

TOLERANCIA Y AUTOINMUNIDAD

jacova@ula.ve

Bibliografía recomendada:

Rabinovich. Inmunopatología molecular

Instituto de Inmunología Clínica

TOLERANCIA Y AUTOINMUNIDAD

- ★ **TOLERANCIA:** Mecanismos que protegen del ataque de un linfocito autoreactivo.

TOLERANCIA: Tipos

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

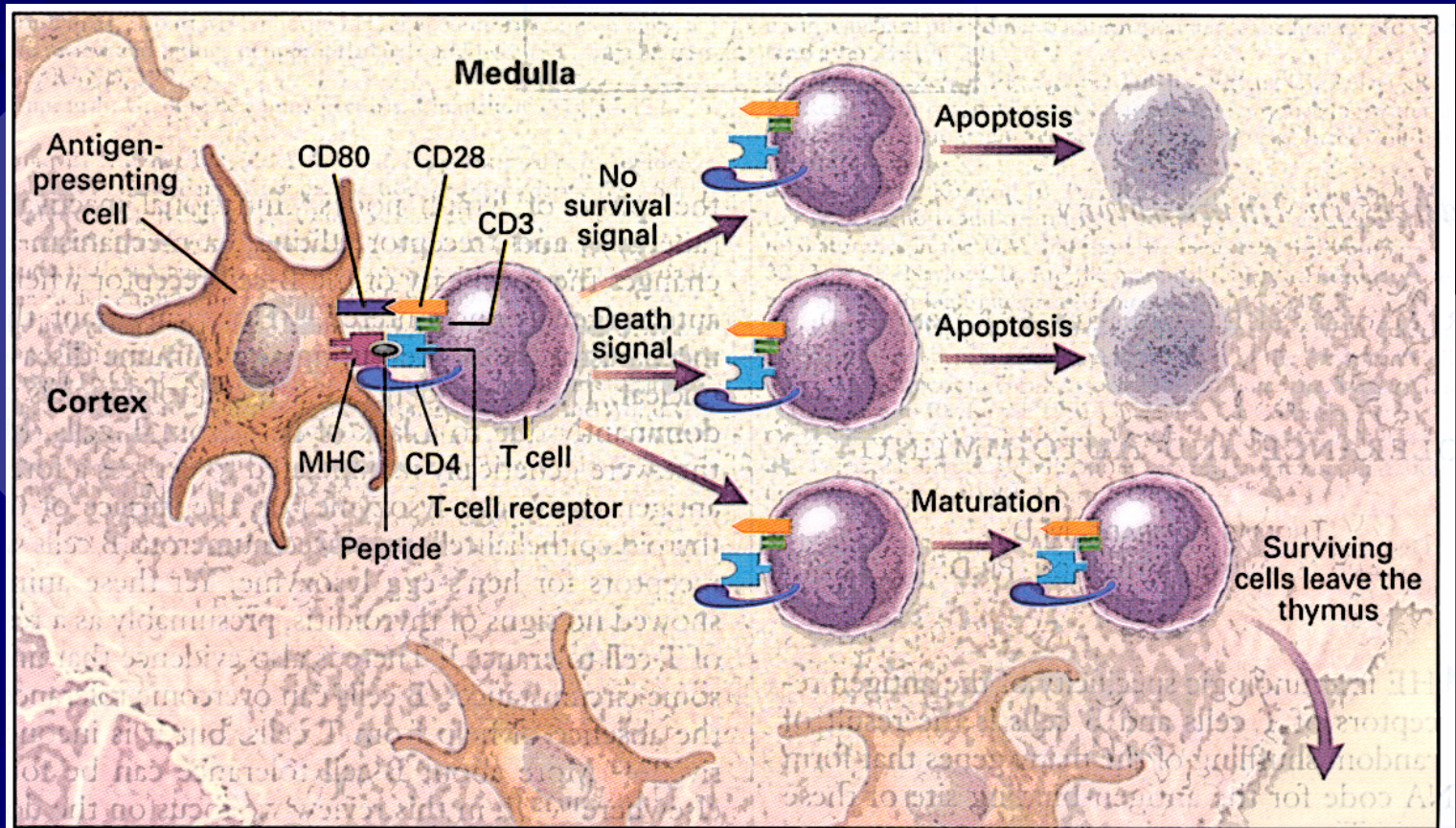
TOLERANCIA

☀ Central:

- ☀ Selección Tímica.
- ☀ Selección en M.O.

Selección positiva
Selección negativa

TOLERANCIA CENTRAL EN CELULAS T



Edición del receptor TCR

TOLERANCIA CENTRAL EN CELULAS B

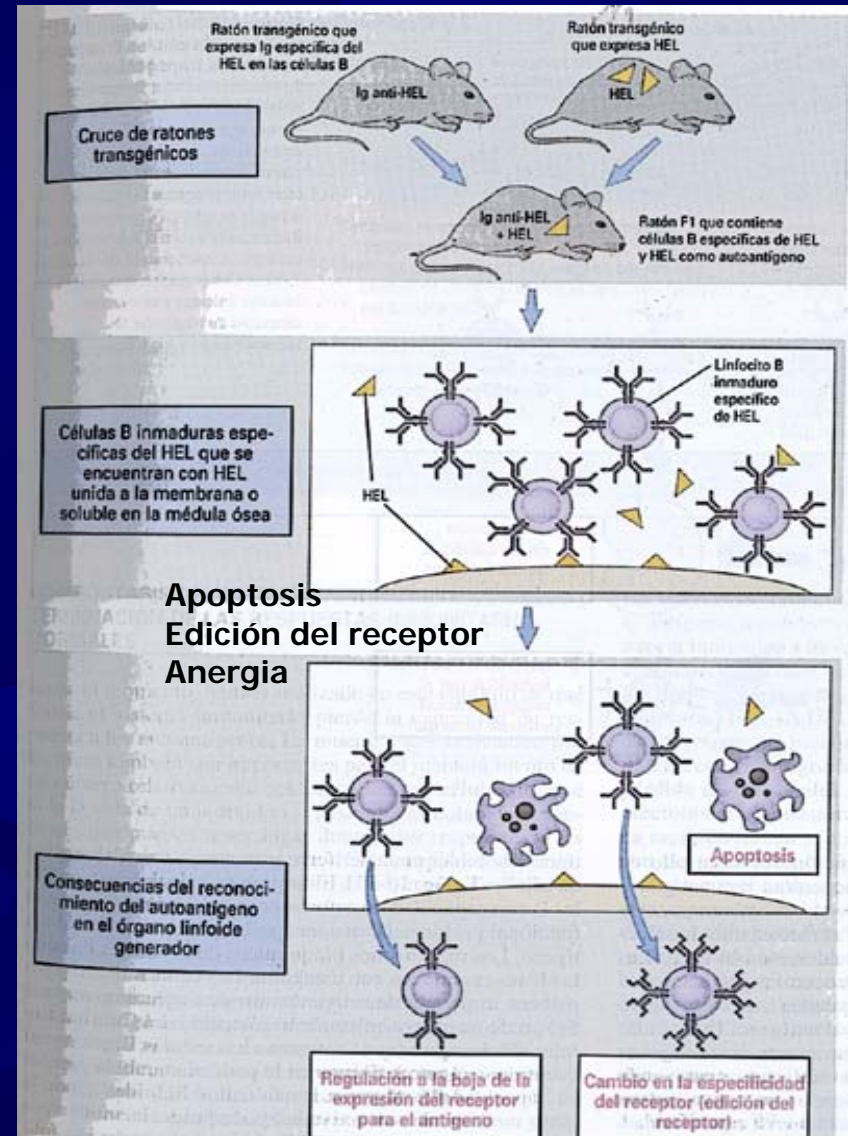
- ★ La tolerancia en las células B es necesaria para el mantenimiento de la ausencia de respuesta a los autoantígenos **timo-independientes**.
- ★ Los linfocitos B inmaduros que reconocen autoantígenos en la M.O son eliminados. Algunos pueden cambiar de especificidad, fenómeno de **Edición del receptor**.

TOLERANCIA: Linfocito B

Tolerancia Central:

Los linfocitos B inmaduros de ratones que co-expresan la proteína HEL y el anticuerpo anti-HEL son eliminados y no alcanzan la madurez en la M.O.

Si la proteína está en forma soluble algunas células pueden escapar a la selección negativa, pero expresan bajos niveles del receptor o son anérgicas.



TOLERANCIA PERIFERICA

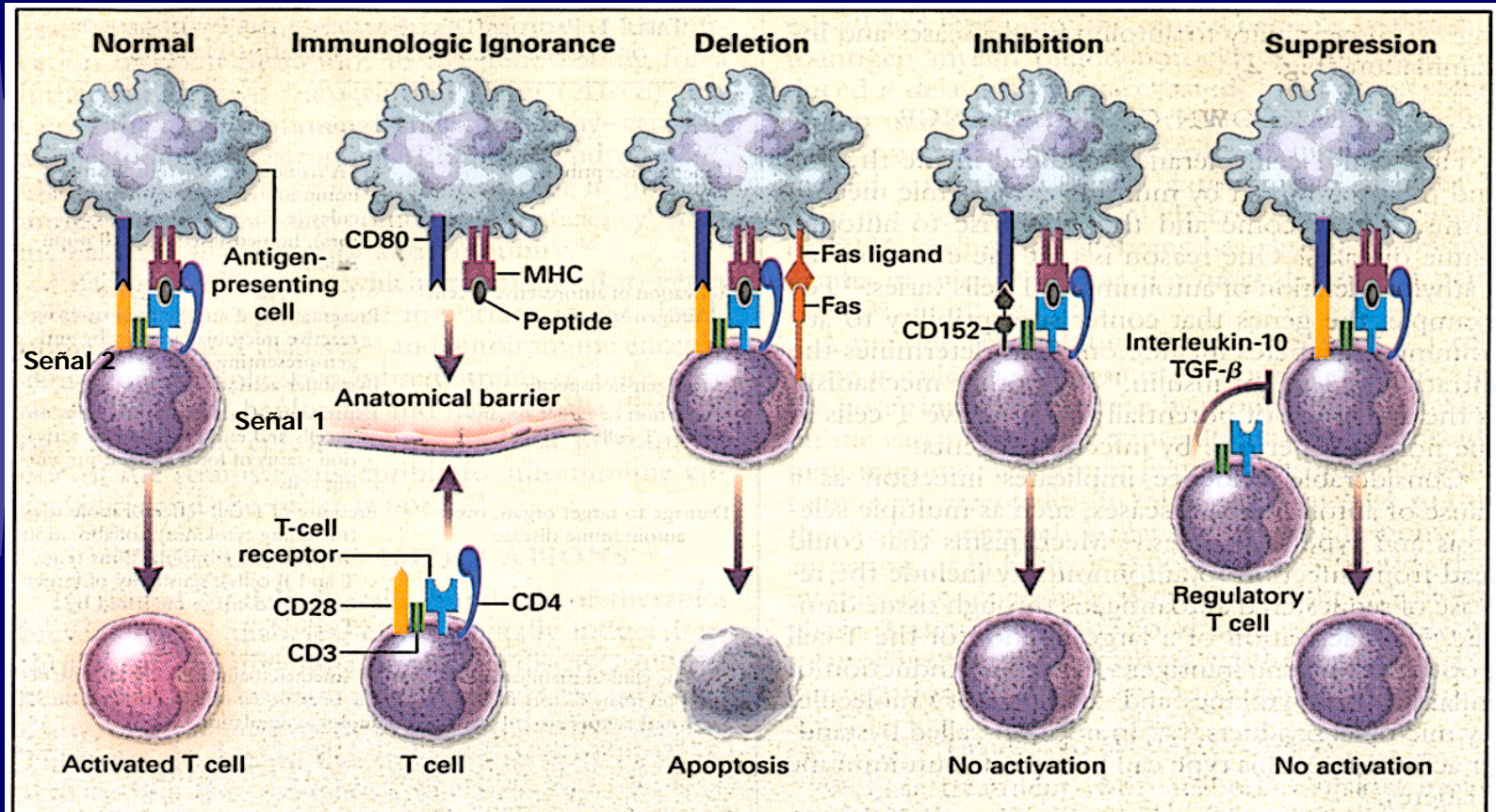
Periférica:

Anergia o supresión clonal.



- ✱ Ignorancia
- ✱ Delecion
- ✱ Inhibición
- ✱ Supresión y desviación

TOLERANCIA PERIFERICA EN CELULAS T



Muerte celular
inducida por
activación

TOLERANCIA: células TR

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

TOLERANCIA y ANERGIA

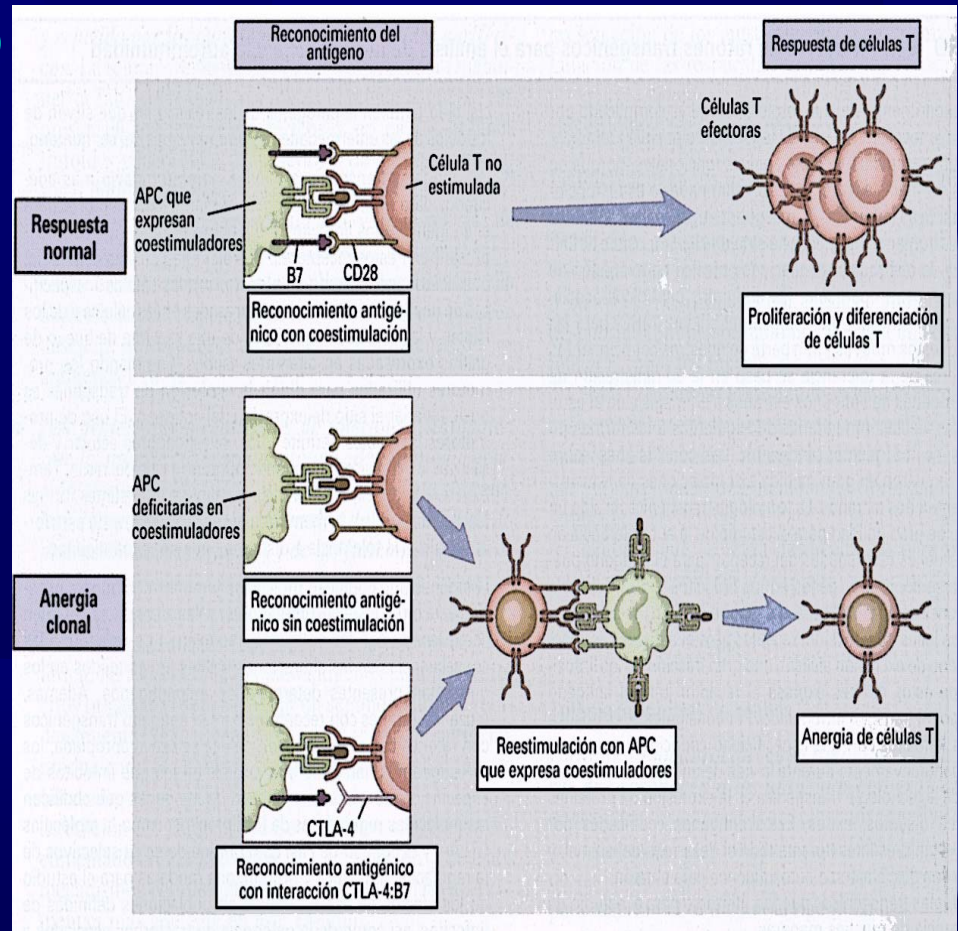
La anergia puede inducirse por:

Reconocimiento antigénico sin coestimulación suficiente:

Ausencia de señales coestimuladoras.

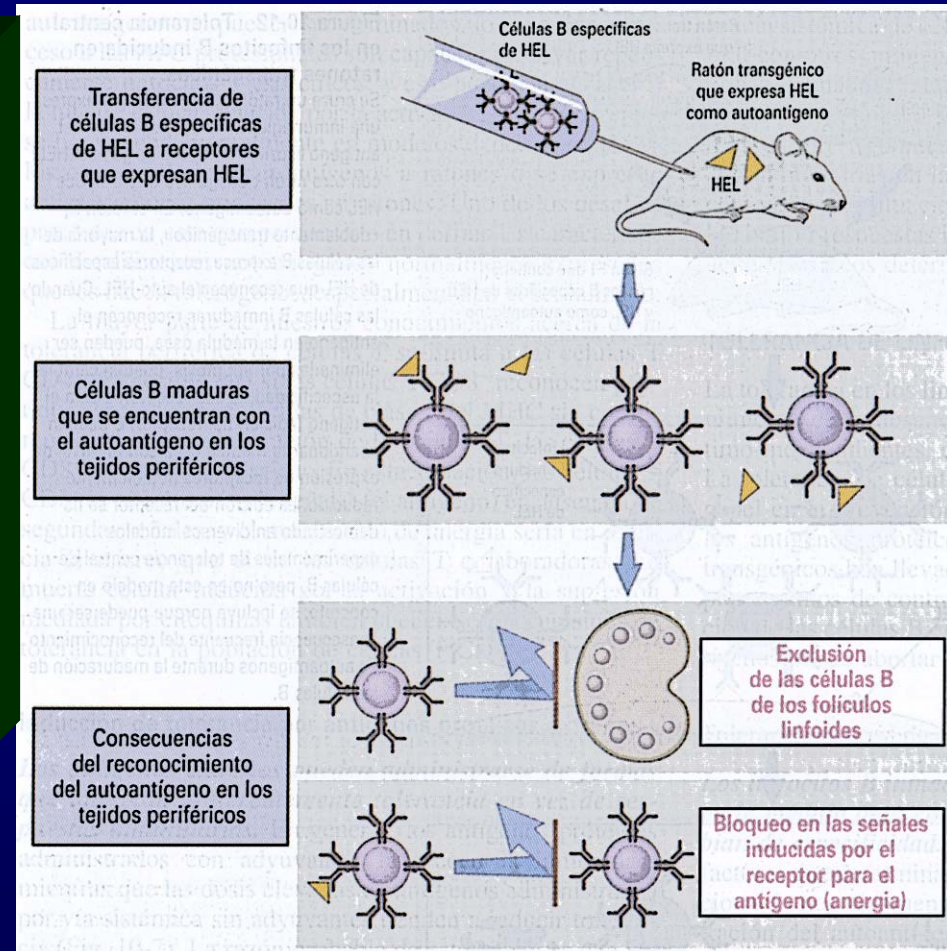
Presencia de moléculas inhibitoras.

Antígenos peptídicos alterados (APL).



TOLERANCIA PERIFERICA EN CELULAS B

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



TOLERANCIA:



AUTOINMUNIDAD

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

↓ ↓
PRODUCCION POR LTC
DE AUTO-Abs

AUTOINMUNIDAD ESPONTANEA EN ANIMALES:

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

AUTOINMUNIDAD ESPONTANEA EN ANIMALES:

- ✱ Ciertas cepas de ratones son capaces de desarrollar E.A similares a las del humano.
- ✱ Ratones cepa NZB desarrollan Anemia Hemolítica Autoinmune.
- ✱ Ratones cepa F1 desarrollan GN por complejos inmunológicos.
- ✱ Ratones MRL/lpr/lpr desarrollan LES.

AUTOINMUNIDAD INDUCIDA EXPERIMENTALMENTE EN ANIMALES: Modelo EAMG Y EAE



ELEMENTOS QUE PARTICIPAN EN LAS E.A:

- ✱ Células Presentadoras de antígenos.
- ✱ Células T CD4+ y balance TH1/TH2.
- ✱ Asociación con MHC (HLA-B27).
- ✱ Defectos genéticos (AIRE)
- ✱ Asociación con el receptor de la célula T (Regiones TCR V α y V β).
- ✱ Red de citokinas.

MHC y AUTOINMUNIDAD

Frecuencia (%)

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

Defectos genéticos: Regulador autoinmune (AIRE)

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

AUTOINMUNIDAD: Citocinas

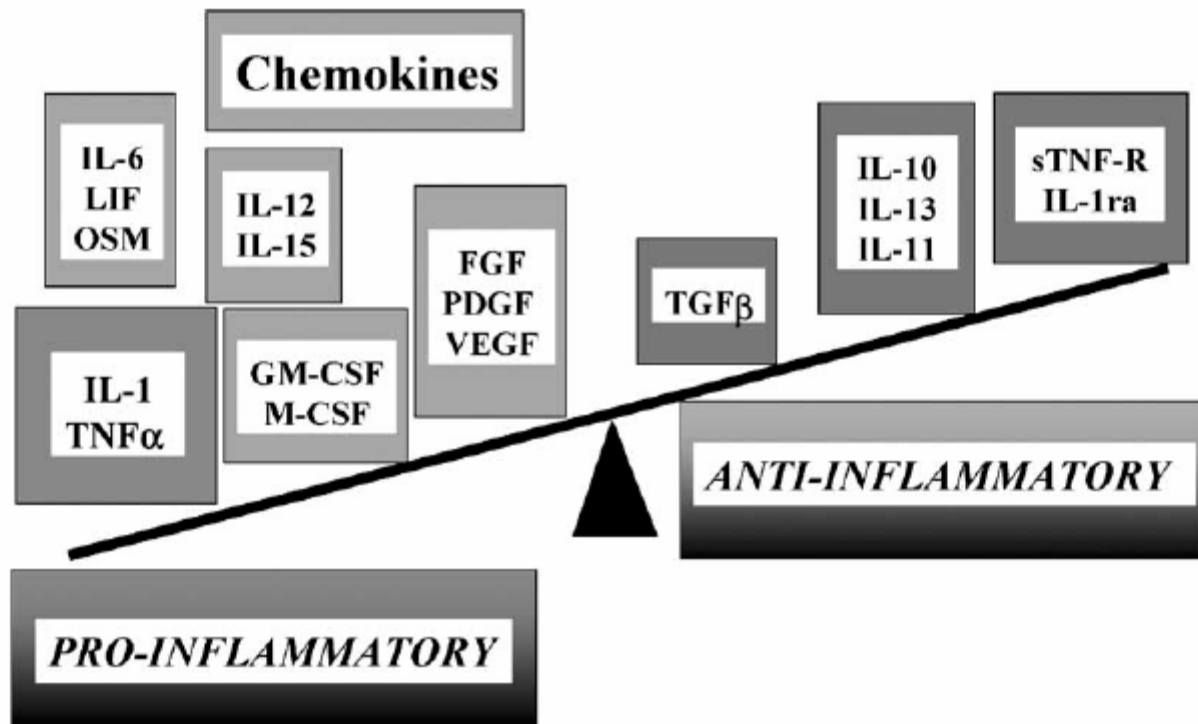


Fig. 1. Cytokine imbalance in the rheumatoid synovium (modified with permission from Feldmann et al. [9]).

MECANISMOS DE AUTOINMUNIDAD:

- ★ Liberación de Ags secuestrados:
Antígenos secuestrados de la circulación que no fueron vistos por la célula T durante su desarrollo en el timo, NO inducen autotolerancia
- ★ Mimetismo molecular:
Los patógenos pueden expresar en una región de sus proteínas elementos que son similares a componentes propios, en su conformación o secuencia primaria.

MECANISMOS DE AUTOINMUNIDAD:

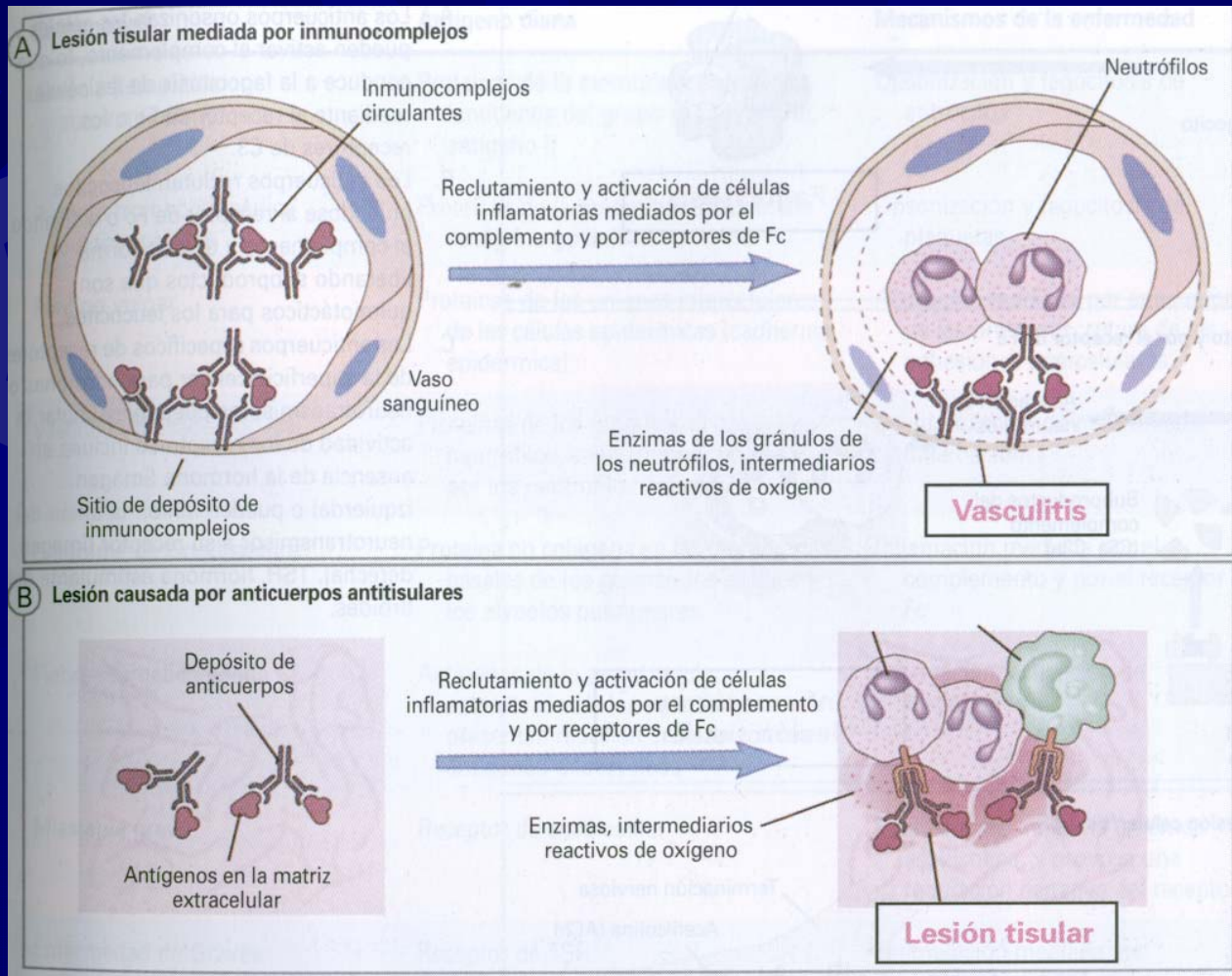
- ☀ Expresión inapropiada de MHC-II:

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

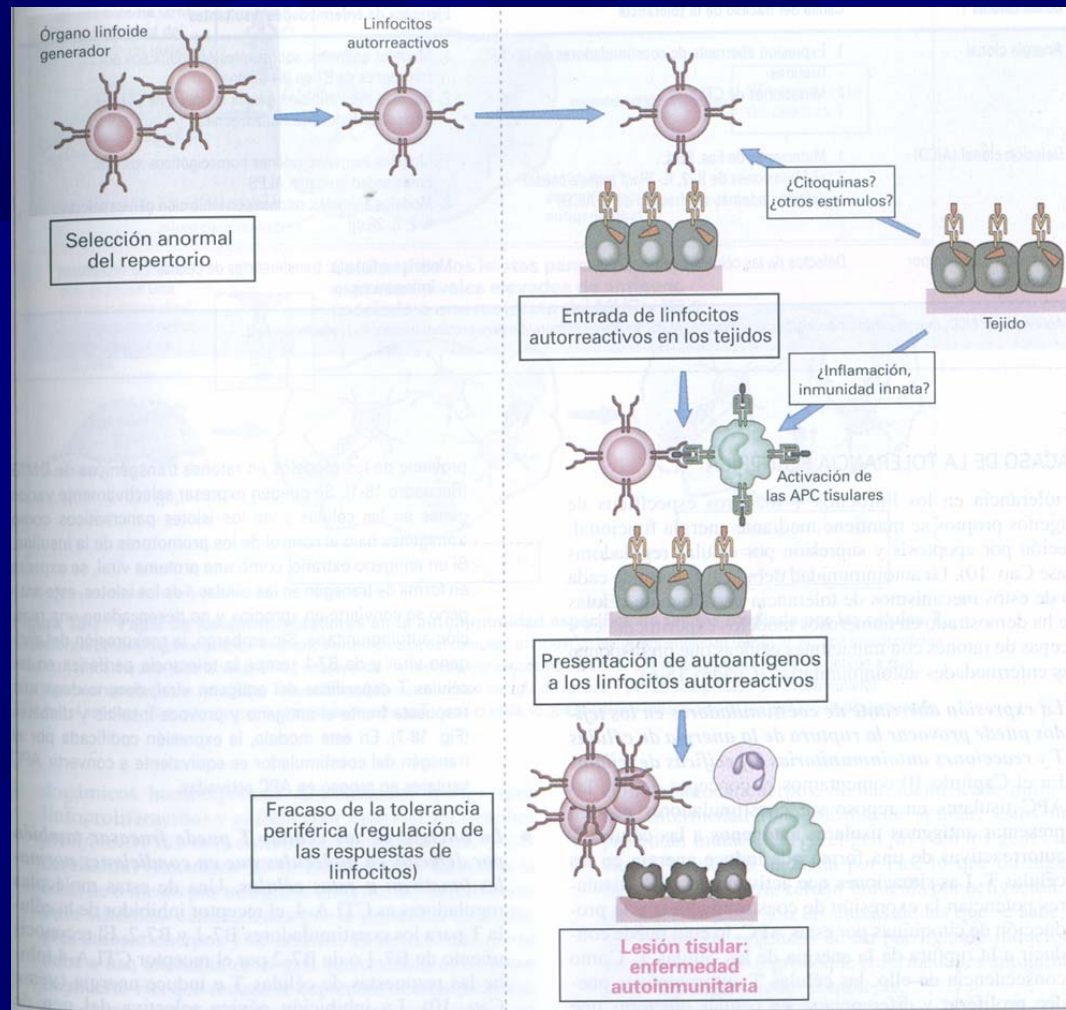
- ☀ Activación policlonal de células B:

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

AUTOINMUNIDAD



AUTOINMUNIDAD



Tipos de E.A: ORGANO-ESPECIFICAS

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

Tipos de E.A: SISTEMICAS

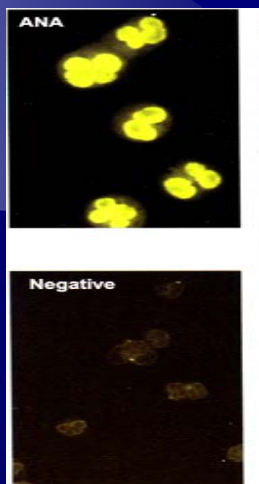
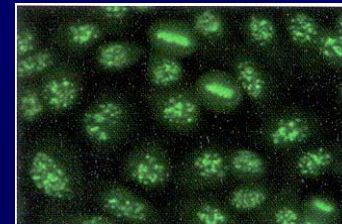
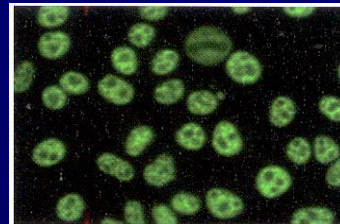
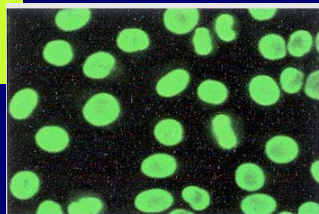
E.M	Sust. blanca	DTH, Tc, auto-Abs
A.R	T.C, IgG	auto-Abs, C.I
LES	DNA, Prot. Nuclear, G.R	auto-Abs, C.I
E.A	Vertebras	I.C

AUTOANTICUERPOS EN E.A

ANA POSITIVO



PATRON: Homogeneo Espiculado Nucleolar Centromero



dsDNA

SS-A
SS-B
Sm
U1RNP
Jo-1

Scl-70

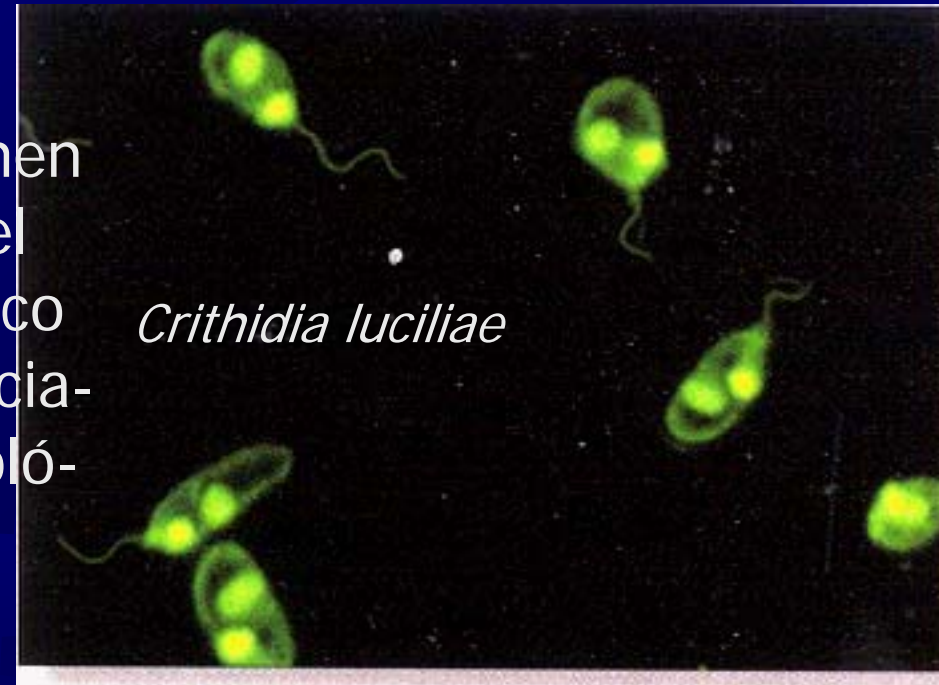
ANA NEGATIVO



Diagnóstico clinico: Spondiloart. neg, APS.

AUTOANTICUERPOS EN E.A

Anticuerpos anti-DNA tienen una alta correlación con el Lupus Eritematoso Sistémico y la glomerulonefritis asociada con complejos inmunológicos.



AUTOANTICUERPOS EN E.A

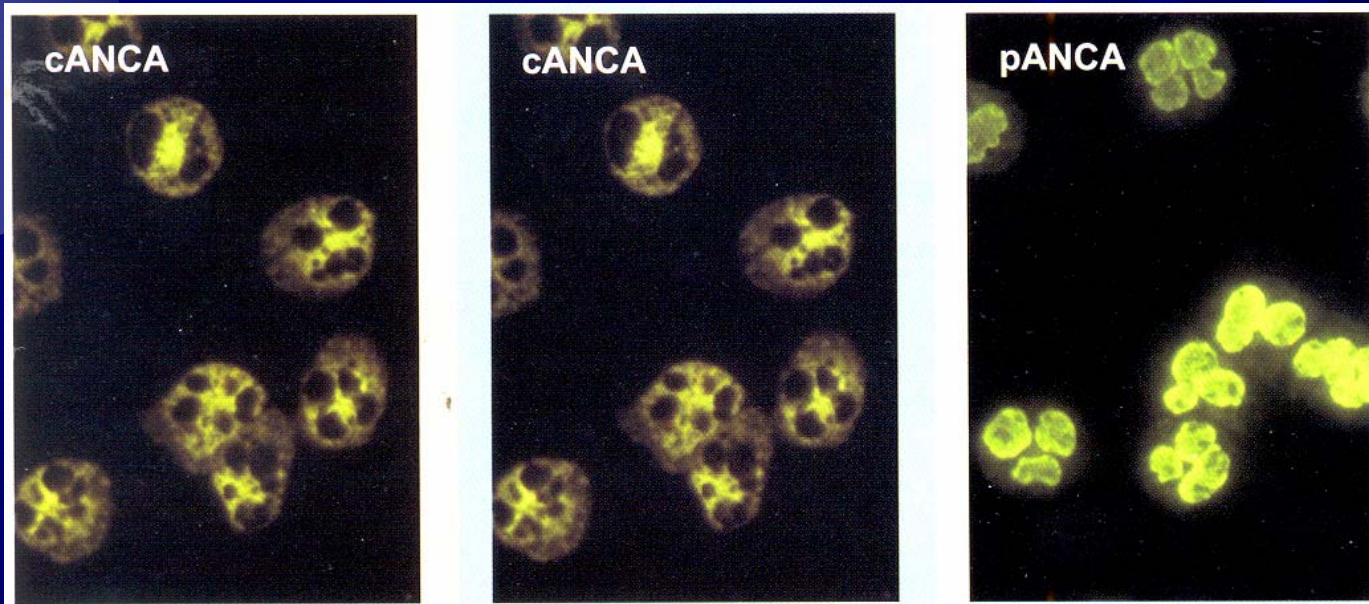


Los anti-ENA constituyen una serie de autoanticuerpos que tienen cierta relación con enfermedades autoinmunes

Sm	LES	60%
Ro	SS	70%
La	SS	60%
U1RNP	MCTD	95%
JO-1	PM/DM	

AUTOANTICUERPOS EN E.A

Los ANCA están asociados con el Síndrome Vasculitis y la enfermedad intestinal inflamatoria.



SINDROME ANTIFOSFOLIPIDO

SAF:

Criterios clínicos

Vascular

Obstétricos

Criterios de Laboratorio

AL

ACL

$A\beta_2$ -GPI

Realizar todos los que se puedan.
Al menos dos mediciones.
Precaución en títulos bajos.

SINDROME ANTIFOSFOLIPIDO: Criterios

CRITERIOS DE LABORATORIO

- ✦ Presencia de Acs anti-cardiolipina: IgG e IgM.
- ✦ Presencia de Acs anti-coagulante lúpico.

REQUISITOS

NIVELES DE LOS TITULOS:

Moderado

alto

> 15-20 UGP ó UMP

FRECUENCIA DE LOS TITULOS:

Dos ó más ocasiones

Wilson WA et al. Arthritis Rheum 1999;42:1309-1311.

Brandt et al. Thromb Haemost 1995;74:1185-1190.

AUTOINMUNIDAD

Auto-anticuerpos	Asociación con:
Factores Reumatoides	AR
Anti-CCP	AR
Anti-ribosomal P	LES-SNC
Anti-Nucleosoma	LES
Anti-tiroides	Tiroiditis autoinmune
Anti-Mitocondria	CBP
Anti-musculo liso	HCA
Anti-GBM	GNRP
Anti-Gliadin	Enf. Celiaca

AUTOINMUNIDAD: Resumen

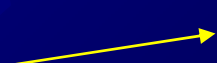
D
E
S
V
I
O

Autoantígeno



← Regulación

T-helper



Célula B



Autoanticuerpo



T efectora



Enfermedad autoinmune

