

Tolerancia y autoinmunidad

SELF, NON-SELF recognition



Lisbeth Berrueta, lberruet@ula.ve

IDIC-ULA 2011



Sir Frank Macfarlane Burnet



Peter Brian Medawar

The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1960 was awarded jointly to Sir Frank Macfarlane Burnet and Peter Brian Medawar *"for discovery of acquired immunological tolerance"*

Premio Nobel en fisiología y Medicina 1960

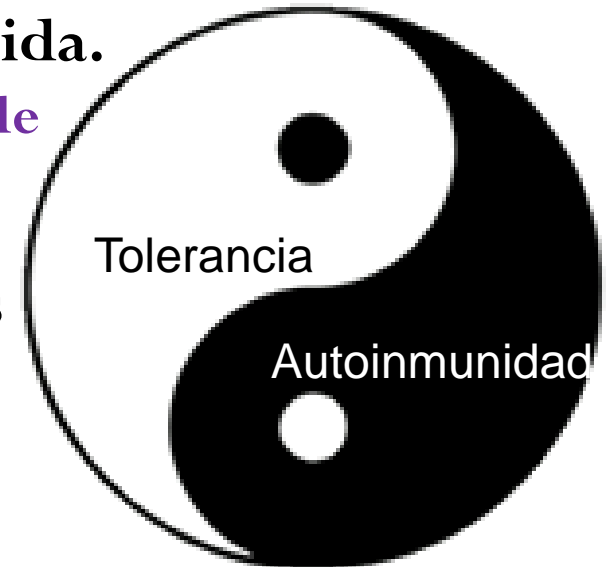


The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2011 was divided, one half jointly to Bruce A. Beutler and Jules A. Hoffmann *"for their discoveries concerning the activation of innate immunity"* and the other half to Ralph M. Steinman *"for his discovery of the dendritic cell and its role in adaptive immunity "*

Premio Nobel en fisiología y Medicina 2011

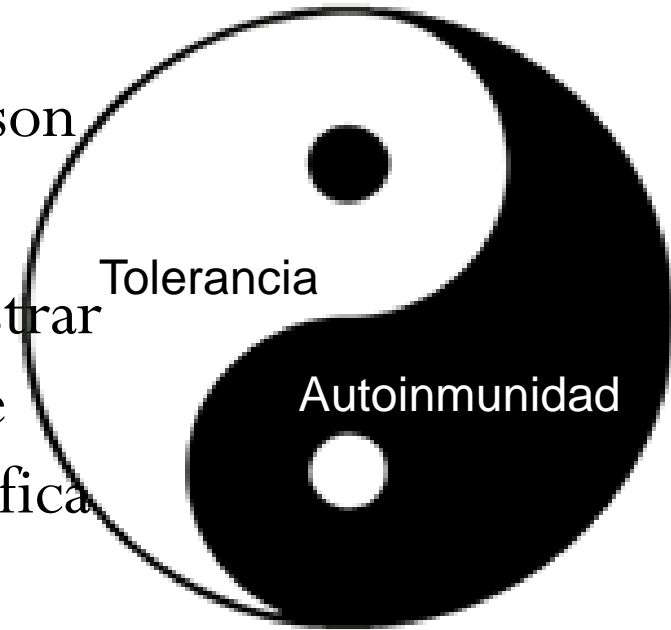
Definiciones

- **Tolerancia:** ausencia de respuesta efectora a un antígeno ante el cual existe exposición previa. Respuesta inmune sin fase efectora
- **Anergia:** ausencia de respuesta frente a un antígeno sin exposición previa requerida.
 - **Anergia clonal:** Proceso activo, síntesis de proteínas, incremento de E3 ligasas de ubiquitina: Cbl, itch, Grail
- **Autotolerancia:** tolerancia a antígenos propios
- **Tolerógenos:** antígenos que inducen tolerancia
- **Autoinmunidad:** pérdida de la tolerancia inmune a antígenos propios. Desconocimiento de lo propio



Tolerancia inmunitaria: Fundamentos

- Los individuos sanos presentan tolerancia ante sus propios antígenos. Los linfocitos que reconocen los antígenos propios mueren, son inactivados, o cambian de especificidad
- Los antígenos extraños se pueden administrar en formas que inhiban la respuesta inmune mediante la inducción de tolerancia específica
- Papel de las células dendríticas
- Papel del tejido linfático ganglionar
- Papel de las células Treg
- **La tolerancia como abordaje terapéutico**



Factores que determinan la inmunogenicidad y la tolerancia antigénica

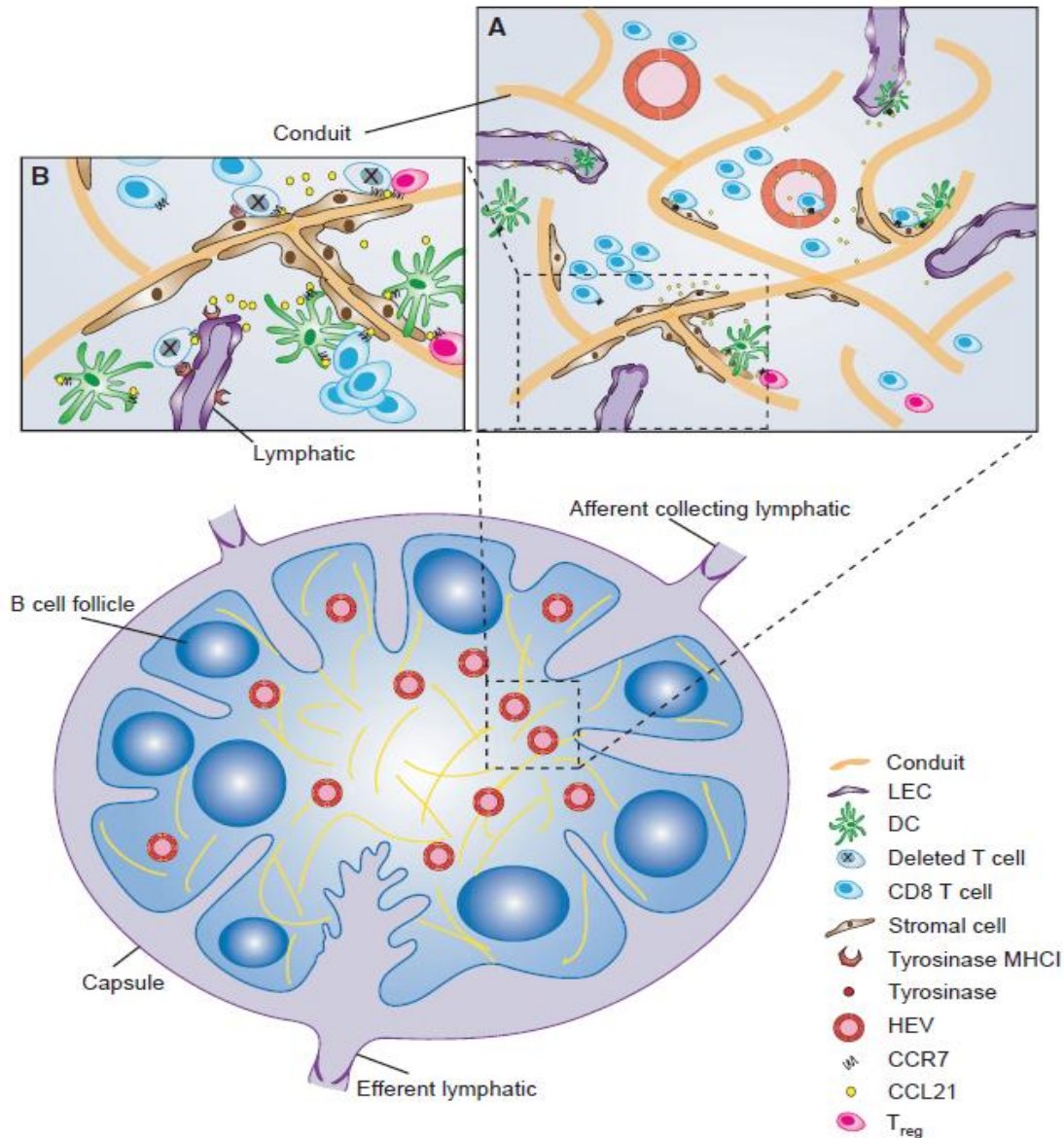
Factor	Factores que favorecen la estimulación de la RI	Factores que favorecen la tolerancia
Cantidad	Las dosis óptimas varían para diferentes antígenos	Dosis elevadas
Persistencia	Duración corta	Prolongada
Vía de entrada: localización	Subcutánea, intradérmica,	IV, oral, presencia en órganos generadores
Presencia de adyuvantes	Antígenos con adyuvantes estimulan a los Th	Antígenos sin adyuvantes
Propiedades de la CPA	Concentraciones elevadas de coestimuladores.	Concentraciones bajas de coestimuladores y citocinas. Moléculas inhibitorias: PD-1 CTLA-4

Autotolerancia en los linfocitos T y B

Características	Linfocitos T	Linfocitos B
Principales localizaciones de inducción de la tolerancia	Timo (corteza); periferia	Médula ósea; periferia
Fase de la maduración sensible a la tolerancia	Linfocito T doble positivo CD4+/CD8+	Linfocito B inmaduro
Estímulos para la inducción de tolerancia	Central: reconocimiento del antígeno en el timo con elevada avidéz Periferia: presentación de antígeno, CPA que carecen de mol. Coestimuladoras. Estímulos repetidos por antígenos propios	Central: reconocimiento de antígenos multivalentes en la m.o. Periférica: reconocimiento del antígeno sin cooperación de los linfocitos T ni de segundas señales
Principales mecanismos de la Tolerancia	T C: apoptosis y Treg TP: Anergia, apoptosis, supresión	TC: Apoptosis, edición del receptor TP: Anergia, no entrada en folículos, apoptosis

Linfáticos en la interface: inmunidad y tolerancia

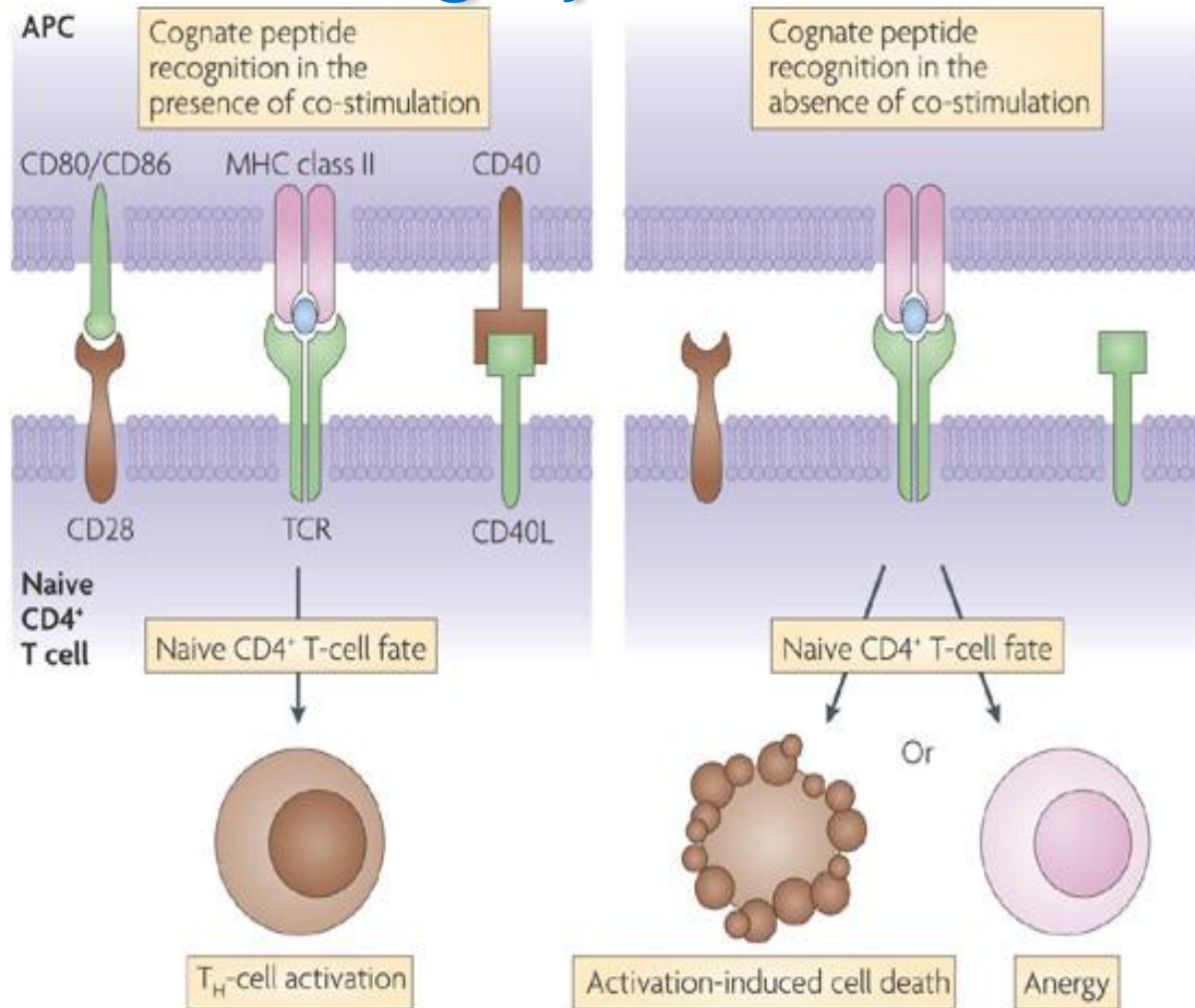
2011 John Wiley & Sons Ltd, *Microcirculation*, 18, 517–531



Células dendríticas (CD) y tolerancia a lo propio: “War and peace”

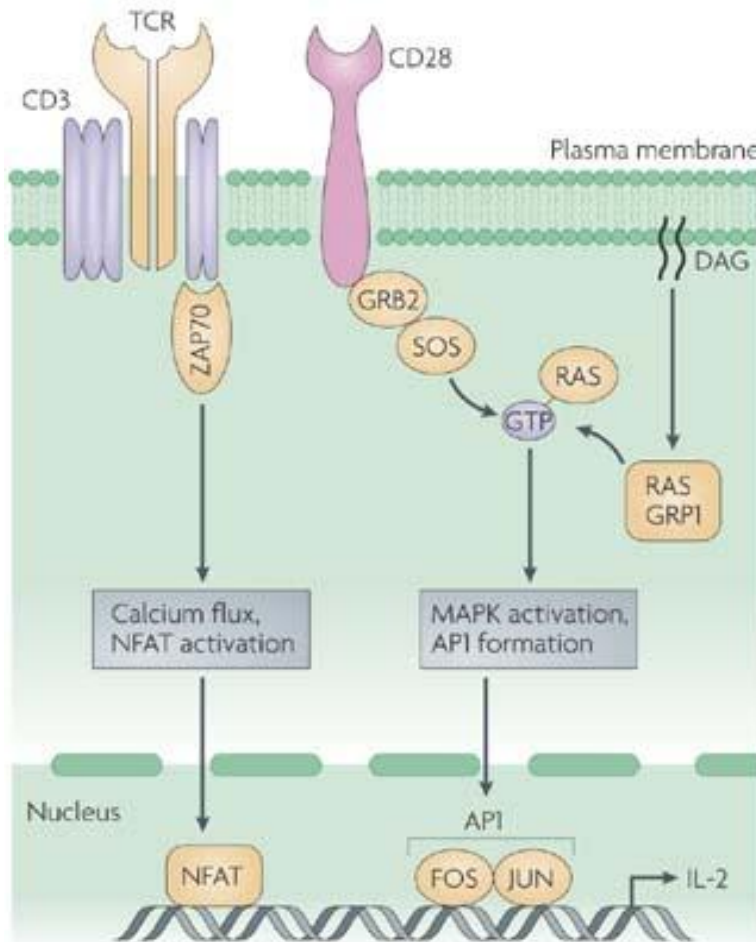
- Proceso de selección negativa mediado por CD y células epiteliales tímicas: eliminación de linfocitos T con afinidad por antígenos propios en el timo
- CD tímicas inducen diferenciación de CD4 en Treg mediante la presentación de antígenos propios
- En la periferia (nódulos linfáticos, mucosa del epitelio intestinal), las CD modulan la diferenciación de poblaciones Th en Treg
- Treg pueden ser inducidas en la periferia por CD que presentan bajas dosis de antígenos
- Mantenimiento de la autotolerancia mediante la presentación continua de antígenos propios
- Modulación de señalización vía CTLA-4 y PD1

Papel de la Co-estimulación en la inducción de anergia y tolerancia

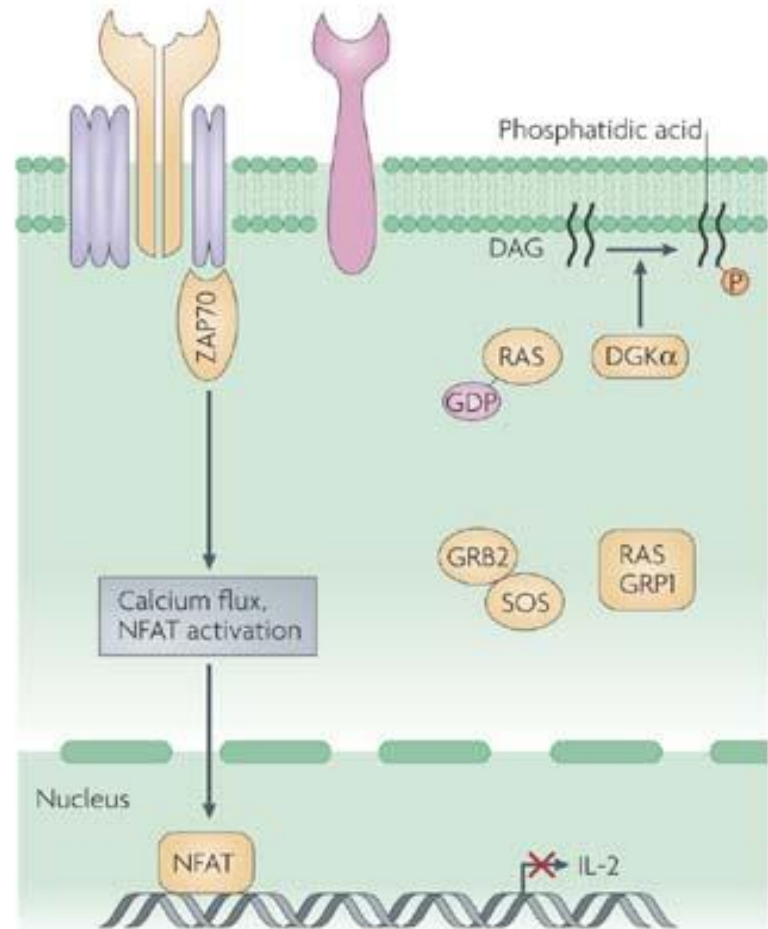


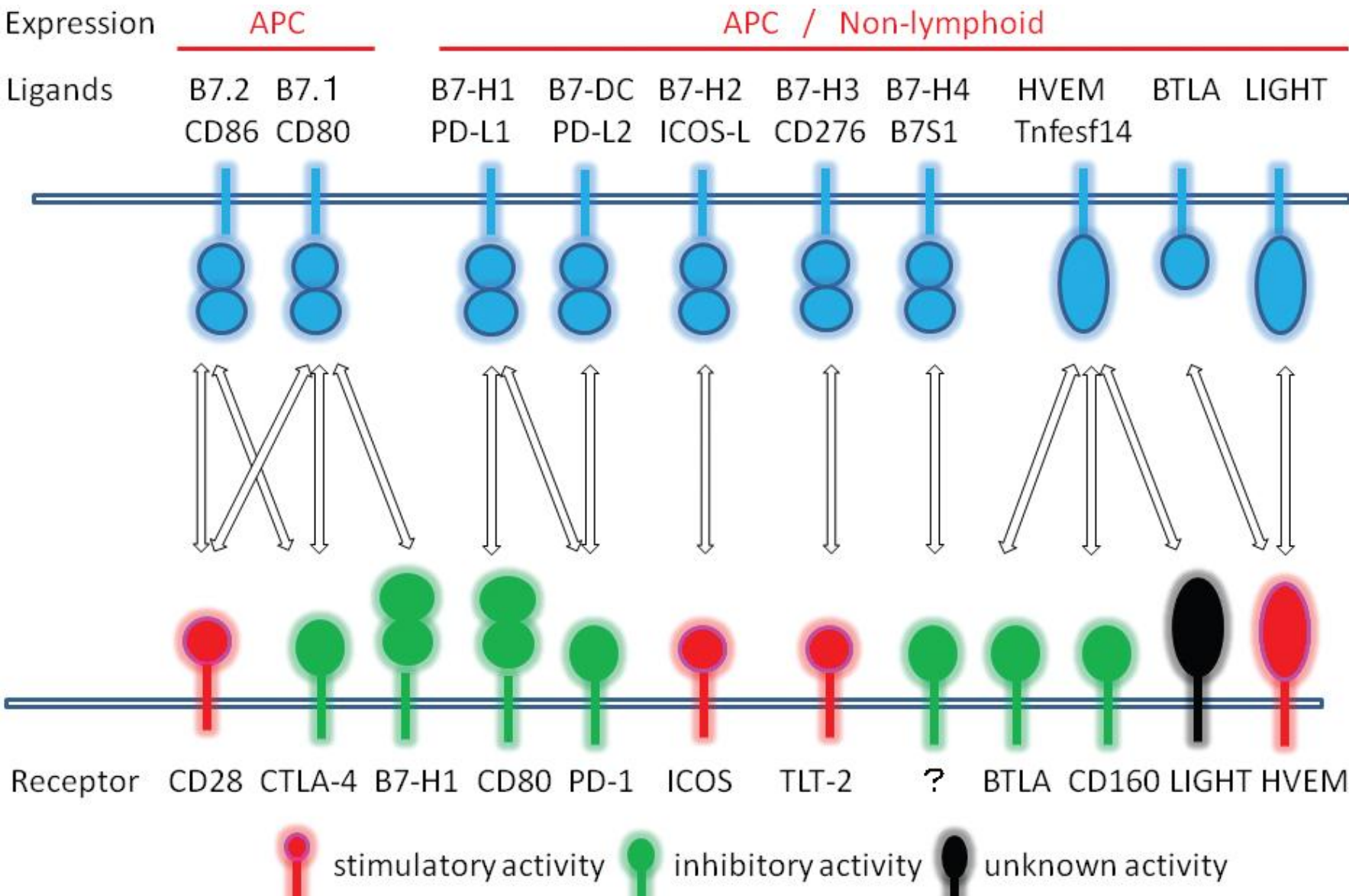
Cascada de señalización intracelular durante la anergia

a Activation



b Anergy

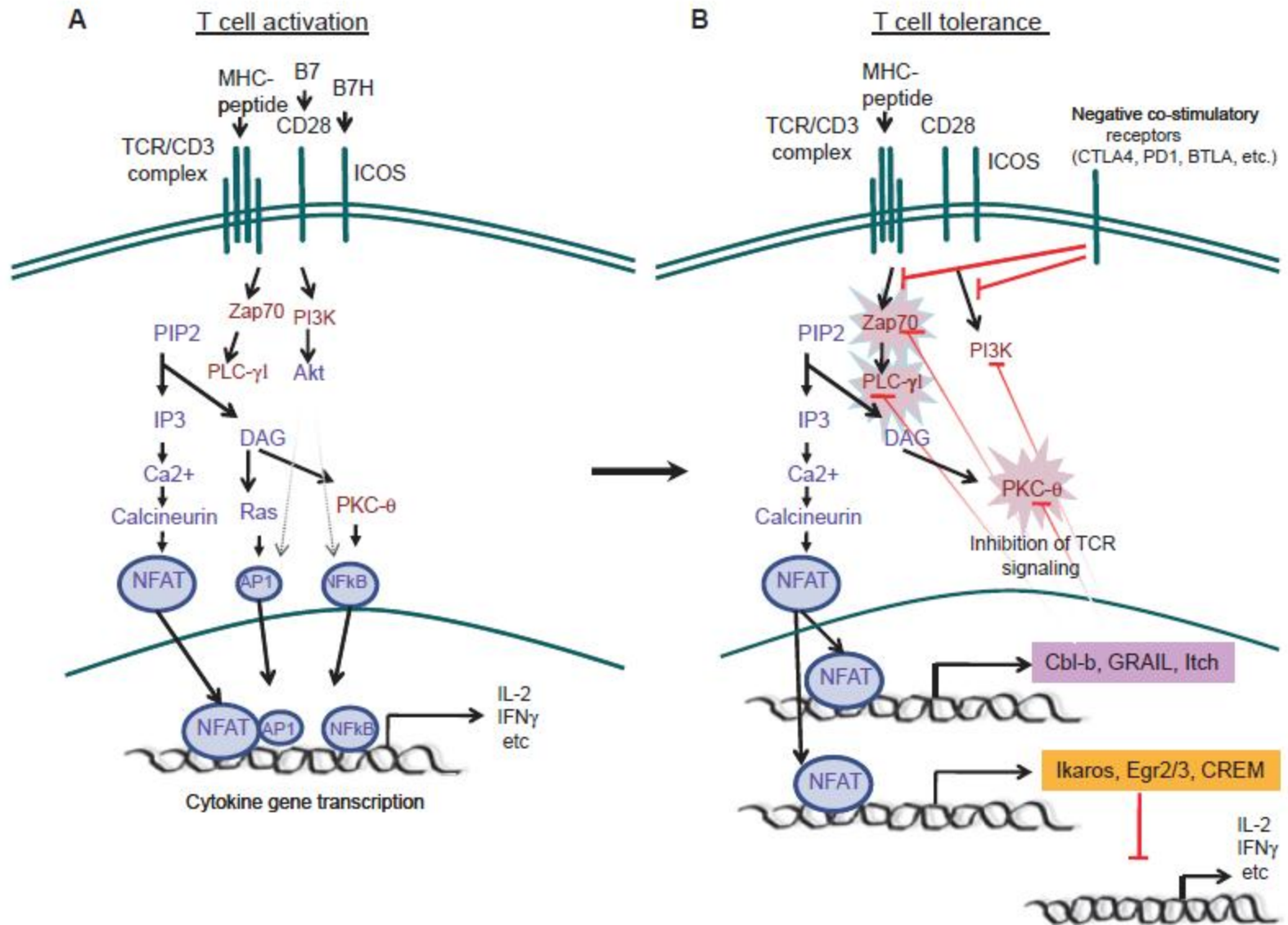




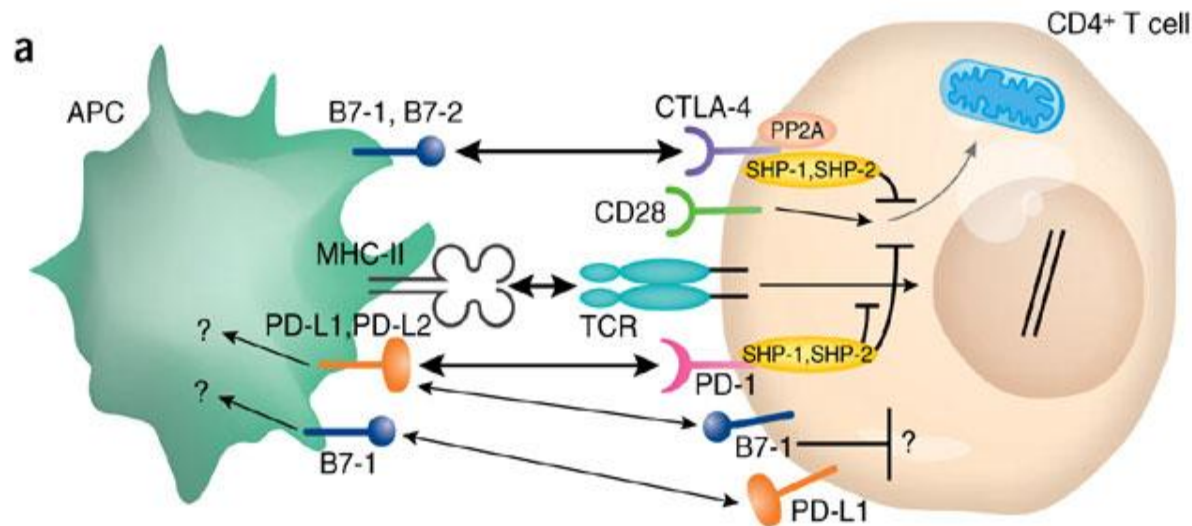
Miembros de la familia B7-CD28

..

Mecanismos moleculares en la tolerancia de células T

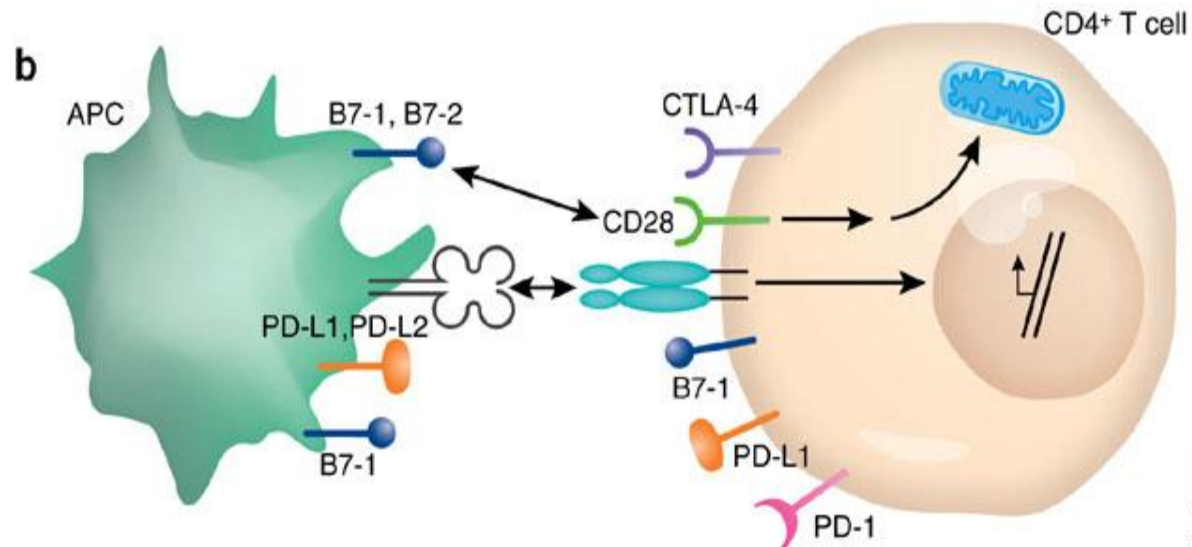


Señalización vía CTLA-4 y PD1 en la inducción de tolerancia



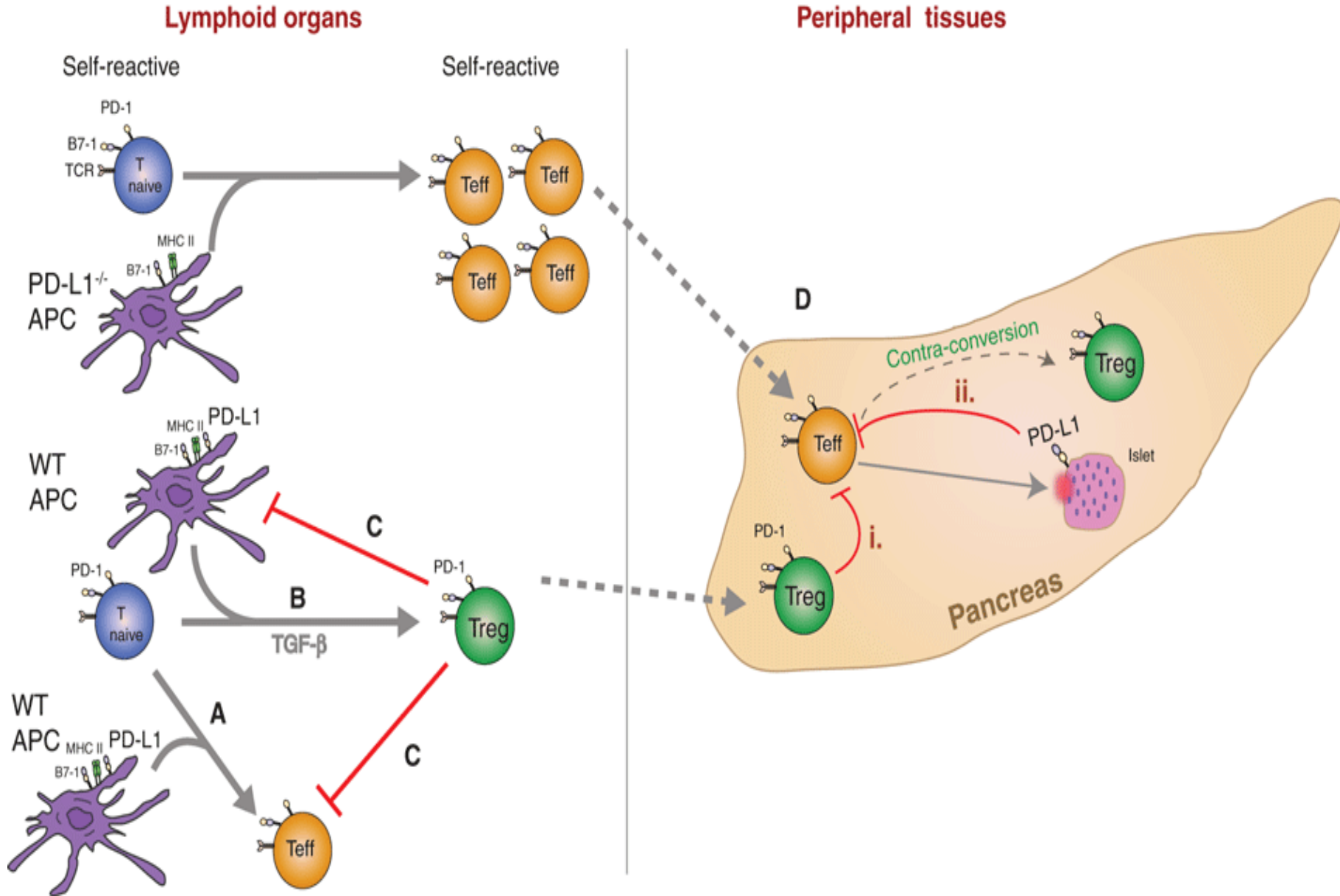
PD1: bloqueo de PI3K

CTLA-4 y PD1 Bloqueo de metabolismo de glucosa vía bloqueo de P-AKT



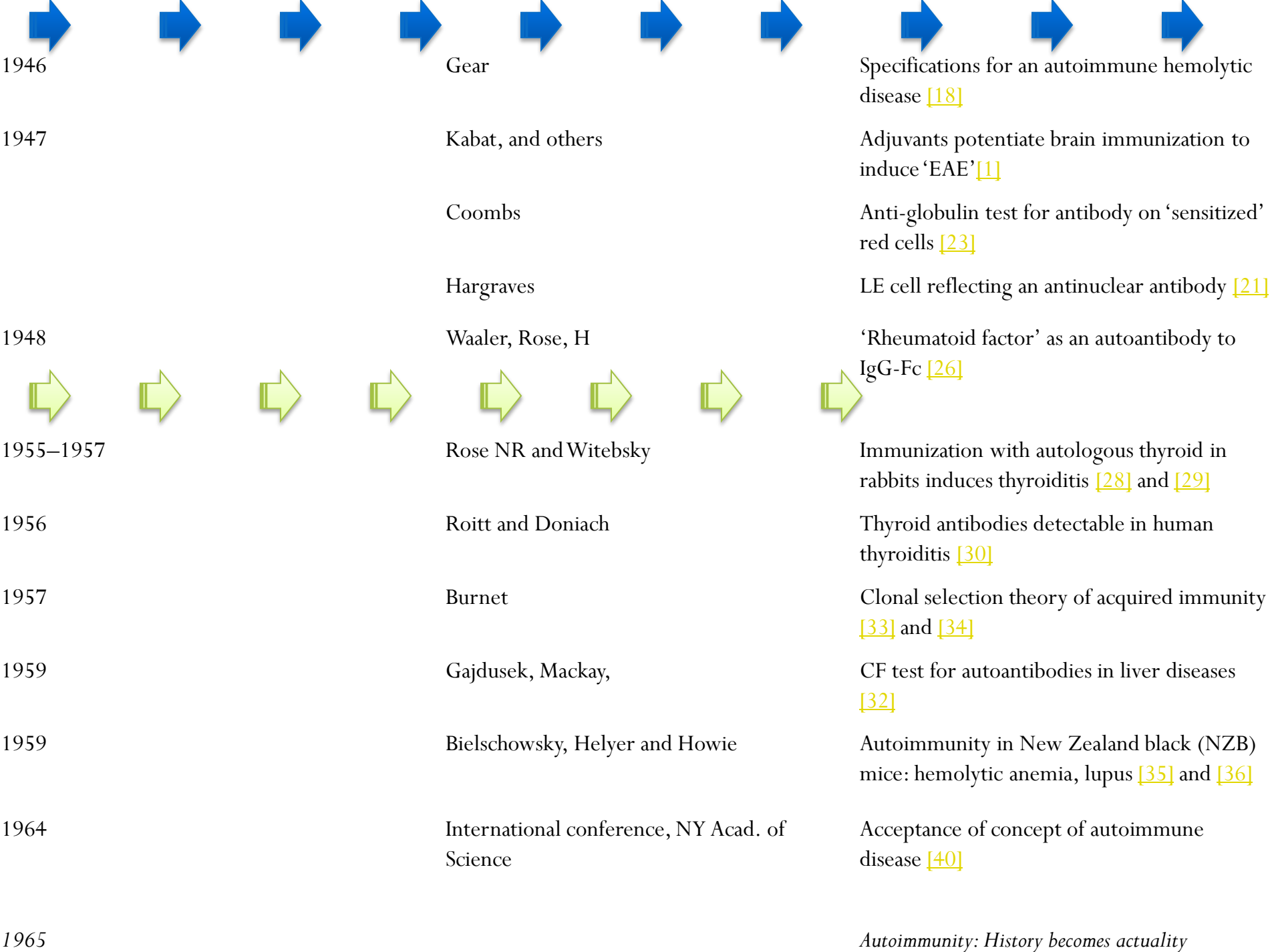
Kim Caesar

Papel de PD1 en tolerancia y autoinmunidad:



Modelos de enfermedades autoinmunes en las cuales participa la via PD1-PD1L

- Lupus Eritematoso
- Diabetes Mellitus tipo 1
- Encefalitis experimental alérgica
- Miocarditis
- Artritis reumatoide
- Colitis
- Esclerosis múltiple



Autoinmunidad: Una visión histórica

Horror autotoxico

Tema acuñado por el inmunólogo alemán Paul Ehrlich (1854-1915) para describir la adversión natural del organismo ante la destrucción inmune



Autoinmunidad: Generalidades

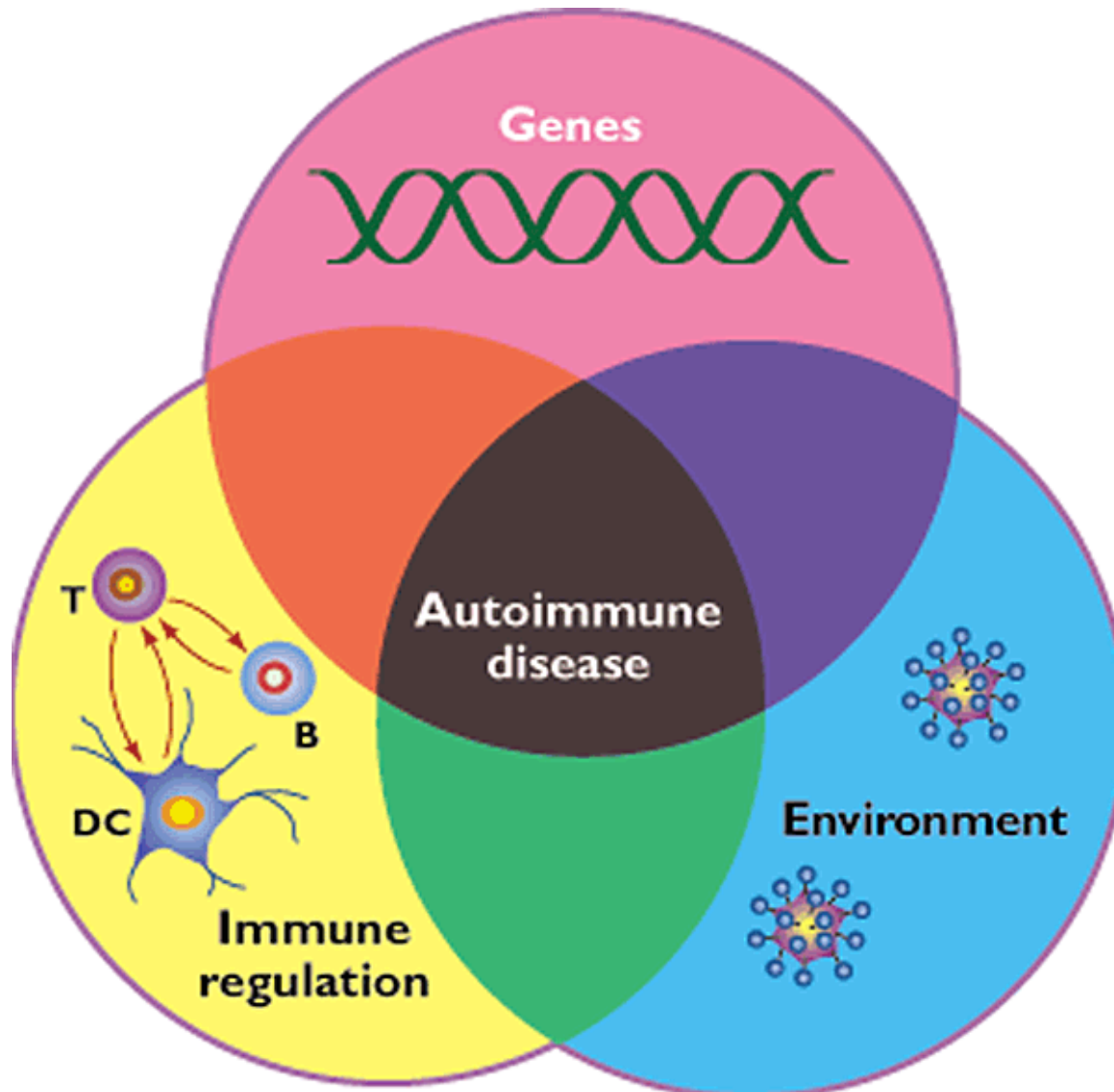
- La autoinmunidad se debe a pérdida de los mecanismos que normalmente mantienen la autotolerancia
- La predisposición genética y los factores ambientales son factores importantes en el desarrollo de las enfermedades autoinmunes
- Las enfermedades autoinmunes pueden ser órgano específicas o sistémicas
- Varios mecanismos efectores son responsables del daño a los tejidos

Definición inmunológica de autoinmunidad

Fracaso de la tolerancia

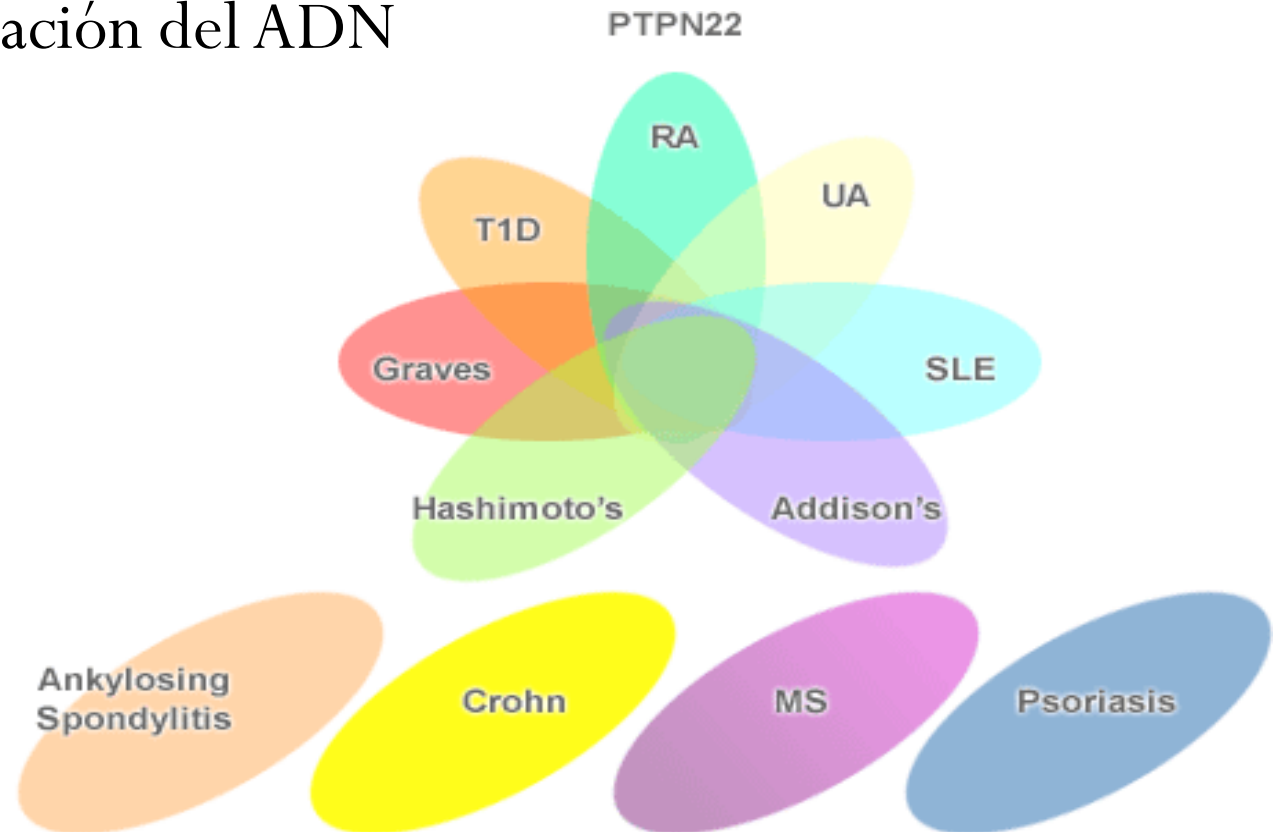


Causas de la autoinmunidad



Genes y autoinmunidad

- El concepto de que una mutación única en un gen conduce a una enfermedad autoinmune es la excepción, no la regla
- Se trata de enfermedades genéticamente complejas
- Cambios epigenéticos: modificaciones post-traduccionales de histonas, metilación del ADN



Excepciones de la regla en enfermedades autoinmunes simples

Enfermedad	Gen	Mechanismo
APS-1 (Autoimmune polyglandular syndrome type 1)	<i>AIRE</i>	Expresión disminuida de antígenos propios en el timo, resultando en un defecto en el proceso de la selección negativa
IPEX (Immunodysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked)	<i>FOXP3</i>	Generación disminuida de Treg
ALPS (autoimmune lymphoproliferative syndrome)	<i>FAS, FASL</i>	Defecto de apoptosis tanto de linfocitos T como B

Patrones de genes alterados en enfermedades autoinmunes

Table 1
Altered gene expression patterns reported in autoimmune diseases

Diseases	Cell receptors adhesion molecules	Inflammatory molecules growth factors	Apoptosis/cell remodeling	Disease specific gene expression	Ref.
SLE	CTNFR, IL-1RII, TNF-RII, CD64, TRAIL, CXCR-2, CCR-7, CDH3, EphA3, IL-1R, G-CSFR	PD-ECGF, PBEF,	MMP-3, TIMP	CNTFR α , FGF, ITGA7 INF IFIT1, MX1, MX2, ISG15, IRF7B, C1 Inh.	[8–10,12,13]
MS					
<i>Active plaques</i>	CD47, SULT, MC4R	LOC243461, RNASE3, IGF-1, G-CSF, FGF2, VJC, IL-1, IL-6, IL-8, TNF	MAPKK, CASP9	NEUROD, GJB2	[15–20]
<i>Chronic plaques</i>	MS4A2, HRH2, PTAFR, c-erbA	IL-17, MOX1, IGHD	TPS, MMP-1	COL9A3, TGF β 3, TNC	
RA	CXCR3, CXCR4, CXCL9, CXCL10, TNFSFR13B	HSPA1A, IL-16	TIMP2, MMP3, CDPK7		[24–26]

Enfermedades complejas y genética

Ejemplos de genes asociados a enfermedades autoinmunes: desequilibrio de unión

Associations of HLA serotype with susceptibility to autoimmune disease			
Disease	HLA allele	Relative risk	Sex ratio (♀:♂)
Ankylosing spondylitis	B27	87.4	0.3
Acute anterior uveitis	B27	10	<0.5
Goodpasture's syndrome	DR2	15.9	~1
Multiple sclerosis	DR2	4.8	10
Graves' disease	DR3	3.7	4-5

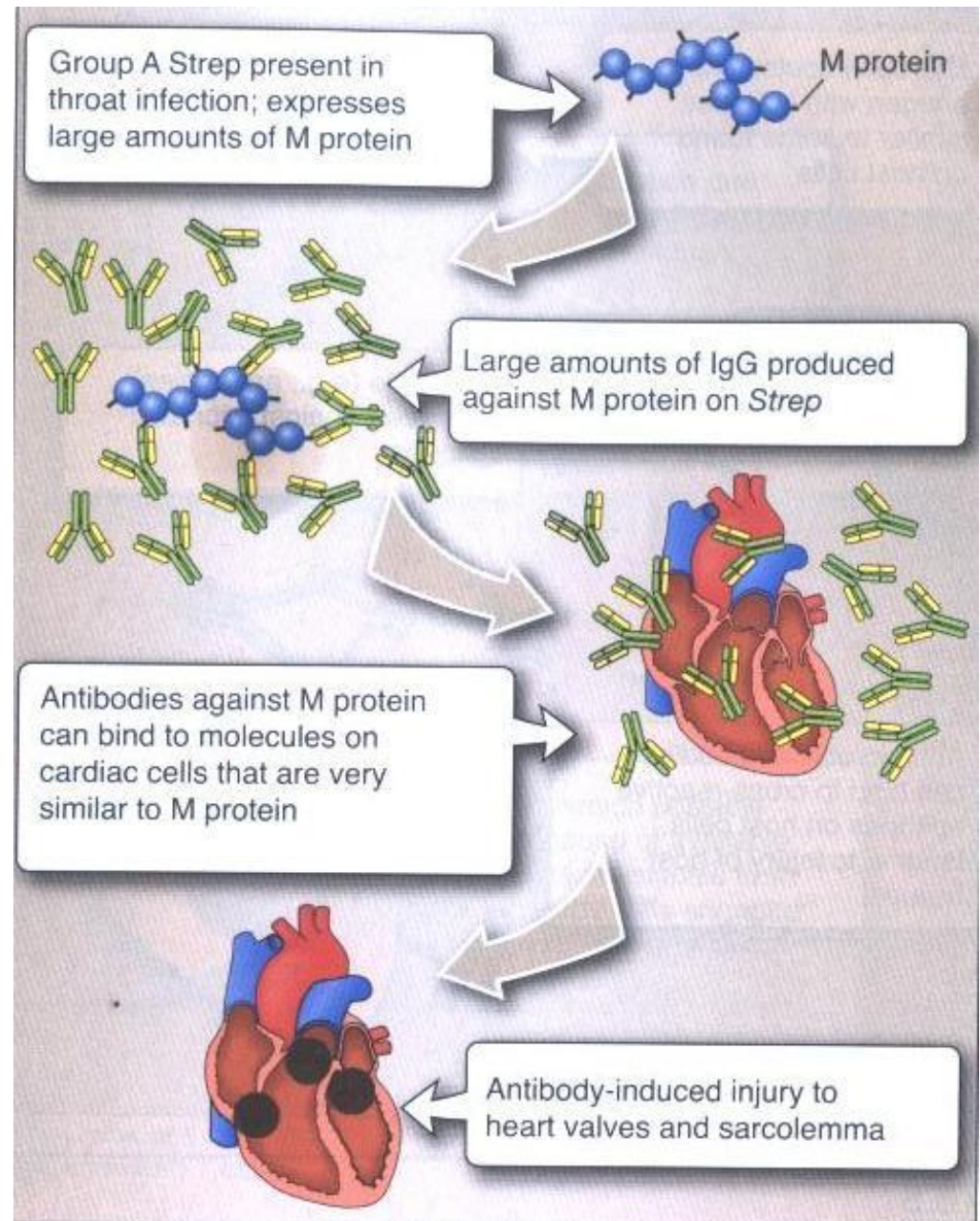
Figure 13-20 part 1 of 2 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Patógenos y enfermedades autoinmunes

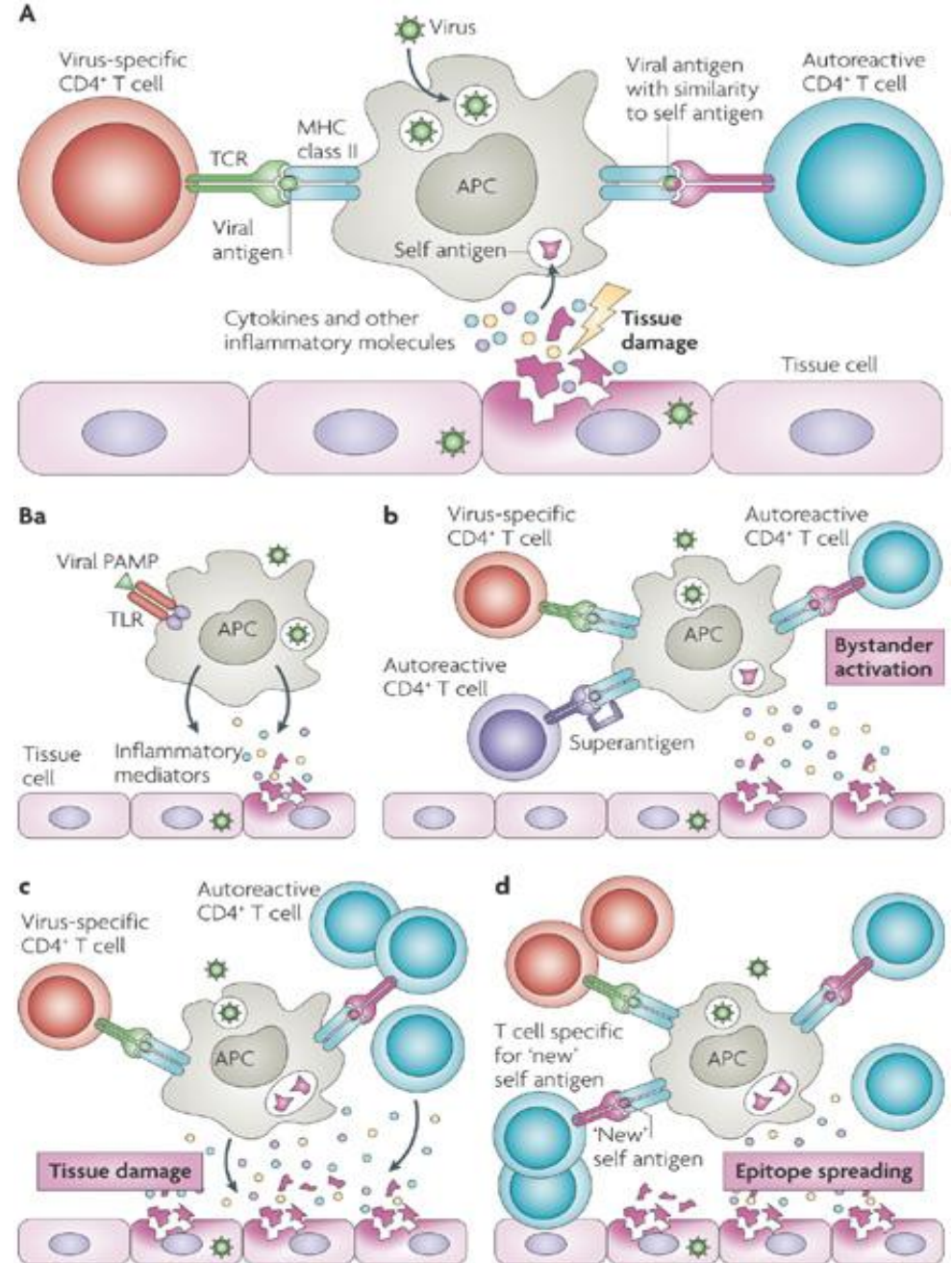
Table 1
Main Examples of Molecular Mimicry Between a Pathogen and Auto-Immune Disease

Disease	Host antigens	Pathogens	References
Chagas' cardiomyopathy	Ribosomal protein 23 kD, myosin, B13 protein, Cha-peptide.	<i>Trypanosoma cruzi</i>	3,4,8,9
Rheumatic fever	Cardiac myosin, tropomyosin laminin, vimentin, actin, keratin, N-acetyl-glucosamine	<i>Streptococcus pyogenes</i>	10–12
Myasthenia gravis	Acetylcholine receptor, neurofilaments	Herpes virus, <i>Hemophilus influenzae</i>	3,13,14
Multiple sclerosis	Myelin basic protein	Corona, measles, mumps, EBV, herpes	4,15–17
Guillain-Barré	Gangliosides, lipo-oligosaccharide	<i>Campylobacter jejuni</i>	18,19
Type 1 diabetes mellitus	Islet antigens:GAD 65, proinsulin carboxypeptidase H	Coxsackievirus B, Rotaviruses, Herpes, hepatitis C, rhino-, hanta retroviral	18,19
Ankylosing spondylitis	HLA-B27, type I, II, IV collagen	<i>Klebsiella pneumoniae</i> , chlamydia	4,22,23
Antiphospholipid syndrome	β_2 -glycoprotein-I	<i>Hemophilus influenzae</i> , <i>Neisseria gonorea</i> , Tetanus toxin, CMV	24,25
Systemic lupus erythematosus	Ro 60 kD, NMDA, dsDNA	EBV pneumococcal polysaccharide	26–29

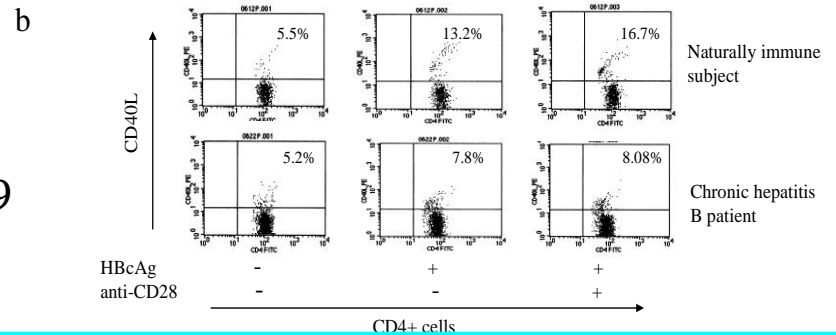
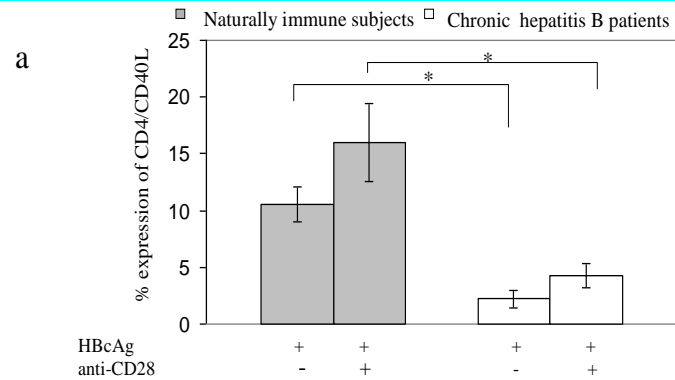
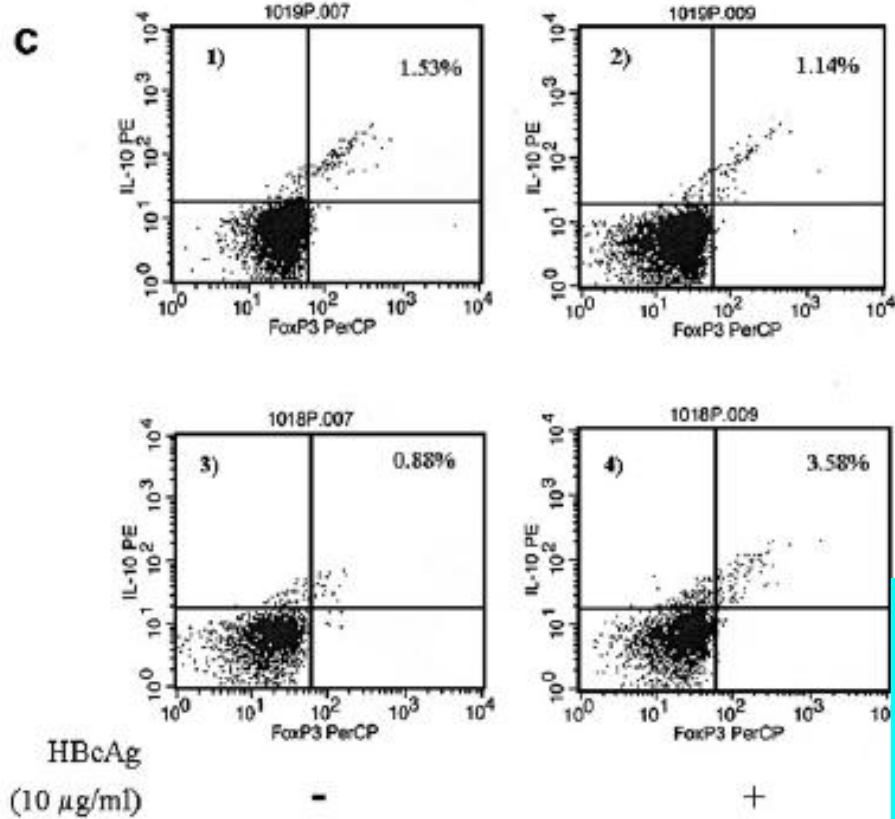
La fiebre reumática es un ejemplo clásico de imitación a nivel molecular



Papel de los virus en la inducción de autoinmunidad



Efecto de la infección crónica por HBV en la respuesta inmune



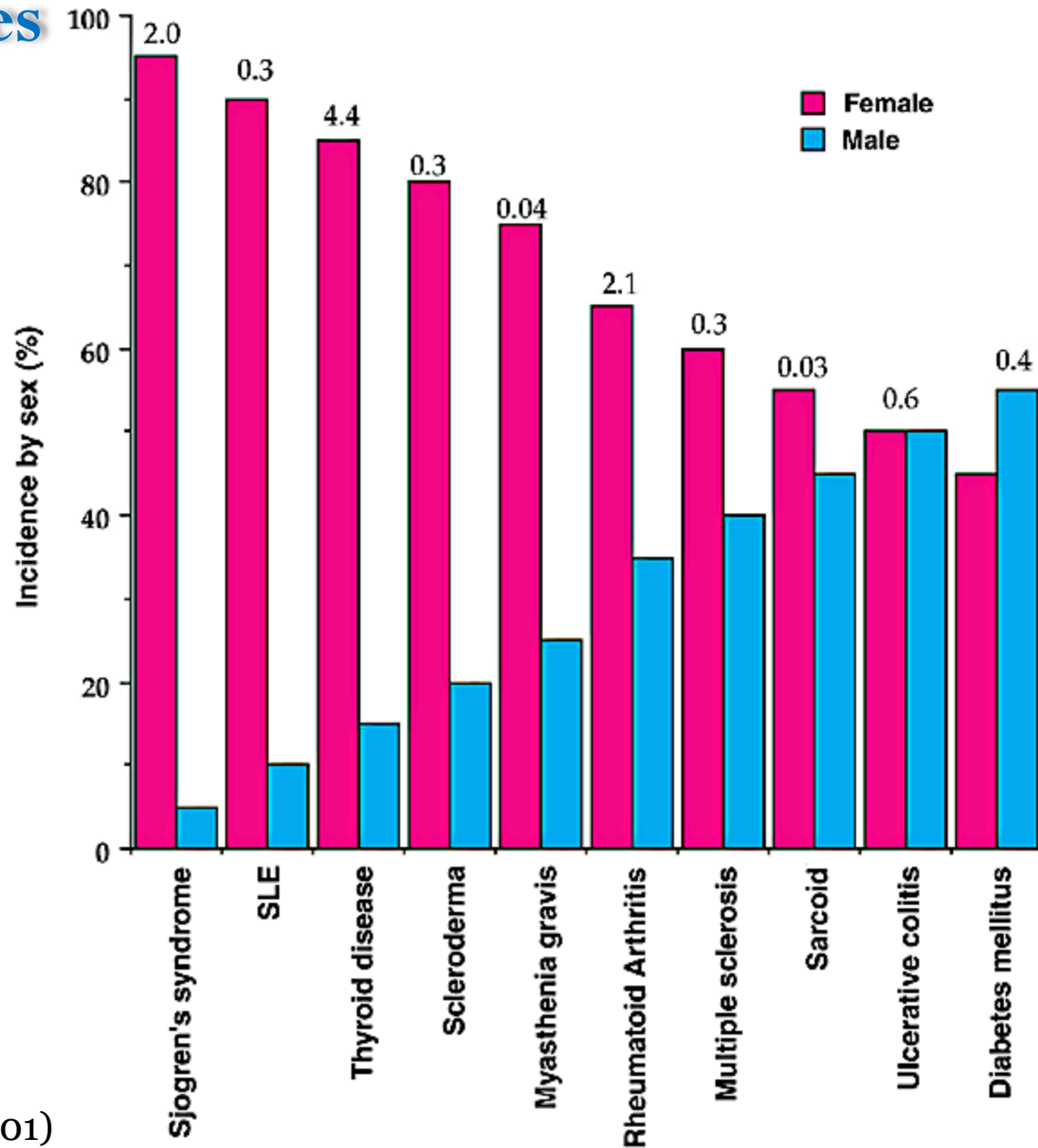
Barboza L et al, Virology. 2007 Nov 10;368(1):41-9

Barboza L. Cell Immunol. 2009;257(1-2):61-8

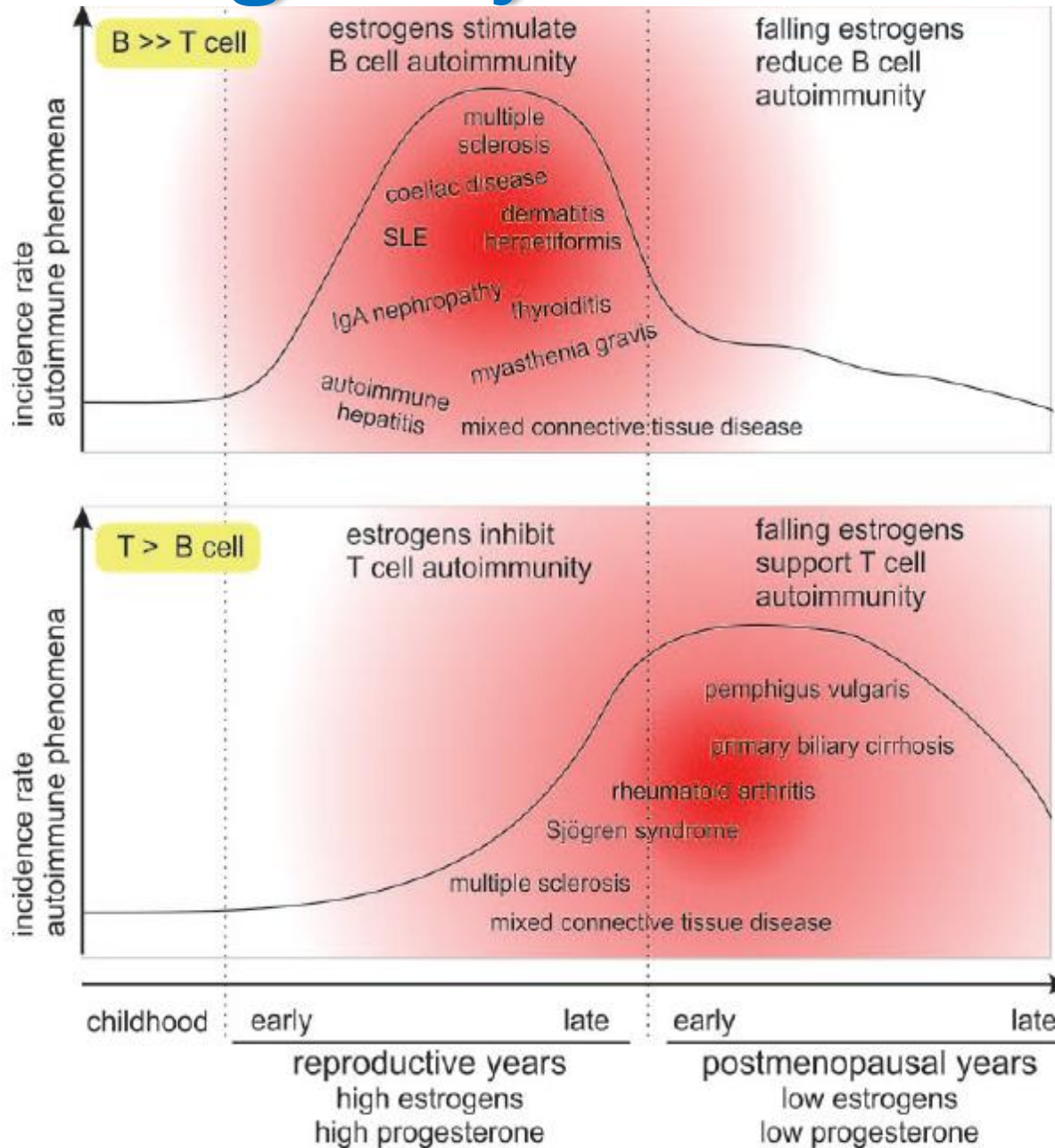
Hormonas

- Las enfermedades autoinmunes son mas frecuentes en las mujeres
- El incremento de los niveles hormonales durante el embarazo puede ocasionar abortos
- La endometriosis y la eclampsia son consideradas de base autoinmune
- Elemento de respuesta estrogénica (EREs) presente en varios genes
- Expresión de receptor estrogénico en la mayoría de células inmunitarias

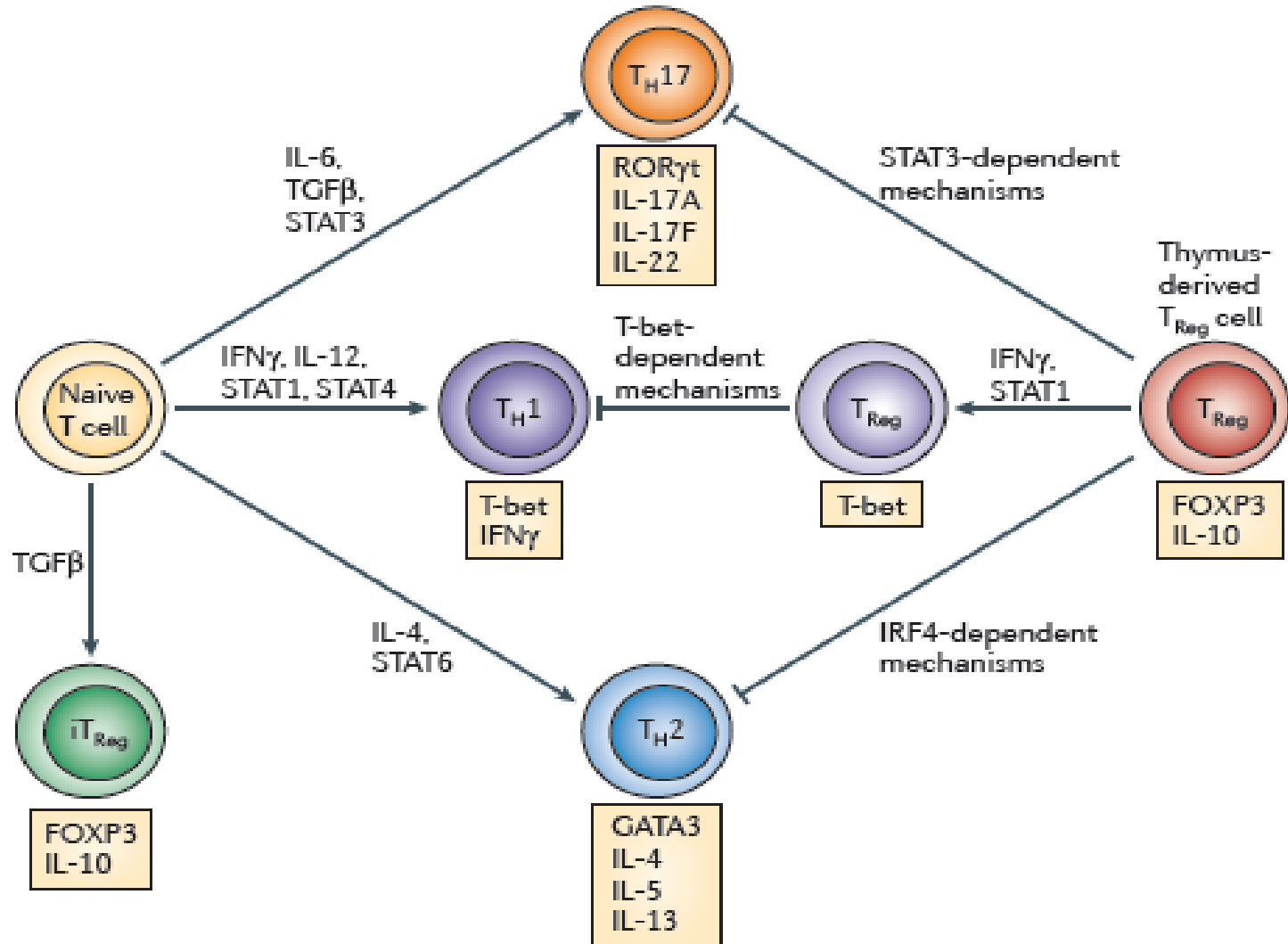
Diferencias sexuales en autoinmunidad



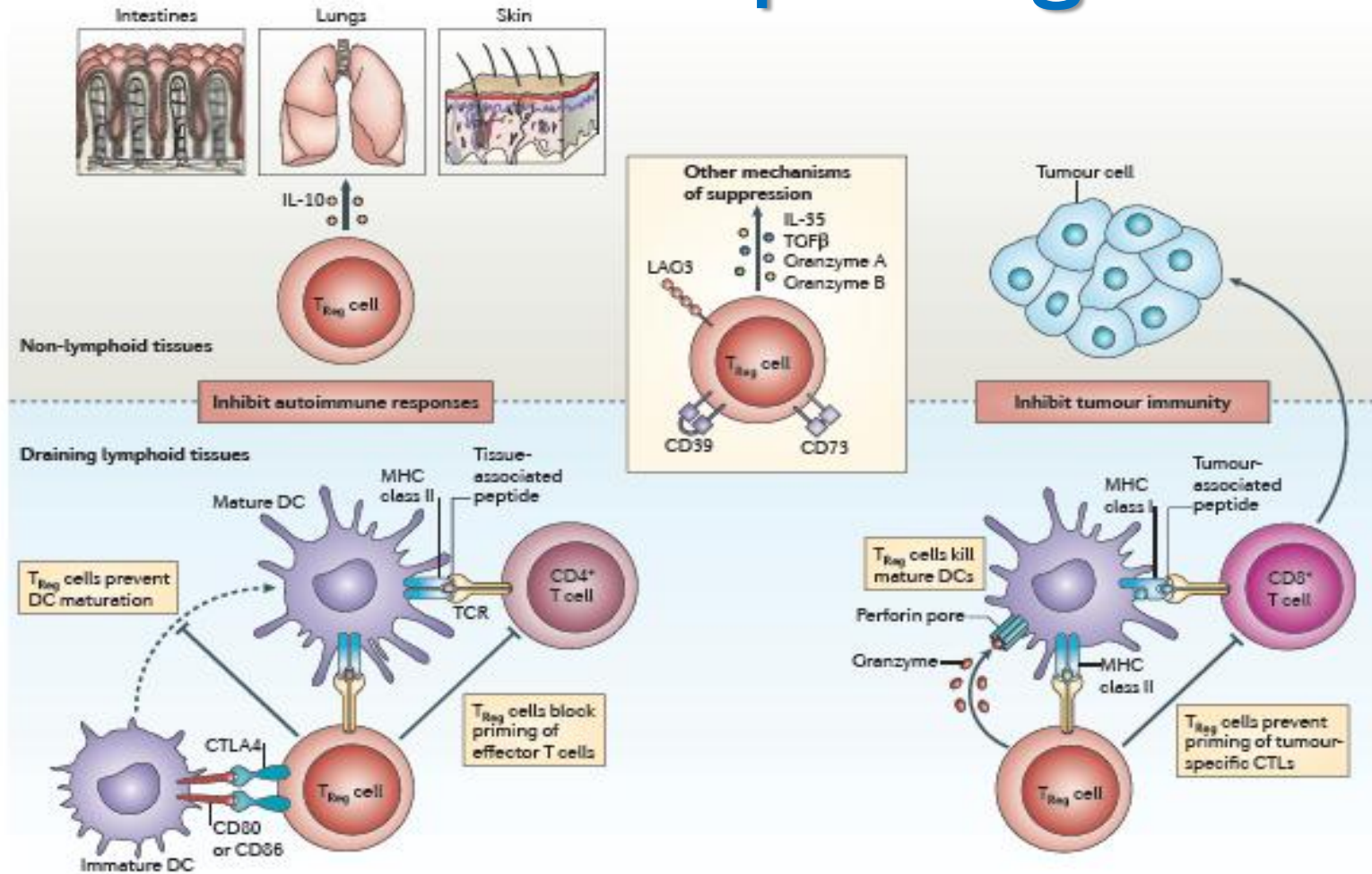
Estrógenos y autoinmunidad



Diferenciación funcional de Treg y Th



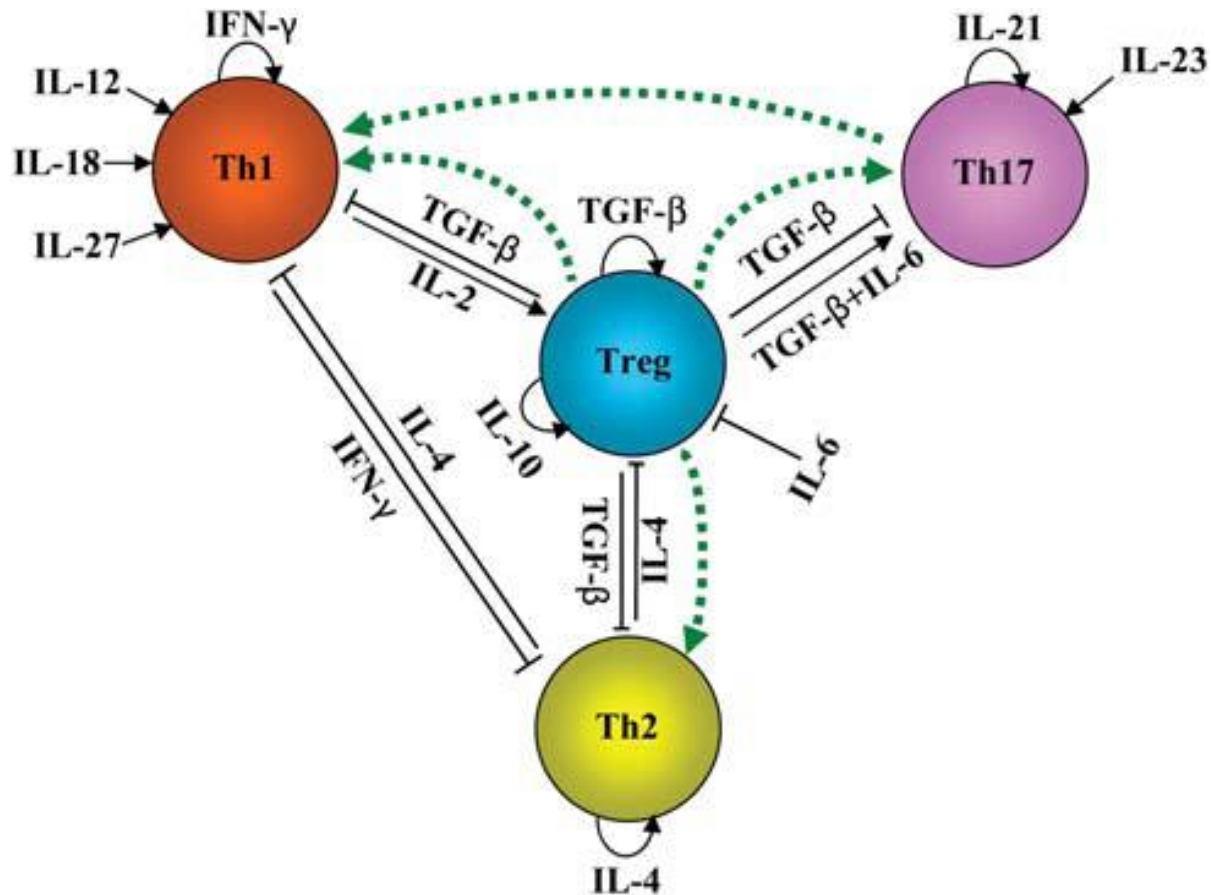
Mecanismos inmunosupresores mediados por Treg



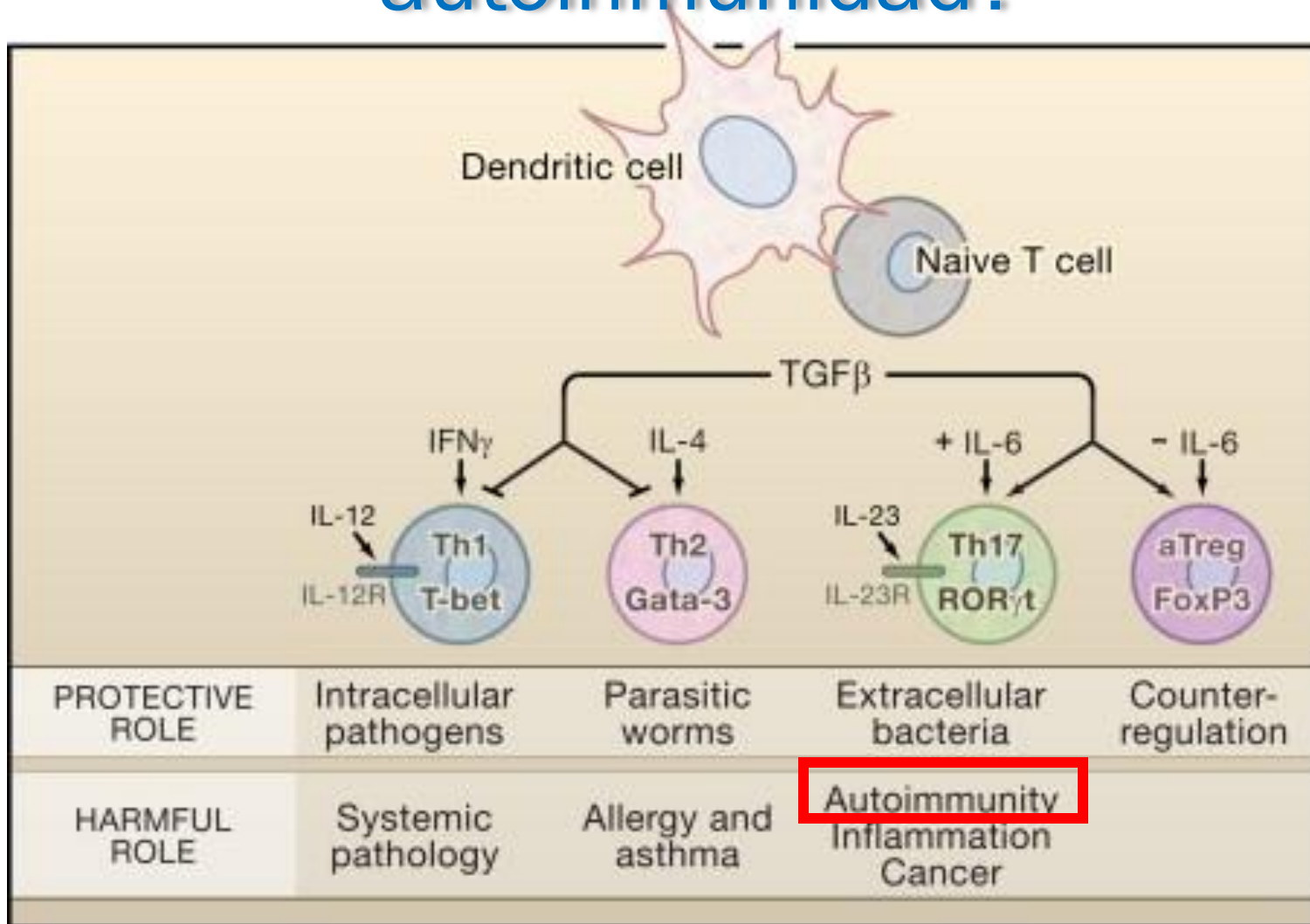
Daniel J. Campbell*[‡] and Meghan A. Koch*[‡]

Nature Review Immunology 11, 2011

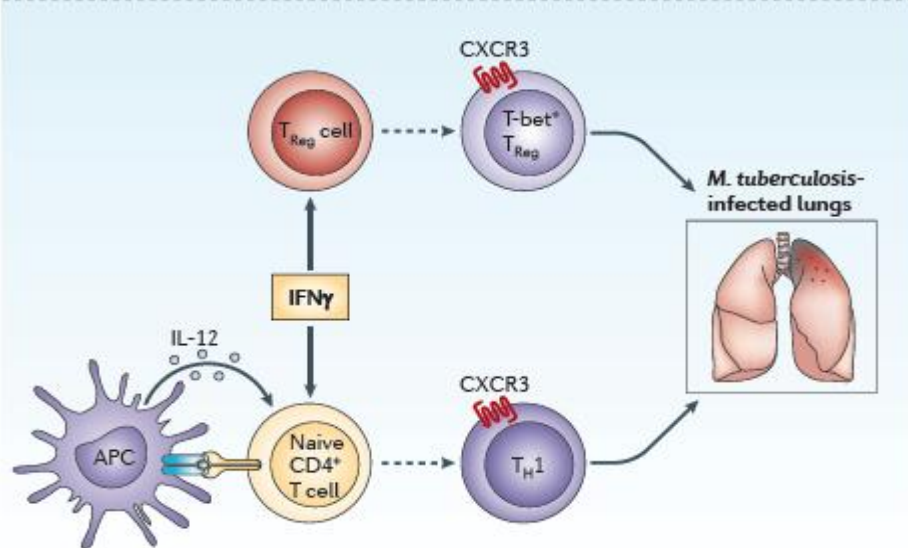
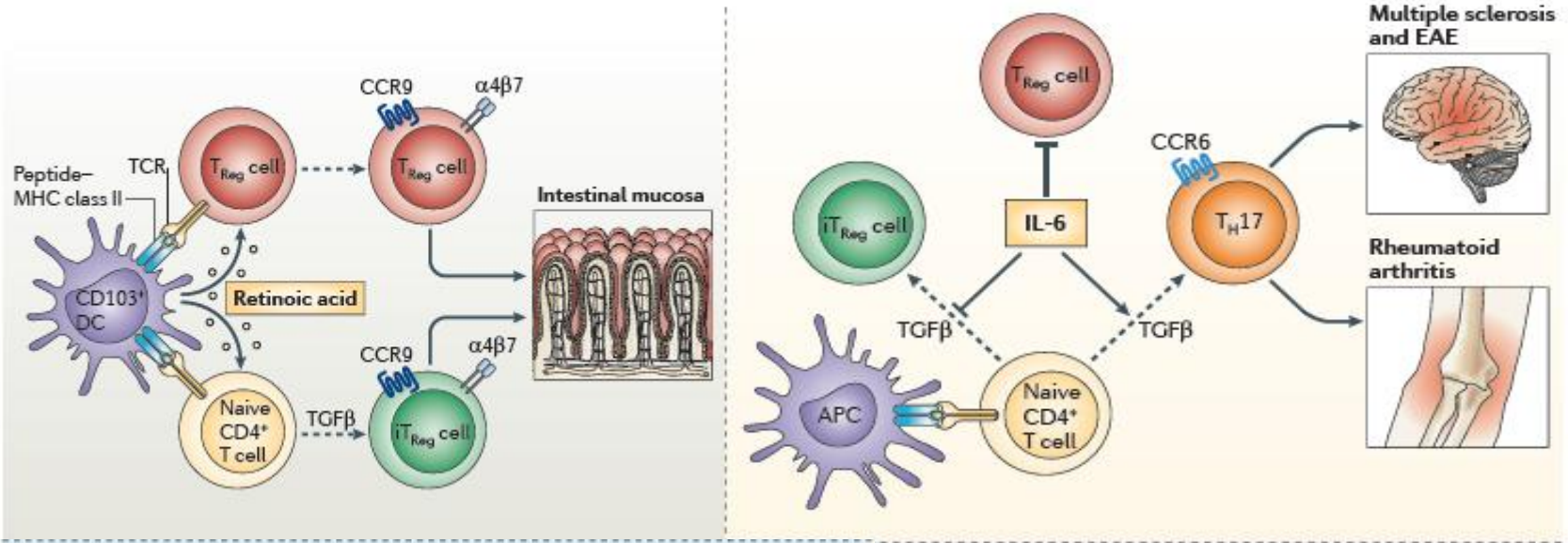
Red de citocinas en autoinmunidad y tolerancia



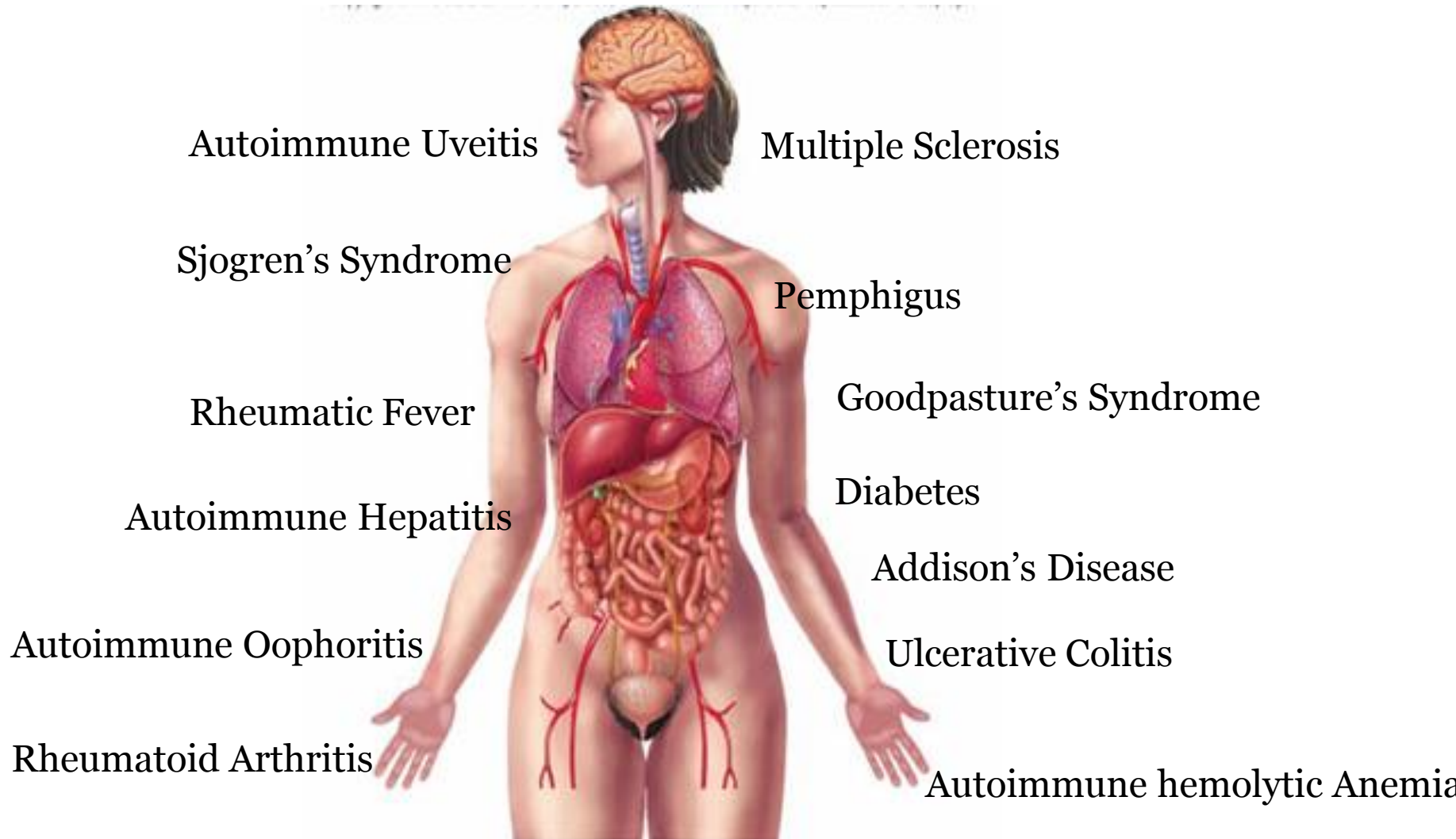
IL-17: La citocina de la autoinmunidad?



Modulación de la actividad de Treg por factores ambientales



Ejemplos de enfermedades autoinmunes



Clasificación de las enfermedades autoinmunes

Enfermedades organoespecíficas y enfermedades sistémicas

Organ-specific autoimmune diseases	Systemic autoimmune diseases
Type I diabetes mellitus	Rheumatoid arthritis
Goodpasture's syndrome	Scleroderma
Multiple sclerosis	Systemic lupus erythematosus Primary Sjögren's syndrome Polymyositis
Graves' disease Hashimoto's thyroiditis Autoimmune pernicious anemia Autoimmune Addison's disease Vitiligo Myasthenia gravis	

Figure 13-1 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Clasificación de las enfermedades autoinmunes

- **Enfermedades órgano específicas. Diabetes tipo 1 (T1D):** Pérdida de la tolerancia a nivel de linfocitos CD4+, CD8+ y linfocitos B que expresan receptores (autoanticuerpos) para antígenos propios derivados de los islotes de langerhans en el pancreas: Insulina, IA2 (insulin adenoma 2), GAD65
- **Enfermedades sistémicas: Lupus eritematoso sistémico (LES):** producción descontrolada de anticuerpos específicos de alta afinidad contra antígenos propios ubicuos y ácidos nucleicos



**" There is properly no history, only
biography "
Ralph Emerson**

**" on the one hand there is truth; on the
other there is personality "
Virginia Woolf**