



# Autorreactividad y autoinmunidad

D. Díaz Martín<sup>\*a</sup>, H. Barcenilla Rodríguez<sup>b</sup>, M. Úbeda Cantera<sup>a,c</sup> y L. Muñoz Zamarrón<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Laboratorio de Enfermedades del Sistema Inmune y Oncología. Departamento de Medicina. Universidad de Alcalá. Alcalá de Henares. Madrid. España.

<sup>b</sup>Department of Clinical and Experimental Medicine. Linköping University. Linköping. Suiza. <sup>c</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd). Instituto de Salud Carlos III. Madrid. España.

## Palabras Clave:

- Autorreactividad
- Autoantígenos
- Tolerancia
- Treg

## Keywords:

- Self-reactivity
- Self-antigens
- Tolerance
- T-regulatory cells (Tregs)

## Resumen

**Definición de autoinmunidad y enfermedad autoinmune.** La autoinmunidad es una respuesta inmune contra uno o varios antígenos propios. Las enfermedades autoinmunes son el resultado del daño o la pérdida de función fisiológica en órganos y tejidos debido a una respuesta autoinmune. Este reconocimiento específico está mediado por las células del sistema inmune adaptativo, es decir, linfocitos T y B, si bien en los mecanismos de daño participan también células y moléculas del sistema inmune innato.

**Características de las enfermedades autoinmunes.** Las enfermedades autoinmunes son crónicas y suelen ser progresivas. La persistencia del antígeno, de las células T y B memoria específicas de los mismos y los poderosos mecanismos de amplificación inflamatorios son los mecanismos patogénicos que perpetúan la enfermedad.

**Tolerancia inmunitaria.** Los mecanismos de tolerancia son esenciales para el control de la autorreactividad, principalmente, los mediados en periferia por los linfocitos T. Estos mecanismos se dividen habitualmente en tolerancia central, tolerancia periférica y tolerancia mediada por células T reguladoras (Treg).

**Etiología de las enfermedades autoinmunes.** La etiología de las enfermedades autoinmunes no está esclarecida, aunque parece claro que es multifactorial. La propensión genética es un factor importante y determinados conjuntos de alelos de genes pueden predisponer a la enfermedad. Además, los factores ambientales como la infección y la lesión tisular parecen fundamentales en su desarrollo.

## Abstract

### Self-reactivity and autoimmunity

**Definition of Autoimmunity and autoimmune diseases.** Autoimmunity is an immune response against one or several self-antigens. Autoimmune diseases are the result of damage or loss of physiological function in organs and tissues due to an autoimmune response. This specific recognition is mediated by cells of the adaptive immune system, i.e., T and B lymphocytes, while in the mechanisms of damage also participate cells and molecules of the innate immune system.

**Features of the autoimmune diseases.** Autoimmune diseases are chronic and often progressive. The persistence of the antigen, antigen-specific memory T and B cells and the powerful inflammatory mechanisms of amplification are pathogenetic mechanisms that perpetuate the disease.

**Immune tolerance.** The mechanisms of tolerance are essential for the control of the autoreactivity, mainly in the periphery by T lymphocytes. These mechanisms are typically divided into central tolerance, peripheral tolerance and tolerance mediated by regulatory T cells (Tregs).

**Etiology of the autoimmune diseases.** The etiology of the autoimmune diseases is not evident, although it seems clear that it is multifactorial. The genetic propensity is an important factor and certain sets of alleles of genes can predispose to the disease. In addition, environmental factors as the infection and the tissue injury seem fundamental in its development.

\*Correspondencia

Correo electrónico: david.diaz@uah.es

## Definición de autoinmunidad y enfermedad autoinmune

La autoinmunidad es una respuesta inmune contra uno o varios antígenos propios. Para que se produzca la autoinmunidad es necesario que exista reconocimiento previo del sistema inmune a estos antígenos propios. Este proceso se denomina autorreactividad y es esencial tanto en la defensa contra patógenos que mimetizan nuestros antígenos como contra el cáncer. Las enfermedades autoinmunes son el resultado del daño o la pérdida de función fisiológica en órganos y tejidos debido a una respuesta autoinmune. Esta distinción es importante, pues las respuestas autoinmunes pueden ocurrir sin enfermedad o como resultado de enfermedades causadas por otros mecanismos (como infección)<sup>1</sup>.

Por otro lado, el término autoinmunidad se usa con frecuencia de forma equívoca para cualquier enfermedad en la que el daño tisular se acompañe de reacciones inmunitarias, aunque sea difícil o imposible establecer la causalidad de las respuestas inmunitarias contra antígenos propios en estos trastornos. Esto es debido a que la inflamación es un componente destacado de estos trastornos que se agrupan bajo el epígrafe de enfermedades inflamatorias inmunitarias, lo que no implica que la respuesta patológica se dirija contra antígenos propios.

Las enfermedades autoinmunes se producen cuando las respuestas inmunes adaptativas (antígeno específicas) se dirigen contra determinados antígenos propios. Este reconocimiento específico está mediado por las células del sistema inmune adaptativo, es decir, linfocitos T y B. Cuando estas células autorreactivas no son controladas de forma adecuada y se diferencian en linfocitos efectores y memoria, aparece la enfermedad autoinmune. Por tanto, el riesgo de autoinmunidad es el precio a pagar por tener un sistema de respuesta antígeno específica contra los patógenos. Los ratones que no tienen recombinasas (Rag1 y Rag2) y que, por tanto, no tienen células T y B al no poder formarse sus receptores específicos de antígeno, no presentan autoinmunidad. Este reconocimiento específico de antígenos propios es también un mecanismo muy eficaz en la defensa contra los tumores.

## Características de las enfermedades autoinmunes

Las enfermedades autoinmunes presentan varias características comunes que las definen y que son manifestaciones de los mecanismos inmunológicos subyacentes<sup>2</sup>. En primer lugar, las enfermedades autoinmunes son específicas. Concretamente, en cada enfermedad autoinmune el fracaso de la tolerancia se produce contra determinado/s antígeno/s característico/s. La distribución órgano específica o ubicua de los autoantígenos determina la extensión órgano específica o sistémica de la enfermedad.

Asimismo, las enfermedades autoinmunes son crónicas. La persistencia del antígeno, de las células T y B memoria específicas de los mismos y los poderosos mecanismos de amplificación inflamatorios son los mecanismos patogénicos

que perpetúan la enfermedad. Además, el curso de las patologías autoinmunes suele incluir periodos en los que la intensidad de los procesos que causan el daño tisular disminuye y otros en los que se exacerba. Esta evolución recidivante con brotes de actividad, intercalados con periodos de menor expresión biológica y clínica de la enfermedad ocurre incluso en ausencia de tratamiento, y demuestra la importancia de los mecanismos fisiológicos capaces de regular la actividad de estos procesos autoinmunes.

En tercer lugar, las enfermedades autoinmunes suelen ser progresivas. Esto se debe a que una respuesta iniciada contra un antígeno propio que daña los tejidos puede dar lugar a la liberación y alteración de otros antígenos tisulares, a la activación de linfocitos específicos frente a esos otros antígenos y a la exacerbación de la enfermedad. Este fenómeno se llama propagación del epítipo y explica por qué una vez que se ha desarrollado una enfermedad autoinmune puede prolongarse y perpetuarse.

Los mecanismos patogénicos responsables de la lesión son distintos en diferentes enfermedades autoinmunes. Estos mecanismos están mediados por los linfocitos T autorreactivos, los inmunocomplejos, los autoanticuerpos y las células B. También son muy importantes los mecanismos de amplificación inflamatorios del sistema inmune innato. Las características clínicas de la enfermedad y el daño dependen de estos mecanismos patogénicos que pueden ser incluso distintos en la misma enfermedad autoinmune. Esto puede explicar en parte la heterogeneidad clínica y de respuesta al tratamiento que se observa en los pacientes con la misma enfermedad autoinmune.

Por último, el 80% de los pacientes con enfermedades autoinmunes son mujeres<sup>3</sup>. Esta mayor predisposición varía de una enfermedad a otra y su causa es desconocida, aunque se piensa que requiere una cierta base genética y varios factores ambientales como las hormonas y la historia reproductiva, la transferencia de material del feto a la madre (microquimerismo fetal) o la expresión de genes asociados al cromosoma X.

## Tolerancia inmunitaria

Como se explica en la actualización de respuestas inmunes adaptativas, el sistema inmune tiene la capacidad de generar una gran diversidad de receptores diferentes para el antígeno en células T, así como de moléculas de inmunoglobulina en las células B, mediante la recombinación somática. Este proceso, al ser azaroso, produce muchos receptores específicos para el antígeno, siendo algunos de ellos capaces de unirse a moléculas propias. Para evitar la aparición de la enfermedad autoinmune, estas células T y B autorreactivas deben ser eliminadas o reguladas<sup>4</sup>. Por todo esto, la tolerancia es, por definición, específica de antígeno.

Debido a que las células T, en particular las células T CD4<sup>+</sup> (Th, células T cooperadoras), tienen un papel central en el control de casi todas las respuestas inmunes, el proceso de tolerancia de las células T parece ser de mayor importancia para evitar la autoinmunidad que la tolerancia debida a las células B. Esto se debe a que las células B autorreactivas requieren cooperación con las células Th para producir una

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/5681539>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/5681539>

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