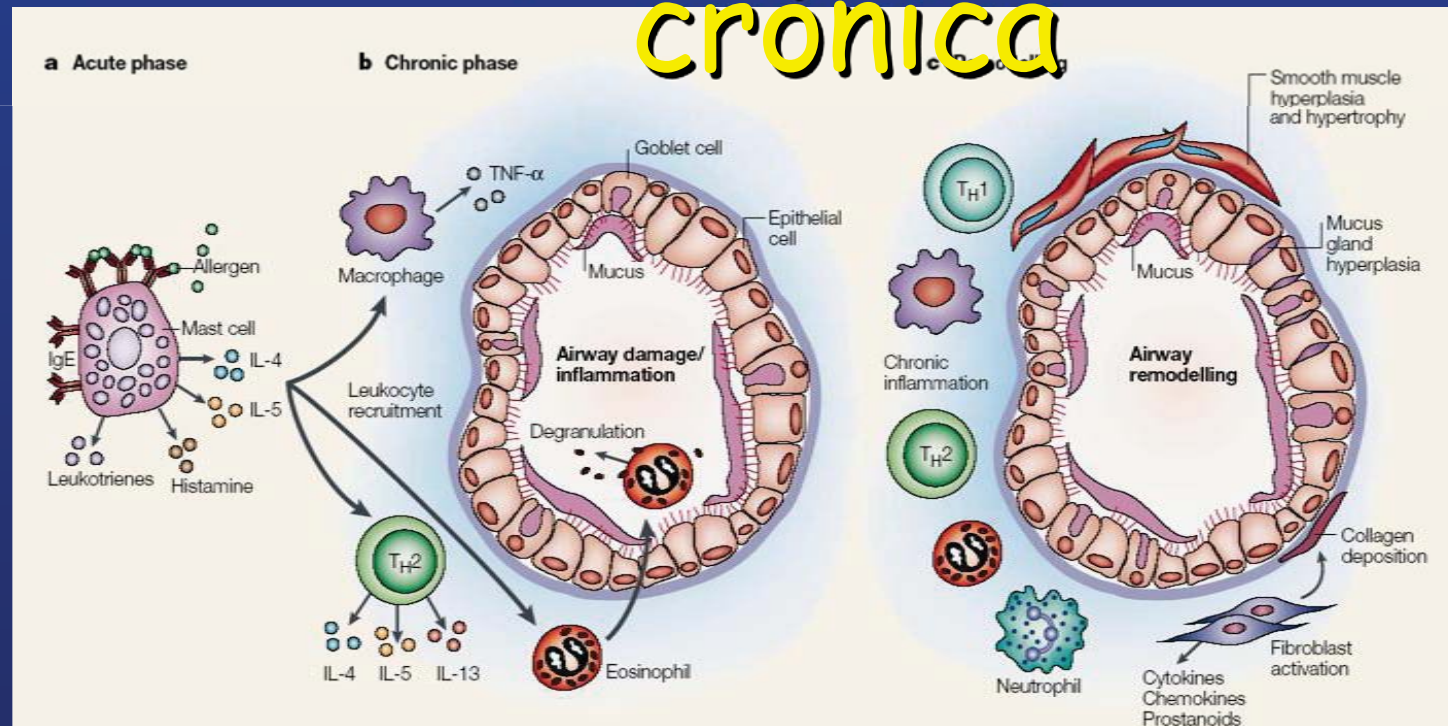


Hipersensibilidad inmediata: Inmunopatogenia del asma crónica



Siham Salmen Halabi

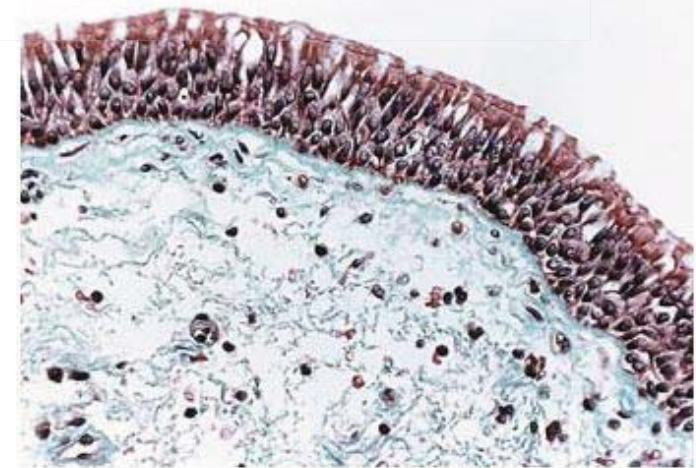
Instituto de Inmunología Clínica 2009

Inmunopatogenia del asma crónica

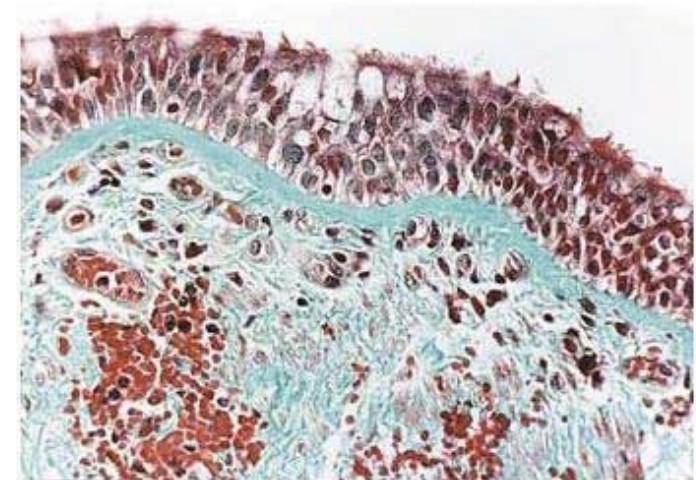
- Objetivos de la clase:
 - Definición y descripción de los elementos que participan
 - Mencionar los factores genéticos involucrados en la respuesta alérgica
 - Papel de los alergenos
 - Como se media la polarización de la respuesta T cooperadora
 - Papel de la IgE y los mastocitos

HIPERSENSIBILIDAD INMEDIATA: Inmunopatogenia del asma

- Asma: enfermedad inflamatoria *crónica*, caracterizada por inflamación eosinofílica, que conduce a obstrucción intermitente y reversible de las vías aéreas e hiperreactividad bronquial
- Asociación con otras enfermedades alérgicas: rinitis y dermatitis atópica
- Elementos que participan:
 - Factores genéticos
 - Factores ambientales
 - Respuesta inflamatoria



A



B

HIPERSENSIBILIDAD INMEDIATA:

Inmunopatogenia del asma

- **Individuo alérgico:** productor de IgE en respuesta a bajos niveles de antígenos ambientales inocuos (polen, ácaros, etc.)
- **Atopía:** predisposición genética para responder a los alérgenos con T_H2 /IL-4 que conduce a la generación de IgE
- **Alérgeno**
- **Sensibilización de mastocitos**
- **Reacción de hipersensibilidad inmediata**

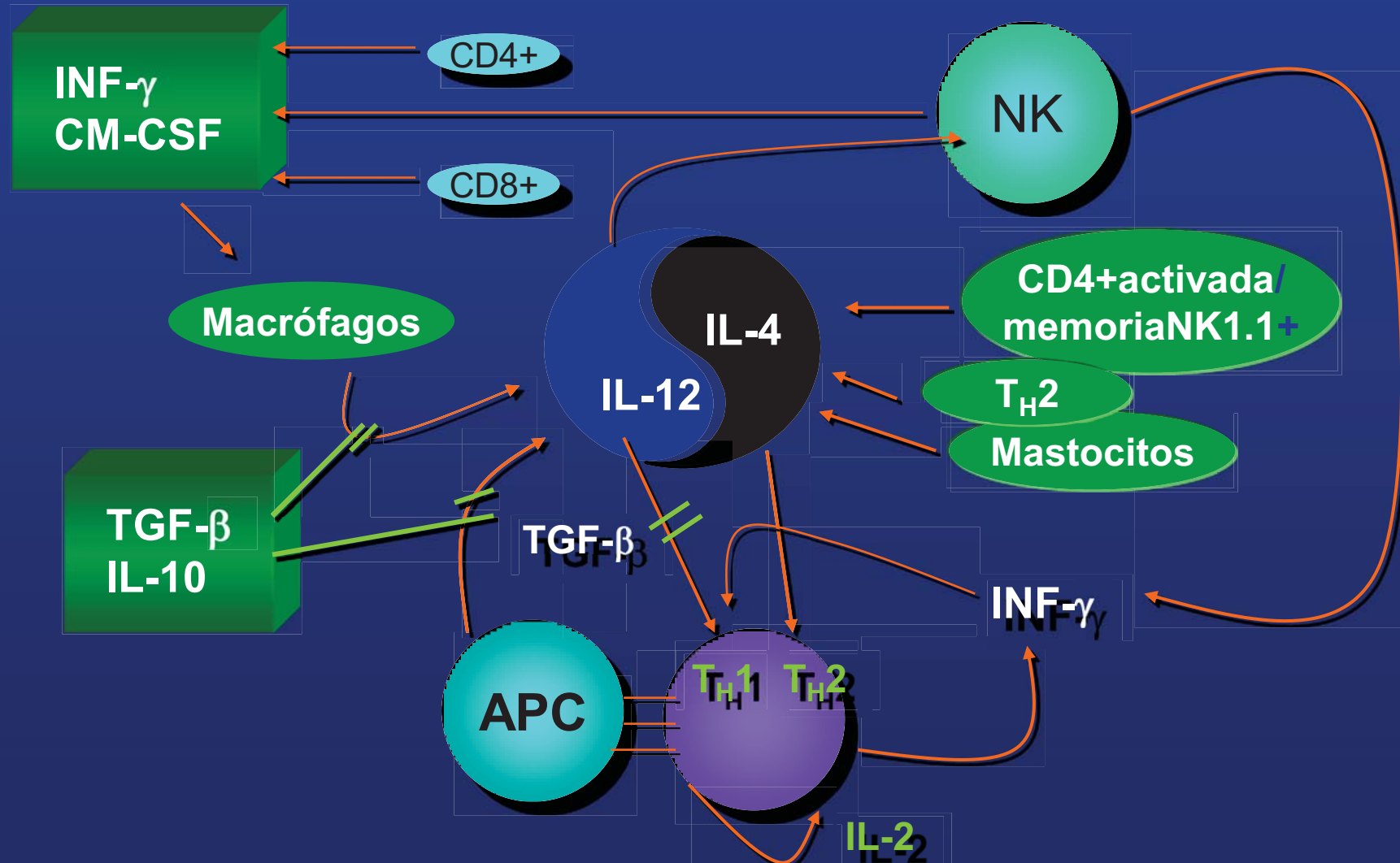
HIPERSENSIBILIDAD INMEDIATA:

Inmunopatogenia del asma Genes involucrados en la atopía

Polimorfismo en CTLA-4 se asocia con incremento en IgE y rinitis alérgica
 Polimorfismos en IL-4 e IL-4R asociado con asma

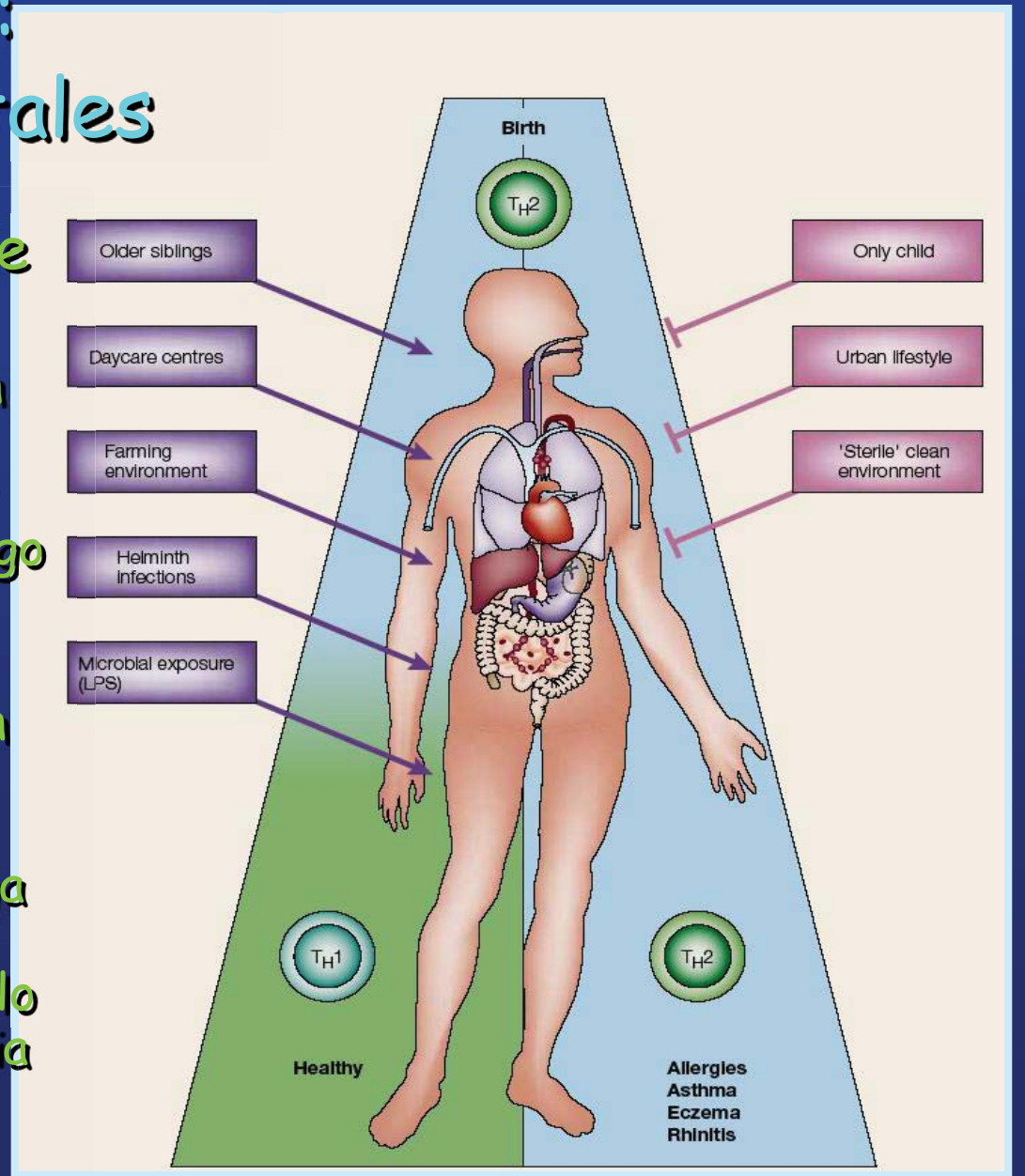
Región	Genes candidatos	Función	Fenotipo
5q31.1-q33	IL3, IL4, IL5, IL9, IL13, CSF2	IgE, incremento de la expresión de IL en los eosinófilos, basófilos, mastocitos y funciones de la IgE (respuesta TH2)	Niveles de IgE, asma, BHRB
	ADRB2	Receptor acoplado a proteína G	
	GRL	Modulación de RI	Niveles de IgE, HRB, asma
6p21.3	HLAD	Presentación antigénica	Desconocido
11q13	TNFA	Mediadores de la RI	IgE e IgG específica
	FCERIB	Traducción de señal en basófilos, mastocitos y células dendríticas	Asma
		Promueve la proliferación celular	Atopia, asma,
12q14.3-q24.1	FGF3	Inhibe la actividad de la IL-4	Atopia
		Produce IL4	
		Aumenta la transcripción de IL4 y genes HLAD	Asma, atopia, Niveles de IgE
	IFN γ	Factor transcripcional regulado por IL	"
	SCF, NFkB	Interacción con complejos MHC-péptidos	"
	STAT6	Activa genes moduladores de la RI	IgE específica
14q11.2-13	TCRA, TCRD		Desconocido
9q34y 19.13.3	NFKB-I	Incrementa IL-12	Ausencia favorece Th2
	C5 y C5R		

Polarización de la respuesta T_H1/T_H2



HIPERSENSIBILIDAD INMEDIATA: Factores ambientales

- Hipótesis de la higiene de atopía
 - La pérdida de la educación del SI a microorganismos durante los primeros años de vida incrementa el riesgo de atopía
 - Infecciones que promueven polarización de respuesta T_H1 reducen riesgo a alergias, reducida carga de microorganismos incrementa el desarrollo de células T de memoria T_H2



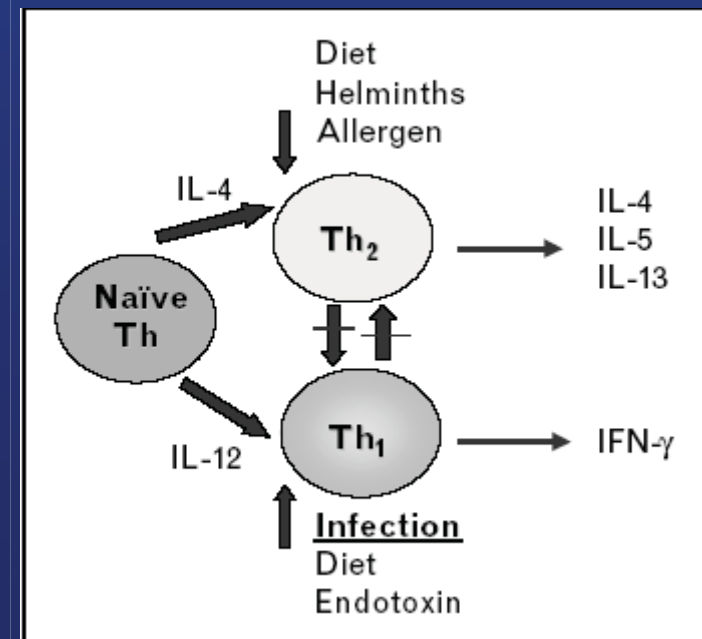
HIPERSENSIBILIDAD INMEDIATA:

Inmunopatogenia del asma

Alergenos



- Acaros (Derp1 y 2)
- Cucarachas (Bla g 2)
- Infecciones respiratorias
- Hongos saprófitos



Inmunopatogenia del asma: *Dermatophagooides sp*

Der p1 inhalado

Ruptura de α 1-antitripsina, acción de serin cistein proteasas
incremento de la permeabilidad de la mucosa bronquial,
Favorece acceso intraepitelial de DC

Degradación de CD23
en el linfocito B

Pérdida de la señal
reguladora negativa
de la IgE

Células dendríticas (DC)
IL-10, CCL22 y CCL17
(reclutan Th2)

Activación directa de
los mastocitos y
degranulación

Secreción de IL-4 e
IL-13

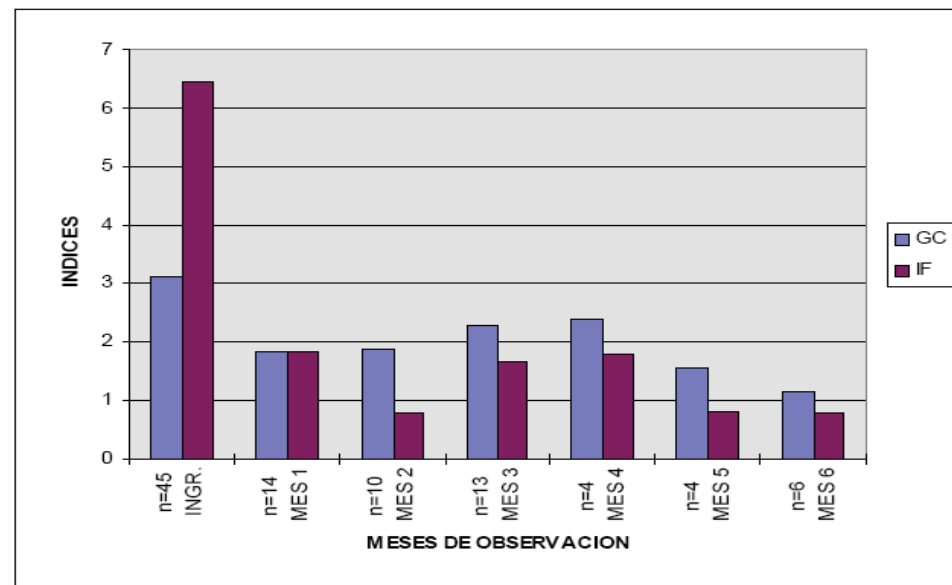
Incremento de la
síntesis de IgE

Degradación de CD25
en el linfocito T

Cambio de isotipo
hacia T_H2

Reclutamiento y
activación de los
eosinófilos

Inmunopatogenia del asma y el Control de desencadenantes ambientales

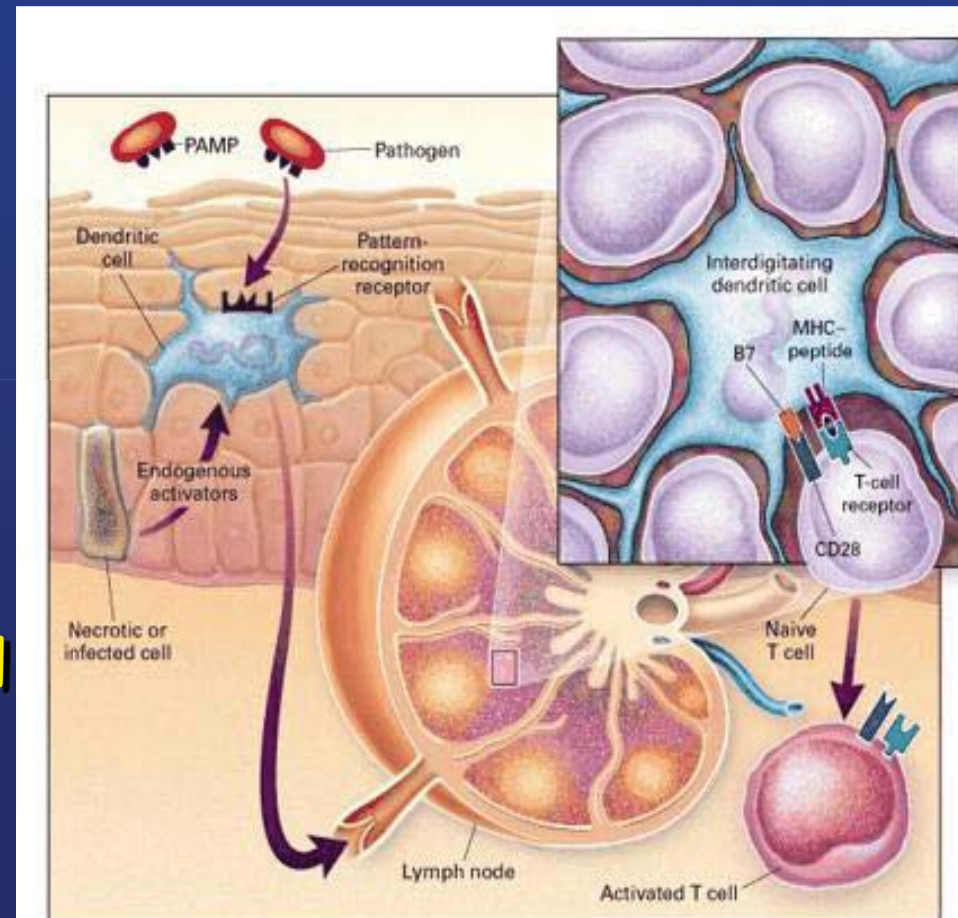


Evolución de los pacientes asmáticos desde el ingreso hasta la finalización del estudio. Se indicó medicación farmacológica durante dos semanas en el primer mes de tratamiento. Se aplicaron medidas para disminuir la densidad de desencadenantes inhalables en la habitación del paciente. La n se refiere al número de pacientes que presentaron algún síntoma durante el tiempo de observación.

M Hernández, S Salmen, L Berrueta, M Navas, B Sánchez, J Muñoz, R Delgado, E Romano, A Rangel.
Control of inhaled triggering factors decreases prolonged drug therapy requirements in patients with asthma] Invest Clin. 2000 Mar;41(1):3-18.

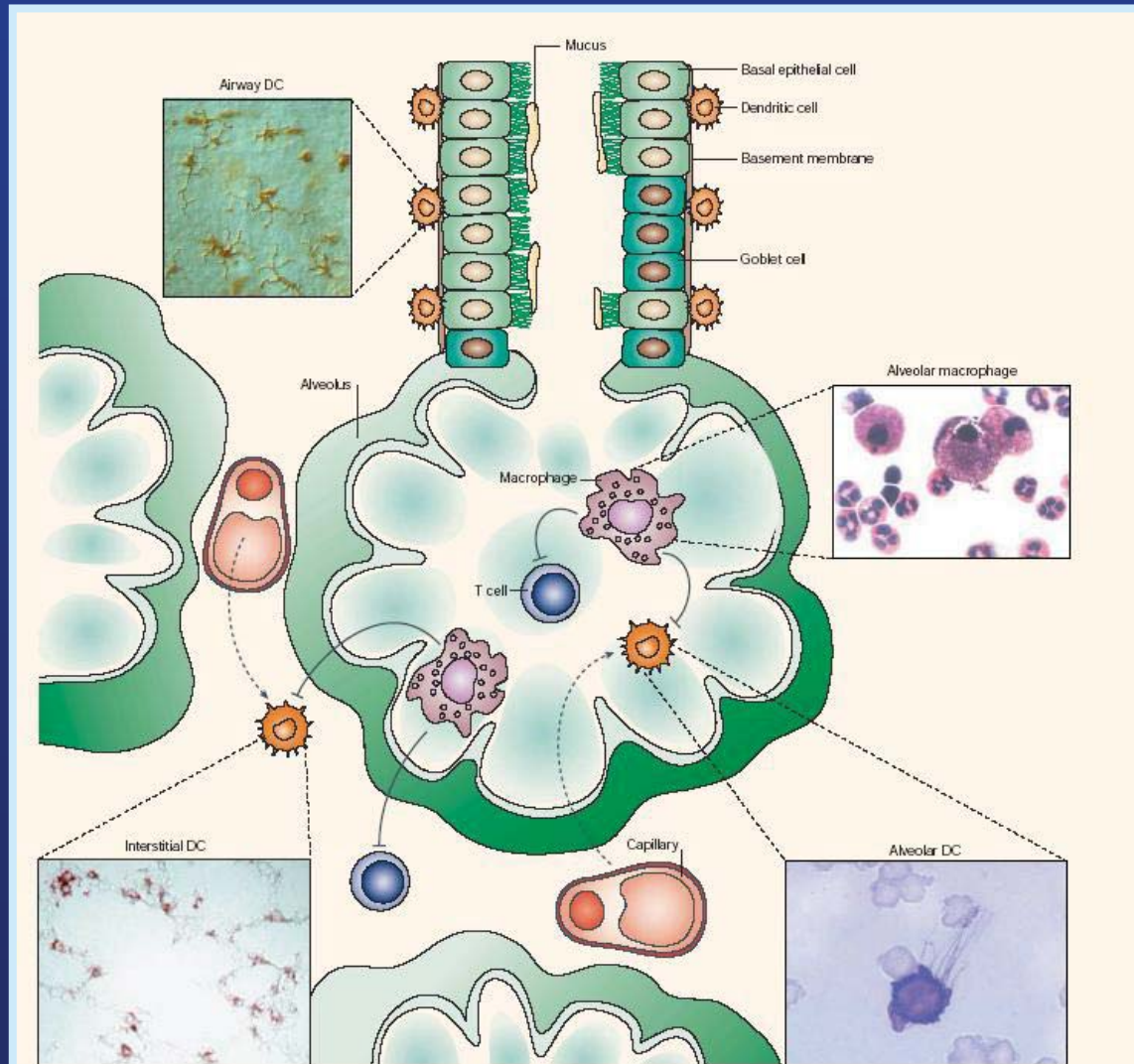
HIPERSENSIBILIDAD INMEDIATA: Inmunopatogenia del asma

- Individuo genéticamente susceptible: Predisposición a responder T_H2
- Alergenos
Primer encuentro con el alergeno, captado por las células dendríticas, drena hacia los nódulos linfáticos del mediastino, procesa y presenta los antígenos al linfocito T



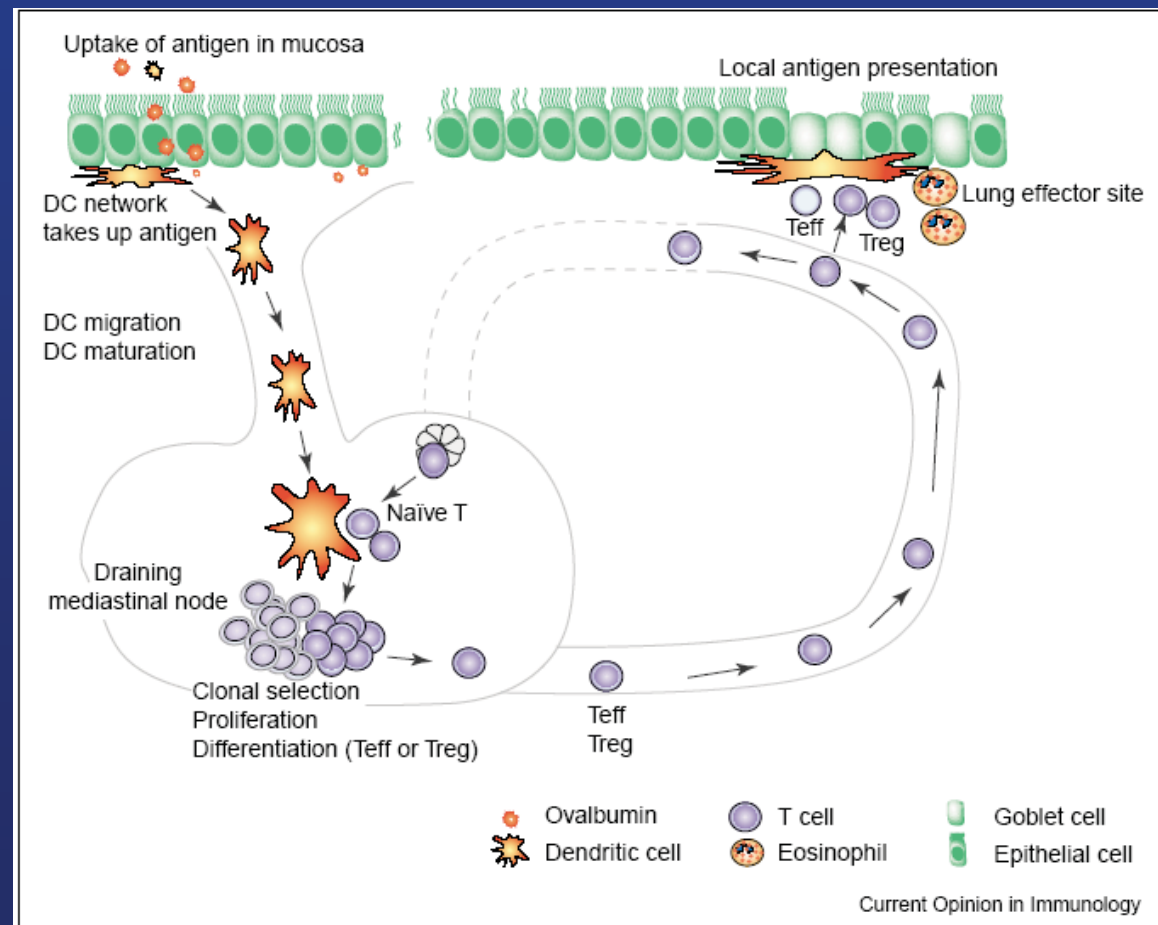
HIPERSENSIBILIDAD INMEDIATA: Inmunopatogenia del asma

- Células dendríticas distribuidas a nivel del pulmón control la RI
- Fundamentalmente tolerogénicas (IL-10 y favorecen la maduración de células T reguladoras)



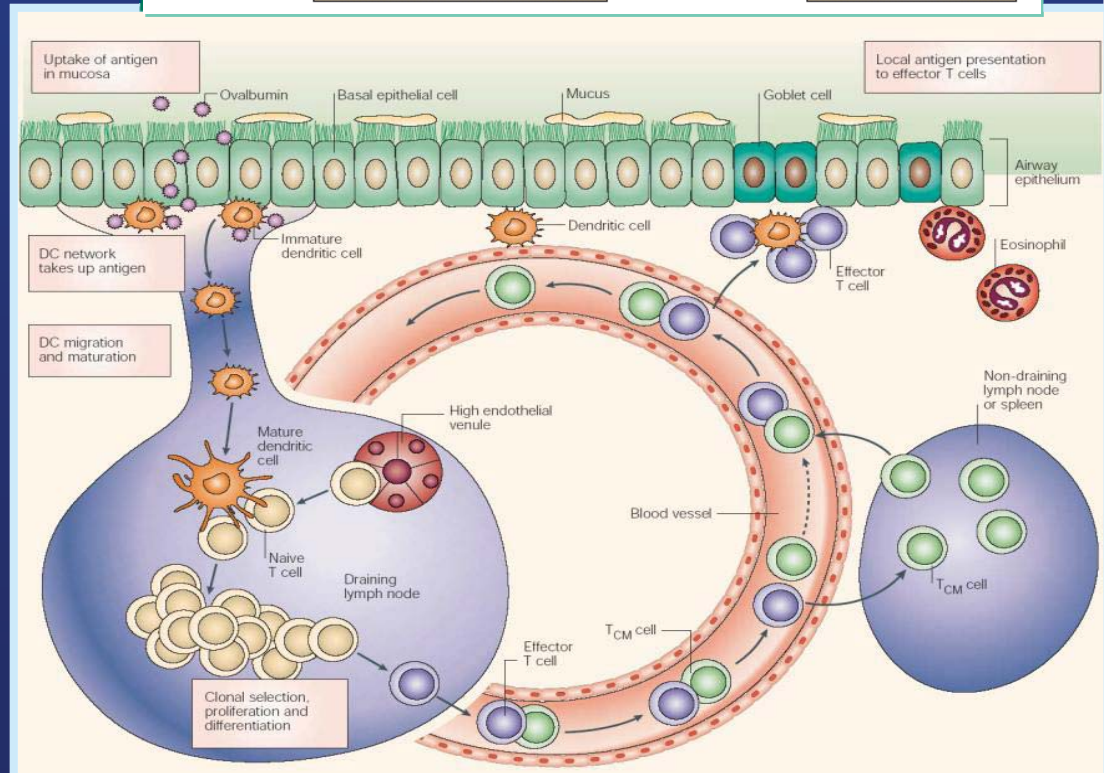
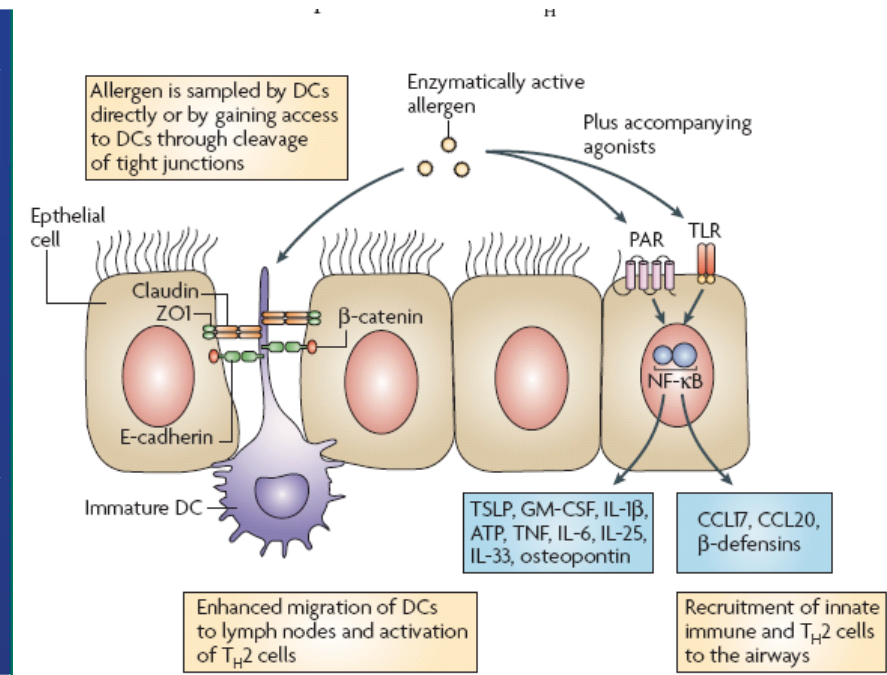
HIPERSENSIBILIDAD INMEDIATA: Inmunopatogenia del asma

- Bajo condiciones de no inflamación los Ag inhalados son tolerados, por eliminación o por desarrollo de células T reguladoras



Polarización de la respuesta inmune: Inmunopatogenia del asma

- Células dendríticas responsables de la captura de Ag (fenotipo CD103+)
- Expresan además tight-junction proteins claudin-1, claudin-7 and zonula-2, le permite emitir digitación para la captura de Ag sin alterar la permeabilidad del epitelio



Polarización de la respuesta inmune: **Inmunopatogenia del asma**

- En condiciones pro-inflamatorias
 - Alérgenos que alteran la permeabilidad por afectar las uniones con las DC con las células epitelialess

Table 1 | Allergens that depend on proteolytic activity for affecting the DC-epithelial-cell interaction

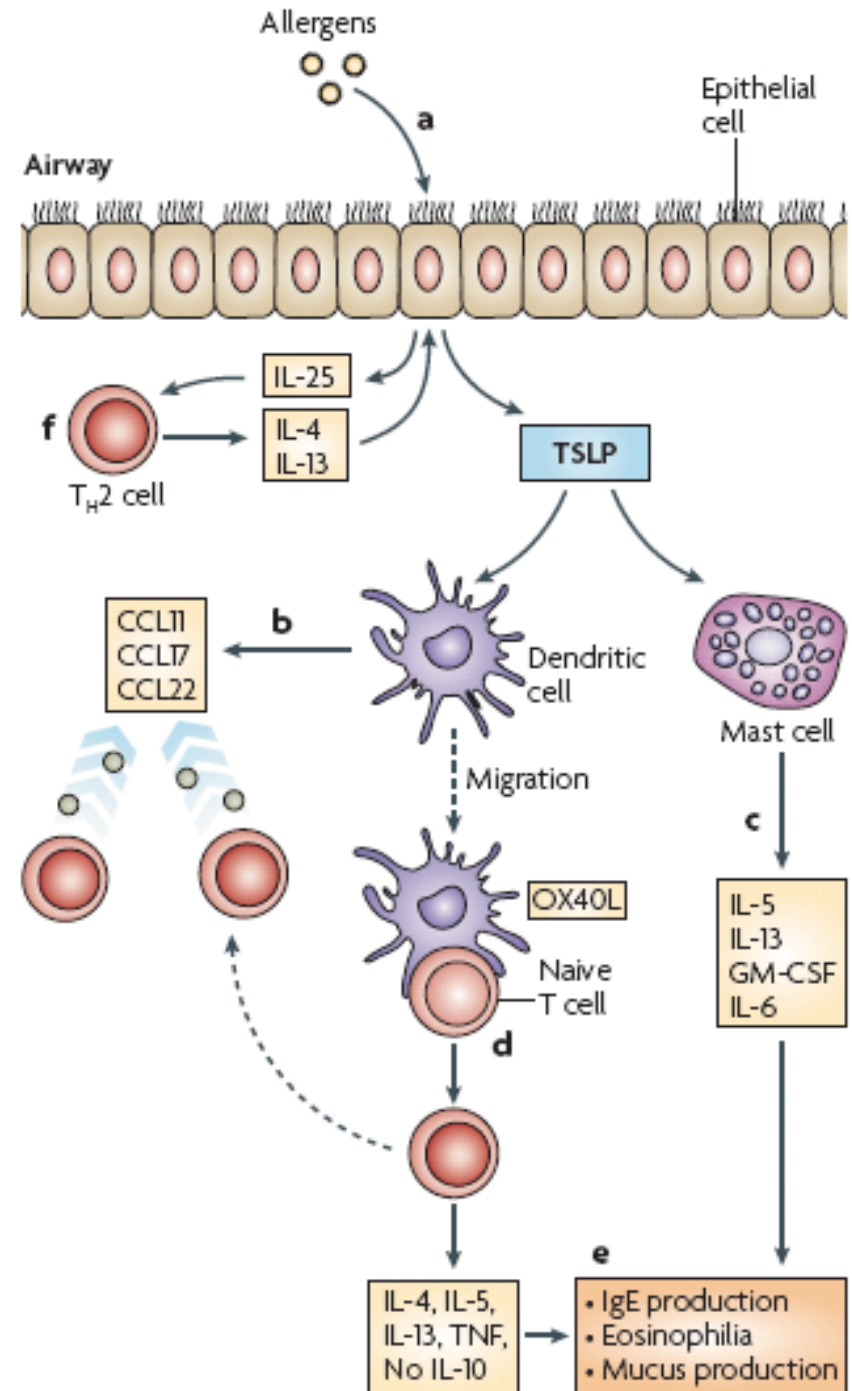
Allergen	Enzyme	Mode of action	Effect	References
House-dust mite	Der p 1 Der p 9	Cleavage of tight-junction molecules (occludin, claudin)	Increase in epithelium permeability	11
		Activation of PAR2	Epithelial-cell activation, induction of GM-CSF production	17
		Cleavage of complement components (C5, C3)	Recruitment of innate immune cells	128
		DC activation	T _H 2-cell polarization	13
		Cleavage of DC-SIGN and DC-SIGN-R	Failure to induce IL-10?	58
		Cleavage of CD40	Failure to induce IL-12	59
		Production of CCL17 and CCL22 by DCs	Recruitment of T _H 2 cells	14
		Cleavage of CD25	T-cell activation	129
Aspergillus fumigatus and Aspergillus oryzae	Asp f 5 Asp f 6 Asp f 11	Cleavage of tight-junction molecules	Increase in epithelium permeability	29
		Induction of IL-25	Promotion of T _H 2-cell responses	81
		Induction of chemokines	Recruitment of T _H 2 cells and eosinophils	10,57
		Activation of unknown PAR	Epithelial-cell activation?	57
Ragweed pollen Birch pollen	Amb a Bet v	Cleavage of tight-junction molecules	Increase in epithelium permeability	30
Cockroach allergens	Bla g	Cleavage of tight-junction molecules	Increase in epithelium permeability	31
		Activation of PAR2	Epithelial-cell activation	131

CCL, CC-chemokine ligand; DC, dendritic cell; DC-SIGN, DC-specific ICAM3-grabbing non-Integrin; GM-CSF, granulocyte/macrophage colony-stimulating factor; IL, Interleukin; PAR, protease-activated receptor; T_H2 cell, T helper 2 cell.

Polarización de la respuesta inmune: Inmunopatogenia del asma

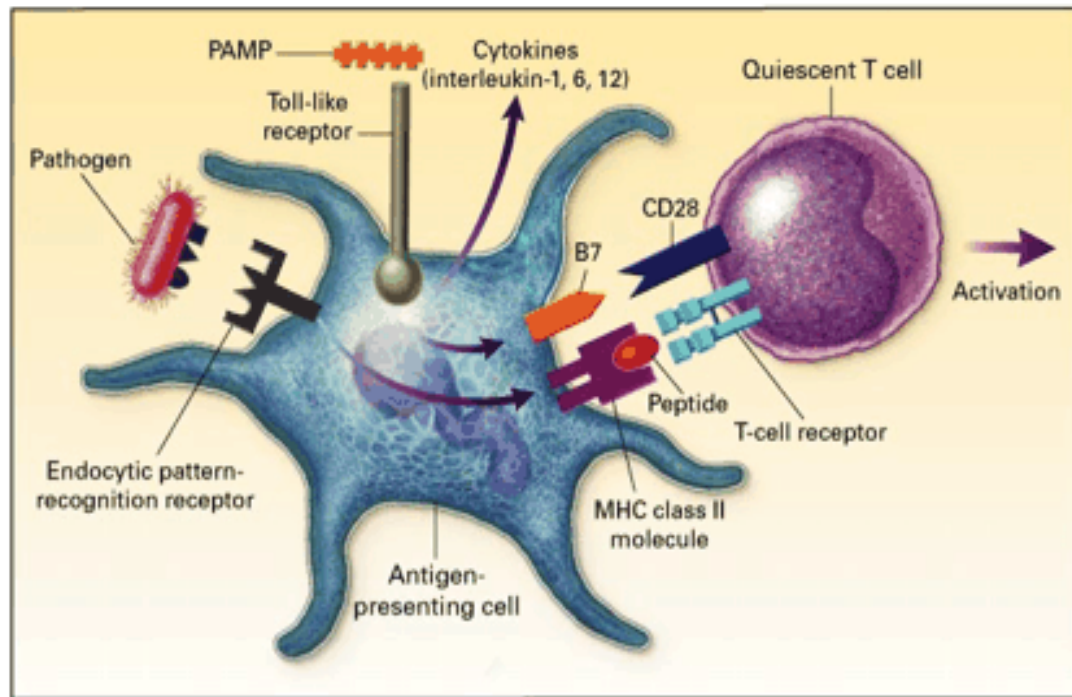
• Presentación antigénica

- En presencia de TSLP (linfopoyetina del estroma tímico)
- Interacción OX40-OX40L
- Desarrollo de respuesta Th2, ruptura de la tolerancia



HIPERSENSIBILIDAD INMEDIATA:

Inmunopatogenia del asma



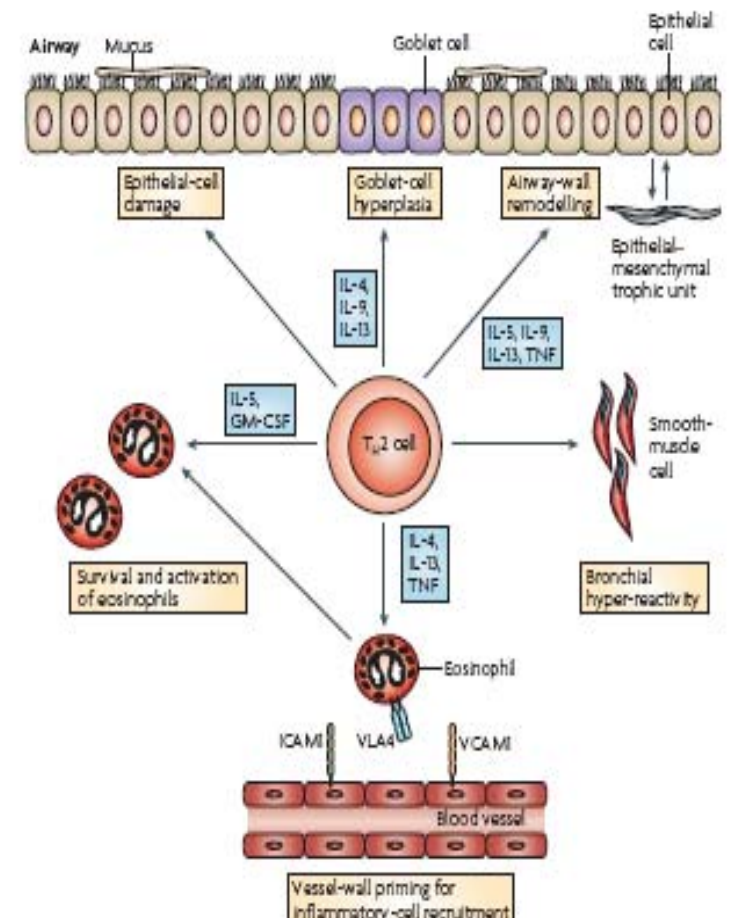
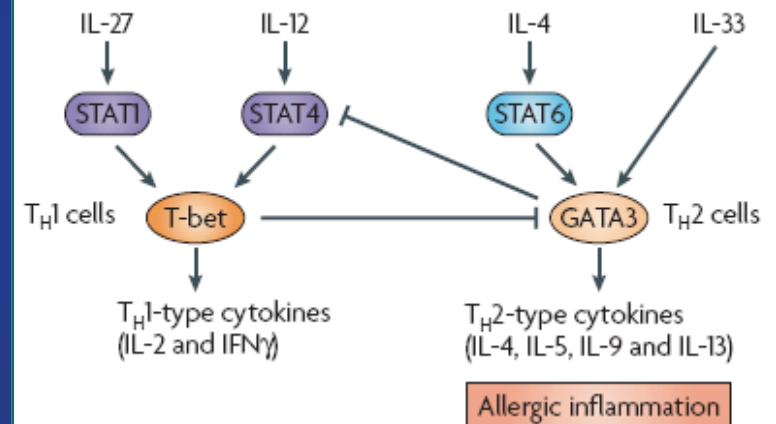
Polarización de la
respuesta de tipo T_H2

Activación de
linfocitos B
Cambio de isotipo de
Inmunoglobulinas
hacia IgE

HIPERSENSIBILIDAD INMEDIATA: Inmunopatogenia del asma

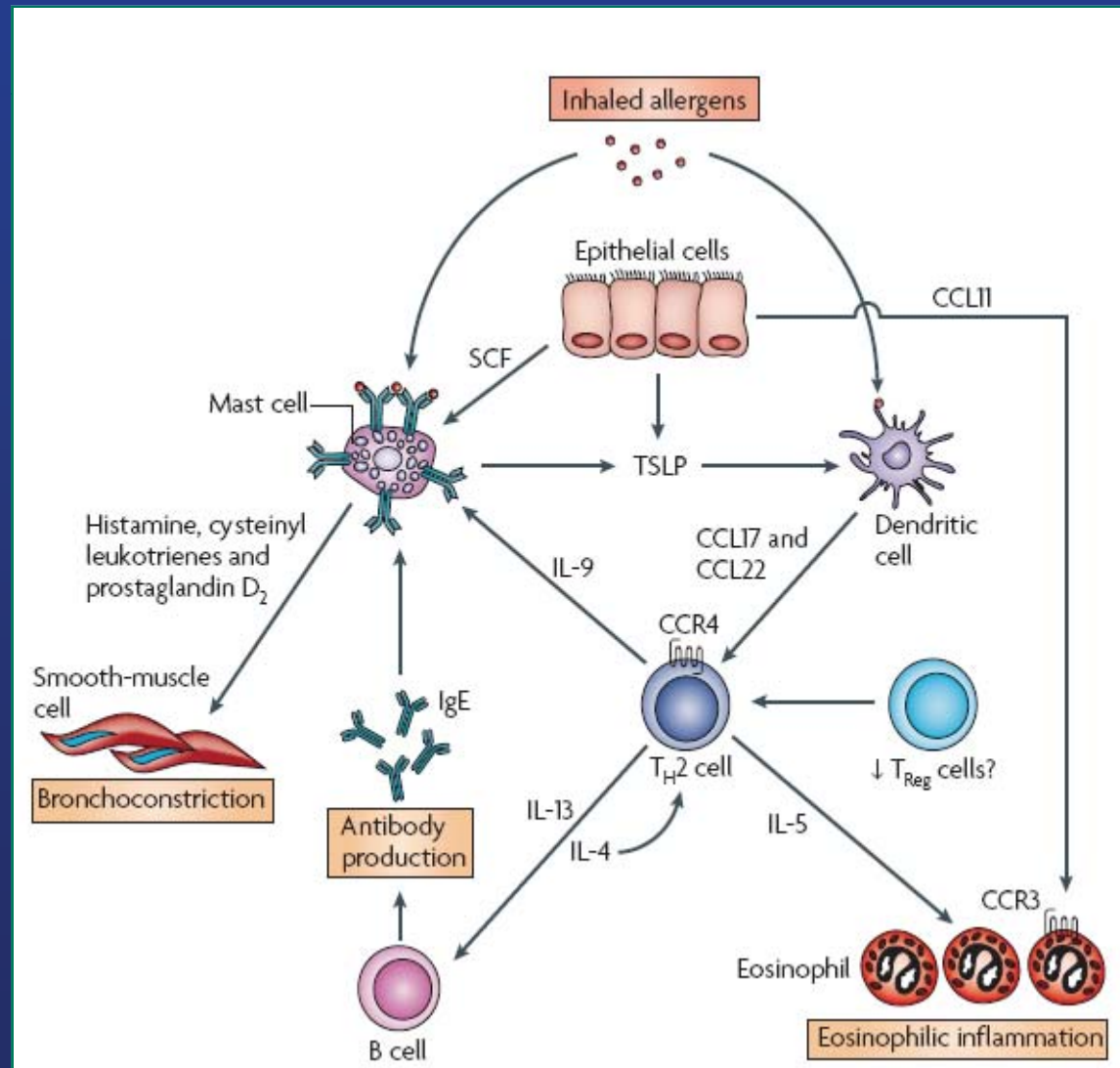
• Linfocitos Th2

- Mediana reclutamiento y sobrevivencia de eosinófilos y mastocitos
- Hiperplasia de las células de goblet
- Hiperactividad bronquial asociado con la liberación de IL-9 e IL-13 que incrementan la excitabilidad del músculo liso bronquial
 - Resultado broncoconstricción por estímulos no específicos como el frío, o el ejercicio



HIPERSENSIBILIDAD INMEDIATA: Inmunopatogenia del asma

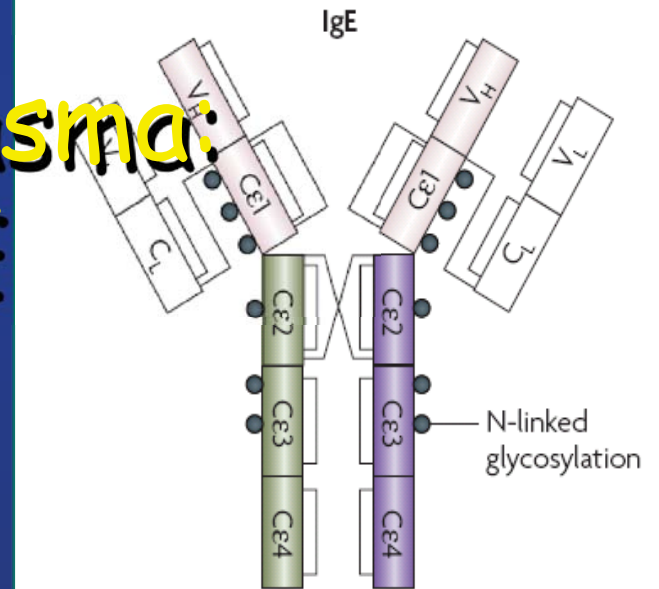
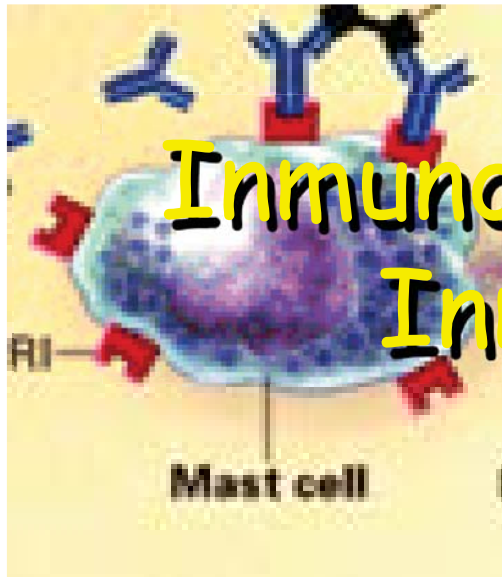
- Linfopoyetina del estroma tímico, conduce a la liberación de CCL17 y CCL22 y reclutamiento de Th2
- Células epiteliales liberan CCL11 que favorece reclutamiento de eosinófilos
- Defectos en el desarrollo de las células T reguladoras



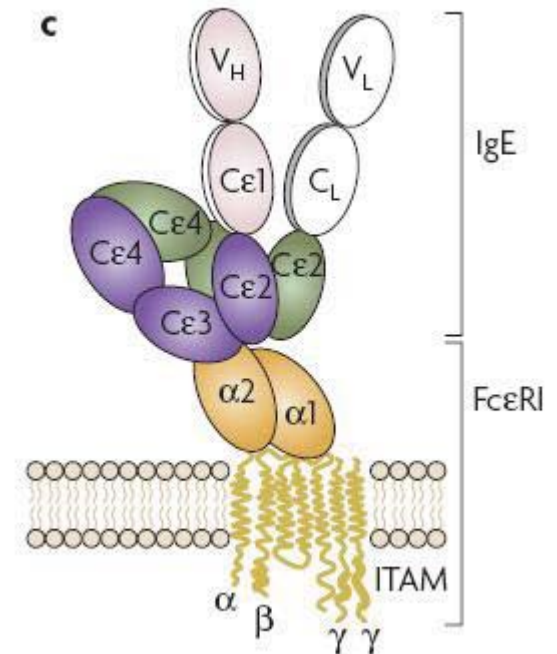
Mecanismos de Inflamación eosinofílica inducida por interleukinas TH2

- **IL-4/ IL-13:**
 - Median la síntesis de IgE por los linfocitos B (cambio de isotipo)
 - Factor de crecimiento para los mastocitos en conjunto con IL-3
 - Incrementan la expresión de VCAM-1, conduciendo a la migración de eosinófilos en los tejidos.
 - Responsables del incremento en la producción de moco (en conjunto con IL-13)
 - Estimulan la producción de quemokinas (eotaxina y MCP-5)
- **IL-5:**
 - Diferenciación, activación y supervivencia de los eosinófilos.
 - Estimulación de eosinofilopoesis
 - Incrementa la adhesión de los eosinófilos a la pared del endotelio vascular y aumenta la actividad citotóxica de los eosinófilos.

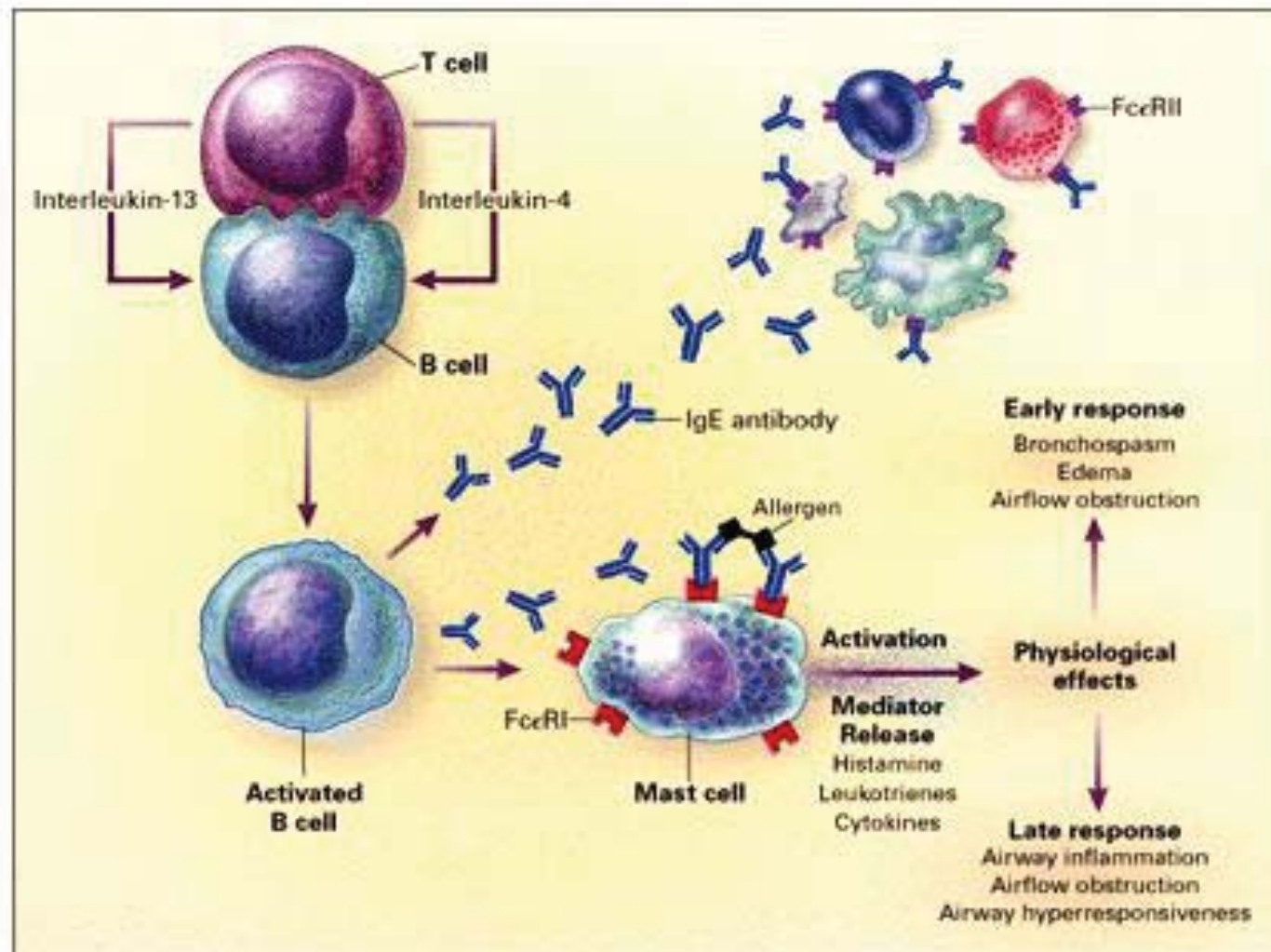
Inmunopatogenia del asma: Inmunoglobulina E



- Sensibiliza a mastocitos y basófilos
- IgE en la superficie de estas células tiene una vida media mas larga (meses)
- FcεRI alta afinidad y protege a la IgE de las proteasas séricas
- IgE incrementa la expresión de FcεRI en los basófilos
- IgE puede sensibilizar: eosinófilos, plaquetas, macrófagos, células de Langerhans, que expresan receptor de alta afinidad FcεRI



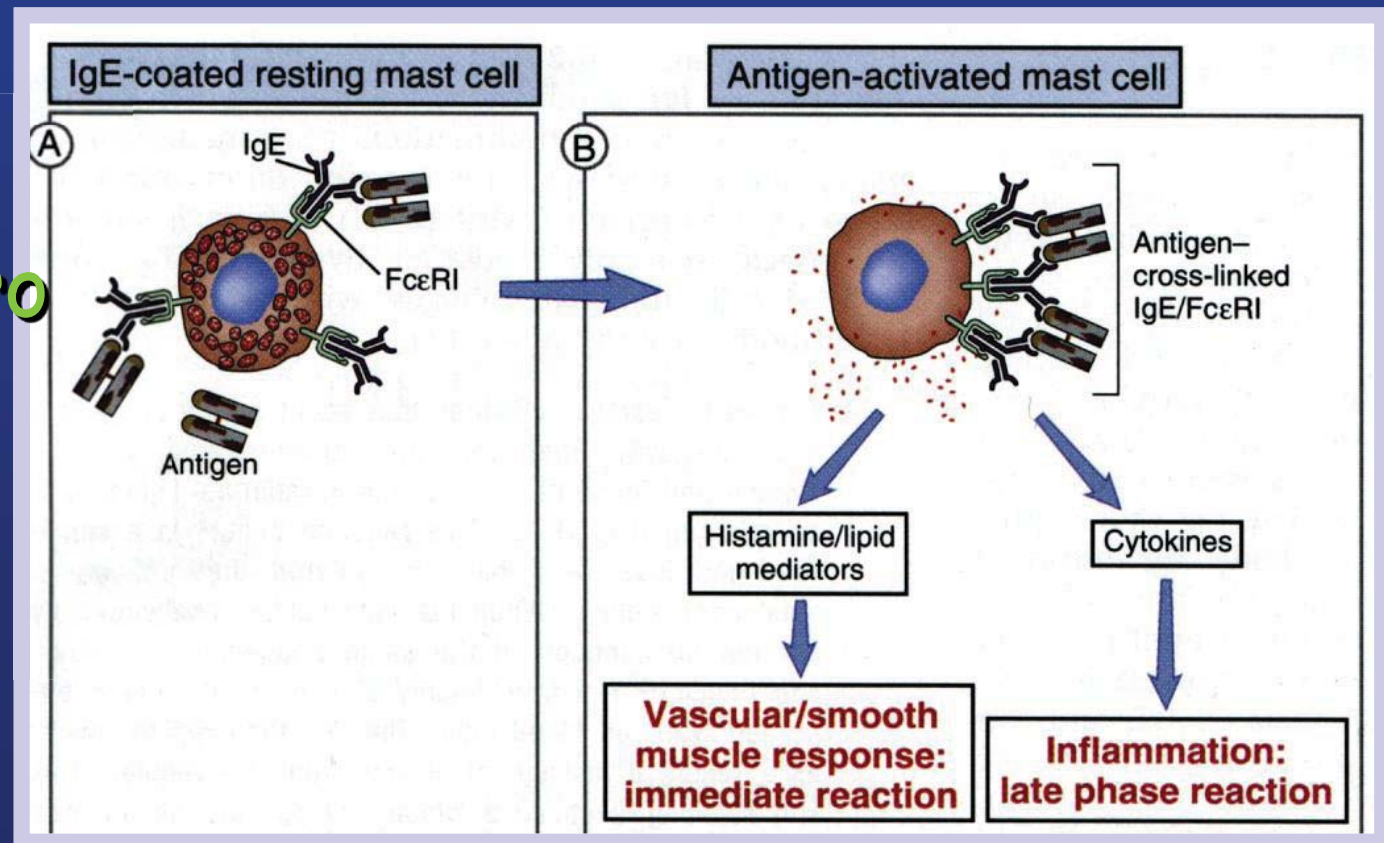
HIPERSENSIBILIDAD INMEDIATA: Inmunopatogenia del asma



HIPERSENSIBILIDAD INMEDIATA:

Inmunopatogenia del asma

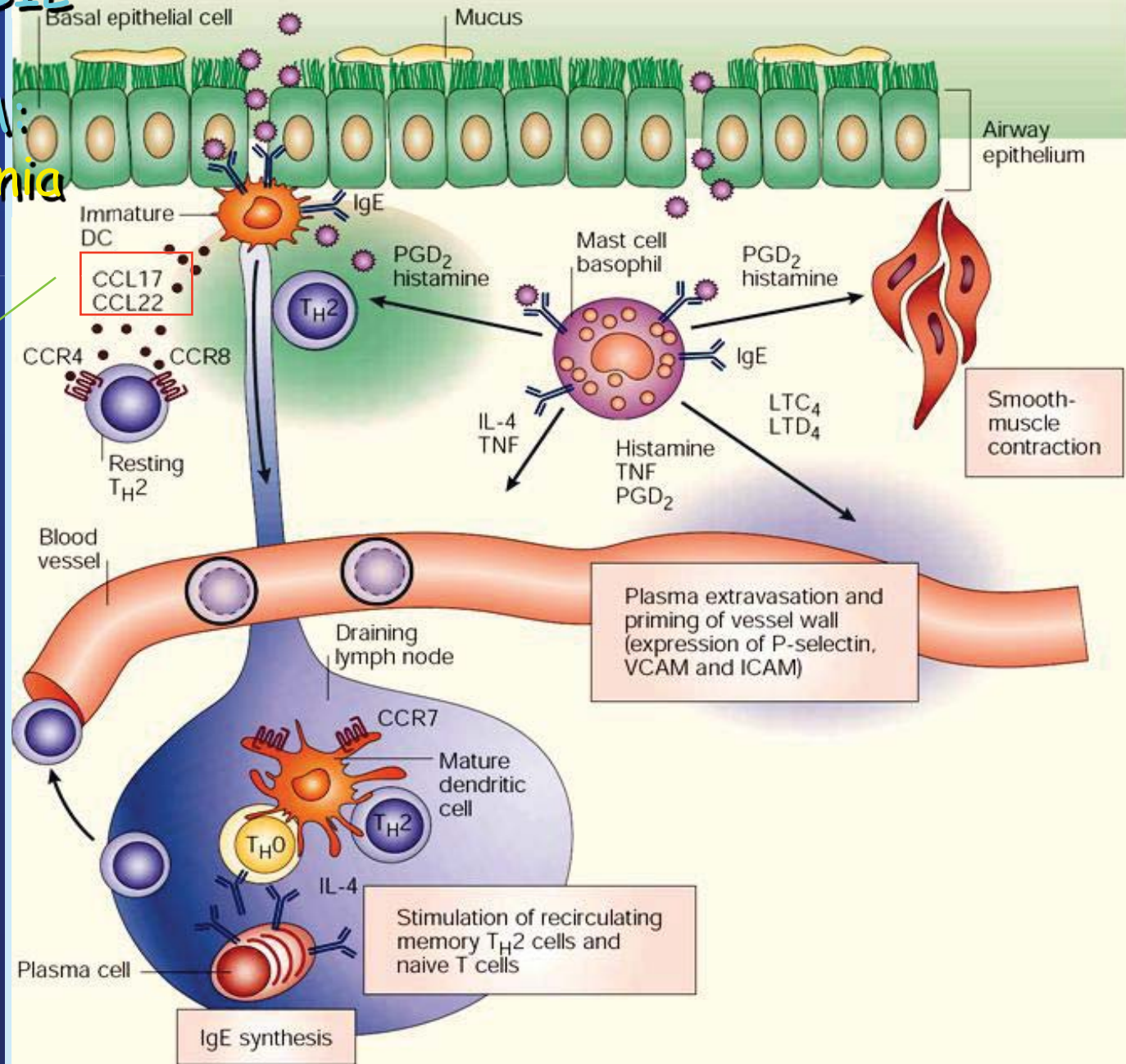
- Segundo encuentro con el alérgeno



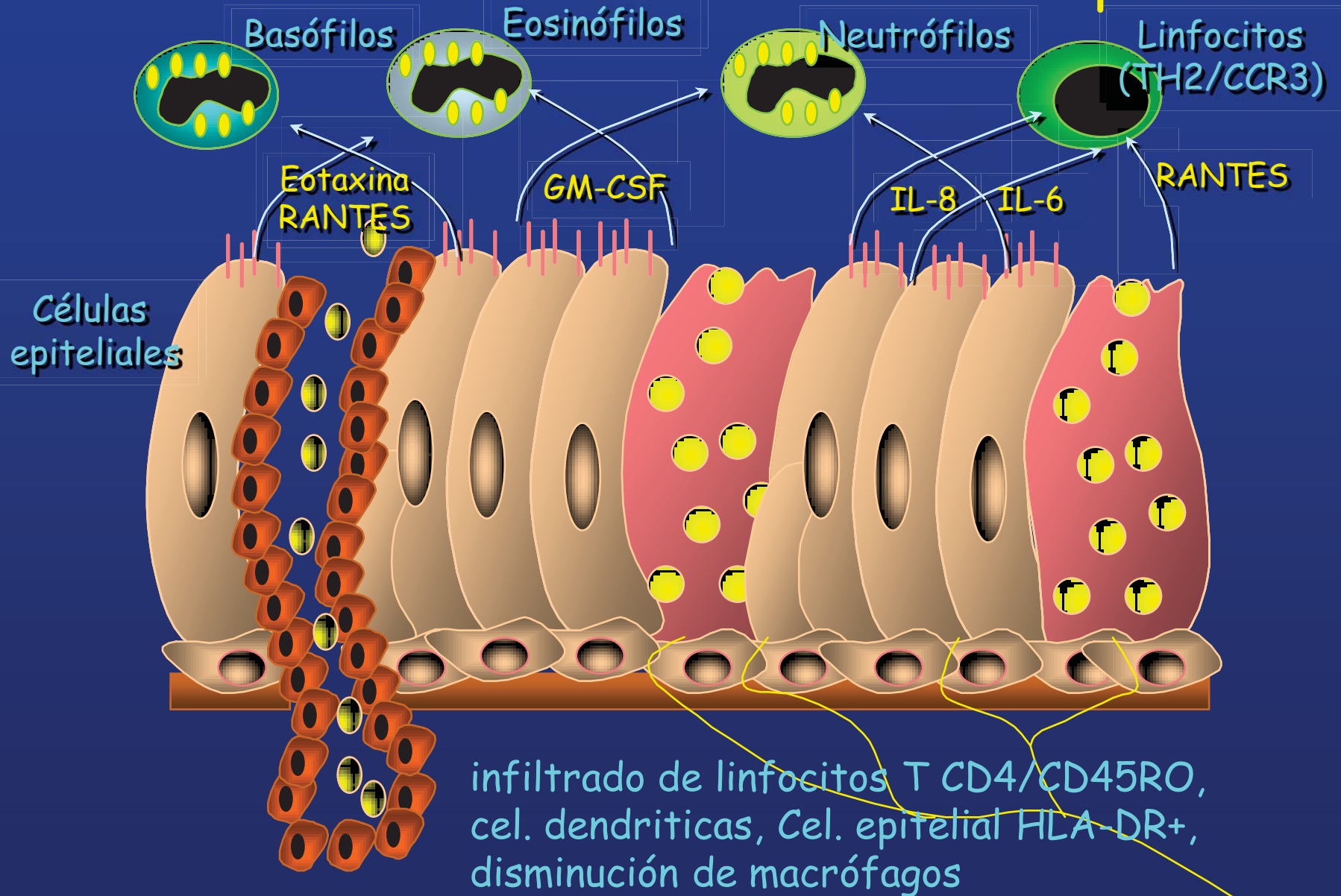
HIPERSENSIBILIDAD INMEDIATA: Inmunopatogenia del asma

Reclutamiento de TH2 de memoria (CCL17, CCL18, CCL22)

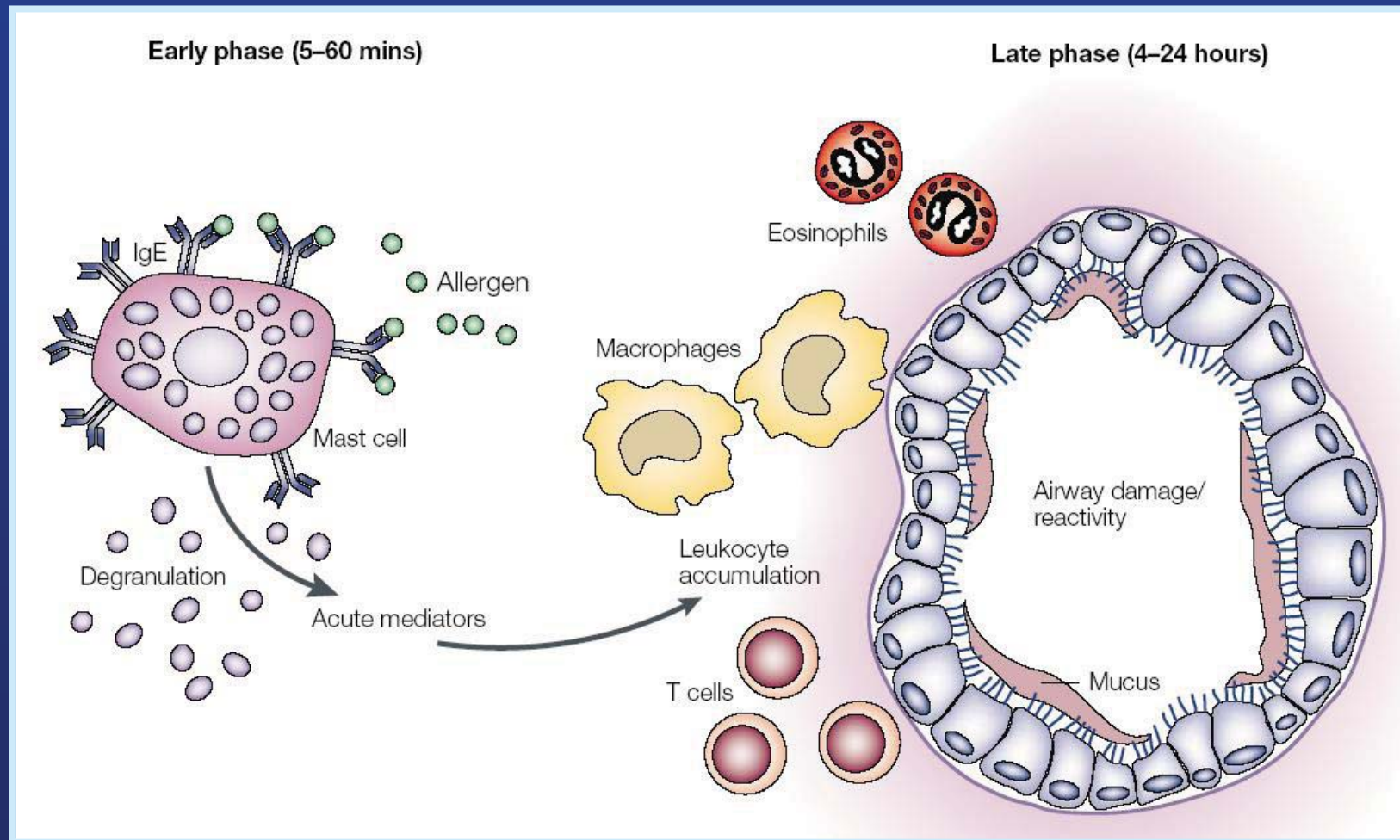
Segundo encuentro con el alérgeno



Participación de las quimokinas y las células del epiteliales

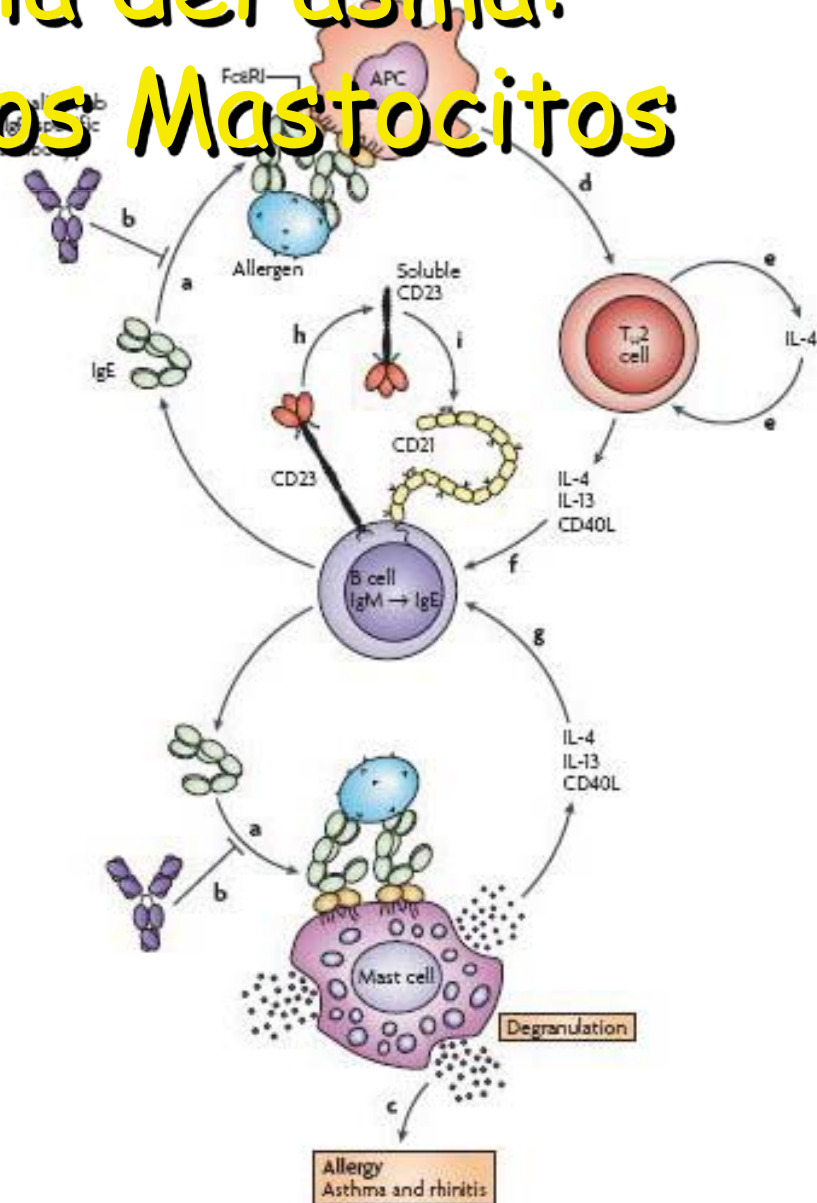


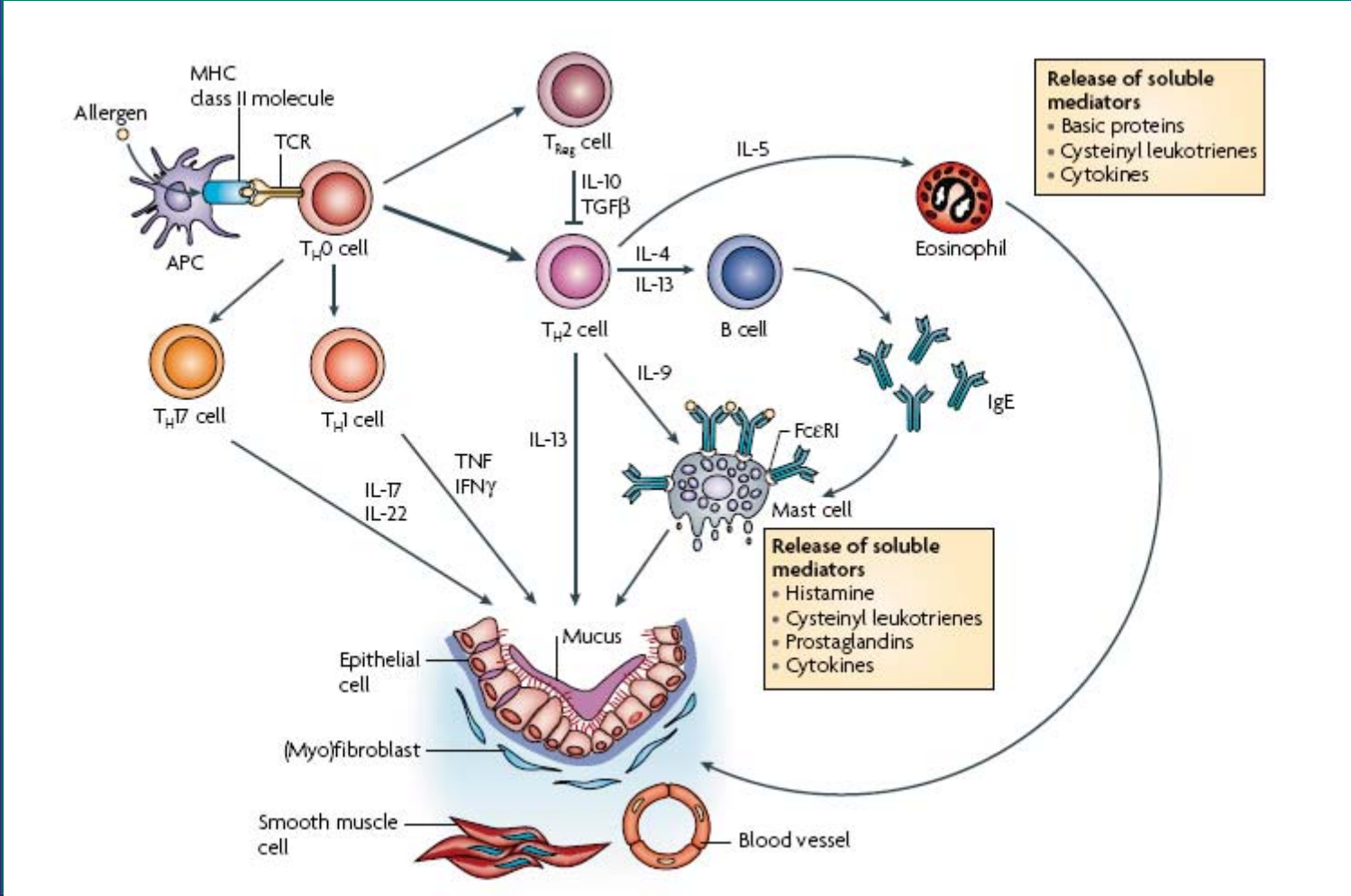
HIPERSENSIBILIDAD INMEDIATA: Inmunopatogenia del asma



Inmunopatogenia del asma: Participación de los Mastocitos

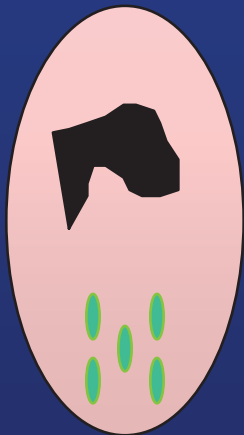
- Un mastocito expresan aproximadamente 500.000 receptores $Fc\epsilon RI$ en su superficie
- Degranulación de mastocitos
 - Entrecruzamiento de receptores $Fc\epsilon RI$
 - $C3a$
 - ACTH, codeína, morfina, sustancia P
- Mediadores preformados
- Mediadores neoformados





Inmunopatogenia del asma: Participación de los Mastocitos

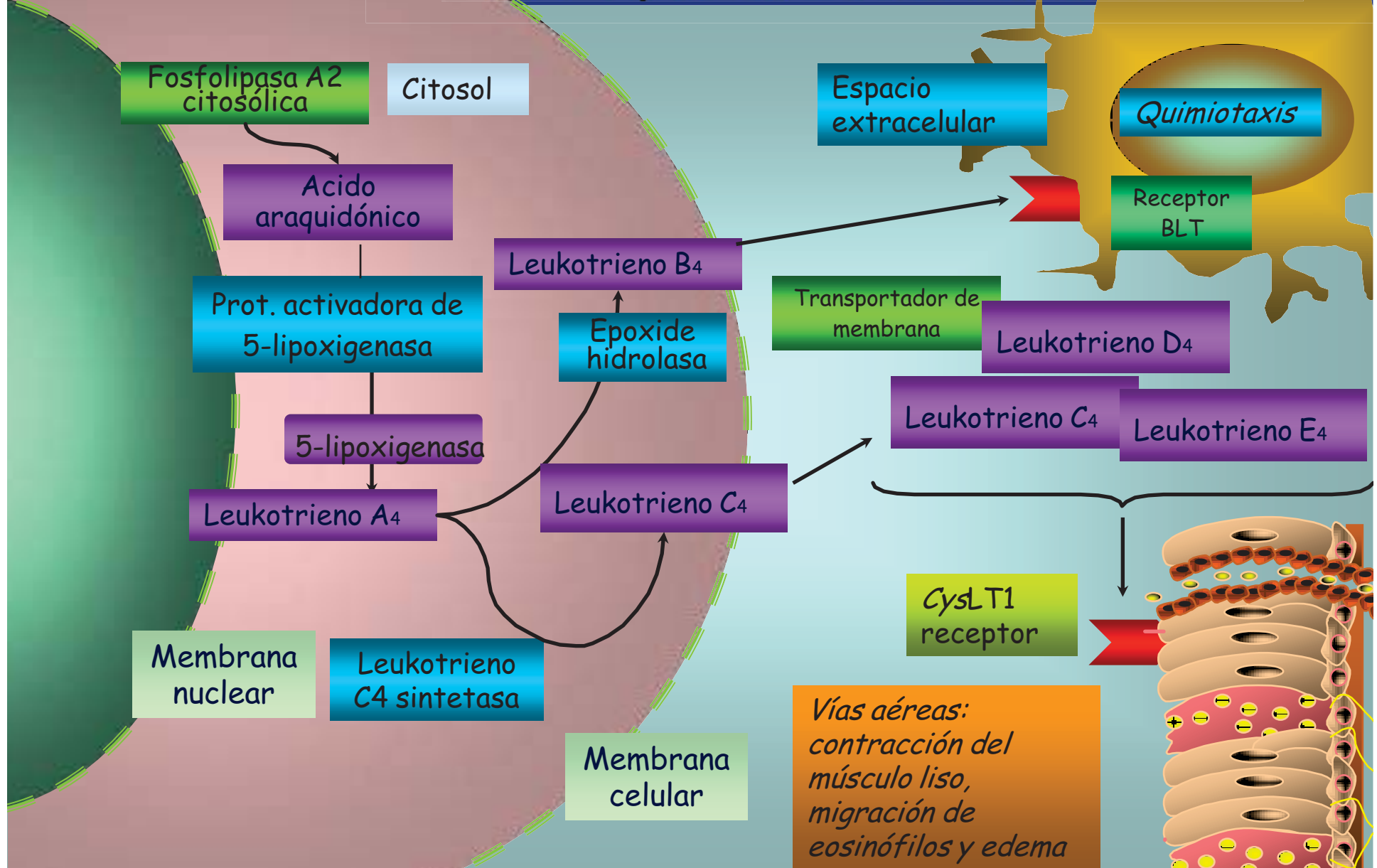
Mastocito
sensibilizado



Mediadores
preformados y
mediadores
lipídicos
neoformados

Quimiotácticos	
IL-5, TNF α , IL-8	neutrófilos, eosinófilos, basófilo
LTB4, PAF IL4	basófilos VCAM-1
Activadores	
Histamina	Vasodilatación y permeabilidad
PAF Tryptasa Kininogenasa	Microtrombos activa C3 edema
Espasmogénicos	
Histamina PGD2	Contracción de la musculatura bronquial,
LTC4, LTD4	edema y secreción de la mucosa

Inmunopatogenia del asma: Participación de los leukotrienos



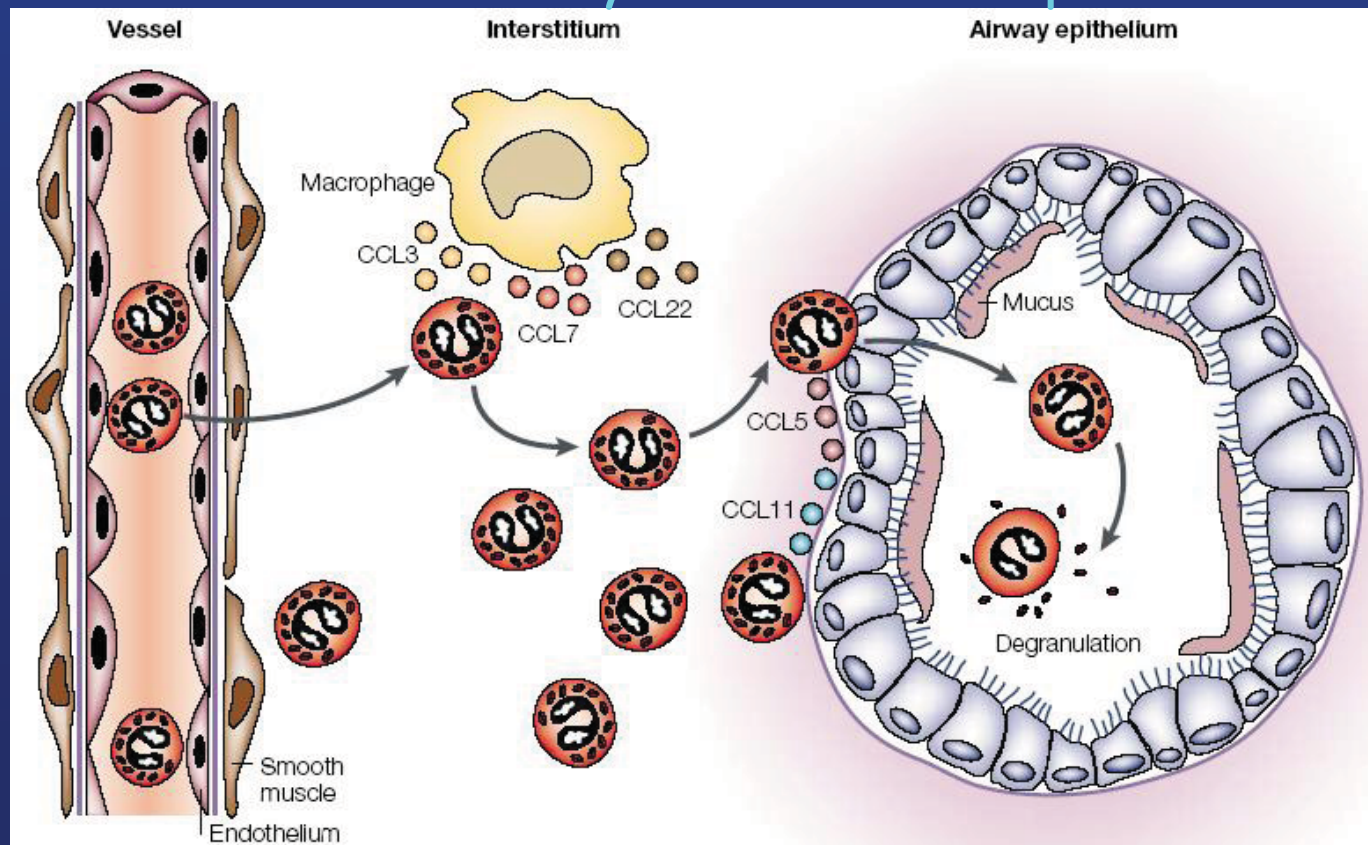
Inmunopatogenia del asma: Respuesta inflamatoria

- 2 a 4 horas y máxima a las 24 horas:
 - Acúmulo de Neutrófilos, eosinófilos, basófilos y células T CD4+ (fundamentalmente Th2)
 - TNF liberado por los mastocitos incrementa la expresión de moléculas de adhesión en células endoteliales:
 - E-selectin e ICAM

Inmunopatogenia del asma: participación de las quemokinas

Principales Fuentes: Células epiteliales y los
macrófagos alveolares

Reclutan eosinófilos y linfocitos de patrón Th2



Inmunopatogenia del asma:

EOSINOFILOS

- Eosinofilos:
 - Responsables de la fase tardía
 - Atraídos por IL-5.
 - IL-5 favorece liberación de mediadores y citokinas
 - Proteína básica: daño al epitelio y facilita entrada de alergenos y acceso de mediadores a terminaciones nerviosas y broncoconstricción
 - VIP, SP: incrementan su hipereactividad
- Hipereactividad bronquial
- Oxido nítrico

Inmunopatogenia del asma: Resumen

- Individuo genéticamente predispuesto
- Alergenos
- Producción de IgE por el linfocito B durante el primer contacto
- Unión de la IgE a los receptores $Fc\epsilon$ en mastocitos y basofilos
- Reintroducción del Ag y entrecruzamiento de los receptores sobre los mastocitos
- Liberación de mediadores inflamatorios y reclutamiento de células (eosinofilos)
- Manifestaciones clínicas

Inmunopatogenia del Asma: RESUMEN

