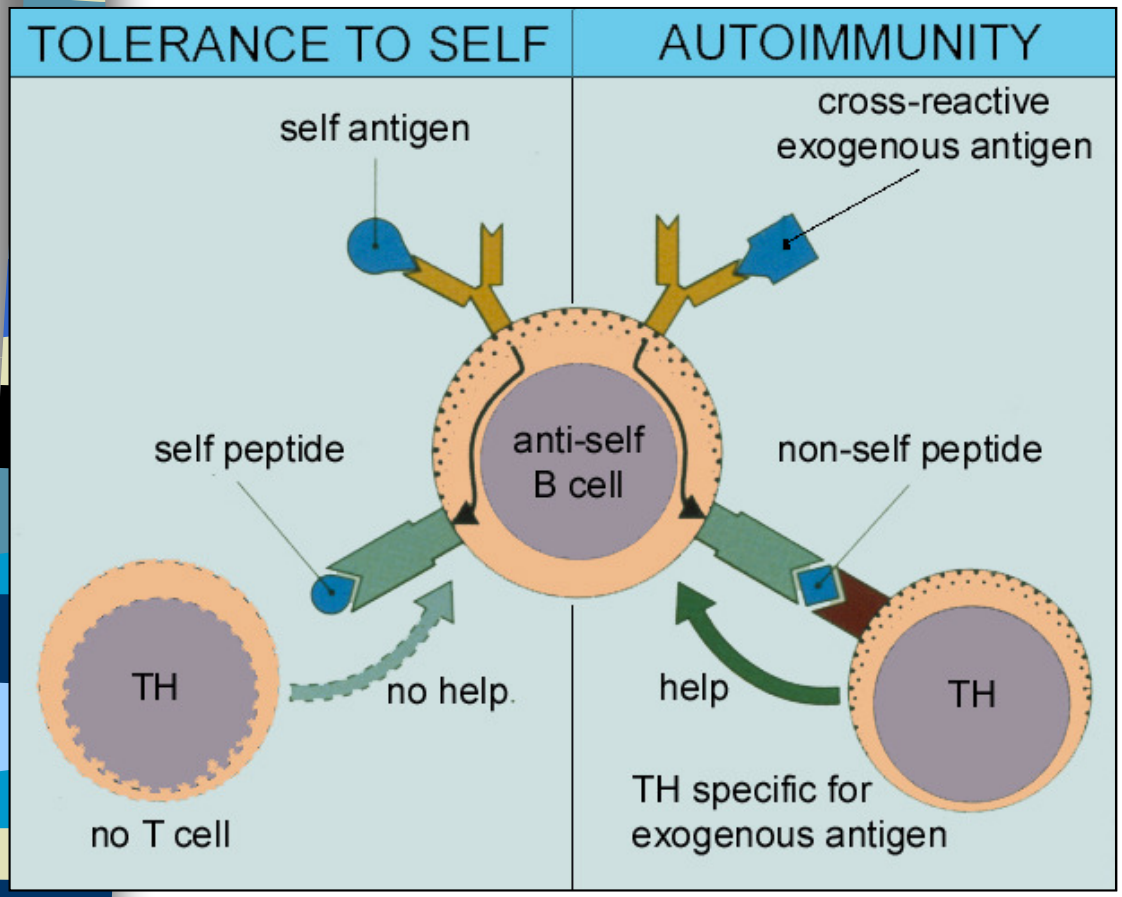
- Alteração da ignorância imunológica

Ex. Lesão tissular pode provocar a liberação de Ag previamente invisíveis ou pode destruir barreiras que limitam o acesso de LT a sítios de privilegio

Inibição ou superação dos processos de tolerância periférica

- Apresentação inadequada de autoantígenos
- Aparição de novas formas de Ag (Ativ. Proteolítica inflamação)
- Reversão da anergia(IL2 para trat. Tumores)

Quebra da tolerância devido a reatividade cruzada com antígenos



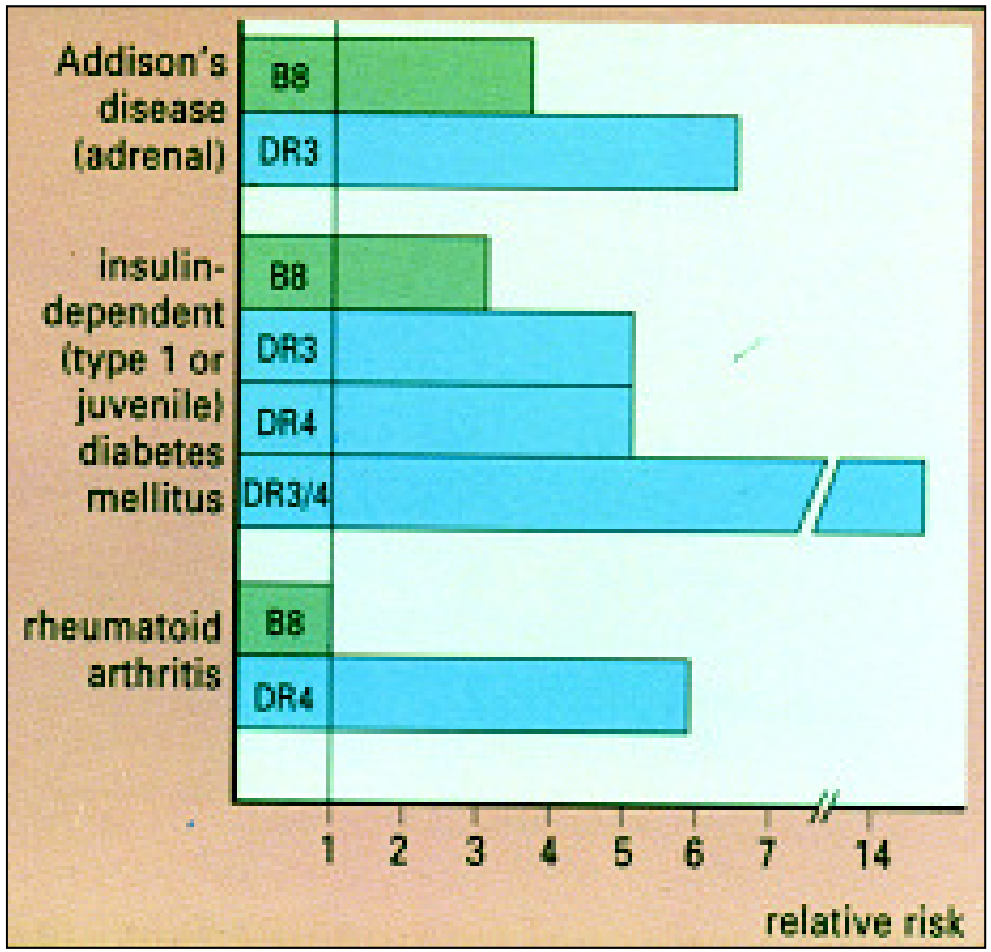
Ex:

•**Espondilite anquilosante**: reação cruzada entre epítopos de HLA B-27 e da *Klebsiella pneumonia*

•**Artrite reumatóide**: Reação cruzada entre epítopos de HLA-DR4 e *Proteus mirabilis*

• **Febre reumática:** Reação cruzada entre epítopos de Proteína M de Esptreptococcus β hemolítico e proteínas do sarcolema do miocárdio e miosina (cardite).

Predisposição à autoimunidade: papel do MHC



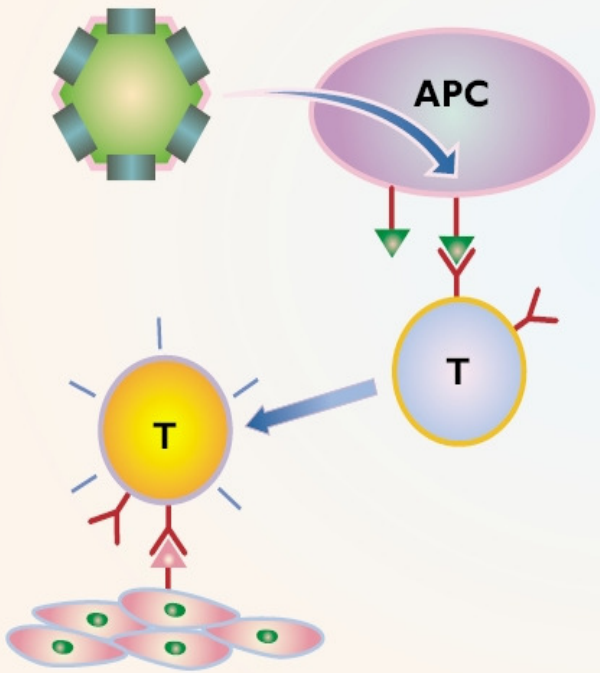
Associações dos sorotipos do HLA com a sua suscetibilidade a doenças auto-imunes			
Doença	Alelo HLA	Risco relativo	Relação entre os sexos
Espondilite anquilosante	B27	87,4	0,3
Uveíte anterior aguda	B27	10	<0,5
Síndrome de Goodpasture	DR2	15,9	~1
Esclerose múltipla	DR2	4,8	10
Doença de Graves	DR3	3,7	4–5
Miastenia grave	DR3	2,5	~1
Lúpus eritematoso sistêmico	DR3	5,8	10–20
Diabete melito insulino-dependente tipo I	Heterozigoto DR3/DR4	~25	~1
Artrite reumatóide	DR4	4,2	3
Pênfigo vulgar	DR4	14,4	~1
Tireoidite de Hashimoto	DR5	3,2	4–5

Mimetismo molecular

- **Reatividade cruzada** entre Ag de microorganismos estruturalmente similares aos antígenos próprios.
- Quando um peptídeo próprio deixa de ser tolerado a reação inflamatória provoca a aparição de mais autoantígenos = Dispersão de epítopos

Mimicry

Cross recognition of microbial and self epitopes



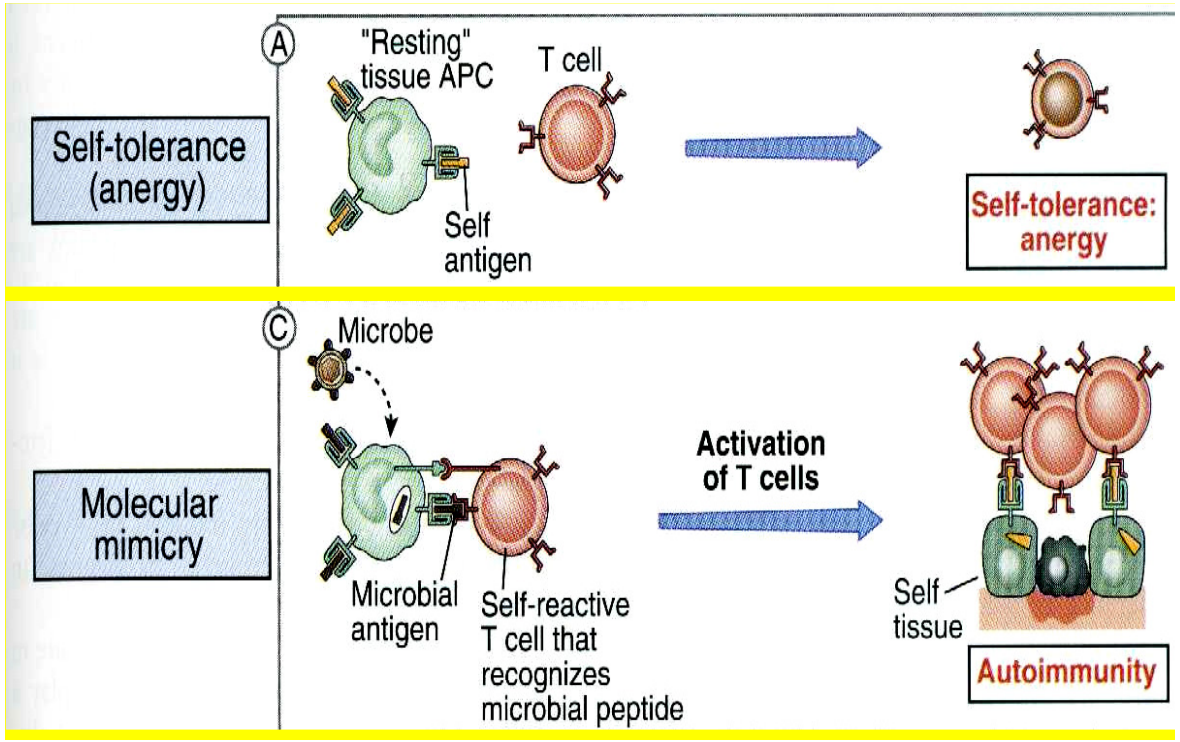


TABLE 20-3 MOLECULAR MIMICRY BETWEEN PROTEINS OF INFECTIOUS ORGANISMS AND HUMAN HOST PROTEINS

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
Klebsiella pneumoniae 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

Fatores Genéticos na autoimunidade

- Fenômenos autoimunológicos tendem a se agregar em determinadas famílias
- A autoimunidade é geneticamente programada

Quebra da tolerância devido a fatores genéticos

DISEASE	HLA ALLELE	RELATIVE RISK*
Ankylosing spondylitis	B27	90
Goodpasture's syndrome	DR2	16
Graves' disease	B8/DR3	3-4
Insulin-dependent diabetes mellitus	DR4/DR3 DR3/DQW8	20 100
Juvenile rheumatoid arthritis	B27/DR5	4
Multiple sclerosis	DR2	5
Myasthenia gravis	DR3	10
Pernicious anemia	DR5	5
Psoriatic arthritis (central)	B27	11
Reiter's syndrome	B27	37
Rheumatoid arthritis	Dw4/DR4	10
Sjogren's syndrome	Dw3	6
Systemic lupus erythematosus	DR3	5
Ulcerative colitis	B5	4

Fatores desencadeantes
Fatores ambientais

- Infecção
- Hormônios(Artrite reumatóide⇔Prolactina)
- Fármacos
- Radiação UV
- Estresse psicológico
- Dieta

O Espectro das doenças autoimunológicas

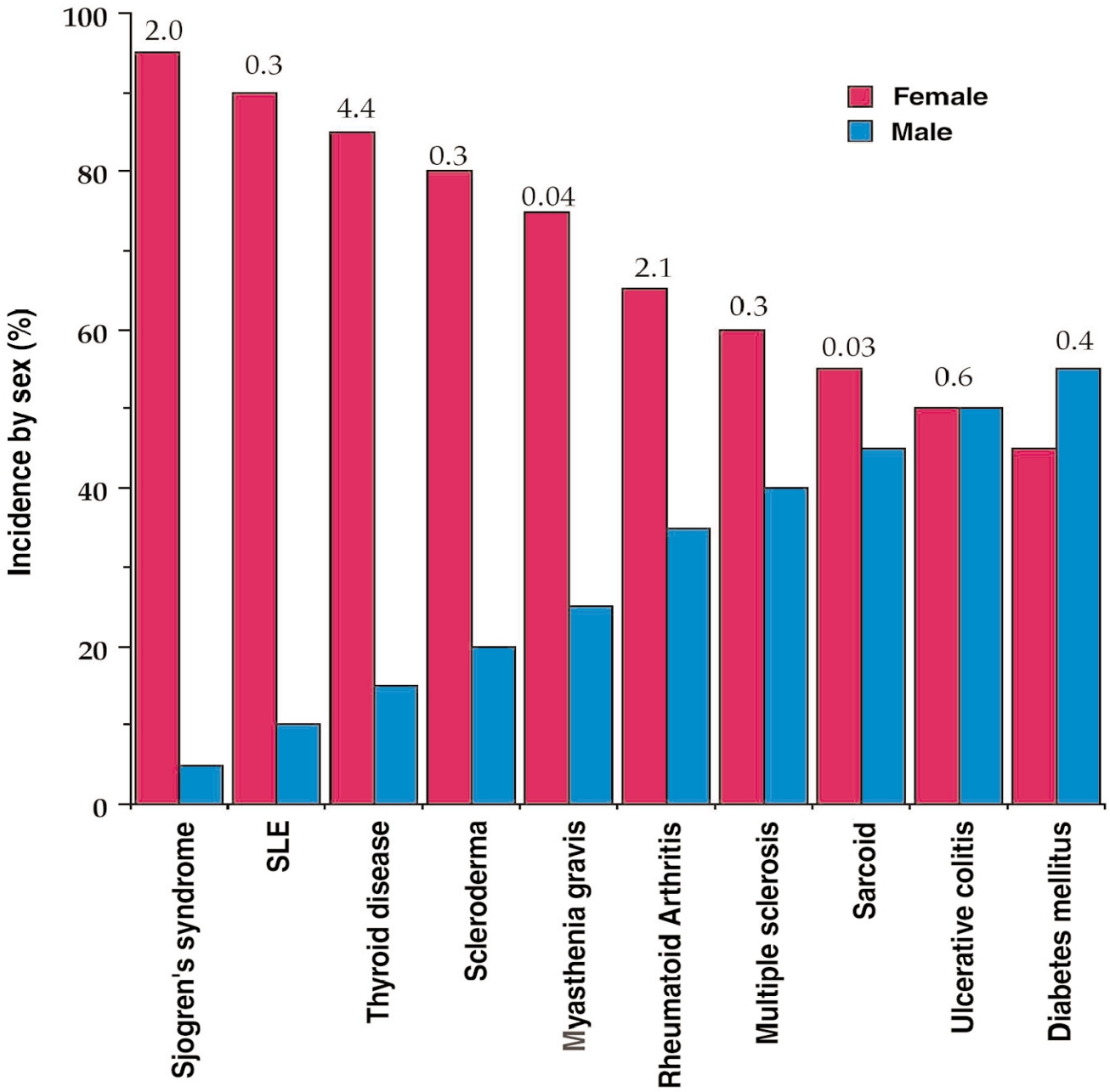
- Doenças órgão-específicas
- Autoanticorpos específicos para determinado órgão/tecido

Doenças órgão-específicas

- Tireoidite de Hashimoto
- Mixedema primário
- Doença de Graves
- Anemia perniciosa
- Doença de Addison
- Miastenia Grave
- Diabetes Melito insulino dependente
- Síndrome de Goodpasture

Doenças autoimunológicas sistêmicas ou não-órgão específicas

- Lúpus Eritematoso sistêmico
- Artrite Reumatóide


Incidence by sex (%)
100
80
60
40
20
0
2.0
0.3
4.4
0.3
0.04
2.1
0.3
0.03
0.6
0.4
Female
Male
Sjogren's syndrome
SLE
Thyroid disease
Scleroderma
Myasthenia gravis
Rheumatoid Arthritis
Multiple sclerosis
Sarcoid
Ulcerative colitis
Diabetes mellitus

Doença Celíaca

- Distúrbio no intestino delgado, com má absorção e intolerância ao glúten.

- Os cereais que contêm glúten têm gliadina - uma fração protéica - que é a responsável pelo dano na mucosa intestinal. As causas, entre outras em estudo, poderiam ser: predisposição genética, falta de enzima digestiva e formação de anticorpos.

- Associação com HLA-B8, DR3, DR7.

- Adv12 sensibiliza o hospedeiro geneticamente predisposto ao glúten através de mimetismo molecular.

-perda de peso, dor abdominal.

-Teoria Tóxica: pacientes carecem de peptidades mucosas específicas.

- Teoria Imunológica: presença de um infiltrado de céls mononucleares. Ac IgA anti-gliadina. CD4 e CD8 relacionados com as lesões.

- Manifestações clínicas: diarréia

Observação microscópica da mucosa normal com vilosidades

Observação microscópica da mucosa plana, que perdeu as vilosidades, na Doença Celiaca

Doença Intestinal Inflamatória

Colite Ulcerativa: limita-se ao cólon e só afeta a mucosa

- Doença de Crohn: pode afetar qualquer parte do trato gatrintestinal.

Afetam ambos os sexos, mais comuns em brancos, componentes genéticos.

Estímulo dietético ou microbiano desencadeia a RI que torna-se persistente e intensificada, provocando a lesão.

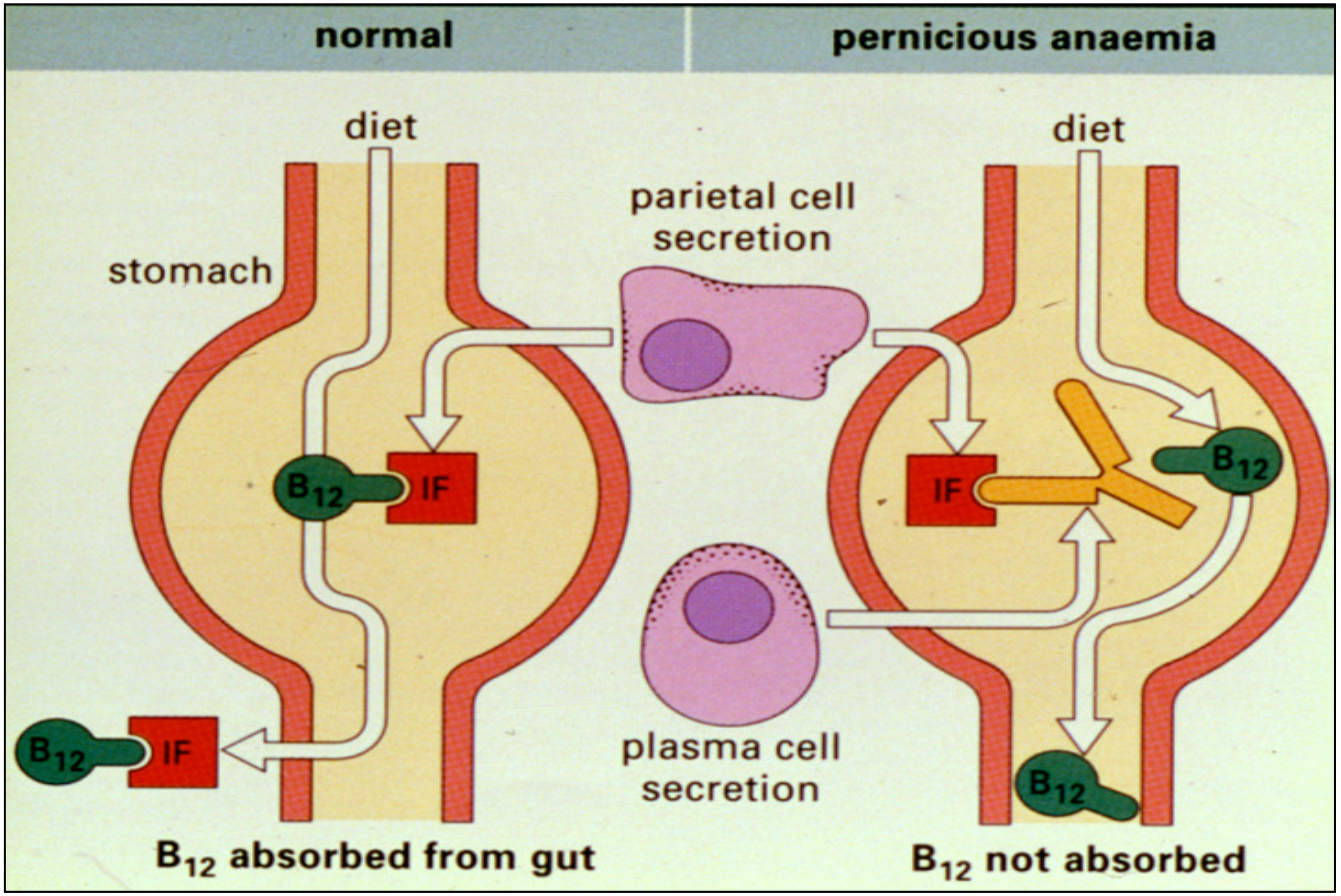
Presença de MHCII – auto-antígenos e de Ac anticitoplasma de neutrófilo em 70% dos pacientes com colite.

Anemia Perniciosa

- Deficiência de vitamina B12 em decorrência da má-absorção.

- Reações auto-imunes dirigidas contra as células parietais gástricas e seus produtos.

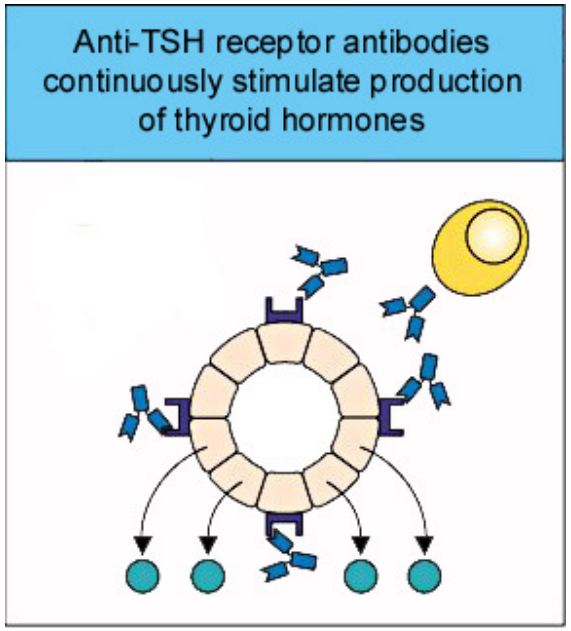
- A absorção da vitamina B12 requer o fator intrínseco (IF) produzido no estômago. Em 90% dos pacientes a deficiência da absorção ocorre por Acs anti-IF.



- Ac bloqueador: liga-se ao fator intrínseco (IF) impedindo a ligação da B12.

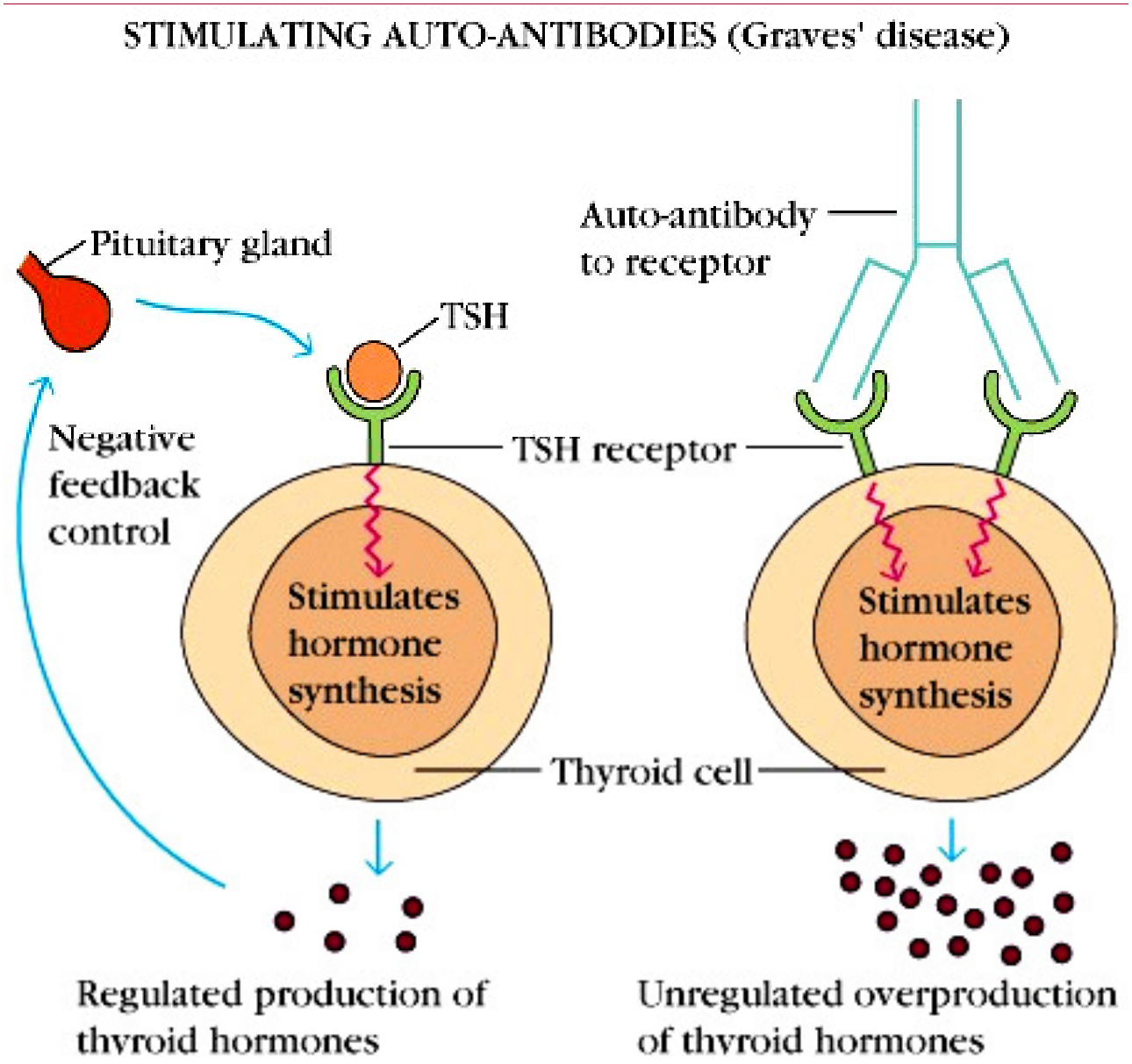
- Pacientes podem desenvolver pólipos gástricos e neoplasia gástrica.

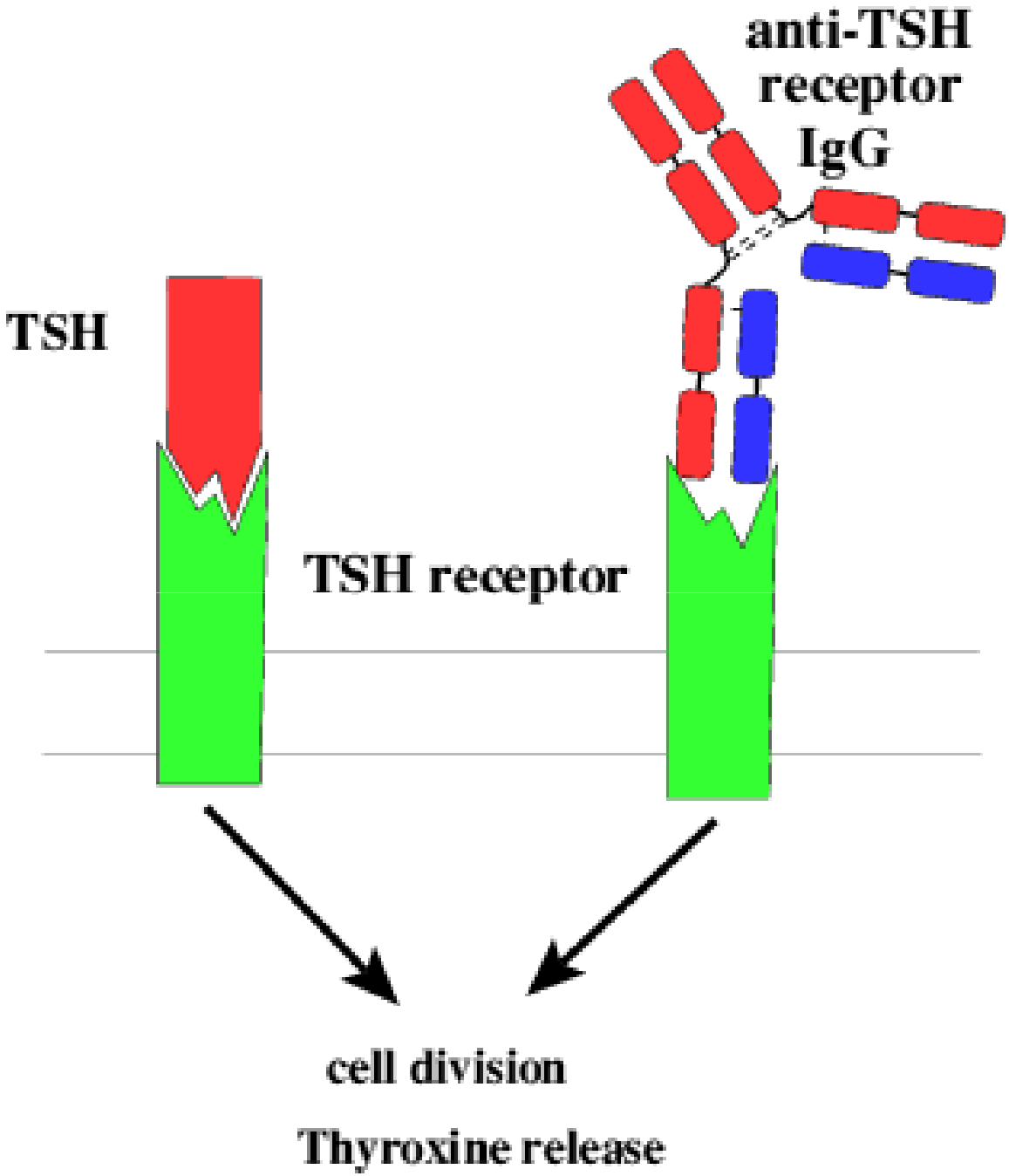
Doença de Graves



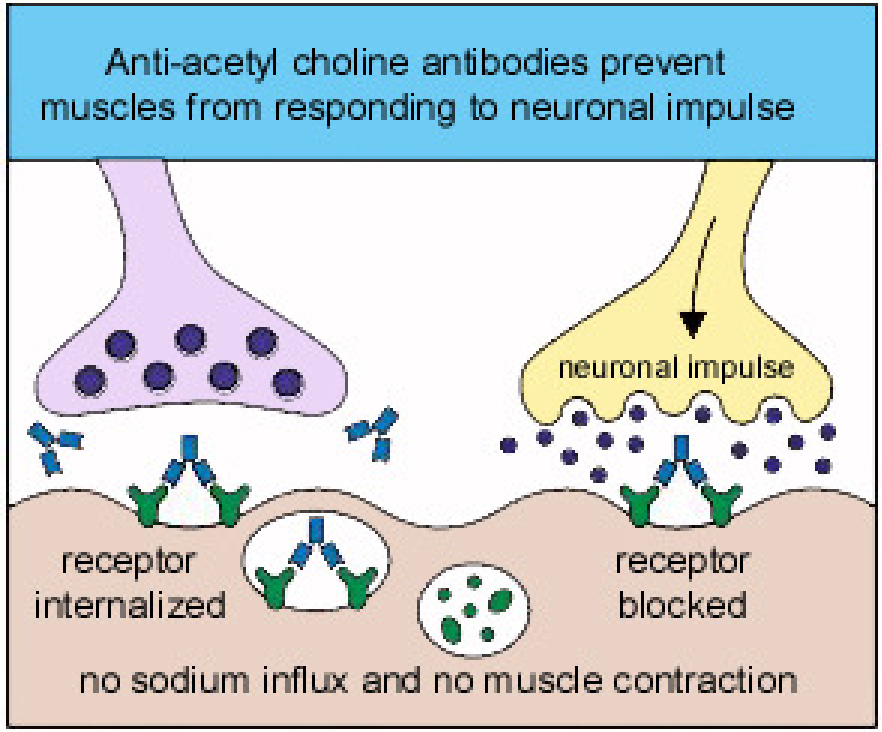
Hipertireoidismo, oftalmopatia e dermopatia inflitrativa. Os pacientes apresentam Acs que reconhecem o hormônio estimulador da tireóide (TSH) mimetizando-o, o que leva à ativação contínua da tireóide, aumento de T3, T4 e redução do TSH

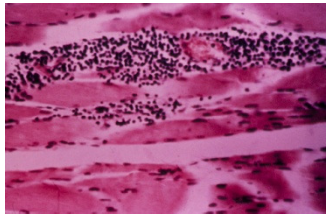
Doença de Graves




anti-TSH
receptor
IgG
TSH
TSH receptor
cell division
Thyroxine release

Miastenia gravis



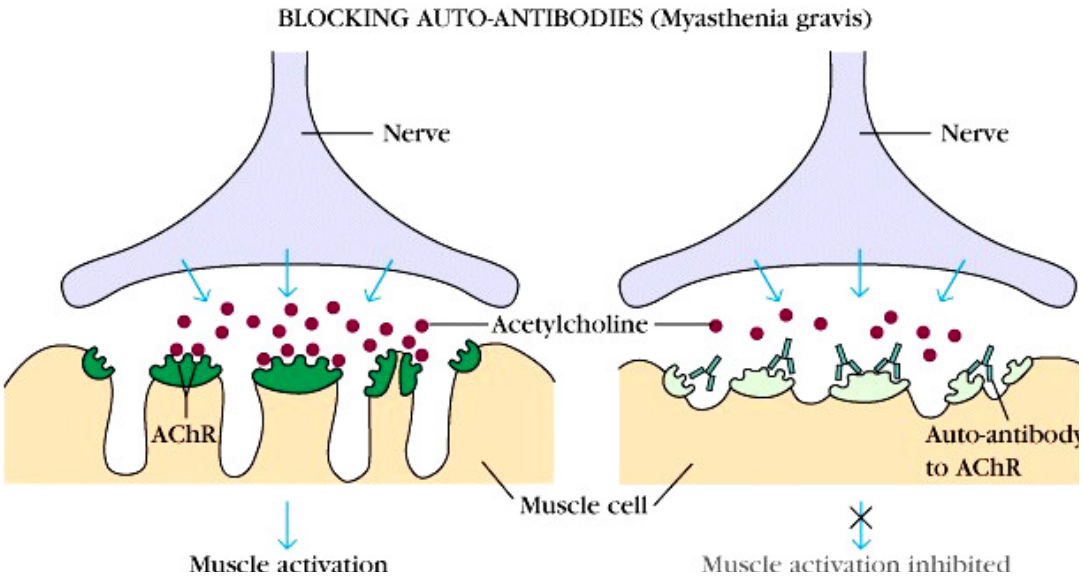


Miastenia gravis

• Músculos mais susceptíveis: nervos cranianos e em 50% dos casos músculos oculares.

• Pode surgir após evento estressante, como infecção e anestesia.

•Os indivíduos afetados podem apresentar timoma (tumor do timo).



Artrite reumatóide

- Inflamação crônica das articulações sinoviais com destruição progressiva de estruturas cartilaginosas e ósseas. Podem ocorrer vasculite e nódulos subcutâneos em 25% dos casos.
- Linfócitos B das membranas sinoviais produzem Acs (IgM) contra a porção Fc da IgG produzidas contra infecções ou respostas inflamatórias.

Artrite Reumatóide

Artrite reumatóide
Possíveis causas

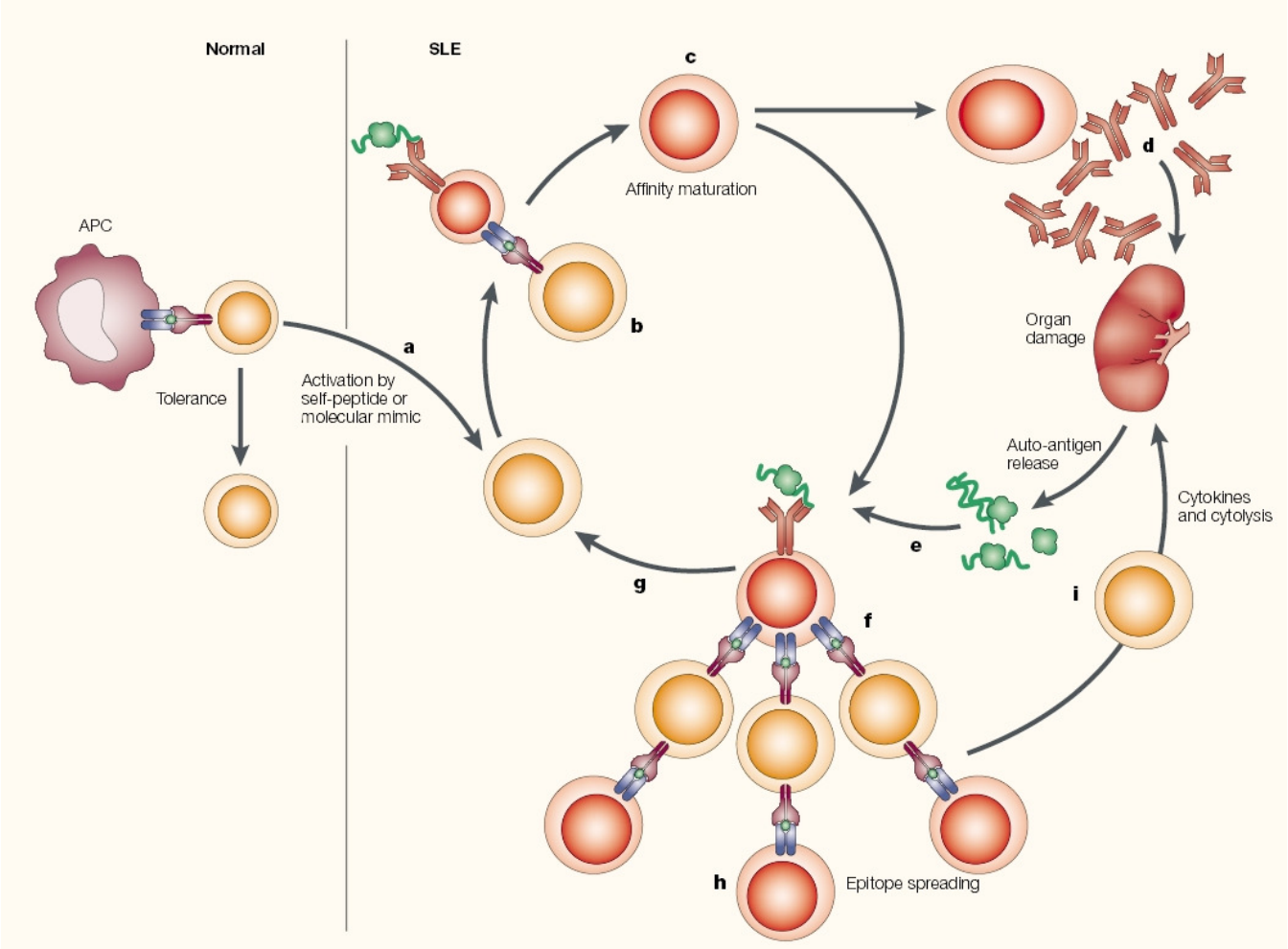
- Fatores hormonais (3:1 em mulheres entre 35 a 50 anos).
- Agentes infecciosos como *Mycoplasma*, Vírus da Rubéola, CMV, Herpes, Parvovírus B19, EBV e *Mycobacterium tuberculosis.*
- Presença de MHC-II: HLA-DR4 e HLA DR1.

Artrite reumatóide
Mecanismo imunológico

- Líquido sinovial fica cheio de neutrófilos, macrófagos, LTh-1 e células dendríticas.
- Produção de metaloproteínases pelos macrófagos ativados por IL-1 e TNF-α, clivando colágeno e proteoglicanos.

Lupus Eritematoso Sistêmico

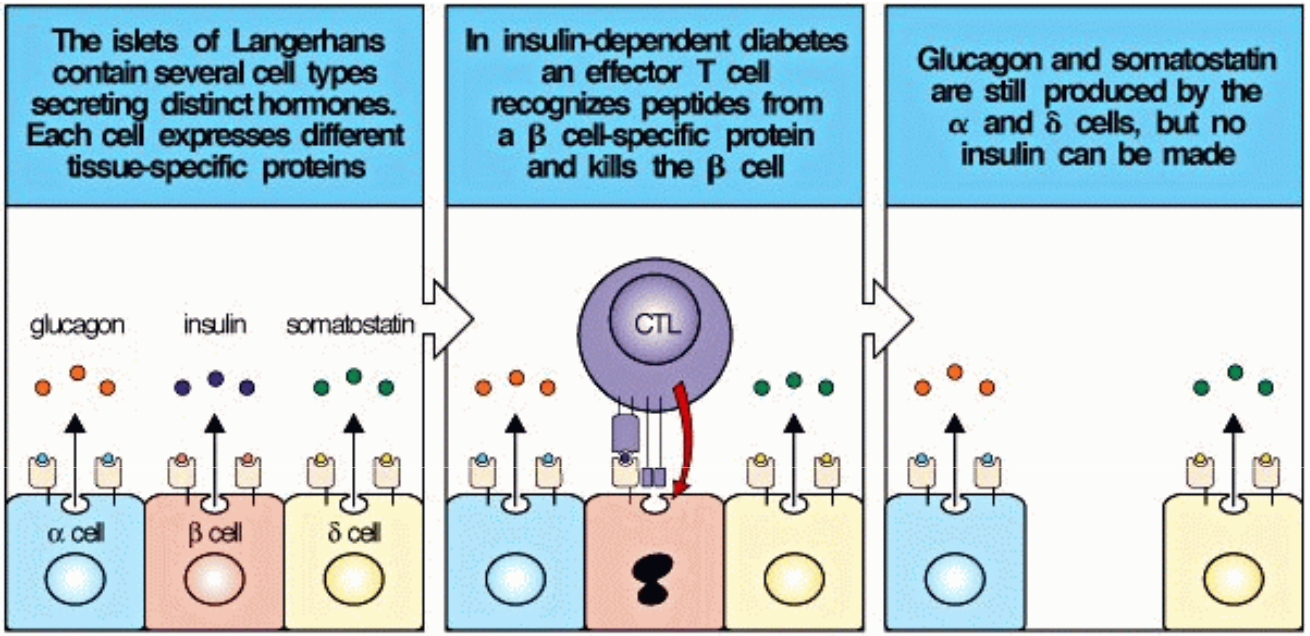
- **Doença crônica e multisistêmica**
- **Desenvolve-se na dependência de:**
  - Fatores genéticos (HLA DR3, deficiência de C2 e C4)
  - Fatores hormonais (razão mulher/homem =10:1 entre 20 e 60 anos)
  - Fatores ambientais (exposição a Uv-B e medicamentos como procainamida, hidralazina, clorpromazina, isoniazinas, practolol e metildopa).

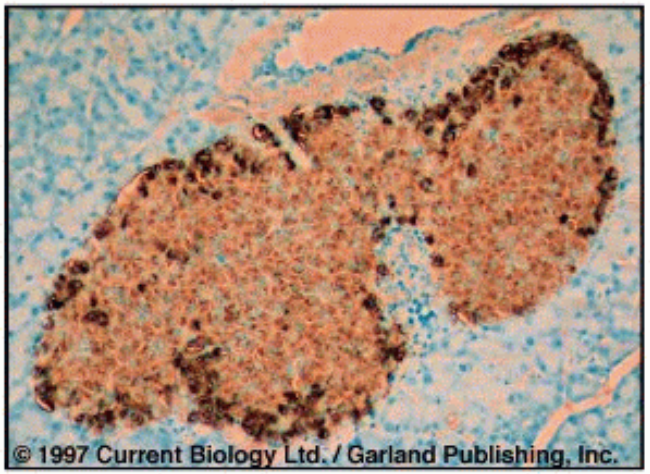


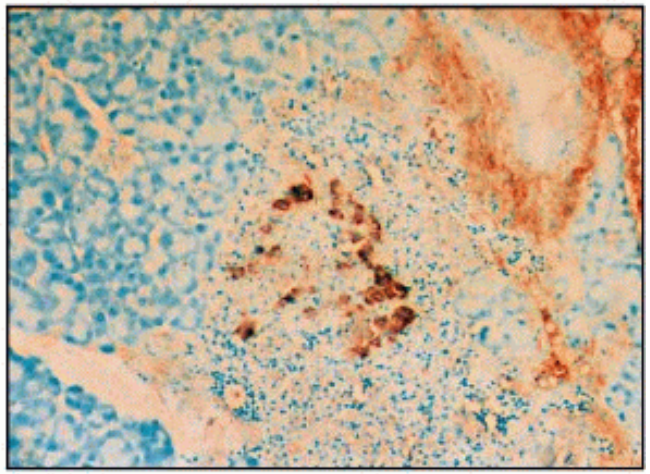
•Anticorpos auto-reativos contra constituintes nucleares: DNA, ribonucleoproteínas, histonas e antígenos de nucléolos

•Imune-complexos se depositam nos glomérulos renais, articulações, pele e vasos sangüíneos

Diabetes Insulino Dependente







Tratamento

- Terapia de substituição

Graves

Diabetes

- Imunossupressão