

# Materia Inmunología

## Seminario 7

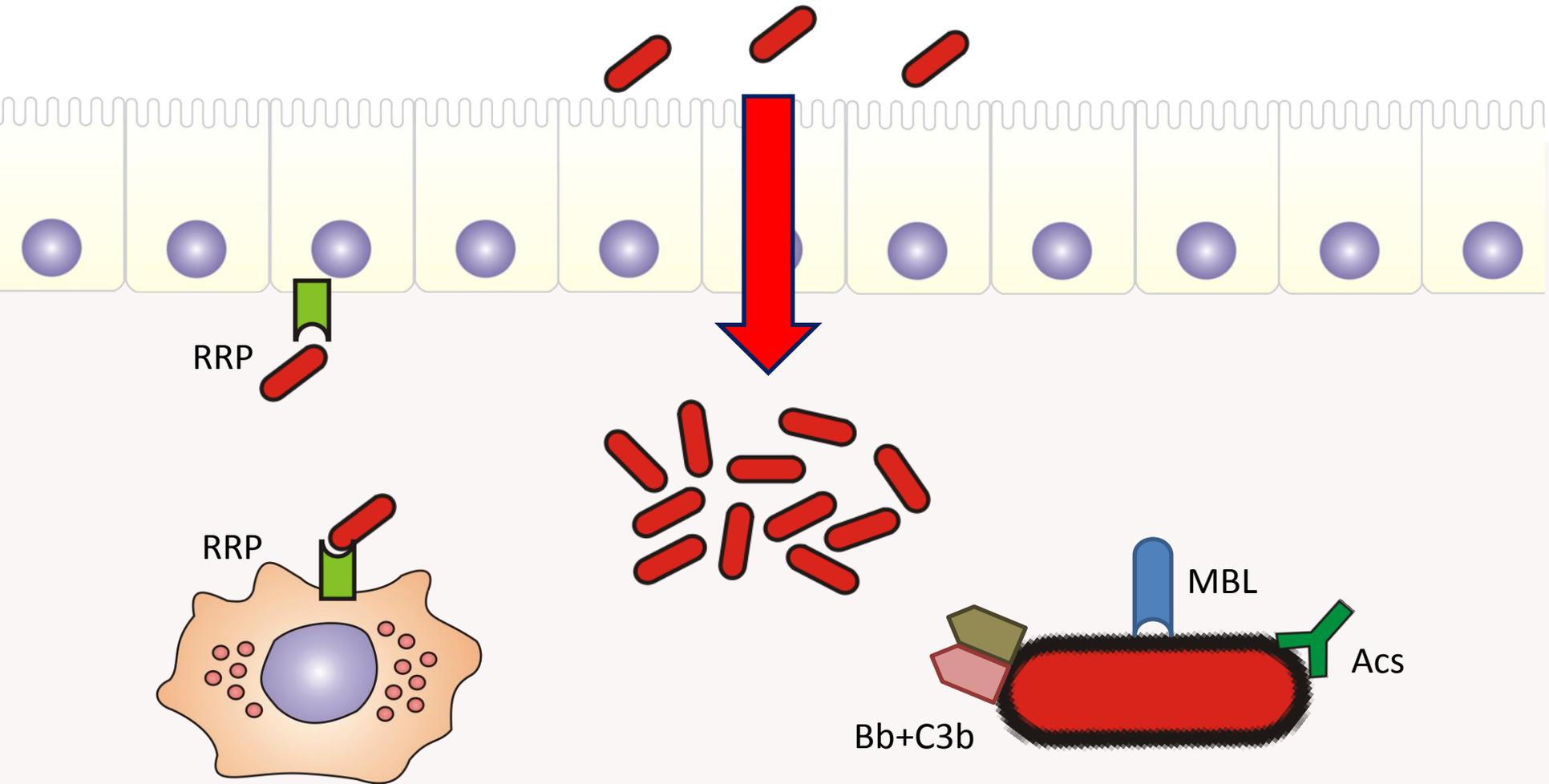
### Visión integral de la respuesta inmune antimicrobiana

**Año: 2020**



*Universidad de Buenos Aires  
Facultad de Medicina*

# Respuesta inmune innata contra microorganismos (bacterias y hongos) de replicación extracelular



Activación de MACRÓFAGOS

Activación del COMPLEMENTO

## 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 $\beta$ , IL-18 y otras

## Familias de RRP

## ALR: AIM-like receptors

Presentes en el citosol

Reconocen ADNdc

Promueven la secreción de IL-1 $\beta$  y de interferones de tipo I

## RLR: RIG-like receptors

Presentes en el citosol

Reconocen ARN

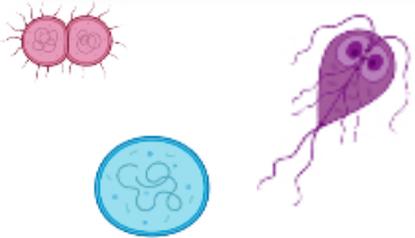
Promueven la secreción de interferones de tipo I y citoquinas proinflamatorias

## CLR: C-type lectin-like receptors

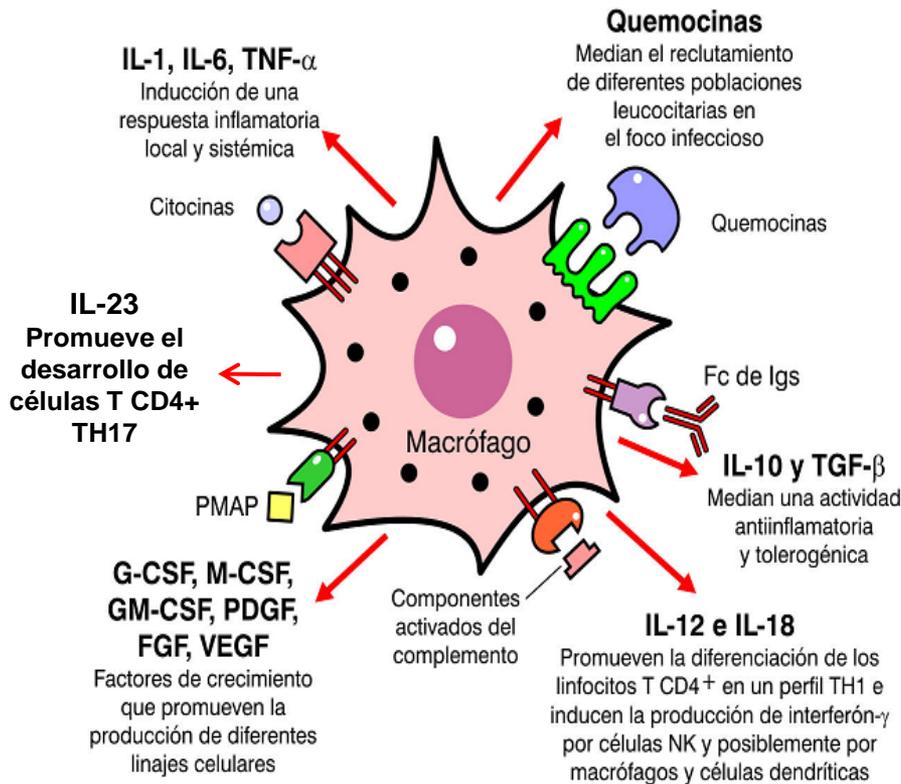
Presentes en membrana plasmática y en fluidos biológicos  
Algunos son endocíticos

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  $\beta$ -glucano.

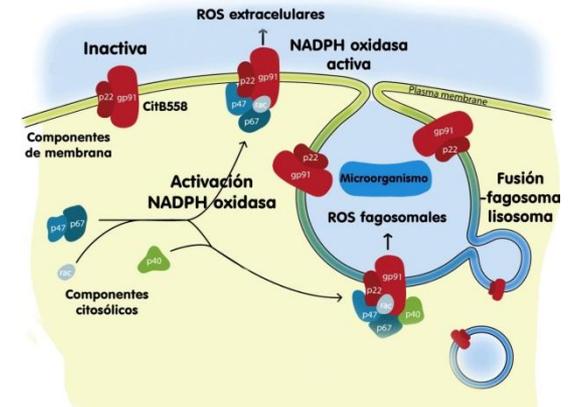
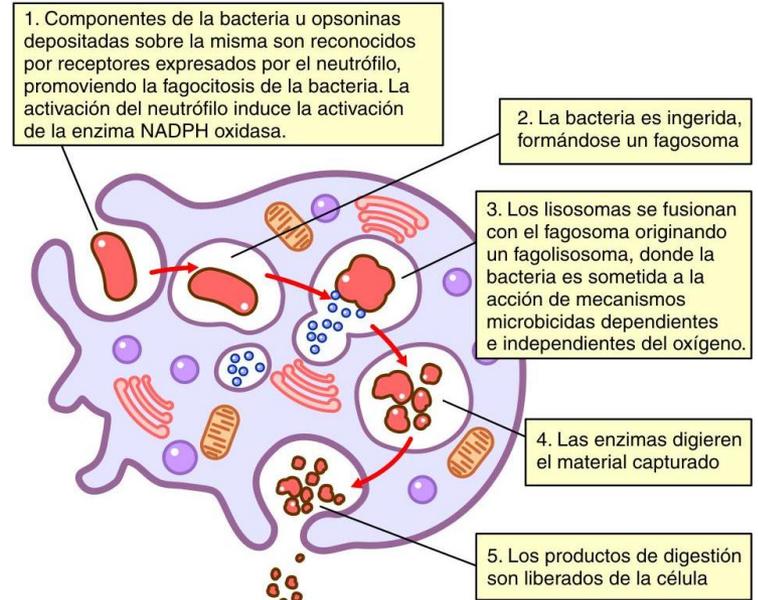
Muchos median la endocitosis de los microorganismos y sus componentes y activan diferentes respuestas celulares.



# Activación del macrófago



## FAGOCITOSIS

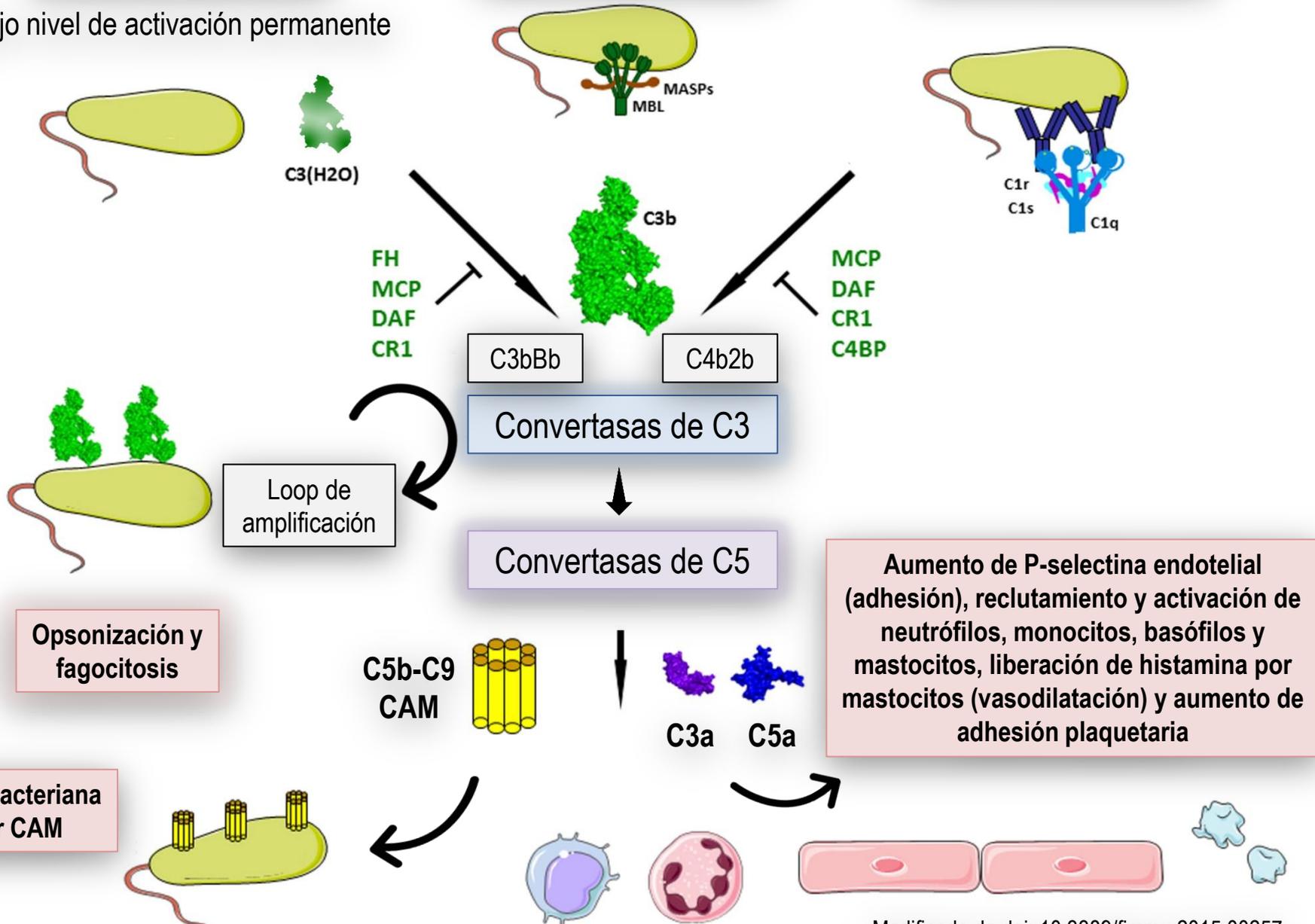


# Vía Alternativa

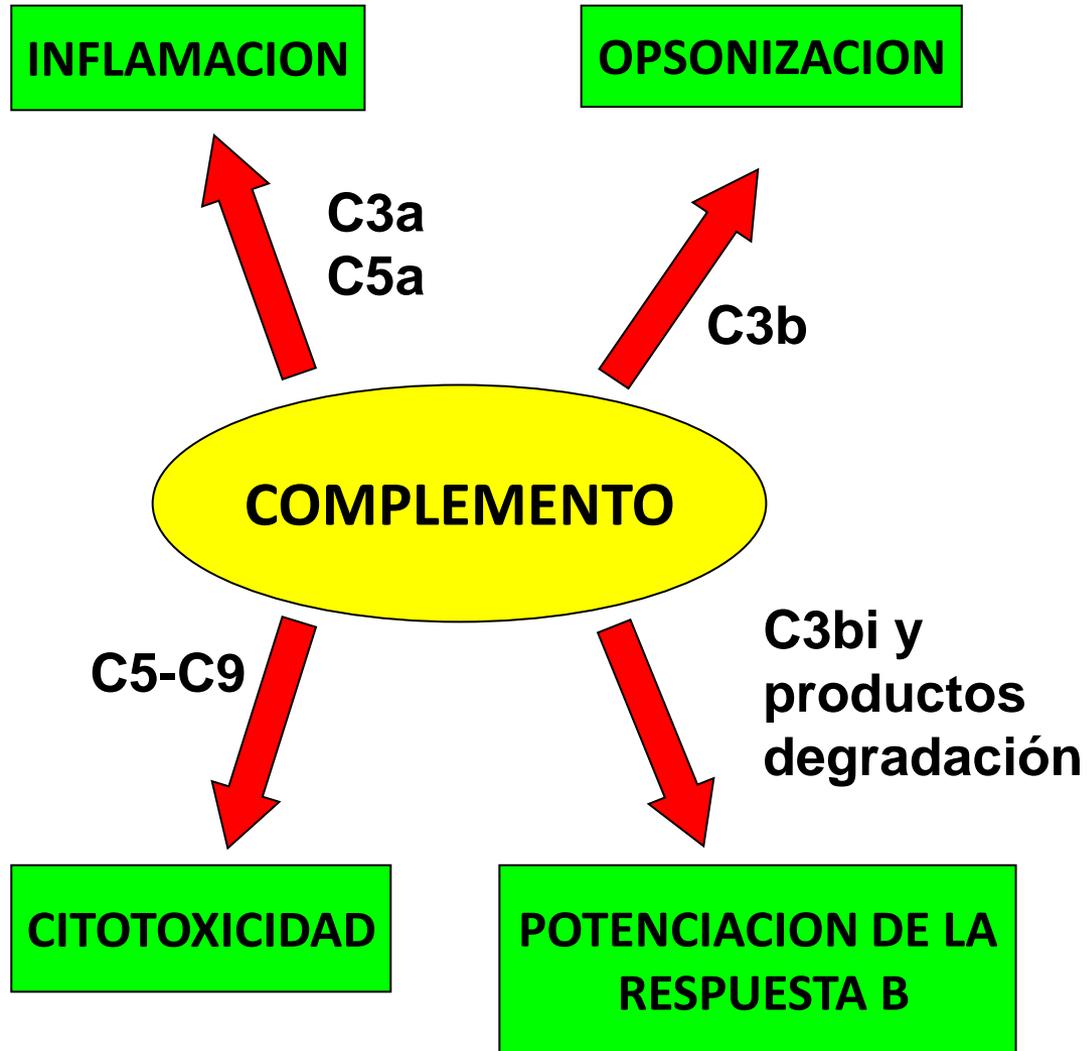
# Vía Lectinas

# Vía Clásica

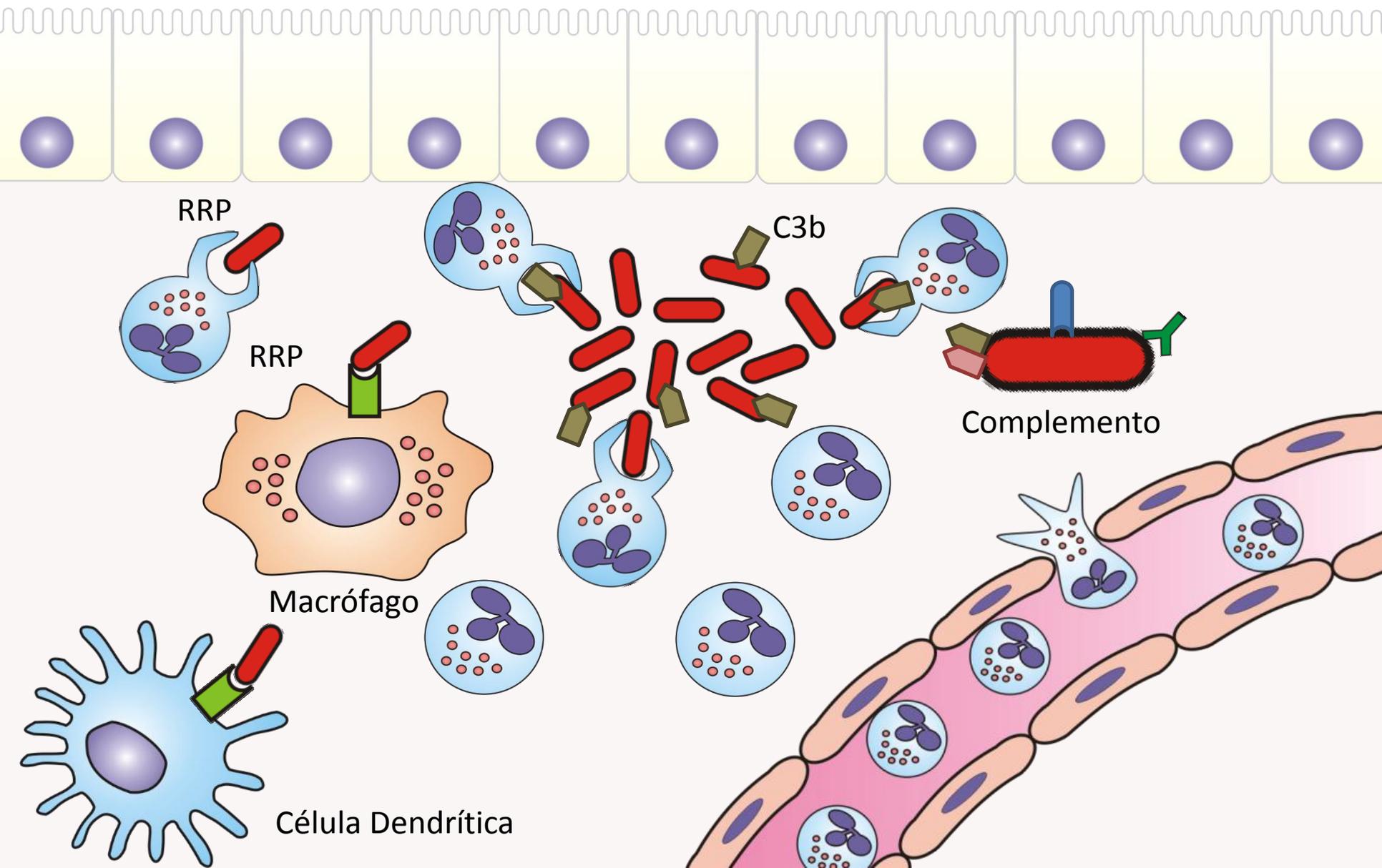
Bajo nivel de activación permanente



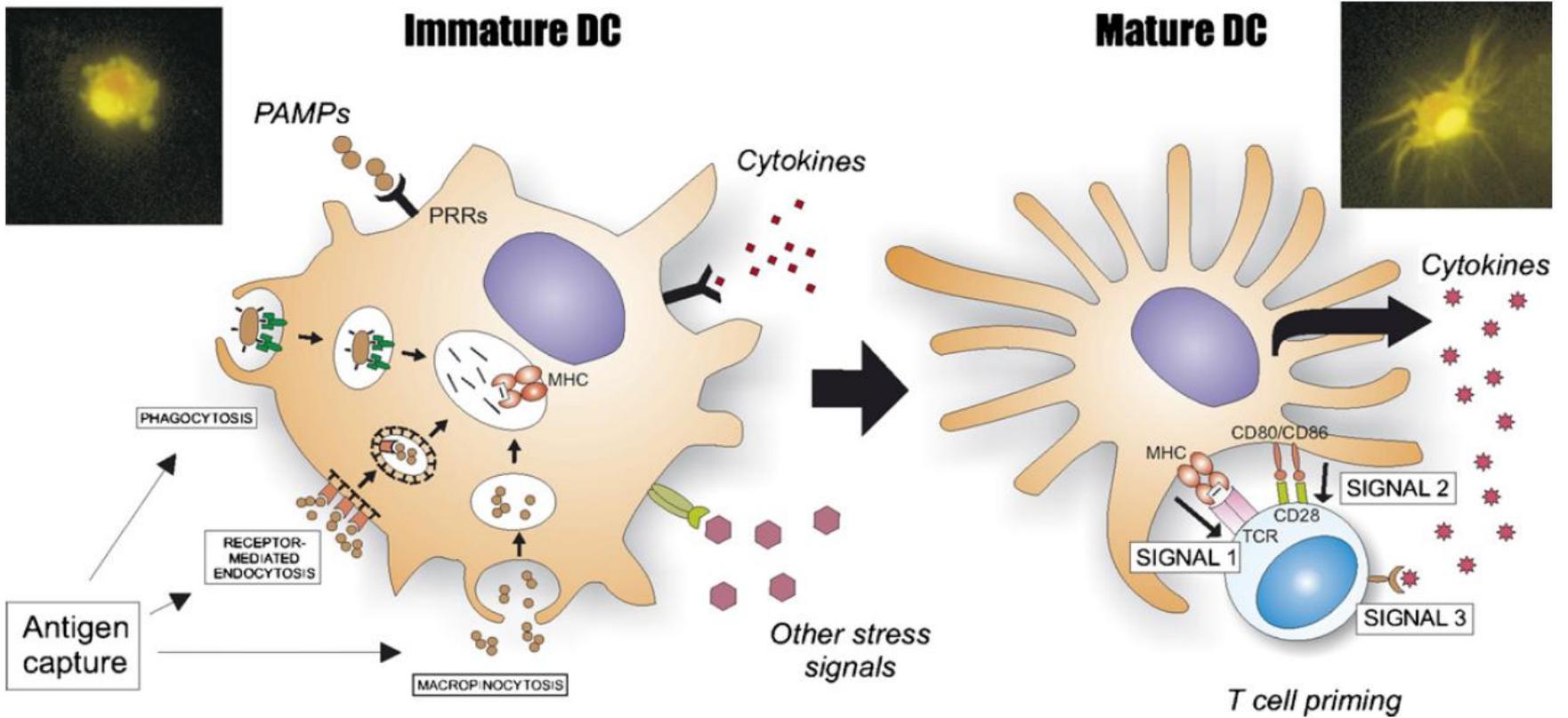
# Funciones del complemento



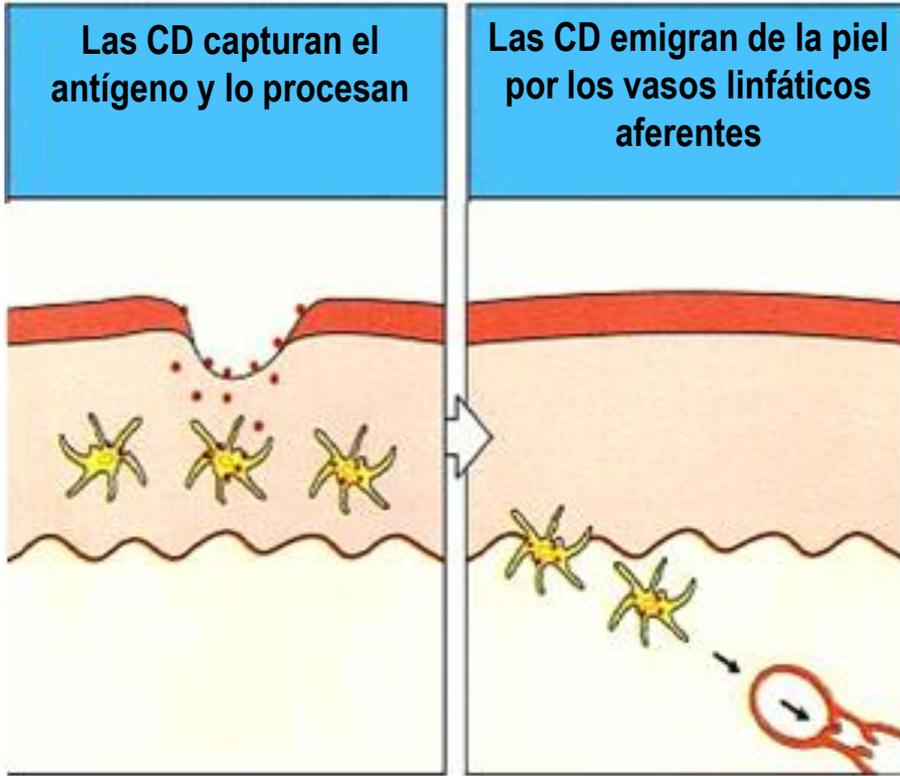
# Extravasación de neutrófilos e infiltración del tejido infectado



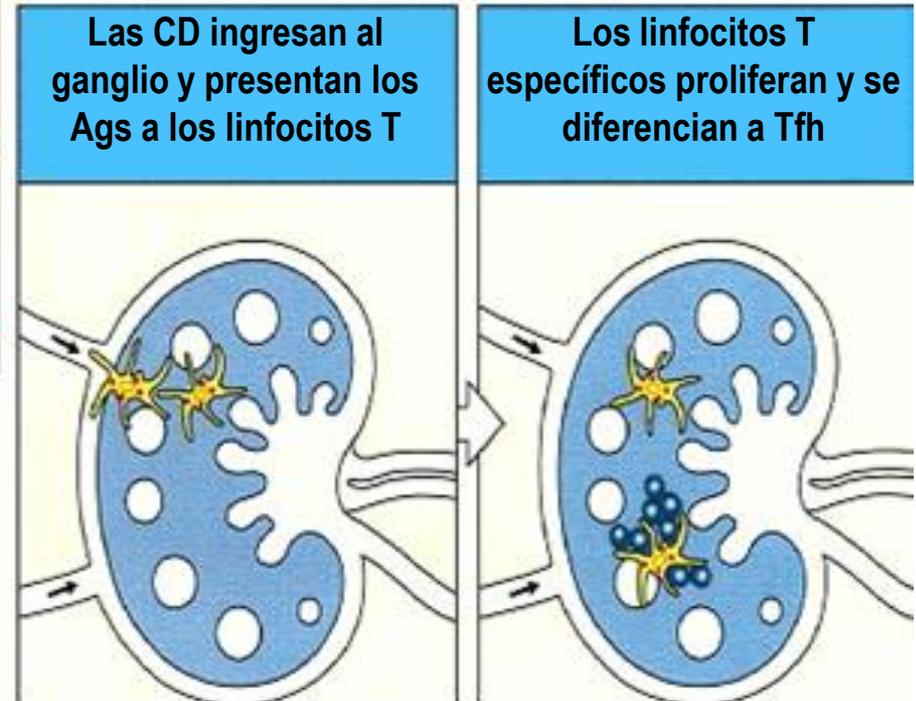
# Activación y maduración de las Células Dendríticas

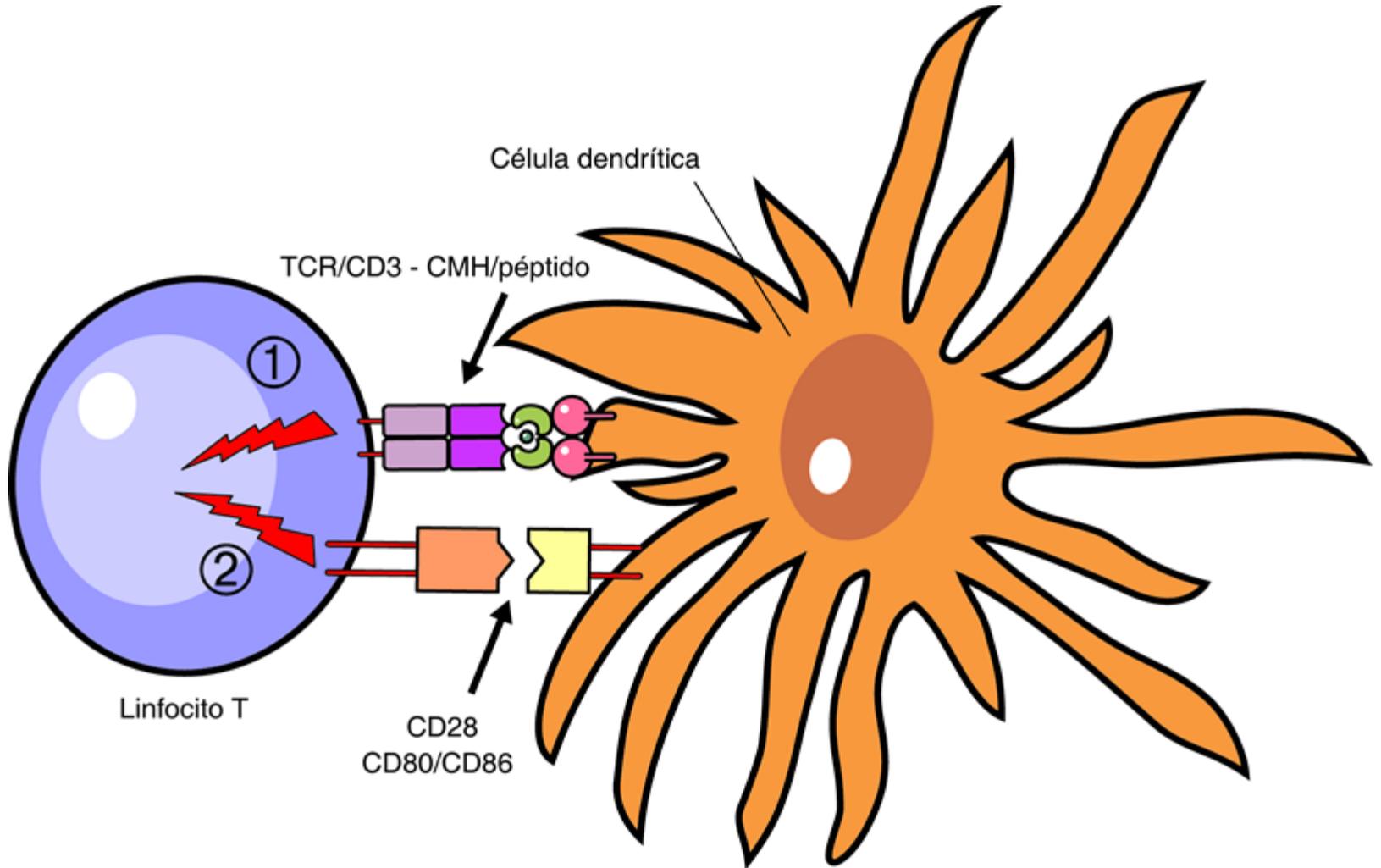


## Maduración de las Células Dendríticas

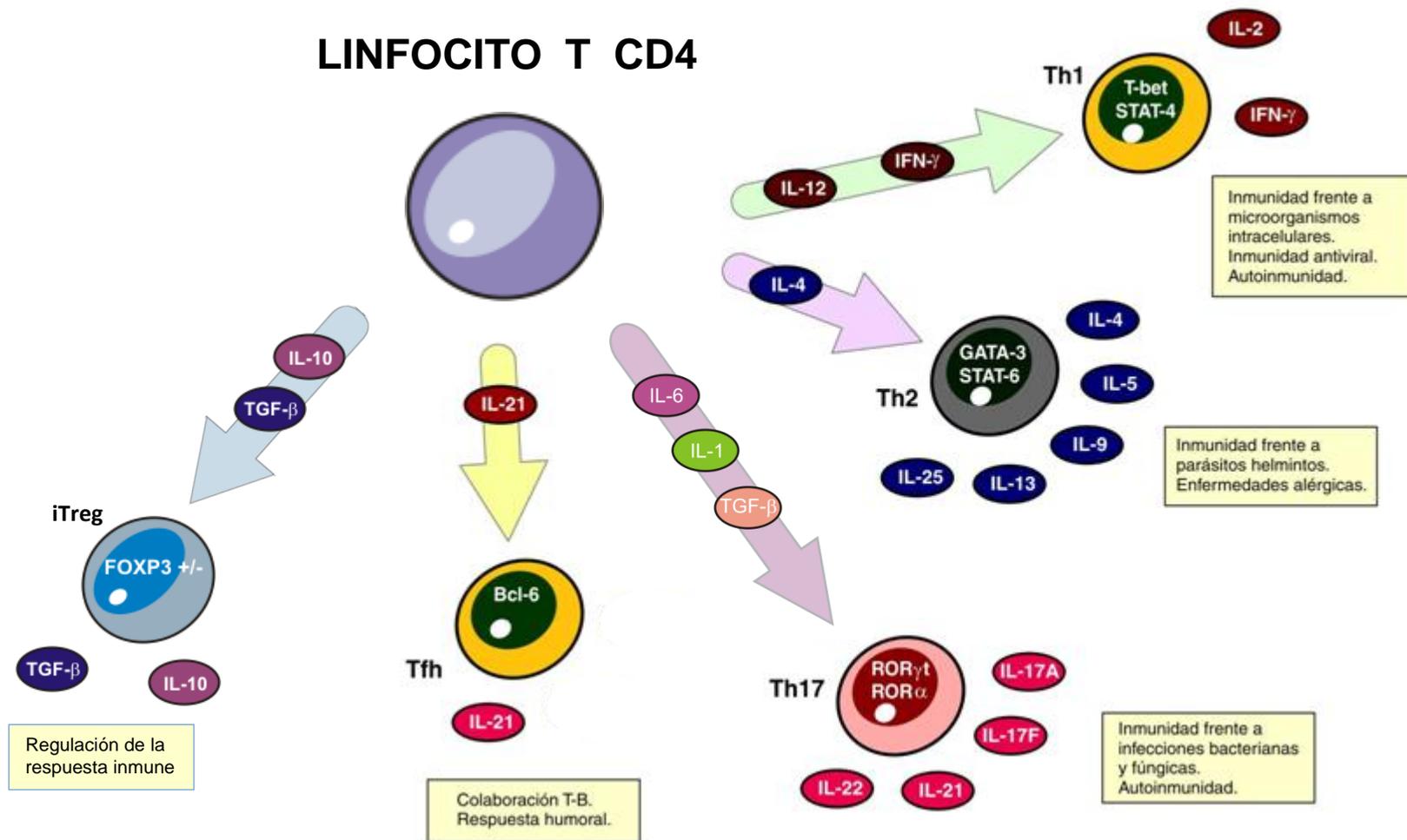


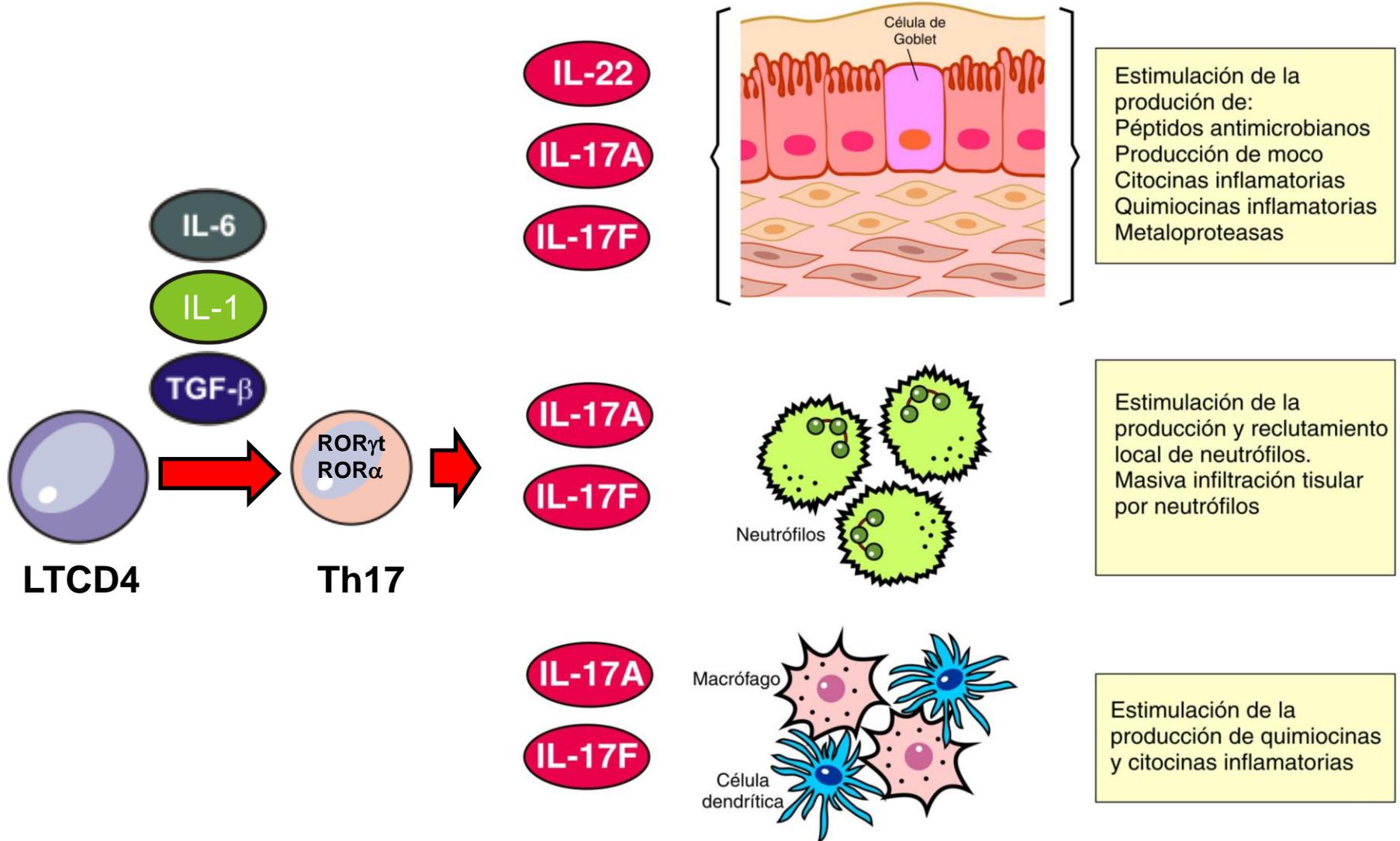
## Migración a los ganglios linfáticos





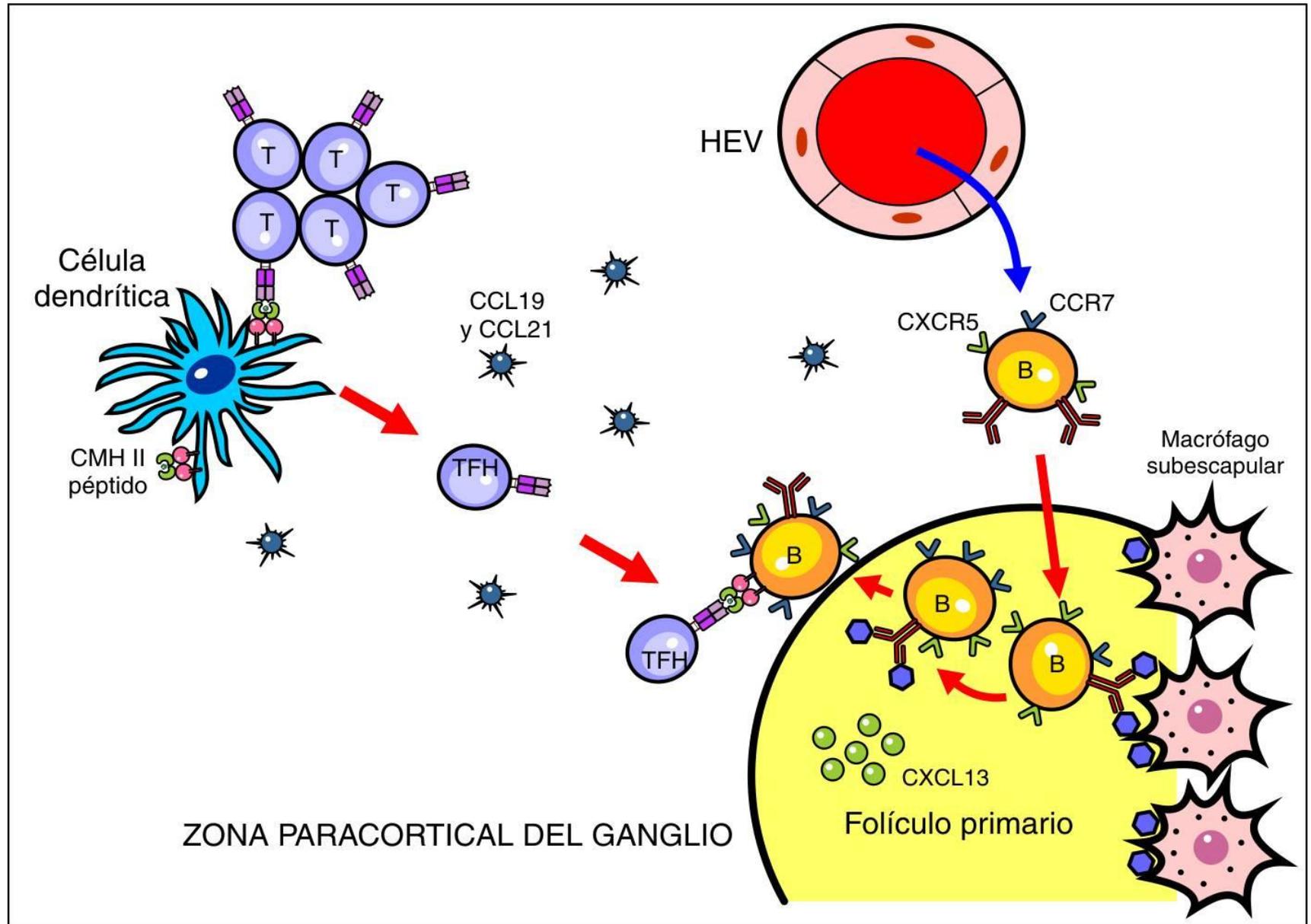
## LINFOCITO T CD4





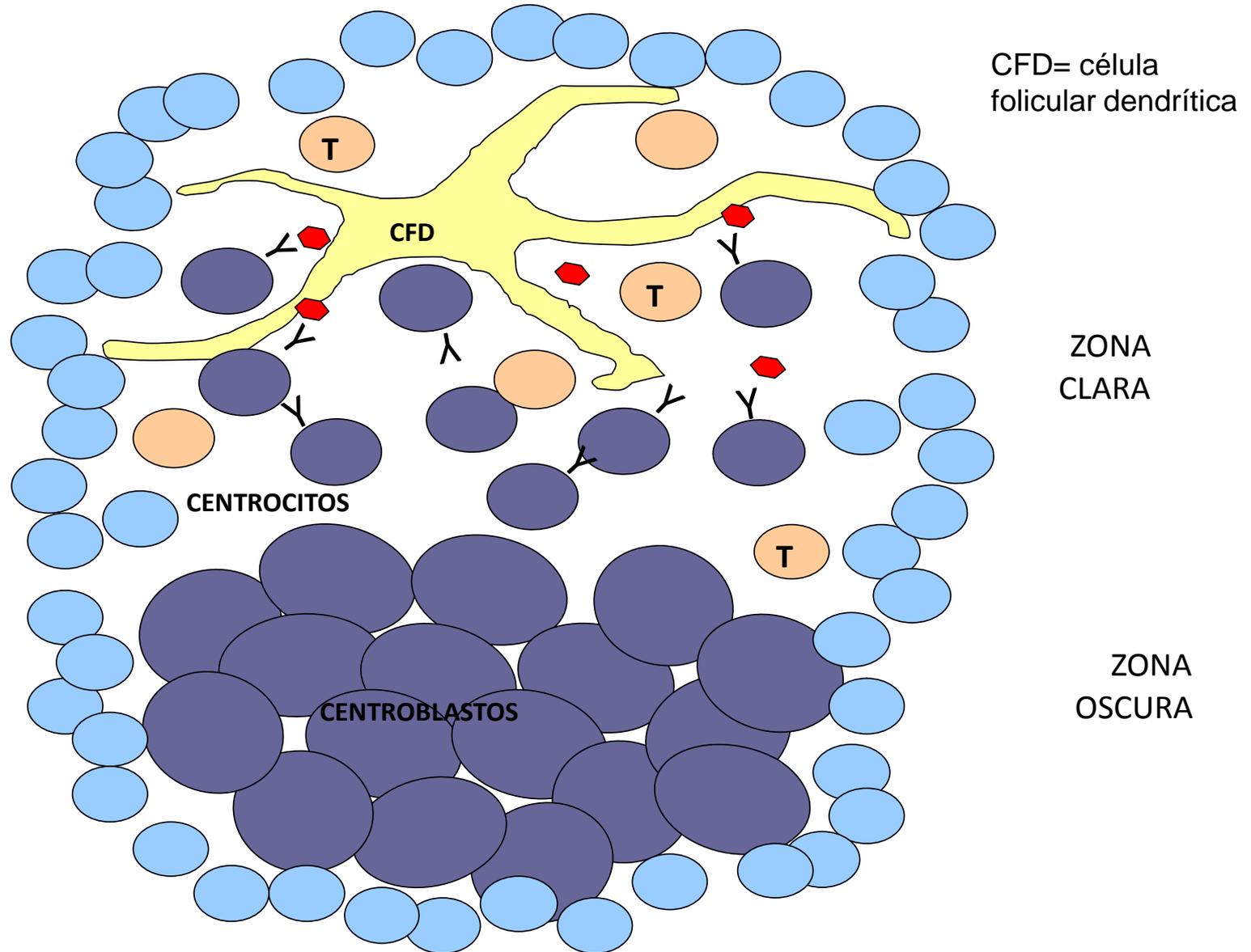
# Activación de linfocitos B

# Colaboración T-B

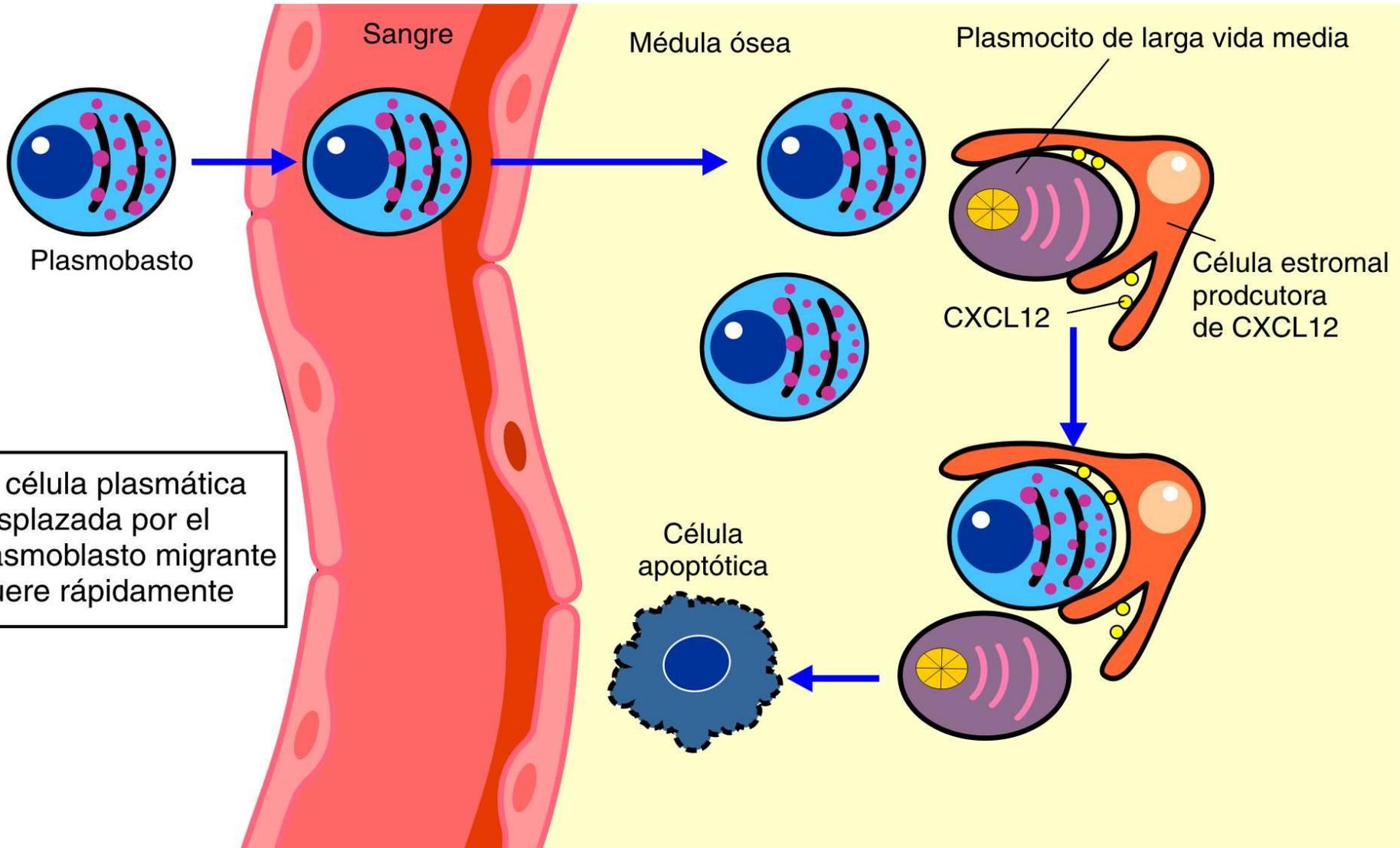


# Activación de linfocitos B

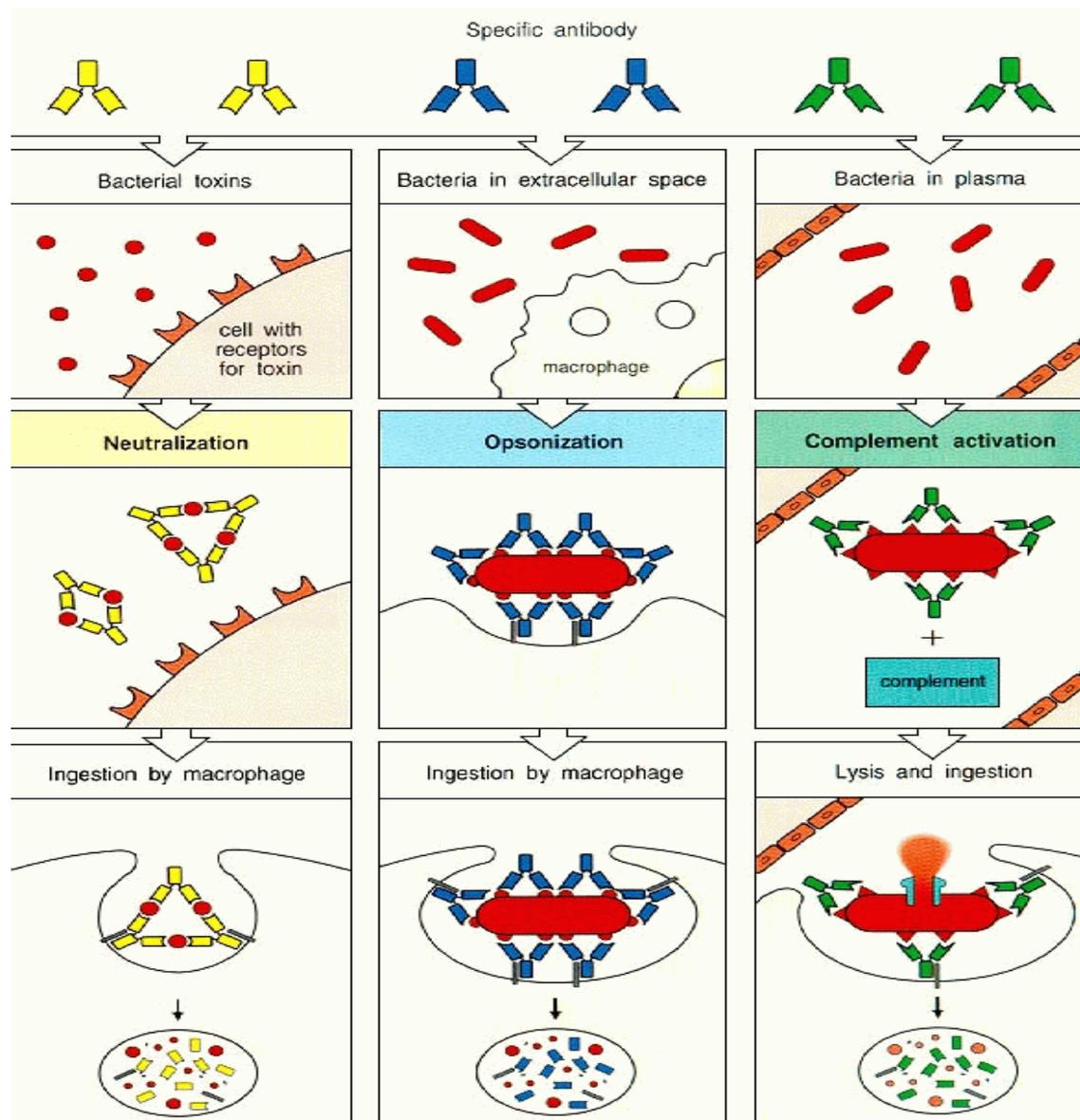
# Reacción del centro germinal



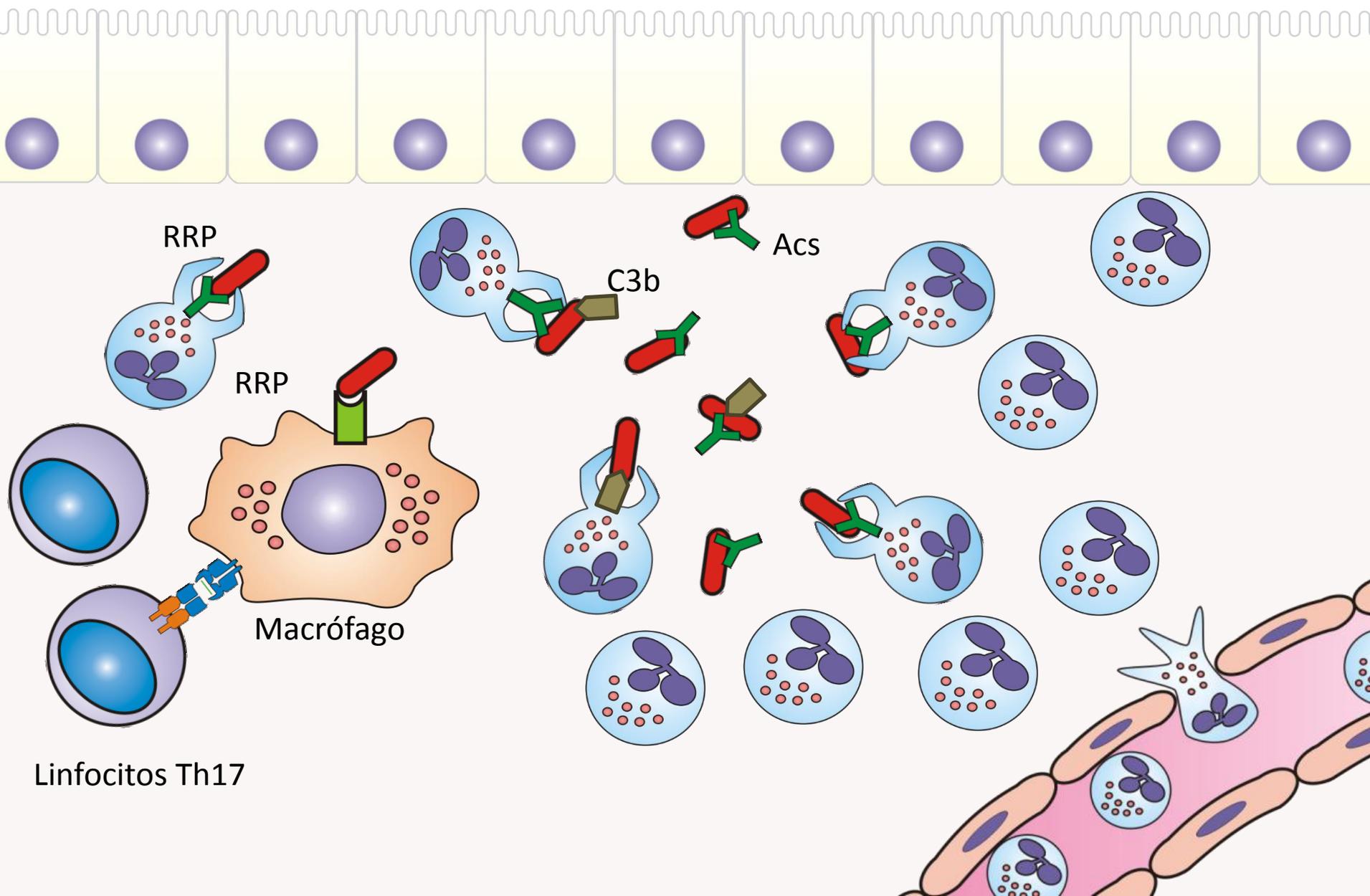
# Diferenciación de plasmoblastos a plasmocitos de vida media larga en la médula ósea



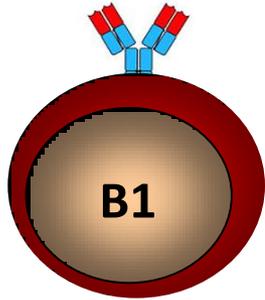
# Funciones de los anticuerpos



# Respuesta inmune contra microorganismos de replicación extracelular



# Linfocitos B capaces de activarse sin colaboración de células T CD4<sup>+</sup>

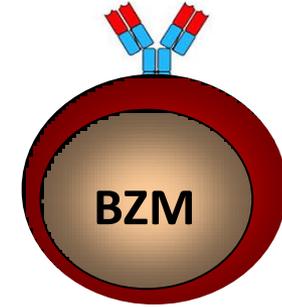


**B1**

Se localizan mayoritariamente en cavidad peritoneal y pleural

Isotipos preponderantes de Acs secretados: IgM, IgA. En menor medida: IgG

Sin aparente exposición a Ags, pueden producir también anticuerpos naturales



**BzM**

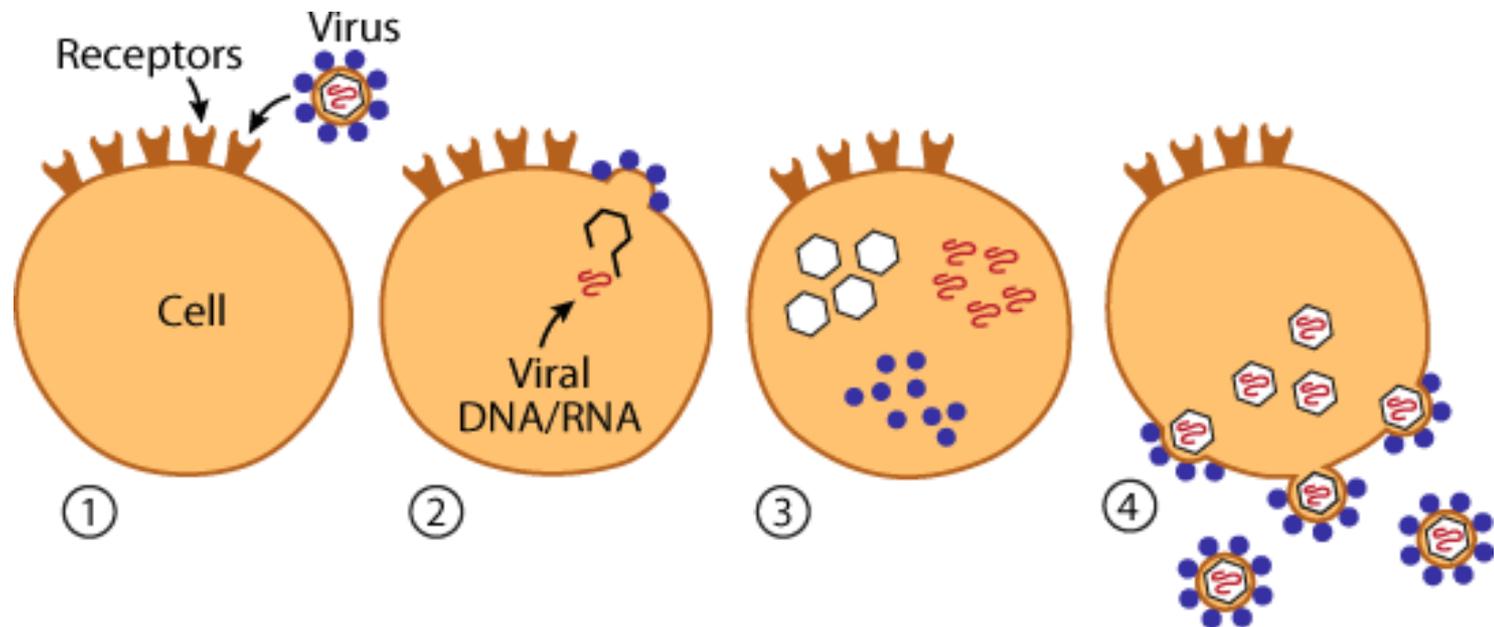
Se localizan en zona marginal del bazo

Isotipo preponderante de Acs secretados: IgM. En menor medida: IgG

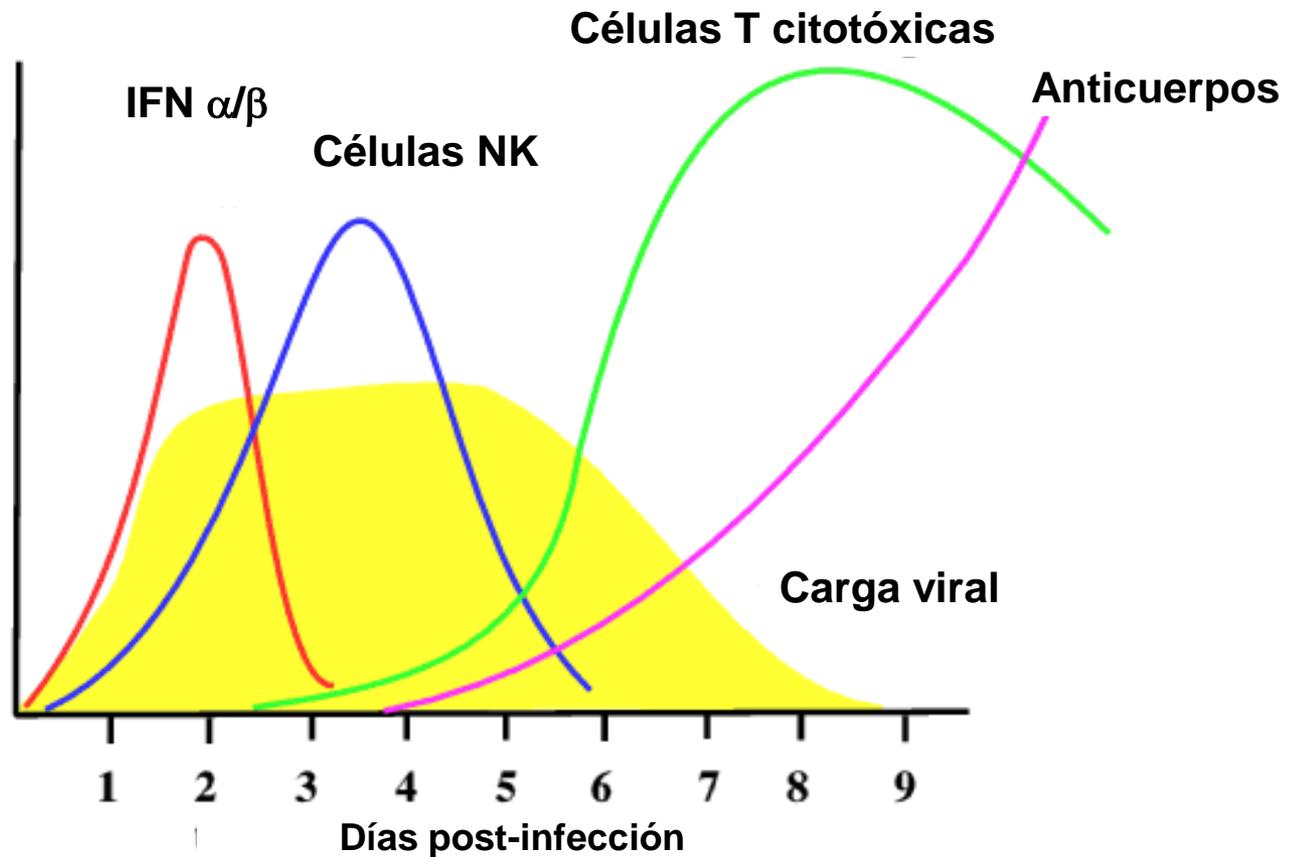
Producen rápidamente Acs (3-4 días de ingresado el antígeno/microorganismo)

Relevantes en la protección contra bacterias capsuladas: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*

# Inmunidad anti-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**

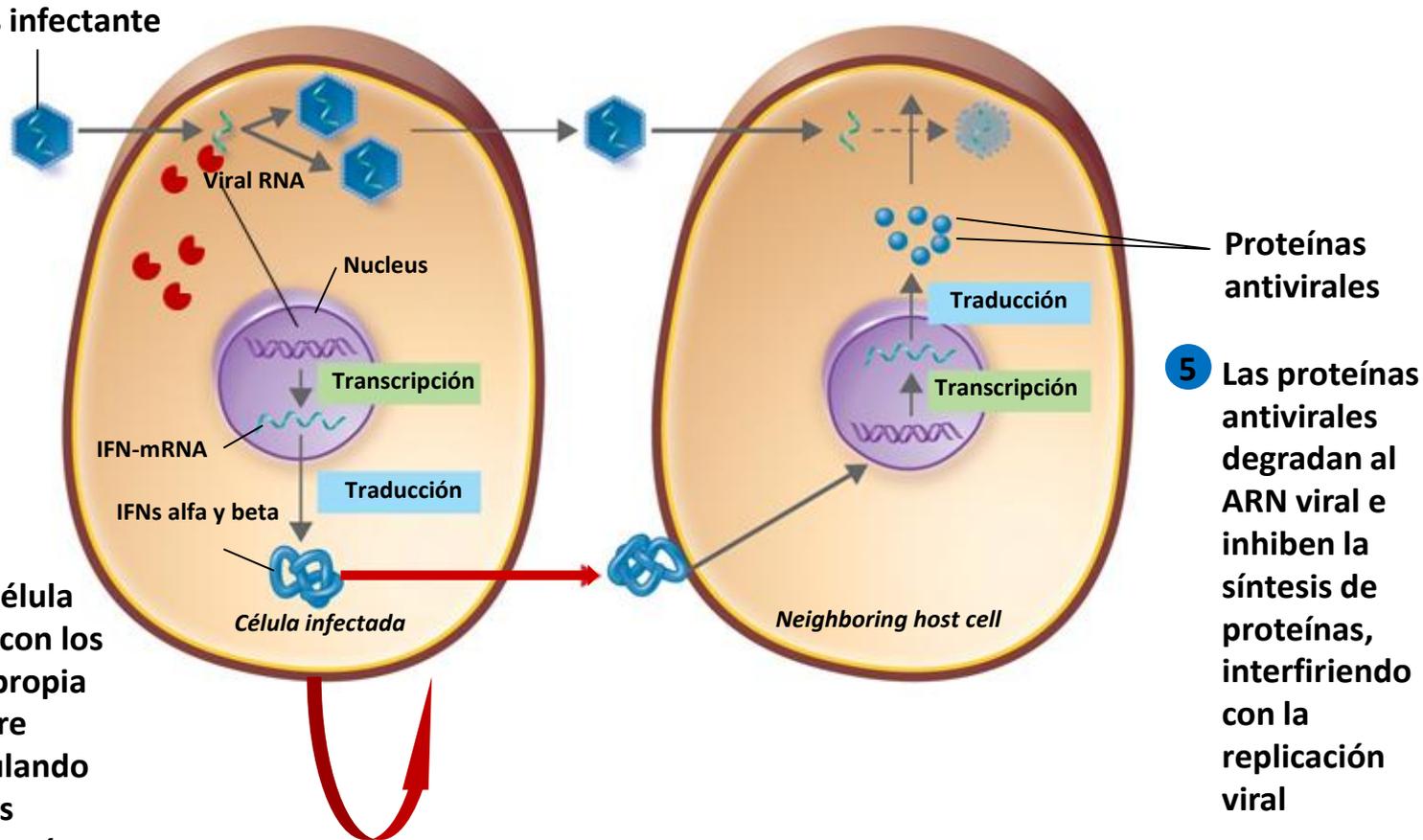
# Producción de interferones $\alpha/\beta$

1 Virus a ARN infecta a la célula

2 El virus infectante replica y genera nuevos virus

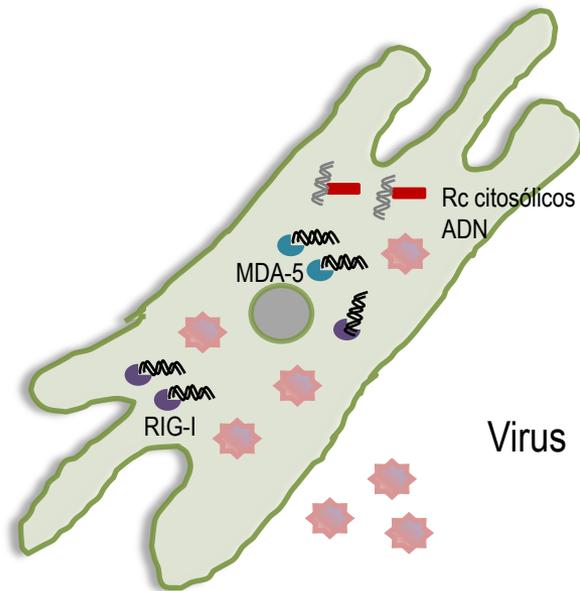
3 El material genético viral activa sensores de ácidos nucleicos induciendo la transcripción y traducción de IFNs tipo I.

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.



# ¿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**

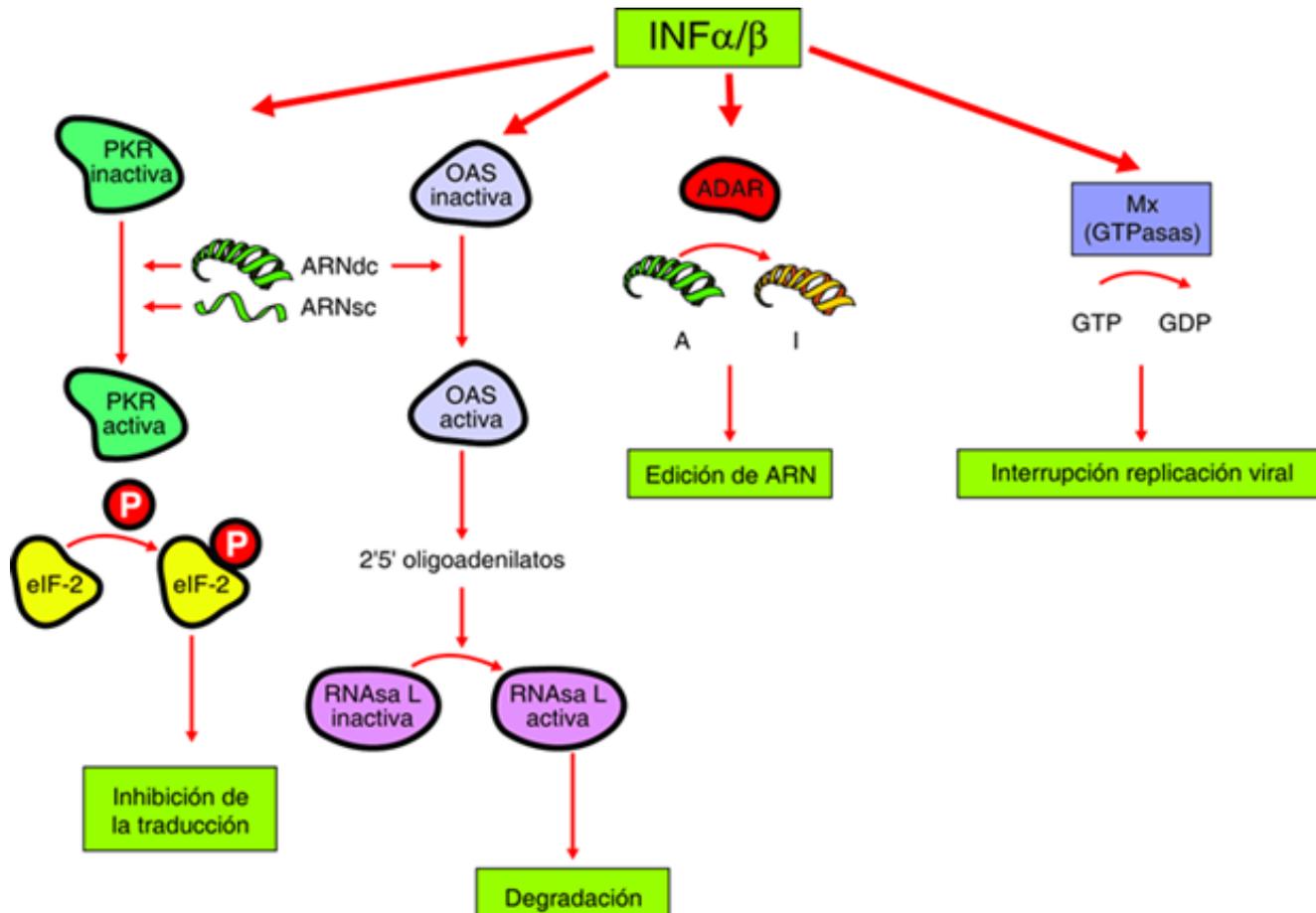
# Células Dendríticas Plasmacitoides



## 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.

# Efectos anti-virales de los interferones $\alpha/\beta$



## Dos poblaciones de células NK

Representan el 90% de las células NK de sangre periférica

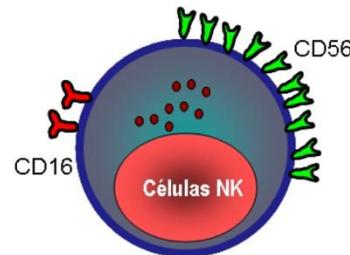
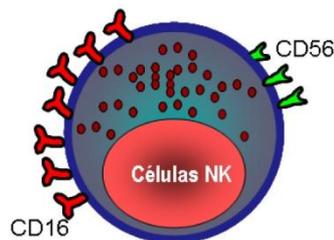
Representan el 10% de las NK de sangre periférica

Ejercen sus funciones en tejidos periféricos y mucosas

Ejercen funciones en órganos linfáticos secundarios

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

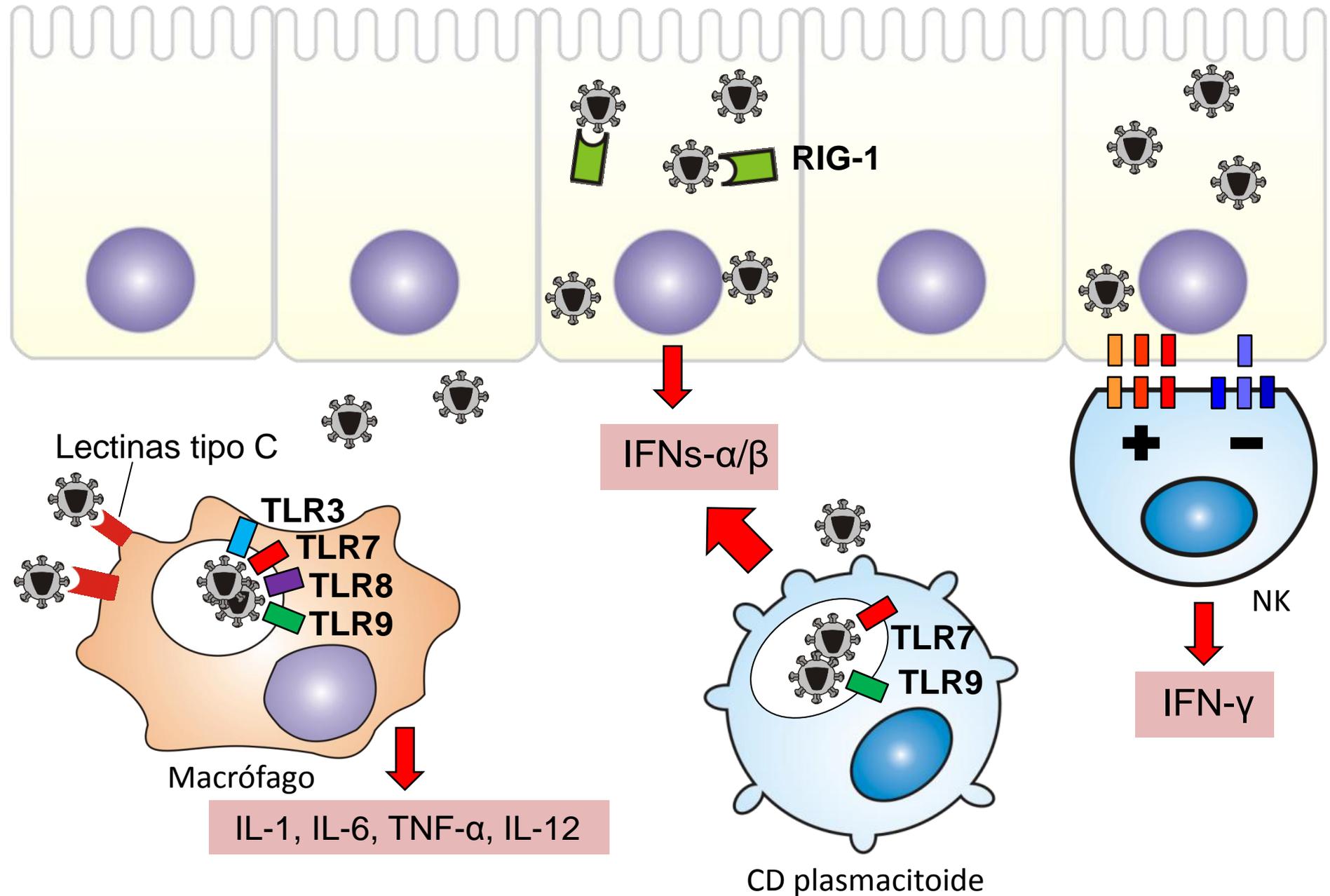
- Débil expresión de perforinas y granzimas
- Moderada o nula expresión del marcador CD16
- Alta expresión del marcador CD56



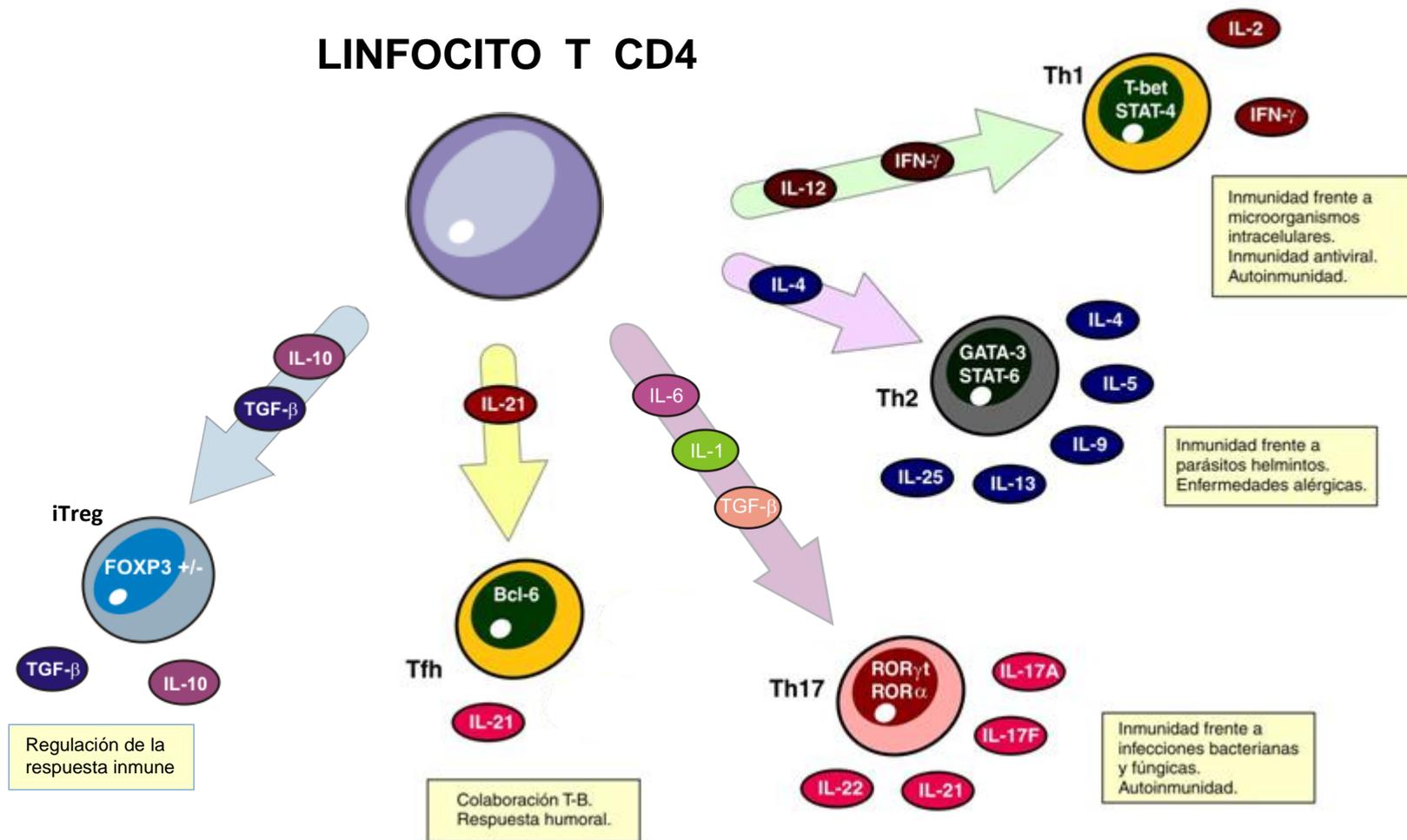
- Exhibe alta actividad citotóxica natural.
- Pueden mediar la CCDA en forma eficiente.
- Baja capacidad de producir citoquinas

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

# Resumen inmunidad innata antiviral

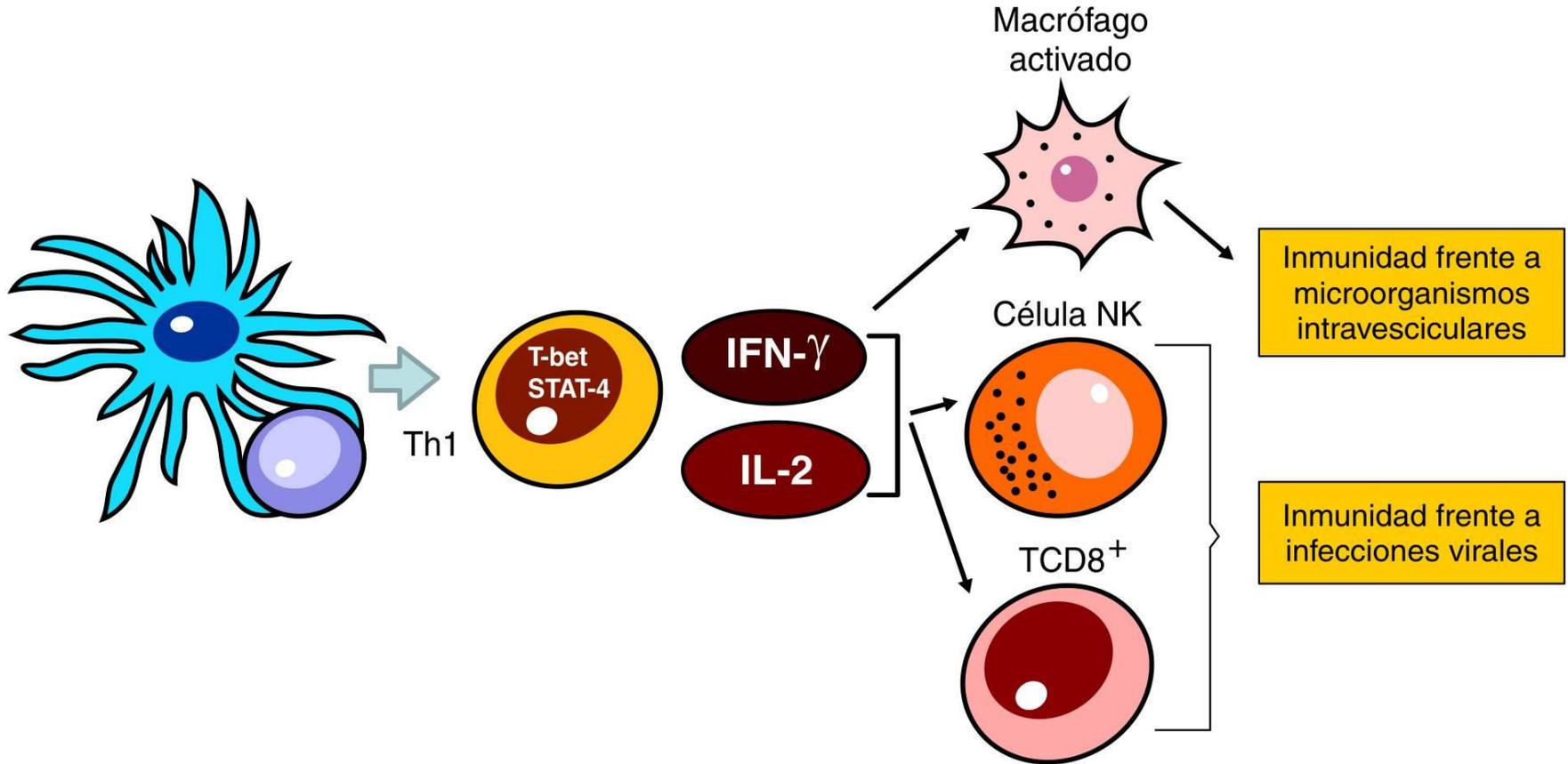


## LINFOCITO T CD4

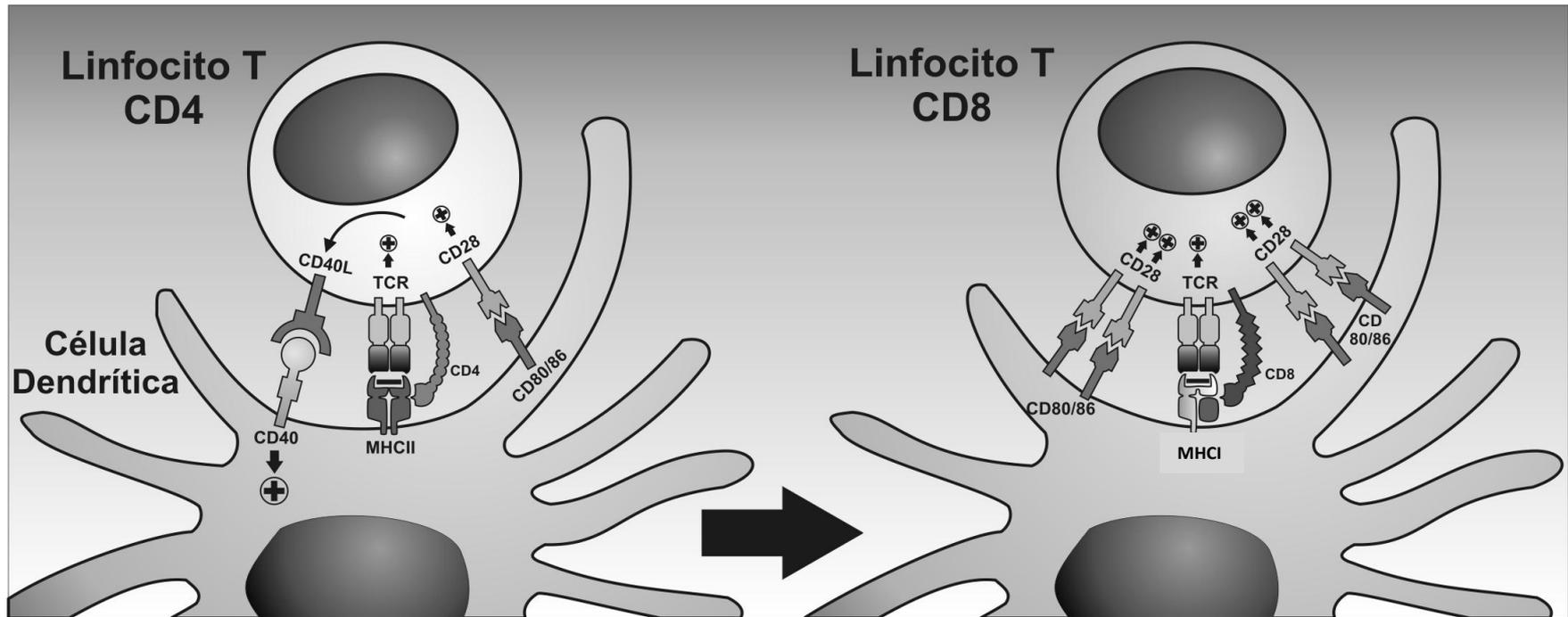


# Funciones mediadas por las células TH1:

- Inmunidad frente a microorganismos intravesiculares y virus.
- Autoinmunidad



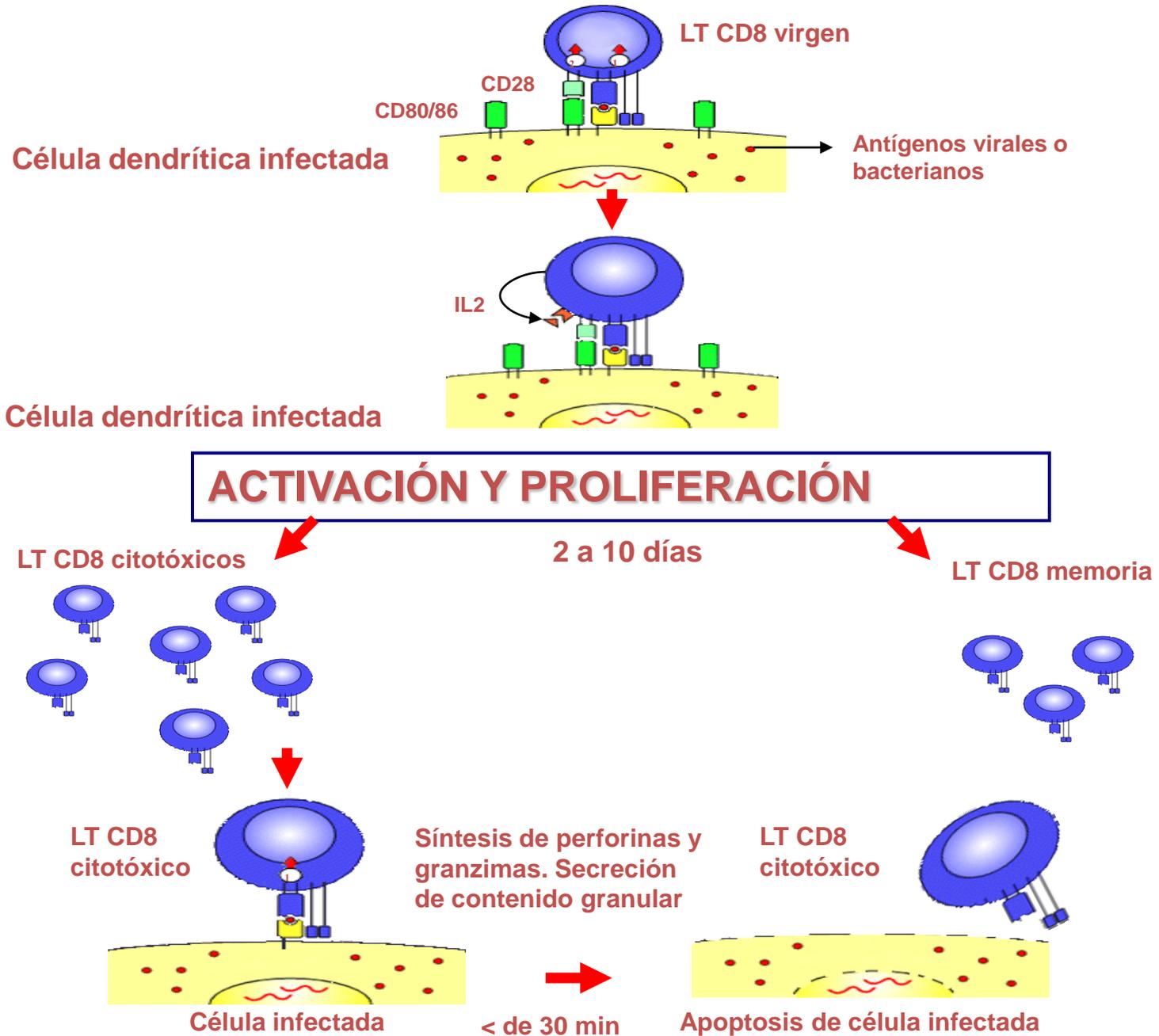
# Colaboración de los linfocitos T CD4 en la activación de los linfocitos T CD8

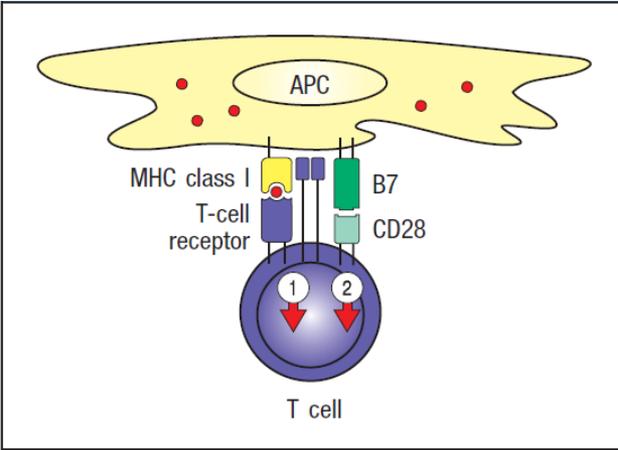


La interacción CD40-CD40L incrementa la expresión de moléculas CD80/CD86 (moléculas de B7) sobre la célula dendrítica.

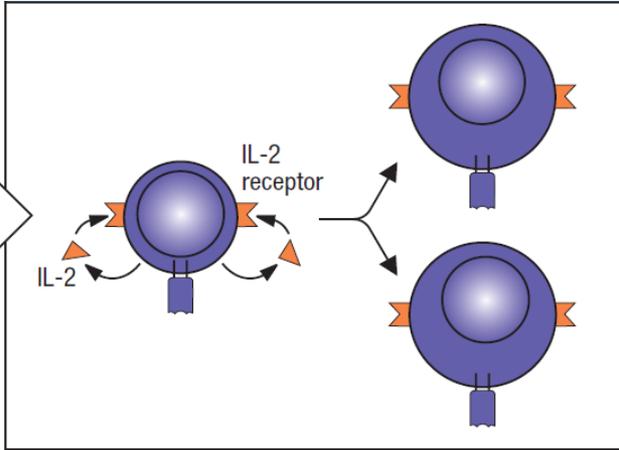
Expresando mayor capacidad de coestimulación, la célula dendrítica logra activar en forma eficiente a los linfocitos T CD8 vírgenes.

# Los linfocitos T CD8<sup>+</sup> vírgenes se diferencian a células citotóxicas

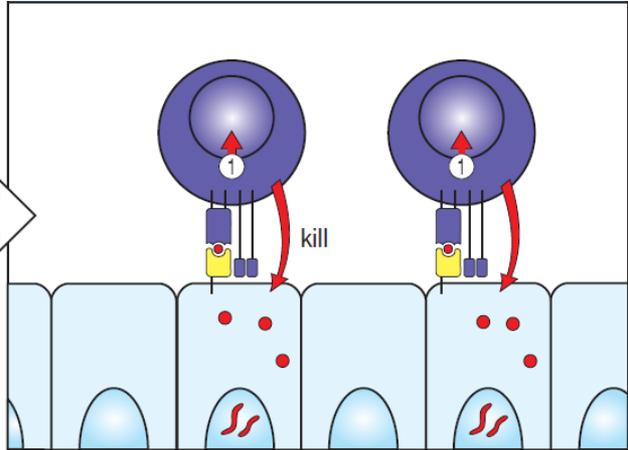




Activación



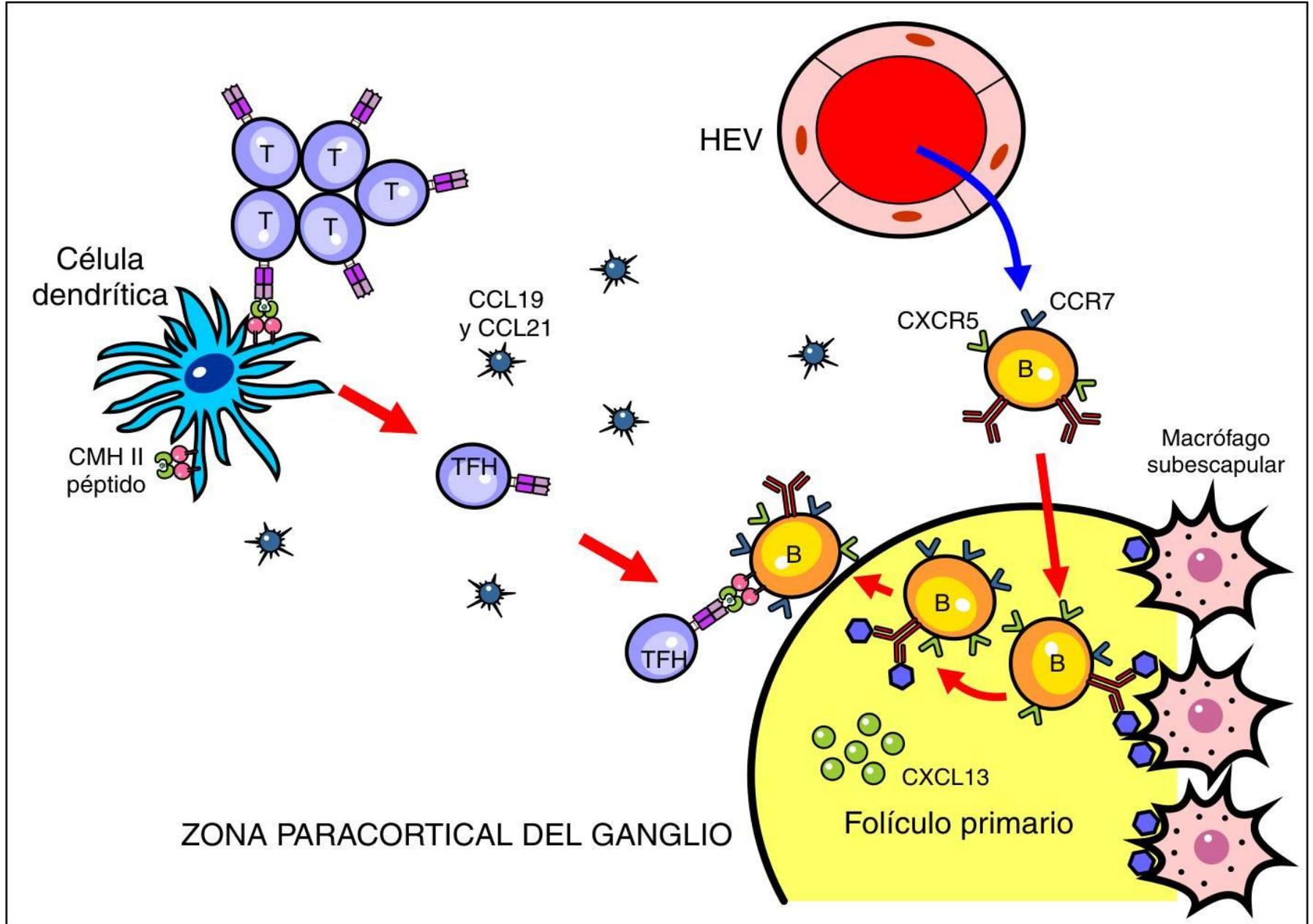
Proliferación y diferenciación



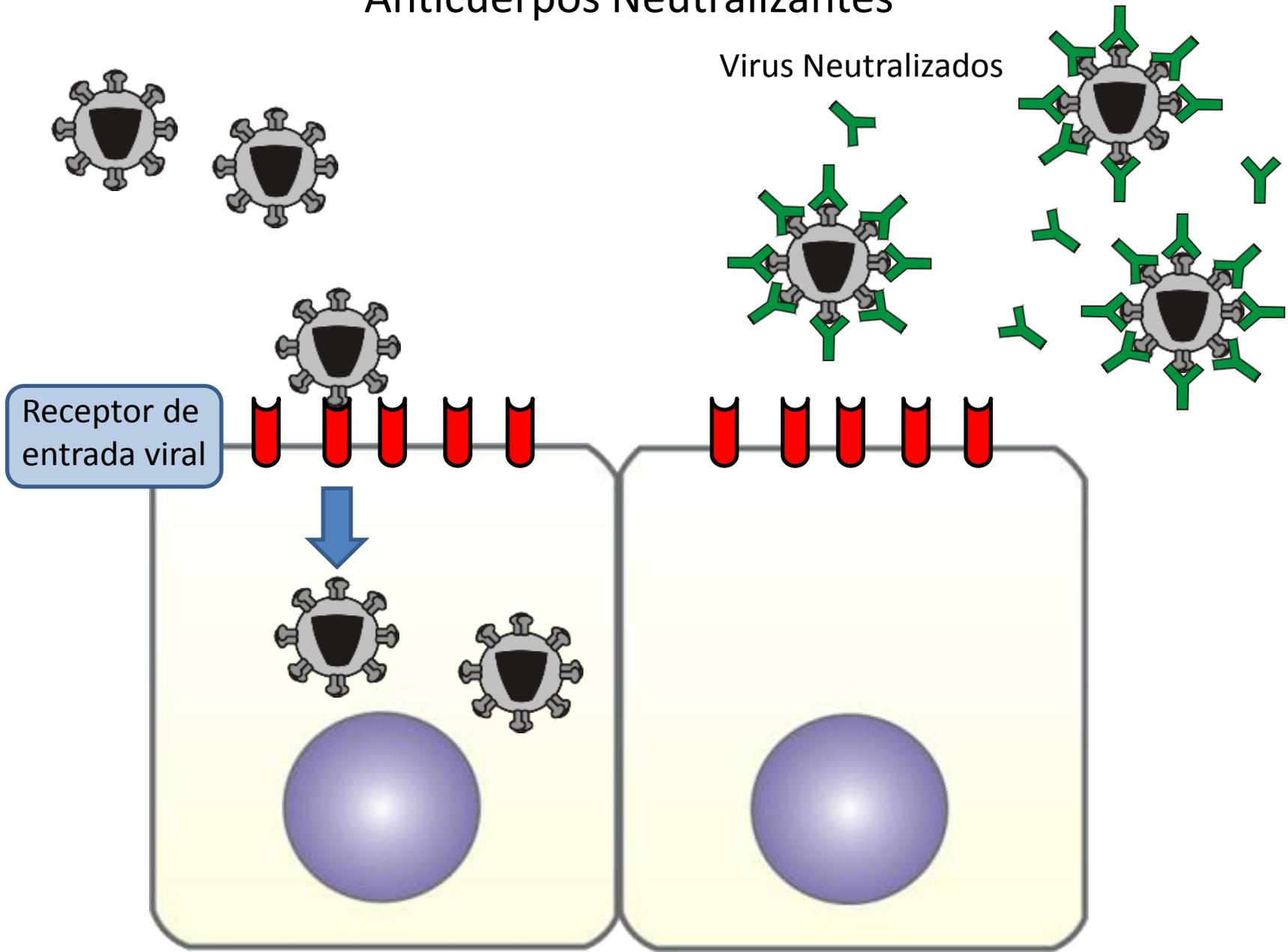
Función efectora

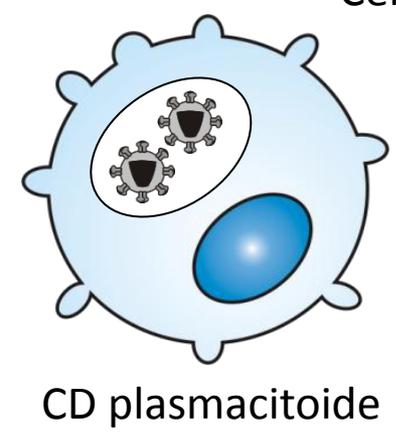
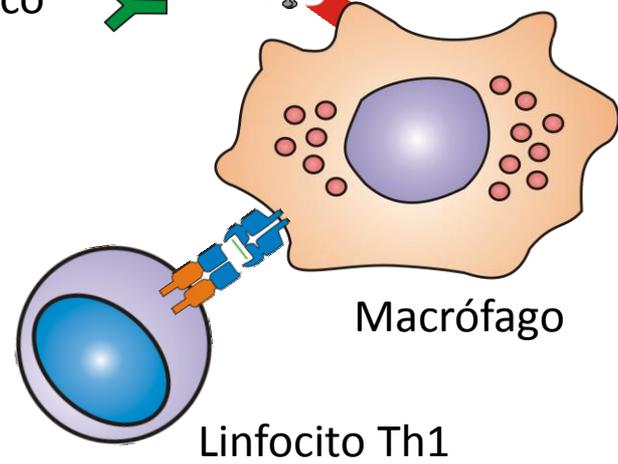
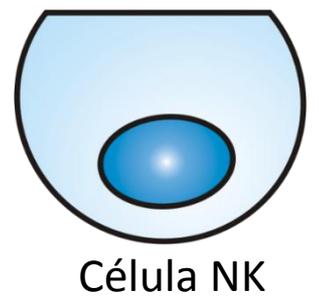
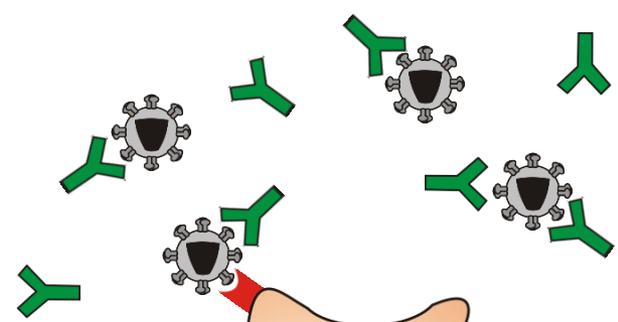
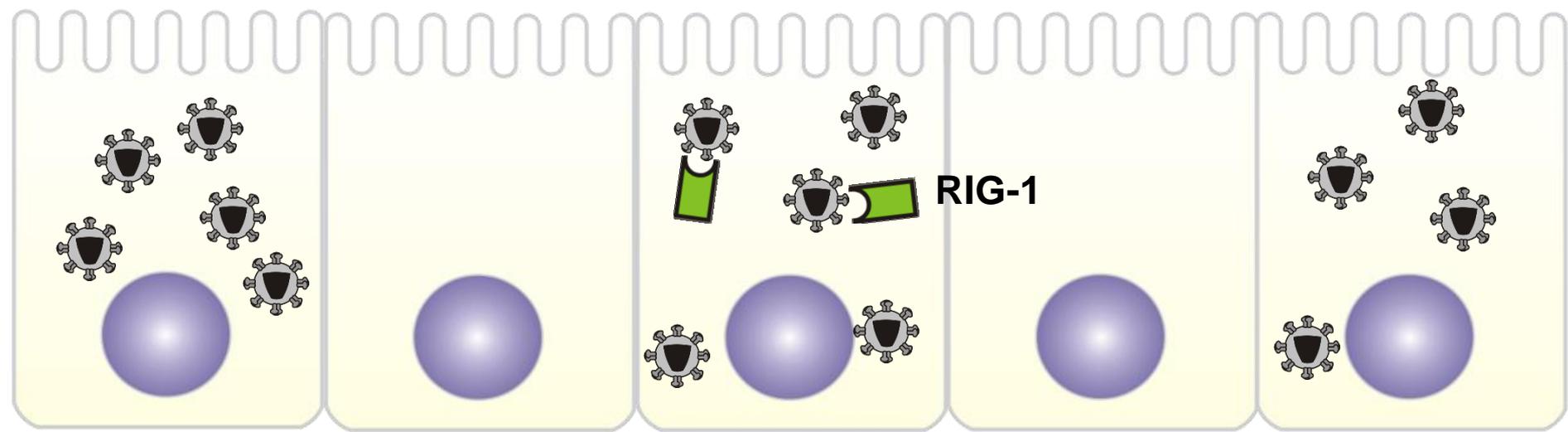
Los **linfocitos T CD8<sup>+</sup> citotóxicos** (células efectoras) se activan en los **tejidos periféricos** luego de reconocer el complejo péptido-MHC (**señal 1 de activación**)

# Colaboración T-B



# Anticuerpos Neutralizantes





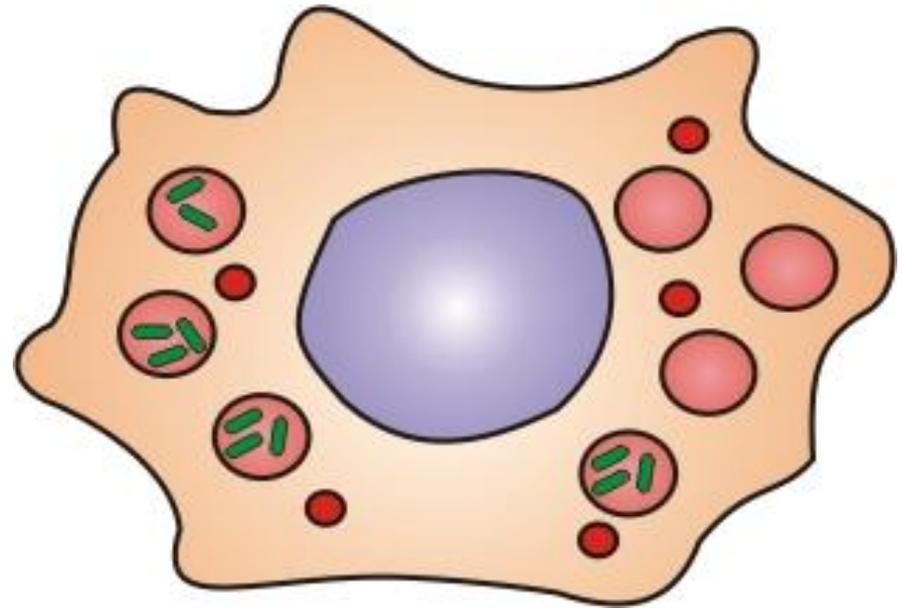
# Inmunidad frente a microorganismos intravesiculares

*Mycobacterium tuberculosis*  
*Mycobacterium leprae*  
*Mycobacterias atípicas*

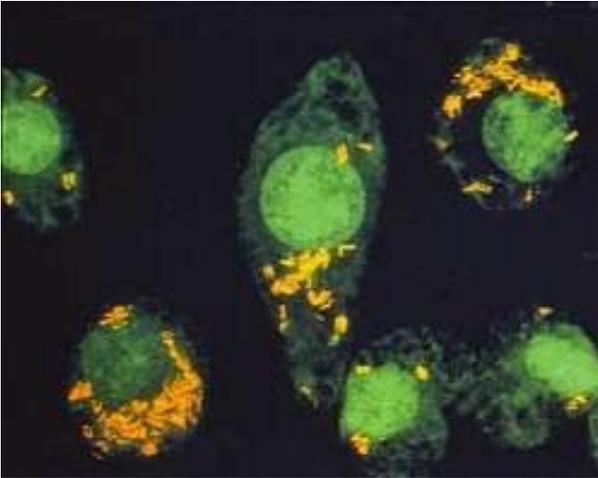
*Salmonella*  
*Brucella*

*Histoplasma capsulatum*  
*Paracoccidioides brasiliensis*  
*Coccidioides immitis*

*Leishmania*



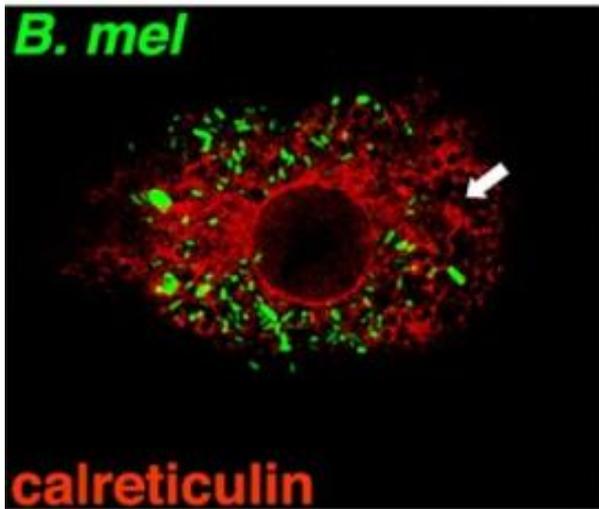
Macrófago infectado



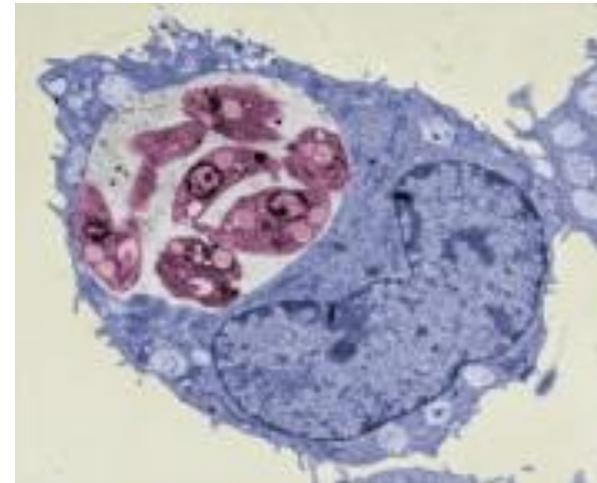
*Mycobacterium tuberculosis*



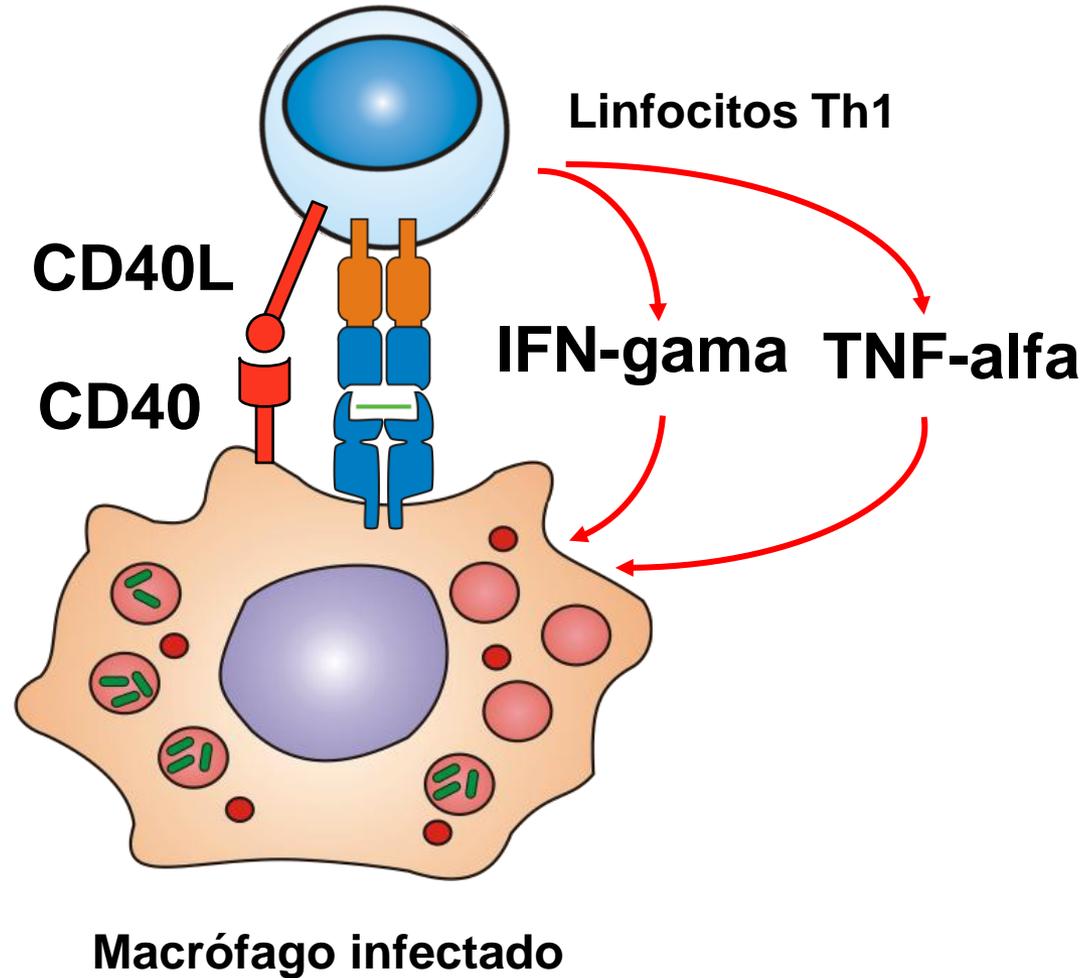
*Histoplasma capsulatum*



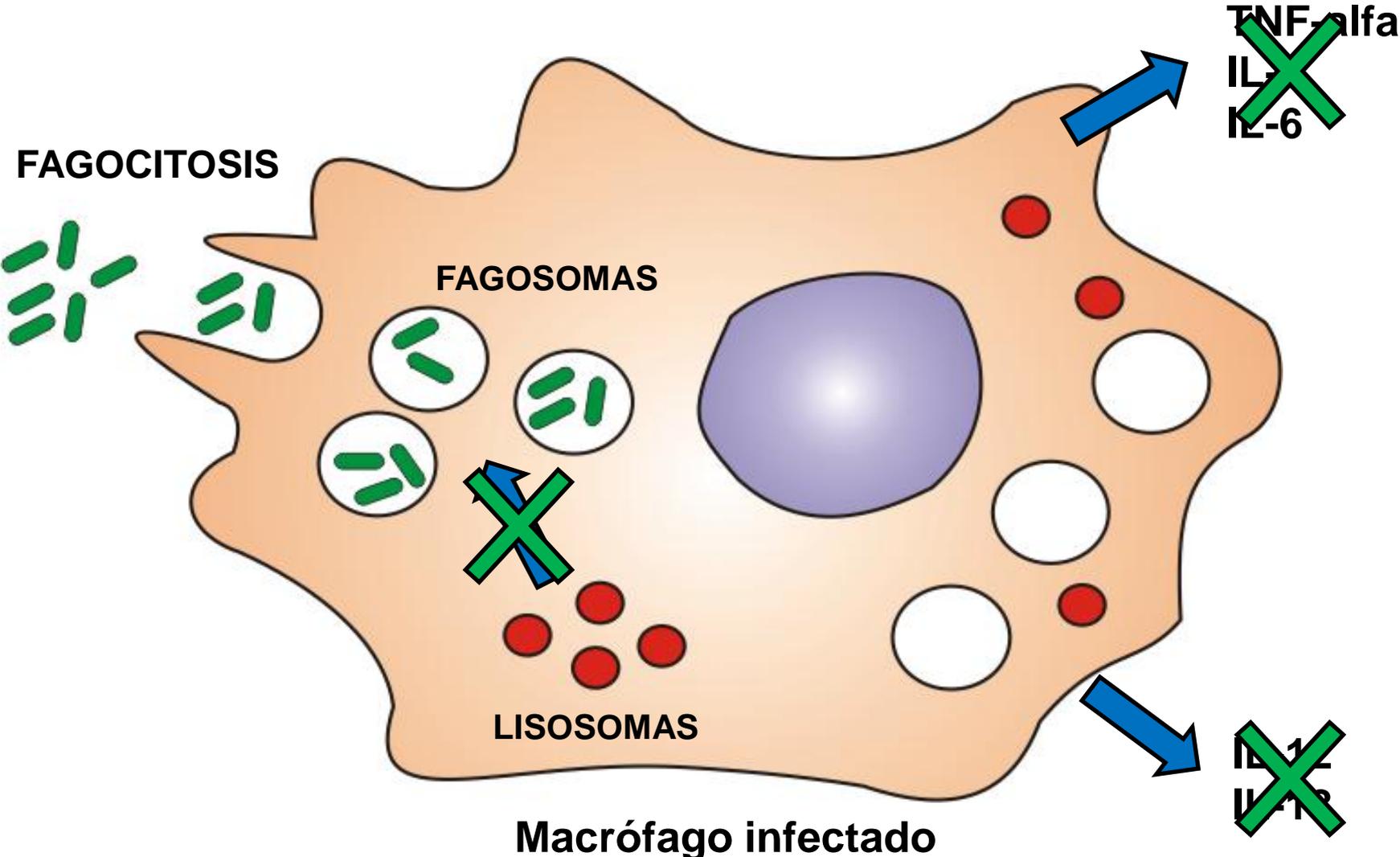
*Brucella melitensis*



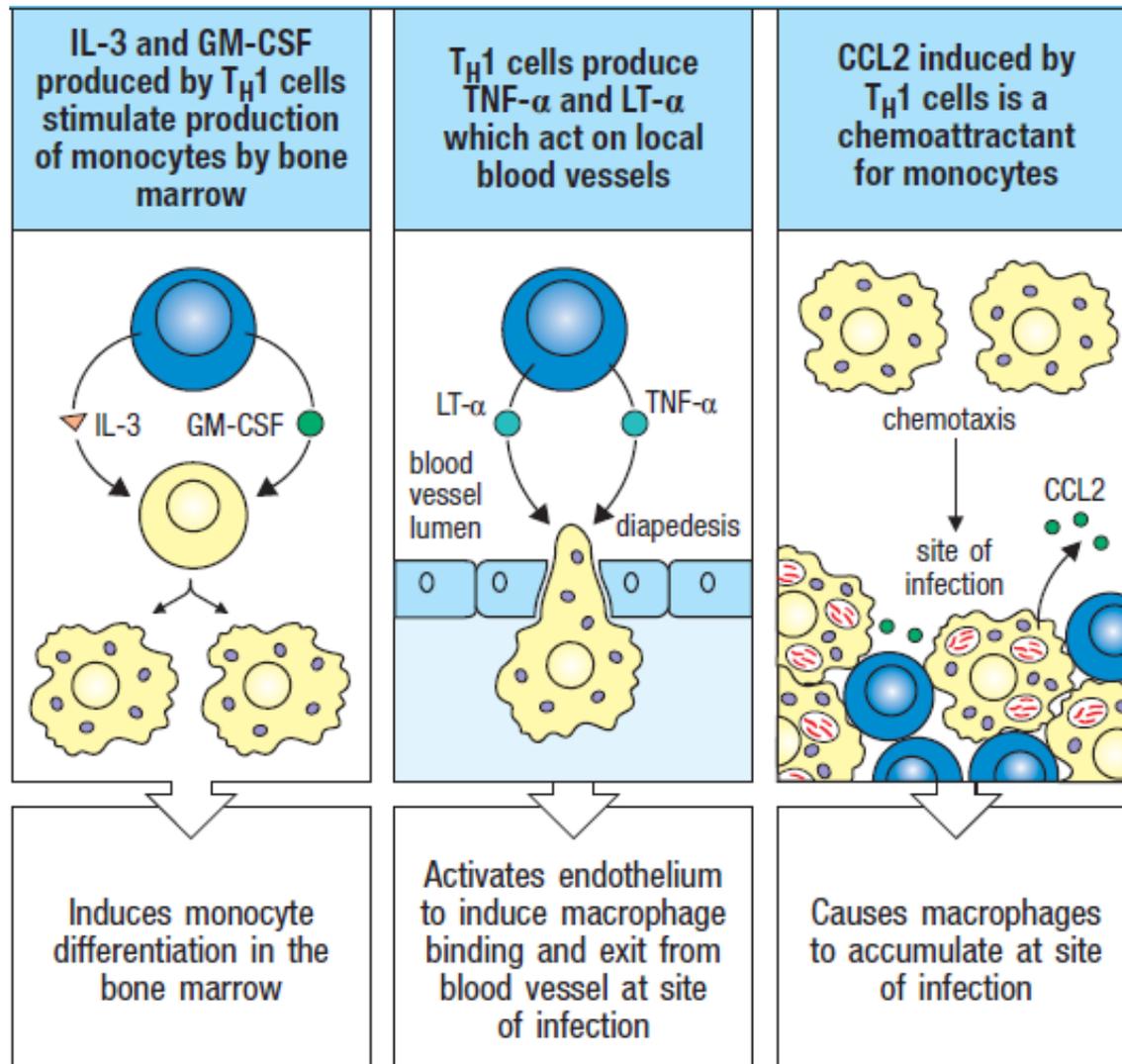
*Leishmania mexicana*



# Evasión microbiana a la actividad microbicida del macrófago

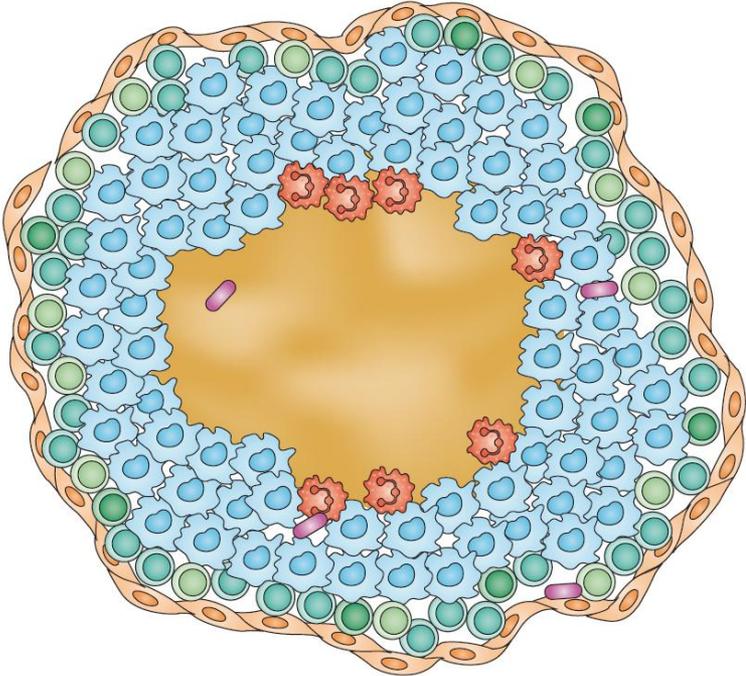


# Infiltración del tejido infectado por monocitos

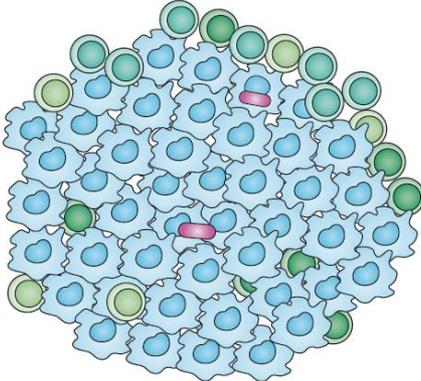


# Granulomas

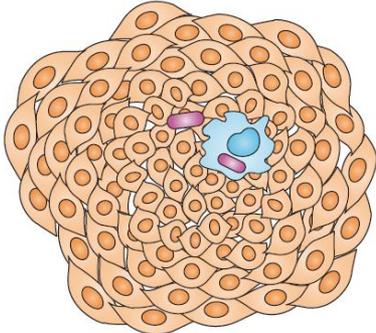
**a** Caseous granuloma



**b** Non-necrotizing granuloma

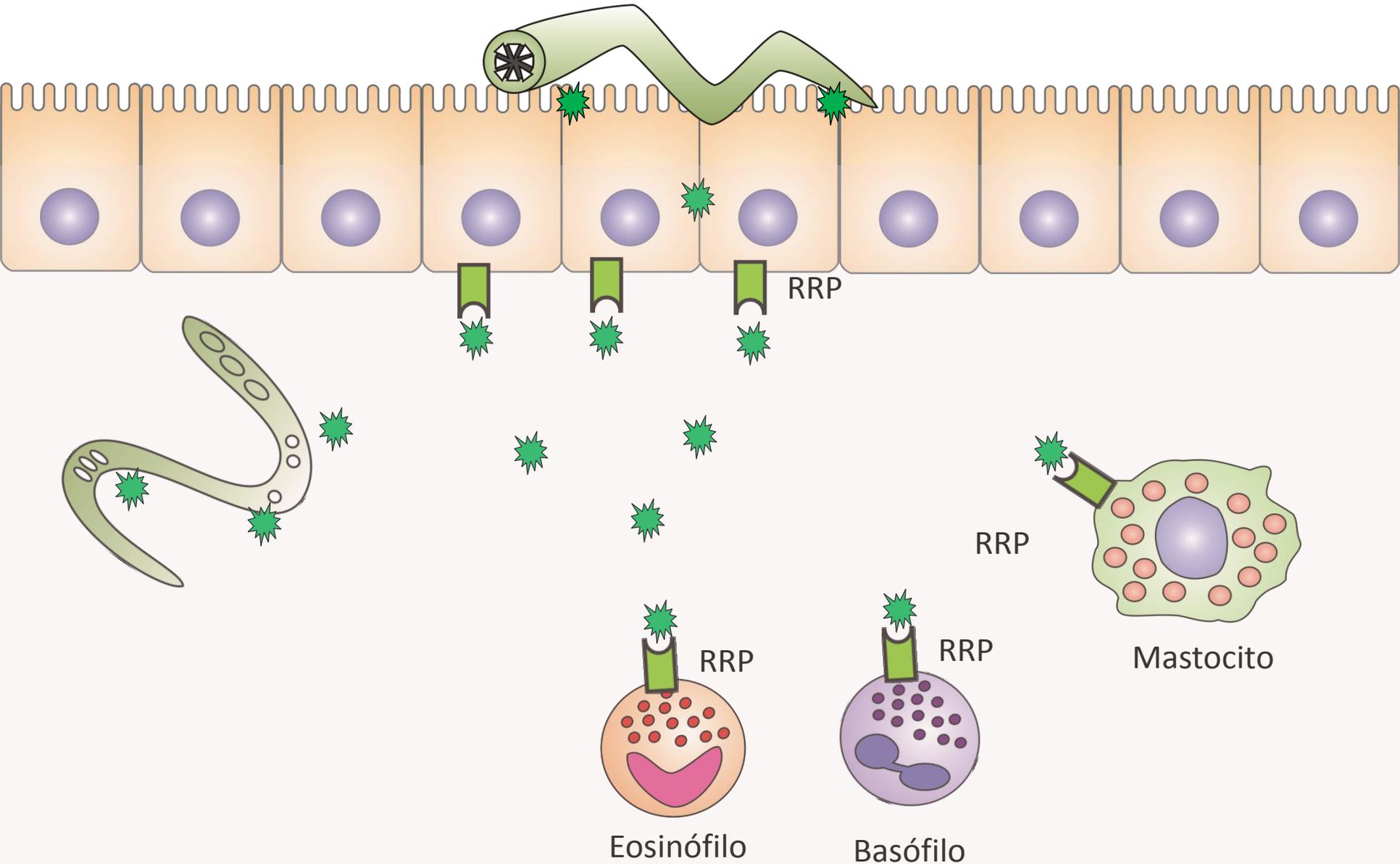


**c** Fibrotic granuloma



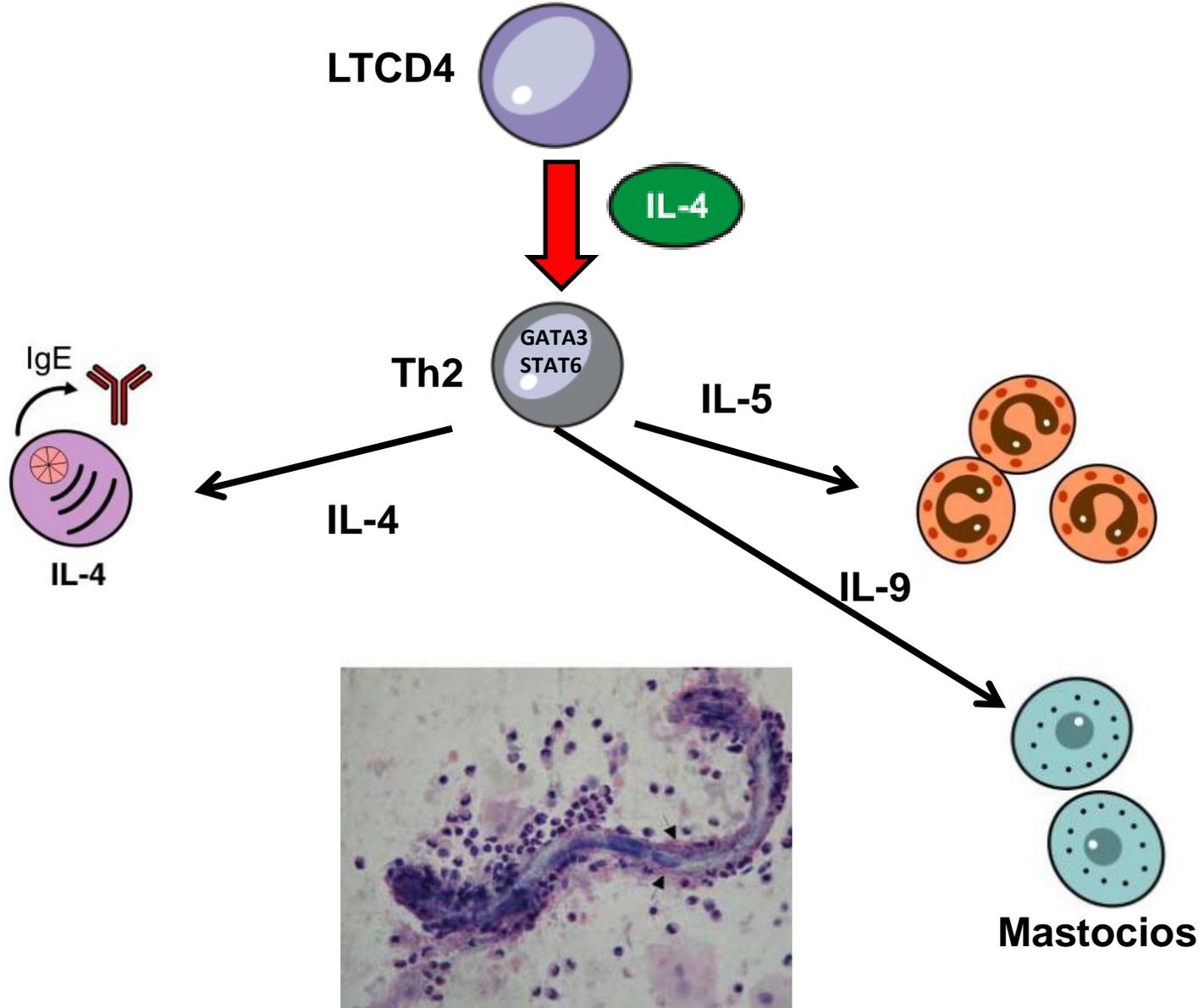
 B cell	 Neutrophil	 <i>M. tuberculosis</i>
 CD8+ T cell	 Caseum	 Macrophage
 CD4+ T cell	 Fibroblast	

# Inmunidad frente a parásitos helmintos



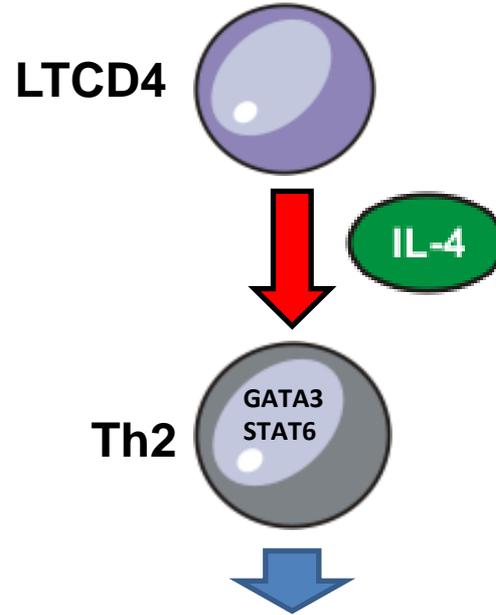
# Respuesta Th2

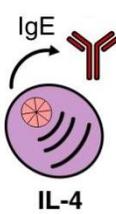
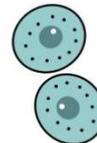
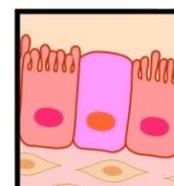
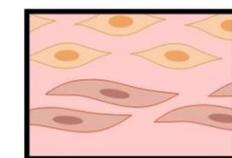
# Inmunidad frente a helmintos



# Respuesta Th2

# Inmunidad frente a helmintos. Alergia.



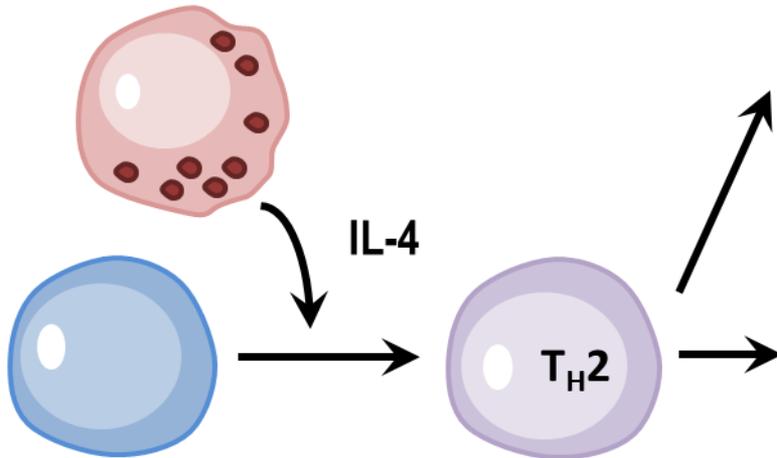
IL-4	IL-5	IL-9	IL-4/IL-9/IL-13	IL-4/IL-13
<b>Promoción del switch de isotipo a IgE</b>	<b>Eosinofilia</b>	<b>Mastocitosis</b>	<b>Estimulación de la producción de moco</b>	<b>Hiperreactividad bronquial Remodelación de la vía aérea</b>
				

# Mecanismos efectores mediados por los linfocitos $T_H2$ : Respuesta antiparasitaria

Helmintos



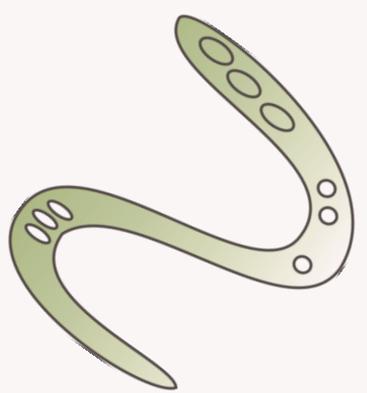
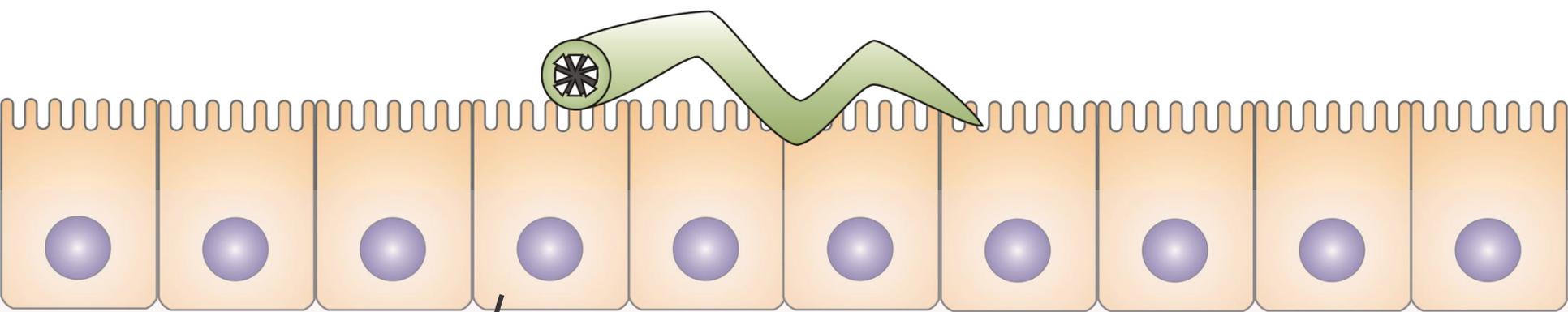
Glucanos, lipoproteínas, proteasas y ribonucleasas de los parásitos estimulan a los mastocitos, basófilos y células NKT a producir IL-4



- Dentro del ganglio linfático, estimulan a que las células B activadas por el parásito sufran cambio de isotipo hacia IgE

- En el tejido periférico:
  - promueven la degranulación de mastocitos
  - estimulan las secreciones mucosas
  - estimulan el peristaltismo

Promueven la expulsión del parásito



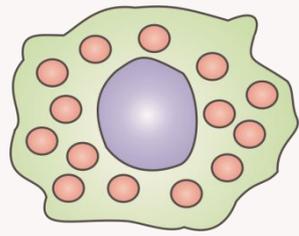
IL-33  
TSLP



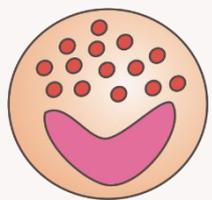
ILC2



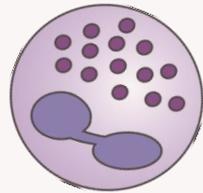
IL-4



Mastocito



Eosinófilo



Basófilo



***Gracias***