

# Materia Inmunología

## Seminario 6

- Homeostasis de la respuesta inmune innata y adaptativa antimicrobiana y anti-tumoral**
- Tolerancia hacia antígenos propios. Ruptura de la Tolerancia y Autoinmunidad**

**Año: 2020**



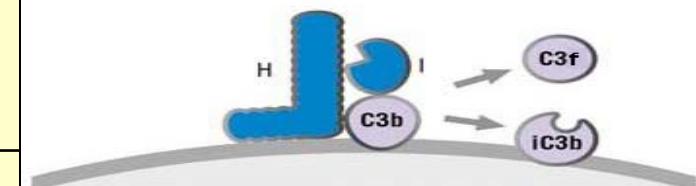
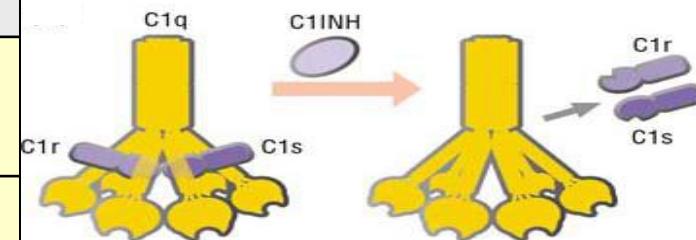
# Homeostasis de la respuesta inmune innata antimicrobiana

- Sistema del complemento
- Neutrófilos
- Macrófagos

**Diversos mecanismos controlan la activación  
del sistema complemento y además impiden  
su activación sobre las células del  
hospedador**

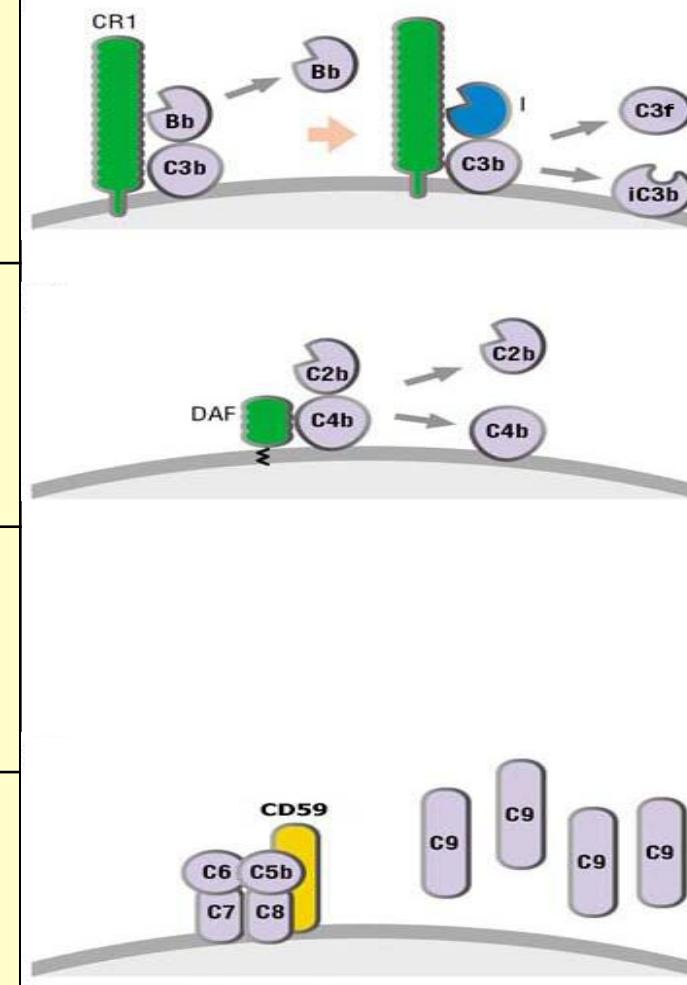
# 1- Inhibidores del sistema Complemento

Componente	Mecanismo de acción
<b>Solubles</b>	
C1 INH	Disocia a C1r y C1s de C1q.
C4BP	Une C4b y bloquea la formación de la C3 convertasa de la vía clásica. Permite la escisión e inactivación de C4b por Factor I.
Factor H	Al unirse a la superficie de células del hospedador (alto contenido de ácido siálico) une C3b, bloqueando la formación de la C3 convertasa de la vía alterna. Permite la escisión e inactivación de C3b por el Factor I.
Factor I	Escinde e inactiva a C3b y C4b, previamente unido CR1, MCP o factor H (C3b) o C4BP (C4b).
Inactivador de anafilotoxinas	Escinde residuos arginina terminales de C3a y C5a, generando fragmentos con una actividad tres órdenes de magnitud menores.



# 1- Inhibidores del sistema Complemento

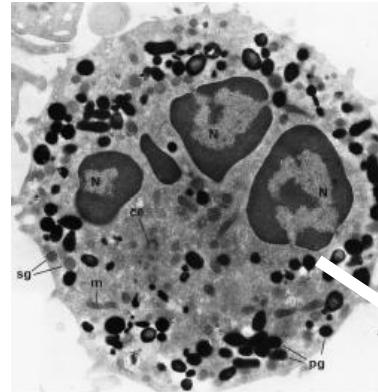
Componente	Mecanismo de acción
<b>Asociados a membrana</b>	
CR1	Se une a C3b y C4b e inhibe la formación de la C3 convertasa de ambas vías. Acelera la disociación de ambas C3 convertasas. Permite al Factor I inactivar a C3b y C4b.
DAF	Se une a C4b y C3b depositado sobre células propias inhibiendo la interacción de C4b con C2 y la de C3b con el factor B.
MCP	Se une a C4b y C3b depositado sobre células propias y las torna susceptibles de inactivación por el factor I.
CD59	Inhibe el ensamblado del complejo de ataque lítico.



# Los neutrófilos son reclutados masivamente a focos infecciosos y por su potencial destructivo deben ser eficientemente removidos del tejido inflamado

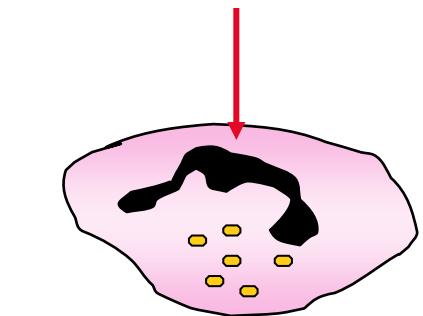
70.000 millones de neutrófilos son liberados normalmente por día desde la médula ósea a circulación

Concentración de neutrófilos en el líquido sinovial de una articulación inflamada puede llegar a los 100 millones/ml



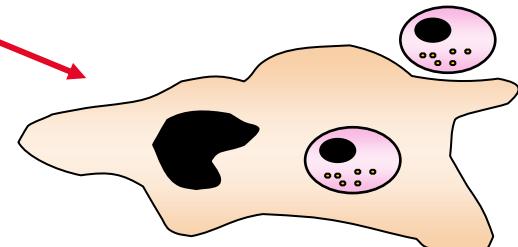
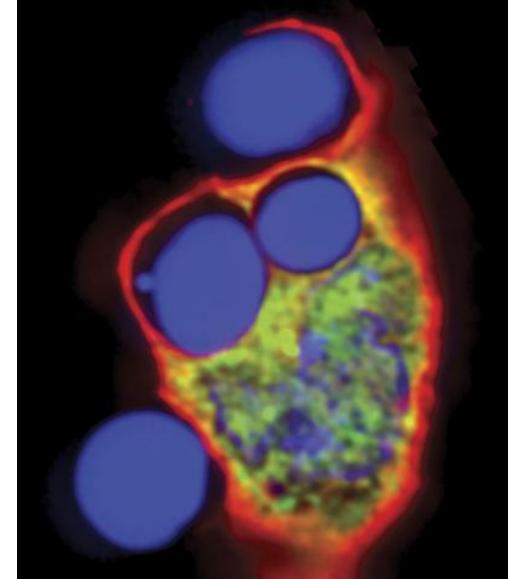
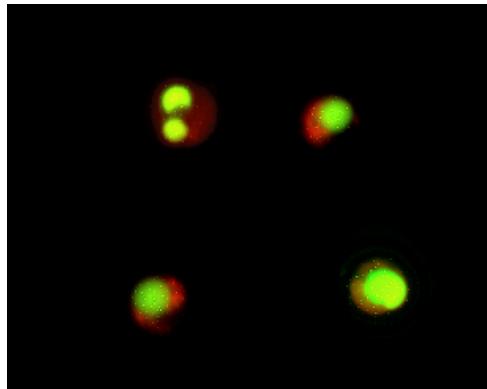
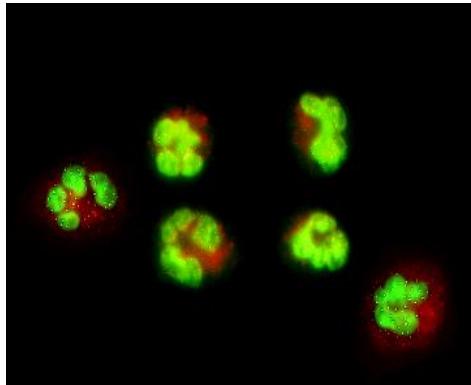
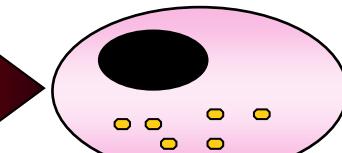
Los neutrófilos expresan una notable potencialidad microbicida (1 millón de neutrófilos pueden destruir 150 millones de bacterias/seg), pero expresan también una gran capacidad de lesionar tejidos propios

## Infección y/o injuria tisular



12-48 hs

apoptosis



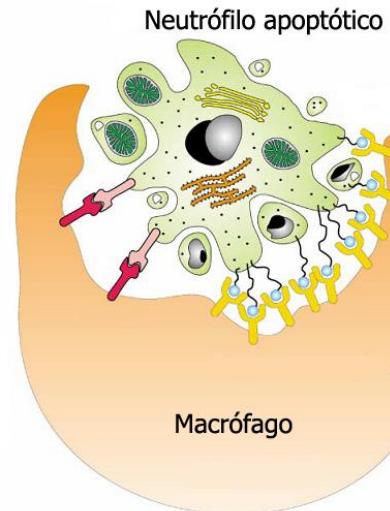
## Reconocimiento y fagocitosis por MØ

### APOPTOSIS:

1. La membrana citoplasmática permanece intacta por lo que el contenido celular no es liberado.
2. Las células apoptóticas son rápidamente removidas.
3. Es una forma de muerte celular programada genéticamente: el programa es muy flexible

**RESOLUCION DE  
LA INFLAMACIÓN**

**Los macrófagos no siempre se activan en un perfil inflamatorio. Al fagocitar a las células que van muriendo por apoptosis en el foco infeccioso adquieren un perfil anti-inflamatorio**



*Modificado de Mol. Cell 14:277-287, 2004*

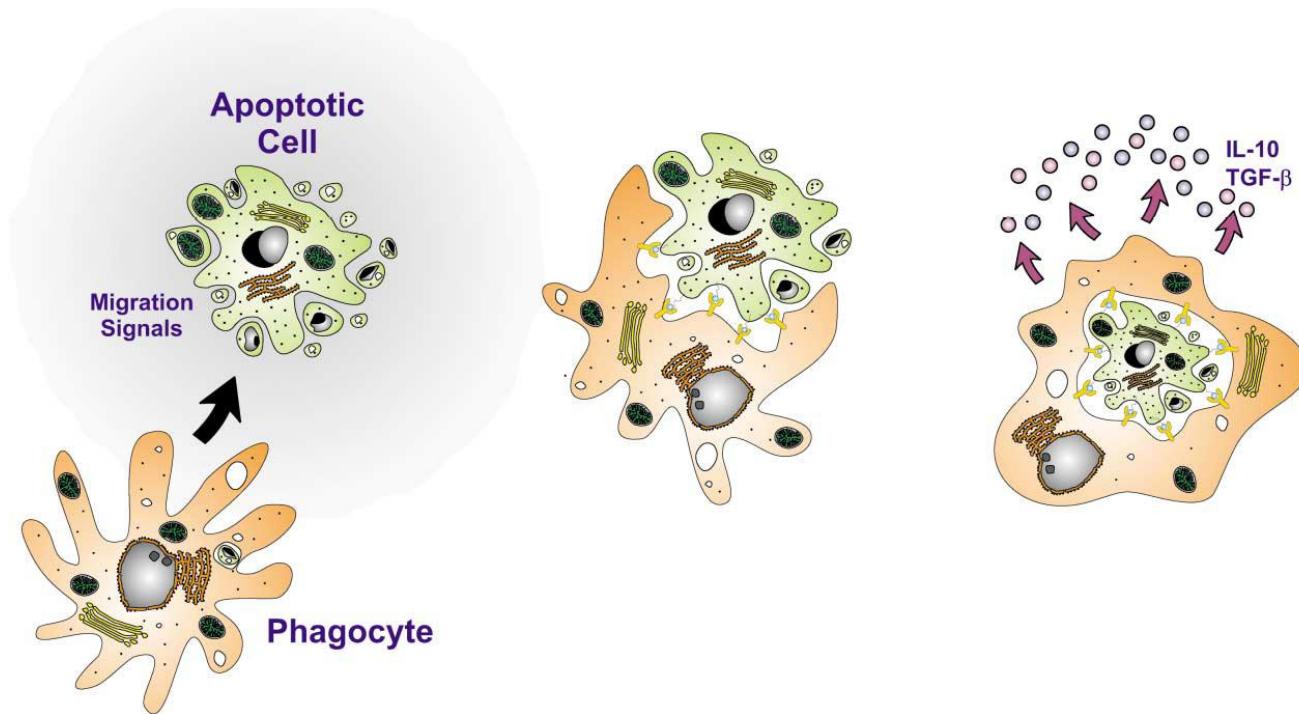
Producción de citoquinas  
anti-inflamatorias



**IL-10, TGF- $\beta$  y  
componentes de la  
matriz extracelular**

**Las células apoptóticas pueden también ser removidas por fagocitos no profesionales: como fibroblastos y células musculares con menor eficiencia**

# Remoción de células apoptóticas



# Perfiles en los que se pueden diferenciar los macrófagos

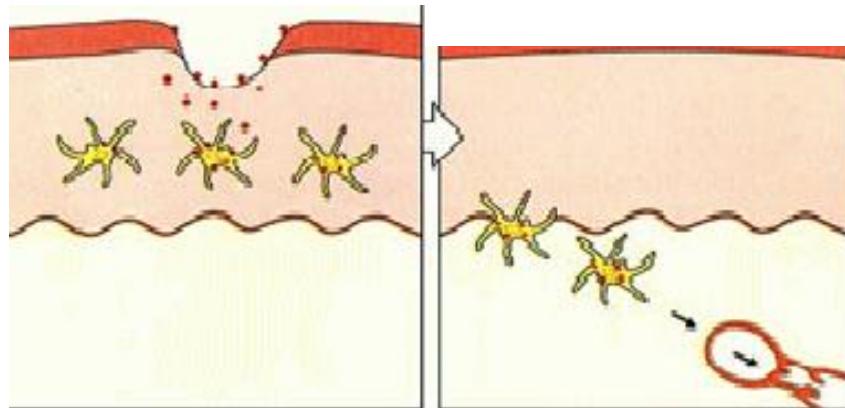
Perfil	Clásico (M1)	Cicatrización	Alternativo (M2)
<b>Agentes inductores</b>	PAMPs y citoquinas inflamatorias	IL-4, IL-13, IL-10, células apoptóticas, helmintos, células tumorales, PG E2, Glucocorticoides	IL-4, IL-13, IL-10, células apoptóticas, helmintos, células tumorales, PG E2, Glucocorticoides
<b>Acción</b>	Antimicrobiana	Producen IL-10, TGF-beta y componentes de la matriz extracelular	Producen principalmente IL-10 y TGF beta

# **Homeostasis de la respuesta inmune adaptativa antimicrobiana y antitumoral**

- Receptores inhibitorios: CTLA-4, PD-1 y FAS-L
- Células T regulatorias
- Células dendríticas tolerogénicas

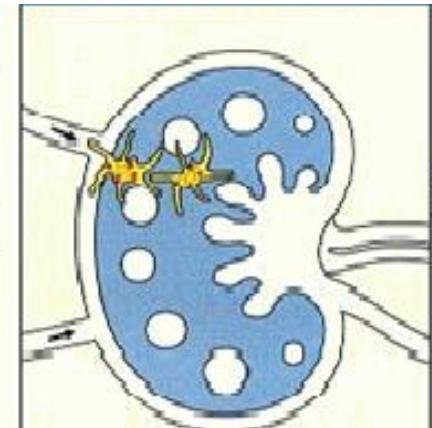
# Activación de linfocitos T naïve

**Captación del antígeno por las células dendríticas de la piel y activación de las células dendríticas por PAMPs y citocinas inflamatorias**

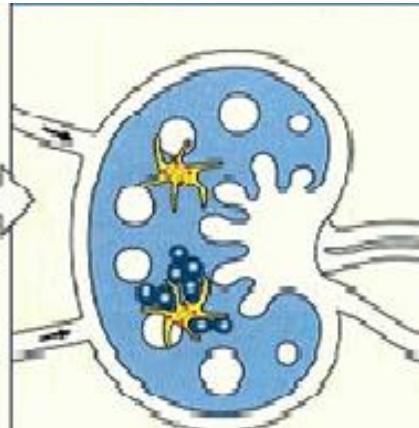


**Migración de las células dendríticas al ganglio linfático po vía aferente linfática**

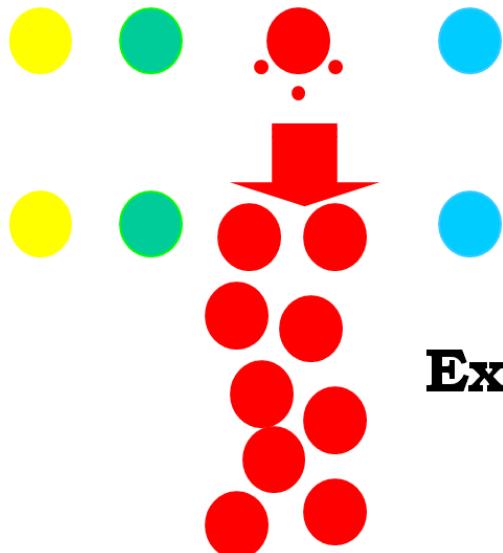
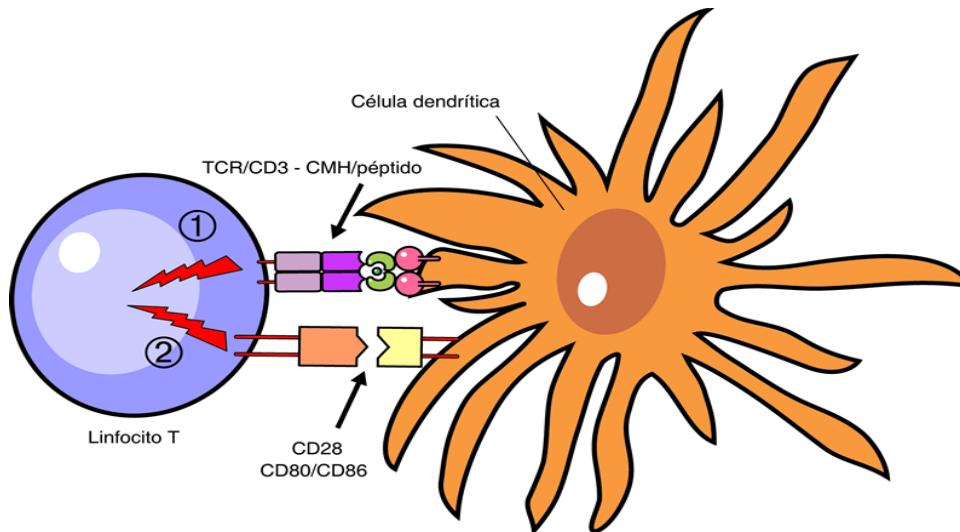
**Las células dendríticas maduras ingresan al ganglio linfático**



**Las células dendríticas maduras activan a los linfocitos T naïve**



# Señales 1 y 2 en la activación del linfocito T naive



Expansion clonal: una célula T naive activada producirá, en el término de 5-8 días, una progenie aproximada de 10.000 células hijas (14-20 divisiones celulares)

**Expansion clonal**

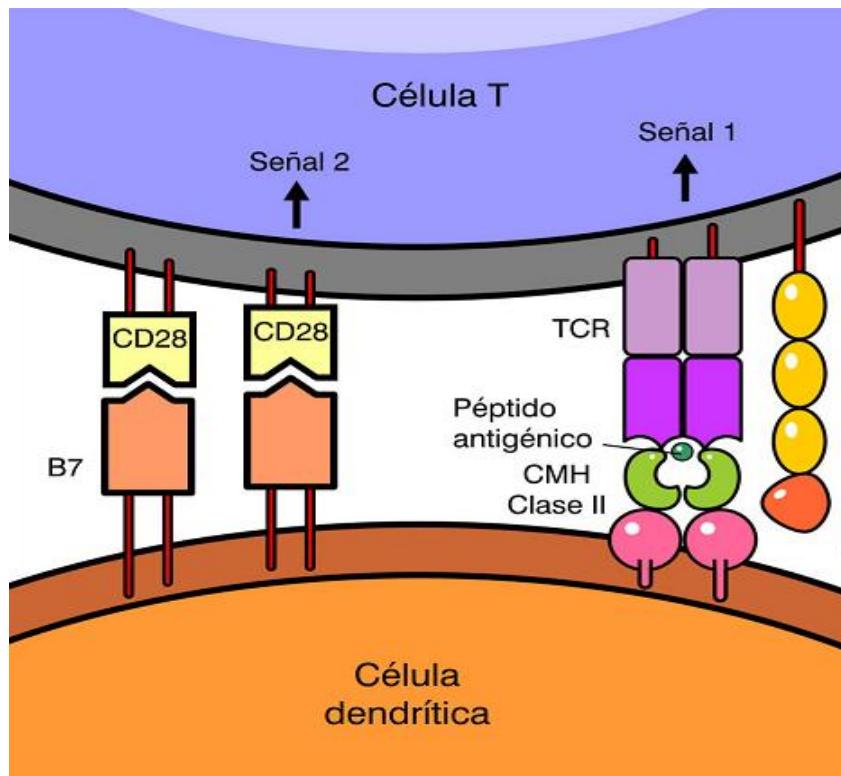
**Al activarse, las propias células T expresarán moléculas capaces de modular su expansión clonal, su diferenciación en diferentes perfiles efectores, la producción de citocinas y/o su sobrevida**

	<b>CTLA-4</b>	<b>PD-1</b>	<b>FasL</b>
<b>Ligando (CPA)</b>	CD80/CD86	PD-1L	Fas
<b>Señal</b>	Inhibitoria	Inhibitoria	Inducción de apoptosis
<b>Expresión</b>	Inducida por activación	Inducida por activación	Inducida por activación

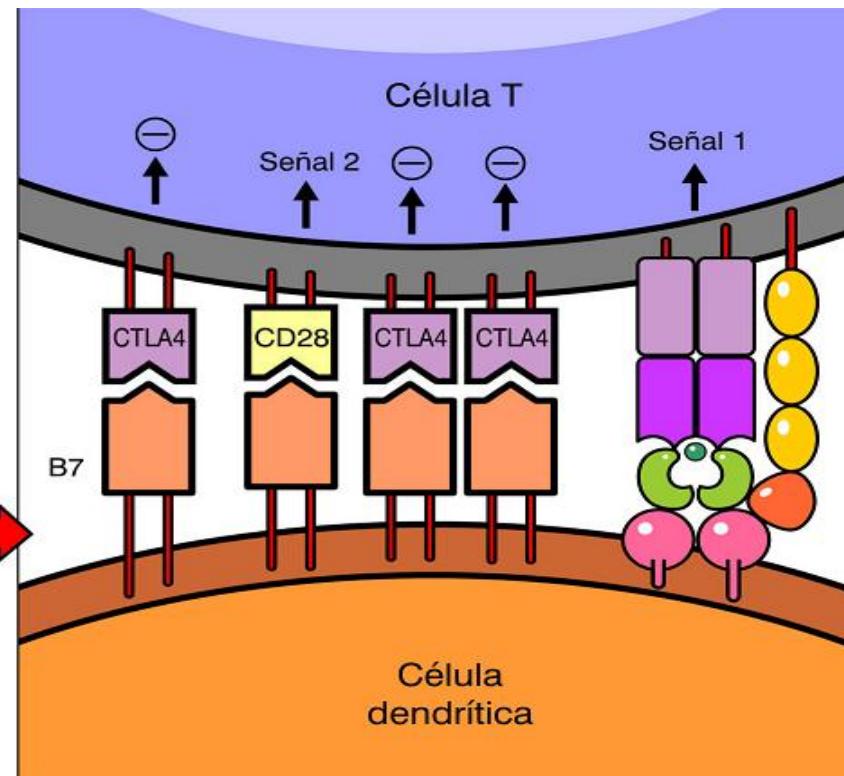
**Actúan sobre células T efectoras y células T de memoria**

# CTLA-4

La interacción de CD80/CD86 con CD28 induce la segunda señal requerida para la activación del linfocito T naïve. Esta activación conduce a la expresión de CTLA-4 (24-48 hs post-activación).

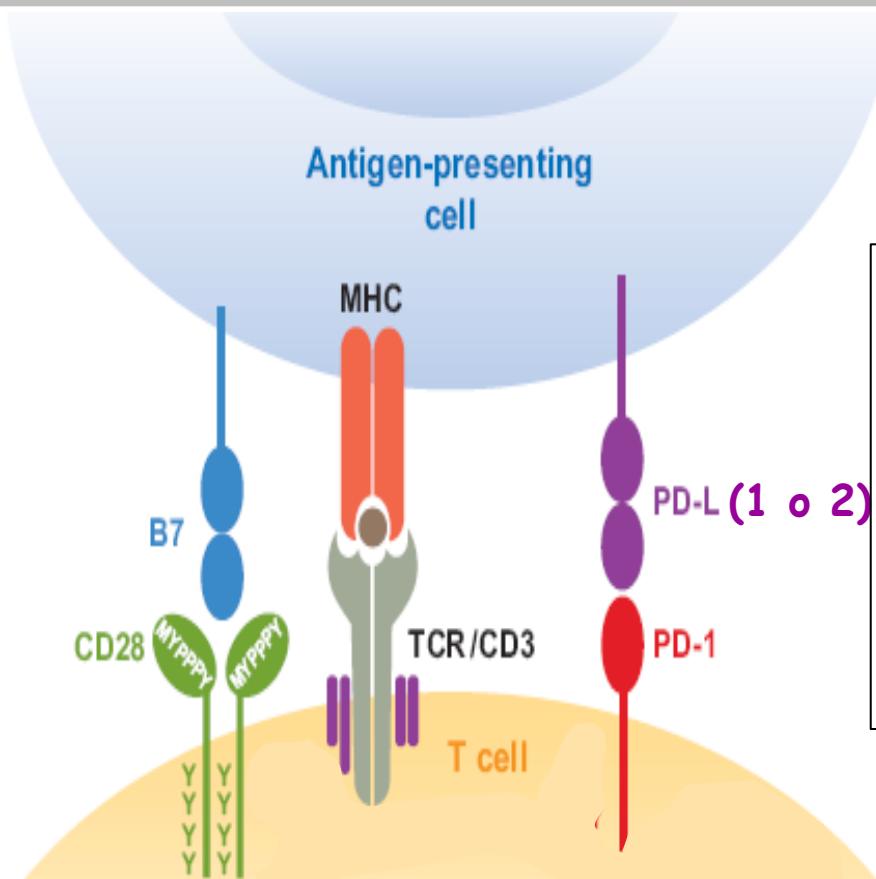


CTLA-4 suprime la activación T por dos mecanismos. Al mostrar mayor afinidad por CD80/CD86 desplaza a CD28, privando a la célula T de una señal estimuladora. Además, CTLA-4 transduce una señal inhibitoria al interior del linfocito T.



**Mutaciones en CTLA-4: manifestaciones de autoinmunidad**

# PD-1



## Señalización por PD-1

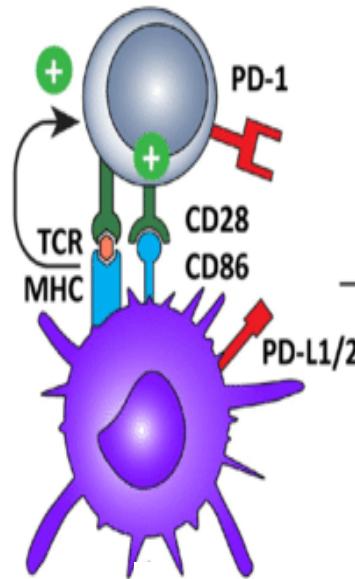
- inhibe la señalización por el TCR
- inhibe la señalización por CD28
- inhibe la proliferación T
- inhibe la producción de citocinas
- disminuye la sobrevida del linfocito T

Annu. Rev. Immunol. 2008. 26:677–704

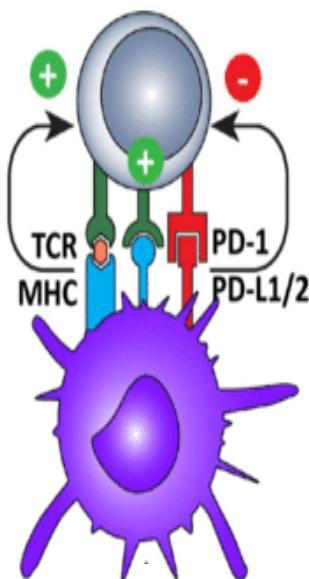
**Mutaciones en PD-1: manifestaciones de autoinmunidad**

En infecciones crónicas y cáncer se ha observado una expresión alta y sostenida de PD-1 en las células T de memoria: ¿representa el bloqueo del sistema PD-1/PD-1L una oportunidad terapéutica?

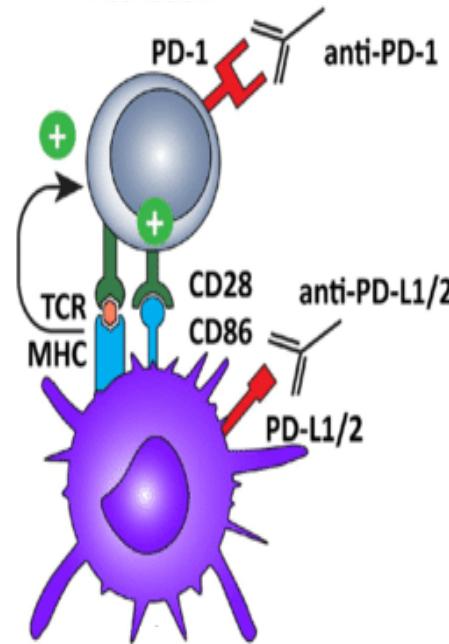
Activación T



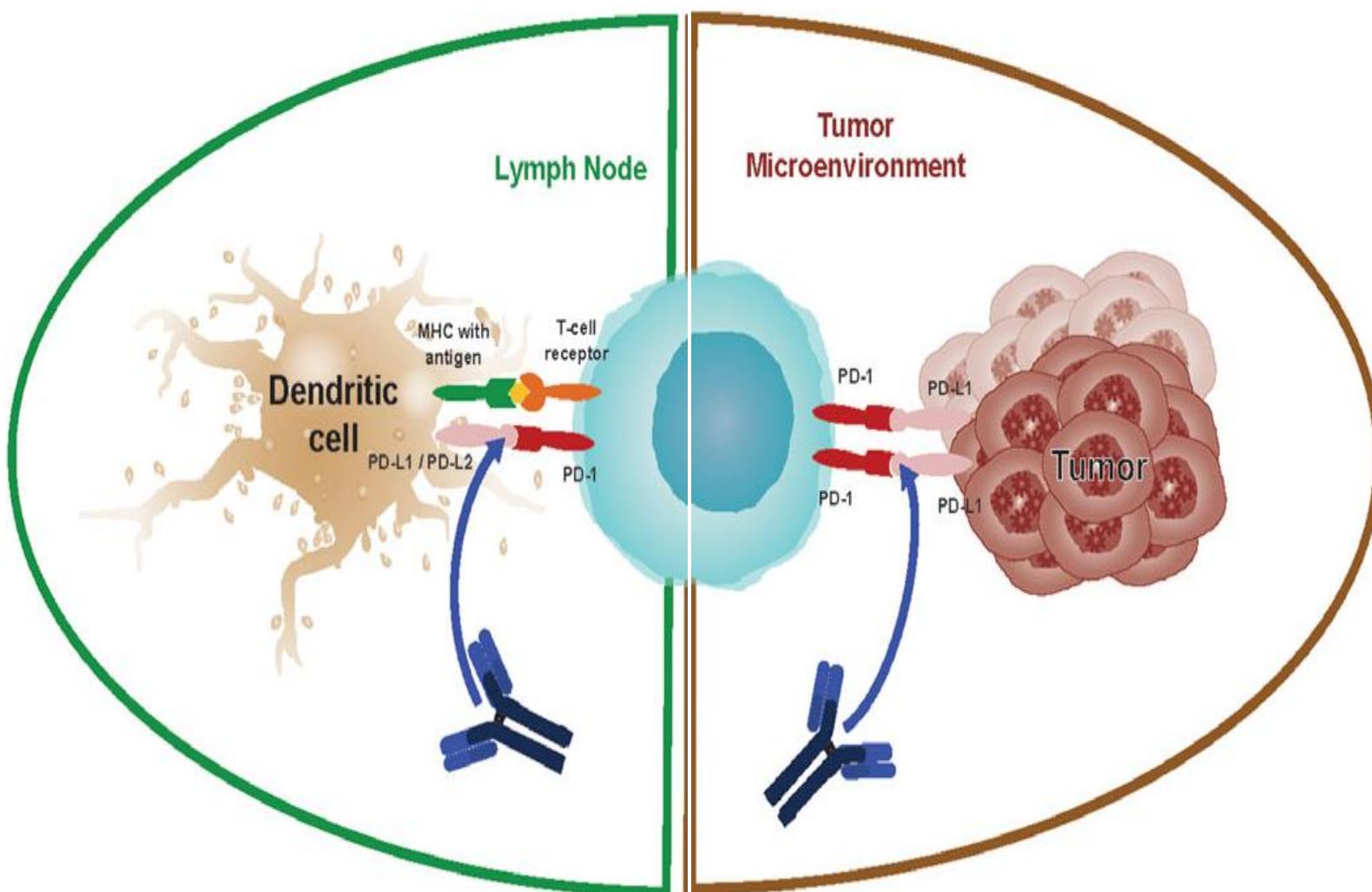
Adquisición de un fenotipo senescente

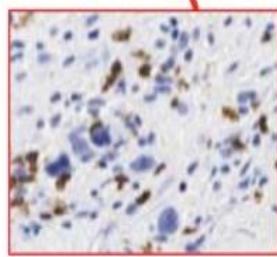
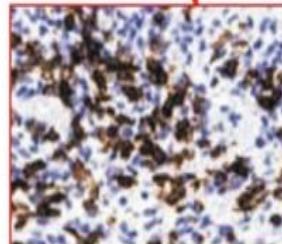


Restauración de la funcionalidad T?



# Anticuerpo monoclonal anti-PD-1: Doble estrategia de bloqueo

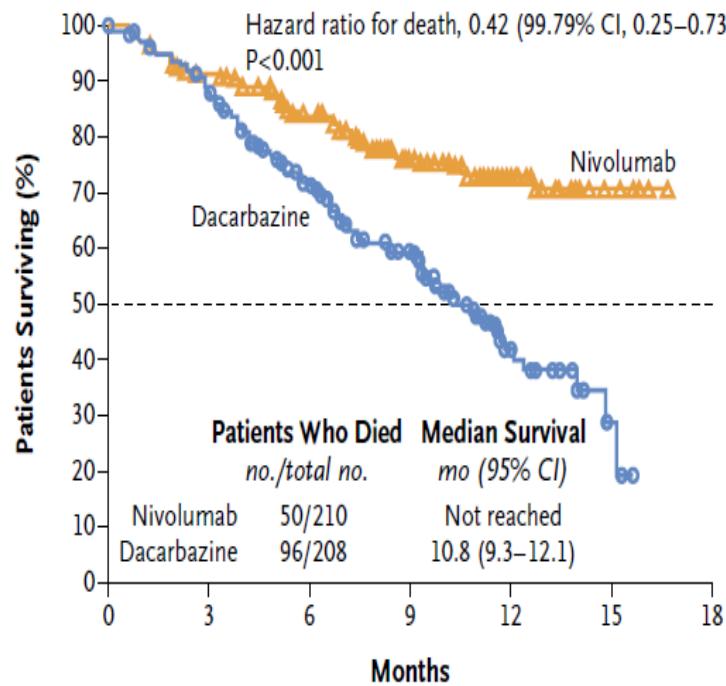


**B****Baseline****Day 90**

## ORIGINAL ARTICLE

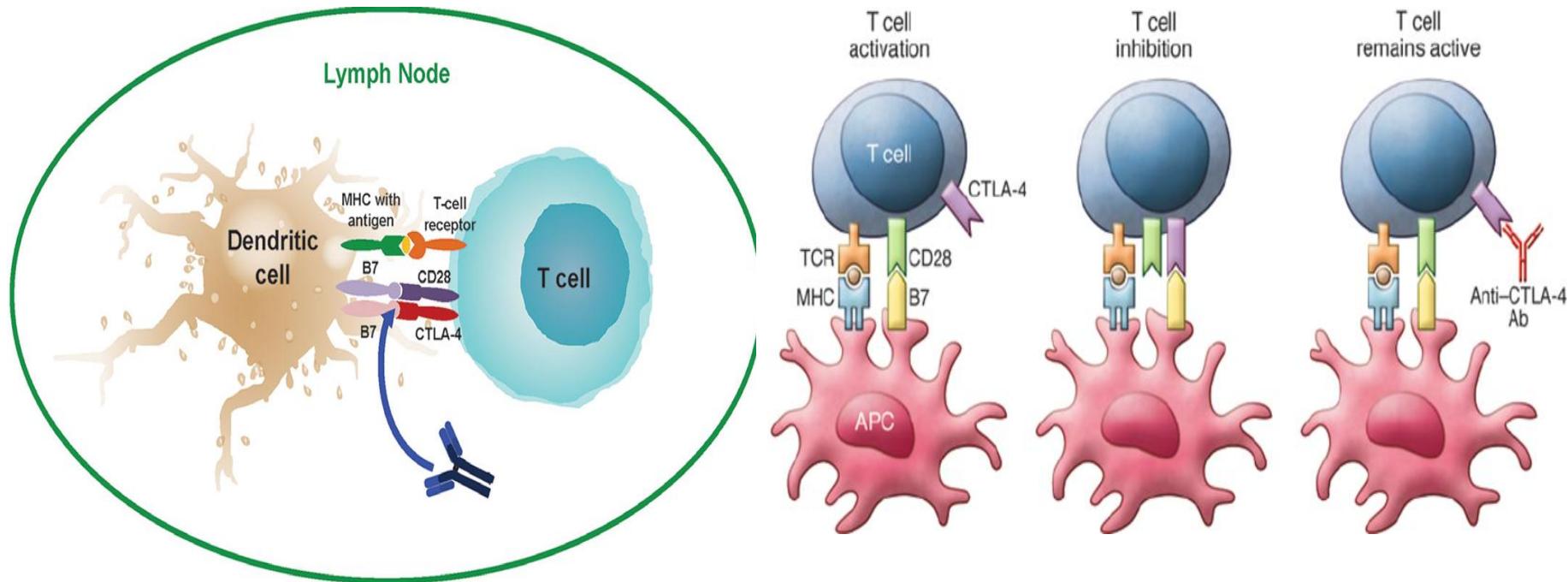
# Nivolumab in Previously Untreated Melanoma without BRAF Mutation

Año 2015

**A Overall Survival****No. at Risk**

Nivolumab	210	185	150	105	45	8	0
Dacarbazine	208	177	123	82	22	3	0

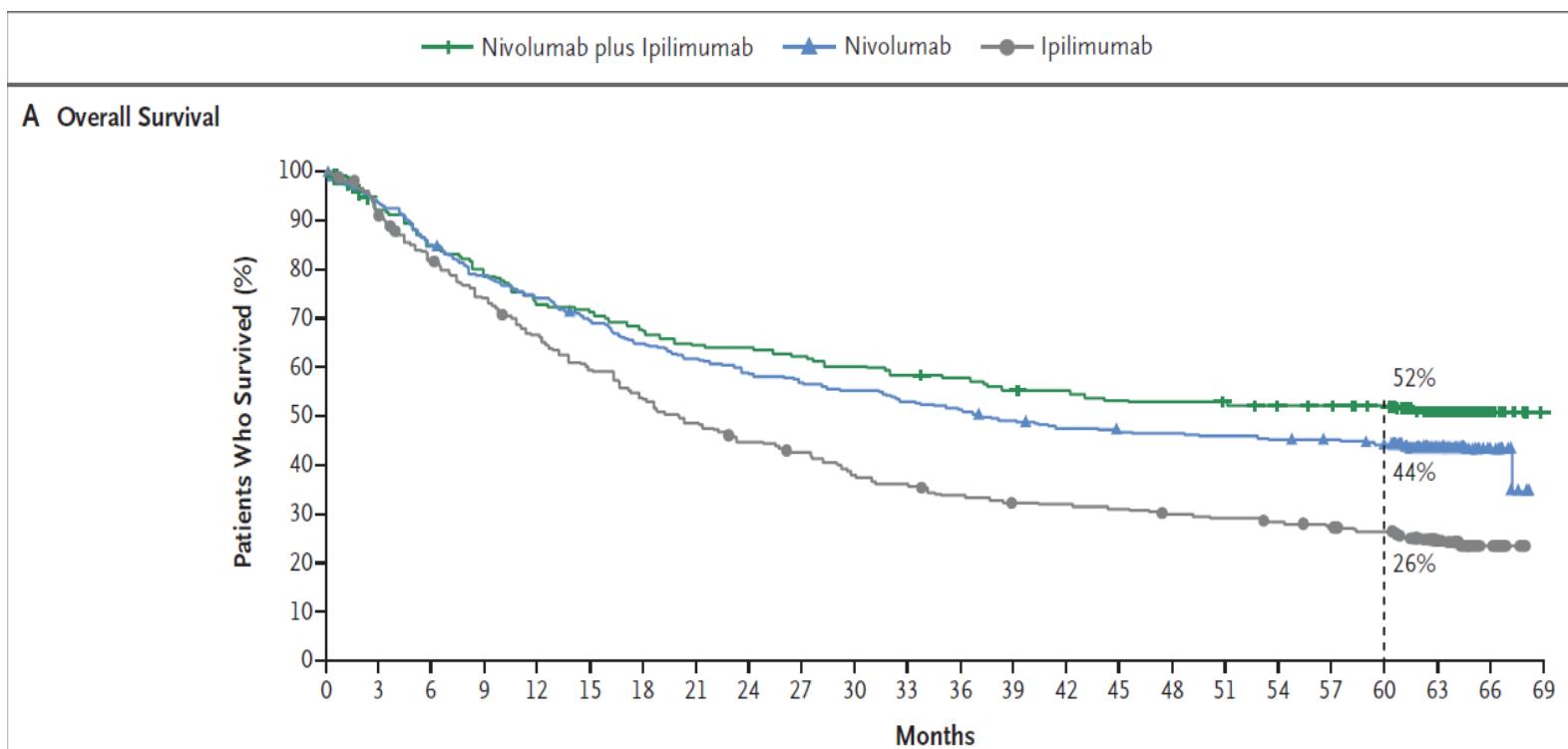
# ¿Representa también el bloqueo de CTLA-4 una oportunidad terapéutica?



## ORIGINAL ARTICLE

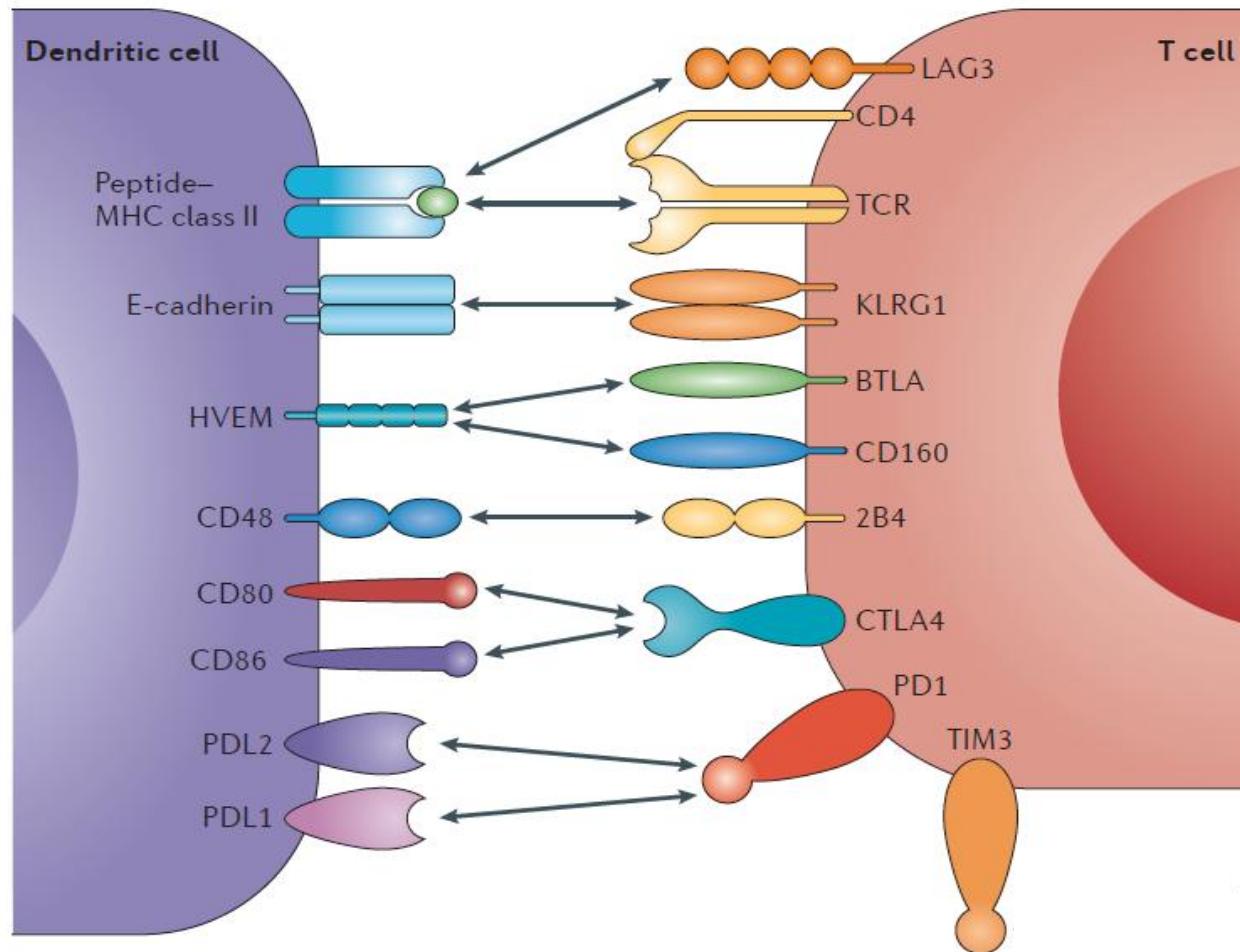
## Five-Year Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma

Año 2019



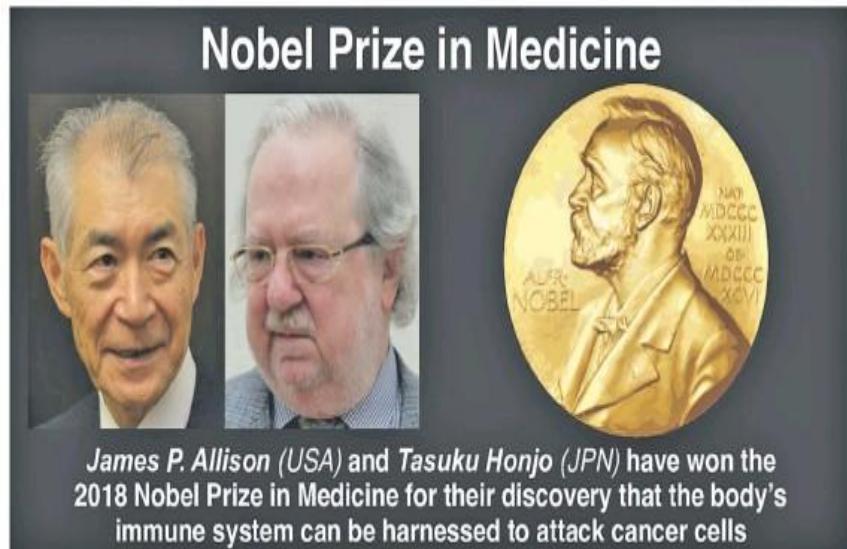
Toxicidad asociada al tratamiento-AEs (immune-mediated adverse events): rash, prurito, alteraciones gastrointestinales, endocrinopatías. Grado 3-4: 15% con nivolumab (anti-PD-1), 25% con ipilimumab (anti-CTLA-4) y 54% con ambos anticuerpos.

# ¿Podría mejorarse la performance de la inmunoterapia anti-tumoral?



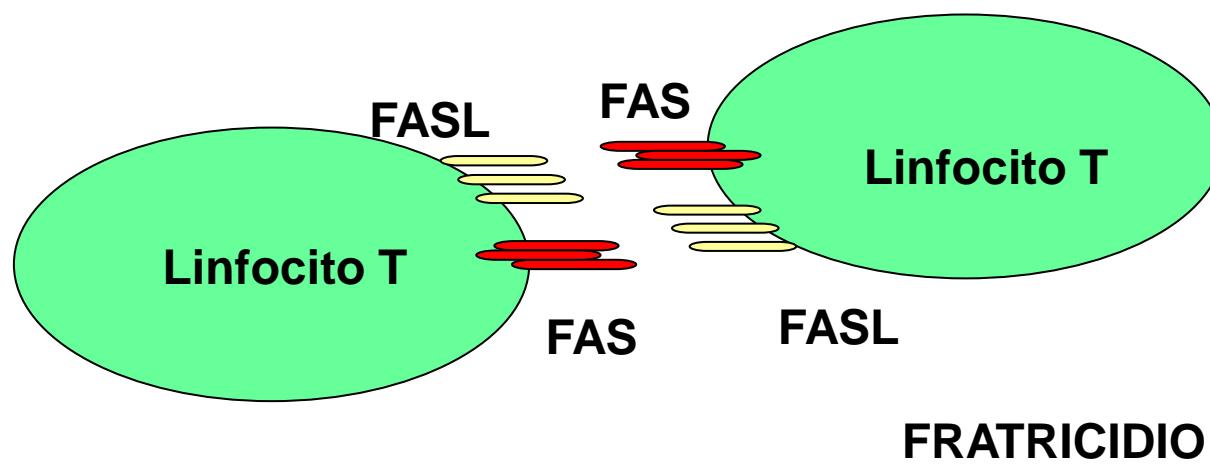
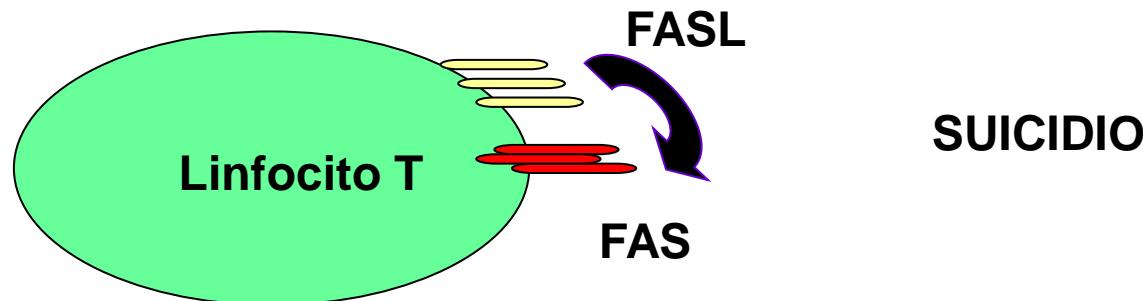
# Anticuerpos bloqueantes anti-CTLA-4 y del sistema PD-1/PD-1L

Utilizados para melanoma metastásico, cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas (NSCLC), cáncer de pulmón de células pequeñas, carcinoma de células renales, cáncer de cabeza y cuello, carcinoma urotelial, carcinoma de colon, linfoma de Hodgkin.....



- Ishida, Y., Agata, Y., Shibahara, K., & **Honjo, T.** (1992). Induced expression of PD-1, a novel member of the immunoglobulin gene superfamily, upon programmed cell death. *EMBO J.*, 11(11), 3887–3895.
- Leach, D. R., Krummel, M. F., & **Allison, J. P.** (1996). Enhancement of antitumor immunity by CTLA-4 blockade. *Science*, 271(5256), 1734–1736.

# FAS-L

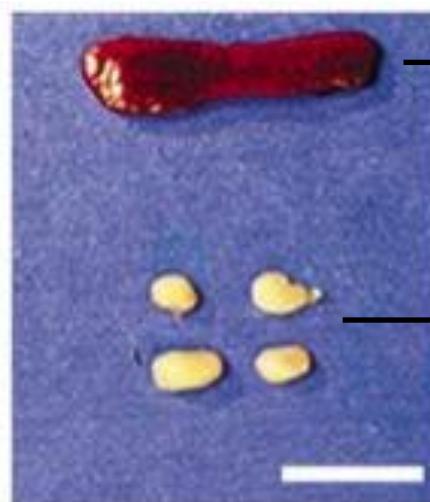


**Inducción de apoptosis**

## ¿Qué observamos cuando la expresión o funcionalidad de Fas o FasL se halla comprometida?



Ratones deficientes  
en Fas o FasL



Ratones  
controles

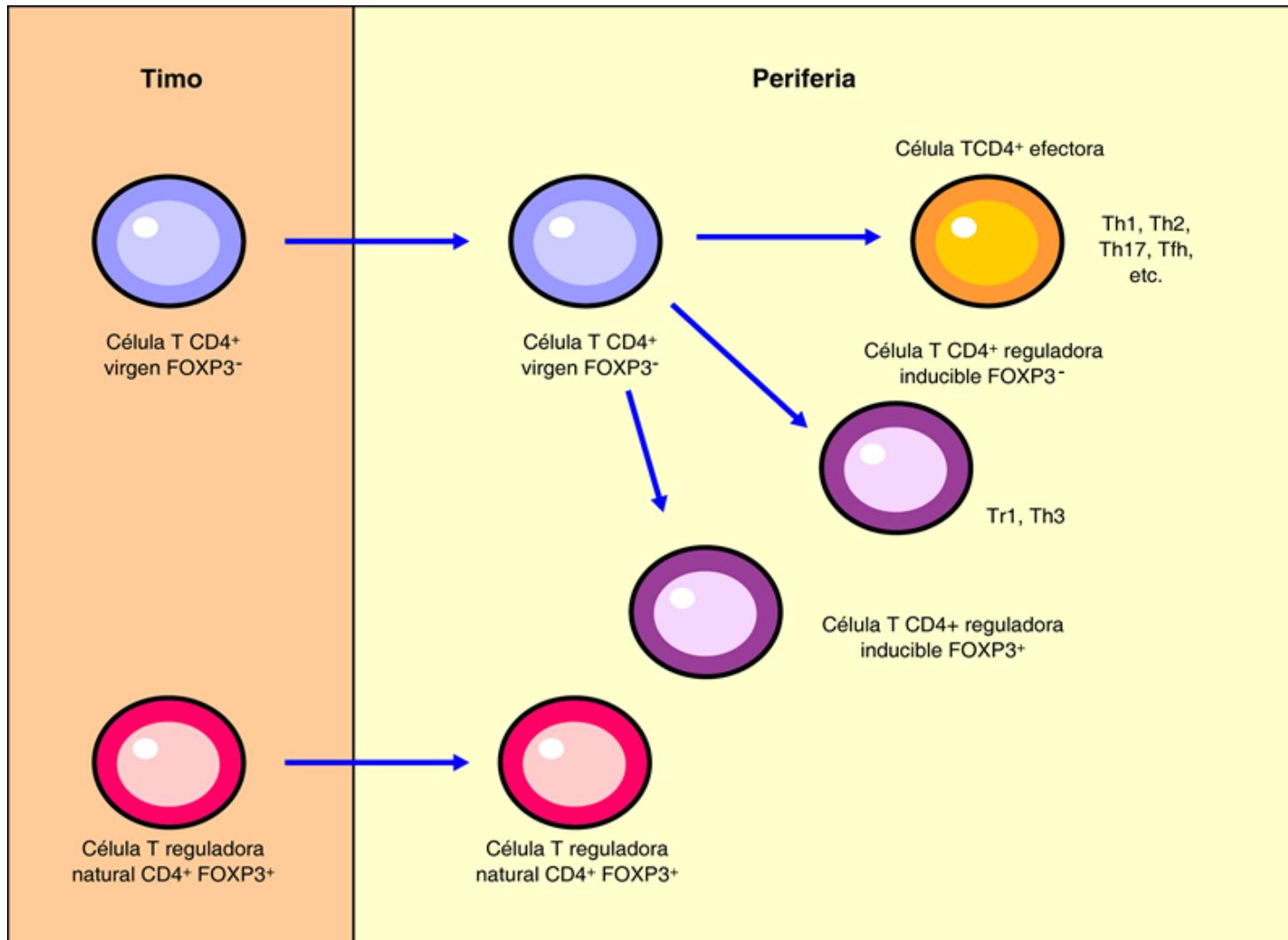
En el hombre: síndrome linfoproliferativo autoinmune (ALPS)

Esplenomegalia y linfoadenopatías

Trombocitopenia, neutropenia y anemia



# Células T regulatorias: naturales e inducibles

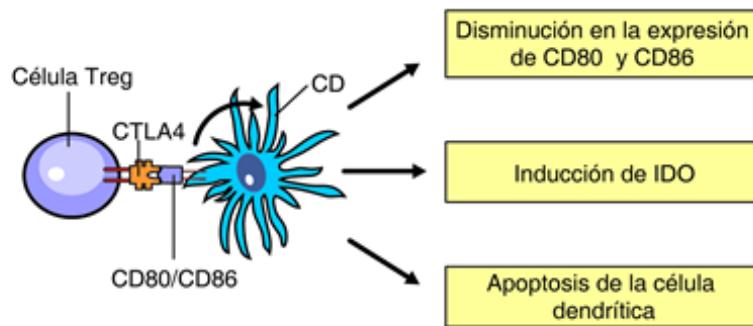


**Control de linfocitos autorreactivos en la periferia**

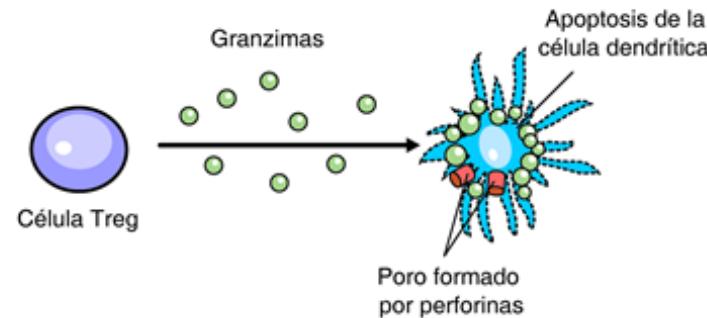
**Control de la respuesta inmune anti-infecciosa**

# Células T regulatorias FOXP3+: Mecanismos de acción

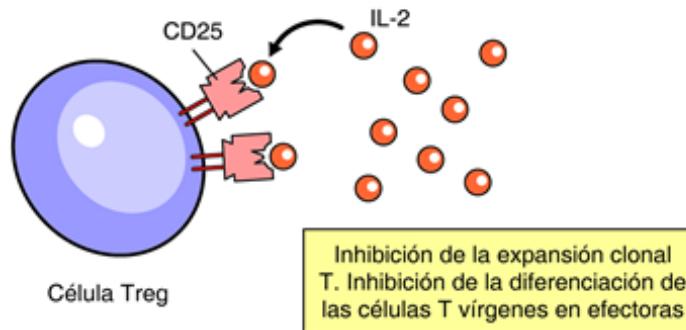
## A. Interacción CTLA4-CD80/CD86



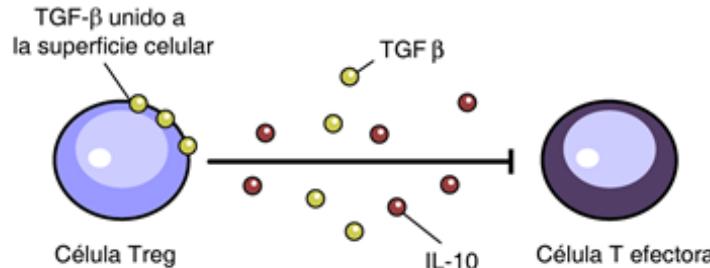
## B. Efecto citotóxico sobre las células dendríticas



## C. Consumo de IL-2



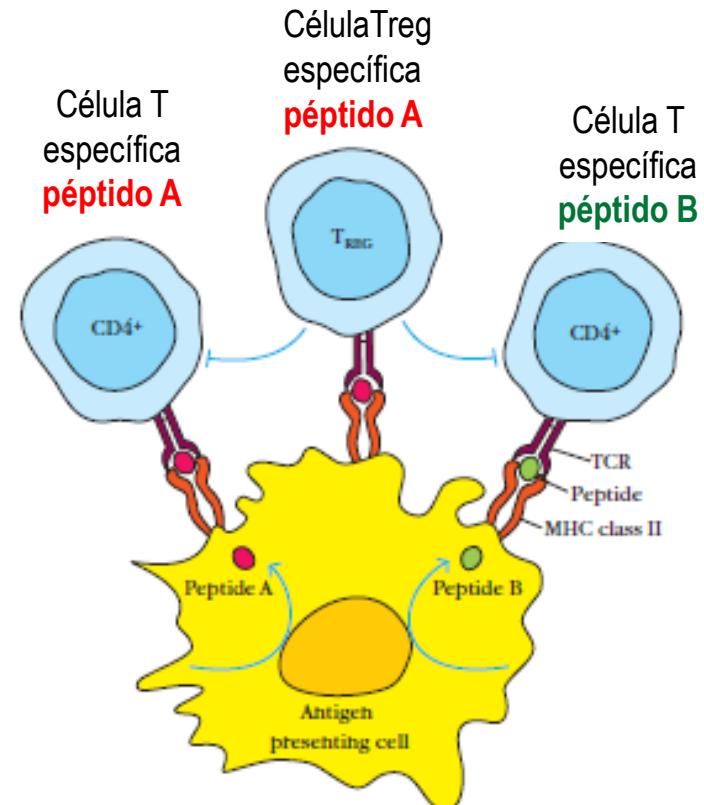
## D. Producción de citocinas inhibitorias (TGF-β) e IL-10



**Individuos con mutaciones en FOXP3: cuadro fatal caracterizado por poliendocrinopatía, enfermedades inflamatorias intestinales, anemia hemolítica, diabetes, tiroiditis, esplenomegalia, linfoadenopatías, tormenta de citocinas (IPEX).**

# Supresión antígeno-específica y supresión “bystander”

- Para ejercer su efecto supresor las Tregs deben ser activadas a través de su TCR en forma específica.
- Sin embargo, una vez activadas, el efecto supresor puede ejercerse sobre T efectoras con especificidades diferentes.

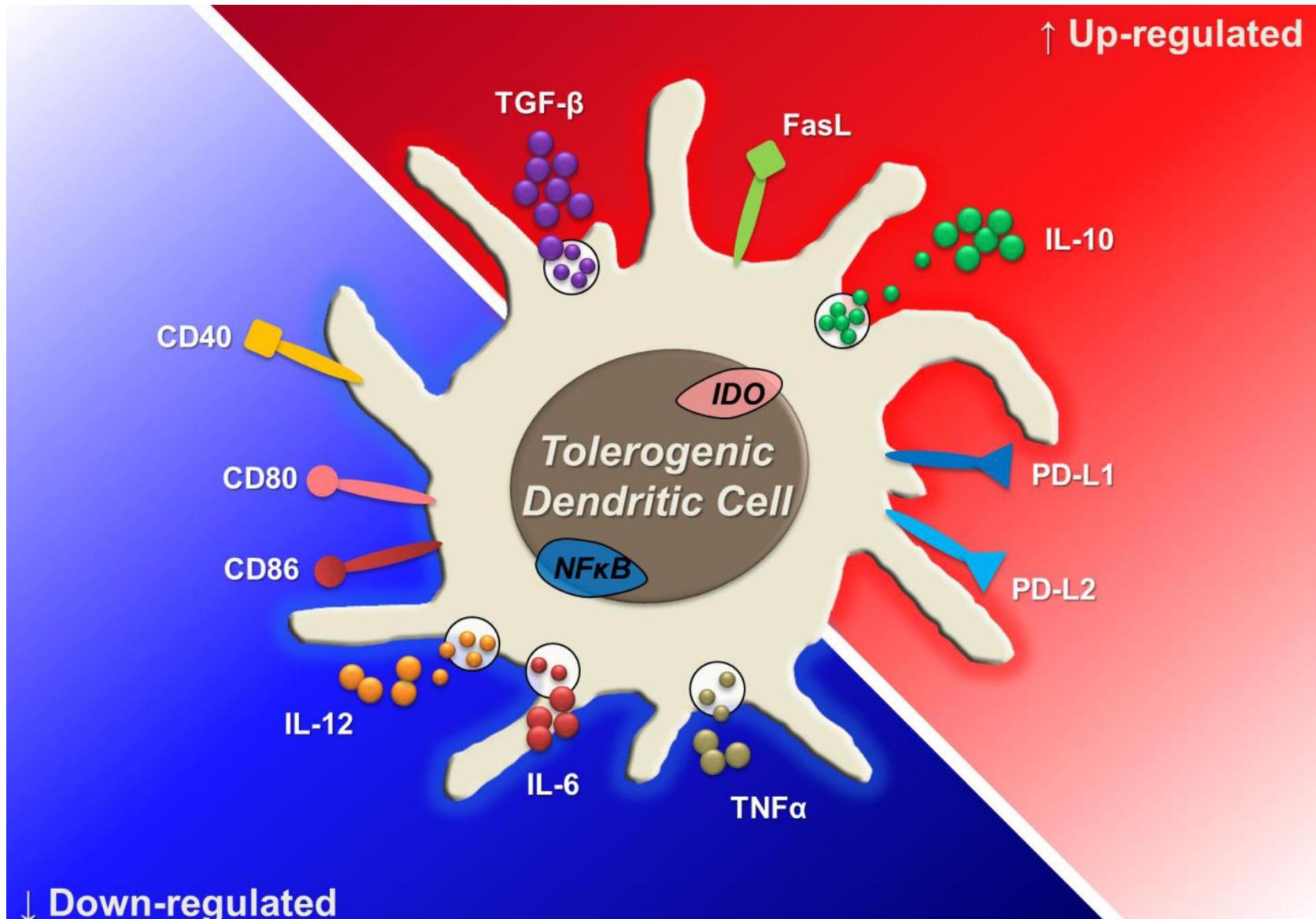


**Las células dendríticas pueden  
silenciar la respuesta inmune  
adaptativa: células dendríticas  
tolerogénicas**

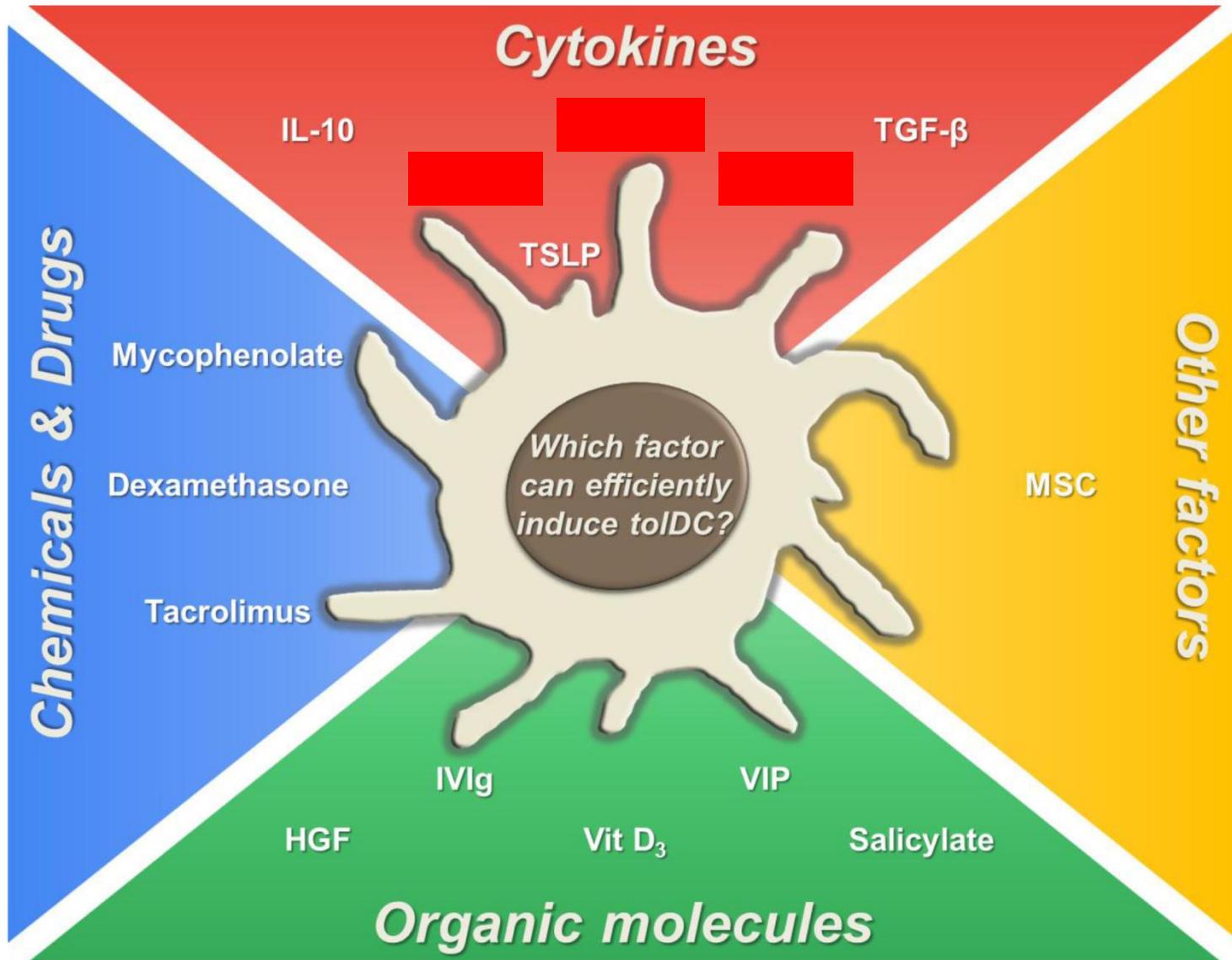
# **Plasticidad: una propiedad crítica de las células inmunes**

- **Células dendríticas**
- **Macrófagos**
- **Células NK**
- **Neutrófilos**
- **Linfocitos T CD4+**

# Células dendríticas tolerogénicas

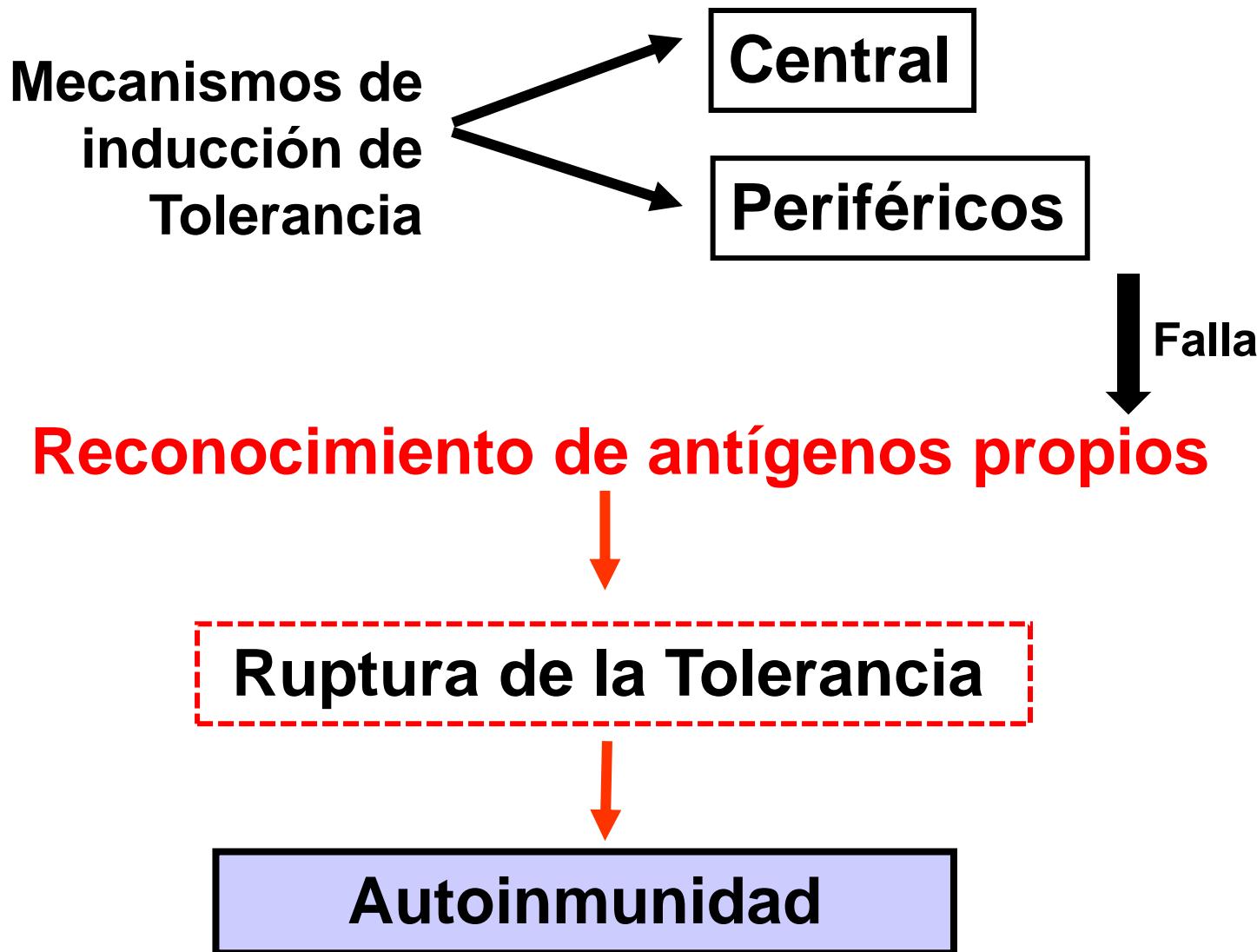


# ¿Cómo se generan células dendríticas tolerogénicas?

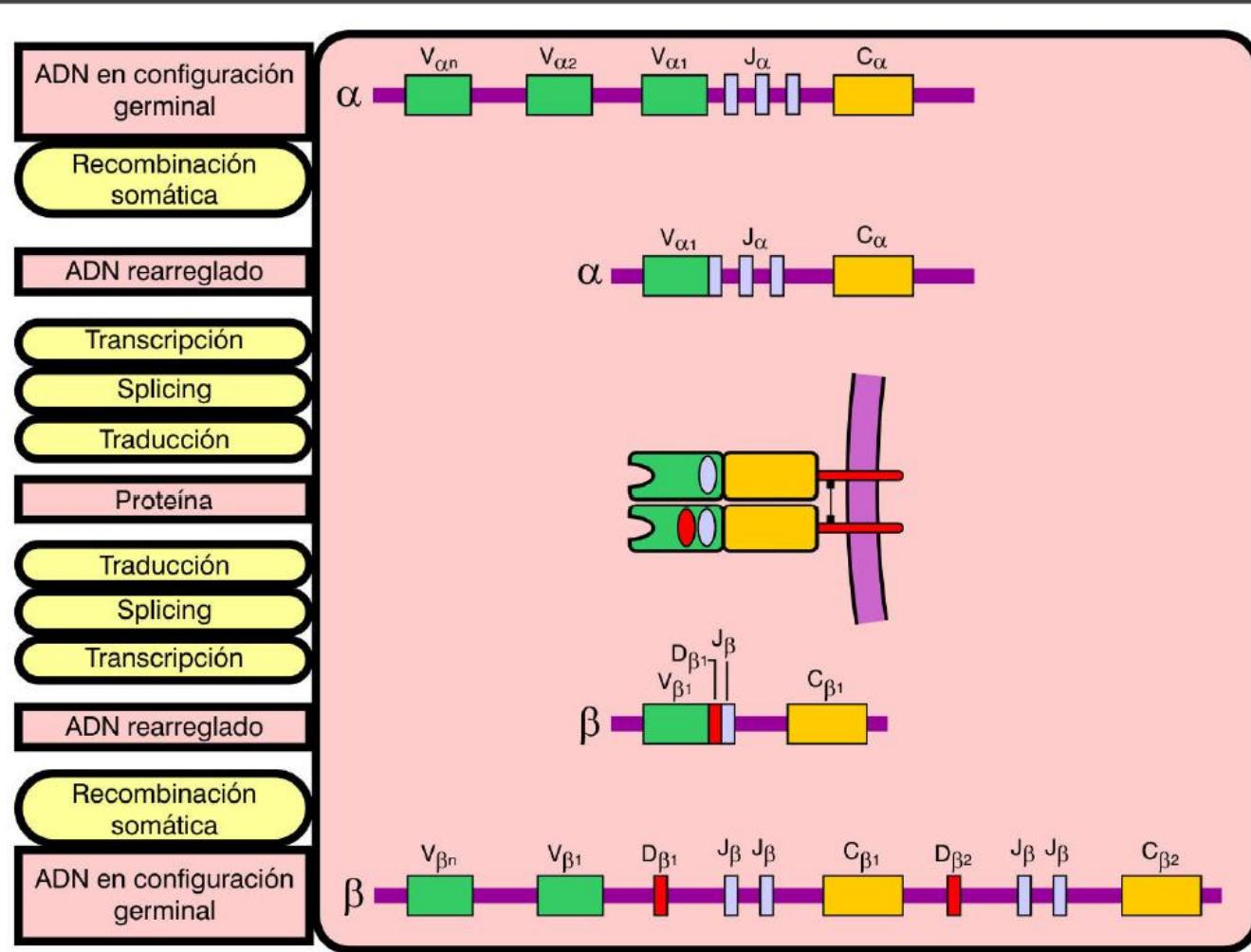


Tolerancia central y  
periférica T hacia  
antígenos propios

# El sistema inmune aprende a distinguir lo propio de lo no-propio

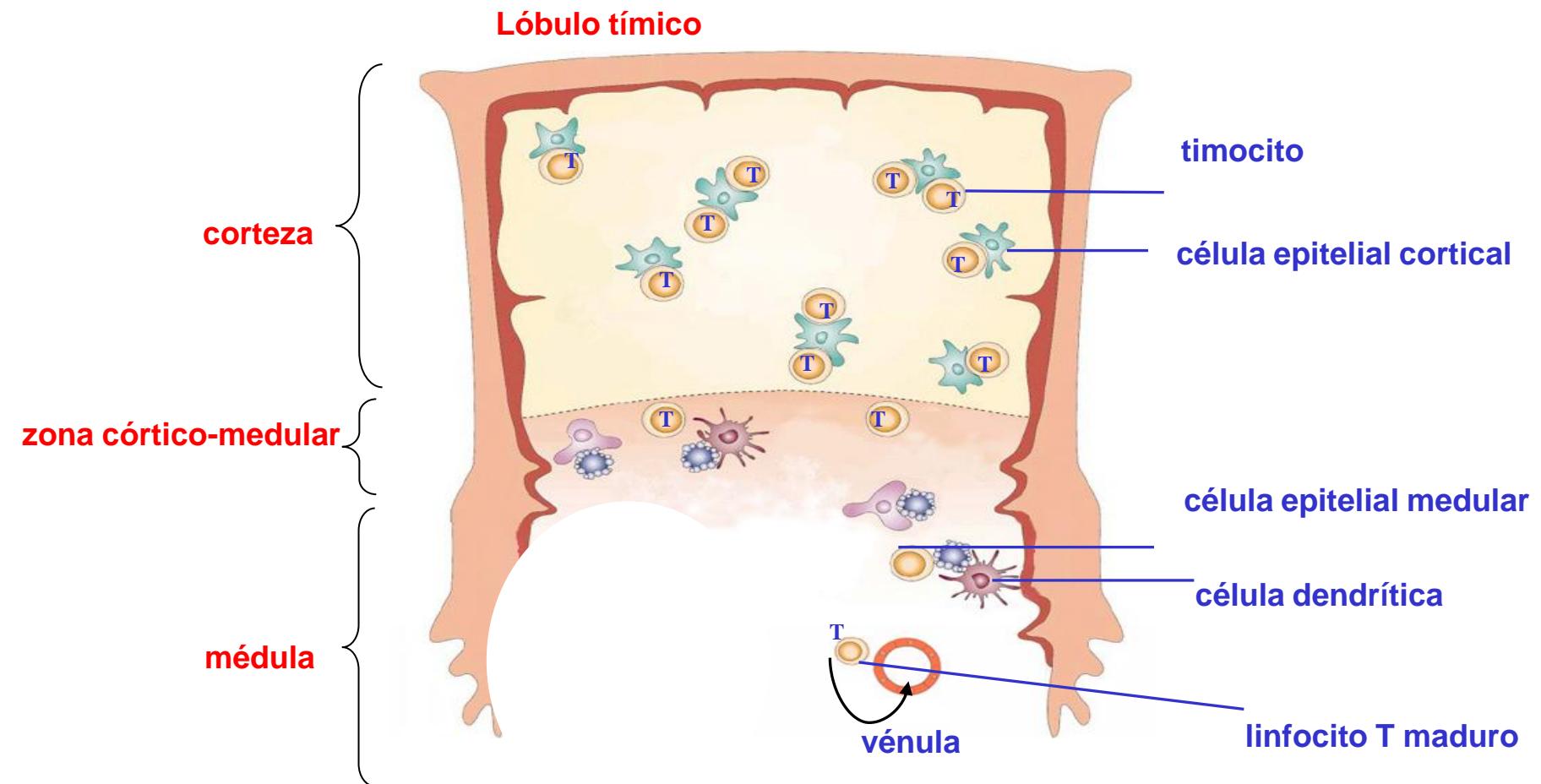


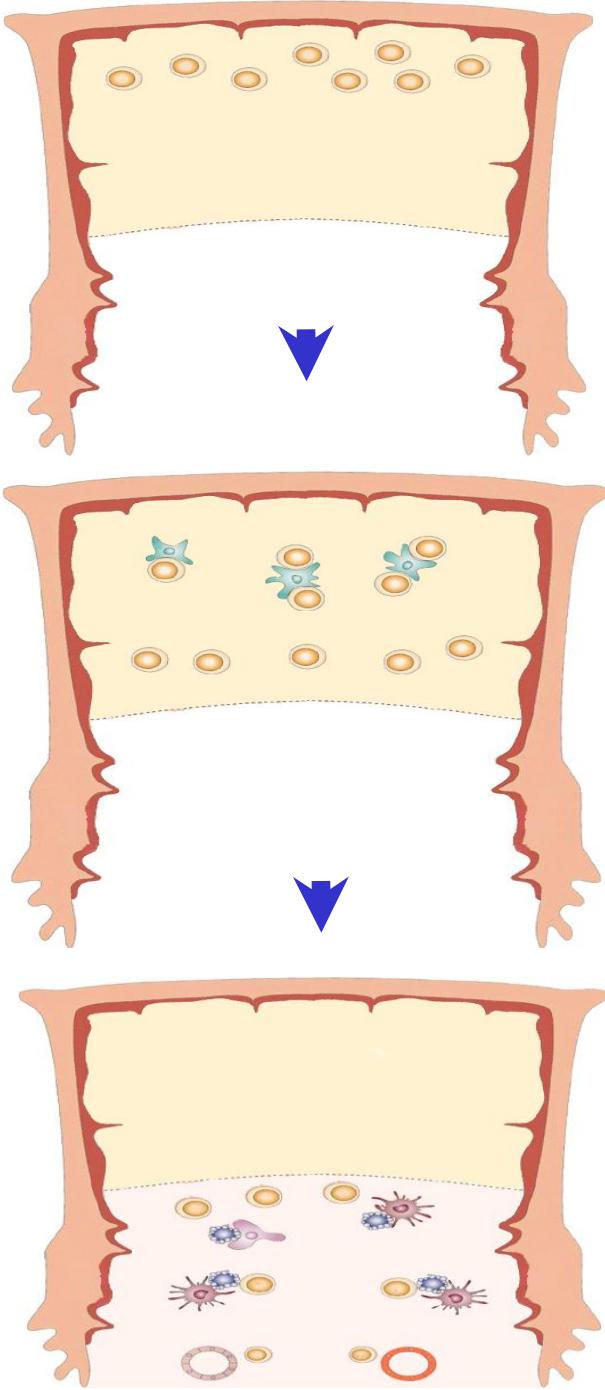
# En el transcurso de la ontogenia T en el timo se generan centenares de millones de clones T diferentes



Estos clones sufrirán luego en el mismo timo un proceso de selección positivo y negativo

# Tolerancia central





### Estadio Doble Negativo (DN)

Timocitos CD4<sup>-</sup>CD8<sup>-</sup> (DN). Alta proliferación celular.

Comienzan los rearreglos de los genes de la cadena  $\beta$  de TCR.

### Estadio Doble Positivo (DP)

La cadena  $\beta$  rearreglada se asocia con la cadena  $\alpha$  sustituta constituyendo el preTCR. Las células realizan unos ciclos de proliferación.

Comienzan los rearreglos de la cadena  $\alpha$  del TCR y se induce la expresión de CD4 y CD8 (DP).

Posteriormente se asocian las cadenas  $\alpha$  y  $\beta$  rearregladas constituyendo el TCR.

### SELECCIÓN TIMICA

**Se requiere un íntimo contacto entre los TCR de los timocitos y los complejos péptido propio-MHC propia expresados por las células epiteliales, macrófagos y células dendríticas presentes en el timo.**

Los timocitos cuyos TCRs no logren interaccionar con las MHC del individuo morirán por apoptosis.

Los timocitos capaces de interaccionar con las MHC del individuo, recibirán señales a través de sus TCRs que, dependiendo de su intensidad, podrán llevarlos a destinos opuestos: sobrevivir y diferenciarse o morir por apoptosis.

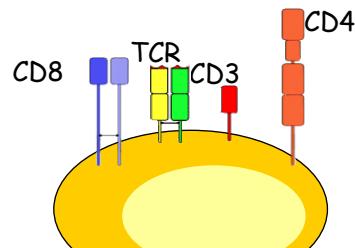
La **selección positiva**, nos asegura que continúen madurando aquellos timocitos capaces de interaccionar en forma apropiada con las MHC del individuo. La selección positiva es clave, además, en la diferenciación de células DP a SP.

No todas las células seleccionadas positivamente alcanzan la madurez ya que pueden morir más tarde como consecuencia de la **selección negativa**. Durante este proceso, mueren por apoptosis los timocitos que reciben señales muy intensas a través del TCR. La señal recibida por el timocito se interpreta como "inapropiada" y la célula muere ya que es considerada peligrosa.

### Estadio Simple Positivo (SP)

Los timocitos que superan estos mecanismos de inducción de tolerancia central, emigran del timo como células T maduras, simples positivas, autorestrictas.

# INDUCCIÓN DE TOLERANCIA CENTRAL DE LINFOCITOS T

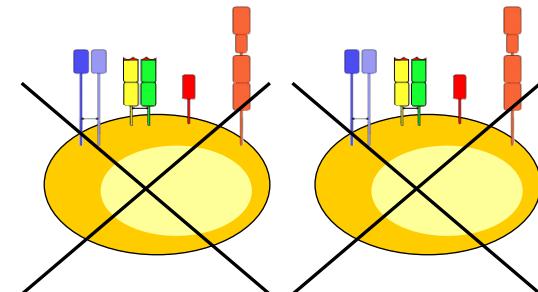


Timocitos DP  
expresando bajos  
niveles de TCR

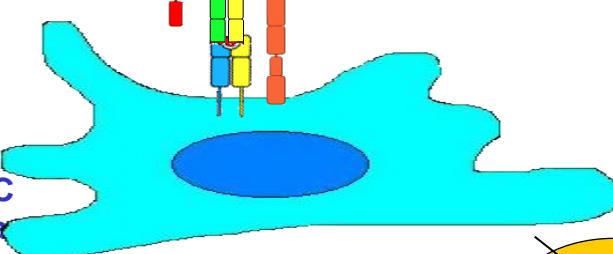
## Selección positiva:

sobreviven las células cuyos TCRs reconocen en forma apropiada a las MHC del individuo.

Muerte por apoptosis de las células que no interactúan con las MHC del individuo.

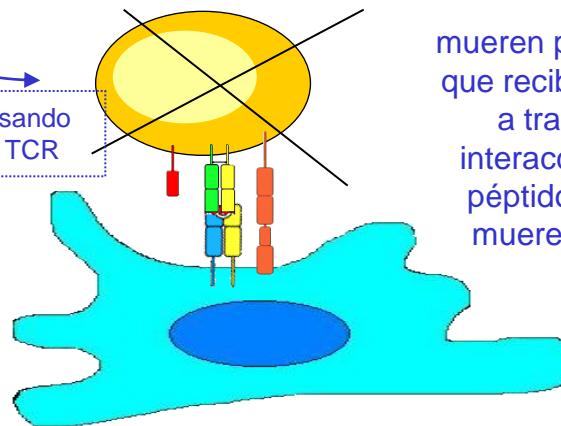


MUERTE POR ABANDONO



Timocitos expresando altos niveles de TCR

Lo que determina el destino del timocito es la intensidad de la señal recibida a través del TCR!!!



## Selección negativa:

mueren por apoptosis los timocitos que reciben señales muy intensas a través del TCR luego de interactuar con los complejos péptido propio-MHC. La célula muere ya que es considerada peligrosa

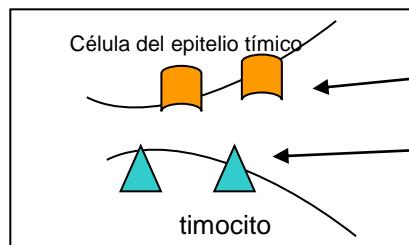
Lo que determina el destino del timocito es la intensidad de la señal recibida a través del TCR...

Según el **MODELO DE LA AVIDEZ** esto depende de la afinidad del receptor y la densidad de moléculas involucradas en la interacción entre el TCR y los complejos péptido-MHC

**AVIDEZ**

**Afinidad del receptor**

**Densidad de moléculas**



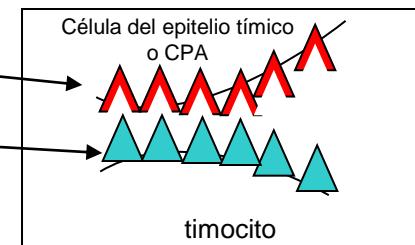
Interacción de AVIDEZ NULA  
=

No hay señal a través del TCR



**MUERTE** por abandono

**SOBREVIVEN**  
en la selección  
positiva los timocitos  
que reciben señales de  
intensidad BAJA a  
través del TCR



Interacción de ALTA AVIDEZ  
=

Alta intensidad de señal a través  
del TCR

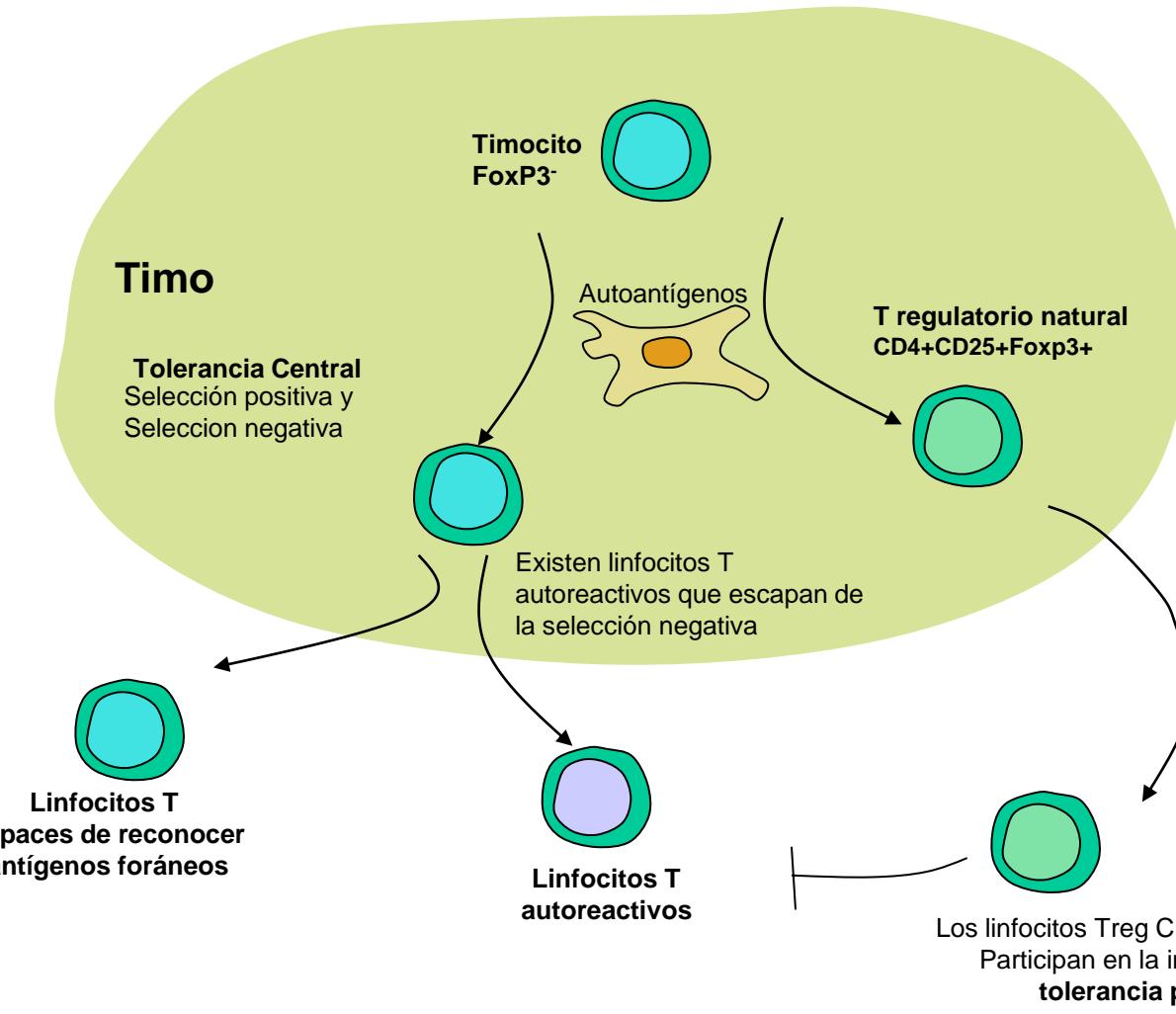


**MUERTE** por selección negativa

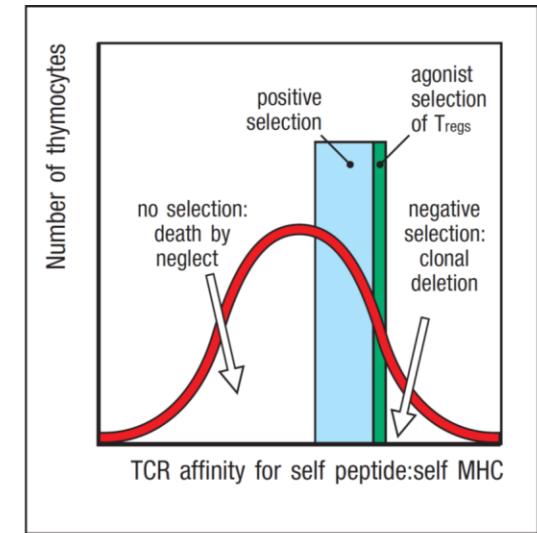
# Selección de Linfocitos T regulatorios en el Timo

En el timo tambien se seleccionan las células T regulatorias naturales

**(CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup>)**

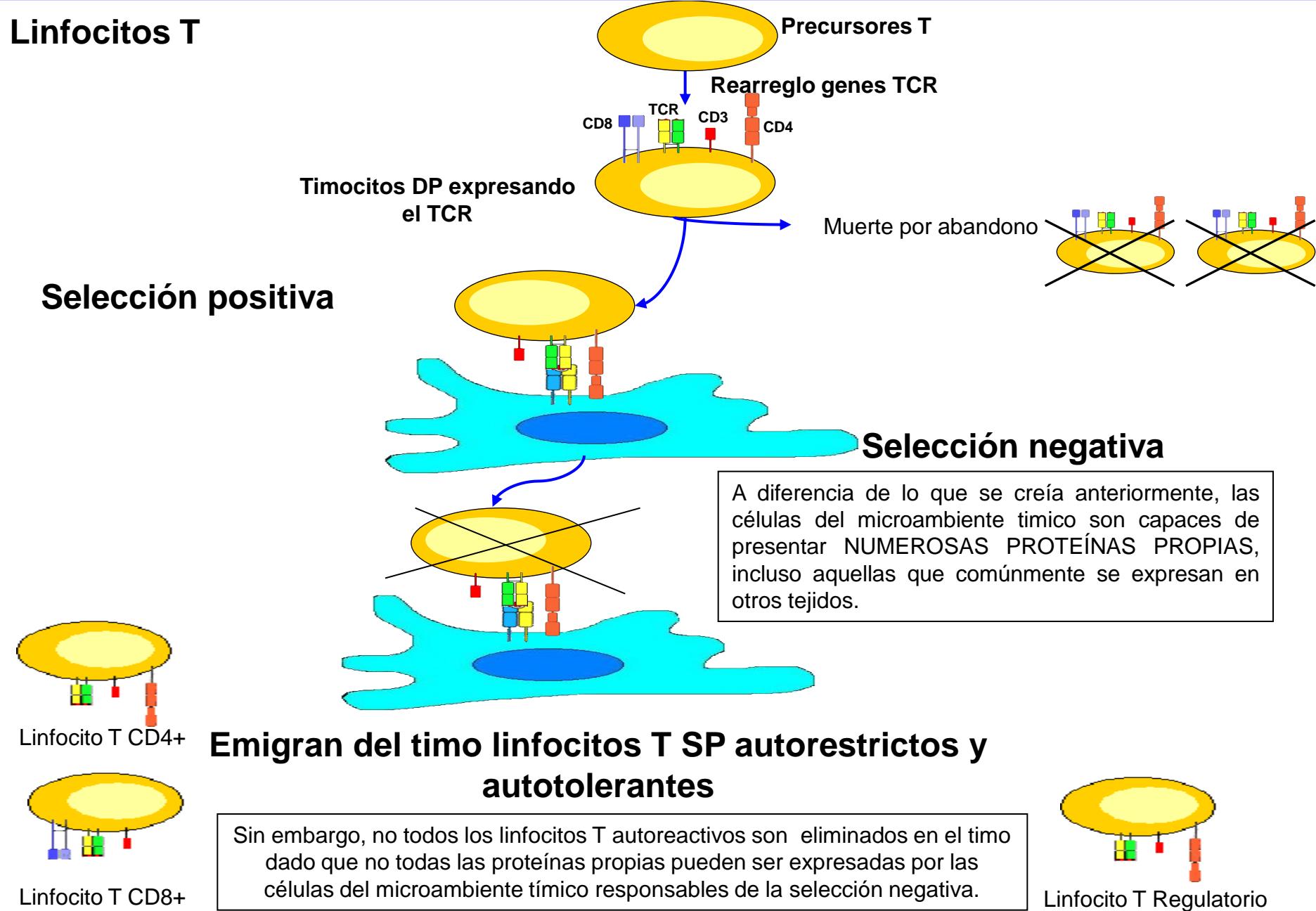


Selección positiva por recibir señales a través de su TCR de intensidad alta (intermedia entre las necesarias para la selección positiva y negativa)



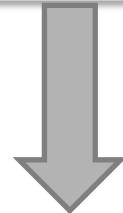
# INDUCCIÓN DE TOLERANCIA CENTRAL DE LINFOCITOS T

## Linfocitos T



**¿Cómo se eliminan en el transcurso de la ontogenia las células T capaces de reconocer péptidos derivados del procesamiento de proteínas extratímicas?**

La medula del timo es un gran mosaico de péptidos propios: antígenos de otros tejidos que tienen expresión ectópica en el timo



Aprender a distinguir lo «propio»

Ejemplos:

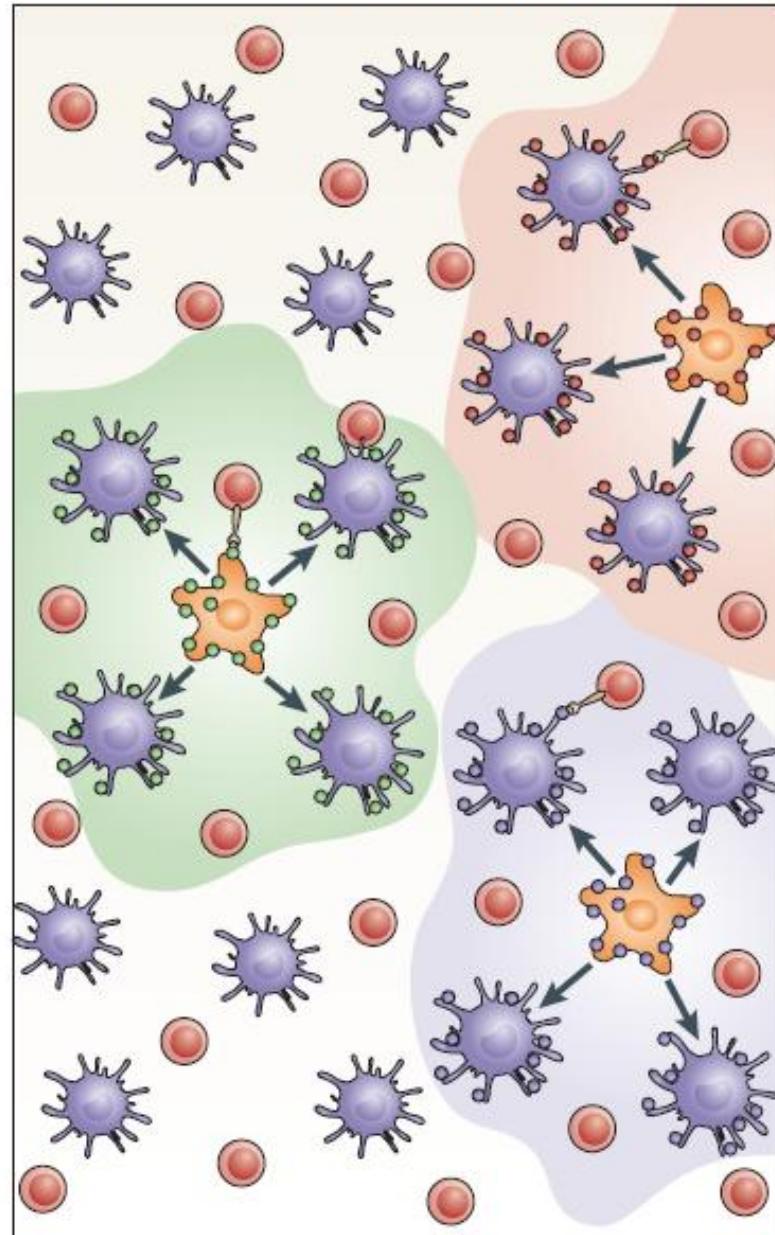
TSF, TRH

Proteína básica de mielina

Insulina

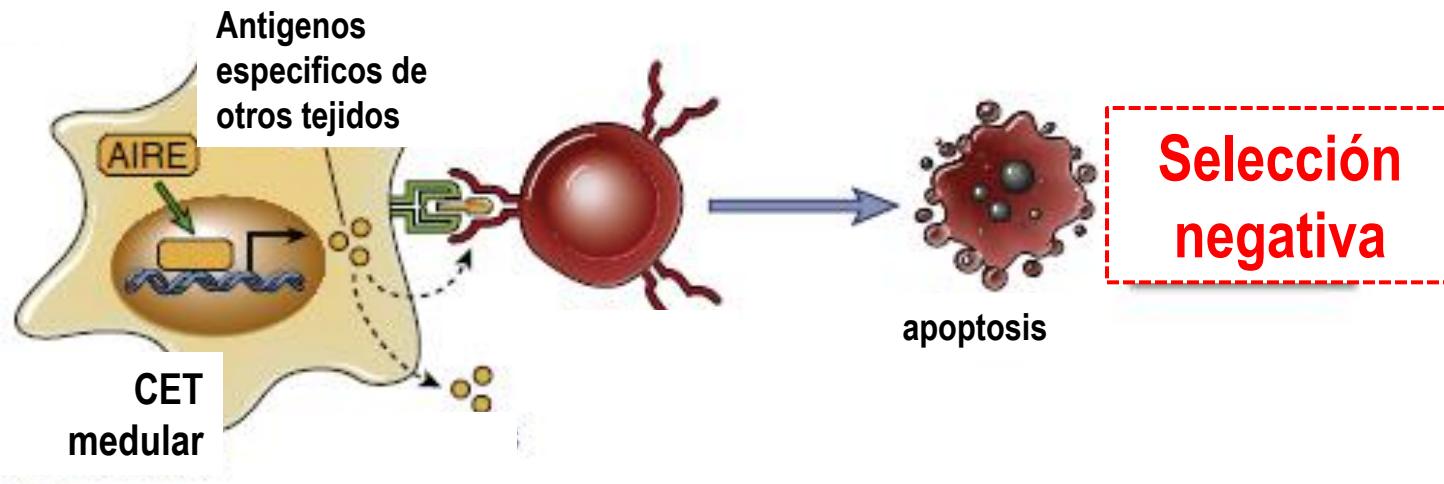
Hormona de crecimiento

.....Centenares de otras proteínas extra-tímicas



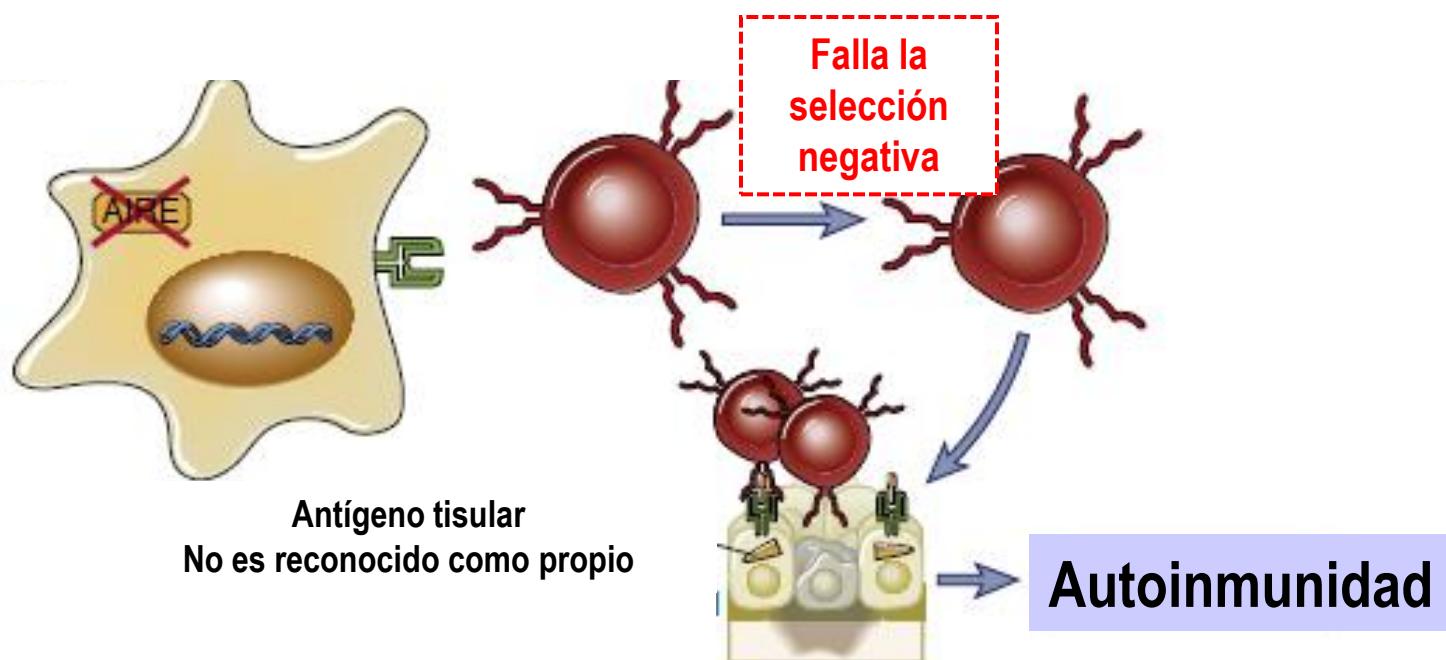
# ¿Cómo se expresan los antígenos propios en la medula del timo?

Las CETm expresan el factor de transcripción AIRE (Autoimmune Regulator), factor que permite expresar proteínas propias de otros tejidos en el timo.



# Consecuencias de la mutación en el gen AIRE

- En el hombre: poliendocrinopatía autoinmune con candidiasis y displasia ectodérmica (APECED), también llamado síndrome poliendocrino autoinmune 1 (APS-1)



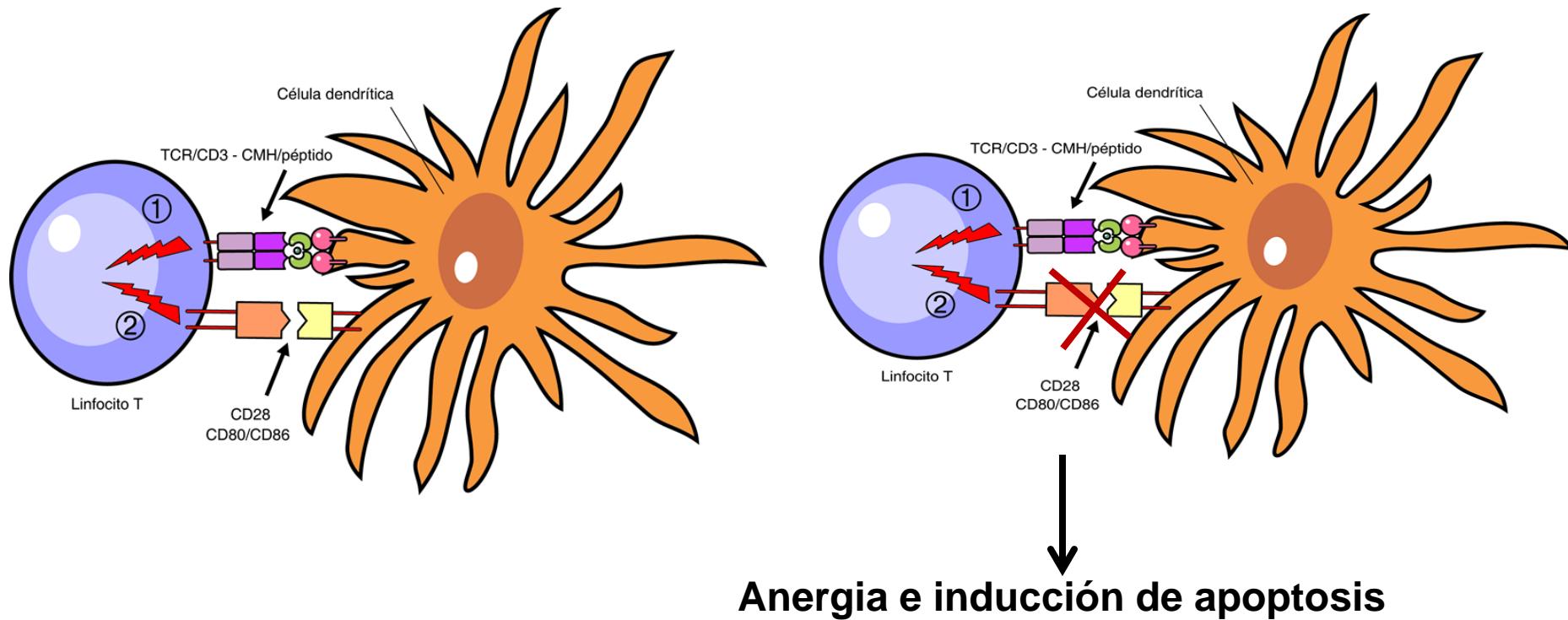
# TOLERANCIA PERIFÉRICA. Linfocitos T

## ¿Qué factores contribuyen a que, habiendo linfocitos autorreactivos en periferia, no suelan desencadenarse respuestas autoinmunes?

Diferentes mecanismos explican el silenciamiento de clones autorreactivos en la periferia:

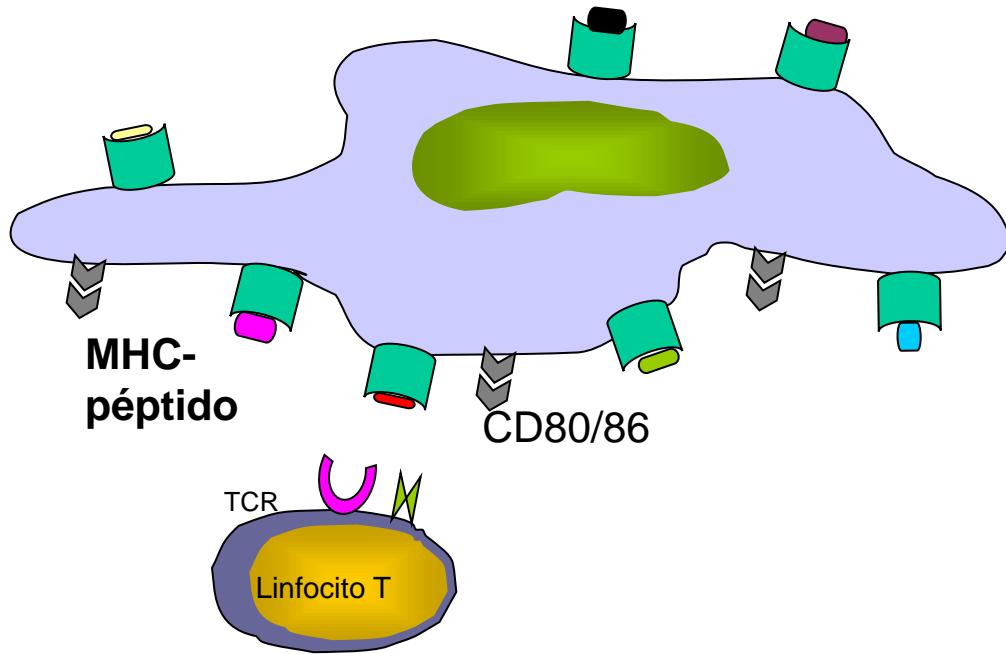
1. Los linfocitos T vírgenes autorreactivos no encuentran en periferia las condiciones necesarias para activarse:
  - a) ANERGIA: ausencia de segunda señal de activación (co-estimulación)
  - b) IGNORANCIA CLONAL: densidad inadecuada (baja o ausente) de complejos péptido propio-MHC
2. Los linfocitos T vírgenes autorreactivos se activan en periferia pero son luego inhibidos:
  - a. Por receptores inhibitorios: CTLA-4 y PD-1/PD-1L.
  - b. Por células T regulatorias: FOXP3+ y FOXP3-.
3. Delección clonal a través del sistema Fas-FasL.
4. Sitios inmunológicamente privilegiados.

**1a. ANERGIA:** Los linfocitos T vírgenes autorreactivos no encuentran en periferia la condiciones necesarias para activarse: ausencia de señal co-estimulatoria.



En ausencia de procesos inflamatorios, células dendríticas con muy bajos niveles de CD80 y CD86 (tolerogénicas) acceden a los ganglios linfáticos a fin de silenciar células T autorreactivas.

**1b. Ignorancia clonal.** Los linfocitos T vírgenes autoreactivos no encuentran en periferia las condiciones necesarias para activarse:  
→ densidad inadecuada de complejos péptido propio-MHC.



**NO hay inducción de  
anergia o apoptosis**

Para activarse, las célula T requieren de un umbral de péptidos antigenicos presentados por moléculas del CMH

# TOLERANCIA PERIFÉRICA. Linfocitos T

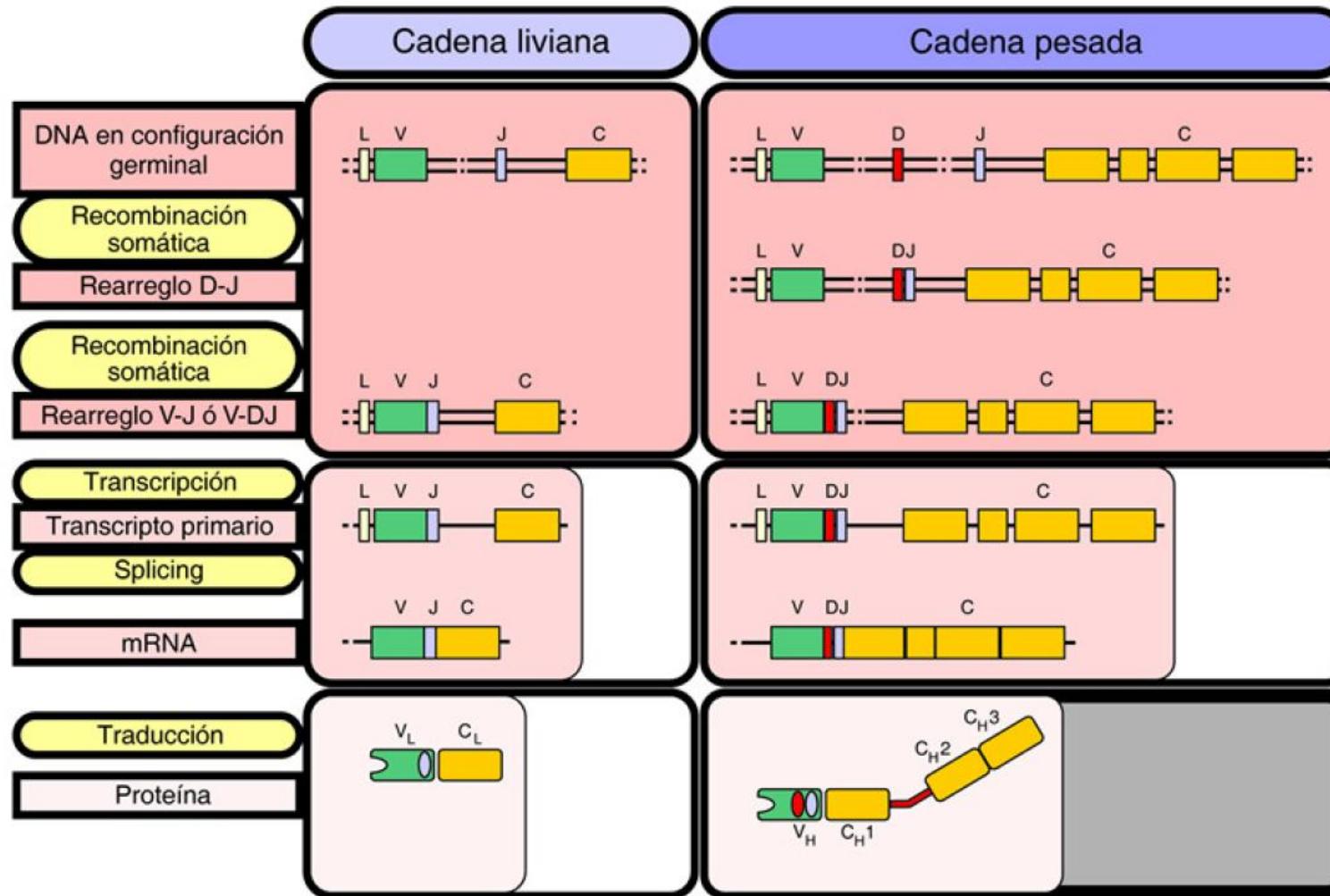
¿Qué factores contribuyen a que, habiendo linfocitos autorreactivos en periferia, no suelan desencadenarse respuestas autoinmunes?

Diferentes mecanismos explican el silenciamiento de clones autorreactivos en la periferia:

1. Los linfocitos T vírgenes autorreactivos no encuentran en periferia las condiciones necesarias para activarse:
  - a) ANERGIA: ausencia de segunda señal de activación (co-estimulación) ✓
  - b) IGNORANCIA CLONAL: densidad inadecuada (baja o ausente) de complejos péptido propio-MHC ✓
2. Los linfocitos vírgenes autorreactivos se activan en periferia pero son luego inhibidos:
  - a. Por receptores inhibitorios: CTLA-4 y PD-1/PD-1L.
  - b. Por células T regulatorias: FOXP3+ y FOXP3-.
3. Delección clonal a través del sistema Fas-FasL.
4. Sitios inmunológicamente privilegiados.

Tolerancia central y  
periférica B hacia  
antígenos propios

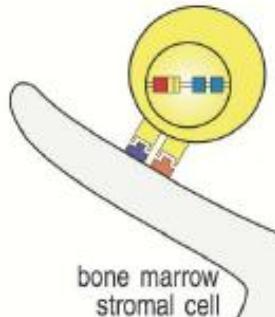
# En el transcurso de la ontogenia B en médula ósea se generan centenares de millones de clones B diferentes



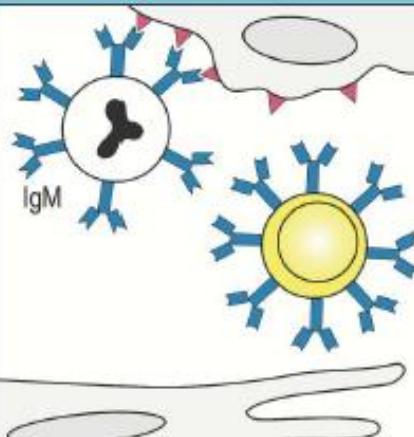
Estos clones sufrirán luego un proceso de selección negativa en la propia médula ósea y en el bazo

# DESARROLLO Y MADURACIÓN DE LINFOCITOS B

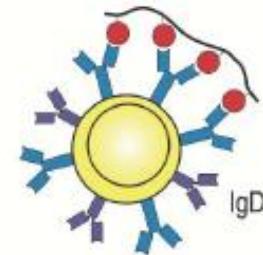
B-cell precursor rearranges its immunoglobulin genes



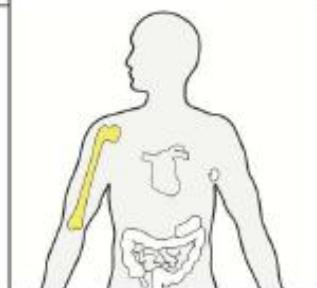
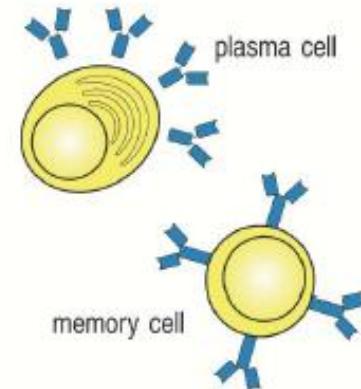
Immature B cell bound to self cell-surface antigen is removed from the repertoire



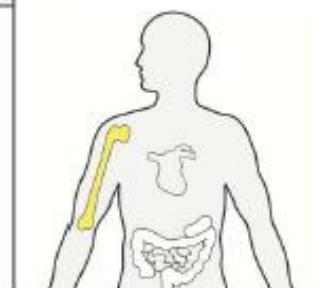
Mature B cell bound to foreign antigen is activated



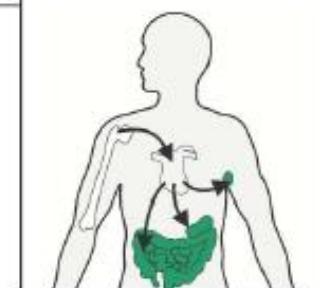
Activated B cells give rise to plasma cells and memory cells



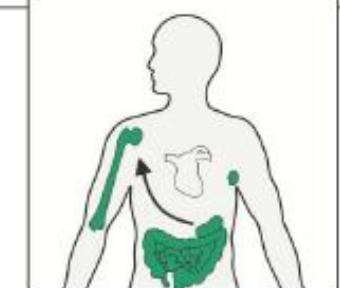
Generation of B-cell receptors in the bone marrow



Negative selection in the bone marrow



Migration of B cells to peripheral lymphoid organs and activation



Antibody secretion and memory cells in bone marrow and lymphoid tissue

# TOLERANCIA PERIFÉRICA. Linfocitos B

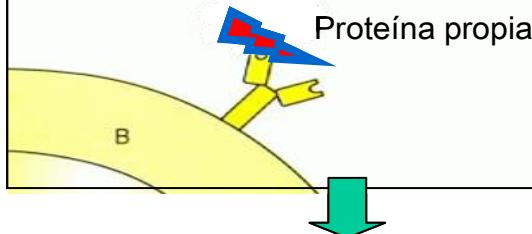
## ¿Qué factores contribuyen a que, habiendo linfocitos B autorreactivos en periferia, no suelan desencadenarse respuestas autoinmunes?

Diferentes mecanismos explican el silenciamiento de clones B autorreactivos en la periferia:

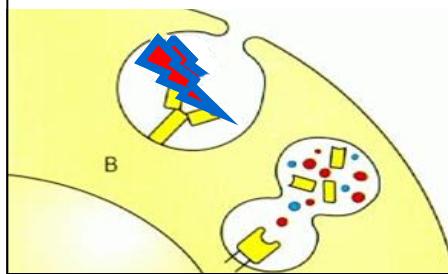
1. Los linfocitos B vírgenes autorreactivos no encuentran en periferia las condiciones necesarias para activarse:
  - a) **ANERGIA**: ausencia de segunda señal de activación (colaboración T-B)
  - b) **IGNORANCIA CLONAL**: insuficiente entrecruzamiento de receptores
2. **INHIBICIÓN**:
  - a. Por receptores inhibitorios
  - b. Las respuestas se encuentran inhibidas por linfocitos Breg.
3. **DELECIÓN CLONAL**
4. **SITIOS INMUNOLOGICAMENTE PRIVILEGIADOS**

# 1a. ANERGIA: Los linfocitos B vírgenes autorreactivos no encuentran en periferia las condiciones necesarias para activarse: ausencia de colaboración T

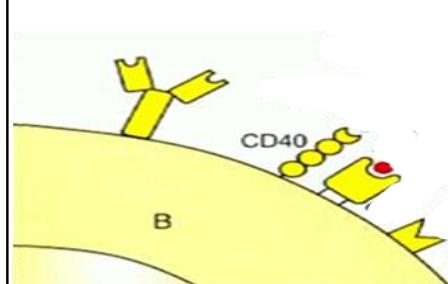
El linfocito B autoreactivo reconoce un epitope de una proteína propia



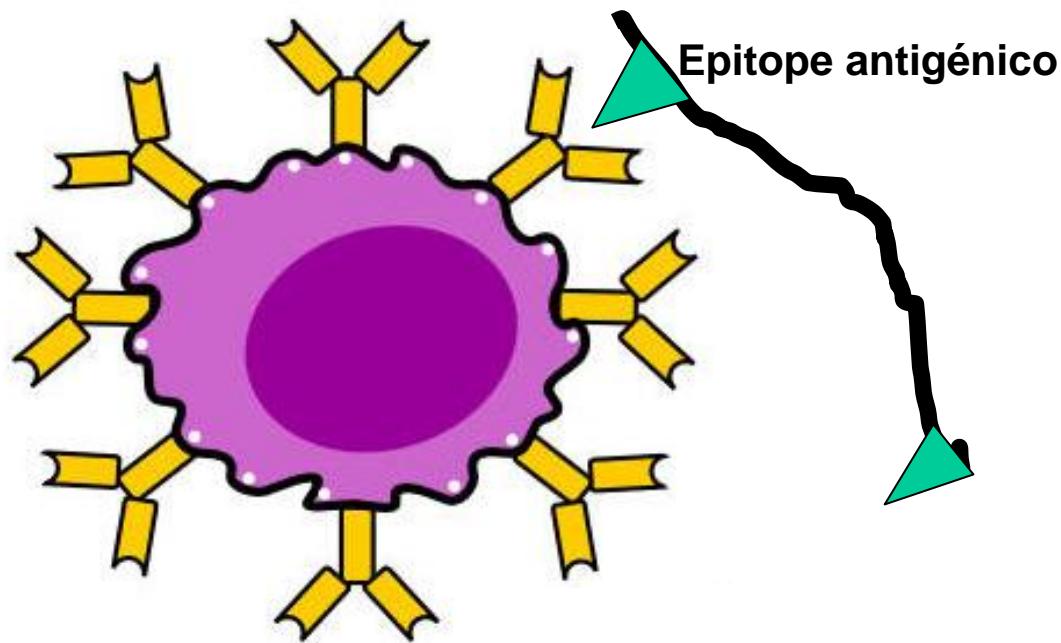
La proteína es internalizada y degradada



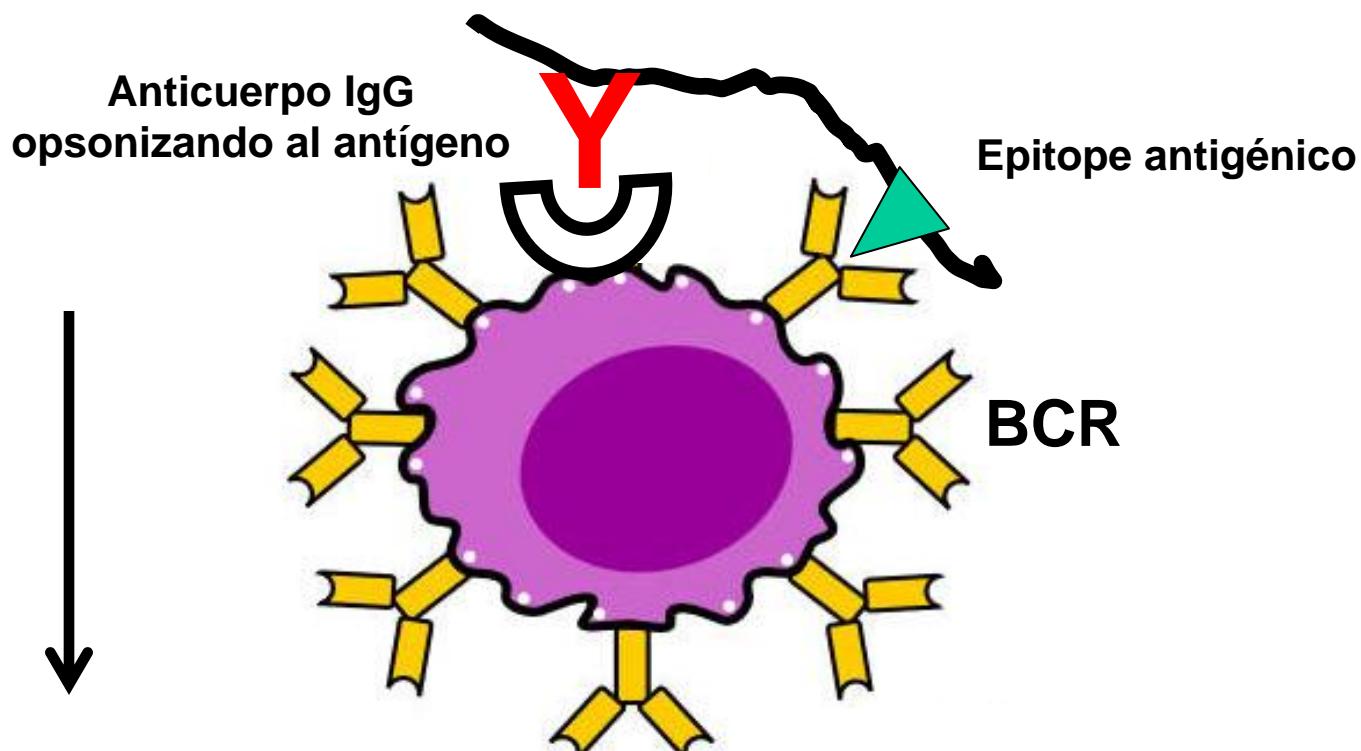
Los péptidos se presentan pero el linfocito B no encuentra la colaboración T.



## 1b) IGNORANCIA CLONAL: insuficiente entrecruzamiento de receptores



## 2a) RECEPTORES INHIBITORIOS: Fc $\gamma$ RIIb (CD32b)



Inhibición de la activación B

## 4. SITIOS INMUNOLOGICAMENTE PRIVILEGIADOS

- Cerebro
- Ojos
- Testículos
- Ovario
- Interfase Materno Fetal

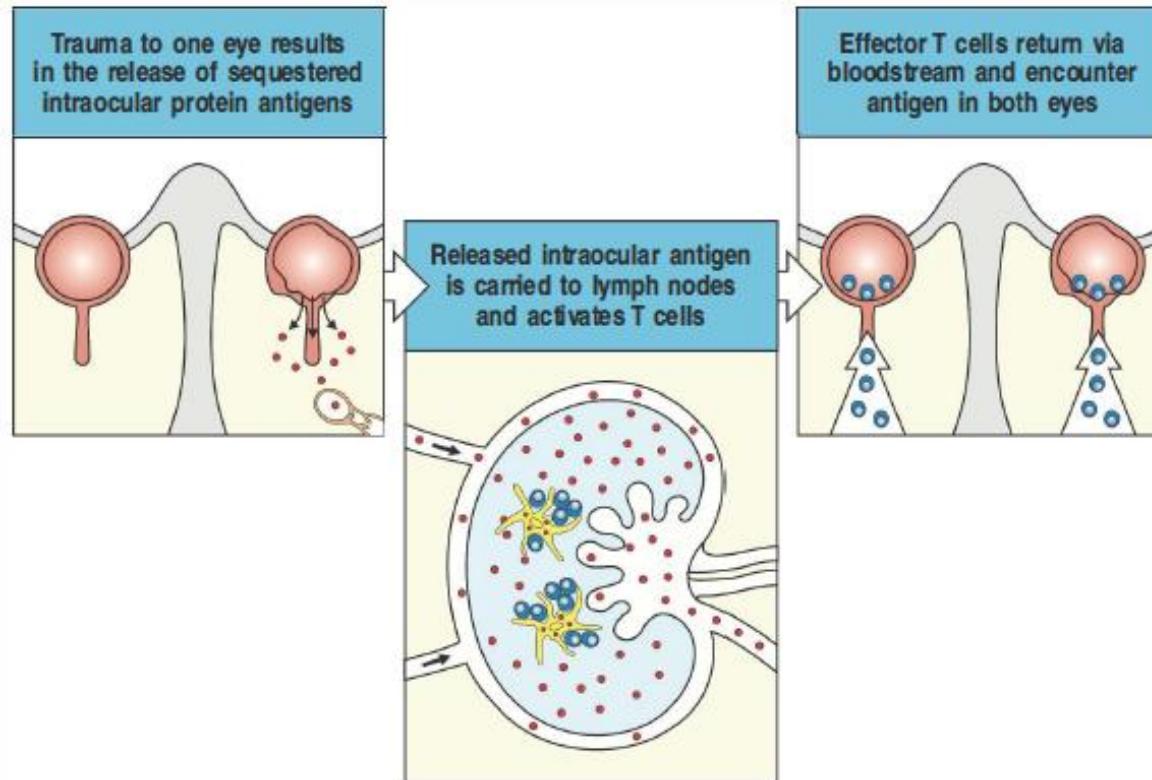
### Características generales:

- Inducción de Tolerancia para antígenos locales
- Pueden asociarse a la presencia de una “barrera física” que restrinja el acceso de células inmunes (ej. barrera hematoencefálica ).
- Presentan un microambiente anti-inflamatorio e inmunosupresor (presencia de Tregs, citocinas inmunosupresoras como TGF $\beta$  e IL-10, alta expresión de FasL).
- Presencia de antígenos propios secuestrados: bajo o nulo drenaje linfático.

# Compromiso en sitios inmunológicamente privilegiados

Post trauma (ruptura de la barrera) o por infección/inflamación: autoinmunidad

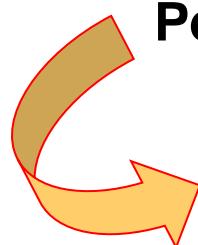
- Acceso de linfocitos T autorreactivos
- Activación y diferenciación a LT efectores: daño tisular.



## Mecanismos de inducción de Tolerancia

## Regulación homeostática

Central



Periféricos



**Ruptura de la Tolerancia y/o alteración de mecanismos homeostáticos**



**Reconocimiento y activación en respuesta a antígenos propios**



# Autoinmunidad

**Incidencia global: 3% de la población**

# Enfermedades autoinmunes

## Órgano-específicas

- Diabetes tipo I
- Esclerosis múltiple
- Tiroiditis autoinmune
- Psoriasis
- Otras

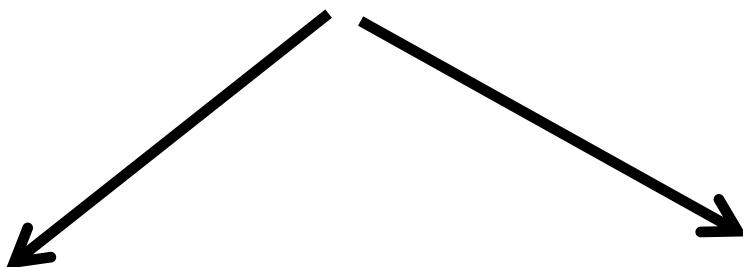
## Sistémicas

- Lupus eritematoso sistémico (LES)
- Artritis reumatoidea
- Otras

# Enfermedades autoinmunes asociadas a defectos en un único gen

Gen mutado	Patología	Mecanismo
<b>AIRE</b> “Autoimmune regulator”: proteína que actúa como regulador transcripcional, permitiendo la expresión ectópica de centenares o miles de proteínas presentes en tejidos periféricos en células del epitelio tímico	<b>APS-1</b> Síndrome autoinmune poliendocrino Candidiasis mucocutánea, hipoparatiroidismo, insuficiencia adrenal, tiroiditis autoinmune, diabetes tipo I	Baja o nula expresión de numerosas proteínas de tejidos periféricos en el epitelio tímico lo que conduce a una selección negativa defectuosa de células T autorreactivas
<b>CTLA-4</b>	Diferentes manifestaciones de autoinmunidad	Falla en el control de la activación de clones T autorreactivos
<b>PD-1</b>	Idem	Idem
<b>FOXP3</b>	<b>IPEX</b> , poliendocrinopatía y enteropatía ligada al X	Falla en la producción de células T regulatorias
<b>FAS, FASL</b>	<b>ALPS</b> Síndrome linfoproliferativo autoinmune	Falla en el control de la expansión clonal T

# **La mayoría de las enfermedades autoinmunes son de naturaleza multifactorial**



**Un conjunto de genes**

**Factores ambientales**  
**(infecciones, tratamientos**  
**con drogas, stress,**  
**tabaquismo, etc)**

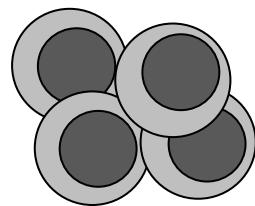
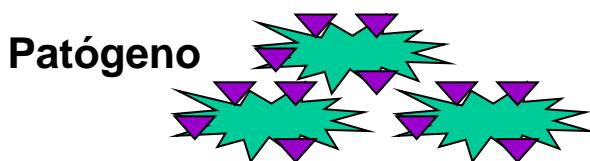
# Factores de riesgo en autoinmunidad: alelos del CMH de clase II asociados a enfermedad autoinmunes

Patología	Correlación con CMH clase II
Artritis reumatoidea	90% de los pacientes con AR severa expresan HLA-DR4.1, HLA-DR4.4, o HLA-DR1. Alta capacidad de presentar el epitope del colágeno II (aa 261-273).
Diabetes de tipo I	Fuerte asociación con HLA-DQ2 y HLA-DQ8. Alta capacidad para presentar epitopes de insulina.
Enfermedad celíaca	Los pacientes expresan HLA-DQ2 o HLA-DQ8. Alta capacidad para presentar epitopes presentes en el gluten.
Esclerosis múltiple	Fuerte asociación con HLA-DR2a, HLA-DR2b y HLA-DQ6.2. Alta capacidad para presentar péptidos provenientes de la mielina.

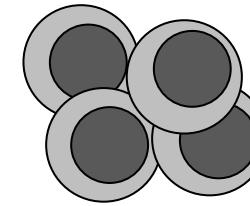
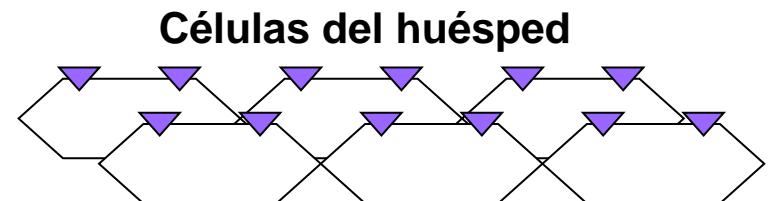
# Factores de riesgo en autoinmunidad: factores ambientales

## Infecciones

### 1. Mimetismo Molecular



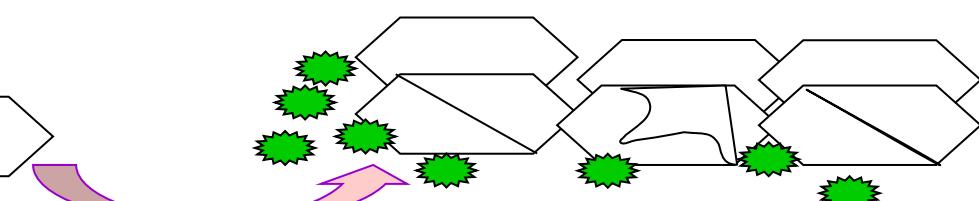
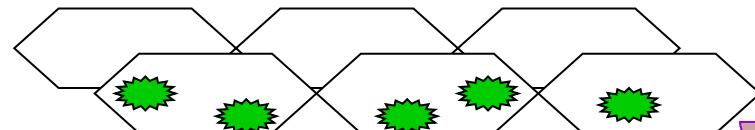
Clones T que reconocen Ag específicos del patógeno



Clones T que cross-reaccionan con Ag del huésped

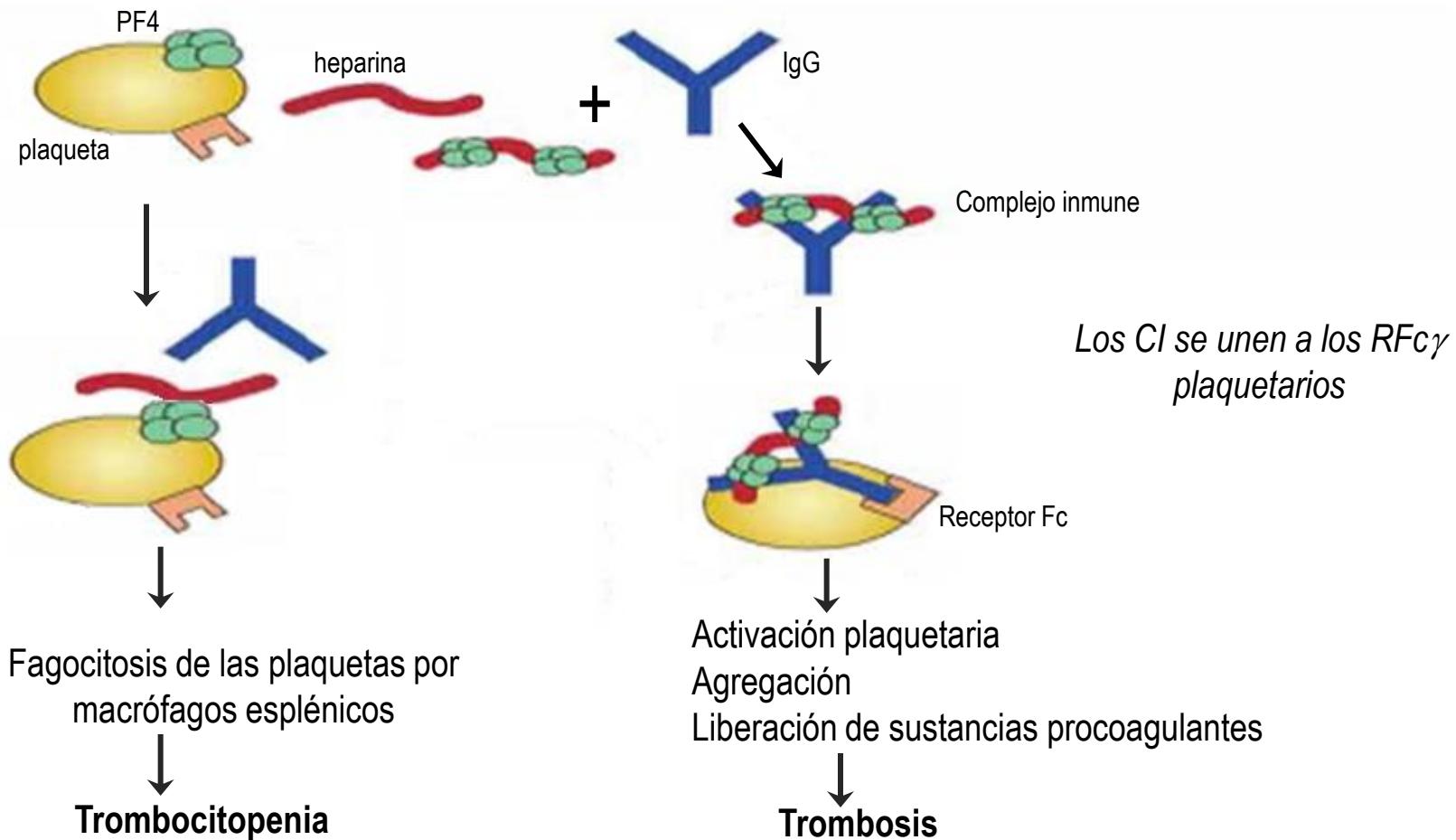
Ej: Estreptococo  $\beta$  hemolítico grupo A y fiebre reumática

### 2. “*Spreading*” de epitopes



Daño tisular.....exposición de antígenos propios.....respuesta inmune hacia estos antígenos

### 3- Generación de neo-antígenos



La heparina se une a PF4 formando un complejo que expone epitopes antigenicos nuevos que inducen la producción de anticuerpos IgG.

## **Otros mecanismos a través de los cuales las infecciones pueden promover procesos autoinmunes**

- \* Generar gradientes de quimiocinas que atraigan clones autorreactivos al sitio de infección**
- \* Aumentar la densidad de moléculas coestimulatorias en las CPA: activar clones autorreactivos**
- \* Aumentar la presencia de citoquinas proinflamatorias en el sitio de infección: potenciar la actividad de los clones autorreactivos**

## What happens in MS?

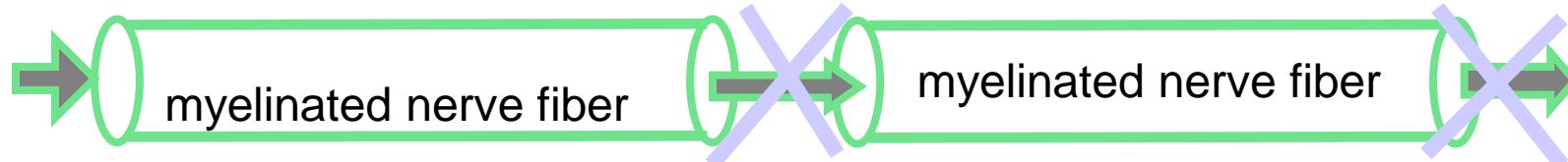


**“Activated” T cells...**

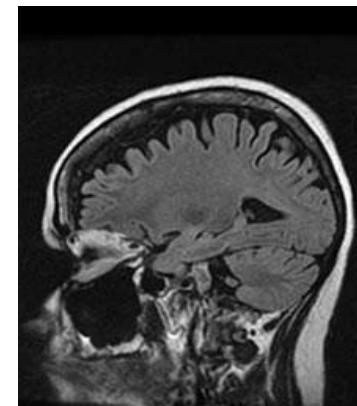
**...cross the blood-brain barrier...**

**...launch attack on myelin & nerve fibers...**

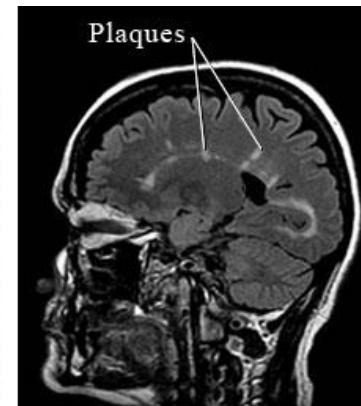
**...to obstruct nerve signals.**



# What happens to the myelin and nerve fibers?



Healthy brain

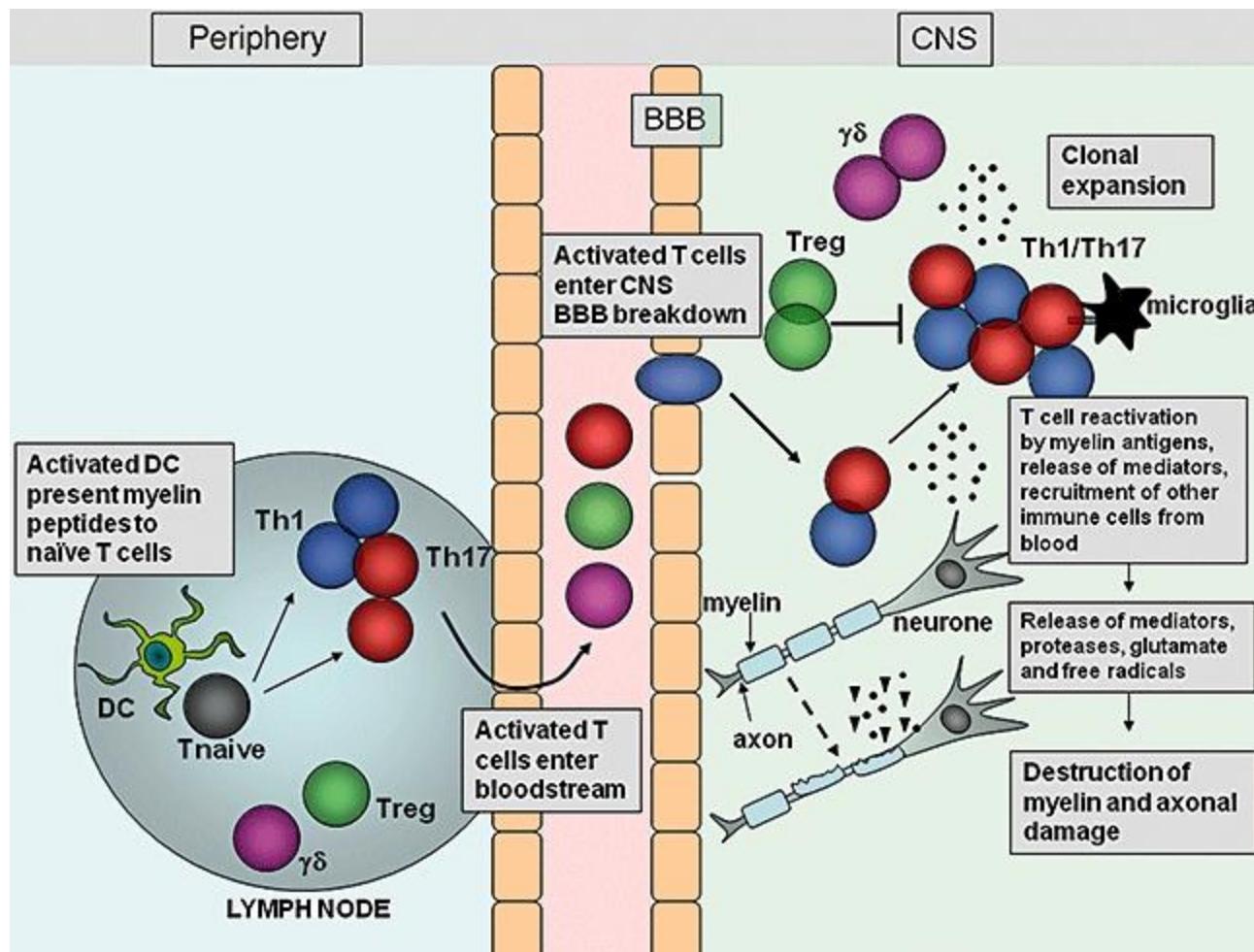


Brain with damage (plaques) caused by MS

# What are *possible* symptoms?

- **MS symptoms vary between individuals and are unpredictable**
  - Fatigue (most common)
  - Decreased visual acuity, diplopia
  - Bladder and/or bowel dysfunction
  - Sexual dysfunction
  - Paresthesias (tingling, numbness, burning)
  - Emotional disturbances (depression, mood swings)
  - **Cognitive difficulties (memory, attention, processing)**
  - **Pain (neurogenic)**
  - **Heat sensitivity**
  - **Spasticity**
  - **Gait, balance, and coordination problems**
  - **Speech/swallowing problems**
  - **Tremor**

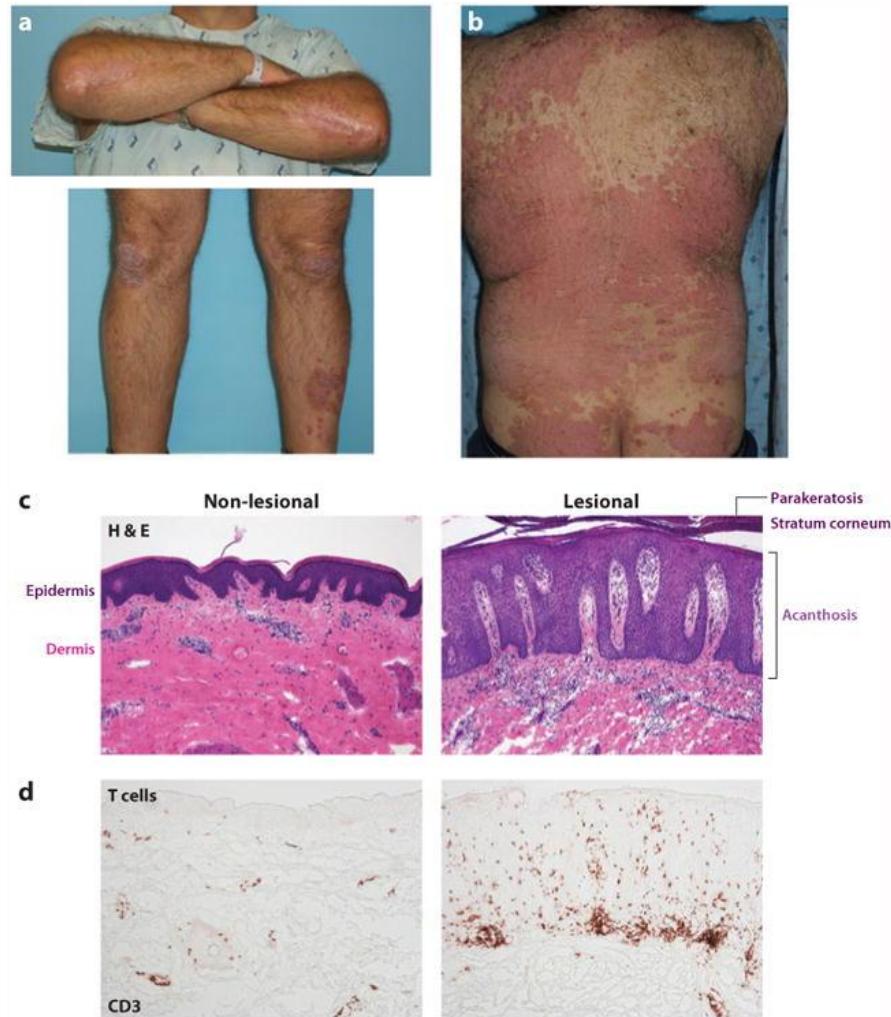
# Esclerosis múltiple



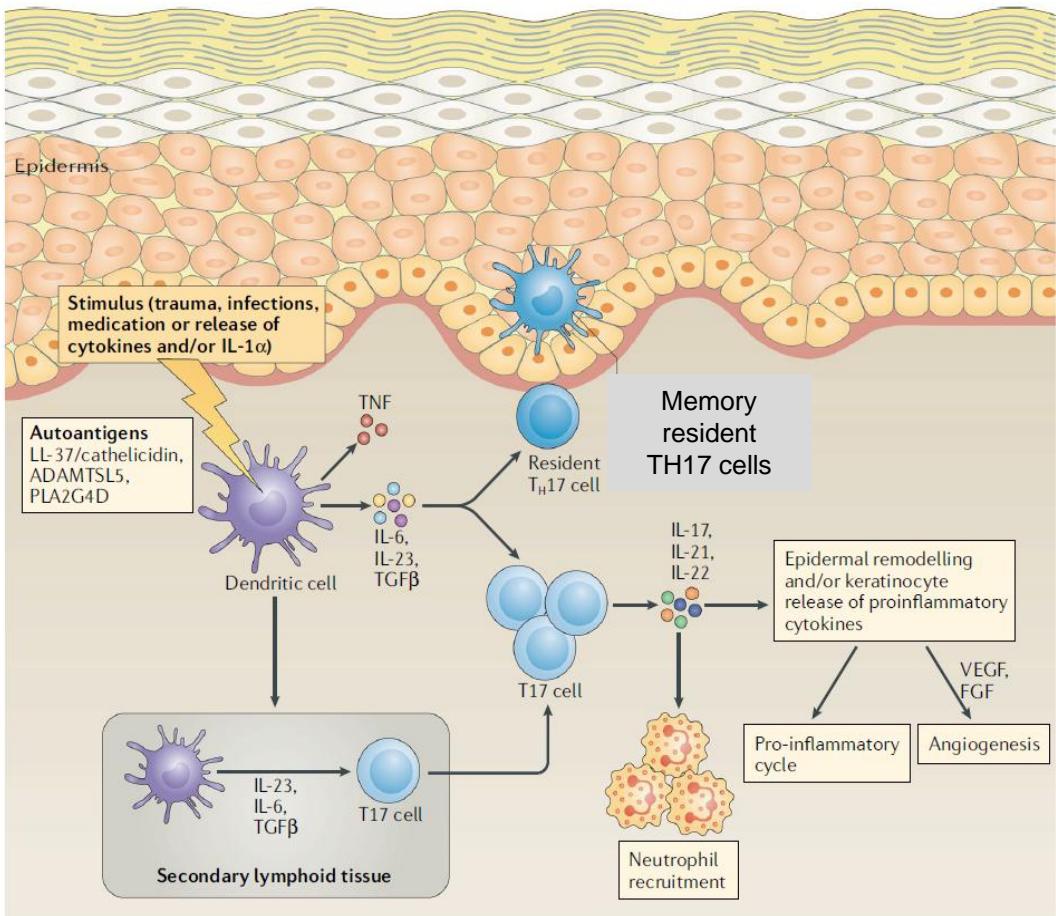
Tomado de Fletcher JM y cols. Clin Exp Immunol 162:1, 2010

# Psoriasis

- Enfermedad autoimmune que afecta, en primer lugar, a la piel.
- Prevalencia: 1-3% de la población.
- Presencia de placas de piel engrosadas, enrojecidas, escamosas y generalmente delimitadas.
- Histología: hiperplasia de la piel (acantosis) y presencia de infiltrado inflamatorio.



# Células TH17 y Psoriasis



Therapy	Mode of action	Disease
Dupilumab	Inhibits IL-4 and IL-13 signalling	Atopic dermatitis
Ixekizumab	Neutralizes IL-17A	Psoriasis
Secukinumab	Neutralizes IL-17A	Psoriasis
Ustekinumab	Neutralizes p40 subunit of IL-12 and IL-23	Psoriasis
Tildrakizumab	Neutralizes p19 subunit of IL-23	Psoriasis
Guselkumab	Neutralizes p19 subunit of IL-23	Psoriasis
Adalimumab	Neutralizes TNF	<ul style="list-style-type: none"> <li>Psoriasis</li> <li>Hidradenitis suppurativa</li> <li>Pyoderma gangrenosum (off-label)</li> </ul>
Infliximab	Neutralizes TNF	<ul style="list-style-type: none"> <li>Psoriasis</li> <li>Hidradenitis suppurativa</li> <li>Pyoderma gangrenosum (off-label)</li> </ul>
Etanercept	Inhibits TNF signalling	<ul style="list-style-type: none"> <li>Psoriasis</li> <li>Hidradenitis suppurativa</li> <li>Pyoderma gangrenosum (off-label)</li> </ul>

Tomado de Ho AW y cols. Nat Rev Immunol 19:490, 2019.

*Gracias*