

# INMUNOLOGÍA

# Seminario 1

## Respuesta Inmune Innata

### Parte 1

## Respuesta inmune innata (1parte): Objetivos

### **A) Generalidades del sistema inmune:**

Relación con el entorno, composición y organización de las distintas estructuras que lo componen, origen de las células inmunes, diferencias principales entre sistema inmune innato y adaptativo.

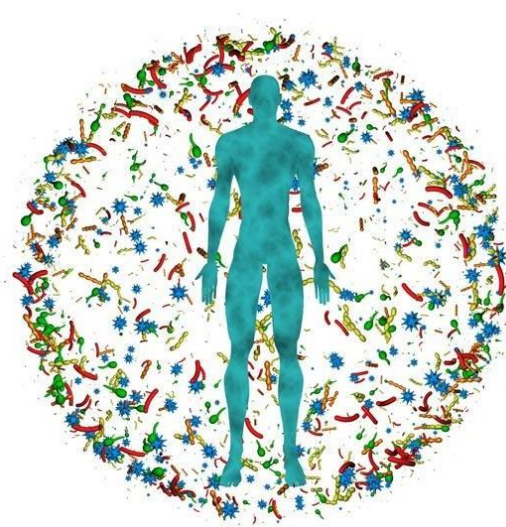
### **B) Sistema inmune innato:**

componentes (celulares y humorales), estrategias de reconocimiento, tipos de familias receptores (ubicación, funciones, etc).

### **c) Inflamación:**

- 1- Sistema de complemento (características generales, funciones, vías, características de la activación de cada una de las vías, regulación de cada una de ellas)
- 2- Macrófagos (rol en la inflamación local, rol en la inflamación sistémica, plasticidad funcional del macrófago)
- 3- Migración leucocitaria (Conceptos generales)
- 4- Fagocitosis ( macrófagos y neutrófilos)
- 5- CCDA
- 6- CD (conceptos generales)
- 7- NETS
- 8- CLI
- 9- Memoria innata

# Relación del ser humano y los microbios



- Microrganismos - comensales
- patógenos
  - oportunistas

# Sistema Linfoide

## COMPOSICIÓN

### ➤ TEJIDO LINFÁTICO

- Órganos: M.O., Timo, bazo, ganglios linfáticos.
- Agregado: asociado a mucosas (MALT, BALT, GALT), anillo de Waldeyer, etc.
- Difuso

### ➤ SISTEMA DE CAPILARES Y VASOS

## ORGANIZACIÓN

### Organos linfoides primarios

TIMO

MÉDULA  
ÓSEA

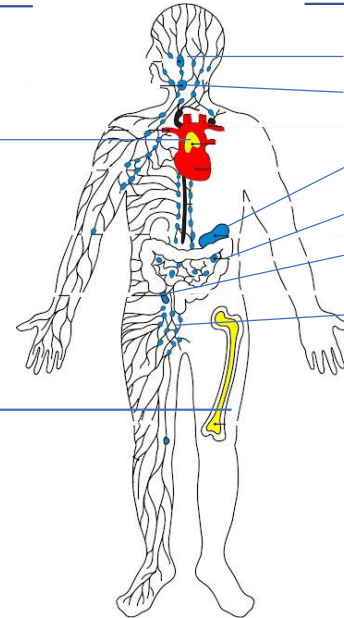
### Organos linfoides secundarios

amígdalas  
adenoides

bazo

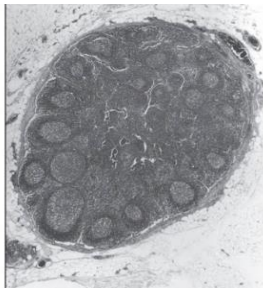
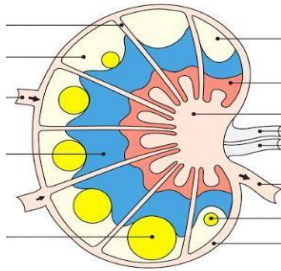
placas de Peyer  
apéndice

ganglios linfáticos

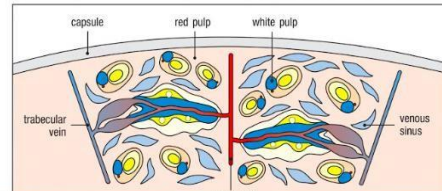
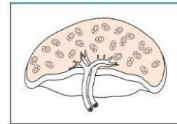


# Organos Linfoides Secundarios

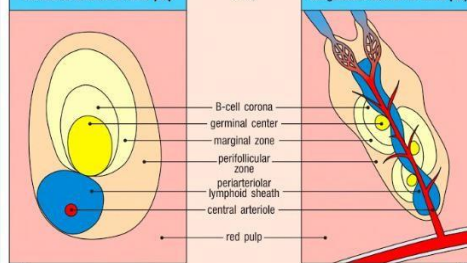
## Ganglio Linfático



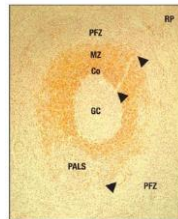
## Bazo



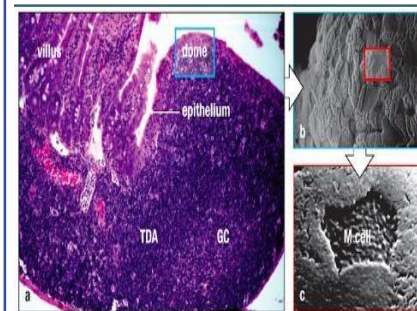
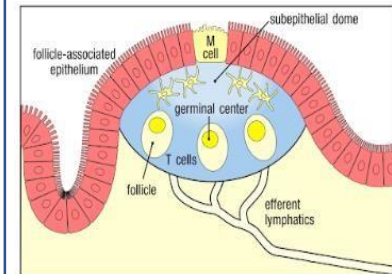
Transverse section of white pulp



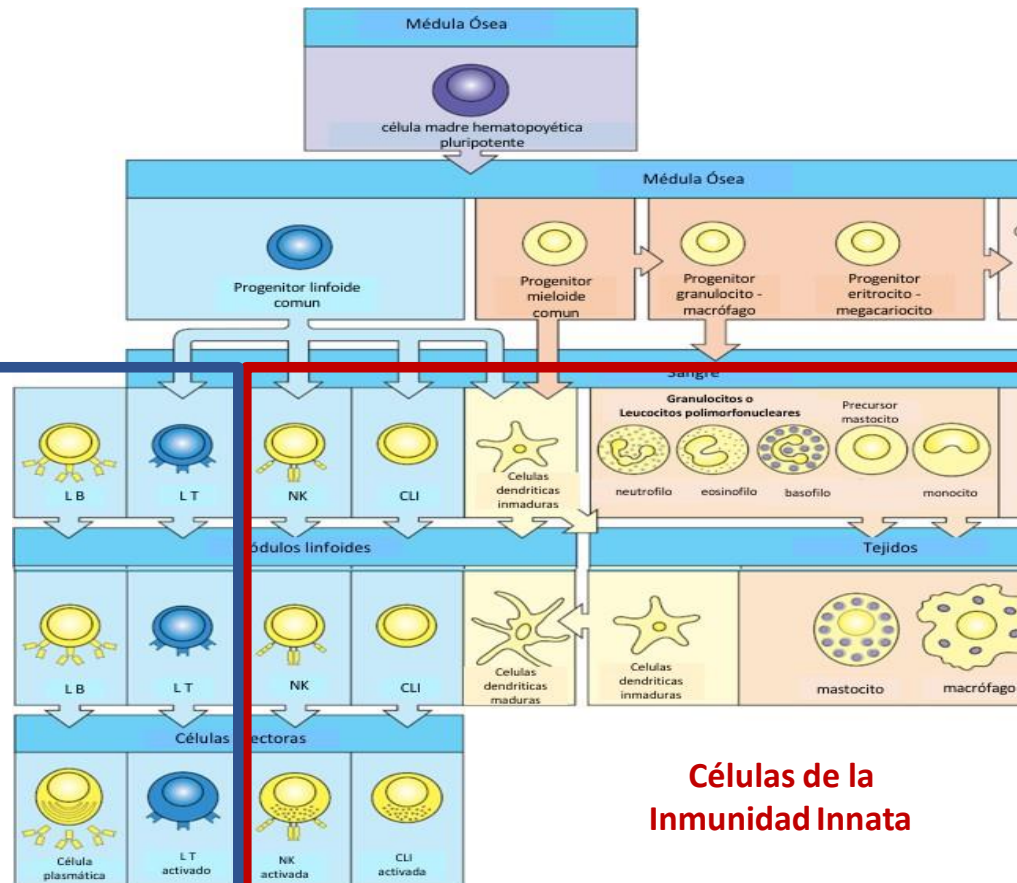
Longitudinal section of white pulp



## Placa de Peyer



# Origen de las células inmunes



### Formula leucocitaria

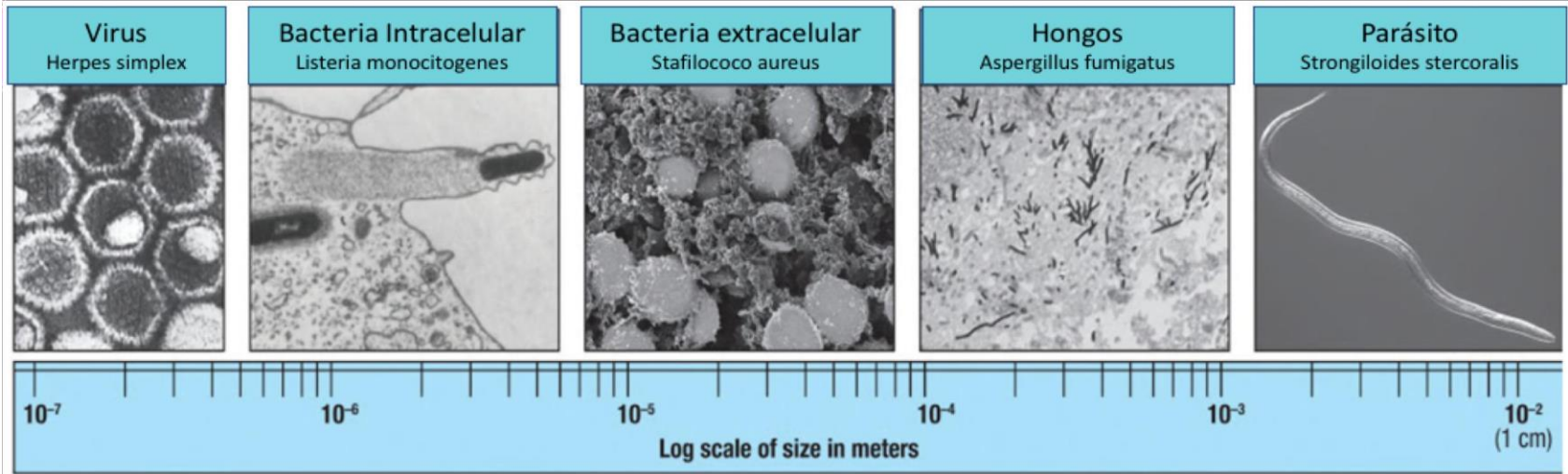
Neutrófilos seg. cayados	60% 2%
Eosinófilos	3%
Basófilos	2%
Monocitos	8%
Linfocitos	25%
• B (CD19+,CD20+)	5-25%
• T (CD3+)	60-85%
• TH (CD4+)	30-60%
• Tc (CD8+)	15-50%
• NK (CD3-CD16+)	6-30%

## Sistema inmune innato

Componentes celulares	Componentes humorales
Células epiteliales	Sistema de complemento
Células endoteliales	Proteínas de fase aguda
Células parenquimatosas	Citoquinas
Células dendríticas mieloides y plasmocitoides	Quimiocinas
Neutrófilos, basófilos, eosinófilos	Mediadores lipídicos
Monocitos/macrófagos	
Células NK, CLI	


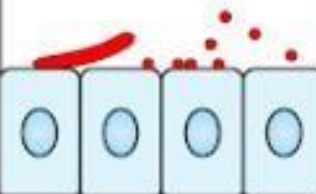
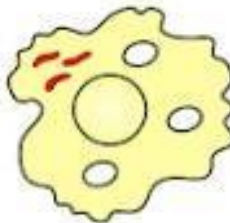
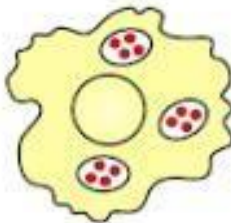


## 4 Categorías de patógenos



Características morfológicas

Ciclos de vida y replicativos

Site of infection	Extracellular		Intracellular	
	Interstitial spaces, blood, lymph	Epithelial surfaces	Cytoplasmic	Vesicular
				
Organisms	Viruses Bacteria Protozoa Fungi Worms	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Vibrio cholerae</i> <i>Helicobacter pylori</i> <i>Candida albicans</i> Worms	Viruses <i>Chlamydia</i> spp. <i>Rickettsia</i> spp. Protozoa	<i>Mycobacterium</i> spp. <i>Yersinia pestis</i> <i>Legionella pneumophila</i> <i>Cryptococcus neoformans</i> <i>Leishmania</i> spp.
Protective immunity	Complement Phagocytosis Antibodies	Antimicrobial peptides Antibodies, especially IgA	NK cells Cytotoxic T cells	T-cell and NK-cell dependent macrophage activation



## Defensas del hospedador

Capacidad de los microorganismos de evadir o resistir a la respuesta inmune

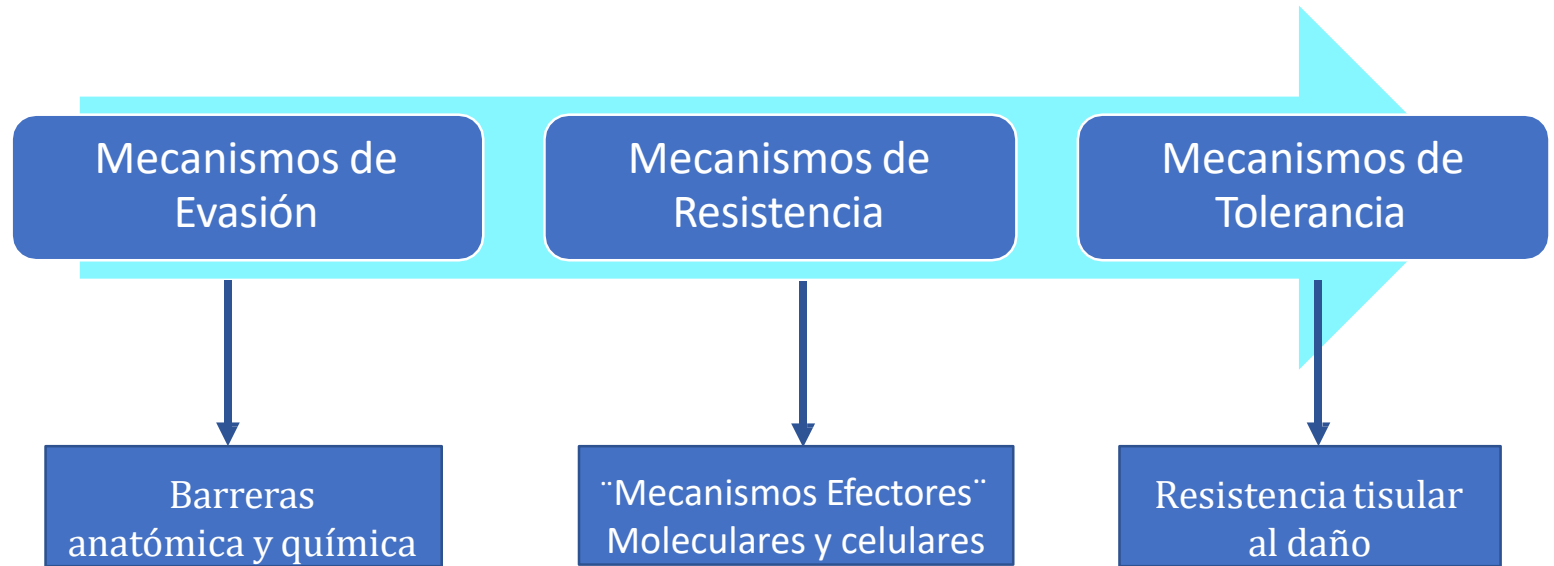
SISTEMA  
INMUNE

INNATO

ADAPTATIVO



# Estrategias del Sistema Inmune



## Estrategias de reconocimiento de las células inmunes innatas

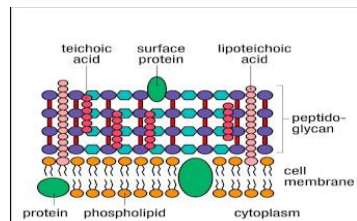
1. Receptores de reconocimiento de patrones (RRP).
2. Receptores para el fragmento Fc de las IgG.
3. Receptores para Complemento

# 1. Receptores de reconocimiento de patrones (RRP)

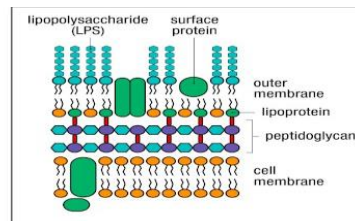
## A. Reconocen **Patrones M**oleculares asociados a **Pat**ógenos (PAMP)

### Características de los PAMP:

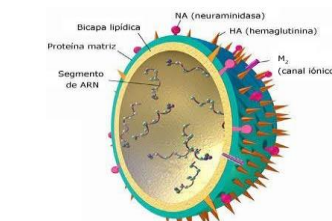
- ✓ Son patrimonio de los microorganismos pero NO del hombre.
- ✓ Son esenciales para la sobrevivencia o patogenicidad del microorganismo, conservados durante la evolución.
- ✓ Son estructuras invariantes compartidas por clases enteras de patógenos.



Bacteria gram (+)



Bacteria gram (-)



Virus - ARN dc



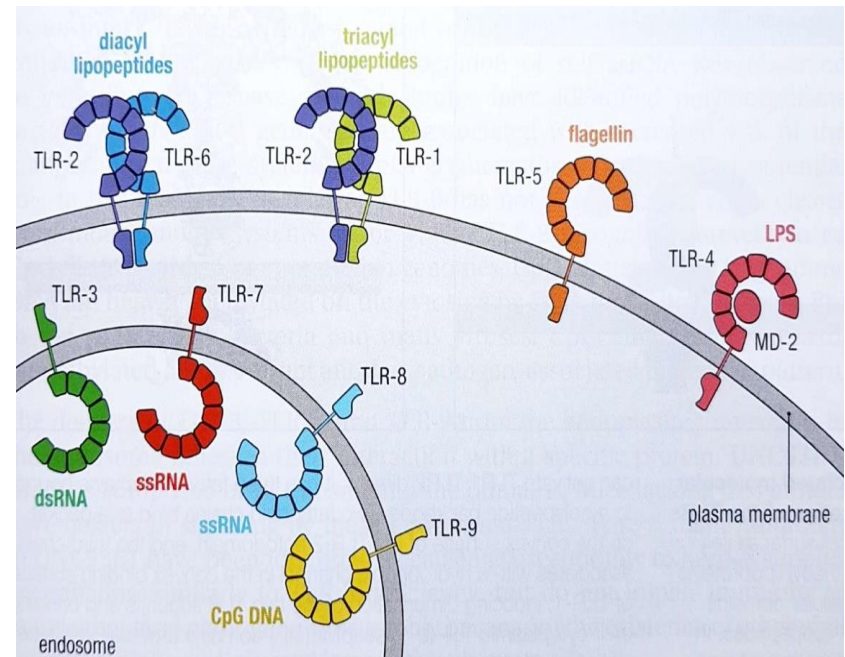
Bacteria flagelada

## B. Familias de RRP

Siglas	Familia de RRP (membrana y citoplasma)	Integrantes
TLR	Receptores tipo Toll	TLR 1 al 10
NLR	Receptores tipo NOD	NOD1, NOD2, NLRP3, NLRC4, etc.
RLR	Receptores tipo RIG	RIG-1, MDA5
CLR	Receptores de Lectina tipo C	Receptor de manosa, Dectina-1, MINCLE
SR	Receptores Scavenger	SR-A1, SR-A2, MARCO

## Receptores de Tipo Toll (TLR)

- TLR1 al TLR10
- Se localizan en membrana plasmática y endosomal (TLR3, TLR7, TLR8, TLR9)
- Reconocen PAMP y DAMP (HMGB1, HSP, fragmentos de ácido hialurónico, ácidos nucleicos).
- TLR2 actúa como heterodímero junto con TLR1 y TLR6
- TLR4 reconoce LPS de bacterias gram-, estaría implicado en shock séptico.
- Función: producción citoquinas, quimiocinas, INF-1 o productos antimicrobianos.
- NO median endocitosis.



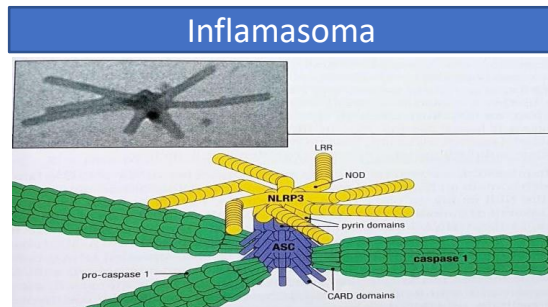
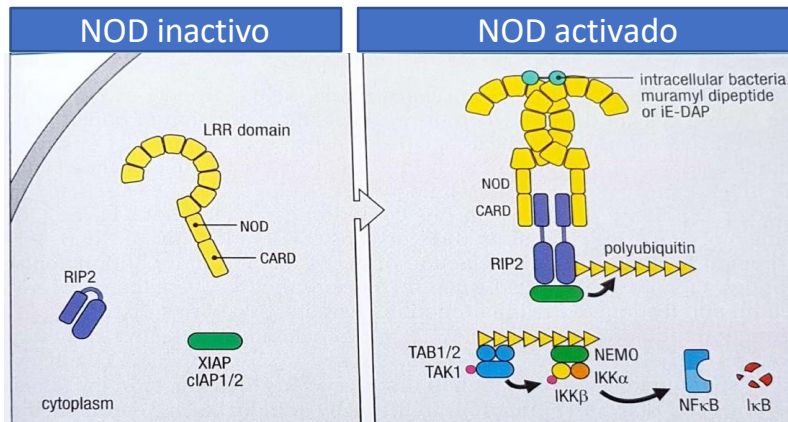


## TLR y LES

- Enfermedad multifactorial
- Está involucrado el sistema inmune y adaptativo
- Neutrófilo desregulado
- TLR7 y TLR9 implicados en su patogénesis por mediar la producción de IFN gamma
- TLR2 y TLR4 están en altas concentraciones en saliva
- Ambiente proinflamatorio



## Receptores de Tipo NOD (NLR)



- NOD1, NOD2, NLRP3,
- Ubicación en el citosol.
- Reconocen PAMP (péptidoglicano, flagelina, muramildipéptido, ADNdc) y DAMP (ATP, cristales de ácido úrico, asbesto o sílica, sales de aluminio).
- Función: síntesis de citoquinas, quimiocinas o productos antimicrobianos.
- Participa en la formación del Inflammasoma.
- NO median endocitosis.
- Presentan 3 dominios: dominio de reconocimiento del ligando, dominio de oligomerización, dominio de reclutamiento de caspasas

# Enfermedades autoinflamatorias

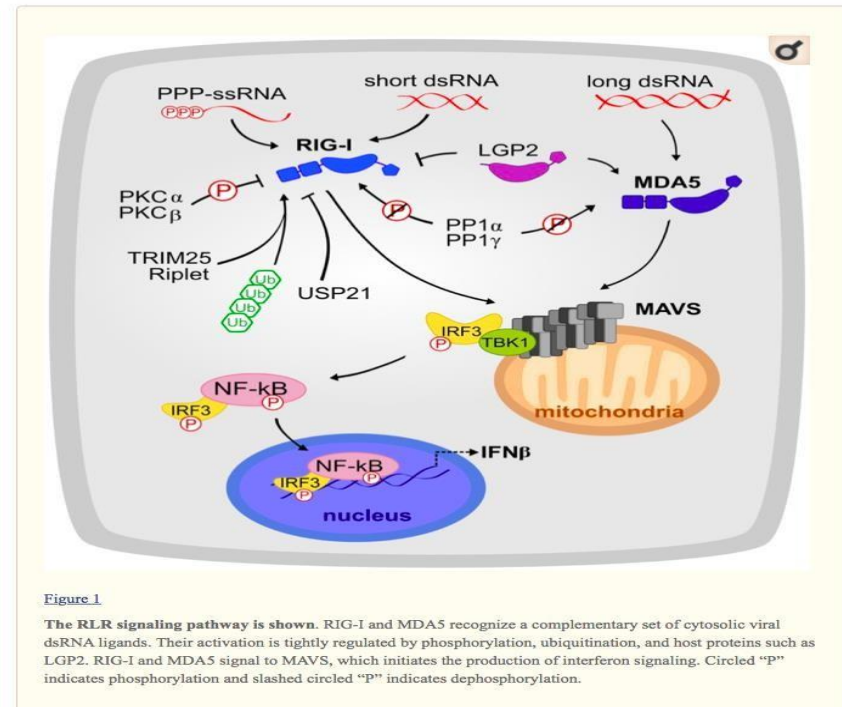
---

- Enfermedades poco frecuentes, también denominadas Síndromes febriles periódicos
- Episodios recurrentes de fiebre e inflamación
- Ausencia de causas infecciosas o tumorales
- Mutaciones en la proteína NLRP3 que genera alteración en la regulación del inflamasoma
- PFAPA: fiebre periódica, estomatitis aftosa, faringitis y adenitis cervical
- FMF: Fiebre periódica autolimitada 3-6 días, Inflamación en articulaciones, Rash o manchas en la piel

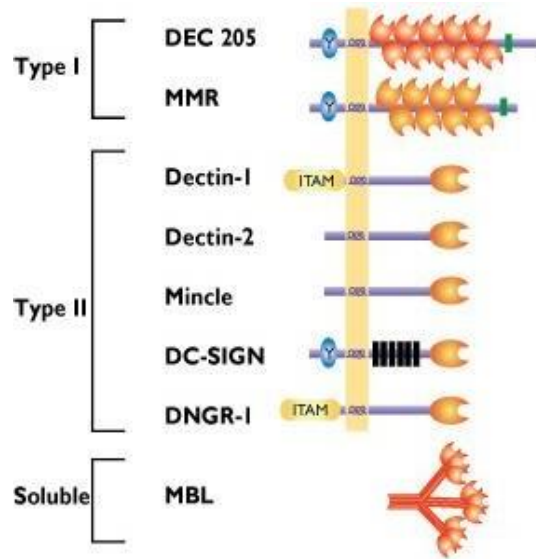


## Receptores de Tipo RIG (helicadas)

- RIG-1 y MDA5
- Ubicación en el citoplasma.
- Reconocen ARNdc viral presentes en citoplasma.
- Función: producción de INF-1.
- Presentan 3 dominios: dominio de reconocimiento del ligando, y dos dominios de reclutamiento de caspasas



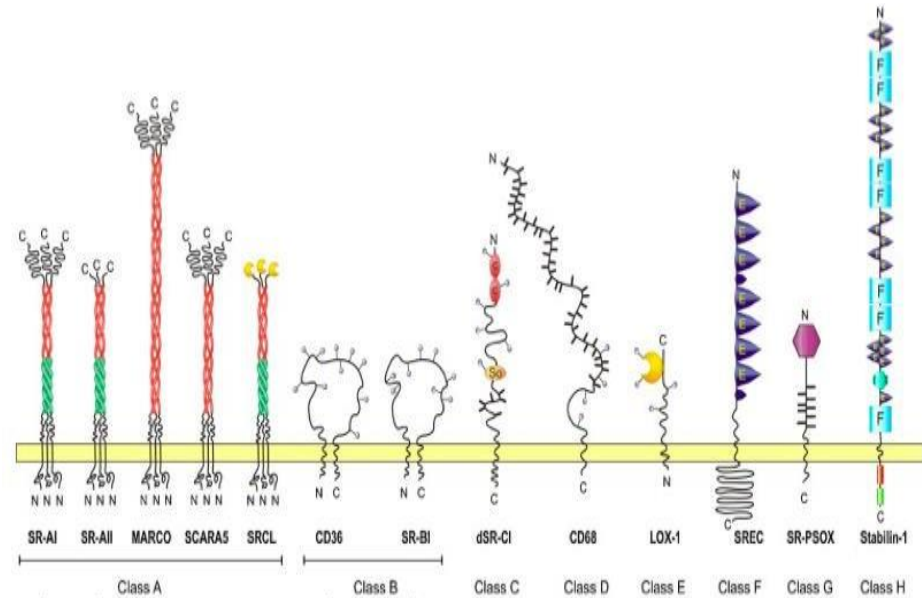
## Receptores de Lectina tipo C (CLR)



- Comprende más de 10 entidades diferentes.
- Ubicación en la membrana celular o secretadas como proteínas solubles al espacio extracelular.
- Reconocen PAMP (motivos de carbohidratos ricos en manosa, fucosa y B-glucanos)
- Función: median endocitosis de microorganismos y sus toxinas, pueden actuar como adhesinas en la migración leucocitaria e inducir la secreción de citoquinas y quimiocinas

## Receptores Scavenger (SR)

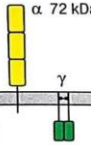
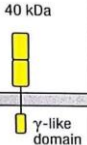
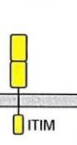
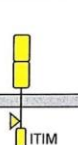
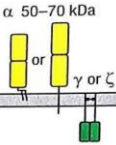
- Familia Integrada por diferentes entidades no relacionadas.
- Reconocen un grupo heterogéneo de ligandos: LDL oxidada u acililada, componentes microbianos y células apoptóticas.
- Función: median la activación de diferentes respuestas celulares. Algunos son endocíticos.

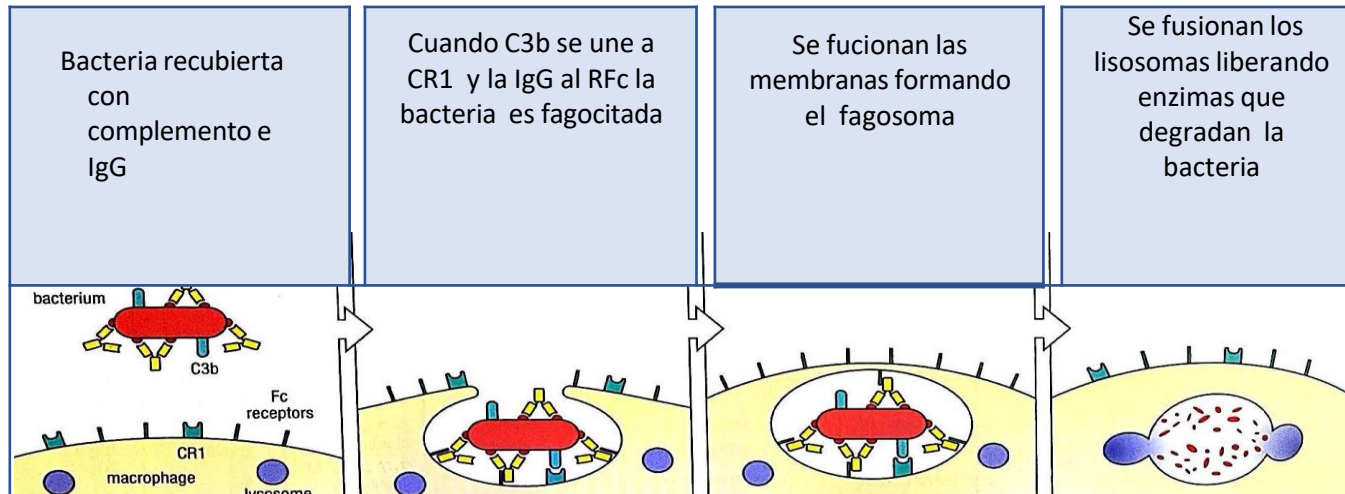


### C. Algunos RRP secretados al medio extracelular

	<b>RRP solubles</b>
Colectinas	Lectina de union a manosa (MBL) Surfactantes pulmonares (SP-A y SP-D)
Pentraxinas	Proteina C reactiva, Proteina amiloide sérica
Ficolinas	Ficolinas H y L

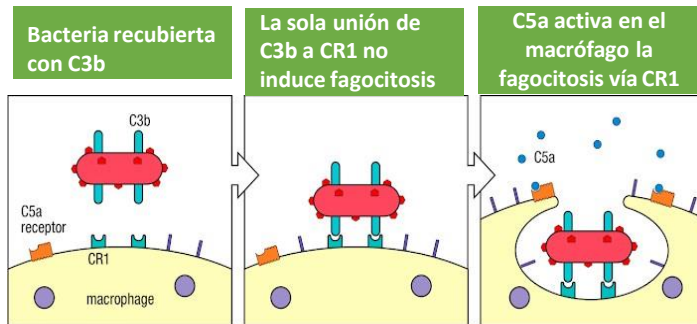
## 2. Receptores para Fc de IgG (RFcγ)

Receptor	FcγRI (CD64)	FcγRII-A (CD32)	FcγRII-B2 (CD32)	FcγRII-B1 (CD32)	FcγRIII (CD16)
Structure	 α 72 kDa γ	 α 40 kDa γ-like domain	 ITIM	 ITIM	 α 50-70 kDa γ or ζ
Cell type	Macrophages Neutrophils Eosinophils	Macrophages Neutrophils Eosinophils	Macrophages Neutrophils Eosinophils	B cells Mast cells	NK cells Eosinophils Macrophages





### 3. Receptores para componentes del complemento

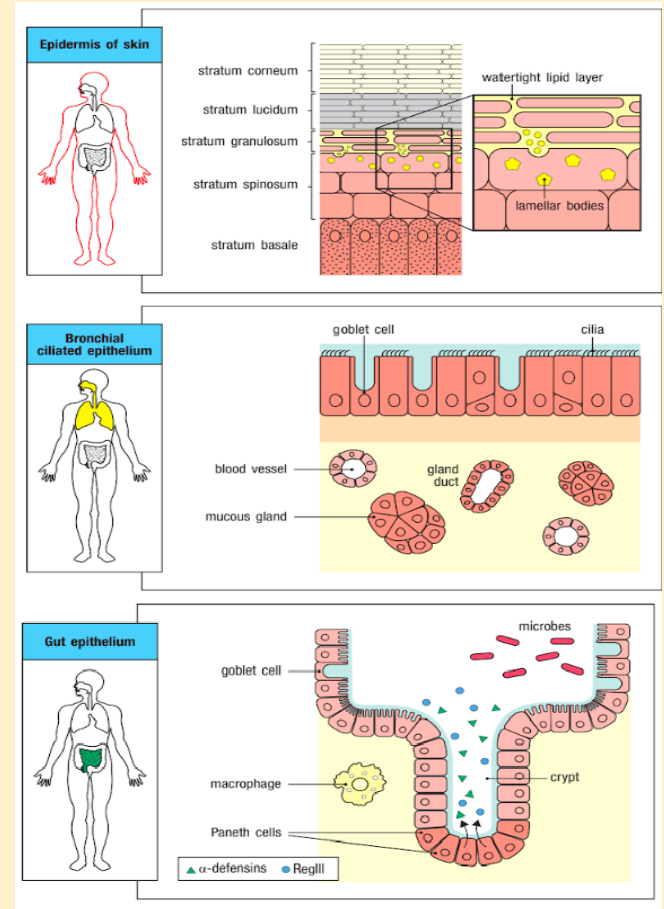


Receptor	Especificidad	Funciones	Tipos celulares
<b>CR 1</b> (CD 35)	C3b, C4bi	Promueve la degradación de C3b y C4b. Estimula la fagocitosis (C5a) Transporte de CI por GR	Monocitos/macrófagos, LPMN, LB, CDF, GR
<b>CR 2</b> (CD 21)	C3d, iC3b, C3dg	Parte del co-receptor de LB y potencia la respuesta LB	LB, CDF
<b>CR3</b> (Mac-1) (CD11b: CD18)	iC3b	Estimula la fagocitosis	Monocitos/macrófagos, LPMN, CDF
<b>CR4</b> (CD11c: CD18)	iC3b	Estimula la fagocitosis	Monocitos/macrófagos, LPMN, CDc
<b>RC5a</b> (CD88)	C5a	Unión a C5a, proteína G activada	Monocitos/macrófagos, cel endoteliales, mastocitos
<b>RC3a</b>	C3a	Unión a C3a, proteína G activada	Monocitos/macrófagos, cel endoteliales, mastocitos

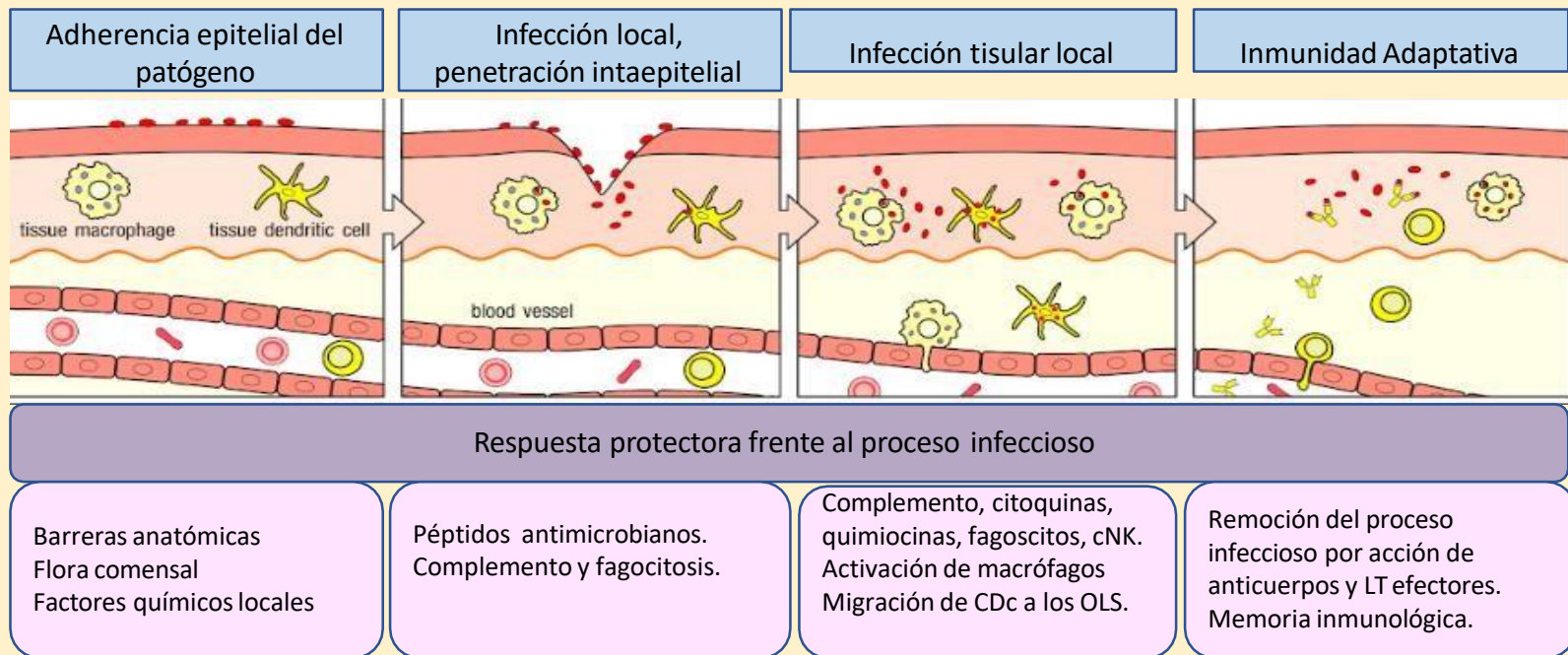
# Primera línea de defensa frente a las infecciones

## Superficies epiteliales y mucosas

Barrera	Piel	Intestino	Pulmón	Ojos, nariz y boca
Mecánica	Células epiteliales unidas por uniones estrechas			
	Flujo longitudinal de aire o fluido	Flujo longitudinal de aire o fluido	Movimiento del moco por cilias	Lágrimas Cilia nasal
Química	Ácidos grasos	pH ácido Enzimas (pepsinas)	Surfactante pulmonar	Enzimas en lágrimas y saliva (lisozimas)
	B-defensinas Cuerpos lamelar cathelicidinas	$\alpha$ -defensinas Reg III (lecticidinas) cathelicidinas	$\alpha$ -defensinas cathelicidinas	Histatinas B-defensinas
Microbiológica	Microbiota normal			

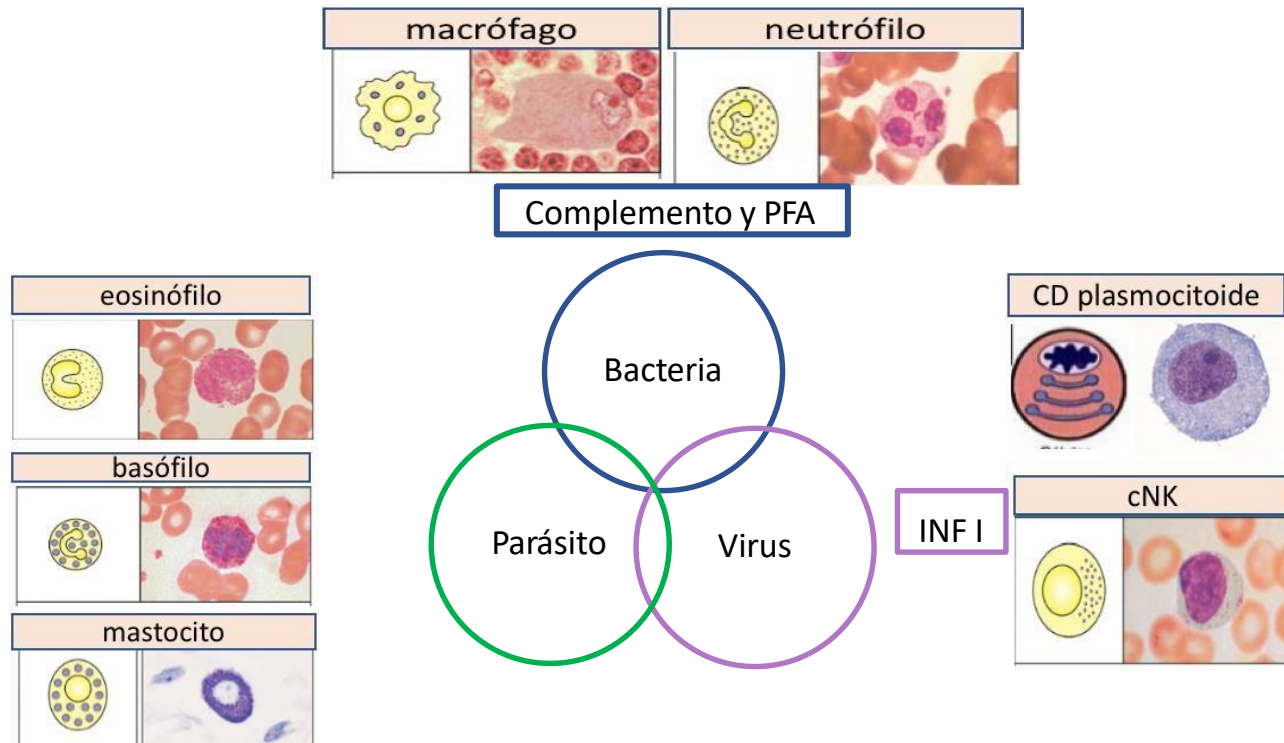


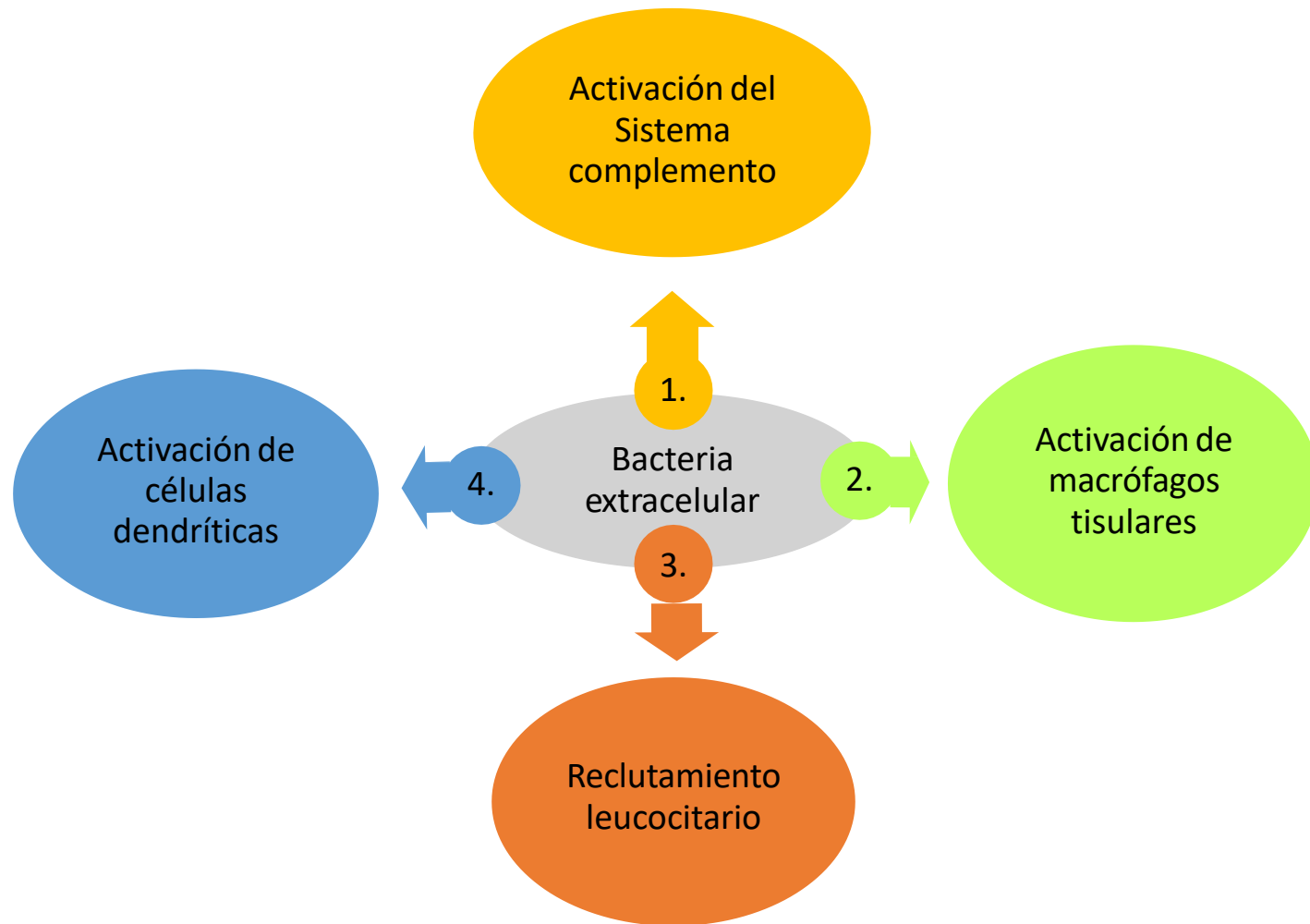
## Cuando los patógenos logran superar las barreras anatómicas...



# Características de la respuesta innata

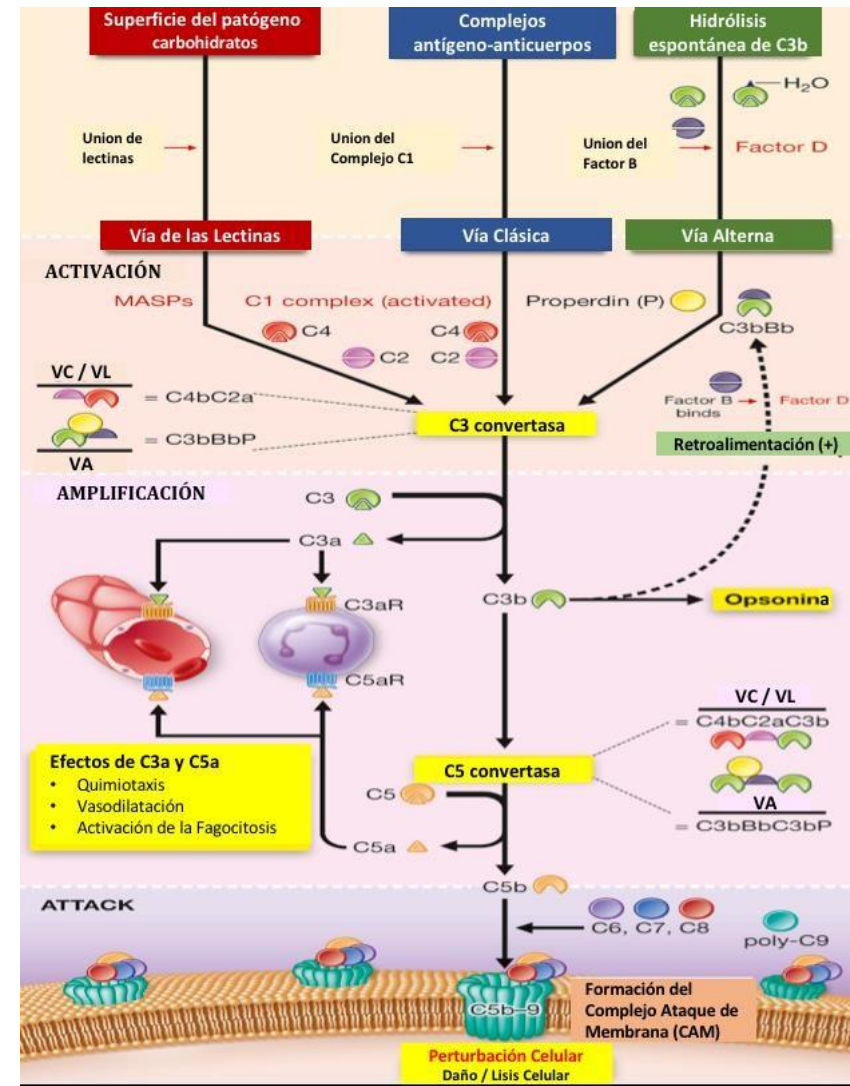
Dependerá de la naturaleza del microorganismo involucrado





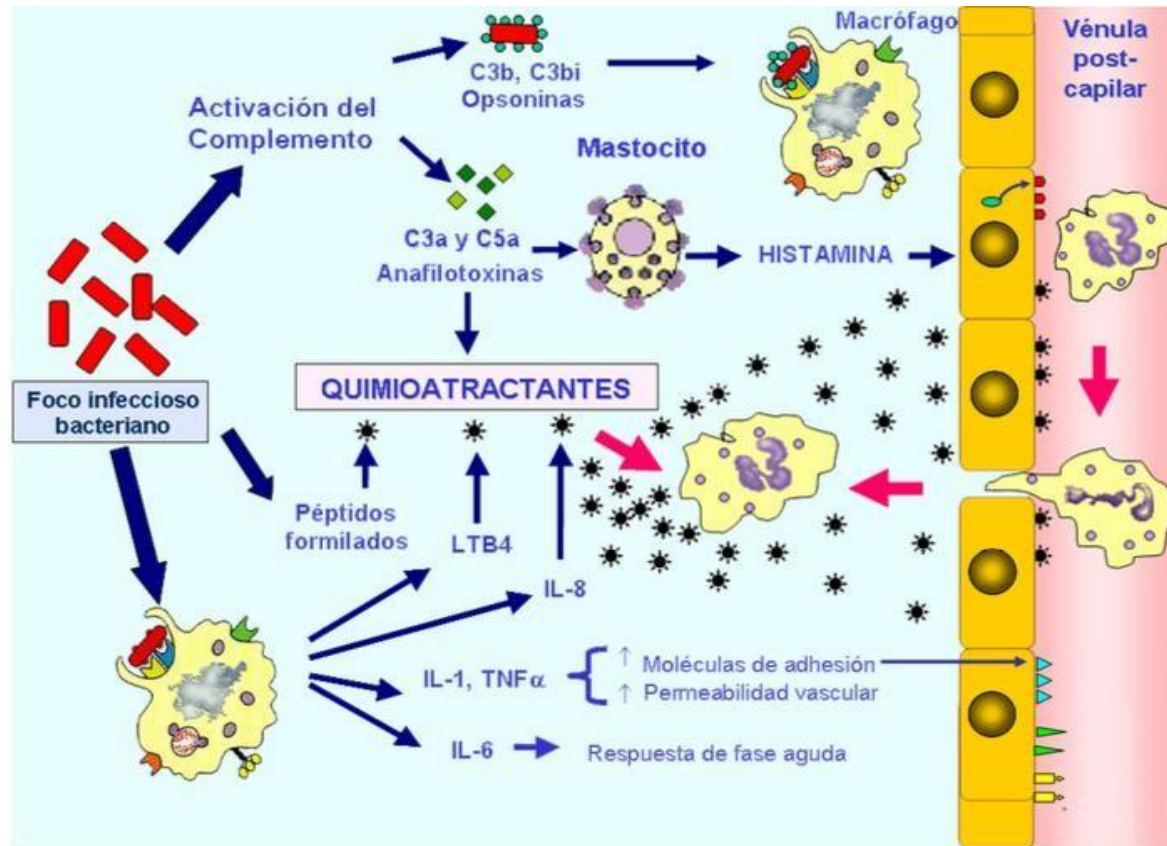
# 1. Activación del sistema complemento

1. Inflamación: C3a y C5a
2. Opsonización: C3b
3. Citotoxicidad: C5b6789
4. Potenciación de la respuesta B: C3bi, C3d, C3dg



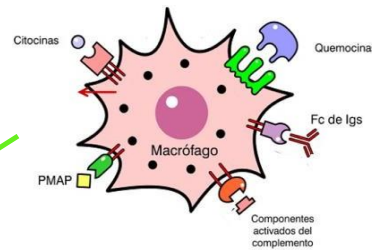
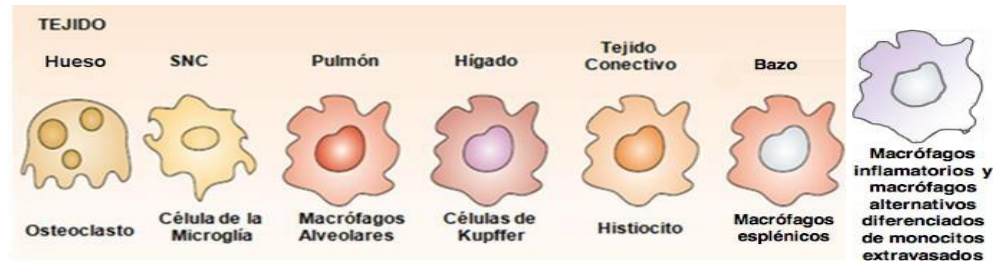


Celulitis por  
Stafilococo aureus

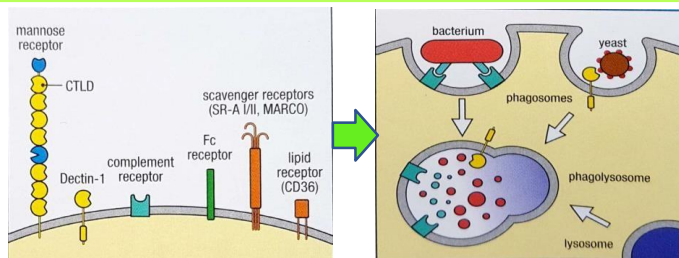




## 2. Activación de macrófagos tisulares



### Fagocitosis

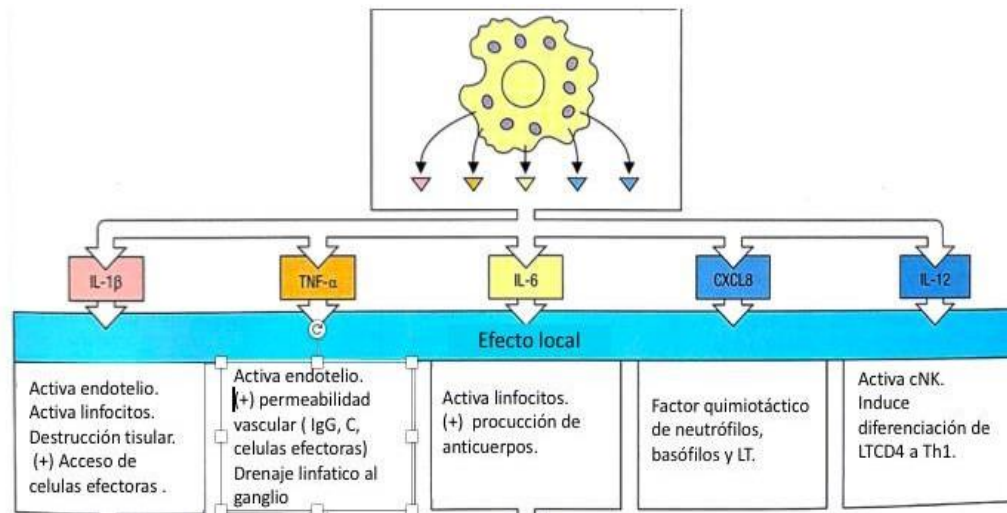


### Inflamación

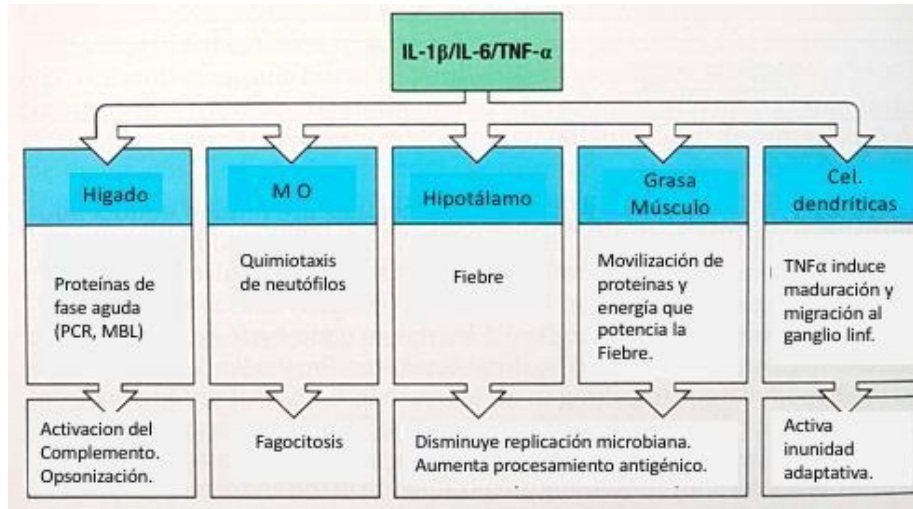
Citoquinas IL1, IL6,  $\text{TNF}\alpha$ , IL12, IL18, IL10, TGF $\beta$ .  
Quimioattractantes IL8, LTB4.



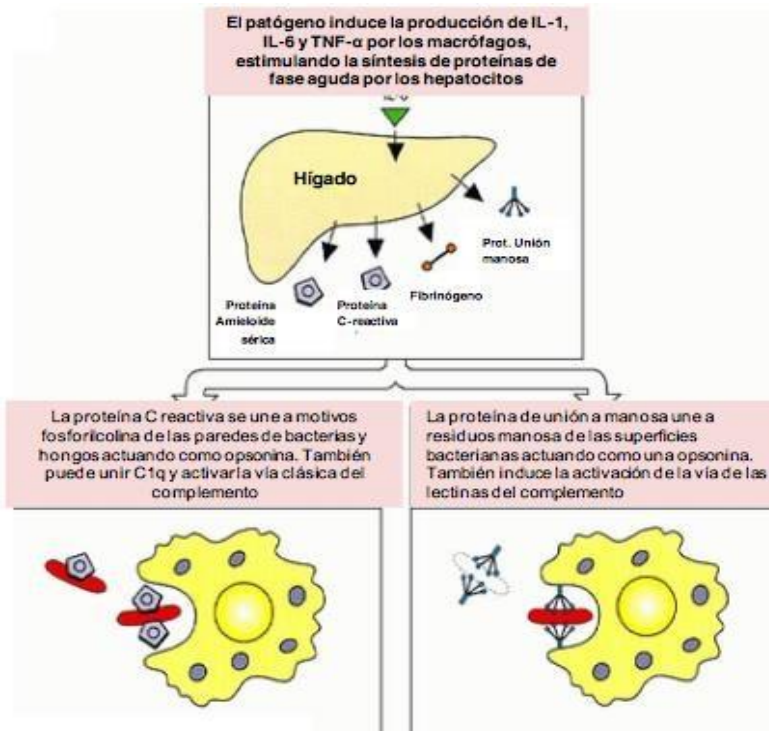
## Rol del macrófagos como motor de inflamación local



## Rol del macrófagos como motor de inflamación sistémica



## Dos proteínas de fase aguda son RRP



Function	Acute phase protein	Increase up to
Protease inhibitors	$\alpha_1$ -antitrypsin	4 fold
	$\alpha_1$ -antichymotrypsin	6 fold
Coagulation proteins	fibrinogen	8 fold
	prothrombin	
	factor VIII	
	plasminogen	
Complement factors	C1s	2 fold
	C2b	
	C3, C4, C5	
	C9	
	C5b	
Transport proteins	haptoglobin	8 fold
	haemopexin	2 fold
	ferritin	4 fold
Scavenger proteins	ceruloplasmin	4 fold
Miscellaneous	$\alpha_1$ -acid glycoprotein (orosomucoid)	4 fold
	serum amyloid A protein	1000 fold
	C-reactive protein	1000 fold

# Respuesta de Fase Aguda

## **Respuesta sistémica a un proceso que ocurre a nivel localizado que involucra:**

### ➤ **aumento de la temperatura corporal:**

inhibe crecimiento bacteriano, incrementa la actividad bactericida de neutrófilos y macrófagos, produce anorexia que minimiza la biodisponibilidad de glucosa para los microorganismos y somnolencia, que disminuye la demanda energética corporal.

### ➤ **cambios hematológicos:**

- leucocitosis con predominio neutrofilico
- incremento en la tasa de eritrosedimentación

### ➤ **cambios metabólicos:**

- incremento en la síntesis de ciertas proteínas hepáticas: componentes del complemento, antiproteasas, fibrinógeno, proteína C reactiva, ferritina, etc.
- disminución de la síntesis de otras proteínas hepáticas: albúmina, lipoproteína lipasa, etc
- cambio en la utilización de glucosa como fuente de carbono a un metabolismo basado en lípidos y proteínas

## Plasticidad funcional del macrófago

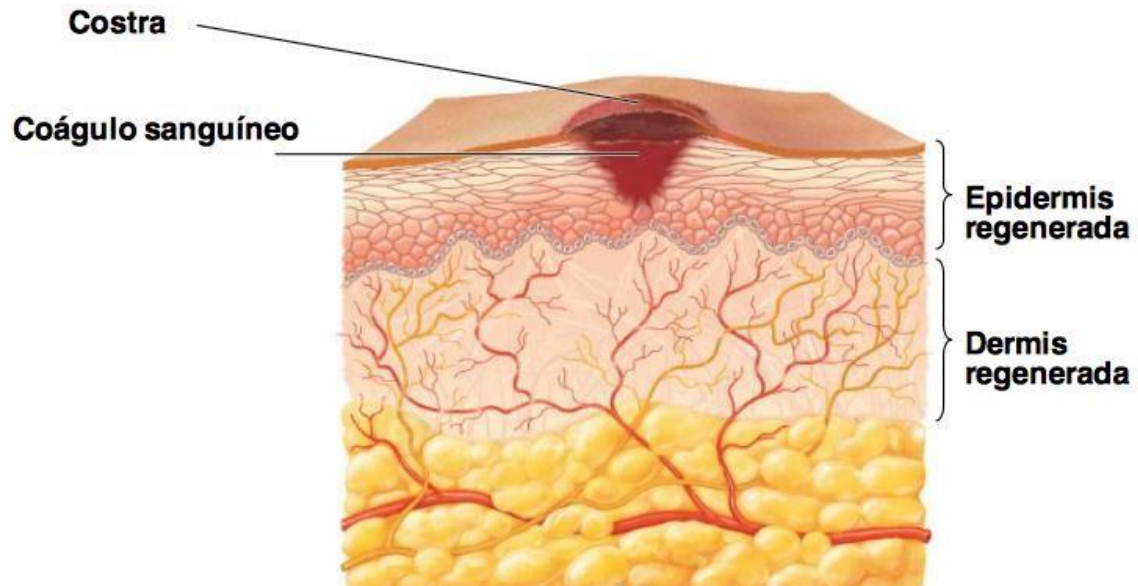
Perfil	Clásico (M1)	Cicatrización	Alternativo (M2)
Agentes inductores	PAMPs y citoquinas inflamatorias	IL-4, IL-13, IL-10, células apoptóticas, helmintos, células tumorales, PG E2, Glucocorticoides	IL-4, IL-13, IL-10, células apoptóticas, helmintos, células tumorales, PG E2, Glucocorticoides
Acción	Antimicrobiana	Producen IL-10, TGF-beta y componentes de la matriz extracelular	Producen principalmente IL-10 y TFG beta

## Perfil alternativo del macrófago "anti-inflamatorio"





## Resolución de la inflamación y reparación del tejido



# Respuesta inflamatoria

## Efectos beneficiosos

- Control o contención de la infección
- Dilución de toxinas (transporte por linfáticos)
- Llegada de proteínas de fase aguda y de anticuerpos con funciones opsonizantes y/o neutralizantes
- Formación de fibrina a partir del fibrinógeno exudado permitiendo el atrapamiento de microorganismos y facilitando su fagocitosis y evitando la diseminación
- Aporte de oxígeno para asistir la incrementada actividad metabólica de los neutrófilos
- Drenaje de antígenos a órganos linfáticos secundarios para estimular la respuesta adaptativa

## Efectos indeseables

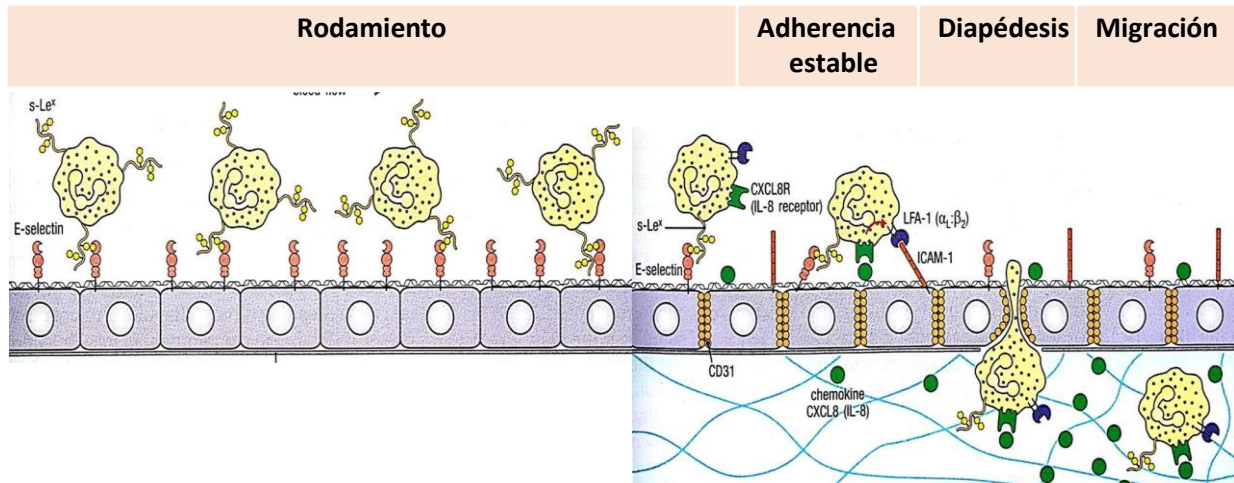
- Destrucción tisular por digestión mediada por la colagenasa y otras proteasas
- Obstrucción de vías aéreas por edema

### Ejemplos:

- ✓ epiglotitis aguda por infección por *H. influenzae* en niños)
- ✓ meningitis aguda con edema intracraneal
- Activación frente a antígenos ambientales inocuos
- Dolor
- Somnolencia



### 3. Migración leucocitaria



Liberación de  
citoquinas

Citotoxicidad dependiente  
de anticuerpos (CCDA)

Liberación de trampas  
extracelulares

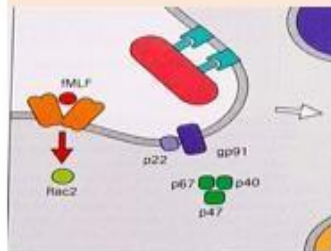
**FAGOCITOSIS**

# Fagocitosis

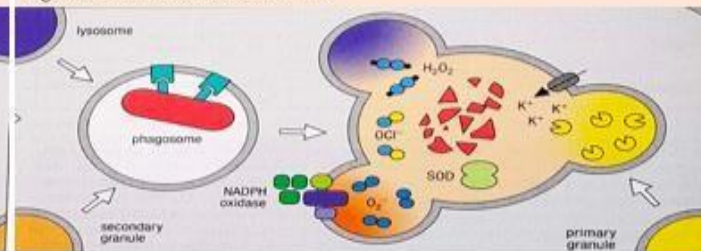
Componentes bacterianos u opsoninas depositadas sobre ella son reconocidos por receptores en el neutrófilo.



Se promueve la fagocitosis de la bacteria. La activación del neutrófilo activa a la enzima NADPH oxidasa.



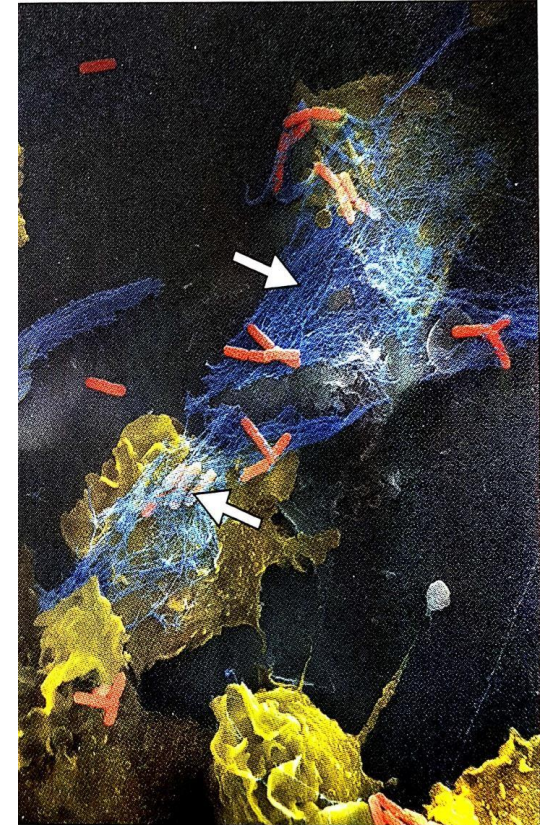
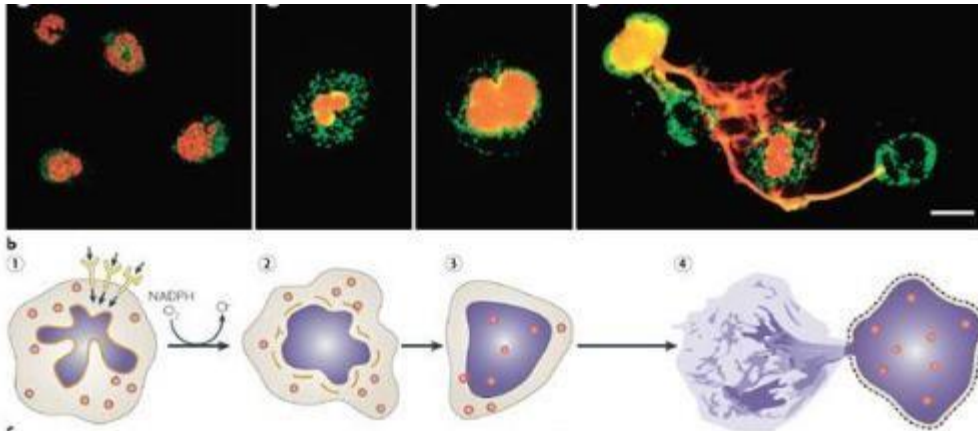
Se forma el fagosoma que se fusiona con los lisosomas y origina un fagolisosoma donde la bacteria es sometida a la acción de mecanismos microbicidas dependientes e independientes del oxígeno. Se digiere y los productos de la digestión son liberados de la célula.



## Mecanismos antimicrobianos de la fagocitosis

Tipos de mecanismos	Productos del macrófago	Productos del neutrófilo
Acidificación	pH 3.5-4, bacteriostático o bactericida	
Productos tóxicos derivados del oxígeno	Superóxido $O_2^-$ , peróxido de hidrógeno $H_2O_2$ , oxígeno singlete $O_2^+$ , radical hidroxilo OH, hipoclorito $OCl^-$	
Oxidos de nitrógeno tóxico	Oxido nítrico NO	
Péptidos antimicrobianos	Cathelicidinas, péptidos derivados de elastasa	$\alpha$ Defensina, bDefensina, cathelicidinas, azurocidina, proteína inductora de permeabilidad bacteriana, lactoferrina
Enzimas	Lisozimas: digieren pared celular de algunas Bacterias Gram(-) Hidrolasas ácidas: elastasas y otras proteasas	
Competidores		Lactoferrina (secuestra Fe), Vit B12-unión a proteínas.

## Trampas extracelulares de neutrófilos (NETs)



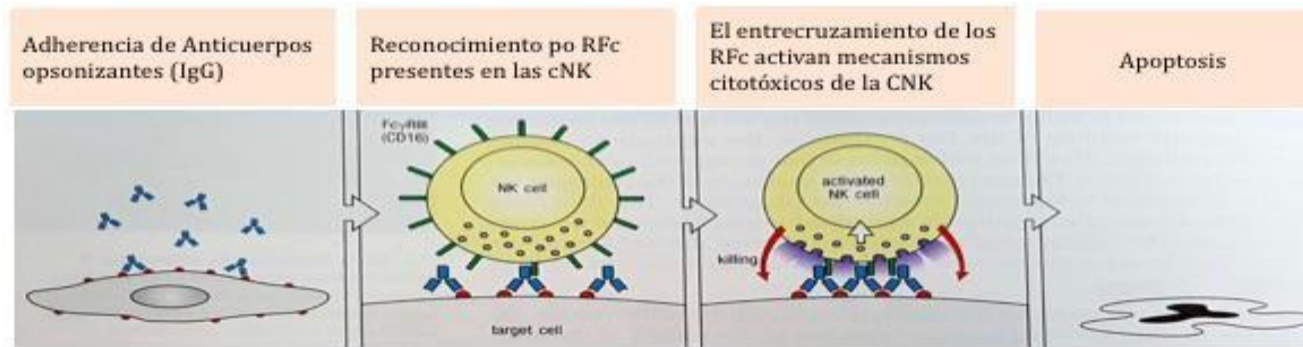
Las NETs están compuestas por cromatina y proteínas asociadas a ella, tales como proteasas lisosomales, proteínas citoplasmáticas y proteínas nucleares

Son liberadas en respuesta a bacterias, virus, hongos y parásitos

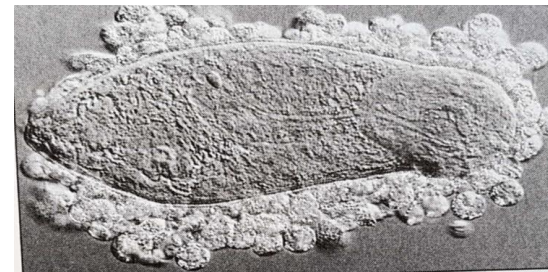
Actúan como una red de contención de la infección atrapando a los microorganismos y mediando su destrucción extracelular gracias a su capacidad de sostener una alta concentración local de sustancias antimicrobianas



## Citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (CCDA)

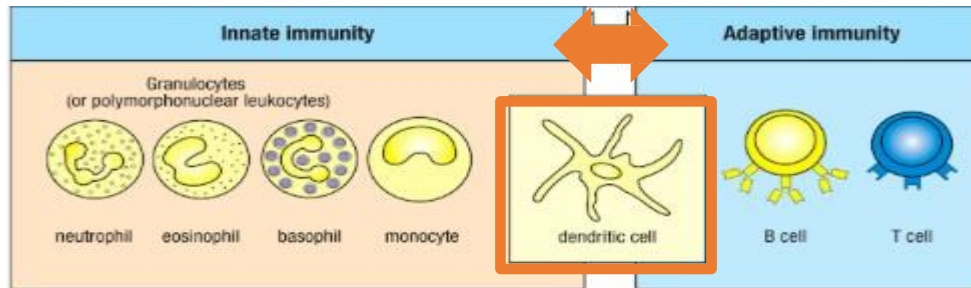


Es un mecanismo que utilizan las células de la inmunidad innata (macrófago, monocito, neutrófilo, eosinófilo y cNK) y que resulta relevante frente a células infectadas por virus o infecciones por patógenos que no pueden ser fagocitados por su gran tamaño. Está mediado por anticuerpos opsonizantes del isotipo IgG, IgA e IgE.



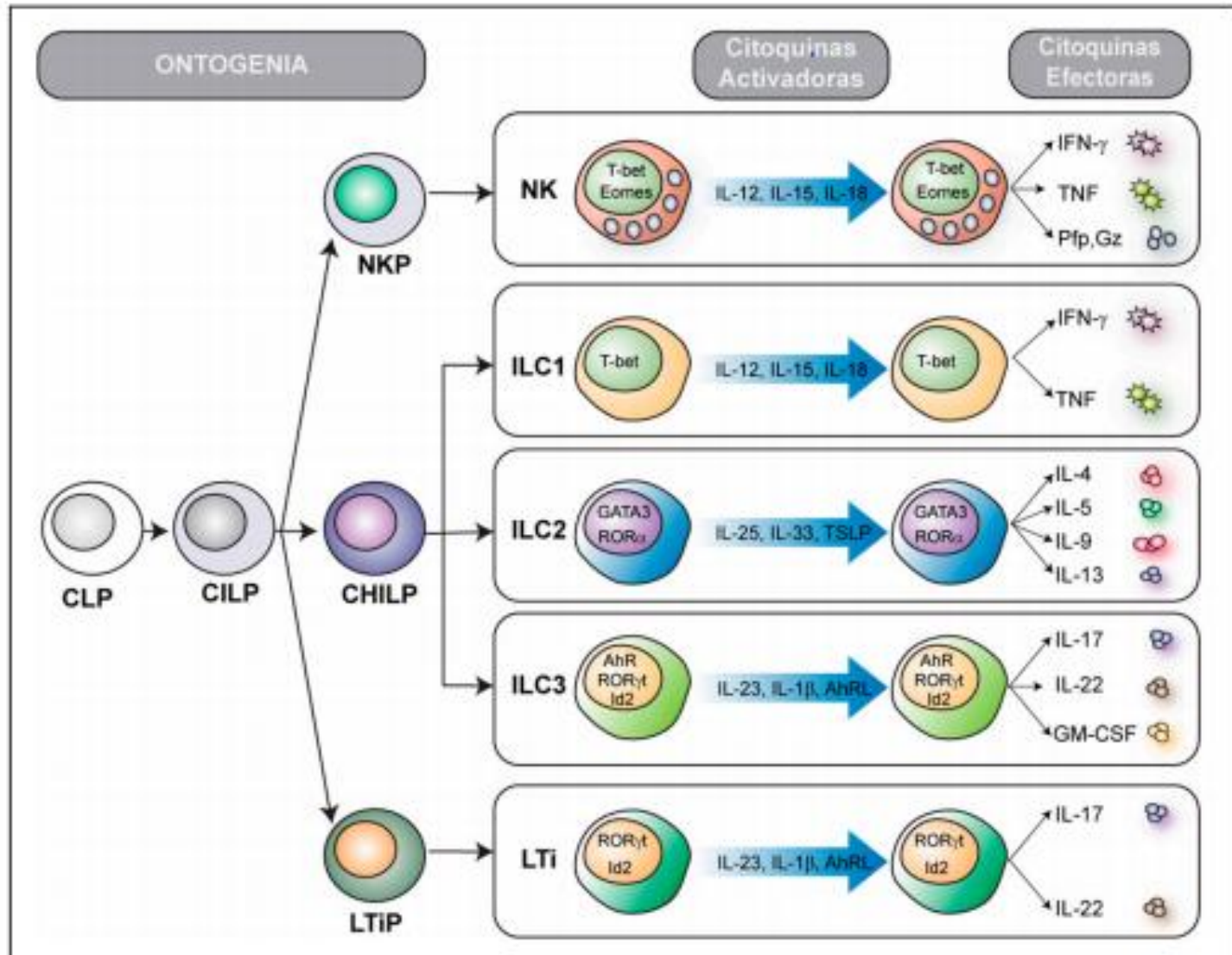
Larva de Squistosome rodeada de eosinófilos que liberan el contenido tóxico de sus gránulos.

## Activación de células dendríticas



Conceptos nuevos:

## Células linfoideas innatas (CLI)



## Celulas Linfoides Innatas (CLI)

- Residen en tejidos periféricos
- Tienen un papel esencial en la iniciación, regulación y resolución de la inflamación
- Carecen de receptores antigénicos ( diferencia con los LT y LB)
- Fuente productora de mediadores inflamatorios
- CNK, CLI-1, CLI-2, CLI-3,LTi
- La CLI1, CLI2, CLI3 son homólogos innatos de su contraparte de linfocitos TCD4+ en la inmunidad adaptativa.

Efecto modulador	Tipos celular, funciones y mecanismos
Citotoxicidad	NK, LT CD8+
	Eliminación de células infectadas por virus y células estresadas
Inmunidad intracelular	CLI 1, LTCD4 Th1
	Eliminación de patógenos intracelulares, activación de macrófagos
Inmunidad de barrera y mucosa	CLI 2, LTCD4 Th2
	Eliminación de parásitos, reclutamiento de eosinófilos, basófilos y mastocitos
Inmunidad extracelular	CLI 3, LTCD4 Th17
	Eliminación de bacterias extracelulares y hongos, reclutamiento y activación de neutrófilos



## Memoria innata

- Vacunación con vacunas vivas demostró tener efectos beneficiosos inespecíficos contra distintas infecciones → “inmunidad entrenada”
- Se produce la activación inespecífica de células inmunes innatas
- Cambios epigenéticos y transcripcionales, sumado a cambios metabólicos celulares pueden inducir memoria entrenada.
- La vacuna con BCG puede inducir efectos antitumorales: prevención y tratamiento de tumores malignos como el cancer de vejiga, melanoma, leucemia y linfomas.
- La memoria innata es de menor duración que la memoria adaptativa

Feature	Mo	NK	ILC2	Lymphocyte
Specific memory	No	Yes	No	Yes
Duration	Months	Months	Months	Years
Antigen receptor	PRR	Virus specific	No	TCR/BCR
Costimulation	?	Stimulatory	?	Stimulatory/inhibitory
Activating cytokines	IFN- $\gamma$	IL-12, IL-18, IL-33	IL-33	IL-7, IL-15
Memory mechanism	Epigenetic modifications	Epigenetic modifications	Epigenetic modifications	Somatic recombination and hypermutation
Precursor reprogramming	Yes	?	?	No

