

Materia Inmunología

Seminario 7

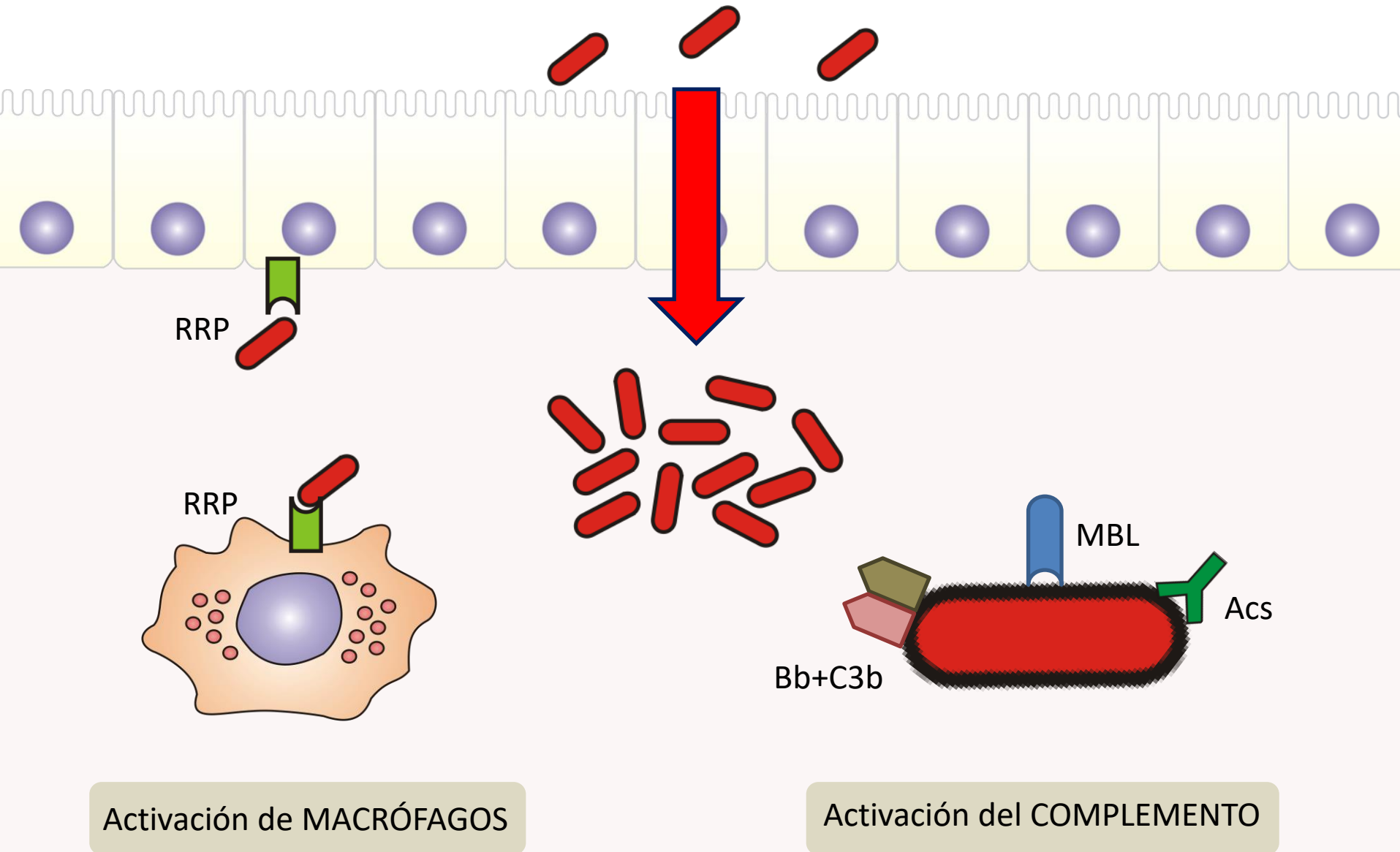
Visión integral de la respuesta inmune antimicrobiana

Año: 2024



*Universidad de Buenos Aires
Facultad de Medicina*

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



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.

ALR: AIM-like receptors

Presentes en el citosol

Reconocen ADNdc

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

cGAS

Presente en el citosol

Reconoce ADNdc

Promueve la secreción de IFN de tipo I y citoquinas proinflamatorias

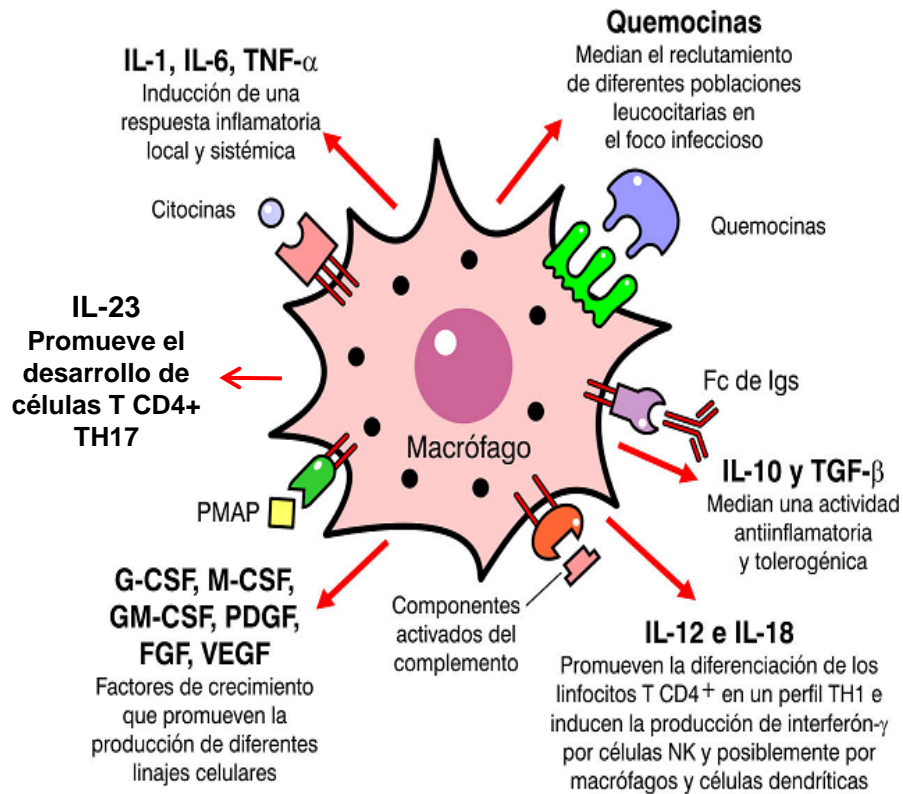
RLR: RIG-like receptors

Presentes en el citosol

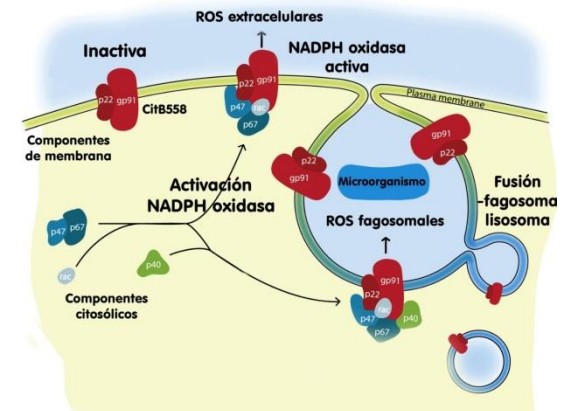
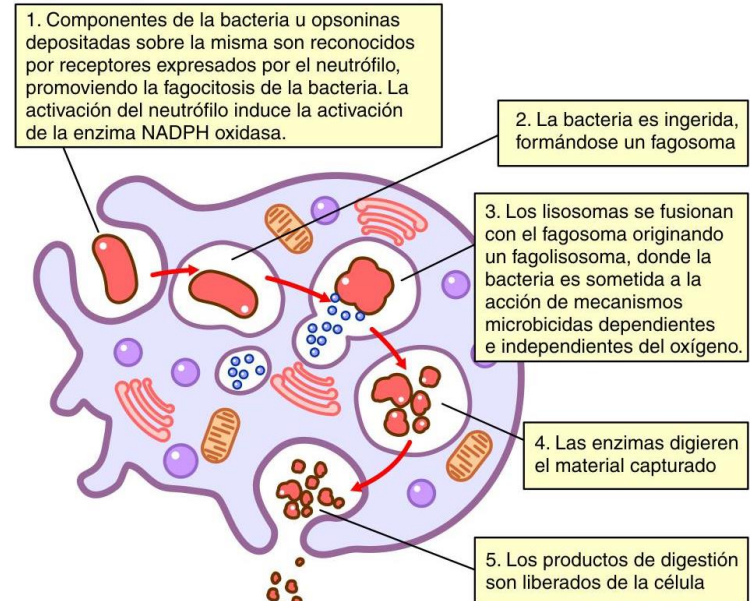
Reconocen ARN

Promueven la secreción de interferones de tipo I y citoquinas proinflamatorias

Activación del macrófago



FAGOCITOSIS

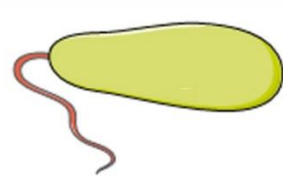


Vía Alternativa

Vía Lectinas

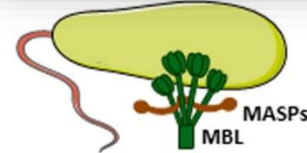
Vía Clásica

Bajo nivel de activación permanente



C3(H₂O)

FH
MCP
DAF
CR1



MASPs
MBL

C3b

MCP
DAF
CR1
C4BP

C3bBb

C4b2b

Convertasas de C3

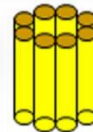
Convertasas de C5

Loop de
amplificación

Opsonización y
fagocitosis

Lisis bacteriana
Por CAM

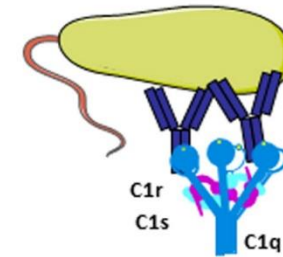
C5b-C9
CAM



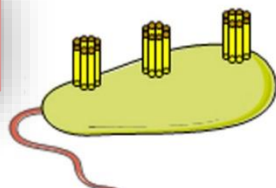
C3a

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



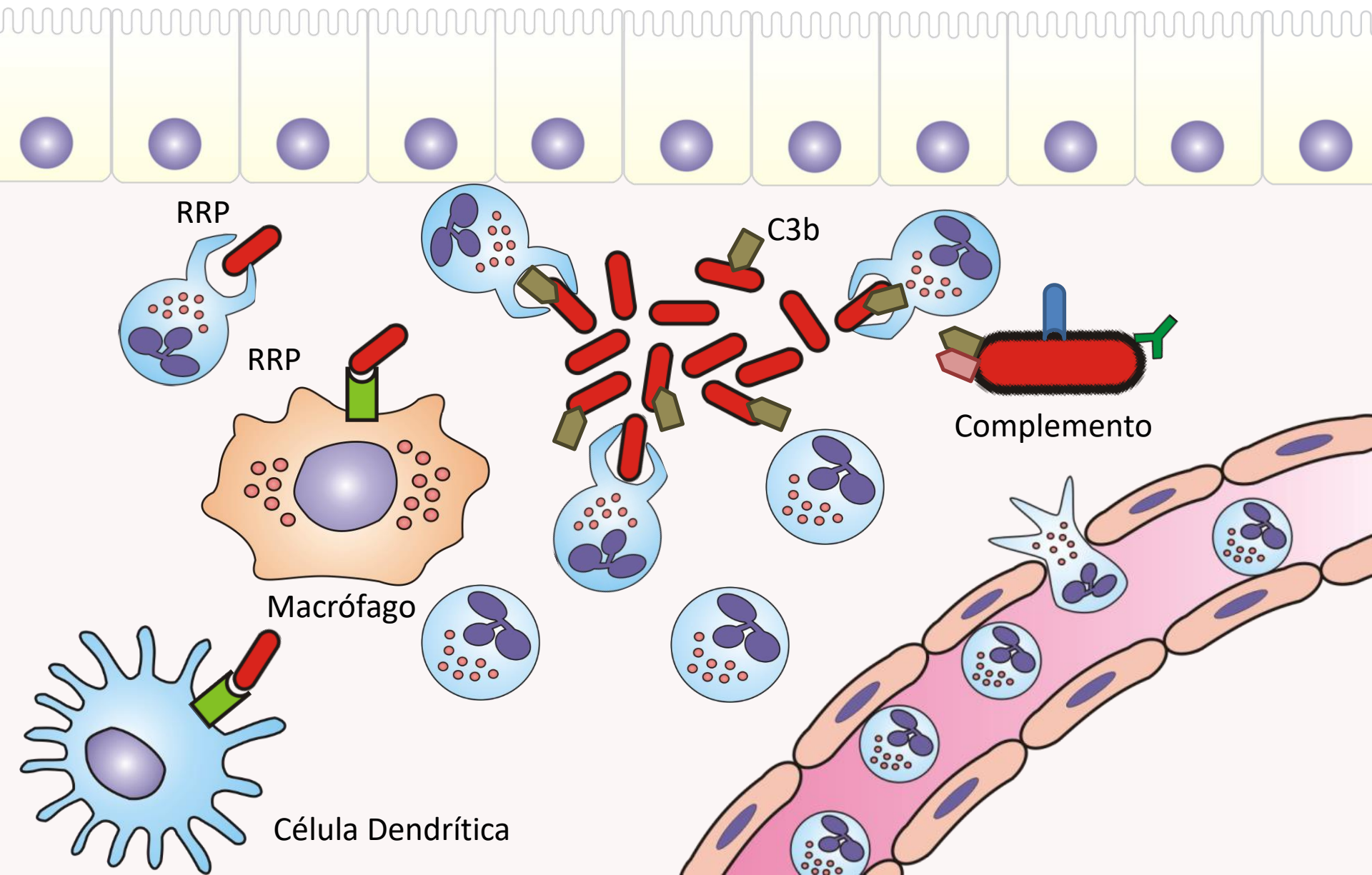
C1r
C1s
C1q



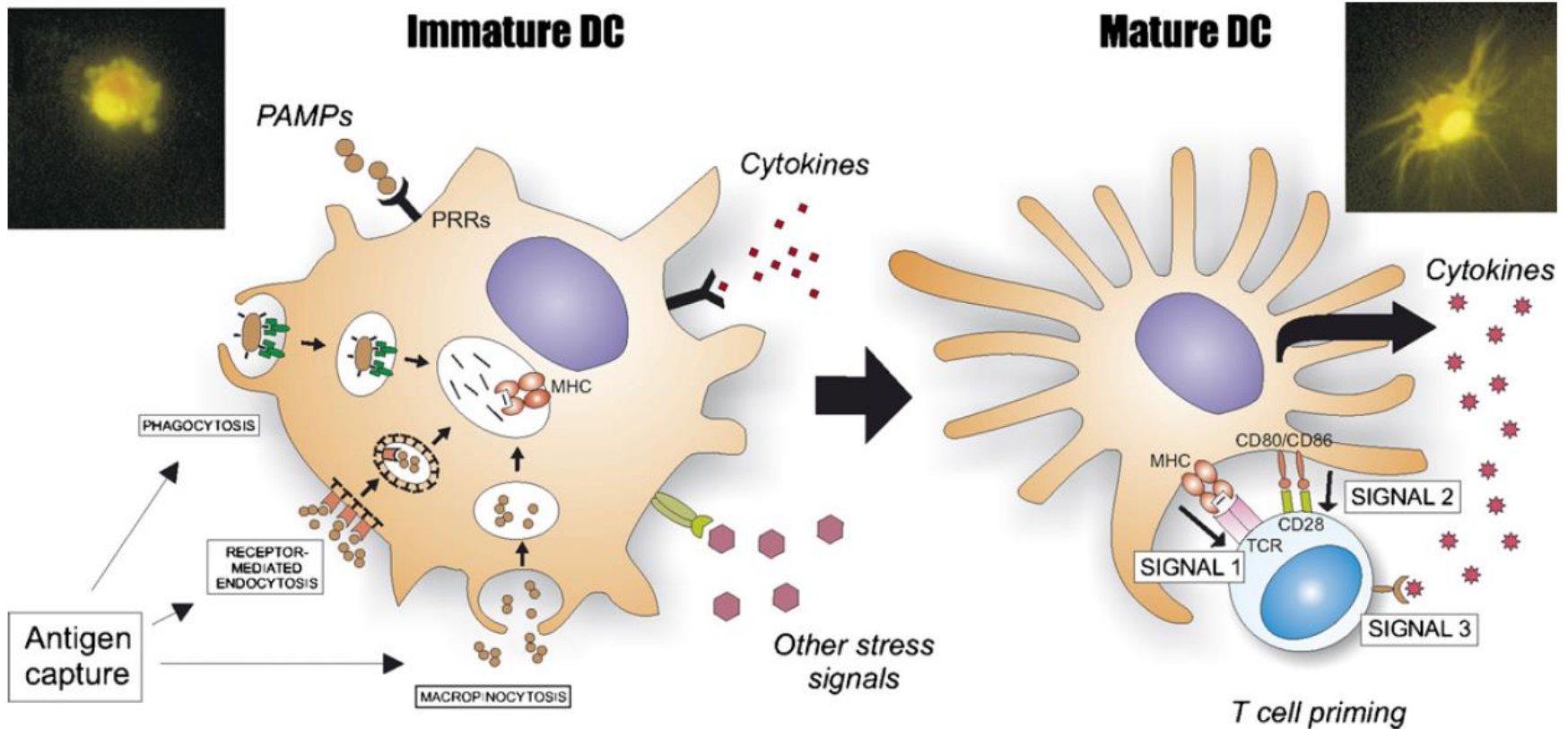
Funciones del complemento



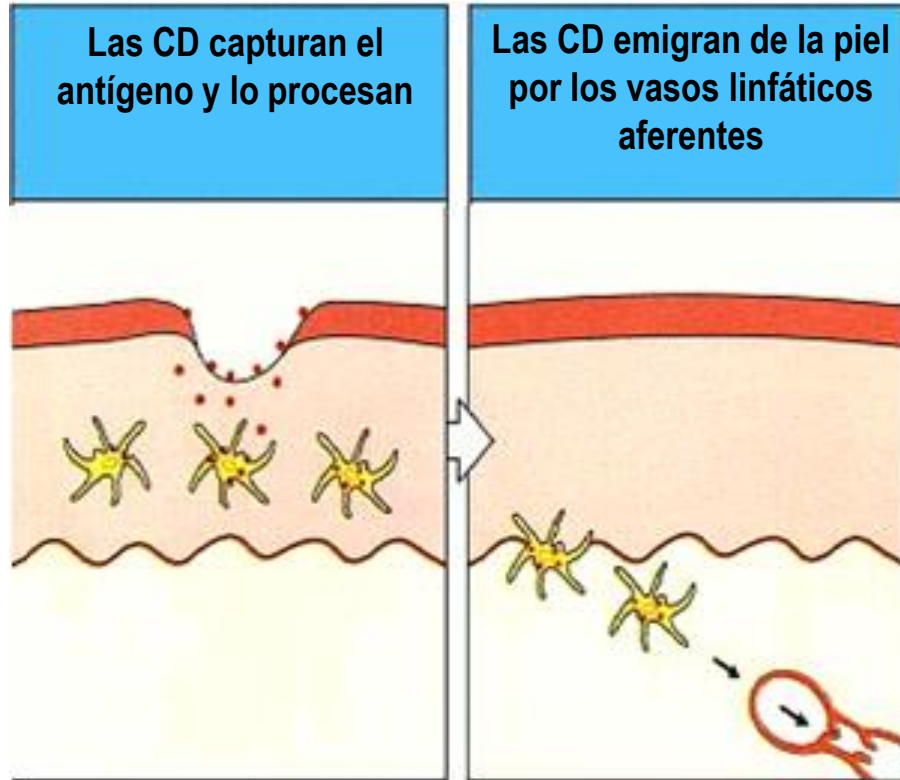
Extravasación de neutrófilos e infiltración del tejido infectado



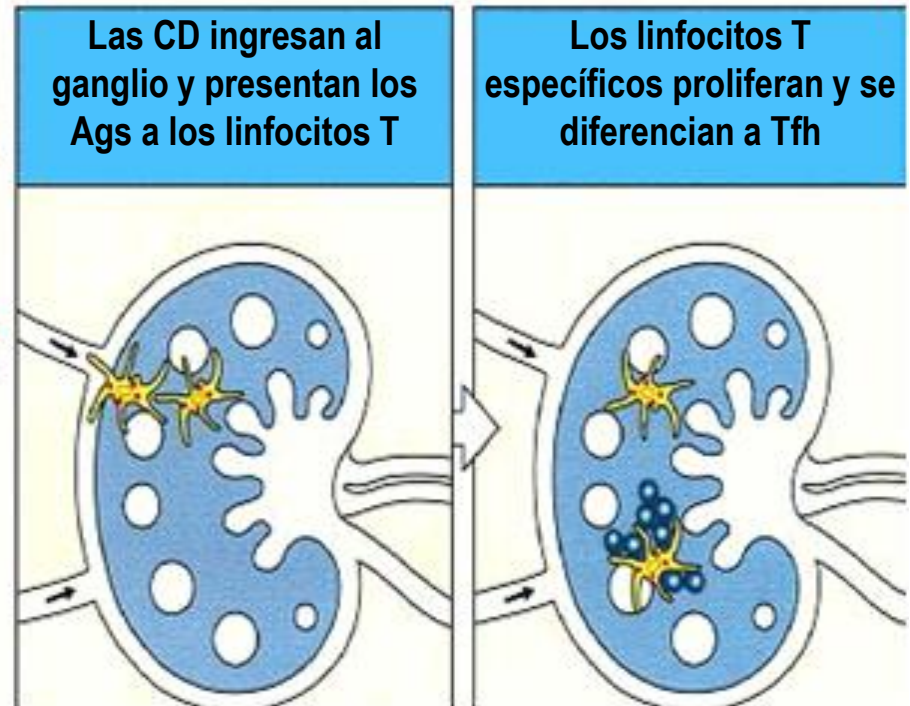
Activación y maduración de las Células Dendríticas

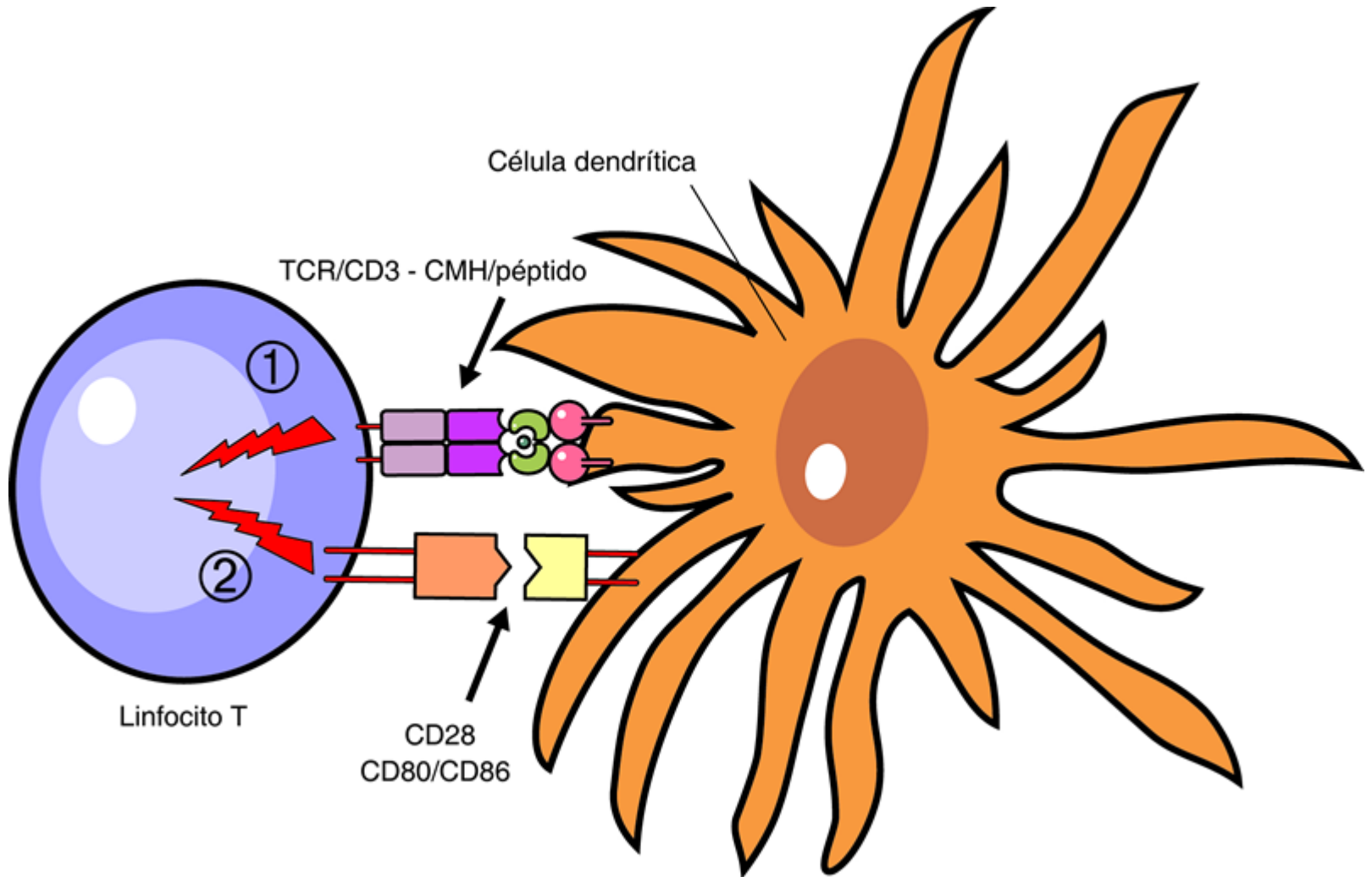


Maduración de las Células Dendríticas

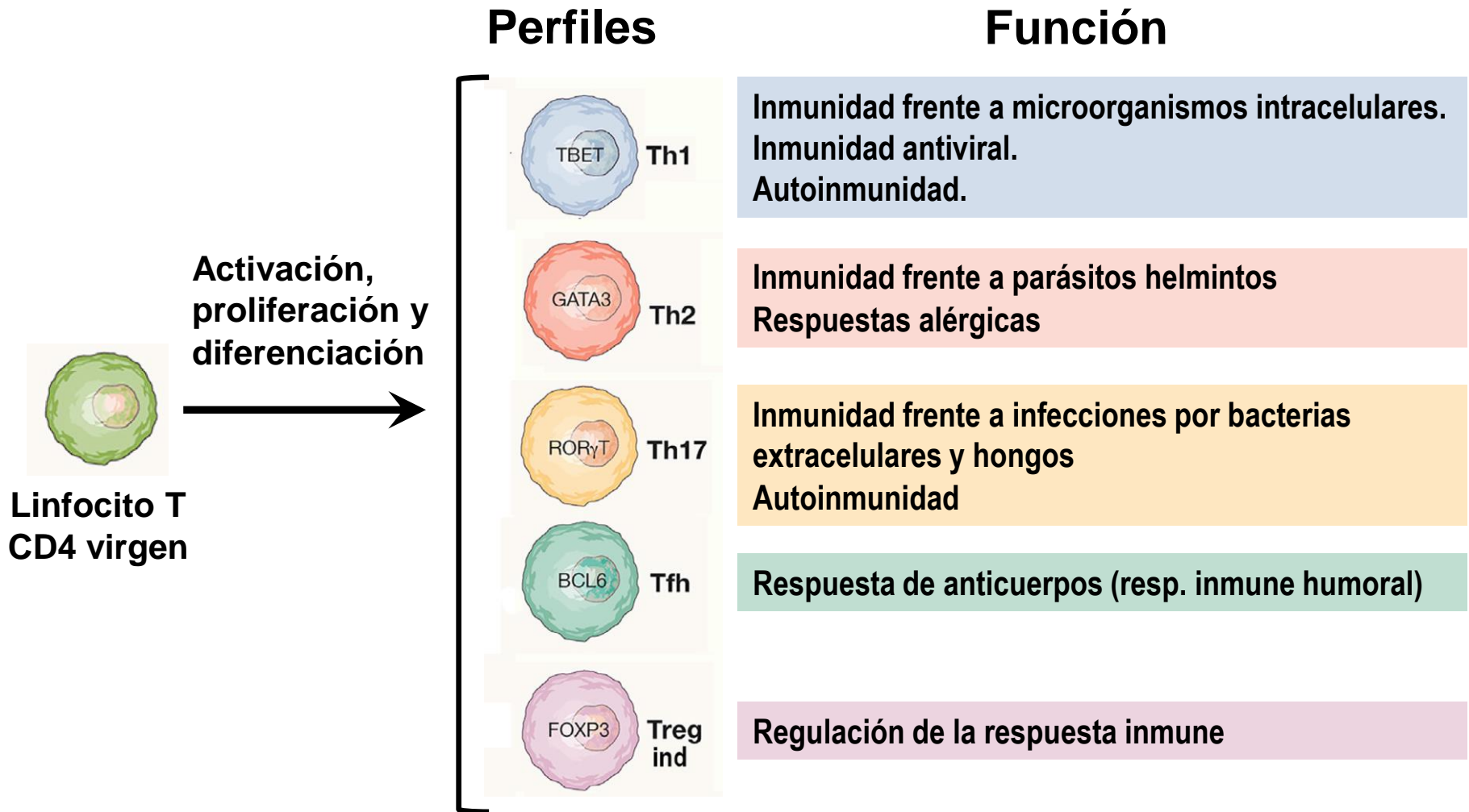


Migración a los ganglios linfáticos

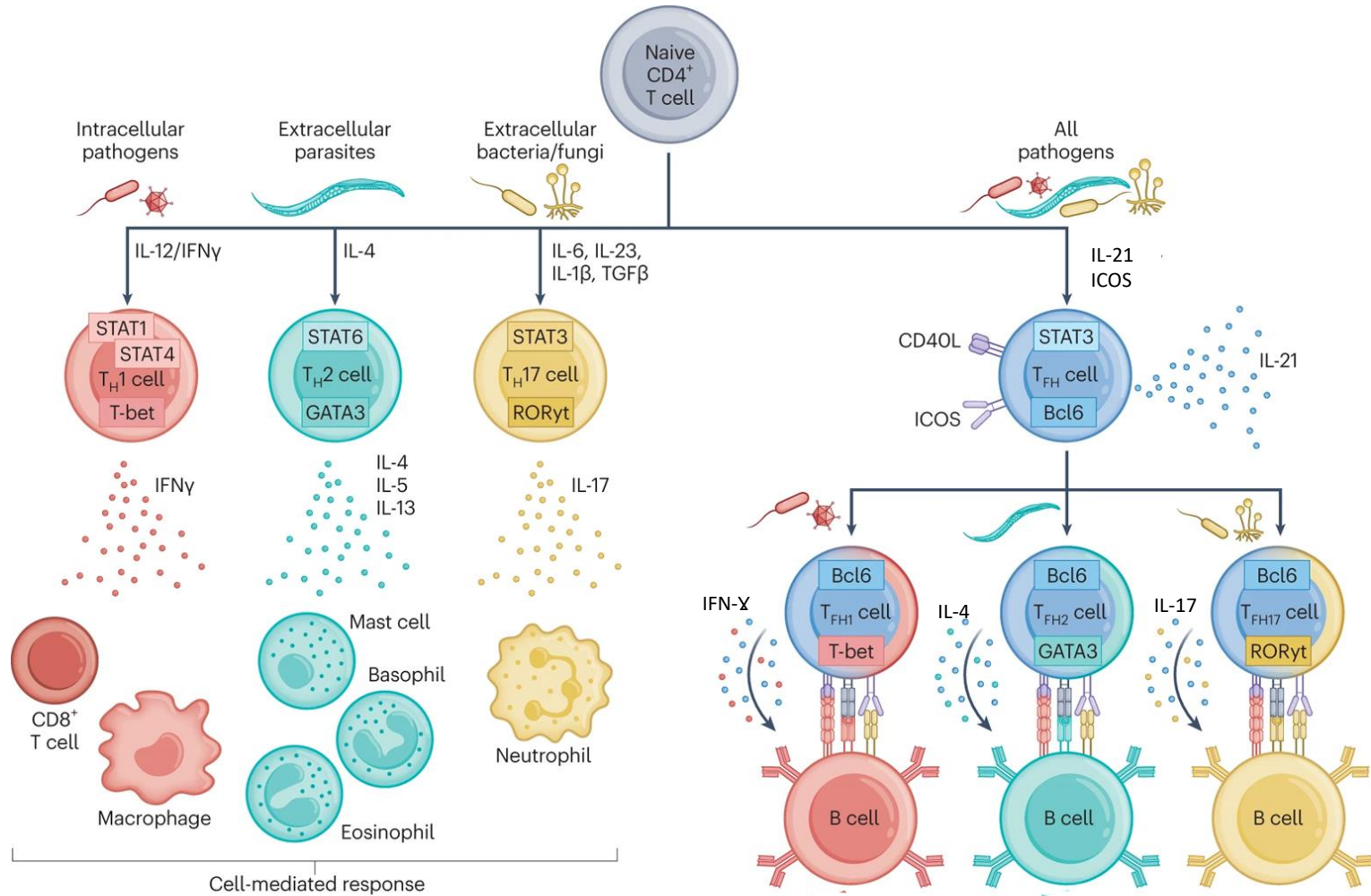


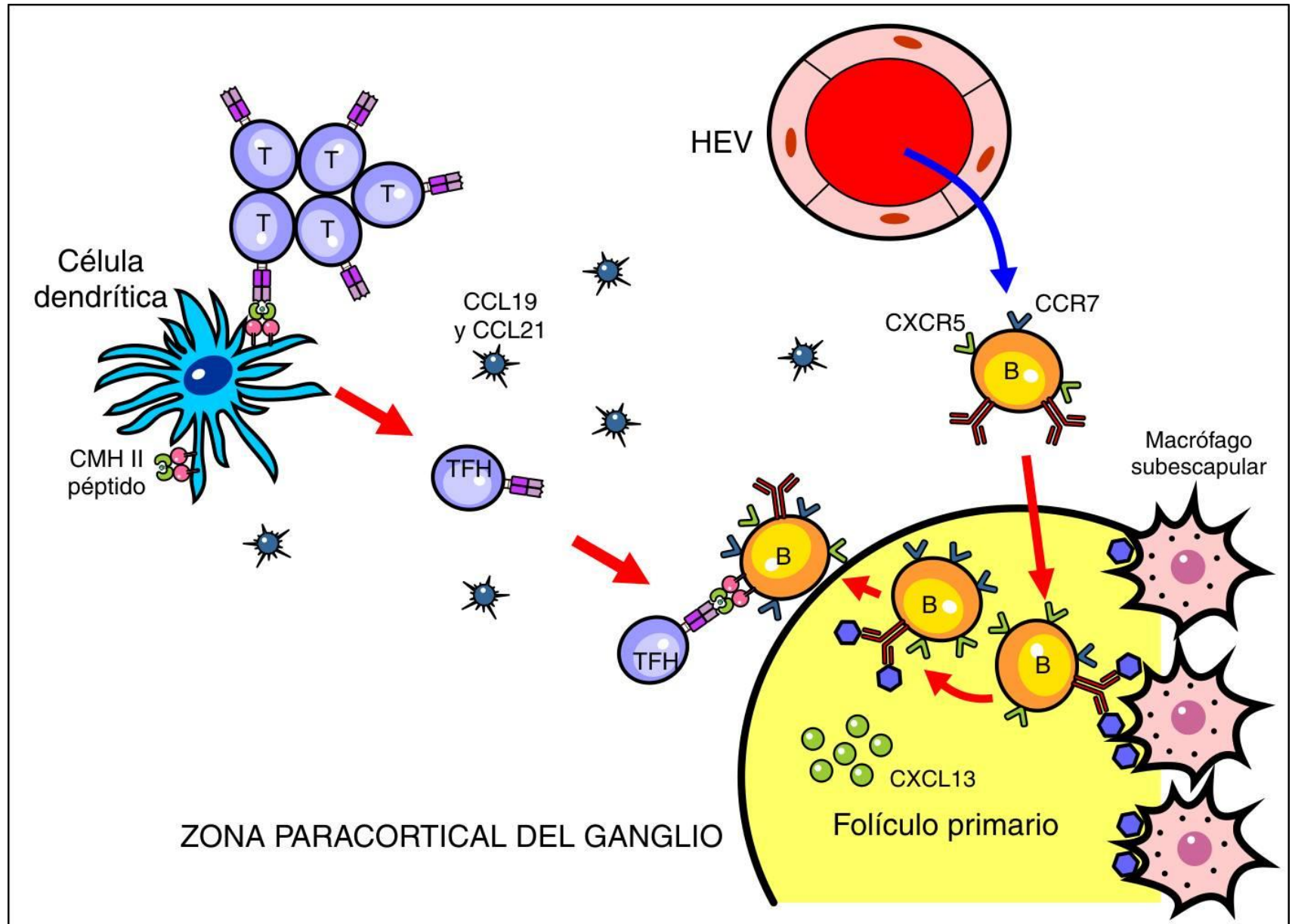


Perfiles funcionales de los linfocitos T CD4



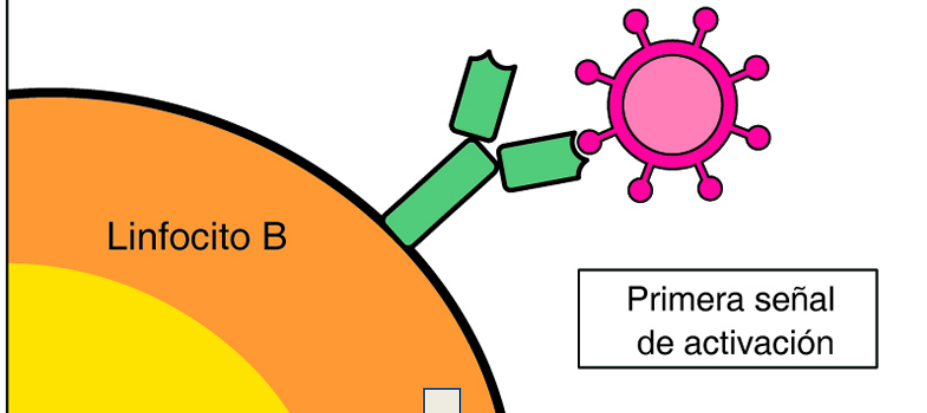
Funciones mediadas por las TFH



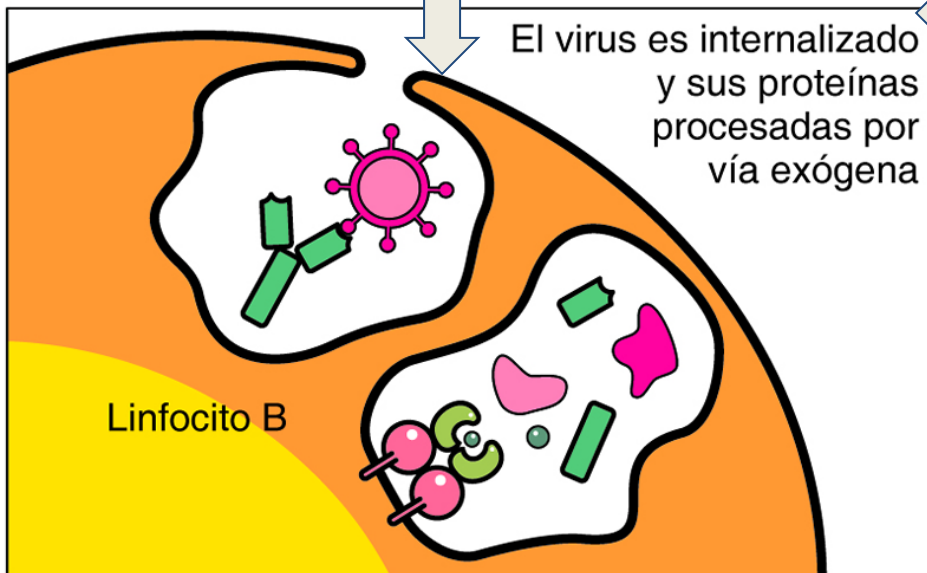


Colaboración T-B

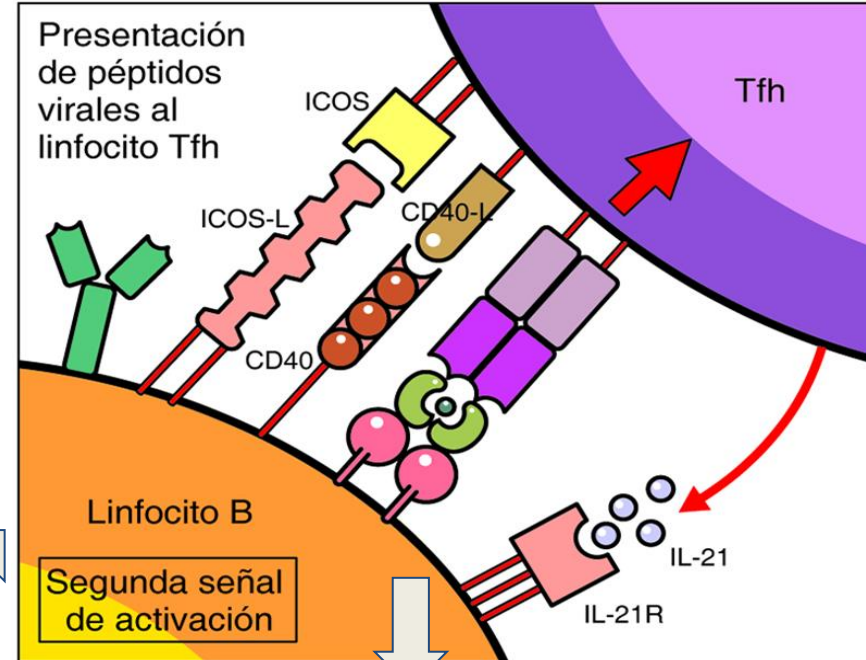
El linfocito B reconoce un epítipo de la cubierta viral a través de la Ig de superficie



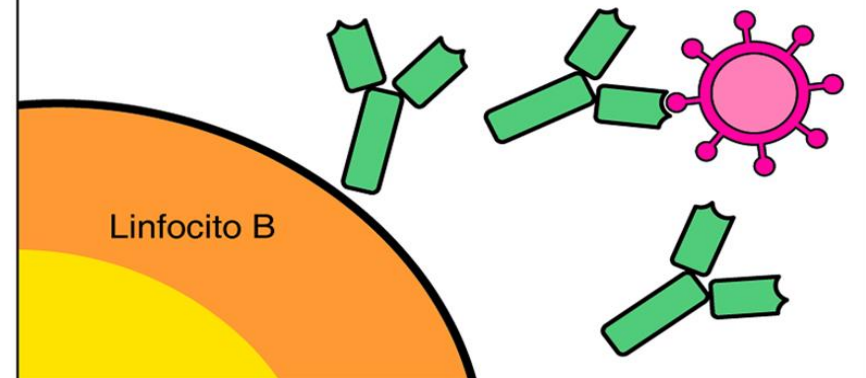
El virus es internalizado y sus proteínas procesadas por vía exógena



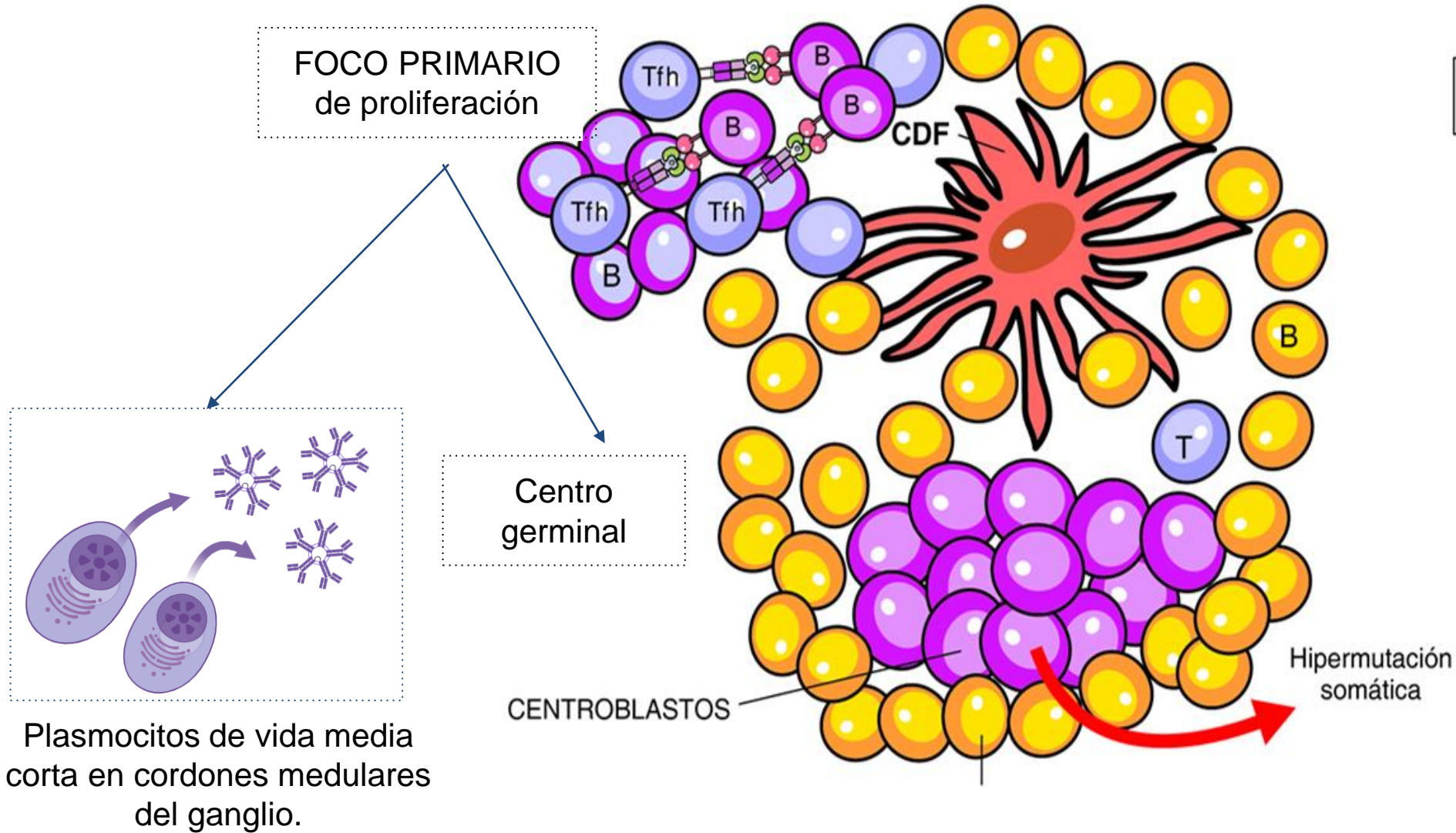
Presentación de péptidos virales al linfocito Tfh



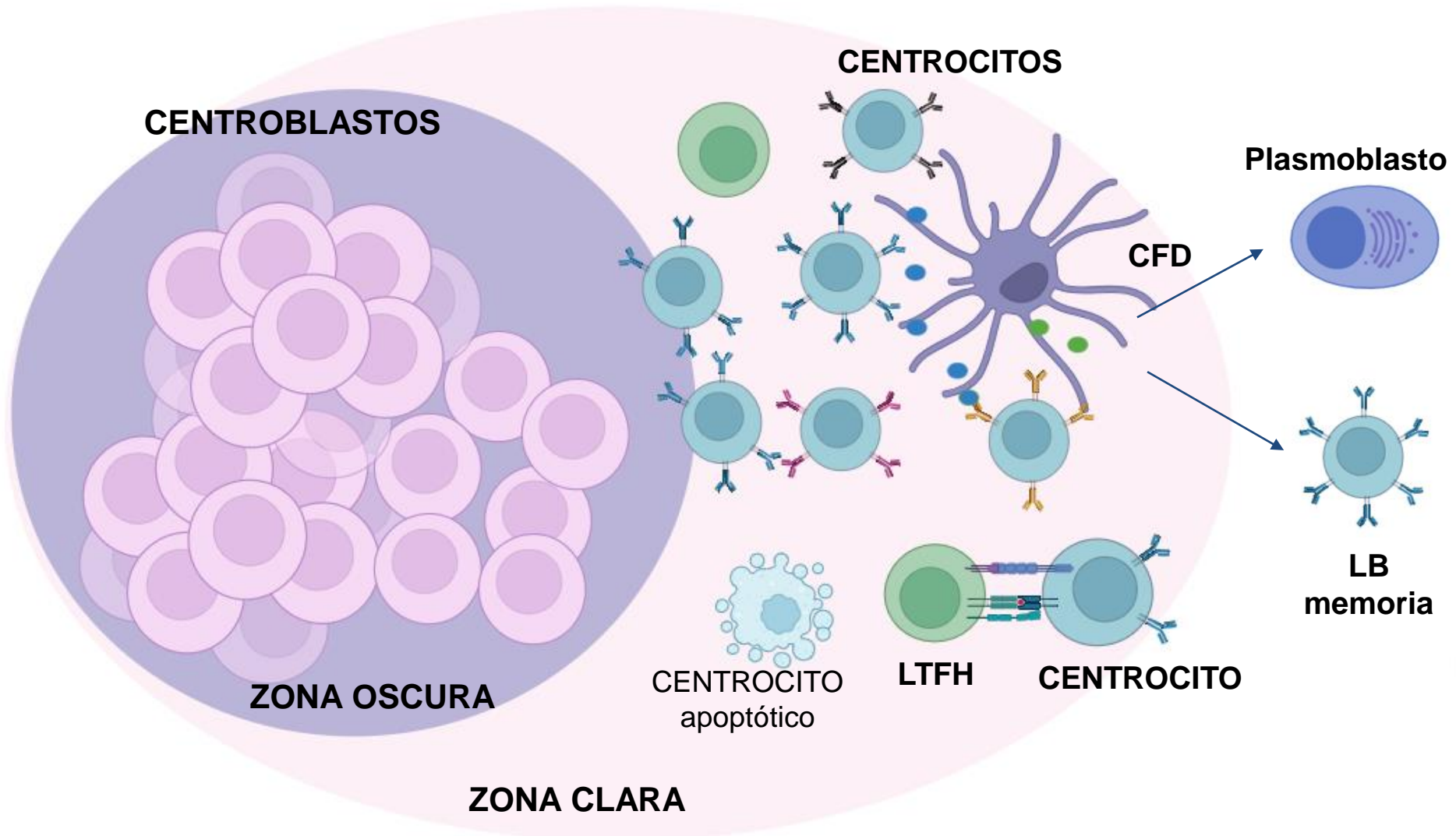
Producción de anticuerpos específicos contra el epítipo reconocido en la cubierta viral



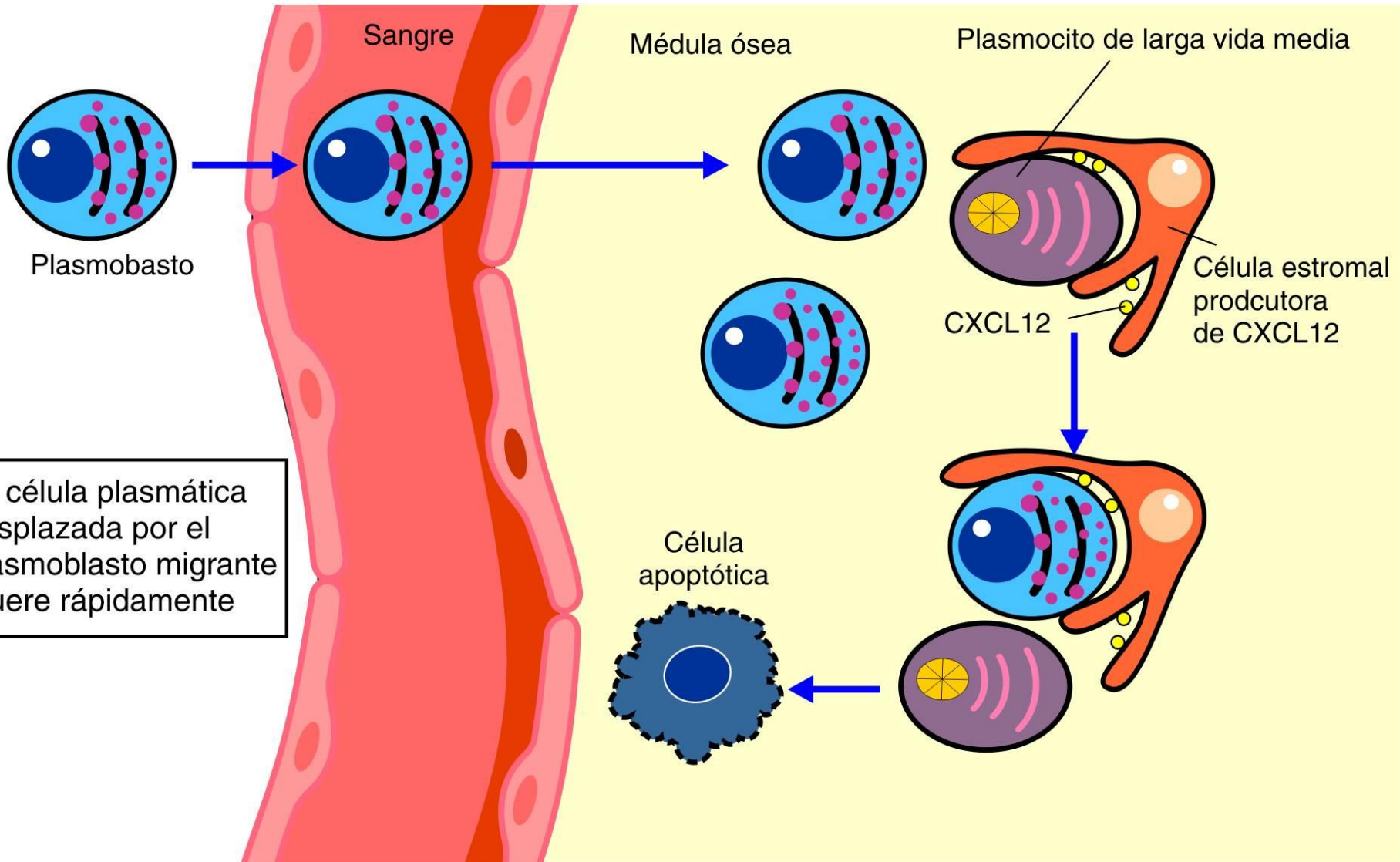
Activación de los linfocitos B2



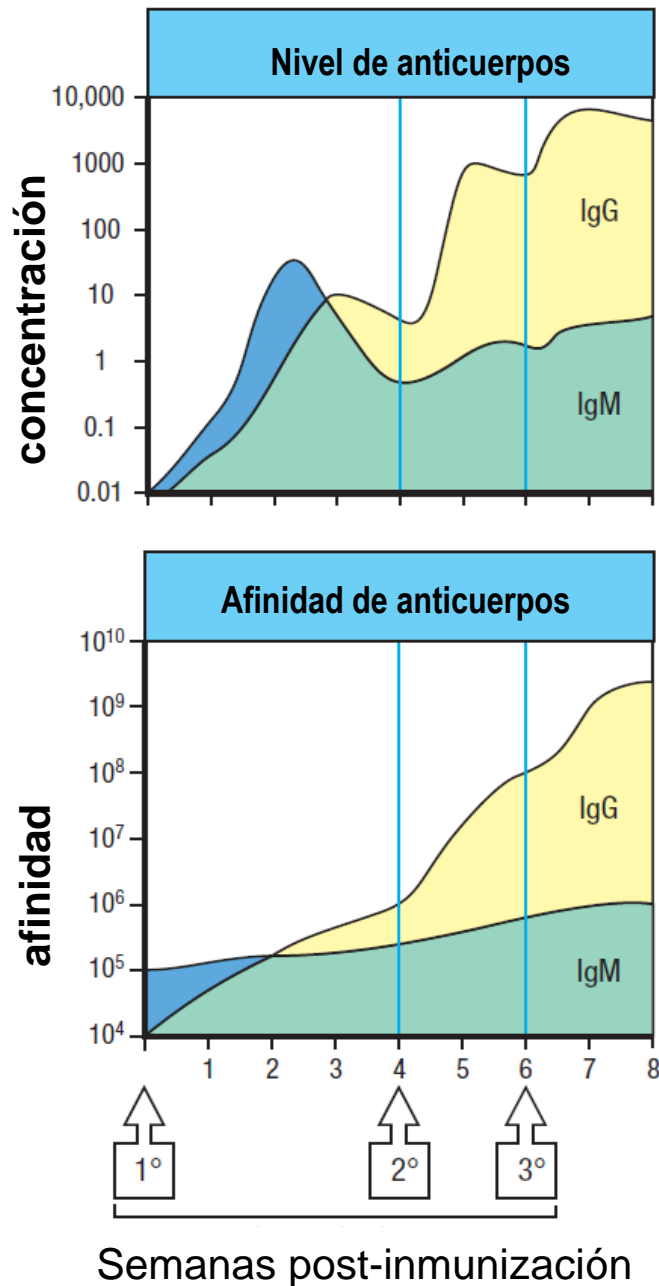
Del centro germinal egresarán plasmoblastos y células B de memoria



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

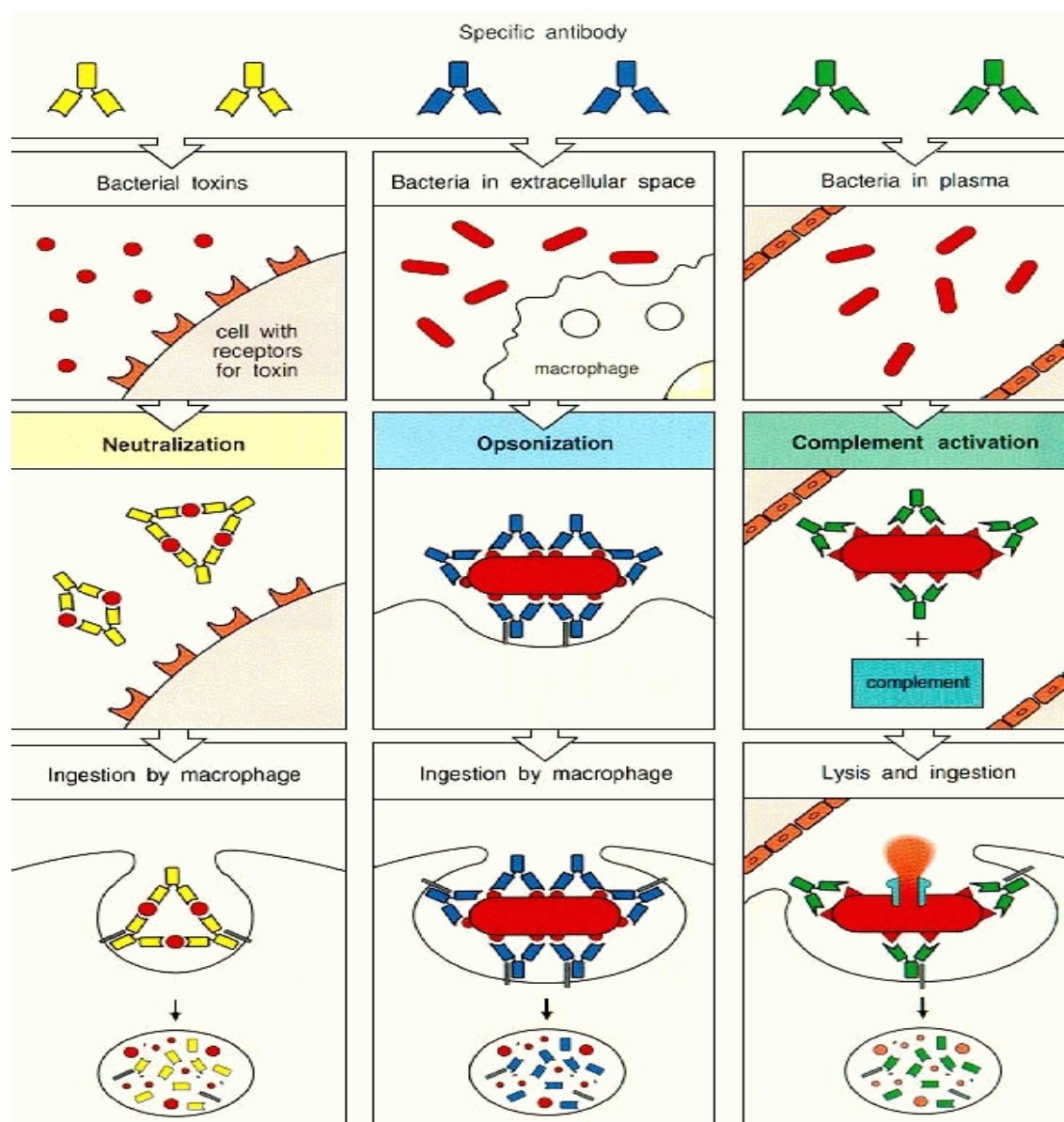


Cambios en los anticuerpos específicos que se observan con las sucesivas inmunizaciones

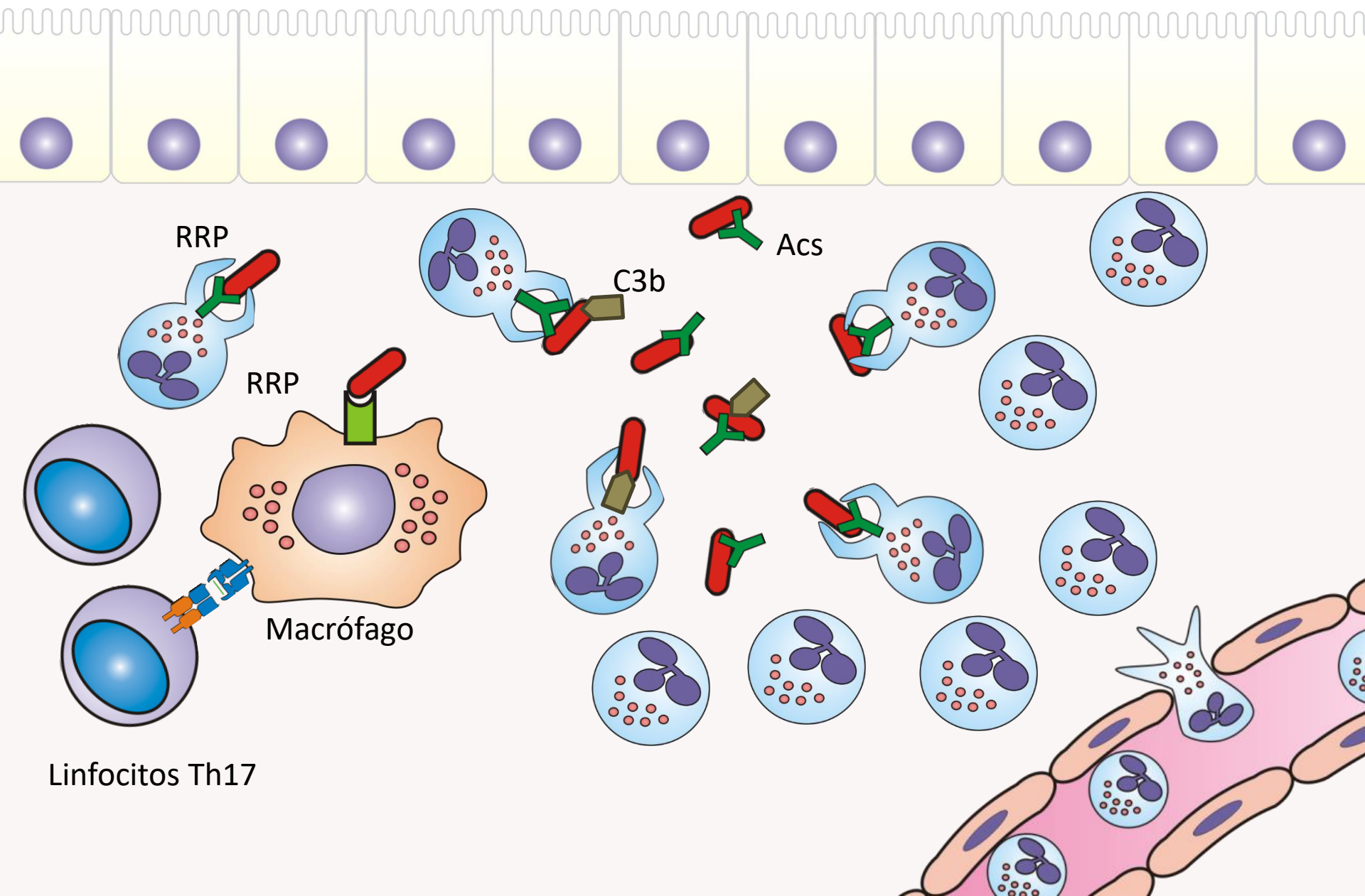


- ✓ Aumento en la concentración sérica
- ✓ Cambio en el isotipo de IgM a IgG u otros isotipos
- ✓ Aumento en la afinidad, más notable en IgG (u otros isotipos) que en IgM

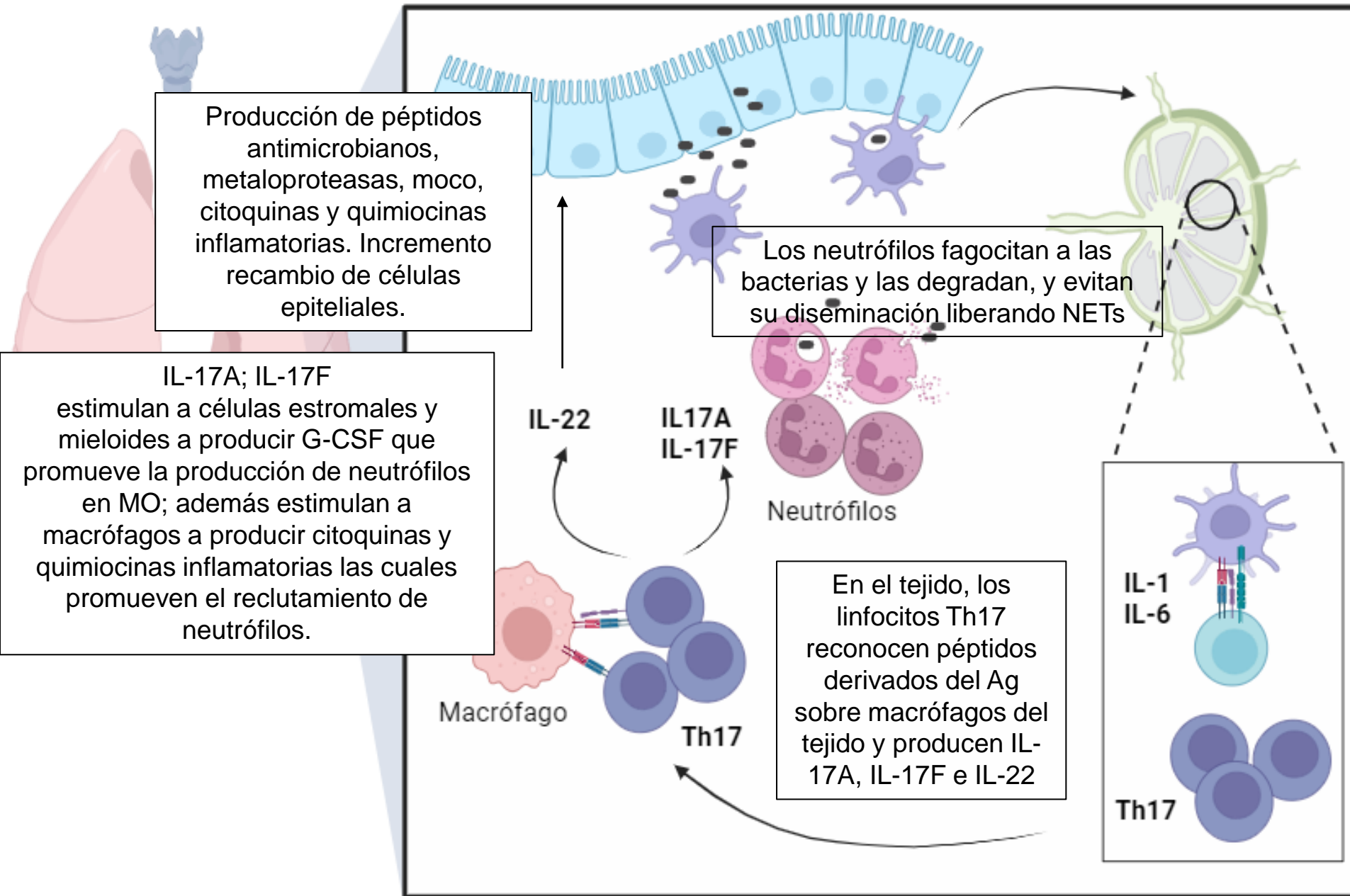
Funciones efectoras de los anticuerpos



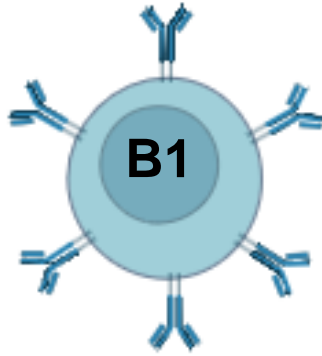
Respuesta inmune adaptativa contra microorganismos de replicación extracelular



Mecanismos efectores mediados por los linfocitos T_H17



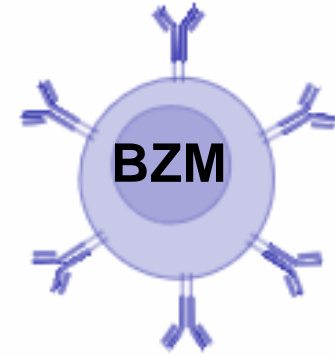
Linfocitos B capaces de activarse sin colaboración de células T CD4⁺



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

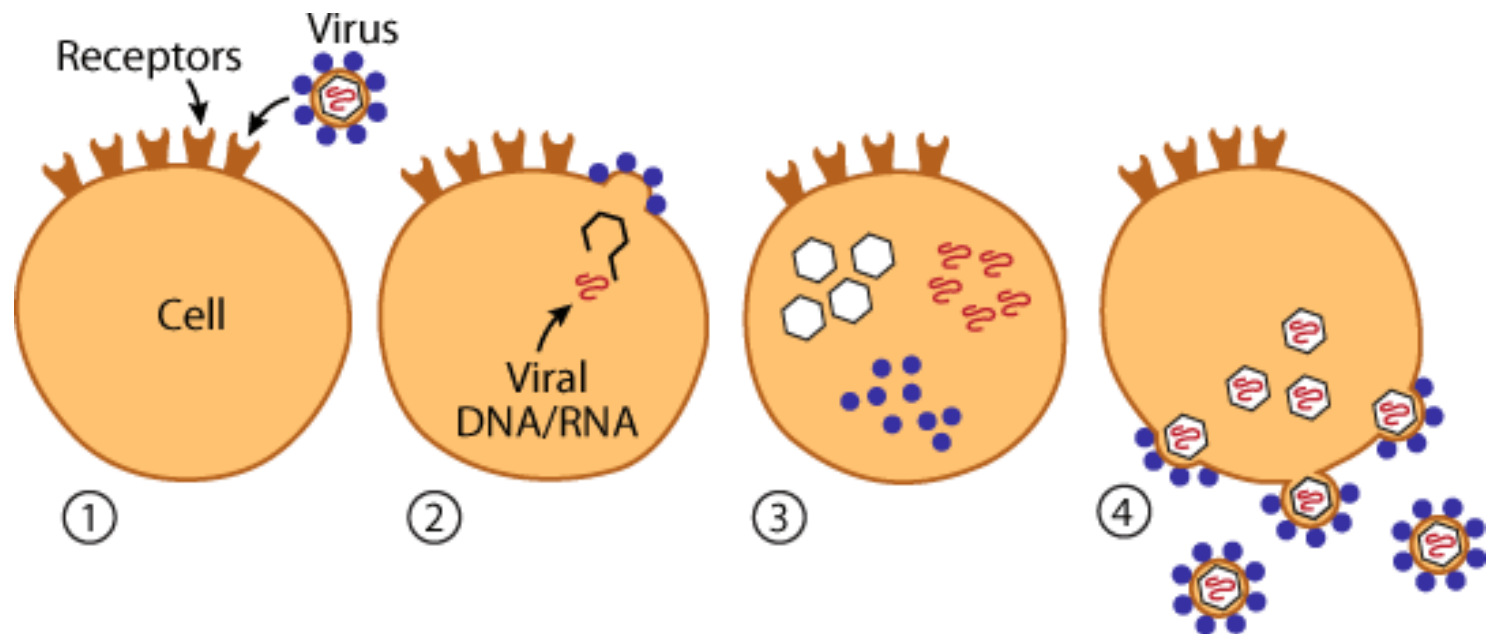
Producen Acs rápidamente en respuesta a la estimulación por su Ag (3-4 días)

Los Acs que producen son polirreactivos de baja afinidad

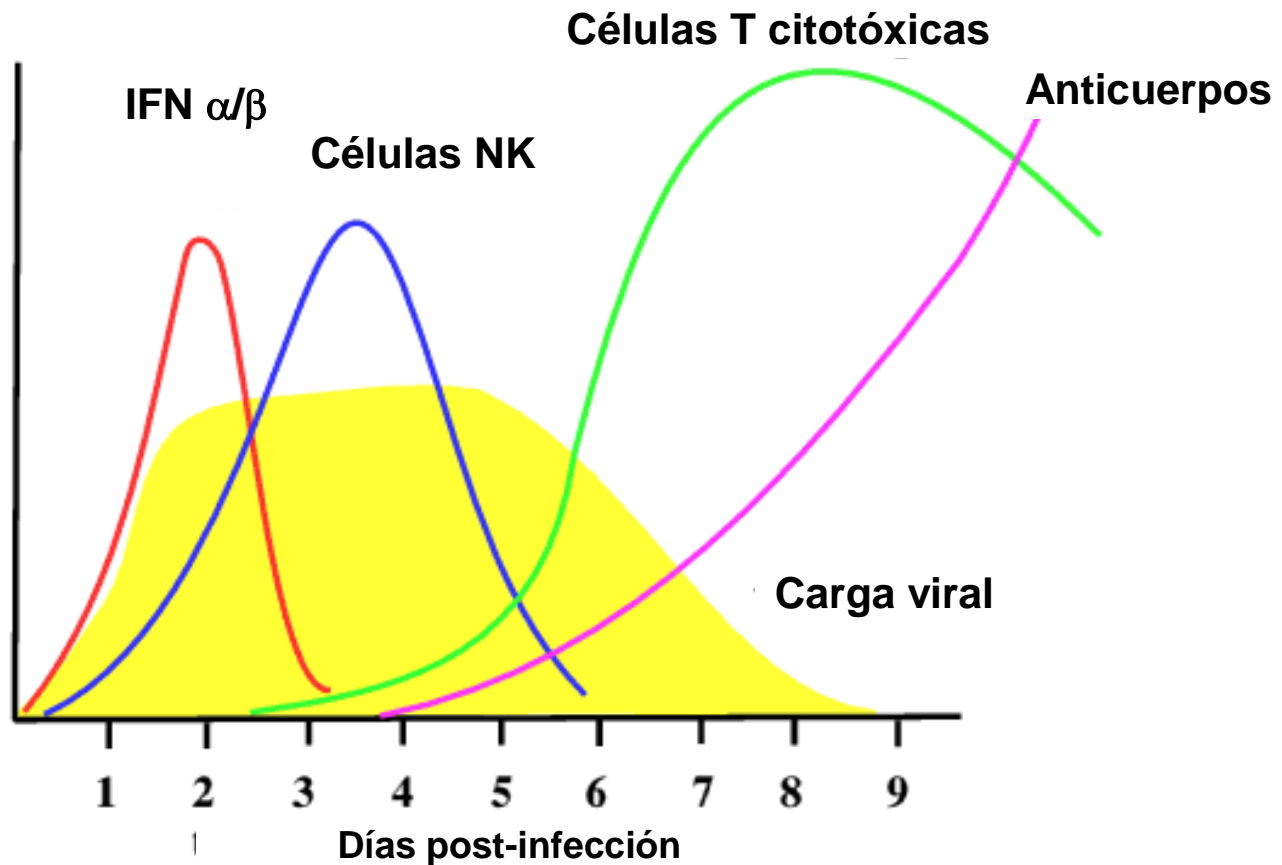
Estas células alcanzan su madurez a los 2 años de edad

Son relevantes en la protección frente a bacterias capsuladas: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitides*

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

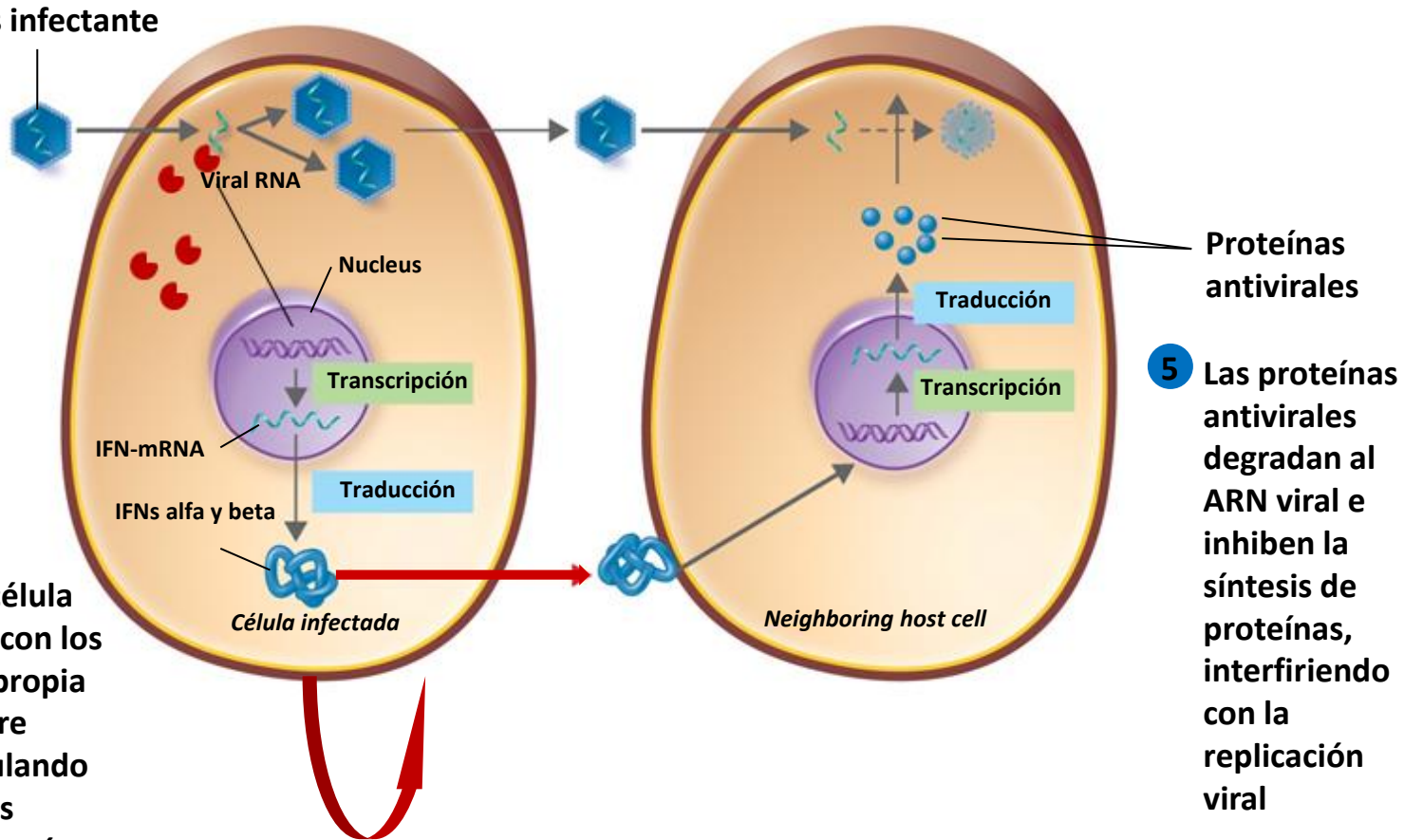
Producción de interferones α/β

1 Virus a ARN infecta a la célula

2 El virus infectante replica y genera nuevos virus

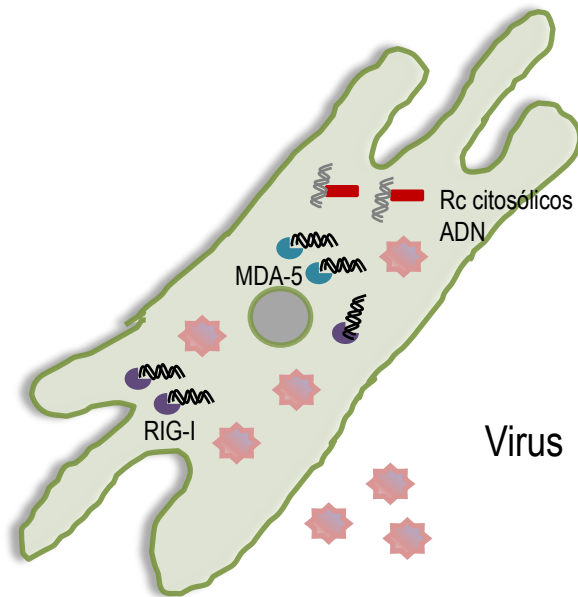
3 El material genético viral activa sensores de ácidos nucleicos induciendo la transcripción y traducción de IFNs tipo I.

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 proteína quinasa R y la OAS, entre otras.

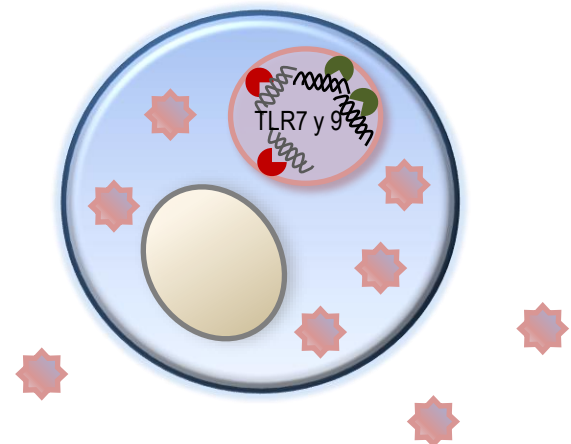


¿Qué células producen IFNs de tipo I en respuesta a la infección viral?

- 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**

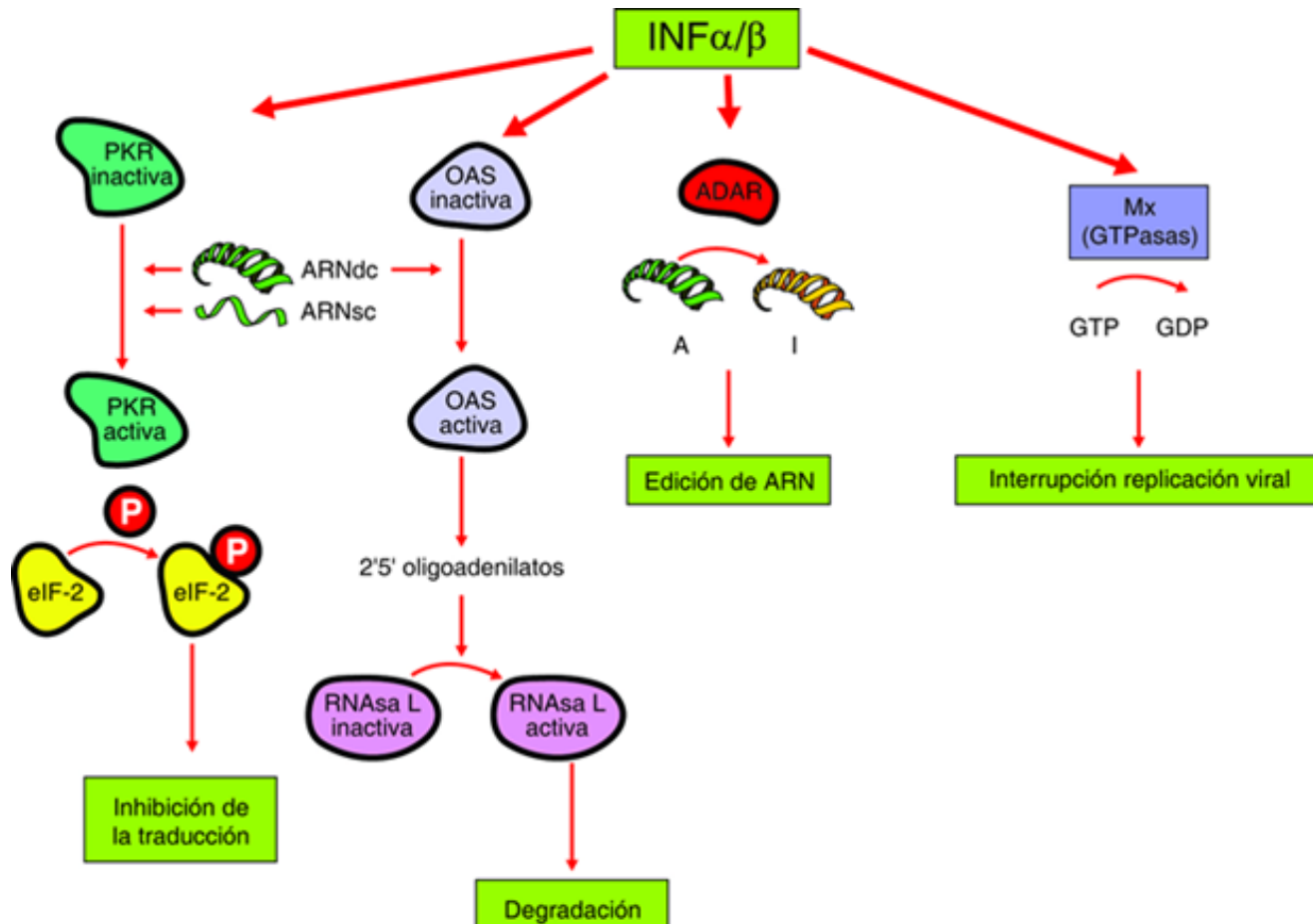
Células Dendríticas Plasmacitoides



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

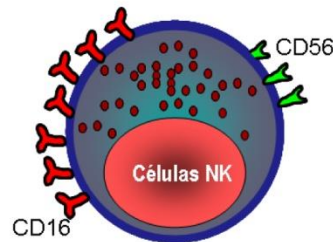


Dos poblaciones de células NK

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

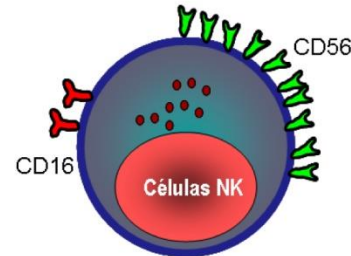


- Exhibe alta actividad citotóxica natural.
- Pueden mediar la CCDA en forma eficiente.
- Baja capacidad de producir citoquinas

Representan el 10% de las NK de sangre periférica

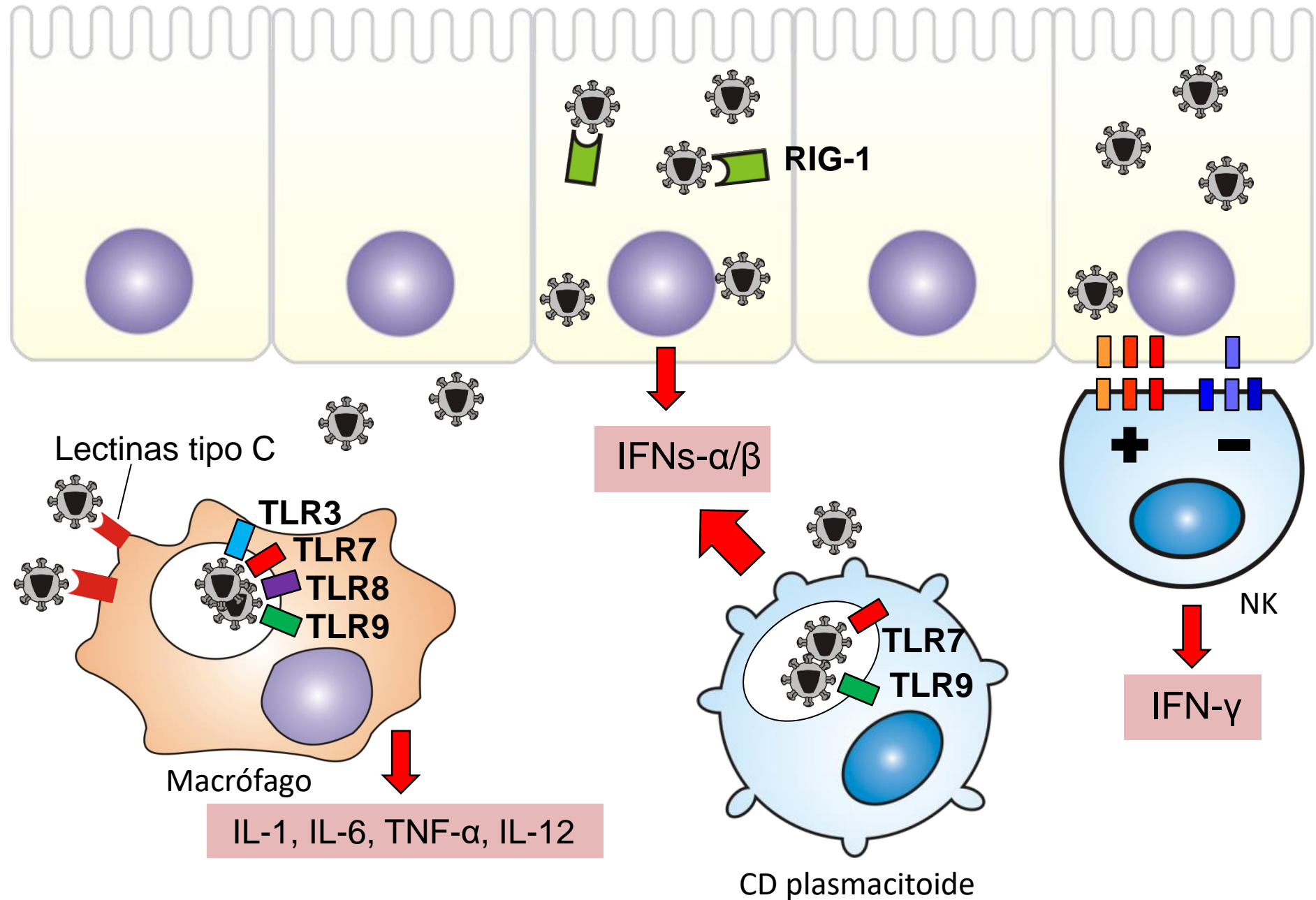
Ejercen funciones en órganos linfáticos secundarios

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

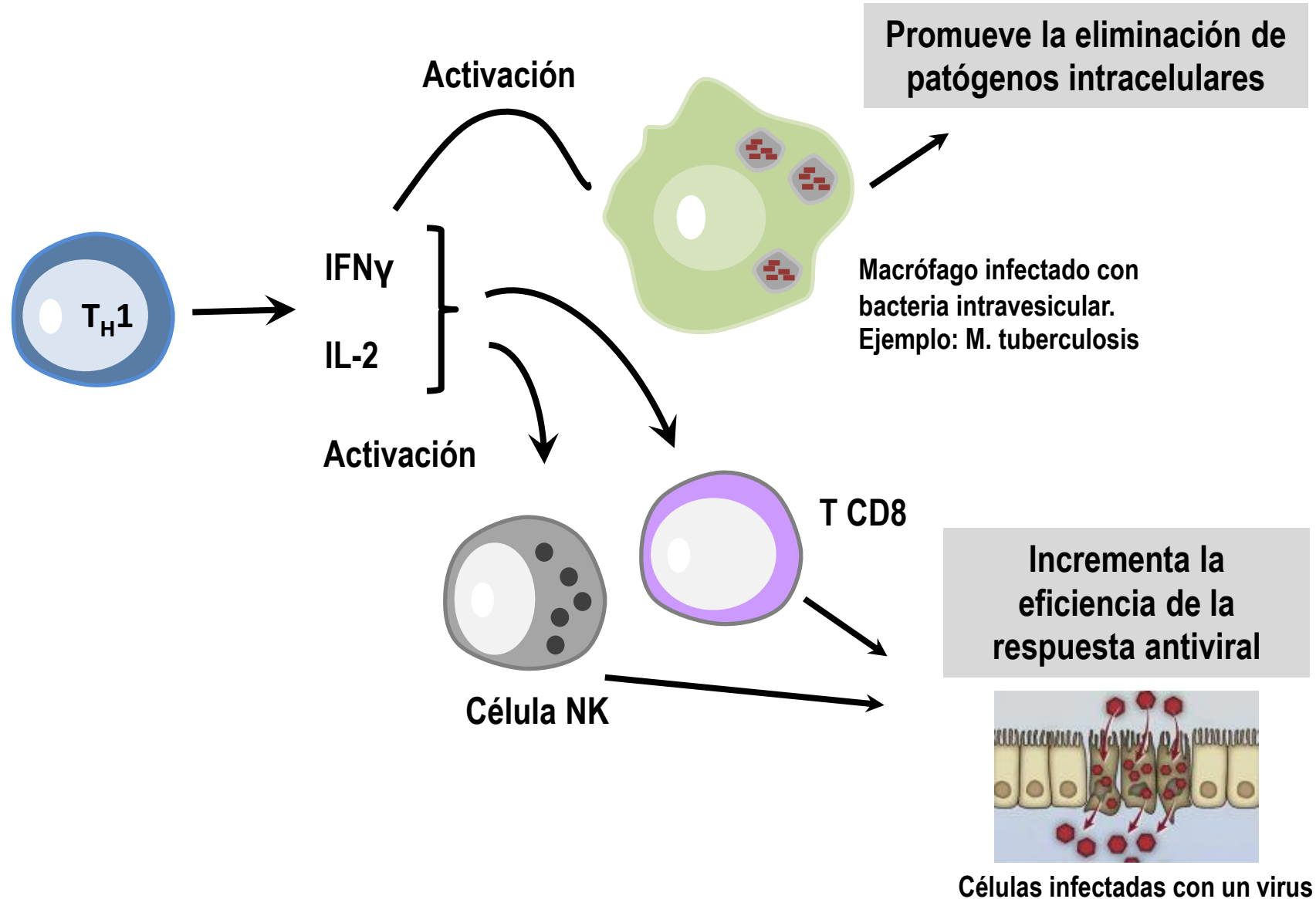


- Alta capacidad de producir citoquinas.
- Baja actividad citotóxica natural.
- Baja capacidad de mediar CCDA.

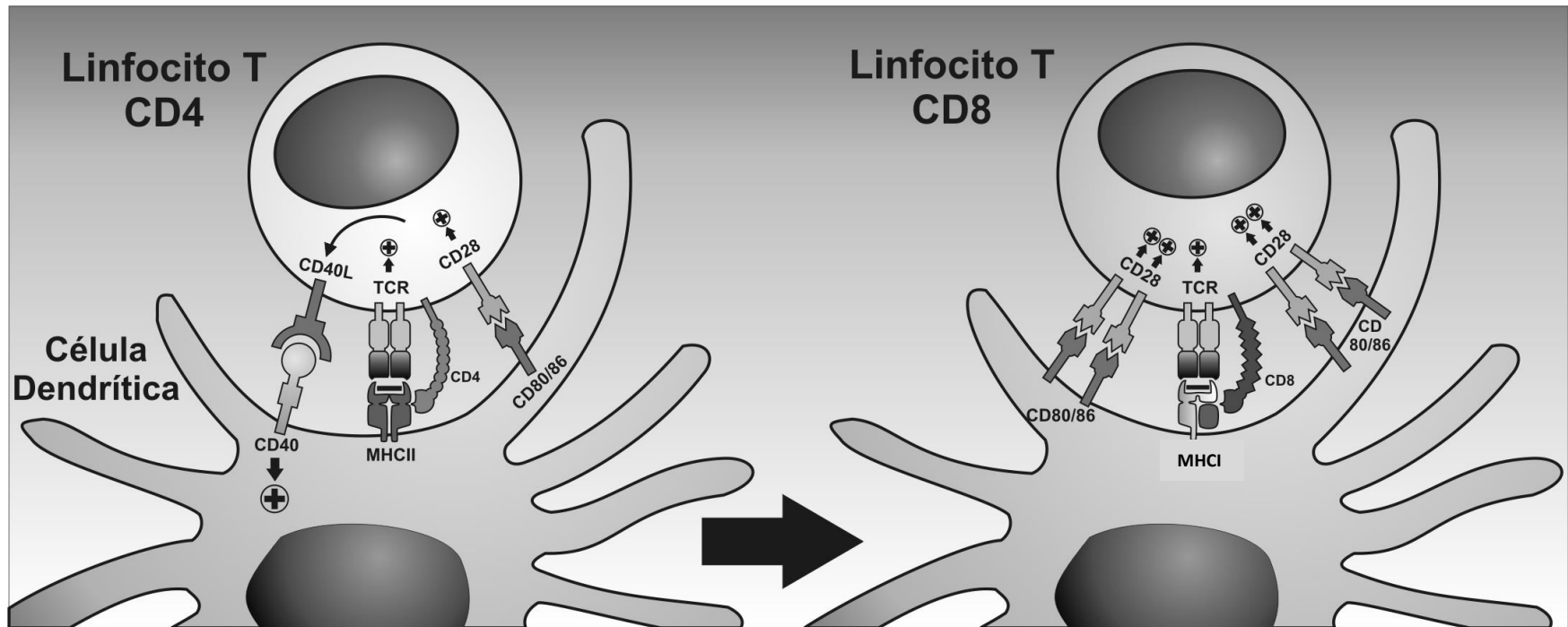
Resumen inmunidad innata antiviral



Mecanismos efectores mediados por los linfocitos Th1



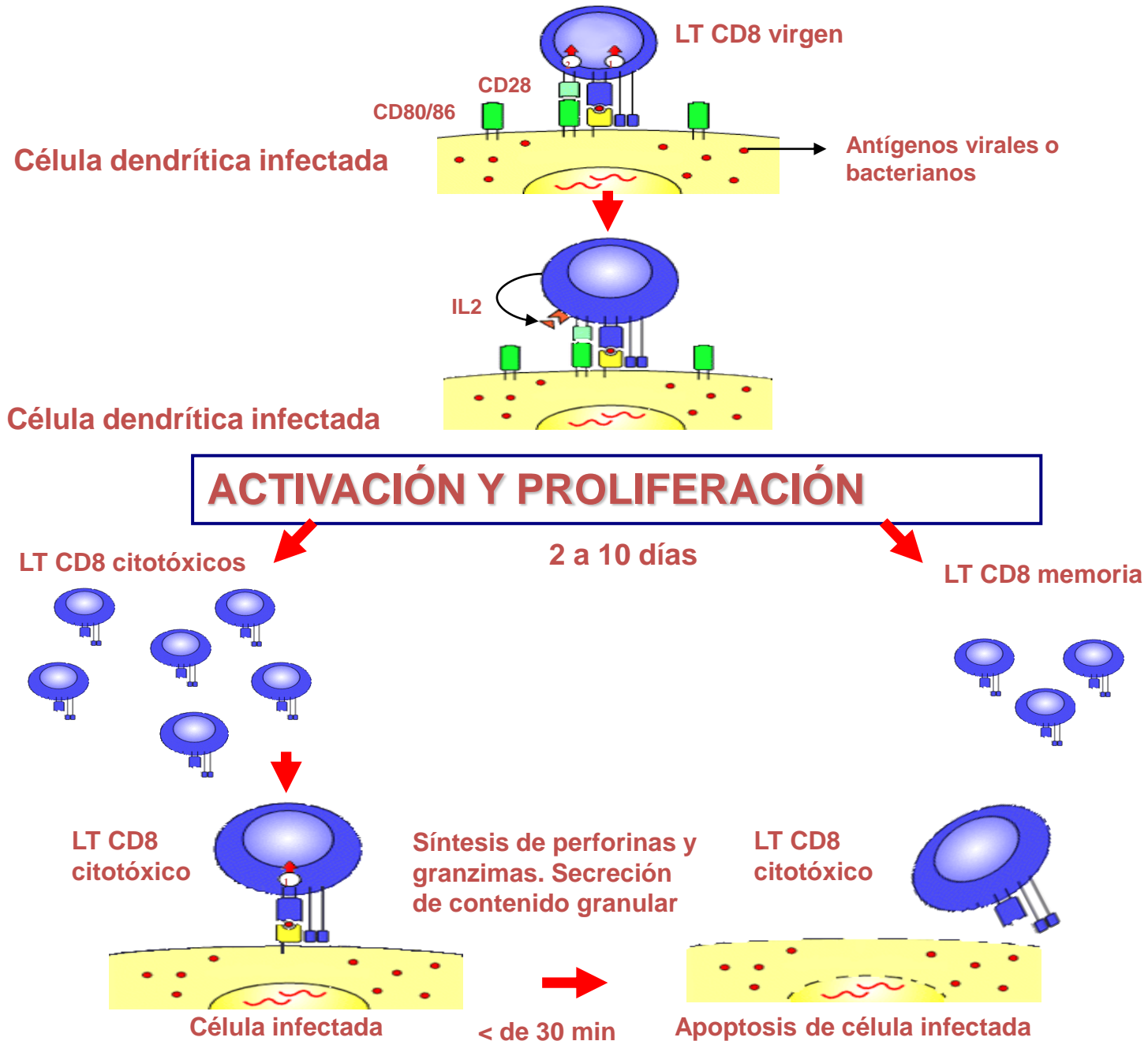
Colaboración de los linfocitos T CD4 en la activación de los linfocitos T CD8

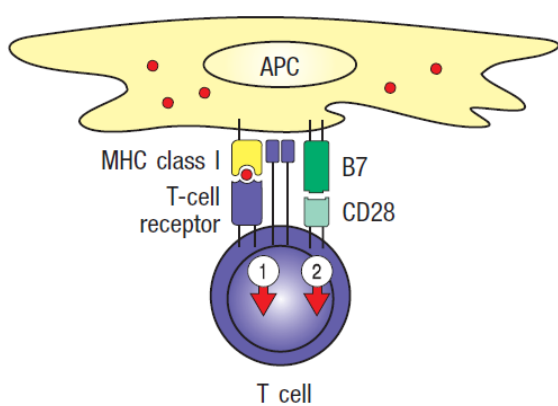


La interacción CD40-CD40L incrementa la expresión de moléculas CD80/CD86 (moléculas de B7) sobre la célula dendrítica.

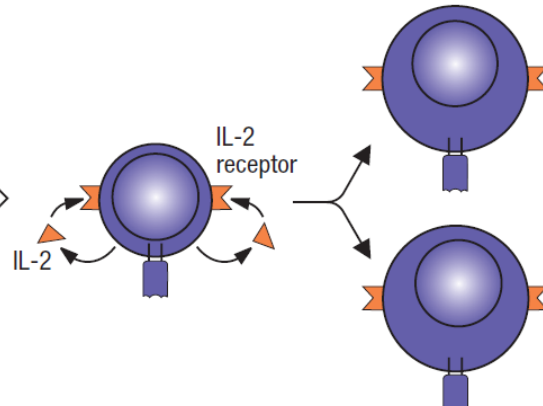
Expresando mayor capacidad de coestimulación, la célula dendrítica logra activar en forma eficiente a los linfocitos T CD8 vírgenes.

Los linfocitos T CD8⁺ vírgenes se diferencian a células citotóxicas

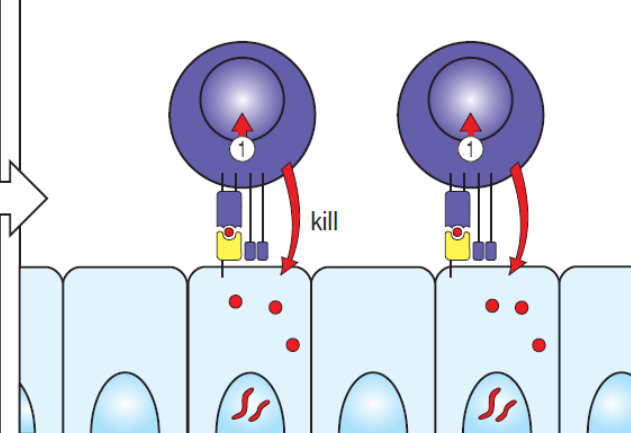




Activación



Proliferación y diferenciación

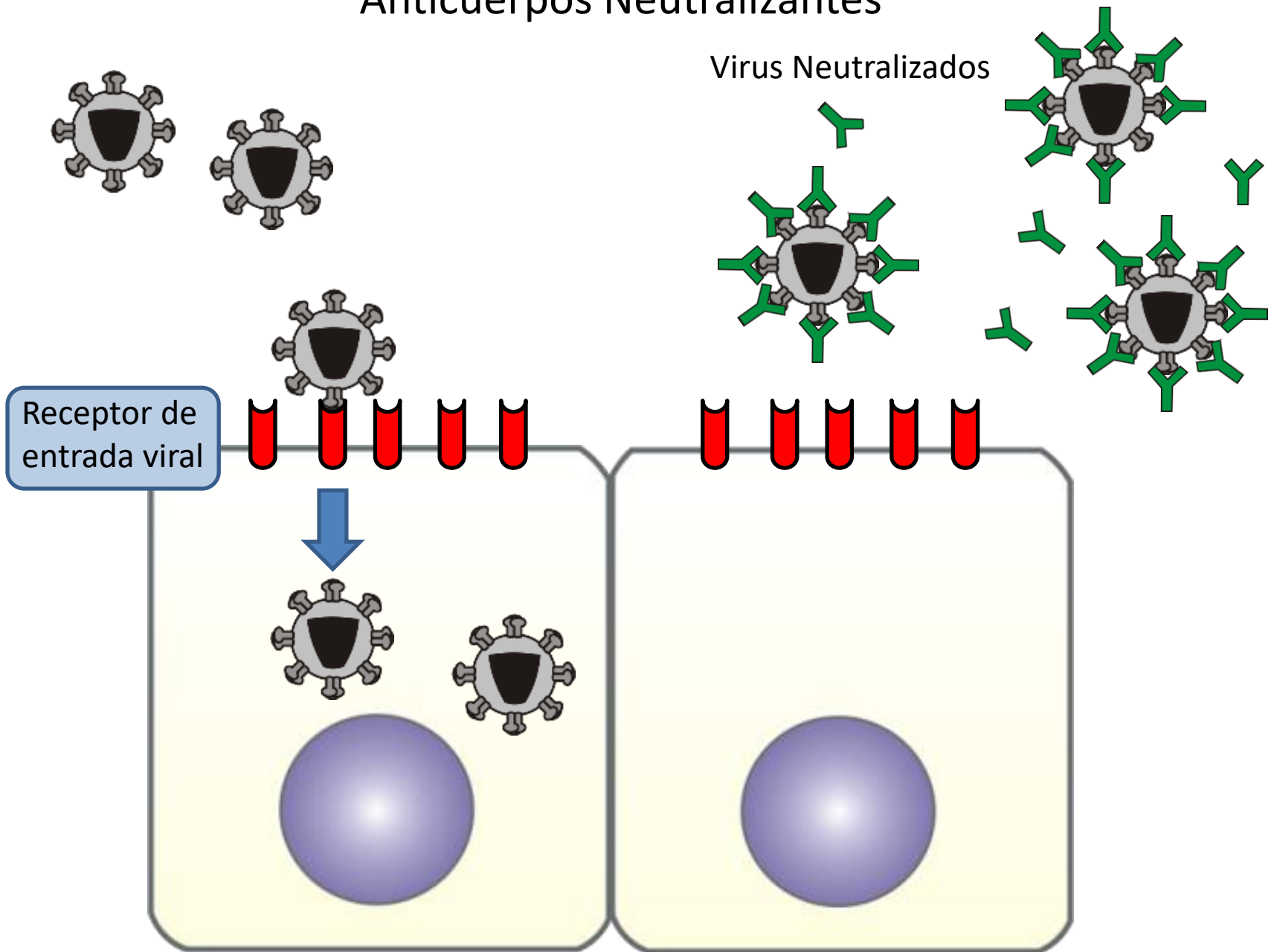


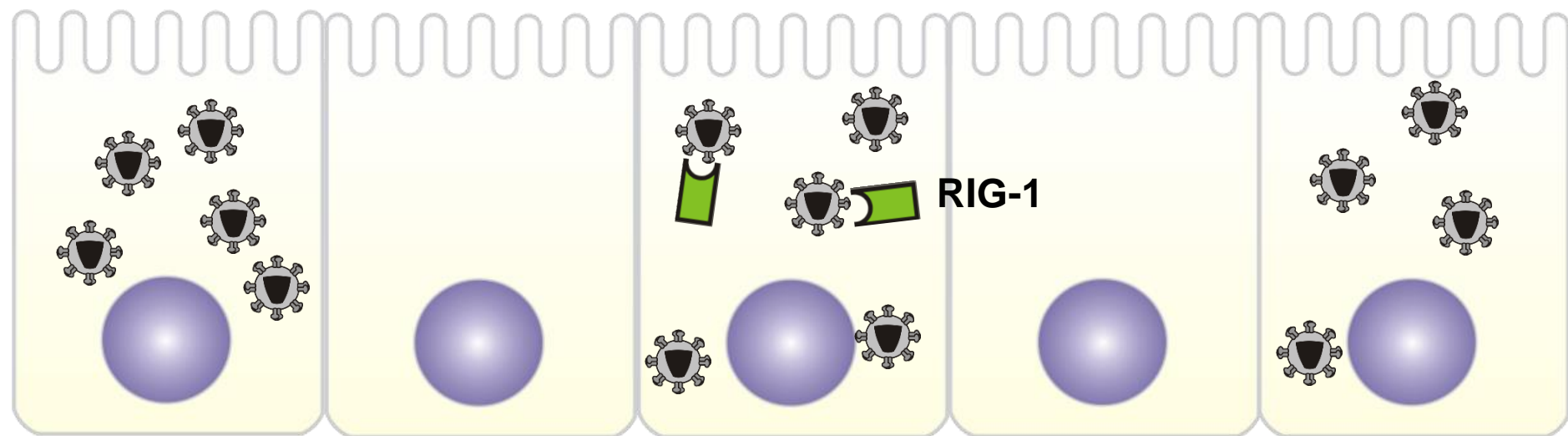
Función efectora

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

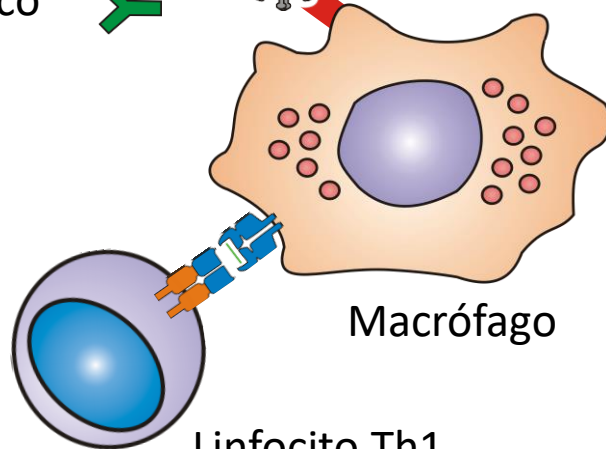
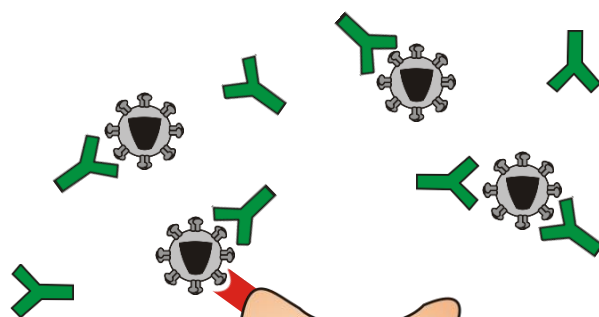
Anticuerpos Neutralizantes

Virus Neutralizados



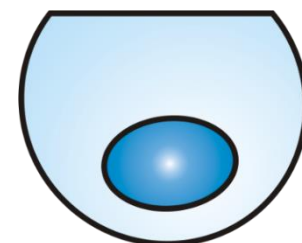


Linfocito T citotóxico

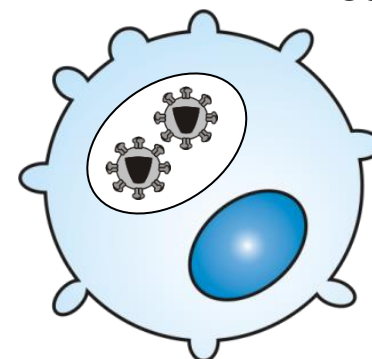


Macrófago

Linfocito Th1



Célula NK



CD plasmacitoide

Inmunidad frente a microorganismos intravesiculares

Mycobacterium tuberculosis

Mycobacterium leprae

Mycobacterias atípicas

Salmonella

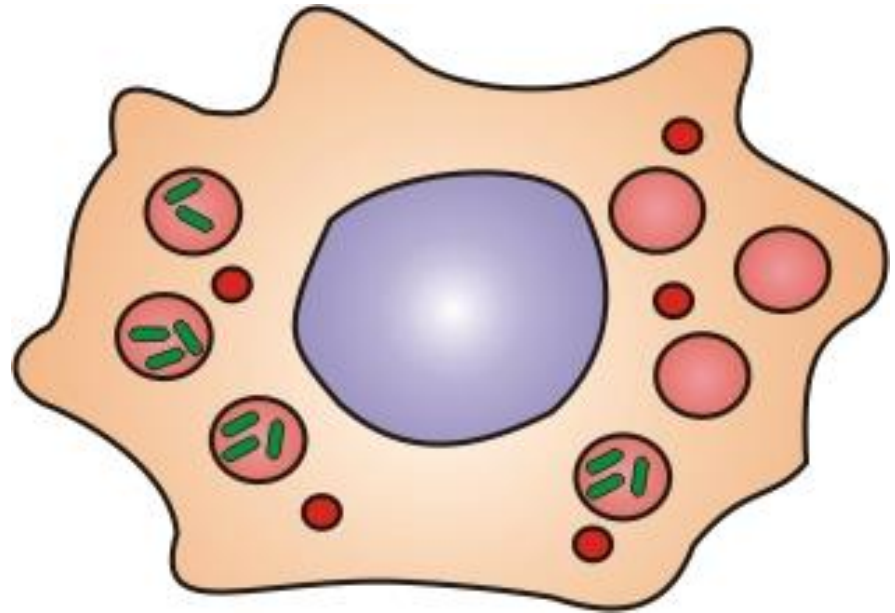
Brucella

Histoplasma capsulatum

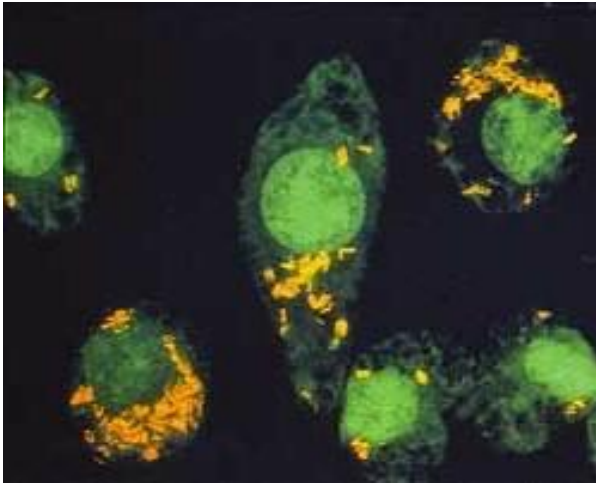
Paracoccidioides brasiliensis

Coccidioides immitis

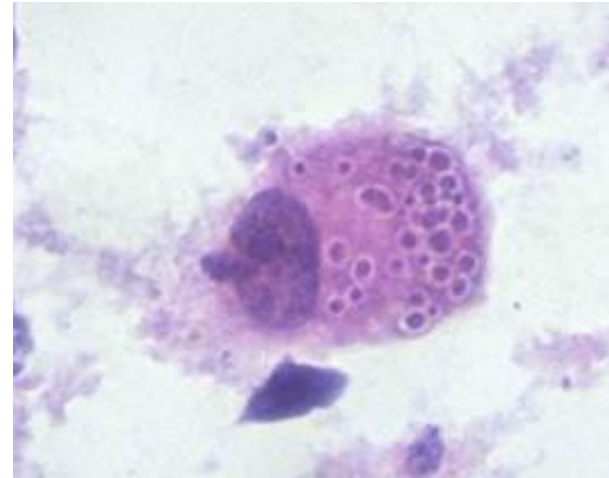
Leishmania



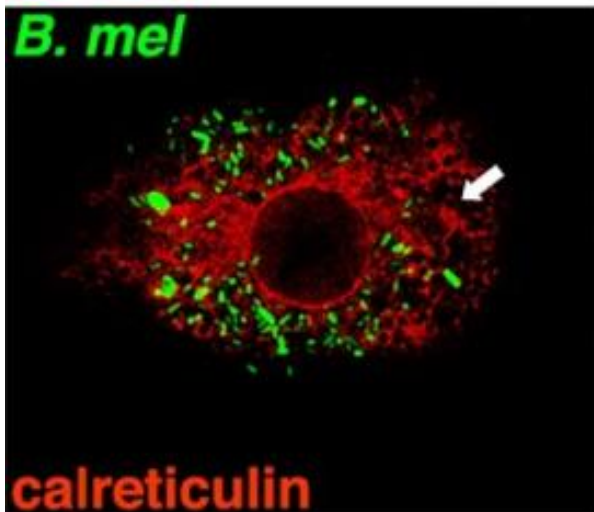
Macrófago infectado



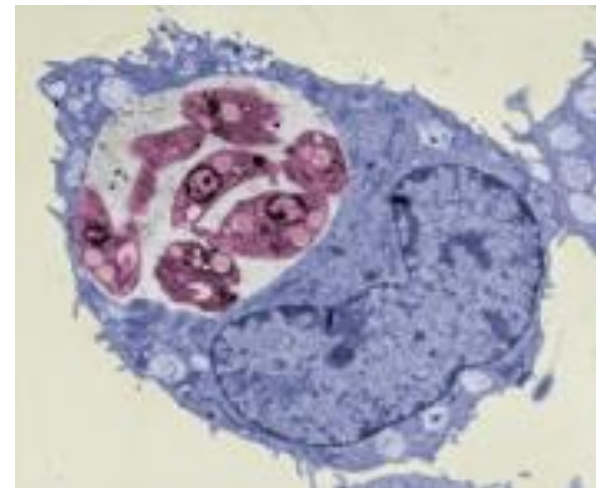
Mycobacterium tuberculosis



Histoplasma capsulatum

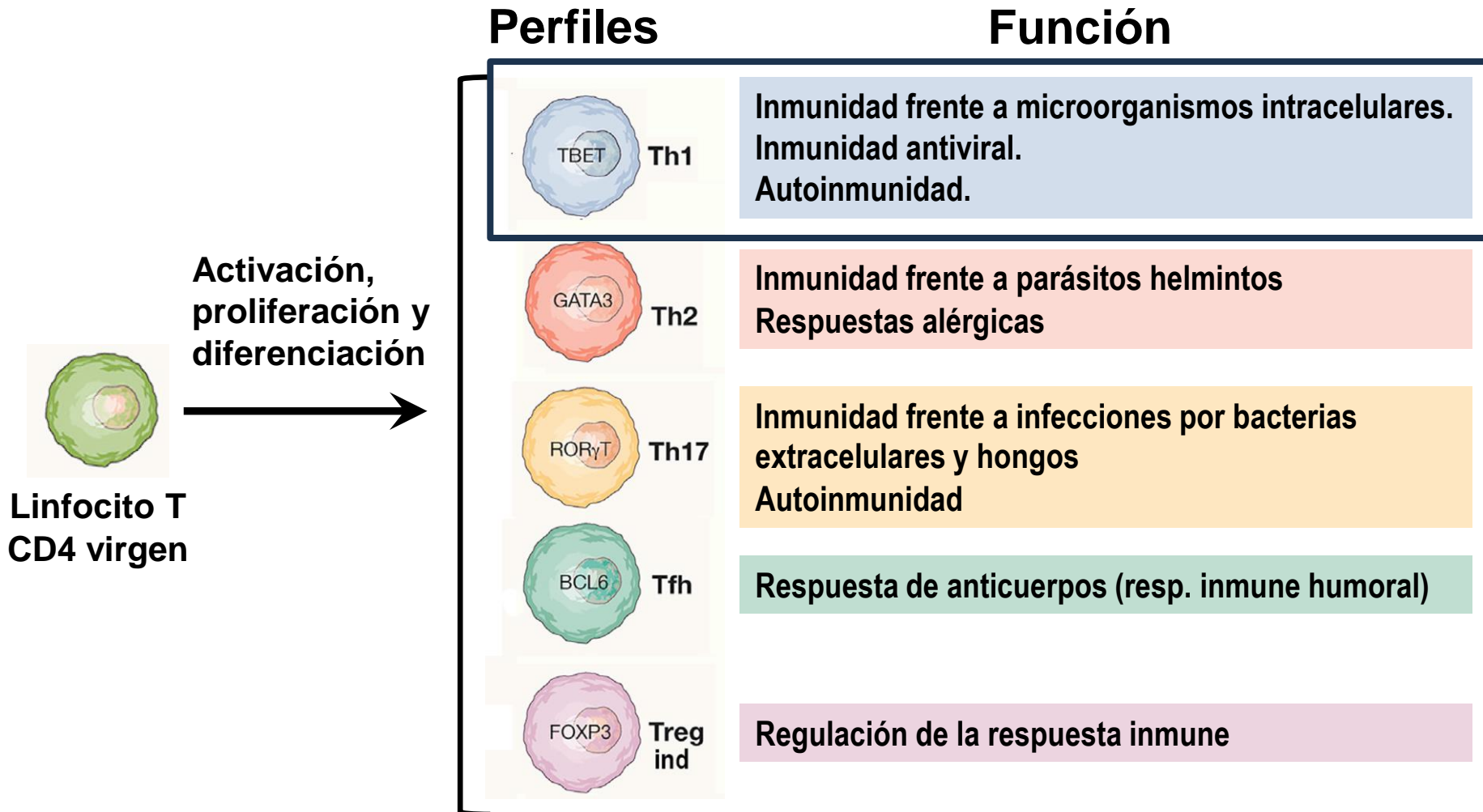


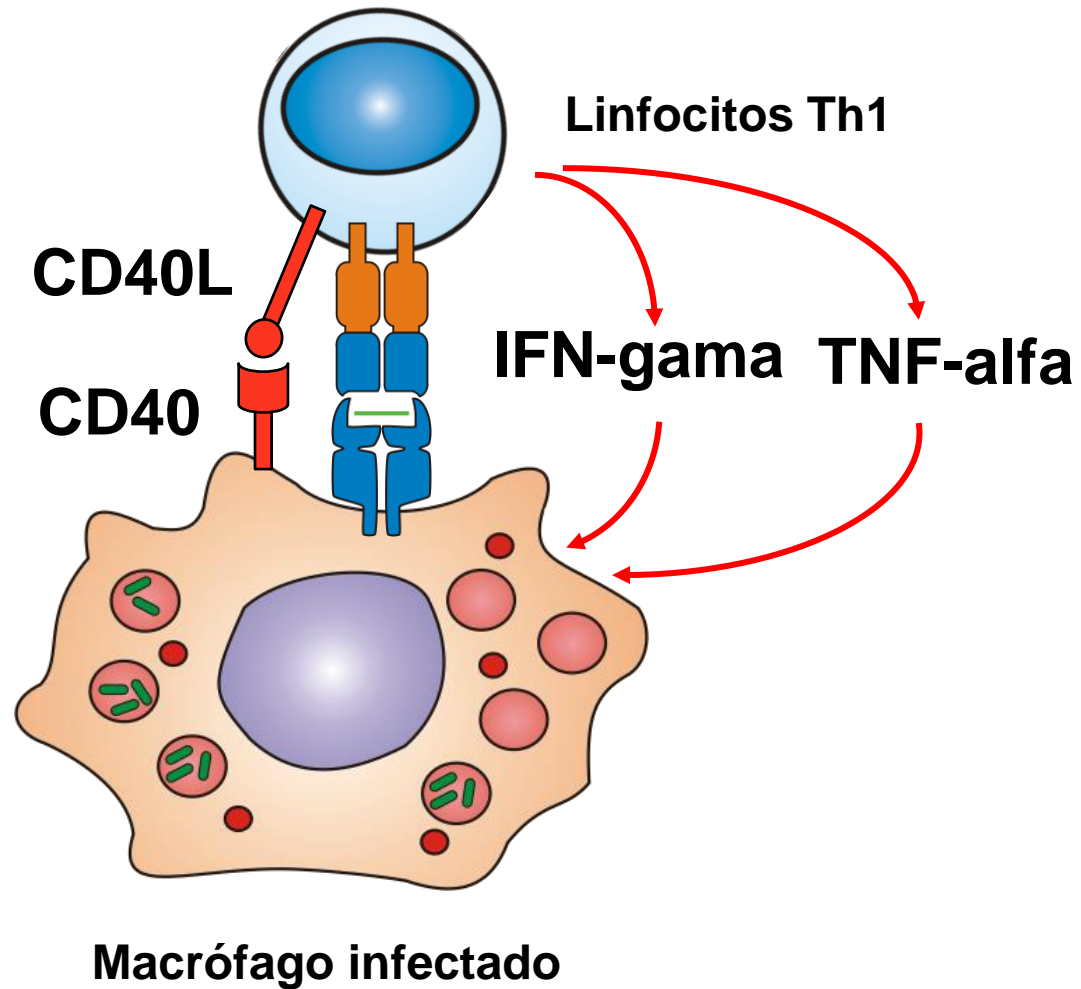
Brucella melitensis



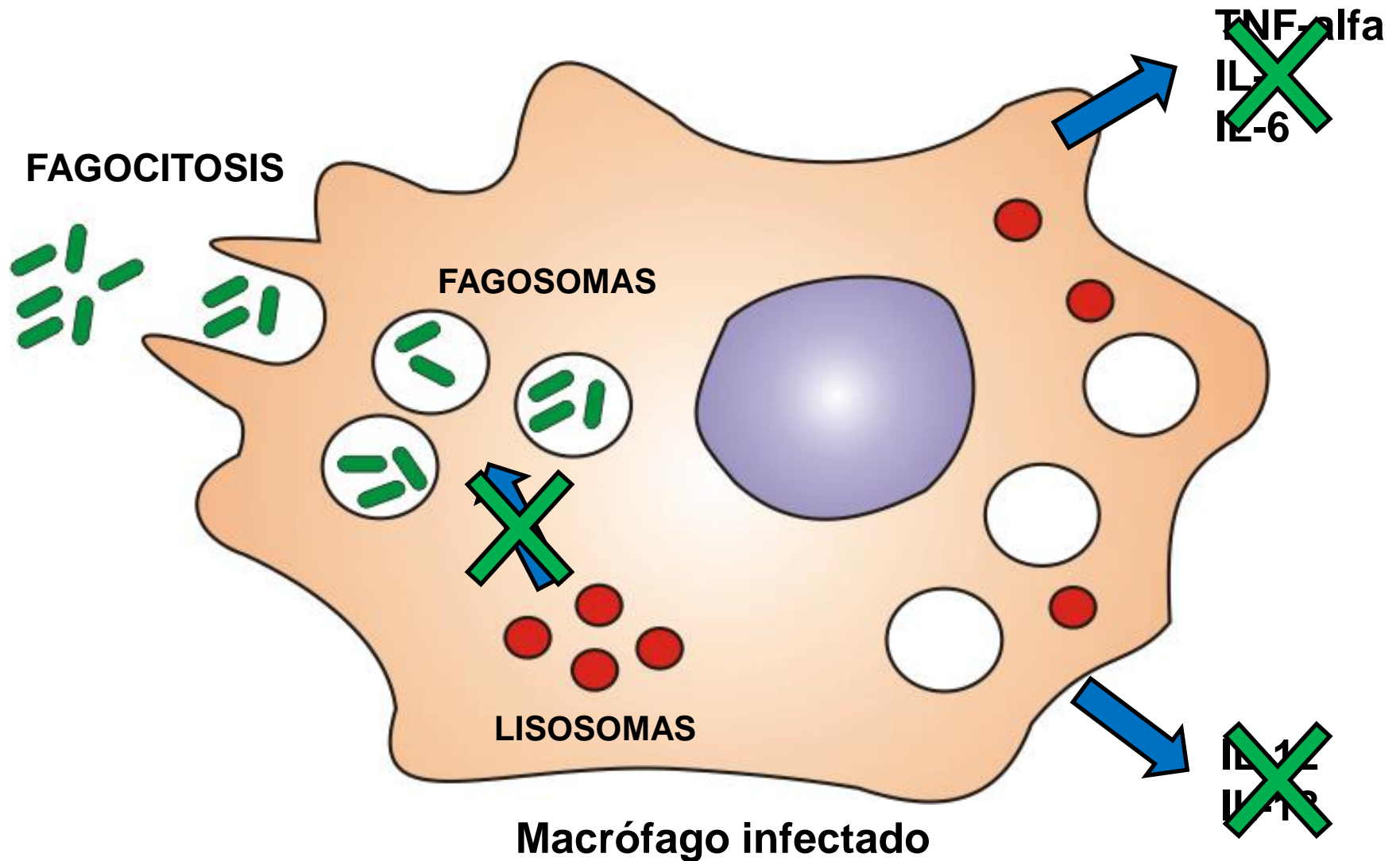
Leishmania mexicana

Perfiles funcionales de los linfocitos T CD4

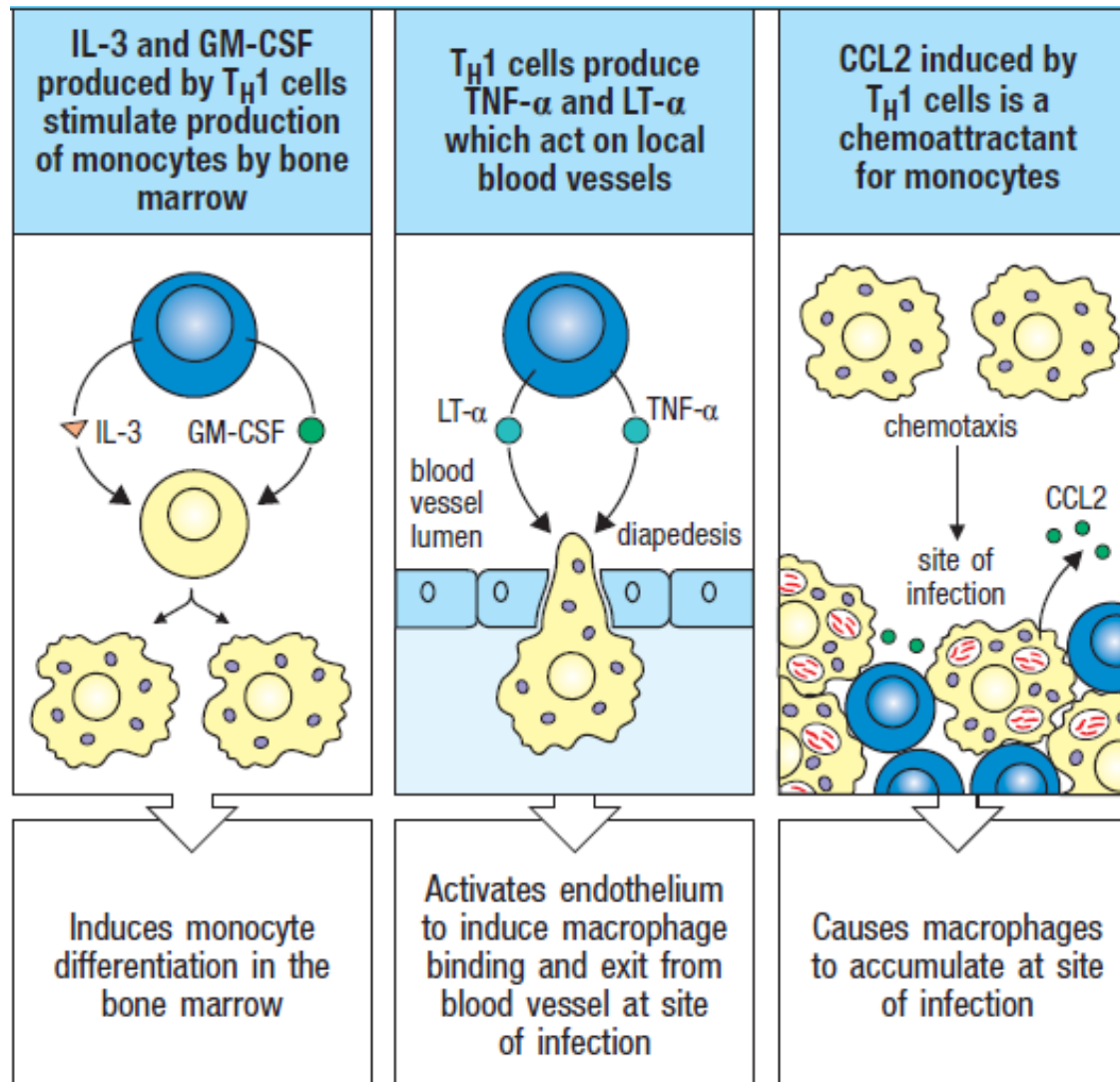




Evasión microbiana a la actividad microbicida del macrófago

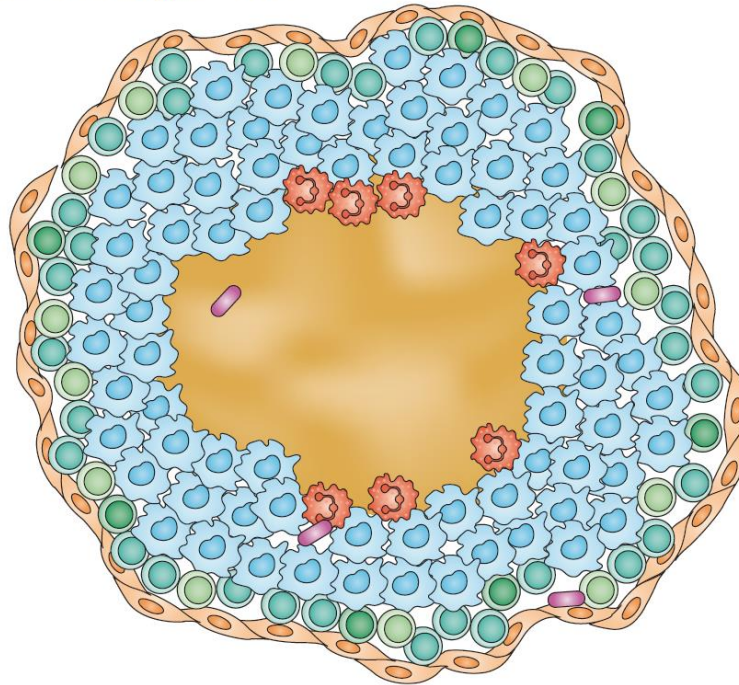


Infiltración del tejido infectado por monocitos

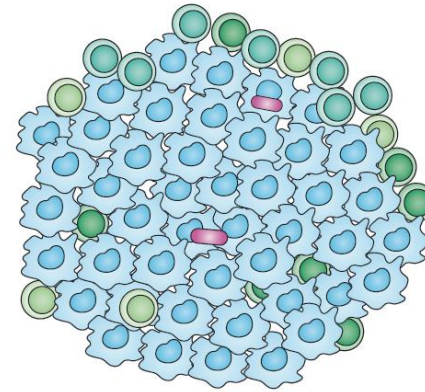


Granulomas

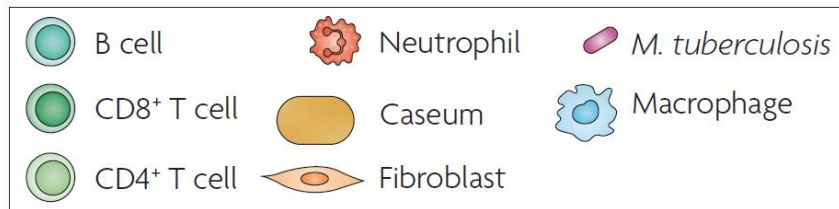
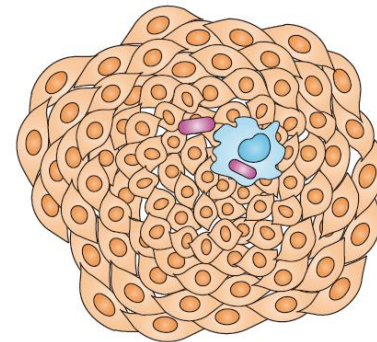
a Caseous granuloma



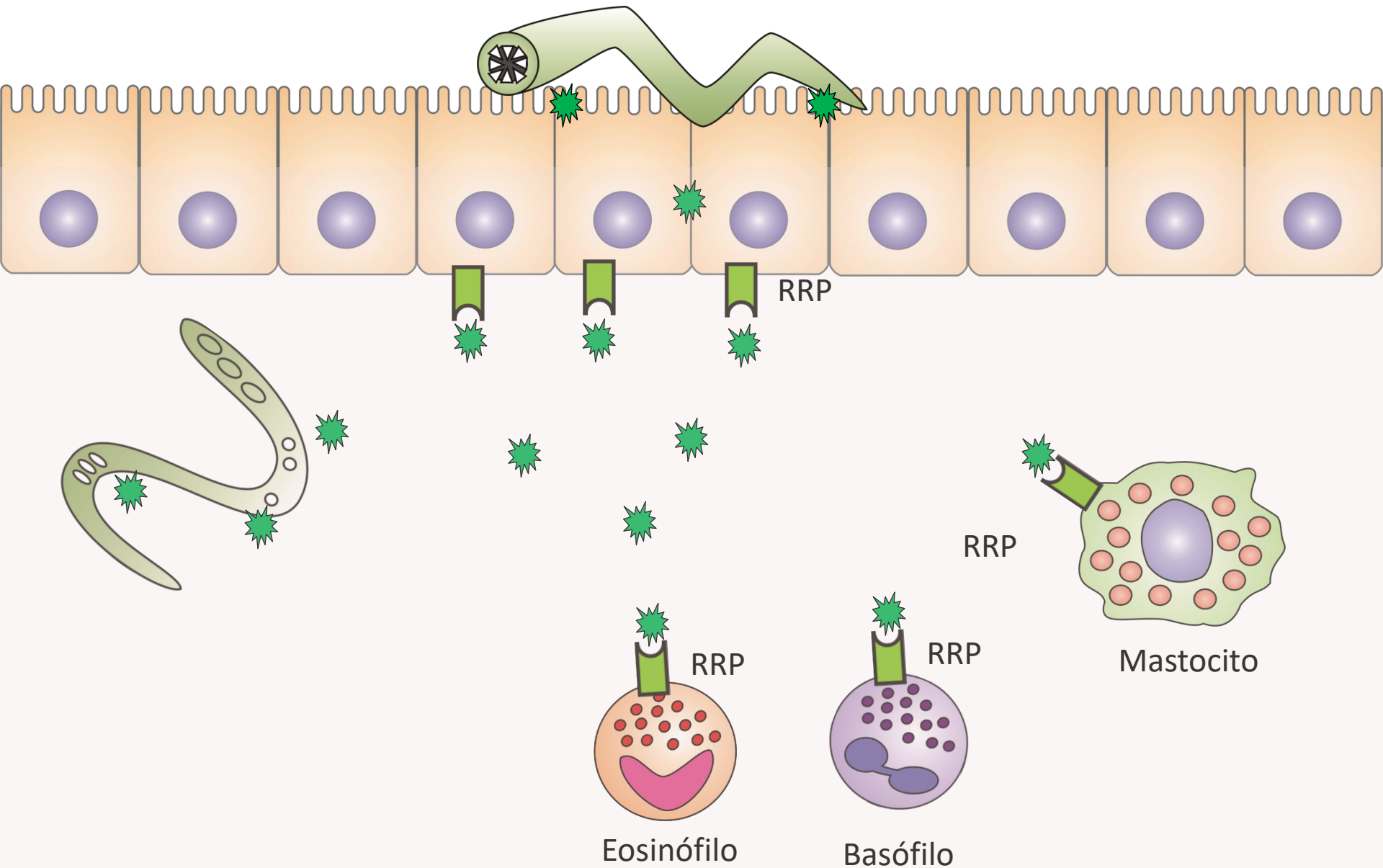
b Non-necrotizing granuloma

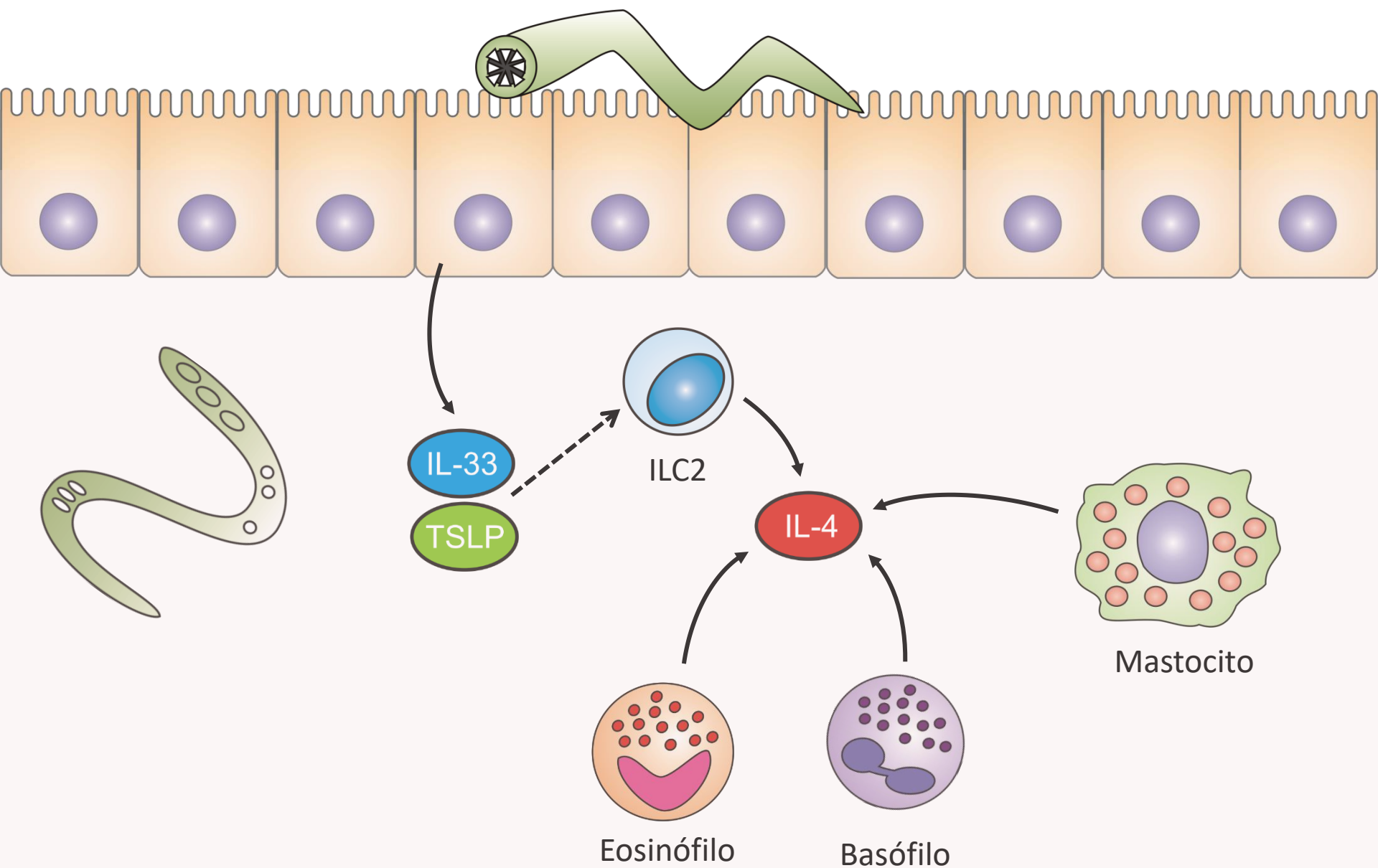


c Fibrotic granuloma



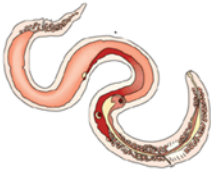
Inmunidad frente a parásitos helmintos



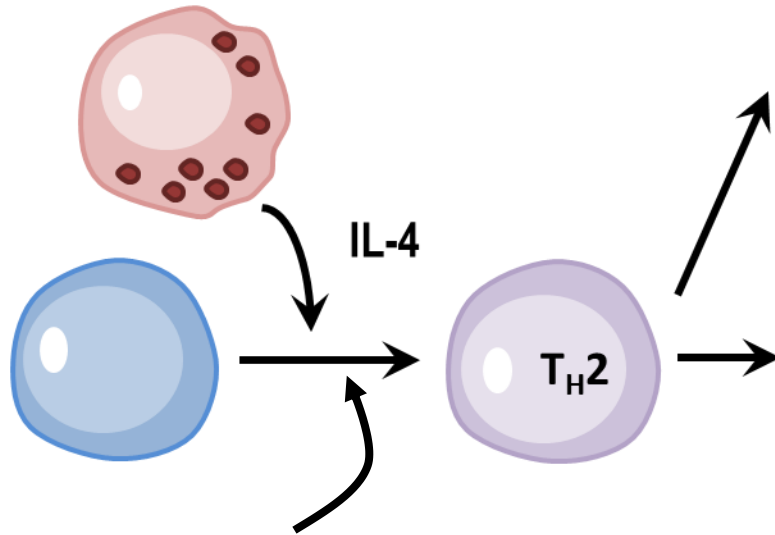


Diferenciación de linfocitos T al perfil TH2 en la respuesta antiparasitaria

Helmintos



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



TSLP

(producido por el epitelio mucoso)

- 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

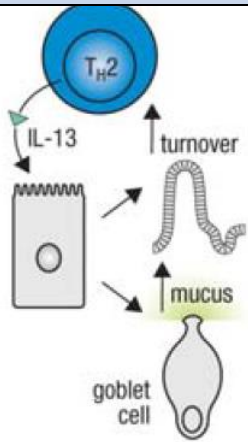


Promueven la expulsión del parásito

Respuesta mediada por células T_H2 frente a infecciones por helmintos

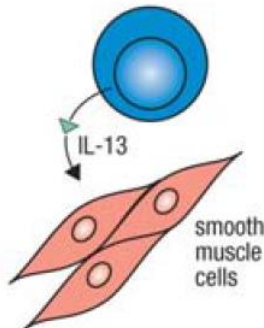


T_H2 producen IL-13 que induce reparación epitelial y secreción de moco



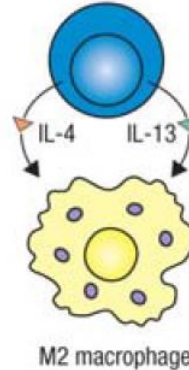
Incrementado turnover celular contribuye a la eliminación de células epiteliales parasitadas. Moco impide la adherencia y favorece la expulsión del parásito.

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



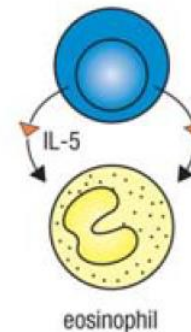
La contracción incrementada del músculo liso potencia la expulsión del parásito.

T_H2 promueven la generación de macrófagos M2.



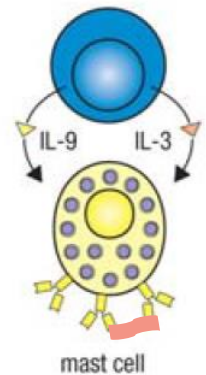
Productos de los M2 incrementan la contracción del músculo liso y potencian la reparación del tejido.

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



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

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.



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

Gracias