

Tolerância e autoimunidade

Introdução:	1
Tolerância ao próprio	1
Tolerância central:	1
Linfócitos T	1
Linfócitos B:	2
Tolerância periférica:	2
Tolerância a antígenos estranhos:	3
Autoimunidade	4
Mecanismos de autoimunidade:	4
Fatores genéticos na autoimunidade	5
Resposta:	6
Referências:	6
Básica:	6
Avançada:	6

Introdução:

Tolerância é um estado imunológico de não responsividade que pode ser induzida tanto por antígenos próprios quanto não próprios. Doenças autoimunes refletem a perda da tolerância ao próprio.

Tolerância ao próprio

O sistema imune tem a capacidade de distinguir o próprio do não-próprio, ou seja, de tolerar os antígenos do hospedeiro e responder a antígenos estranhos. Para isso, existem vários processos adquiridos ativamente, em que linfócitos auto-reativos são excluídos do plantel ou inativados após encontrar antígenos próprios. Esses processos podem ser induzidos nos órgãos linfóides centrais ou nos tecidos periféricos.

Tolerância central:

É necessário que haja um equilíbrio no reconhecimento dos antígenos próprios para evitar autoreatividade ou anergia.

Linfócitos T

Ocorre no timo durante o desenvolvimento fetal e por pouco tempo após o nascimento. Baseia-se na deleção clonal de linfócitos T autoreativos. Antígenos próprios são apresentados aos LT, que já possuem receptores específicos. Esses linfócitos podem ter 3 tipos de comportamento quanto ao reconhecimento de antígenos junto ao MHC dos timócitos:

- não reconhecem e sofrem apoptose por falta de estímulo.
- reconhecem avidamente e sofrem apoptose por serem autoreativos.
- reconhecem pouco e são selecionados para maturação nos órgãos linfóides periféricos.

Linfócitos B:

Se o LB em algum momento da maturação encontrar o antígeno na ausência de estimulação pelo LTh o processo provavelmente será abortado.

Ocorre na medula óssea quando antígenos multivalentes (proteínas de membrana) ou antígenos presentes em altas concentrações induzem a morte das células B. Por outro lado, a baixa concentração de antígenos próprios solúveis induzem anergia por decréscimo

Mecanismo de tolerância central clones de ativação intracelulares.

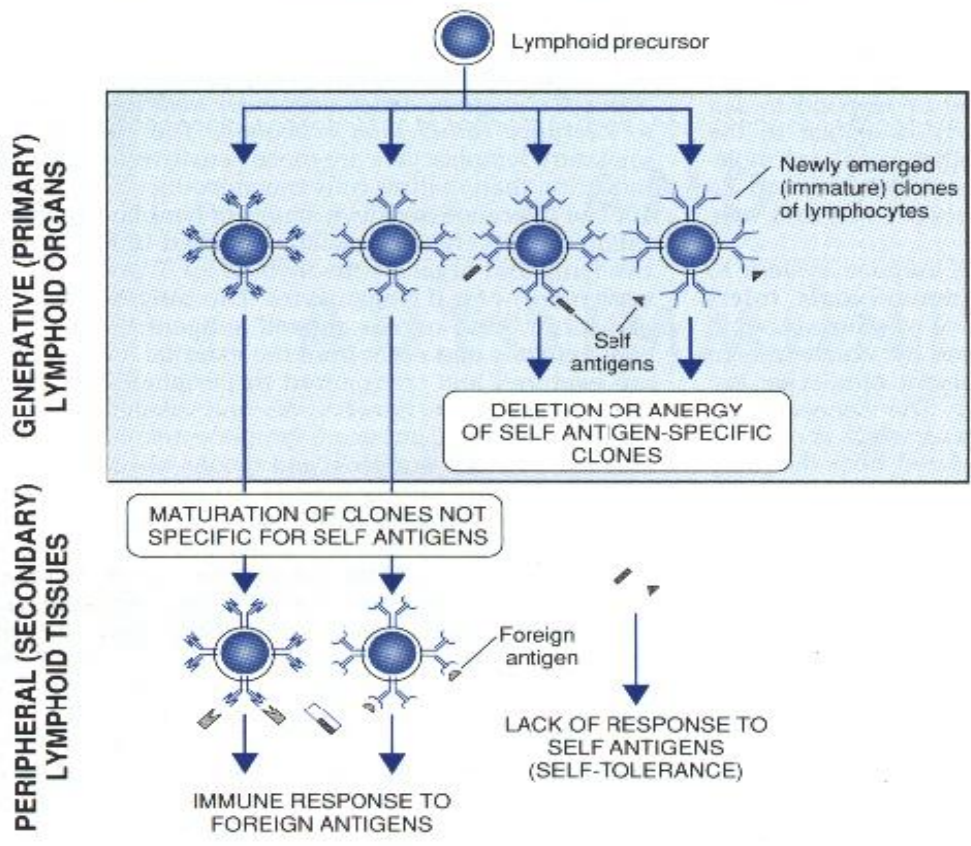


Figura retirada do livro do Abbas – Imunologia Celular e Molecular

Tolerância periférica:

Alguns linfócitos potencialmente autoreativos podem escapar da deleção clonal. Existem algumas maneiras de o sistema imune evitar autoimunidade:

- Sequestração antigênica

Existem antígenos que se encontram em sítios que o sistema imune não entra em contato (ex: cérebro, câmara anterior do olho, ovário, placenta, testículo e útero gravídico). Assim, nesses locais, não há resposta imune em condições normais.

- Anergia e deleção clonal

Ocorre pela ausência de moléculas co-estimulatórias nas APCs, pois o reconhecimento TCR-MHC-II induz anergia ou apoptose na falta de tais moléculas. Processo semelhante ocorre com as células B: na falta de estímulo da Th, ocorre down regulation dos receptores de superfície (IgM).

- Regulação por T supressoras:

Existem linfócitos T que secretam citocinas imunossupressoras tais como TGF β e IL-10.

-Alteração da resposta Th1 para Th2 e vice-versa.

Diferenças na tolerância ao próprio entre linfócitos T e B

	T	B
Local de indução de tolerância	Timo (córtex); periferia	Medula óssea
Estágio mais sensível à tolerância	Timócito duplo positivo (CD4+ CD8+ , pouca expressão de TCR	IgM + IgD-
Estímulo	Reconhecimento de Ag com alta afinidade com APC sem moléculas co-estimulatórias.	Reconhecimento de Ag com alta afinidade, especialmente os multi-valentes, sem ajuda T.
Mecanismo	Deleção: Apoptose Anergia: Bloqueio da transcrição do gen da IL-2	Deleção: Apoptose Anergia: Redução da expressão de sIgM.
Duração da tolerância	Longa	Curta
Conc. tolerogênica de Ag	Baixa	Alta

Tolerância a antígenos estranhos:

Em geral, antígenos solúveis tendem a induzir tolerância, enquanto antígenos particulados ou agregados induzem imunidade. Células T podem desenvolver tolerância rápida e duradoura a pequenas doses de antígenos solúveis enquanto células B necessitam de repetidas doses em alta concentração e ainda assim a tolerância não dura muito tempo.

Antígenos administrados por via oral, intravenosa ou, às vezes, inalatória podem induzir tolerância. Administração oral de antígenos induz o desenvolvimento de linfócitos T secretores de TGF β e IL-10 ou podem alterar o padrão da resposta imune (Th1-Th2).

Repetidas doses de antígenos durante muito tempo podem diferenciar todo o clone de linfócitos esgotando o *pool* de células de memória.

Autoimunidade

Pode ser sistêmica ou órgão específica e resulta de uma falha nos mecanismos gerais que mantém tolerância ao próprio somados a fatores que contribuem para o desenvolvimento de autoimunidade (APCs e linfócitos anormais, fundo genético que predispõe, processos inflamatórios e infecções).

Mecanismos de autoimunidade:

- Defeito no mecanismo de deleção clonal (ex: falha na apoptose por anormalidades no FAS ou FAS-L;
- Perda da anergia da célula T: pode ocorrer nos processos inflamatórios, infecções e necrose tecidual, onde se tem APCs ativadas que poderão apresentar antígenos próprios aos linfócitos e expressar moléculas coestimulatórias;
- Ativação policlonal de linfócitos (ex: infecção com produção de superantígenos);
- Reação cruzada entre antígenos próprios e microbianos;
- Liberação de antígenos seqüestrados (ex: processos inflamatórios);
- Defeito na regulação de linfócitos Th1 e Th2;
- Falha do linfócito T supressor;

Mecanismos de autoimunidade em amarelo:

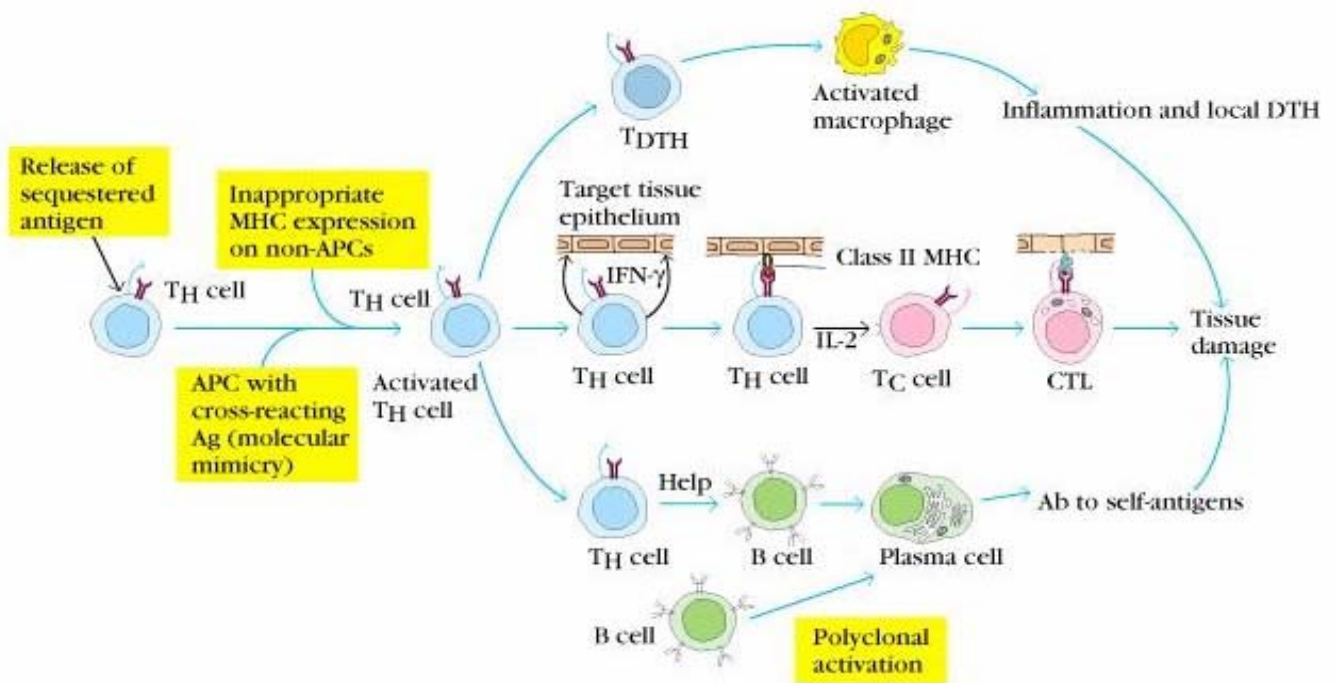


figura retirada do Kuby

Fatores genéticos na autoimunidade

Múltiplos genes contribuem para a ocorrência de doença autoimune. Alguns alelos HLA estão associados a uma maior ocorrência de autoimunidade. Além disso, muitas doenças autoimunes têm padrão hereditário, a maioria multifatorial: esclerose múltipla, Diabetes mellitus tipo 1, lupus e doença de Crohn.

Exemplos de doenças sistêmicas (só a título de ilustração, leiam sem decorar)

Doença	Orgão (s)	Alvo	Mecanismos
Artrite reumatóide	Juntas	Desconhecido	T _H 1 + macrofagos complexos imunes Anticorpos anti-nuclear
Lupus eritematoso sistêmico	Rins, juntas, pele	DNA ou nucleoproteínas	IC de C' e: anticorpos Anti-nuclear (90%) RF (20%) RNA, RBCs, plaquetas, etc.
Síndrome de Sjögren	Glândulas exócrinas, ex: lacrimal e salivar	Varios	T _H 1 + macrofagos IC de C' e: anticorpos antinuclear (70%) RF (75%)
Guillain-Barré	Nervos periféricos	Varios	Inflamatório CMI

Exemplos de doenças órgão específicas

Doença	Órgão	Alvo	Mecanismo
Anemia perniciosa	Estômago	Fator intrínseco	Autoanticorpos
Síndrome de Goodpasture	Pulmões, rins	Colágeno tipo IV	Autoanticorpos + C' (C' = complemento)
Diabetes mellitus tipo I	Pancreas	Células B	Células Tc
Miastenia gravis	Músculo	Receptor de acetilcolina	Autoanticorpos Autoanticorpos + C'
Doença de Addison	Adrenal	Receptor de ACTH (bloqueio)	Autoanticorpos
Síndrome de Cushing	Adrenal	Receptores de ACTH (estimulação)	Autoanticorpos
Infertilidade masculina	Espermatozóide	Antígenos do espermatozóide	Aglutinação Auto anticorpos
Pênfigo, penfigoide	Pele, mucosa	Vários componentes da pele	Autoanticorpos + C'
Doença de Graves (thyrotoxicosis)	Tireóide	Receptor de TSH	Autoanticorpos
Doença de Hashimoto	Tireóide	Tireoglobulina	Autoanticorpos
Mixedema primário	Tireóide	Tireoperoxidase	Autoanticorpos

Responda:

- 1- *Qual a vantagem em o mecanismo de tolerância do linfócito T ser mais eficaz que o do linfócito B?*
- 2- *Como tumores ou células infectadas podem causar tolerância imunológica?*
- 3- *Como processos inflamatórios podem desencadear autoimunidade?*
- 4- *Cite maneiras de se combater autoimunidade.*

Referências:

Básica:

Abbas A. K., Lichtman A. H., Pober J. S. Cellular and Molecular Immunology.

Avançada:

Kamradt T., Avrion M. N. Advances in immunology: Tolerance and Autoimmunity. N Engl J Med, 344(9): 655-64, 2001.

<http://www.intomed.hpg.ig.com.br/autoimunidade.html>

<http://www.kcom.edu/faculty/chamberlain/Website/MSTUART?Lect11.htm>

Peter D., Roitt I. M. Advances in immunology: The Immune System (First of two parts). N Engl J Med, 343(1): 37-49, 2000.