



Revisión

Micropartículas como sustrato antigénico en lupus eritematoso sistémico

Carolina Muñoz Grajales^{a,*} y Gloria María Vásquez Duque^{b,c}

^a Sección de Reumatología, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

^b Sección de Reumatología, Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

^c Grupo de Inmunología Celular e Inmunogenética, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 31 de enero de 2012

Aceptado el 27 de abril de 2012

On-line el 8 de julio de 2012

Palabras clave:

Micropartículas

Autoantígenos

Lupus eritematoso sistémico

Keywords:

Microparticles

Autoantigens

Systemic lupus erythematosus

R E S U M E N

Las micropartículas (MP) son un grupo heterogéneo de vesículas derivadas de la membrana plasmática de diferentes tipos de células durante la apoptosis y la activación celular, que participan en la comunicación intercelular, hemostasia, angiogénesis, reactividad vascular e inflamación. En pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) se ha observado incremento en algunos tipos de MP circulantes. Recientemente se ha propuesto que estas estructuras pueden participar como fuente de autoantígenos en LES.

© 2012 Sociedad Española de Inmunología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Microparticles as antigenic substrate in Systemic lupus erythematosus

A B S T R A C T

Microparticles (MPs) are a heterogeneous group of vesicles generated from the plasma membranes of different cell types during apoptosis and cell activation. They are involved in intercellular communication, haemostasis, angiogenesis, vascular reactivity and inflammation. An increase in some types of circulating MPs has been observed in patients with systemic lupus erythematosus (SLE). It has recently been proposed that these structures may act as a source of autoantigens in SLE.

© 2012 Sociedad Española de Inmunología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La cromatina, sus componentes individuales (ADN de doble cadena e histonas) y diversos tipos de ARN son sustrato antigénico en LES, induciendo la producción de autoanticuerpos

y complejos inmunes implicados en la patogenia de esta enfermedad¹. El reconocimiento de micropartícula (MP) generadas durante la activación o muerte celular con capacidad de transportar en su superficie ADN y en su interior ADN y ARN, sugiere que las MP pueden, por receptores tipo Toll en linfocitos B autorreactivos y células dendríticas plasmacitoides

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: carito_mg_sp@yahoo.com (C. Muñoz Grajales).

0213-9626/\$ – see front matter © 2012 Sociedad Española de Inmunología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.inmuno.2012.04.001>

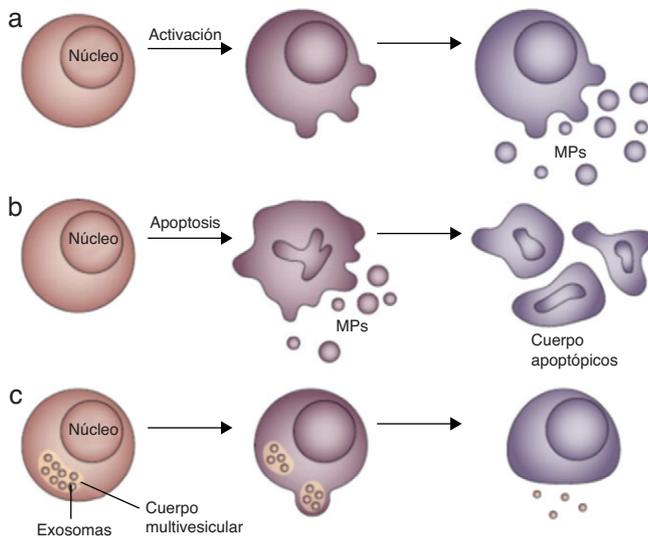


Figura 1 - Los cuerpos apoptóticos (b) a diferencia de las MP (a), se producen durante las fases tardías de la apoptosis, son de mayor tamaño (1-4 μm) y generalmente son fagocitados sin generar inflamación; por su parte los exosomas (c) se forman intracelularmente por vesiculación interna de compartimientos endosómicos, se almacenan en cuerpos multivesiculares y se secretan por exocitosis. Modificada de: Beyers C, Pisetsky DS³.

(CDp), comportarse como adyuvantes antigénicos y participar en la patogenia del lupus eritematoso sistémico (LES)². Adicionalmente las partículas derivadas de membrana plasmática tienen propiedades protrombóticas y proinflamatorias³ que pudieran tener implicación en algunas de las complicaciones de esta enfermedad.

Definición, producción, composición y funciones

Las MP son pequeñas vesículas (0,1 a 1 μm) intactas, liberadas de la membrana plasmática de diferentes tipos de células (plaquetas, monocitos, linfocitos, eritrocitos, neutrófilos y células endoteliales, principalmente) durante los procesos de activación celular o de apoptosis⁴⁻⁷. Fueron identificadas por primera vez en 1967 como residuos celulares inertes («polvo de plaquetas») pero estudios y observaciones posteriores permitieron reconocerlas como estructuras subcelulares funcionalmente activas⁸. En el plasma de individuos sanos se encuentra una concentración basal de MP de $10^5 - 10^6$ PMV/ml (vesículas derivadas de membrana plasmática por ml)⁹.

Las MP se diferencian estructural y funcionalmente de los cuerpos apoptóticos y de los exosomas (fig. 1). Los primeros, en contraste con las MP, se producen durante las fases tardías de la apoptosis, son de mayor tamaño (1-4 μm) y generalmente son fagocitados sin generar inflamación; sin embargo, cuando se alteran los mecanismos de depuración pueden ser fuente de autoantígenos. Por su parte, el término exosoma se restringe para las vesículas más pequeñas que las MP (≤ 100 nm) que son liberadas extracelularmente como consecuencia de fusión de cuerpos multivesiculares con la membrana plasmática.

Los exosomas son abundantes en líquidos corporales y al igual que las MP son secretados por muchos tipos de células^{10,11}. Recientemente se ha demostrado que los exosomas provenientes de CDp contienen distintos tipos de microARN que pueden transferir a células blanco interfiriendo con su ARN mensajero¹¹⁻¹⁴. También se ha descrito que los exosomas expresan moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad clase I y II y moléculas coestimuladoras^{5,10}. Al igual que las MP, se ha propuesto que los exosomas tienen diferentes funciones fisiológicas que varían según la célula de origen: coagulación, regulación inmune, migración celular, diferenciación celular, entre otros y se han implicado en la patogénesis de diferentes enfermedades como tumores, enfermedad cardiovascular, enfermedades neurodegenerativas e infecciones virales, pero hasta el momento no se ha estudiado su participación en LES¹⁰⁻¹⁴.

Por su parte, las MP se generan durante la activación celular o la apoptosis temprana mediante la formación de proyecciones en la membrana celular que pueden desprenderse de la célula por escisión de su tallo de unión. Este proceso es debido a la reorganización del citoesqueleto. Durante la activación celular esta reorganización es secundaria a enzimas dependientes de calcio como calpaína que degrada proteínas estructurales del citoesqueleto. En la apoptosis se produce por activación de cinasas intracelulares (ROCK) que fosforilan las cadenas ligeras de miosina permitiendo el desarrollo de fuerzas de contracción y de deslizamiento^{12,15}. En ambos procesos el incremento del calcio citosólico altera las enzimas que mantienen la asimetría de la bicapa lipídica (scramblasa, floppasa, flippasa) permitiendo la exteriorización de fosfolípidos aniónicos, principalmente fosfatidilserina^{8,16}.

Las MP pueden contener en su superficie receptores de quimioquinas, moléculas de adhesión, marcadores como MHC clase II y algunas moléculas coestimuladoras, factor tisular, diferentes tipos de ligandos, ADN, fosfolípidos (fosfatidilserina), entre otros; y en su interior, proteínas derivadas del citosol, el retículo endoplásmico y el núcleo, incluyendo las histonas, y ARN (ARN mensajero, microARN, ARN de cadena sencilla), de la célula origen^{11,17,18}. Los marcadores de superficie que expresan permiten reconocer la célula de procedencia¹⁹⁻²¹.

Las MP participan en hemostasia, angiogénesis (induciendo la producción de factor de crecimiento de endotelio vascular), regulación del tono vascular (mediante liberación de prostaciclina, favoreciendo la inhibición o la producción de óxido nítrico y expresando tromboxano A2), comunicación intercelular (funcionando como vectores de información entre diferentes tipos de células) y en respuesta inflamatoria^{19,22,23}. Como mediadores inflamatorios tienen la capacidad de aumentar la sensibilidad de las células a nuevos estímulos por medio de la transferencia intercelular de receptores de quimioquinas, inducir la expresión de moléculas de adhesión y la producción de IL6, IL1 β y proteína quimiotáctica de monocitos 1 (MCP-1) en células endoteliales, favorecer el rodamiento de leucocitos y el contacto célula-célula, transferir ácido araquidónico a leucocitos y células endoteliales, y activar la vía clásica del complemento. También pueden participar transportando Fas ligando hasta su receptor celular, adquiriendo una capacidad proapoptótica mayor que el Fas ligando soluble; y ser fuente de aminofosfolípidos que a su vez

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3358194>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3358194>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)