

# Asignatura Inmunología

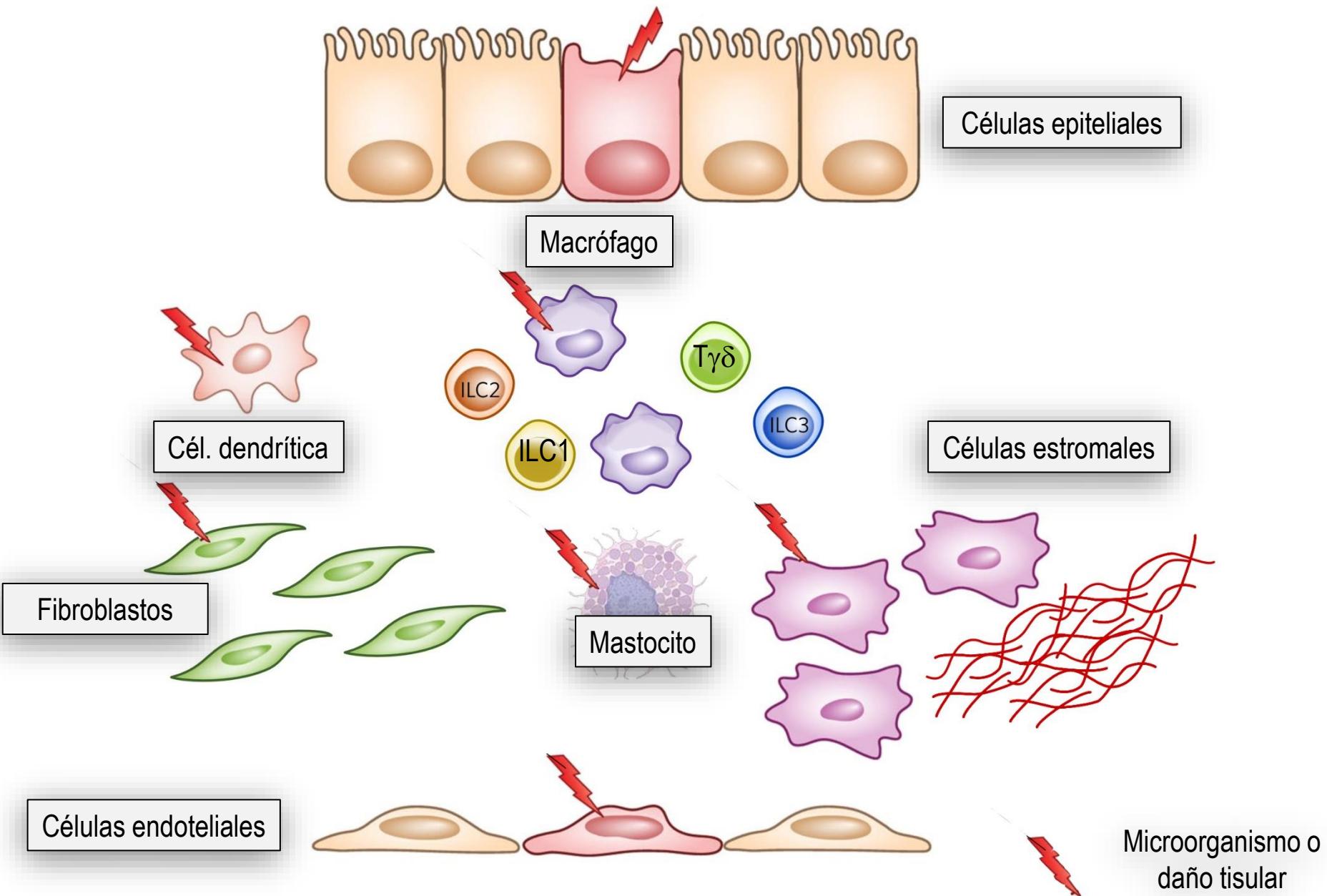
## Seminario 2. Inmunidad innata parte 2

Año: 2024



*Universidad de Buenos Aires  
Facultad de Medicina*

# La presencia de un microorganismo o el daño tisular son advertidos por las células de la inmunidad innata



## 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



## Familias de RRP

## 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.

## cGAS

Presente en el citosol

Reconoce ADNdc

Promueve la secreción de IFN de tipo I y citoquinas proinflamatorias

## 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



## ALR: AIM-like receptors

Presentes en el citosol

Reconocen ADNdc

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

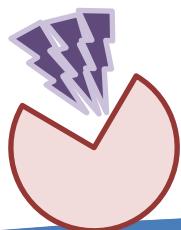
## RLR: RIG-like receptors

Presentes en el citosol

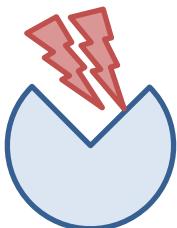
Reconocen ARN

Promueven la secreción de interferones de tipo I y citoquinas proinflamatorias

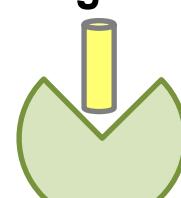
Lipoproteínas  
Triaciladas



Lipoproteínas  
Diaciladas



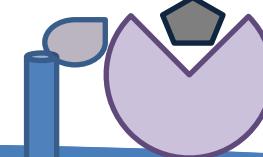
Flagelina



Ligandos

LPS

MD-2



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

DC-SIGN



DECTINA-1



Medio  
extracelular

Receptores



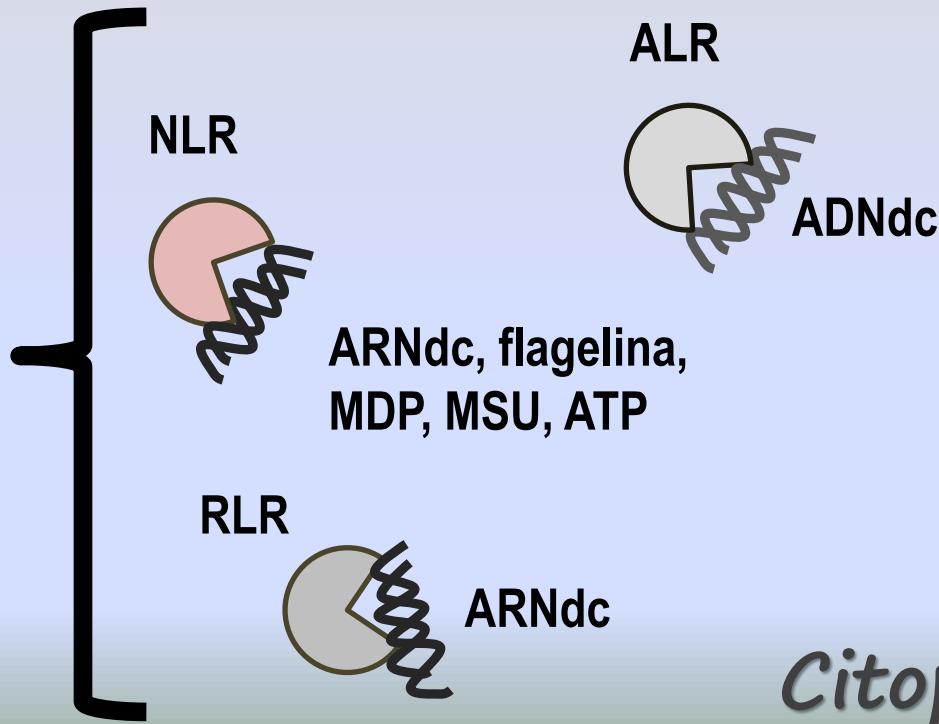
Endocitosis, síntesis de citoquinas y  
quimiocinas, etc

Citoplasma

# NLR, ALR, RLR

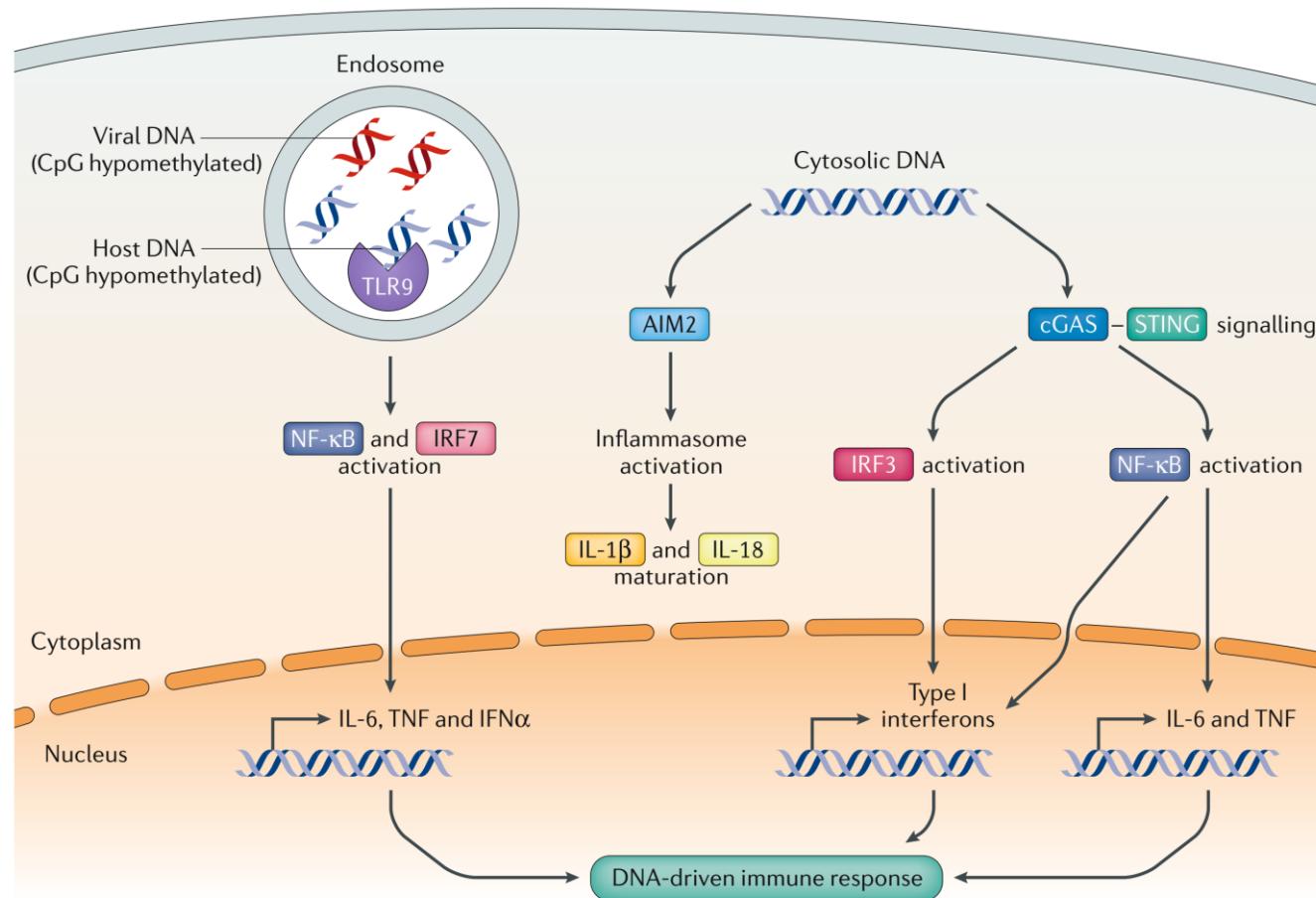
Medio extracelular

Algunos inducen la síntesis de IFN tipo I y la síntesis de citoquinas y otros la activación de proIL-1 $\beta$  y proIL-18 (por ejemplo, algunos NLR y ALR)



Citoplasma

# Sensores celulares de ADN

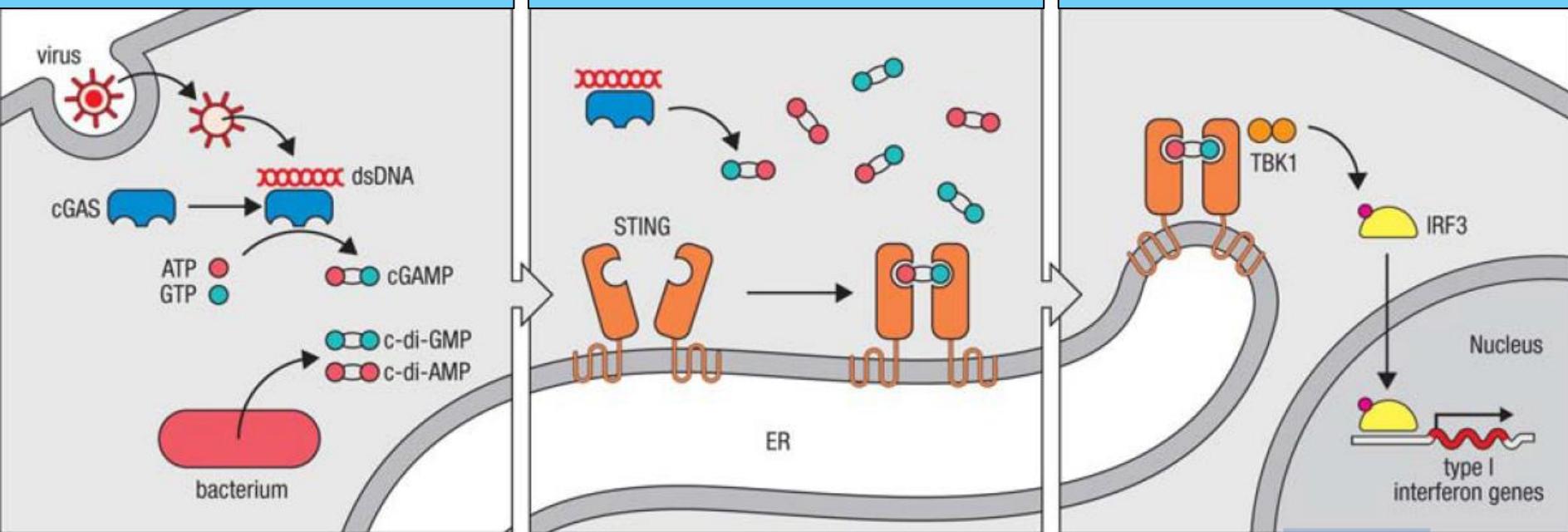


# La vía cGAS-STING estimula la producción de IFN tipo I en respuesta al reconocimiento de ADN citosólico

El ADNdc de virus activa cGAS para producir cGAMP a partir de ATP y GTP

cGAMP u otros dinucleótidos cílicos bacterianos unen a un dímero de STING presente en la membrana del RE y activan la transducción de señales

STING activa a la kinasa TBK1 que fosforila a IRF3, la cual entra al núcleo e induce la expresión de genes de IFN tipo I

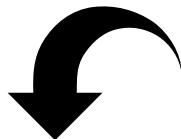


# NLRs: Receptores tipo NOD

Algunos NLRs, por ejemplo NOD2



Activación de  
NF- $\kappa$ B

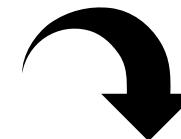
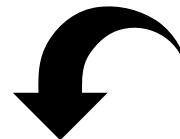


Producción de  
citoquinas  
proinflamatorias, etc



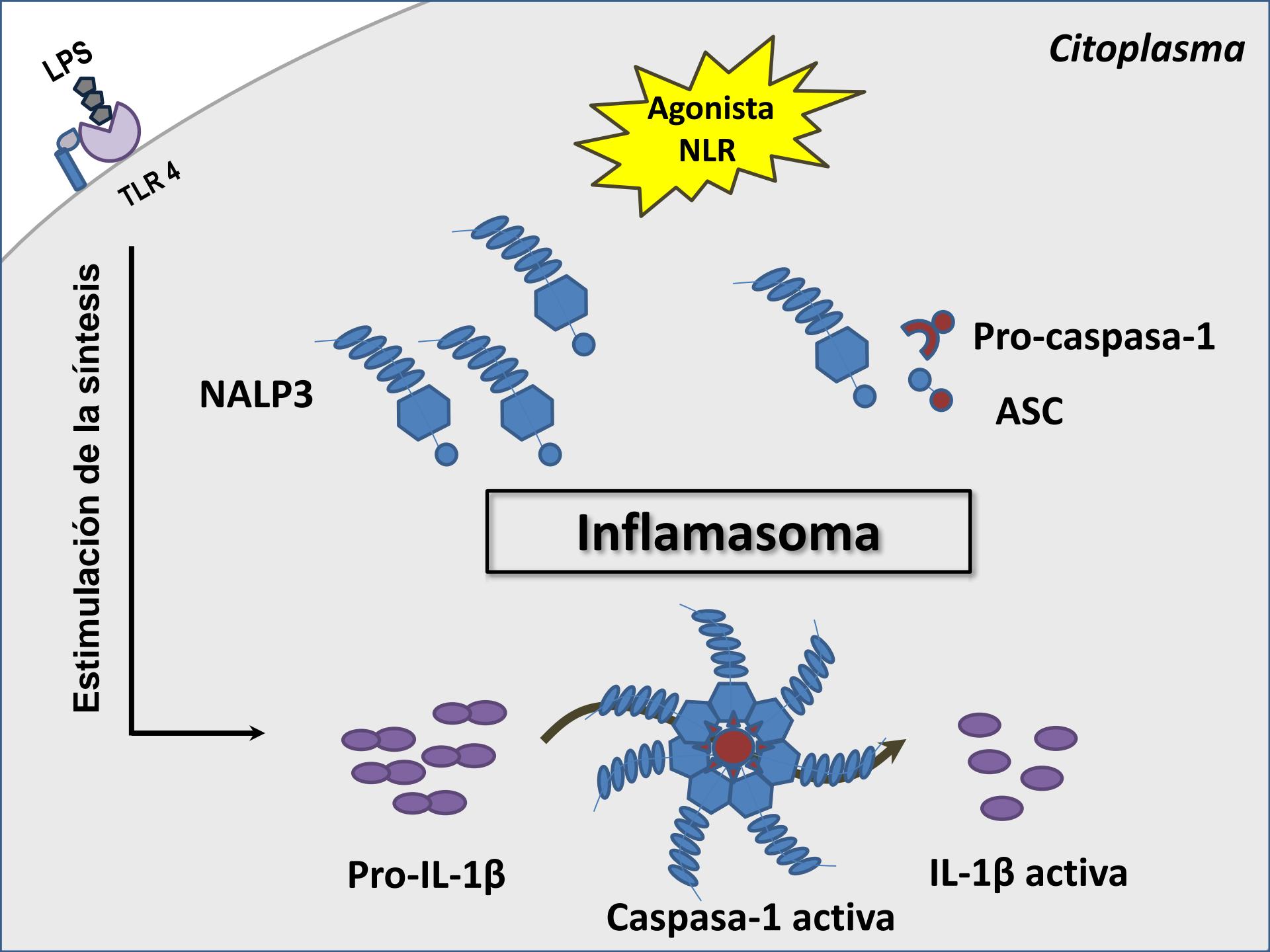
Algunos NLRs, por ejemplo NLRP3

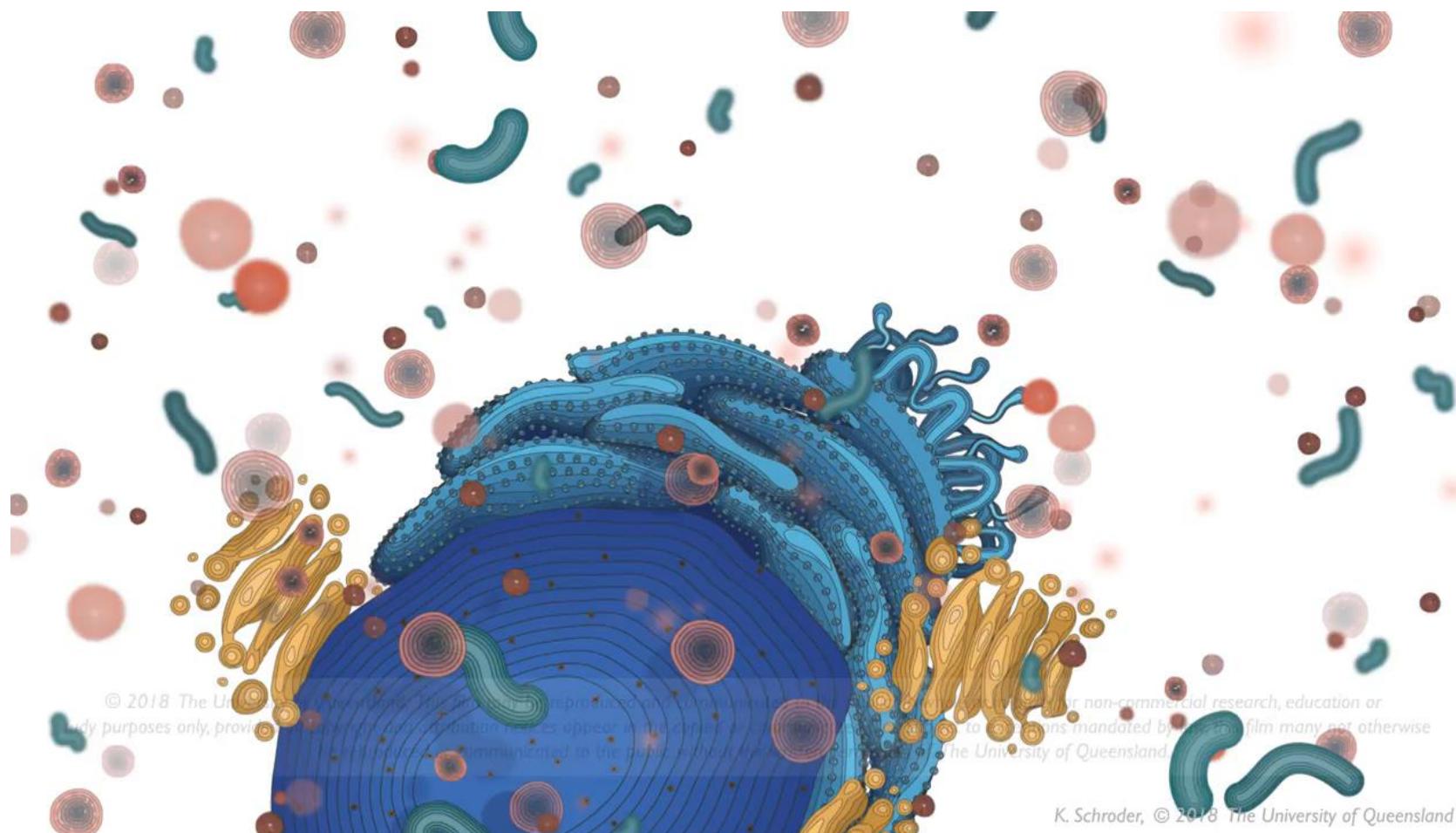
Formación de  
inflamasomas



Activación de IL-1 $\beta$   
e IL-18

Piroptosis





© 2018 The University of Queensland. All rights reserved. Any redistribution or reuse of this image is strictly prohibited without the express permission of The University of Queensland. This image may be used for non-commercial research, education or study purposes only, provided the source is cited. Redistribution requires written permission and is subject to conditions, which may differ for different countries. It is illegal to copy and/or distribute this image in film many not otherwise permitted by law. The University of Queensland is not liable for any damages or costs resulting from the use of this image.

K. Schroder, © 2018 The University of Queensland

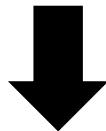
# Función de los inflamasomas

- Necesarios para la generación de IL-1 $\beta$  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).

# Algunos RRP ejercen sus funciones en el medio extracelular

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

El sistema inmune innato tiene capacidad de reconocer perturbaciones de la homeostasis



Los RRP no sólo se activan en respuesta a la infección por microorganismos por reconocer sus PAMPs, sino también por reconocer DAMPs expuestos por el daño que ellos ocasionan.

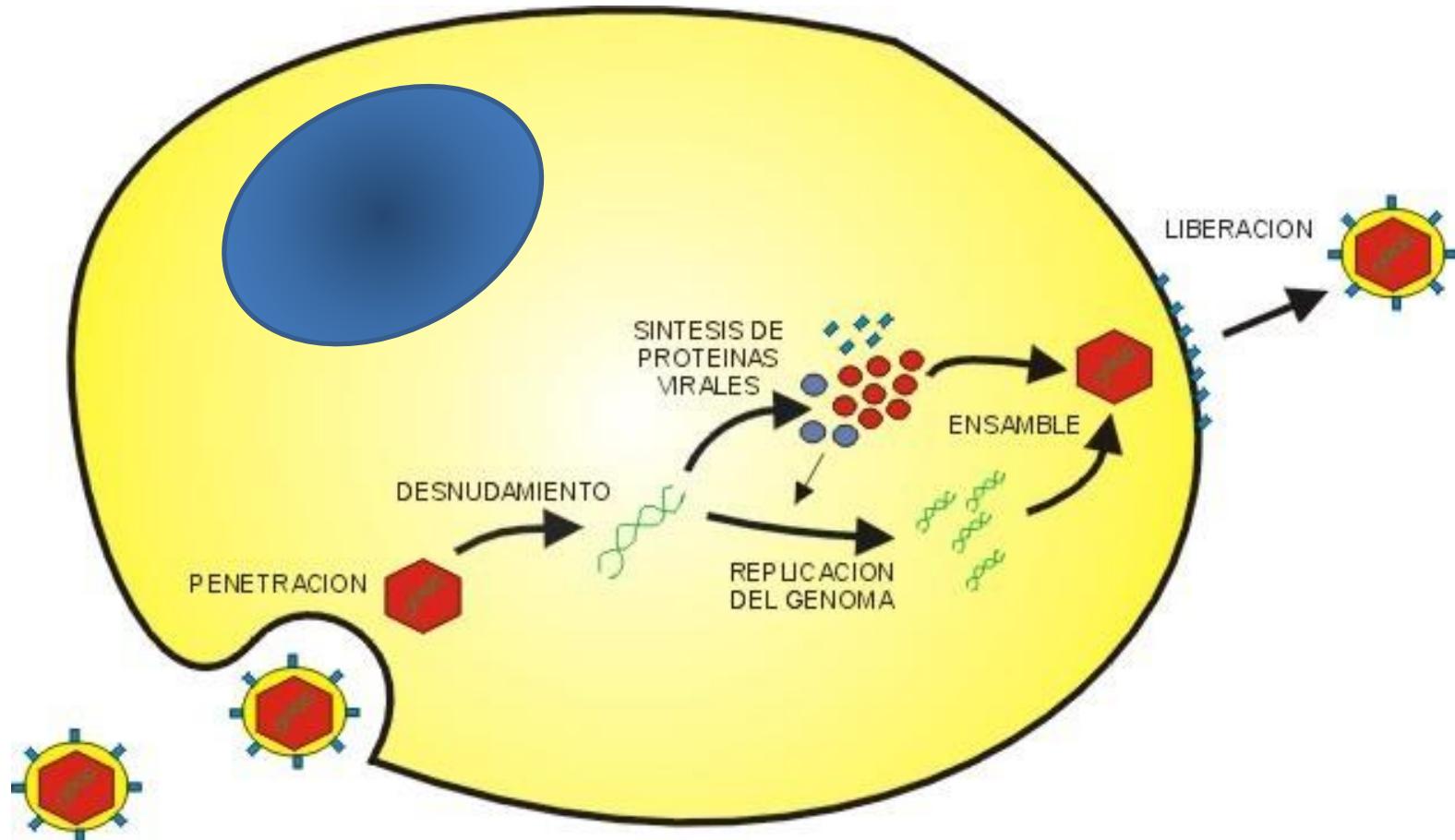
Los RRP también pueden activarse por DAMPs expuestos por el daño ocasionado por una cirugía, por la exposición a radiaciones o a agentes químicos o físicos (daño estéril)

# Algunos ejemplos de DAMPs

- Cristales de urato monosódico formados a partir de ácido úrico que activan al receptor NLRP3
- ATP que activa al receptor NLRP3
- HMGB1 que activa al TLR2, TLR4 y RAGE
- moléculas generadas por fragmentación del ácido hialurónico, colágeno, elastina y laminina

# **Particularidades de la respuesta innata antiviral**

# Los **virus** son patógenos intracelulares obligados



Esquema de un ciclo de replicación viral

# ¿Qué acontecimientos ocurren ante una infección por un virus?

## ¿Cómo es reconocida su presencia?

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

### cGAS-STING

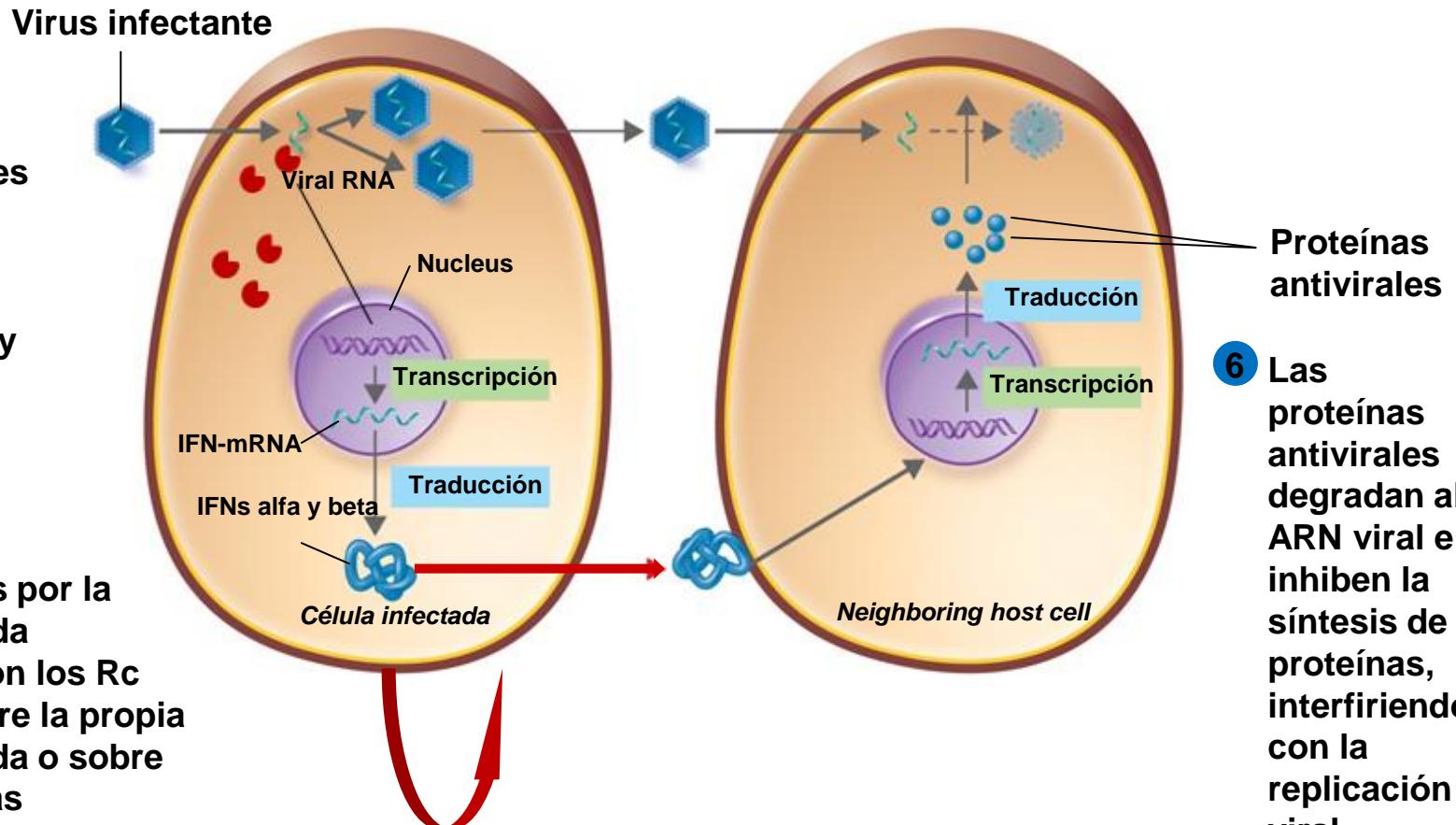
El reconocimiento de la infección viral induce la producción de interferones de tipo I

# 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.

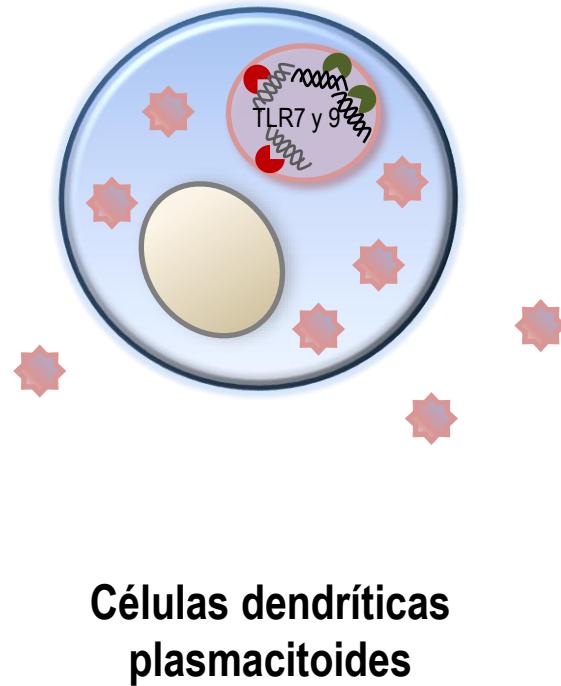
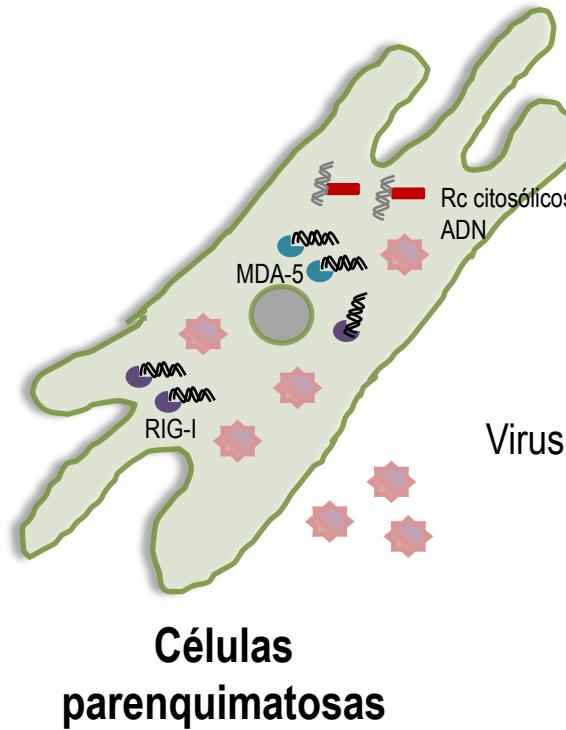


4 IFNs liberados por la célula infectada interactúan con los Rc para IFNs sobre la propia célula infectada o sobre células vecinas estimulando la síntesis de proteínas antivirales como la proteín kinasa R y la OAS, entre otras.

5 Proteínas antivirales  
6 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 Dendríticas Plasmacitoides



## Relevantes en etapas tempranas de infecciones virales

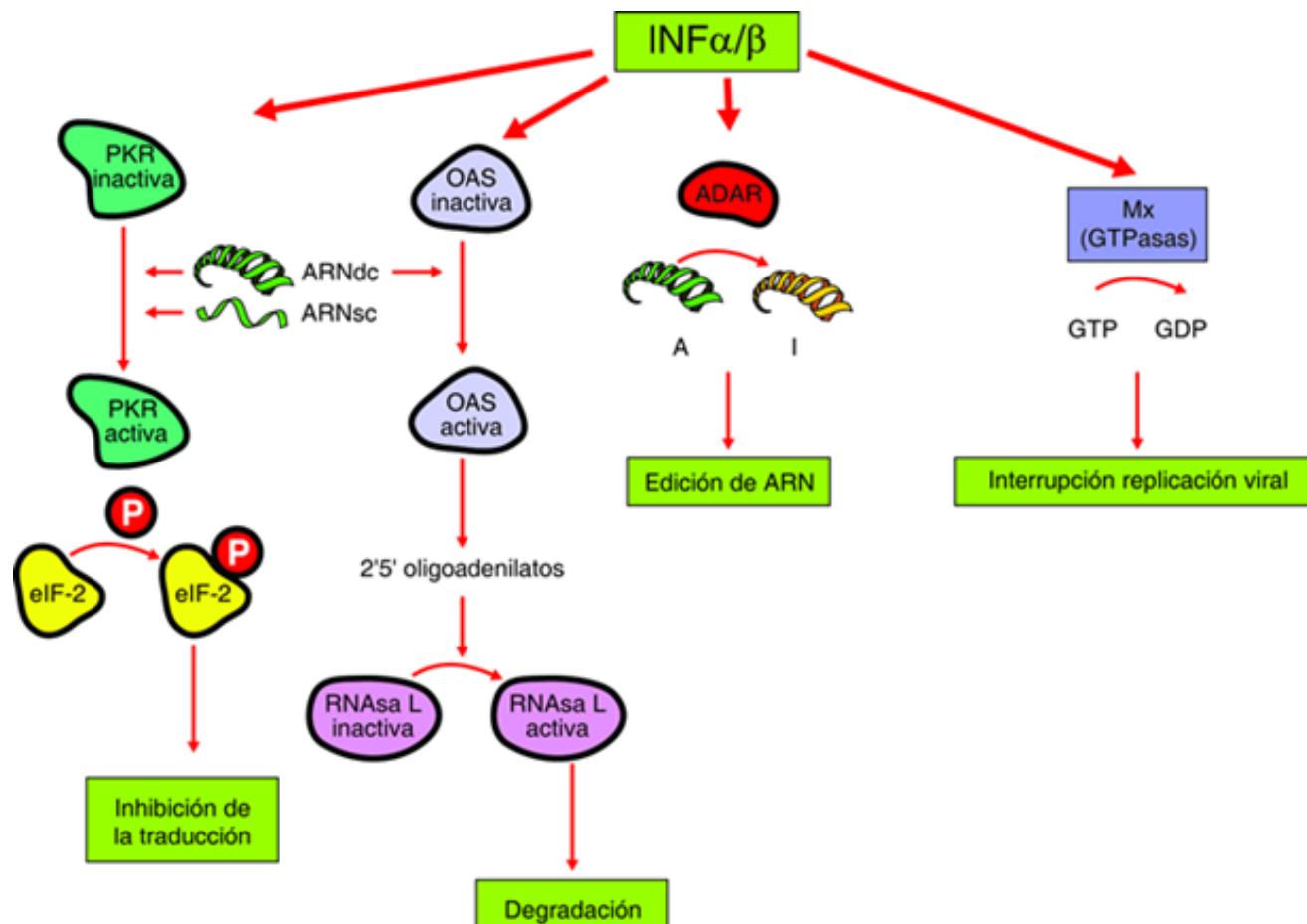
- Componen el 0.2-0.8% de las células mononucleares de sangre periférica
- Expresan TLR 7 y 9 a través de los cuales reconocen ADN y ARN virales
- Expresan una extraordinaria capacidad para producir interferones de tipo I
- Se ubican en sangre periférica y órganos linfáticos secundarios. En respuesta 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- $\alpha$ , IFN- $\beta$ , IFN- $\epsilon$ , IFN- $\kappa$  e IFN- $\omega$ . Casi todos los estudios relacionados a inmunidad anti-viral se han concentrado en las acciones mediadas por los IFN- $\alpha$  y  $\beta$

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.

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



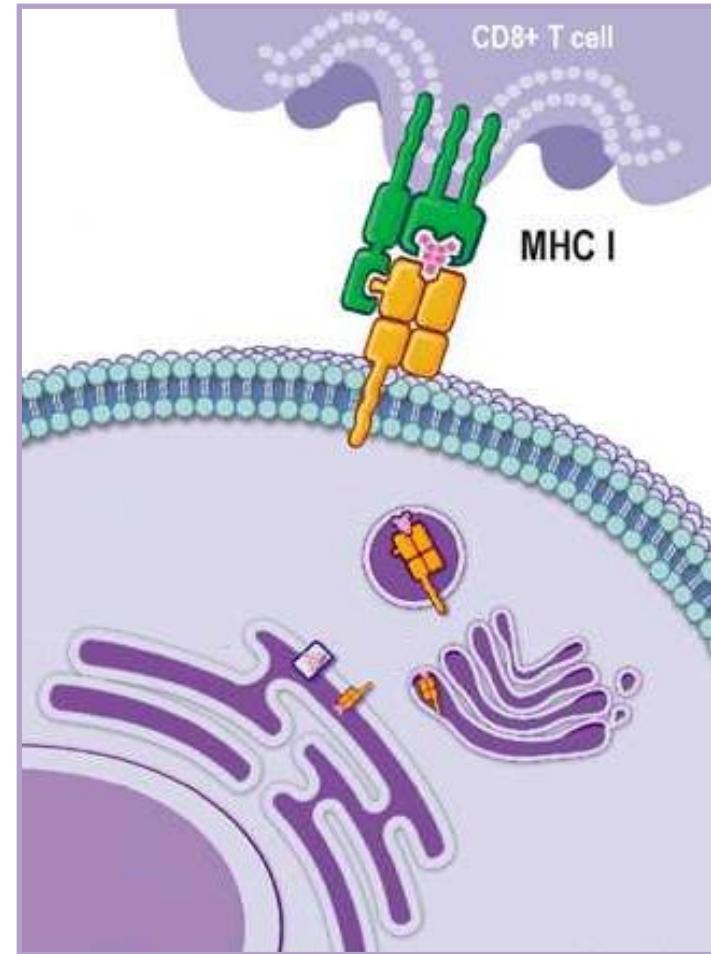
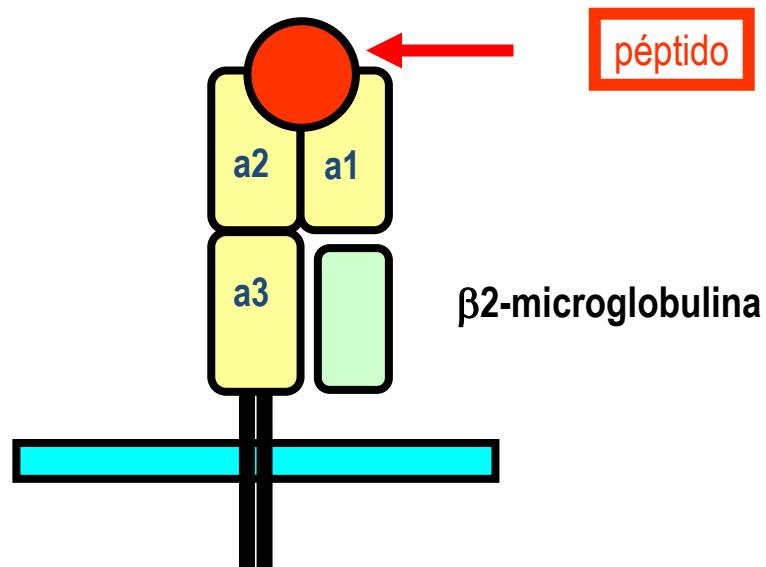
# Funciones de los interferones $\alpha/\beta$

- Sus acciones biológicas son mediadas a través de un receptor, común para los interferones  $\alpha$  y  $\beta$ , denominado IFNAR

## Funciones mediadas por los Interferones de tipo I

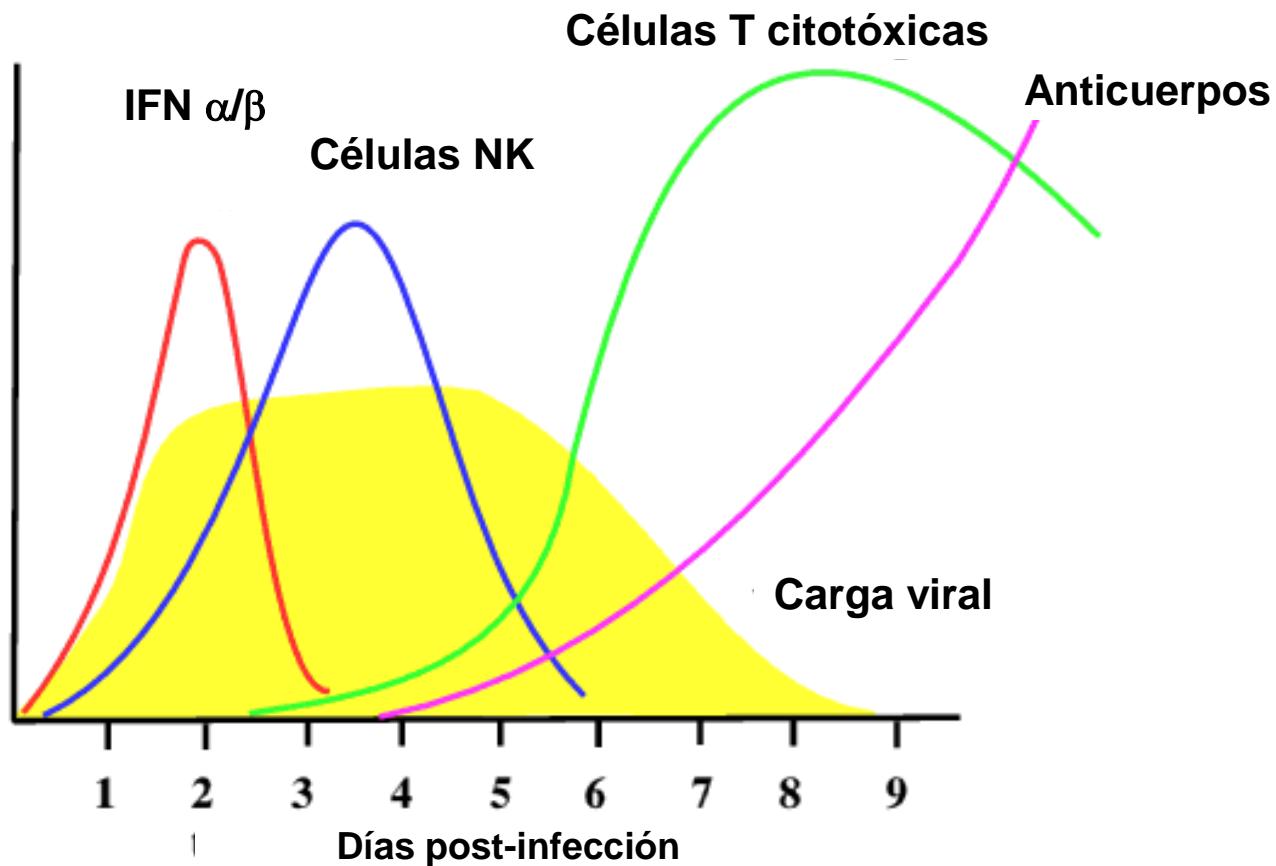
- Tornan a las células vecinas refractarias a la infección viral
- Activan a las células NK
- Incrementan la expresión de moléculas de histocompatibilidad (CMH) de clase I
- Incrementan la presentación antigenica a través de moléculas CMH Clase I
- Favorecen el desarrollo de la memoria T

## CMH clase I



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

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



**La relevancia de las células NK en la respuesta antiviral se evidencia en la susceptibilidad a este tipo de infecciones observada en pacientes con deficiencias en estas células**

| <b>Deficiencias absolutas</b> |                         | <b>Deficiencias funcionales</b> |                               |
|-------------------------------|-------------------------|---------------------------------|-------------------------------|
| 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

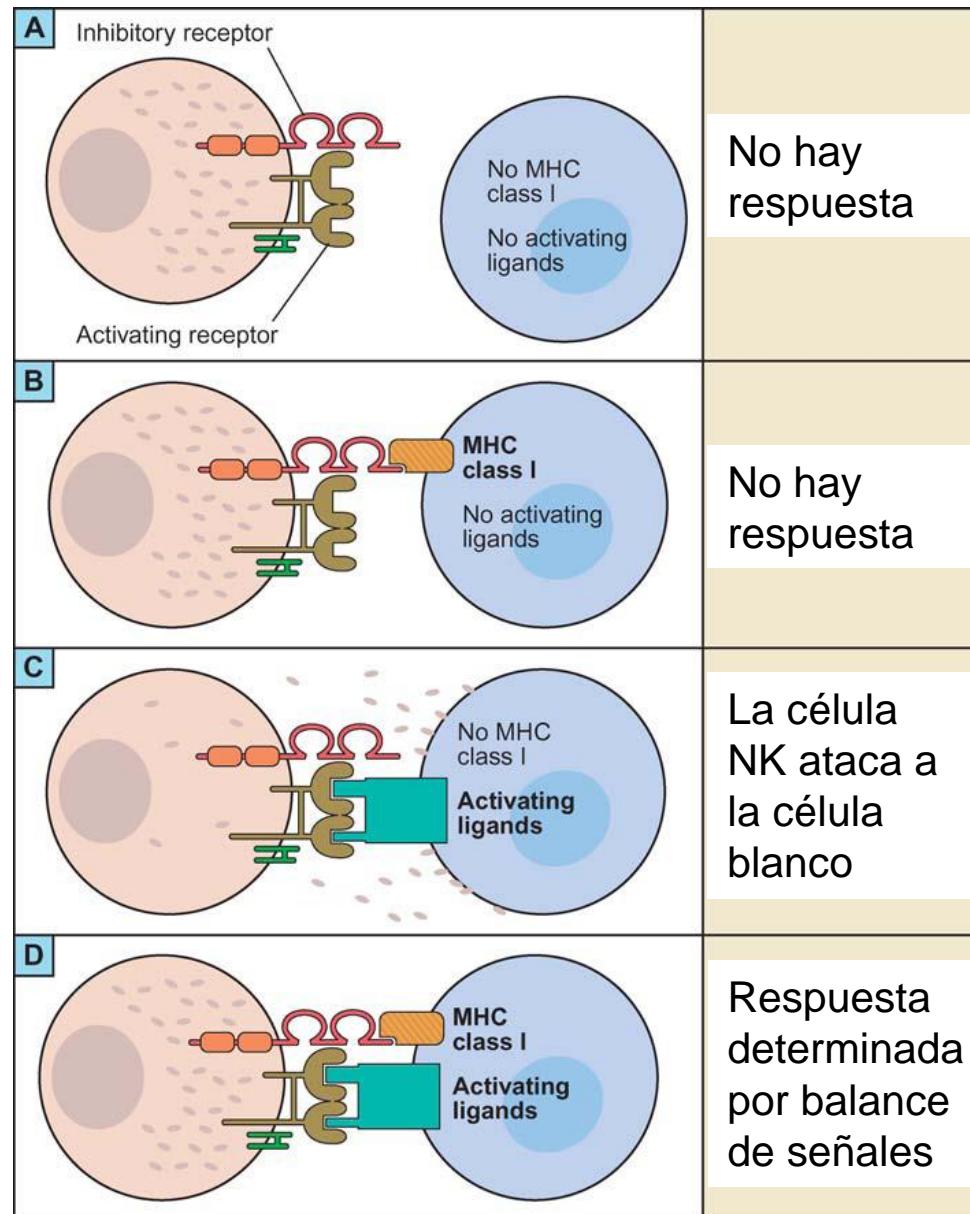
- Inmunidad anti-viral
- Inmunidad contra bacterias y parásitos intracelulares
- Inmunidad anti-tumoral
- Regulación de la inmunidad adaptativa

# ¿Cómo reconocen a las células blanco las células NK?

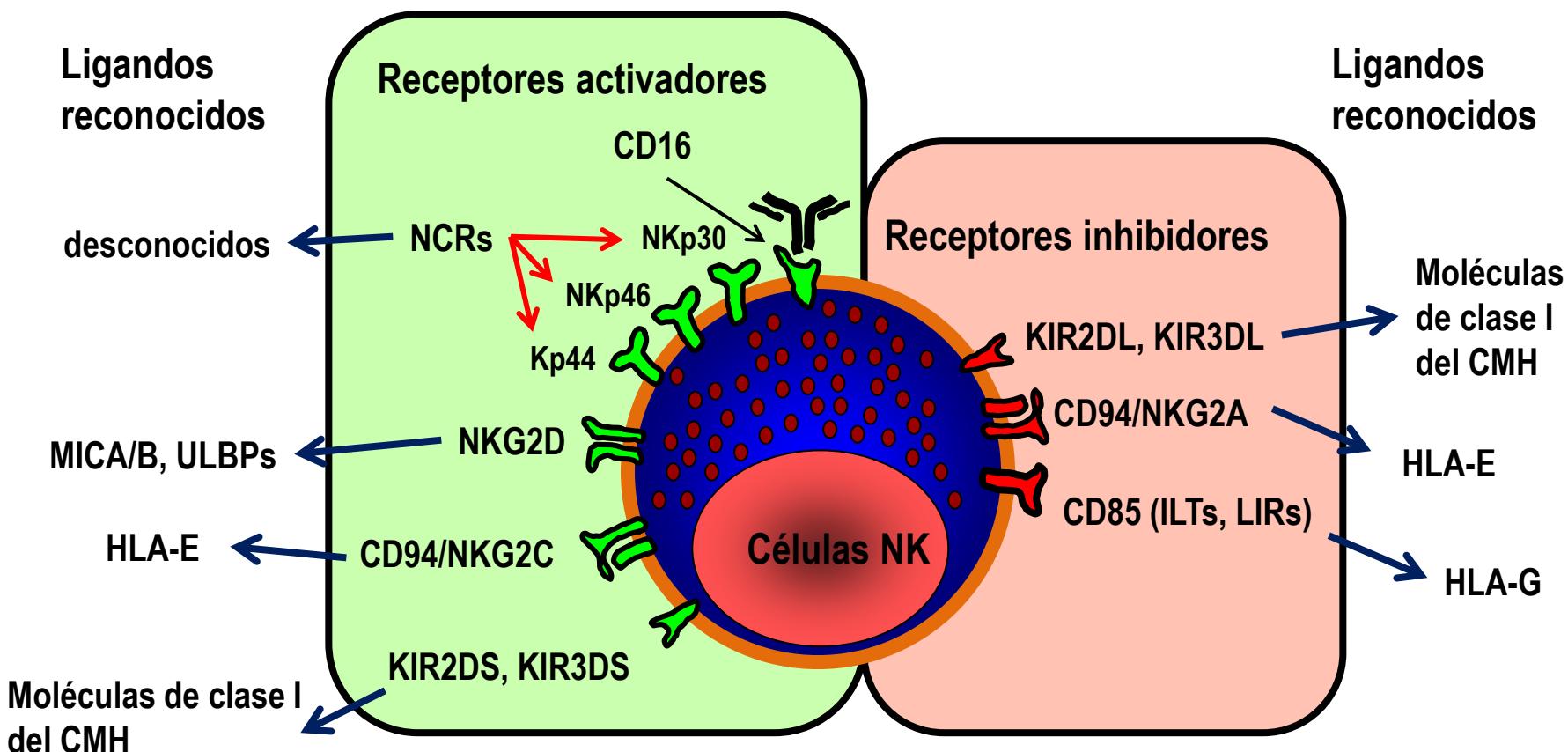
Utilizan receptores de ACTIVACIÓN y de INHIBICIÓN



# Reconocimiento, balance de señales y activación de las células NK



# Receptores activadores e inhibidores expresados por las células NK



NCRs: familia de Receptores de Citotoxicidad Natural

KIR: killer Ig-like receptors

# 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- $\gamma$ )

# Mecanismos citotóxicos de la célula NK

## Ejemplo de la interacción a través del receptor activador NKG2D

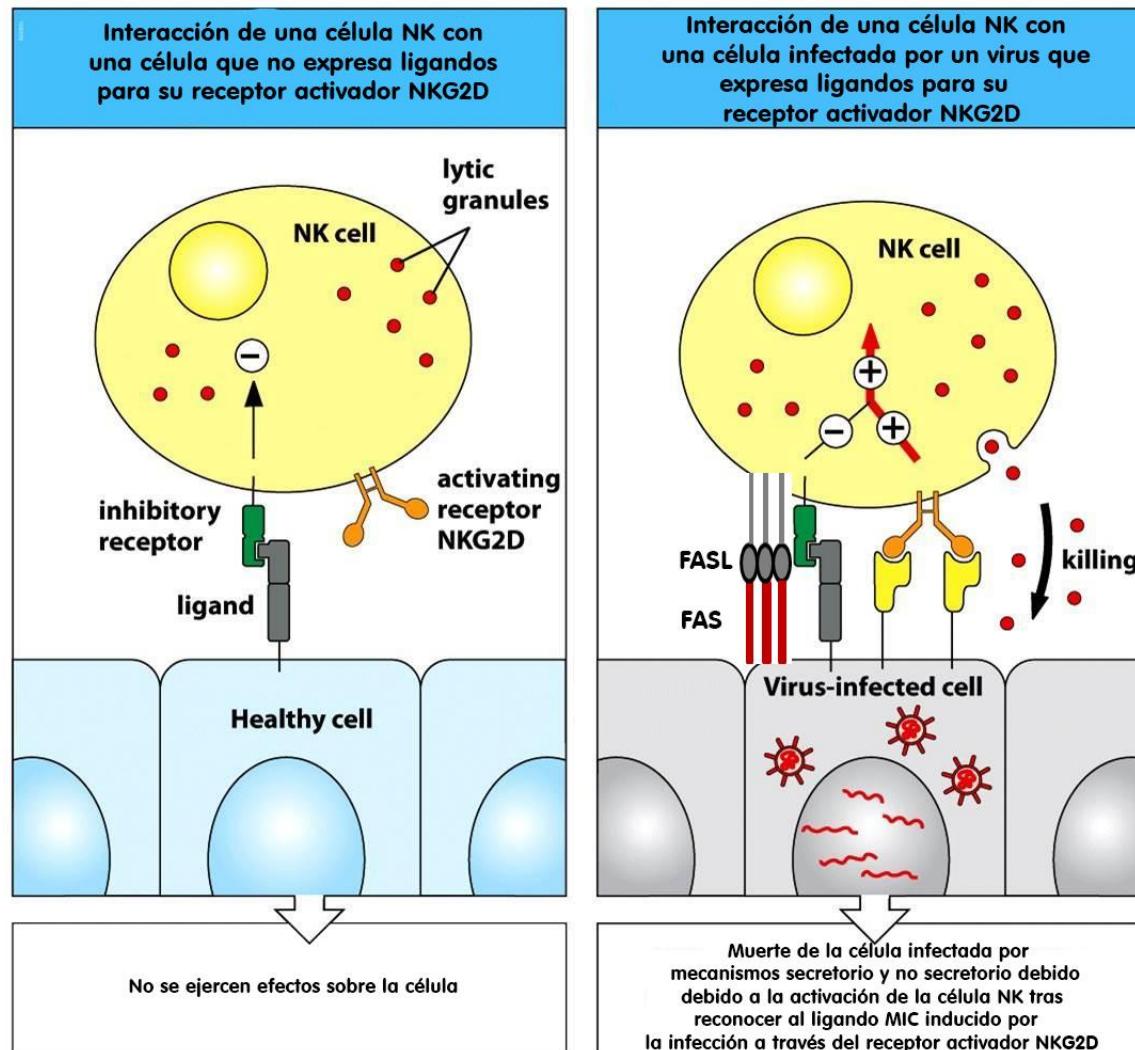
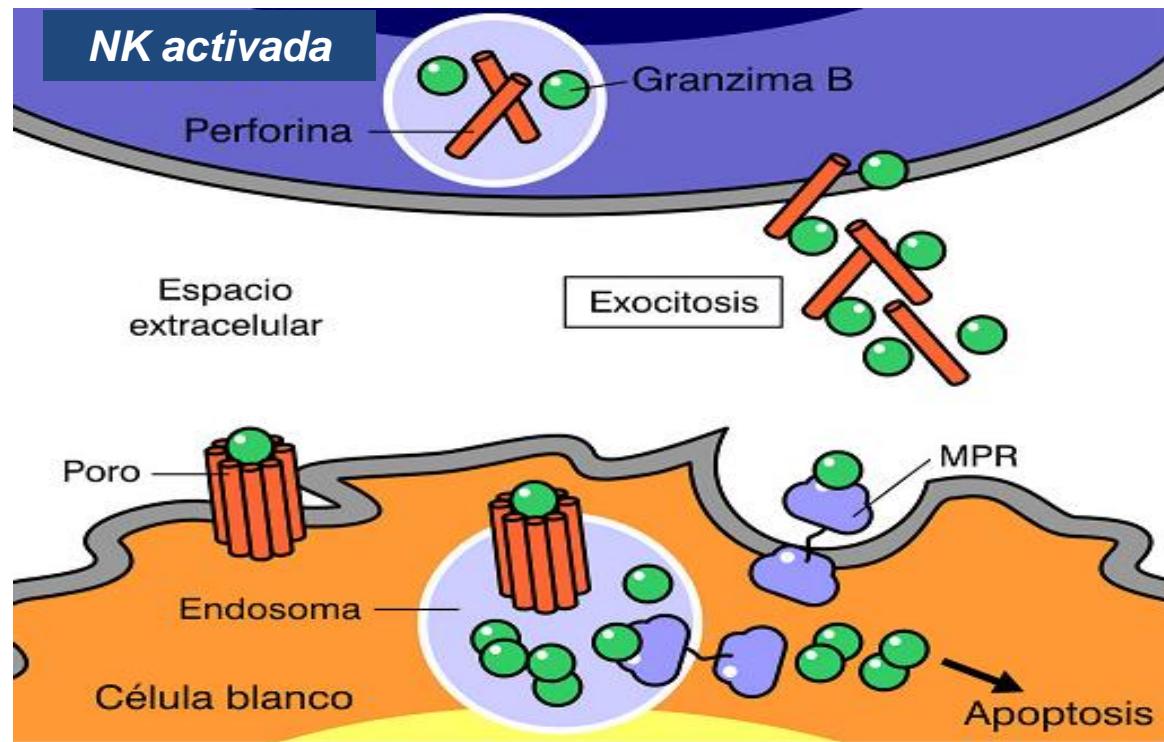
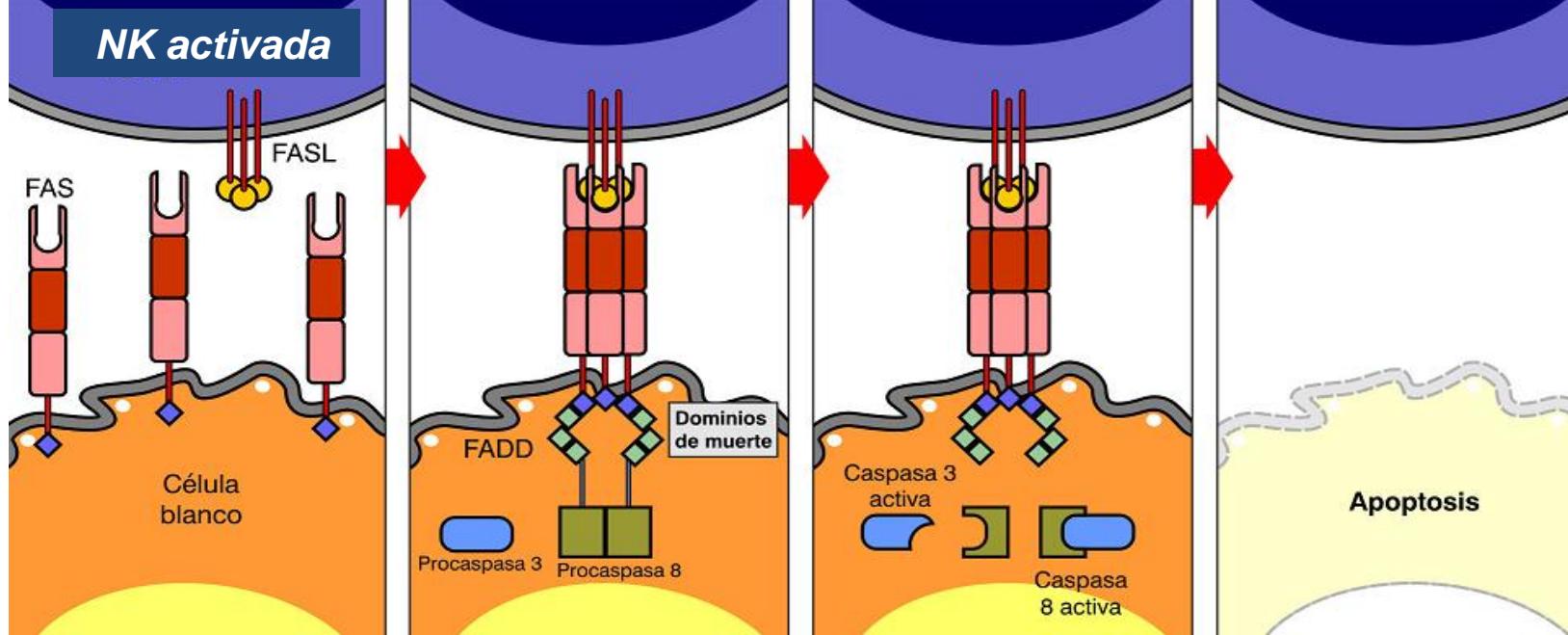


Figure 2.49 The Immune System, 3ed. (© Garland Science 2009)

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

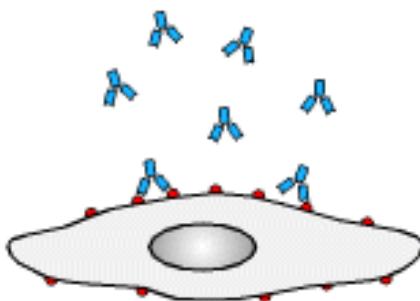


**La citotoxicidad NK involucra mecanismos:**

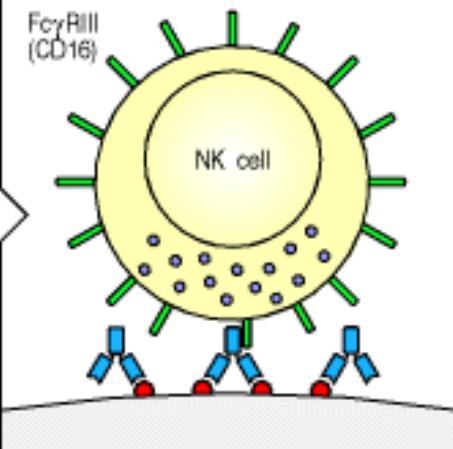
- **SECRETORIOS** (perforinas y granzimas) y
- **NO SECRETORIOS** (Fas-FasL)

# Citotoxicidad celular dependiente de Ac: CCDA

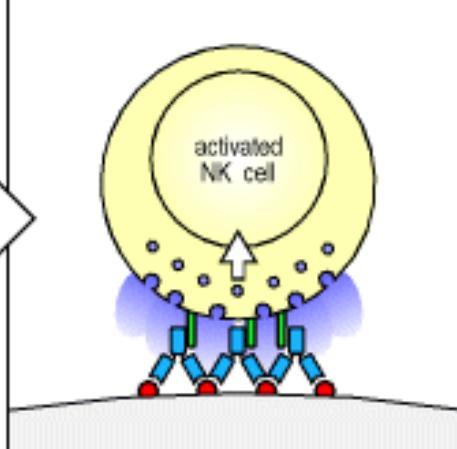
Los anticuerpos opsonizan las células blanco



Los Fc<sub>Y</sub>R de las células NK (CD16) reconocen a los anticuerpos IgG asociados a las células blanco



El entrecruzamiento de los Fc<sub>Y</sub>R 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.

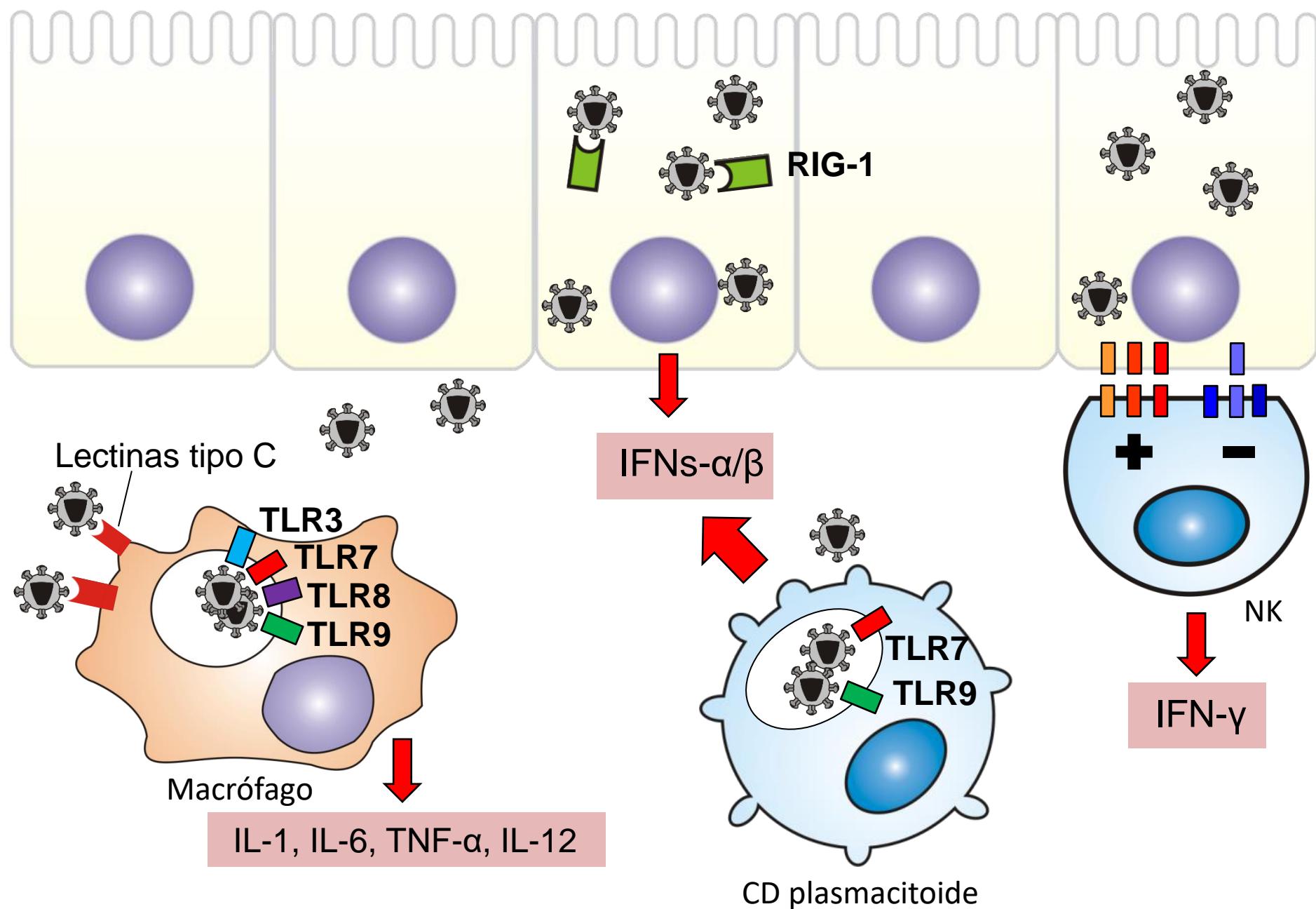


ACTIVACIÓN

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)

| 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  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Intensa expresión de perforinas y granzimas.</li> <li>Alta expresión del marcador CD16</li> <li>Moderada expresión del marcador CD56</li> </ul>        | <ul style="list-style-type: none"> <li>Débil expresión de perforinas y granzimas</li> <li>Moderada o nula expresión del marcador CD16</li> <li>Alta expresión del marcador CD56</li> </ul> |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Exhibe alta actividad citotóxica natural.</li> <li>Pueden mediar la CCDA en forma eficiente.</li> <li>Baja capacidad de producir citoquinas</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Alta capacidad de producir citoquinas.</li> <li>Baja actividad citotóxica natural.</li> <li>Baja capacidad de mediar CCDA.</li> </ul>               |

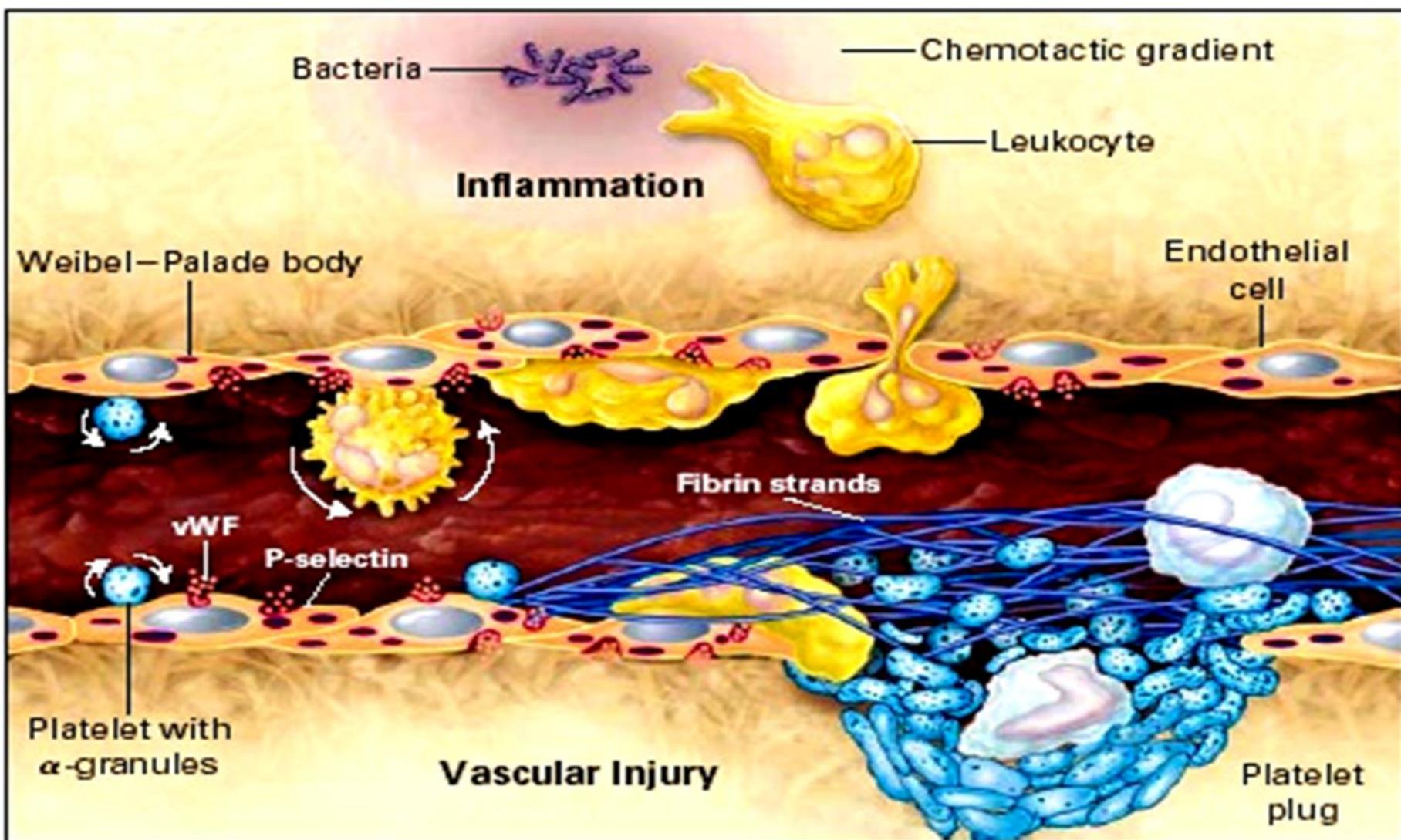


# **La respuesta innata cumple un rol relevante al:**

- 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?

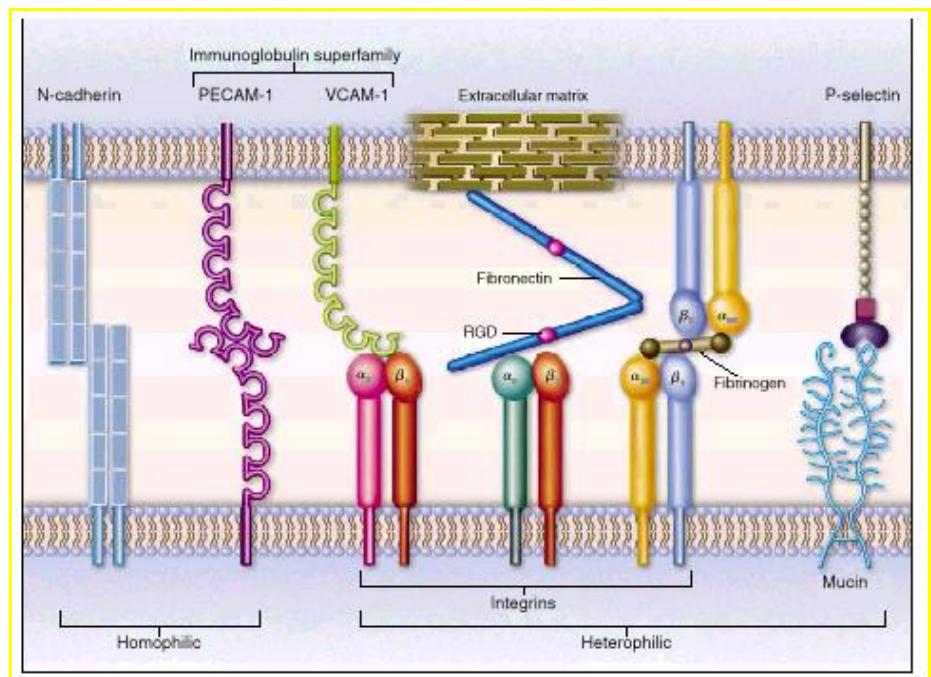


# ¿Qué determina la correcta migración de las células del sistema inmune a los tejidos donde deben desempeñar sus funciones?

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

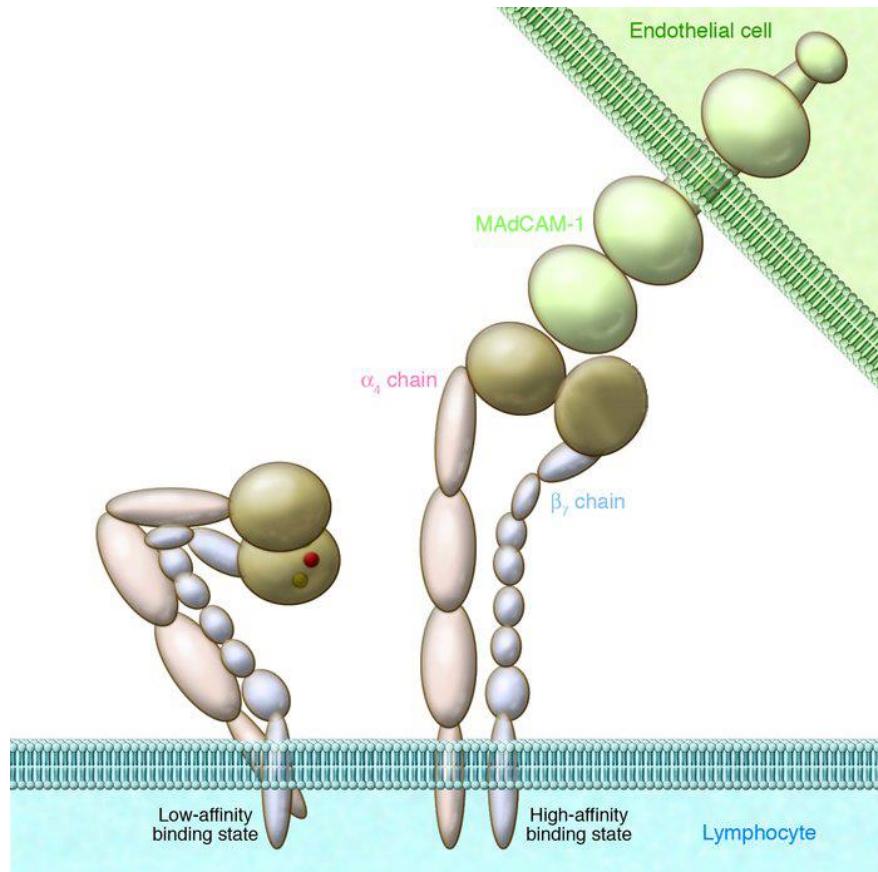
# Familias de moléculas de adhesión

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



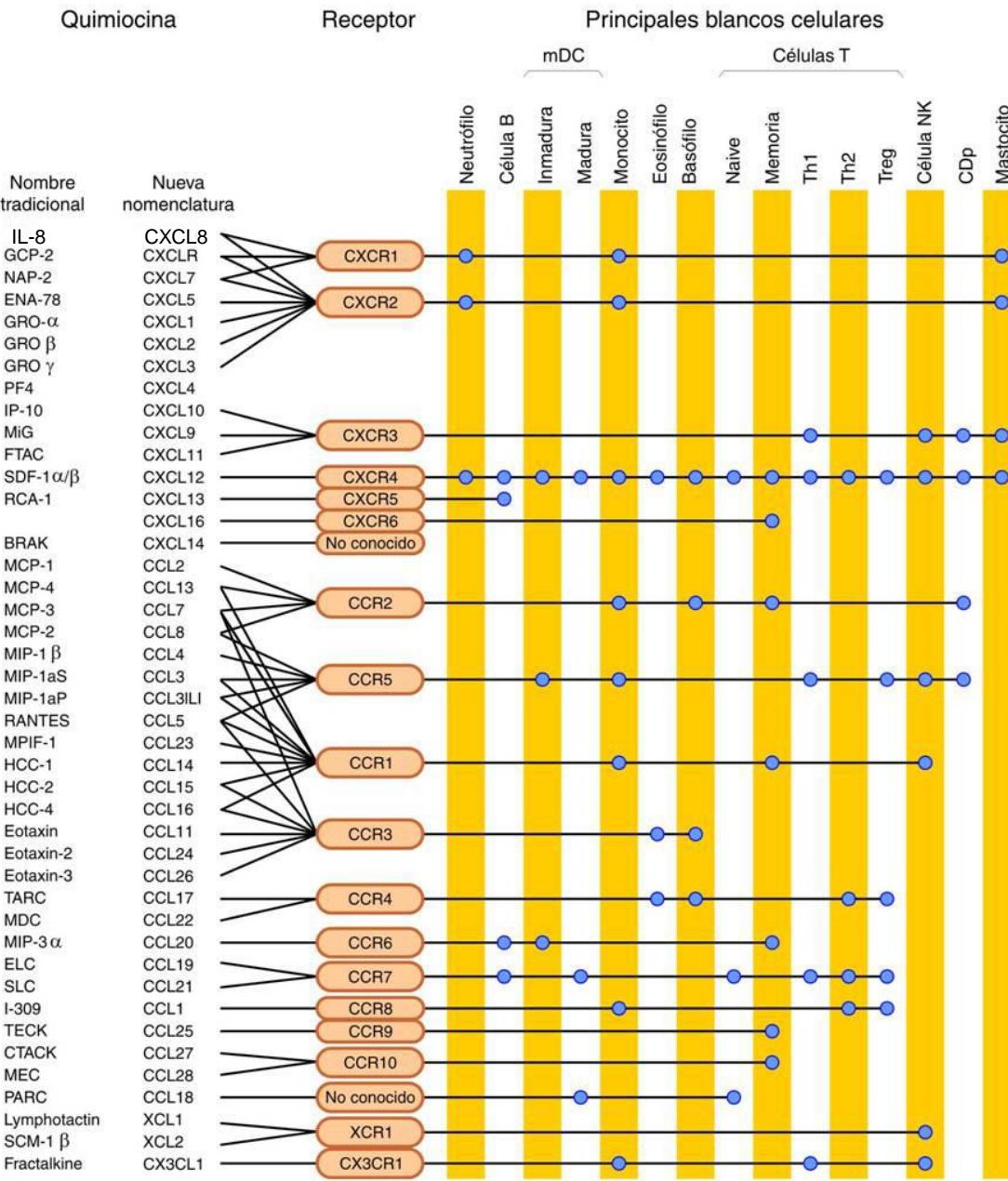
# Las integrinas exhiben distinta afinidad por sus ligandos dependiendo de su estado de activación

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



# Quimioatractantes

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



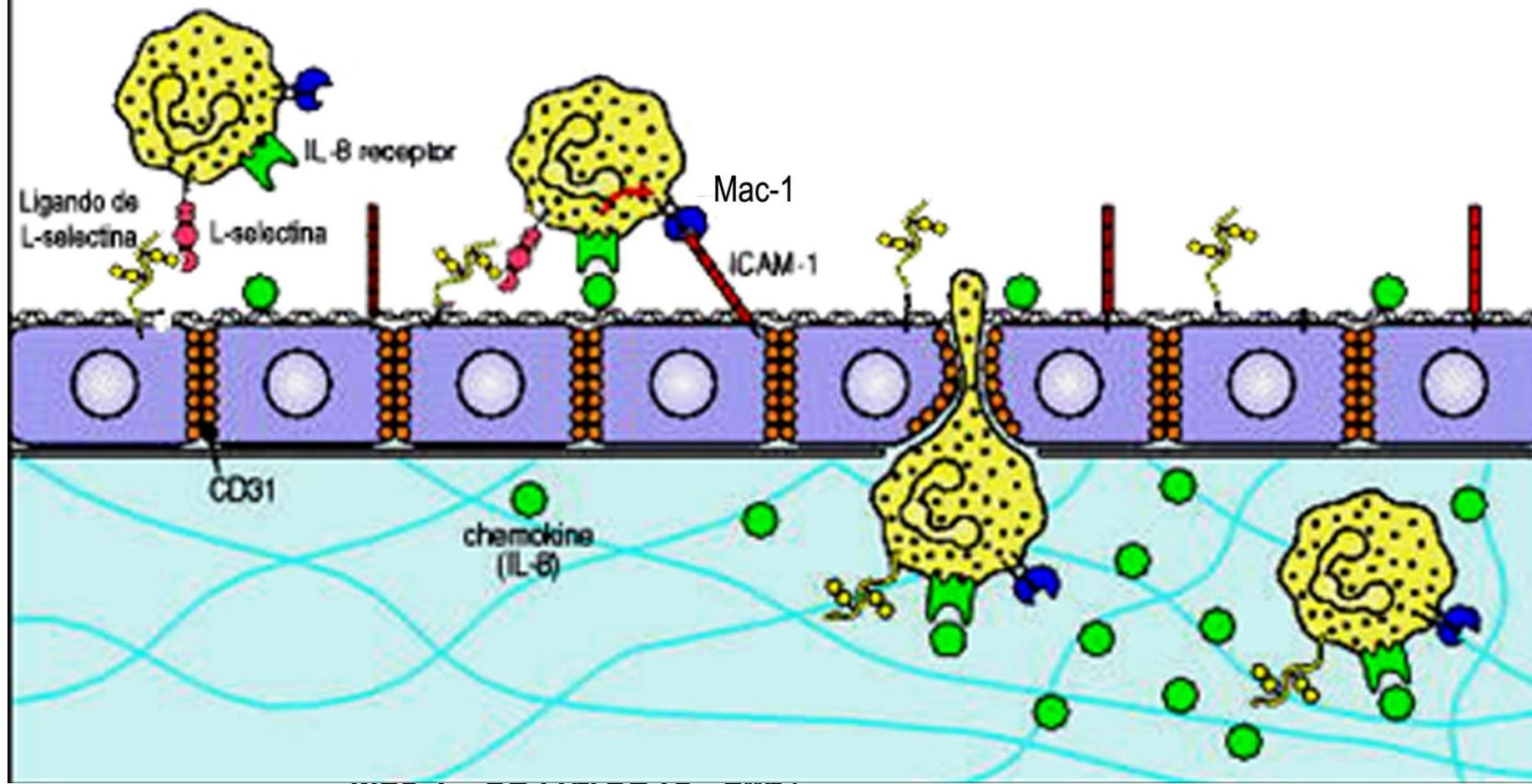
# Cascada de adhesión leucocitaria

Rolling

Adherencia estable

Diapédesis

Migración al foco infeccioso



# Moléculas de adhesión implicadas en la extravasación de neutrófilos

|                                 | Neutrófilo   | Endotelio                                 |
|---------------------------------|--|---|
| Rolling                         | L-selectina<br>PSGL-1<br>PSGL-1                          | PSGL-1<br>P-selectina<br>E-selectina      |
| Adherencia estable y diápédesis | Mac-1<br>LFA-1<br>VLA-4 ( $\alpha 4\beta 1$ )<br>PECAM-1 | ICAM-1<br>ICAM-1 y 2<br>VCAM-1<br>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 antigenicos.
- Es clonal.
- Genera memoria inmunológica.

