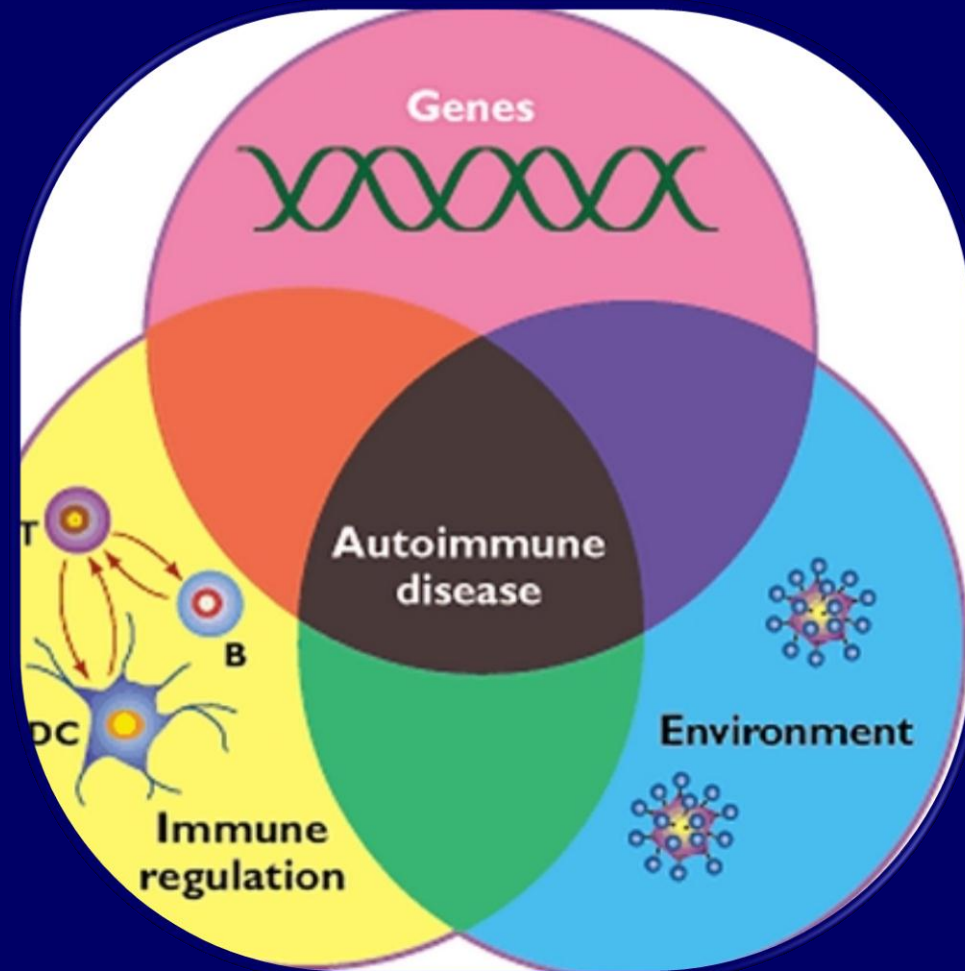


INMUNOPATOGENIA DE LAS ENFERMEDADES AUTOINMUNES

**Morella Bouchard
2015**

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

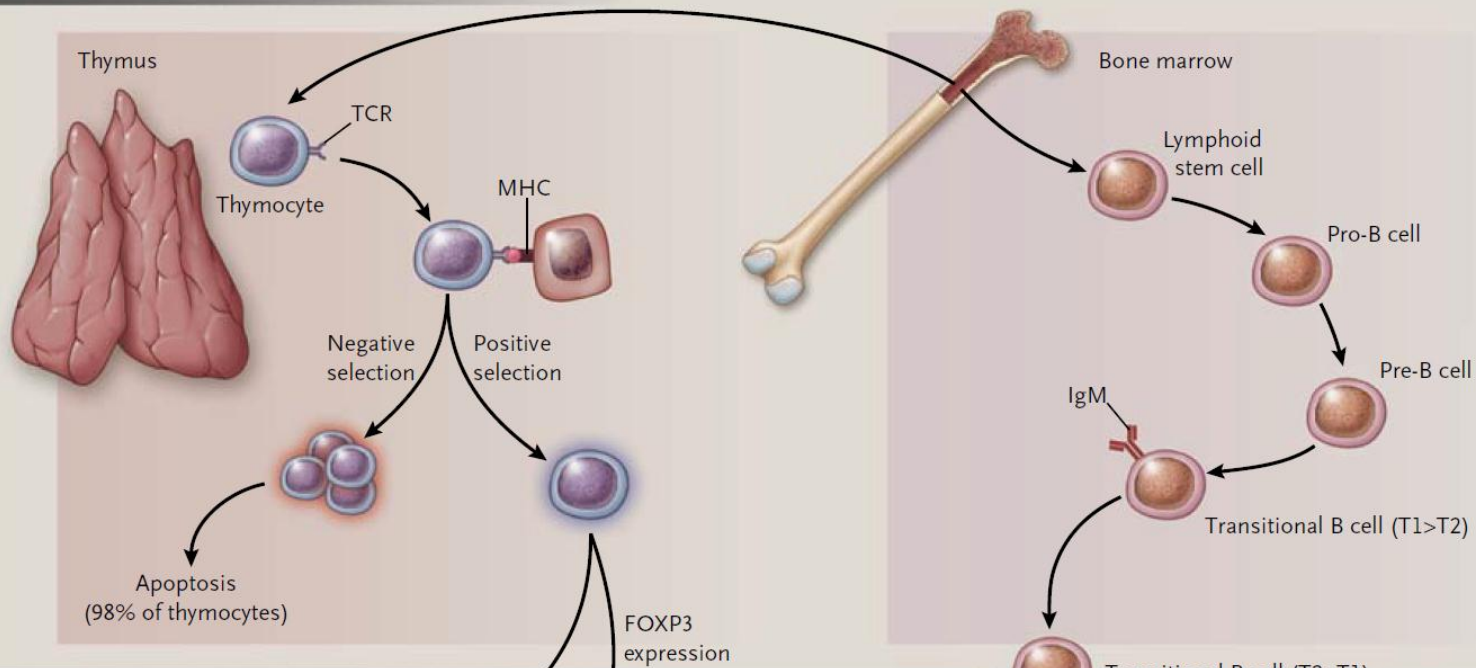
fracasa la autotolerancia y se activan los linfocitos autorreactivos

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

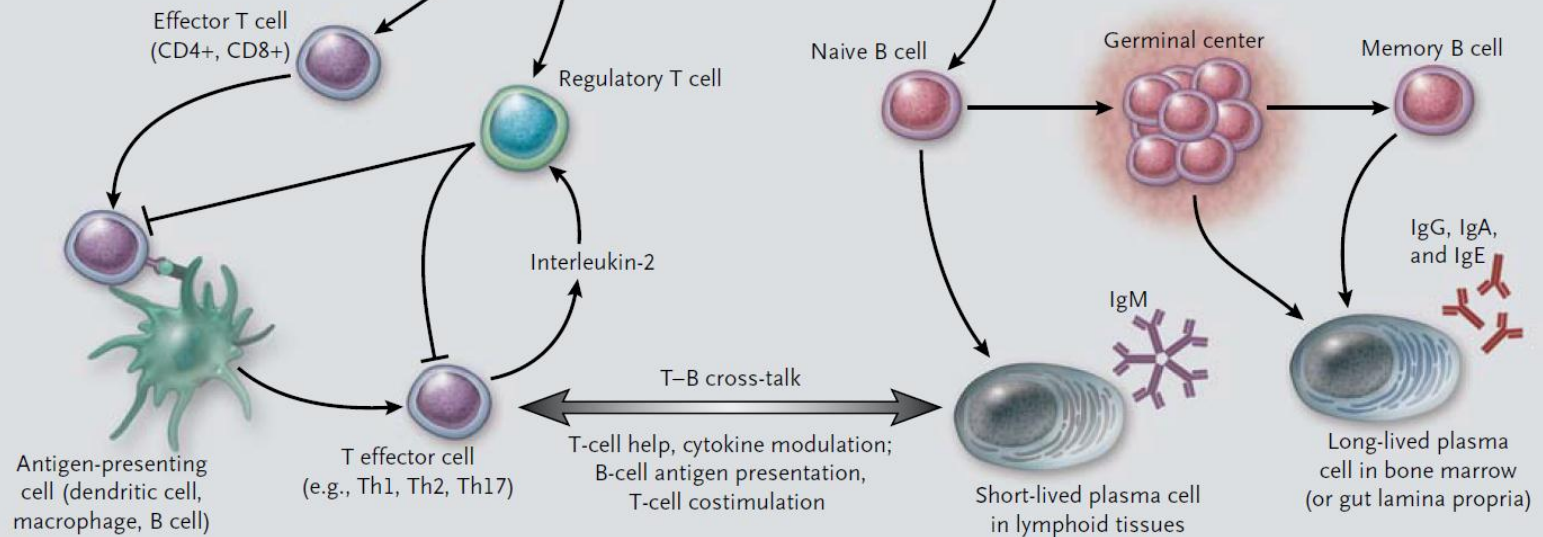
TOLERANCIA INMUNOLÓGICA

- 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

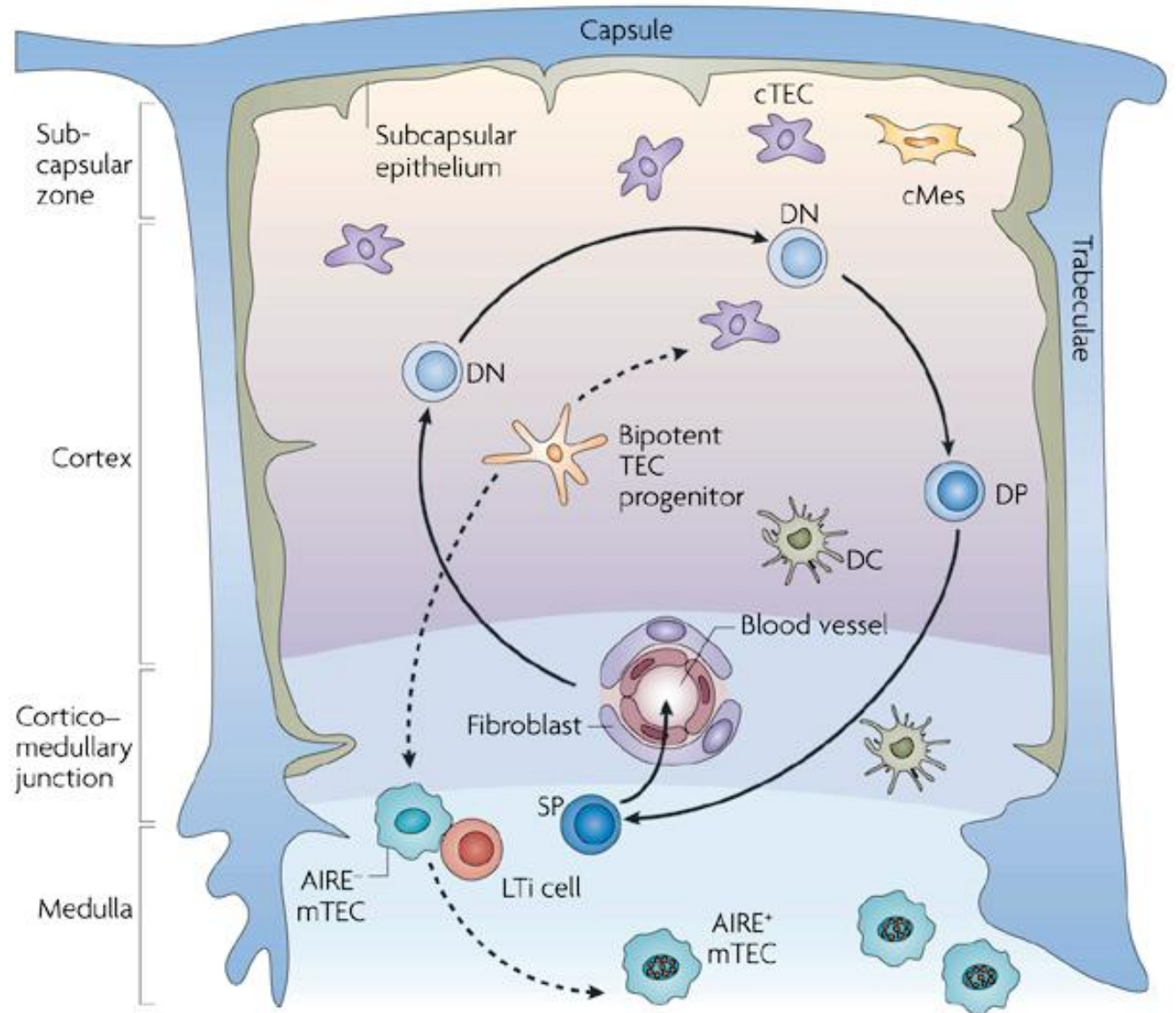
Central Tolerance Mechanism



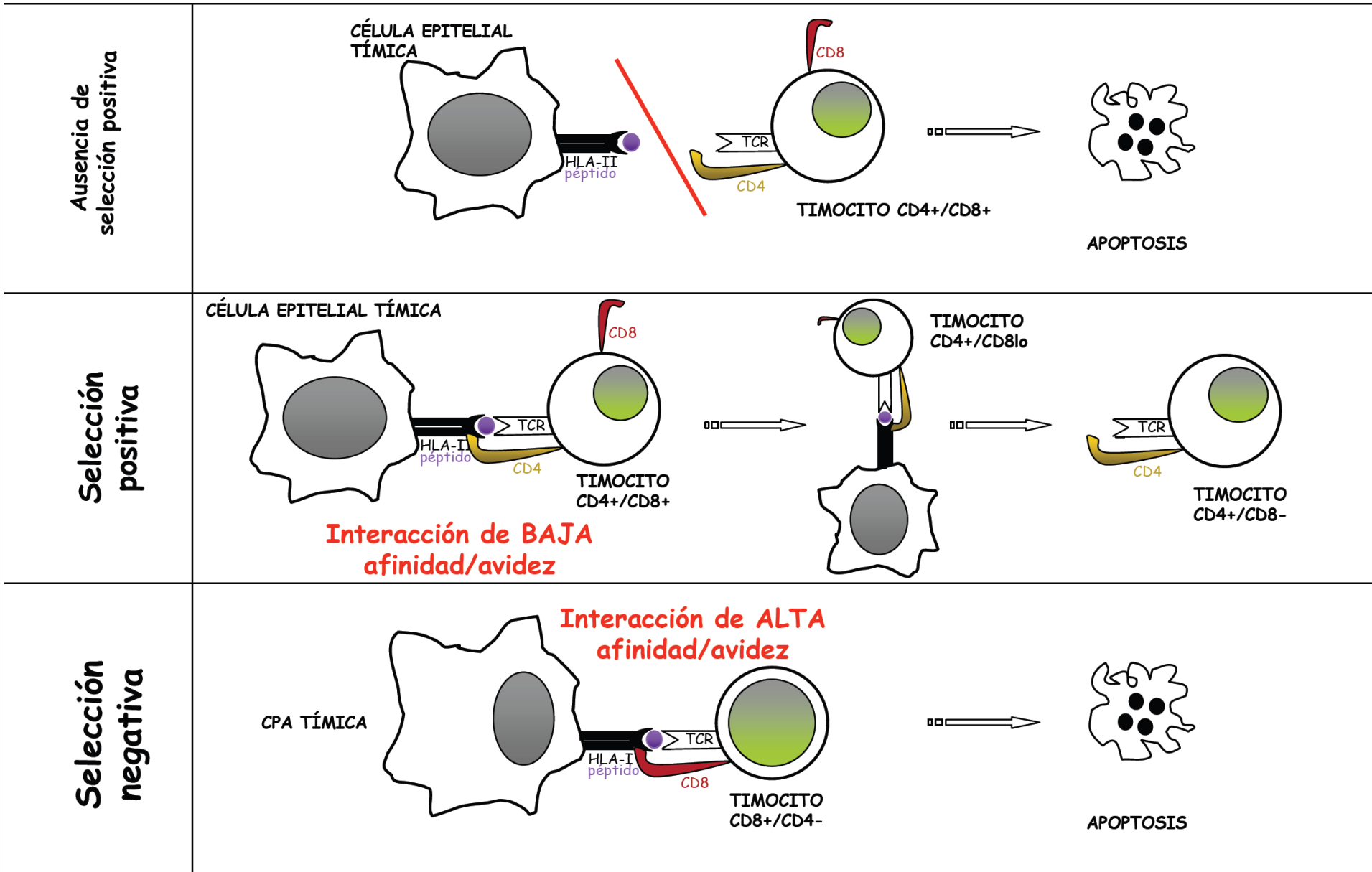
Peripheral Tolerance Mechanism



Tolerancia Central: Linfocito

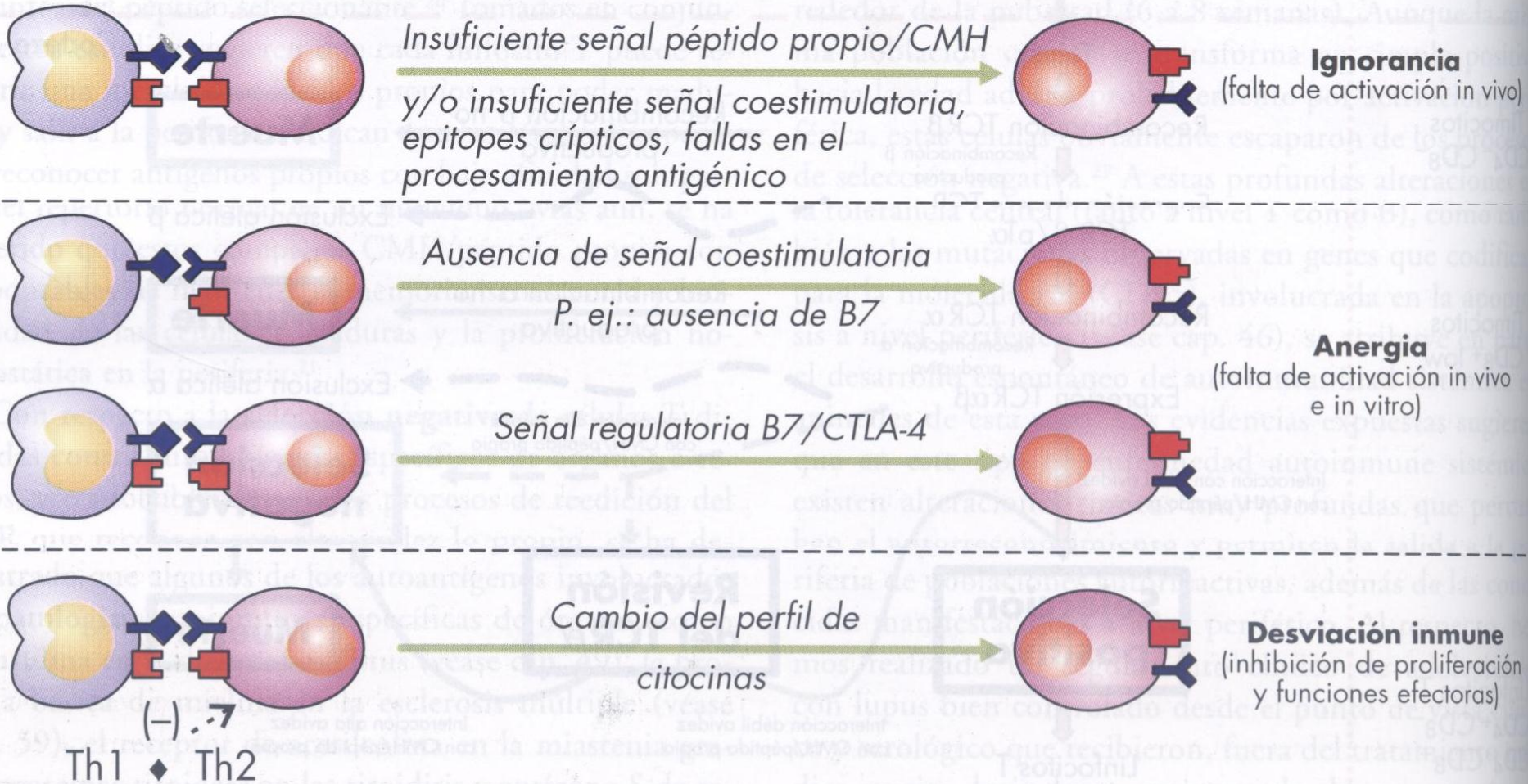


GENERACIÓN DE TOLERANCIA CENTRAL DE LOS LINFOCITOS T

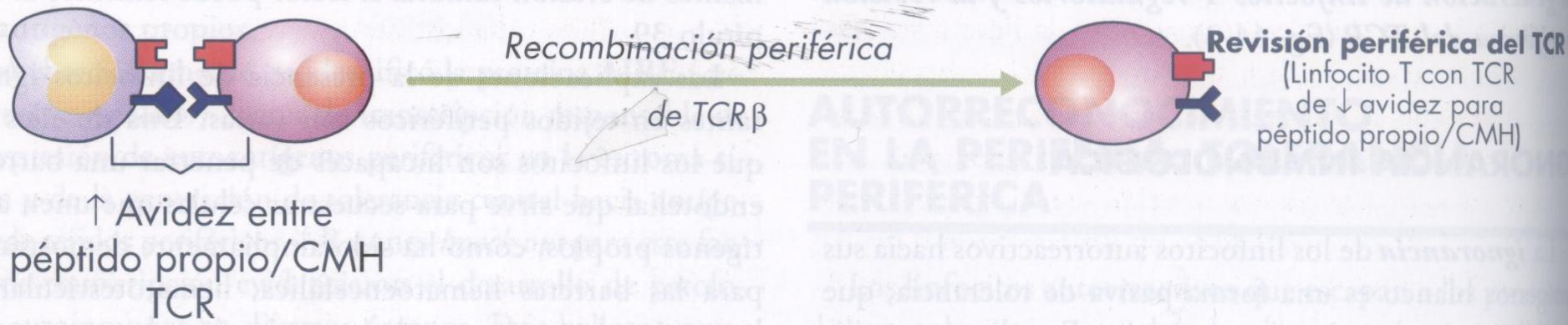
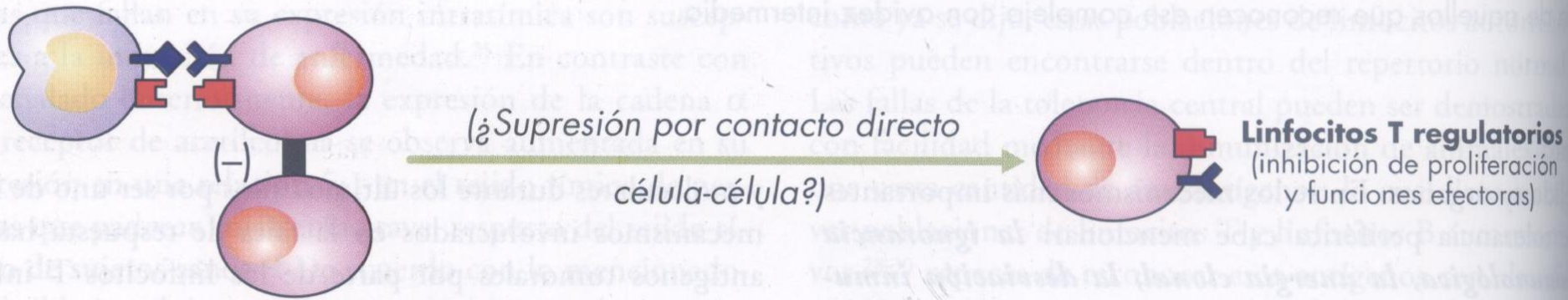
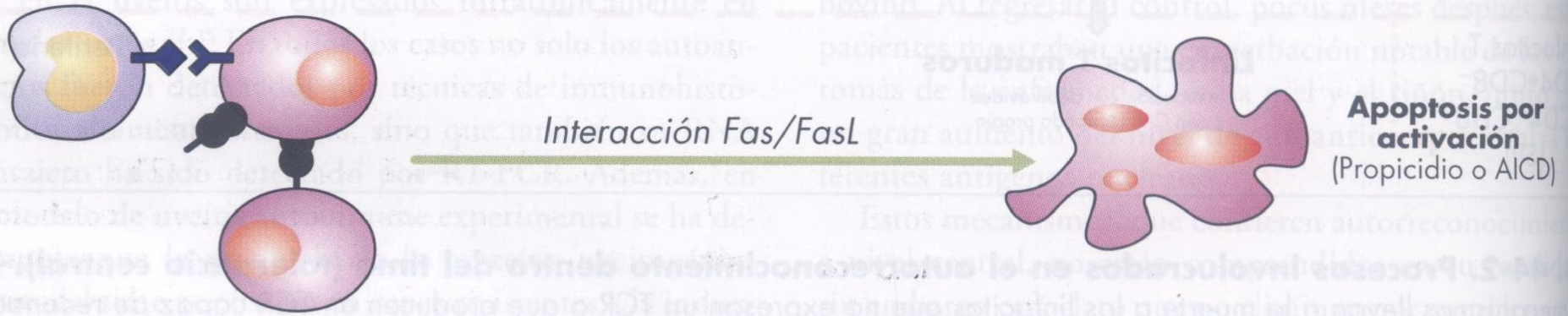


Reedición TCR

Tolerancia Periférica: Linfocito T

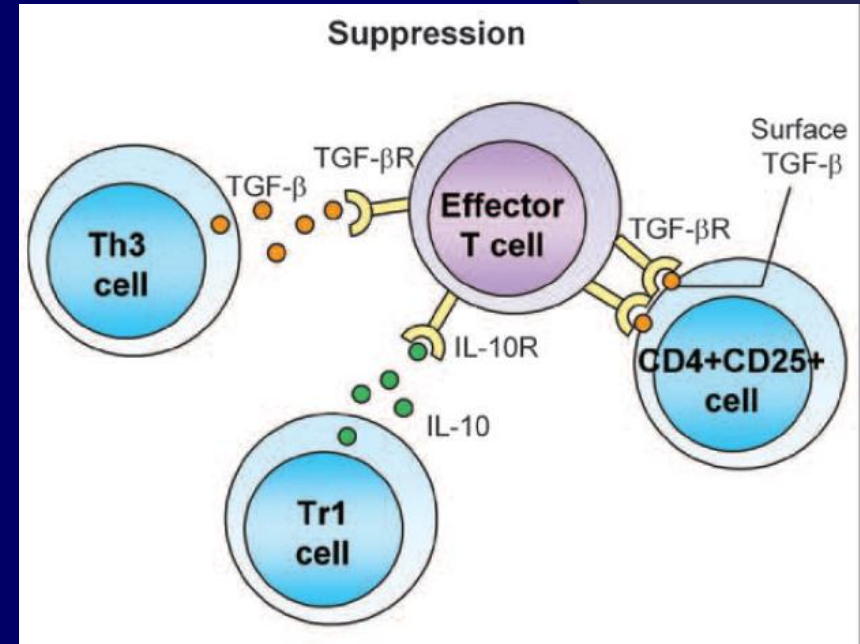


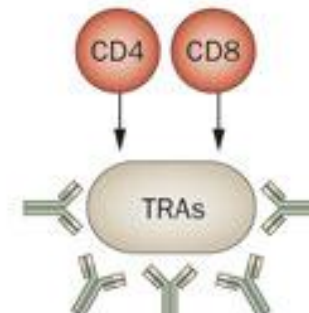
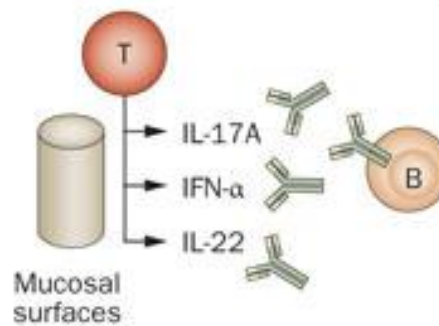
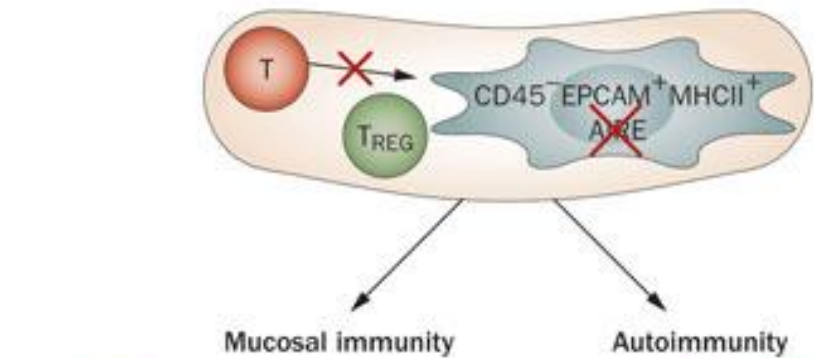
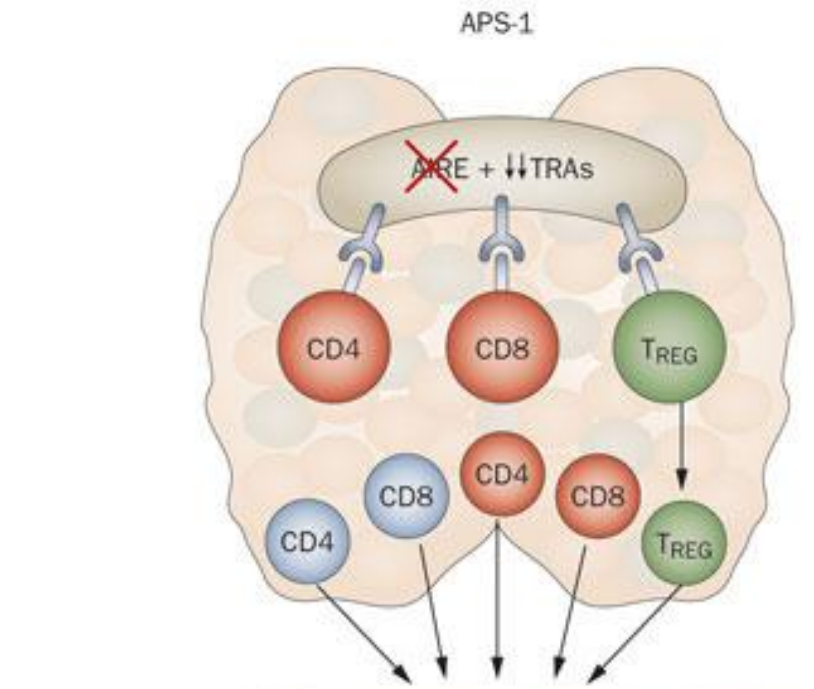
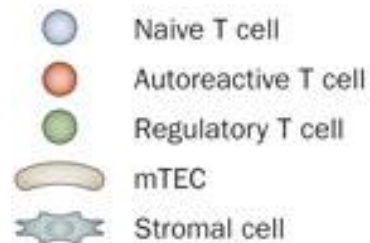
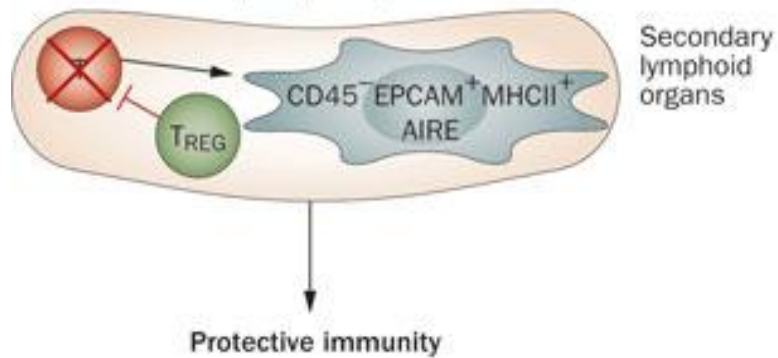
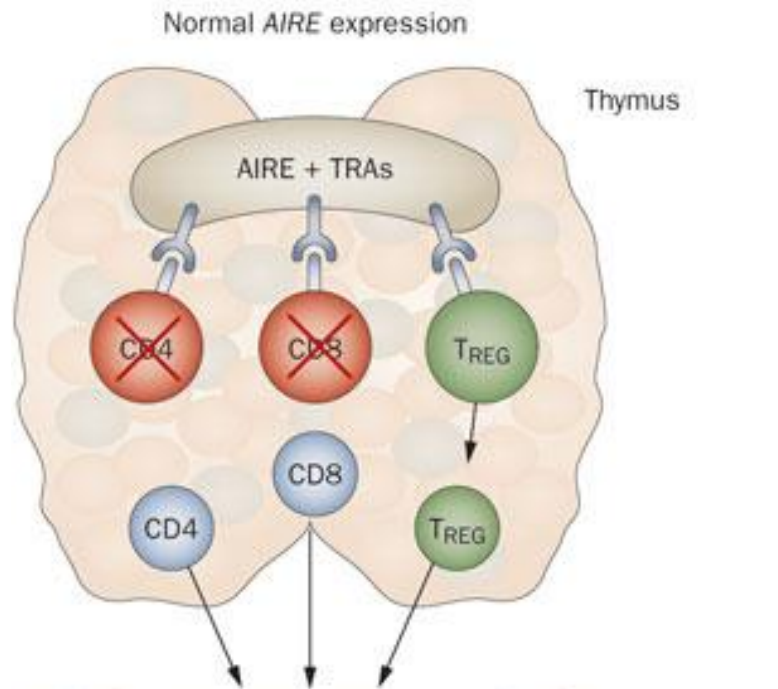
Tolerancia Periférica: Linfocito T



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.





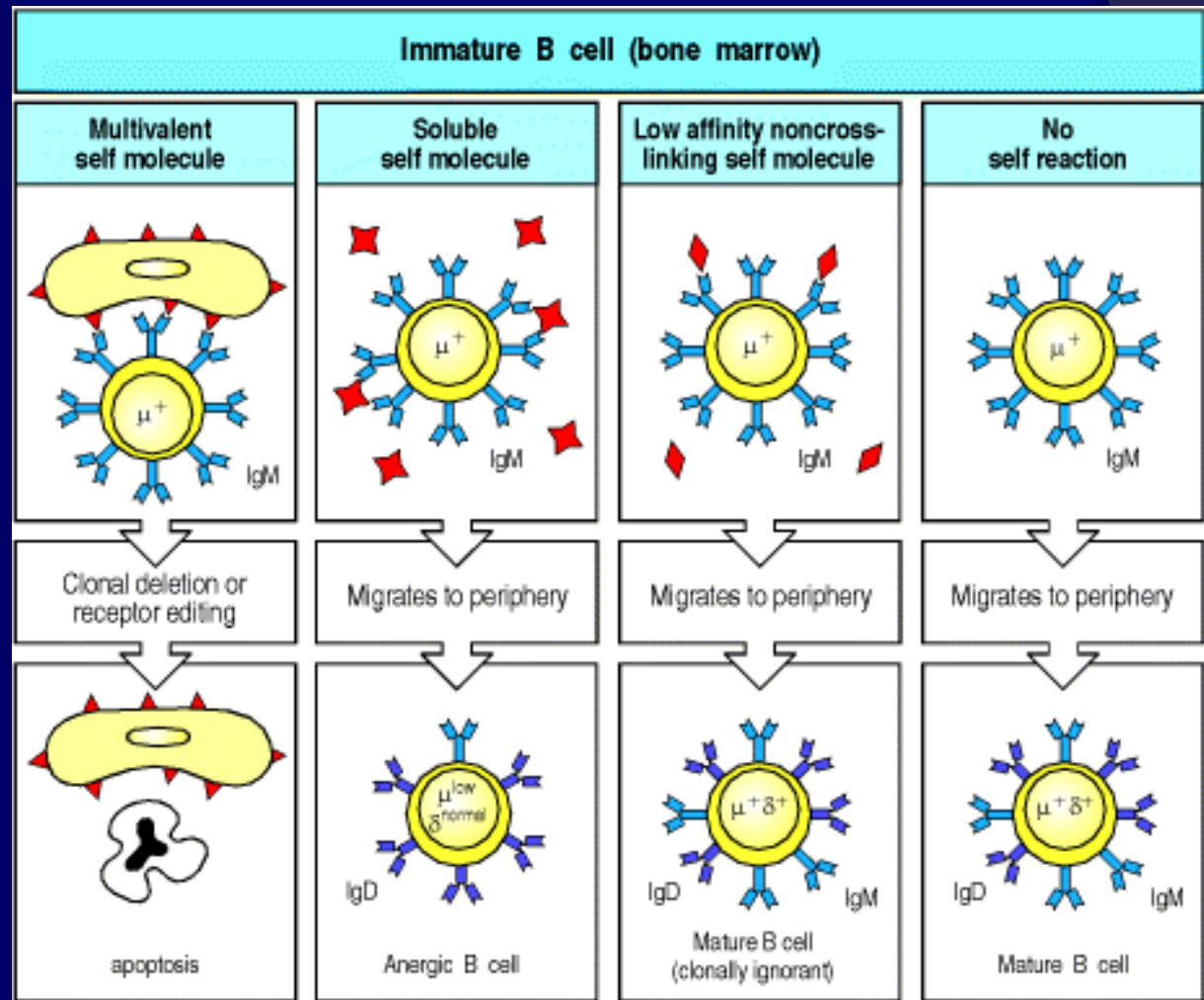
Tolerancia Central: Linfocito B

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



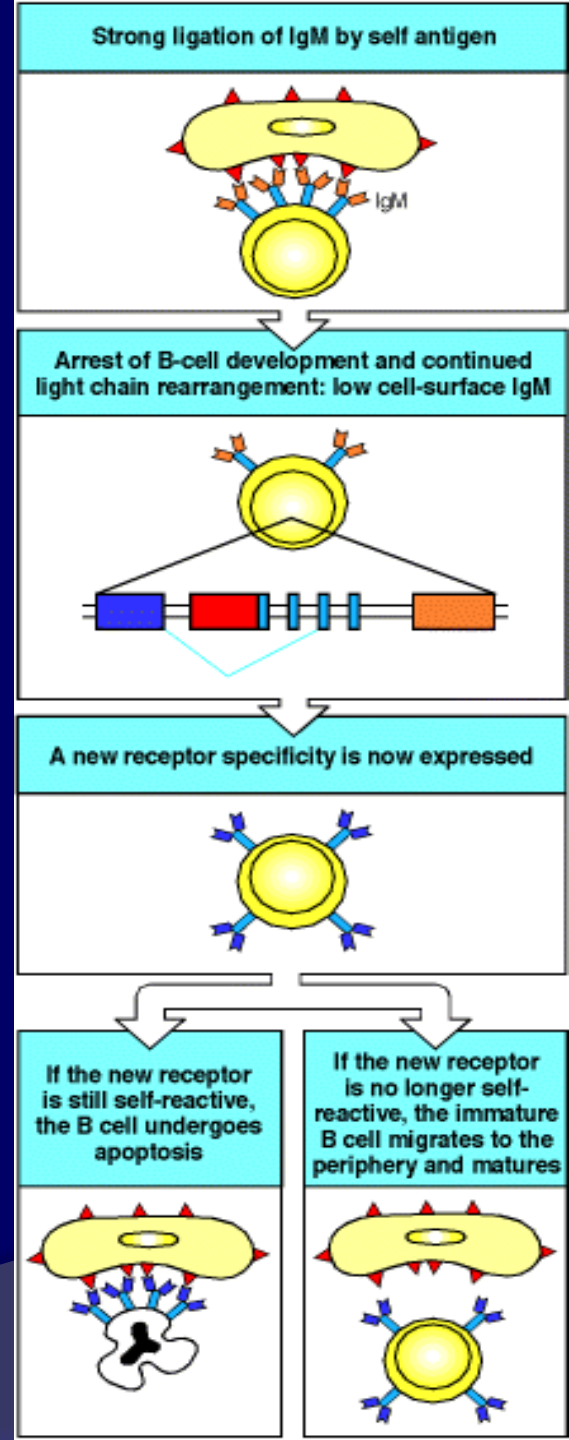
No responden al Ag

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

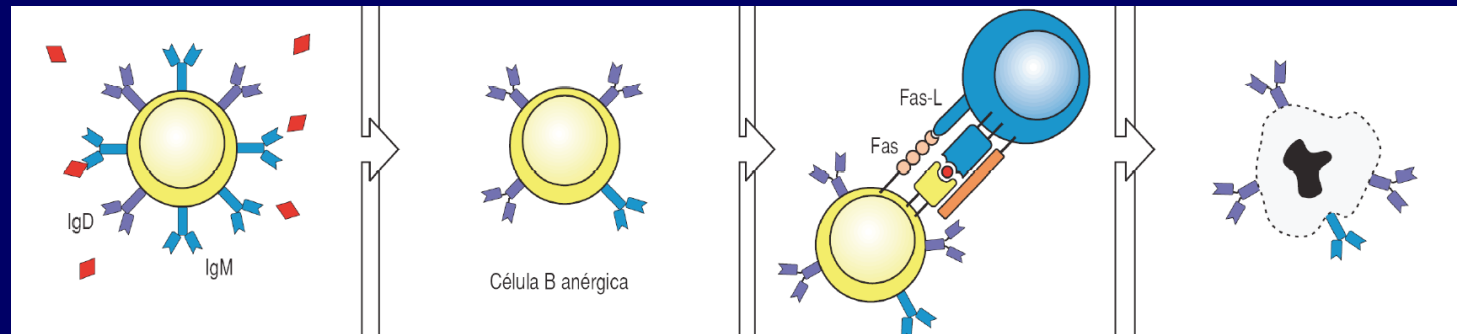
Mecanismos de inducción de tolerancia periférica : DELECIÓN Y ANERGIA CLONAL

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

- 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:
 - Producción de **ANTICUERPOS NATURALES**,

- Factores genéticos
- Factores ambientales

Factores Genéticos

- DMID concordancia de 35-50% en gemelos monocigotos
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

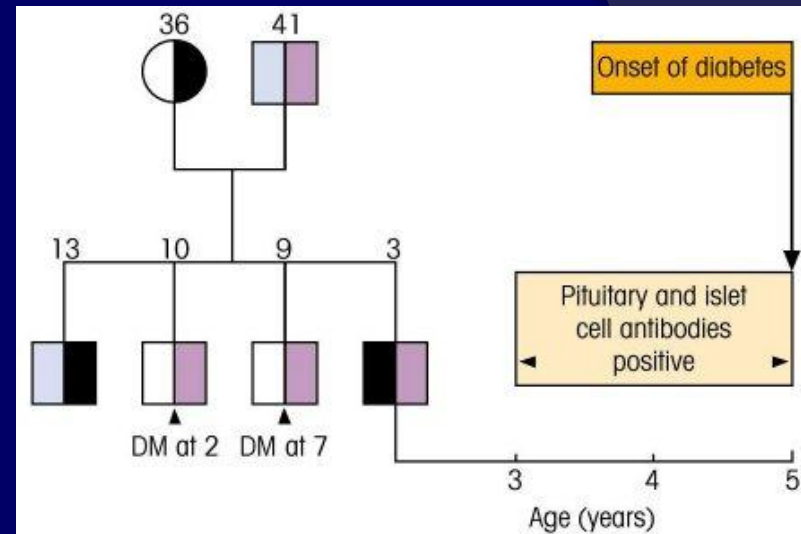


Figure 18.2. HLA haplotype linkage and onset of type 1 diabetes (DM).

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

Mutaciones genéticas 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	Destrucción 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

Se comparan dos grupos:

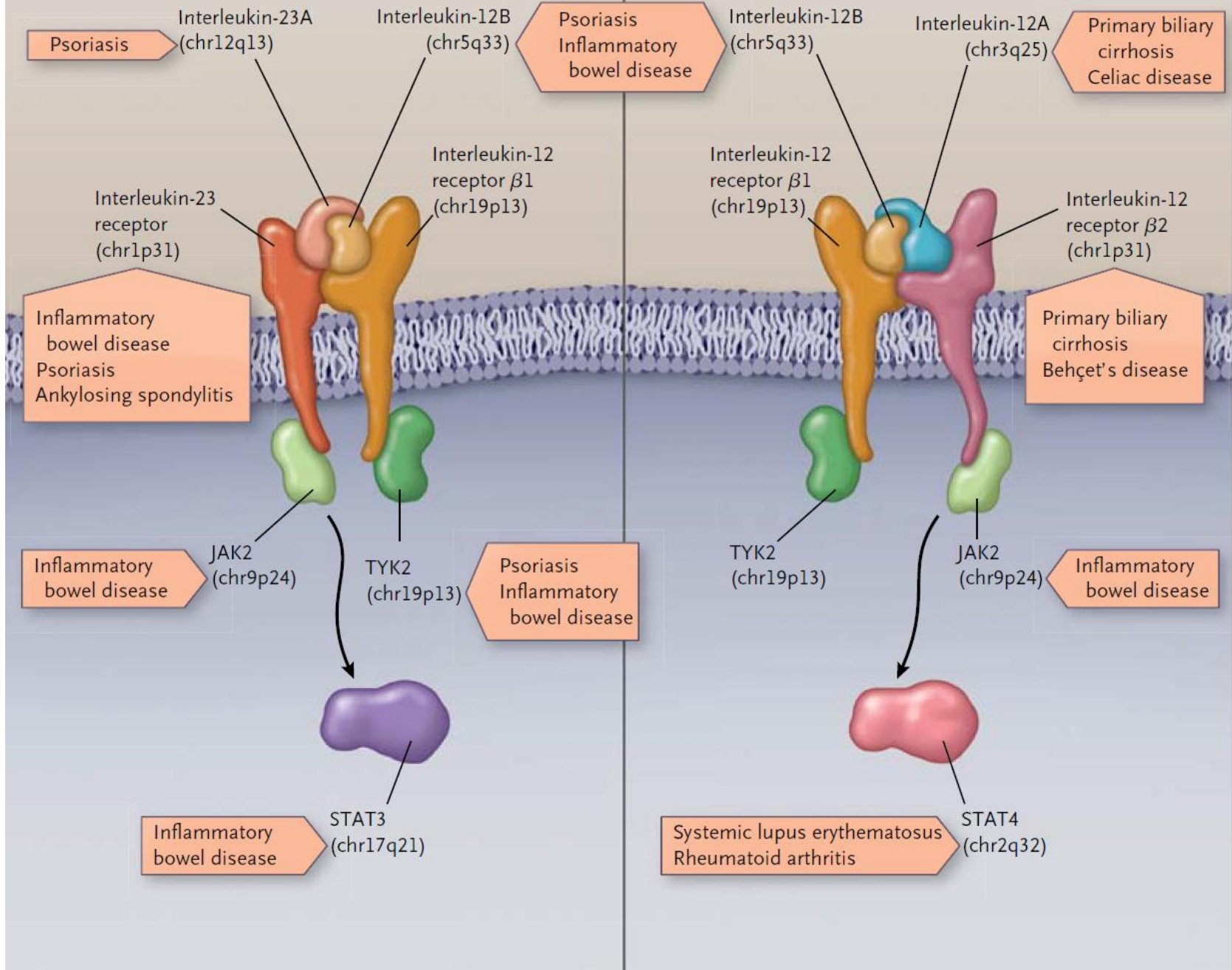
- ✓ personas afectadas por la enfermedad (casos)
- ✓ personas con similares características pero sanas (controles)

Ventajas:

- Detección genética sistemática con fines de diagnóstico y prevención,
- Farmacogenética
- Su uso como dianas para el desarrollo de nuevos fármacos

Interleukin-23 signaling (Th17 cells)

Interleukin-12 signaling (Th1 cells)



Factores Ambientales

Gemelos monocigóticos concordancia para enfermedades autoinmunes 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 neuropatía y

TABLA 2. *Enfermedades autoinmunes de probable etiología viral*

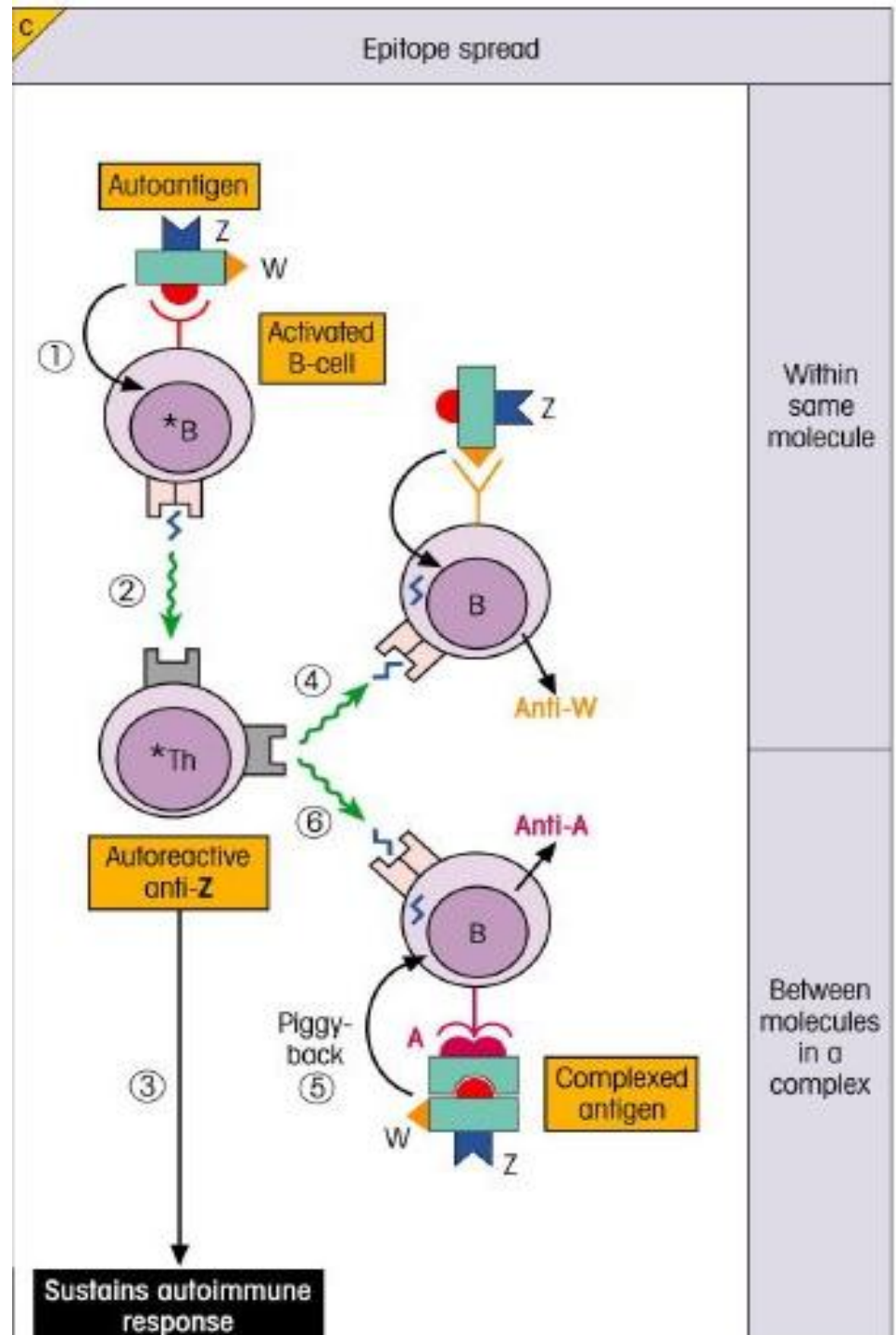
Enfermedades autoinmunes	Virus
Artropatías	HTLV-1
Anemia hemolítica	LCMV
Queratitis herpética	HSV-1
Diabetes mellitus	CVB, Rubeola
Esclerosis múltiple	HHV-6, EBV
<i>Miastenia gravis</i>	HCV
<i>Lupus eritematoso sistémico</i>	EBV

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.

con

Factores Ambientales

Dispersión del epítipo



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**

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

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
- Manifestaciones clínicas están limitadas a ese órgano
- Evidencias

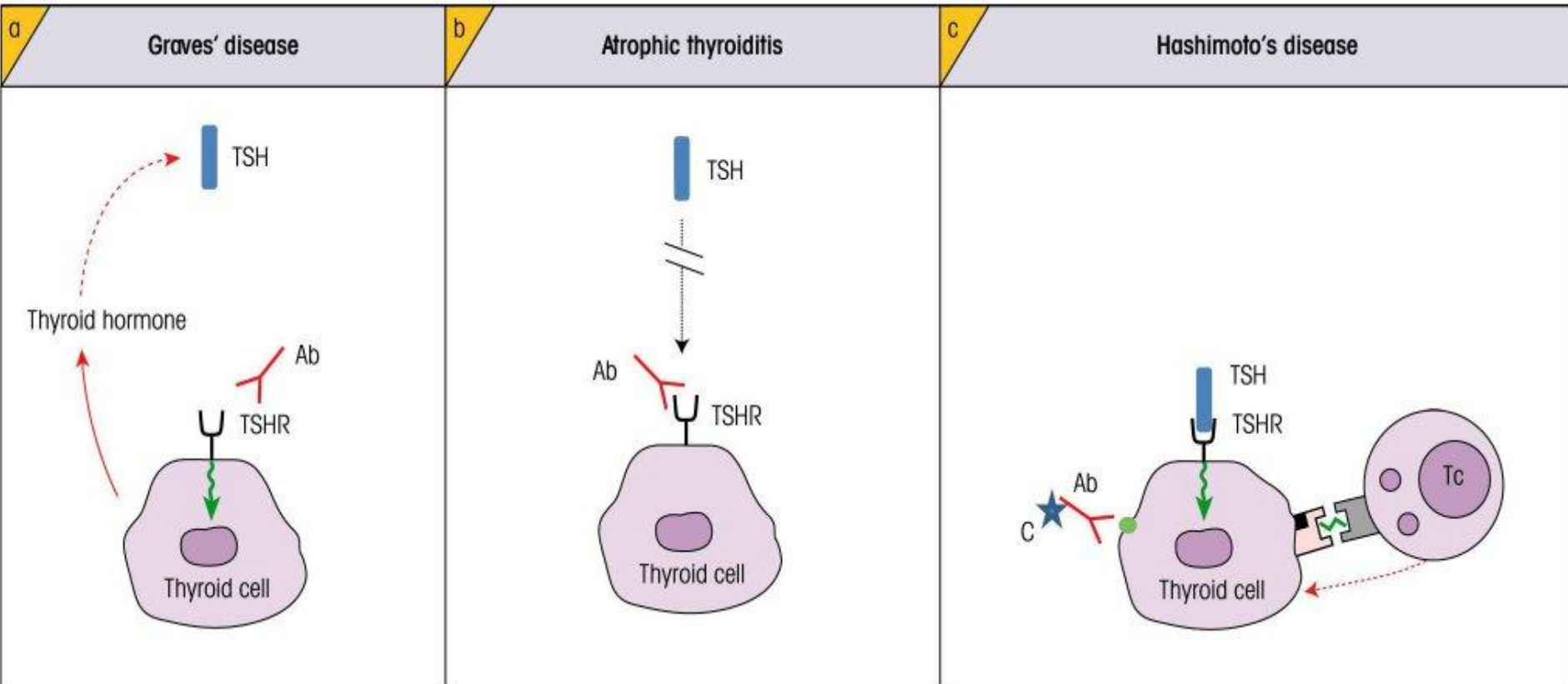
Cepa pollos obesos

Tiroidectomía neonatal

Inyección de tiroglobulina



Tiroidectomía en pacientes con Tiroiditis 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

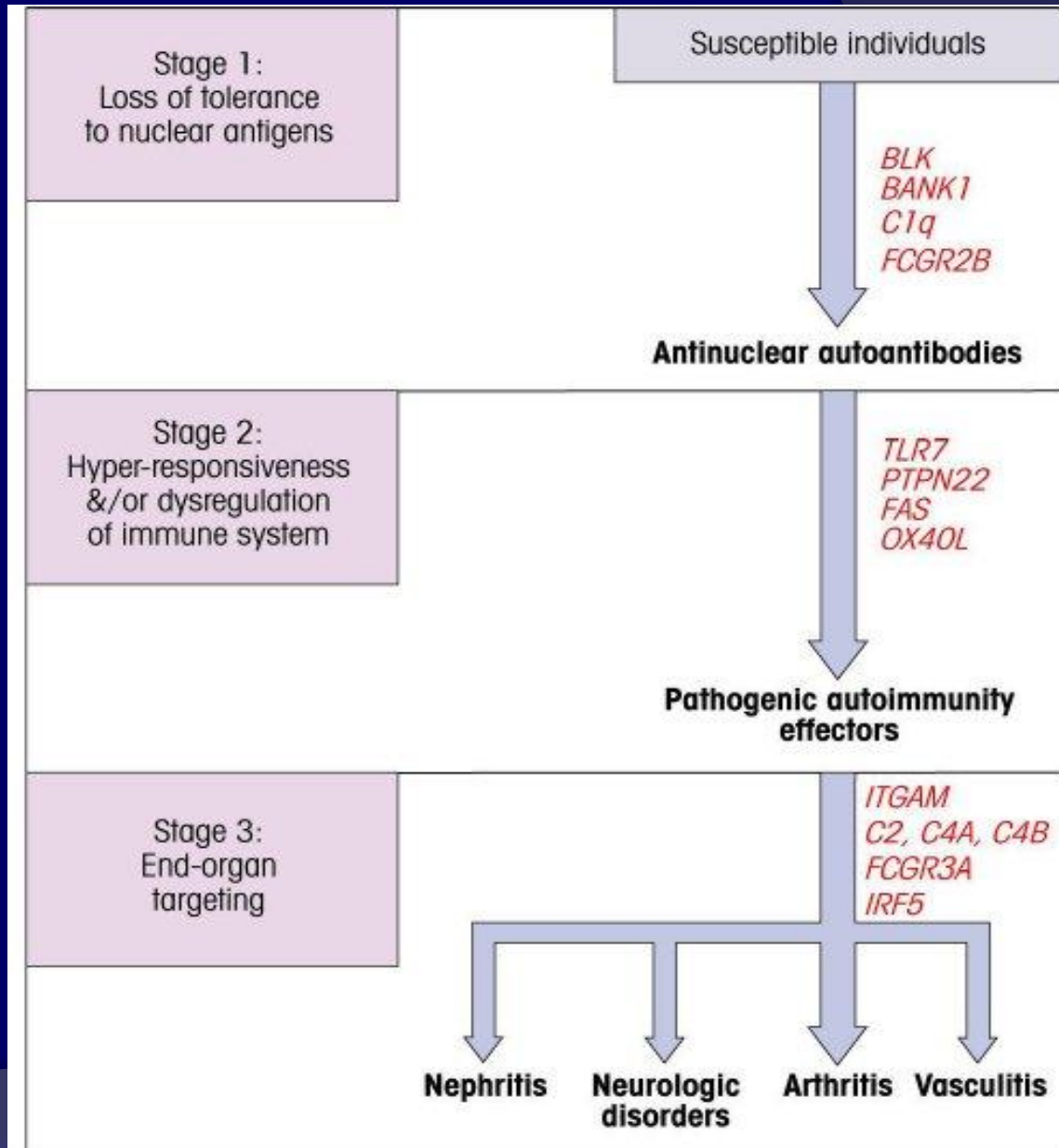
Autoinmunidad sistémica

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

Modelo del lupus eritematoso sistémico

FACTORES GENETICOS

- Se asocia a los antígenos HLA-DR2, DR3 y DR52
Ac anti-Ro a HLA-DR3 y Dqw2
Ac anti-ADN a HLA-DR2.
- Otros alelos se asocian a ciertas manifestaciones de la enfermedad:
lesiones cutáneas subagudas con HLA-DR3
glomerulonefritis con HLA-DQ1.
- Los niveles de TNF α se correlacionan con el fenotipo DR
DR2: bajos
DR3: altos



Modelo del lupus eritematoso sistémico

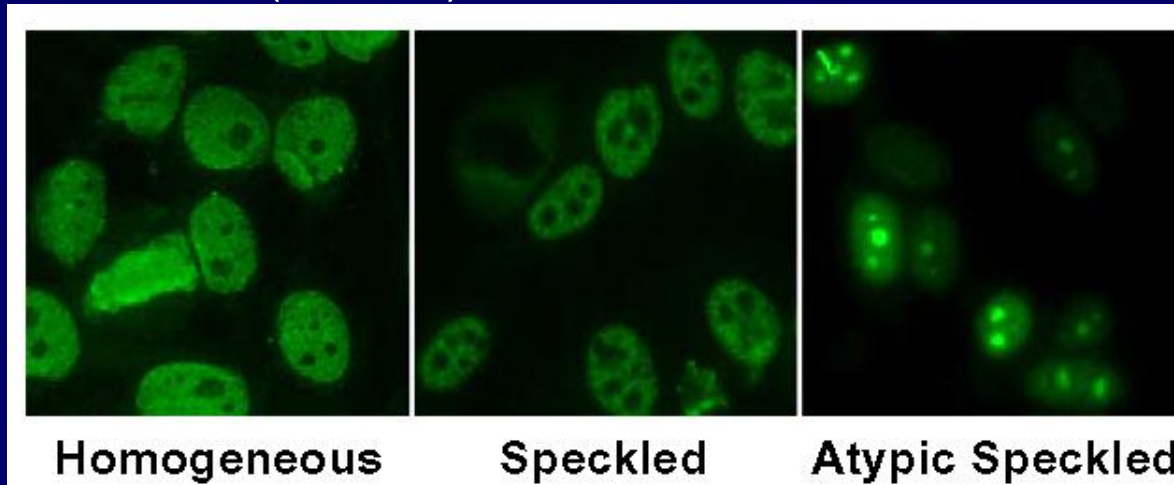
FACTORES AMBIENTALES

- Virus: EBV
- Luz ultravioleta
- Fármacos: Hidralazina y procainamida

Modelo del lupus eritematoso sistémico

PATOGENESIS

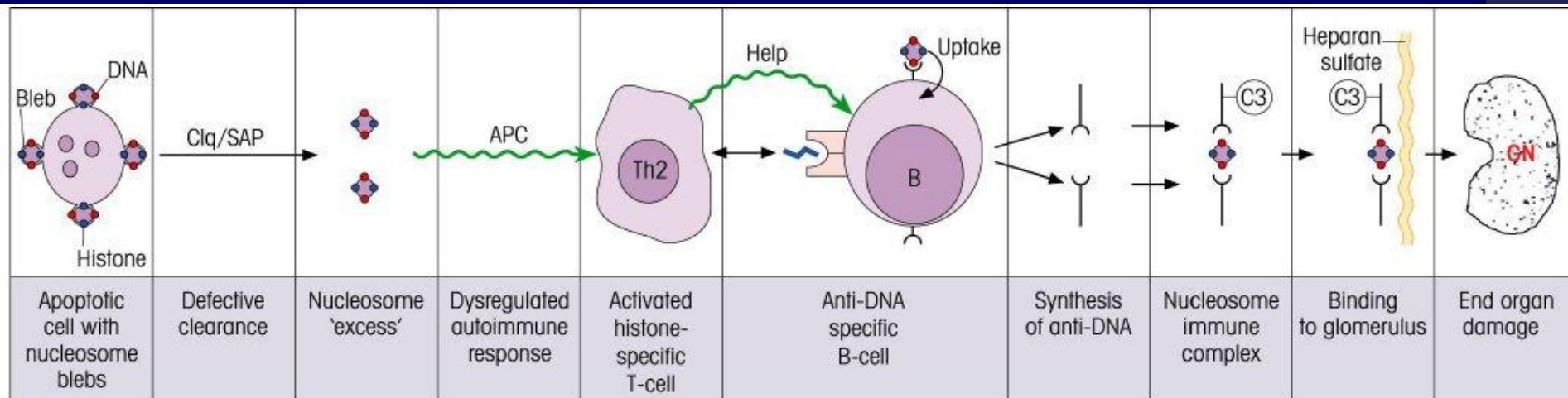
- Pérdida de la autotolerancia y producción de anticuerpos
- Los Acs han sido descritos desde 1967
 - Anti-dsDNA (antibodies to DNA).
 - Antinuclear antibody (ANA)
 - Anti-RNP.
 - Anti-Smith (Sm).
 - Anti-SS-A (Anti Ro).
 - Anti-SS-B (Anti La).



Modelo del lupus eritematoso sistémico

PATOGENESIS

- Depuración defectuosa del material apoptótico (Déficit de complemento)
- Presencia de cel B autorreactivas:
 - Selección negativa deficiente,
 - Incremento de la señalización intracelular
 - Pérdida de la función del FcR inhibitorio
- Cel B autorreactivas tienen mayor sobrevivencia al parecer por señales reguladas a través de la vía de BAFF

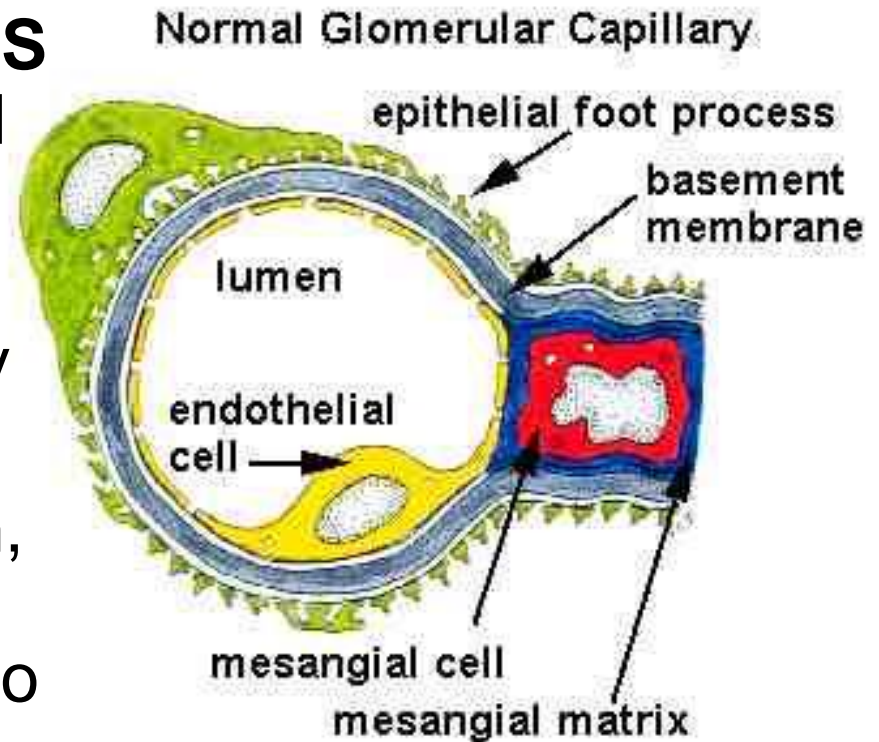


NEFRITIS LÚPICA

● PROPIEDADES NEFRITOGÉNICAS DE LOS AUTOANTICUERPOS EN LUPUS

La patogenicidad está relacionada a la región Fab y al isotipo de la Ig.

La primera facilita la deposición, mientras que la segunda es responsable del reclutamiento y activación de las células inflamatorias



Pathology of lupus nephritis. Lupus. 2005
Targeting the B-Cell Pathway in Lupus Nephritis:
Current Evidence and Future Perspectives. The ScientificWorld Journal. 2013

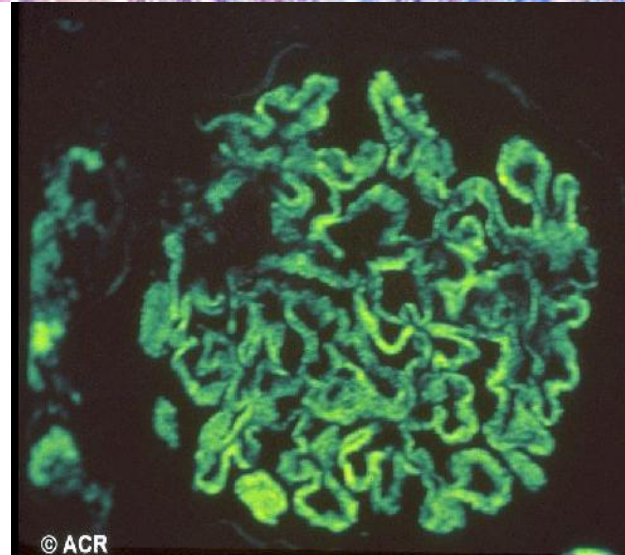
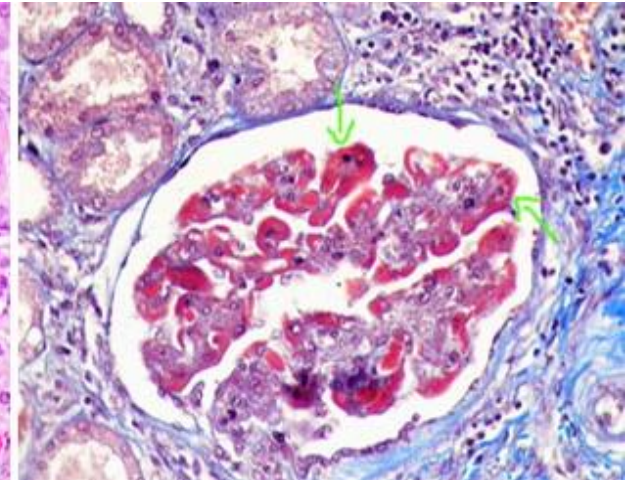
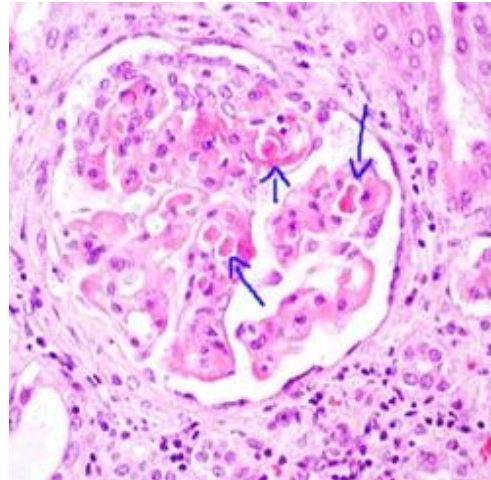
NEFRITIS LÚPICA

MECANISMO DE FORMACIÓN DE DEPÓSITOS INMUNITARIOS

Tres teorías

- ➊ Depósito de IC circulantes
- ➋ Unión directa a Ag renales endógenos
- ➌ Unión directa a Ag endógenos localizados dentro del riñón (Ag plantado)

Mayor contribución de la formación de ICs *in situ* (teorías 2 y 3)



NEFRITIS LÚPICA

● ACTIVACIÓN DE MECANISMOS EFECTORES

Rol del Fc γ R

◆ Activación de Fc γ RI y Fc γ RIII induce:

Degranulación

Fagocitosis

ADCC

Estallido respiratorio

Liberación de citoquinas y otros mediadores

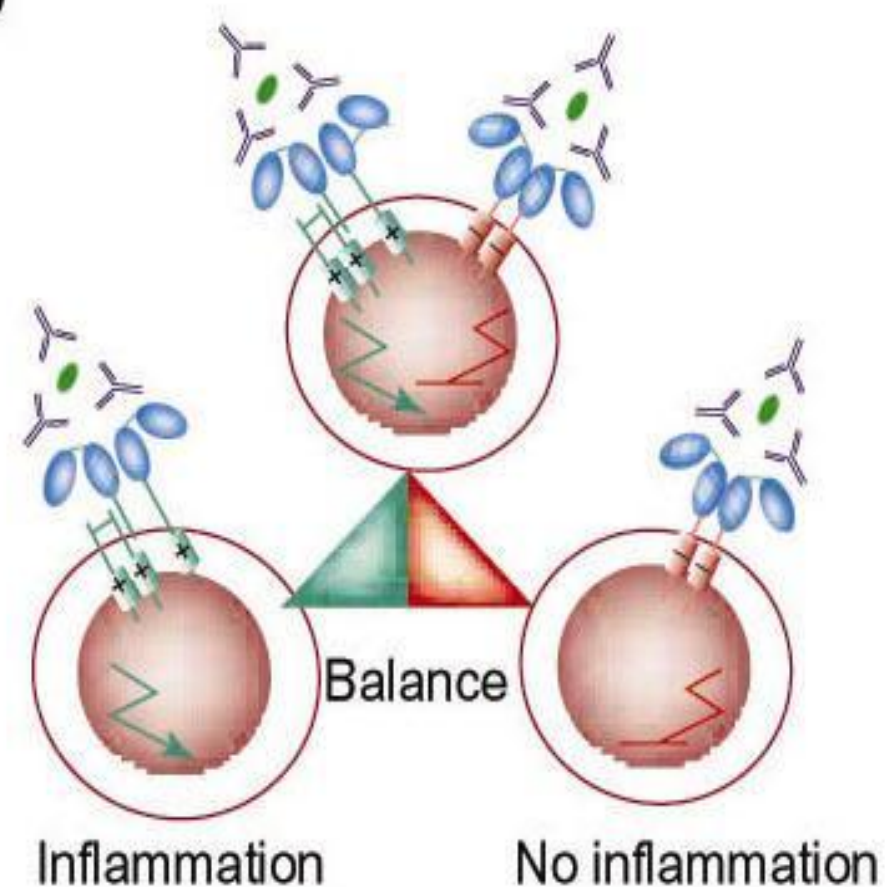
◆ Activación de Fc γ RII (inhibitorios)

Inhiben a Fc γ RI y Fc γ RIII

Disminuyen la activación y proliferación de la célula B

Inducen apoptosis de la célula B

(d)



NEFRITIS LÚPICA

◉ ACTIVACIÓN DE MECANISMOS EFECTORES

Rol del complemento

Papel dual

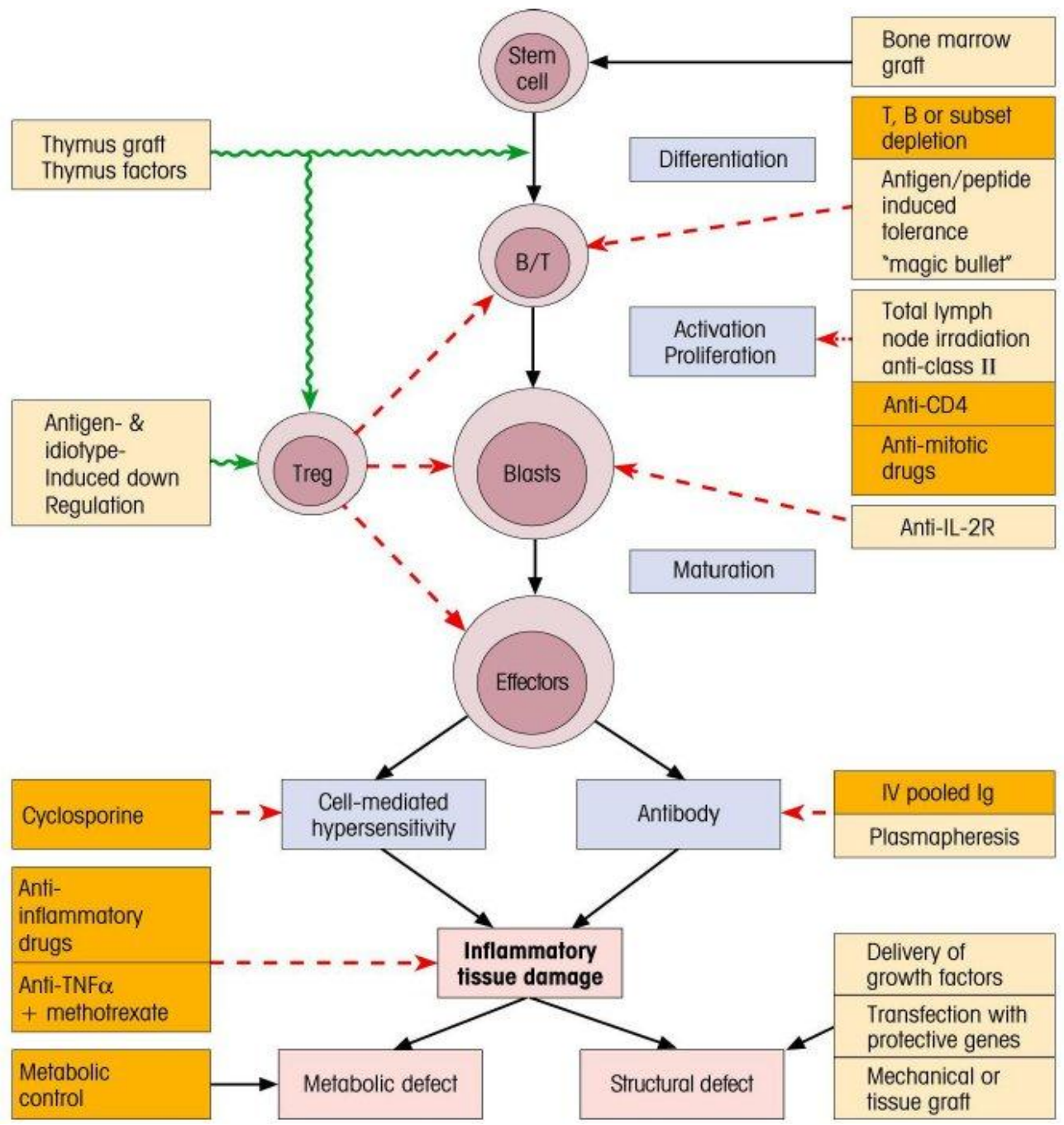
◆ Protector:

Deficiencia de C1q, C4 o C2 predisponen a LUPUS
Eliminación de ICs y células apoptóticas circulantes

◆ Proinflamatorio:

Contribuye al daño inflamatorio y citolítico
C5aR regula la expresión de Fc γ R

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