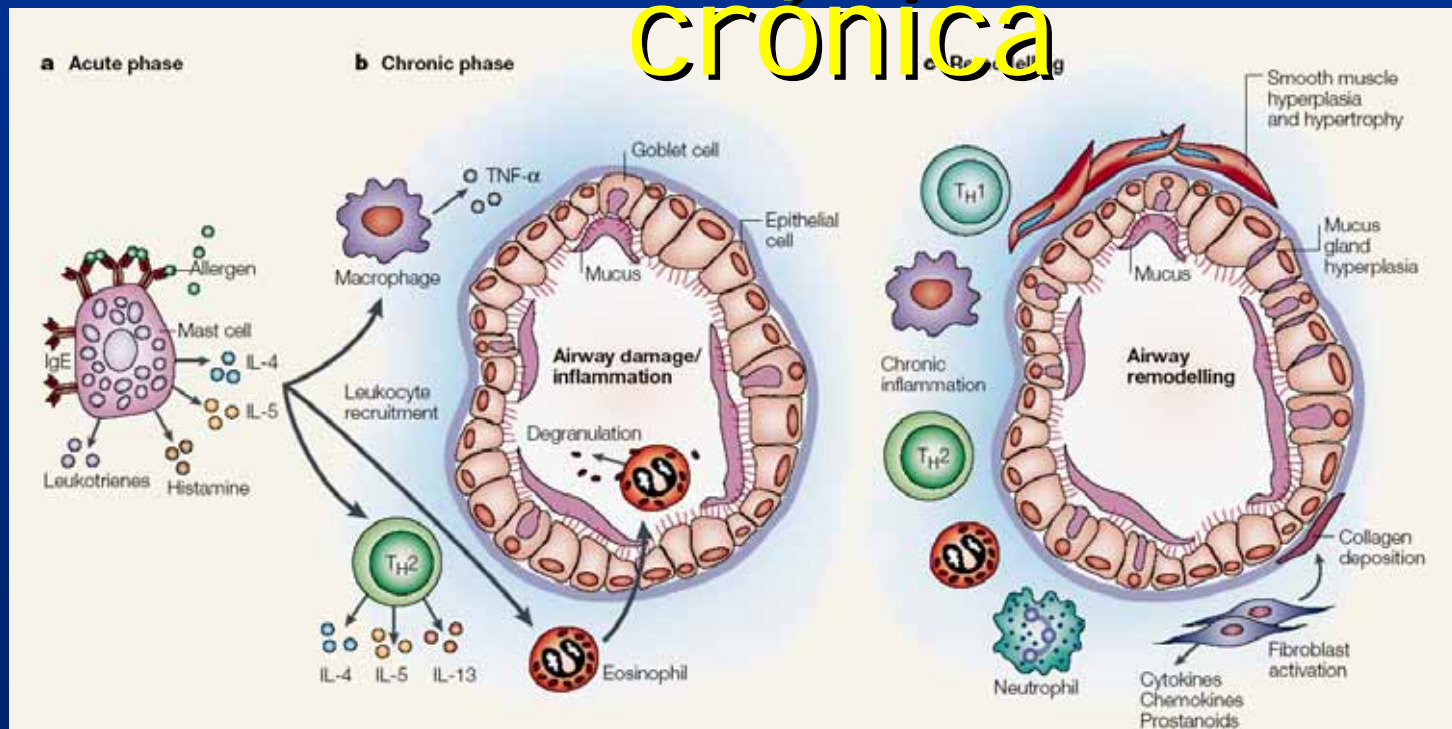


Hipersensibilidad inmediata: Inmunopatogenia del asma crónica

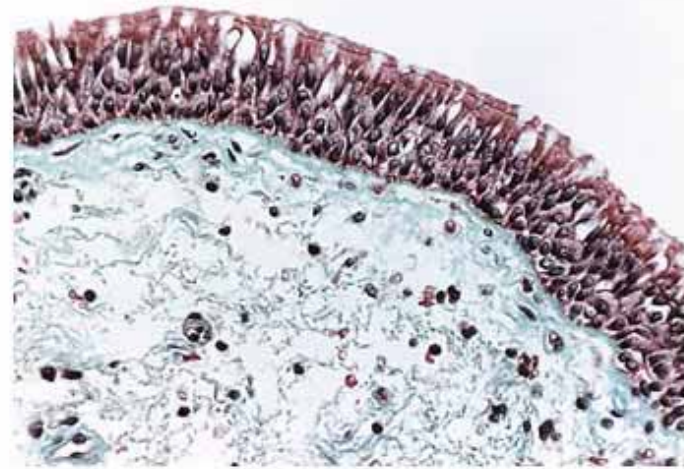


Siham Salmen Halabi

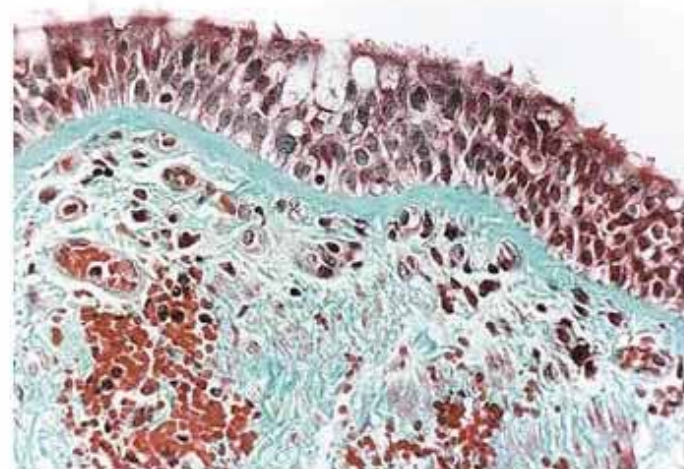
Instituto de Inmunología Clínica 2007

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

HI PERSENSI BILIDAD I NMEDI ATA:

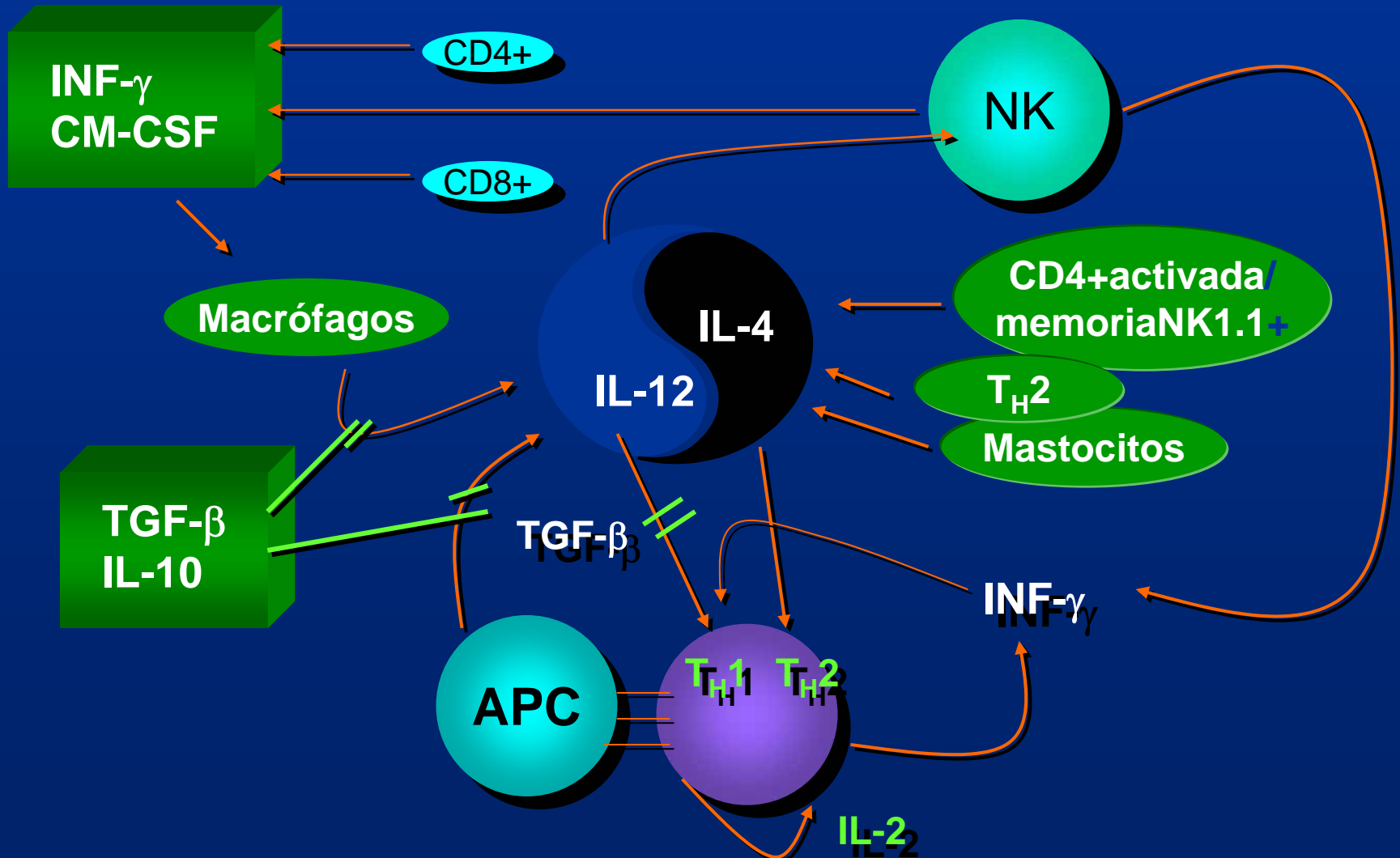
Inmunopatogenia del asma Genes involucrados en la atopía

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	
	GRL	Modulación de RI	Niveles de IgE, HRB, asma
6p21.3	HLAD	Presentación antigénica	Desconocido
11q13	TNFA FCER1B	Mediadores de la RI Traducción de señal en basófilos, mastocitos y células dendríticas	IgE e IgG específica Asma Atopia, asma,
		Promueve la proliferación celular	
12q14.3-q24.1	FGF3	Inhibe la actividad de la IL-4 Produce IL4	Atopia
		Aumenta la transcripción de IL4 y genes HLAD	Asma, atopia, Niveles de IgE
	IFN γ	Factor transcripcional regulado por IL	"
	SCF, NFYB	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-1 C5 y C5R	Incrementa IL-12	Ausencia favorece Th2

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

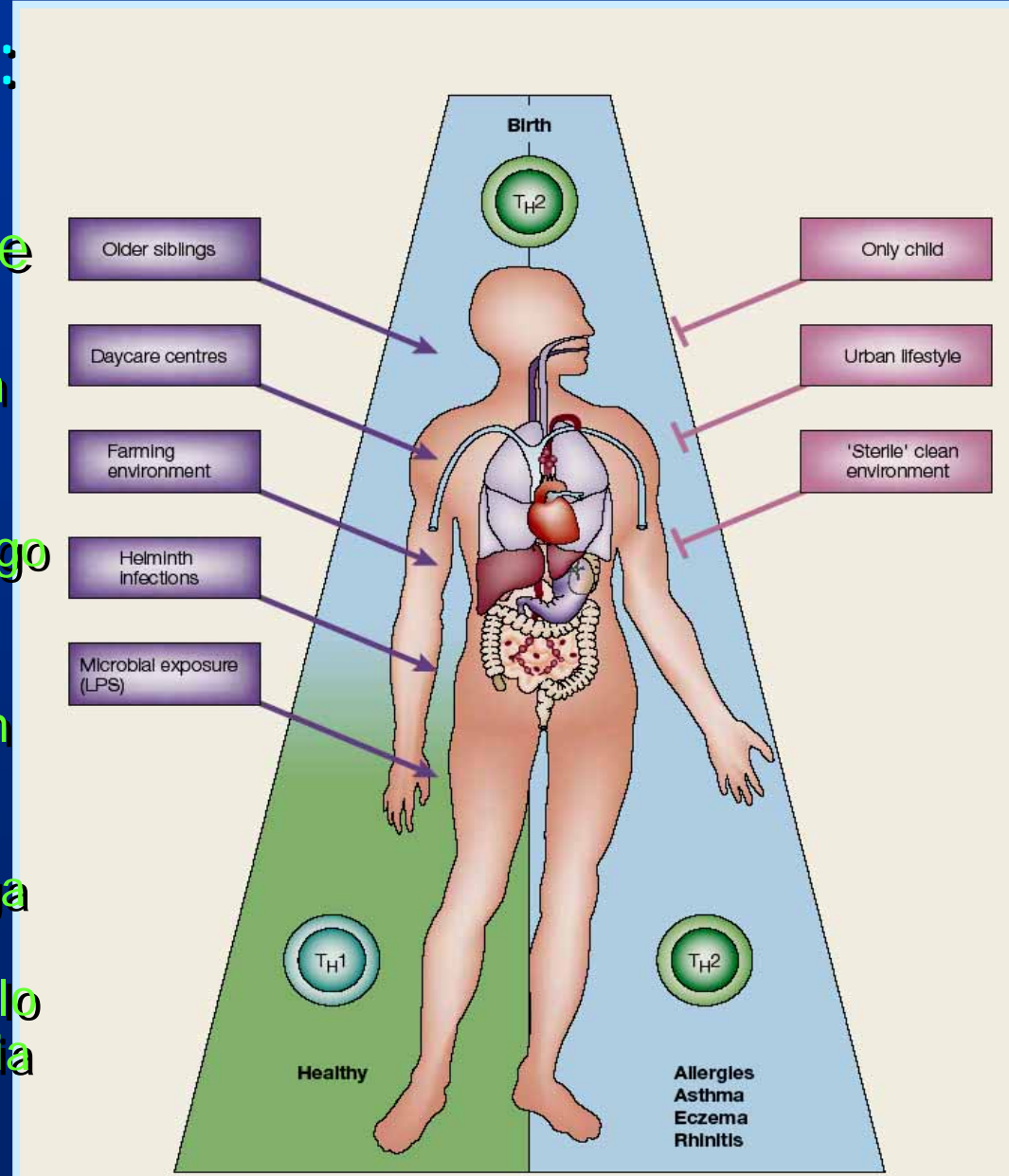
Polimorfismos en IL-4 e IL-4R asociado con asma

Polarización de la respuesta T_H1/T_H2



HIPERSENSIBILIDAD INMEDIATA:

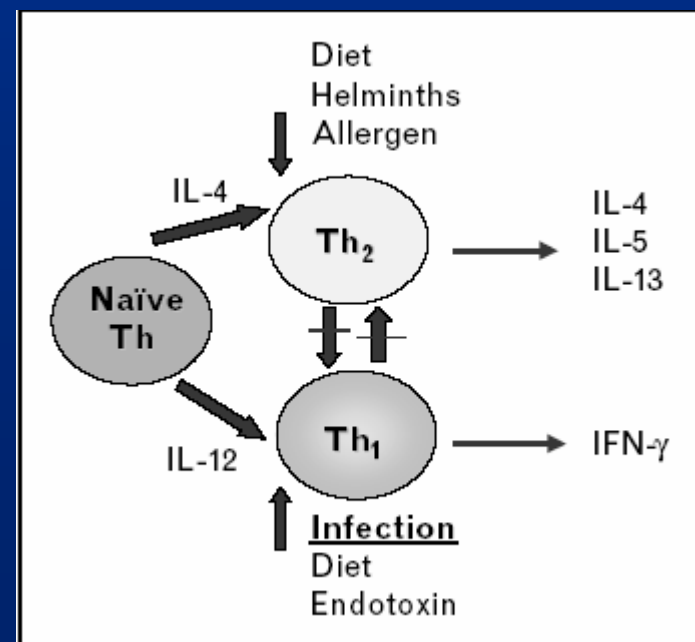
- Hipótesis de la higiene de atopía
 - La pérdida de la educación del SI a microorganismos durante los primeros años de vida incrementa el riesgo de atopía
 - Infecciones que promueven polarización de respuesta T_H1 reducen riesgo a alergias, reducida carga de microorganismos incrementa el desarrollo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

Der p1 inhalado
↓
Ruptura de α 1-antitripsina
incremento de la permeabilidad de la mucosa,
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

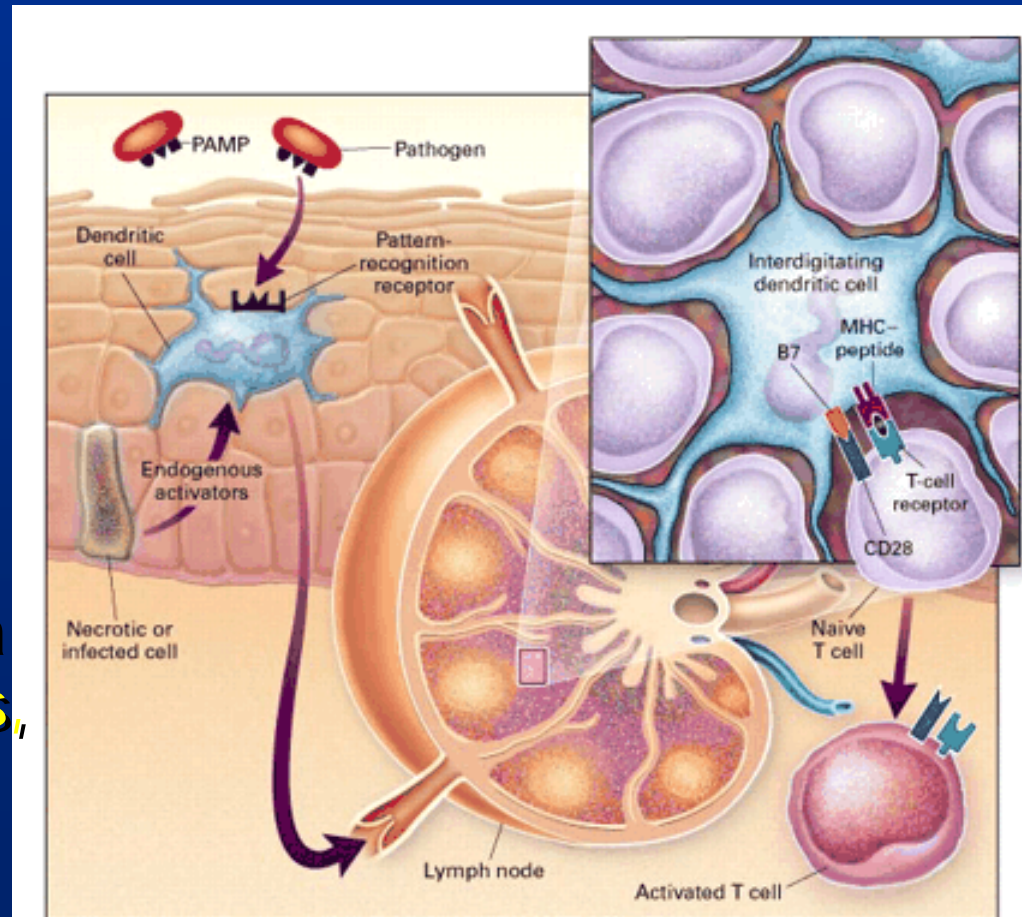
Degradación de CD25
en el linfocito T

Cambio de isotipo
hacia T_H2

Reclutamiento y
activación de los
eosinófilos

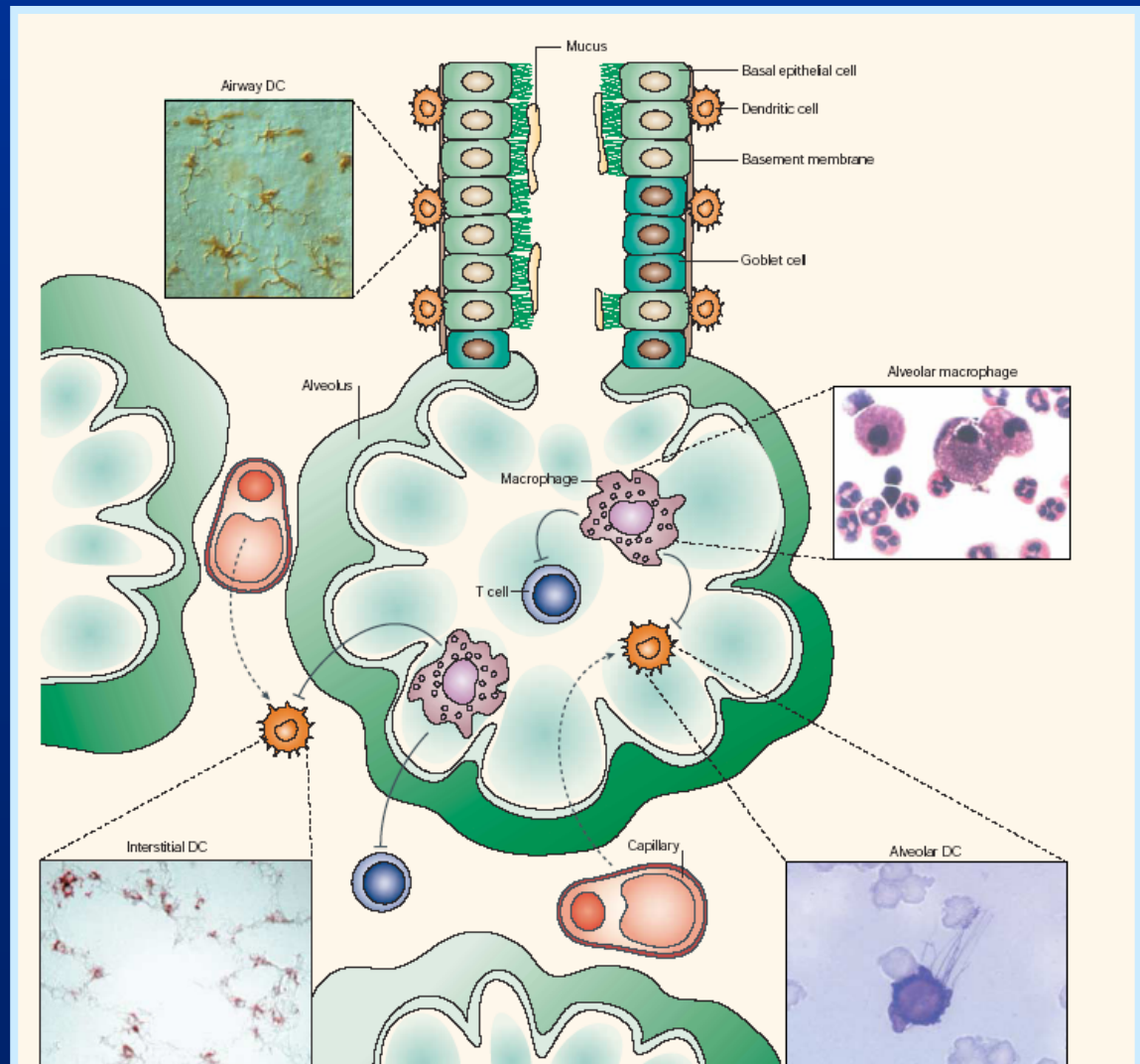
HIPERSENSIBILIDAD INMEDIATA: Inmunopatogenia del asma

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

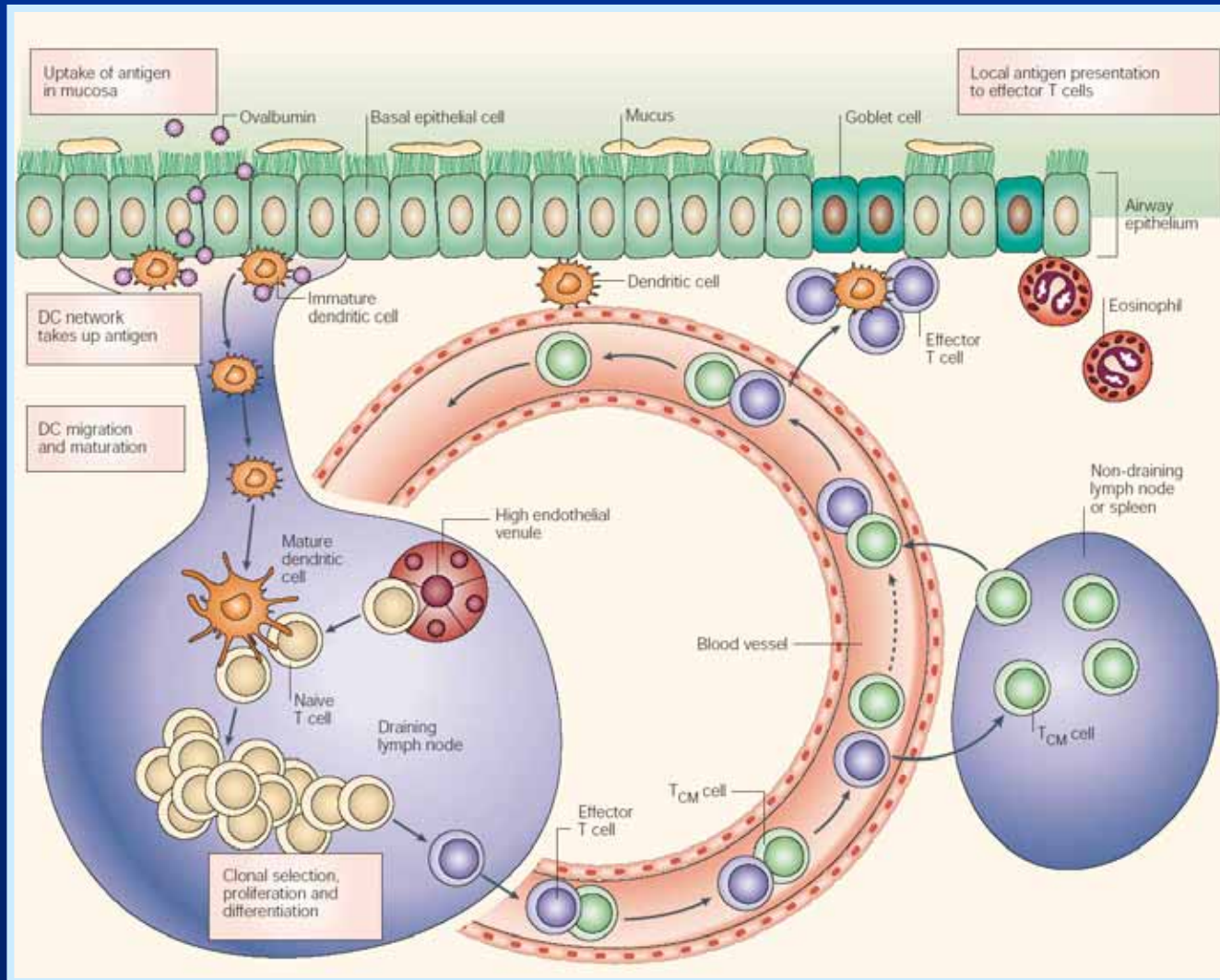


HI PERSENSIBILIDAD INMEDIATA: Inmunopatogenia del asma

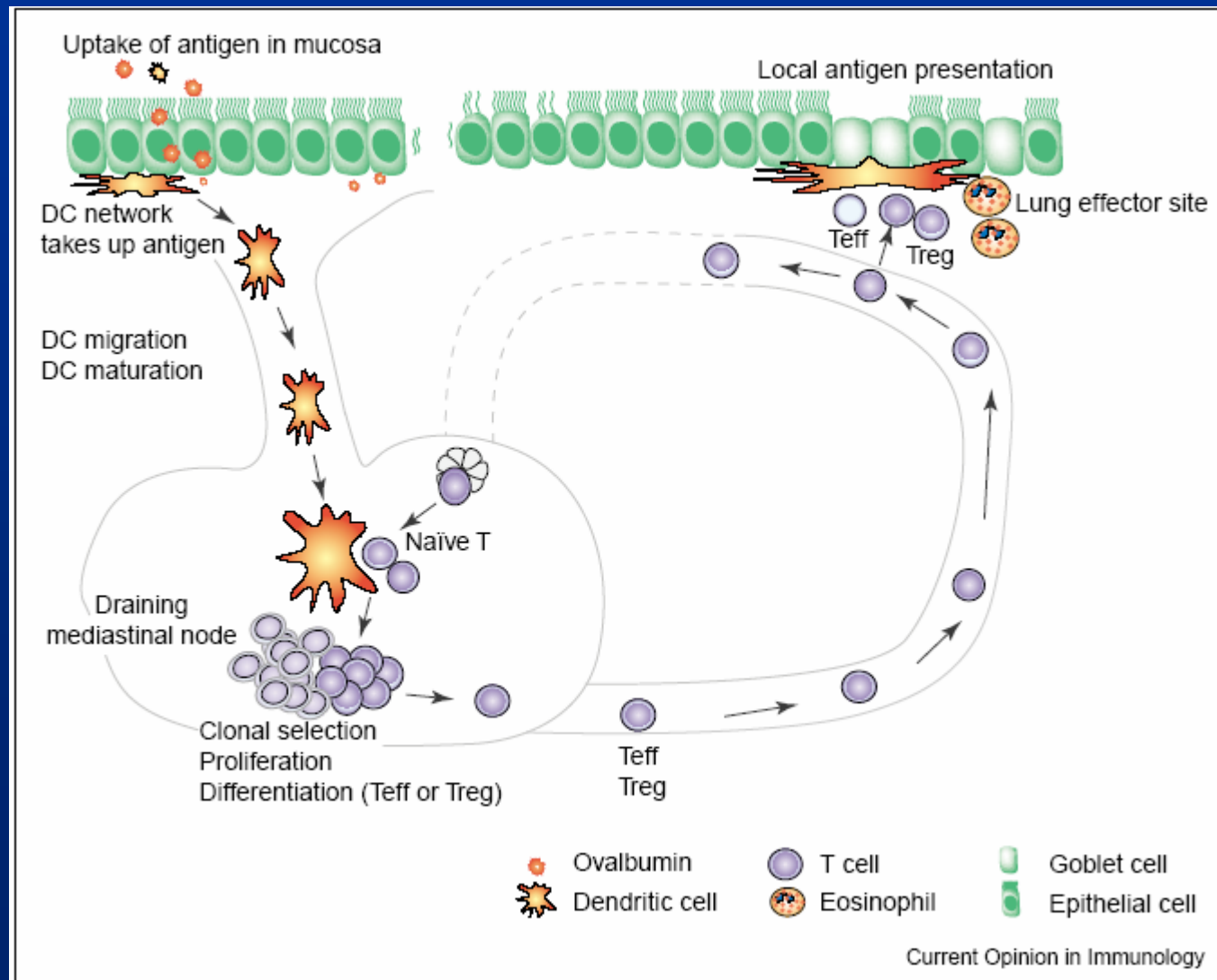
- Células dendríticas distribuidas a nivel del pulmón control la RI
- Fundamentalmente tolerogénicas (IL-10 y favorecen la maduración de células T reguladoras)
- Bajo condiciones de no inflamación los Ag inhalados son tolerados, por eliminación o por desarrollo de células T reguladoras



HI PERSENSIBILIDAD INMEDIATA: Inmunopatogenia del asma



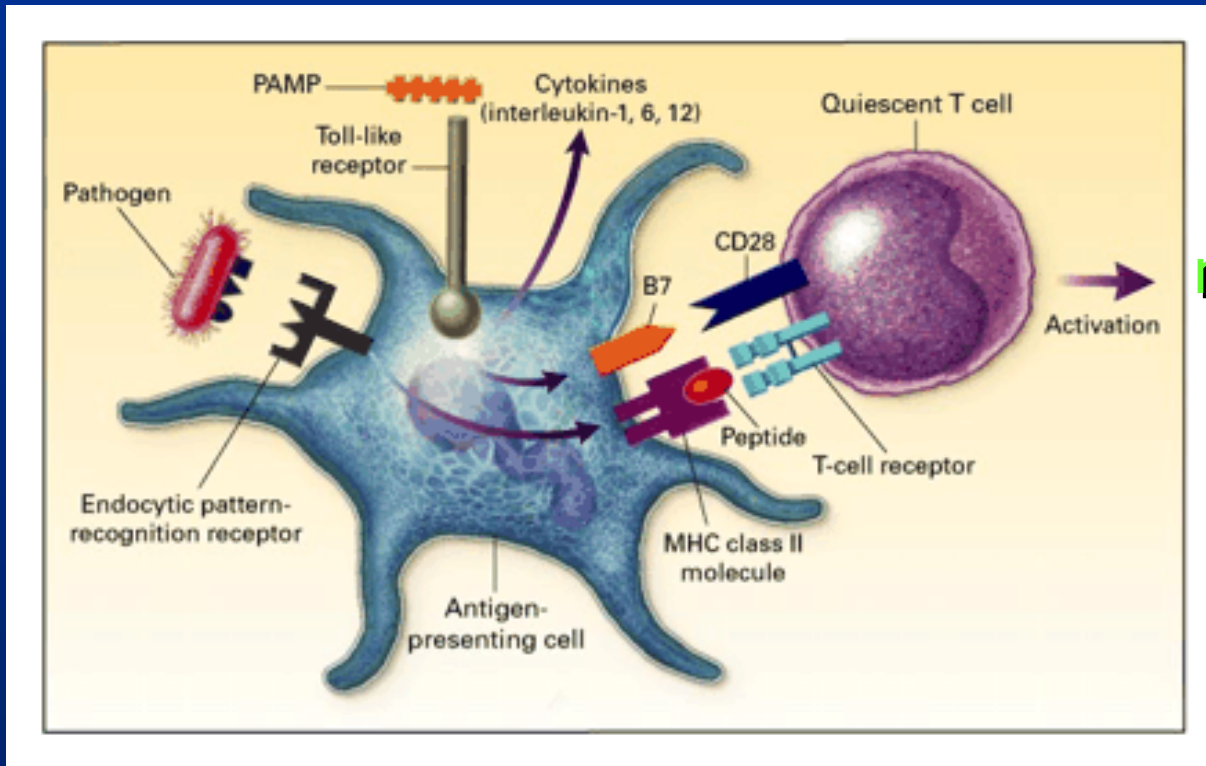
HI PERSENSIBILIDAD INMEDIATA: Inmunopatogenia del asma



HIPERSENSIBILIDAD

INMEDIATA:

Inmunopatogenia del asma



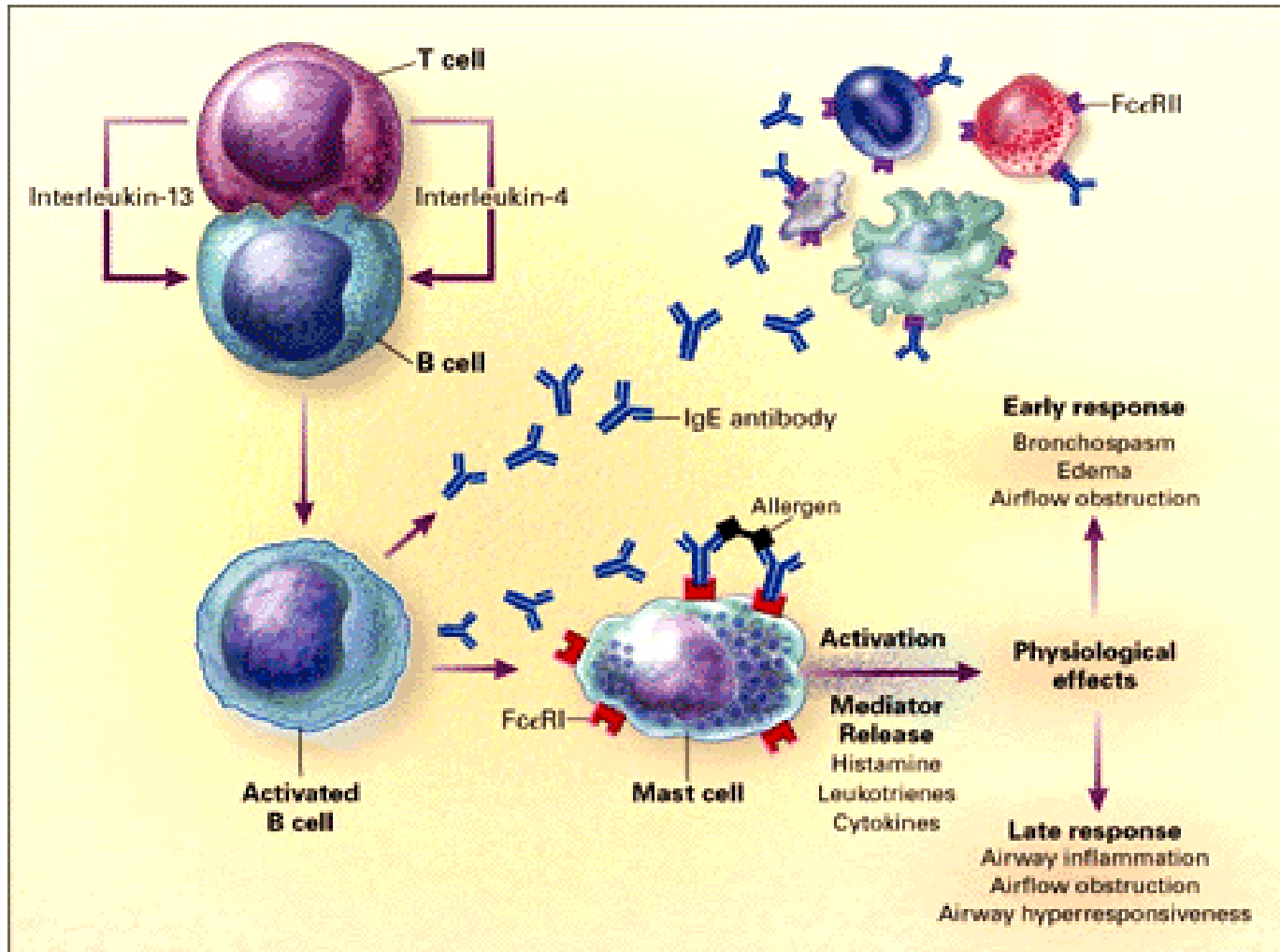
Polarización de la
respuesta de tipo T_H2

Activación de
linfocitos B
Cambio de isotipo de
Inmunoglobulinas
hacia IgE

Mecanismos de Inflamación eosinofílica inducida por interleukinas T_H2

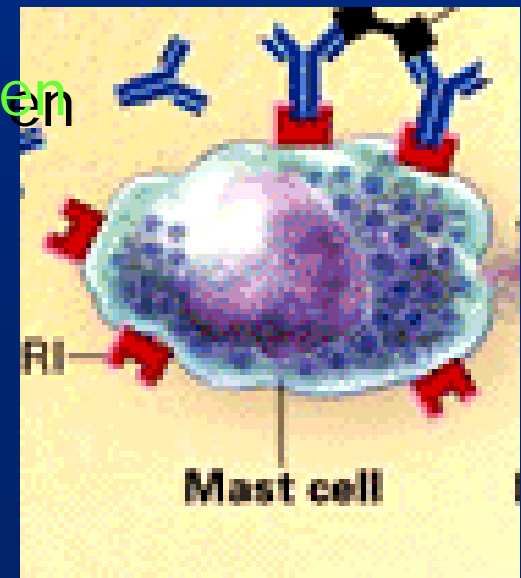
- IL-4/ IL-13:
 - Median la síntesis de IgE por los linfocitos B (cambio de isotipo)
 - Factor de crecimiento para los mastocitos en conjunto con IL-3
 - Incrementan la expresión de VCAM-1, conduciendo a la migración de eosinófilos en los tejidos.
 - Responsables del incremento en la producción de moco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

HI PERSENSIBILIDAD INMEDIATA: Inmunopatogenia del asma



Inmunopatogenia del asma: Inmunoglobulina E

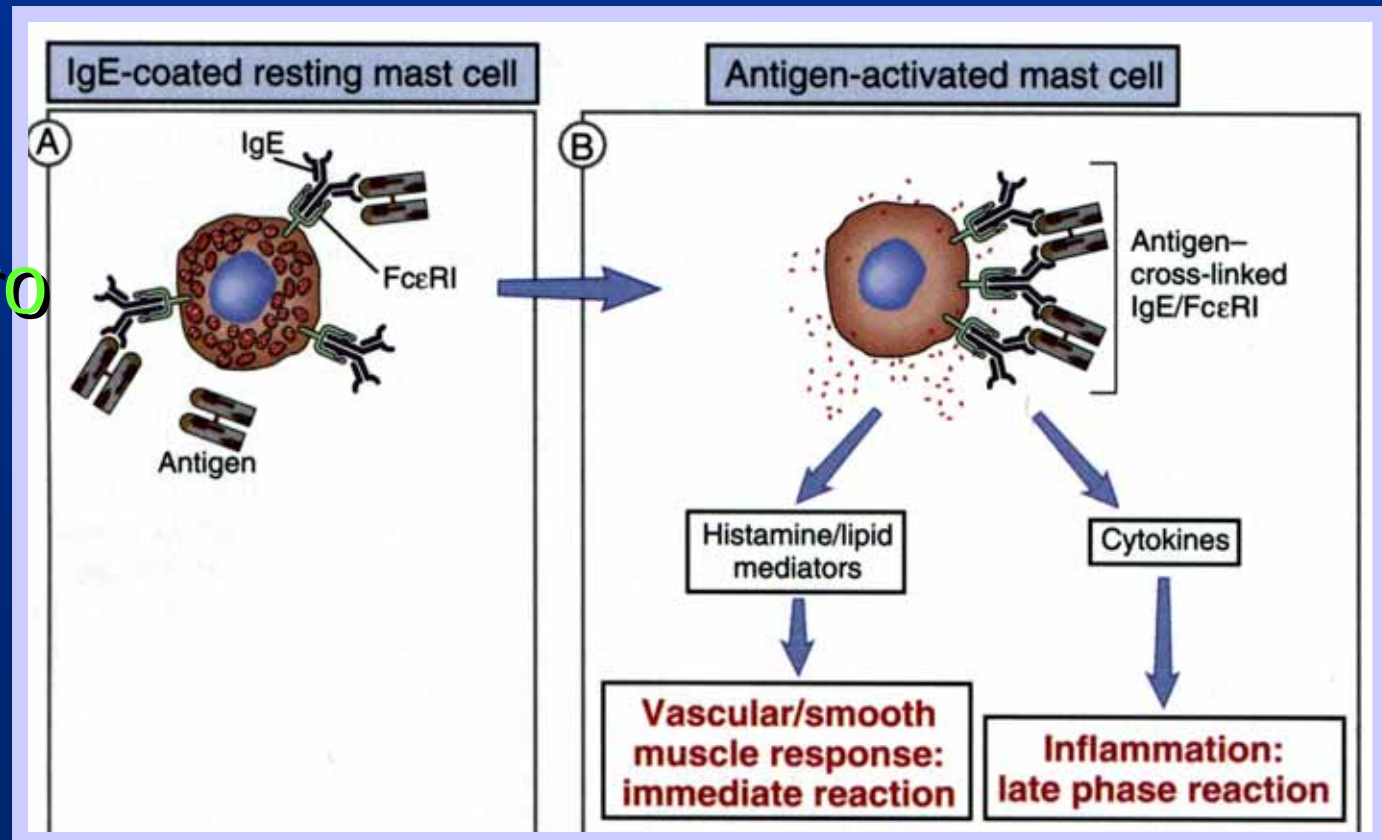
- Sensibiliza a mastocitos y basófilos
- IgE en la superficie de estas células tiene una vida media mas larga (meses)
- FcεRI mayor afinidad y protege a la IgE de las proteasas séricas
- IgE incrementa la expresión de FcεRI en los basófilos
- IgE puede sensibilizar: eosinófilos, plaquetas, macrófagos,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



HIPERSENSIBILIDAD INMEDIATA:

Inmunopatogenia del asma

- Segundo encuentro con el alérgeno

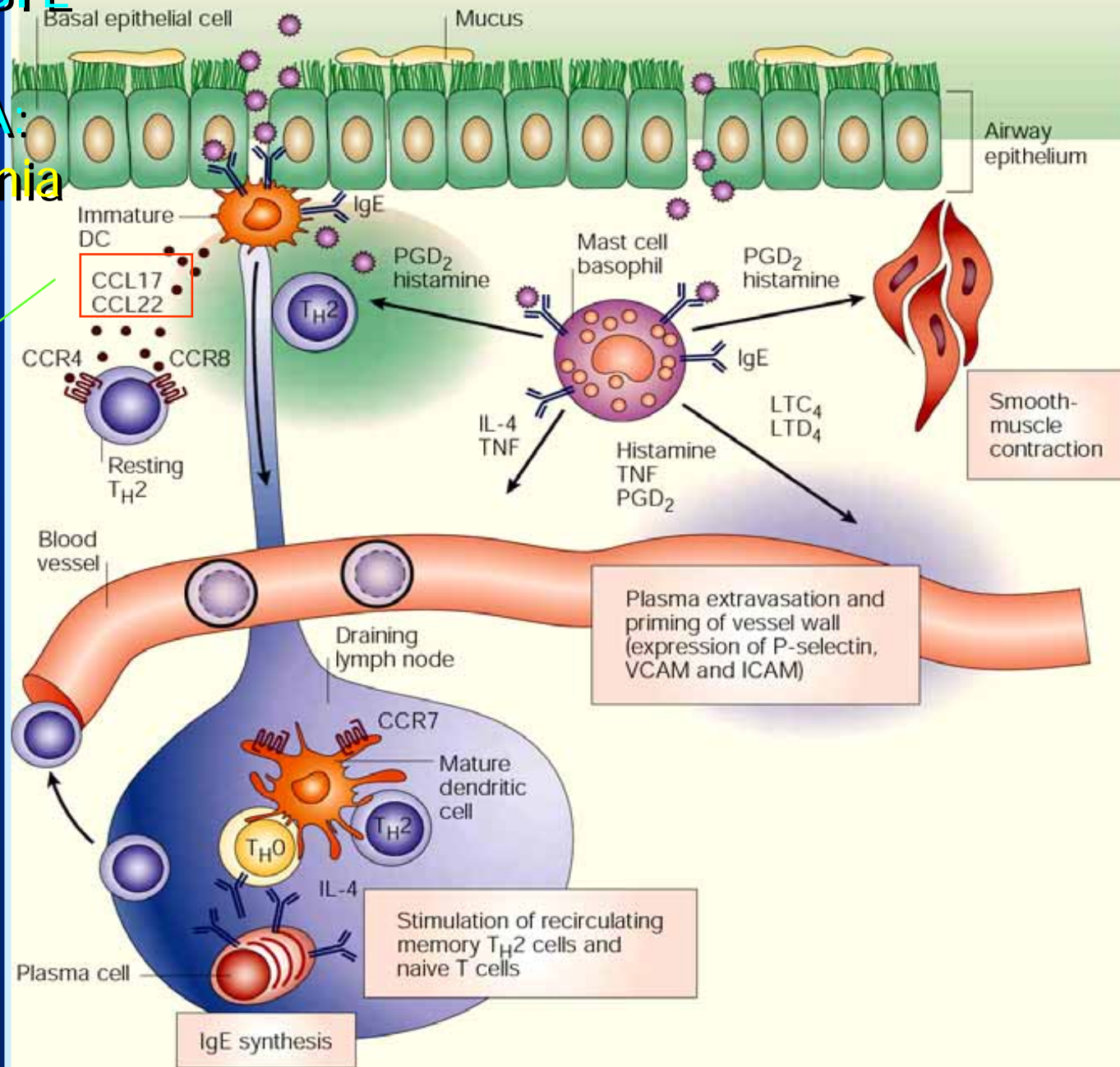


HI PERSENSIBILIDAD

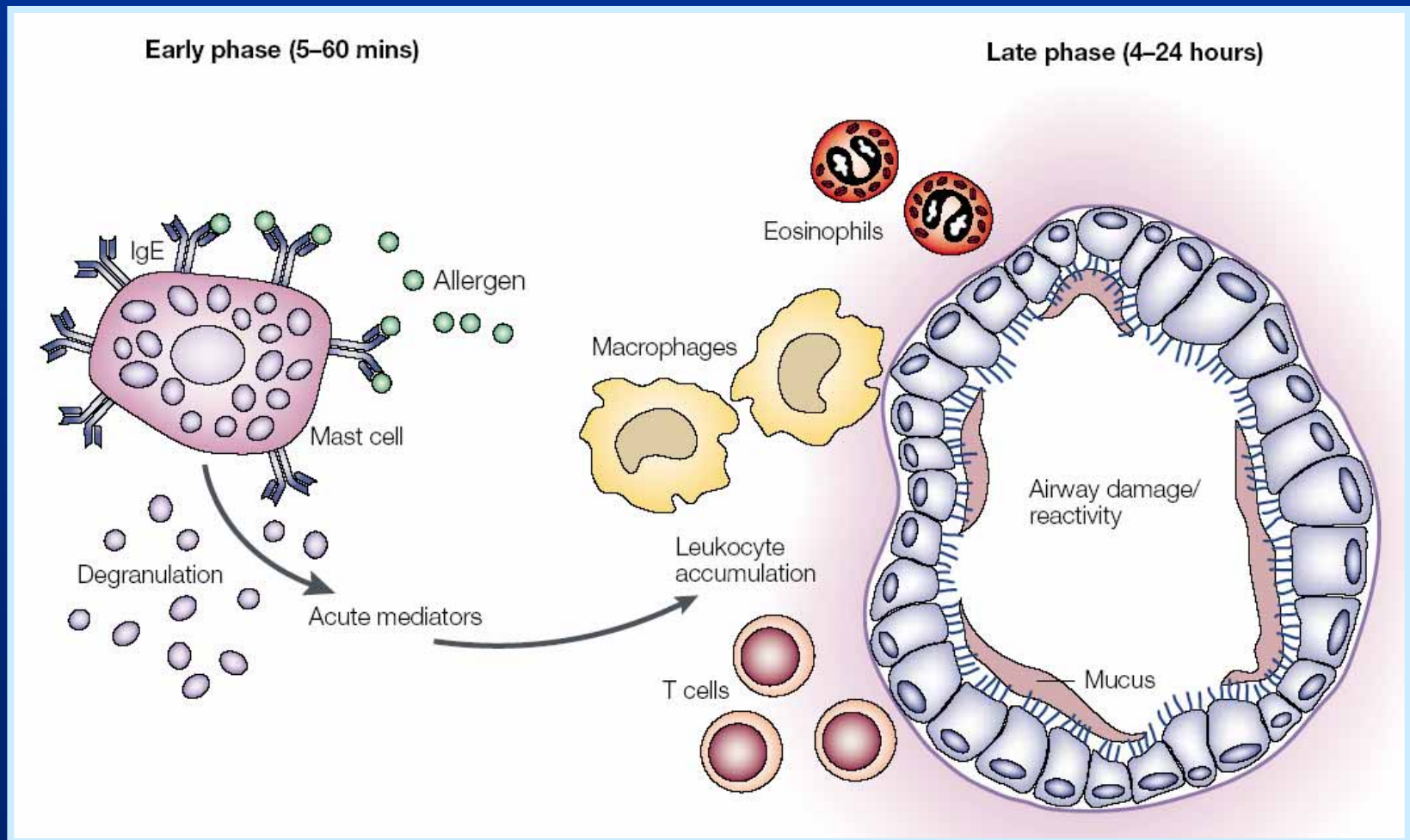
INMEDIATA: Inmunopatogenia del asma

Reclutamiento de TH2 de memoria

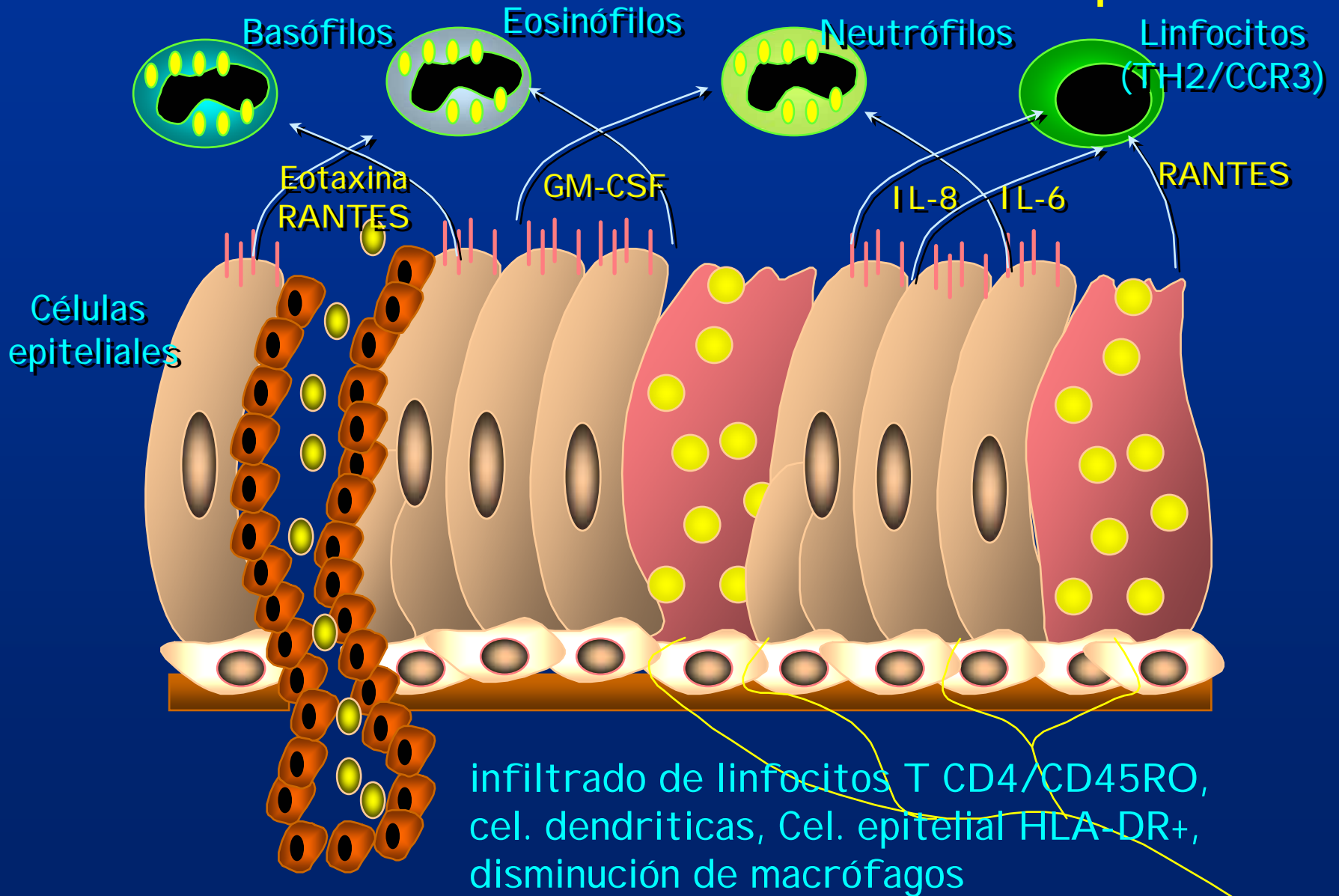
Segundo encuentro con el alérgeno



HI PERSENSIBILIDAD INMEDIATA: Inmunopatogenia del asma



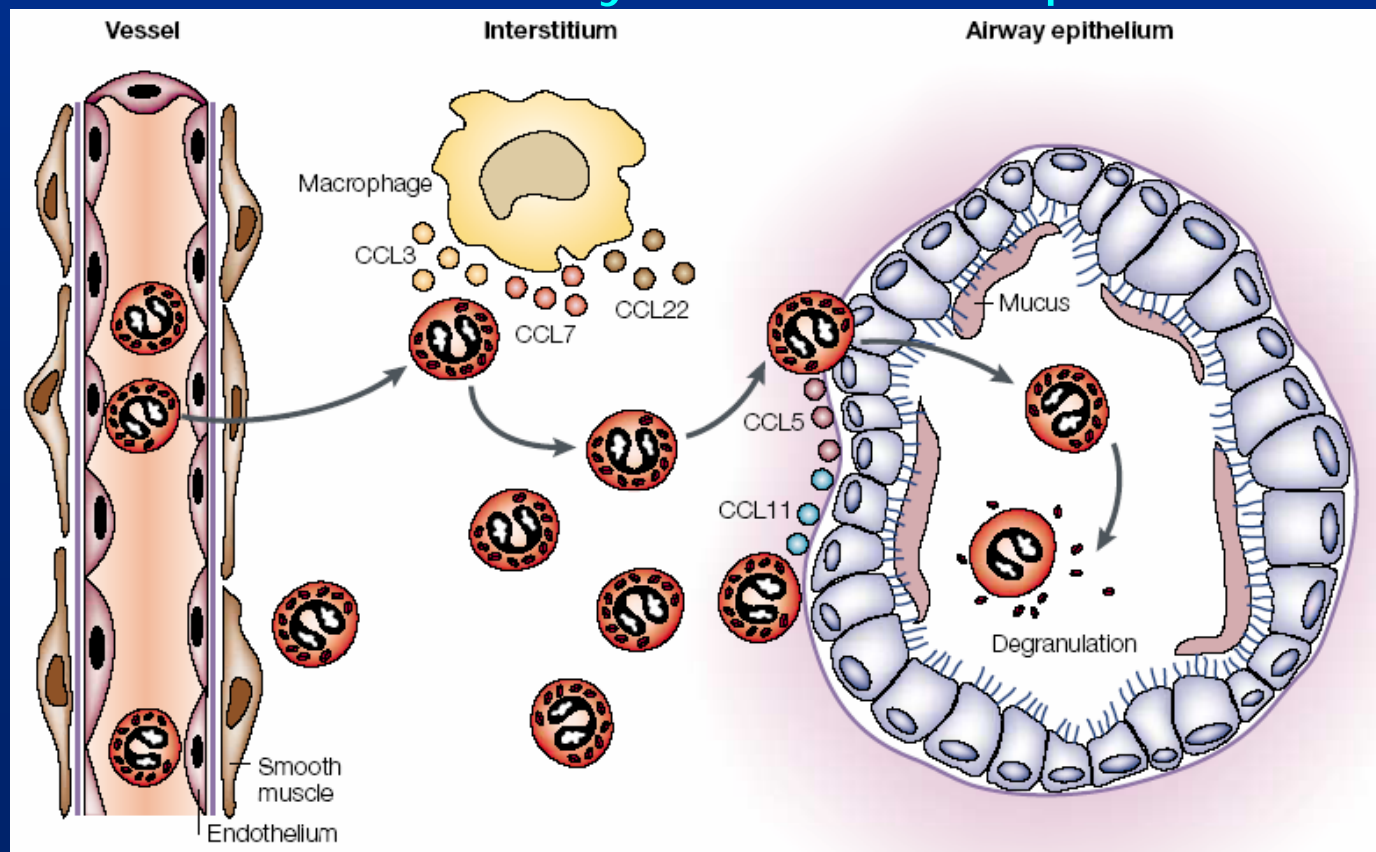
Participación de las quemokinas y las células del epiteliales



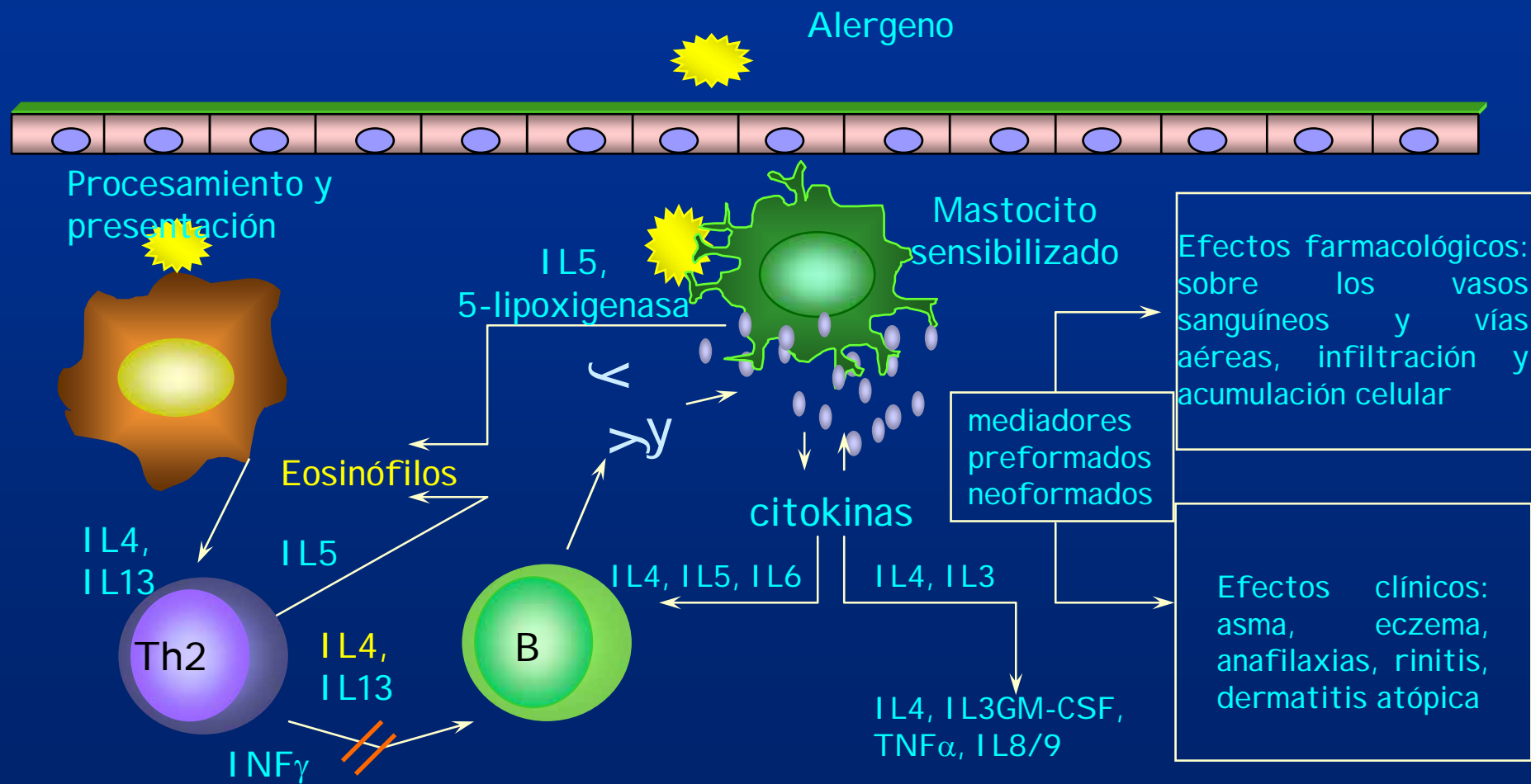
Inmunopatogenia del asma: participación de las quemokinas

Principales Fuentes: Células epiteliales y los
macrófagos alveolares

Reclutan eosinófilos y linfocitos de patrón Th2



Inmunopatogenia del asma: RESPUESTA INFLAMATORIA



Presentación antigénica

Producción de IgE

Activación de mastocitos

Liberación de mediadores

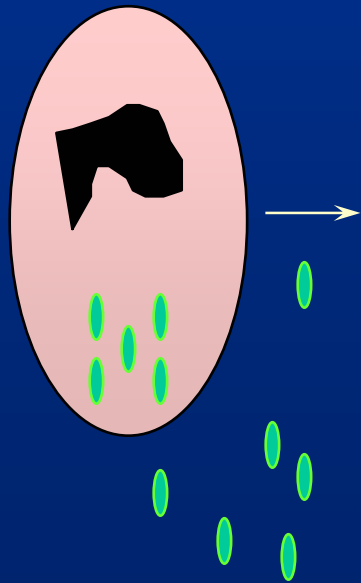
Efectos clínicos

Inmunopatogenia del asma: Participación de los Mastocitos

- Degranulación de mastocitos
 - Entrecruzamiento de receptores Fc ϵ 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
Microtrombos
activa C3
edema

PAF
Triptasa
Kininogenasa

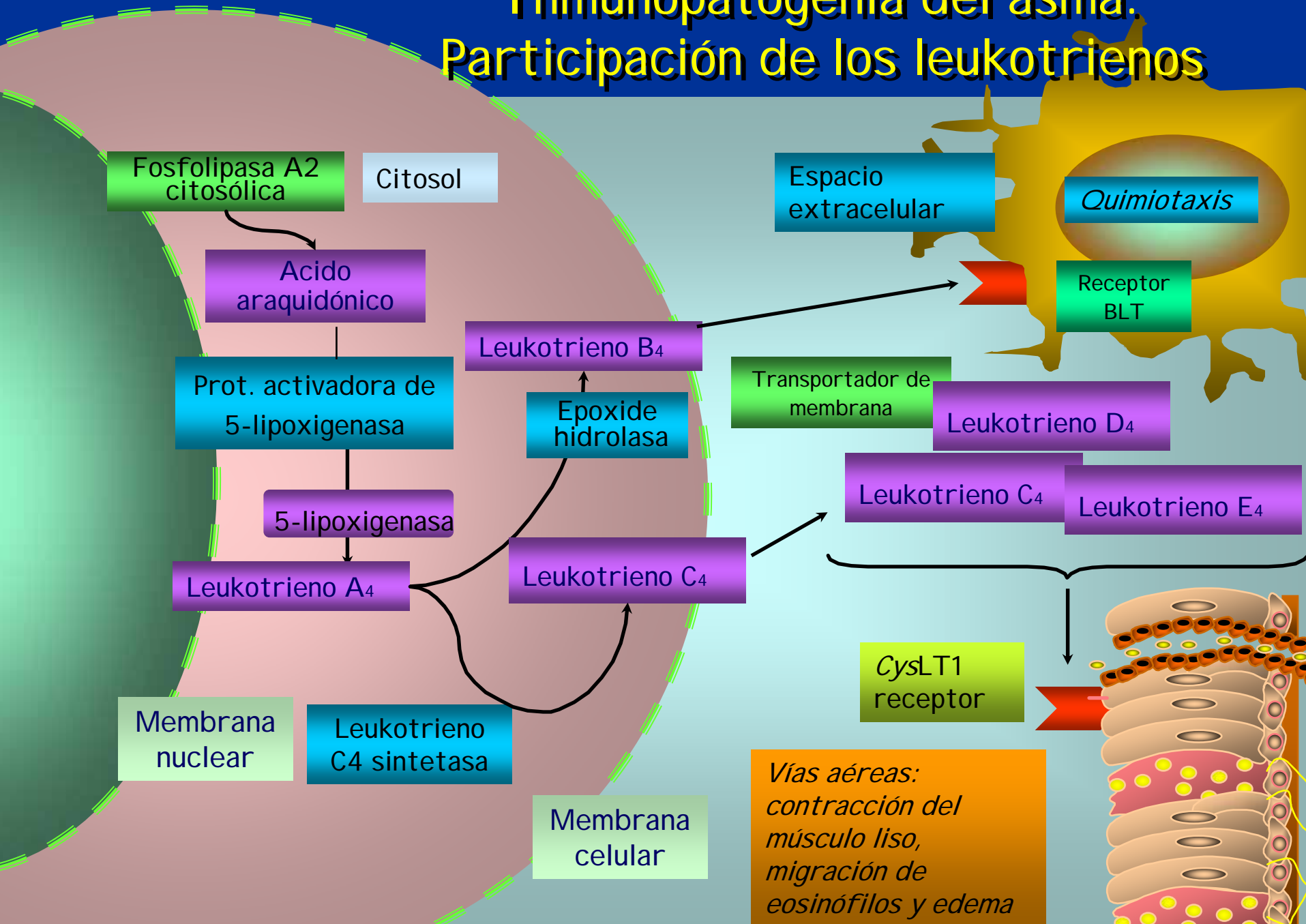
Espasmogénicos

Histamina
PGD₂

Contracción de
la musculatura
bronquial,
edema y
secreción de la
mucosa

LTC₄, LTD₄

Inmunopatogenia del asma: Participación de los leukotrienos



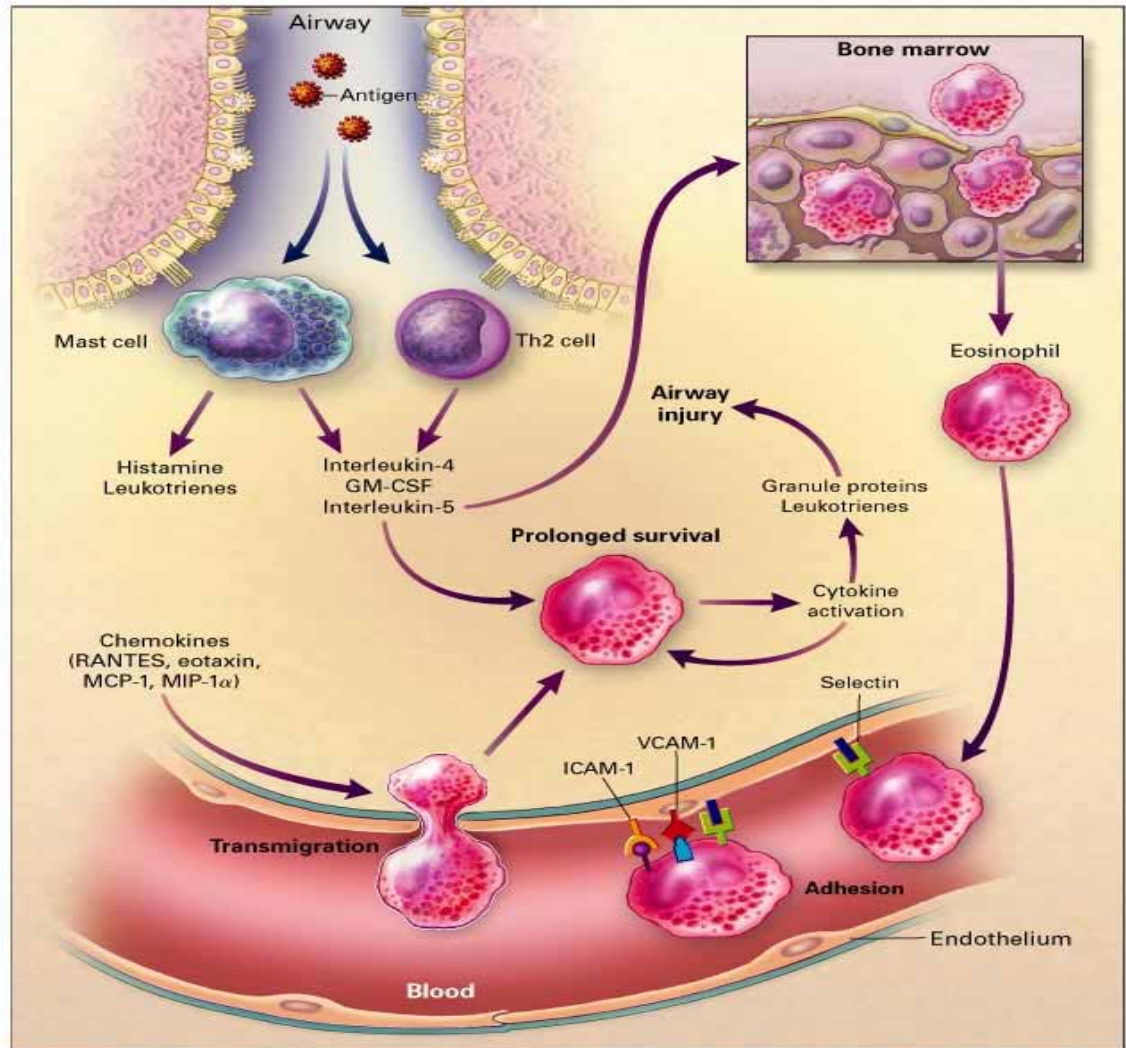
Inmunopatogenia del asma: Respuesta inflamatoria

- 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.
 - 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

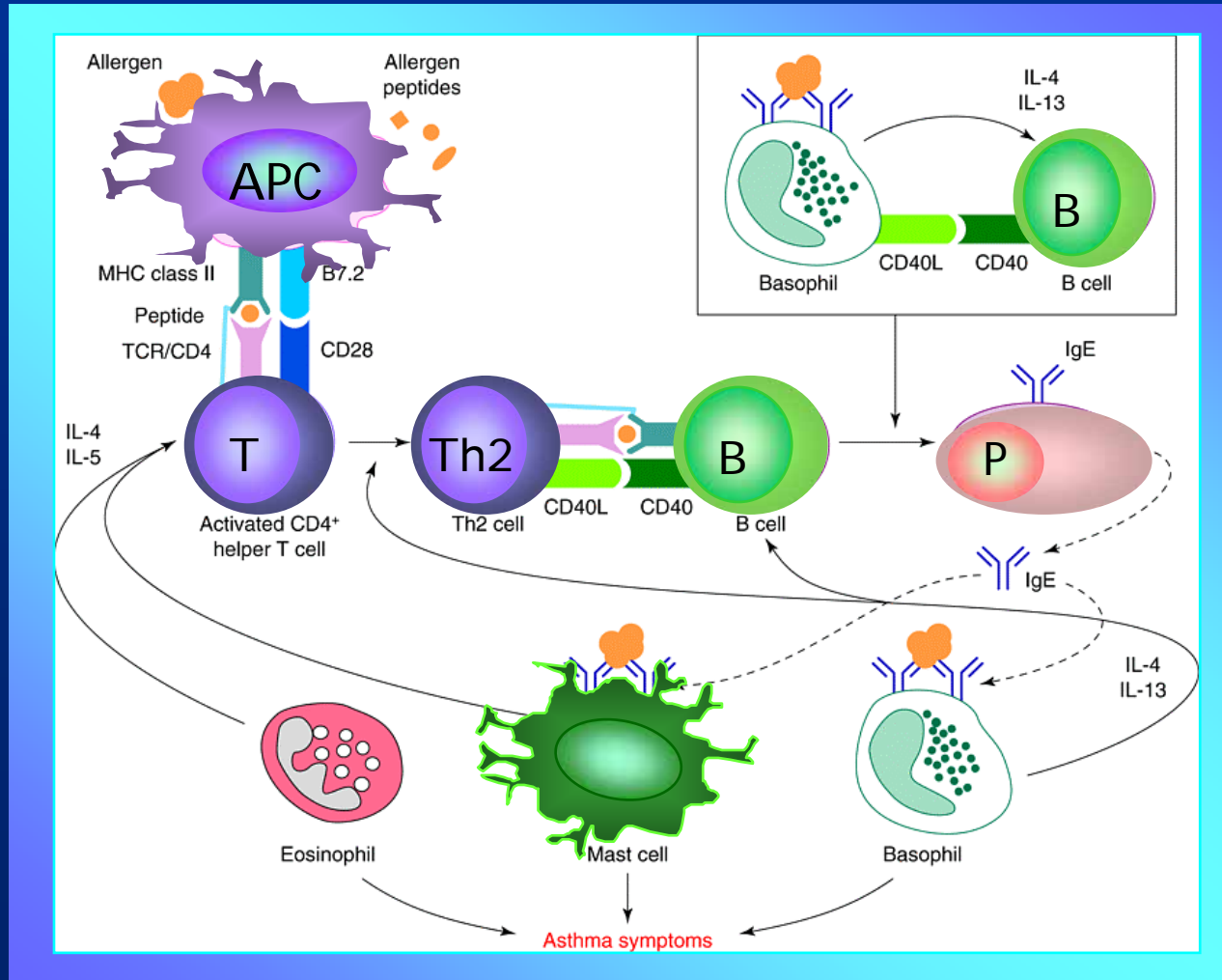
- CC: atracción de linfocitos, eosinofilos y monocitos
 - RANTES: inducida por VRS, LPS, otros
- CXC: atracción de neutrofilos y linfocitos T



Inmunopatogenia del asma: Resumen

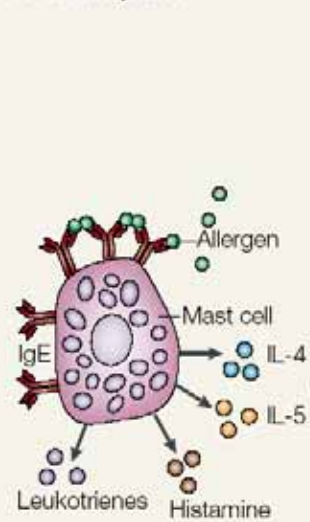
- Individuo genéticamente predispuesto
- Alergenos
- Producción de IgE por el linfocito B durante el primer contacto
- Unión de la IgE a los receptores $Fc\epsilon$ en mastocitos y basófilos
- Reintroducción del Ag y entrecruzamiento de los receptores sobre los mastocitos
- Liberación de mediadores inflamatorios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

Inmunopatogenia del Asma: RESUMEN

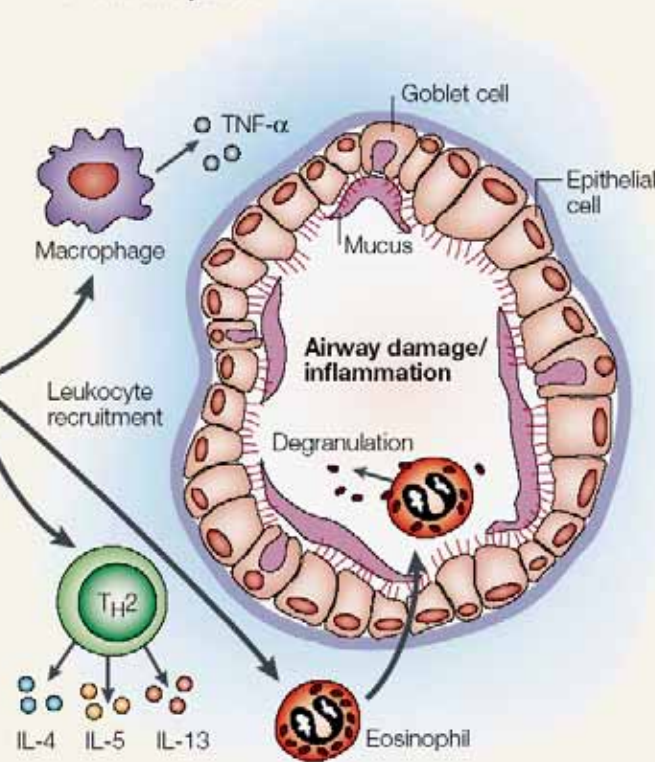


Inmunopatogenia del Asma: RESUMEN

a Acute phase



b Chronic phase



c Remodelling

