

Materia Inmunología

Seminario 6

- Homeostasis de la respuesta inmune
- Tolerancia hacia antígenos propios; ruptura de la tolerancia y autoinmunidad

Año: 2024



*Universidad de Buenos Aires
Facultad de Medicina*

Parte 1: Restauración de la homeostasis en el transcurso de una respuesta inmune anti-infecciosa

En toda respuesta inmune se puede producir daño tisular

- Si ese daño es limitado será posible restaurar la homeostasis sin pérdida de la funcionalidad del órgano o tejido.
- Si el daño es excesivo, aun cuando la respuesta puede ser beneficiosa para la eliminación del agente invasor, la misma puede ser perjudicial para el hospedador si compromete la funcionalidad del órgano o tejido. En algunos casos, esa respuesta es tan intensa que pone en riesgo la vida del individuo infectado.

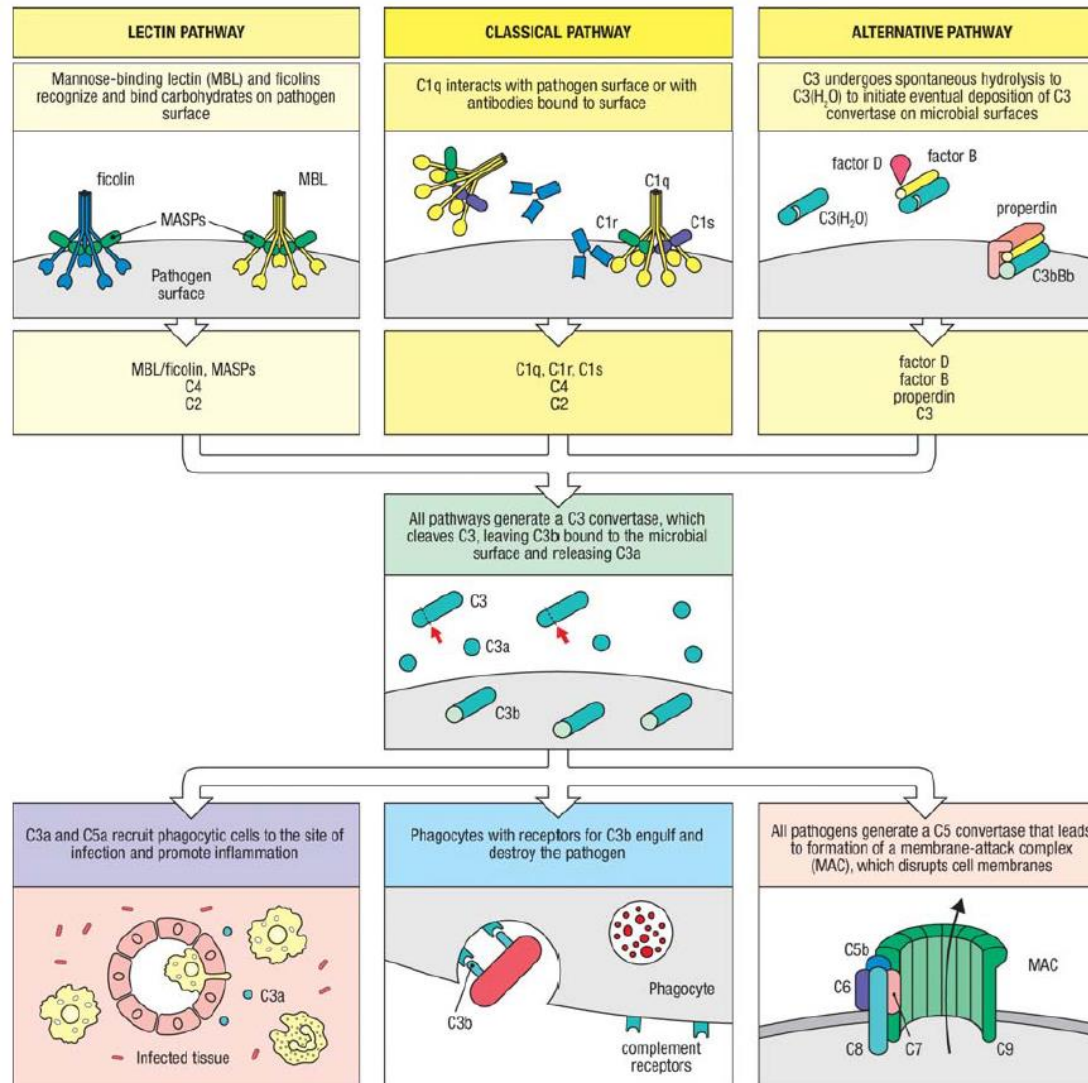


Las respuestas inmunes deben ser estrictamente controladas

Ejemplos de mecanismos que controlan la actividad de componentes del **sistema inmune innato** y permiten que se restaure la homeostasis luego de transcurrida una respuesta inmune

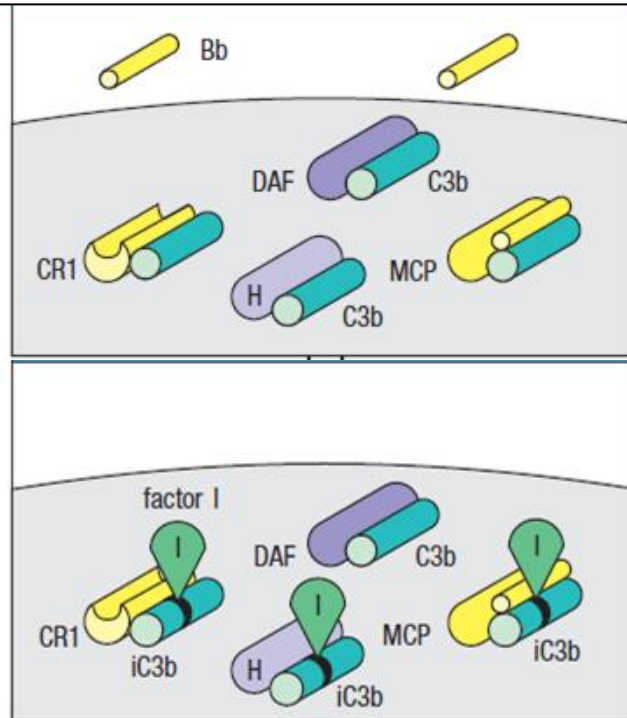
1. Mecanismos que controlan la actividad del sistema del complemento
2. Mecanismos que controlan la actividad de neutrófilos
3. Mecanismos que controlan la actividad de macrófagos

Repasemos primero las vías de activación del complemento...



Diversos mecanismos controlan la activación del sistema complemento y además impiden su activación sobre las células del hospedador para evitar daños accidentales

En las células propias las proteínas reguladoras del complemento **CR1, factor H, MCP y DAF** se unen a **C3b**.



Inhibición de la C3 convertasa de la vía alterna.

CR1, DAF y Factor H se unen a C3b, desplazando al factor Bb.

CR1, Factor H y MCP se unen a C3b y lo vuelve susceptible a ser clivado por el factor I, generando una forma inactiva de C3b: iC3b.

Proteínas que participan en la regulación del complemento:

CR1, DAF, MCP y CD59 son proteínas asociadas a membrana, expresadas en células propias.

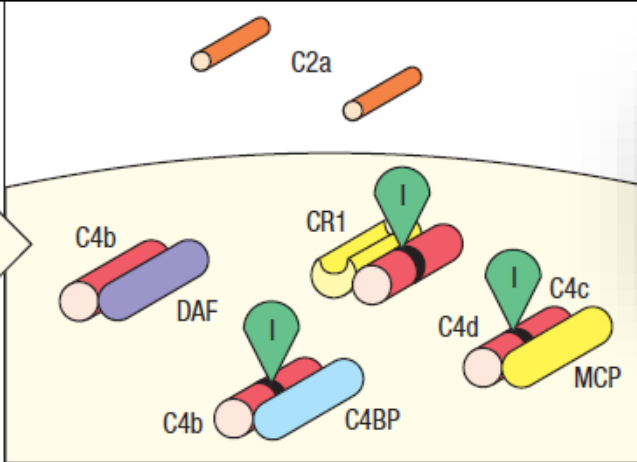
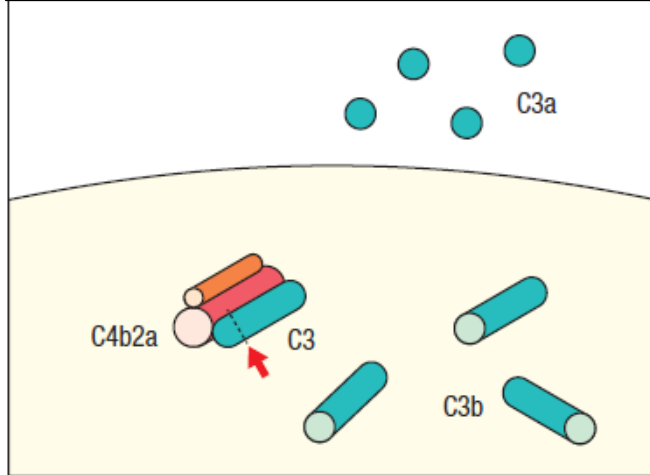
El **factor H** es una proteína plasmática que une preferentemente al C3b unido a células propias porque tiene **afinidad por los residuos de ácido siálico** presentes en altos niveles en la superficie celular (en células de vertebrados).

El **factor I**, es una proteasa plasmática que puede clivar C3b y C4b sólo cuando están unidos a cofactores como MCP, factor H, CR1 o C4BP.

C4BP: proteína soluble reguladora de la vía clásica.

Formación de C3 convertasa vía clásica (C4b2a)

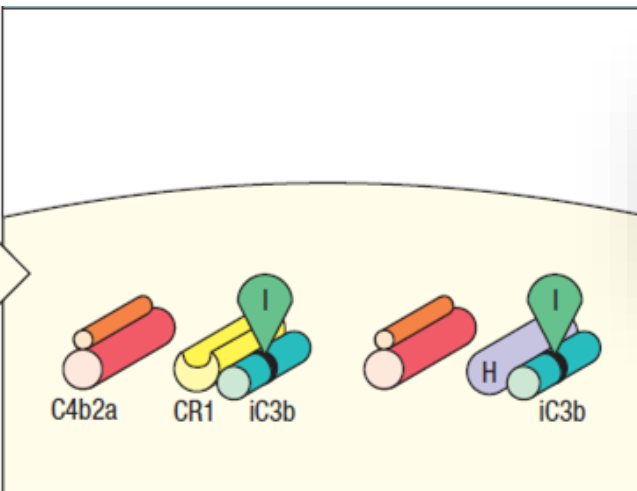
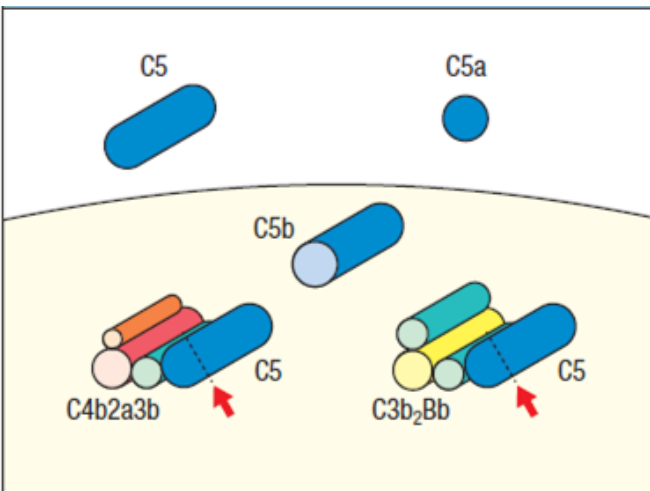
DAF, C4BP y CR1 inhiben a la C3 convertasa de la vía clásica desplazando a C2a. Además, C4BP, MCP y CR1 vuelven a C4b susceptible a ser clivado por el factor I.



Inhibición de la C3 convertasa vía clásica.

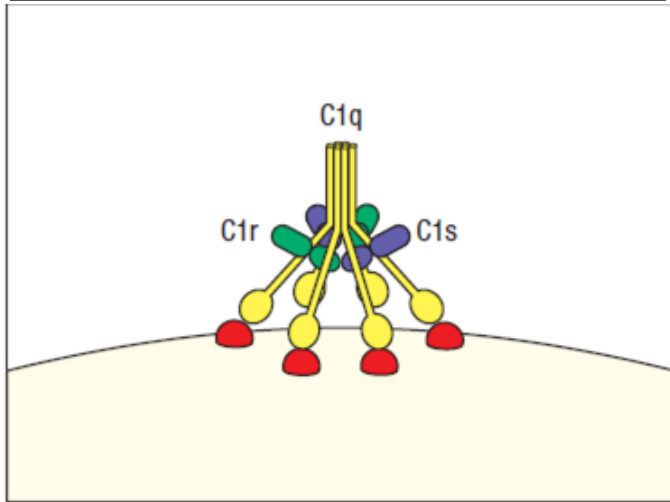
Formación de la C5 convertasa de la vía clásica (C4b2a3b)

CR1 y el **factor H** unen C3b desplazándolo de la C5 convertasa. Vuelven a C3b susceptible de ser clivado e inactivado por Factor I

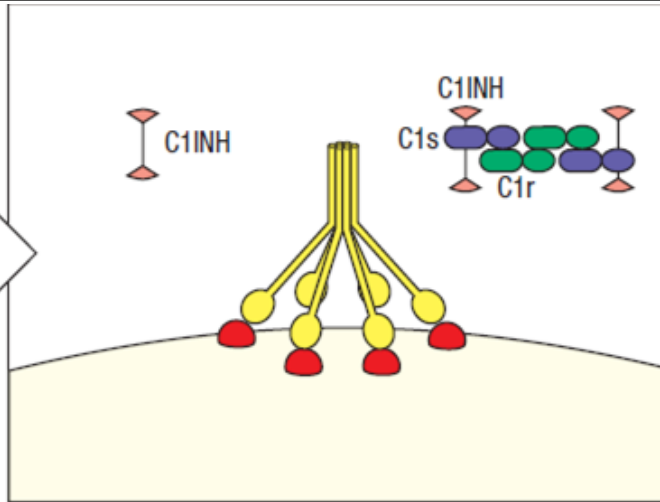


Inhibición de la C5 convertasa vía clásica.

Activación de la vía clásica,
formación de C1 activa.

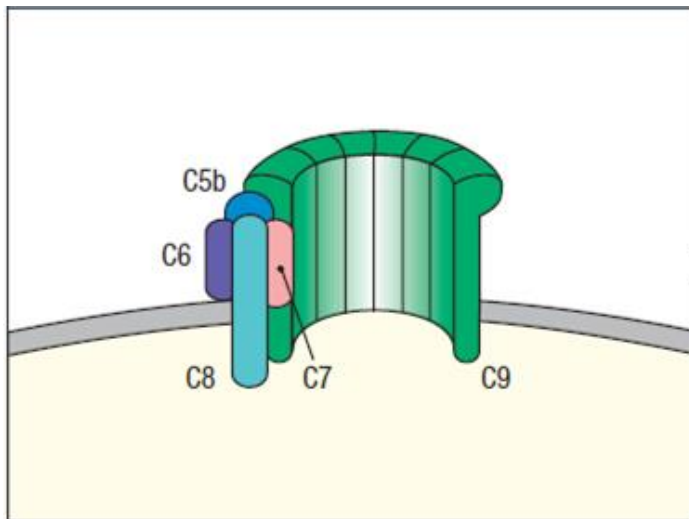


El **inhibidor de C1 (C1INH)** disocia a C1r y a C1s del complejo C1 activo.

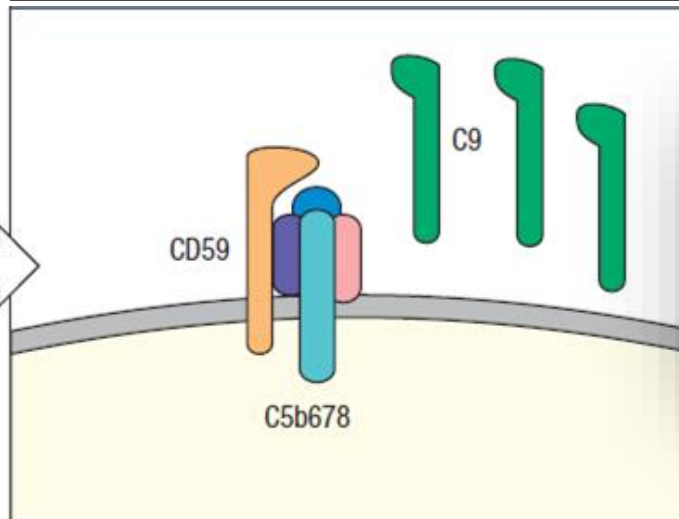


Inhibición de C1 (vía clásica).

Formación del complejo de ataque
lítico de la membrana.

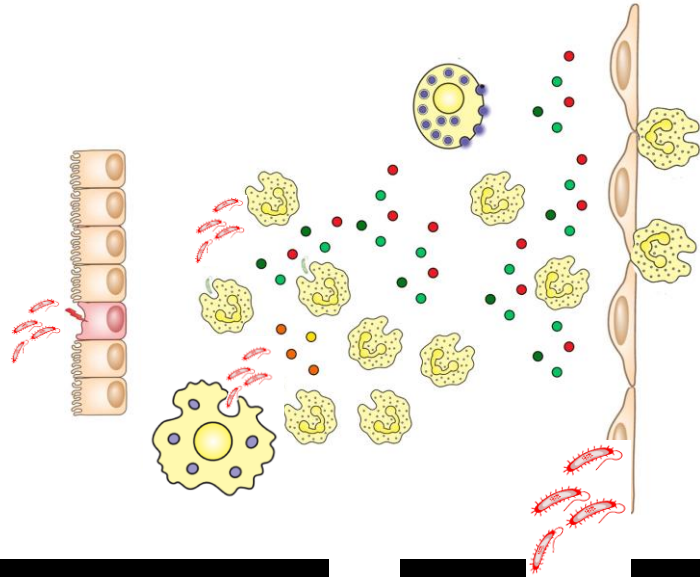


CD59, expresado en la superficie de células propias, previene el ensamblaje de complejo en la etapa de unión de C8 a C9.



Inhibición de la formación del complejo de ataque lítico de la membrana.

¿Cómo se limita la actividad de la vasta cantidad de neutrófilos que son reclutados a un foco de infección para evitar que sus mecanismos citotóxicos dañen a los tejidos del hospedador?

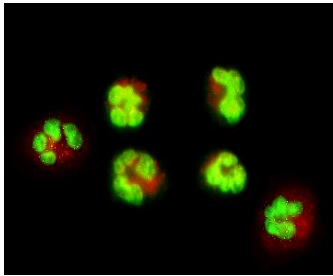


Neutrófilos poseen proteasas capaces de degradar a proteínas de la matriz extracelular y dañar a las células. Además, producen especies reactivas derivadas del oxígeno que pueden producir daño a los tejidos.

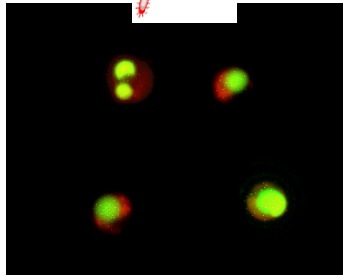


Los neutrófilos mueren rápidamente por **apoptosis**, un tipo de muerte programada caracterizada porque

1. Membrana plasmática no es afectada lo que evita que el contenido celular sea liberado al medio.
2. Las células apoptóticas exhiben en su superficie moléculas que median su reconocimiento por macrófagos. De ese modo, pueden ser eliminadas a través de un mecanismo de fagocitosis conocido como eferocitosis.
3. La eferocitosis conduce al macrófago a adquirir un perfil antiinflamatorio y reparador de tejidos, que contribuye a la restauración de la homeostasis.

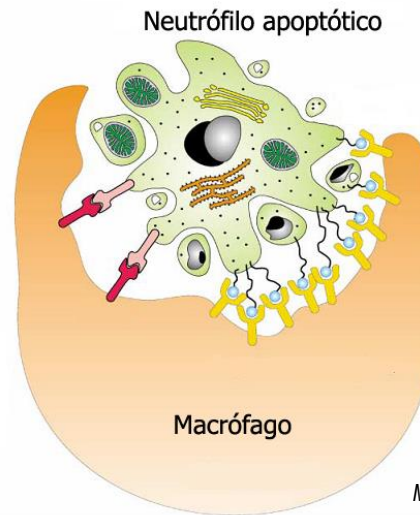


Neutrófilos viables

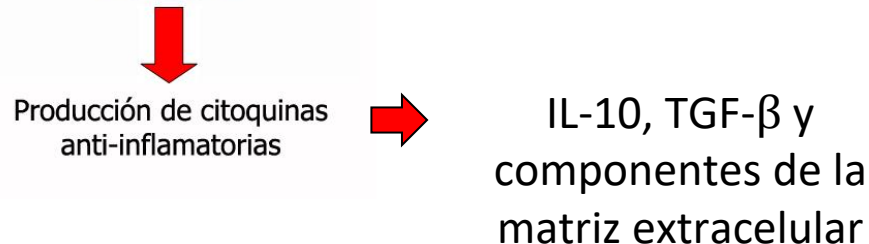


Neutrófilos apoptóticos

Al fagocitar a las células que van muriendo por apoptosis en el foco infeccioso los macrófagos adquieren un perfil anti-inflamatorio

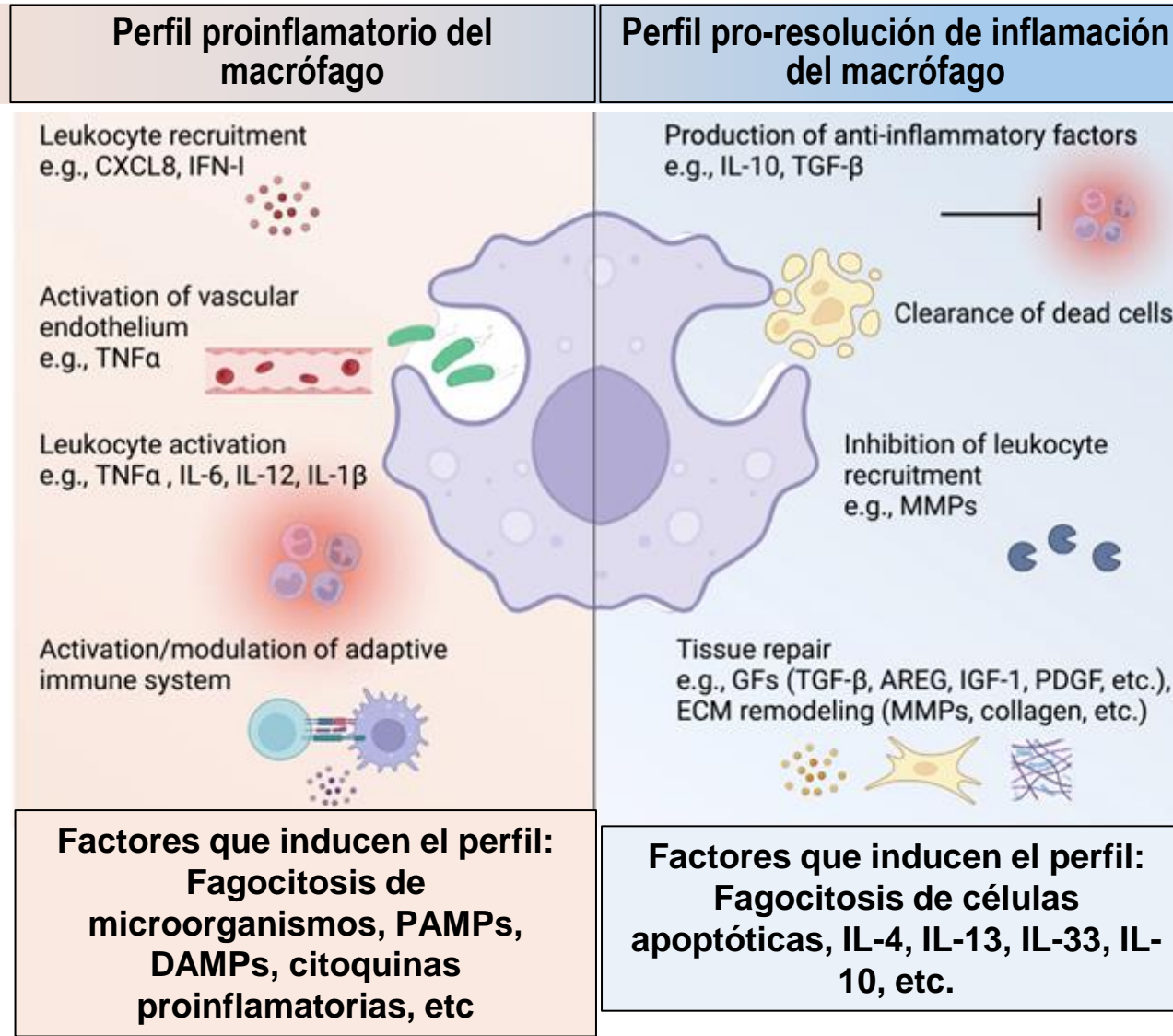


Modificado de Mol. Cell 14:277-287, 2004



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

Los macrófagos tienen una enorme plasticidad y pueden adquirir distintos fenotipos funcionales según las señales que perciban del microambiente

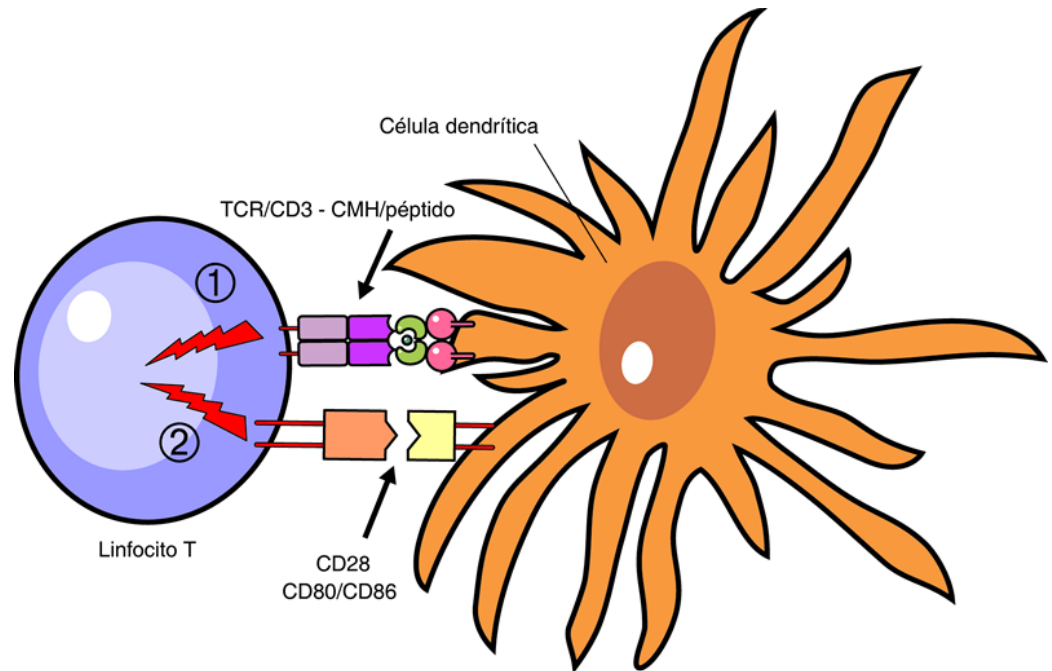
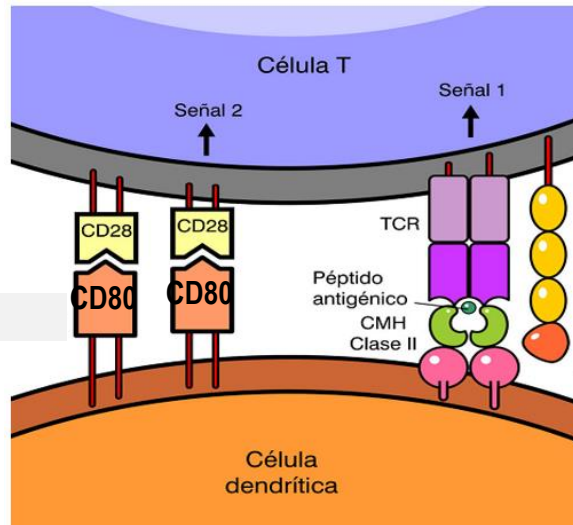


Ejemplos de mecanismos que controlan la actividad de componentes del **sistema inmune adaptativo** para restaurar la homeostasis luego de una respuesta inmune

1. Mecanismos que controlan la activación de los linfocitos T y B.
2. Mecanismos que controlan la expansión clonal de los linfocitos T para evitar la generación descontrolada de células efectoras que podrían infiltrar y dañar tejidos y ocasionar pérdida de su funcionalidad.
3. Mecanismos que inhiben la activación de linfocitos o limitan la actividad de células efectoras.

1. Mecanismos que controlan la activación de los linfocitos T

Primero repasemos...para activarse, el linfocito T virgen requiere de dos señales: señal 1 y señal 2.



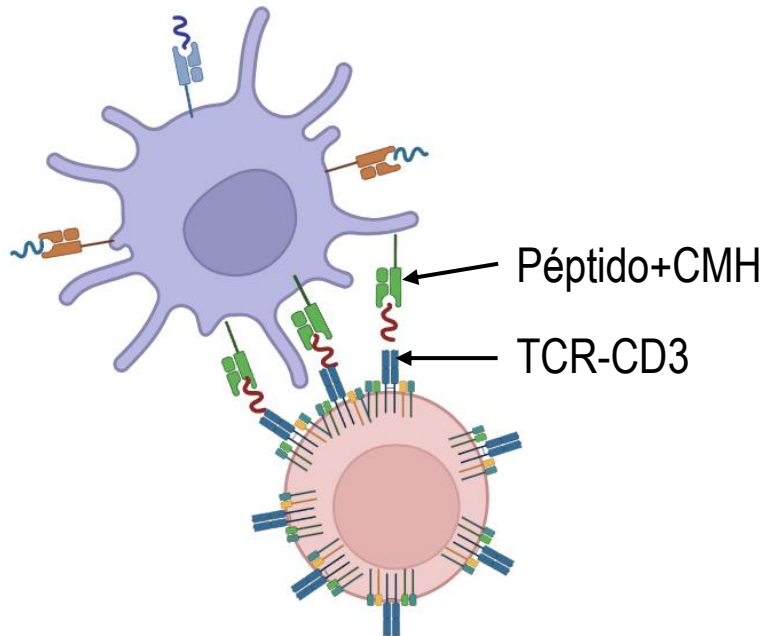
1. Mecanismos que controlan la activación de los linfocitos T

1.a. Se requiere superar un umbral mínimo de intensidad de señal 1 para la activación linfocitaria T

El linfocito reconoce a través de sus TCR un número de péptidos+CMH que supera el umbral necesario para transmitir la señal 1



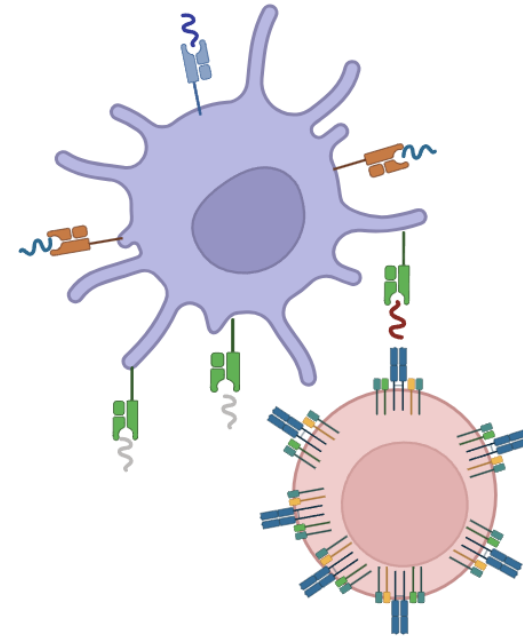
Podría activarse en caso de recibir la señal 2



El linfocito reconoce a través de sus TCR un número de péptidos+CMH que se encuentra por debajo un umbral necesario para transmitir la señal 1



No se activa - Ignorancia clonal



A medida que el patógeno es eliminado por la respuesta inmune, disminuye el tenor de antígeno a ser presentado y eso limita la activación de nuevos linfocitos

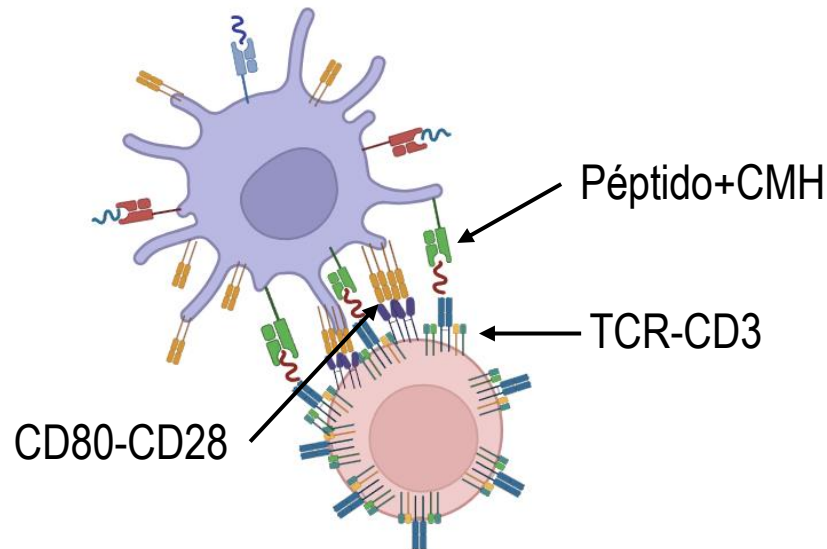
1. Mecanismos que controlan la activación de los linfocitos T

1.b. Se requiere superar una intensidad mínima de señal 2 para la activación linfocitaria T

La expresión de moléculas coestimulatorias en la célula dendrítica es adecuada para proveer al linfocito T una señal 2 suficientemente intensa para activarse.



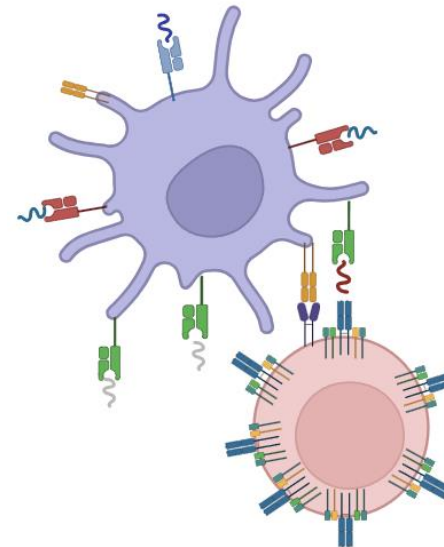
Activación linfocitaria



La expresión de moléculas coestimulatorias en la célula dendrítica es insuficiente para proveer al linfocito T una señal 2 suficientemente intensa para activarse.



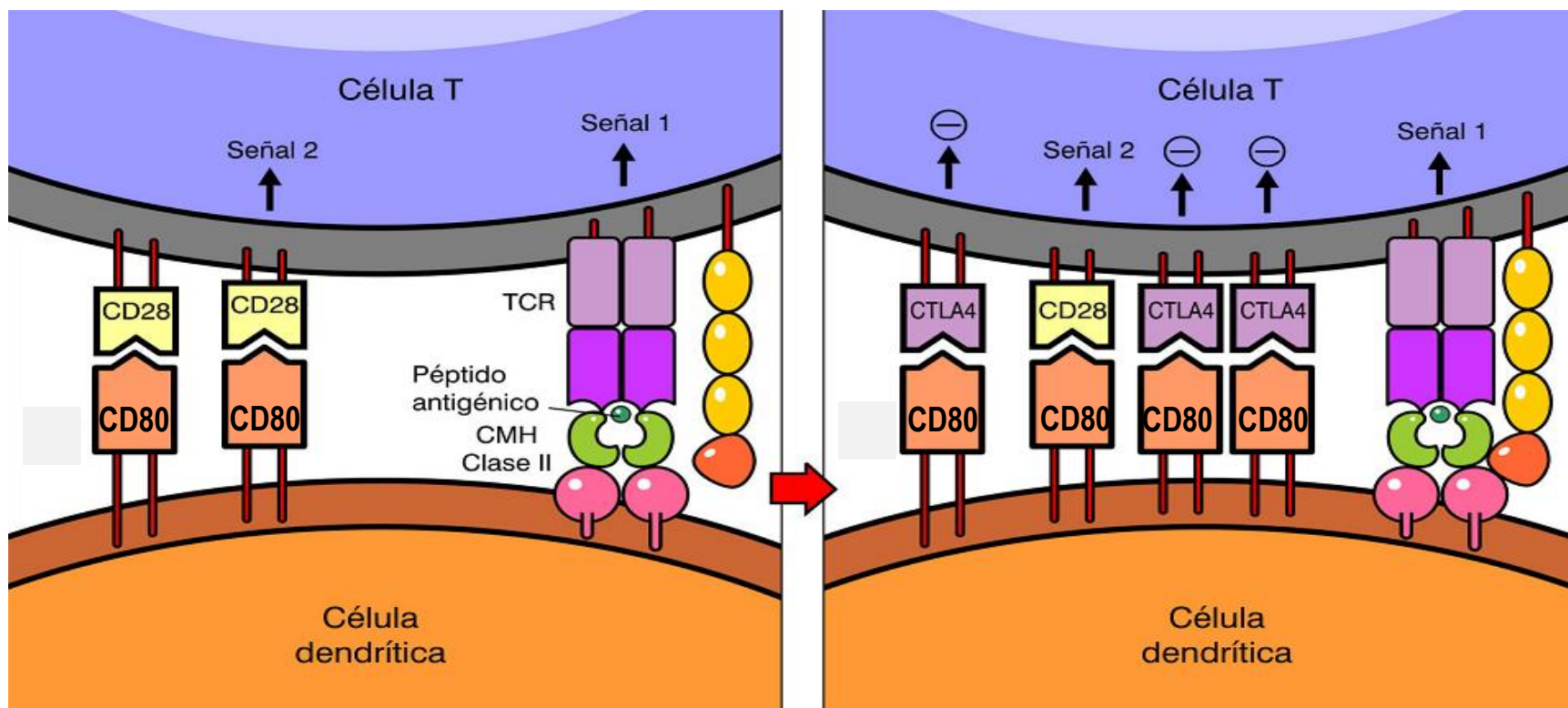
No se activa y sufre anergia - Ausencia de coestimulación



A medida que el patógeno es eliminado por la respuesta inmune disminuyen las señales que inducen la expresión de moléculas coestimulatorias

2. Mecanismos que controlan la expansión clonal de los linfocitos T para evitar la generación descontrolada de células efectoras que podrían infiltrar y dañar tejidos y ocasionar pérdida de su funcionalidad.

2.a. Mecanismo mediado por la inducción de la expresión de CTLA-4 luego de la activación linfocitaria.

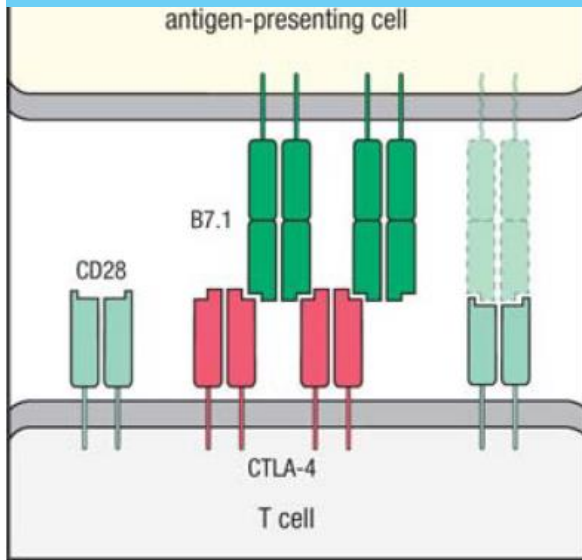


La interacción de CD80/CD86 con CD28 induce la segunda señal requerida para la activación del linfocito T naive. Esta activación conduce a la expresión de CTLA-4 (24-48 hs post-activación).

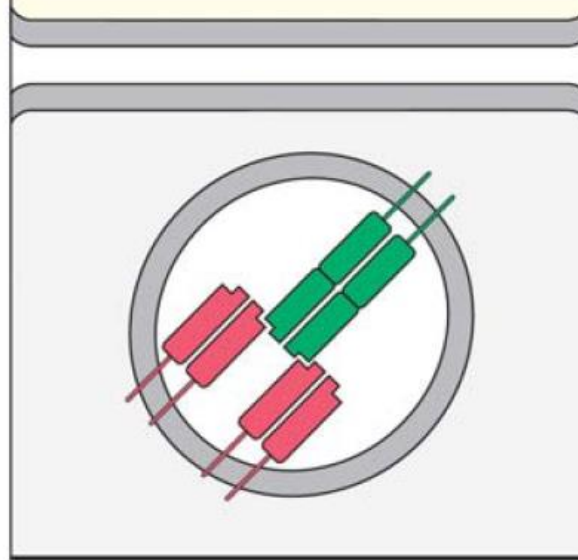
El aumento en la expresión de CTLA-4 inhibe señales a través del TCR del linfocito T

CTLA-4 reduce las señales de activación del linfocito T a través de 3 mecanismos.

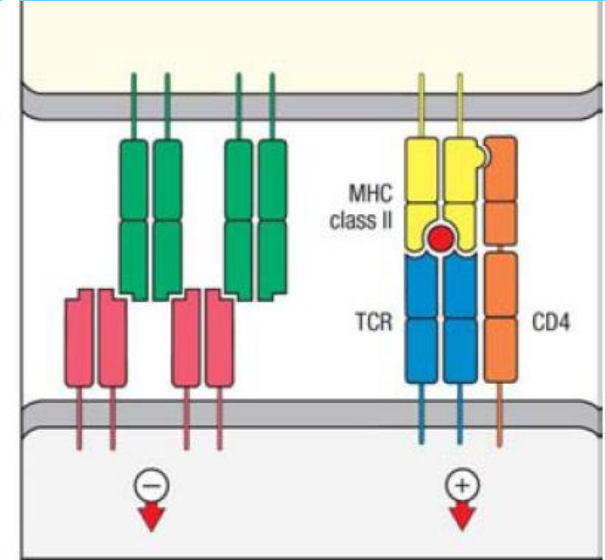
CTLA-4 une más eficientemente a CD80/86 que CD28 porque tiene mayor afinidad



CTLA-4 puede ser internalizado con CD80/86 unido, removiéndolas de la superficie de la CPA



CTLA-4 puede transmitir señales inhibitorias al interior del linfocito T que inhibe la señal del TCR

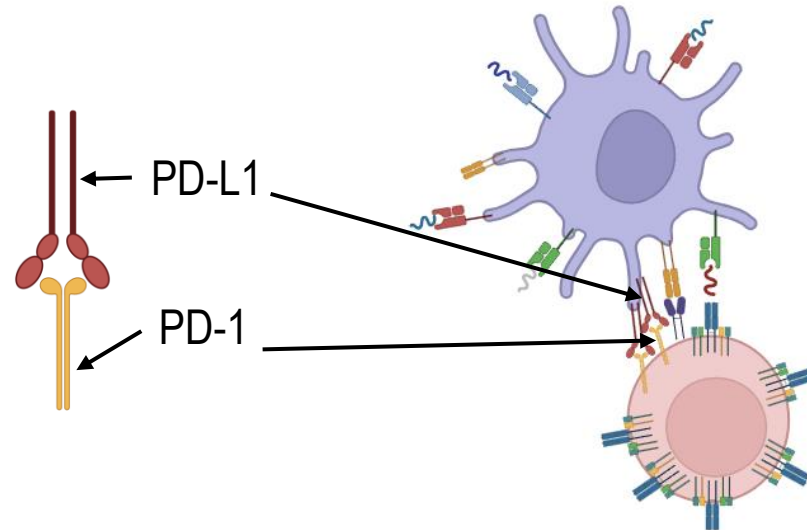


CD80/CD86=B7.1 y B7.2

Las señales inhibitorias recibidas por el linfocito T inhiben la proliferación

2. Mecanismos que controlan la expansión clonal de los linfocitos T para evitar la generación descontrolada de células efectoras que podrían infiltrar y dañar tejidos y ocasionar pérdida de su funcionalidad.

2.b. Mecanismo mediado por la inducción de la expresión de PD-1 luego de la activación linfocitaria. Esta molécula se une a PD-L1 en la célula dendrítica inhibiendo la señalización por el TCR y por CD28, la proliferación linfocitaria, la producción de citoquinas y la supervivencia del linfocito.



En las infecciones crónicas, la expresión sostenida de PD-1 en los linfocitos T reduce su actividad efectora para limitar el daño potencial a las células *bystander*, pero esto opera en detrimento de la eliminación del patógeno.

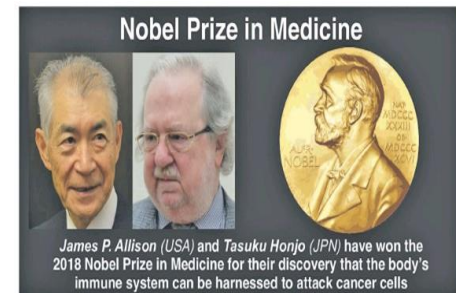
(un paréntesis en relación a los mecanismos de regulación de la homeostasis que venimos describiendo....)

CTLA-4 y PD-1 son también “blanco” de estrategias terapéuticas basadas en bloqueantes de las actividades de estos receptores. A estas terapias se las conoce como “de bloqueo de puntos de control” o tratamiento con “inhibidores de *checkpoints* inmunológicos”



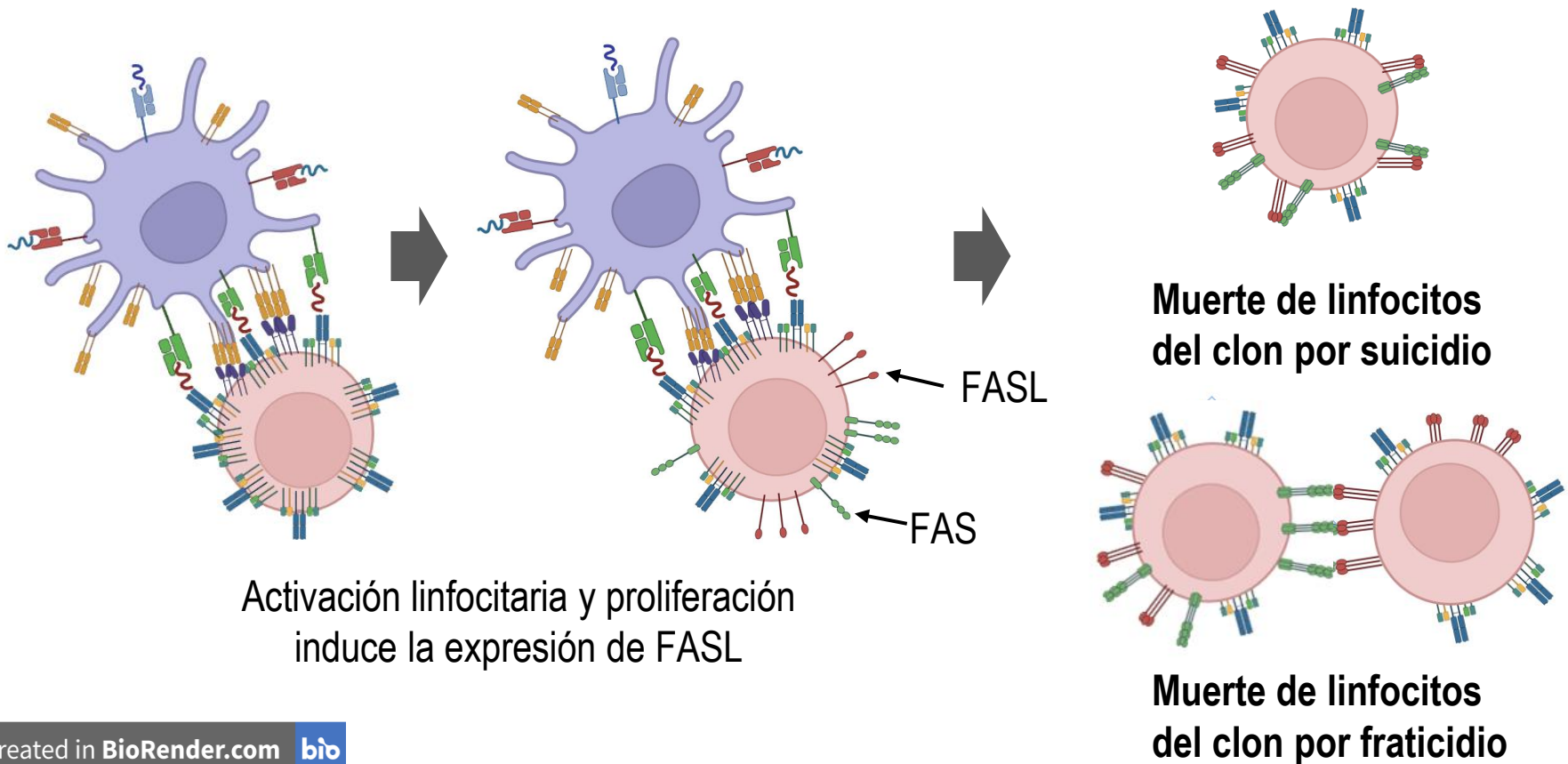
Objetivo: mejorar la respuesta de las células T

Tratamientos con inhibidores de estas moléculas han demostrado eficacia frente a algunos tipos de cáncer al potenciar la respuesta de las células T antitumorales del propio paciente. Ejemplos: 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.....



2. Mecanismos que controlan la expansión clonal de los linfocitos T para evitar la generación descontrolada de células efectoras que podrían infiltrar y dañar tejidos y ocasionar pérdida de su funcionalidad.

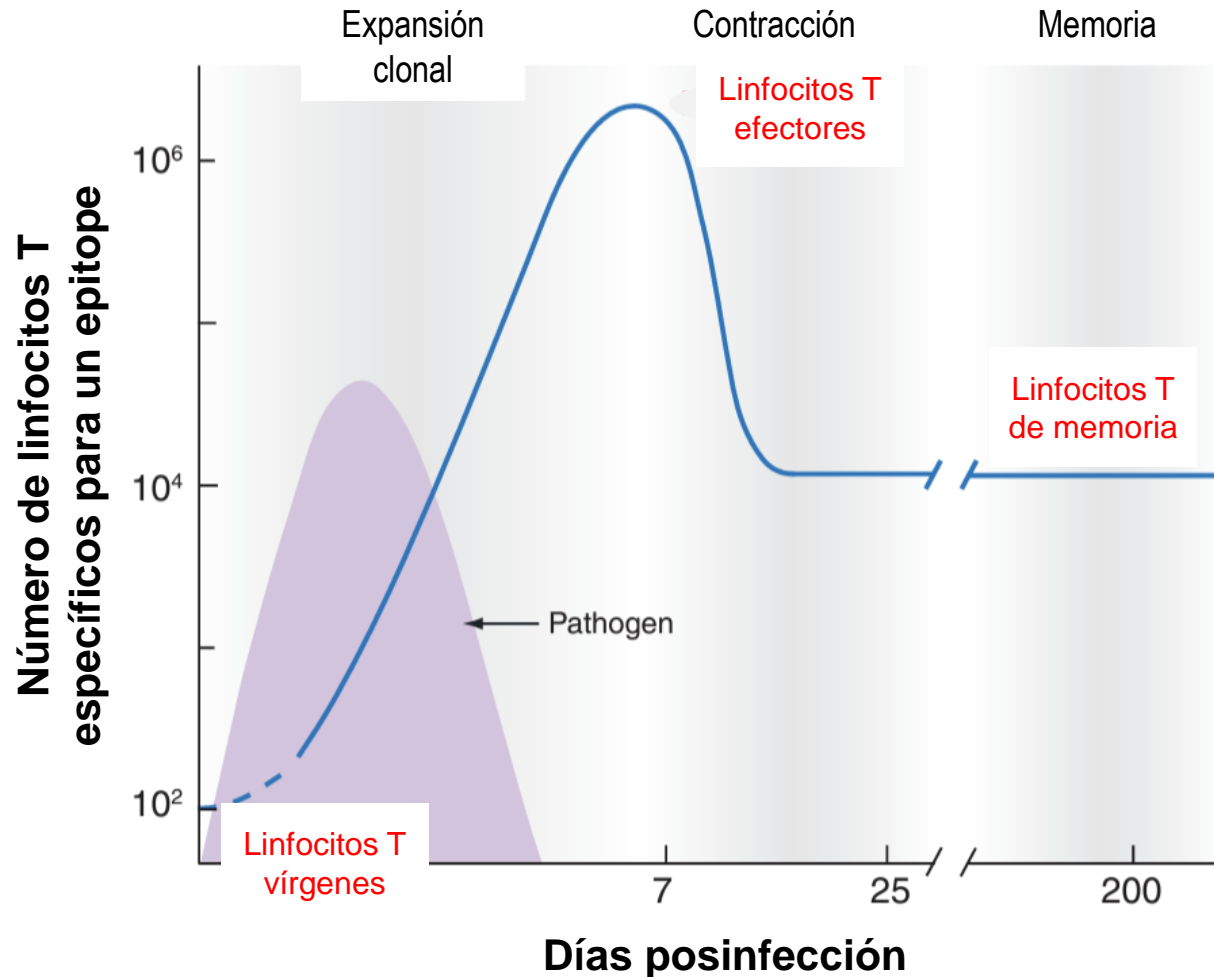
2.c. Mecanismo mediado por la inducción de la expresión de FASL luego de la activación linfocitaria, que induce la trimerización de FAS sobre la misma célula o sobre células vecinas induciendo su apoptosis (suicidio o fratricidio linfocitario).



Entonces...luego de la activación, los linfocitos T comienzan a expresar moléculas que modularán su propia expansión clonal, su diferenciación en diferentes perfiles efectores, la producción de citocinas y/o su sobrevida, para evitar síndromes linfoproliferativos y fenómenos de autoinmunidad

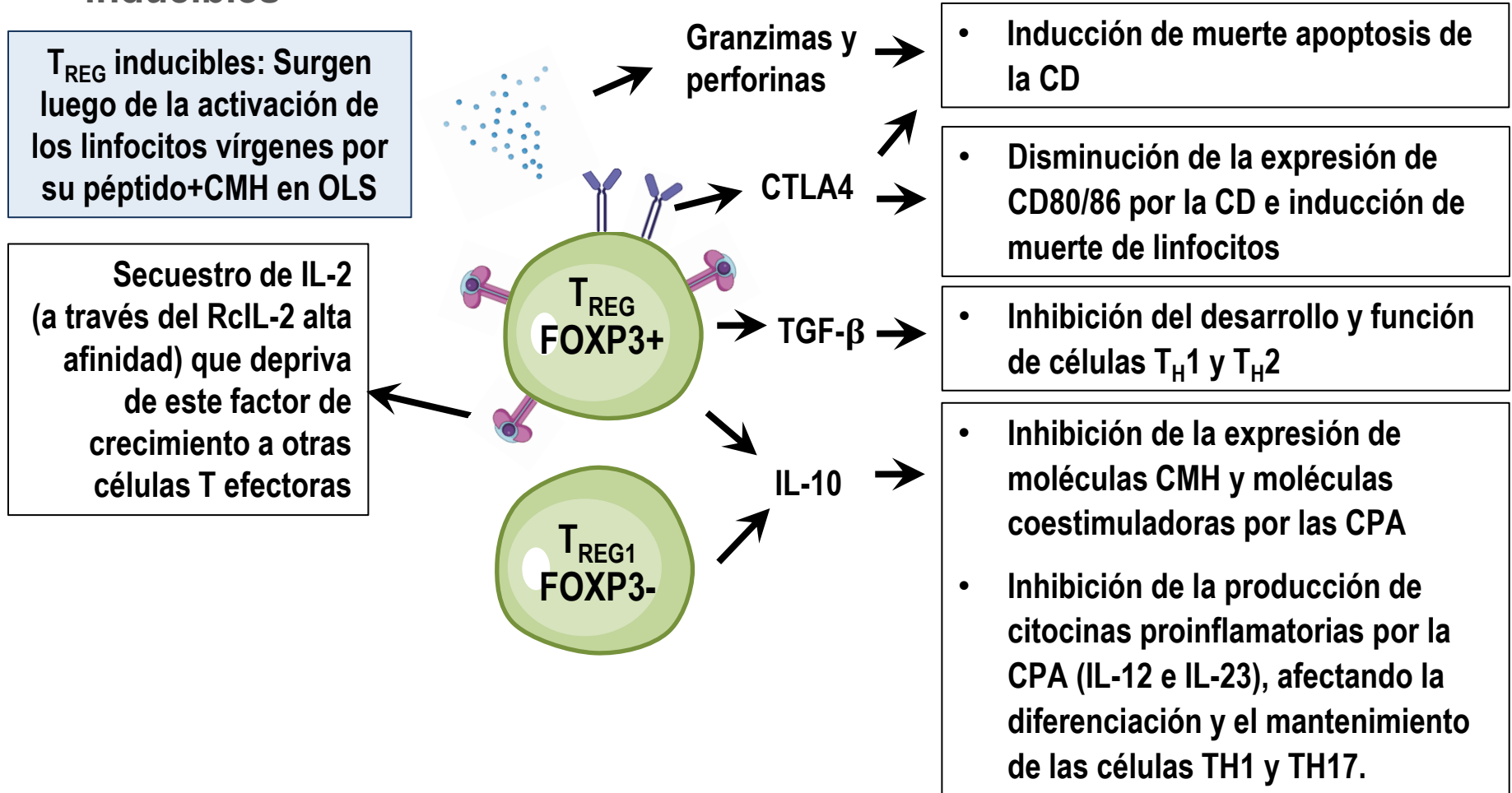
Molécula reguladora expresada por el linfocito	CTLA-4	PD-1	FasL
Ligando	CD80/CD86	PD-1L	Fas
Señal	Inhibitoria	Inhibitoria	Inducción de apoptosis
Expresión	Inducida por activación	Inducida por activación	Inducida por activación

Las señales inhibitorias que recibe el linfocito luego de su activación son responsables de la contracción clonal



3. Mecanismos que inhiben la activación de nuevos linfocitos o limitan la actividad de células efectoras.

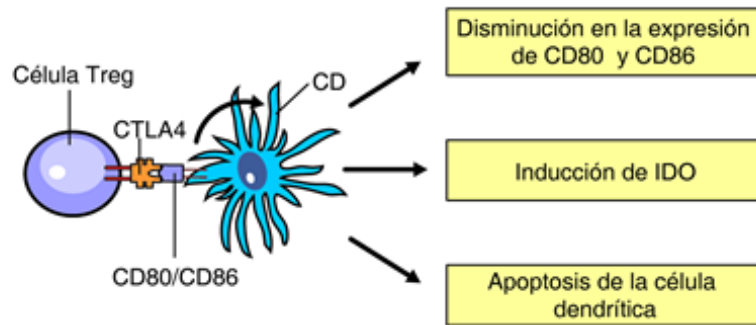
3. Mecanismo mediado por la acción de células T regulatorias inducibles



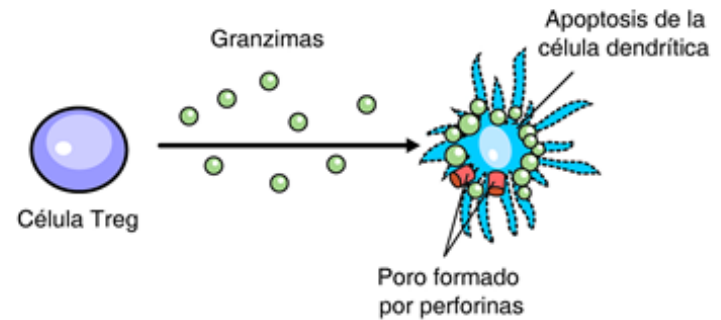
T_{REG} inducibles: Limitan el daño colateral de tejidos asociado a respuestas inflamatorias intensas frente a microorganismos patogénicos (también frente a la flora comensal).

Mecanismos de acción de las células T_{REG} FOXP3+

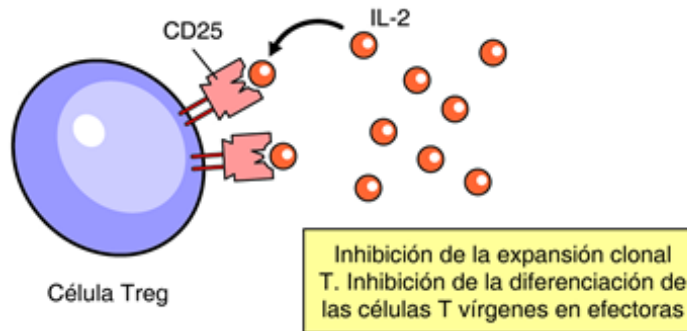
A. Interacción CTLA4-CD80/CD86



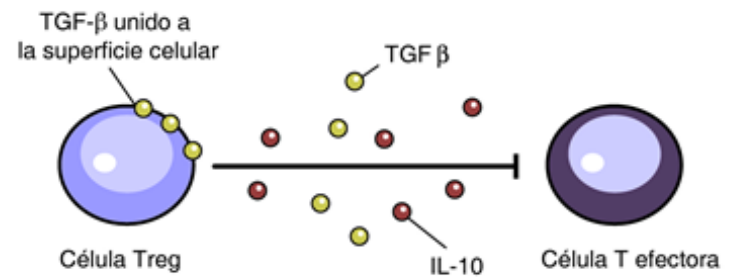
B. Efecto citotóxico sobre las células dendríticas



C. Consumo de IL-2

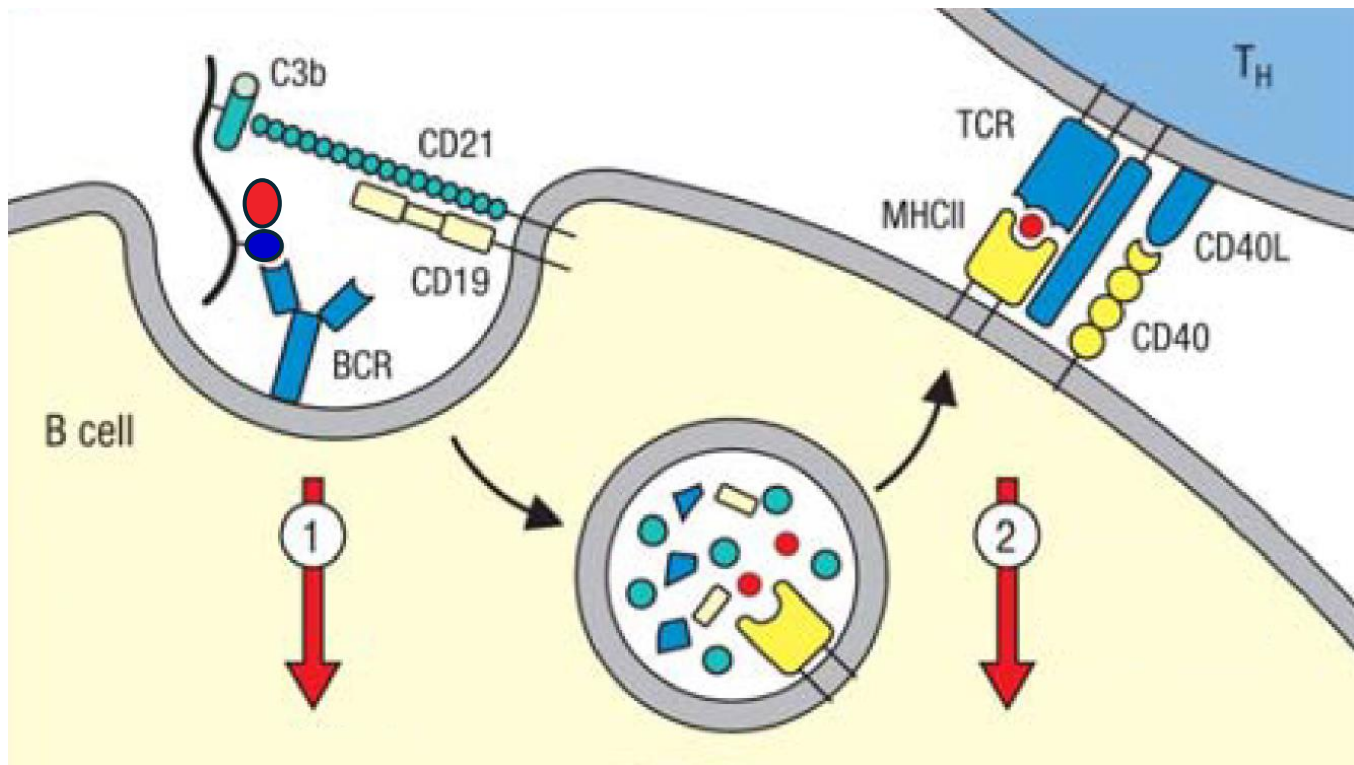


D. Producción de citocinas inhibitorias (TGF- β) e IL-10



1. Mecanismos que controlan la activación de los linfocitos B

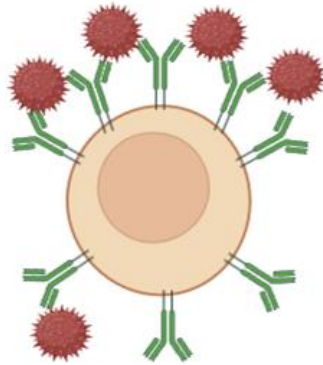
Primero repasemos...para activarse, el linfocito B virgen requiere de dos señales: señal 1 (reconocimiento del antígeno) y señal 2 (señales coestimulatorias aportadas por un linfocito T_{FH} que reconozca un péptido antigénico del mismo antígeno que reconoce el linfocito B).



1. Mecanismos que controlan la activación de los linfocitos B

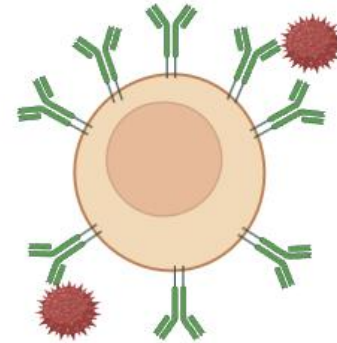
1.a. Se requiere superar un umbral mínimo de intensidad de señal 1 para la activación linfocitaria B

Señal 1 suficiente para la posterior activación



La señal recibida a través del BCR es lo suficientemente intensa. Aun así, para la activación se requerirá de la colaboración del T_{FH}

**Señal 1 insuficiente para la activación
Ignorancia clonal**

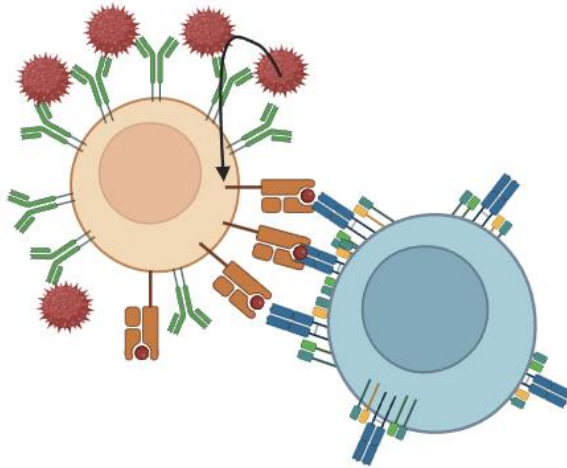


La señal recibida a través del BCR es de baja intensidad. El linfocito B ignora la presencia del Ag

1. Mecanismos que controlan la activación de los linfocitos B

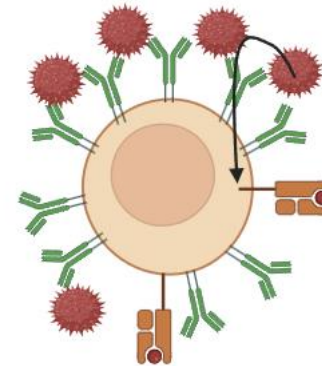
1.a. Se requiere superar una intensidad mínima de señal 2 para la activación linfocitaria B.

Señal 2 suficiente para la activación



La señal recibida a través del BCR y la señal 2 aportada por el T_{FH} son lo suficientemente intensas para que el linfocito B se active.

Señal 2 insuficiente para la activación

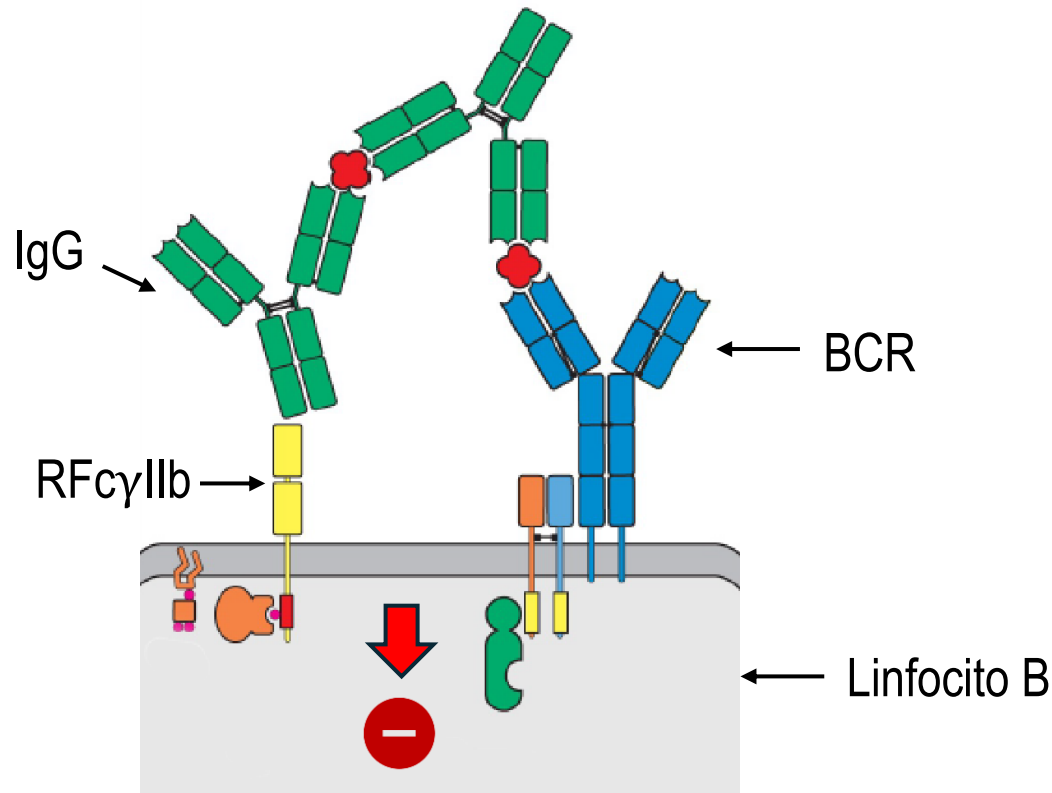


No hay linfocitos T_{FH} capaces de proveer la señal 2 o la presentación de péptidos antígenicos+CMH por el linfocito B es reducida y por ello no recibe la señal 2.

1. Mecanismos que controlan la activación de los linfocitos B

1. 2. Señal inhibitoria impartida a través del RFcylIb inhibe la activación de nuevos clones linfocitarios cuando disminuye la carga antigénica.

La unión de un complejo inmune al RFcylIb y simultáneamente el reconocimiento antigénico a través del BCR transduce una señal que impide la activación del linfocito B



Parte 2: Tolerancia inmunológica

Tolerancia inmunológica

Mecanismos de tolerancia central

Compartimiento B

- Eliminación de células B autorreactivas
- Edición del BCR

Compartimiento T

- Selección negativa
- Desarrollo de células T_{REG} naturales

Mecanismos de tolerancia periférica

Compartimiento B

- Ignorancia clonal
- Ausencia de señal coestimuladora

Compartimiento T

- Anergia clonal
- Desarrollo de células T_{REG} inducibles

Compartimientos B y T

- Sitios inmunológicamente privilegiados

Contribuyen a evitar que salgan a periferia células fuertemente autorreactivas

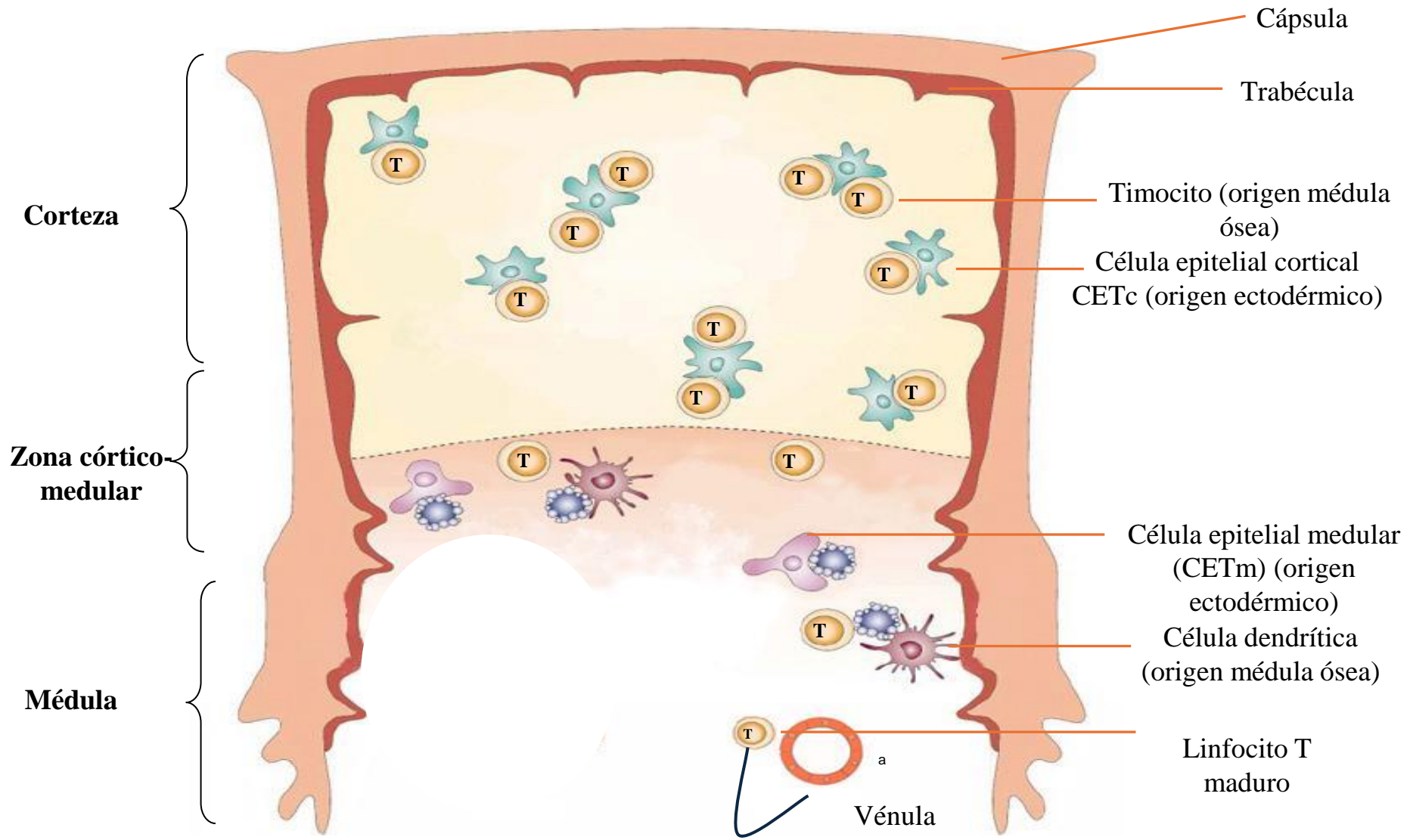
Aun así, algunas células autorreactivas acceden a circulación

Contribuyen a evitar que células autorreactivas se activen, y si lo hacen, su funcionalidad sea limitada

Mecanismos de tolerancia central y periférica que evitan la activación y expansión de clones autorreactivos

- 1. Mecanismos que contribuyen a evitar que accedan a circulación desde los órganos linfáticos primarios linfocitos T y B autorreactivos.**
- 2. Mecanismos que evitan en periferia que se activen linfocitos T y B autorreactivos que no hayan sido eliminados en los órganos linfáticos primarios.**
- 3. Mecanismos que controlan la expansión clonal de los linfocitos T y B autorreactivos que logran superar los otros mecanismos de control.**
- 4. Mecanismos que inhiben la activación de linfocitos o limitan la actividad de células efectoras autorreactivas que evitaron los otros mecanismos de control.**
- 5. Mecanismos/microambientes asociados a respuestas tolerogénicas que controlan el daño inmunológico a órganos vitales.**

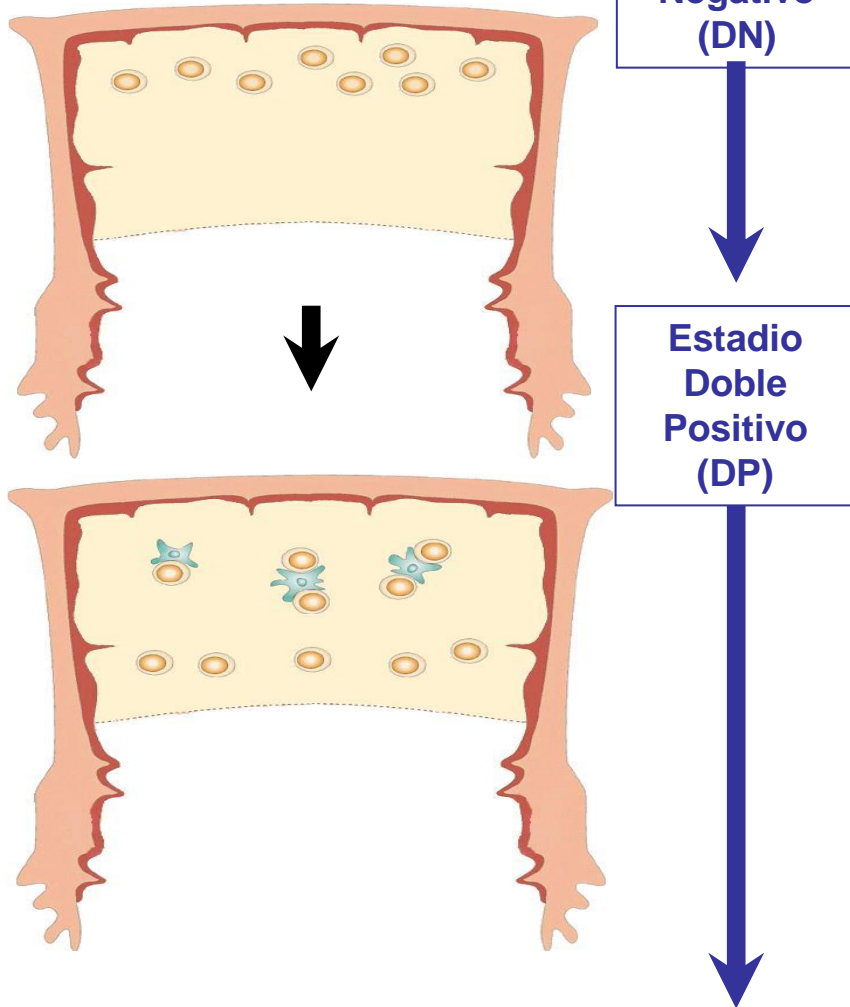
Estructura de un lóbulo tímico



El timo está constituido por numerosos lóbulos

Repasemos....

Ontogenia T

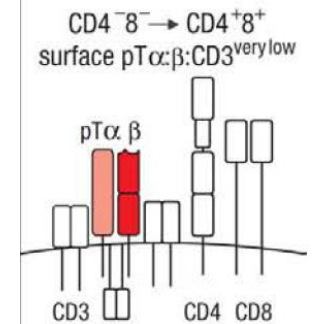


SELECCIÓN TÍMICA

(Inducción de tolerancia central T)

Timocitos CD4-CD8- (DN). Alta proliferación celular. Se define el linaje T $\alpha\beta$ o T $\gamma\delta$.

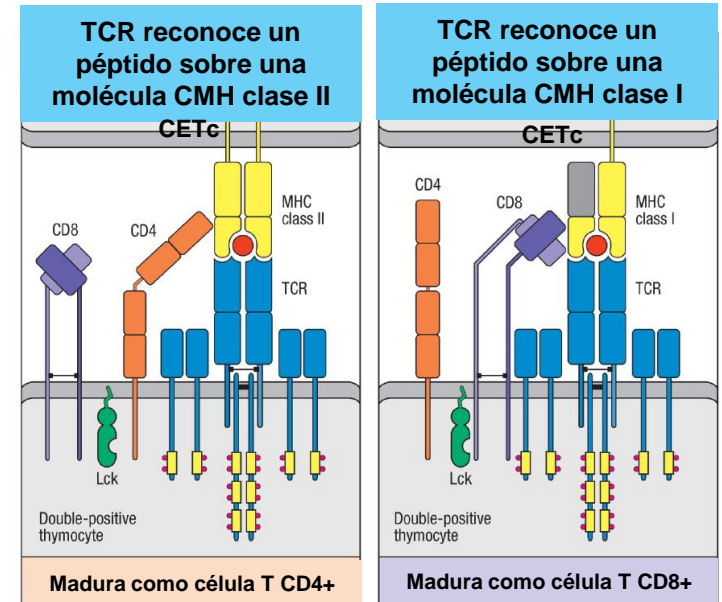
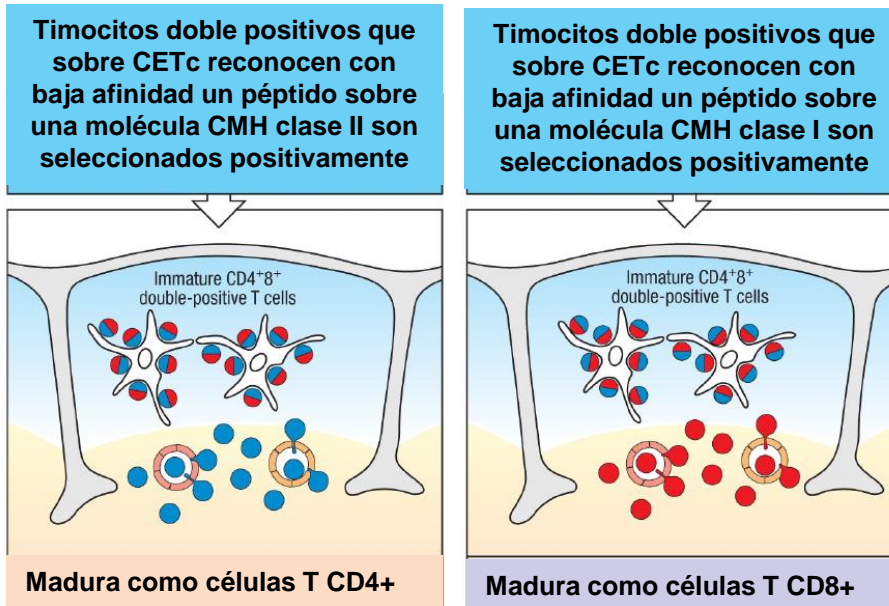
Generación del TCR $\alpha\beta$: El gen de cadena β es el primero que se rearregla y expresa. Luego, la cadena β sintetizada se asocia con una cadena α sustituta y ambas se expresan en la membrana del timocito constituyendo el preTCR. Las células sufren unos ciclos de proliferación. Además, se detienen otros rearreglos β lo que garantiza la exclusión alélica de la cadena β . Luego se induce la expresión de los Correceptores CD4 y CD8.



Luego, comienzan los rearreglos de la cadena α del TCR y posteriormente se asocian las cadenas α y β rearregladas constituyendo el TCR.

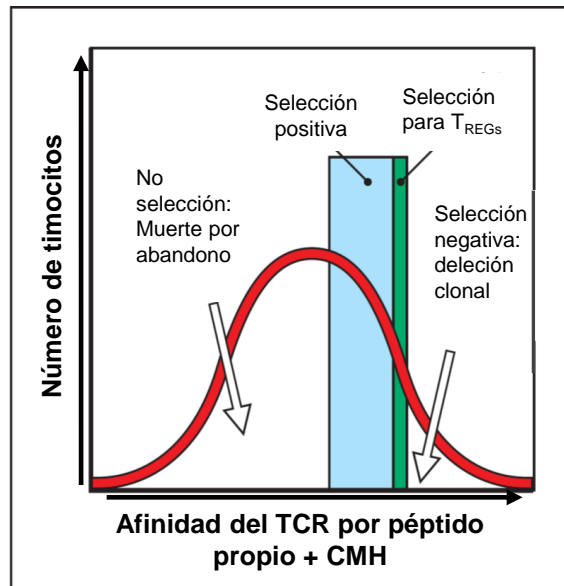
Selección tímica (Inducción de tolerancia central T)

- 1) **Selección positiva**: Los timocitos doble positivos cuyos TCR reconocen con baja afinidad péptidos (propios) asociados a las CMH sobre las CETc sobreviven. Es decir, son seleccionados positivamente. Aquellos que no reconocen péptidos+CMH o lo hacen con muy baja afinidad, mueren (**muerte por abandono**).



Selección tímica (Inducción de tolerancia central T)

- 2) **Selección negativa:** Tanto timocitos doble positivos cuyos TCR reconocen con alta afinidad péptidos (propios) asociados a las CMH sobre las CETc, como timocitos simple positivos que reconocen con alta afinidad péptidos (propios) asociados a las CMH sobre células del epitelio tímico medular (CETm) o sobre células dendríticas mueren por apoptosis. Son seleccionados negativamente. Durante este proceso, mueren por apoptosis la mayoría de los timocitos autorreactivos. Lo que define el destino de los timocitos es la intensidad de la señal que reciben a través del TCR.



La selección negativa puede ocurrir tanto en la corteza como en la médula tímica.

Para convertirse en linfocitos vírgenes y ser liberados a la circulación, los timocitos deben ser **seleccionados positivamente** y luego **superar la selección negativa** (sobrevivir a ese proceso). Los linfocitos T que abandonan el timo, emigran como células T maduras y vírgenes, simples positivas (CD4 o CD8) y autorrestringidas (capaces de reconocer péptidos en el marco de las CMH que expresa el individuo).

La médula del timo es un gran **mosaico** de péptidos propios derivados de proteínas de diferentes **tejidos** extratímicos que tienen expresión ectópica en el timo

La expresión de algunas, pero no de todas las proteínas específicas de otros tejidos en la médula tímica, está controlada por un gen denominado **AIRE** (regulador autoinmune).



Permite al sistema inmune distinguir lo «propio»

Ejemplos:

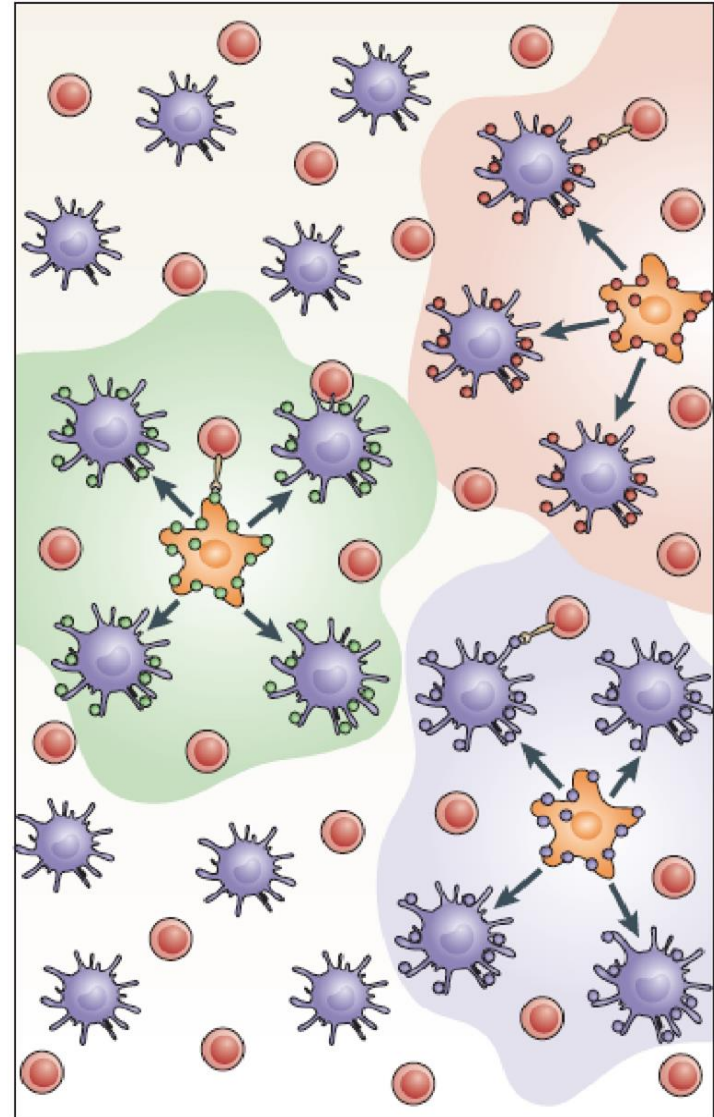
TSH, TRH

Proteína básica de mielina

Insulina

Hormona de crecimiento

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



A pesar de que los timocitos deben superar la selección negativa en el timo para pasar a circulación como linfocitos maduros y vírgenes, del timo también salen algunos linfocitos autorreactivos. Sin embargo, éstos no suelen activarse.

¿Por qué?

2. Mecanismos que evitan en periferia que se activen linfocitos T autorreactivos que no hayan sido eliminados en el timo.

En general, los linfocitos autorreactivos no se activan porque, en ausencia de infecciones o procesos inflamatorios, no encuentran las condiciones para activarse:

1.- Insuficiente cantidad de su péptido+CMH como para superar el umbral mínimo de señal 1 requerido para la activación. **Ignorancia clonal.**

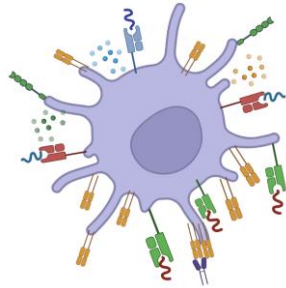
2.- Insuficiente cantidad de moléculas coestimulatorias para proveer una señal 2 mínima para la activación. **Anergia clonal.**

¿Por qué?

Las células dendríticas pueden adquirir un perfil inmunogénico o tolerogénico dependiendo del contexto en el que procesen al antígeno

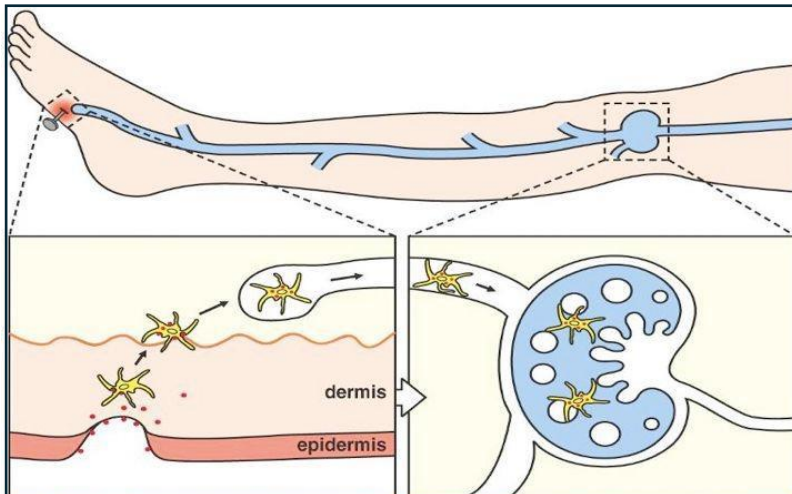
Células dendríticas inmunogénicas

- ↑ CMH clase I y II
- ↑ CD80/CD86
- ↑ CD40
- ↑ Citoquinas proinflamatorias

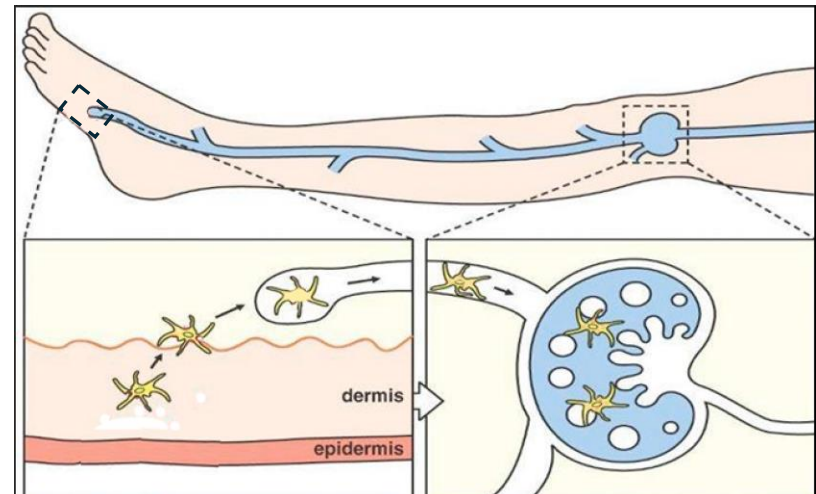


Células dendríticas tolerogénicas

- ↓ CMH clase I y II
- ↓ CD80/CD86
- ↓ CD40
- ↓ Citoquinas proinflamatorias
- ↑ FASL
- ↑ PD-L1 y PD-L2
- ↑ IL-10
- ↑ TGF- β



En un foco infeccioso, las CD capturan antígenos (Ags) microbianos, los procesan (así como a proteínas propias) y migran al OLS drenante madurando en un perfil inflamatorio, a presentarle péptidos a los linfocitos T

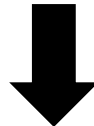


En ausencia de infección, las CD procesan proteínas propias y migran al OLS drenante madurando en un perfil tolerogénico, a presentarle los péptidos derivados de proteínas propias a los linfocitos T

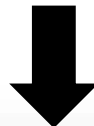
2. Mecanismos que evitan en periferia que se activen linfocitos T autorreactivos que no hayan sido eliminados en el timo.

Las **células dendríticas tolerogénicas** limitan la activación de muchos clones autorreactivos al exhibir una reducida cantidad de complejos CMH+péptidos propios, un bajo tenor de moléculas coestimulatorias y expresar moléculas que inhiben la activación T.

En el transcurso de procesos infecciosos, si péptidos propios son presentados asociados a moléculas de CMH en cantidad suficiente para transmitir la señal 1 sobre células dendríticas que como consecuencia de la infección exhiben un perfil proinflamatorio, los clones autorreactivos podrían activarse.



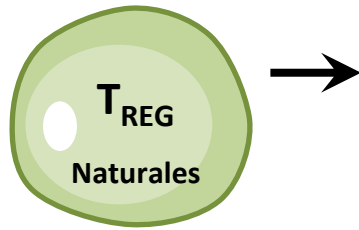
Ruptura de la tolerancia



Autoinmunidad

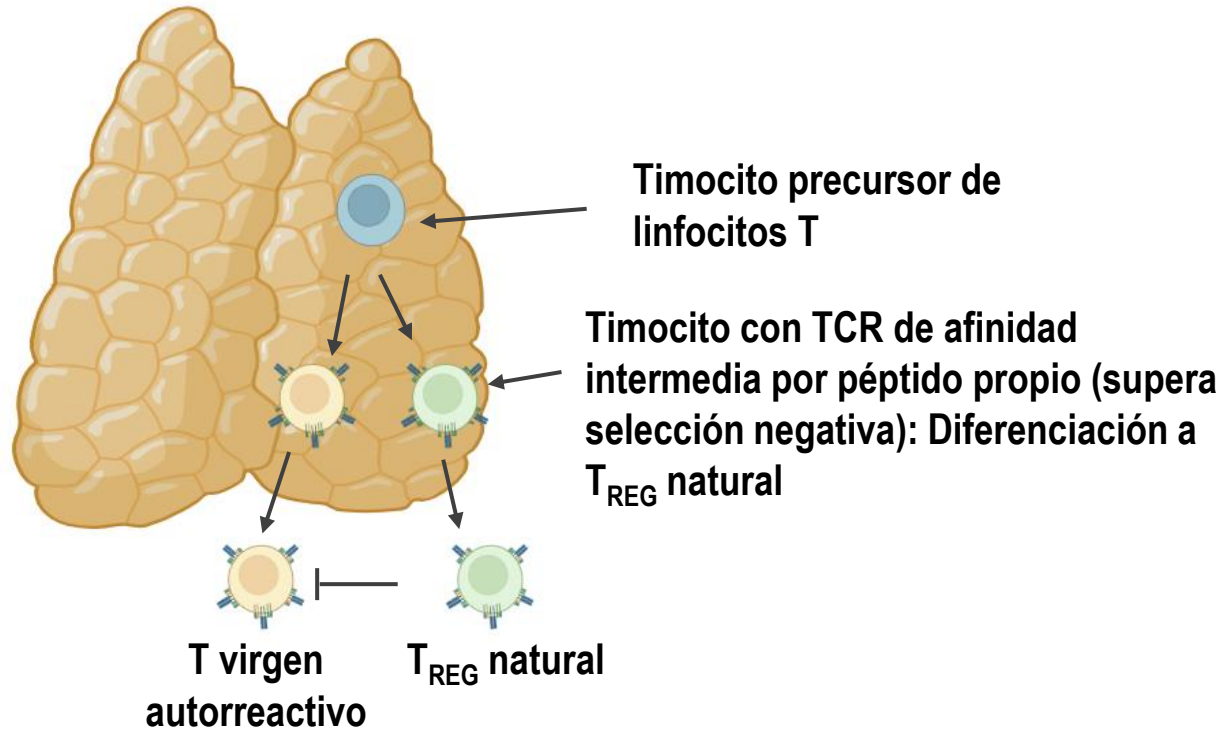
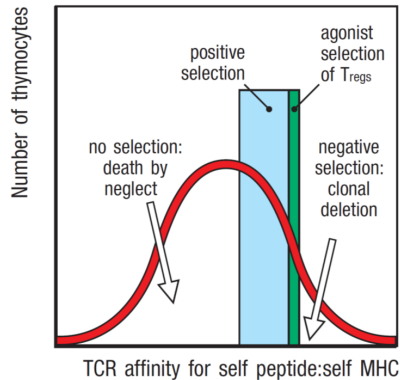
3. Mecanismos que controlan la expansión clonal de los linfocitos T y B autorreactivos que logran superar los otros mecanismos de control: células T regulatorias.

T_{REG} Naturales



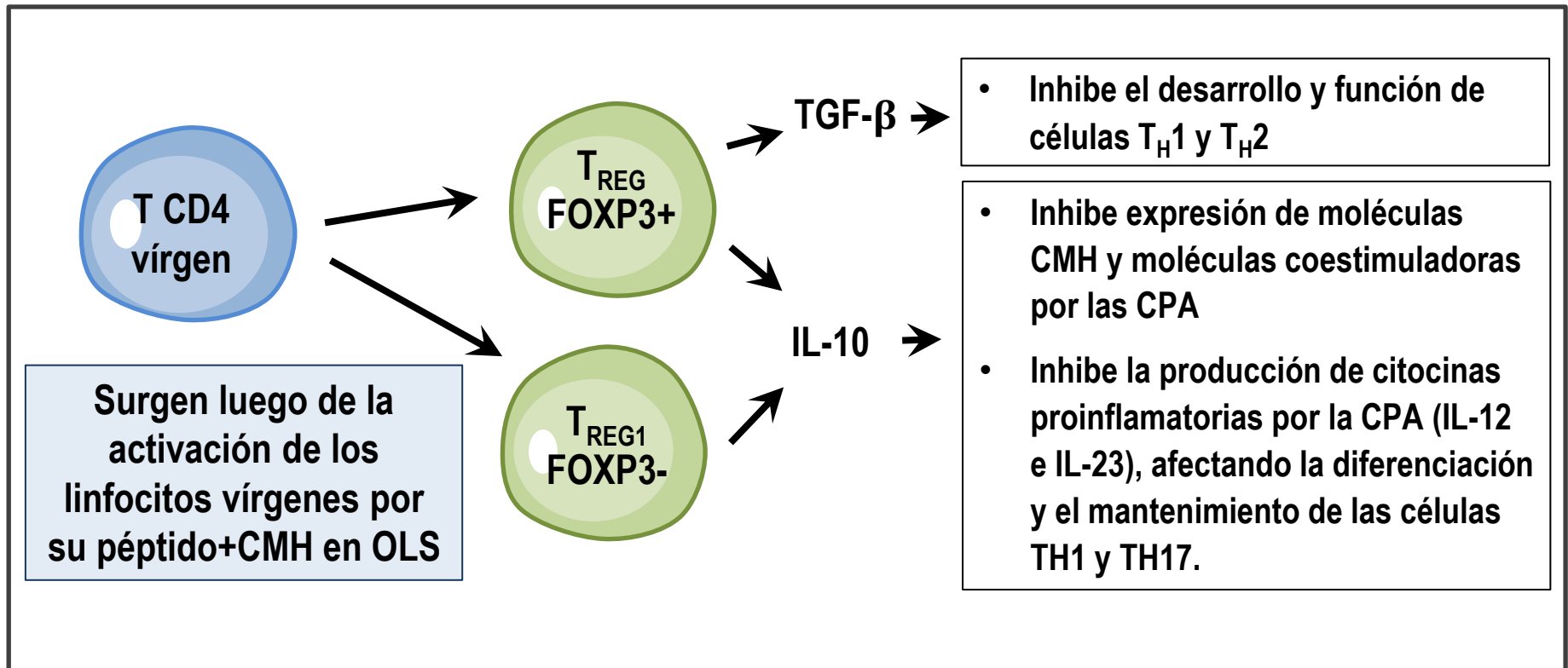
- Expresan FOXP3, IL-2R α , CD62L, CCR7 y CTLA-4.
- Representan 5-10% de T CD4 de la circulación
- Regulan la actividad de clones T autorreactivos en periferia

Emigran del timo con función regulatoria



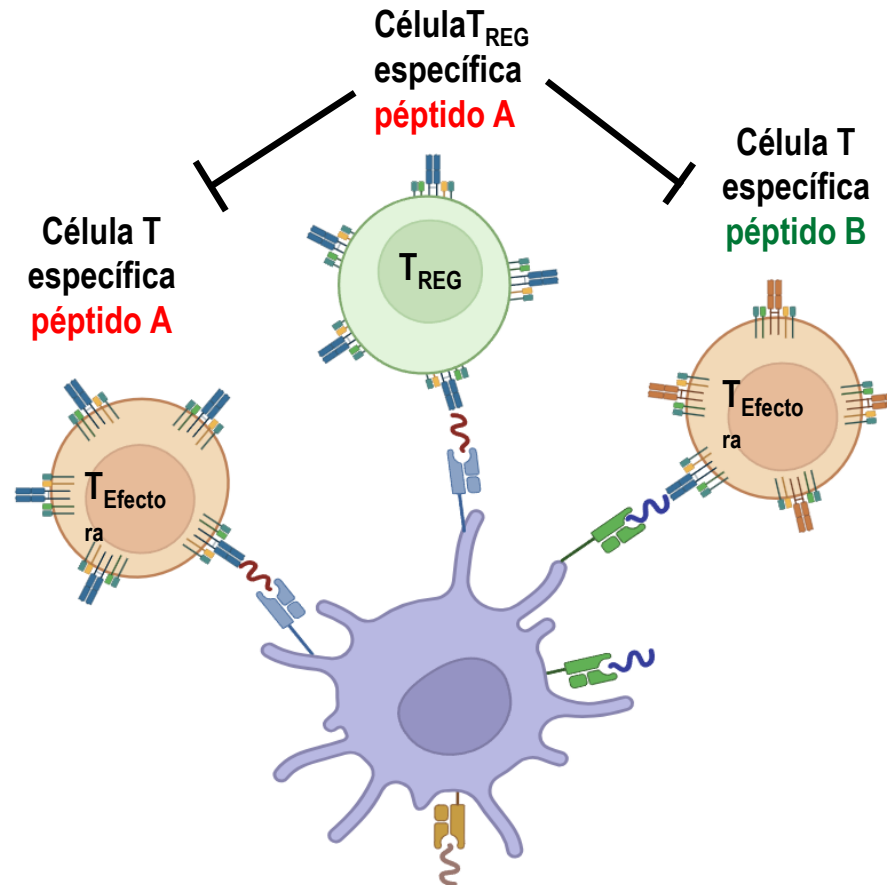
3. Mecanismos que controlan la expansión clonal de los linfocitos T y B autorreactivos que logran superar los otros mecanismos de control: células T regulatorias.

T_{REG} inducibles



Supresión antígeno-específica y supresión “bystander”

- ✓ Para ejercer su efecto supresor las T_{REG} deben ser activadas a través de su TCR en forma específica.
- ✓ Sin embargo, una vez activadas, el efecto supresor puede ser ejercido sobre T efectoras con especificidades diferentes.

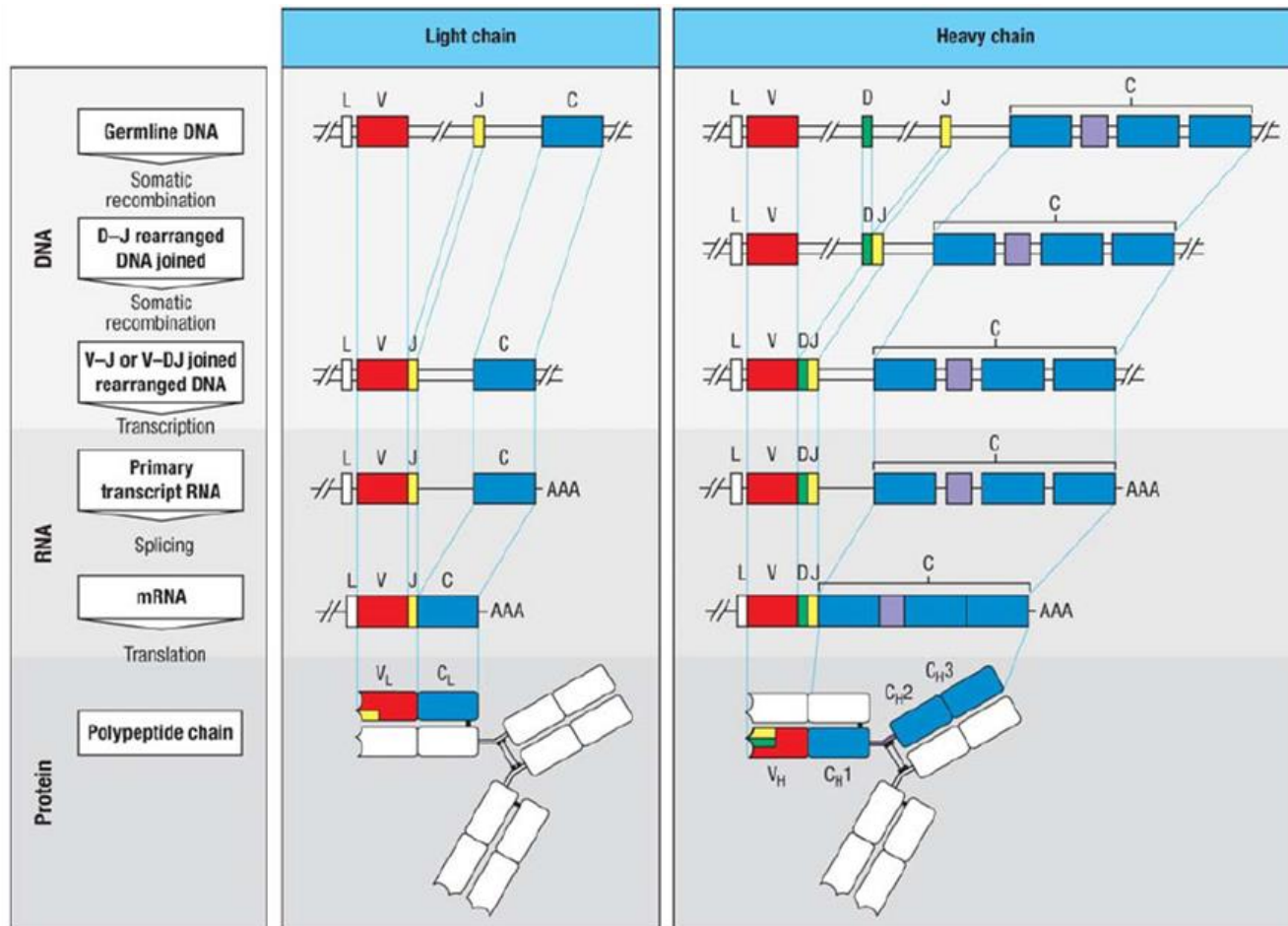


1. Mecanismos que contribuyen a evitar que accedan a circulación desde los órganos linfáticos primarios linfocitos B autorreactivos.

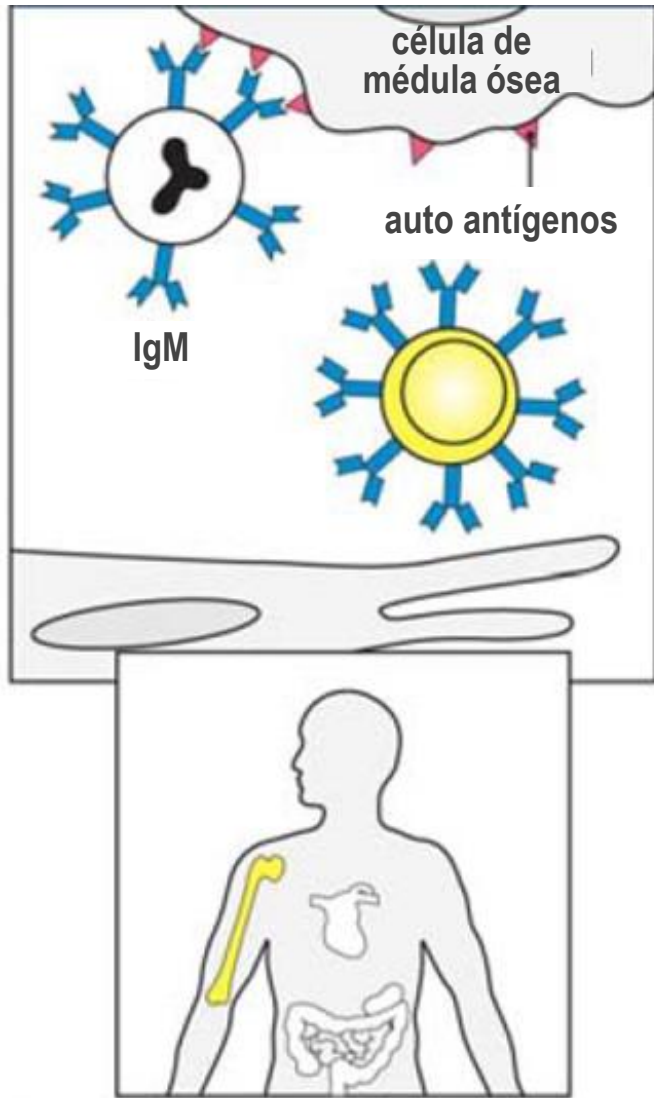
- **Eliminación de células B autorreactivas**
- **Edición del BCR**

Repasemos...

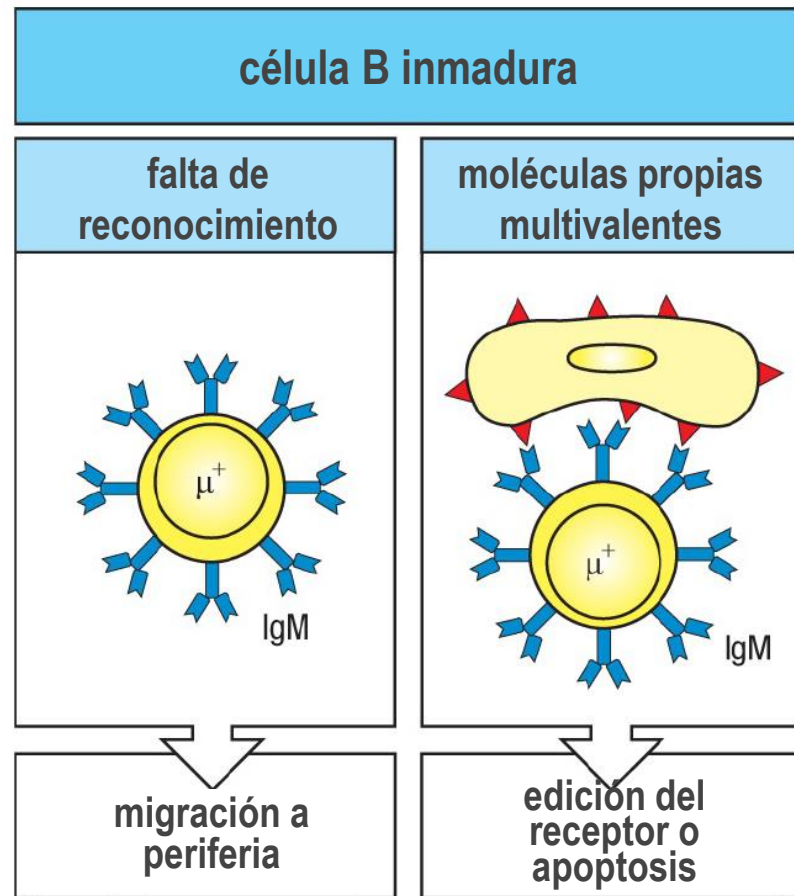
El gen que codifica para la porción variable de la Ig se conforma durante la ontogenia en la médula ósea: **Recombinación somática.**



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.



Durante el estadio de linfocitos B inmaduros, aquellos linfocitos que reconocen auto-antígenos son eliminados del repertorio B por edición del BCR o por apoptosis en la médula ósea.



2. Mecanismos que evitan en periferia que se activen linfocitos B autorreactivos que no hayan sido eliminados en la médula ósea o en el bazo.

En general, dichos linfocitos no se activan porque no encuentran las condiciones para activarse:

1.- Insuficiente cantidad de antígeno específico como para superar el umbral mínimo de señal 1 requerido para la activación. **Ignorancia clonal.**

2.- Insuficiente cantidad de señales coestimulatorias aportadas por el linfocito T_{FH} para proveer una señal 2 mínima para la activación. **Anergia clonal.**

3. Mecanismos que inhiben la activación de linfocitos o limitan la actividad de células efectoras.

Sitios Inmunológicamente Privilegiados: cerebro, cámara anterior de los ojos, testículos y útero. Poseen mecanismos que impiden la activación linfocitaria o la acción de células efectoras para evitar el daño inmunológico a los mismos.

Injertos de tejidos extraños colocados en el cerebro y la cámara anterior del ojo no inducen rechazo ¿Por qué?

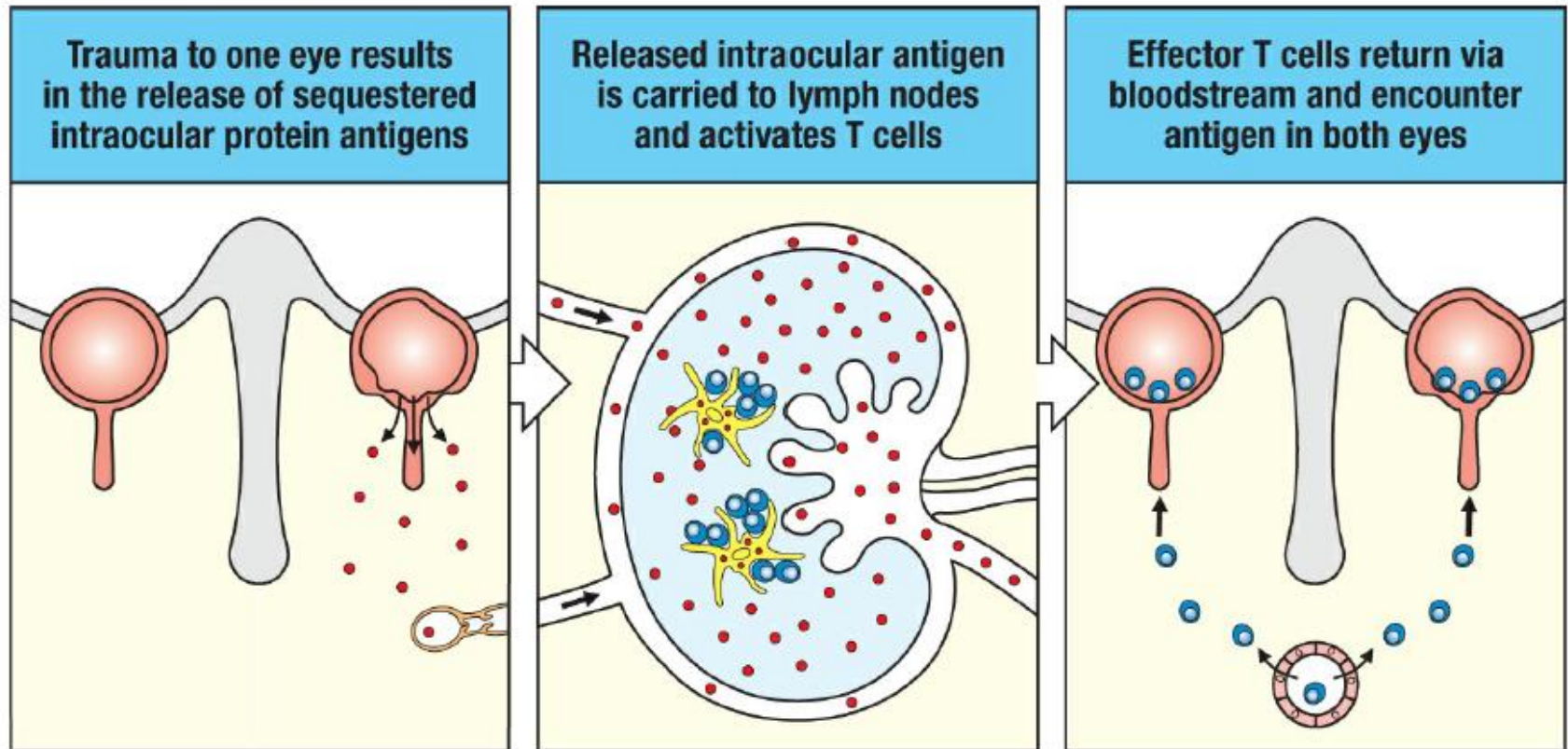
Visión previa: Los antígenos no podían abandonar los sitios privilegiados e inducir respuestas inmunitarias.

Visión actual: Los antígenos sí abandonan estos sitios e interactúan con las células T, pero en lugar de despertar una respuesta inmunitaria efectora, inducen una respuesta tolerogénica que no lesiona el tejido.

Características de los Sitios Inmunológicamente Privilegiados

1. Existe drenaje de antígenos del fluido extracelular pero no por linfáticos convencionales.
2. Están recubiertos por barreras que limitan el pasaje de linfocitos (ejemplo, barrera hemato-encefálica).
3. En ellos se produce TGF- β que tiende a inducir respuestas Treg.
4. Expresan ligando del Fas (FASL) que podría inducir la apoptosis de linfocitos efectores portadores de Fas, si eventualmente ellos llegaran a activarse y lograran ingresar a estos sitios.
5. Algunos de los antígenos de estos sitios permanecen secuestrados en ellos, permaneciendo en un estado de ignorancia clonal de no producirse escape por daños a las barreras que los contienen (ejemplo cámara anterior del ojo).

Las respuestas autoinmunes también pueden ser consecuencia de daño a las barreras que limitan sitios inmunológicamente privilegiados



- Post trauma (ruptura de la barrera) o por infección/inflamación: autoinmunidad
- Acceso de linfocitos T autorreactivos
 - Activación y diferenciación a linfocitos T efectores que ocasionan daño tisular.

**Mecanismos de
tolerancia central y
periféricos**

**Mecanismos de
regulación de la
homeostasis**

**Ruptura de la Tolerancia y/o alteración de
mecanismos de regulación homeostática**

**Reconocimiento de antígenos propios y
activación de linfocitos**

Autoinmunidad

Incidencia global: 3% de la población

Defectos (mutaciones/deleciones) en genes que codifican proteínas críticas para el desarrollo de la tolerancia o de la regulación homeostática de la respuesta inmune conducen a enfermedades autoinmunes

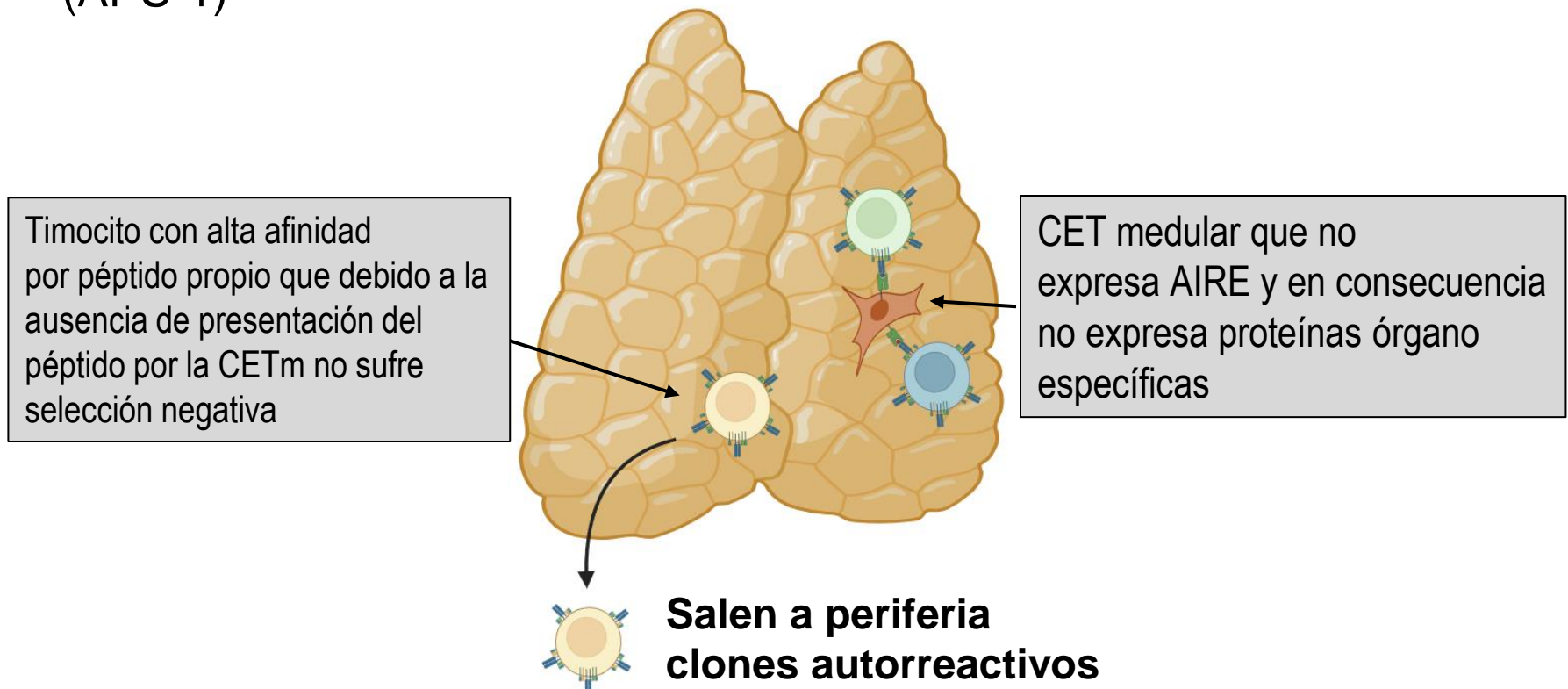
**AIRE
CTLA-4
PD-1
FOXP3
FAS o FASL**

Enfermedades autoinmunes asociadas a defectos en un único gen

Gen mutado	Patología	Mecanismo
AIRE “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	APS-1 Síndrome autoinmune poliendócrino 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
CTLA-4	Diferentes manifestaciones de autoinmunidad	Falla en el control de la activación de clones T autorreactivos
PD-1	Idem	Idem
FOXP3	IPEX, poliendocrinopatía y enteropatía ligada al X	Falla en la producción de células T regulatorias
FAS o FASL	ALPS Síndrome linfoproliferativo autoinmune	Falla en el control de la expansión clonal T

Consecuencias de la mutación en el gen AIRE

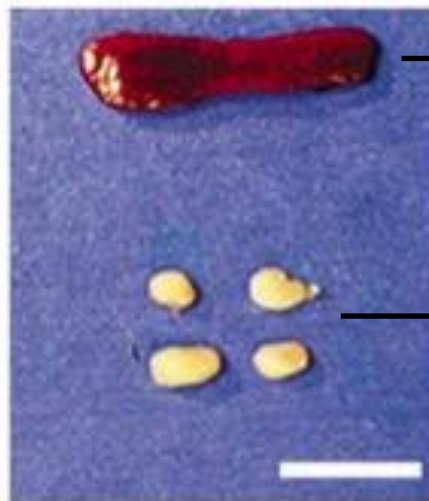
- Falla en el mecanismo de **selección negativa** en el timo.
- En humanos produce una enfermedad conocida como poliendocrinopatía autoinmune con candidiasis y displasia ectodérmica (APECED), también llamado síndrome poliendocrino autoinmune 1 (APS-1)



Consecuencias de mutaciones en los genes que codifican FAS o en FASL



**Ratones deficientes
en Fas o FasL**



**Ratones
controles**

→ Bazo

→ Ganglios linfáticos

En humanos las mutaciones con pérdida de función en FAS o FASL ocasionan el Síndrome linfoproliferativo autoinmune (ALPS)

Caracterizado por esplenomegalia y linfadenopatías
trombocitopenia, neutropenia y anemia



Consecuencias de mutaciones en el gen codifica a CTLA4

CTLA-4 implicada en el control de la activación y proliferación linfocitaria en OLS y también en la tolerancia periférica debido a su función en células T_{REG} .

- Los ratones que carecen de CTLA-4 mueren a una edad temprana por una proliferación descontrolada de células T en múltiples órganos y daño a los mismos.
- Ausencia de CTLA-4 sólo en células T_{REG} es suficiente para desencadenar una enfermedad linfoproliferativa mortal, similar a la observada en ratones que carecen totalmente de CTLA-4, aunque de inicio más tardío.

CTLA-4 también está implicada en el mecanismo de selección negativa en el timo. Ayuda a establecer un nivel de avidez del TCR mayor, regulando qué timocitos superarán la selección negativa y pasarán a integrar la población de linfocitos T maduros.

- Polimorfismos de nucleótido único (SNP) en CTLA-4 implicados en numerosas enfermedades autoinmunes humanas mediante asociación genética (LES, artritis reumatoidea, enfermedad de Graves, hipotiroidismo autoinmune y diabetes de tipo 1).

Consecuencias de mutaciones en el gen que codifica a PD-1

Los ratones que carecen de PD-1 desarrollan autoinmunidad, presumiblemente debido a una incapacidad para regular la activación de las células T.

En humanos se han reportado polimorfismos en el gen de PD-1 asociado con LES, diabetes tipo 1, espondilitis anquilosante y artritis reumatoidea.

Las respuestas autoinmunes también pueden ser consecuencia de infecciones o tratamientos con fármacos

Causas potenciales:

1. **Aumento de la expresión de moléculas coestimuladoras en CD** que presentan péptidos de proteínas propias. El reconocimiento del péptido propio+CMH no induce anergia sino activación del linfocito.
2. **Mimetismo molecular:** Infecciones por patógenos que poseen péptidos antigénicos que mimetizan péptidos propios.
3. ***Spreading* de epitopes:** La respuesta autoinmune inicial ocasiona daño tisular y liberación de proteínas en un contexto inflamatorio, algunas de ellas intracelulares, lo que termina generando la activación de linfocitos T autorreactivos contra nuevos autoantígenos, distintos al autoantígeno original.
4. Generación de **neoepitopes**
5. Infecciones que generan **gradientes de quimiocinas que permiten la infiltración del sitio de infección con clones autorreactivos** que si encuentran a su antígeno podrían dañarlo.
6. **Potenciación de la actividad de clones autorreactivos.** El aumento de citoquinas proinflamatorias en el sitio de infección puede potenciar la actividad de los clones autorreactivos.

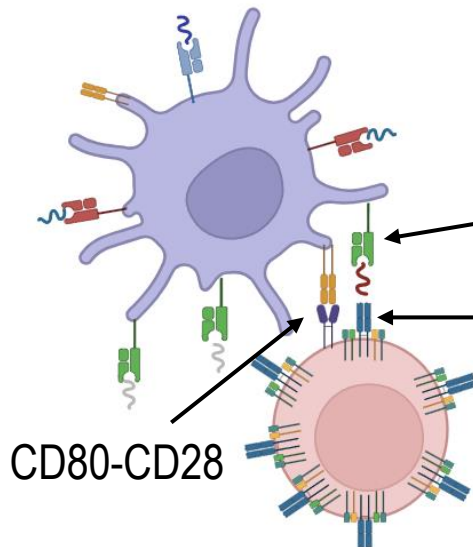
Las respuestas autoinmunes también pueden ser consecuencia de infecciones

1. Aumento de la expresión de moléculas coestimuladoras en CD que presentan péptidos de proteínas propias. El reconocimiento del péptido propio+CMH no induce anergia sino activación del linfocito.

La expresión de moléculas coestimuladoras en la célula dendrítica es insuficiente para proveer al linfocito T una señal 2 suficientemente intensa para activarse.



No se activa y sufre anergia



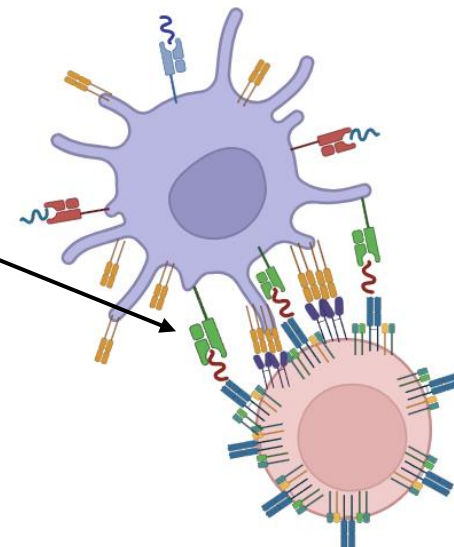
Infección



La estimulación de RRP por un patógeno incrementa la expresión de moléculas coestimuladoras en la célula dendrítica y si la misma presenta suficiente cantidad de CMH+péptido propio puede proveer a clones que lo reconozcan de la señal 2 para activarse.



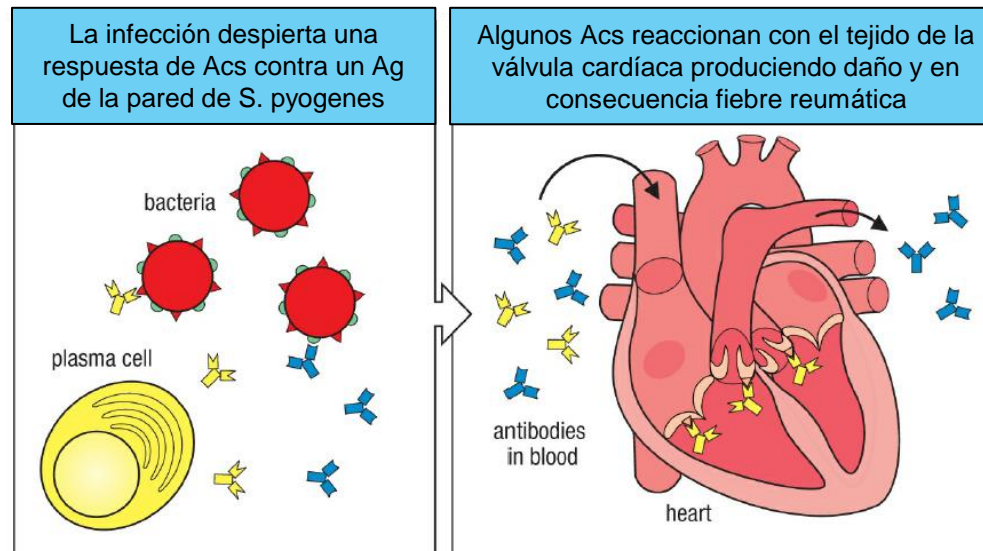
Activación clon T autorreactivo



Las respuestas autoinmunes también pueden ser consecuencia de infecciones

2. **Mimetismo molecular:** Infecciones por patógenos que poseen péptidos antigénicos que mimetizan péptidos propios.

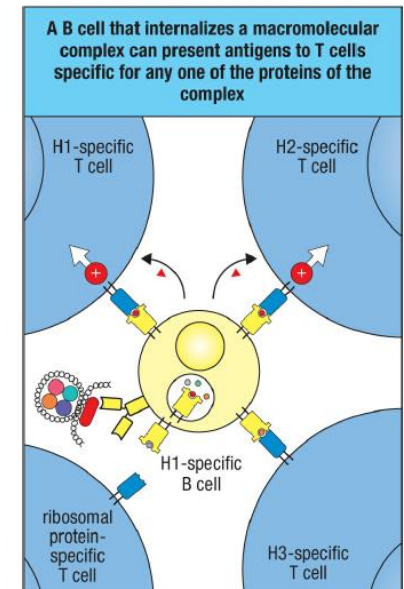
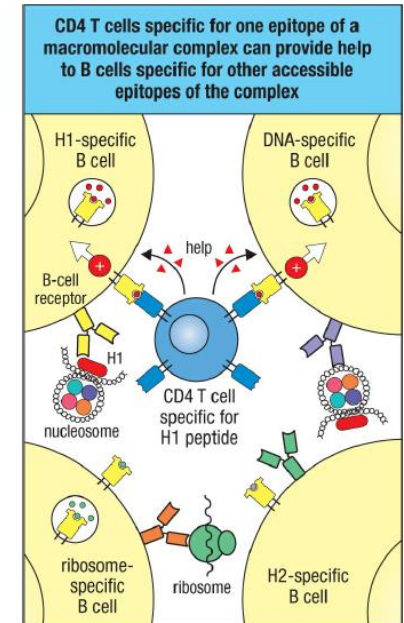
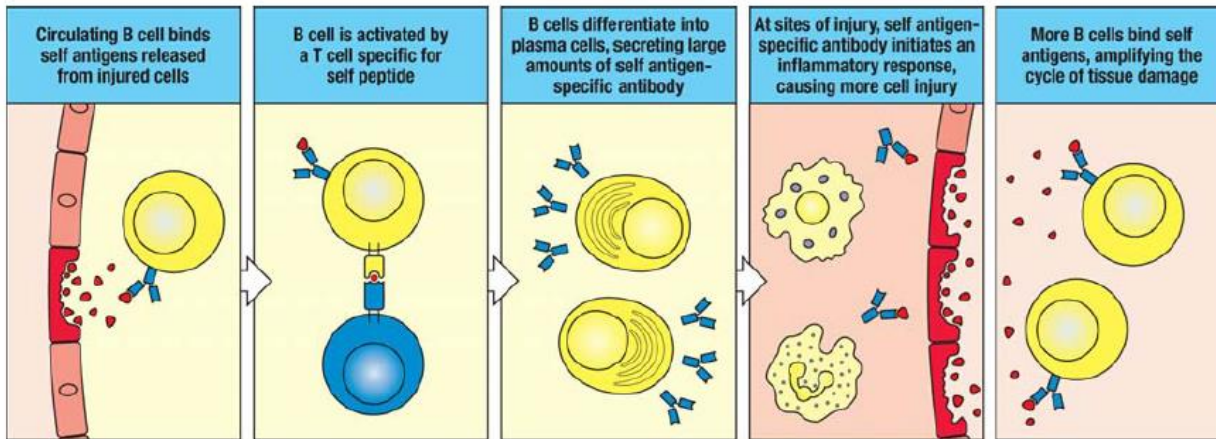
Fiebre reumática producida por la infección con *Streptococcus pyogenes*



La similitud de los epítopes de los antígenos estreptocócicos con epítopes de una proteína propia provoca lesiones mediadas por anticuerpos, y posiblemente por células T, en diversos tejidos, como las válvulas cardíacas y el riñón.

Las respuestas autoinmunes también pueden ser consecuencia de infecciones

3. **Spreading de epitopes:** La respuesta autoinmune inicial ocasiona daño tisular y liberación de proteínas en un contexto inflamatorio, algunas de ellas intracelulares, lo que termina generando la activación de linfocitos T autorreactivos contra nuevos autoantígenos, distintos al autoantígeno original.

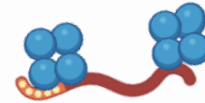


Las respuestas autoinmunes también pueden ser consecuencia de tratamientos con fármacos

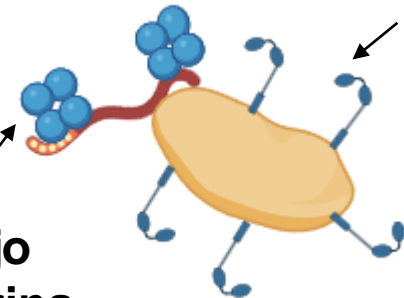
PF4/CXCL4

Heparina no fraccionada

Plaqueta



Complejo
PF4-heparina



RFcylII

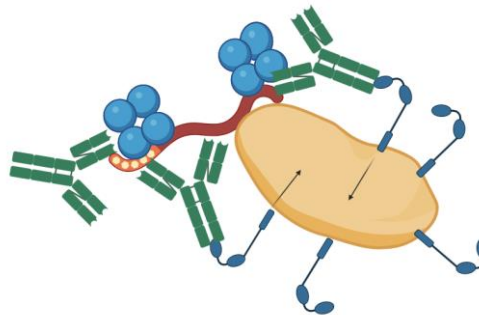
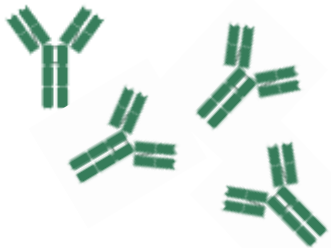
Inducción de
respuesta de Acs IgG
contra PF4 en
complejo con heparina



Unión de los Acs al complejo
PF4-Hep y posterior unión del
Fc al RFcylII de las plaquetas



Activación plaquetaria
Agregación
Liberación de sustancias
procoagulantes



Trombocitopenia y estado
hipercoagulante severo

La mayoría de las enfermedades autoinmunes son de naturaleza multifactorial



Un conjunto de genes

Factores ambientales
(infecciones, tratamientos con
drogas, stress, tabaquismo, alelo
HLA portado, 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 epítopo del colágeno II (aa 261-273).
Diabetes de tipo I	Fuerte asociación con HLA-DQ2 y HLA-DQ8. Alta capacidad para presentar epítopos de insulina.
Enfermedad celíaca	Los pacientes expresan HLA-DQ2 o HLA-DQ8. Alta capacidad para presentar epítopos 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.

Enfermedades autoinmunes

Clasificación desde una perspectiva clínica

Órgano-específicas



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

Algunos ejemplos:

Sistémicas



- Lupus eritematoso sistémico (LES)
- Artritis reumatoidea

Excepto en el caso de anticuerpos autorreactivos que son agonistas de receptores celulares, el resto de los mecanismos de patogenicidad en estas enfermedades son similares a aquellos que se ejecutan para eliminar a un microorganismo invasor.

Algunos ejemplos de enfermedades autoinmunes

Anemia hemolítica autoinmune

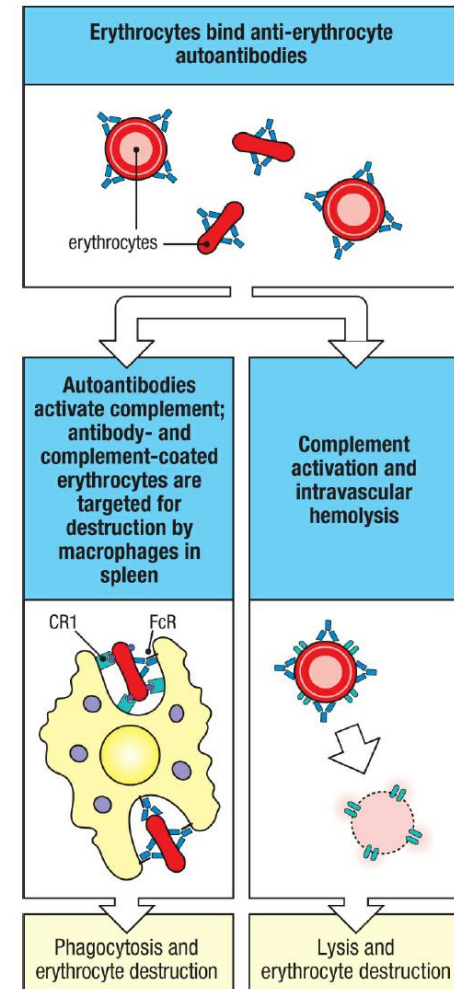
Mecanismos patogénicos: Los autoanticuerpos IgG e IgM (dirigidos contra antígenos eritrocitarios) opsonizan a los glóbulos rojos.



Los eritrocitos opsonizados con IgG son eliminados fundamentalmente por macrófagos esplénicos a través de los receptores Fcγ.

En los eritrocitos opsonizados con IgM, se activa la vía clásica del complemento, y estos podrán ser eliminados por macrófagos a través de los receptores CR1.

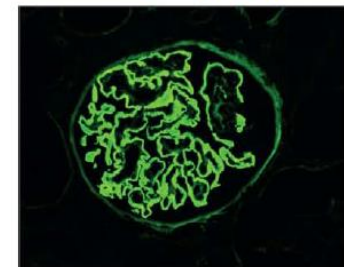
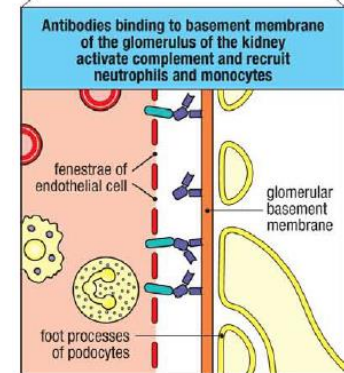
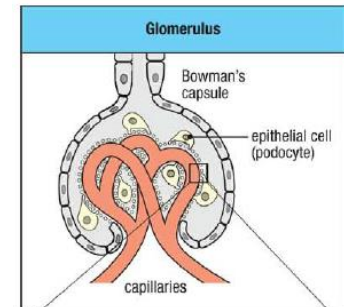
En algunos pocos casos la unión de ciertos auto-anticuerpos que fijan el complemento de manera extremadamente eficiente se induce lisis por complemento.



Algunos ejemplos de enfermedades autoinmunes

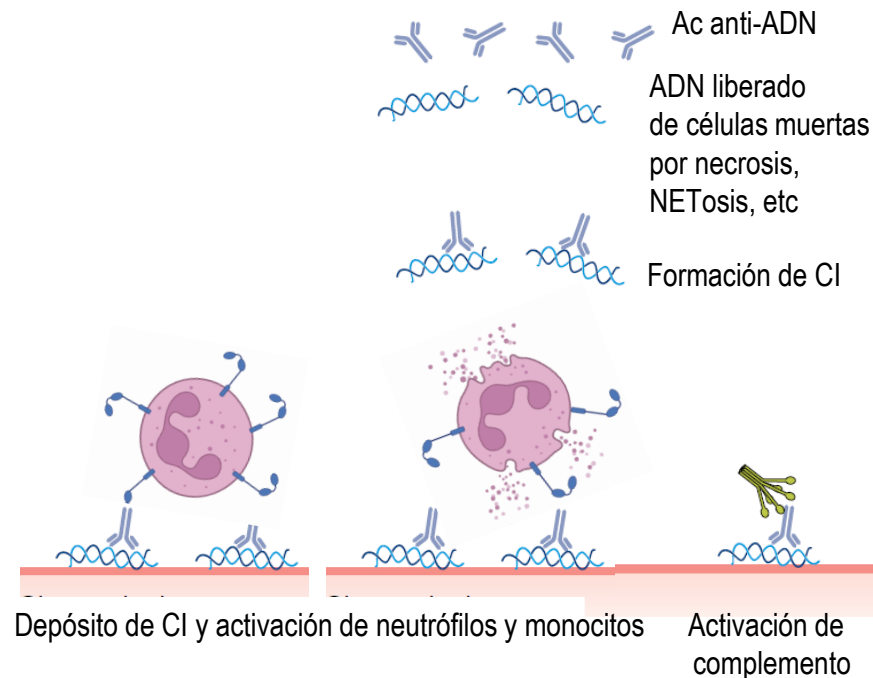
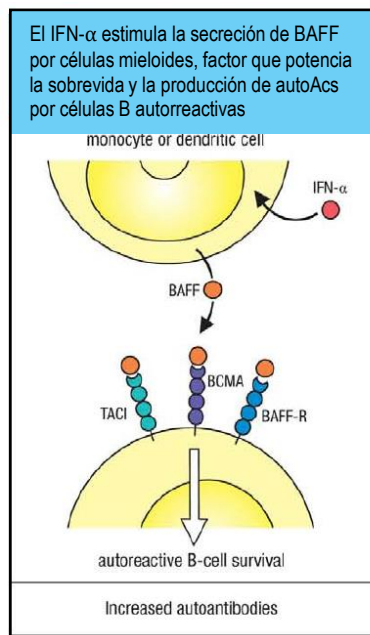
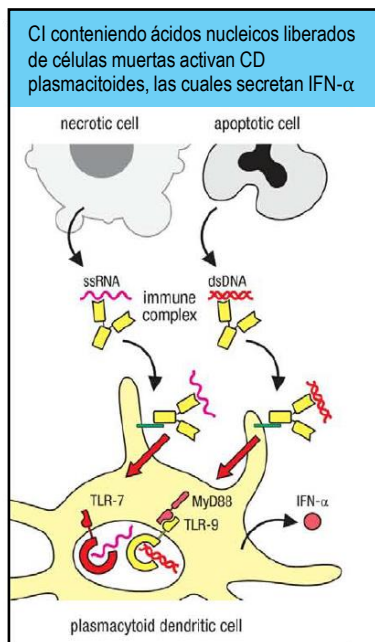
Síndrome de Goodpasture

Mecanismos patogénicos: Acs. dirigidos contra colágeno tipo IV de la membrana basal de los capilares glomerulares se une a ellos formando CI. Los CI formados activan complemento y reclutan neutrófilos y monocitos que se activan a través de receptores para Fc y receptores de complemento. Liberan citoquinas y quimiocinas que amplifican la inflamación y mediadores (ROS y enzimas) que dañan el tejido.



Algunos ejemplos de enfermedades autoinmunes

Lupus Eritematoso Sistémico



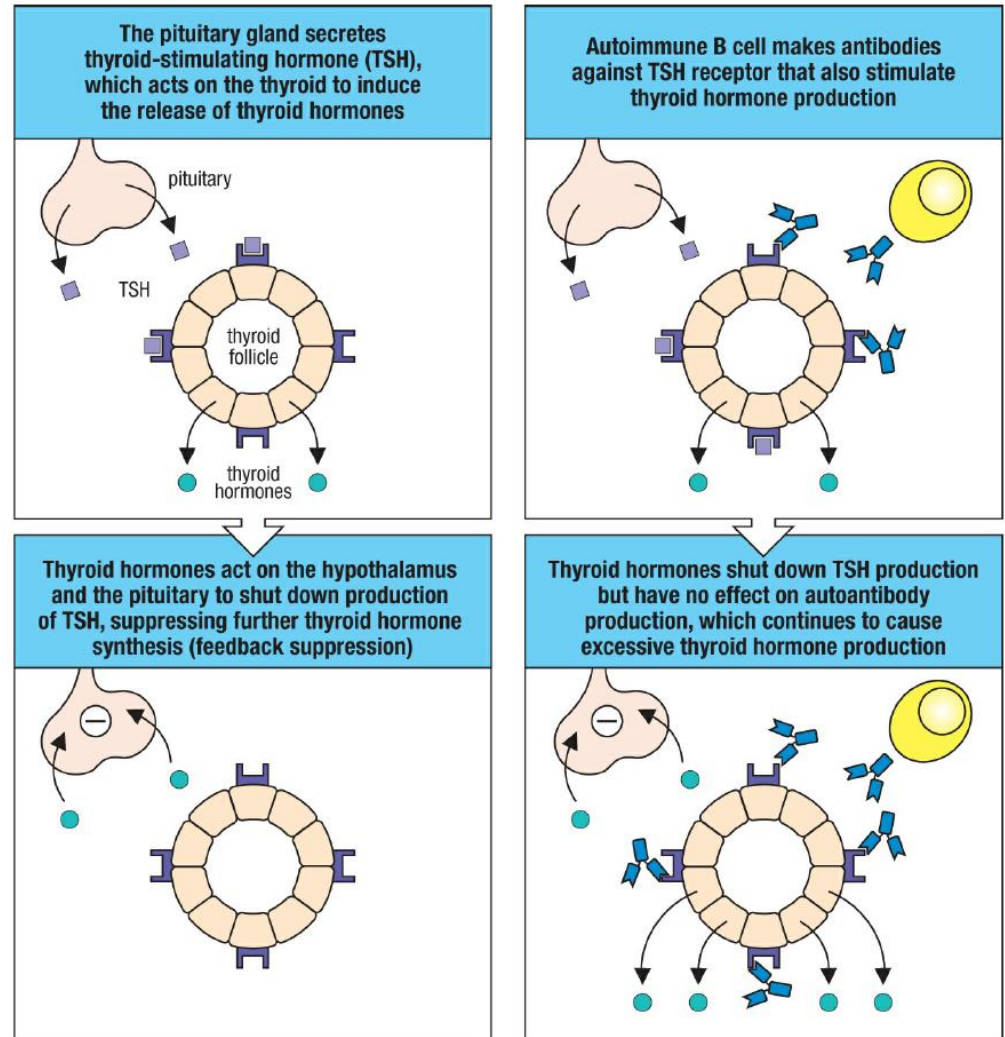
Mecanismos patogénicos: Múltiples. Puede ocurrir por depuración defectuosa de CI en exceso de Ag formados por Acs. dirigidos contra ADNdc y ARNsc liberados por células muertas. Se depositan en paredes de pequeños vasos, en la membrana basal del glomérulo renal, articulaciones, etc. y al unirse al Rc Fc de células fagocíticas las activan e inducen daño inflamatorio.

Algunos ejemplos de enfermedades autoinmunes

Enfermedad de Graves

Mecanismos patogénicos:

Autoanticuerpos agonistas del receptor de la hormona estimulante del tiroides (TSH) expresado en la glándula tiroides estimulan la producción de hormonas tiroideas. Éstas últimas inhiben la producción de TSH por la hipófisis y provoca hipertiroidismo.

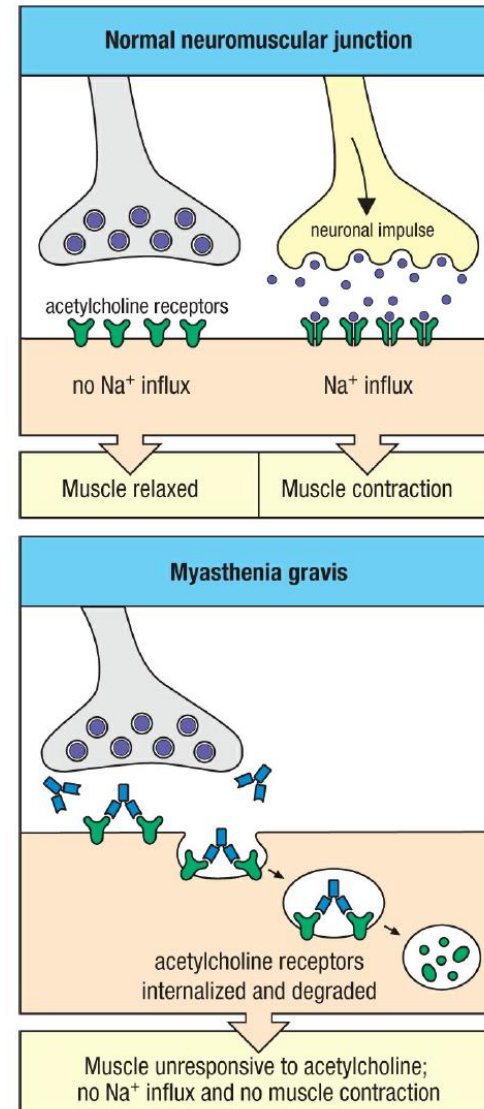


Algunos ejemplos de enfermedades autoinmunes

Miastenia gravis

Mecanismos patogénicos:

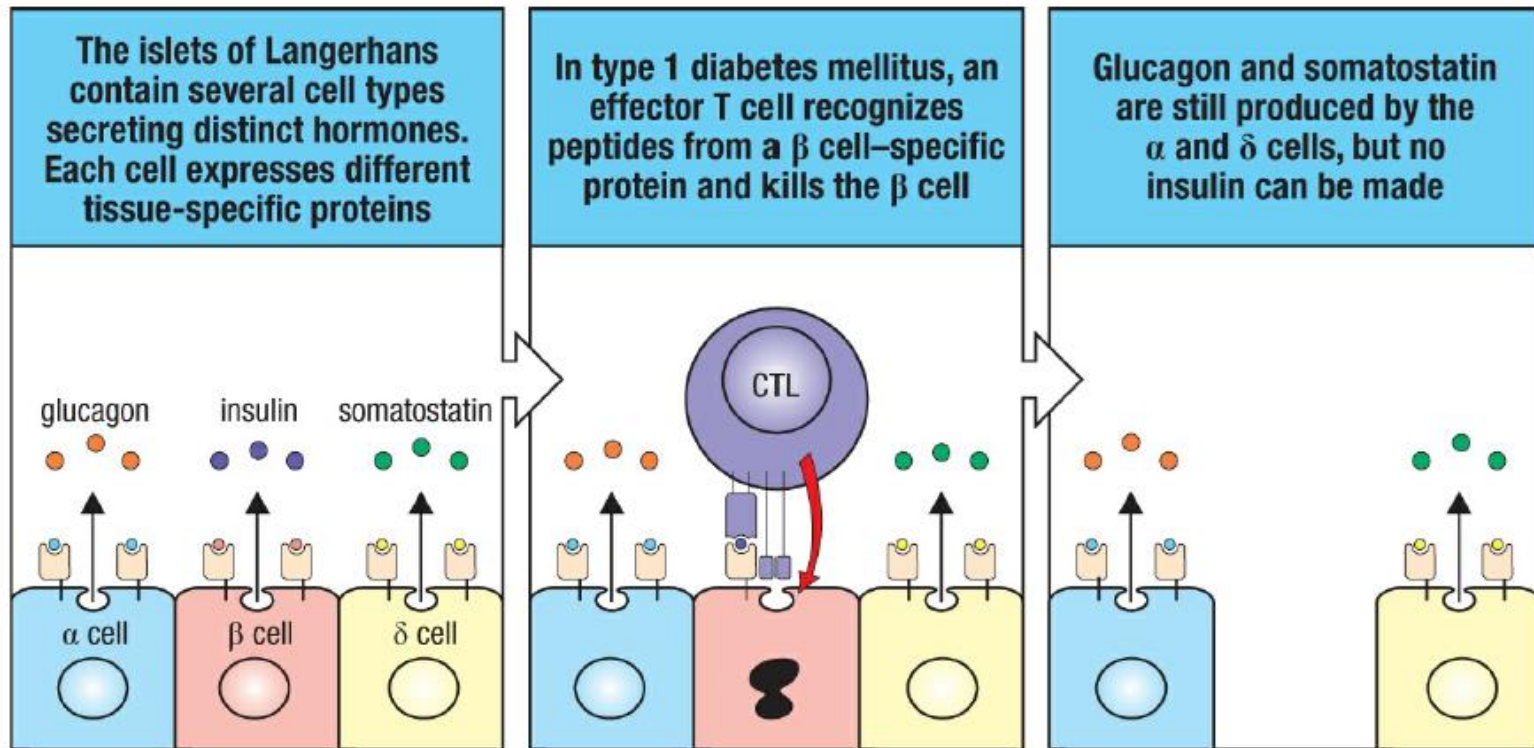
Autoanticuerpos contra la subunidad α del receptor de acetilcolina se unen al receptor expresado en células músculoesqueléticas sin activarlo y también provocan su internalización y degradación. A medida que disminuye el número de receptores en el músculo, el mismo responde menos a la acetilcolina, lo que provoca debilidad.



Algunos ejemplos de enfermedades autoinmunes

Diabetes mellitus de tipo 1

Mecanismos patogénicos: Linfocitos T citotóxicos dirigidos contra un autoantígeno expresado en el páncreas destruyen a las células β productoras de insulina de los islotes pancreáticos de Langerhans. Otros tipos de células de los islotes (α y δ) no son afectadas.



Gracias