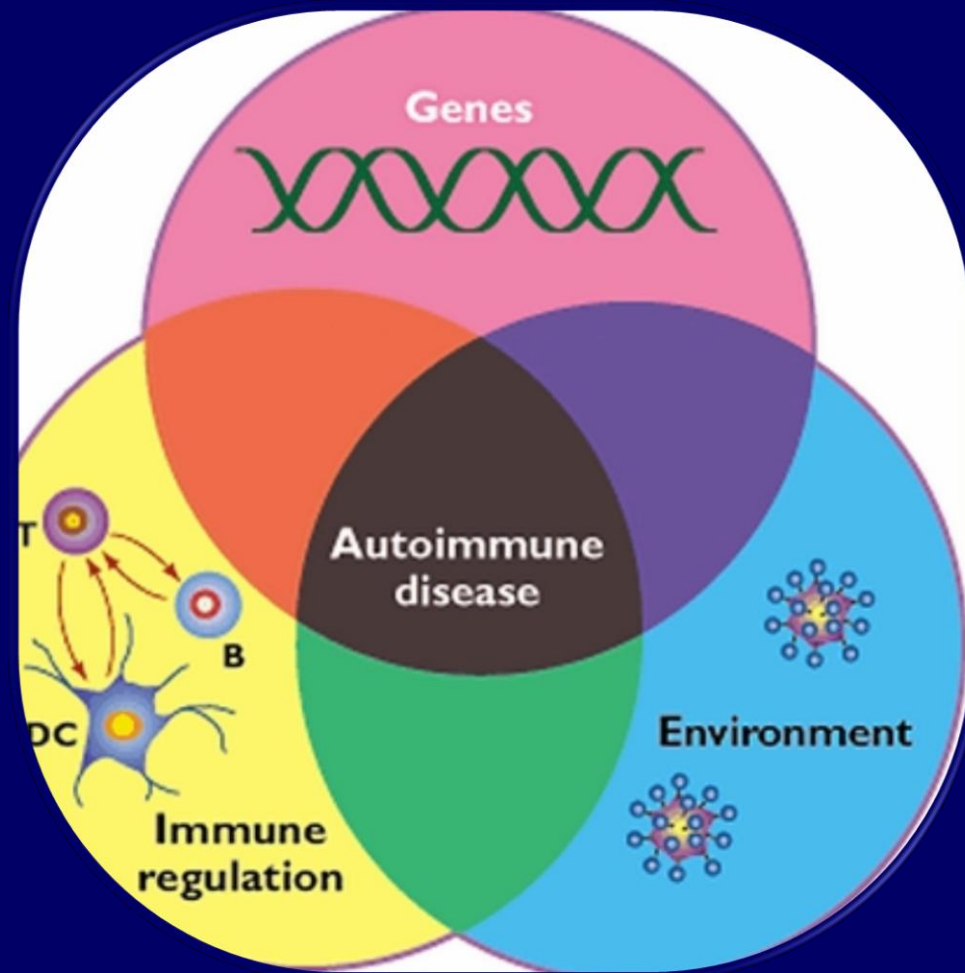


INMUNOPATOGENIA DE LAS ENFERMEDADES AUTOINMUNES

**Morella Bouchard
2012**

Contenido



- Mecanismos de Tolerancia
Linfocito T y B
Central y Periférica
- Factores Genéticos
- Factores Ambientales
- Mecanismos de lesión tisular
- Enfermedades
Organoespecíficas y
Sistémicas
- Tratamiento

"Horror autotoxicus"

Término utilizado por el bacteriólogo, Paul Ehrlich, hace un siglo, para describir un ataque del sistema inmunitario contra los propios tejidos del sujeto.

Introdujo el concepto de autoinmunidad

"Horror autotoxicus"

Término utilizado por el bacteriólogo, Paul Ehrlich, hace un siglo, para describir un ataque del sistema inmunitario contra los propios tejidos del sujeto.

Introdujo el concepto de autoinmunidad

La Base de la patogenia de las EA es conocer los mecanismos por los que fracasa la autotolerancia y se activan los linfocitos autorreactivos

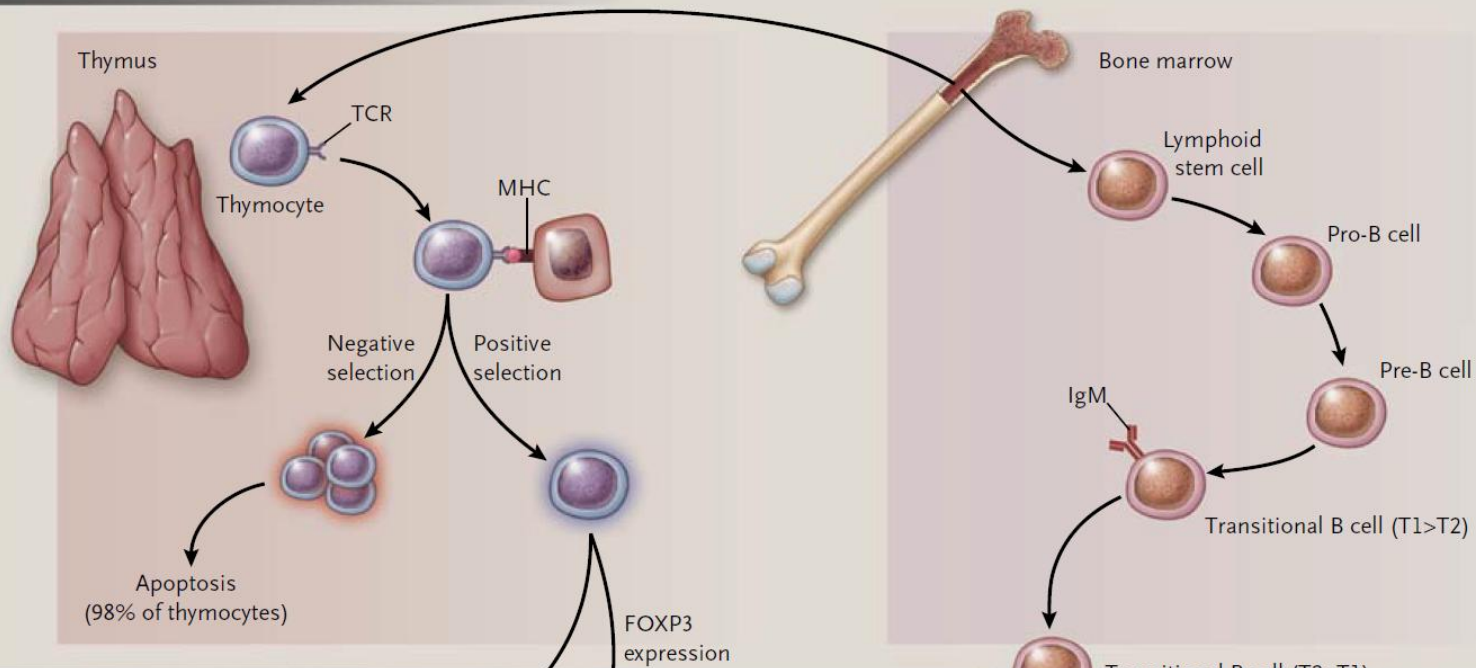
fracasa la autotolerancia y se activan los linfocitos autorreactivos

La Base de la patogenia de las EA es conocer los mecanismos por los que

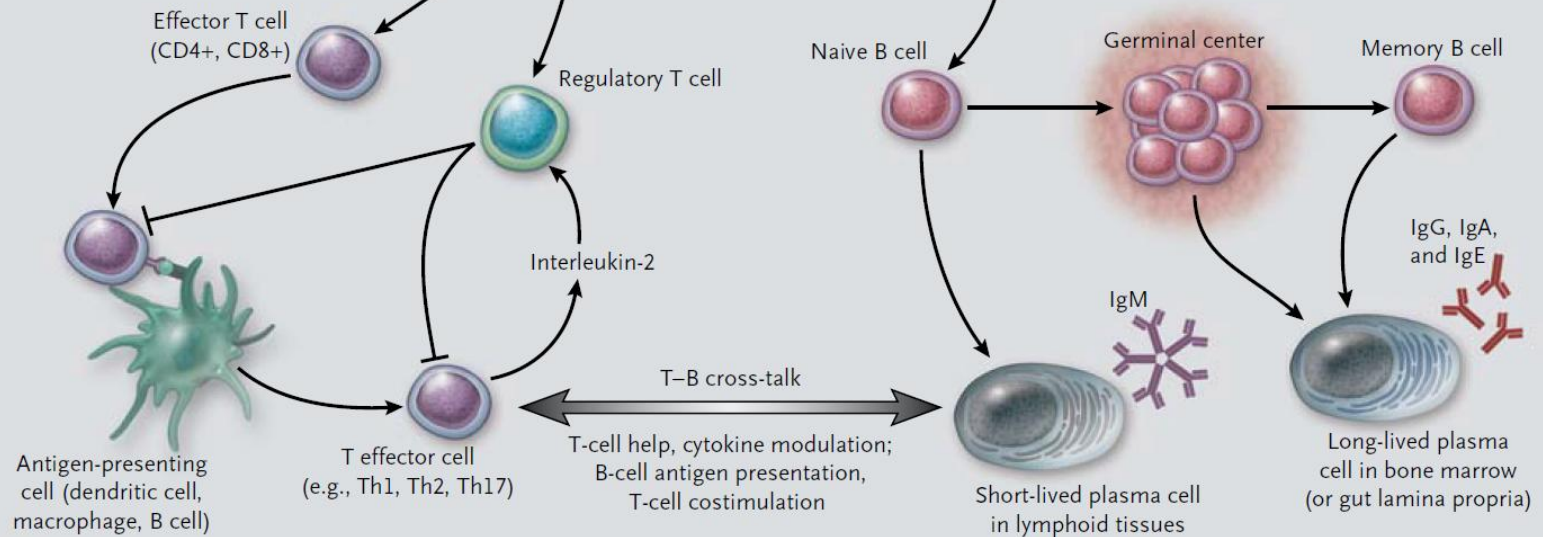
TOLERANCIA INMUNOLÓGICA

- La incapacidad de producir una respuesta específica frente a un antígeno, ya sea propio o extraño, inducida por el contacto previo con dicho antígeno.
- Tolerancia Central: Médula ósea y Timo
- Tolerancia Periférica: Ganglios, Bazo y MALT

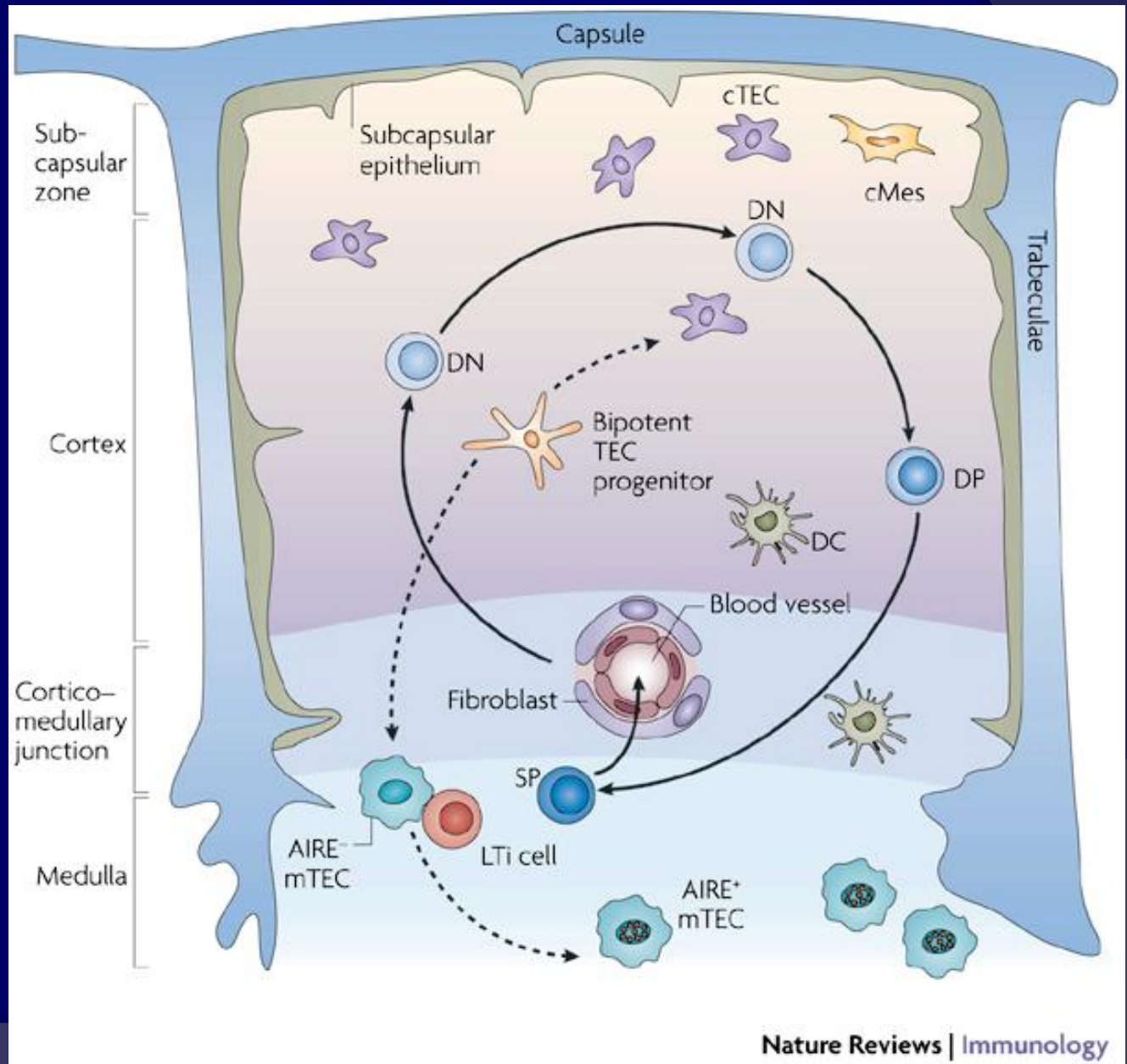
Central Tolerance Mechanism



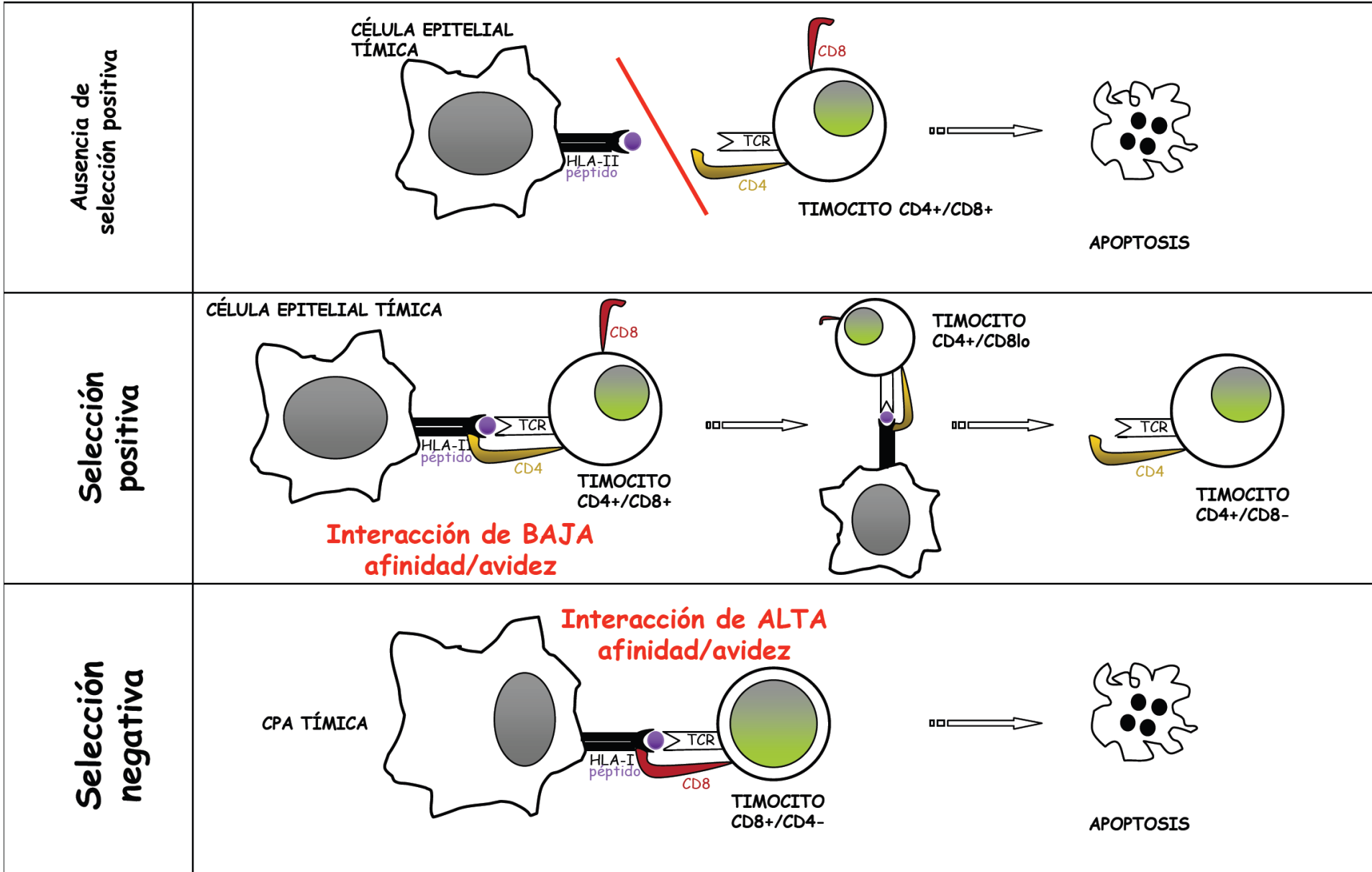
Peripheral Tolerance Mechanism



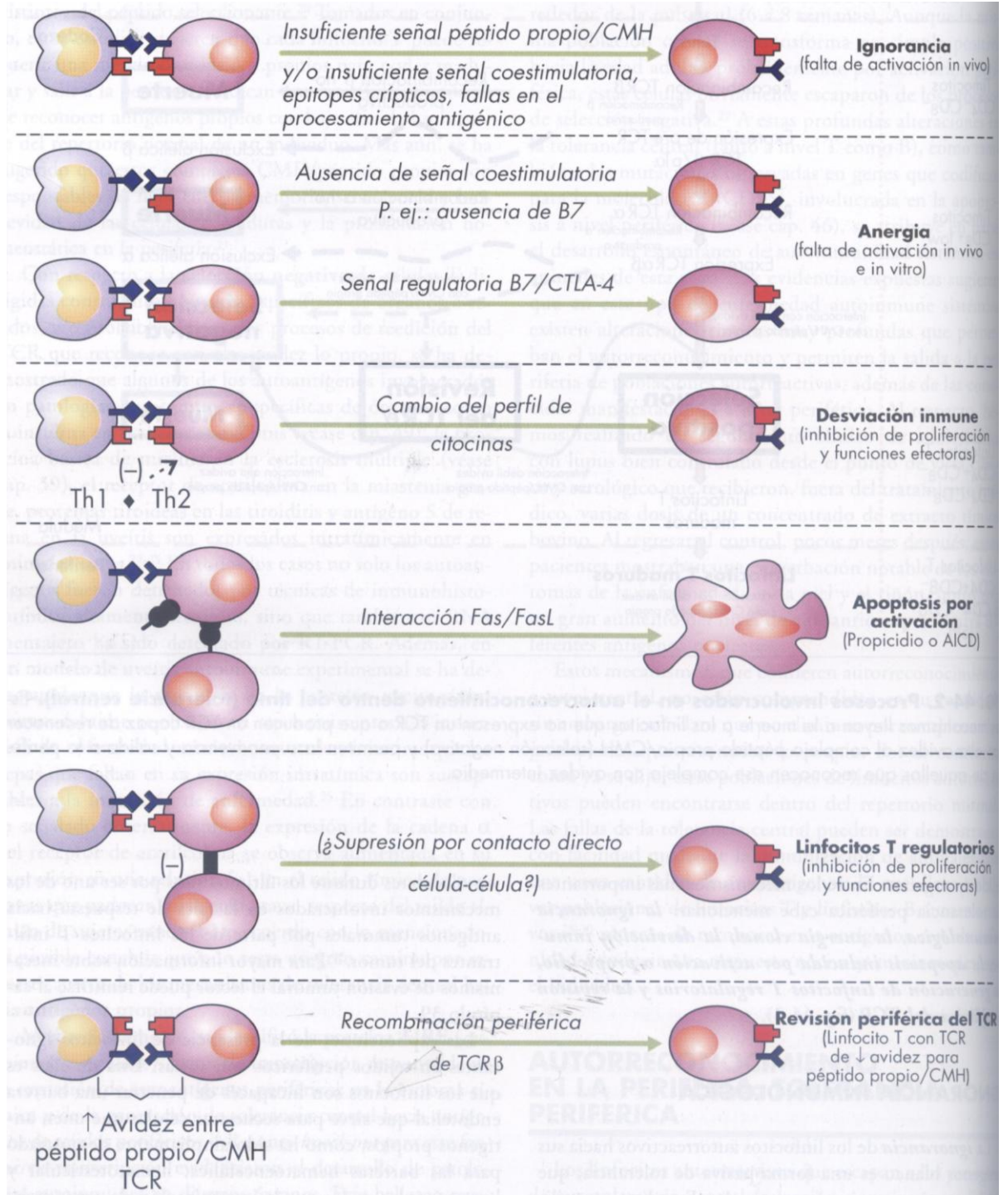
Tolerancia Central: Linfocito T



GENERACIÓN DE TOLERANCIA CENTRAL DE LOS LINFOCITOS T

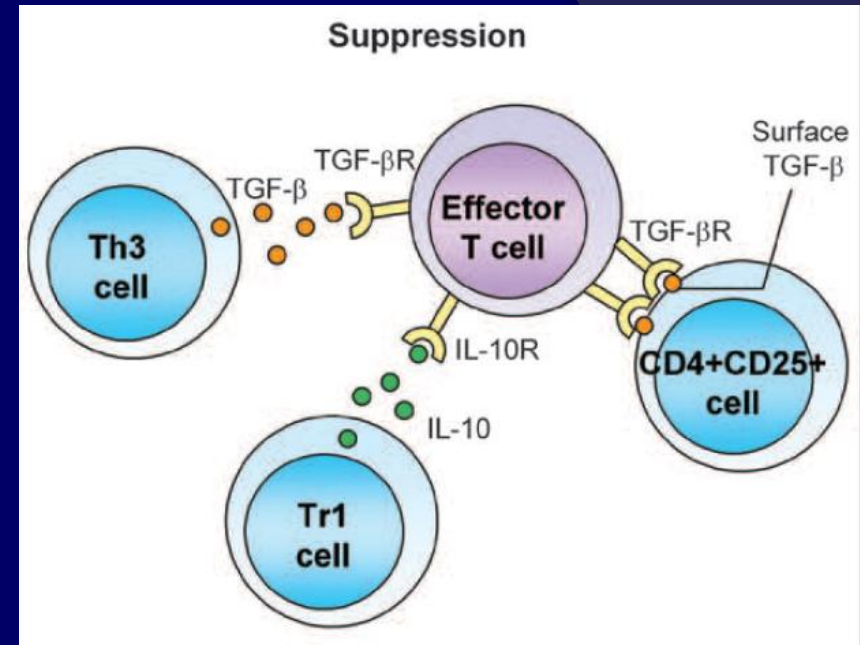


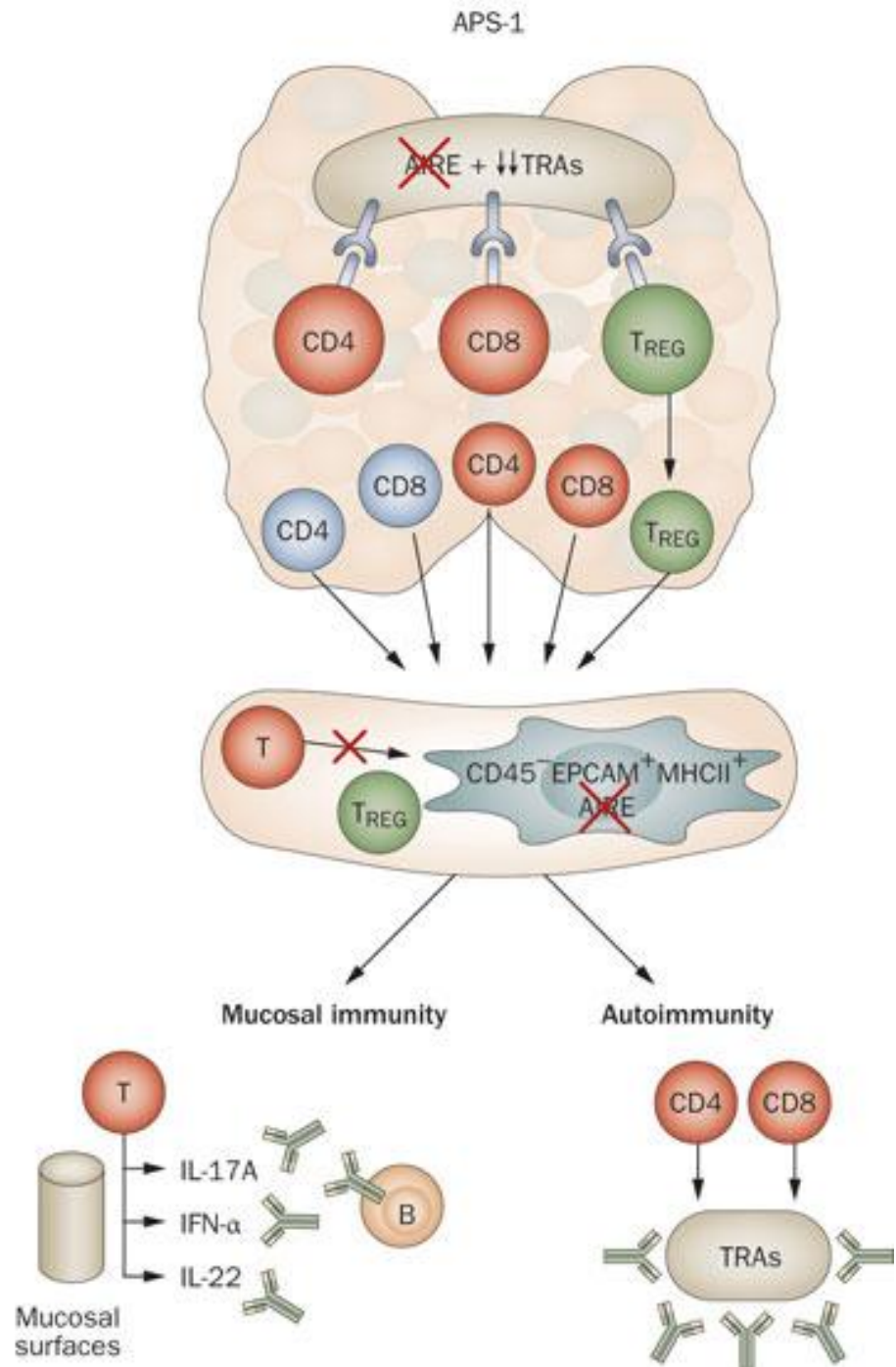
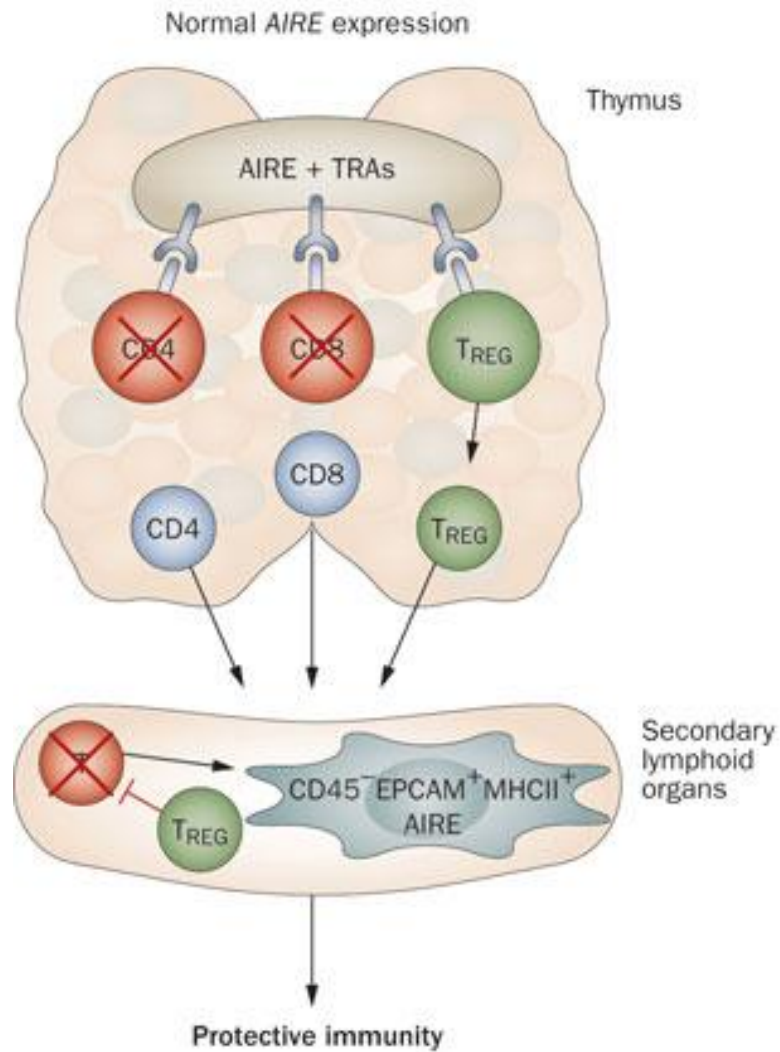
Tolerancia Periférica: Linfocito T



Linfocitos T reg

- Tres tipos: TCD4+CD25+, Tr1 y Th3.
- Las células Tr1 producen altos niveles de IL-10 posterior a su estimulación.
- Las células Th3 producen TGF- β (\pm IL-10) posterior a la administración oral de un antígeno.
- Las Treg se caracterizan por ser CD25+ y FoxP3+.
- Defectos en estas células conducen a la enfermedad autoinmune IPEX: Disfunción inmune, poliendocrinopatías, enteropatía, ligado al cromosoma X.





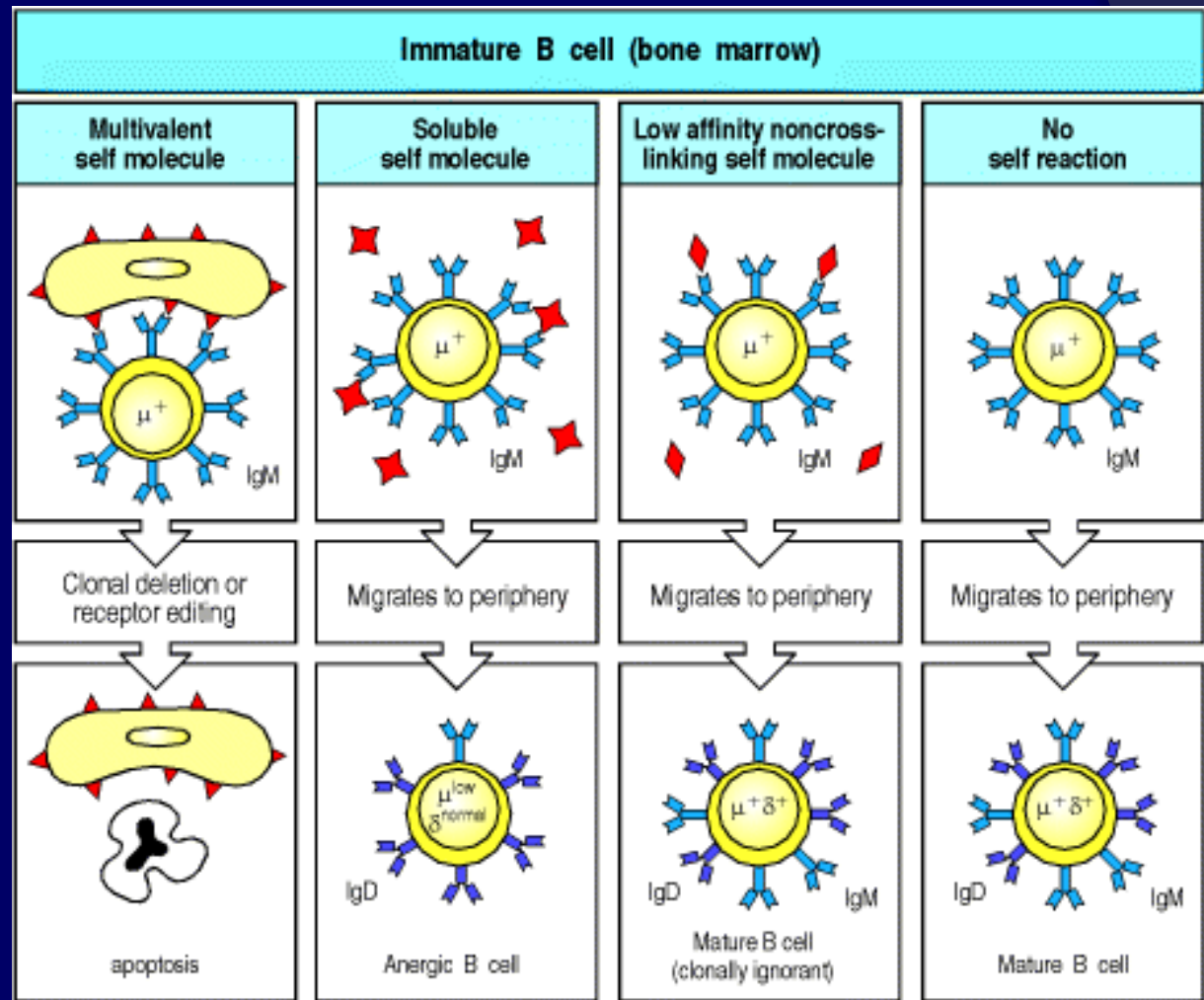
Tolerancia Central: Linfocito B

La unión o interacción con moléculas propias en la médula ósea puede llevar a la muerte o inactivación de células B inmaduras

Selección negativa

Prevención de reacciones auto-inmunes

Sistema inmune auto-tolerante



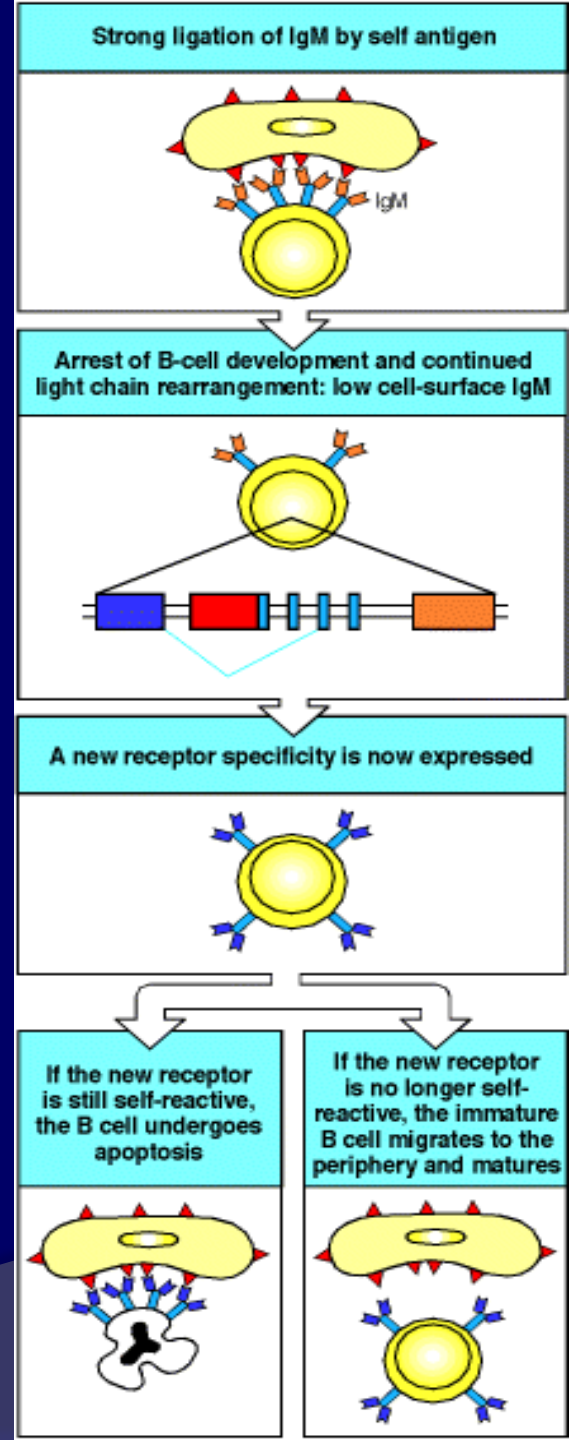
No responden al Ag

No activadas por el ligando

Tolerancia Central: Linfocito B

Edición del receptor

El reemplazo de las cadenas livianas mediante la edición del receptor puede rescatar algunas células B auto-reactivas cambiando su especificidad antigénica



Tolerancia Periférica: Linfocito B

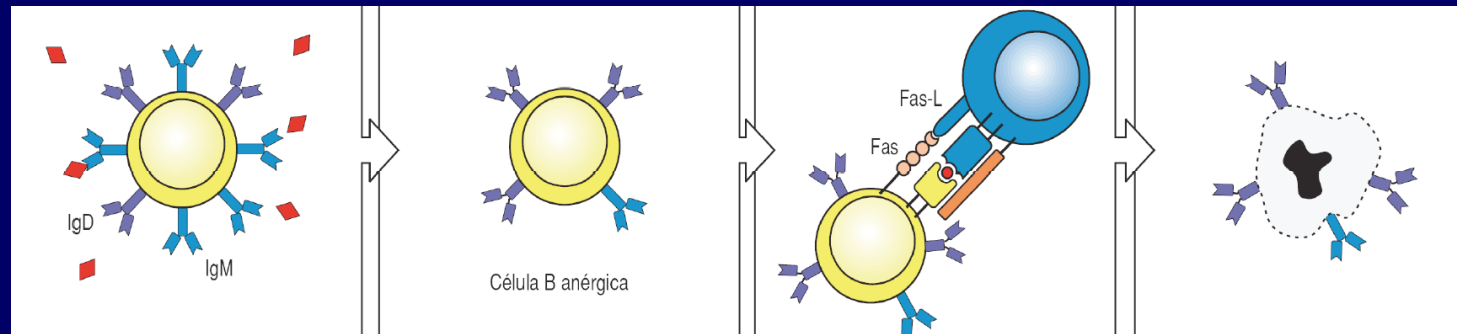
Mecanismos de inducción de tolerancia periférica : DELECIÓN Y ANERGIA CLONAL

Para Ag comunes:

Falta de ayuda de los linfocitos T CD4+-

En OLS: APOPTOSIS in situ en la zona T

ANERGIA tras exposición a Ag solubles



Para Ag T independientes: Apoptosis

Autoinmunidad fisiológica o positiva

- La tolerancia a los antígenos propios no es absoluta
- Muchas células autoinmunes permanecen y no causan daño porque reconocen al Ag propio con baja afinidad
- Ej: reconocimiento de moléculas propias del CMH, anticuerpos antiidiotipo, niveles bajos de anticuerpos contra ag nucleares (ANA)
- Pueden actuar para eliminar células envejecidas o dañadas, participar en la eliminación de ICs (FR)
- Subpoblaciones de linfocitos B-1:
 - CD5+
 - Ubicadas preferencialmente en cavidad peritoneal
 - Potencialmente autorreactivas
 - No son eliminadas por antígenos propios
 - Producción de **ANTICUERPOS NATURALES**, producción de IgM contra streptococos

● Factores genéticos

● Factores ambientales

Factores Genéticos

- En la DMID hay una concordancia de 35-50% en gemelos monocigotos y del 5-6% en dicigotos
- Las EA son poligénicas
- Algunos polimorfismos se asocian a varias enfermedades autoinmunitarias porque los genes influyen en mecanismos de regulación inmunitaria y autotolerancia
- La mayoría de los locus de predisposición identificados abarcan grandes segmentos cromosómicos y se ha comprobado su asociación por estudios familiares y de ligamiento

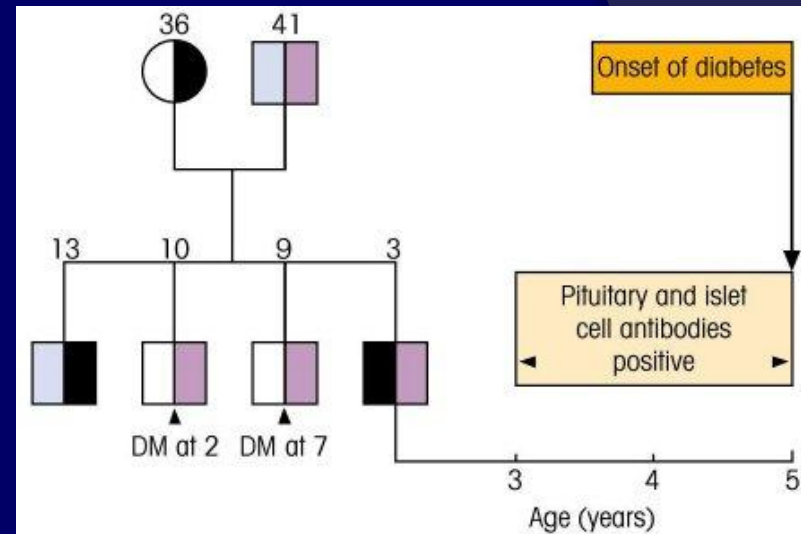


Figure 18.2. HLA haplotype linkage and onset of type 1 diabetes (DM).

Haplotypes: □ A3, B14, DR6; ■ A3, B7, DR4; □ A28, B51, DR4; and ■ A2, B62, C3, DR4. Disease is linked to possession of the A2, B62, C3, DR4 haplotype. The 3-year-old brother had antibodies to the islet cell surface for 2 years before developing frank diabetes indicative of the lengthy pathological process preceding disease. (Data provided by G.F. Bottazzo.)

Factores Genéticos

- Asociación principal a genes CMH, en especial clase II
- La asociación HLA- enfermedad puede identificarse mediante la tipificación serológica de un locus HLA pero la asociación real puede ser con otros alelos ligados al tipificado y que se heredan juntos: Desequilibrio de ligamiento

Asociaciones entre los antígenos de histocompatibilidad (HLA) y las enfermedades autoinmunes			
Enfermedad	Alelo HLA	% de aparición en pacientes de raza blanca	% de aparición en controles sanos de raza blanca
Espondilitis anquilosante	B27	90	8
Síndrome de Reiter	B27	70	8
Espondilitis asociadas a enfermedades intestinales	B27	50	8
Artritis reumatoide	DR4	70	30
Lupus eritematoso sistémico	DR3	45	20
Esclerosis múltiple	DR2	60	20
Diabetes juvenil (tipo 1)	DR4	75	30

Factores Genéticos

- Los ags de histocompatibilidad predisponen a las EA debido a que se unen débilmente a los autoantígenos específicos, lo cual impide que las células autorreactivas sean eliminadas eficientemente en el proceso de selección negativa en el timo. Importancia de la presentación de Ag y el reconocimiento por parte de los linfocitos T
- Las secuencias HLA asociadas a enfermedad también se encuentran en personas sana, es sólo un factor contribuyente

Factores Genéticos

Tabla 18-6. Ejemplos de mutaciones génicas que producen autoinmunidad

Gen	Fenotipo de los ratones mutantes o de los ratones con inactivación génica	Mecanismos del fracaso de la tolerancia	¿Enfermedad humana?
AIRE	Dstrucción de los órganos endocrinos por anticuerpos, linfocitos	Fracaso de la tolerancia central	Síndrome poliendocrino autoinmunitario (SPA)
C4	LES	Eliminación defectuosa de los inmunocomplejos; ¿fracaso de la tolerancia de los linfocitos B?	LES
CTLA-4	Linfoproliferación; infiltrados de linfocitos T en muchos órganos, especialmente el corazón; mortal en 3-4 semanas	Falta de la anergia de los linfocitos CD4 ⁺	Polimorfismos de CTLA-4 asociados a varias enfermedades autoinmunitarias
Fas/FasL	Autoanticuerpos anti-ADN y de otro tipo; nefritis por inmunocomplejos; artritis; linfoproliferación	Eliminación defectuosa de los linfocitos B autorreactivos anérgicos; reducción de la eliminación de los linfocitos T CD4 ⁺ maduros	Síndrome linfoproliferativo autoinmunitario (SLPA)
FoxP3	Infiltrados linfocíticos en múltiples órganos, emaciación	Deficiencia de los linfocitos T reguladores	IPEX
IL-2; IL-2R α/β	Enfermedad inflamatoria intestinal; autoanticuerpos antieritrocíticos y anti-ADN	Defectos del desarrollo, la supervivencia o la función de los linfocitos T reguladores	Ninguna conocida
SHP-1	Múltiples autoanticuerpos	Falta de inhibición de los linfocitos B	Ninguna conocida
PTPN22	Aumento de la proliferación de los linfocitos, síntesis de anticuerpos	¿Reducción de la inhibición por la tirosina-fosfatasa?	Los polimorfismos de PTPN22 se asocian a varias enfermedades autoinmunitarias

Abreviaturas: AIRE, gen del regulador autoinmunitario; IL-2, interleucina-2; IPEX, alteración de la regulación inmunitaria, poliendocrinopatía y enteropatía, síndrome ligado al cromosoma X; SHP-1, fosfatasa que contiene SH2-1.

Factores Genéticos

ESTUDIOS DE ASOCIACIÓN DE GENOMA COMPLETO

genome-wide association studies GWAS

Los GWAS son análisis comparativos del genoma entero de un grupo de individuos con una característica común, frente al de la población general

Las comparaciones se realizan habitualmente fijándose únicamente en los SNPs o polimorfismos de nucleótido simple, considerados la mayor fuente de variación genética en una población

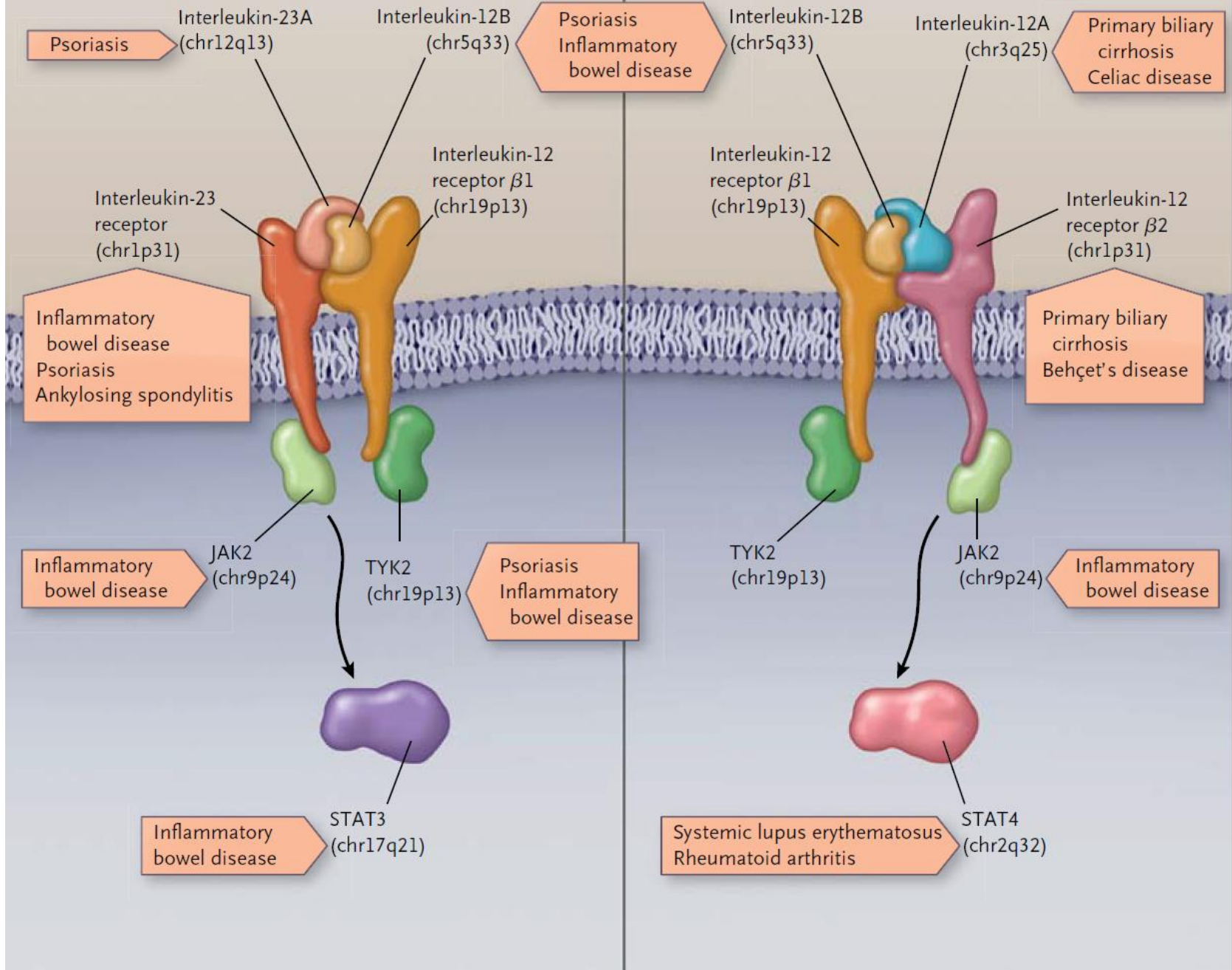
Estos estudios suelen comparar dos grupos: personas afectadas por la enfermedad (casos) y personas con similares características pero sanas (controles)

Ventajas:

- Detección genética sistemática con fines de diagnóstico y prevención,
- La farmacogenética para proporcionar el fármaco adecuado a la persona adecuada y en la dosis adecuada
- Su uso como dianas para el desarrollo de nuevos fármacos más apropiados

Interleukin-23 signaling (Th17 cells)

Interleukin-12 signaling (Th1 cells)



Factores Ambientales

- Gemelos monocigóticos la concordancia para las enfermedades autoinmunes es de 50-60%
- Infecciones, fármacos, regímenes nutricionales, toxinas, estrés psicosocial, factores climáticos
- Fármacos:
 - Hidralazina y procainamida : LES
 - Alfa metil dopa; anemia hemolítica
 - El halotane y ácido tienílico : anticuerpos contra el citocromo P450 y hepatopatía.
 - Cloruro de mercurio a animales de experimentación les induce cuadro LES con neuropatía y antinucleares

TABLA 2. *Enfermedades autoinmunes de probable etiología viral*

Enfermedades autoinmunes	Virus
Artropatías	HTLV-1
Anemia hemolítica	LCMV
Queratitis herpética	HSV-1
Diabetes mellitus	CVB, Rubeola
Esclerosis múltiple	HHV-6, EBV
<i>Miastenia gravis</i>	HCV
<i>Lupus eritematoso sistémico</i>	EBV

HTLV-1: Virus de la leucemia humana tipo 1. LCMV: Virus de la linfocoriomeningitis humana. HSV-1: Virus herpes simple tipo 1. CVB: Virus Coxsackie B. HHV-6: Virus herpes humano tipo 6. EBV: Virus Epstein Barr. HCV: Virus de la hepatitis C.

Factores Ambientales

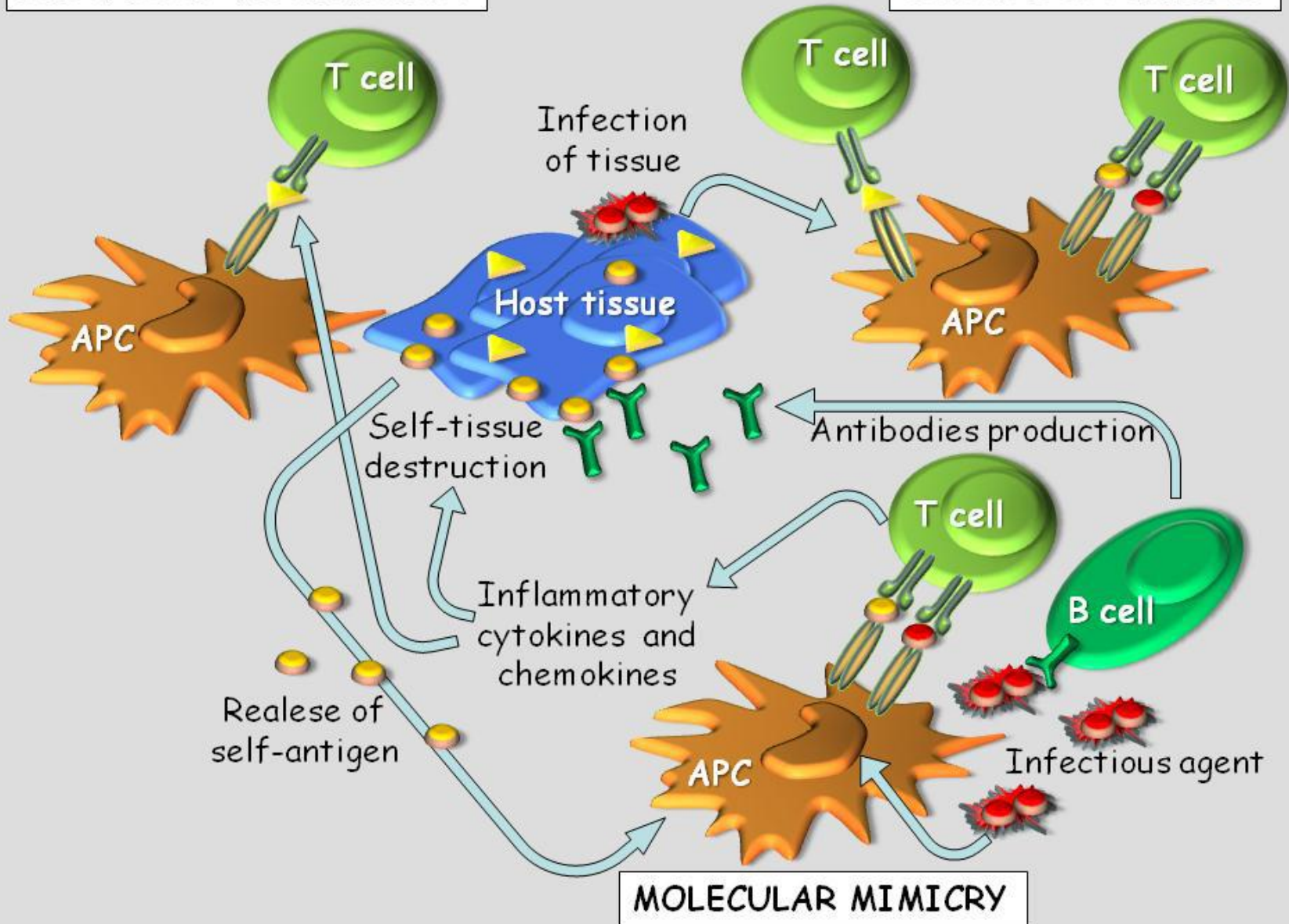
INFECCIONES

Mecanismos

- Mimetismo molecular: Ags del microorganismo producen reacciones cruzadas con ags propios. Ej Fiebre reumática
- Activación inespecífica (*bystander activation*): Actuando como superantígenos, pueden mediar la activación policlonal de linfocitos T y/o B y macrófagos y liberar gran cantidad de citocinas que rescatarían células anergizadas autorreactivas. Ej Encefalomiелitis experimental
- Liberación de ags secuestrados. Ej Oftalmía simpática
- Exposición a crípticos propios y propagación de epítomos: La estructura molecular de algunos autoantígenos evita la exposición de determinados autoepítomos a las células T en desarrollo, cambios en su estructura molecular exponen estos epítomos, creándose un neoantígeno que desencadena una respuesta. (hapteno?) Perpetua la inflamación. Ej Nefritis intersticial

BYSTANDER ACTIVATION

EPITOPE SPREADING



CLASIFICACIÓN DE LAS ENFERMEDADES AUTOINMUNES DE ACUERDO AL MECANISMO DE LESIÓN TISULAR (Clasificación inmunopatogénica)

- 1.- MEDIADAS POR ANTICUERPOS (Reacciones Tipo II)
Ac contra autoAg de la superficie celular o de la matriz extracelular
- 2.- MEDIADAS POR INMUNOCOMPLEJOS (Reacciones Tipo III)
- 3.- MEDIADAS POR CÉLULAS T (Reacciones Tipo IV)

Enfermedades autoinmunes mediadas por anticuerpos (TIPO II)

AUTOANTÍGENO *CONSECUENCIA*

Anemia hemolítica autoinmune	Ag eritrocitarios (Rh)	Anemia
Púrpura trombopénica autoinmune	Integrina plaquetaria (CD41a)	Trombopenia
Síndrome de Goodpasture	Colágeno IV de la membrana basal	Glomerulonefritis Hemorragia pulmonar
Enfermedad de Graves	Receptor de TSH	Hipertiroidismo
Miastenia gravis	Receptor de acetilcolina	Fatiga muscular
Pénfigo vulgar	Cadherina epidérmica	Vesículas cutáneas
Fiebre reumática	Válvulas cardíacas	Cardiopatía, artritis

Enfermedades autoinmunes mediadas por inmunocomplejos (TIPO III)

	<i>AUTOANTÍGENO</i>	<i>CONSECUENCIA</i>
<i>Lupus eritematoso sistémico</i>	DNA, histonas, ribosomas snRNP, scRNP	Vasculitis, glomerulonefritis, artritis
<i>Crioglobulinemia mixta esencial</i>	Complejos de Factor Reumatoide IgG (con o sin Ag de VHC)	Vasculitis sistémica

Enfermedades autoinmunes mediadas por células T (TIPO IV)

	AUTOANTÍGENO	CONSECUENCIA
Diabetes mellitus insulín-dependiente (DMID)	Antígeno de células β del páncreas	Destrucción de células β del páncreas \rightarrow \downarrow insulina
Artritis reumatoide*	Antígeno desconocido de la sinovial articular	Artritis y destrucción articular
Esclerosis múltiple, encefalomiелitis autoinmune experimental (EAE)	Proteína básica de la mielina, proteína proteolipídica, glucoproteína de mielina de oligodendrocito	Déficit sensitivo y/o motor

* *Mecanismo mixto*

CLASIFICACIÓN DE LAS ENFERMEDADES AUTOINMUNES DE ACUERDO A LA LOCALIZACIÓN DEL AUTOANTÍGENO

- **Organoespecíficas**
- **No organoespecíficas:
Autoinmunidad sistémica**

Disease

Self-antigen

ORGAN-SPECIFIC AUTOIMMUNE DISEASES

Addison's disease	Adrenal cells
Autoimmune hemolytic anemia	RBC membrane proteins
Goodpasture's syndrome	Renal and lung basement membranes
Graves' disease	Thyroid-stimulating hormone receptor
Hashimoto's thyroiditis	Thyroid proteins and cells
Idiopathic thrombocytopenia purpura	Platelet membrane proteins
Insulin-dependent diabetes mellitus	Pancreatic beta cells
Myasthenia gravis	Acetylcholine receptors
Myocardial infarction	Heart
Pernicious anemia	Gastric parietal cells; intrinsic factor
Poststreptococcal glomerulonephritis	Kidney
Spontaneous infertility	Sperm

SYSTEMIC AUTOIMMUNE DISEASES

Ankylosing sponkylitis	Vertebrae
Multiple sclerosis	Brain or white matter
Rheumatoid arthritis	Connective tissue, IgG
Scleroderma	Nuclei, heart, lungs, gastrointestinal tract, kidney
Sjogren's syndrome	Salivary gland, liver, kidney, thyroid
Systemic lupus erythematosus (SLE)	DNA, nuclear protein, RBC and platelet membranes

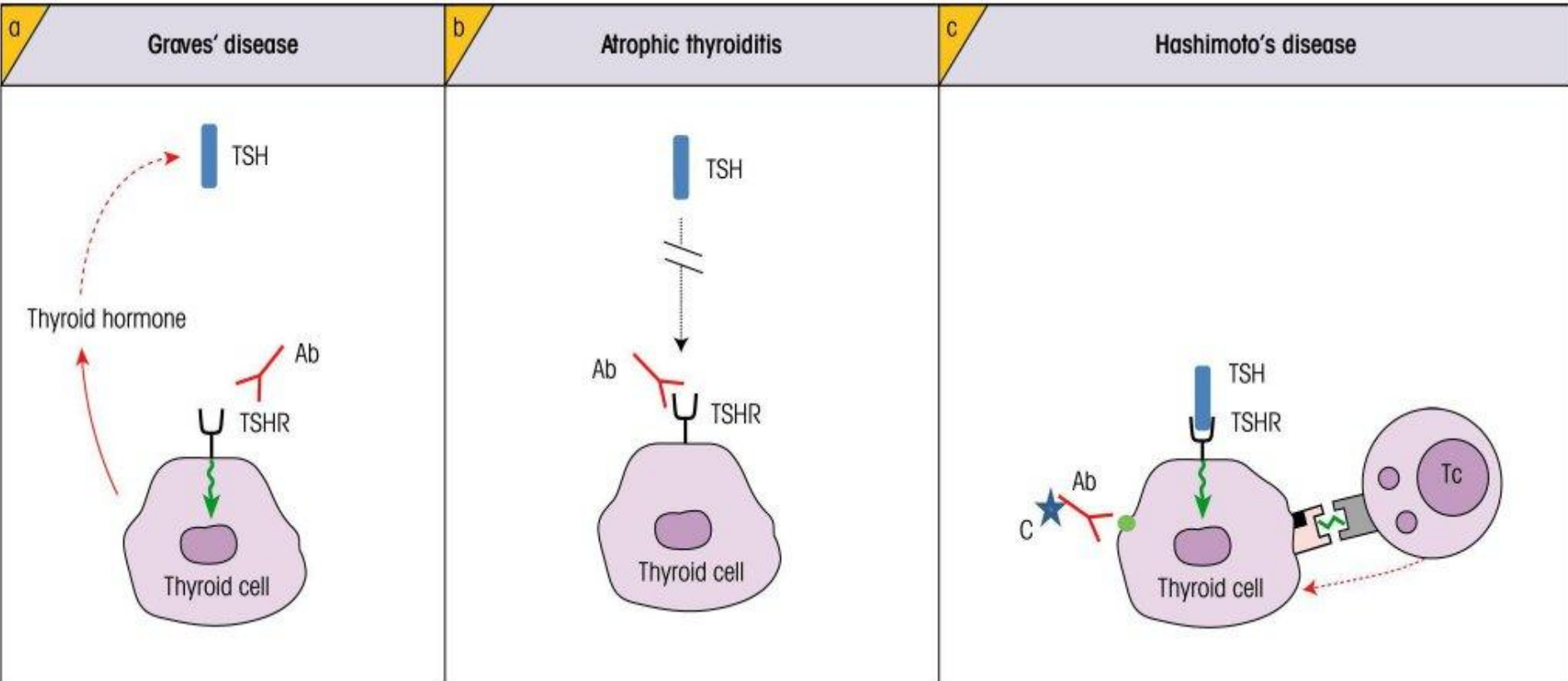
Enfermedades organoespecíficas

- La RI está dirigida a un ag presente en un órgano o glándula único y, por lo tanto, las manifestaciones clínicas está limitadas a ese órgano

- Evidencias

Cepa pollos obesos desarrolla autoanticuerpos IgG antitiroglobulina, tiroiditis, hipotiroidismo. La tiroidectomía neonatal impide la formación de Acs. La inyección de tiroglobulina induce Acs. Tiroidectomía en pollos con tiroiditis reduce nro Acs

Tirodectomia en pacientes con Tiroidits de Hashimoto disminuye Acs circulantes



a) Ac anti TSHR agonistas, causan hipertiroidismo

b) Ac anti TSHR antagonistas, pero epitope diferente a la enf Graves, causan hipotiroidismo

c) Ac anti peroxidasa y antitiroglobulina. La célula tiroidea es atacada por CTL y Ac fijadores del complemento que destruyen la glándula y causan hipotiroidismo

Autoinmunidad sistémica

- Una característica de las enfermedades autoinmunes sistémicas, es la presencia de autoanticuerpos frente a antígenos de localización intracelular y no órgano ni especie específicos

ESPECÍFICA DE ÓRGANOS (P. EJ., TIROIDITIS, GASTRITIS, SUPRARRENALITIS)

NO ESPECÍFICAS DE ÓRGANOS (P. EJ., LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO)

DIFERENCIAS

Antígenos sólo disponibles para el sistema linfático en bajas concentraciones

Anticuerpos y lesiones específicas de órganos

Superposición clínica y serológica: tiroiditis, gastritis y suprarrenalitis

Tendencia familiar a la autoinmunidad específica de órganos

Invasión linfoidea, destrucción del parénquima por hipersensibilidad mediada por células Th1, anticuerpos o ambos

Tratamiento destinado al control de la deficiencia metabólica o la generación de tolerancia a las células T

Tendencia a desarrollar cáncer en el órgano

Los antígenos desencadenan la producción de anticuerpos específicos de órgano en animales normales con adyuvante completo de Freund

Lesiones experimentales producidas con el antígeno y el adyuvante completo de Freund, pero también modelos de enfermedad espontánea

Antígenos accesibles en concentraciones más elevadas

Anticuerpos y lesiones no específicas de órganos

Superposición del lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide y otros trastornos del tejido conectivo

Enfermedad familiar del tejido conectivo

Las lesiones se deben sobre todo al depósito de complejos antígeno-anticuerpo, pero también pueden tener componentes Th1 como en la AR

Tratamiento destinado a inhibir la inflamación y la síntesis de anticuerpos

Tendencia a desarrollar neoplasias linforreticulares

No se producen anticuerpos en animales en situaciones comparables

Las enfermedades y los autoanticuerpos surgen espontáneamente en algunos animales (p. ej., ratones NZB e híbridos)

SIMILITUDES

Los autoanticuerpos circulantes reaccionan con constituyentes corporales normales

Los pacientes suelen presentar aumento de inmunoglobulinas en el suero

Los anticuerpos se pueden presentar en cada una de las clases principales de inmunoglobulinas, en particular IgG, y en general son de alta afinidad y mutados

Mayor incidencia en mujeres

La enfermedad no siempre es progresiva; exacerbaciones y remisiones

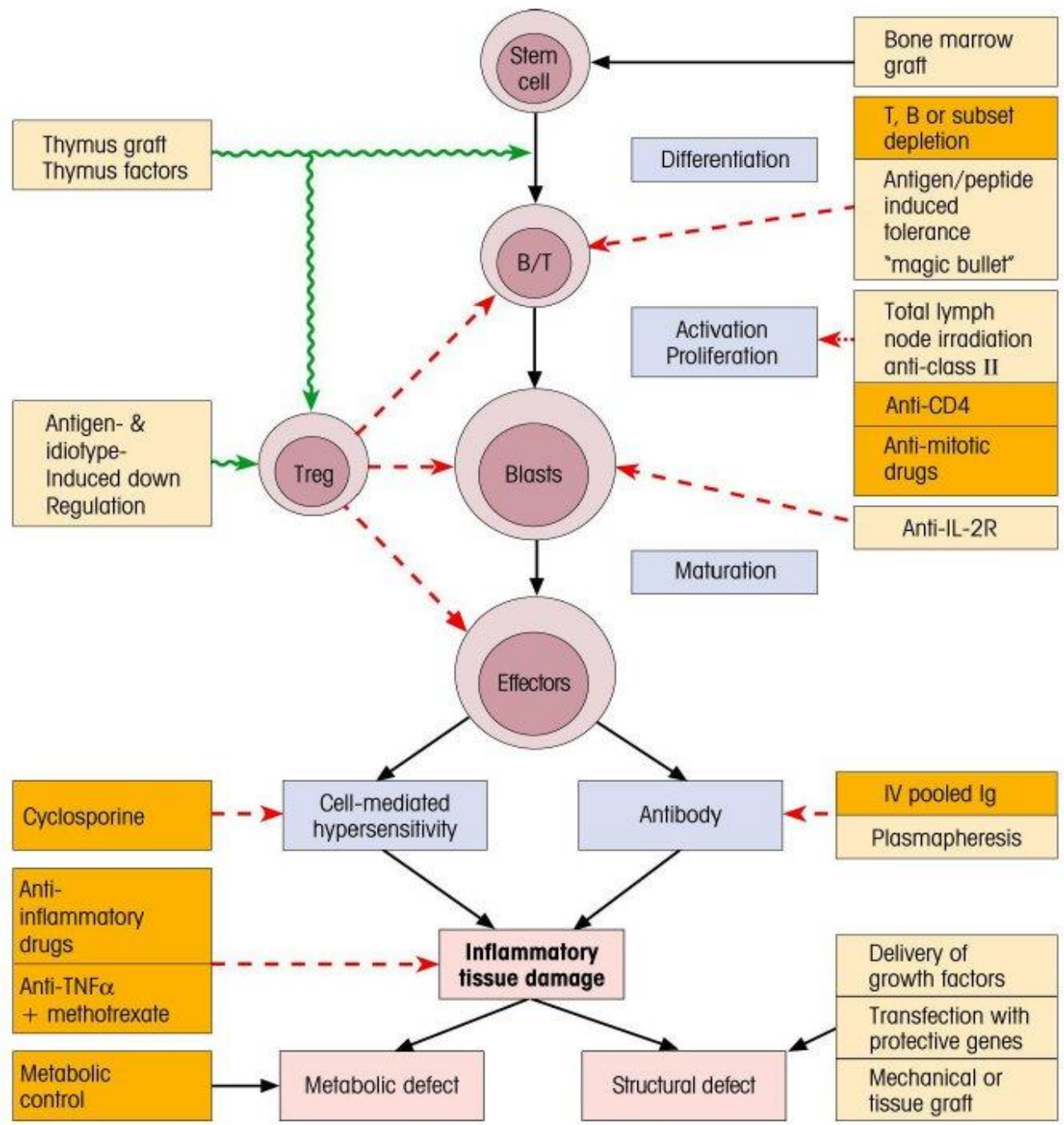
Asociación con HLA

Enfermedades espontáneas en animales programados genéticamente

Pruebas de autoanticuerpos de valor diagnóstico

Animal model	Possible human disease counterpart	Inducing antigen
SPONTANEOUS AUTOIMMUNE DISEASES		
Nonobese diabetic (NOD) mouse	Insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM)	Unknown
(NZB × NZW) F ₁ mouse	Systemic lupus erythematosus (SLE)	Unknown
Obese-strain chicken	Hashimoto's thyroiditis	Thyroglobulin
EXPERIMENTALLY INDUCED AUTOIMMUNE DISEASES*		
Experimental autoimmune myasthenia gravis (EAMG)	Myasthenia gravis	Acetylcholine receptor
Experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE)	Multiple sclerosis (MS)	Myelin basic protein (MBP); proteolipid protein (PLP)
Autoimmune arthritis (AA)	Rheumatoid arthritis	<i>M. tuberculosis</i> (proteoglycans)
Experimental autoimmune thyroiditis (EAT)	Hashimoto's thyroiditis	Thyroglobulin

TRATAMIENTO DE LAS ENFERMEDADES AUTOINMUNES



Bibliografía

- Rabinovich A. Inmunopatología Molecular. Capítulo 44. 1ª Edición - Editorial Medica Panamericana, S. A. – 2004
- Roitt. Inmunología. Fundamentos. Capítulo 18. 11ª Edición. Editorial Medica Panamericana, S. A. – 2008
- Akirav, E. M. et al. The role of AIRE in human autoimmune disease Nat. Rev. Endocrinol. 2011; 7: 25-33
- Delogu et al.. Infectious diseases and autoimmunity J Infect Dev Ctries. 2011; 5(10):679-687