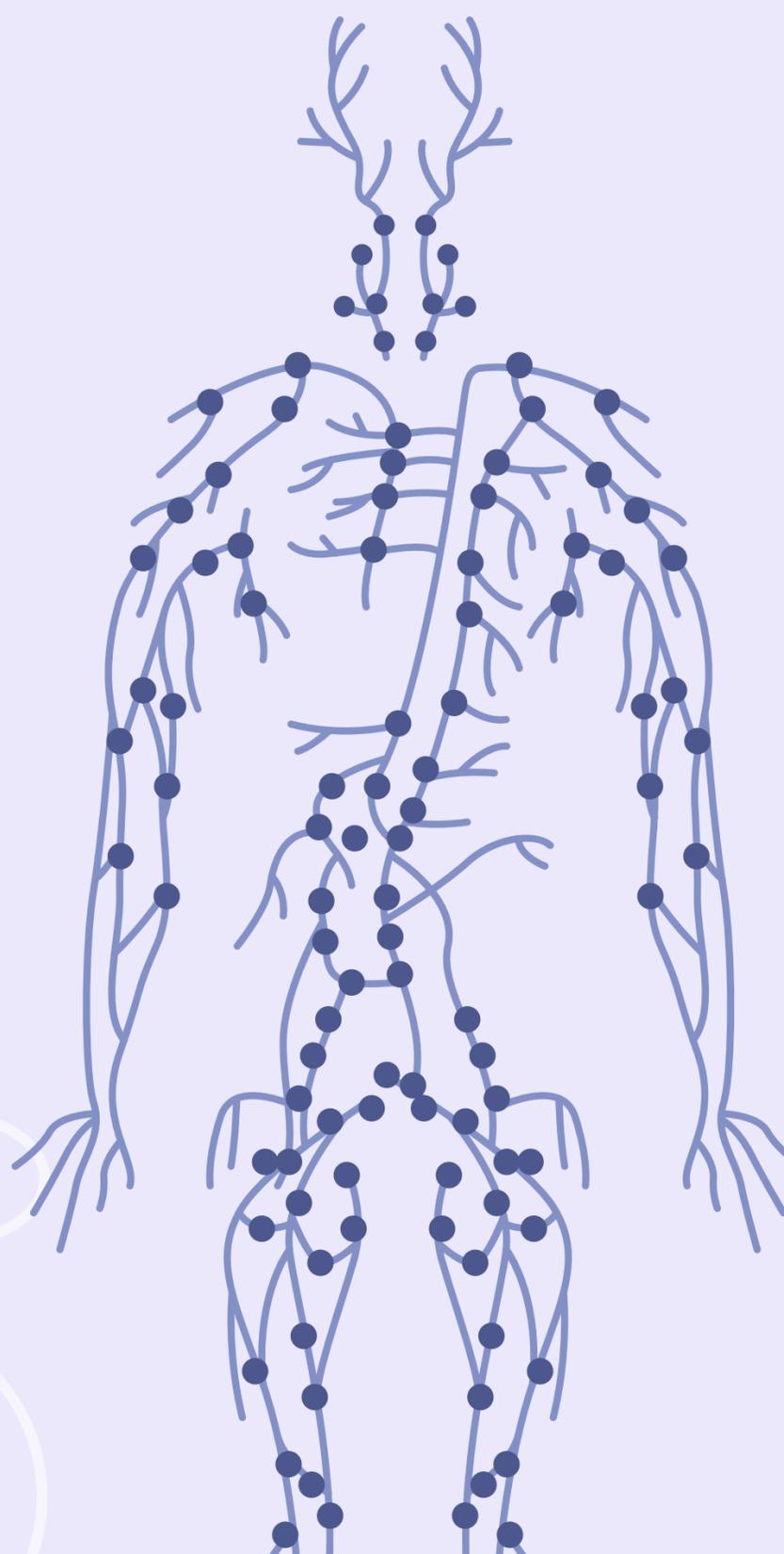




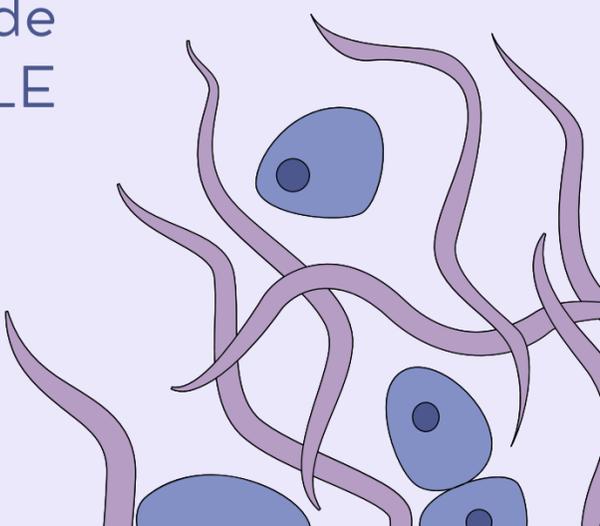
LUPUS ERITRMATOSO SISTÉMICO

Dania Alejandra Vasquez Ponce
Gabriela Isabel Alegría Hernández



DEFINICIÓN

Desorden multisistémico del tejido conectivo, inflamatorio, crónico, recidivante, a menudo febril, caracterizado principalmente por comprometer la piel, las articulaciones, los riñones y las membranas serosas. — Su etiología es desconocida, es una expresión de una falla en los mecanismos regulatorios del sistema inmune. — La enfermedad está marcada por un amplio rango de presentaciones (disfunciones sistémicas), una elevada velocidad de eritrosedimentación, y la formación de células LE en la sangre o la médula ósea



1. ANOMALÍAS INMUNOLÓGICAS CENTRALES:

Defectos en la Tolerancia Inmunológica:

01

Tolerancia central

Fallos en la selección negativa de linfocitos B y T autorreactivos en la médula ósea y el timo, respectivamente

02

Tolerancia periférica:

Disfunciones en los mecanismos que suprimen la activación de linfocitos autorreactivos que escapan a la selección central (p. ej., anergia, supresión por células T reguladoras, apoptosis inducida por activación).

03

Aumento de la Apoptosis y la Necrosis

Hay eliminación defectuosa de células apoptóticas, provoca acumulación de restos cel con autoantígenos nucleares.

Restos celulares, junto con los complejos inmunes, pueden activar las células dendríticas plasmacitoides, que son una fuente importante de IFN- α .

ACTIVACIÓN ANORMAL DE LINFOCITOS B:



Clínica
Ensigna

- Las células B: son hiperactivas y resistentes a la apoptosis.
- El estímulo de las células B puede ocurrir por
 1. Autoantígenos
 2. Señales de células T cooperadoras (CD4+)
 3. Citocinas (como BAFF/BLyS
 4. Factor de activación de células B)
 5. Activación de receptores tipo Toll (TLRs), especialmente TLR7 y TLR9, que reconocen ácidos nucleicos.
- Lleva a la producción masiva de autoanticuerpos, característicos del LES, siendo los anticuerpos antinucleares (ANA) la marca distintiva. Otros autoanticuerpos importantes incluyen anti-dsDNA, anti-Sm, anti-Ro/SSA, anti-La/SSB, anticuerpos antifosfolípidos, etc.

ACTIVACIÓN ANORMAL DE LINFOCITOS T



Clínica
Ensigna

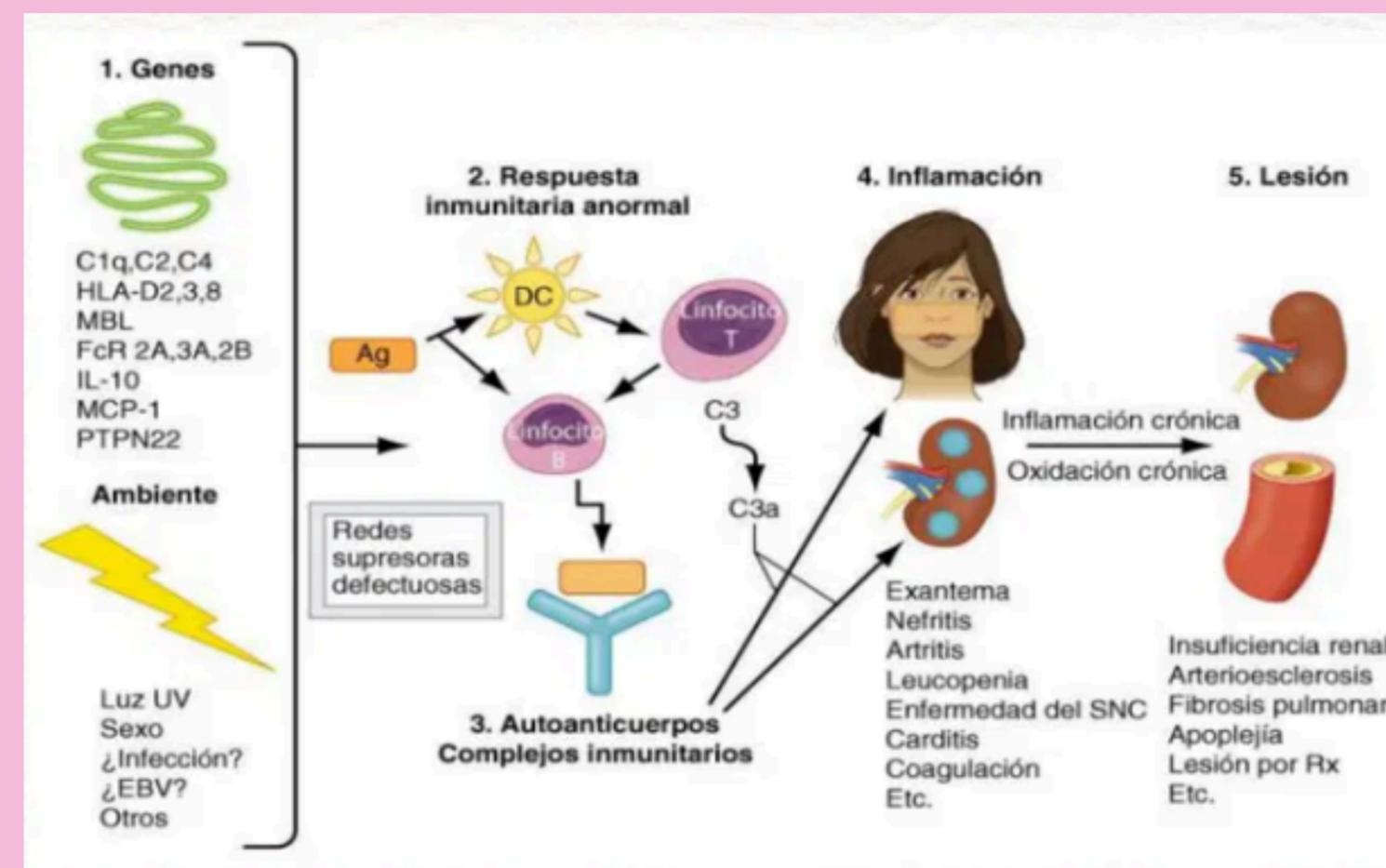
- Las células T en LES muestran anomalías en la señalización y en su capacidad para regular las respuestas inmunes.
- Las células T helper (CD4+) autorreactivas, especialmente las Th1 y Th17, contribuyen a la inflamación y a la ayuda a las células B para producir autoanticuerpos.

ACTIVACIÓN ANORMAL DE LINFOCITOS B:



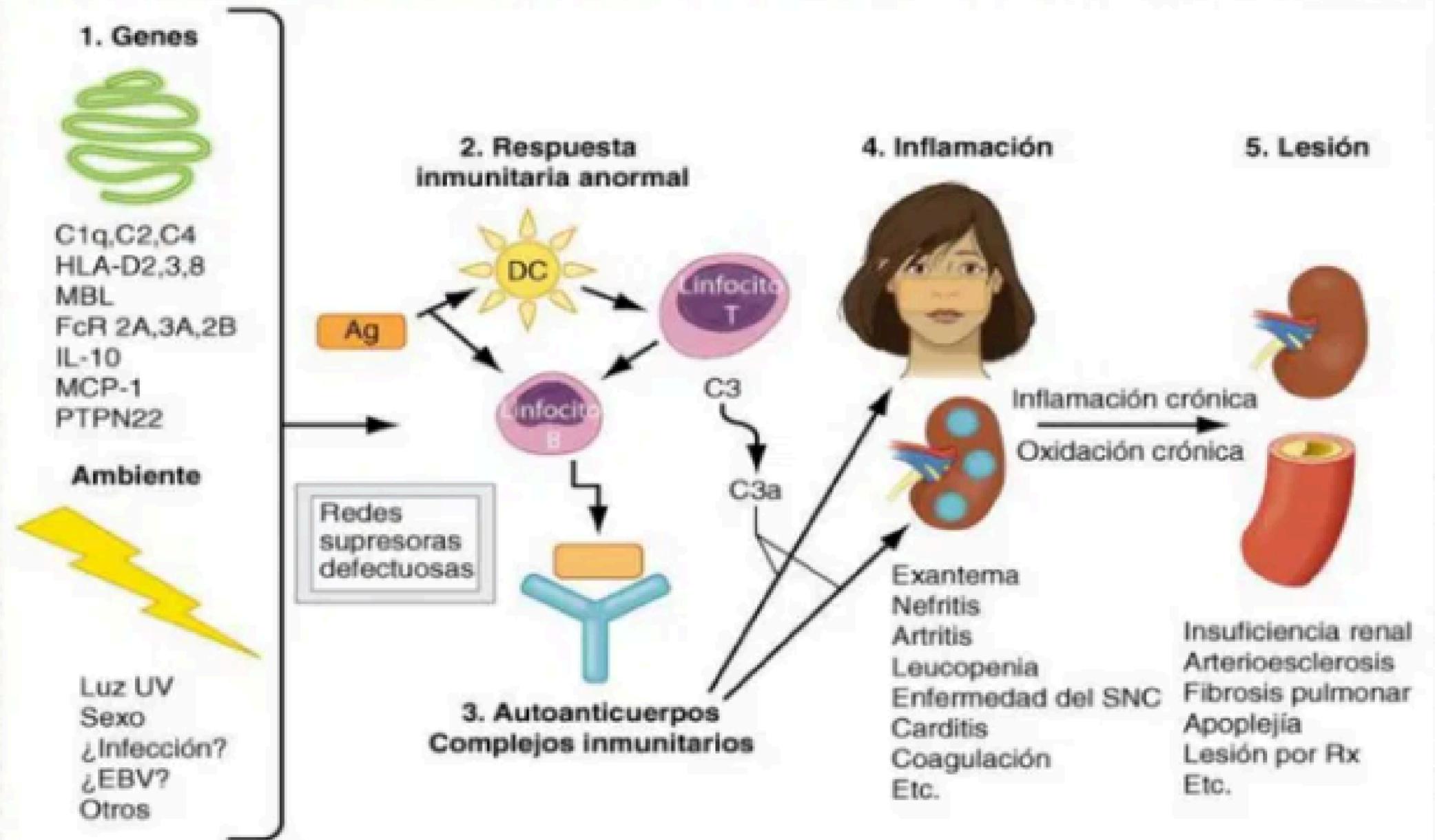
Clínica
Ensigna

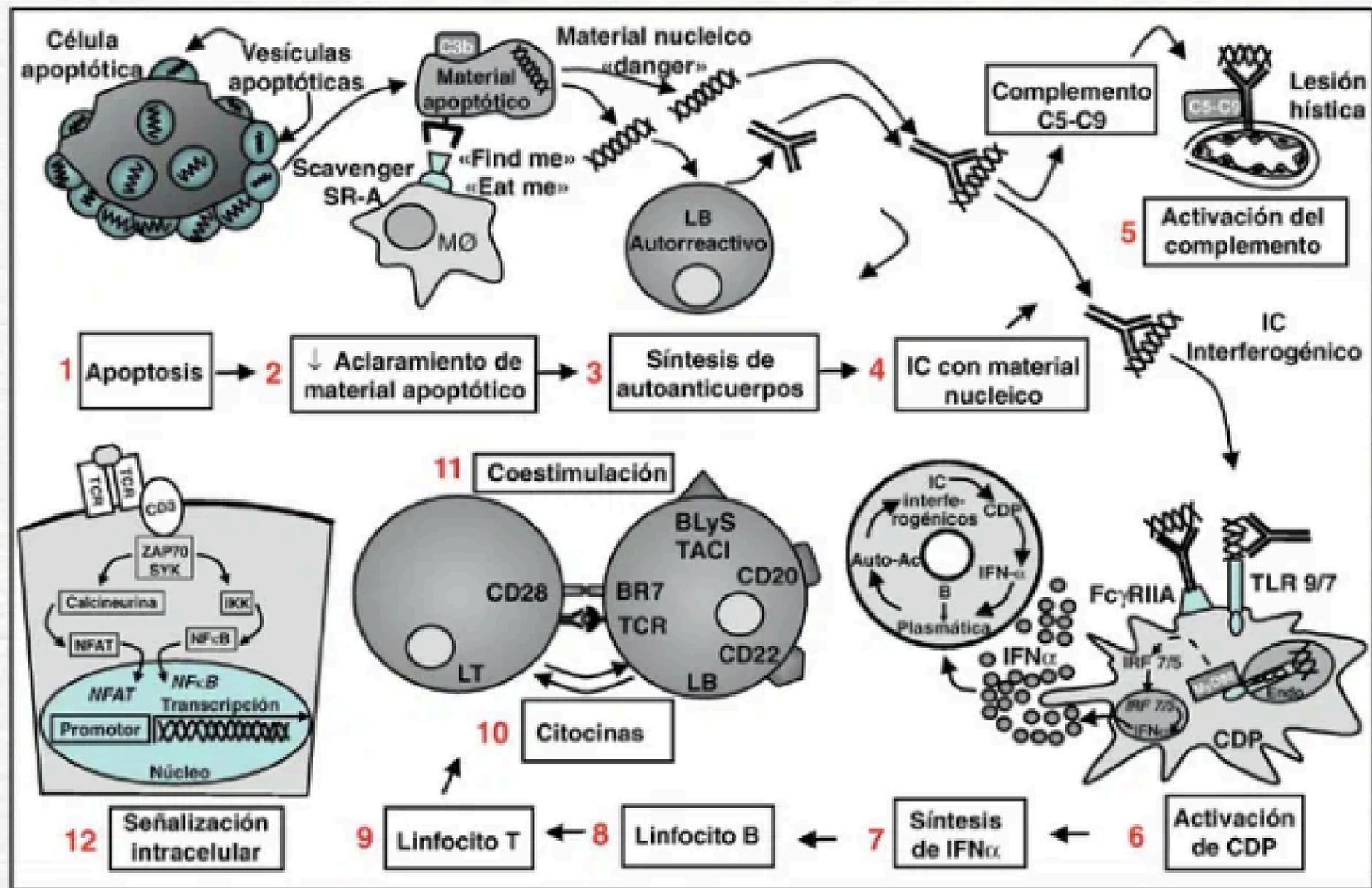
1. Debe haber una carga genética caracterizada por una alteración poligénica + Interacción con el MA (luz UV, sexo, infecciones, drogas) => Producto de esta interacción aparece
2. Respuesta Inmune anormal en la cual hay una hiperreactividad de los \uparrow Linfocitos B y una disminución de la función de las \downarrow células T reguladoras, No hay una adecuada red de supresión de Linfocitos B
3. Aumento de Autoanticuerpos (solo manifestaciones serológicas) da origen a las alteraciones patológicas, autoanticuerpos se depositarán en diferentes tejidos donde
4. Inflamación (esto es lo que se verá a la hora de la clínica / si se inflama las articulaciones \rightarrow artritis/ riñón inflamado \rightarrow nefritis) => cuando esta inflamación se vuelve crónica => Pérdida de la función del órgano comprometido
5. Lesión (insuficiencia renal, arterosclerosis)



1. Activación de la inmunidad innata (células dendríticas, monocitos/macrófagos) mediante DNA que contiene islas de CpG, el DNA de complejos inmunitarios, DNA o RNA virales y RNA de los autoantígenos con RNA/proteína
2. Umbrales más bajos de activación y vías anormales de activación en las células de la inmunidad de adaptación (linfocitos B y T maduros)
3. Células reguladoras ineficaces del linaje de linfocitos T CD4+ y CD8+, linfocitos B y células supresoras derivadas del linaje mieloide y
4. Eliminación disminuida de complejos inmunitarios y células apoptóticas.

- Los autoantígenos (DNA nucleosómico/proteína; RNA/proteína en Sm, Ro y LA; fosfolípidos) son reconocidos por el sistema inmunitario; por tanto, los antígenos, los autoanticuerpos y los complejos inmunitarios persisten por periodos prolongados = inflamación y la aparición de la enfermedad.
- Secreción de interferones (IFN) 1 y 2 proinflamatorios, TNF- α , (IL)-17, factor activador del linfocito B para citocinas de maduración/sobrevivencia del linfocito B, IL-10.
- La regulación en aumento de los genes inducida por interferones es una "firma" genética en las células del SLE en sangre periférica en 50-60% de los pacientes

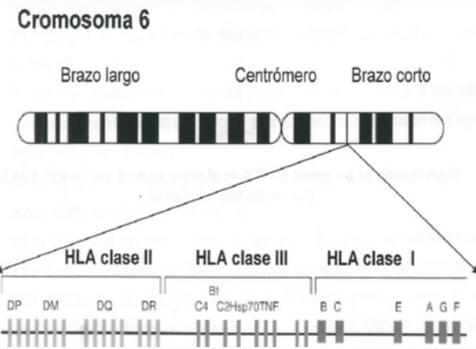
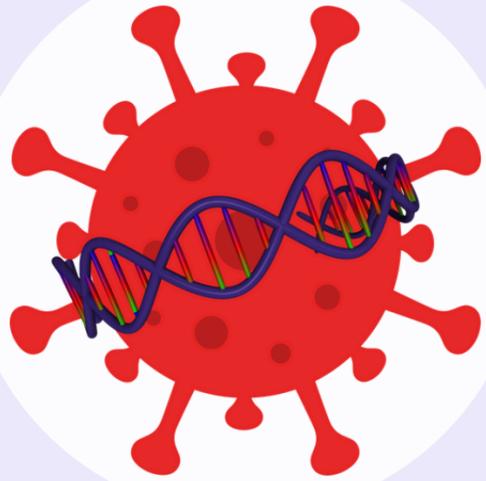




- El descenso en la producción de otras citocinas también contribuye al SLE: los linfocitos T del lupus y las citolíticas naturales (NK) no producen suficiente IL-2 ni TGF- β para inducir y sostener a los linfocitos T reguladores CD4+ y CD8+.
- Producción de autoanticuerpos y de complejos inmunitarios; los subtipos patógenos se unen con los tejidos blanco, con activación del complemento, lo cual da lugar a la liberación de citocinas, quimiocinas, etc.
- Activación de células de tejidos múltiples y la afluencia en los tejidos blanco de linfocitos T y B, monocitos/macrófagos y células dendríticas.
- En el caso de inflamación crónica, la acumulación de factores del crecimiento y productos de la oxidación crónica contribuyen al daño histico irreversible, incluida fibrosis/esclerosis en los glomérulos, arterias, pulmones y otros tejido

FACTORES

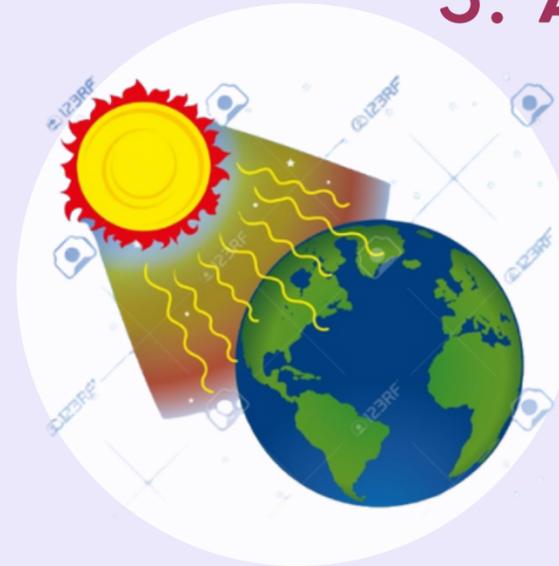
2. GENETICOS



Genes de susceptibilidad: Se ha demostrado una fuerte asociación con el complejo mayor de histocompatibilidad (MHC), especialmente con alelos de HLA-DR2 y HLA-DR3.

Genes no HLA: También se han identificado polimorfismos en genes relacionados con el sistema del complemento (C1q, C2, C4), receptores de células inmunes (FcγRIIB), vías de señalización de interferón (STAT4), y genes implicados en la eliminación de células apoptóticas. Estos genes contribuyen a la falla en la eliminación de complejos inmunes y restos celulares.

3. AMBIENTALES



Luz ultravioleta (UV): Induce la apoptosis de queratinocitos, exponiendo autoantígenos nucleares (ADN, histonas) y estimulando la producción de interferón tipo I (IFN- α), que es un potente amplificador de la respuesta autoinmune.

Infecciones: Se postula que infecciones virales pueden desencadenar el LES a través del mimetismo molecular o la activación de respuestas inmunes inespecíficas.



Fármacos: Algunos medicamentos (procainamida, hidralazina) pueden inducir un síndrome similar al LES.

Infecciones: Se postula que infecciones virales pueden desencadenar el LES a través del mimetismo molecular o la activación de respuestas inmunes inespecíficas.

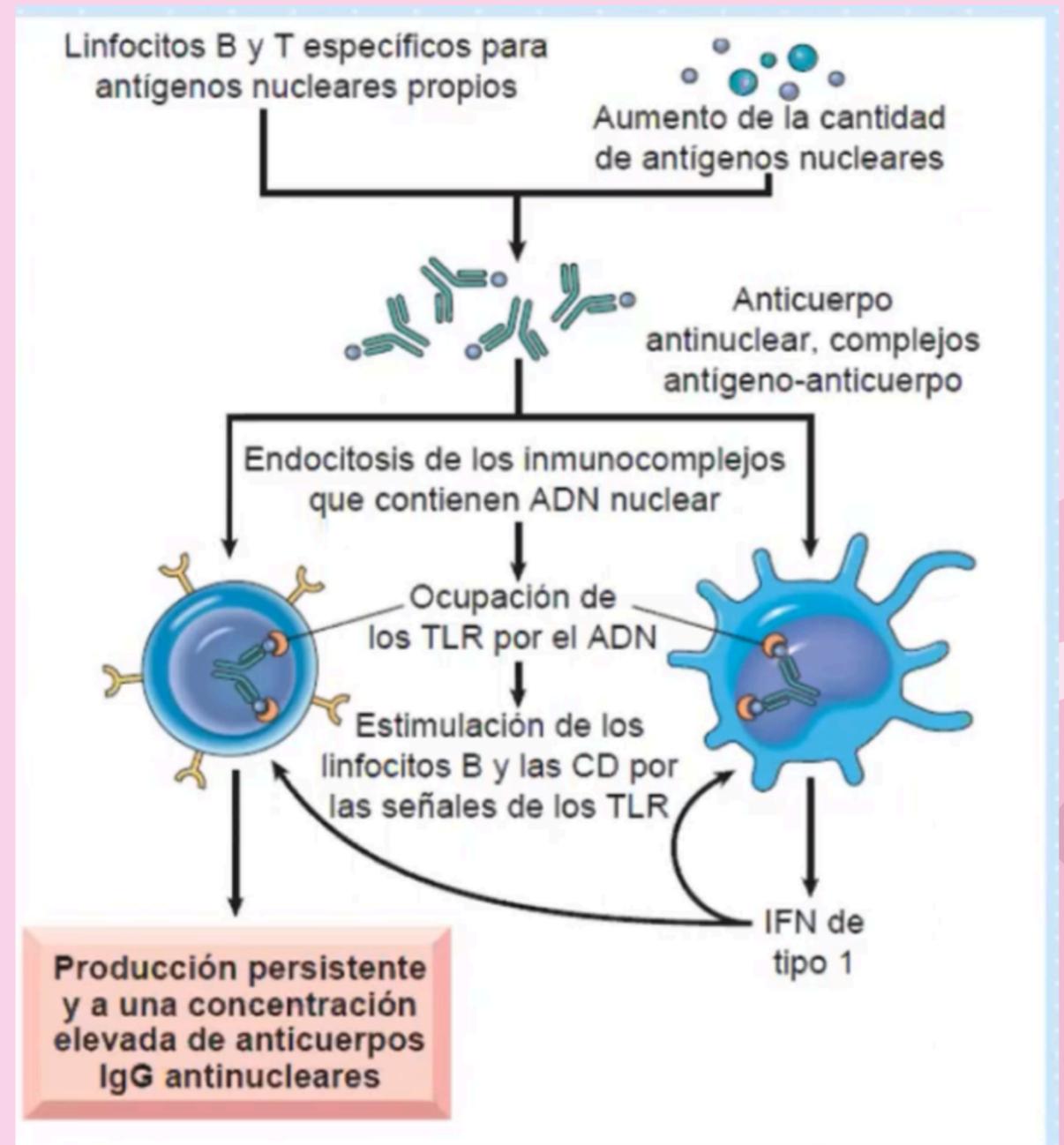
Estrógenos: La mayor prevalencia en mujeres sugiere un papel de las hormonas sexuales femeninas, que pueden modular la actividad de las células B y T.

04 FORMACIÓN Y DEPÓSITO DE INMUNOCOMPLEJOS:

Los autoanticuerpos se unen a autoantígenos solubles (p. ej., ADN libre, histonas) formando inmunocomplejos circulantes (IC).

Estos IC se depositan en diversos tejidos, como los glomérulos renales, los vasos sanguíneos, la piel, las articulaciones y las membranas serosas.

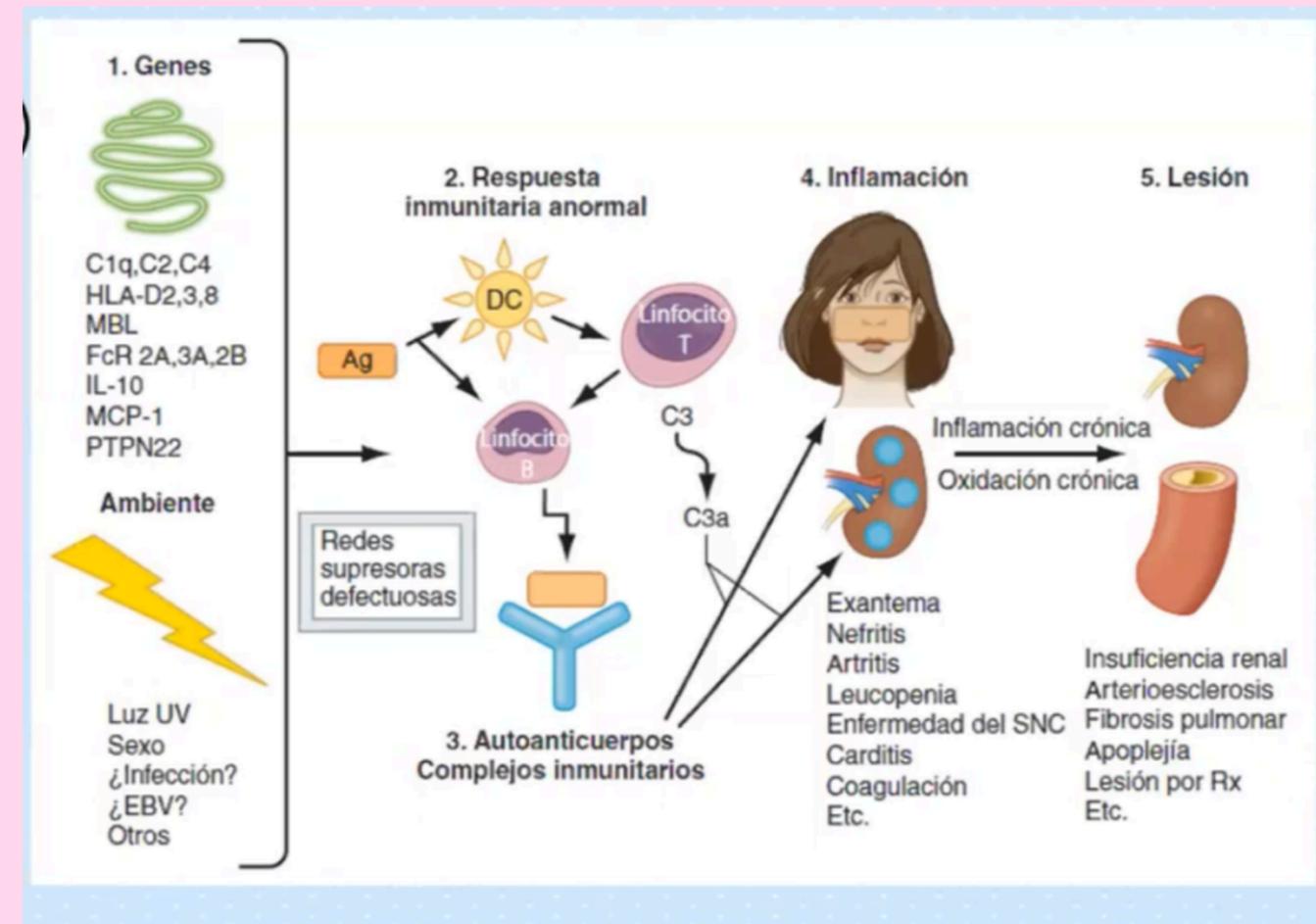
La formación de IC también puede ocurrir in situ, es decir, los anticuerpos se unen a antígenos que ya están en el tejido.



05 DAÑO TISULAR MEDIADO POR INMUNOCOMPLEJOS (HIPERSENSIBILIDAD TIPO III):

Una vez depositados, los inmunocomplejos activan el sistema del complemento, resultando en la generación de productos de complemento (C3a, C5a) que son quimiotácticos para neutrófilos y macrófagos. Estos fagocitos liberan enzimas lisosomales y radicales libres de oxígeno, causando inflamación y daño tisular.

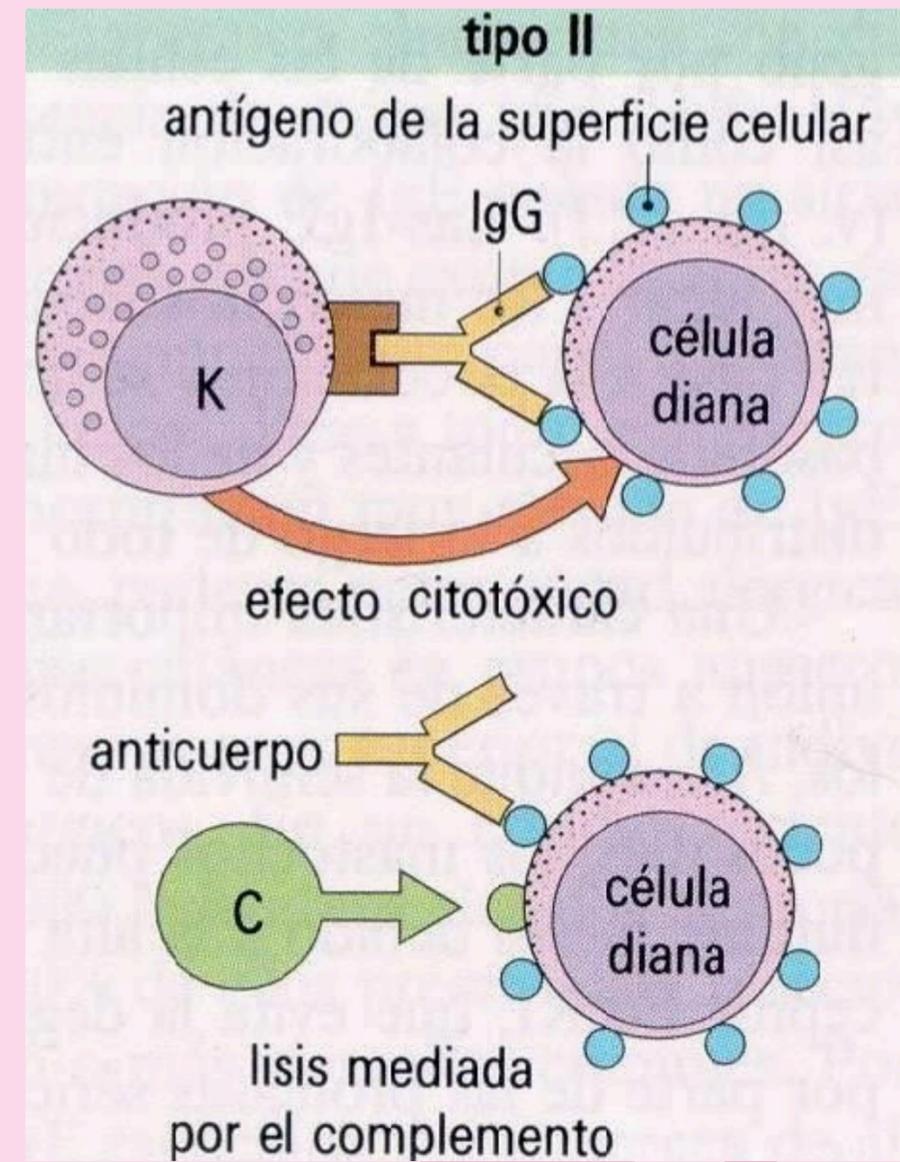
El complemento también puede mediar la lisis directa de células recubiertas de anticuerpos o inmunocomplejos.



06

DAÑO TISULAR DIRECTO POR AUTOANTICUERPOS (HIPERSENSIBILIDAD TIPO II):

Algunos autoanticuerpos pueden unirse directamente a componentes celulares o de la matriz extracelular en los tejidos (p. ej., anticuerpos anti-eritrocitos que causan anemia hemolítica, anticuerpos anti-plaquetas que causan trombocitopenia).

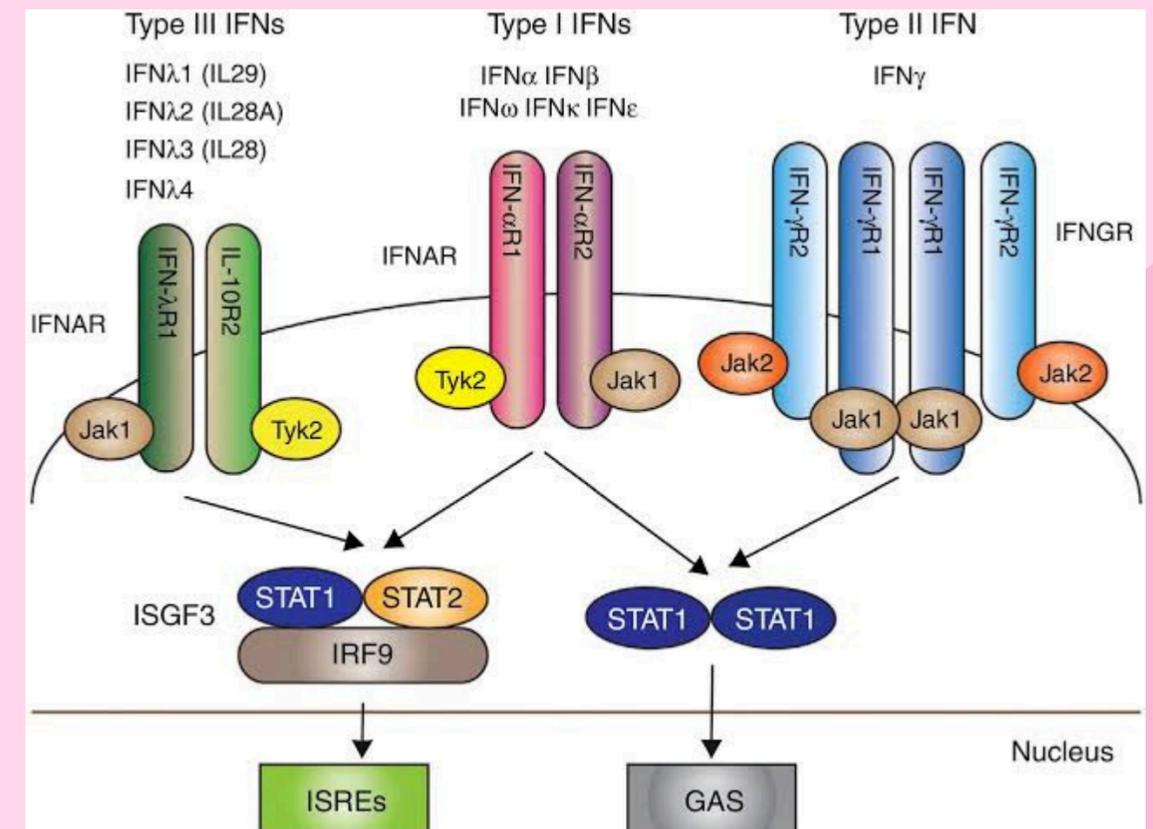


07

VÍA DEL INTERFERÓN TIPO I (IFN-A):

El IFN-a juega un papel central en la patogénesis del LES. Es producido por células dendríticas plasmacitoides en respuesta a la detección de ácidos nucleicos propios (ADN o ARN) liberados de células apoptóticas o restos celulares.

El IFN-a promueve la maduración de las células dendríticas, la activación de linfocitos B y T, y la diferenciación de células plasmáticas productoras de autoanticuerpos, creando un ciclo de amplificación de la autoinmunidad.





CONCLUSIONES

En resumen, el LES se desarrolla a partir de una predisposición genética que altera la homeostasis inmunológica, exacerbada por factores ambientales. Esto lleva a una falla en la tolerancia inmunológica, la producción de autoanticuerpos y la formación de inmunocomplejos que se depositan en múltiples tejidos, desencadenando una respuesta inflamatoria y daño orgánico generalizado.



MUCHAS GRACIAS