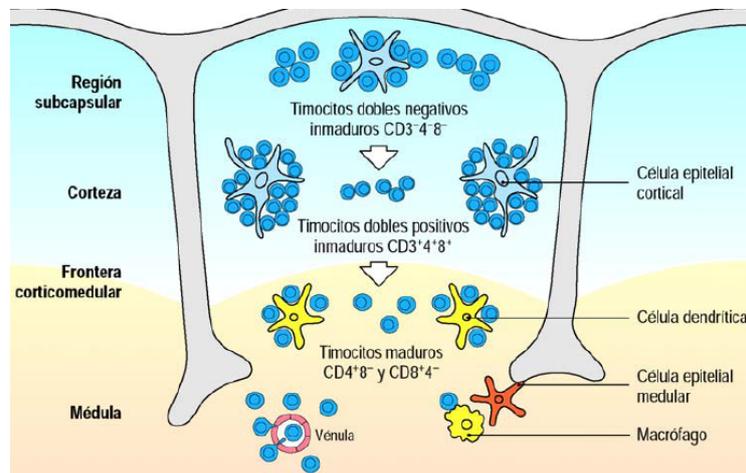


Introducción

- ⇒ **¿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 negativa 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

Selección clonal de linfocitos T en el timo



- ⇒ **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.
- ⇒ **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
- ⇒ Maduración y selección de las células T en el timo
 - ⇒ 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
- ⇒ **¿Cómo nos hacemos tolerantes a antígenos que no se expresan en el timo?**
 - ⇒ Proteínas que se expresan en la mayor parte de los tejidos también se expresan en el timo
 - ⇒ 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 expresan en el timo. ¿Cómo entonces nos hacemos tolerantes frente a ellas?
 - ⇒ Las células T sufren también un proceso de inducción a la tolerancia en otros tejidos además del timo: tolerancia periférica o anergia
- ⇒ **Inducción periférica de la autotolerancia**
 - ⇒ El reconocimiento de autoantígenos no expresados en el timo se bloquea por mecanismos de anergia. Hay exceso de estímulos y la célula se bloquea, inactivándose.
 - ⇒ 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 expresión de moléculas co-estimuladoras que se expresan en

las células presentadoras de antígeno, pero no en las otras células del organismo. La inducción de tolerancia es llevada a cabo por las células dendríticas.

- ⇒ Los **linfocitos B autorreactivos que se originan en la médula ósea son suprimidas (apoptosis)**
- ⇒ **Tolerancia mediada por linfocitos T supresores**
 - ⇒ 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

Respuesta 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
 - ⇒ Recurrentes, de evolución crónica
 - ⇒ Responden, en parte a inmunosupresores
- ⇒ **Enfermedades autoinmunes**
 - ⇒ **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).
- ⇒ **Mecanismos inmunitarios implicados en las enfermedades autoinmunes**
 - ⇒ Células Tc/Th1: Diabetes tipo I, tiroiditis de Hashimoto, artritis reumatoide.
 - ⇒ Anticuerpos: Miastenia 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 diversos mecanismos por los que el proceso autoinmune 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 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:
 - ⇒ Sustancias, 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

⇒ Patologías

⇒ 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

⇒ Vitiligo: 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