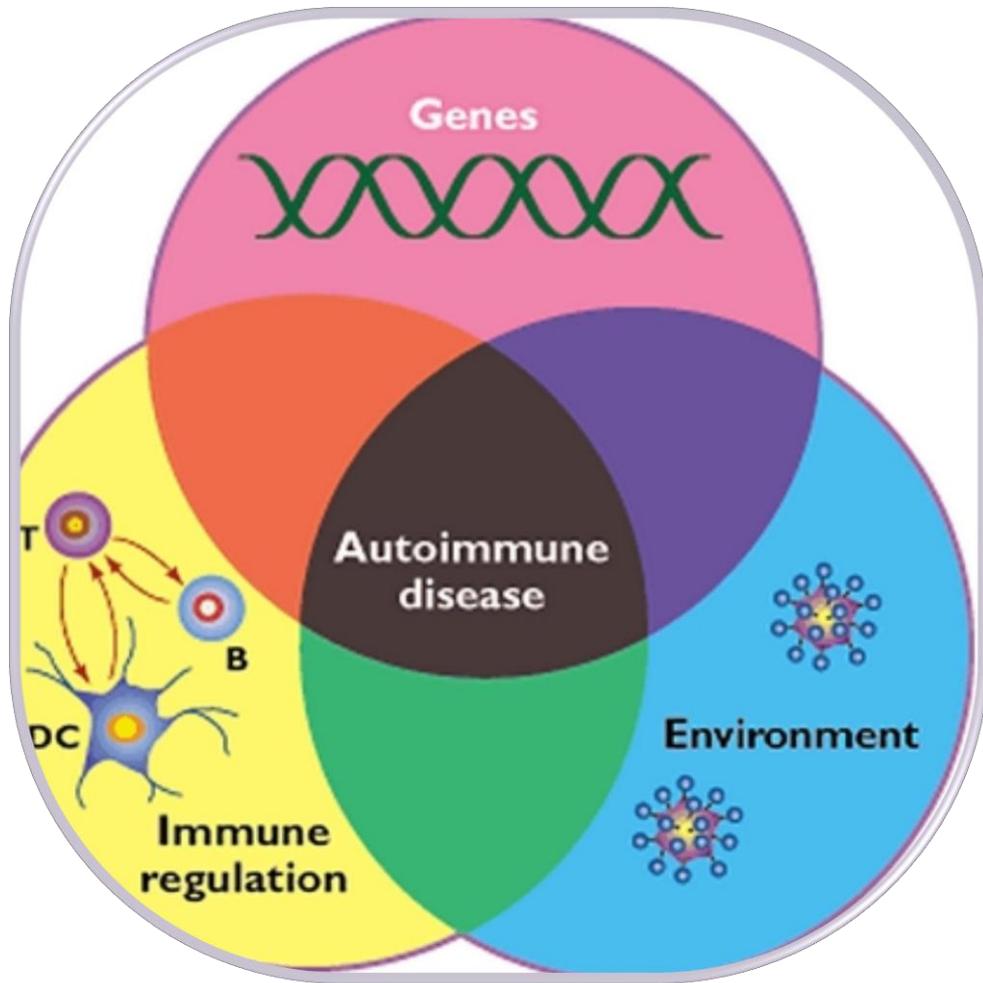


Inmunopatogenia de las enfermedades autoinmunes

**Morella Bouchard
2016**

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**
- **Fundamento del tratamiento**

"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

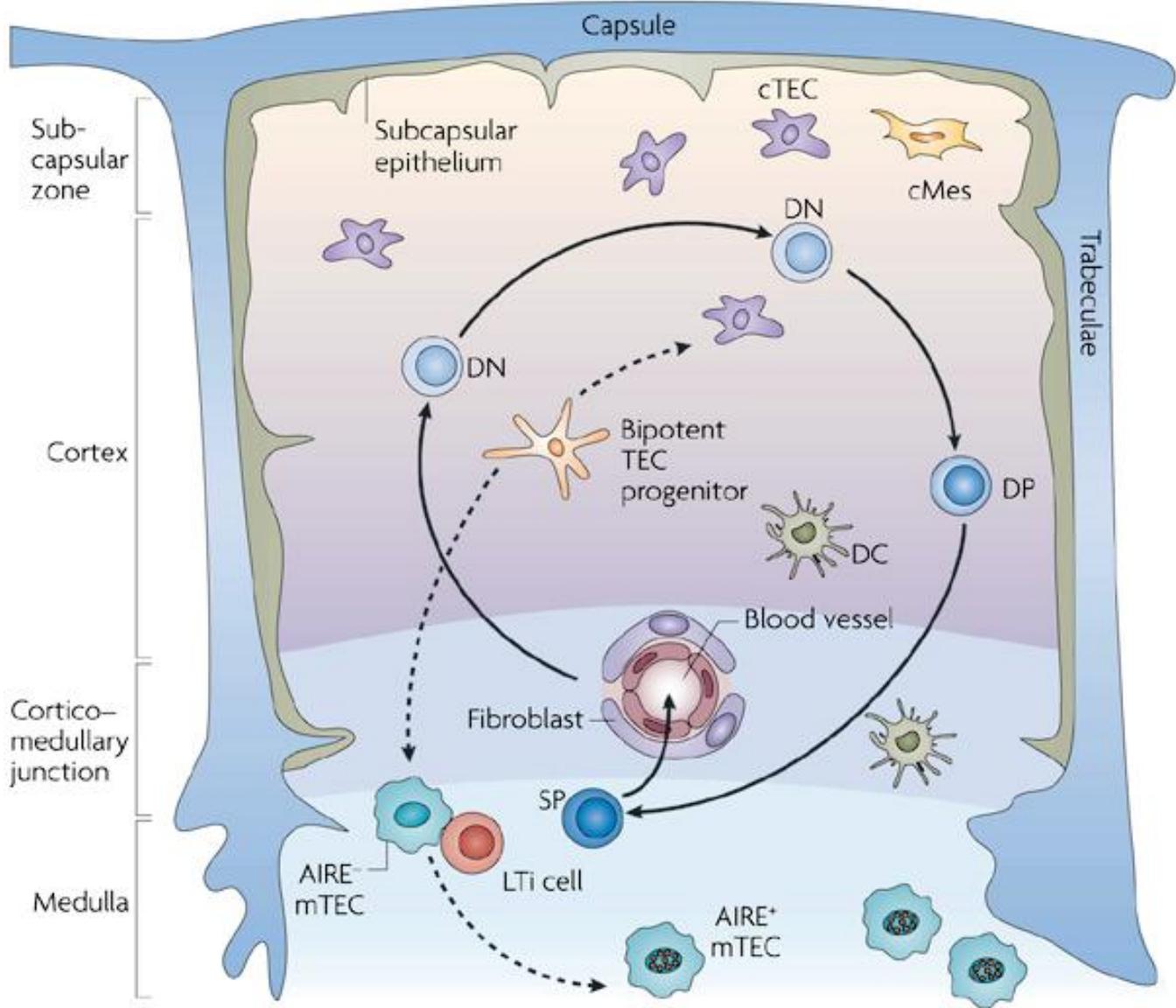
**LINFOCITOS B
TOLERANCIA CENTRAL**

TOLERANCIA PERIFÉRICA

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

**Delección clonal
Anergia clonal**

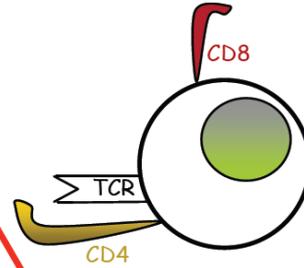
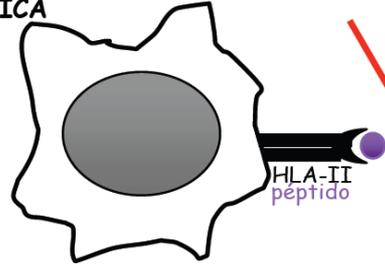
Tolerancia Central: Linfocito T



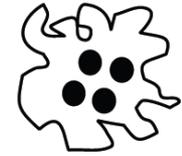
Tolerancia Central: Linfocito T

Ausencia de selección positiva

CÉLULA EPITELIAL TÍMICA



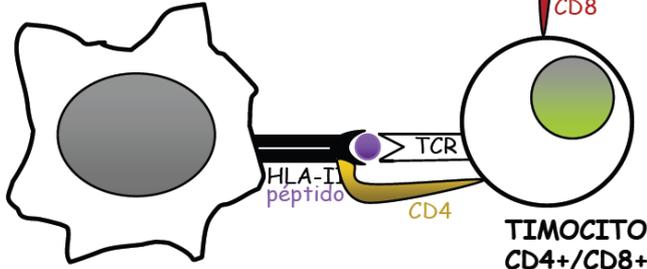
TIMOCITO CD4+/CD8+



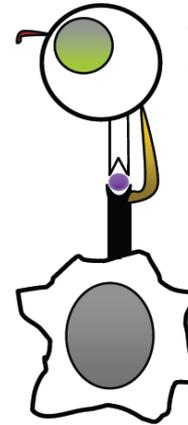
APOPTOSIS

Selección positiva

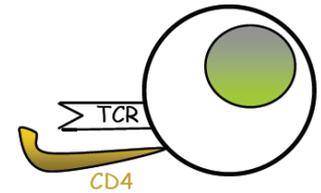
CÉLULA EPITELIAL TÍMICA



Interacción de BAJA afinidad/avidez



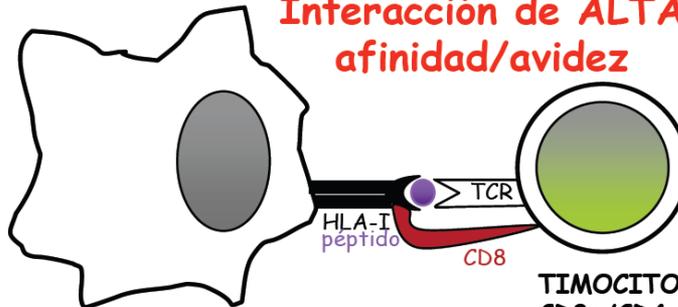
TIMOCITO CD4+/CD8lo



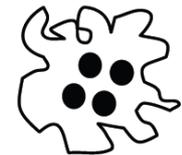
TIMOCITO CD4+/CD8-

Selección negativa

CPA TÍMICA

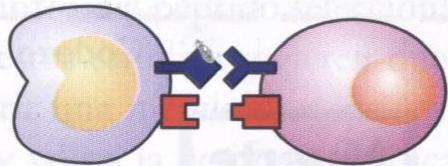


Interacción de ALTA afinidad/avidez

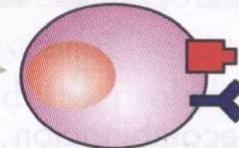


APOPTOSIS

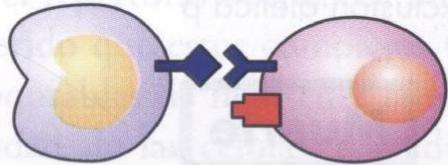
Tolerancia Periférica: Linfocito T



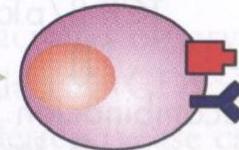
Insuficiente señal péptido propio/CMH
y/o insuficiente señal coestimuladora,
epitopes crípticos, fallas en el
procesamiento antigénico



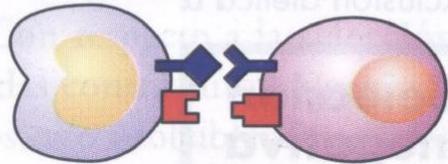
Ignorancia
(falta de activación in vivo)



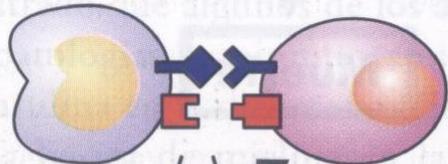
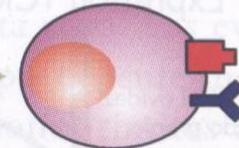
Ausencia de señal coestimuladora
P. ej.: ausencia de B7



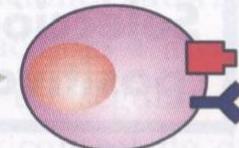
Anergia
(falta de activación in vivo
e in vitro)



Señal regulatoria B7/CTLA-4



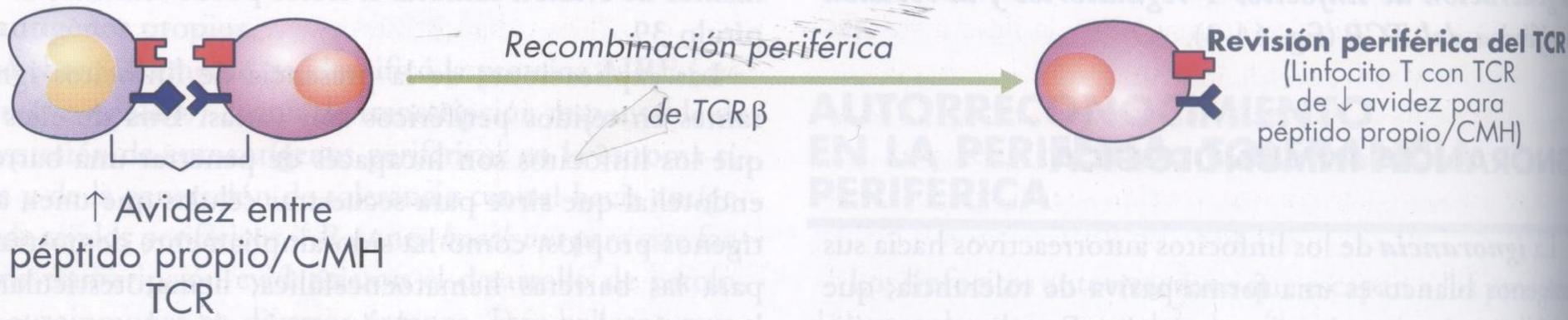
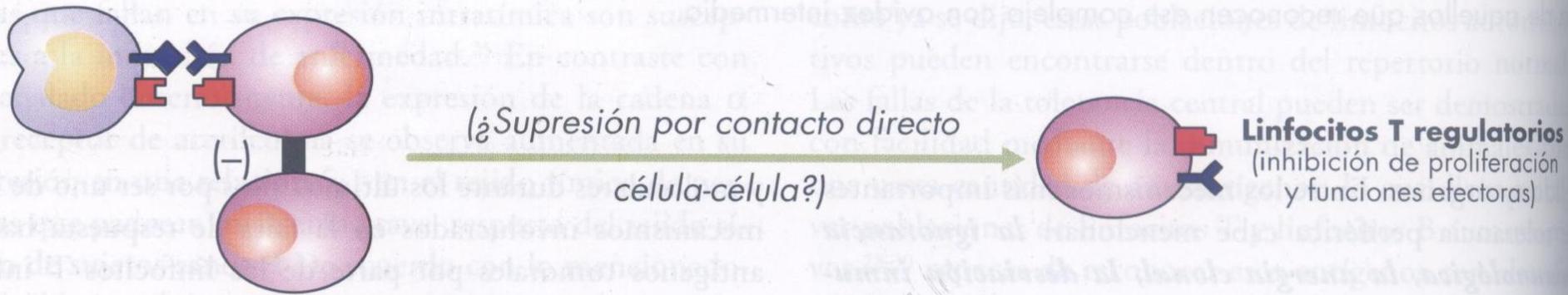
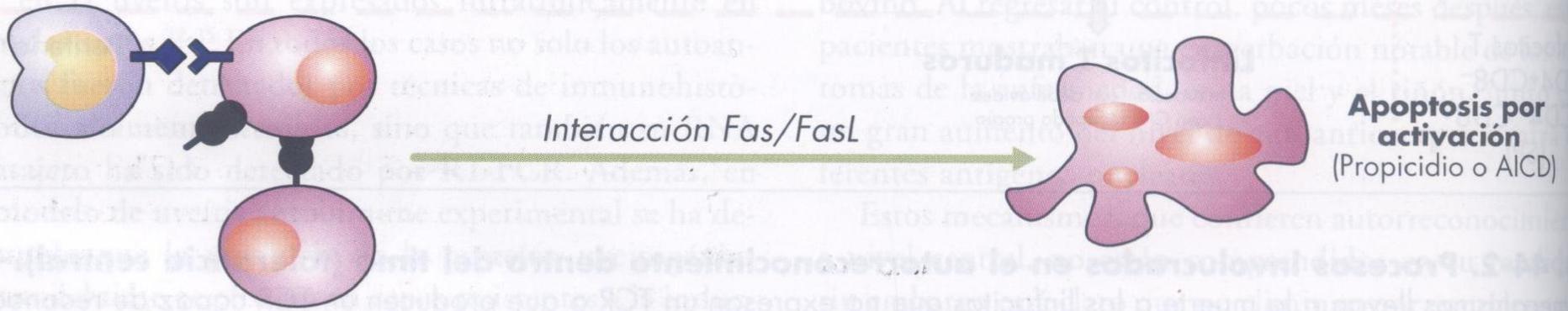
Cambio del perfil de
citocinas



Desviación inmune
(inhibición de proliferación
y funciones efectoras)

(-) Th1 \blacklozenge Th2

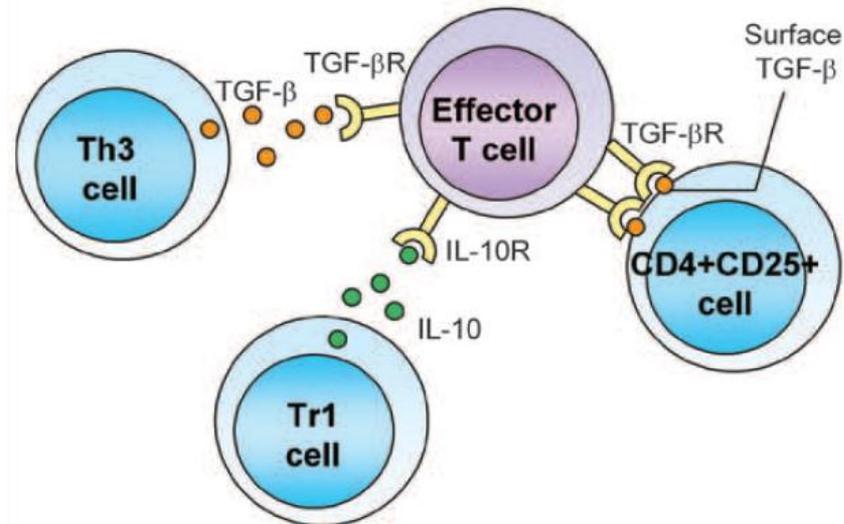
Tolerancia Periférica: Linfocito T



Linfocitos Treg

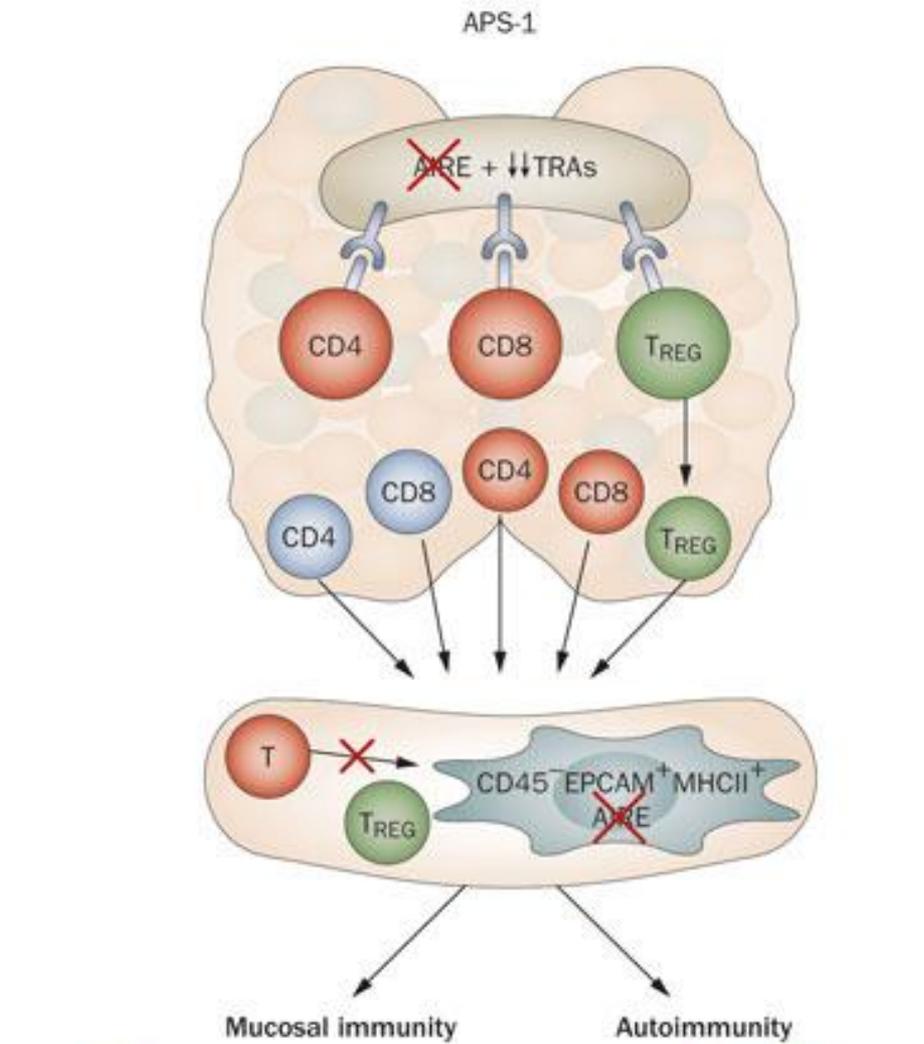
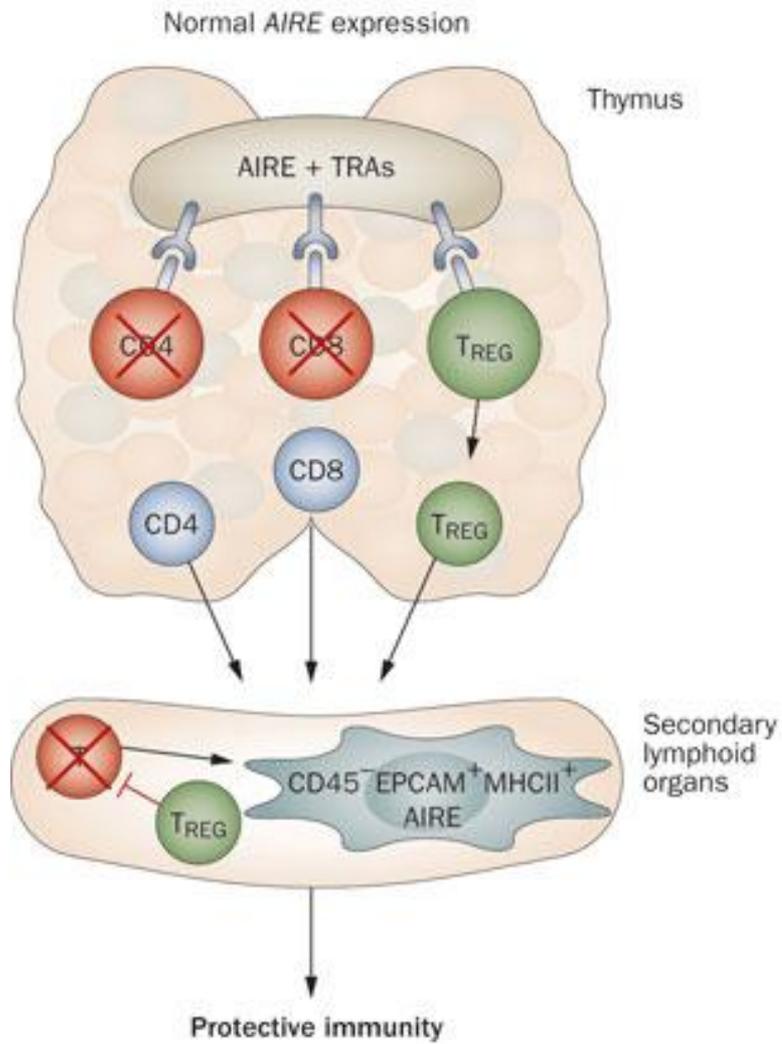
- Tres tipos:
 - TCD4+CD25+, Tr1 y Th3.
- **Treg** se caracterizan por ser CD25+ y FoxP3+
- **Tr1** producen altos niveles de IL-10 posterior a su estimulación
- **Th3** producen TGF- β (\pm IL-10) posterior a la administración oral de un antígeno

Suppression

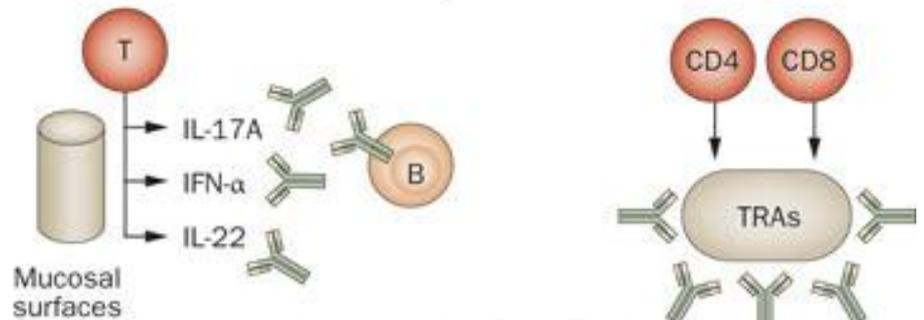


Defectos en estas células
conducen a la enfermedad
autoinmune IPEX:

Disfunción inmune
poliendocrinopatías
enteropatía
ligado al cromosoma X.



- Naive T cell
- Autoreactive T cell
- Regulatory T cell
- mTEC
- Stromal cell



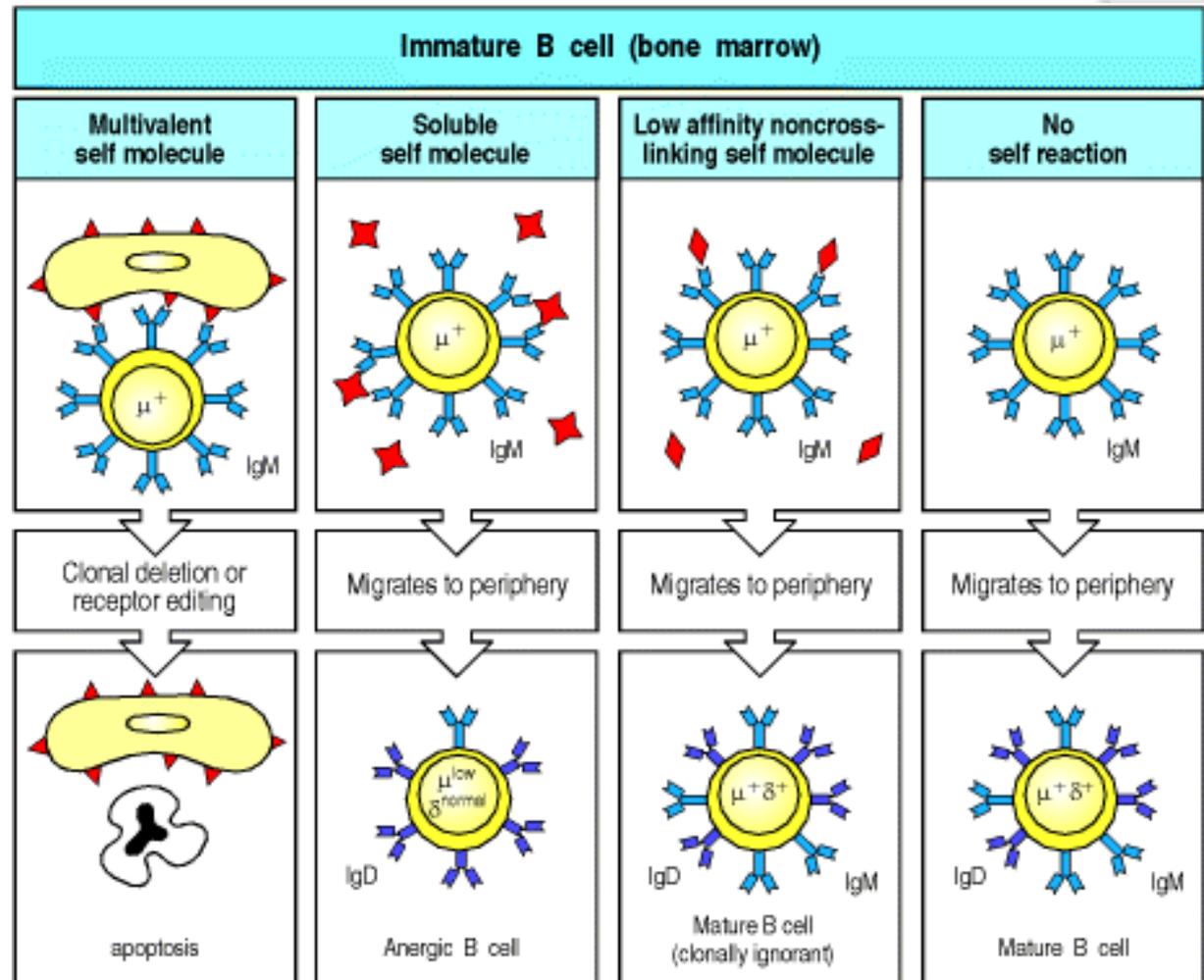
Tolerancia Central: Linfocito B

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

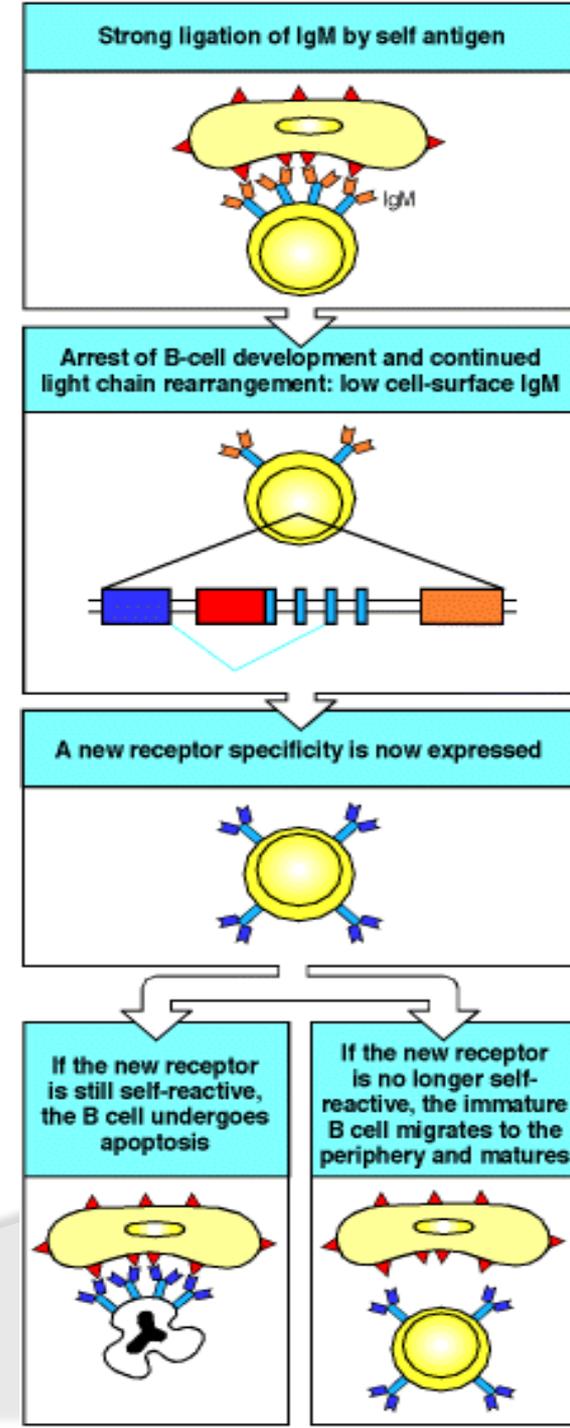


No responden al Ag No activadas por el ligando

Tolerancia Central: Linfocito B

Edición del receptor

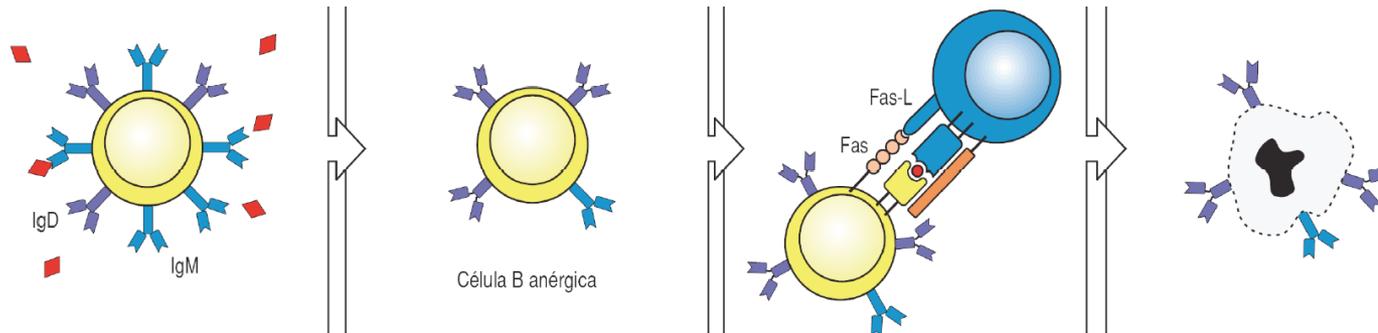
El reemplazo de las cadenas livianas mediante la edición del receptor puede rescatar algunas células B auto-reactivas cambiando su especificidad antigénica



Tolerancia Periférica: Linfocito B

Mecanismos de inducción de tolerancia periférica : DELECIÓN Y ANERGIA CLONAL

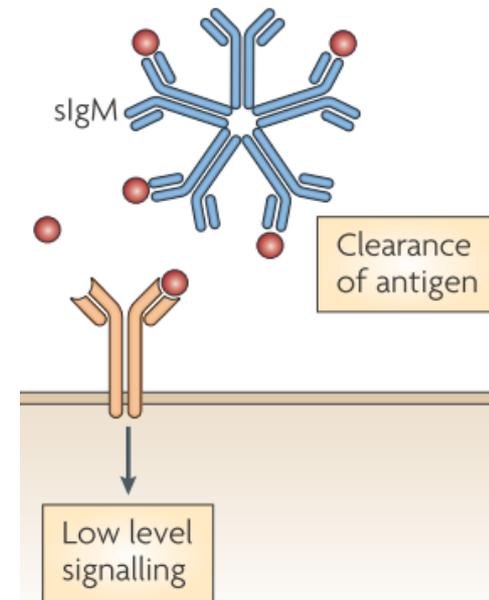
Para Ag comunes: Falta de ayuda de los linfocitos T CD4+-
En OLS: APOPTOSIS in situ en la zona T
ANERGIA tras exposición a Ag solubles



Para Ag T independientes: Apoptosis

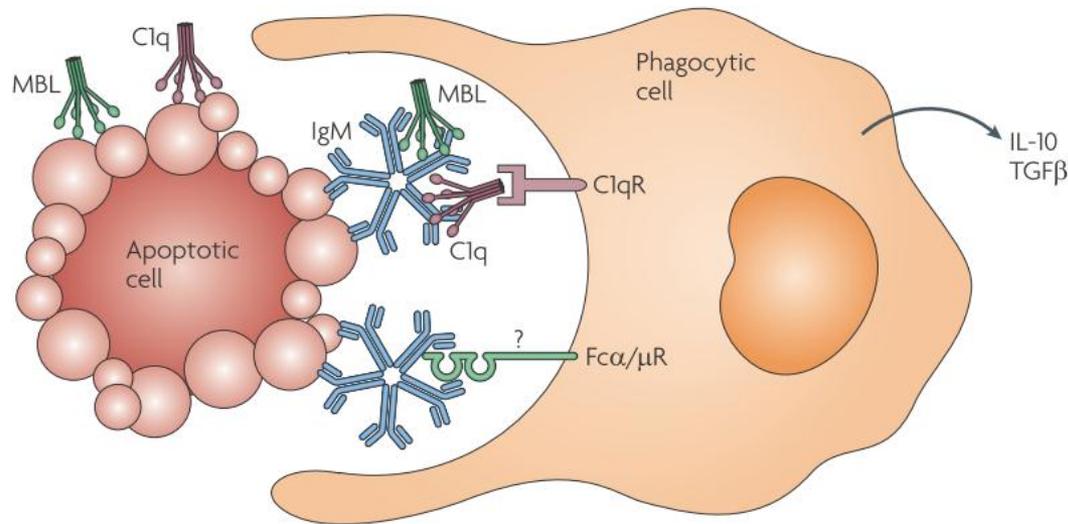
Autoinmunidad fisiológica o positiva

- 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

◎ **Factores genéticos**

◎ **Factores ambientales**

Factores Genéticos

- En la DMID hay una 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 los genes influyen en mecanismos de regulación inmunitaria y autotolerancia
- La mayoría de los locus de predisposición identificados abarcan grandes segmentos cromosómicos y se ha comprobado su asociación por estudios familiares y de ligamiento

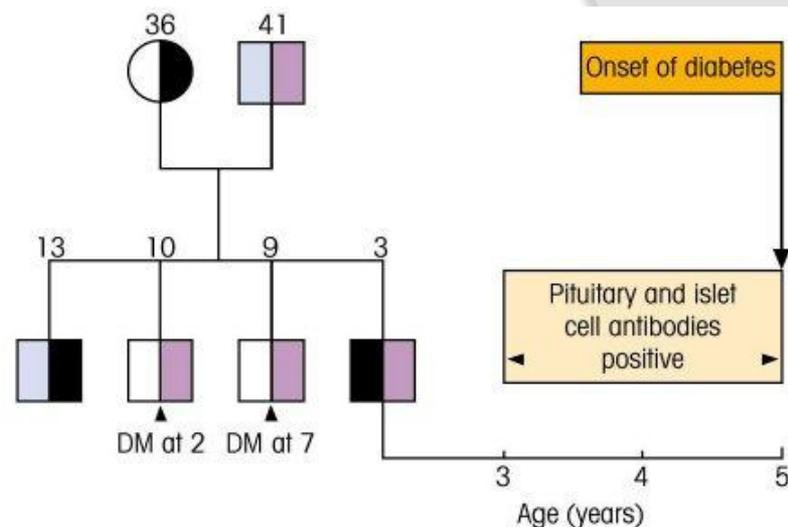


Figure 18.2. HLA haplotype linkage and onset of type 1 diabetes (DM).

Haplotypes: □ A3, B14, DR6; ■ A3, B7, DR4; □ A28, B51, DR4; and ■ A2, B62, C3, DR4. Disease is linked to possession of the A2, B62, C3, DR4 haplotype. The 3-year-old brother had antibodies to the islet cell surface for 2 years before developing frank diabetes indicative of the lengthy pathological process preceding disease. (Data provided by G.F. Bottazzo.)

Factores Genéticos

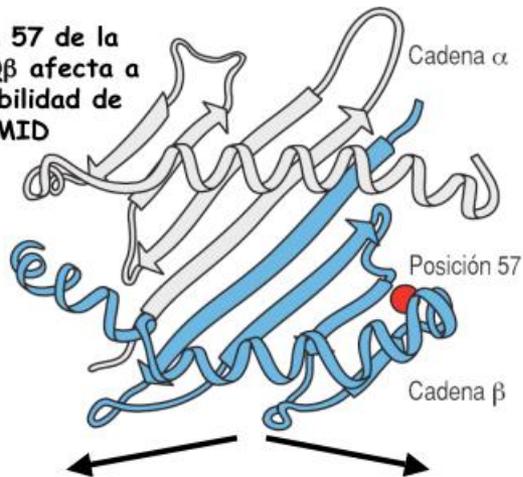
- Asociación principal a genes CMH, en especial clase II
- La asociación HLA- enfermedad puede identificarse mediante la tipificación serológica de un locus HLA pero la asociación real puede ser con otros alelos ligados al tipificado y que se heredan juntos: Desequilibrio de ligamiento

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

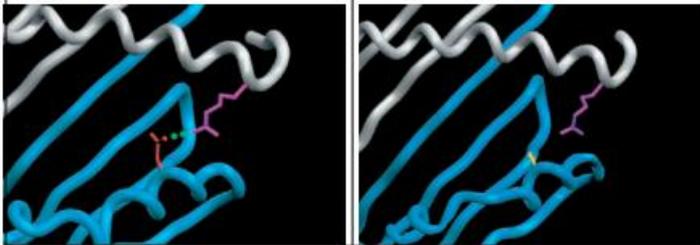
Factores Genéticos

La posición 57 de la cadena DQ β afecta a la susceptibilidad de padecer DMID



No asociada a mayor susceptibilidad de padecer DMID

Asociada a mayor susceptibilidad de padecer DMID



- Los ags de histocompatibilidad predisponen a las EA debido a que se unen débilmente a los autoantígenos específicos, lo cual impide que las células autorreactivas sean eliminadas eficientemente en el proceso de selección negativa en el timo. Importancia de la presentación de Ag y el reconocimiento por parte de los linfocitos T

- Las secuencias HLA asociadas a enfermedad también se encuentran en personas sana, es sólo un factor contribuyente

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 ⁺	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 ⁺ maduros	Síndrome linfoproliferativo autoinmunitario (SLPA)
FoxP3	Infiltrados linfocíticos en múltiples órganos, emaciación	Deficiencia de los linfocitos T reguladores	IPEX
IL-2; IL-2R α/β	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 de un grupo de individuos con una característica común, frente al de la población general

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

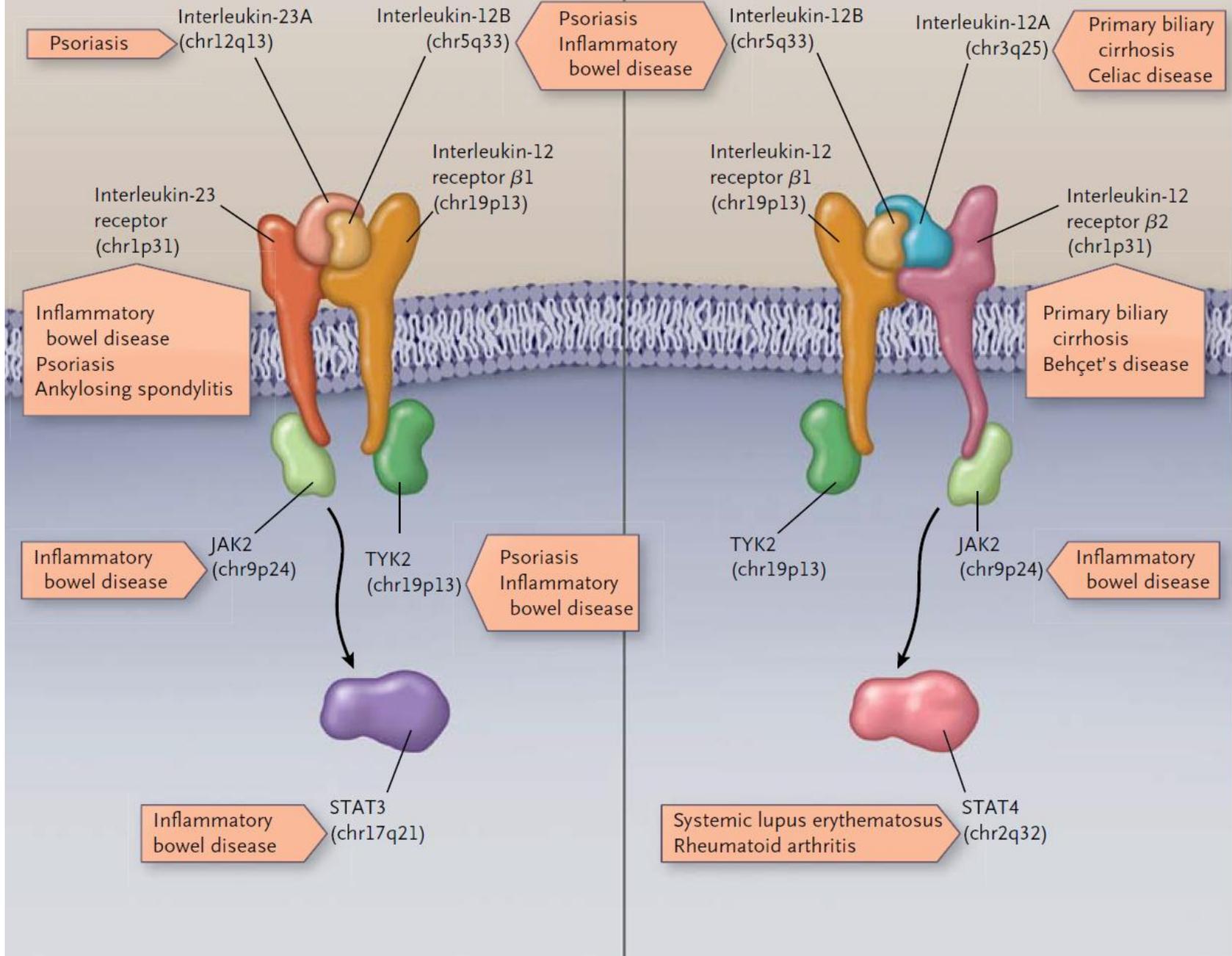
Estos estudios suelen comparar dos grupos: personas afectadas por la enfermedad (casos) y personas con similares características pero sanas (controles)

Ventajas:

- Detección genética sistemática con fines de diagnóstico y prevención,
- La farmacogenética para proporcionar el fármaco adecuado a la persona y dosis adecuada
- Su uso como dianas para el desarrollo de nuevos fármacos más apropiados

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.

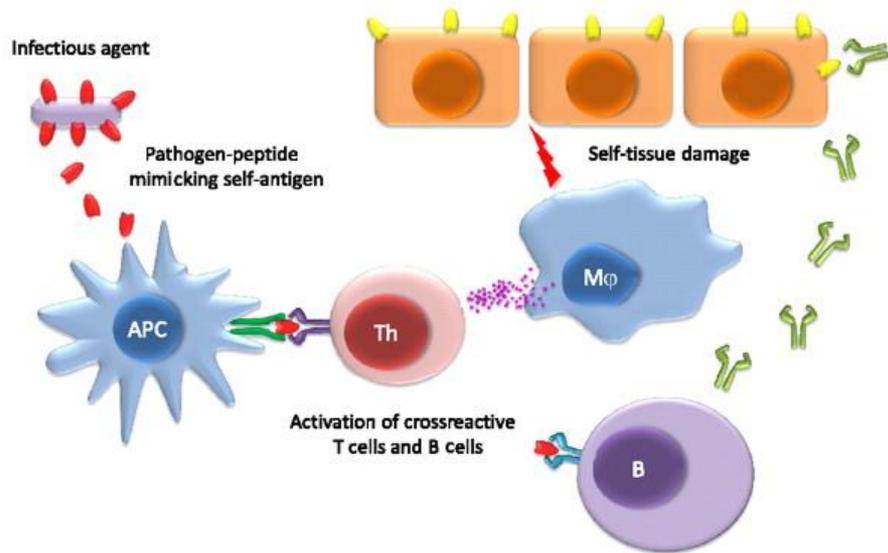
Factores Ambientales

INFECCIONES

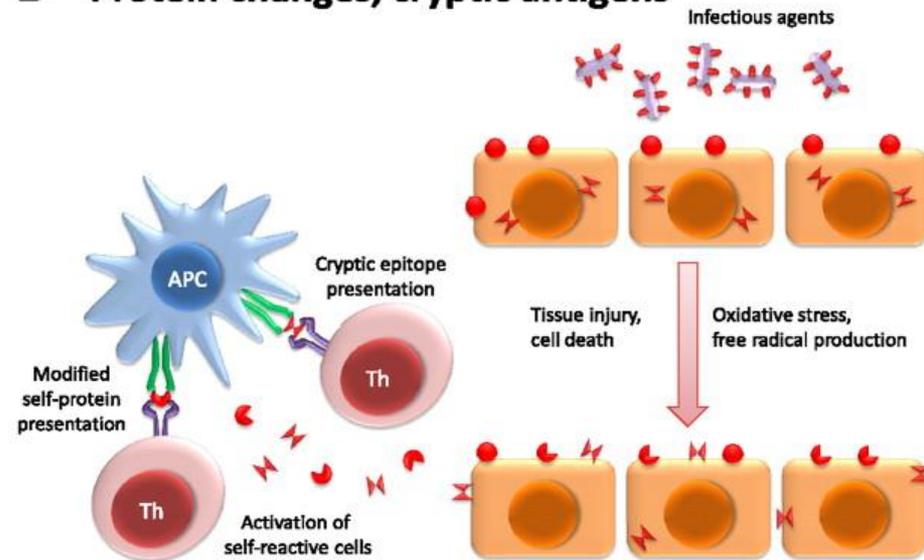
Mecanismos

- **Mimetismo molecular:** Ags del microorganismo producen reacciones cruzadas con ags propios. Ej Fiebre reumática
- **Activación inespecífica (*bystander activation*):** Actuando como superantígenos, pueden mediar la activación policlonal de linfocitos T y/o B y macrófagos y liberar gran cantidad de citocinas que rescatarían células anergizadas autorreactivas. Ej Encefalomiелitis experimental
- **Diseminación del epítope**
 - Exposición a crípticos propios y propagación de epítotos: La estructura molecular de algunos autoantígenos evita la exposición de determinados autoepítotos a las células T en desarrollo, cambios en su estructura molecular exponen estos epítotos, creándose un neoantígeno que desencadena una respuesta. (hapteno?) Perpetua la inflamación. Ej Nefritis intersticial
 - Liberación de ags secuestrados. Ej Oftalmía simpática

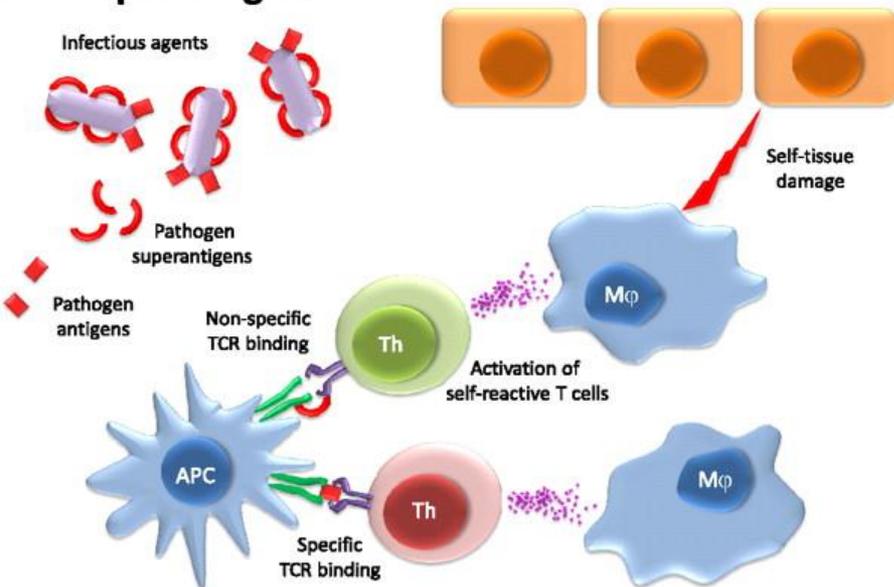
A Molecular mimicry



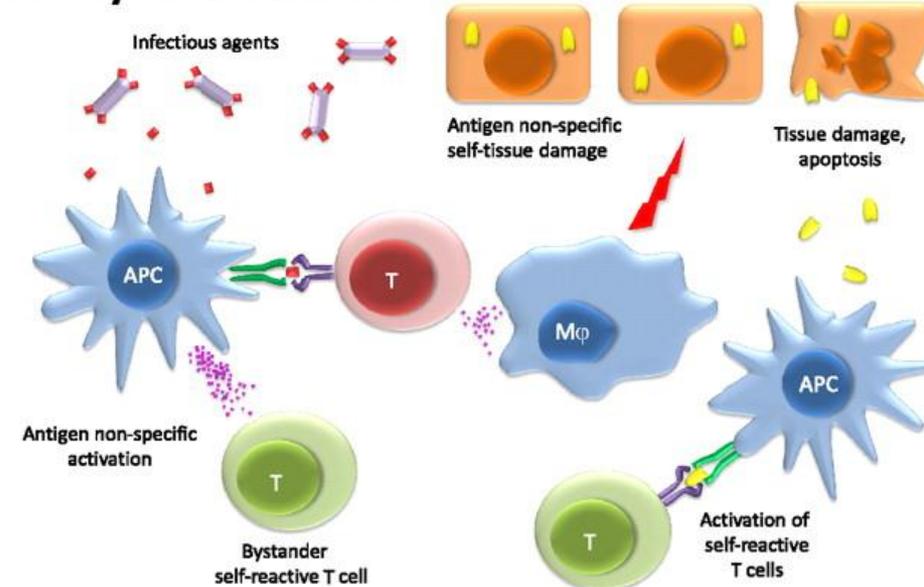
B Protein changes, cryptic antigens



C Superantigens

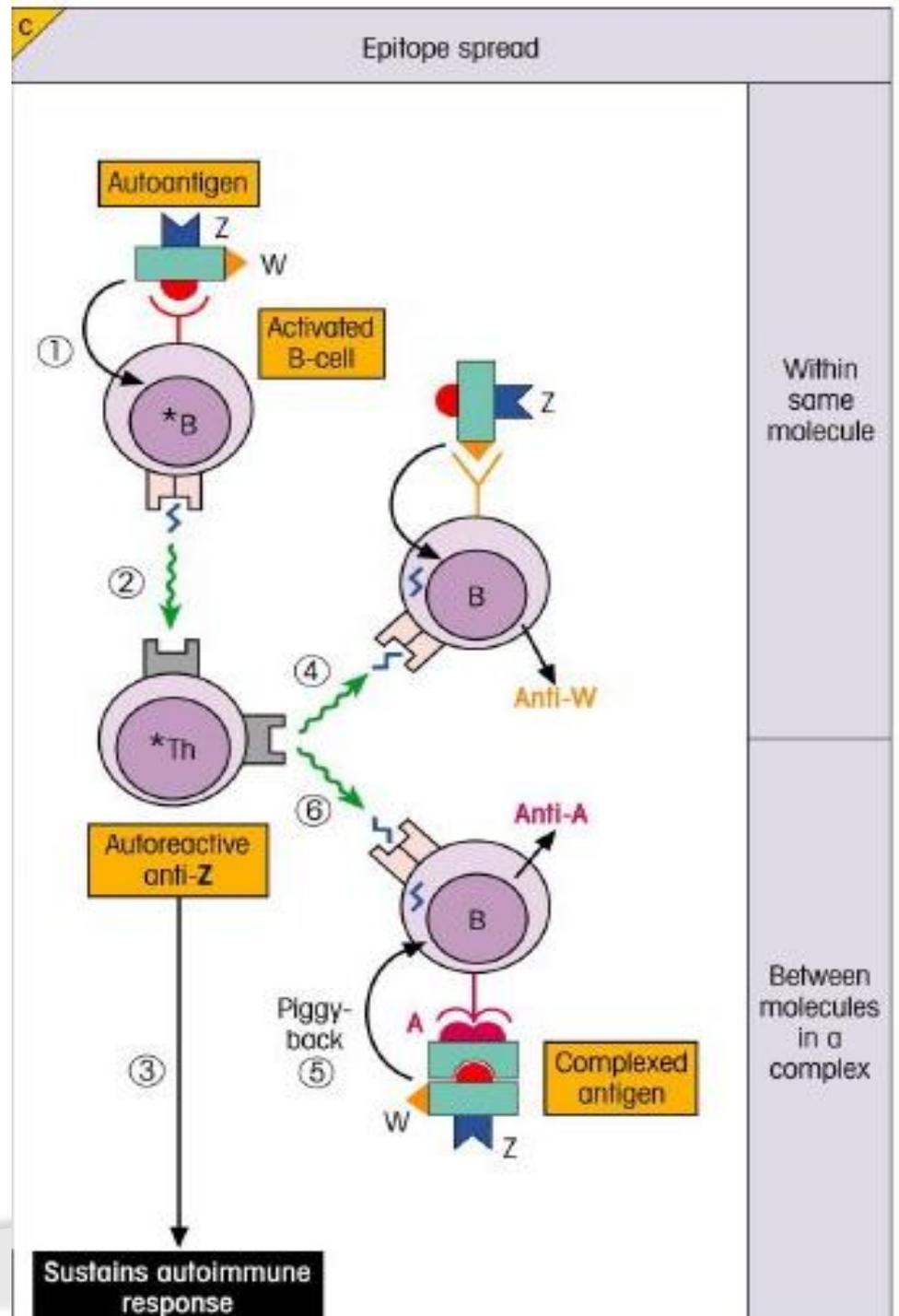


D Bystander activation



Factores Ambientales

Dispersión 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 ₁ 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 protien (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 β del páncreas	Destrucción de células β del páncreas \rightarrow \downarrow insulina
Artritis reumatoide*	Antígeno desconocido de la sinovial articular	Artritis y destrucción articular
Esclerosis múltiple, encefalomielitis autoinmune experimental (EAE)	Proteína básica de la mielina, proteína proteolípídica, 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

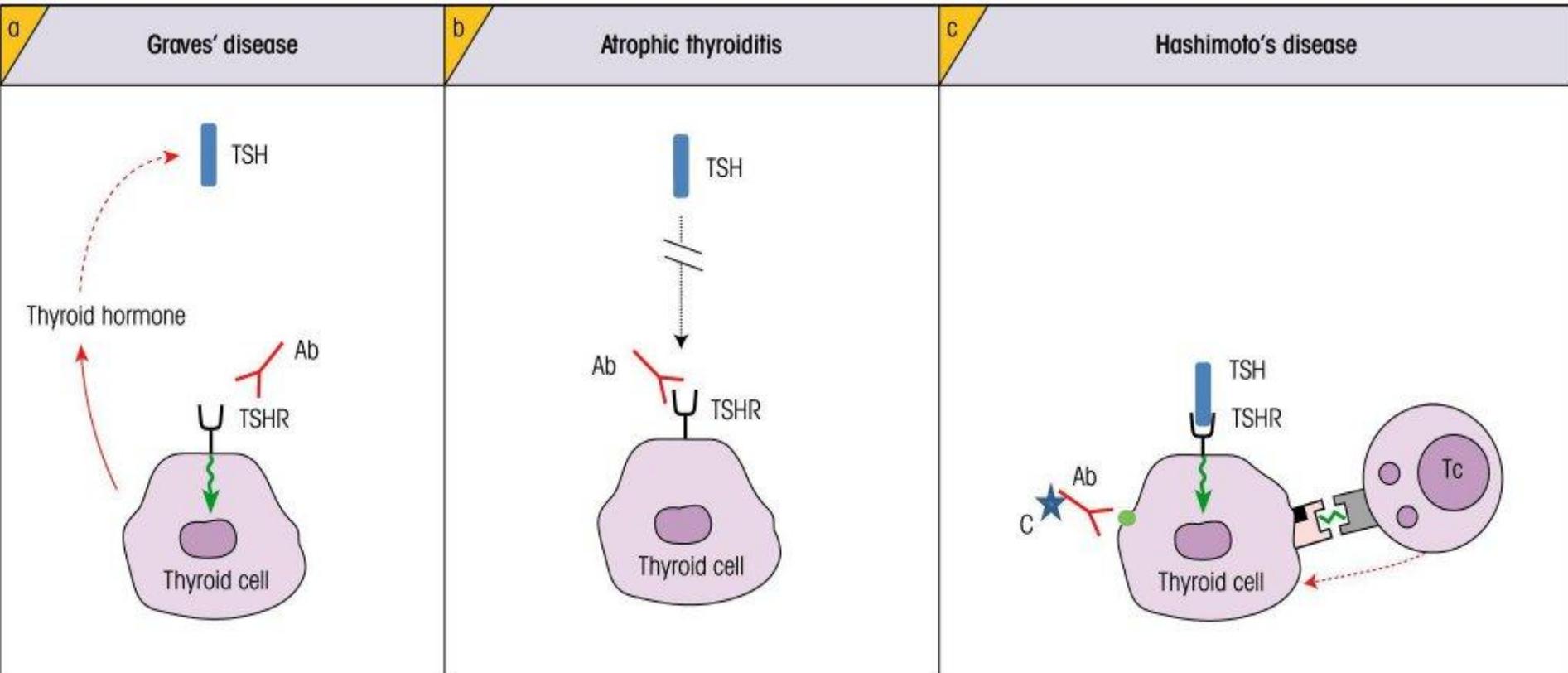
Tiroidectomía neonatal

Inyección de tiroglobulina

Tiroidectomía en pollos con tiroiditis



Tiroidectomía en pacientes con Tiroiditis de Hashimoto
disminuye Acs circulantes



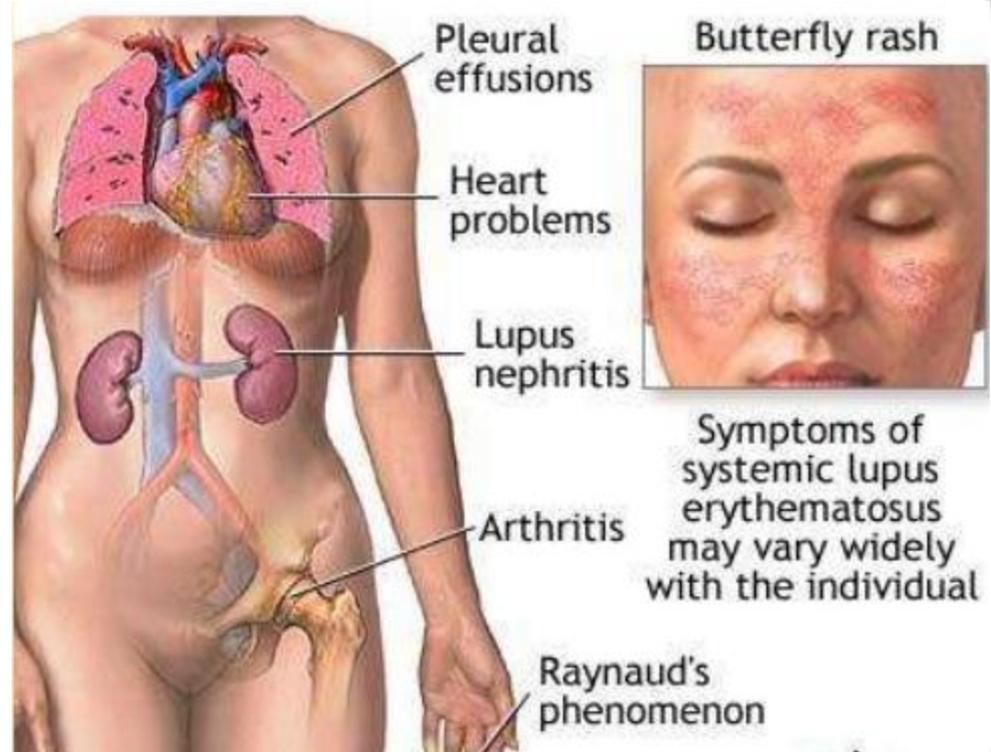
a) Ac anti TSHR agonistas, causan hipertiroidismo

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

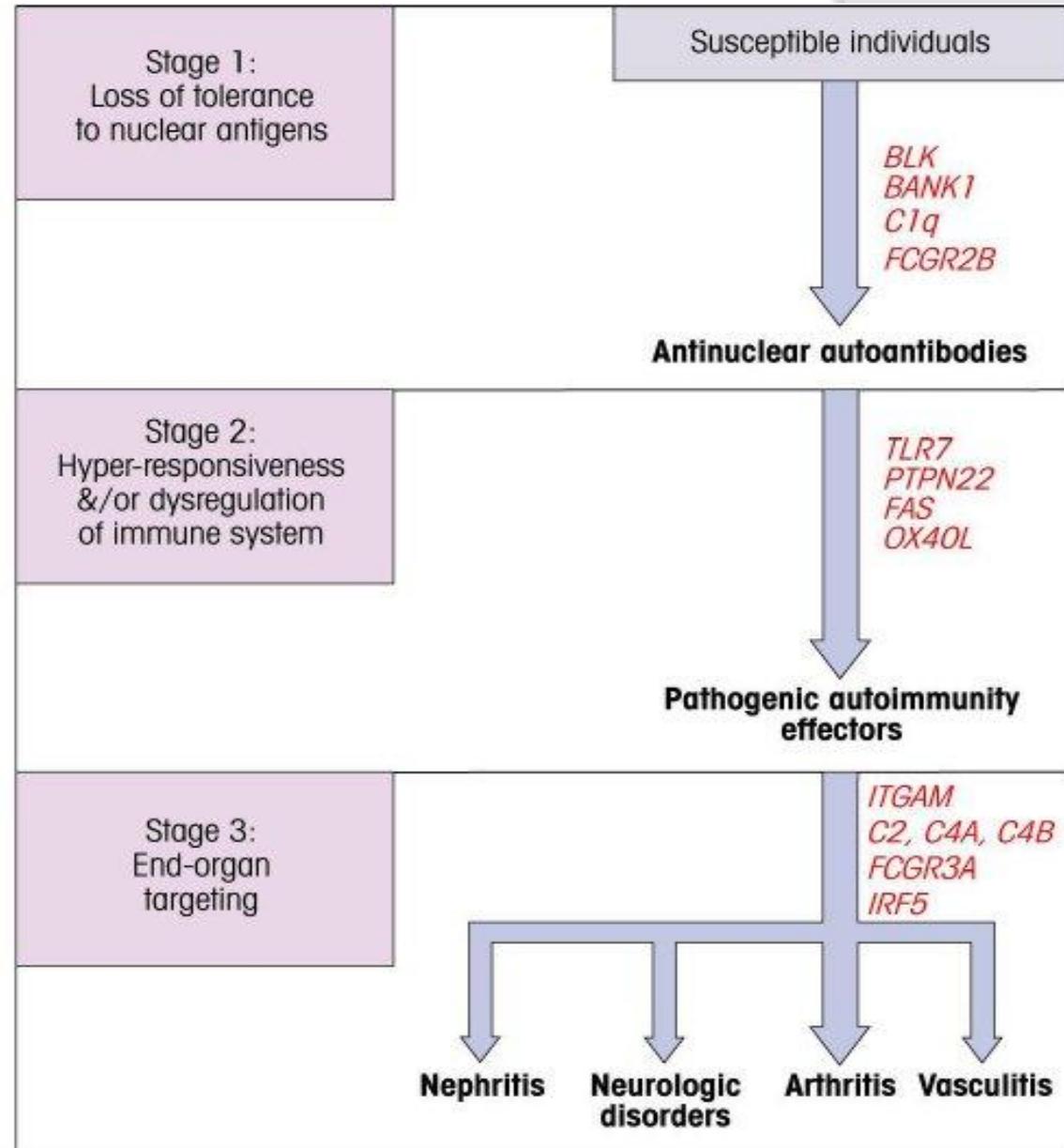
- Autoanticuerpos frente a antígenos de localización intracelular y no órgano ni especie específicos



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 α se correlacionan con el fenotipo DR (DR2: bajos niveles; DR3: altos niveles).



Modelo del lupus eritematoso sistémico

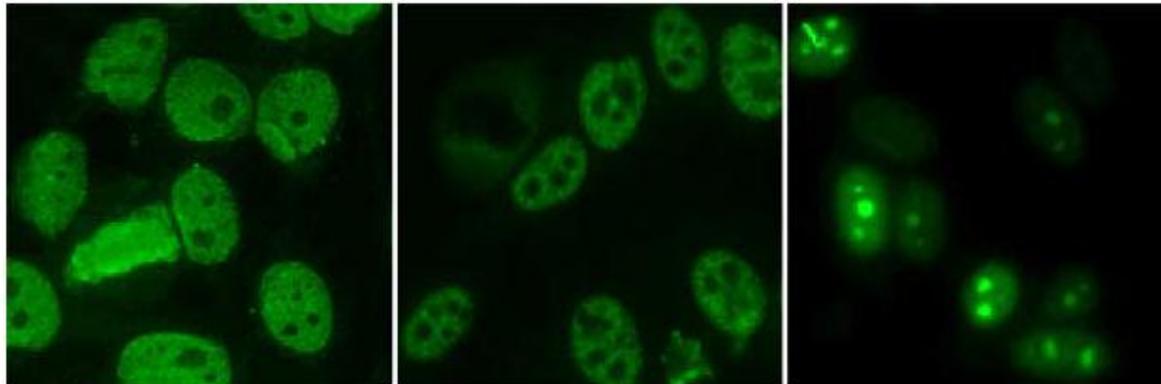
FACTORES AMBIENTALES

- 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

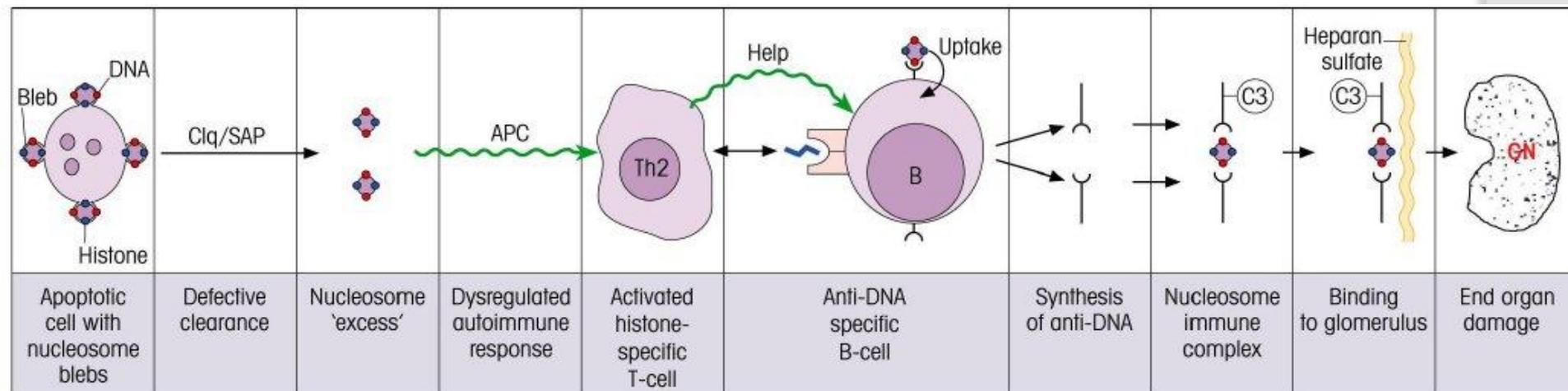
Speckled

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 al parecer por señales reguladas a través de la vía de BAFF

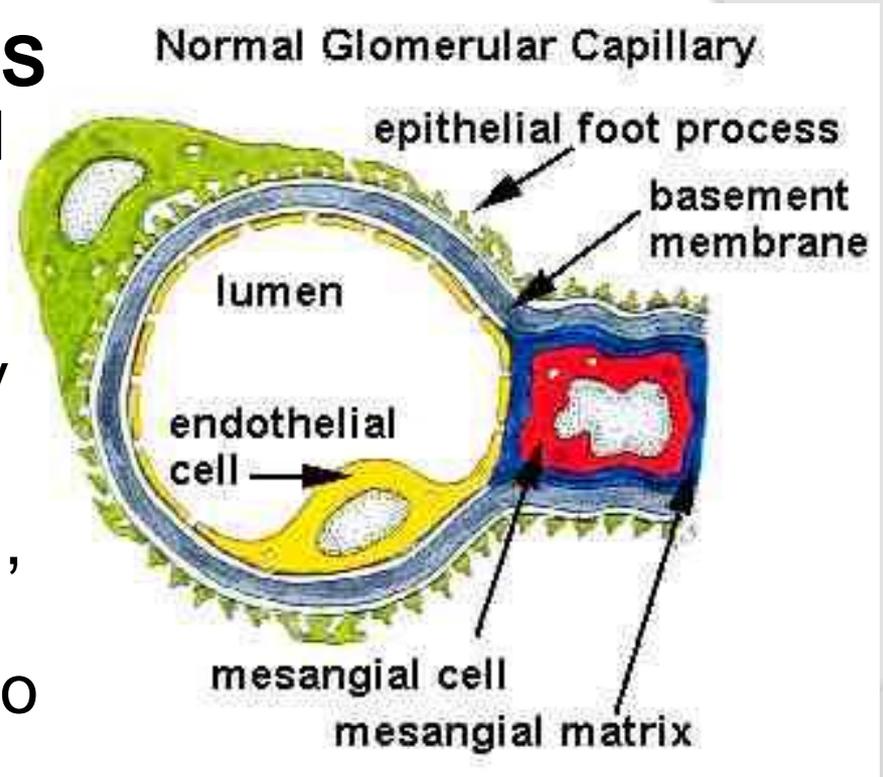


NEFRITIS LÚPICA

● 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



Pathology of lupus nephritis. Lupus. 2005

Targeting the B-Cell Pathway in Lupus Nephritis:

Current Evidence and Future Perspectives. The ScientificWorld Journal. 2013

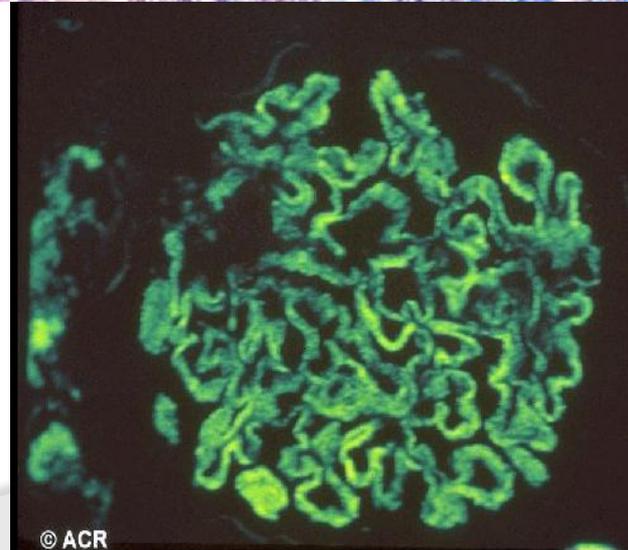
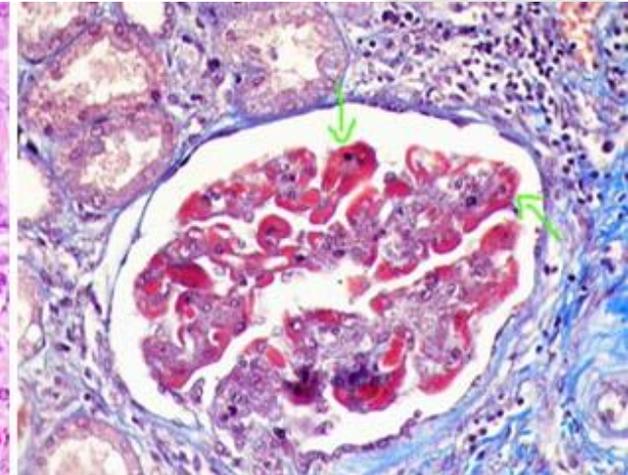
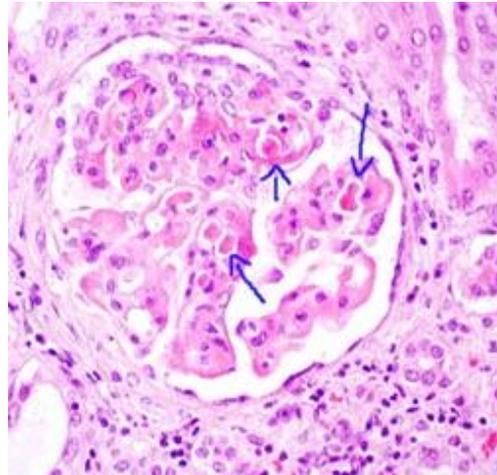
NEFRITIS LÚPICA

MECANISMO DE FORMACIÓN DE DEPÓSITOS INMUNITARIOS

Tres teorías

- ① Depósito de IC circulantes
- ② Unión directa a Ag renales endógenos
- ③ 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

● 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

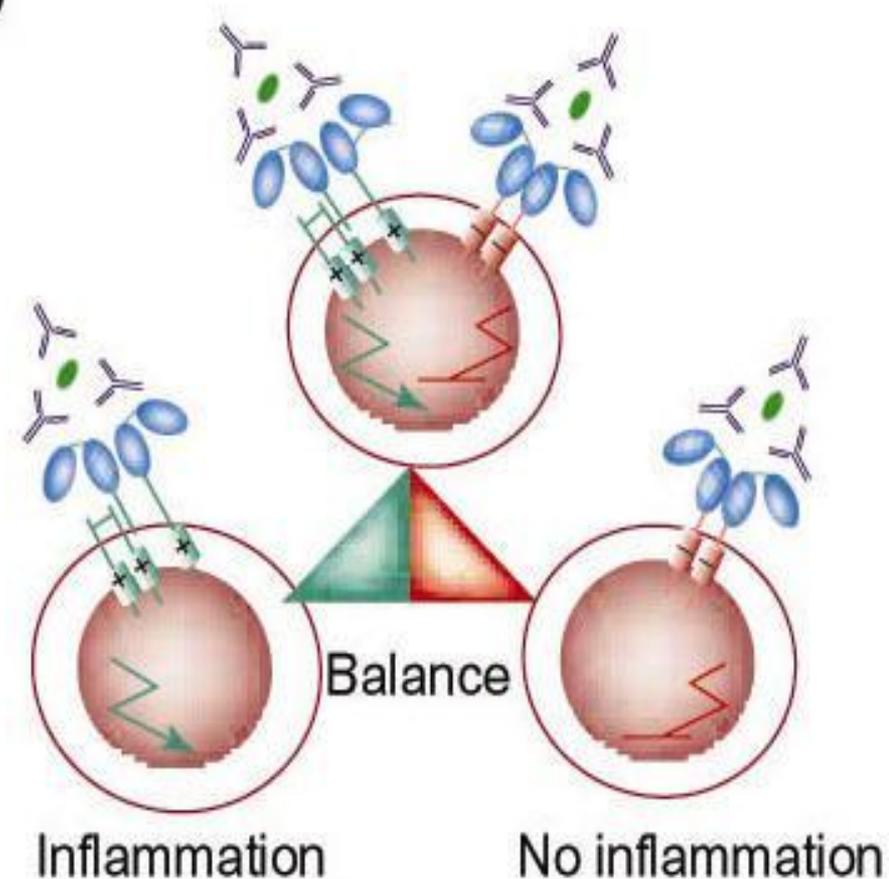
◆ Activación de Fc γ RII (inhibitorios)

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

● ACTIVACIÓN DE MECANISMOS EFECTORES

Rol del complemento

Papel dual

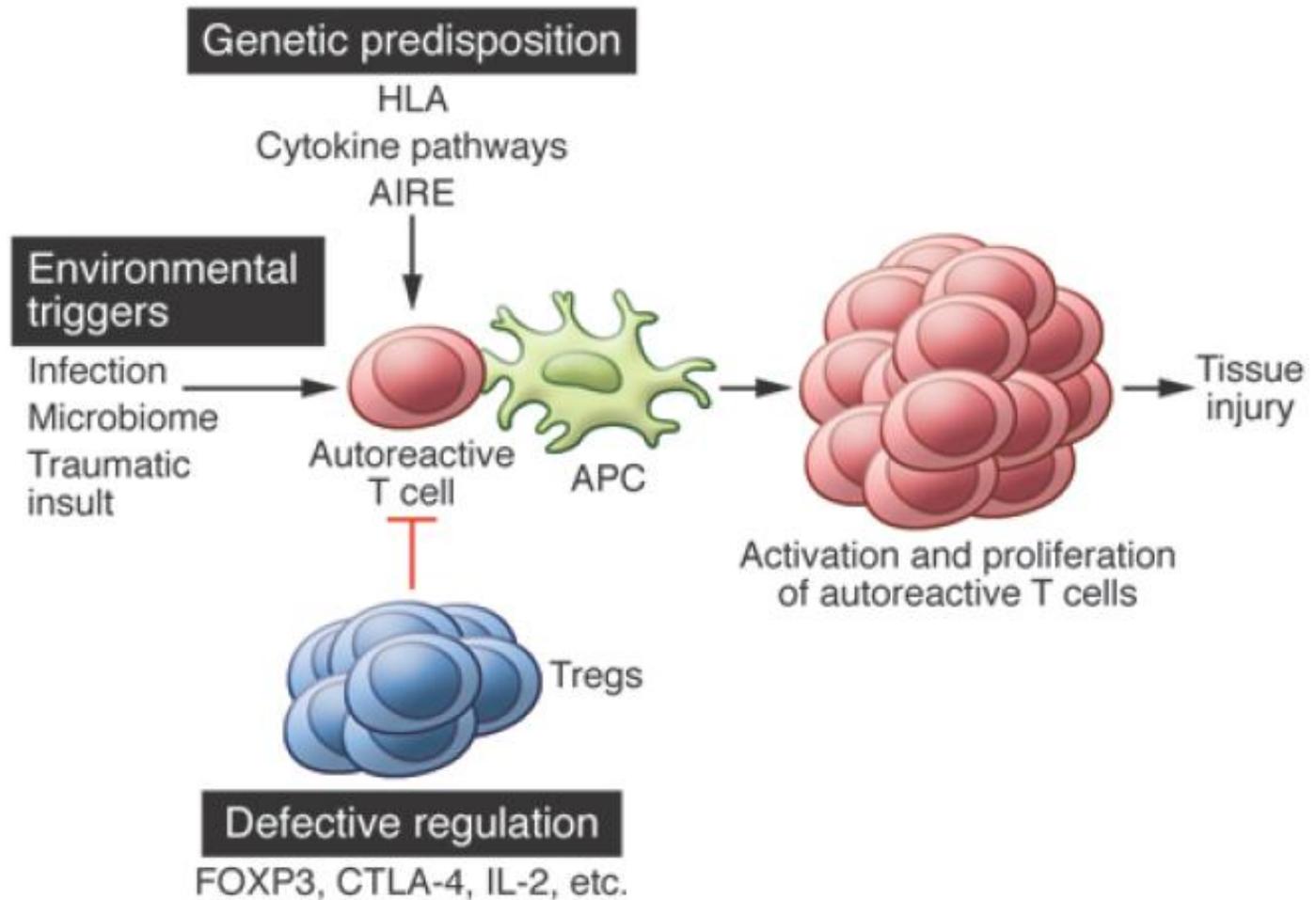
◆ Protector:

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

RESUMEN



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