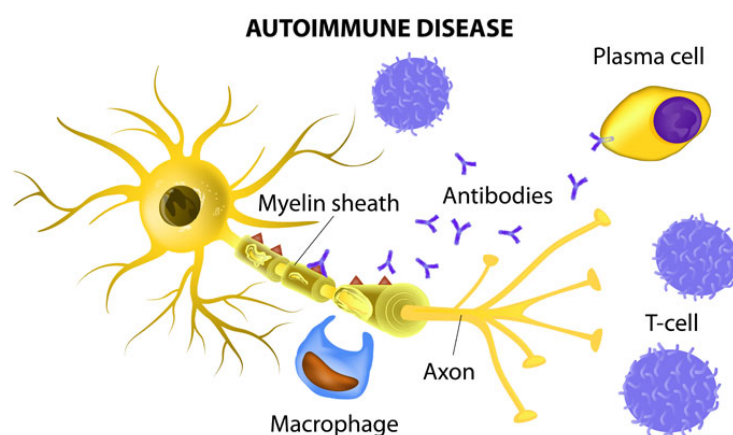


22/01/2016

## Identificación en el timo de fragmentos de proteínas diana de enfermedades autoinmunes



Las enfermedades autoinmunes se desarrollan cuando los linfocitos T (glóbulos blancos) reconocen como extrañas moléculas propias. El timo es el órgano del sistema inmune donde los linfocitos maduran y aprenden a reconocer las proteínas propias como tales. Científicos de la UAB han caracterizado fragmentos de proteínas reconocidas en dos enfermedades autoinmunes (esclerosis múltiple y prostatitis autoinmune), presentados a los linfocitos inmaduros en el timo. Este descubrimiento ayuda a entender los mecanismos mediante los cuales los individuos evitan la activación del sistema inmunitario frente a proteínas expresadas en órganos periféricos propios.

Autor: iStockphoto/ttsz.

El sistema inmune (SI) está formado por diversas células y moléculas diseminadas por todo el cuerpo. Su función principal es detectar moléculas de patógenos o propias pero modificadas (en el caso de células cancerígenas) y eliminar su fuente. Cuando el SI reconoce moléculas propias como ajenas, se producen fenómenos de autoinmunidad, que pueden desembocar en el desarrollo de las denominadas enfermedades autoinmunes. Las dianas moleculares de ciertas enfermedades autoinmunes suelen ser proteínas con expresión restringida a uno o unos pocos

tejidos y la respuesta inmune incluye la participación de los linfocitos T. Los precursores de dichas células se generan en la médula ósea y maduran en el timo, donde se genera un repertorio muy extenso de linfocitos T maduros que viajarán por la sangre, entrando en los órganos linfoides secundarios en busca de patógenos.

Una de las características necesarias para cumplir correctamente su función es que solo se activen en presencia de moléculas ajenas o alteradas, no de moléculas propias. La mayoría de individuos no desarrollan autoinmunidad debido en gran parte a los procesos de generación de tolerancia central que ocurren en el timo y por los que se eliminan los linfocitos T inmaduros (timocitos) que serán peligrosos o inútiles. Para la generación de tolerancia las moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (HLA en humanos) presentan múltiples fragmentos peptídicos procedentes de proteínas propias. Si se produce el reconocimiento con alta afinidad por parte de los timocitos (lo que se traduce en una potencial activación en periferia), se produce la muerte por apoptosis.

En algunos individuos, sin embargo, los linfocitos reconocen como extrañas moléculas propias en determinados tejidos, activándose y produciendo una respuesta autoinmune, lo que sugiere que durante la maduración tímica no han sido capaces de ser tolerizados correctamente frente a dichas proteínas. Por tanto, para que el repertorio de linfocitos T maduros que sale del timo sea efectivo es necesario que la muestra peptídica mostrada por las moléculas de HLA contenga una representación del mayor número de proteínas que los linfocitos T podrán ver a lo largo de su vida en la periferia, incluyendo péptidos derivados de proteínas expresadas exclusivamente en determinados tejidos.

Se conocía que en células presentadoras del timo se transcriben genes que codifican proteínas con expresión restringida y en unos pocos casos concretos se había encontrado la expresión de estos antígenos específicos de tejido (TRAs) a nivel proteico. La expresión de muchos de estos genes es dependiente de la función de una proteína expresada mayoritariamente en las células epiteliales tímicas medulares (mTECs) denominada *Autoimmune regulator* (AIRE), aunque otros genes que codifican TRAs se transcriben de forma independiente de AIRE.

Entre las dianas del ataque autoinmune en la esclerosis múltiple se ha descrito la proteína contactina, mientras que una de las dianas principales de la prostatitis autoinmune es la semenogelina. Dichas proteínas se expresan principalmente en el sistema nervioso y en la próstata, respectivamente.

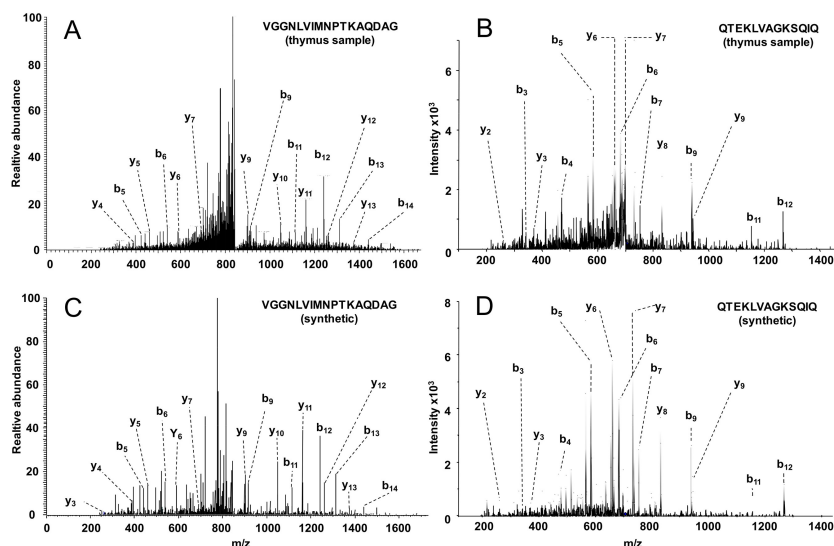


Figura 1: Espectros de fragmentación de los péptidos provenientes de autoantígenos asociados a HLA-DR en timo humano. Se indican los espectros obtenidos en las muestras y los espectros correspondientes a los péptidos sintéticos.

En este contexto, la Dra. Dolores Jaraquemada y el Dr. Iñaki Álvarez (ver [artículo anterior](#) en UABDivulga) lideran dos líneas de investigación que confluyen en el estudio de la presentación tímica a los linfocitos T en desarrollo por parte de las moléculas de HLA. El grupo localizado en el Institut de Biotecnologia i Biomedicina de la UAB, en colaboración con investigadores del Hospital Universitari Vall d'Hebron, el Benaroya Research Institute en Virginia (EEUU), el German Cancer Research Center (Alemania) y los Servicios de Proteómica del Hospital Universitario Vall d'Hebron y del CSIC-UAB, ha identificado que varios péptidos procedentes de las proteínas diana contactina (esclerosis múltiple) y semenogelina (prostatitis autoinmune) son presentados en el timo por parte de determinados alotipos de HLA-DR. Además, aunque la transcripción de ambos genes se realiza en las mTECs, uno de los autoantígenos (semenogelina) se expresa a nivel de RNA en una forma AIRE-dependiente, mientras que la contactina lo hace de forma independiente de AIRE.

Este estudio, realizado principalmente mediante el uso de técnicas de proteómica y genómica, demuestra por primera vez que durante la maduración tímica las moléculas de HLA presentan a los linfocitos T inmaduros péptidos procedentes del catabolismo celular de autoantígenos con expresión limitada a tejidos periféricos, incluidas proteínas diana en enfermedades autoinmunes.

### Iñaki Álvarez

Departamento de Biología Celular, Fisiología e Inmunología

Institut de Biotecnologia i Biomedicina (IBB)

[inaki.alvarez@uab.cat](mailto:inaki.alvarez@uab.cat)

### Referencias

Álvarez, I.; Collado, J. A.; Colobran, R.; Carrascal, M.; Ciudad, M. T.; Canals, F.; James, E. A.; Kwok, W. W.; Gärtner, M.; Kyewski, B.; Pujol-Borrell, R.; Jaraquemada, D. [Central T cell](#)

tolerance: Identification of tissue-restricted autoantigens in the thymus HLA-DR peptidome.  
*Journal of Autoimmunity*. 2015, vol. 60, p. 12-19. doi: 10.1016/j.jaut.2015.03.004.

[View low-bandwidth version](#)