

Materia Inmunología

Seminario 7

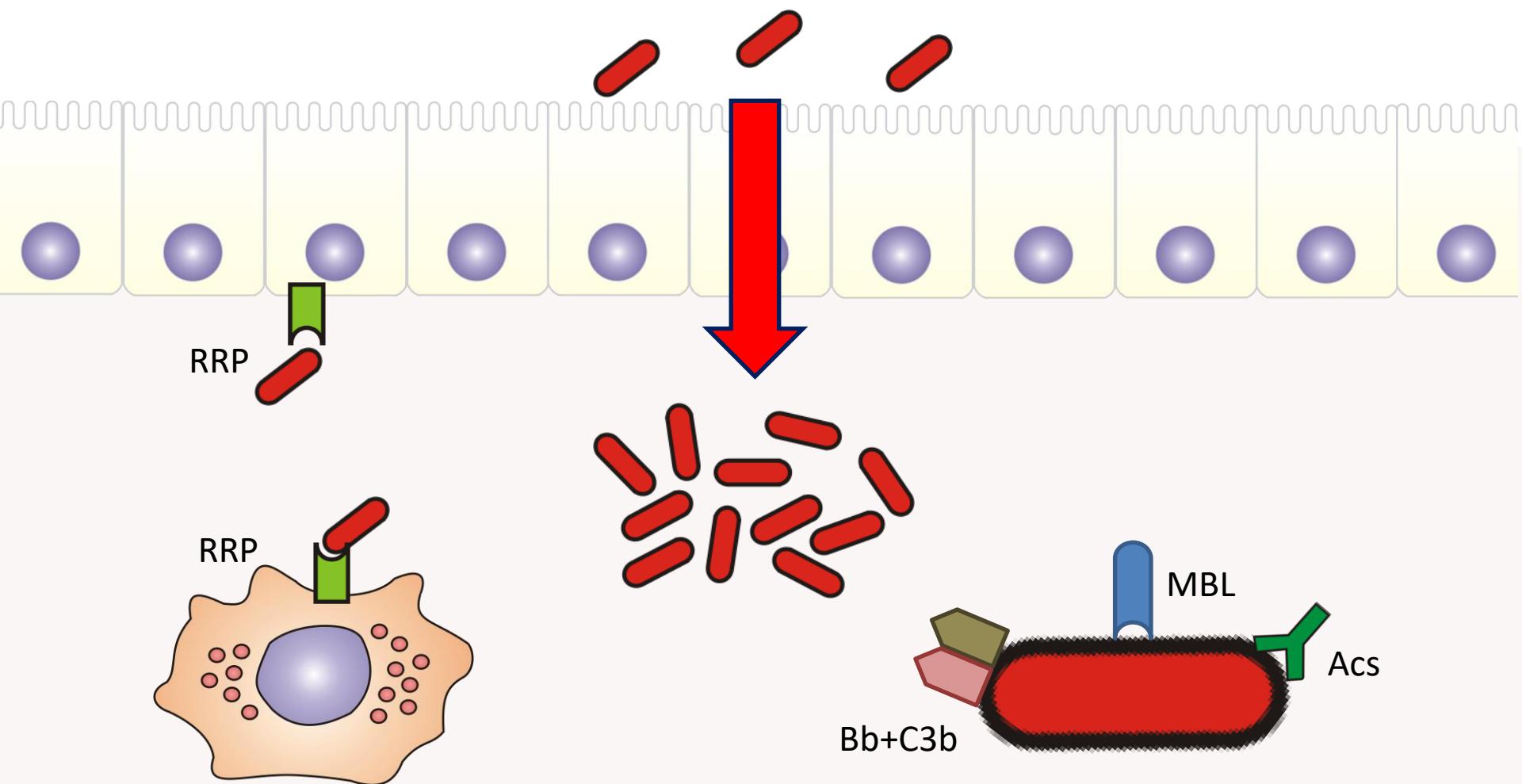
**Visión integral de la respuesta inmune
antimicrobiana**

Año: 2024



***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 β , IL-18 y otras



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 β -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

ALR: AIM-like receptors

Presentes en el citosol

Reconocen ADNdc

Promueven la secreción de IL-1 β y de interferones de tipo I

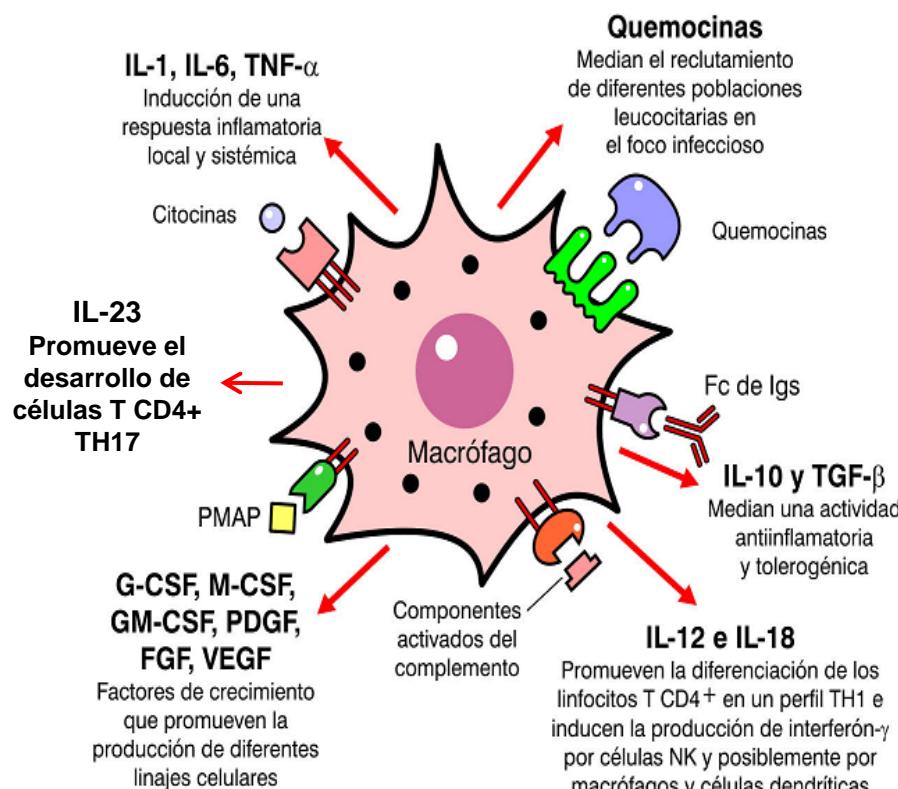
RLR: RIG-like receptors

Presentes en el citosol

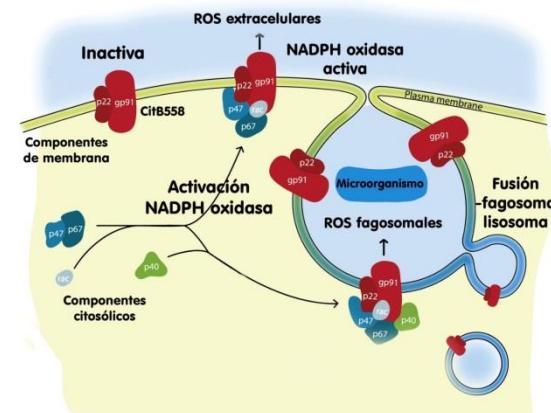
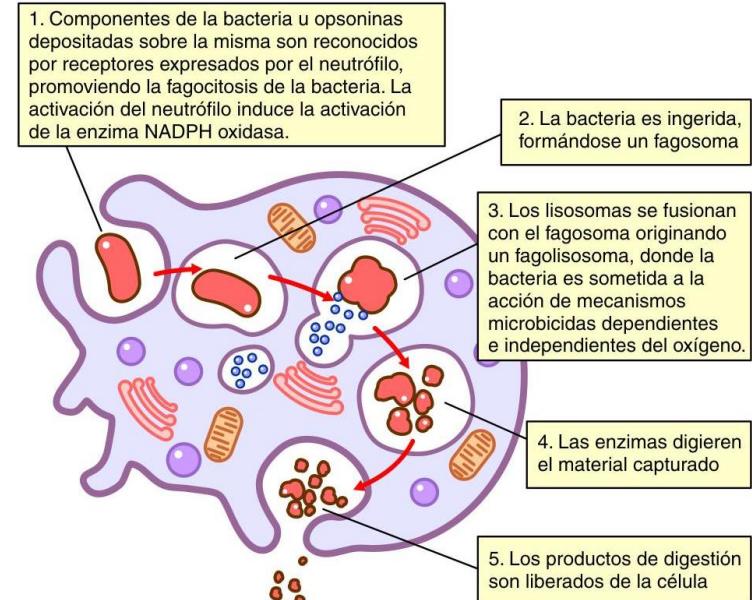
Reconocen ARN

Promueven la secreción de interferones de tipo I y citoquinas proinflamatorias

Activación del macrófago

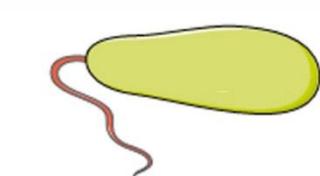


FAGOCITOSIS

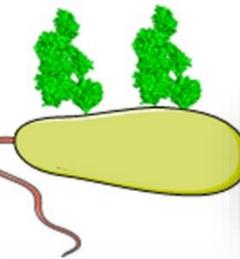


Vía Alterna

Bajo nivel de activación permanente

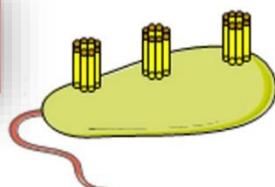


FH
MCP
DAF
CR1

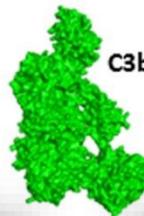
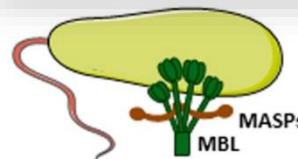


Opsonización y fagocitosis

Lisis bacteriana
Por CAM



Vía Lectinas

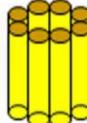


C3bBb

C4b2b

Convertasas de C3

C5b-C9
CAM



Convertasas de C5

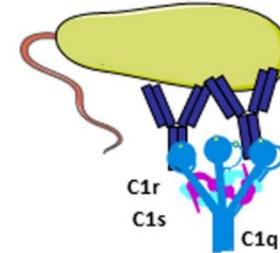


C3a

C5a



Vía Clásica



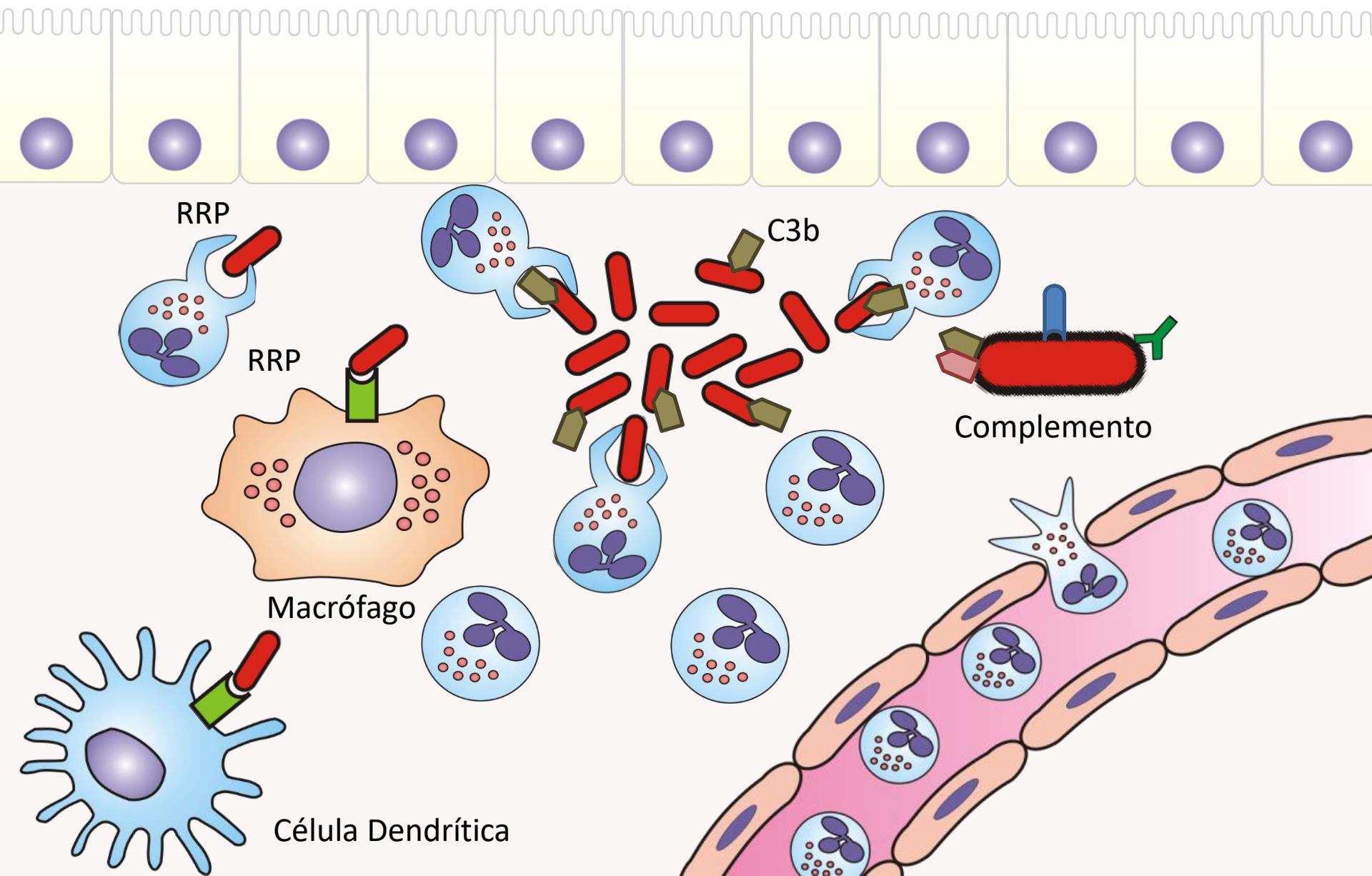
MCP
DAF
CR1
C4BP

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

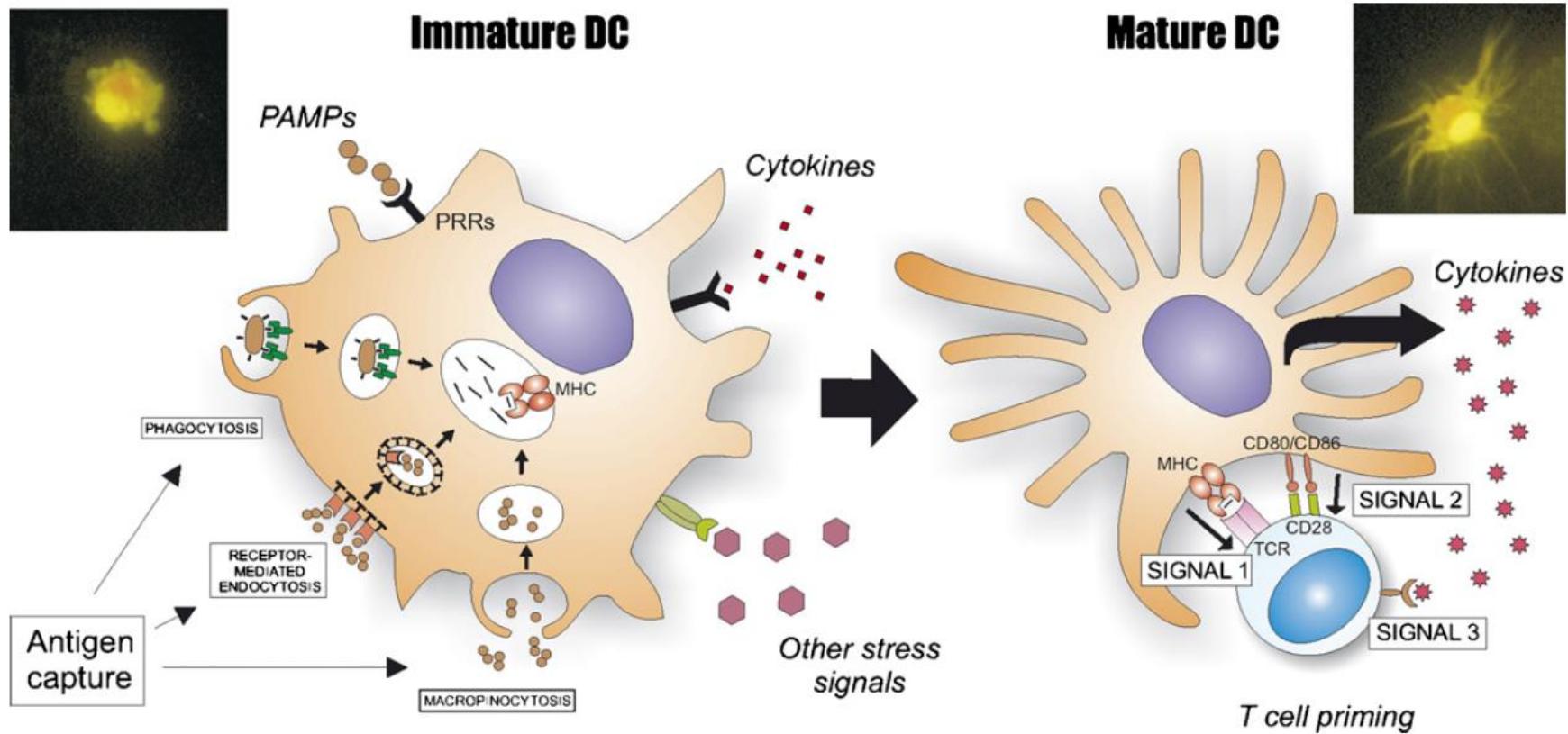
Funciones del complemento



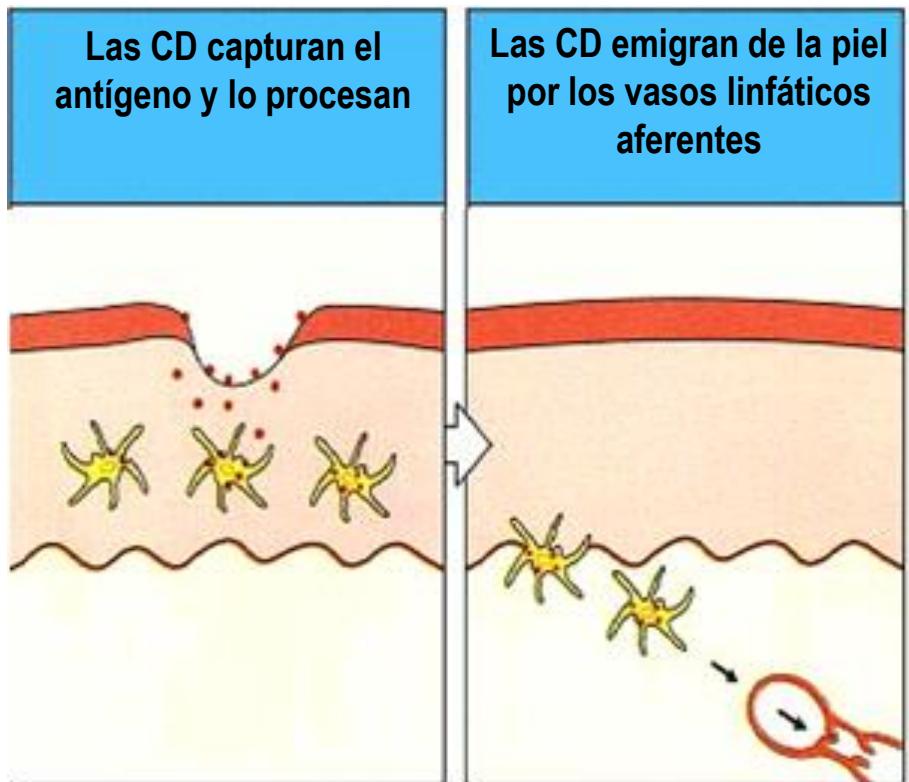
Extravasación de neutrófilos e infiltración del tejido infectado



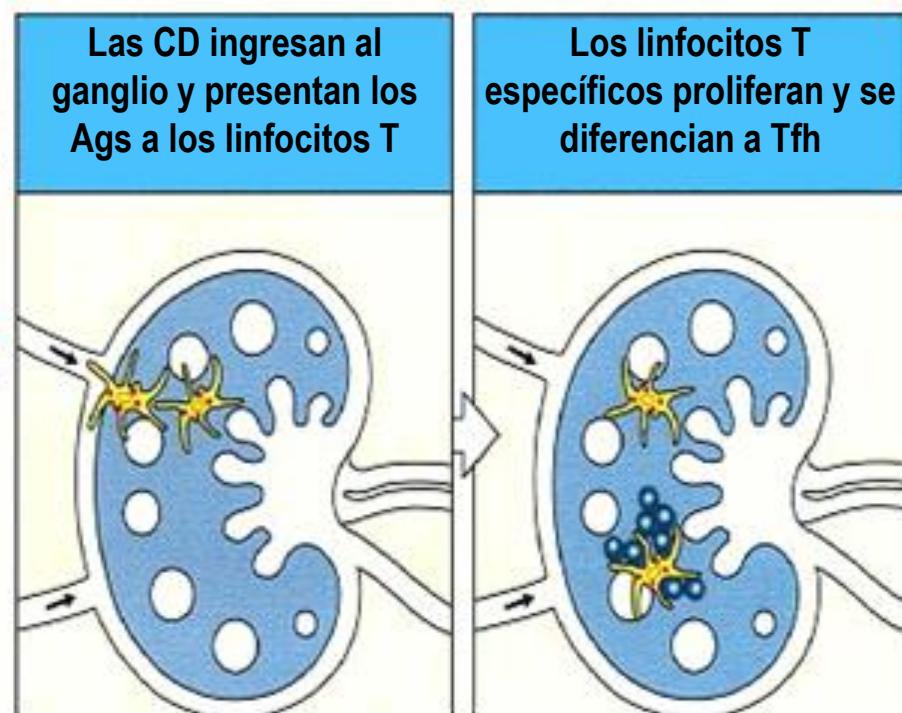
Activación y maduración de las Células Dendríticas



Maduración de las Células Dendríticas

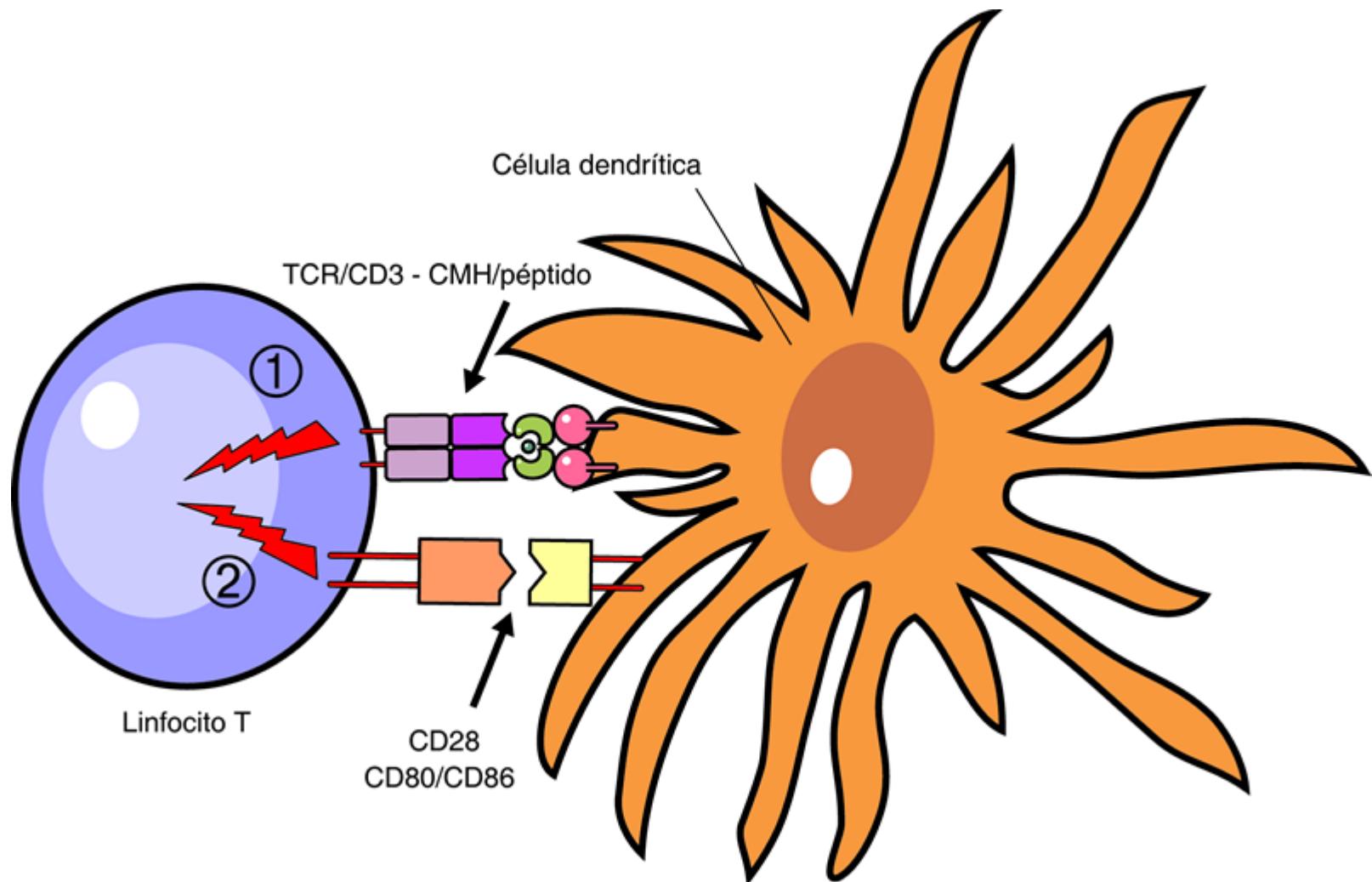


Migración a los ganglios linfáticos



Activación de linfocitos T

Señales 1 y 2



Perfiles funcionales de los linfocitos T CD4

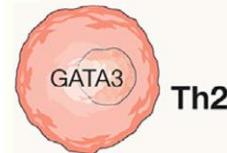
Linfocito T CD4 virgen

Activación,
proliferación y
diferenciación

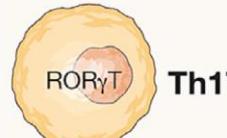
Perfiles



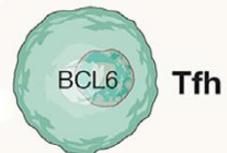
Th1



Th2



Th17



Tfh



Treg
ind

Función

Inmunidad frente a microorganismos intracelulares.
Inmunidad antiviral.
Autoinmunidad.

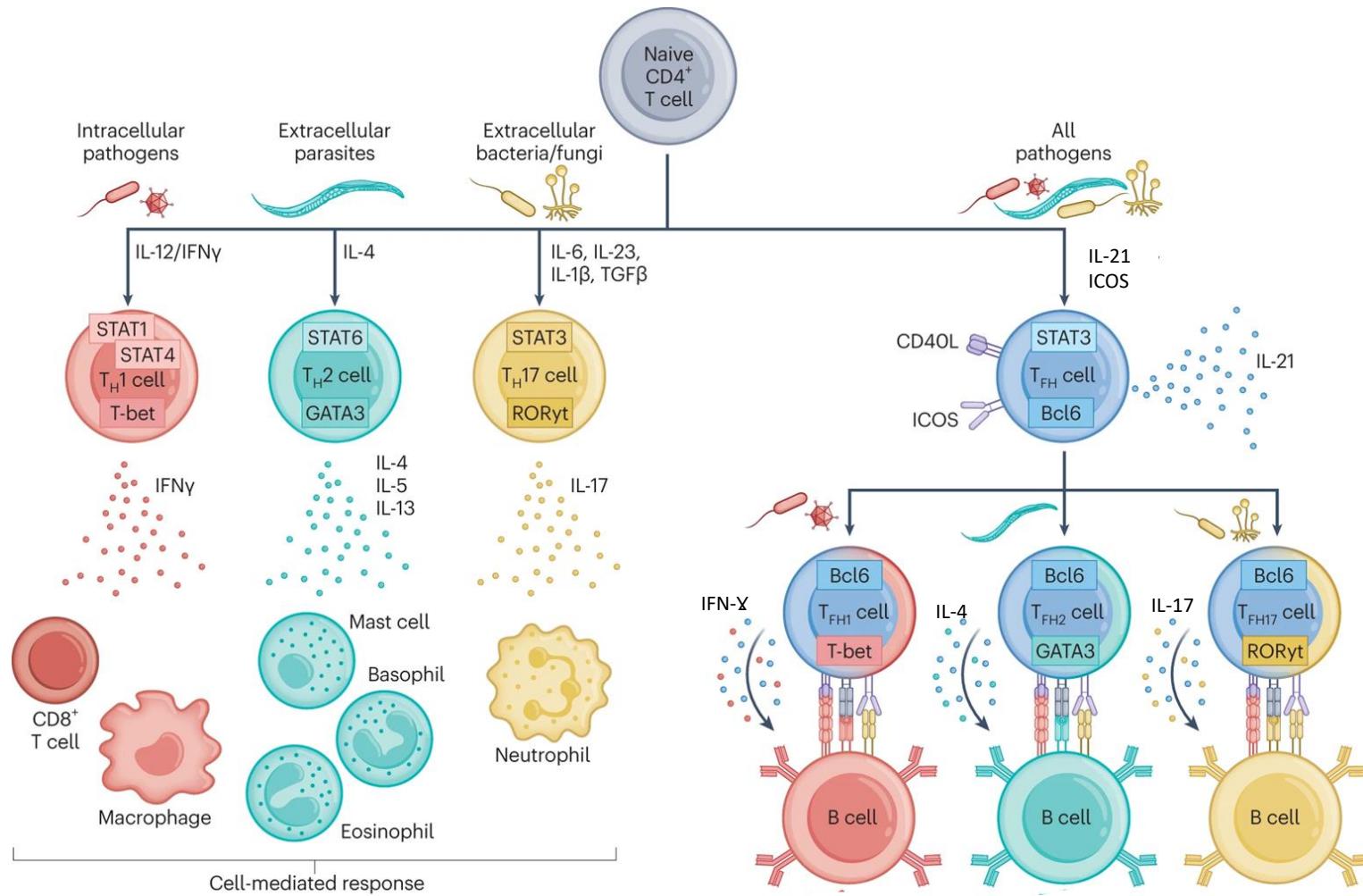
Inmunidad frente a parásitos helmintos
Respuestas alérgicas

Inmunidad frente a infecciones por bacterias
extracelulares y hongos
Autoinmunidad

Respuesta de anticuerpos (resp. inmune humoral)

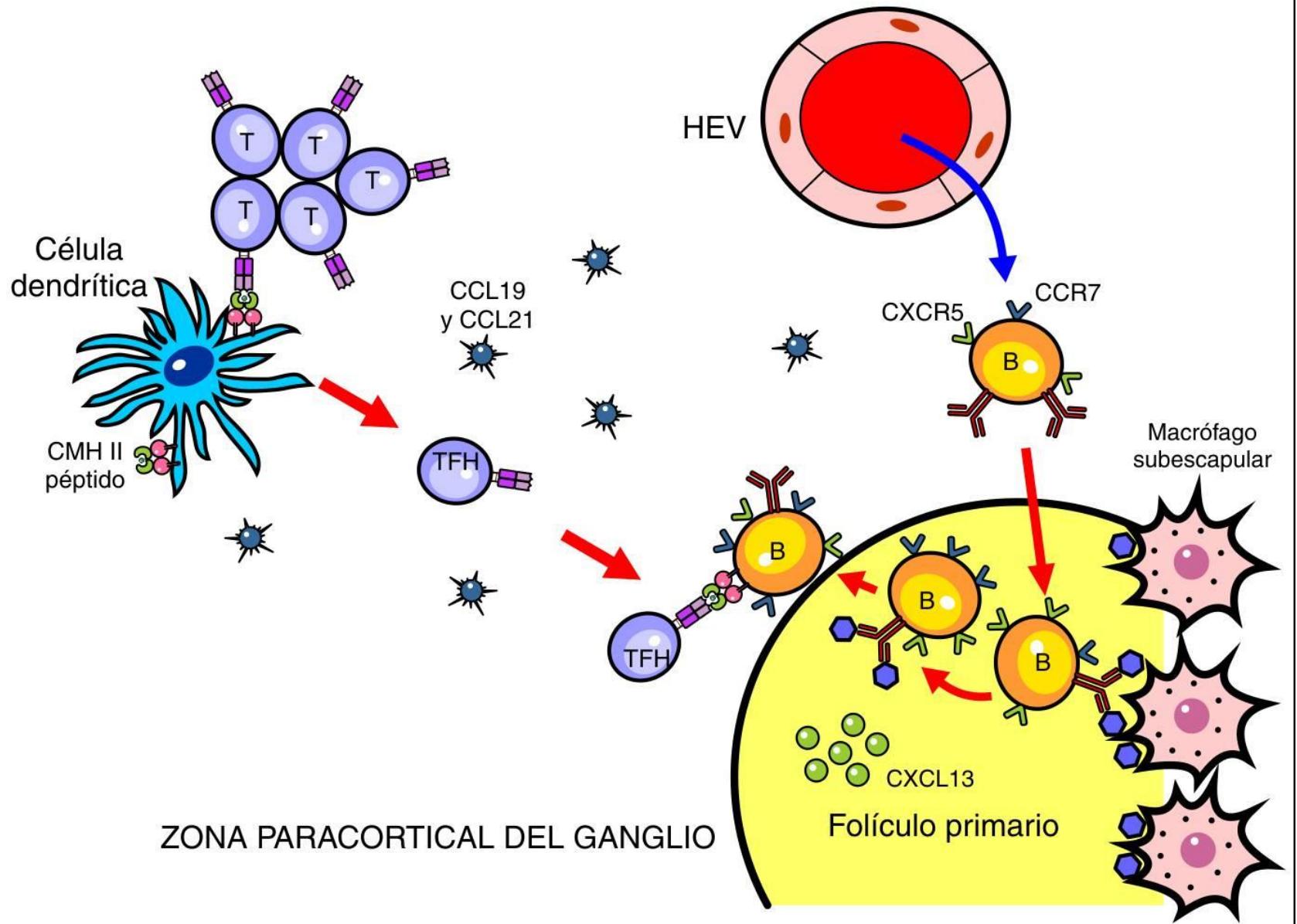
Regulación de la respuesta inmune

Funciones mediadas por las TFH



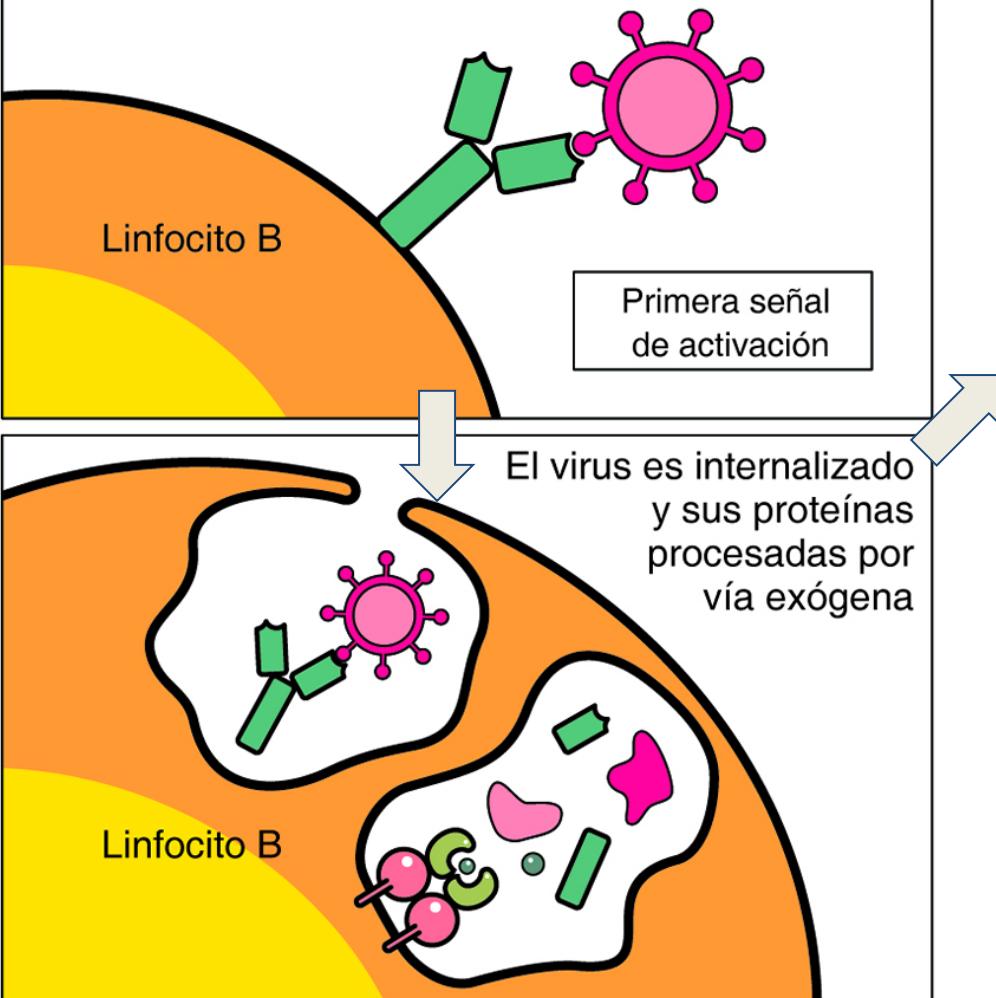
Activación de linfocitos B

Colaboración T-B

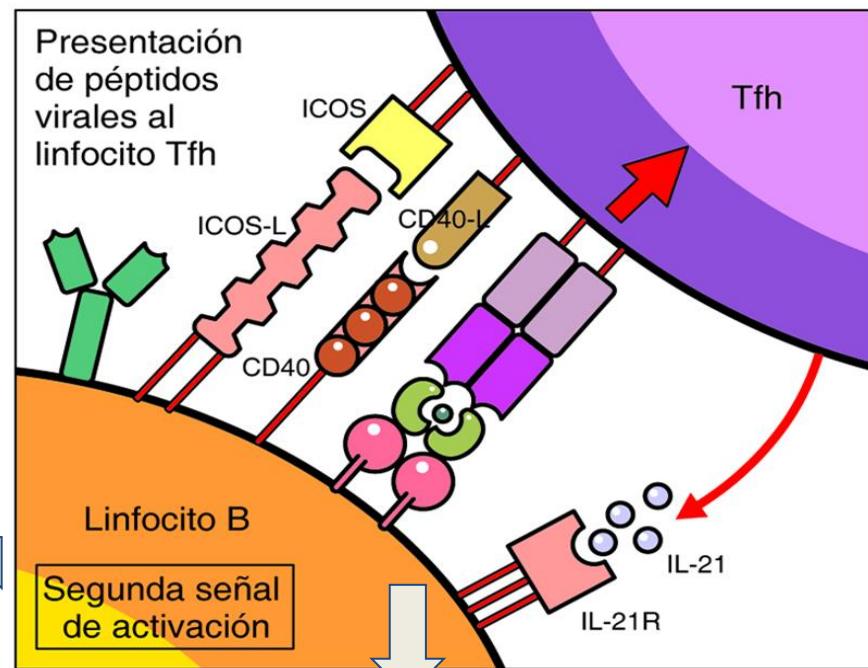


Colaboración T-B

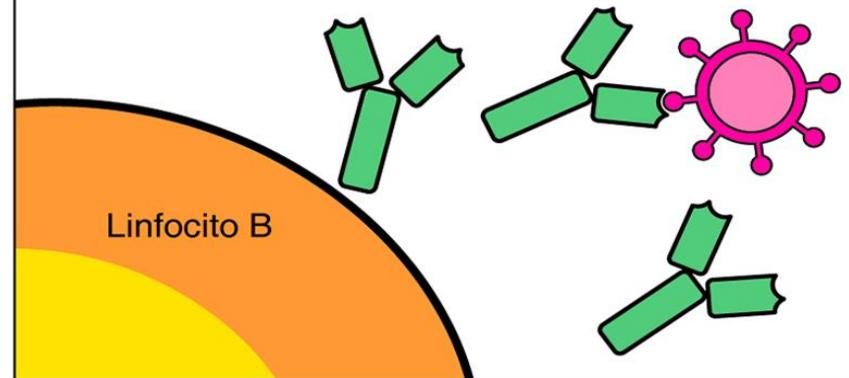
El linfocito B reconoce un epítopo de la cubierta viral a través de la Ig de superficie



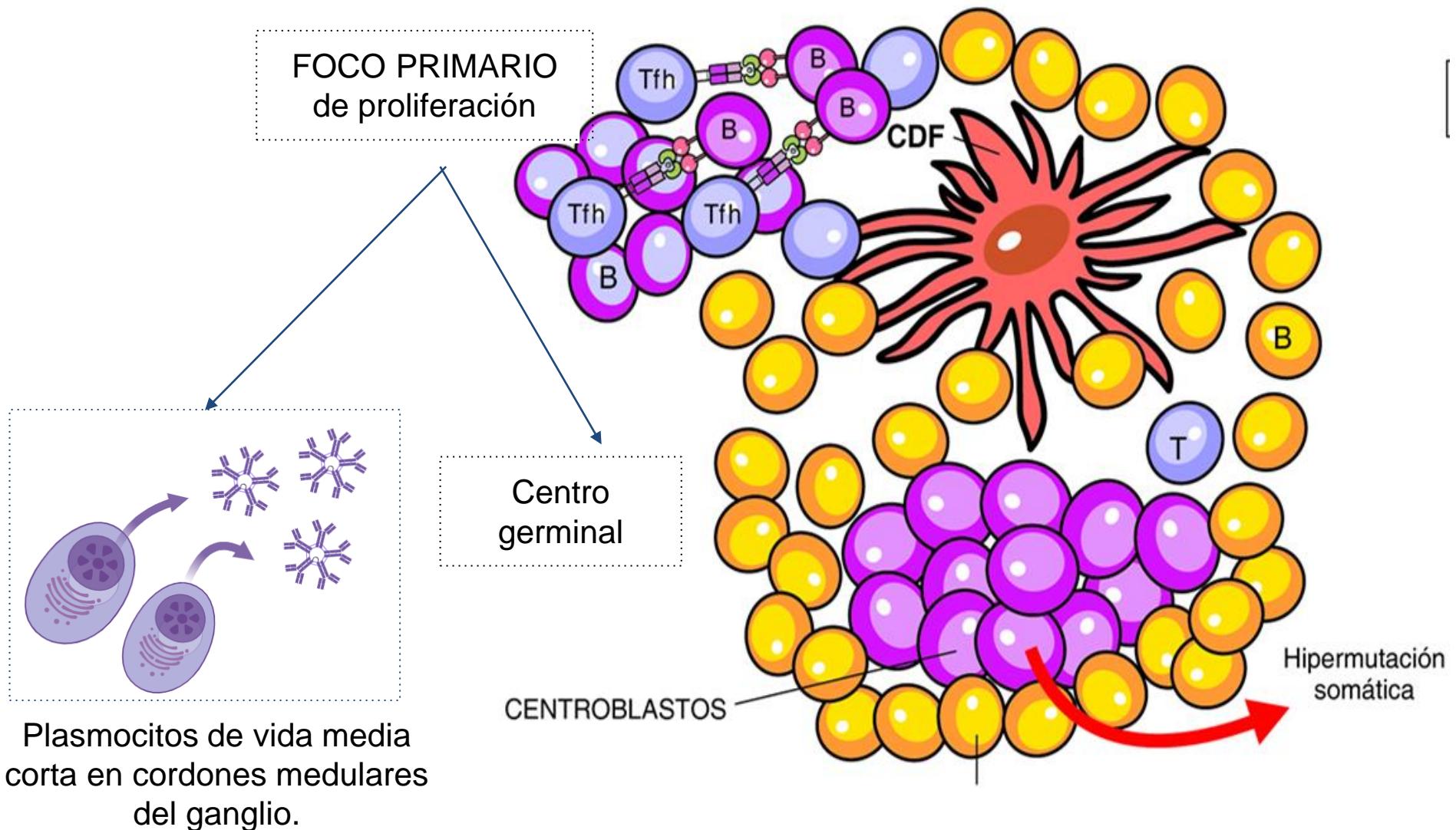
Presentación de péptidos virales al linfocito Tfh



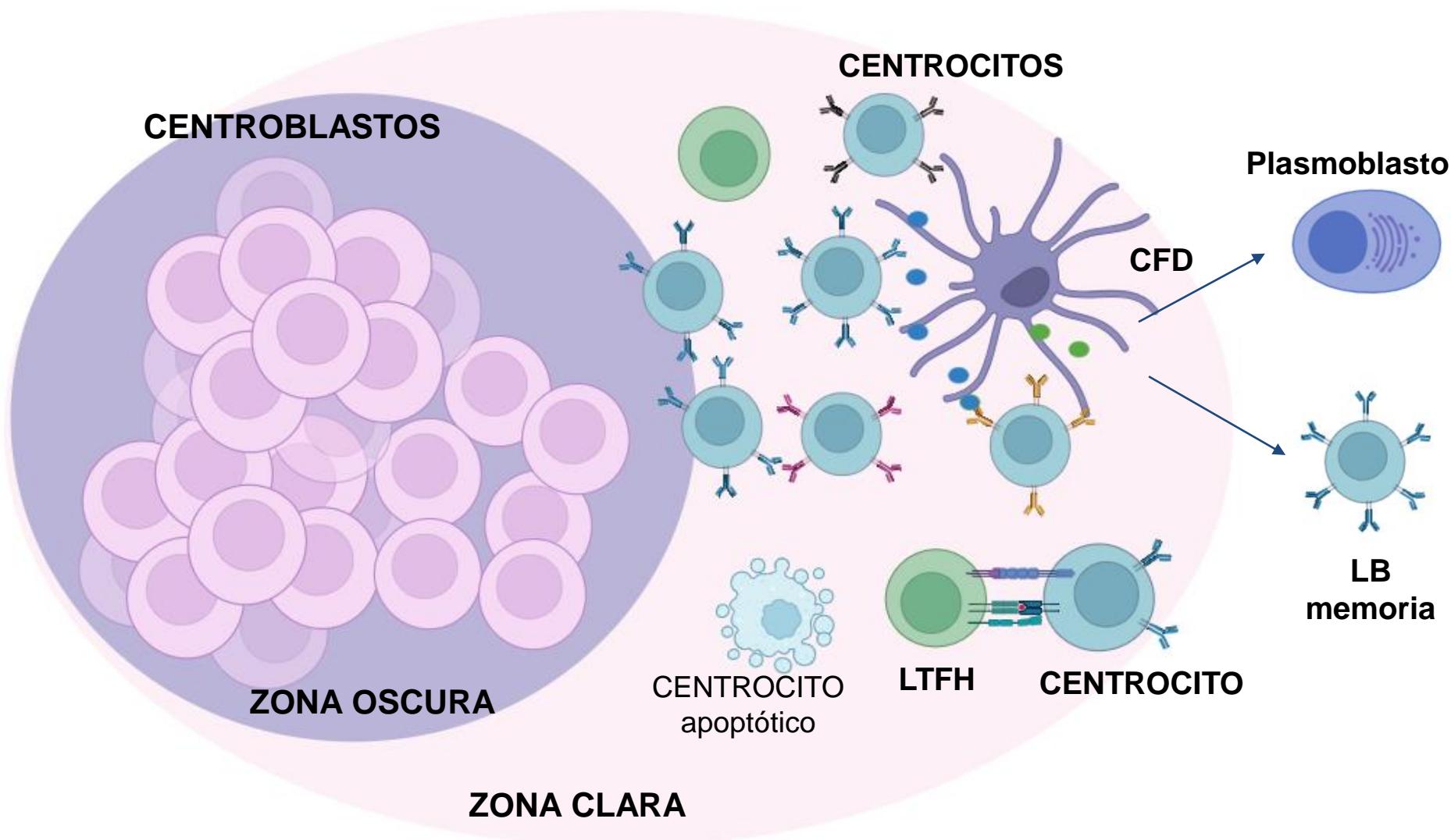
Producción de anticuerpos específicos contra el epítopo reconocido en la cubierta viral



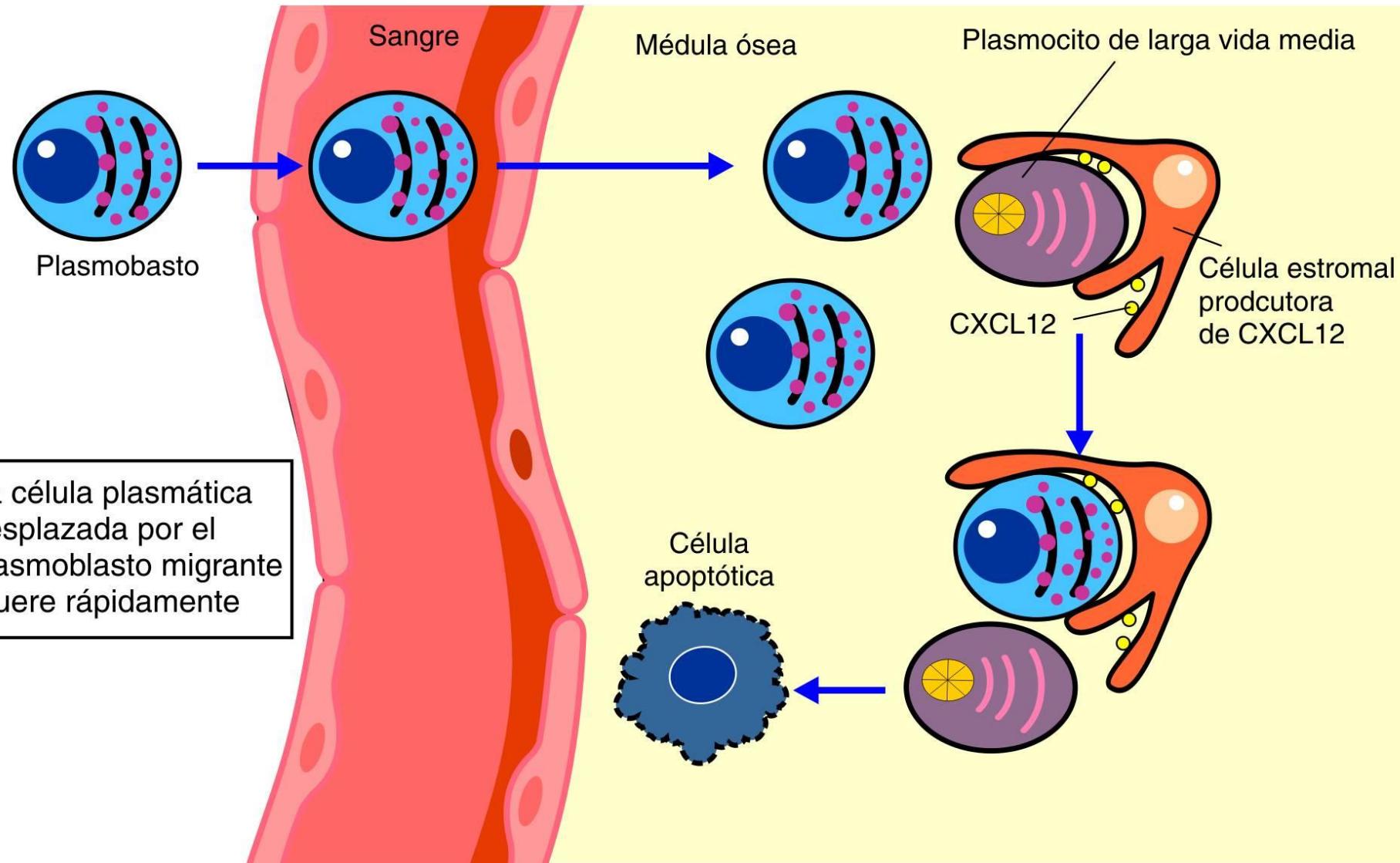
Activación de los linfocitos B2

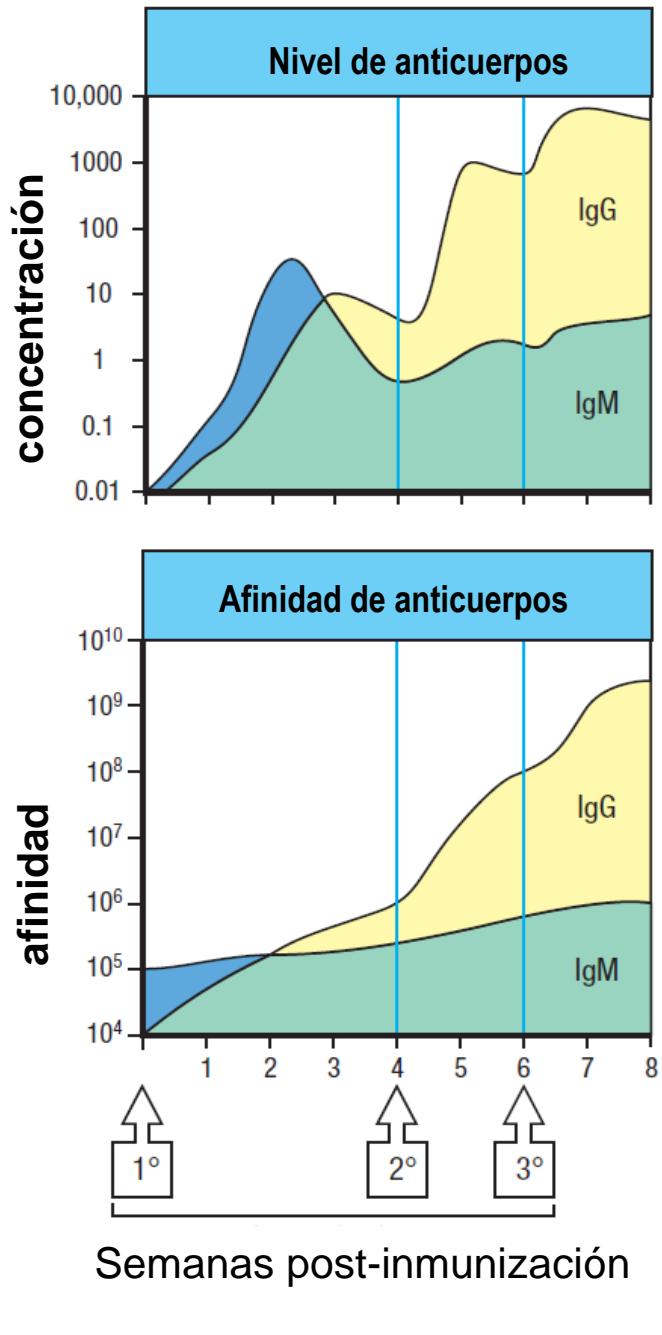


Del centro germinal egresarán plasmoblastos y células B de memoria



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

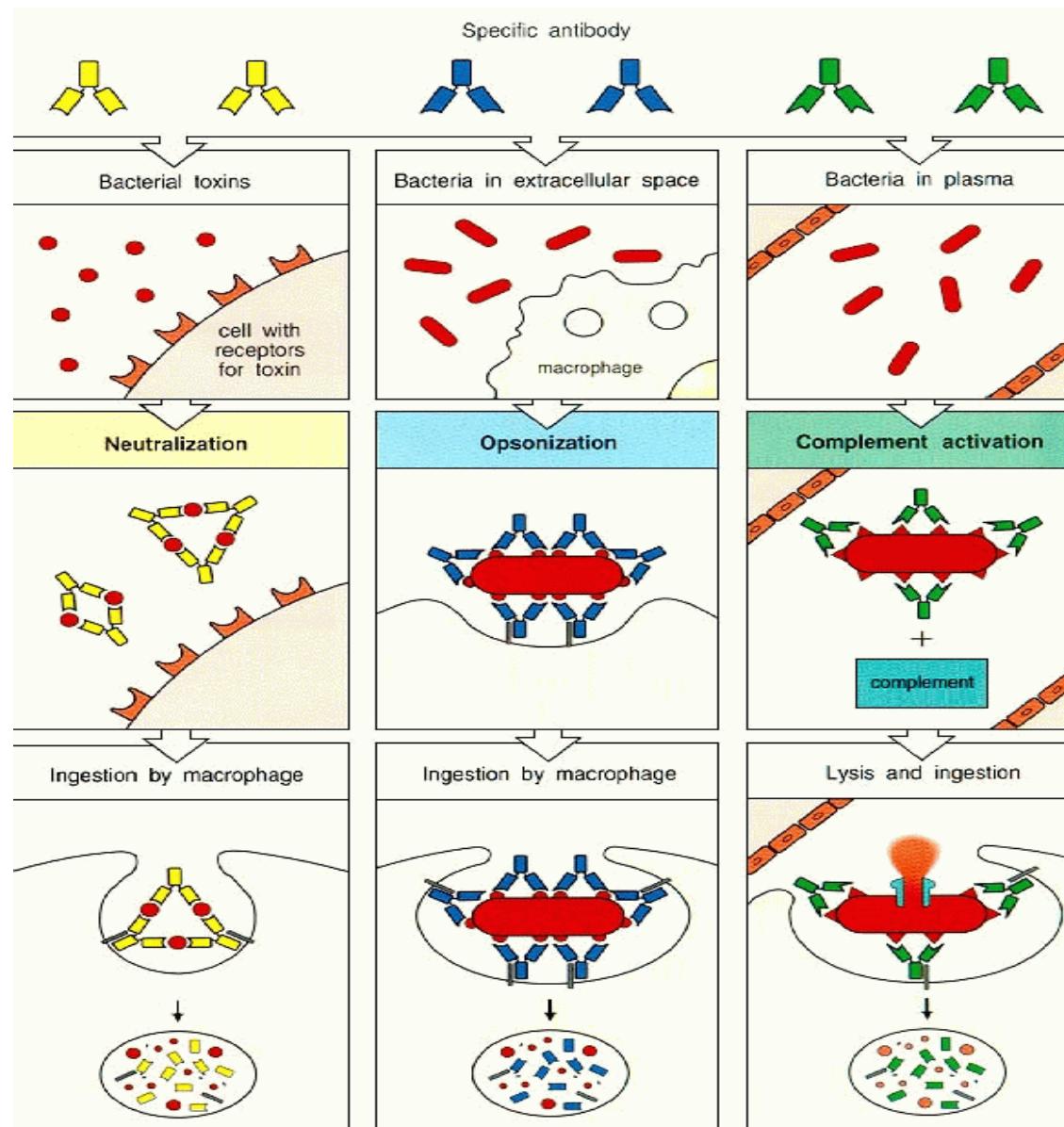




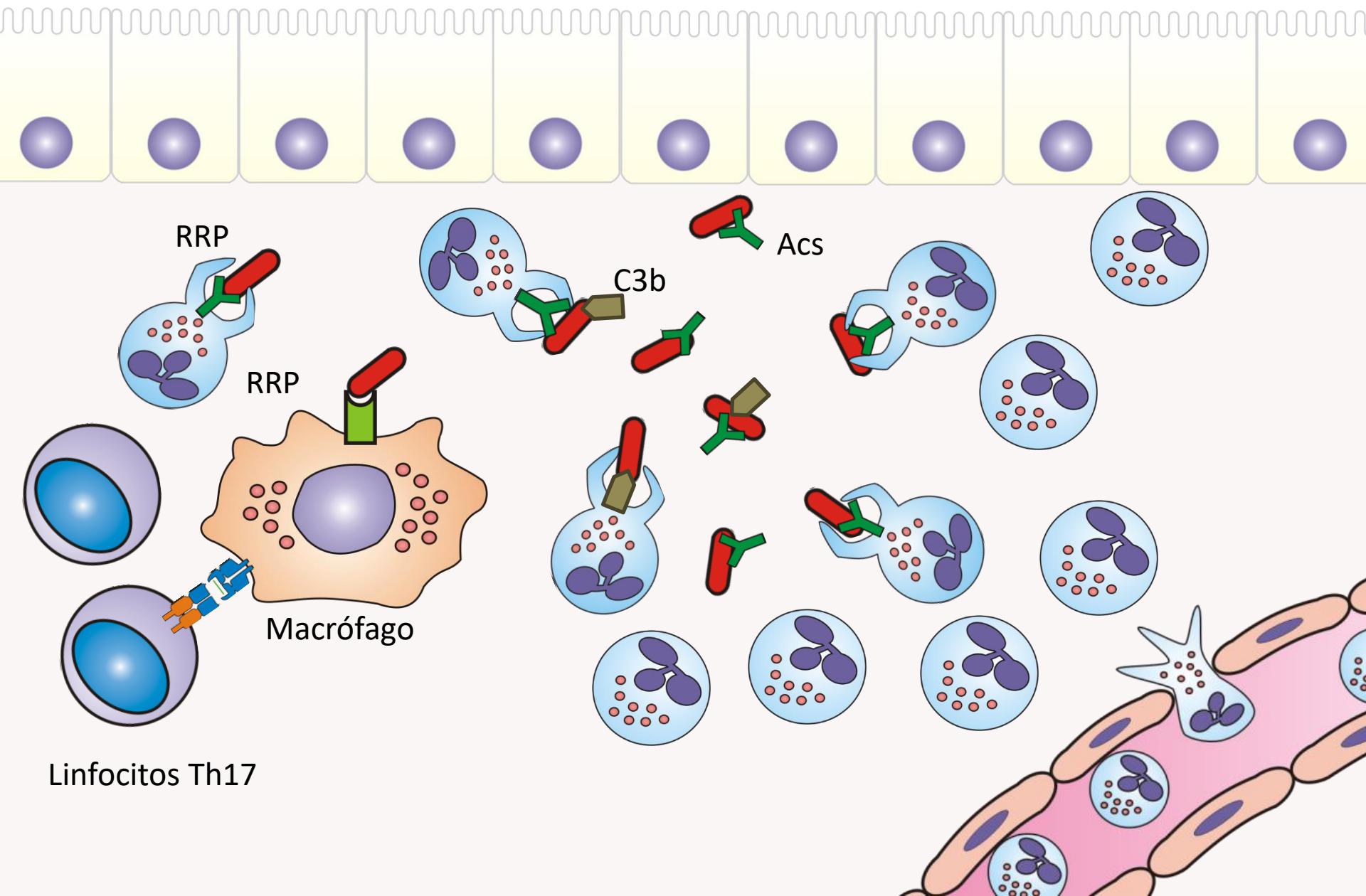
Cambios en los anticuerpos específicos que se observan con las sucesivas inmunizaciones

- ✓ Aumento en la concentración sérica
- ✓ Cambio en el isotipo de IgM a IgG u otros isotipos
- ✓ Aumento en la afinidad, más notable en IgG (u otros isotipos) que en IgM

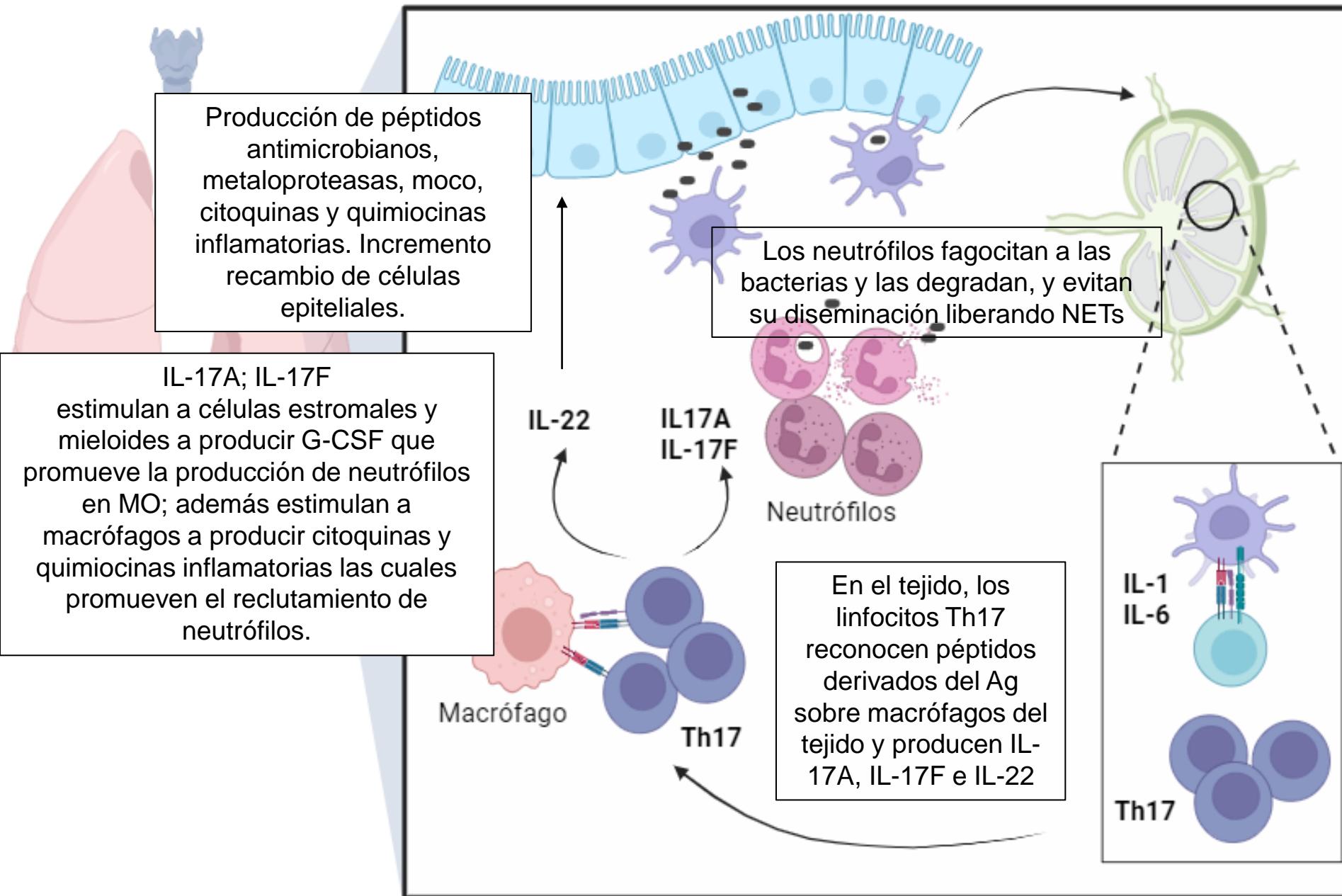
Funciones efectoras de los anticuerpos



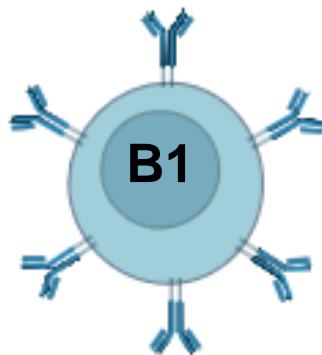
Respuesta inmune adaptativa contra microorganismos de replicación extracelular



Mecanismos efectores mediados por los linfocitos T_H17



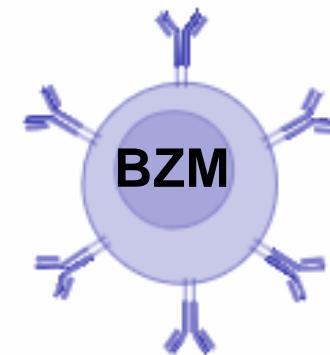
Linfocitos B capaces de activarse sin colaboración de células T CD4⁺



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



Se localizan en zona marginal del bazo

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

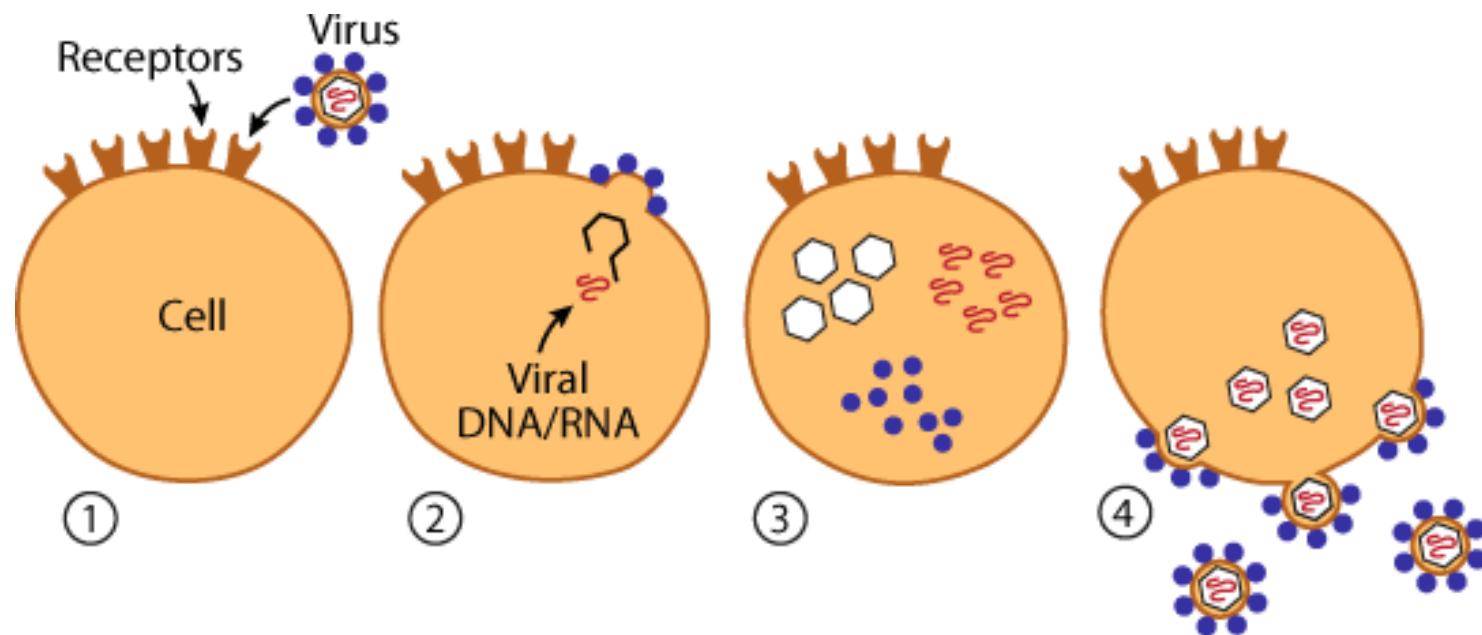
Producen Acs rápidamente en respuesta a la estimulación por su Ag (3-4 días)

Los Acs que producen son polirreactivos de baja afinidad

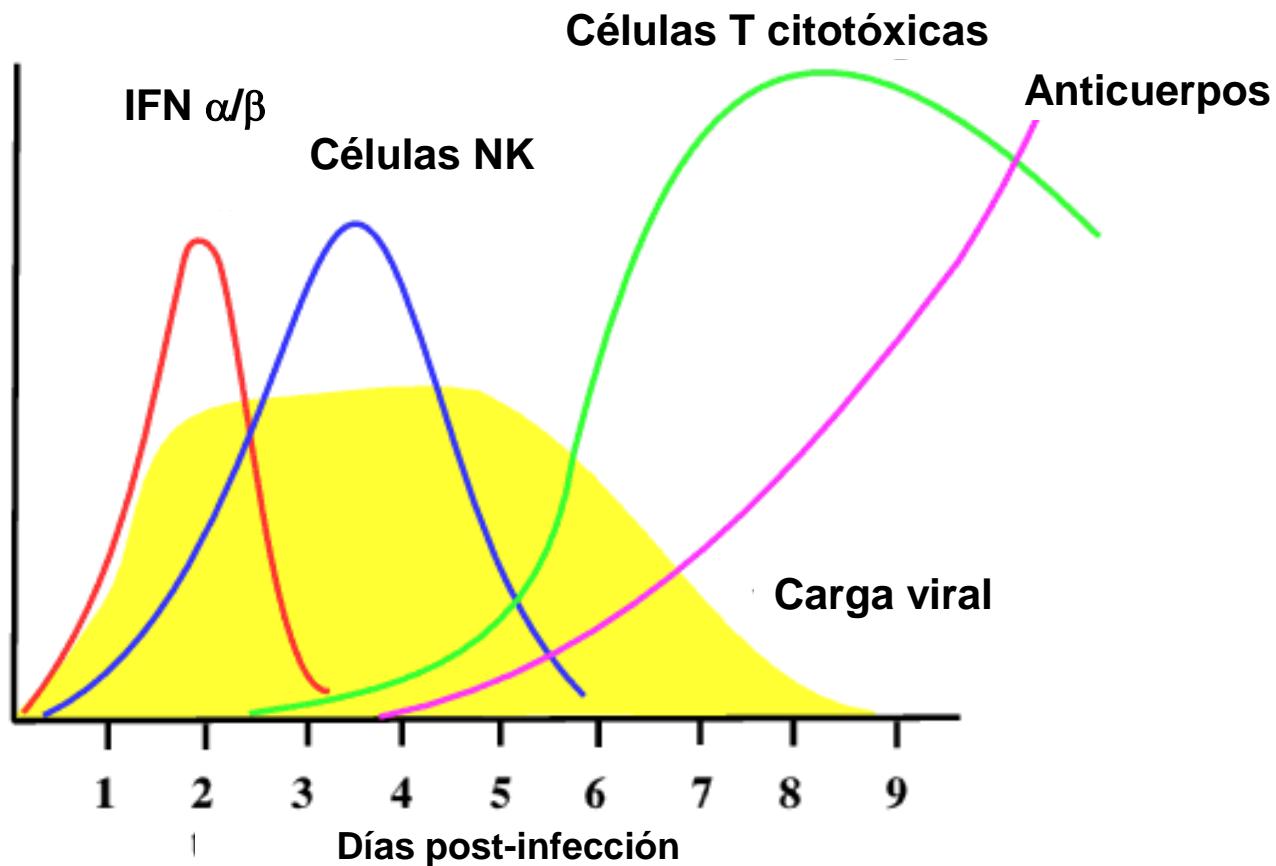
Estas células alcanzan su madurez a los 2 años de edad

Son relevantes en la protección frente a 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



¿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

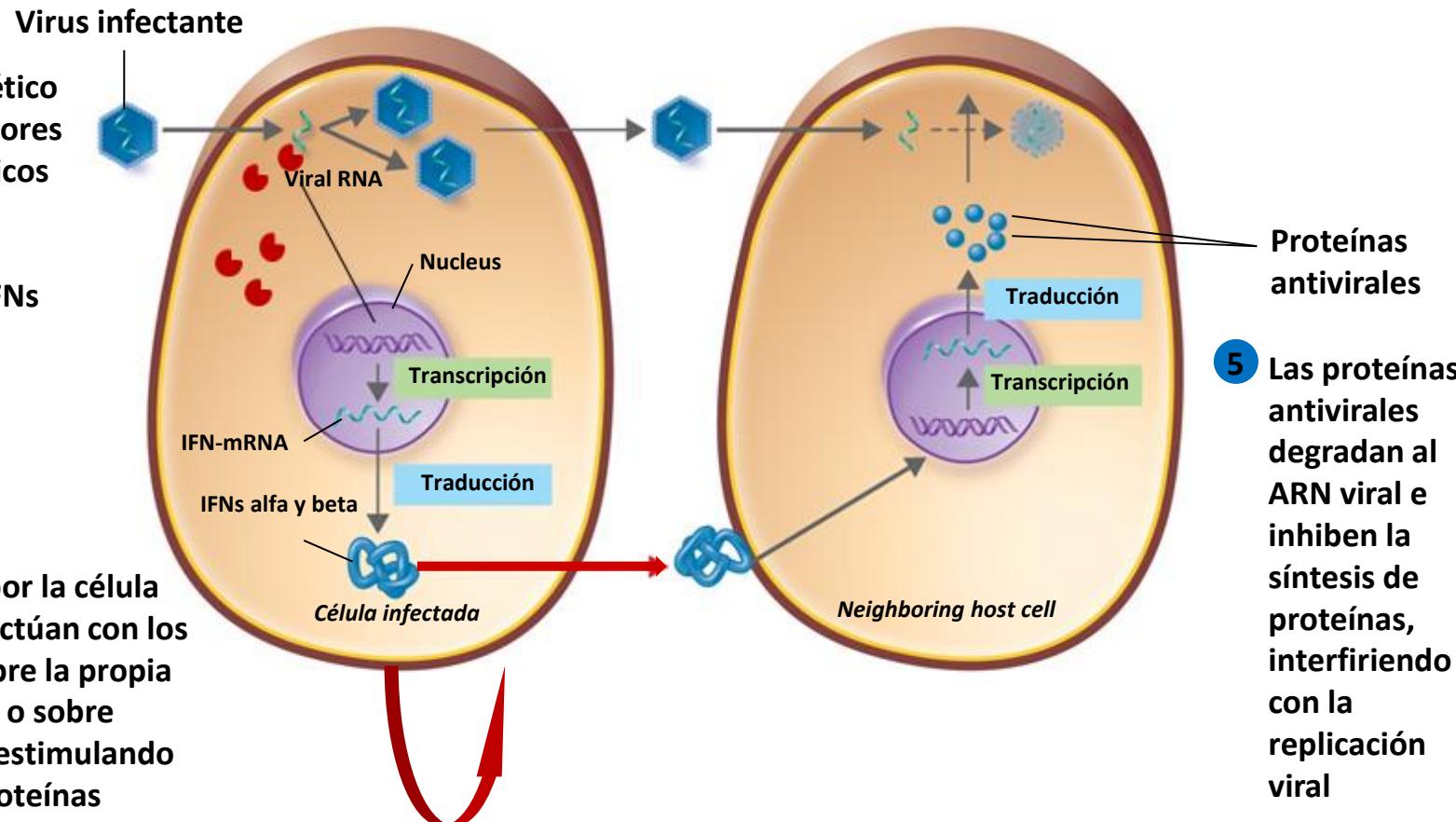
El reconocimiento de la infección viral induce la producción de interferones de tipo I

Producción de interferones 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.

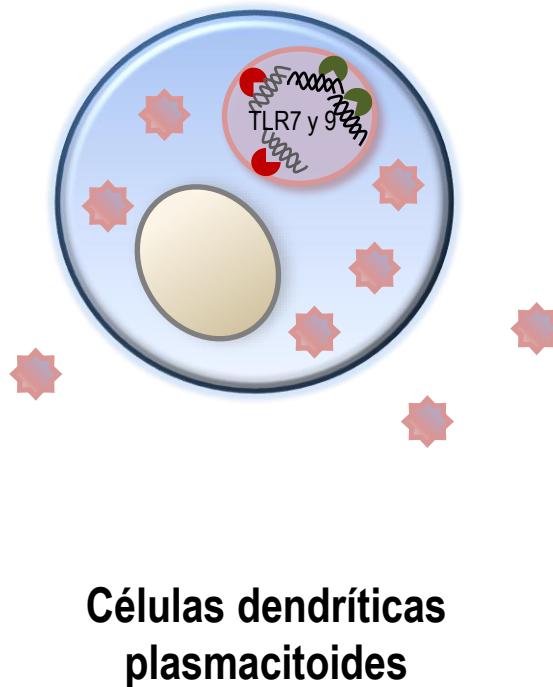
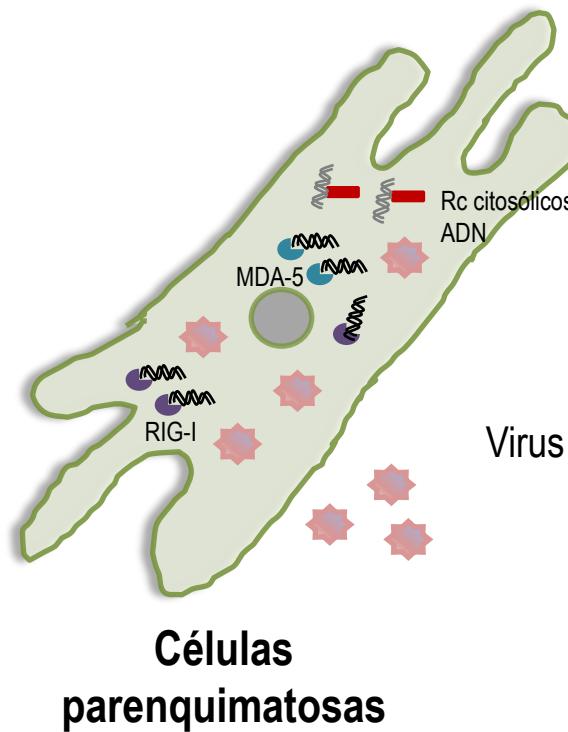


4 IFNs liberados por la célula infectada interactúan con los Rc para IFNs sobre la propia célula infectada o sobre células vecinas estimulando la síntesis de proteínas antivirales como la proteín kinasa R y la OAS, entre otras.

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**



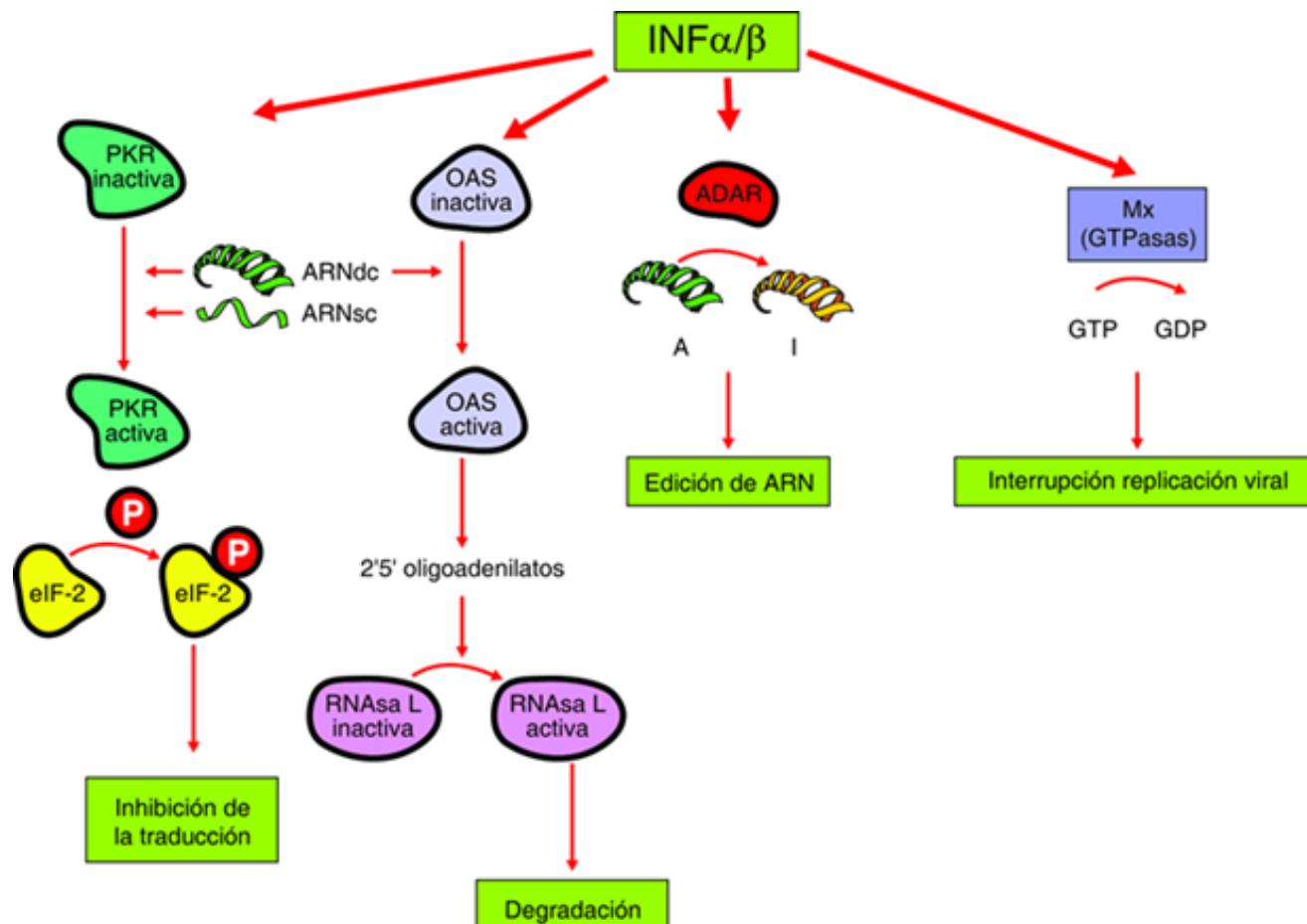
Células Dendríticas Plasmacitoides



Relevantes en etapas tempranas de infecciones virales

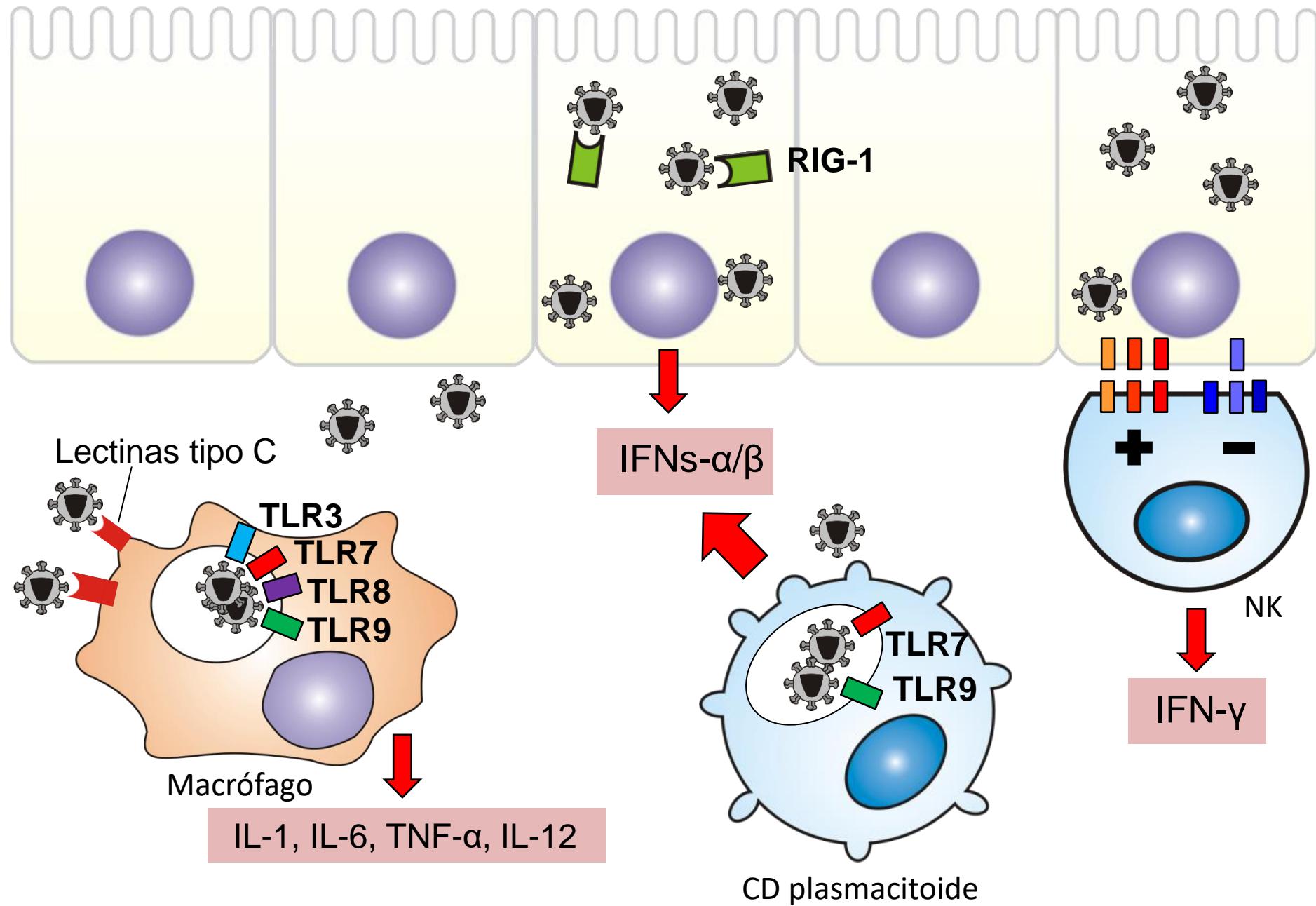
- Componen el 0.2-0.8% de las células mononucleares de sangre periférica
- Expresan TLR 7 y 9 a través de los cuales reconocen ADN y ARN virales
- Expresan una extraordinaria capacidad para producir interferones de tipo I
- Se ubican en sangre periférica y órganos linfáticos secundarios. En respuesta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

Efectos anti-virales de los interferones α/β

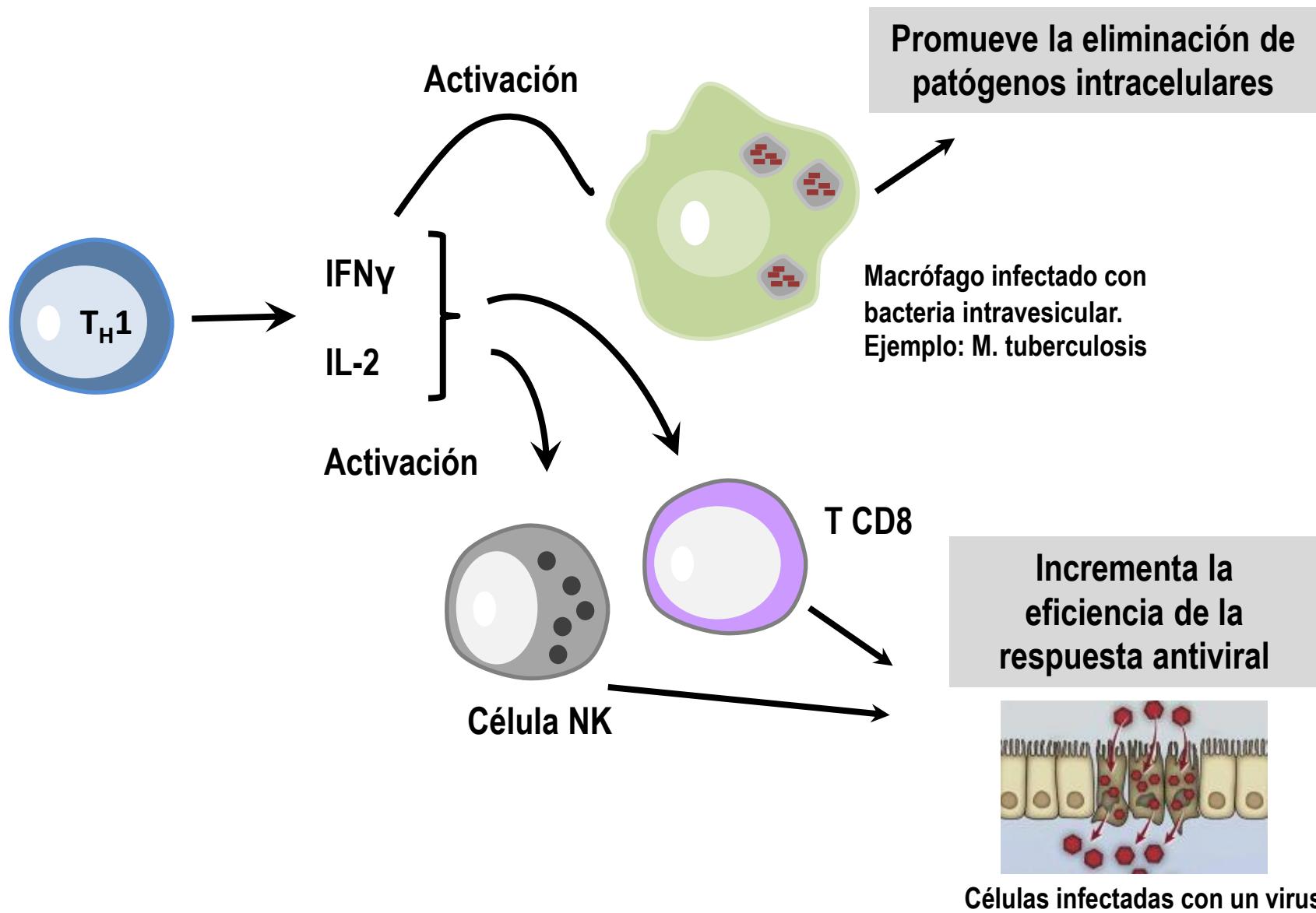


Dos poblaciones de células NK	
Representan el 90% de las células NK de sangre periférica	Representan el 10% de las NK de sangre periférica
Ejercen sus funciones en tejidos periféricos y mucosas	Ejercen funciones en órganos linfáticos secundarios
<ul style="list-style-type: none"> Intensa expresión de perforinas y granzimas. Alta expresión del marcador CD16 Moderada expresión del marcador CD56 	<ul style="list-style-type: none"> Débil expresión de perforinas y granzimas Moderada o nula expresión del marcador CD16 Alta expresión del marcador CD56
<ul style="list-style-type: none"> Exhibe alta actividad citotóxica natural. Pueden mediar la CCDA en forma eficiente. Baja capacidad de producir citoquinas 	<ul style="list-style-type: none"> Alta capacidad de producir citoquinas. Baja actividad citotóxica natural. Baja capacidad de mediar CCDA.

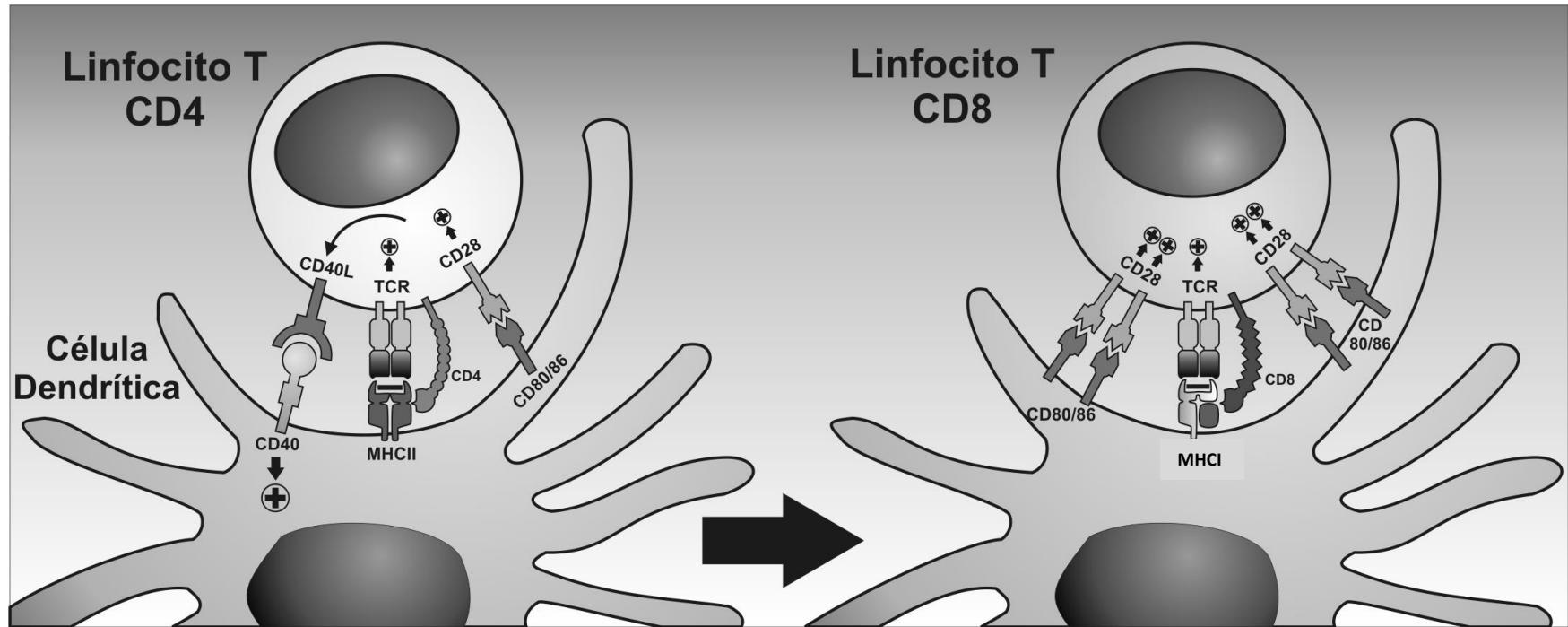
Resumen inmunidad innata antiviral



Mecanismos efectores mediados por los linfocitos Th1



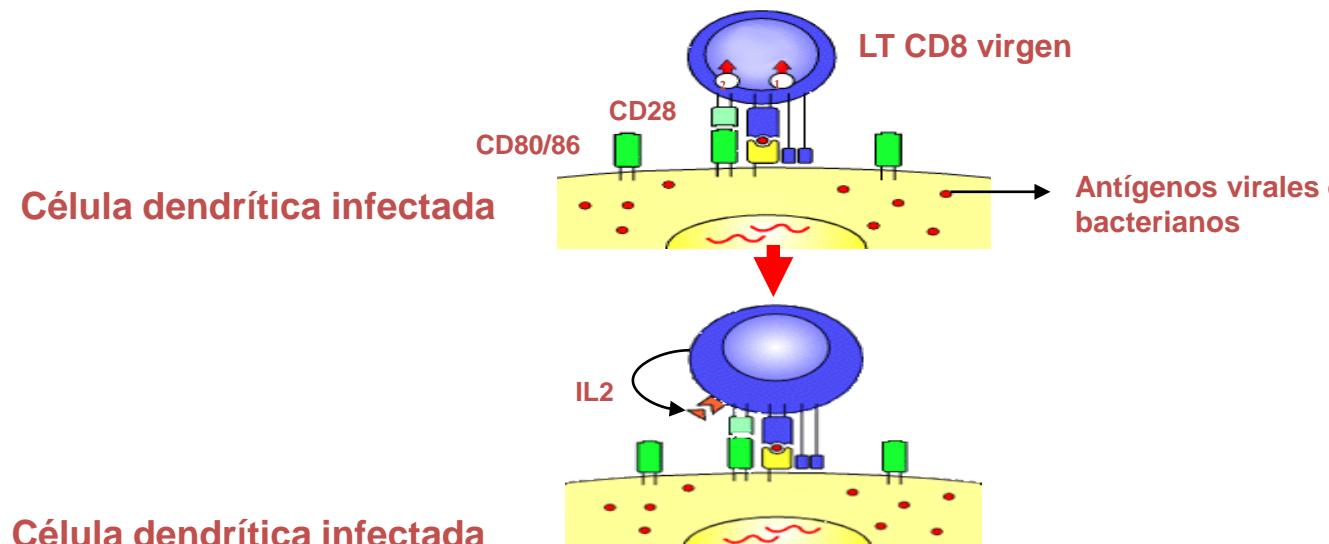
Colaboración de los linfocitos T CD4 en la activación de los linfocitos T CD8

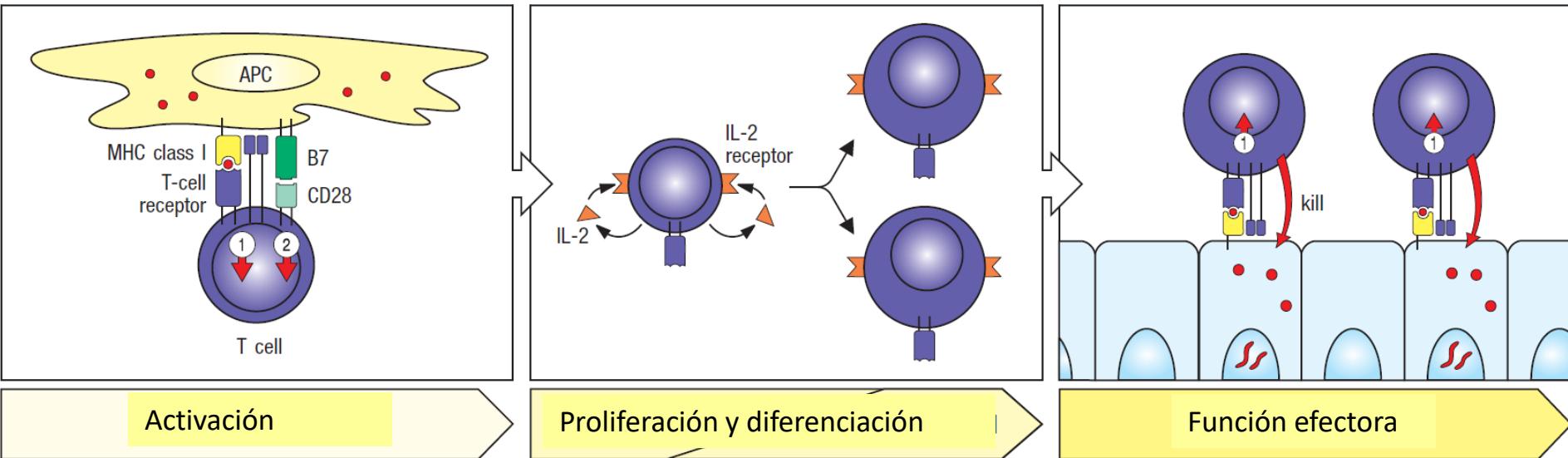


La interacción CD40-CD40L incrementa la expresión de moléculas CD80/CD86 (moléculas de B7) sobre la célula dendrítica.

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

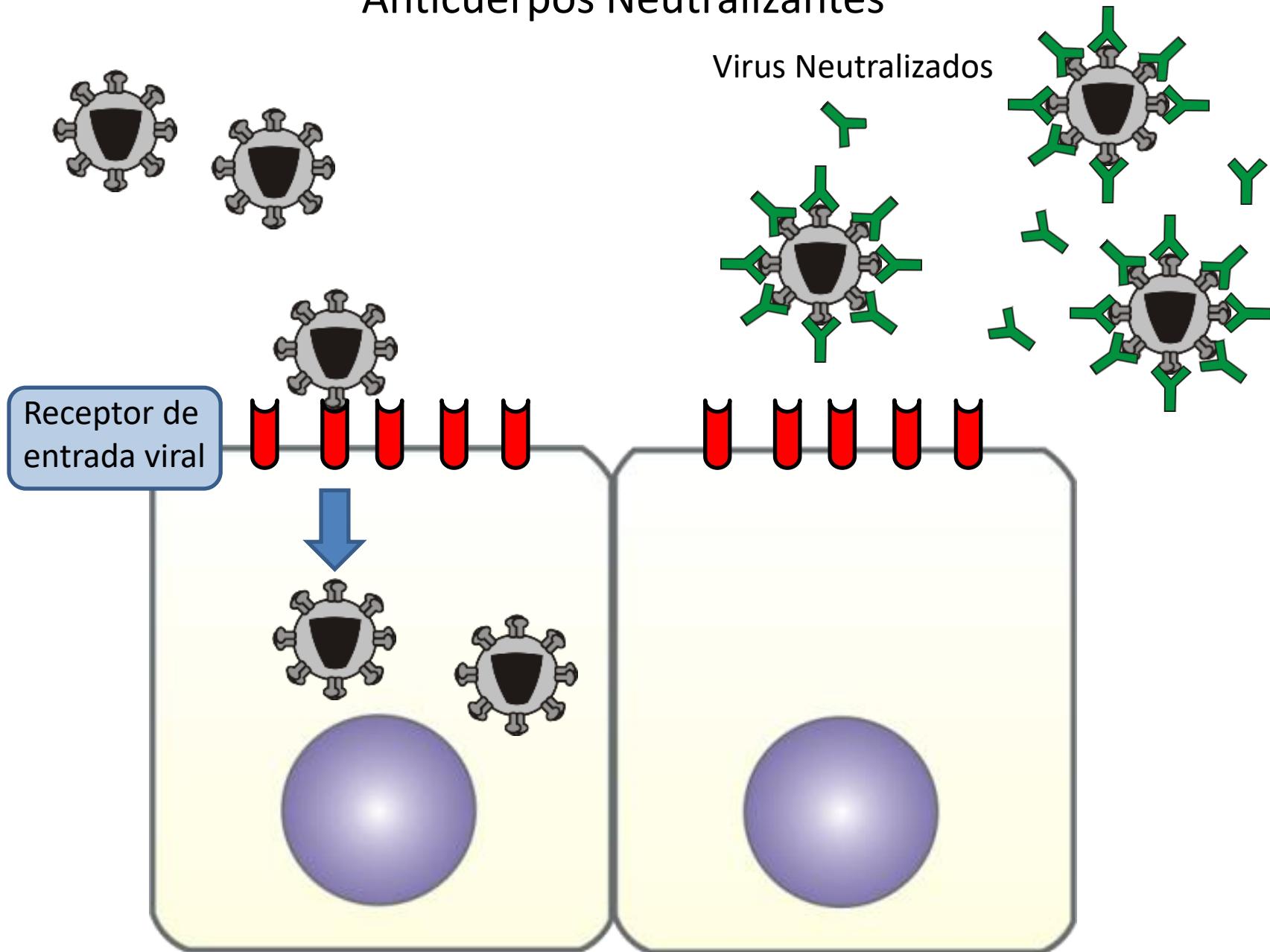
Los linfocitos T CD8⁺ vírgenes se diferencian a células citotóxicas

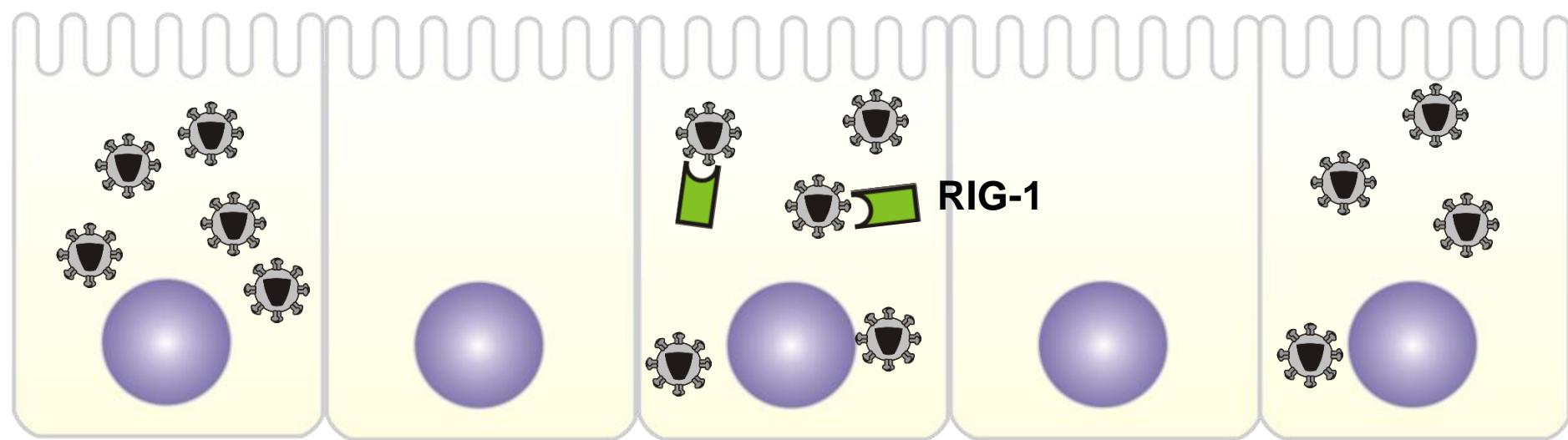




Los linfocitos T CD8⁺ citotóxicos (células efectoras) se activan en los tejidos periféricos luego de reconocer el complejo péptido-MHC (señal 1 de activación)

Anticuerpos Neutralizantes





Linfocito T citotóxico

Célula NK

Macrófago

Linfocito Th1

CD plasmacitoide

Immunidad frente a microorganismos intravesiculares

Mycobacterium tuberculosis

Mycobacterium leprae

Mycobacterias atípicas

Salmonella

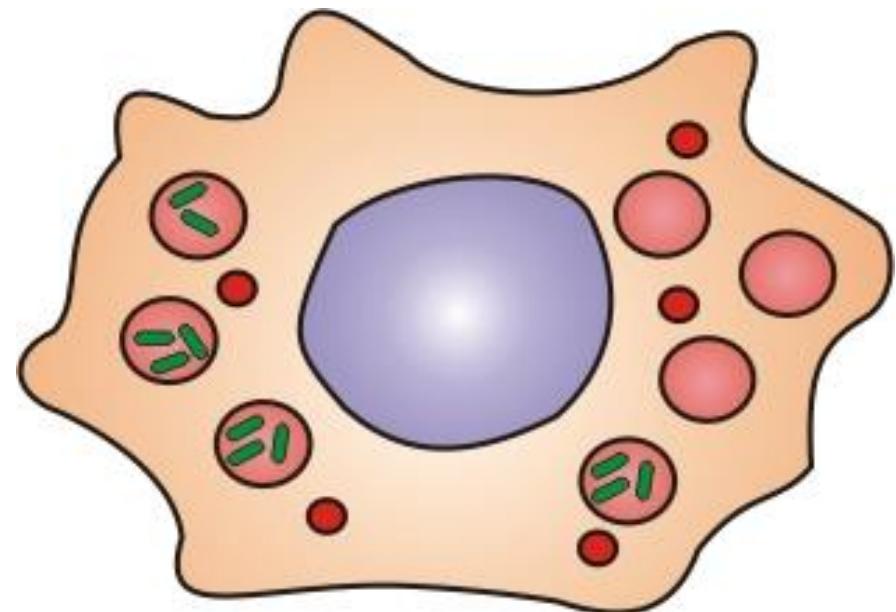
Brucella

Histoplasma capsulatum

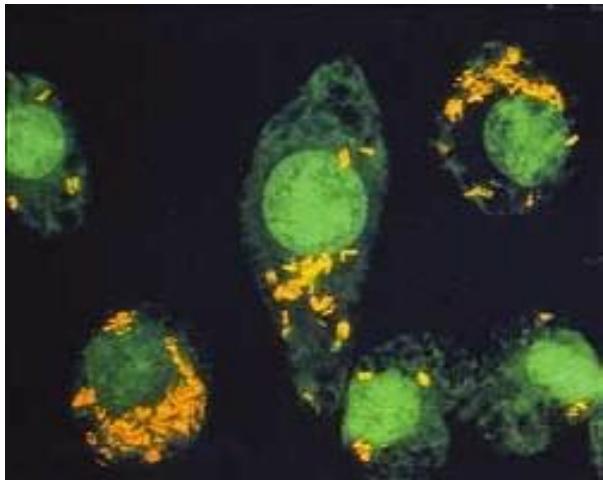
Paracoccidioides brasiliensis

Coccidioides immitis

Leishmania



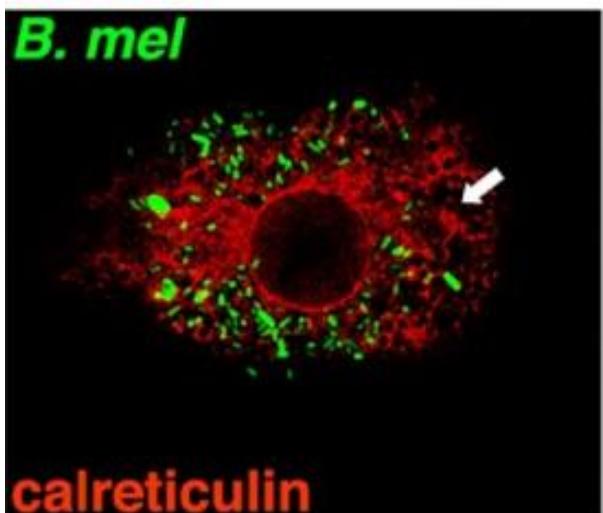
Macrófago infectado



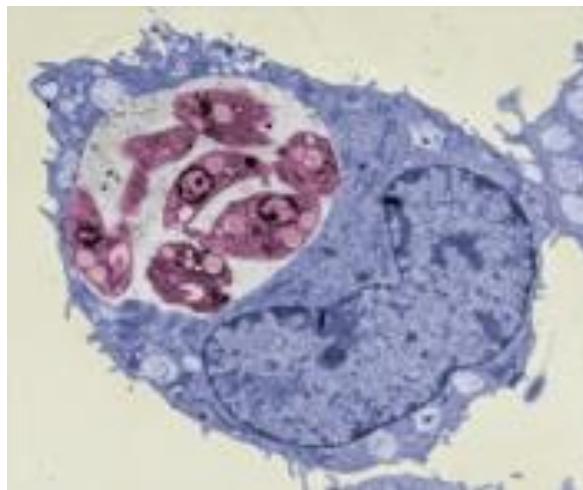
Mycobacterium tuberculosis



Histoplasma capsulatum



Brucella melitensis



Leishmania mexicana

Perfiles funcionales de los linfocitos T CD4



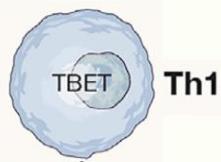
Linfocito T CD4 virgen

Activación,
proliferación y
diferenciación



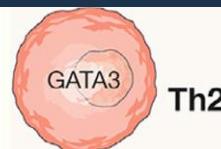
Perfiles

Función



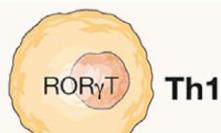
Th1

Inmunidad frente a microorganismos intracelulares.
Inmunidad antiviral.
Autoinmunidad.



Th2

Inmunidad frente a parásitos helmintos
Respuestas alérgicas



Th17

Inmunidad frente a infecciones por bacterias
extracelulares y hongos
Autoinmunidad



Tfh

Respuesta de anticuerpos (resp. inmune humoral)

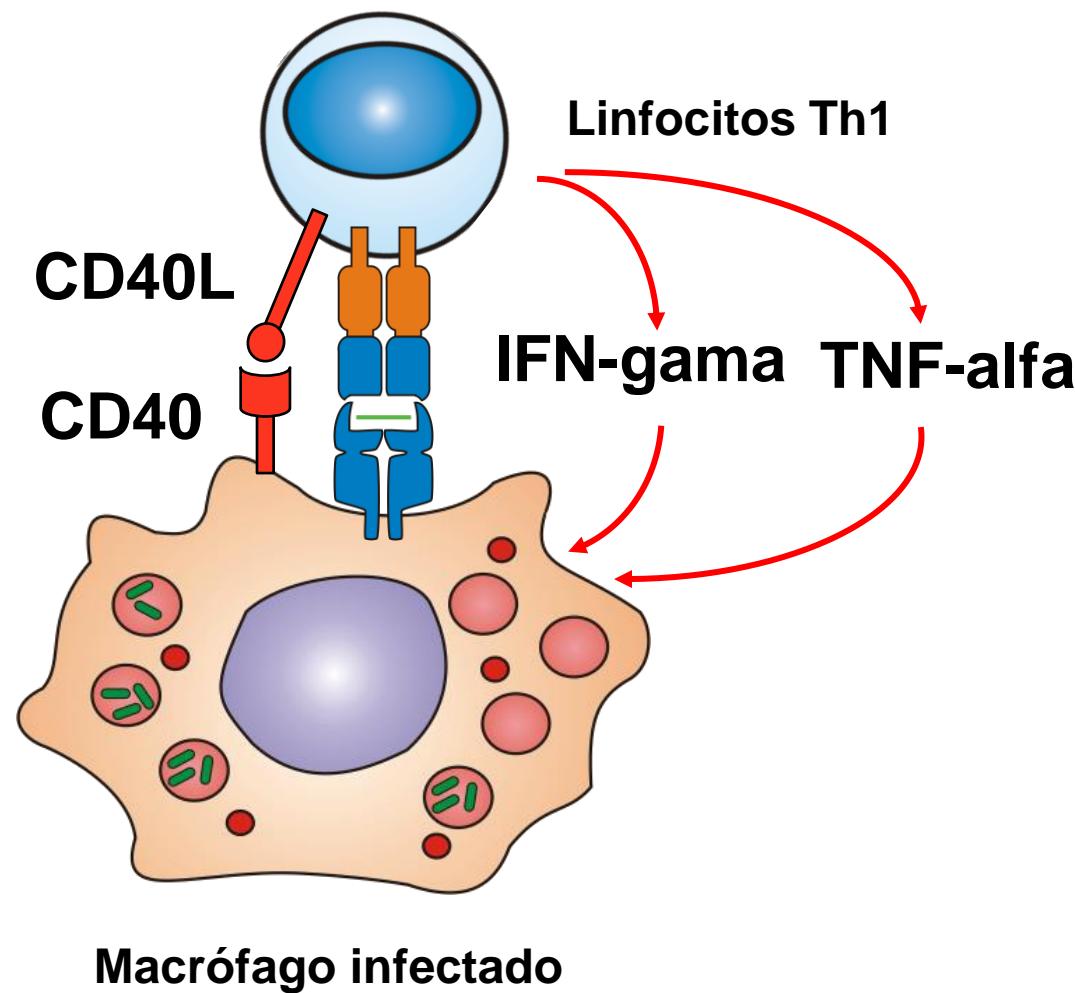


Treg
ind

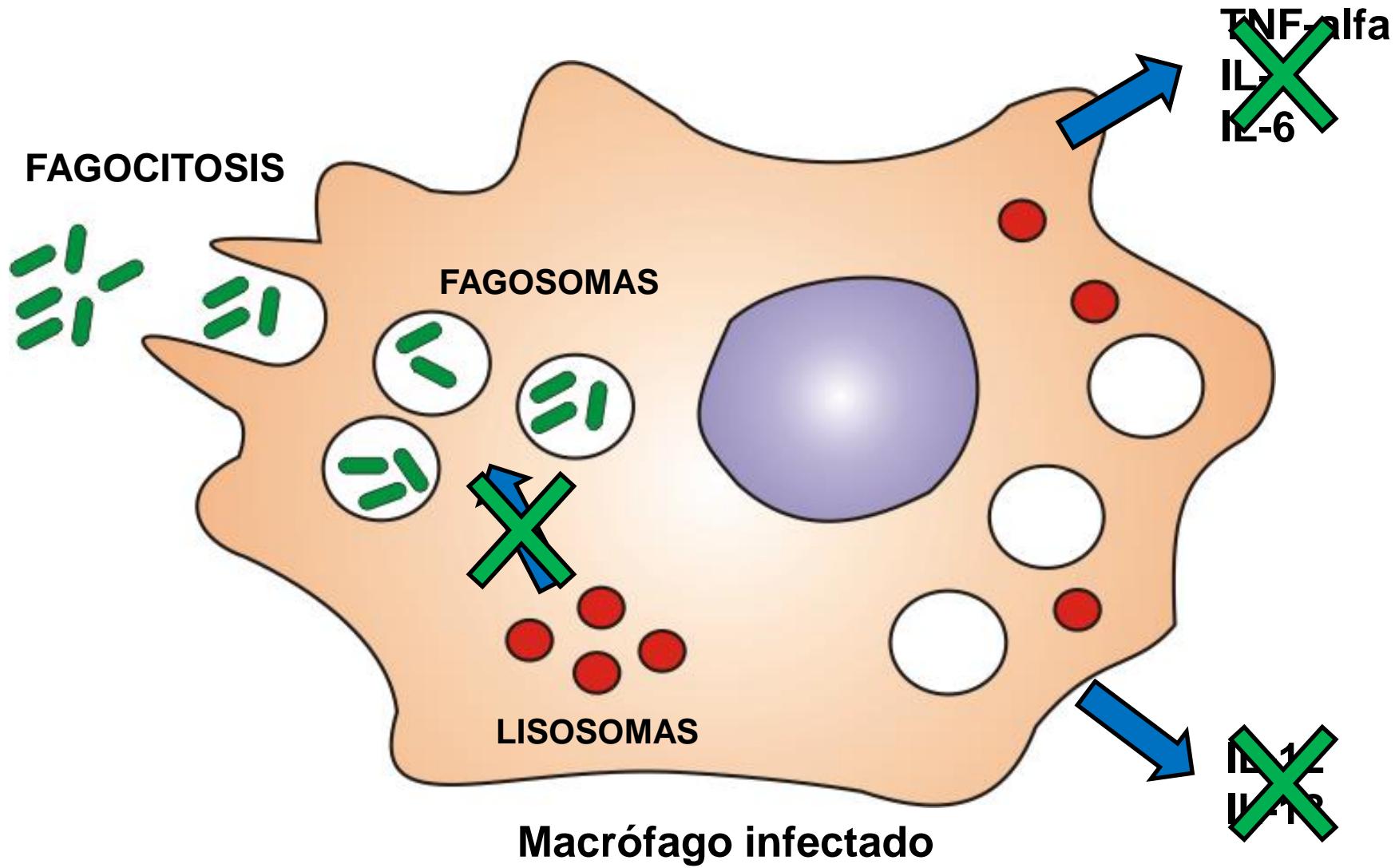
Regulación de la respuesta inmune

Respuesta TH1

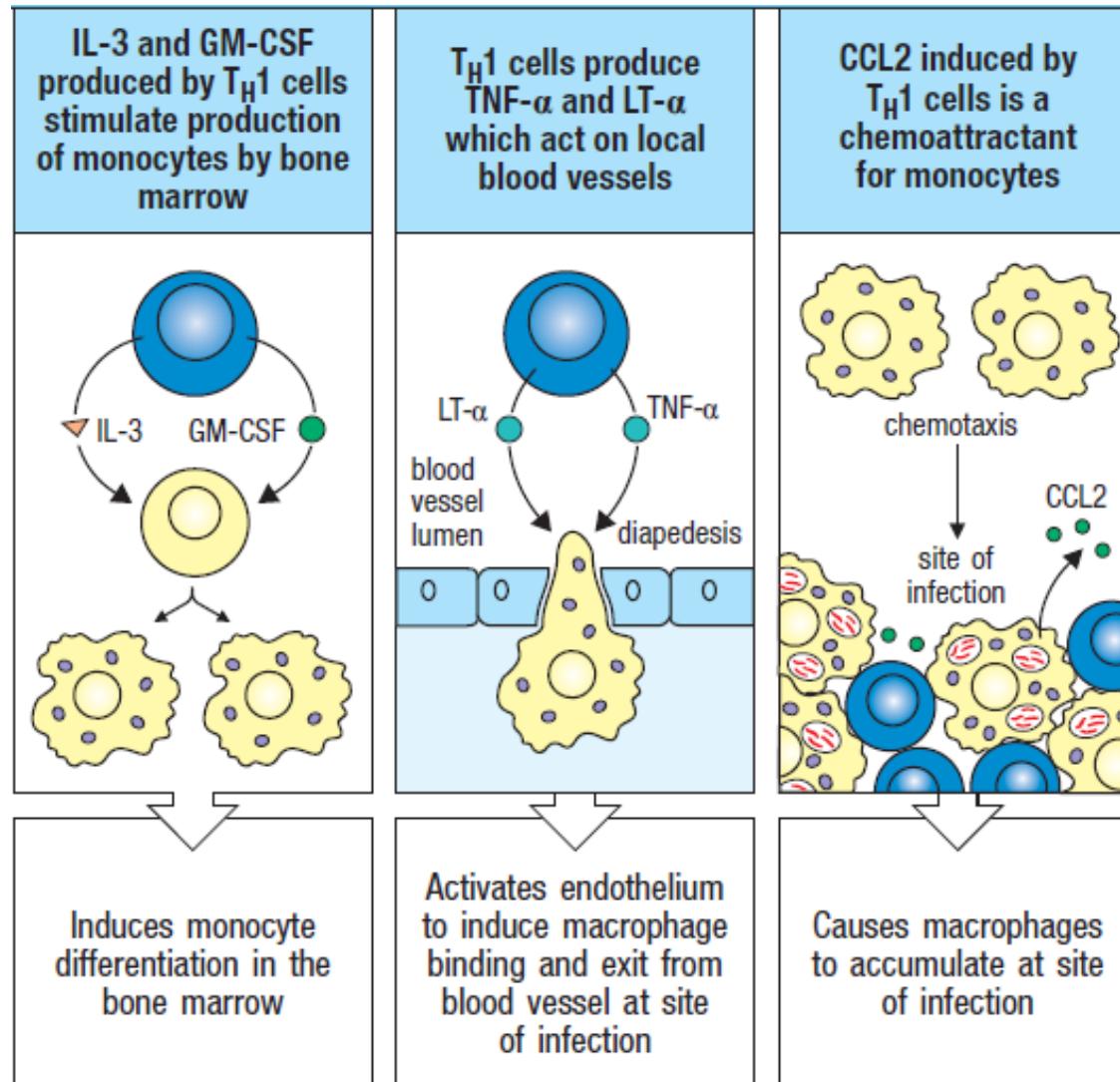
Activación del macrófago infectado



Evasión microbiana a la actividad microbicida del macrófago

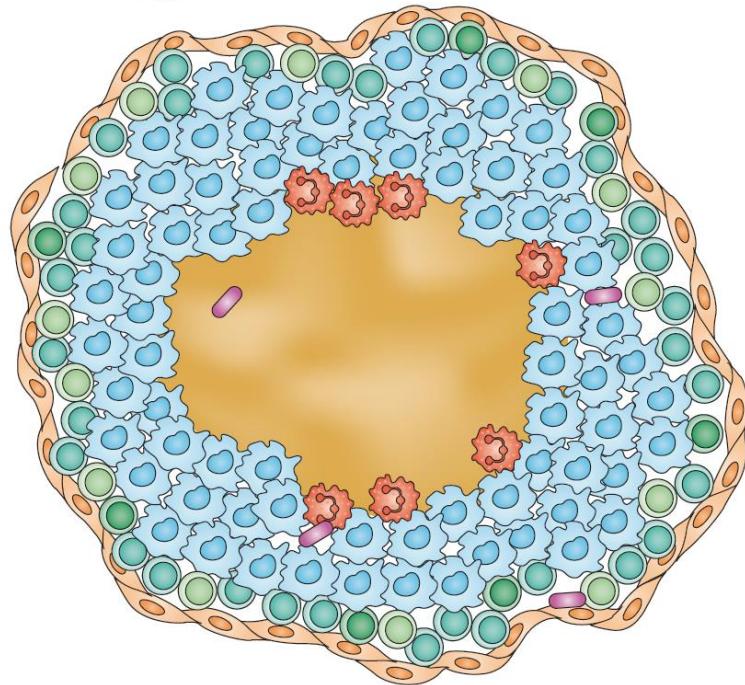


Infiltración del tejido infectado por monocitos

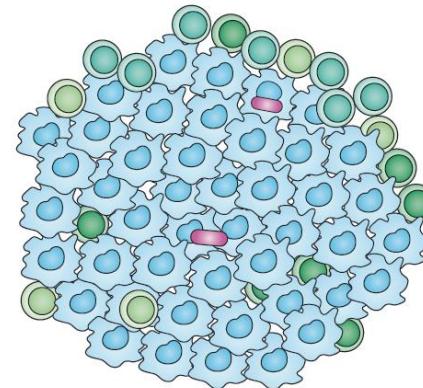


Granulomas

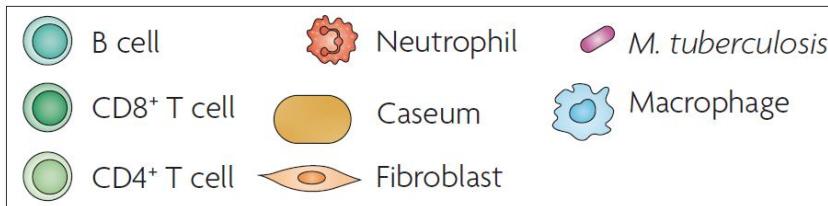
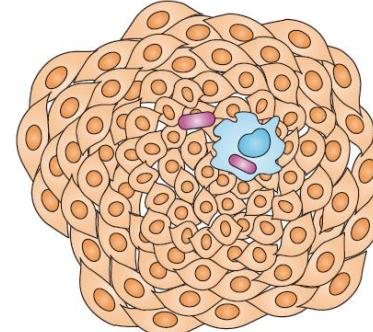
a Caseous granuloma



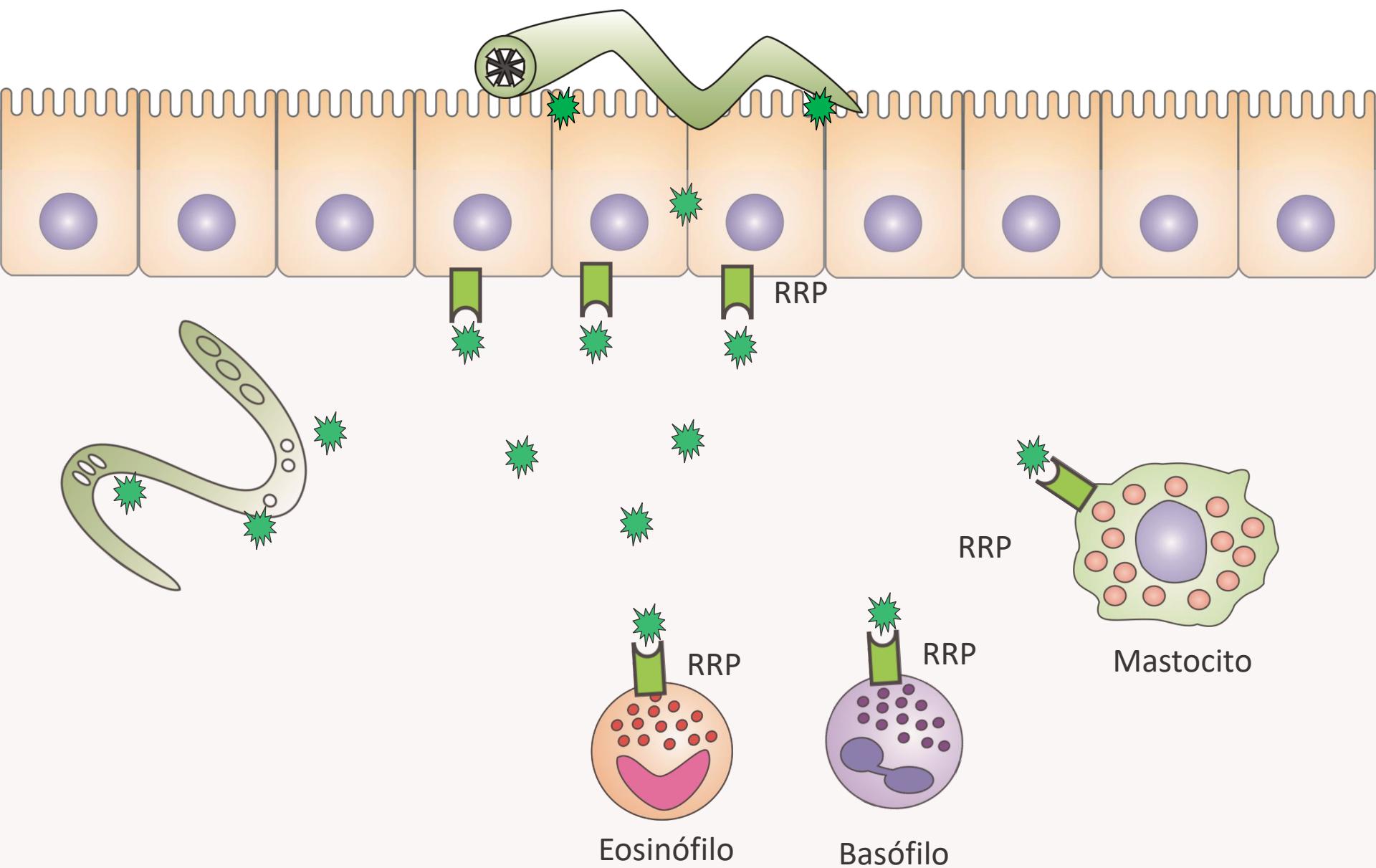
b Non-necrotizing granuloma

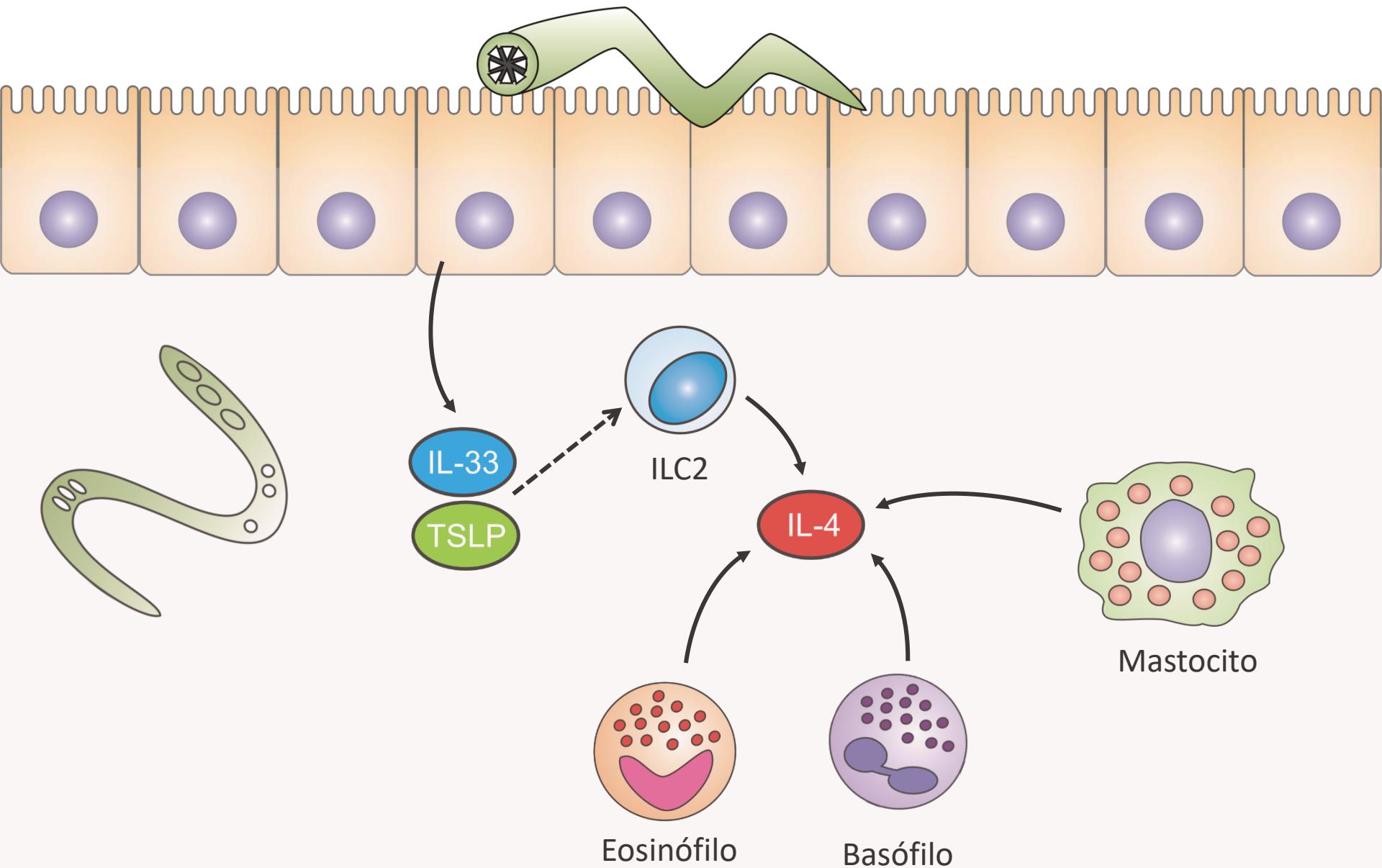


c Fibrotic granuloma



Inmunidad frente a parásitos helmintos



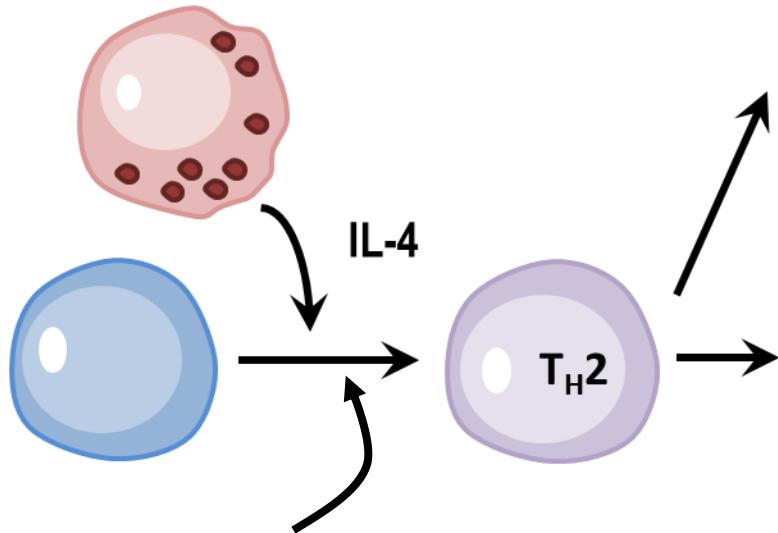


Diferenciación de linfocitos T al perfil TH2 en la respuesta antiparasitaria

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



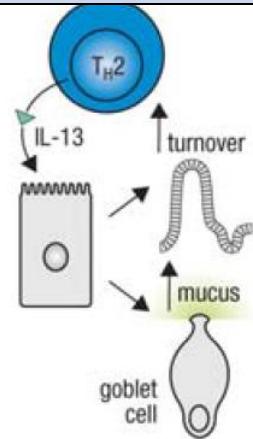
Promueven la expulsión del parásito

(producido por el epitelio mucoso)

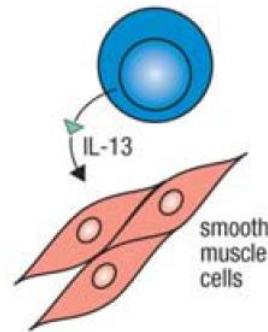
Respuesta mediada por células T_H2 frente a infecciones por helmintos



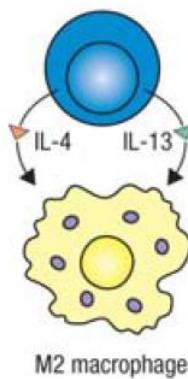
T_H2 producen IL-13 que induce reparación epitelial y secreción de moco



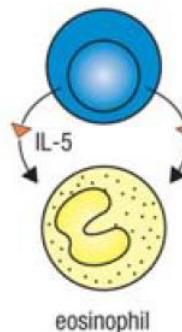
IL-13 producida por las T_H2 incrementa la contracción del músculo liso potenciando la expulsión de la larva



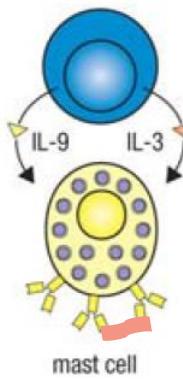
T_H2 promueven la generación de macrófagos M2



La IL-5 producida por las T_H2 promueve el reclutamiento y activación de eosinófilos



Las T_H2 dirigen el reclutamiento de mastocitos vía IL-3 e IL-9. Estas células unen IgE específica de Ags del parásito y liberan mediadores que remodelan la mucosa



Incrementado turnover celular contribuye a la eliminación de células epiteliales parasitadas
Moco impide la adherencia y favorece la expulsión del parásito

La contracción incrementada del músculo liso potencia la expulsión del parásito

Productos de los M2 incrementan la contracción del músculo liso y potencian la reparación del tejido

Los eosinófilos son efectores de la CCDA, liberando mediadores que son tóxicos para el parásito

Los mastocitos tras degranularse liberan mediadores que promueven el reclutamiento de eosinófilos y monocitos y el remodelado de la mucosa

Gracias