

Materia Inmunología

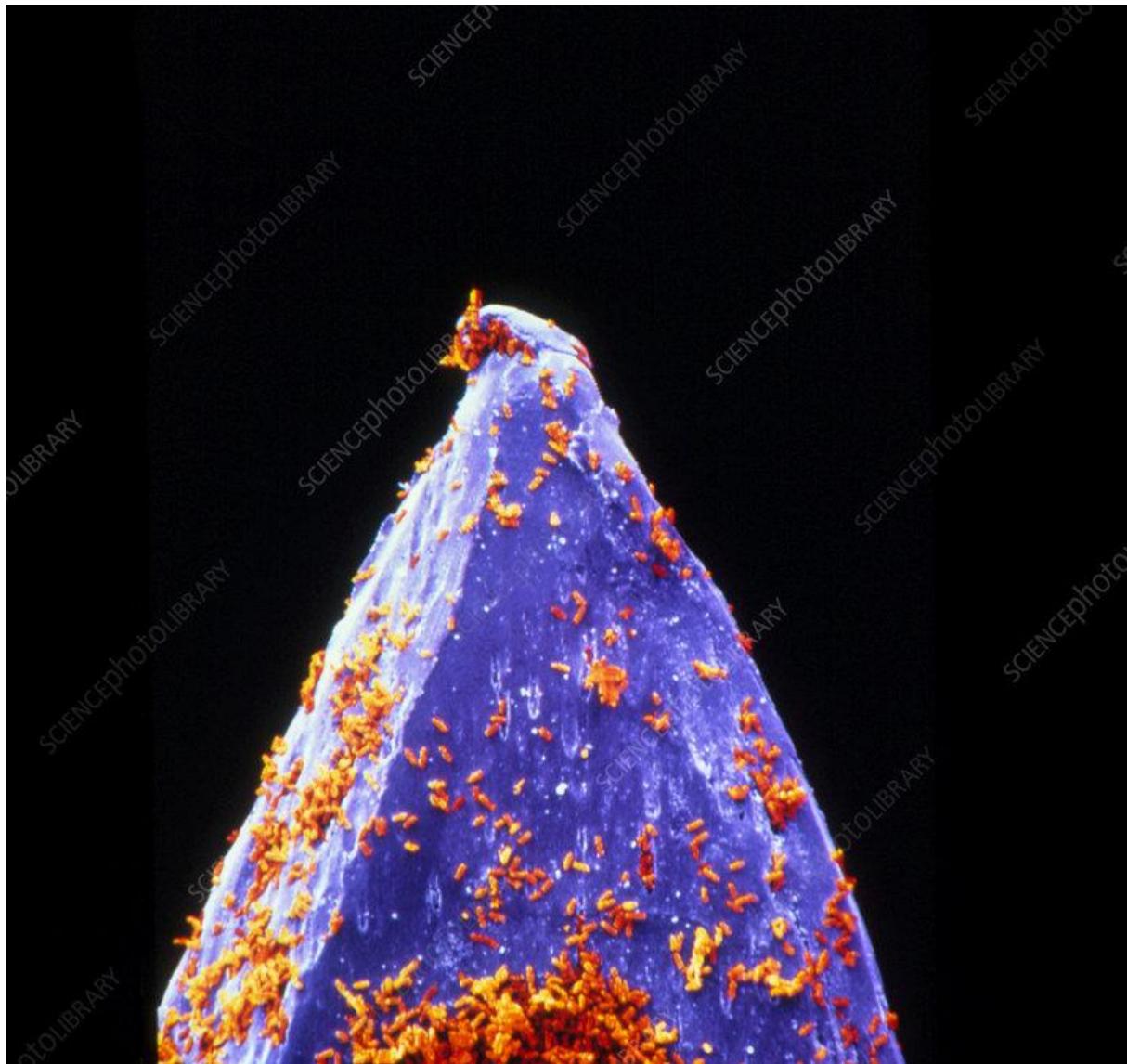
Seminario 1

Inmunidad innata: primera parte

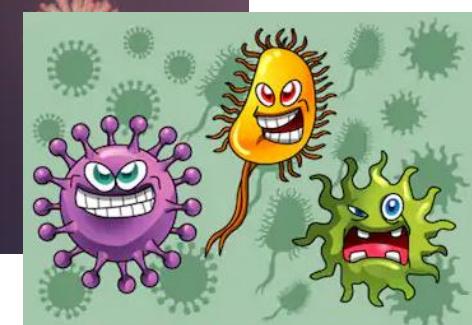
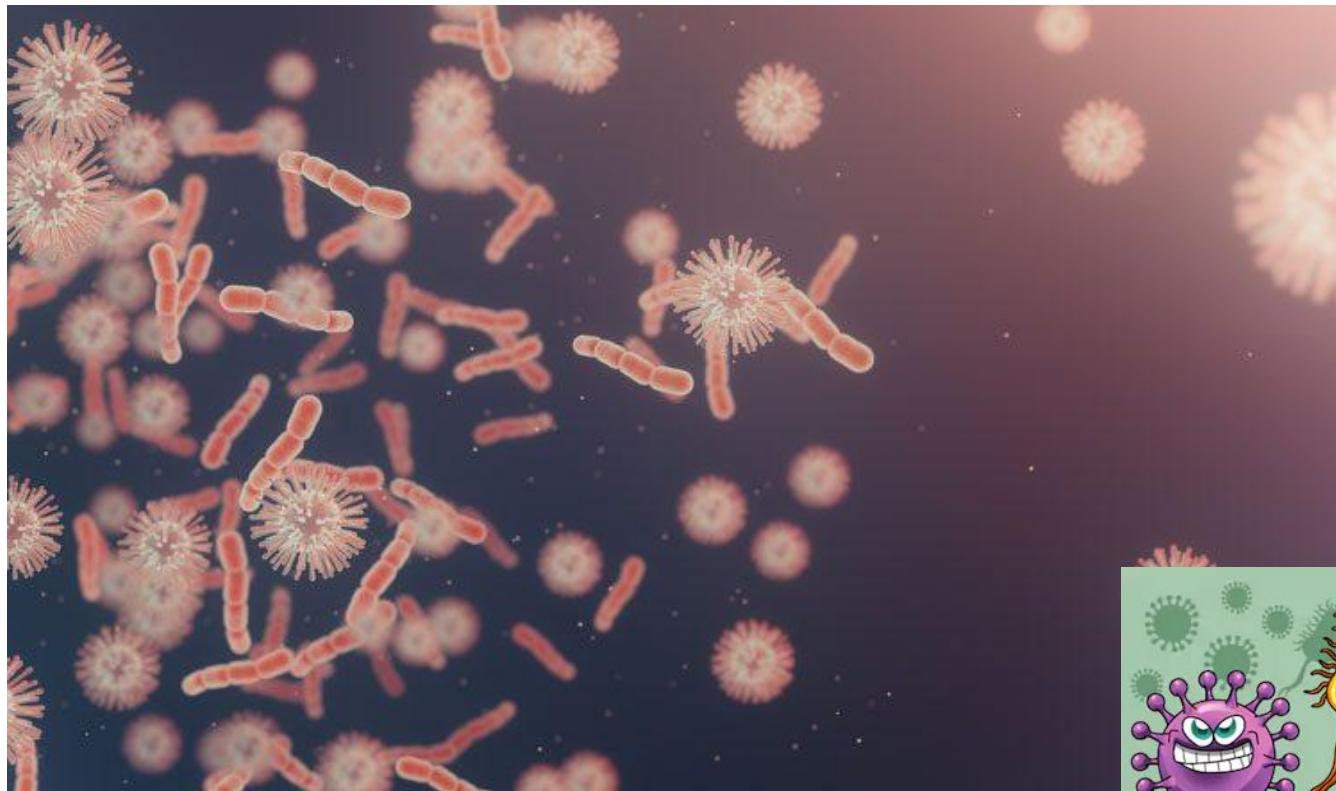
Año: 2020



*Universidad de Buenos Aires
Facultad de Medicina*



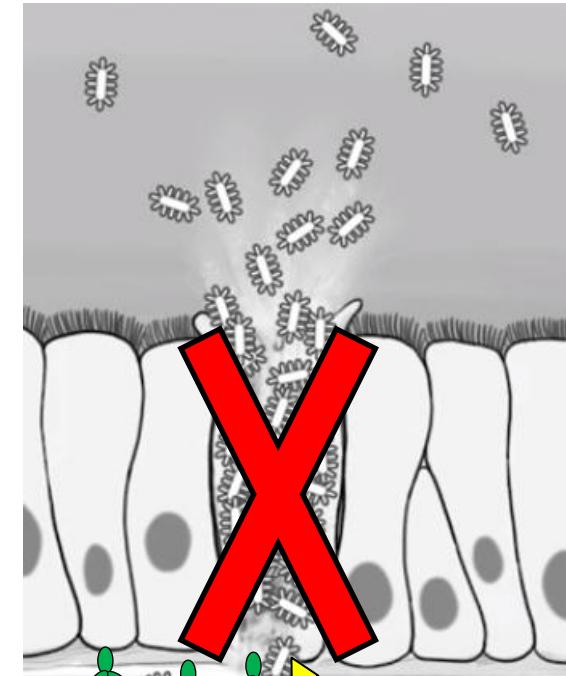
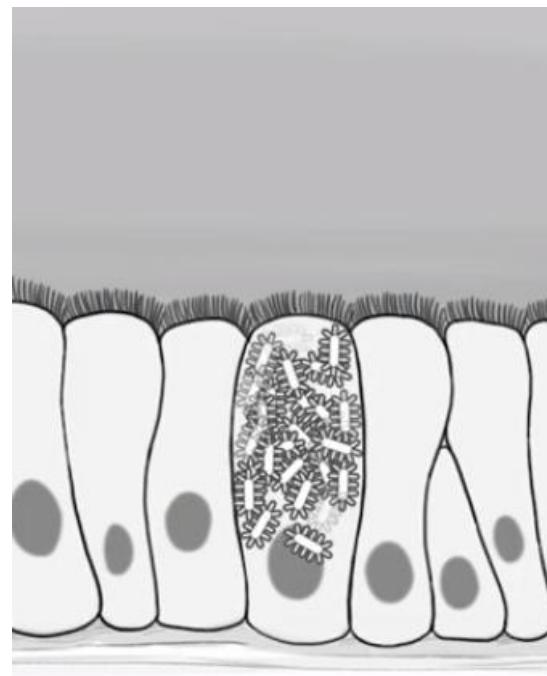
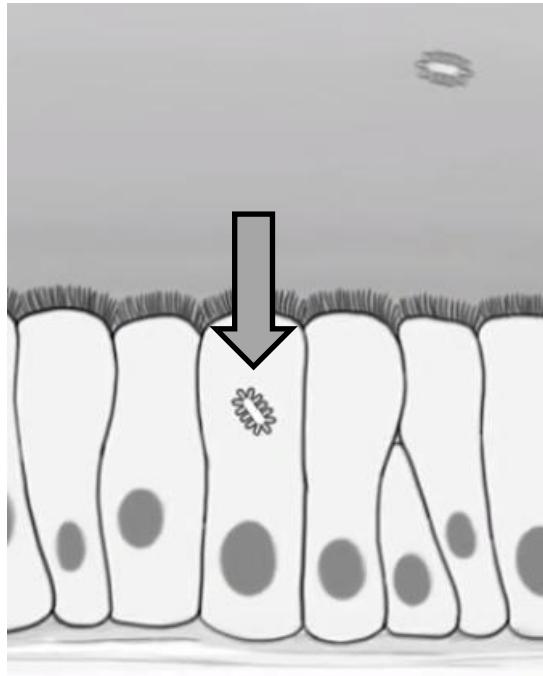
Vivimos en un ambiente densamente poblado por microorganismos



Una pequeña porción de esos microorganismos son **patógenos humanos**: ingresan y replican dentro del ser humano (**infección**) y alteran mecanismos fisiológicos generando daño y en consecuencia **enfermedades infecciosas**.



Los microorganismos patógenos tienen la capacidad de invadir y replicar dentro del hospedador para luego transmitirse a otro individuo.



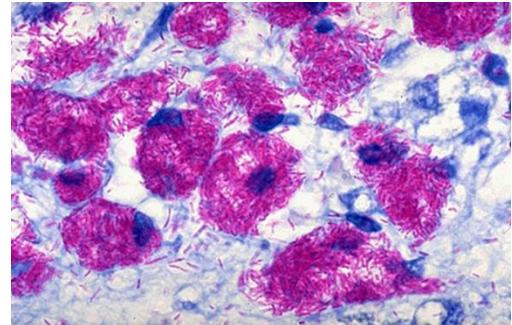
El **sistema inmune** es capaz de reconocer el ingreso de microorganismos, reclutar células y moléculas con actividad antimicrobiana al sitio de infección y eliminar al microorganismo.

Los microorganismos (y parásitos!) presentan una **gran diversidad** en su estructura, sus mecanismos de replicación y sus estrategias de transmisión.

Bacterias

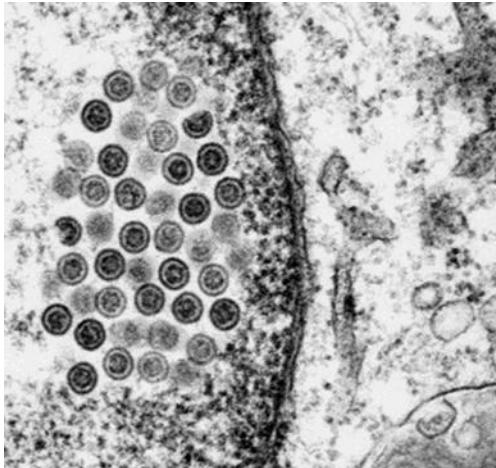


Pneumococo (replicación extracelular)



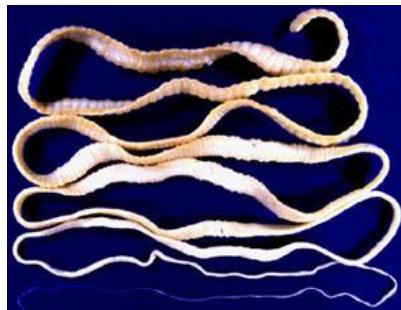
Micobacterias (replicación intracelular)

Virus

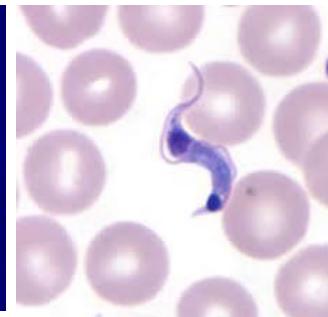


Herpes simple (dentro del núcleo)

Parásitos



Taenia saginata

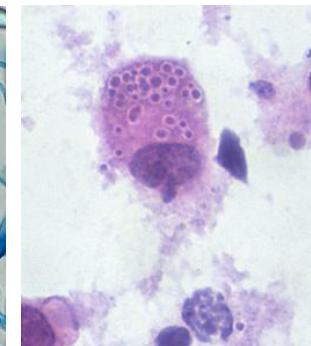


T. cruzi

Hongos



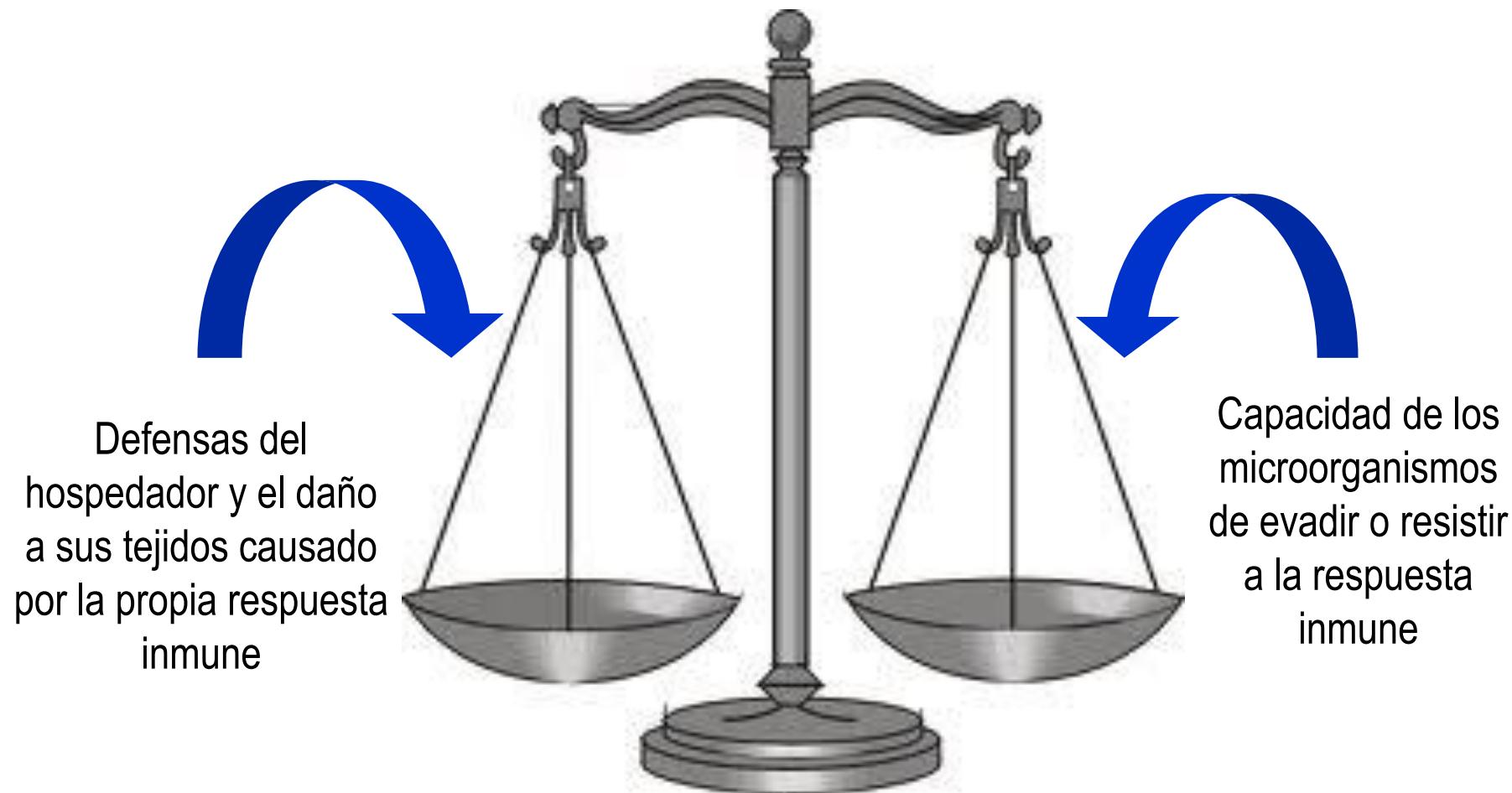
Microsporum canis



Histoplasma capsulatum

El sistema inmune emplea diferentes estrategias para hacer frente a esta diversidad

Consecuencias de una infección



Sistema Inmune

Innato

Adaptativo

Células y factores solubles que intervienen en la respuesta inmune

Componentes celulares

- **Leucocitos**
- Células parenquimatosas
- Células endoteliales
- Células epiteliales

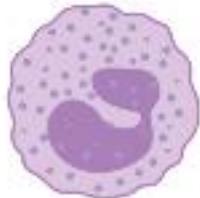
Componentes humorales

- Sistema complemento
- Proteínas de fase aguda
- Citoquinas
- Quimiocinas
- Mediadores lipídicos

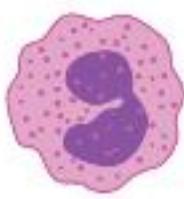
Leucocitos



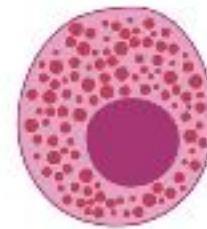
Neutrófilo



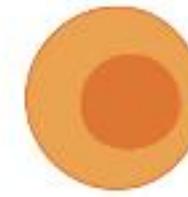
Basófilo



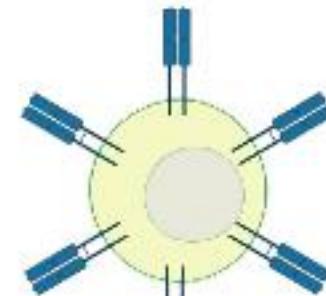
Eosinófilo



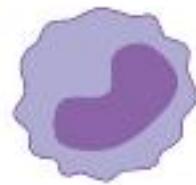
Mastocito



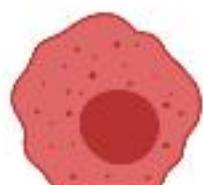
Linfocto inmune innato



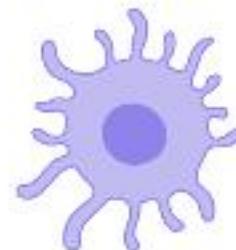
Linfocto T $\gamma\delta$



Monocito



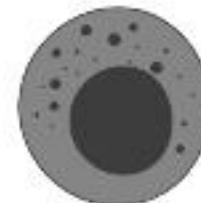
Macrófago



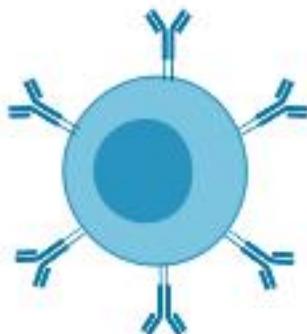
Célula dendrítica mieloide



Célula dendrítica plasmacitoide



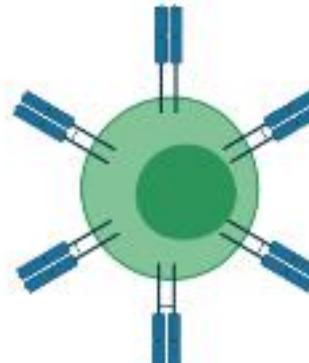
Célula NK



Linfocto B



Plasmocito



Linfocto T

Sistema Inmune innato

- ¿Qué dispara su activación?
- ¿Qué células participan y qué eventos ocurren como consecuencia de su activación?
- ¿Qué consecuencias tiene su activación?

Sistema Inmune innato

- **¿Qué dispara su activación?**

- ✓ Microorganismos y parásitos multicelulares
 - ✓ Daño tisular

- **¿Qué células participan?**

Involucra diversos tipos celulares y componentes humorales cuya relevancia en la contención de la infección y la eliminación del patógeno infectante varía dependiendo del tipo de agente invasor

¿Qué eventos ocurren como consecuencia de su activación?

- ✓ *Inflamación*

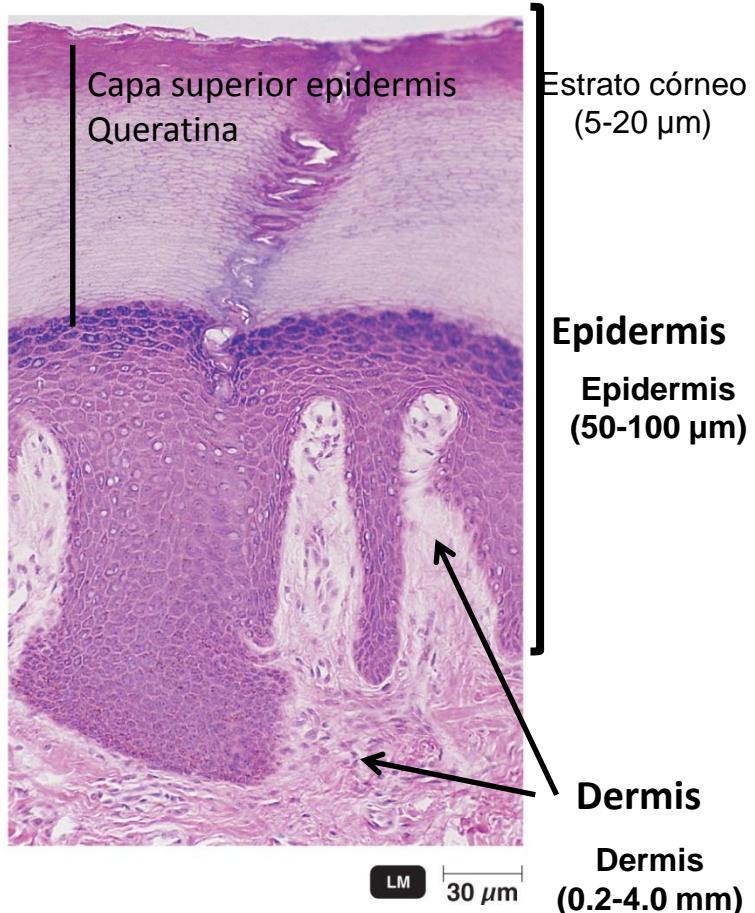
- **¿Qué consecuencias tiene su activación?**

- ✓ Puede prevenir la infección; eliminarla; o contenerla hasta que se desarrolle una respuesta adaptativa
 - ✓ Es necesaria para la reparación y cicatrización del tejido
 - ✓ Gatilla y modela la respuesta adaptativa

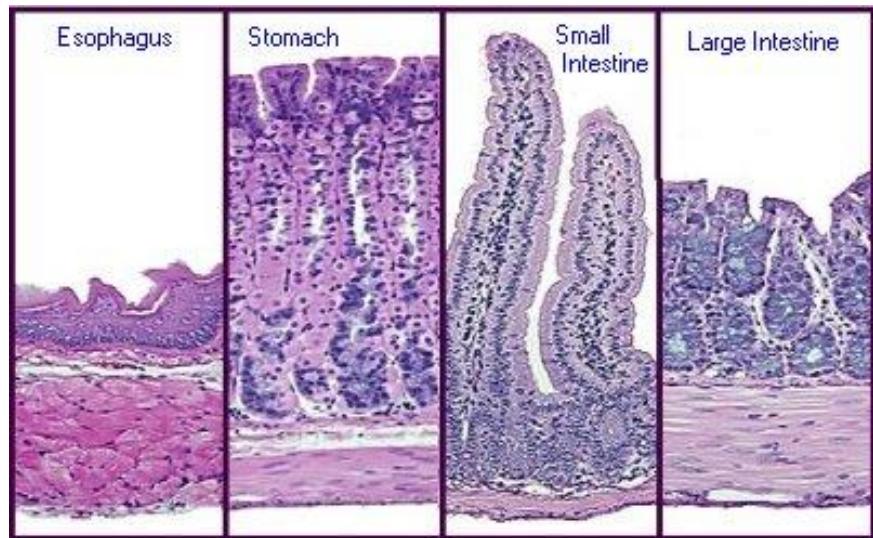
Primera línea de defensa frente a infecciones

Epitelios corporales: piel y mucosas

2m² de superficie 15% del peso corporal

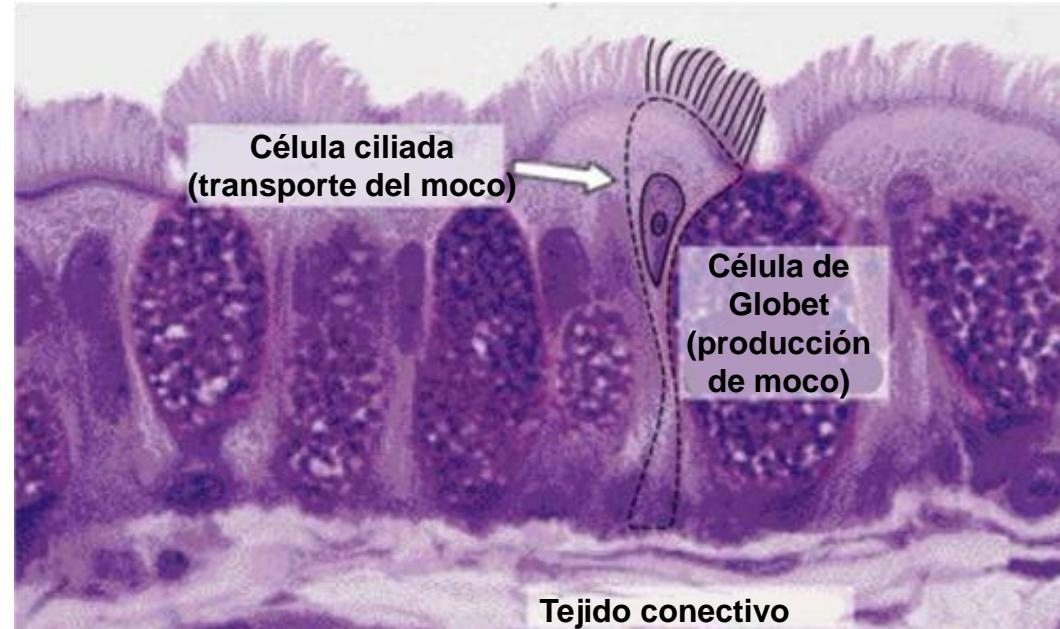


400 m² de superficie

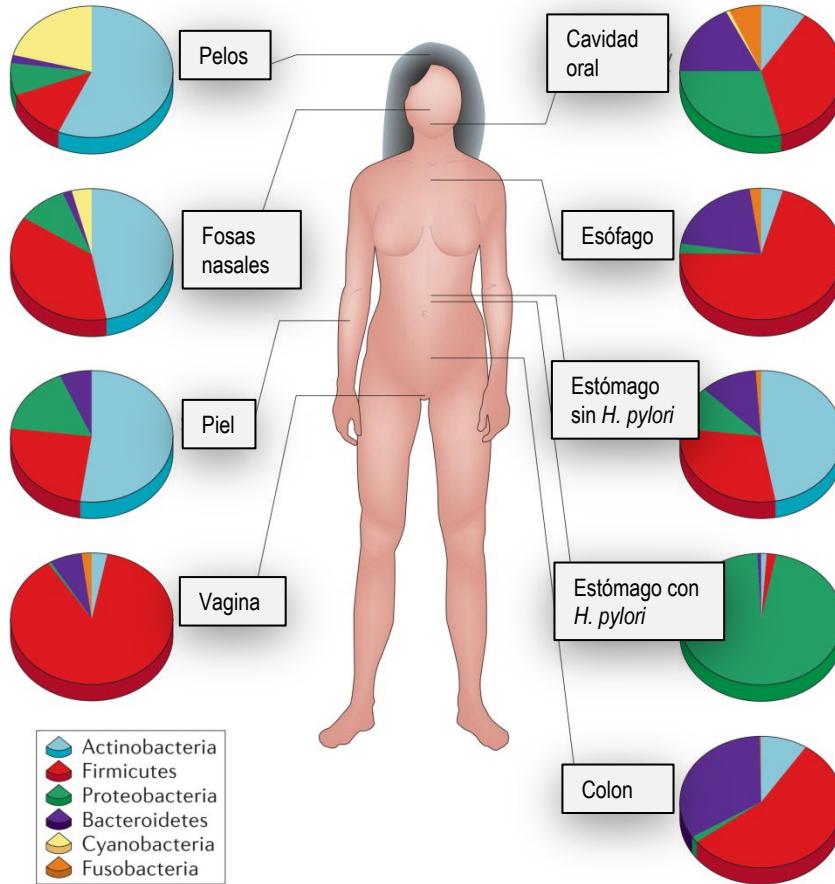


Distintos mecanismos inmunes que previenen el establecimiento de un foco infeccioso en mucosas

- **Secreciones mucosas (moco):** 10-700 μm de espesor dependiendo del tipo de epitelio. Dificultan el acceso de los patógenos al epitelio y bloquean moléculas empleadas por los patógenos para adherirse al epitelio
- **Factores químicos presentes en las secreciones mucosas:** péptidos antimicrobianos, lisozima, lactoferrina, etc.
- **Factores físicos:** descamación (10^{11} células/día sólo en intestino delgado), oscilaciones ciliares (tracto respiratorio), movimientos peristálticos (tracto GI). Contribuyen a la eliminación de organismos.
- **Flora normal**
- **IgA secretoria**



Flora normal



- compiten con patógenos por nutrientes;
- producen moléculas antimicrobianas y metabolitos que afectan sobrevida y virulencia de patógenos;
- promueven la producción de péptidos antimicrobianos por células epiteliales;
- refuerzan uniones epiteliales estrechas.

¿Qué sucede si los microorganismos logran superar estas barreras?

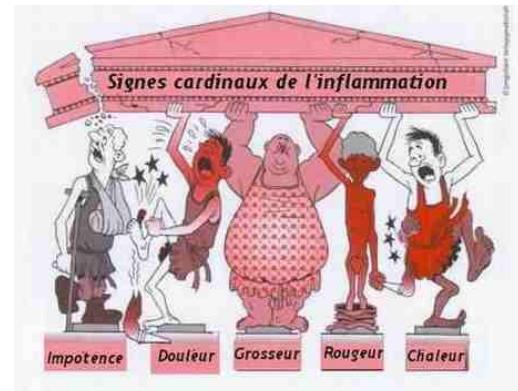
Se pone en marcha un proceso infeccioso y el hospedador responde a la presencia del patógeno

¿Cuáles son los signos que experimentará el individuo infectado?

Rubor, tumor, calor, dolor
Signos cardinales de la inflamación

¿Qué es lo que causa estos signos?

La respuesta innata desencadenada para contrarrestar esa infección



¿Qué es la inflamación?

Una respuesta estereotipada que involucra células y componentes humorales que se activan con el fin de restaurar la homeostasis cada vez que la misma se ve afectada

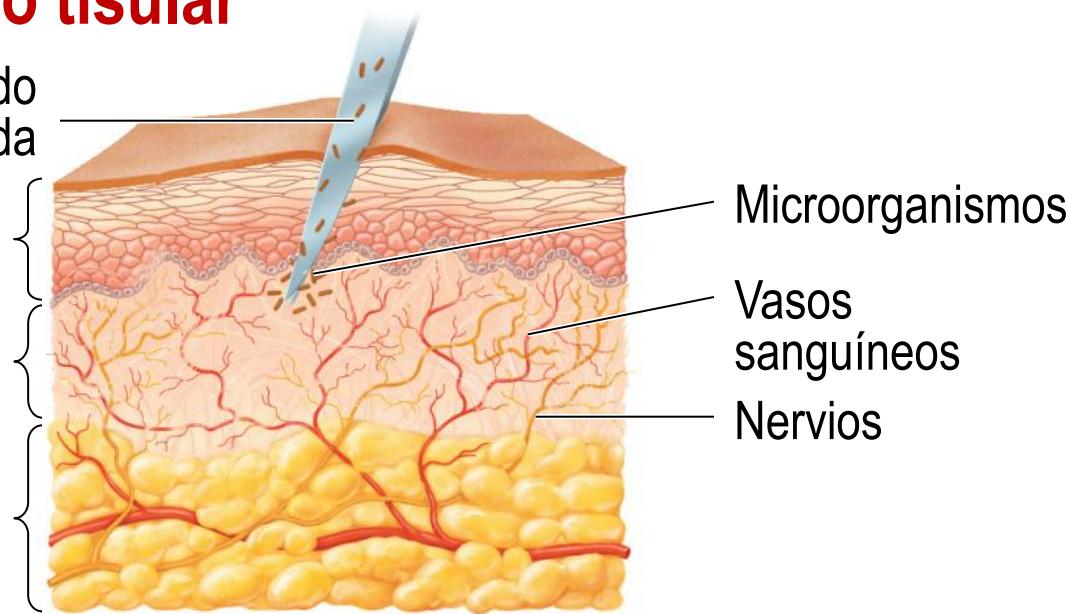
Infección y daño tisular

Microorganismos ingresando por herida

Epidermis

Dermis

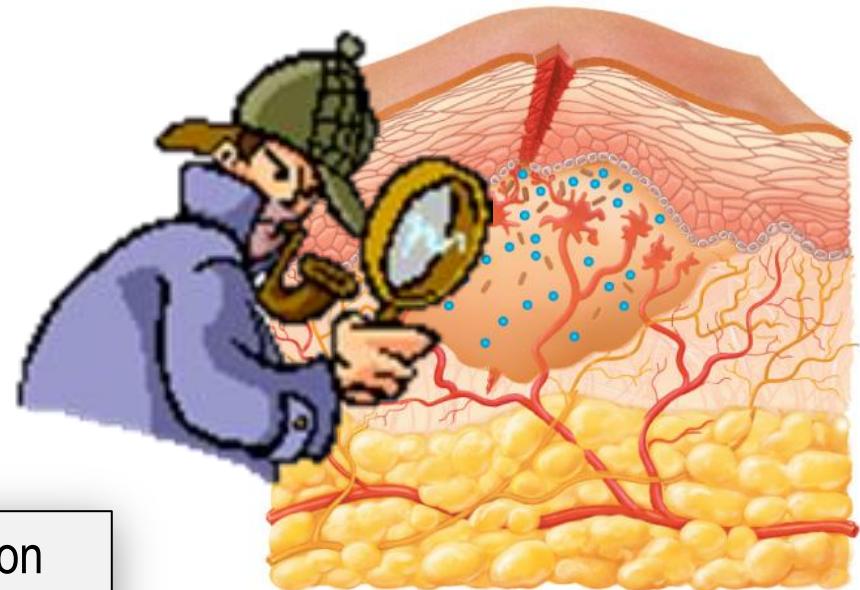
Tejido subcutáneo



Eventos que tienen lugar

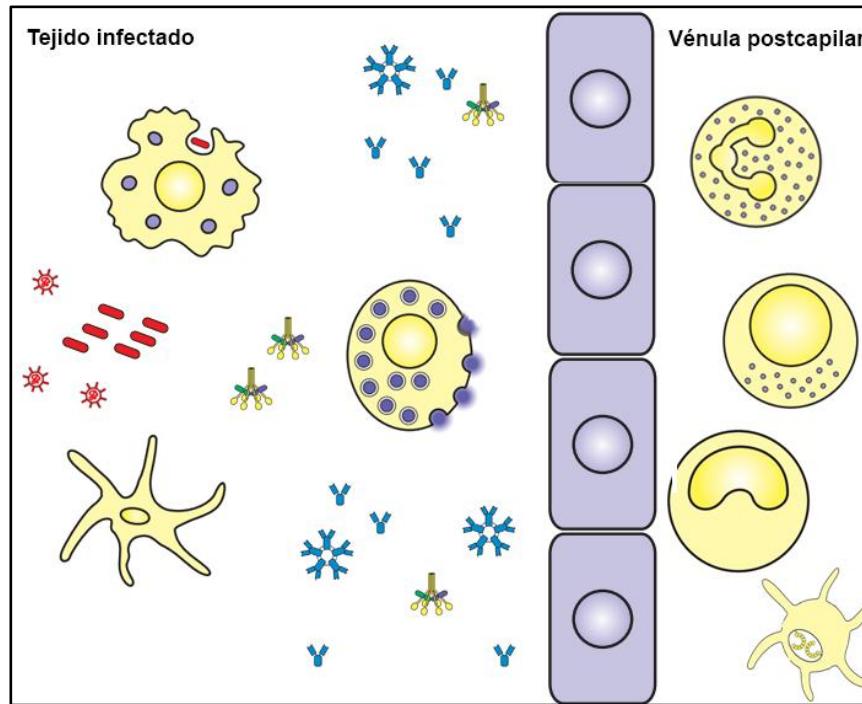
1. Vasodilatación e incremento en la permeabilidad de los vasos sanguíneos
2. Edema
3. Reclutamiento de células al foco infeccioso

¿Qué acontecimientos del foco infeccioso son responsables de estos efectos?



Aún en condiciones homeostáticas, en los tejidos hay diversas células que pueden reconocer la presencia de un microorganismo invasor o el daño celular, como macrófagos, células dendríticas mieloides, mastocitos y las propias células parenquimatosas.

A nivel intersticial, aún en ausencia de infección, hay niveles de anticuerpos IgG y de IgM (específicos para Ags a los que estuvo expuesto previamente el individuo y Acs naturales) así como de componentes del sistema complemento capaces de activar una respuesta inflamatoria.



Cuando los patógenos vulneran las barreras naturales pueden ser reconocidos por dichos componentes y activar una respuesta vigorosa que intentará eliminar al invasor o en su defecto contenerla.

¿Cómo advierten las células de la inmunidad innata la presencia de organismo invasor o el daño tisular?

A través de un conjunto de receptores conocidos como **Receptores de Reconocimiento de Patrones (RRP)**

¿Qué reconocen los RRP?

PAMPs: pathogen associated molecular patterns

Agunos también reconocen
DAMPs: damage associated molecular patterns

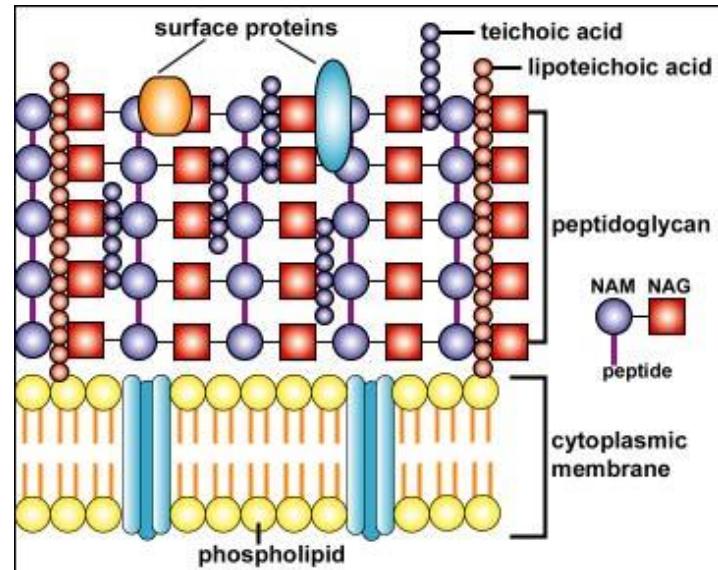
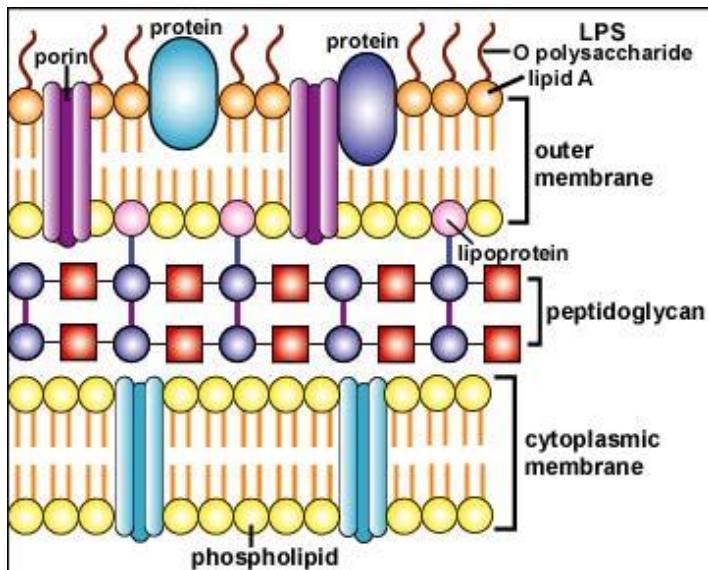
Características de los PAMPs

- son patrimonio de los microorganismos pero **no** de sus hospedadores
- son esenciales para la sobrevida o patogenicidad del microorganismo, por lo cual están conservados evolutivamente
- son estructuras invariantes compartidas por clases diversas de microorganismos

Algunos ejemplos de PAMPs

- LPS
- Peptidoglicano
- Ácido lipoteicoico
- Manosa de oligosacáridos microbianos
- ADN contenido motivos CpG no metilados
- ARN doble cadena
- Flagelina
- otros

Principales PAMPs bacterianos y virales



Características de los DAMPs

- Moléculas que usualmente se encuentran ocultas en el interior de la célula y son liberadas por mecanismos de muerte que ocasionan la ruptura celular como la necrosis
- Moléculas usualmente presentes en mitocondria, que son liberadas al citoplasma a consecuencia de la disrupción mitocondrial (ADNm)
- Moléculas generadas por la fragmentación de componentes de la matriz extracelular como consecuencia de daño tisular

Algunos ejemplos de DAMPs:

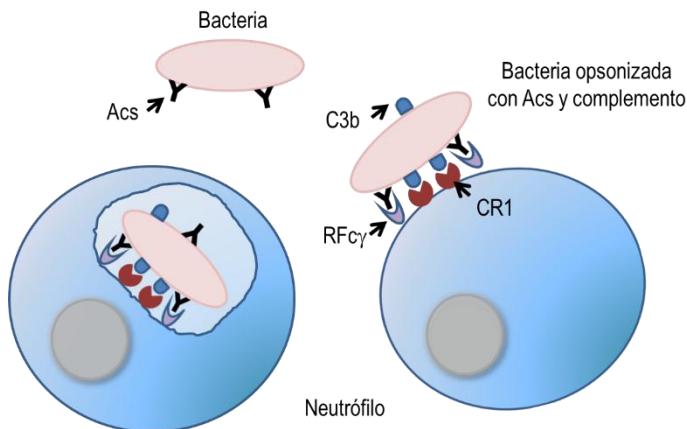
- **ATP**
- **cristales de urato monosódico formados a partir de ácido úrico**
- **HMGB1**

Otros receptores que emplean las células inmunes innatas para activarse en respuesta a una infección

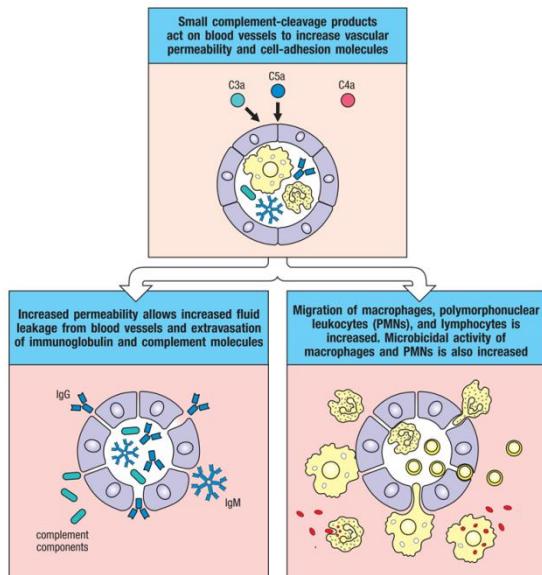
- Receptores para complemento
- Receptores para el fragmento Fc de la IgG

Receptores para componentes del Sistema Complemento

Receptores que reconocen componentes activados del Sistema Complemento que se unieron a la superficie de microorganismos:
CR1(CD35); CR2 (CD21); CR3 (CD11b/CD18) y CR4 (CD11c/CD18)



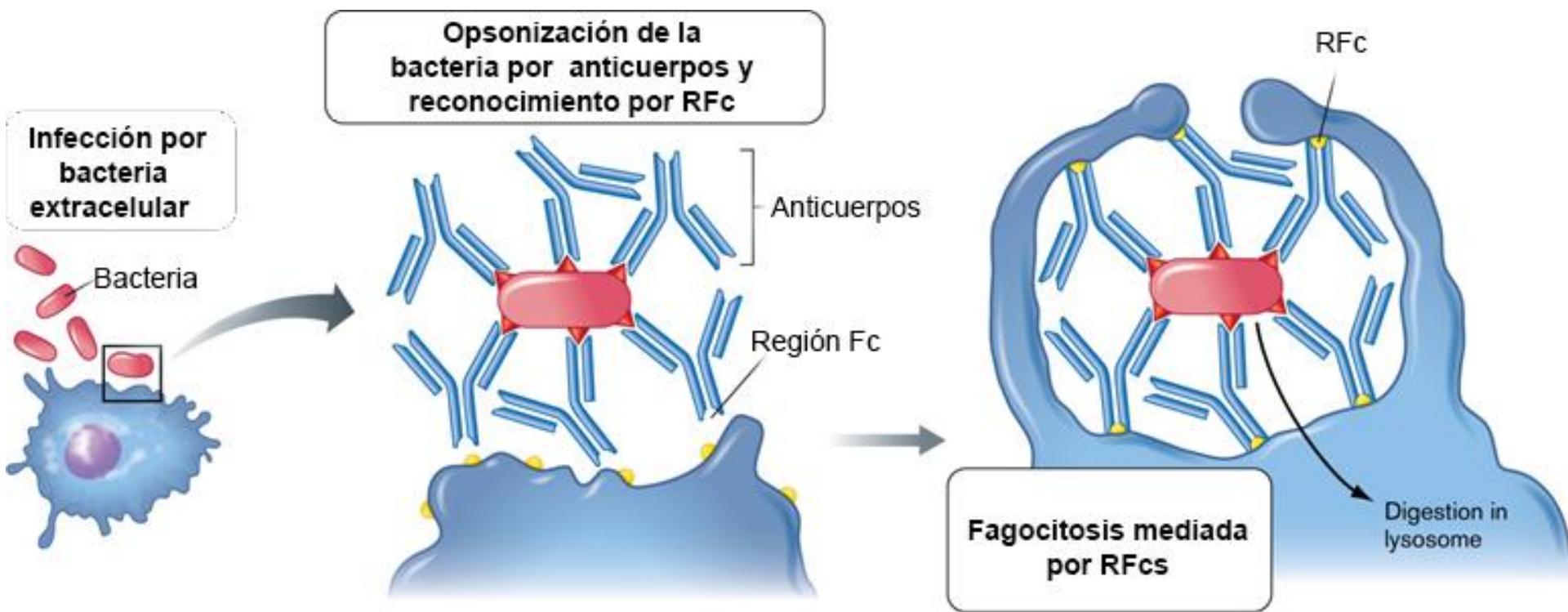
Receptores que reconocen componentes activados del Sistema Complemento solubles: RC3a y RC5a: Unen C3a y C5a, respectivamente



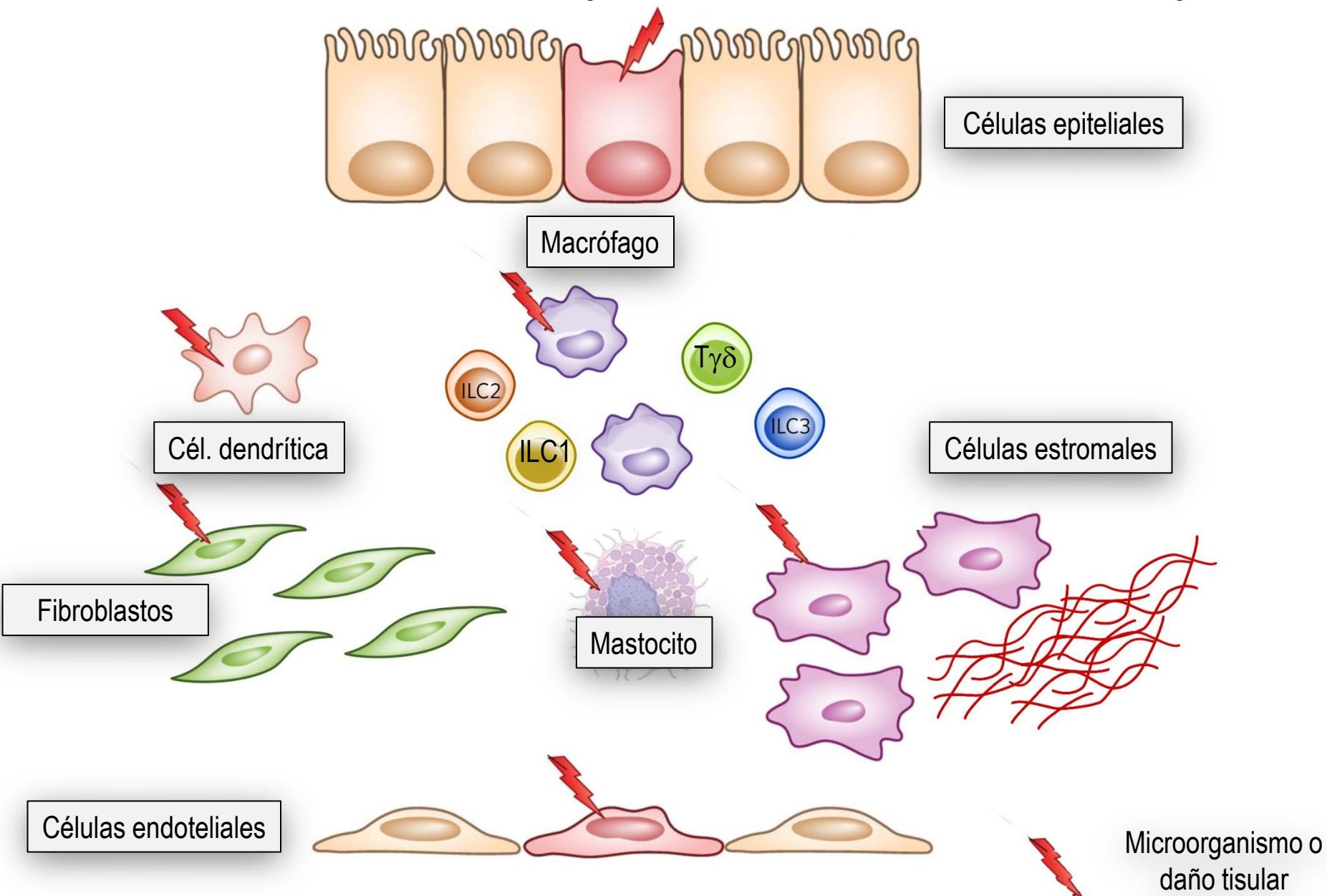
C3a y C5a pueden ser reconocidos por C3aR y C5aR en mastocitos (degranulación), células endoteliales (aumento de la adhesión), vasculares lisas (relajación) y leucocitos (migración)

Receptores para Fc de IgG (RFc γ)

- RFc γ I (CD64)
- RFc γ II (CD32)
- RFc γ III (CD16)

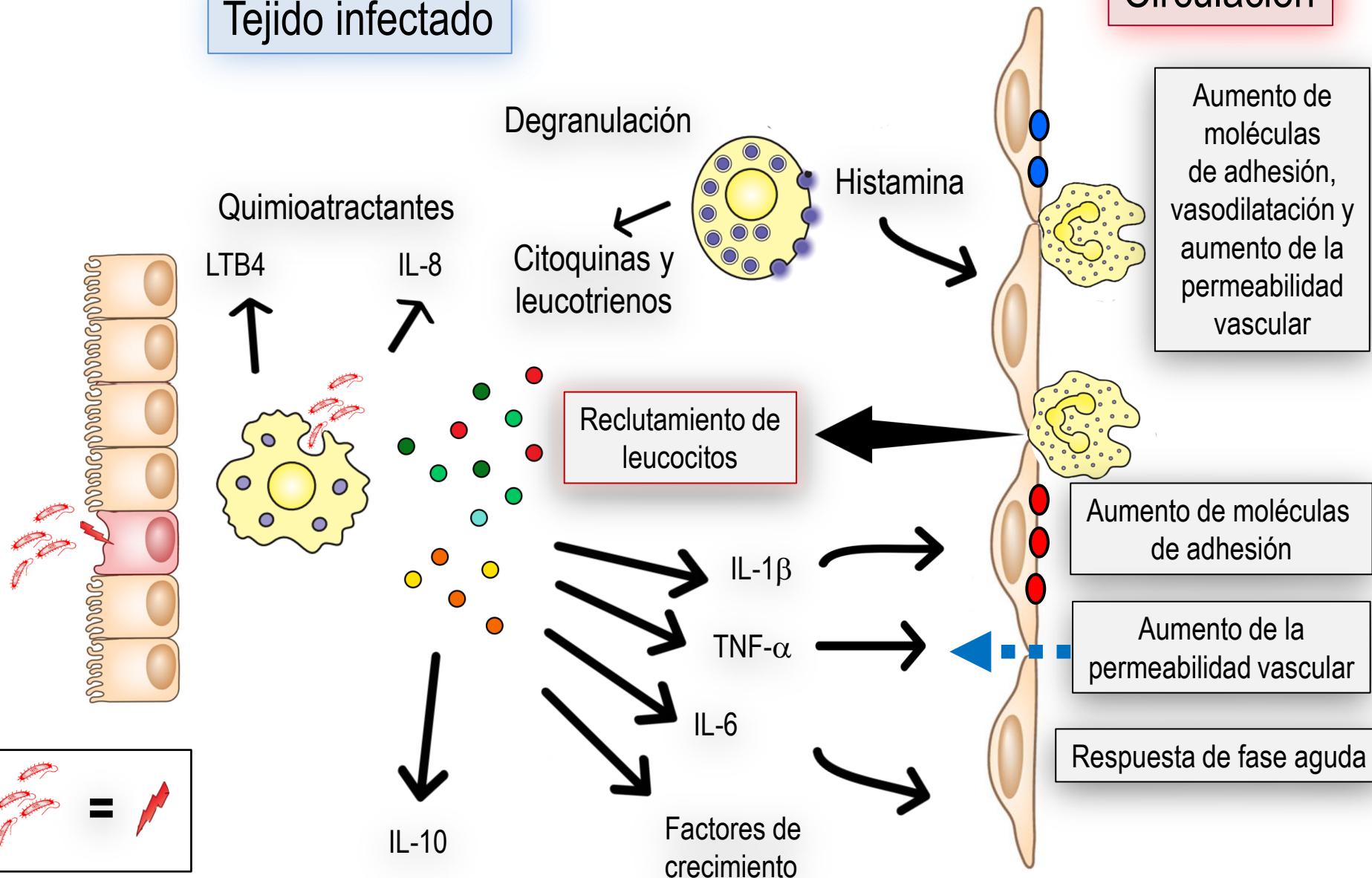


La presencia de un microorganismo o el daño tisular son advertidos por las células de la inmunidad innata a través de sus Rcs y eso tiene consecuencias a nivel local y sistémico

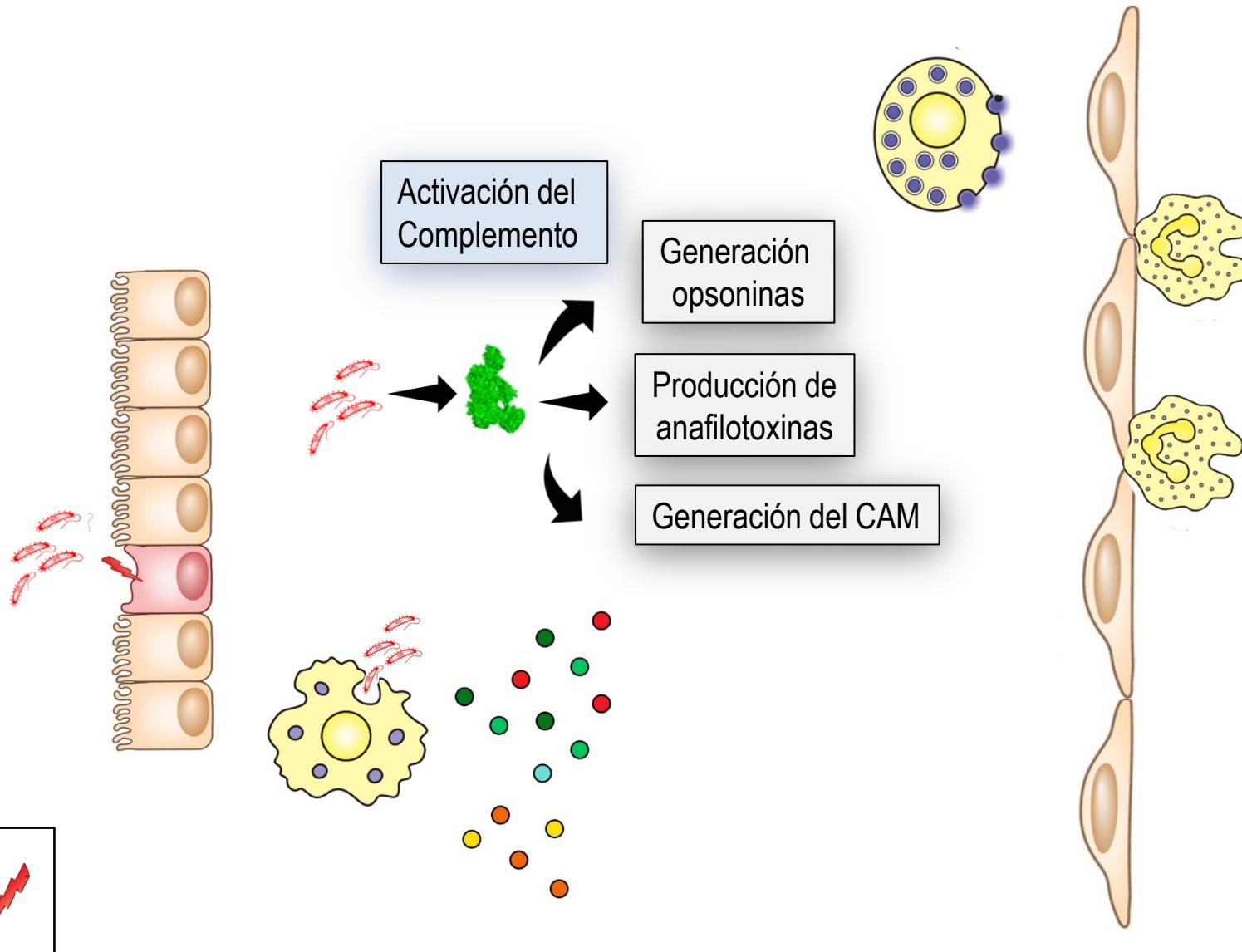


Activación de macrófagos y mastocitos: consecuencias

Tejido infectado

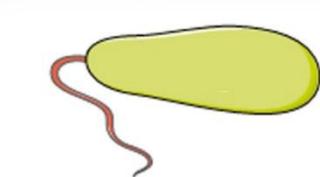


Activación del sistema Complemento: consecuencias



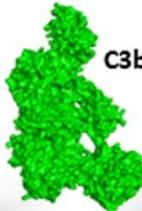
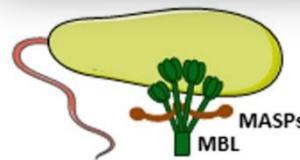
Vía Alterna

Bajo nivel de activación permanente



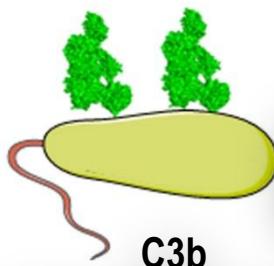
FH
MCP
DAF
CR1

Vía Lectinas



C3bBb
C4b2b
Convertasas de C3

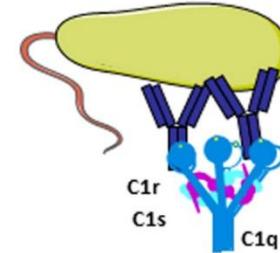
Loop de amplificación



C3b

Opsonización y fagocitosis

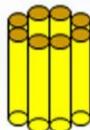
Vía Clásica



MCP
DAF
CR1
C4BP

Convertasas de C5

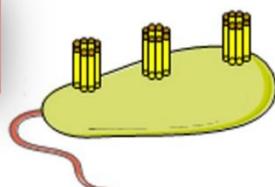
C5b-C9
CAM



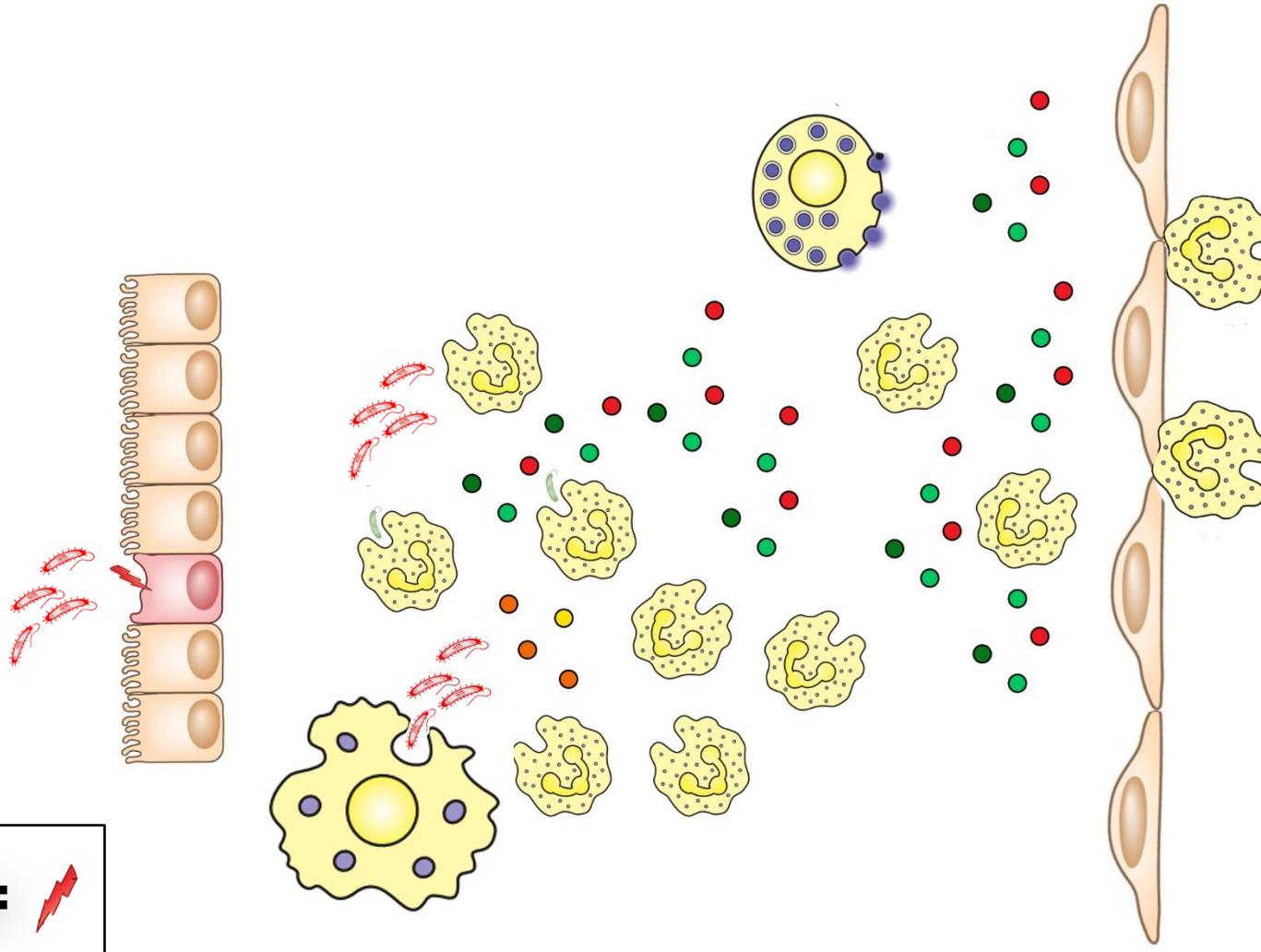
C3a C5a

Aumento de P-selectina endotelial (adhesión), reclutamiento y activación de neutrófilos, monocitos, basófilos y mastocitos, liberación de histamina por mastocitos (vasodilatación) y aumento de adhesión plaquetaria

Lisis bacteriana
Por CAM

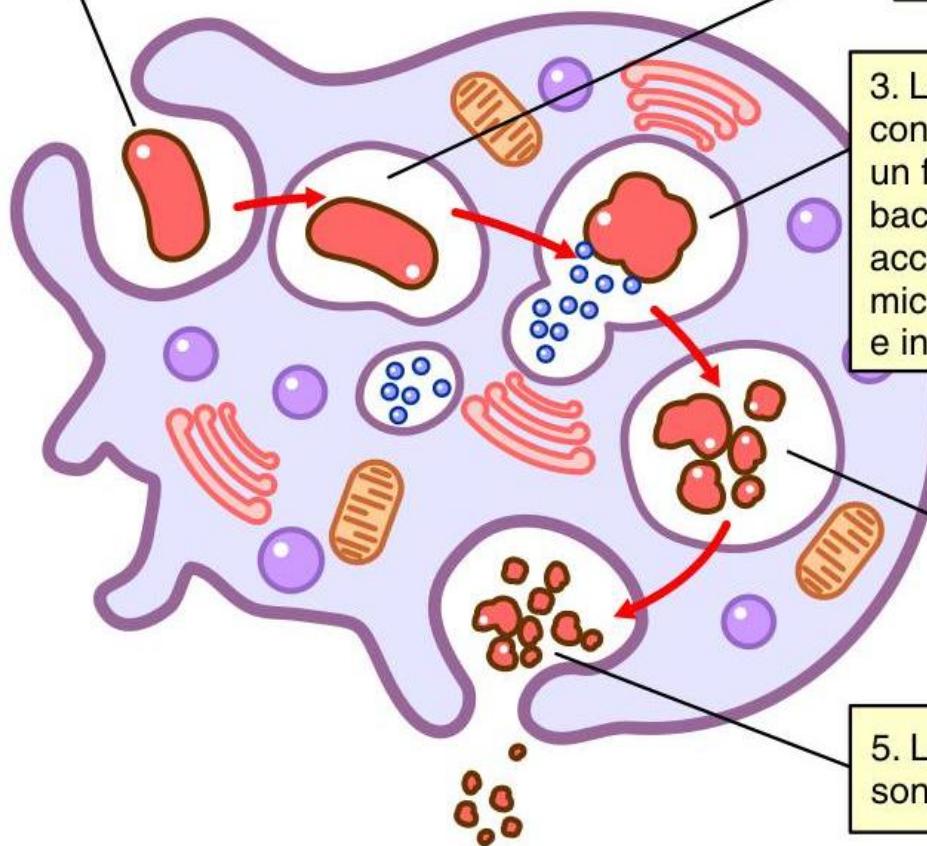


Las quimiocinas y quimioatractantes producidos por células del foco infeccioso y generados por la activación del sistema complemento inducen el reclutamiento temprano de neutrófilos



Macrófagos y neutrófilos fagocitan microorganismos y los degradan intracelularmente

1. Componentes de la bacteria u opsoninas depositadas sobre la misma son reconocidos por receptores expresados por el neutrófilo, promoviendo la fagocitosis de la bacteria. La activación del neutrófilo induce la activación de la enzima NADPH oxidasa.

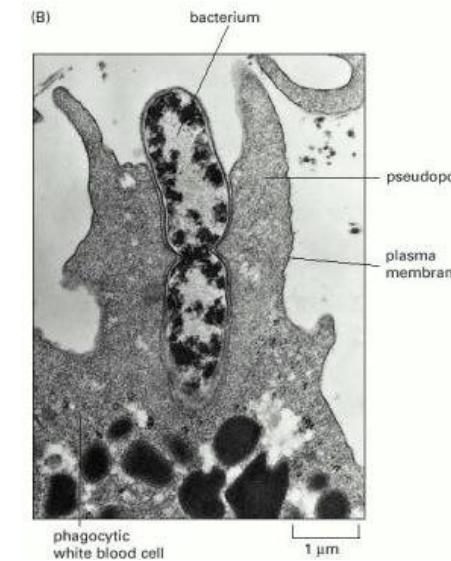


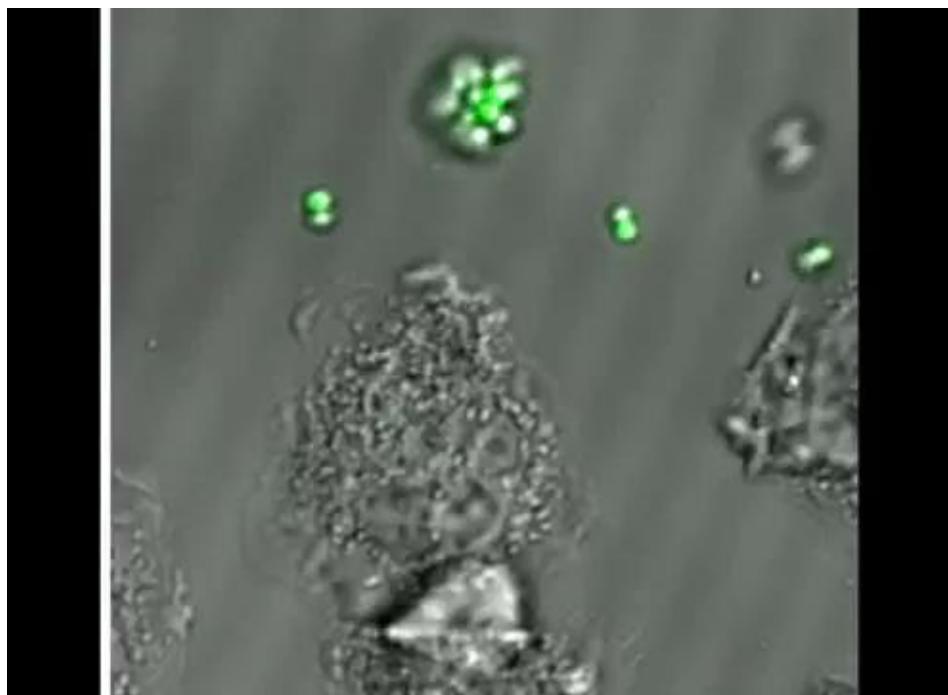
2. La bacteria es ingerida, formándose un fagosoma

3. Los lisosomas se fusionan con el fagosoma originando un fagolisosoma, donde la bacteria es sometida a la acción de mecanismos microbicidas dependientes e independientes del oxígeno.

4. Las enzimas digieren el material capturado

5. Los productos de digestión son liberados de la célula





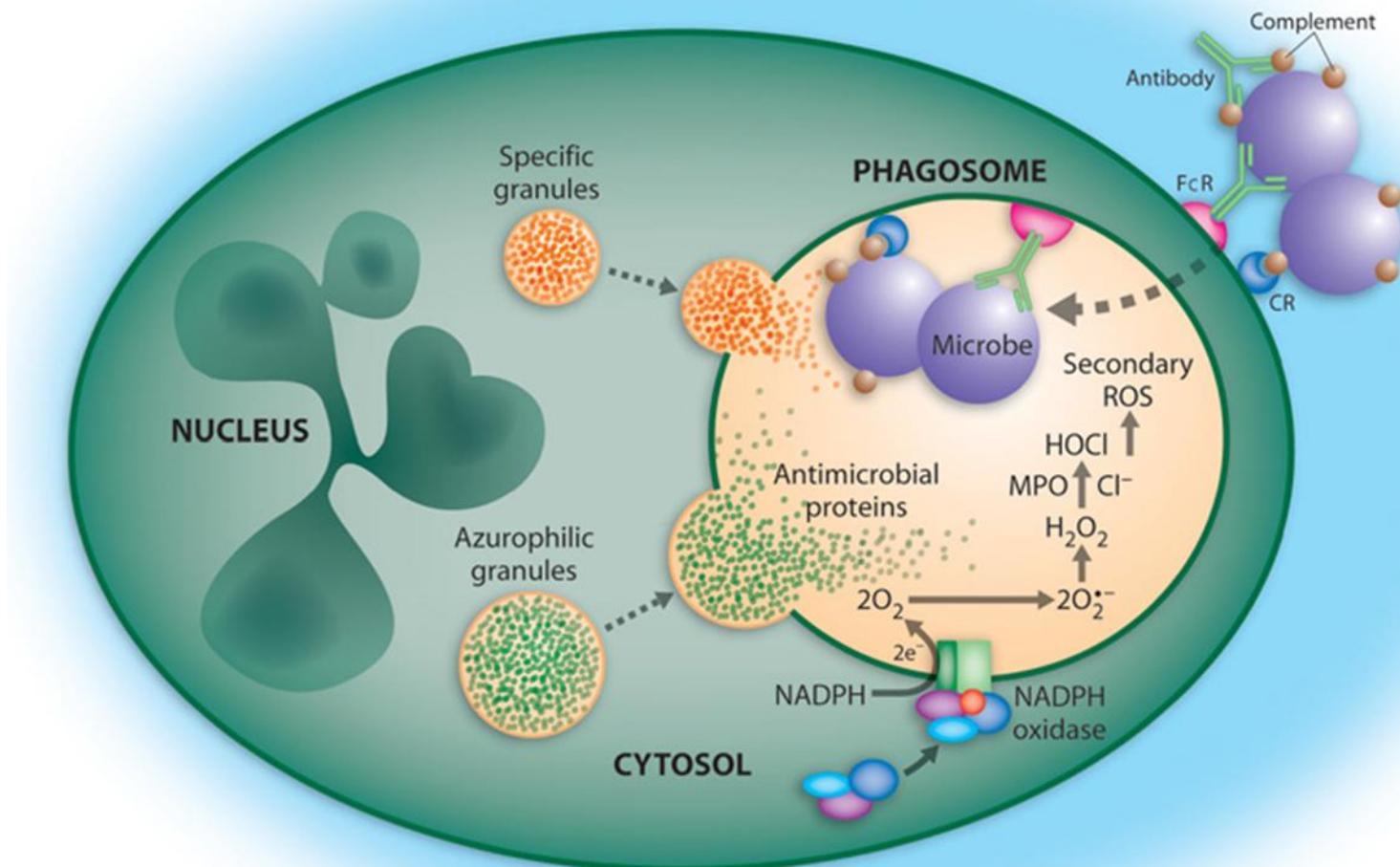
Mecanismos de destrucción de microorganismos fagocitados

- **Mecanismos microbicidas que no involucran al oxígeno (oxígeno-independientes):**

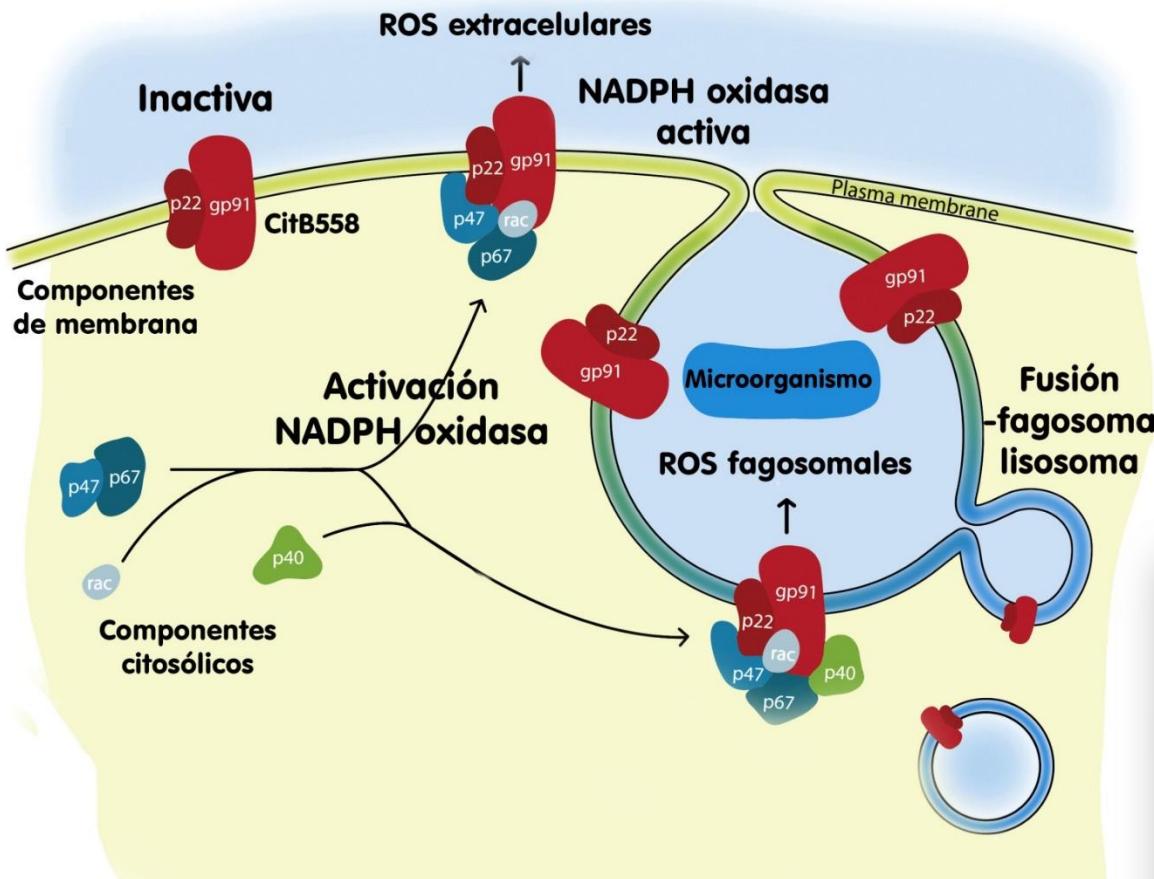
Mediados por enzimas como lisozima, serinoproteasas y péptidos antimicrobianos presentes en gránulos de los neutrófilo o proteasas lisosomales del macrófago

- **Mecanismos microbicidas que involucran la producción de intermediarios reactivos del oxígeno (oxígeno-dependientes)**

Mediados por IRO como O_2^- , H_2O_2 , HOCl o cloraminas, generados luego de la activación de la NADPH oxidasa

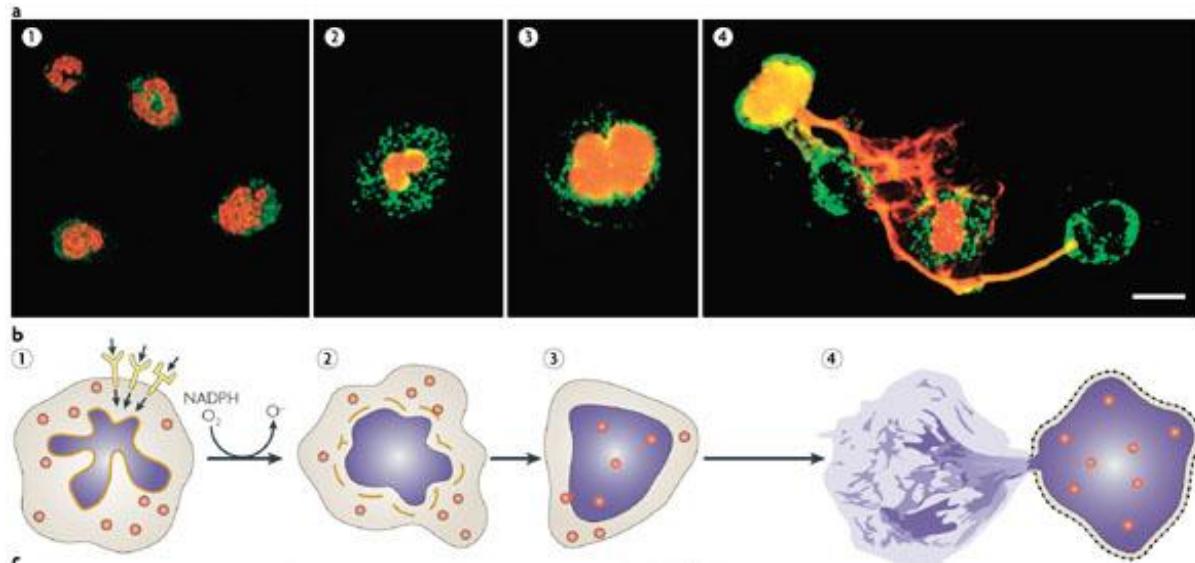


Mecanismos microbicidas dependientes del oxígeno



La activación de la NADPH oxidasa conduce a la síntesis de anión superóxido, a partir del cual se generan otros oxidantes (peróxido de hidrógeno, ácido hipocloroso, cloraminas, etc)

Los neutrófilos también pueden atrapar microorganismos mediante NETs que evitan su dispersión y contribuyen a su eliminación

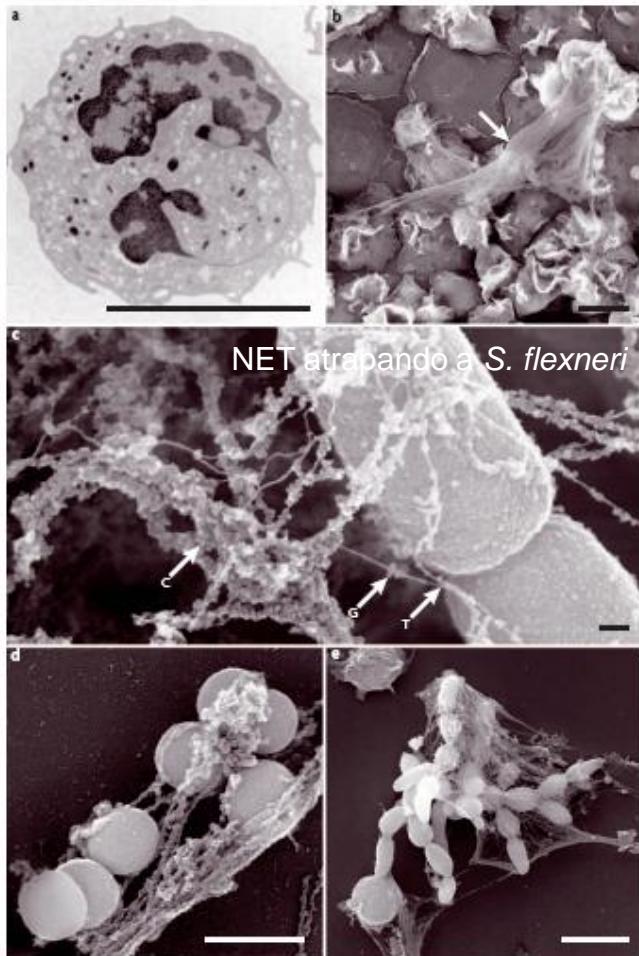


Nature Reviews Microbiology 5, 577-582; 2007

- Las NETs están compuestas por cromatina y proteínas asociadas a ella, 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

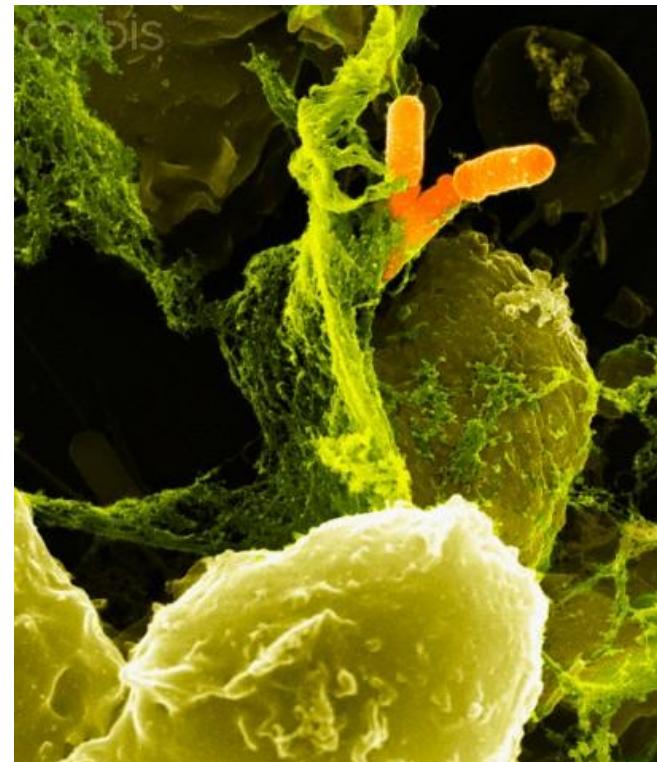
Atrapamiento y muerte mediante trampas extracelulares de neutrófilos (NETs)

Neutrófilo en reposo



Neutrófilo formando NETs

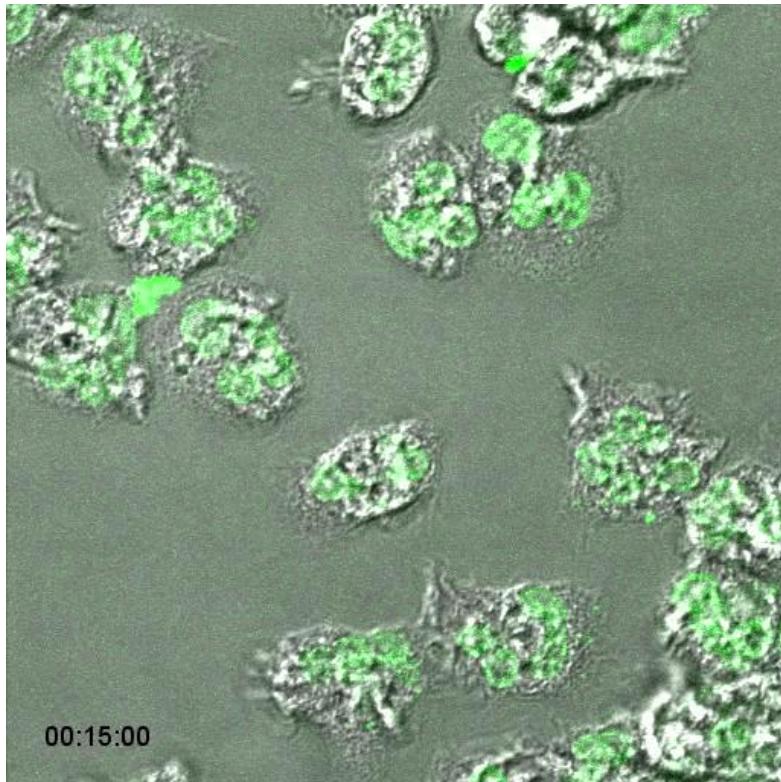
NET atrapando a *Shigella flexneri*. SEM



NET atrapando a *S. aureus*

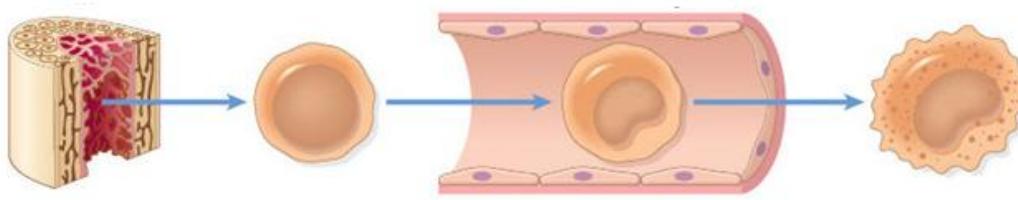
© Dr. Volker Brinkmann

Brinkmann V & Zychlinsky A, *Nature Reviews Microbiol*, 2007



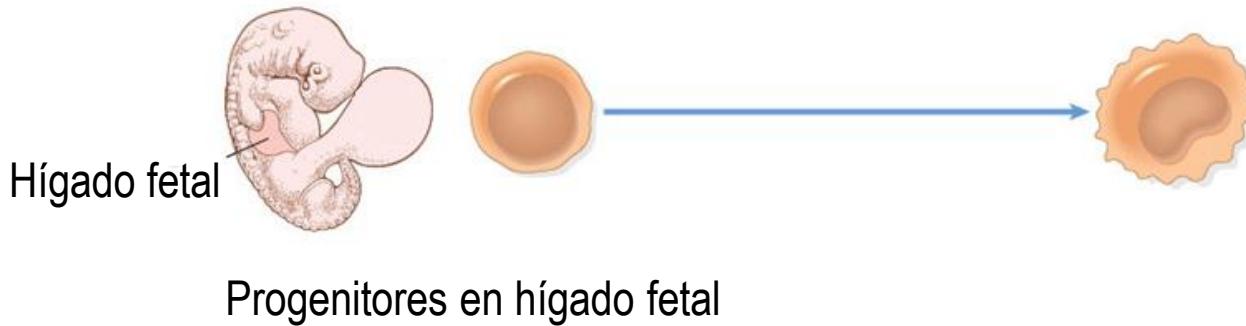
El reclutamiento más tardío de monocitos contribuye a incrementar la presencia de macrófagos en el foco infeccioso

Macrófagos diferenciados durante respuestas inflamatorias



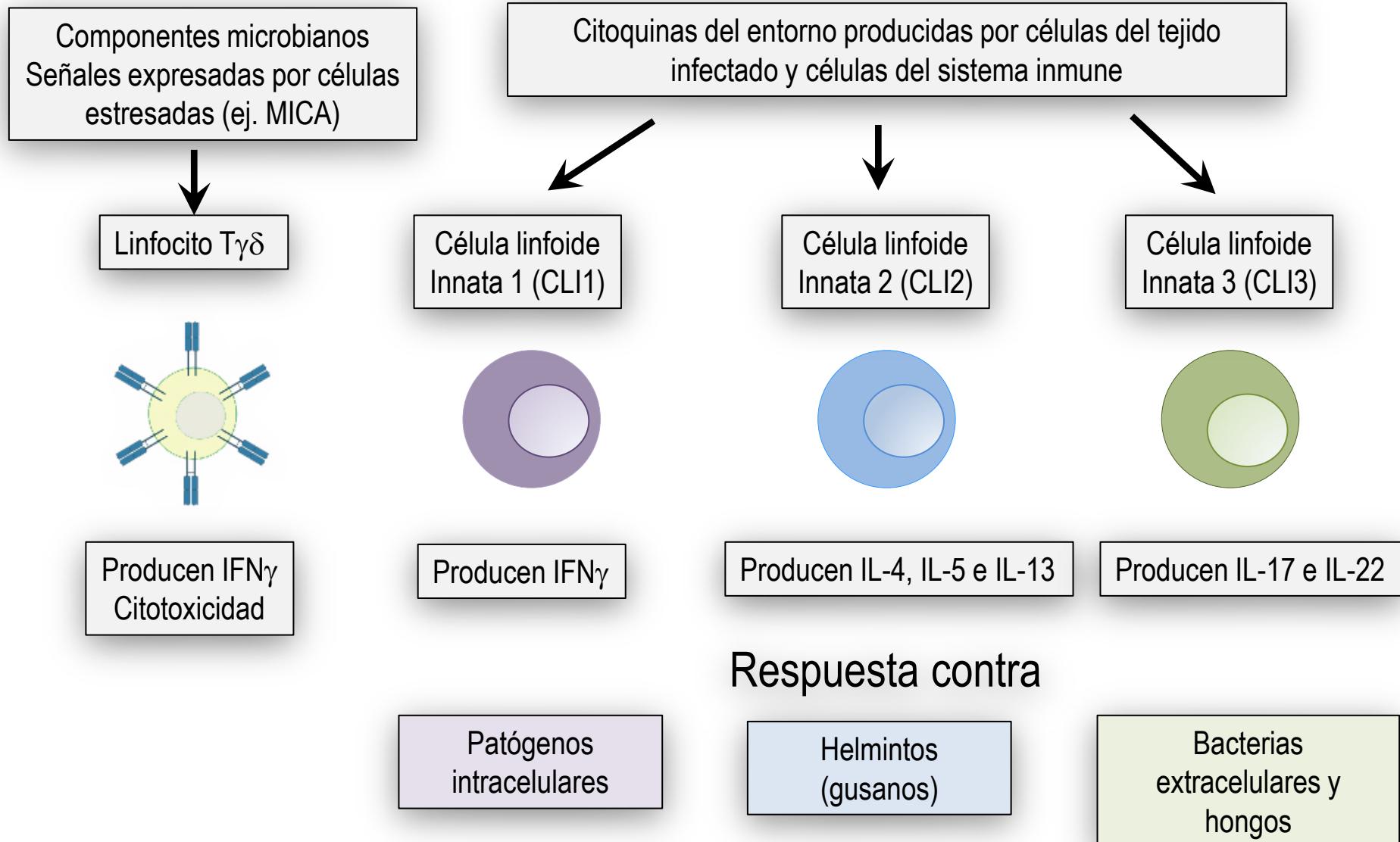
Monocitos infiltrantes que se diferencian “in situ” en macrófagos, en diferentes tejidos.

Macrófagos residentes en tejidos

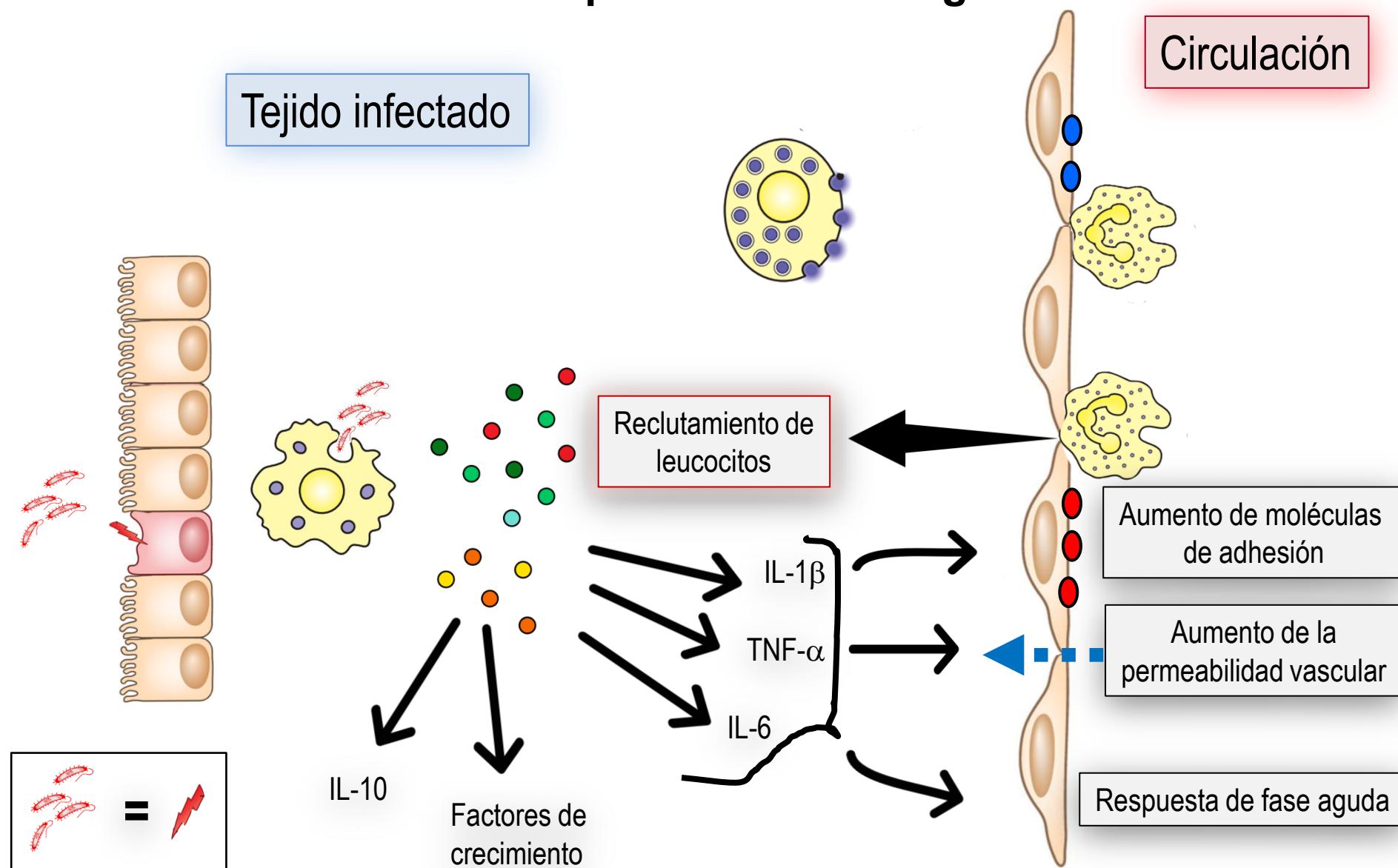


Macrófagos residentes:
Células de Kupffer,
macrófagos alveolares,
microglía, etc.

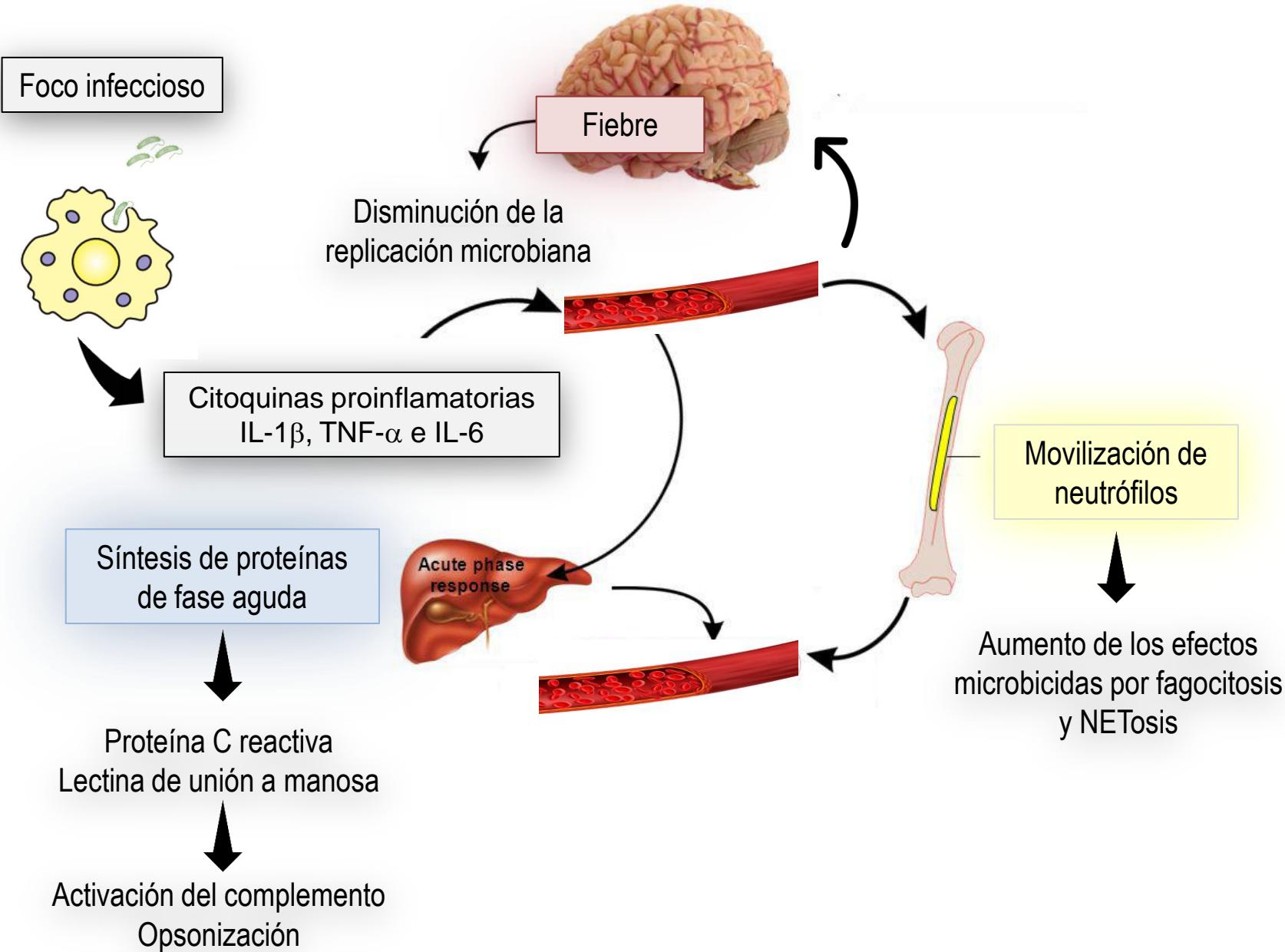
Los linfocitos T γ δ matan a células infectadas y en conjunto con los linfocitos innatos producen citoquinas que contribuyen a la defensa antimicrobiana



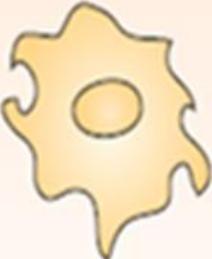
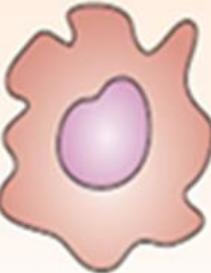
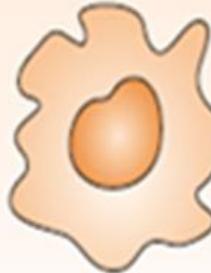
Los macrófagos en el tejido secretan citoquinas proinflamatorias que también ejercen efectos sistémicos conocidos en conjunto como “Respuesta de Fase Aguda”



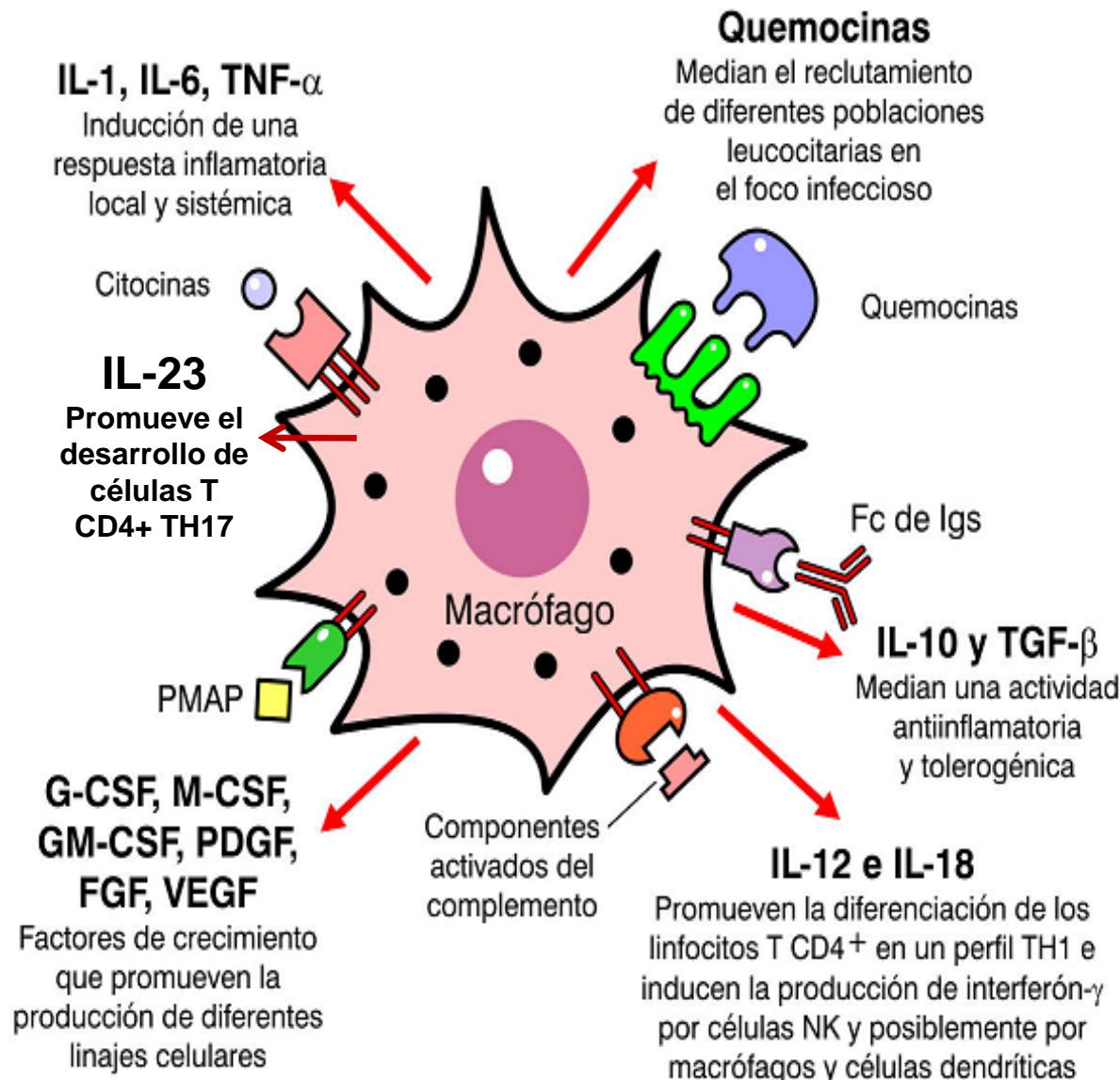
Respuesta de Fase Aguda



El macrófago en diferentes localizaciones tisulares

TEJIDO						
Hueso	SNC	Pulmón	Hígado	Tejido Conectivo	Bazo	
						
Osteoclasto	Célula de la Microglía	Macrófagos Alveolares	Células de Kupffer	Histiocito	Macrófagos esplénicos	
						Macrófagos inflamatorios y macrófagos alternativos diferenciados de monocitos extravasados

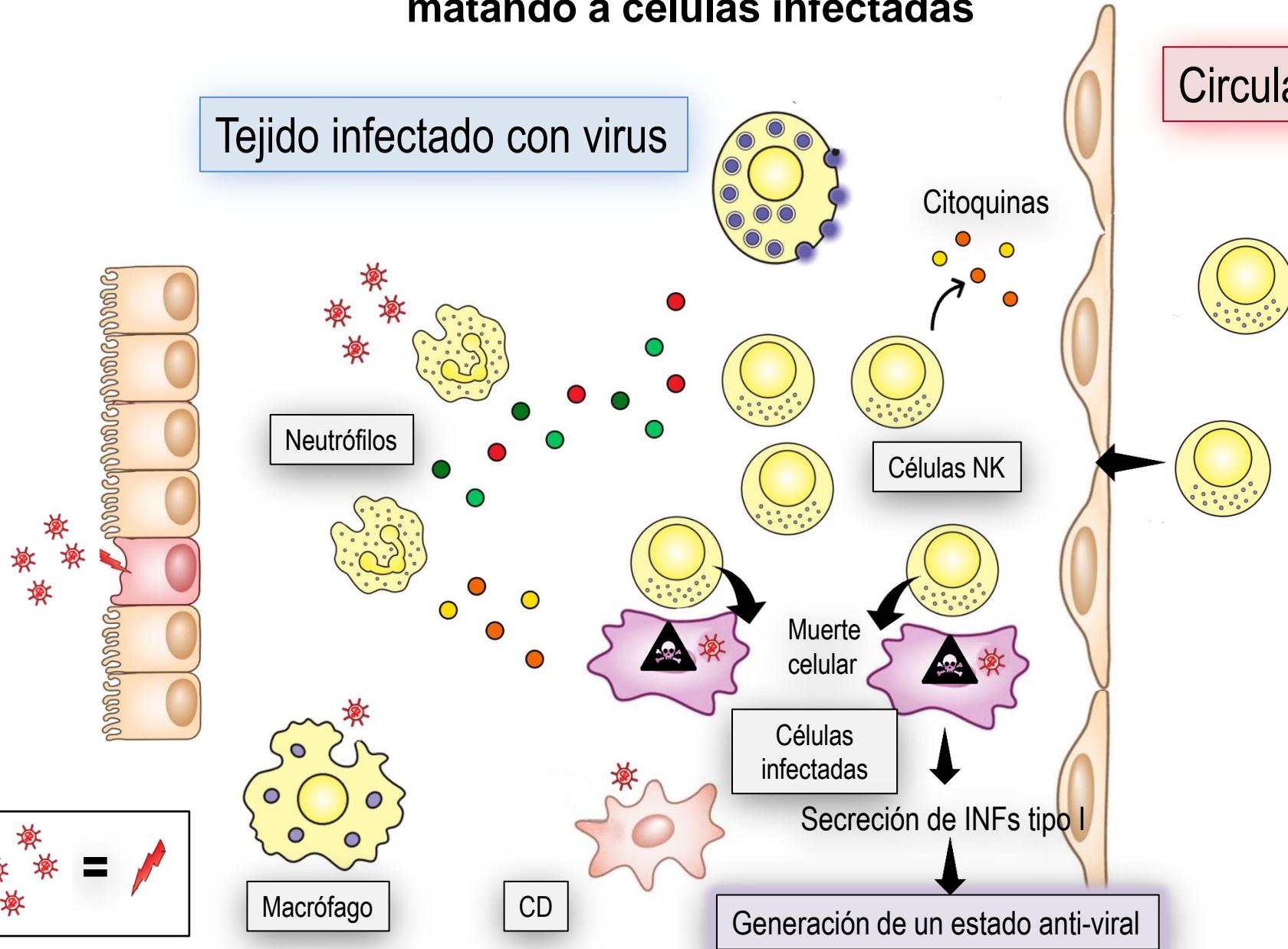
Citocinas y quimiocinas que puede producir el macrófago en respuesta a su estimulación por PAMPs, componentes del complemento y citoquinas proinflamatorias



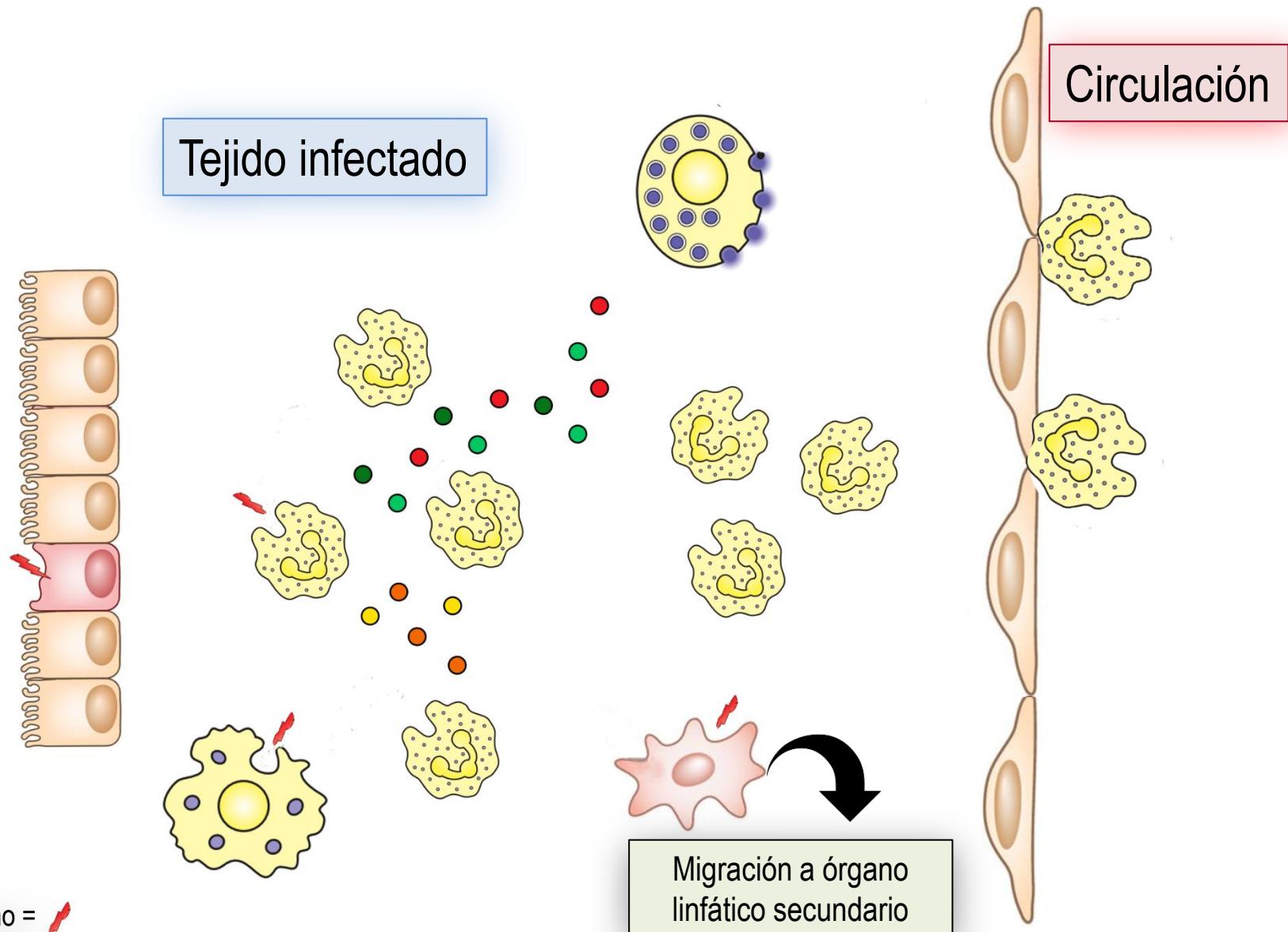
En infecciones virales se reclutan al foco infeccioso células NK que contribuyen al control de la infección secretando citoquinas y matando a células infectadas

Tejido infectado con virus

Circulación



Las células dendríticas fagocitan microorganismos, endocitan sus componentes, producen citoquinas y migran al órgano linfático secundario drenante para iniciar la respuesta inmune adaptativa



En conjunto, los mecanismos inmunes innatos intentarán eliminar al agente infectante, o al menos, contener circunscripta a la infección hasta tanto se desarrolle una respuesta inmune adaptativa

¿Todas las células inmunes innatas participan de la respuesta inflamatoria?

Aun cuando muchas de las células mencionadas pueden activarse o ser reclutadas a los focos de infección, la relevancia de cada una de ellas varía dependiendo del patógeno en cuestión. Por ejemplo, los neutrófilos cumplen un papel relevante y no redundante en infecciones por bacterias extracelulares, pero su rol en infecciones virales puede ser perjudicial o beneficioso dependiendo del tipo de infección. Por su parte, las células NK son relevantes en infecciones virales y por patógenos intracelulares, pero no participan en la respuesta a bacterias extracelulares.

¿En todas las infecciones se activa una respuesta de fase aguda?

Sí, aunque su intensidad varía dependiendo de la magnitud de la infección (localizada vs. sistémica) y de las características del agente infeccioso

¿Es beneficiosa la respuesta inflamatoria?

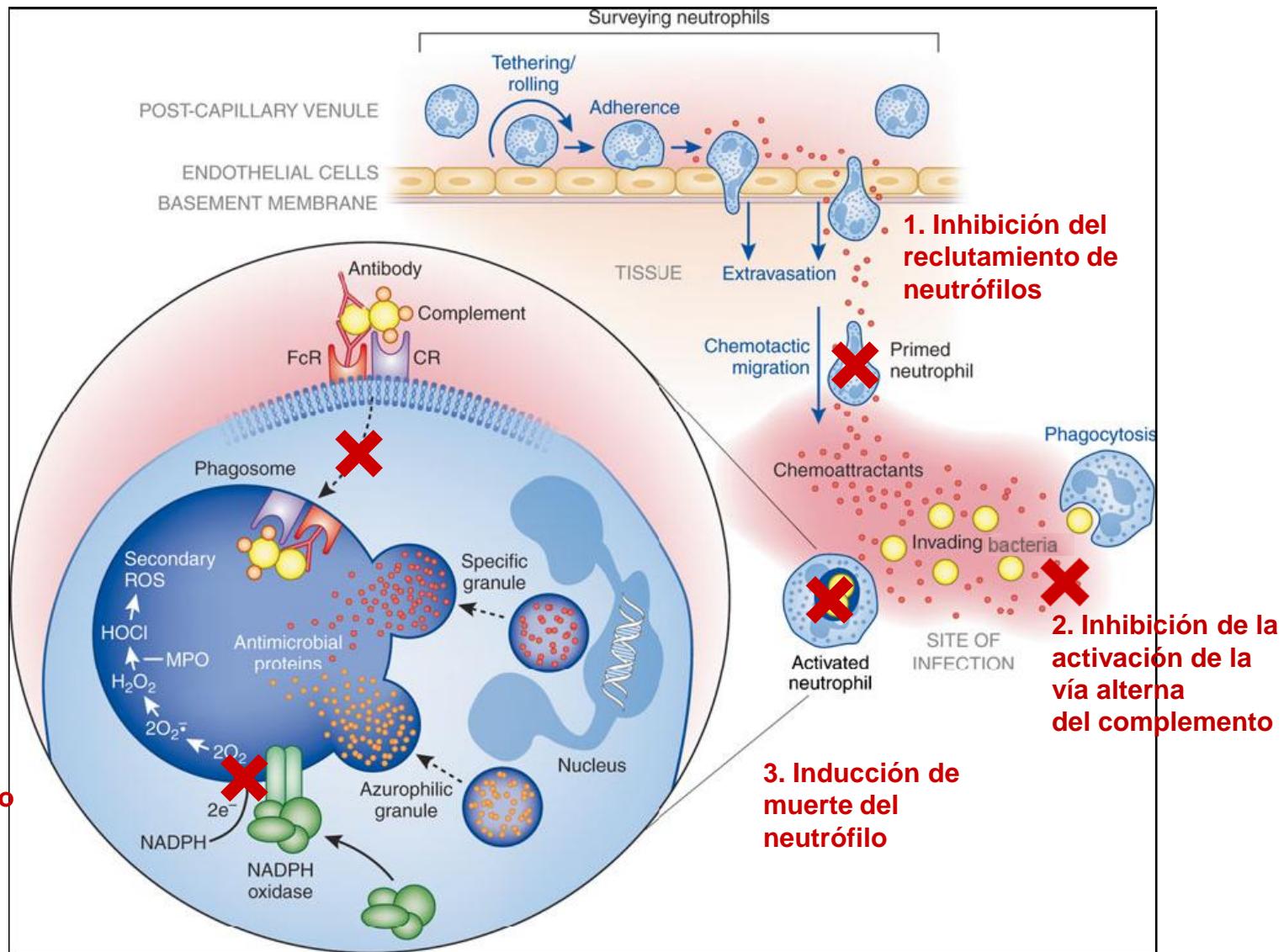
Efectos beneficiosos

- 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

La batalla evolutiva: Los microorganismos desarrollaron mecanismos para evadir la acción del sistema inmune



Gracias