

Instituto de Inmunología Clínica

TOLERANCIA Y AUTOINMUNIDAD

José Angel Cova
jacova@ula.ve

Bibliografía recomendada:

Rabinovich. Inmunopatología molecular

Fainboim y Geffner. Introducción a la Inmunología Humana

TOLERANCIA Y AUTOINMUNIDAD

TOLERANCIA:

- ✓ Falta de respuesta inmune a un antígeno provocado por la exposición anterior a ese antígeno.
- ✓ Mecanismos que protegen del ataque de un linfocito autoreactivo.

TOLERANCIA: Tipos

- **Tolerancia central:** Puede inducirse autotolerancia en los órganos linfoides primarios a consecuencia del reconocimiento de autoantígenos por los linfocitos inmaduros autoreactivos.
- **Tolerancia periférica:** Puede inducirse autotolerancia en los sitios periféricos, por el encuentro de linfocitos maduros autoreactivos con autoantígenos bajo determinadas condiciones.

TOLERANCIA

- Central:

- Selección Tímica.
- Selección en M.O.

Selección positiva (SP)
Selección negativa (SN)

La selección negativa implica la muerte de la célula por apoptosis (muerte por negligencia).

La selección positiva implica que el linfocito sobrevive y continúa su maduración

TOLERANCIA CENTRAL EN CELULAS T

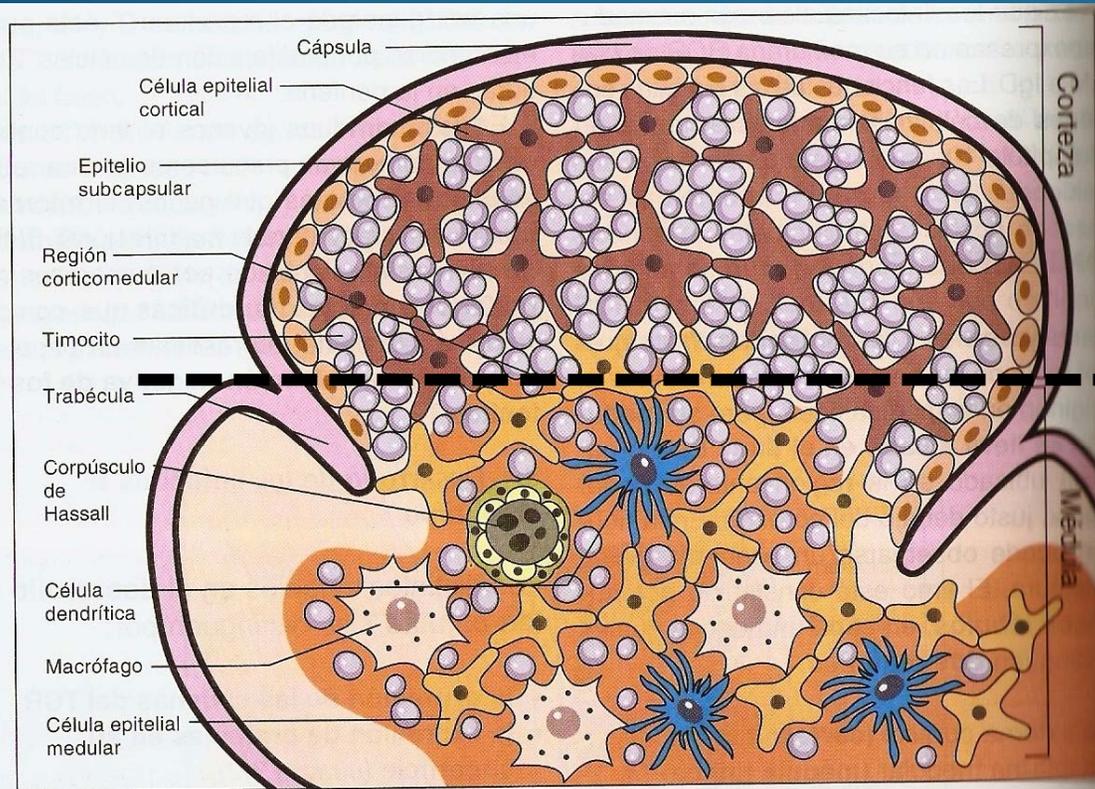


Fig. 7-6. Esquema de la arquitectura del timo.

Corteza tímica (SP):

- Células epiteliales tímicas
- Timocitos DP

Médula tímica (SN):

- Célula epitelial medular, Célula dendrítica y macrófagos
- Timocitos SP

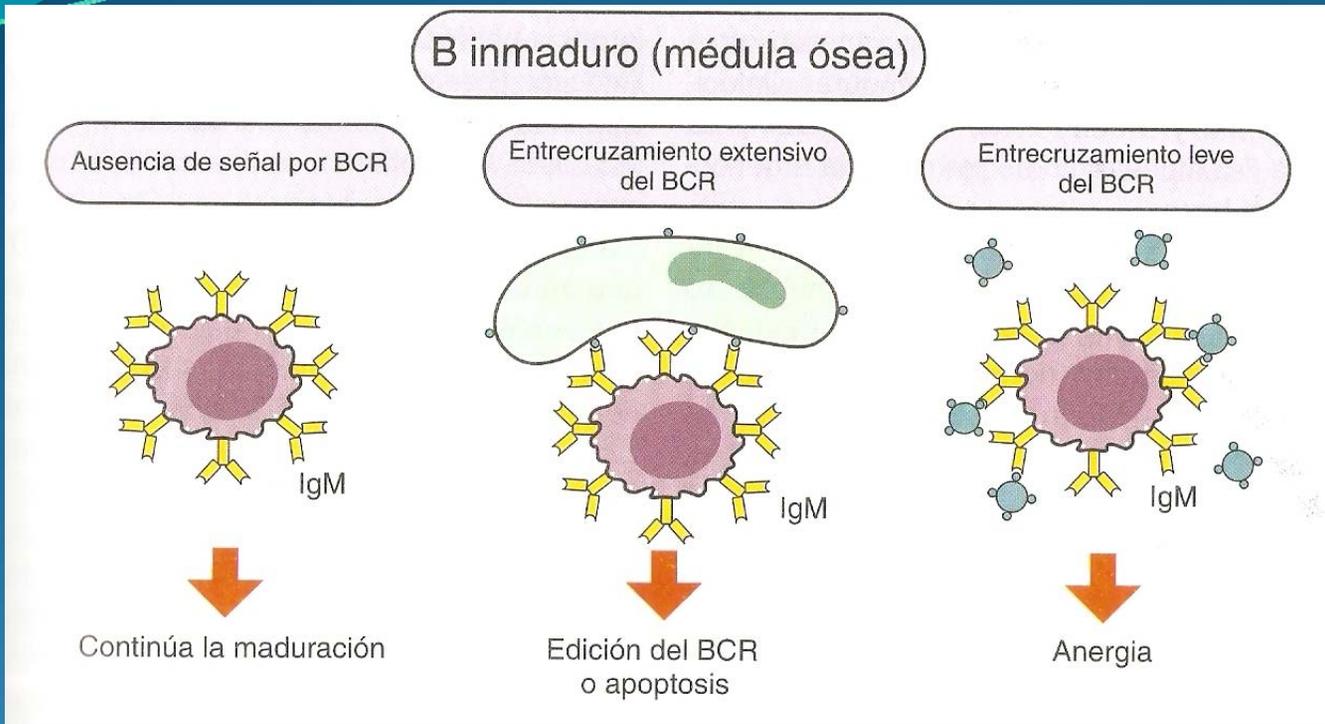
Otro mecanismo: Edición del receptor TCR

TOLERANCIA CENTRAL EN CELULAS B

- La tolerancia en las células B es necesaria para el mantenimiento de la ausencia de respuesta a los autoantígenos **timo-independientes**.
- Los linfocitos B inmaduros que reconocen autoantígenos en la M.O son eliminados. Algunos pueden cambiar de especificidad, fenómeno de **Edición del receptor**.

TOLERANCIA: Linfocito B

Los linfocitos B que perciben una señal intensa producen un entrecruzamiento extensivo del BCR y mueren por apoptosis



Romina G. En: Introducción a la Inmunología Humana. Fainboim y Geffner. 5ta edición. pp 198-201.

En los linfocitos B inmaduros se evalúa la capacidad de reconocer antígenos propios, presentes en el ambiente de la médula ósea. Cuando la proteína está en forma soluble, algunas células pueden escapar a la selección negativa, pero expresan bajos niveles del receptor o son anérgicas. **Otro mecanismo:** Edición del receptor BCR.

TOLERANCIA PERIFERICA

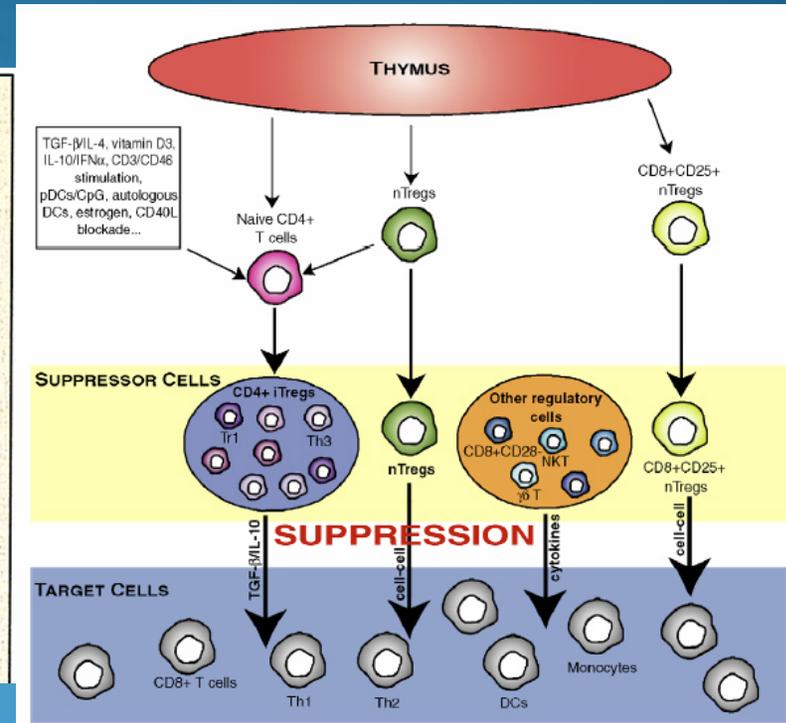
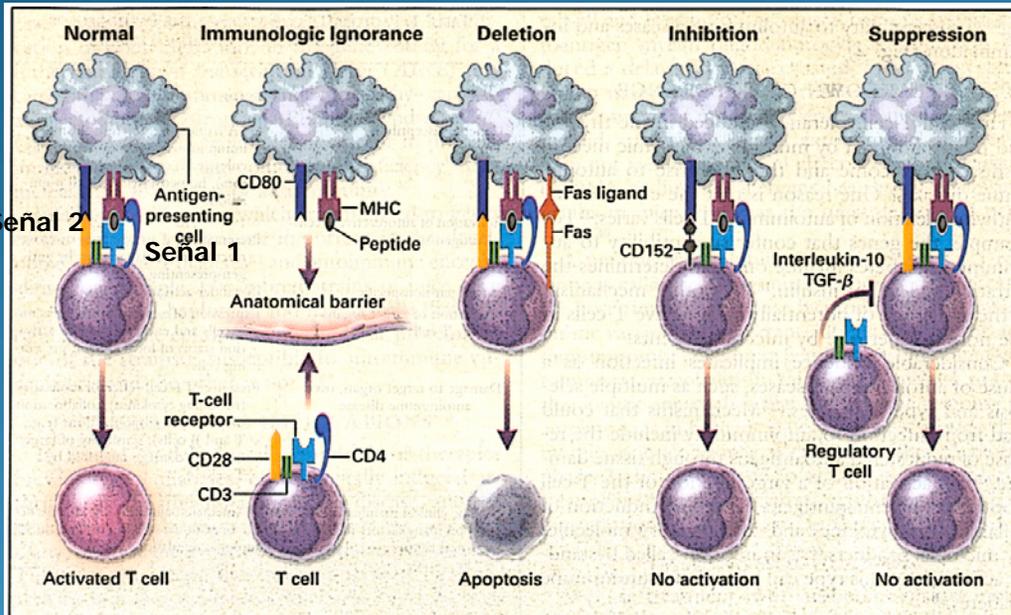
Periférica:

Anergia o supresión clonal.



- Ignorancia
- Delecion (Muerte celular inducida por la activación)
- Inhibición
- Supresión y desviación

TOLERANCIA PERIFERICA EN CELULAS T

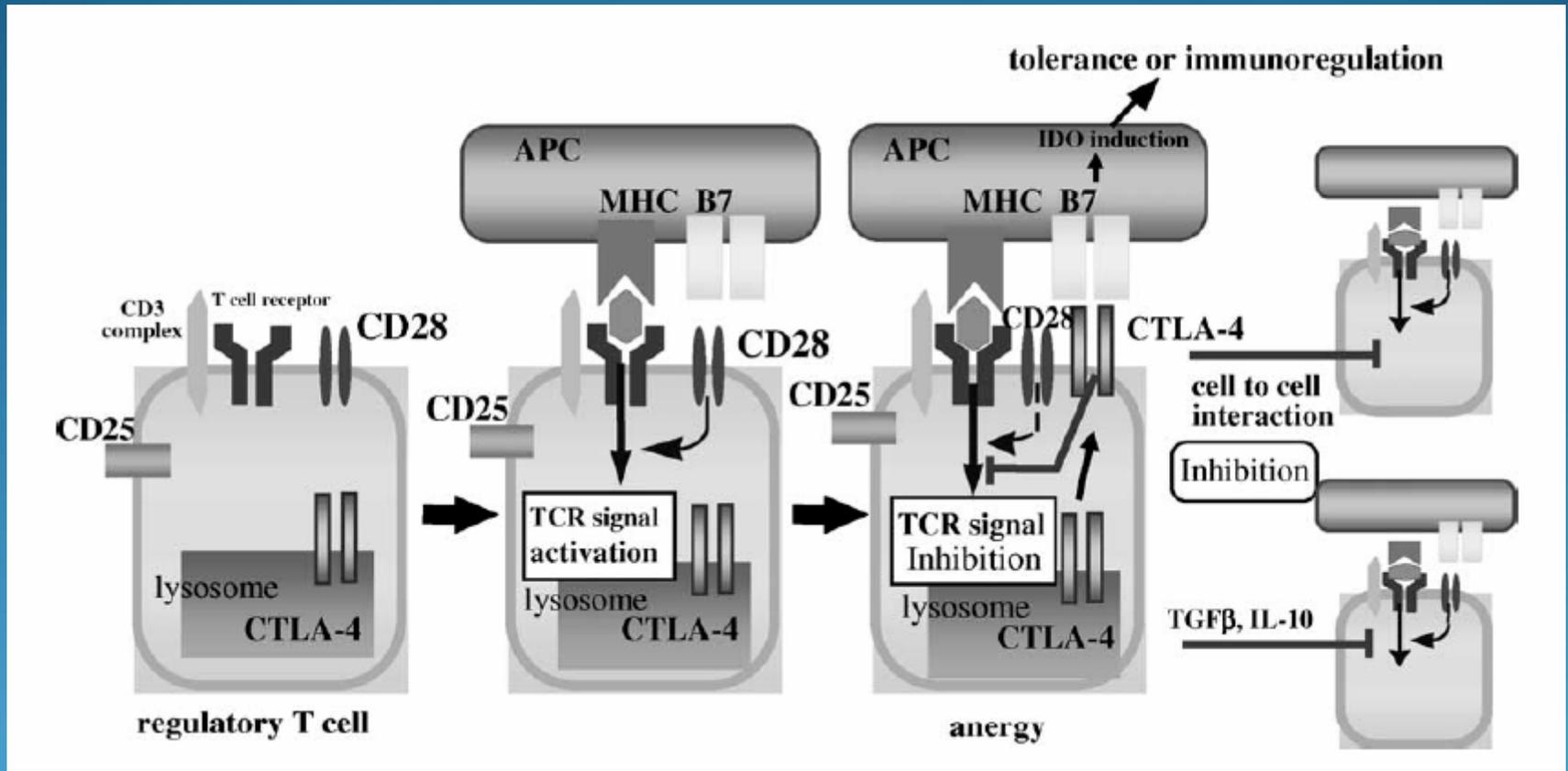


Muerte celular inducida por activación

TOLERANCIA: células TR

- 10% de las células CD4+/CD25+ en SP.
- Tres subtipos de TR han sido descritas denominadas Treg, Tr1 y Th3.
- Las células Tr1 producen altos niveles de IL-10 posterior a su estimulación.
- Las células Th3 producen TGF- β (\pm IL-10) posterior a la administración oral de un antígeno.
- Las Treg se caracterizan por ser CD25+ y FoxP3+.
- Defectos en estas células conducen a la enfermedad autoinmune IPEX: Disfunción inmune, poliendocrinopatías, enteropatía, ligado al cromosoma X.

TOLERANCIA: CTLA-4 y Receptores inhibitorios



Shigeru S et al. J Reprod Immunol. 2005;65:111-120.

TOLERANCIA y ANERGIA: Señales anérgicas

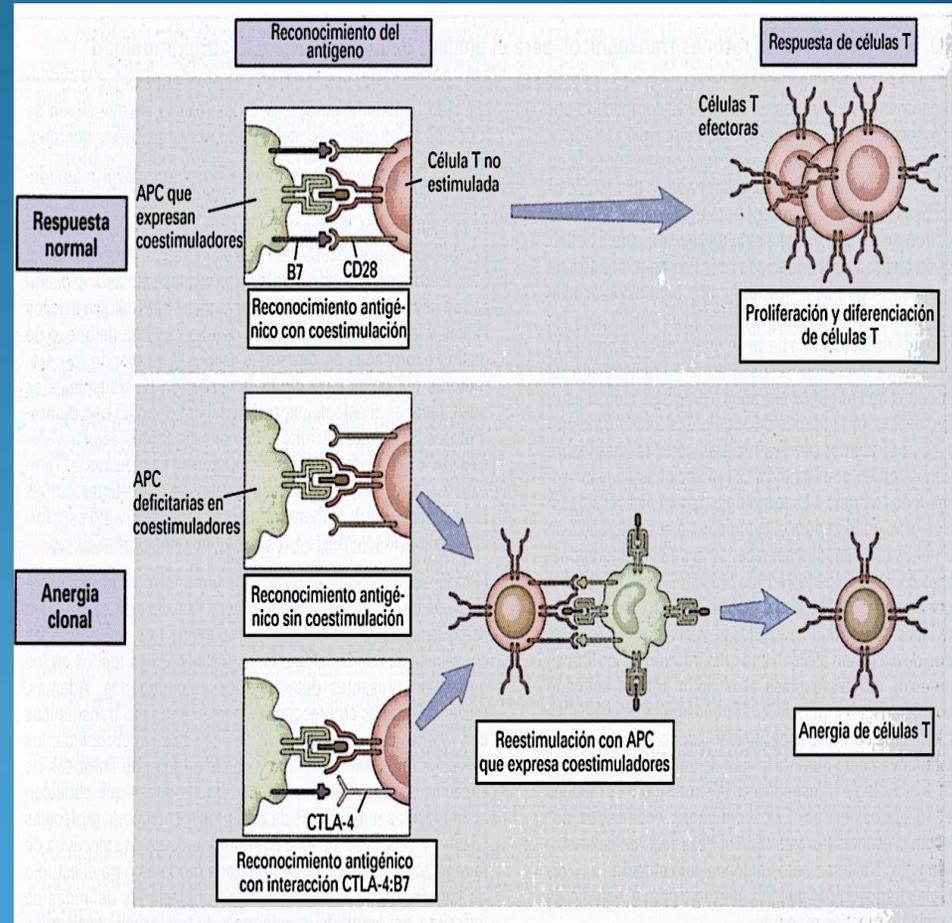
La anergia puede inducirse por:

Reconocimiento antigénico sin coestimulación suficiente:

Ausencia de señales coestimuladoras.

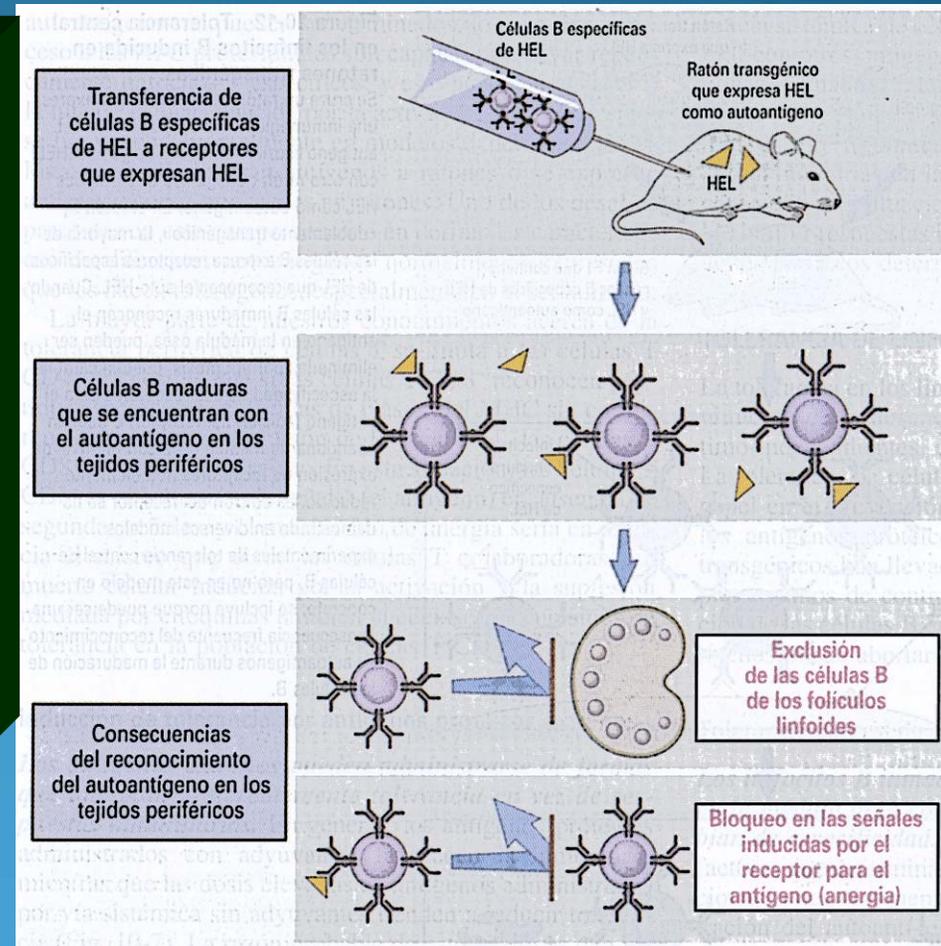
Presencia de moléculas Inhibidoras: B7-H4, BTLA.

Antígenos peptídicos alterados (APL).



TOLERANCIA PERIFERICA EN CELULAS B

Tolerancia Periférica:
La exposición de células B HEL-específicas al auto-antígeno HEL induce anergia funcional prolongada y se observa que pierden su capacidad de migrar a los folículos linfoides.



TOLERANCIA:



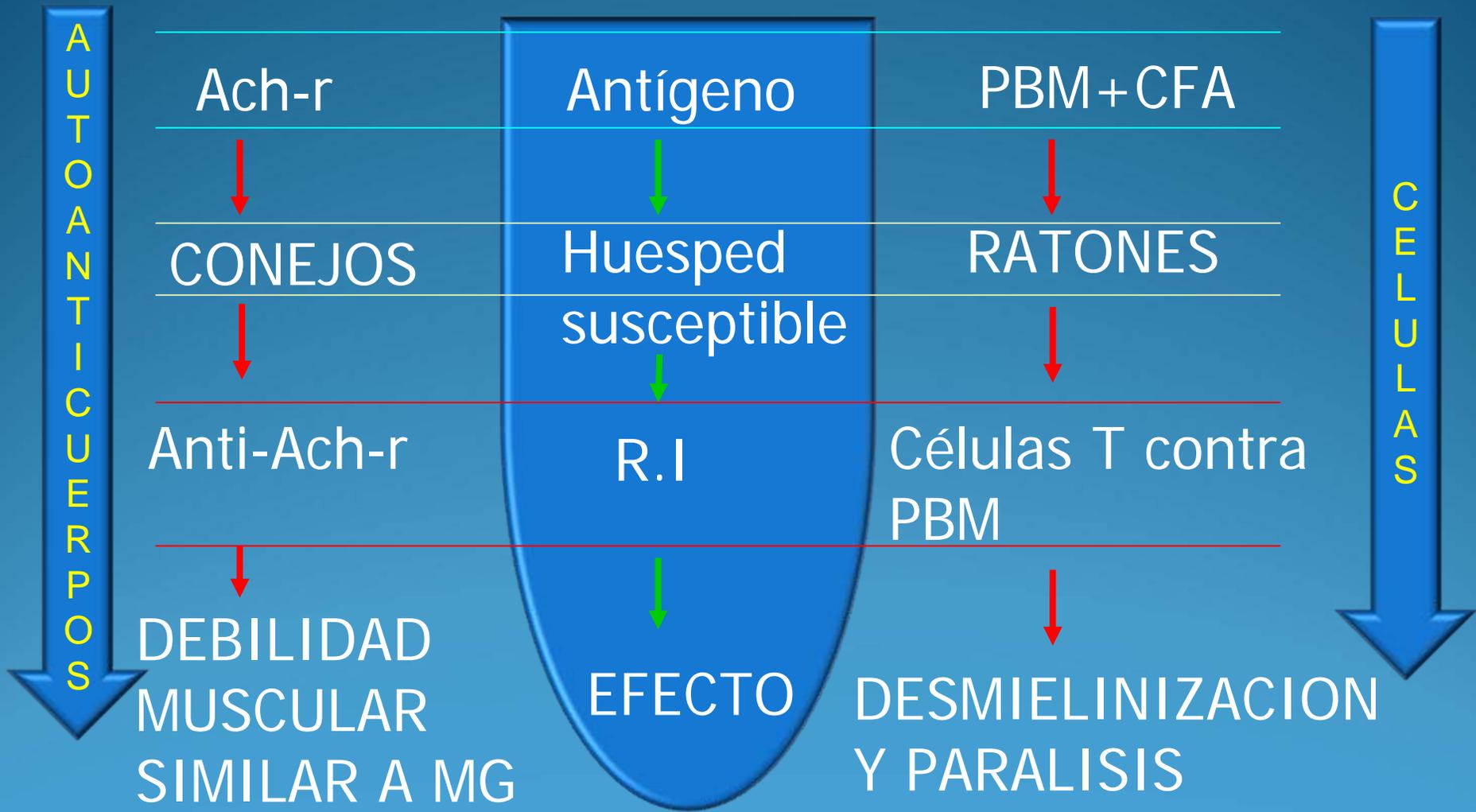
AUTOINMUNIDAD

- **AUTOINMUNIDAD:** Activación de células T y B autoreactivas y génesis de respuesta inmune humoral y mediada por células contra antígenos propios.
- Mecanismos humorales, celulares o **AMBOS**.

↓ ↓

PRODUCCION POR LTC
DE AUTO-Abs

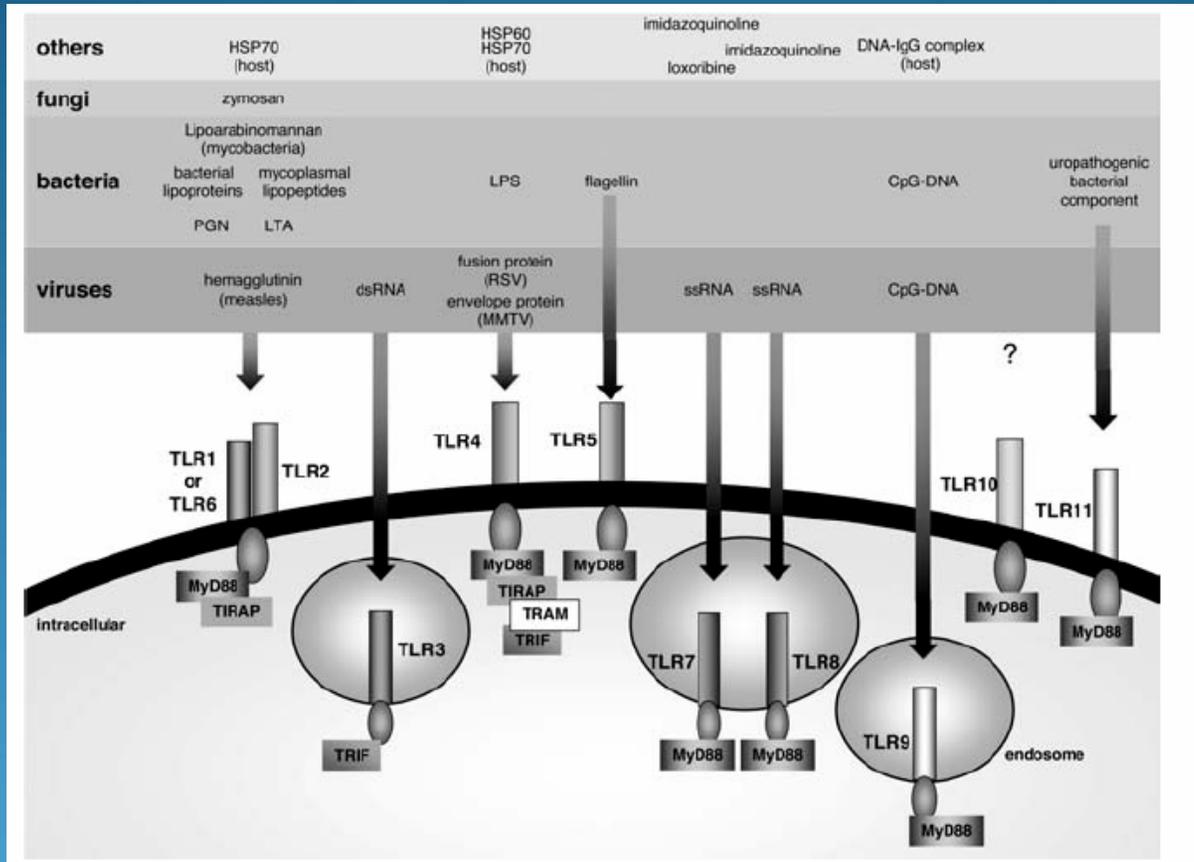
AUTOINMUNIDAD INDUCIDA EXPERIMENTALMENTE EN ANIMALES: Modelo EAMG Y EEA



ELEMENTOS QUE PARTICIPAN EN LAS E.A:

- Células Presentadoras de antígenos.
- Células T CD4+ y balance TH1/TH2.
- Células T reguladoras
- Células Th17
- Asociación con MHC (HLA-B27).
- Defectos genéticos (AIRE)
- Defectos de PTP
- Asociación con el receptor de la célula T (Regiones TCR $V\alpha$ y $V\beta$).
- Red de citokinas.

ELEMENTOS QUE PARTICIPAN EN LAS E.A

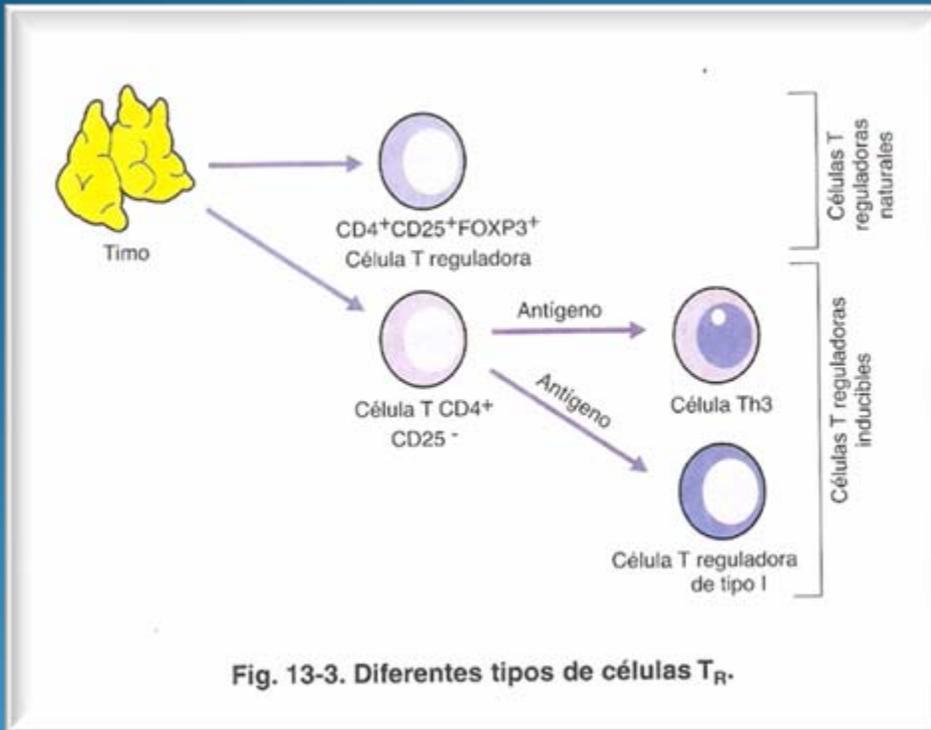


Productos modificados de las células apoptóticas pueden ser reconocidos por DCs e inducir una respuesta autoinmune.

Datos experimentales que demuestran la autoinmunidad:

- Transferencia de células T de ratones NOD a ratones normales irradiados inducen DMID.
- Reconstitución con células de la MO obtenidas de ratones normales en ratones NOD irradiados previenen la aparición de IDDM.
- En este caso parece haber participación de linfocitos T CD4 + del subtipo Th1.

TOLERANCIA: Defectos en células Treg

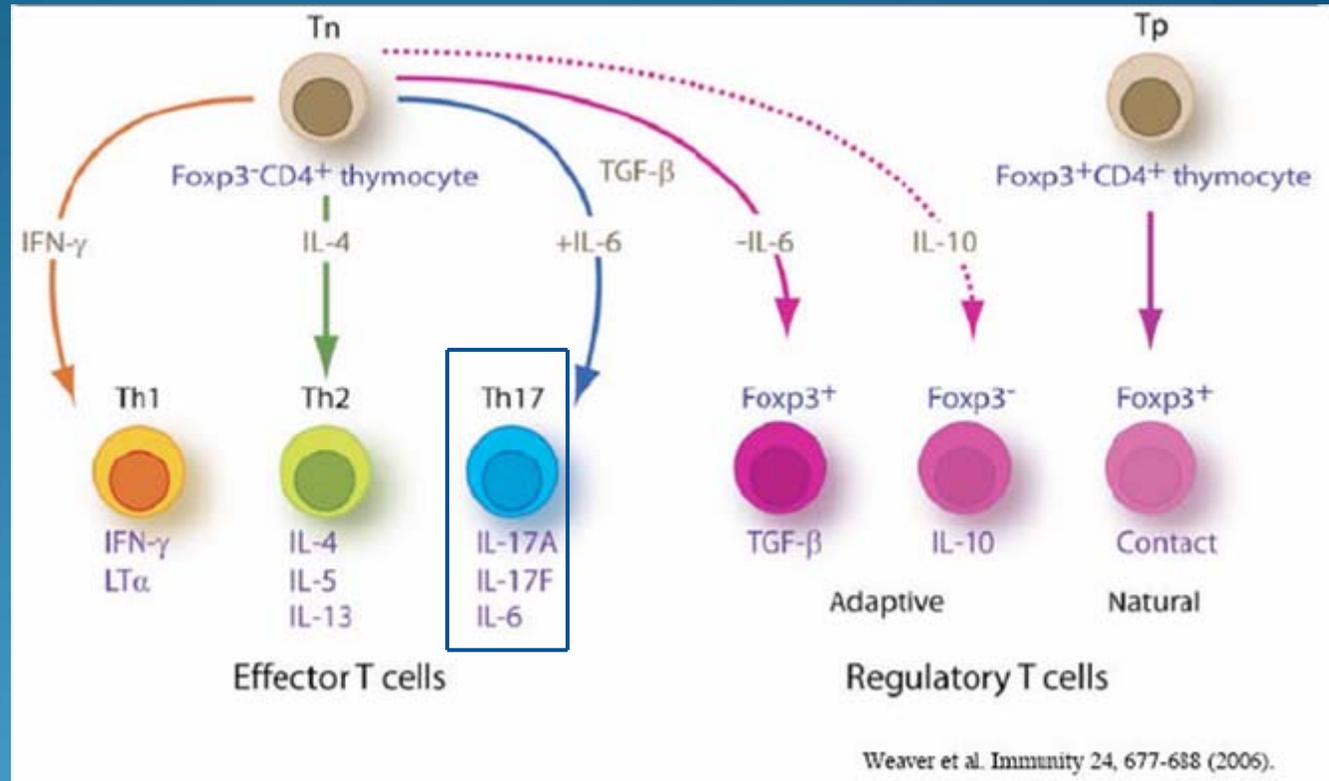


Defectos en la frecuencia, activación y señalización intracelular están relacionadas con las enfermedades autoinmunes.

Incremento en el número de células Treg en el líquido sinovial ha sido observado en pacientes con AR

Paust S et al. Immunol Rev. 2005,204:195-205.
Oh S et al. Immunol Rev. 2010,233:97-111.

AUTOINMUNIDAD: Células Th17



Las células Th17 constituyen una población celular productora de IL-17A, IL-17F e IL-6. Son generadas en presencia de TGF- β e IL-6 y amplificadas por IL-23

AUTOINMUNIDAD: Células Th17

Los niveles de IL-17 están elevados en el suero y líquido sinovial de pacientes con Artritis reumatoide, en las áreas de la sinovial rica en células T.

IL-17 induce la producción de las citocinas proinflamatorias: IL-1 β , TNF- α , IL-6 e IL-23, por fibroblastos, Mo, Ma

Table 2. Evidence for a role of Th17 cells in immune-mediated diseases

| | |
|--------------------------------|-----|
| Rheumatic diseases | |
| Psoriasis | ++ |
| Rheumatoid arthritis | ++ |
| Systemic sclerosis | +/- |
| Systemic lupus erythematosus | +/- |
| Non-rheumatic autoimmunity | |
| Multiple sclerosis | + |
| Autoimmune myocarditis | +/- |
| Type I diabetes | +/- |
| Autoimmune thyroiditis | +/- |
| Asthma and allergic diseases | |
| Asthma | ++ |
| Atopic dermatitis | + |
| Contact hypersensitivity | + |
| Other immune-mediated diseases | |
| Inflammatory bowel disease | ++ |
| Periodontal disease | ++ |

++, those diseases in which there is substantial and convincing evidence for a role for Th17 cells in both humans and animal models; +, those diseases in which there is good evidence for a role for Th17 cells, either in humans or animal models, but more conclusive studies are needed; +/-, diseases in which there is very limited evidence suggestive of a possible role for Th17 cells, but no conclusion can be drawn without substantial additional work.

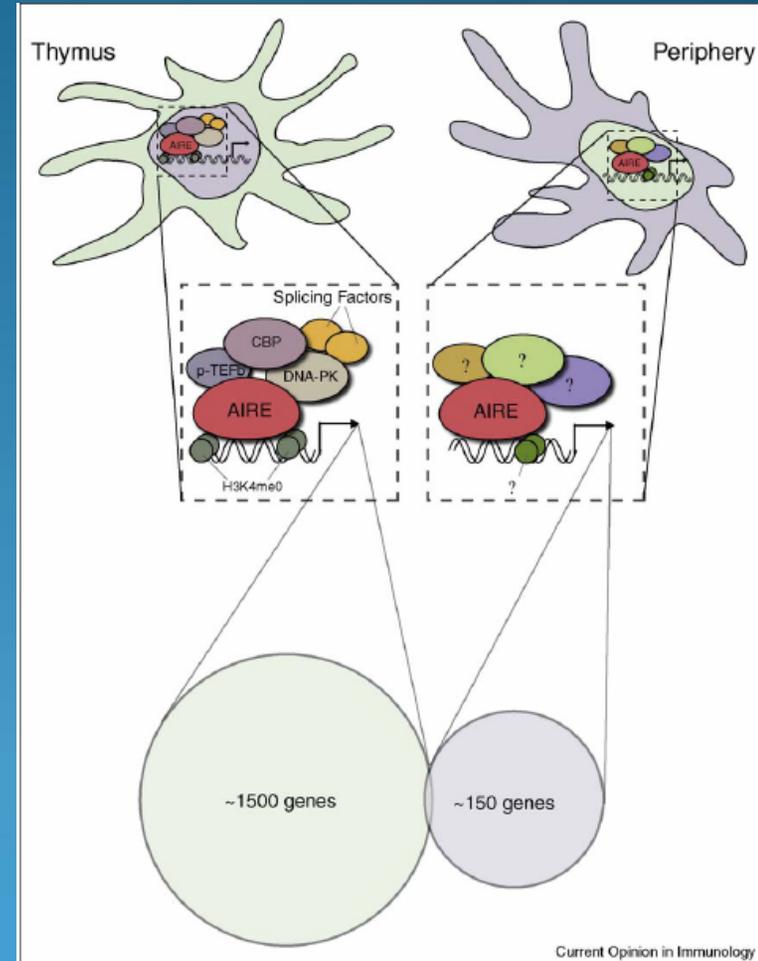
MHC y AUTOINMUNIDAD

Frecuencia (%)

| Enfermedad | Alotipo HLA | Pacientes | Controles |
|---------------------|---------------|-----------|-----------|
| E. Anquilosante | B27 | > 95 | 9 |
| E. Celiaca | DQ2 y DQ8 | 95 | 28 |
| DMID | DQ8, DQ2, DR4 | 81 | 23 |
| A. reumatoide | DR4 | 81 | 33 |
| Tiroiditis subaguda | B35 | 70 | 14 |
| E. de Graves | DR3 | 65 | 27 |

Defectos genéticos: Regulador autoinmune (AIRE)

- El gen AIRE, localizado en el cromosoma 21p22.3 codifica la proteína AIRE que actúa como **regulador transcripcional de antígenos tisulares periféricos**, en ciertos tejidos como las células epiteliales medulares del timo.
- Su defecto induce la aparición de una enfermedad autoinmune, APECED: Enfermedad autoinmunitaria poliglandular



DEFECTOS EN Proteína-Tirosina-Fosfatasa (PTP):

- PTPN22 es un inhibidor de las señales tempranas del TCR; actúa defosforilando las cinasas Lck, Fyn y ZAP-70. La PTPN22 media una regulación negativa en Lck.
- En pacientes con AR se ha encontrado una mutación en la proteína-tirosina-fosfatasa (PTPN22 R620W).
- La alteración de PTPN22 induce células T hiperreactivas
- Este es un gen no-MHC ligado a una enfermedad autoinmune. Otras E.A muestran el alelo PTPN22 620W: LES, Tiroiditis autoinmune y DMID.

AUTOINMUNIDAD: Citocinas

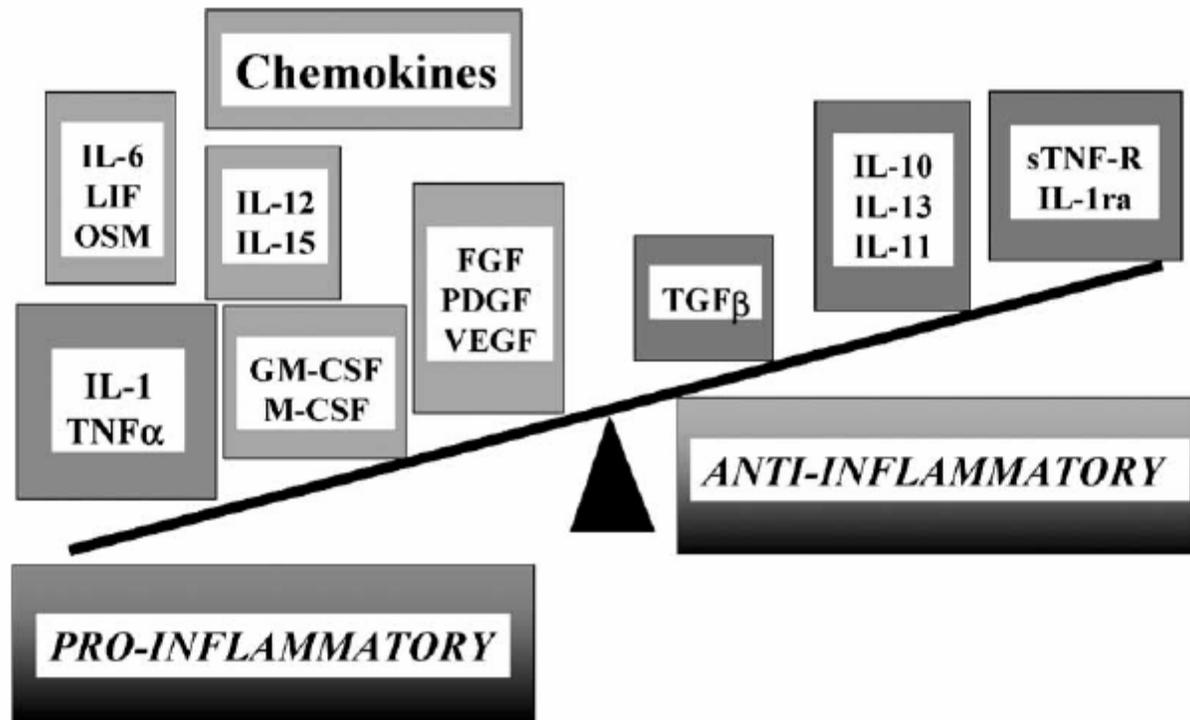


Fig. 1. Cytokine imbalance in the rheumatoid synovium (modified with permission from Feldmann et al. [9]).

MECANISMOS DE AUTOINMUNIDAD:

- Liberación de Ags secuestrados:

Antígenos secuestrados de la circulación que no fueron vistos por la célula T durante su desarrollo en el timo, NO inducen autotolerancia

- Mimetismo molecular:

Los patógenos pueden expresar en una región de sus proteínas elementos que son similares a componentes propios, en su conformación o secuencia primaria.

MECANISMOS DE AUTOINMUNIDAD:

- Expresión inapropiada de MHC-II:

Las células de un tejido pueden expresar MHC-II en conjunto con péptidos propios sensibilizando así a linfocitos B y T_c induciendo autoinmunidad.

- Activación policlonal de células B:

Ciertos virus y bacterias pueden inducir activación policlonal inespecífica de células B.

AUTOINMUNIDAD: mediada por autoanticuerpos

Tiroides (E. de Graves)

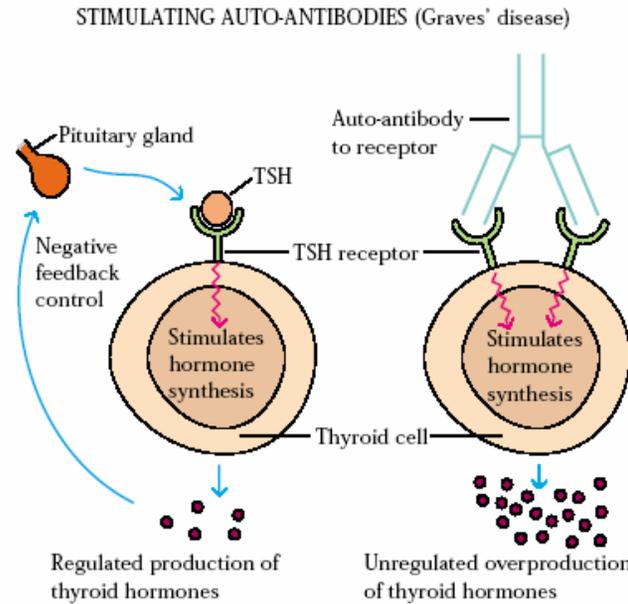
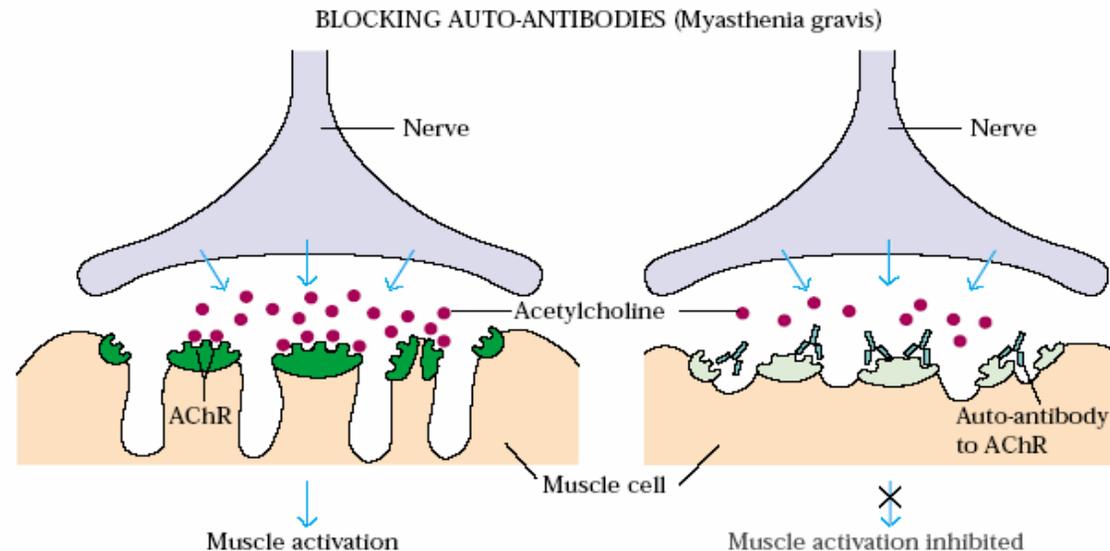
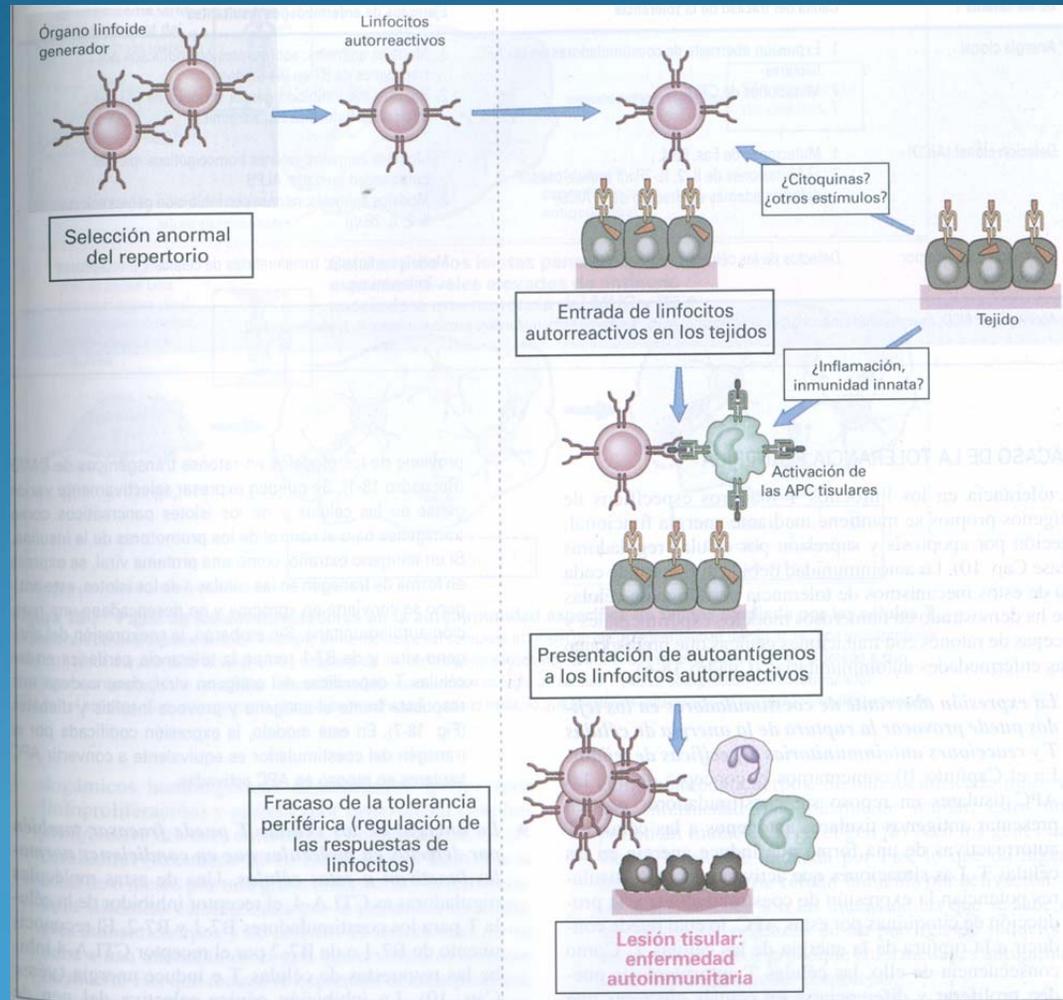


FIGURE 20-4 In Graves' disease, binding of auto-antibodies to the receptor for thyroid-stimulating hormone (TSH) induces unregulated activation of the thyroid, leading to overproduction of the thyroid hormones (purple dots).

Enfermedad muscular autoinmune (Miastenia gravis)

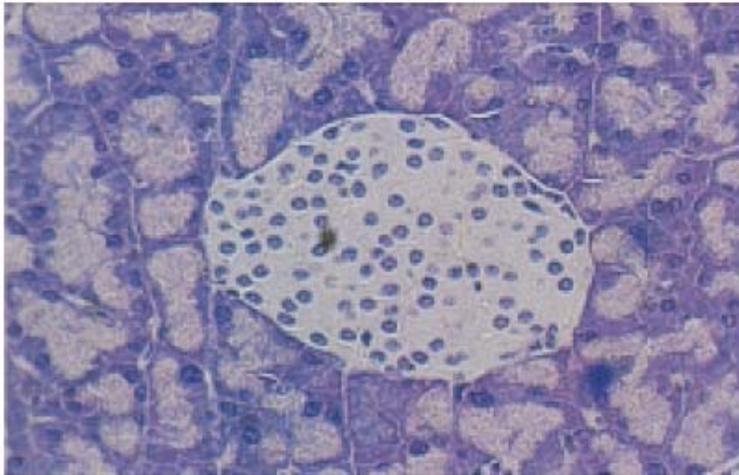


AUTOINMUNIDAD: mediada por células



AUTOINMUNIDAD: Diabetes Mellitus

(a)



(b)

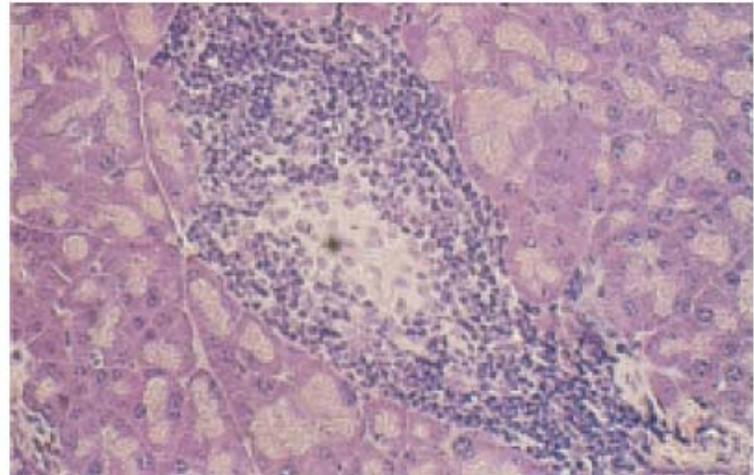


FIGURE 20-3 Photomicrographs of an islet of Langerhans (a) in pancreas from a normal mouse and (b) one in pancreas from a mouse with a disease resembling insulin-dependent diabetes mellitus. Note

the lymphocyte infiltration into the islet (insulinitis) in (b). [From M. A. Atkinson and N. K. Maclaren, 1990, *Sci. Am.* **263**(1):62.]

Tipos de E.A: ORGANO-ESPECIFICAS

| | | |
|----------------|------------------|---------------|
| A. Hemol. Auto | G.R | Auto-Abs |
| Enf. De Graves | TSH-R | Auto-Abs |
| PTI | Plaquetas | Auto-Abs |
| D. tipo 1 | C. β panc. | DTH, Auto-Abs |
| M. Gravis | Ach-R | Auto-Abs |
| Infertilidad | Esperm. | Auto-Abs |
| Tiroiditis | Prot. Tiroid. | DTH, Auto-Abs |
| A. Perniciosa | F.I | Auto-Abs |

Tipos de E.A: SISTEMICAS

| | | |
|-----|-------------------------|-------------------|
| E.M | Sust. blanca | DTH, Tc, auto-Abs |
| A.R | T.C, IgG | auto-Abs, C.I |
| LES | DNA, Prot. Nuclear, G.R | auto-Abs, C.I |
| E.A | Vertebras | I.C |

AUTOINMUNIDAD: Resumen

