



RESPUESTA INMUNE EN ESCLEROSIS MÚLTIPLE

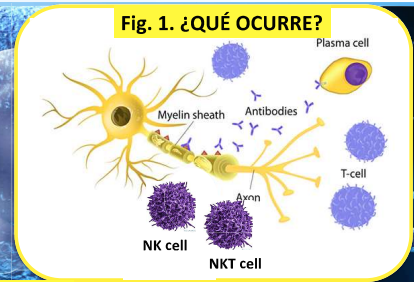
MIGUEL ESCARIO GÓMEZ

TRABAJO DE FIN DE GRADO. UCM. CONVOCATORIA JULIO 2018

INTRODUCCIÓN

- ❖ La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad desmielinizante, de etiología autoinmune, que afecta al sistema nervioso central (Fig.1). Suele presentarse en adultos jóvenes, y supone una importante causa de discapacidad en este grupo de población.
- ❖ La EM se presenta en individuos predispuestos genéticamente sobre los que actúa un factor ambiental de origen desconocido.

- ❖ Mecanismos propuestos como base fisiopatológica de muchas enfermedades autoinmunes (EM):
 - ❖ Mimetismo molecular.
 - ❖ Activación "bystander"
 - ❖ Activación de LT por superantígenos



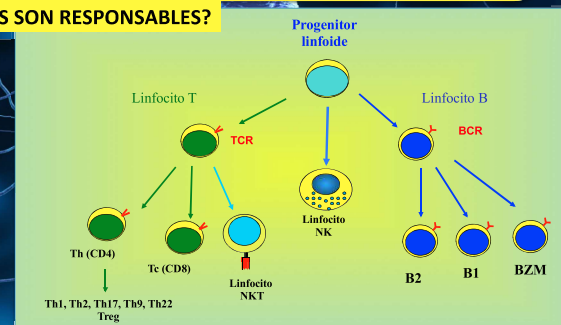
OBJETIVO

Profundizar en los mecanismos subyacentes de la inmunopatología de la EM, teniendo en cuenta los principales componentes del sistema inmunitario cuya alteración se considera responsable de la patogénesis de la enfermedad

METODOLOGÍA

- Revisión bibliográfica en distintas bases de datos (*Pubmed, Medline, Google Académico*)
- Recopilación de la información.
- Palabras clave: "esclerosis múltiple", "encefalomielitis autoinmune experimental", "células NKT", "enfermedad autoinmune", "inmuno-patología"

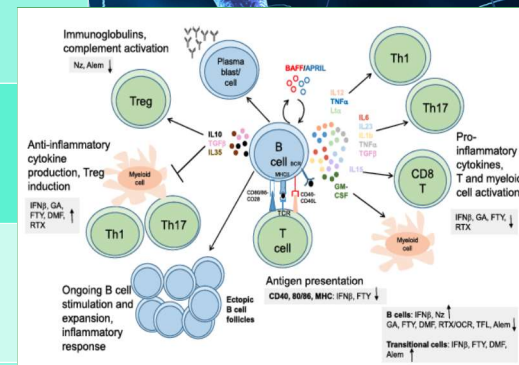
Fig. 2. ¿QUÉ CÉLULAS SON RESPONSABLES?



RESULTADOS Y DISCUSIÓN

POBLACIÓN CELULAR (Fig.2)	IMPLICACIÓN EN LA PATOGÉNESIS DE LA EM
Linfocitos Th1	❖ Liberación de mediadores como TNF- α e INF- γ , que activan a macrófagos y microglía.
Linfocitos Th17	❖ Aumento de las células Th17 durante las recaídas. ❖ Atraviesan la barrera hematoencefálica de forma más eficiente que cualquier otra población de células T. ❖ La ineficacia de <i>ustekinumab</i> en EM demuestra que no es la única población celular implicada.
Linfocitos Th22	❖ Mutación relacionada con la IL-22 \Rightarrow Gen de riesgo para la EM. ❖ Aumento de las células Th22 durante las fases activas. ❖ Expansión de esta población celular \Rightarrow Resistencia al tratamiento con IFN- β .
Linfocitos Th9	❖ Ratones deficientes en IL-9 \Rightarrow Enfermedad menos grave
Linfocitos CD8+	❖ Son células capaces de inducir la lisis de oligodendrocitos <i>in vivo</i> . ❖ Acumulación en las lesiones activas de la EM. ❖ Elevada expresión del CMH-I en oligodendrocitos, neuronas y astrocitos en las placas activas del SNC.
Linfocitos Treg	❖ \downarrow Treg vírgenes se asocia con una menor capacidad supresora del conjunto de células Treg \Rightarrow mayor susceptibilidad de enfermedad autoinmune. ❖ Mecanismos propuestos de ese defecto funcional: <ul style="list-style-type: none"> • Menor capacidad para inhibir el $[Ca^{2+}]_{int}$ de las Treg de memoria • Mayor sensibilidad a la apoptosis
Linfocitos B2	❖ Se han detectado Ac dirigidos frente a componentes de la mielina en pacientes con EM. ❖ Polarización hacia un fenotipo proinflamatorio en la EM, con funciones reguladoras defectuosas. \Rightarrow Podría deberse a la alteración de la relación de células B productoras de GM-CSF/IL-10. ❖ Alteración de su función como CPAs
Linfocitos B1	❖ Déficit de IgM natural autorreactiva \Rightarrow Predisposición a enfermedades autoinmunes.
Células NK	❖ Menor actividad citotóxica de células NK CD56 _{bright} en pacientes con EM. ❖ Terapia con <i>daclizumab</i> \Rightarrow Expansión de células NK CD56 _{bright} \Rightarrow Correlación con respuesta al tratamiento.
Células NKT	❖ Presencia sostenida de células CD4+ iNKT \Rightarrow Persistencia de un estado inflamatorio.

Fig. 3. ¿CÓMO ACTÚAN LAS CÉLULAS B Y T?



Modificado de Staun-Ram et al. 2017

CONCLUSIONES:

1. La disregulación de la respuesta mediada por células T se considera un hecho indiscutible en la inmunopatología de la EM, si bien pueden existir alteraciones subyacentes de otras poblaciones celulares que actúen como factor desencadenante.
2. Las células Th1 y Th17 continúan siendo, según la evidencia actual, las poblaciones celulares más relacionadas con la patogénesis de la EM.
3. La disminución de células Treg vírgenes, que podría estar relacionada con una función tímica defectuosa, se asocia con una menor capacidad supresora del conjunto de células Treg, lo que favorecería la aparición de enfermedades autoinmunes como la EM.
4. Algunas funciones de las células B2, como la secreción de citoquinas o su capacidad para actuar como CPAs parecen estar alteradas en la EM. Por su parte, la subpoblación de células B1 desempeña un papel clave en la modulación de otras funciones inmunitarias, y su alteración se asocia a la aparición de enfermedades autoinmunes.
5. La alteración cuantitativa y/o funcional del total de células NKT o de sus subpoblaciones podría estar relacionada con la pérdida de homeostasis inmunitaria, por la actividad cooperadora que desempeñan estas células con otras poblaciones linfocitarias.

BIBLIOGRAFÍA MÁS RELEVANTE

1. Becher B, Durell BG, Noelle RJ. Experimental autoimmune encephalitis and inflammation in the absence of interleukin-12. *J Clin Invest.* 2002; 110: 493-7.
2. De Biasi S, Simone AM, Nasi M, Bianchini E, Ferraro D, Vitetta F, et al. iNKT cells in secondary progressive multiple sclerosis patients display pro-inflammatory profiles. *Front Immunol.* 2016; 7 Article 555.
3. Podbielski M, O'Keefe J, Hogan EL. Autoimmunity in multiple sclerosis: role of sphingolipids, invariant NKT cells and other immune elements in control of inflammation and neurodegeneration. *J Neurol Sci.* 2018; 385: 198-214.
4. Staun-Ram E, Miller A. Effector and regulatory B cells in Multiple Sclerosis. *Clin Immunol.* 2017; 184: 11-25.