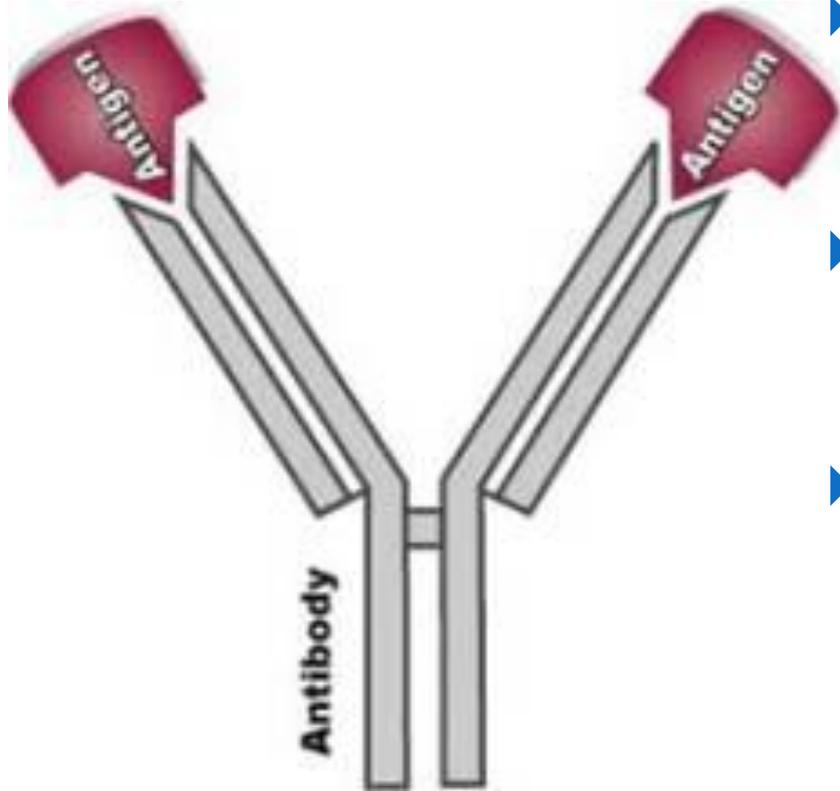


INMUNOPATOGENIA DE LAS ENFERMEDADES MEDIADAS POR INMUNOCOMPLEJOS

**Dra Morella Bouchard
IDIC-ULA**

INMUNOCOMPLEJOS



- ▶ Interacción no covalente entre un Ag y un Ac específico
- ▶ Evento fisiológico de la respuesta inmunitaria humoral
- ▶ Si los IC no son eliminados pueden producir daño inflamatorio



ENFERMEDADES ASOCIADAS CON DEPÓSITO DE IC

ANTÍGENOS EXÓGENOS

Enfermedades Infecciosas

Bacteriana: estreptococo, estafilococo, borreliosis, sífilis, leptospirosis

Viral: hepatitis B, hepatitis C, nefropatía por HIV, CMV, dengue, mononucleosis

Parasitaria: Tripanosoma, Plasmodium, Toxoplasma, Eschistosoma

Exposición local a polvos orgánicos

Alveolitis extrínseca por exposición a Aspergillus, Actinomicetos, etc

Tipo enfermedad del suero

Inmunoterapia pasiva (difteria, tétano, HIV, mordedura de serpientes)

Hipersensibilidad a drogas: antibióticos, antidepresivos, AINES, sulfasalazina

ANTÍGENOS ENDÓGENOS

Enfermedades Autoinmunes

Lupus Eritematoso Sistémico

Dermatomiositis

Artritis Reumatoidea

Síndrome de Sjögren

Enfermedad Mixta del Tejido Conectivo

Crioglobulinemia

Poliarteritis nodosa

Síndrome antifosfolípido

FORMACIÓN DE INMUNOCOMPLEJOS

▶ Ag PRESENTE EN EL TEJIDO

Ag estructural fijo o Ag celular (membrana basal glomerular) o Ag secretado (tiroglobulina). Los Ac difunden desde el compartimiento vascular, el IC se forma en el órgano donde el Ag se encuentra.

Ej: Reacción de Arthus

▶ Ag SOLUBLE CIRCULANTE

Los ICs se forman en la circulación y luego se depositan en los tejidos. Ej: Enfermedad del suero

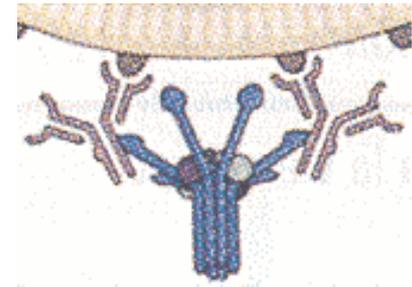


FORMACIÓN DE INMUNOCOMPLEJOS

- ▶ Los Ac dentro de los ICs pueden interactuar con
 - El sistema del complemento

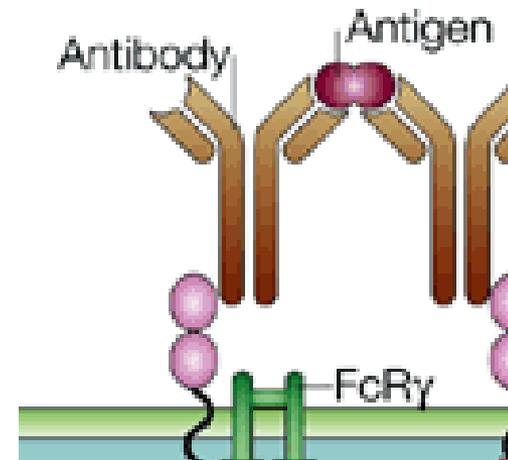
Vía clásica

Acs capaces de activar complemento:
IgM, IgG subclases IgG1, IgG3



C1

- Los receptores para la región Fc



Mecanismo de eliminación de ICs

► COMPLEMENTO

Activación del complemento

Formación de C3b

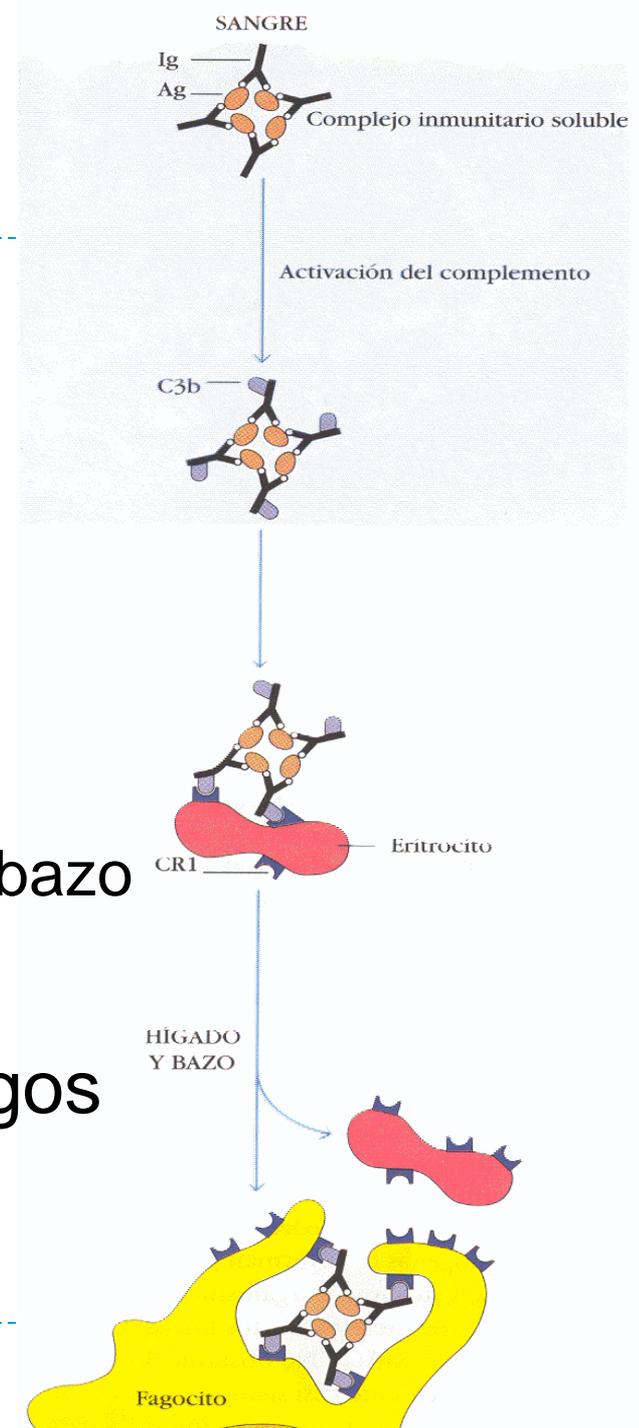
Opsonización de IC por C3b

Unión a CR1 sobre eritrocitos

Transporte a hígado y bazo

Fagocitosis por macrófagos de hígado y bazo

La ingestión de ICs por los macrófagos es saturable

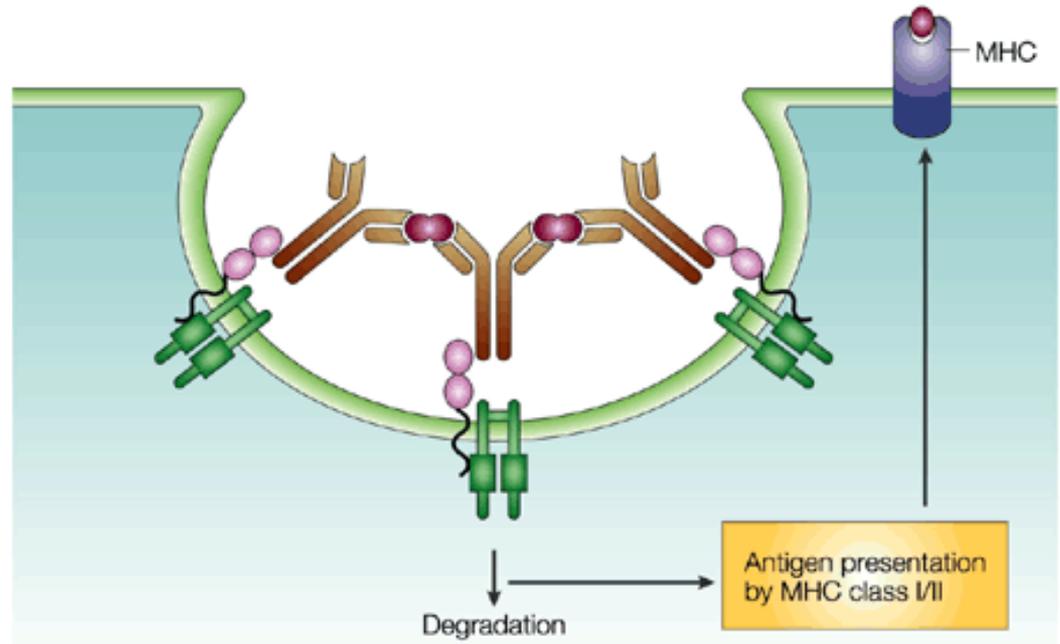


Mecanismo de eliminación de ICs

▶ RECEPTOR Fc

Receptores
Endocíticos para
la Fagocitosis

b Immune-complex clearance linked to antigen presentation

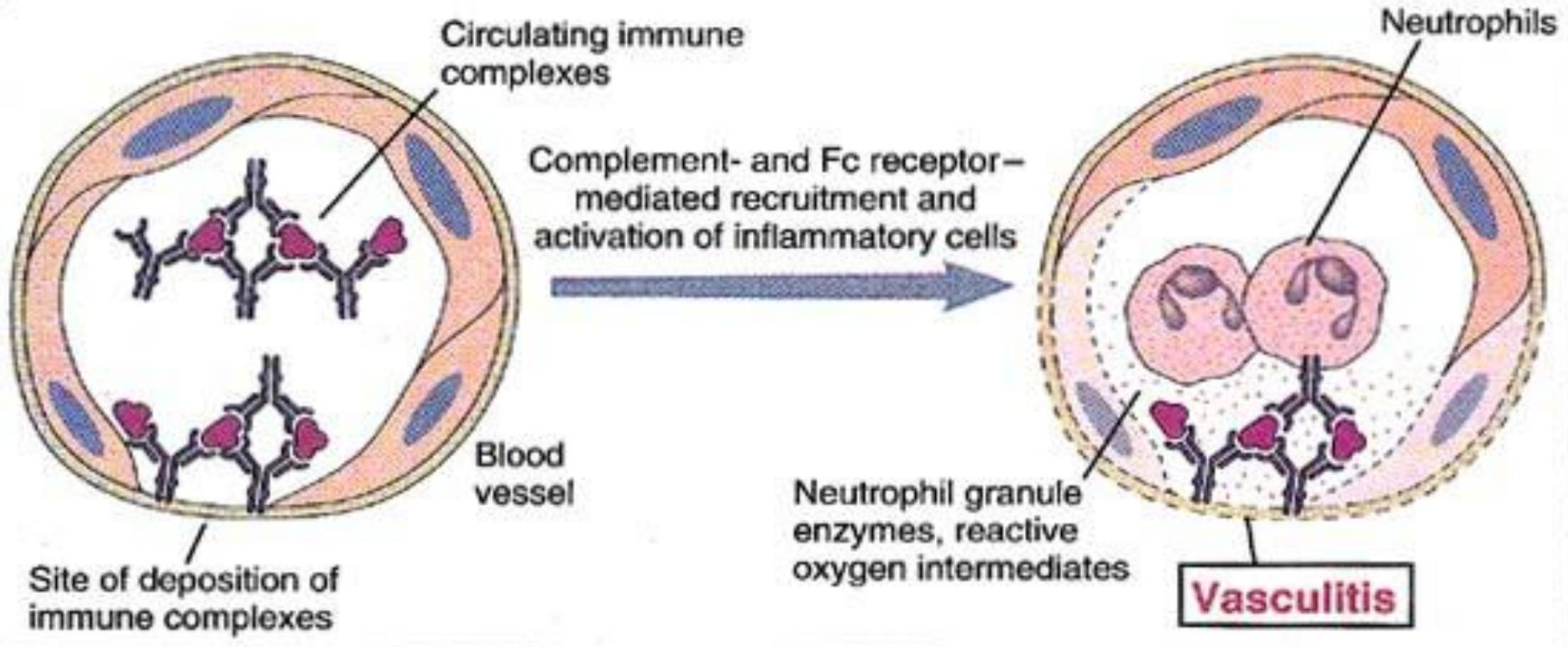


Mecanismo de Daño Tisular

Mechanism of antibody deposition

Effector mechanisms of tissue injury

A Immune complex-mediated tissue injury

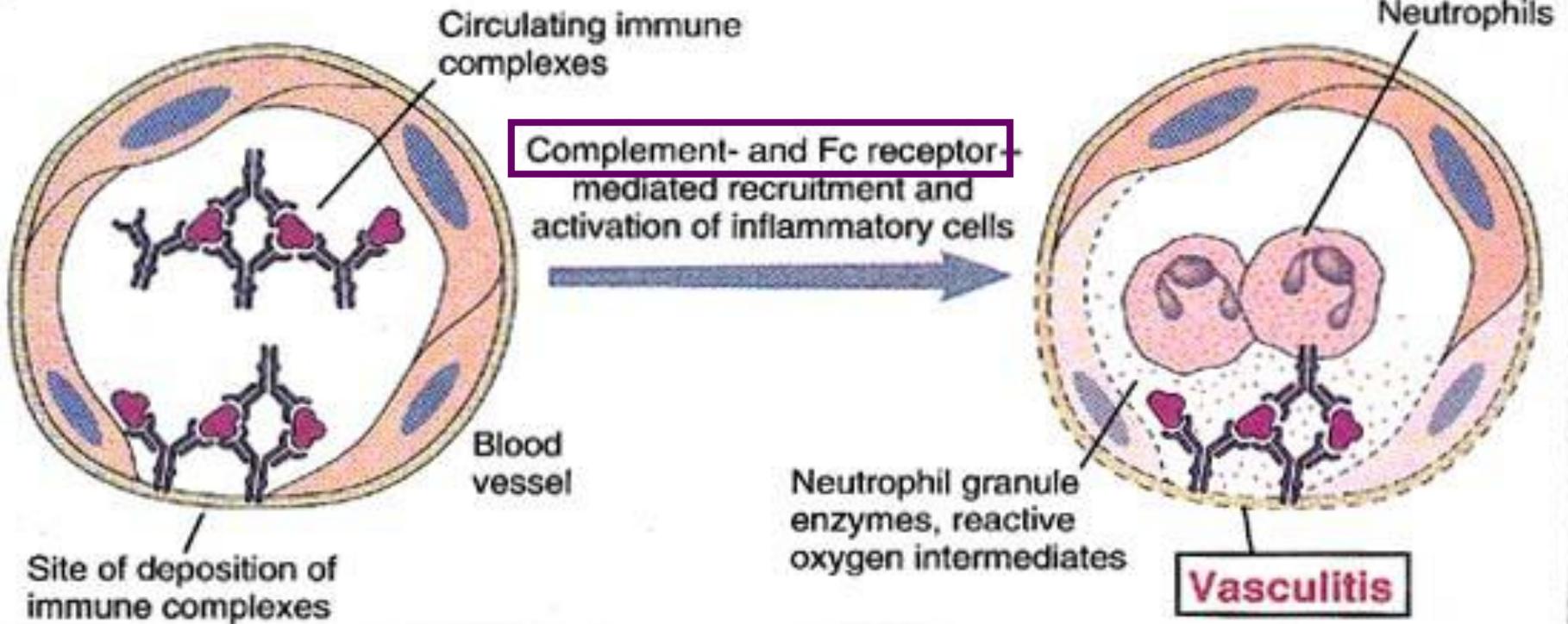


Mecanismo de Daño Tisular

Mechanism of antibody deposition

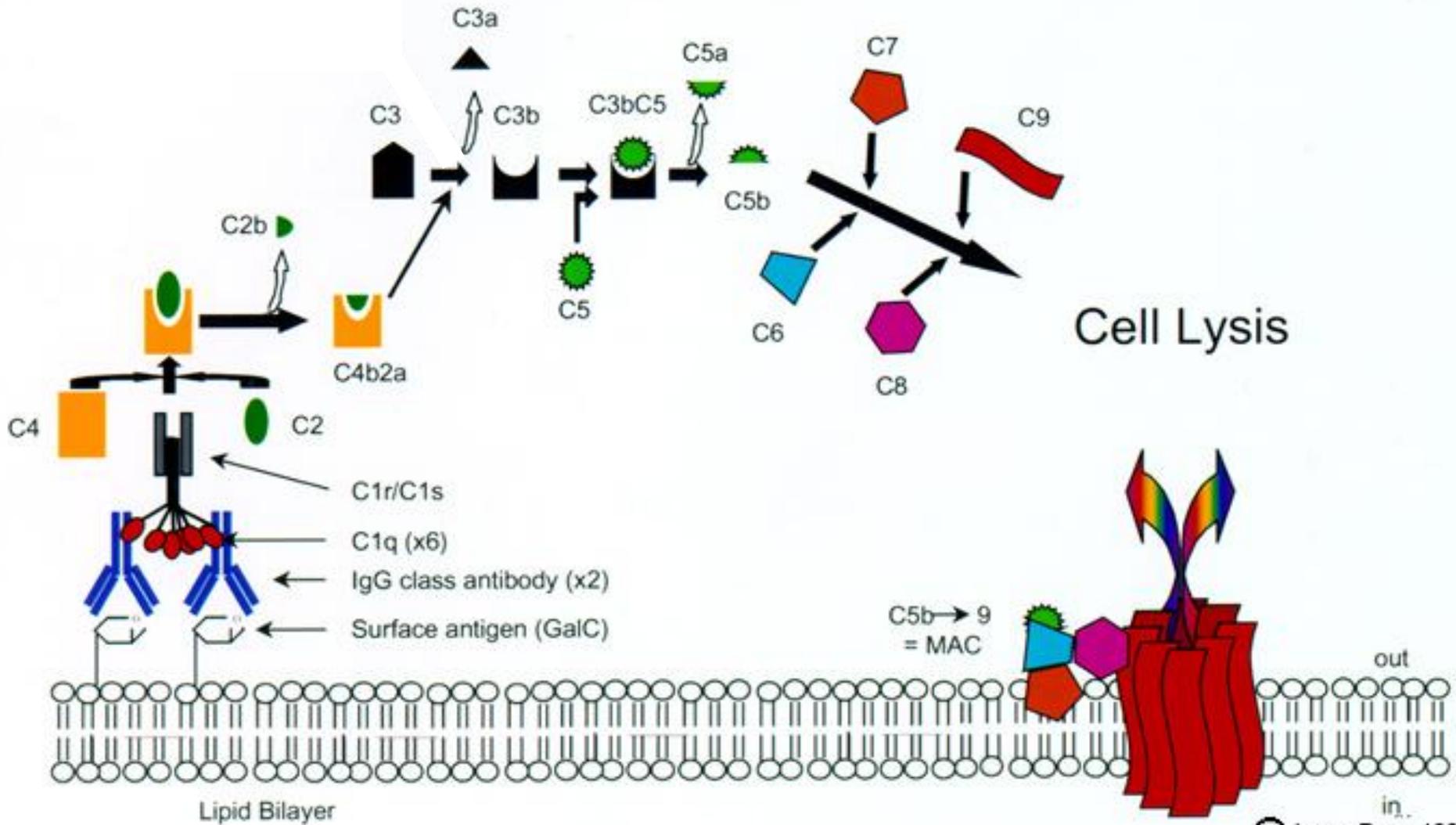
Effector mechanisms of tissue injury

A Immune complex-mediated tissue injury

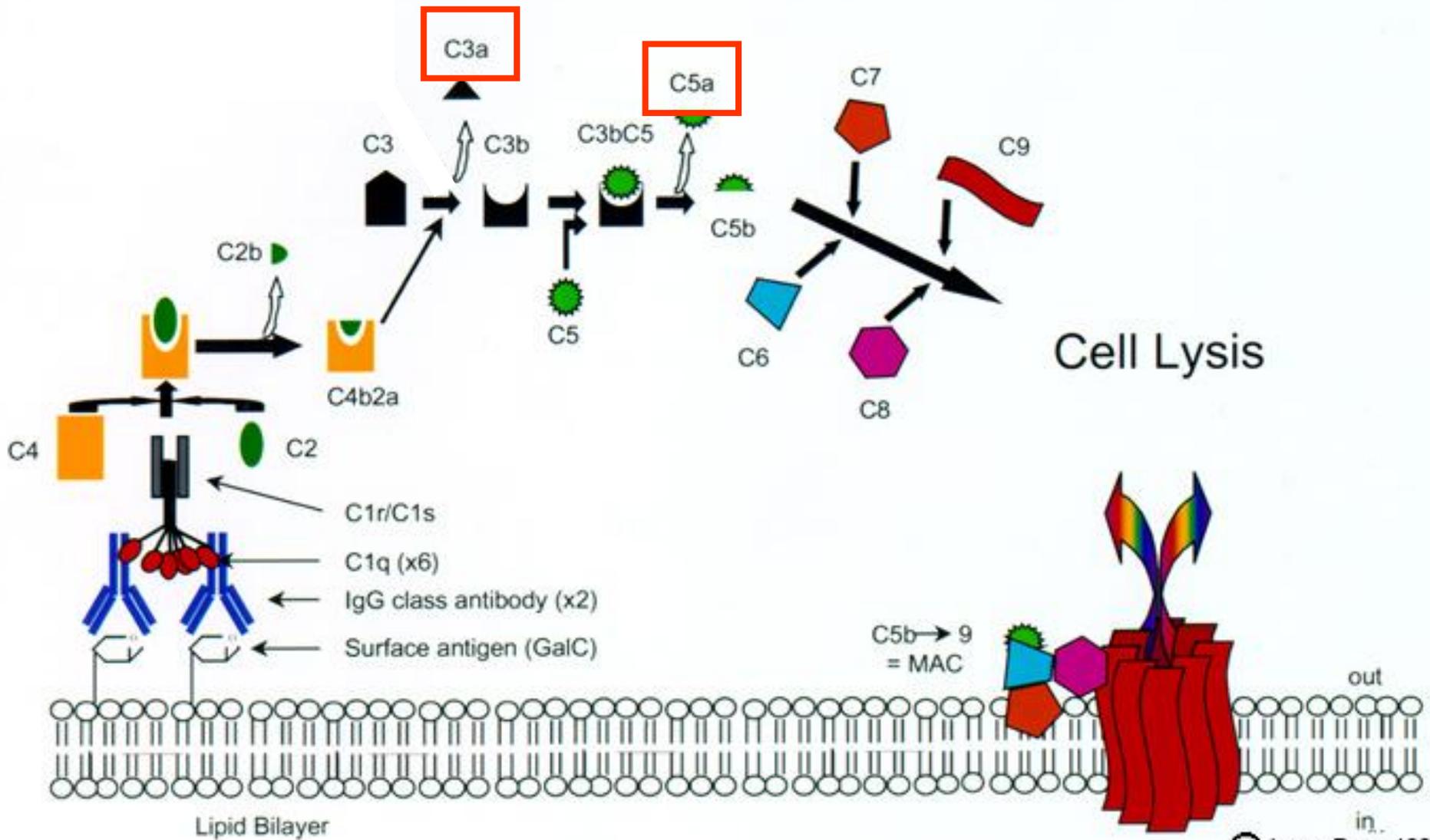


SISTEMA DEL COMPLEMENTO

Los ICs activan la VÍA CLÁSICA DEL COMPLEMENTO y se generan la anafilatoxinas C3a y C5a



Los ICs activan la VÍA CLÁSICA DEL COMPLEMENTO y se generan la anafilatoxinas C3a y C5a



SISTEMA DEL COMPLEMENTO

	Expresión	Funciones
C5aR	Neutrófilos, macrófagos, basófilos, eosinófilos, mastocitos y células T activadas. Células epiteliales del túbulo proximal del riñón, neuronas y células gliales del cerebro	<ul style="list-style-type: none">•Degranulación de neutrófilos, eosinófilos y mastocitos•Liberación de metabolitos reactivos del O₂ por activación de la NADPH oxidasa•Incremento en la expresión de moléculas de adhesión β₂ integrina sobre neutrófilos, eosinófilos y monocitos P- selectina sobre células endoteliales•Incremento en la permeabilidad vascular•Quimiotaxis de PMN•Producción de citoquinas proinflamatorias como TNFα, IL-1, IL-6, quemokinas como IL-8, MIP-2, MIP-1α•Incremento en la expresión del FcγRIII y disminución de FcγRII



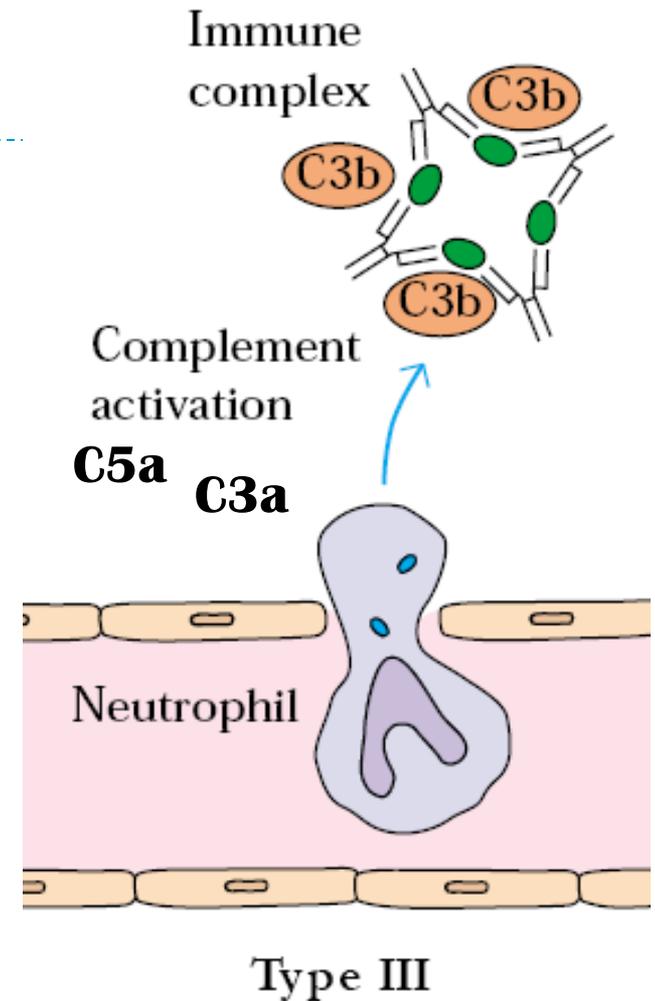
SISTEMA DEL COMPLEMENTO

	Expresión	Funciones
C3aR	Neutrófilos, basófilos, eosinófilos y células B activadas	<ul style="list-style-type: none">•Estallido respiratorio en neutrófilos•Quimiotaxis, degranulación y estallido respiratorio en eosinófilos y mastocitos•Incrementa la expresión de β_2 integrina y L- selectina sobre eosinófilos



SISTEMA DEL COMPLEMENTO

La activación del complemento conlleva a un incremento de la Respuesta Inflamatoria mediada por infiltración de **neutrófilos**



Immune Complex-Mediated Hypersensitivity

RECEPTORES Fc

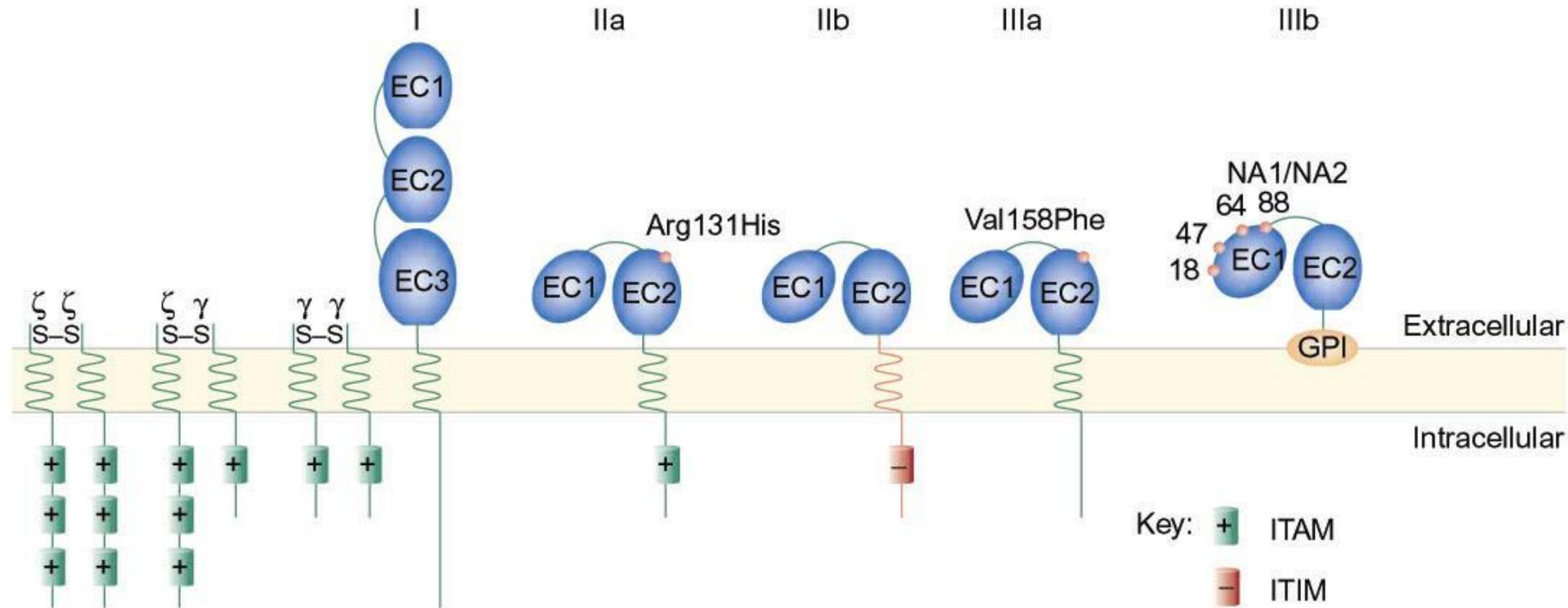
RECEPTORES Fc

- ▶ Moléculas de la superfamilia de las Igs que se expresan sobre células hematopoyéticas
- ▶ Tres clases:
 - Receptor de alta afinidad $Fc\gamma RI$
 - Dos receptores de baja afinidad $Fc\gamma RII$ y $Fc\gamma RIII$
- ▶ Dos vías de transducción de señales
 - ITIM
 - ITAM



RECEPTORES Fc

Vías de transducción de señales



TRENDS in Immunology

Fc γ RI, Fc γ RIIa y Fc γ RIIIa : activación por fosforilación de los residuos ITAM.

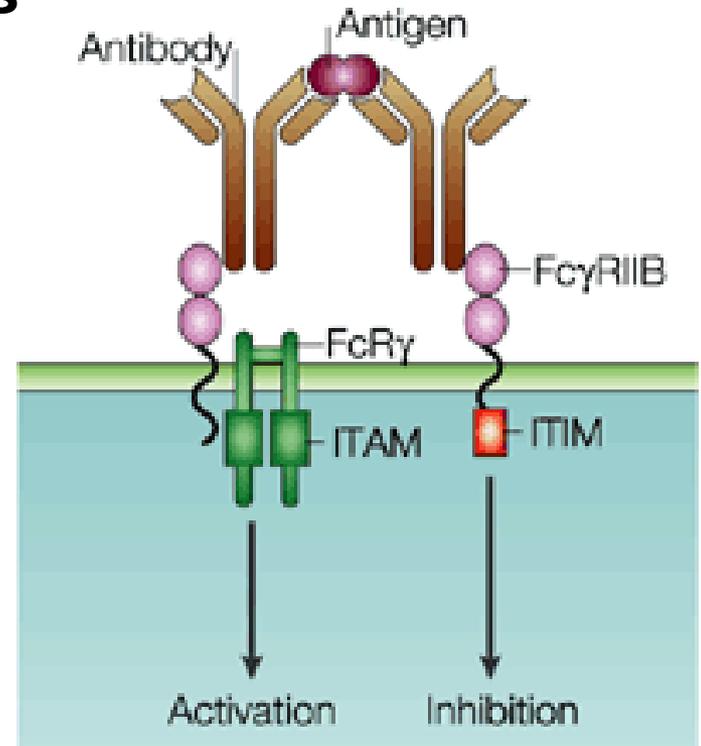
Fc γ RIIb, correceptor negativo Fc γ RIII, inhibe la activación celular. Posee residuos ITIM.



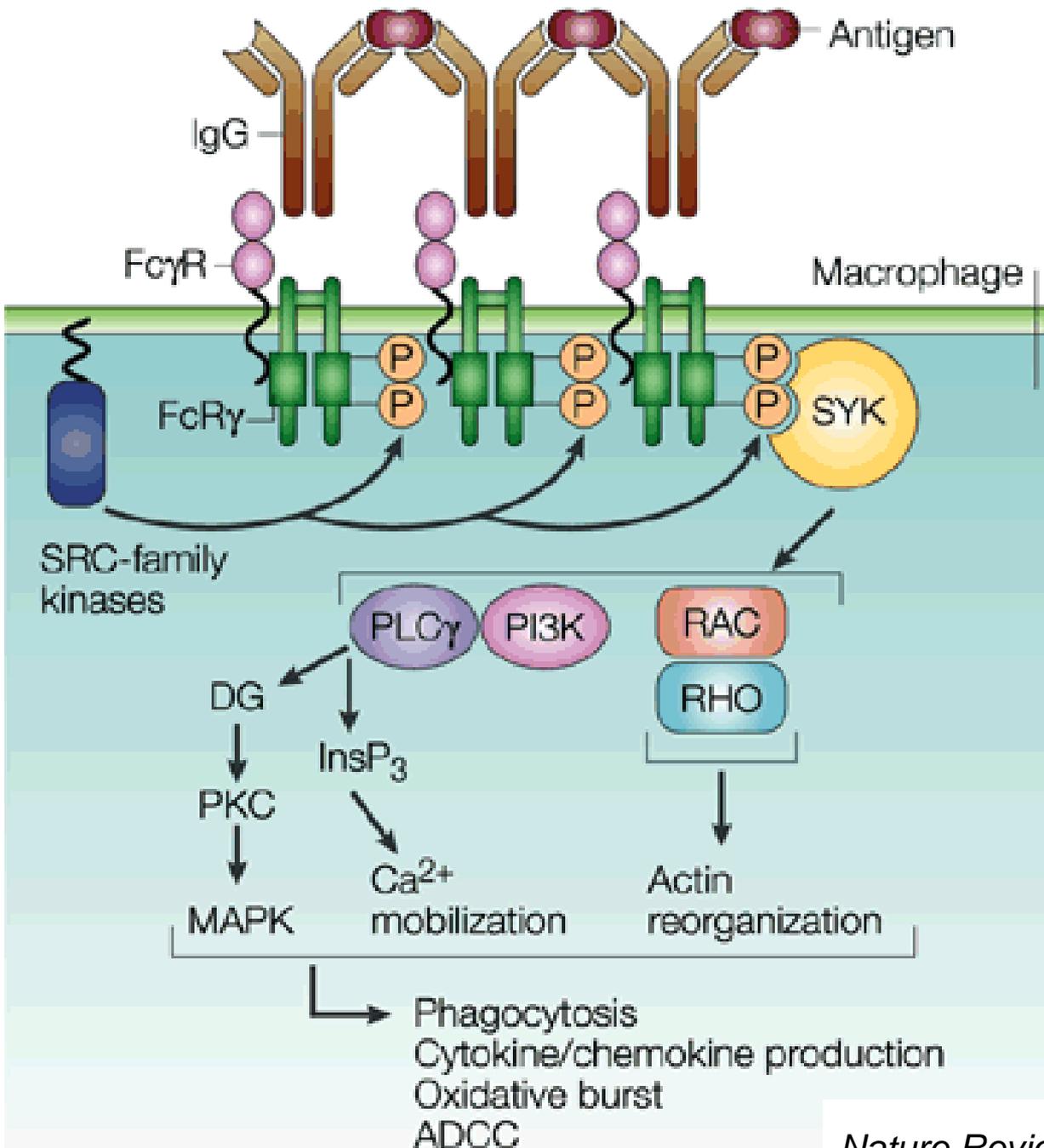
RECEPTORES Fc

- ▶ **Fc γ RI** distribuido en **monocitos/macrófagos y neutrófilos**
- ▶ **Fc γ RIII** distribuido en **monocitos/macrófagos, neutrófilos, NK y mastocitos**
- ▶ **Fc γ RII** distribuido en todas las células que poseen Fc γ RIII y en células B y subpoblaciones de células T, ausente en NK.
- ▶ Los receptores Fc también están presentes sobre células endoteliales, epiteliales de glándula mamaria, intestino, hígado y riñón

■ Activation or inhibition of cell signalling



RECEPTORES Fc

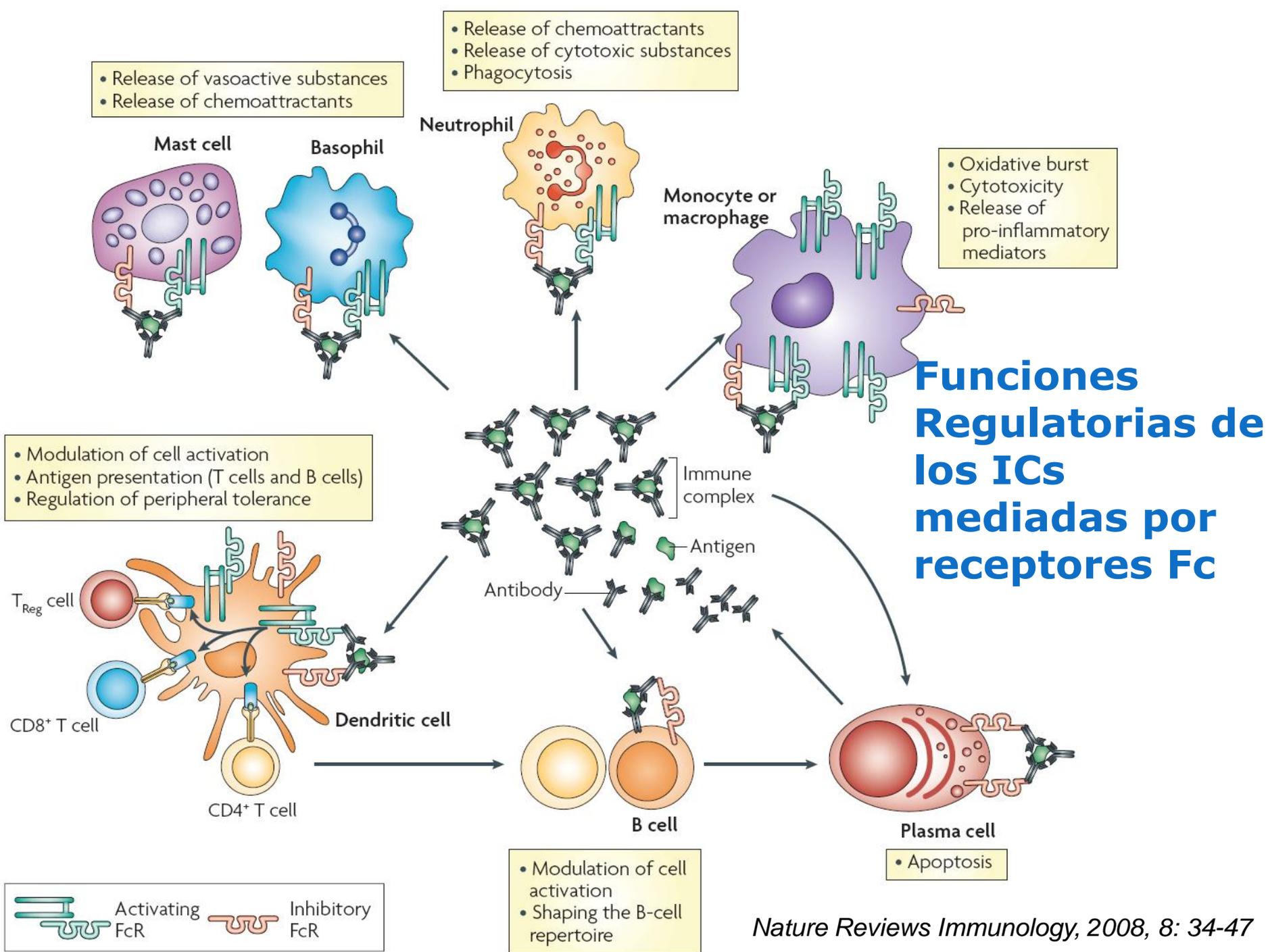


RECEPTORES Fc

La activación de los **Fc γ RI** y **Fc γ RIII** induce:

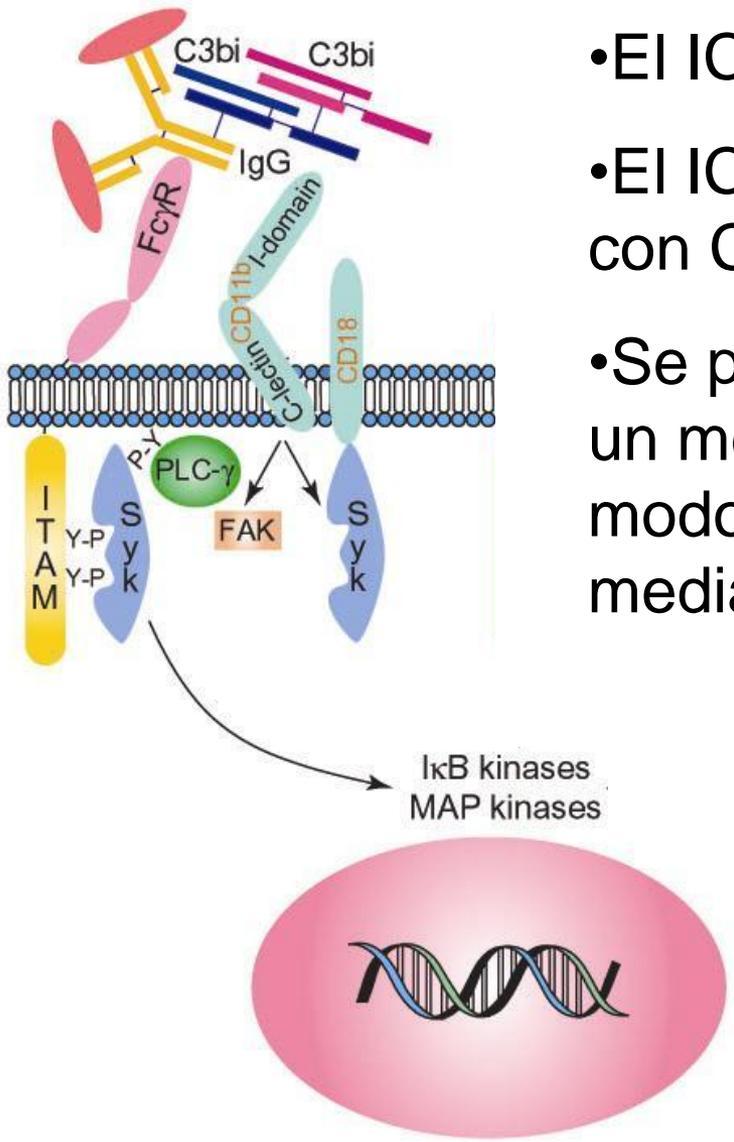
- ▶ Liberación de metabolitos reactivos del O₂
- ▶ Liberación de citoquinas proinflamatorias como IL-1, IL-6, IL-8, MIP-1 α , MIP-1 β , RANTES, MCP-1 y TNF α
- ▶ Degranulación
- ▶ Activación de la cascada de mediadores lipídicos (PAF, PGE₂, LTB₄, LTC₄)
- ▶ Inducción de enzimas como COX-2 y la óxido nítrico sintetasa inducible (iNOS)
- ▶ ADCC
- ▶ **Fagocitosis de ICs**





Cooperation	
Fc γ R	CR3

COOPERACIÓN ENTRE EL CR3 Y Fc γ R



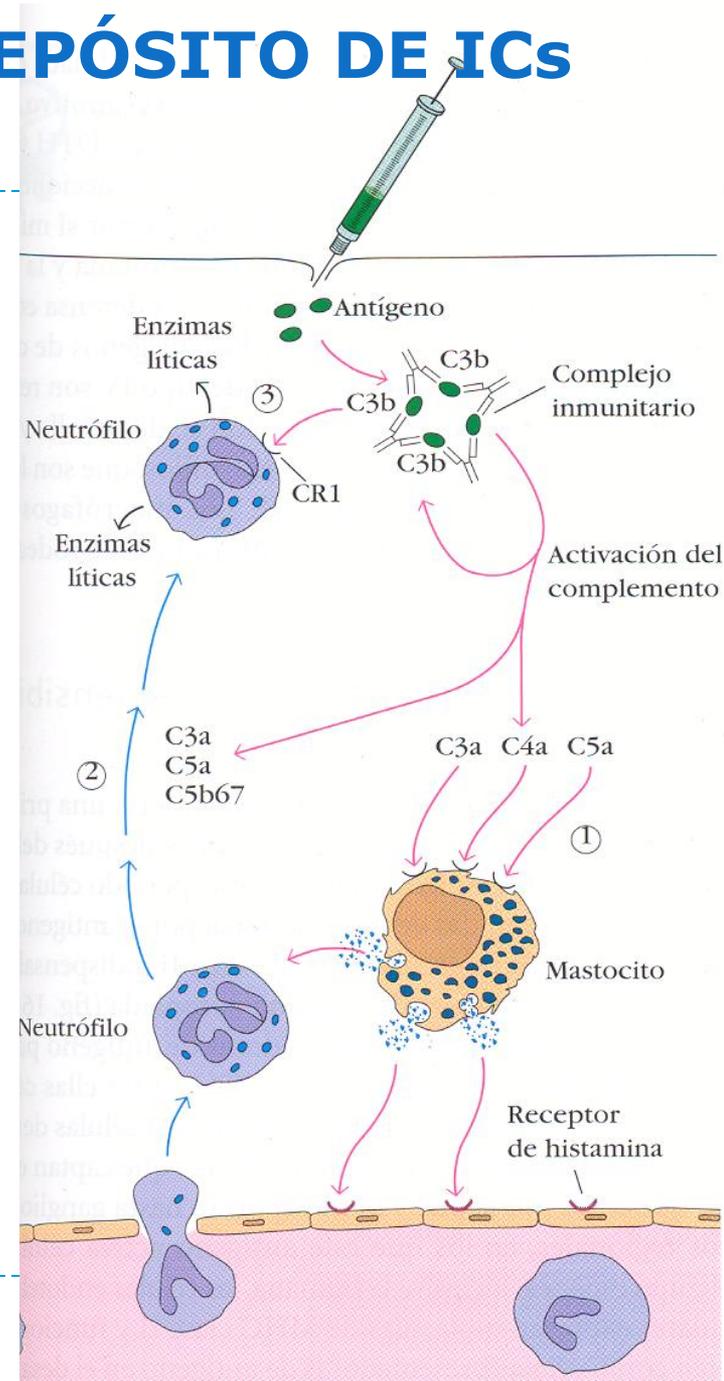
- El IC es opsonizado por C3b
- El IC interactúa tanto con el Fc γ R como con CR3 (integrina $\alpha_M\beta_2$, CD18/CD11b)
- Se produce la internalización del IC por un mecanismo dependiente de CR3, de un modo no inflamatorio. Impide el daño mediado por IC a través de Fc γ R

Trends Immunol. 2001, 22(9): 510-516

REACCIÓN LOCALIZADA POR DEPÓSITO DE ICs

Reacción de Arthus

- ▶ Inyección intradérmica o subcutánea de un Ag a un animal que tiene concentraciones altas de Acs circulantes específicos para ese Ag, conduce a la formación de ICs localizados
- ▶ Ejemplos:
 - Pulmón del granjero por inhalación de actinomicetos provenientes del heno mohoso
 - Enfermedad de los criadores de palomas por inhalación de una proteína que se encuentra en el polvo de las evacuaciones secas



REACCIÓN GENERALIZADA POR DEPÓSITO DE ICs

Enfermedad del Suero

- ▶ Reacción de hipersensibilidad después de la administración de suero extraño, como el antitetánico y antidiftérico de caballo
 - ▶ El individuo receptor desarrolla Acs específicos para las proteínas del suero. Los Acs forman ICs circulantes con los Ags séricos extraños
 - ▶ Las manifestaciones dependen de la cantidad y del tamaño de los ICs, y esto determina el sitio de depósito
 - ▶ Pueden depositarse en:
 - las paredes de los vasos sanguíneos (vasculitis)
 - en las membranas sinoviales (artritis)
 - membrana basal glomerular (glomerulonefritis)
 - plexo coroideo (coroiditis)
-



PAPER

Lupus (2005) 14, 19–24

Pathogenic autoantibodies in lupus nephritis

M Waldman and MP Madaio*

Lupus nephritis is a major complication of systemic lupus erythematosus (SLE) and is associated with a high rate of morbidity and mortality. While many different immunologic and nonimmunologic factors contribute to disease expression in lupus nephritis, a large body of evidence suggests that the production of anti-DNA antibodies and the formation of glomerular immune deposits are important initial events in the pathogenesis of the disease. This review will summarize our current understanding of the differences between pathogenic and nonpathogenic autoantibodies, the mechanisms by which these autoantibodies induce renal injury and the effector mechanisms which are subsequently activated by the deposited autoantibodies that ultimately lead to the expression of the different lupus lesions. *Lupus* (2005) **14**, 19–24.

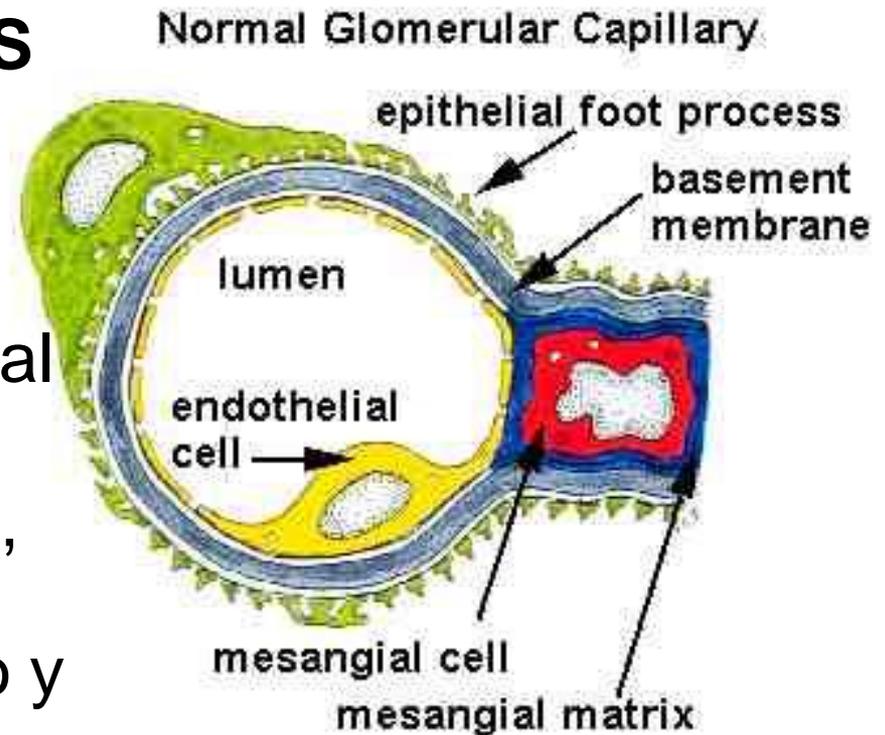


NEFRITIS LÚPICA

▶ PROPIEDADES NEFRITOGÉNICAS DE LOS AUTOANTICUERPOS EN LUPUS

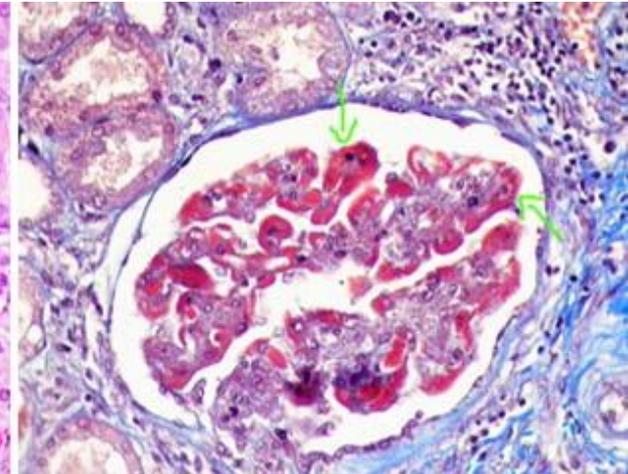
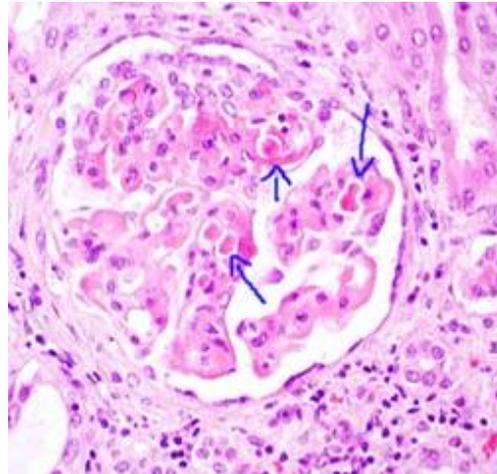
La patogenicidad está relacionada a la región Fab y al isotipo de la Ig.

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



NEFRITIS LÚPICA

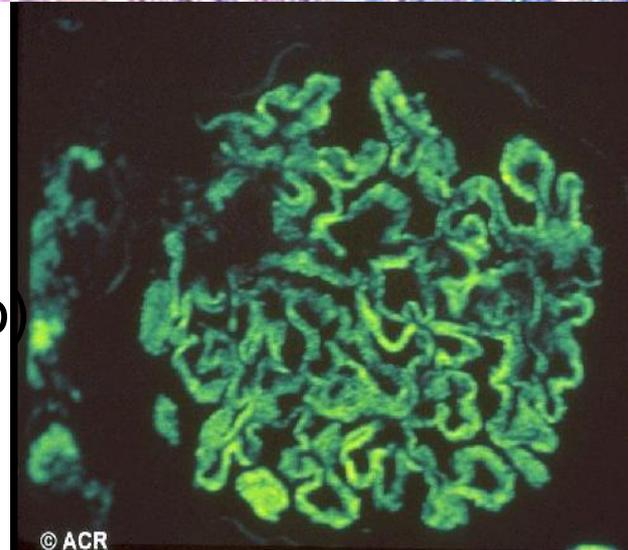
▶ MECANISMO DE FORMACIÓN DE DEPÓSITOS INMUNITARIOS



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

Lupus. 2005, 14: 19-24

▶ 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

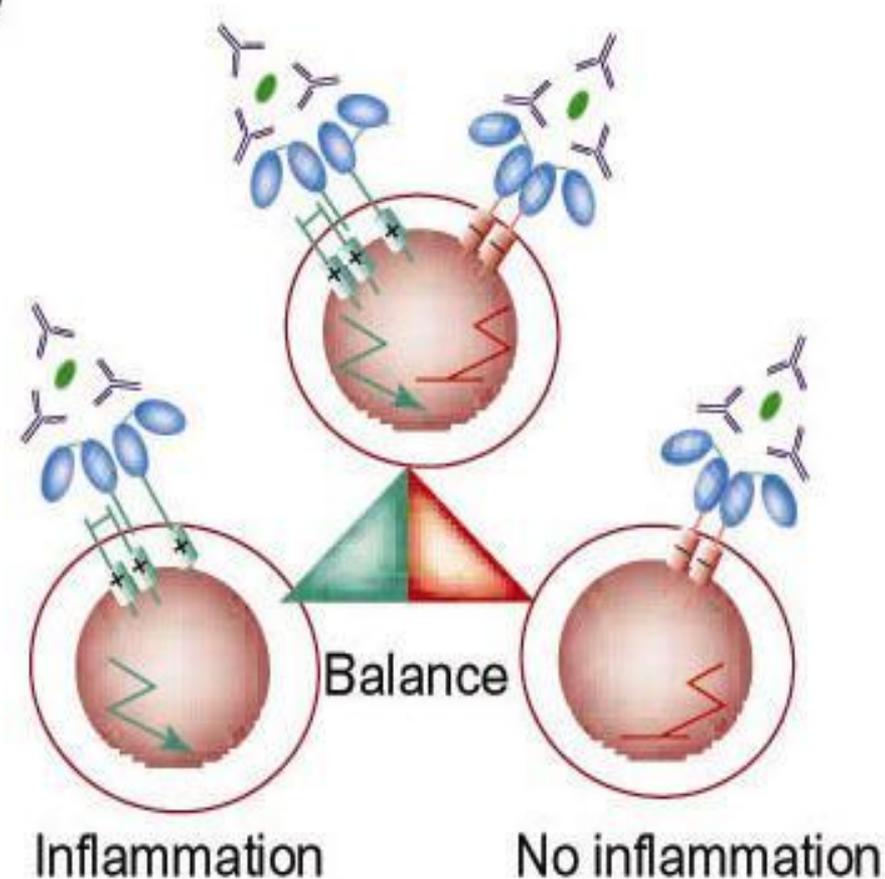
◆ Activación de Fc γ RII (inhibitorios)

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

Lupus. 2005, 14: 19-24

▶ 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



BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- ◆ Nature Rev Immunol. 2008. 8: 34-47
- ◆ Autoimmunity Reviews. 2007. 6: 497-502
- ◆ Immunology Letters. 2006, 104: 38-45
- ◆ Lupus. 2005, 14: 19-24
- ◆ Trends Immunol. 2005, 26(1): 48-55
- ◆ Trends Pharmacol Sc. 2004, 25(10): 512-517
- ◆ J Clin Invest. 2004, 114 (5): 616-619
- ◆ Trends Immunol. 2001, 22(9): 510-516
- ◆ Goldsby, R. Inmunología. Quinta Edición. McGraw-Hill Interamericana

Klimt, Gustav
The Kiss

