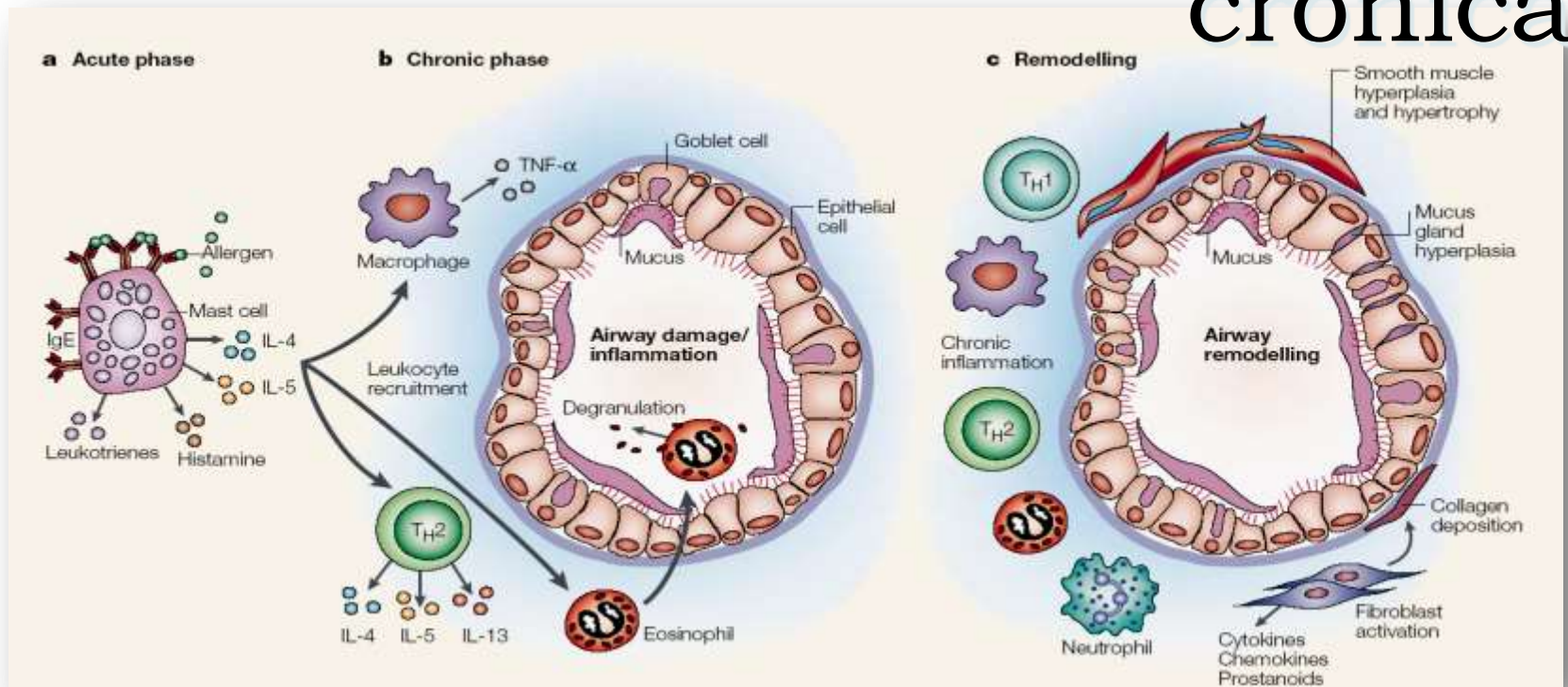


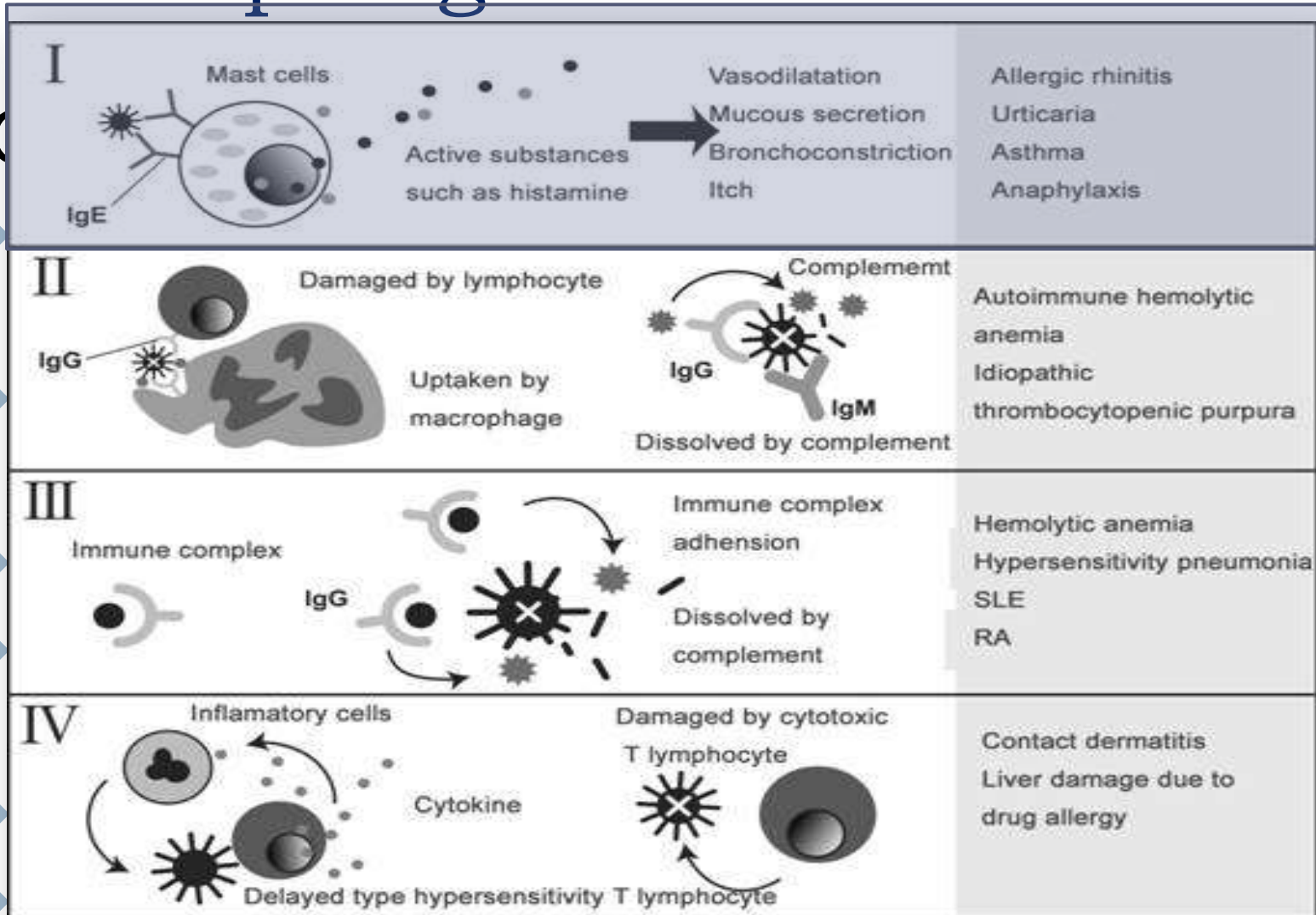
Hipersensibilidad Tipo I inmediata: Inmunopatogenia del asma crónica



Siham Salmen Halabi

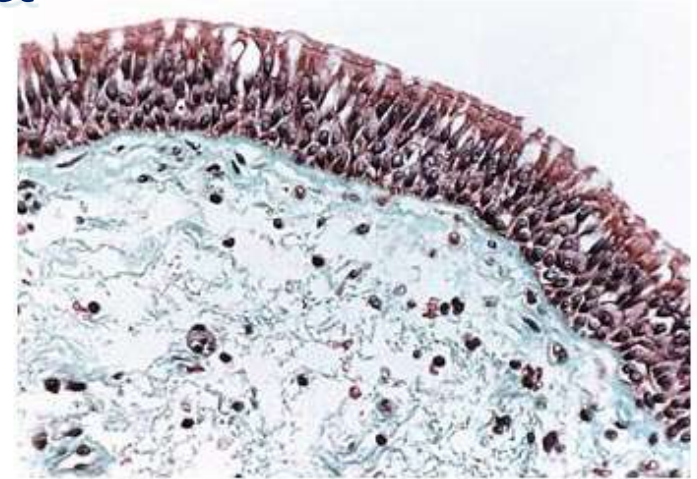
Instituto de Inmunología Clínica 2016

Inmunopatogenia del asma crónica

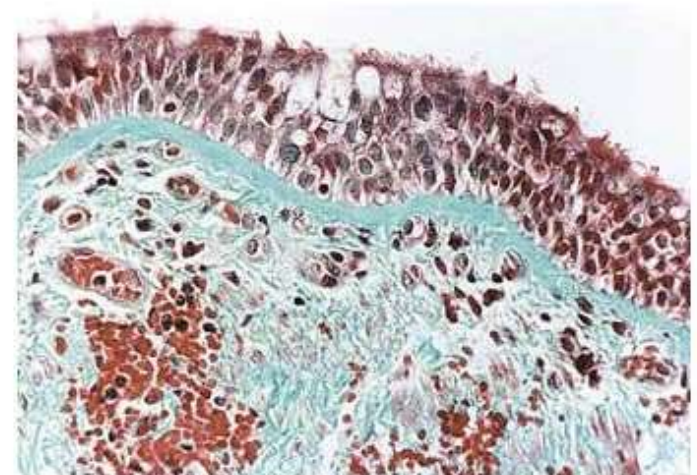


HIPERSENSIBILIDAD INMEDIATA: Inmunopatogenia del asma

- ▶ **Asma alérgica:** 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



A



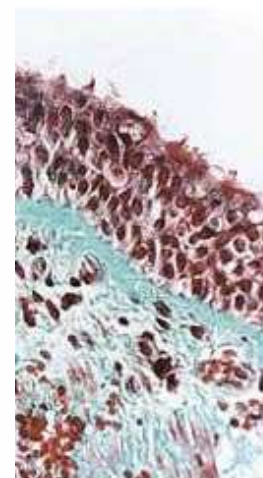
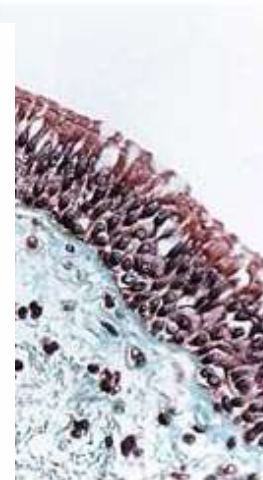
Es la enfermedad respiratoria crónica más frecuente (10% adultos y 20% niños): 300 millones de personas en el mundo

HIPERSENSIBILIDAD INMEDIATA: Inmunopatogenia del asma

- ▶ Asma inflamatorio caracterizado por eosinofilia, obstrucción reversible hiperinflación
- ▶ Asociación con enfermedad dermatológica
- ▶ Elergia
- ▶ Factores ambientales
- ▶ Factores genéticos

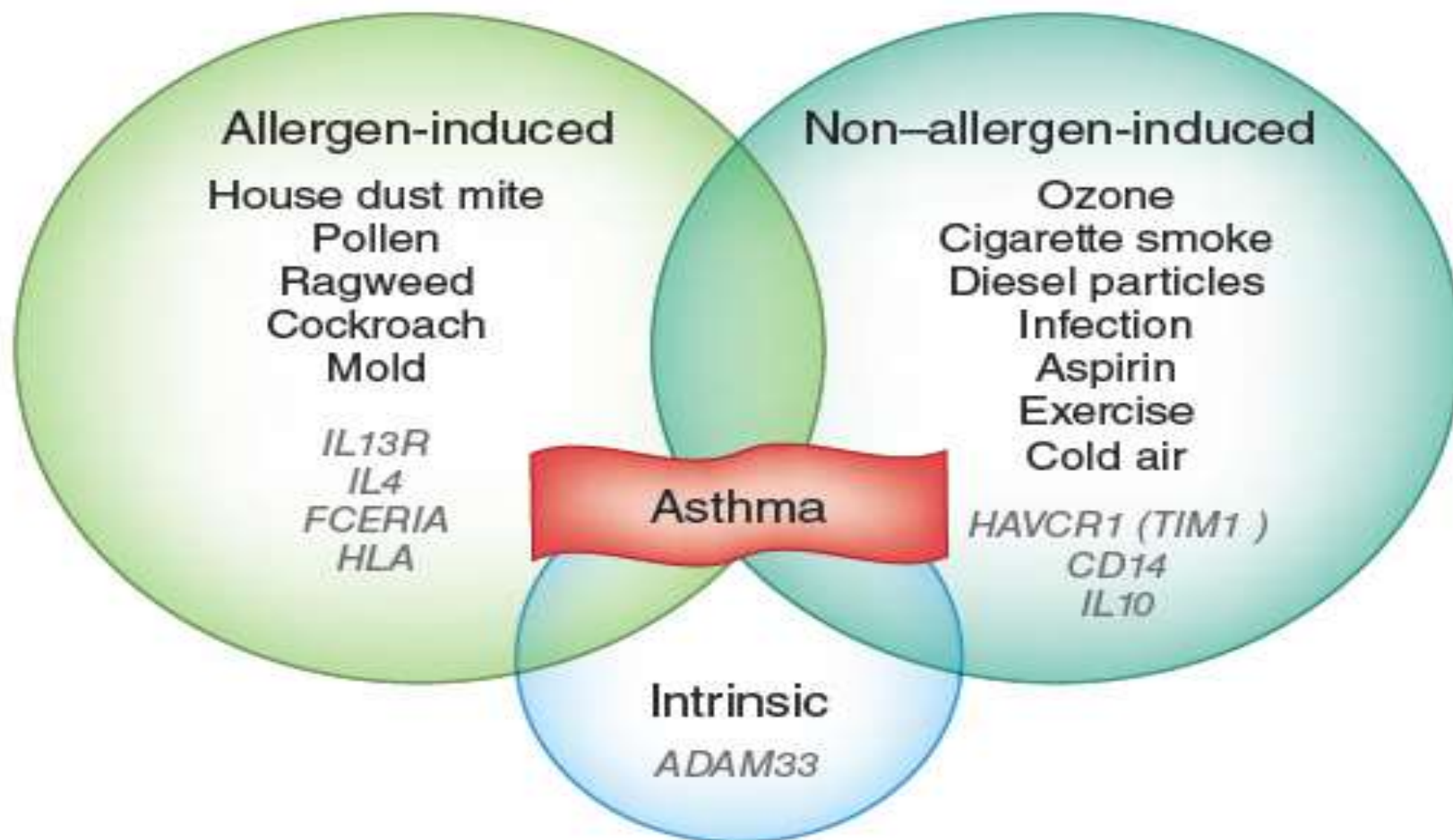
Table 1 Clinical asthma phenotypes and associated pathophysiological mechanisms

Clinical asthma phenotype	Requirement for T _H 2 cell	Mechanisms or effector cells	Refs.
Allergen	Yes	IL-4, IL-5, IL-9, IL-13, TSLP, IL-25, IL-33, IL-17? CD4 ⁺ cells, DCs, eosinophils, mast cells, basophils, NKT cells	6, 11–13, 19–38, 42, 53–57, 62–65, 69, 71–74, 80, 82–83, 95, 97
Viral infection	No	IL-13? (T _H 2 cytokines?) alveolar macrophages, NKT cells (innate immune cells)	46
Air pollution, cigarette smoke, diesel particles, smoke	No	IL-17, oxidative stress, small particles, neutrophils, NKT cells	5–7
Aspirin	No	Leukotrienes, loss of prostaglandin E ₂	9
Obesity	No	Oxidative stress?	8
Severe, steroid resistant	No	IL-17, neutrophils, NKT cells?	4
Exercise, cold air	No	Heat transfer, change in mucosal osmolality, cytokines?	10
Intrinsic	?	Smooth muscle	48–50



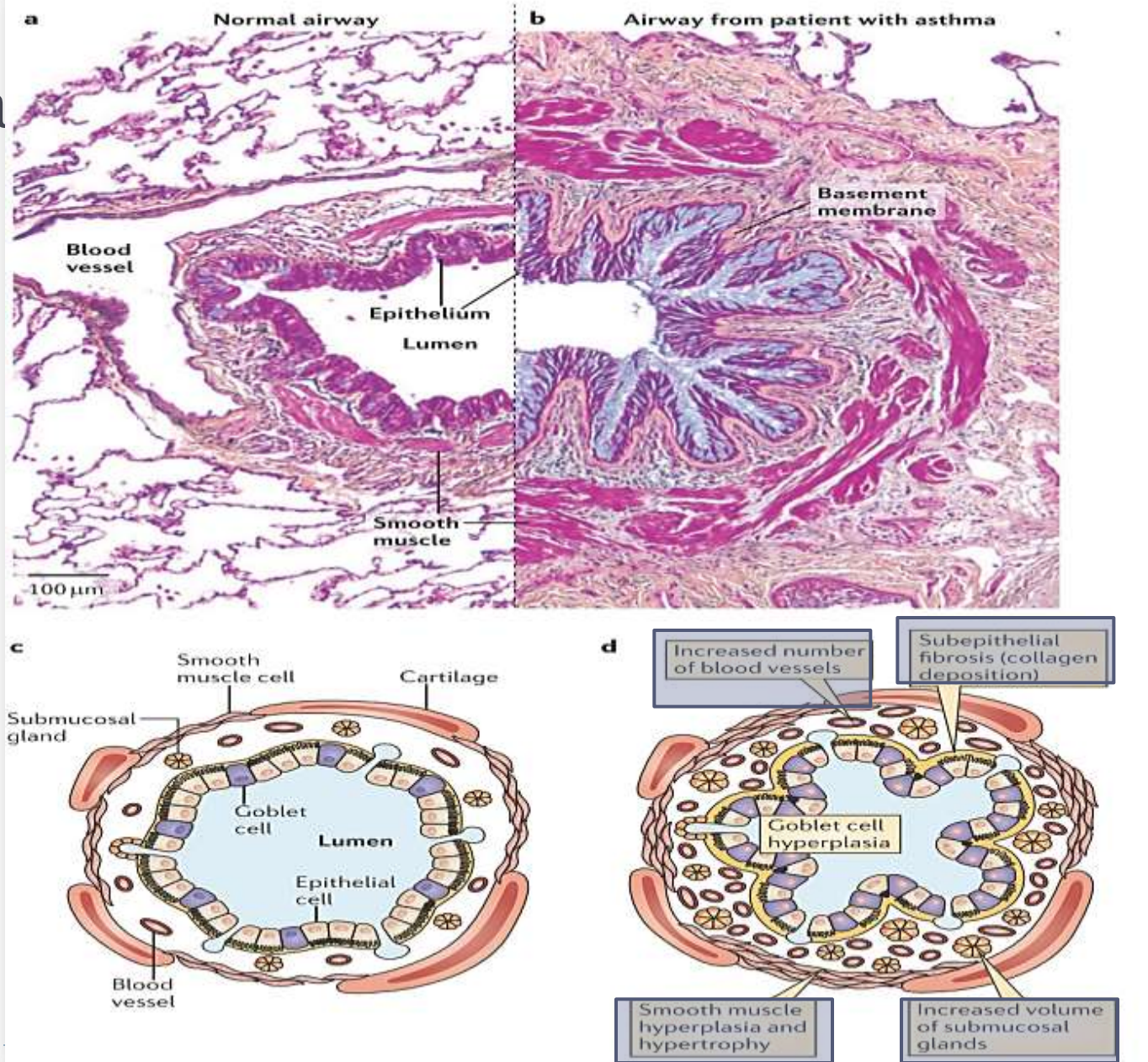
Es la enfermedad respiratoria crónica mas frecuente (10% adultos y 20% niños): 300 millones de personas en el mundo

HIPERSENSIBILIDAD INMEDIATA: Inmunopatogenia del asma



Es la enfermedad respiratoria crónica mas frecuente (10% adultos y 20% niños): 300 millones de personas en el mundo

Cambios a nivel de la mucosa bronquial Asma crónica



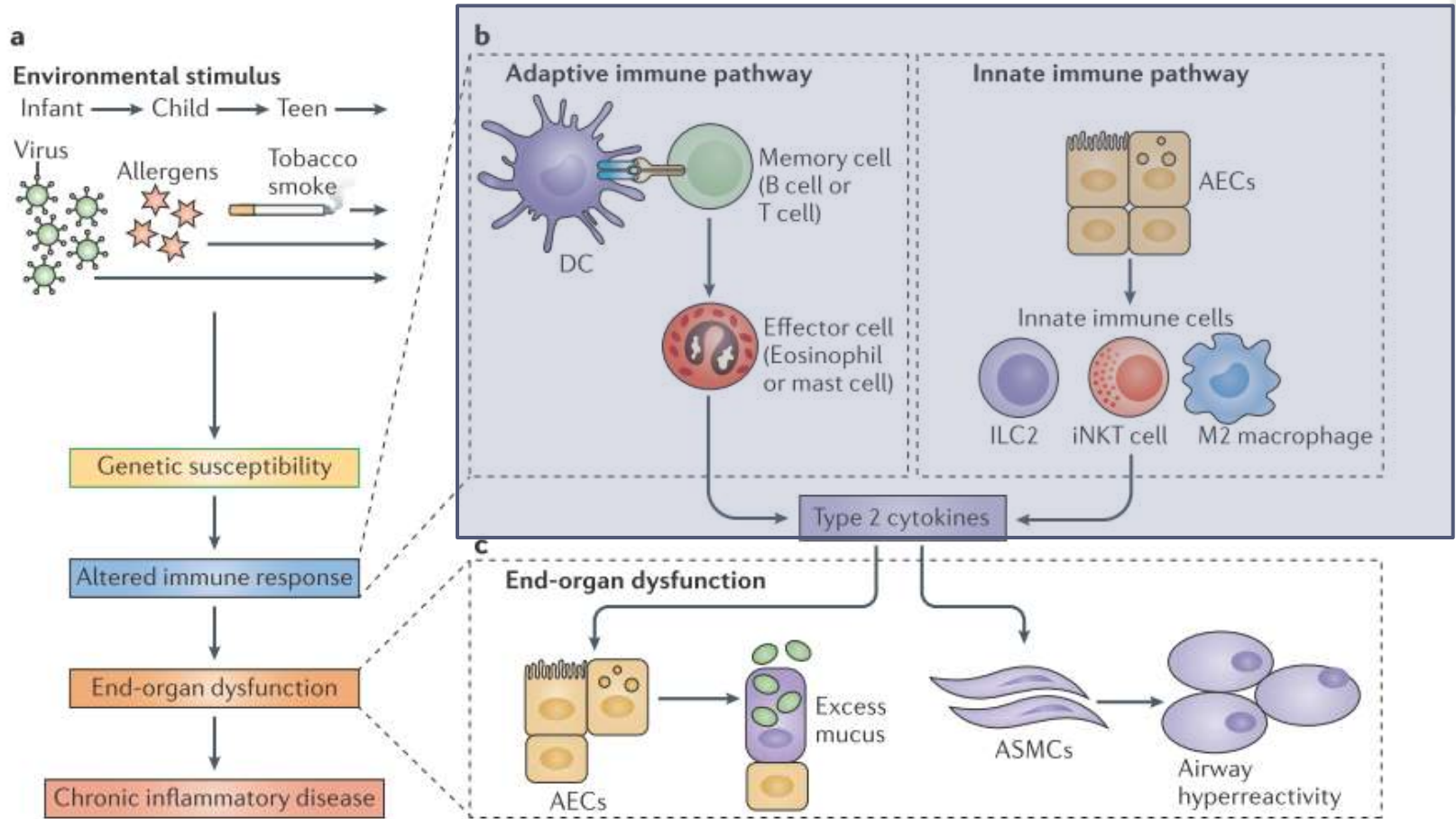
HIPERSENSIBILIDAD INMEDIATA:

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
- ▶ Reclutamiento, crecimiento (IL-9) y sensibilización de mastocitos
- ▶ Reacción de hipersensibilidad inmediata
- ▶ Reclutamiento de eosinofilos (IL-5)
- ▶ Hiperactividad bronquial (IL-13)



HIPERSENSIBILIDAD INMEDIATA: Inmunopatogenia del asma



HIPERSENSIBILIDAD INMEDIATA:

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
6p21.3 11q13	ADRB2	Receptor acoplado a proteína G	Niveles de IgE, HRB, asma
	GRL	Modulación de RI	Desconocido
12q14.3-q24.1	HLAD TNFA FCERIB	Presentación antigénica Mediadores de la RI Traducción de señal en basófilos, mastocitos y células dendríticas	IgE e IgG específica Asma Atopia, asma,
	FGF3	Promueve la proliferación celular Inhibe la actividad de la IL-4 Produce IL4	Atopia Asma, atopía, Niveles de IgE
14q11.2-13 9q34y 19.13.3	IFN γ SCF, NFKB STAT6	Aumenta la transcripción de IL4 y genes HLAD Factor transcripcional regulado por IL	" "
	TCRA, TCRD NFKB-I C5 y C5R	Interacción con complejos MHC-péptidos Activa genes moduladores de la RI Incrementa IL-12	IgE específica Desconocido Ausencia favorece Th2

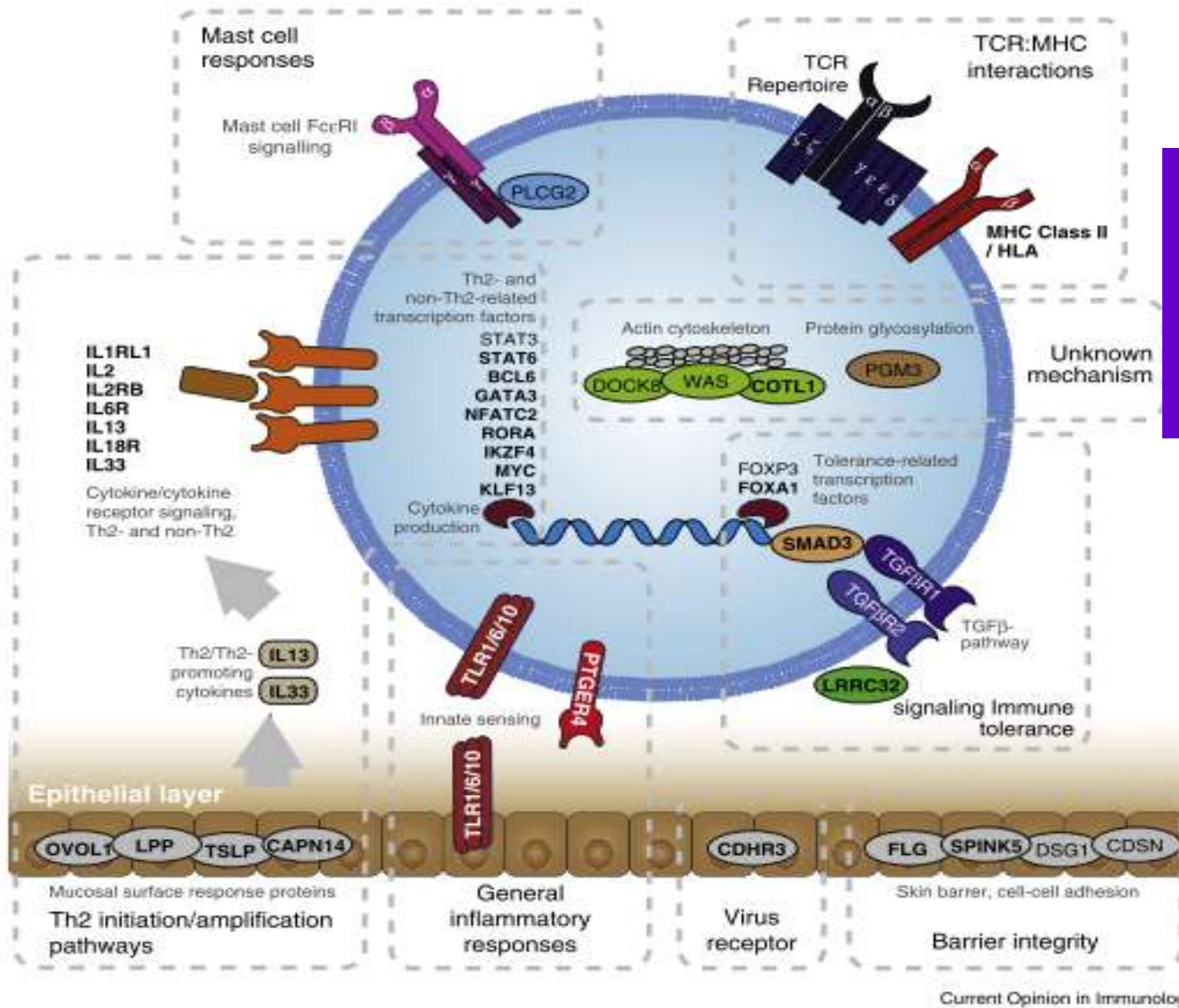
Polimorfismo en **CTLA-4** se asocia con incremento en IgE y rinitis alérgica

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

Polimorfismo en **PRR**, asociado con asma y sensibilización a los alérgenos

HIPERSENSIBILIDAD INMEDIATA:

Inmunopatogenia del asma Genes involucrados en la atopía



genotipo

Niveles de IgE, asma,

GWAS (Genome-wide association study)
Curr Opin Immunol
2015,36:115-126

IgE e IgG específica
asma

atopia, asma,

atopia

asma, atopia, Niveles de IgE

IgE específica

desconocido
ausencia favorece Th2

Current Opinion in Immunology

Polimorfismo en CTLA-4 asociado con incremento en IgE y asma alérgica
Polimorfismo en IL-4 e IL-13 asociado con asma
Polimorfismo en PRR, asociados con asma y sensibilización a los alérgenos

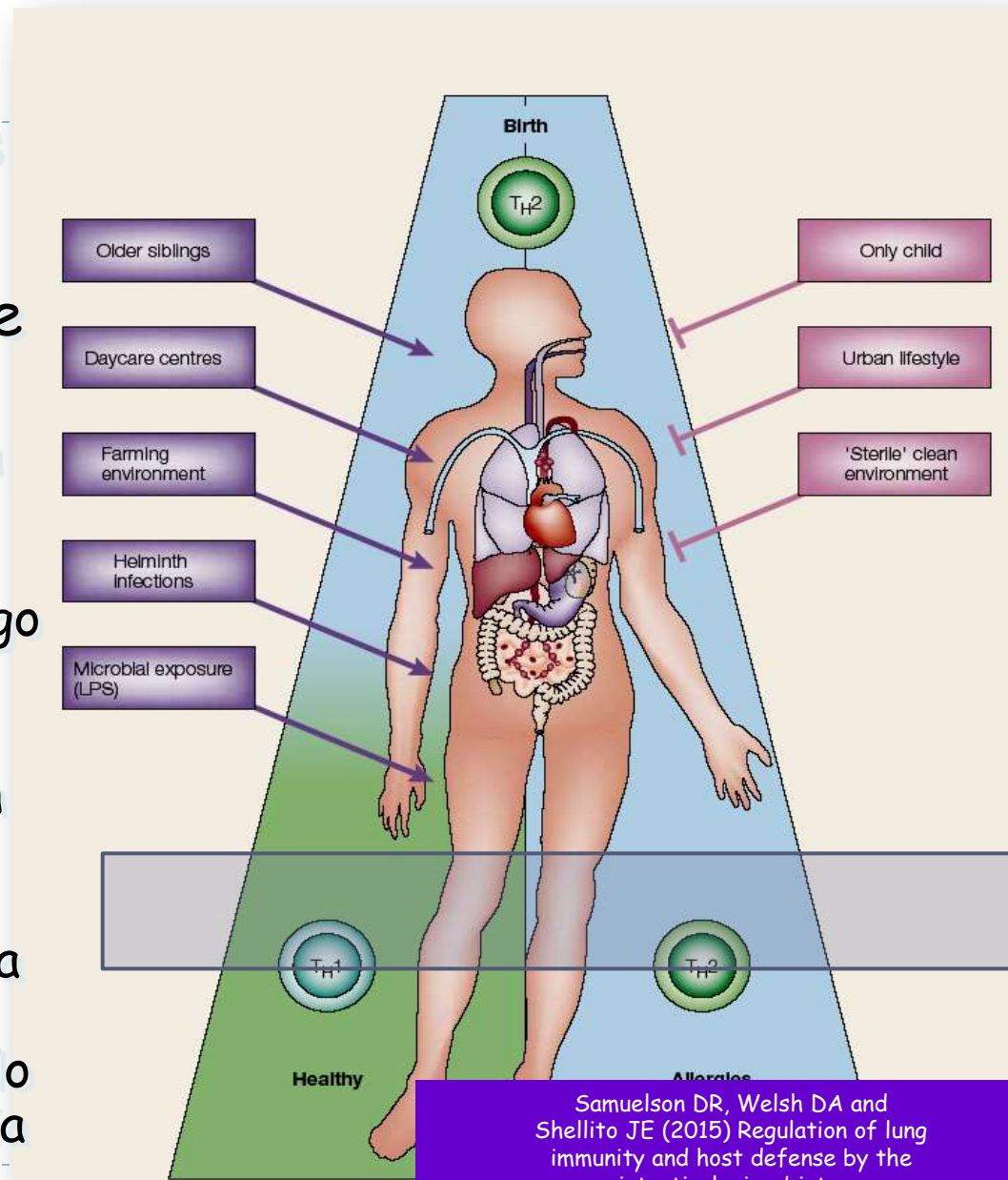
Table 1 The functions of miRNAs in allergic diseases

miRNA	Disease	Function	Targets
miR-126	Asthma	Silencing reduced allergic inflammation in an HDM-induced mouse model of asthma [33] and reduced eosinophilia in the mouse model of chronic airway inflammation [34]	?
miR-221	Asthma	Upregulated in OVA-induced mouse models of asthma, ENREF_136 silencing reduces allergic inflammation [37]	Spred-2
miR-145	Asthma	Silencing reduced allergic inflammation in an HDM-induced mouse model of asthma [35]	?
miR-106a	Asthma	Silencing reduced allergic inflammation in an HDM-induced mouse model of asthma [36]	IL-10
let-7a	Asthma	Overexpression reduced allergic inflammation in an OVA-induced mouse model of asthma [48] Intravenous administration of LNA inhibitors impeded AHR in a mouse model of asthma [46]	IL-13
miR-21	Asthma, allergic rhinitis, contact dermatitis, EoE	Overexpressed in lung-specific IL-13 expressing transgenic mice with induced allergic airway inflammation [41] Overexpression reduced TLR2 agonist-induced lung inflammation in mice [43] Increased levels of Th1 cytokines and reduced eosinophilia in an OVA-induced mouse model of asthma in miR-21-deficient mice [42] Antenatal IgE production and development of allergic rhinitis [44] Upregulated in contact dermatitis lesional skin [47] Upregulated in EoE esophageal tissue [45•]	IL-12p35
miR-146a	Asthma?	Overexpressed in splenic CD4+ T lymphocytes [31] Reduced expression in CD8+ and CD4+ cells in patients under oral corticosteroid treatment [101] Reduces cytokine-induced apoptosis in human bronchial epithelial cells [59]	?
miR-375	EoE	Positive regulator of TSLP in human primary lung epithelial cells [52] Expression is modulated by IL-13 [46] Downregulated in EoE esophageal tissue [45•]	?
miR-133a	Asthma	Downregulation in mouse bronchial smooth muscle cells augmented airway contraction and hyperresponsiveness [61]	RhoA
miR-1	Asthma	Downregulated by VEGF in the lung endothelium, intranasal administration of miR-1 inhibited inflammatory responses to OVA, HDM and IL-13 overexpression Mpl [60]	Mpl
miR-155	Atopic dermatitis, asthma	Influences development of AD by downregulation of CTLA-4-negative regulator of T-cell activation [63] Is required for Th2-mediated eosinophilic inflammation in the OVA-induced mouse model of asthma [32•] miR-155-deficient mice spontaneously developed asthma-like inflammation in the lung and had increased levels of IL-4 and IL-5 in T cells [26]	CTLA-4 PU.1 c-Maf
miR-125b	CRS with nasal polyps	Upregulated in CRS with nasal polyps, influenced IFN- α/β production [68]	4E-BP1
miR-150	ACD	Nanovesicles containing miR-150 induced antigen-specific tolerance in ACD model in mice [84•]	

HIPERSENSIBILIDAD INMEDIATA:

Factores ambientales

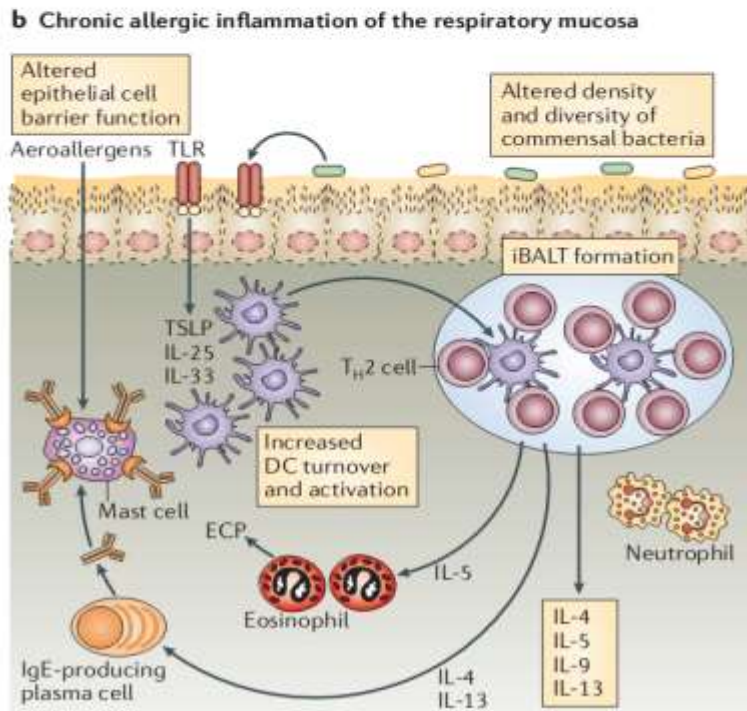
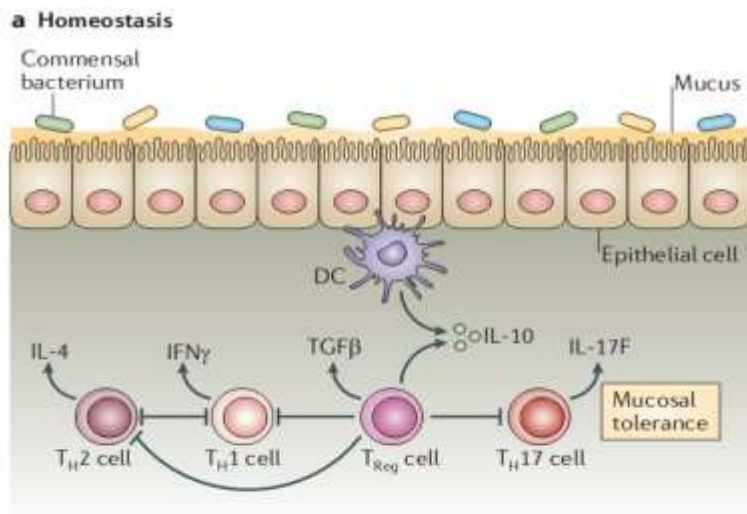
- Hipótesis de la higiene de atopía
 - La pérdida de la educación del SI a microorganismos durante los primeros años de vida incrementa el riesgo de atopía
 - Infecciones que promueven polarización de respuesta T_H1 reducen riesgo a alergias, reducida carga de microorganismos incrementa el desarrollo de células T de memoria $Th2$



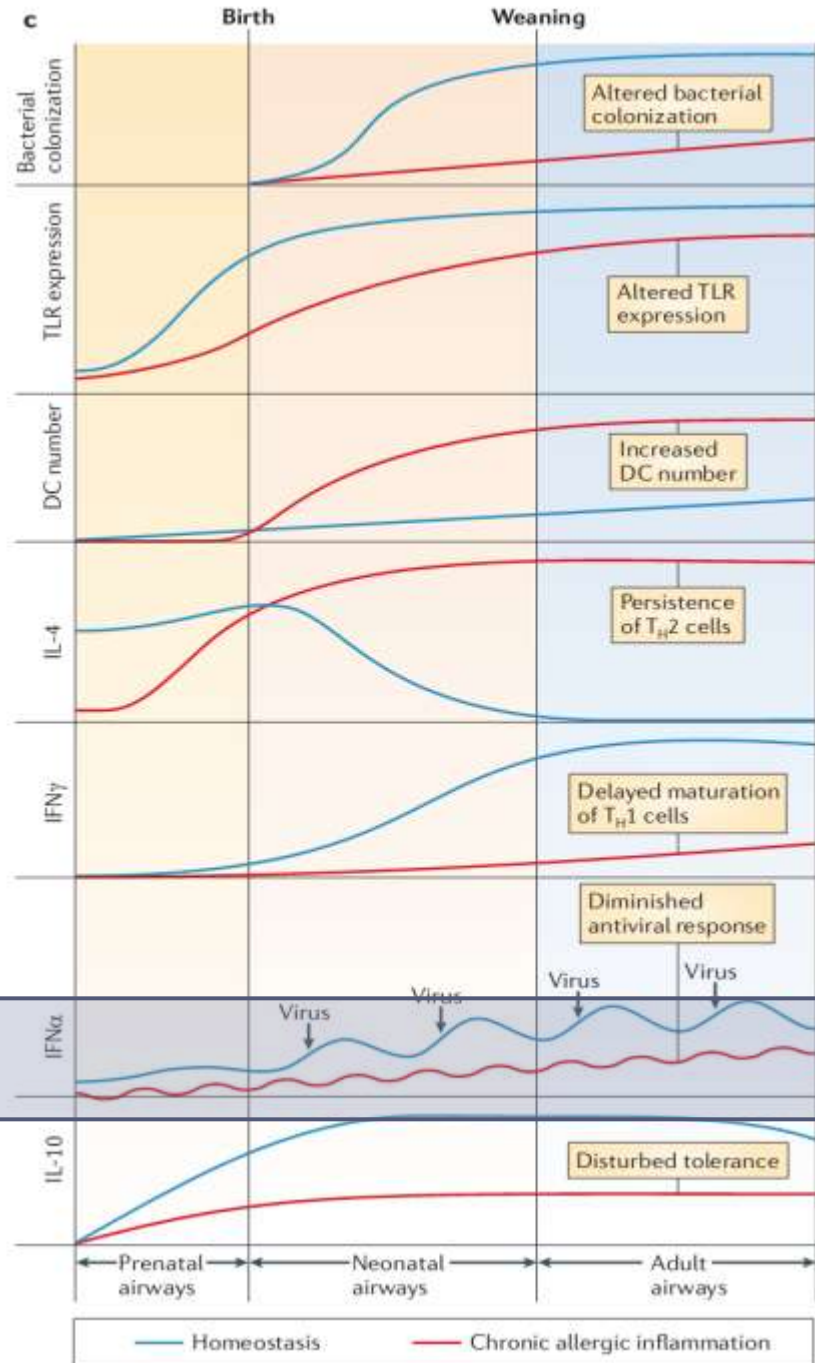
Samuelson DR, Welsh DA and Shellito JE (2015) Regulation of lung immunity and host defense by the intestinal microbiota. Front. Microbiol. 6:1085. doi: 10.3389/fmicb.2015.01085

HIP INM Fac

- Hip at



NATURE REVIEWS | IMMUNOLOGY VOLUME 12 | JANUARY 2012



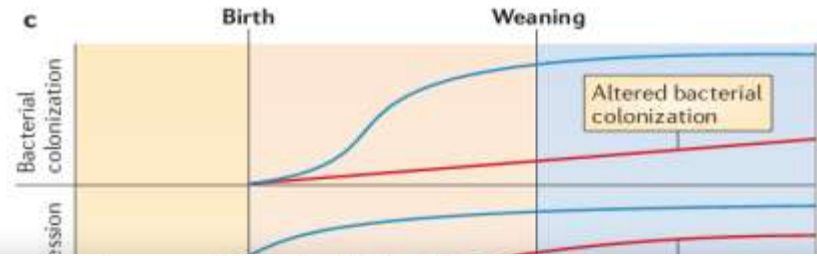
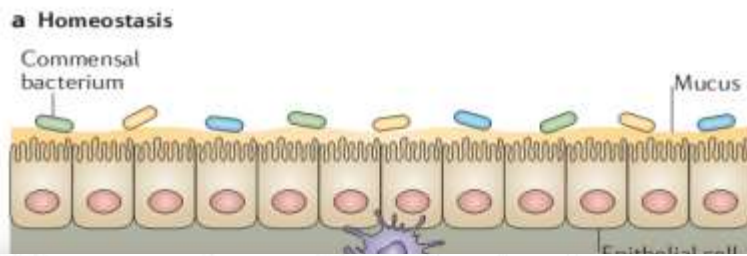


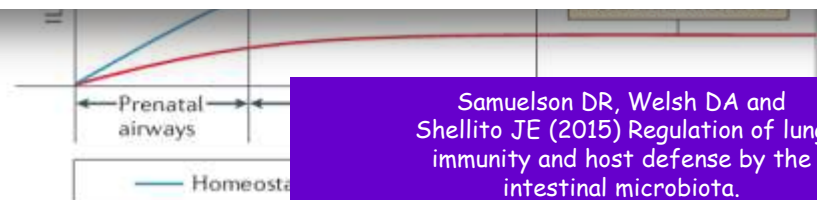
Table 1 | Microorganisms affect the development of experimental and clinical asthma

Source and route of microbial exposure	Examples of bacteria	Effect on asthma
Environmental microorganisms	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Acinetobacter lwoffii</i> • <i>Eurotium spp.</i> • <i>Penicillium spp.</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Transgenerational protection from experimental asthma • Asthma-protected children are exposed to a high level of bacteria and fungi/spores^{103,146}
Respiratory microbiota	<ul style="list-style-type: none"> • Proteobacteria • <i>Bacteroides spp.</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Altered microbial colonization pattern of the respiratory mucosa in asthmatics and patients with COPD⁹
Intestinal microbiota	<ul style="list-style-type: none"> • Lactobacillae • Bifidobacteriae • <i>Bacteroides spp.</i> • <i>Clostridium spp.</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Altered quantitative distribution pattern of certain culturable microbial strains in young asthmatic patients¹²¹⁻¹²⁵ • Depletion of gut microbiota exacerbates experimental asthma¹²⁷
Urogenital microbiota	<ul style="list-style-type: none"> • Vaginal microorganisms 	<ul style="list-style-type: none"> • Indirect evidence from a model of Caesarean section; cause-effect relationship needs to be established¹²⁹⁻¹³¹

COPD, chronic obstructive pulmonary disease.



NATURE REVIEWS | IMMUNOLOGY VOLUME 12 | JANUARY 2012



Samuelson DR, Welsh DA and Shellito JE (2015) Regulation of lung immunity and host defense by the intestinal microbiota. *Front. Microbiol.* 6:1085. doi: 10.3389/fmicb.2015.01085

HIP INM Fac

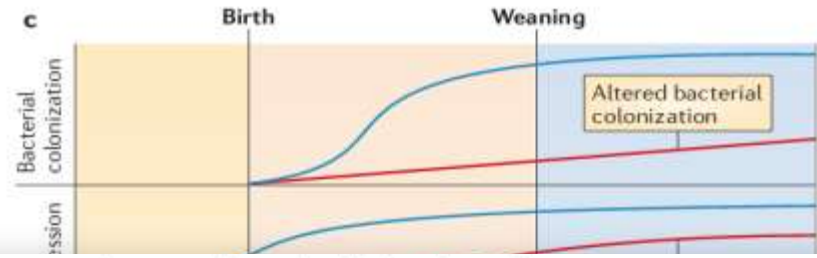
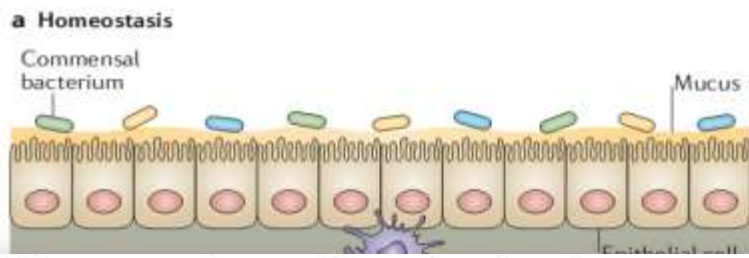


Table 1 | Microorganisms affect the development of experimental and clinical asthma

Source and route of microbial exposure

Environmental microorganisms

Respiratory

Intestinal

Urogenital

Cell Host & Microbe 17, May 13, 2015 © 2015 Elsevier Inc. 597

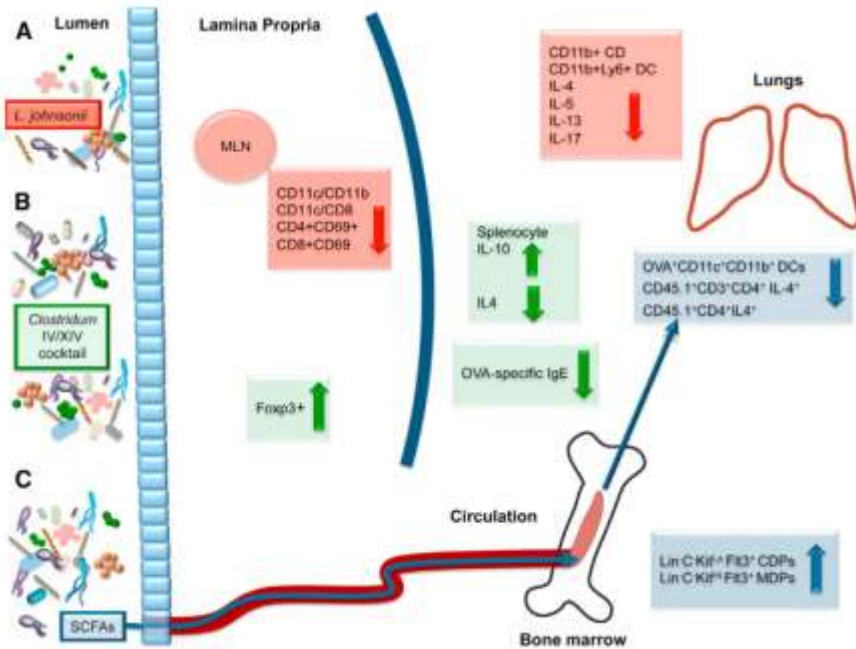


Figure 3. Adaptive Immune Modulation in the Gut and Airways through Gastrointestinal Microbiome Manipulation

(A) *Lactobacillus johnsonii* supplementation leads to decreased numbers of activated dendritic cells (DC) in the mesenteric lymph nodes (MLN) and a parallel decrease in Th2 cytokine expression (IL-4, IL-5, IL-13, IL-17) and DCs in the lungs.

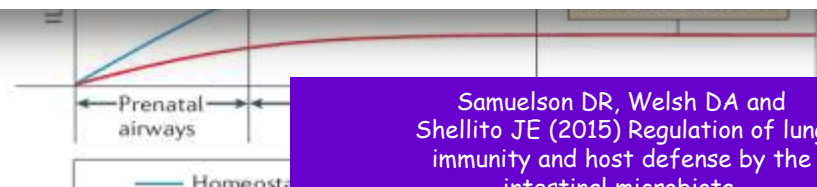
(B) Mice supplemented by a cocktail of *Clostridium* IV and XIV species exhibit an increase in colonic T regulatory cells and the anti-inflammatory cytokine IL-10 and were protected against ovalbumin-induced allergic diarrhea in part due to decreased levels of serum OVA-specific IgE and IL-4.

(C) Feeding propionate to mice resulted in circulation of short-chain fatty acids (SCFAs), associated with increased common and macrophage DC precursor cells (Lin⁻C Kit⁺ Flt3⁺ CDPs and Lin⁻C Kit⁺ Flt3⁺ MDPs, respectively), which is associated with reduced DC proliferation and Th2 reactivation in the lungs.

pathogen-free animals (Olszak et al., 2012). Neonatal protection was due, in part, to the capacity of commensal organisms to block methylation of chemokine

cause-effect relationship needs to be established 1129-131

COPD, chronic obstructive pulmonary disease.



Samuelson DR, Welsh DA and Shellito JE (2015) Regulation of lung immunity and host defense by the intestinal microbiota. Front. Microbiol. 6:1085. doi: 10.3389/fmicb.2015.01085

HIPERSENSIBILIDAD

INMEDIATA:

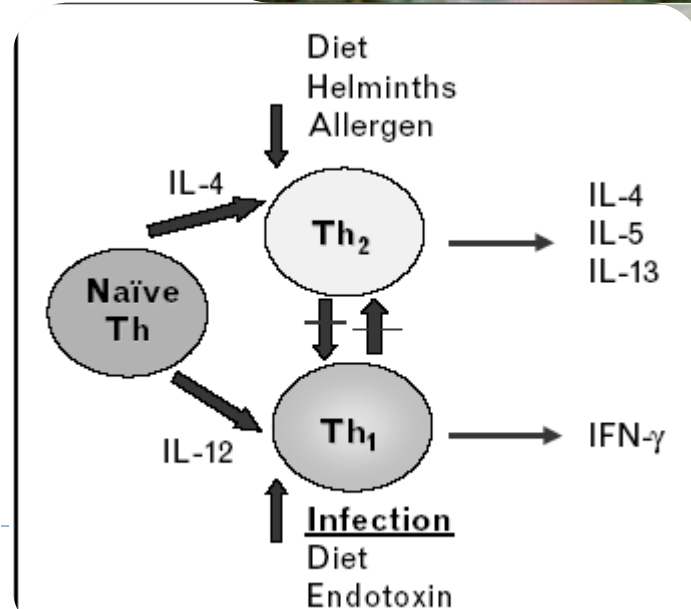
Inmunopatogenia del asma Alergenos

- ▶ Acaros (Derp1 y 2)
 - ▶ Proteasas, quitinas
- ▶ Cucarachas (Bla g 2)
 - ▶ Quitinas
- ▶ Hongos saprófitos
 - ▶ Quitinas
- ▶ glicanos, endotoxina

TLR4 y sensibilización Th2



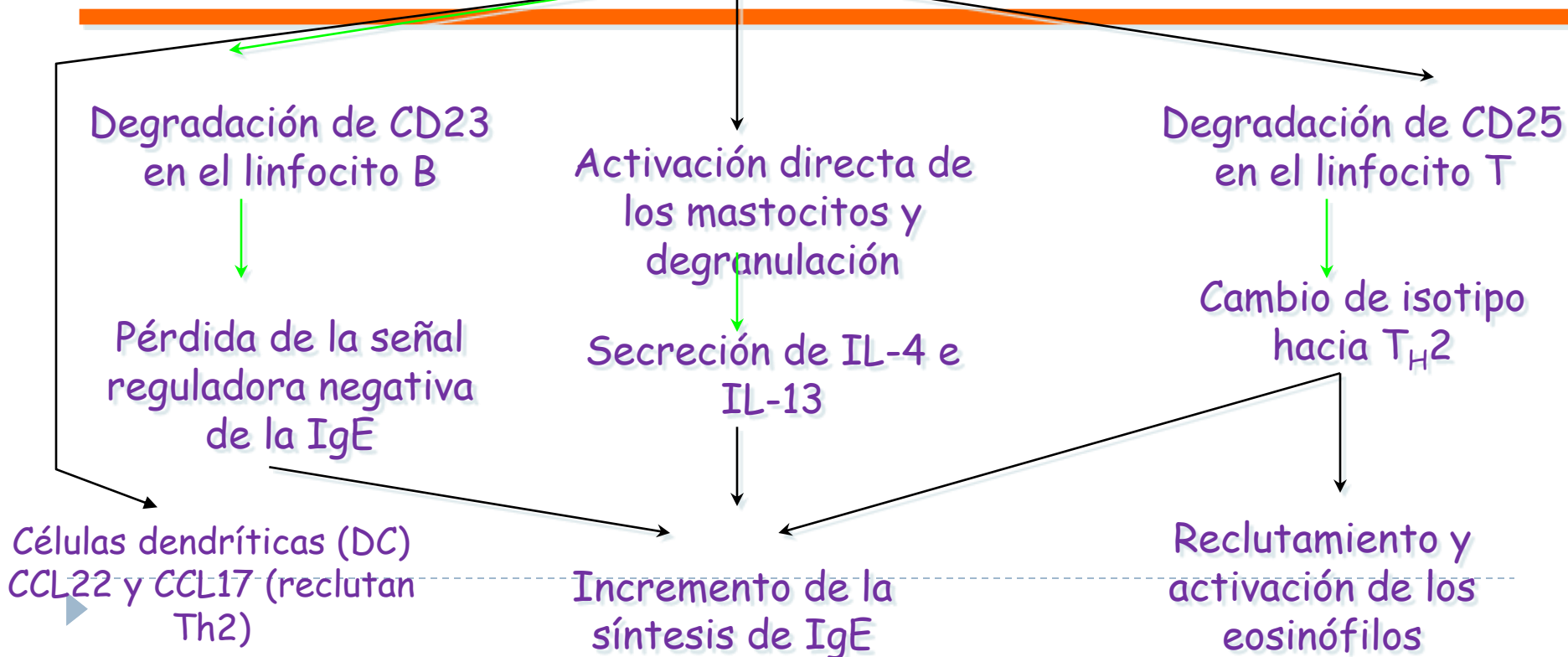
TLR4/MD2



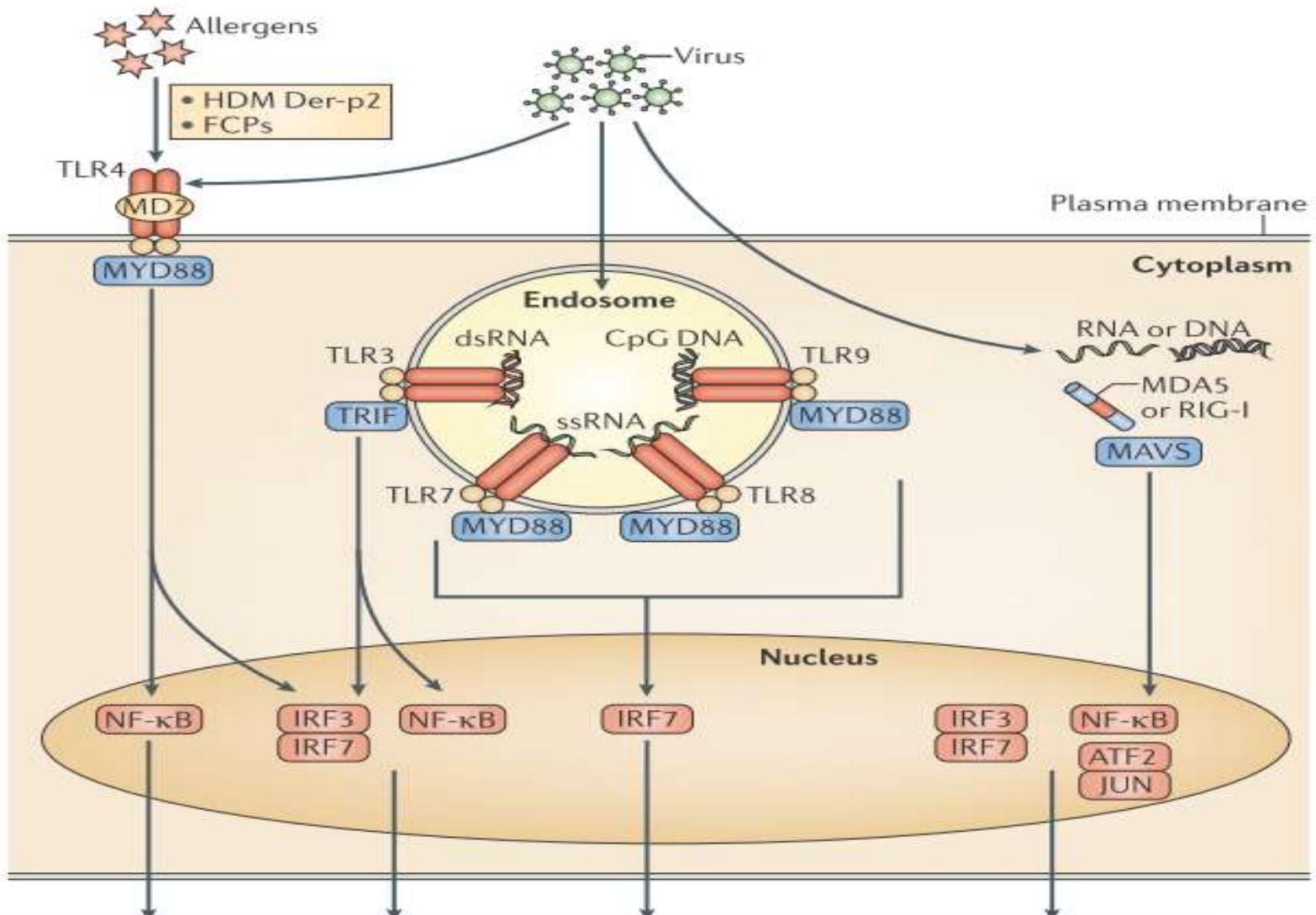
Inmunopatogenia del asma: *Dermatophagoides sp*

Der p1 inhalado

Ruptura de α 1-antitripsina, acción de serin cisteína proteasas
incremento de la permeabilidad de la mucosa bronquial,
Favorece acceso intraepitelial de DC



Inmunopatogenia del asma:



TLR4, es activado por antígenos de los acaros, asociado con polarización Th2???, Derp2 es homólogo a MD2

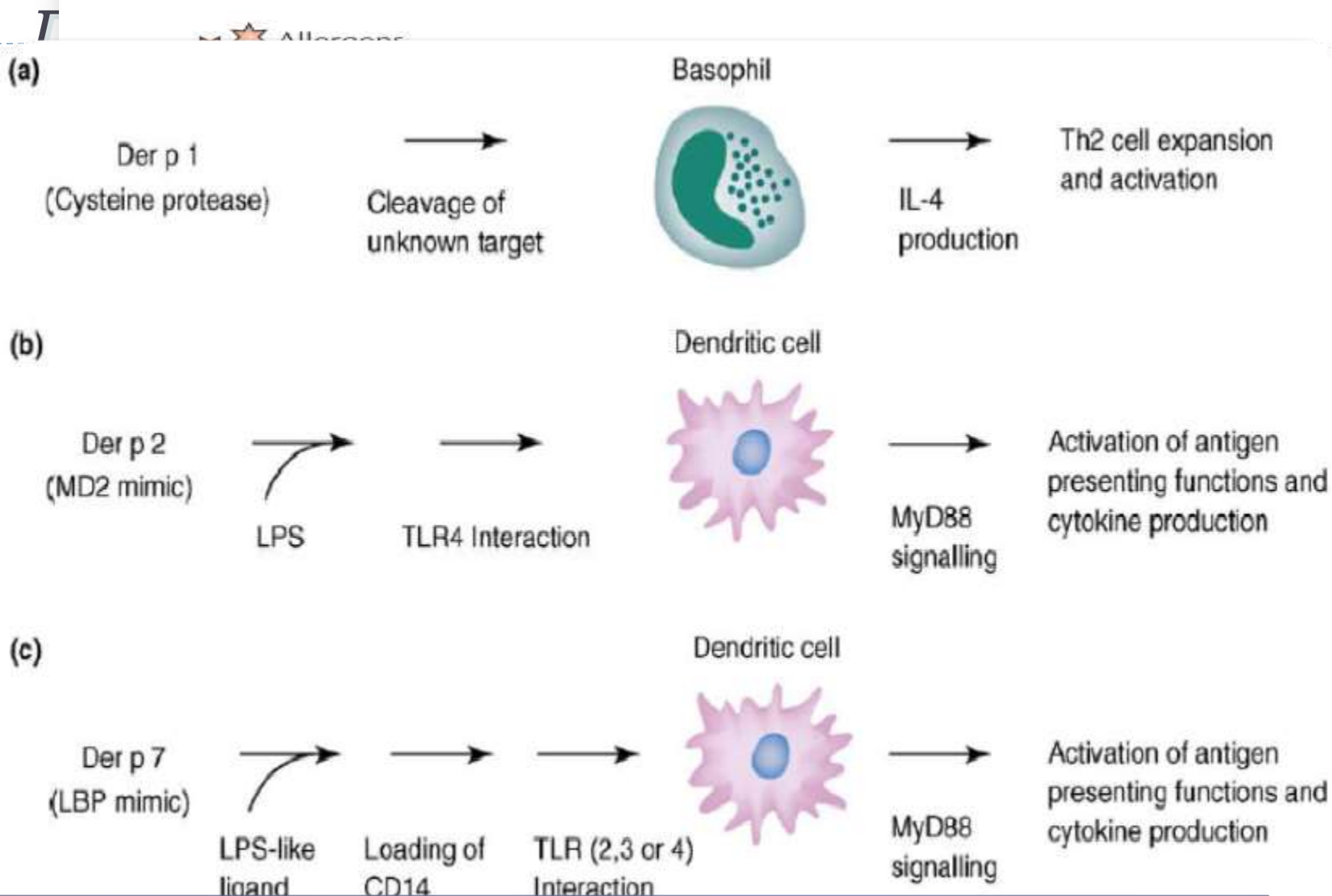
Células
CC

25

0

s

Inmunopatogenia del asma:



TLR4, es activado por antígenos de los acaros, asociado con polarización Th2???, Derp2 es homologo a MD2

Polarización de la respuesta inmune: Inmunopatogenia del asma

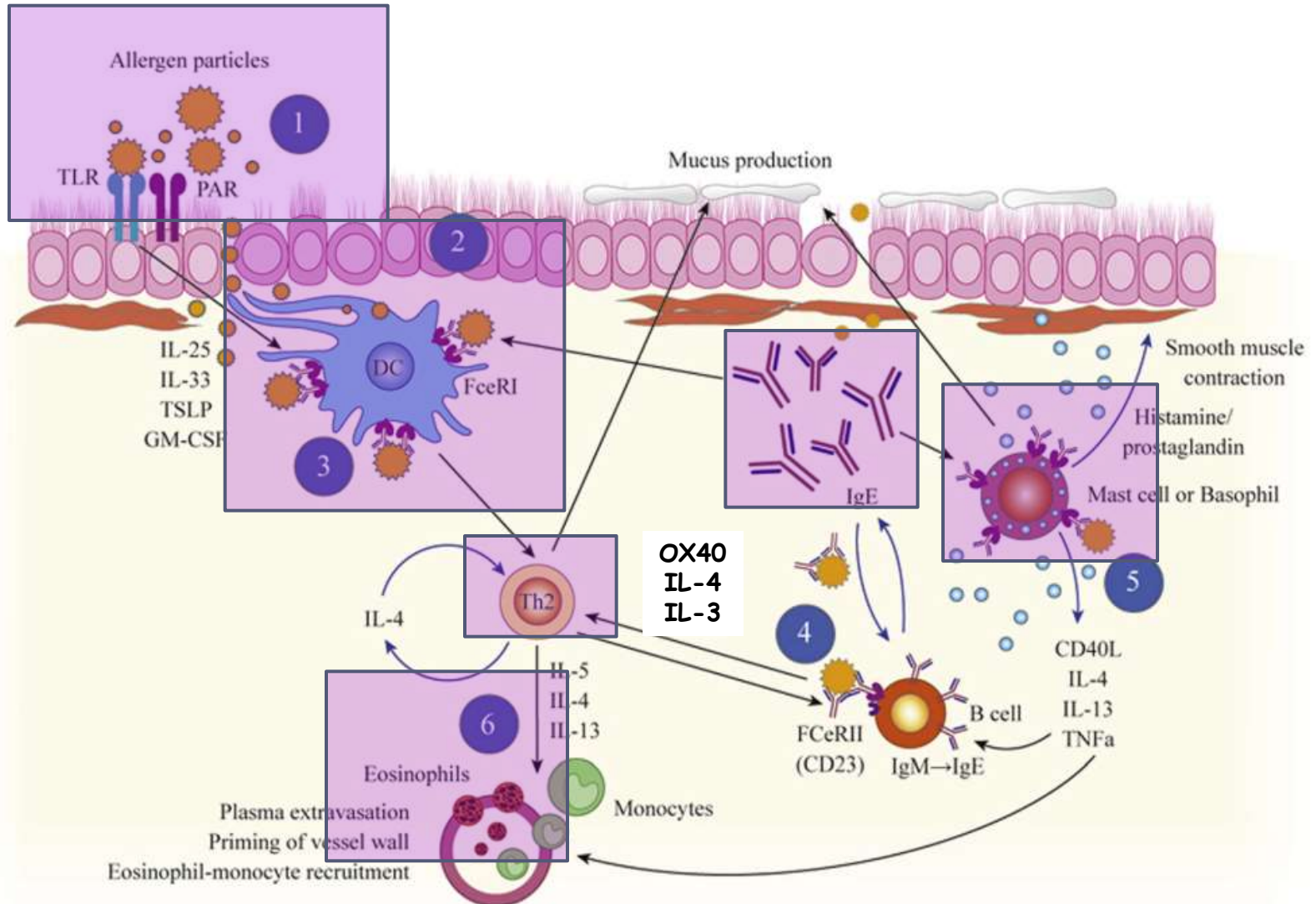
- ▶ En condiciones pro-inflamatorias
 - ▶ Alérgenos que alteran la permeabilidad por afectar las uniones con las DC con las células epiteliales
 - ▶ Contaminación con bajas dosis de LPS rompe la tolerancia a los aeroantígenos

Table 1 | Allergens that depend on proteolytic activity for affecting the DC-epithelial-cell interaction

Allergen	Enzyme	Mode of action	Effect	References
House-dust mite	Der p 1 Der p 9	Cleavage of tight-junction molecules (occludin, claudin)	Increase in epithelium permeability	11
		Activation of PAR2	Epithelial-cell activation, induction of GM-CSF production	17
	Cleavage of complement components (C5, C3)	Recruitment of innate immune cells	128	
	DC activation	T _H 2-cell polarization	13	
	Cleavage of DC-SIGN and DC-SIGN-R	Failure to induce IL-10?	58	
	Cleavage of CD40	Failure to induce IL-12	59	
	Production of CCL17 and CCL22 by DCs	Recruitment of T _H 2 cells	14	
Aspergillus fumigatus and Aspergillus oryzae	Asp f 5 Asp f 6 Asp f 11	Cleavage of tight-junction molecules	Increase in epithelium permeability	29
		Induction of IL-25	Promotion of T _H 2-cell responses	81
		Induction of chemokines	Recruitment of T _H 2 cells and eosinophils	10,57
		Activation of unknown PAR	Epithelial-cell activation?	57
Ragweed pollen Birch pollen	Amb a Bet v	Cleavage of tight-junction molecules	Increase in epithelium permeability	30
Cockroach allergens	Bla g	Cleavage of tight-junction molecules	Increase in epithelium permeability	31
		Activation of PAR2	Epithelial-cell activation	131

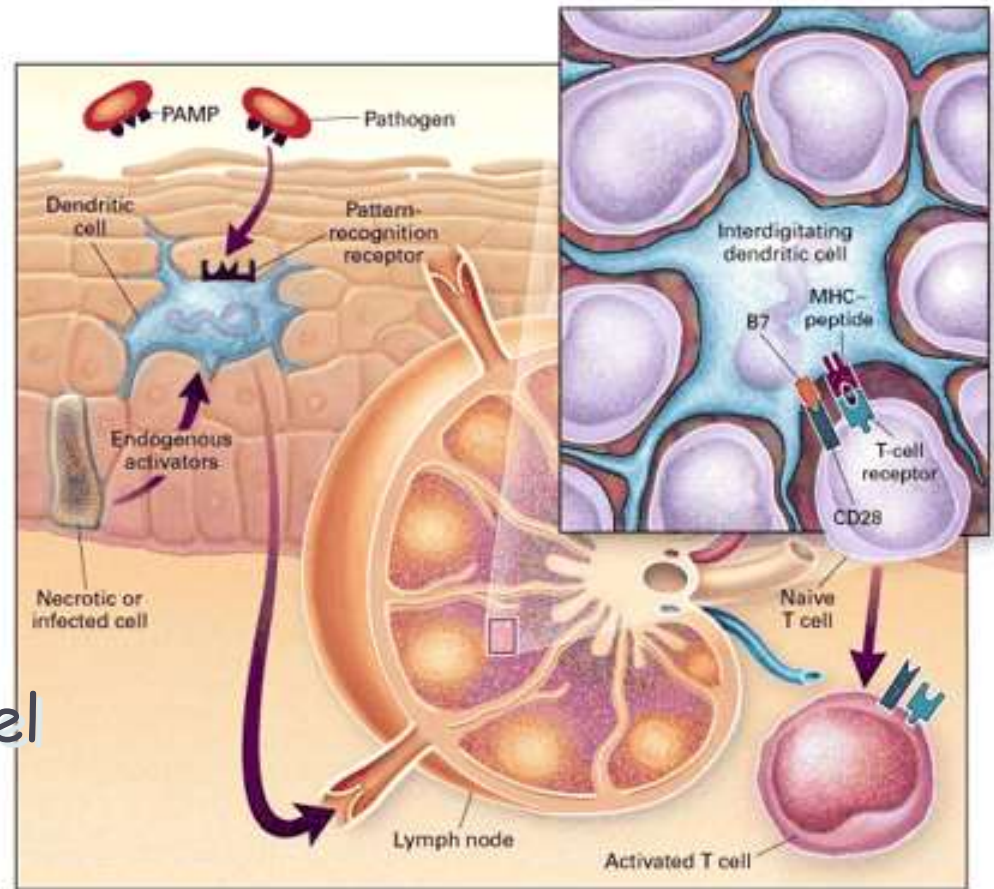
CCL, CC-chemokine ligand; DC, dendritic cell; DC-SIGN, DC-specific ICAM3-grabbing non-Integrin; GM-CSF, granulocyte/macrophage colony-stimulating factor; IL, interleukin; PAR, protease-activated receptor; T_H2 cell, T helper 2 cell.

Inmunopatogenia del asma



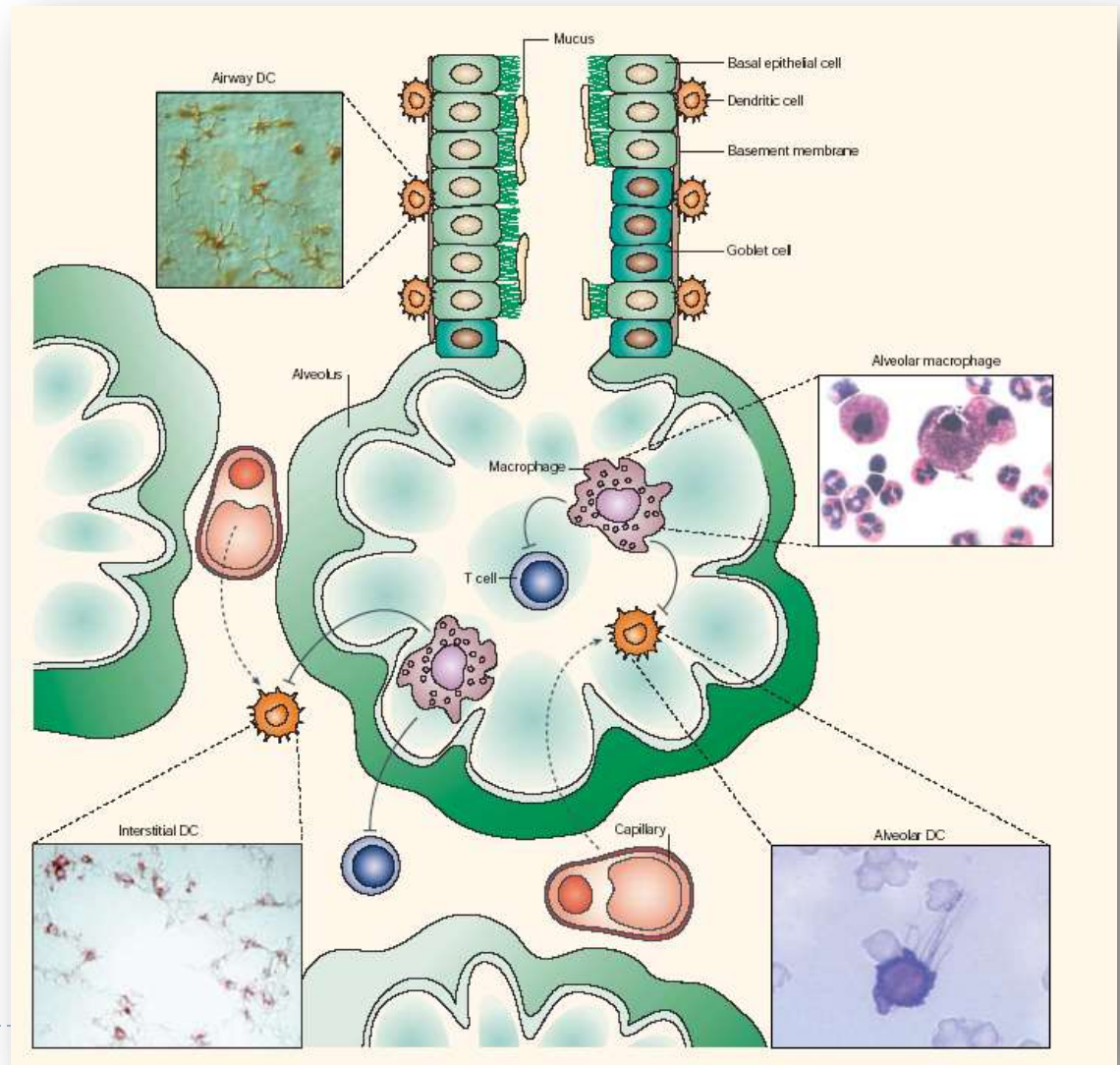
HIPERSENSIBILIDAD INMEDIATA: Inmunopatogenia del asma

- ▶ Individuo genéticamente susceptible:
Predisposición a responder T_H2
- ▶ Condiciones ambientales
- ▶ **Primer encuentro con el alérgeno**, captado por las células dendríticas, drena hacia los nódulos linfáticos del mediastino, procesa y presenta los antígenos al linfocito T



HIPERSENSIBILIDAD INMEDIATA: Inmunopatogenia del asma

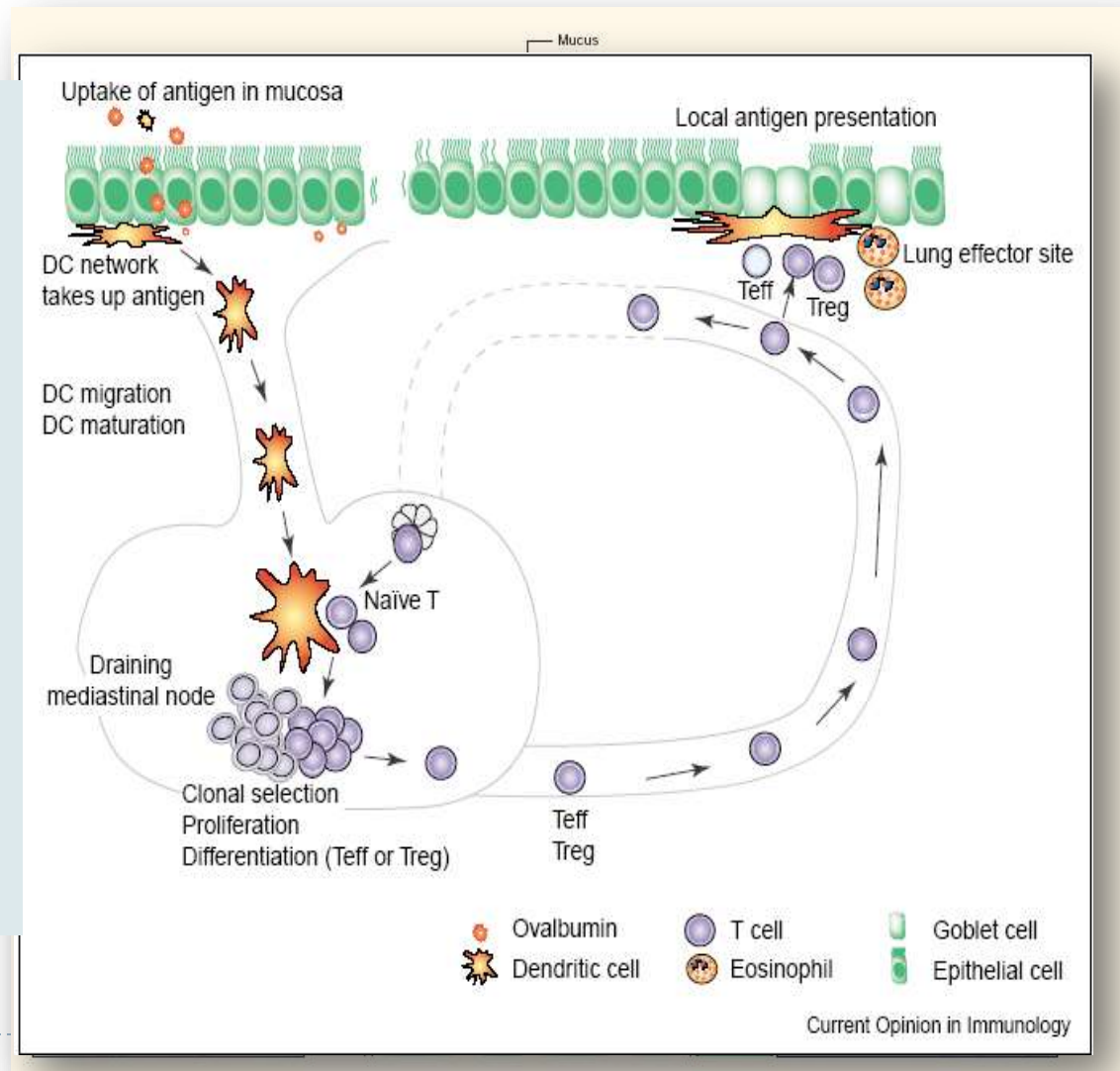
- ▶ Células dendríticas distribuidas a nivel del pulmón control la RI
- ▶ Fundamentalmente tolerogénicas (IL-10 y favorecen la maduración de células T reguladoras)
- ▶ Bajo condiciones de no inflamación los Ag inhalados son tolerados, por eliminación o por desarrollo de células T reguladoras



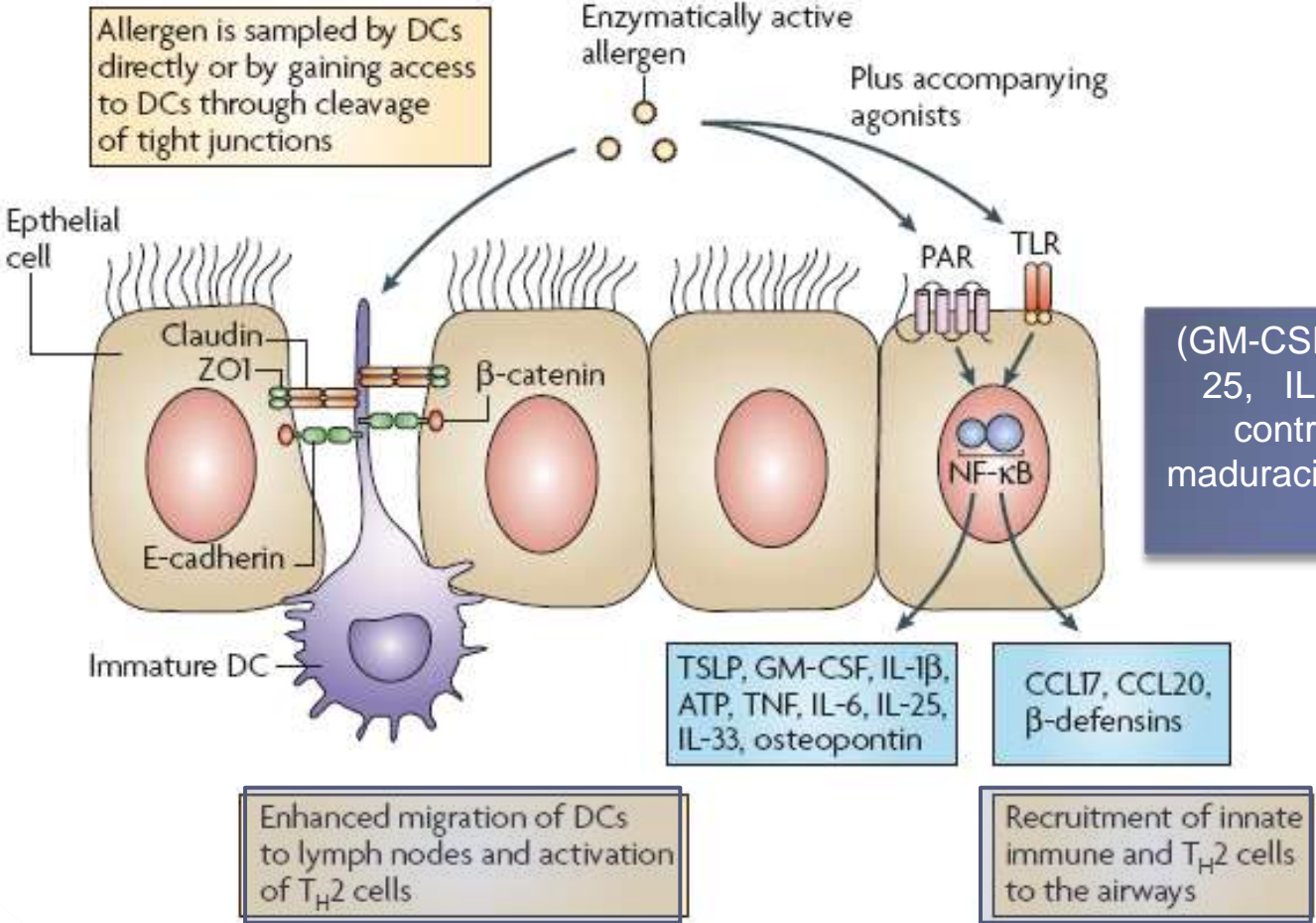
HIPERSENSIBILIDAD INMEDIATA: Inmunopatogenia del asma

- ▶ Células dendríticas responsables de la captura de Ag (fenotipo CD103+)
- ▶ Expresan además tight-junction proteins claudin-1, claudin-7 and zonula-2, le permite emitir digitación para la captura de Ag sin alterar la permeabilidad del epitelio

reguladoras



Polarización de la respuesta inmune: Inmunopatogenia del asma

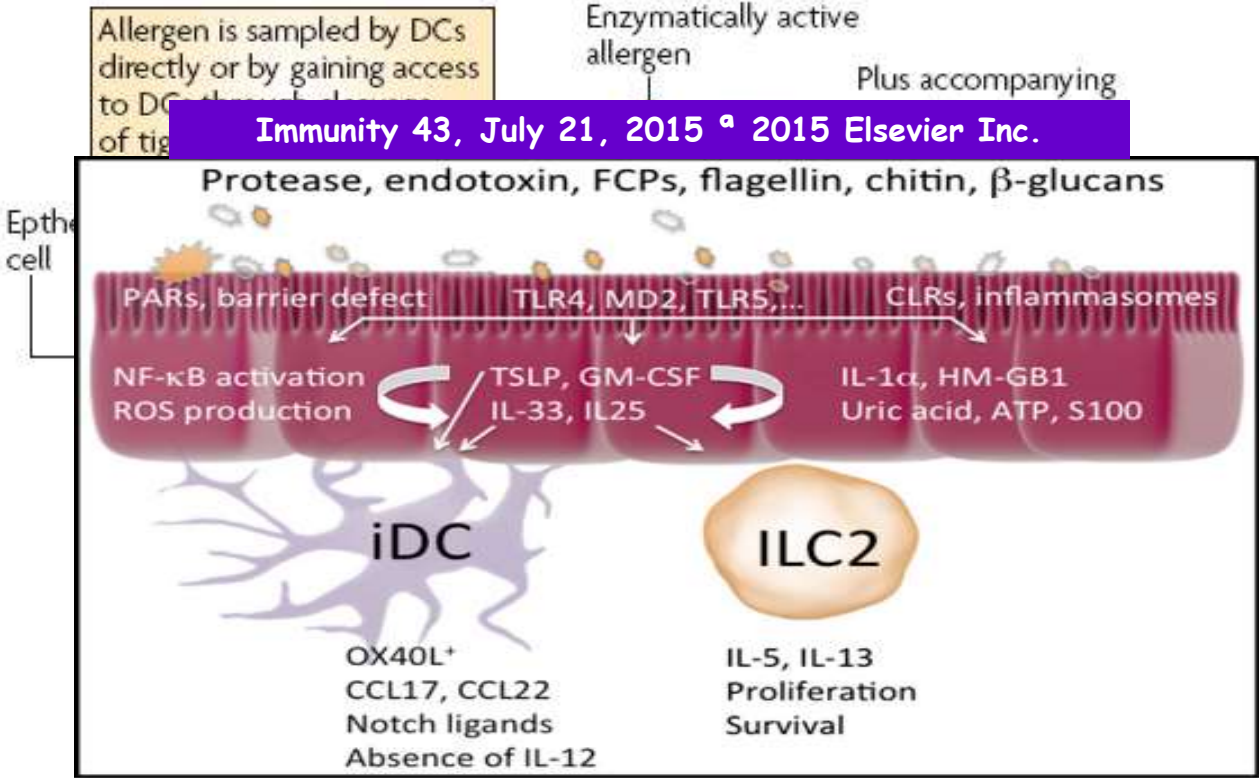


(GM-CSF, TSLP, IL-25, IL-33 e IL-1), contribuye con maduración de DCs y Th2

enhanced migration of DCs to lymph nodes and activation of TH2 cells

recruitment of innate immune and TH2 cells to the airways

Polarización de la respuesta inmune: Inmunopatogenia del asma



Immunity 43, July 21, 2015 © 2015 Elsevier Inc.

CSF, TSLP, IL-1, IL-33 e IL-1),
contribuye con
recrutación de DCs y
Th2

Enhanced migration of DCs to lymph nodes and activation of TH2 cells

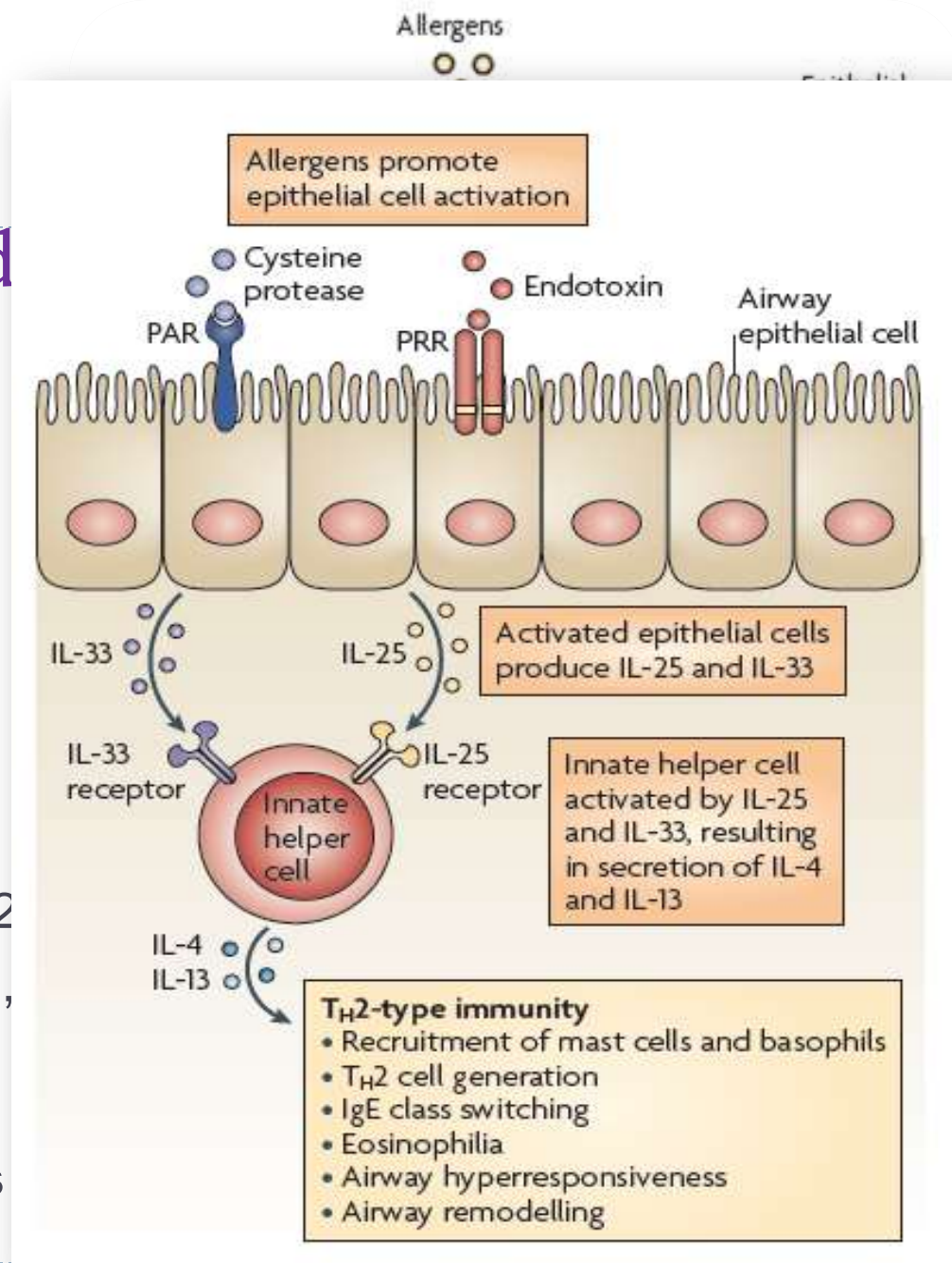
Recruitment of innate immune and TH2 cells to the airways

of TH2 cells to lymph nodes and activation

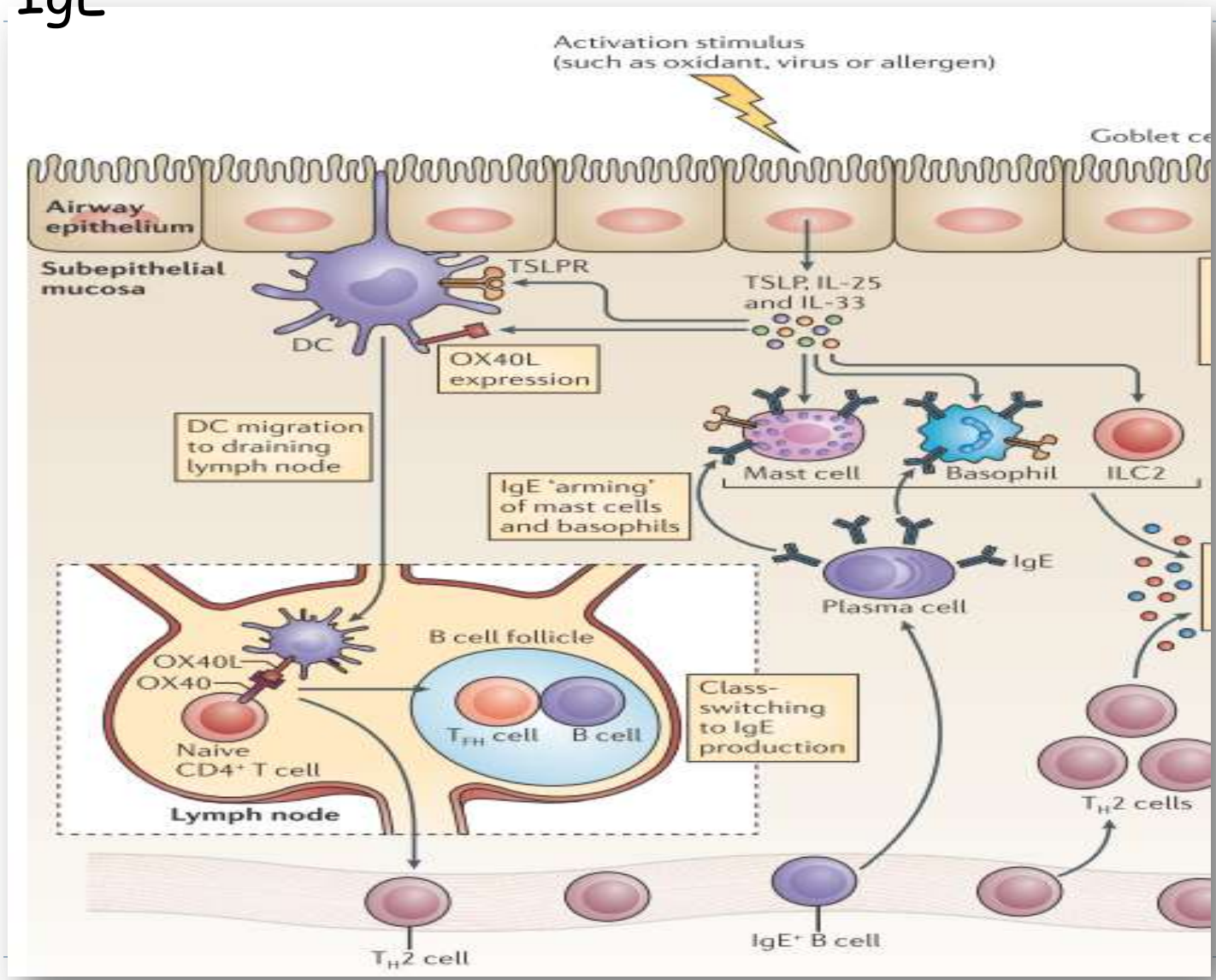
to the airways immune and TH2 cells

Polarización de la respuesta inmune: Inmunopatogenia del asma

- ▶ Presentación antigénica
 - ▶ En presencia de TSLP (linfopoyetina del estroma tímico)
 - ▶ TSLP incrementa expresión e interacción OX40L, en DC
 - ▶ Activación de población Helper innata con patrón Th2
 - ▶ Desarrollo de respuesta Th2, ruptura de la tolerancia
 - ▶ Nueva población conocida como “**Células ayudadoras de la inmunidad innata de tipo 2**”



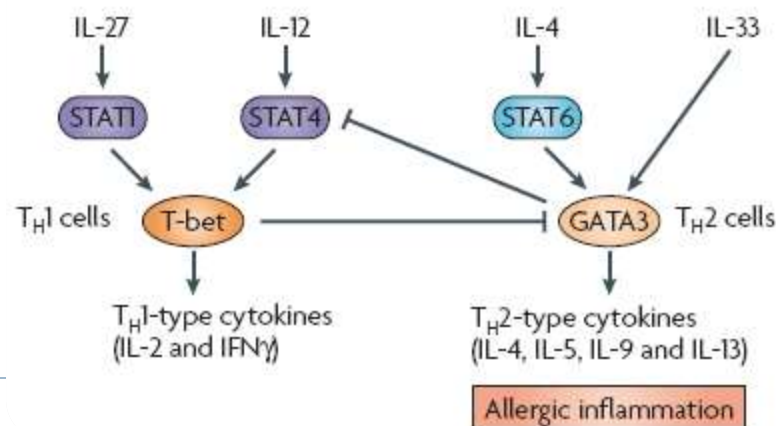
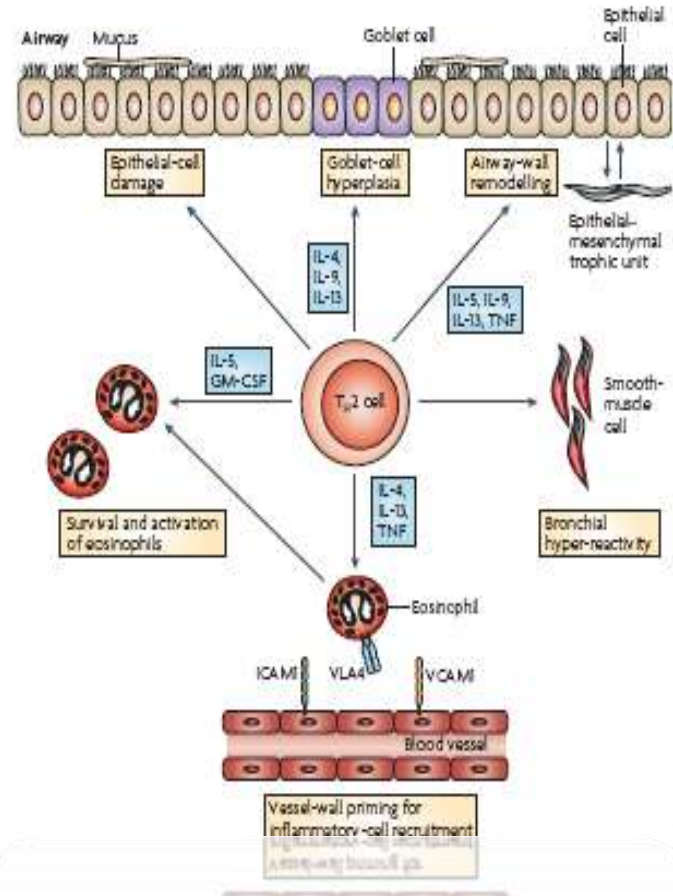
Presentacion antigenica y cambio de isotipo IgE



HIPERSENSIBILIDAD INMEDIATA: Inmunopatogenia del asma

▶ Linfocitos Th2

- ▶ Median reclutamiento y sobrevivencia de eosinófilos y mastocitos
- ▶ Hiperplasia de las células de globet
- ▶ Hiperactividad bronquial asociado con la liberación de IL-9 e IL-13 que incrementan la excitabilidad del musculo liso bronquial
 - ▶ Resultado broncoconstriccion por estímulos no específicos como el frio, o el ejercicio



Mecanismos de Inflamación eosinofílica inducida por interleukinas T_H2

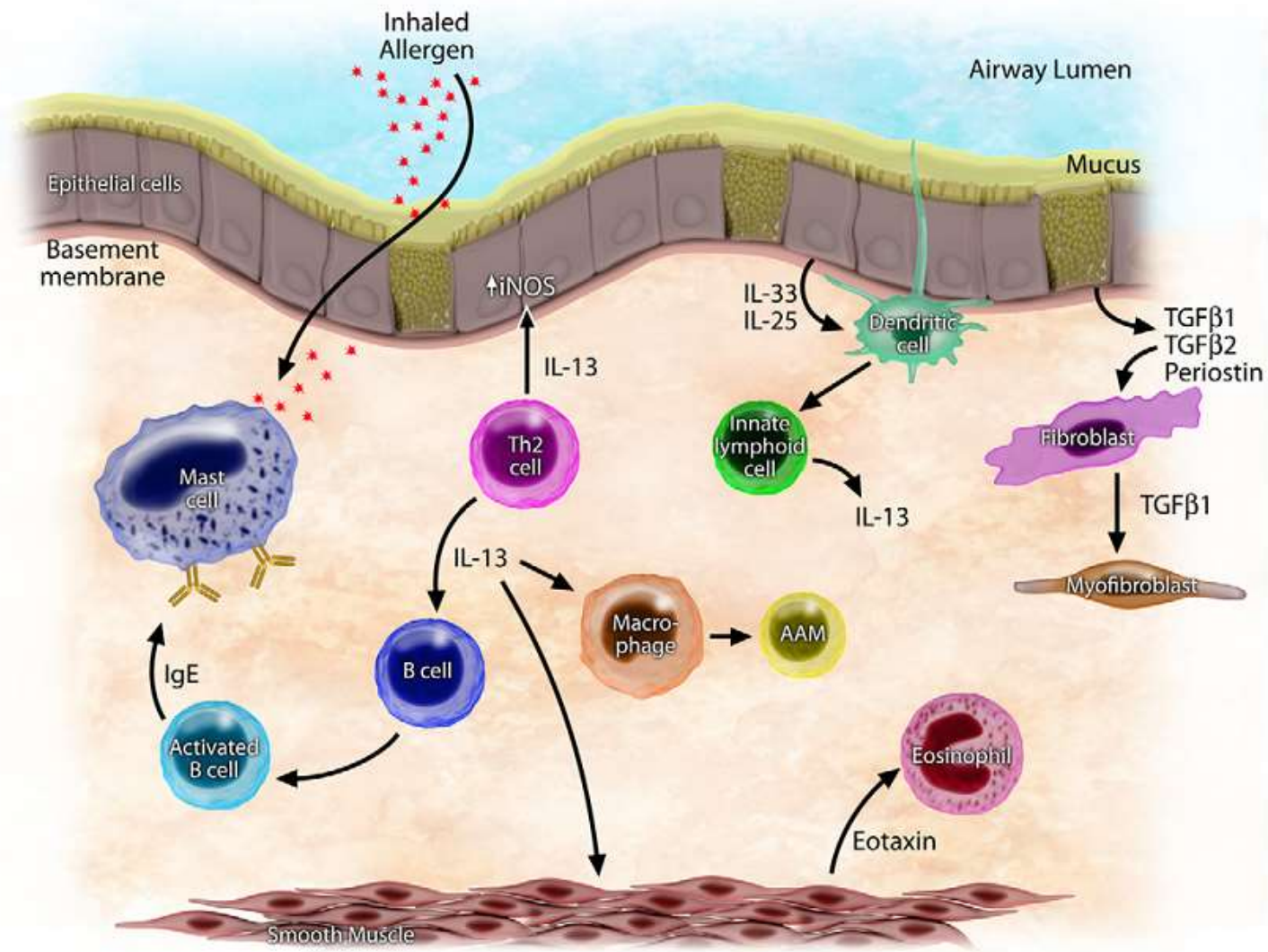
▶ IL-4/ IL-13:

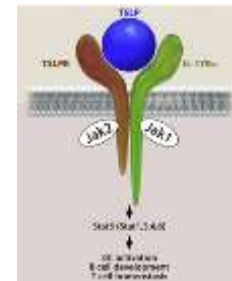
- ▶ Median la síntesis de IgE por los linfocitos B (cambio de isotipo)
- ▶ Factor de crecimiento para los mastocitos en conjunto con IL-3
- ▶ Incrementan la expresión de VCAM-1, conduciendo a la migración de eosinófilos en los tejidos.
 - ▶ Responsables del incremento en la producción de moco e hiperreactividad bronquial (IL-13)
- ▶ Estimulan la producción de quemokinas (eotaxina y MCP-5)

▶ IL-5:

- ▶ Diferenciación, activación y sobrevivencia de los eosinófilos.
- ▶ Estimulación de eosinofiloipoiesis
- ▶ Incrementa la adhesión de los eosinófilos a la pared del endotelio vascular y aumenta la actividad citotóxica de los eosinófilos.

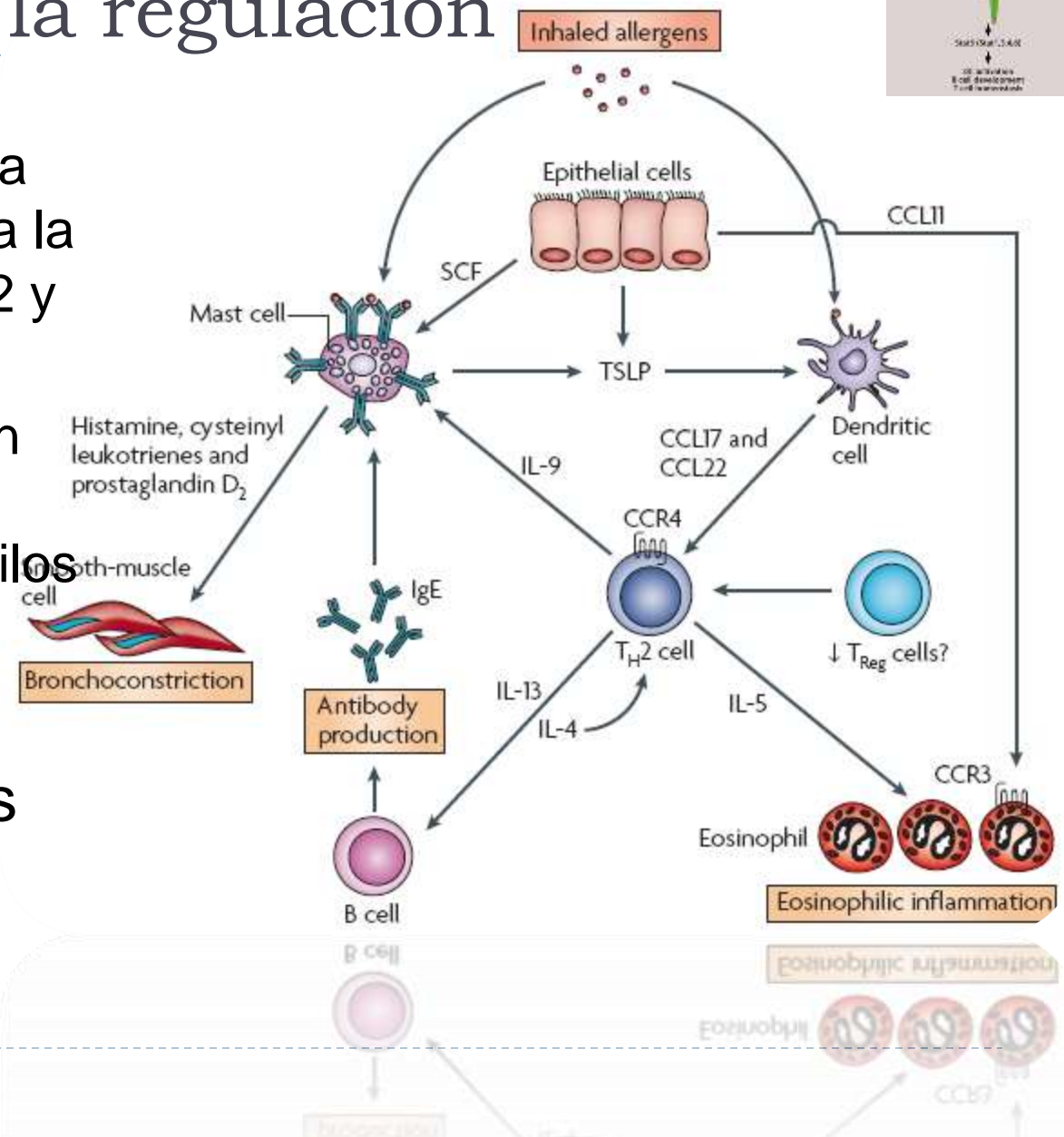
Mecanismos de Inflamación eosinofílica inducida por interleukinas TH2



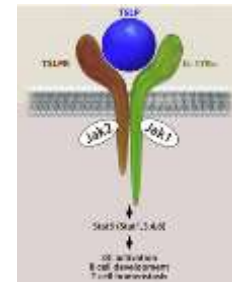


Reclutamiento de células inflamatoria e inhibición de la regulación

- ▶ Linfopoyetina del estroma tímico (TSLP), conduce a la liberación de CCL17 y 22 y reclutamiento de Th2
- ▶ Células epiteliales liberan CCL11 que favorece reclutamiento de eosinófilos
- ▶ Defectos en el desarrollo de las células T reguladoras

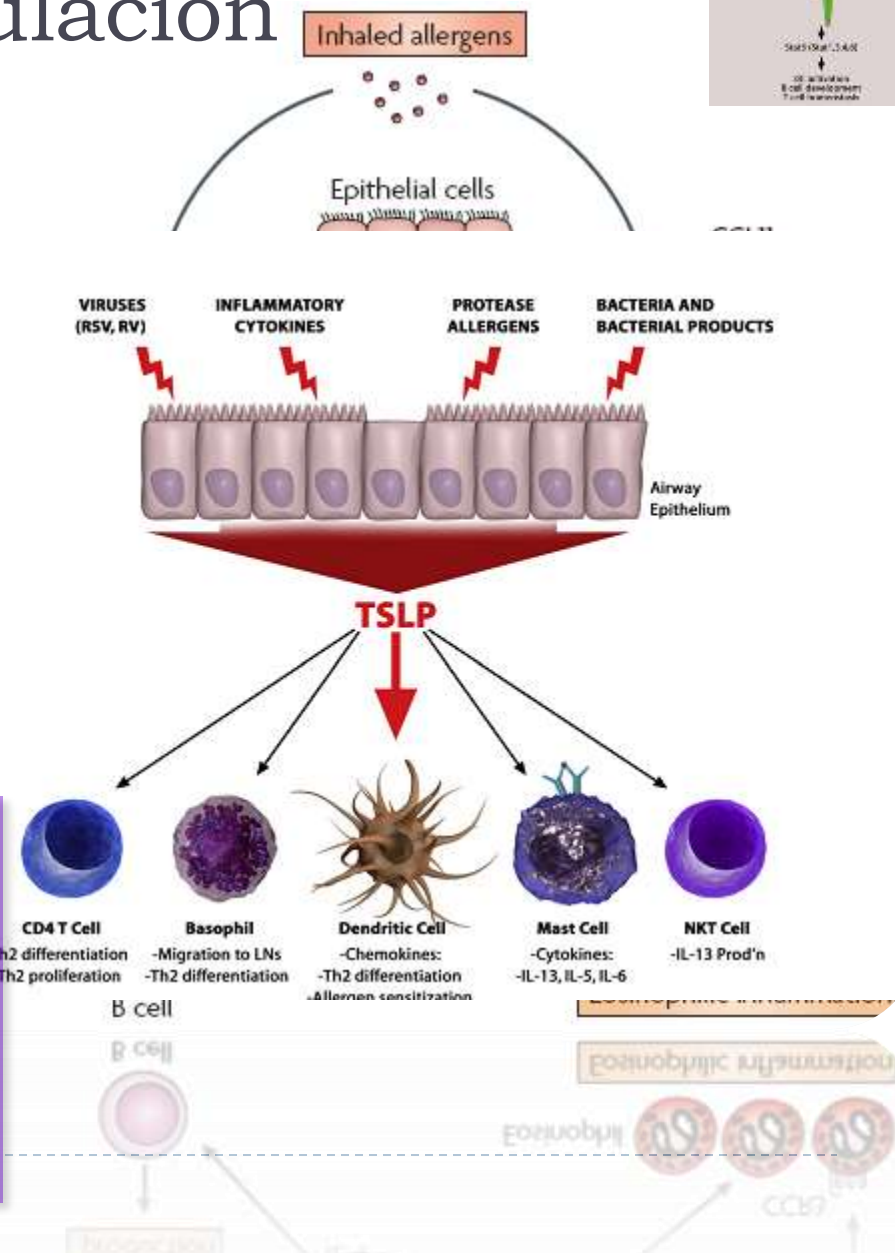


Reclutamiento de células inflamatorias e inhibición de la regulación



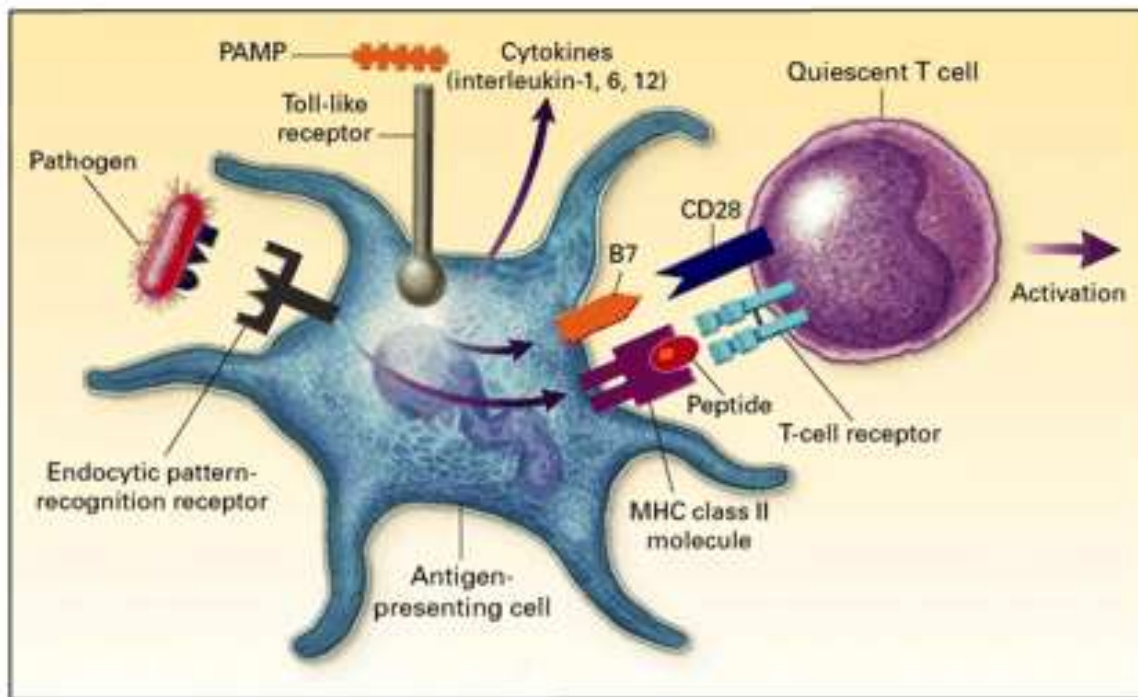
- ▶ Linfopoyetina del estroma tímico (TSLP), conduce a la liberación de CCL17 y 22 y reclutamiento de Th2
- ▶ Células epiteliales liberan CCL11 que favorece reclutamiento de eosinófilos
- ▶ Defectos en el desarrollo de las células T reguladoras

Propuesta de usar Vit D, en conjunto con esteroides en el tratamiento



HIPERSENSIBILIDAD INMEDIATA:

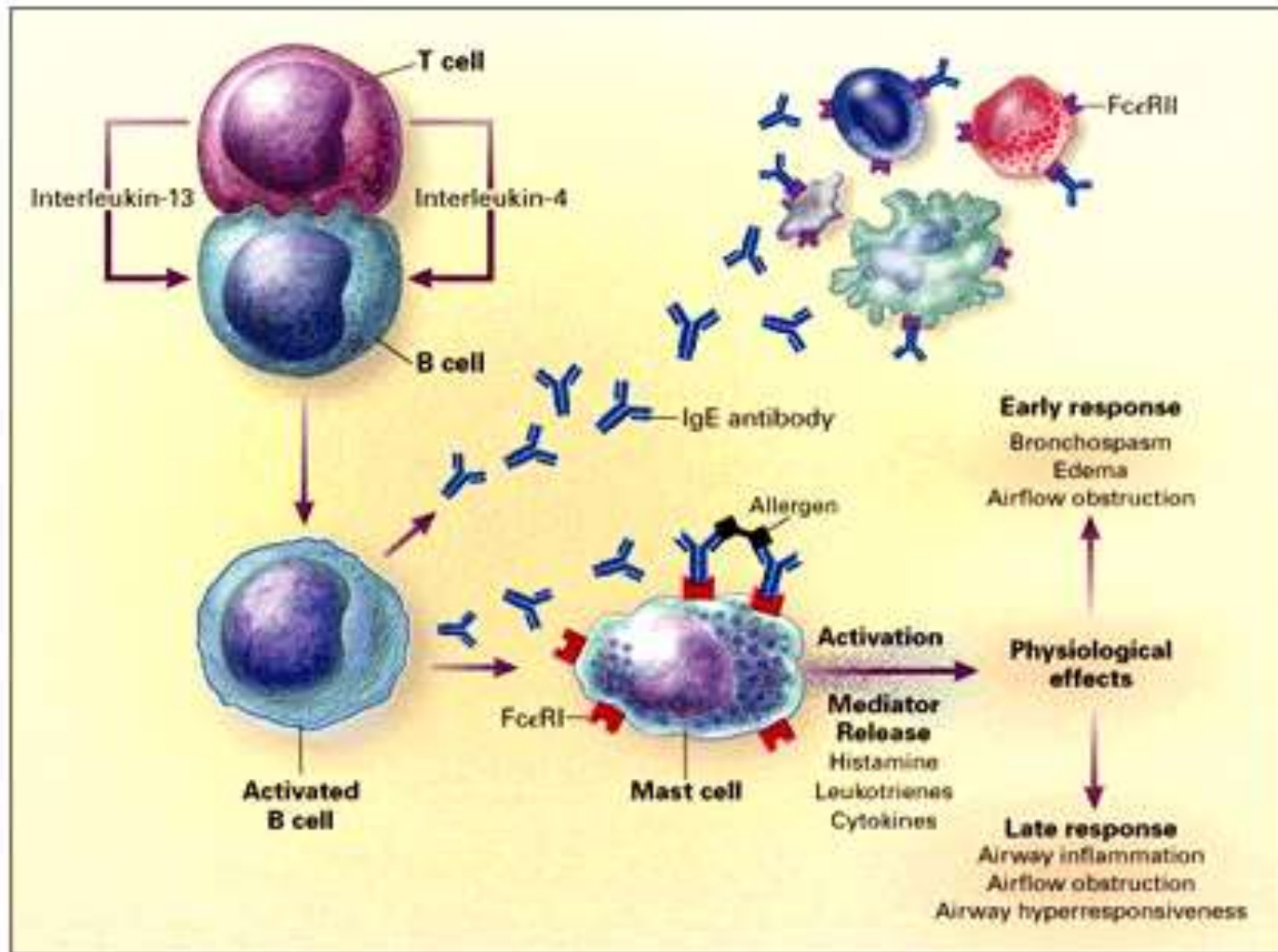
Inmunopatogenia del asma



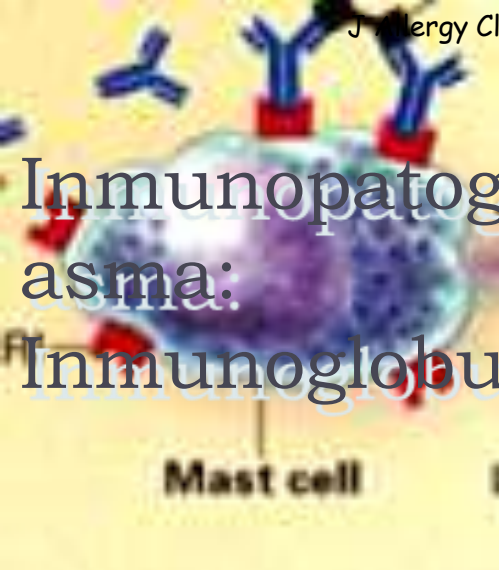
Polarización de la respuesta de tipo T_H2

Activación de linfocitos B
Cambio de isotipo de Inmunoglobulinas hacia IgE
Generación de célula B de memoria y células plasmáticas

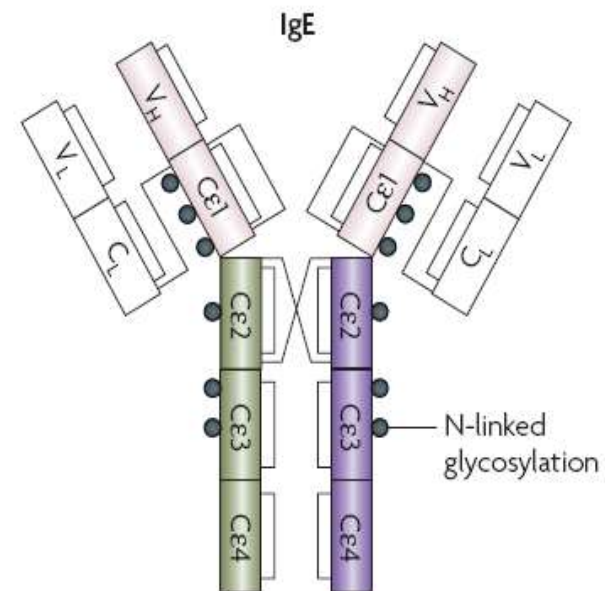
HIPERSENSIBILIDAD INMEDIATA: Inmunopatogenia del asma



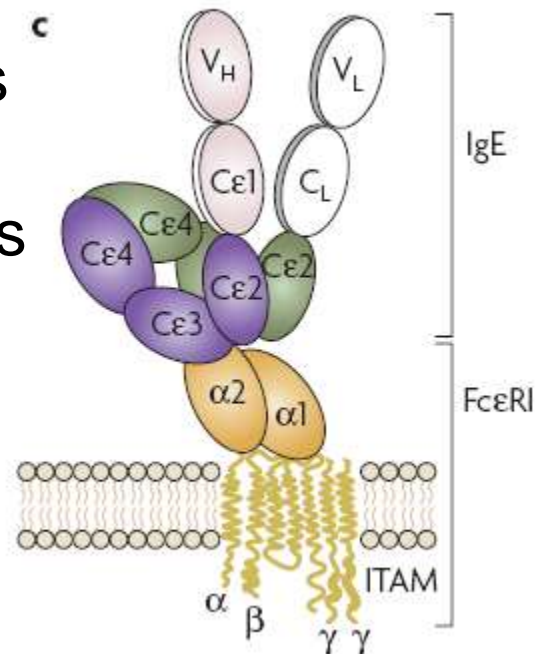
Inmunopatogenia del asma: Inmunoglobulina E



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



Omalizumab



Inmunopatogenia del asma: Inmunoglobulina E

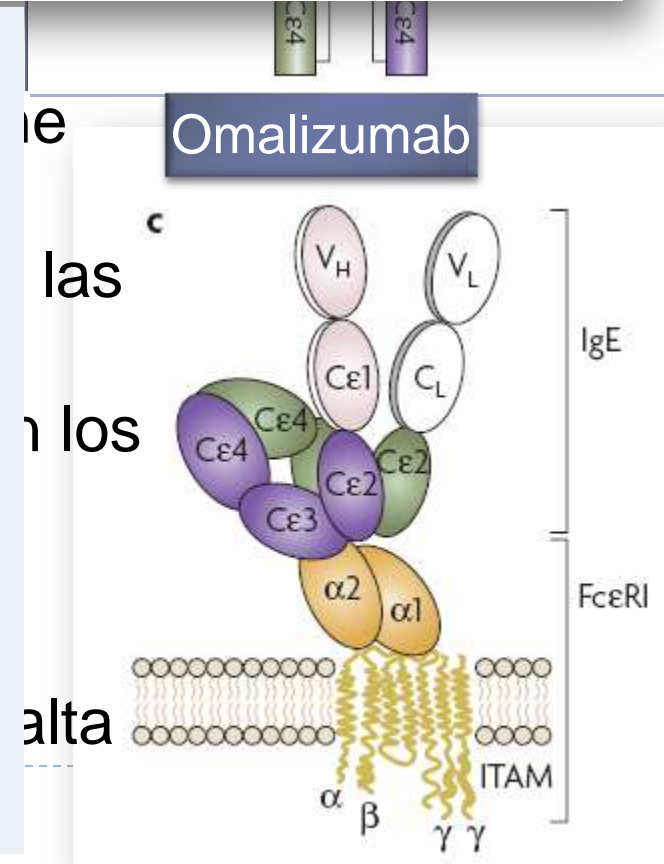


TABLA III
EVOLUCIÓN DE LOS PACIENTES ASMÁTICOS SEGÚN EL GRUPO TERAPÉUTICO DE ACUERDO CON EL GRADO CLÍNICO Y EL ÍNDICE DE FRECUENCIA AL INGRESO, A LOS 3 Y A LOS 6 MESES DE TRATAMIENTO

	GRUPO A		GRUPO B		GRUPO C	
	GC	IF	GC	IF	GC	IF
Ingreso	3,28 (0,48)	15,6 (10)	3,16 (0,40)	9,2 (4,70)	3,16 (0,40)	15,5 (4,10)
3 Meses	2,14** (0,89)	2,8* (1,78)	1,66* (1,36)	1,66* (0,98)	1,88** (0,98)	1,66** (0,98)
6 Meses	0	0	0,66 (1,21)	0,80 (1,78)	1,00 (1,54)	0,66 (1,03)

Las cifras entre paréntesis corresponden a la desviación estándar. *p<0,05. **p<0,01.

La vida media en suero de la IgE es de ~ 5-12 horas en ratones a ~ 2 días en los seres humanos, en comparación con el ~ 10 días en ratones y ~ 20 días para IgG en los seres humanos



Inmunopatogenia del asma: Inmunoglobulina E

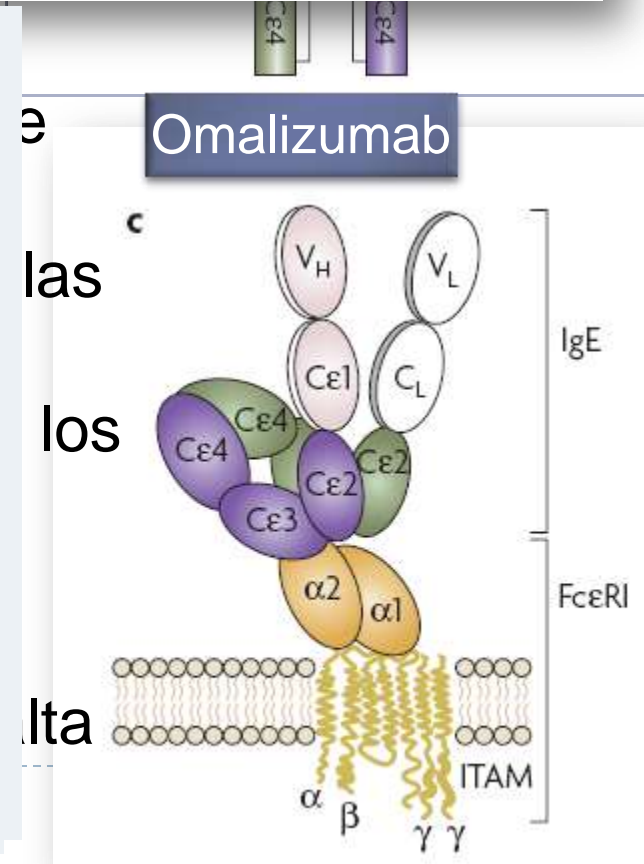


TABLA III
EVOLUCIÓN DE LOS PACIENTES ASMÁTICOS SEGÚN EL GRUPO TERAPÉUTICO DE ACUERDO CON EL GRADO CLÍNICO Y EL ÍNDICE DE FRECUENCIA AL INGRESO, A LOS 3 Y A LOS 6 MESES DE TRATAMIENTO

	GRUPO A		GRUPO B		GRUPO C	
	GC	IF	GC	IF	GC	IF
Ingreso	3,28 (0,48)	15,6 (10)	3,16 (0,40)	9,2 (4,70)	3,16 (0,40)	15,5 (4,10)
3 Meses	2,14** (0,89)	2,8* (1,78)	1,66* (1,36)	1,66* (0,98)	1,88** (0,98)	1,66** (0,98)
6 Meses	0	0	0,66 (1,21)	0,80 (1,78)	1,00 (1,54)	0,66 (1,03)

Las cifras entre paréntesis corresponden a la desviación estándar. *p<0,05. **p<0,01.

Fc RI se expresa también en células dendríticas y macrófagos, su activación media la internalización de antígenos unidos por IgE para procesamiento y presentación en la superficie celular, así como la producción de citocinas que promueven T helper 2



Inmunopatogenia del asma: Inmunoglobulina E



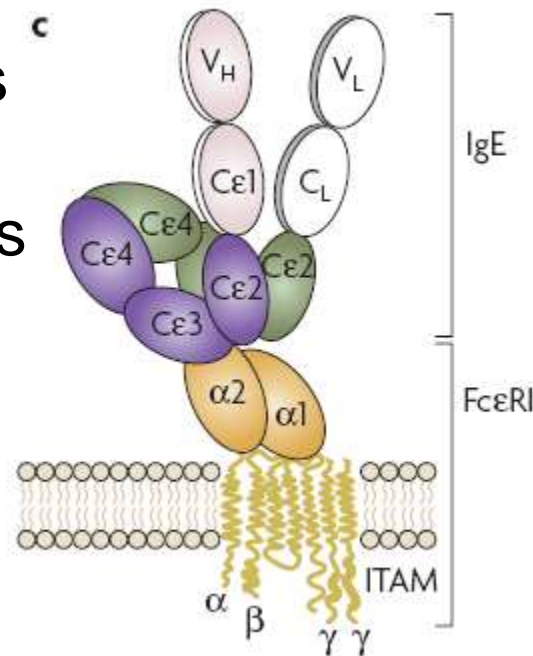
TABLA III
EVOLUCIÓN DE LOS PACIENTES ASMÁTICOS SEGÚN EL GRUPO TERAPÉUTICO DE ACUERDO CON EL GRADO CLÍNICO Y EL ÍNDICE DE FRECUENCIA AL INGRESO, A LOS 3 Y A LOS 6 MESES DE TRATAMIENTO

	GRUPO A		GRUPO B		GRUPO C	
	GC	IF	GC	IF	GC	IF
Ingreso	3,28 (0,48)	15,6 (10)	3,16 (0,40)	9,2 (4,70)	3,16 (0,40)	15,5 (4,10)
3 Meses	2,14** (0,89)	2,8* (1,78)	1,66* (1,36)	1,66* (0,98)	1,88** (0,98)	1,66** (0,98)
6 Meses	0	0	0,66 (1,21)	0,80 (1,78)	1,00 (1,54)	0,66 (1,03)

Las cifras entre paréntesis corresponden a la desviación estándar. *p<0,05. **p<0,01.

Fc RI expresado por los mastocitos y basófilos, media la desgranulación celular, la producción de eicosanoides y citocinas

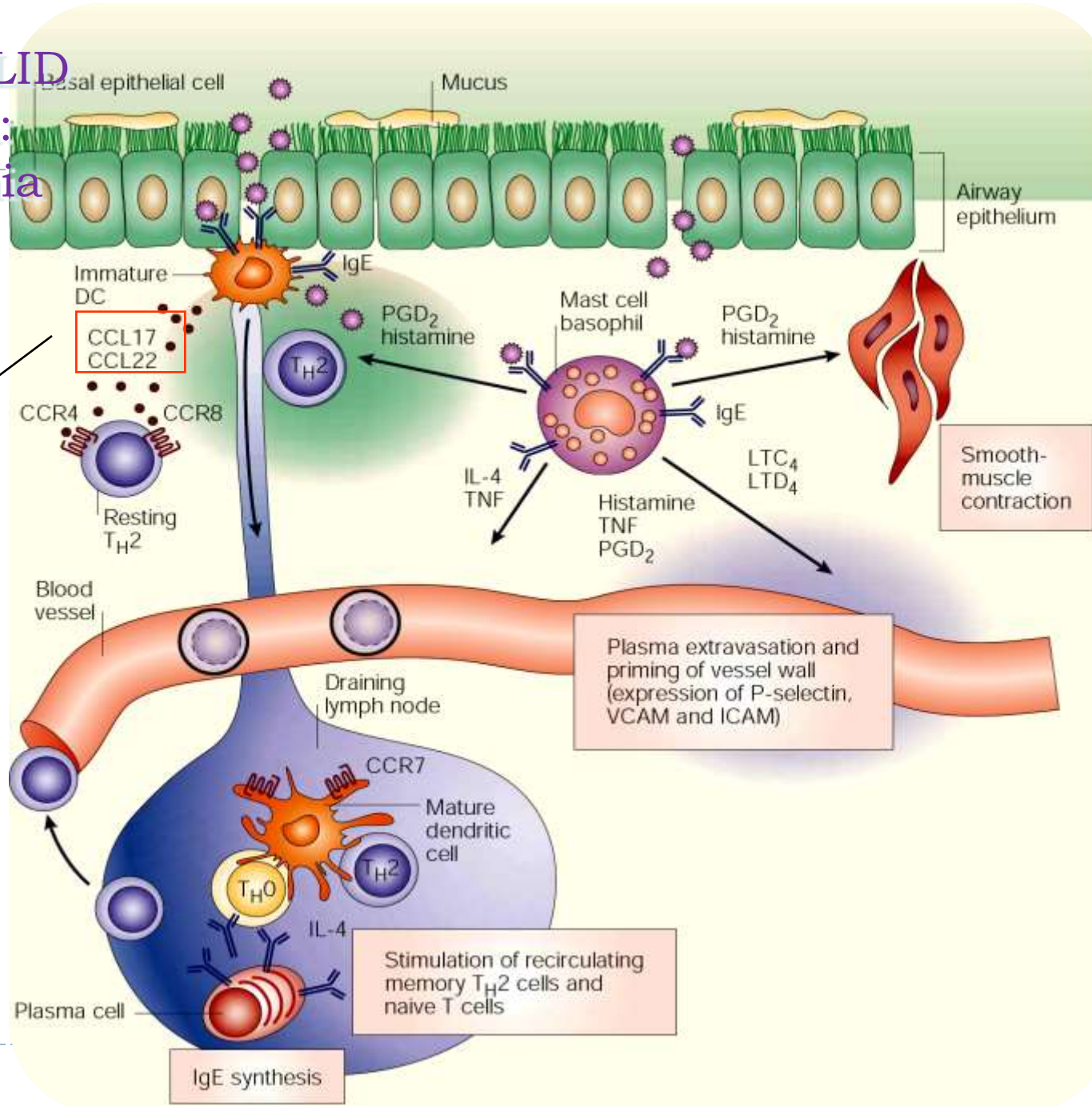
Omalizumab



HIPERSENSIBILIDAD INMEDIATA: Inmunopatogenia del asma

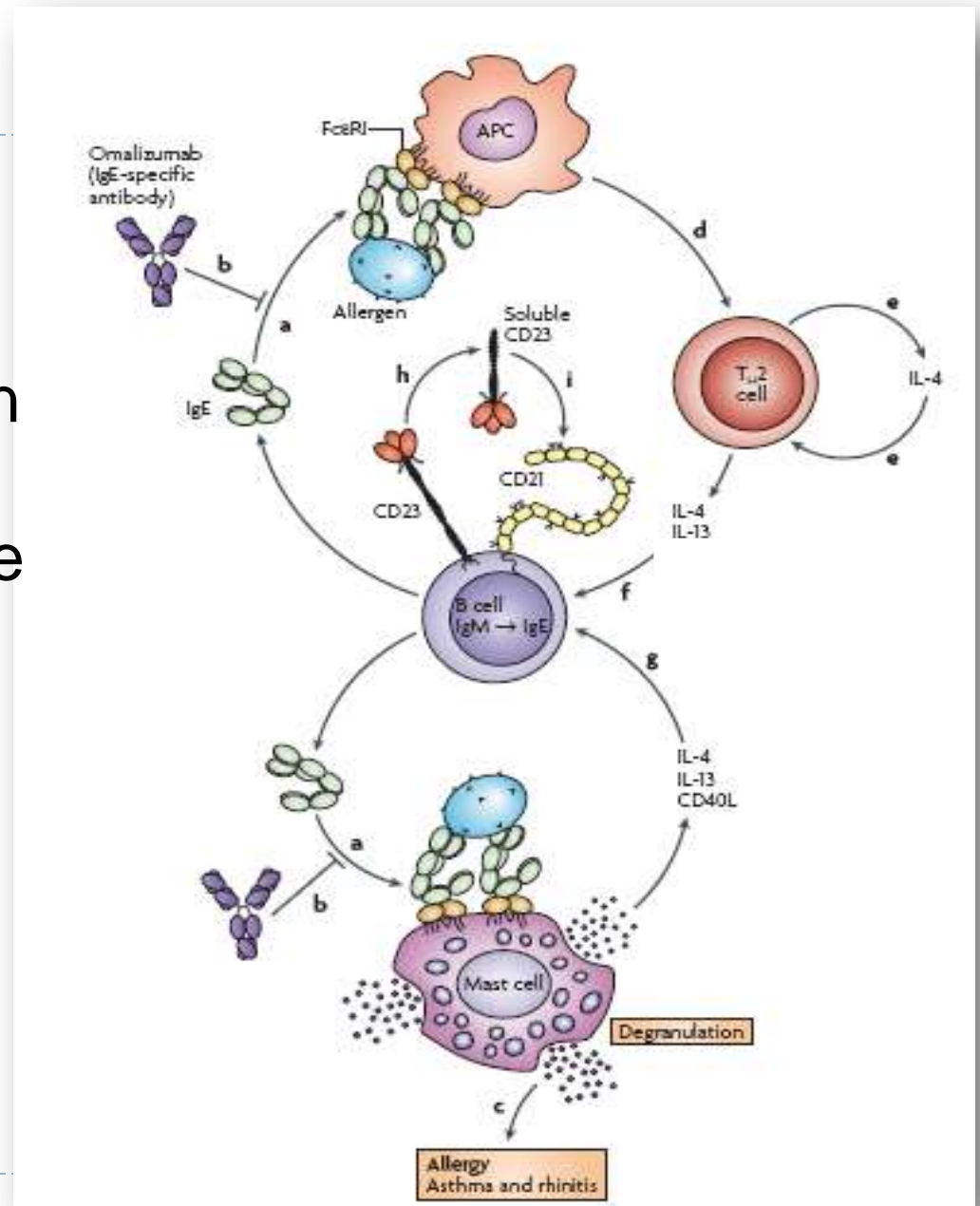
Reclutamiento de TH2 de memoria (CCL17, CCL18, CCL22)

Segundo encuentro con el alergeno



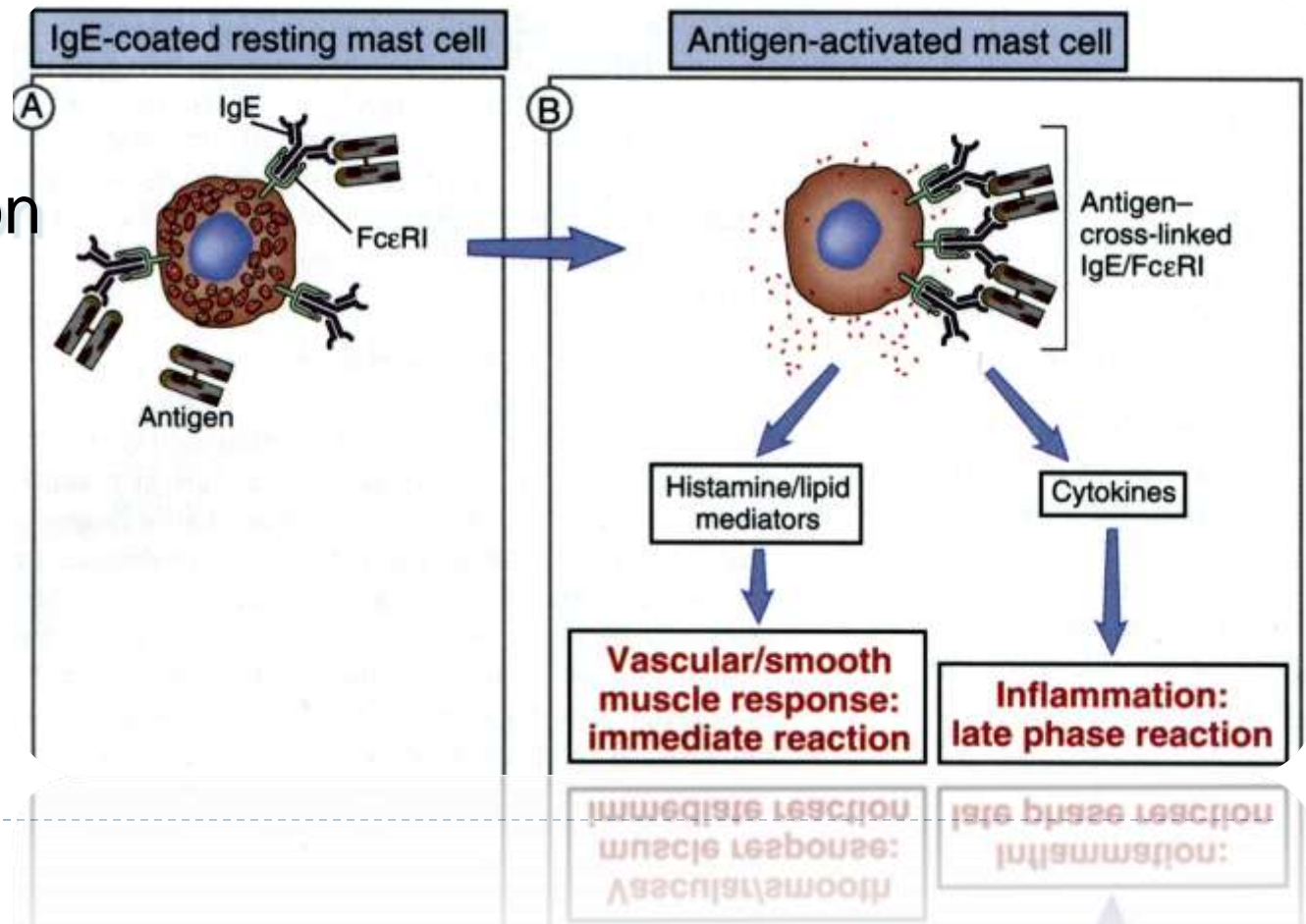
Mastocitos sensibilizados

- ▶ Un mastocito expresan aproximadamente 500000 receptores Fcε en su superficie

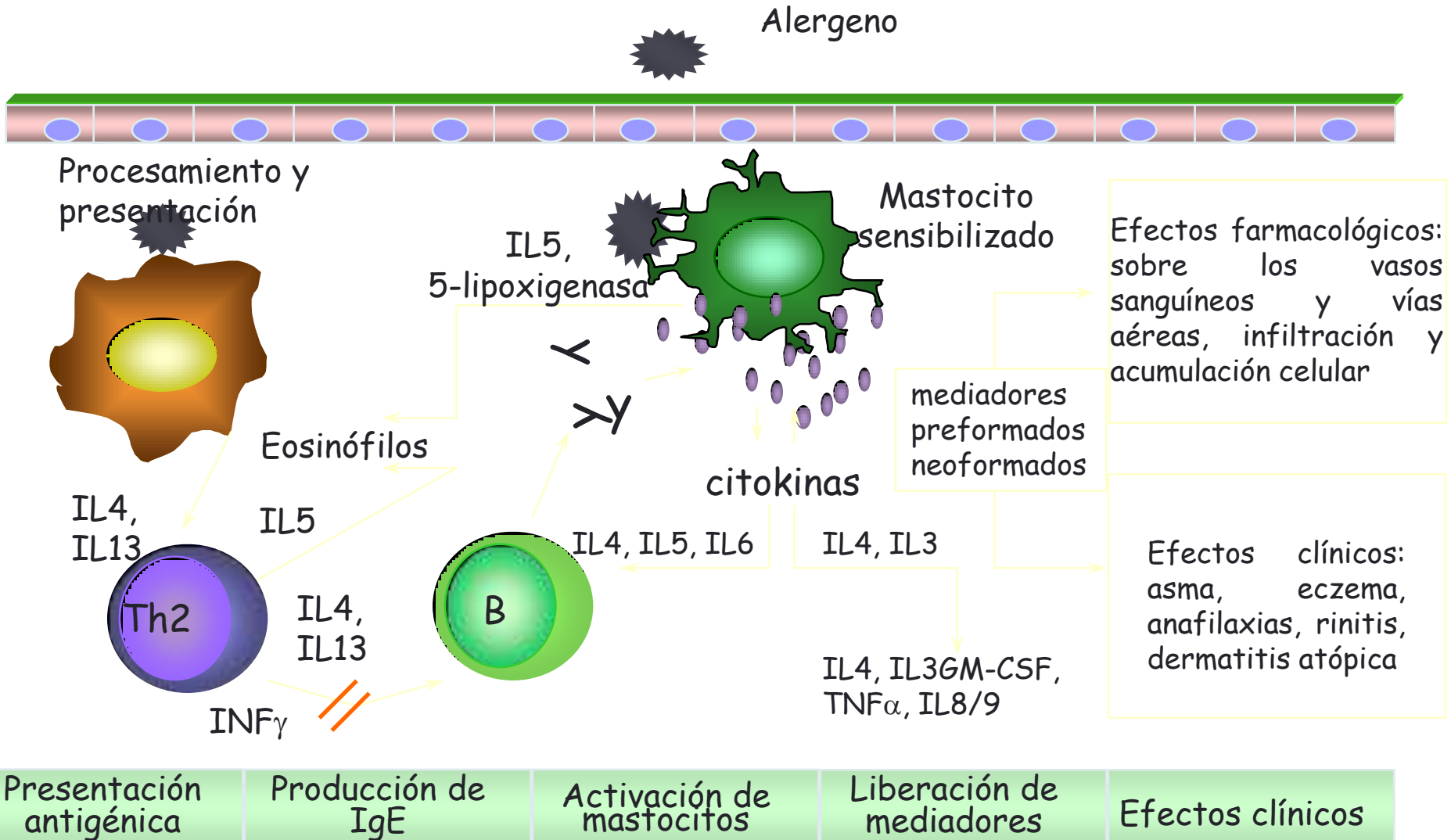


HIPERSENSIBILIDAD INMEDIATA: Inmunopatogenia del asma

- ▶ Segundo encuentro con el alergeno



Inmunopatogenia del asma: RESPUESTA INFLAMATORIA



Inmunopatogenia del asma: Participación de los Mastocitos

- ▶ Degranulación de mastocitos
 - ▶ Entrecruzamiento de receptores FcεRI
 - ▶ C3a
 - ▶ ACTH, codeína, morfina, sustancia P
- ▶ Mediadores preformados
- ▶ Mediadores neoformados

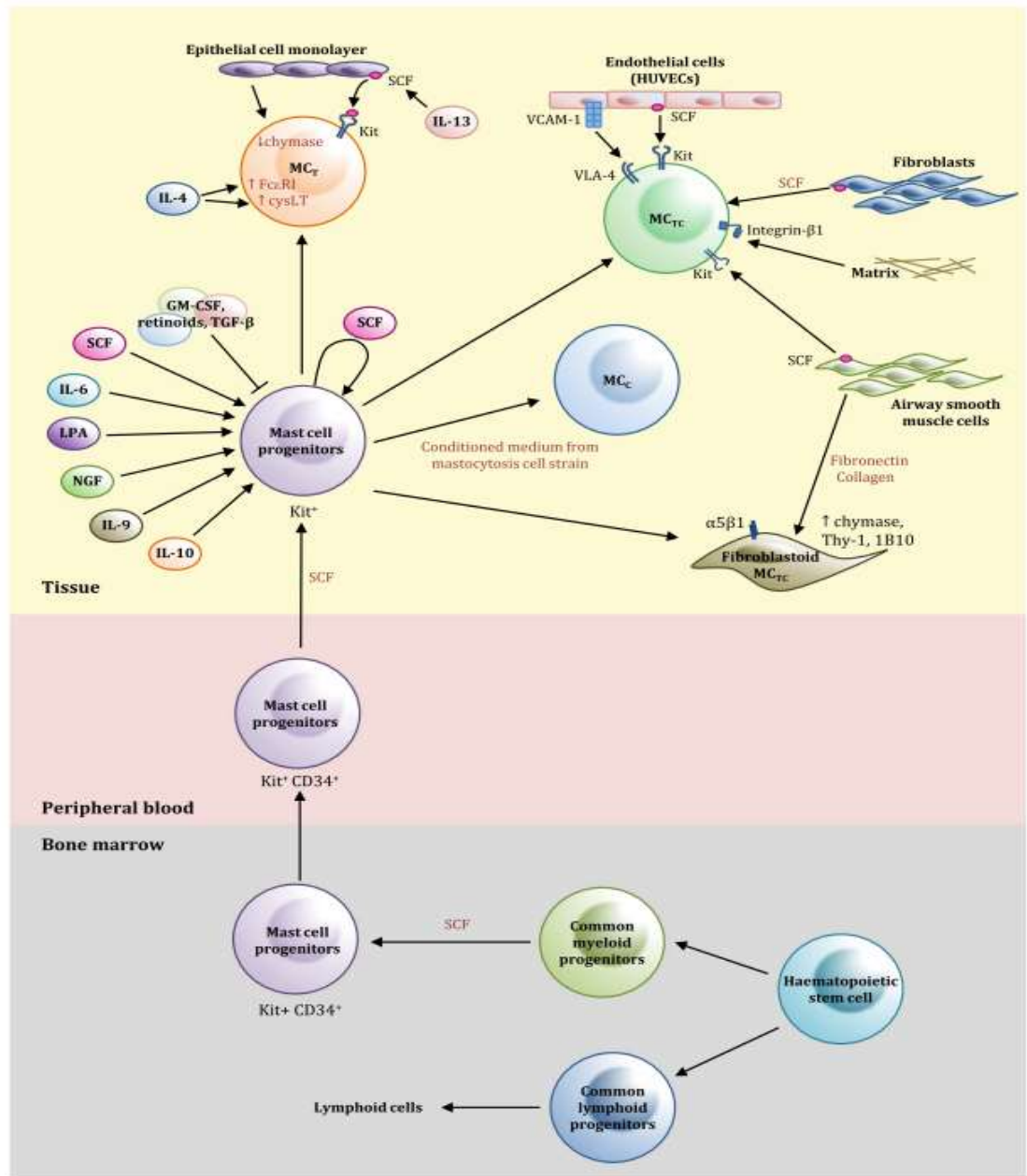
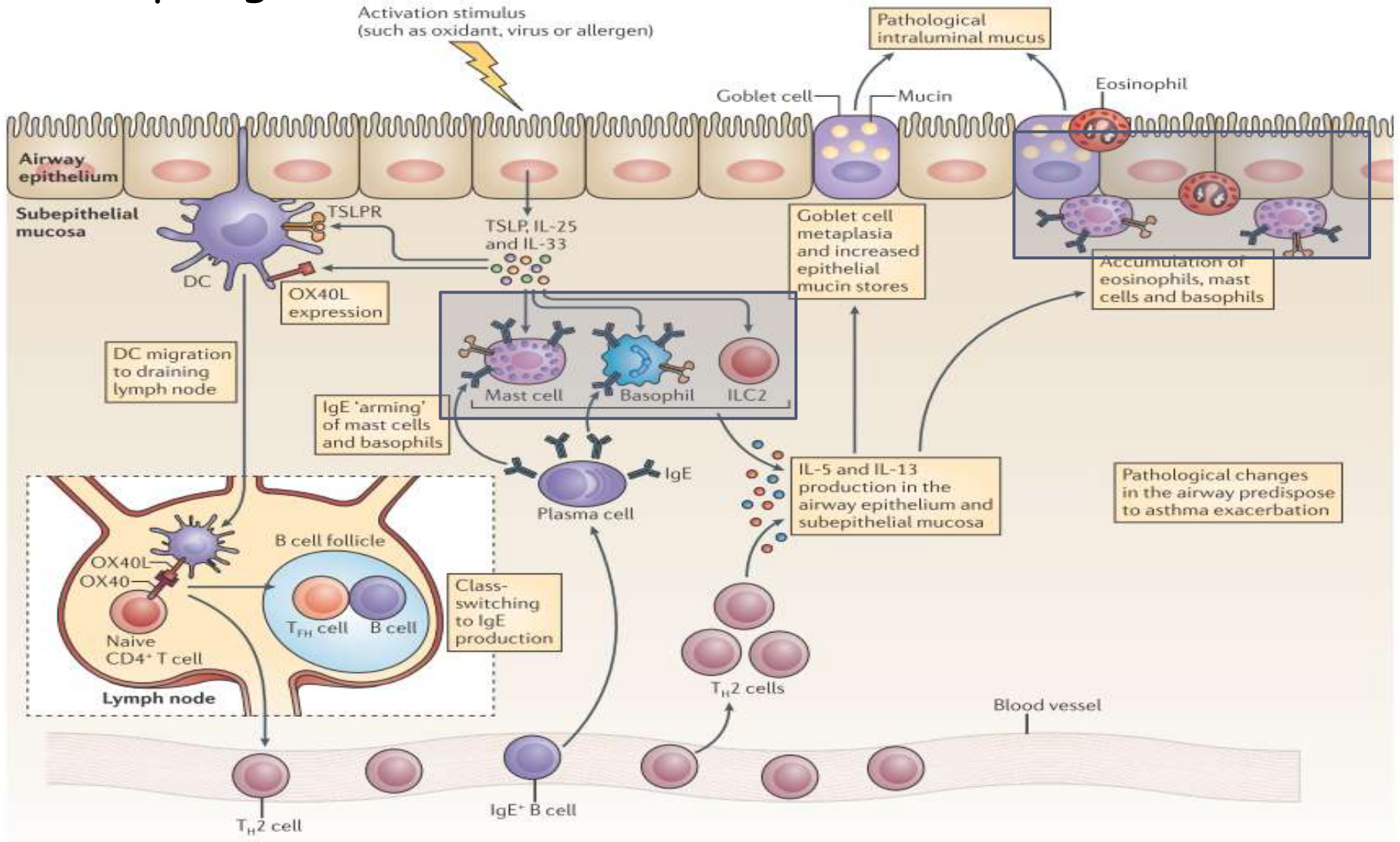


Fig. 1. Recruitment of mast cell progenitors and differentiation of mast cell phenotypes. Mast cell progenitors originate from haematopoietic stem cells in the bone marrow via the myeloid lineage. Progenitors then circulate in the blood stream and eventually migrate into tissues, whereupon interaction with structural cells and their cytokine environment determines their differentiation and maturation into distinct phenotypes. A change in the mast cell's environment in pathological conditions also contributes to mast cell heterogeneity. Key: ●: Membrane-bound SCF; ○: Soluble SCF.

Inmunopatogenia del asma: Participación de los leukotrienos

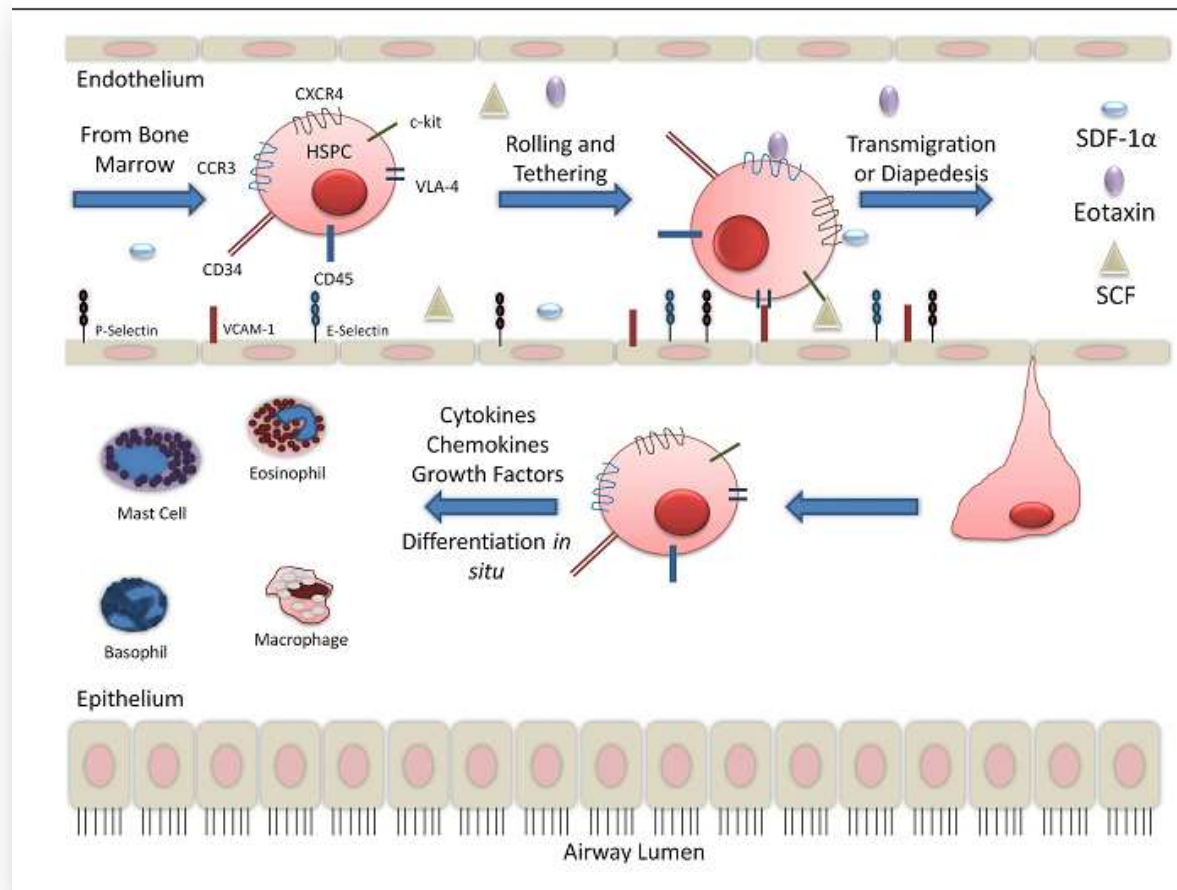


Presentacion antigenica y cambio de isotipo IgE



Migración de células Stem cell hematopoyéticas al pulmón

- ▶ HSPCs CD34+ migran al pulmón, mediado por SDF-1a y eotaxina y aumento expresión de CXCR4 y CCR3
- ▶ CCR3 es altamente expresado en los eosinófilos y los basófilos, pero también se expresa en Células T cooperadoras, mastocitos, células epiteliales de las vías respiratorias, así como en HSPCs



M
h

► HS
al |
SE
au
CX
► CC
ex |
eo:
ba:
se
Cé
co |
ma
ep
res
en

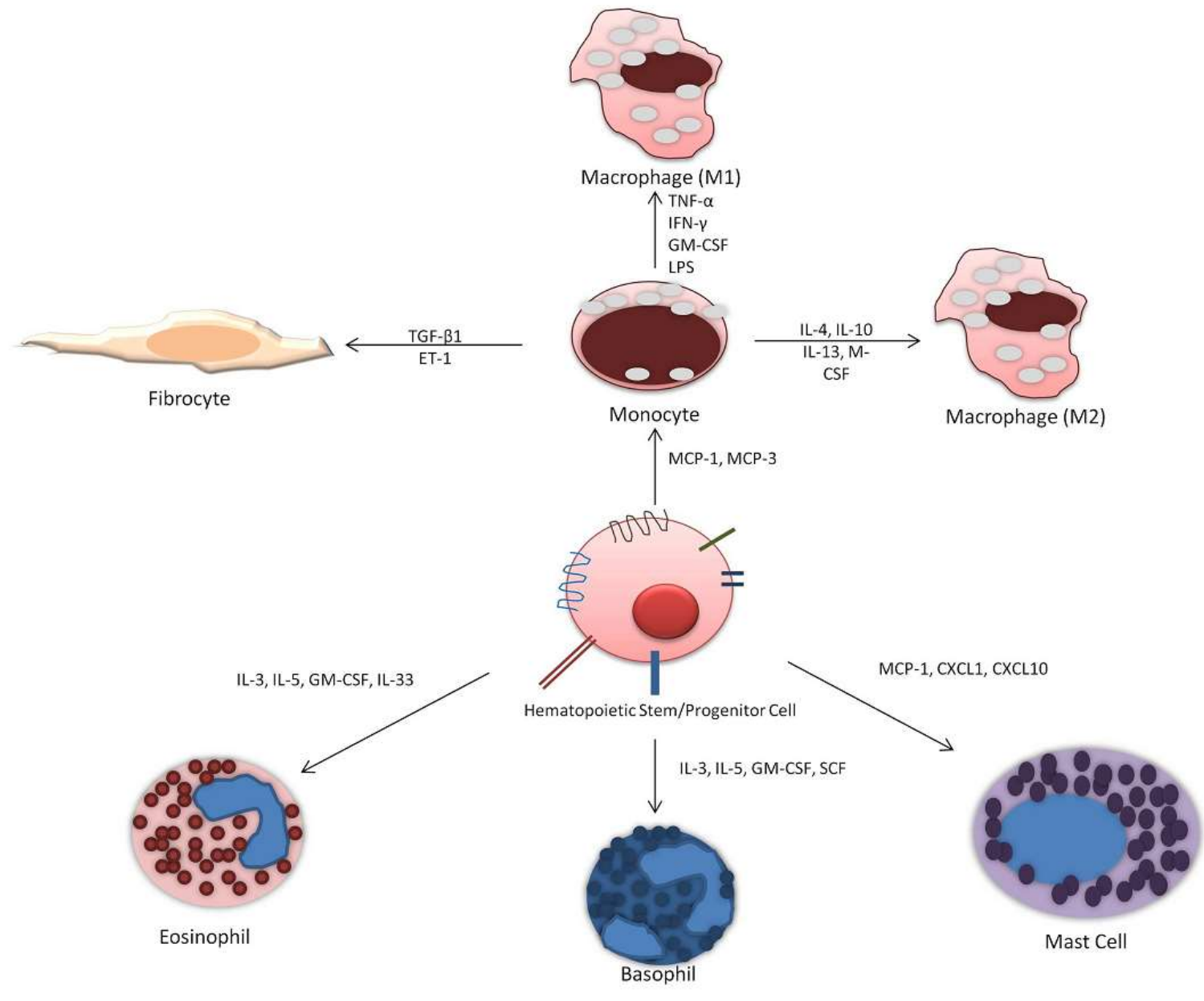
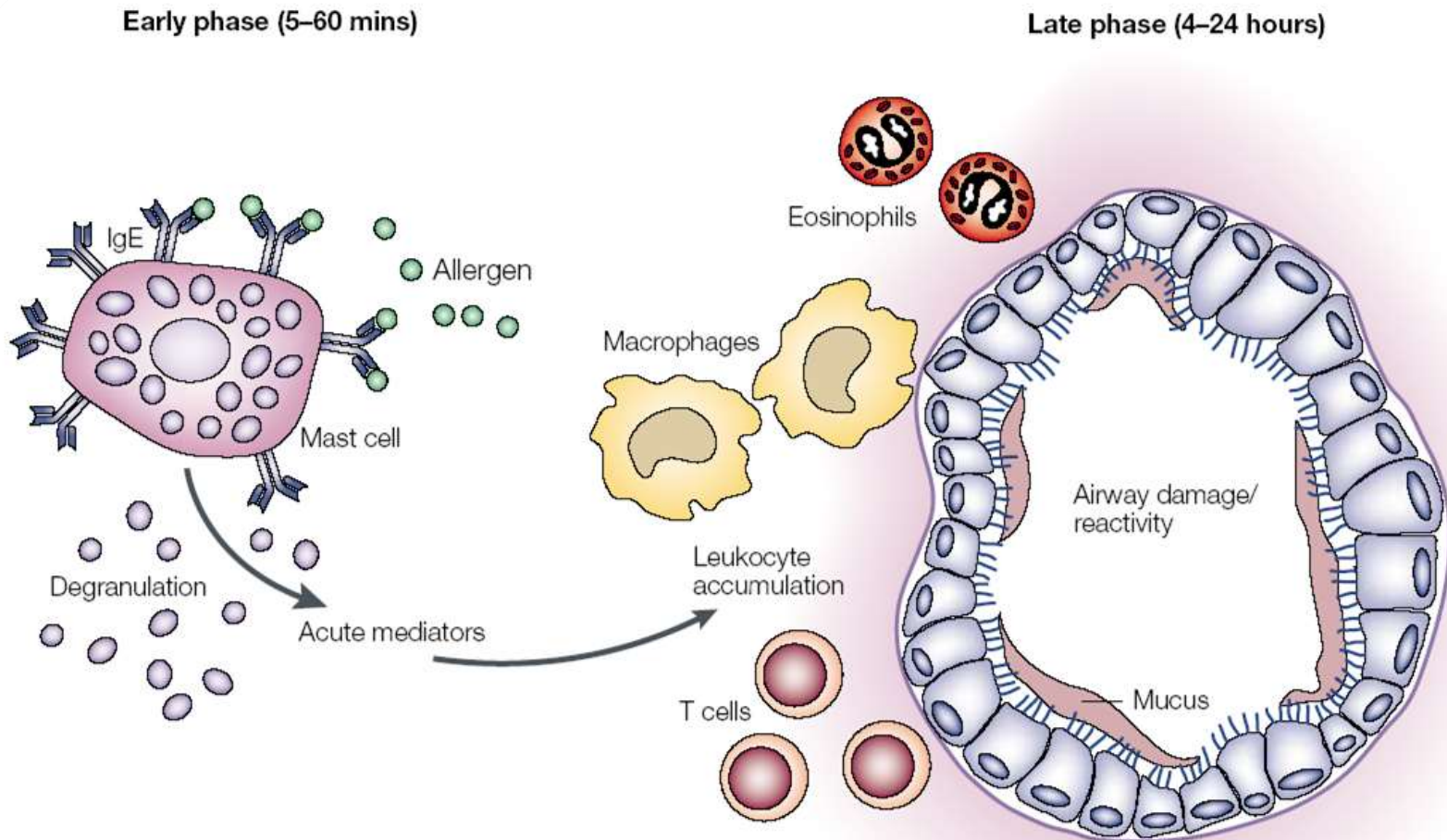


FIGURE 2 | Differentiation of hematopoietic progenitor cells into immune cells: HSPCs can potentially differentiate into distinct immune cells *in situ* depending on the presence of locally elevated factors and cytokines.

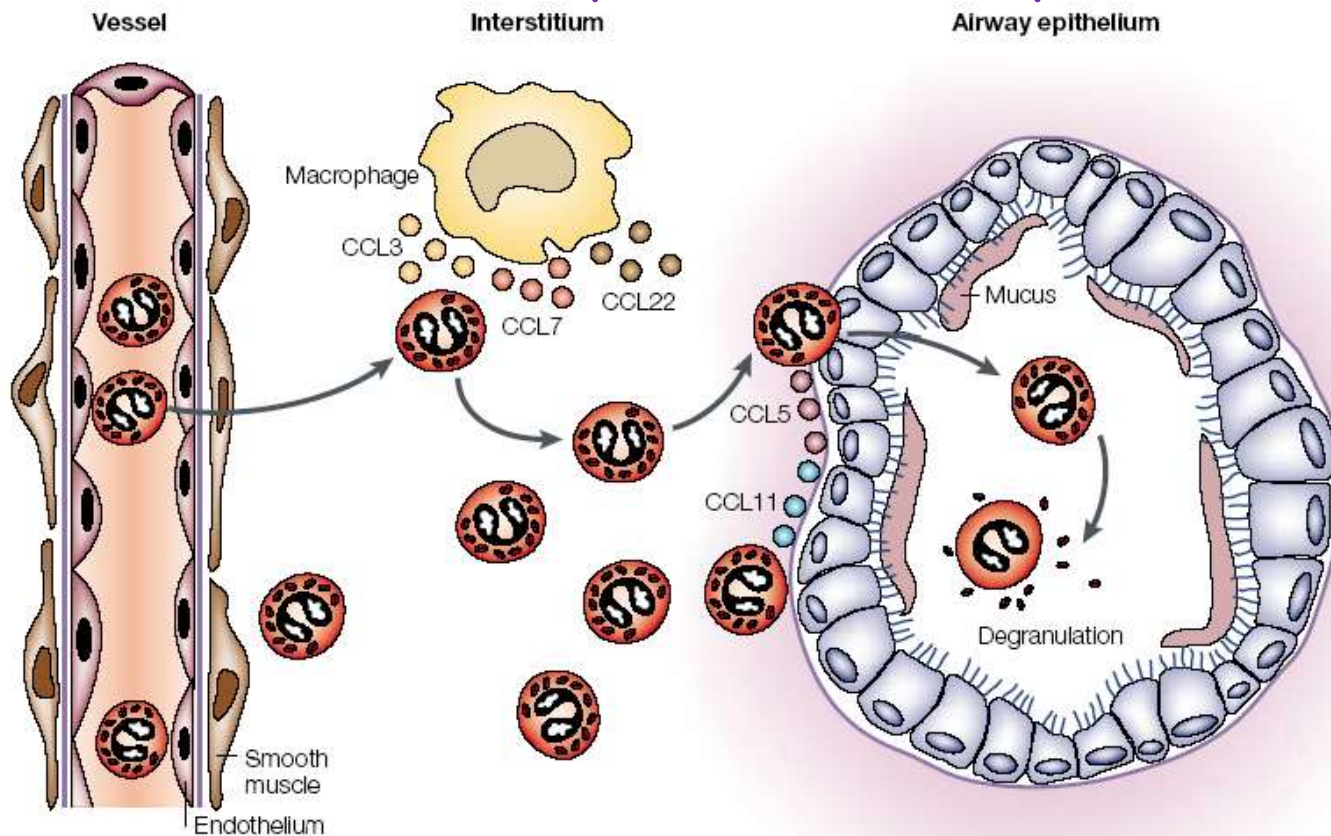
HIPERSENSIBILIDAD INMEDIATA:

Inmunopatogenia del asma



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

- ▶ 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

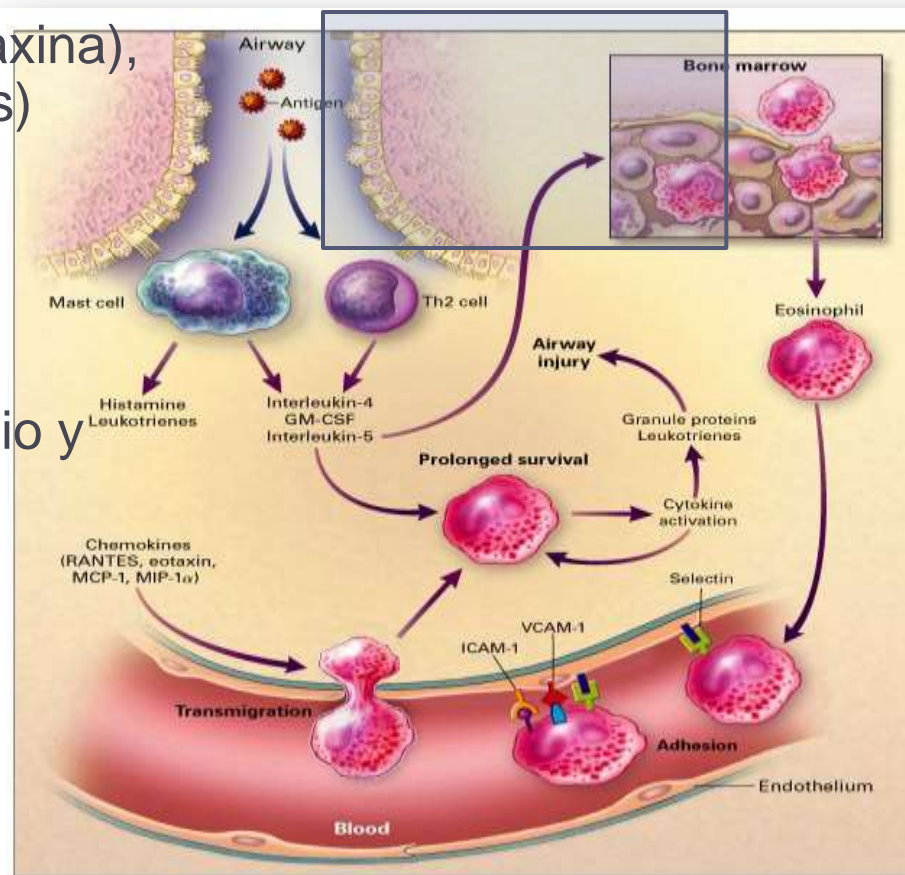


Inmunopatogenia del asma: EOSINOFILOS

▶ Eosinófilos:

- ▶ Responsables de la fase tardía
- ▶ Atraídos por **IL-5**, CCL11 (eotaxina), CCL24, CCL26, CCL5 (Rantes)
- ▶ IL-5 favorece liberación de mediadores y citocinas
- ▶ TSLP promueve eosinofilia, x inducir expresión de IL-5
- ▶ Proteína básica: daño al epitelio y facilita entrada de alérgenos y acceso de mediadores a terminaciones nerviosas y broncoconstricción
- ▶ Hipereactividad bronquial
- ▶ Oxido nítrico

Mepolizumab (anti-IL-5) o reslizumab (anti-IL5Ra)



Inmunopatogenia del asma:

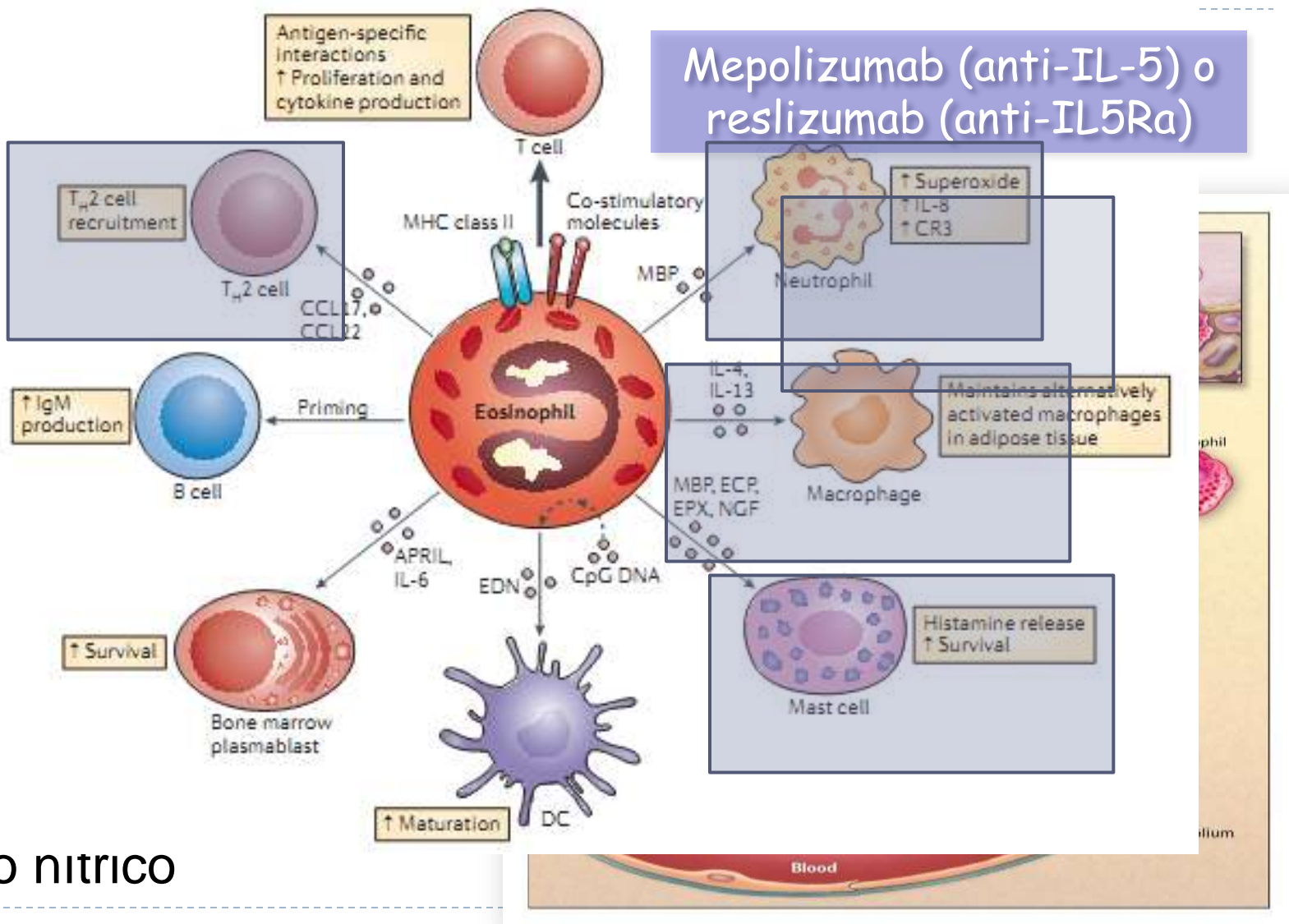
EC

Eosinophil

- ▶ Re
- ▶ Atr
- ▶ CC
- ▶ IL-
- ▶ me
- ▶ TS
- ▶ inc
- ▶ Pro
- ▶ fac
- ▶ acc
- ▶ ter
- ▶ bro

Hiper

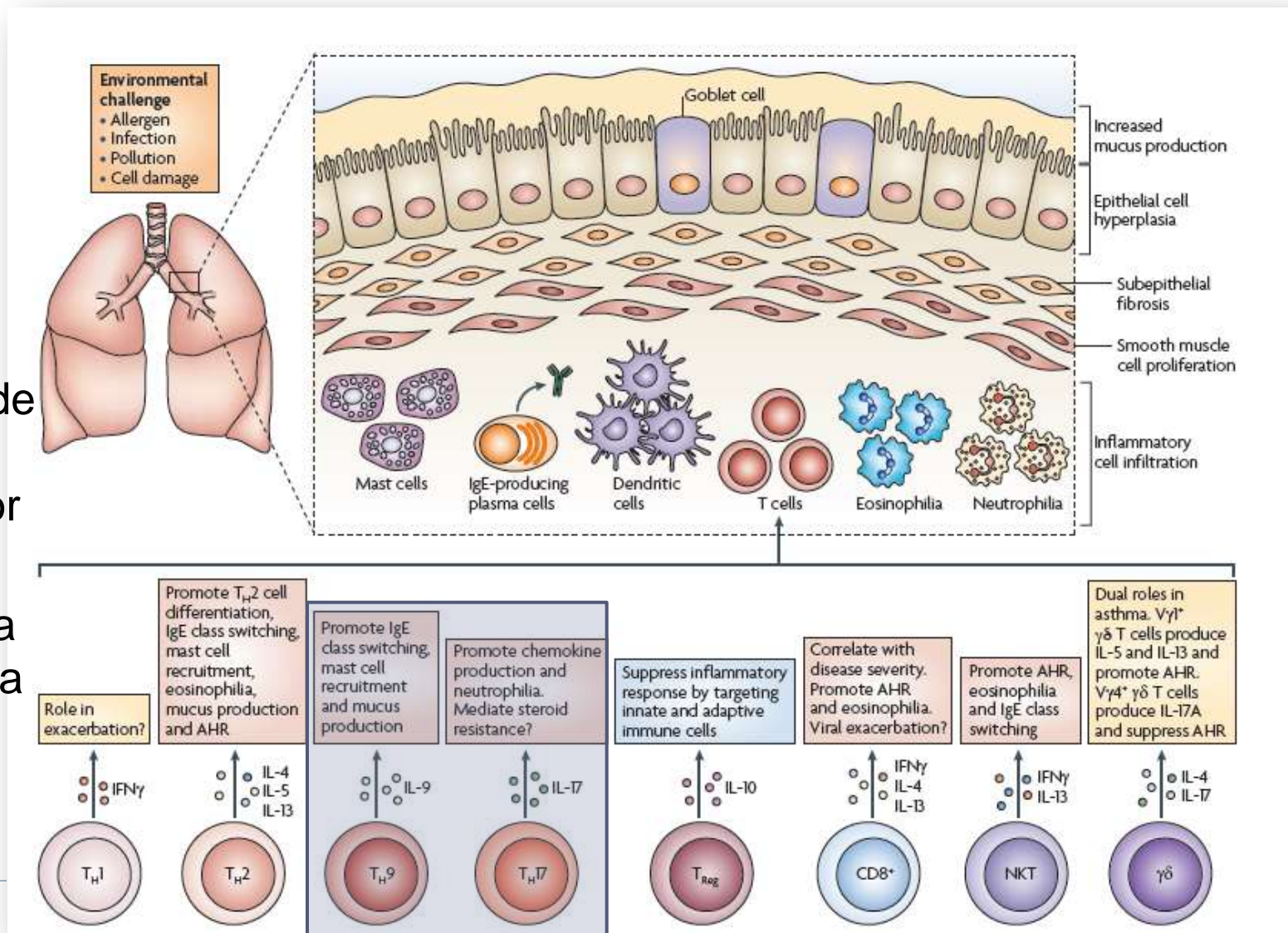
Oxido nítrico



Reclutamiento de células pro-inflamatorias

▶ **Pacientes con asma severa cursan con infiltración de neutrófilos, mediado por TH17**

▶ **TH17 media resistencia a los esteroides**



Terapia biológica e inmunoterapia

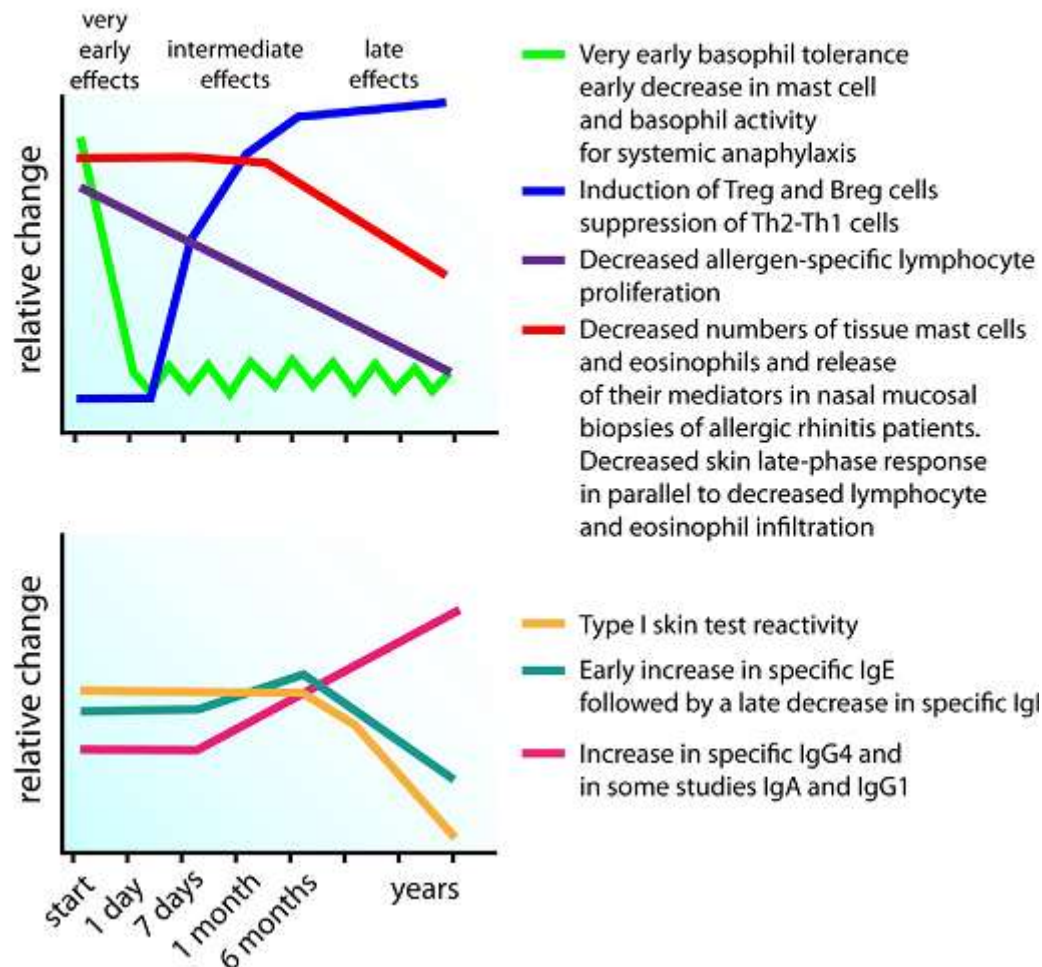


TABLE I. Roles of different cells in the development of allergen tolerance

T cells	Decreased allergen-induced proliferation (PBMCs) Induction of allergen-specific T _H 1 cells (PBMCs and nasal biopsies in allergic rhinitis) Increased FOXP3 expression (PBMCs and T cells) Increased secretion of IL-10 and TGF- β (PBMCs and nasal biopsies in allergic rhinitis) Suppression of T _H 2 cells and cytokines (PBMCs) Decreased T-cell numbers in LPRs (skin LPRs) Increased FOXP3 expression (nasal biopsies in allergic rhinitis)
B cells	Induction of allergen-specific IL-10-secreting B _R 1 cells Early increased and late decreased specific IgE production (serum) Increased specific IgG ₄ production (serum) Increased specific IgA production (serum) Suppressed IgE-facilitated antigen presentation (blood and cell lines)
DCs	Suppressed IgE-facilitated antigen presentation (blood)
Eosinophils	Reduction of tissue numbers (allergic rhinitis) Decrease in mediator release (nose and blood)
Mast cells	Reduction of tissue numbers (allergic rhinitis) Decrease in mediator release (allergic rhinitis) Decrease in proinflammatory cytokine production (allergic rhinitis)
Basophils	Decrease in mediator release (blood) Decrease in proinflammatory cytokine production (blood) Increased HR2 levels with suppressive effects on degranulation and cytokine production (blood)

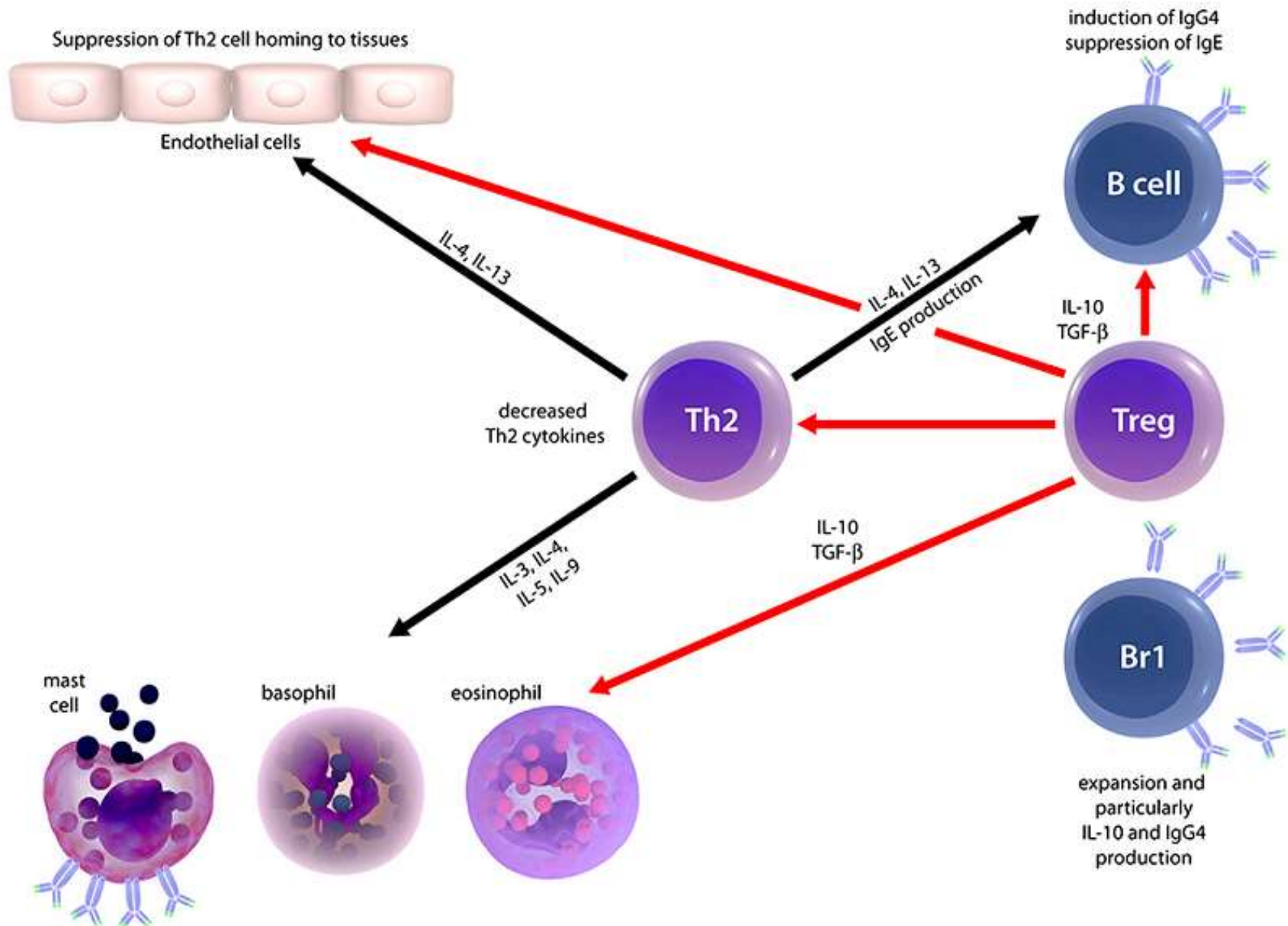
Terapia biológica e inmunoterapia

Table 1 | Summary of available data from trials of treatments directed at type 2 inflammation in asthma*

Therapeutic antibody	Isotype	Targeted epitope	Relative affinity	Main effects in human asthma trials
Omalizumab (Genentech/Roche and Novartis)	Humanized IgG1	IgE (CH2 and CH3 domains)	0.06 nM ⁷⁸	Decrease in asthma exacerbation rates and reductions in maintenance doses of oral corticosteroids ^{36,37} . Small effects on FEV1 and asthma symptoms.
Mepolizumab (GlaxoSmithKline)	Humanized IgG1	IL-5	NA	Decrease in asthma exacerbation rates when used to treat patients with asthma who have persistent eosinophilia despite corticosteroid treatment ²⁷⁻²⁹ .
Benralizumab (MedImmune/AstraZeneca)	Humanized IgG1	IL-5R α	NA	Decrease in asthma exacerbation rates when used to treat patients with asthma who have persistent eosinophilia despite corticosteroid treatment ⁴⁵ .
Reslizumab (Teva Pharmaceutical Industries)	Humanized IgG4	IL-5	20 pM	Improvements in airway function and a trend towards greater asthma control when used to treat patients with asthma who have persistent eosinophilia despite corticosteroid treatment ⁴⁶ .
Lebrikizumab (Genentech/Roche)	Human IgG4	IL-13 (IL-4R α -binding epitope)	<10 pM ⁷⁹	No effect on FEV1 in steroid-naïve individuals with asthma ⁴⁷ . Improvements in FEV1 and asthma exacerbations in steroid-treated patients with moderate and severe asthma ⁴⁸ . Greatest effects in patients with high serum periostin levels.
GSK679586 (GlaxoSmithKline)	Human IgG1	IL-13R α 1 and IL-13R α 2	300–400 pM ⁸⁰	No improvement in FEV1 or exacerbations in patients with moderate to severe asthma.
Tralokinumab (MedImmune/AstraZeneca)	Human IgG4	IL-13R α 1 and IL-13R α 2	165 pM ⁸¹	Limited effects on FEV1 but effective in reducing asthma exacerbations. Greatest effects in patients with high serum periostin levels.
Dupilumab (Regeneron Pharmaceuticals)	Human IgG4	IL-4R α	NA	Maintenance of asthma control and FEV1 when corticosteroid dose is tapered in patients with moderate to severe asthma ³⁰ . Effects are greatest in patients with high blood eosinophil levels.

*The table is restricted to data from Phase II trials or beyond. FEV1, forced expired volume in 1 second; IL, interleukin; IL-5R α , α -chain of the IL-5 receptor; NA, not applicable.

Papel de la inmunoterapia



Perspectivas futuras



Novel immunotherapy vaccine development

Marek Jutel^{a,b} and Cezmi A. Akdis^c

Curr Opin Allergy Clin Immunol 2014, 14:557-563

International Immunopharmacology 23 (2014) 364-372



Contents lists available at ScienceDirect

International Immunopharmacology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/intimp



Review

Vitamin E and D regulation of allergic asthma immunopathogenesis[☆]

Joan M. Cook-Mills^{*}, Pedro C. Avila

^{*}Allergy-Immunology Division, Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, IL, United States



Current perspectives

**Worms as therapeutic agents for allergy and asthma:
Understanding why benefits in animal studies have not
translated into clinical success**

Holly Evans, BS, and Edward Mitre, MD ^{Bethesda, Md}

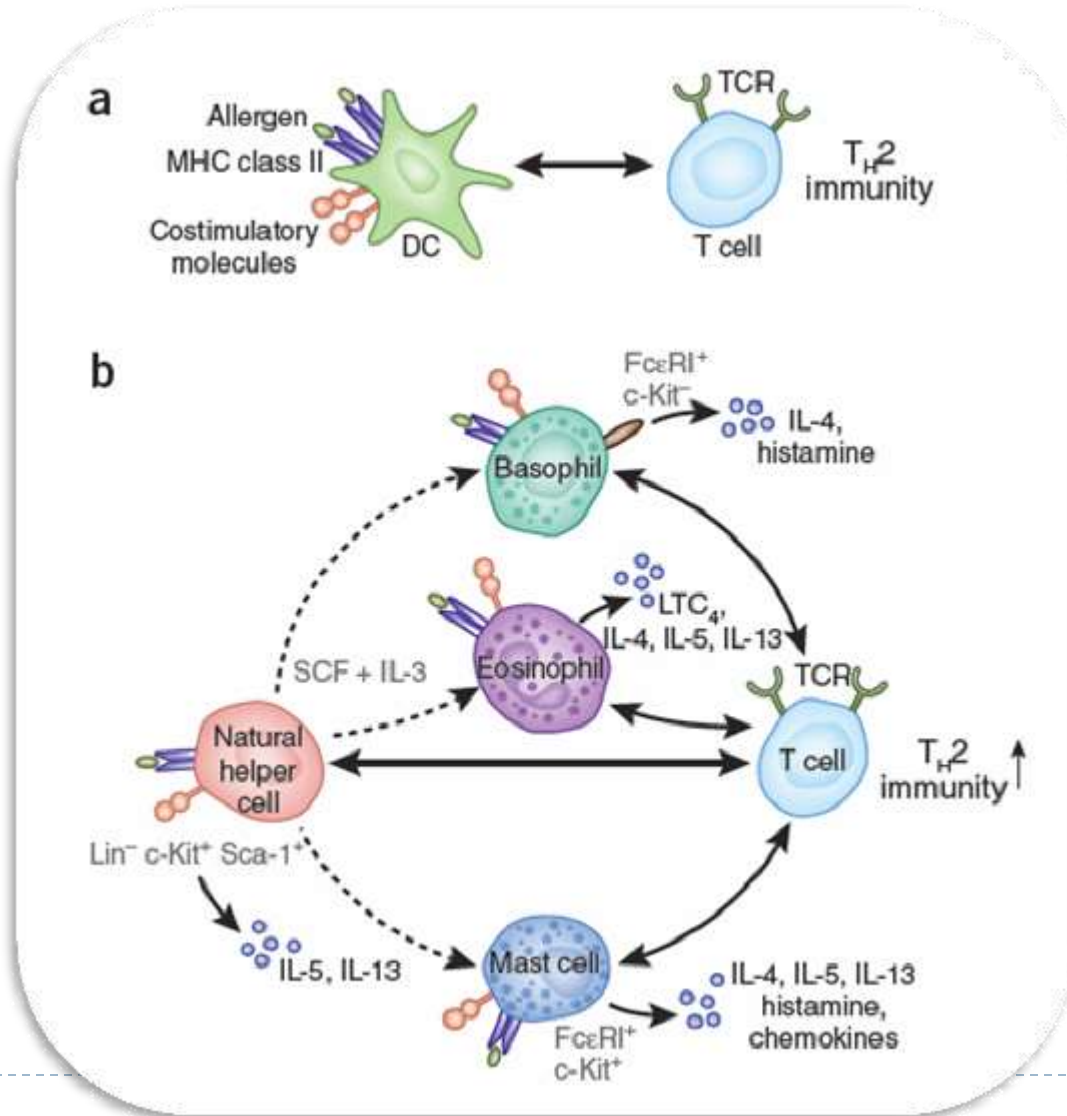
(J Allergy Clin Immunol 2014; nnn : nnn - nnn .)

Inmunopatogenia del asma: Resumen

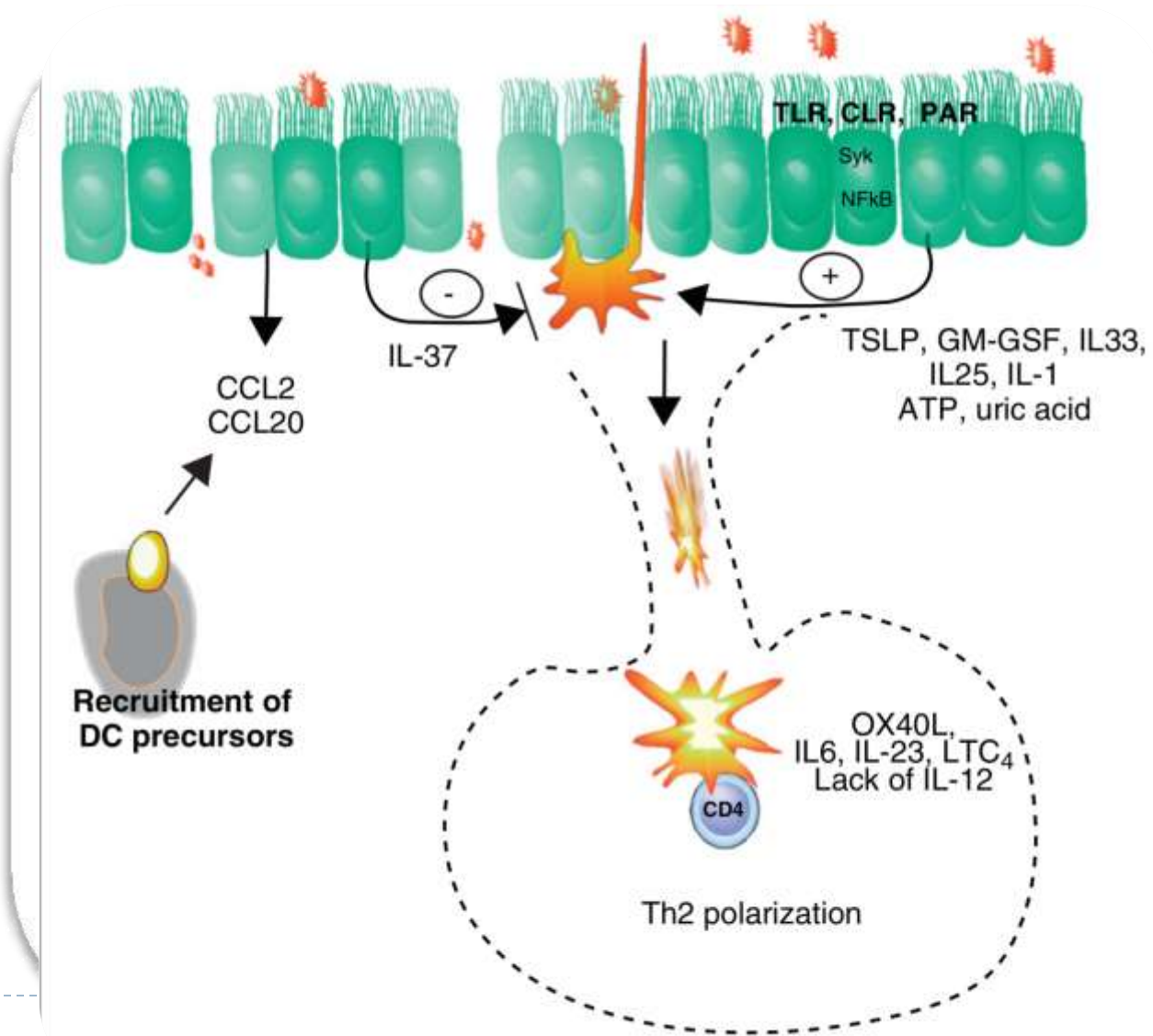
- ▶ Individuo genéticamente predispuesto
- ▶ Alergenos
- ▶ Producción de IgE por el linfocito B durante el primer contacto
- ▶ Unión de la IgE a los receptores $Fc\varepsilon$ en mastocitos y basofilos
- ▶ Reintroducción del Ag y entrecruzamiento de los receptores sobre los mastocitos
- ▶ Liberación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



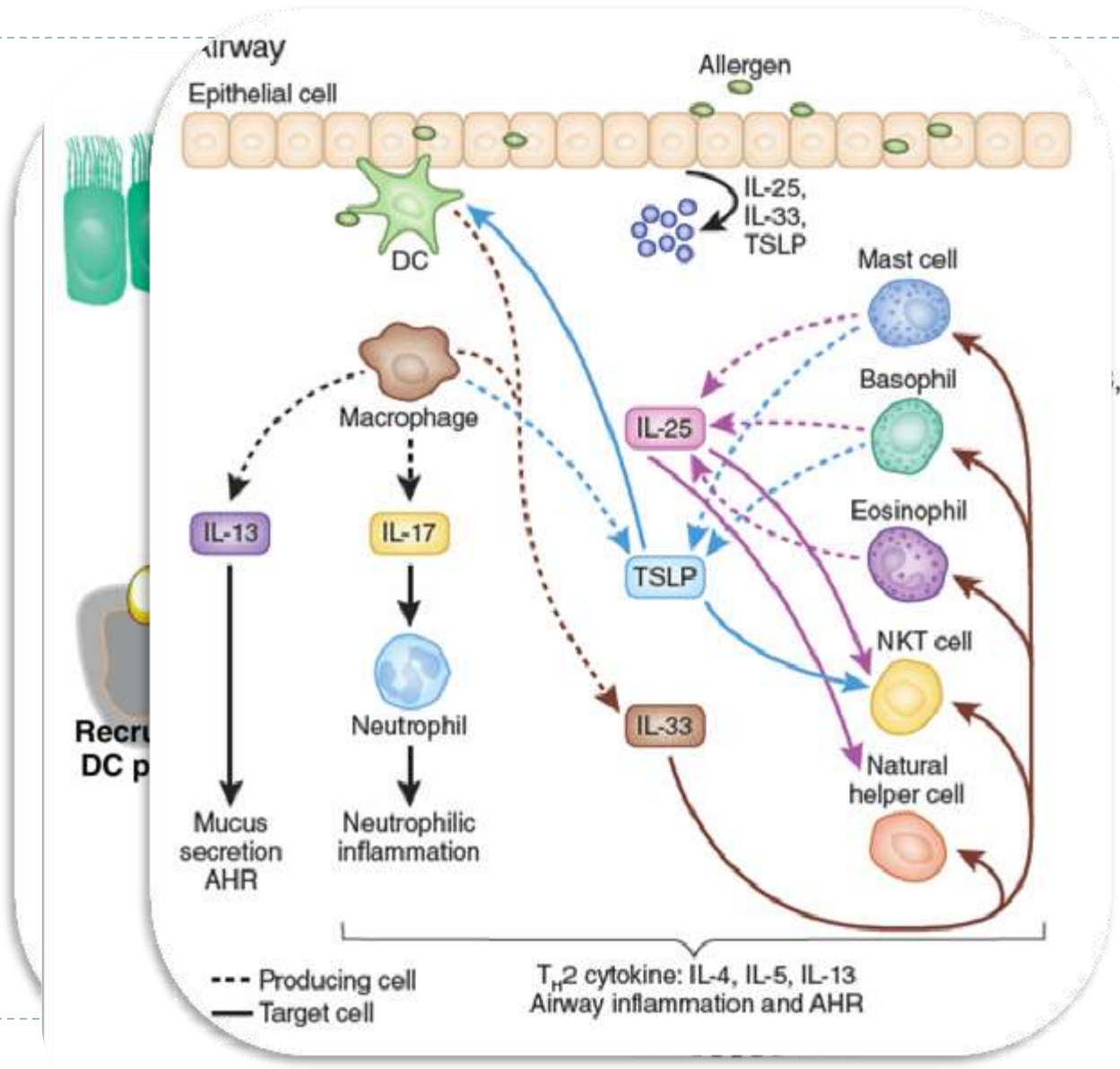
Inmunopatogenia del Asma: RESUMEN



Inmunopatogenia del Asma: RESUMEN

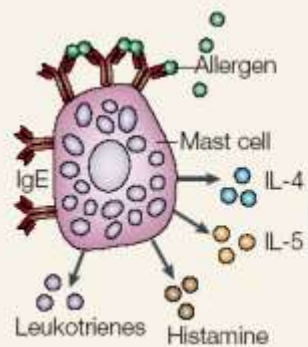


Inmunopatogenia del Asma: RESUMEN

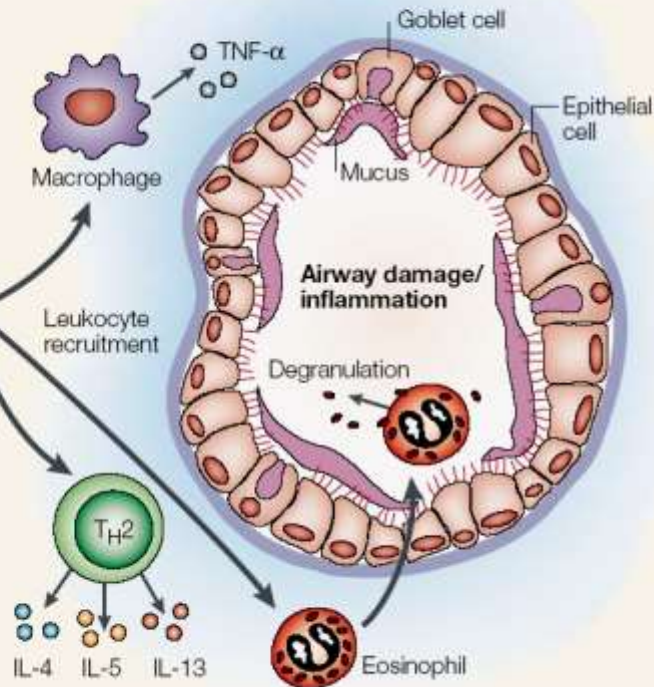


Inmunopatogenia del Asma: RESUMEN

a Acute phase



b Chronic phase



c Remodelling

