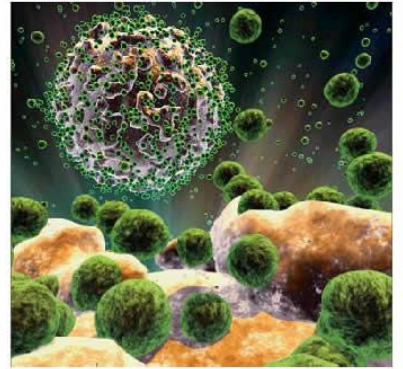




ORGANIZACIÓN DE LA RESPUESTA INMUNE

Dra. Loreto Bravo B

2010

¿Cómo se organiza la respuesta inmune?

- I. ¿Respuesta Inmune/ Respuesta inflamatoria?.
- II. ¿Cómo se organiza la respuesta inmune innata?
- III. ¿Cómo se organiza la respuesta inmune adaptativa?
- IV. ¿Cómo se activa la respuesta inmune?
- V. ¿Papel de citoquinas?
- VI. Conclusiones.

I. ¿Respuesta Inmune/ Respuesta inflamatoria?



Illustration: Don Smith

SISTEMA INMUNE

Objetivo:

- Mecanismos fisiológicos que defienden integridad del organismo.
- Identifica lo extraño para destruirlo o eliminarlo.



SISTEMA INMUNE

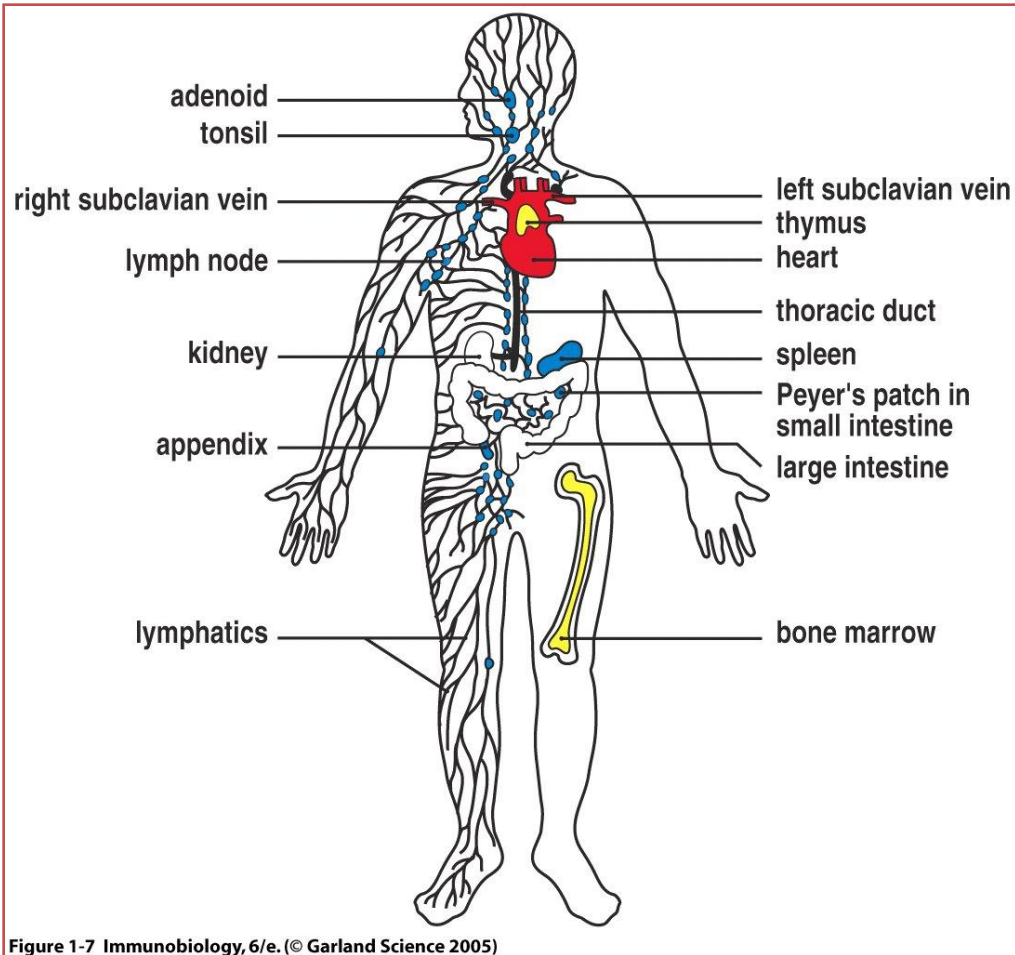
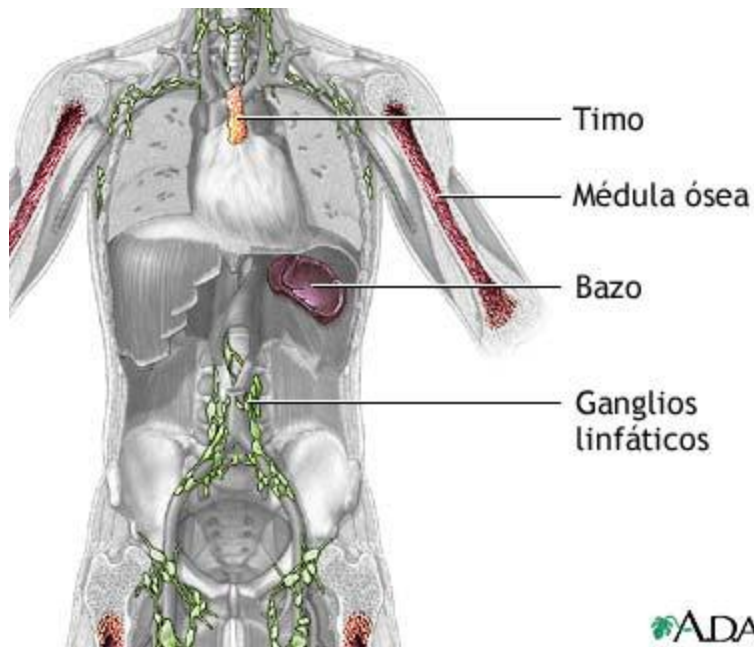


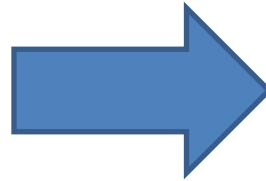
Figure 1-7 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

- Sistema linfoide.
- Respuesta inmune.
 - Protectora: INMUNIDAD.
 - Daño: INMUNOPATOLOGÍA



- Elimina células dañadas o envejecidas y controla el desarrollo de tumores.

**RESPUESTA
INFLAMATORIA**



**RESPUESTA
INMUNE**

**Inflamación
Aguda**

**Inflamación
Crónica**

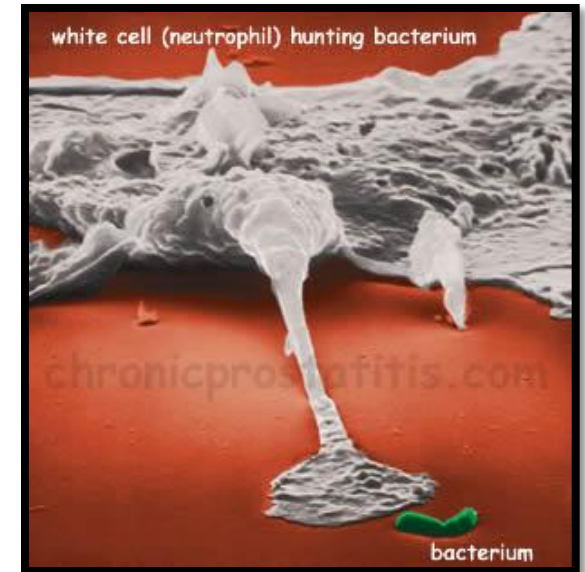
**Inmunidad
Innata**

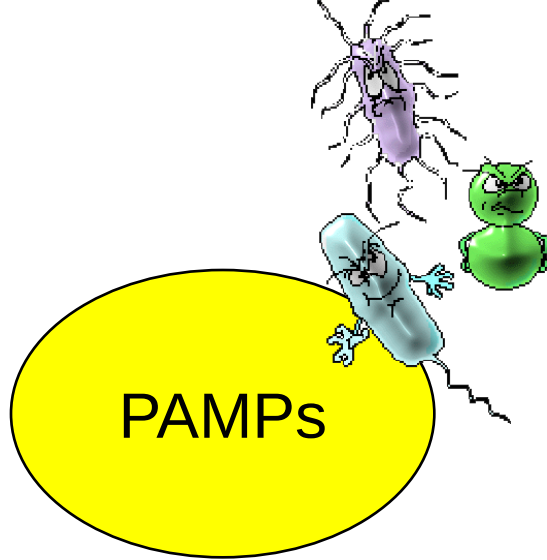
**Inmunidad
Adaptativa
(Adquirida)**

II. ¿Cómo se organiza la respuesta inmune innata?

Inmunidad innata (natural)

- Estado de protección natural, innato o nativo, frente a la infección.
- Depende de barreras físicas, químicas y biológicas del cuerpo.
- Los mecanismos defensivos naturales actúan con especificidad limitada, reconociendo PAMP's.
- Responden de la misma manera frente a infecciones repetidas.





Reconocimiento de microorganismos puede involucrar más de un receptor: LPS se une a CD14 y a TLR-4

Receptores en fagocitos: PRRs (pattern recognition receptors)

LIPOPOLISACÁRIDO

FLAGELINA

PEPTIDOGLICÁN

Ac.LIPOTEICOICO

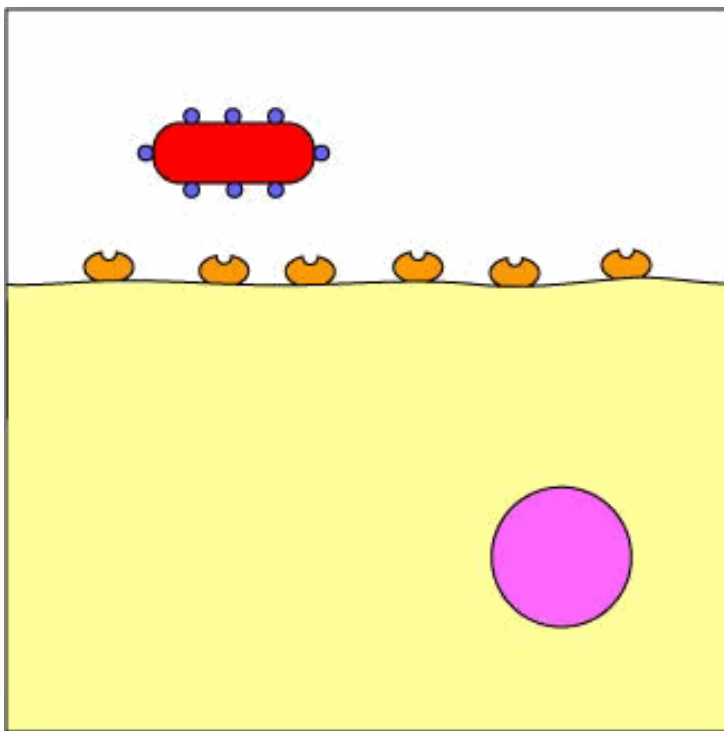
MANOSA

PILINA

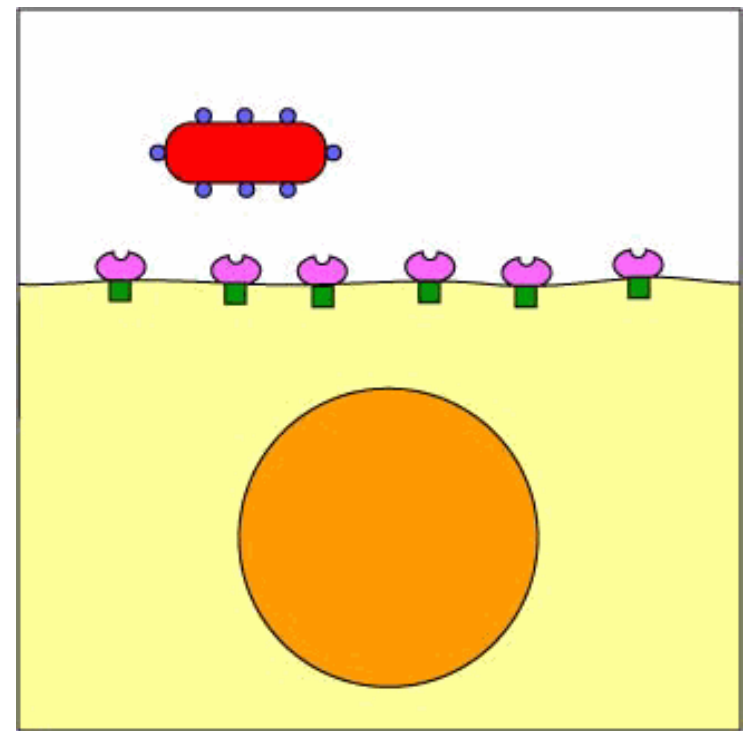
**Ac.NUCLEICOS
MICROBIANOS**

**RNA DOBLE HEBRA
(VIRUS)**

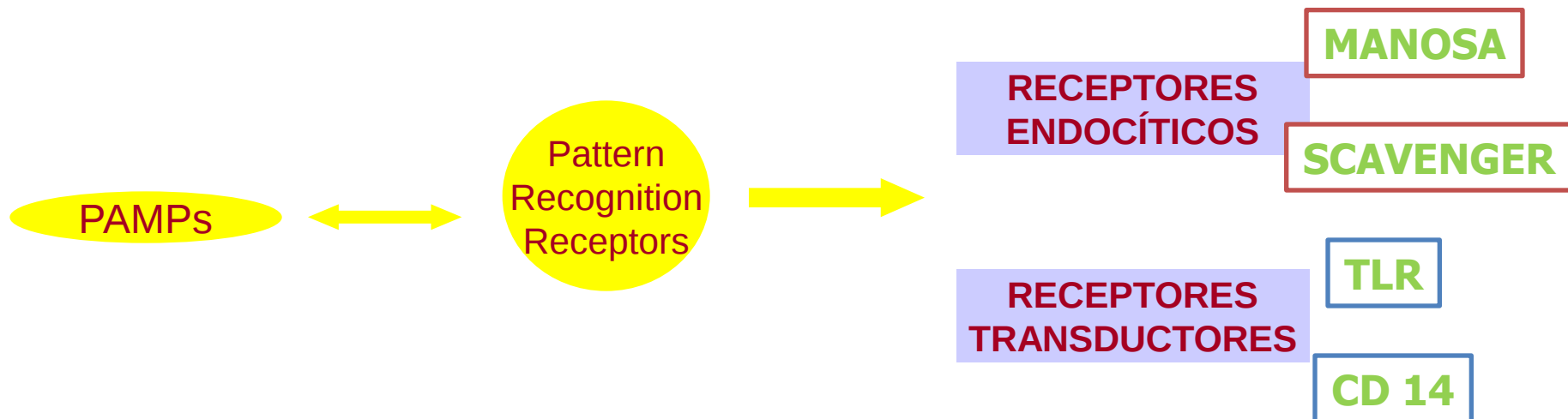
- **Receptores transmembrana heptahelicoidales**
 - **Receptores scavenger.**
 - **Receptores tipo Toll (TLR)**
 - **CD14**
- **Receptores para polisacáridos (CD36)**
- **Receptores para complemento (CR3)**



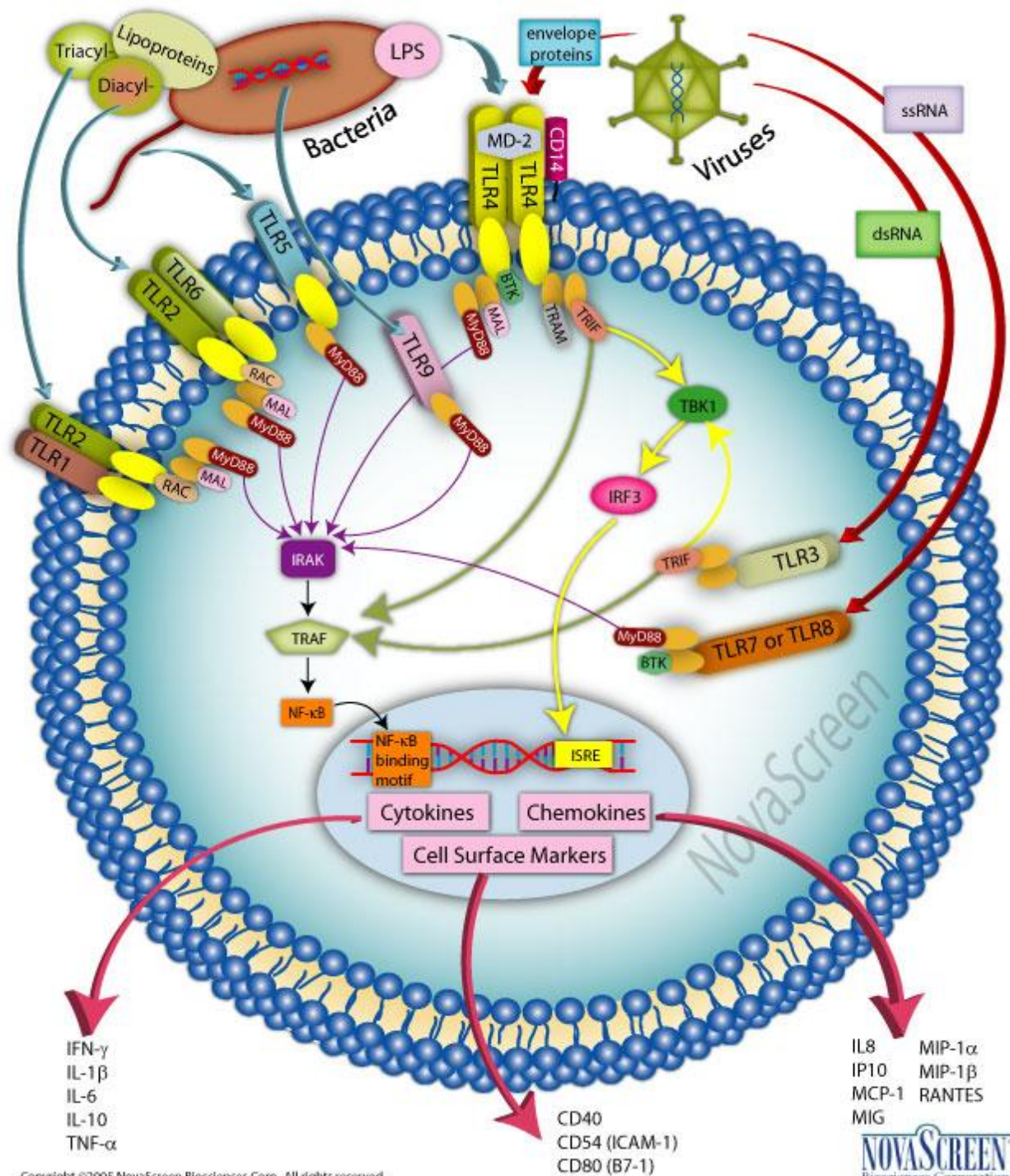
RECEPTORES ENDOCÍTICOS



RECEPTORES TRANSDUCTORES



RECEPTORES TIPO TOLL (TLR)



Mecanismos de la Respuesta Inmune Innata

1. Barreras epiteliales: Piel y Mucosas.

- Proteínas y péptidos antimicrobianos.
- Células defensivas intraepiteliales.
- Microbiota normal.

2. Células circulantes:

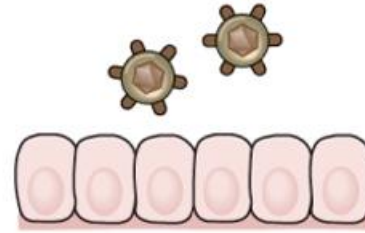
- Fagocitos (PMNN y Macrófagos) y Natural Killers (NKs).

3. Moléculas circulantes:

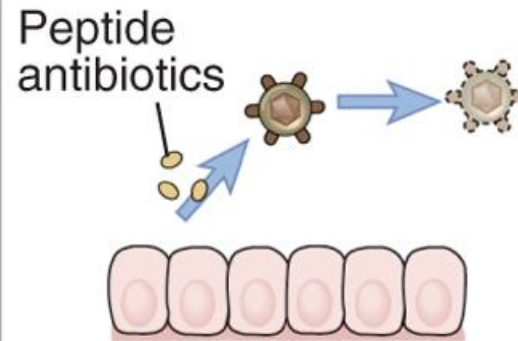
- Proteínas de Fase aguda, Complemento, Citoquinas.

1. Barreras epiteliales: Piel y Mucosas.

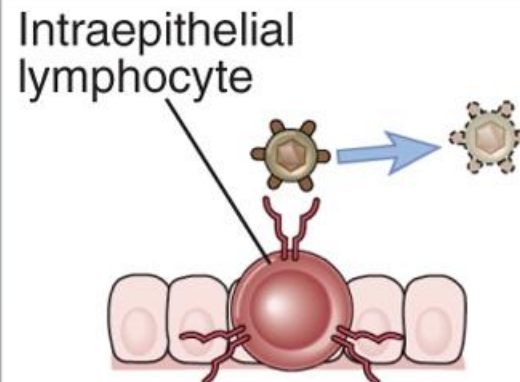
Physical barrier
to infection



Killing of microbes
by locally produced
antibiotics
(defensins,
cathelicidins)



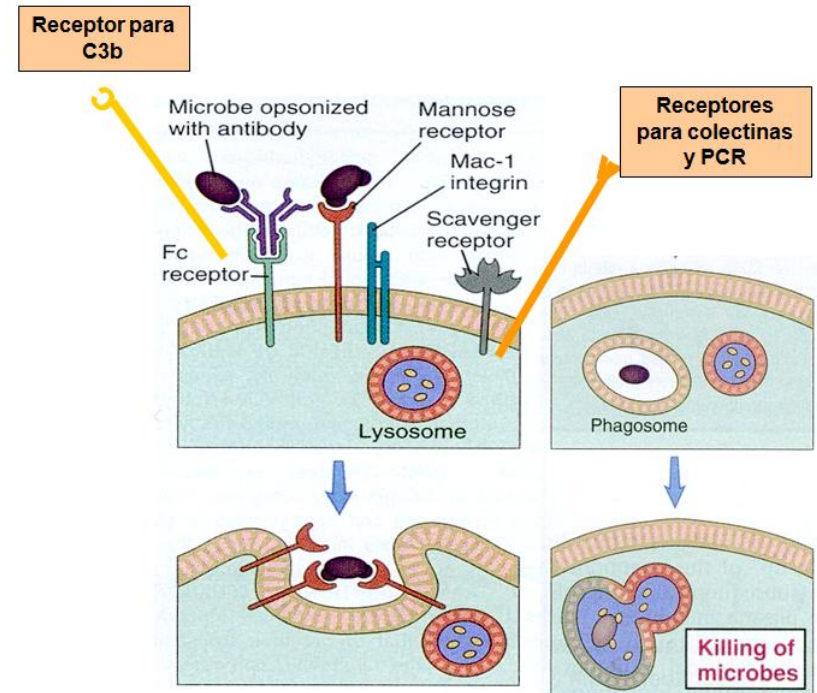
Killing of microbes
and infected cells
by intraepithelial
lymphocytes



2. PMNN y Macrófagos/ NK.

PMNN:

- Reconocimiento de antígenos bacterianos.
 - Vía directa: receptores PRRs
 - Vía indirecta: receptores para opsoninas
- Fagocitosis y digestión intracelular
- Eliminación por exocitosis del contenido de los gránulos

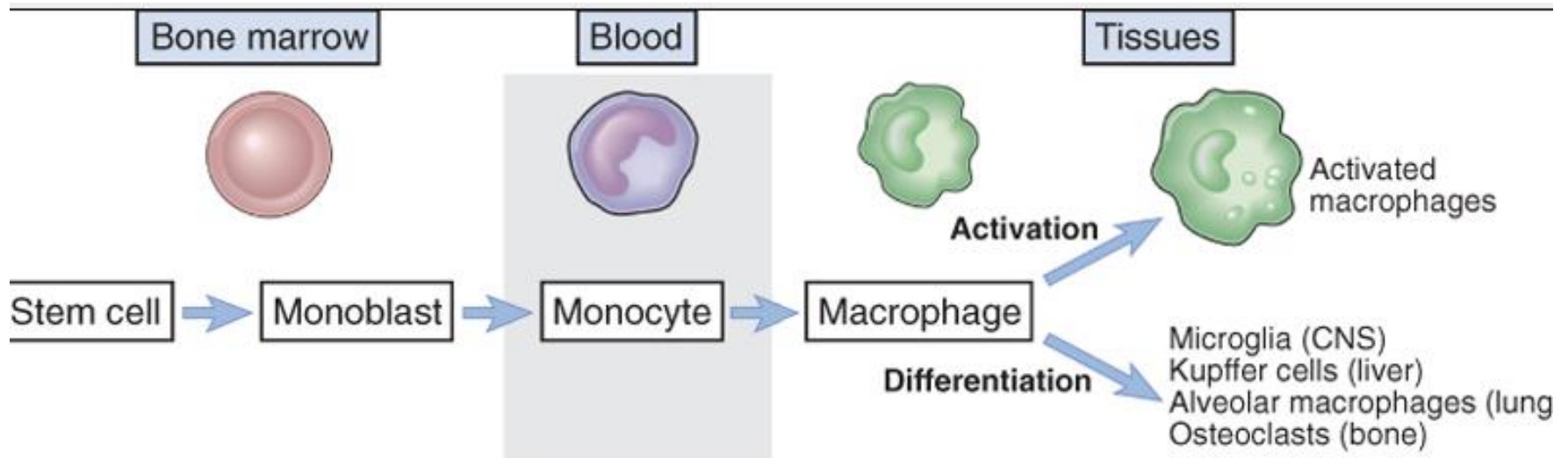


Receptores de opsoninas:

- receptor para C3b.
- receptores para colectinas y PCR.
- receptores para regiones Fc de anticuerpos.
- receptores para proteínas plasmáticas: fibrinógeno y fibronectina.

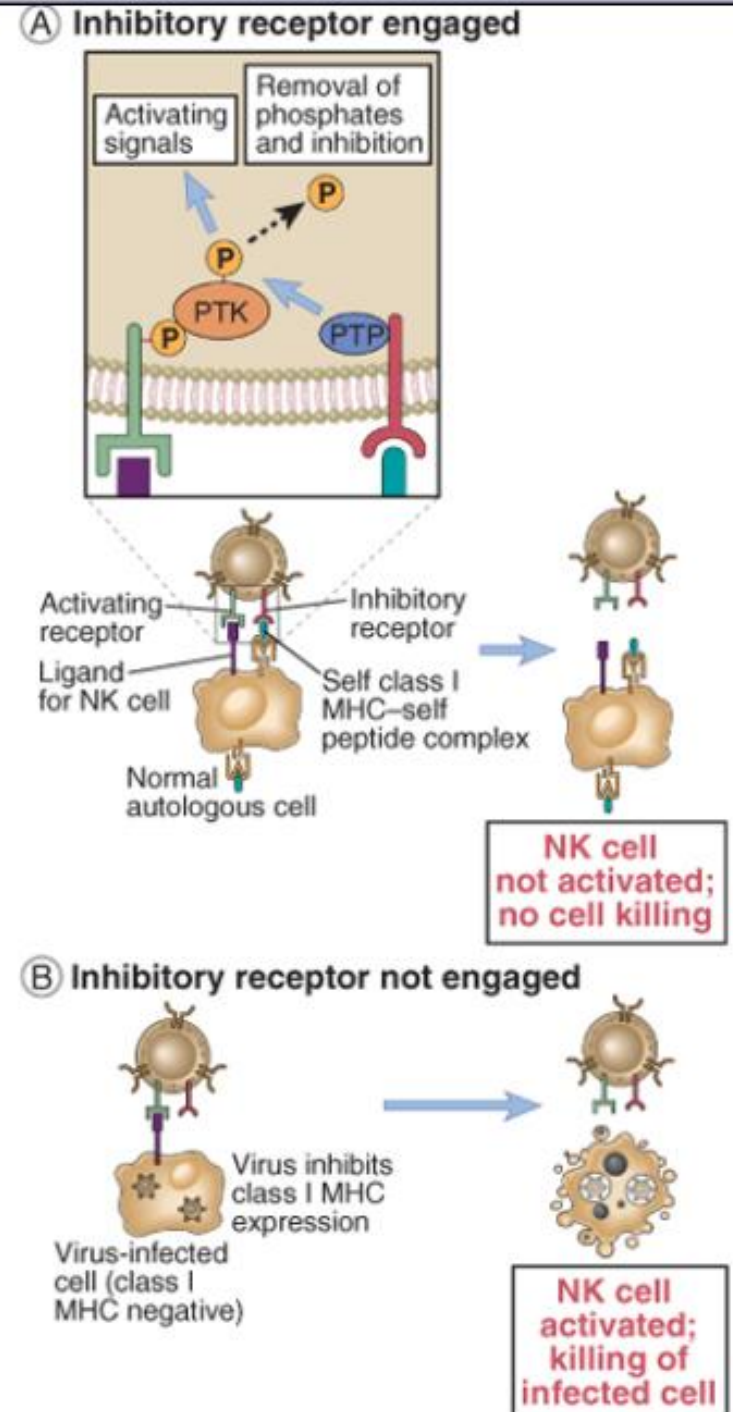
Monocitos - Macrófagos

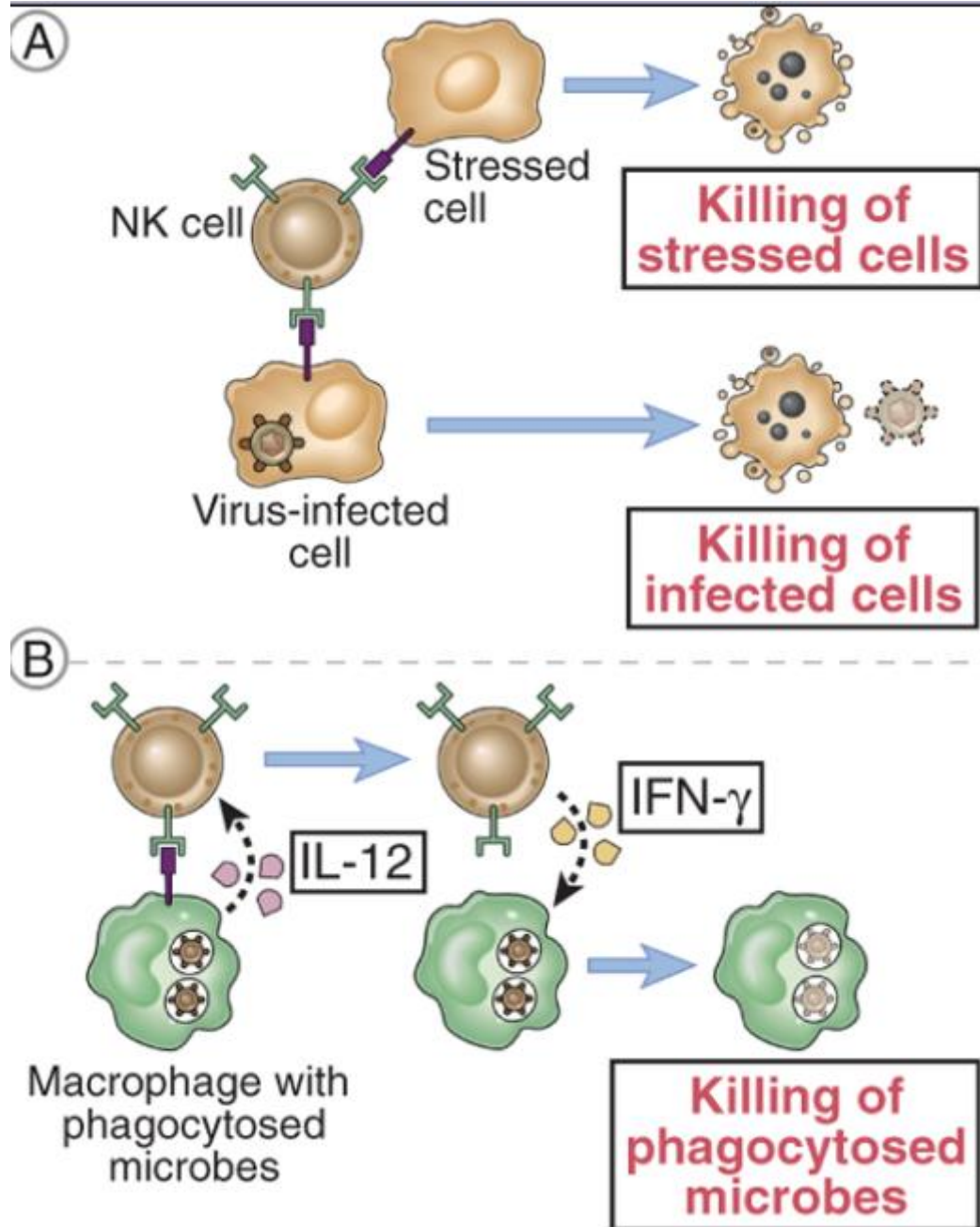
- Fagocitos profesionales agranulares.
- Secreción CQs.
- Estados más tardíos de la infección.



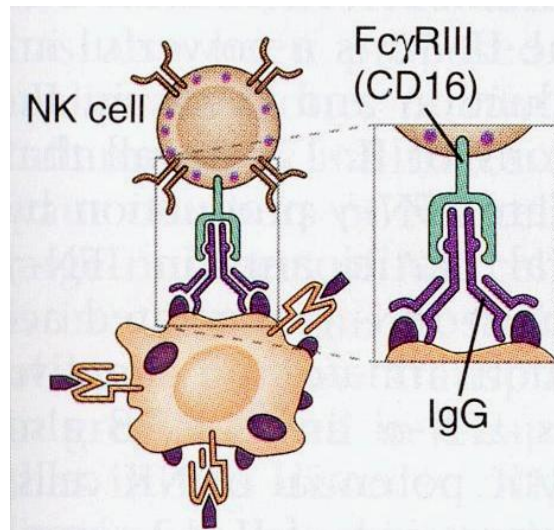
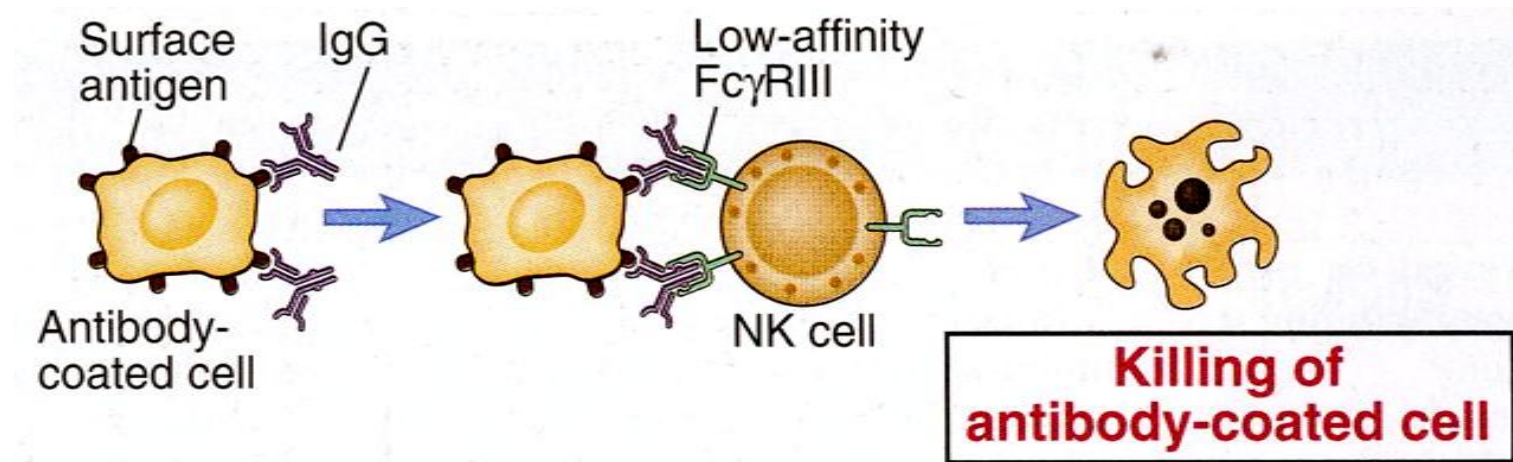
Células NK

- Son Linfocitos Granulares Grandes.
- Reconocen y destruyen células infectadas por lisis directa e indirecta: perforinas y granzima.
- Secretan IFN- γ .
- Su activación es regulada por receptores estimulatorios e inhibitorios (reconocen MHC).



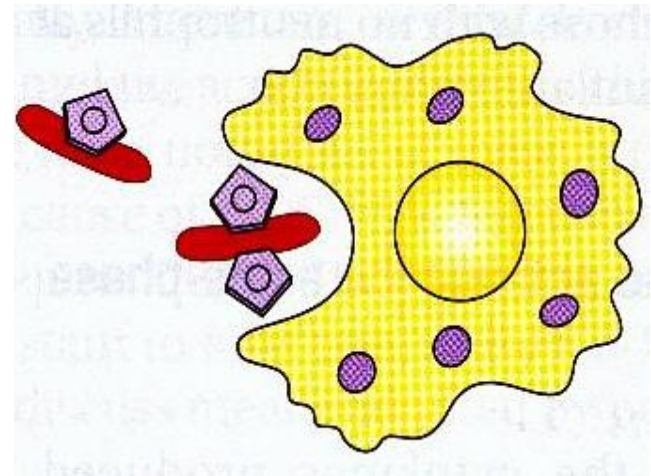
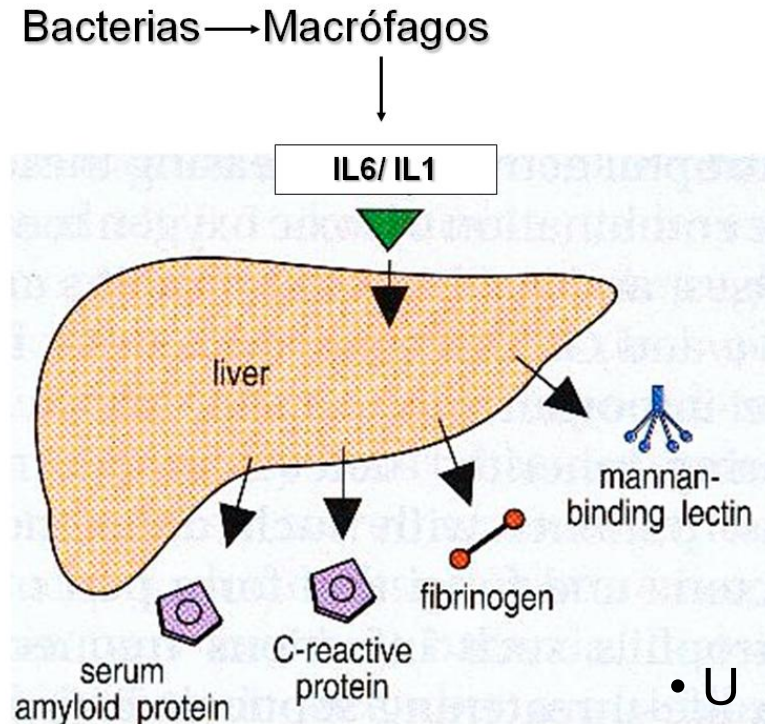


Citotoxicidad dependiente de anticuerpos (ADCC)



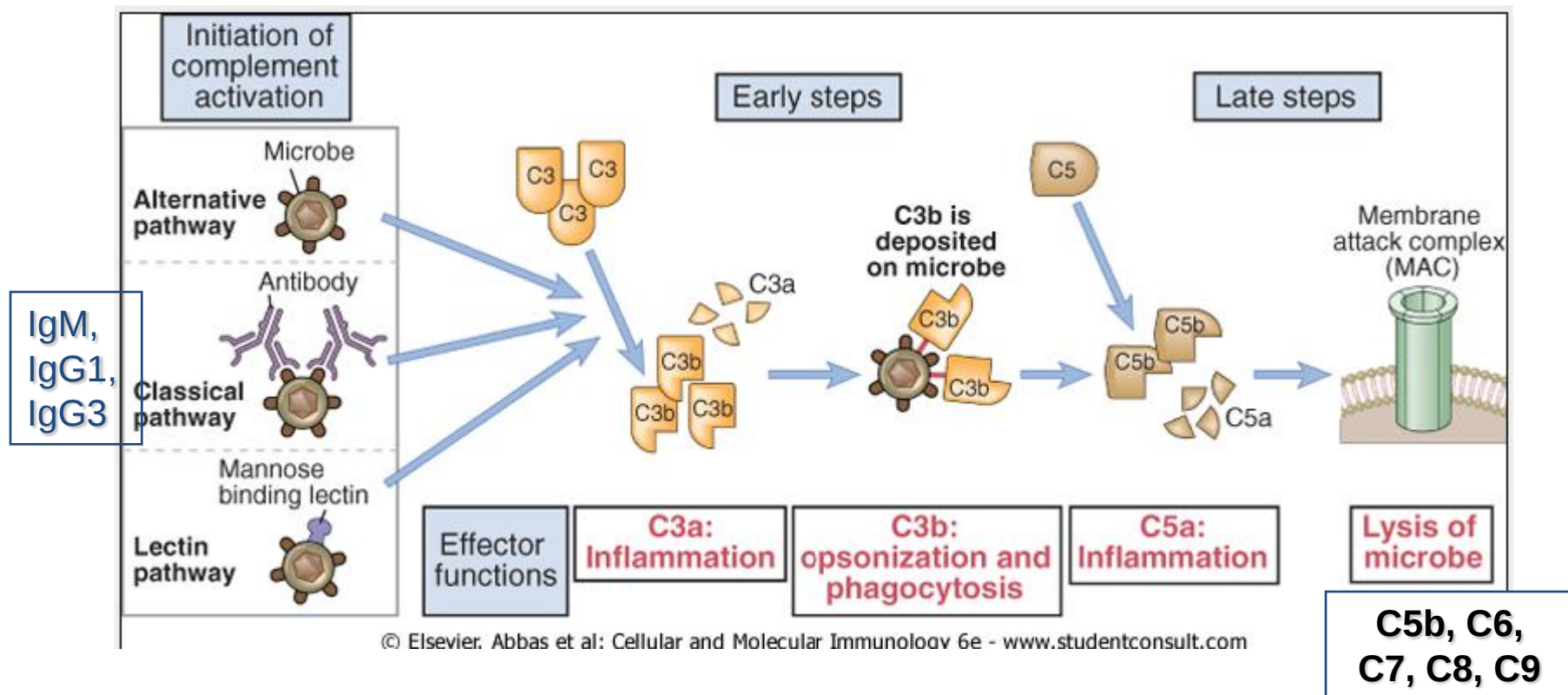
3. Moléculas Circulantes

Proteínas de Fase Aguda



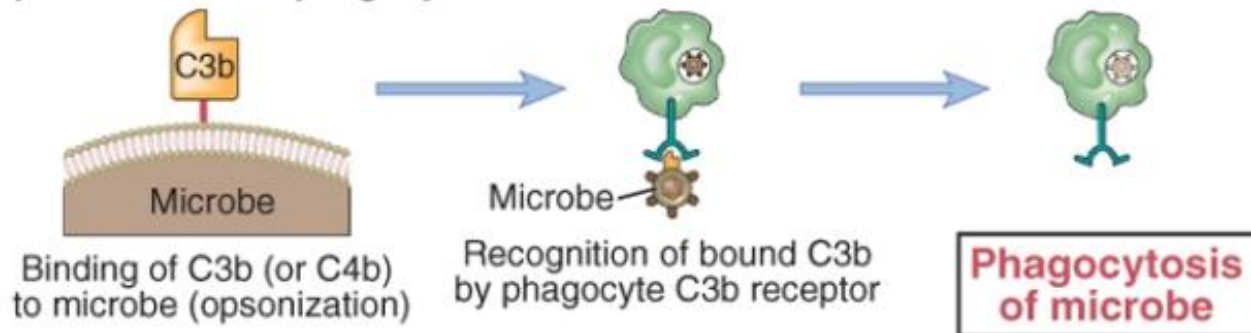
- U a bacterias y hongos (fosforilcolina/ fosfatidiletanolamina).
- Opsonización.
- Contribuyen a activación del complemento.

Complemento



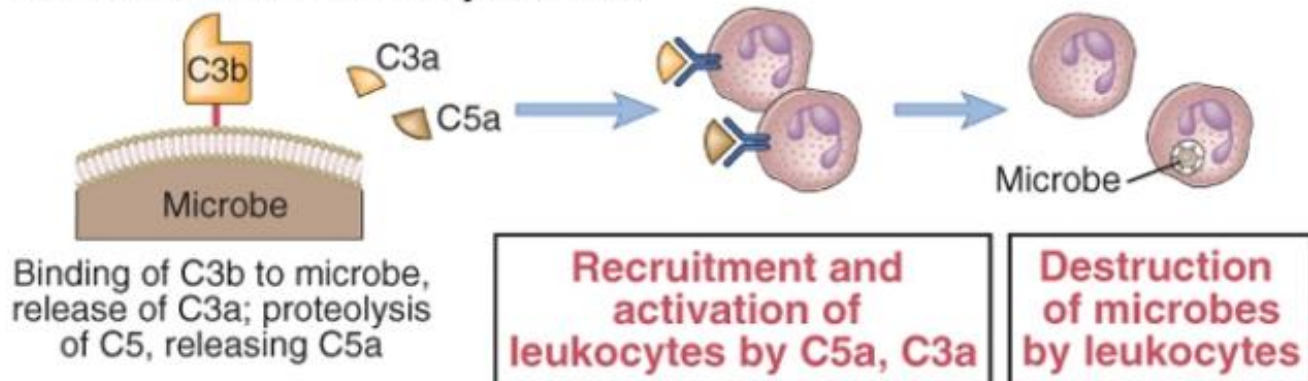
A

Opsonization and phagocytosis



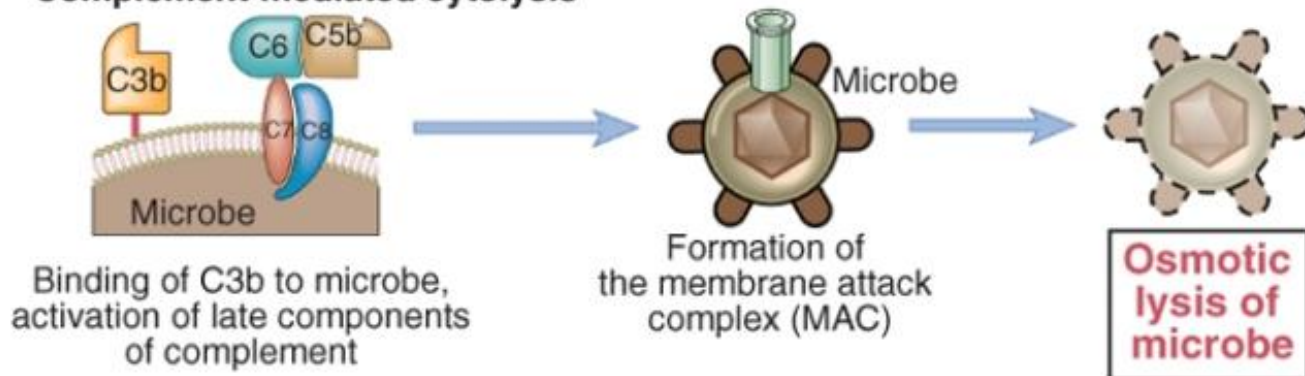
B

Stimulation of inflammatory reactions

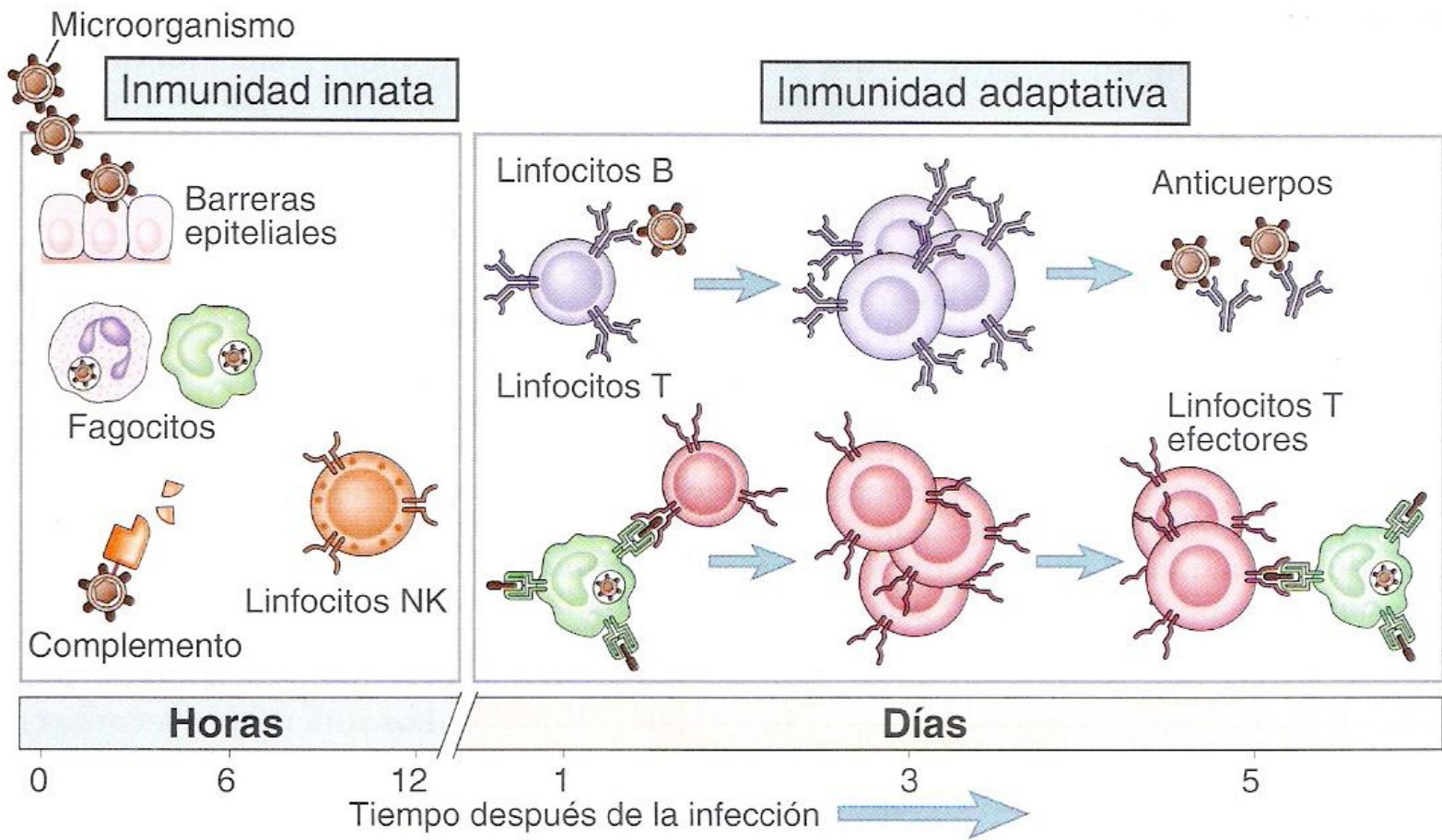


C

Complement-mediated cytotoxicity

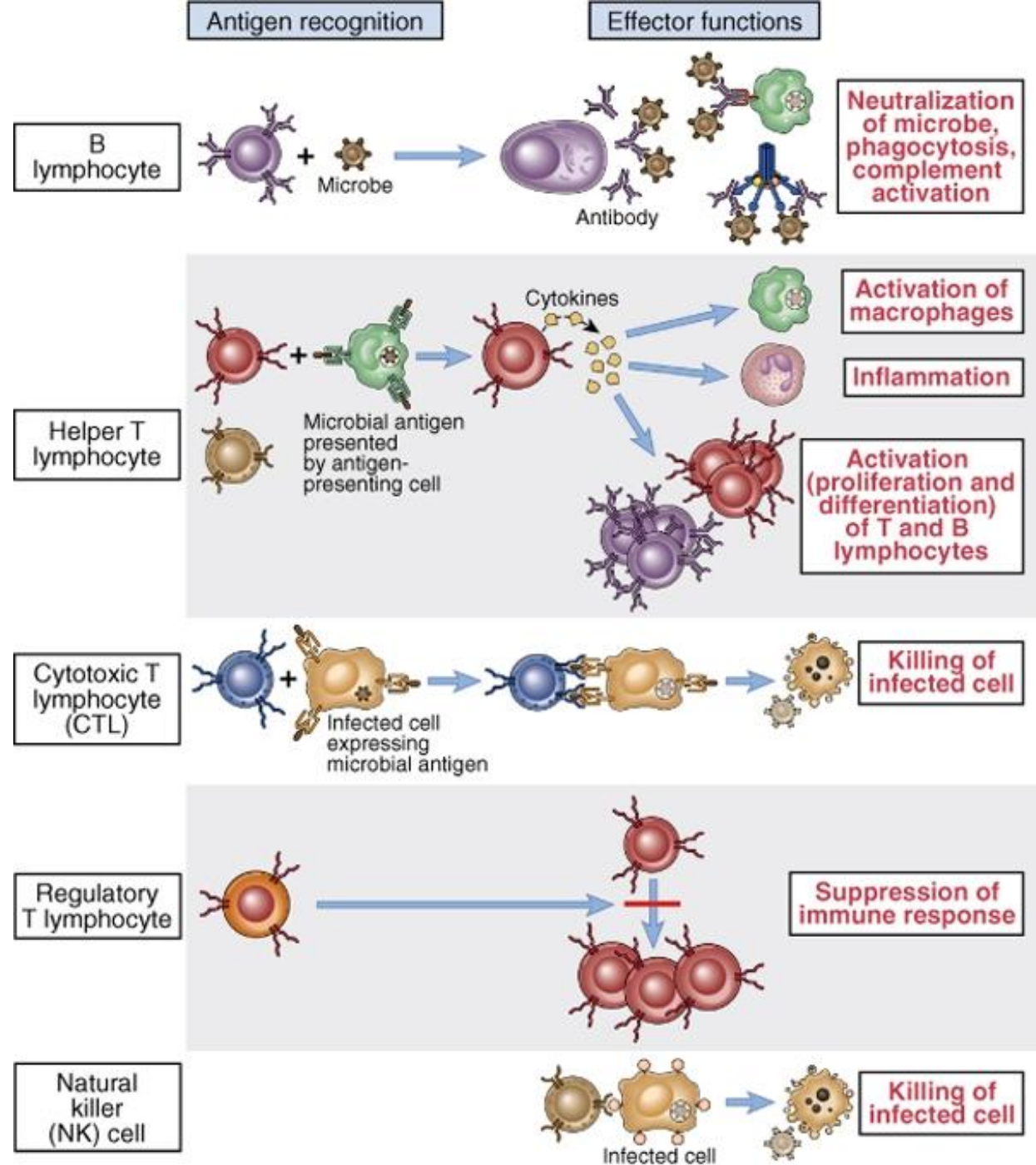


III. ¿Cómo se organiza la respuesta inmune adaptativa?



		Innate	Adaptive
Characteristics			
Specificity		For structures shared by groups of related microbes	For antigens of microbes and for nonmicrobial antigens
Diversity		Limited; germline-encoded	Very large; receptors are produced by somatic recombination of gene segments
Memory		None	Yes
Nonreactivity to self		Yes	Yes
Components			
Cellular and chemical barriers		Skin, mucosal epithelia; antimicrobial chemicals	Lymphocytes in epithelia; antibodies secreted at epithelial surfaces
Blood proteins		Complement, others	Antibodies
Cells		Phagocytes (macrophages, neutrophils), natural killer cells	Lymphocytes

Células de la respuesta inmune adaptativa



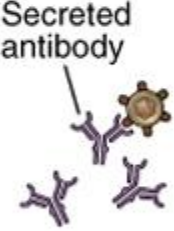
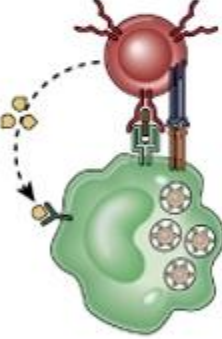
	Humoral immunity	Cell-mediated immunity	
Microbe	 Extracellular microbes	 Phagocytosed microbes in macrophage	 Intracellular microbes (e.g., viruses) replicating within infected cell
Responding lymphocytes	 B lymphocyte	 Helper T lymphocyte	 Cytotoxic T lymphocyte
Effector mechanism	 Secreted antibody		
Transferred by	Serum (antibodies)	Cells (T lymphocytes)	Cells (T lymphocytes)
Functions	Block infections and eliminate extracellular microbes	Activate macrophages to kill phagocytosed microbes	Kill infected cells and eliminate reservoirs of infection

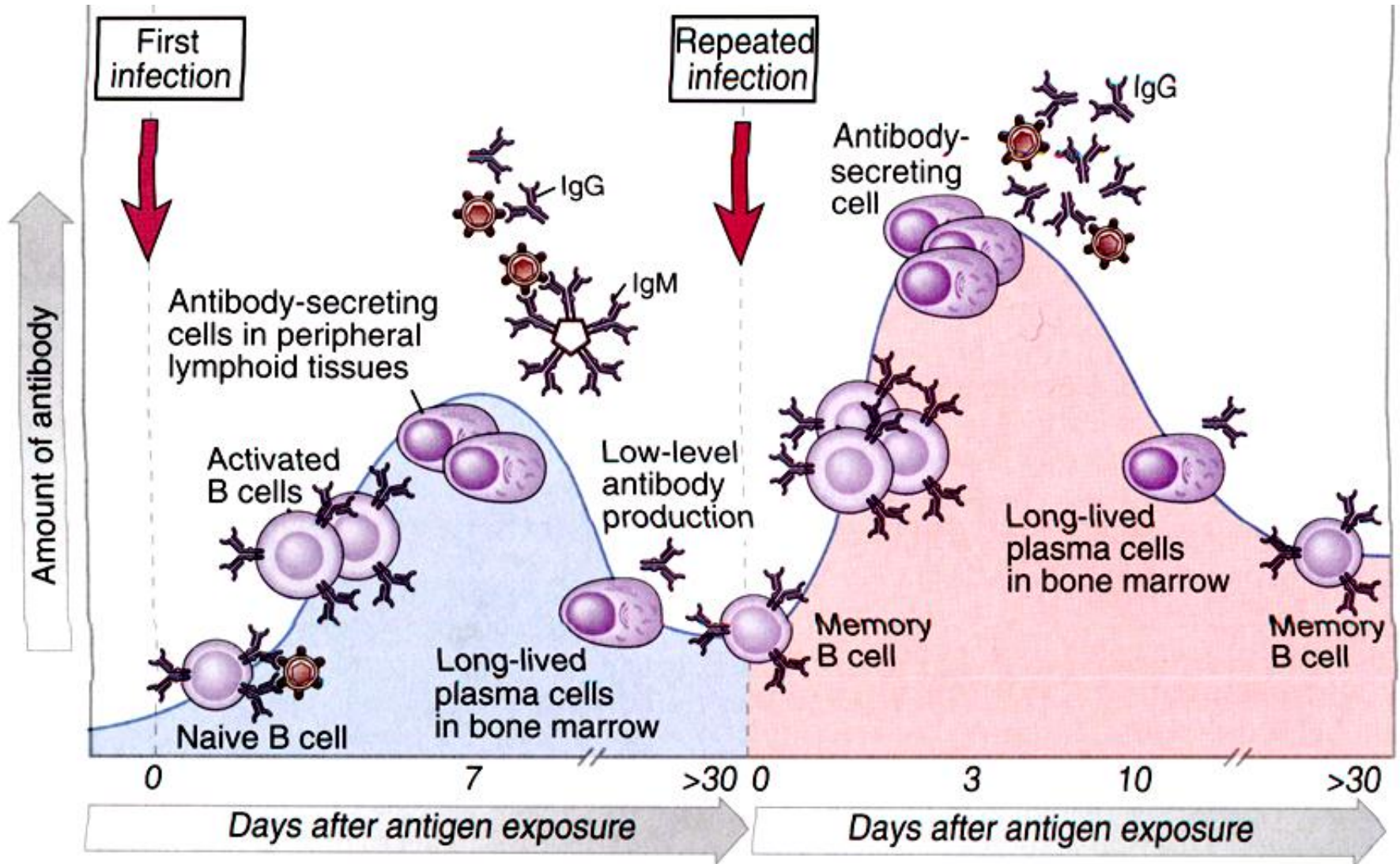
Table 1–3. Cardinal Features of Adaptive Immune Responses

Feature	Functional significance
Specificity	Ensures that distinct antigens elicit specific responses
Diversity	Enables immune system to respond to a large variety of antigens
Memory	Leads to enhanced responses to repeated exposures to the same antigens
Clonal expansion	Increases number of antigen-specific lymphocytes to keep pace with microbes
Specialization	Generates responses that are optimal for defense against different types of microbes
Contraction and homeostasis	Allows immune system to respond to newly encountered antigens
Nonreactivity to self	Prevents injury to the host during responses to foreign antigens

The features of adaptive immune responses are essential for the functions of the immune system.

Características de la Respuesta Inmune Adaptativa

Memoria

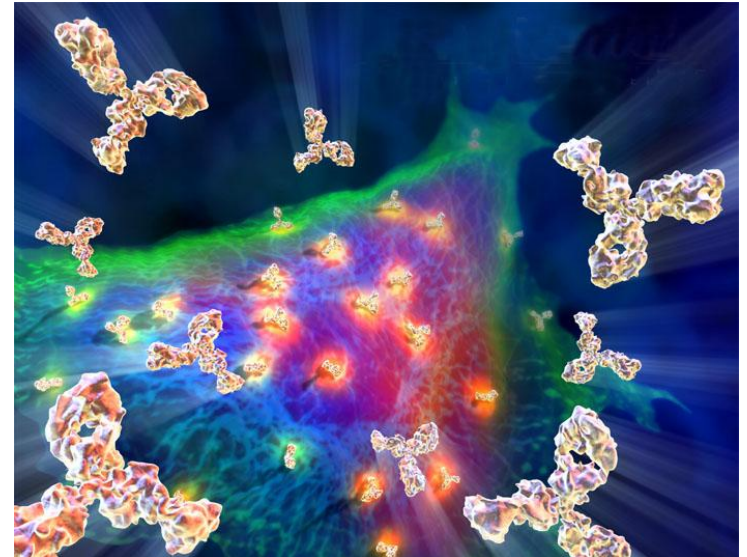


Mecanismos de la Respuesta Inmune Adaptativa

- 1. Anticuerpos.**
- 2. Antígenos.**
- 3. Complejo mayor de Histocompatibilidad (MHC).**
- 4. Receptores de Linfocitos: TCR y BCR.**

1. Anticuerpos

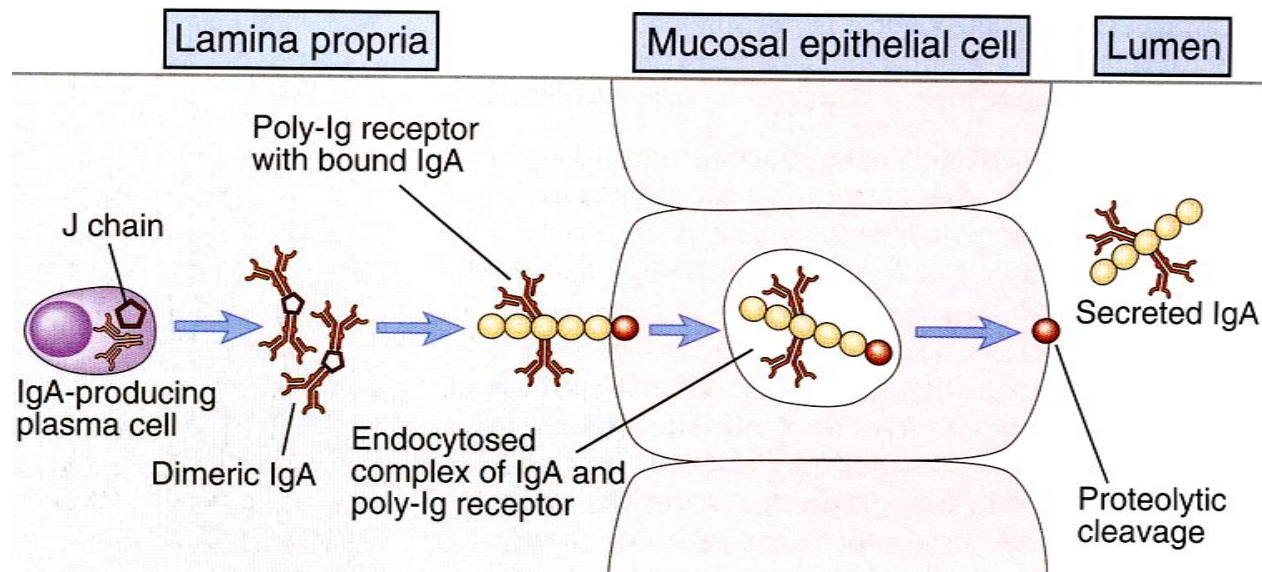
- Proteínas circulantes que se producen en vertebrados en respuesta a una exposición a estructuras extrañas.
- Diversos y específicos.
- Mediadores 1º es respuesta humoral.



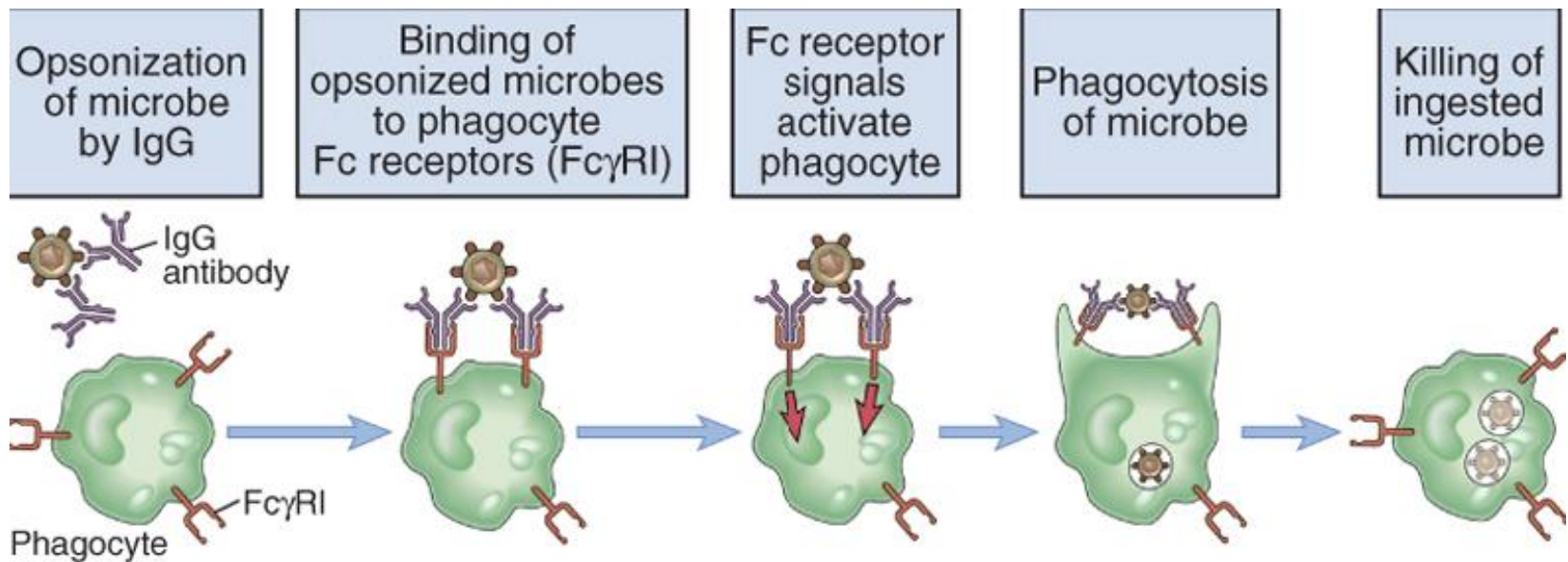
- Unidos a membrana a superficie de LB: receptores para antígenos.
- Secretados en la circulación, tejidos y mucosas donde se unen a antígenos, neutralizan toxinas y previenen la entrada y diseminación de patógenos.

Funciones de Anticuerpos

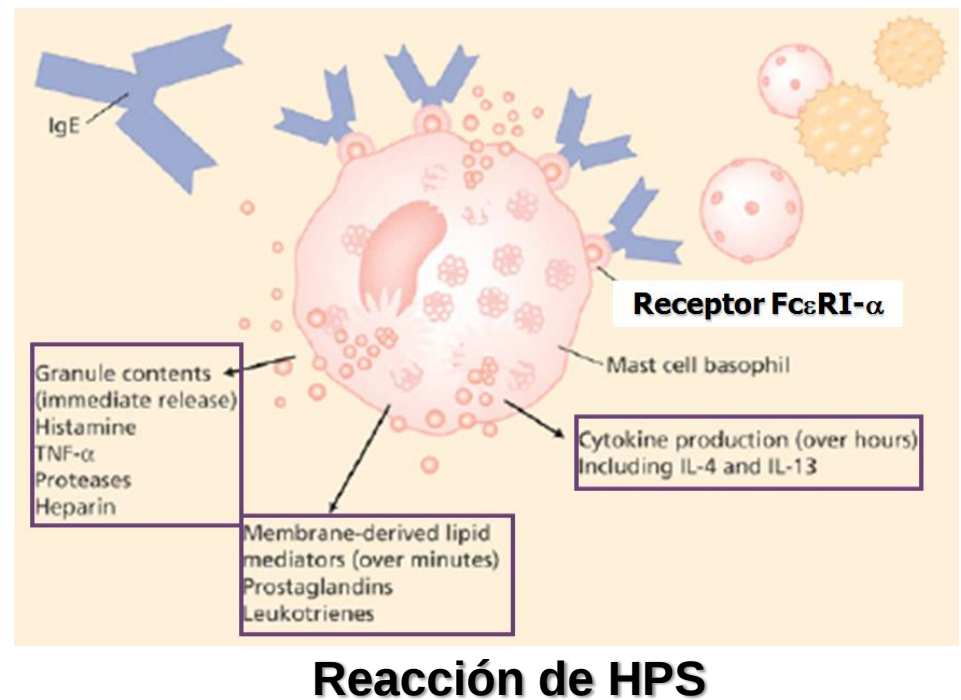
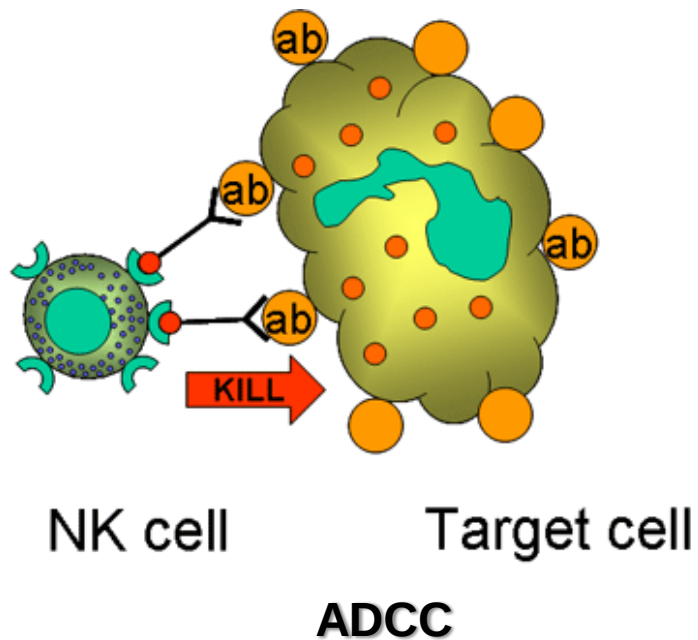
- Funciones efectoras:
 - Neutralización de microbios y productos tóxicos.
 - Activación del complemento.
 - Opsonización de patógenos para potenciar la fagocitosis.
 - Citotoxicidad mediada por células dependiente de Ac.
 - HPS (activación de mastocitos).



Protección de las mucosas

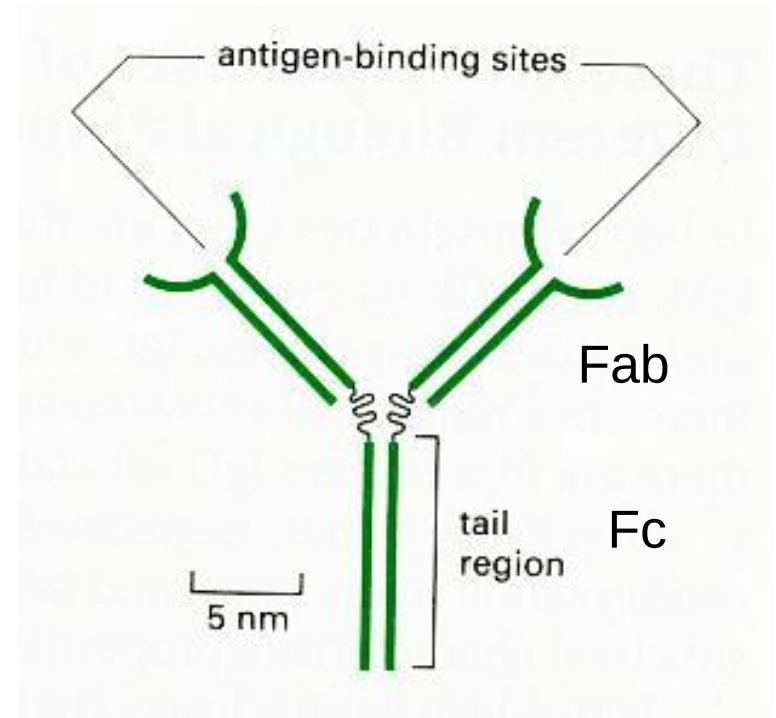


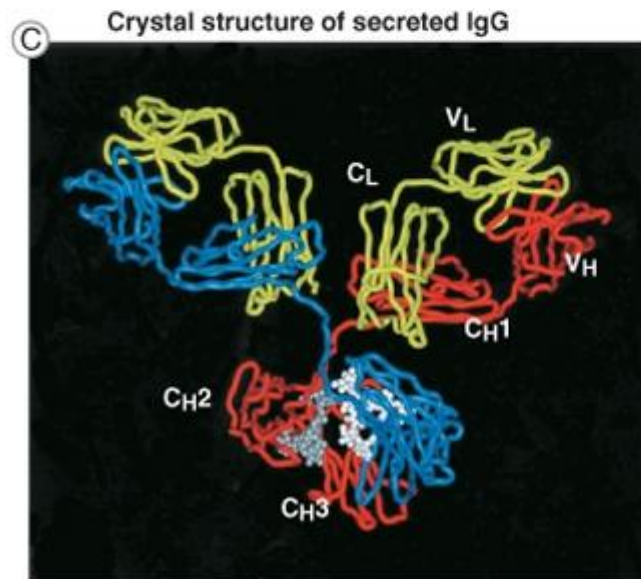
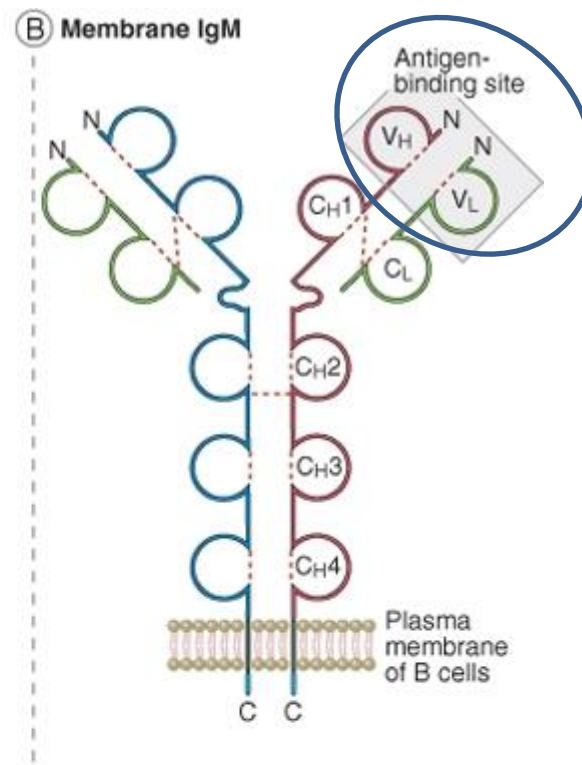
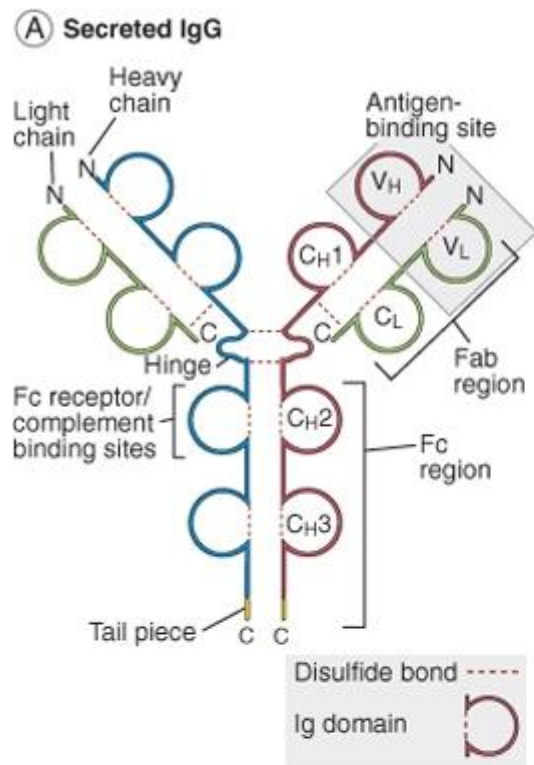
© Elsevier, Abbas et al: Cellular and Molecular Immunology 6e - www.studentconsult.com



Estructura de los Ac

- Gamma globulinas.
- Inmunoglobulina.
- Presentan la misma estructura básica pero presentan variabilidad en región que U Antígenos.
- 2 cadenas livianas y pesadas.





- **Dominios IgG:** residuos 110 aá
- **Extremo N- terminal:** **región variable (V)** que participa en reconocimiento de Ag.
- **Extremo C- terminal:** **región constante (C)** que media función efectora.

Aspectos estructurales de la Región C y su relación entre funciones efectoras.

IgD (δ)

IgA (α)

IgM (μ)

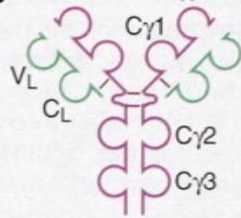
IgE (ϵ)

IgG (γ)

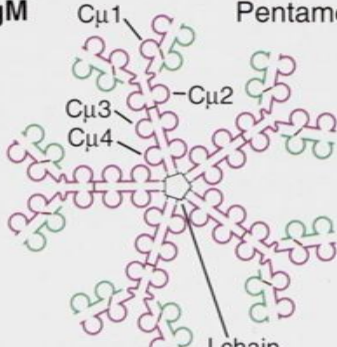
- Pueden ser divididos dentro de distintas clases y subclases basado en las diferencias en la estructura de la cadenas pesadas de la región C.
- Clases de Ac: ISOTIPOS

Aspectos estructurales de la Región C y su relación entre funciones efectoras.

IgG

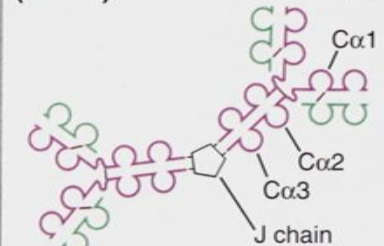
Subtipos	Cadena H	mg/ml suero	Vida 1/2	Forma secretada	Funciones
IgG1-4	γ (1, 2, 3, or 4)	13.5	23	IgG1 	Monomer Opsonization, complement activation, antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, neonatal immunity, feedback inhibition of B cells

IgM

None	μ	1.5	5	IgM 	Pentamer Naive B cell antigen receptor, complement activation
------	-------	-----	---	---	--

Funciones efectoras son mediadas por la U de las regiones C de la cadena pesada a receptores Fc de fagocitos, NK, mastocitos y proteínas del plasma (Complemento).

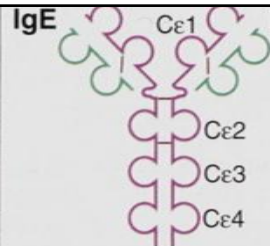
IgA

Subtipos	Cadena H	mg/ml suero	Vida 1/2	Forma secretada	Funciones
IgA1, 2	α (1 or 2)	3.5	6	IgA (dimer) Monomer, dimer, trimer 	Mucosal immunity

IgD

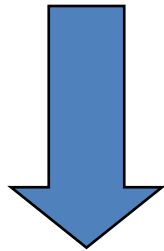
None	δ	Trace	3	None	Naive B cell antigen receptor
------	----------	-------	---	------	-------------------------------

IgE

None	ϵ	0.05	2	IgE Monomer 	Immediate hypersensitivity
------	------------	------	---	---	----------------------------

2. Antígenos

- Moléculas que generan una respuesta inmune cuando se introducen en el organismo.
- Cualquier sustancia que es capaz de U a un Ac o receptor de LT.



- Proteínas.
- Carbohidratos.
- Lípidos.
- Ácidos nucleicos.

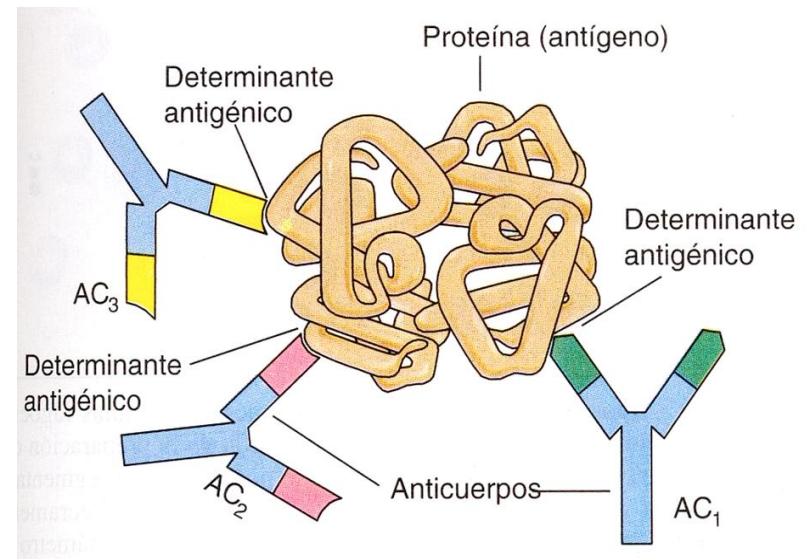
INMUNOGENICIDAD



© KA BOOM ESTUDIO S.A. DE C.V.

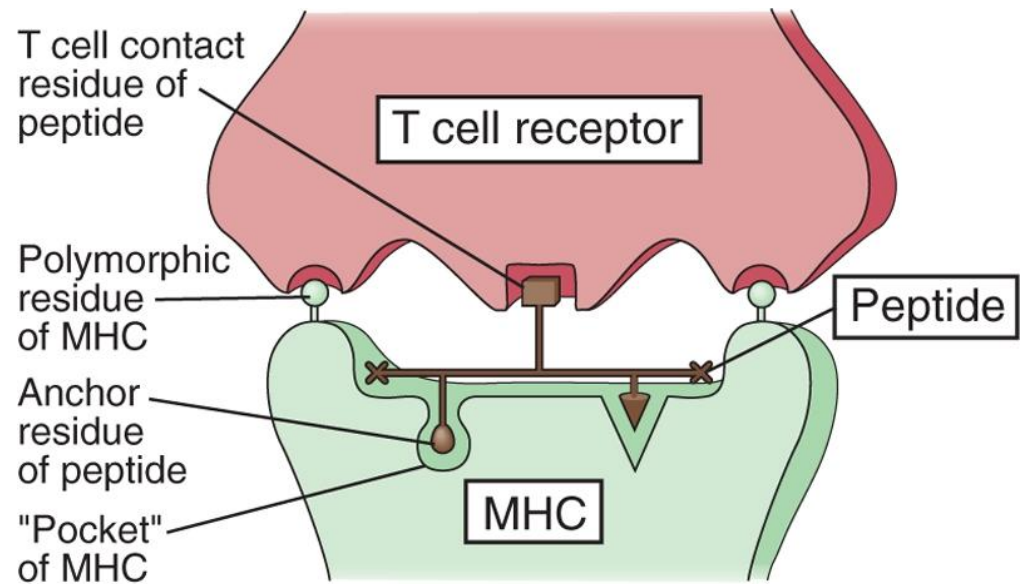
Antígenos Proteicos

- **EPITOPO:** Sitio de reconocimiento específico de los anticuerpos en el antígeno, donde estos se unen
- Múltiples epitopos: multivalencia > inmunogenicidad y antigenicidad.
- **INMUNÓGENOS** (> 10 Kda): moléculas que estimulan la respuesta inmune.
- Hapteno (< 5Kda) + Proteína carrier: **INMUNÓGENO**.

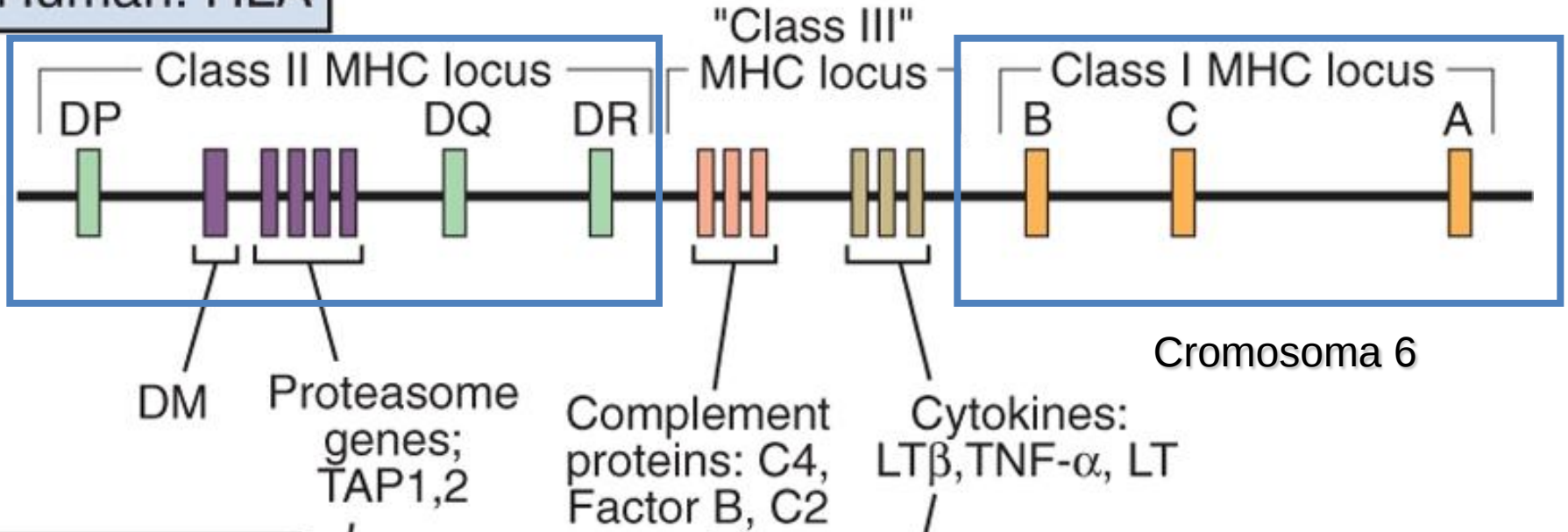


3. Complejo Mayor de Histocompatibilidad (MHC).

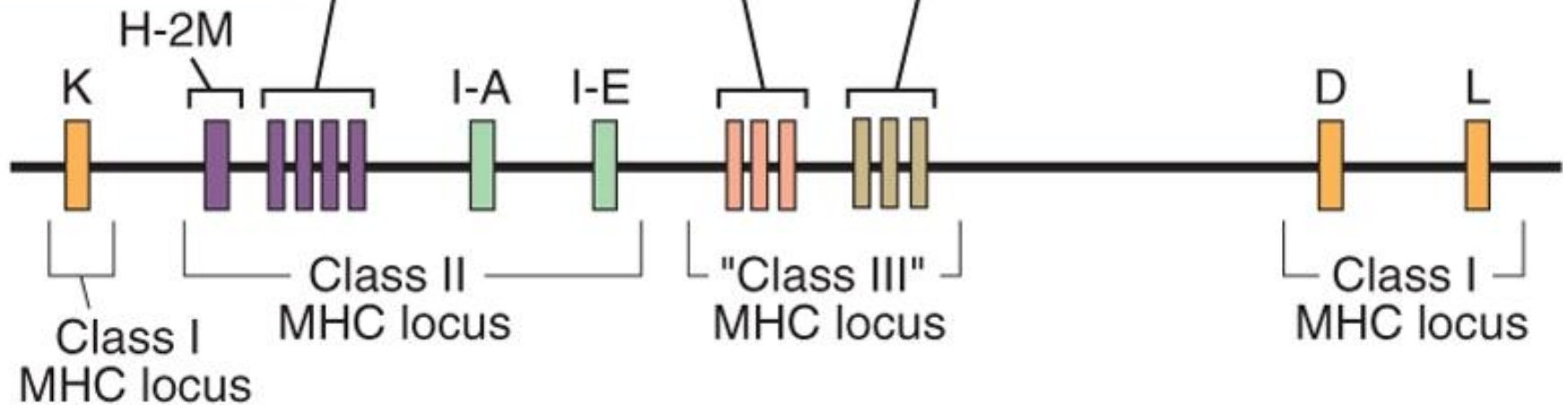
- Loci en que se encuentran genes que codifican proteínas especializadas, encargadas del procesamiento y presentación de Ag para ser reconocido por los LT.
- Función: presentación de péptidos a LT.
 - MHC I: LTCD8+.
 - MHC II: LTCD4+.



Human: HLA



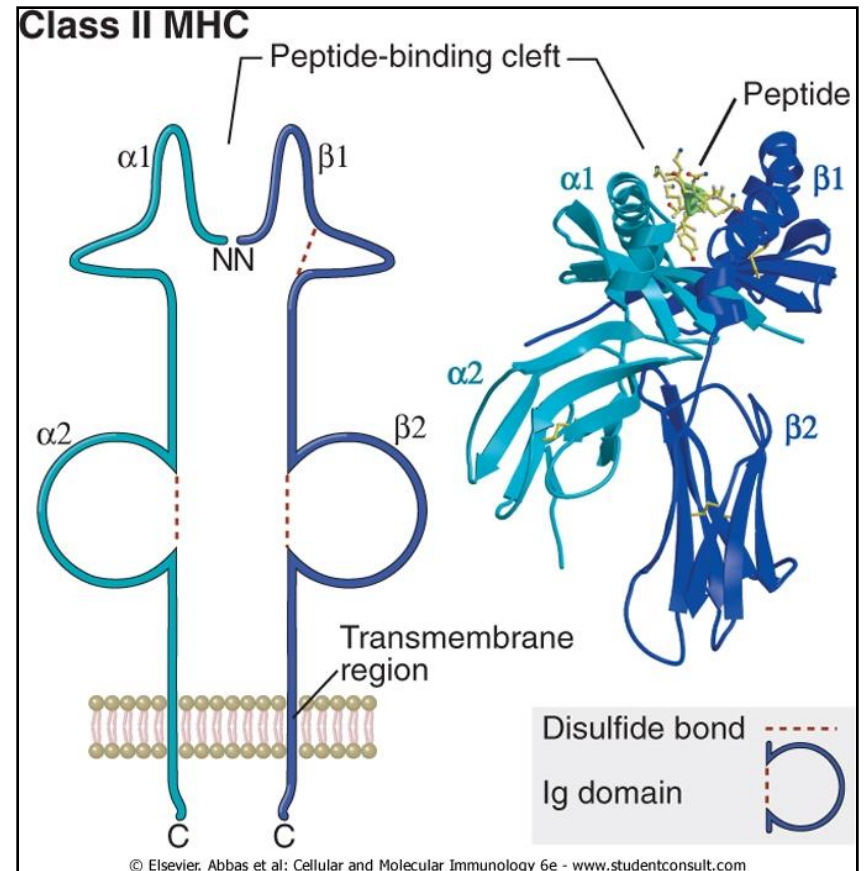
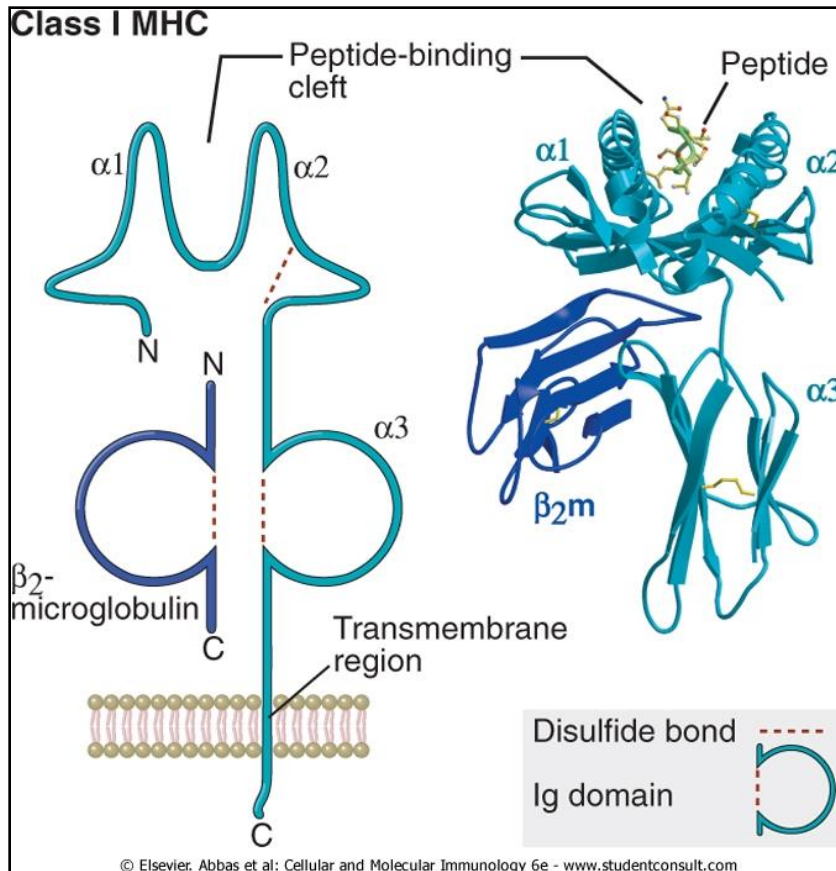
Mouse: H-2



Estructura de moléculas MHC

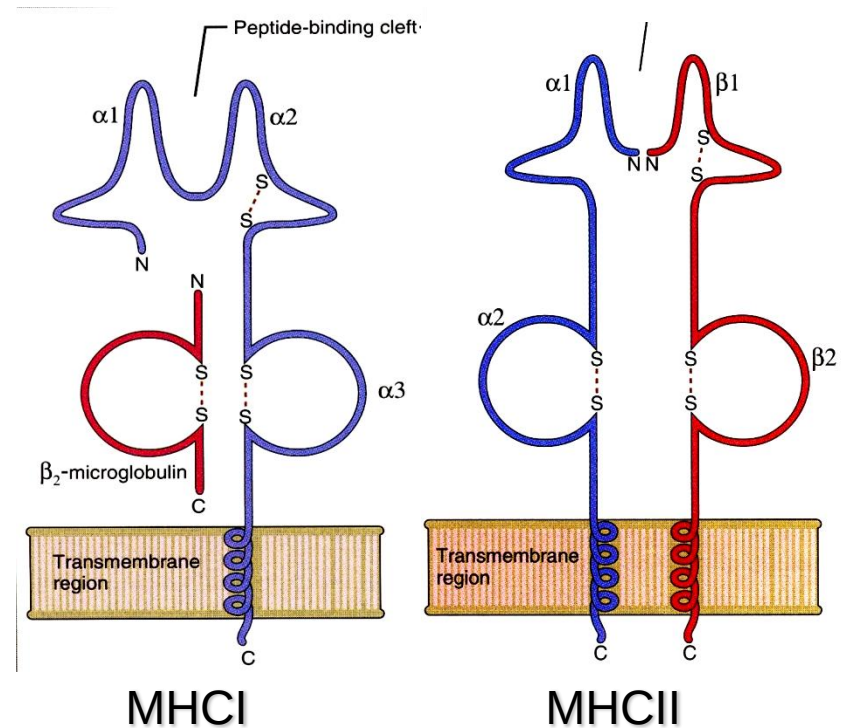
Aspecto	MHCI	MHCII
Cadenas polipéptidicas	α (44- 47kD) β 2– Microglobulina (12 kD).	α (32- 34 kD) β (29-32 kD)
Localización de residuos polimorficos	Dominios α 1– α 2	Dominios α 1– β 1
Sitio de U para LT	α 3 se U con CD8	β 2 se U con CD4
Tamaño de sitio de la hendidura de U del péptido	8-11 residuos	10 a 30 residuos o >
Nomenclatura	HLA-A, HLA-B, HLA-C	HLA-DR, HLA-DQ, HLA-DP

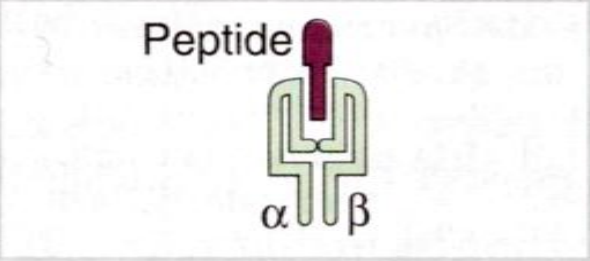
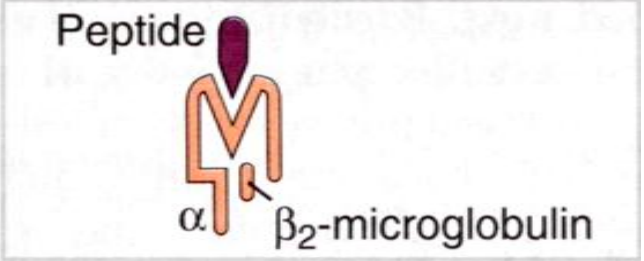
Estructura de moléculas MHC



Expresión de moléculas MHC.

- MHC I se expresa en forma constitutiva en todas las células nucleadas.
- MHC II se expresa en células dendríticas, LB, macrófagos y otros tipos celulares.
 - MHC I presentan péptidos de microbios intracelulares a LT-CD8+.
 - MHC II presentan péptidos de microbios extracelulares a LT-CD4+.

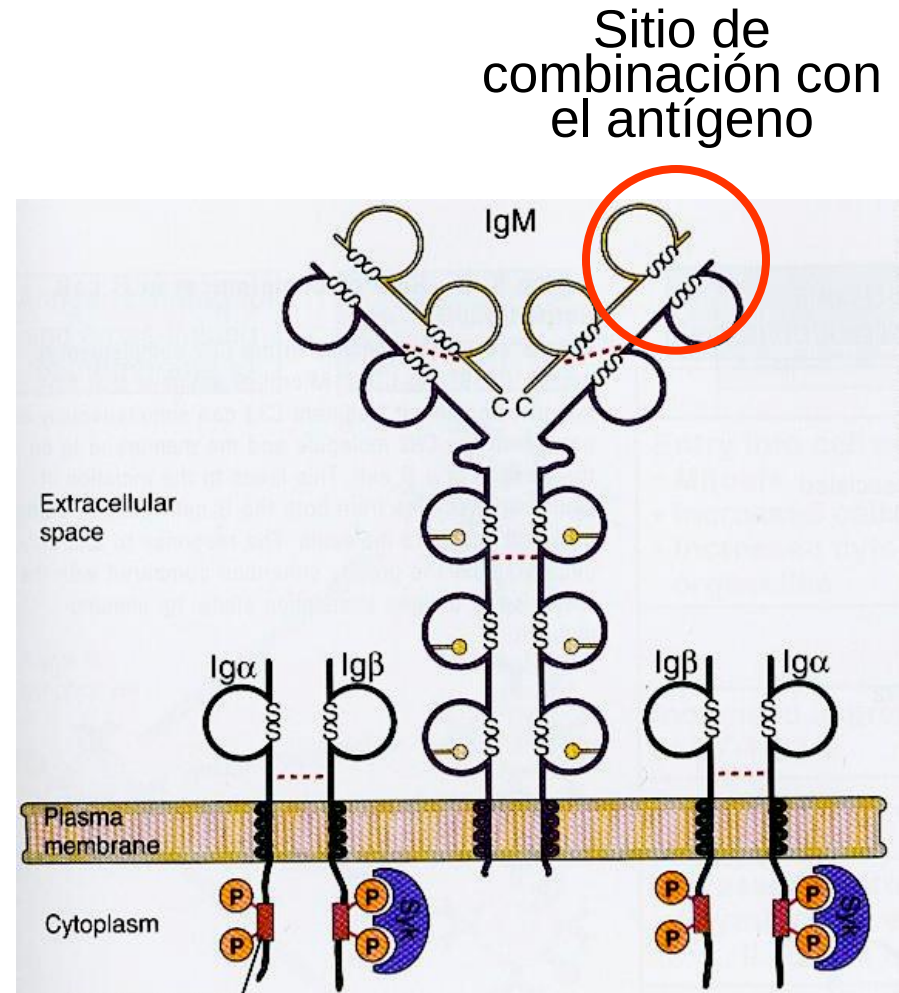


Feature	Class II MHC pathway	Class I MHC pathway
Composition of stable peptide-MHC complex	Polymorphic α and β chains, peptide 	Polymorphic α chain, β_2-microglobulin, peptide 
Types of APCs	Dendritic cells, mononuclear phagocytes, B lymphocytes; endothelial cells, thymic epithelium	All nucleated cells
Responsive T cells	CD4 ⁺ T cells	CD8 ⁺ T cells
Source of protein antigens	Endosomal/lysosomal proteins (mostly internalized from extracellular environment)	Cytosolic proteins (mostly synthesized in the cell; may enter cytosol from phagosomes)
Enzymes responsible for peptide generation	Endosomal and lysosomal proteases (e.g., cathepsins)	Cytosolic proteasome

4. Receptores de Linfocitos: LB (BCR) y LT (TCR).

B Cell Receptor (BCR):

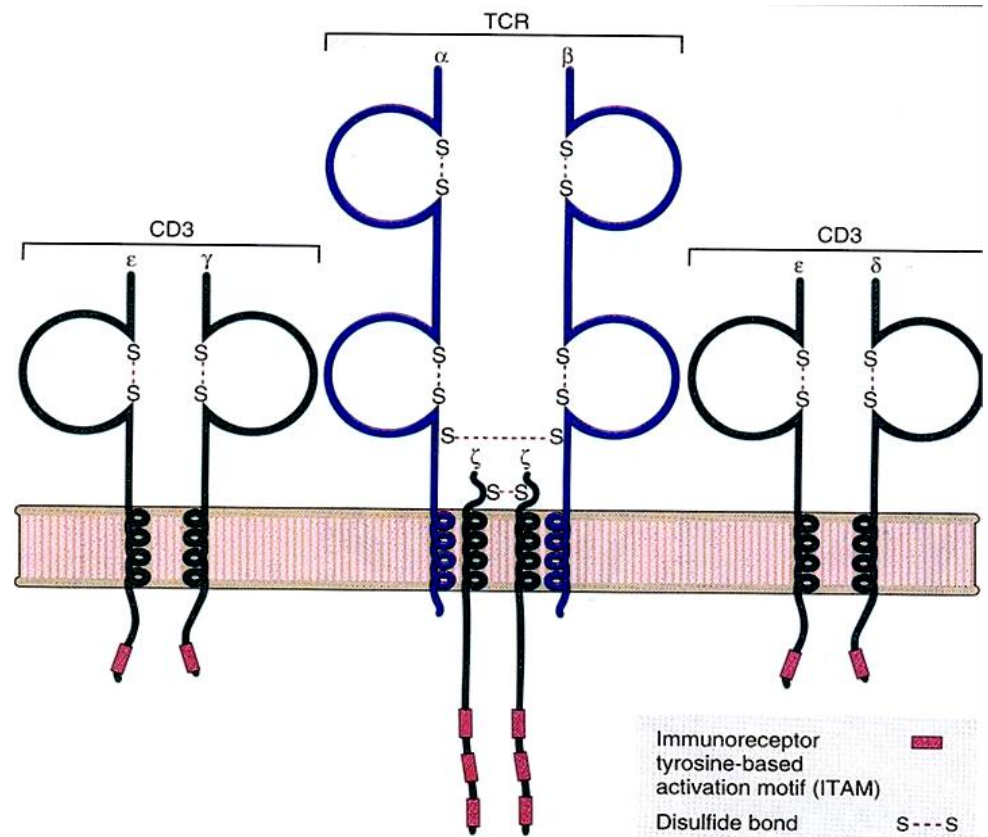
- LB inmunocompetentes: moléculas de IgM e IgD: receptores de membrana para Ag.
- BCR puede unir todo tipo de antígenos: células, macromoléculas, haptenos, péptidos.
- Su unión con antígenos es fuerte, reversible, no covalente.



4. Receptores de Linfocitos: LB (BCR) y LT (TCR).

T Cell Receptor (TCR):

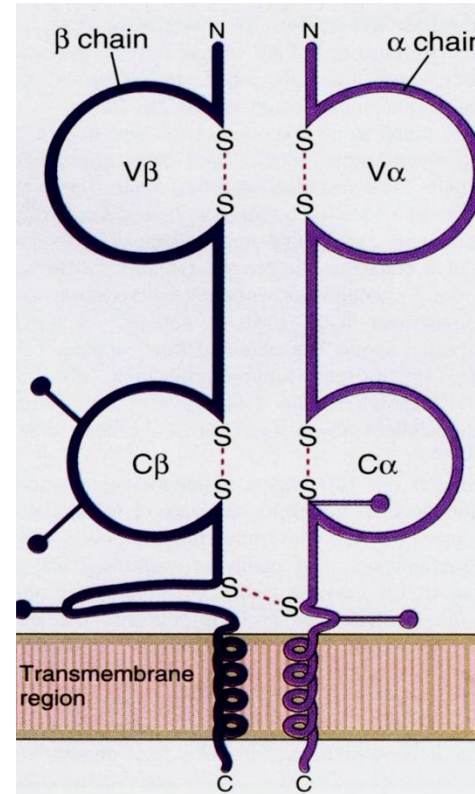
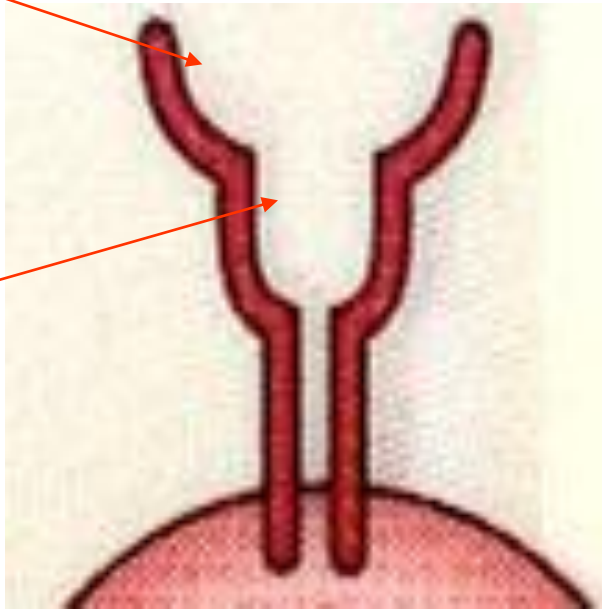
- LT inmunocompetentes: TCR asociados a un co-receptor: CD4+ o CD8+.
- TCR sólo reconoce fragmentos de antígenos proteicos: péptidos.
- Para ser reconocidos por TCR los péptidos deben estar asociados con moléculas MHC-I o MHC-II en la membrana de APC.



Estructura del TCR

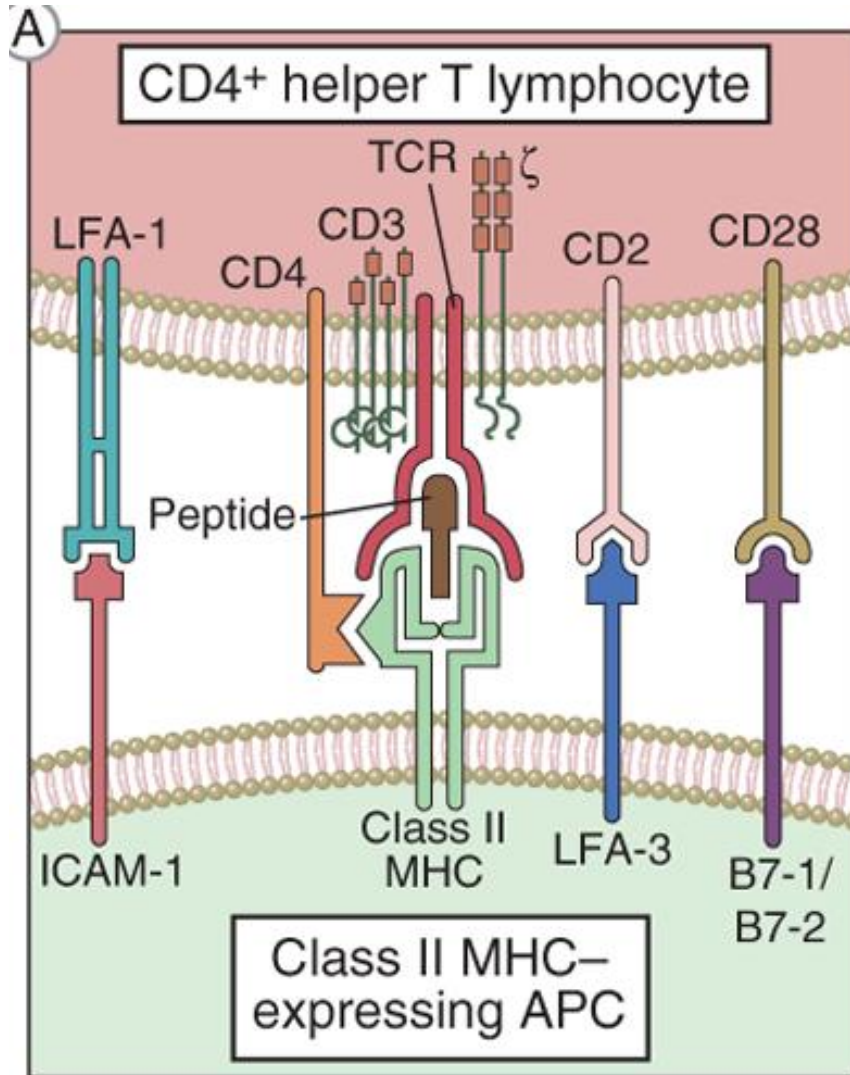
Unión de
molécula
MHC

Unión de
péptido

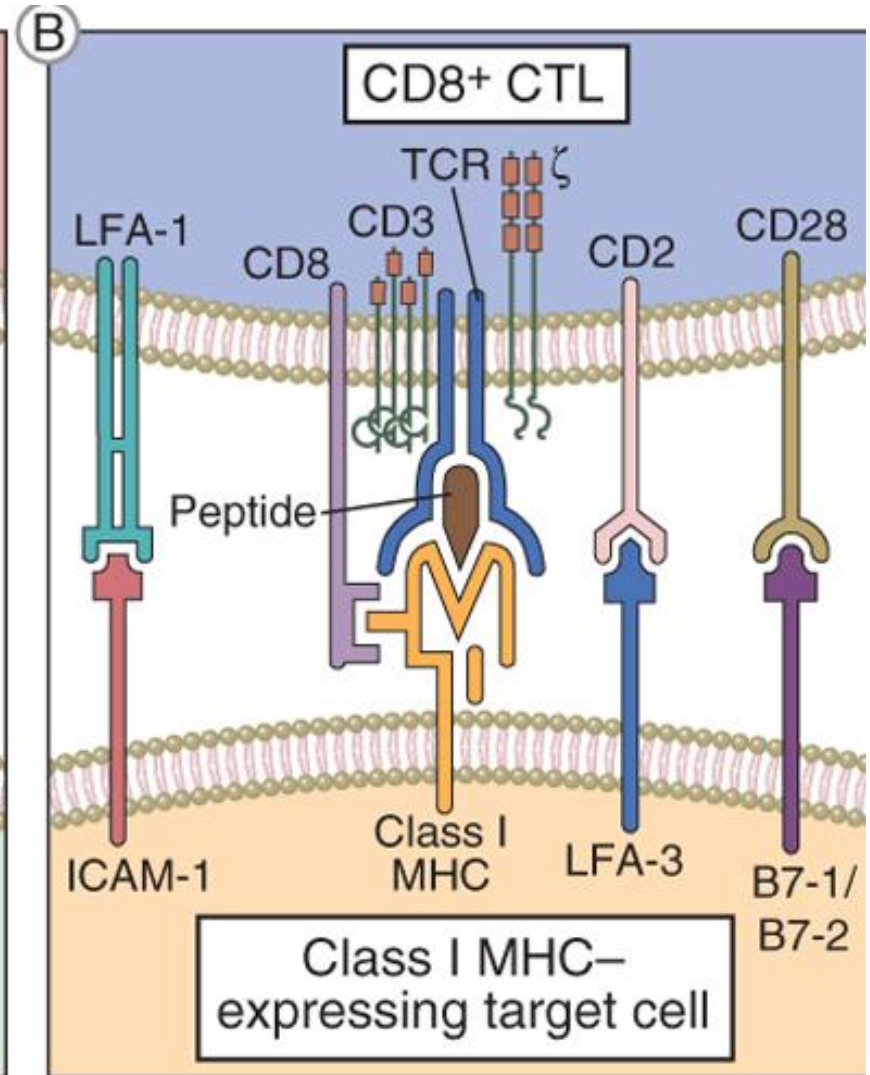


Sitio de unión
con el
complejo
péptido/ MHC

Linfocito T CD4+

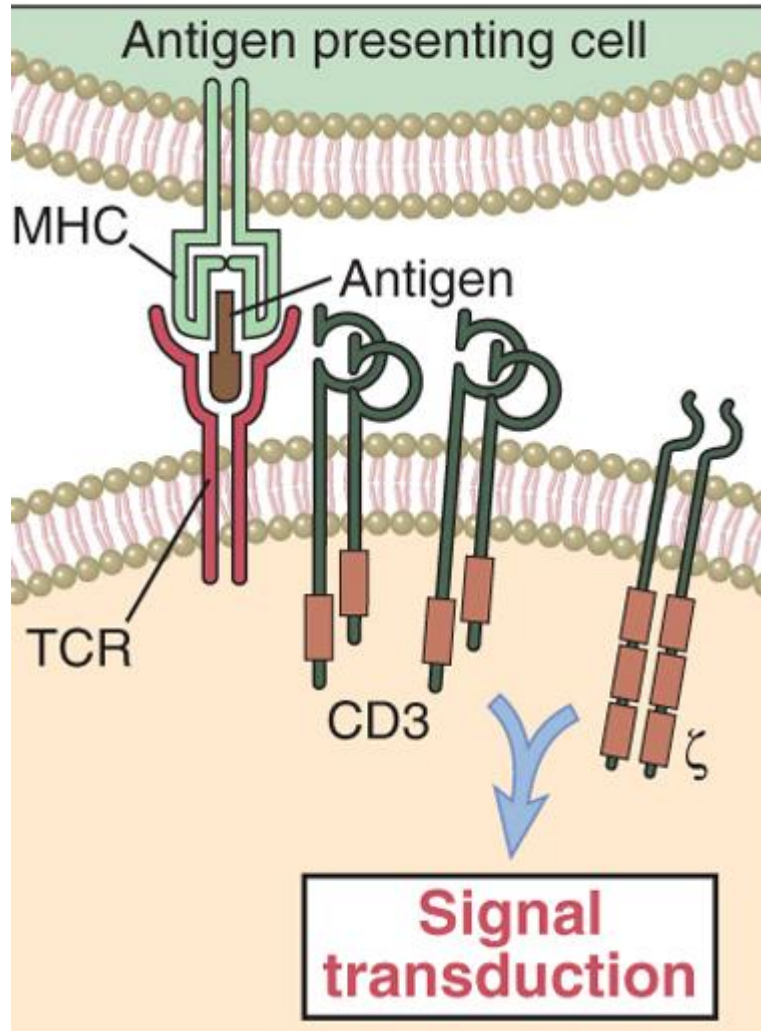


Linfocito T CD8+



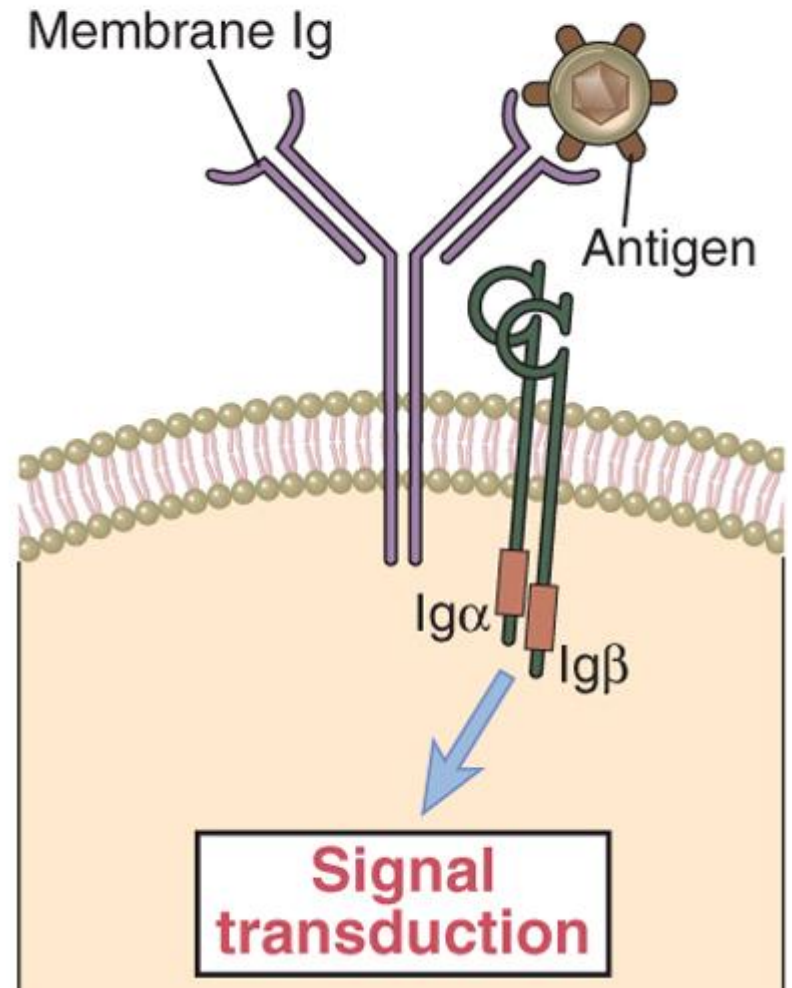
Linfocito T

T cell receptor (TCR)

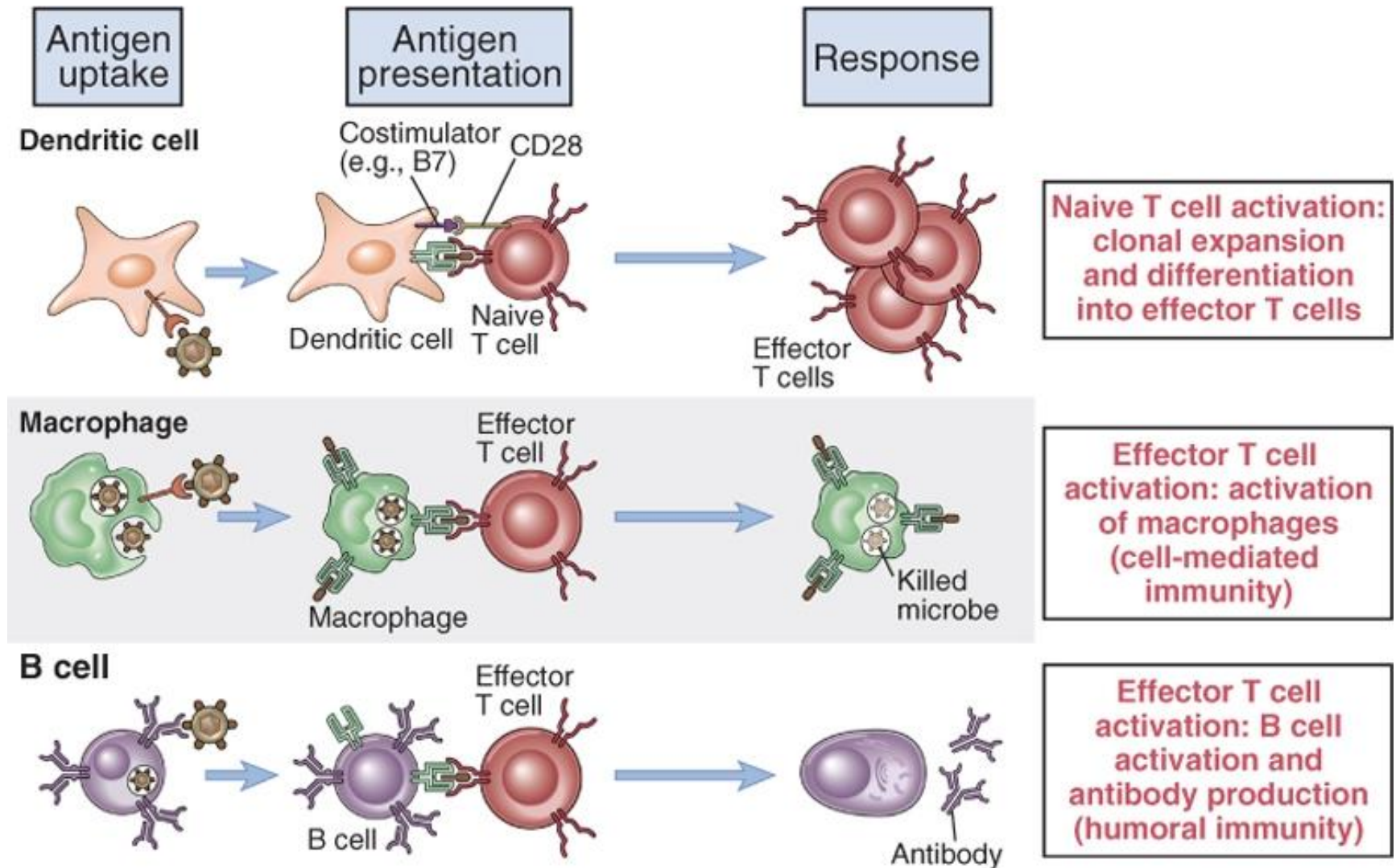


Linfocito B

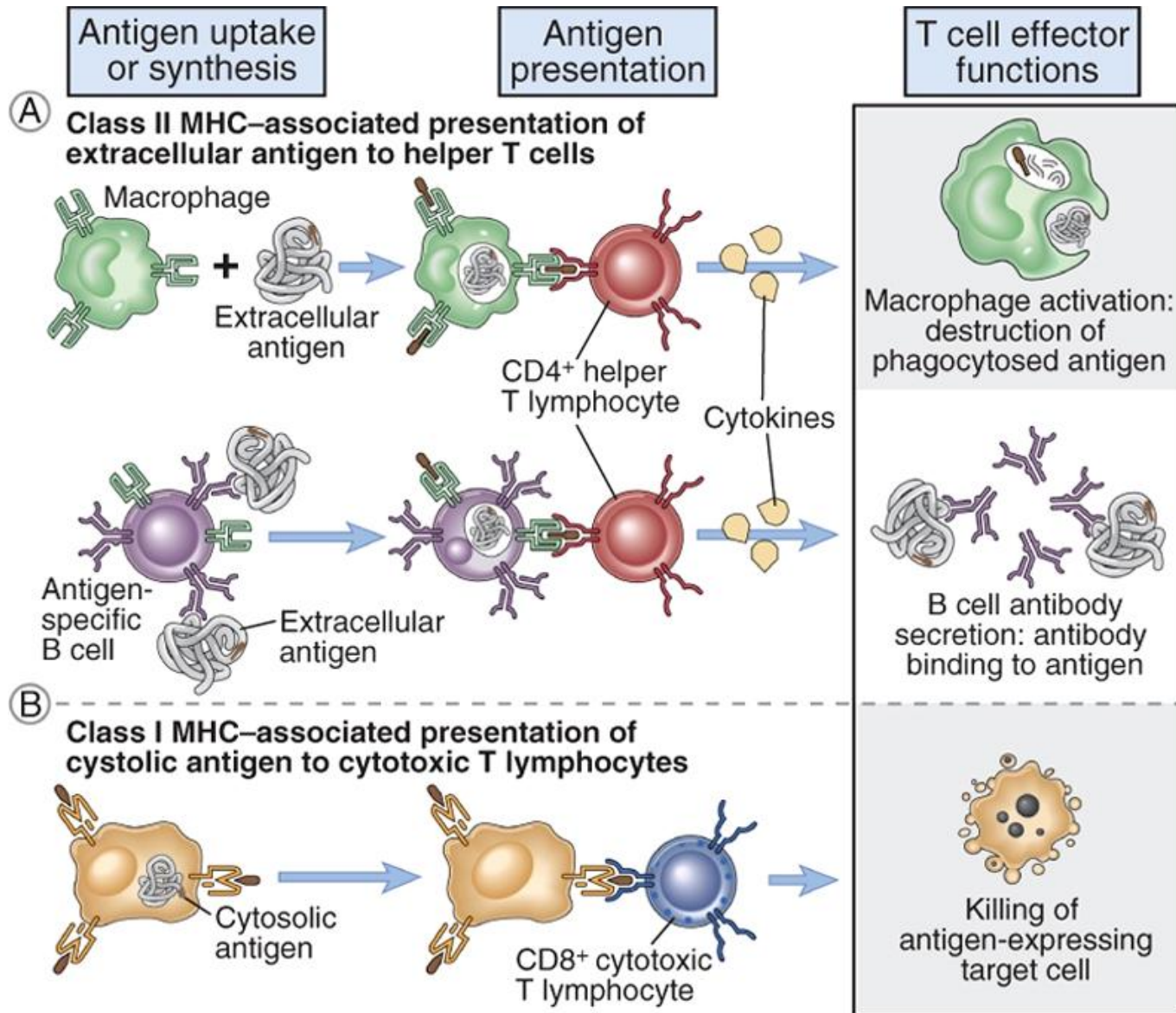
Antibody (Immunoglobulin)



Presentación Antigénica

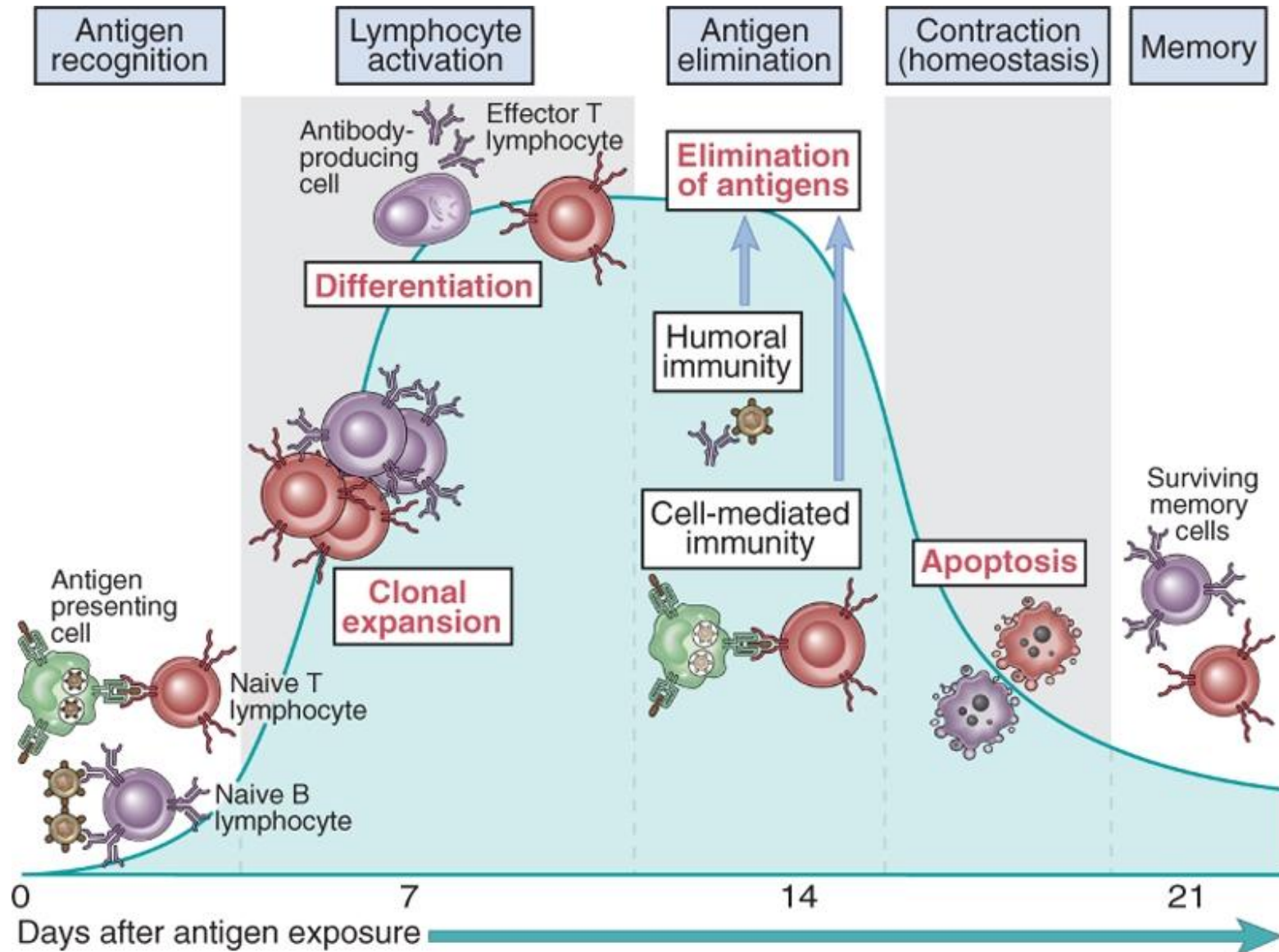


Presentación Antigénica

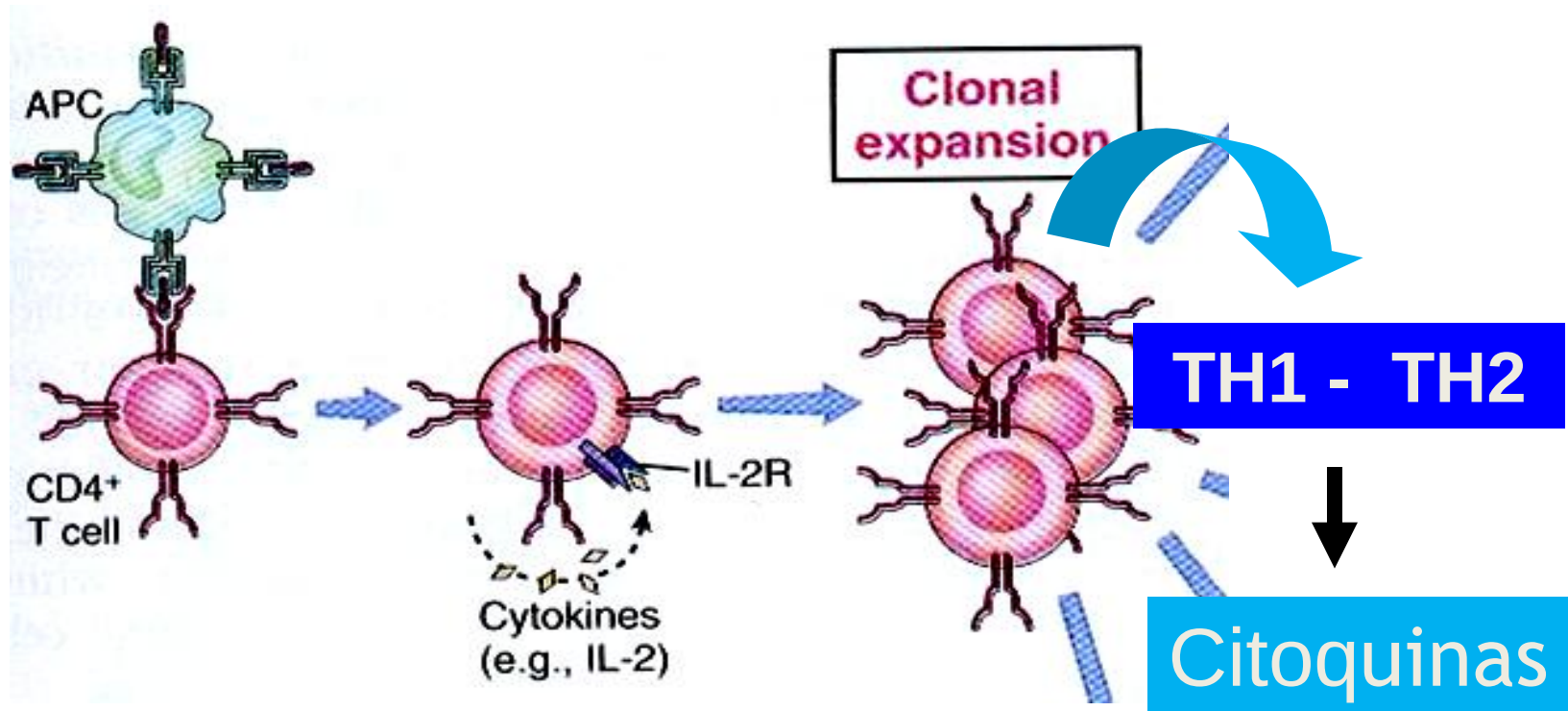


IV. ¿Cómo se activa la respuesta inmune?

Etapas de la Inmunidad Adquirida



Activación LT CD4+

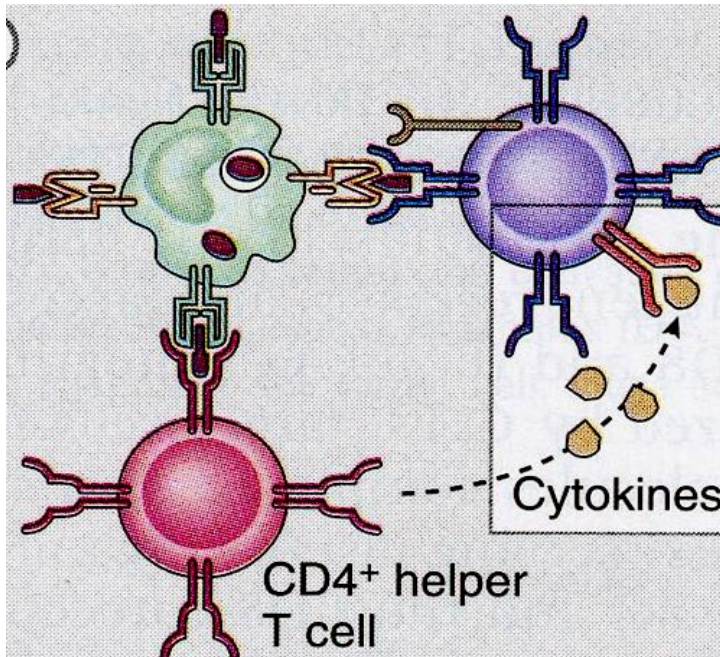


1ª señal: Complejo MHC-II- Péptido + TCR

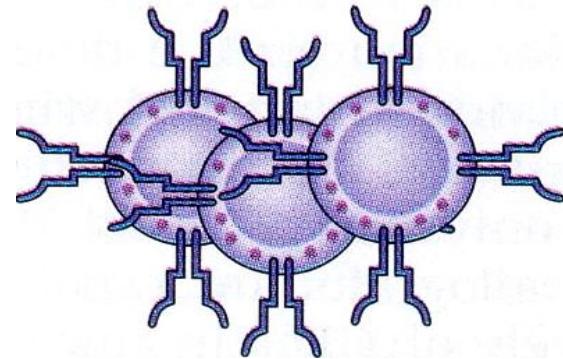
2ª señal: Moléculas coestimulatorias

- B7-1/B7-2 (APC) y CD-28 (LT).
- CD40 (APC) y CD40L (LT).

Activación LT CD8+



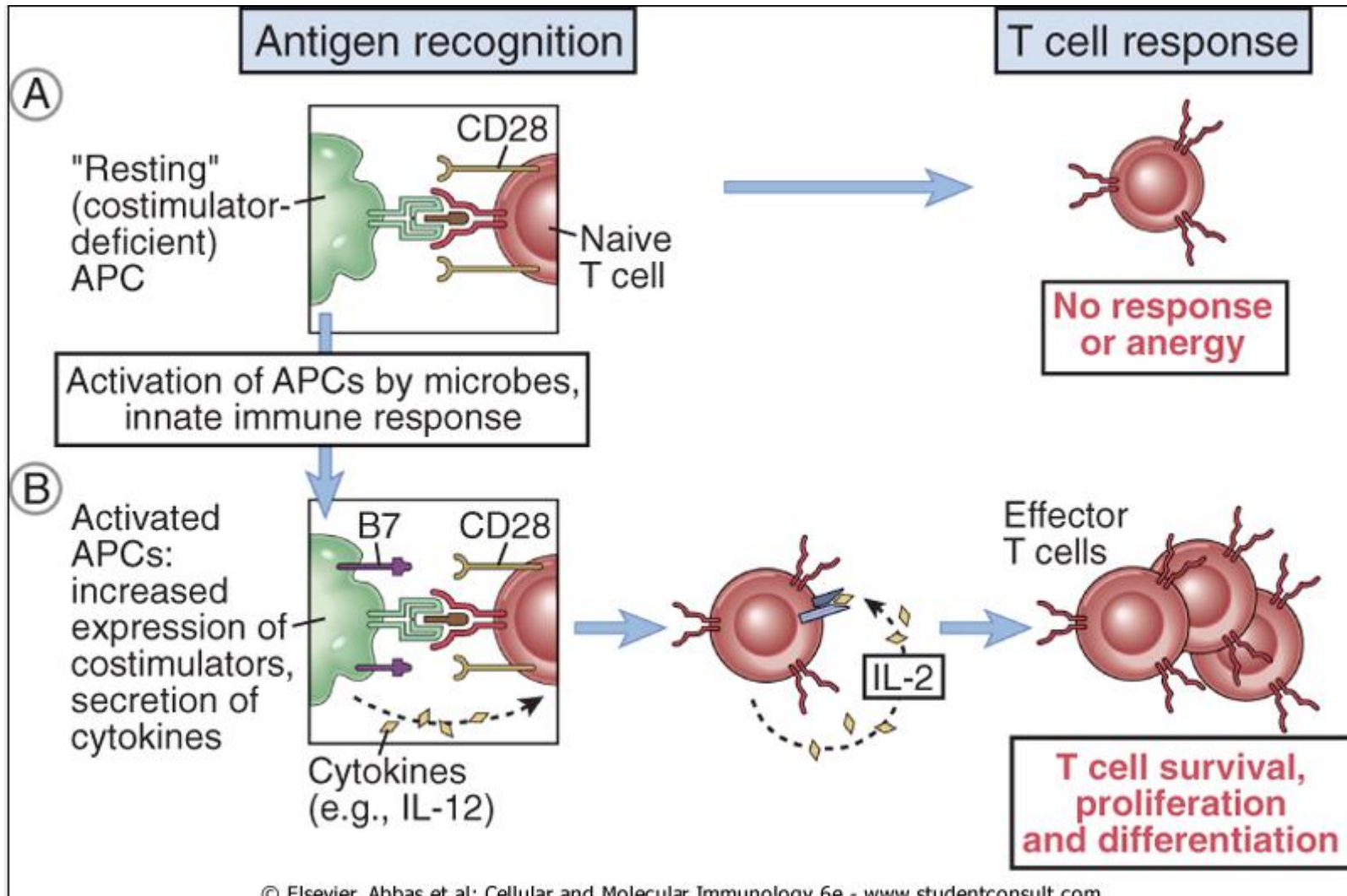
Proliferación



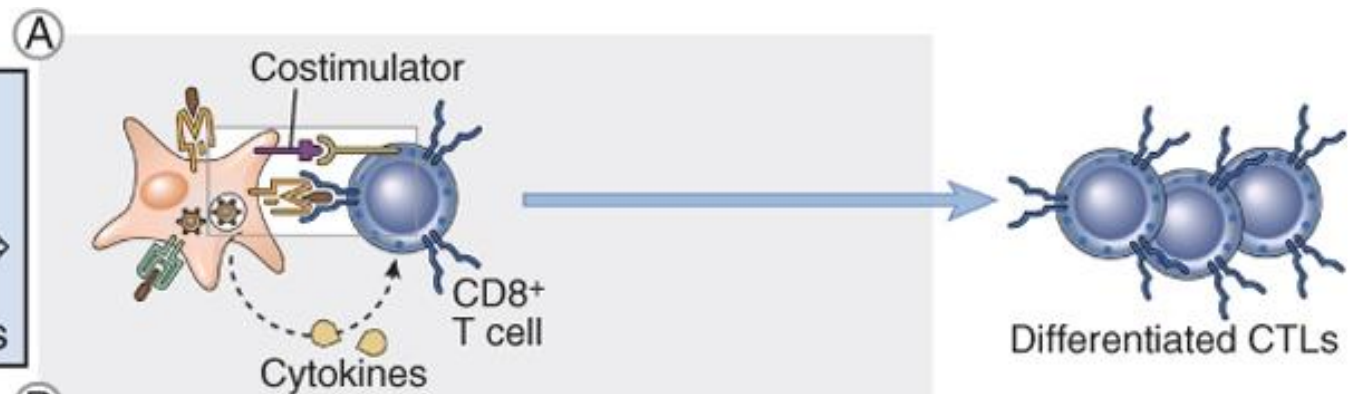
1^a señal: Complejo MHC-I- Péptido + TCR

2^a señal: Moléculas coestimulatorias

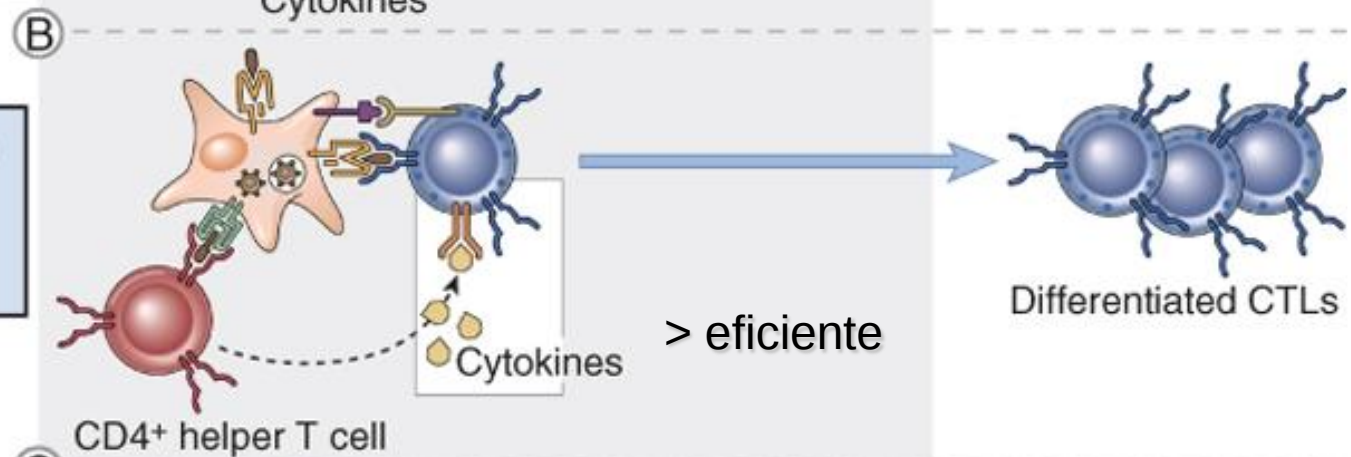
- B7-1/B7-2 (APC) y CD-28 (LT).
- CD40 (APC) y CD40L (LT).
- Citoquinas LT CD4+



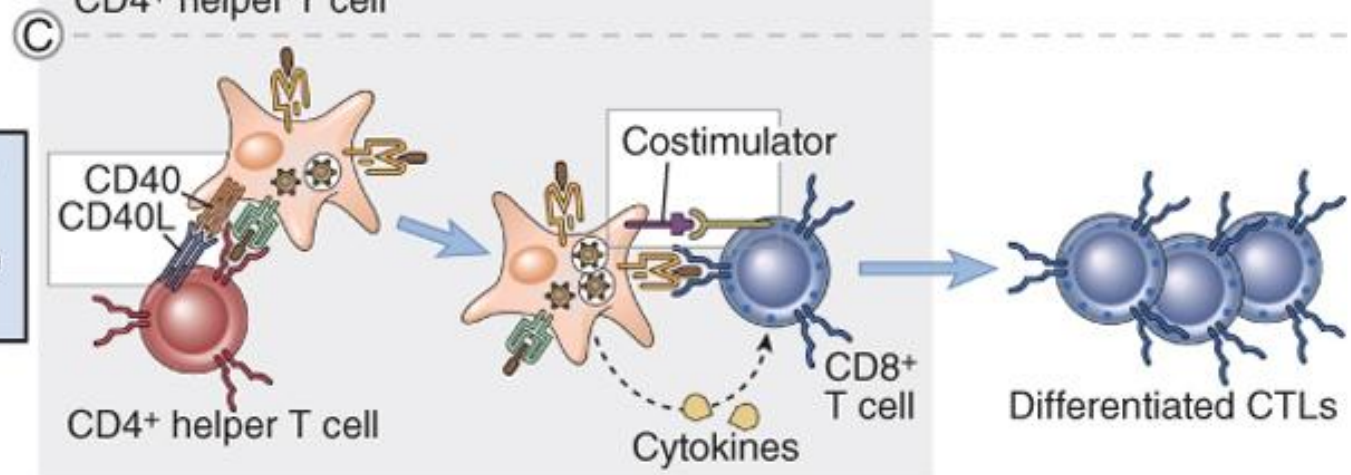
CD8⁺ T cells recognize antigen + costimulators on professional APCs $\Rightarrow$ CTL differentiation without helper T cells



CD4⁺ helper T cells produce cytokines that stimulate CTL differentiation

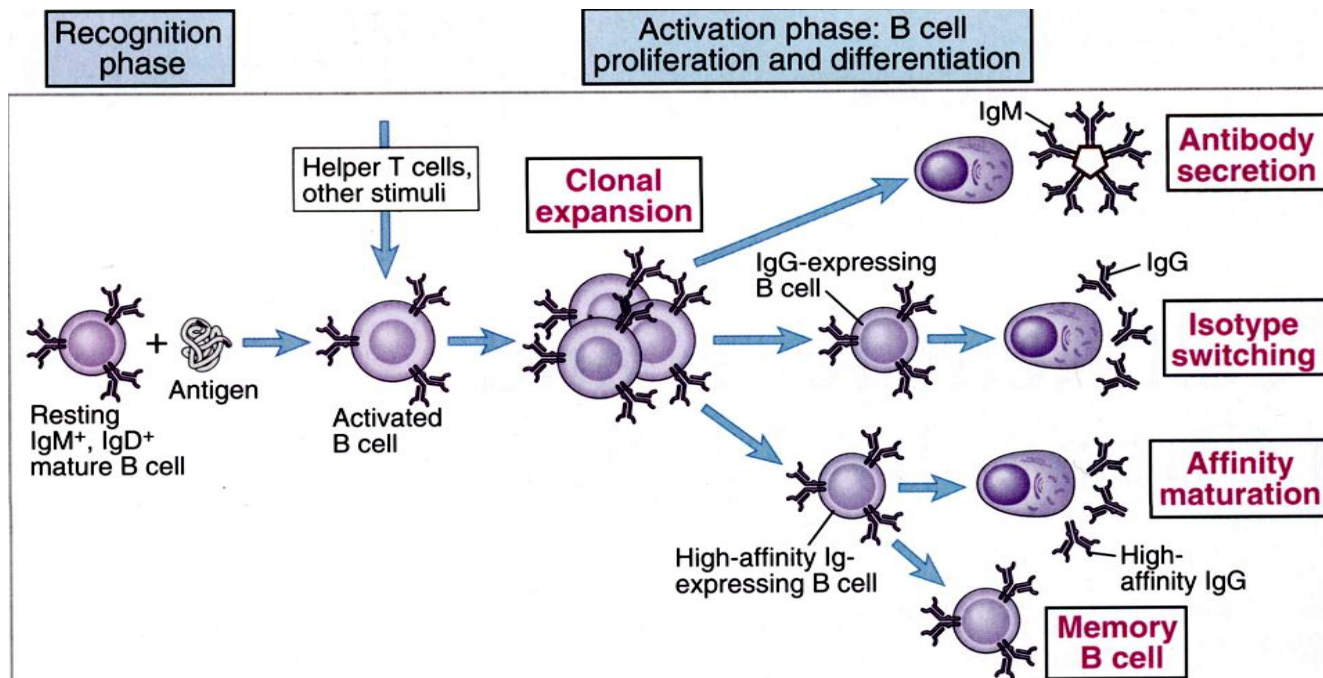


CD4⁺ helper T cells enhance the ability of APCs to stimulate CTL differentiation

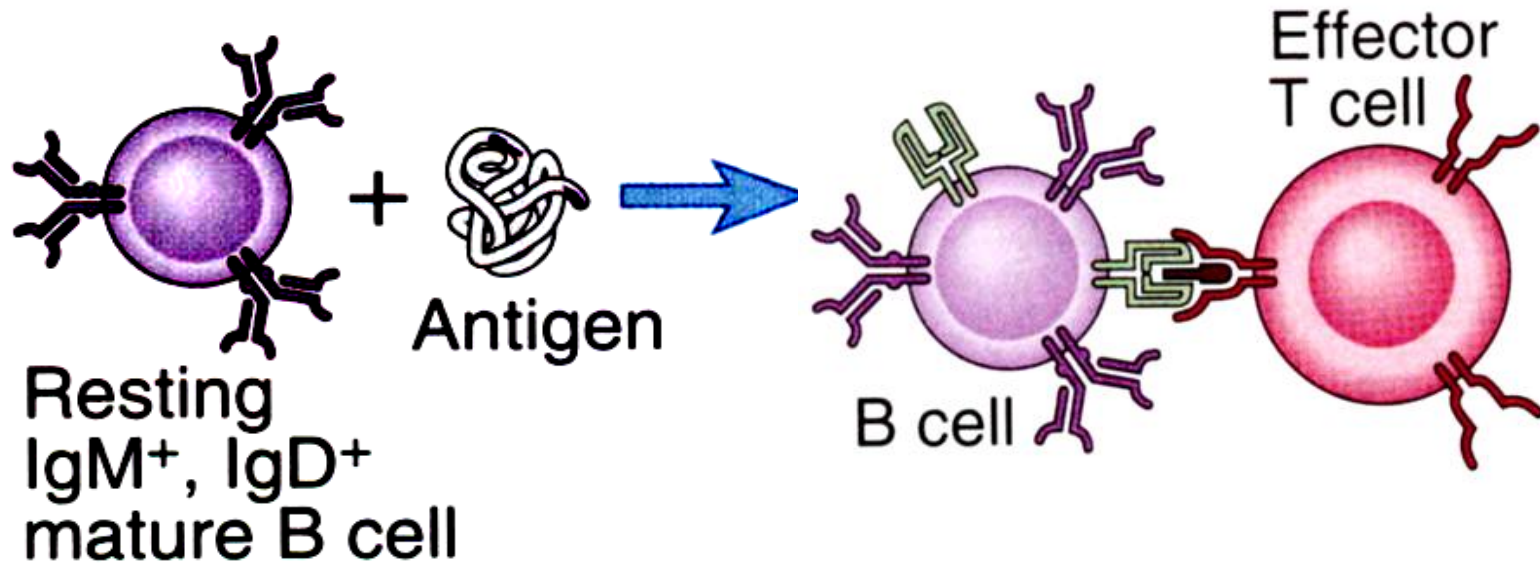


Activación LB

- El proceso de activación de LB y generación de Ac consiste en fases secuenciales: Ag se U a Ig de membrana IgM e IgD en LB naïve y activan los LB.
 - Dependiente de LT.
 - Independiente de LT.

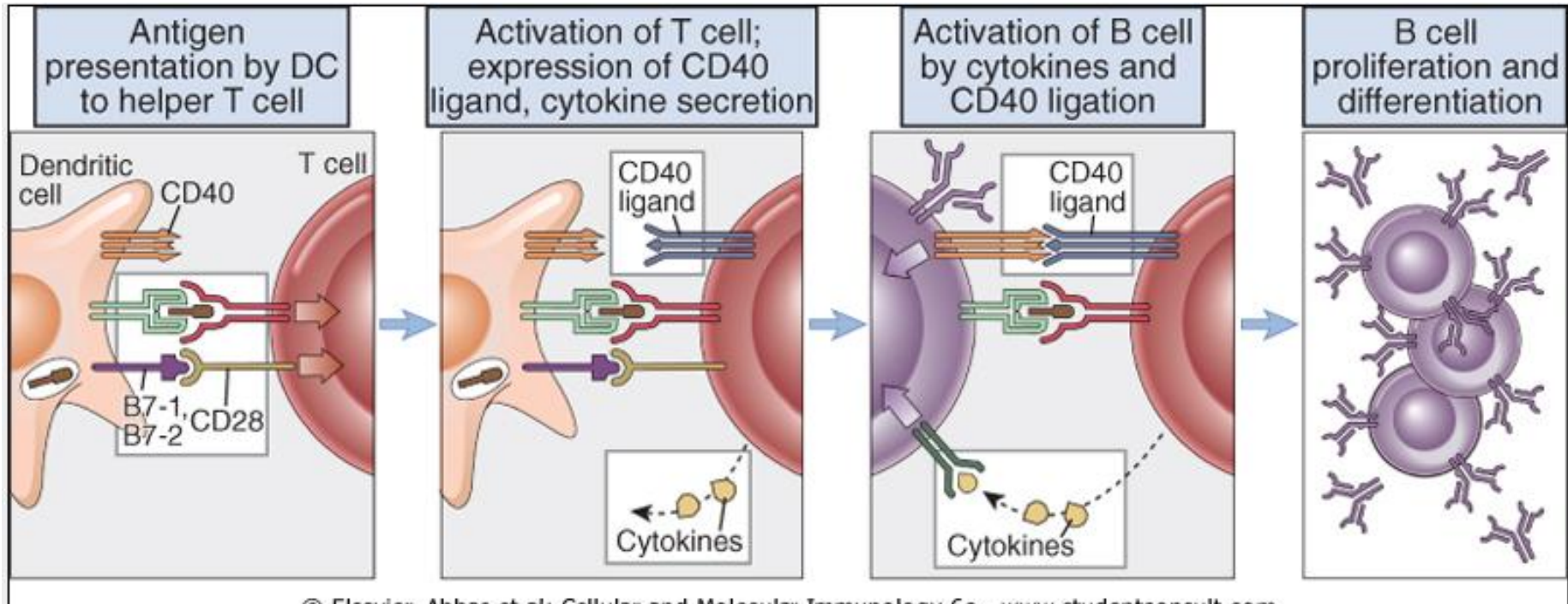


Activación de LB T-dependiente

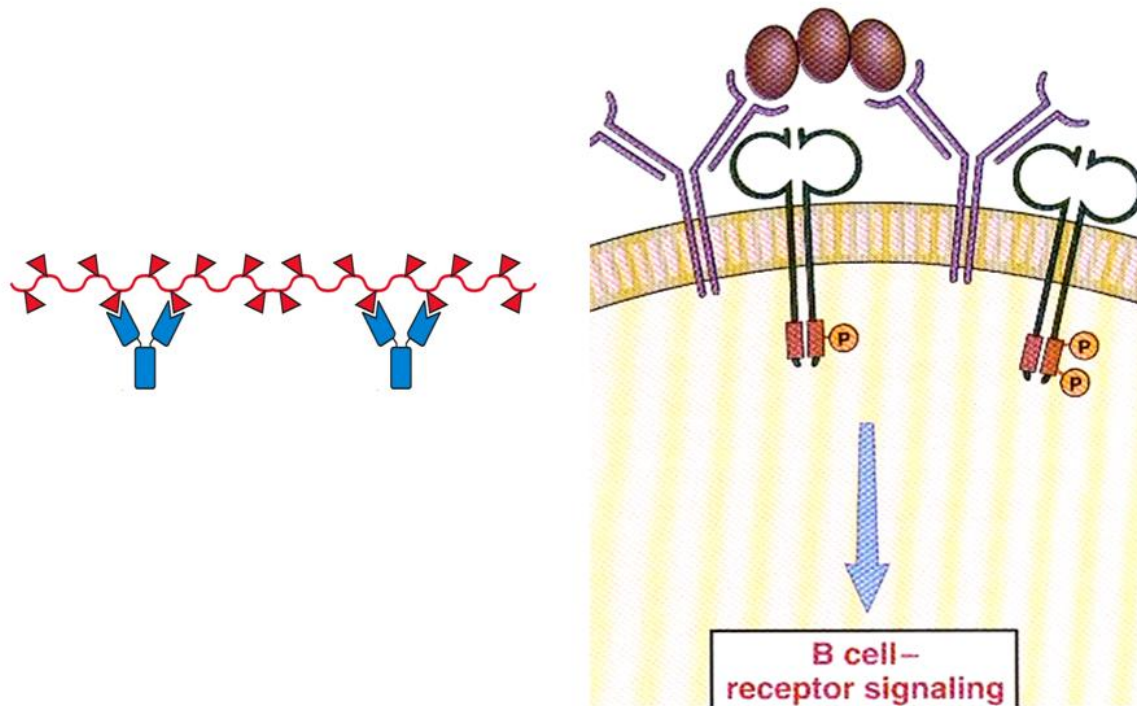


- Ac que responden a Ag proteicos requieren que LT CD4+ reconozcan el Ag y estos juegan un rol esencial en la activación de LB: **T DEPENDIENTE**.

Mecanismos que activan la mediación de LB por LT helper



Activación de LB T-independiente: lípidos y carbohidratos

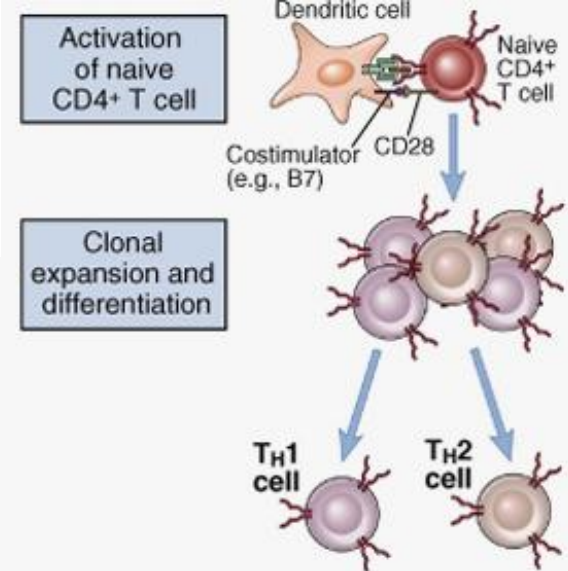


- Ac que responden a Ag multivalentes epitopos repetidos), polisacáridos y lípidos, no requieren que el Ag sea presentado por LT CD4+: **T INDEPENDIENTE.**

Respuesta efectora inmune

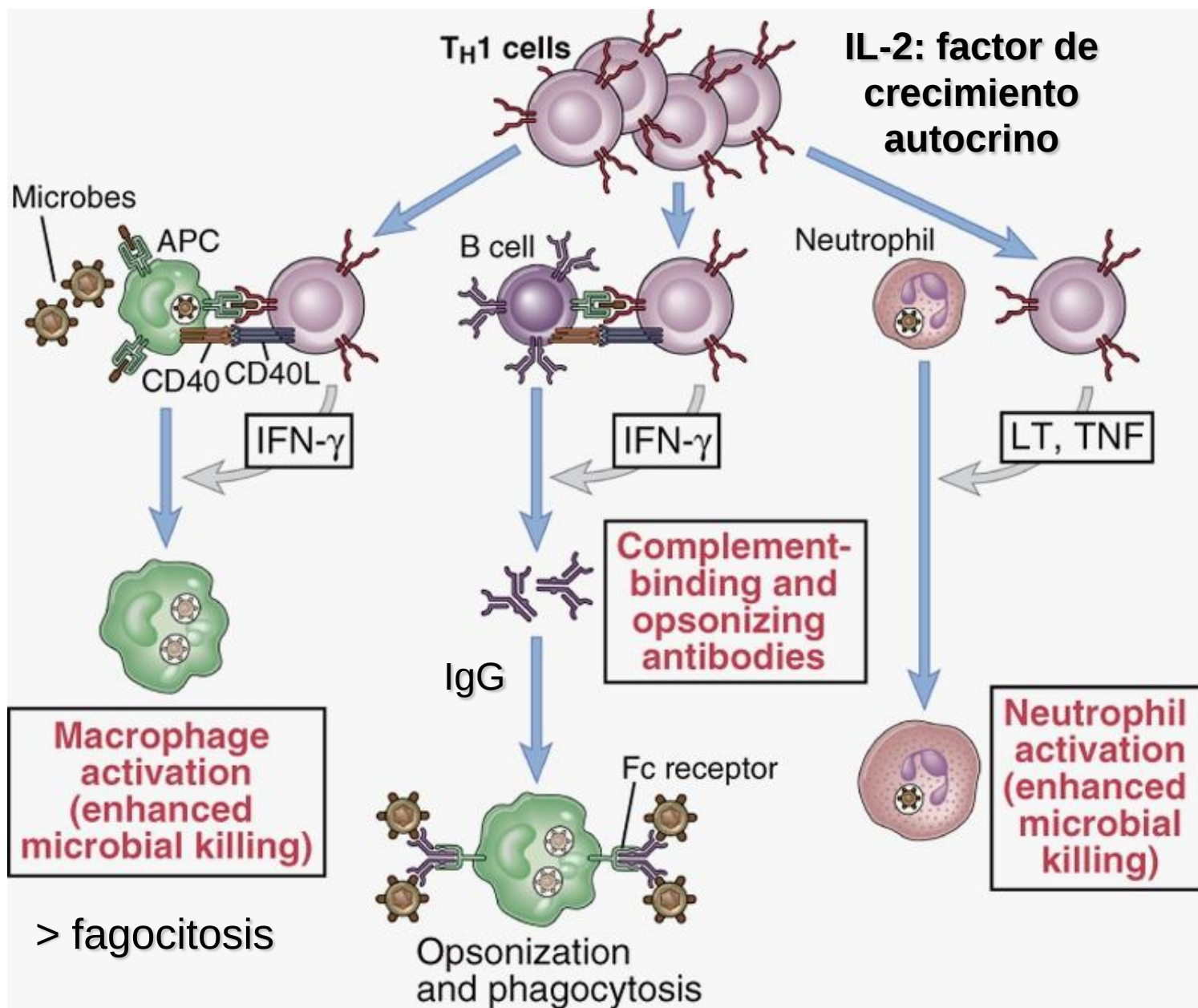
- **LTCD4+Th1:** reconocen Ag microbianos y activan fagocitos que destruyen microbios ingeridos.
- **LTCD4+ Th2:** median respuesta a helminto-parásitos: IgE y activan eosinófilos y mastocitos.
- **LT CD8+:** eliminan células infectadas, reservorios infectados (microbios intracelulares que se replican en el citoplasma) y células tumorales.
- **NK:** respuesta contra virus y microbios intracelulares en 1ª etapas de la infección, y células tumorales.

Subset TH1/ TH2 en LT CD4+

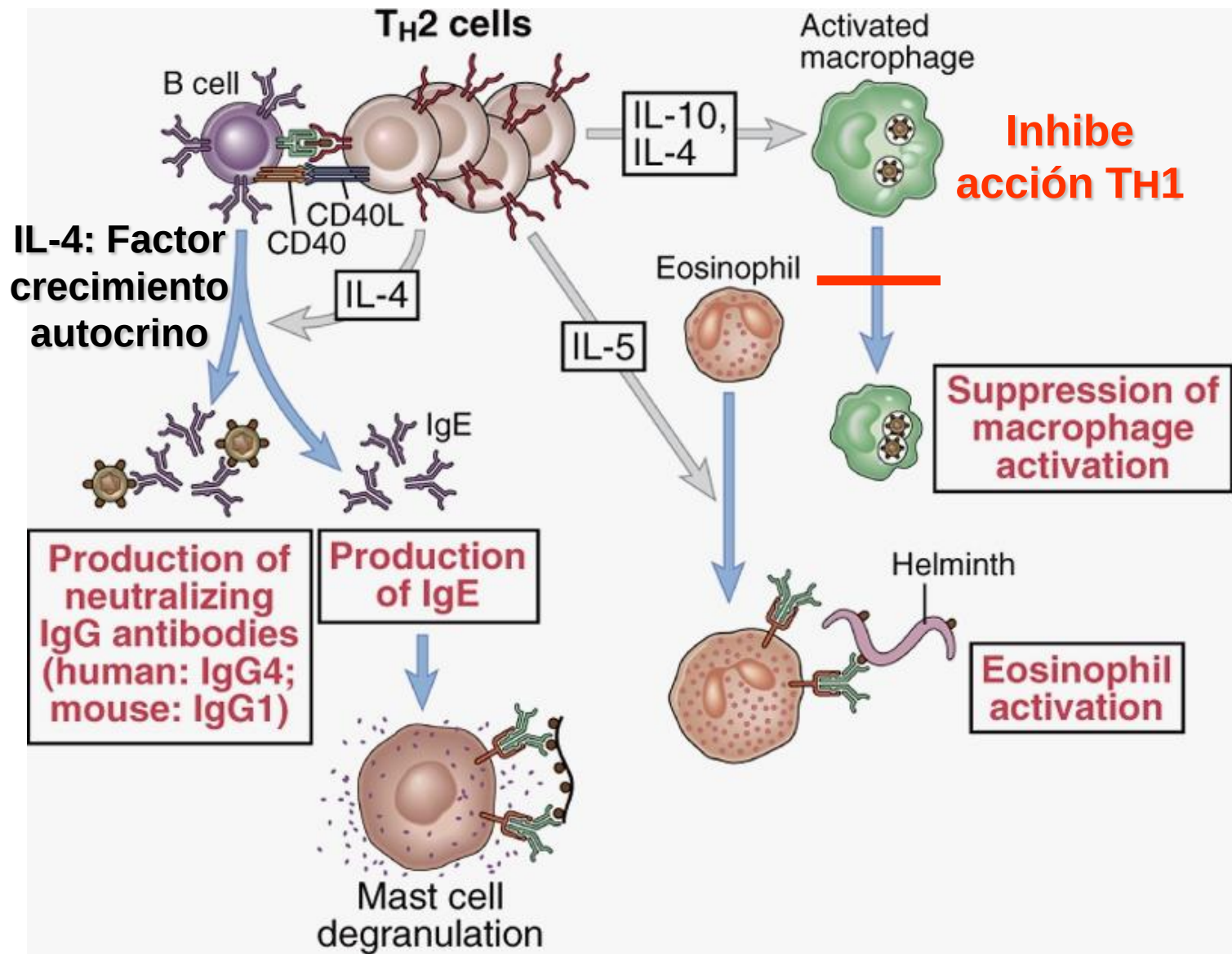


Property	TH1 subset	TH2 subset
Cytokines produced		
IFN- γ	+++	-
IL-4, IL-5, IL-13	-	+++
IL-10	+/-	++
IL-3, GM-CSF	++	++
Cytokine receptor expression		
IL-12R β chain	++	-
IL-18R	++	-
Chemokine receptor expression		
CCR4, CCR8, CXCR4	+/-	++
CXCR3, CCR5	++	+/-
Ligands for E- and P-selectin	++	+/-
Antibody isotypes stimulated	IgG2a (mouse)	IgE, IgG1 (mouse)/IgG4 (humans)
Macrophage activation	Classical	Alternative

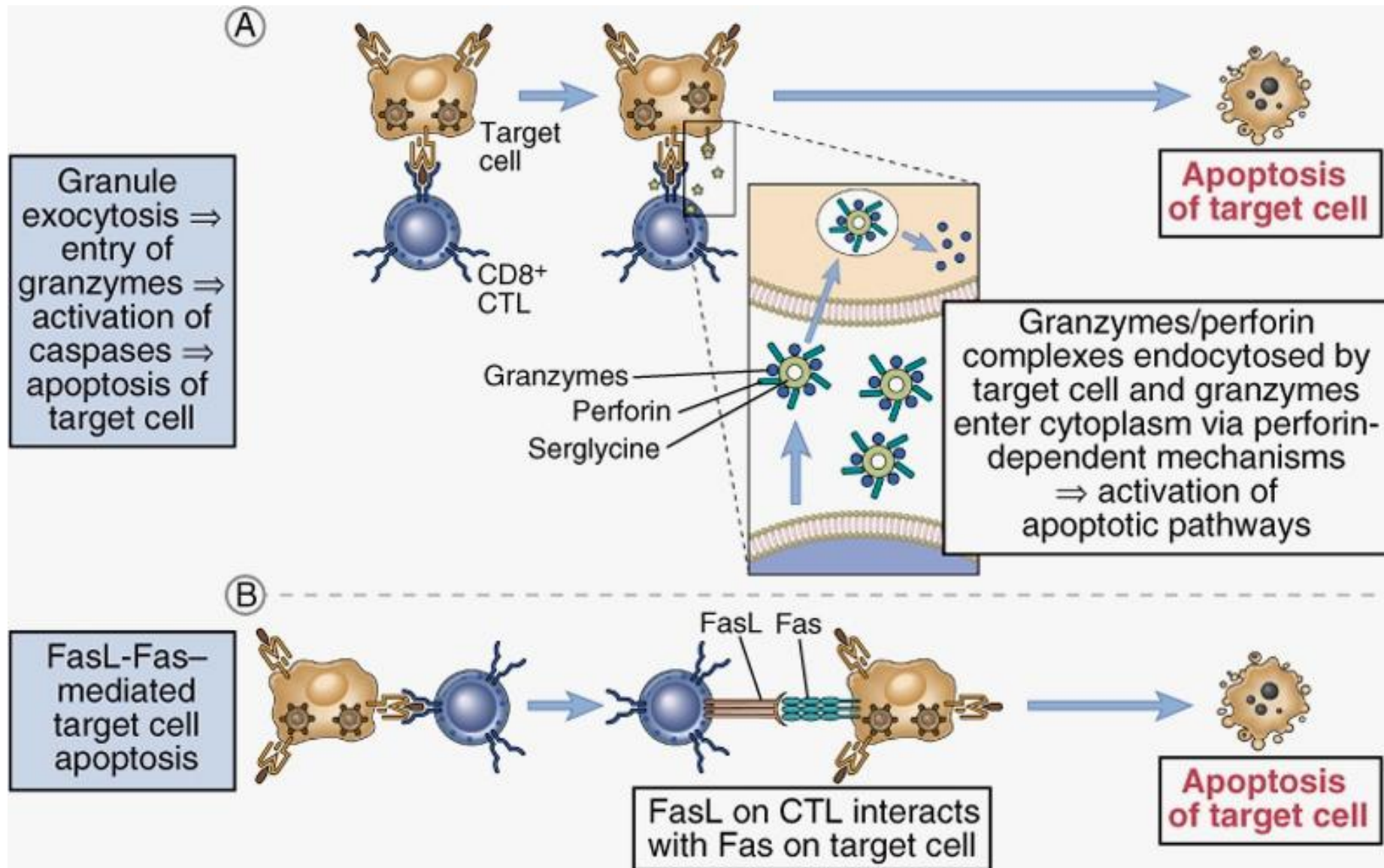
Funciones efectoras de TH1



Funciones efectoras de TH2

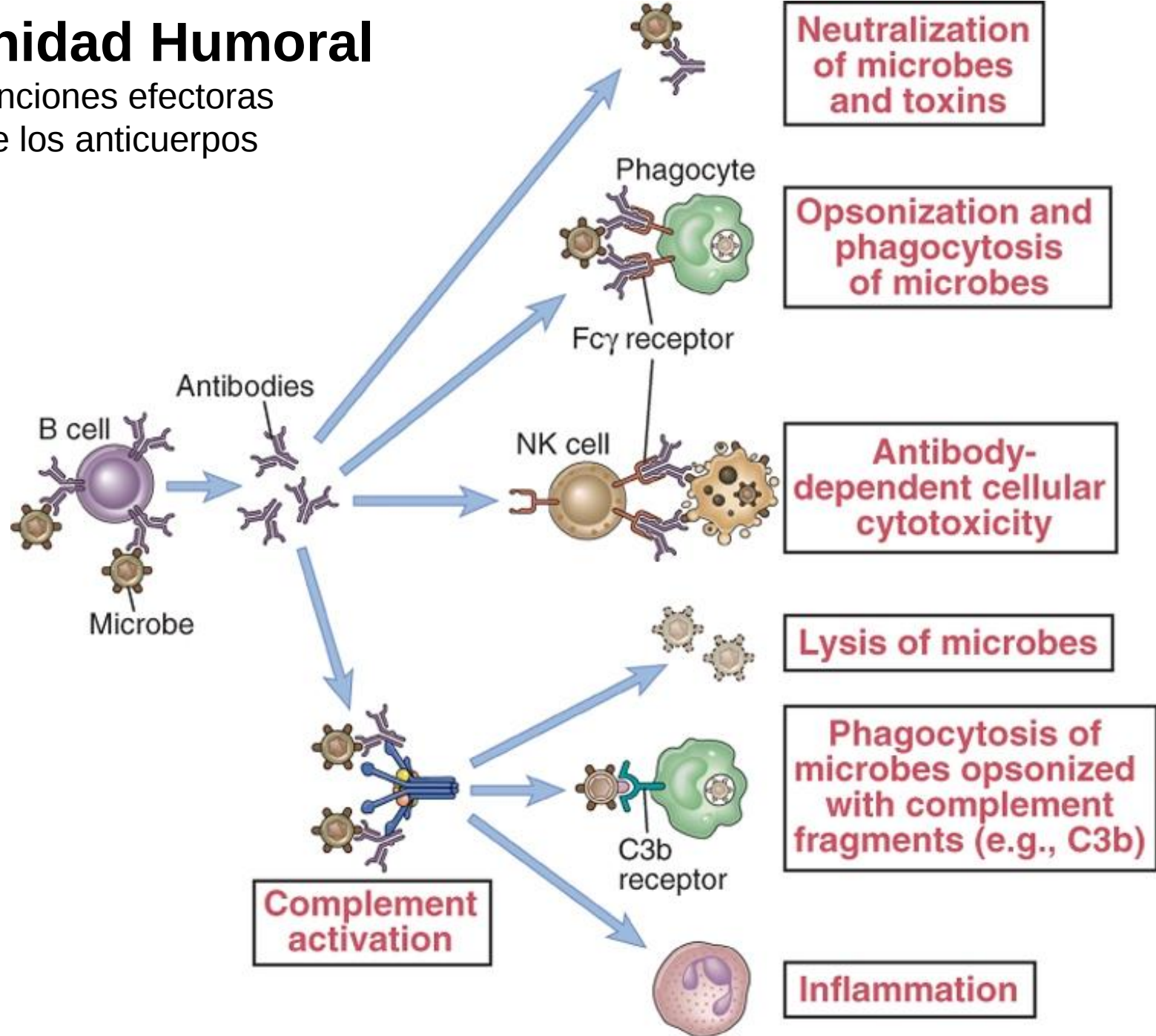


Funciones efectoras de LT CD8+



Inmunidad Humoral

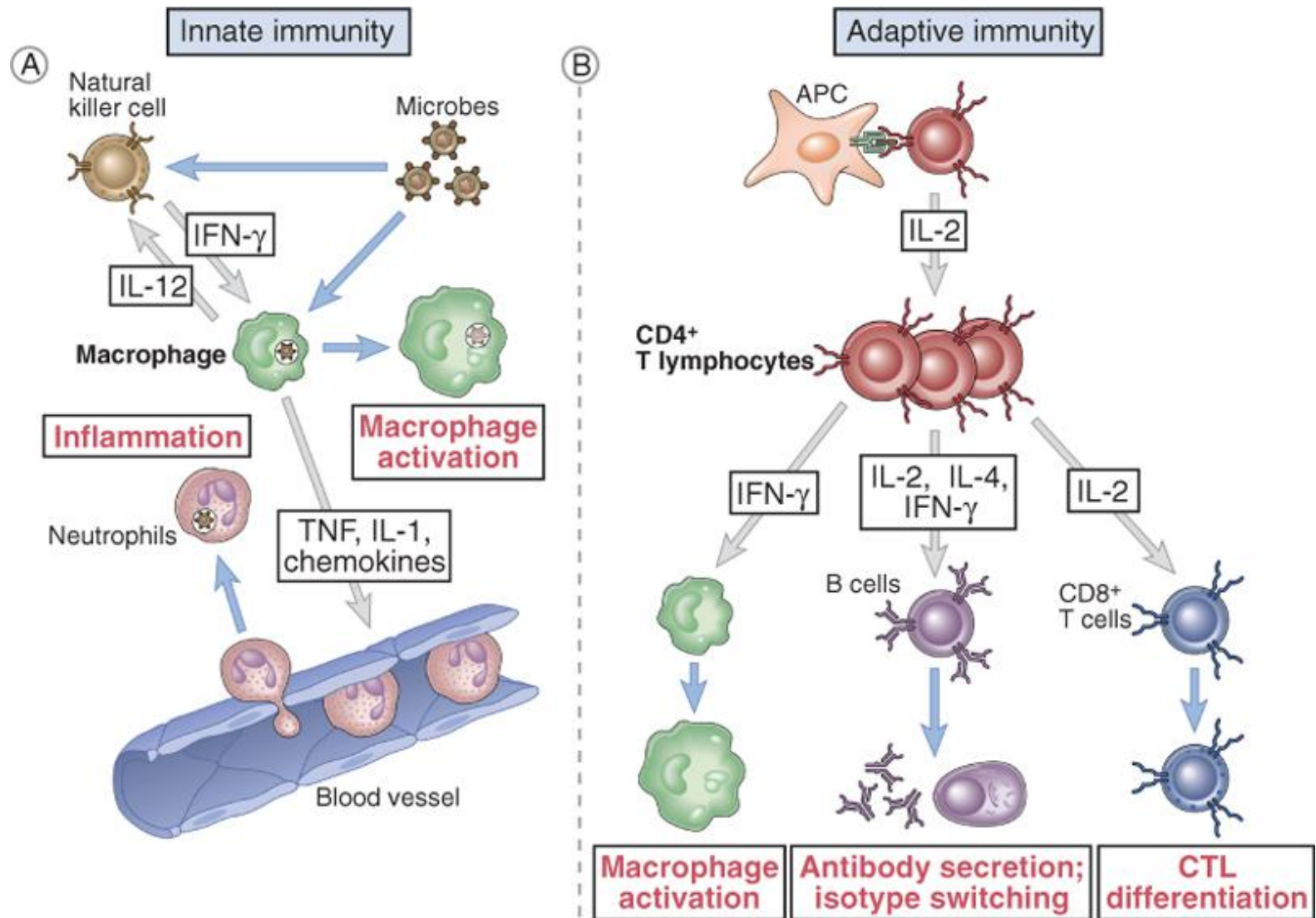
Funciones efectoras
de los anticuerpos



V. ¿Papel de las citoquinas?

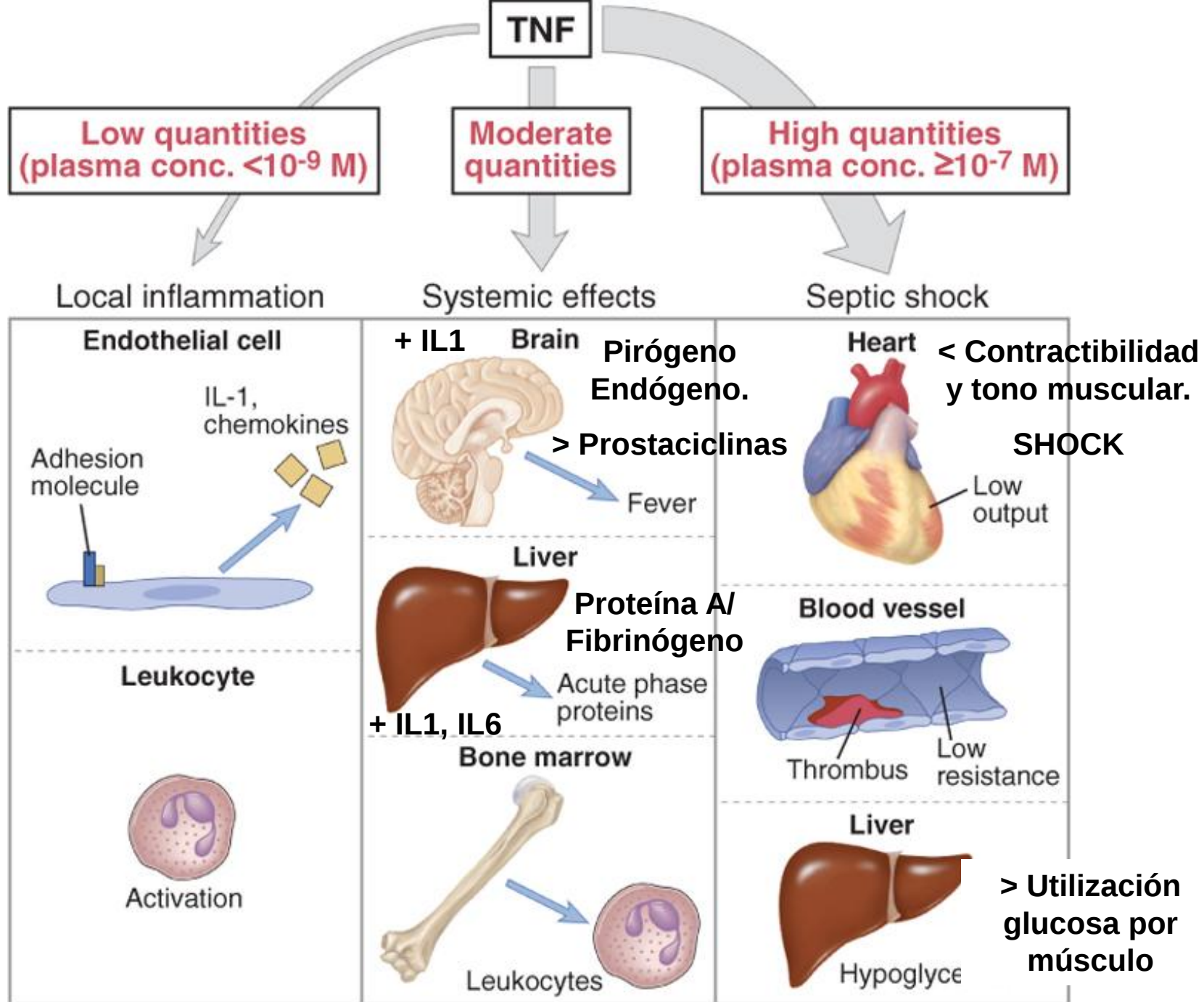
Polipéptidos sintetizados en respuesta a microorganismos y otros Ag que median y regulan las reacciones inmunitarias e inflamatorias.

Funciones de las citoquinas en la defensa del huésped



Funciones de las citoquinas en la Inmunidad Innata e Inflamación.

- Infecciones por bacterias extracelulares extracelulares:
 - Neutrófilos.
 - Macrófagos: TNF, IL-1 y Quimioquinas.
- Infecciones por bacterias intracelulares:
 - IL-12 (macrófagos)/ IFN-g (NK- LT)/ IL-18.
- Infecciones víricas:
 - Macrófagos, células infectadas y macrófagos: IFN tipo I.
 - IL-12: potenciación activada citotóxica de NK.

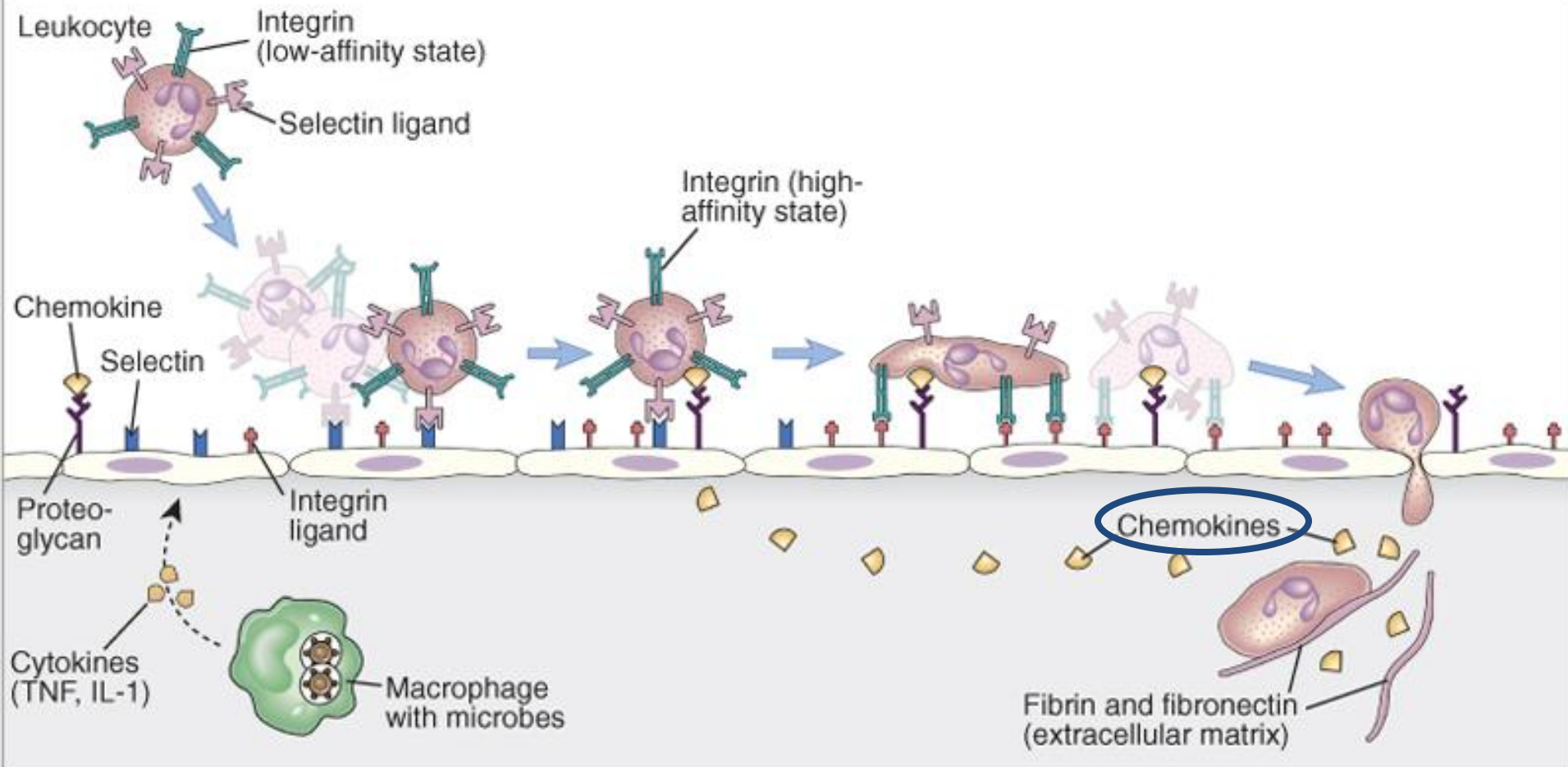


Rolling

Integrin activation
by chemokines

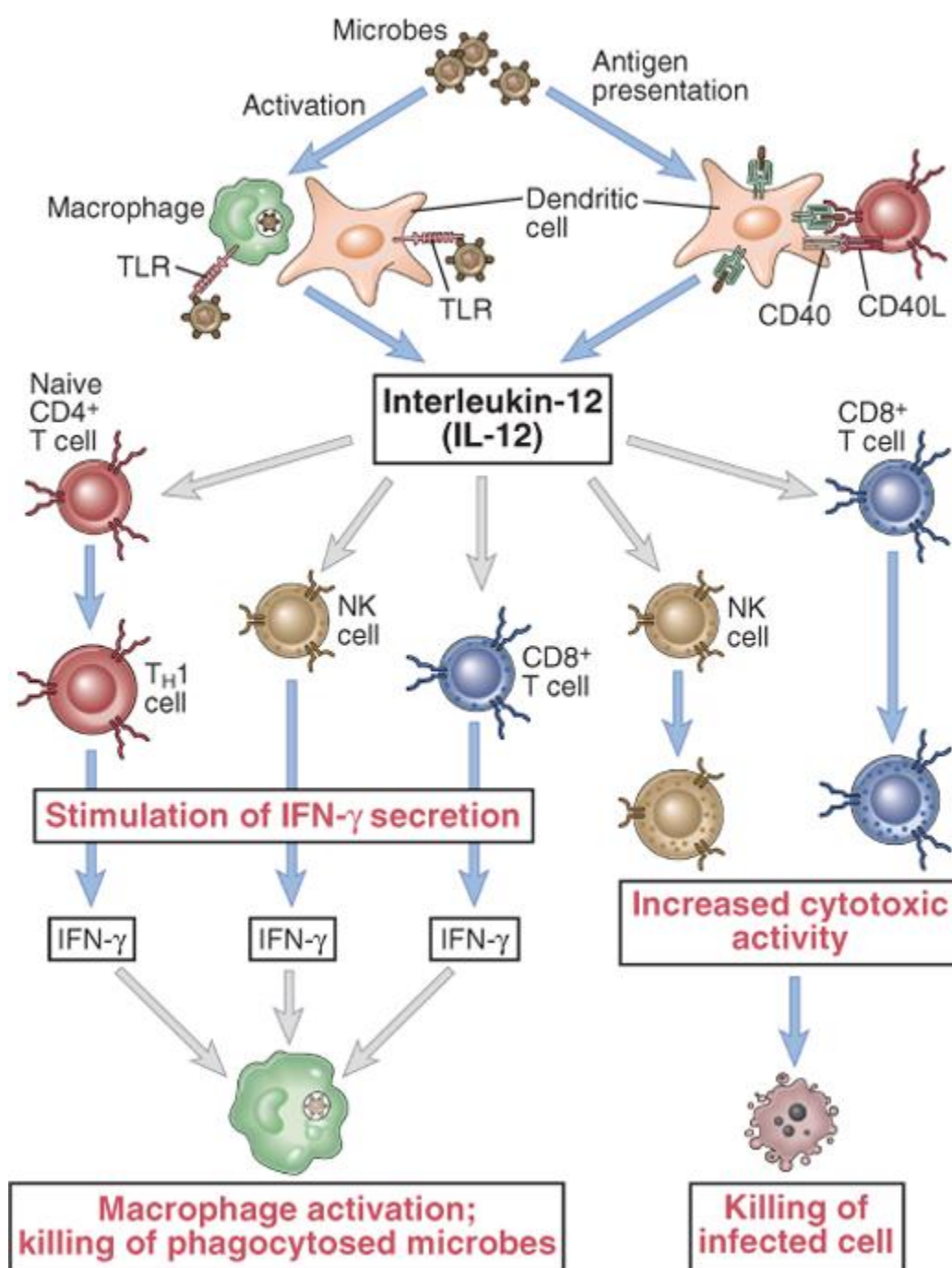
Stable
adhesion

Migration through
endothelium



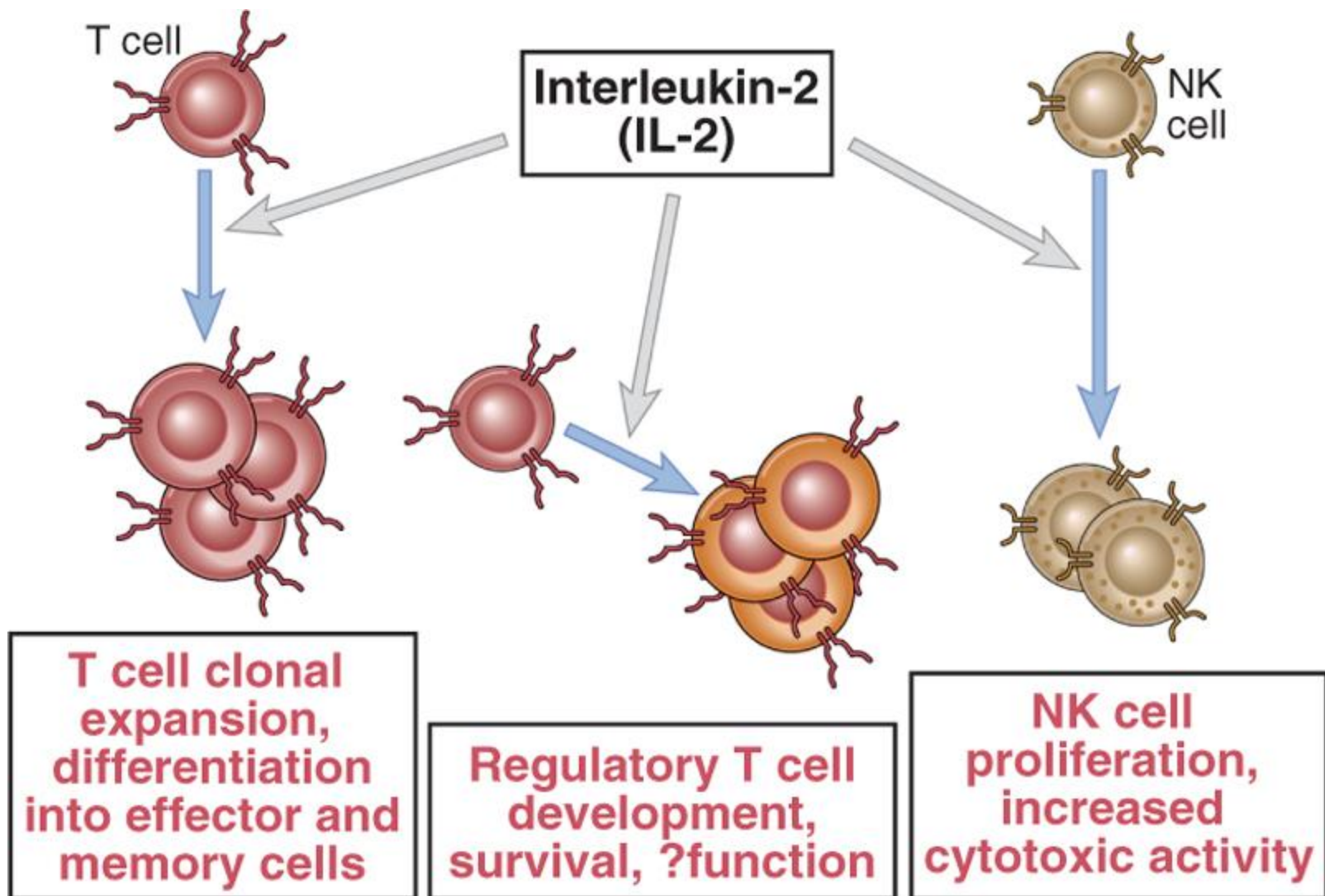
© Elsevier. Abbas et al: Cellular and Molecular Immunology 6e - www.studentconsult.com

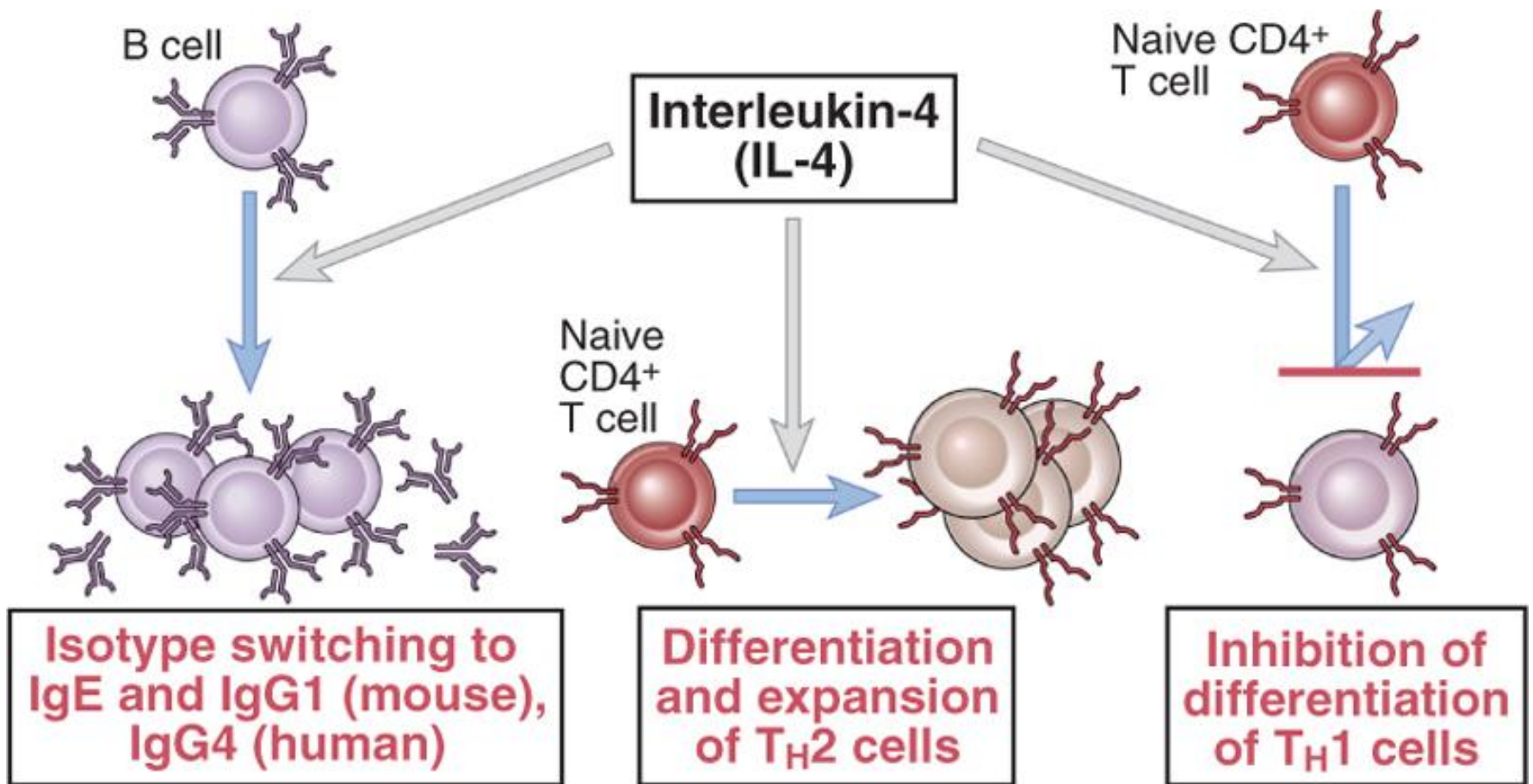
CXCL-1/ CXCL-2/ CXCL-3: atracción de neutrófilos hasta focos de inflamación.

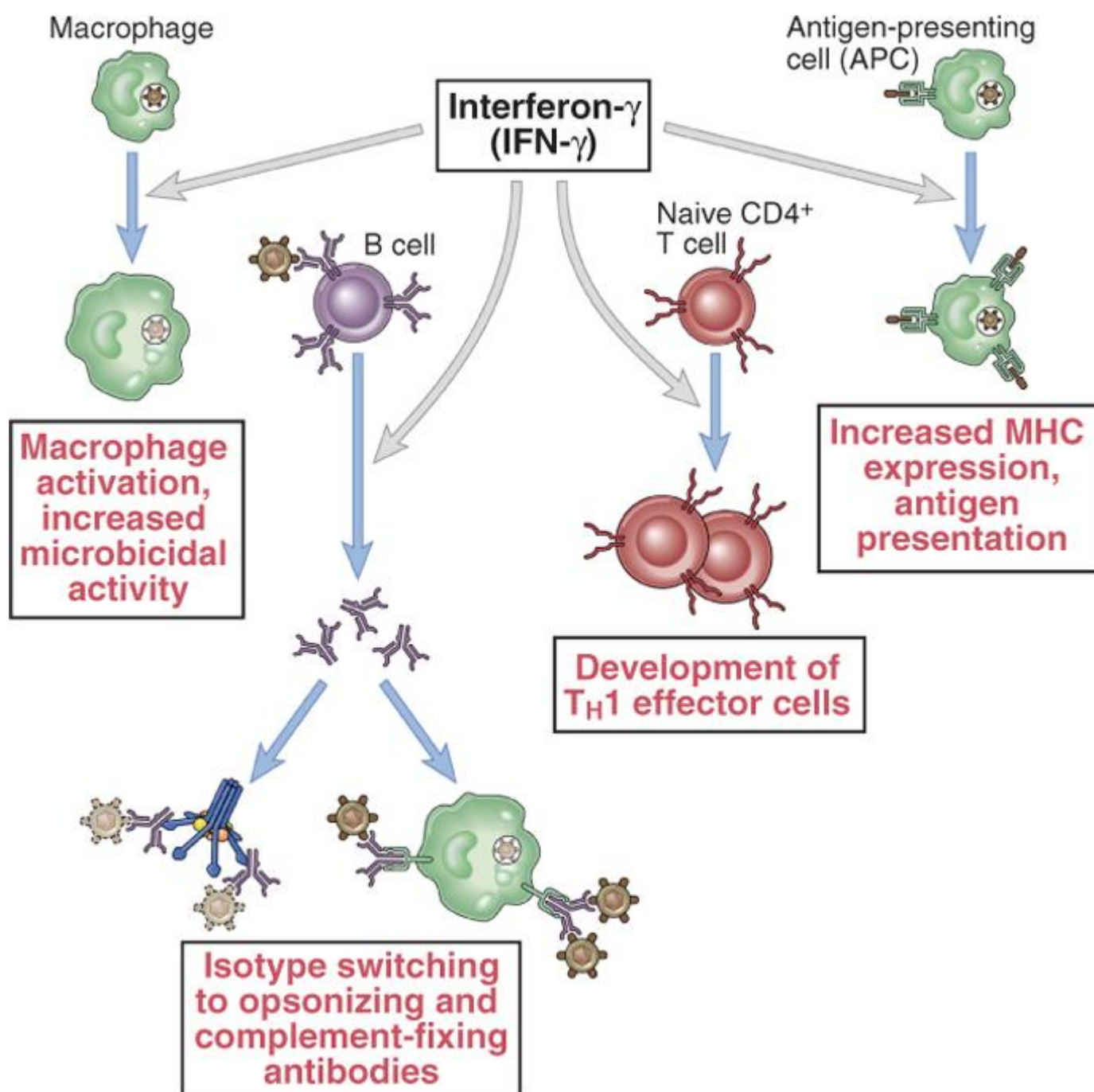


Citoquinas que median y regulan la Inmunidad Adaptativa.

- Median la proliferación y la diferenciación de los linfocitos después del reconocimiento del Ag en la fase de activación de las respuestas IA.
- Median la activación de células efectoras especializadas en la fase efectora de la IA.







VI. Conclusiones