

TOLERANCIA Y AUTOINMUNIDAD

jacova@ula.ve

Bibliografía recomendada:

Rabinovich. Inmunopatología molecular

Instituto de Inmunología Clínica

TOLERANCIA Y AUTOINMUNIDAD

- ★ **TOLERANCIA:** Mecanismos que protegen del ataque de un linfocito autoreactivo.

TOLERANCIA: Tipos

- ✱ **Tolerancia central:** Puede inducirse autotolerancia en los órganos linfoides primarios a consecuencia del reconocimiento de autoantígenos por los linfocitos inmaduros autoreactivos.
- ✱ **Tolerancia periférica:** Puede inducirse autotolerancia en los sitios periféricos, por el encuentro de linfocitos maduros autoreactivos con autoantígenos bajo determinadas condiciones.

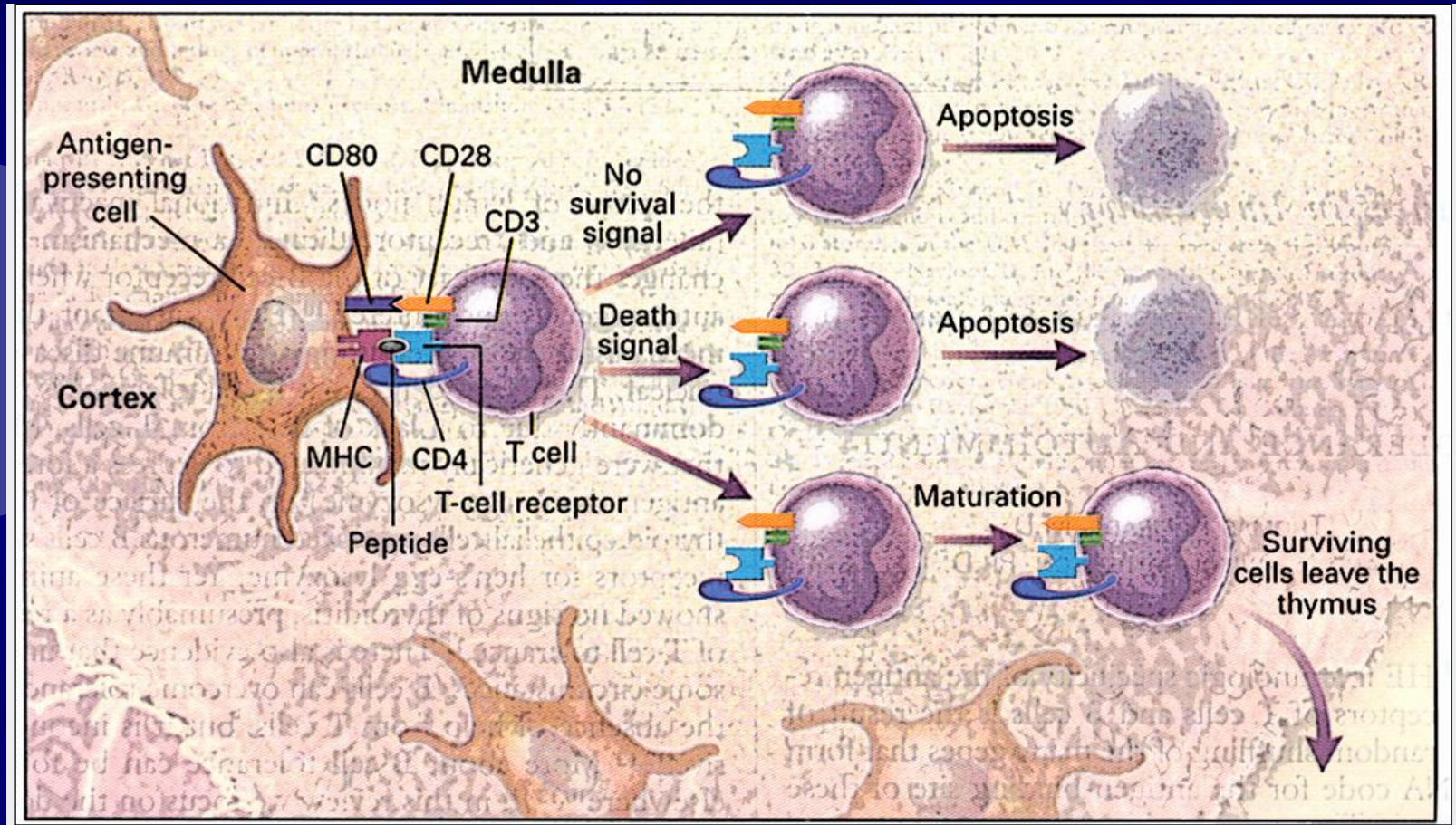
TOLERANCIA

☀ Central:

- ☀ Selección Tímica.
- ☀ Selección en M.O.

Selección positiva
Selección negativa

TOLERANCIA CENTRAL EN CELULAS T



Edición del receptor TCR

TOLERANCIA CENTRAL EN CELULAS B

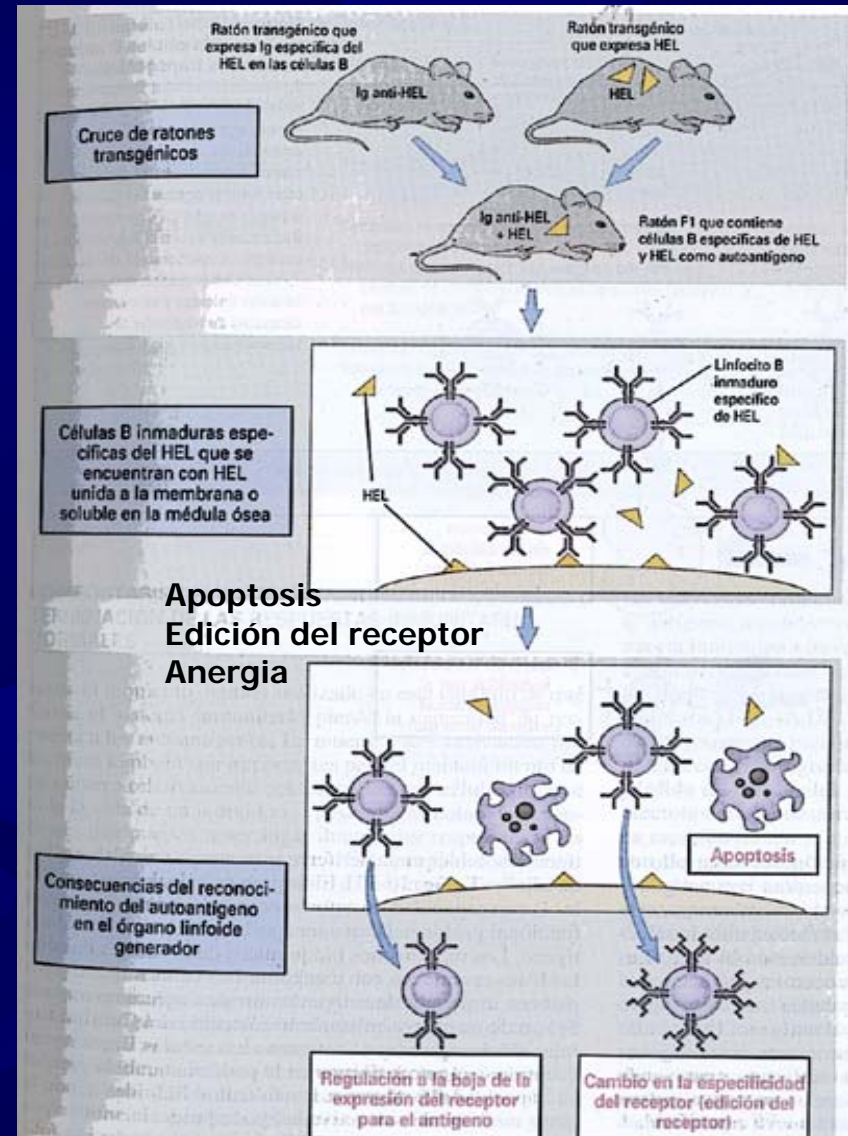
- ★ La tolerancia en las células B es necesaria para el mantenimiento de la ausencia de respuesta a los autoantígenos **timo-independientes**.
- ★ Los linfocitos B inmaduros que reconocen autoantígenos en la M.O son eliminados. Algunos pueden cambiar de especificidad, fenómeno de **Edición del receptor**.

TOLERANCIA: Linfocito B

Tolerancia Central:

Los linfocitos B inmaduros de ratones que co-expresan la proteína HEL y el anticuerpo anti-HEL son eliminados y no alcanzan la madurez en la M.O.

Si la proteína está en forma soluble algunas células pueden escapar a la selección negativa, pero expresan bajos niveles del receptor o son anérgicas.



TOLERANCIA PERIFERICA

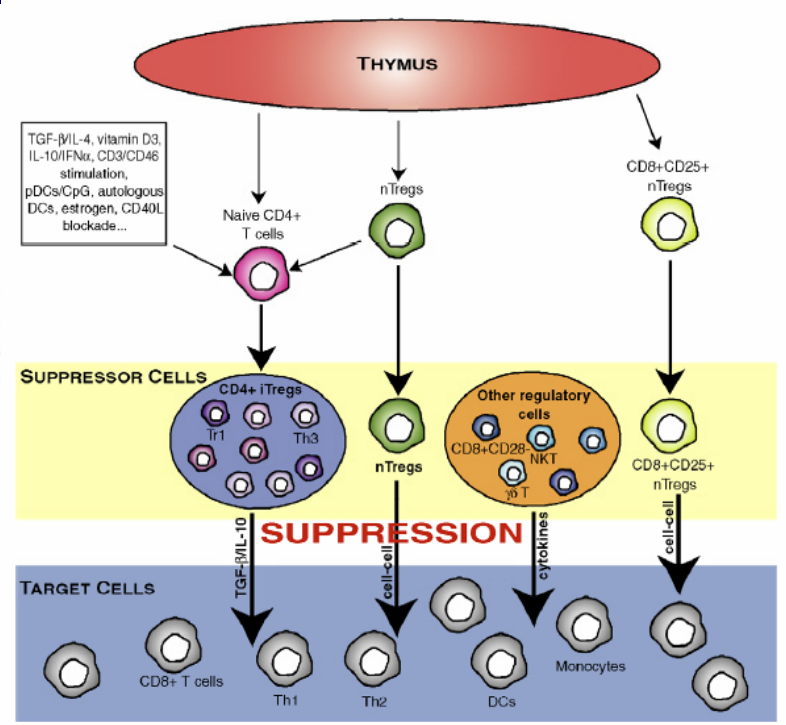
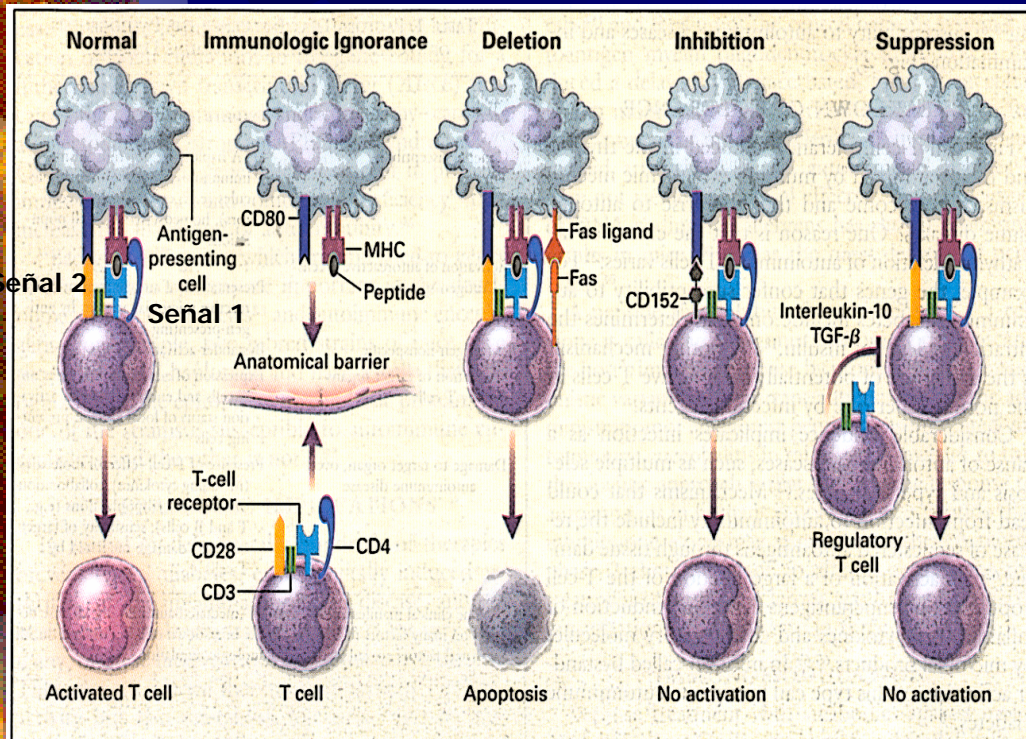
Periférica:

Anergia o supresión clonal.



- ✱ Ignorancia
- ✱ Delecion
- ✱ Inhibición
- ✱ Supresión y desviación

TOLERANCIA PERIFERICA EN CELULAS T

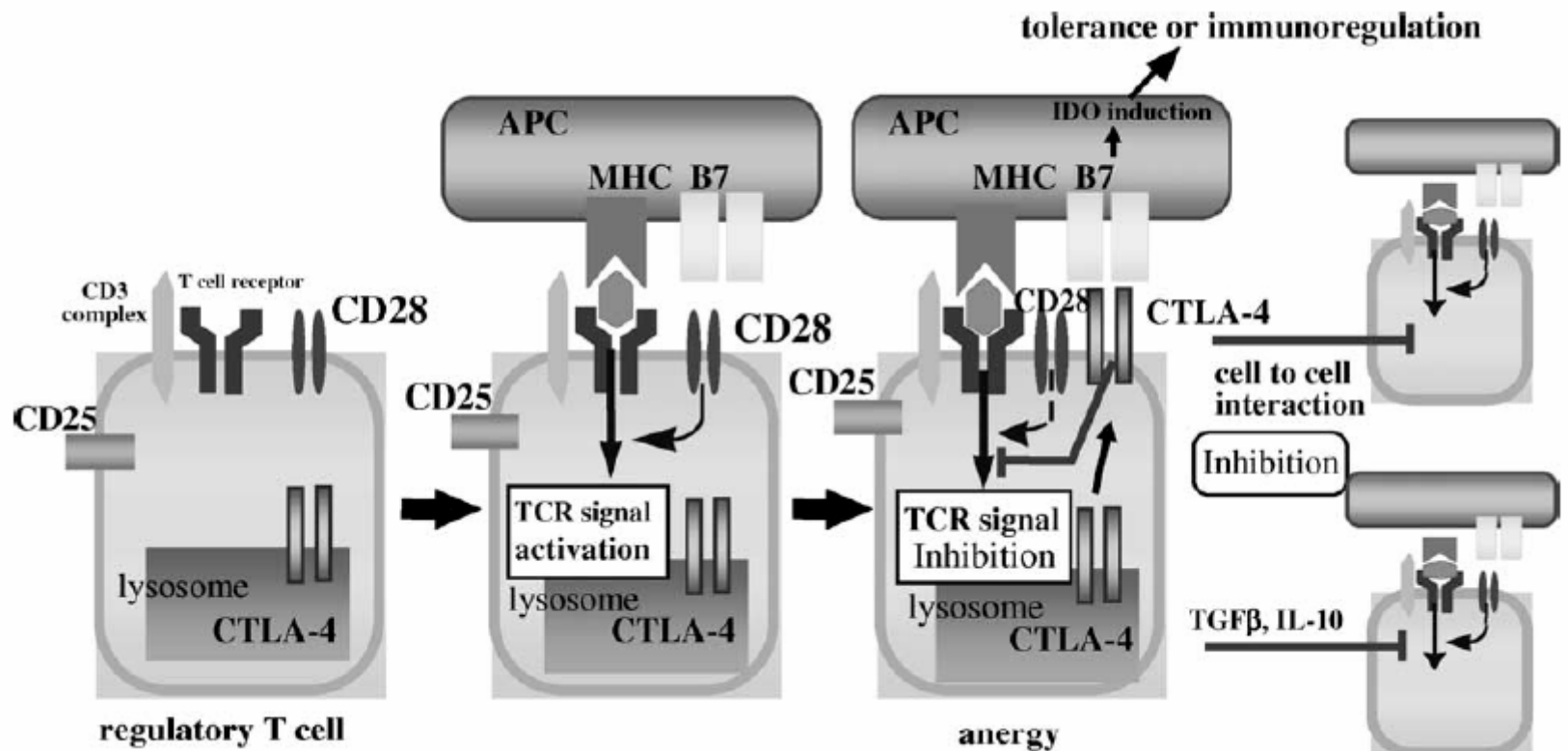


Muerte celular inducida por activación

TOLERANCIA: células TR

- ★ 10% de las células CD4+/CD25+ en SP.
- ★ Tres subtipos de TR han sido descritas denominadas Treg, 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: Mecanismo de acción de las células Tr



TOLERANCIA y ANERGIA

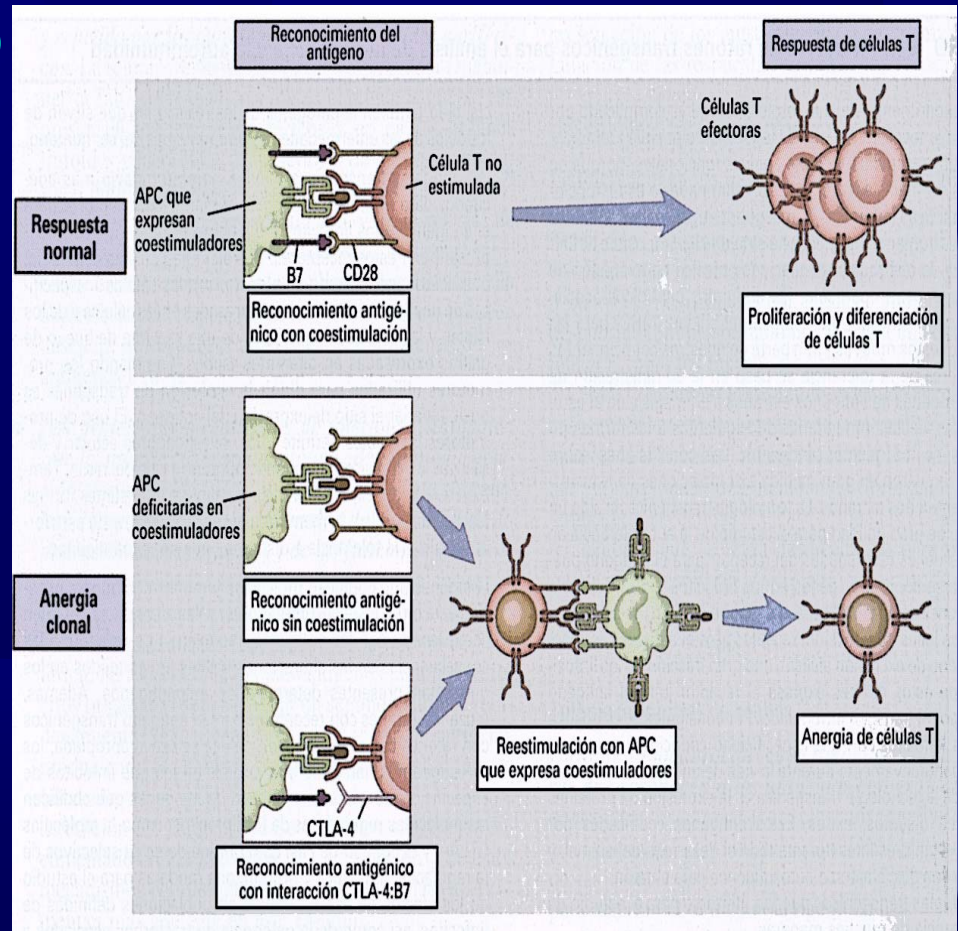
La anergia puede inducirse por:

Reconocimiento antigénico sin coestimulación suficiente:

Ausencia de señales coestimuladoras.

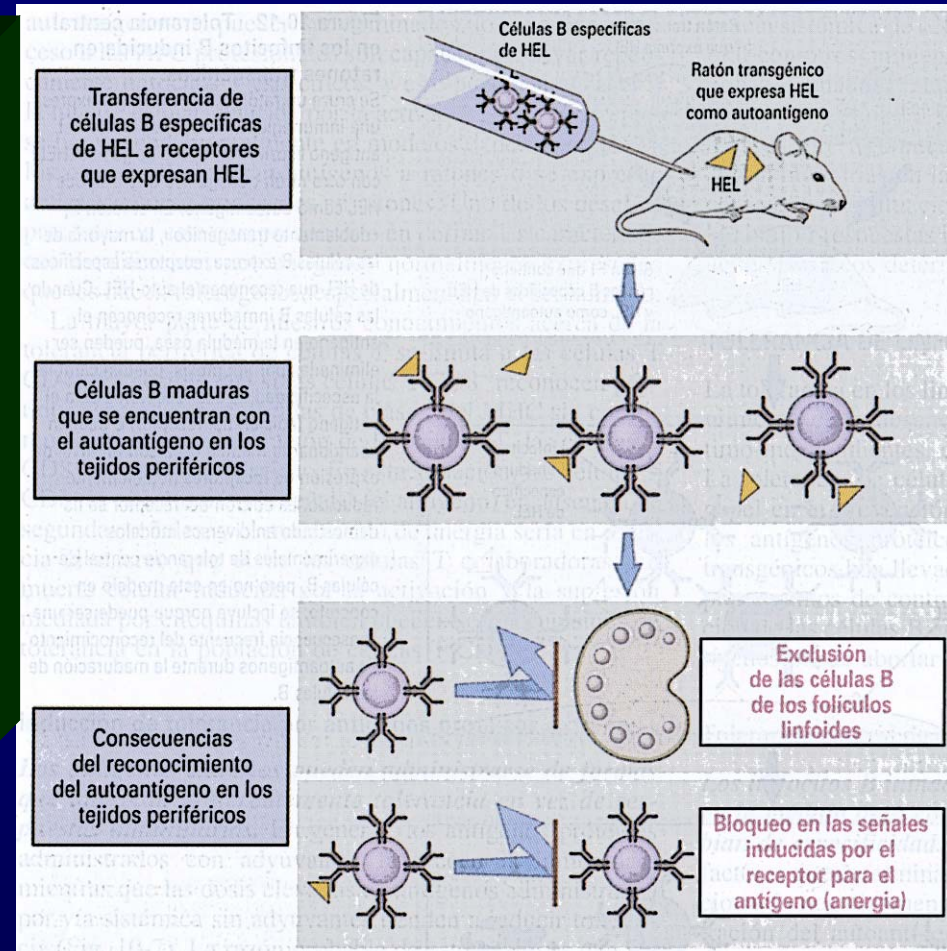
Presencia de moléculas inhibitoras.

Antígenos peptídicos alterados (APL).

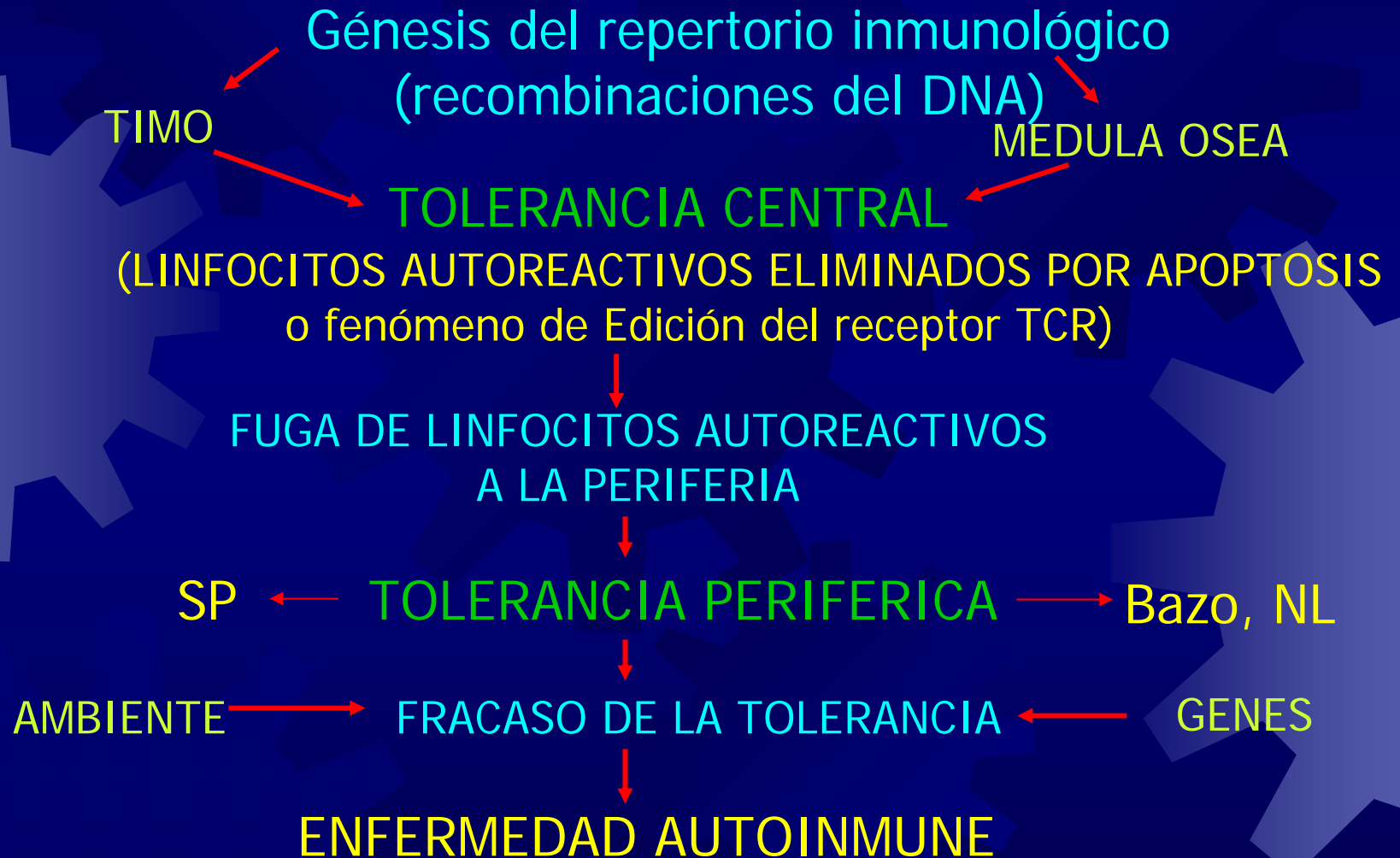


TOLERANCIA PERIFERICA EN CELULAS B

Tolerancia Periférica:
La exposición de células B HEL-específicas al auto-antígeno HEL induce anergia funcional prolongada y se observa que pierden su capacidad de migrar a los folículos linfoides.



TOLERANCIA:



AUTOINMUNIDAD

- ★ **AUTOINMUNIDAD:** Activación de células T y B autoreactivas y génesis de respuesta inmune humoral y mediada por células contra antígenos propios.
- ★ **Mecanismos humorales, celulares o AMBOS.**

↓ ↓
PRODUCCION POR LTC
DE AUTO-Abs

AUTOINMUNIDAD ESPONTANEA EN ANIMALES:

- ✦ Transferencia de células T de ratones NOD a ratones normales irradiados inducen IDDM.
- ✦ Reconstitución con células de la MO obtenidas de ratones normales en ratones NOD irradiados previenen la aparición de IDDM.
- ✦ En este caso parece haber participación de linfocitos T CD4 + del subtipo Th1.

AUTOINMUNIDAD ESPONTANEA EN ANIMALES:

- ✱ Ciertas cepas de ratones son capaces de desarrollar E.A similares a las del humano.
- ✱ Ratones cepa NZB desarrollan Anemia Hemolítica Autoinmune.
- ✱ Ratones cepa F1 desarrollan GN por complejos inmunológicos.
- ✱ Ratones MRL/lpr/lpr desarrollan LES.

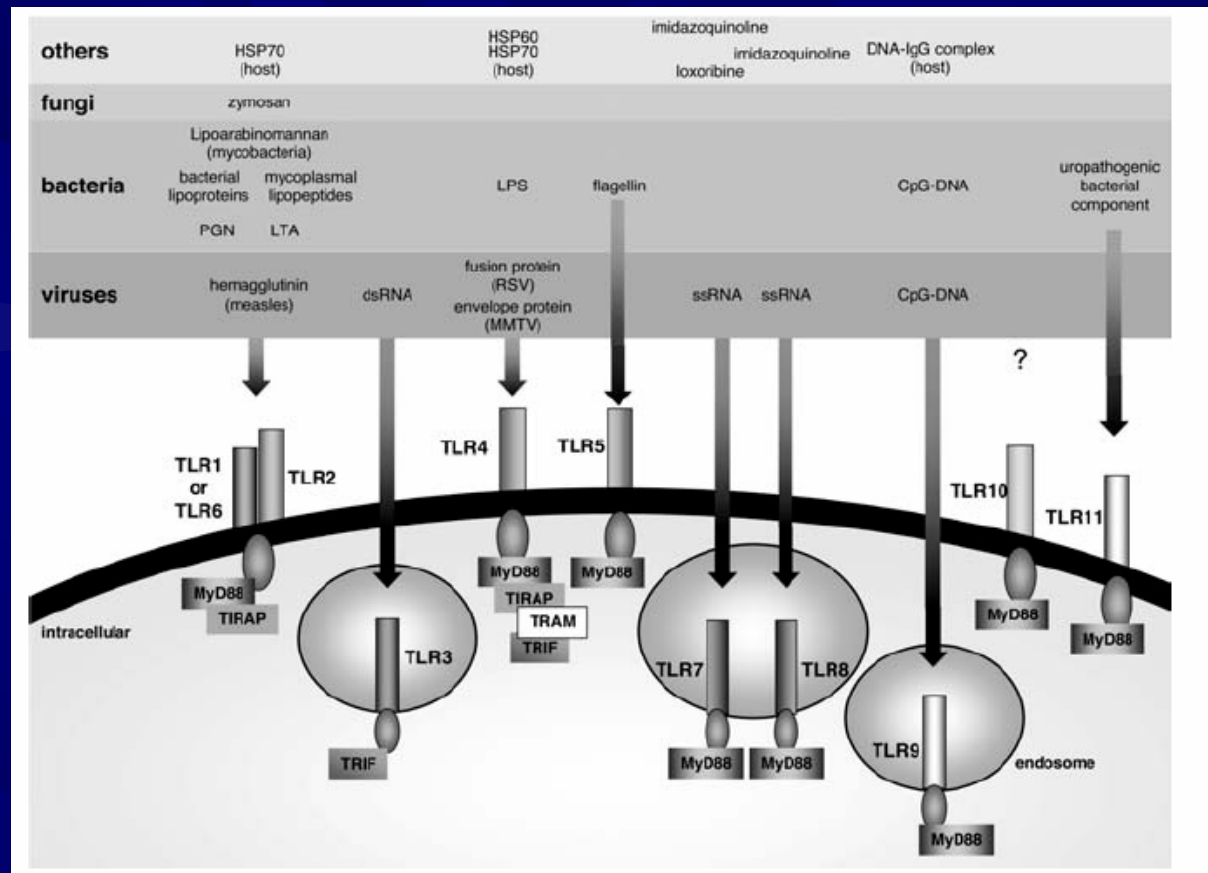
AUTOINMUNIDAD INDUCIDA EXPERIMENTALMENTE EN ANIMALES: Modelo EAMG Y EAE



ELEMENTOS QUE PARTICIPAN EN LAS E.A:

- ✱ Células Presentadoras de antígenos.
- ✱ Células T CD4+ y balance TH1/TH2.
- ✱ Asociación con MHC (HLA-B27).
- ✱ Defectos genéticos (AIRE)
- ✱ Asociación con el receptor de la célula T (Regiones TCR V α y V β).
- ✱ Red de citokinas.
- ✱ Células Treg.

ELEMENTOS QUE PARTICIPAN EN LAS E.A



Productos modificados de las células apoptóticas pueden ser reconocidos por DCs e inducir una respuesta autoinmune.

MHC y AUTOINMUNIDAD

Frecuencia (%)

Enfermedad	Alotipo HLA	Pacientes	Controles
E. Anquilosante	B27	> 95	9
E. Celiaca	DQ2 y DQ8	95	28
DMID	DQ8, DQ2, DR4	81	23
A. reumatoide	DR4	81	33
Tiroiditis subaguda	B35	70	14
E. de Graves	DR3	65	27

Defectos genéticos: Regulador autoinmune (AIRE)

- ✦ El gen AIRE, localizado en el cromosoma 21p22.3 codifica la proteína AIRE que actúa como regulador transcripcional de antígenos tisulares periféricos, en ciertos tejidos como las células epiteliales medulares del timo.
- ✦ Su defecto induce la aparición de una enfermedad autoinmune, APECED: Enfermedad autoinmunitaria poliglandular

TOLERANCIA: Defectos en células Treg

Defects of CD4⁺CD25⁺ regulatory T cell subset in various autoimmune diseases

CD4 ⁺ CD25 ⁺ regulatory T cell properties	MS	RA	APS-II	MG CD4 ⁺ CD25 ⁺ thymocytes	Kawasaki disease	IMD/ALPS/SLE
Cell frequency	Normal	Normal	Normal	Normal	<u>Low</u>	<u>Low</u>
Suppression of conventional T cell proliferation	<u>Low</u>	Normal	None	None	?	?
Cytokine suppression	<u>Low suppression of IFN-γ</u>	<u>Low suppression of IFN-γ and TNFα</u>	?	?	?	?
In vitro proliferation capability	Normal (anergic)	Normal (anergic)	?	<u>High (proliferative)</u>	?	?
FoxP3 expression	?	?	Normal	<u>Low</u>	<u>Low</u>	?
Other abnormalities	Low Treg cloning ability in response to IL-2 and PHA	Inability to convey suppressive phenotype to CD4 ⁺ CD25 ⁻ counterparts	NA	Increased expression of HLA-DR and Fas on Tregs. Different Treg localization in the thymus	<u>Low</u> GITR and CTLA-4 mRNA expression	NA

*NA= not applicable.

This table describes what is currently known about regulatory T cell defects in multiple sclerosis (MS), rheumatoid arthritis (RA), Myasthenia Gravis (MG), Kawasaki disease, autoimmune polyglandular syndrome type II (APS-II), type 1 diabetes (IMD), and autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS).

AUTOINMUNIDAD: Citocinas

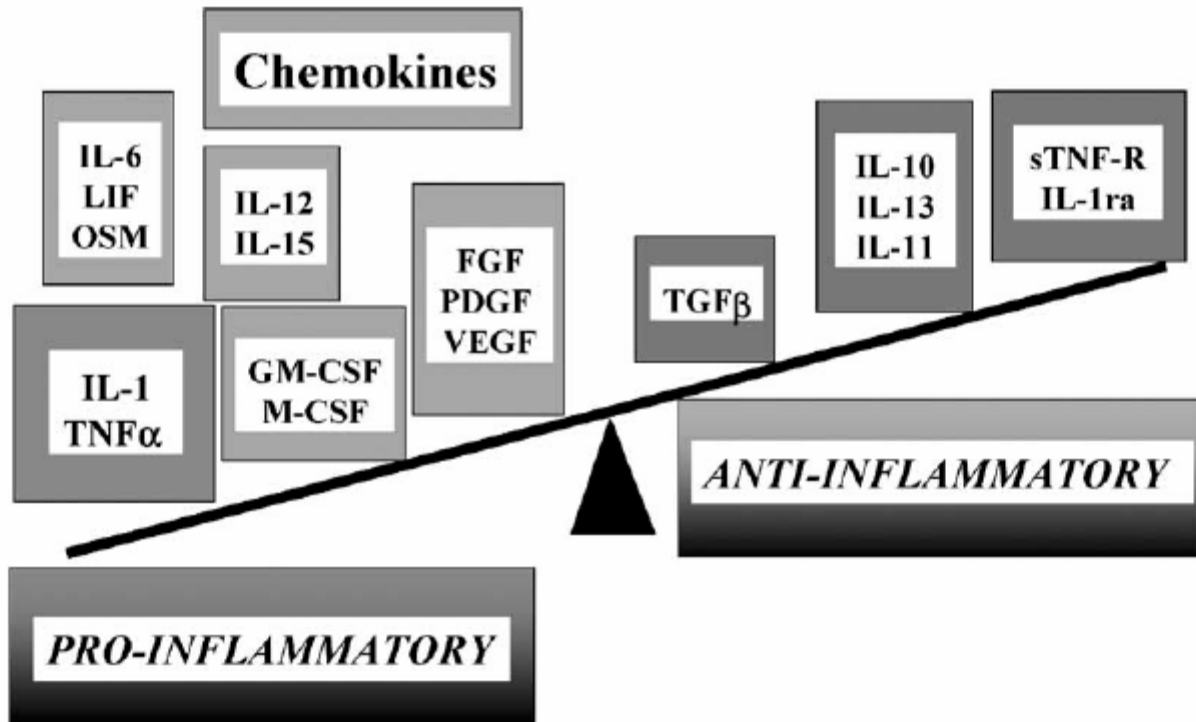


Fig. 1. Cytokine imbalance in the rheumatoid synovium (modified with permission from Feldmann et al. [9]).

MECANISMOS DE AUTOINMUNIDAD:

- ★ Liberación de Ags secuestrados:
Antígenos secuestrados de la circulación que no fueron vistos por la célula T durante su desarrollo en el timo, NO inducen autotolerancia
- ★ Mimetismo molecular:
Los patógenos pueden expresar en una región de sus proteínas elementos que son similares a componentes propios, en su conformación o secuencia primaria.

MECANISMOS DE AUTOINMUNIDAD:

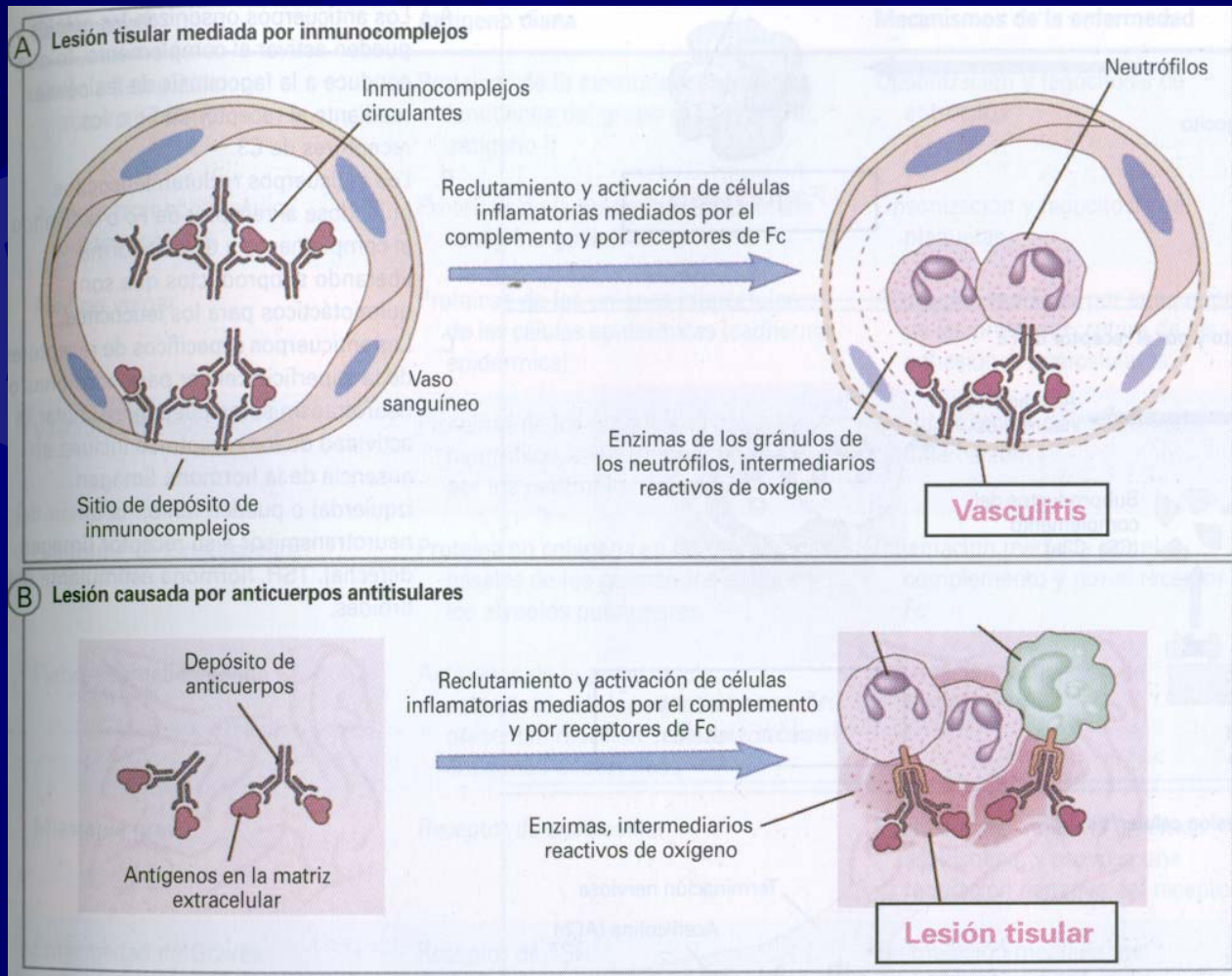
- ☀ **Expresión inapropiada de MHC-II:**

Las células de un tejido pueden expresar MHC-II en conjunto con péptidos propios sensibilizando así a linfocitos B y T_c induciendo autoinmunidad.

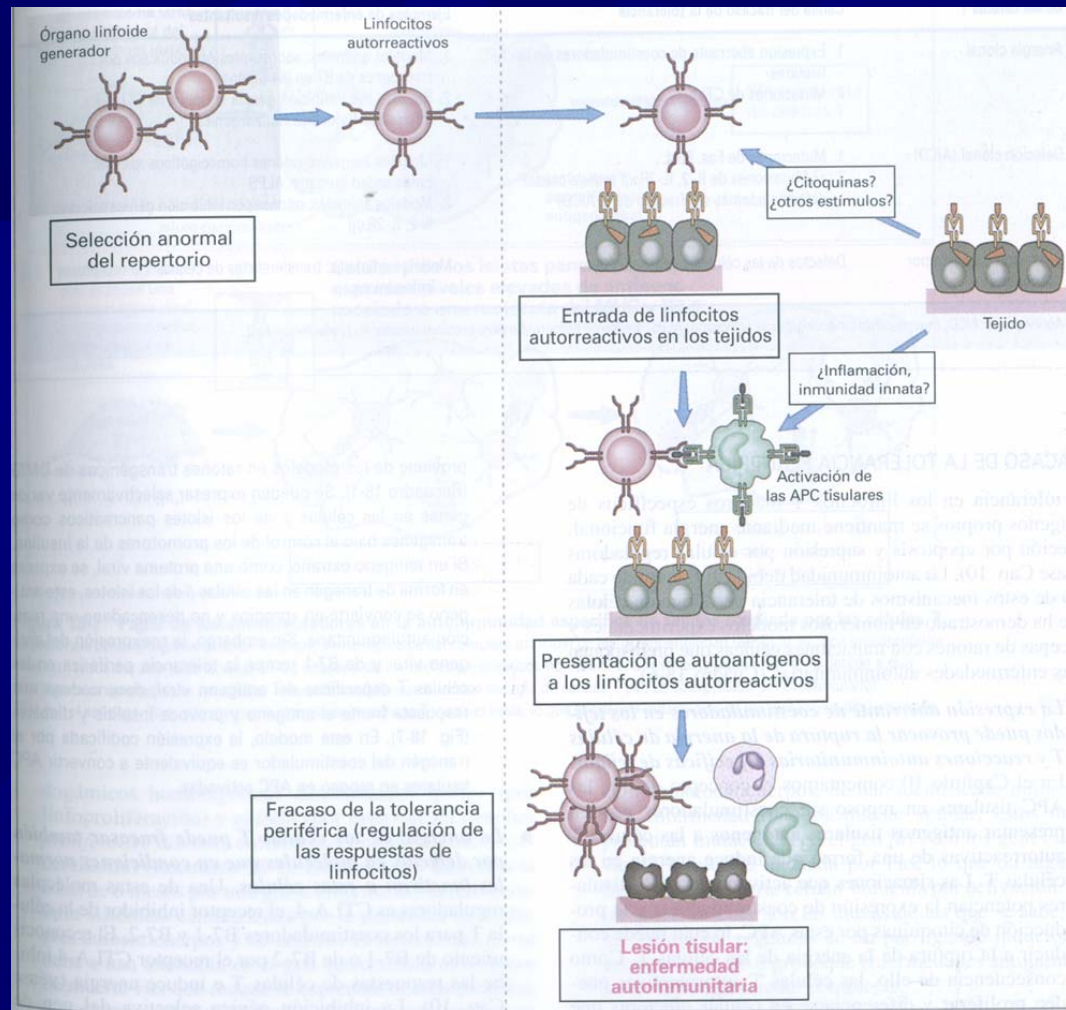
- ☀ **Activación policlonal de células B:**

Ciertos virus y bacterias pueden inducir activación policlonal inespecífica de células B.

AUTOINMUNIDAD

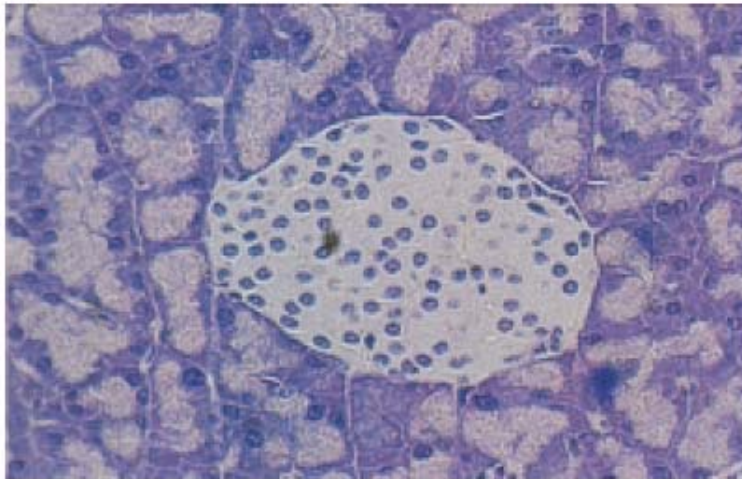


AUTOINMUNIDAD



AUTOINMUNIDAD: Diabetes Mellitus

(a)



(b)

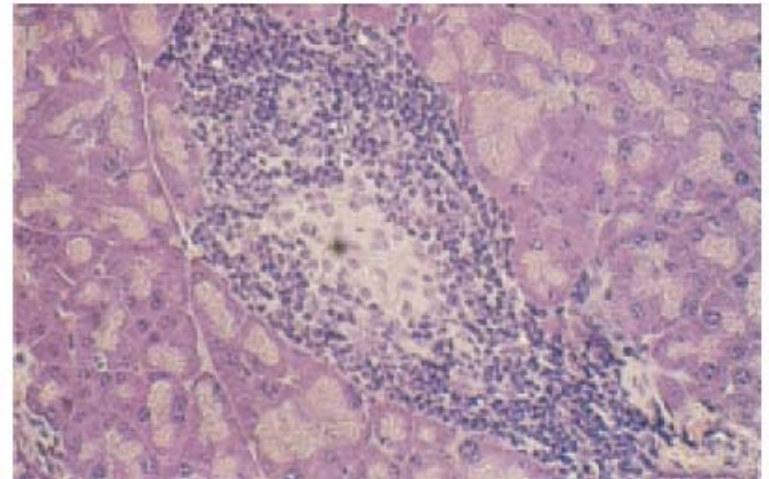


FIGURE 20-3 Photomicrographs of an islet of Langerhans (a) in pancreas from a normal mouse and (b) one in pancreas from a mouse with a disease resembling insulin-dependent diabetes mellitus. Note

the lymphocyte infiltration into the islet (insulinitis) in (b). [From M. A. Atkinson and N. K. Maclaren, 1990, *Sci. Am.* **263**(1):62.]

STIMULATING AUTO-ANTIBODIES (Graves' disease)

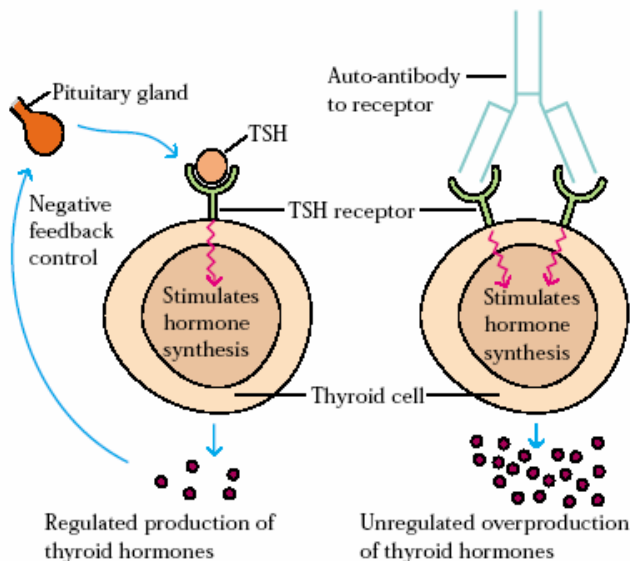


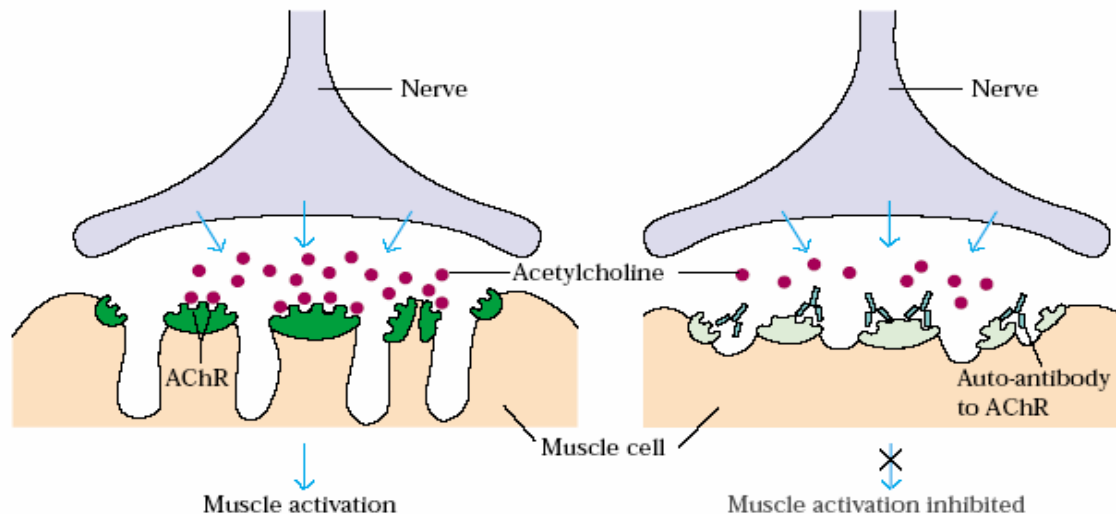
FIGURE 20-4 In Graves' disease, binding of auto-antibodies to the receptor for thyroid-stimulating hormone (TSH) induces unregulated activation of the thyroid, leading to overproduction of the thyroid hormones (purple dots).

AUTOINMUNIDAD:

Tiroides (E. de Graves)

Enfermedad muscular autoinmune (Miastenia gravis)

BLOCKING AUTO-ANTIBODIES (Myasthenia gravis)



Tipos de E.A: ORGANO-ESPECIFICAS

A. Hemol. Auto	G.R	Auto-Abs
Enf. De Graves	TSH-R	Auto-Abs
PTI	Plaquetas	Auto-Abs
D. tipo 1	C. β panc.	DTH, Auto-Abs
M. Gravis	Ach-R	Auto-Abs
Infertilidad	Esperm.	Auto-Abs
Tiroiditis	Prot. Tiroid.	DTH, Auto-Abs
A. Perniciosa	F.I	Auto-Abs

Tipos de E.A: SISTEMICAS

E.M	Sust. blanca	DTH, Tc, auto-Abs
A.R	T.C, IgG	auto-Abs, C.I
LES	DNA, Prot. Nuclear, G.R	auto-Abs, C.I
E.A	Vertebras	I.C

AUTOINMUNIDAD: Resumen

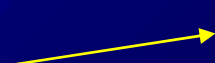
D
E
S
V
I
O

Autoantígeno



← Regulación

T-helper



Célula B



Autoanticuerpo



T efectora



Enfermedad autoinmune

