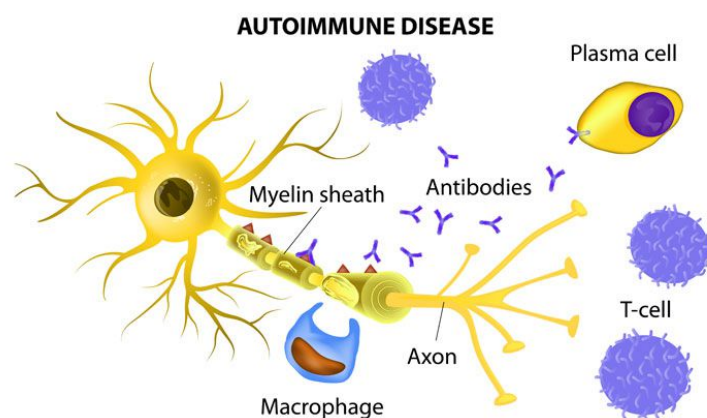


22/01/2016

Identificació en el timus de fragments de proteïnes diana de malalties autoimmunes



Les malalties autoimmunes es desenvolupen quan els limfòcits T (glòbuls blancs) reconeixen com a estranyes molècules pròpies. El timus és l'òrgan del sistema immune on els limfòcits maduren i aprenen a reconèixer les proteïnes pròpies com a tals. Científics de la UAB han caracteritzat fragments de proteïnes reconegudes en dues malalties autoimmunes (esclerosi múltiple i prostatitis autoimmune), presentats als limfòcits immadurs en el timus. Aquest descobriment ajuda a entendre els mecanismes mitjançant els quals els individus eviten l'activació del sistema immunitari enfront de proteïnes expressades en òrgans perifèrics propis.

Autor: iStockphoto/ttsz.

El sistema immune (SI) està format per diverses cèl·lules i molècules disseminades per tot el cos. La seva funció principal és detectar molècules de patògens o pròpies però

modificades (en el cas de cèl·lules cancerígenes) i eliminar-ne la font. Quan el SI reconeix molècules pròpies com a alienes, es produeixen fenòmens d'autoimmunitat, que poden desembocar en el desenvolupament de les anomenades malalties autoimmunes. Les dianes moleculars de certes malalties autoimmunes solen ser proteïnes amb expressió restringida a un o uns pocs teixits i la resposta immune inclou la participació dels limfòcits T. Els precursors d'aquestes cèl·lules es generen en la medul·la òssia i maduren en el timus, on es genera un repertori molt extens de limfòcits T madurs que viatjaran per la sang, entrant en els òrgans limfoides secundaris a la recerca de patògens.

Una de les característiques necessàries per complir correctament la seva funció és que només s'activin en presència de molècules alienes o alterades, no de molècules pròpies. La majoria d'individus no desenvolupen autoimmunitat degut en gran part als processos de generació de tolerància central que ocorren en el timus i pels que s'eliminen els limfòcits T immadurs (timòcits) que seran peril·losos o inútils. Per a la generació de tolerància les molècules del complex principal d'histocompatibilitat (HLA en humans) presenten múltiples fragments peptídics procedents de proteïnes pròpies. Si es produeix el reconeixement amb alta afinitat per part dels timòcits (el que es tradueix en una potencial activació en perifèria), es produeix la mort per apoptosi.

En alguns individus, però, els limfòcits reconeixen com a estranyes molècules pròpies en determinats teixits, activant i produint una resposta autoimmune, el que suggereix que durant la maduració tímica no han estat capaços de ser toleritzats correctament davant aquestes proteïnes. Per tant, perquè el repertori de limfòcits T madurs que surt de el timus sigui efectiu cal que la mostra peptídica mostrada per les molècules d'HLA contingui una representació del major nombre de proteïnes que els limfòcits T podran veure al llarg de la seva vida a la perifèria, incloent pèptids derivats de proteïnes expressades exclusivament en determinats teixits.

Es coneixia que en cèl·lules presentadores del timus es transcriuen gens que codifiquen proteïnes amb expressió restringida i en uns pocs casos concrets s'havia trobat l'expressió d'aquests antígens específics de teixit (TRAs) a nivell proteic. L'expressió de molts d'aquests gens és depenent de la funció d'una proteïna expressada majoritàriament a les cèl·lules epitelials tímiques medul·lars (mTECs) anomenada *Autoimmune regulator* (AIRE), encara que altres gens que codifiquen TRAs es transcriuen de forma independent d'AIRE.

Entre les dianes de l'atac autoimmune en l'esclerosi múltiple s'ha descrit la proteïna contactina, mentre que una de les dianes principals de la prostatitis autoimmune és la semenogelina. Aquestes proteïnes s'expressen principalment en el sistema nerviós i en la pròstata, respectivament.

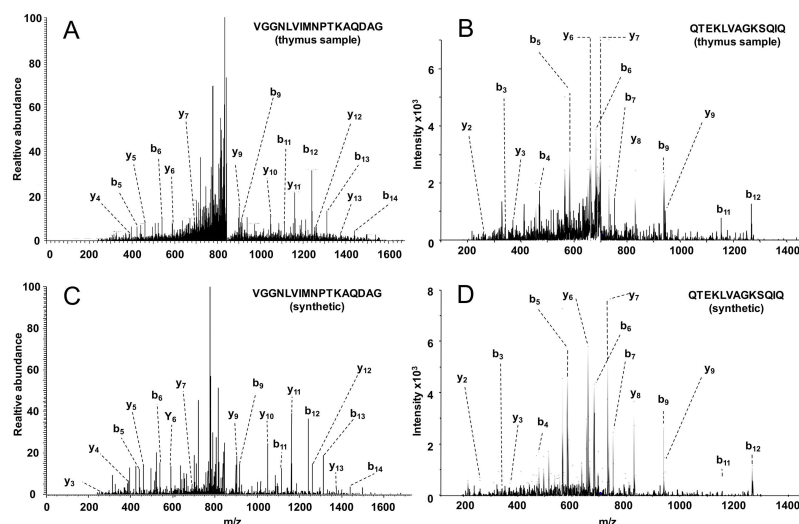


Figura 1: Espectres de fragmentació dels pèptids provinents d'autoantígens associats a HLA-DR en timus humà. S'indiquen els espectres obtinguts en les mostres i els espectres corresponents als pèptids sintètics.

En aquest context, la Dra. Dolors Jaraquemada i el Dr. Iñaki Álvarez (veure [article anterior](#) a UABDivulga) lideren dues línies d'investigació que conflueixen en l'estudi de la presentació tímica als limfòcits T en desenvolupament per part de les molècules d'HLA. El grup localitzat a l'Institut de Biotecnologia i Biomedicina de la UAB, en col·laboració amb investigadors de l'Hospital Universitari Vall d'Hebron, el Benaroya Research Institute a Virgínia (EUA), el German Cancer Research Center (Alemanya) i els Serveis de Proteòmica del Hospital Universitari Vall d'Hebron i del CSIC-UAB, ha identificat que diversos pèptids procedents de les proteïnes diana contactina (esclerosi múltiple) i semenogelina (prostatitis autoimmune) es presenten en el timus per part de determinats al·lotips d'HLA-DR. A més, tot i que la transcripció dels dos gens es realitza en les mTECs, un dels autoantígens (semenogelina) s'expressa a nivell de RNA en una forma AIRE-dependent, mentre que la contactina ho fa de forma independent d'AIRE.

Aquest estudi, realitzat principalment mitjançant l'ús de tècniques de proteòmica i genòmica, demostra per primera vegada que durant la maduració tímica les molècules de HLA presenten als limfòcits T immadurs pèptids procedents del catabolisme cel·lular de autoantígens amb expressió limitada a teixits perifèrics, incloses proteïnes diana en malalties autoimmunes.

Iñaki Álvarez

Departament de Biologia Cel·lular, de Fisiologia i d'Immunologia
Institut de Biotecnologia i Biomedicina (IBB)
inaki.alvarez@uab.cat

Referències

[View low-bandwidth version](#)