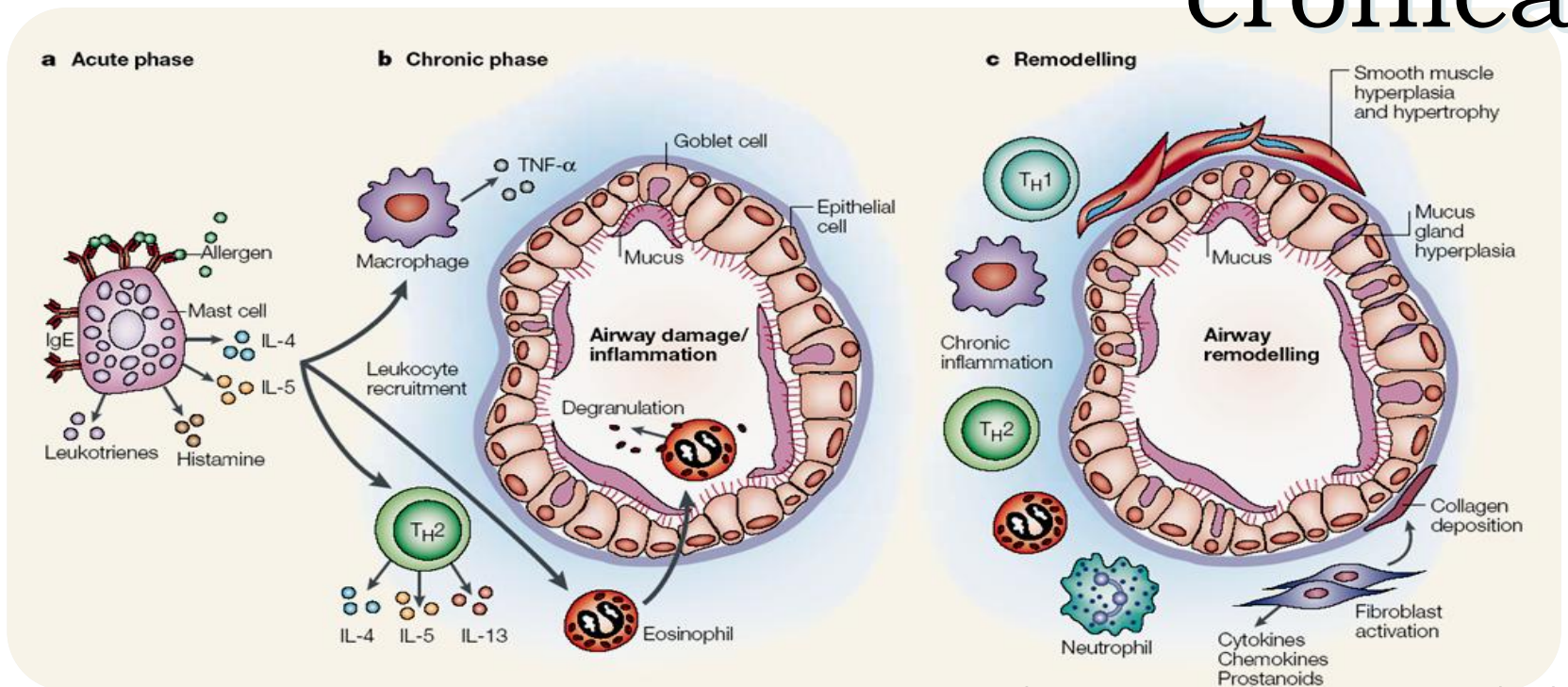


Hipersensibilidad inmediata: Inmunopatogenia del asma crónica



Siham Salmen Halabi

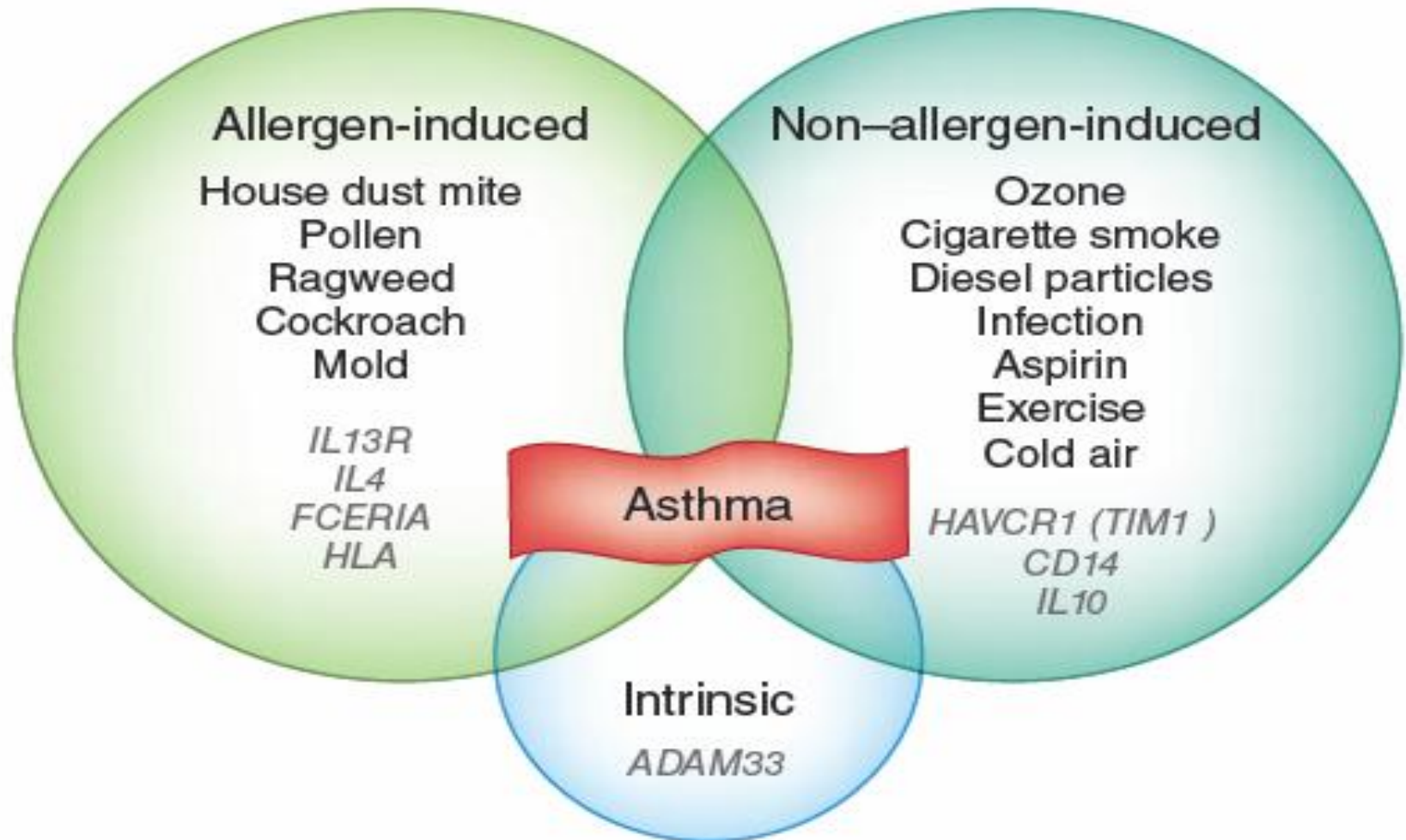
Instituto de Inmunología Clínica 2012

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



Es la enfermedad respiratoria crónica mas frecuente (10% adultos y 20% niños)

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
- ▶ Reclutamiento, crecimiento (IL-9) y sensibilización de mastocitos
- ▶ Reacción de hipersensibilidad inmediata
- ▶ Reclutamiento de eosinofilos (IL-5)
- ▶ Hiperactividad bronquial (IL-13)



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
6p21.3	ADRB2	Receptor acoplado a proteína G	Niveles de IgE, HRB, asma
	GRL	Modulación de RI	Desconocido
11q13	HLAD TNFA FCERIB	Presentación antigénica Mediadores de la RI Traducción de señal en basófilos, mastocitos y células dendríticas	IgE e IgG específica Asma Atopia, asma,
12q14.3-q24.1	FGF3	Promueve la proliferación celular Inhibe la actividad de la IL-4 Produce IL4	Atopia Asma, atopía, Niveles de IgE
14q11.2-13	IFN γ SCF, NFKB STAT6	Aumenta la transcripción de IL4 y genes HLAD Factor transcripcional regulado por IL	" " "
	TCRA, TCRD NFKB-I C5 y C5R	Interacción con complejos MHC-péptidos Activa genes moduladores de la RI	IgE específica Desconocido Ausencia favorece Th2
9q34y 19.13.3		Incrementa IL-12	

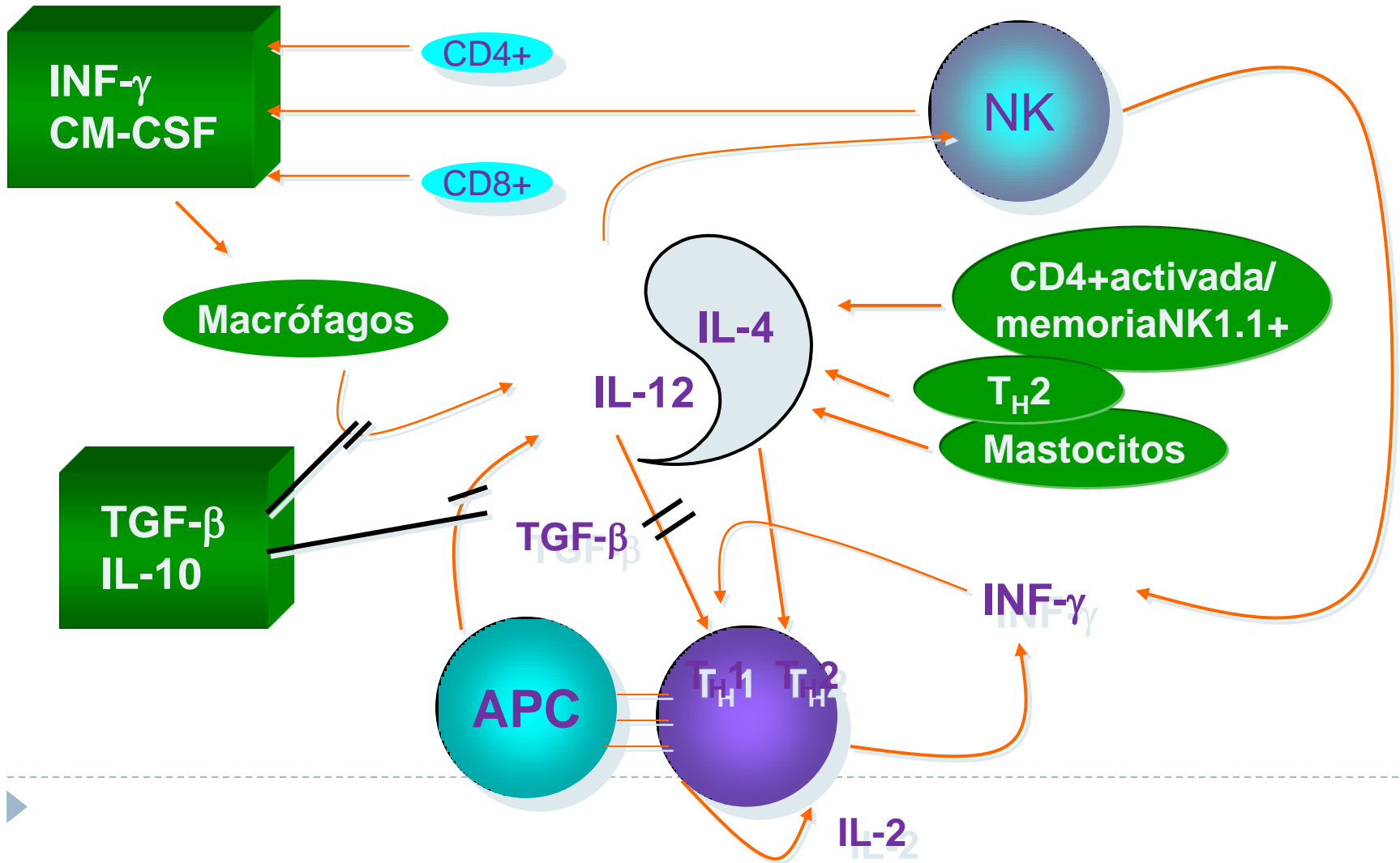
Polimorfismo en **CTLA-4** se asocia con incremento en IgE y rinitis alérgica

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

Polimorfismo en **PRR**, asociado con asma y sensibilización a los alérgenos

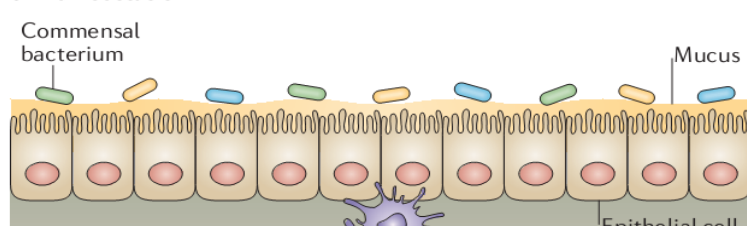
Polarización de la respuesta

T_H1/T_H2



HIP INM Fac

a Homeostasis



c

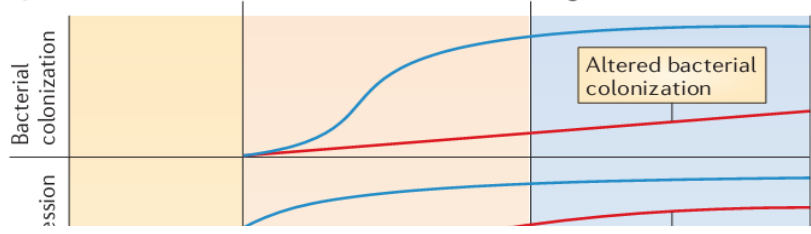
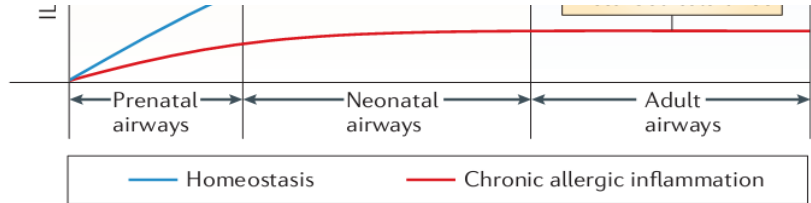
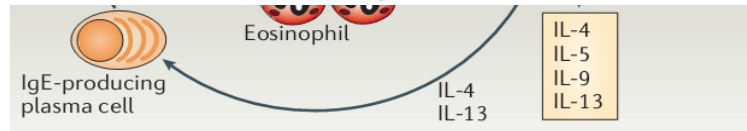


Table 1 | **Microorganisms affect the development of experimental and clinical asthma**

Source and route of microbial exposure	Examples of bacteria	Effect on asthma
Environmental microorganisms	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Acinetobacter lwoffii</i> • <i>Eurotium</i> spp. • <i>Penicillium</i> spp. 	<ul style="list-style-type: none"> • Transgenerational protection from experimental asthma • Asthma-protected children are exposed to a high level of bacteria and fungi/spores^{103,146}
Respiratory microbiota	<ul style="list-style-type: none"> • Proteobacteria • <i>Bacteroides</i> spp. 	<ul style="list-style-type: none"> • Altered microbial colonization pattern of the respiratory mucosa in asthmatics and patients with COPD⁹
Intestinal microbiota	<ul style="list-style-type: none"> • Lactobacillae • Bifidobacteriae • <i>Bacteroides</i> spp. • <i>Clostridium</i> spp. 	<ul style="list-style-type: none"> • Altered quantitative distribution pattern of certain culturable microbial strains in young asthmatic patients^{121–125} • Depletion of gut microbiota exacerbates experimental asthma¹²⁷
Urogenital microbiota	<ul style="list-style-type: none"> • Vaginal microorganisms 	<ul style="list-style-type: none"> • Indirect evidence from a model of Caesarean section; cause–effect relationship needs to be established^{129–131}

COPD, chronic obstructive pulmonary disease.



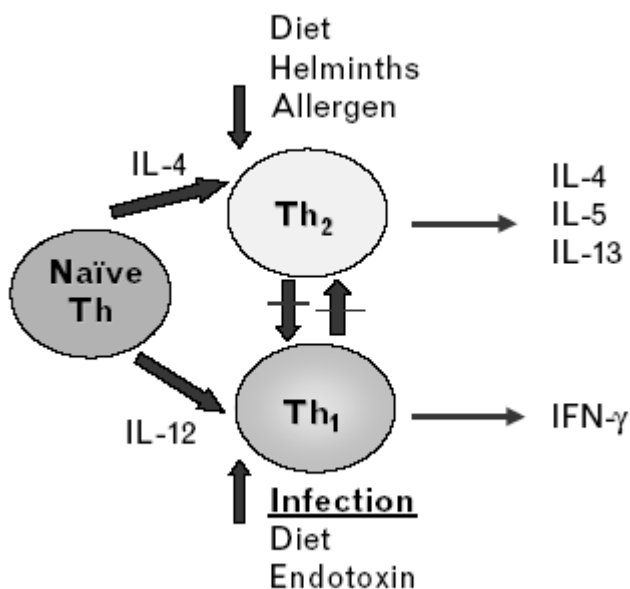
HIPERSENSIBILIDAD INMEDIATA:

Inmunopatogenia del asma Alergenos

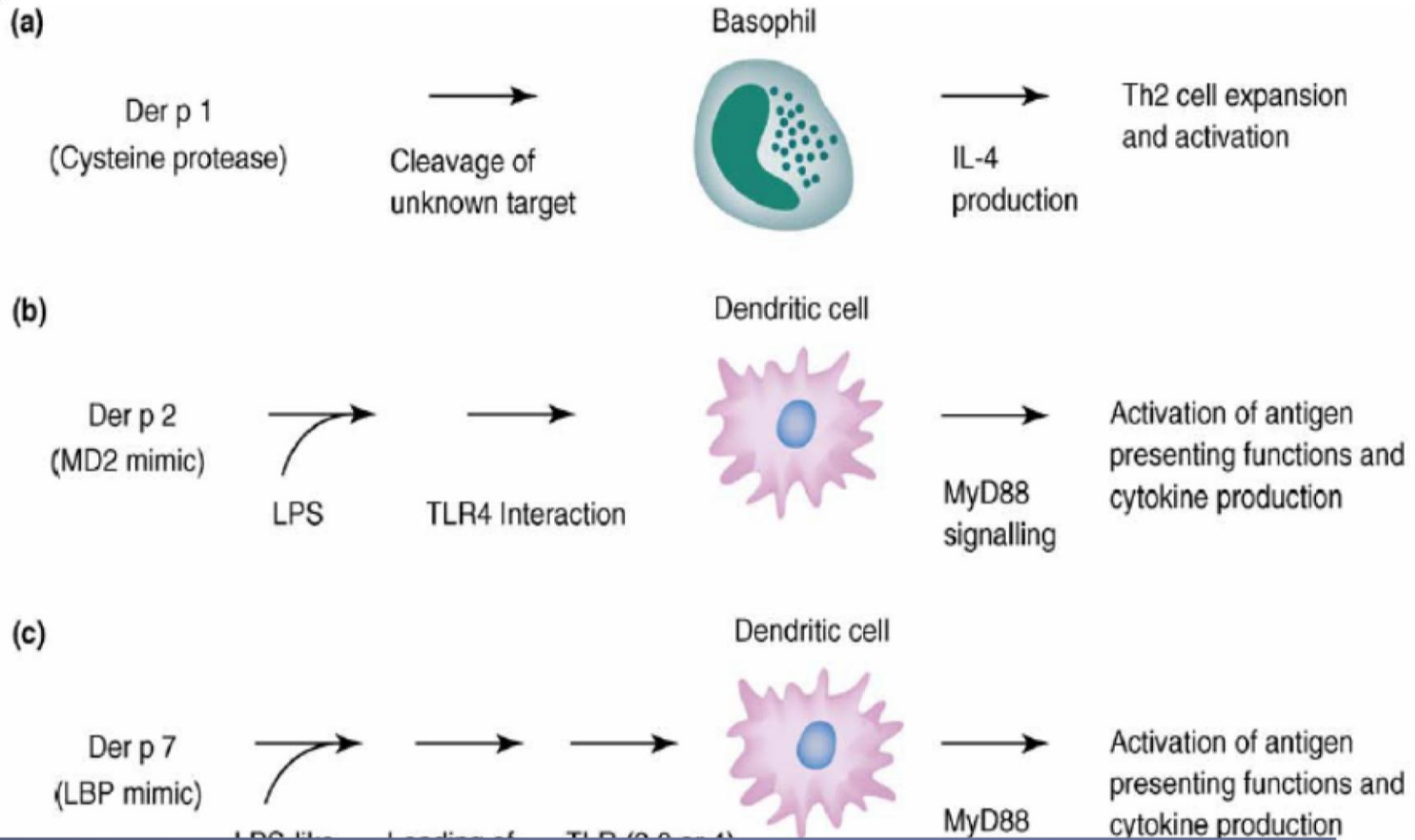
- ▶ Acaros (Derp I y 2)
 - ▶ Proteasas, quitinas
- ▶ Cucarachas (Bla g 2)
 - ▶ Quitinas
- ▶ Hongos saprófitos
 - ▶ Quitinas
- ▶ glicanos, endotoxina

TLR4 y sensibilización Th2

TLR2/MD88



Inmunopatogenia del asma: *Dermatophagoides sp*



TLR4, es activado por antígenos de los acaros, asociado con polarización Th2???,
Derp2 es homólogo a MD2

Polarización de la respuesta inmune: Inmunopatogenia del asma

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
	DC activation	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
Aspergillus fumigatus and Aspergillus oryzae	Asp f5 Asp f6 Asp f11	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
		Cleavage of tight-junction molecules	Increase in epithelium permeability	29
		Induction of IL-25	Promotion of T _H 2-cell responses	81
Ragweed pollen Birch pollen	Amb a Bet v	Induction of chemokines	Recruitment of T _H 2 cells and eosinophils	10,57
		Activation of unknown PAR	Epithelial-cell activation?	57
		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.

Cockroach allergen	Bla g	Cleavage of tight-junction molecules	Increase in epithelium permeability	31
		Activation of PAR2	Epithelial-cell activation	131

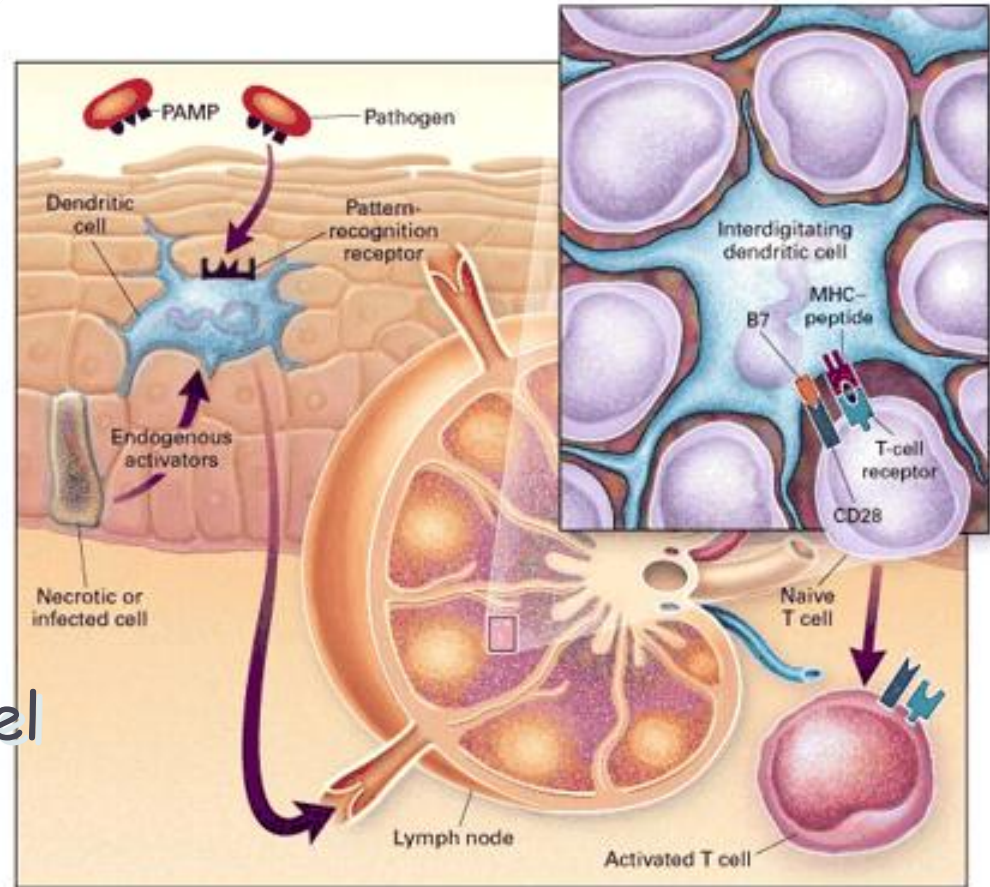
▶ En condiciones pro-inflamatorias

- ▶ 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

HIPERSENSIBILIDAD INMEDIATA: Inmunopatogenia del asma

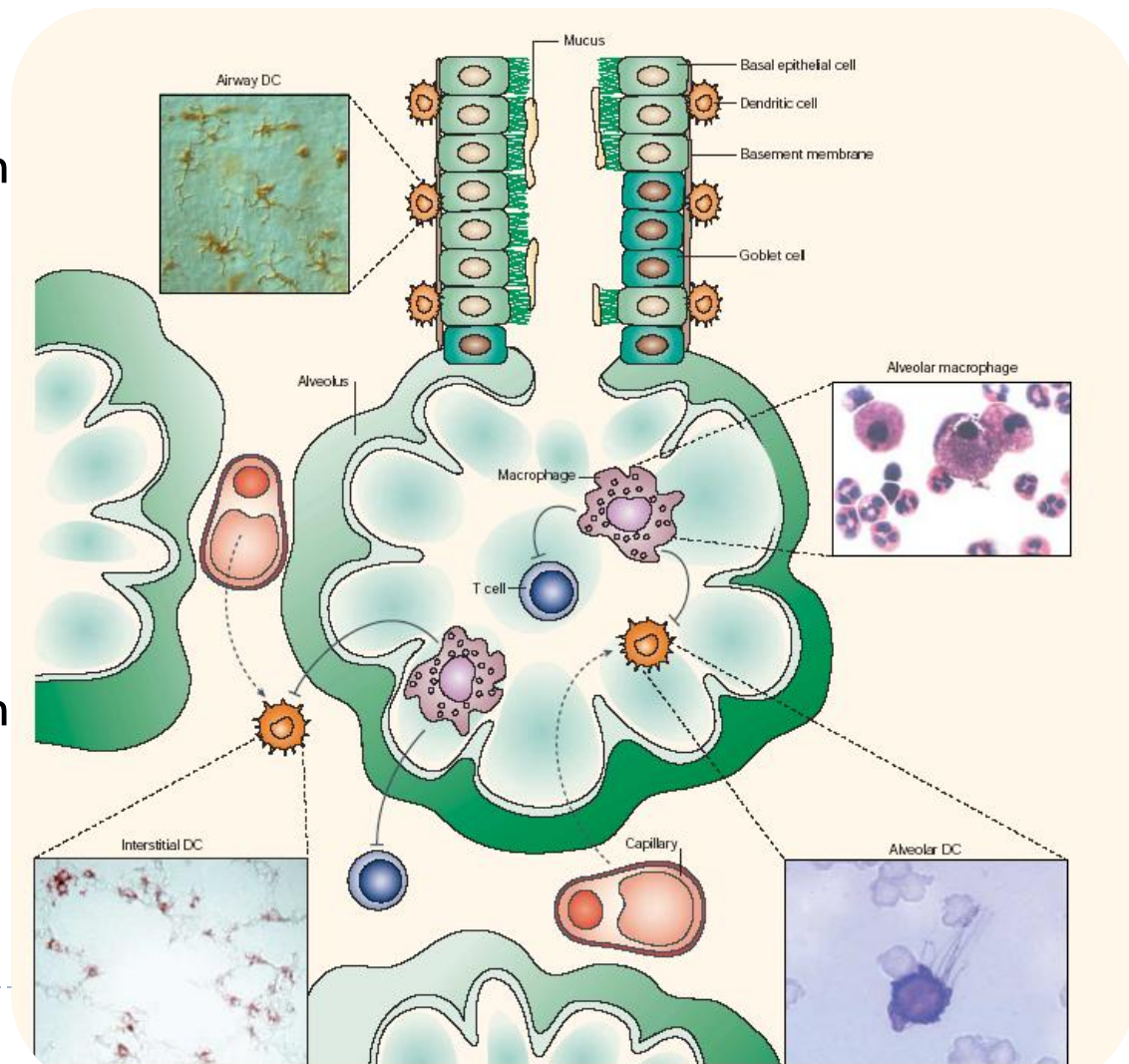
- ▶ Individuo genéticamente susceptible: Predisposición a responder T_H2
- ▶ Alergenos

Primer encuentro con el alérgeno, captado por las células dendríticas, drena hacia los nódulos linfáticos del mediastino, procesa y presenta los antígenos al linfocito T



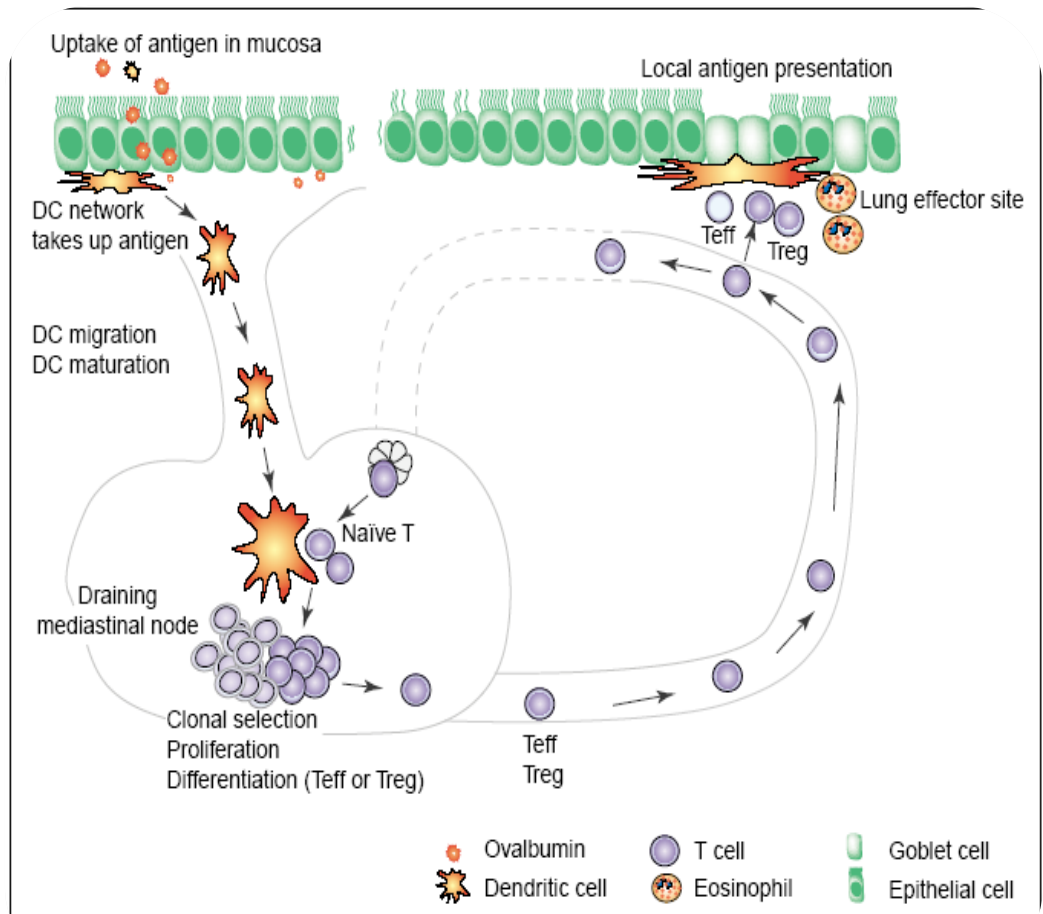
HIPERSENSIBILIDAD INMEDIATA: Inmunopatogenia del asma

- ▶ 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

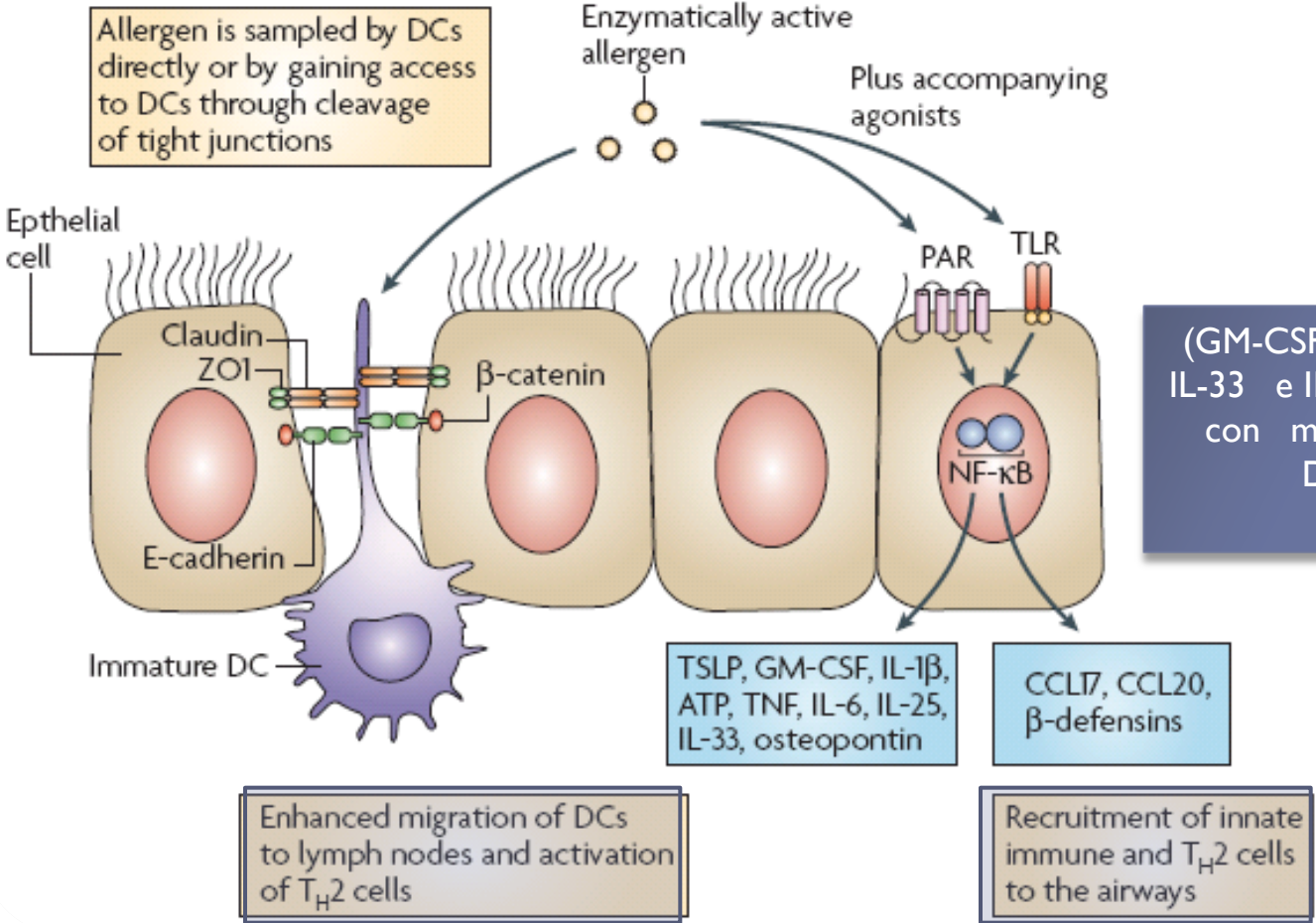


HIPERSENSIBILIDAD INMEDIATA: Inmunopatogenia del asma

- ▶ 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



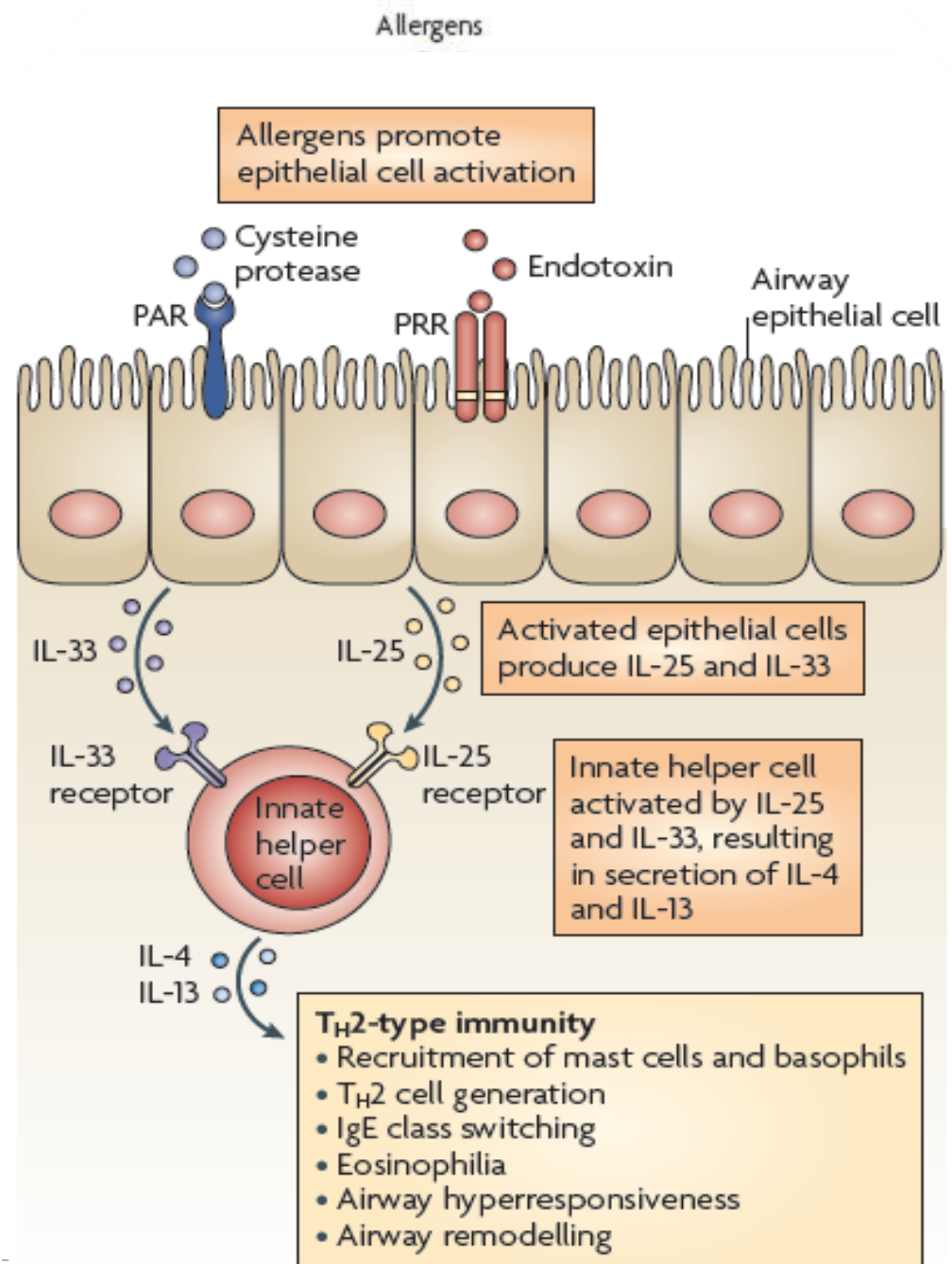
(GM-CSF, TSLP, IL-25, IL-33 e IL-1), contribuye con maduración de DCs y Th2

of TH2 cells to lymph nodes and activation

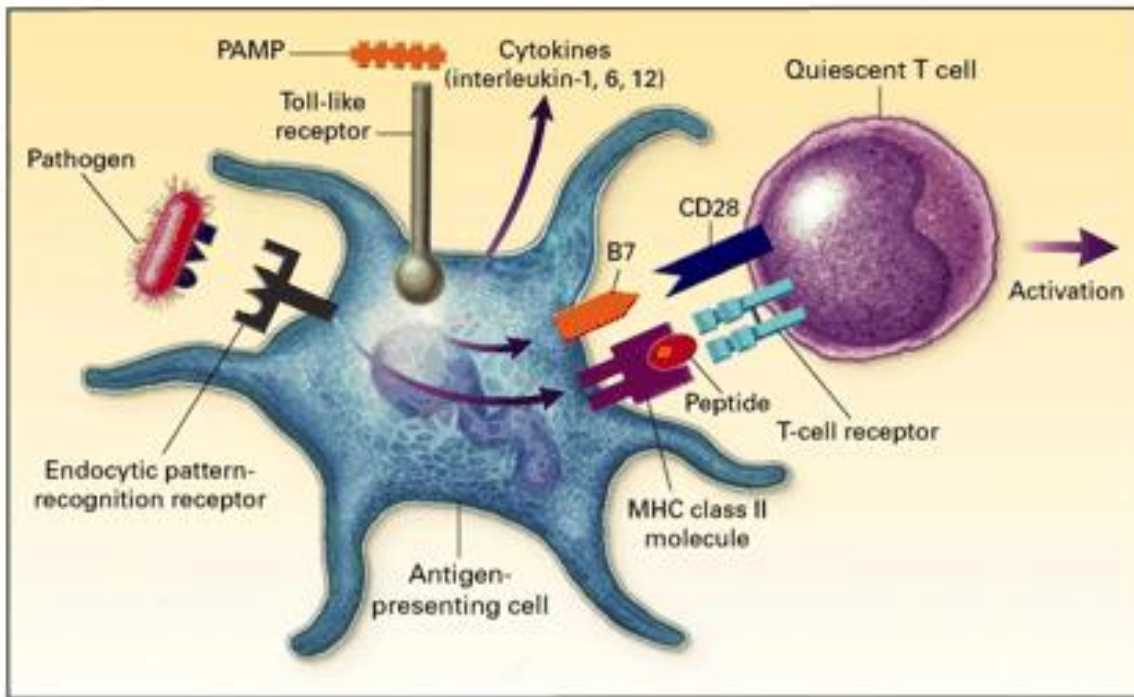
to the airways immune and TH2 cells

Polarización de la respuesta inmune: Inmunopatogenia del asma

- ▶ Presentación antigénica
 - ▶ En presencia de TSLP (linfopoyetina del estroma tímico)
 - ▶ TSLP incrementa expresión e interacción OX40L, en DC
 - ▶ Activación de población Helper innata con patrón Th2
 - ▶ Desarrollo de respuesta Th2, ruptura de la tolerancia
 - ▶ Nueva población conocida como “**Células ayudadoras de la inmunidad innata de tipo 2**”



HIPERSENSIBILIDAD INMEDIATA: Inmunopatogenia del asma

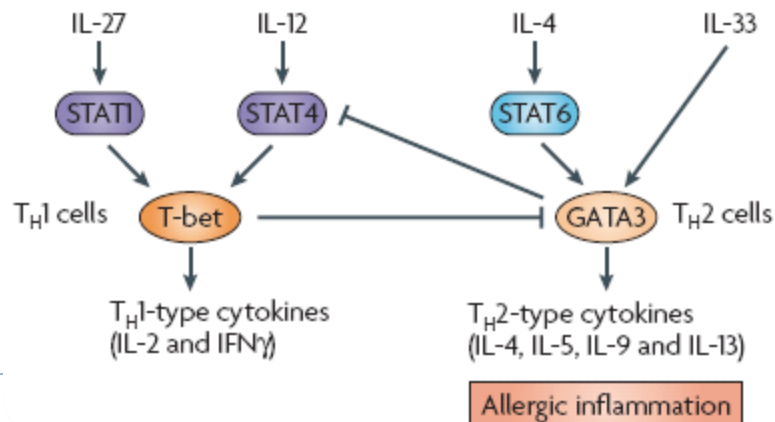
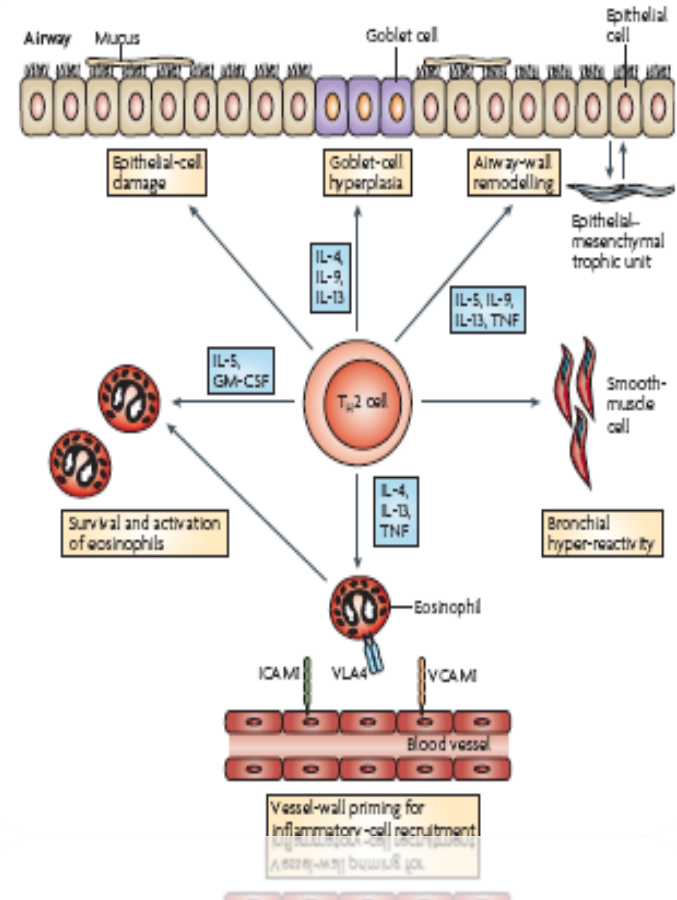


Polarización de la
respuesta de tipo T_H2

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 broncostriccion por estímulos no específicos como el frio, o el ejercicio

Mecanismos de Inflamación eosinofílica inducida por interleukinas T_H2

▶ IL-4/ IL-13:

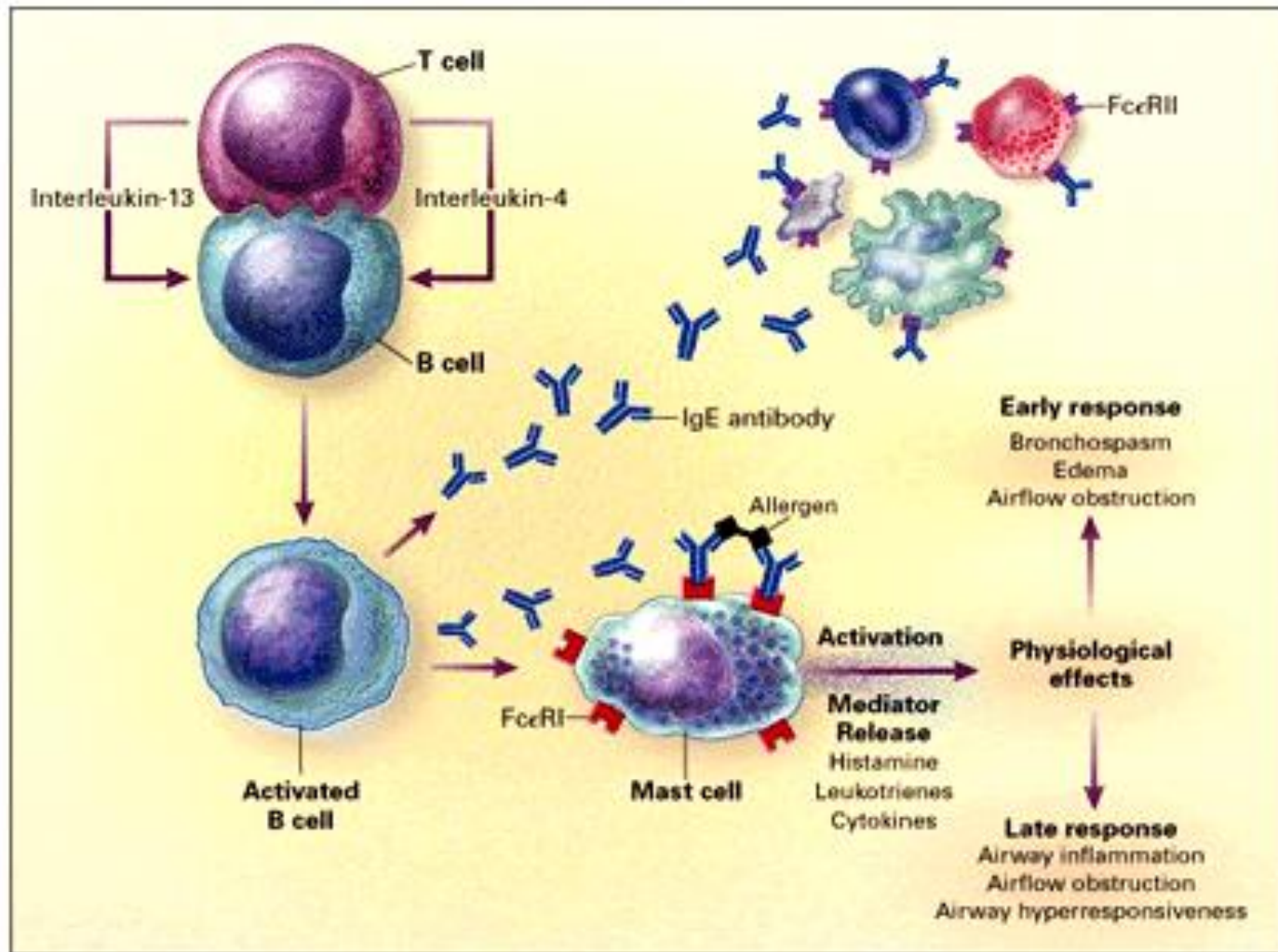
- ▶ Median la síntesis de IgE por los linfocitos B (cambio de isotipo)
- ▶ Factor de crecimiento para los mastocitos en conjunto con IL-3
- ▶ Incrementan la expresión de VCAM-1, conduciendo a la migración de eosinófilos en los tejidos.
 - ▶ Responsables del incremento en la producción de moco e hiperreactividad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

▶ IL-5:

- ▶ Diferenciación, activación y sobrevivencia 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

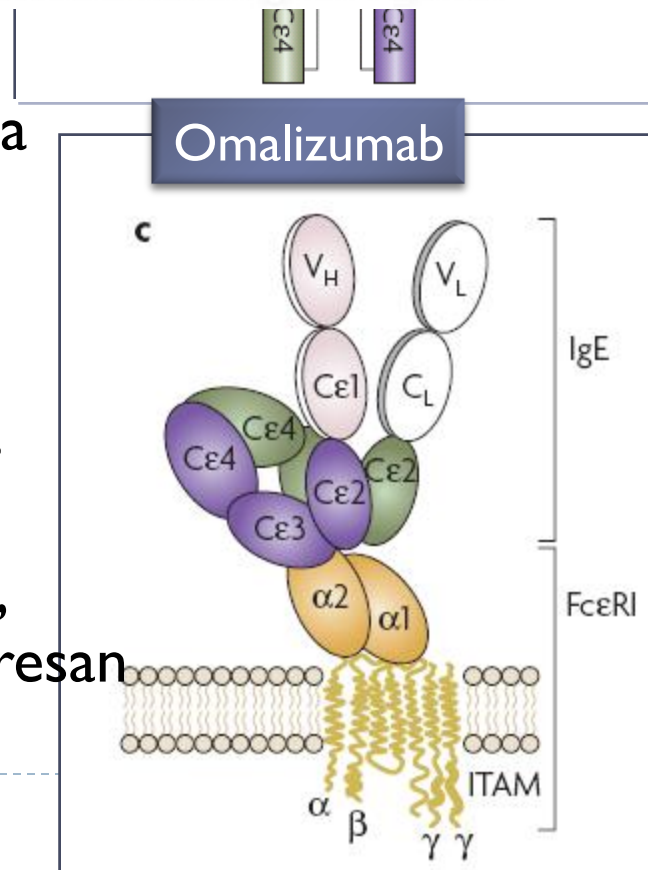


TABLA III
EVOLUCIÓN DE LOS PACIENTES ASMÁTICOS SEGÚN EL GRUPO TERAPÉUTICO DE ACUERDO CON EL GRADO CLÍNICO Y EL ÍNDICE DE FRECUENCIA AL INGRESO, A LOS 3 Y A LOS 6 MESES DE TRATAMIENTO

	GRUPO A		GRUPO B		GRUPO C	
	GC	IF	GC	IF	GC	IF
Ingreso	3,28 (0,48)	15,6 (10)	3,16 (0,40)	9,2 (4,70)	3,16 (0,40)	15,5 (4,10)
3 Meses	2,14** (0,89)	2,8* (1,78)	1,66* (1,36)	1,66* (0,98)	1,88** (0,98)	1,66** (0,98)
6 Meses	0	0	0,66 (1,21)	0,80 (1,78)	1,00 (1,54)	0,66 (1,03)

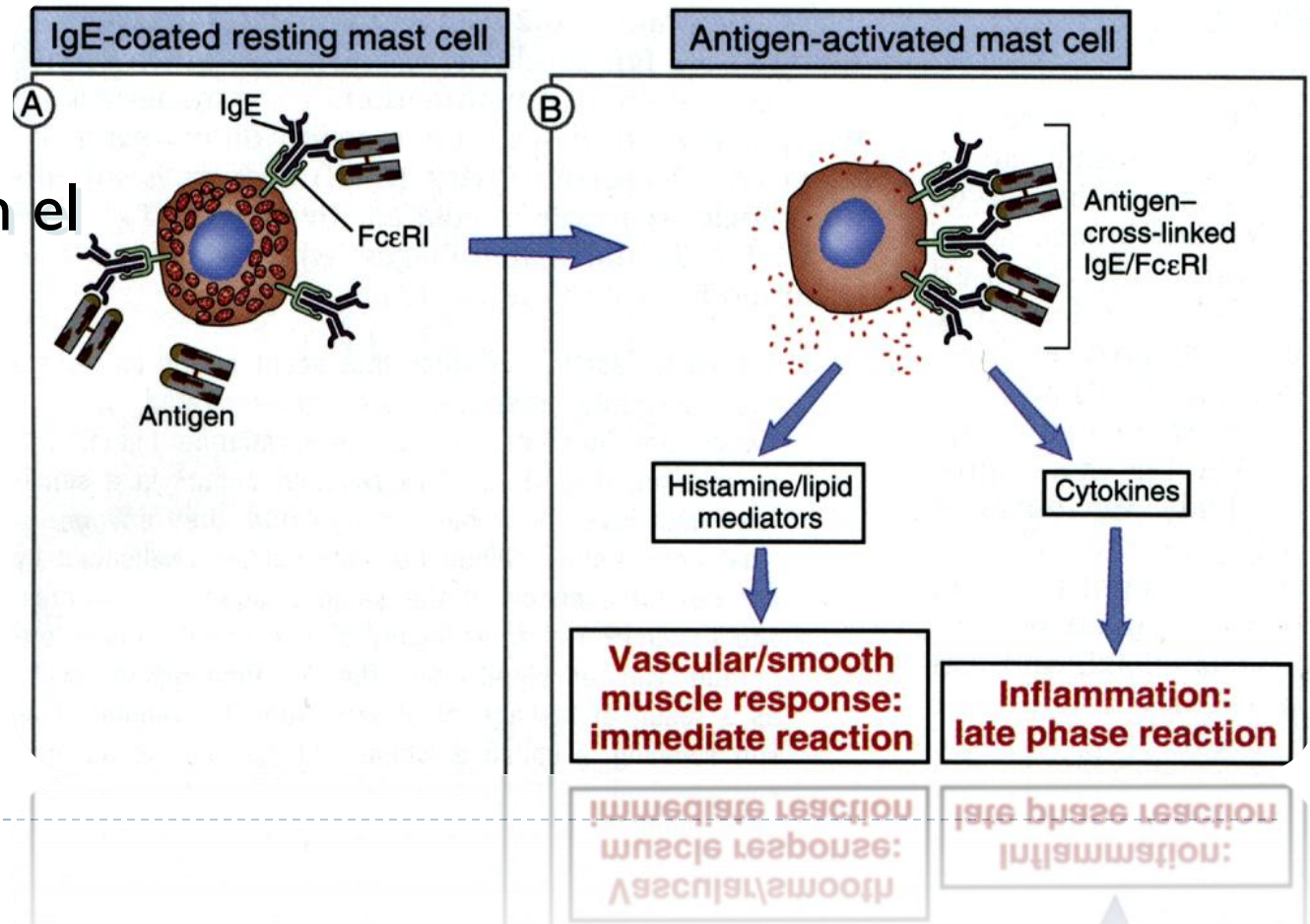
Las cifras entre paréntesis corresponden a la desviación estándar. *p<0,05. **p<0,01.

- ▶ 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

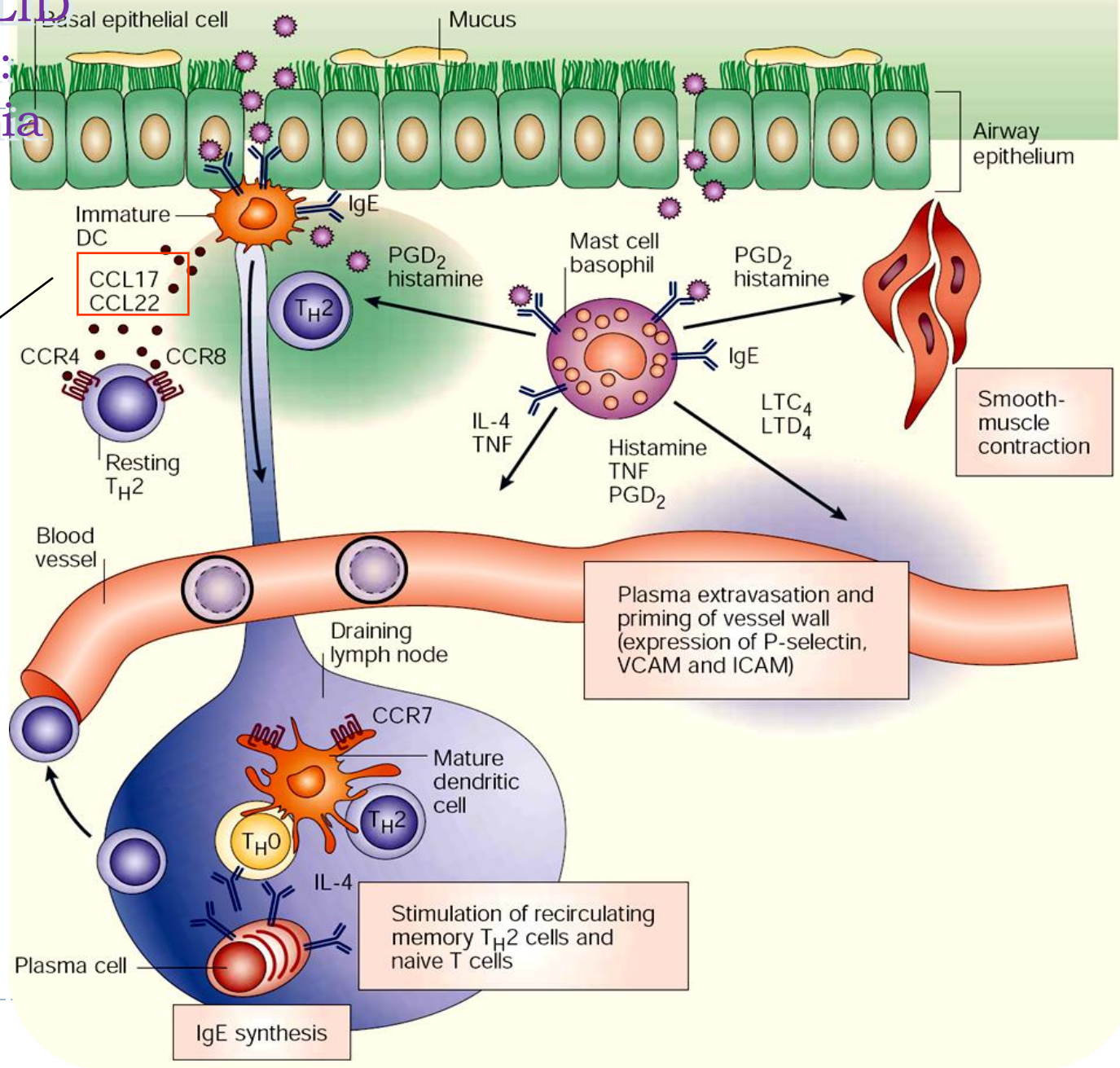


HIPERSENSIBILIDAD INMEDIATA: Inmunopatogenia del asma

- ▶ Segundo encuentro con el alérgeno



HIPERSENSIBILIDAD INMEDIATA: Inmunopatogenia del asma



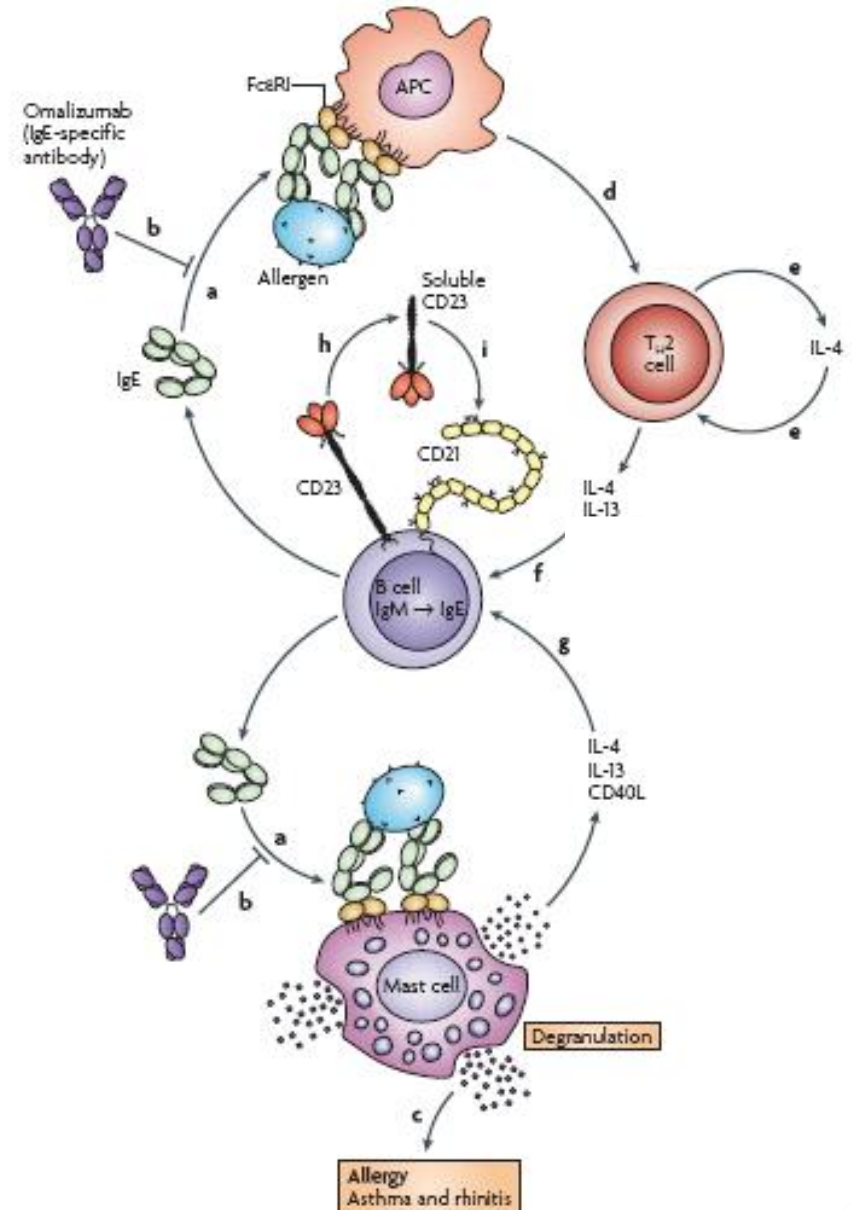
Reclutamiento de Th2 de memoria (CCL17, CCL18, CCL22)

Segundo encuentro con el alergen

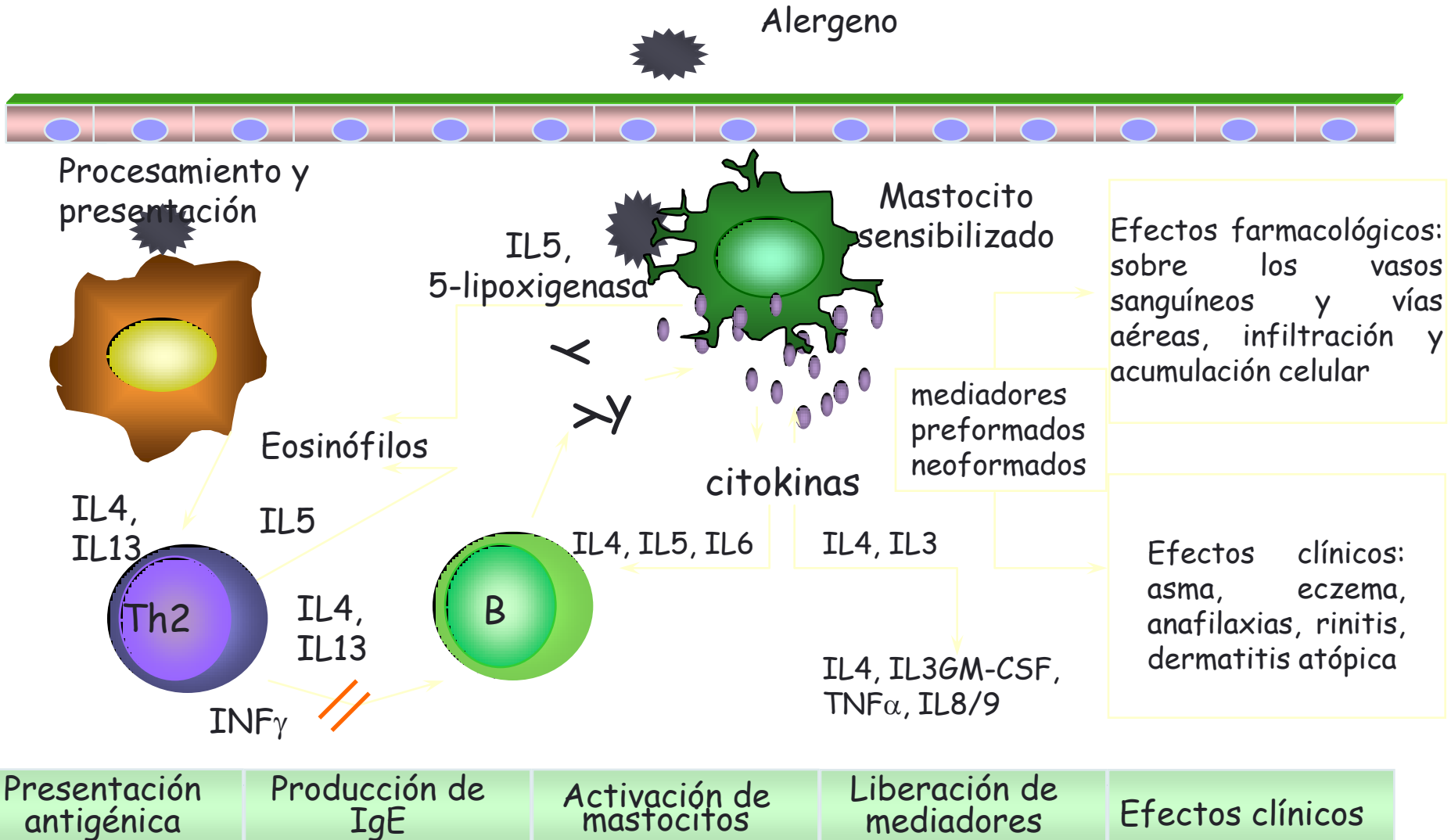


Mastocitos sensibilizados

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



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



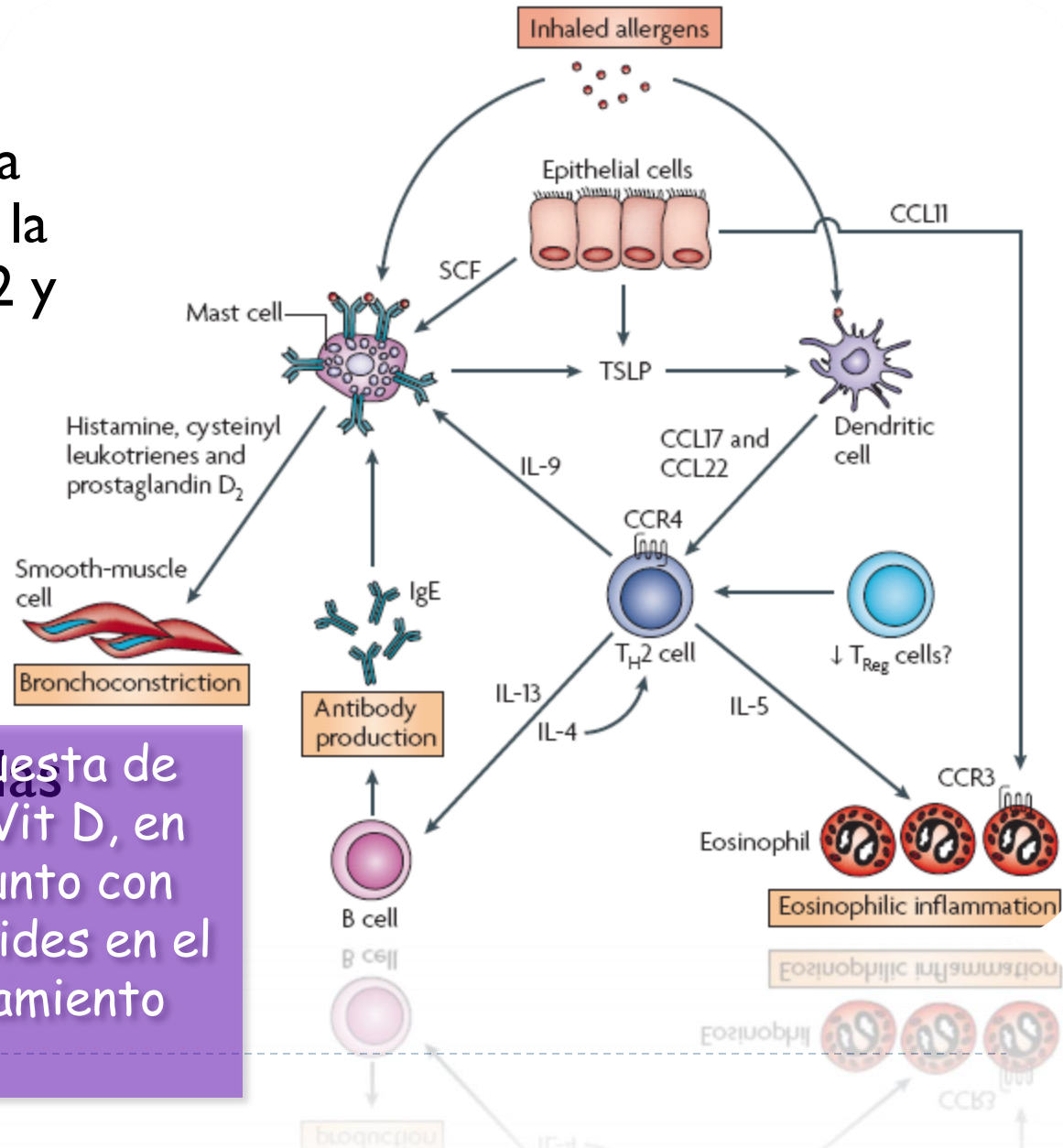
Inmunopatogenia del asma: Participación de los leukotrienos



Reclutamiento de eosinófilos

- ▶ Linfopoyetina del estroma tímico (TSLP), 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

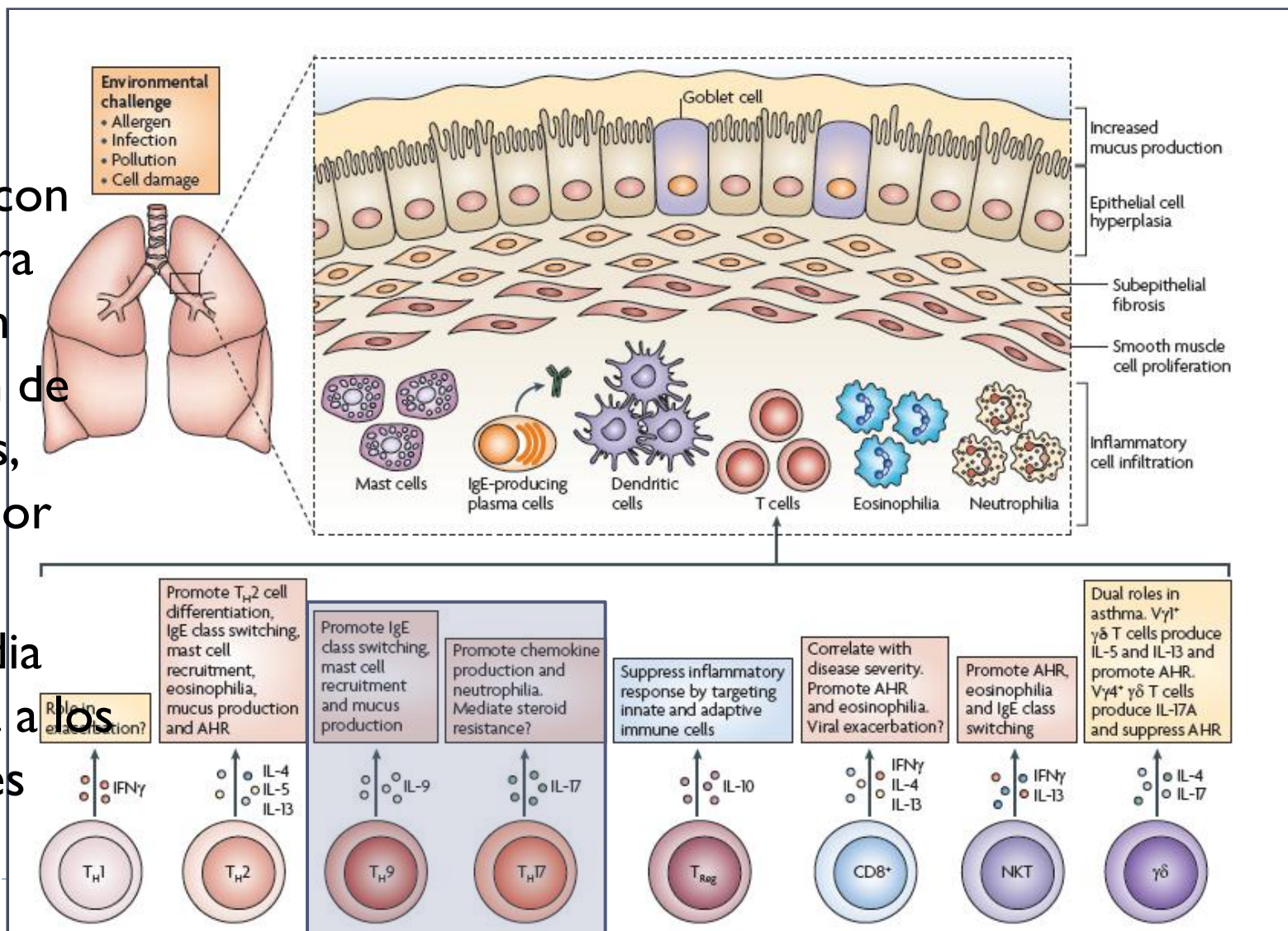
Propuesta de usar Vit D, en conjunto con esteroides en el tratamiento



Reclutamiento de células pro-inflamatorias

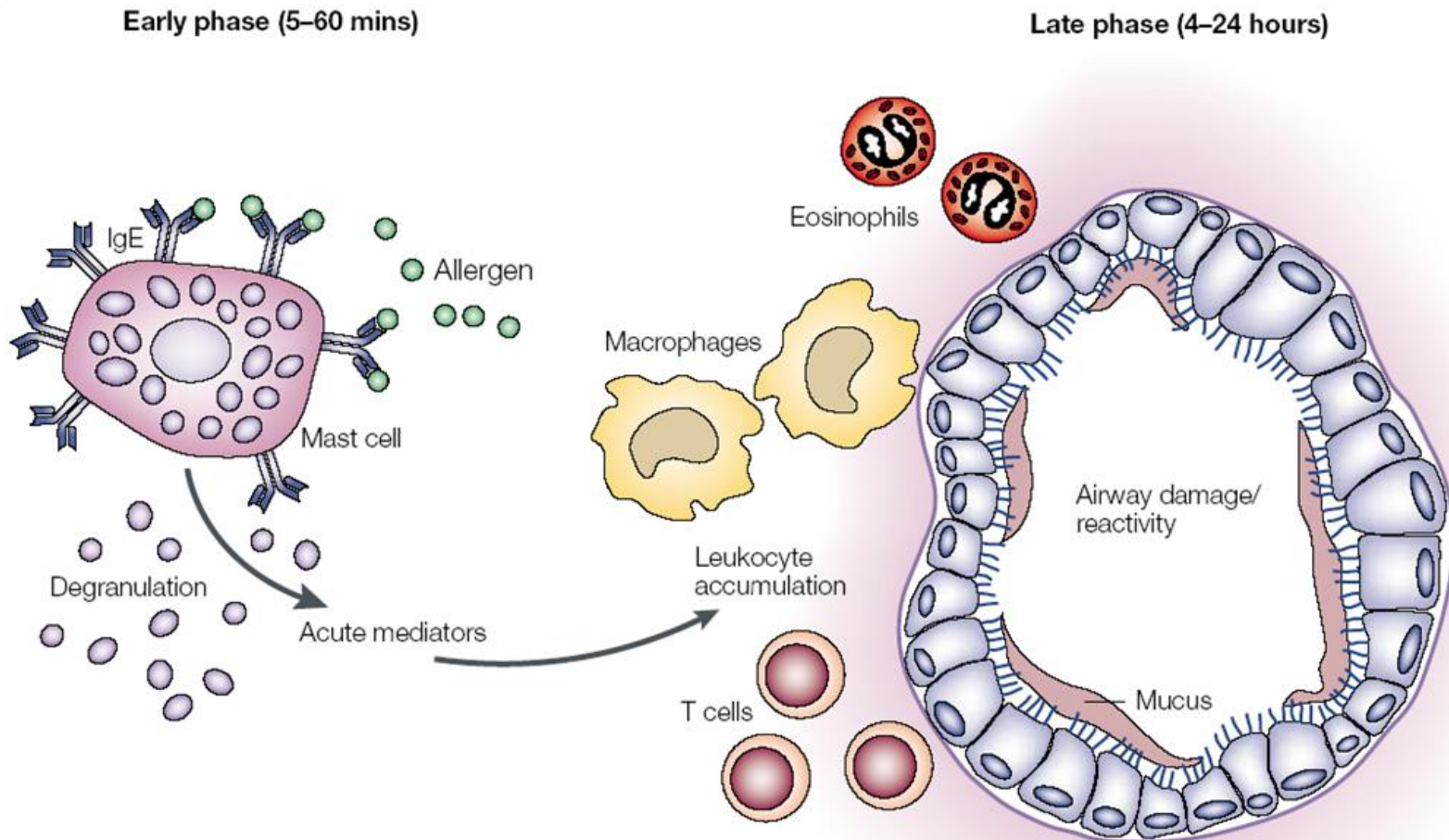
▶ Pacientes con asma severa cursan con infiltración de neutrófilos, mediado por TH17

▶ TH17 media resistencia a los esteroides



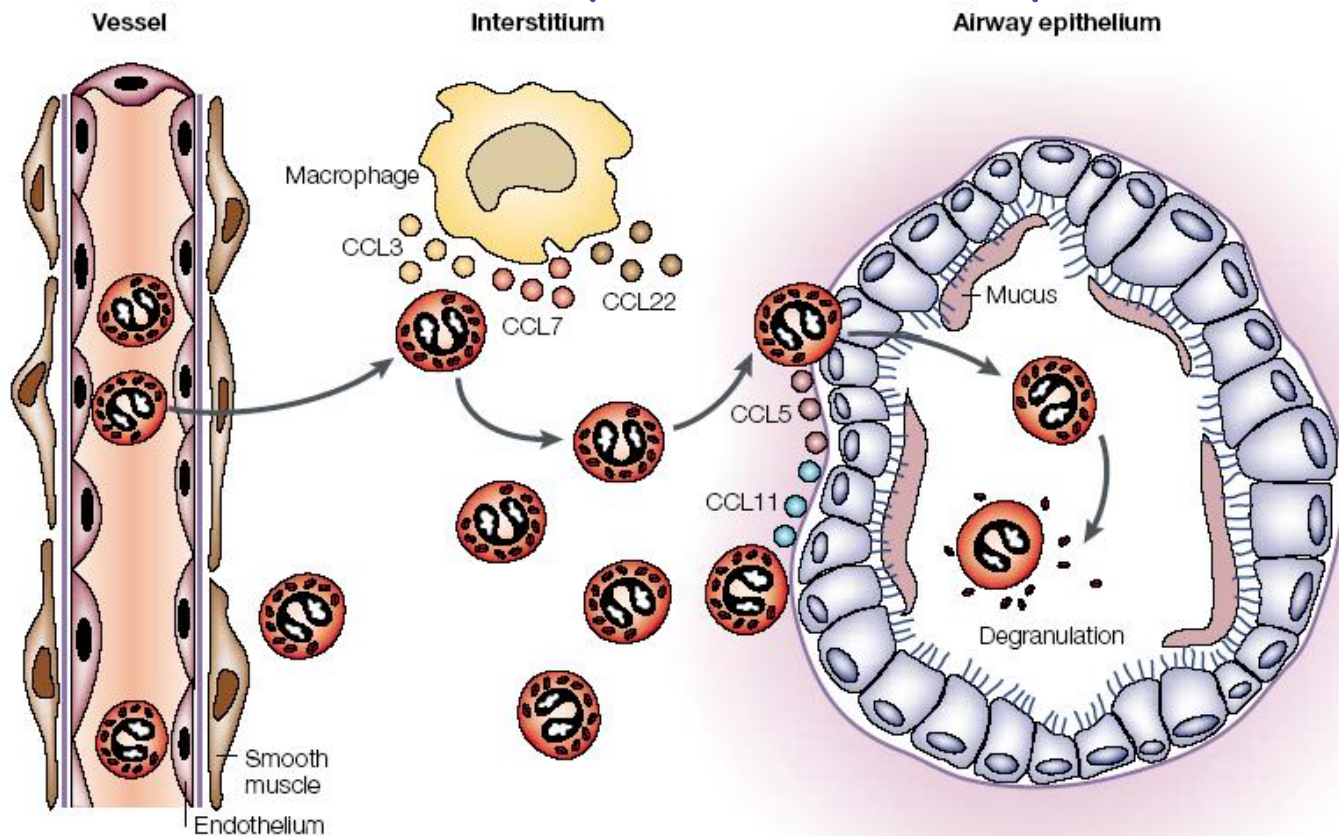
HIPERSENSIBILIDAD INMEDIATA:

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

- ▶ 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

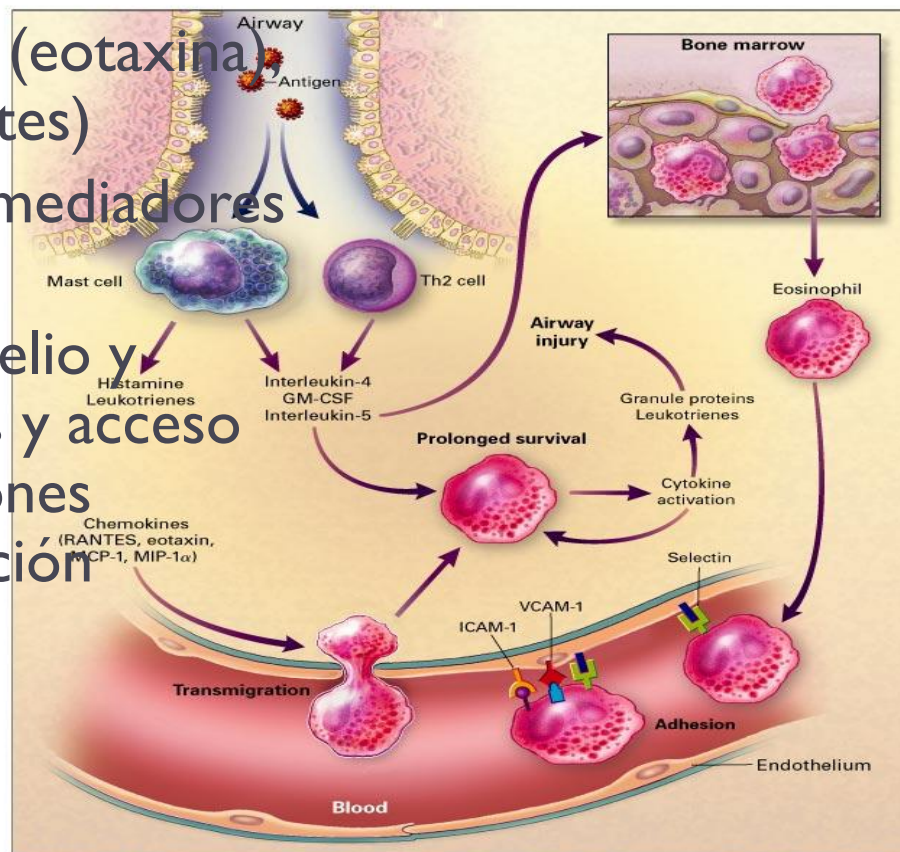


Inmunopatogenia del asma: EOSINOFILOS

▶ Eosinofilos:

- ▶ Responsables de la fase tardía
- ▶ Atraídos por **IL-5**, CXCL11 (eotaxina), CCL24, CCL26, CCL5 (Rantes)
- ▶ 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
- ▶ Hipereactividad bronquial
- ▶ Oxido nítrico

Mepolizumab

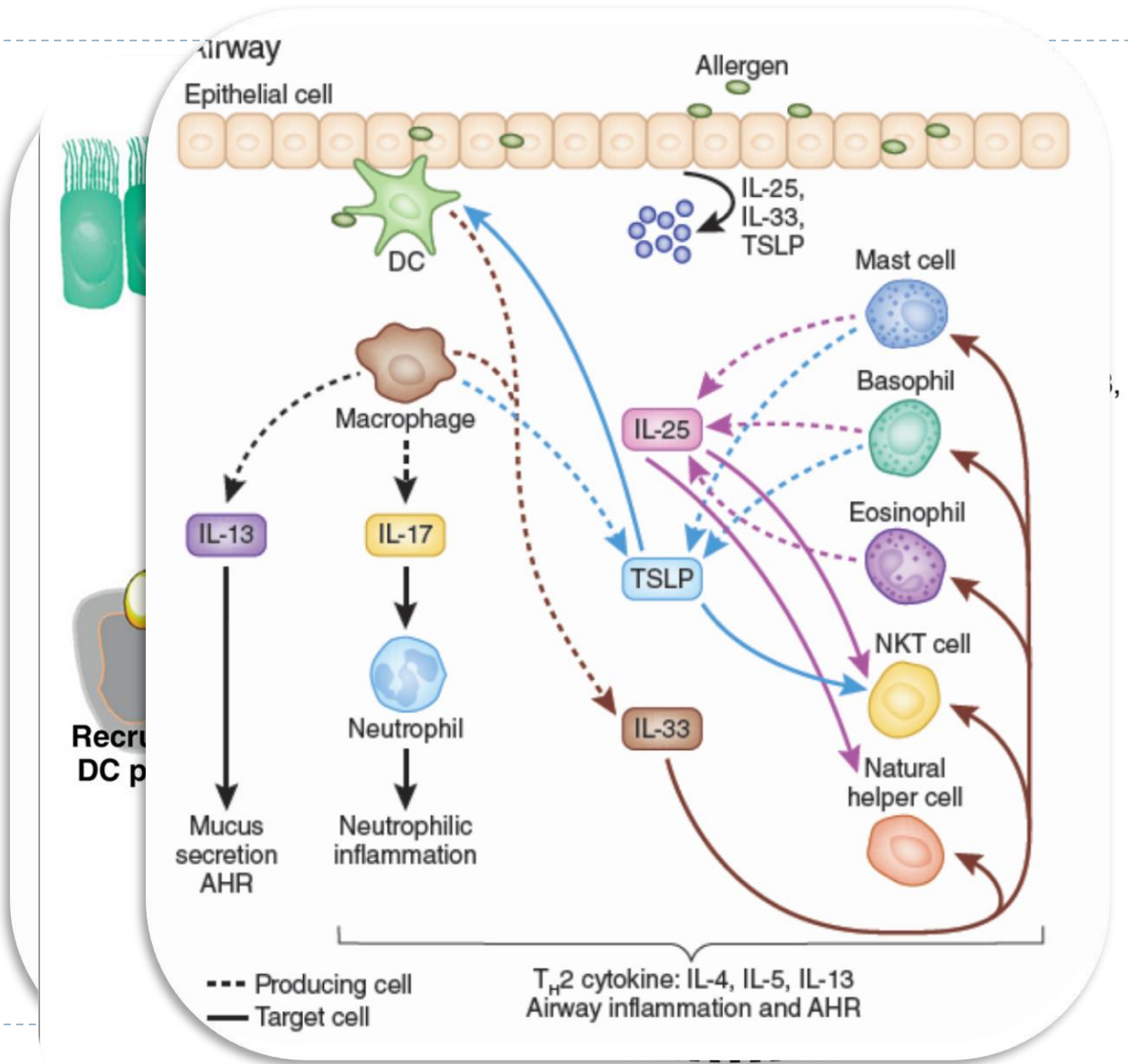


Inmunopatogenia del asma: Resumen

- ▶ 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

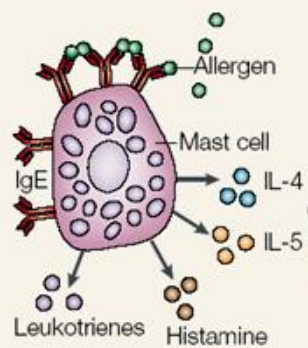


Inmunopatogenia del Asma: RESUMEN

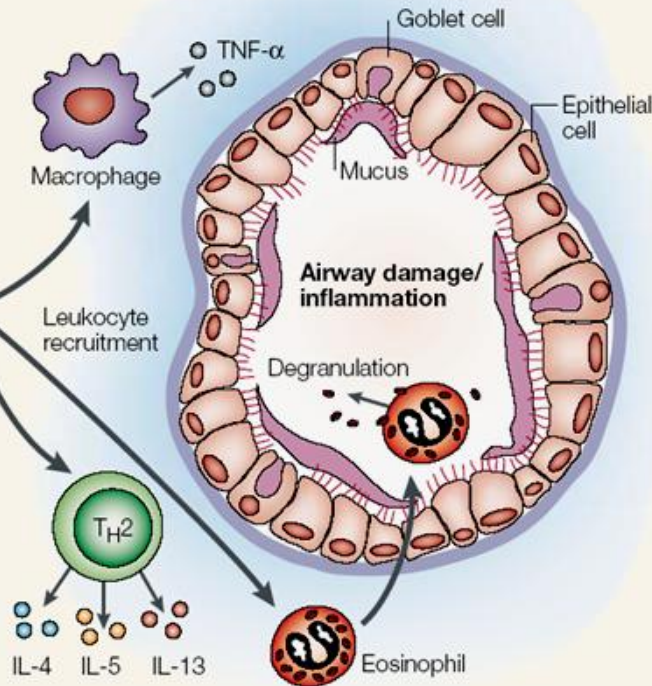


Inmunopatogenia del Asma: RESUMEN

a Acute phase



b Chronic phase



c Remodelling

