

Materia Inmunología

Seminario 7

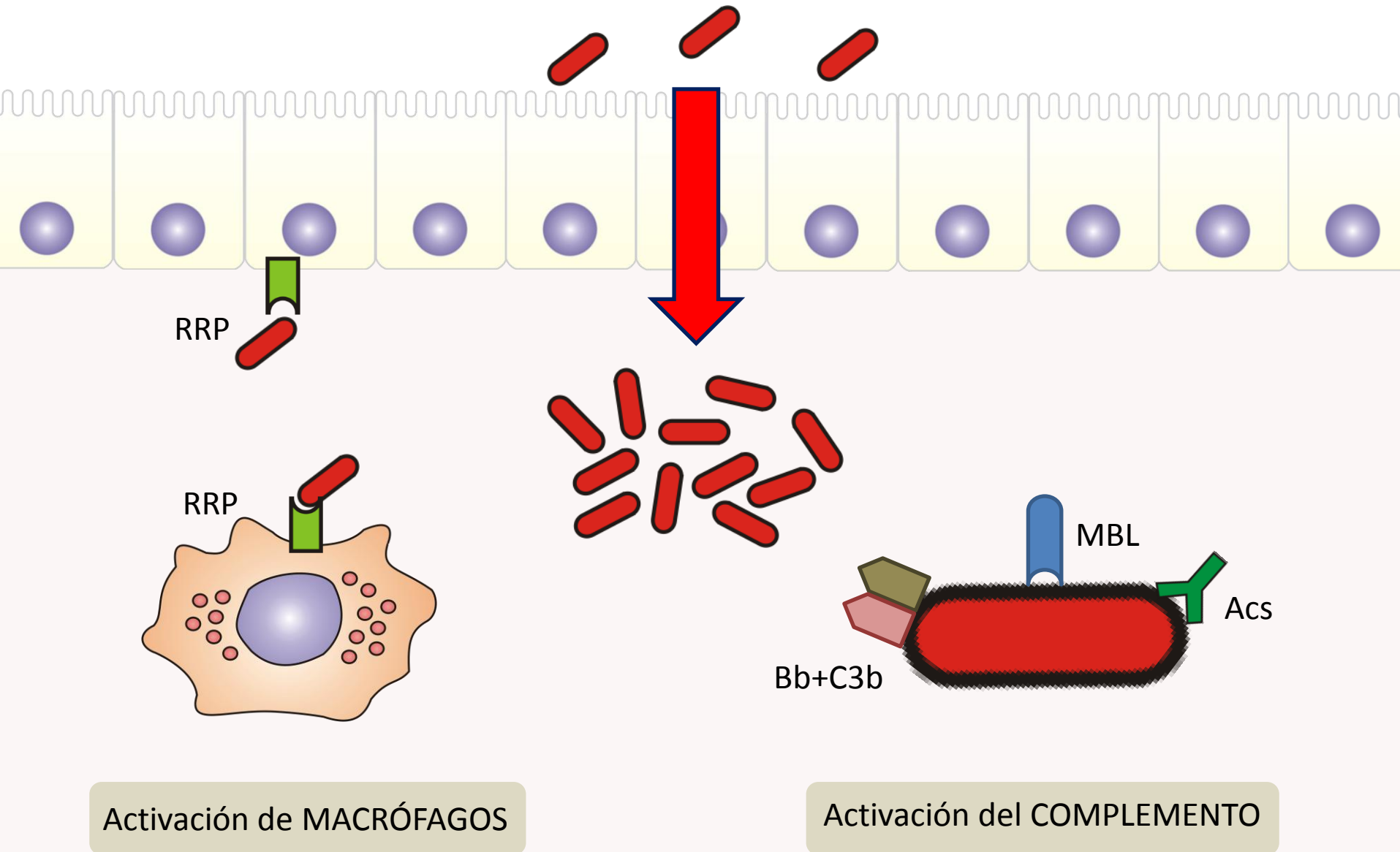
Visión integral de la respuesta inmune antimicrobiana

Año: 2020



*Universidad de Buenos Aires
Facultad de Medicina*

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



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

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

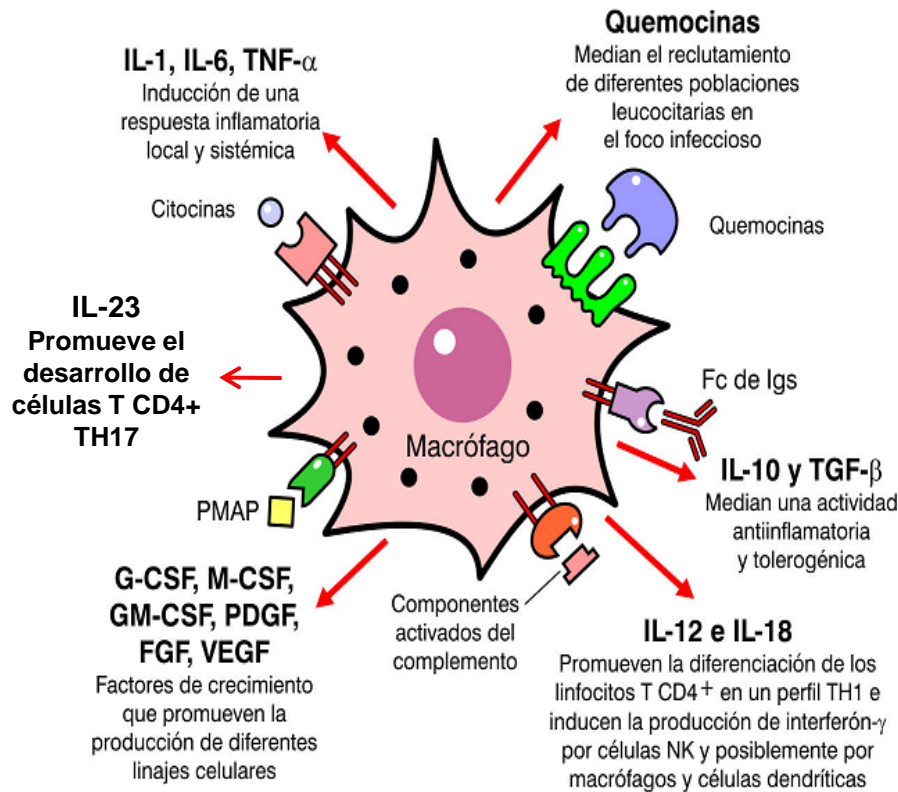
CLR: C-type lectin-like receptors

Presentes en membrana plasmática y en fluidos biológicos
Algunos son endocíticos

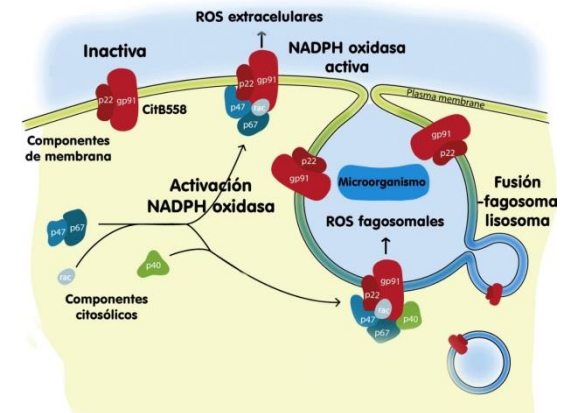
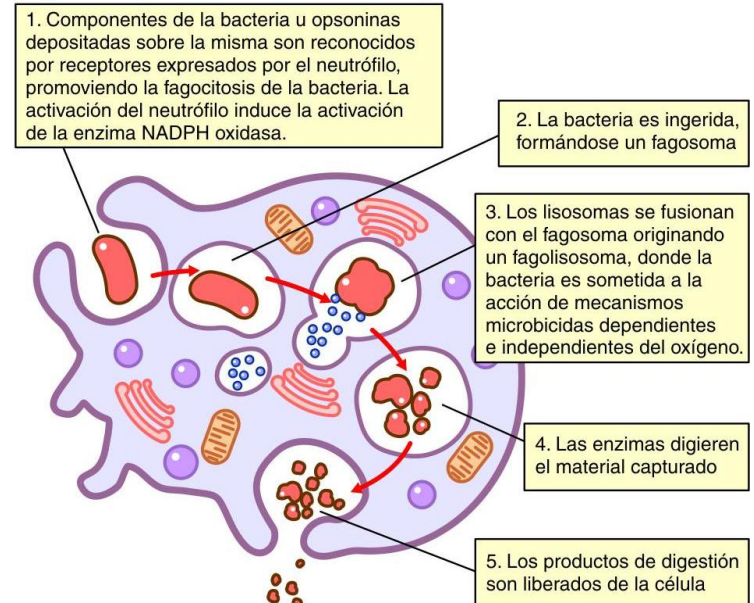
Reconocen motivos de carbohidratos que no suelen estar presentes en los hidratos de carbono expresados por las células del huésped. Particularmente, motivos ricos en manosa, fucosa y β -glucano.

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

Activación del macrófago



FAGOCITOSIS

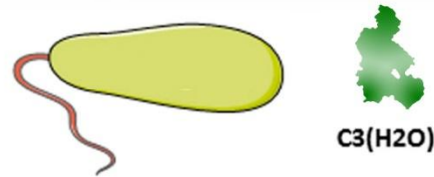


Vía Alternativa

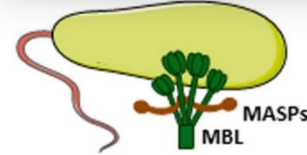
Vía Lectinas

Vía Clásica

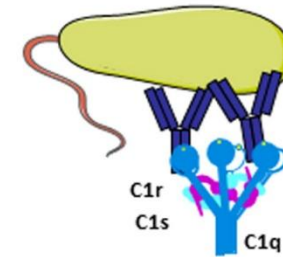
Bajo nivel de activación permanente



C3(H₂O)



MASP2
MBL



C1r
C1s
C1q

FH
MCP
DAF
CR1

MCP
DAF
CR1
C4BP

C3bBb

C4b2b

Convertasas de C3

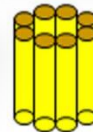
Convertasas de C5

Loop de
amplificación

Opsonización y
fagocitosis

Lisis bacteriana
Por CAM

C5b-C9
CAM



C3a

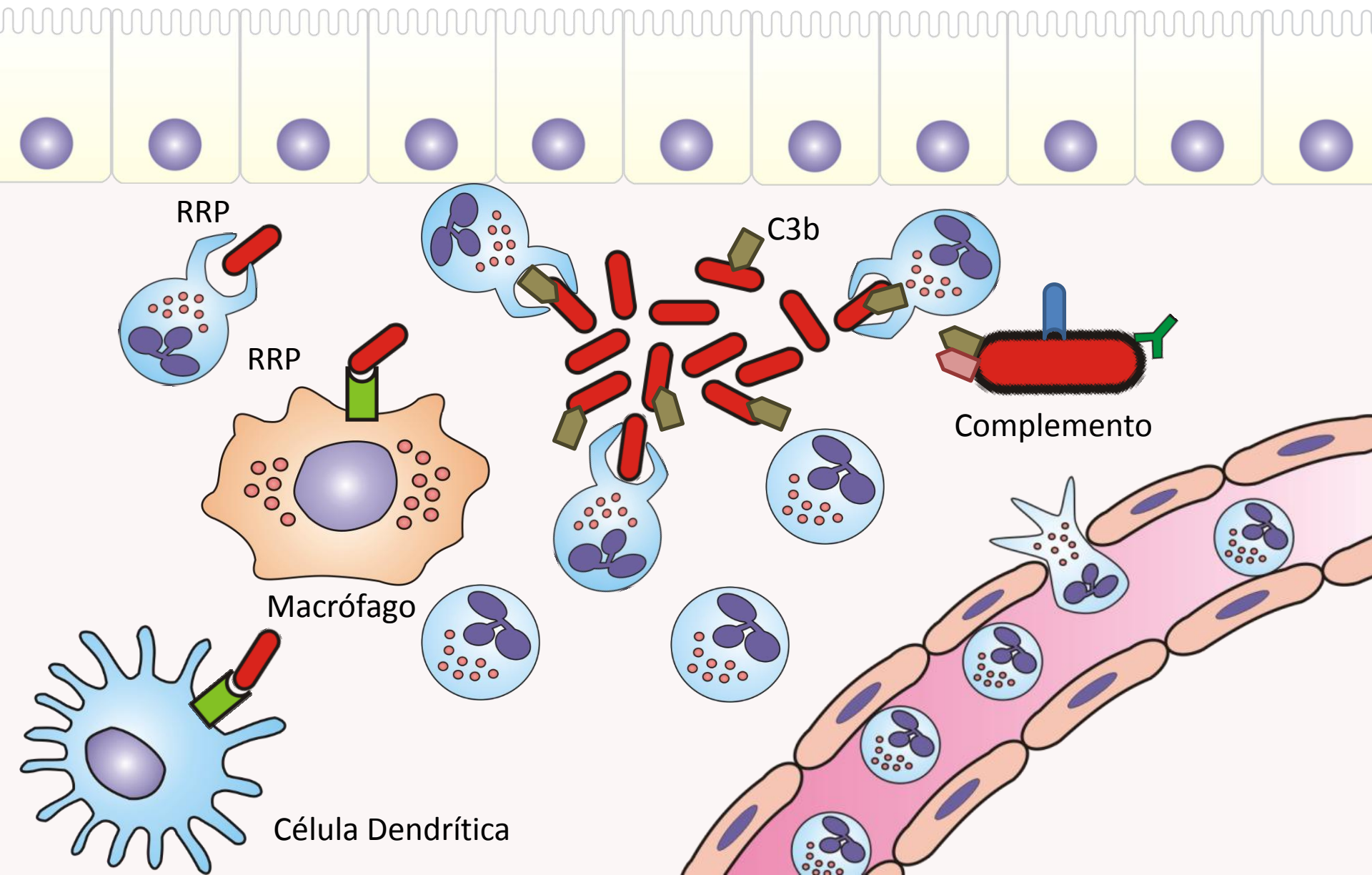
C5a

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

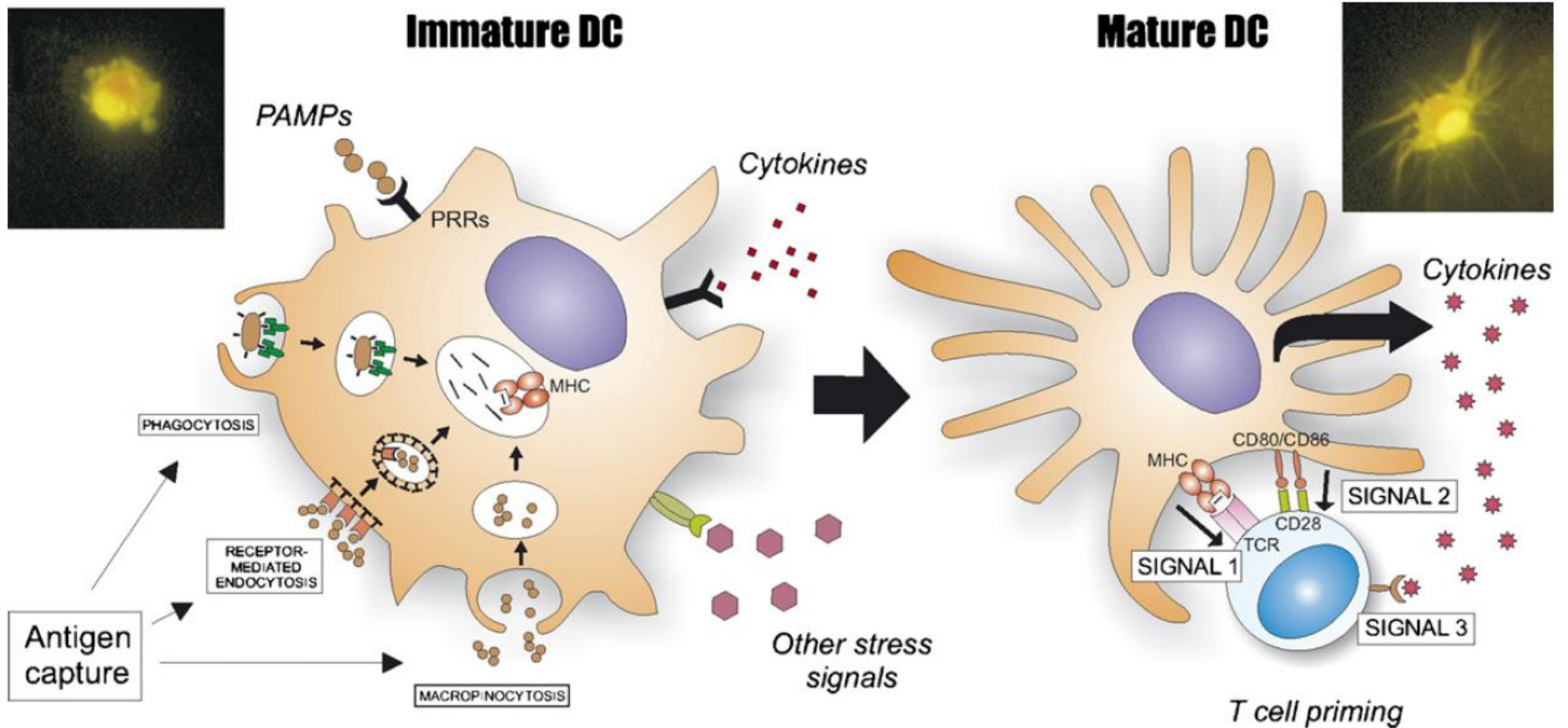
Funciones del complemento



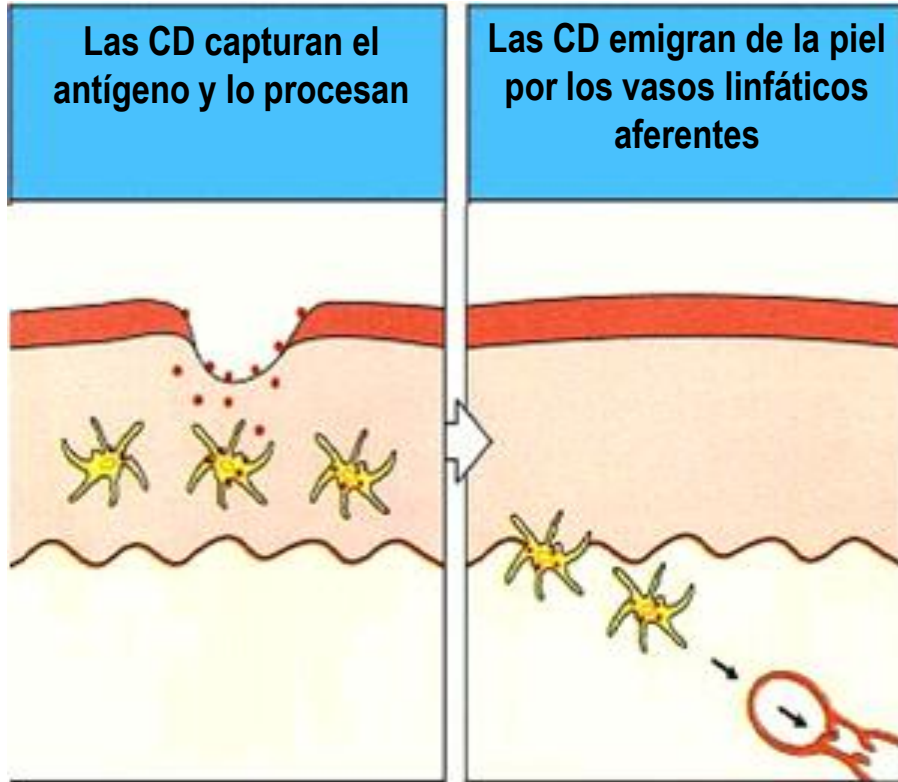
Extravasación de neutrófilos e infiltración del tejido infectado



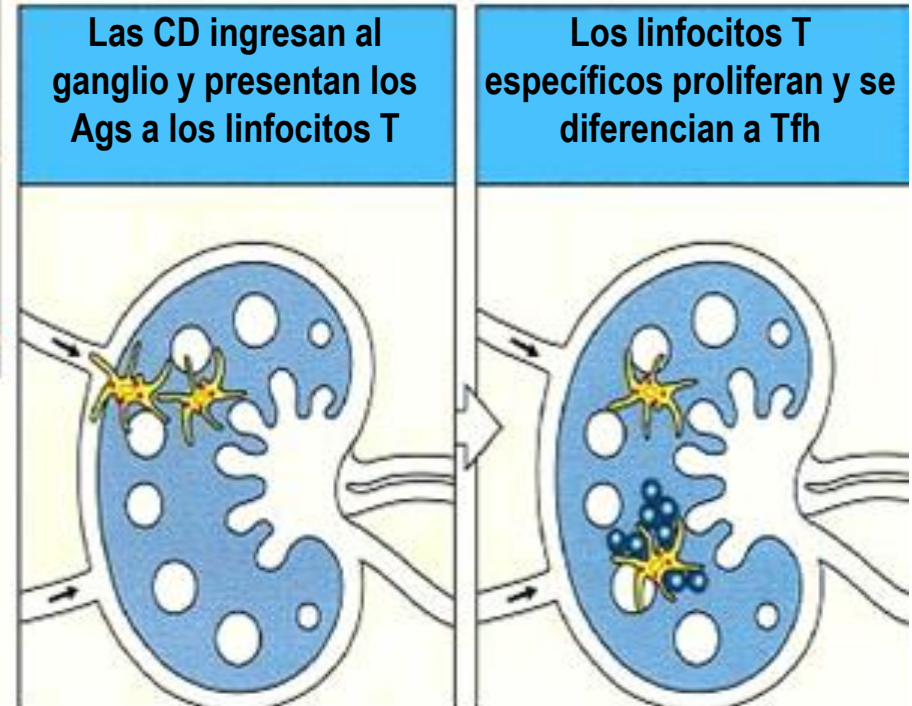
Activación y maduración de las Células Dendríticas

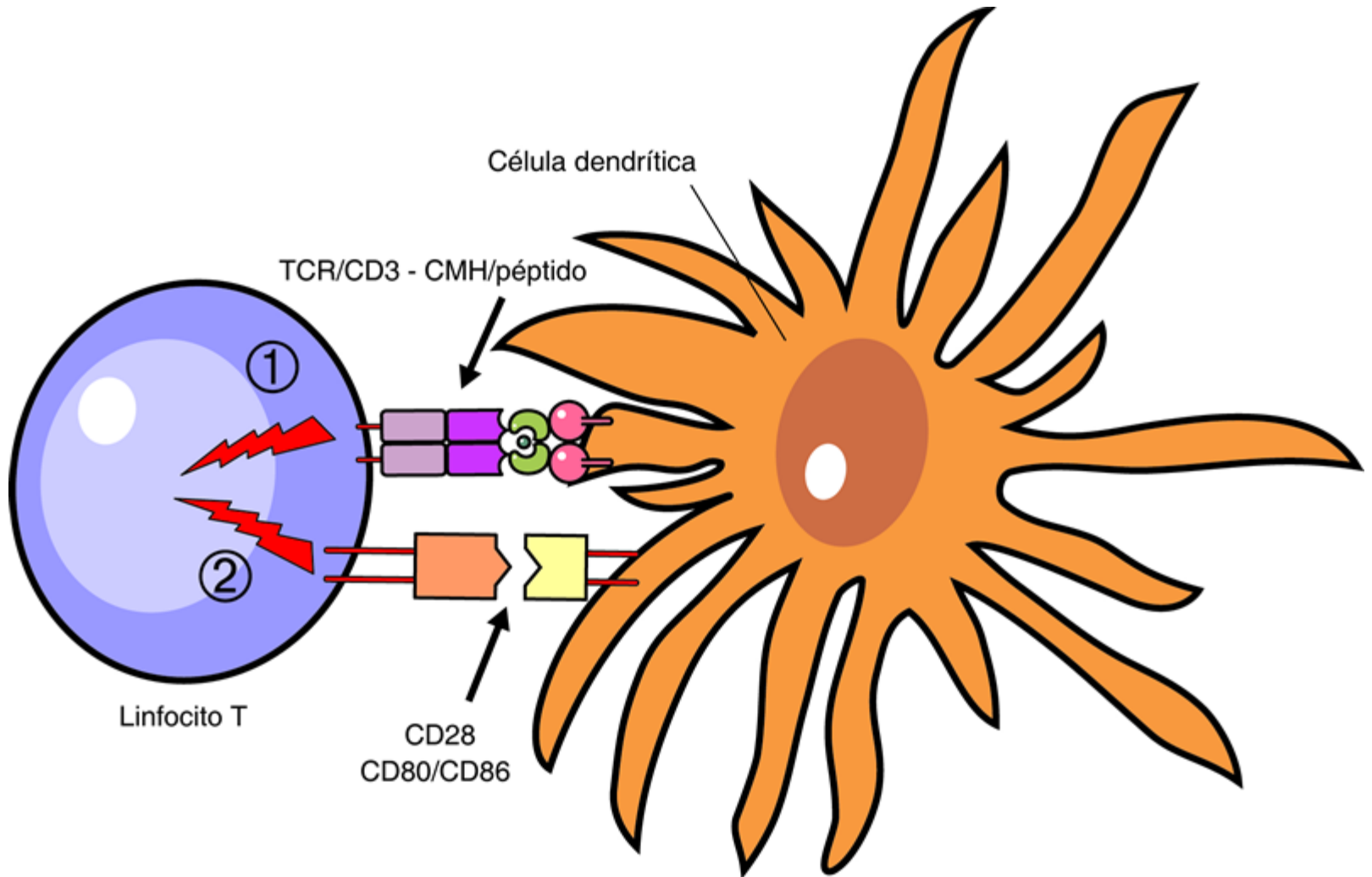


Maduración de las Células Dendríticas

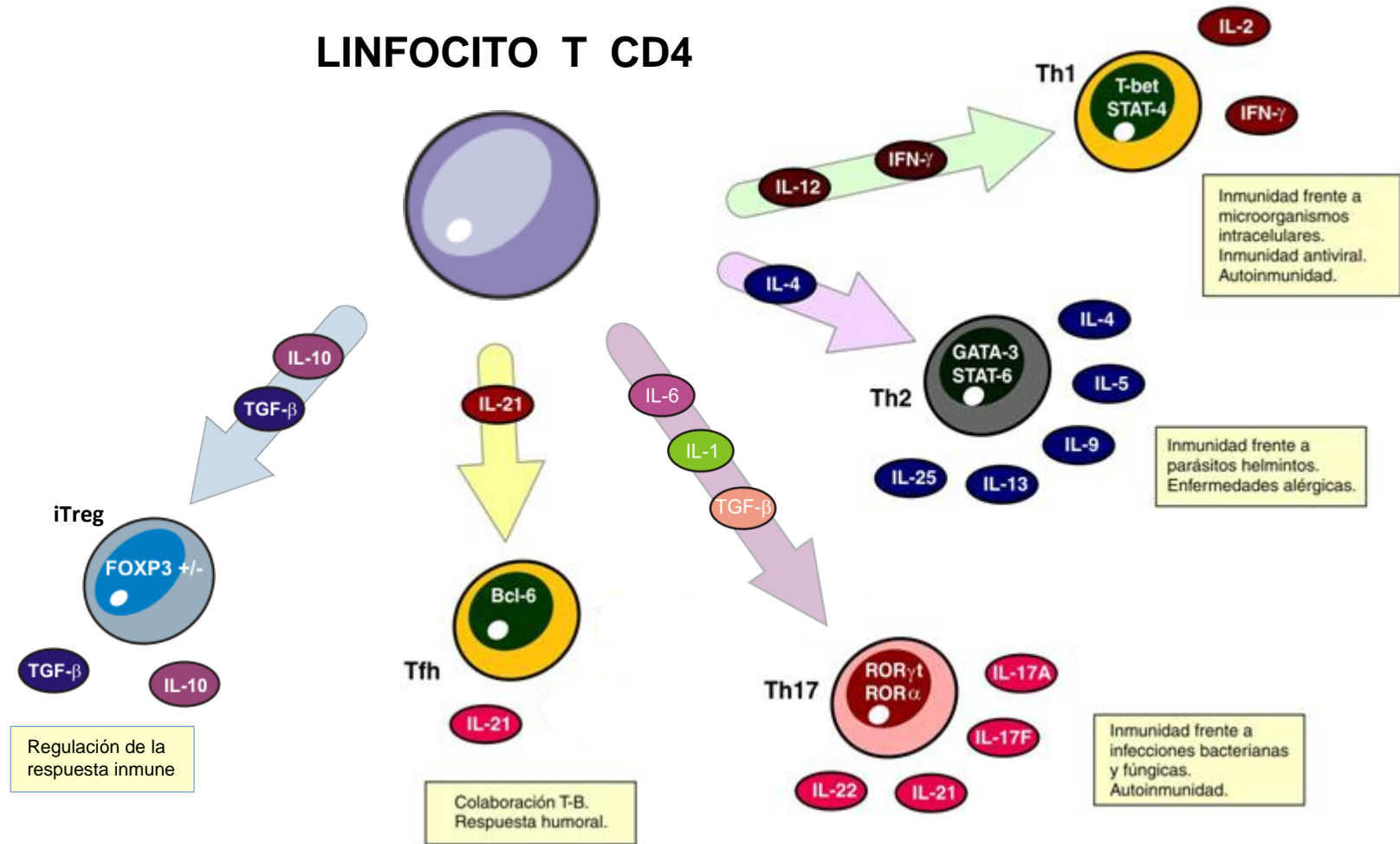


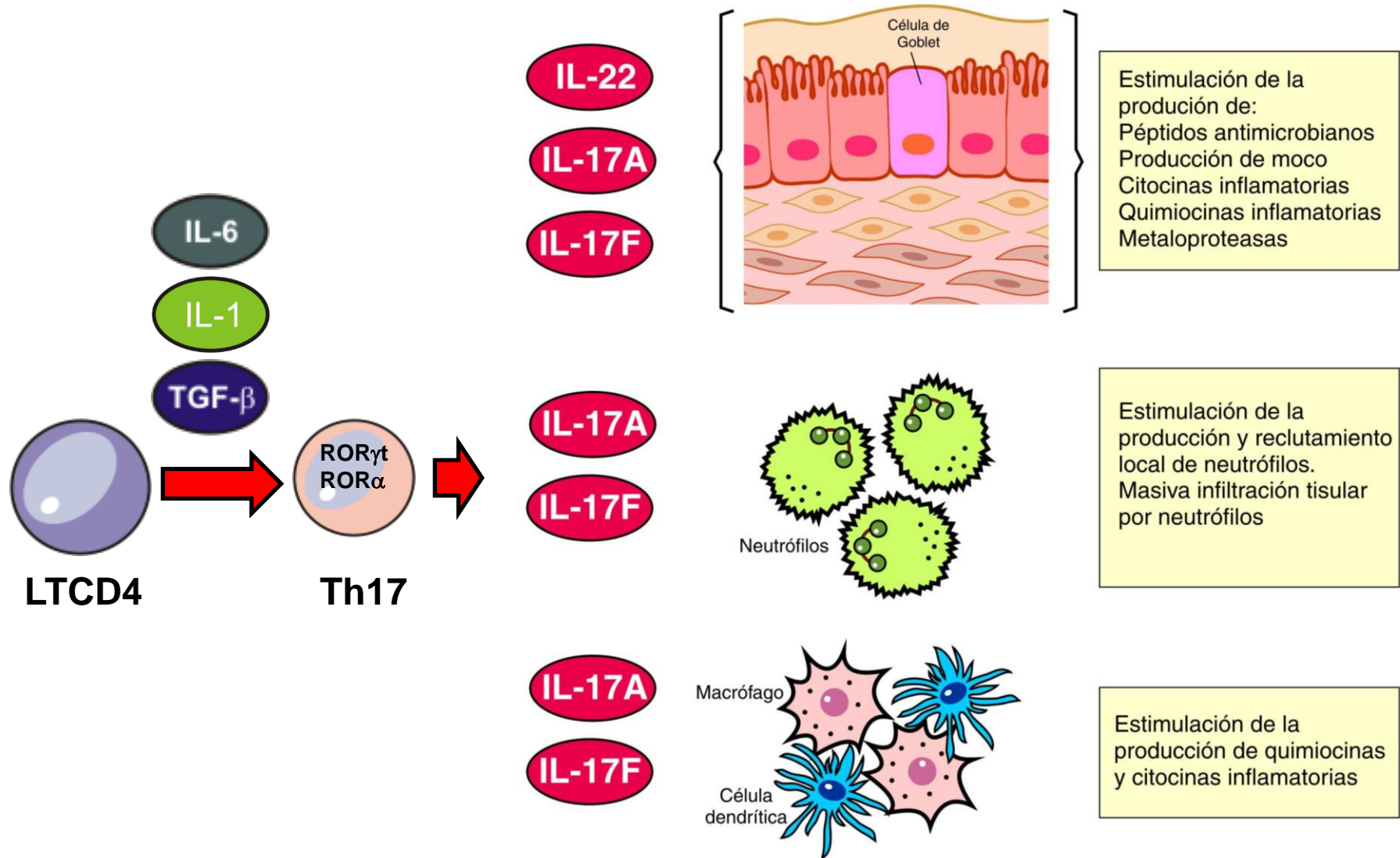
Migración a los ganglios linfáticos





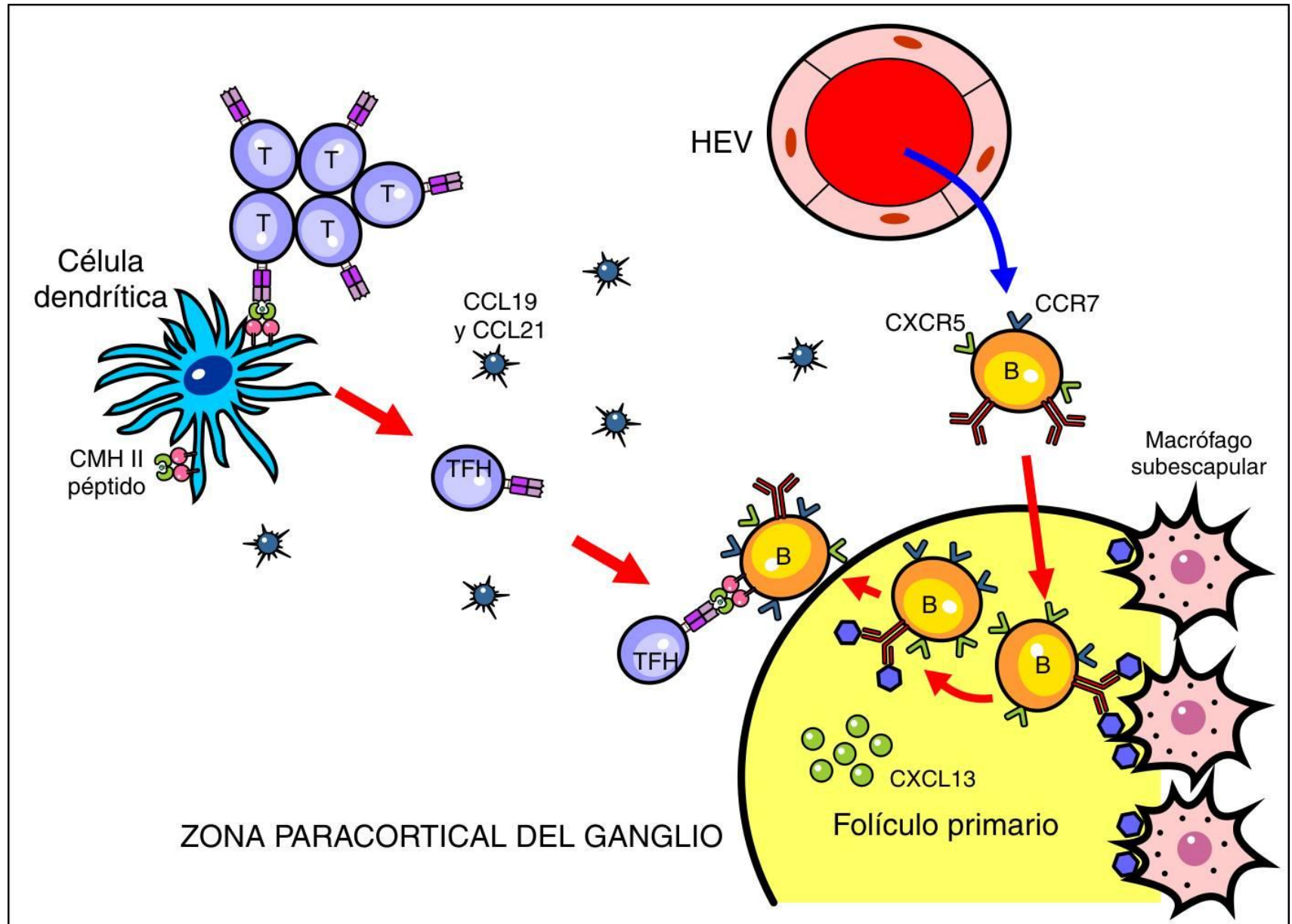
LINFOCITO T CD4





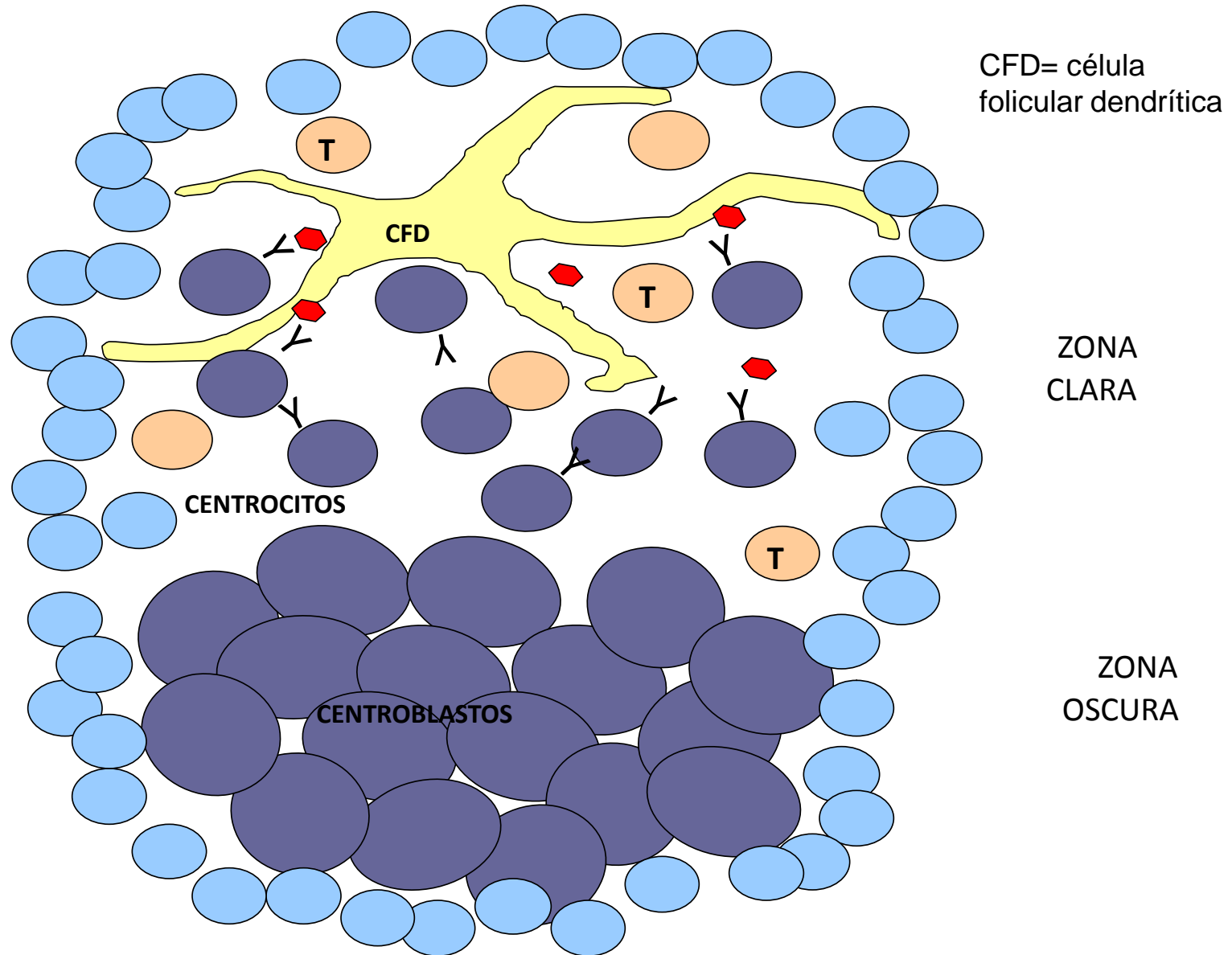
Activación de linfocitos B

Colaboración T-B

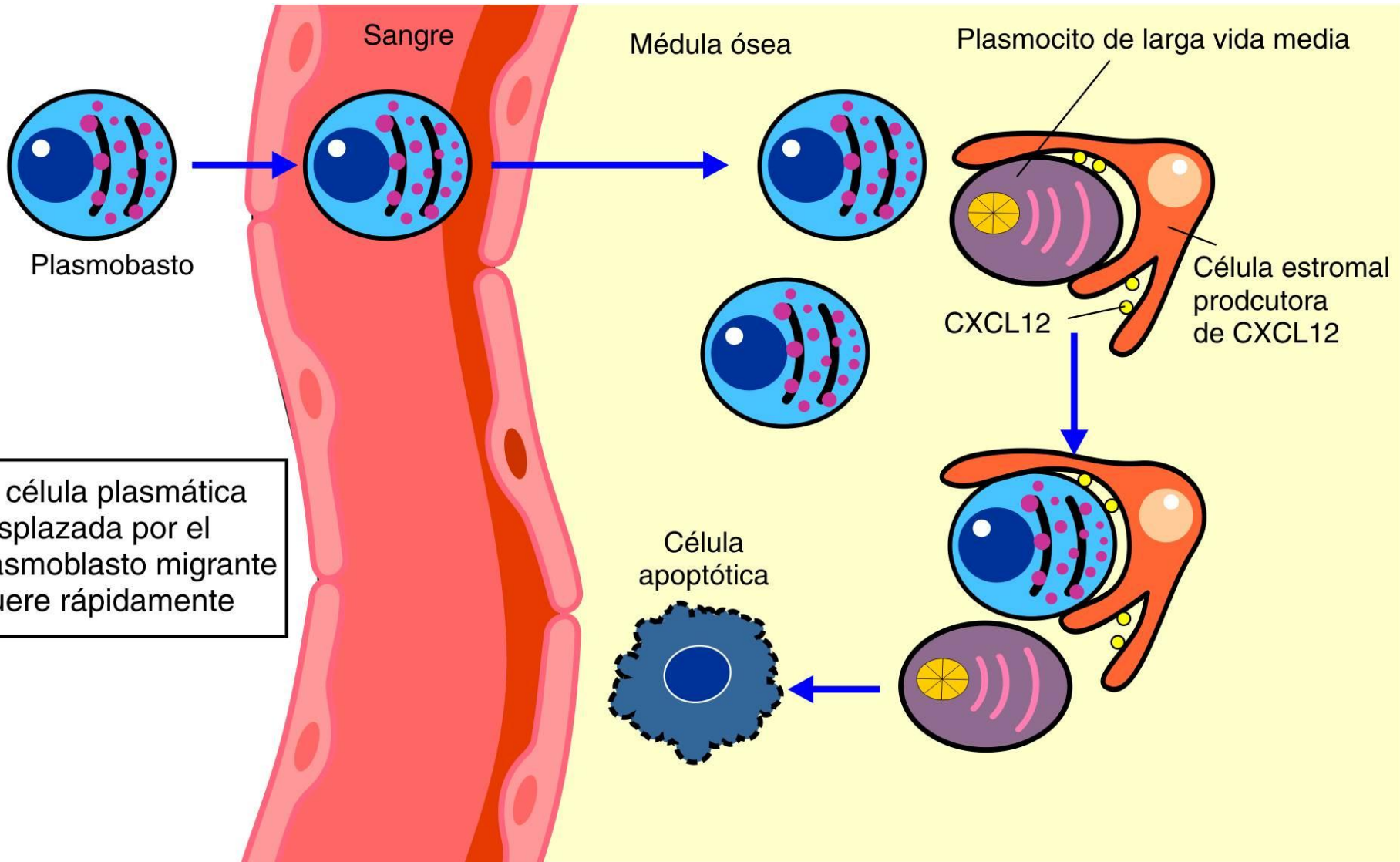


Activación de linfocitos B

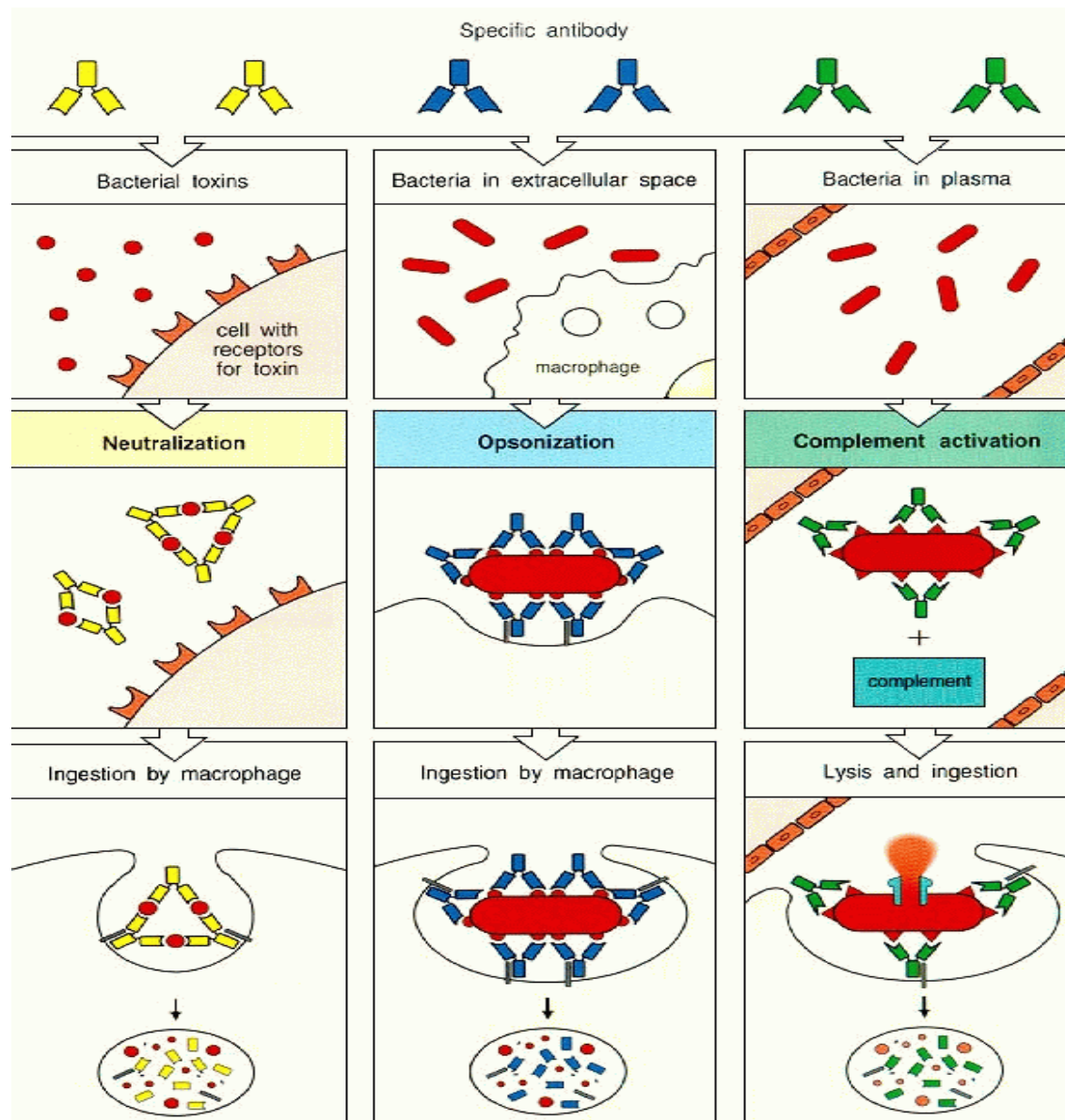
Reacción del centro germinal



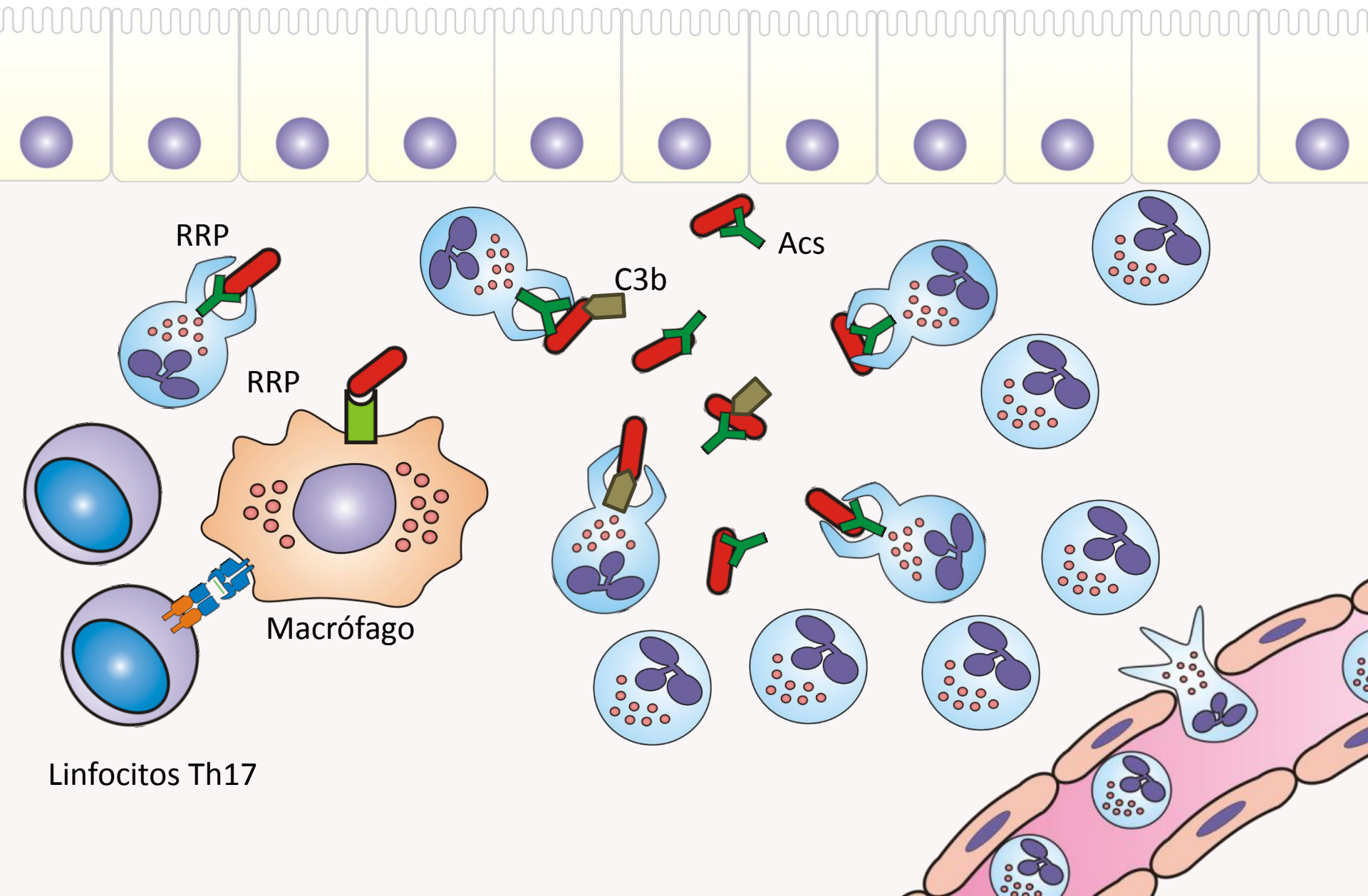
Diferenciación de plasmoblastos a plasmocitos de vida media larga en la médula ósea



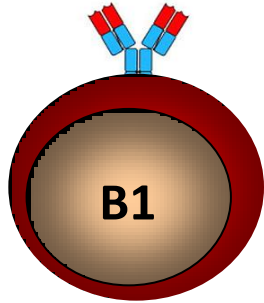
Funciones de los anticuerpos



Respuesta inmune contra microorganismos de replicación extracelular



Linfocitos B capaces de activarse sin colaboración de células T CD4⁺

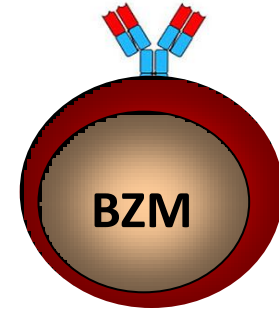


B1

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



B2M

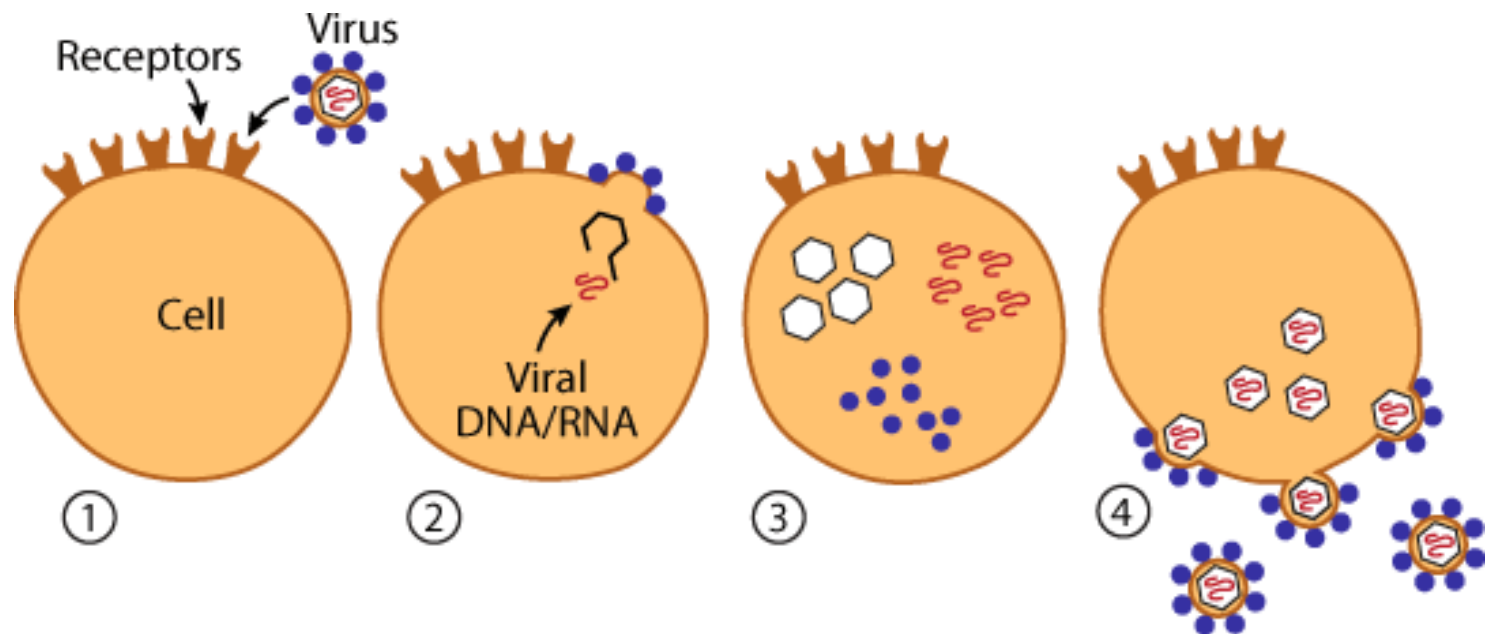
Se localizan en zona
marginal del bazo

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

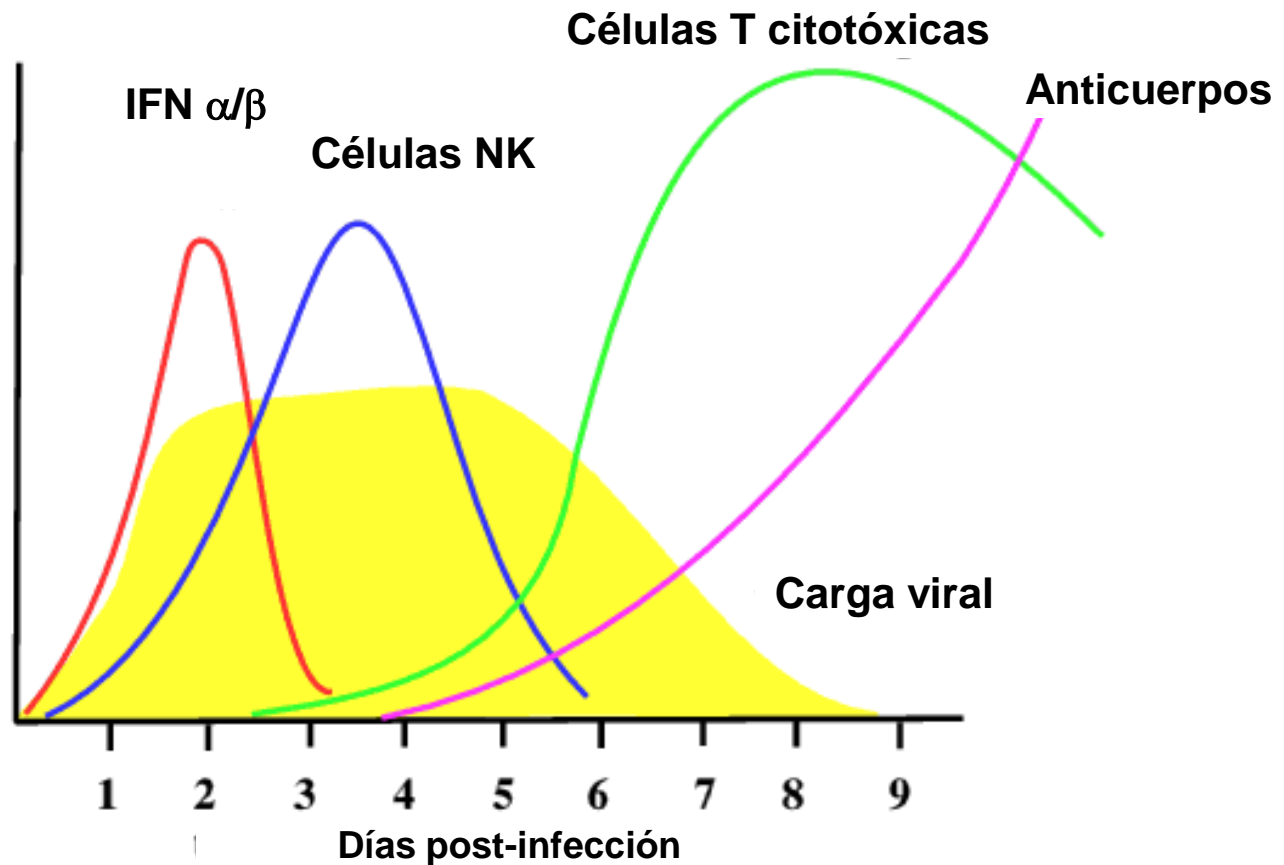
Producen rápidamente Acs (3-4 días de
ingresado el antígeno/microorganismo)

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

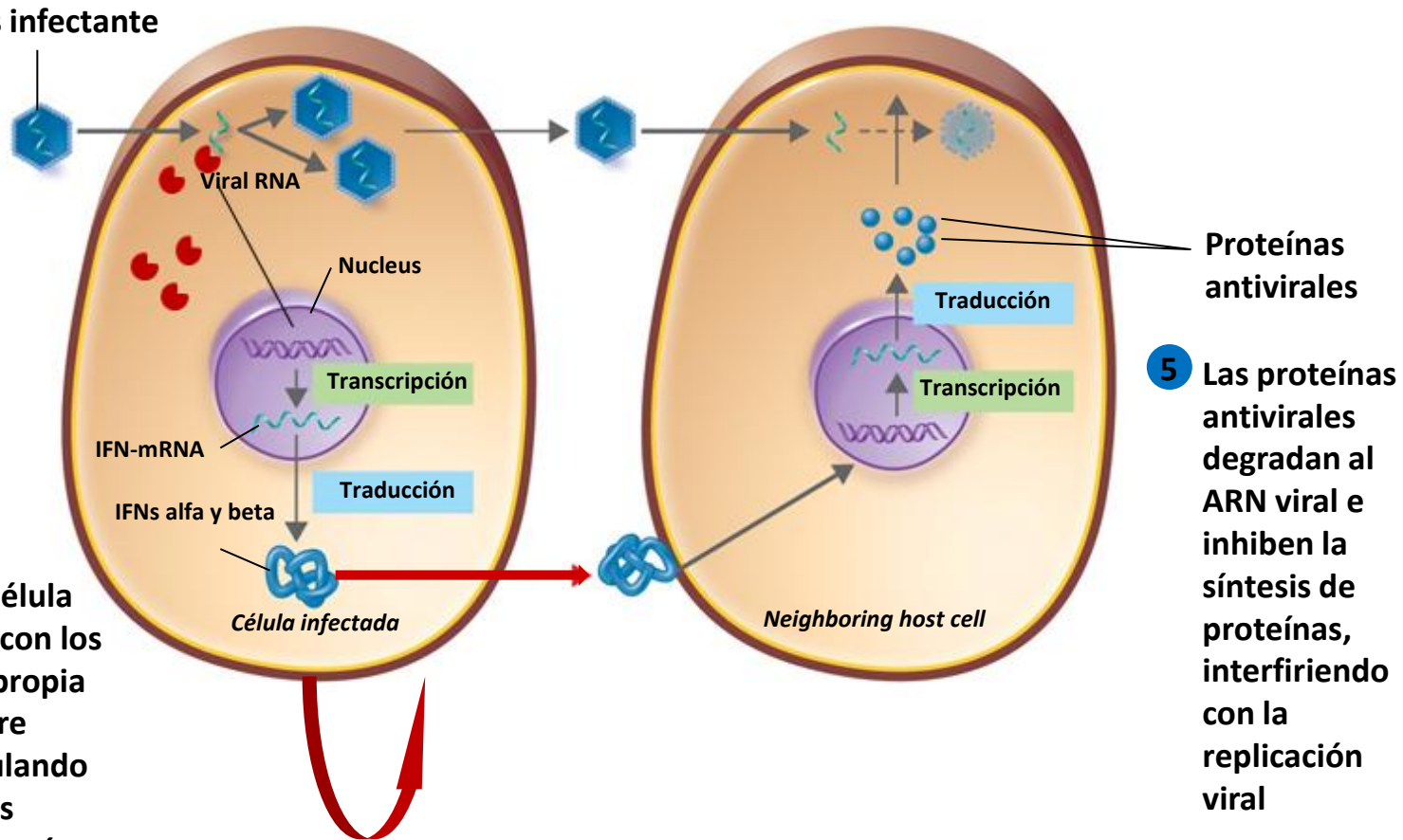
Producción de interferones α/β

1 Virus a ARN infecta a la célula

2 El virus infectante replica y genera nuevos virus

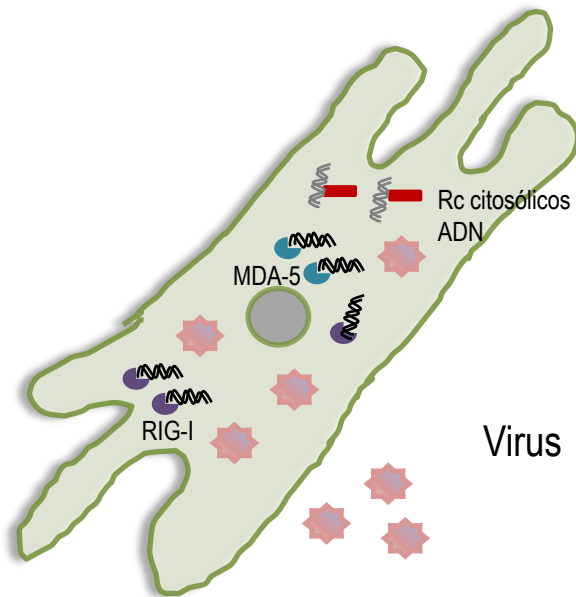
3 El material genético viral activa sensores de ácidos nucleicos induciendo la transcripción y traducción de IFNs tipo I.

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.



¿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**

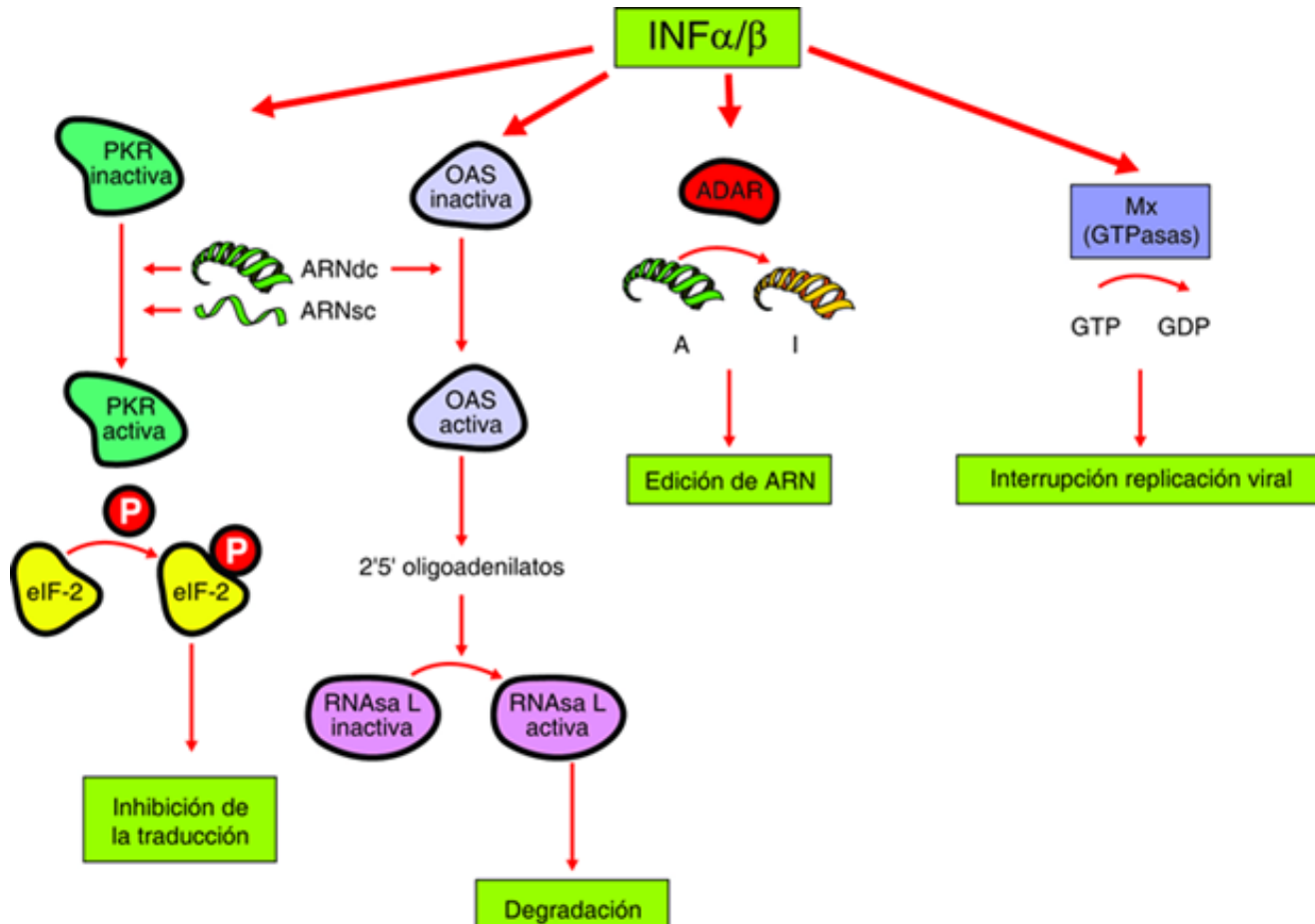
Células Dendríticas Plasmacitoides



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 α/β

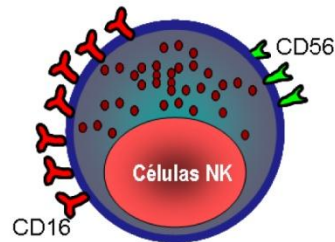


Dos poblaciones de células NK

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

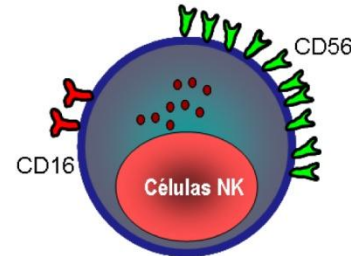


- Exhibe alta actividad citotóxica natural.
- Pueden mediar la CCDA en forma eficiente.
- Baja capacidad de producir citoquinas

Representan el 10% de las NK de sangre periférica

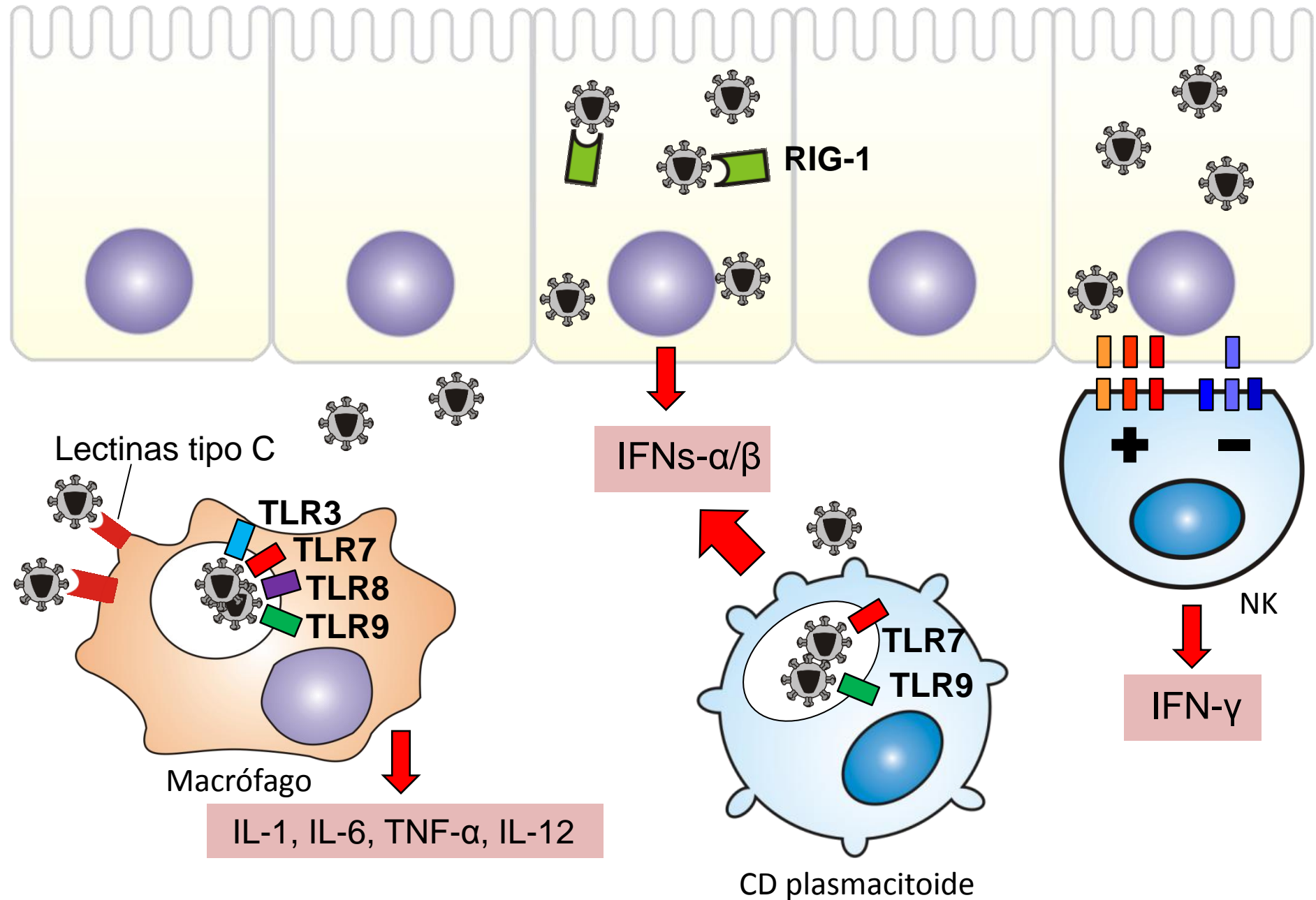
Ejercen funciones en órganos linfáticos secundarios

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

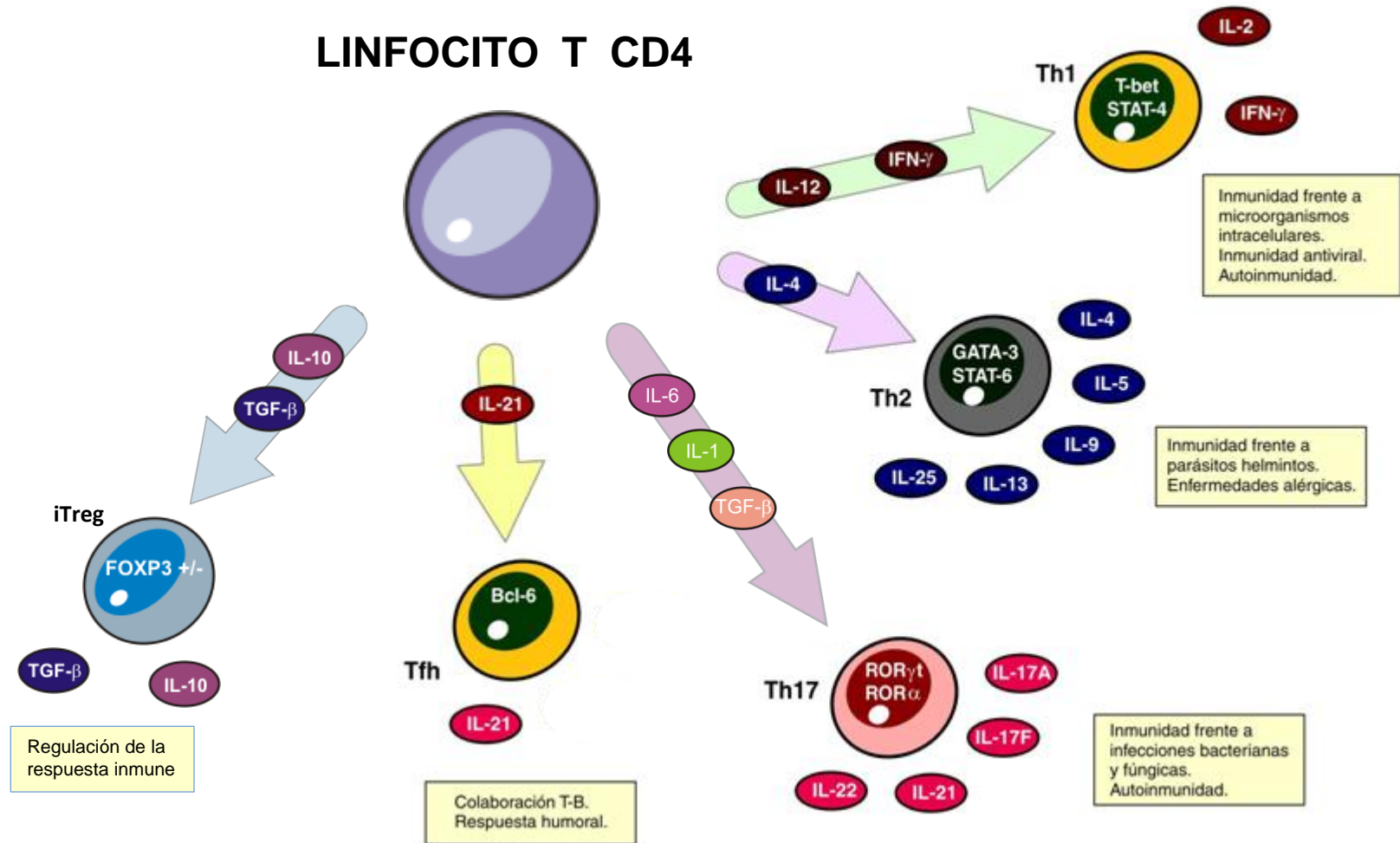


- Alta capacidad de producir citoquinas.
- Baja actividad citotóxica natural.
- Baja capacidad de mediar CCDA.

Resumen inmunidad innata antiviral

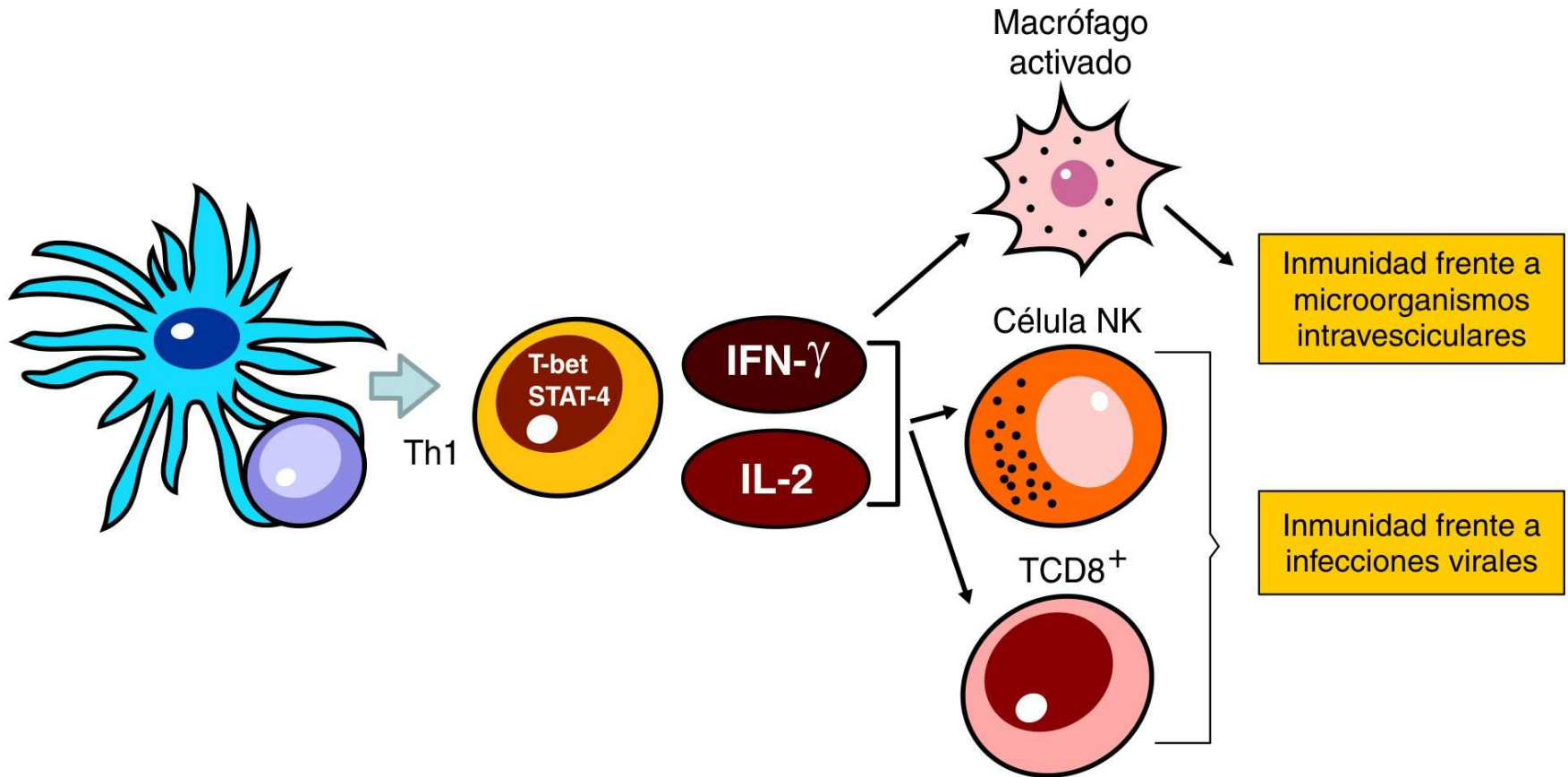


LINFOCITO T CD4

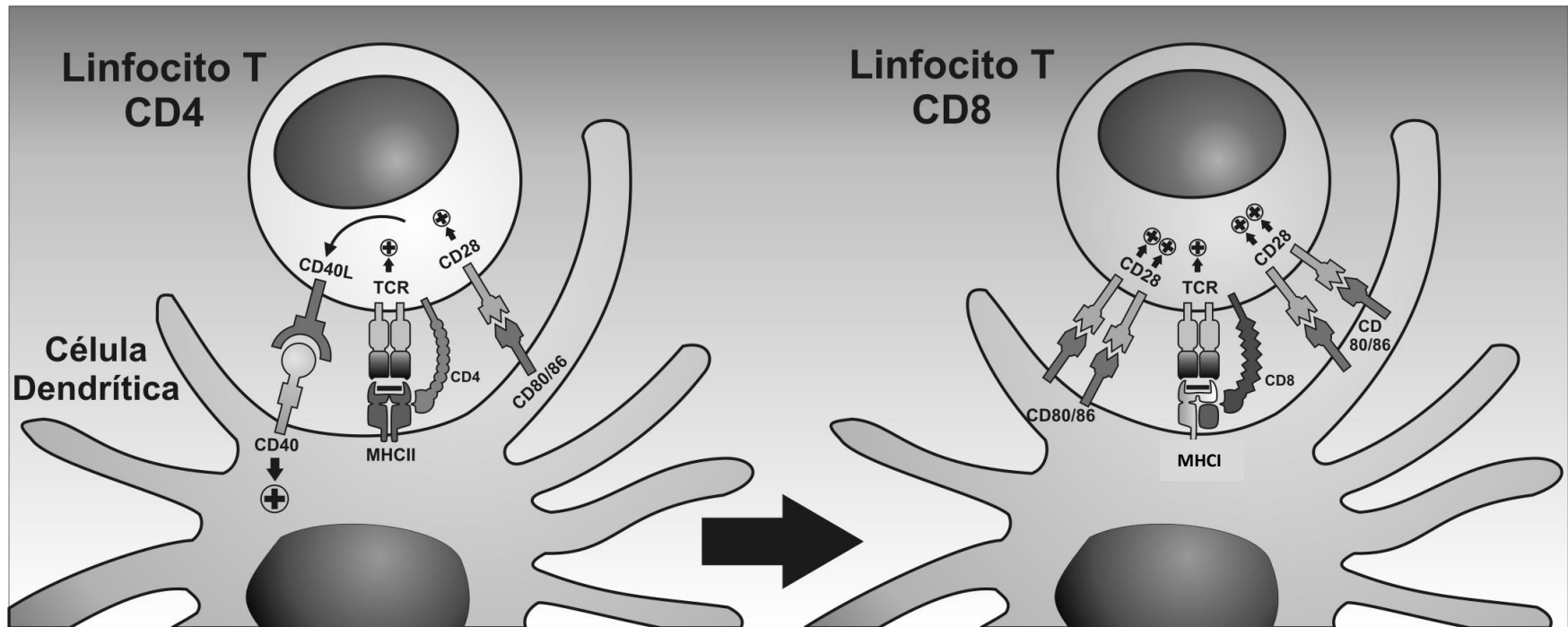


Funciones mediadas por las células TH1:

- Inmunidad frente a microorganismos intravesiculares y virus.
- Autoinmunidad



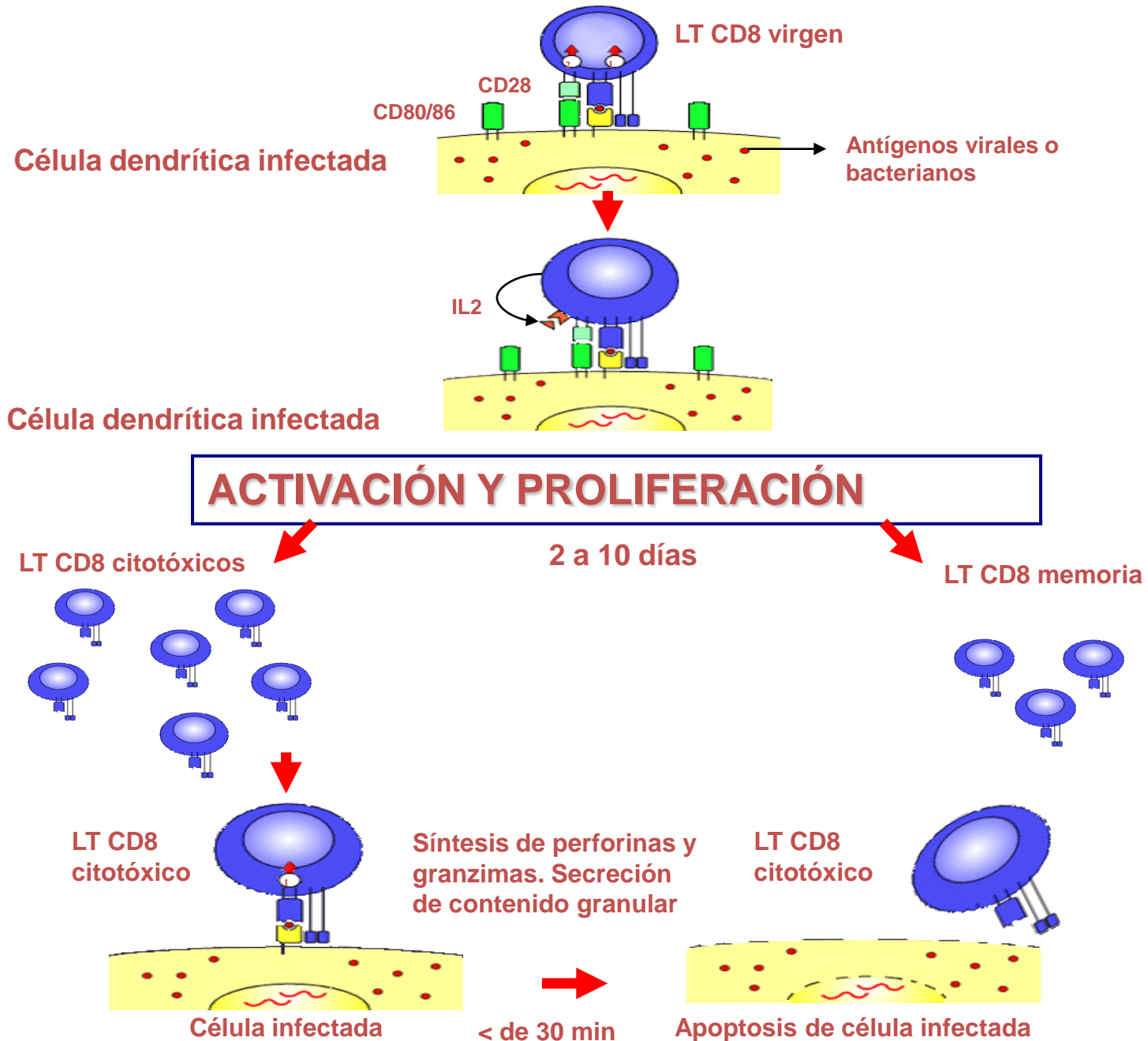
Colaboración de los linfocitos T CD4 en la activación de los linfocitos T CD8

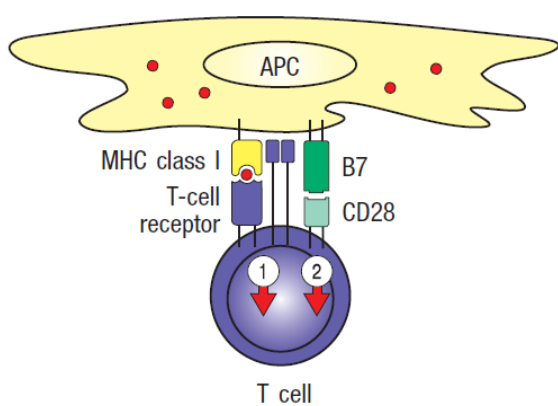


La interacción CD40-CD40L incrementa la expresión de moléculas CD80/CD86 (moléculas de B7) sobre la célula dendrítica.

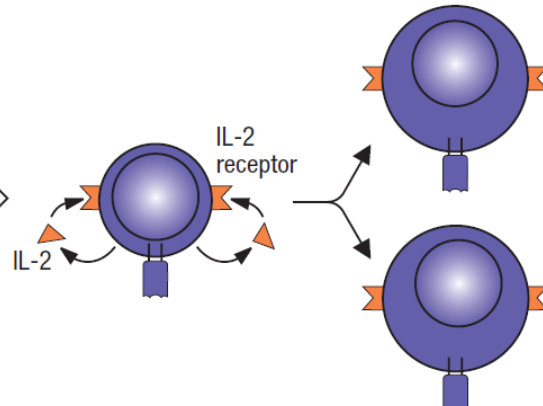
Expresando mayor capacidad de coestimulación, la célula dendrítica logra activar en forma eficiente a los linfocitos T CD8 vírgenes.

Los linfocitos T CD8⁺ vírgenes se diferencian a células citotóxicas

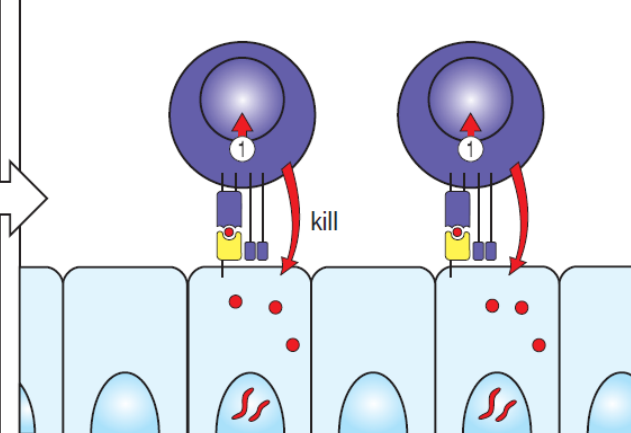




Activación



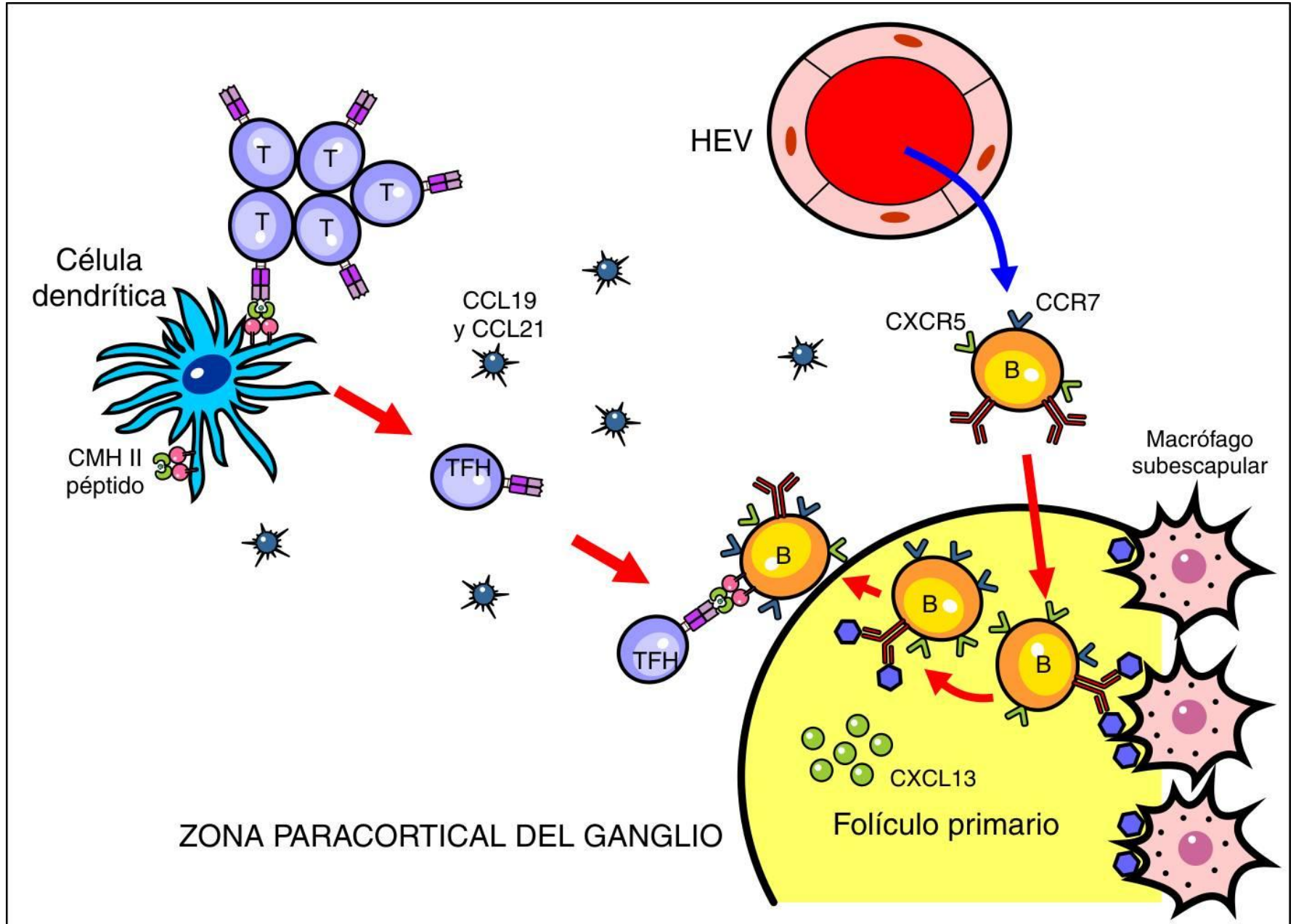
Proliferación y diferenciación



Función efectora

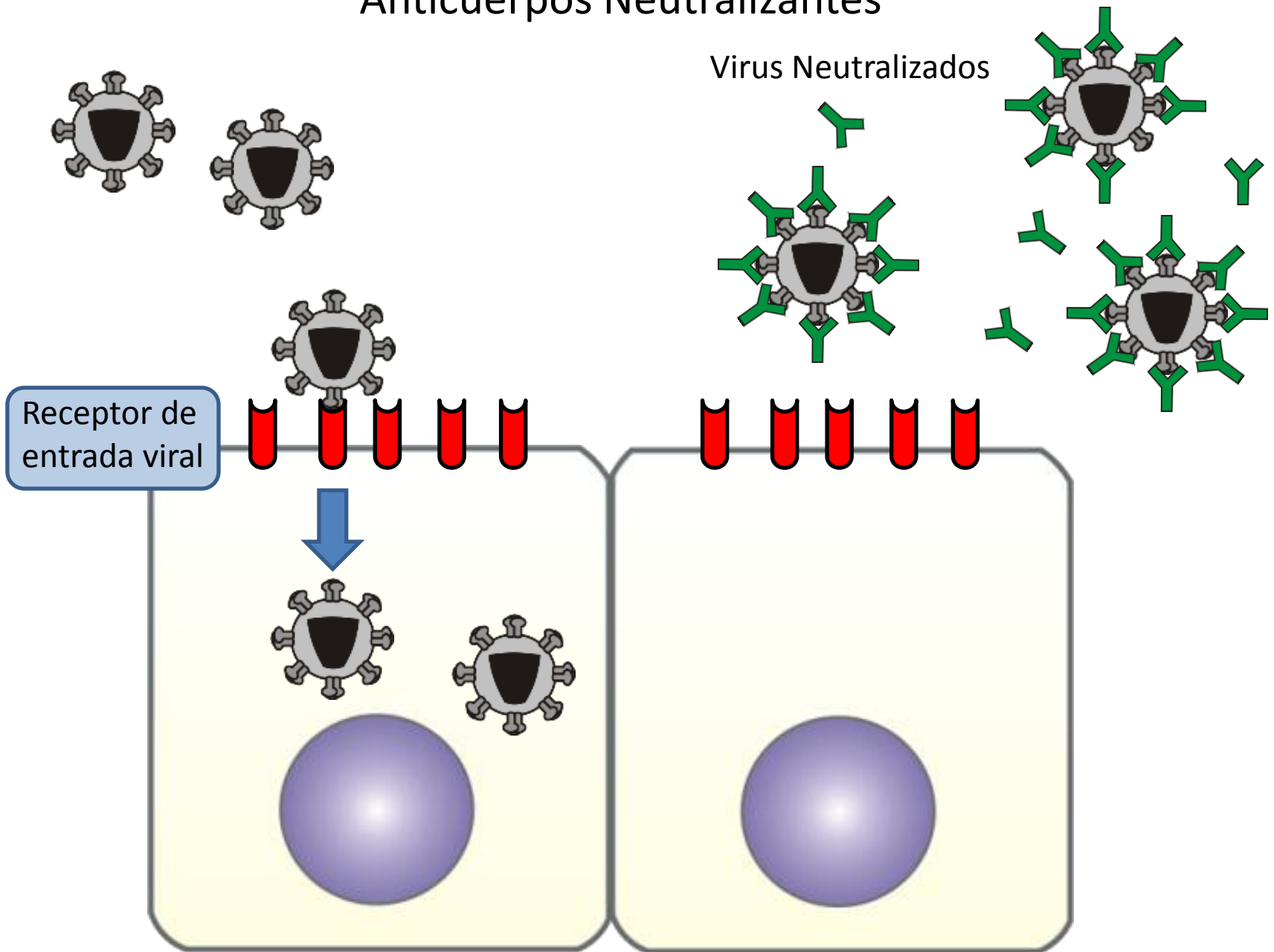
Los **linfocitos T CD8⁺ citotóxicos** (células efectoras) se activan en los **tejidos periféricos** luego de reconocer el complejo péptido-MHC (**señal 1 de activación**)

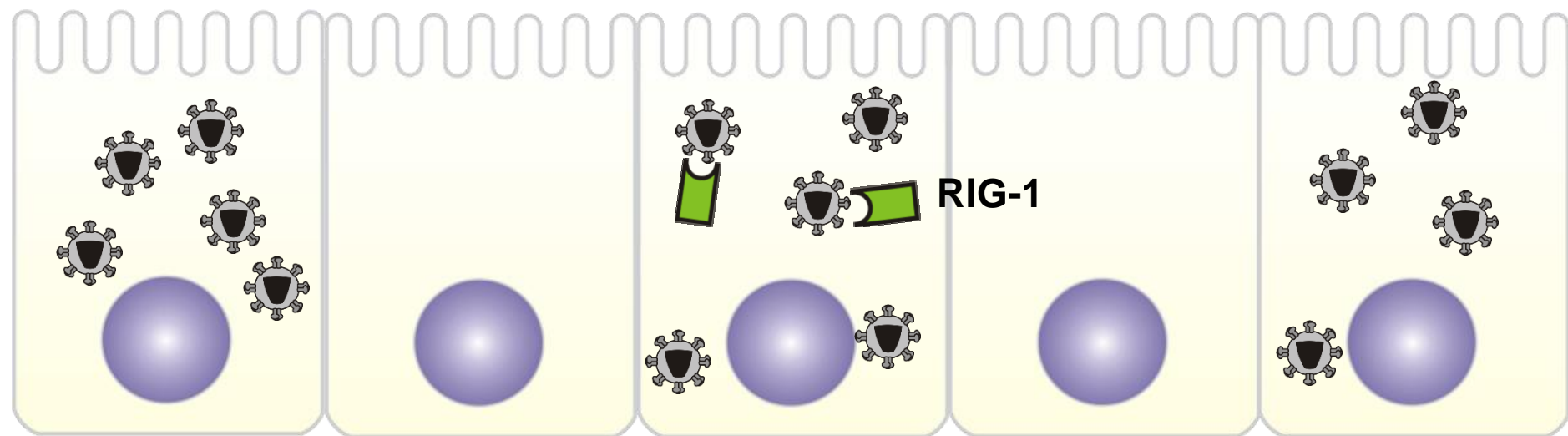
Colaboración T-B



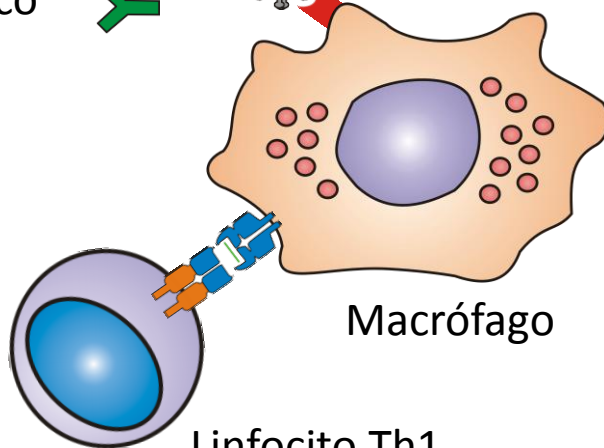
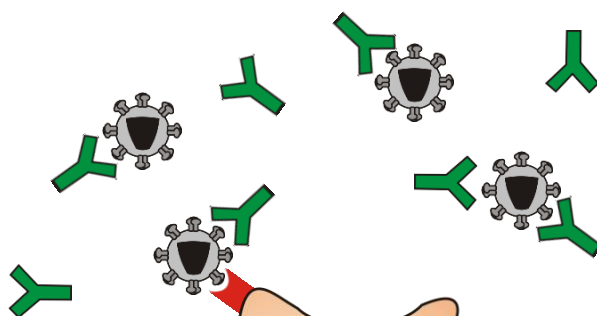
Anticuerpos Neutralizantes

Virus Neutralizados



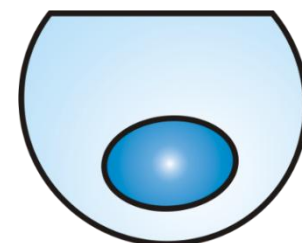


Linfocito T citotóxico

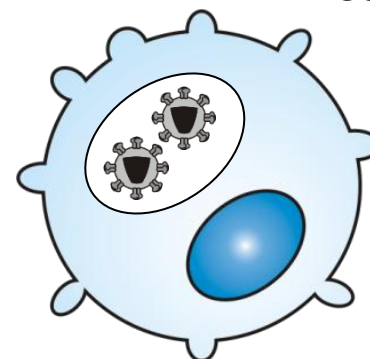


Macrófago

Linfocito Th1



Célula NK



CD plasmacitoide

Inmunidad frente a microorganismos intravesiculares

Mycobacterium tuberculosis

Mycobacterium leprae

Mycobacterias atípicas

Salmonella

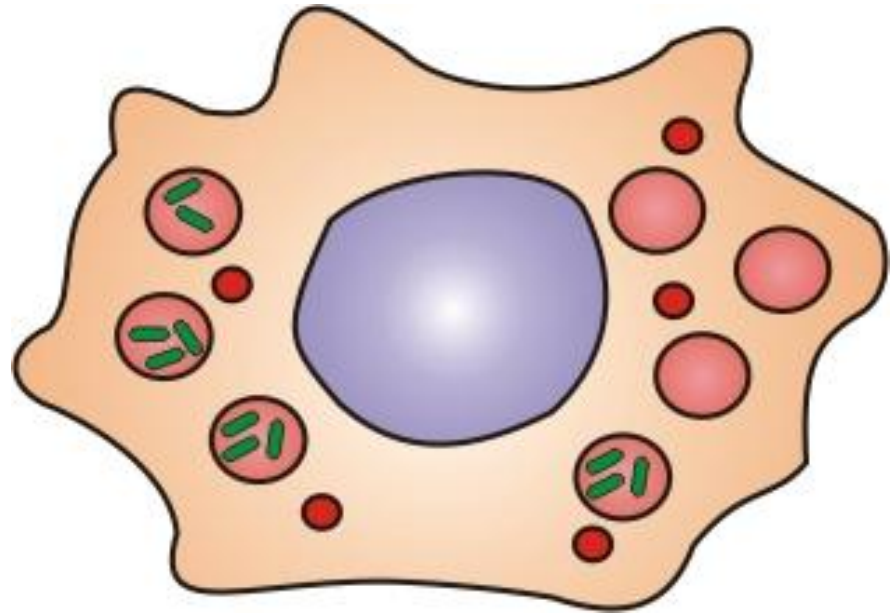
Brucella

Histoplasma capsulatum

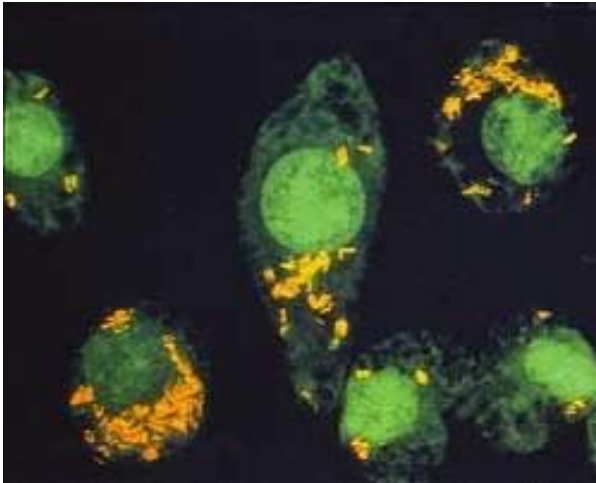
Paracoccidioides brasiliensis

Coccidioides immitis

Leishmania



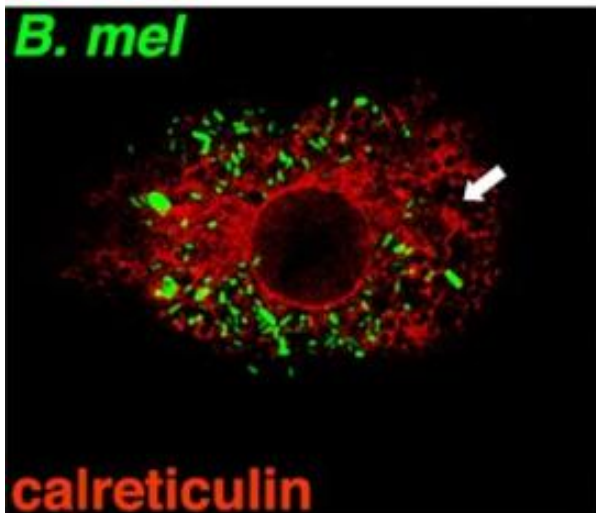
Macrófago infectado



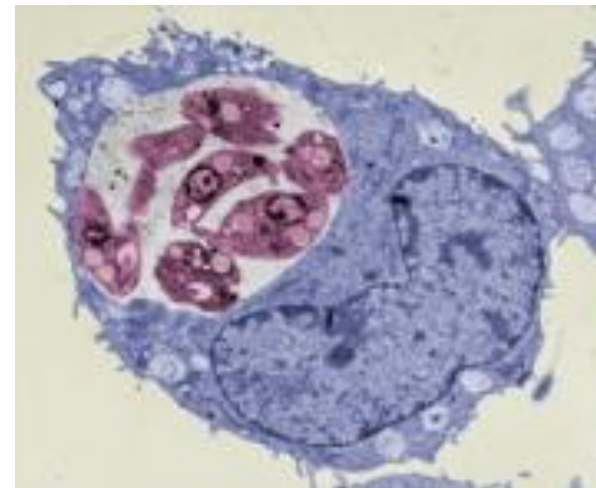
Mycobacterium tuberculosis



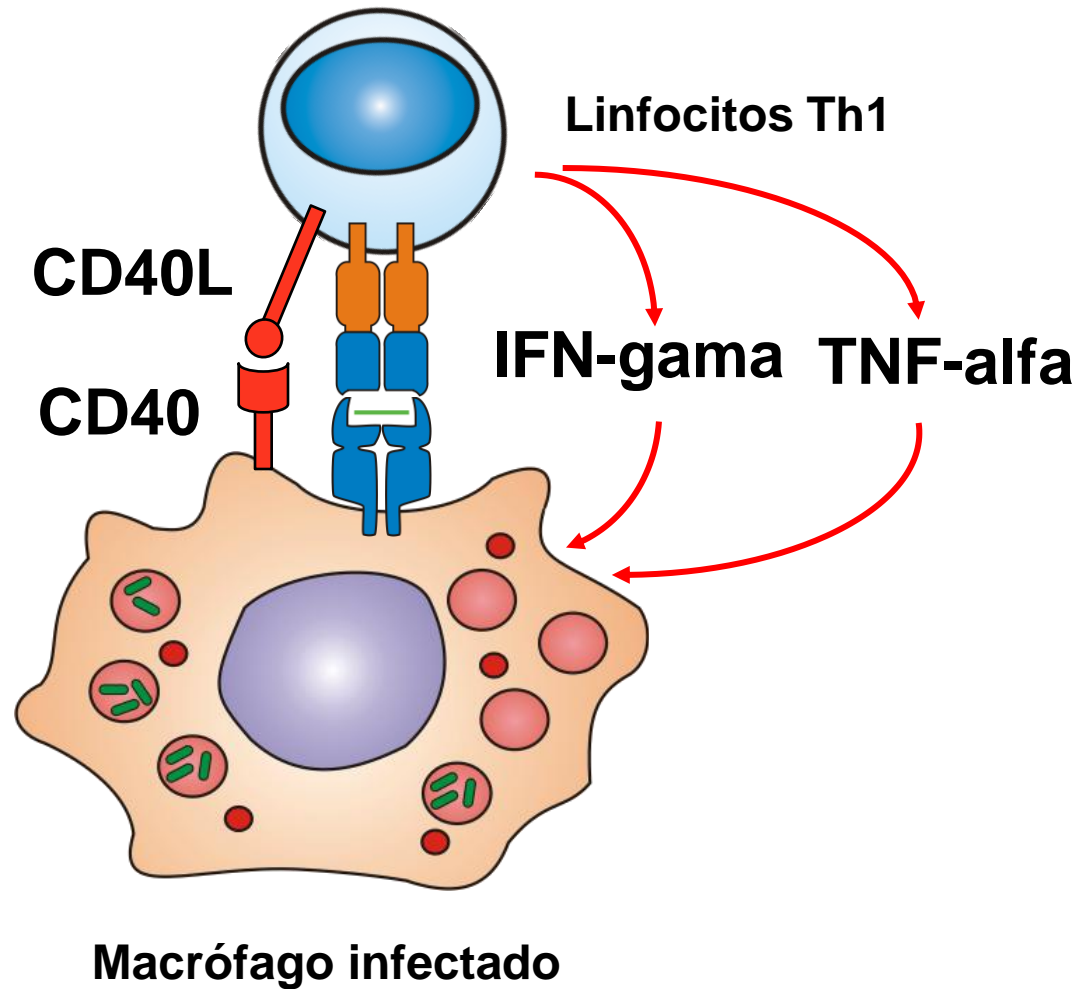
Histoplasma capsulatum



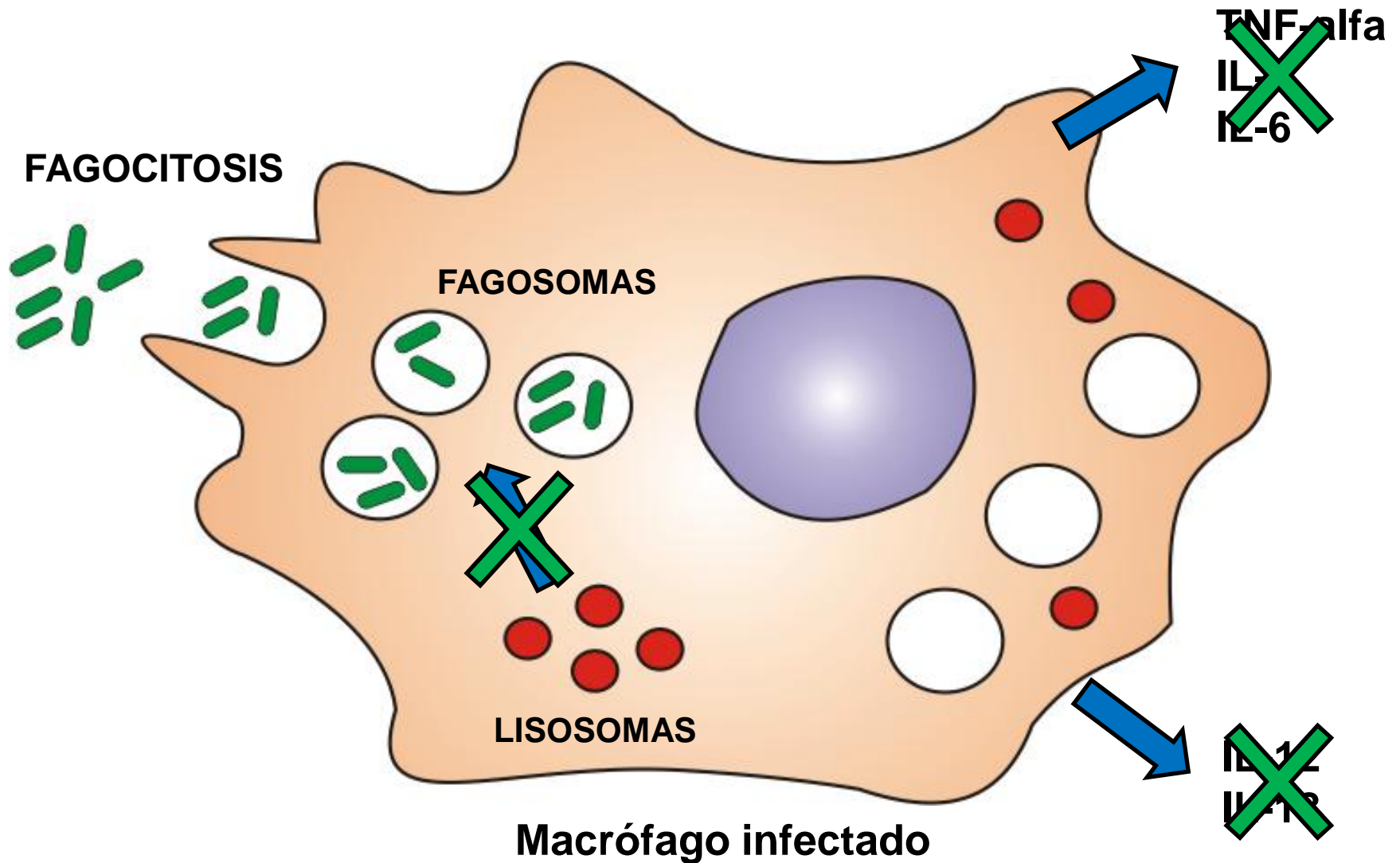
Brucella melitensis



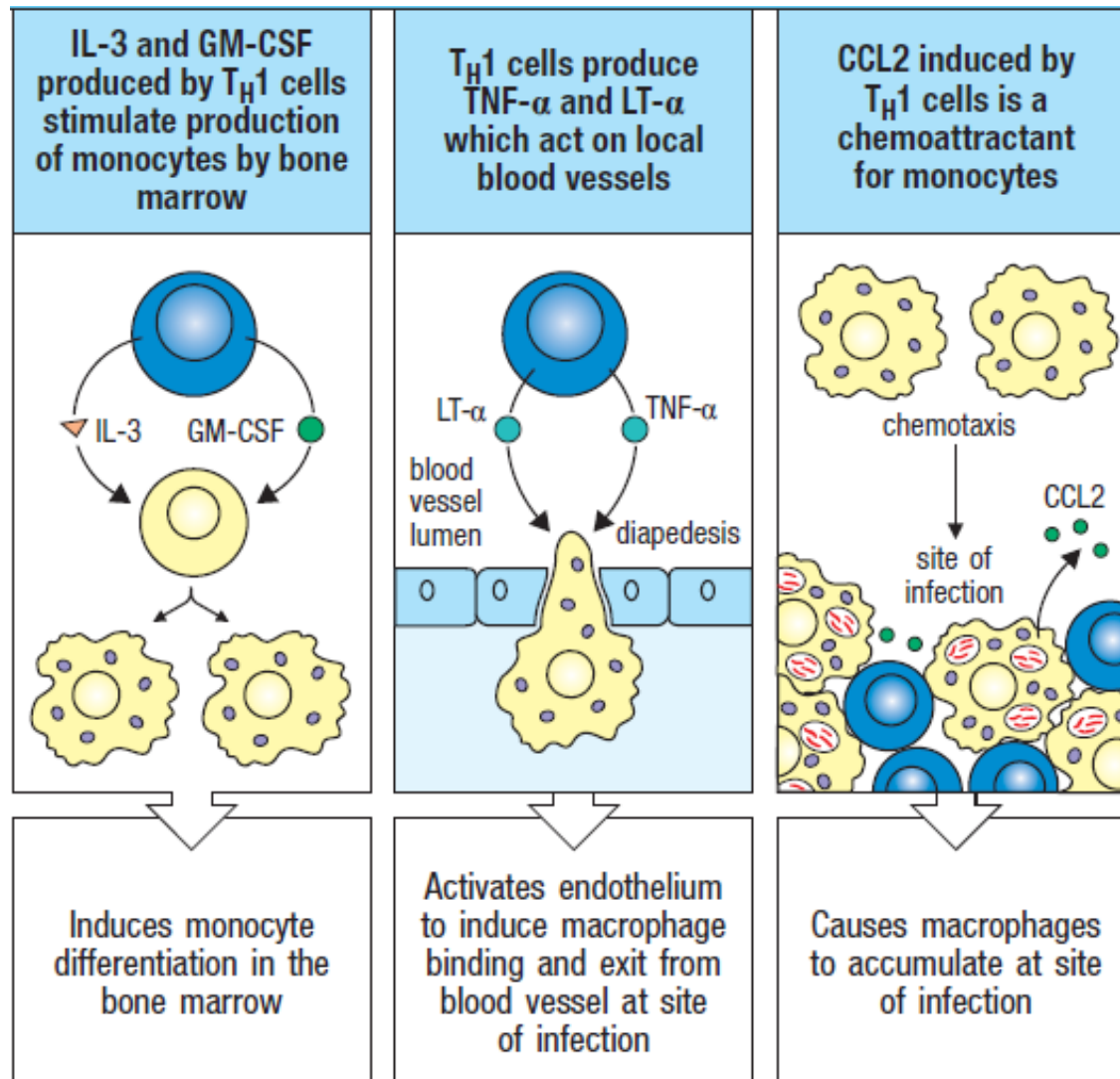
Leishmania mexicana



Evasión microbiana a la actividad microbicida del macrófago

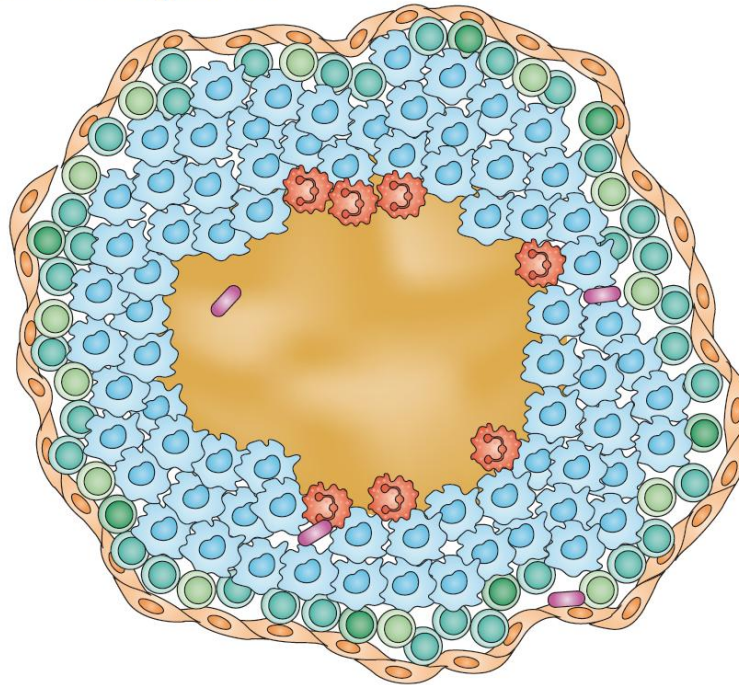


Infiltración del tejido infectado por monocitos

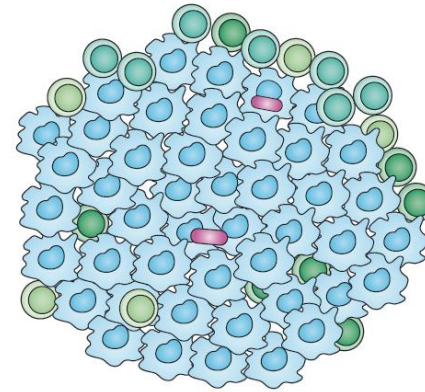


Granulomas

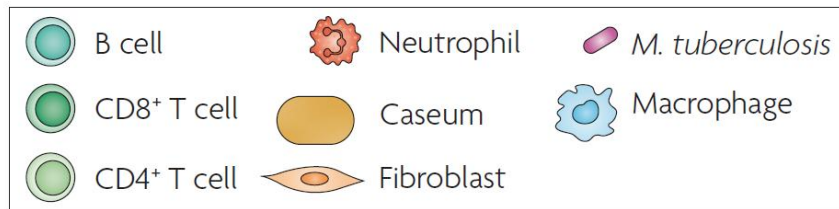
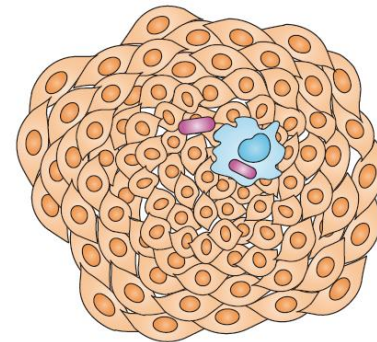
a Caseous granuloma



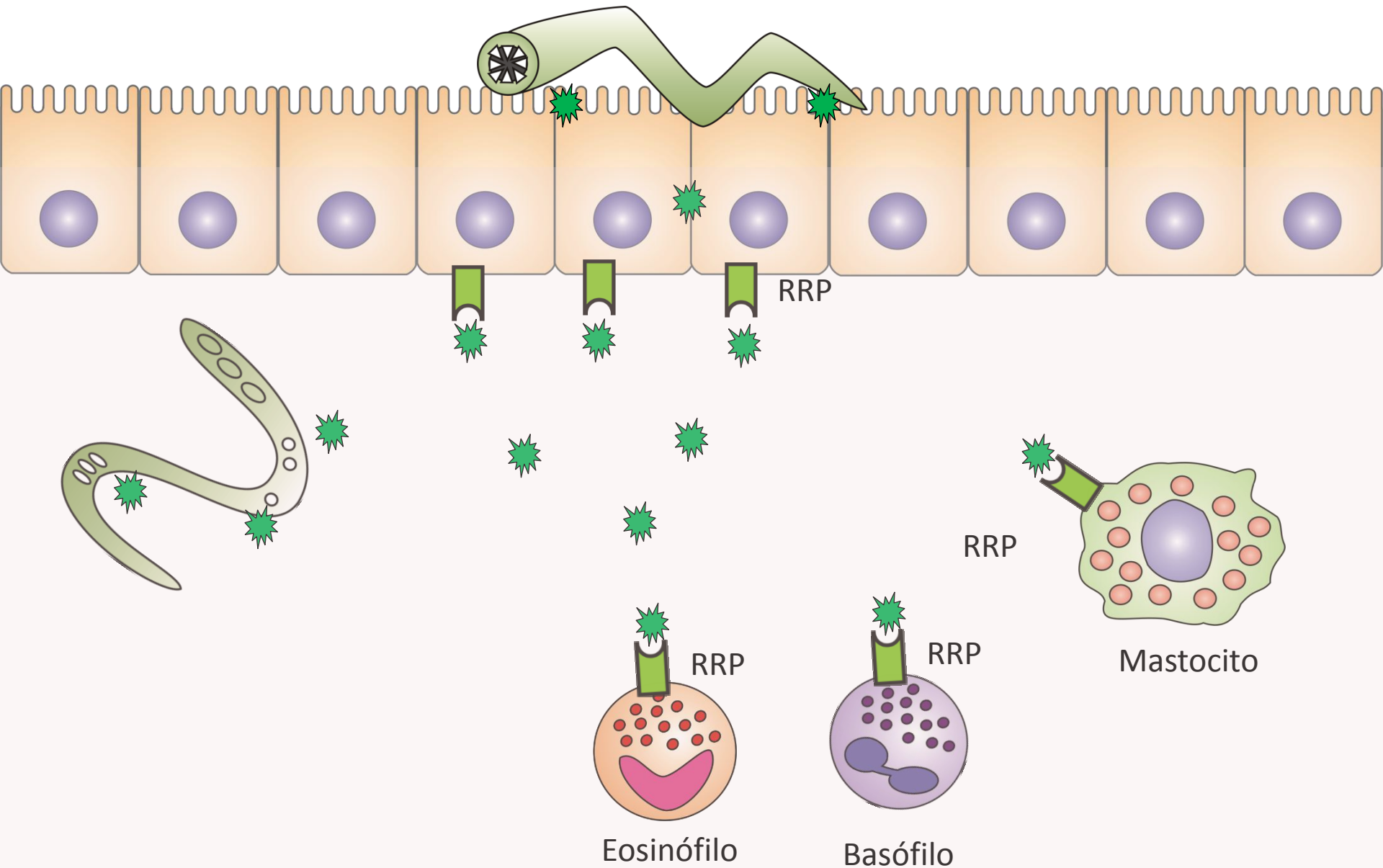
b Non-necrotizing granuloma



c Fibrotic granuloma

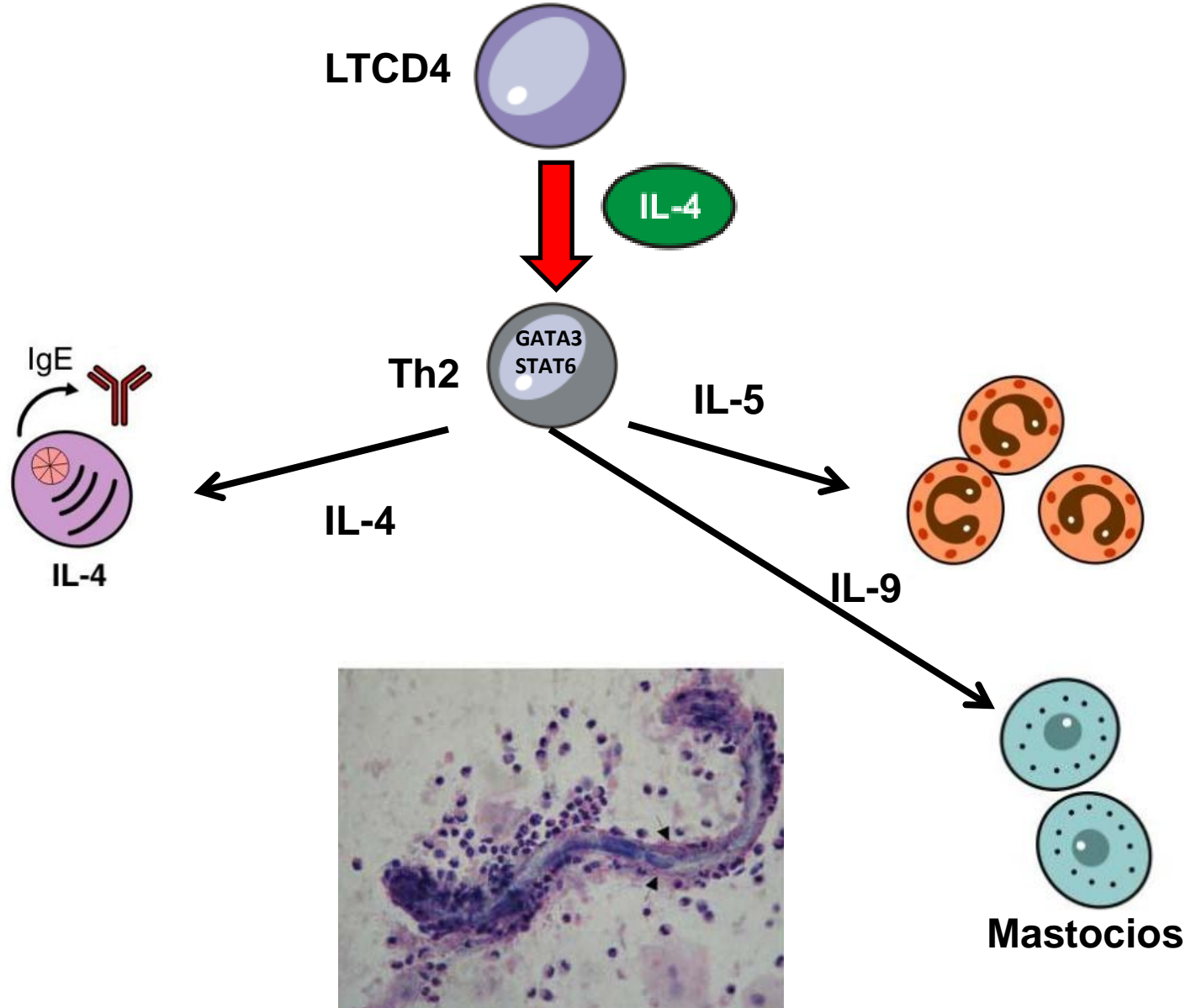


Inmunidad frente a parásitos helmintos



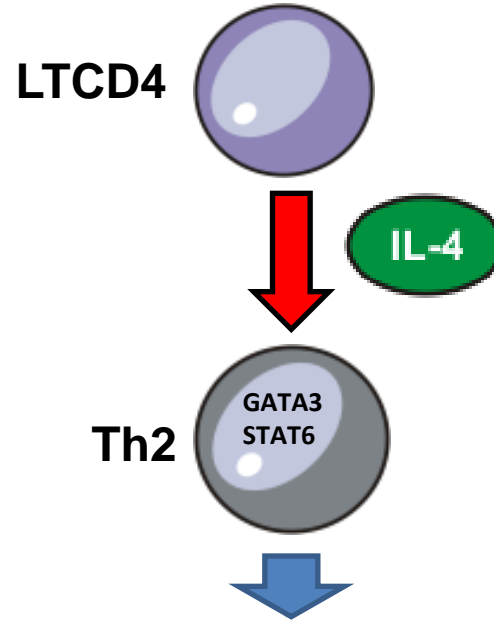
Respuesta Th2

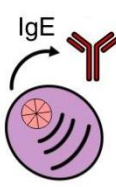
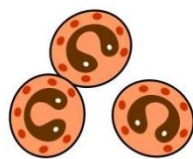
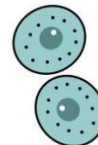
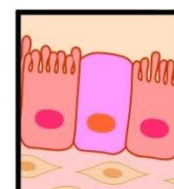
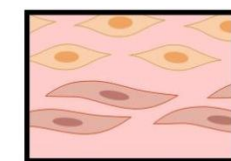
Inmunidad frente a helmintos



Respuesta Th2

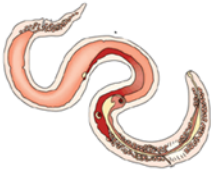
Inmunidad frente a helmintos. Alergia.



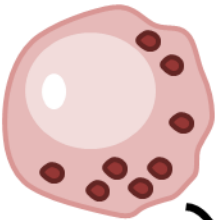
IL-4	IL-5	IL-9	IL-4/IL-9/IL-13	IL-4/IL-13
Promoción del switch de isotipo a IgE	Eosinofilia	Mastocitosis	Estimulación de la producción de moco	Hiperreactividad bronquial Remodelación de la vía aérea
				

Mecanismos efectores mediados por los linfocitos T_H2 : Respuesta antiparasitaria

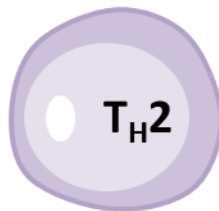
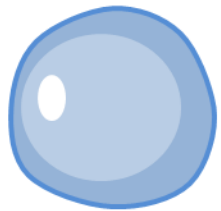
Helmintos



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



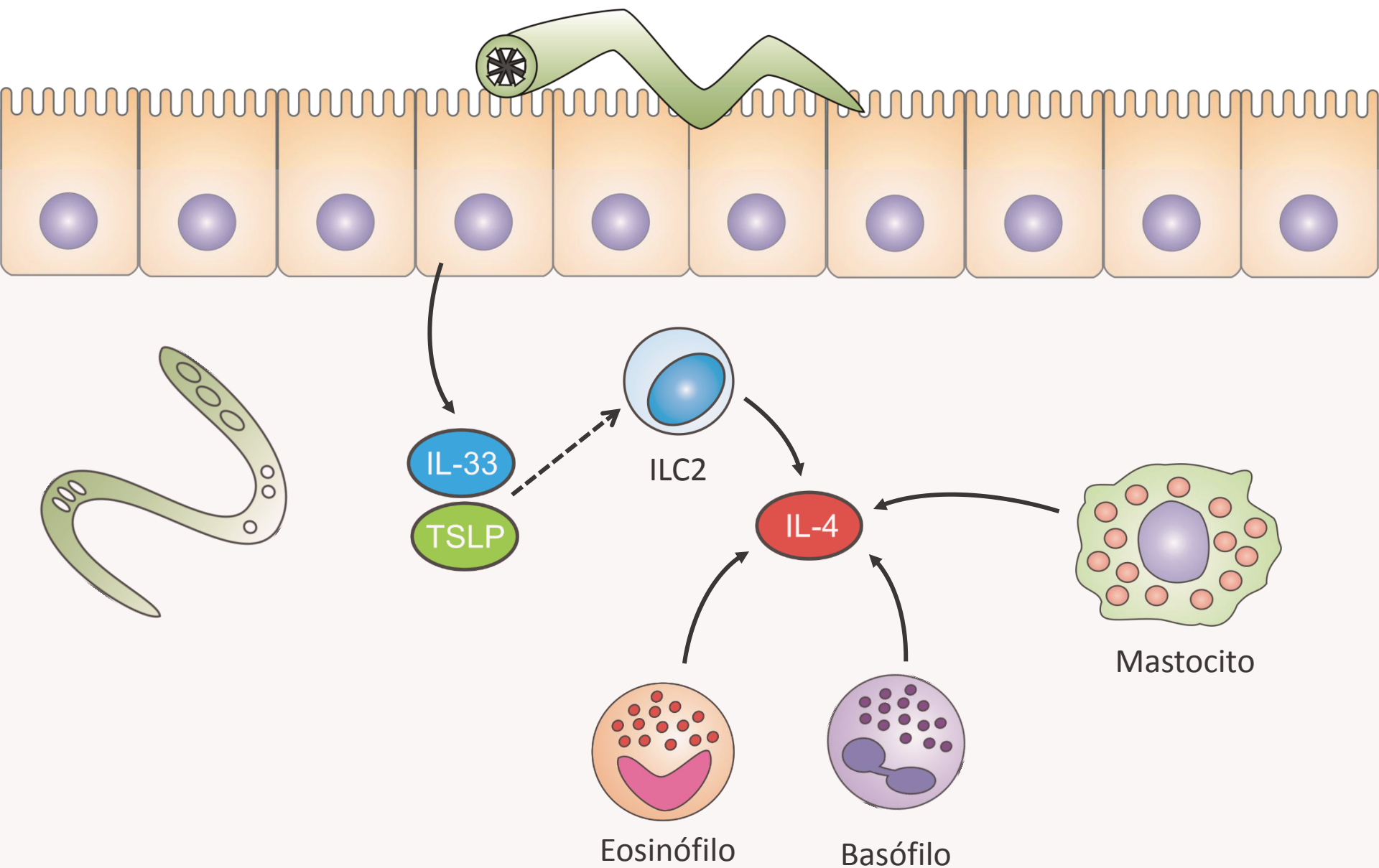
IL-4



- 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



Gracias