

Rubéola e autoimunidade

© 2012 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

O mimetismo molecular foi proposto como um mecanismo patogênico para a doença autoimune. A hipótese baseia-se em estudos epidemiológicos, clínicos e experimentais e na evidência de uma associação entre agentes infecciosos e doença autoimune, na qual se observa reação cruzada de agentes imunológicos com antígenos do hospedeiro e determinantes microbianos.¹

Estudos recentes revelaram que o mimetismo do carboidrato do lipooligossacarídeo bacteriano com o gangliosídeo humano é uma importante causa de síndrome de Guillain-Barré. Esse novo conceito de que o mimetismo do carboidrato pode causar uma doença autoimune dá uma pista para a patogênese de doenças imunomediadas.¹

O mimetismo molecular baseia-se na semelhança estrutural entre um patógeno ou metabólito e a própria estrutura do elemento em questão. A semelhança poderia ser expressa como o compartilhamento de sequências de aminoácidos ou uma estrutura conformacional semelhante entre um patógeno e um autoantígeno.² A forte associação entre vírus e diabetes tipo 1 (DT1) envolve espécies de enterovírus, dos quais algumas cepas podem induzir ou acelerar doença autoimune em modelos animais.

Foram propostos vários mecanismos hipotéticos para explicar como os vírus afetam a autoimunidade contra a ilhota pancreática e a destruição de células beta.³ Uma infecção viral pode servir como fator acelerador, que, somado à insulinite avançada, culmina rapidamente em hiperglicemia. O vírus da rubéola é um agente ambiental que pode estar envolvido no desencadeamento de autoimunidade contra ilhotas pancreáticas, levando à DT1. Respostas com autoanticorpos foram encontradas em 239 meninas de 10 anos que receberam vacina contra rubéola com vírus vivo atenuado, das quais 61 (26%) não tinham imunidade prévia contra rubéola.⁴ A infecção pode promover a expressão de retrovírus endógenos humanos por meio de mimetismo molecular ou mimetismo funcional.⁵ Há ainda outros mecanismos que podem controlar a expressão de retrovírus endógenos humanos, tais como o estado epigenético do genoma.⁶

A DT1 desenvolve-se ao longo de meses ou anos, durante os quais a autoimunidade contra a ilhota destrói as células beta

produtoras de insulina no pâncreas. Tal período é marcado pela presença de anticorpos contra a insulina, descarboxilase do ácido glutâmico e tirosina fosfatase IA-2, assim como por células T reativas às ilhotas. No entanto, ainda não se sabe ao certo como a autoimunidade contra as ilhotas se inicia e é acelerada. A incidência de DT1 em muitos países tem crescido rapidamente nos últimos 30–50 anos, principalmente entre os jovens. Aventa-se a hipótese de que se trate de um aumento da pressão ambiental nos genótipos de suscetibilidade.

Um rápido aumento na prevalência de infecção viral poderia talvez explicar esse fenômeno com a elevação da frequência de infecções diabetogênicas. Os seguintes critérios foram propostos para causalidade da doença:

- Relação temporal: a exposição precede a doença – o único critério absolutamente essencial.
- Força estatística de associação: quanto maior, mais convincente.
- Relação dose-resposta: aumentando-se a exposição, aumenta-se o risco.
- Consistência: replicação de resultados por diferentes métodos ou em diferentes populações.
- Plausibilidade: até que ponto os dados concordam com os atuais conceitos dos mecanismos patológicos.
- Consideração e/ou rejeição de outras explicações alternativas.
- Experimentos: os achados podem ser reproduzidos experimentalmente?
- Especificidade: o critério mais fraco. A falta de especificidade de dose não nega a causalidade, mas, quando presente, fortalece a reivindicação.
- Coerência: a associação é compatível com o conhecimento existente?

A rubéola preenche os critérios para causalidade de DT1, com associação temporal estatisticamente forte, sendo consistente, plausível e específica. A despeito dos achados sólidos e da associação entre HLA e suscetibilidade à DT1, o mecanismo de associação entre rubéola e DT1 permanece pouco claro, não sendo a vacinação contra a rubéola a resposta para a prevenção de DT1.⁷

Sabe-se que a infecção pelo vírus da rubéola durante a gravidez atinge o feto na maioria das mães soronegativas. Quando a infecção ocorre no primeiro trimestre gestacional, o risco de graves lesões em órgãos fetais é alto. Uma grande variedade de anomalias clínicas pode ser vista na síndrome da rubéola congênita, incluindo distúrbios endócrinos, tais como a doença de Addison, deficiência de hormônio do crescimento e frequência aumentada de diabetes.⁸

No caso de desencadeante viral de DT1 autoimune, certos vírus (retrovírus em camundongos NOD, vírus da rubéola em hamsters e seres humanos) podem transformar um antígeno de célula beta que existe normalmente em uma forma imunogênica ou podem induzir um novo antígeno, levando a *diabetes mellitus* insulino-dependente com autoimunidade específica para células beta. Além disso, outros vírus podem gerar células T efetoras antígeno-específicas, que podem ter uma reação cruzada com um autoantígeno que é célula beta-específico.⁹

Uma outra questão levantada nos últimos anos é se a vacinação pode induzir autoimunidade. As reações autoimunes à vacinação raramente podem ser induzidas por mimetismo molecular ou mecanismos de ativação *bystander* em indivíduos predispostos. As reações autoimunes associadas com imunização incluem a síndrome de Guillain-Barré após a vacinação contra a gripe suína em 1976 e a púrpura trombocitopênica imunológica após a vacinação contra sarampo/caxumba/rubéola.¹⁰⁻¹³

As vacinas podem causar eventos adversos, com efeitos colaterais em sua maioria leves e transitórios. No entanto, reações como hipersensibilidade, indução de infecção e autoimunidade ocorrem. A raridade e a apresentação subaguda dos fenômenos autoimunes após vacinação contribuem para a dificuldade em se afirmar a existência de causalidade entre esses eventos. Além disso, o período de latência entre vacinação e autoimunidade varia de dias a anos.¹²

No seguinte modelo animal experimental foi examinada a relação causal entre vacinas e achados autoimunes: em filhotes saudáveis de cães imunizados com vacinas comumente administradas, documentou-se uma variedade de autoanticorpos, mas nenhuma doença autoimune foi encontrada. Esses achados também poderiam representar uma ativação policlonal (reação ao adjuvante).

Os mecanismos das reações autoimunes que se seguem a imunizações não foram elucidados. Como mencionado anteriormente, uma das possibilidades é o mimetismo molecular, quando existe uma semelhança estrutural entre um antígeno viral e o autoantígeno.¹¹ A participação de vários fatores ambientais na patogênese de doenças imunomediadas já está bem estabelecida.

Desses fatores, aqueles que apresentam uma atividade imune adjuvante, tais como agentes infecciosos, silicone e sais de alumínio, foram associados com doenças imunomediadas definidas e não definidas, tanto em modelos animais quanto em seres humanos. Recentemente, uma síndrome denominada ASIA (do inglês, *Autoimmune Syndrome Induced by Adjuvants*), consistindo em quatro condições (siliconose, síndrome da guerra do Golfo, síndrome da miofasciite macrofágica e eventos pós-vacinais), foi relacionada com exposição prévia a um adjuvante.¹⁴ Estudos epidemiológicos são necessários para a obtenção de mais dados sobre as questões aqui levantadas.

Arie Altman MD, PhD
Yehuda Shoenfeld MD FRCP

Centro de Doenças Autoimunes, Departamento de Medicina B, Sheba Medical Center, afiliado à Faculdade de Medicina Sackler, Universidade de Tel Aviv

REFERENCES

REFERÊNCIAS

1. Yuki N. Carbohydrate mimicry: a new paradigm of autoimmune diseases. *Curr Opin Immunol* 2005; 17(6):577-82.
2. Blank M, Barzilai O, Shoenfeld Y. Molecular mimicry and autoimmunity. *Clin Rev Allergy Immunol* 2007; 32(1):111-8.
3. Coppieters KT, Boettler T, von Herrath M. Virus infections in type 1 diabetes. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2012; 2(1):a007682.
4. Bodansky HJ, Dean BM, Grant PJ, McNally J, Schweiger MS, Hambling HM *et al.* Dose exposure to rubella virus generate endocrine autoimmunity? *Diabet Med* 1990; 7(7):611-4.
5. Altman A, Szyper-Kravitz M, Agmon-Levin N, Gilburd B, Anaja Juan-Manuel, Barzilai O *et al.* Prevalence of rubella serum antibody in autoimmune diseases. *Rev Bras Reumatol* 2012; 52(3):307-18.
6. Blank M, Shoenfeld Y, Perl A. Cross-talk of the environment with the host genome and the immune system through endogenous retroviruses in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2009; 18(13):1136-43.
7. Honeyman M. How robust is the evidence for viruses in the induction of type 1 diabetes? *Curr Opin Immunol* 2005; 17(6):616-23.
8. Viskari H, Paronen J, Keskinen P, Simell S, Zawilinska B, Zgorniak-Nowosielska I *et al.* Humoral beta-cell autoimmunity is rare in patients with the congenital rubella syndrome. *Clin Exp Immunol* 2003; 133(3):378-83.
9. Yoon JW. Induction and prevention of type 1 diabetes mellitus by viruses. *Diabetes Metab* 1992; 18(5):378-86.
10. Salemi S, D'Amelio R. Could autoimmunity be induced by vaccination? *Int Rev Immunol* 2010; 29(3):247-69.
11. Shoenfeld Y, Aron-Maor A. Vaccination and autoimmunity-'vaccinosis': a dangerous liaison? *J Autoimmun* 2000; 14(1):1-10.
12. Agmon-Levin N, Paz Z, Israeli E, Shoenfeld Y. Vaccines and autoimmunity. *Nat Rev Rheumatol* 2009; 5(11):648-52.
13. Shoenfeld Y. Infections, vaccines and autoimmunity. *Lupus* 2009; 18(13):1127-8.
14. Shoenfeld Y, Agmon-Levin N. 'ASIA'- autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. *J Autoimmun* 2011; 36(1):4-8.