

Asignatura Inmunología

Seminario 2

Inmunidad innata: segunda parte

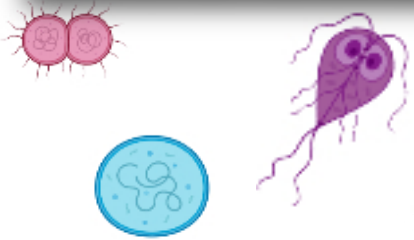
Año: 2020



*Universidad de Buenos Aires
Facultad de Medicina*

TLR: Toll-like receptors

- Presentes en membrana plasmática y en endosomas.
- No son endocíticos.
- Reconocen PAMPs y DAMPs: LPS, lipoproteínas, flagelina, ADN, ARNsc y ARNdc, HMGB1, etc.
- Promueven la producción de citoquinas, quimiocinas, interferones de tipo I, etc.



NLR: NOD-like receptors

- Presentes en el citosol.
- Reconocen PAMPs y DAMPs muy diversos (Peptidoglicano, Flagelina, Muramildipéptido, ATP, Cristales de urato monosódico, etc).
- Promueven la secreción de citoquinas proinflamatorias, particularmente IL-1 β , IL-18 y otras.

Familias de RRP



CLR: C-type lectin-like receptors

- Presentes en membrana plasmática y en fluidos biológicos.
- Reconocen motivos de carbohidratos que no suelen estar presentes en los hidratos de carbono expresados por las células del huésped. Particularmente, motivos ricos en manosa, fucosa y β -glucano.
- Muchos median la endocitosis de los microorganismos y sus componentes y activan diferentes respuestas celulares.

ALR: AIM-like receptors

- Presentes en el citosol.
- Reconocen ADNdc.
- Promueven la secreción de IL-1 β y de interferones de tipo I.

RLR: RIG-like receptors

- Presentes en el citosol.
- Reconocen ARN.
- Promueven la secreción de interferones de tipo I y citoquinas proinflamatorias.

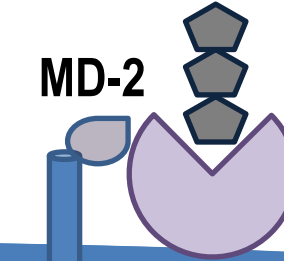
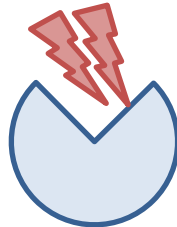
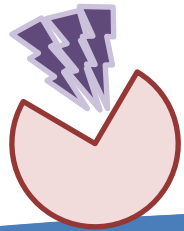
Lipoproteínas
Triaciladas

Lipoproteínas
Diaciladas

Flagelina

LPS

Ligandos



Receptores

TLR 2/1

TLR 2/6

TLR 5

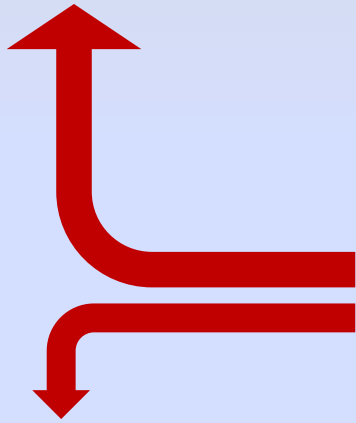
CD14

TLR 4

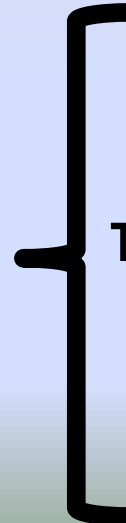


Síntesis de citoquinas y quimiocinas

Citoplasma



Síntesis de IFN tipo I

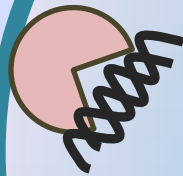


TLR 9



ADNdc

TLR 3



ARNdc

TLR 7



ARNsc

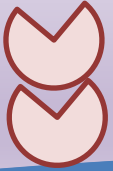
Endosoma

CLR

DC-SIGN

*Medio
extracelular*

DC-SIGN



DECTINA-1



Receptores



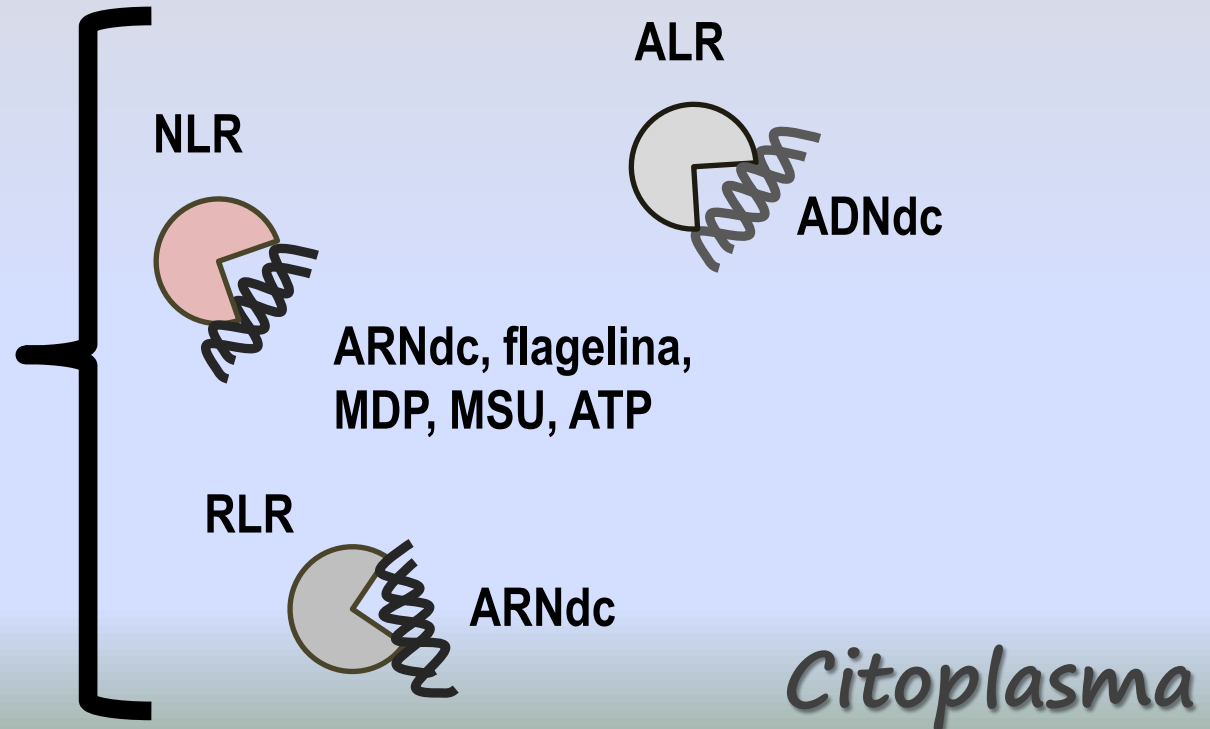
**Endocitosis, síntesis de citoquinas y
quimiocinas.**

Citoplasma

NLR, ALR, RLR

Medio
extracelular

Pueden inducir la
producción de IFN tipo
I y otras citoquinas.
También, la activación
de pro-IL-1 β y pro-IL-
18.



Algunos RRP ejercen sus funciones en el medio extracelular

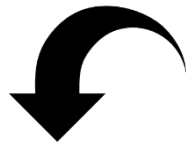
RRP secretados al medio extracelular	
Colectinas	Lectina de unión a manosa (MBL) Surfactantes pulmonares SP-A y SP-D
Pentraxinas	Proteína C reactiva, Proteína amiloide sérica
Ficolinas	Ficolinas L y H

NLRs: Receptores tipo NOD

Algunos NLRs, por ejemplo, NOD2



Activación de
NF- κ B

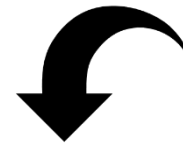


Producción de
citoquinas
inflamatorias

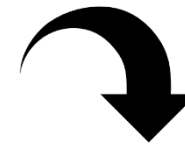
Algunos NLRs, por ejemplo, NLRP3



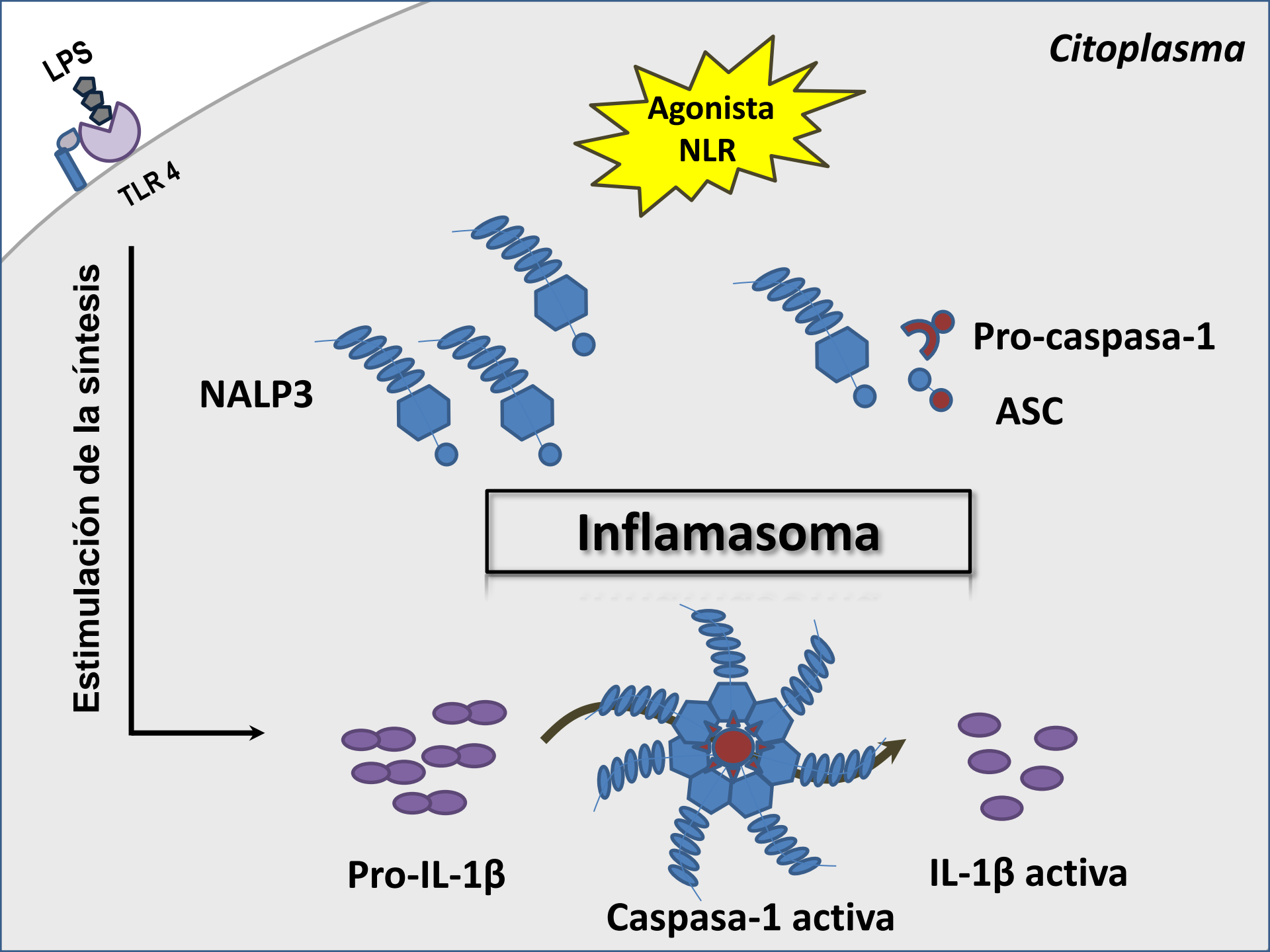
Formación de
inflammasomas

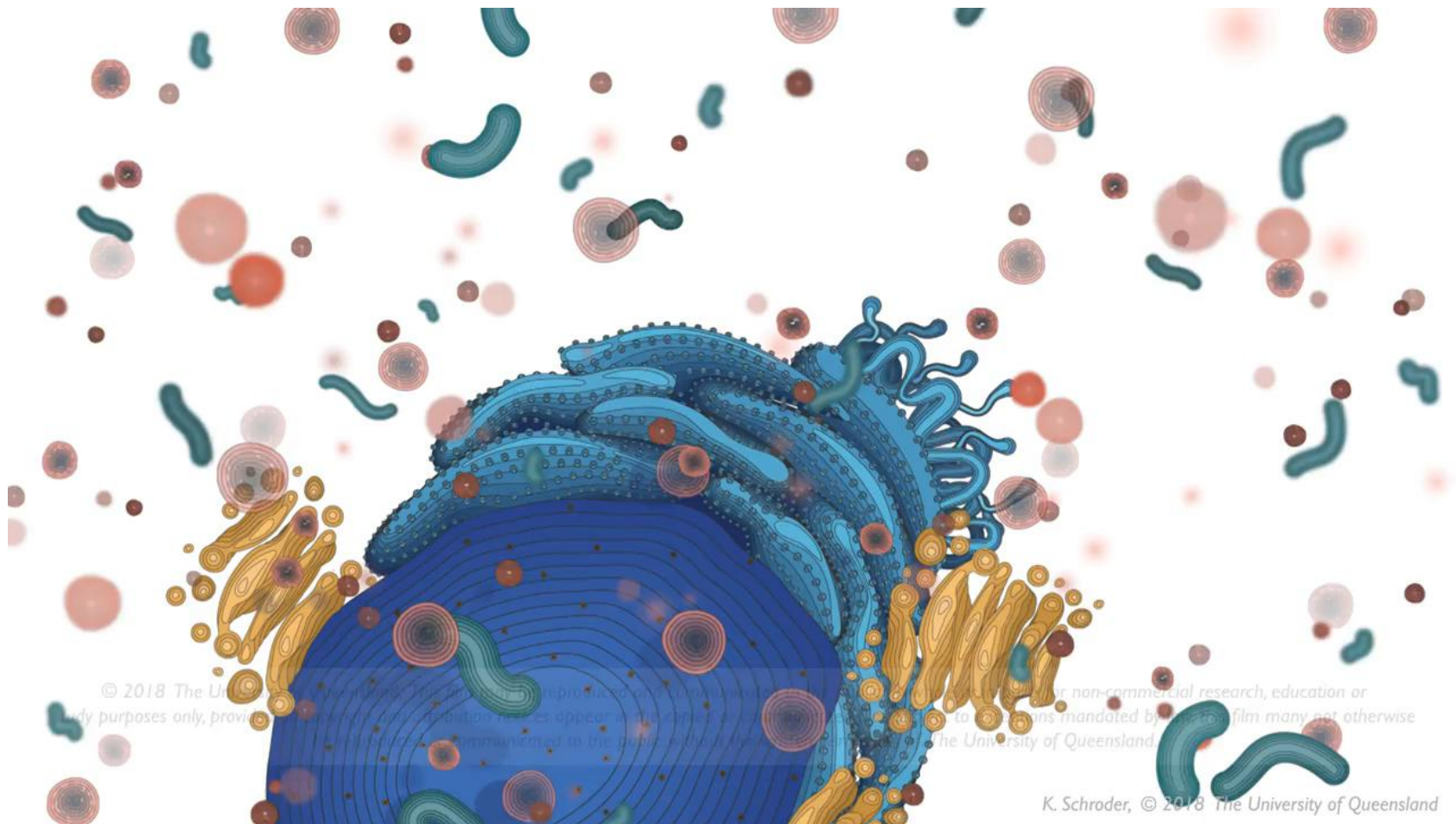


Activación de pro-
IL-1 β
y pro-IL-18



Piroptosis





© 2018 The University of Queensland. This project is reproduced and distributed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike license for non-commercial research, education or study purposes only, provided the original authorship is properly acknowledged. No other restrictions are imposed by the license. Some of the images in this film may not otherwise be available for reproduction or communication to the public without the permission of The University of Queensland.

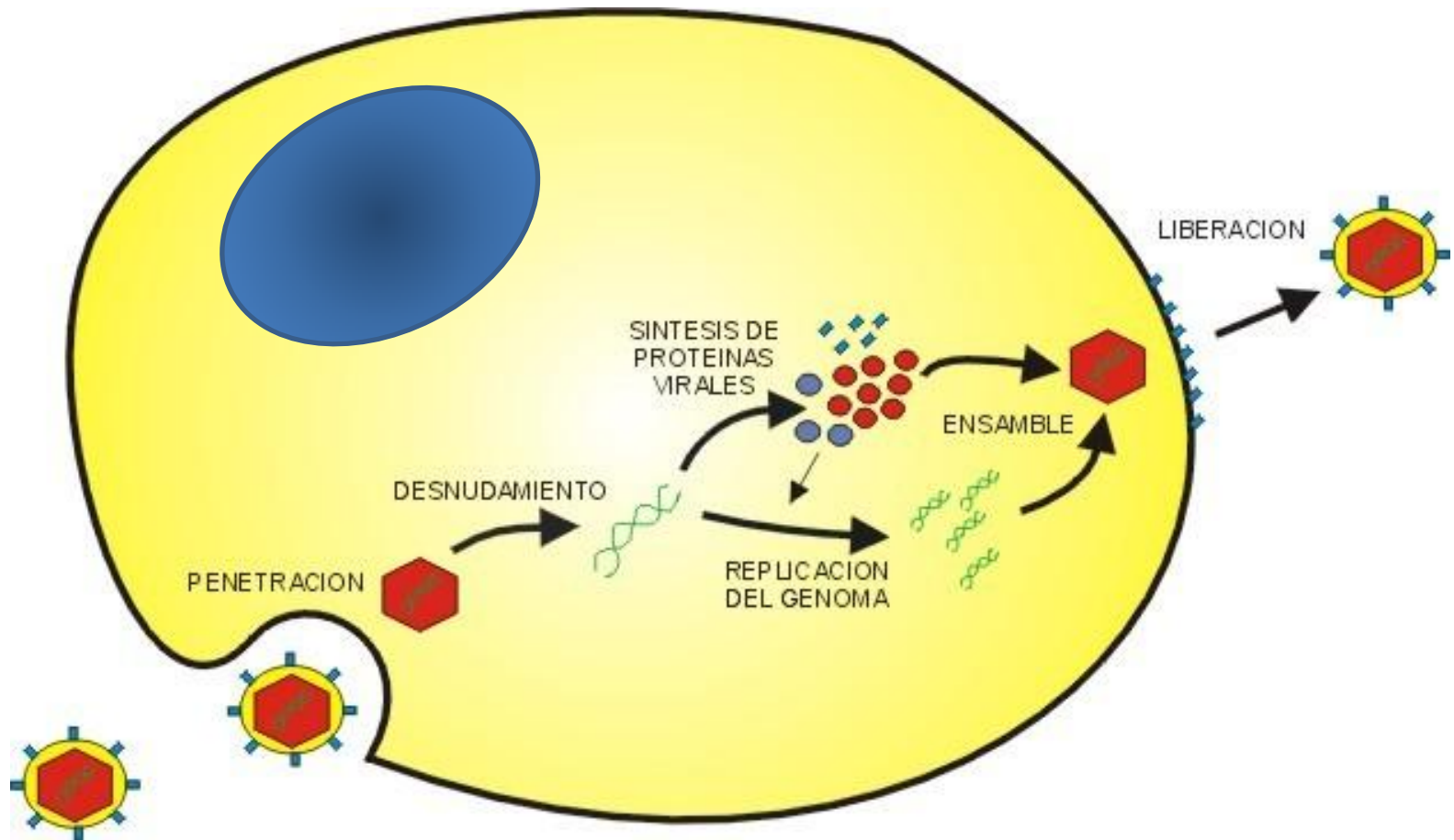
K. Schroder, © 2018 The University of Queensland

Función de los inflammasomas

- Necesarios para la generación de IL-1 β activa y en consecuencia, para inducir inflamación que contribuya a la eliminación del microorganismo
- Contribuyen a que se detecten y eliminen células que murieron por mecanismos líticos (necrosis, piroptosis, necroptosis) disparados por microorganismos u otros agentes (radiaciones, sustancias químicas, etc).

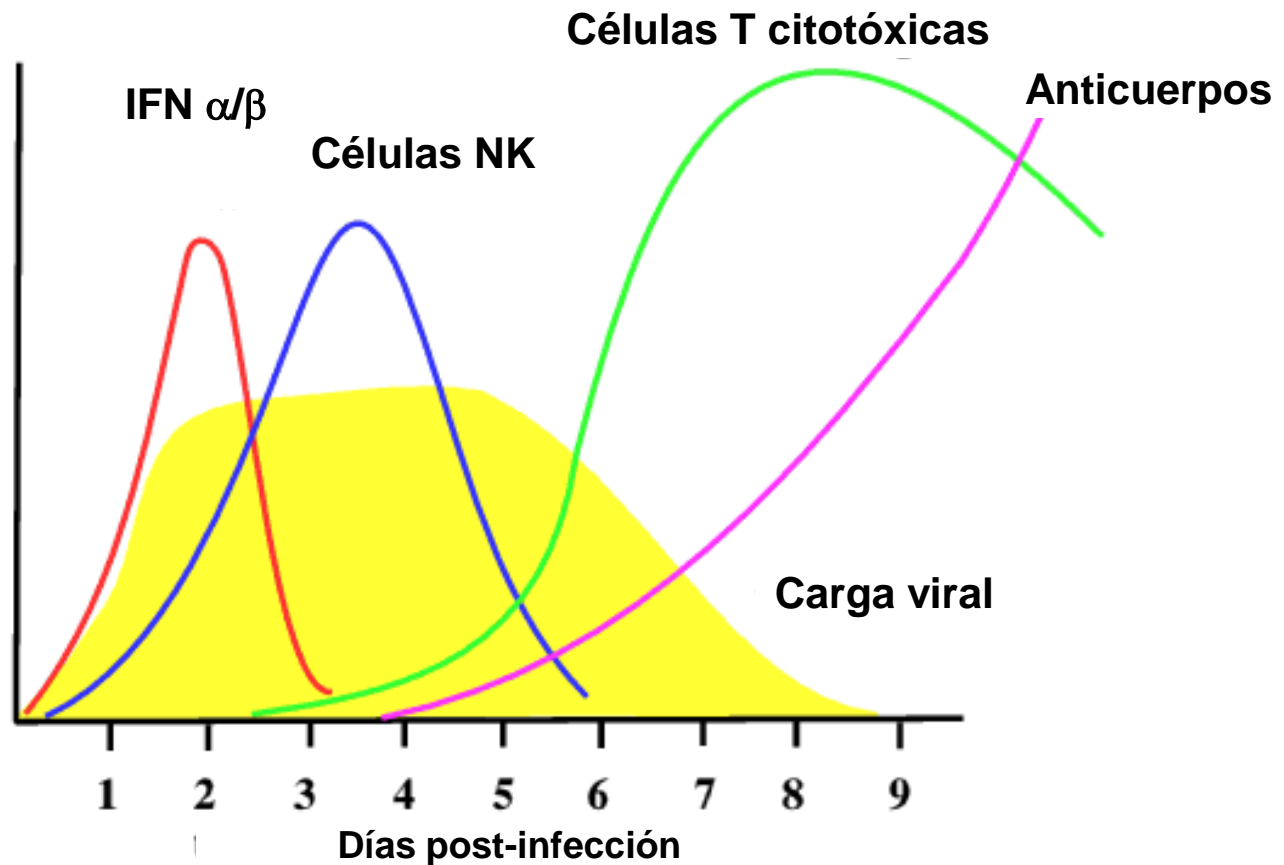
Particularidades de la respuesta inmune innata antiviral

Los **virus** son patógenos intracelulares obligados



Esquema de un ciclo de replicación viral

Los interferones de tipo I y las células NK proveen protección temprana frente a infecciones virales



¿Cómo es reconocida la presencia de un virus?

Fundamentalmente a través de la detección de sus ácidos nucleicos

TLRs

TLR3, TLR7,
TLR8, TLR9

RLR

RIG-1 y MDA5

NLR y ALR

NLRP3, AIM2, IFI16

El reconocimiento de la infección viral induce la producción de interferones de tipo I

Producción de interferones α/β

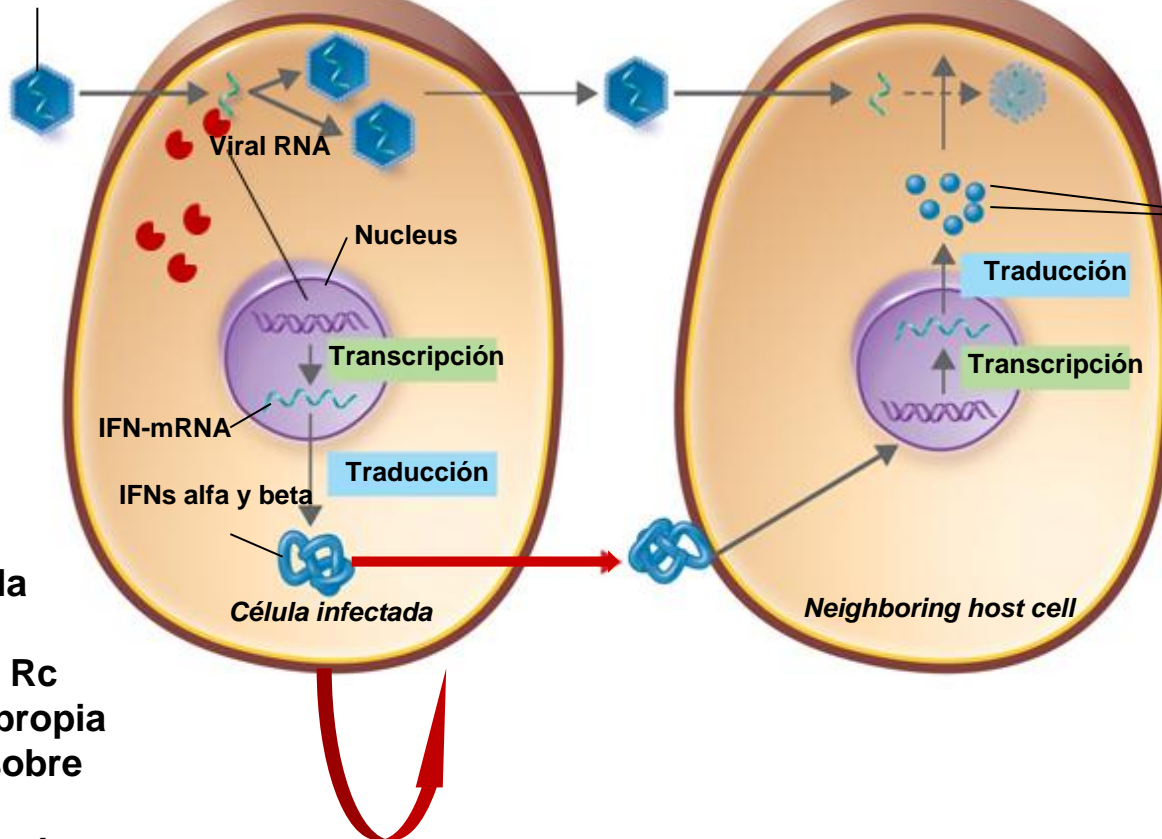
1 Virus a ARN infecta a la célula

2 El virus infectante replica y genera nuevos virus

3 El material genético viral activa sensores de ácidos nucleicos induciendo la transcripción y traducción de IFNs tipo I.

4 IFNs liberados por la célula infectada interactúan con los Rc para IFNs sobre la propia célula infectada o sobre células vecinas estimulando la síntesis de proteínas antivirales como la proteína quinasa R y la OAS, entre otras.

Virus infectante

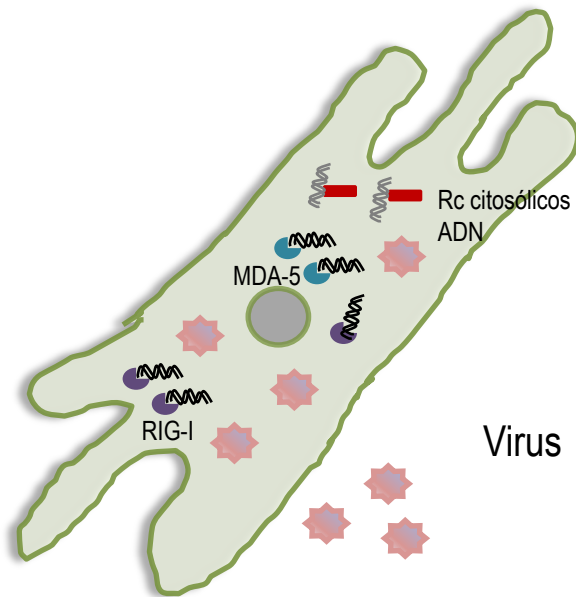


Proteínas antivirales

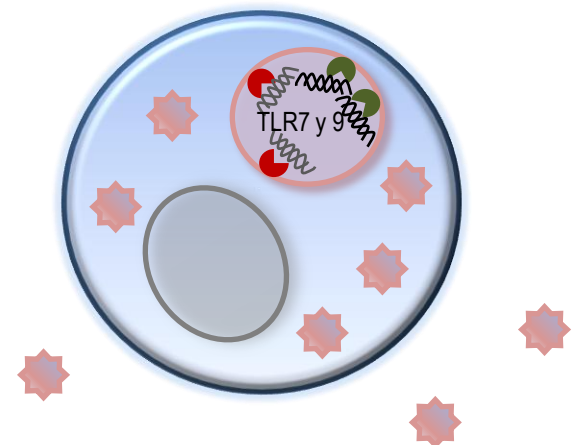
5 Las proteínas antivirales degradan al ARN viral e inhiben la síntesis de proteínas, interfiriendo con la replicación viral

¿Qué células producen IFNs de tipo I en respuesta a la infección viral?

- Prácticamente todos los tipos celulares poseen algún sensor capaz de detectar la presencia de una infección viral y en respuesta producir IFNs tipo I. Ejemplo: células epiteliales, células endoteliales, fibroblastos, células parenquimatosas y leucocitos.
- Sin embargo, las principales células productoras de IFN de tipo I son las **Células Dendríticas Plasmacitoides**



**Células
parenquimatosas**



**Células dendríticas
plasmacitoides**

Células Dendríticas Plasmacitoides



Relevantes en etapas tempranas de infecciones virales

- Componen el 0.2-0.8% de las células mononucleares de sangre periférica
- Expresan TLR 7 y 9 a través de los cuales reconocen ADN y ARN virales
- Expresan una extraordinaria capacidad para producir interferones de tipo I
- Se ubican en sangre periférica y órganos linfáticos secundarios. En respuesta a procesos infecciosos son reclutadas en el tejido afectado.

Interferones de tipo I: una herramienta esencial en la inmunidad anti-viral

Los IFN de tipo I comprenden 16 miembros: 12 subtipos de IFN- α , IFN- β , IFN- ϵ , IFN- κ e IFN- ω . Casi todos los estudios relacionados a inmunidad anti-viral se han concentrado en las acciones mediadas por los IFN- α y β .

Los IFN de tipo I se caracterizan por ejercer una poderosa acción anti-viral, estimulando la transcripción de 500 a 2000 genes (ISGs, *IFN-stimulated genes*), cuyos productos (proteínas) median el establecimiento de un estado anti-viral.

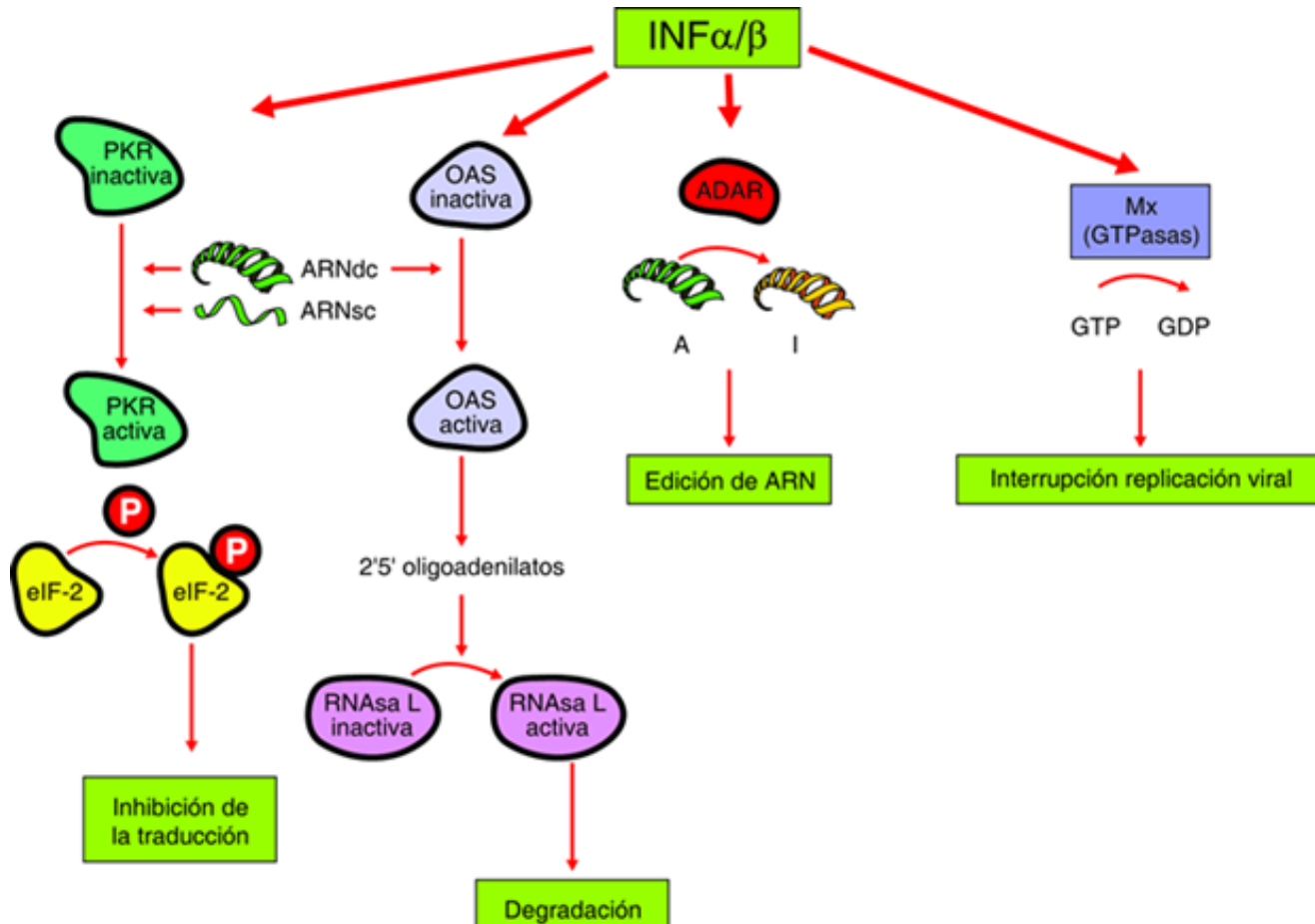
Funciones de los interferones α/β

- Sus acciones biológicas son mediadas a través de un receptor, común para los interferones α y β , denominado IFNAR

Funciones mediadas por los Interferones de tipo I

- ☐ Tornan a las células vecinas refractarias a la infección viral
- ☐ Activan a las células NK
- ☐ Incrementan la expresión de moléculas de histocompatibilidad (CMH) de clase I
- ☐ Incrementan la presentación antigénica a través de moléculas CMH Clase I
- ☐ Favorecen el desarrollo de la memoria T

Efectos anti-virales de los interferones α/β



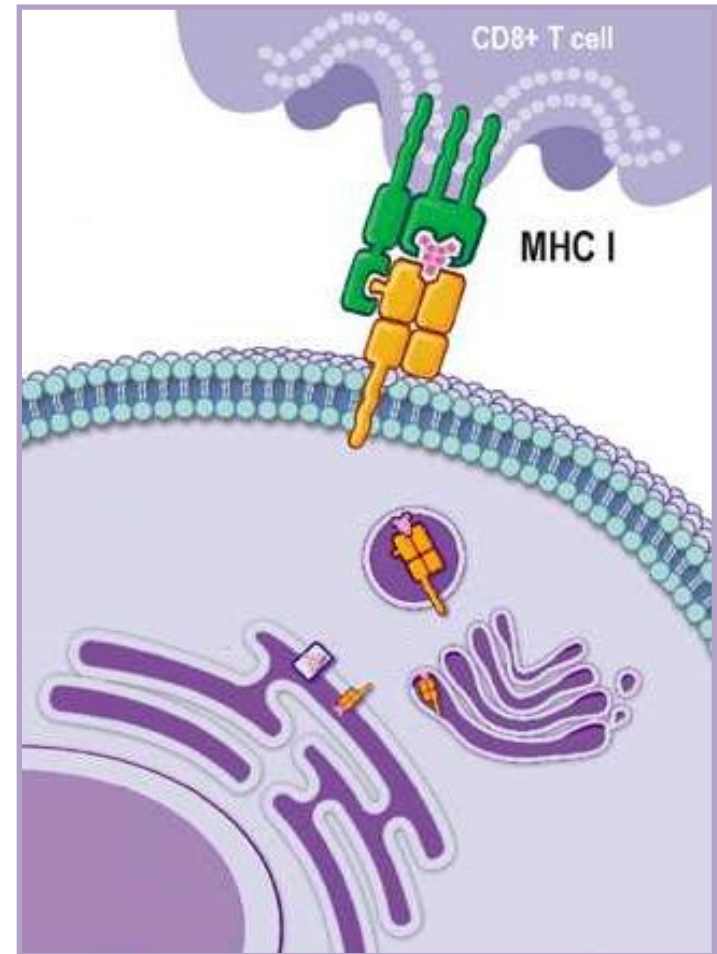
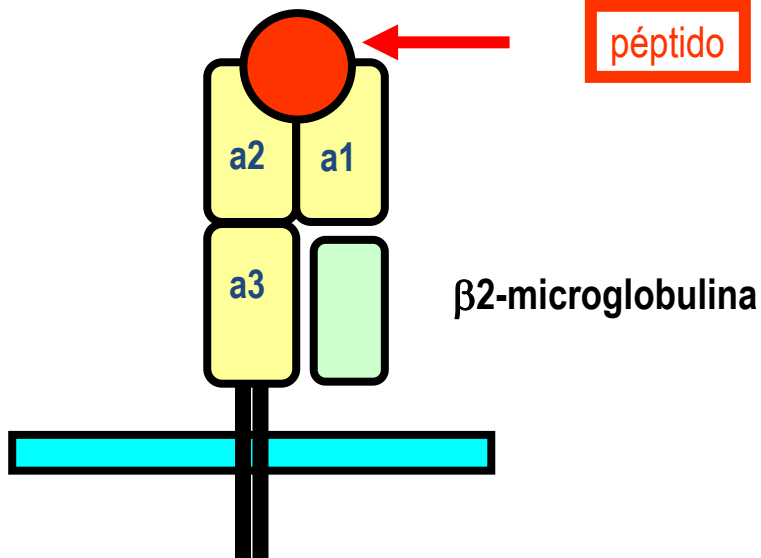
Funciones de los interferones α/β

- Sus acciones biológicas son mediadas a través de un receptor, común para los interferones α y β , denominado IFNAR

Funciones mediadas por los Interferones de tipo I

- ☐ Tornan a las células vecinas refractarias a la infección viral
- ☐ Activan a las células NK
- ☐ Incrementan la expresión de moléculas de histocompatibilidad (CMH) de clase I
- ☐ Incrementan la presentación antigénica a través de moléculas CMH Clase I
- ☐ Favorecen el desarrollo de la memoria T

CMH clase I



El detalle de la estructura y función de las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) y las vías de procesamiento y presentación antigénica se estudiarán en próximas clases.

Células NK e importancia en humanos. Casos de deficiencias de células NK y susceptibilidad a patógenos

Deficiencias absolutas		Deficiencias funcionales	
Caso	Infecciones (patógenos)	Caso	Infecciones (patógenos)
1	VZV, CMV, HSV	1	EBV
2	VZV, <i>M. avium</i>	2	EBV
3	CMV	3	virus respiratorios
4	VZV	4	CMV, VZV
5	VZV	5	neumonía viral, EBV, HSV, VZV
6	neumonía viral, EBV	6	HSV, virus respiratorios

Las células NK no sólo participan en la defensa antiviral

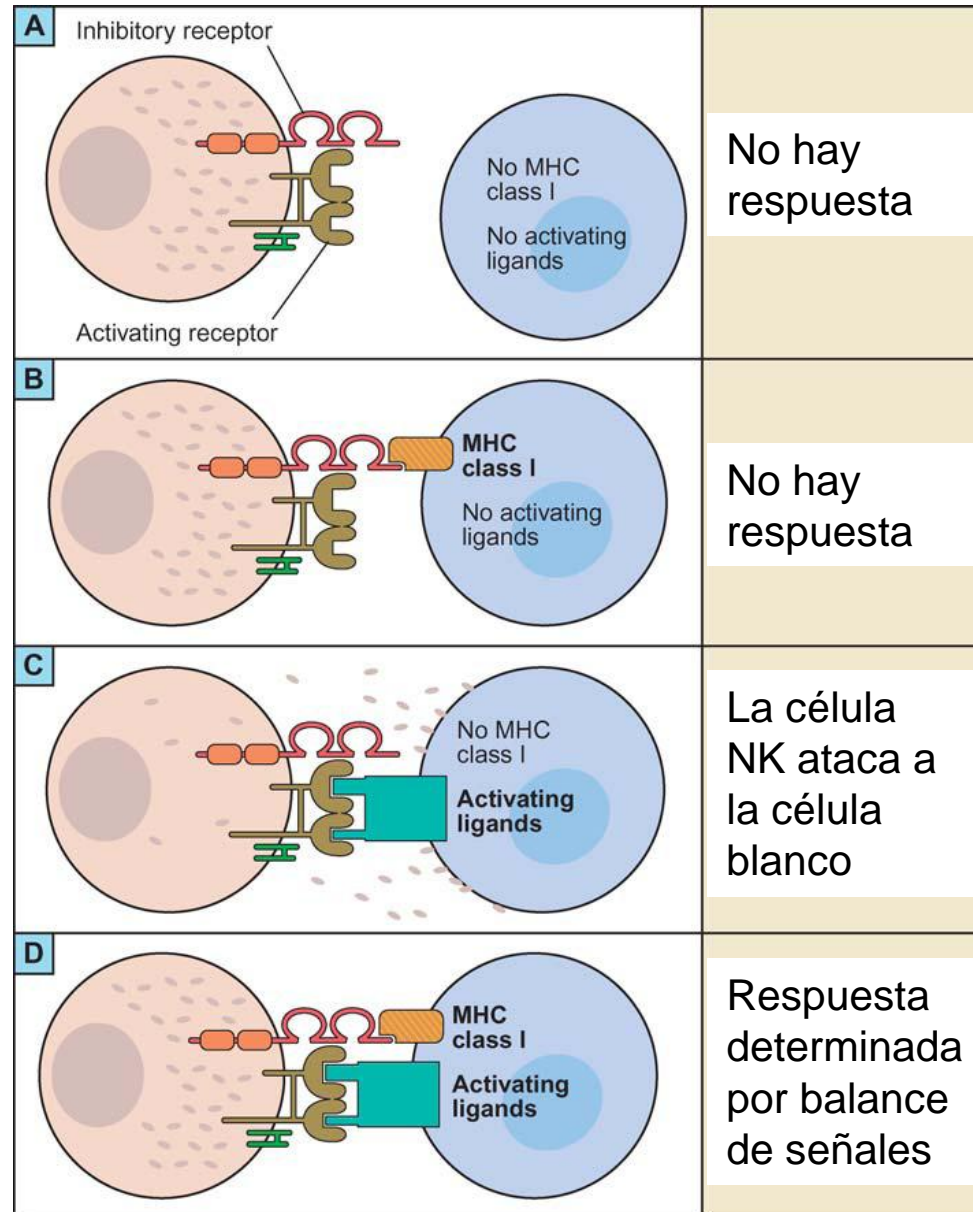
- Inmunidad anti-viral
- Inmunidad contra bacterias y parásitos intracelulares
- Inmunidad anti-tumoral
- Regulación de la inmunidad adaptativa

¿Cómo hacen las células NK para reconocer a las células blanco?

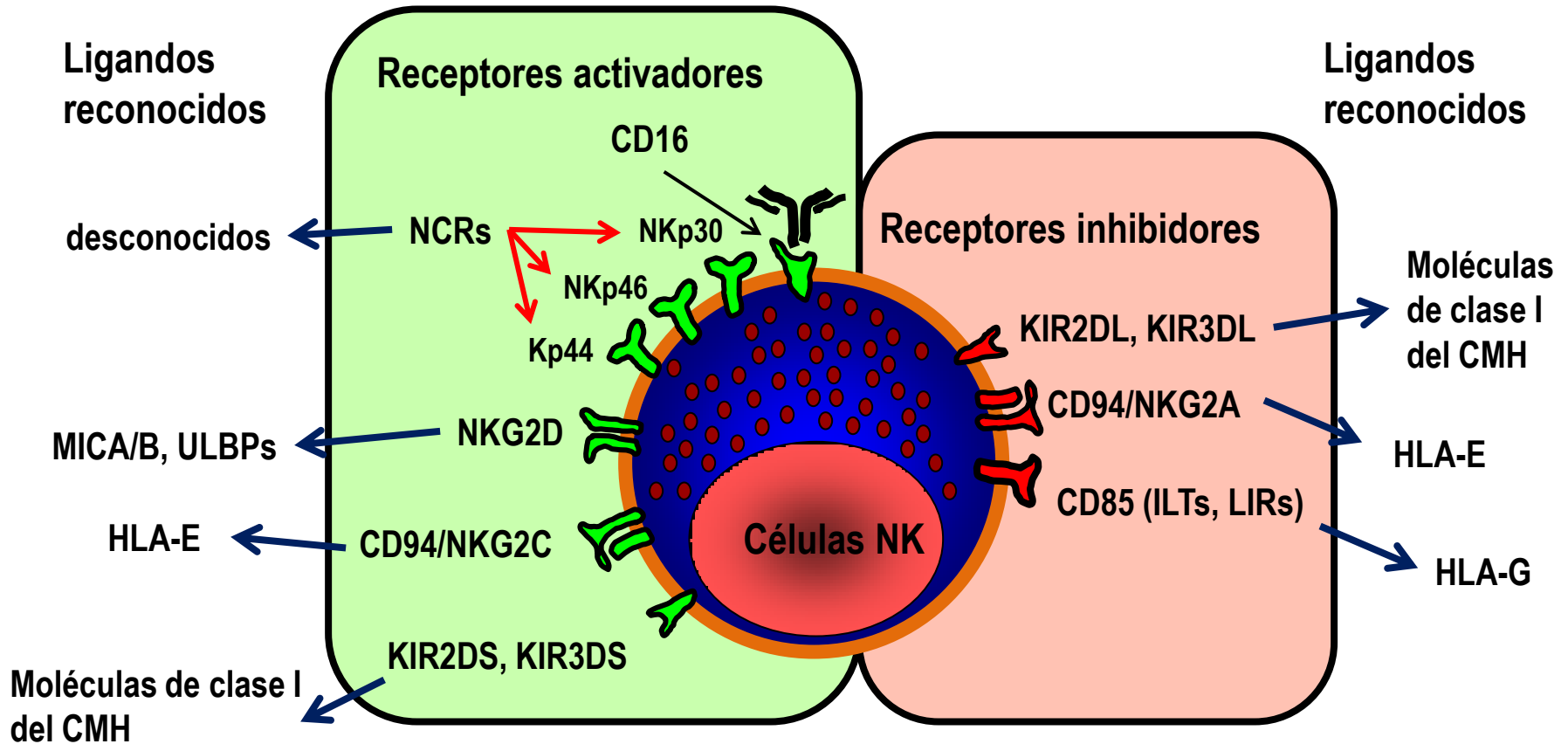
Utilizan receptores de ACTIVACIÓN y de INHIBICIÓN



Reconocimiento, balance de señales y activación de las células NK



¿Qué receptores activadores e inhibidores expresan las células NK?

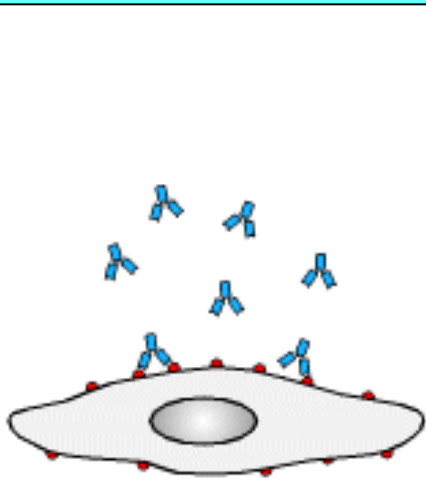


NCRs: familia de Receptores de Citotoxicidad Natural

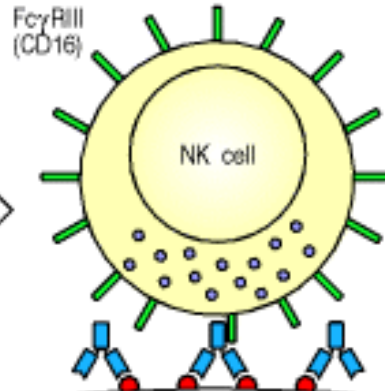
KIR: killer Ig-like receptors

Citotoxicidad celular dependiente de Ac: CCDA

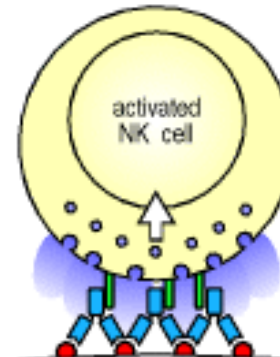
Los anticuerpos opsonizan las células blanco



Los FcγR de las células NK (CD16) reconocen a los anticuerpos IgG asociados a las células blanco



El entrecruzamiento de los FcγR activa a las células NK e induce la apoptosis de la célula blanco por CCDA



La célula blanco muere por apoptosis.



El CD16 de las células NK es un receptor de ACTIVACIÓN muy potente que media la CCDA.



ACTIVACIÓN **INHIBICIÓN**

Las moléculas que median la inducción de apoptosis en la célula blanco son, al igual que cuando la citotoxicidad es gatillada a través de otros receptores de activación de la célula NK, las perforinas y granzimas (mecanismo secretorio de citotoxicidad)

Mecanismos anti-infecciosos mediados por las células NK

- Citotoxicidad:
 - Mecanismo secretorio (exocitosis de gránulos)
 - Mecanismo no secretorio (activación de receptores de muerte)
- Producción de citocinas inflamatorias (fundamentalmente IFN- γ)

Mecanismos citotóxicos de la célula NK

Ejemplo de la interacción a través del receptor activador NKG2D

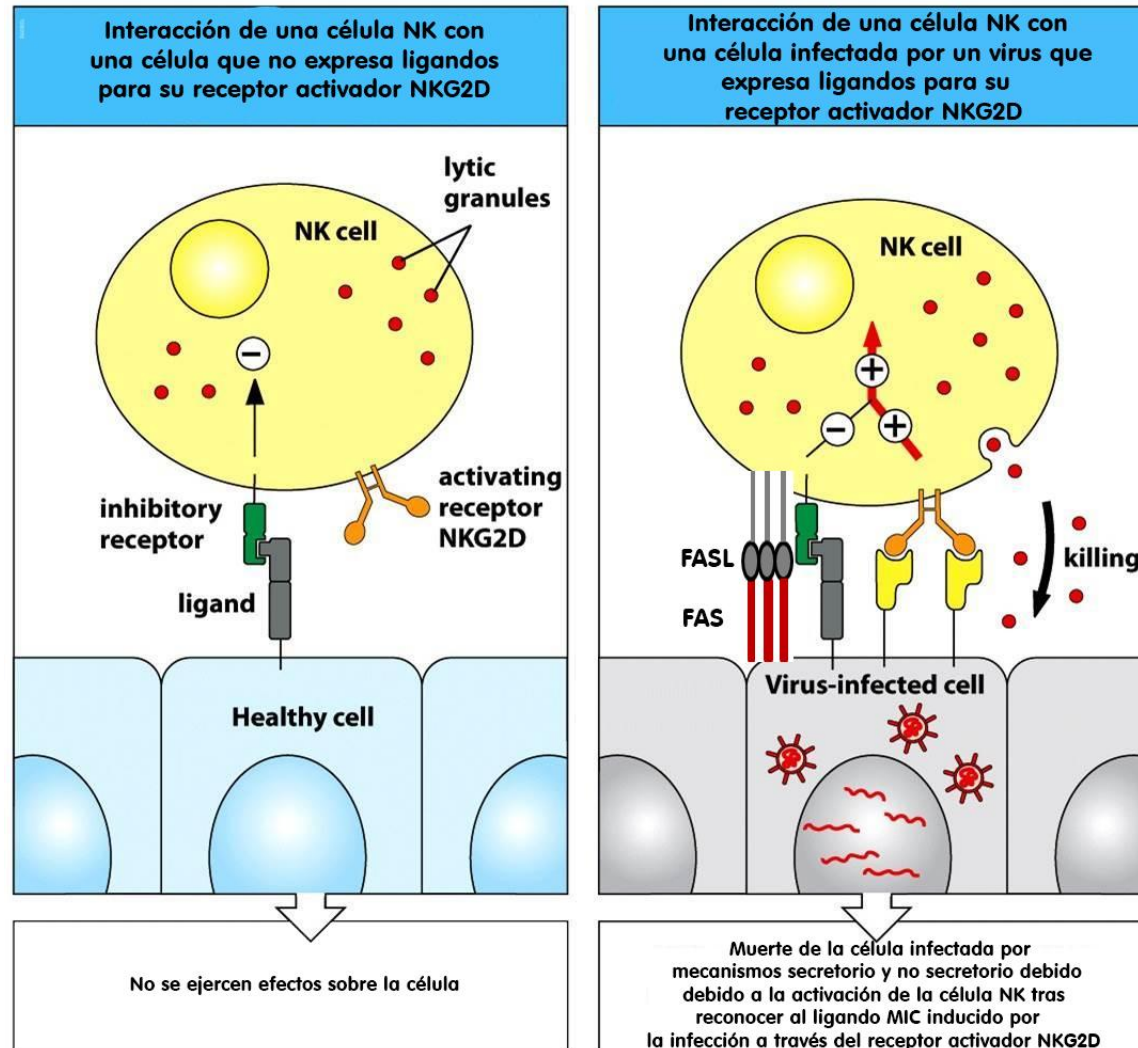
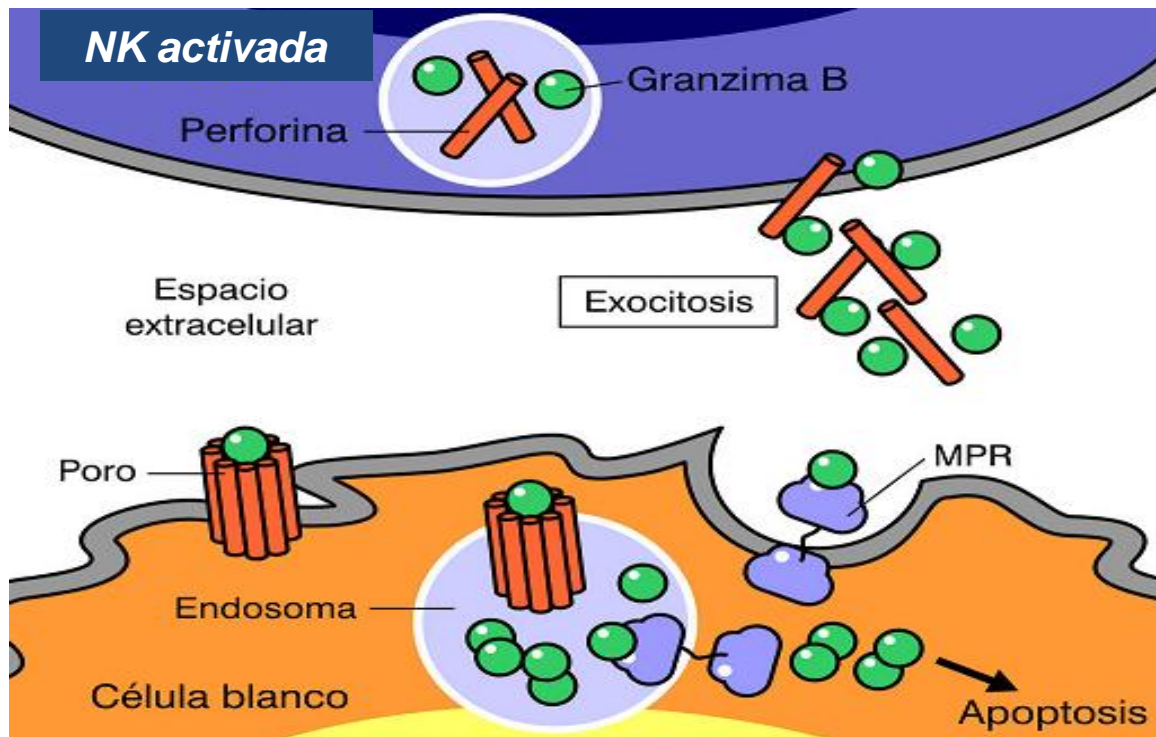
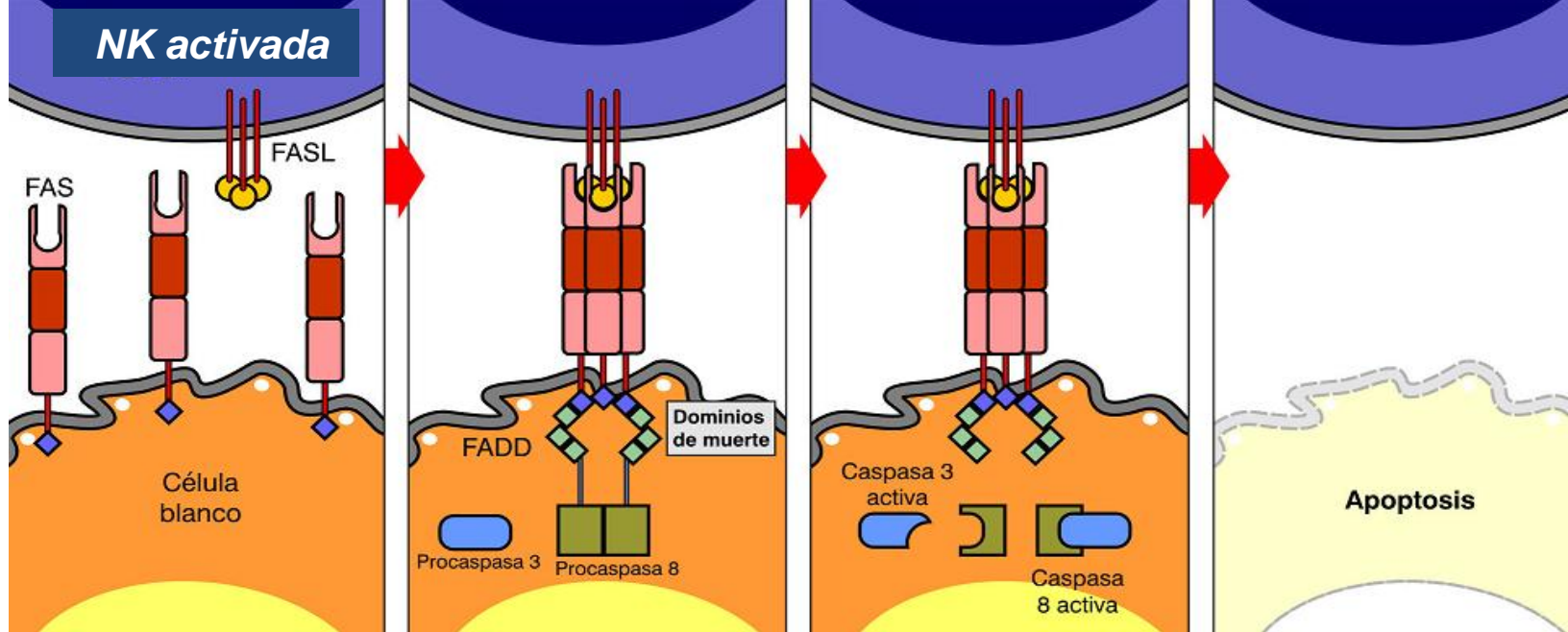


Figure 2.49 The Immune System, 3ed. (© Garland Science 2009)

Modificado de *The Immune system*, 3ed.
(Garland Science 2009)



La citotoxicidad NK involucra mecanismos:

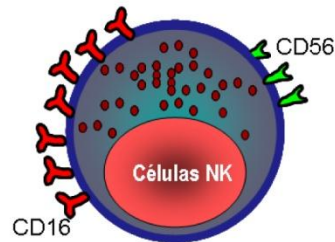
- **SECRETORIOS** (perforinas y granzimas) y
- **NO SECRETORIOS** (Fas-FasL)

Dos poblaciones de células NK

Representan el 90% de las células NK de sangre periférica

Ejercen sus funciones en tejidos periféricos y mucosas

- Intensa expresión de perforinas y granzimas.
- Alta expresión del marcador CD16
- Moderada expresión del marcador CD56

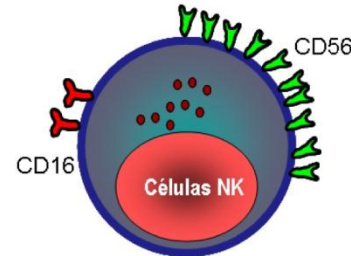


- Exhibe alta actividad citotóxica natural.
- Pueden mediar la CCDA en forma eficiente.
- Baja capacidad de producir citoquinas

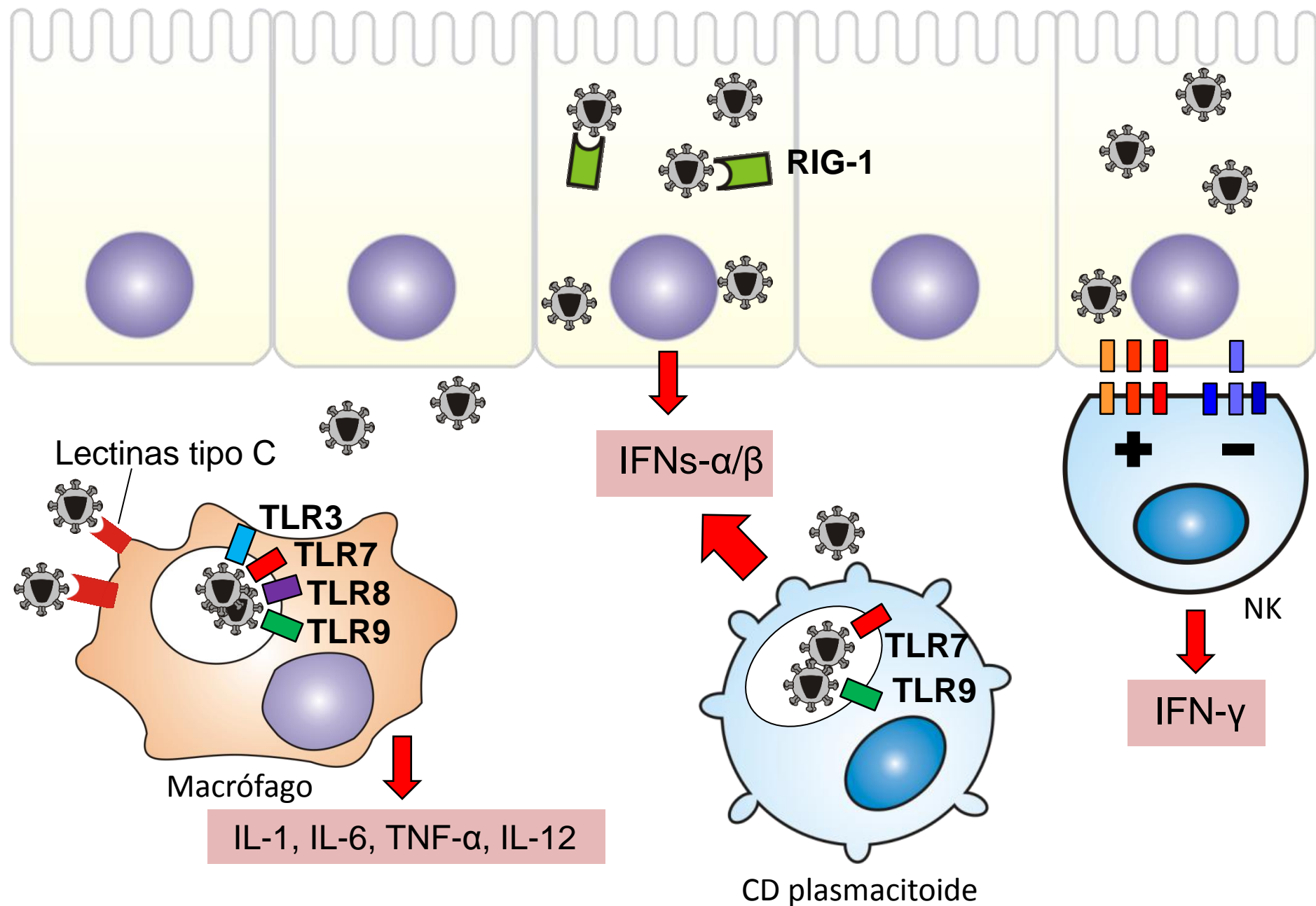
Representan el 10% de las NK de sangre periférica

Ejercen funciones en órganos linfáticos secundarios

- Débil expresión de perforinas y granzimas
- Moderada o nula expresión del marcador CD16
- Alta expresión del marcador CD56



- Alta capacidad de producir citoquinas.
- Baja actividad citotóxica natural.
- Baja capacidad de mediar CCDA.

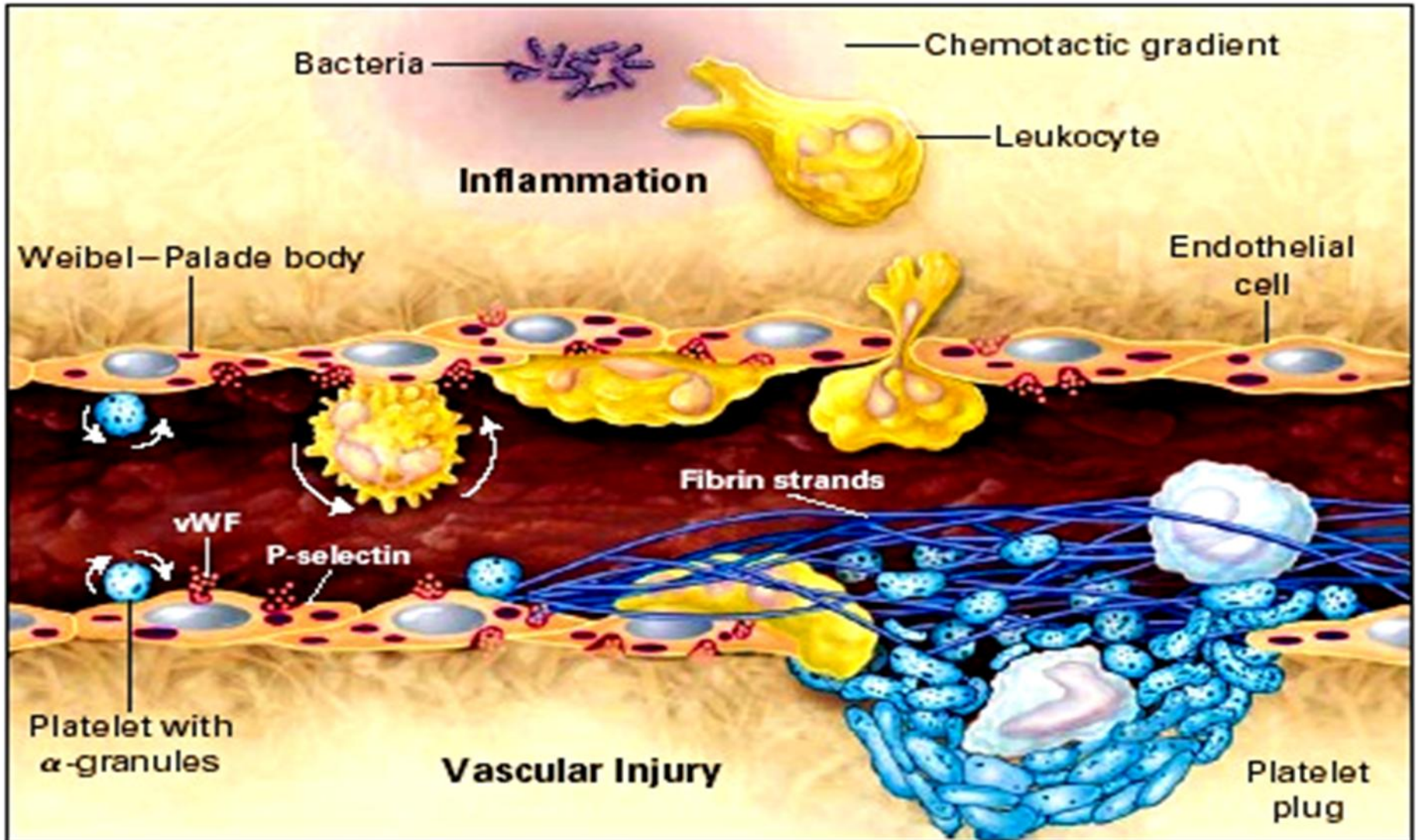


La respuesta innata cumple un rol relevante al:

- Limitar la proliferación de la mayoría de los microorganismos con los que nos enfrentamos cotidianamente
- Eliminar infecciones ocasionadas por microorganismos patógenos
- Contener infecciones por patógenos hasta que se desarrolle la respuesta inmune adaptativa

Mecanismo de extravasación leucocitaria

¿Cómo acceden las células de la inmunidad innata a los focos de infección?

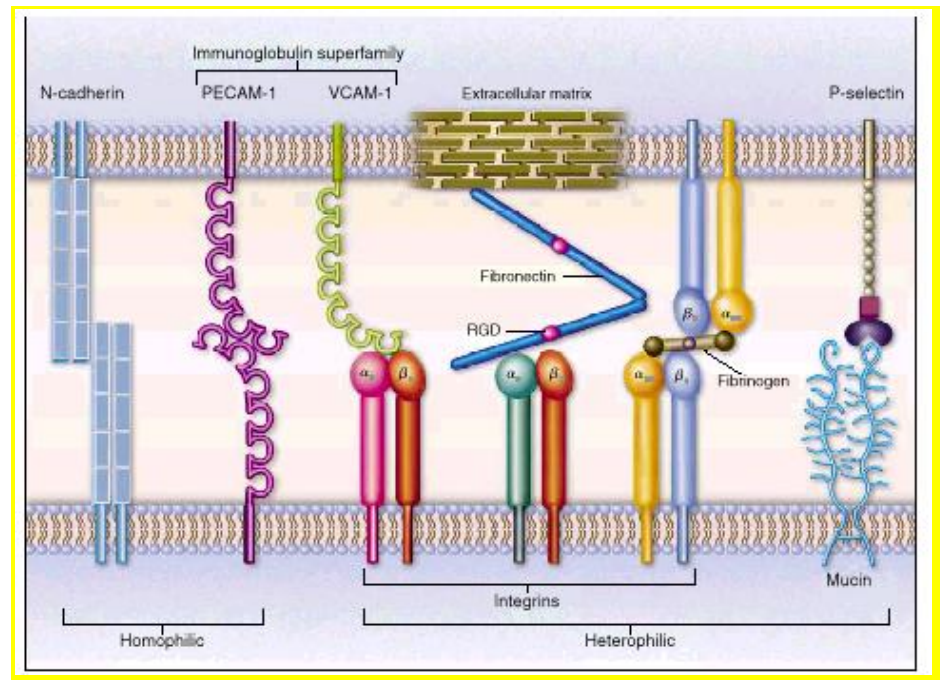


Qué determina la correcta migración de las células del sistema inmune a los tejidos donde deben desempeñar sus funciones?

- Patrón de expresión de moléculas de adhesión
- Patrón de expresión de receptores de quimiocinas y distribución de dichas quimiocinas

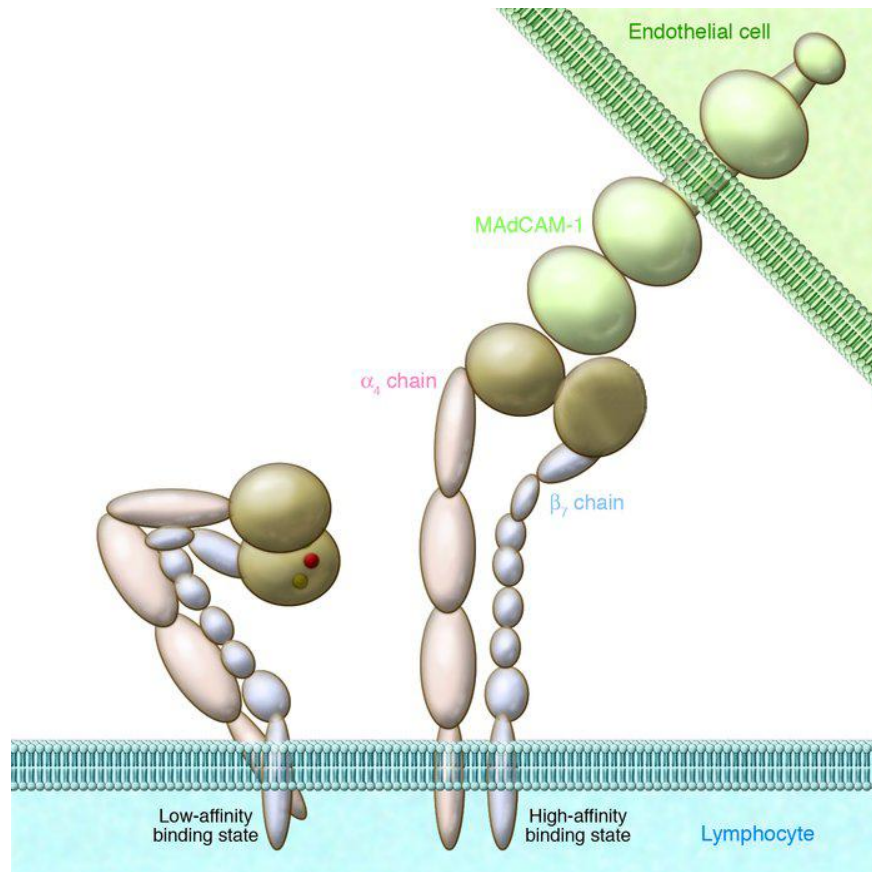
Familias de moléculas de adhesión

- Selectinas
- Sialomucinas
- Integrinas
- Moléculas pertenecientes a la superfamilia de Ig
- Cadherinas



Las integrinas exhiben distinta afinidad por sus ligandos dependiendo de su estado de activación

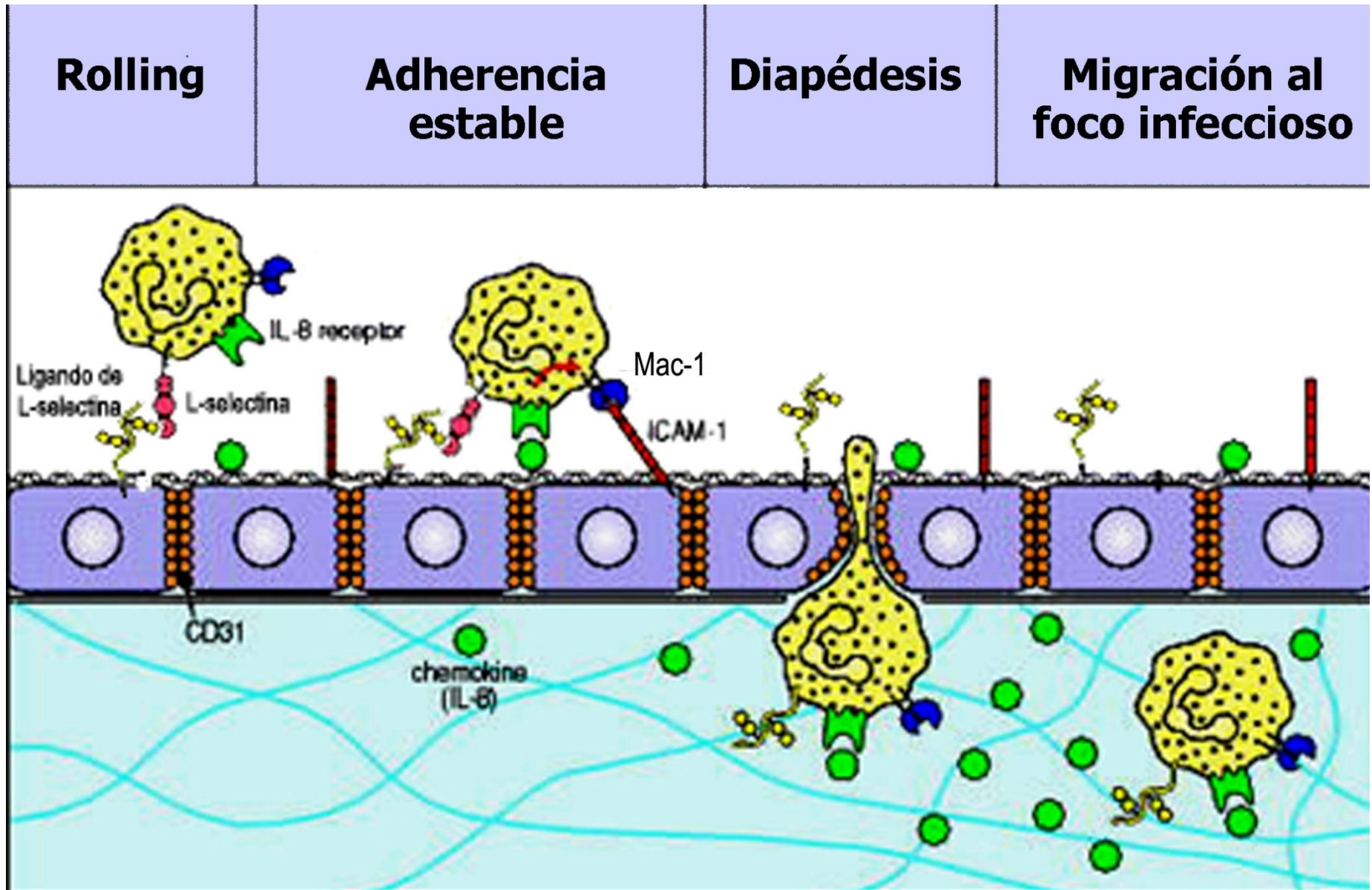
La afinidad aumenta por cambios conformacionales que ocurren en respuesta a señales percibidas por la célula que la expresa, por ejemplo aquellas impartidas por quimiocinas.



Quimioattractantes

- Quimiocinas (IL-8, CCL19, CCL21)
- Quimioattractantes lipídicos (LTB4)
- Péptidos formilados bacterianos
- Componentes del complemento activado (C3a, C5a)

Cascada de adhesión leucocitaria



Moléculas de adhesión implicadas en la extravasación de neutrófilos

	Neutrófilo	Endotelio
Rolling	L-selectina	PSGL-1
	PSGL-1	P-selectina
	PSGL-1	E-selectina
Adherencia estable y diápédesis	Mac-1	ICAM-1
	LFA-1	ICAM-1 y 2
	VLA-4 ($\alpha 4\beta 1$)	VCAM-1
	PECAM-1	PECAM-1

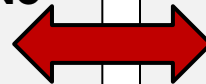
Inmunidad

Respuesta innata

- Respuesta inmediata
- Componentes presentes previo a la infección o se sintetizan rápidamente.
- Reconoce motivos conservados (PAMPs) empleando RRP.
- No es clonal
- No es más eficiente ante subsecuentes exposiciones al mismo organismo: No genera memoria

Respuesta adaptativa

- En una primoinfección existe un lapso de tiempo entre la exposición y la respuesta.
- Los linfocitos reconocen antígenos específicos empleando sus receptores antigénicos.
- Es clonal.
- Genera memoria inmunológica.



Gracias