



Instituto de Ciencias Biomédicas

Fundado en 1997



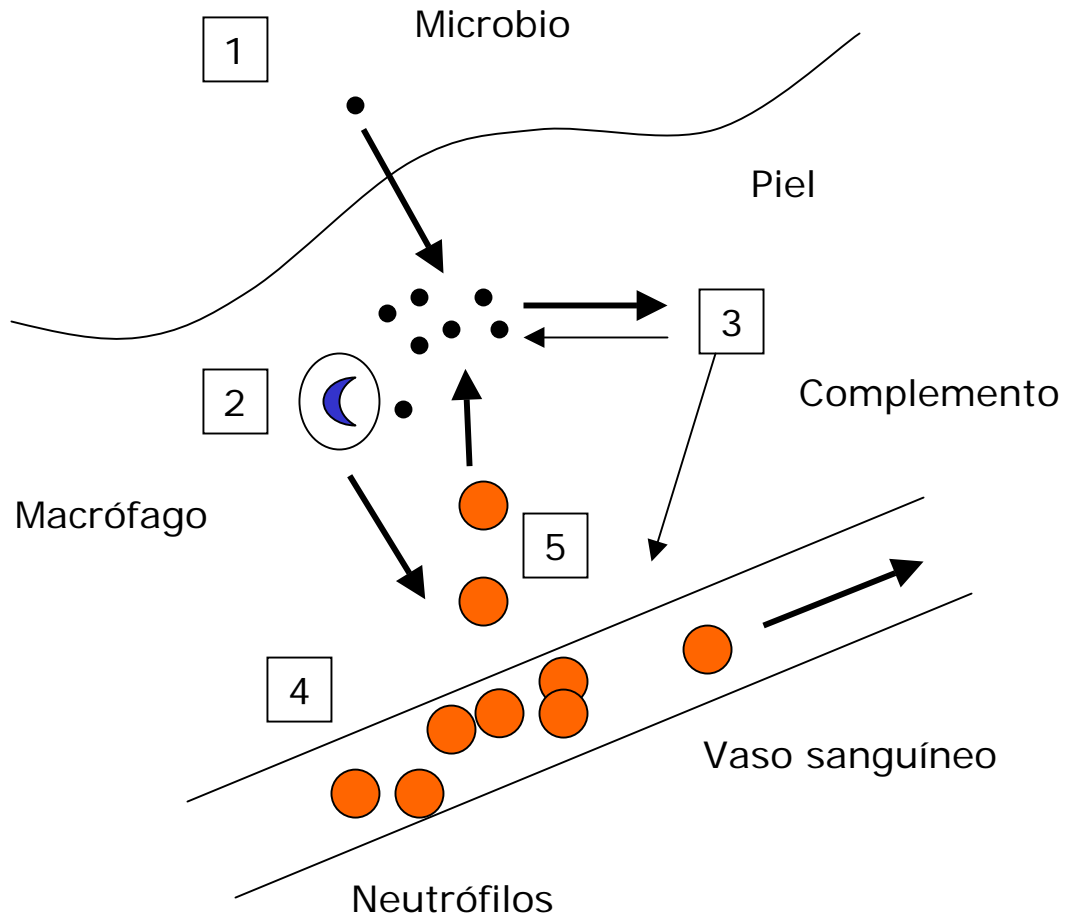
UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE MEDICINA

**Curso: Inmunología
Tecnología Médica**

Inmunidad Innata

Marcela Hermoso Ramello
Programa Inmunología

Activación del sistema Inmune Innato



Ehrlich y Metchnikoff describieron dos sistemas separados por el cual el huésped previene la infección.

Ehrlich → Las '*antitoxinas*' (**anticuerpos**)

forma de protección

inmunidad adaptativa

exclusiva de vertebrados.

Metchnikoff → Los fagocitos

forma de protección

inmunidad innata.

Estas células fueron inicialmente identificadas en invertebrados (equinodermos) y están representadas en casi todos los organismos.

Barreras fisicoquímicas contra infección

Sistema	Componente activo	Mecanismo efector
Piel	Células escamosas. sudor	Descamación, Pérdida de ácidos orgánicos
TGI	Células columnares	Peristalsis, bajo pH, ácidos biliares, pérdida tiocianato
Pulmón	Cilios tráquea	Transporte mucociliar, surfactante
Nasofaringe y ojos	Moco, saliva, lágrimas	Lavado, lisozima
Circulación, órganos linfoides	Células fagocíticas, NK	Fagocitosis y muerte intracel, citólisis directa y dep. de anticuerpo

Barreras fisicoquímicas contra infección

Sistema	Componente activo	Mecanismo efector
Suero	Lactoferrina y transferrina	Unión de Hierro
	Interferón	Proteínas antivirales
	TNF α	Antiviral, activación fagocitos
	Lisozima	Inactivación de peptidoglicano
	Fibronectina	Opsonización y fagocitosis
	Complemento	Opsonización, fagocitosis aumentada e inflamación

Inmunidad innata y adquirida

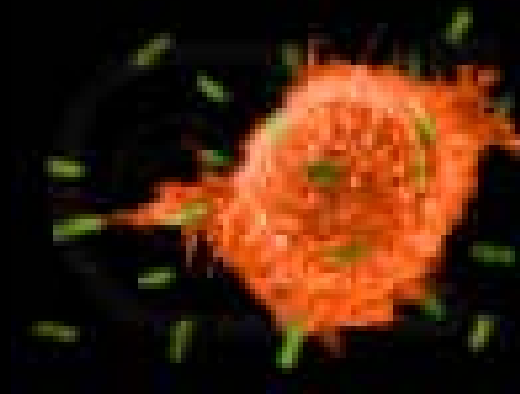
	Innata	Adquirida
Barreras	Piel, mucosas	Sec. Piel y mucosas
Proteínas circulantes	Complemento	Anticuerpos
Células	PMNs, MCFs, Células NK	Linfocitos
Mediadores solubles	Citoquinas de MCFs	Citoquinas de Linfocitos

Inmunidad Innata	Inmunidad Adaptativa
Patógenos reconocidos por receptores presentes en la línea germinal	Patógenos reconocidos por receptores generados azarosamente
Receptores presentan amplia especificidad (reconocen PAMPs)	Receptores presentan estrecha especificidad, reconocen un epítopo
PAMPs son polisacáridos y polinucleótidos. Difieren levemente de un patógeno a otro y no están presentes en huésped	Muchos epítopos derivan de polipéptidos y reflejan la individualidad del patógeno
Receptores PRR (pathogen recognition receptors)	Receptores de células B y T para antígenos, BCR y TCR
Respuesta inmediata	Respuesta lenta: 3-5 días, necesario para el desarrollo de clones celulares de respuesta
Sin memoria por exposición previa	Memoria a exposición previa
Ocurre en metazoos?	Ocurre únicamente en vertebrados mandibulados

Células de la respuesta inmune innata

Macrófagos

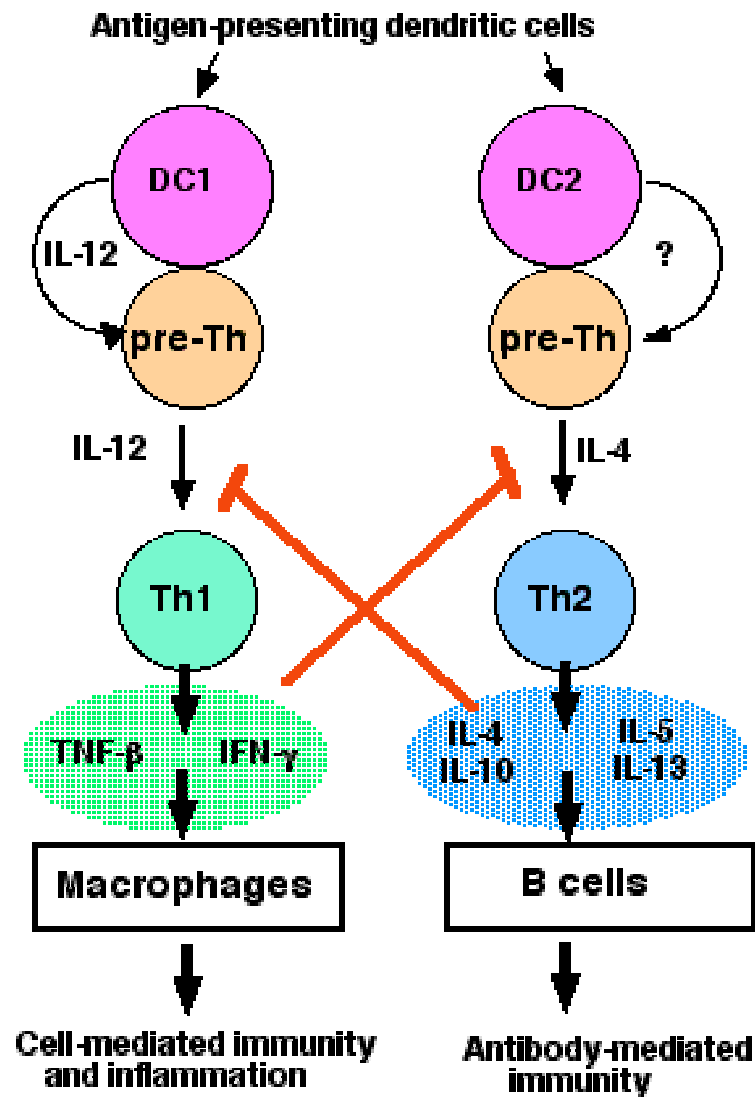
- * Células sentinelas de larga vida
- * Fagocitan invasores extraños para su destrucción
- * Derivan de monocitos sanguíneos
- * Se distribuyen en tejido conectivo asociado a tejidos superficiales, hígado y bazo.
- * Reconocimiento de patógenos a través de receptores específicos y de manosa y el sistema del complemento.



Células dendríticas

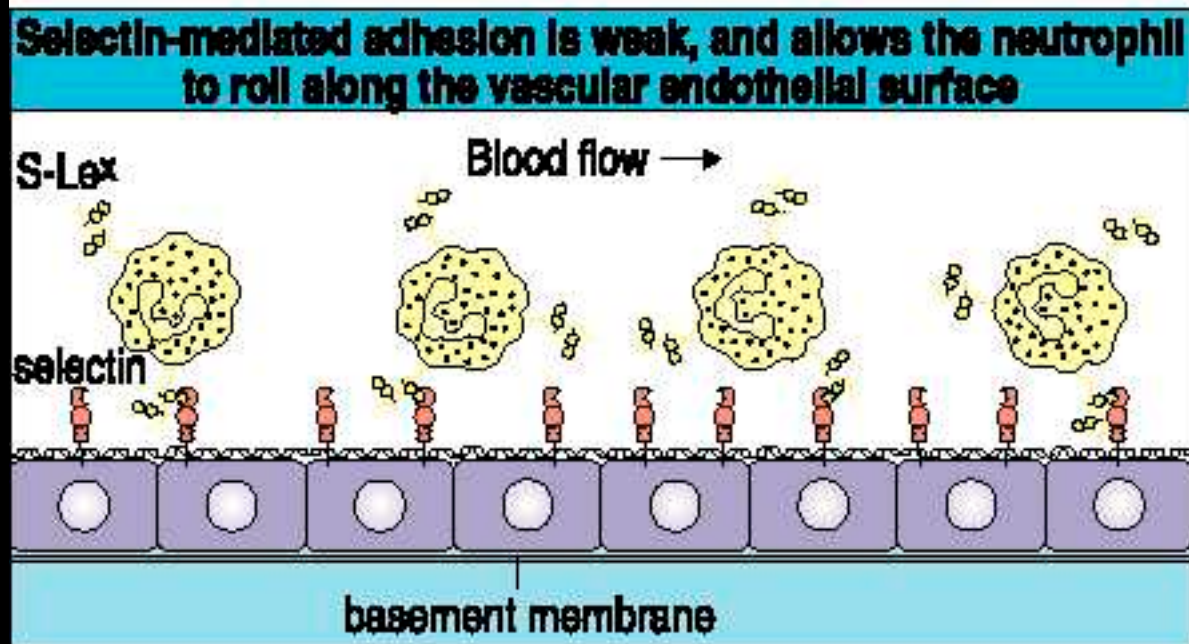
- * Derivan de monocitos sanguíneos.
- * Captan, procesan y presentan los remanentes del patógeno al nodo linfático local, donde presentan péptidos del patógeno a células T vírgenes, generando linfocitos T efectores específicos.

Las CDs unen la inmunidad innata con la adquirida

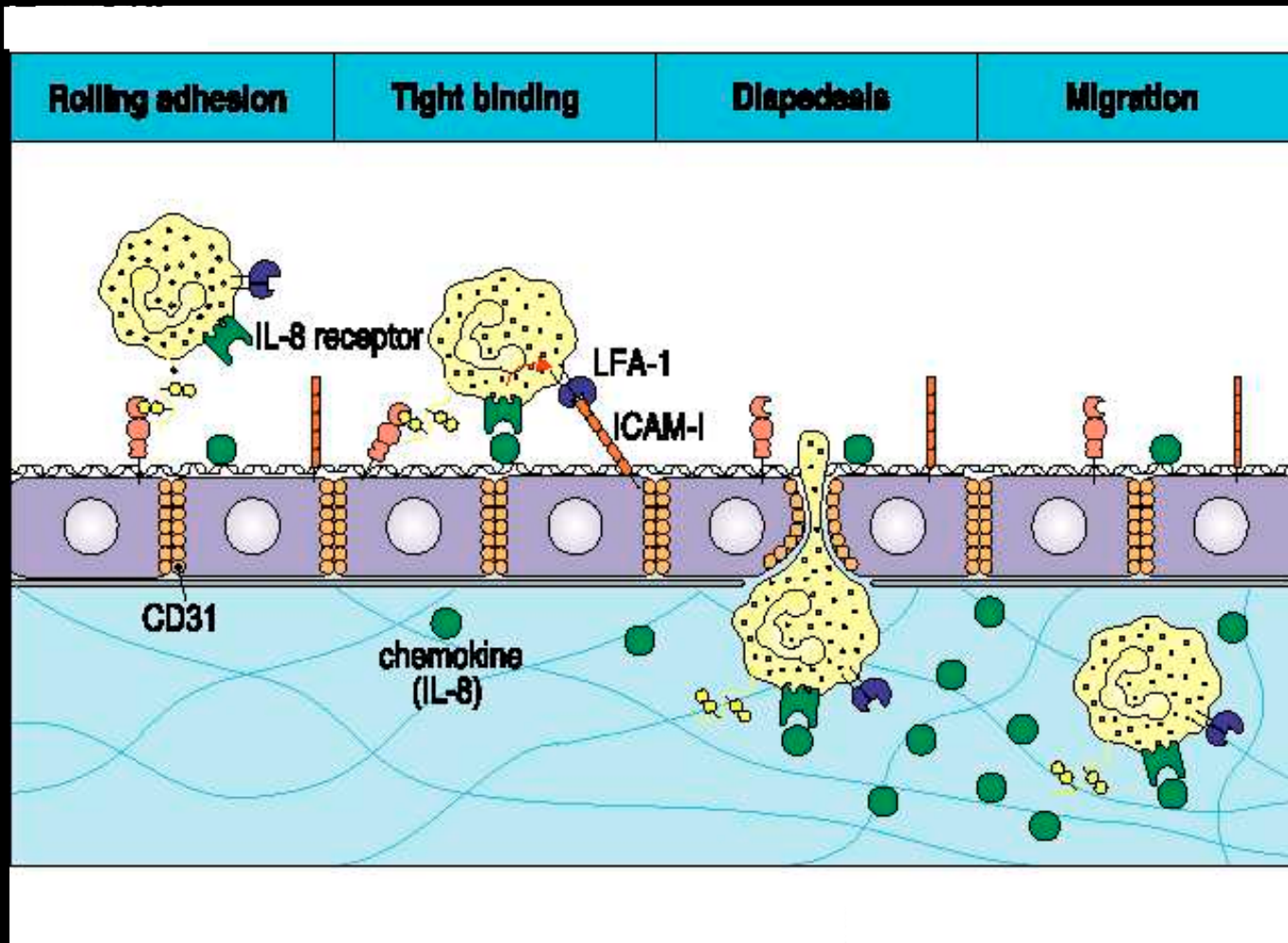


Neutrófilos

- * Tienen una vida media corta de horas y se producen diariamente en gran número en la médula ósea



* Los neutrófilos migran a través de la circulación al sitio de infección en respuesta a la liberación de IL-8 por los macrófagos

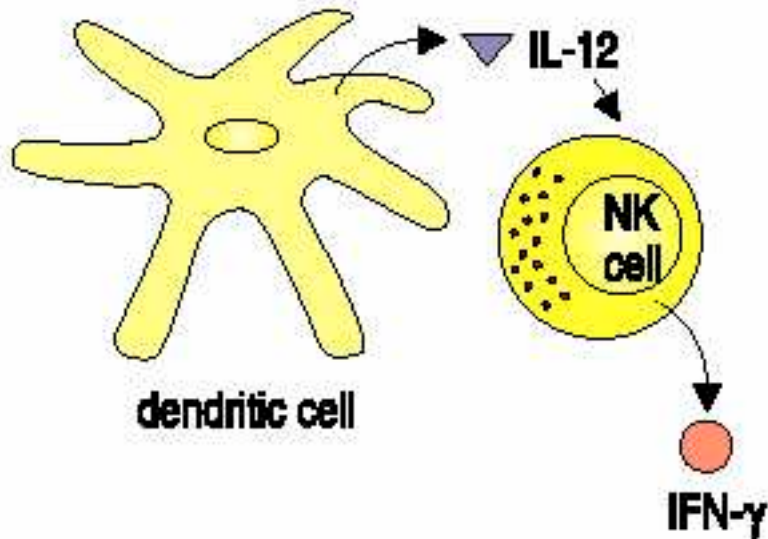


Células NK

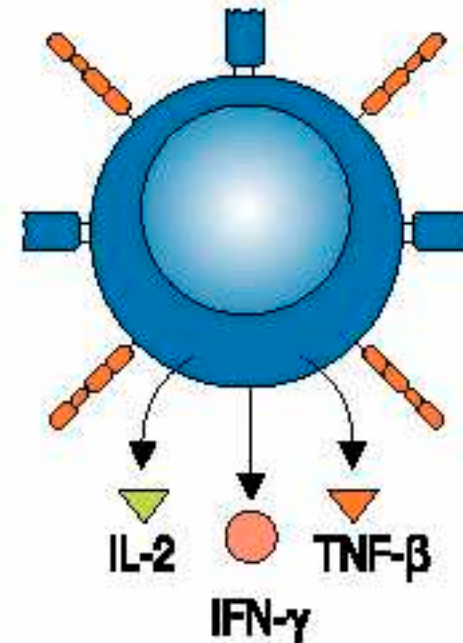
- * Linfocitos citotóxicos que no expresan TCR o Igs
- * Producidas en la médula ósea, liberados a la circulación y migran al tejido conectivo circundante de las superficies de órganos.
- * Atacar y destruir células infectadas por virus y reducir la propagación de la infección.

Las NK protegen al huésped contra la infección de bacterias (tuberculosis o lepra). Las NK responden a la liberación de IL-12 e IL-18 por MCFs y liberan $\text{INF}\gamma$, una citoquina de ayuda que activa mecanismos antibacterianos

Virus y bacterias inducen la producción de IL-12 por DCs. IL-12 activa a las células NK las que producen $\text{INF}\gamma$



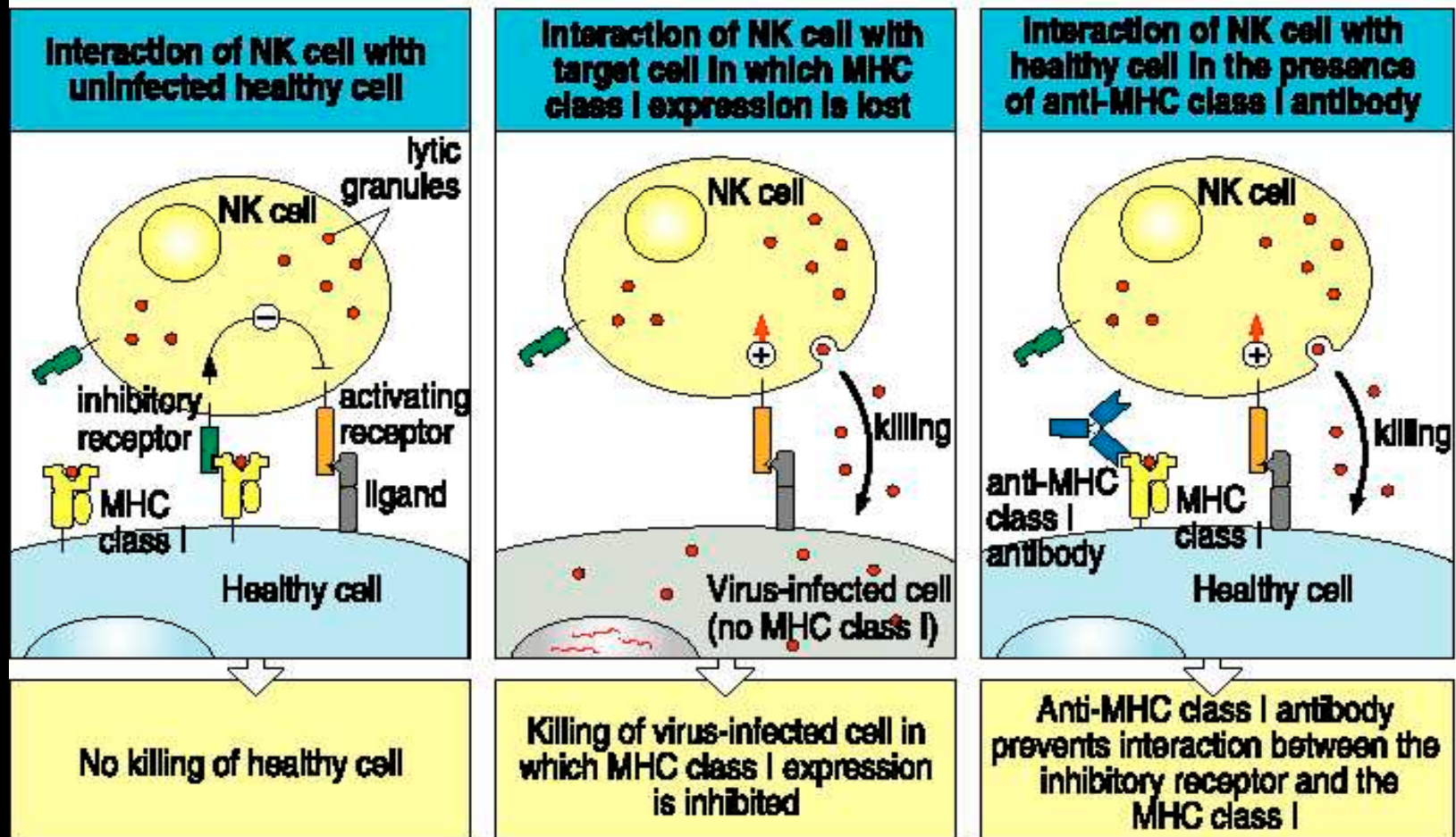
Las células T vírgenes se activan en respuesta a IL-12 e $\text{INF}\gamma$



Mecanismos de acción de las NK

1: Tienen receptores Fc y reconocen anticuerpos específicos unidos a células infectadas y las destruyen.

2: reconocen y destruyen células infectadas por virus con menor expresión de MHC clase I.



**Célula infectada
con virus**



IFN- α , IFN- β

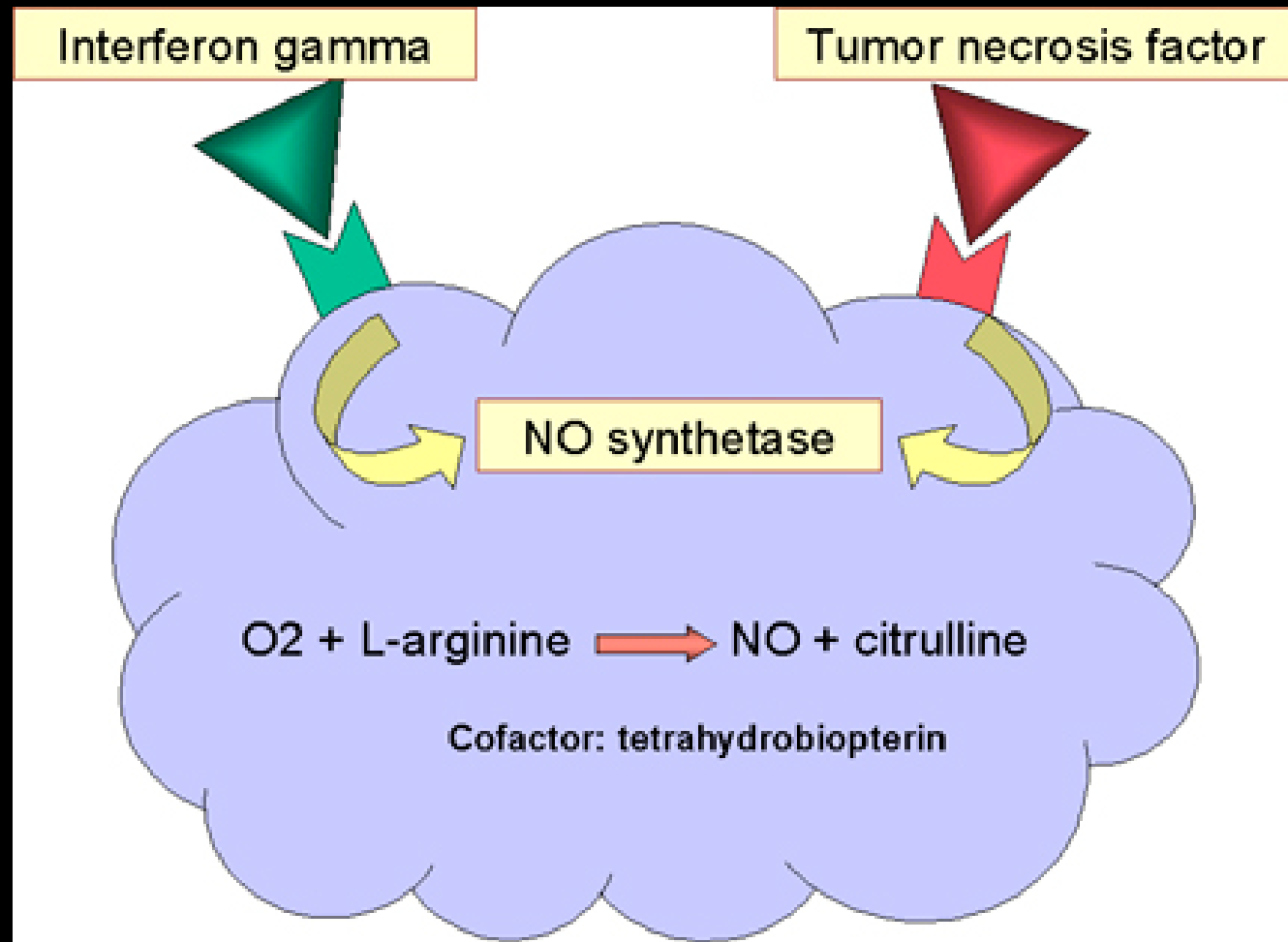
**Induce resistance to viral
replication in all cells**

**Increase MHC class I
expression and antigen
presentation in all cells**

**Activate NK cells to kill
virus-infected cells**

Las NK destruyen las células blanco liberando perforina y granzima que ingresa a la célula a través de los poros generados por la perforina e induce la muerte celular apoptótica.

Efectos antivirales de citoquinas



PAMPs

Patógenos son especialmente procariontes, y tienen estructura molecular que:

- no son compartidos con su huésped
- son compartidos por varios patógenos relacionados
- son relativamente invariables, no evolucionan rápidamente (a diferencia de moléculas de patógenos como hemaglutinina y neuraminidasa de virus influenza).

PAMPs

- flagelina del flagelo bacteriano
- peptidoglicano de bacterias gram-positivas
- lipopolisacáridos (LPS o endotoxinas) de bacterias gram-negativas
- ARN de doble cadena (algunos virus de animales y plantas tienen genoma dsARN o ARN convertido en huésped a dsARN)
- ADN no metilado (varias de las islas CpG presentan adosados grupos metilo)

PRRs: Receptores de Reconocimiento de Patógenos

- Moléculas secretadas que circulan en sangre y linfa
- Receptores de superficie de células fagocíticas como macrófagos que unen al patógeno y lo rodean
- Receptores de superficie celular que unen al patógeno iniciando una señal que provoca la liberación de moléculas efectoras (citoquinas)

PRRs: Receptores de Reconocimiento de Patógenos

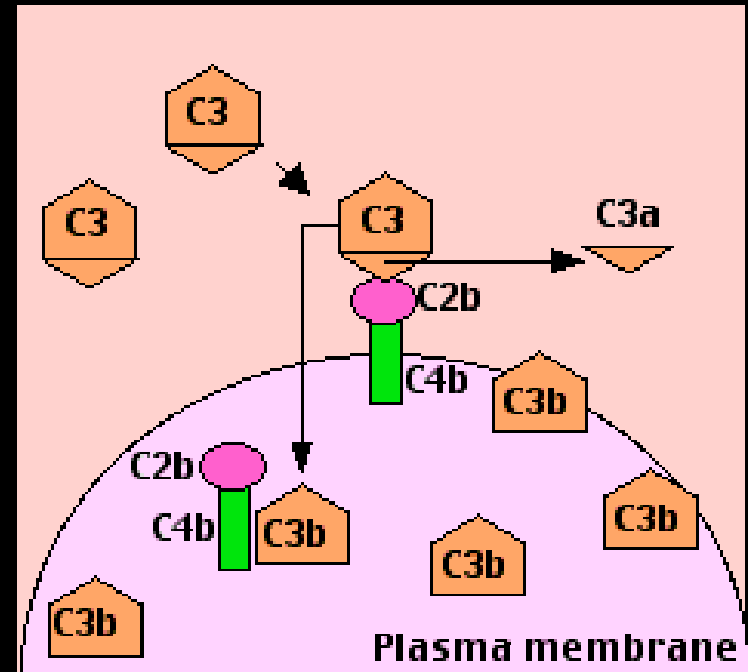
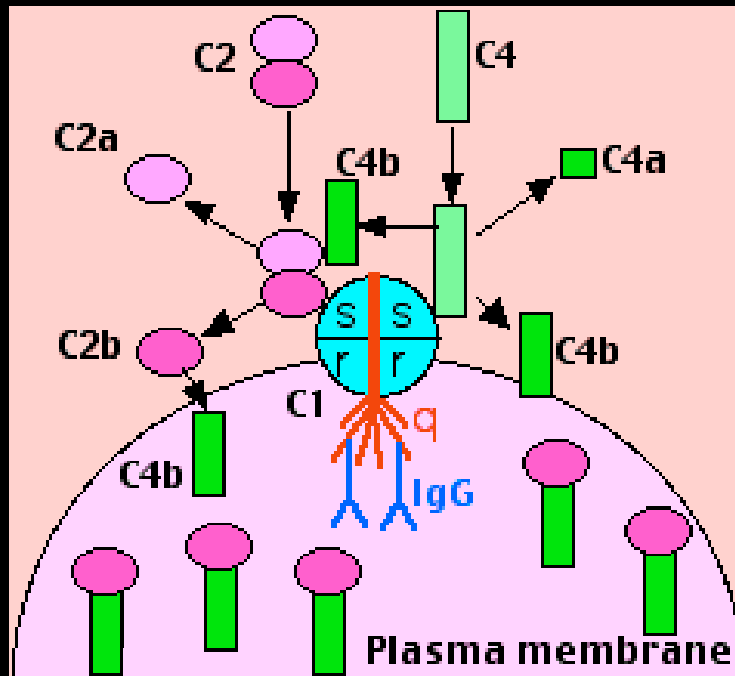
- Receptor f-Met-Leu-Phe (une péptidos N-formil, y atrae neutrófilos)
- Receptores scavenger: 6 tipos con diferente especificidad (reconocen polímeros aniónicos y lipoproteínas de baja-densidad acetiladas)
- CD14 (receptor presente en la superficie de pagocitos que facilitan el reconocimiento de LPS)

1. PRRs secretados

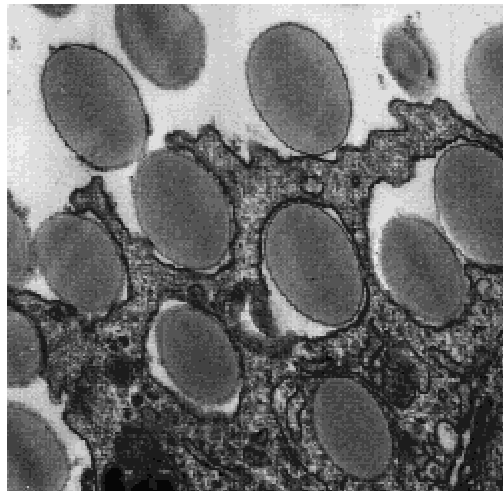
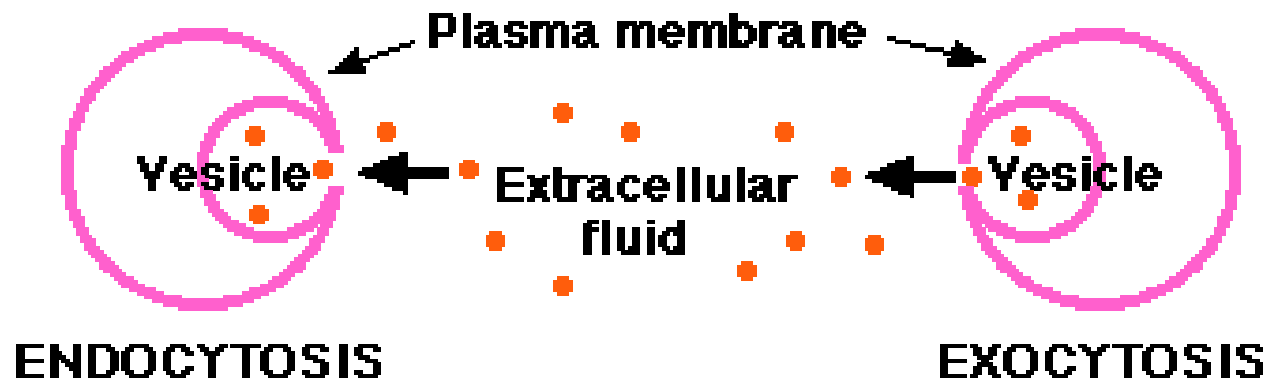
Proteínas circulantes que unen residuos de manosa presentes en la superficie de patógenos. La interacción gatilla el clivaje de componentes del complemento

SISTEMA DEL COMPLEMENTO

Ruta clásica



C3b: opsonina



FUNCION EFECTORA DEL SISTEMA DEL COMPLEMENTO

*Opsonización por C3b se dirige a partículas foráneas y las fagocita en el sitio del daño

*Quimiotaxis por C5a atrae células fagocíticas al sitio de la injuria

*Aumento de la permeabilidad vascular mediado por C3a y C5a

FUNCION EFECTORA DEL SISTEMA DEL COMPLEMENTO

*Componentes tempranos del C³ solubilizan complejos Ac-Ag favoreciendo su catabolismo y eliminación (alteraciones promueve trastornos de complejos inm)

*Lisis de células cubiertas por anticuerpos
Enfermedad Rh
Anemia hemolítica

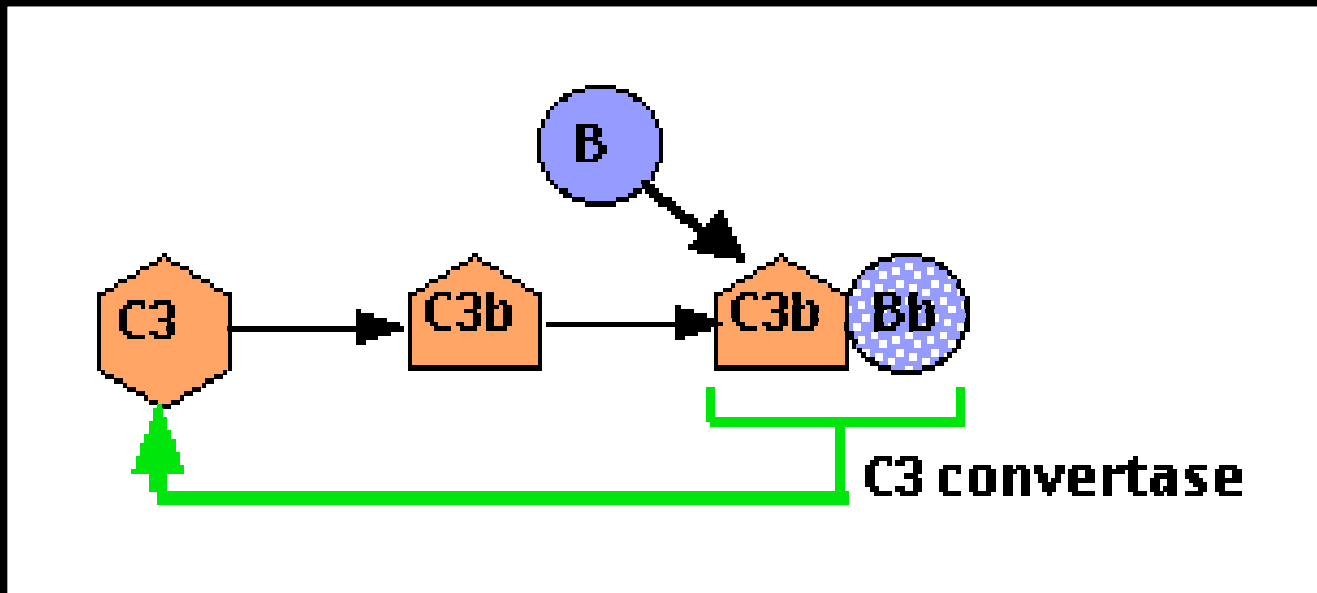
*Promover formación de anticuerpos, C3d aumentando su reconocimiento por células dendríticas y linfocitos B

VIA ALTERNATIVA

*El C₃ puede activarse sin la presencia de complejos Ac-Ag por conversión **espontánea** de C₃ a C₃b.

C₃b --- se inactiva por unión a ac. Siálico y y proteínas inhibitorias de la superficie celular

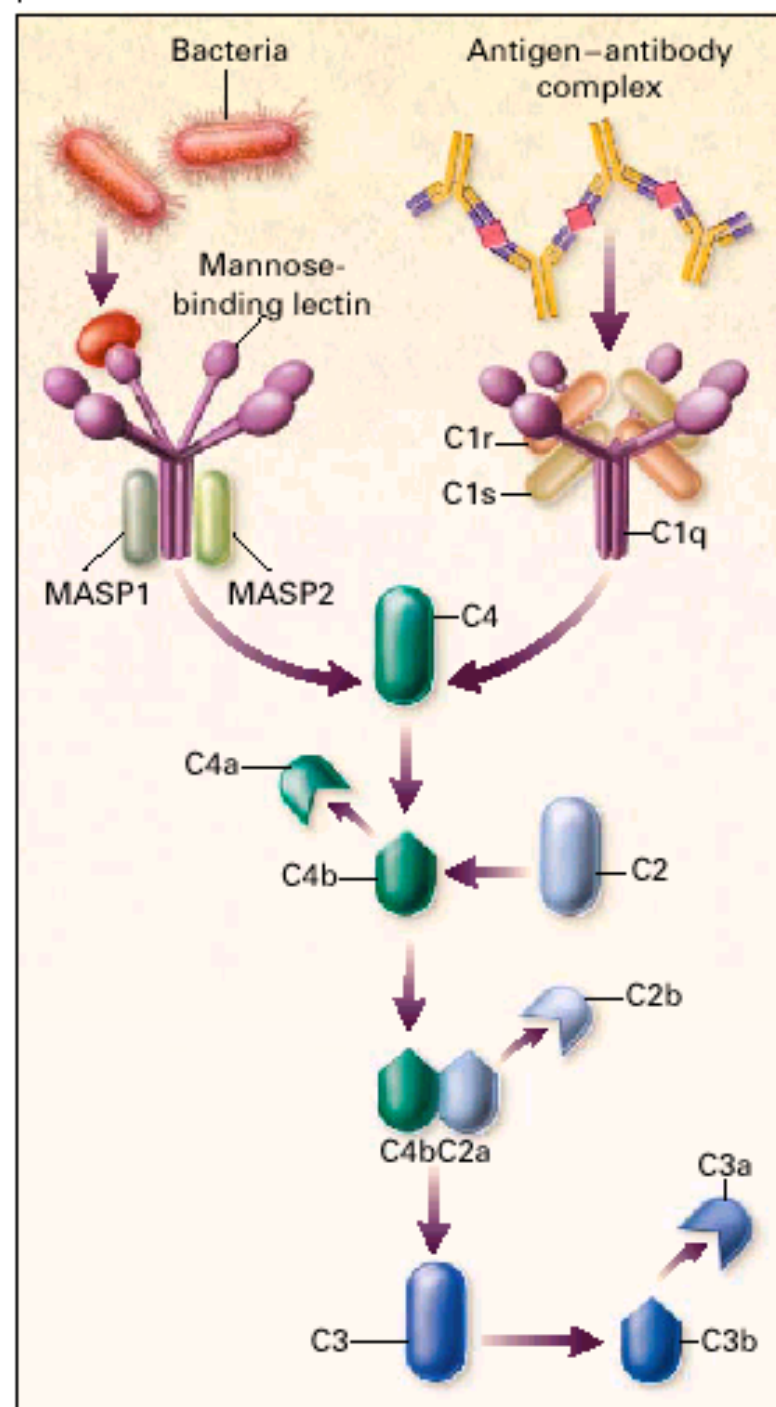
Bacterias carecen de ambos



2. Receptores fagocíticos

- * Receptor de manosa presentes en la superficie celular del macrófago
- * Receptores que reconocen ciertos PAMPs (aquellos que contienen manosa).

Receptor de manosa

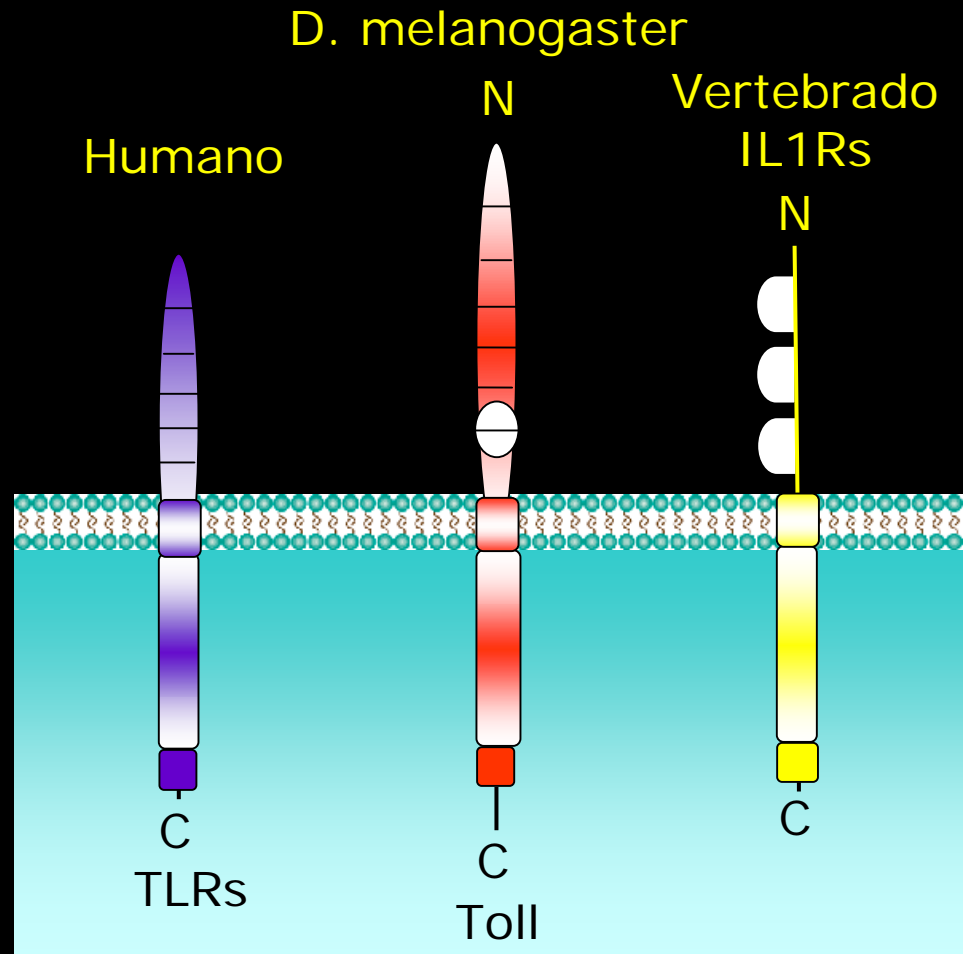


3. Receptores tipo Toll (TLR)

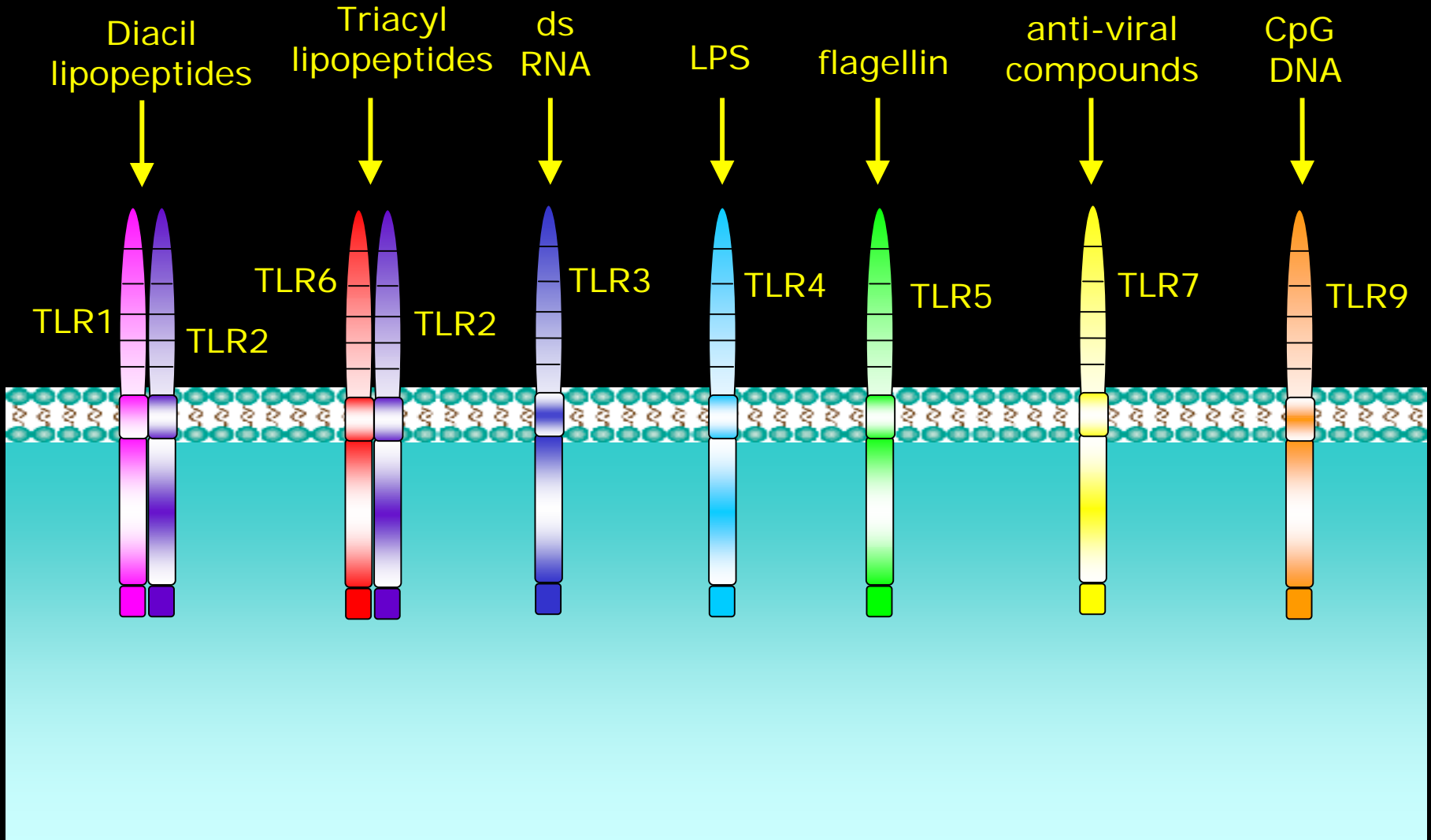
MCFs, DCs y cél. Epiteliales presentan un set de receptores de transmembrana que reconocen diversos PAMPs.

En MCFs y DCs el patógeno se expone al TLR cuando está al interior del fagosoma.

Receptores tipo Toll



LIGANDOS RECONOCIDOS POR LA FAMILIA DE RECEPTORES TLR



pathogens

For full understanding of innate immune system

TLR

Innate immunity

Pathogen recognition by TLRs
Phagocytosis of pathogens

Activation of intracellular
signaling cascades

Identification of molecules involved
in innate immune response,
Elucidation of their physiological role

Induction of inflammatory
responses

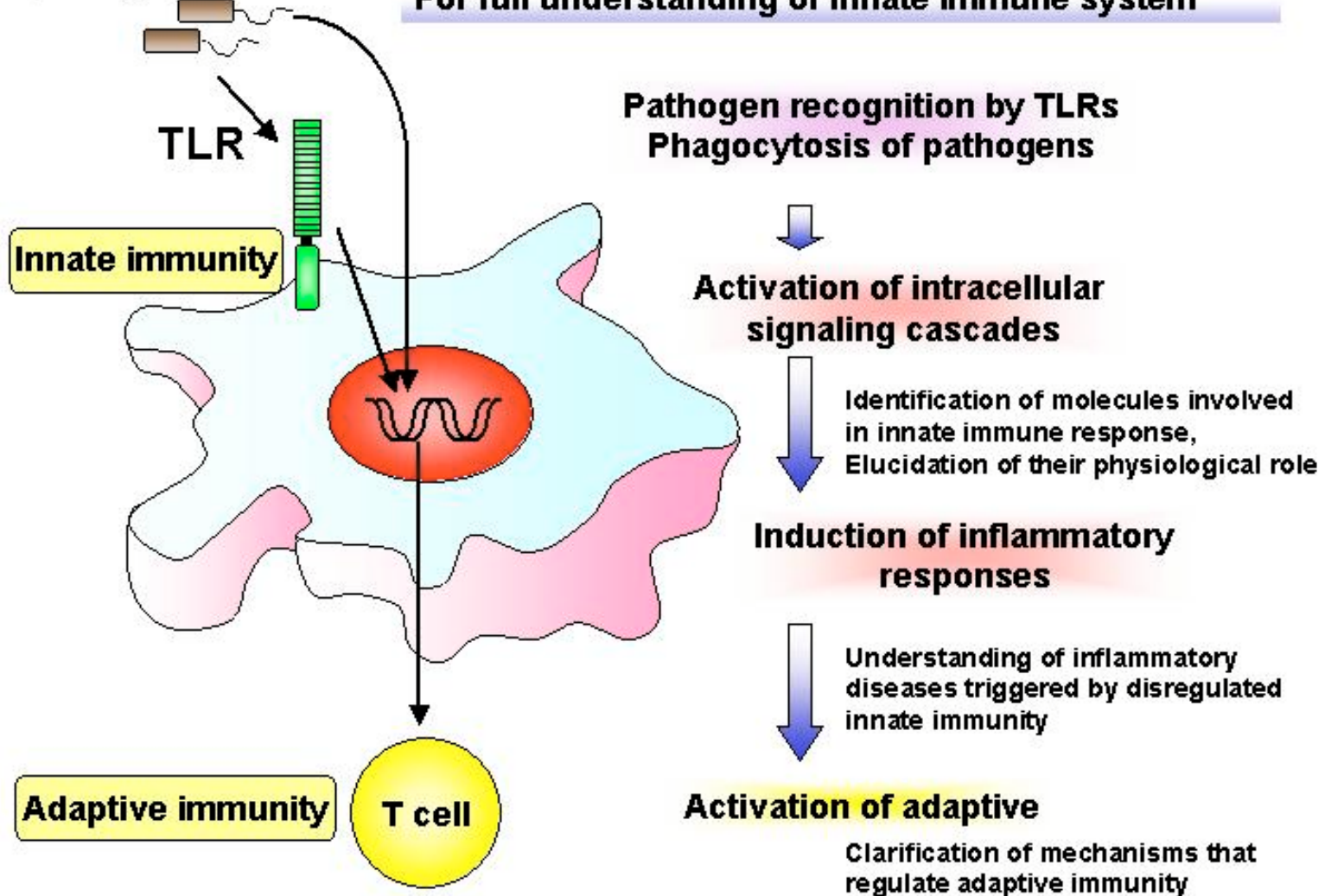
Understanding of inflammatory
diseases triggered by dysregulated
innate immunity

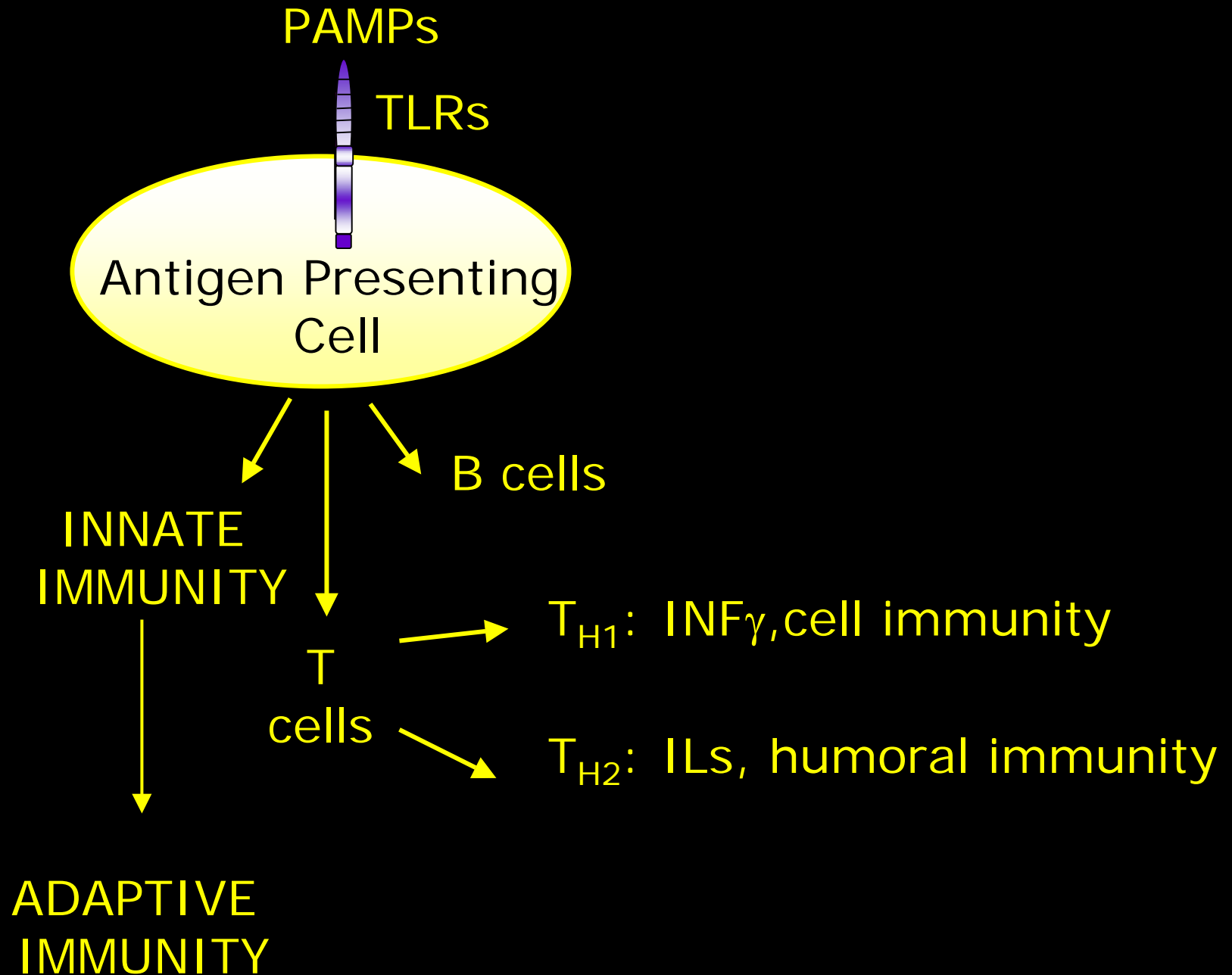
Adaptive immunity

T cell

Activation of adaptive

Clarification of mechanisms that
regulate adaptive immunity





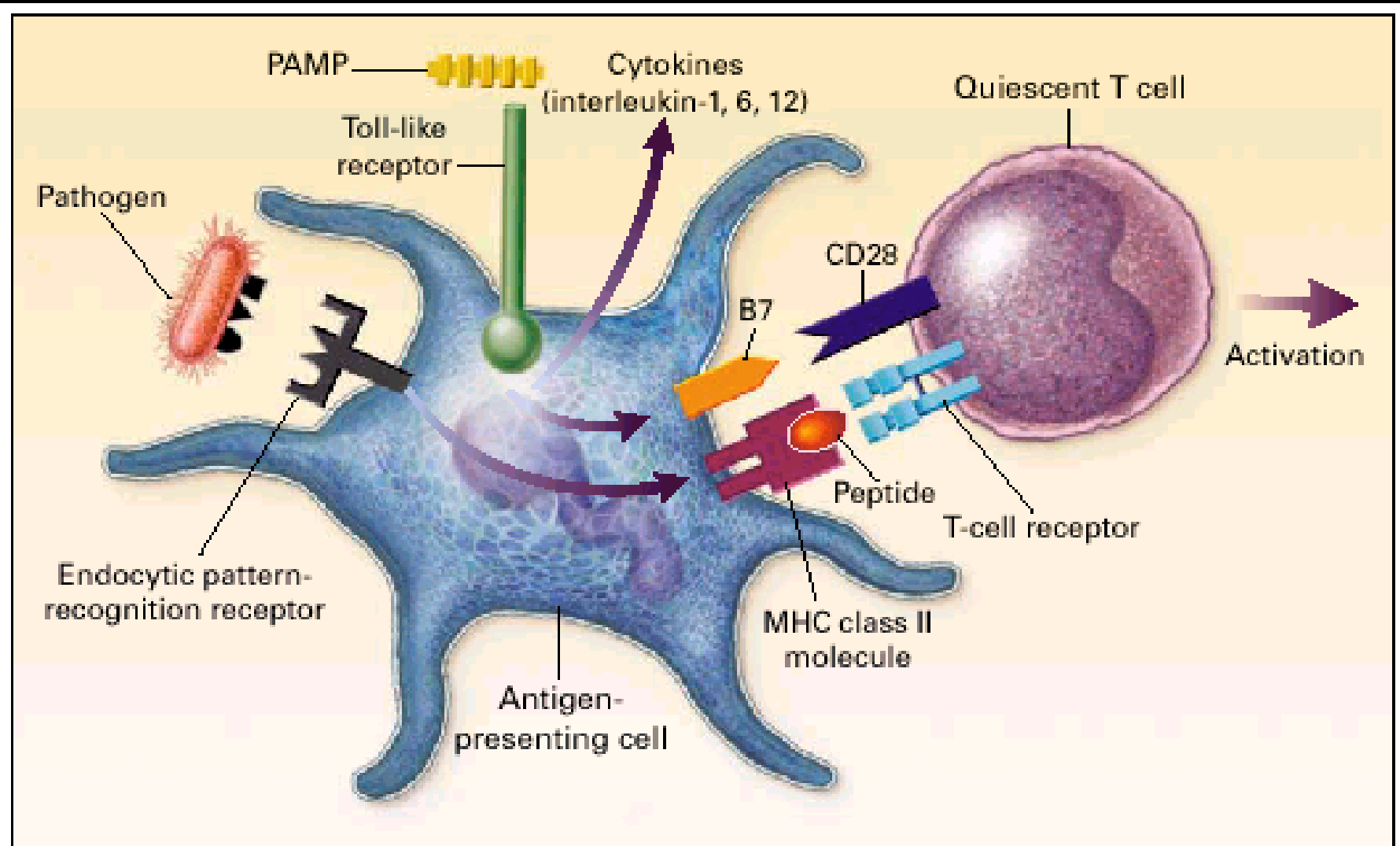
TLRs en la inmunidad

- al menos 10 TLRs
- Docenas de ligandos

PAMPs conservados

- Casi todos los TLRs reconocen varios ligandos
- Algunos TLRs requieren proteínas accesorias
- Unirían directamente ligandos → PRRs

Inmunidad Innata gatilla la Inmunidad Adaptativa



Péptidos antimicrobianos

Vertebrados, invertebrados, y plantas secretan **péptidos antimicrobianos** que protegen de la invasión de patógenos. Propiedad de organismos multicelulares.

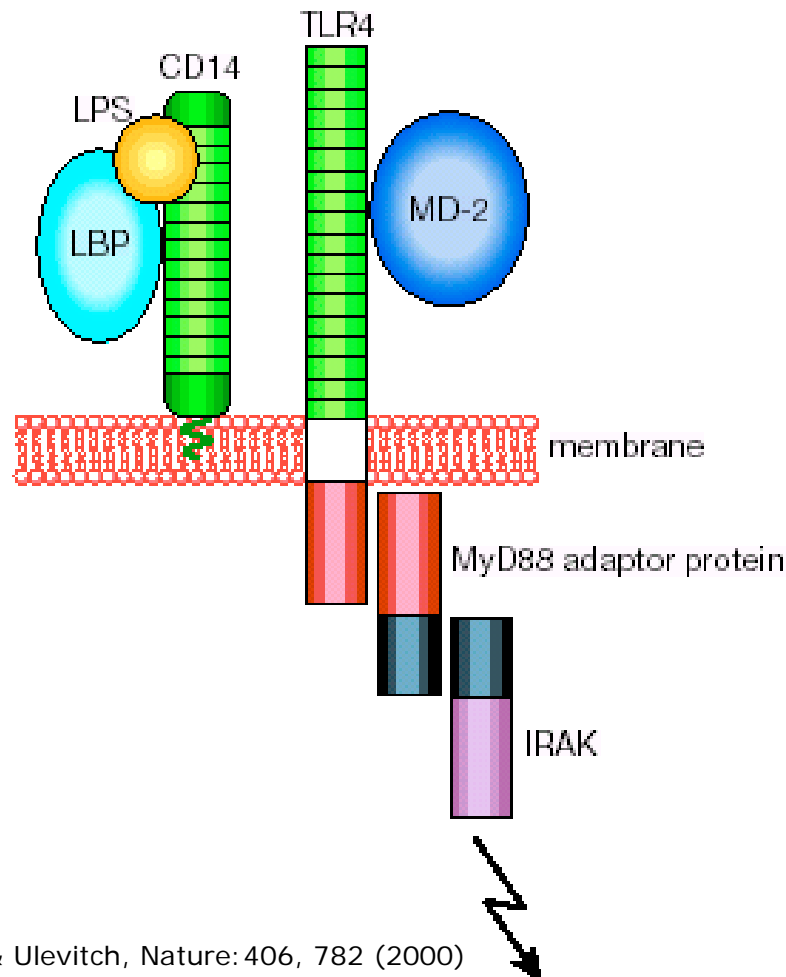
- defensinas

- catelicidinas

VIAS DE SEÑALIZACION DE LOS RECEPTORES TIPO TOLL (TLRs)

TLR4

- Se expresa predominantemente en MCFs/DC
- Receptor de LPS



TLR2

- Presenta un amplio rango de ligandos
 - péptido glicano de bacterias gram-positivas
 - lipoproteínas
 - componentes de pared celular de levaduras
 - LPS atípicos
- Cooperación con TLR1 y TLR6
 - heterodímeros aumentan la diversidad de respuestas.

TLR3

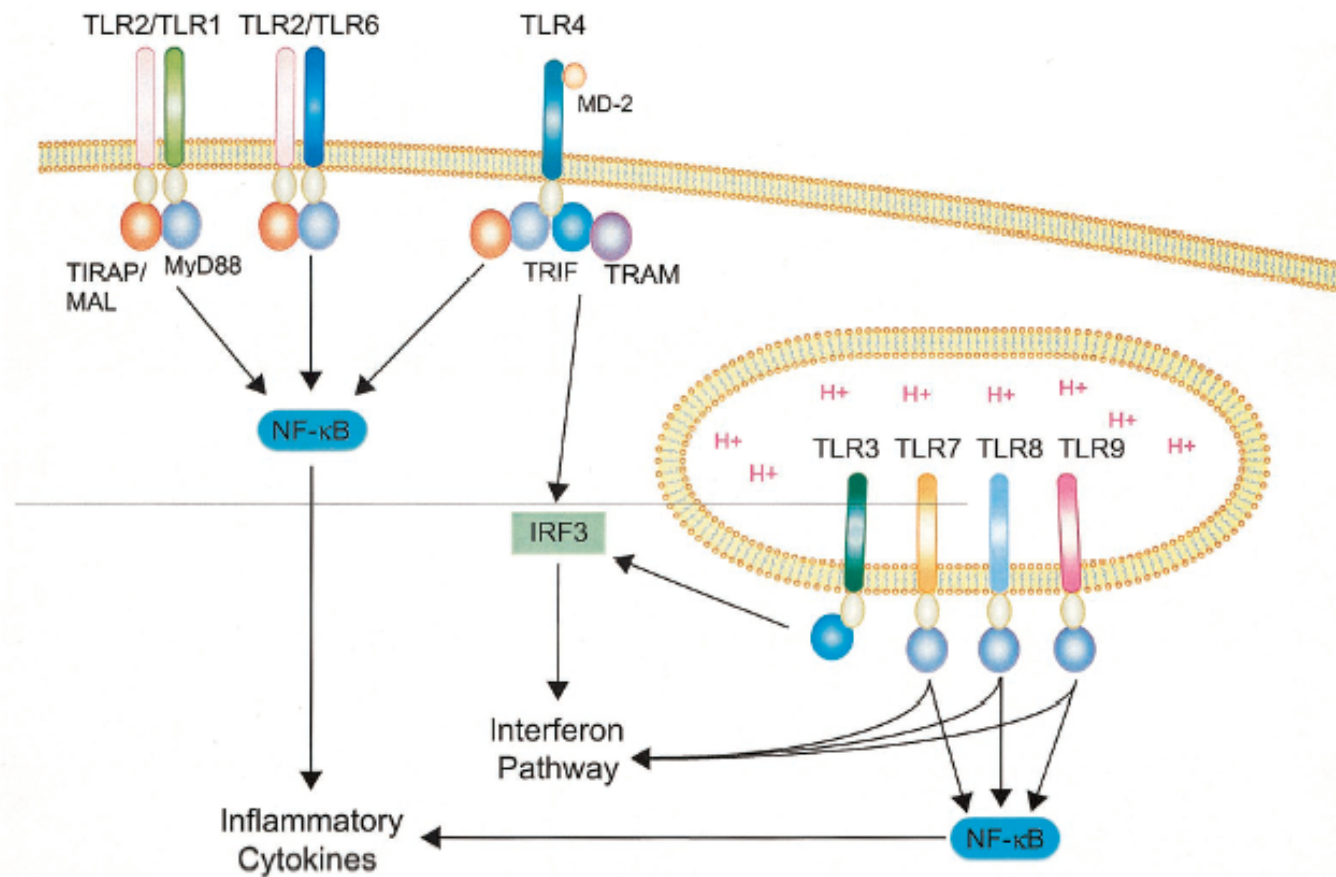
- Expresión en DCs
- Receptor de superficie de dsRNA (virus)
- Activación de PKR (proteína quinasa dependiente de dsRNA)

TLR5

- Membrana basolateral del epitelio intestinal
-sensa flagelina de salmonella

TLR9

- Reconoce fragmentos CpG de DNA no metilado de bacterias

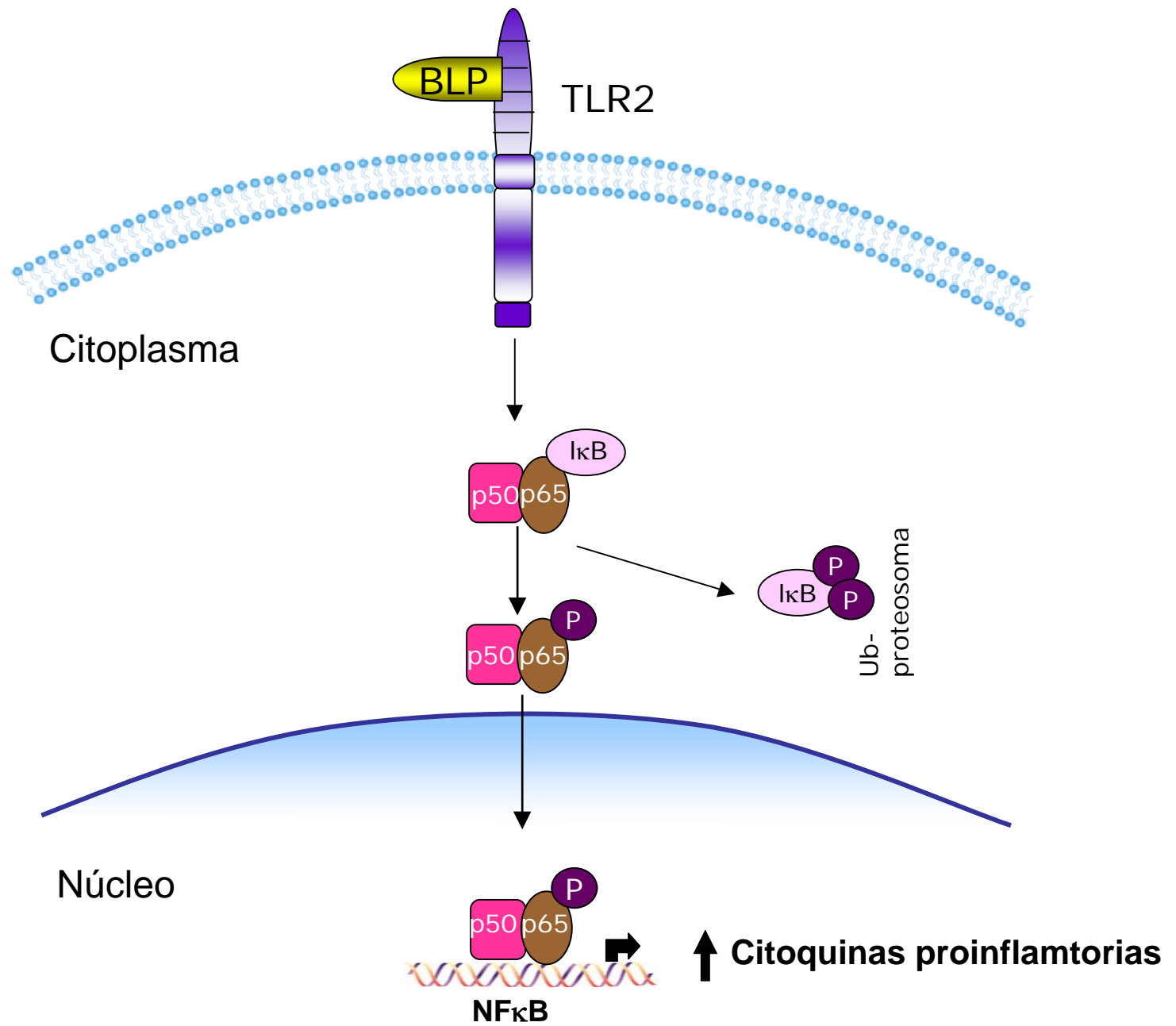


PARTICIPACION DE FACTORES DE TRANSCRIPCION
EN LA SEÑALIZACION DE RECEPTORES
DE TIPO TOLL: PAPEL DE FACTOR NUCLEAR κ B

NF κ B

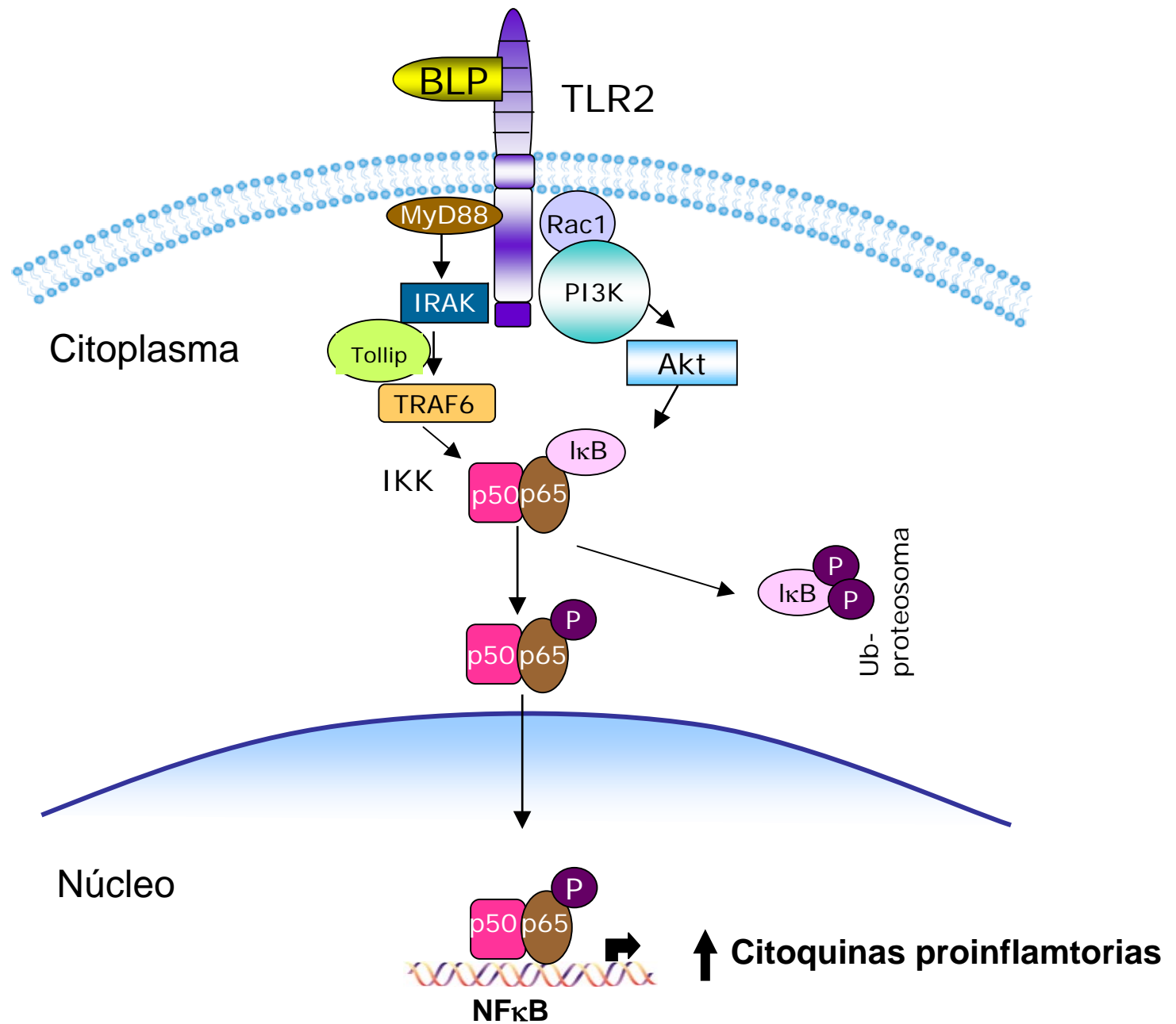
Funciones asociadas a NF κ B

- **ROIs** (Intermediarios reactivos de oxígeno) y **RNI**s (Intermediarios reactivos de nitrógeno) – con alta toxicidad para microorganismos (como defensinas)
- **Citoquinas** (facilitan la comunicación intercelular)
- **Quemoquinas** (facilitan la quimiotaxis de leucocitos)
moléculas de adhesión (facilitan la adhesión de leucocitos provocando alteraciones en su migración y tráfico)
- **Proteínas** de fase aguda (Proteínas sintetizadas en el hígado y secretadas rápidamente post-infección)



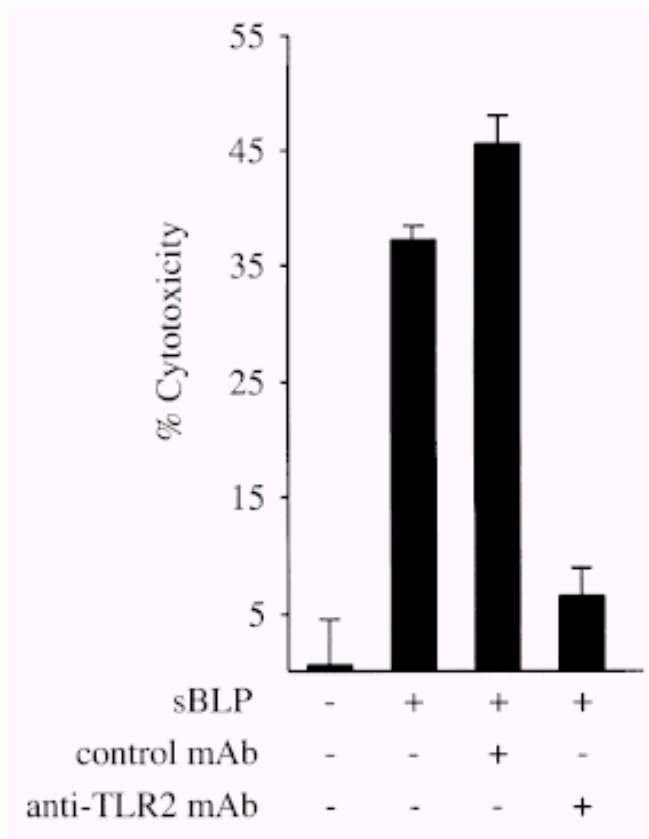
Señalización TLRs

- Inducción de citoquinas proinflamatorias, quemoquinas, iNOS, proteasas anti-microbianas, MHC, moléculas coestimuladoras,
- TLRs y R-IL1 dependen de la activación de NF κ B y MAPK via dominio TIR
- Algunas variantes
 - comparten MyD88, Tollip, IRAK, TRAF6
 - TLR2 activa NF κ B vía Rac1 y PI3K

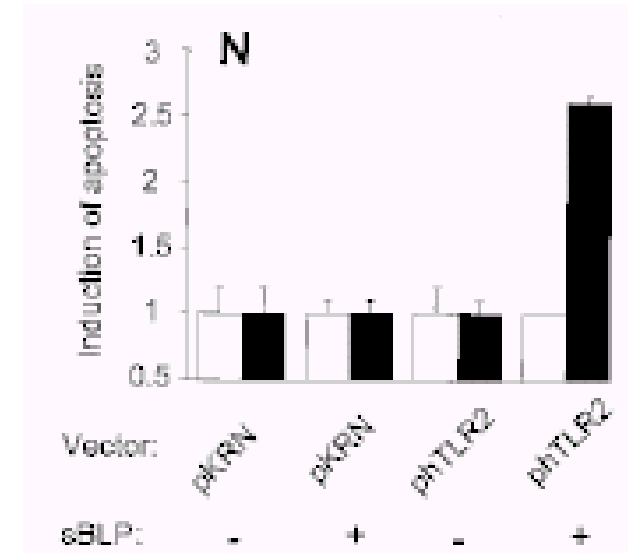
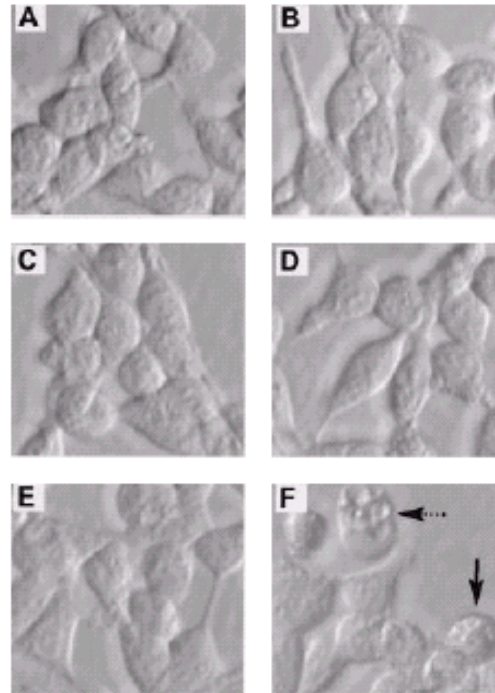


Papel de TLR2 en la apoptosis celular

Células THP-1, monocitos humanos



Células Hek293-TLR2 ± sBLP



Aliprantis et al, Science:285, 736 (1999)

Aliprantis et al, J Endo Res: 7, 287 (2001)

