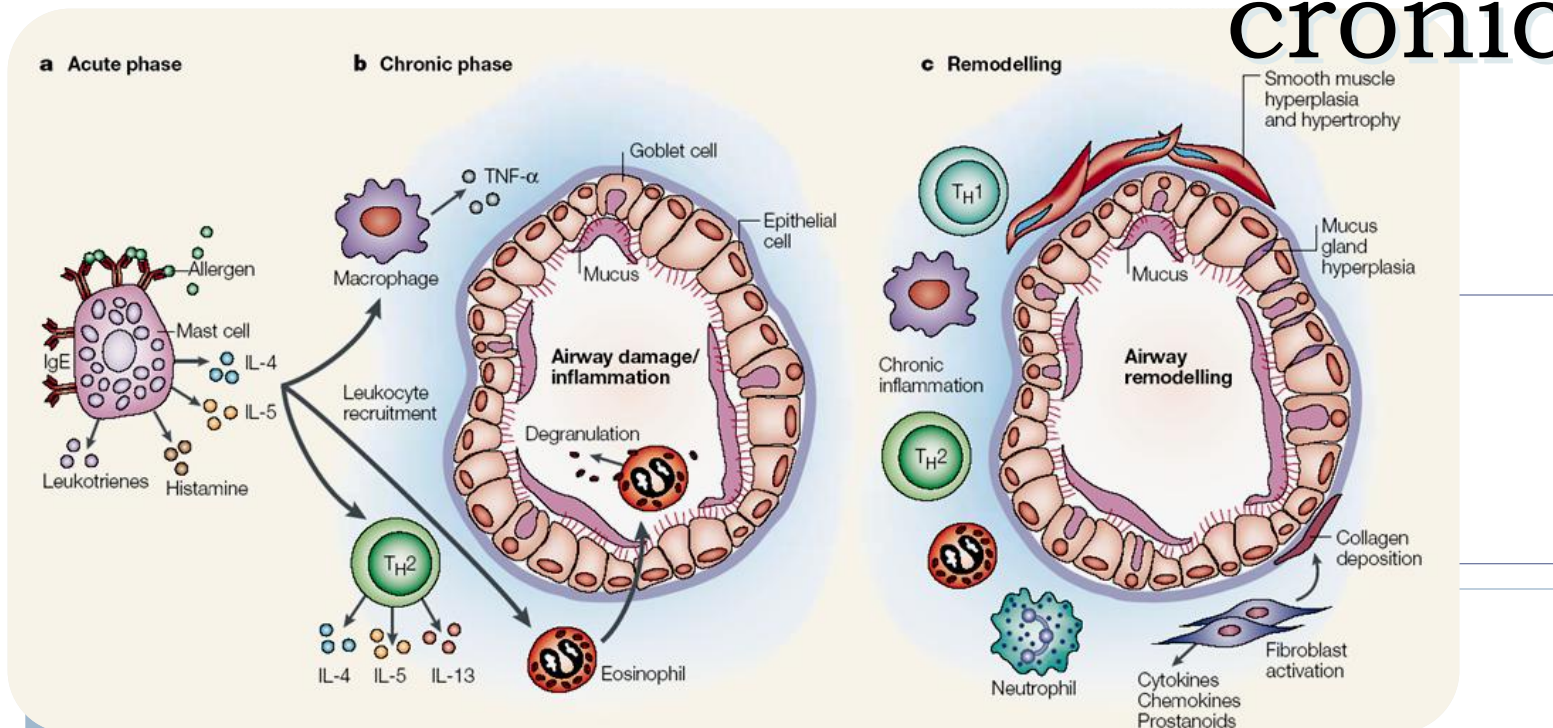


Hipersensibilidad inmediata: Inmunopatogenia del asma crónica



Siham Salmen Halabi
Instituto de Inmunología Clínica 2010

Inmunopatogenia del asma crónica

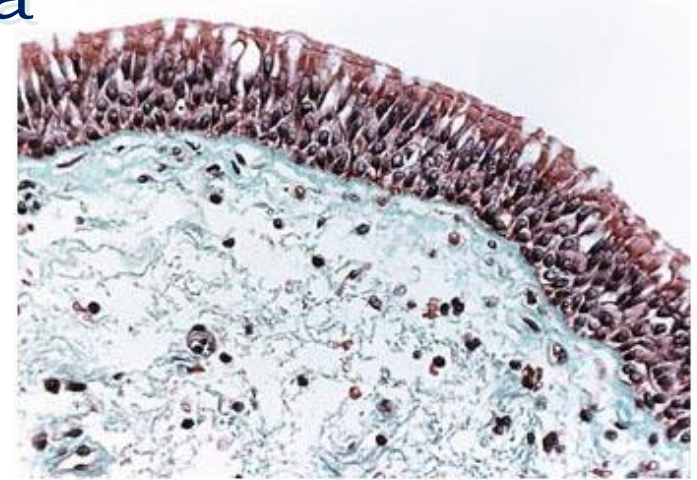
- ▶ **Objetivos de la clase:**
 - ▶ Definición y descripción de los elementos que participan
 - ▶ Factores genéticos involucrados en la respuesta alérgica
 - ▶ Papel de los alergenios
 - ▶ Polarización de la respuesta t cooperadora
 - ▶ Papel de IgE y los mastocitos



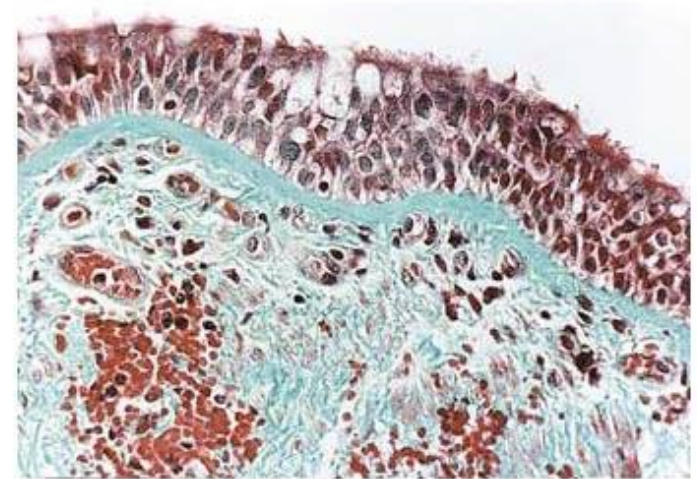
HIPERSENSIBILIDAD INMEDIATA:

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

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 alergenos con T_H2 /IL-4, que conduce a la generación de IgE
- ▶ Alergeno
- ▶ Sensibilización de mastocitos
- ▶ Reacción de hipersensibilidad inmediata



HIPERSENSIBILIDAD INMEDIATA:

Inmunopatogenia del asma Genes involucrados en la atopía

| 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 | Niveles de IgE, HRB, asma |
| | GRL | Modulación de RI | Desconocido |
| 6p21.3 | HLAD | Presentación antigénica | IgE e IgG específica |
| 11q13 | TNFA | Mediadores de la RI | Asma |
| | FCERIB | Traducción de señal en basófilos, mastocitos y células dendríticas | Atopia, asma, |
| | | Promueve la proliferación celular | Atopia |
| 12q14.3-q24.1 | FGF3 | Inhibe la actividad de la IL-4 | Asma, atopia, Niveles de IgE |
| | | Produce IL4 | " |
| | | Aumenta la transcripción de IL4 y genes HLAD | " |
| | | Factor transcripcional regulado por IL | " |
| | | Interacción con complejos MHC-péptidos | IgE específica |
| 14q11.2-13 | TCRA, TCRD | Activa genes moduladores de la RI | Desconocido |
| 9q34y 19.13.3 | NFKB-I | Incrementa IL-12 | Ausencia favorece Th2 |
| | C5 y C5R | | |

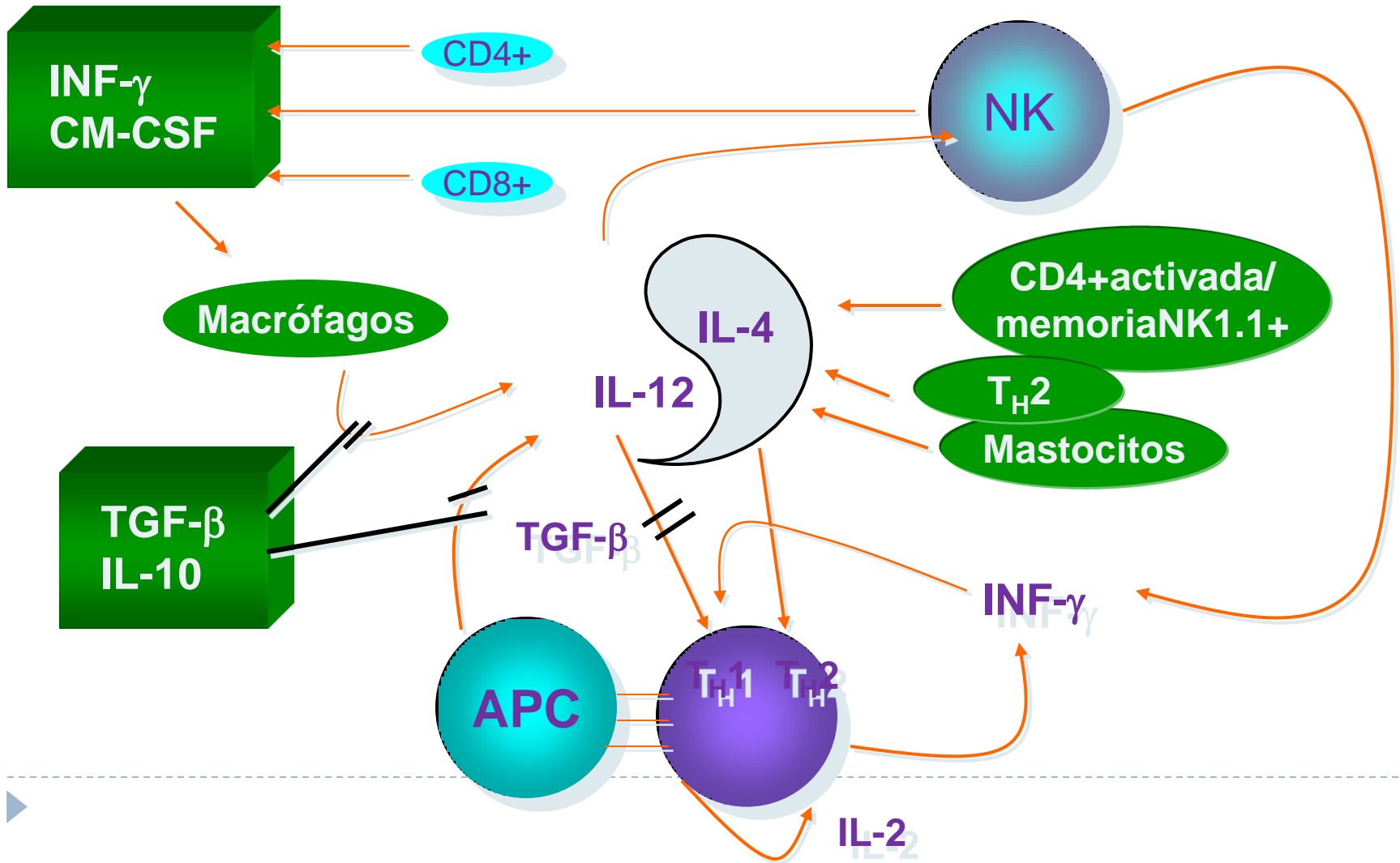
Polimorfismo en CTLA-4 se asocia con incremento en IgE y rinitis alérgica

Polimorfismos en IL-4 e IL-4R asociado con asma



Polarización de la respuesta

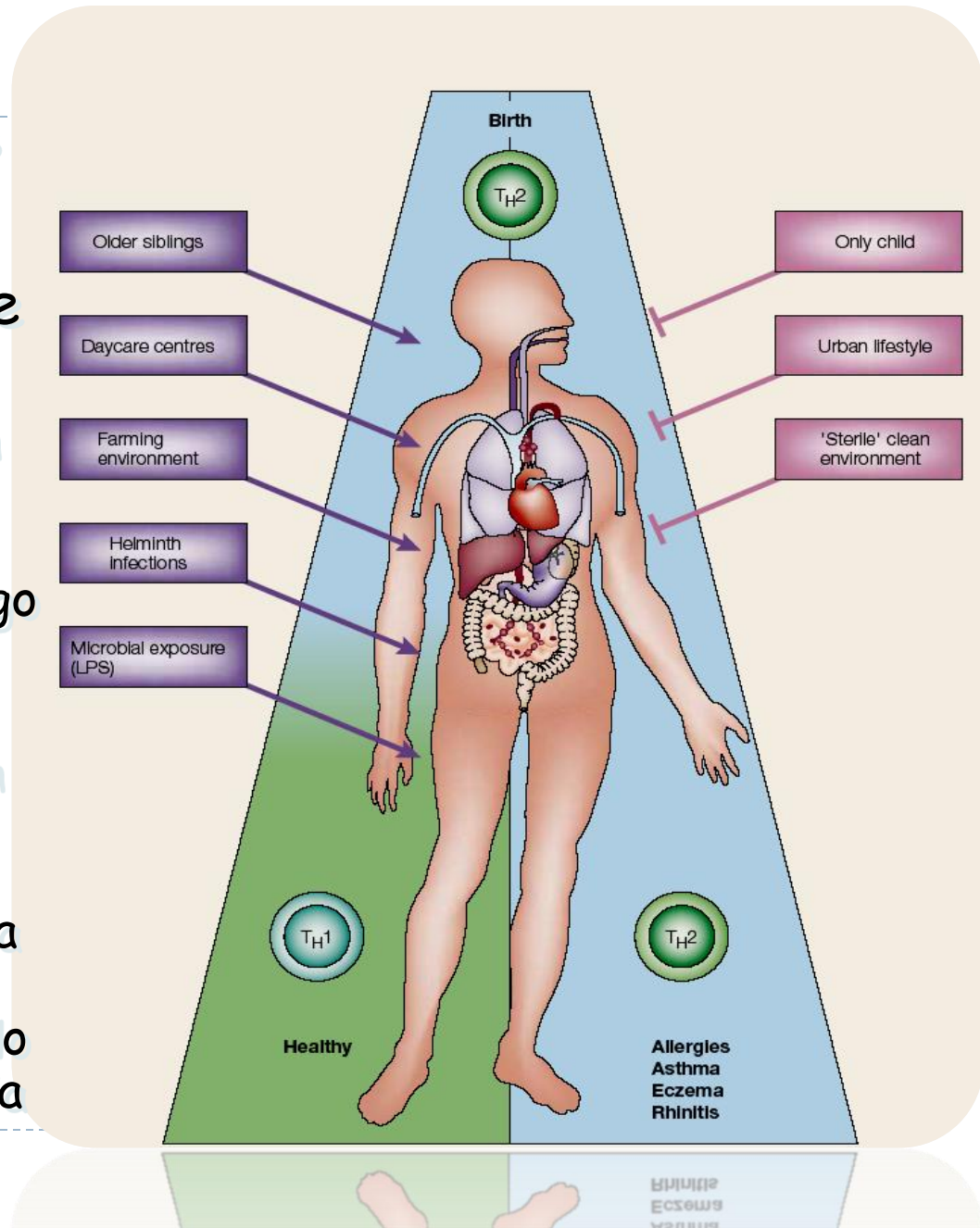
T_H1/T_H2



HIPERSENSIBILIDAD INMEDIATA:

Factores ambientales

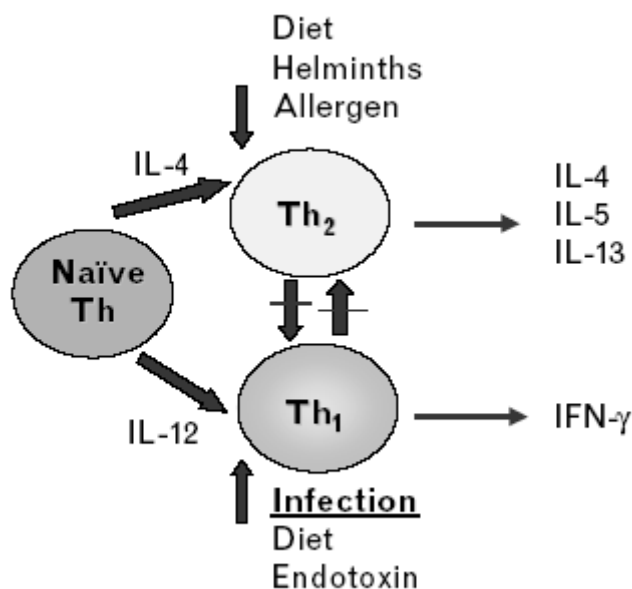
- Hipótesis de la higiene de atopía
 - La pérdida de la educación del SI a microorganismos durante los primeros años de vida incrementa el riesgo de atopía
 - Infecciones que promueven polarización de respuesta T_H1 reducen riesgo a alergias, reducida carga de microorganismos incrementa el desarrollo de células T de memoria $Th2$



HIPERSENSIBILIDAD INMEDIATA:

Inmunopatogenia del asma Alergenos

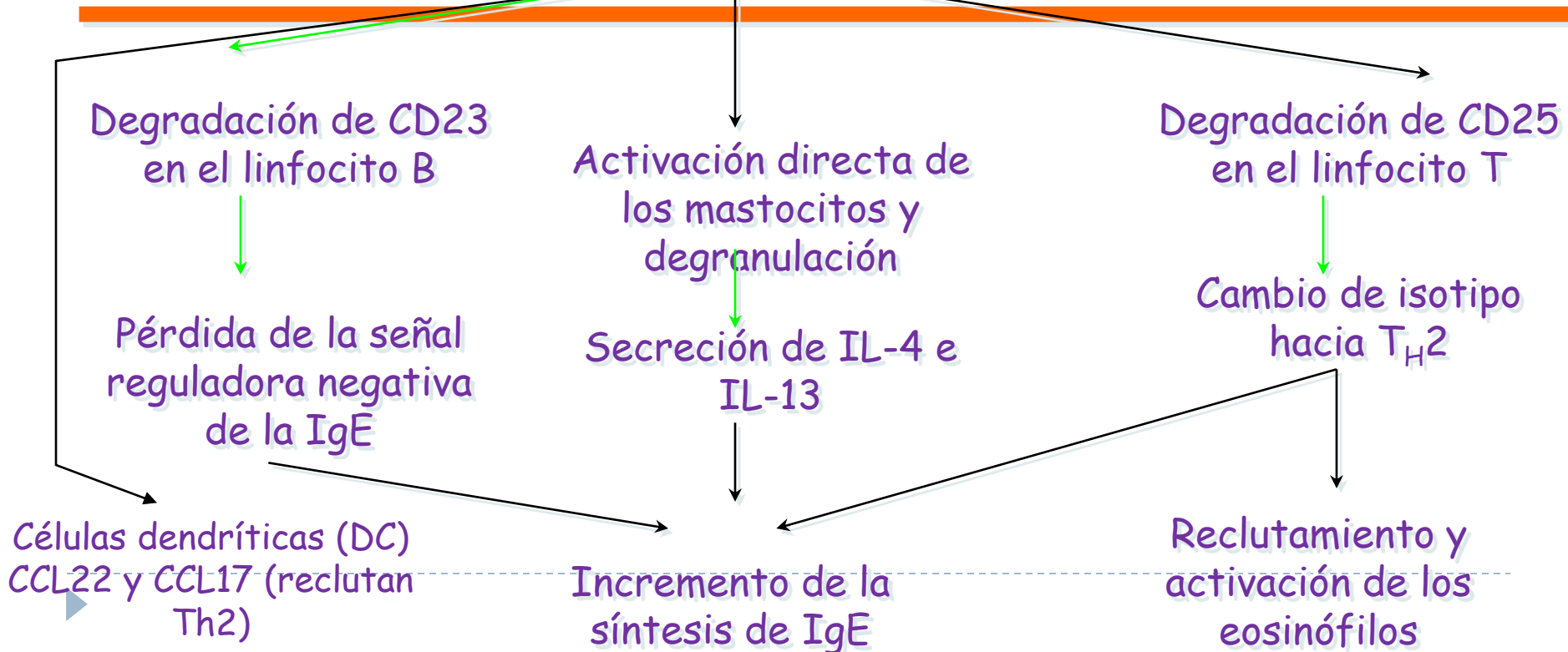
- ▶ Acaros (Derp I y 2)
- ▶ Cucarachas (Bla g 2)
- ▶ Infecciones respiratorias
- ▶ Hongos saprófitos



Inmunopatogenia del asma: *Dermatophagoides sp*

Der p1 inhalado

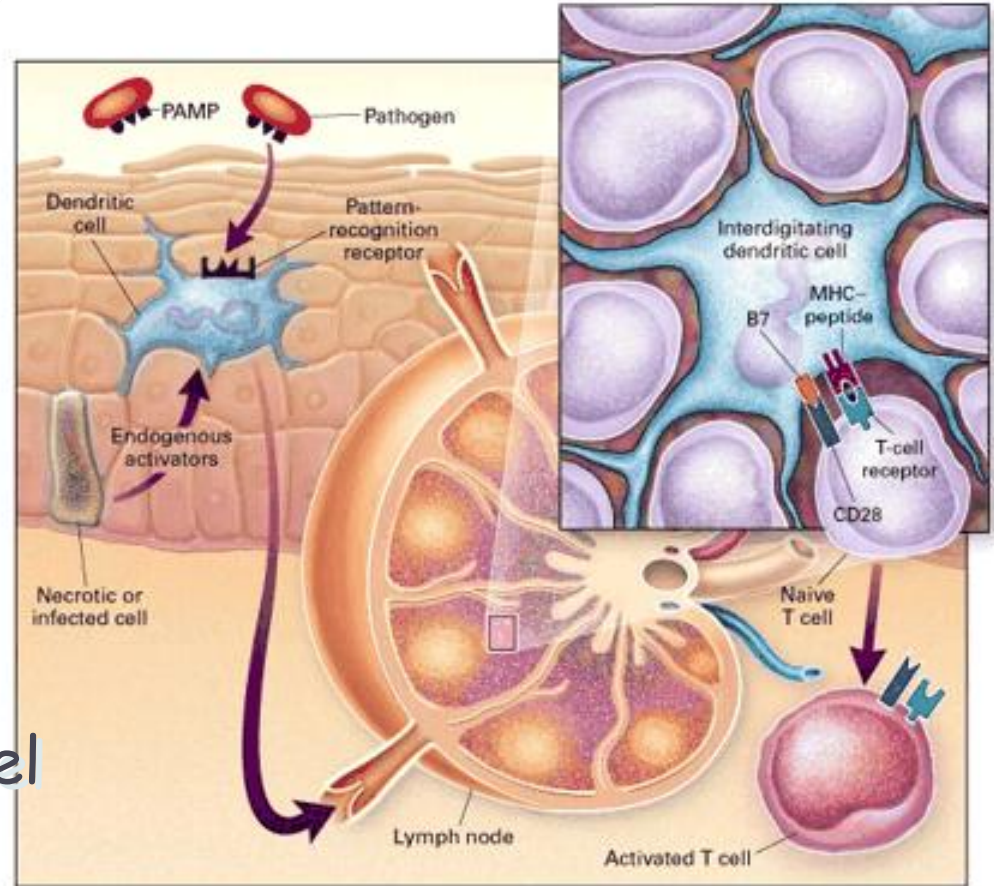
Ruptura de α 1-antitripsina, acción de serin cisteína proteasas
incremento de la permeabilidad de la mucosa bronquial,
Favorece acceso intraepitelial de DC



HIPERSENSIBILIDAD INMEDIATA: Inmunopatogenia del asma

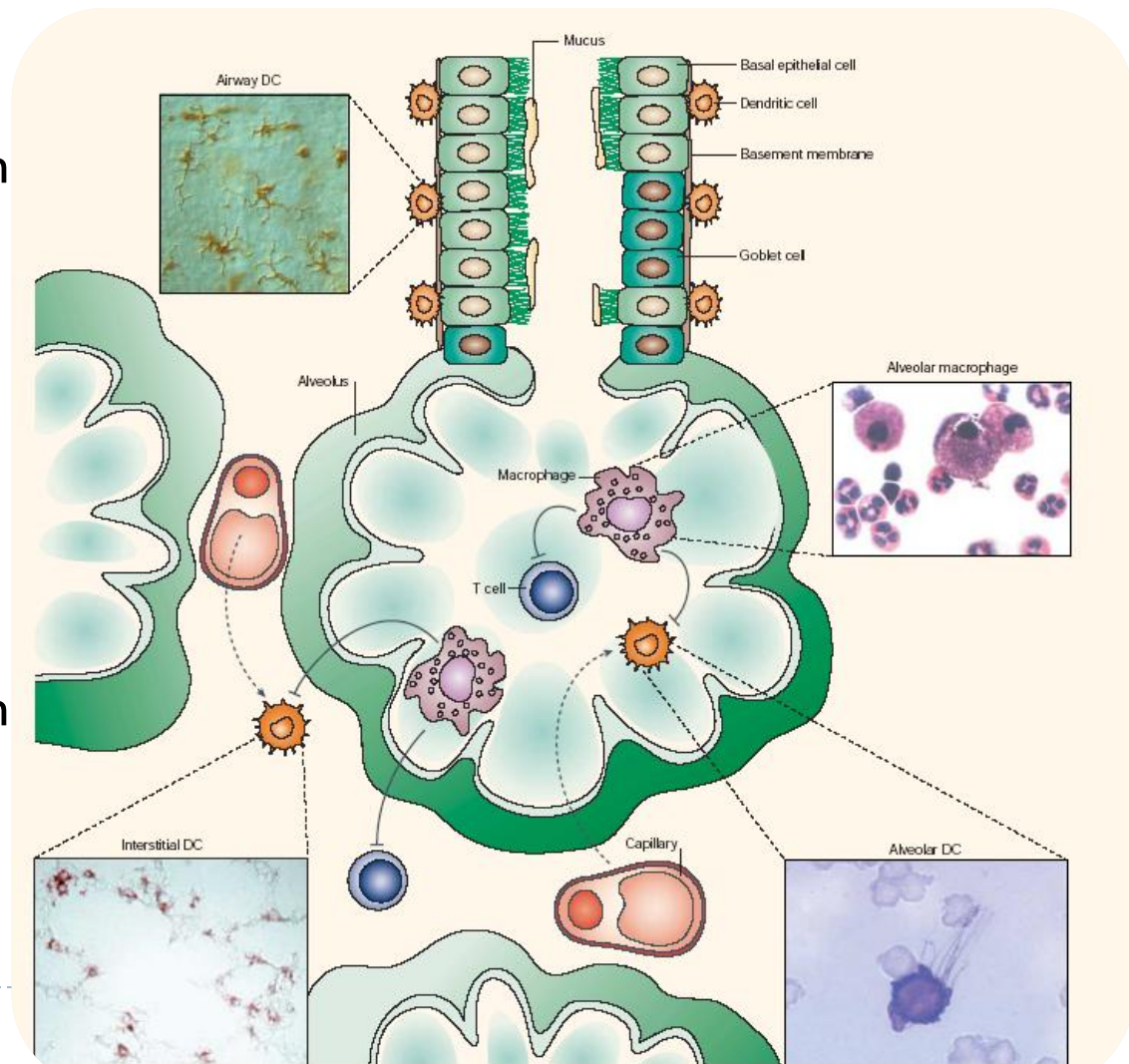
- ▶ Individuo genéticamente susceptible: Predisposición a responder T_H2
- ▶ Alergenos

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



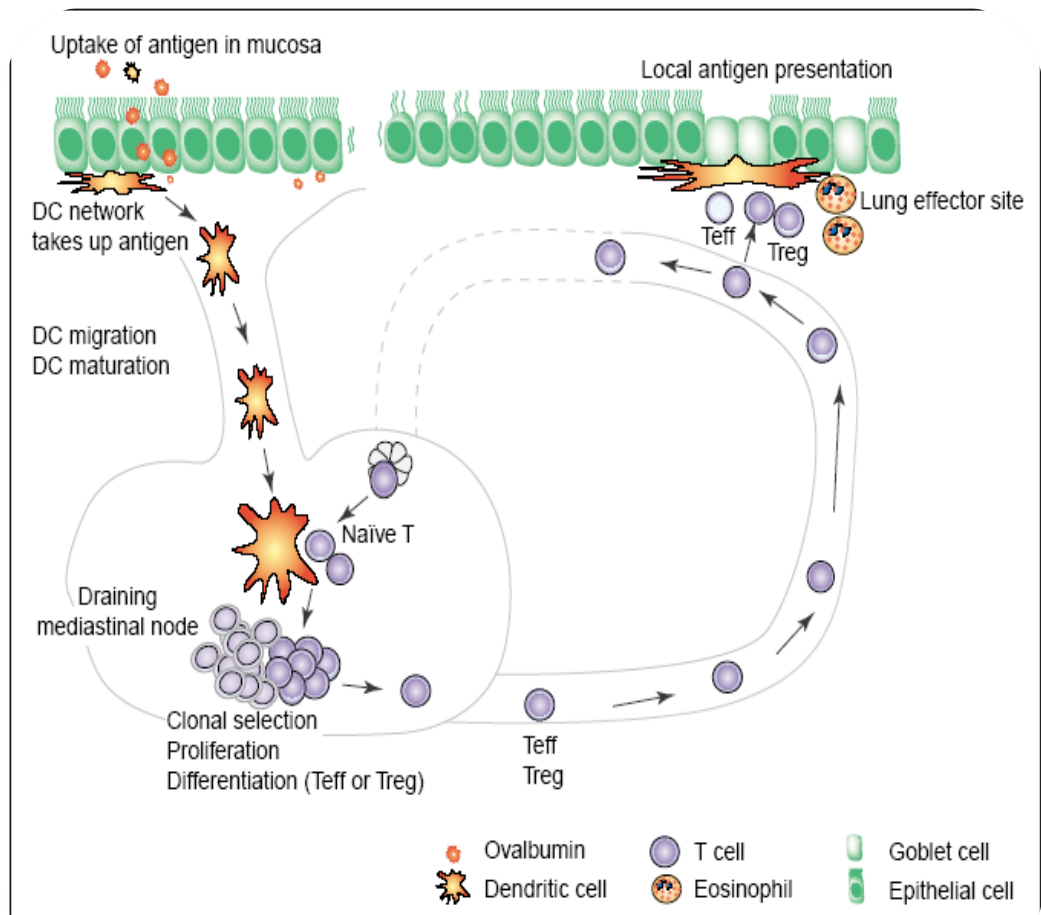
HIPERSENSIBILIDAD INMEDIATA: Inmunopatogenia del asma

- ▶ Células dendríticas distribuidas a nivel del pulmón control la RI
- ▶ Fundamentalmente tolerogénicas (IL-10 y favorecen la maduración de células T reguladoras)
- ▶ Bajo condiciones de no inflamación los Ag inhalados son tolerados, por eliminación o por desarrollo de células T reguladoras

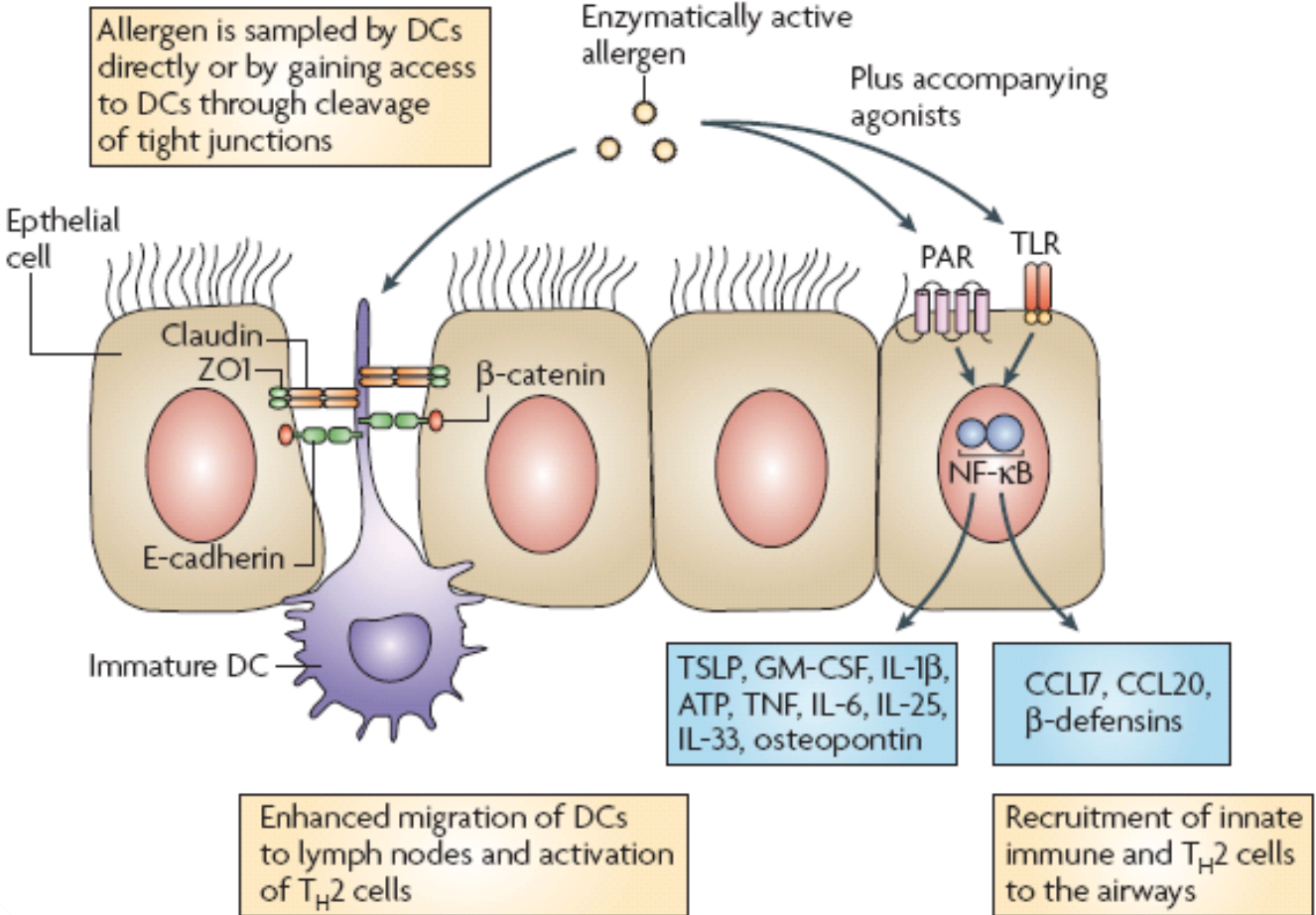


HIPERSENSIBILIDAD INMEDIATA: Inmunopatogenia del asma

- ▶ 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



of TH2 cells to lymph nodes and activation

to the airways immune and TH2 cells

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 epiteliales
- ▶ Contaminación con bajas dosis de LPS rompe la tolerancia a los aeroantígenos

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

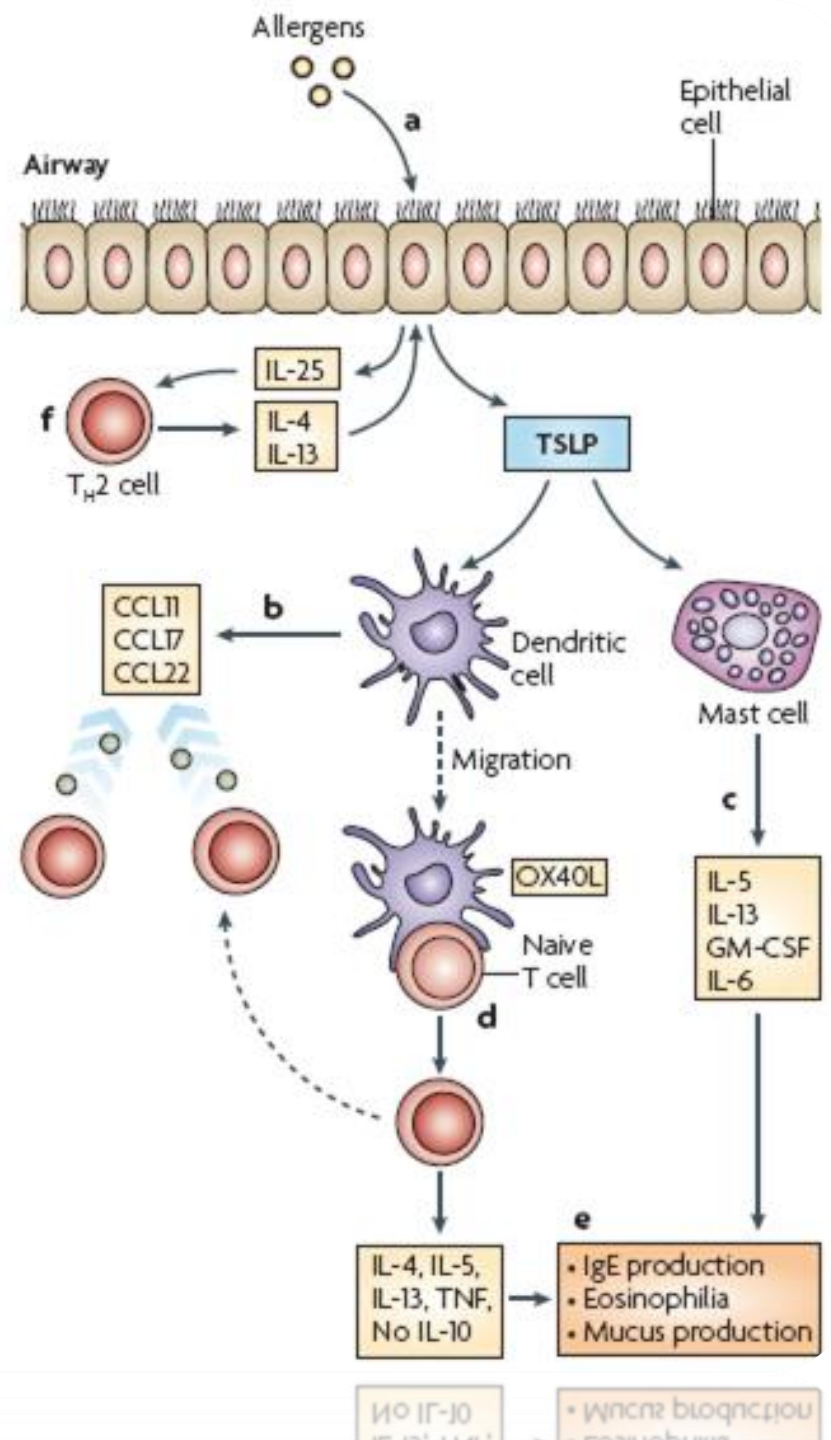
| Allergen | Enzyme | Mode of action | Effect | References |
|---|--|--|--|------------|
| House-dust mite | Der p 1 Der p 9 | Cleavage of tight-junction molecules (occludin, claudin) | Increase in epithelium permeability | 11 |
| | | Activation of PAR2 | Epithelial-cell activation, induction of GM-CSF 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 | | |
| Cleavage of CD23 | Stimulation of IgE production by B cells | 130 | | |
| <i>Aspergillus fumigatus</i> and <i>Aspergillus oryzae</i> | 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.

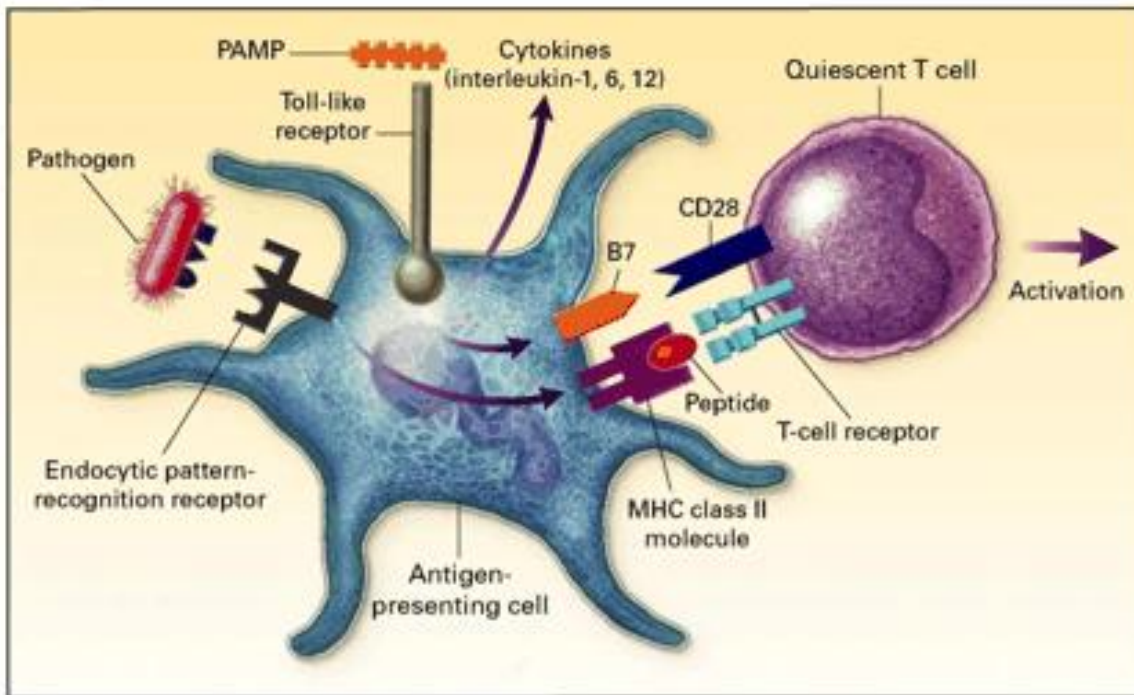
Polarización de la respuesta inmune: Inmunopatogenia del asma

► 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

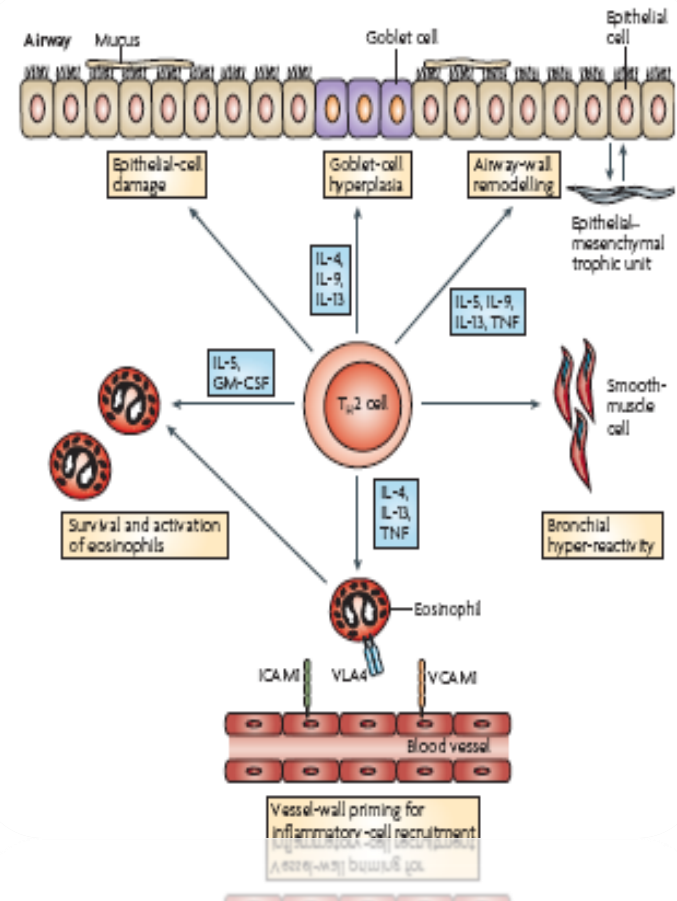


Polarización de la
respuesta de tipo T_H2

Activación de
linfocitos B
Cambio de isotipo de
Inmunoglobulinas
hacia IgE

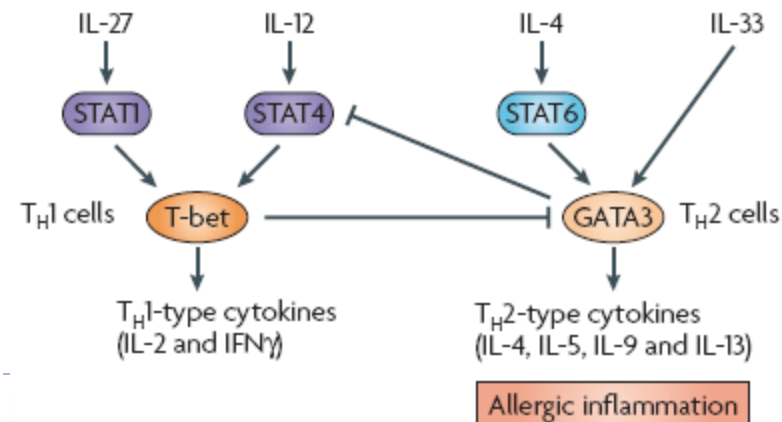
HIPERSENSIBILIDAD INMEDIATA:

Inmunopatogenia del asma



▶ Linfocitos Th2

- ▶ Median reclutamiento y sobrevida de eosinofilos 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 musculo liso bronquial
 - ▶ Resultado broncoconstriccion por estímulos no específicos como el frio, o el ejercicio



Allergic inflammation

Allergic inflammation

Mecanismos de Inflamación eosinofílica inducida por interleukinas T_H2

▶ IL-4/ IL-13:

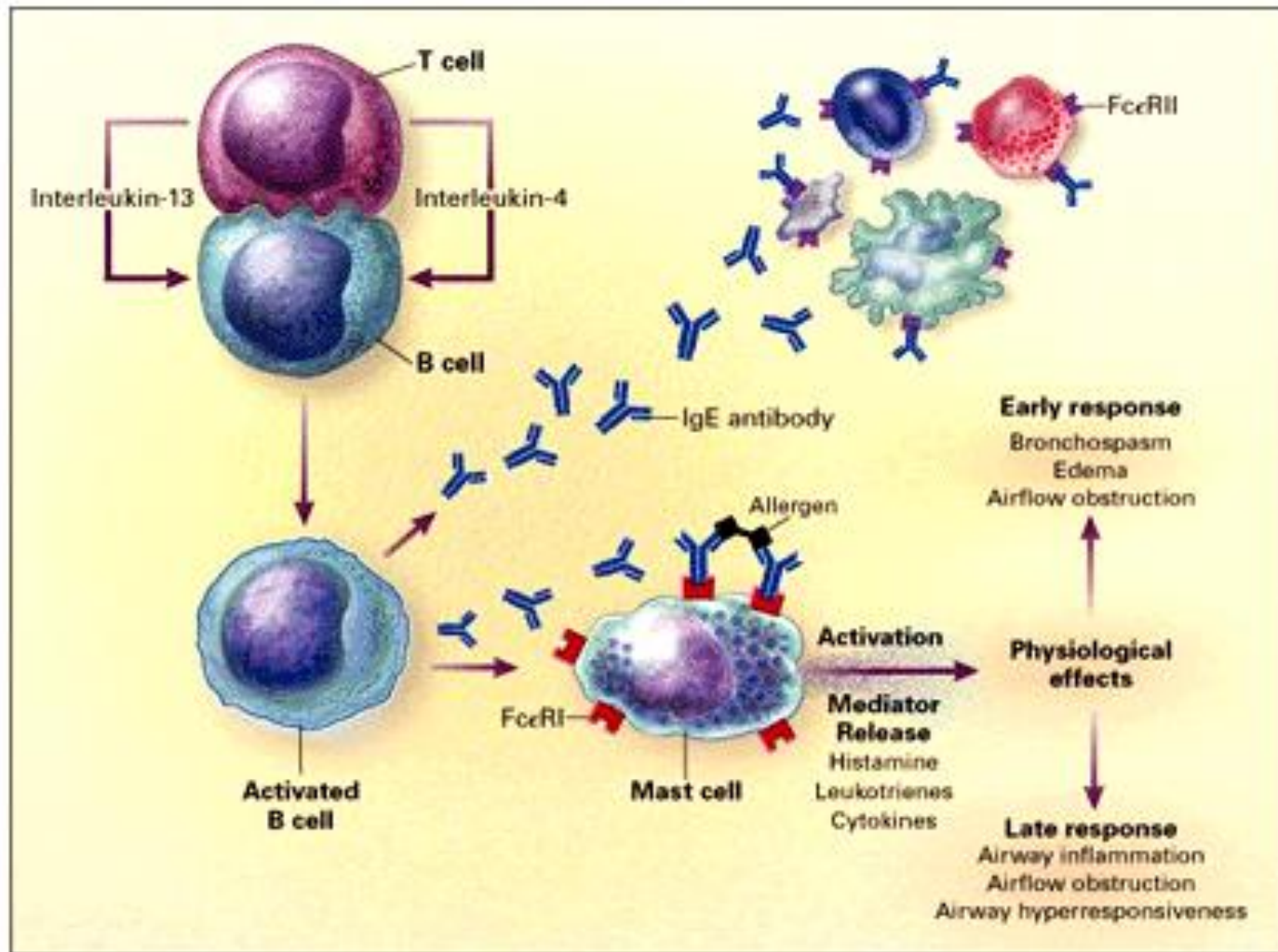
- ▶ Median la síntesis de IgE por los linfocitos B (cambio de isotipo)
- ▶ Factor de crecimiento para los mastocitos en conjunto con IL-3
- ▶ Incrementan la expresión de VCAM-1, conduciendo a la migración de eosinófilos en los tejidos.
 - ▶ Responsables del incremento en la producción de moco (IL-13)
- ▶ Estimulan la producción de quemokinas (eotaxina y MCP-5)

▶ IL-5:

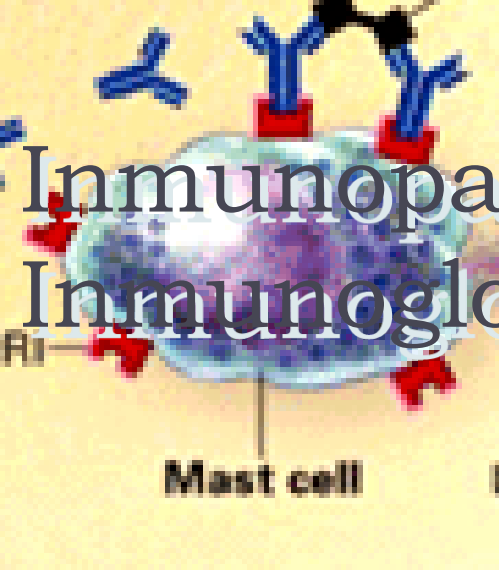
- ▶ Diferenciación, activación y supervivencia de los eosinófilos.
- ▶ Estimulación de eosinofiloipoiesis
- ▶ Incrementa la adhesión de los eosinófilos a la pared del endotelio vascular y aumenta la actividad citotóxica de los eosinófilos.



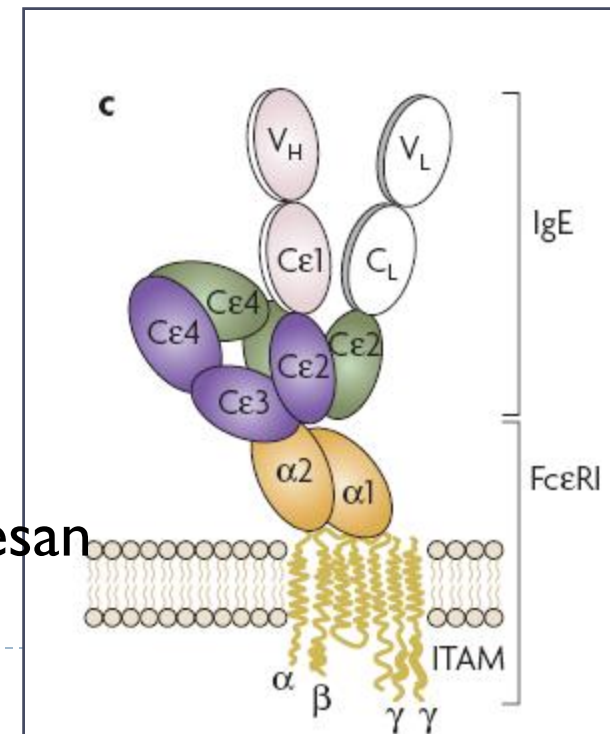
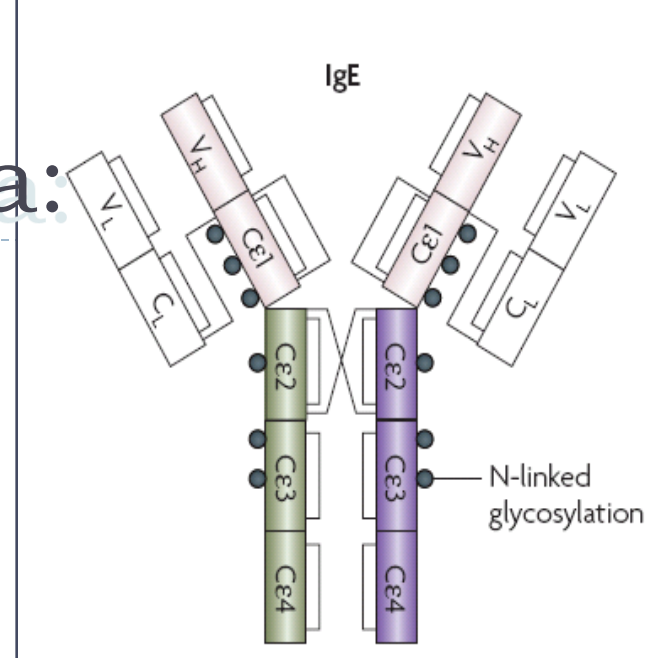
HIPERSENSIBILIDAD INMEDIATA: Inmunopatogenia del asma



Inmunopatogenia del asma: Inmunoglobulina E

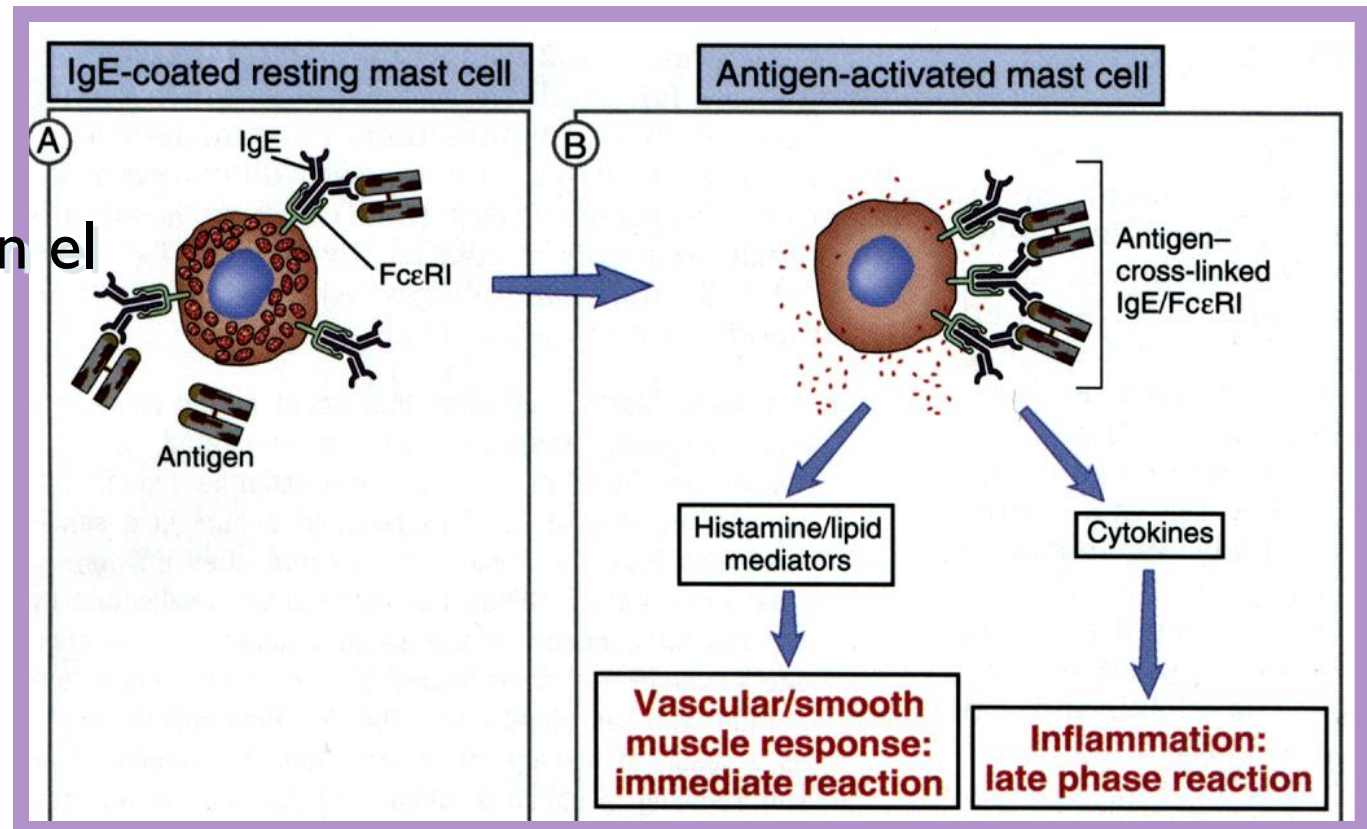


- ▶ Sensibiliza a mastocitos y basófilos
- ▶ IgE en la superficie de estas células tiene una vida media mas larga (meses)
- ▶ FcεRI alta afinidad y protege a la IgE de las proteasas séricas
- ▶ IgE incrementa la expresión de FcεRI en los basófilos
- ▶ IgE puede sensibilizar: eosinófilos, plaquetas, macrófagos,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



HIPERSENSIBILIDAD INMEDIATA: Inmunopatogenia del asma

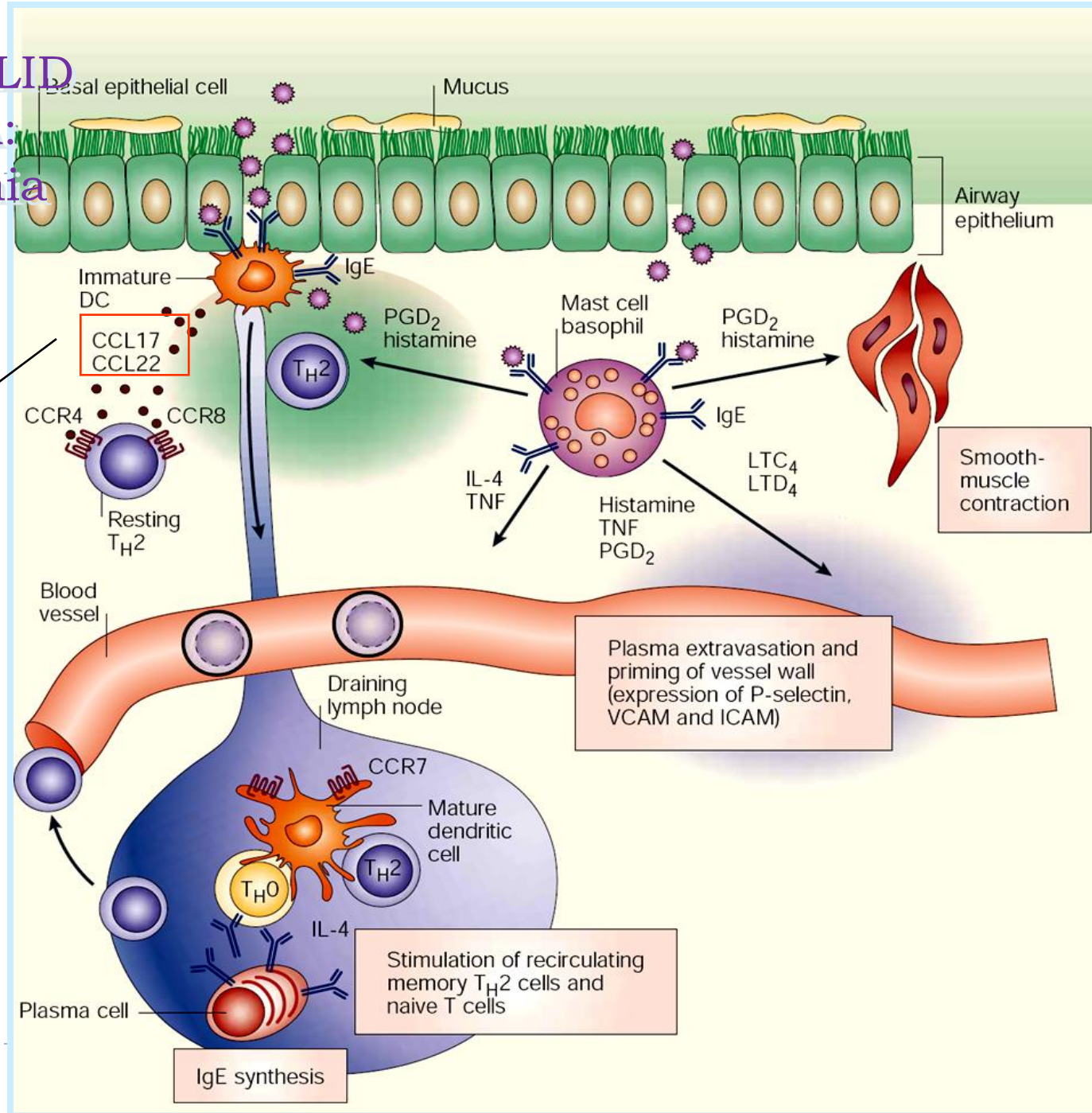
- ▶ Segundo encuentro con el alérgeno



HIPERSENSIBILIDAD INMEDIATA: Inmunopatogenia del asma

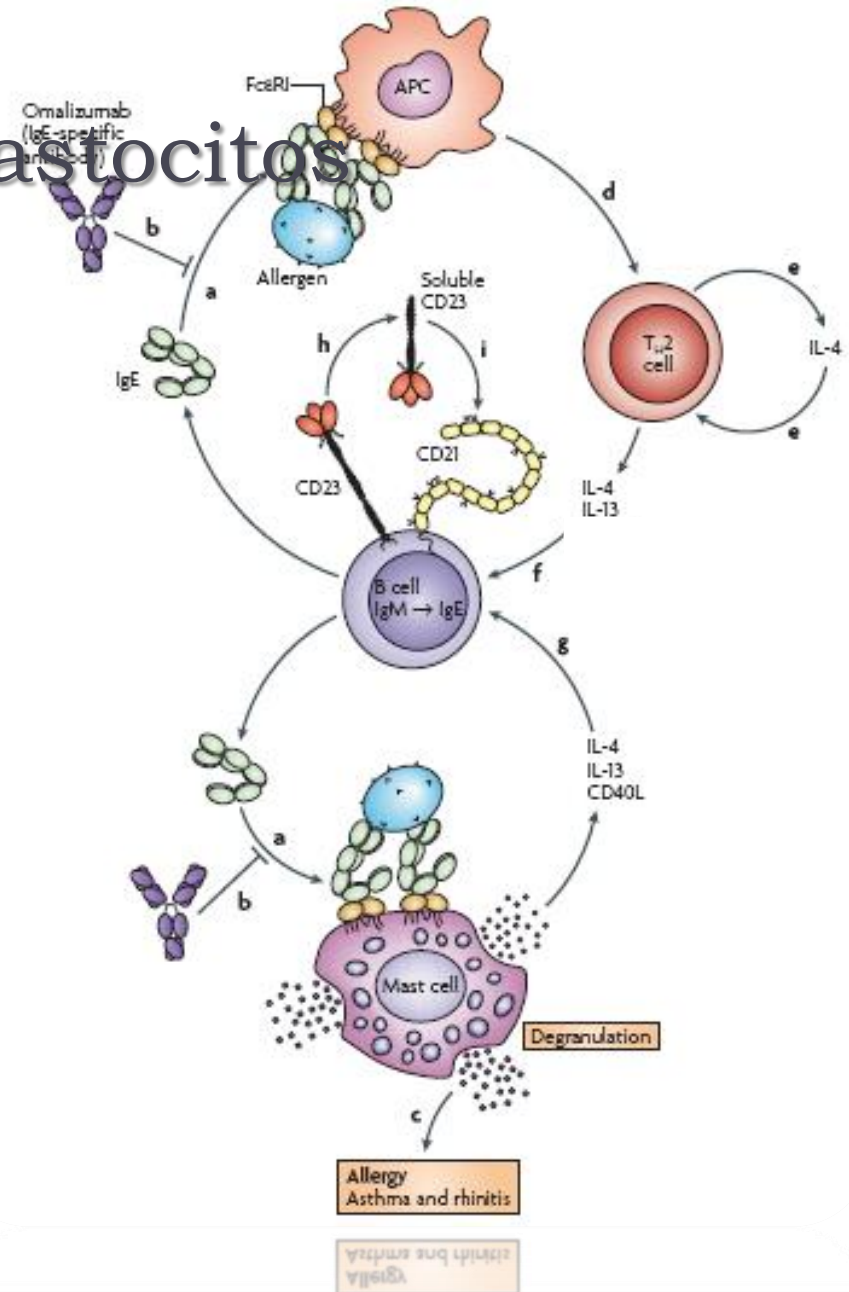
Reclutamiento de TH2 de memoria (CCL17, CCL18, CCL22)

Segundo encuentro con el alérgeno



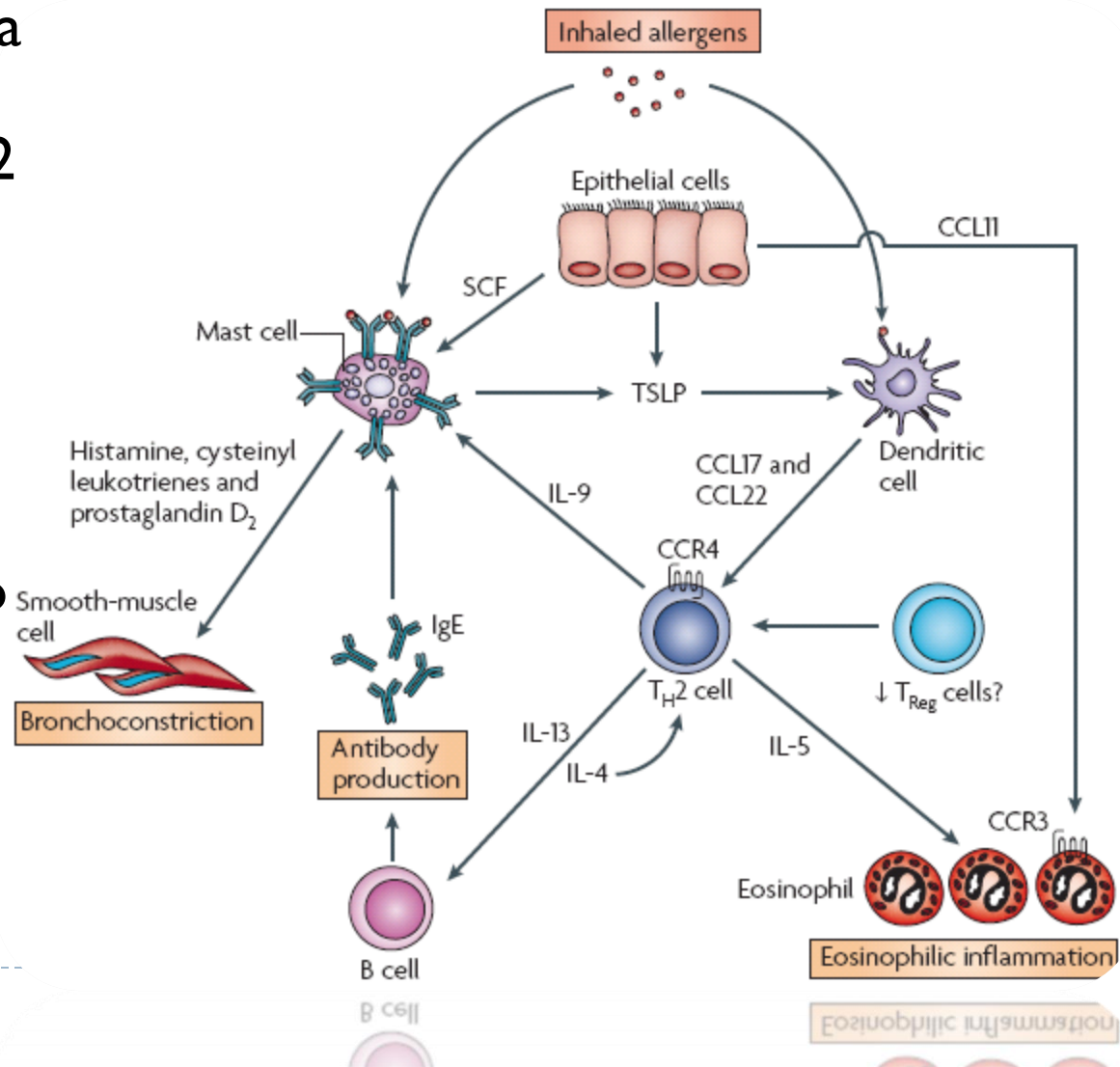
Sensibilización de mastocitos

- ▶ Un mastocito expresan aproximadamente 500000 receptores Fce en su superficie

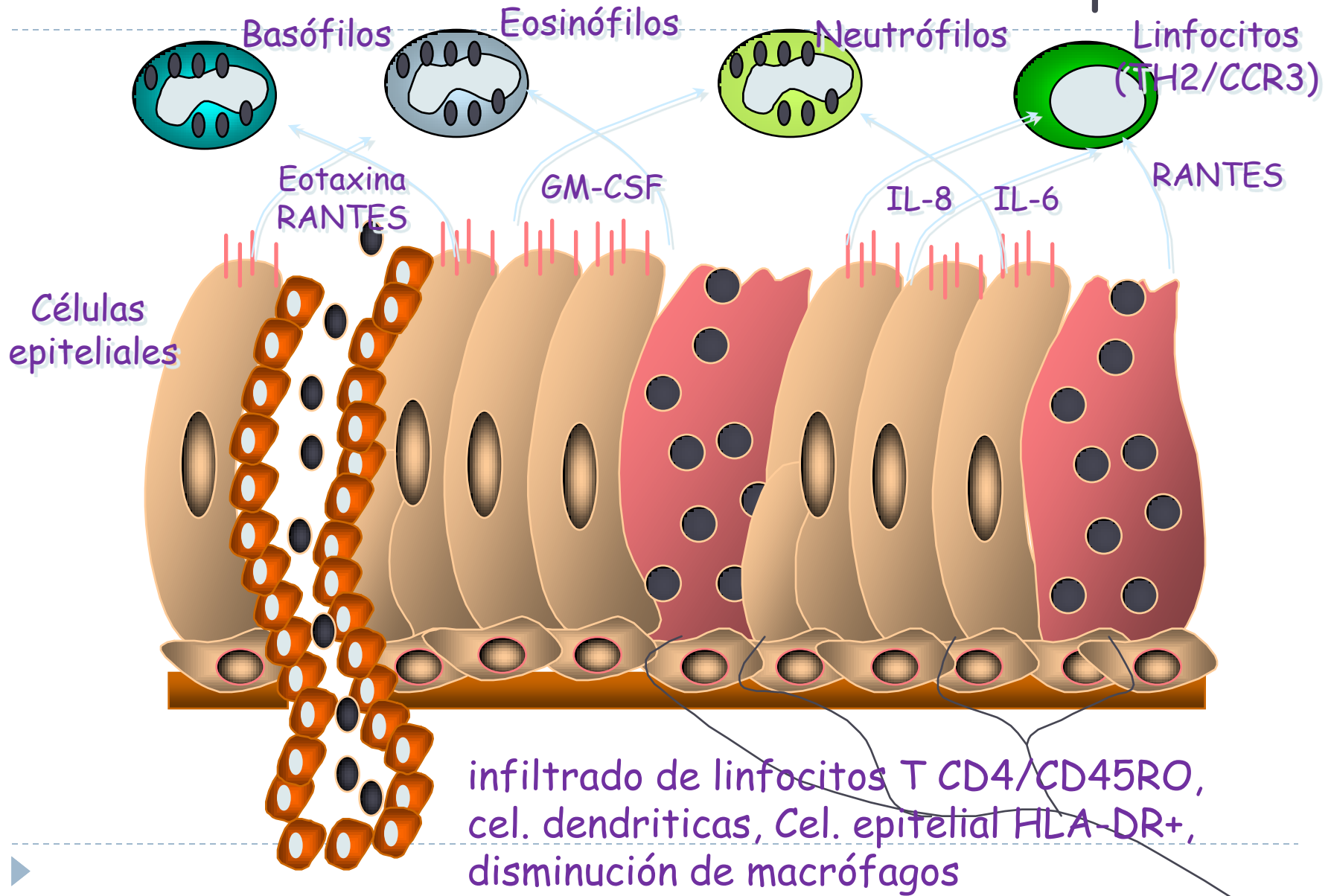


Reclutamiento de eosinófilos

- ▶ Linfopoyetina del estroma tímico, conduce a la liberación de CCL17 y 22 y reclutamiento de Th2
- ▶ Células epiteliales liberan CCL11 que favorece reclutamiento de eosinófilos
- ▶ Defectos en el desarrollo de las células t reguladoras

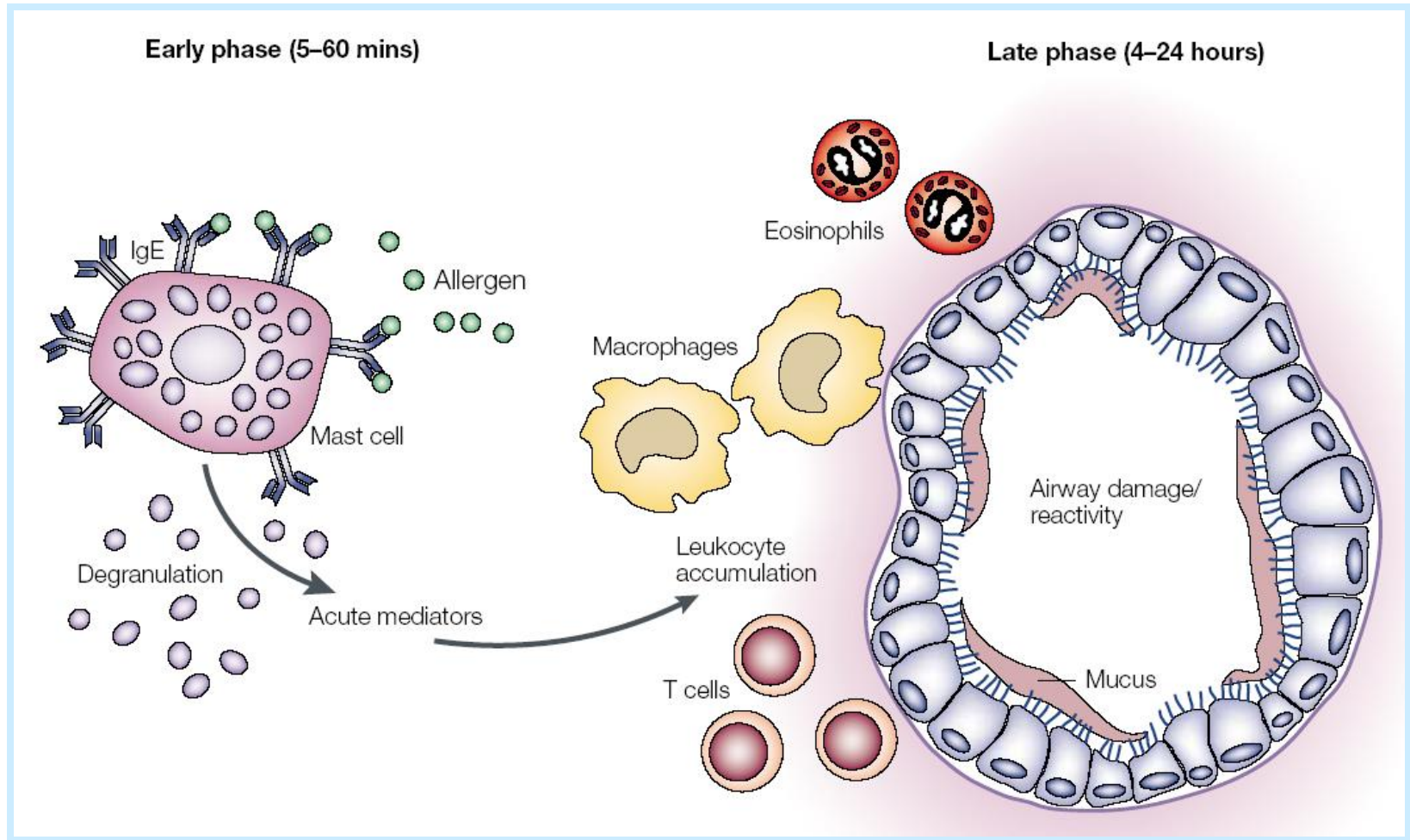


Participación de las quemoquinas y las células del epiteliales



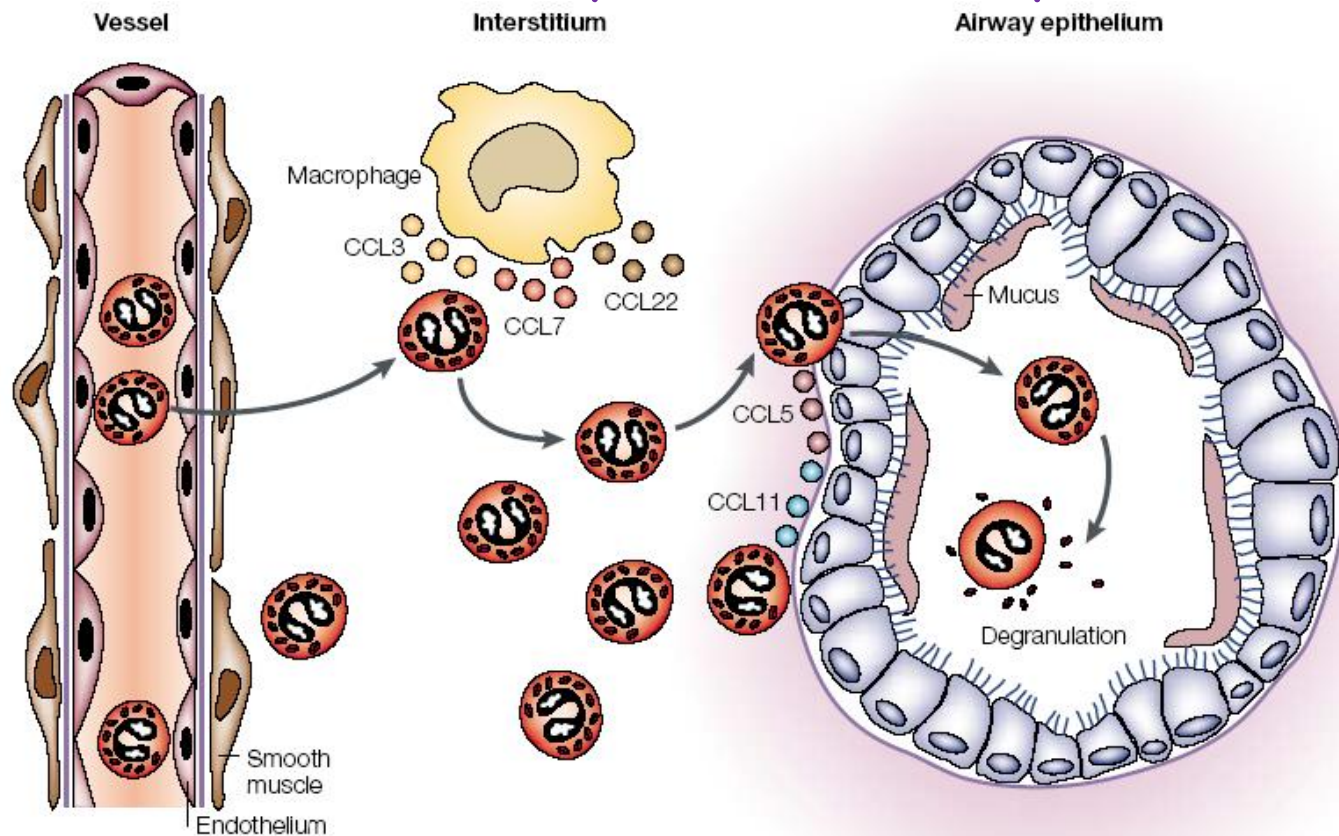
HIPERSENSIBILIDAD INMEDIATA:

Inmunopatogenia del asma

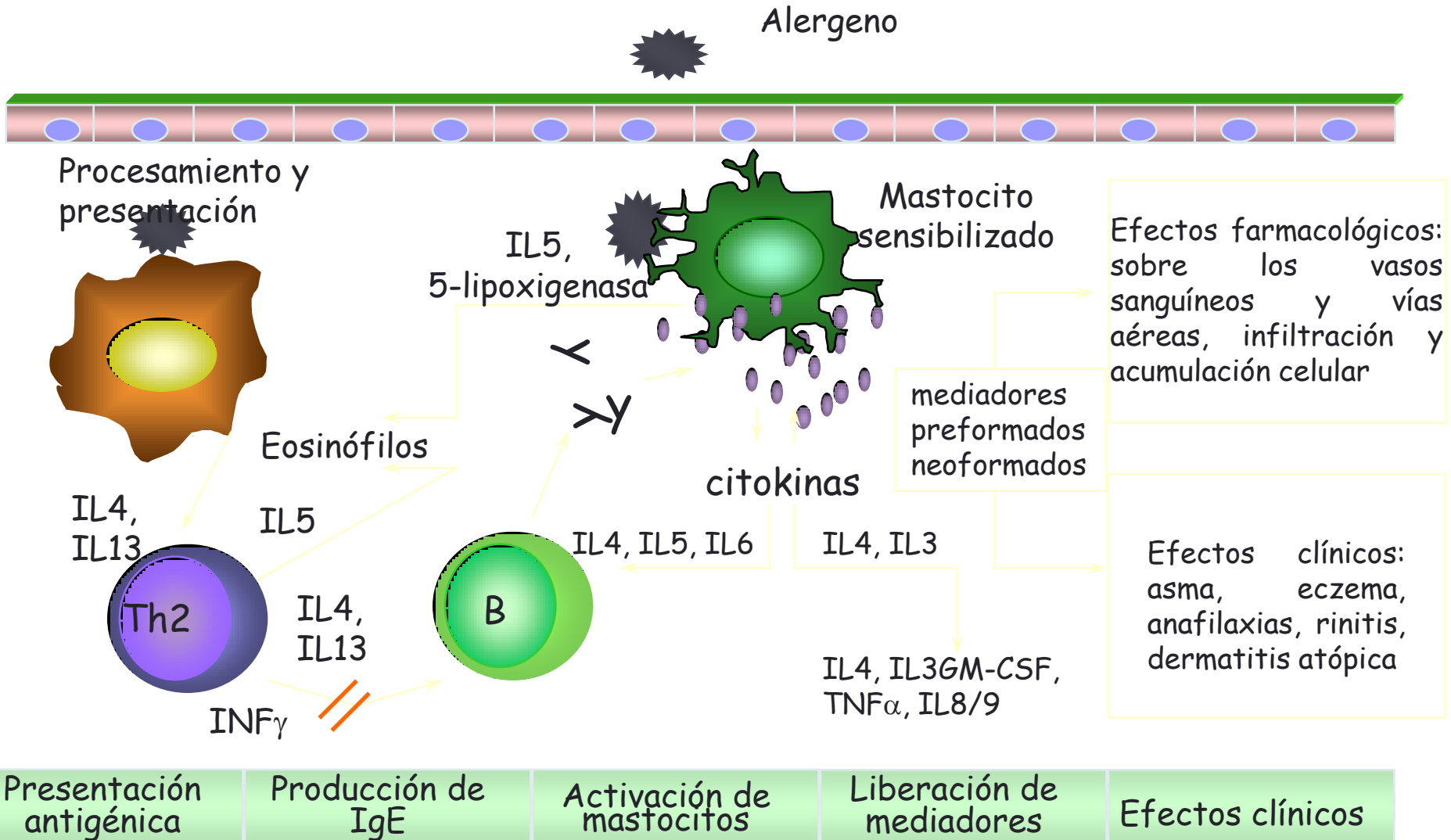


Inmunopatogenia del asma: participación de las quemokinas

Principales Fuentes: Células epiteliales y los
macrófagos alveolares
Reclutan eosinófilos y linfocitos de patrón Th2



Inmunopatogenia del asma: RESPUESTA INFLAMATORIA



Inmunopatogenia del asma: Participación de los Mastocitos

- ▶ Degranulación de mastocitos
 - ▶ Entrecruzamiento de receptores FcεRI
 - ▶ C3a
 - ▶ ACTH, codeína, morfina, sustancia P
- ▶ Mediadores preformados
- ▶ Mediadores neoformados



Inmunopatogenia del asma: Participación de los leukotrienos



Inmunopatogenia del asma:

Respuesta inflamatoria

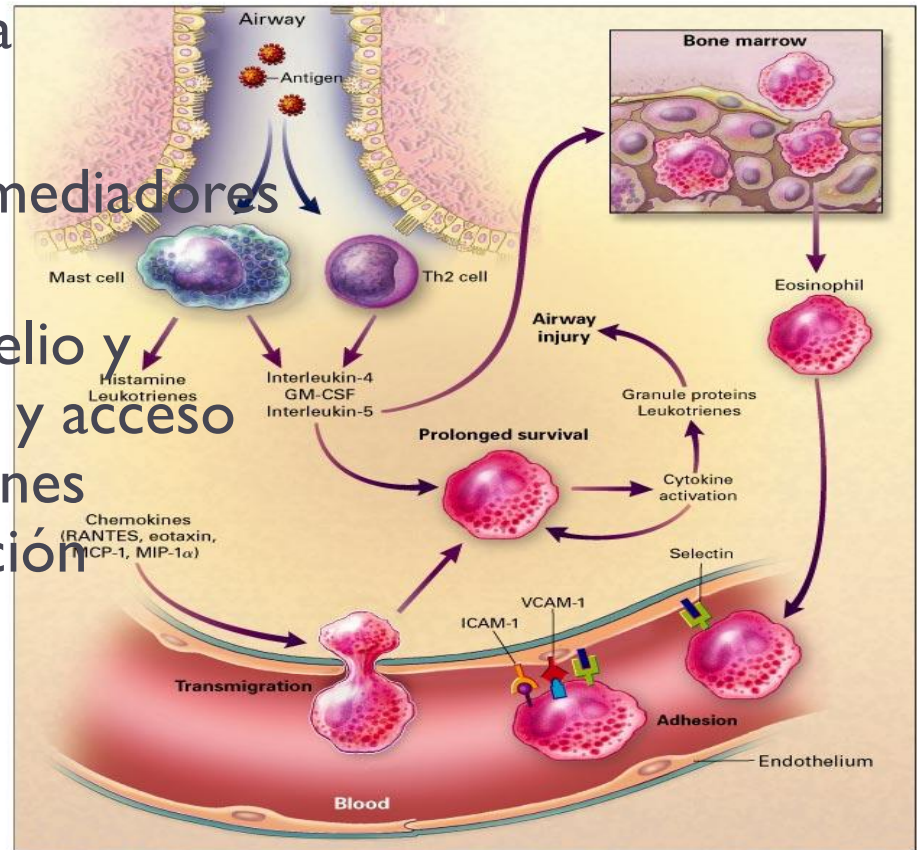
- ▶ 2 a 4 horas y máxima a las 24 horas:
 - ▶ Acúmulo de Neutrófilos, eosinófilos, basófilos y células T CD4+ (fundamentalmente Th2)
 - ▶ TNF liberado por los mastocitos incrementa la expresión de moléculas de adhesión en células endoteliales:
 - ▶ E-selectin e ICAM



Inmunopatogenia del asma: EOSINOFILOS

▶ Eosinofilos:

- ▶ Responsables de la fase tardía
- ▶ Atraídos por IL-5, CCL11.
- ▶ IL-5 favorece liberación de mediadores y citocinas
- ▶ Proteína básica: daño al epitelio y facilita entrada de alérgenos y acceso de mediadores a terminaciones nerviosas y broncoconstricción
- ▶ VIP, SP: incrementan su hipereactividad
- ▶ Hipereactividad bronquial
- ▶ Oxido nítrico

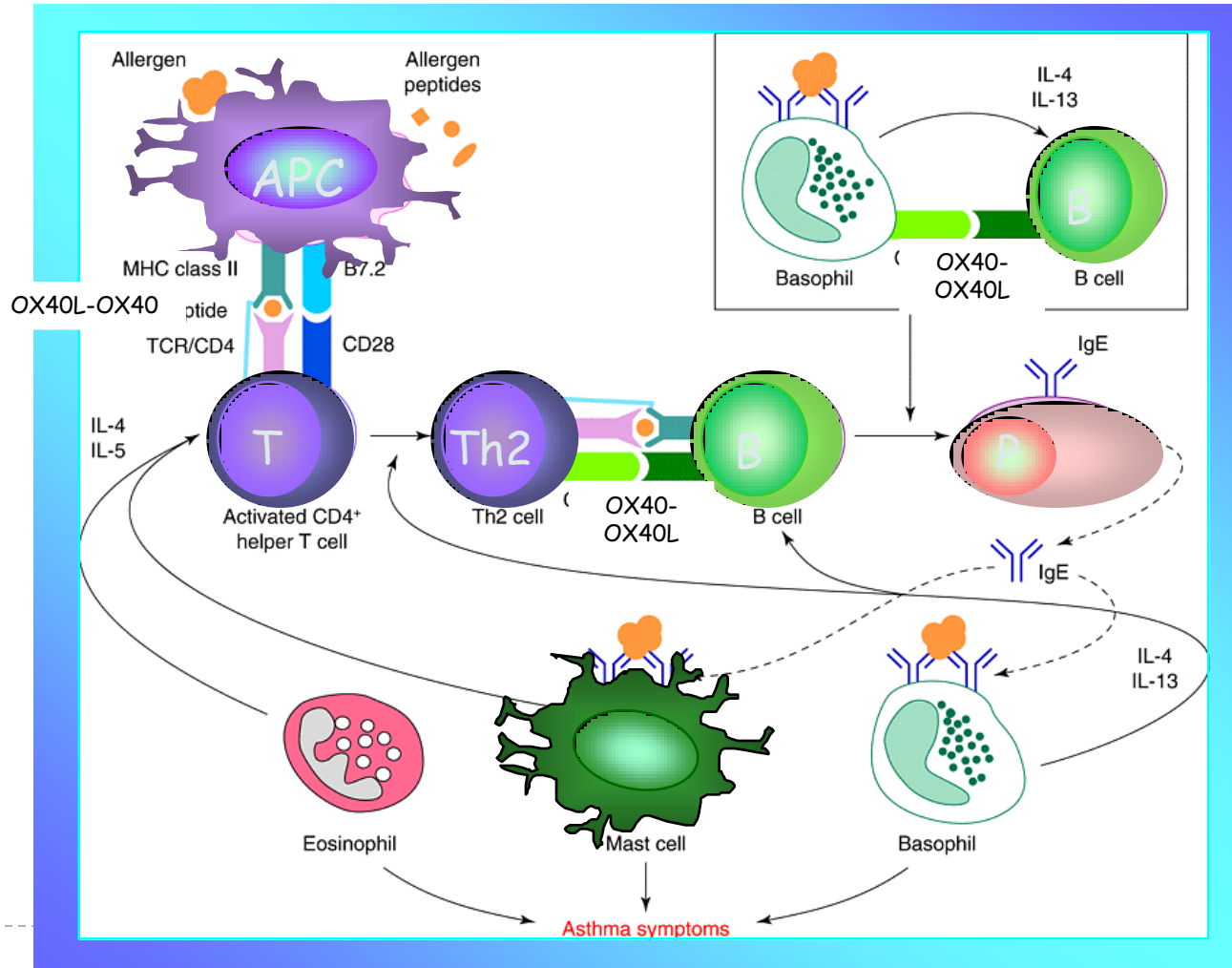


Inmunopatogenia del asma: Resumen

- ▶ Individuo genéticamente predispuesto
- ▶ Alergenos
- ▶ Producción de IgE por el linfocito B durante el primer contacto
- ▶ Unión de la IgE a los receptores Fc ϵ 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

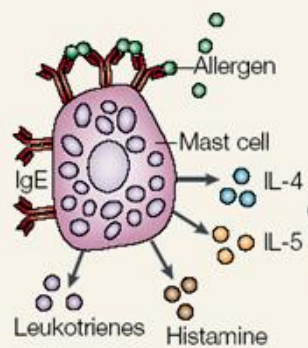


Inmunopatogenia del Asma: RESUMEN

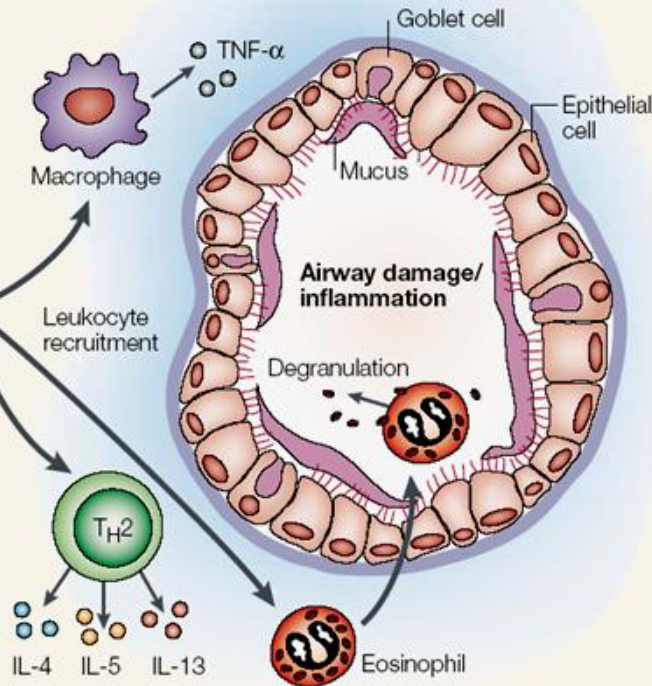


Inmunopatogenia del Asma: RESUMEN

a Acute phase



b Chronic phase



c Remodelling

