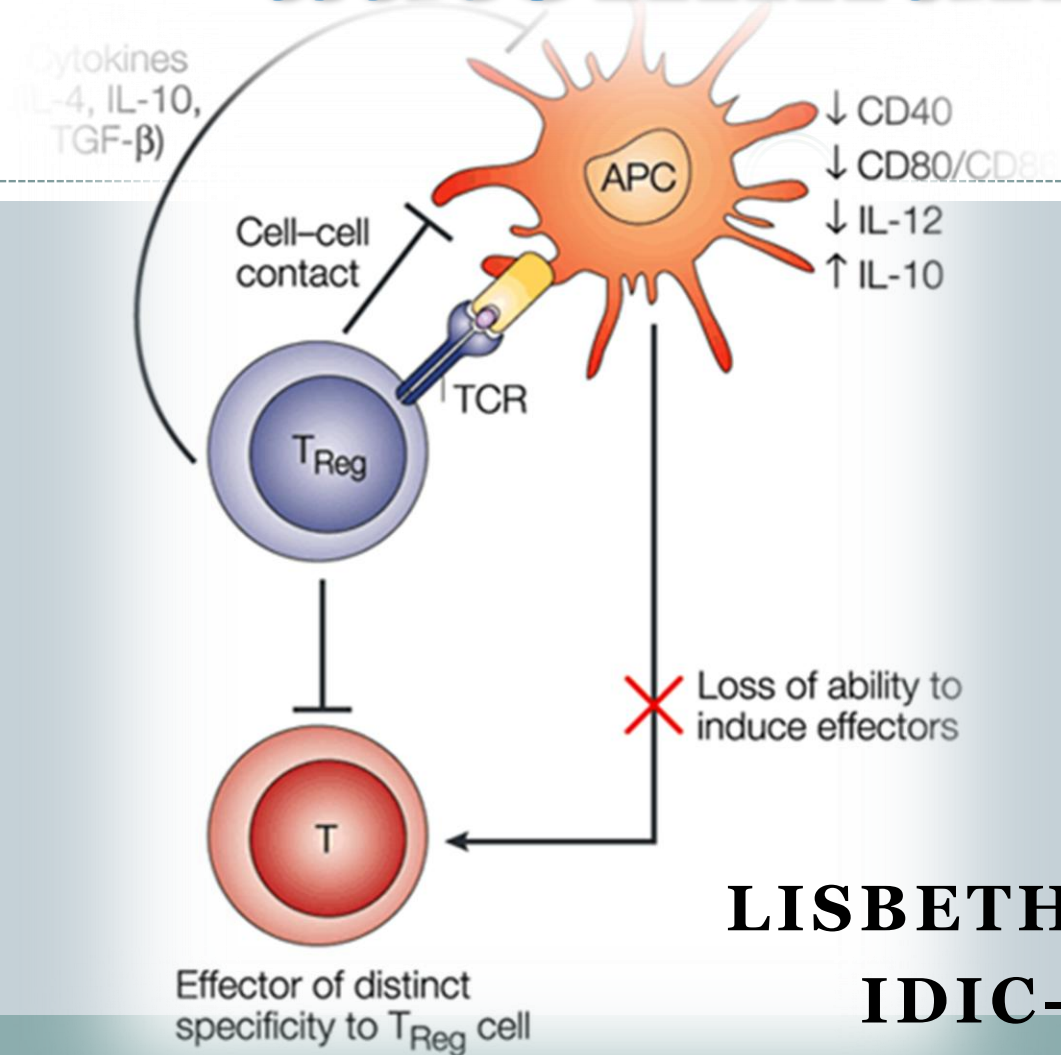


Tolerancia y autoinmunidad



**LISBETH BERRUETA,
IDIC-ULA 2009**

Definiciones



- **Tolerancia:** ausencia de respuesta ante un antígeno ante el cual existe exposición previa. Respuesta inmune sin fase efectora
- **Autotolerancia:** tolerancia a antígenos propios
- **Tolerógenos:** antígenos que inducen tolerancia
- **Autoinmunidad:** pérdida de la tolerancia inmune ante antígenos propios

Tolerancia inmunitaria: Fundamentos



- Los individuos normales presentan tolerancia ante sus propios antígenos. Los linfocitos que reconocen los antígenos propios mueren, son inactivados, o cambian de especificidad
- Los antígenos extraños se pueden administrar en formas que inhiban la respuesta inmune mediante la inducción de tolerancia específica
- La tolerancia como abordaje terapéutico

Tolerancia inmunitaria: Características



- La tolerancia se debe al reconocimiento de antígenos específicos por los linfocitos (exp. de Medawar)
- Se puede inducir autotolerancia en linfocitos autorreactivos inmaduros en los órganos linfáticos o en linfocitos maduros de las localizaciones periféricas
- Existe un proceso de “educación” a nivel central para el no reconocimiento de antígenos propios
- A nivel periférico se puede inducir tolerancia a través de: apoptosis, anergia (defectos en coestimulación y presentación antigénica)

Factores que determinan la inmunogenicidad y la tolerancia antigénica



Factor	Factores que favorecen la estimulación de la RI	Factores que favorecen la tolerancia
Cantidad	Las dosis óptimas varían para diferentes antígenos	Dosis elevadas
Persistencia	Duración corta	Prolongada
Vía de entrada: localización	Subcutánea, intradérmica, ausencia en órganos generadores	IV, oral, presencia en órganos generadores
Presencia de adyuvantes	Antígenos con adyuvantes estimulan a los Th	Antígenos sin adyuvantes
Propiedades de la CPA	Concentraciones elevadas de coestimuladores	Concentraciones bajas de coestimuladores y citocinas

Layers of self-tolerance		
Type of tolerance	Mechanism	Site of action
Central tolerance	Deletion Editing	Thymus Bone marrow
Antigen segregation	Physical barrier to self-antigen access to lymphoid system	Peripheral organs (eg, thyroid, pancreas)
Peripheral anergy	Cellular inactivation by weak signaling without co-stimulus	Secondary lymphoid tissue
Regulatory cells	Suppression by cytokines, intercellular signals	Secondary lymphoid tissue and sites of inflammation
Cytokine deviation	Differentiation to T _H 2 cells, limiting inflammatory cytokine secretion	Secondary lymphoid tissue and sites of inflammation
Clonal exhaustion	Apoptosis post-activation	Secondary lymphoid tissue and sites of inflammation

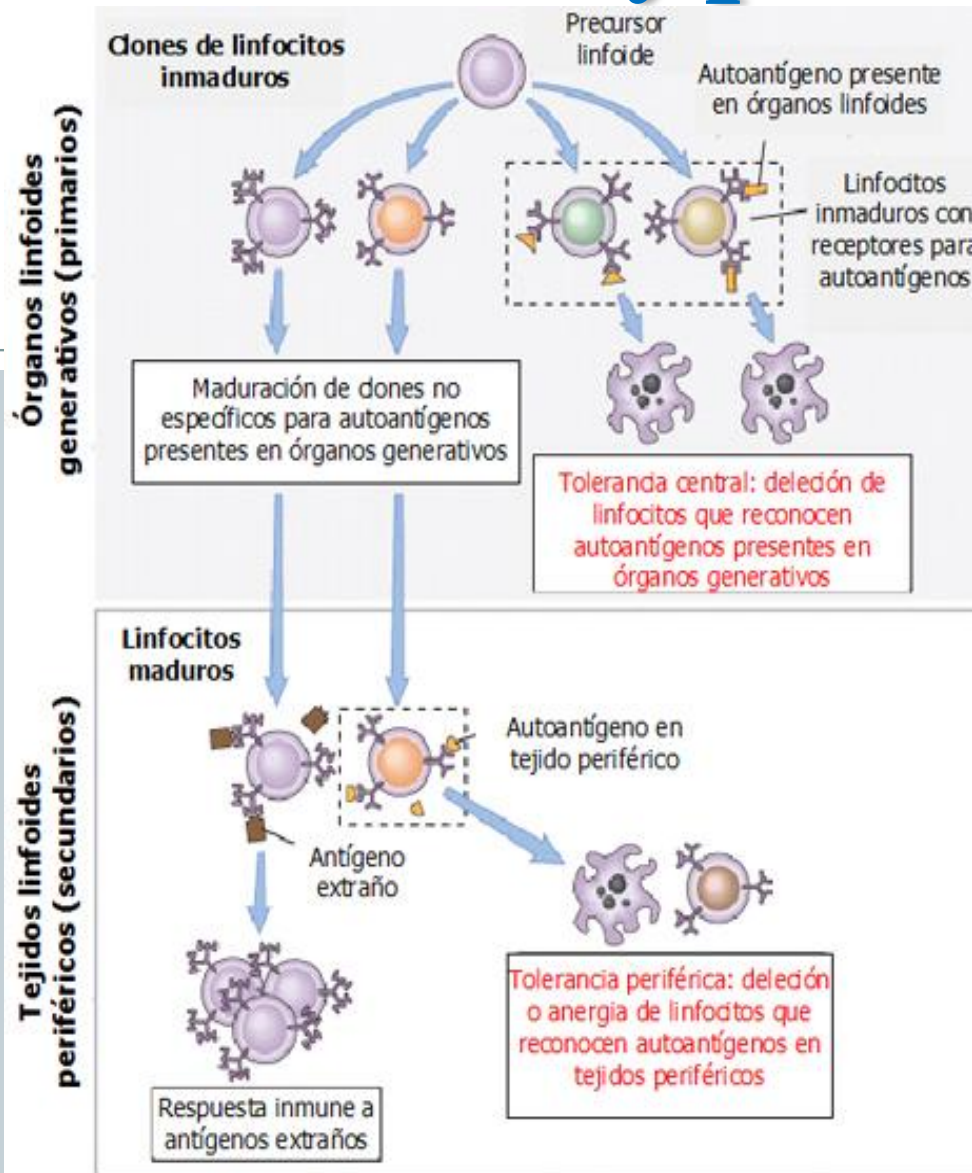
Figure 13-16 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Tolerancia a lo propio



- Mecanismos de tolerancia central: Apoptosis, Delección clonal o inactivación de linfocitos durante el desarrollo
- Mecanismos de tolerancia periférica:
 - Células T reguladoras
 - Sitios inmunologicamente privilegiados, presencia de factores inmunosupresores, Fas/FasL
 - Tolerancia dependiente de linfocitos B: contacto con antígenos solubles, ausencia de señales de Th

Tolerancia central y periférica

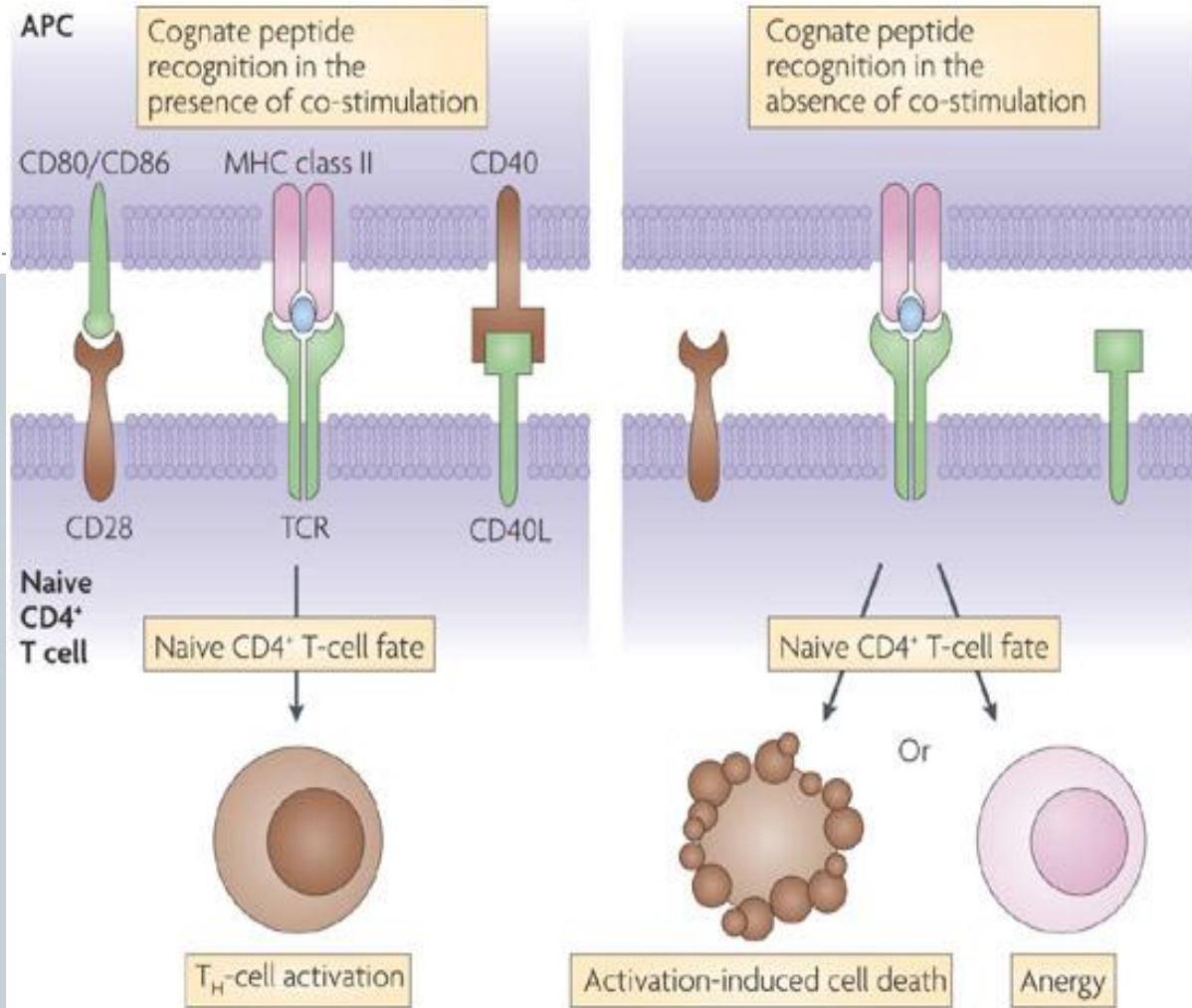


Autotolerancia en los linfocitos T y B



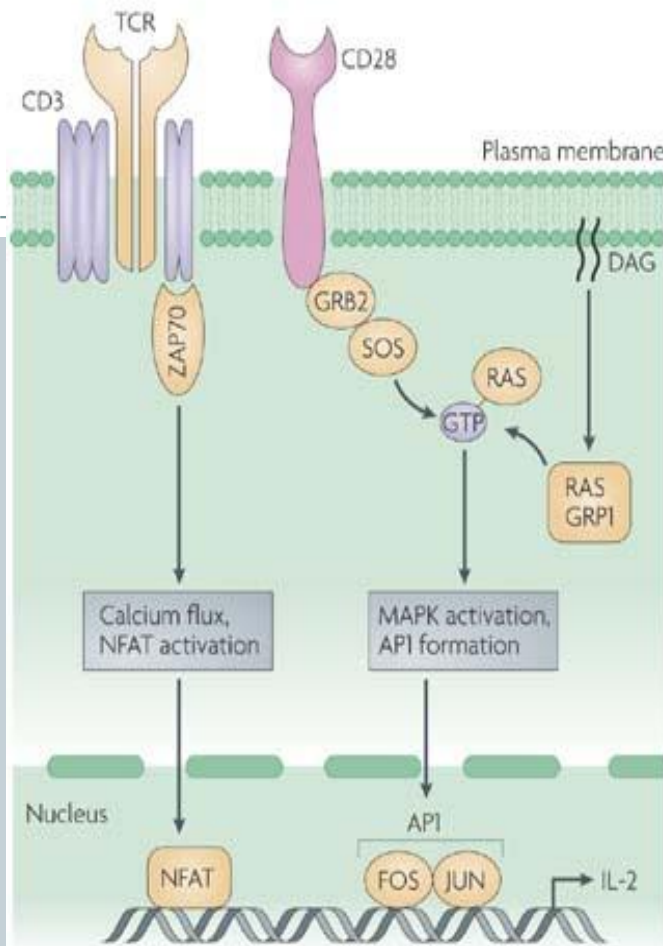
Características	Linfocitos T	Linfocitos B
Principales localizaciones de inducción de la tolerancia	Timo (corteza); periferia	Médula ósea; periferia
Fase de la maduración sensible a la tolerancia	Linfocito T doble positivo CD4+/CD8+	Linfocito B inmaduro
Estímulos para la inducción de tolerancia	Central: reconocimiento del antígeno en el timo con elevada avidéz Periferia: presentación de antígeno, CPA que carecen de mol. Coestimuladoras. Estímulos repetidos por antígenos propios	Central: reconocimiento de antígenos multivalentes en la m.o. Periférica: reconocimiento del antígeno sin cooperación de los linfocitos T ni de segundas señales
Principales mecanismos de la Tolerancia	TC: apoptosis y Treg TP: Anergia, apoptosis, supresión	TC: Apoptosis, edición del receptor TP: Anergia, no entrada en folículos, apoptosis

Papel de la Co-estimulación en la inducción de anergia y tolerancia

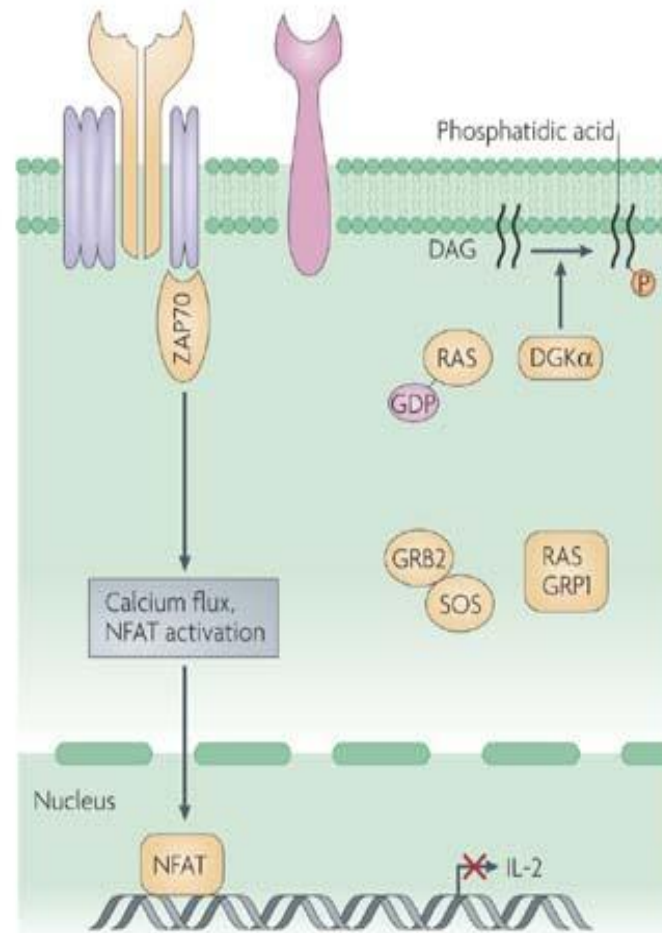


Cascada de señalización intracelular durante la anergia

a Activation



b Anergy



Origen de la autoinmunidad

Horror autotoxico



Tema acuñado por el inmunólogo alemán Paul Ehrlich (1854-1915) para describir la adversión natural del organismo ante la destrucción inmune

El concepto de autoinmunidad como causa de enfermedad es aceptado mas recientemente desde 1950-1960



Autoinmunidad: Generalidades

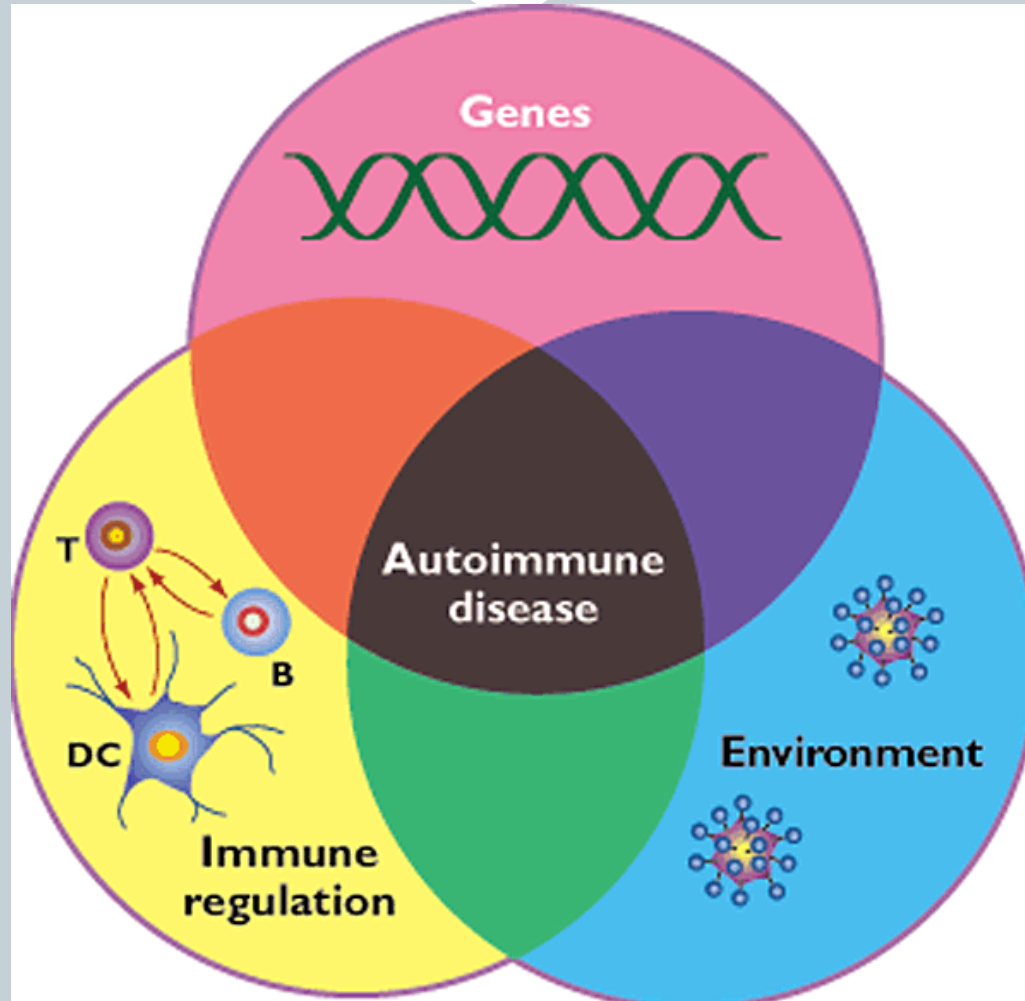


- La autoinmunidad se debe a pérdida de los mecanismos que normalmente mantienen la autotolerancia
- Las causas principales que conducen a la autoinmunidad son la predisposición genética y los factores ambientales
- Las enfermedades autoinmunes pueden ser órgano específicas o sistémicas
- Varios mecanismos efectores son responsables del daño a los tejidos

Definición inmunológica de autoinmunidad

Falla de la tolerancia
inmune

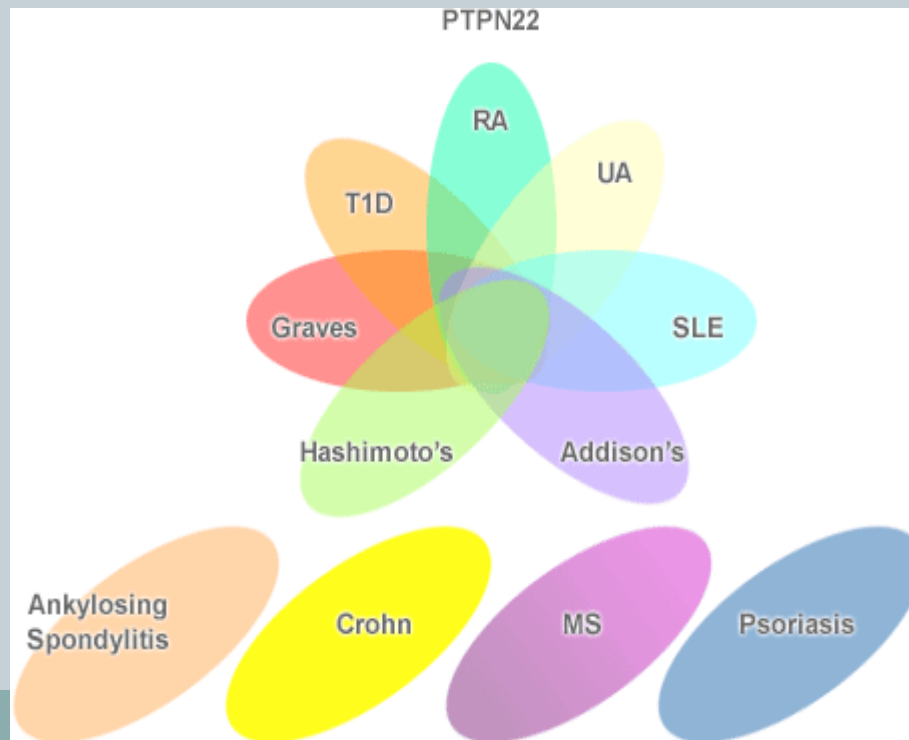
Causas de la autoinmunidad



Genes y autoinmunidad



- El concepto de que una mutación única en un gen conduce a una enfermedad autoinmune es la excepción, no la regla
- Se trata de enfermedades genéticamente complejas



Excepciones de la regla en enfermedades autoinmunes simples

Disease	Gene	Mechanissm
APS-1 (Autoimmune polyglandular syndrome type 1)	<i>AIRE</i>	Decreased expression of self-antigens in the thymus, resulting in a defect in negative selection
IPEX (Immunodysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked)	<i>FOXP3</i>	Decreased generation of Tregs
ALPS (autoimmune lymphoproliferative syndrome)	<i>FAS, FASL</i>	Failure of apoptotic death of self reactive T or B cells

Patrones de genes alterados en enfermedades autoinmunes

Table 1
Altered gene expression patterns reported in autoimmune diseases

Diseases	Cell receptors adhesion molecules	Inflammatory molecules growth factors	Apoptosis/cell remodeling	Disease specific gene expression	Ref.
SLE	CTNFR, IL-1RII, TNF-RII, CD64, TRAIL, CXCR-2, CCR-7, CDH3, EphA3, IL-1R, G-CSFR	PD-ECGF, PBEF,	MMP-3, TIMP	CNTFR α , FGF, ITGA7 INF IFIT1, MX1, MX2, ISG15, IRF7B, C1 Inh.	[8–10,12,13]
MS					
<i>Active plaques</i>	CD47, SULT, MC4R	LOC243461, RNASE3, IGF-1, G-CSF, FGF2, VJC, IL-1, IL-6, IL-8, TNF	MAPKK, CASP9	NEUROD, GJB2	[15–20]
<i>Chronic plaques</i>	MS4A2, HRH2, PTAFR, c-erbA	IL-17, MOX1, IGHD	TPS, MMP-1	COL9A3, TGF β 3, TNC	
RA	CXCR3, CXCR4, CXCL9, CXCL10, TNFSFR13B	HSPA1A, IL-16	TIMP2, MMP3, CDPK7		[24–26]

Enfermedades complejas y genética

Ejemplos de genes asociados a enfermedades autoinmunes

Associations of HLA serotype with susceptibility to autoimmune disease			
Disease	HLA allele	Relative risk	Sex ratio (♀:♂)
Ankylosing spondylitis	B27	87.4	0.3
Acute anterior uveitis	B27	10	<0.5
Goodpasture's syndrome	DR2	15.9	~1
Multiple sclerosis	DR2	4.8	10
Graves' disease	DR3	3.7	4-5

Figure 13-20 part 1 of 2 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Patógenos

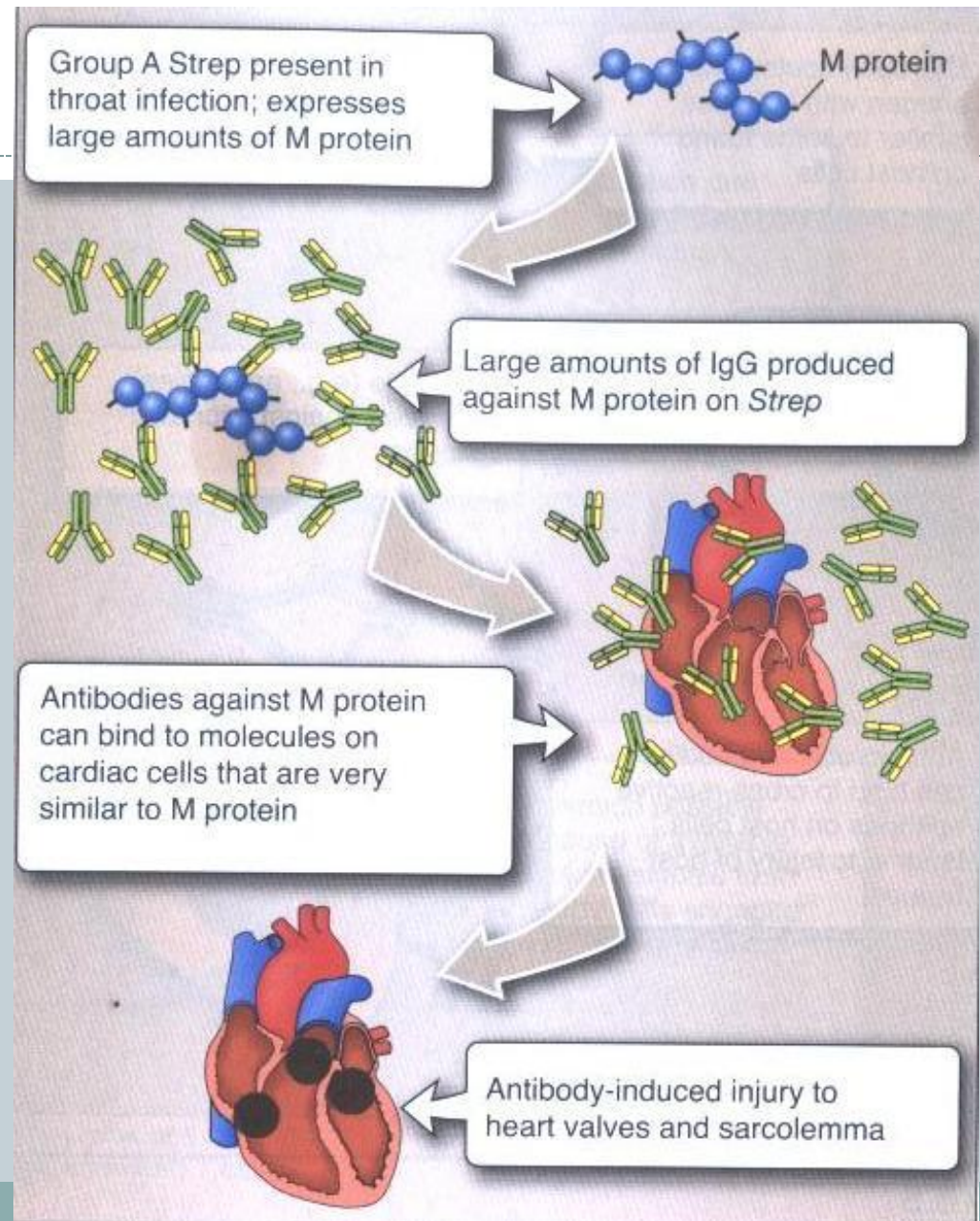
Clinical Reviews in Allergy and Immunology
 © Copyright 2007 by Humana Press Inc.
 All rights of any nature whatsoever reserved.
 ISSN 1080-0549/07/32(1):111-118/\$30.00
 ISSN Online 1559-0267

Table 1

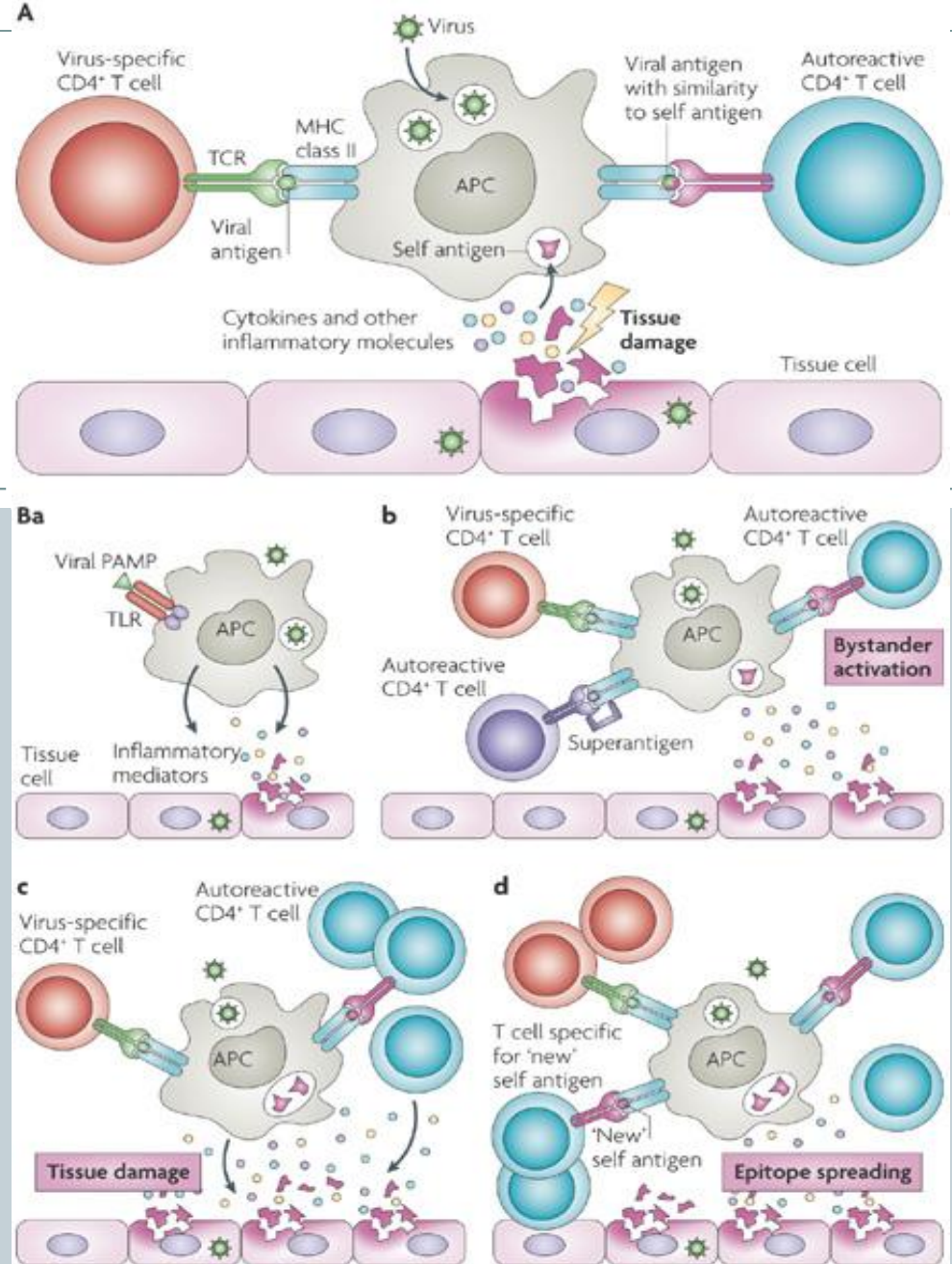
Main Examples of Molecular Mimicry Between a Pathogen and Auto-Immune Disease

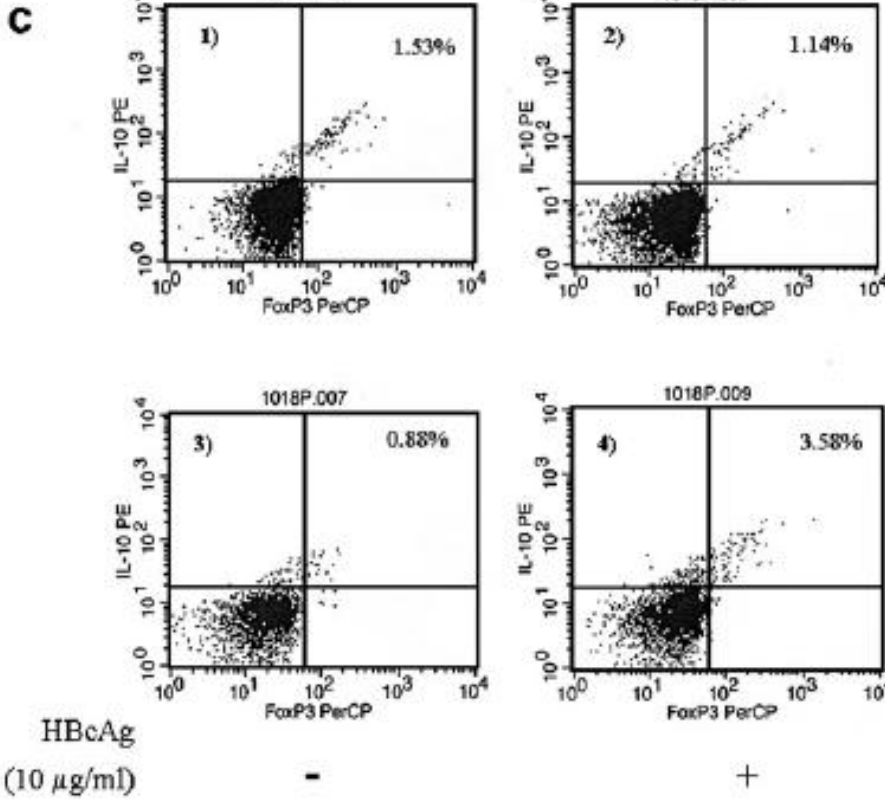
Disease	Host antigens	Pathogens	References
Chagas' cardiomyopathy	Ribosomal protein 23 kD, myosin, B13 protein, Cha-peptide	<i>Trypanosoma cruzi</i>	3,4,8,9
Rheumatic fever	Cardiac myosin, tropomyosin laminin, vimentin, actin, keratin, N-acetyl-glucosamine	<i>Streptococcus pyogenes</i>	10-12
Myasthenia gravis	Acetylcholine receptor, neurofilaments	Herpes virus, <i>Hemophilus influenzae</i>	3,13,14
Multiple sclerosis	Myelin basic protein	Corona, measles, mumps, EBV, herpes	4,15-17
Guillain-Barré	Gangliosides, lipo-oligosaccharide	<i>Campylobacter jejuni</i>	18,19
Type 1 diabetes mellitus	Islet antigens:GAD 65, proinsulin carboxypeptidase H	Coxsackievirus B, Rotaviruses, Herpes, hepatitis C, rhino-, hanta retroviral	18,19
Ankylosing spondylitis	HLA-B27, type I, II, IV collagen	<i>Klebsiella pneumoniae</i> , chlamydia	4,22,23
Antiphospholipid syndrome	β_2 -glycoprotein-I	<i>Hemophilus influenzae</i> , <i>Neisseria gonorea</i> , Tetanus toxin, CMV	24,25
Systemic lupus erythematosus	Ro 60 kD, NMDA, dsDNA	EBV pneumococcal polysaccharide	26-29

La fiebre reumática es un ejemplo clásico de imitación a nivel molecular



Papel de los virus en la inducción de autoinmunidad



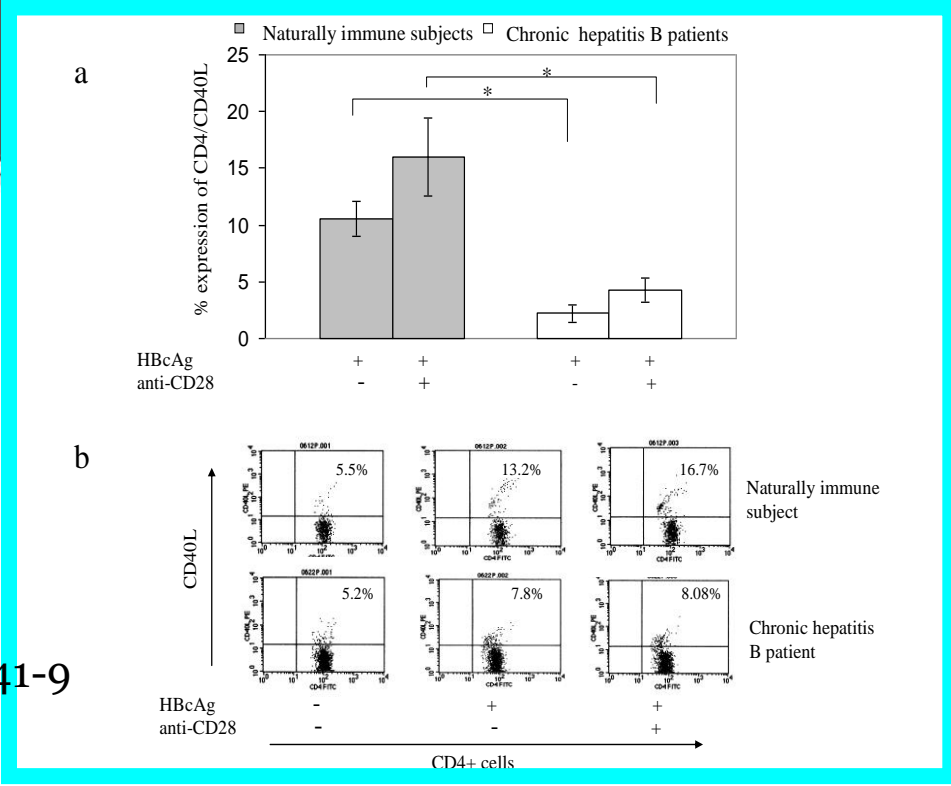


HBcAg
(10 µg/ml)

-

+

Efecto de la infección crónica por HBV en la respuesta inmune



Barboza L et al, Virology. 2007 Nov 10;368(1):41-9

Barboza L. Cell Immunol. 2009;257(1-2):61-8

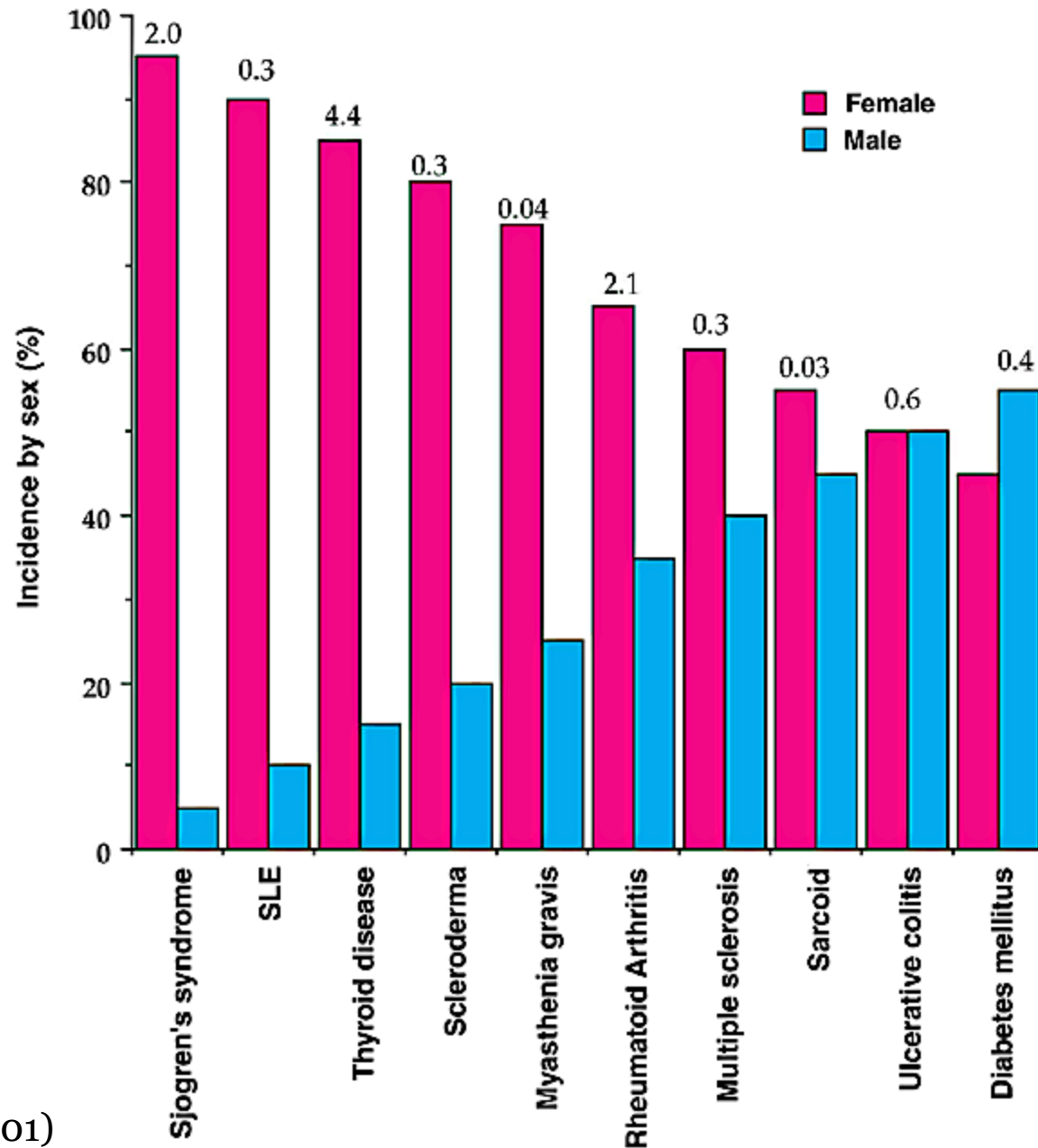
Hormonas



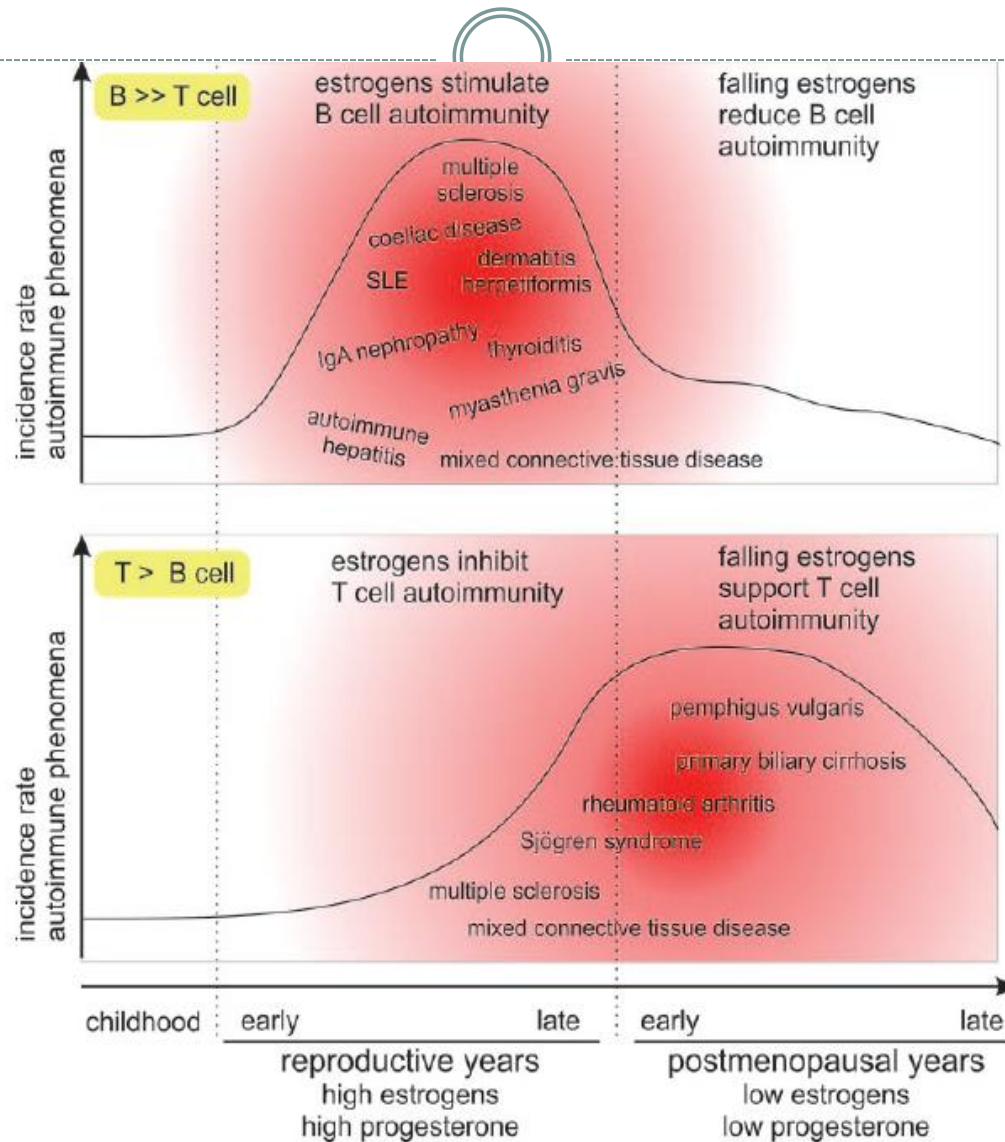
- Las enfermedades autoinmunes son mas frecuentes en las mujeres
- El incremento de los niveles hormonales durante el embarazo puede ocasionar abortos
- La endometriosis y la eclampsia son consideradas de base autoinmune

Hipótesis: Elemento de respuesta estrogénica (EREs) en varios genes

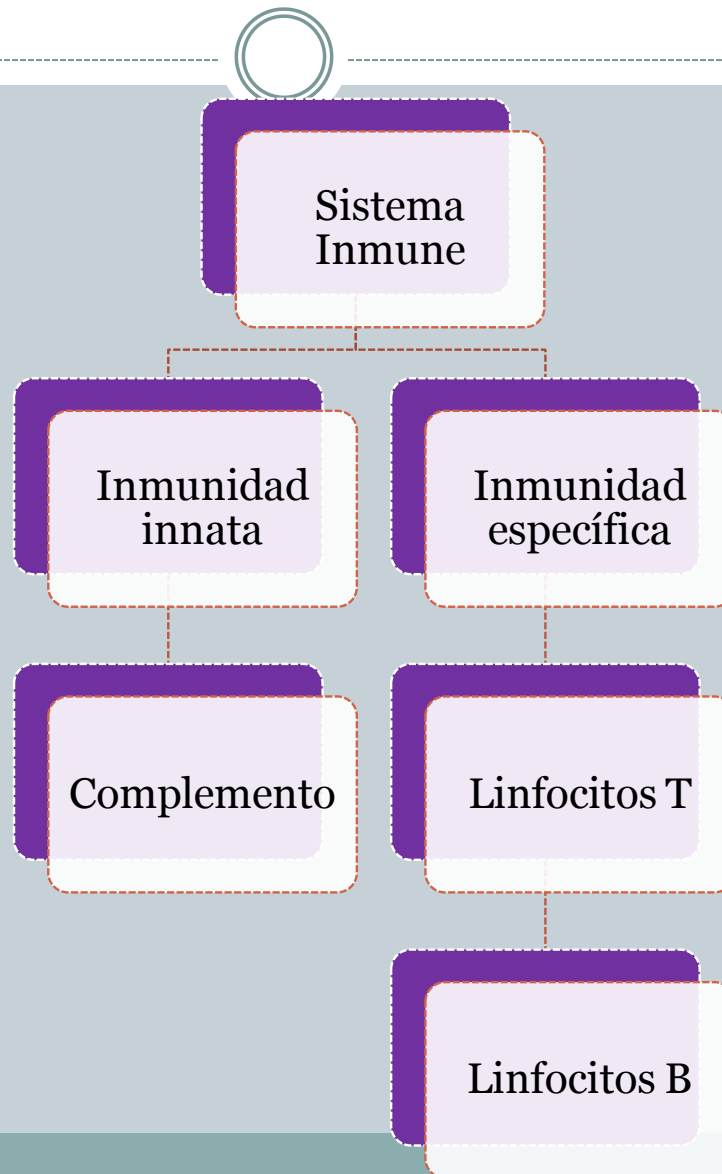
Diferencias sexuales en autoinmunidad



Estrógenos y autoinmunidad



Regulación inmune



Deficiencias de complemento y autoinmunidad

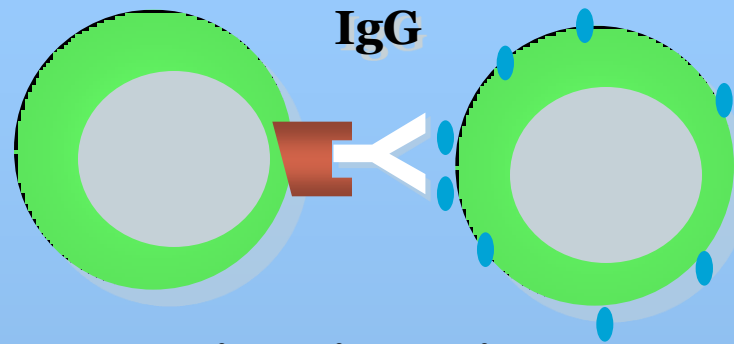
- CD59 o CD55
 - Hemoglobinuria paroxística nocturna
 - Anemia hemolítica autoinmune
 - Trombocitopenia autoinmune
- Deficiencias en la vía clásica del complemento en enfermedades autoinmunes
 - SLE
 - RA



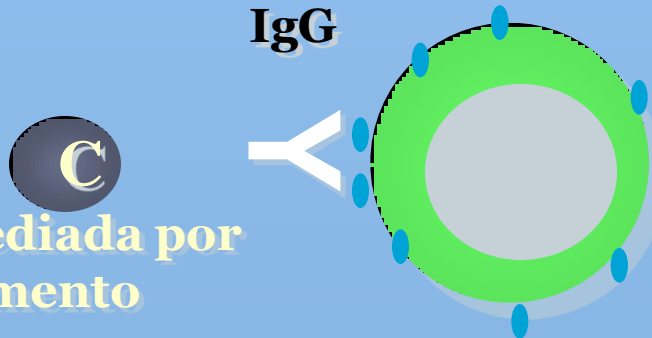
Papel de anticuerpos citotóxicos en autoinmunidad

Hipersensibilidad tipo II

Antígeno en la superficie celular

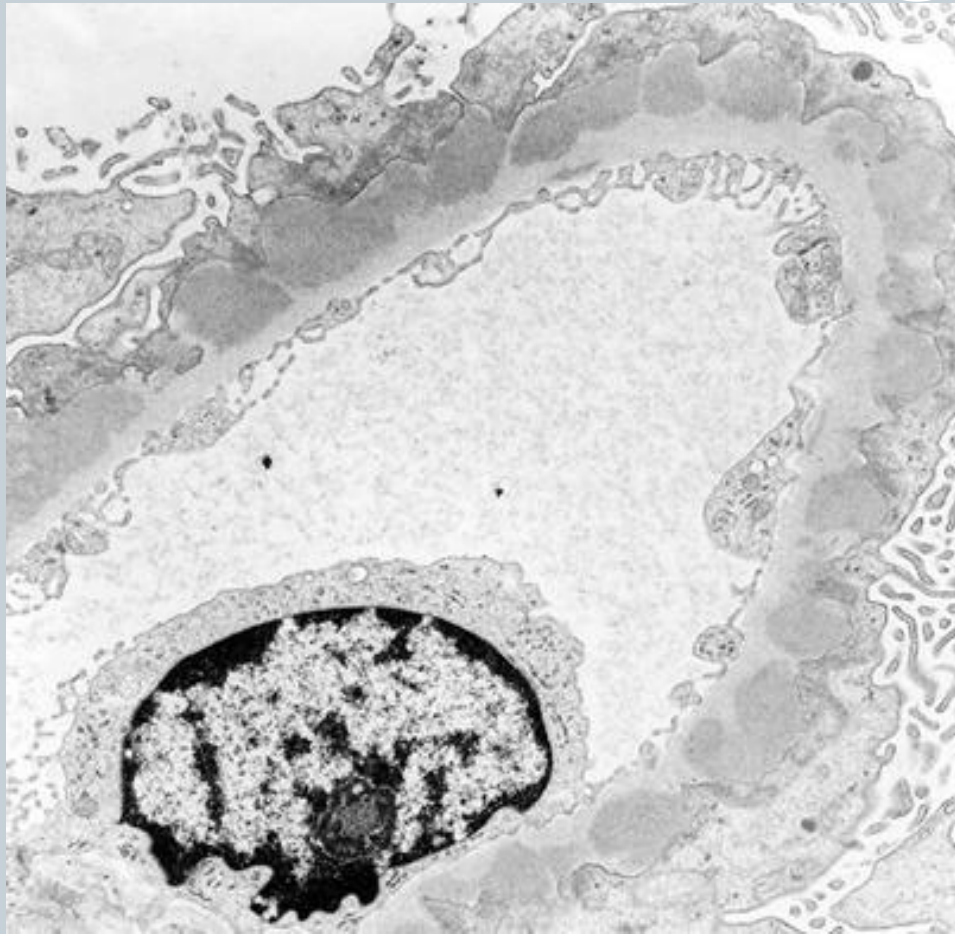


Acción citotóxica

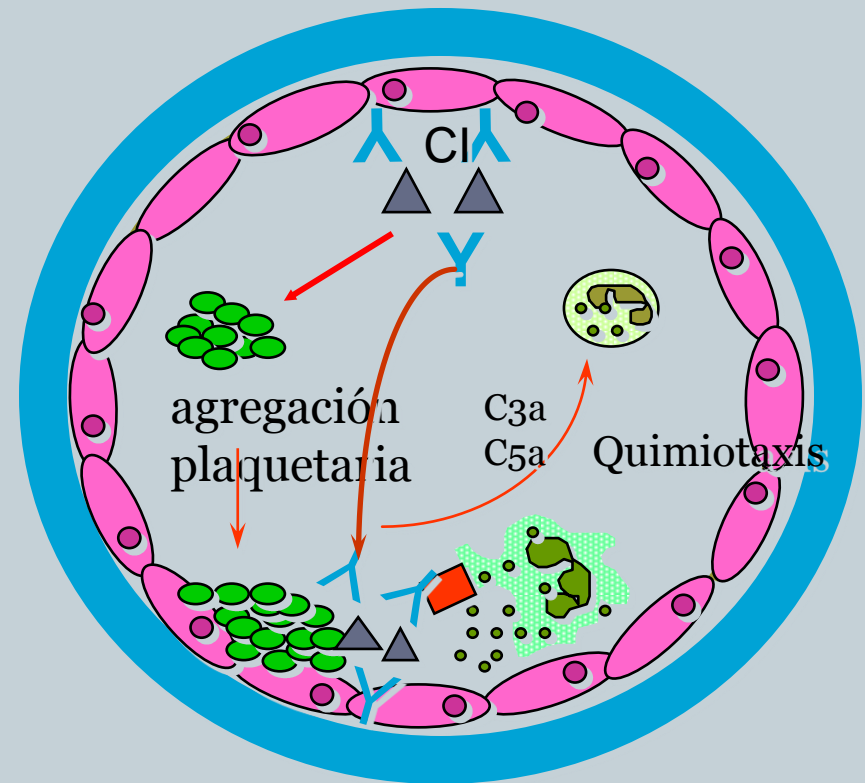


Lisis mediada por complemento

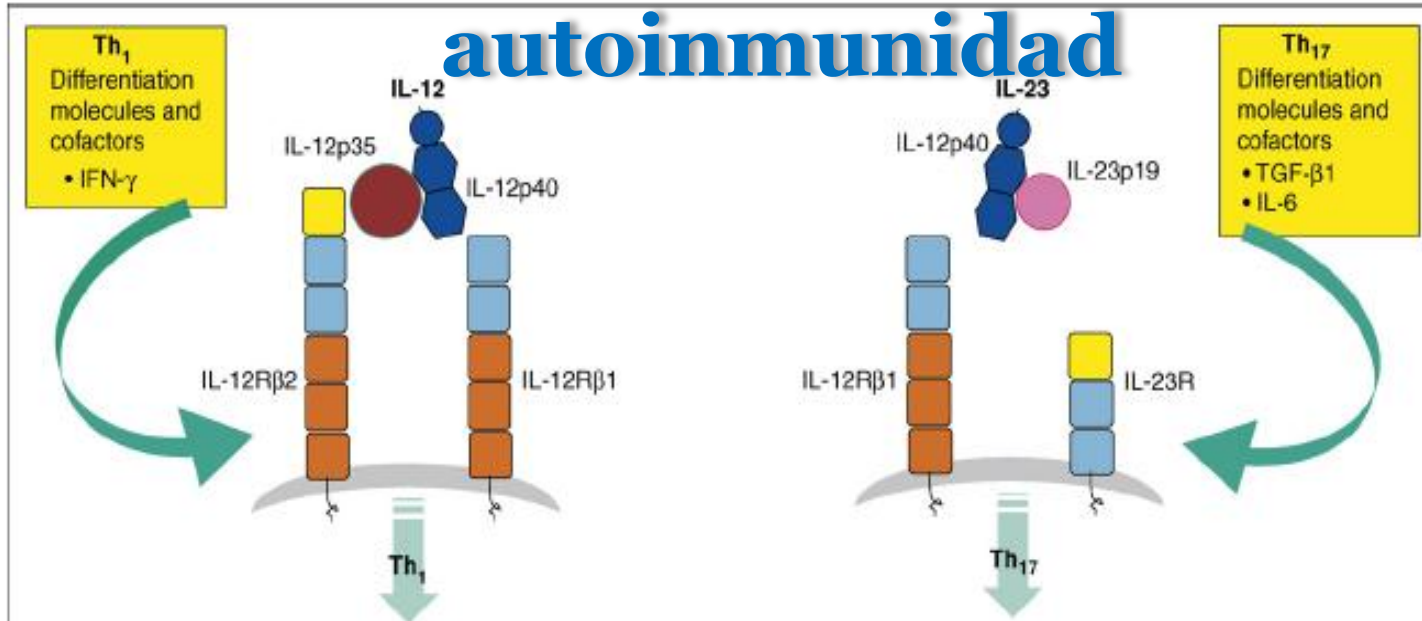
Vasculitis por depósito de complejos inmunes



Vasculitis secundaria a depósito de CI.



Disregulación de citocinas en autoinmunidad

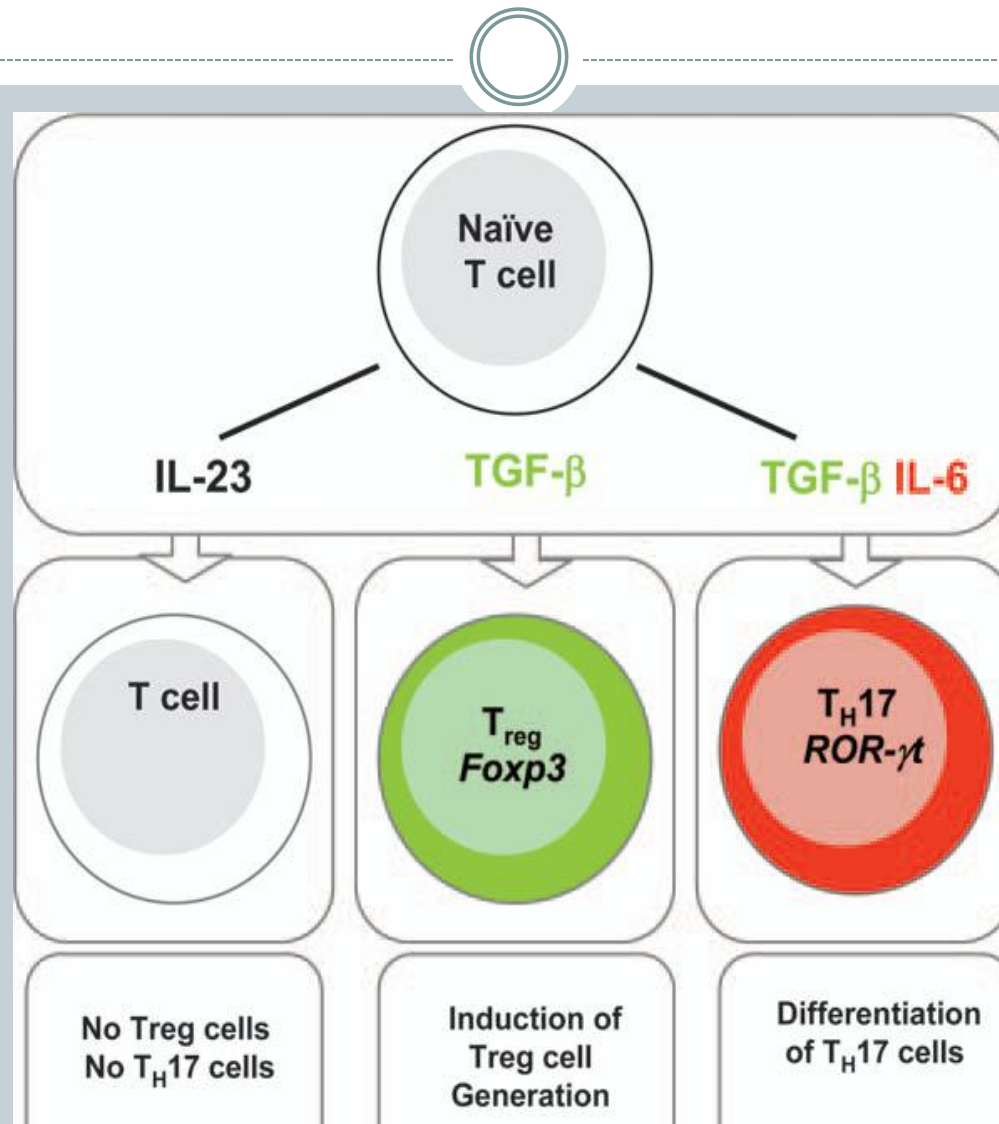


Th ₁ cytokine/chemokine	Autoimmune disease relevance	References
TNF	CD, RA, Psor.	[25]
Lymphotoxin	CD ^a , RA ^a , MS ^a	[25]
IFN- γ	CD, RA, MS, Psor.	[44-47]
CCL5 (RANTES)	CD ^a , RA ^a , MS ^a	[50,51]
TRAIL	None	-
Granzyme F, G	None	-
FasL	None	-

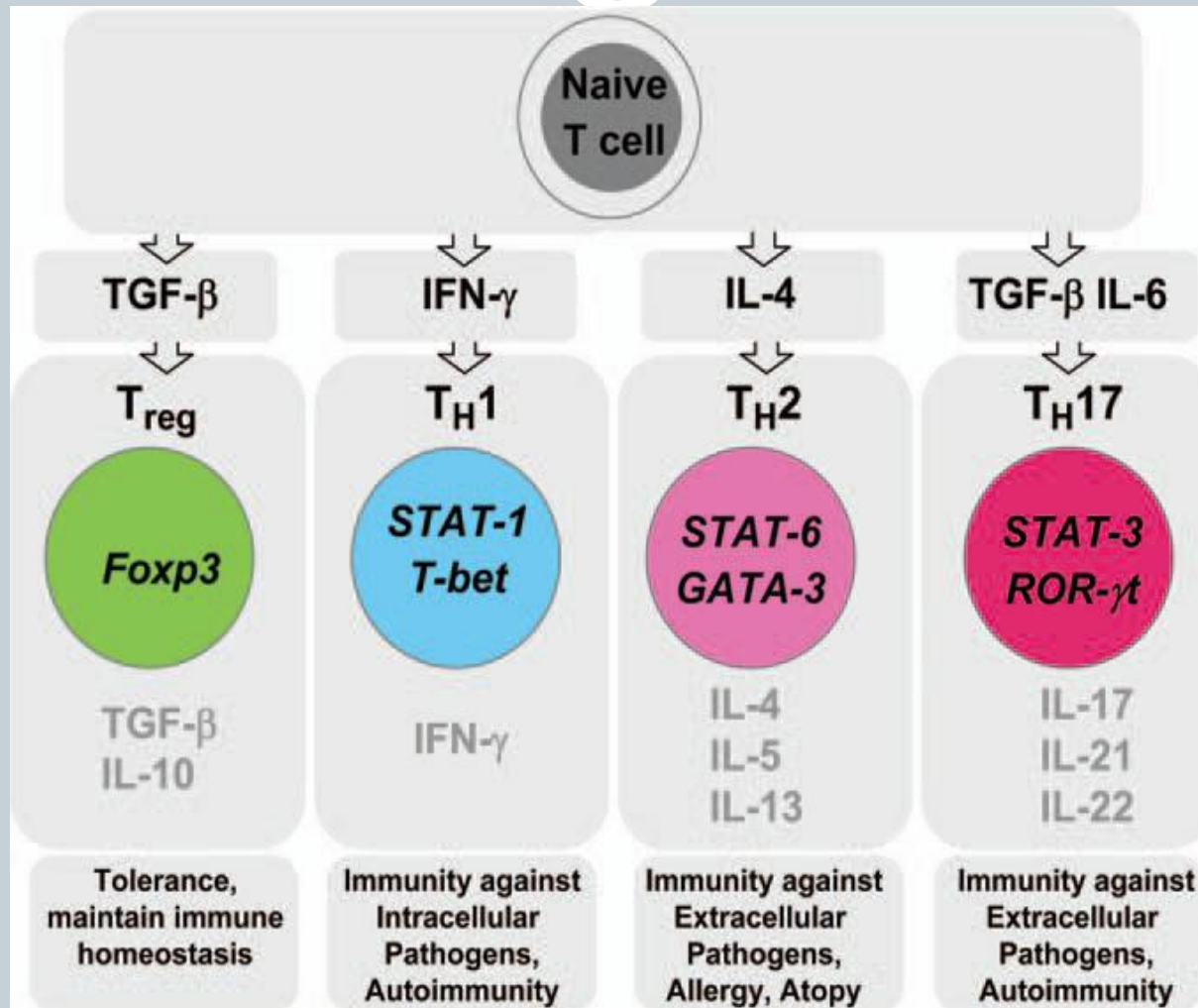
Th ₁₇ cytokine/chemokine	Autoimmune disease relevance	References
TNF	CD, RA, Psor.	[25]
IL-6	CD, RA, MS ^a	[26]
IL-17A	RA, MS, CD	[33,38,42]
IL-17F	None	-
GM-CSF	RA ^a , MS ^a	[20,21]
CXCL1 (KC/Gro- α)	MS ^a	[51]
CCL7 (MCP-3)	MS ^a	[51]
CCL20 (MIP-3 α)	Psor., RA	[30,52]
CCL22 (MDC)	MS ^a	[53]

Current Opinion in Immunology

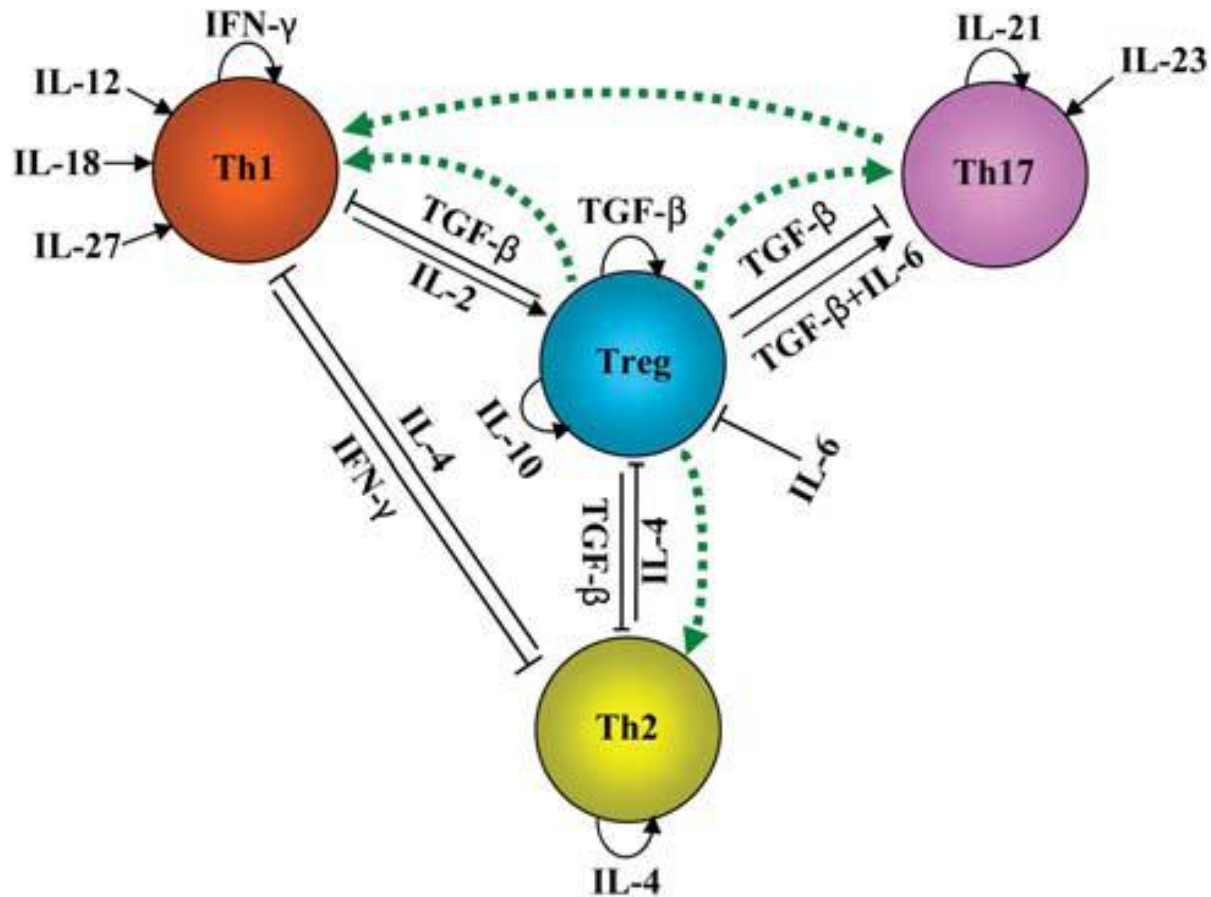
Subpoblaciones reguladoras e inflamatorias de linfocitos T cooperadores



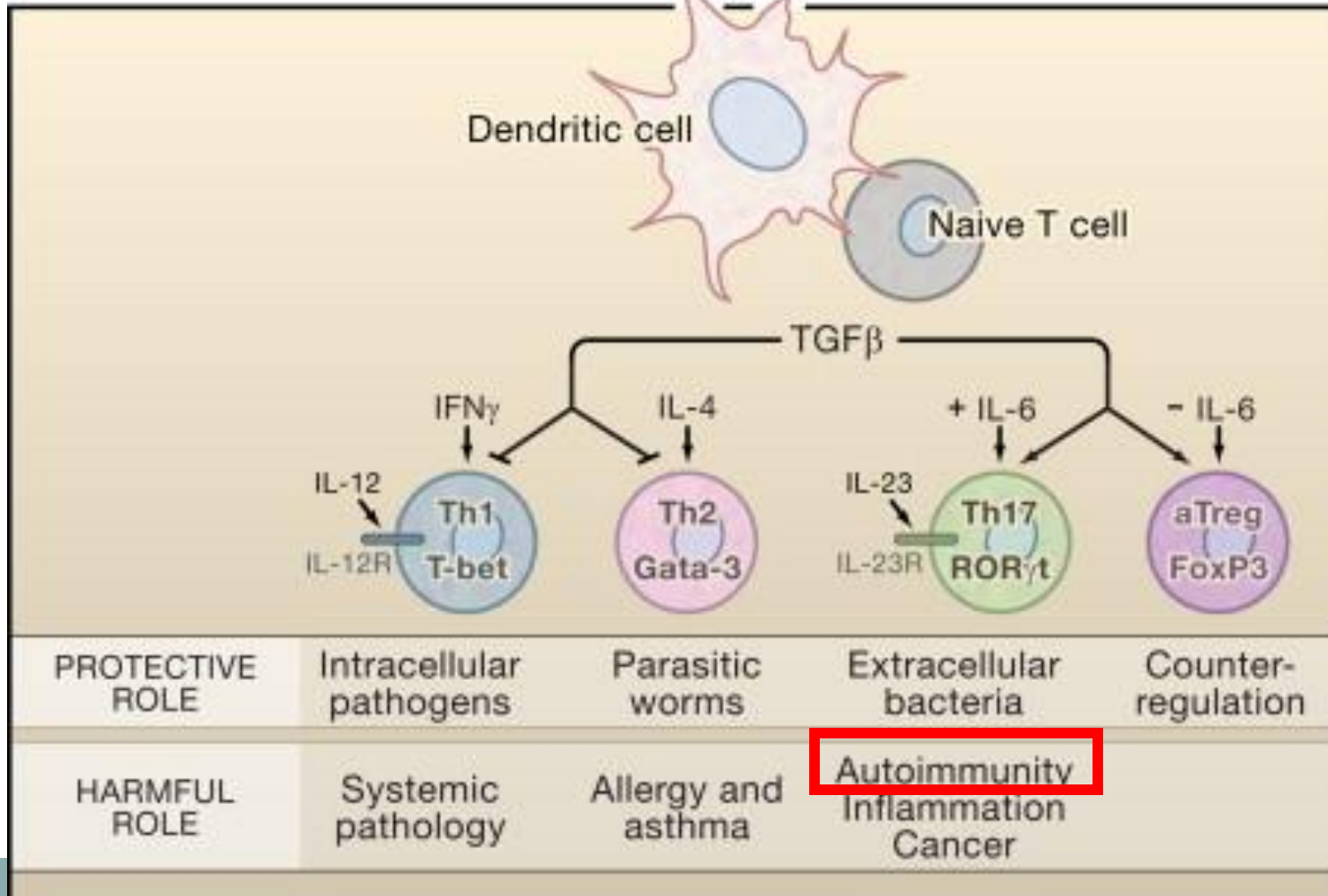
Factores de transcripción y diferenciación de subpoblaciones T cooperadoras



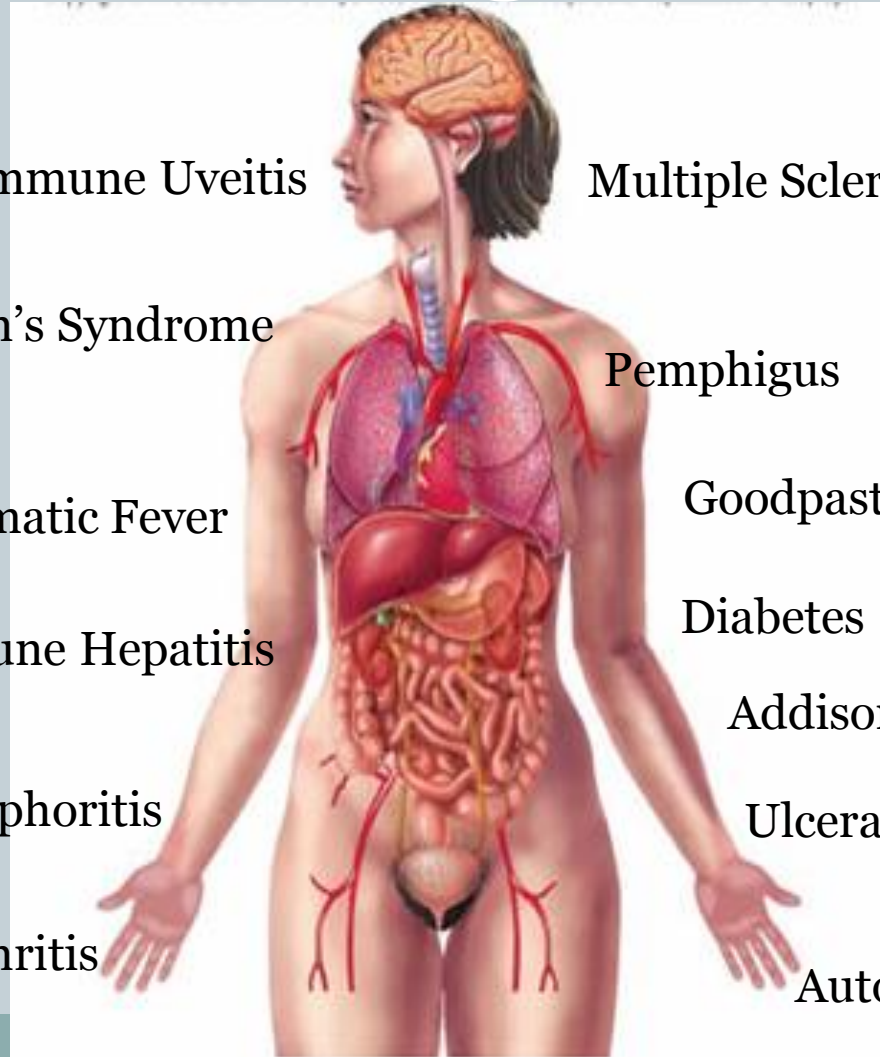
Red de citocinas en autoinmunidad y tolerancia



IL-17: La citocina de la autoinmunidad?



Ejemplos de enfermedades autoinmunes



Autoimmune Uveitis

Multiple Sclerosis

Sjogren's Syndrome

Pemphigus

Rheumatic Fever

Goodpasture's Syndrome

Autoimmune Hepatitis

Diabetes

Autoimmune Oophoritis

Addison's Disease

Rheumatoid Arthritis

Ulcerative Colitis

Autoimmune hemolytic Anemia

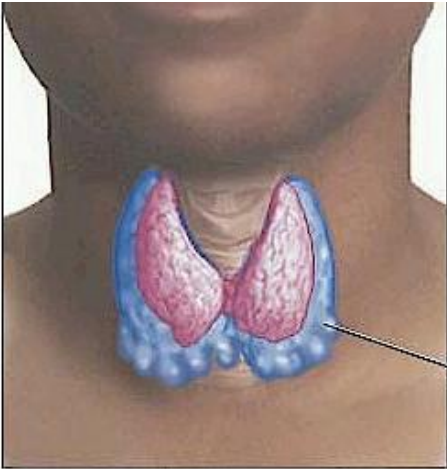
Clasificación de las enfermedades autoinmunes

Enfermedades organoespecíficas y enfermedades sistémicas

Organ-specific autoimmune diseases	Systemic autoimmune diseases
Type I diabetes mellitus	Rheumatoid arthritis
Goodpasture's syndrome	Scleroderma
Multiple sclerosis	Systemic lupus erythematosus Primary Sjögren's syndrome Polymyositis
Graves' disease Hashimoto's thyroiditis Autoimmune pernicious anemia Autoimmune Addison's disease Vitiligo Myasthenia gravis	

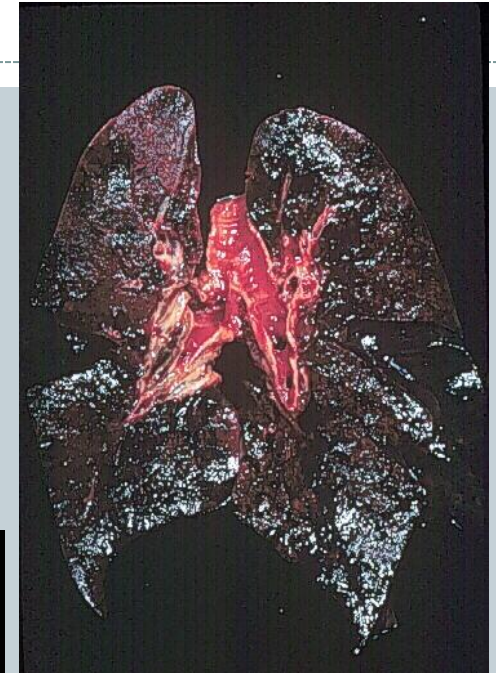
Figure 13-1 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Enfermedades organoespecíficas

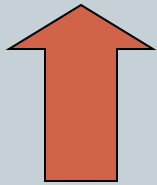


Enlarged, inflamed hypofunctioning thyroid (goiter)

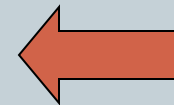
Lungs of a patient with Goodpasture's



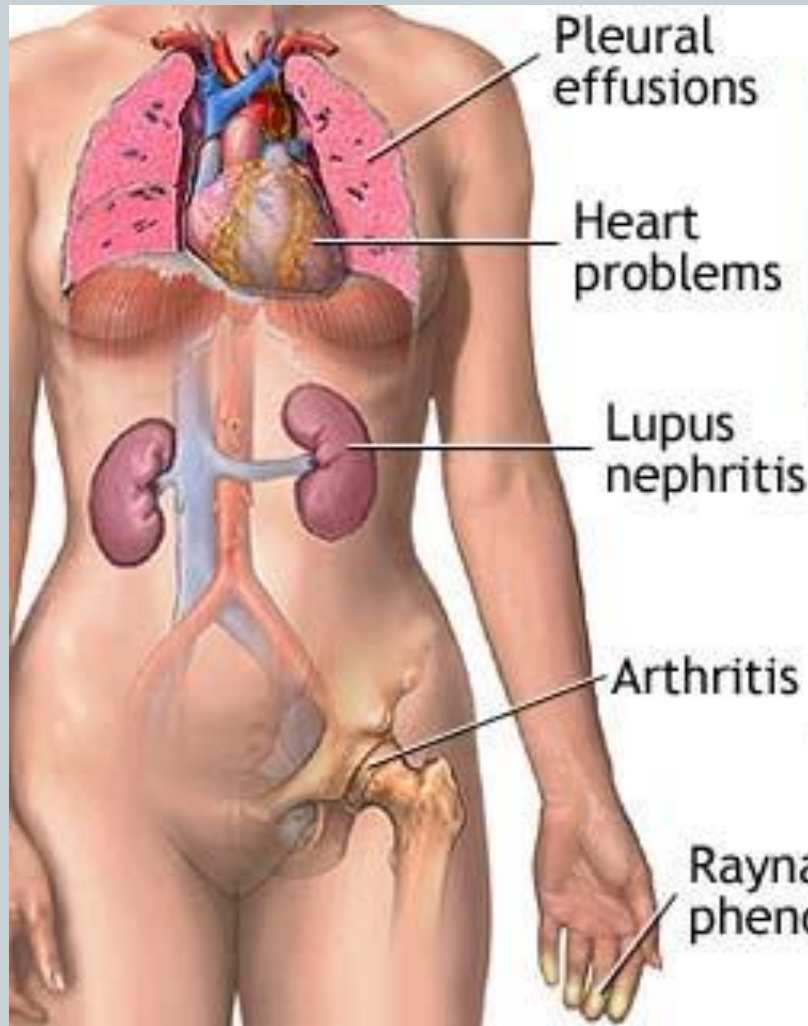
Hashimoto's disease (thyroiditis)



Vitiligo



Enfermedades autoinmunes sistémicas



Pleural effusions

Heart problems

Lupus nephritis

Arthritis

Raynaud's phenomenon

Butterfly rash



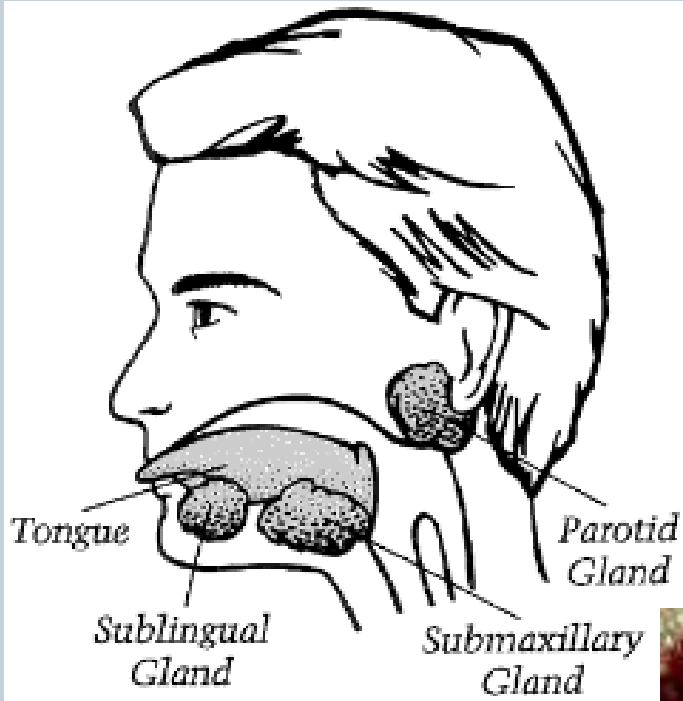
Symptoms of systemic lupus erythematosus may vary widely with the individual

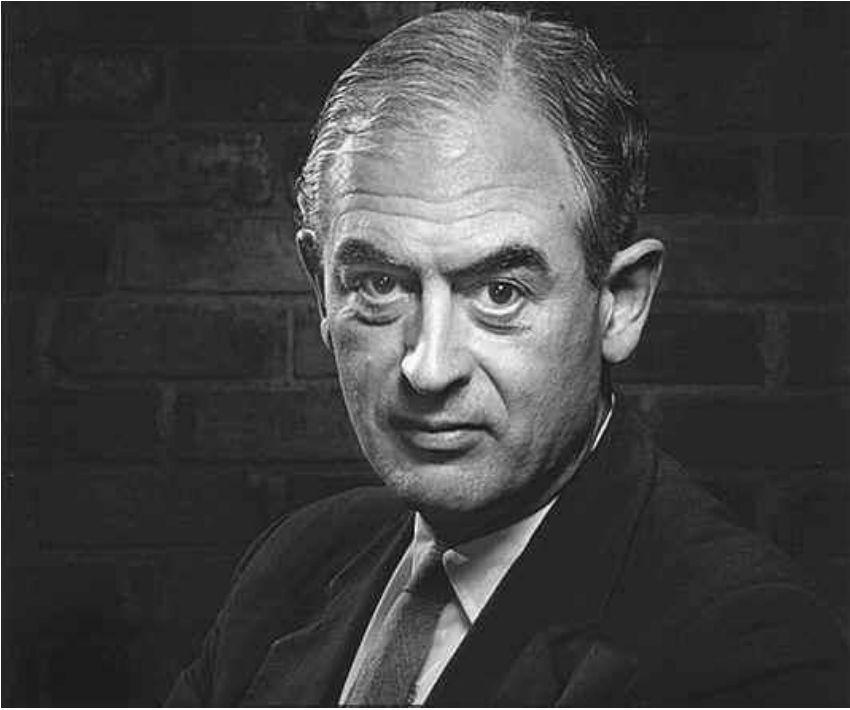
LES



Ejemplos de autoinmunidad sistémica

Sjogren's Syndrome





Sir Peter Medawar



Frank Macfarlane Burnet 1899-1985

Premio Nobel en fisiología y Medicina 1960