

Bioquímica inmunológica

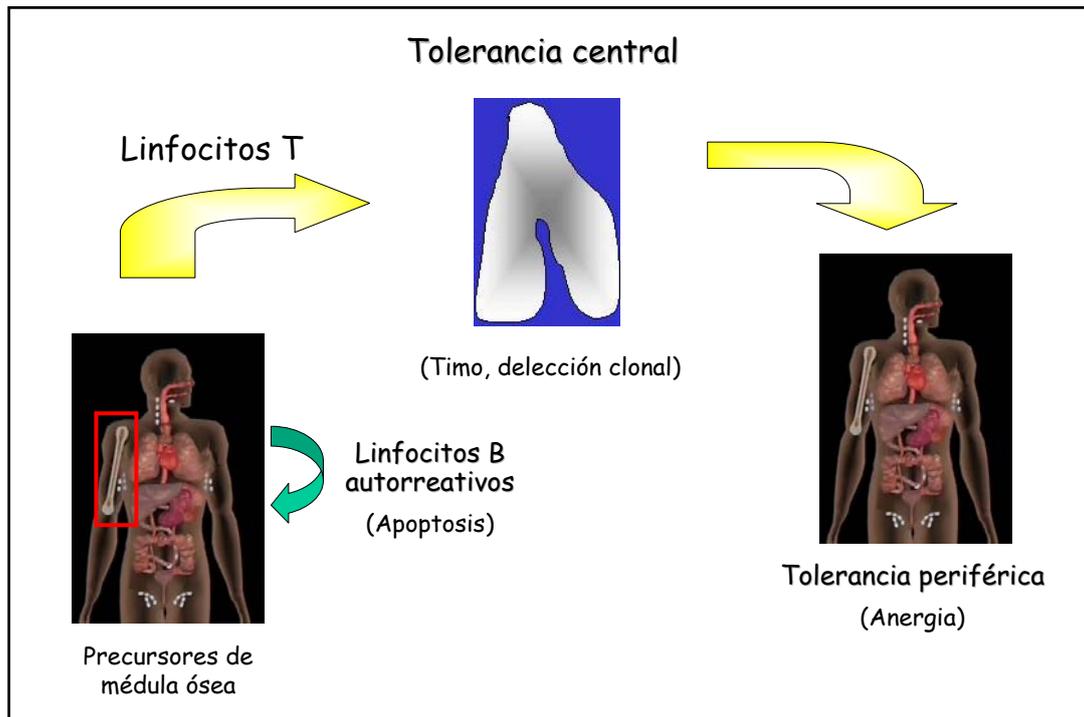
8. Tolerancia inmunológica. Autotolerancia.
Pérdida de la tolerancia. Reacciones
autoinmunes.

¿Por qué no se produce
respuesta inmunitaria
contra antígenos *propios*...?

Autotolerancia: ausencia de respuesta inmune contra los antígenos *propios*...

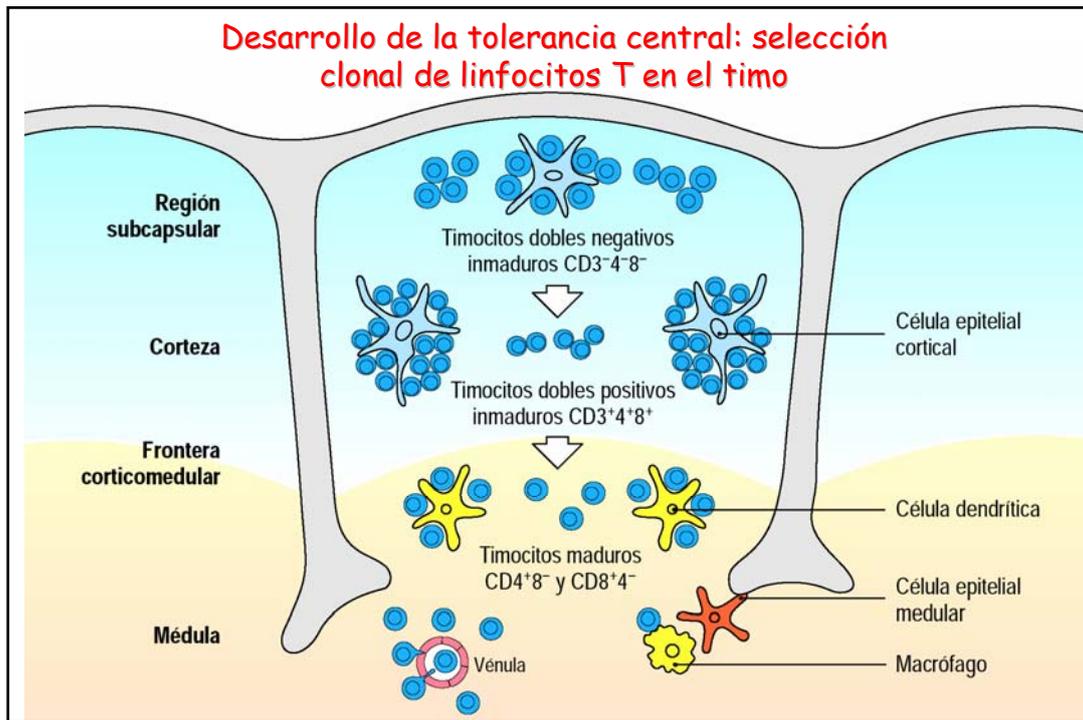
¿Cómo nos hacemos tolerantes a los propios antígenos?

- Los mecanismos que mantienen la tolerancia frente a antígenos propios actúan tanto sobre los linfocitos T como los B
- En el caso de los linfocitos T hay un proceso de selección negativo que tiene lugar en el **Timo** por el que las células T que reconocen a los antígenos propios son eliminadas
- También los linfocitos B sufren un proceso de selección por el que las células que reconocen fuertemente a antígenos en su membrana sufren apoptosis.
- Ello junto a la no existencia de TH2 que las estimulen (al no reconocer antígenos propios), garantiza que no se formen autoanticuerpos.



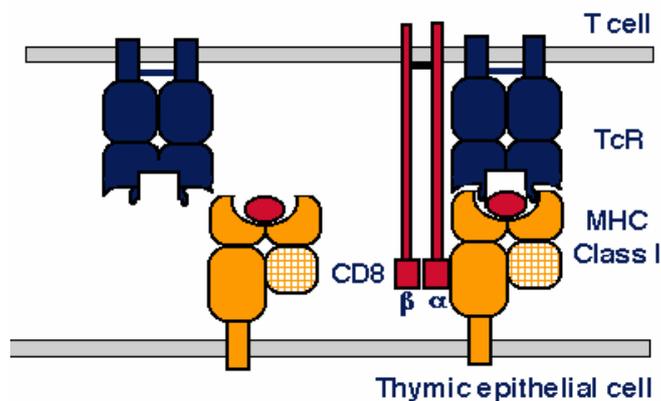
Mecanismos por los que nos hacemos tolerantes a los propios antígenos

- **Delección clonal:** eliminación de los clones T y B autorreactivos durante su maduración por apoptosis
- **Anergia:** pérdida irreversible de la capacidad de respuesta de un linfocito inducida por una exposición prolongada e intensa a un determinado antígeno
- **Supresión** periférica de linfocitos T autorreactivos



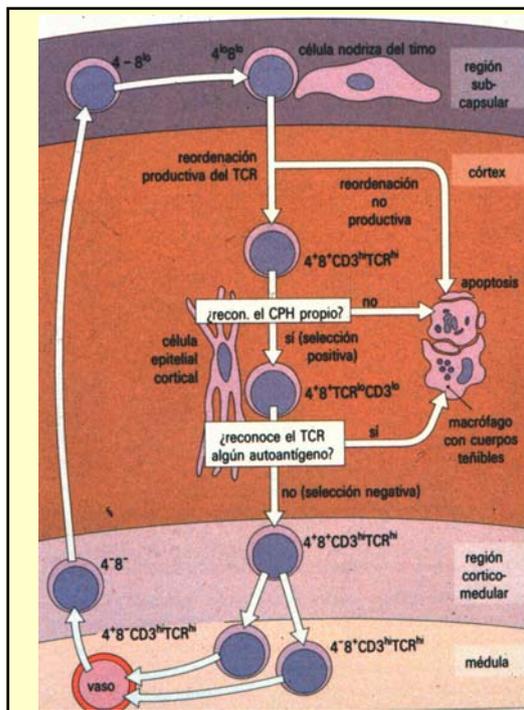
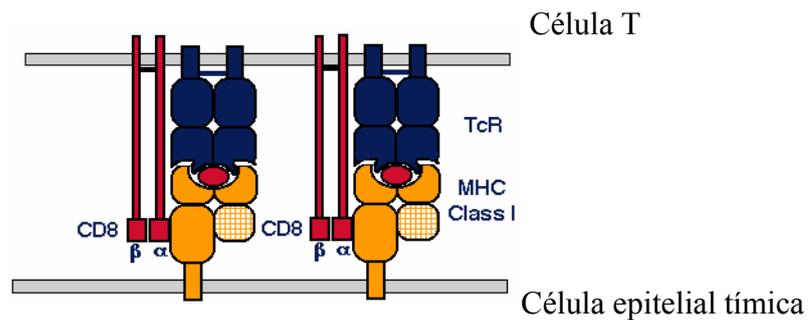
1) Selección positiva:

El linfocito T interactúa con células epiteliales tímicas que expresan MHC-I y MHC-II. Sólo si el linfocito expresa TcR y reconoce a las proteínas del MHC sobrevivirá. Las células son seleccionadas **positivamente**.



2) Selección negativa:

Cuando el linfocito T reconoce a un antígeno expresado por la célula tímica, recibe un estímulo potente que le hace entrar en apoptosis. Dichas células son seleccionadas **negativamente** y mueren

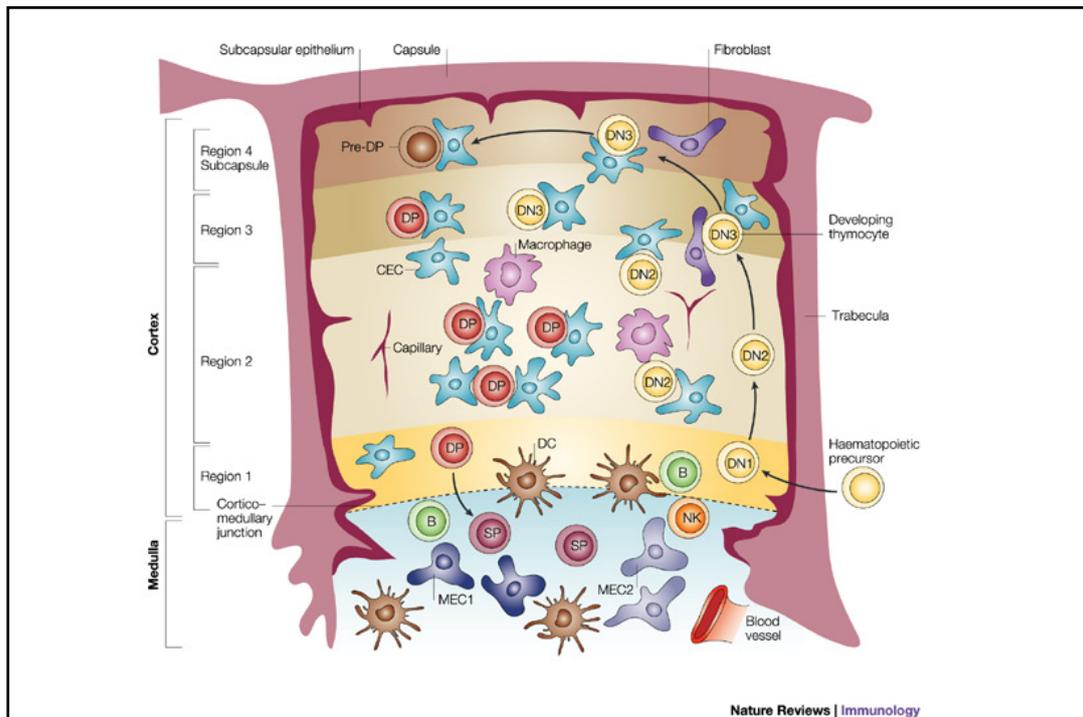


Visión global del proceso:

Sólo las células que expresan TcR y reconocen MHC-I/II sobreviven (**selección positiva**)

Sólo las células que no reconocen antígenos propios sobreviven (**selección negativa**)

Menos del 2% de los linfocitos que atraviesan el timo sobreviven

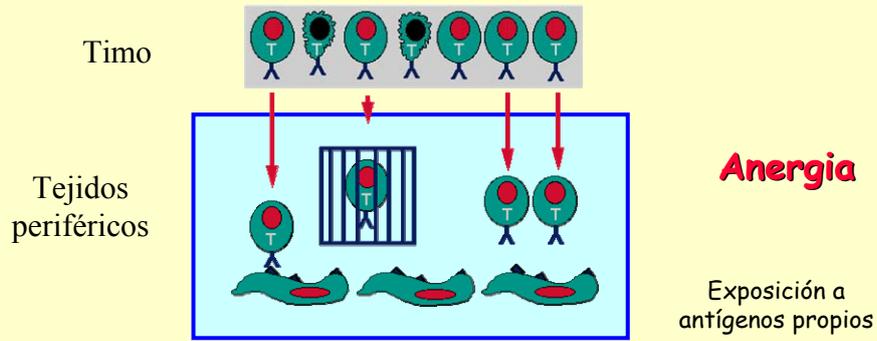


- Proteínas que se expresan en la mayor parte de los tejidos también se expresan en el timo y las células T que expresan TcR que reconocen a estos antígenos son abortadas en el timo
- Algunas células o tejidos con funciones muy especializadas poseen antígenos que no se expresan en el timo, y sin embargo somos tolerantes a ellas...

¿Cómo nos hacemos tolerantes a antígenos que no se expresan en el timo...?

Las células T pueden también sufrir un proceso de inducción a la tolerancia además de en el timo...

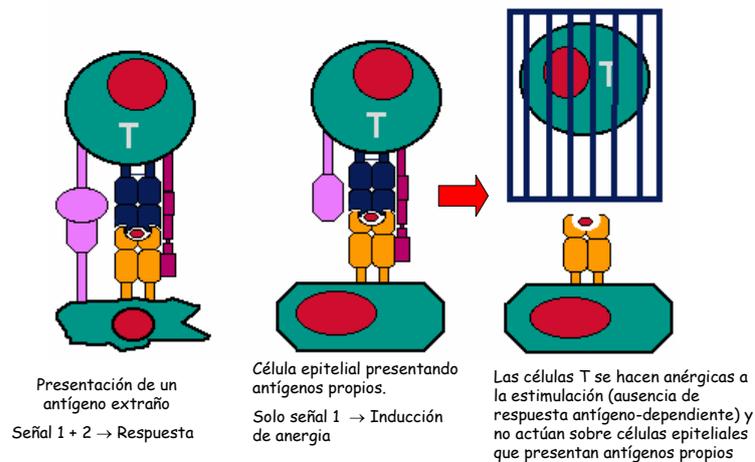
Inducción periférica de la autotolerancia



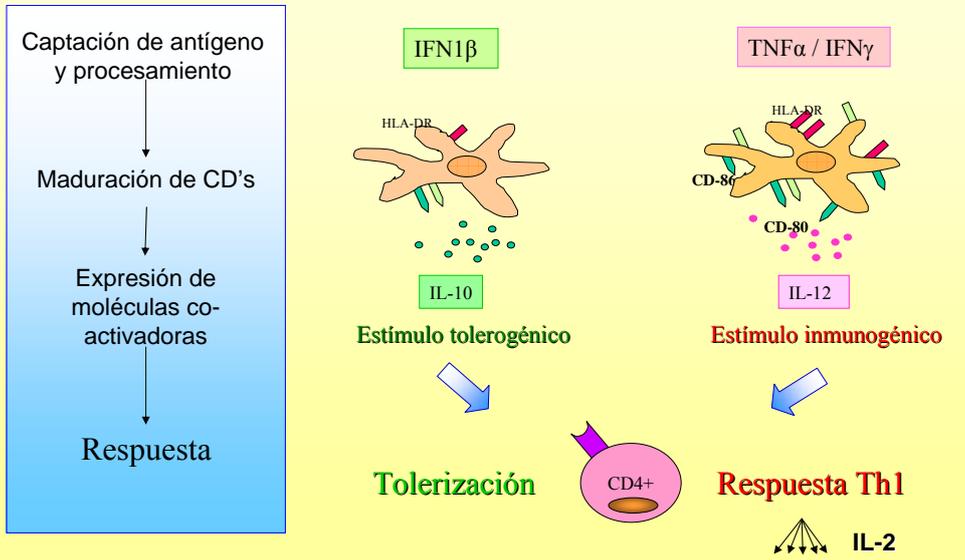
La respuesta de linfocitos T que reconocen a autoantígenos no expresados en el timo se bloquea por mecanismos de anergia

La falta de co-estimulación, como inductor de la anergia

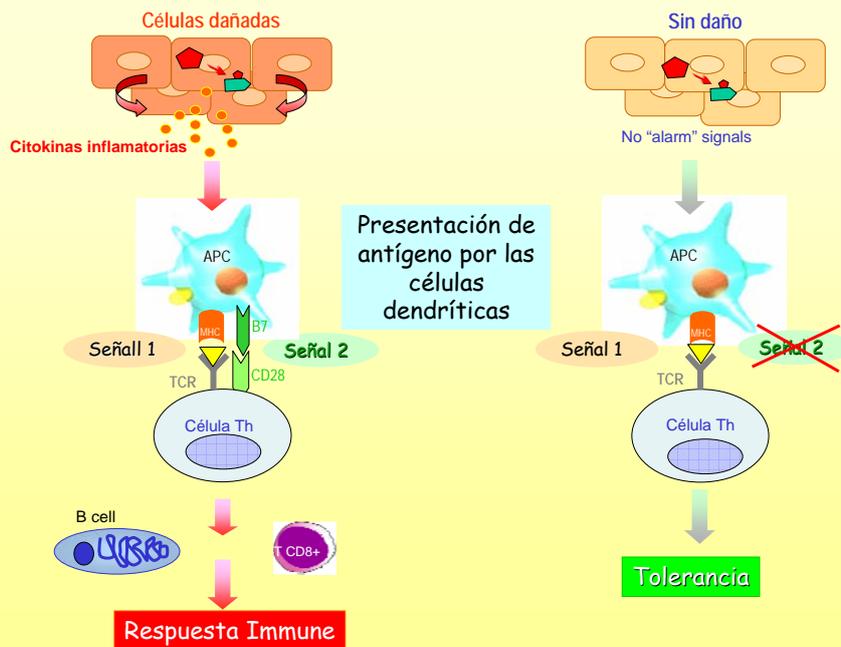
La estimulación de una célula T requiere, además del reconocimiento por el TCR del antígeno asociado a MHC, la presencia de moléculas co-estimuladoras que se expresan por las células presentadoras de antígeno, pero no en las otras células del organismo. Las células dendríticas son capaces, no solo de estimular, sino también de inducir tolerancia.



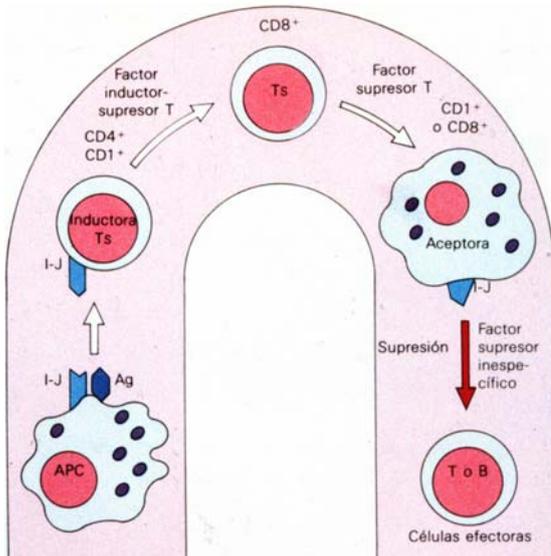
Diferentes fenotipos de las células dendríticas...



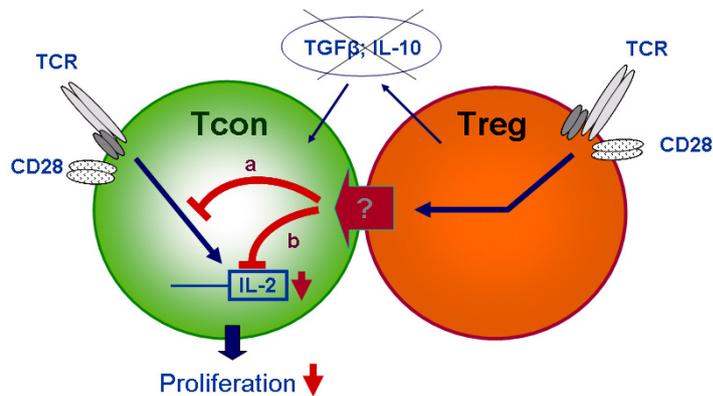
Cuándo somos *tolerantes* contra un antígeno?



Tolerancia mediada por linfocitos T supresores /T reguladoras



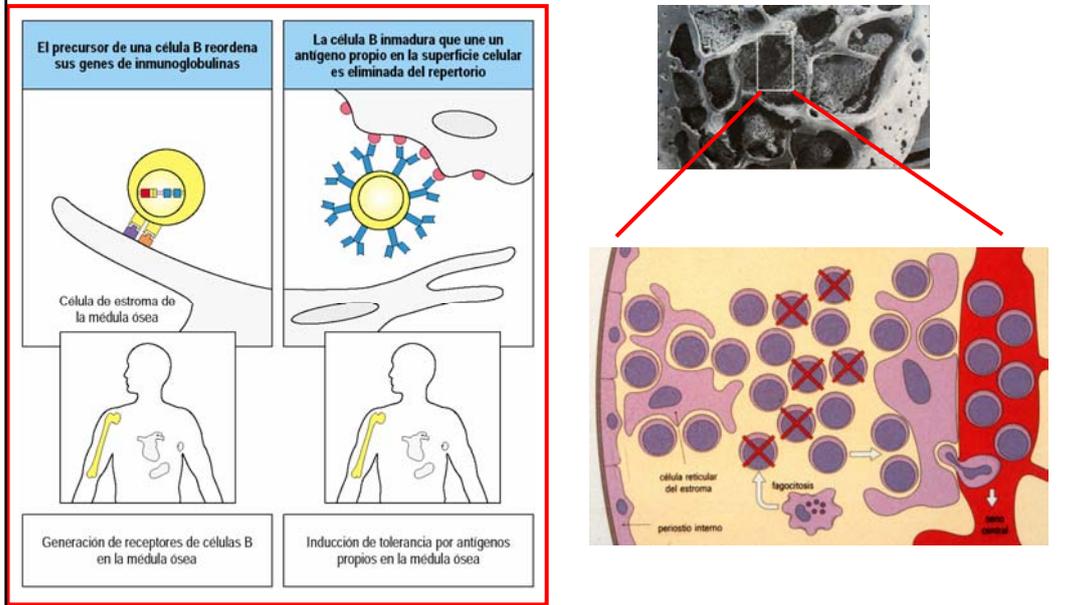
- ❖ En algunos modelos animales de tolerancia inducida se ha podido demostrar la existencia de ciertas células T (T supresoras) que son capaces de bloquear la actividad de linfocitos T autorreactivos
- ❖ En experimentos de injertos de piel en ratas recién nacidas, éstas pueden hacerse tolerantes si se inyectan en su médula, médula ósea del animal donante
- ❖ Esta tolerancia puede transferirse a un animal adulto singénico (inmunológicamente idéntico al recién nacido), si se transfieren simultáneamente el injerto y los linfocitos del animal hecho tolerante.
- ❖ Los mecanismos no son conocidos con precisión. La tolerancia se induce sobre células CD8+ que expresan un fenotipo diferente y se les denomina Ts.
- ❖ Estas células, con la colaboración de células *aceptoras* inducen la supresión de la respuesta en los linfocitos T autoreactivos



Células T reguladoras (Treg)

Las células T reguladoras, son un subgrupo de células T que expresan CD4+ y CD25+. Están implicadas en fenómenos de supresión para evitar una respuesta autoinmune en el organismo. El creciente interés en los linfocitos T reguladores se basa en los experimentos que demuestran el potencial inmunosupresor de estas células, que podría aprovecharse para mejorar la tolerancia de los trasplantes, el tratamiento de las enfermedades autoinmunes y en la inmunoterapia contra el cáncer

Los linfocitos B autorreactivos que se originan en la médula ósea son suprimidas (*apoptosis*)



puede producirse una
respuesta contra
antígenos propios...?

Autoinmunidad =

**...pérdida de la *tolerancia* contra
antígenos propios**

Características de las enfermedades autoinmunes

- Pueden aparecer bruscamente tras un proceso inmunológico no relacionado (por ejemplo, diabetes tipo I tras infección vírica).
- Respuesta mediada bien por células Tc o por anticuerpos dirigidos contra antígenos propios, lo que se traduce en destrucción de células propias, o depósitos de inmunocomplejos
- Son enfermedades recurrentes, de evolución crónica
- Responden, en parte, a inmunosupresores

Enfermedades autoinmunes órgano-específicas:

- ❖ El daño tisular está restringido a aquellos órganos que expresan el antígeno contra el que se ha perdido la tolerancia
- ❖ El daño se circunscribe al área del órgano en donde dicho antígeno está localizado, y el auto-anticuerpo (o linfocito) no atacará a otros órganos.

Enfermedades autoinmunes sistémicas:

- ❖ Afectan a regiones extensas del organismo.
- ❖ Generalmente mediadas por autoanticuerpos
- ❖ Presencia de inmunocomplejos que terminan depositándose en los capilares distintos tejidos u órganos, lo que justifica la clínica observada (en la **artritis reumatoide** los anticuerpos se depositan en las articulaciones; en el **lupus eritematoso sistémico** lo hacen preferentemente en riñón, piel y articulaciones).

Agentes implicados en las enfermedades autoinmunes

- ❖ **Células Tc/Th1:** Diabetes tipo I, tiroiditis de Hashimoto, artritis reumatoide.
- ❖ **Anticuerpos:** Myastenia gravis (contra receptor de acetilcolina); púrpura trombocitopénica idiopática (contra plaquetas), enfermedad de Goodpasture (contra membrana basal del glomérulo renal).
- ❖ **Inmunocomplejos:** lupus eritematoso (acúmulo y depósito de autoanticuerpos contra DNA y proteínas nucleares)

Mecanismos por los que se causa daño tisular en las enfermedades autoinmunes

Existen mecanismos humorales y celulares en los fenómenos autoinmunes que puede causar daño a los tejidos:

- ❖ **Fijación y activación del complemento** por auto-anticuerpos
- ❖ **Alteración de las funciones de la membrana** por autoanticuerpos y que afectan a la señalización celular
- ❖ **Depósito de inmunocomplejos sobre la superficie de los epitelios y tejidos** que inducen una respuesta inflamatoria
- ❖ **Daño directo causado por linfocitos Tc autorreactivos** que provocan la destrucción de las células atacadas.

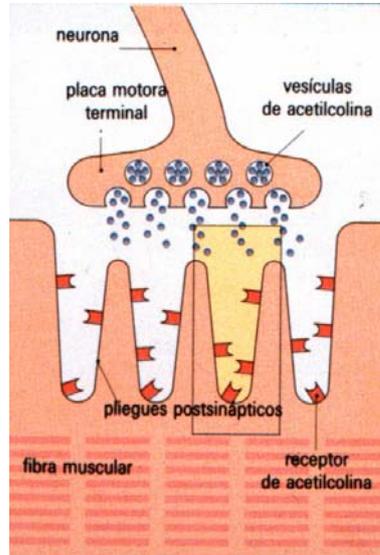
Causas que pueden provocar la pérdida de la autotolerancia

- ❖ **Respuesta inmune concomitante:** Muchas enfermedades autoinmunes aparecen tras una infección viral y respuesta aguda del sistema inmune.
- ❖ **Desarrollo de neoantígenos por modificación parcial de antígenos propios:** Substancias, tales como fármacos pueden modificar antígenos propios lo suficiente como para instaurar una respuesta inmune
- ❖ **Inmunoreactividad cruzada contra antígenos de patógenos:** con el ánimo de pasar desapercibidos algunos patógenos se rodean de antígenos *similares* a los antígenos propios. Una respuesta dirigida contra aquellos puede resultar en un ataque a lo *propio*.
- ❖ **Antígenos propios que normalmente no están accesibles y para los que no se ha desarrollado tolerancia:** Ciertos antígenos (proteínas del cristalino) no están normalmente accesibles al sistema inmune y no se ha desarrollado *tolerancia* contra ellas.
- ❖ **Alteración de los mecanismos que controlan la tolerancia frente a lo propio:** Fallos en los mecanismos de eliminación de clones autorreactivos

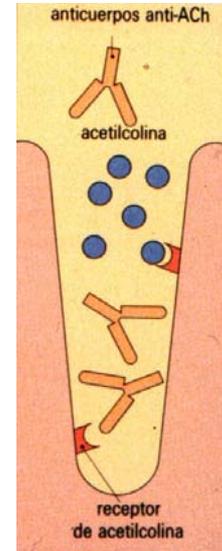
Miastenia gravis

- ❖ Se trata de una enfermedad autoinmune causada por autoanticuerpos
- ❖ Los anticuerpos están dirigidos contra el receptor postsináptico de la acetilcolina (ACh)
- ❖ Aunque el impulso nervioso es normal, y la liberación de ACh en la terminal de la placa motora también, la contracción muscular se produce con dificultad
- ❖ Ello es debido al hecho de que los anticuerpos bloquean la capacidad del receptor de ser estimulado por la ACh
- ❖ La enfermedad es progresiva y muy invalidante

Transmisión impulso nervioso en un individuo sano



Bloqueo del receptor de Ach por autoanticuerpos



Vitíligo: enfermedad autoinmune con destrucción de los melanocitos



Enfermedad de Addison



- ❖ Autoanticuerpos dirigidos contra la cápsula suprarrenal
- ❖ Dramático descenso del **cortisol**
- ❖ Notable aumento de **ACTH**
- ❖ Efectos melanotróficos de la ACTH que comparte una similitud estructural con la hormona α -**melanotropina** que estimula la actividad melanófora de los melanocitos con depósitos de melanina en lugares inusuales

Fundamento de la inmunofluorescencia

