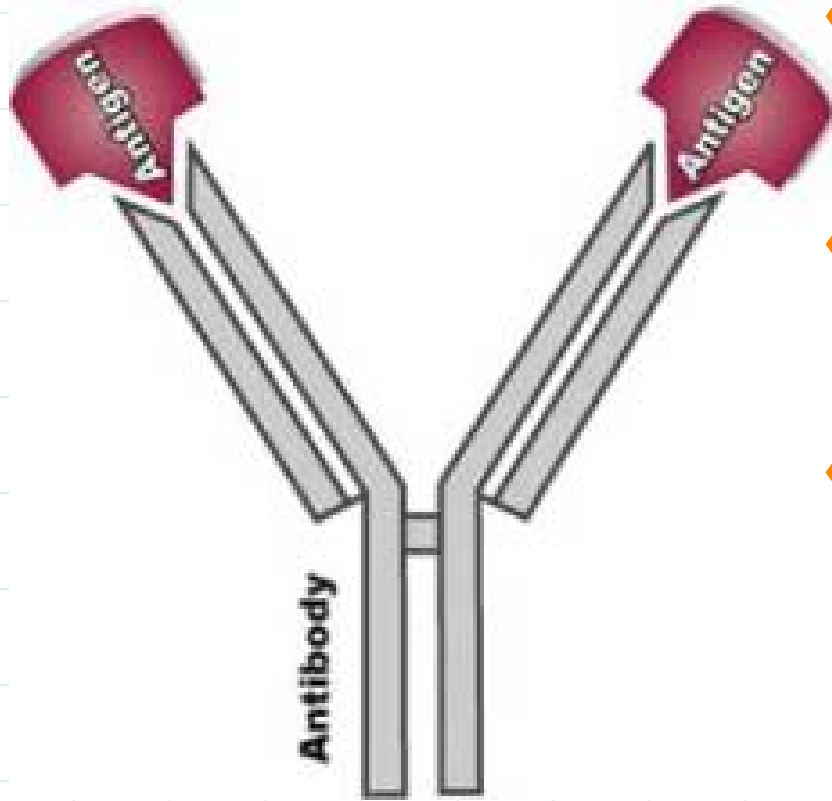


# **INMUNOPATOGENIA DE LAS ENFERMEDADES MEDIADAS POR INMUNOCOMPLEJOS**

Dra Morella Bouchard  
IDIC-ULA

# INMUNOCOMPLEJOS



- ◆ Interacción no covalente entre un Ag y un Ac específico
- ◆ Evento fisiológico de la respuesta inmunitaria humoral
- ◆ Si los IC no son eliminados pueden producir daño inflamatorio

# ENFERMEDADES ASOCIADAS CON DEPÓSITO DE IC ANTÍGENOS EXÓGENOS

## Enfermedades Infecciosas

Bacteriana: estreptococo, estafilococo, borreliosis, sífilis, leptospirosis

Viral: hepatitis B, hepatitis C, nefropatía por HIV, CMV, dengue, mononucleosis

Parasitaria: Tripanosoma, Plasmodium, Toxoplasma, Eschistosoma

## Exposición local a polvos orgánicos

Alveolitis extrínseca por exposición a Aspergillus, Actinomicetos, etc

## Tipo enfermedad del suero

Inmunoterapia pasiva (difteria, tétano, HIV, mordedura de serpientes)

Hipersensibilidad a drogas: antibióticos, antidepresivos, AINES, sulfasalazina

---

# ANTÍGENOS ENDÓGENOS

## Enfermedades Autoinmunes

Lupus Eritematoso Sistémico

Dermatomiositis

Artritis Reumatoidea

Síndrome de Sjögren

Enfermedad Mixta del Tejido Conectivo

Crioglobulinemia

Poliarteritis nodosa

Síndrome antifosfolípido

# FORMACIÓN DE INMUNOCOMPLEJOS

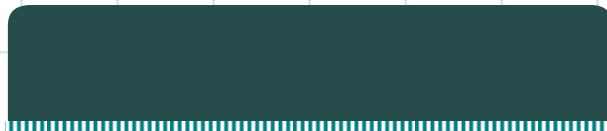
## ◆ Ag PRESENTE EN EL TEJIDO

Ag estructural fijo o Ag celular (membrana basal glomerular) o Ag secretado (tiroglobulina). Los Ac difunden desde el compartimiento vascular, el IC se forma en el órgano donde el Ag se encuentra.

Ej: Reacción de Arthus

## ◆ Ag SOLUBLE CIRCULANTE

Los ICs se forman en la circulación y luego se depositan en los tejidos. Ej: Enfermedad del suero

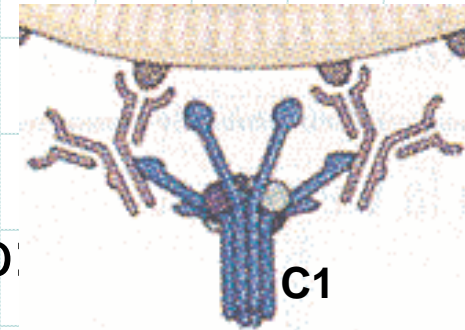


# FORMACIÓN DE INMUNOCOMPLEJOS

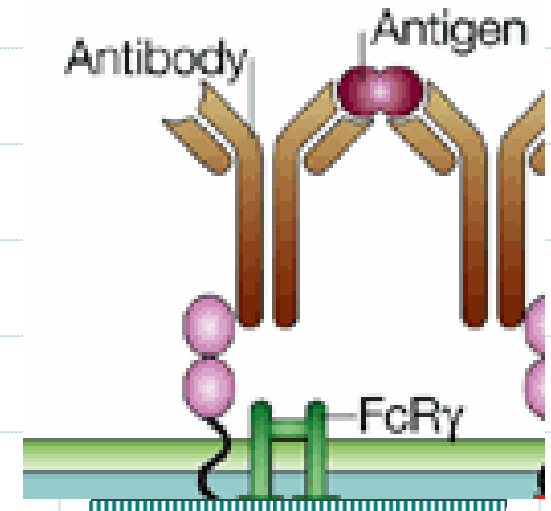
- ◆ Los Ac dentro de los ICs pueden interactuar con
  - El sistema del complemento

Vía clásica

Acs capaces de activar complemento:  
IgM, IgG subclases IgG1, IgG3



- Los receptores para la región Fc



# Mecanismo de eliminación de ICs

## ◆ COMPLEMENTO

Activación del complemento

Formación de C3b

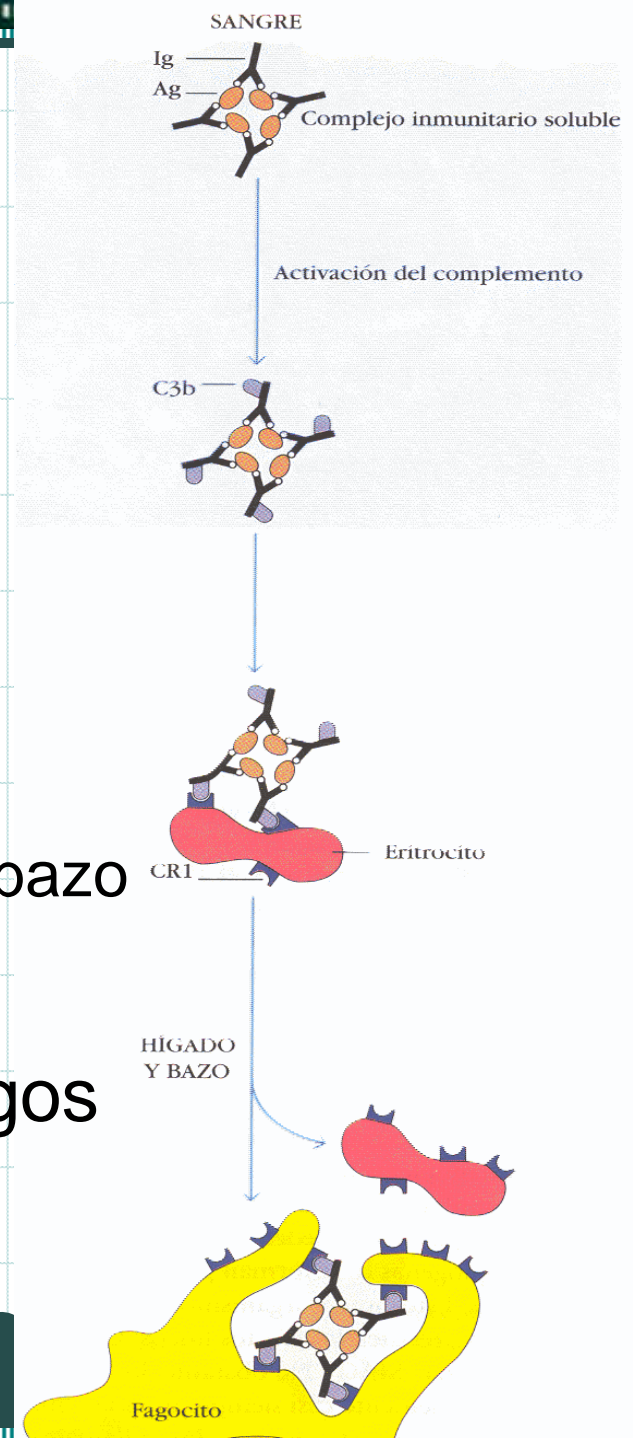
Opsonización de IC por C3b

Unión a CR1 sobre eritrocitos

Transporte a hígado y bazo

**Fagocitosis** por macrófagos de hígado y bazo

La ingestión de ICs por los macrófagos es saturable

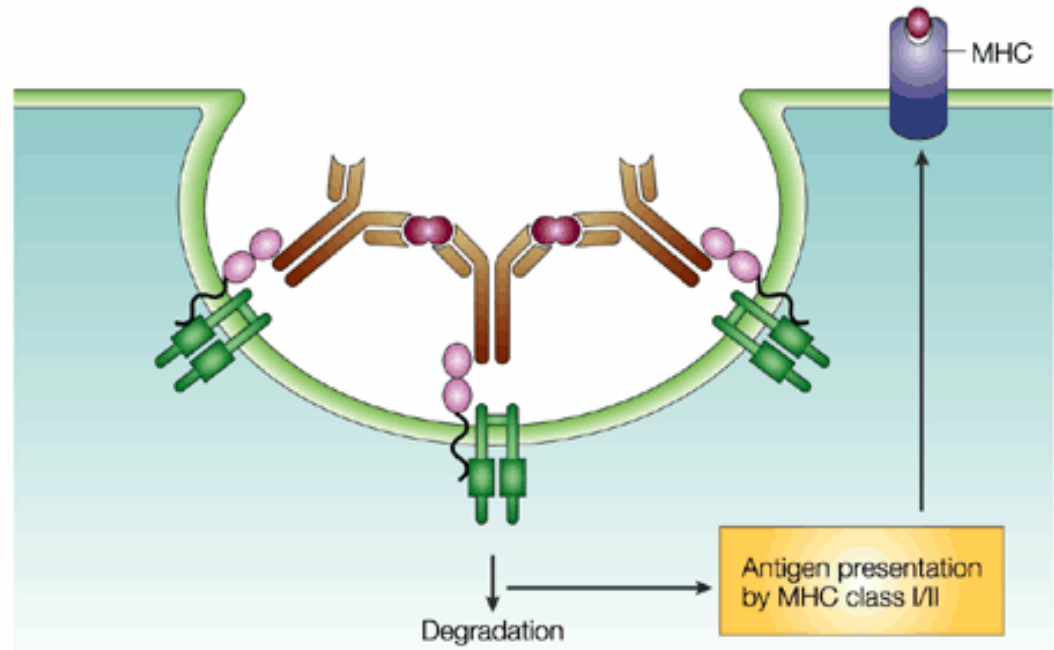


# Mecanismo de eliminación de ICs

## ◆ RECEPTOR Fc

Receptores  
Endocíticos para  
la Fagocitosis

b Immune-complex clearance linked to antigen presentation

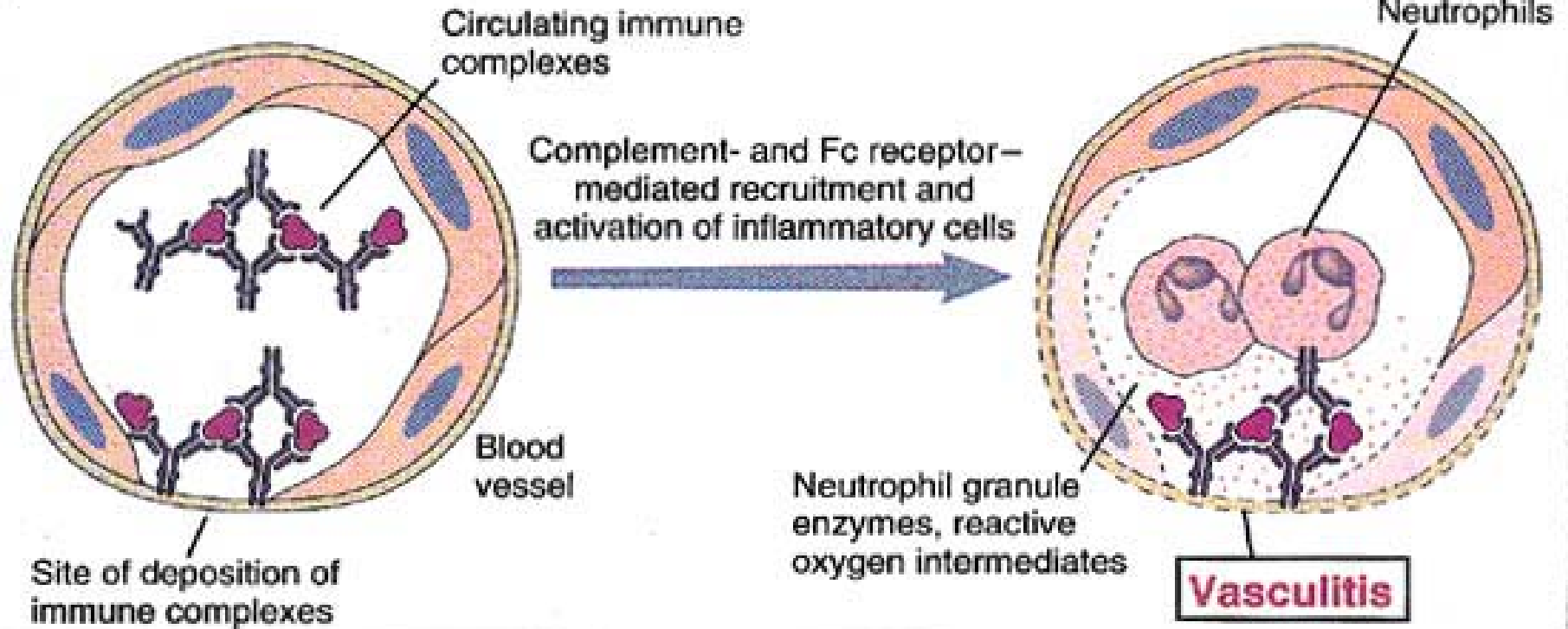


# Mecanismo de Daño Tisular

Mechanism of antibody deposition

Effector mechanisms of tissue injury

## A Immune complex-mediated tissue injury



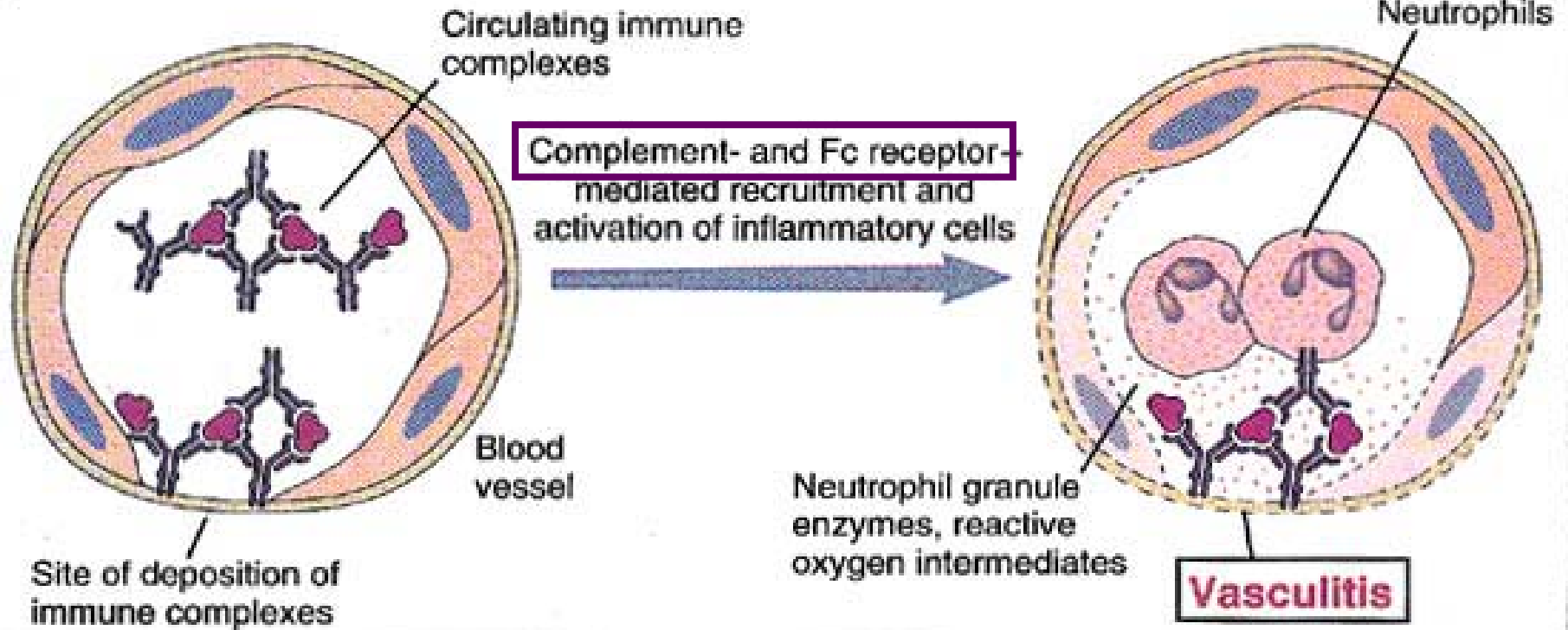


# Mecanismo de Daño Tisular

Mechanism of antibody deposition

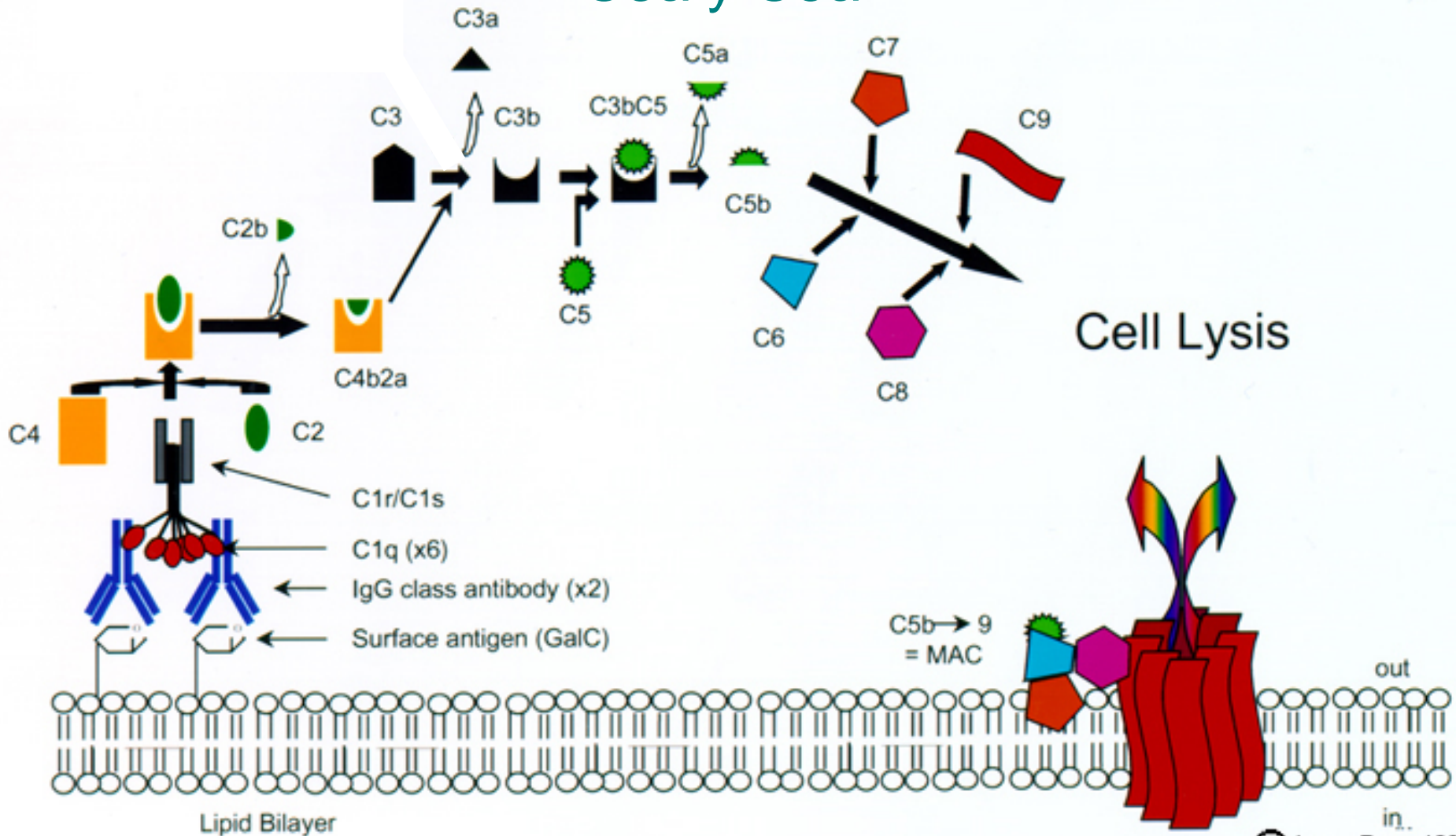
Effector mechanisms of tissue injury

## A Immune complex-mediated tissue injury

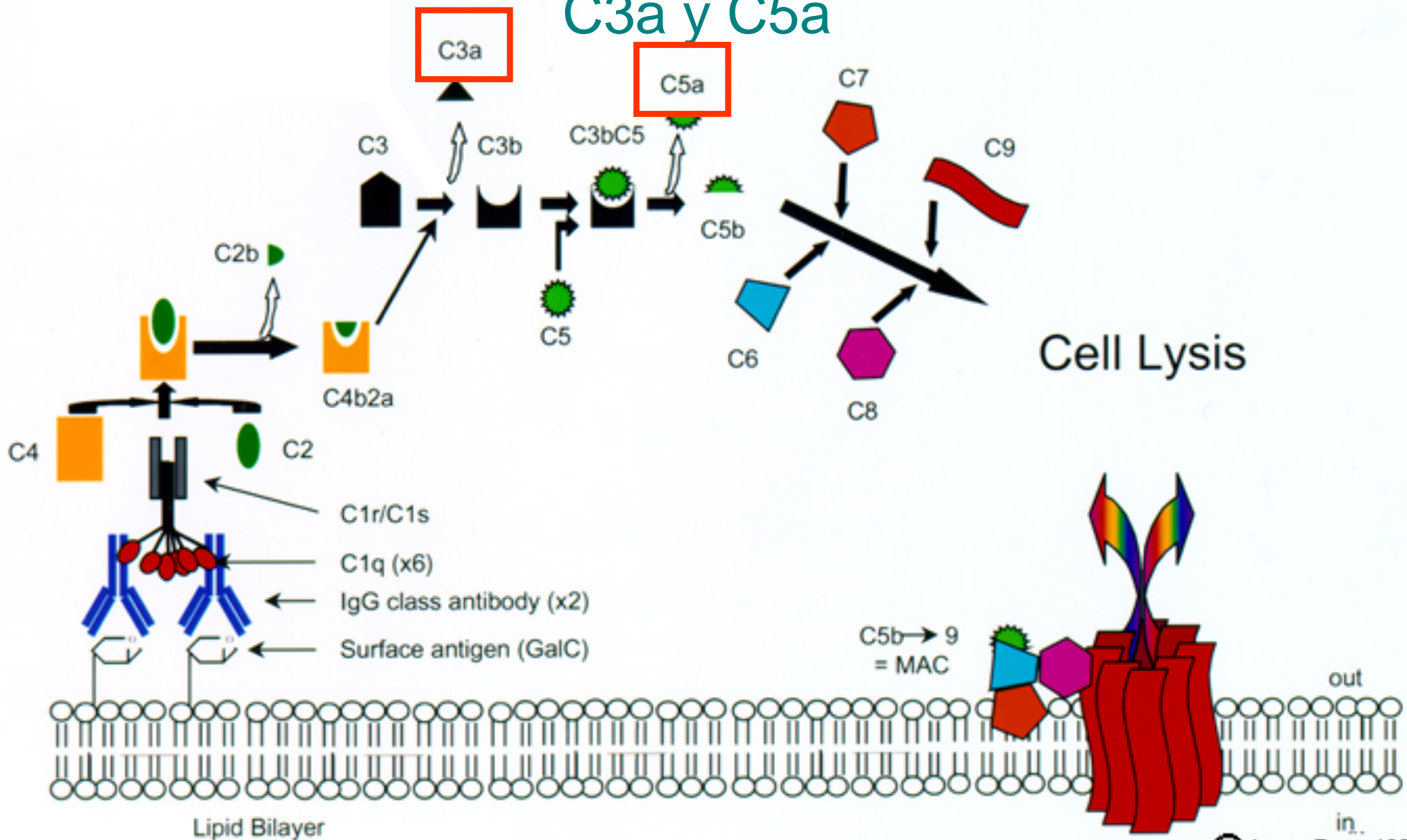


# SISTEMA DEL COMPLEMENTO

# Los ICs activan la VÍA CLÁSICA DEL COMPLEMENTO y se generan la anafilatoxinas C3a y C5a



# Los ICs activan la VÍA CLÁSICA DEL COMPLEMENTO y se generan la anafilatoxinas C3a y C5a



# SISTEMA DEL COMPLEMENTO

## Expresión

## Funciones

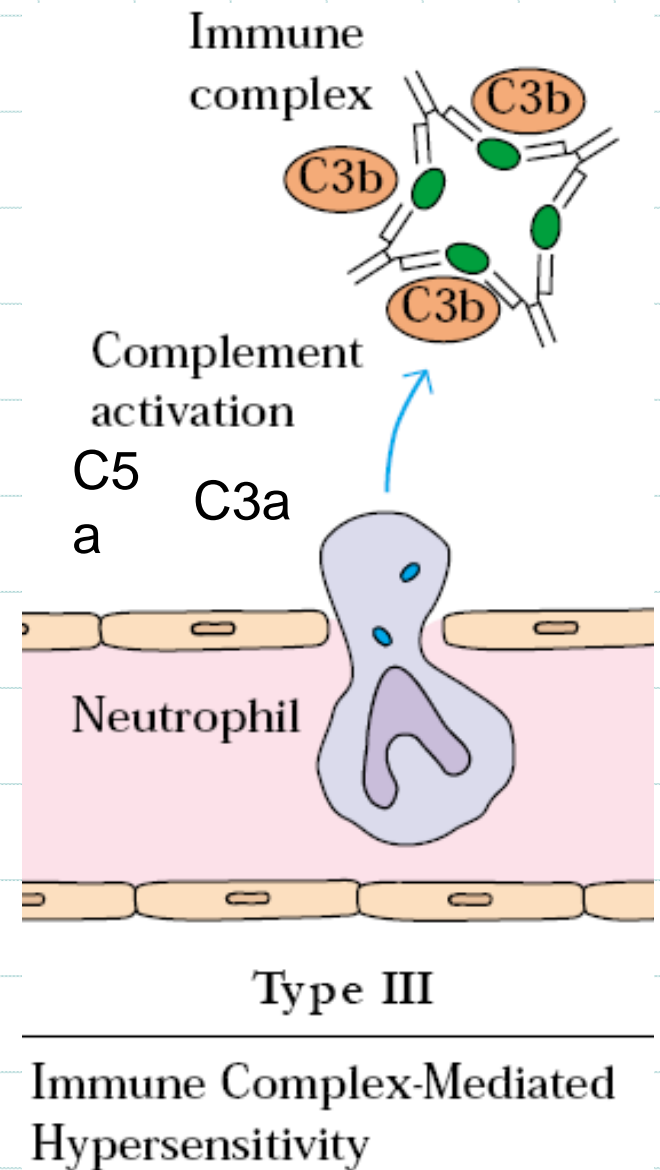
C5aR	<p>Neutrófilos, macrófagos, basófilos, eosinófilos, mastocitos y células T activadas.</p> <p>Células epiteliales del túbulo proximal del riñón, neuronas y células gliales del cerebro</p>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Degranulación de neutrófilos, eosinófilos y mastocitos</li><li>• Liberación de metabolitos reactivos del O<sub>2</sub> por activación de la NADPH oxidasa</li><li>• Incremento en la expresión de moléculas de adhesión <math>\beta_2</math> integrina sobre neutrófilos, eosinófilos y monocitos P- selectina sobre células endoteliales</li><li>• Incremento en la permeabilidad vascular</li><li>• Quimiotaxis de PMN</li><li>• Producción de citoquinas proinflamatorias como TNF<math>\alpha</math>, IL-1, IL-6, quemokinas como IL-8, MIP-2, MIP-1<math>\alpha</math></li><li>• Incremento en la expresión del Fc<math>\gamma</math>RIII y disminución de Fc<math>\gamma</math>RII</li></ul>
------	--	--

# SISTEMA DEL COMPLEMENTO

	Expresión	Funciones
C3aR	Neutrófilos, basófilos, eosinófilos y células B activadas	<ul style="list-style-type: none"><li>• Estallido respiratorio en neutrófilos</li><li>• Quimiotaxis, degranulación y estallido respiratorio en eosinófilos y mastocitos</li><li>• Incrementa la expresión de <math>\beta_2</math> integrina y L-selectina sobre eosinófilos</li></ul>

# SISTEMA DEL COMPLEMENTO

La activación del complemento conlleva a un incremento de la Respuesta Inflamatoria mediada por infiltración de **neutrófilos**

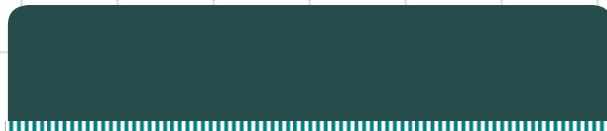


# RECEPTORES Fc



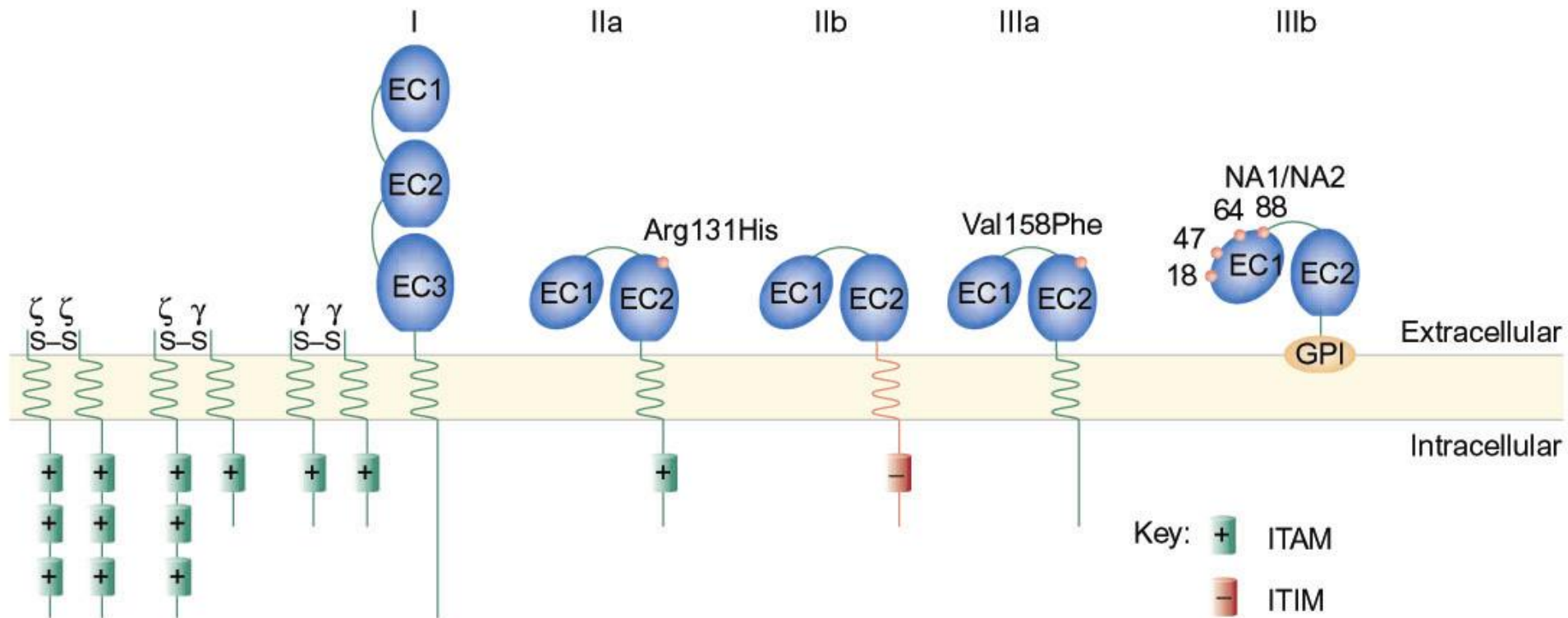
# RECEPTORES Fc

- ◆ Moléculas de la superfamilia de las Igs que se expresan sobre células hematopoyéticas
- ◆ Tres clases:
  - Receptor de alta afinidad  $Fc\gamma RI$
  - Dos receptores de baja afinidad  $Fc\gamma RII$  y  $Fc\gamma RIII$
- ◆ Dos vías de transducción de señales
  - ITIM
  - ITAM



# RECEPTORES Fc

## Vías de transducción de señales



TRENDS in Immunology

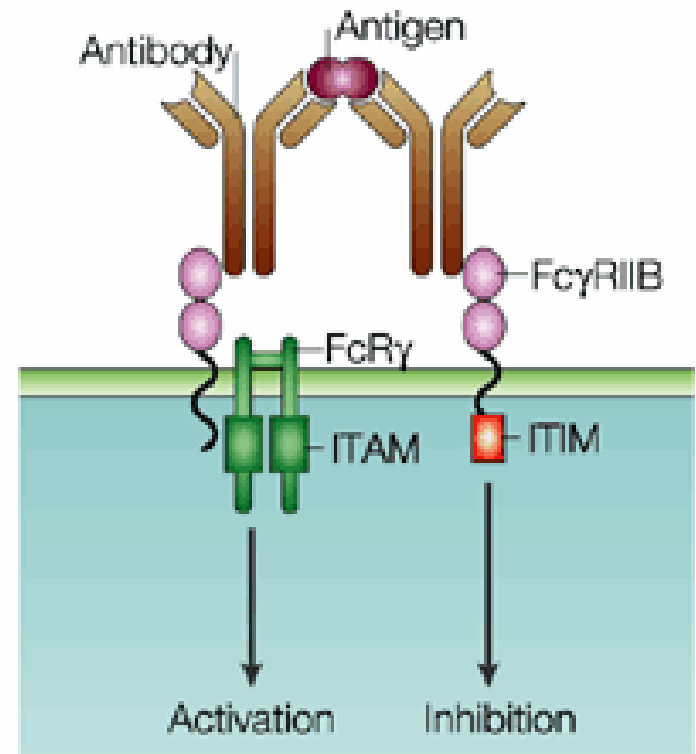
**Fc $\gamma$ RI, Fc $\gamma$ RIIa y Fc $\gamma$ RIIIa** : activación por fosforilación de los residuos ITAM.

**Fc $\gamma$ RIIb**, correceptor negativo Fc $\gamma$ RIII, inhibe la activación celular. Posee residuos ITIM.

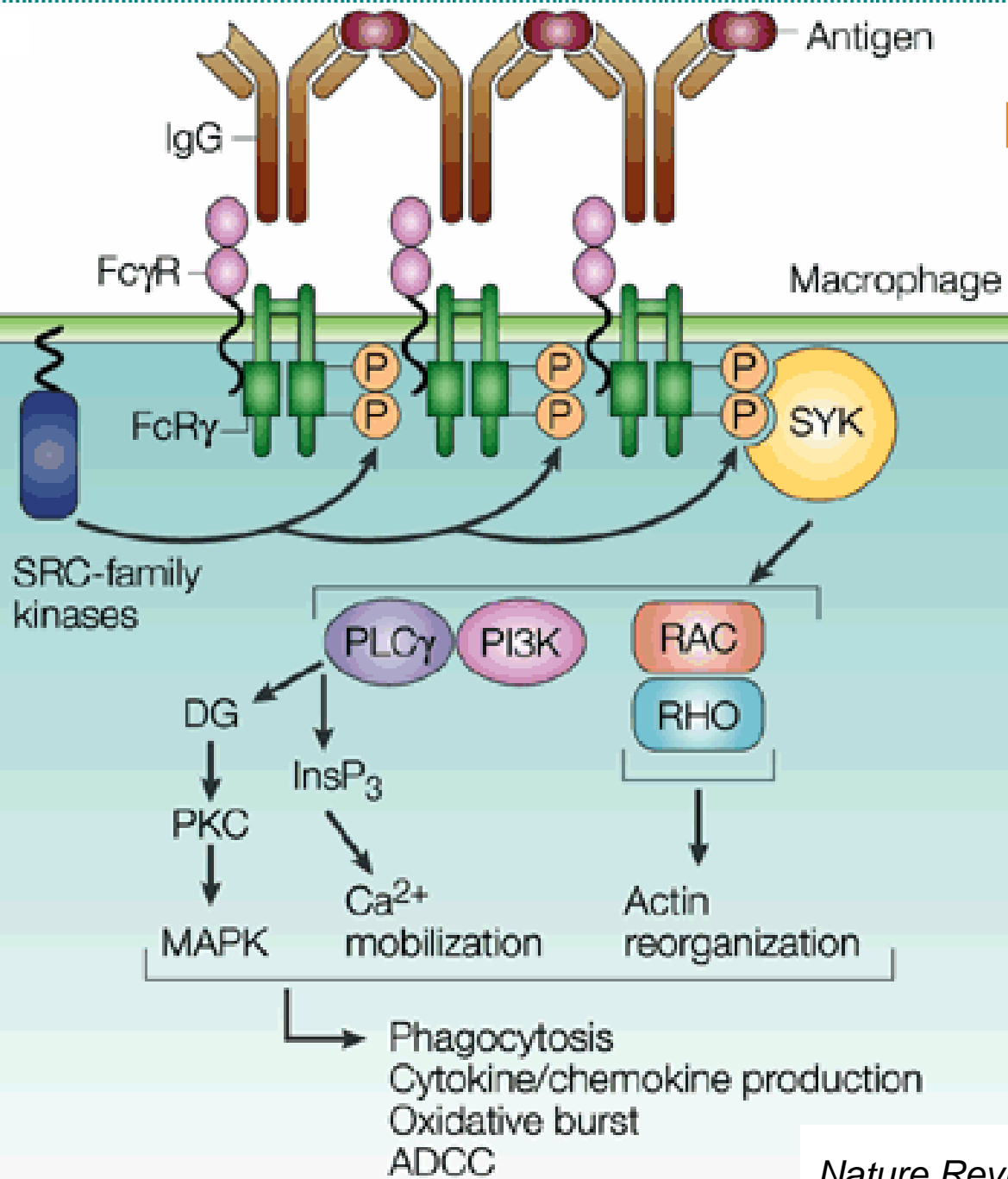
# RECEPTORES Fc

- ◆ **Fc $\gamma$ RI** distribuido en **monocitos/macrófagos y neutrófilos**
- ◆ **Fc $\gamma$ RIII** distribuido en **monocitos/macrófagos, neutrófilos, NK y mastocitos**
- ◆ **Fc $\gamma$ RII** distribuido en todas las células que poseen Fc $\gamma$ RIII y en células B y subpoblaciones de células T, ausente en NK.
- ◆ Los receptores Fc también están presentes sobre células endoteliales, epiteliales de glándula mamaria, intestino, hígado y riñón

a Activation or inhibition of cell signalling



# RECEPTORES Fc

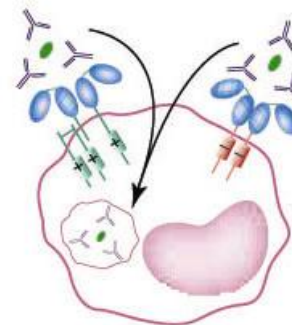


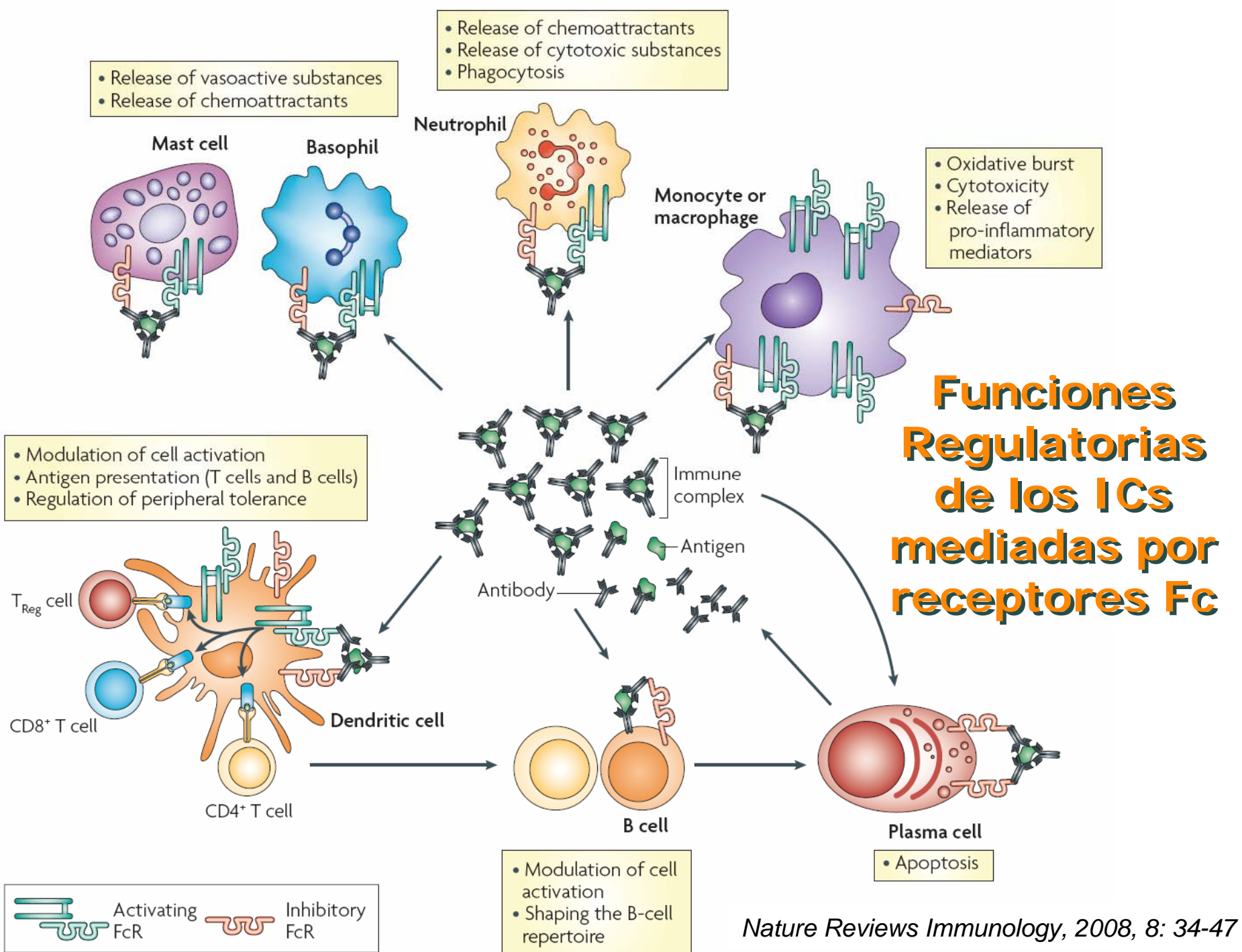
# RECEPTORES Fc

La activación de los **Fc $\gamma$ RI** y **Fc $\gamma$ RIII** induce:

- ◆ Liberación de metabolitos reactivos del O<sub>2</sub>
- ◆ Liberación de citoquinas proinflamatorias como IL-1, IL-6, IL-8, MIP-1 $\alpha$ , MIP-1 $\beta$ , RANTES, MCP-1y TNF $\alpha$
- ◆ Degranulación
- ◆ Activación de la cascada de mediadores lipídicos (PAF, PGE<sub>2</sub>, LTB<sub>4</sub>, LTC<sub>4</sub>)
- ◆ Inducción de enzimas como COX-2 y la óxido nítrico sintetasa inducible (iNOS)
- ◆ ADCC
- ◆ **Fagocitosis de ICs**

(b) Clearance of immune complexes





# REACCIÓN LOCALIZADA POR DEPÓSITO DE ICs

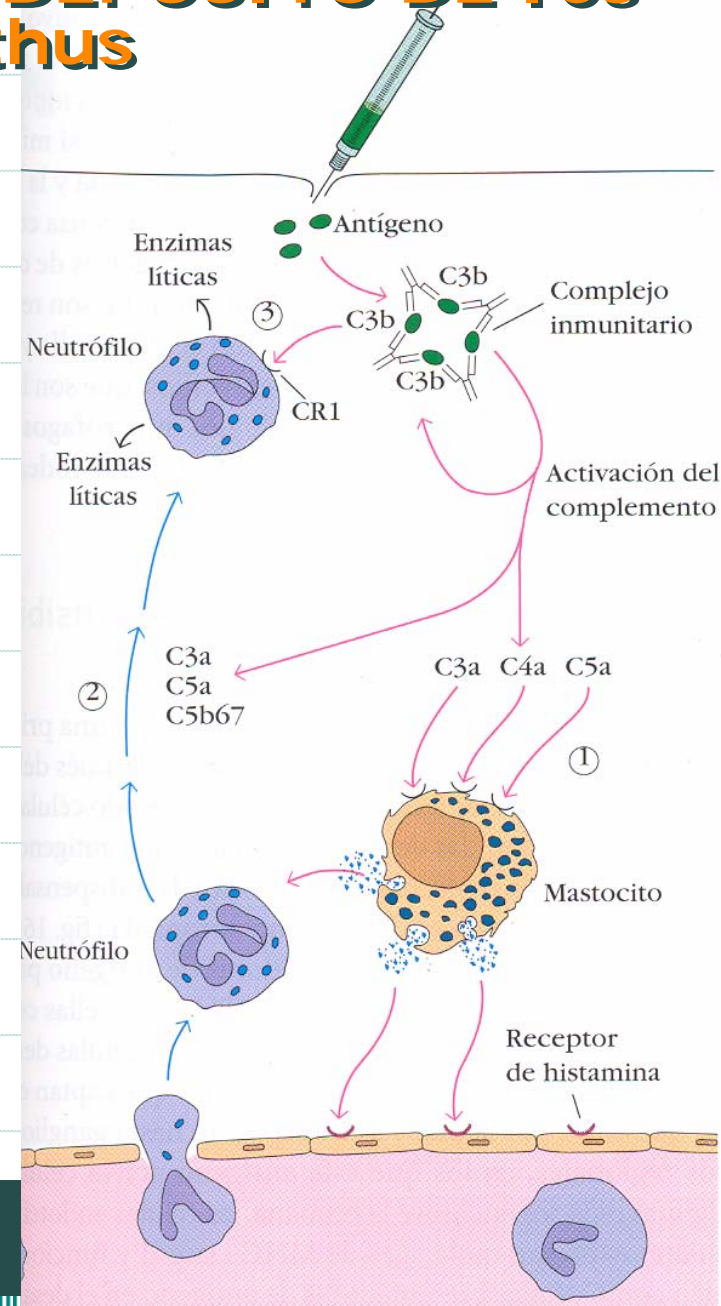
## Reacción de Arthus

◆ Inyección intradérmica o subcutánea de un Ag a un animal que tiene concentraciones altas de Acs circulantes específicos para ese Ag, conduce a la formación de ICs localizados

◆ Ejemplos:

Pulmón del granjero por inhalación de actinomicetos provenientes del heno mohoso

Enfermedad de los criadores de palomas por inhalación de una proteína que se encuentra en el polvo de las evacuaciones secas



# REACCIÓN GENERALIZADA POR DEPÓSITO DE ICs

## Enfermedad del Suero

- ◆ Reacción de hipersensibilidad después de la administración de suero extraño, como el antitetánico y antidiftérico de caballo
- ◆ El individuo receptor desarrolla Acs específicos para las proteínas del suero. Los Acs forman ICs circulantes con los Ags séricos extraños
- ◆ Las manifestaciones dependen de la cantidad y del tamaño de los ICs, y esto determina el sitio de depósito
- ◆ Pueden depositarse en:
  - las paredes de los vasos sanguíneos (vasculitis)
  - en las membranas sinoviales (artritis)
  - membrana basal glomerular (glomerulonefritis)
  - plexo coroideo (coroiditis)

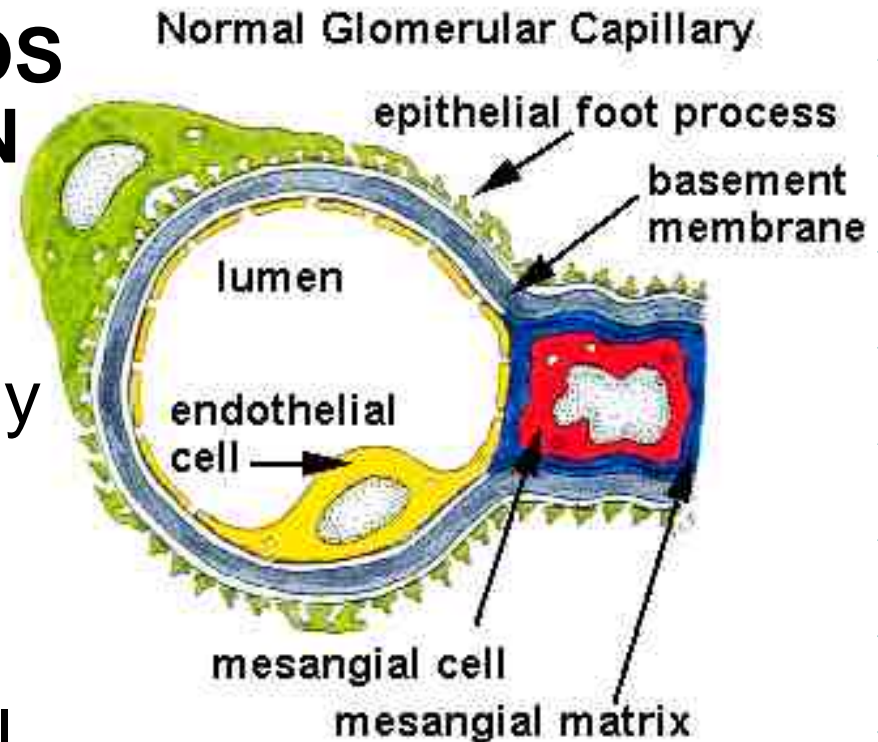


# NEFRITIS LÚPICA

## ◆ PROPIEDADES NEFRITOGÉNICAS DE LOS AUTOANTICUERPOS EN LUPUS

La patogenicidad está relacionada a la región Fab y al isotipo de la Ig.

La primera facilita la deposición, mientras que la segunda es responsable del reclutamiento y activación de las células inflamatorias



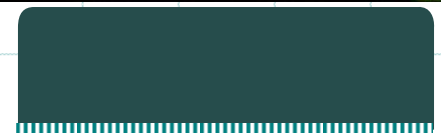
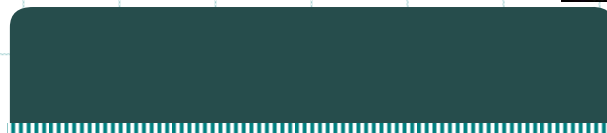
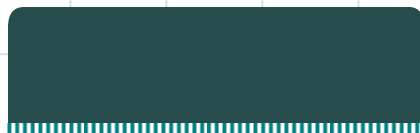
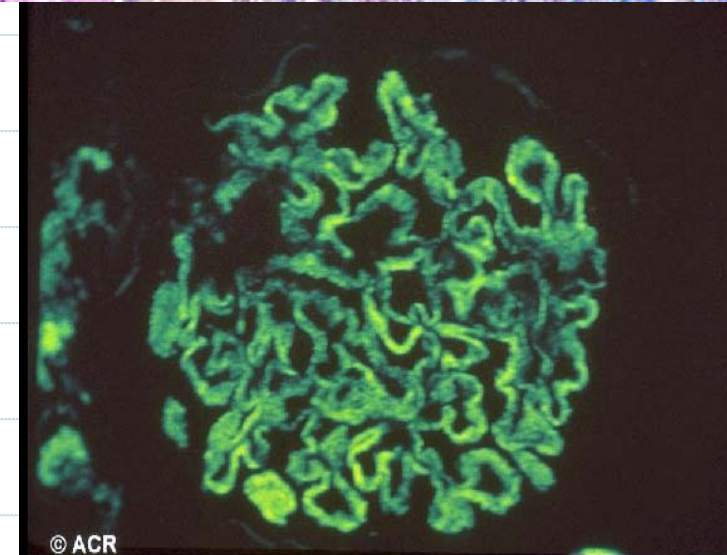
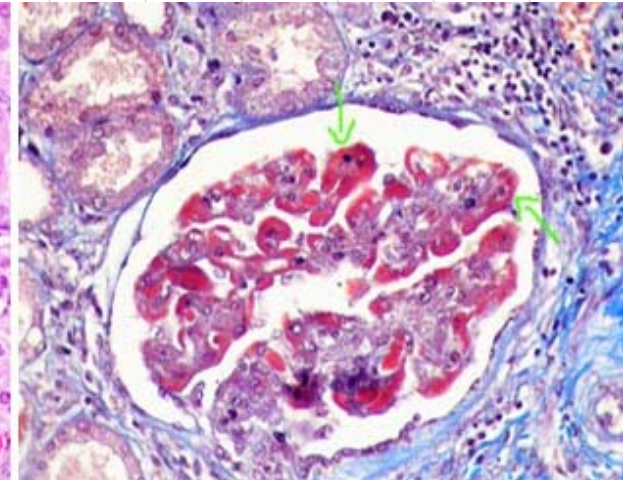
# NEFRITIS LÚPICA

## ◆ MECANISMO DE FORMACIÓN DE DEPÓSITOS INMUNITARIOS

Tres teorías

- ① Depósito de IC circulantes
- ② Unión directa a Ag renales endógenos
- ③ Unión directa a Ag endógenos localizados dentro del riñón (Ag plantado)

Mayor contribución de la formación de ICs *in situ* (teorías 2 y 3)



# NEFRITIS LÚPICA

Lupus. 2005, 14: 19-24

## ◆ ACTIVACIÓN DE MECANISMOS EFECTORES

### Rol del Fc $\gamma$ R

#### ◆ Activación de Fc $\gamma$ RI y Fc $\gamma$ RIII induce:

Degranulación

Fagocitosis

ADCC

Estallido respiratorio

Liberación de citoquinas y otros mediadores

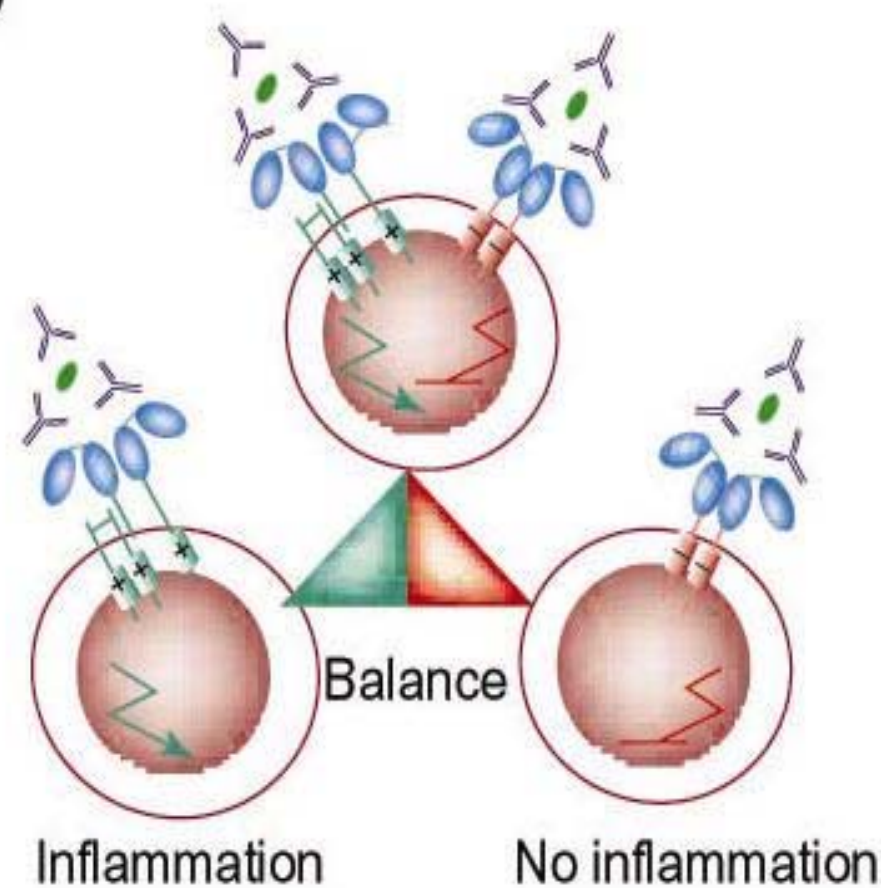
#### ◆ Activación de Fc $\gamma$ RII (inhibitorios)

Inhiben a Fc $\gamma$ RI y Fc $\gamma$ RIII

Disminuyen la activación y proliferación de la célula B

Inducen apoptosis de la célula B

(d)



## ◆ ACTIVACIÓN DE MECANISMOS EFECTORES

---

### Rol del complemento

---

Papel dual

#### ◆ Protector:

Deficiencia de C1q, C4 o C2 predisponen a LUPUS

Eliminación de ICs y células apoptóticas circulantes

#### ◆ Proinflamatorio:

Contribuye al daño inflamatorio y citolítico

C5aR regula la expresión de Fc $\gamma$ R

---

# BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- ◆ Nature Rev Immunol. 2008. 8: 34-47
- ◆ Autoimmunity Reviews. 2007. 6: 497-502
- ◆ Immunology Letters. 2006, 104: 38-45
- ◆ Lupus. 2005, 14: 19-24
- ◆ Trends Immunol. 2005, 26(1): 48-55
- ◆ Trends Pharmacol Sc. 2004, 25(10): 512-517
- ◆ J Clin Invest. 2004, 114 (5): 616-619
- ◆ Trends Immunol. 2001, 22(9): 510-516
- ◆ Goldsby, R. Inmunología. Quinta Edición.  
McGraw-Hill Interamericana

**Klimt, Gustav**  
**The Kiss**

