



UNIVERSITAT DE BARCELONA



FACULTAT DE FARMÀCIA

Departament de Bioquímica i Biologia Molecular

**Estudios sobre la inducción de tolerancia
inmunológica mediante la expresión de
antígenos en células hematopoyéticas murinas.
Aplicación a un modelo experimental de
enfermedad autoinmune.**

Herena Eixarch Ahufinger
2008

CONCLUSIONES

PARTE I. INDUCCIÓN DE TOLERANCIA EN LA EAE MEDIANTE LA EXPRESIÓN DE UN AUTOANTÍGENO EN EL SISTEMA HEMATOPOYÉTICO: APROXIMACIONES PREVENTIVAS Y TERAPÉUTICAS

- 1- Regímenes de acondicionamiento basados en el uso de ICT a dosis subletales (4 Gy) afectan negativamente al curso clínico de la EAE. El empleo de busulfán a dosis de 20 mg/Kg dos días consecutivos facilita la creación de quimerismo y no modifica el curso clínico de la enfermedad.
- 2- La creación de quimerismo molecular con el péptido encefalitogénico MOG₄₀₋₅₅ dirigido a la vía de presentación de clase II en el sistema hematopoyético murino previene eficazmente la EAE.
- 3- En la aproximación preventiva, el nivel de quimerismo molecular no está relacionado con la probabilidad de que se induzca tolerancia. Los ratones protegidos frente a la EAE presentan niveles de quimerismo molecular similares a los de los ratones no protegidos frente a la enfermedad.
- 4- El trasplante de células de MO expresando el péptido MOG₄₀₋₅₅ cuando la enfermedad está establecida (aproximación terapéutica) consigue mejorar los signos clínicos e histopatológicos de la EAE, resultando en una remisión de la enfermedad en una fracción significativa de los animales. El mecanismo de inducción de tolerancia es antígeno específico, ya que no se observa mejoría en los grupos control.
- 5- En la aproximación terapéutica, las células transducidas son rechazadas específicamente en los ratones del grupo liMOG, lo que descarta la participación de células con capacidad de repoblación en la inducción de tolerancia. A pesar de ello, se observa un claro beneficio terapéutico.
- 6- La inducción de tolerancia en ausencia de quimerismo molecular y la precoz mejoría de los signos clínicos tras el trasplante de las células transducidas sugiere que la tolerancia inducida en este modelo de EAE es periférica y no central. La elevada expresión de IL-5 e IL-10 por parte de esplenocitos antígeno específicos hace pensar que, en este modelo, la tolerancia está mediada por células T reguladoras.

Conclusiones

- 7- El fenotipo mieloide de la mayoría de las células trasplantadas sugiere que éstas podrían estar implicadas en el mecanismo de tolerancia, posiblemente induciendo células T reguladoras.

- 8- La terapia génica con el autoantígeno en ausencia de acondicionamiento es igualmente efectiva, haciendo que la estrategia terapéutica sea mucho más exportable a la clínica humana.

PARTE II. INFLUENCIA DEL NIVEL DE EXPRESIÓN DEL TRANSGÉN EGFP EN LA INMUNOGENICIDAD DE LAS CÉLULAS TRANSDUCIDAS

- 1- El nivel de expresión de un transgén potencialmente inmunogénico en las células trasplantadas constituye un factor determinante en la inducción de respuestas inmunes frente a las células transducidas, especialmente en contextos de escasa o nula inmunosupresión. Este hecho es altamente relevante para el diseño de vectores y protocolos de terapia génica.

- 2- El estudio de la presencia o nivel de anticuerpos no es una herramienta útil para predecir el rechazo inmunológico tras el trasplante de células de MO que expresan EGFP.