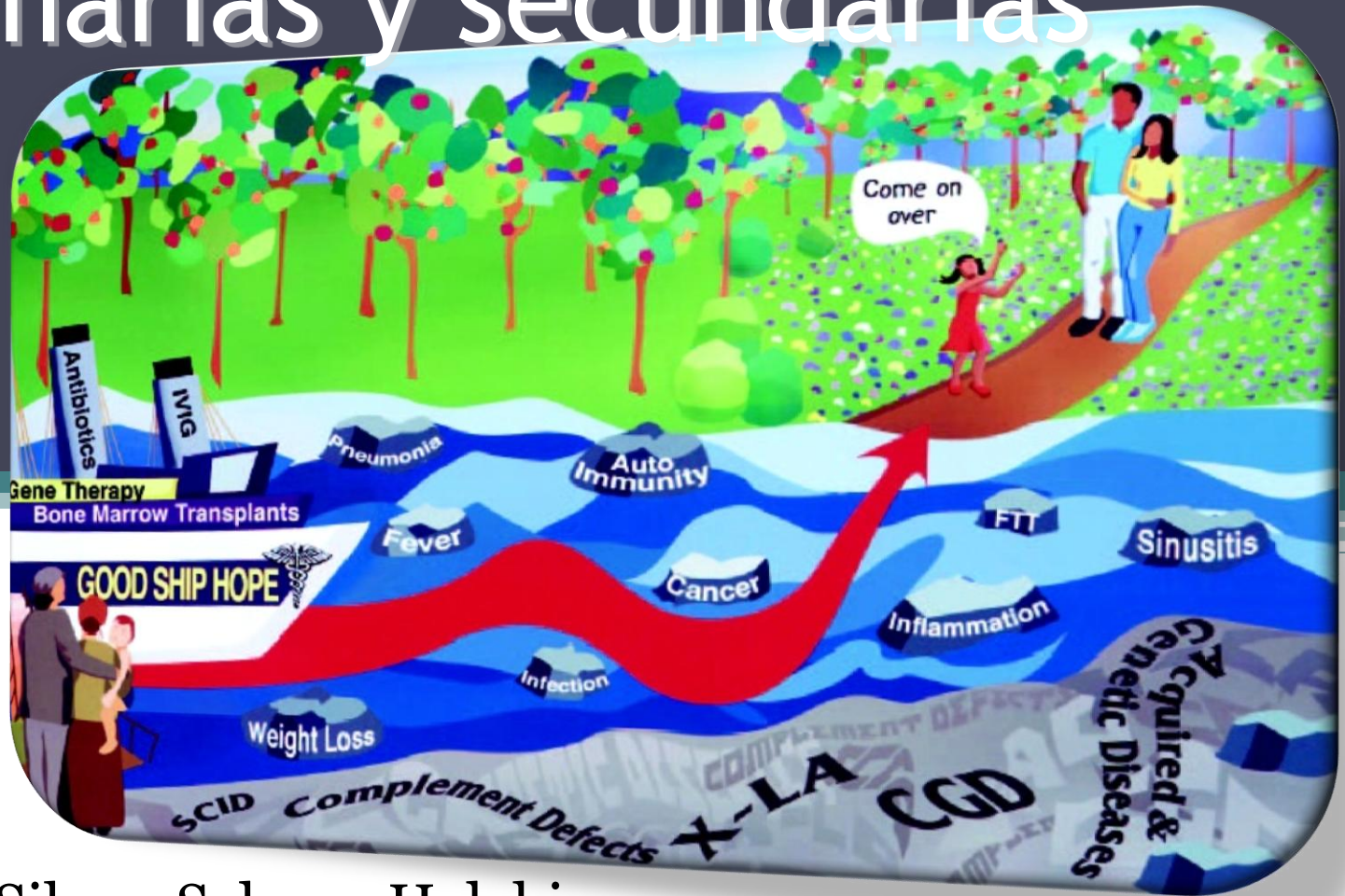


Inmunodeficiencias primarias y secundarias



Siham Salmen Halabi
IDIC-ULA 2010

Inmunodeficiencias: CONTENIDO

- Definición
- Evaluación general de IP
- Clasificación
- Inmunodeficiencias Primarias
 - Humorales
 - Celulares y combinadas
 - Células fagocíticas y complemento
 - Defectos en la inmunoregulación
- Inmunodeficiencias secundarias
 - Infección por HIV y el Síndrome de inmunodeficiencia adquirida

Inmunodeficiencias

¿Como se clasifican?

- **Primarias:** Usualmente, son monogénicas

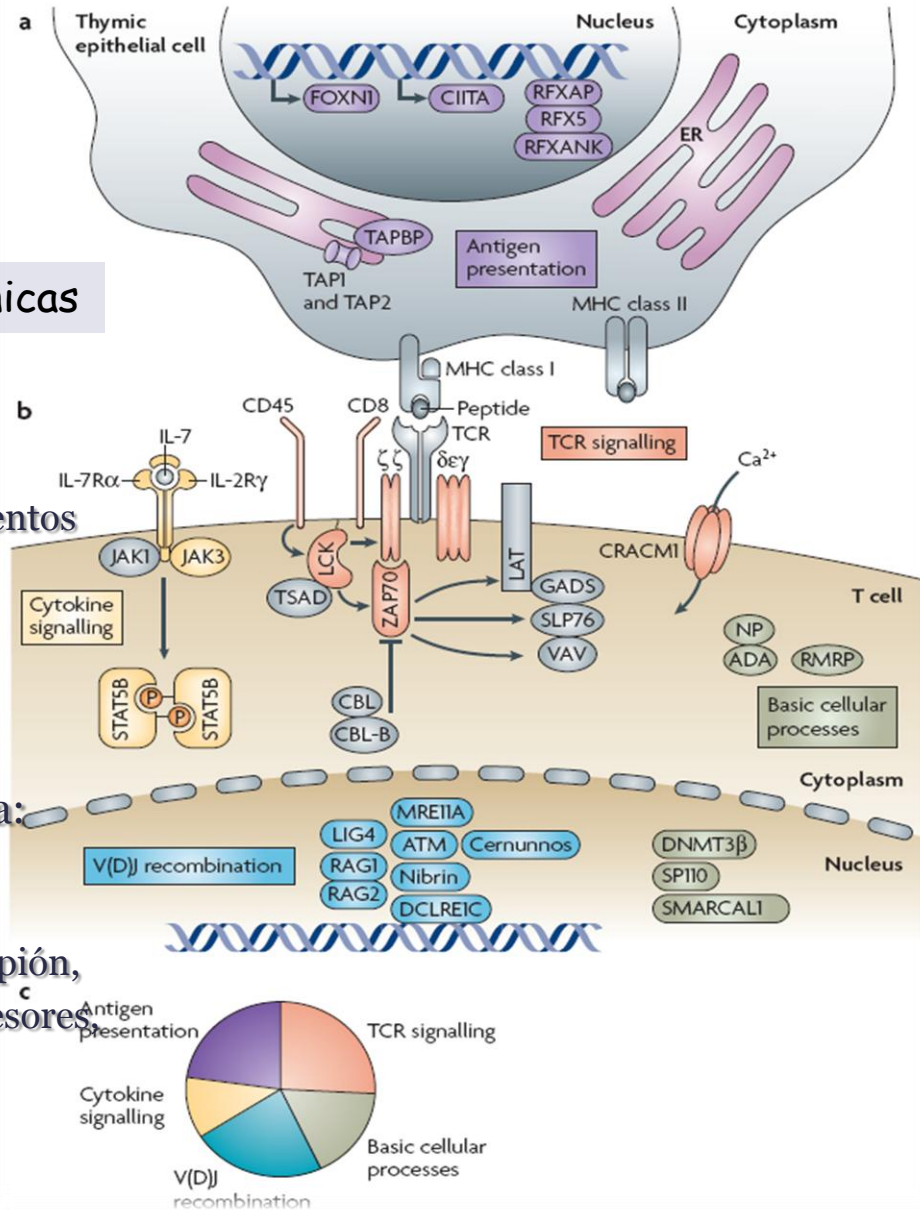
- Errores en los mecanismos de defensa específicos o inespecíficos, derivados de alteraciones **genéticas** que conducen a :

- ✦ Deficiencia funcional de algunos de los elementos de la RI
- ✦ Imposibilidad para el reconocimiento Ag
- ✦ Alteración de la interconexión del SI

- **Secundarias:**

- La causa mas común de inmunodeficiencia:

- ✦ Malnutrición, post-transfusión, infecciones crónicas
- ✦ Secundaria a infecciones virales: HIV, sarampión,
- ✦ Secundarias al tratamiento con inmunosupresores, quimioterapias, esteroides, esplenectomía



Inmunodeficiencias: Consecuencias generales

- Producto de defectos en la maduración y activación o en los mecanismos efectores innatos o adquiridos
 - Predisposición a infecciones
 - Predisposición a desarrollar cáncer
 - Predisposición a desarrollar enfermedades autoinmunes

Inmunodeficiencias: ¿cuáles son las manifestaciones?

- Manifestaciones altamente sugestivas:
 - Infección crónica (sinopulmonar)
 - Infección recurrente
 - Agentes infecciosos inusuales
- Manifestaciones moderadamente sugestivas:
 - Diarrea crónica
 - Retardo del crecimiento y desarrollo
 - Hepato-esplenomegalia
 - Abscesos recurrentes

Inmunodeficiencias primarias:

CLASIFICACIÓN

- 1 por cada 10.000 personas (con deficiencia de IgA secretada (SIGA) = 1 por 330 a 1 por 700)
 - Humorales 50%
 - Celulares 10%
 - Combinada severa 18%
 - Células fagocíticas 20%
 - Complemento 2%

Inmunodeficiencias primarias:

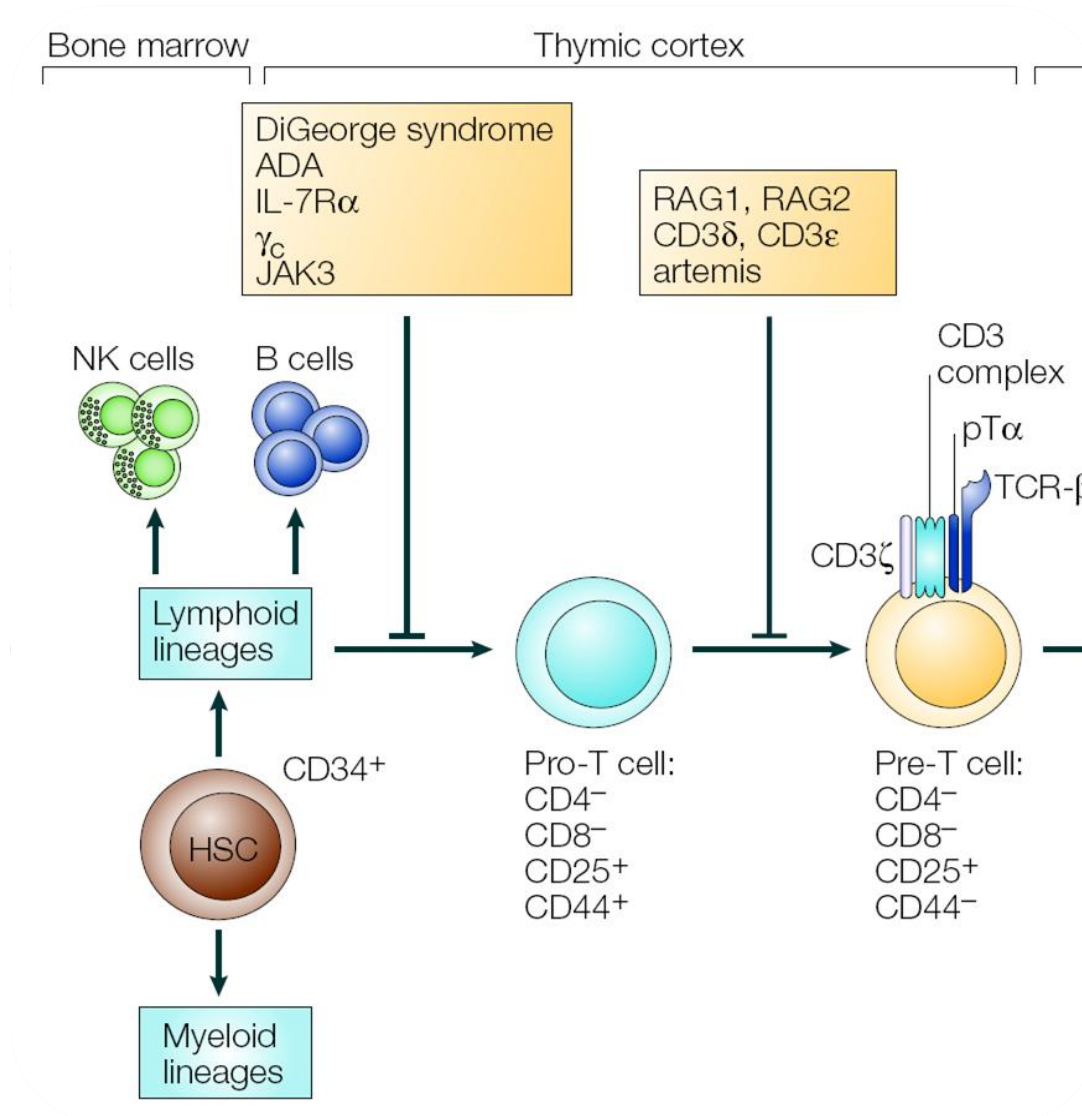
¿Cuales son los gérmenes mas frecuentes?

Organism	Antibody deficiency	Cellular deficiency	Combined deficiency	Phagocyte defect	Complement deficiency
Viruses	Enteroviruses		All	No	No
Bacteria	<i>S pneumoniae, H influenzae, S aureus, P aeruginosa, C fetus, N meningitidis, M hominis, U ureolyticum</i>	<i>S typhi</i>	As for antibody deficiency, also: <i>L monocytogenes, S typhi, enteric flora</i>	<i>S aureus, enteric flora, P aeruginosa, S typhi, N asteroides</i>	As for antibody deficiency, esp <i>N meningitidis</i>
Mycobacteria	No	Nontuberculous, including BCG	Nontuberculous, including BCG	Nontuberculous, including BCG	No
Fungi	No	<i>C albicans, H capsulatum, A fumigatus, C immitis</i>	As for cellular deficiency	<i>A fumigatus, C albicans</i>	No
Protozoa	<i>G lamblia</i>		<i>P carinii, T gondii</i>	<i>P carinii</i>	No

Clasificación de las inmunodeficiencias

- Por defectos en la maduración de linfocitos
- Por defectos en la activación y función de linfocitos
- Defectos en la inmunidad innata
- Defectos en Inmunorregulación

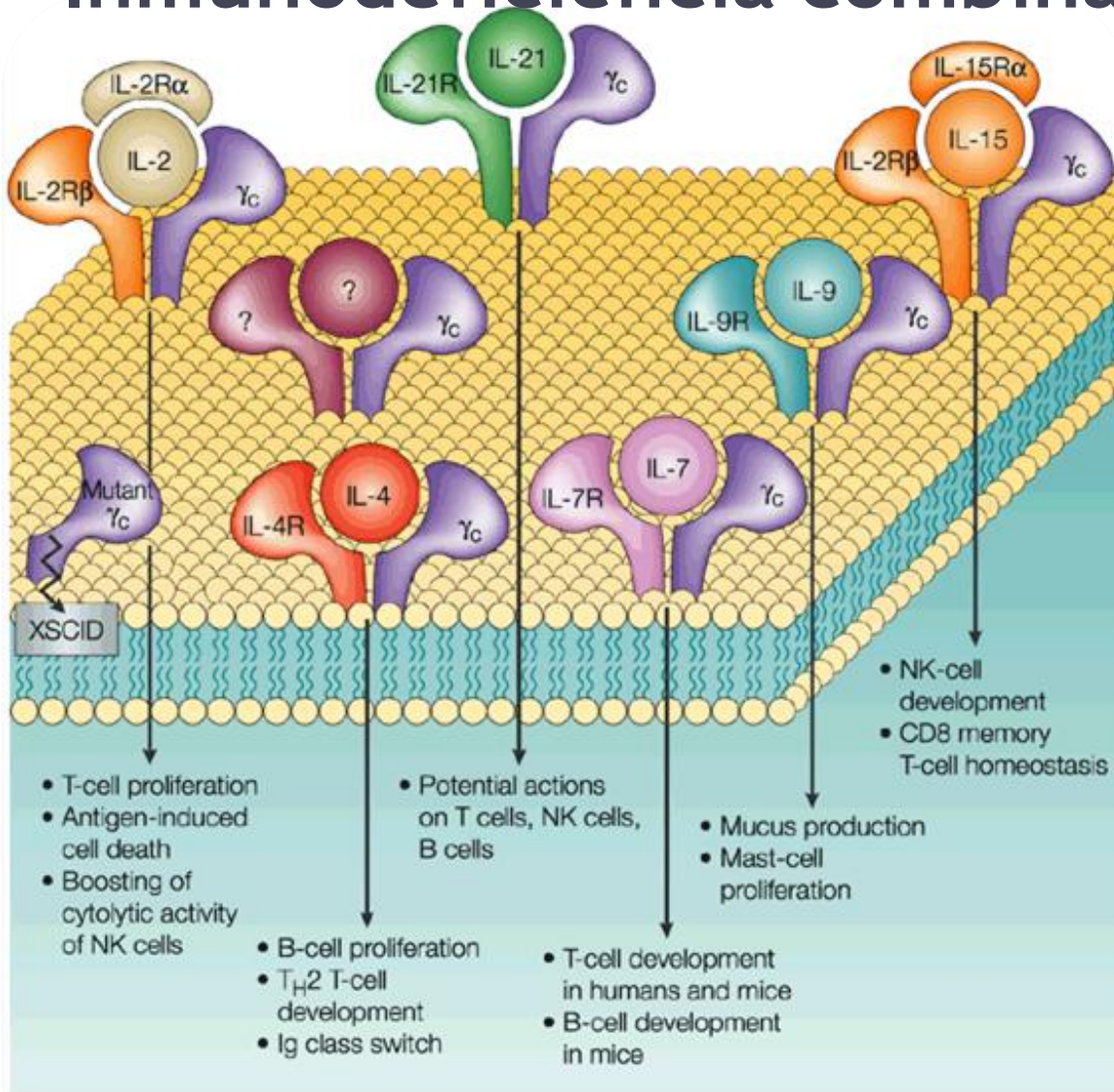
Inmunodeficiencia combinada severa (SCID)



Inmunodeficiencias por defectos en la maduración de linfocitos

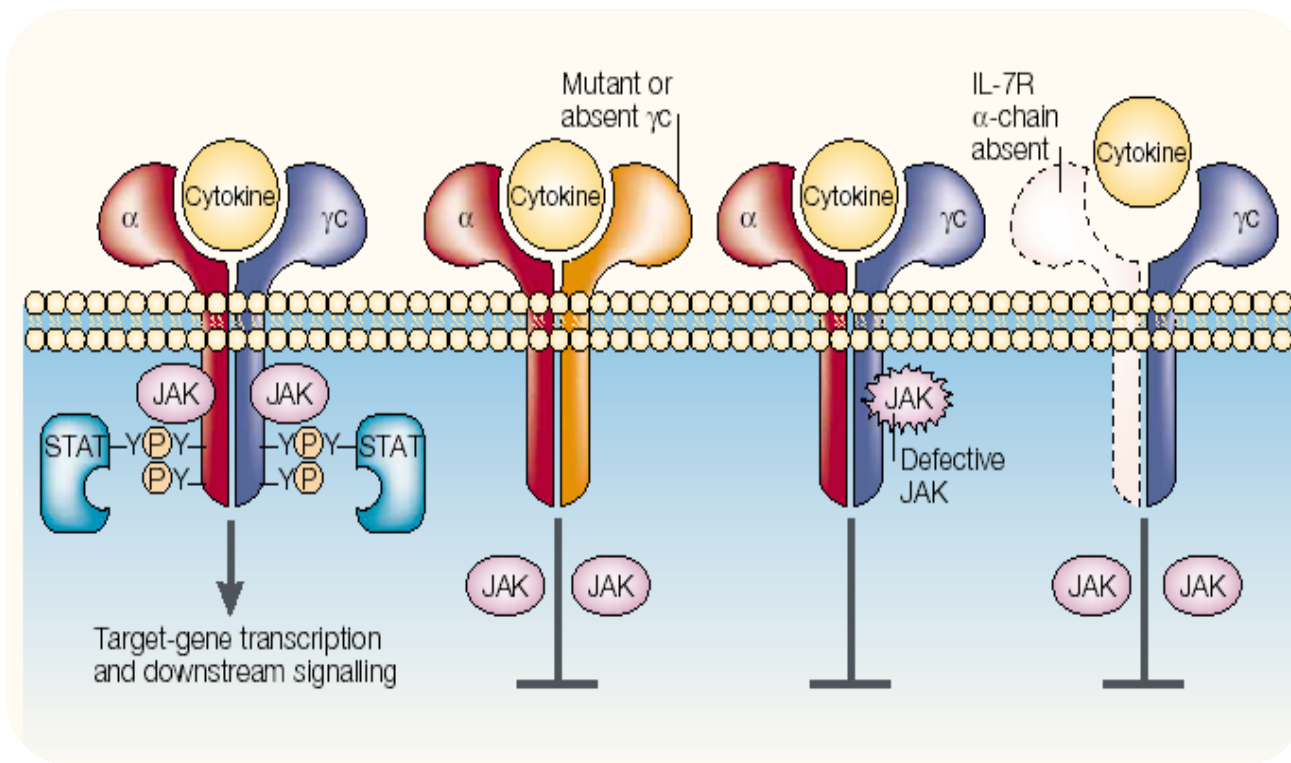
- **SCID (inmunodeficiencia combinada severa)**
 - Disgenesia Reticular (defecto a nivel de Stem cell)
 - SCID por mutación en cadena γ c
 - Por deficiencia de ADA
 - Mutaciones en RAG1 y 2 Artemis, CD45
- **Defectos en la maduración de T**
 - Síndrome de Di-George
- **Defectos en la maduración de B**
 - Agamaglobulinemia ligada al X

Inmunodeficiencia combinada severa (SCID)



Ligada al cromosoma X (50% de los casos):
Mutación de la cadena γ_c

Inmunodeficiencia combinada severa (SCID)



La forma autosómica recesiva SCID por ausencia de JAK3.

target-gene transcription and downstream signalling



SCID secundaria a deficiencia de Adenosindeaminasa (ADA)

- Autosómica recesiva (25% de las SCID)
- Acumulación de deoxiadenosina (inhibición de la síntesis del ADN)
- Afecta el desarrollo de T, NK y B, alrededor de un año de edad
- Linfocitos T no proliferan en respuesta al antígeno



Inmunodeficiencia combinada severa (SCID)

- Expresión fenotípica dependiendo del defecto genético

Aetiologies of severe combined immunodeficiency

Type of SCID	Chromosomal location	Refer
<i>T-B⁺NK⁺</i>		
Interleukin-7 receptor α -chain deficiency	5p13	
CD3 δ -chain deficiency	11q23	
CD3 ϵ -chain deficiency	11q23	
<i>T-B⁺NK⁻</i>		
X-linked recessive SCID (γ_c deficiency)	Xq13.1	
CD45 deficiency	1q31-1q32	
JAK3 deficiency	19p13.1	
<i>T-B⁻NK⁺</i>		
Artemis gene-product deficiency	10p13	
RAG1 and RAG2 deficiency	11p13	
<i>T-B⁻NK⁻</i>		
Adenosine-deaminase deficiency	20q13.11	

Inmunodeficiencia humoral: AUSENCIA DE LINFOCITOS B

En general se inician a partir de los 4-6 meses cuando la IgG materna disminuye

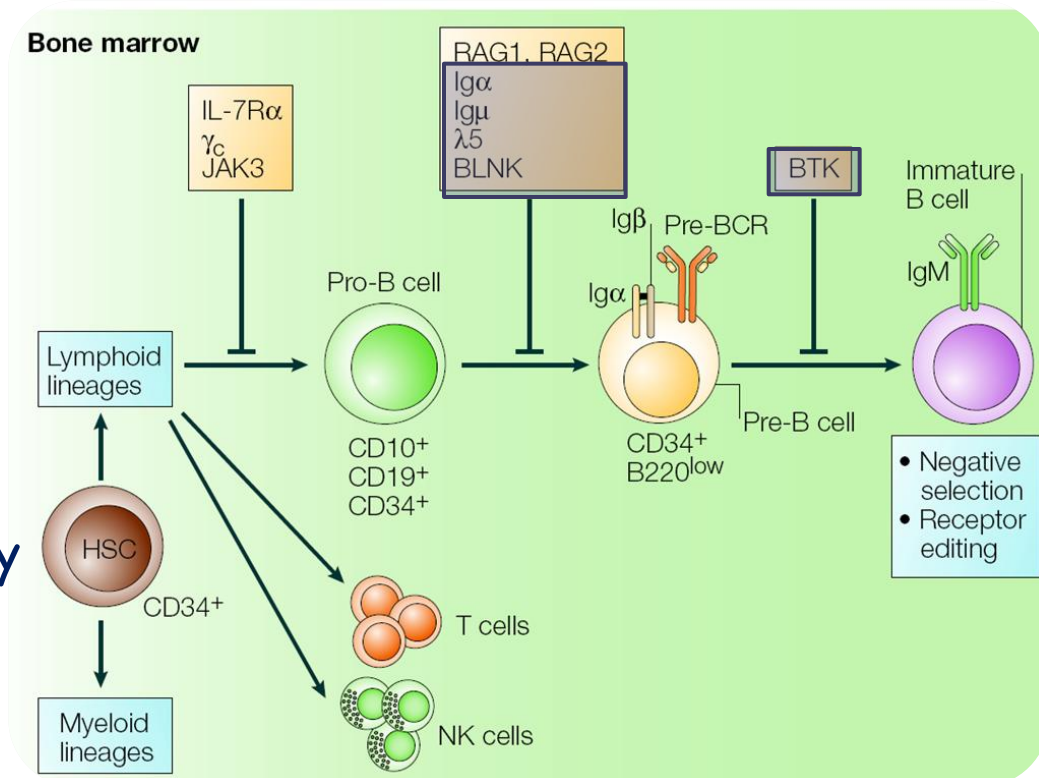
Hipogammaglobulinemia
infantil ligada al X (Bruton)
(ausencia de linfocitos B y
amígdalas)

Defecto molecular mediado
por ausencia o mutación de
BTK

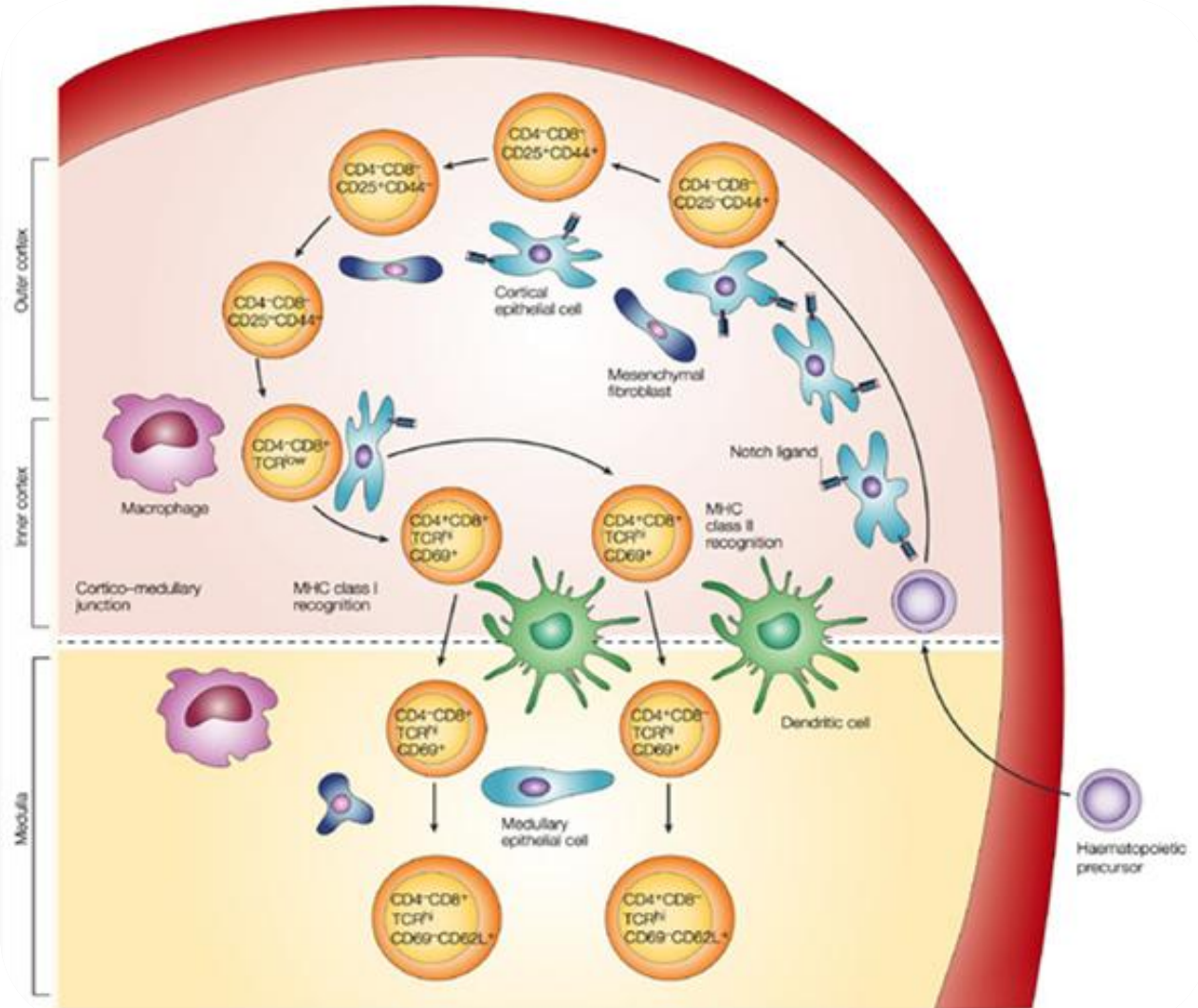
Déficit de células B maduras y
células plasmáticas

Niveles bajos o ausentes de
Igs

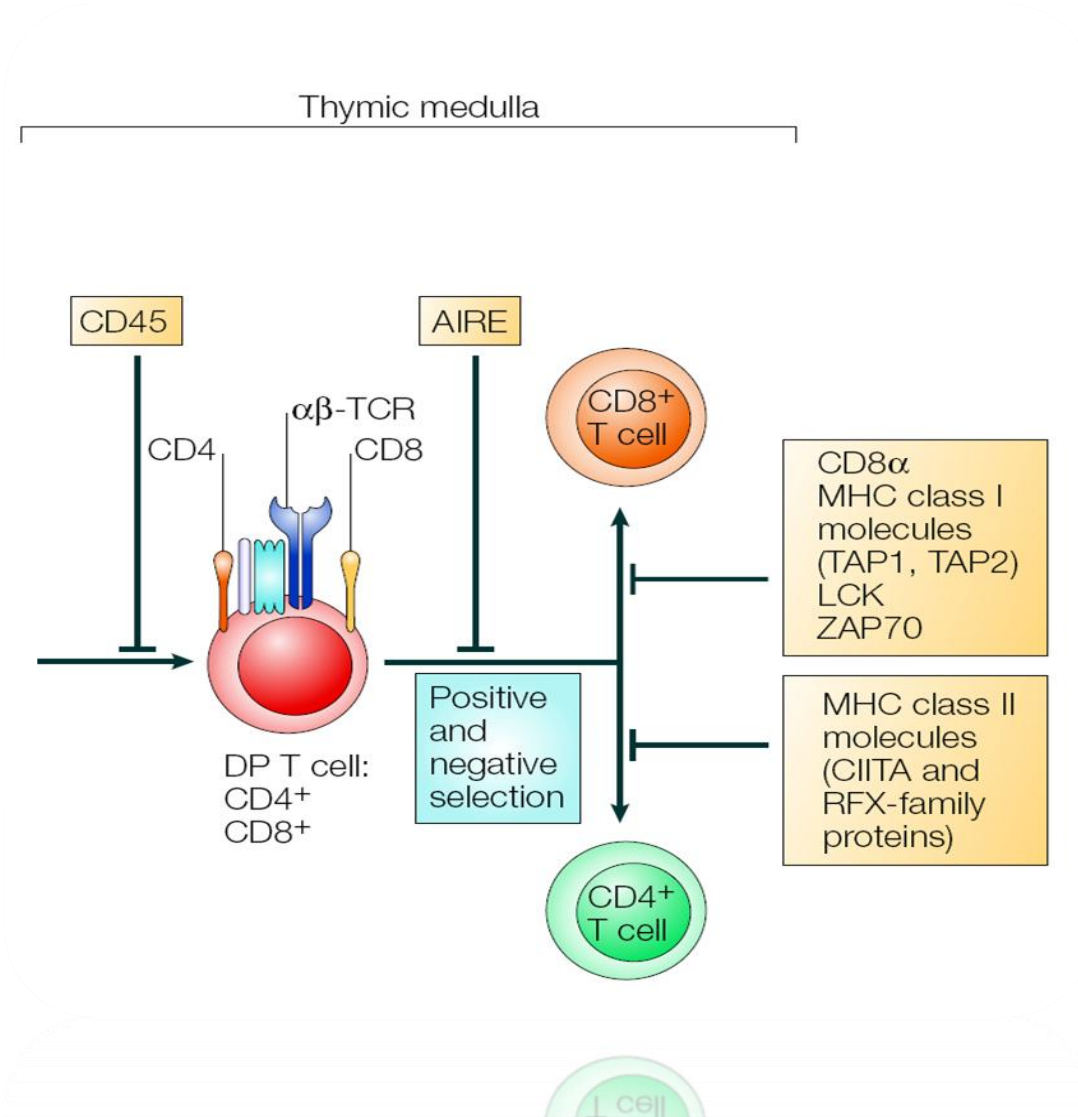
Déficit de centros germinales



Diferenciación de los Linfocitos T: TIMO



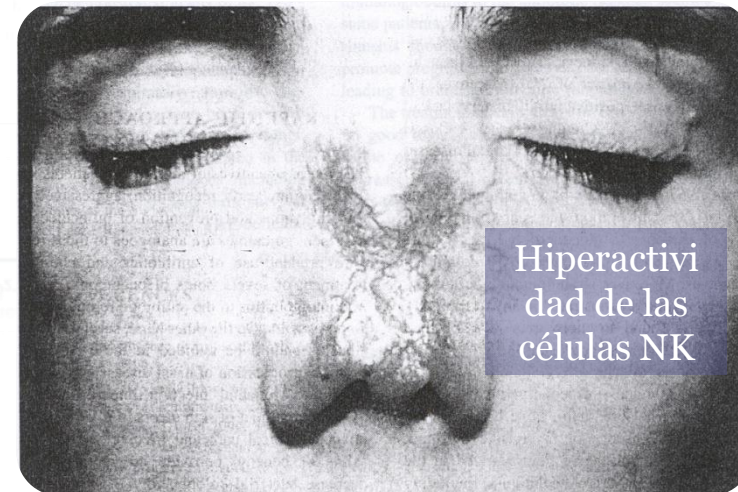
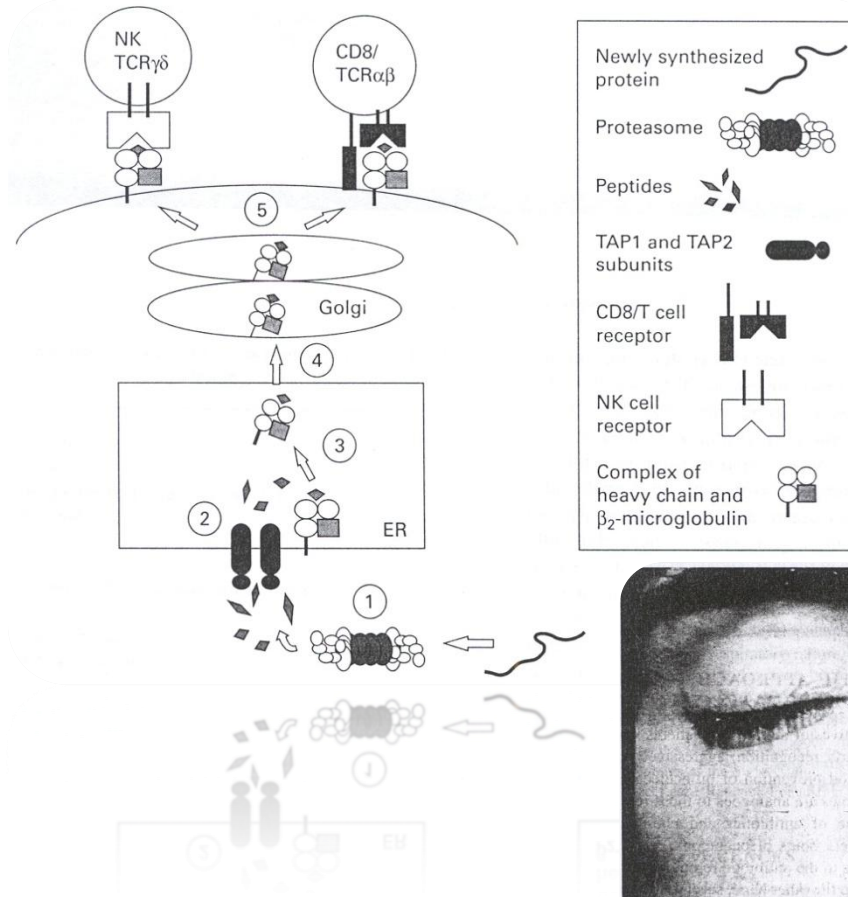
Inmunodeficiencia por defectos en la maduración de linfocitos T



Inmunodeficiencias primarias: CELULARES Y/O COMBINADAS

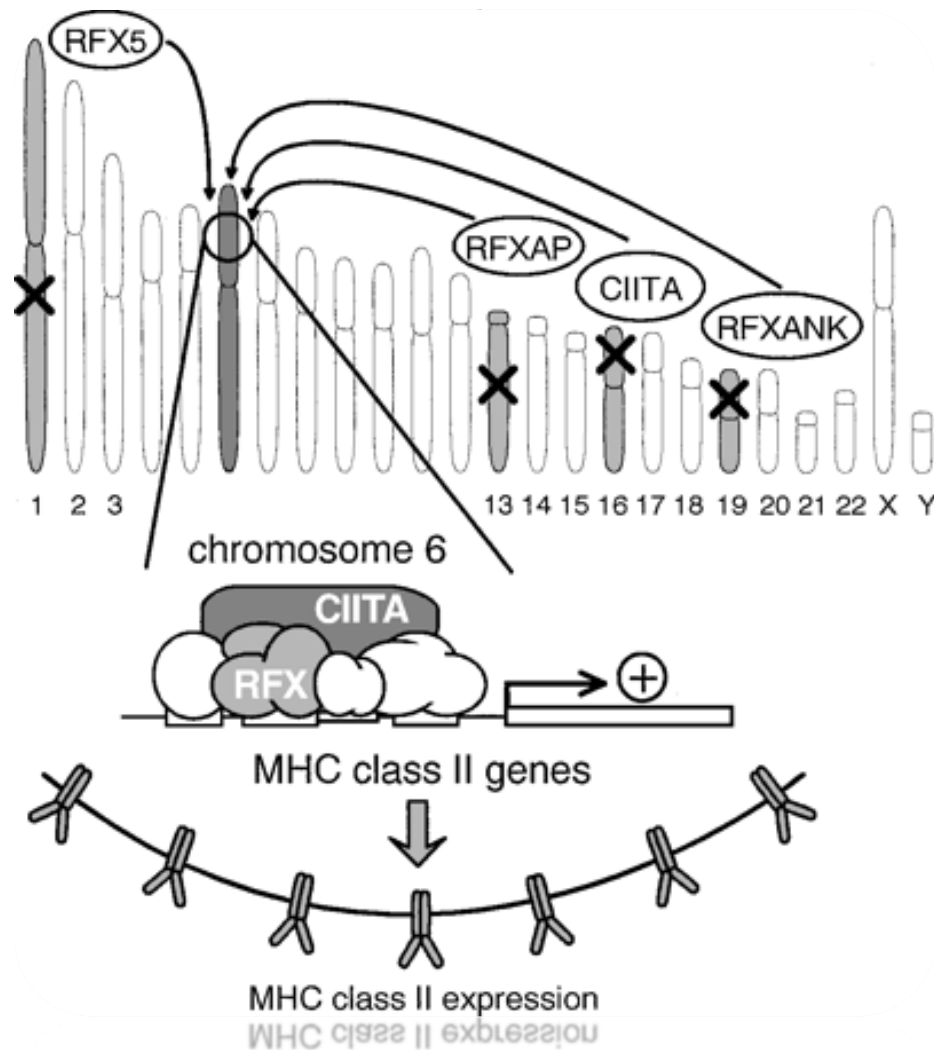
- **Síndrome del linfocito desnudo**

- **Tipo I**
 - Deficiencia de TAP
 - Deficiencia selectiva de CD8
 - Ulceras neuróticas



Inmunodeficiencias primarias: CELULARES Y/O COMBINADAS

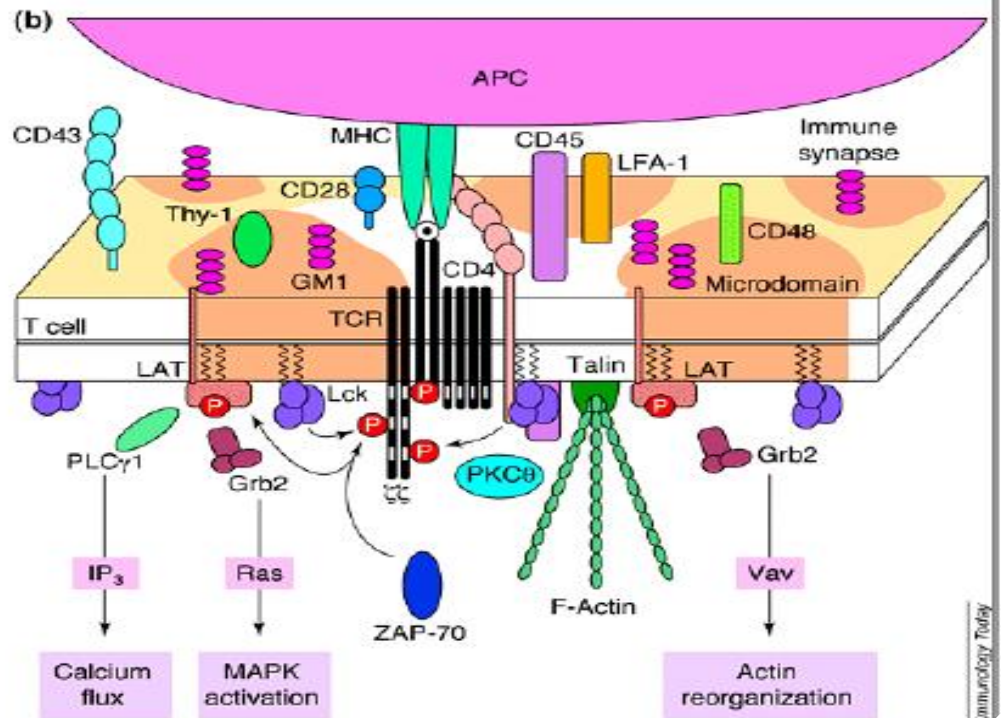
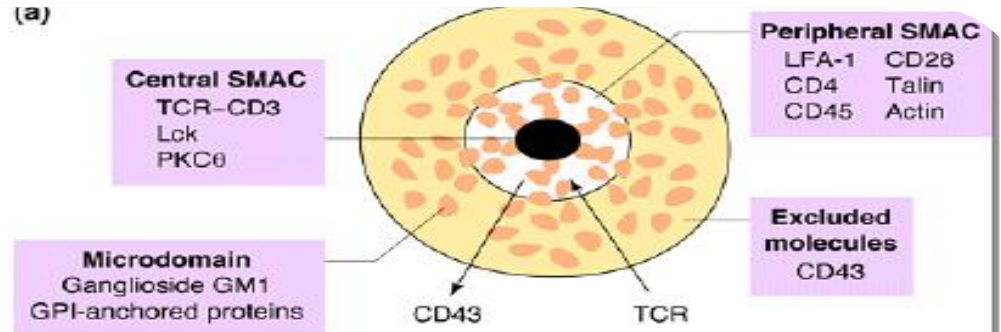
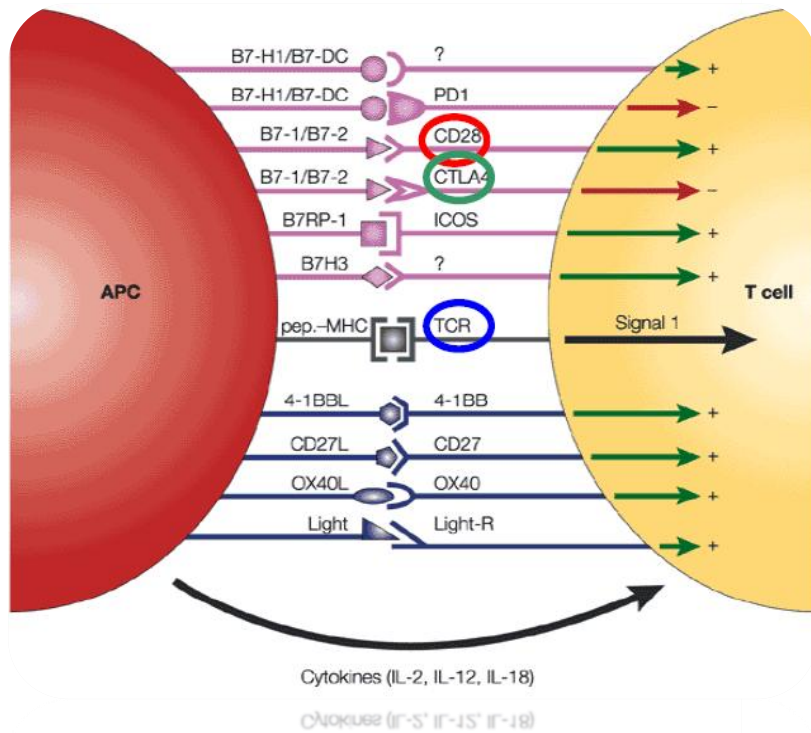
- Síndrome del linfocitos desnudo
 - Tipo II:
 - Deficiencia selectiva de CD4
 - Hepatitis por CMV



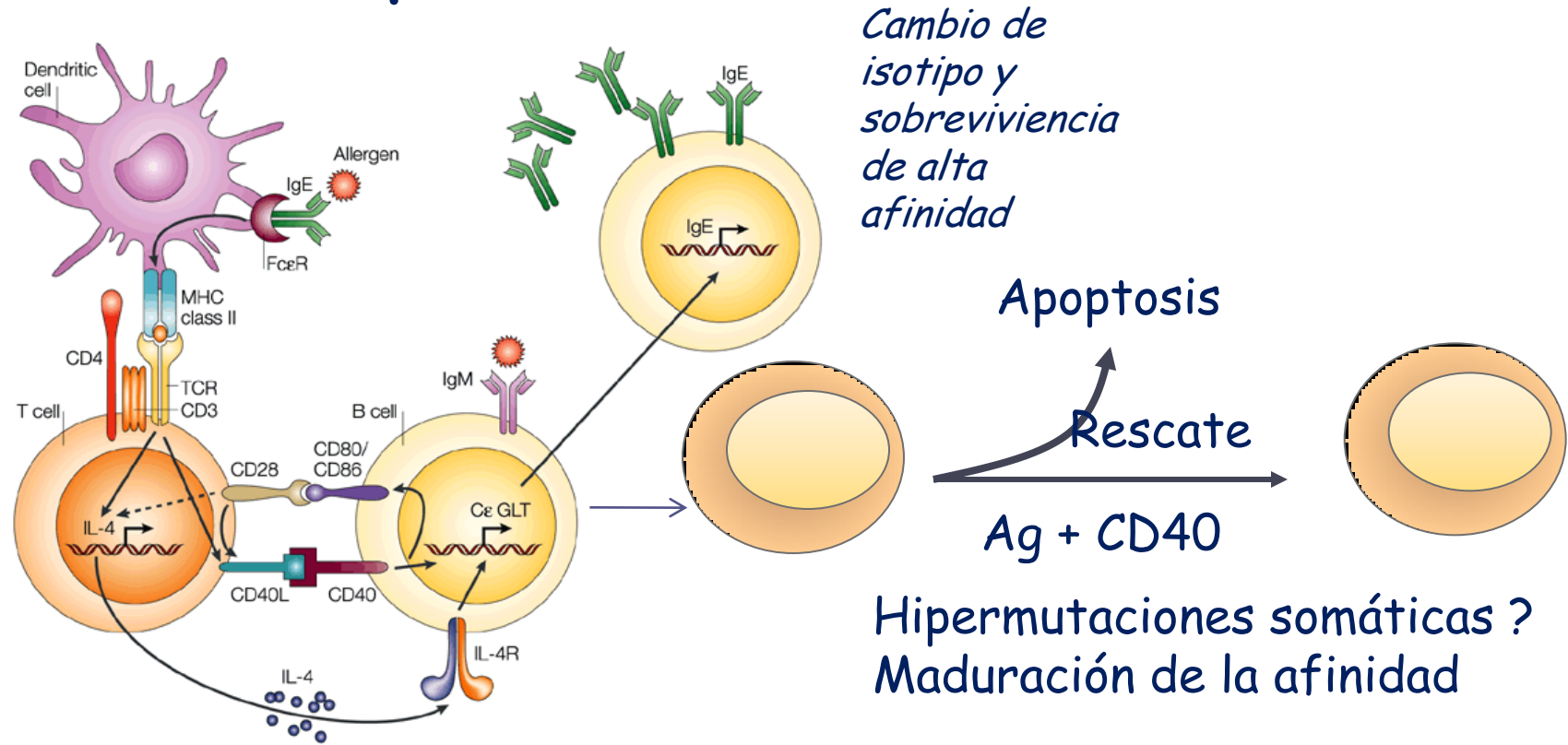
Clasificación de las inmunodeficiencias

- Por defectos en la maduración de linfocitos
- Por defectos en la activación y función de linfocitos
- Defectos en la inmunidad innata
- Defectos en Inmunorregulación

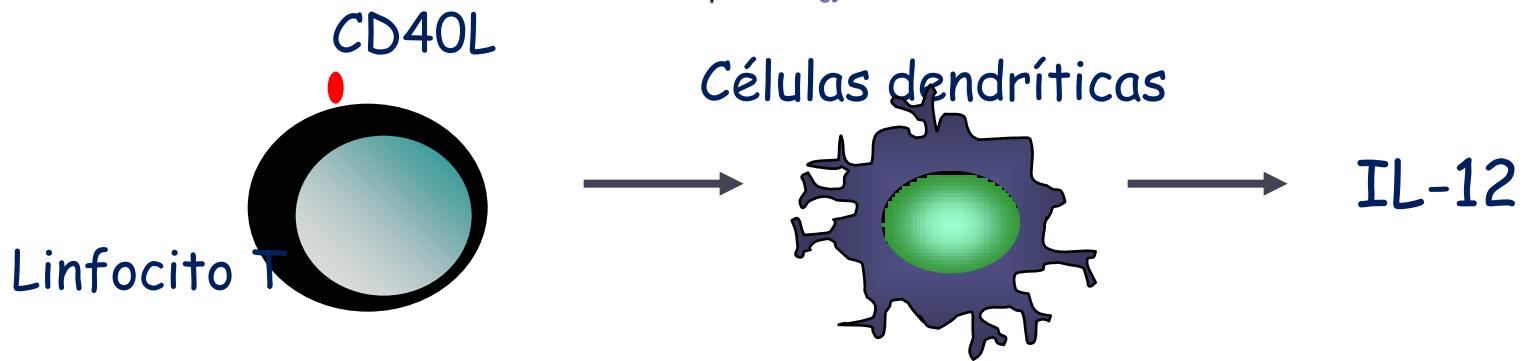
Respuesta inmune: ACTIVACIÓN DEL LINFOCITO T



Respuesta inmune: CD40/CD40L



Nature Reviews | Immunology

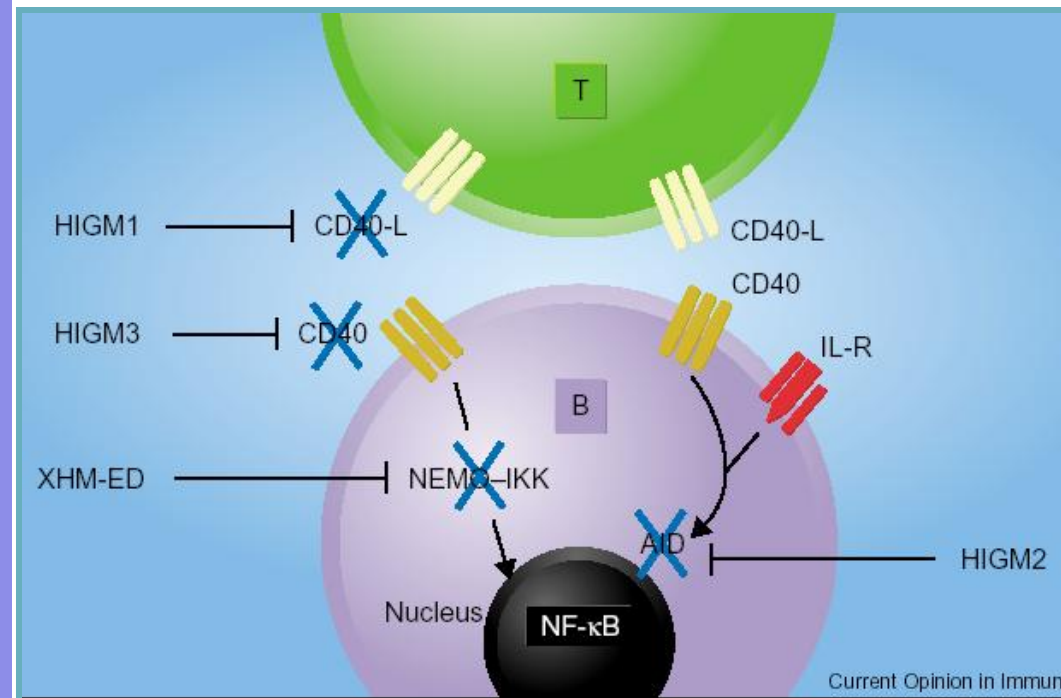


Inmunodeficiencia combinada: Defectos en el cambio de isotipo y en las hipermutaciones somáticas: Síndrome de Hiper-IgM

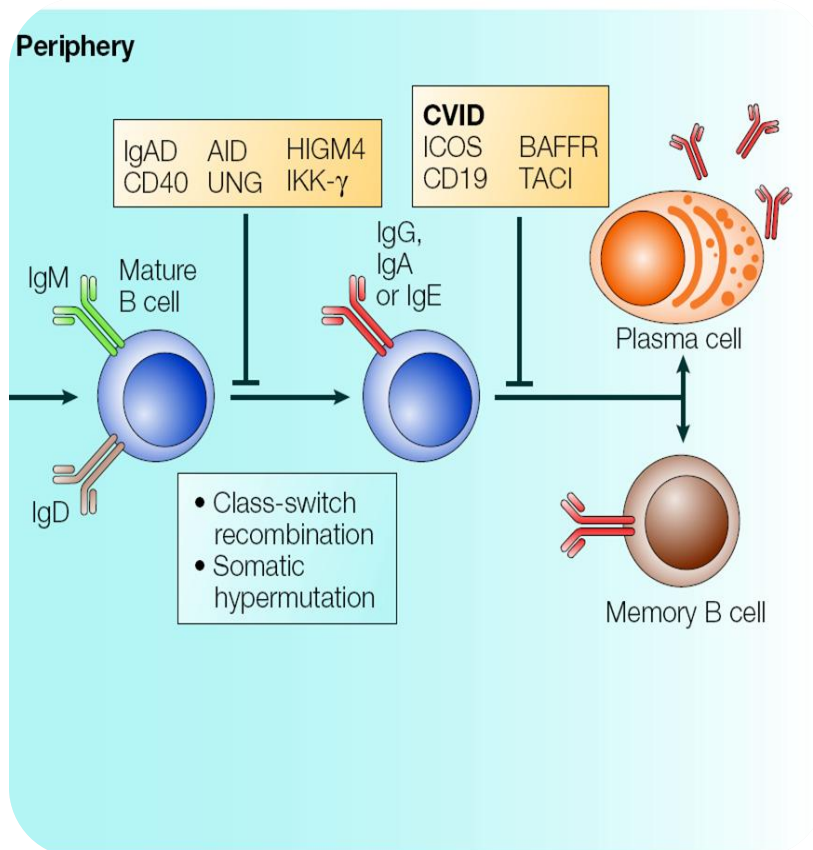


Defectos en el cambio de isotipo y en las hipermutaciones somáticas: Síndrome de Hiper-IgM

- Síndrome de Hiper-IgM ligada al cromosoma X (tipo 1, defecto de CD40L)
- Síndrome de Hiper-IgM autosómica recesiva (Tipo 2)
 - Desorden intrínseco de la enzima activation-induced cytidine deaminase o AICDA, se inhibe el cambio de isotipo y las HMS
- Tipo 3 por defecto en CD40 en células B



Inmunodeficiencia humoral: CON LINFOCITOS B CIRCULANTES



Hipogammaglobulinemia
transitoria de la infancia
Deficiencia selectiva de
Igs (IgA)
Inmunodeficiencia común
variable
Deficiencia selectiva de
anticuerpos

Inmunodeficiencia humoral:

PRESENCIA DE LINFOCITOS B

- Deficiencia de IgA
 - Mas frecuente: 1:400 a 1:3000
 - Defecto en el gen TACI (transmembrane activator and calcium-modulating cyclophilin-ligand interactor)
 - Bajos niveles de IgA, con IgM e IgG normales
 - Infecciones recurrentes respiratorias y gastrointestinales

Inmunodeficiencia humoral: PRESENCIA DE LINFOCITOS B

- Inmunodeficiencia común variable:
 - 1:10.000 a 1:50.000
 - Producción defectuosa de anticuerpos (por lo menos dos Ig: IgG e IgA o IgM)
 - Disfunción de células B y/o T de memoria
 - Falla en la diferenciación final hacia célula plasmática
 - Apoptosis basal y post-estímulo incrementada
 - Mutaciones en ICOS, CD19
 - Se asocia con enfermedad inflamatoria crónica (enfermedad pulmonar crónica, granulomas, enfermedad inflamatoria intestinal)



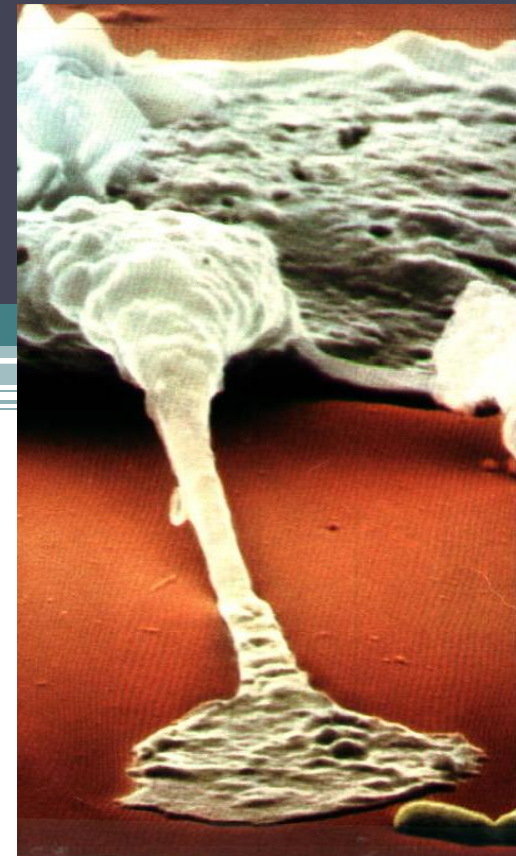
Clasificación de las inmunodeficiencias

- Por defectos en la maduración de linfocitos
- Por defectos en la activación y función de linfocitos
- Defectos en la inmunidad innata
- Defectos en Inmunorregulación

Defectos en células fagocíticas y de los componentes del complemento

Neutropenia congénita severa

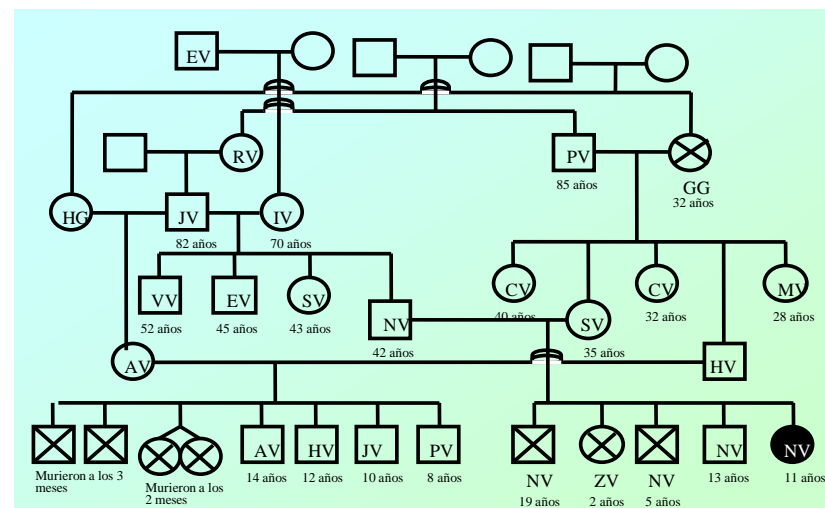
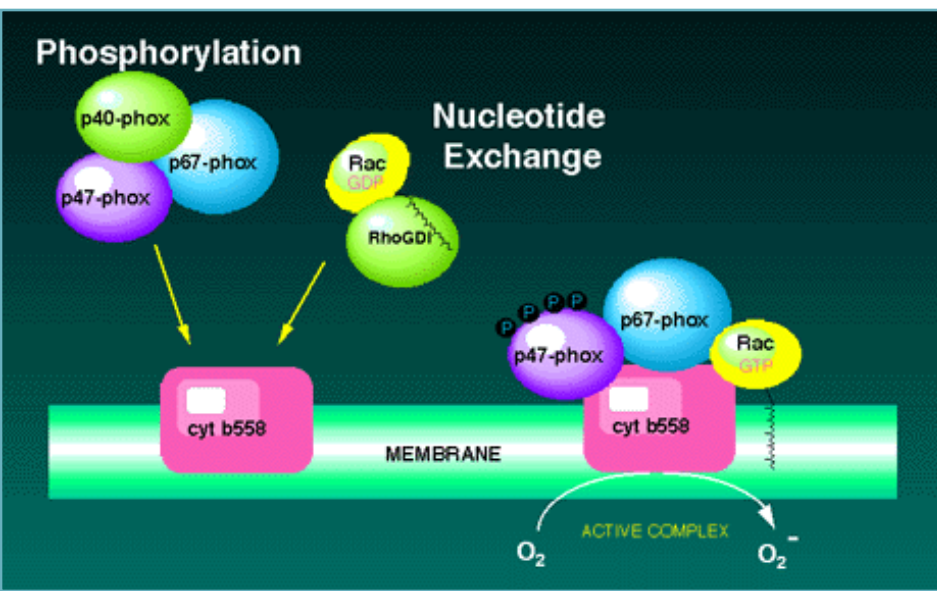
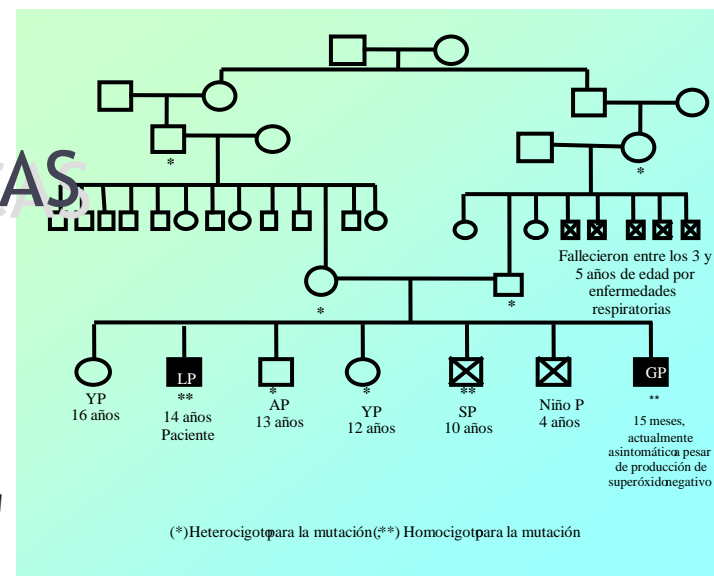
Susceptibilidad a infecciones bacterianas severas y micóticas.
Detención en maduración mieloide (promielocito-mielocito), apoptosis
Mutación en ELA2 que codifica para Elastasa 2 (serin-proteasa)



Inmunodeficiencias primarias: CÉLULAS FAGOCITICAS

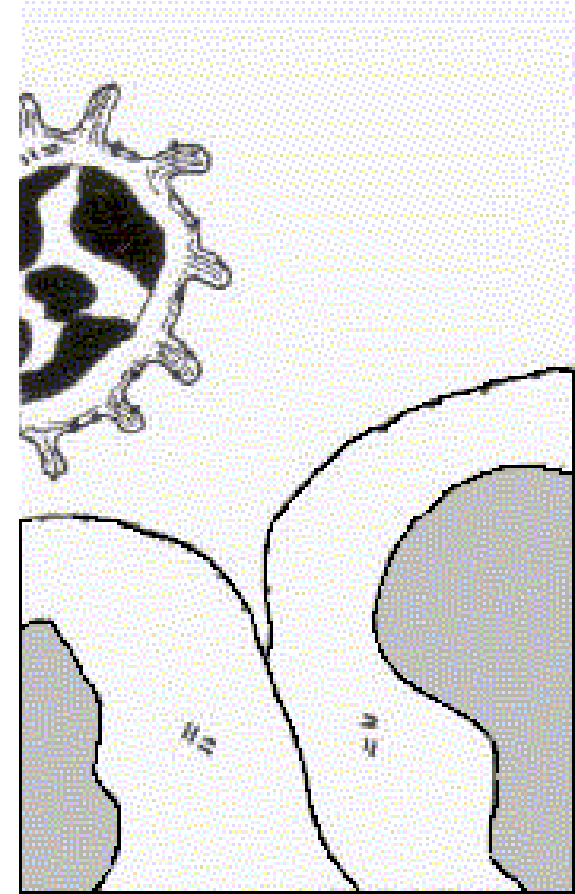
• Enfermedad granulomatosa crónica

- Ligada al cromosoma X
- Autosómica recesiva o



Inmunodeficiencias primarias: CÉLULAS FAGOCITICAS

- Adhesión de leucocitos
 - LADI: Defecto de CD18b y/o CD11, CD11c, compromiso de NK
 - LADII: defecto en la expresión de Lewis X



Defectos del complemento y receptores de inmunidad innata

- Incremento en la susceptibilidad desórdenes reumáticos, infección y angioedema.
 - Componente temprano: (C1, C4, C2) infección bacteriana recurrente (gram-positivos)
 - C3: infección bacteriana recurrente y *Neisseria sp*
 - Componente lítico (C5-C9): infección por *Neisseria sp*
- *Deficiencia de TRL3: elevada susceptibilidad a encefalitis por herpes virus*

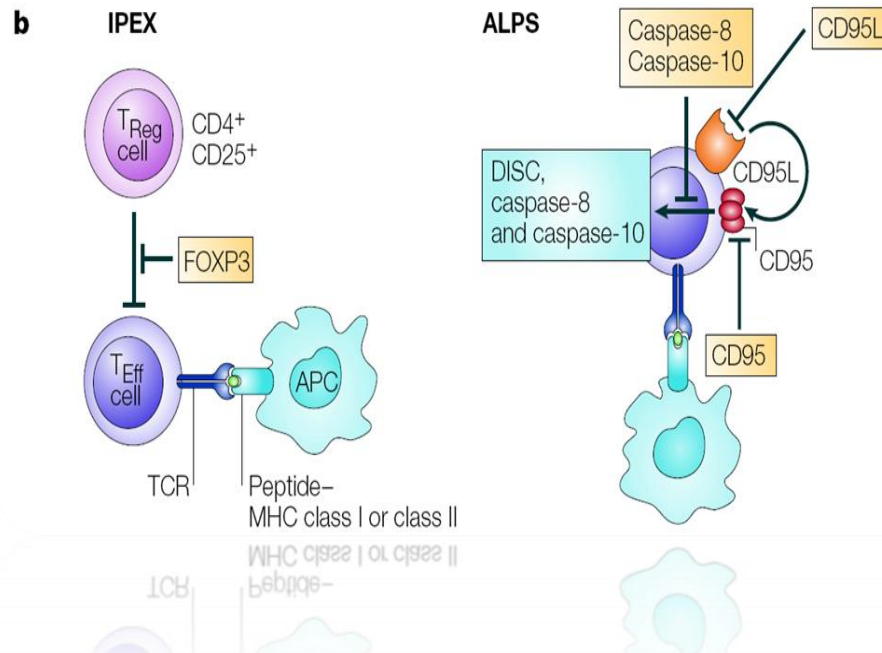
Clasificación de las inmunodeficiencias

- Por defectos en la maduración de linfocitos
- Por defectos en la activación y función de linfocitos
- Asociadas con otras enfermedades hereditarias
- Defectos en la inmunidad innata
- Defectos en Inmunorregulación

Inmunodeficiencia por defectos en la inmunoregulación

- Defectos asociados no solo con ausencia en poblaciones efectoras sino con deficiencia en los mecanismos de regulación de la respuesta inmune
 - IPEX: desregulación de la respuesta inmune, poliendocrinopatías, enteropatía, eczema, se asocia con ausencia de Treg (naturales) por mutación de FOXP3

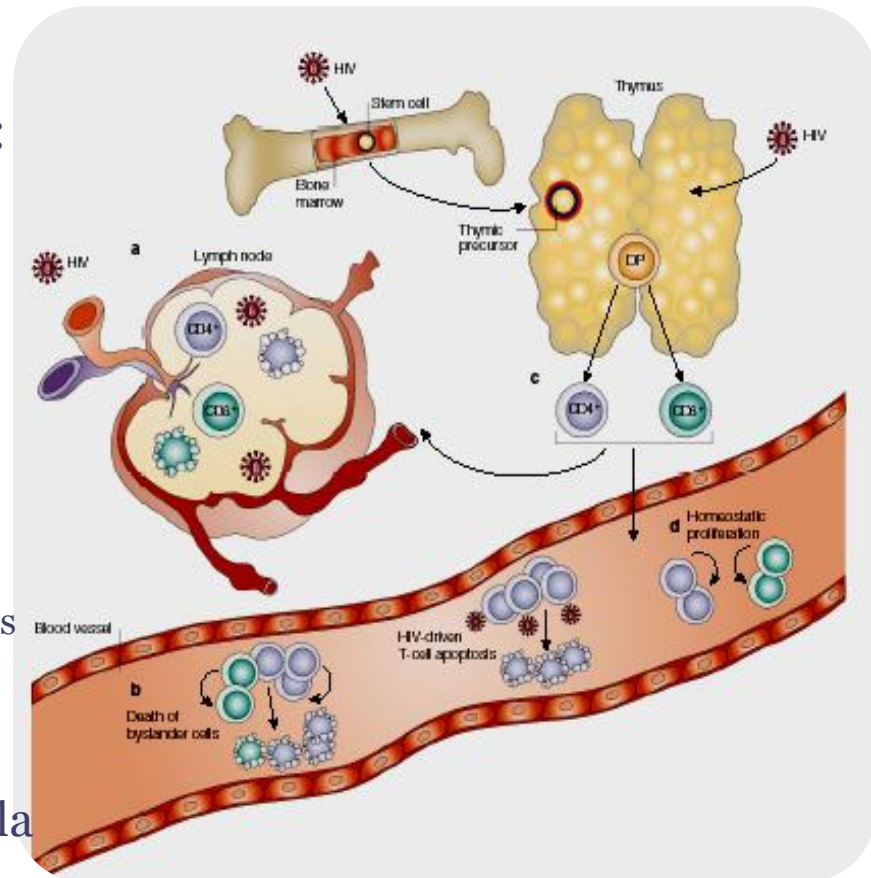
Síndrome autoinmune linfoproliferativo
Linfadenopatía y hepatoesplenomegalia (no maligno), alteración en apoptosis. Puede cursar con: Trombocitopenia, vasculitis, anemia hemolítica, glomerulonefritis. Hiperganmaglobulinemia. Mutaciones en CD95 (tipo I), CD95L (tipo II), Caspasa 10 (tipo II)



*Inmunopatogenia de la Infección
por el Virus de la
Inmunodeficiencia Humana*

Infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana

- Consecuencias de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana:
 - Infección de las células del sistema inmune
 - Pérdida gradual y progresiva de los linfocitos T CD4+
 - Baja producción en el timo
 - Secuestro en tejidos linfoides (T-virus específica)
 - Activación crónica del sistema inmune
 - Alteración proliferación/muerte
 - Aumento de la tasa de muerte tanto en células infectadas como no infectadas
 - Tasa de apoptosis se correlaciona con progresión de la enfermedad hacia la fase de SIDA
 - Infecciones oportunistas y finalmente a la muerte

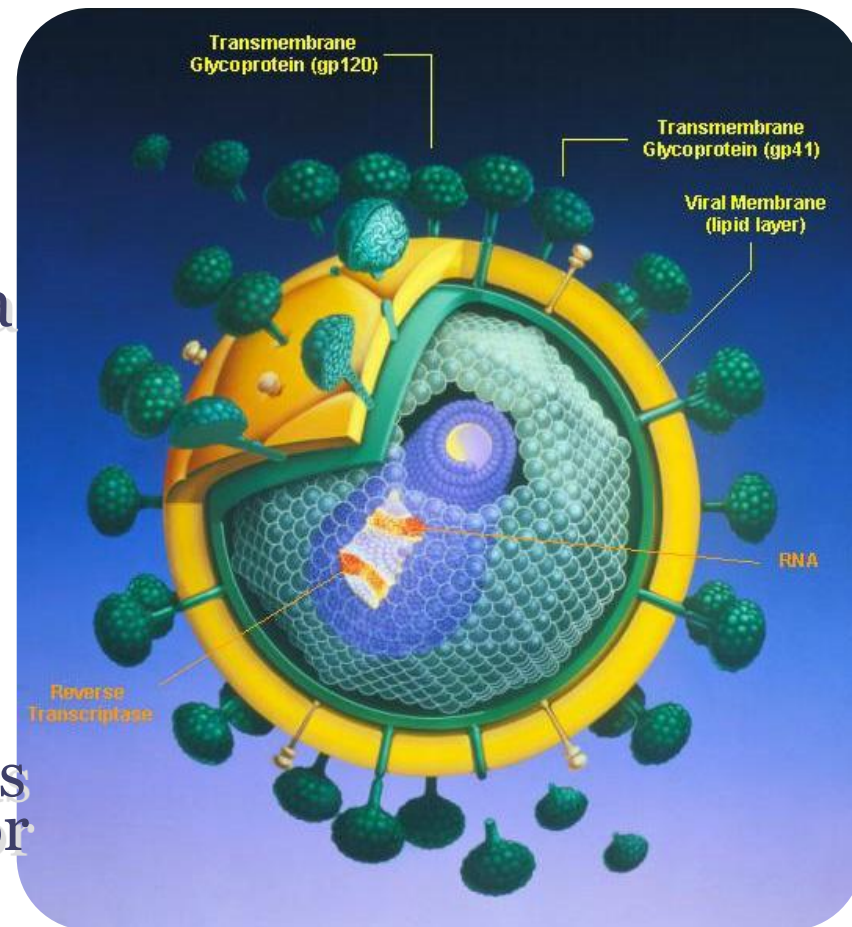


Inmunopatogenia de la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana

- Estructura del virus
- Penetración a través de las mucosas
- Penetración a las células
- Alteración de las células del SI
- Evasión de la respuesta inmune

Inmunopatogenia de la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana

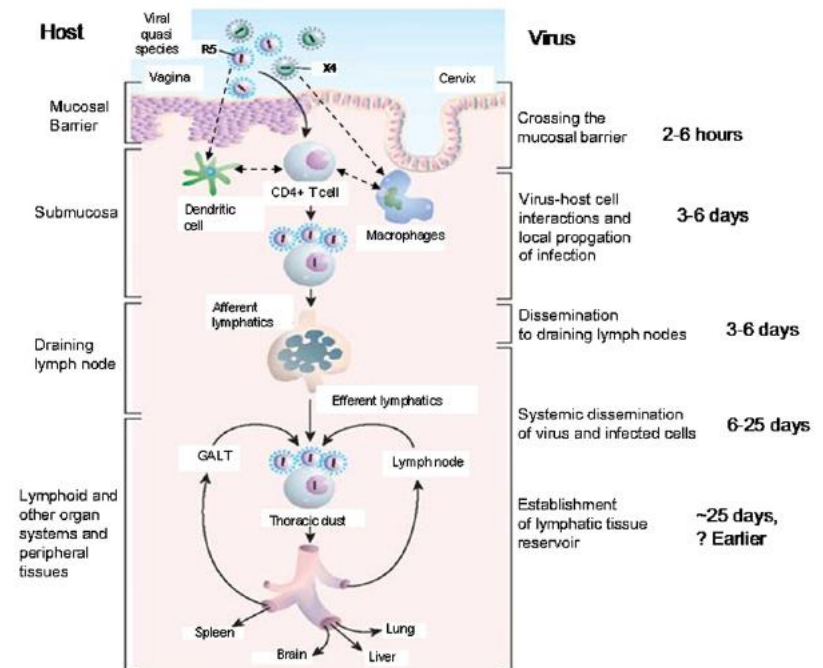
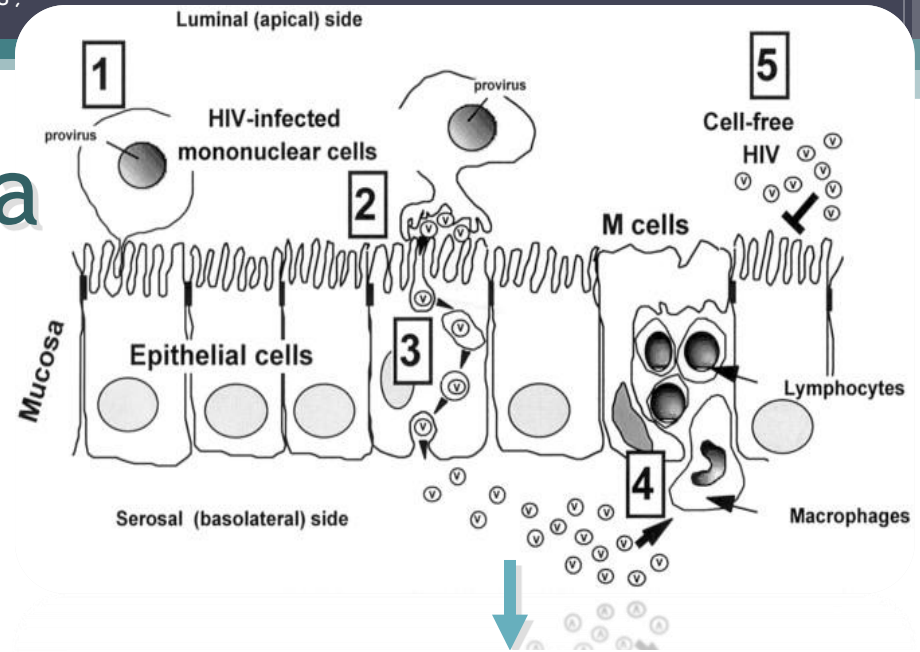
- Retrovirus de la familia *lentiviridae*
 - Se integra en el genoma de la célula
 - Las proteínas se derivan de:
 - Genes estructurales:
 - *gag* (antígeno específico de grupo)
 - *pol* (polimerasa)
 - *env* (envoltura)
 - Genes que codifican proteínas reguladoras: Tat, Nef, Vif, Vpr y Vpu.



Inmunopatogenia de la Infección por VIH

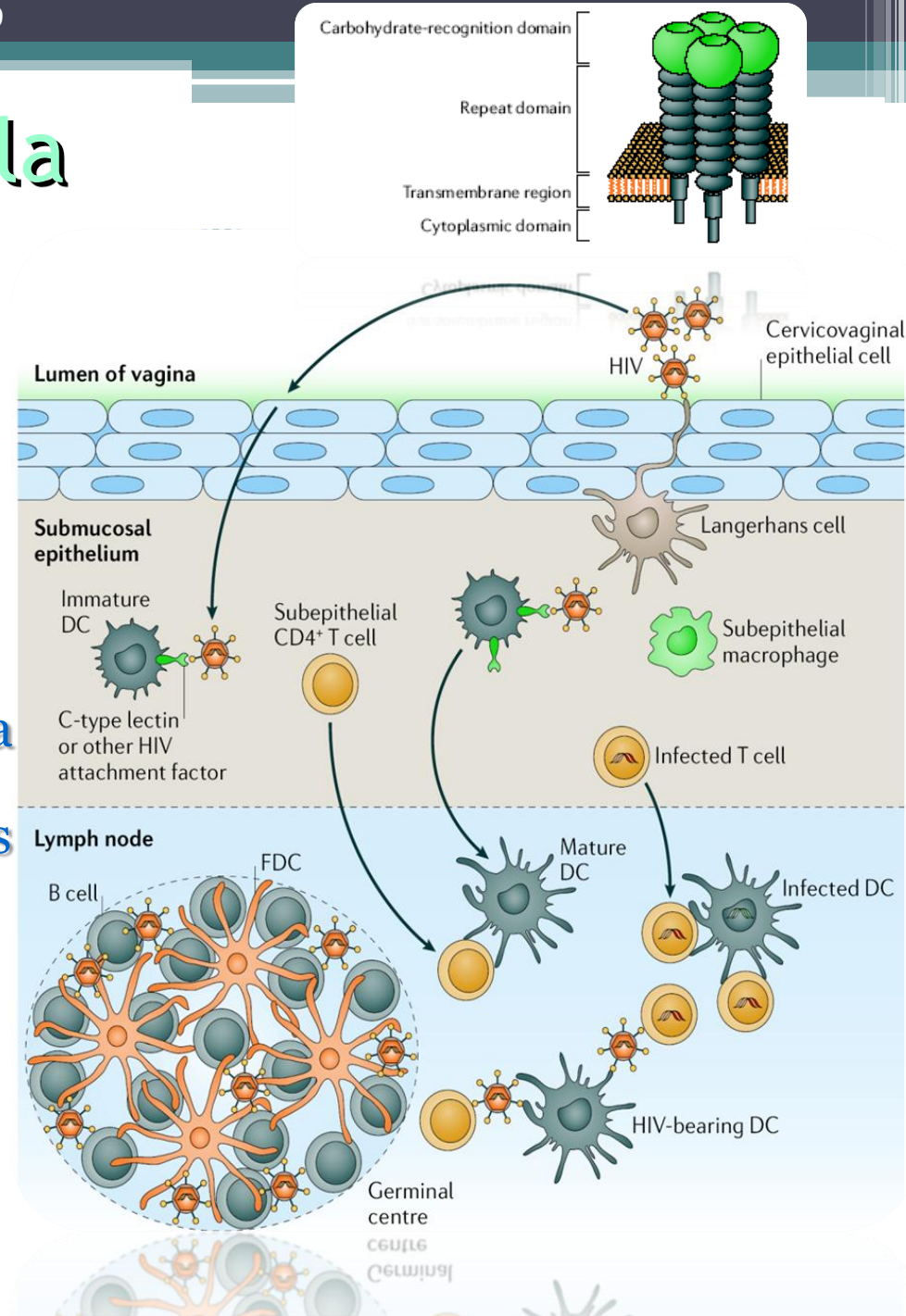
¿Cómo logra establecer contacto con el sistema inmune?

- Las mucosas juegan un papel fundamental en la transmisión del virus
 - VIH es transportado en vesículas (transcitosis) y liberado a células dendríticas (DC), macrófagos y T-CD4, por dendritas emitidas por las DC, o transferencia intercelular
 - Daño al epitelio (trauma o co-infección)
 - 10 días post-infección se detecta la viremia, previo solo se detecta en mucosa (fase de eclipse)

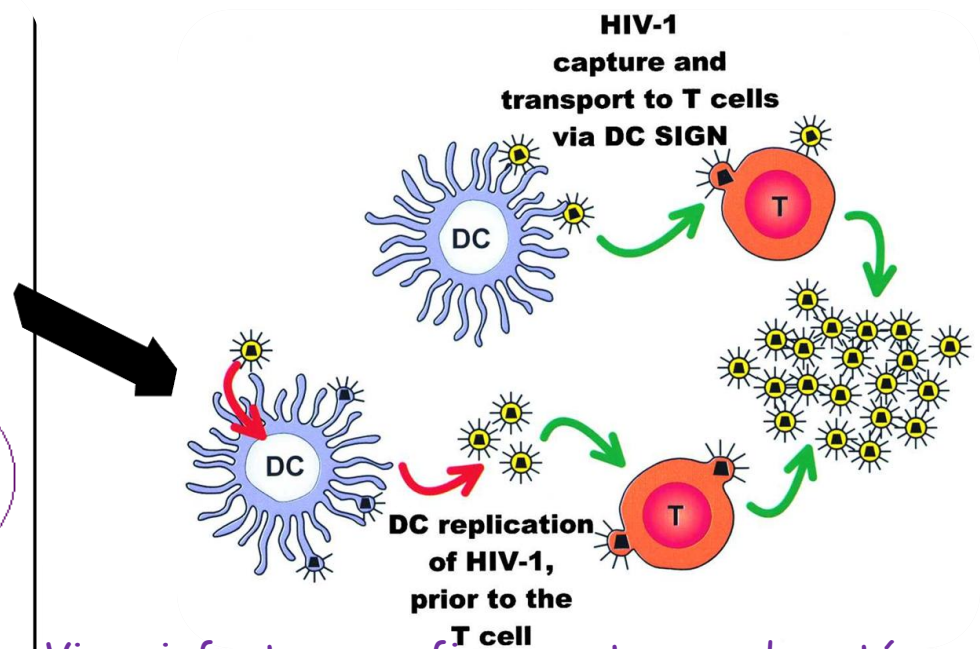
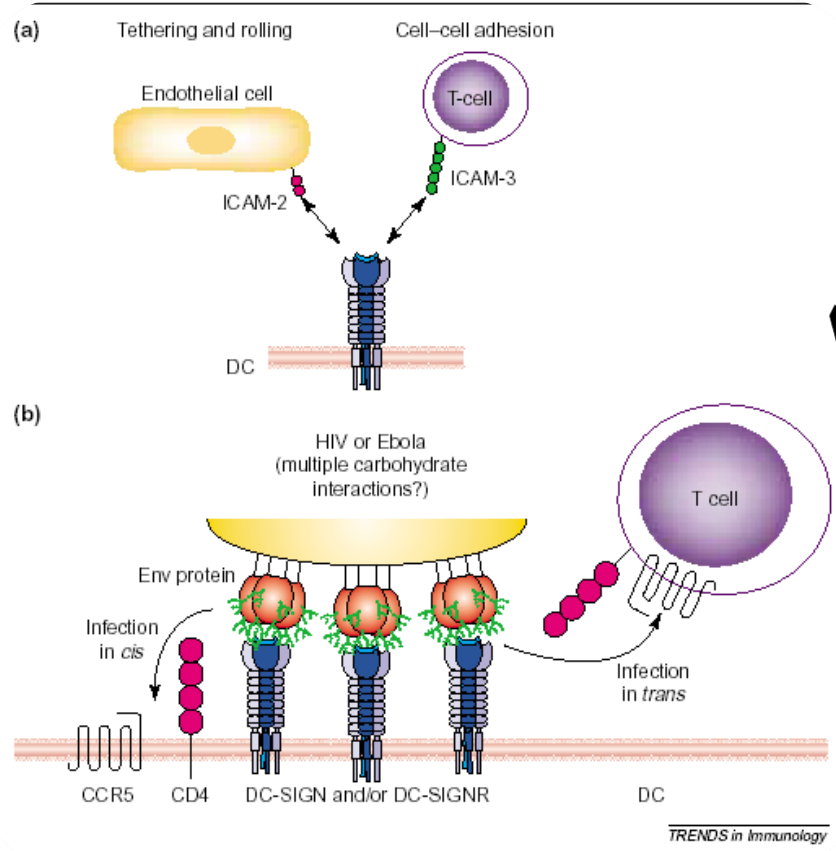


Inmunopatogenia de la Infección por VIH

- Subpoblaciones de DCs son susceptibles al VIH
 - Expresan CD4 y co-receptores
 - Receptores de reconocimiento a carbohidratos unen glicoproteínas del VIH
- Afecta la capacidad de las DC para procesar y presentar Ag
- Replicación menos eficiente en las DC, solo 1-3% son infectadas (se convierten en reservorios)



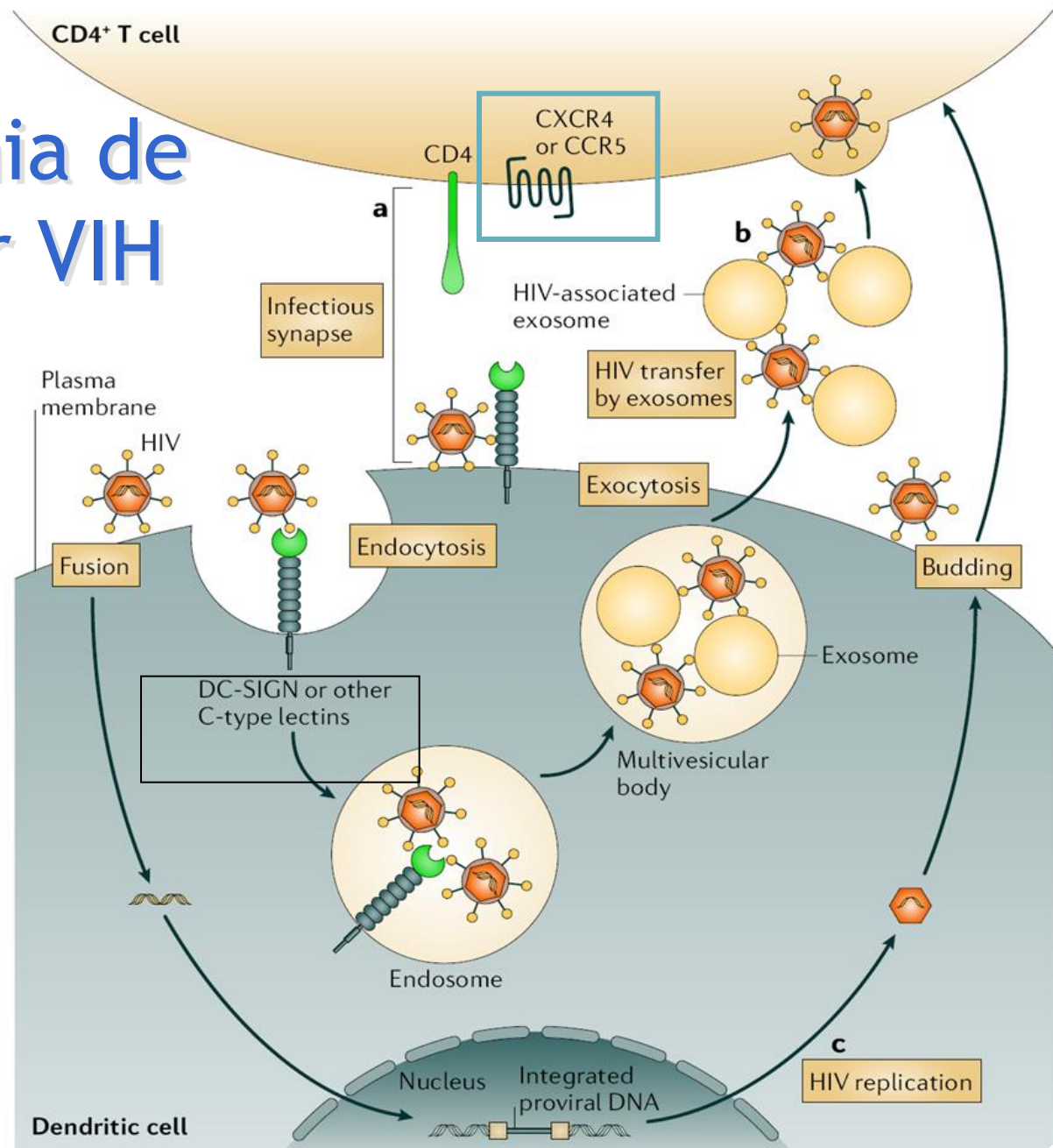
Inmunopatogenia de la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana



Virus infecta mas eficazmente cuando está unido a una célula (DC-SIGN y moléculas relacionadas: DC-SIGNR (células endoteliales, hígado, placenta, NL) 21-28 días cuando la replicación ocurre en los NL, se detecta la viremia en plasma

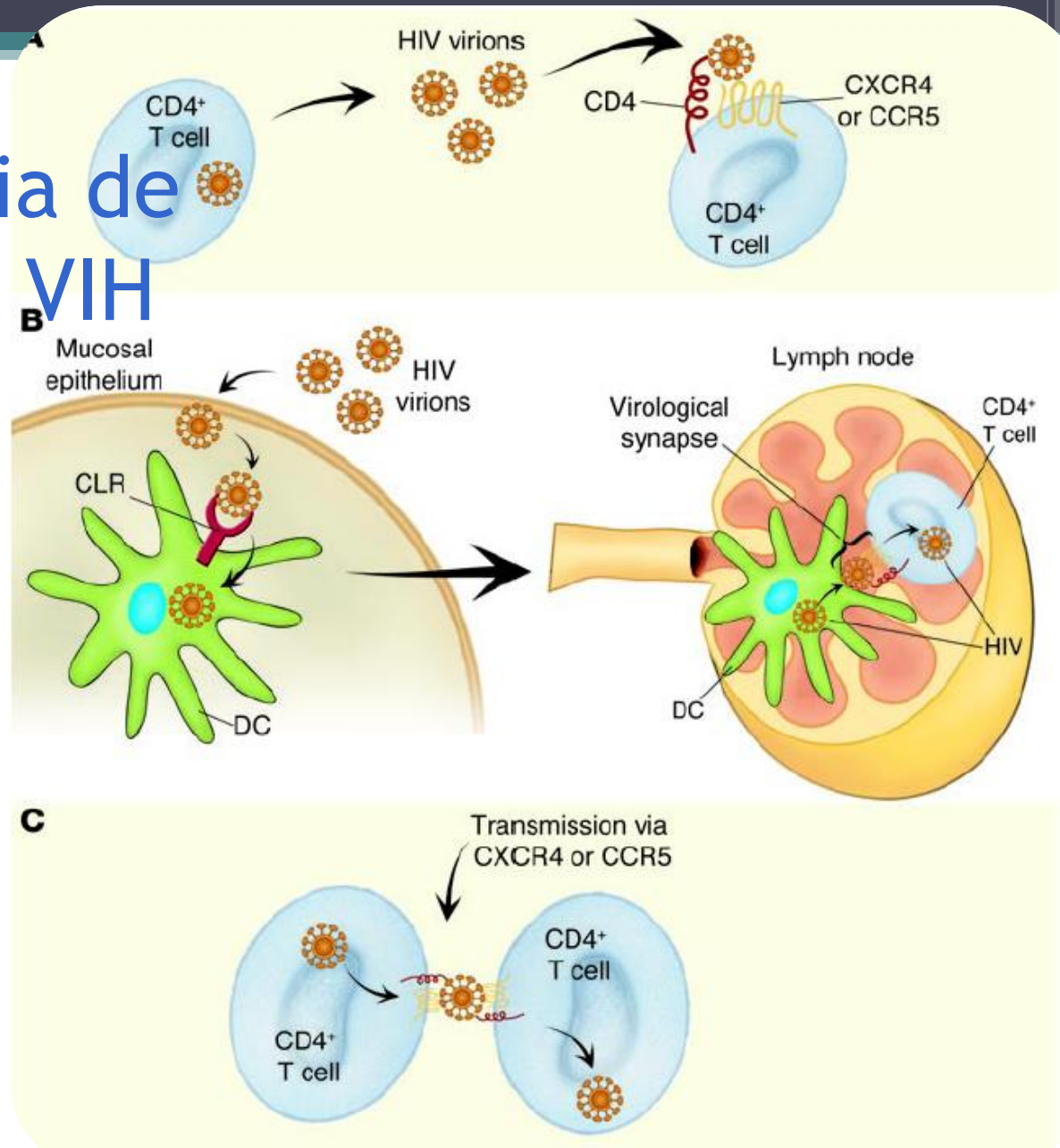
Inmunopatogenia de la Infección por VIH

- Contacto estrecho con los linfocitos T CD4
- Formación de exosomas
- Liberación de viriones



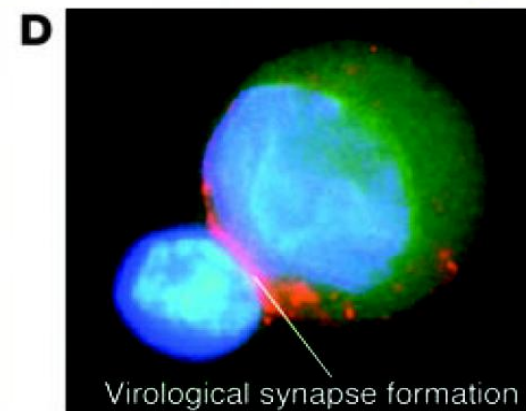
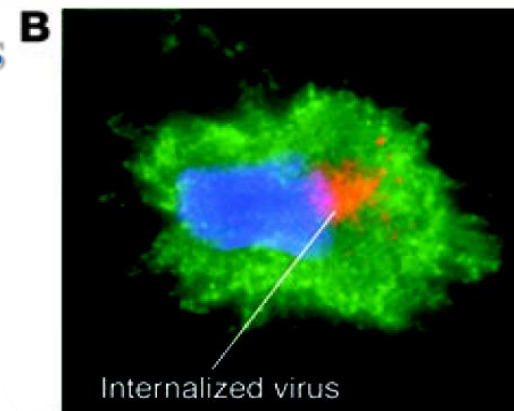
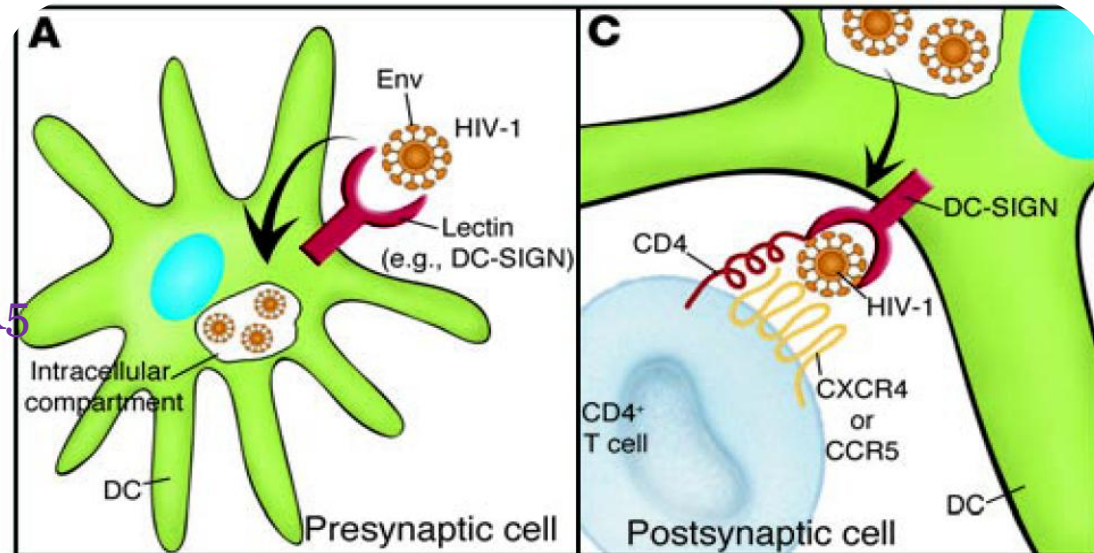
Inmunopatogenia de la Infección por VIH

- Establecimiento de sinapsis virológica:
 - DC-linfocitos T
 - Linfocitos T-
Linfocito T



Inmunopatogenia de la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana

- La DC establece múltiples contactos transitorios con linfocitos T no necesariamente específicos
- Sinapsis virológica
 - Reclutamiento de CD4 y CCR5 al sitio de contacto
 - El virus transferido por transporte vesicular
- T de memoria CCR5+ residentes de las mucosas, son mayormente infectadas
- 20% de CD4 en la mucosa son infectadas y el 60% no infectadas son activadas y eliminadas por apoptosis
- Destrucción masiva (50%) de centros germinales en el GALT

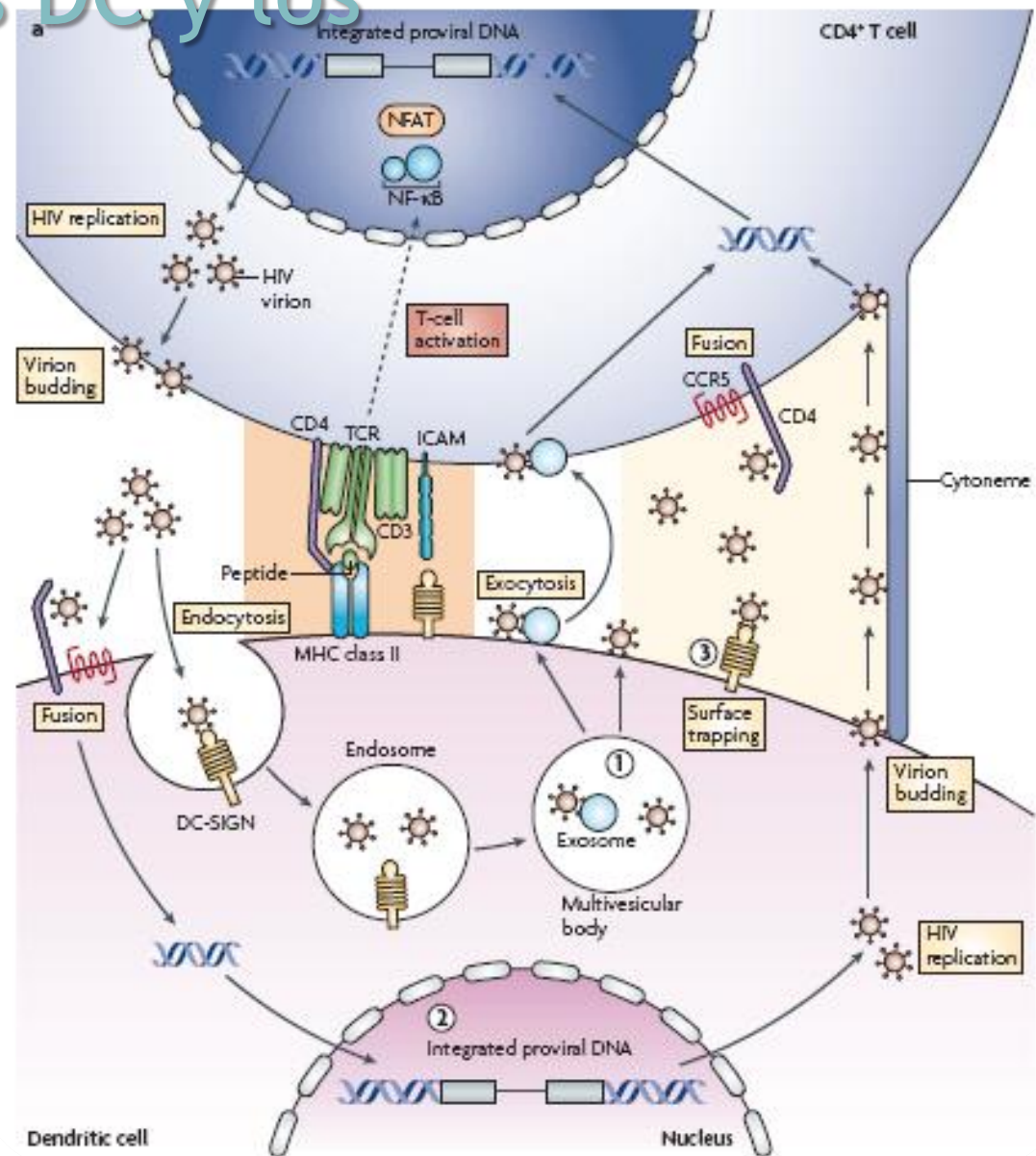
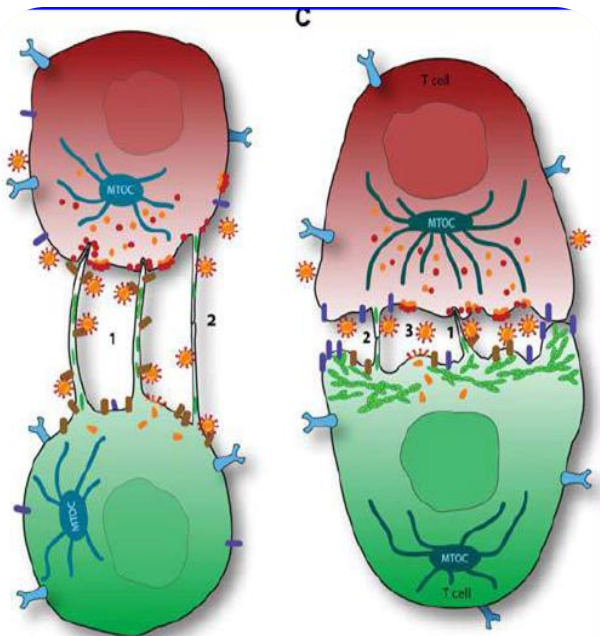


Internalized virus

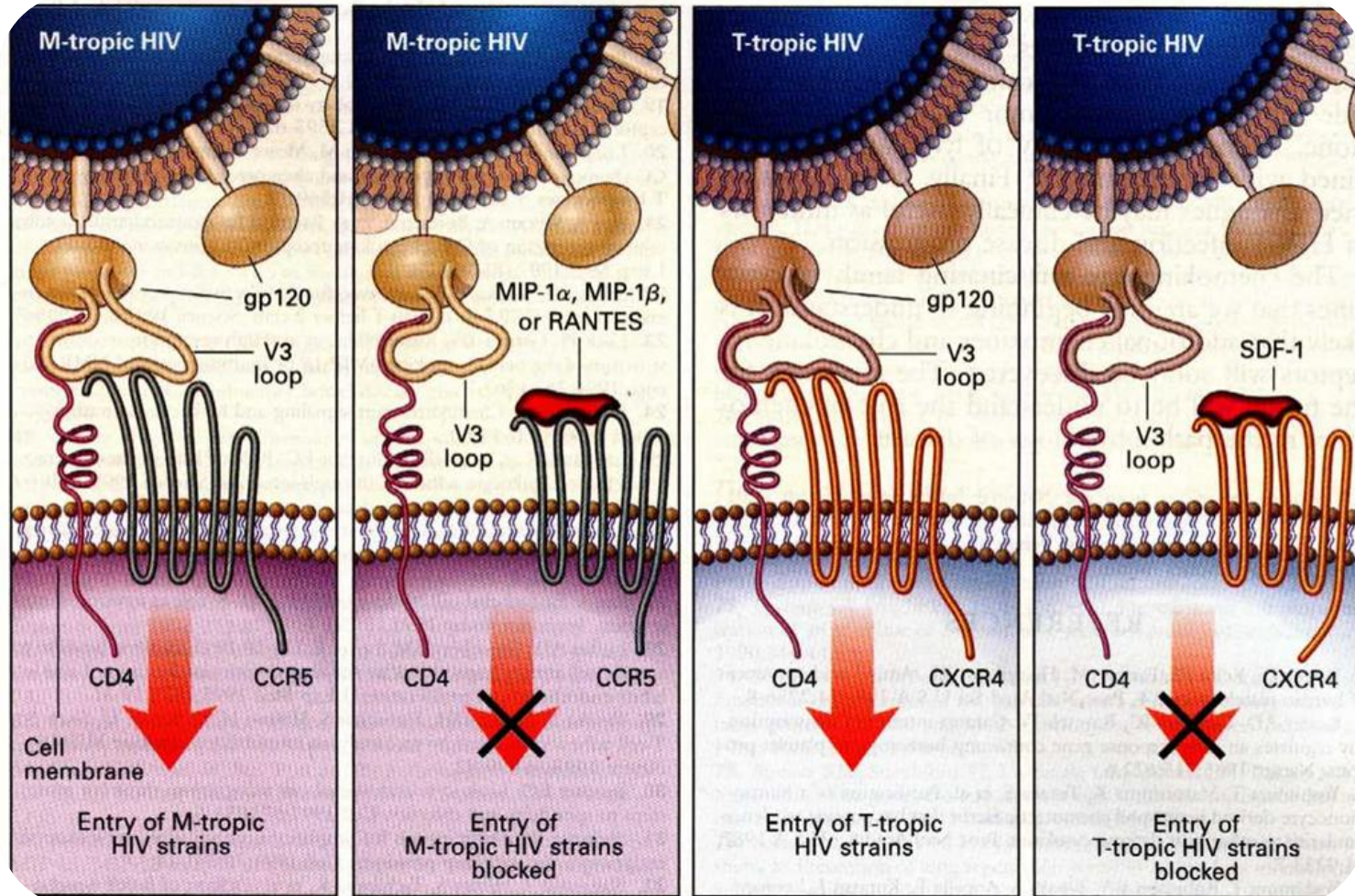
Virological synapse formation

Contacto entre las DC y los linfocitos T

- Diversos mecanismos de transmisión durante la sinapsis virológica

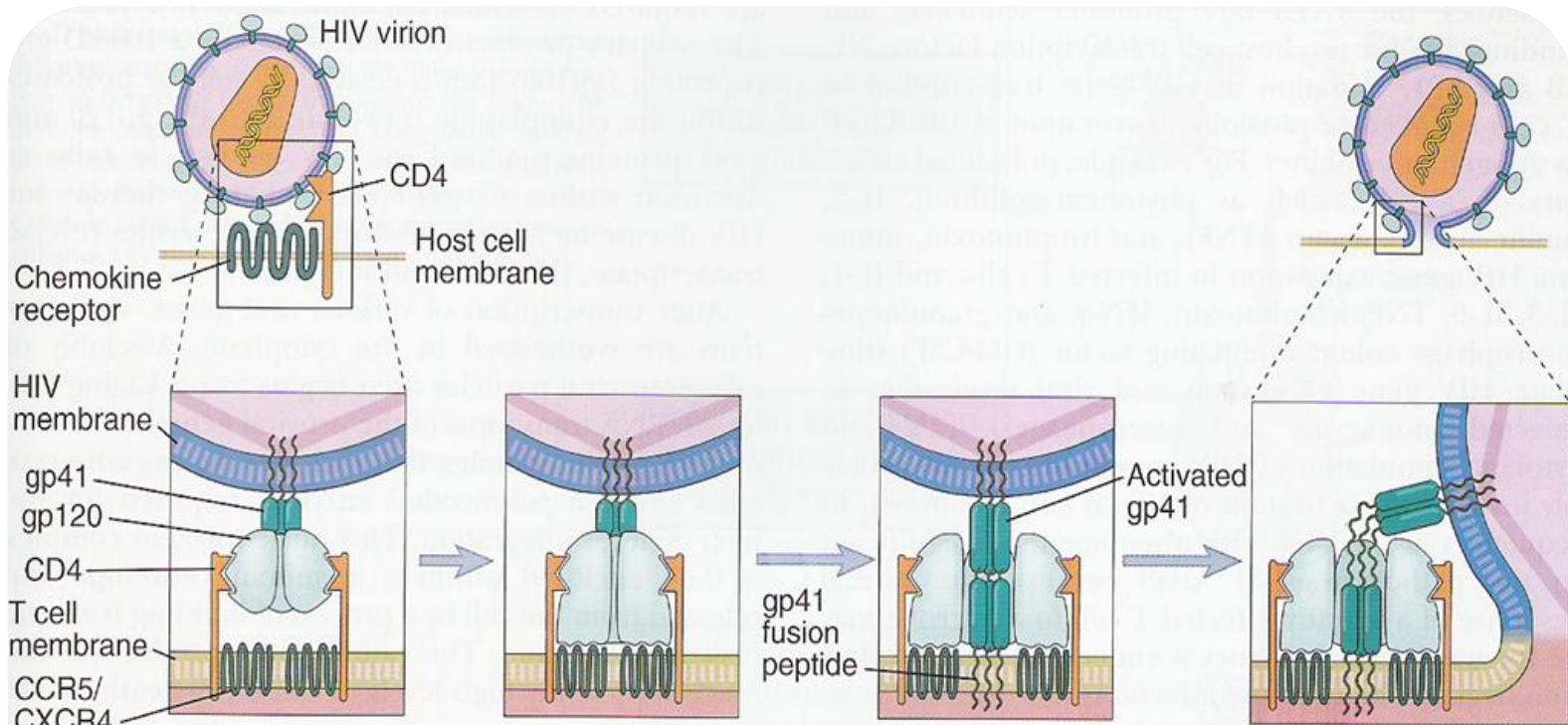


Immunopatogenia de la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana: Ciclo de replicación viral



HIV strains
M-tropic HIV strains blocked
HIV strains
T-tropic HIV strains blocked

Mecanismo de entrada del VIH



HIV gp120 binds to T cell CD4

Conformational change in gp120 promotes binding to chemokine receptor

Conformational change in gp41 exposes fusion peptide, which inserts into T cell membrane

Fusion of viral and cell membranes

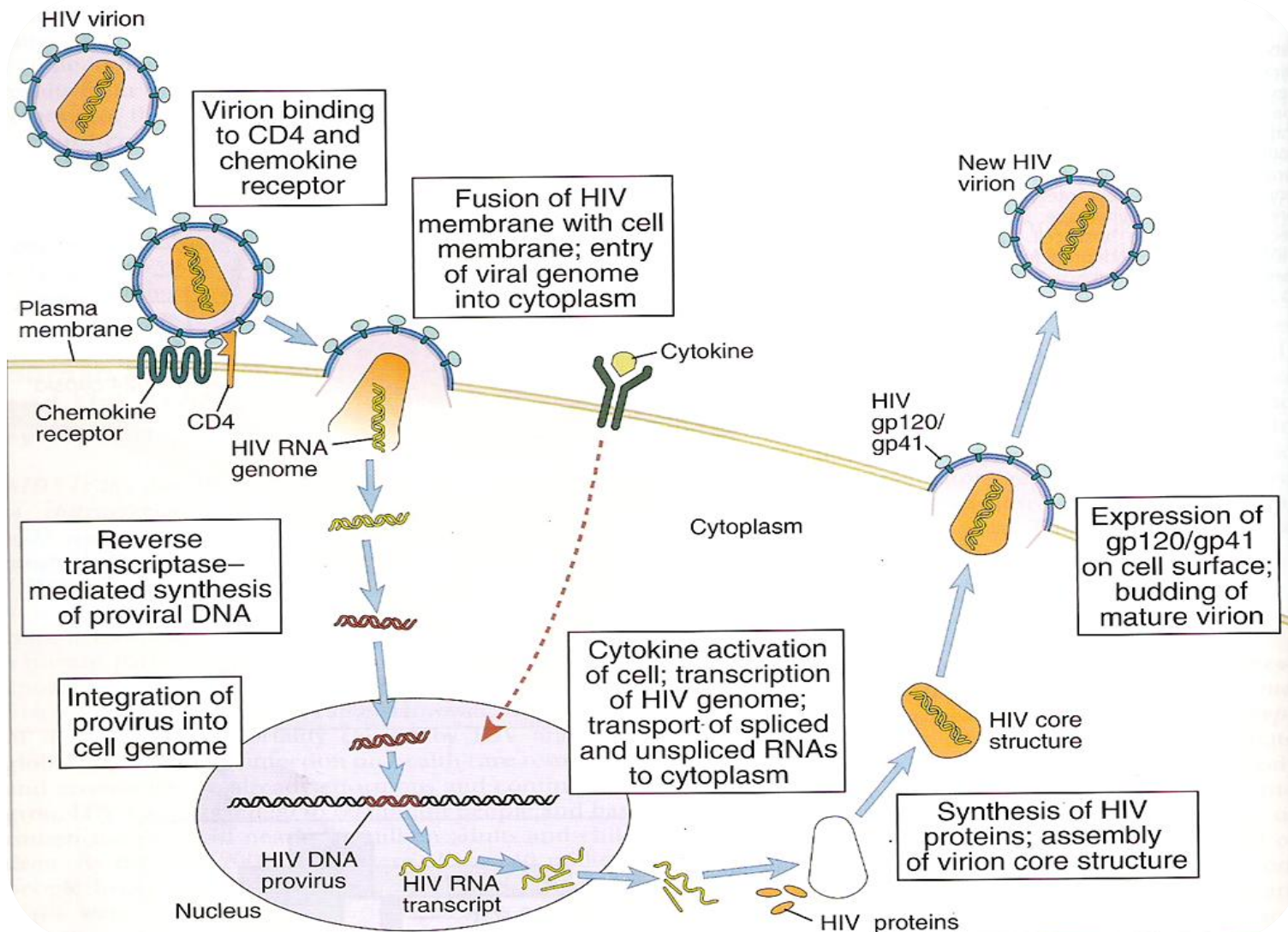
Inmunopatogenia de la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana: Ciclo de replicación viral

- **Entrada del virus a los linfocitos T CD4:**
 - El receptor CD4 por si solo no es suficiente
 - gp120 responsable de la interacción
 - Requerido para concentración del virus en la superficie e incremento de la afinidad de la unión con la quemokinas
 - Receptores de quemokinas determinan el tropismo viral:
 - CCR5 principal receptor para la entrada de cepas monocitotrópicas (R5) (Principalmente Linfocitos Th1)

Inmunopatogenia de la Infección por VIH

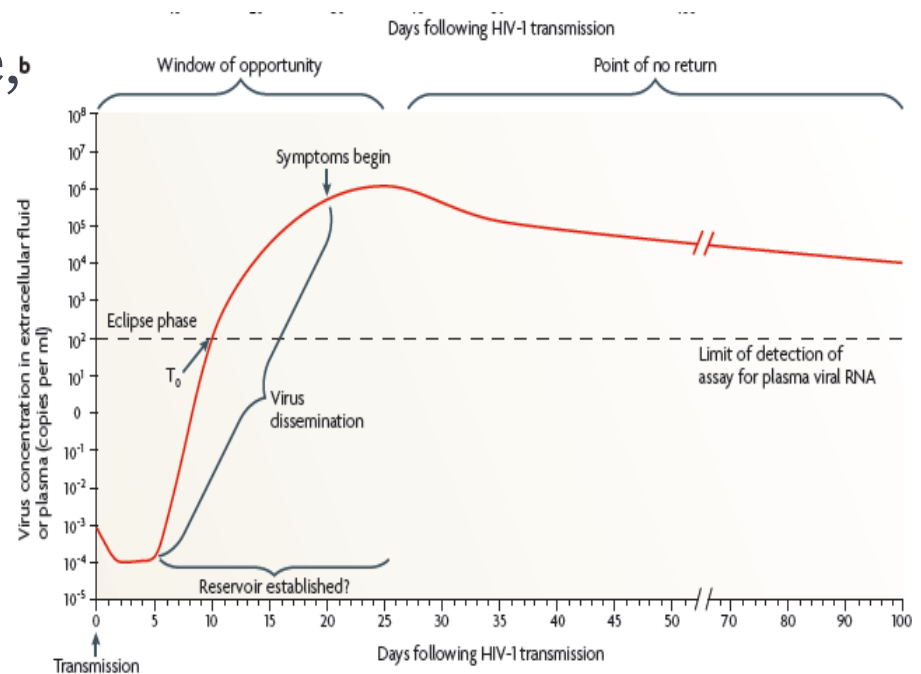
- Receptores de quemokinas determinan el tropismo viral:
 - **CCR5** principal receptor para la entrada de cepas monocitotrópicas (R5) y transmisión, predomina en la fases iniciales
 - Complejo CD4/gp120 soluble se une a CCR5 en células CD4⁻
 - **CXCR4** principal receptor para la entrada de cepas linfocitotrópicas (X4), emergen en el curso de la infección
 - Macrófagos tienen CXCR4 para la cepa X4 y puede replicarse en él
 - **R5X4** tropismo dual

Ciclo de vida del VIH



Inmunopatogenia de la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana: Ciclo de replicación viral

- Principal reservorio:
 - Los macrófagos, monocitos, células T naïve, células del sistema nervioso y células T de memoria
 - Las CDF atrapan el virus en los centros germinales
- Principal sitio de replicación: nódulos linfáticos periféricos, bazo y MALT

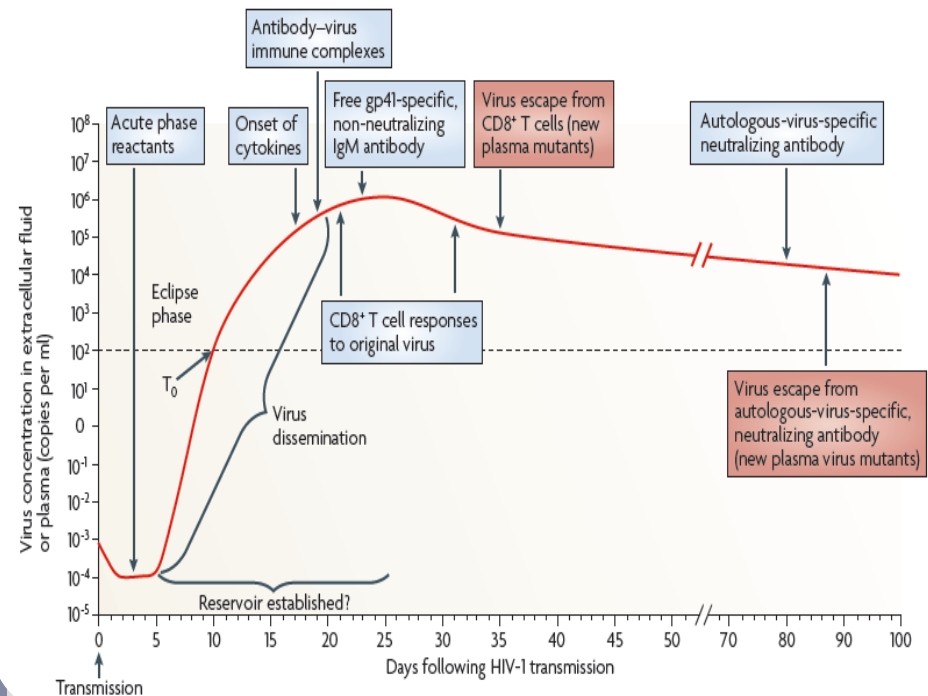


Inmunopatogenia de la Infección por VIH: Como responde el sistema inmune?

- Elementos de la inmunidad innata
 - Complemento: MBL se unen, opsonizan y facilitan la fagocitosis y lisis del virus
 - Interferon γ : incrementa el reconocimiento por aumentar la activación de NK, expresión de MHC y moléculas co-estimuladoras, producción y supervivencia de células T CD4+ Th1
 - Pérdida de células productoras de interferón γ , se asocia con progresión hacia la fase de SIDA
 - Incremento de la susceptibilidad de sufrir muerte (DC, NK, PMN)

Inmunopatogenia de la Infección por VIH: Como responde el sistema inmune?

- Inmunidad adaptativa:
 - Previo a la seroconversión aparecen CTL específicas para el virus, controlan inicialmente la infección :
 - Liberación de perforina y granzima, apoptosis vía Fas/FasL, liberación de IFN- α , RANTES (compite con el virus por CCR5),
 - Factor soluble con actividad antiviral liberado por CTL (CAF)
 - Producción de anticuerpos “no tienen” función de neutralización, ya que aparecen 12 semanas post-infección
 - Activación persistente y crónica de las células del sistema inmune (se asocia con incremento de la tasa de muerte celular)



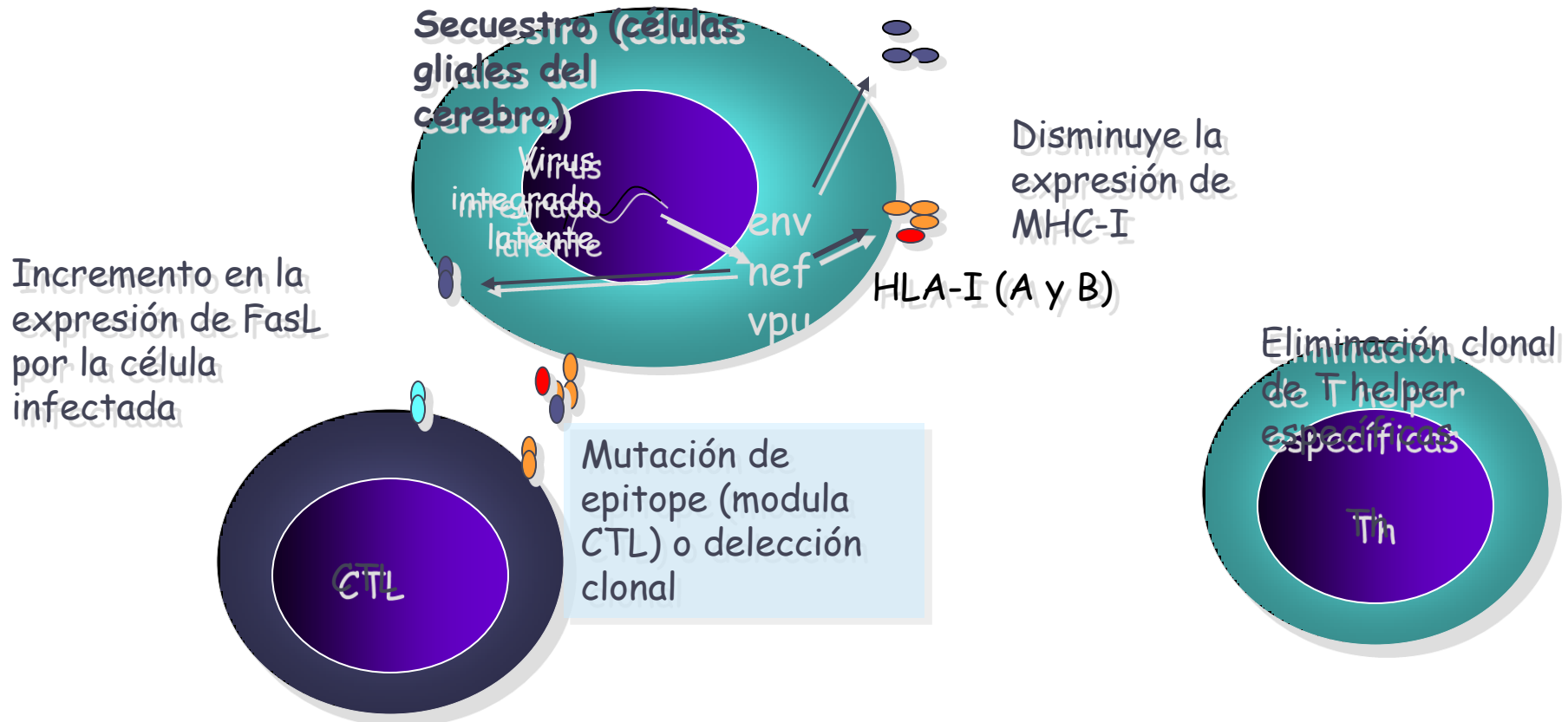
Inmunopatogenia de la Infección por VIH

- Inmunidad adaptativa:
 - En los progresores lentos se mantiene una respuesta anti-HIV-1 CD4 específica (Env, Nef y Gag)
 - Persistencia de Gag-específica $IFN\gamma$ e IL-2
 - **Dependiente de respuesta citotóxica (CTL)**
 - Caída de la viremia coincide con la aparición de la respuesta citotóxica y en la etapa de SIDA con la pérdida de CTL específicas para gag
 - Relación inversa entre CTL-gag específica y carga viral

¿Cuales son las consecuencias de la infección crónica? y ¿Qué mecanismos de evasión de la respuesta inmune utiliza el virus para asegurar su persistencia?

Inmunopatogenia de la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana

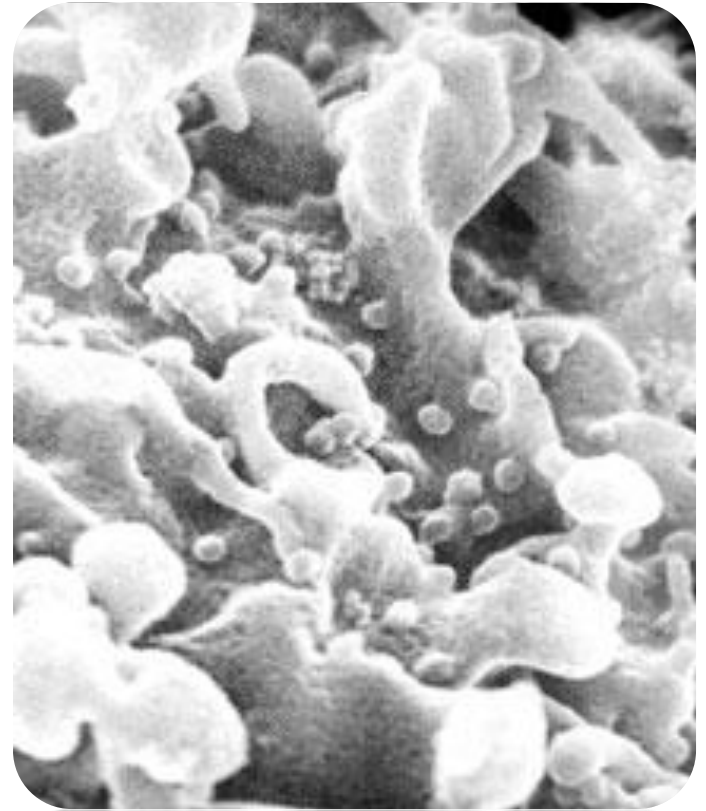
Resiste a las β -quemokinas usando el receptor CXCR4



Inmunopatogenia de la Infección por VIH

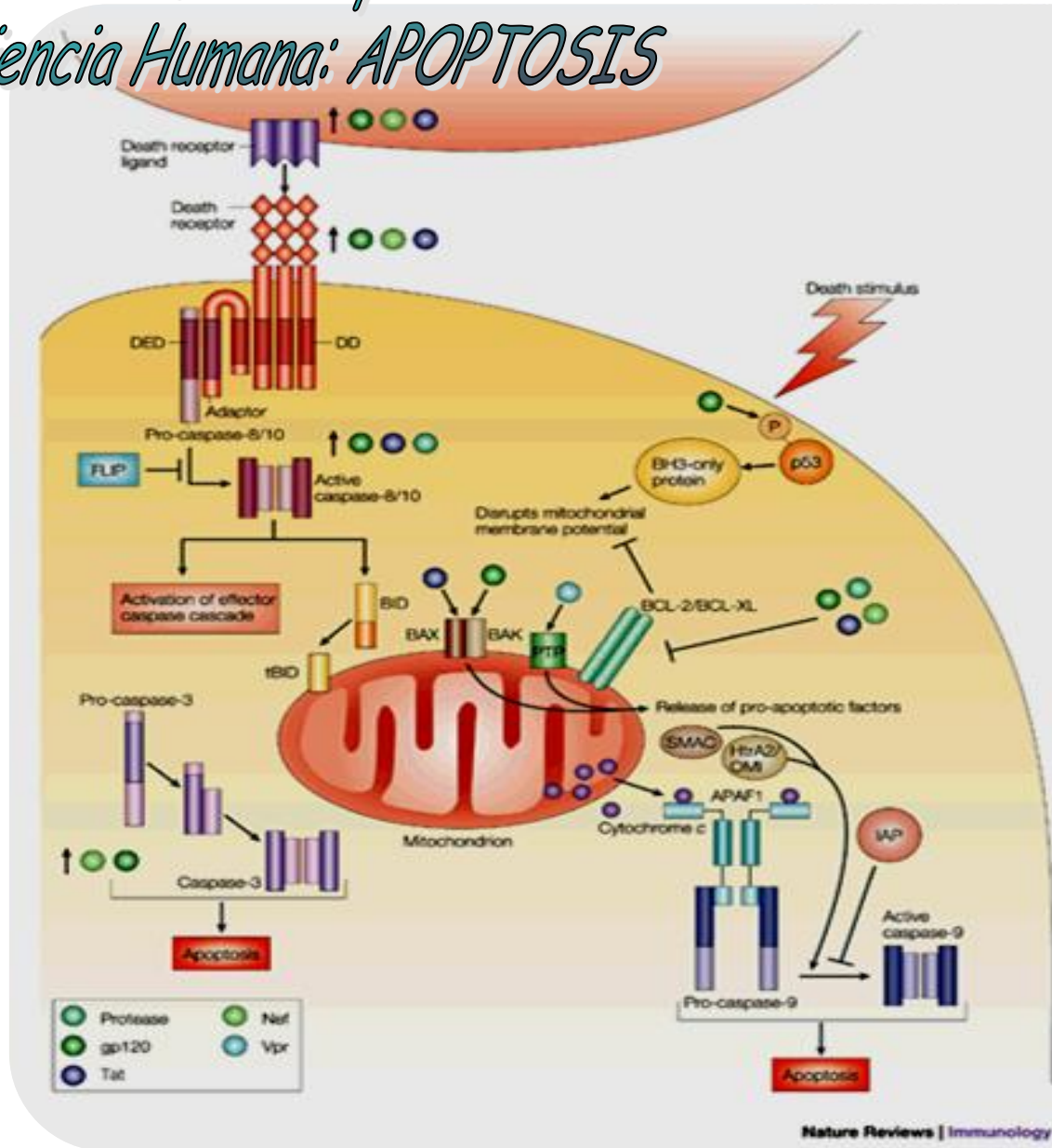
Muerte de células infectadas y no infectadas

- Destrucción directa de células infectadas
- Eliminación de células no infectadas por proteínas virales
- IFN- α incrementa expresión de TRAIL en T-CD4 no infectadas
- Destrucción de células efectoras reclutadas a los tejidos linfoides



Immunopatogenia de la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana: APOPTOSIS

- Muerte celular por Incremento de Fas/FasL, TRAIL
- Muerte de la células T a través de la mitocondria mediada por Bcl2
 - Tat disminuye Bcl2 y aumenta caspasa8



Inmunopatogenia de la Infección por VIH

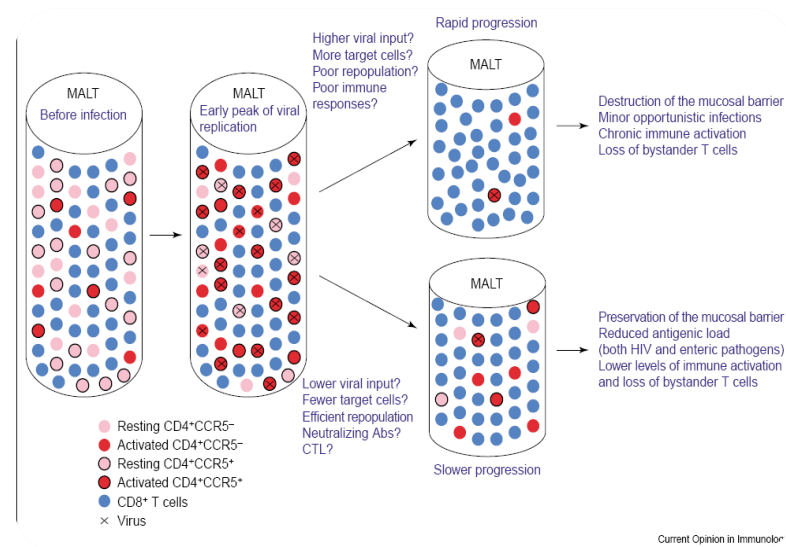
- **Destrucción masiva de células T de memoria**

- Susceptibilidad a otros agentes infecciosos (CMV, Herpes, TBC)

- **T-CD8: tráfico defectuoso por disminución de CCR7**

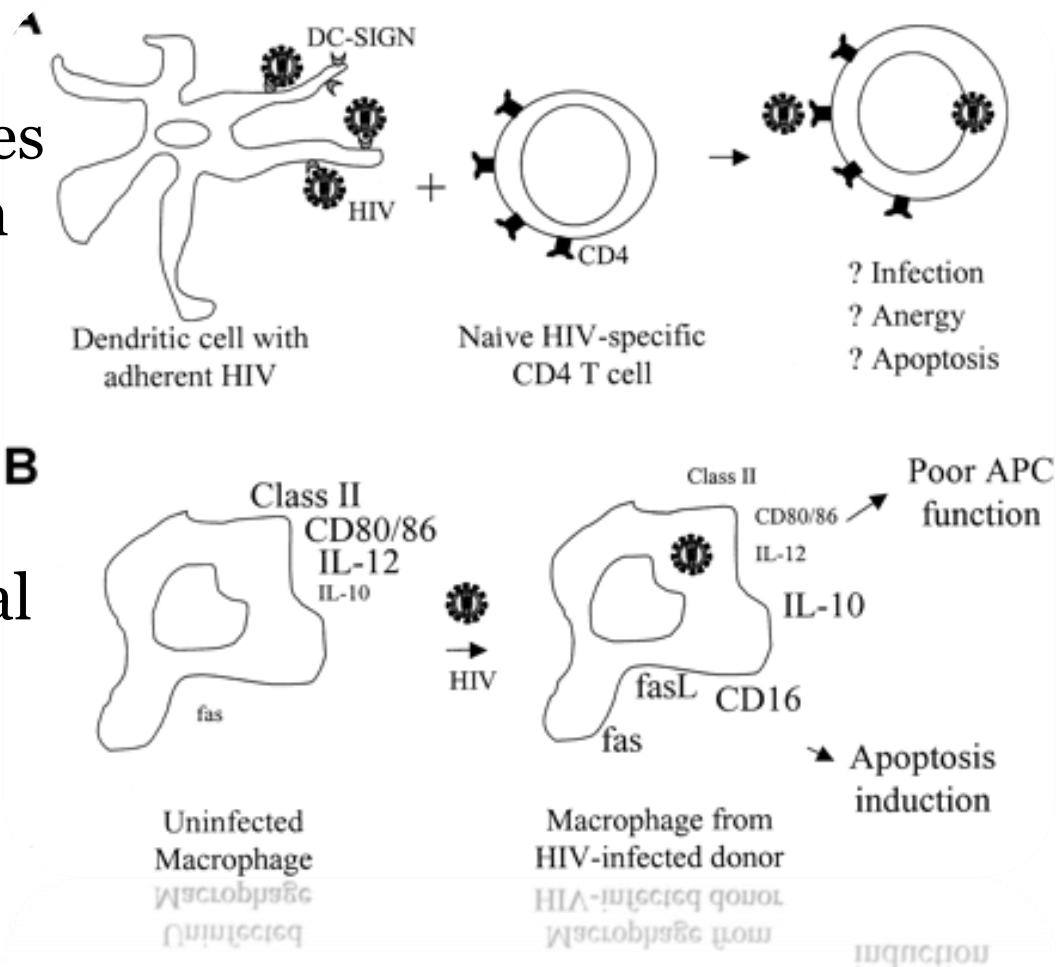
- Fallas en la capacidad de lisis (mecanismos de evasión)

- Incremento de IL-10 y TGF- β



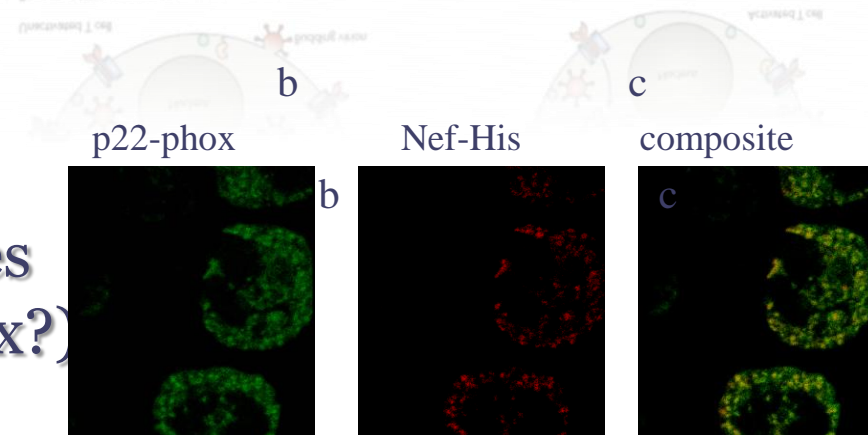
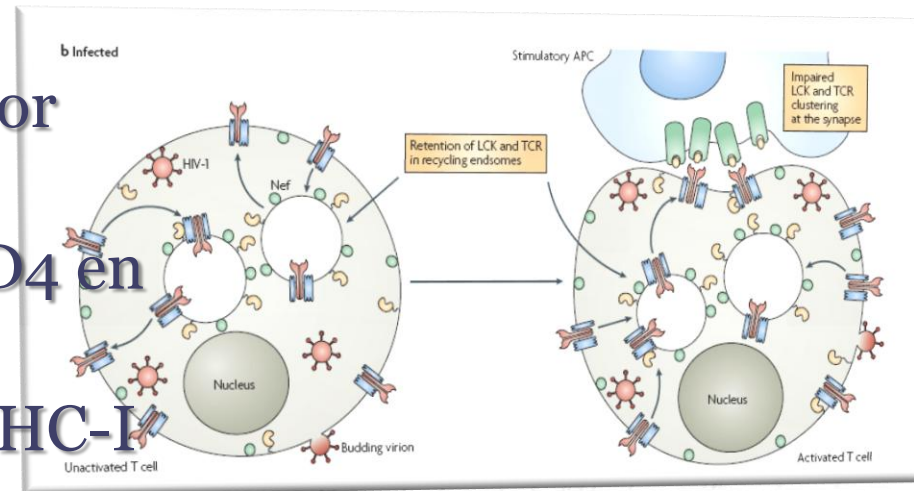
Inmunopatogenia de la Infección por VIH: Como responde el sistema inmune?

- DC, en las fases iniciales incrementan expresión de IDO, favorecen desarrollo de Treg sistémica, factor que promueve la supresión de la respuesta antiviral



Mecanismos de evasión de la RI

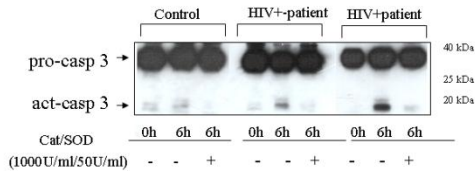
- Nef interfiere con:
 - Reciclaje del TCR en la sinapsis
 - Reclutamiento de Lck
 - Polimerización de la Actina por interactuar con WASP
 - Disminuye la expresión de CD4 en la superficie celular
 - Disminuye la expresión de MHC-I en la superficie celular
 - Incrementa FasL e induce destrucción de CTL y NK
 - Modula producción de radicales libres (asociación con p22-phox?)



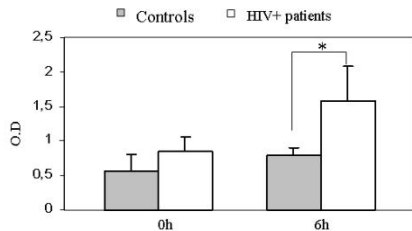
Immunopatogenia de la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana

- Cambios semejantes al envejecimiento del sistema inmune
- Excesiva producción de radicales libres, asociado a una incapacidad para eliminarlos?

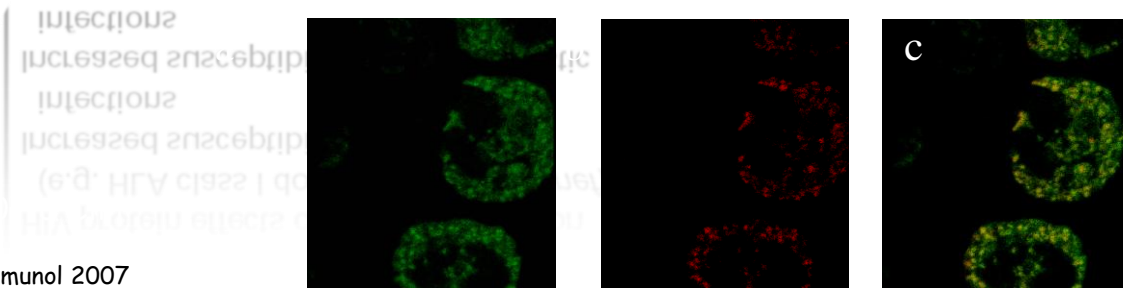
a



b



Immune characteristics	HIV-1 infection	Human ageing
Inverted CD4:CD8 ratio	[50]	[51]
CD4 ⁺ T-lymphopenia	[18]	_b
Decreased thymic output	[19]	[19]
Reduced naïve-cell numbers	[18]	[52]
Changes in cytokine profile (IL-2 ^a reduction, IFN- γ no change or increase) <i>ex vivo</i>	[24]	[52]
Reduced capacity to proliferate to mitogens <i>in vitro</i>	[21]	[53]
Shorter telomere length in the CD8 ⁺ T-cell population	[20]	[54]
Increased susceptibility to activation-induced cell death <i>in vitro</i>	[25]	[52]
Accumulation of late differentiated cells CD8 ⁺ and CD4 ⁺	[26,55]	[29]
HIV protein effects on immune function (e.g. HLA class I downregulation by <i>nef</i>)	[56]	_b
Increased susceptibility to common infections	[50]	[52]
Increased susceptibility to opportunistic infections	[50]	_b



Inmunopatogenia de la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana

- Resultado de la interacción entre el virus y el sistema inmune
 - Caída progresiva de los linfocitos T CD4+
 - Pérdida progresiva de la respuesta TH1
 - Asociado a incremento de la replicación viral
 - Aumento del número de reservorio