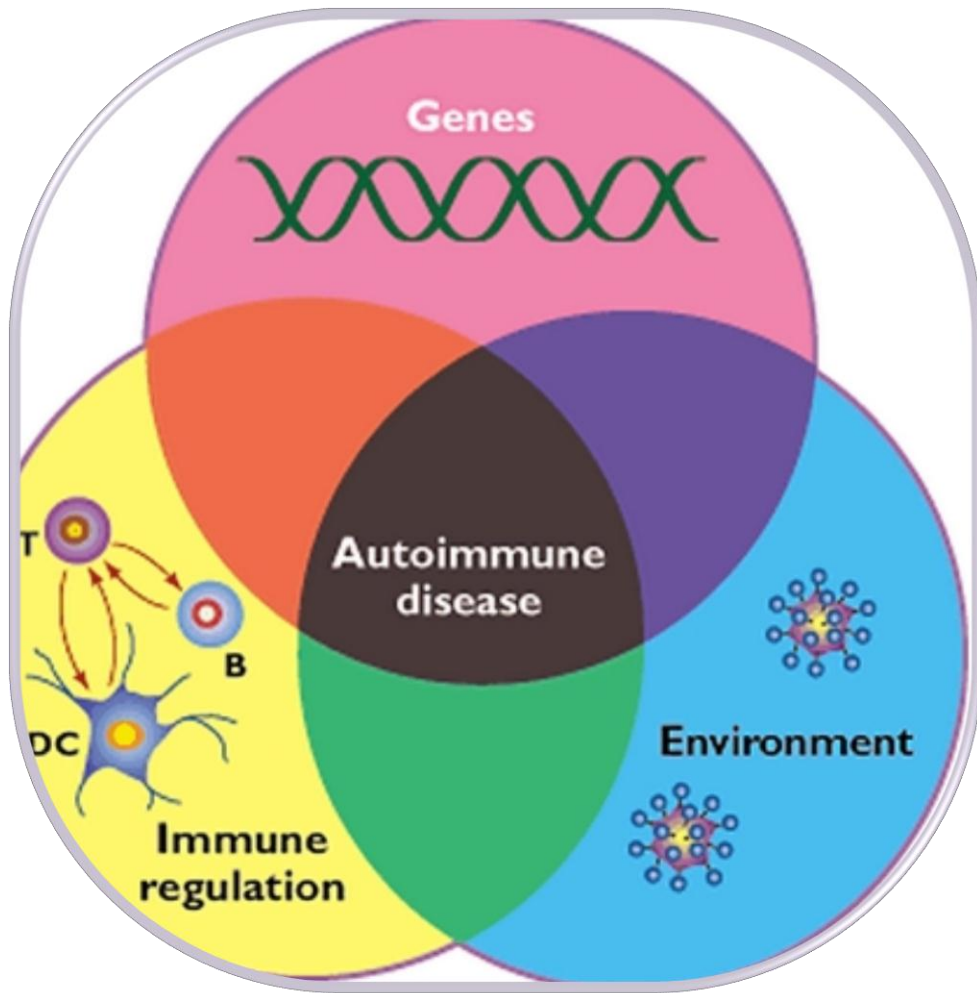


# **Inmunopatogenia de las enfermedades autoinmunes**

**Morella Bouchard  
2017**

# Contenido



- **Definiciones**
- **Mecanismos de Tolerancia**
  - Linfocito T y B**
  - Central y Periférica**
- **Factores Genéticos**
- **Factores Ambientales**
- **Mecanismos de lesión tisular**
- **Enfermedades**
  - Organoespecíficas y**
  - Sistémicas**
- **Modelo del lupus eritematoso sistémico**

# "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

# **MECANISMOS DE TOLERANCIA INMUNOLÓGICA**

**LINFOCITOS T  
TOLERANCIA CENTRAL**

**TOLERANCIA PERIFÉRICA**

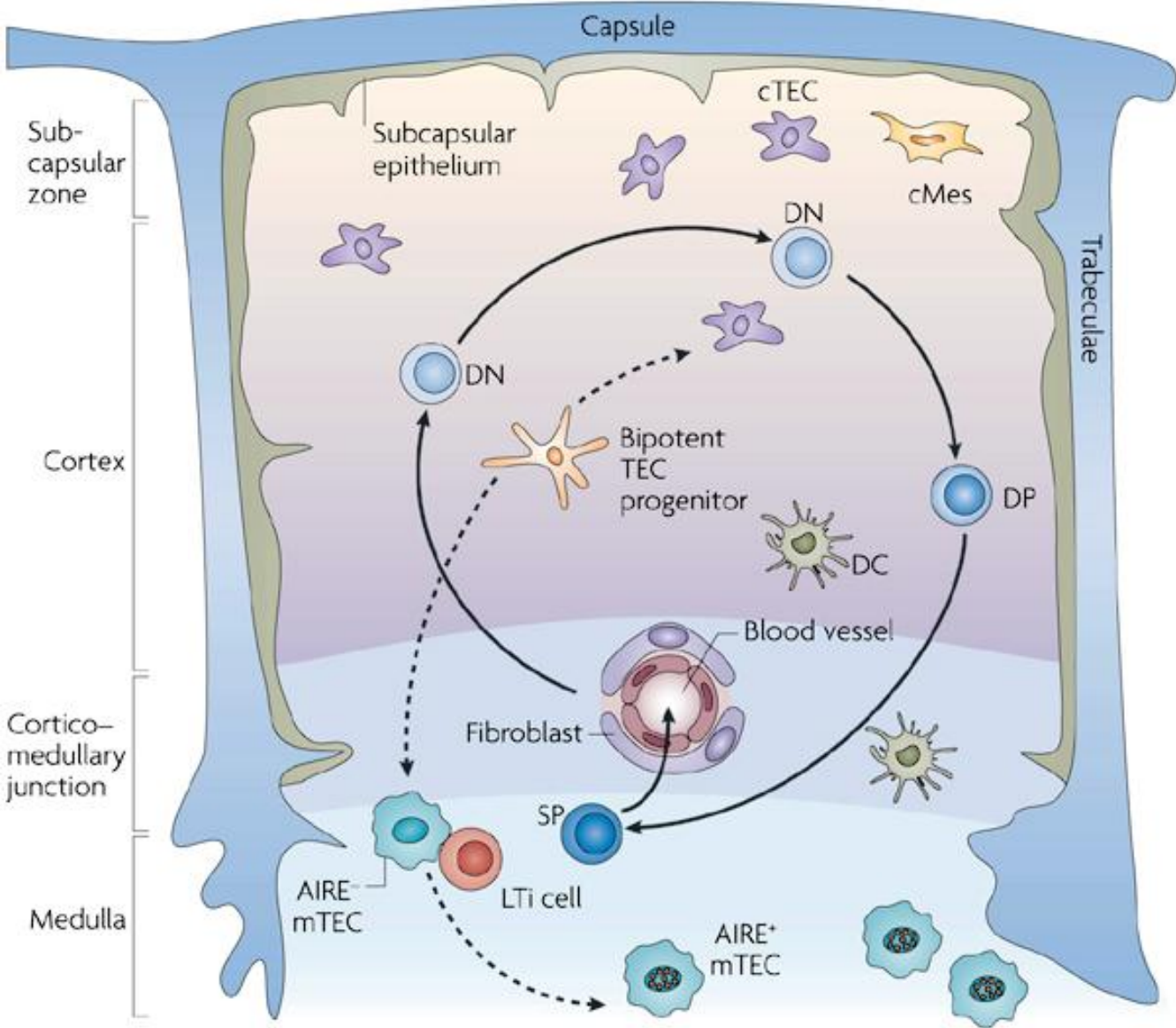
**LINFOCITOS B  
TOLERANCIA CENTRAL**

**TOLERANCIA PERIFÉRICA**

**Delección clonal  
Anergia clonal  
Ignorancia inmunológica  
Células T reguladoras**

**Delección clonal  
Anergia clonal**

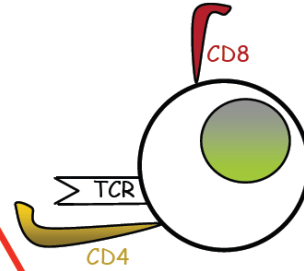
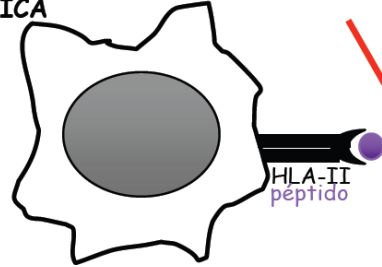
# Tolerancia Central: Linfocito T



# Tolerancia Central: Linfocito T

Ausencia de selección positiva

CÉLULA EPITELIAL TÍMICA



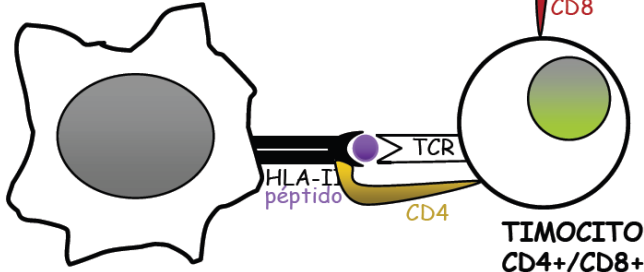
TIMOCITO CD4+/CD8+



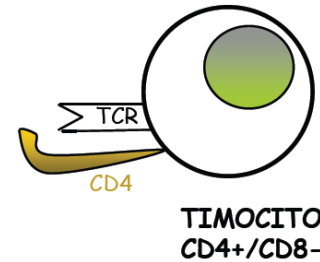
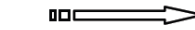
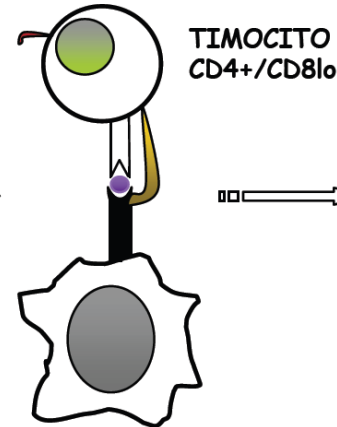
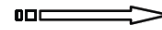
APOPTOSIS

Selección positiva

CÉLULA EPITELIAL TÍMICA



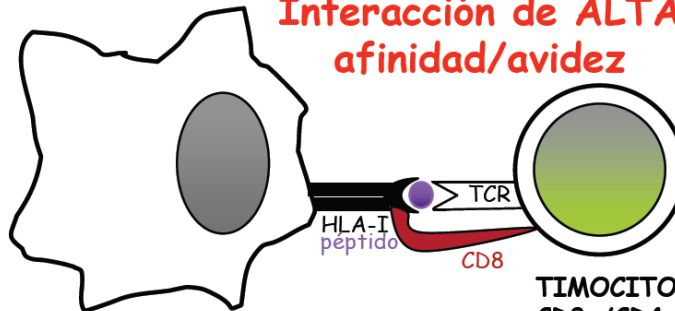
Interacción de BAJA afinidad/avidez



TIMOCITO CD4+/CD8-

Selección negativa

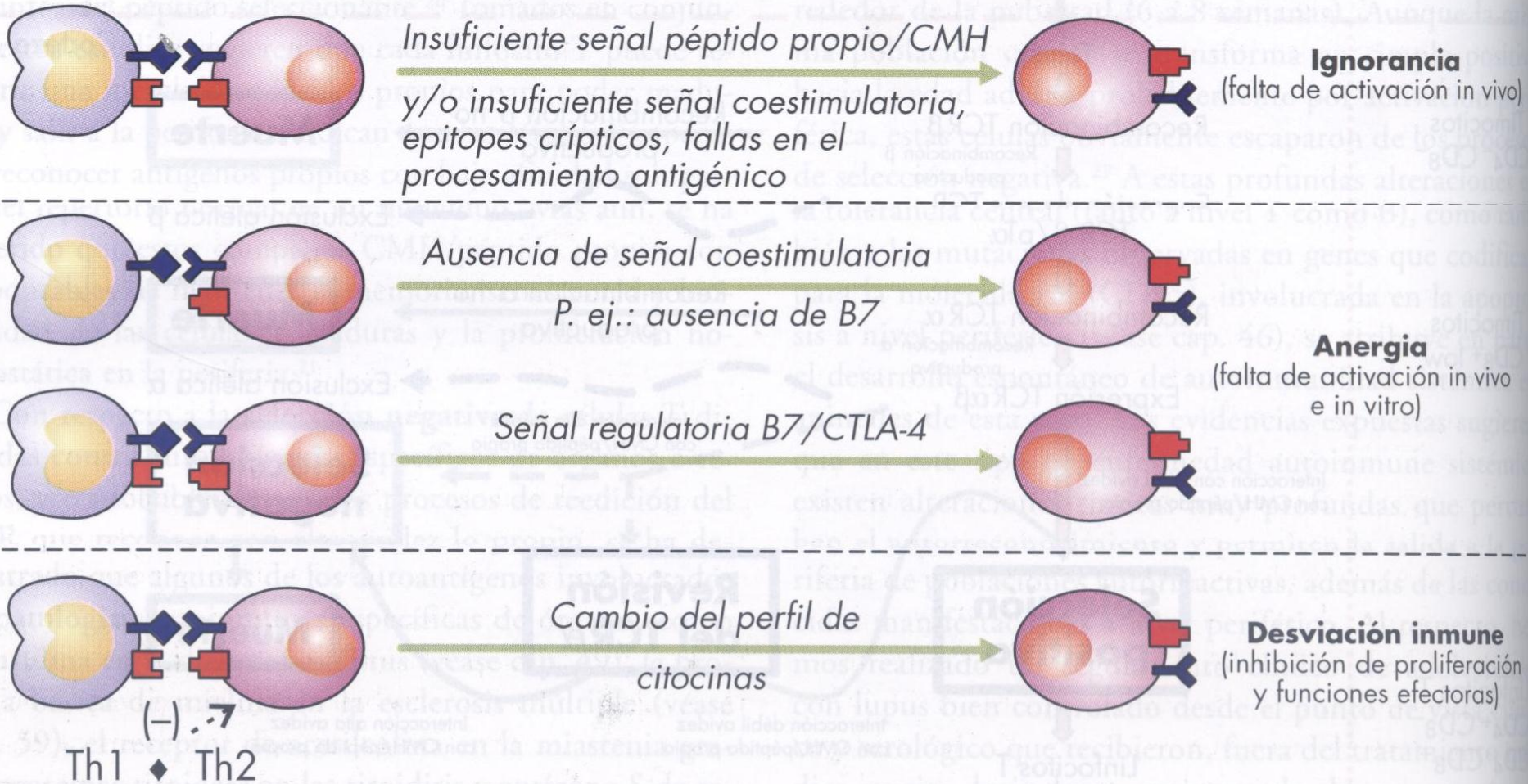
CPA TÍMICA



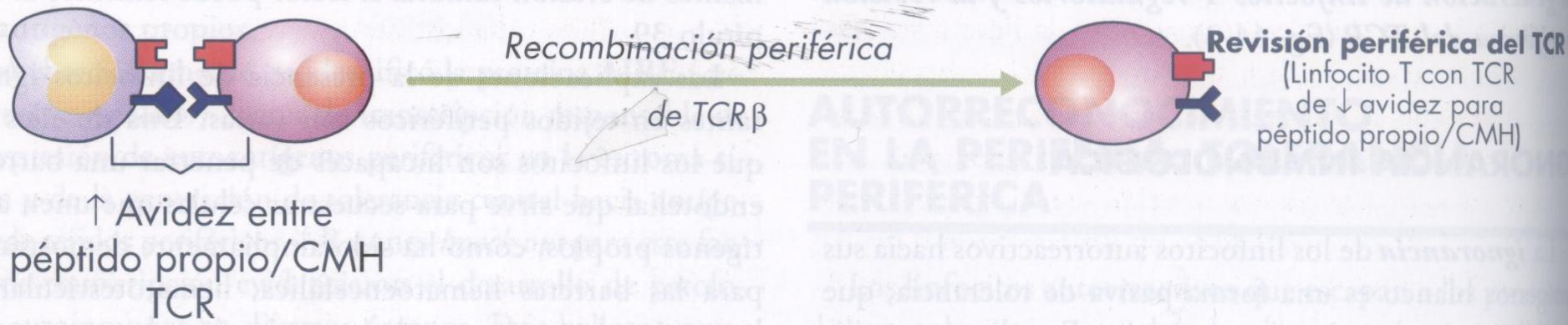
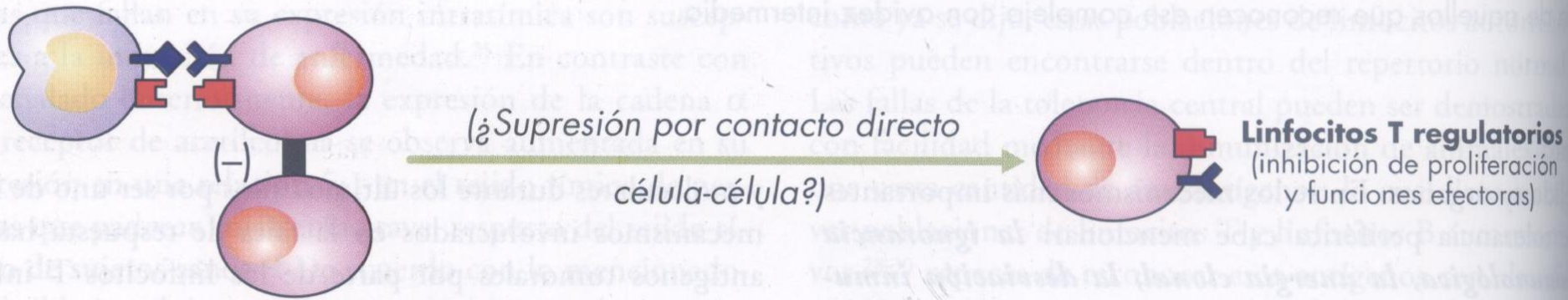
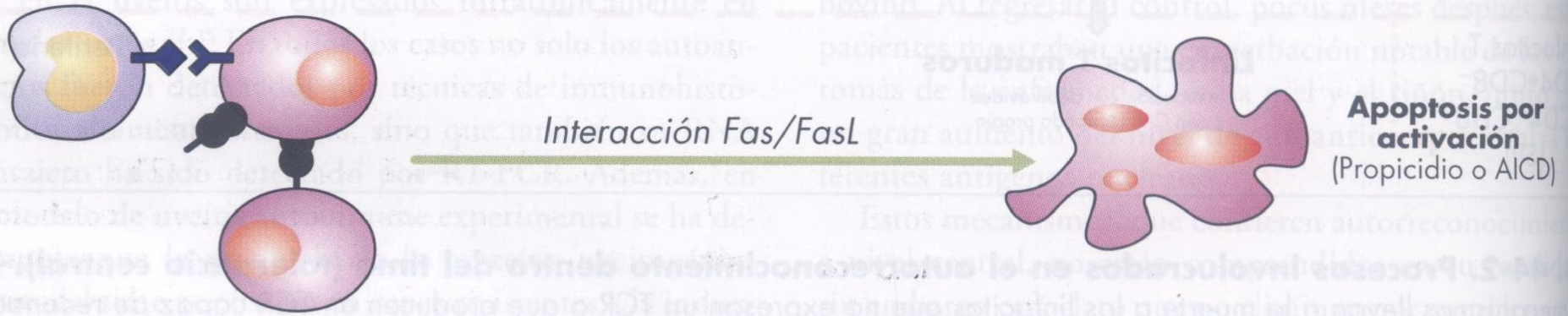
APOPTOSIS



# Tolerancia Periférica: Linfocito T



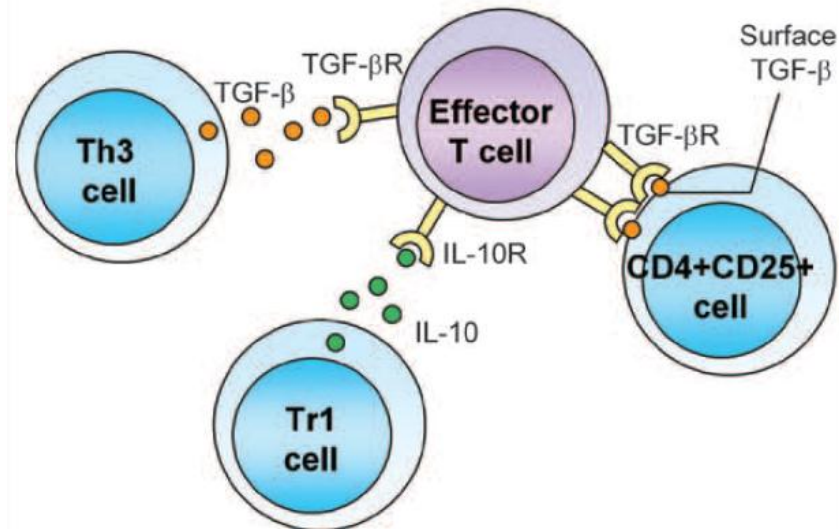
# Tolerancia Periférica: Linfocito T



# Linfocitos Treg

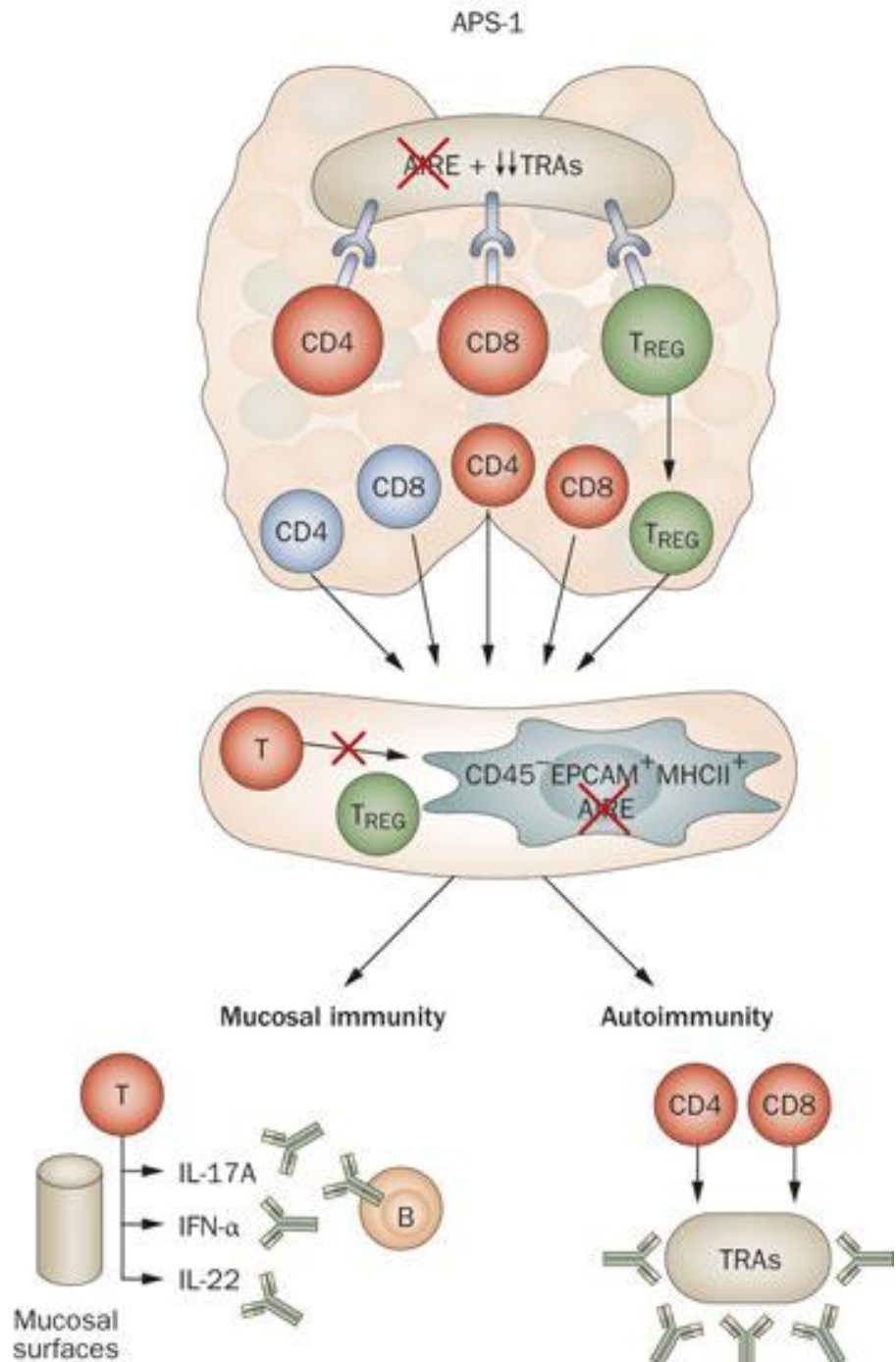
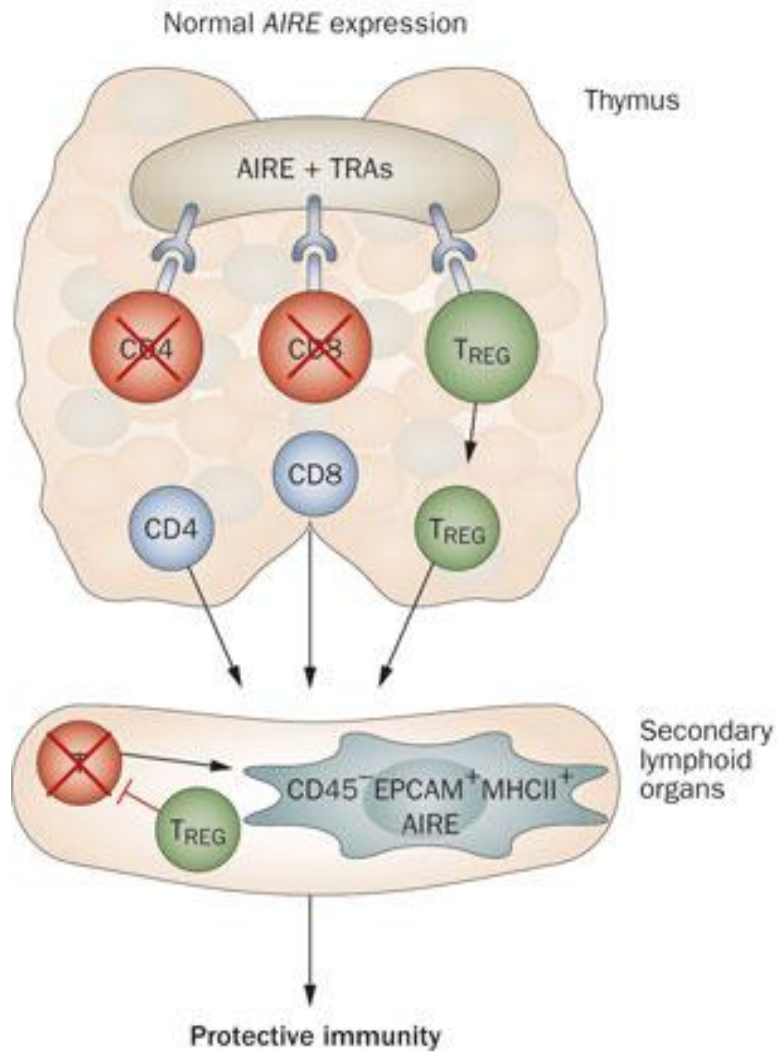
- Tres tipos:
  - TCD4+CD25+, Tr1 y Th3.
- **Treg** se caracterizan por ser CD25+ y FoxP3+
- **Tr1** producen altos niveles de IL-10 posterior a su estimulación
- **Th3** producen TGF- $\beta$ ( $\pm$ IL-10) posterior a la administración oral de un antígeno

Suppression



Defectos en estas células conducen a la enfermedad autoinmune IPEX:

Disfunción inmune  
poliendocrinopatías  
enteropatía  
ligado al cromosoma X.



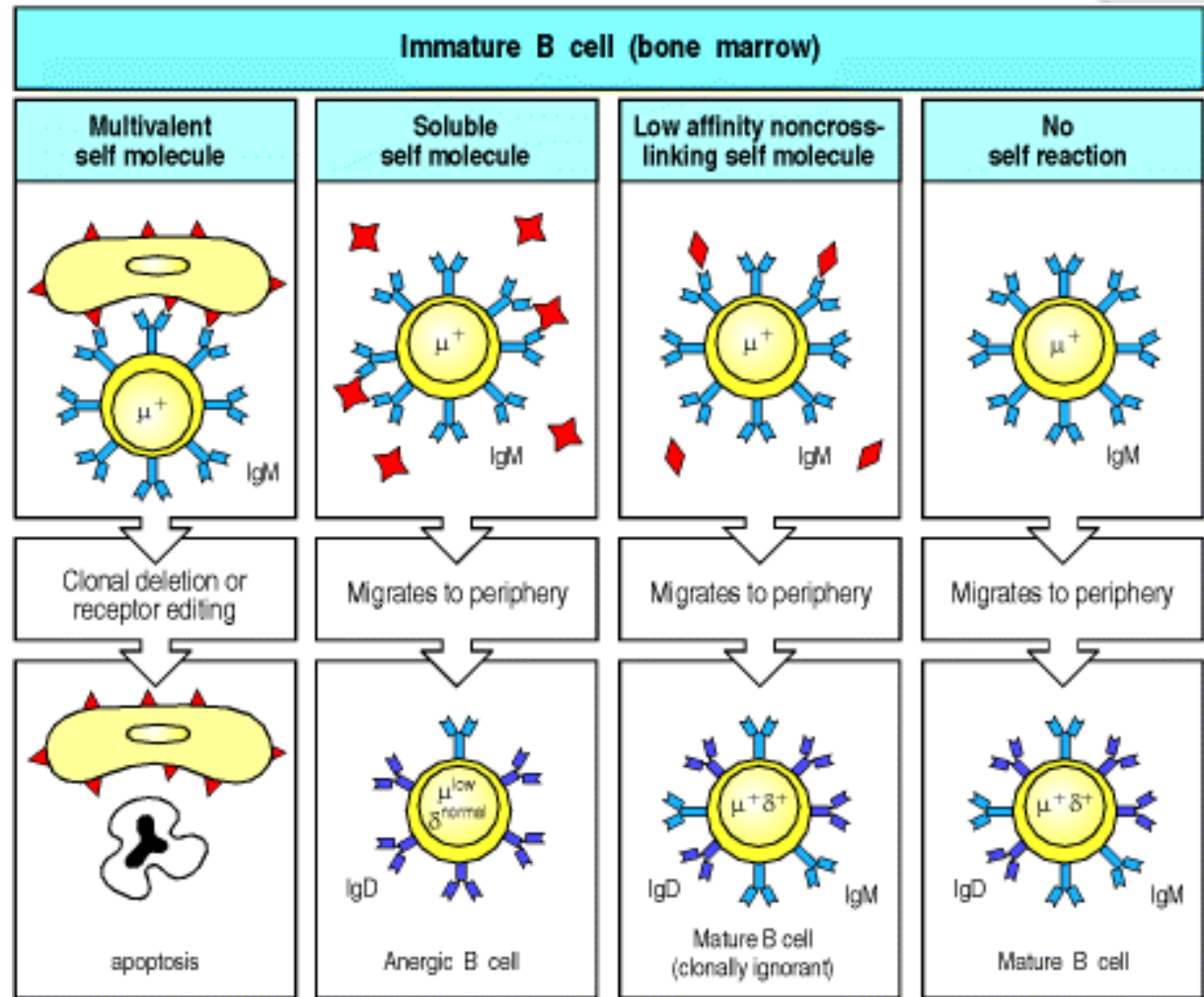
# Tolerancia Central: Linfocito B

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

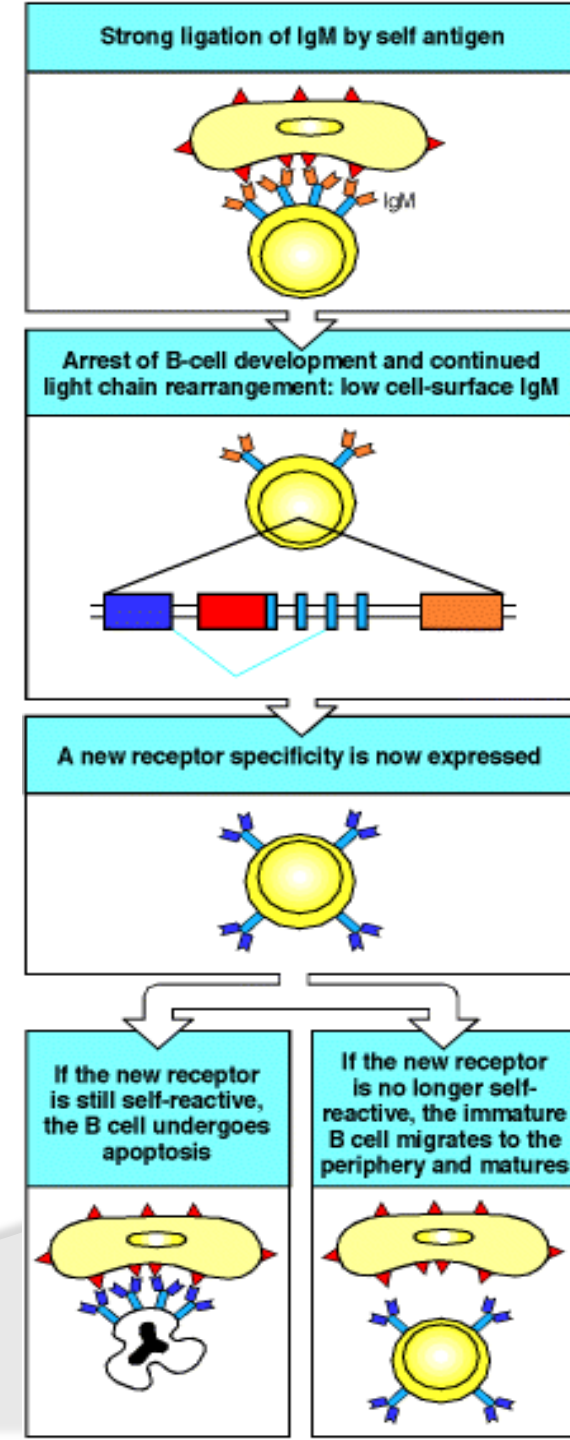


No responden al Ag      No activadas por el ligando

# Tolerancia Central: Linfocito B

## Edición del receptor

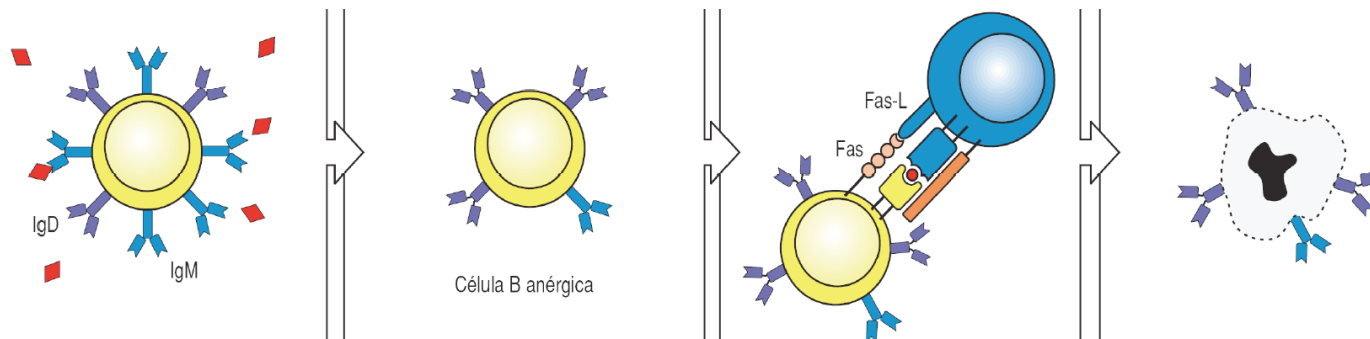
El reemplazo de las cadenas livianas mediante la edición del receptor puede rescatar algunas células B auto-reactivas cambiando su especificidad antigénica



# Tolerancia Periférica: Linfocito B

## Mecanismos de inducción de tolerancia periférica : DELECIÓN Y ANERGIA CLONAL

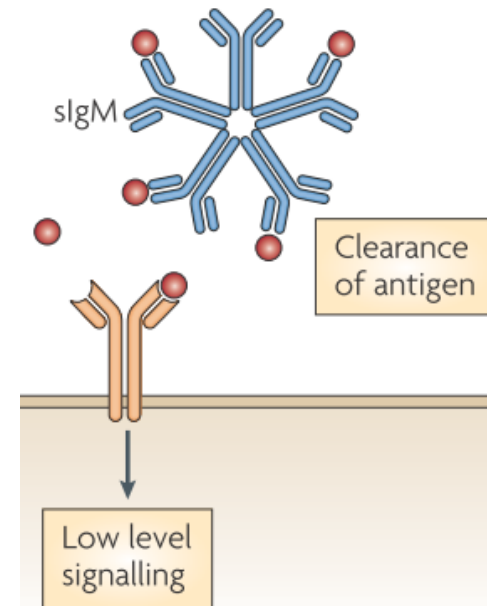
Para Ag comunes: Falta de ayuda de los linfocitos T CD4+-  
En OLS: APOPTOSIS in situ en la zona T  
ANERGIA tras exposición a Ag solubles



Para Ag T independientes: Apoptosis

# Autoinmunidad fisiológica o positiva

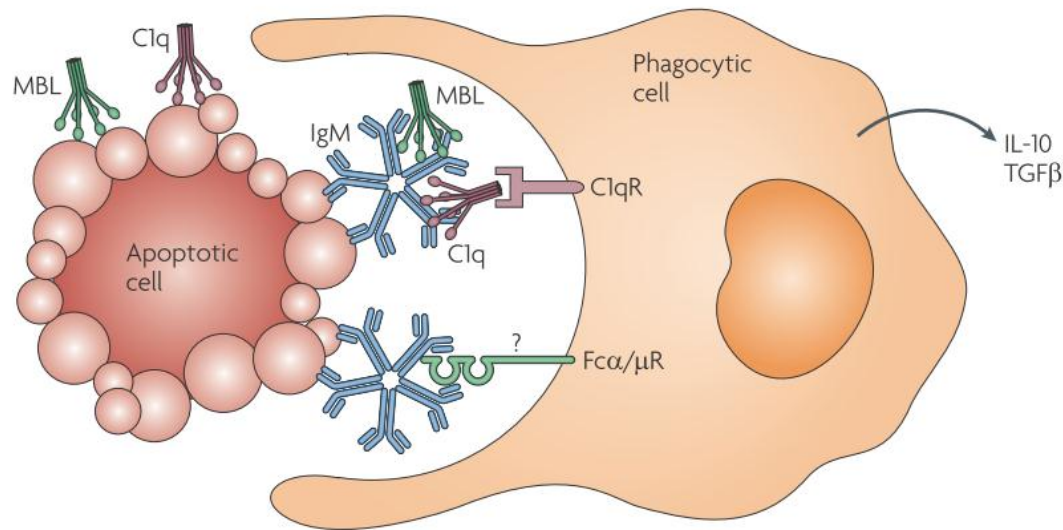
- La tolerancia a los antígenos propios no es absoluta
- Muchas células autoinmunes permanecen y no causan daño porque reconocen al Ag propio con baja afinidad
- Ej: reconocimiento de moléculas propias del CMH, anticuerpos antiidiotipo, niveles bajos de anticuerpos contra ag nucleares (ANA)
- Pueden actuar para eliminar células envejecidas o dañadas, participar en la eliminación de ICs (FR)
- Subpoblaciones de linfocitos B-1: anticuerpos naturales





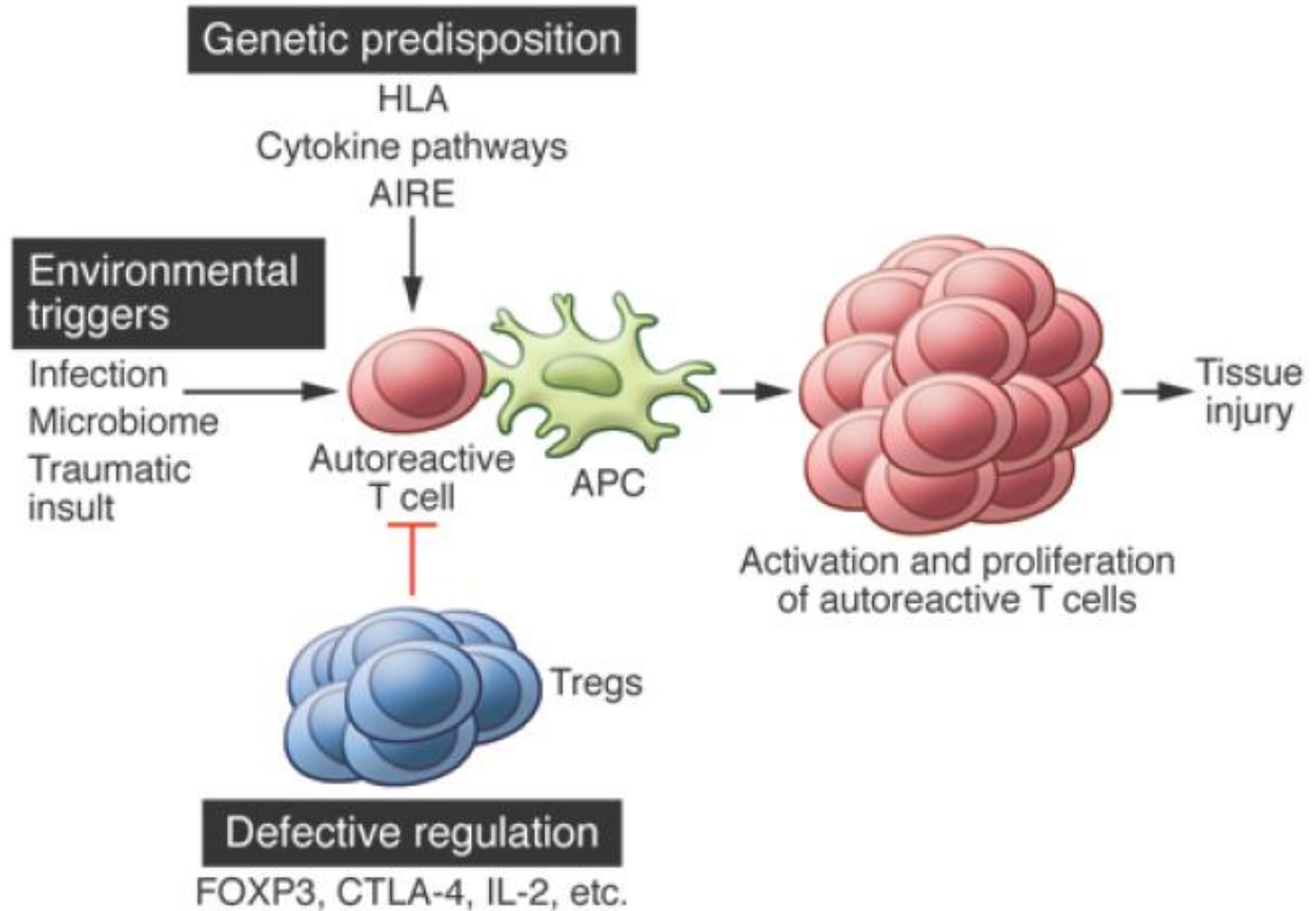
# Autoinmunidad fisiológica o positiva

- Subpoblaciones de linfocitos B-1:
  - CD5+
  - Ubicadas preferencialmente en cavidad peritoneal
  - Potencialmente autorreactivas
  - No son eliminadas por antígenos propios
  - Producción de **ANTICUERPOS NATURALES**



IgM contribuye a la fagocitosis de la célula apoptótica a través de C1q y MBL

# Inmunopatogenia de las enfermedades autoinmunes



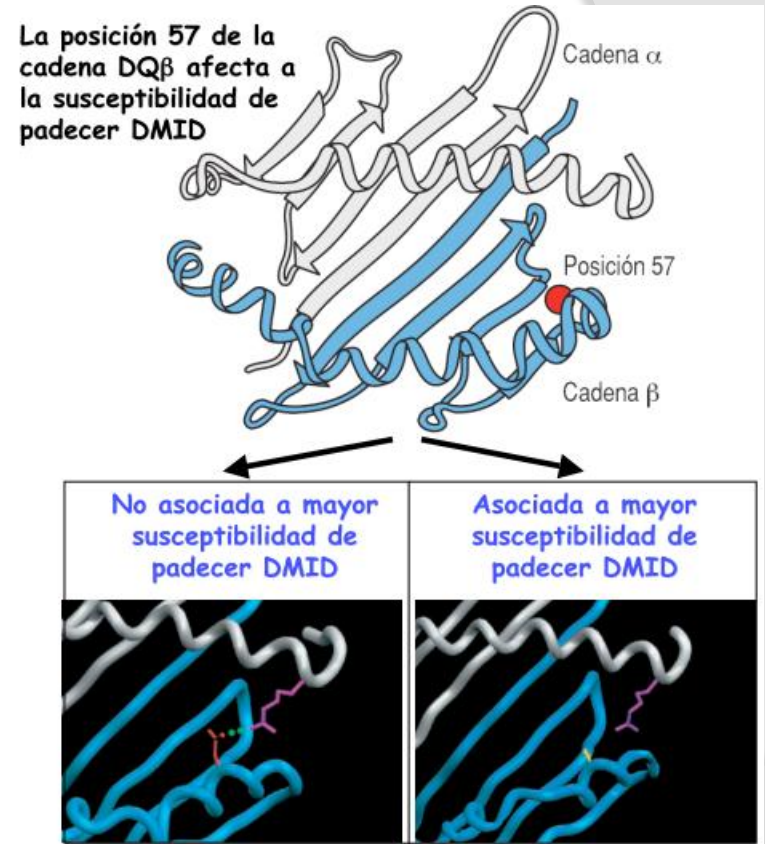
# **Inmunopatogenia de las enfermedades autoinmunes**

◎ **Factores genéticos**

◎ **Factores ambientales**

# Factores Genéticos

- En DMID concordancia de 35-50% en gemelos monocigotos y del 5-6% en dicigotos
- Las EA son **poligénicas**
- Algunos polimorfismos se asocian a varias enfermedades autoinmunitarias porque son **genes que influyen en mecanismos de regulación inmunitaria y autotolerancia**
- Los ags de histocompatibilidad se unen débilmente a los autoantígenos específicos, las células autorreactivas NO son eliminadas en el proceso de selección negativa en el timo. Importancia de la presentación de Ag y el reconocimiento por parte de los linfocitos T (uno de los mecanismos)



# Factores Genéticos

- Más de 200 asociaciones entre genes CMH y enfermedad
- 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

# Asociación de HLA y enfermedad

## ■ Mecanismos propuestos

- Características estructurales para cada alelo HLA:  
**DMID** (HLADQ $\beta$ 57 alanina > riesgo, ácido aspártico protector)
- Niveles de expresión de las moléculas HLA
- Interacciones epistáticas entre genes HLA y no HLA:  
**espondilitis anquilosante** (HLAB27 y ERAP1)
- Modificación de péptidos antigénicos
  - Modificaciones postraslacionales de proteínas extrañas:  
**enfermedad celíaca** (HLADQ2 y HLADQ8)
  - Modificaciones postraslacionales de proteínas propias:  
**artritis reumatoidea** (HLADR $\beta$ 1)
  - Modificaciones del repertorio de unión al péptido por pequeñas moléculas:  
**abacavir** (HLAB5701)

# Mutaciones génicas 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 <sup>+</sup>	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 <sup>+</sup> maduros	Síndrome linfoproliferativo autoinmunitario (SLPA)
FoxP3	Infiltrados linfocíticos en múltiples órganos, emaciación	Deficiencia de los linfocitos T reguladores	IPEX
IL-2; IL-2R $\alpha/\beta$	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 entre un grupo de individuos con una característica común, frente al de la población general

Las comparaciones se realizan en los SNPs o polimorfismos de nucleótido simple, considerados la mayor fuente de variación genética en una población

Estos estudios suelen comparar dos grupos: personas afectadas por la enfermedad (casos) y personas con similares características pero sanas (controles)

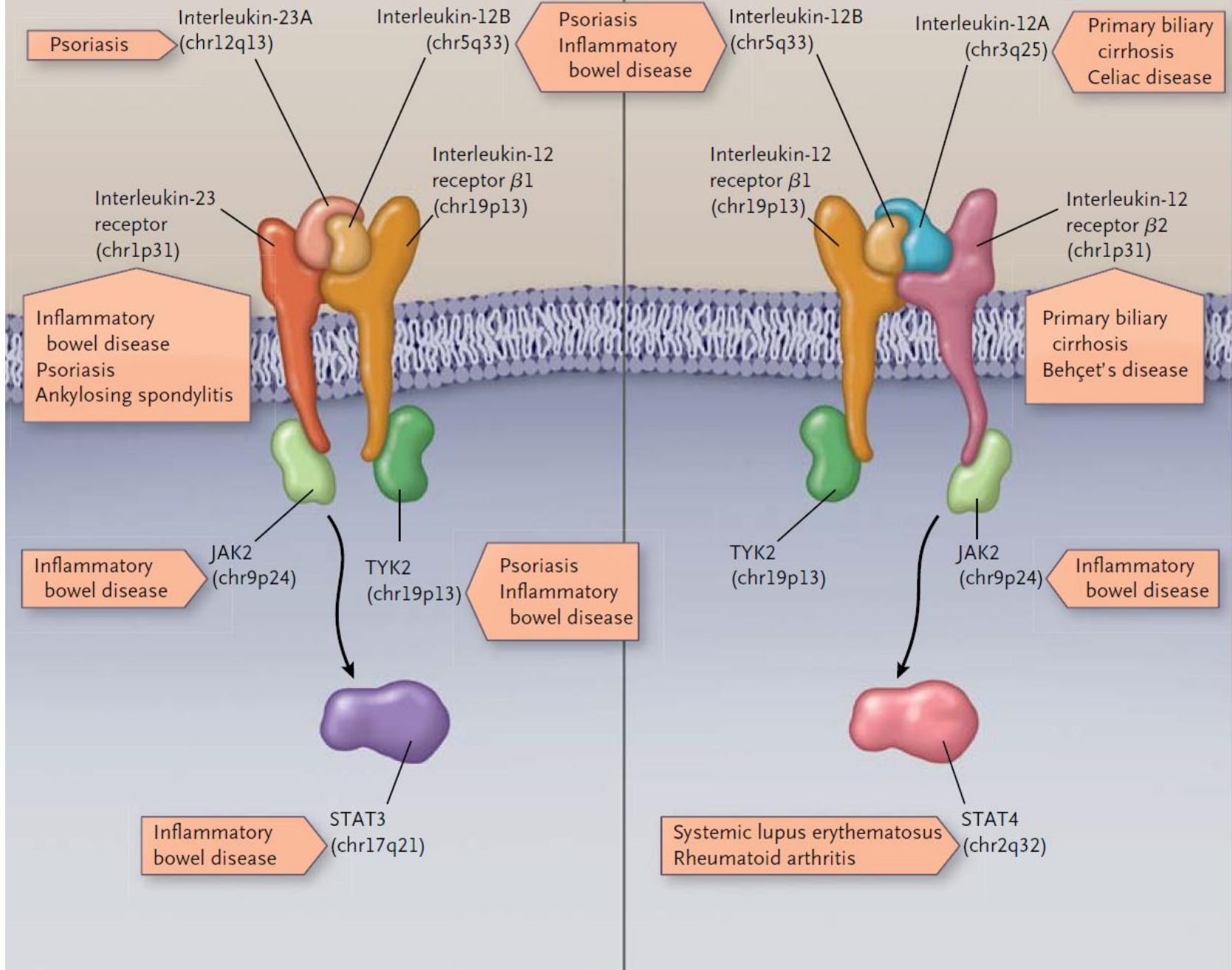
### **Citocinas y receptores de citocinas**

Polimorfismos en IL23R: espondilitis anquilosante, enfermedad de Behcet, Enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, psoriasis



## Interleukin-23 signaling (Th17 cells)

## Interleukin-12 signaling (Th1 cells)



# Factores Ambientales

- Gemelos monocigóticos la concordancia para las enfermedades autoinmunes es de 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 LES con neuropatía y antinucleares

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.

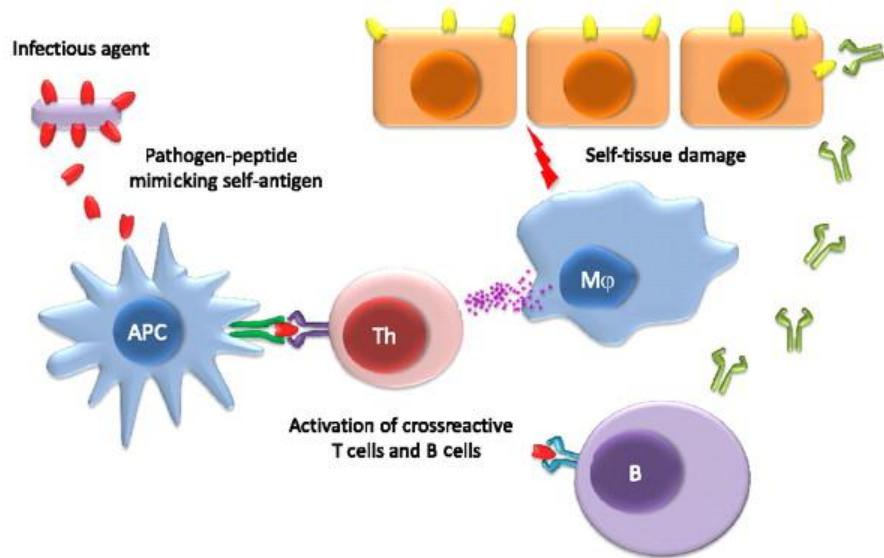
# Factores Ambientales

## INFECCIONES

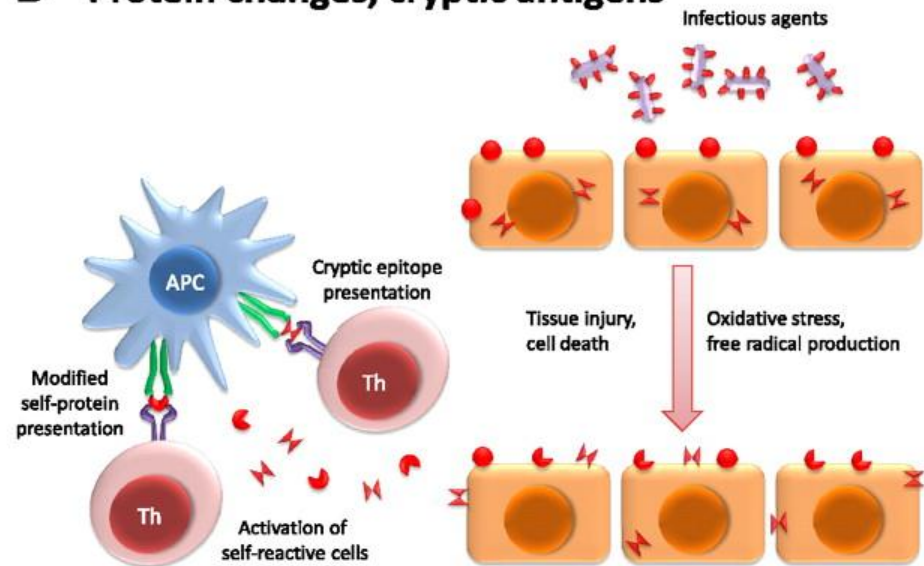
### Mecanismos

- **Mimetismo molecular:** Ags del microorganismo producen reacciones cruzadas con ags propios. Ej Fiebre reumática, Guillain Barre
- **Activación inespecífica (*bystander activation*):** liberación de gran cantidad de citocinas que rescatarían células anergizadas autorreactivas. Ej Encefalomiелitis experimental
- **Superantígenos:** pueden mediar la activación policlonal de linfocitos T
- **Diseminación del epítape**
  - El Linf B reconoce un autoag pero es capaz de presentar otro epítape nuevo (críptico) dentro de la misma proteína al Linf T que a su vez activa otros linf B que reconocen otros epítapes dentro de la misma proteína o de la proteína asociada a otras moléculas (hapteno?) Perpetua la inflamación. Ej Nefritis intersticial
  - Liberación de ags secuestrados. Ej Oftalmía simpática

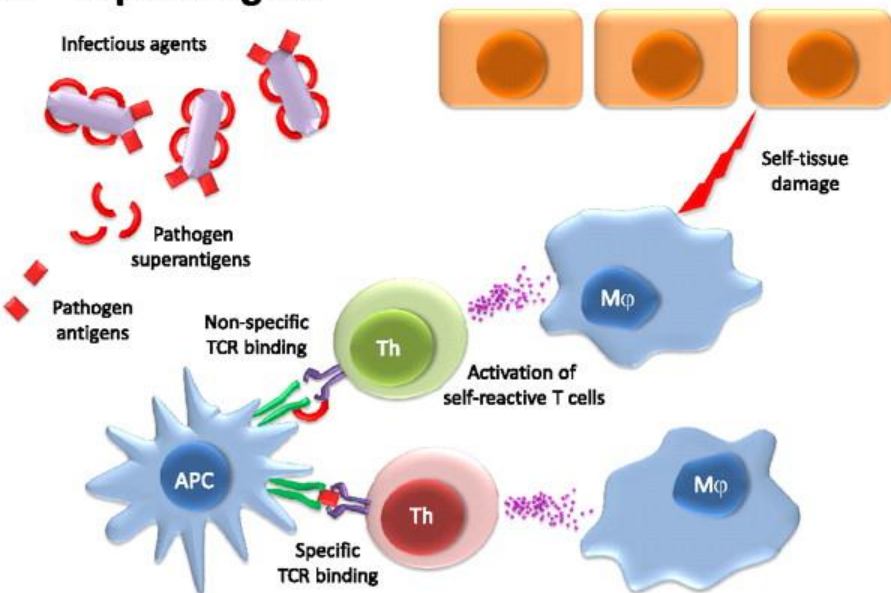
## A Molecular mimicry



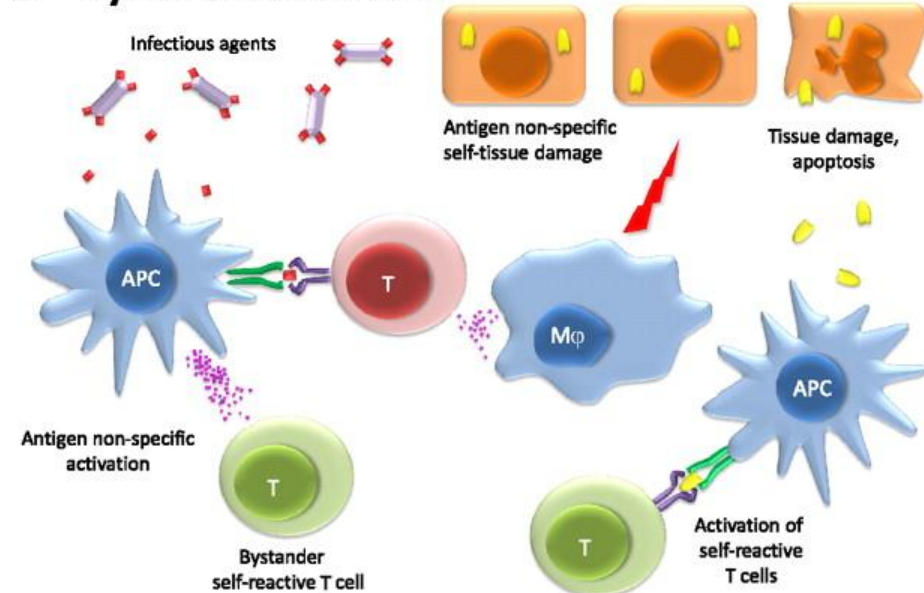
## B Protein changes, cryptic antigens



## C Superantigens

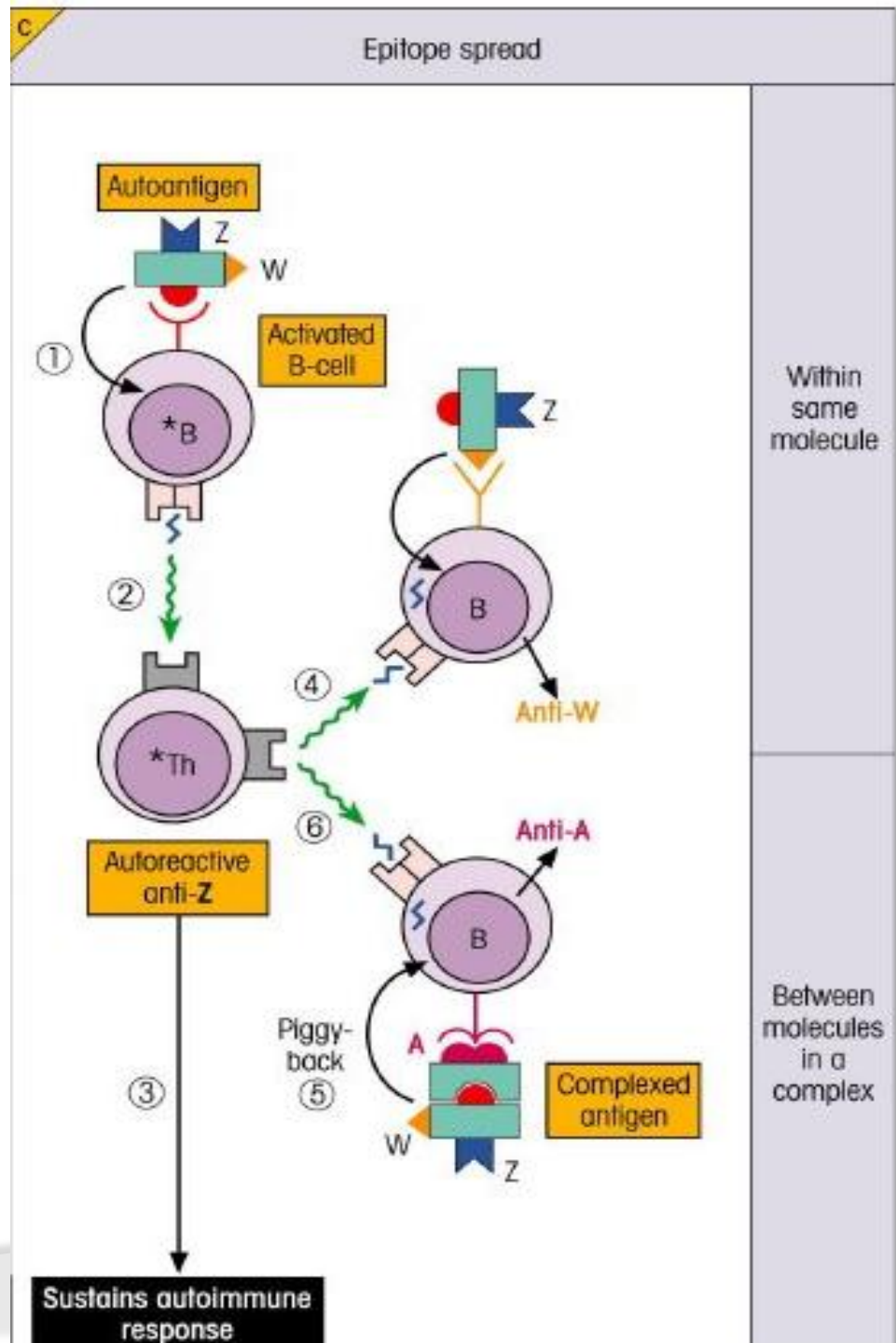


## D Bystander activation



# Factores Ambientales

Diseminación del epítipo



# Modelos en Animales

Animal model	Possible human disease counterpart	Inducing antigen
SPONTANEOUS AUTOIMMUNE DISEASES		
Nonobese diabetic (NOD) mouse	Insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM)	Unknown
(NZB × NZW) F <sub>1</sub> 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

# **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)

	<i>AUTOANTÍGENO</i>	<i>CONSECUENCIA</i>
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 $\beta$ del páncreas	Destrucción de células $\beta$ 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**

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

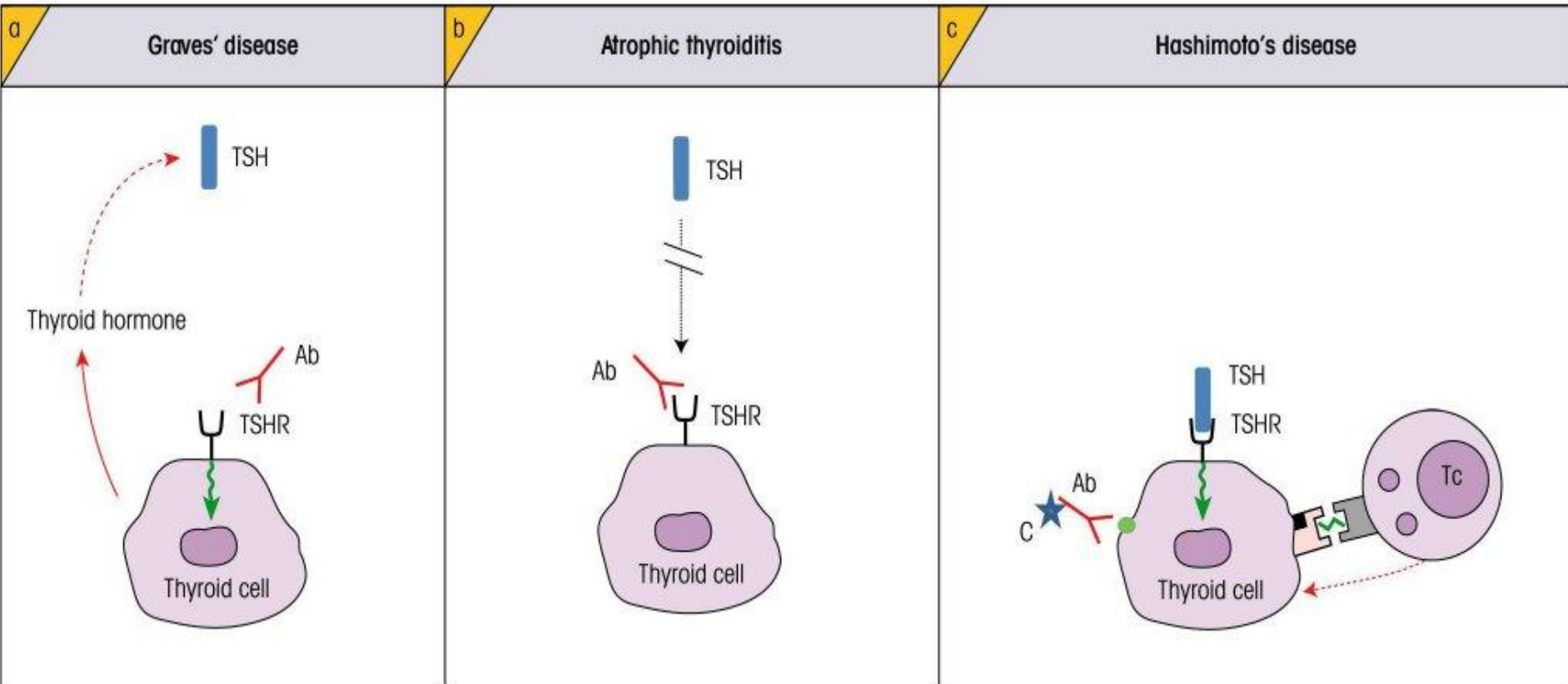
Tiroidectomía neonatal

Inyección de tiroglobulina

Tiroidectomía en pollos con tiroiditis



Tiroidectomía en pacientes con Tiroiditis de Hashimoto  
disminuye Acs circulantes



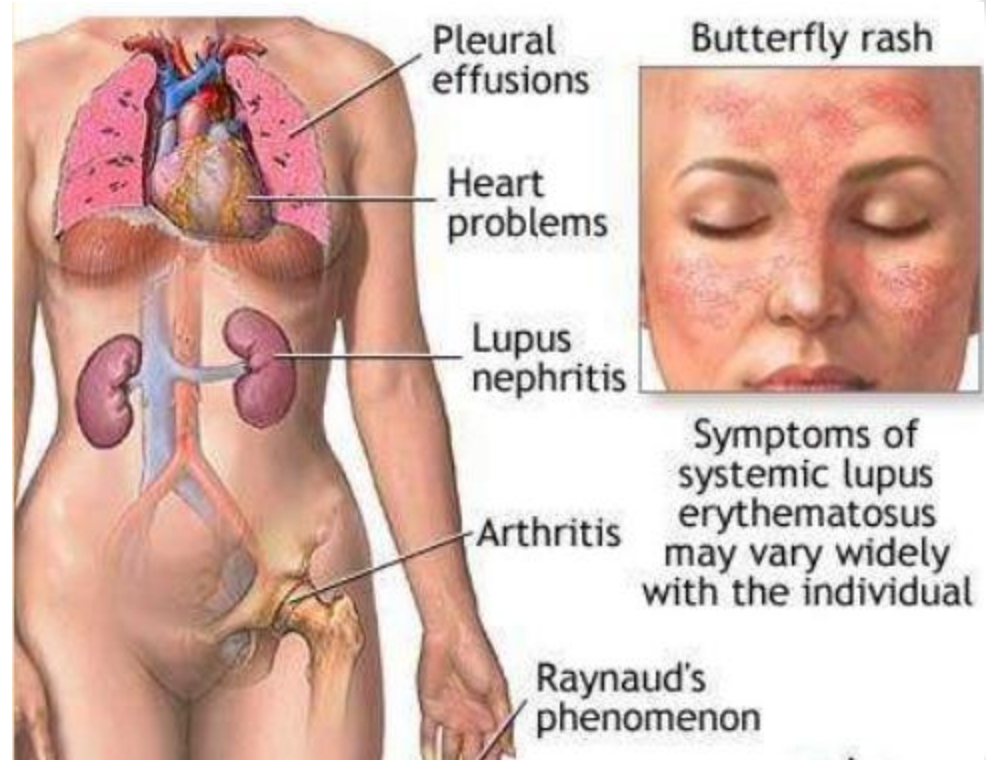
a) Ac anti TSHR agonistas, causan hipertiroidismo

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

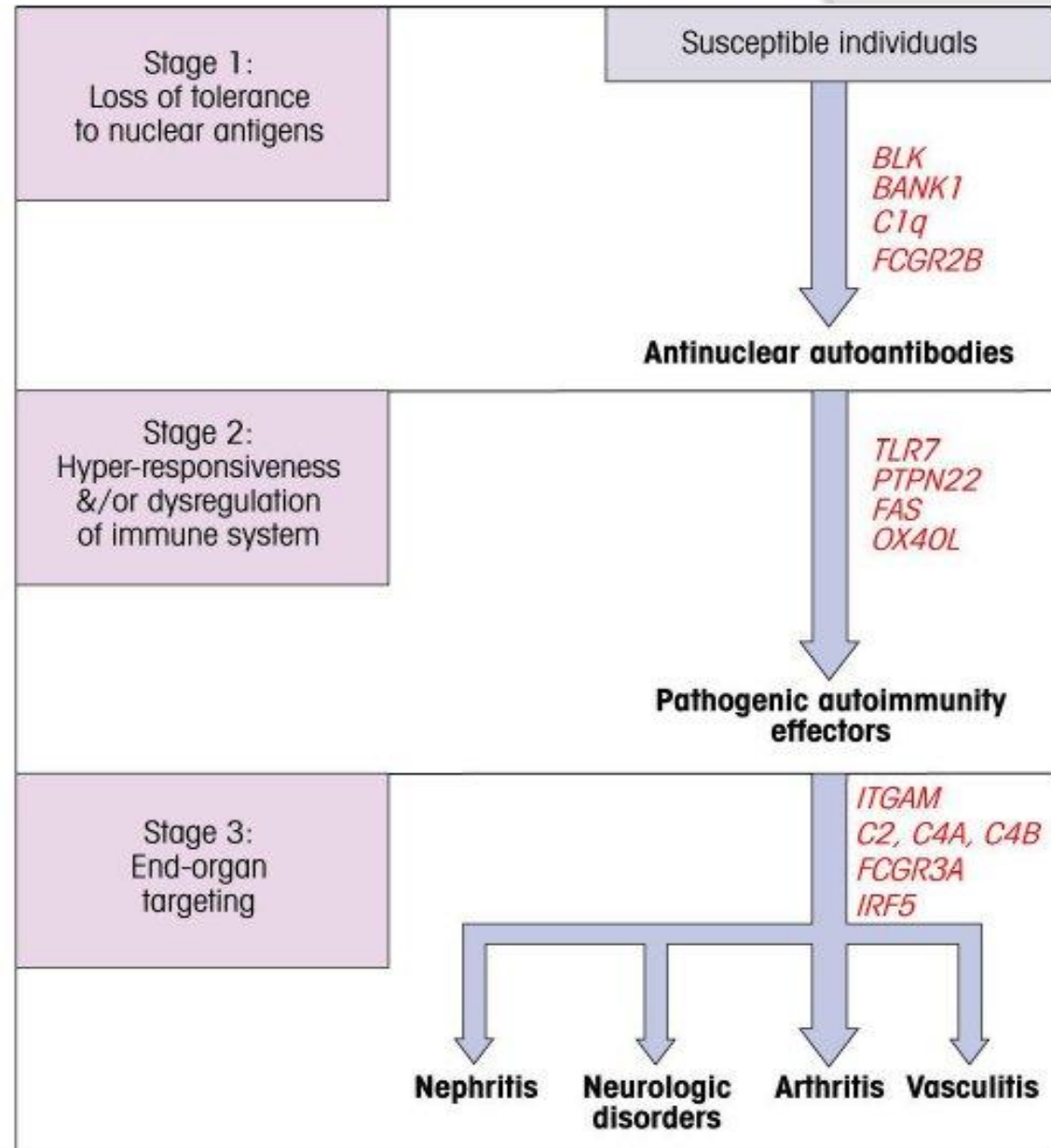
- Autoanticuerpos frente a antígenos de localización intracelular y no órgano ni especie específicos



# 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 $\alpha$  se correlacionan con el fenotipo DR (DR2: bajos niveles; DR3: altos niveles).





# Modelo del lupus eritematoso sistémico

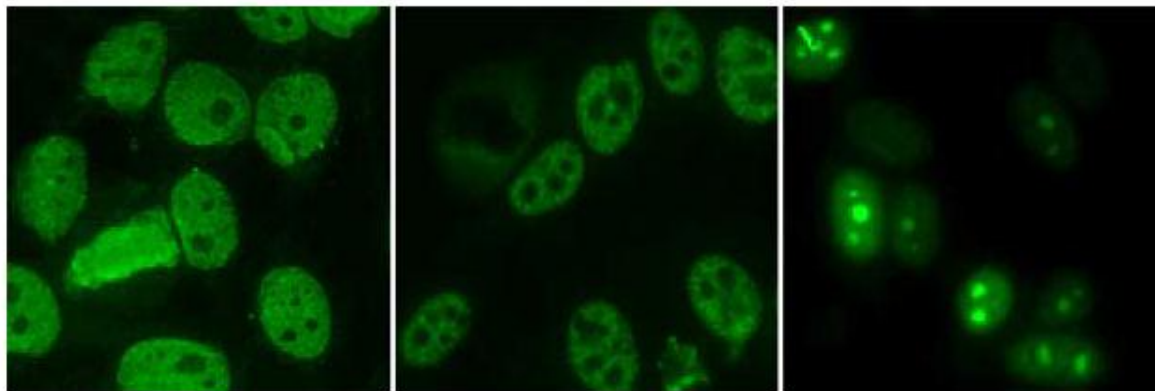
## FACTORES AMBIENTALES

- 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).



**Homogeneous**

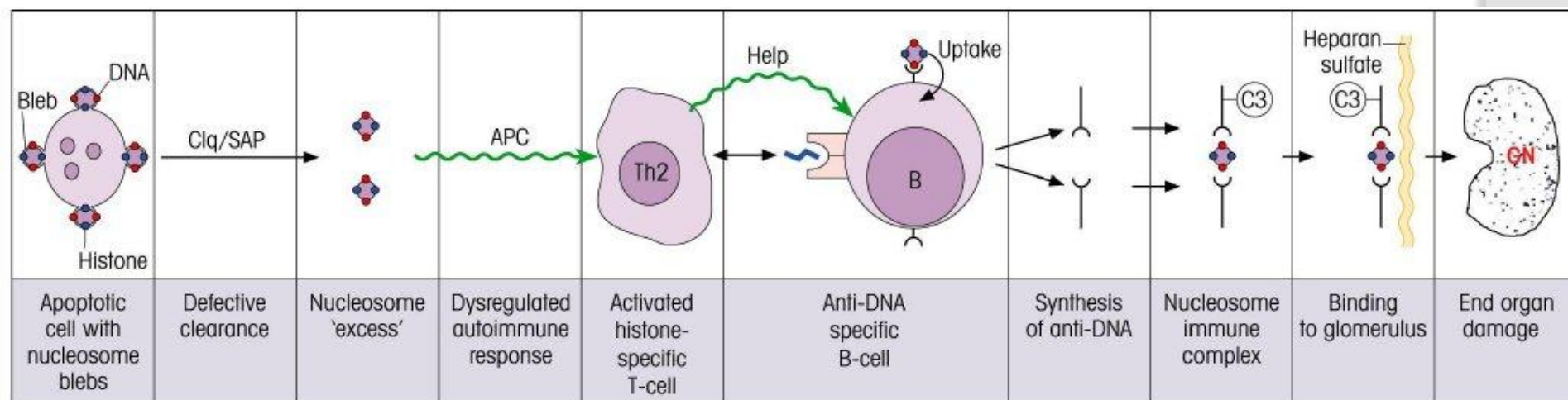
**Speckled**

**Atypic Speckled**

# Modelo del lupus eritematoso sistémico

## PATOGENESIS

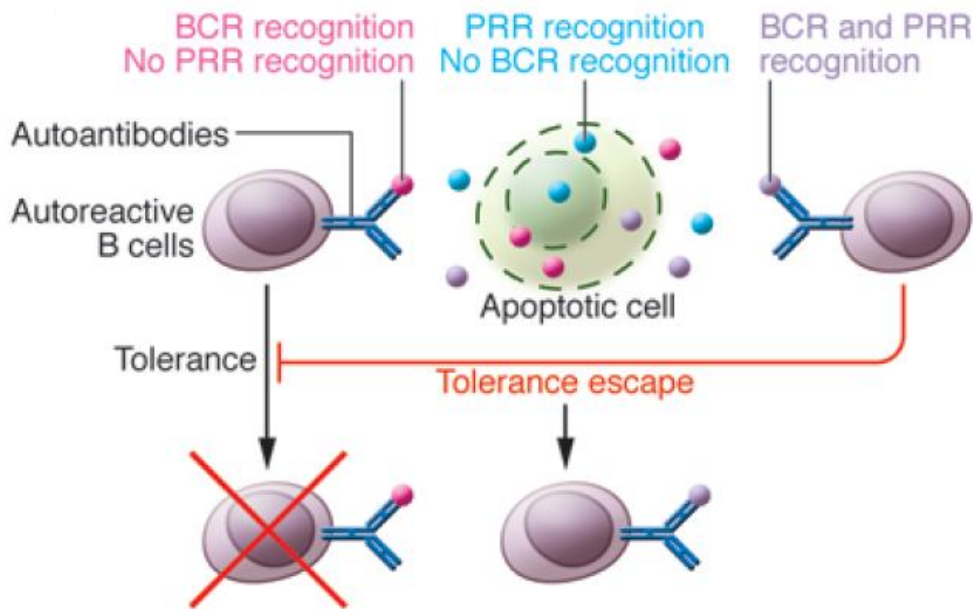
- Depuración defectuosa del material apoptótico ( Déficit de complemento)
- Presencia de cel B autorreactivas:
  - Selección negativa deficiente
  - Incremento de la señalización intracelular
  - Pérdida de la función del FcR inhibitorio
- Cel B autorreactivas tienen mayor sobrevivencia por señales reguladas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



**Table 1. Autoantibody recognition in systemic autoimmune disease**

Antigen location	Antibody	Antigen	Disease	PRR recognition
Nuclear	Anti-Ro (SS-a)	Ro-RNP complex	SLE, Sjögren's syndrome	TLR7
	Anti-La (SS-B)	La antigen	SLE, Sjögren's syndrome	TLR7
	Anti-Sm	Small nuclear RNP	SLE	TLR7
	Anti-dsDNA	dsDNA	SLE	TLR9
	Anti-histone	Histones	SLE (drug-induced)	TLR2 and TLR4
	Anti-Scl-70	Topoisomerase I	Systemic sclerosis	
	Anti-centromere	Centromere	Systemic sclerosis/CREST syndrome	
Cytoplasmic/ mitochondrial	ANCA	Myeloperoxidase (p-ANCA) and proteinase 3 (c-ANCA)	Vasculitis, Wegener's granulomatosis	
	ACA	Cardiolipin	Antiphospholipid syndrome, SLE	NLRP3
Modified proteins	ACPA	Citrullinated proteins	RA	TLR4
	Anti-Carp	Carbamylated proteins	RA	
Extracellular	RF	RF (IgG)	RA	
	Lupus anticoagulant $\alpha$ 3 Chain of basement membrane collagen (type IV collagen)	Phospholipids $\alpha$ 3 Chain of basement membrane collagen (type IV collagen)	Antiphospholipid syndrome Goodpasture's syndrome	TLR4?

ACA, anti-cardiolipin antibody.



El reconocimiento combinado de BCR y PRR es necesario para la perdida de la tolerancia en las cel B autorreactivas

Autoantibodies in systemic autoimmune diseases: specificity and pathogenicity. J Clin Invest. 2015;125(6)

# 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