

1° CONGRESO ARGENTINO DE ALERGIA E INMUNOLOGÍA EN PE
IDP y alergia alimentaria. Desafíos clínicos cotidianos - 24 de mayo de

Mecanismos inmunológicos relacionados a la alergia alimentaria

Guillermo H. Docena

guillermo.docena@gmail.com

Instituto de Estudios Inmunológicos y Fisiopatológicos - IIFP
(Facultad de Medicina - Universidad Nacional de La Plata) ARGENTINA

CONICET



I I

INTRODUCCION

El sistema inmune reacciona inadecuadamente frente a antígenos alimentarios o relacionados

con patologías multifactoriales, complejas, heterogéneas y variables

etiología (?)

Diferentes mecanismos inmunopatogénicos

Mecanismos IgE-dependientes y/o IgE-independientes

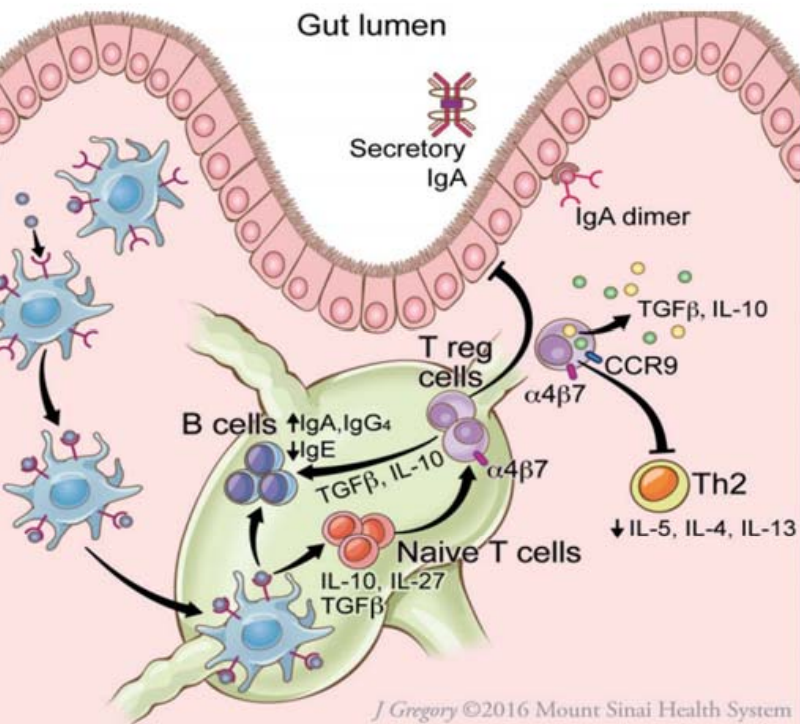
Síntomas desde leves hasta severos (anafilaxia)

Tratamientos (evitar la exposición al alérgeno nocivo vs inmunoterapias)

Inmunoterapias modulatorias (correctivas, mecanismos IgE-dependientes, empíricas, en desarrollo)

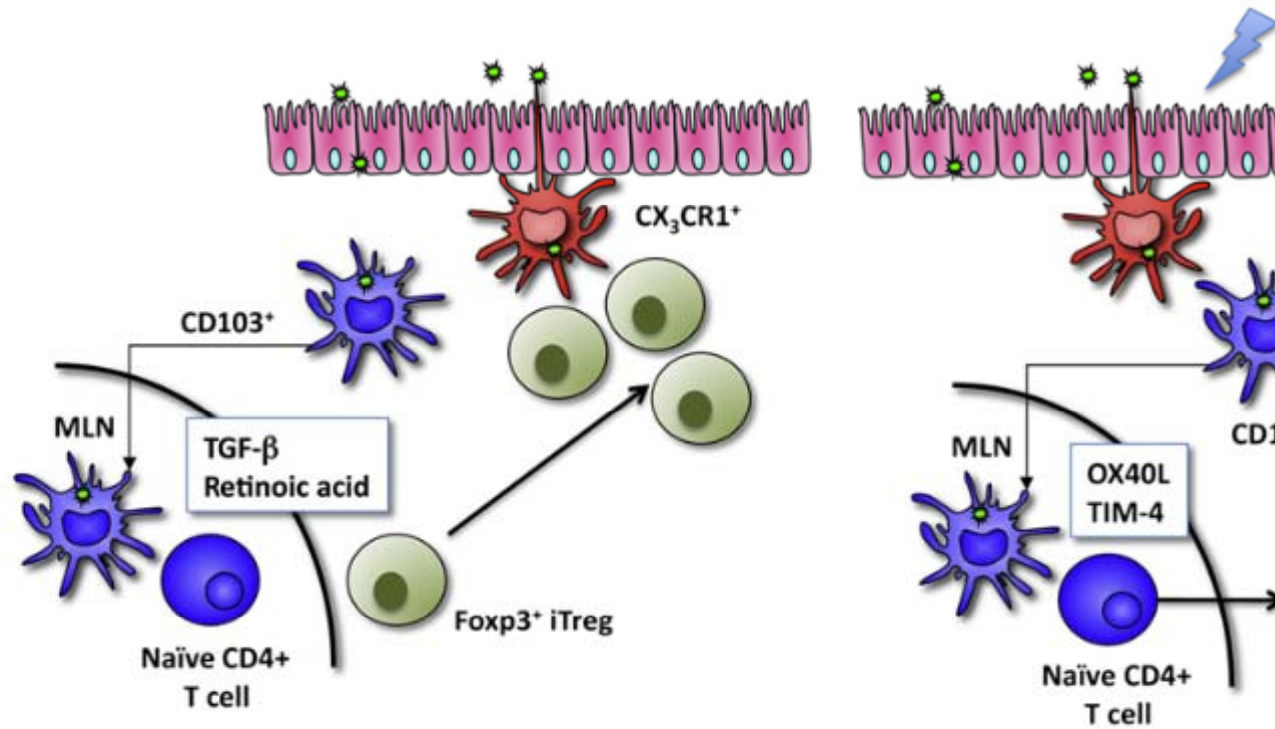
MECANISMOS INMUNOPATOGENICOS

Tolerancia oral



Nowak-Wegrzyn JACI IP 2017

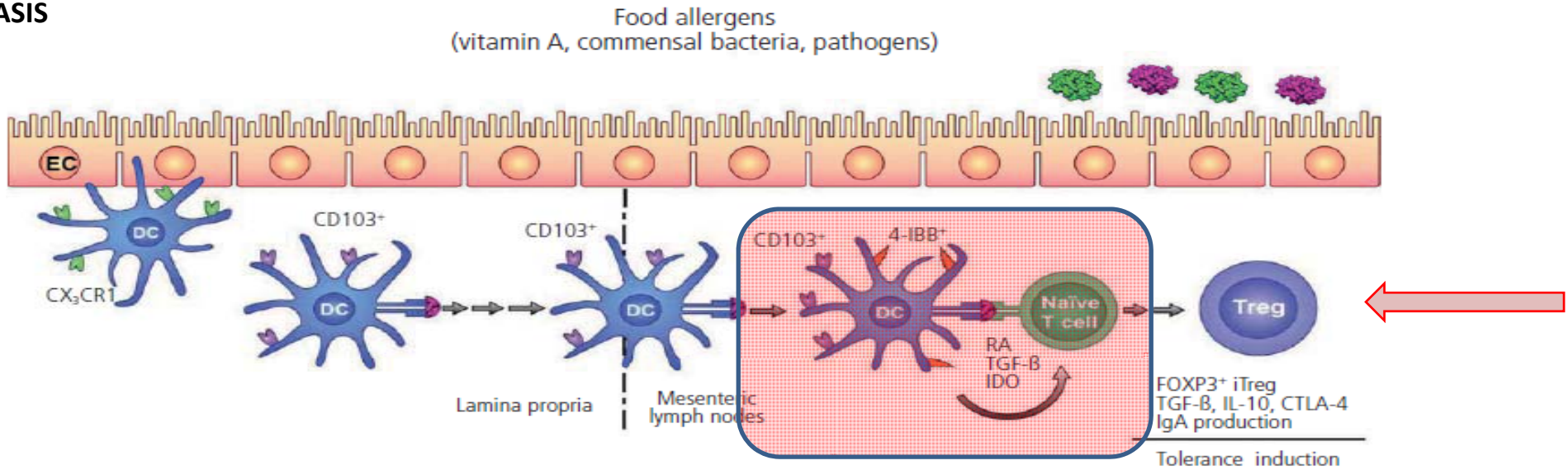
Patología T-dependiente (Th2)



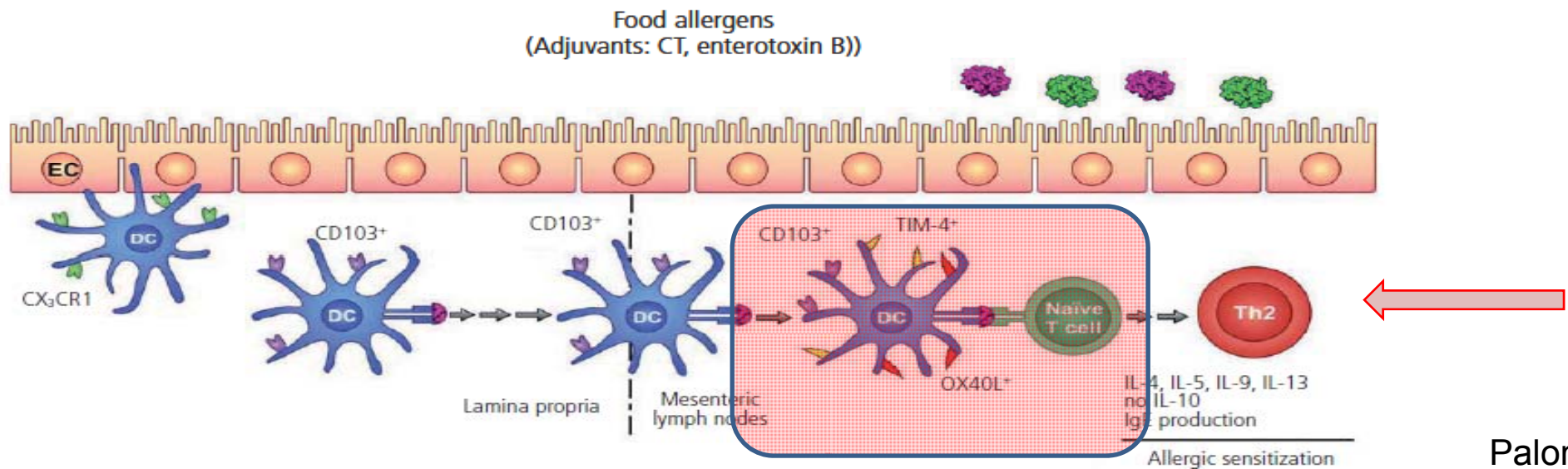
Berin Immunol All Clin N

HOMEOSTASIS vs ALERGIA

STASIS



ACION ALERGICA



Palomares JIA

Diapositiva 4

Office1

Se demostro en Ro y Hu

En modelos animales se demostro que los adyuvantes como TC induce OX40L

Usuario de Microsoft Office; 05/09/2016

HIPOTESIS – Inmunopatogenia de las alergias alimentarias

ciencias a nivel de circuitos regulatorios mucosales junto a una predisposición a generar mecanismos Th2-dependientes determinan la aparición de reacciones alérgicas frente a antígenos inocuos que ingresan por el oral

S Murch Eur J Immunol 20
P Brandtzaeg J Exp Med 20
S Krauss-Etschmann JACI 20
H Sampson JACI 20
K Tournoy Allergy 20
W G. Shreffler JACI 20
Wasowska-Królikowska JCI 20
M Tang Ped All Immunol 20

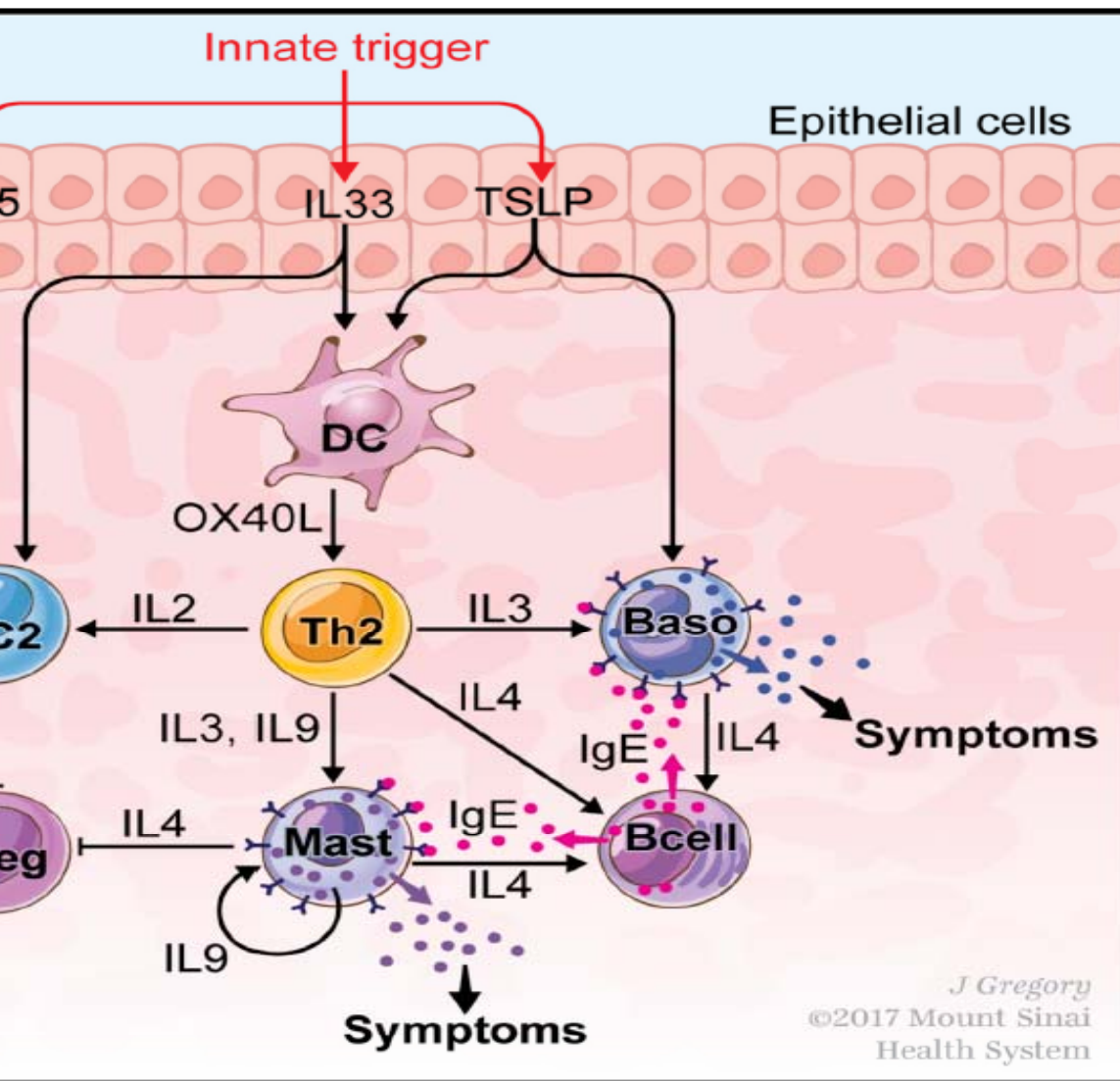
Diapositiva 5

Office2

Se demostro en Ro y Hu

En modelos animales se demostro que los adyuvantes como TC induce OX40L

Usuario de Microsoft Office; 05/09/2016



Signos clinicos



Fisiopatogenia ????

Trabajo en colaboración entre el Hospital de Niños de La Plata e



- * **Servicio de Gastroenterología** (Dra Luciana Guzmán, Dra Viviana Bern...
- * **Servicio de Alergia** (Dra Marcela García)
- * **Servicio de Patología** (Dra María Eugenia Altamirano)
- * **IIFP** (Dr Guillermo Docena, Dra Cecilia Muglia, Biotec. Karina Canziani)

I I C E T



I F P



* **Colaboraciones internacionales:**

- Dra Marcela Hermoso – Universidad de Chile
- Dr Scott Boyd – Universidad de Stanford-USA
- Dra Rachel Golub - Instituto Pasteur de París-FRANCIA

Objetivo

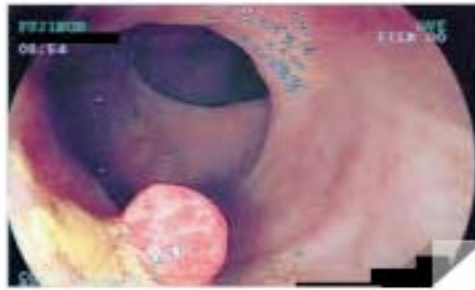
Caracterizar el sistema inmune asociado a la mucosa intestinal en pacientes con alergia alime

Mucosa intestinal en pacientes con sospecha de alergia alimentaria

Selección de pacientes: sangrado rectal, diarrea y sospecha de alergia alimentaria (n=44)

Edades: 9 meses – 15 años

Indicación de colonoscopia



Resección completa del pólipo

Se toma una biopsia del tejido circundante (muestra control)

Historia clínica personal y/o familiar de alergia o atopía

Se realizó SPT y determinaciones séricas de IgE

Se indica restricción dietaria

Patient	Age (years)	Total IgE (IU/ml)	Milk specific IgE (class)	Soy specific IgE (class)	Peripheral eosinophils (%)	SPT	Personal history	Family history	Polyps (site and number)
1	5	50,8	n.d.	n.d.	5	(-)	dermatitis	no	rectum (1)
2	10	549	3	3	< 5	(+)	no	asthma	rectum, sigmoid (6)
3	12	11,3	2	3	< 5	(-)	rhinitis	asthma	rectum, transverse, ascending colon (6)
4	4	226	4	4	16	(-)	dermatitis	asthma	rectum (1)
5	3	76,4	2	n.d.	7	(-)	dermatitis	asthma	rectum (1)
6	4	791	3	n.d.	< 5	(-)	dermatitis	dermatitis	rectum (1)
7	6	> 1000	3	3	n.d.	(-)	urticaria	no	rectum (1)
8	3	51	n.d.	n.d.	< 5	n.d.	asthma, rhinitis	asthma	rectum (1)
9	5	n.d.	4	0	< 5	n.d.	asthma	asthma	rectum (1)
10	7	n.d.	4	n.d.	8	n.d.	urticaria	no	rectum (1)
11	6	18	4	n.d.	n.d.	n.d.	dermatitis	no	rectum (1)
12	12	1467	n.d.	n.d.	10	(-)	no	urticaria, asthma, rhinitis	rectum (1)
13	15	2460	0	n.d.	< 5	(-)	dermatitis	asthma	rectum (1)
14	0.9	700	2	n.d.	n.d.	n.d.	dermatitis	no	rectum (1)
15	3	37.56	1	n.d.	< 5	(-)	asthma	asthma	rectum (1)
16	6	1593	0	n.d.	< 5	(-)	no	no	rectum (1)
17	6	13	0	n.d.	17	(-)	asthma	asthma	rectum (1)
18	13	400	n.d.	n.d.	n.d.	(-)	urticaria, asthma, rhinitis	no	rectum (1)

IU/ml: International Units/ml

Class: semi-quantification of serum specific IgE level (class 0 corresponds to normal IgE level and class 4 corresponds to maximum IgE level)

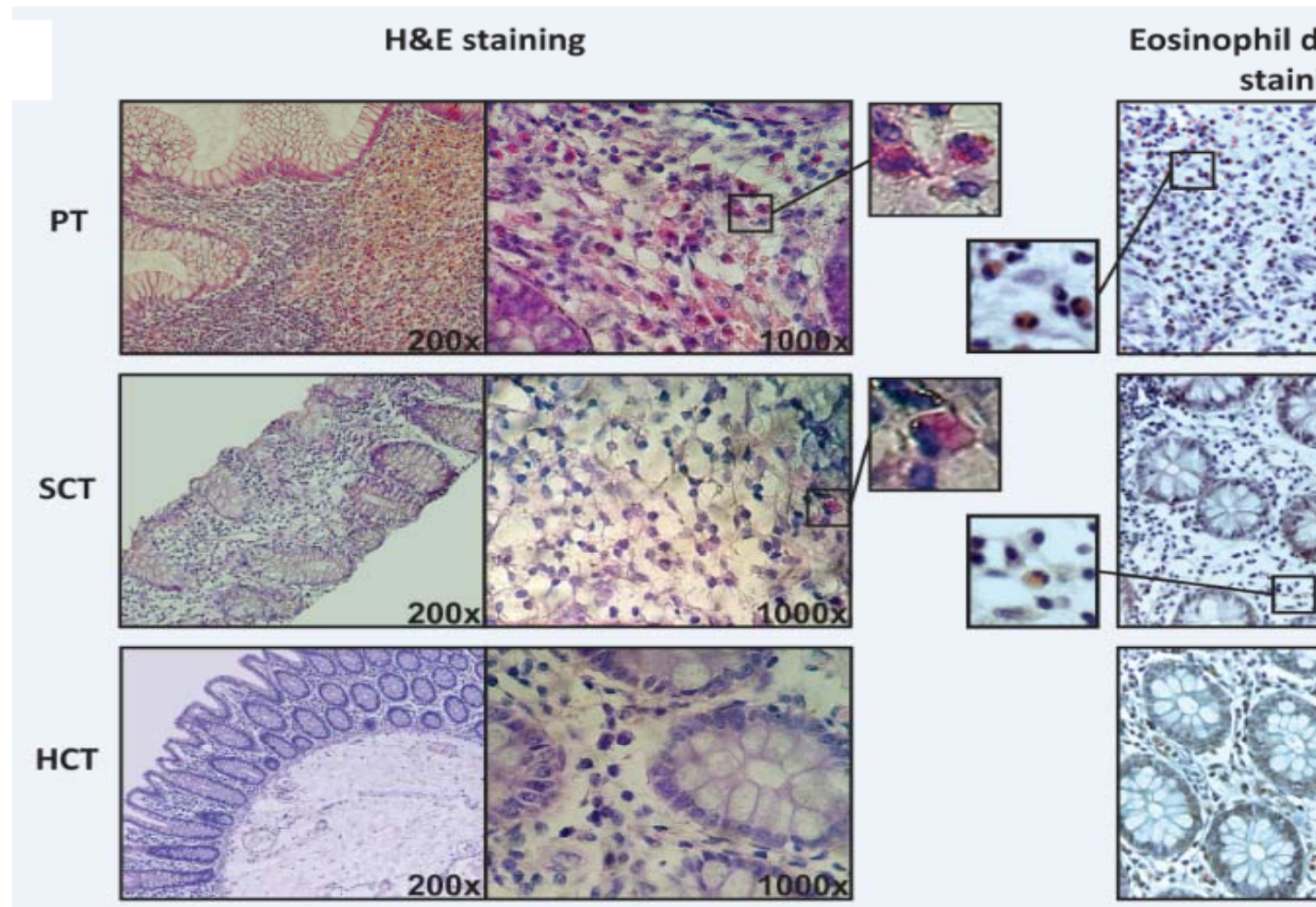
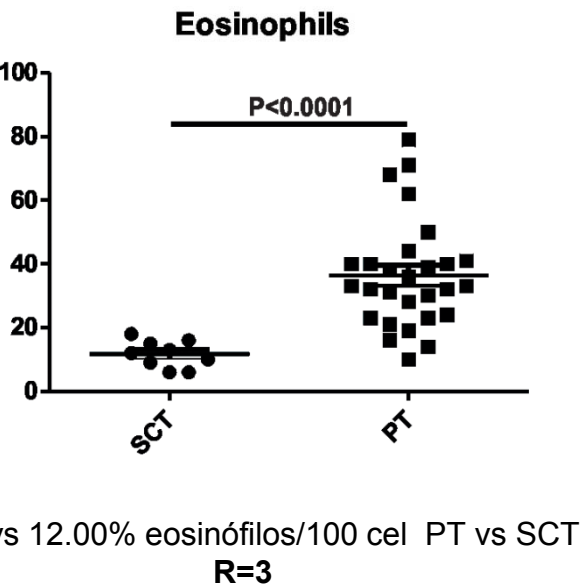
n.d.: not determined

RESULTADOS

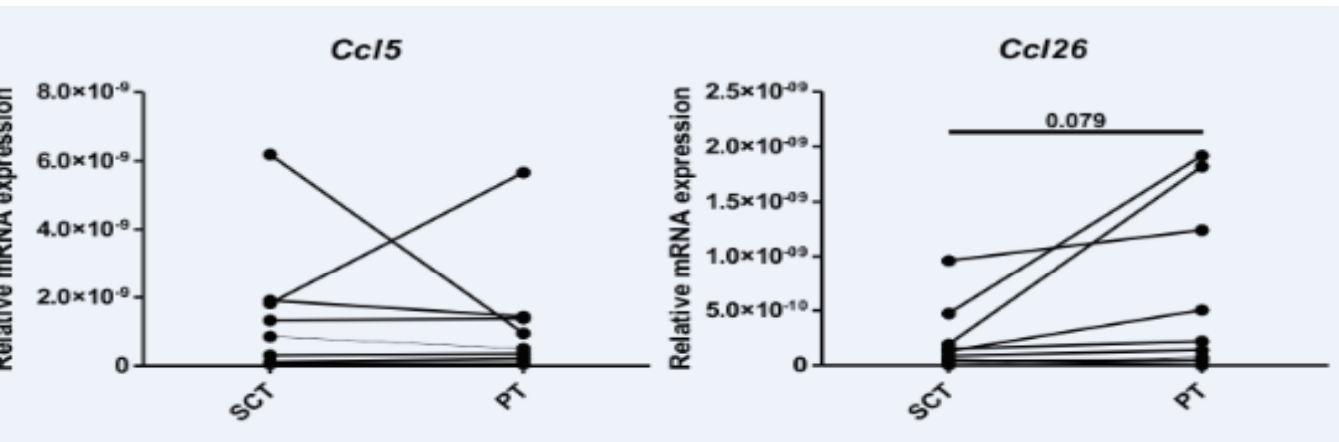
de los pacientes (18/44) presentaron pólipos simples, pedunculados, con tamaños 0.5-1.5 cm, principalmente localizados en recto (sólo 2 pacientes presentaron pólipos en distintas secciones del intestino grueso).

Pólipos no tumorales

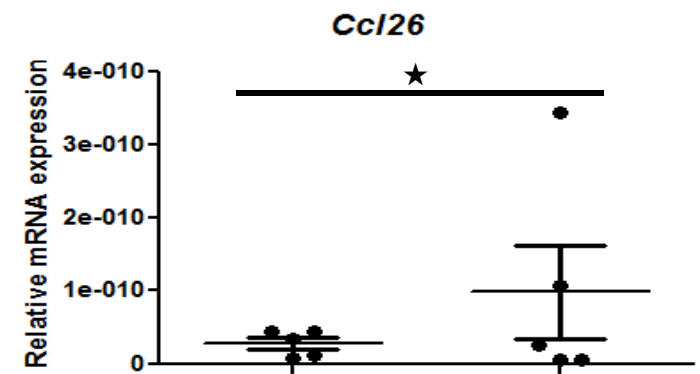
Caracterizado celular con eosinófilos



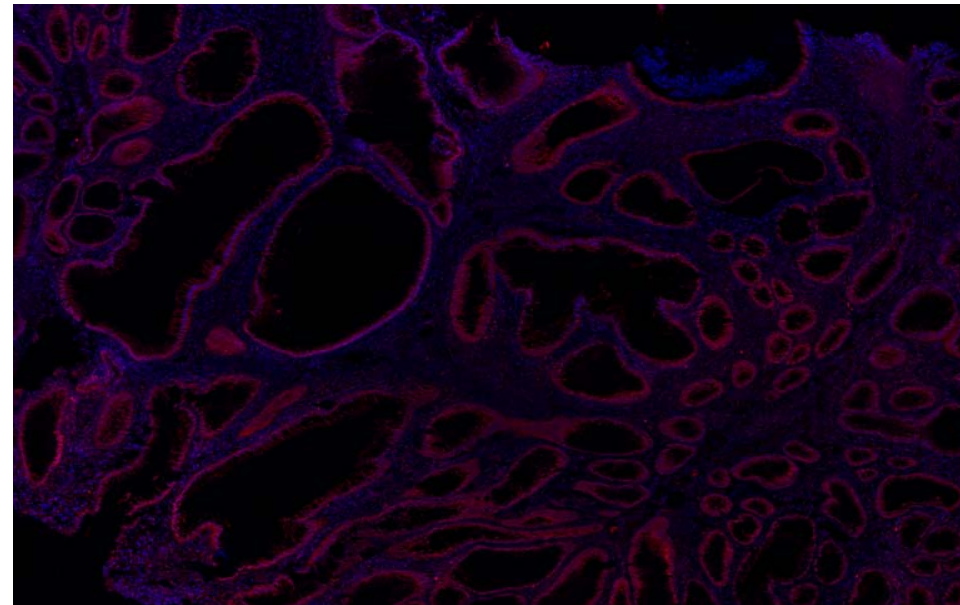
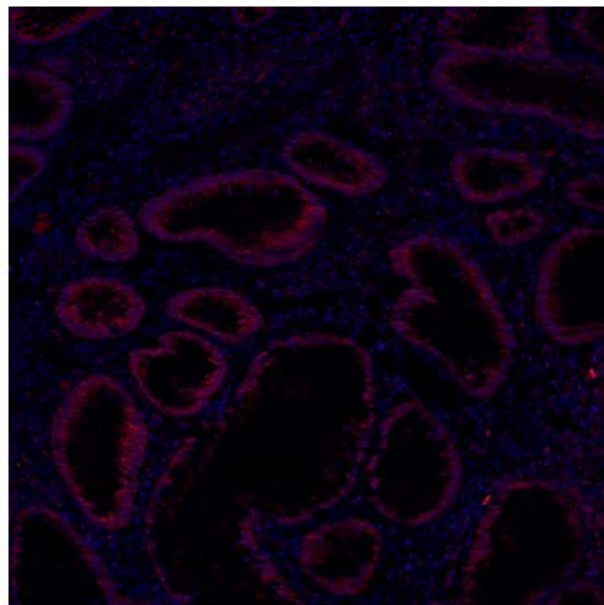
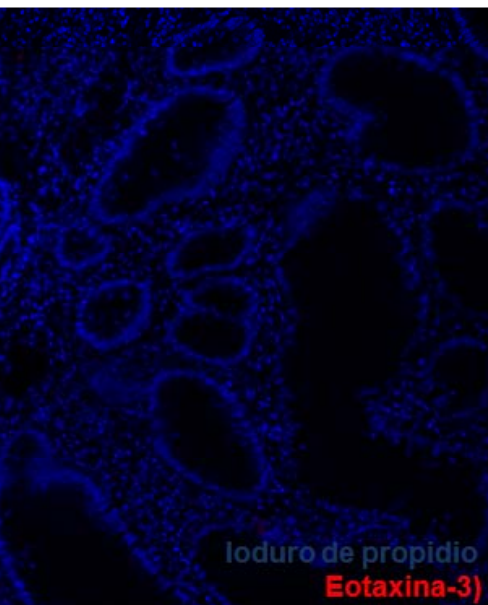
Pólipo total



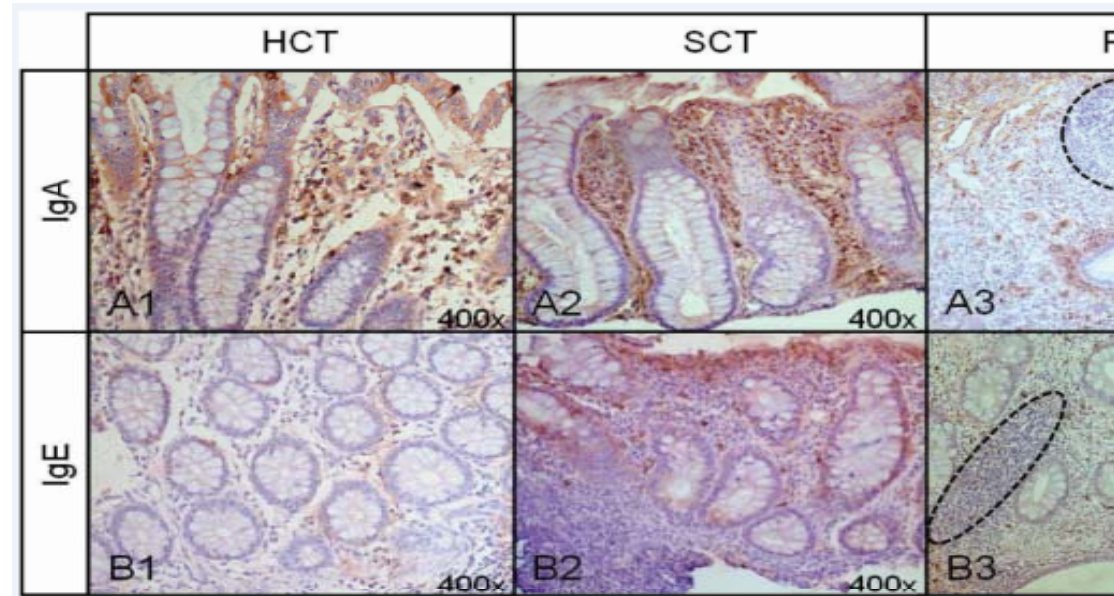
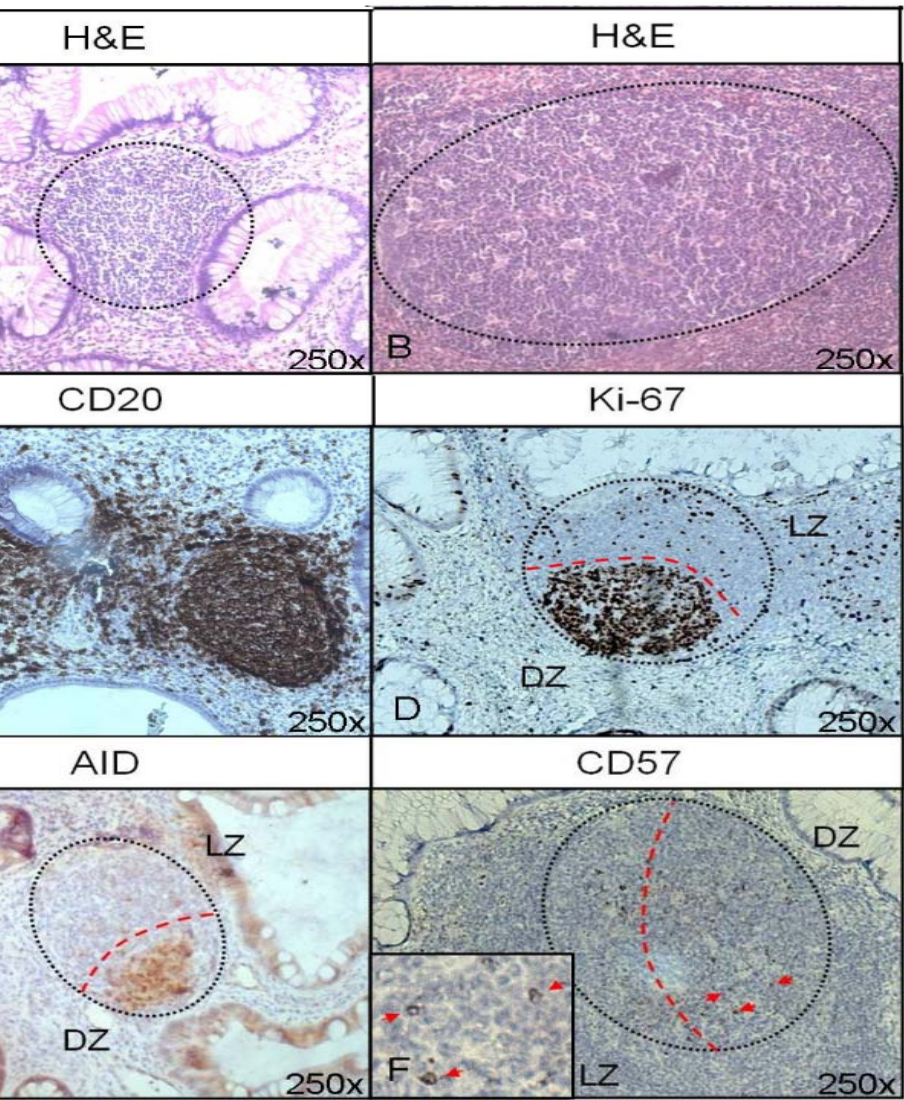
Compartimento epitelial



Pólipo total

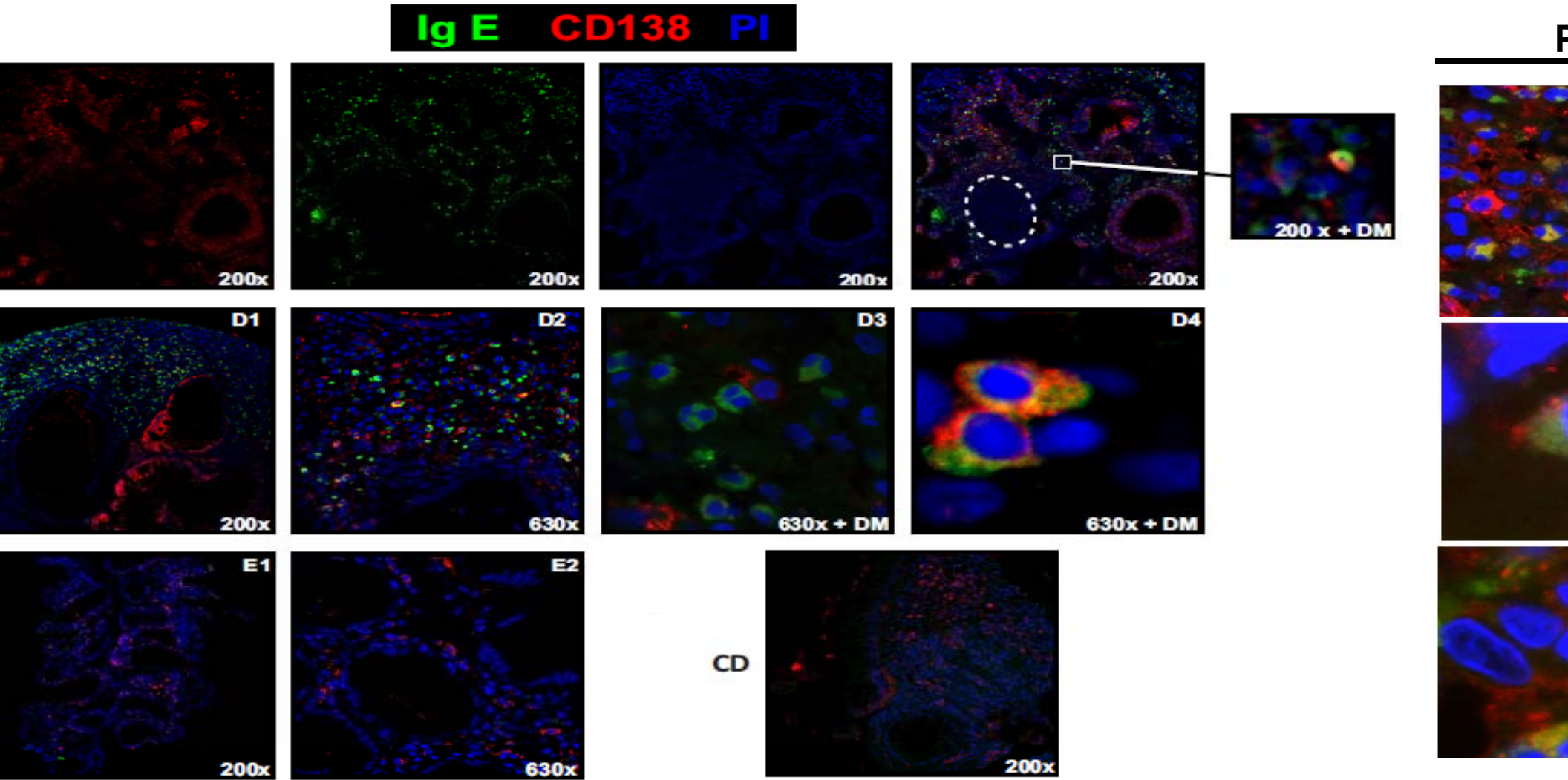


Centros germinales e inmunoglobulinas



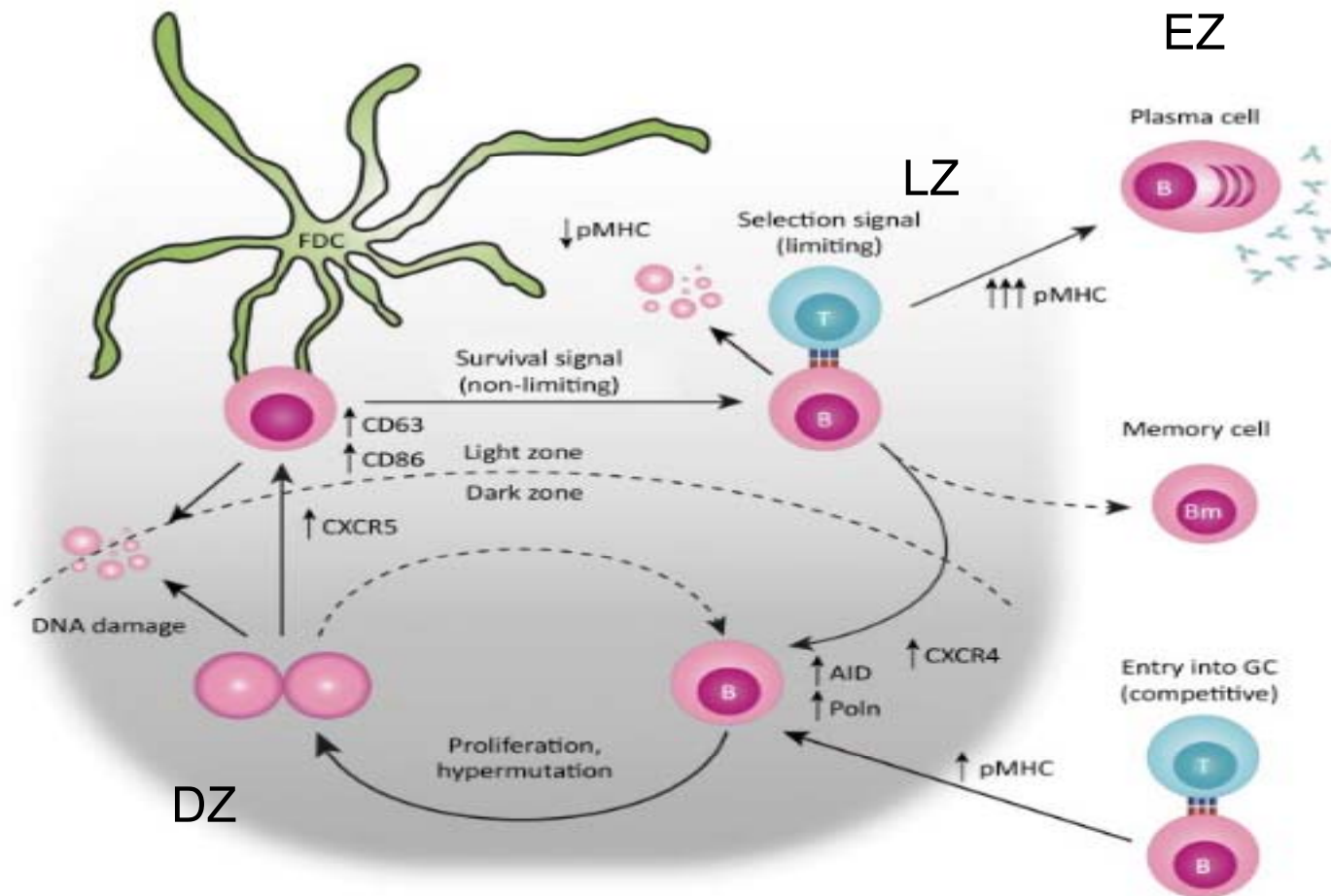
Centros germinales activos y niveles elevados de IgE en el pólipo

Presencia de IgE en los tejidos



Presencia de células plasmáticas productoras de IgE en áreas extrafoliculares de los CG

Biología de los linfocitos B en el centro germinal

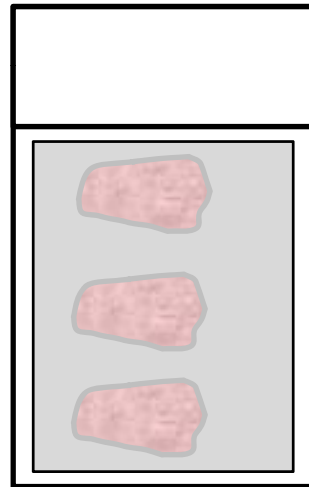


Obtención de RNA tisular y análisis de genes expresados (RT-PCR)

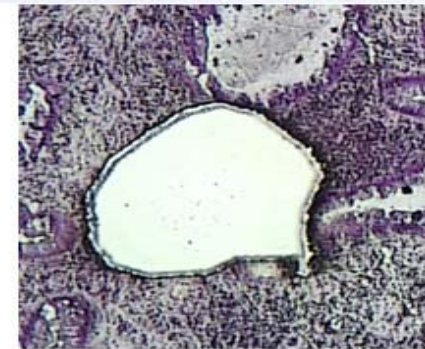
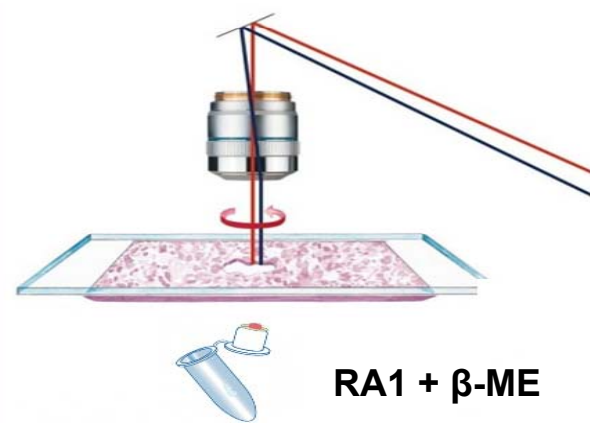
DCT



Criodisección y tinción con H

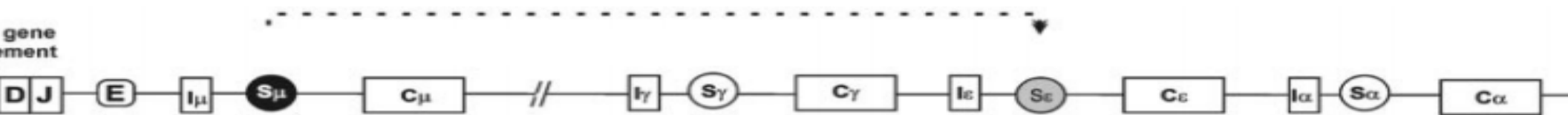


Microscopio de microdissección laser

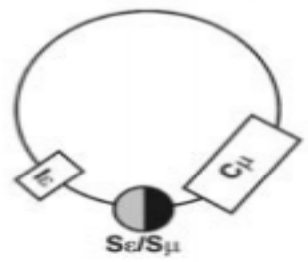


Asilamiento de RNA
RT-PCR

REORDENAMIENTO DE GENES Y SWITCH DE ISOTIPO



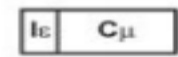
Class Switch recombination
IgM to IgE



Transcription



Splicing



Switch circle
transcript

P2

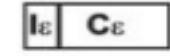


Switch directo de clase (μ to ε)

ε Germline gene
transcription



Splicing

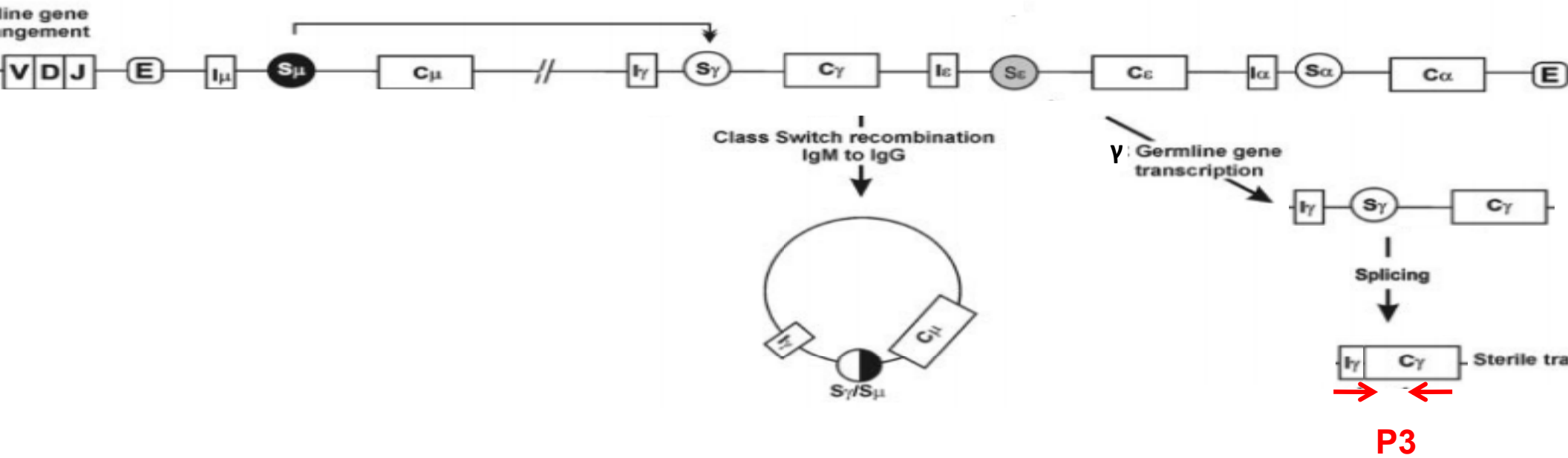


Sterile transcr

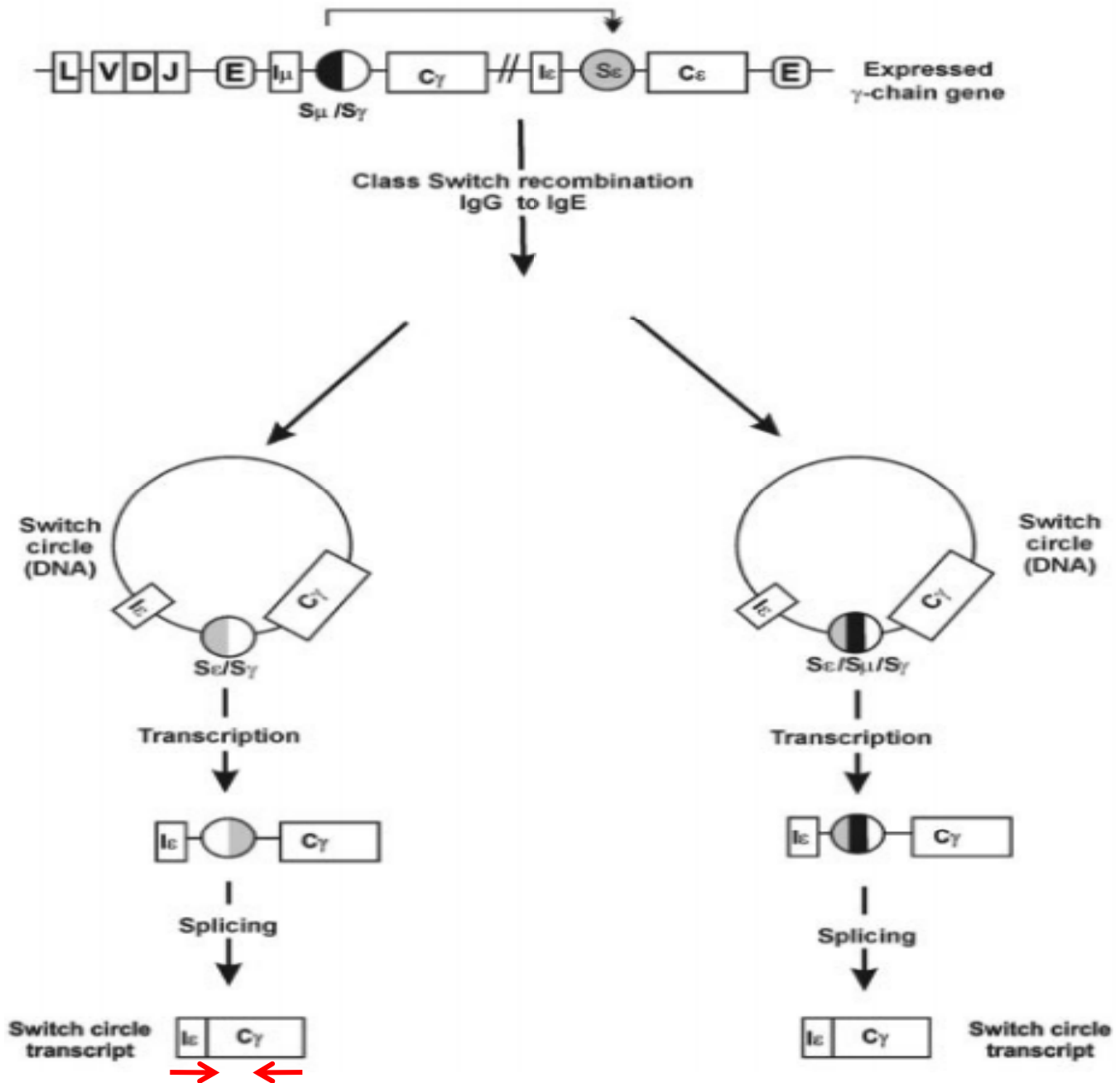


P1

REORDENAMIENTO DE GENES Y SWITCH DE ISOTIPO

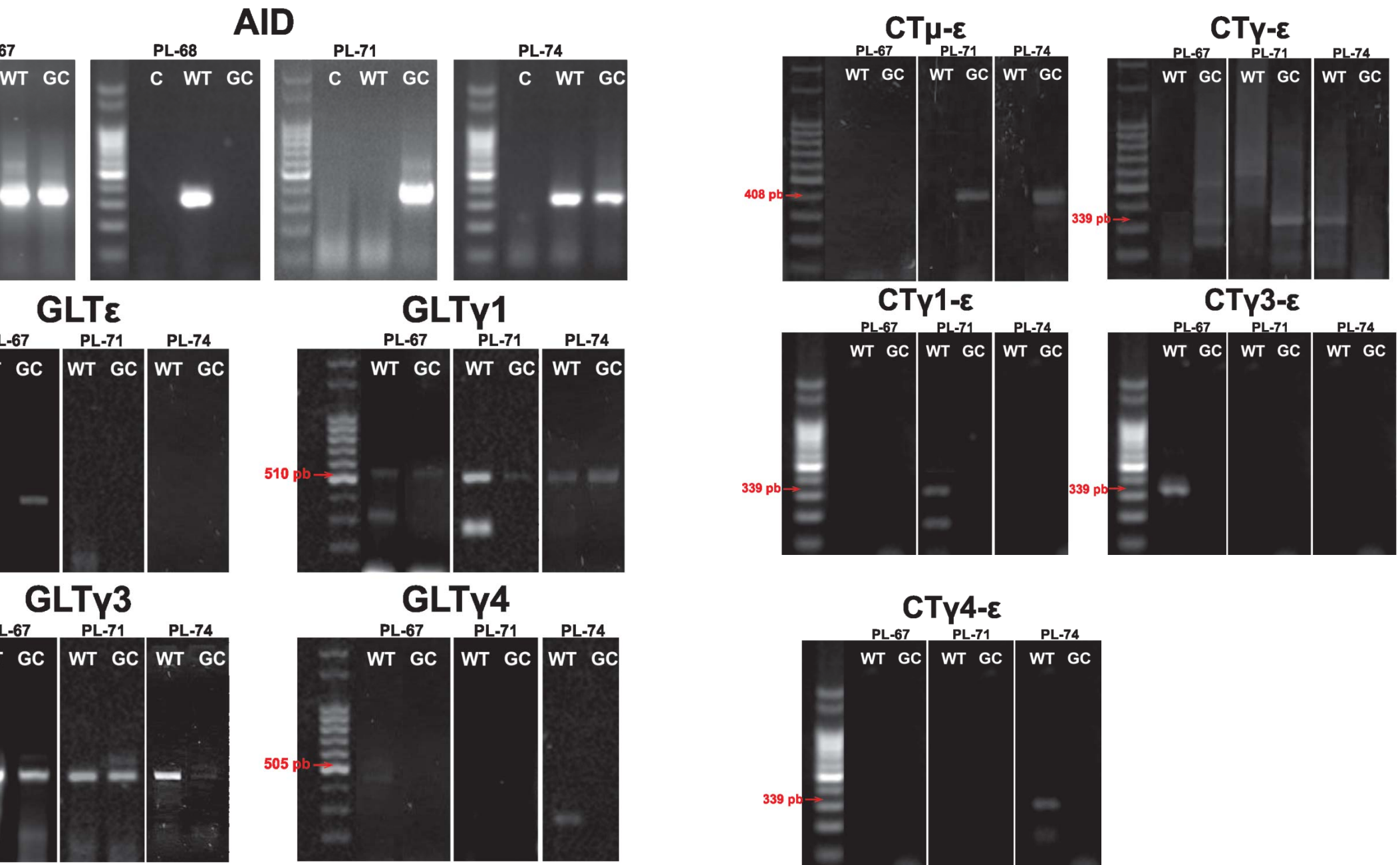


Switch directo de clase (μ to γ)



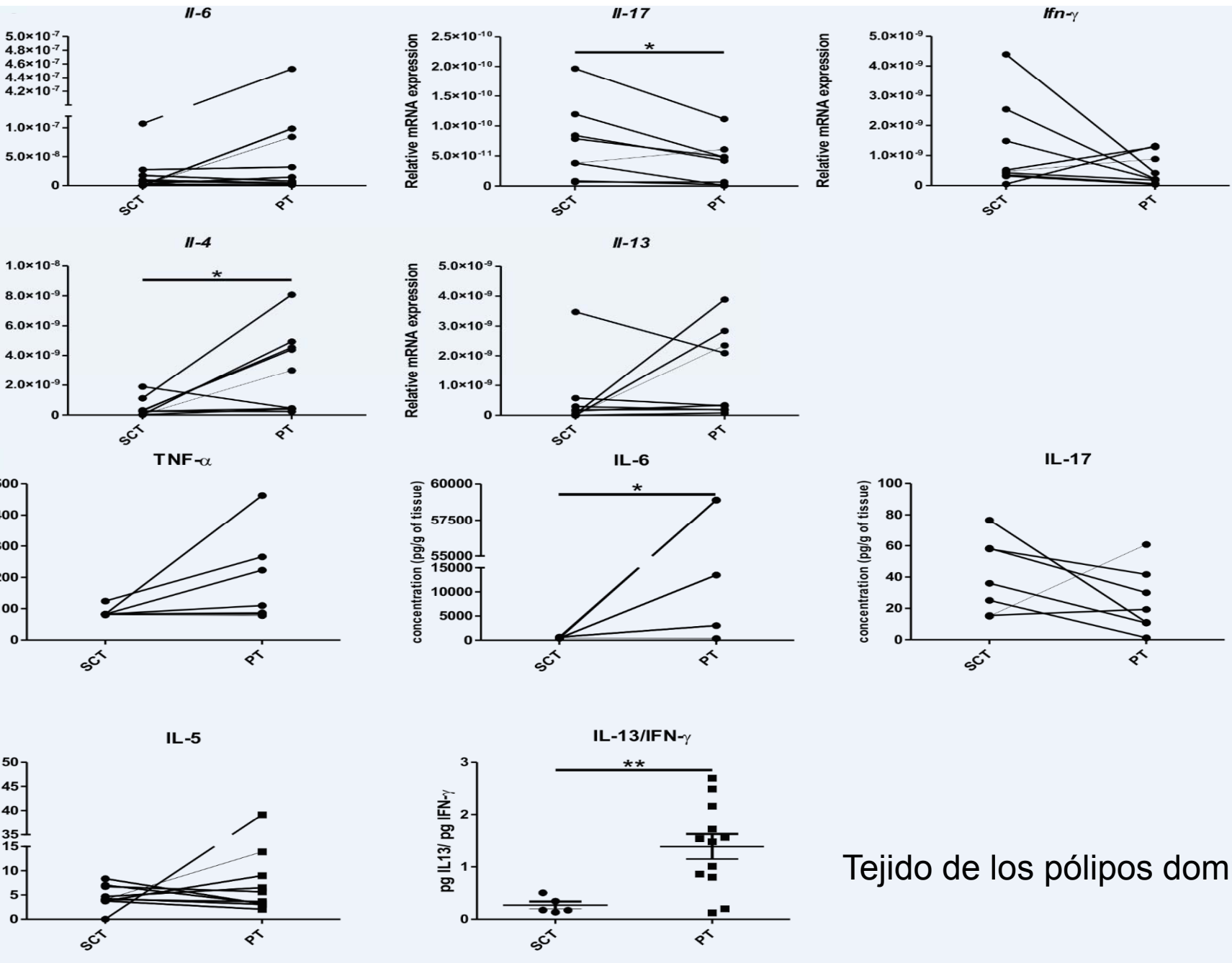
P4

Switch secuencial de clase (γ to ϵ)



produce switch directo (μ a ϵ) y switch secuencial (γ 1 y γ 3 a ϵ) y producción de IgE en los centros ger

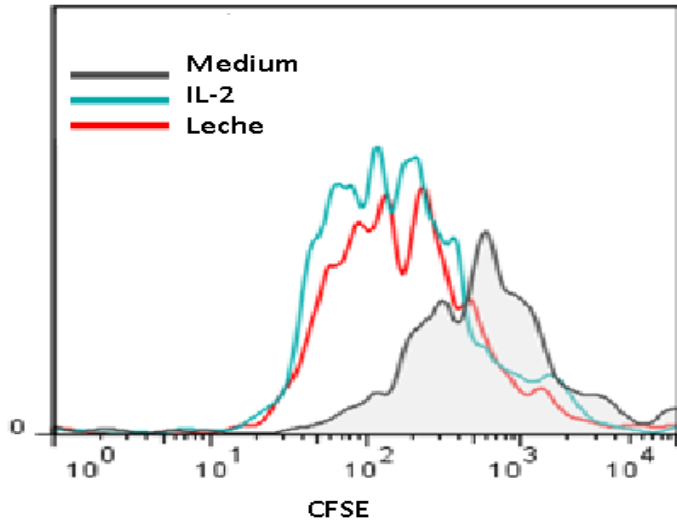
Inflamatorio Th2 en los pólipos



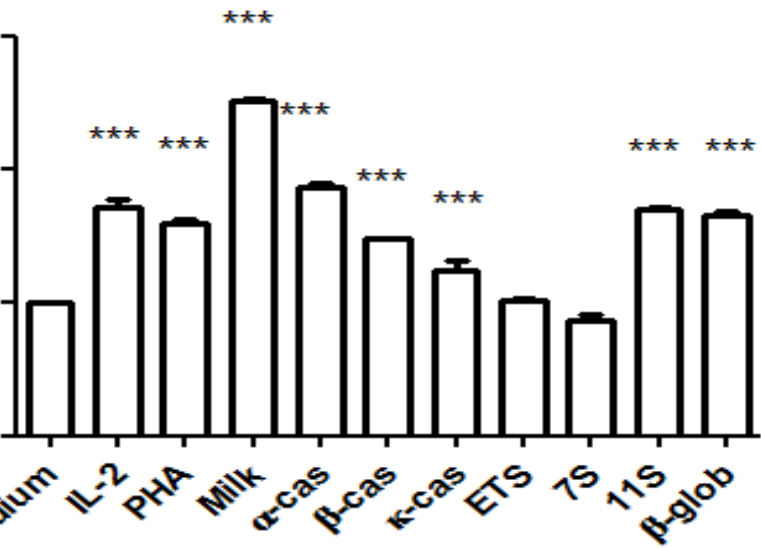
Tejido de los pólipos dominado por citoquina

Inducimiento de LT específicos de leche de vaca

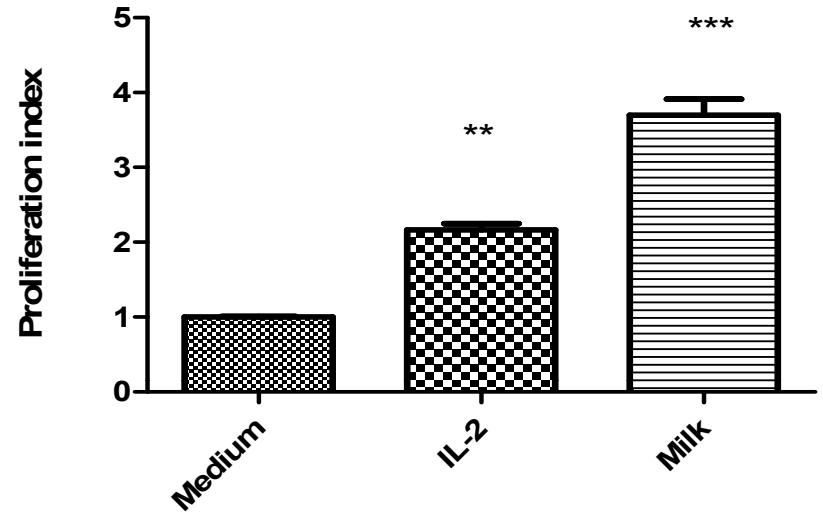
LPTC



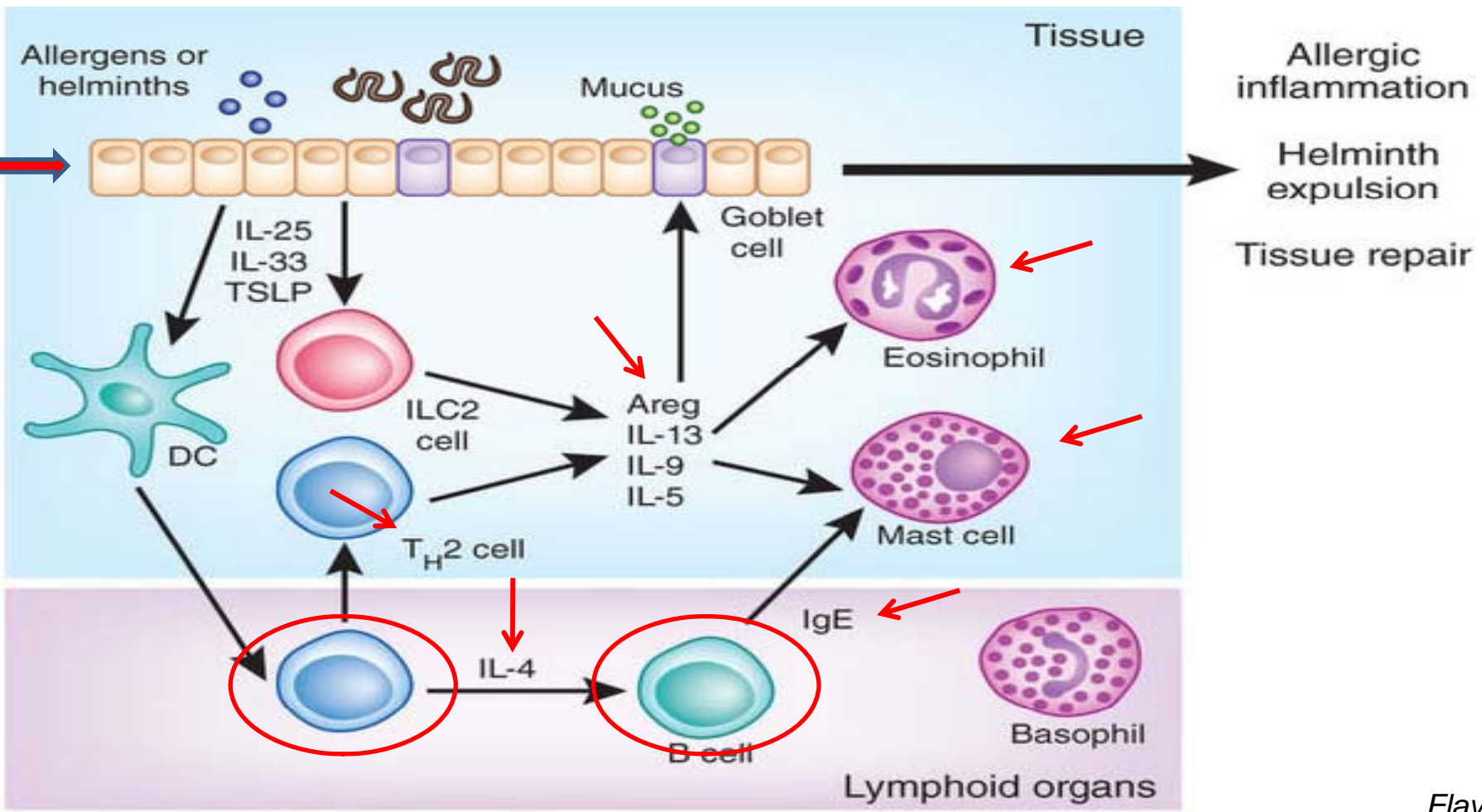
Antígenos celulares periféricos



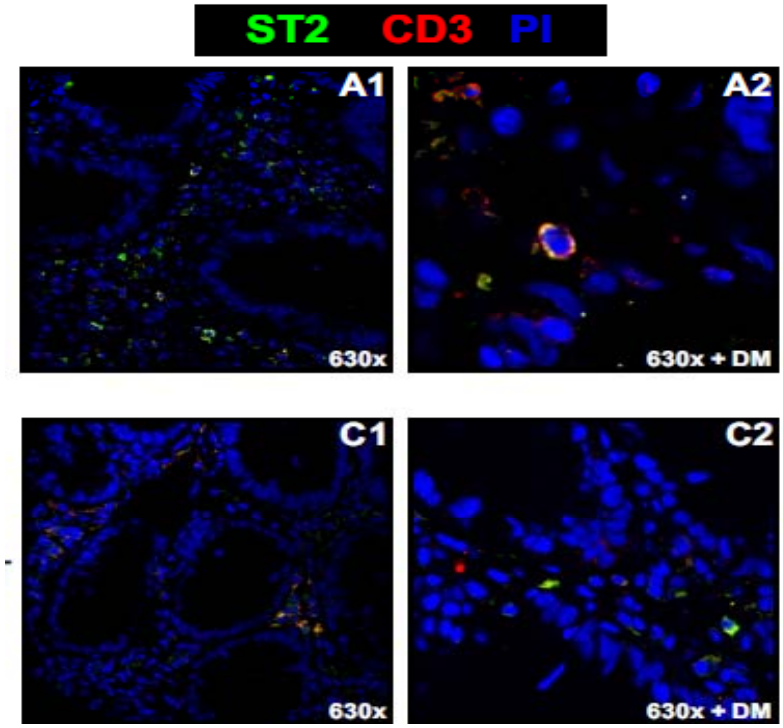
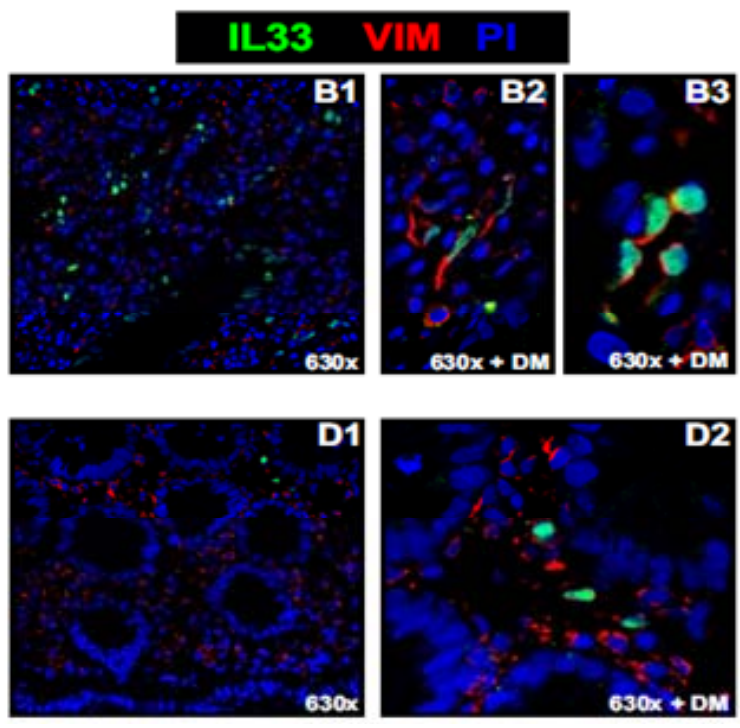
LPMC



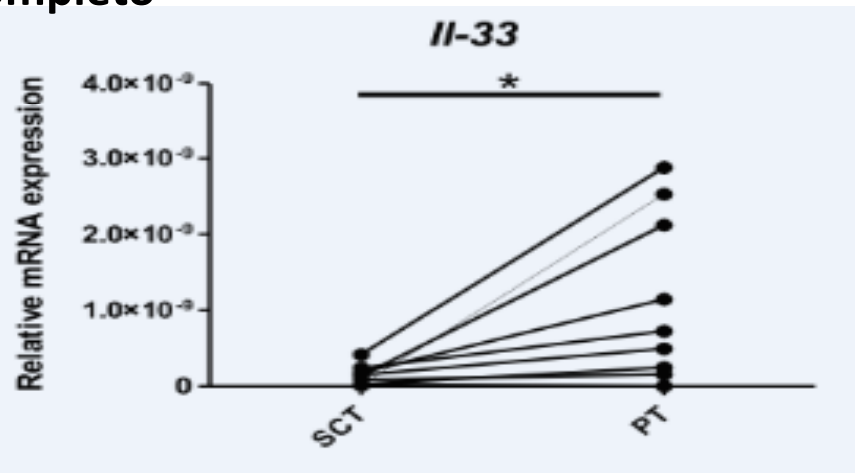
Tejido de los pólipos con linfocitos T específicos de proteínas de leche de vaca



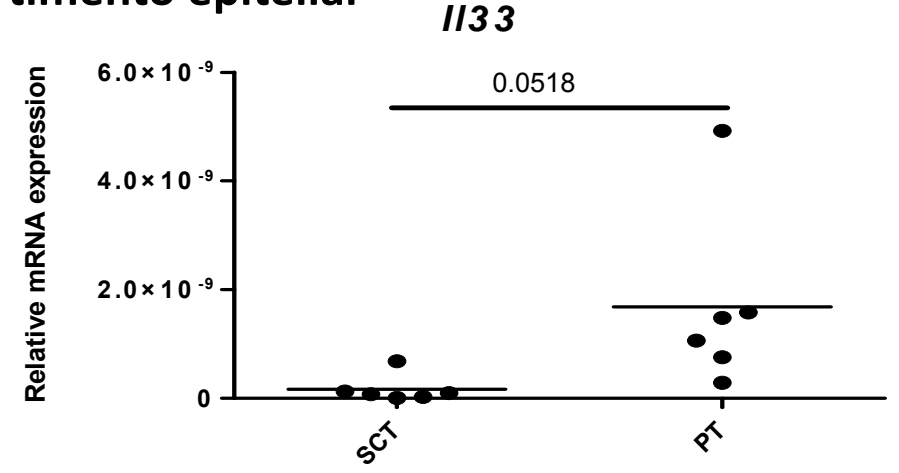
Flavell NI 2013

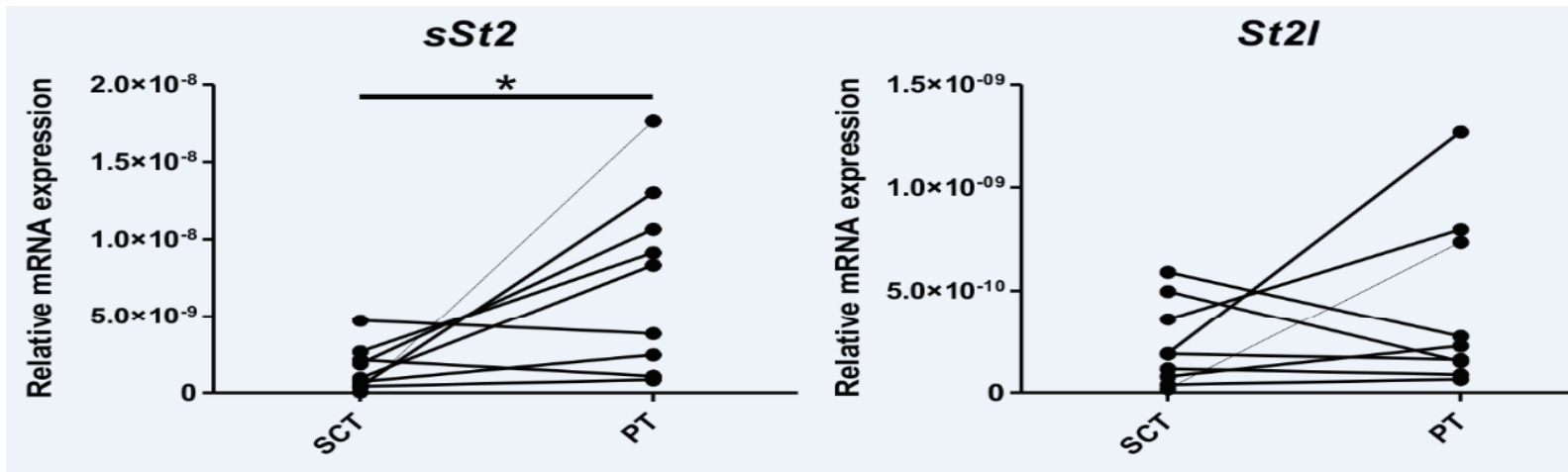


Completo

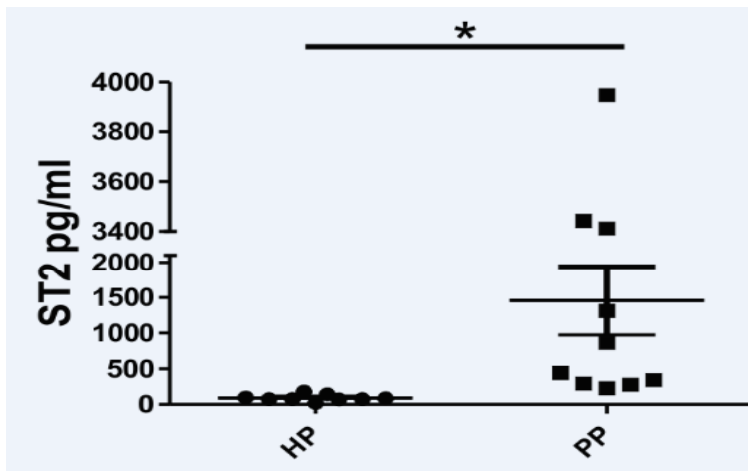


Compartimento epitelial



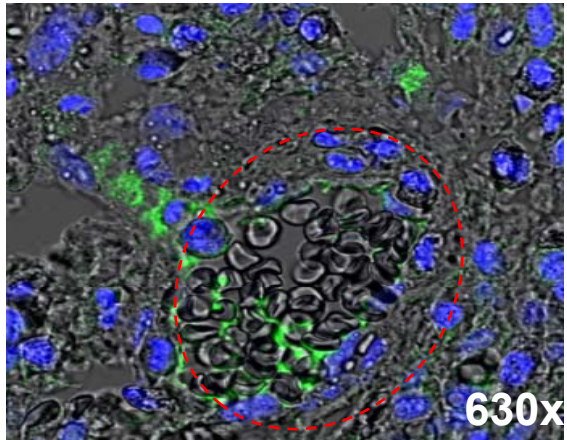
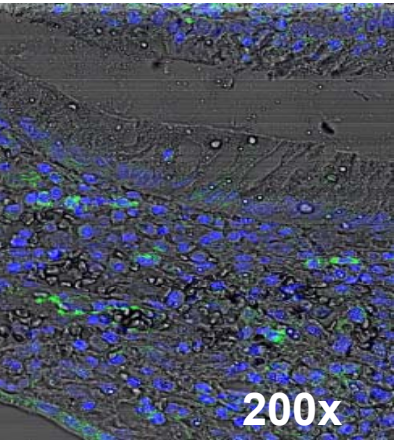


ble en sangre periférica

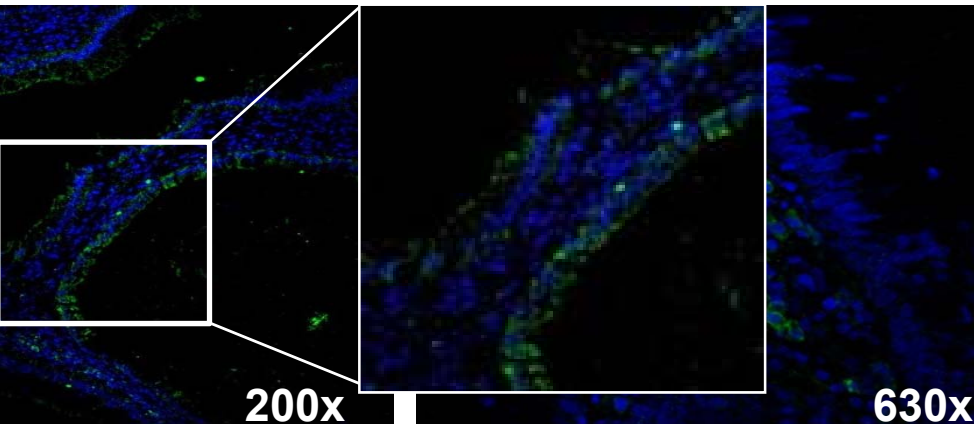
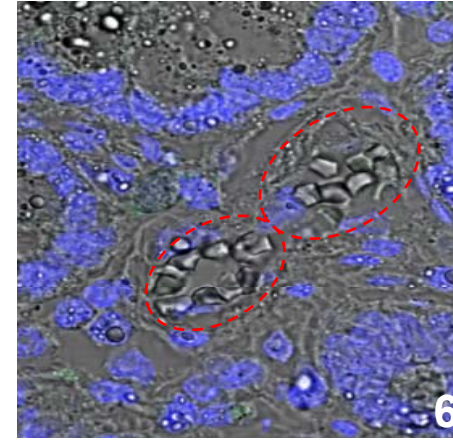
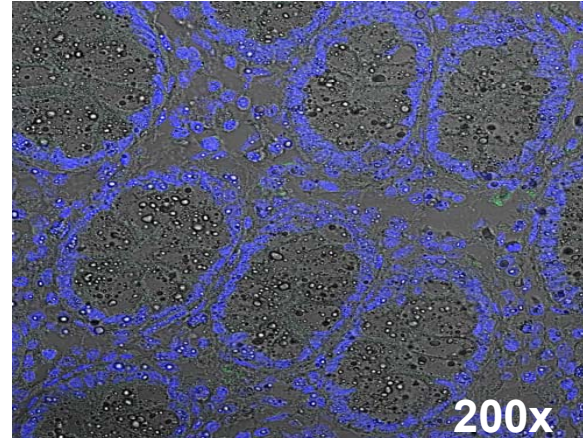


- * El eje IL-33/ST2 se encuentra diferencialmente expresado en el pólipo
- * ST2 soluble esta aumentado en sangre **BIOMARCADOR**

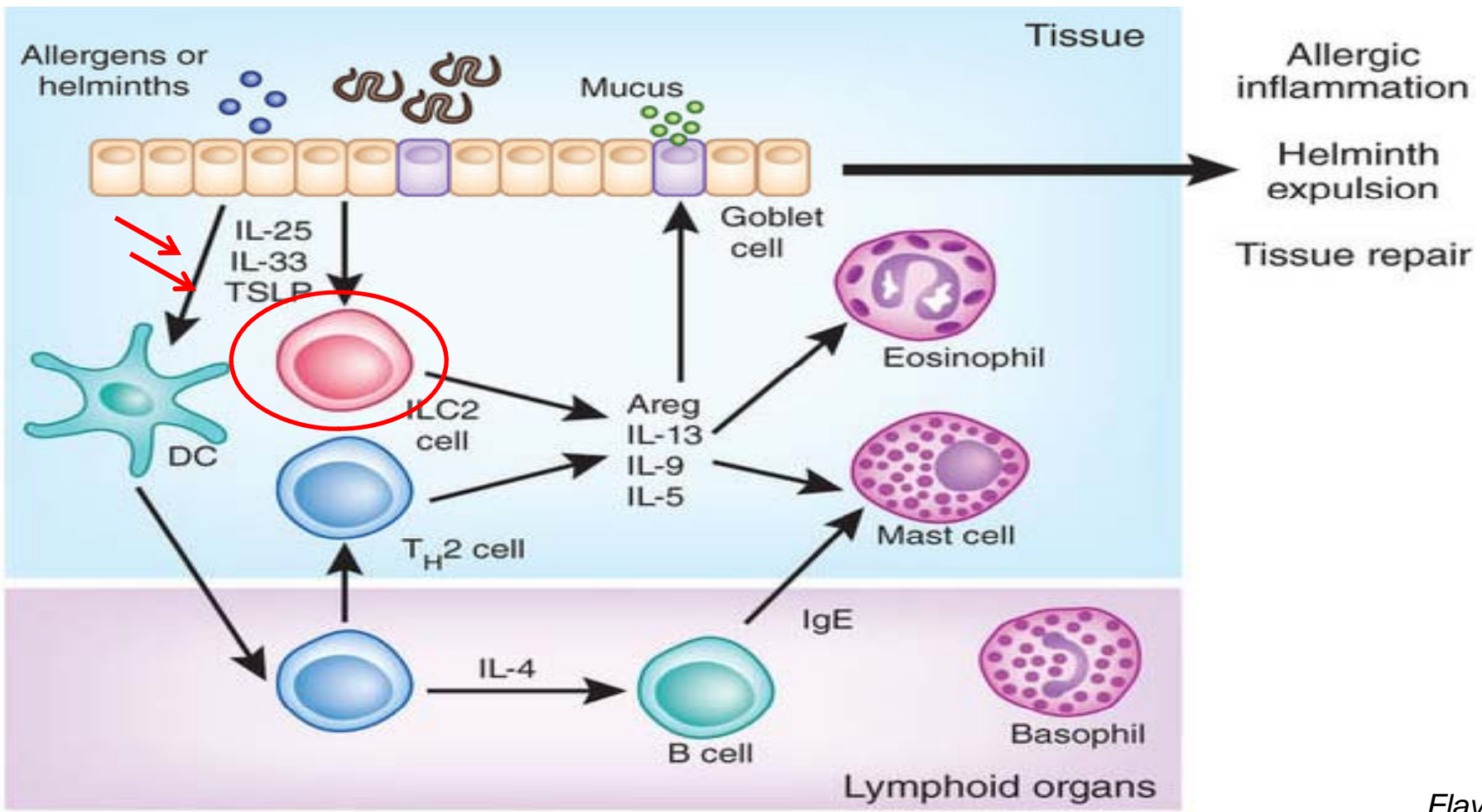
PT



SCT



TSLP - PI



Flavell NI 2013

ILC2?

CONCLUSIONES

Presencia de un infiltrado inflamatorio en pólipos colorectales (mucosa normal en tejido circunvecino)

Presencia de LB, LT, eosinófilos, mastocitos y fibroblastos

Folículos germinales activos con producción local de IgE

Presencia de linfocitos Th2 específicos de proteínas de leche de vaca

Niveles elevados de citoquinas pro-inflamatorias y pro-Th2

Niveles elevados de quimocinas relevantes (eotaxina-3 y TSLP)

Células epiteliales son fuentes celulares de eotaxina-3 y TSLP

Organo linfoide secundario y producción intestinal de IgE

Colitis eosinofílica IgE-dependiente

Muchas gracias !!!

IIFP

Guillermo Docena
Cecilia Muglia
Renata Curciarello
Paola Smaldini
Carina Canziani
Gastón Rizzo
Julián Vacaro
Emanuel Barbiera
Micaela Quereda



UNLP



AGENCIA
NACIONAL DE PROMOCION
CIENTIFICA Y TECNOLOGICA

