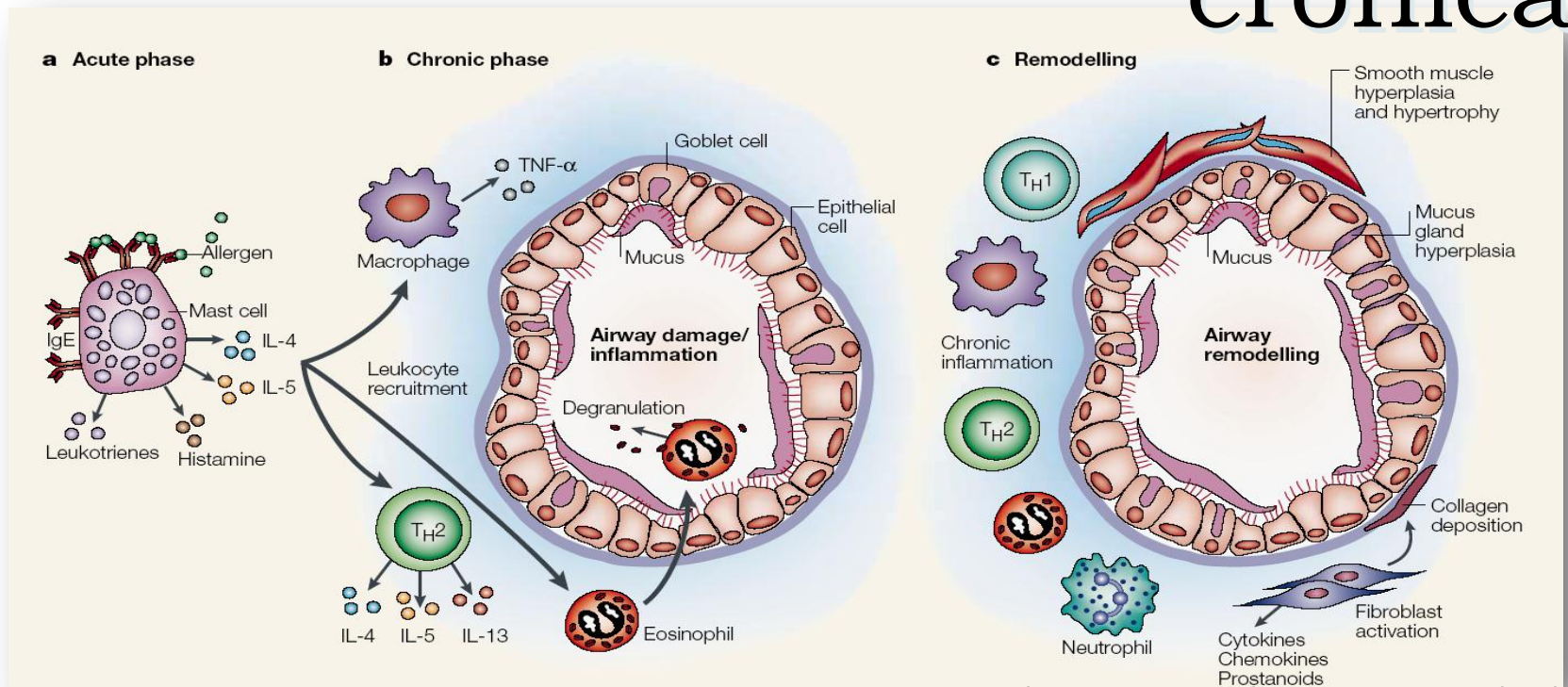


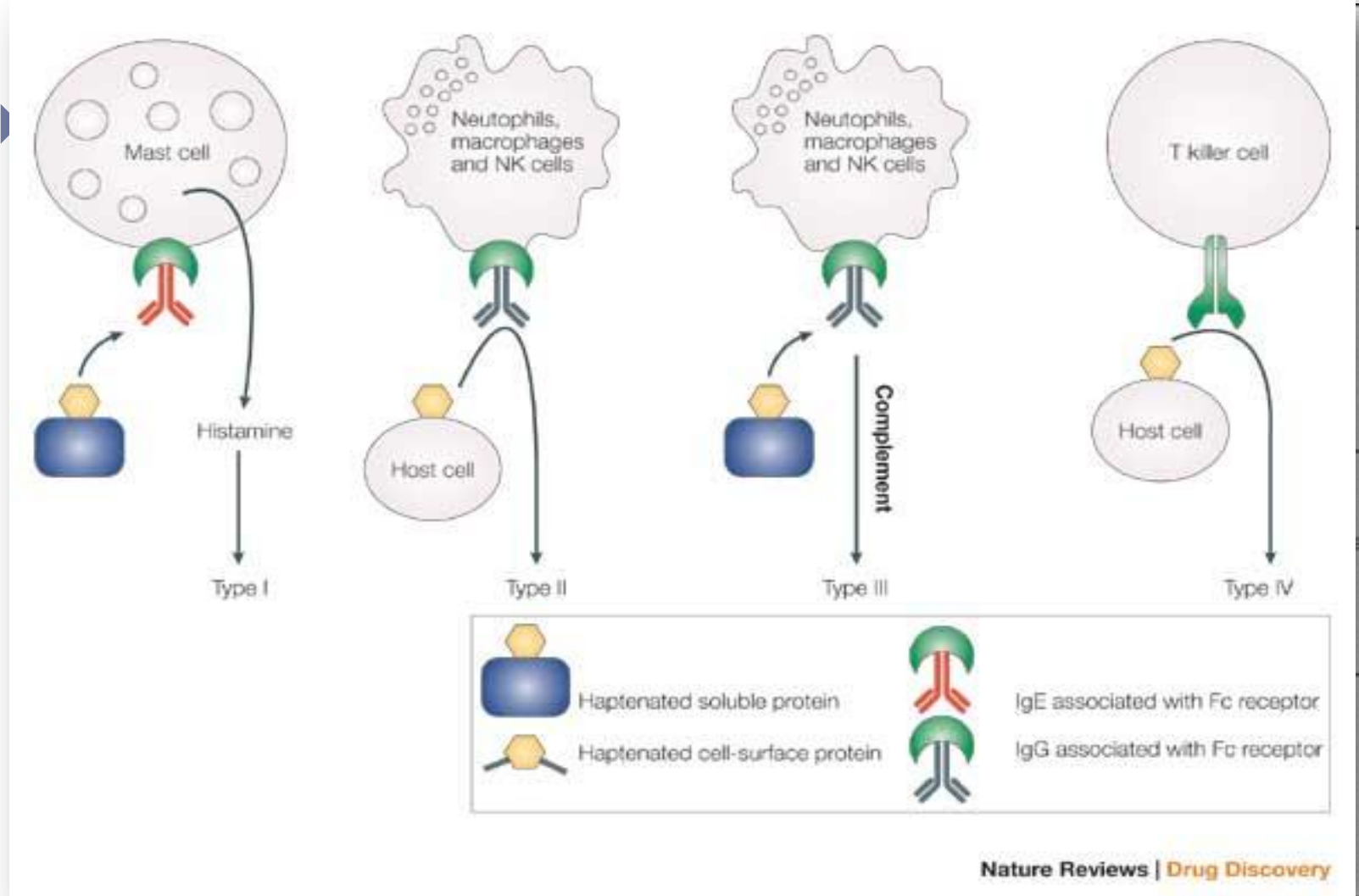
Hipersensibilidad Tipo I inmediata: Inmunopatogenia del asma crónica



Siham Salmen Halabi

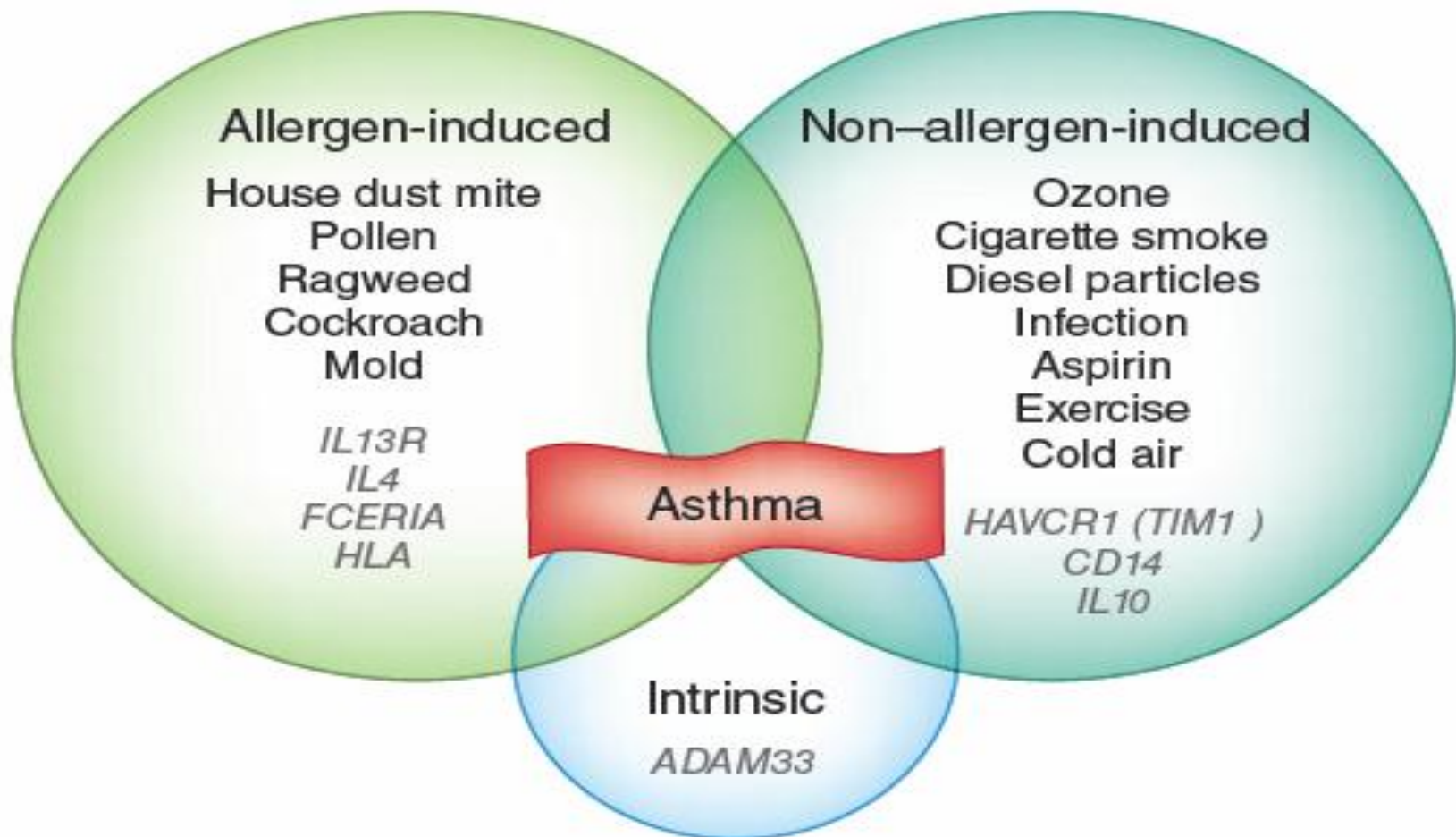
Instituto de Inmunología Clínica 2014

Inmunopatogenia del asma crónica



HIPERSENSIBILIDAD INMEDIATA:

Inmunopatogenia del asma



Es la enfermedad respiratoria crónica mas frecuente (10% adultos y 20% niños)

HIPERSENSIBILIDAD INMEDIATA:

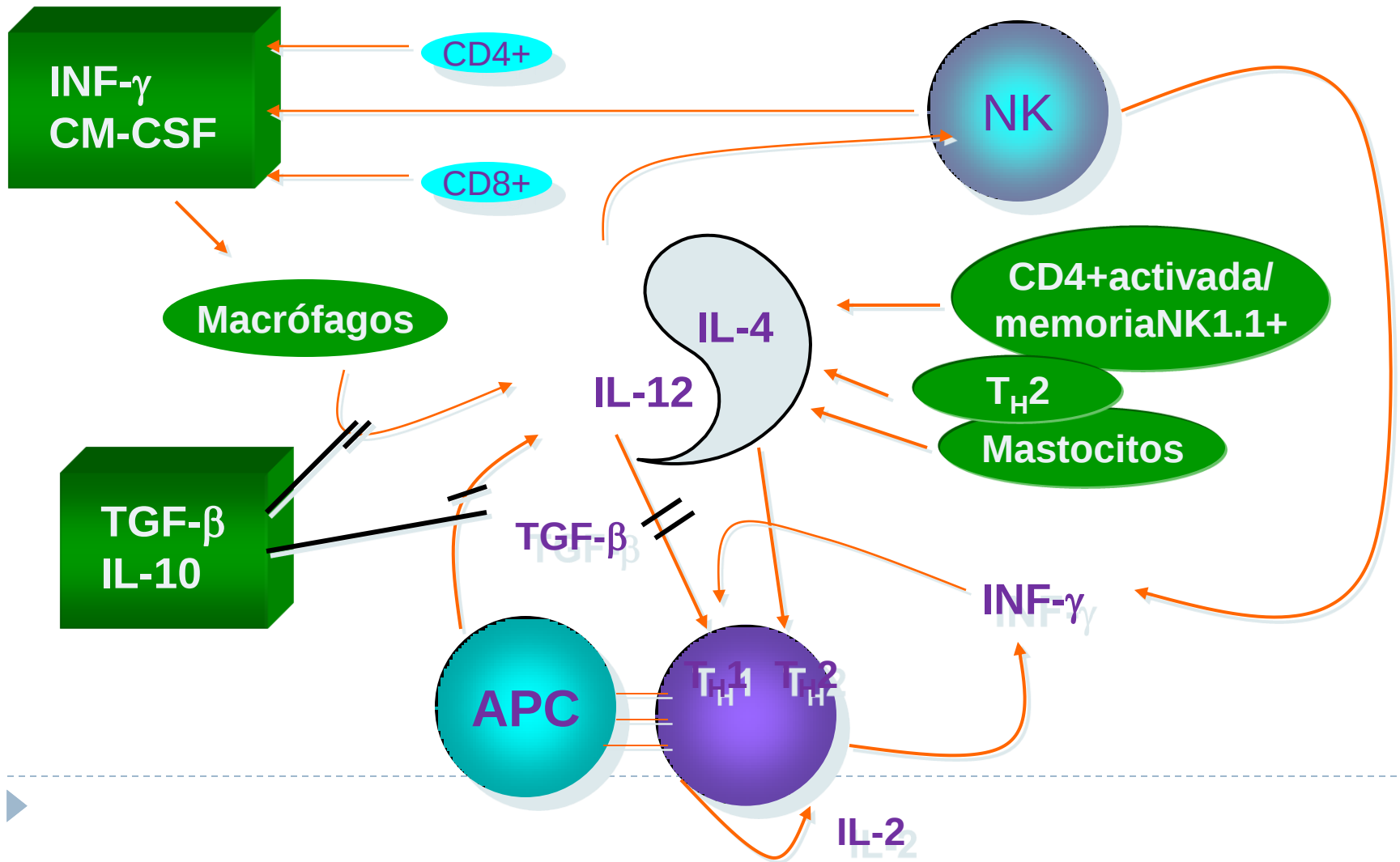
Inmunopatogenia del asma

- ▶ 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)



Polarización de la respuesta

T_H1/T_H2



HIPERSENSIBILIDAD INMEDIATA:

Inmunopatogenia del asma Genes involucrados en la atopía

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

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

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•]	

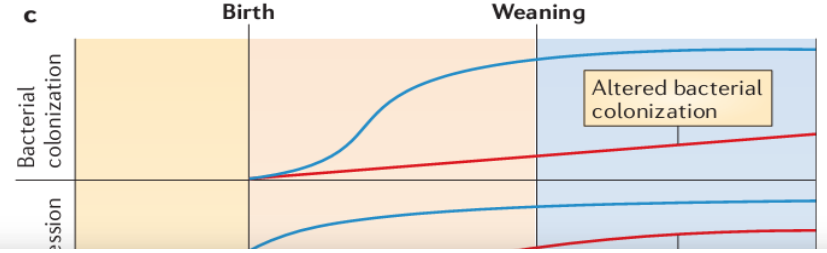
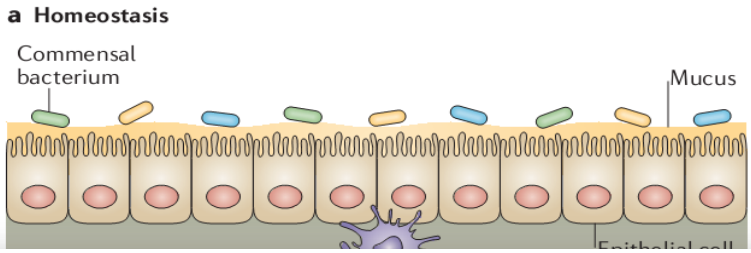
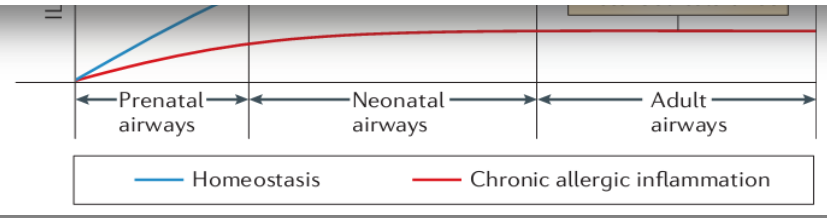
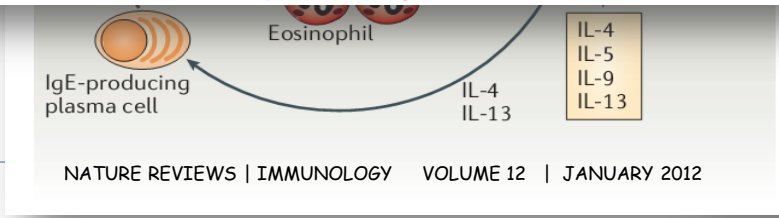


Table 1 | **Microorganisms affect the development of experimental and clinical asthma**

Source and route of microbial exposure	Examples of bacteria	Effect on asthma
Environmental microorganisms	• <i>Acinetobacter lwoffii</i> • <i>Eurotium</i> spp. • <i>Penicillium</i> spp.	• Transgenerational protection from experimental asthma • Asthma-protected children are exposed to a high level of bacteria and fungi/spores^{103,146}
Respiratory microbiota	• Proteobacteria • <i>Bacteroides</i> spp.	• Altered microbial colonization pattern of the respiratory mucosa in asthmatics and patients with COPD⁹
Intestinal microbiota	• Lactobacillae • Bifidobacteriae • <i>Bacteroides</i> spp. • <i>Clostridium</i> spp.	• Altered quantitative distribution pattern of certain culturable microbial strains in young asthmatic patients^{121–125} • Depletion of gut microbiota exacerbates experimental asthma¹²⁷
Urogenital microbiota	• Vaginal microorganisms	• Indirect evidence from a model of Caesarean section; cause–effect relationship needs to be established^{129–131}

COPD, chronic obstructive pulmonary disease.



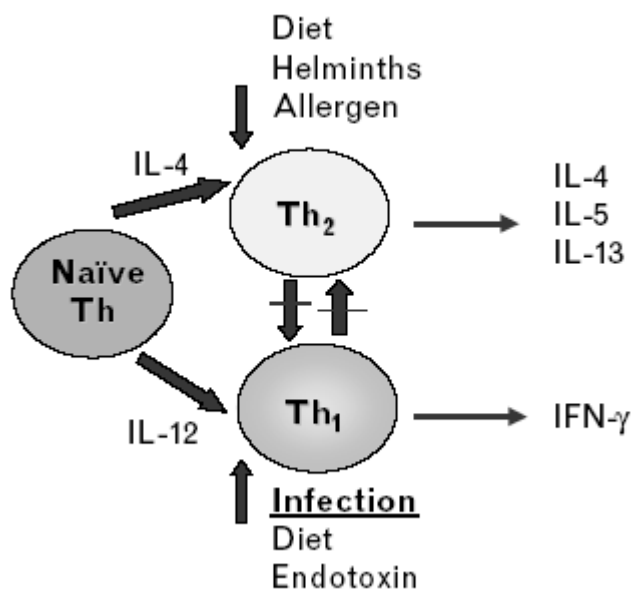
HIPERSENSIBILIDAD INMEDIATA:

Inmunopatogenia del asma Alergenos

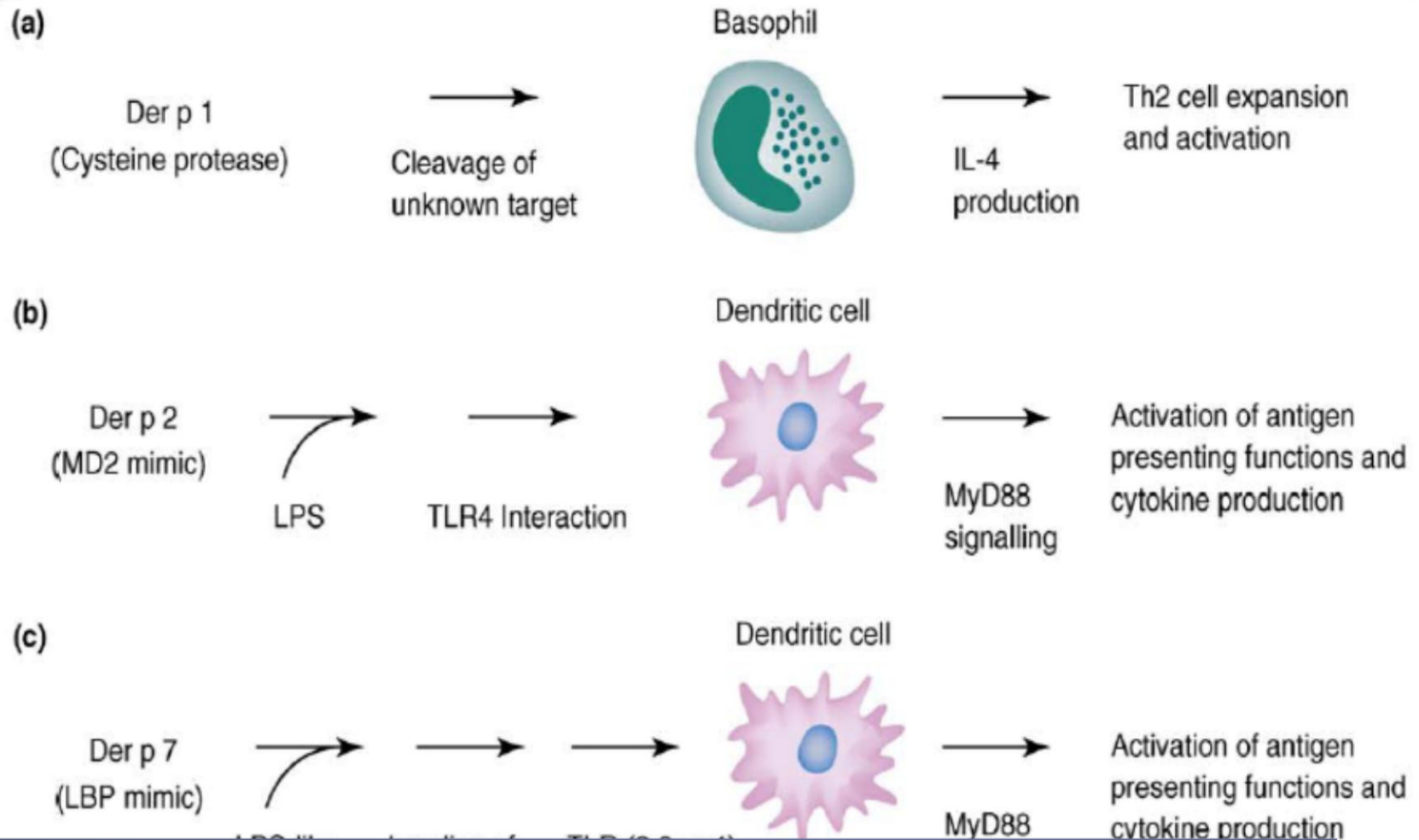
- ▶ Acaros (Derp I y 2)
 - ▶ Proteasas, quitinas
- ▶ Cucarachas (Bla g 2)
 - ▶ Quitinas
- ▶ Hongos saprófitos
 - ▶ Quitinas
- ▶ glicanos, endotoxina

TLR4 y sensibilización Th2

TLR2/MD88



Inmunopatogenia del asma: *Dermatophagoides sp*



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

Polarización de la respuesta inmune: Inmunopatogenia del asma

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
		Cleavage of CD25	T-cell activation	129
Aspergillus fumigatus and Aspergillus oryzae	Asp f5 Asp f6 Asp f11	Cleavage of CD23	Stimulation of IgE production by B cells	130
		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.

► En condiciones pro-inflamatorias

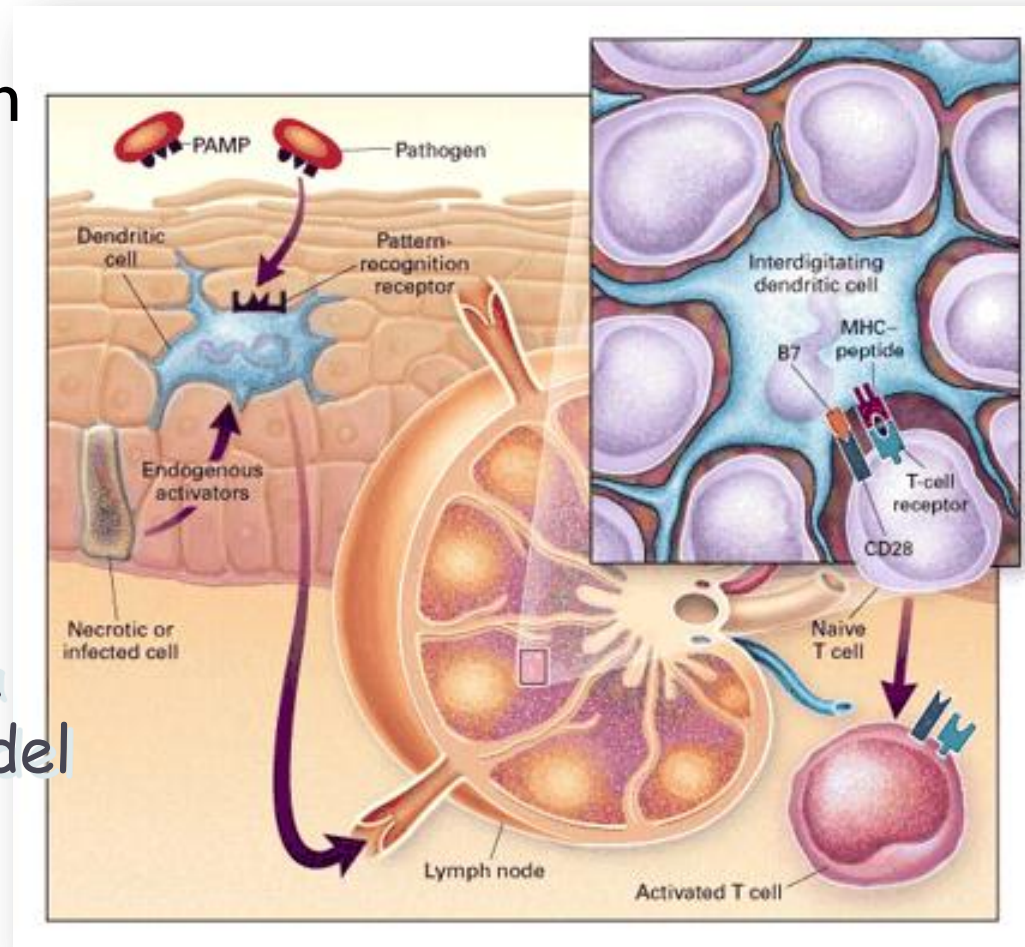
- Alérgenos que alteran la permeabilidad por afectar las uniones con las DC con las células epiteliales
- Contaminación con bajas dosis de LPS rompe la tolerancia a los aeroantígenos

HIPERSENSIBILIDAD INMEDIATA:

Inmunopatogenia del asma

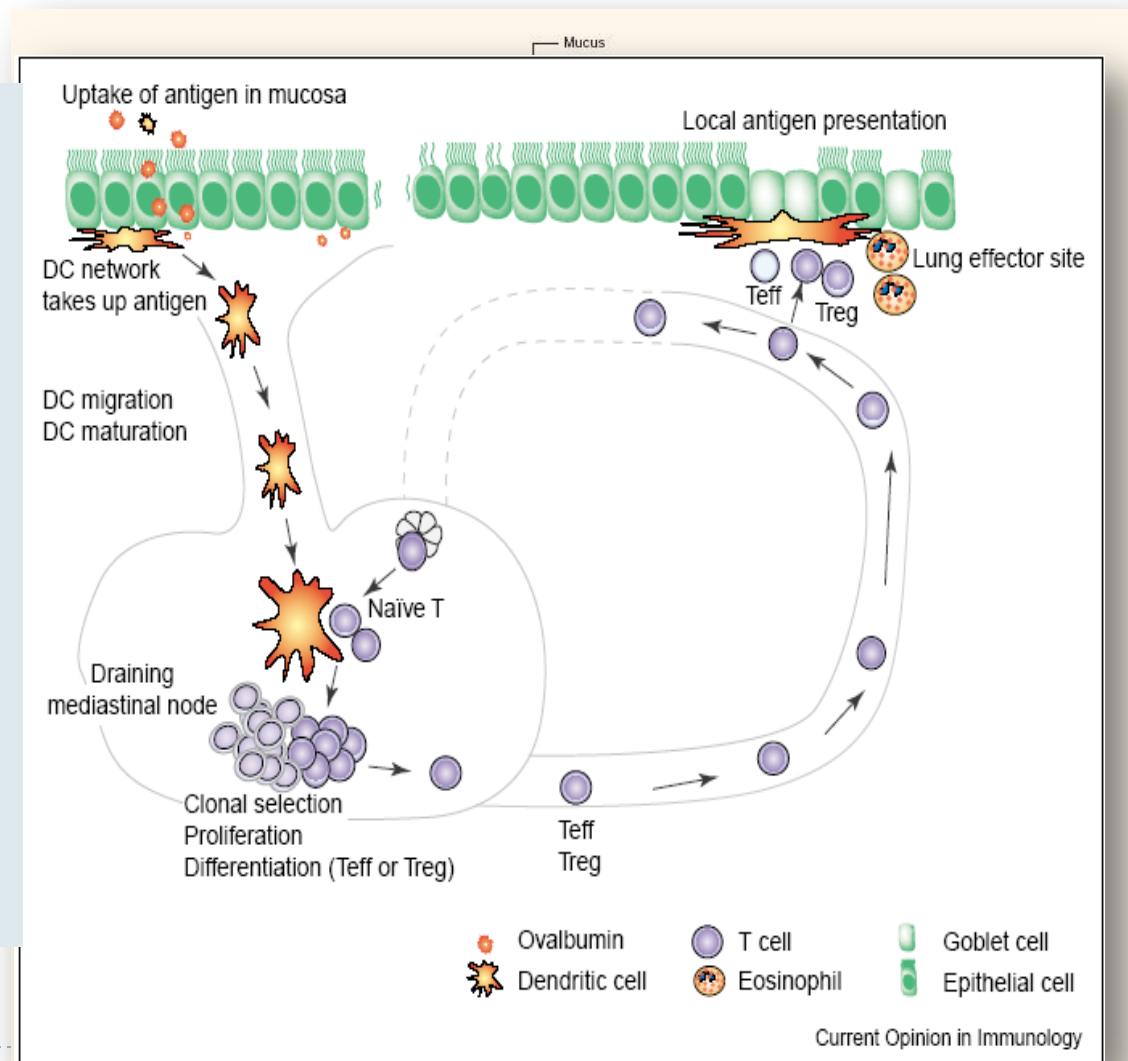
- ▶ Individuo genéticamente susceptible: Predisposición a responder T_H2
- ▶ Condiciones ambientales
- ▶ Alergenos

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

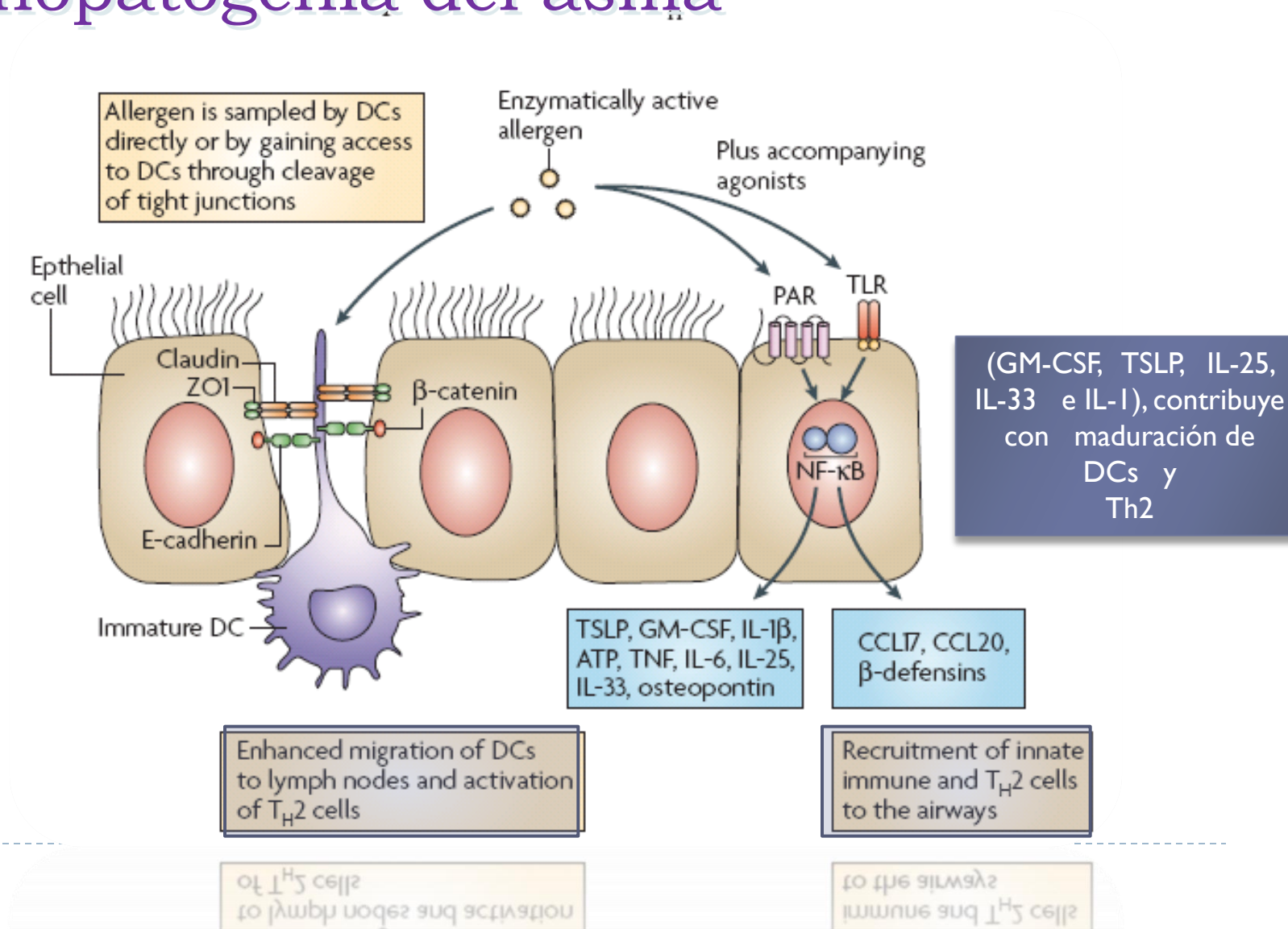


HIPERSENSIBILIDAD INMEDIATA: Inmunopatogenia del asma

- ▶ Células dendríticas 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

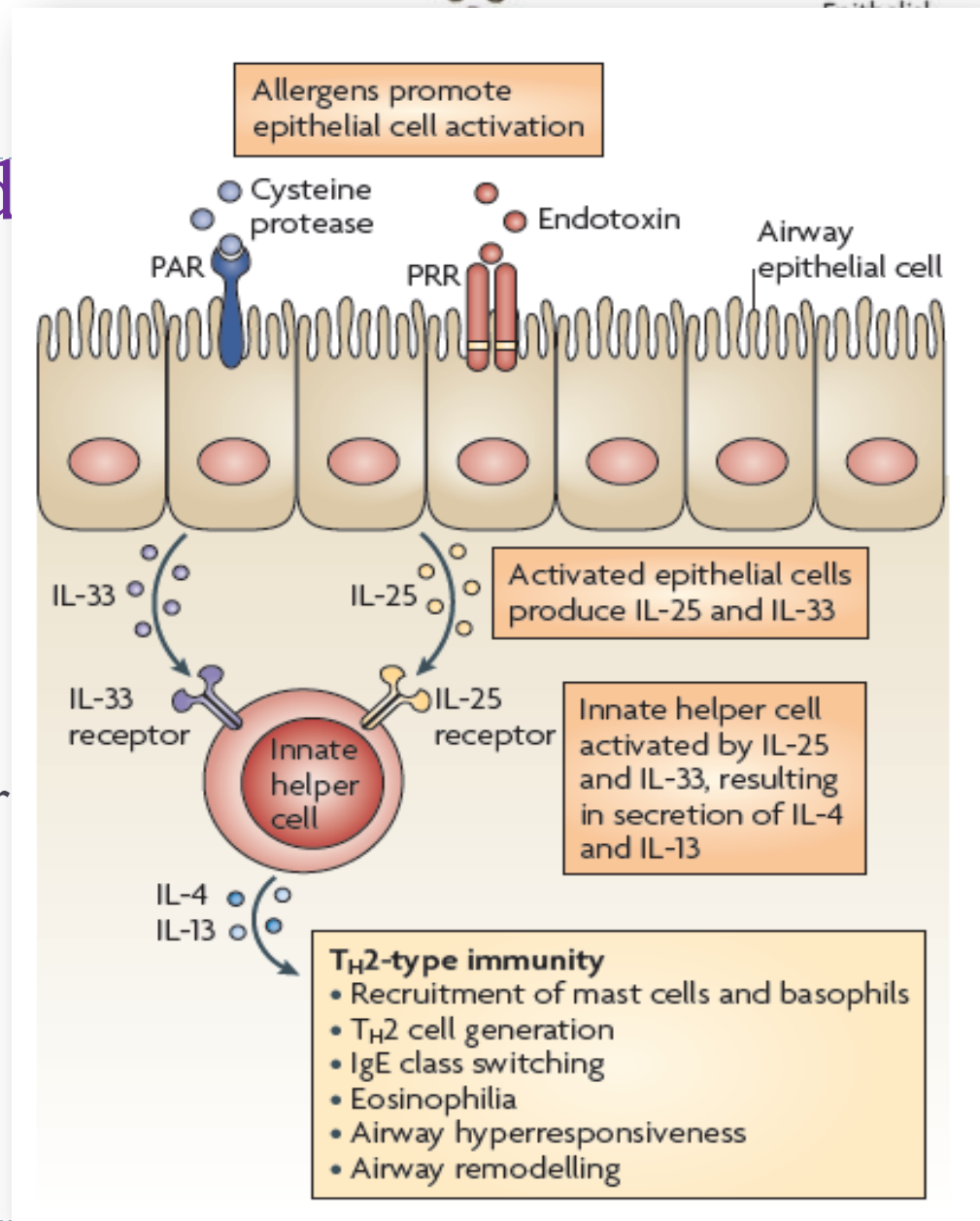


Polarización de la respuesta inmune: Inmunopatogenia del asma



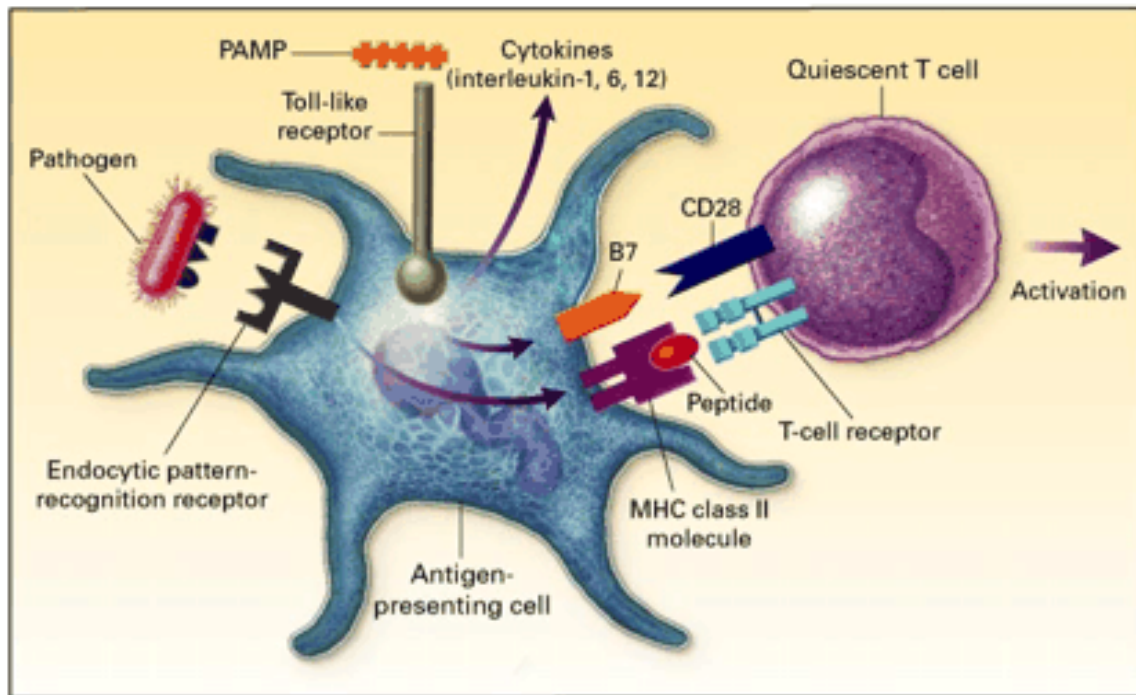
Polarización de la respuesta inmune: Inmunopatogenia del asma

- **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**”



HIPERSENSIBILIDAD INMEDIATA:

Inmunopatogenia del asma



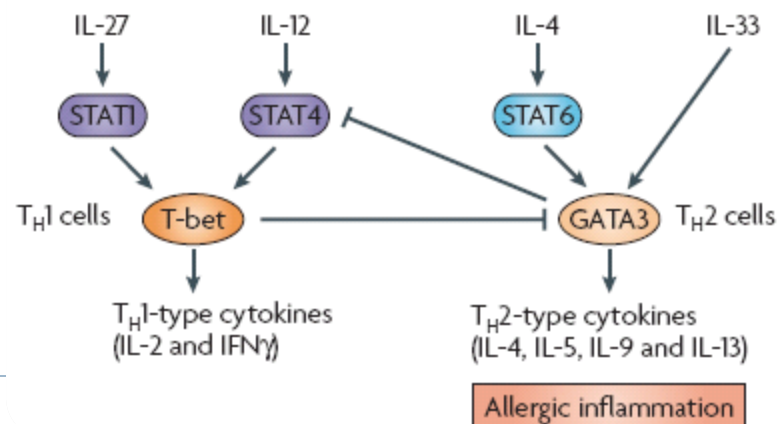
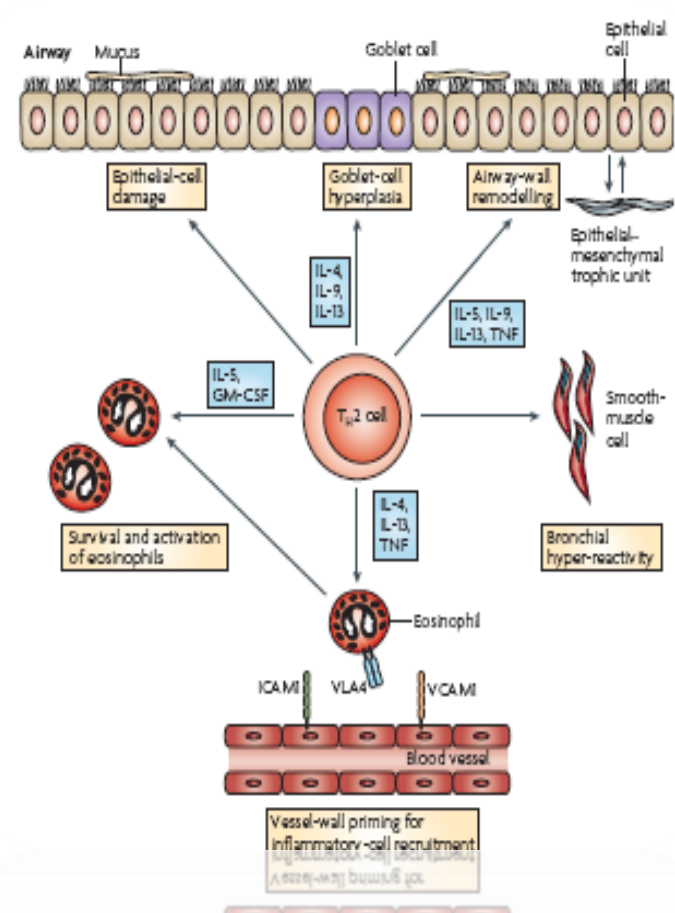
Polarización de la
respuesta de tipo T_H2

Activación de
linfocitos B
Cambio de isotipo de
Inmunoglobulinas
hacia IgE

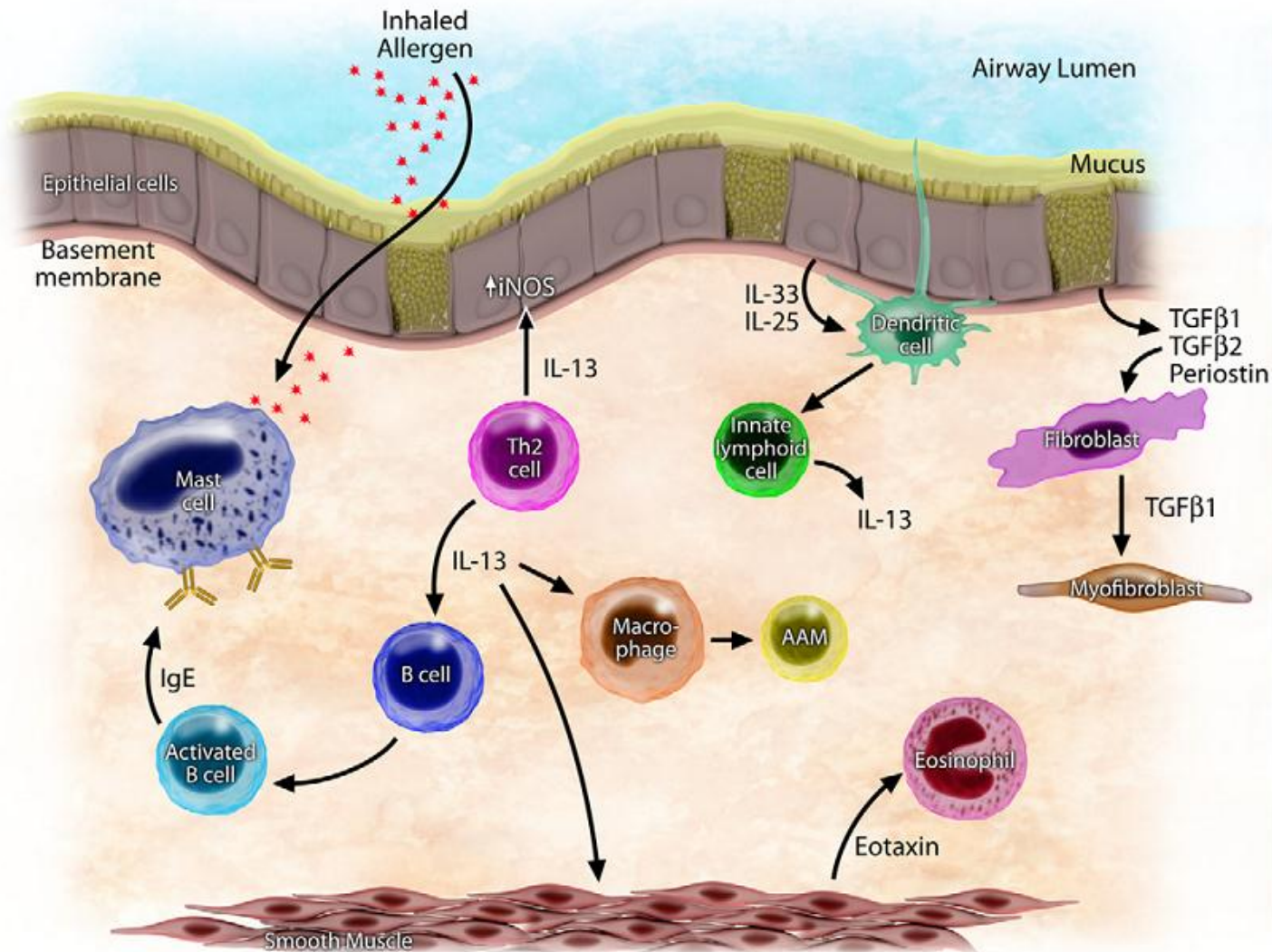
HIPERSENSIBILIDAD INMEDIATA: Inmunopatogenia del asma

► Linfocitos Th2

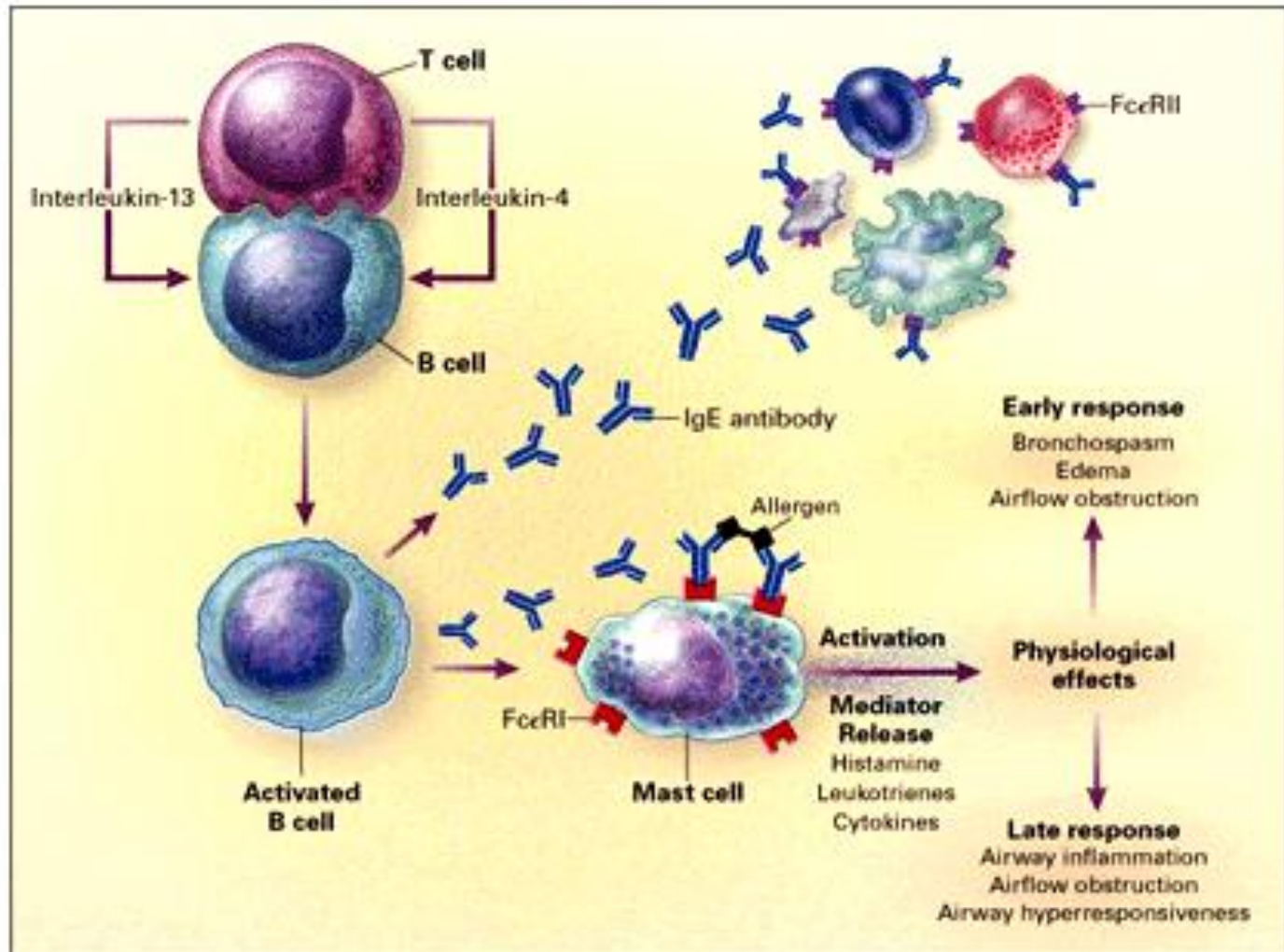
- Mediano reclutamiento y sobrevida de eosinófilos y mastocitos
- Hiperplasia de las células de goblet
- Hiperactividad bronquial asociado con la liberación de IL-9 e IL-13 que incrementan la excitabilidad del músculo liso bronquial
 - Resultado broncoconstricción por estímulos no específicos como el frío, o el ejercicio



Mecanismos de Inflamación eosinofílica inducida por interleukinas T_H2



HIPERSENSIBILIDAD INMEDIATA: Inmunopatogenia del asma



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

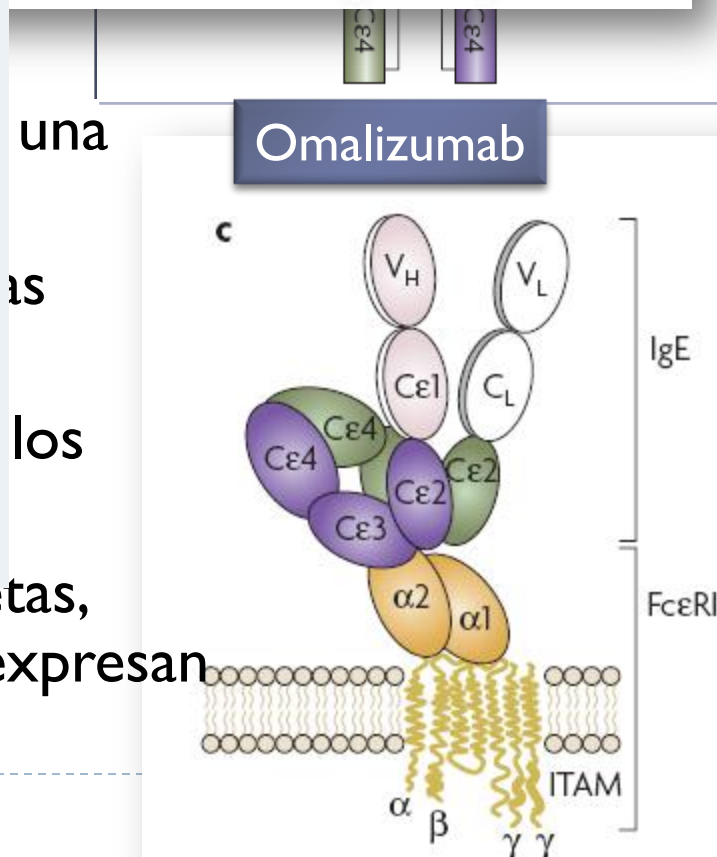
	GRUPO A		GRUPO B		GRUPO C	
	GC	IF	GC	IF	GC	IF
Ingreso	3,28 (0,48)	15,6 (10)	3,16 (0,40)	9,2 (4,70)	3,16 (0,40)	15,5 (4,10)
3 meses			1,66* (1,36)	1,66* (0,98)	1,88** (0,98)	1,66** (0,98)
6 meses			0,66 (1,21)	0,80 (1,78)	1,00 (1,54)	0,66 (1,03)

a la desviación estándar. *p<0,05. **p<0,01.

Fc RI se expresa también en células dendríticas y macrófagos, su activación

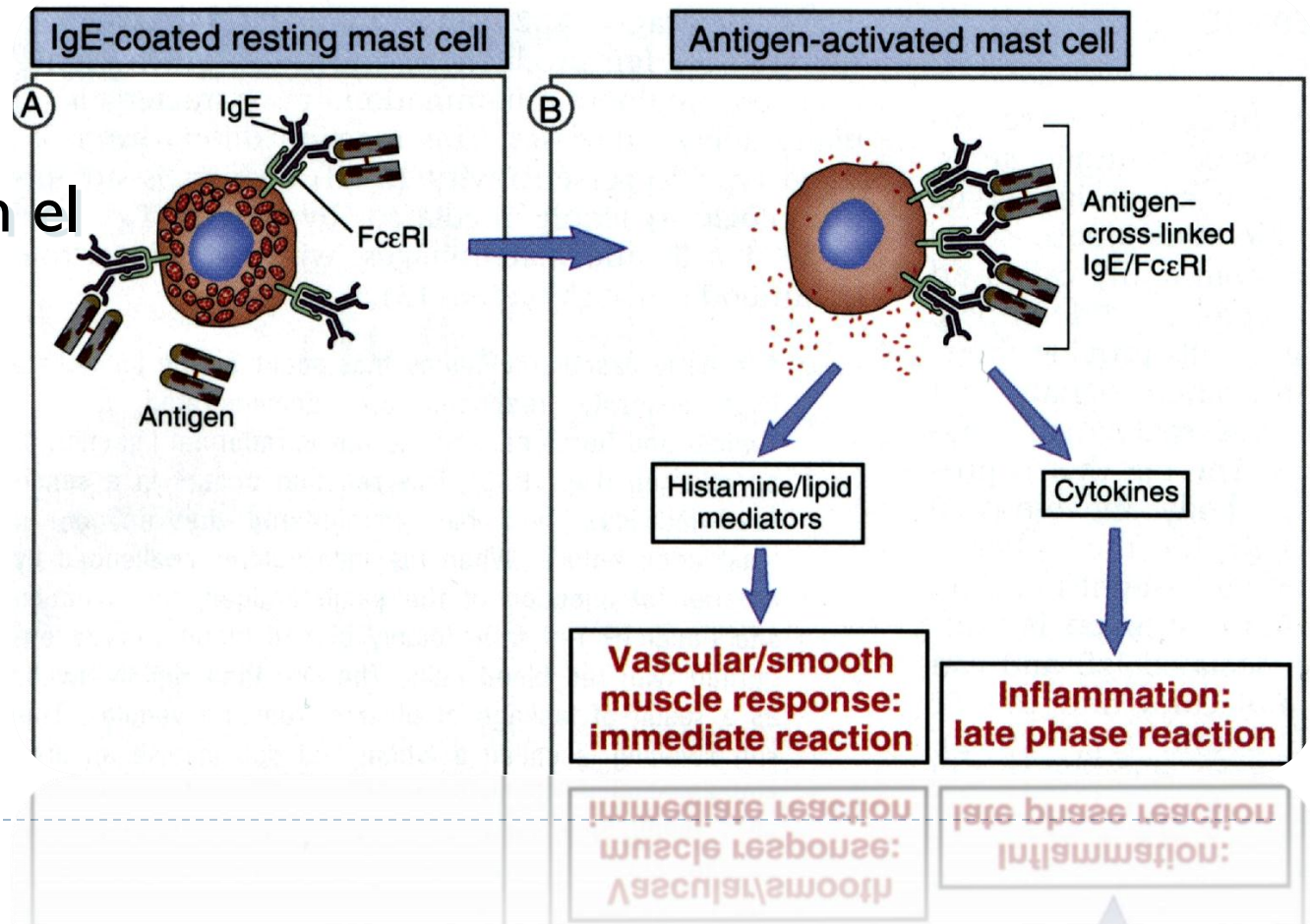
Fc RI expresado por los mastocitos y basófilos, media la desgranulación celular, la producción de eicosanoides y citocinas producción

- ▶ IgG produce anticuerpos, eosinófilos, plaquetas, macrófagos, células de Langerhans, que expresan receptor de alta afinidad FcεRI



HIPERSENSIBILIDAD INMEDIATA: Inmunopatogenia del asma

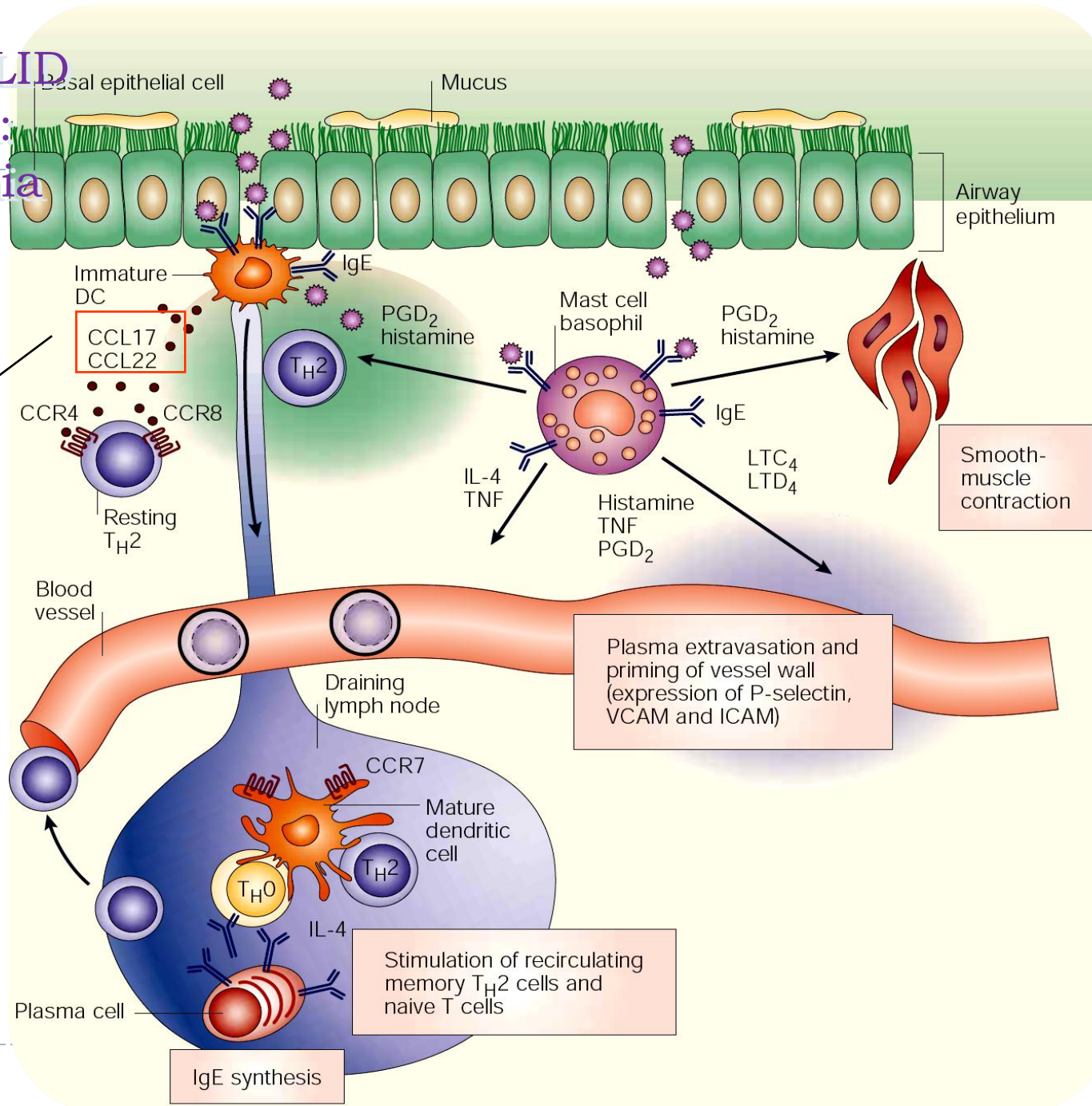
- ▶ Segundo encuentro con el alérgeno



HIPERSENSIBILIDAD INMEDIATA:
Inmunopatogenia del asma

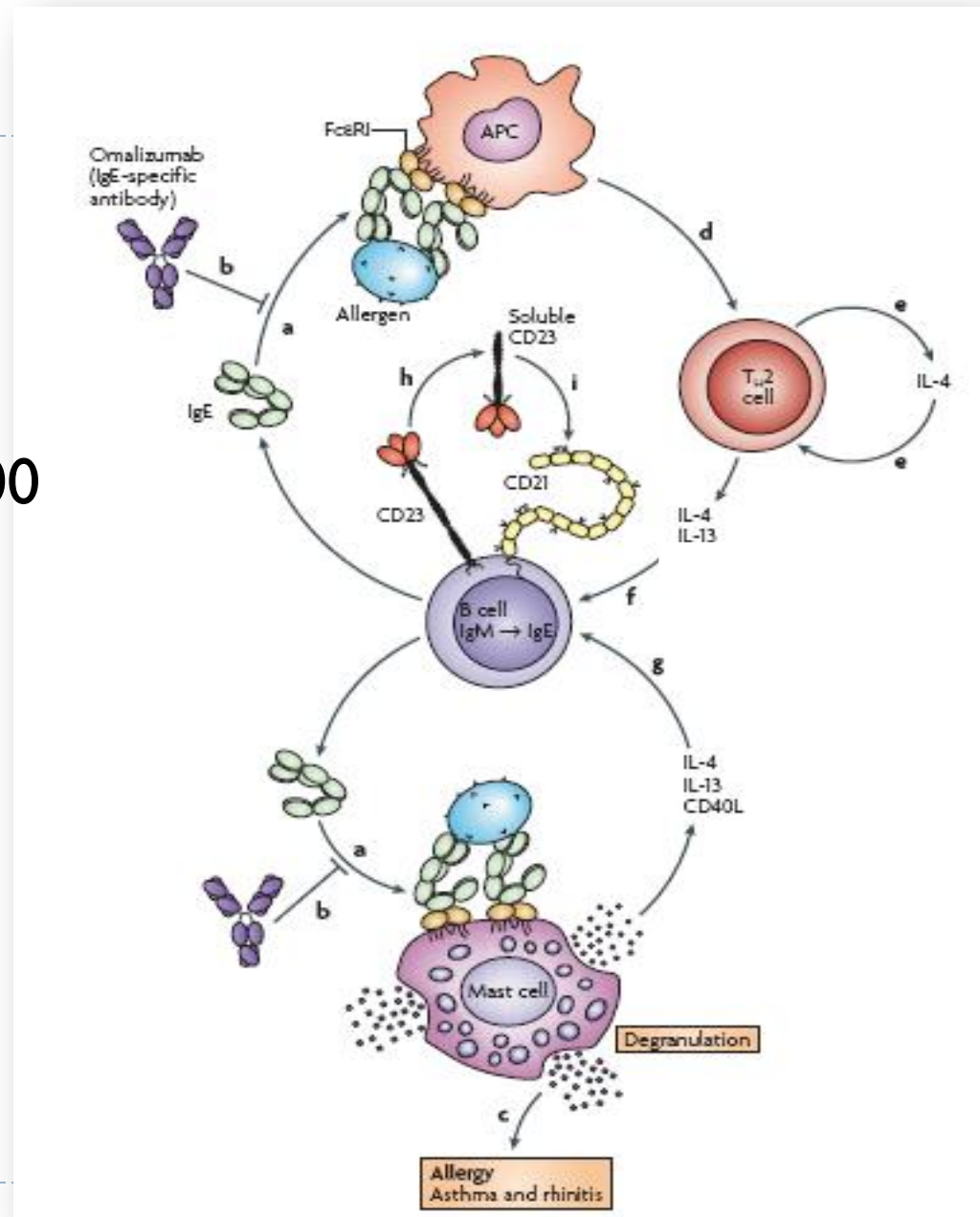
Reclutamiento de Th2 de memoria (CCL17, CCL18, CCL22)

Segundo encuentro con el alergen

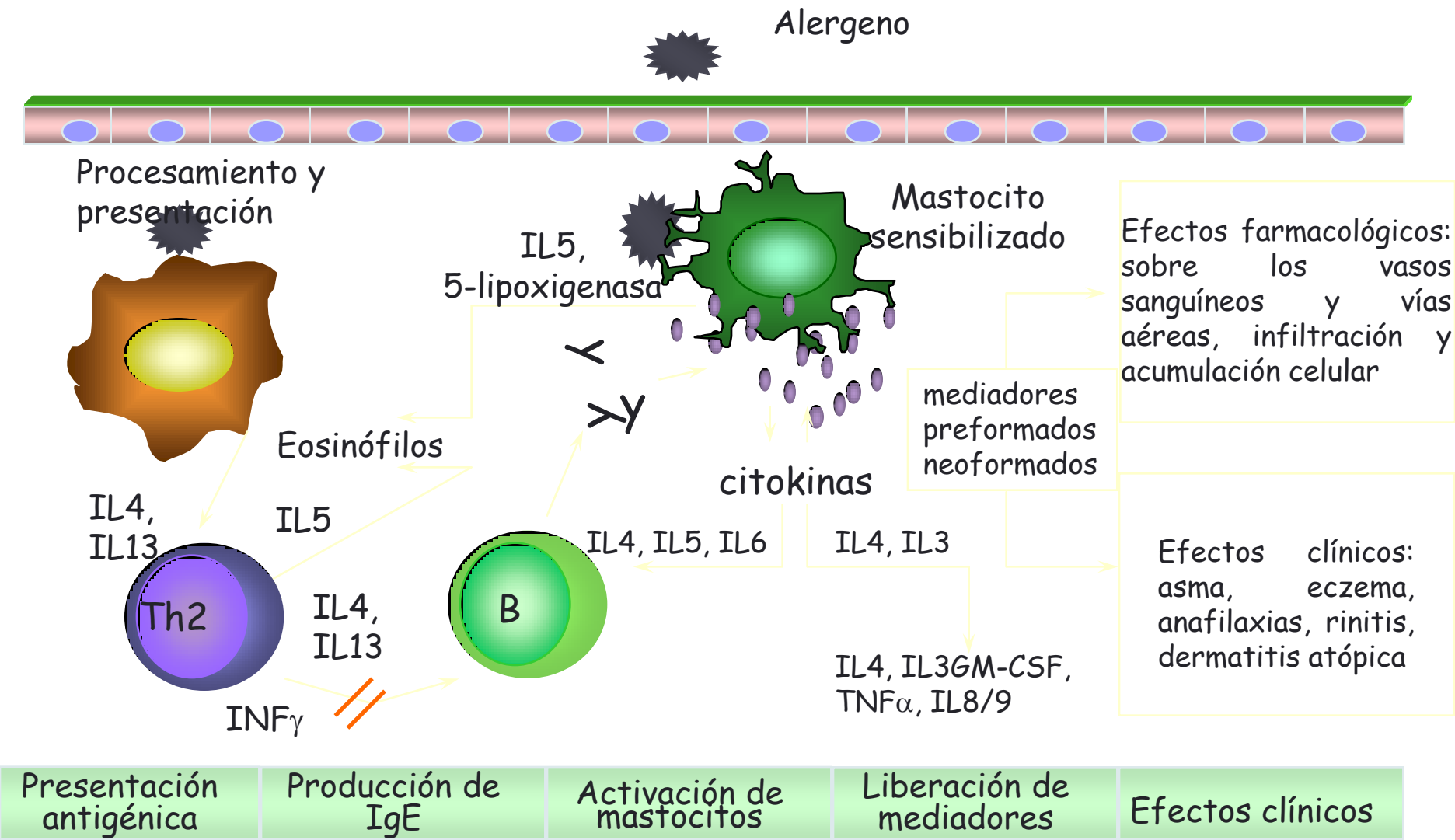


Mastocitos sensibilizados

- Un mastocito expresan aproximadamente 500000 receptores Fce en su superficie



Inmunopatogenia del asma: RESPUESTA INFLAMATORIA



Inmunopatogenia del asma:

Participación de los Mastocitos

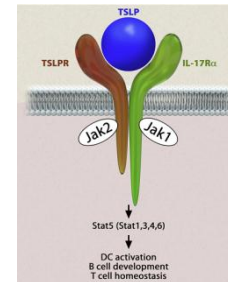
- ▶ Degranulación de mastocitos
 - ▶ Entrecruzamiento de receptores FcεRI
 - ▶ C3a
 - ▶ ACTH, codeína, morfina, sustancia P
- ▶ Mediadores preformados
- ▶ Mediadores neoformados



Inmunopatogenia del asma: Participación de los leukotrienos



Reclutamiento de células inflamatorias e inhibición de la regulación

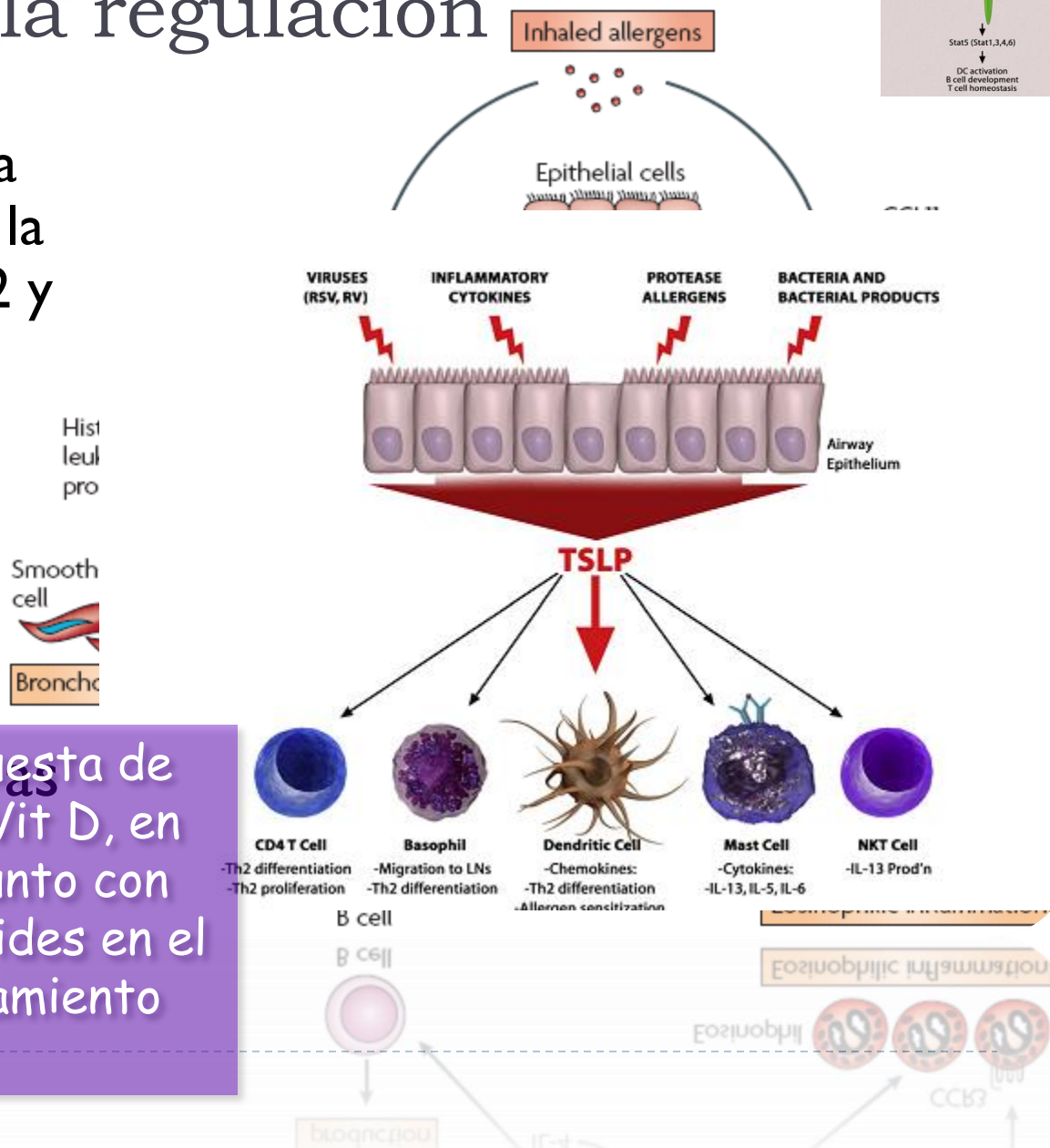


- ▶ Linfopoyetina del estroma tímico (TSLP), conduce a la liberación de CCL17 y 22 y reclutamiento de Th2

- ▶ Células epiteliales liberan CCLII 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



Mh

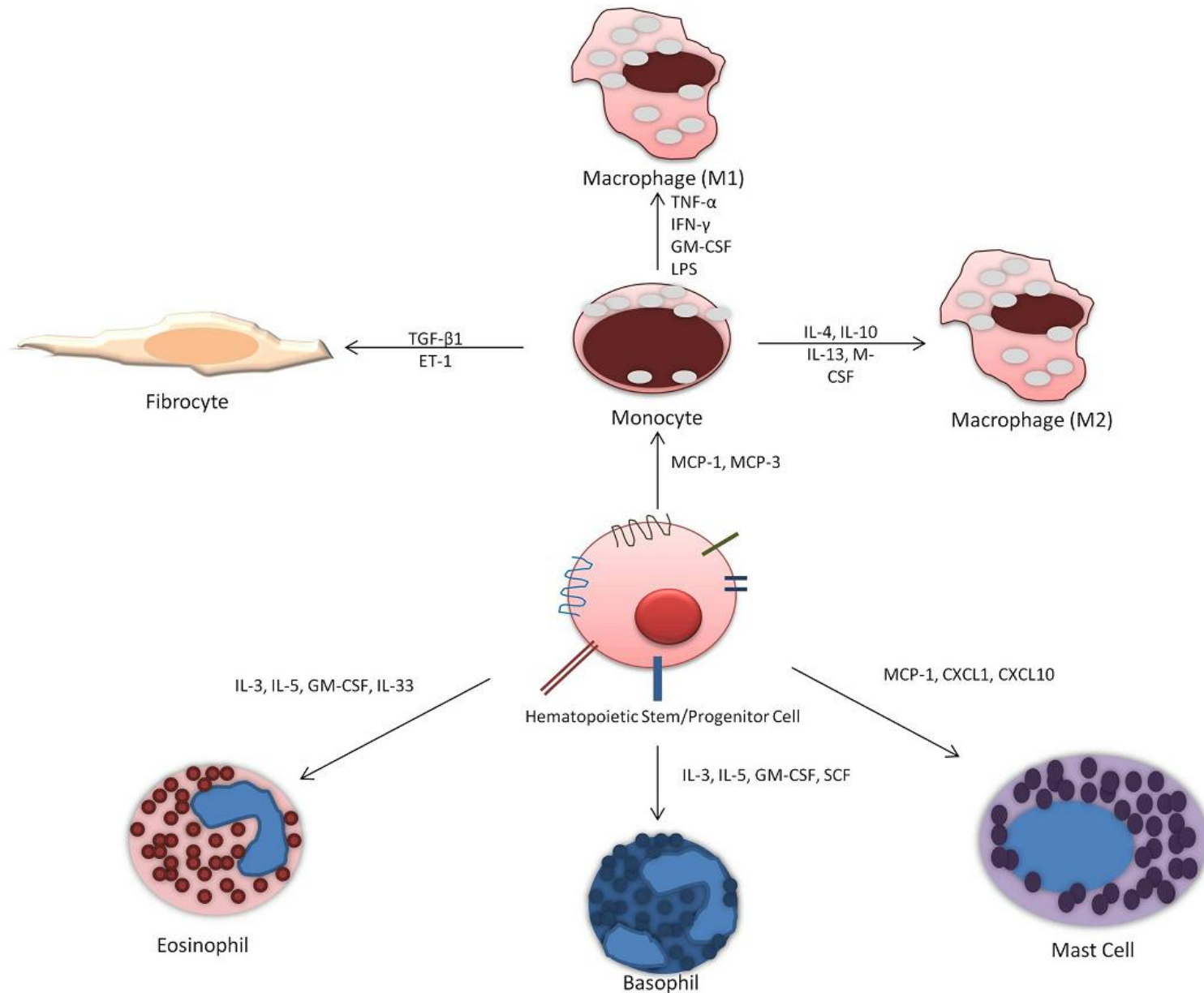
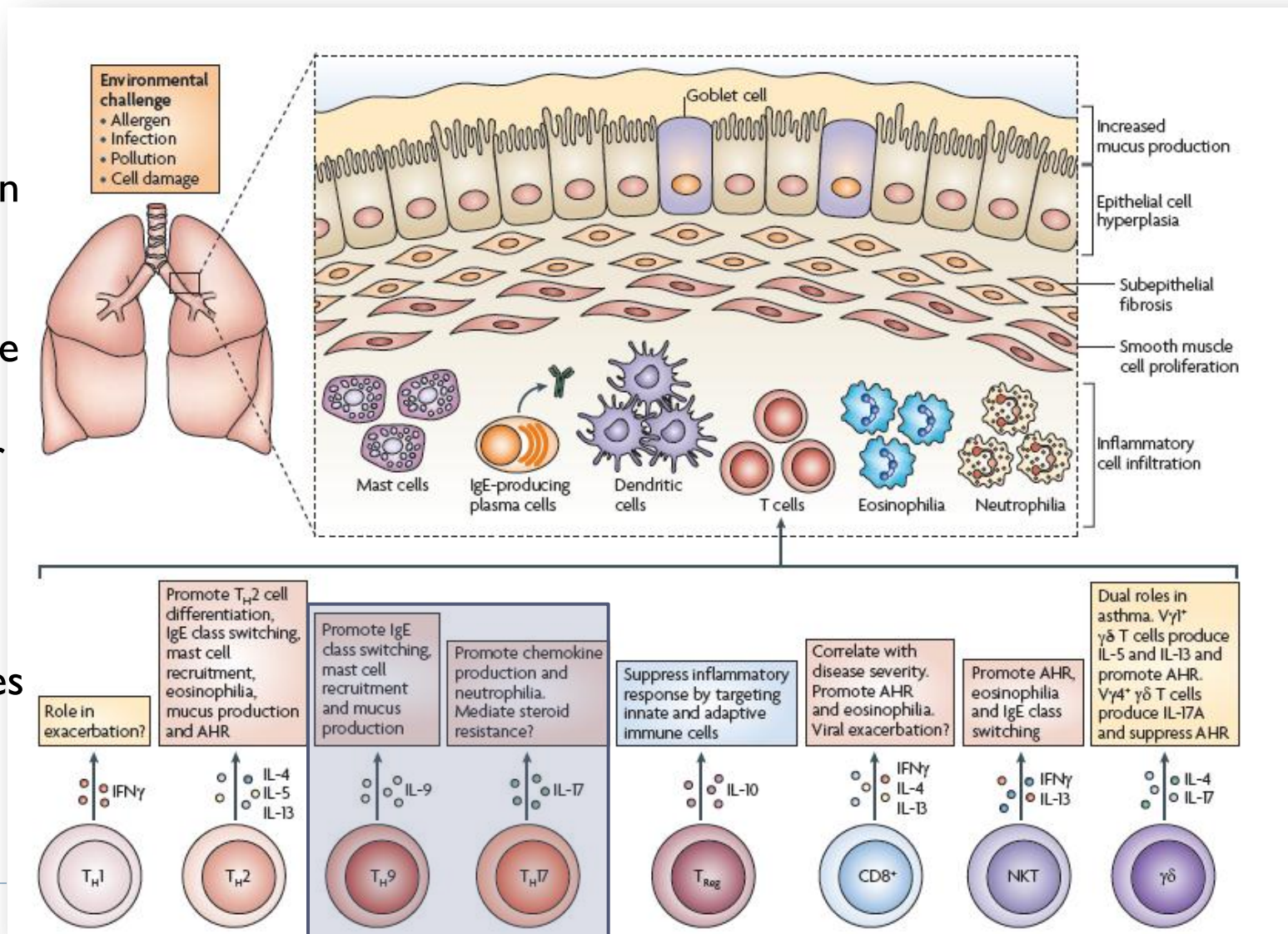


FIGURE 2 | Differentiation of hematopoietic progenitor cells into immune cells: HSPCs can potentially differentiate into distinct immune cells *in situ* depending on the presence of locally elevated factors and cytokines.

Reclutamiento de células pro-inflamatorias

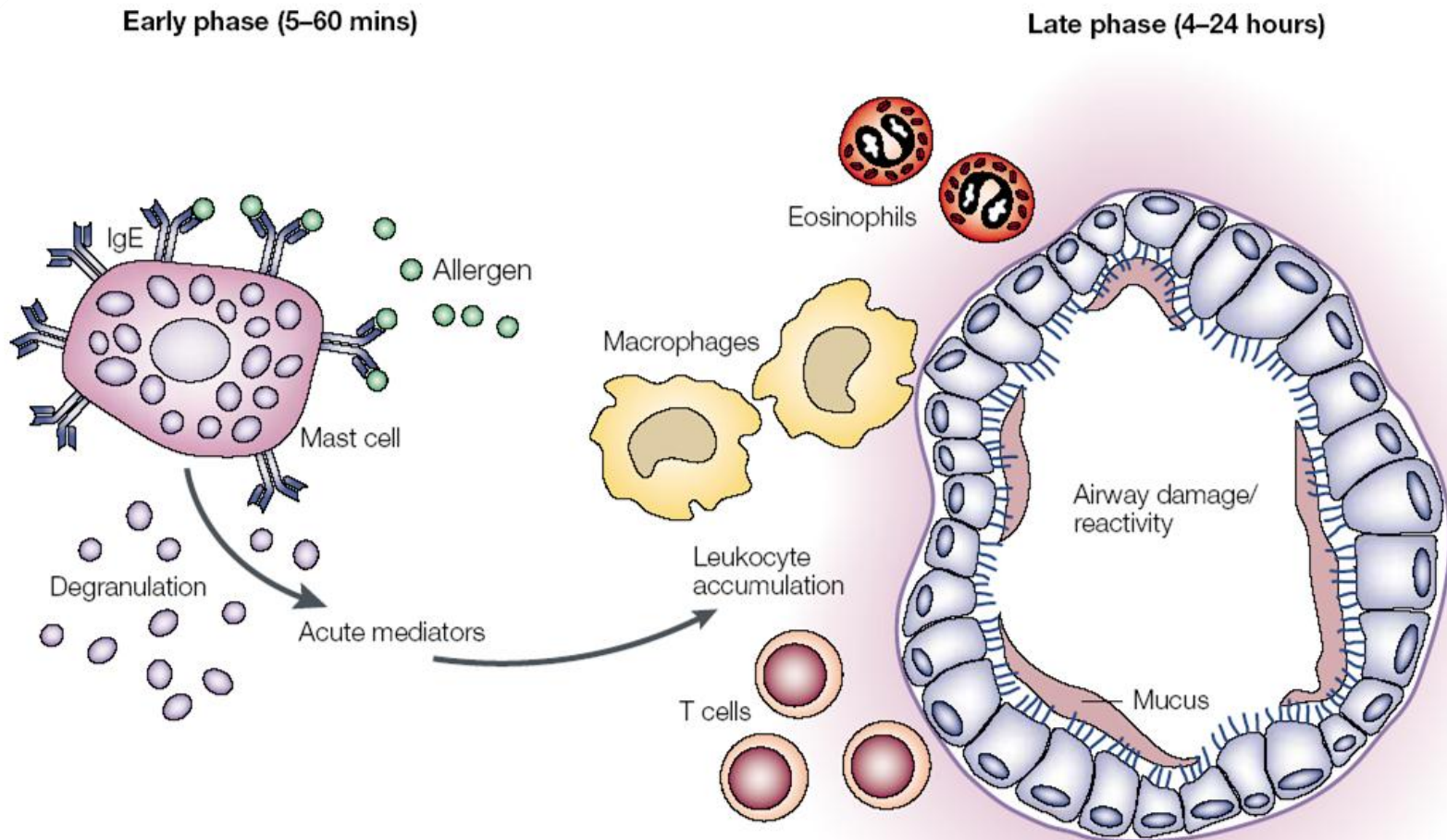
► Pacientes con asma severa cursan con infiltración de neutrófilos, mediado por TH17

► TH17 media resistencia a los esteroides



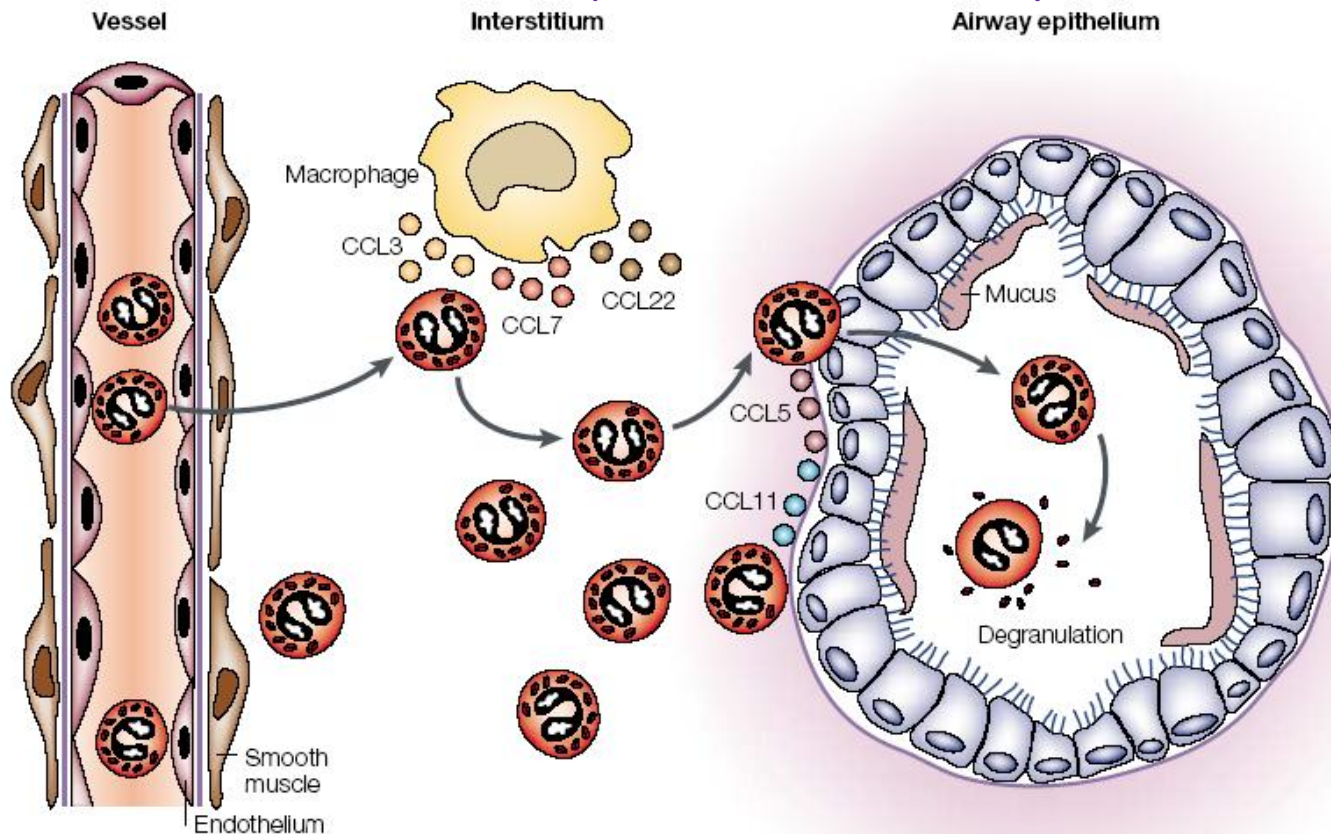
HIPERSENSIBILIDAD INMEDIATA:

Inmunopatogenia del asma



Inmunopatogenia del asma: participación de las quemoquinas

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

► Eosino

► Resp

► Atraí

CCL2

► IL-5 fa

y cito

► TSLP

expre

► Prote

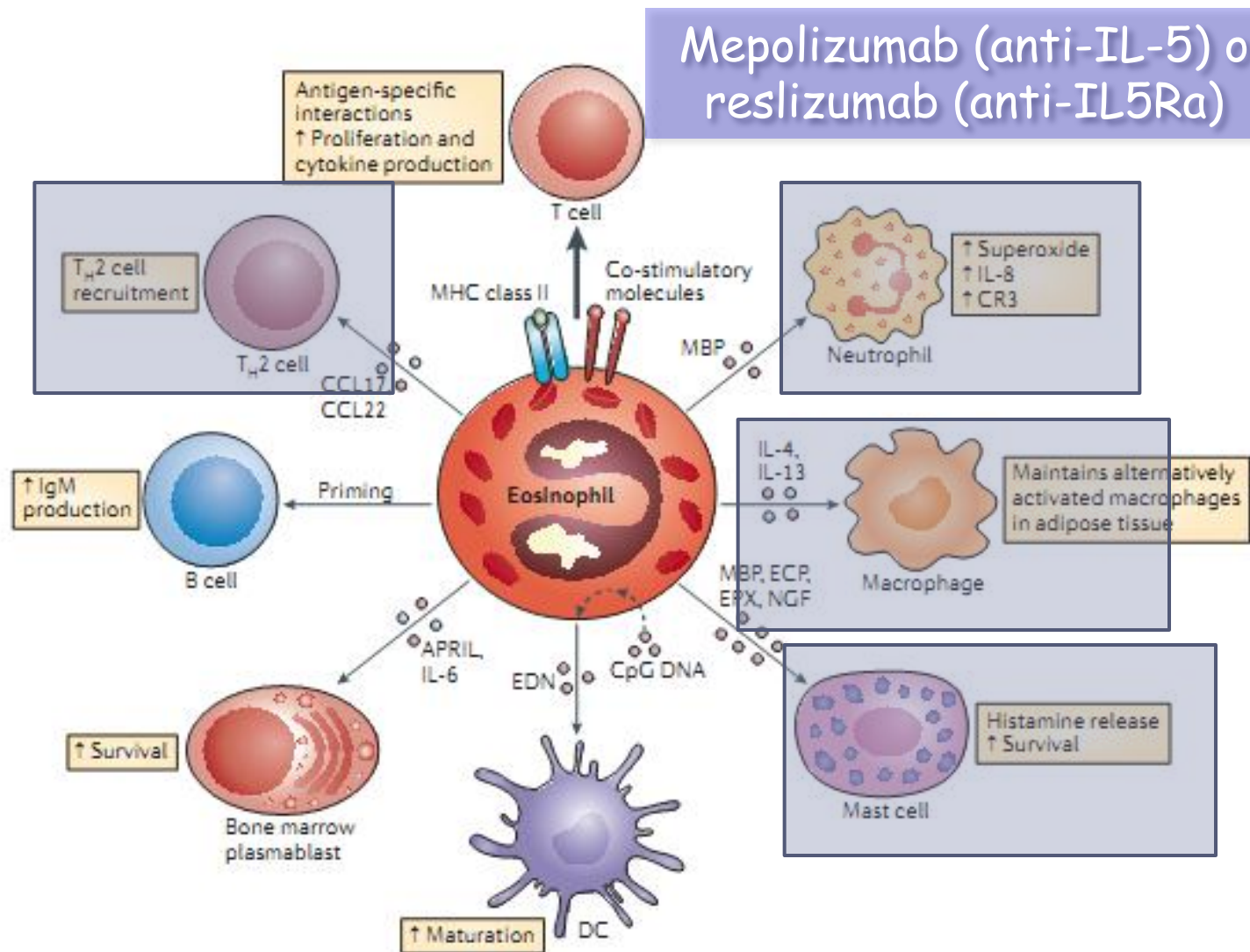
facilita

de me

nervio

► Hipere

► Oxido



Papel de la inmunoterapia

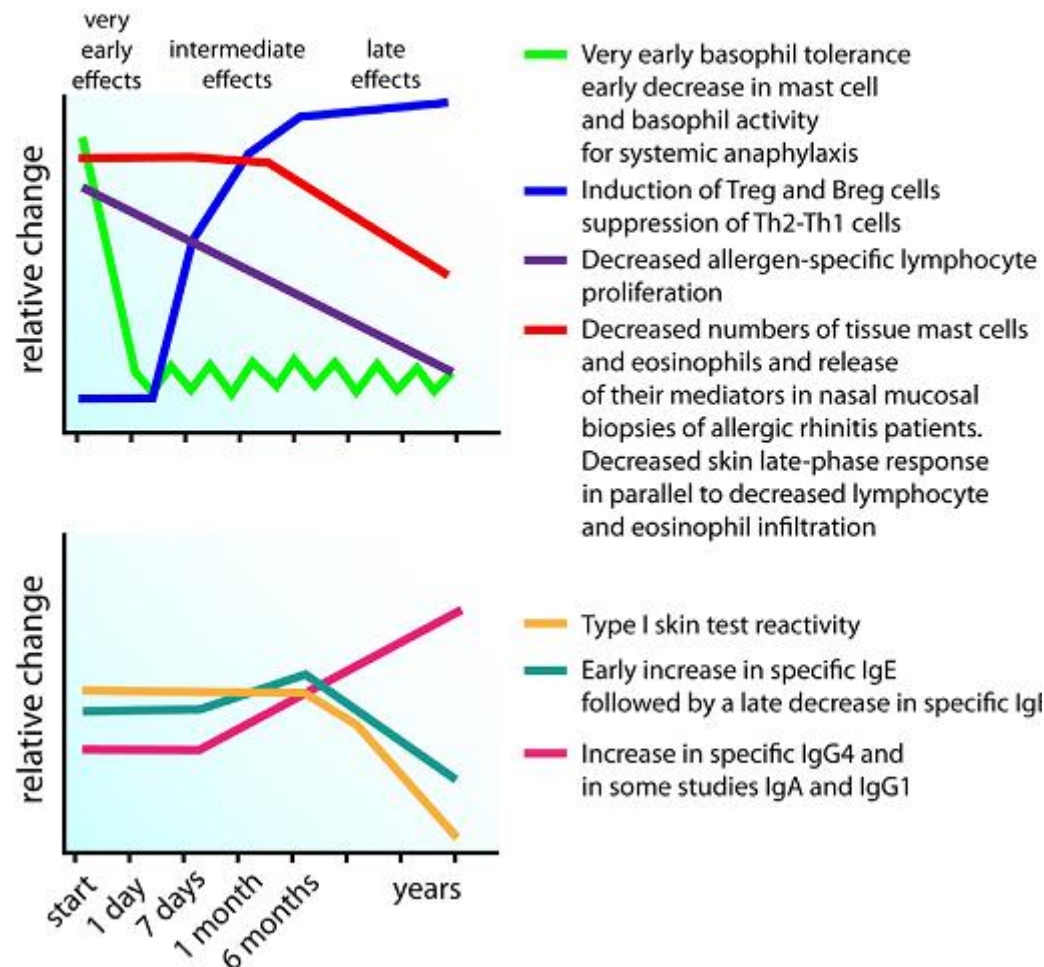
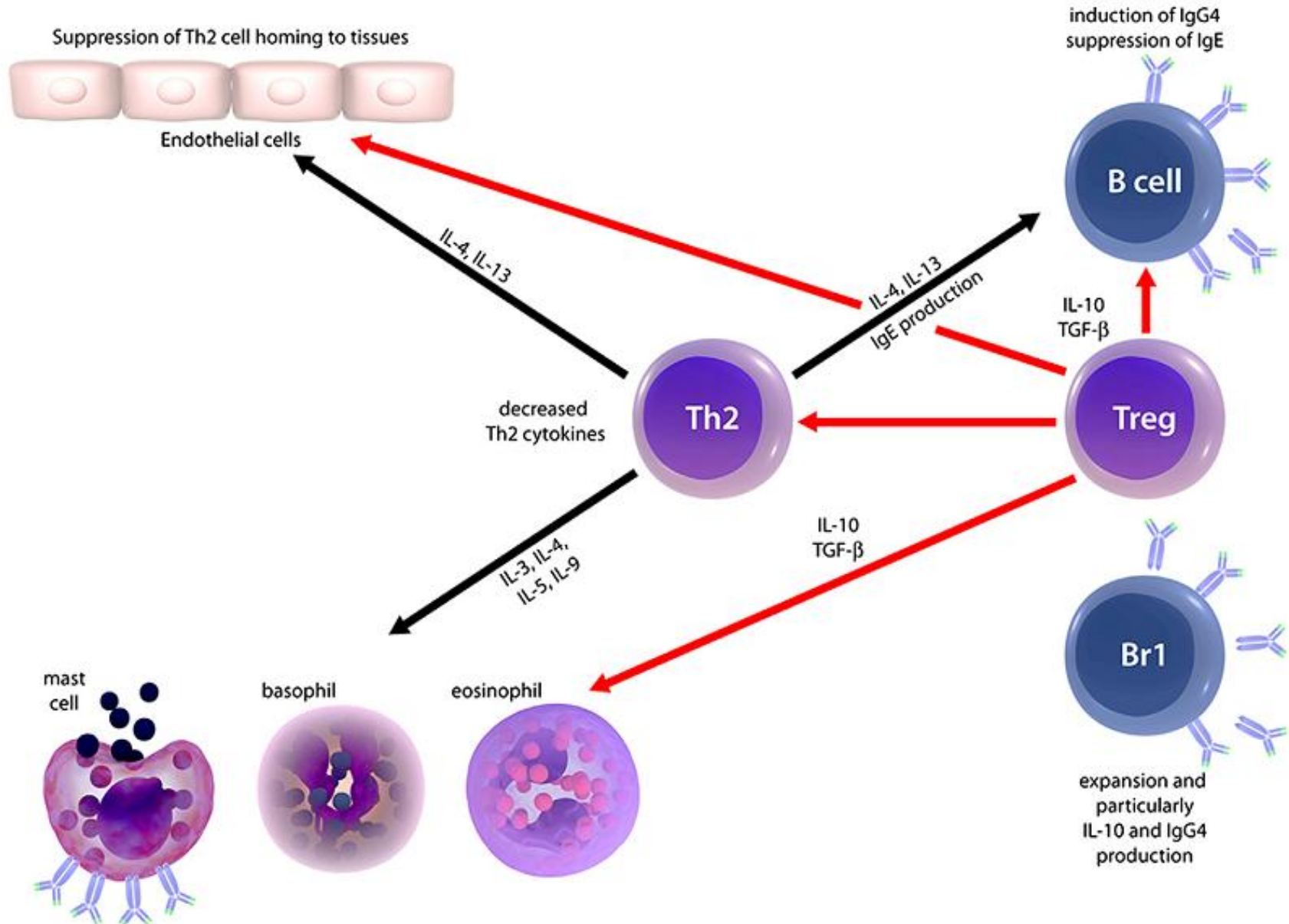


TABLE I. Roles of different cells in the development of allergen tolerance

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)

Papel de la inmunoterapia

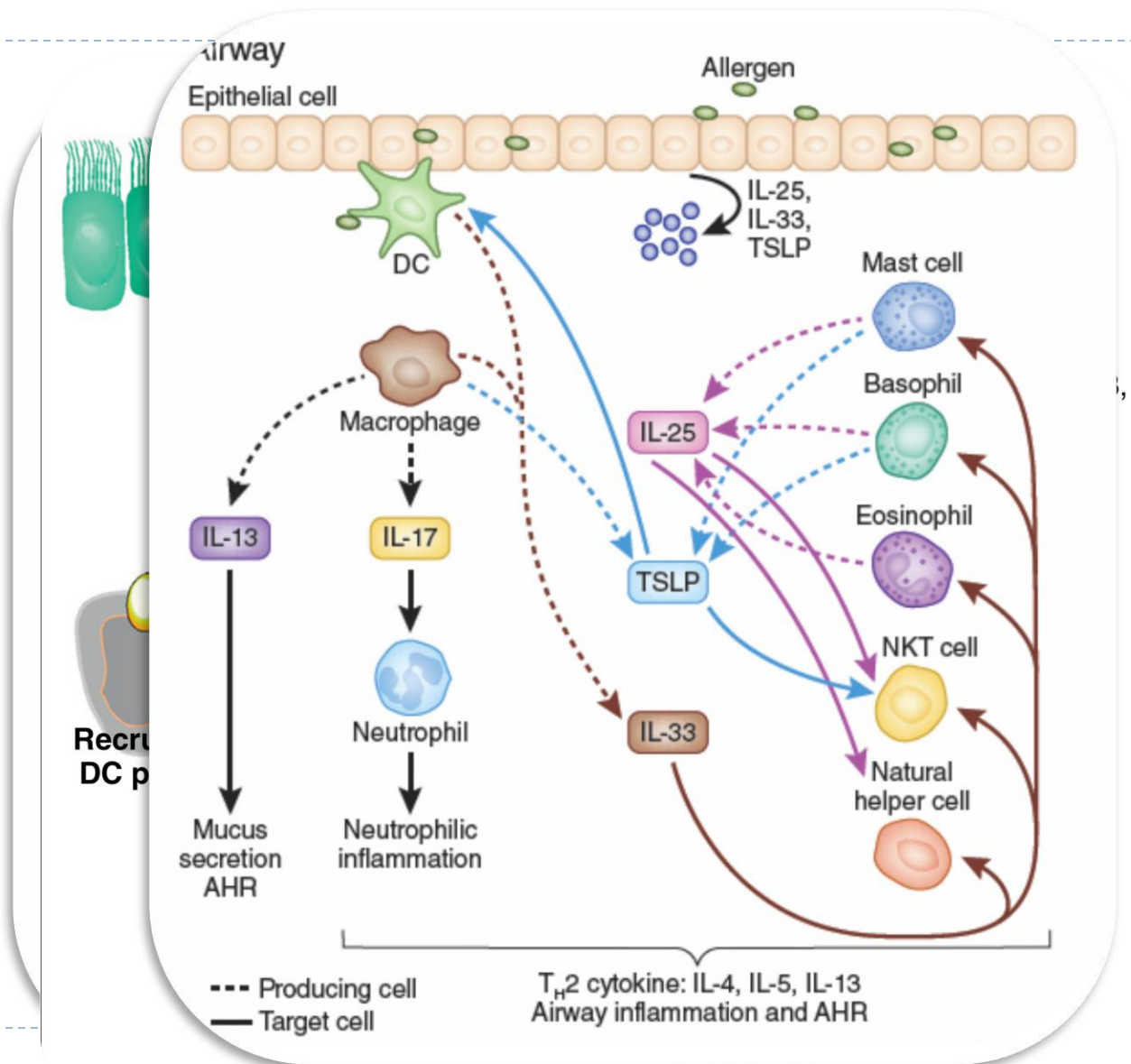


Inmunopatogenia del asma: Resumen

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



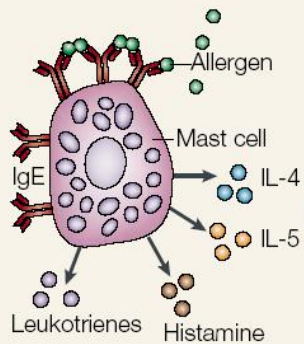
Inmunopatogenia del Asma: RESUMEN



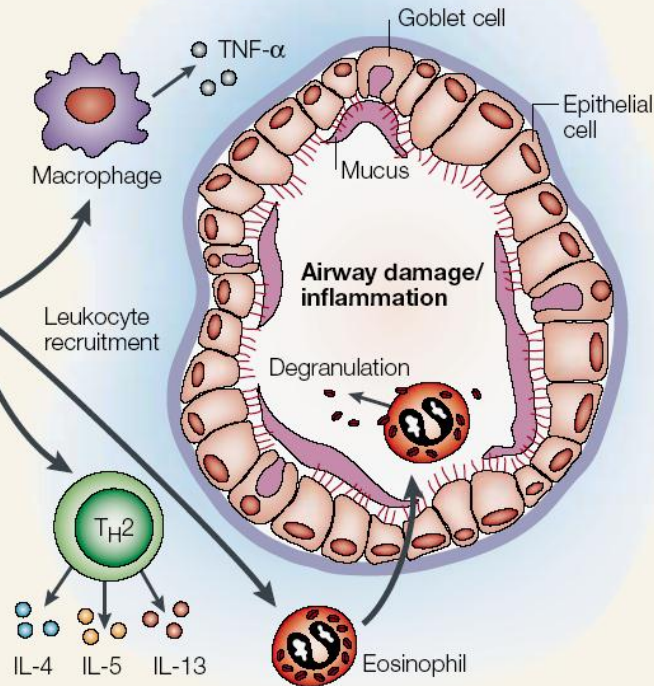
Inmunopatogenia del Asma:

RESUMEN

a Acute phase



b Chronic phase



c Remodelling

