

CONICET



I D I C E R

## Laboratorio Disciplinar N° 2 Inmunidad Innata

### Componentes humorales y celulares

Instituto de Inmunología Clínica y Experimental de Rosario CONICET UNR

## Consultas con expertos

- Lunes, 10 hs: Dra. Silvina Villar– Bedelía PB-CUAS II
- Martes, 14hs.: Dra. Ma.Luisa Bay– Bedelía PB-CUAS II
- Miércoles, 10hs: Dra. Ana Perez – Bedelía PB-CUAS II
- Viernes, 9hs: Dr. Luciano D’Attilio – Bedelía PB-CUAS II

# Inmunidad Innata

## Objetivos de aprendizaje:

- Reconocer los distintos **componentes** que intervienen en la inmunidad innata (tejidos, células y moléculas).
- Comprender las características del **reconocimiento antigénico** propias de la inmunidad innata.
- Comprender los **mecanismos efectores** distintivos de la inmunidad innata.
- Conocer como la inmunidad innata es capaz de **influir sobre la respuesta adaptativa.**

# Respuesta Inmune

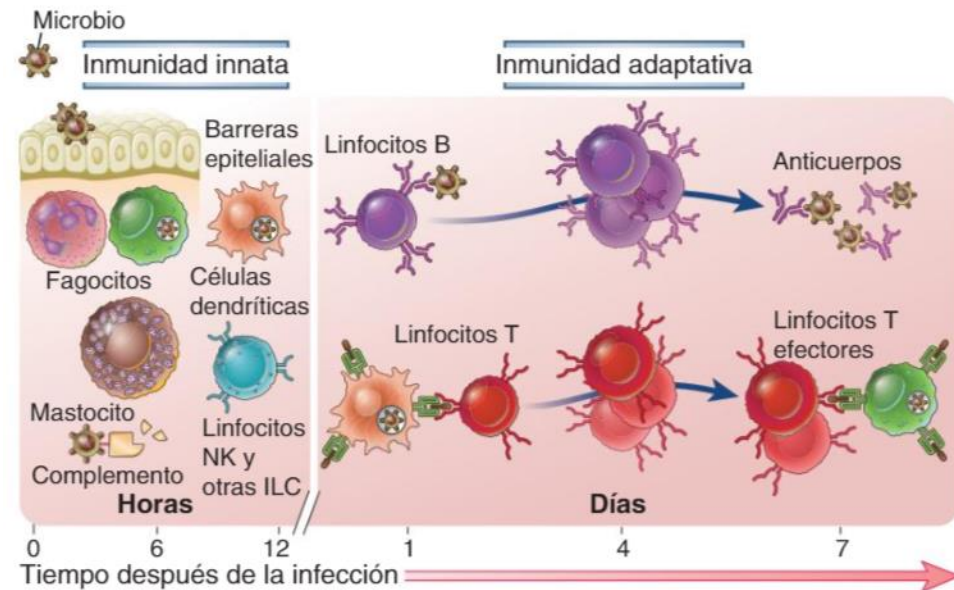
El sistema inmune puede dividirse desde el punto de vista funcional en:

## Inmunidad Innata:

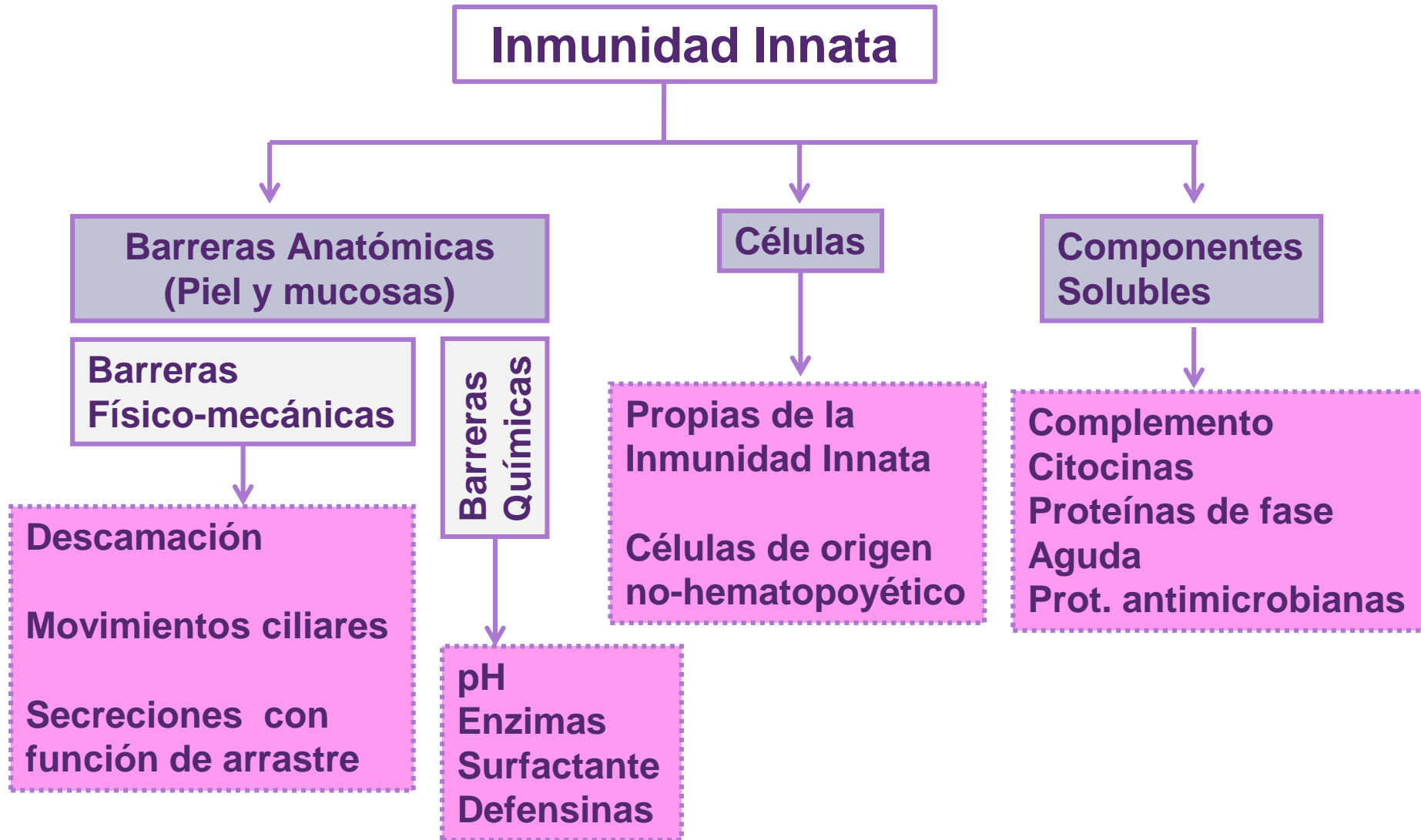
- Presente desde el nacimiento
- Primera línea de defensa que actúa de manera no específica
- Respuesta rápida y generalmente localizada
- Respuestas cuantitativa- y cualitativamente constantes
- No requiere reordenamientos génicos

## Inmunidad Adaptativa:

- Requiere de un cierto tiempo para establecerse
- Respuesta específica
- Genera Memoria
- Requiere de reordenamientos génicos



# Componentes de la Inmunidad Innata



# ¿Cómo el Sistema Inmune Innato reconoce a los patógenos?

## Receptores de la Inmunidad Innata:

### Receptores de reconocimiento de patrones (RRPs)

- La especificidad de los receptores de la inmunidad innata está especificada en el genoma y es similar en individuos diferentes.
- Los PPRs reconocen estructuras repetitivas y conservadas evolutivamente en los microorganismos, llamadas “**patrones moleculares asociados a patógenos**” o **PAMPs**. El reconocimiento de los PAMPs por estos receptores induce una serie de señales intracelulares que generan una respuesta celular rápida. Su expresión no se halla restringida a leucocitos.

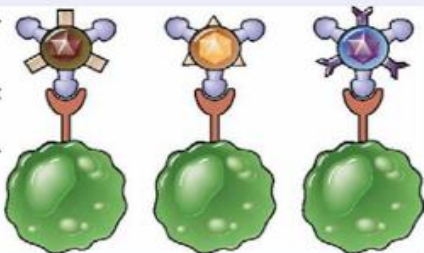
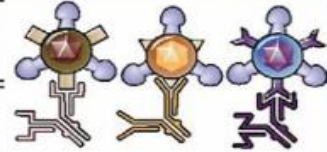
Los receptores de la Inmunidad Innata median tres funciones principales:

- Receptores que estimulan la producción de citocinas y moléculas efectoras de la inmunidad innata y que incluso influyen en el desarrollo de la inmunidad adaptativa.
- Receptores quimiotácticos (que conducen a los leucocitos al sitio de inflamación/infección).
- Receptores que estimulan la fagocitosis de los patógenos.

# ¿Cómo el Sistema Inmune Innato reconoce a los patógenos?

## PAMPs

- ❑ Los microorganismos expresan estructuras moleculares repetitivas (“patrones”) que son llamadas PAMPs. Estos patrones NO se expresan en los mamíferos.
- ❑ Son estructuras esenciales para la supervivencia o patogenicidad de los microorganismos.
- ❑ Muchos PAMPs son compartidos por organismos diferentes (en su mayoría cercanos filogenéticamente).
- ❑ Estructuralmente pueden estar constituidos por lípidos, azúcares, lipoproteínas, glucoproteínas o ácidos nucleicos.

	Inmunidad innata	Inmunidad adaptativa
Especificidad	Frente a estructuras compartidas por clases de microbios (patrones moleculares asociados a microorganismos patógenos)	Frente a detalle estructural de moléculas microbianas (antígenos); pueden reconocer antígenos no microbianos
Diferentes microbios		
Receptores para manosas idénticos		Moléculas de anticuerpo distintas

# ¿Cómo el Sistema Inmune Innato reconoce a los patógenos?

## PAMPs

- ❑ Los microorganismos expresan estructuras moleculares repetitivas (“patrones”) que son llamadas PAMPs. Estos patrones NO se expresan en los mamíferos.
- ❑ Son estructuras esenciales para la supervivencia o patogenicidad de los microorganismos.
- ❑ Muchos PAMPs son compartidos por organismos diferentes (en su mayoría cercanos filogenéticamente).
- ❑ Estructuralmente pueden estar constituidos por lípidos, azúcares, lipoproteínas, glucoproteínas o ácidos nucleicos.

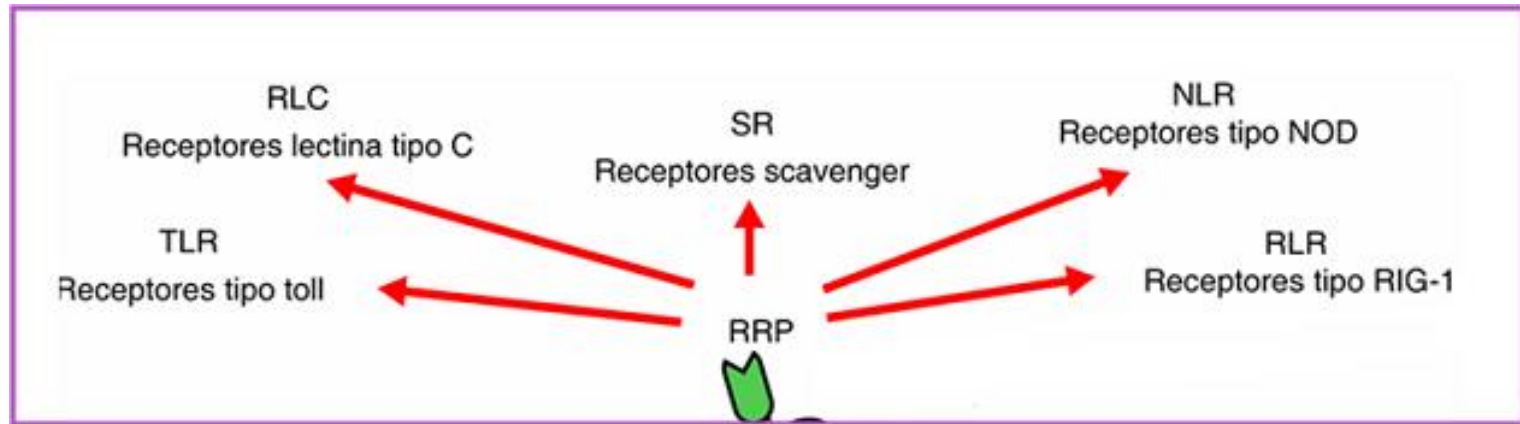
## DAMPs

- ❑ Señales indicativas de daño tisular
- ❑ Moléculas endógenas liberadas por células dañadas (ATP, algunas proteínas de shock térmico, urato monosódico, péptido  $\beta$ -amiloide)

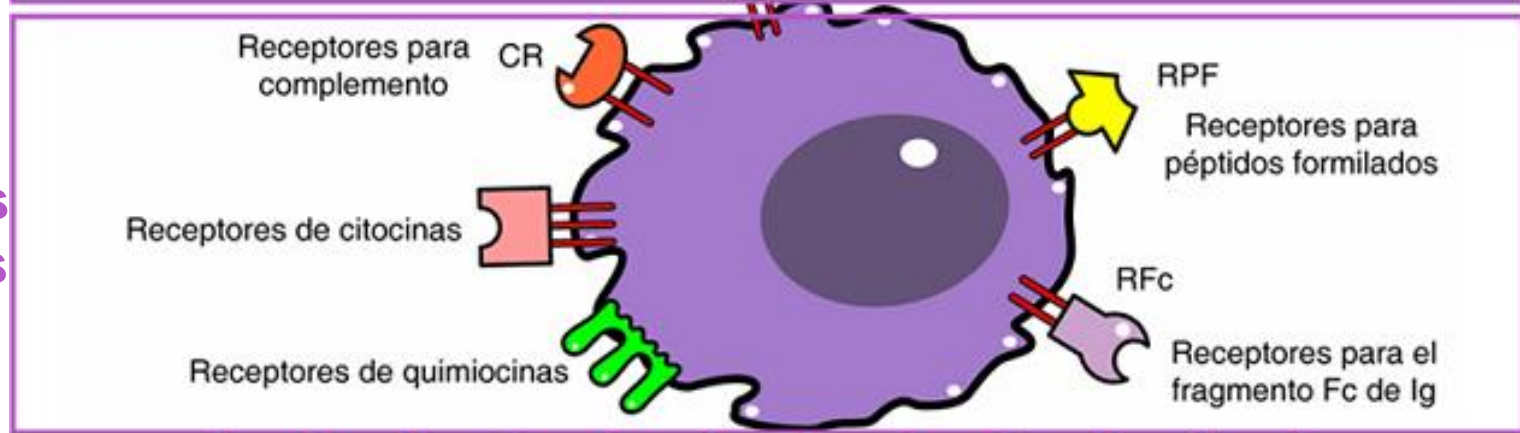


# Familias de receptores expresadas por las células de la inmunidad innata

RRPs



Otras familias de receptores



- Producción de citocinas y quimiocinas
- Quimiotaxis
- Liberación de enzimas
- Fagocitosis
- Producción de IRO
- Producción de lípidos bioactivos
- Citotoxicidad

# Localización de los Receptores de Reconocimiento de Patrones (RRPs)

## RRPs Secretados

Colectinas: MBL

Pentraxinas: PCR

Ficolinas: Ficolinas L y H

## RRPs de Membrana

Receptores “Scavenger” o depuradores

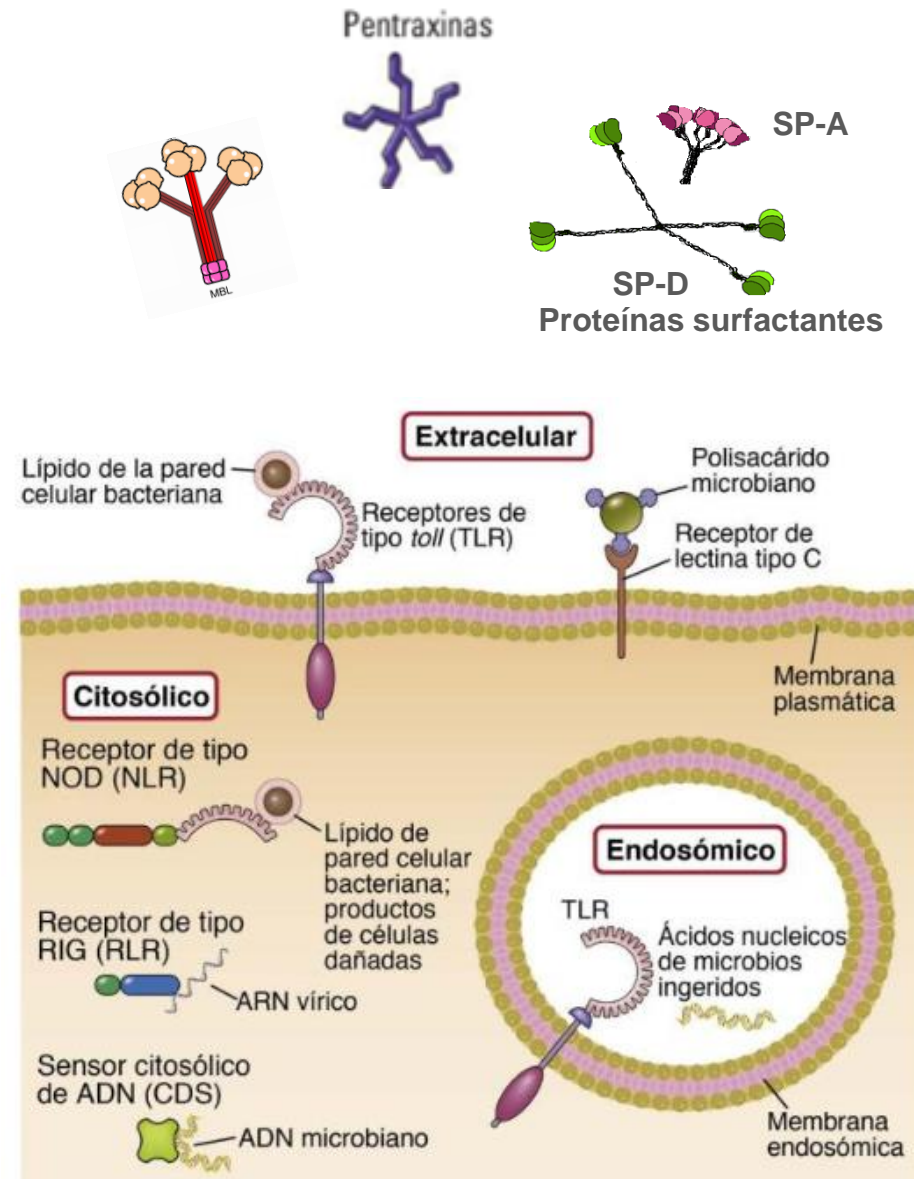
Algunos TLRs (ej: TLR2, TLR4)

## RRPs Intracelulares

Algunos TLRs (ej: TLR7, TLR9)

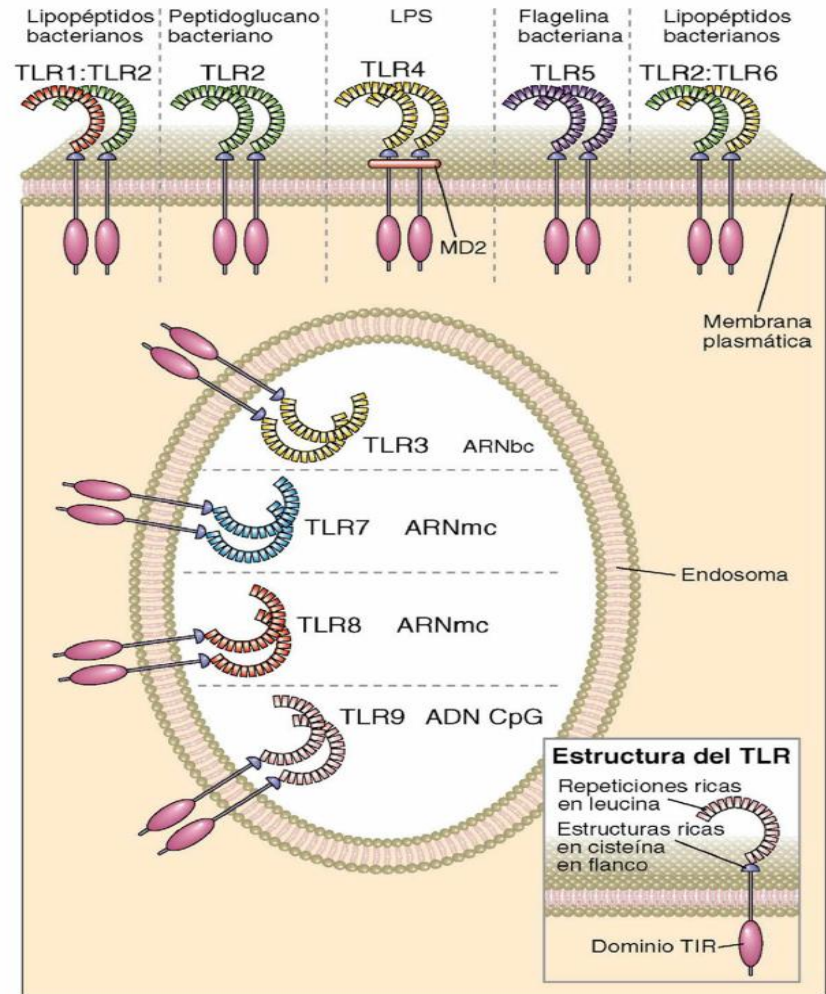
Receptores tipo NOD

Receptores tipo RIG



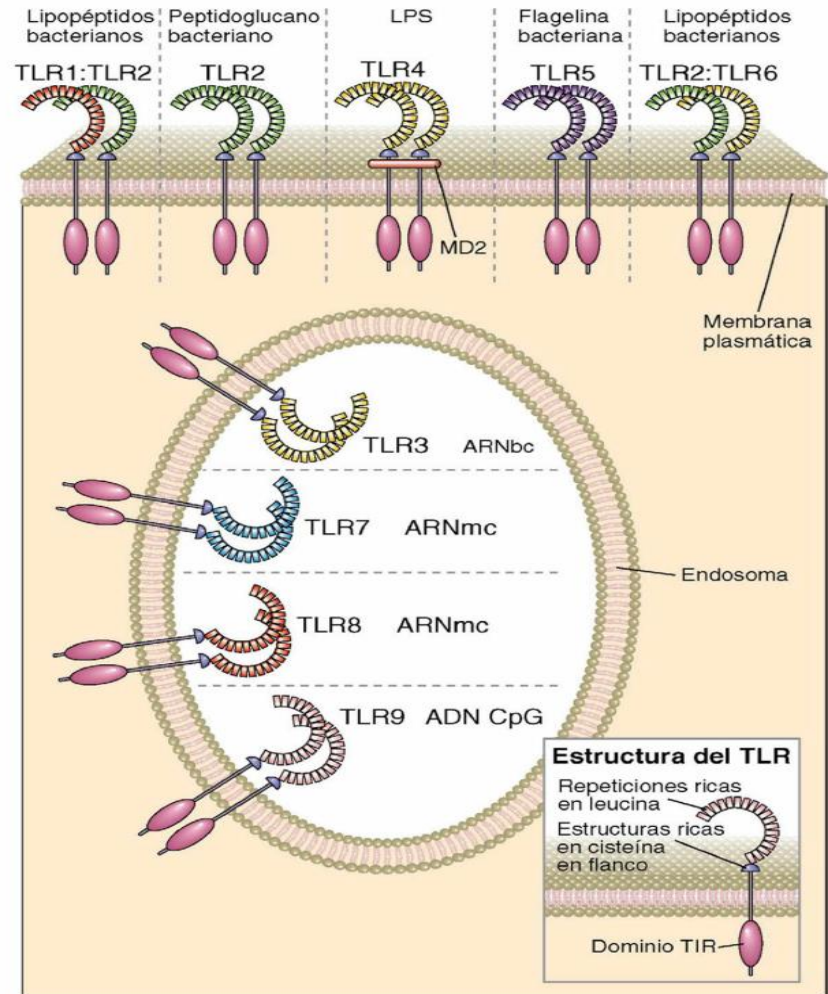
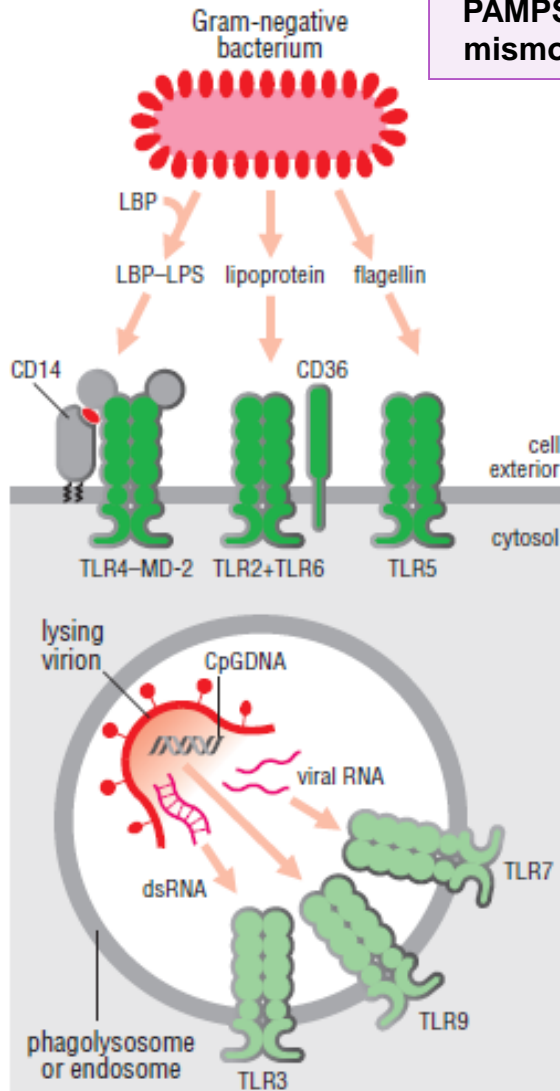
# Estructura y localización de los receptores tipo Toll (TLRs)

- Reconocen diferentes PAMPs
- Hay intracelulares y de membrana
- Inducen activación celular y liberación de citocinas pro-inflamatorias e IFNs tipo I



# Estructura y localización de los receptores tipo Toll (TLRs)

Varios TLRs pueden reconocer a distintos PAMPs procedentes del mismo microorganismo

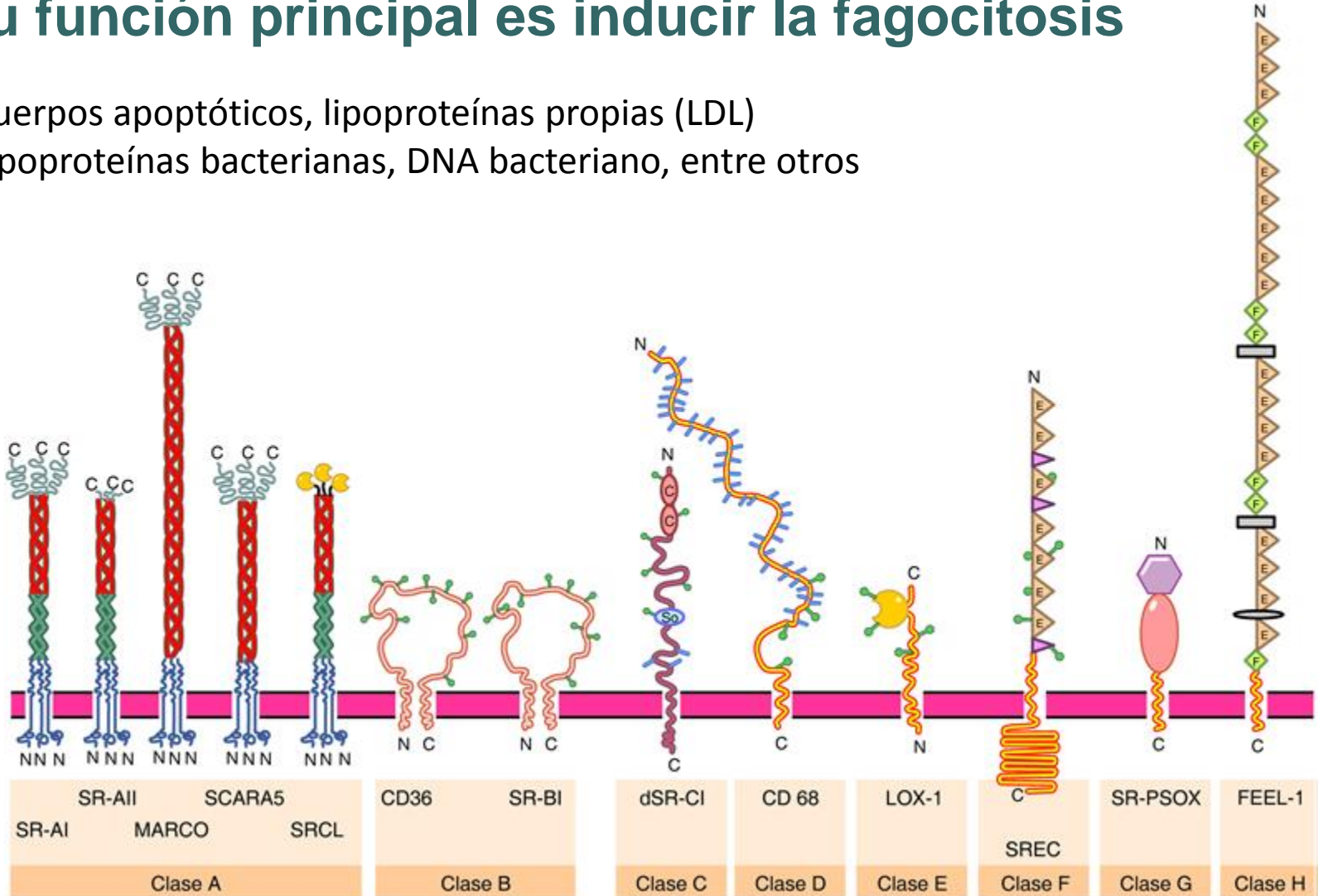




# Familia de receptores depuradores o “Scavengers”

## Su función principal es inducir la fagocitosis

- Cuerpos apoptóticos, lipoproteínas propias (LDL)
- Lipoproteínas bacterianas, DNA bacteriano, entre otros

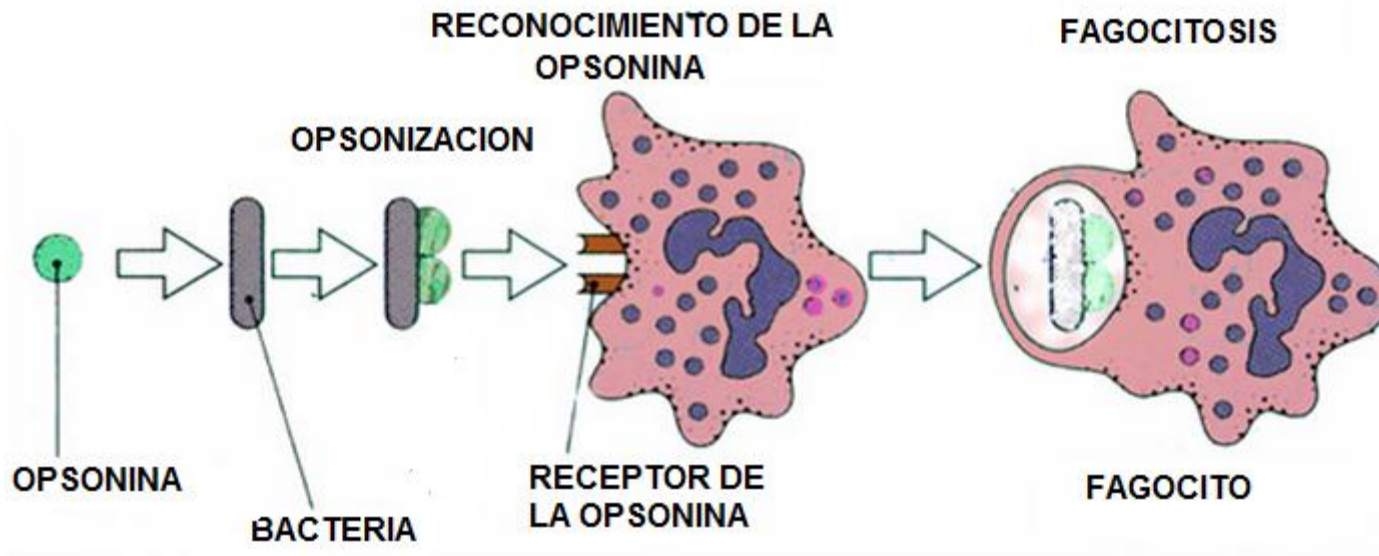


# RRPs SECRETADOS

Se producen en el hígado durante la “respuesta de fase aguda”

Actúan como “Opsoninas” (del griego “opson”: condimento)

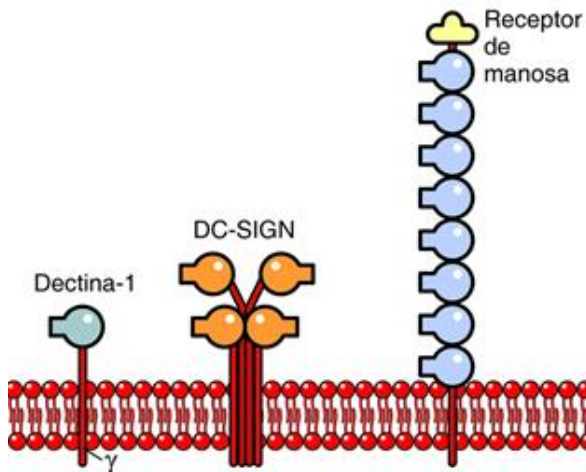
Las OPSONINAS son partículas que recubren a los microorganismos para facilitar su fagocitosis o su lisis. Las opsoninas son reconocidas por los fagocitos a través de receptores específicos



# Estructura y función de los Receptores de Lectinas tipo C (CLR)

- Existen dos sub-familias: los Receptores de Membrana y los solubles o “Colectinas”
- Los CLR reconocen PAMPs con motivos ricos en ciertos azúcares (motivos no comunes en mamíferos):
  - motivos ricos en **manosa** → virus, hongos y micobacterias
  - motivos ricos en **fucosa** → bacterias y helmintos
  - motivos ricos en **β-glucano** → hongos y micobacterias

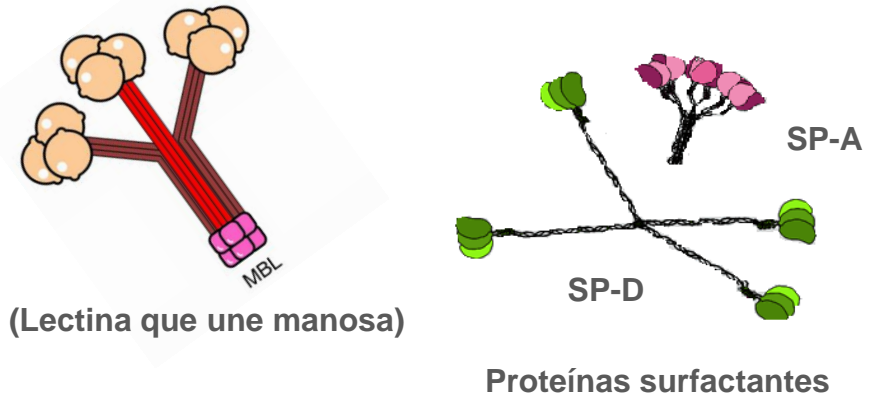
## CLRs de Membrana



### Funciones:

- Internalizar microorganismos **no opsonizados**.
- Activar vías que promueven la síntesis de citocinas inflamatorias.

## CLRs solubles o “Colectinas”



(Lectina que une manosa)

Proteínas surfactantes

### Funciones:

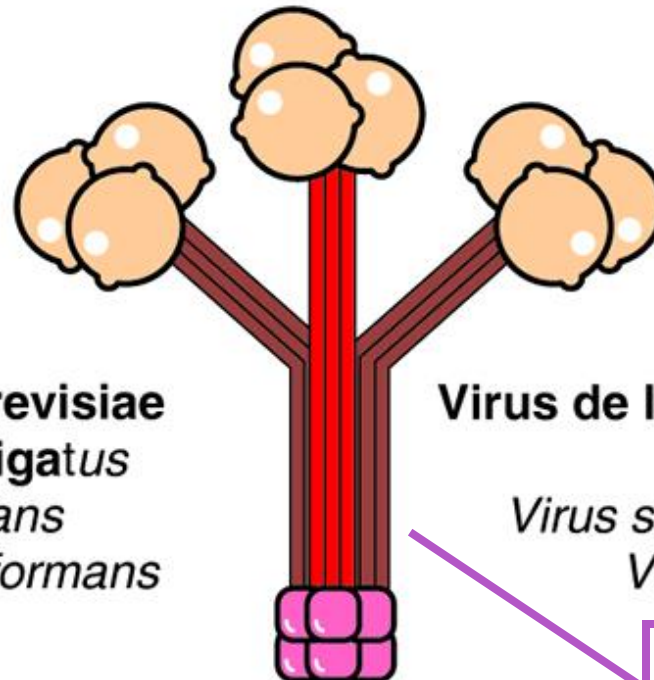
- Activar al complemento por la vía de las lectinas, promover la opsonización del microorganismo por C3b y su fagocitosis.
- Promover la fagocitosis de microorganismos por un mecanismo propio de opsonización (**ellas son opsoninas**).

# Lectina de unión a manosa (MBL)

## Bacterias

**Estafilococo aureus y epidermidis**  
*Estreptococo beta hemolítico grupos A y B*  
*Estreptococo pneumoniae y epidermidis*  
*Escherichia coli*  
*Klebsiella*  
*Haemophilus influenza tipo b*

La MBL es un Receptor soluble



CRD

## Hongos

**Sacharomices cerevisiae**  
**Aspergillus fumigatus**  
*Cándida albicans*  
*Cryptococcus neoformans*

## Virus

**Virus de la inmunodeficiencia humana**  
*Virus sincicial respiratorio*  
*Virus influenza*

Dominio tipo colágeno

MBL



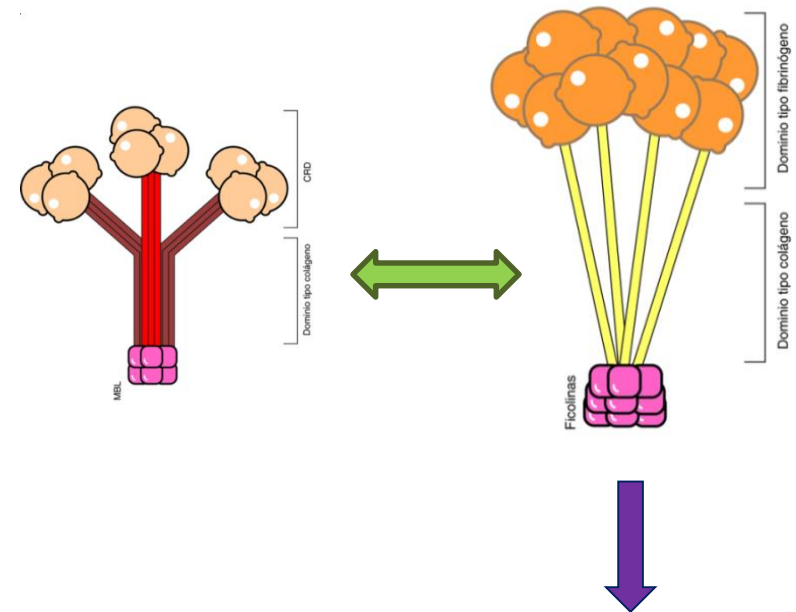
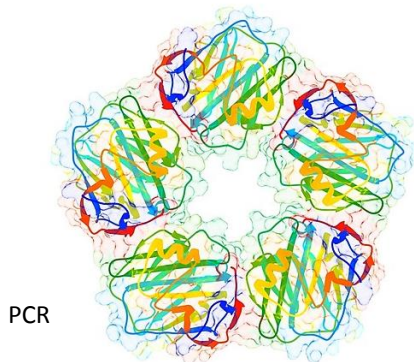
# Las Pentraxinas y las Ficolinas

## Pentraxinas

(mediadores solubles)

Proteínas pentaméricas que reconocen estructuras microbianas (como fosforilcolina)

- **Proteína C reactiva**
- **Amiloide sérico A**
- **PTX3**

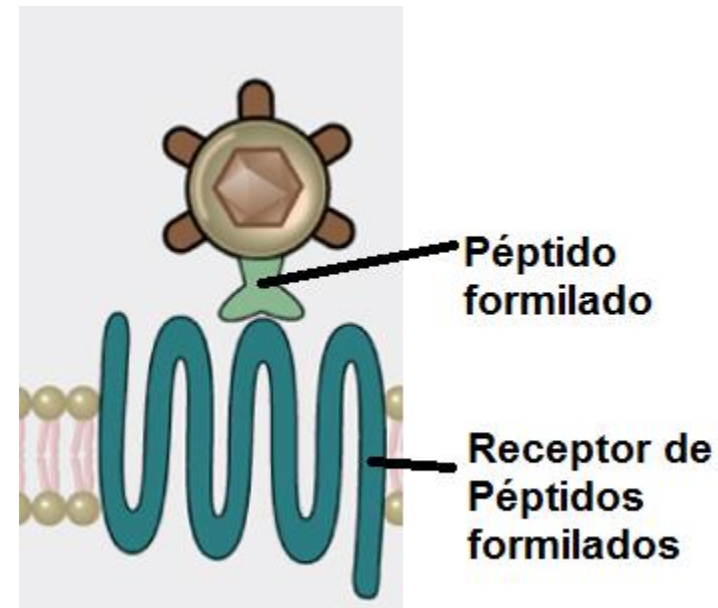


Ficolinas  
(mediadores solubles)

Reconocen azúcares presentes en los microorganismos, los opsonizan y activan al complemento de manera similar a la MBL

## Otros receptores de la inmunidad innata (que no son RRPs):

- ❖ Los receptores para el fragmento Fc de las inmunoglobulinas  
→ Previamente se tiene que haber desarrollado la respuesta adaptativa
- ❖ Los receptores para moléculas del Complemento (Microorganismos opsonizados)
- ❖ Los receptores para péptidos formilados (reconocen N-formilmetionina)

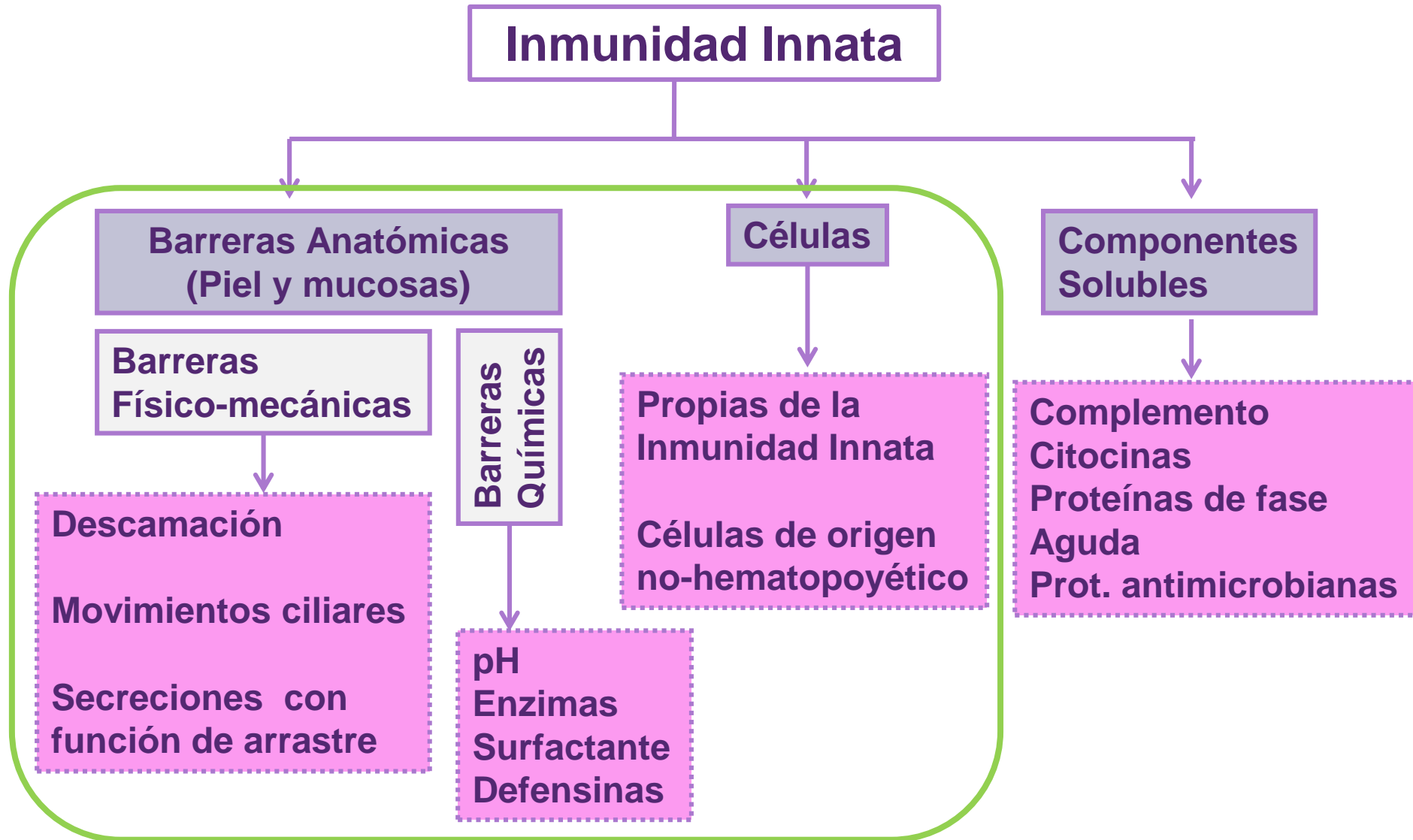


# Estructura y perfil de expresión de los receptores para el fragmento Fc

Receptor	RFc $\gamma$ I	RFc $\gamma$ IIA	RFc $\gamma$ IIB1	RFc $\gamma$ IIB2	RFc $\gamma$ IIIA	RFc $\gamma$ IIIB	RFc $\epsilon$ I	RFc $\epsilon$ II	RFc $\alpha$
Estructura									
Distribución celular	Monocitos Macrófagos Células dendríticas Neutrófilos Eosinófilos	Macrófagos Células dendríticas Neutrófilos Plaquetas Eosinófilos	Linfocitos B	Macrófagos Células dendríticas Eosinófilos Neutrófilos Basófilos Mastocitos	Macrófagos Células dendríticas Eosinófilos Mastocitos Células NK Ty $\delta$	Neutrófilos Eosinófilos	Mastocitos Basófilos Eosinófilos Células dendríticas	Monocitos Macrófagos Células dendríticas Eosinófilos Plaquetas Linfocitos B	Macrófagos Neutrófilos Eosinófilos
Naturaleza	Activador	Activador	Inhibitorio	Inhibitorio	Activador	Anclaje	Activador	Activador	Activador
Afinidad por Ig	$\sim 10^9 M^{-1}$	$\sim 10^7 M^{-1}$	$\sim 10^7 M^{-1}$	$\sim 10^7 M^{-1}$	$\sim 10^7 M^{-1}$	$\sim 10^7 M^{-1}$	$\sim 10^{10} M^{-1}$	$\sim 10^6 M^{-1}$	$\sim 10^7 M^{-1}$

El reconocimiento de Inmunoglobulinas por los FcR potencia (o inhibe) los mecanismos de la inmunidad innata.

# Componentes de la Inmunidad Innata



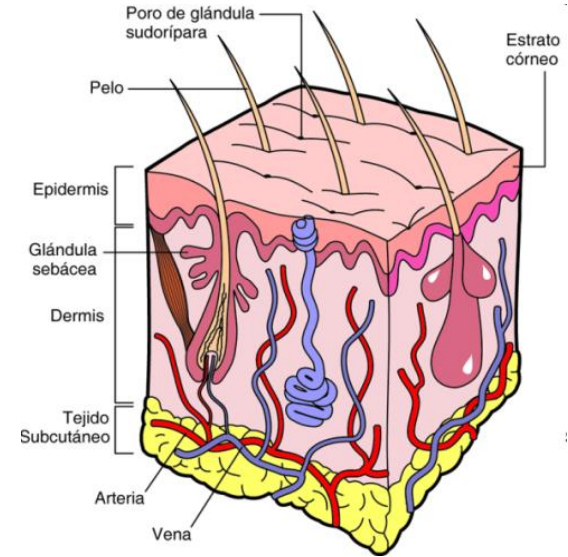
# La PIEL actúa como barrera natural

## Barreras físicas y mecánicas

- ✓ Piel y mucosas intactas.
- ✓ Descamación.
- ✓ Cilios de la mucosa respiratoria.

## Barreras químicas

- ✓ Secreciones de glándulas sebáceas.
- ✓ Producción de sustancias antimicrobianas.
- ✓ Enzimas en las secreciones nasales respiratorias y saliva.
- ✓ Organismos comensales en intestino y tracto genital.
- ✓ pH ácido del estómago.



# Células y factores solubles que intervienen en la inmunidad innata

Citocinas

Quimiocinas

Factores de crecimiento

Interferon  $\gamma$



Macrófago



Neutrófilo

Proteínas de fase aguda:

Pentraxinas

Colectinas

Ficolinas

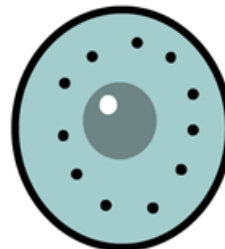
Sistema del Complemento



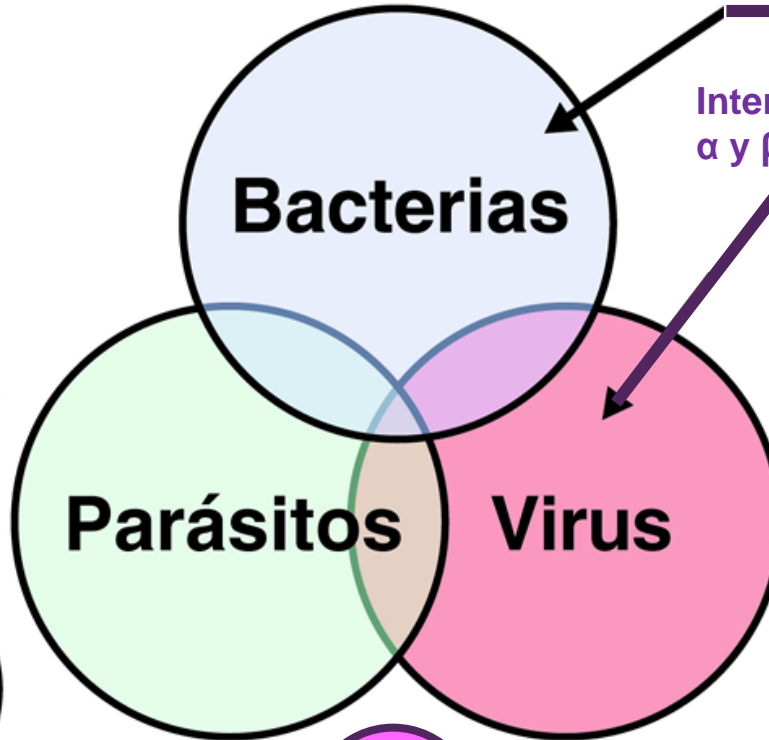
Eosinófilo



Basófilo



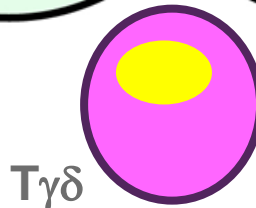
Mastocito



Interferones  $\alpha$  y  $\beta$



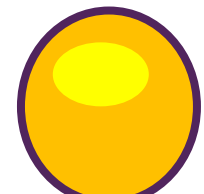
Células dendríticas plasmocitoides



T $\gamma\delta$



NK



NKT

# Células que intervienen en la inmunidad innata: GRANULOCITOS

Residente de tejidos

Granulocitos en circulación



Mastocito



Libera gránulos que generan:  
**Vasodilatación**  
**Inflamación**  
**Quimiotaxis y**  
**Extravasación de**  
**otros leucocitos**



Basófilo



Libera gránulos que generan:  
**Vasodilatación**  
**Inflamación**



Eosinófilo



Libera gránulos que generan:  
**Citotoxicidad**  
**(muerte celular)**  
**de grandes**  
**organismos**  
**extraños**



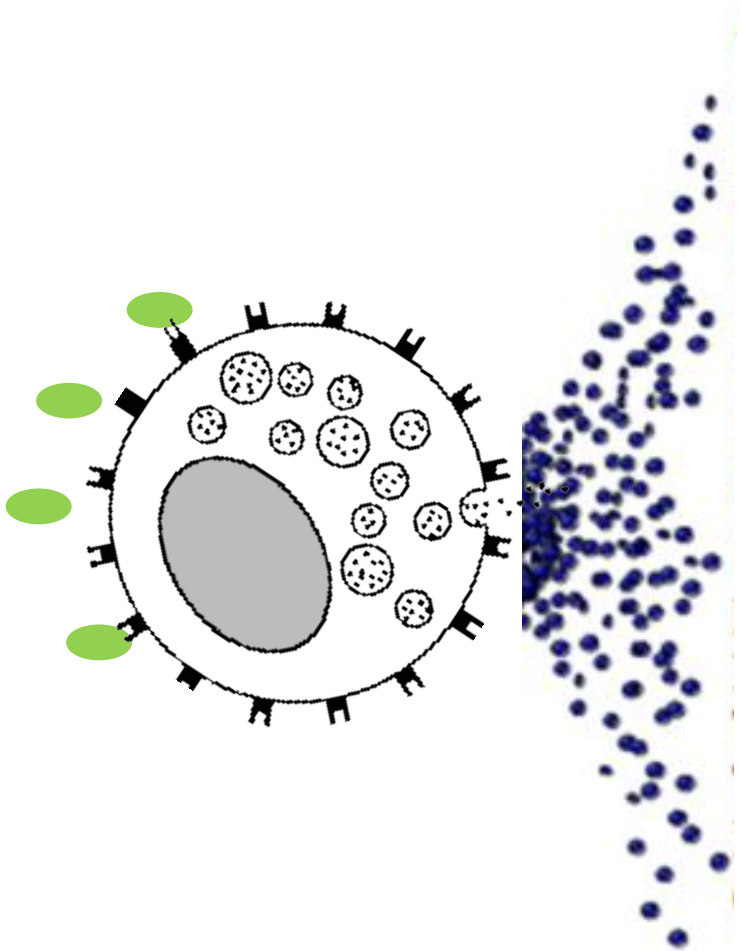
Neutrófilo



**Presentes en gran**  
**número, son células**  
**Fagocíticas e inducen**  
**Inflamación**

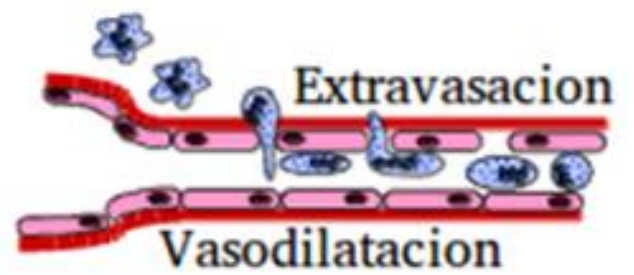


# DEGRANULACION



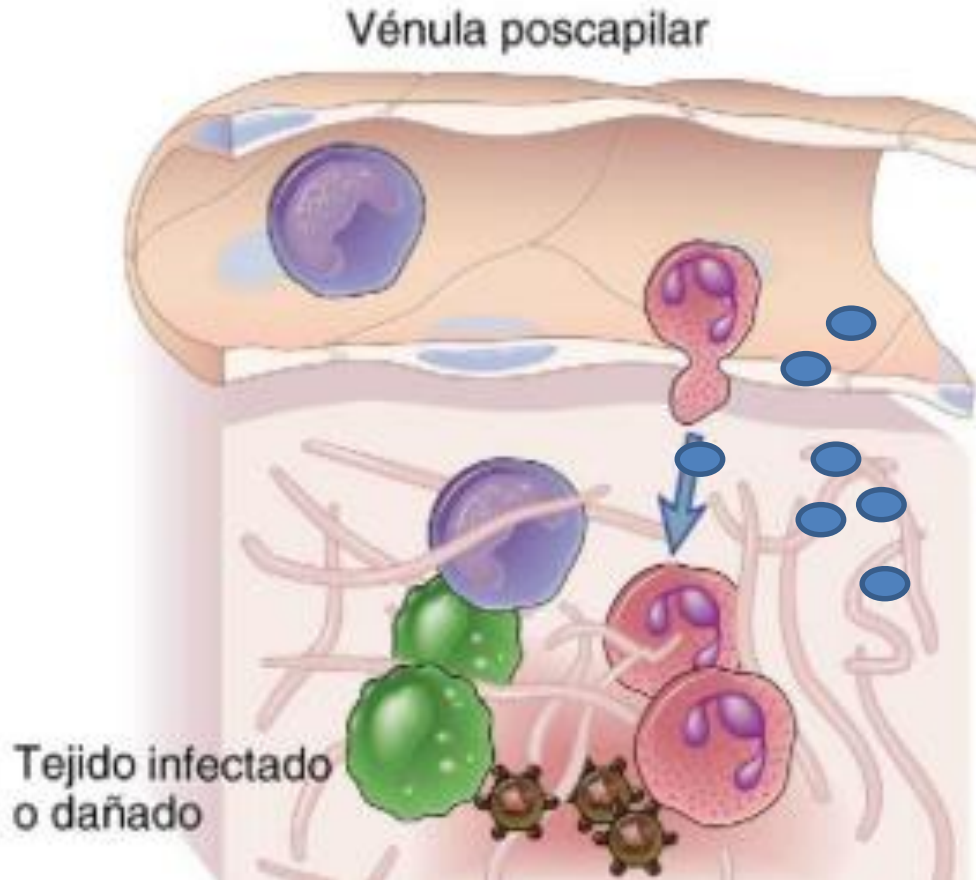
Los gránulos  
contienen  
sustancias  
pre-formadas  
como:

- Enzimas degradativas
- Sustancias Inflamatorias
- Quimiocinas
- Citocinas
- Histamina





# EXTRAVASACION Y QUIMIOTAXIS



## Extravasación:

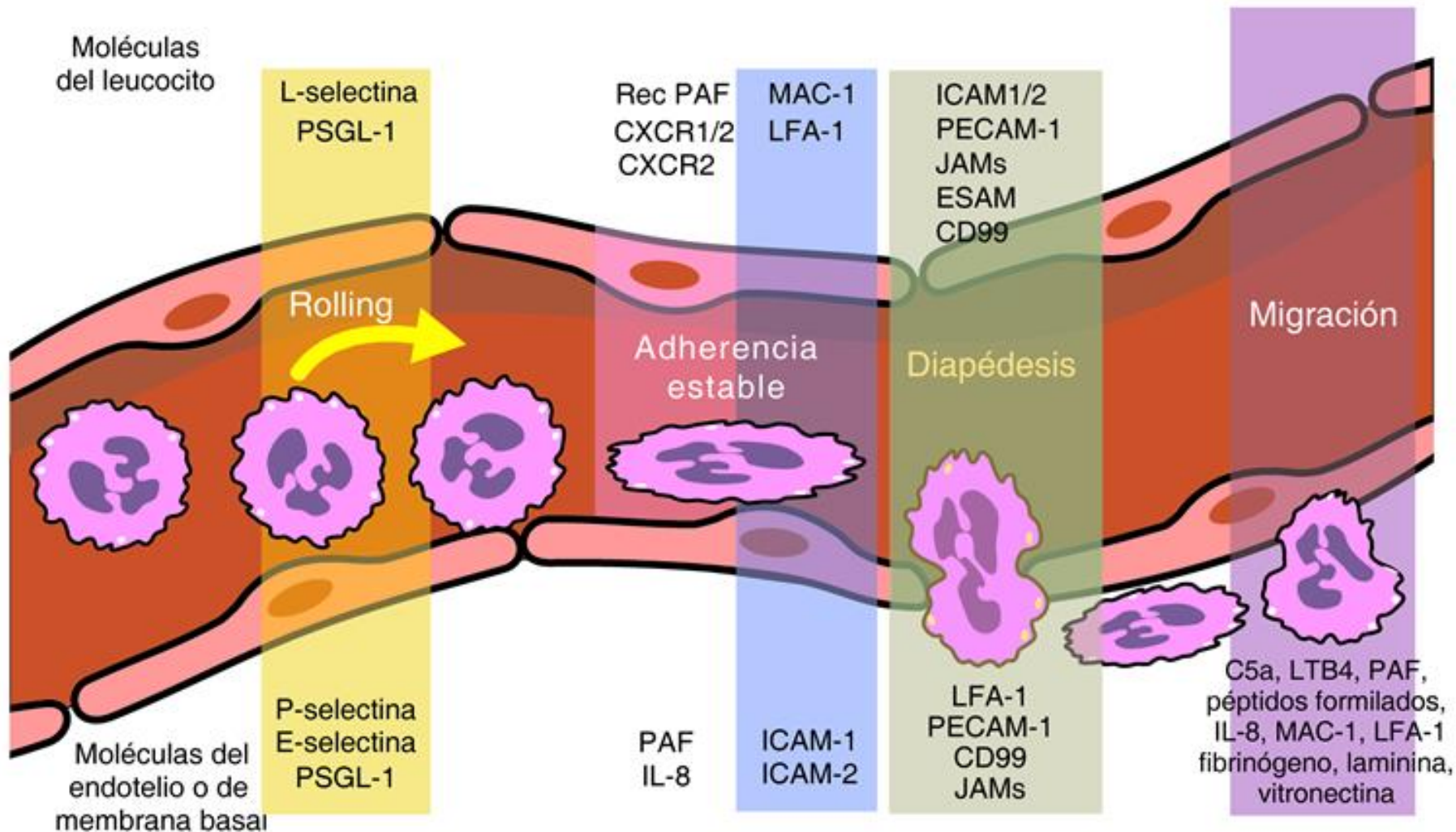
Salida de las células desde el vaso sanguíneo hacia el tejido que lo rodea

## Quimiotaxis:

Movimiento de las células a favor de un gradiente de concentración de quimiocinas, ciertas citocinas o sustancias químicas (ej.: Histamina e IL-8)

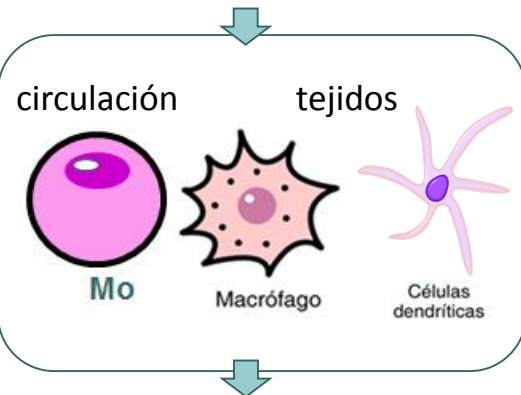
# Etapas en la extravasación de neutrófilos y moléculas involucradas

## Recuperar conocimientos de INJURIA (Inflamación)



# Células que intervienen en la inmunidad innata: FAGOCITOS MONONUCLEARES

## Sistema fagocítico mononuclear



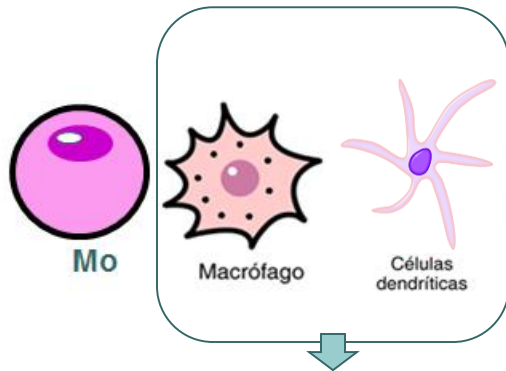
Fagocitan microorganismos, macromoléculas, antígenos, hematíes senescentes, restos celulares, partículas inertes, etc.

Degradan las sustancias fagocitadas, las procesan y realizan la presentación antigénica.

Tras su activación producen citocinas inflamatorias y quimiotácticas.

- Precusores monocíticos en MO
- Monocitos de sangre periférica
- Macrófagos de distintos órganos y tejidos:
  - Células de Kupffer
  - Microglía
  - Macrófagos alveolares
  - Macrófagos esplénicos
  - Células de Langerhans (diferenciadas a partir de macrófagos)
  - Osteoclastos en tejido óseo y otros...

# Células que intervienen en la inmunidad innata: FAGOCITOS MONONUCLEARES



**Células presentadoras  
profesionales  
(CPAs)**

Fagocitan microorganismos, macromoléculas, antígenos, hematíes senescentes, restos celulares, partículas inertes, etc.

Degradan las sustancias fagocitadas, las procesan y realizan la presentación antigénica.

Tras su activación producen de citocinas inflamatorias y quimiotácticas.

Presentan antígenos a los linfocitos T por lo cual tienen un papel crítico en el desarrollo y orientación de la inmunidad adaptativa.

La CD es la única célula que inicia la respuesta inmune primaria.

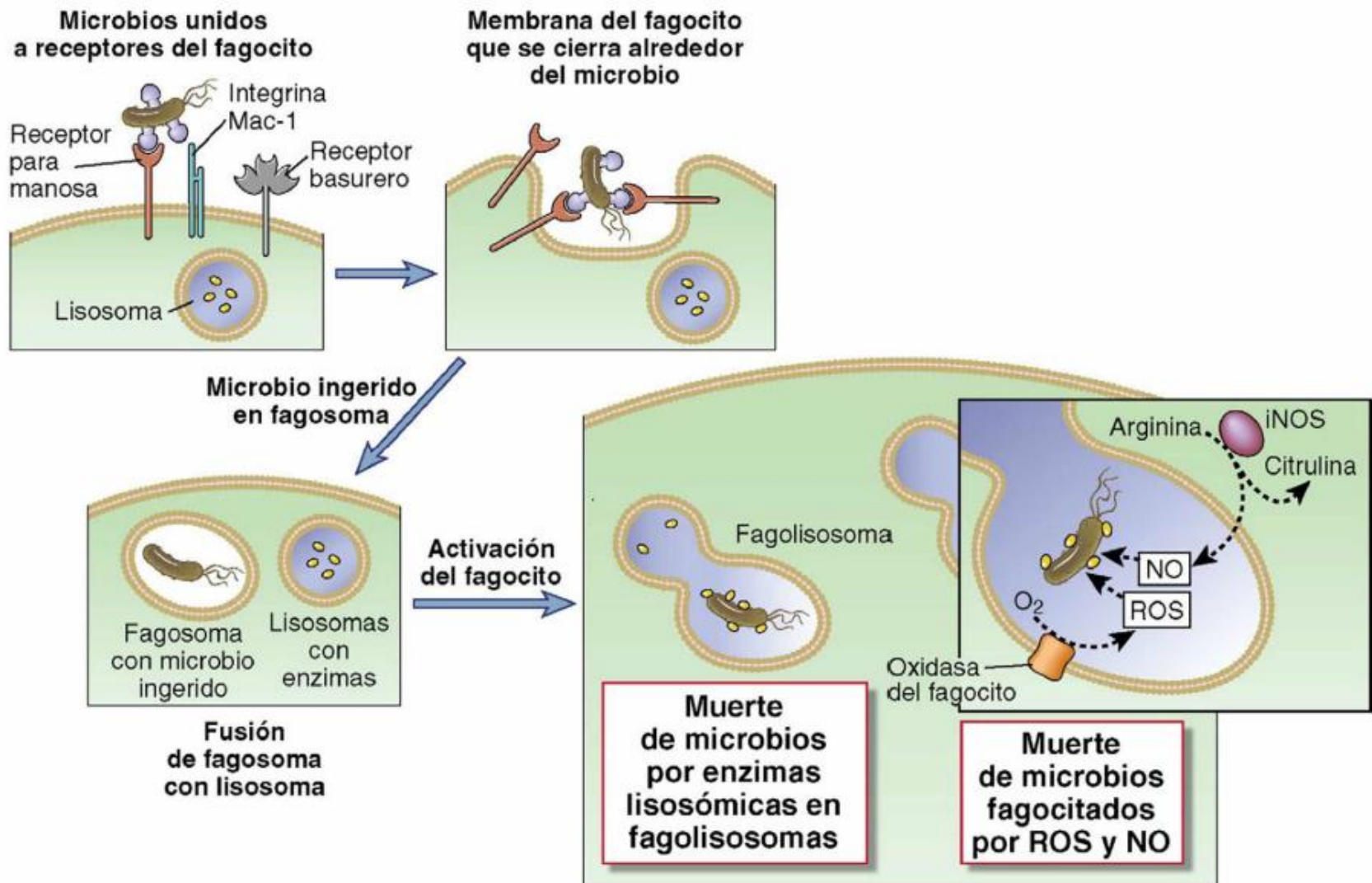
# FAGOCITOSIS

La fagocitosis es mediada por los fagocitos mononucleares y por neutrófilos



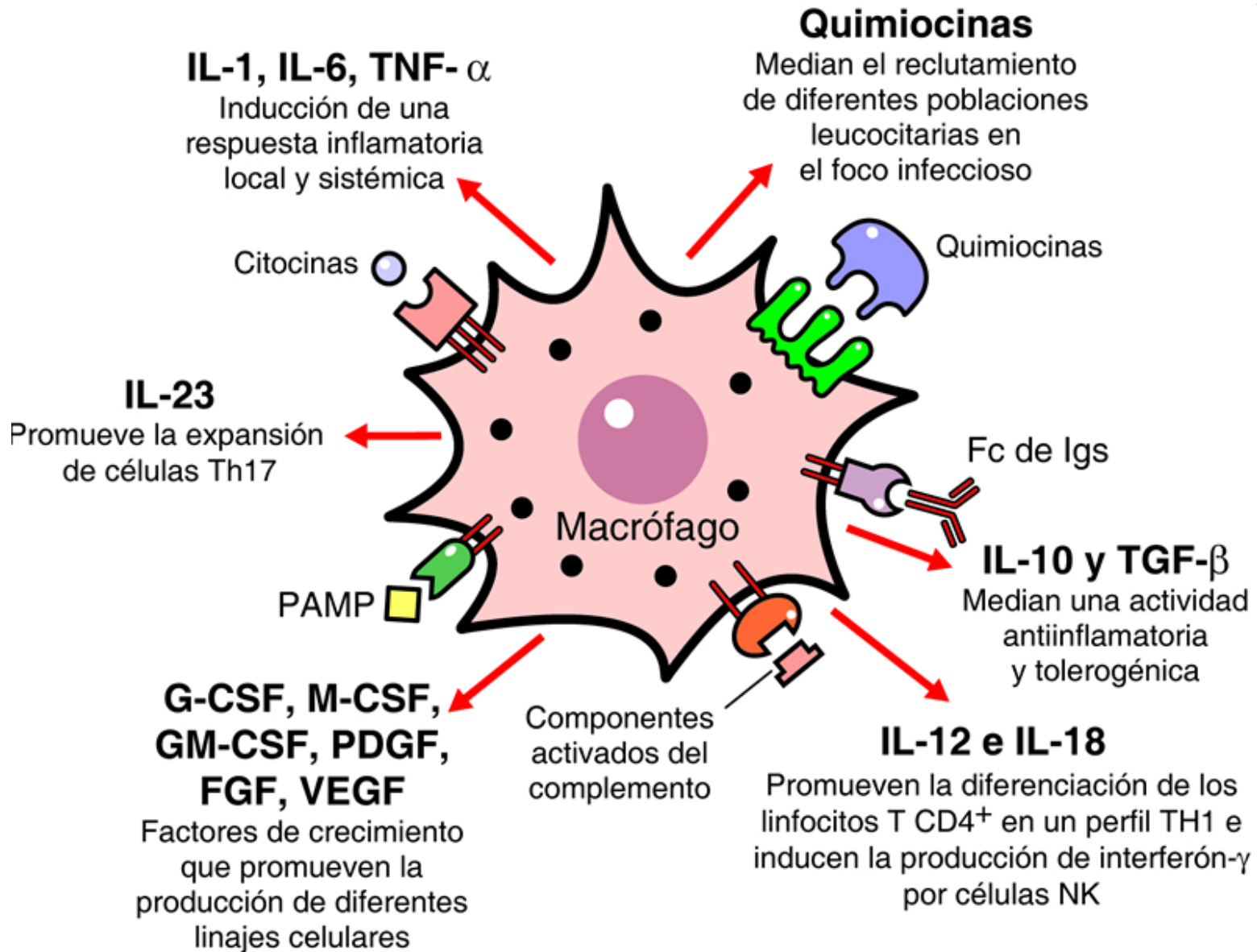


# FAGOCITOSIS



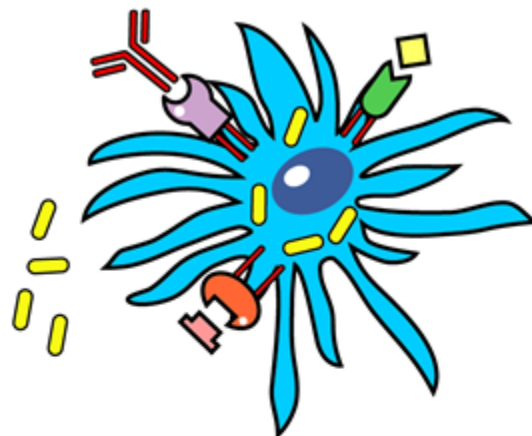
**FIGURA 4-12 Fagocitosis y destrucción intracelular de microbios.** Los microbios pueden ser ingeridos por diferentes receptores de membrana de los fagocitos; algunos se unen directamente a los microbios y otros se unen a microbios opsonizados. (Observe que la integrina Mac-1 se une a microbios opsonizados con proteínas del complemento, no mostrado). Los microbios se interiorizan en los fagosomas, que se fusionan con los lisosomas para formar fagolisosomas, donde los microbios mueren por la acción de especies reactivas del oxígeno y del nitrógeno y por enzimas proteolíticas. iNOS, óxido nítrico sintasa inducible; NO, óxido nítrico; ROS, especies reactivas del oxígeno.

# Producción de mediadores por los MACROFAGOS ACTIVADOS

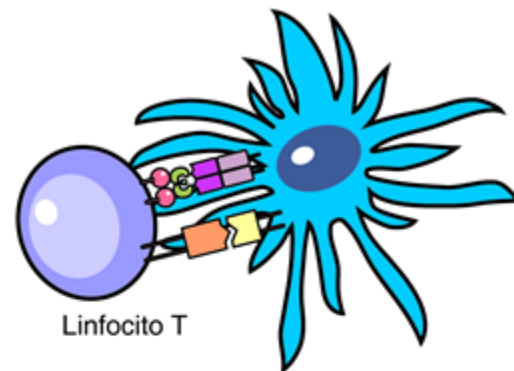


# Las células dendríticas actúan como un “link” entre la inmunidad innata y la adaptativa

Células dendríticas inmaduras y maduras



**INMADURAS**



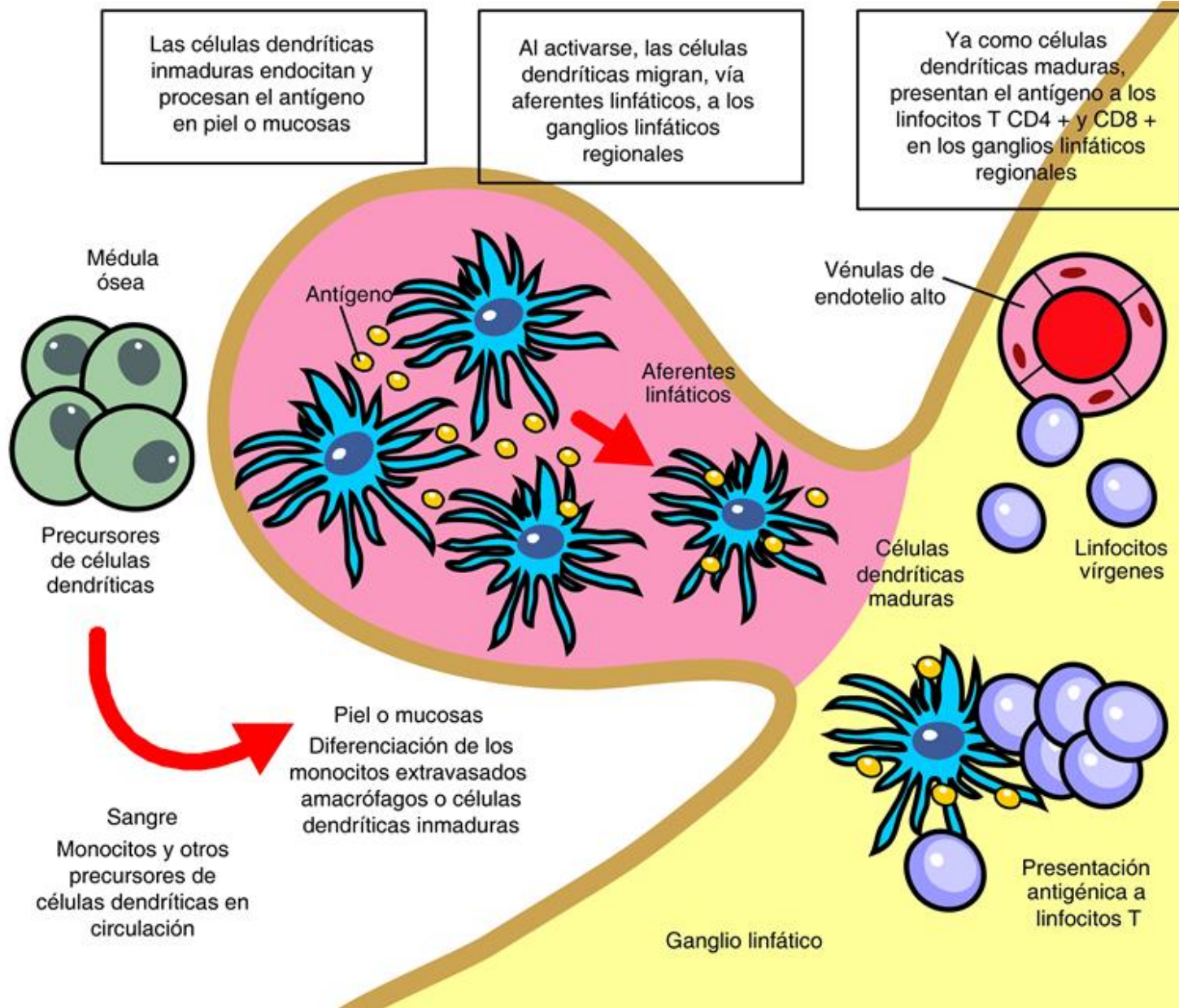
Linfocito T

**MADURAS**

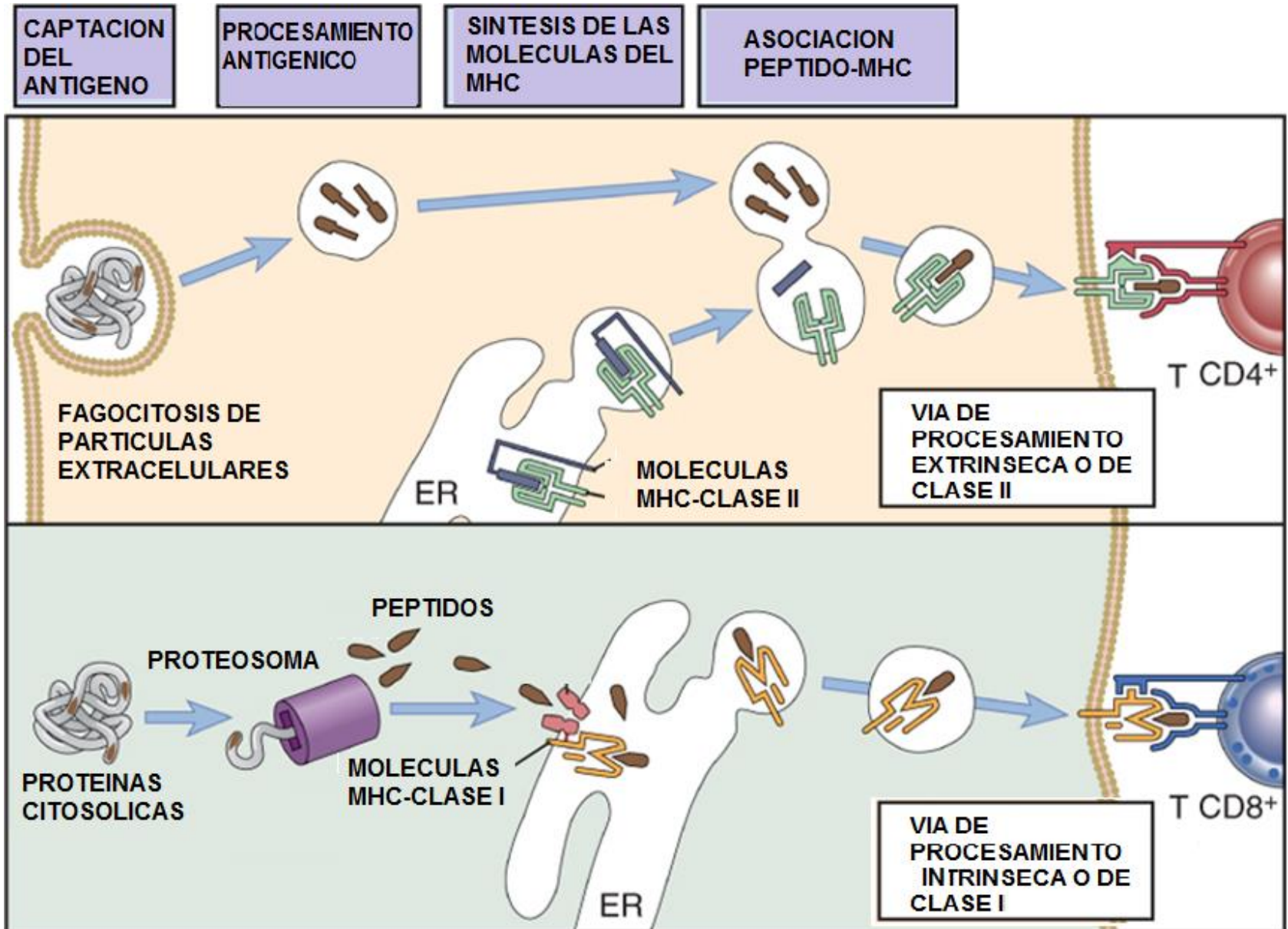
Ubicación	Tejidos periféricos	Órganos linfáticos secundarios
Capacidad endocítica	Alta	Baja
Capacidad de procesamiento	Alta	Baja
Moléculas coestimuladoras y de clase I y II del CMH	Expresión baja	Expresión alta
Capacidad de presentar antígenos a linfocitos T naive	Baja	Alta
Expresión de CCR7	Baja	Alta



# Las células dendríticas actúan como un “link” entre la inmunidad innata y la adaptativa



# PRESENTACION ANTIGENICA: Vías de procesamiento del antígeno



# Células que intervienen en la inmunidad innata: CELULAS NK



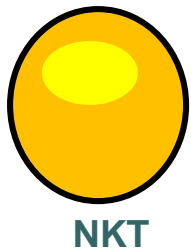
Función principal: Citotóxica. Son muy importantes en el control de las infecciones virales (destruyen las células infectadas) y en la eliminación de células tumorales.

Poseen numerosos gránulos citoplasmáticos. Los gránulos contienen proteínas formadoras de poros, citotoxinas y proteasas (perforina, granzima B, etc).

Pueden inducir la apoptosis de su célula blanco utilizando receptores de muerte (Fas).

Pueden inducir ADCC (“citotoxicidad anticuerpo dependiente”) (Mecanismo que se pone en marcha durante la Rta. Adaptativa)

Producen IFN- $\gamma$  que activa a los macrófagos para que destruyan los microbios fagocitados

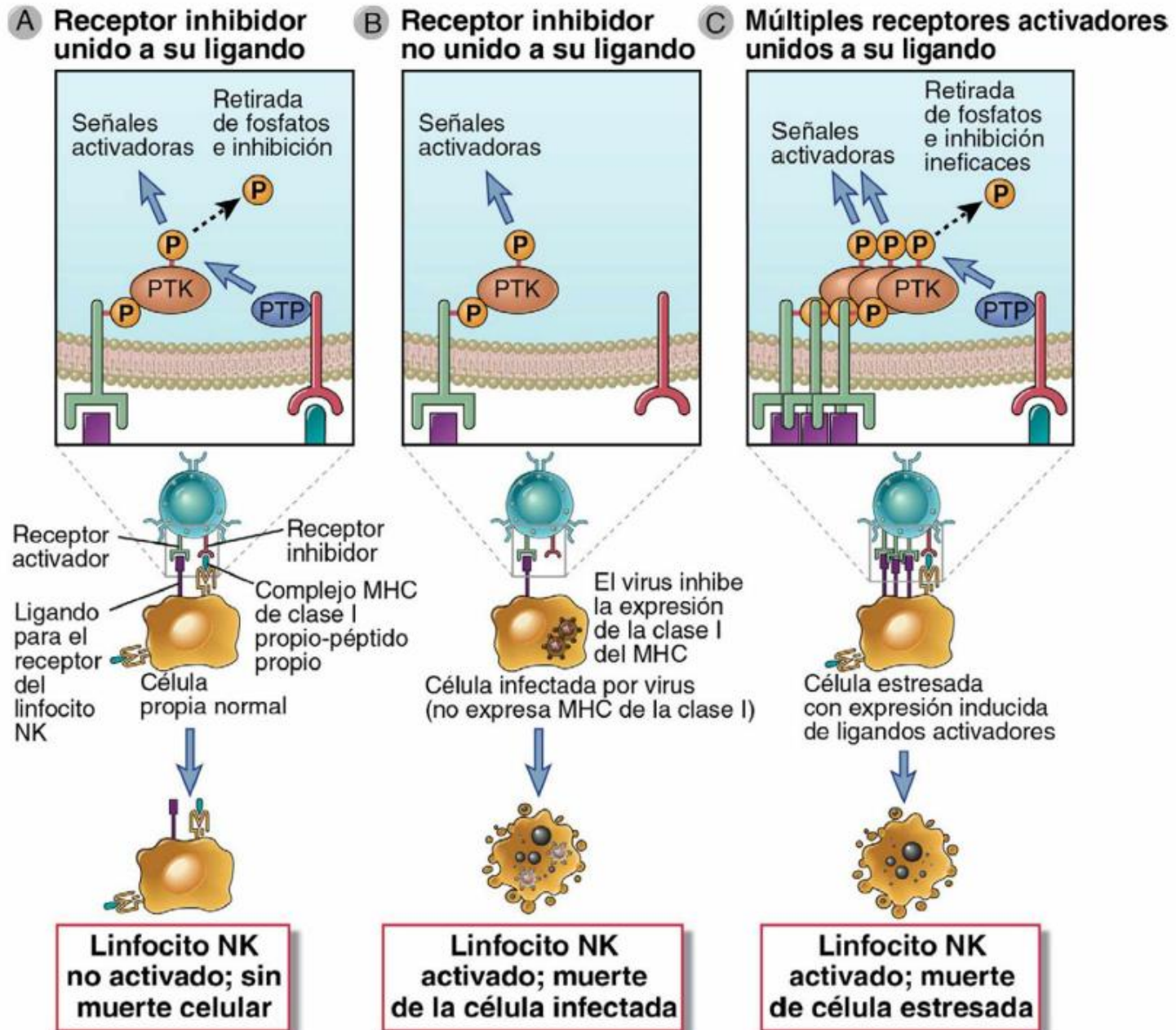


Función principal: Citotóxica. Son muy importantes en el control de las infecciones virales y el control de tumores. Es una población poco estudiada.

Poseen TCR muy poco variable para reconocer antígenos.

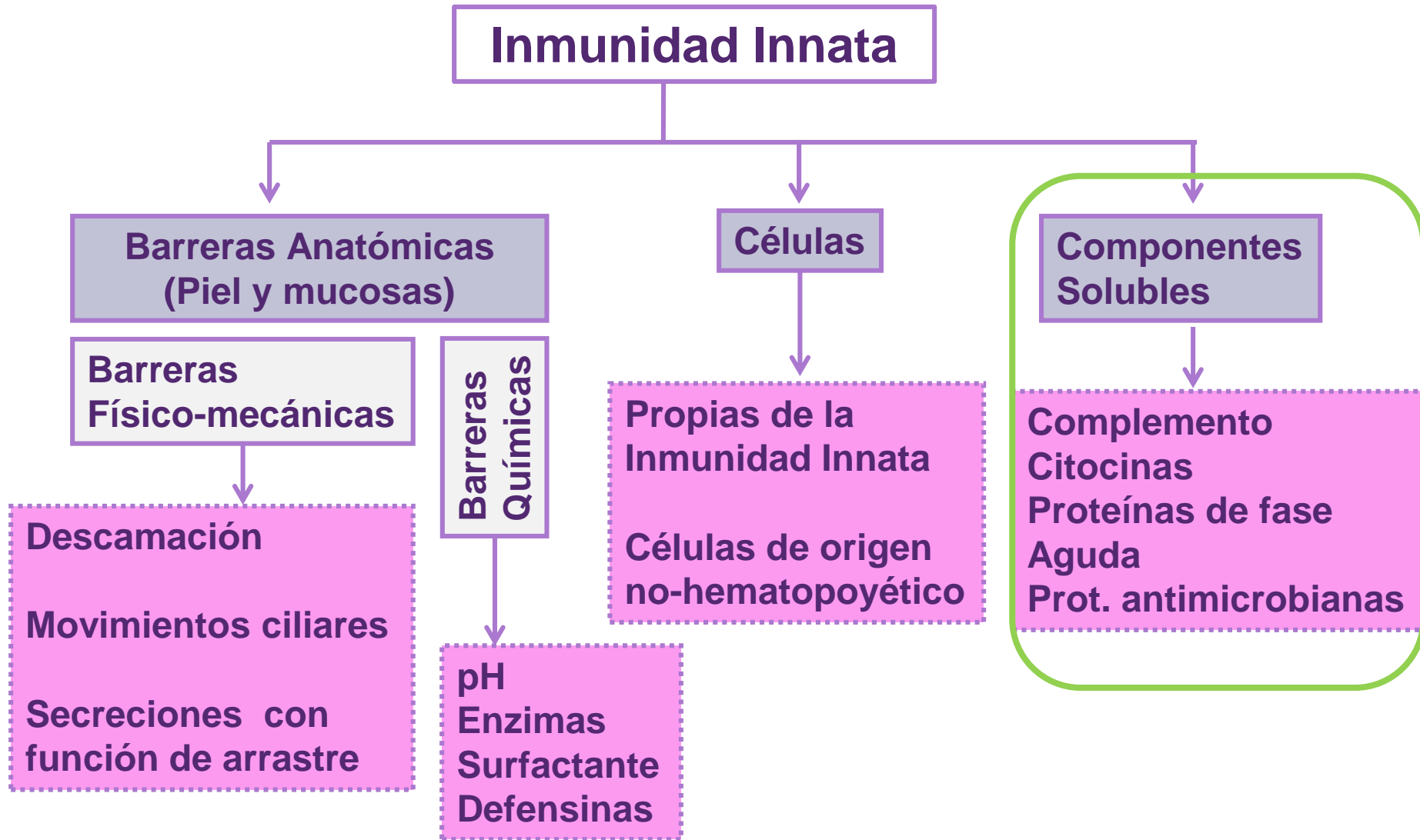


# Receptores de la célula NK: Activadores e Inhibitorios (KIR)





# Componentes de la Inmunidad Innata

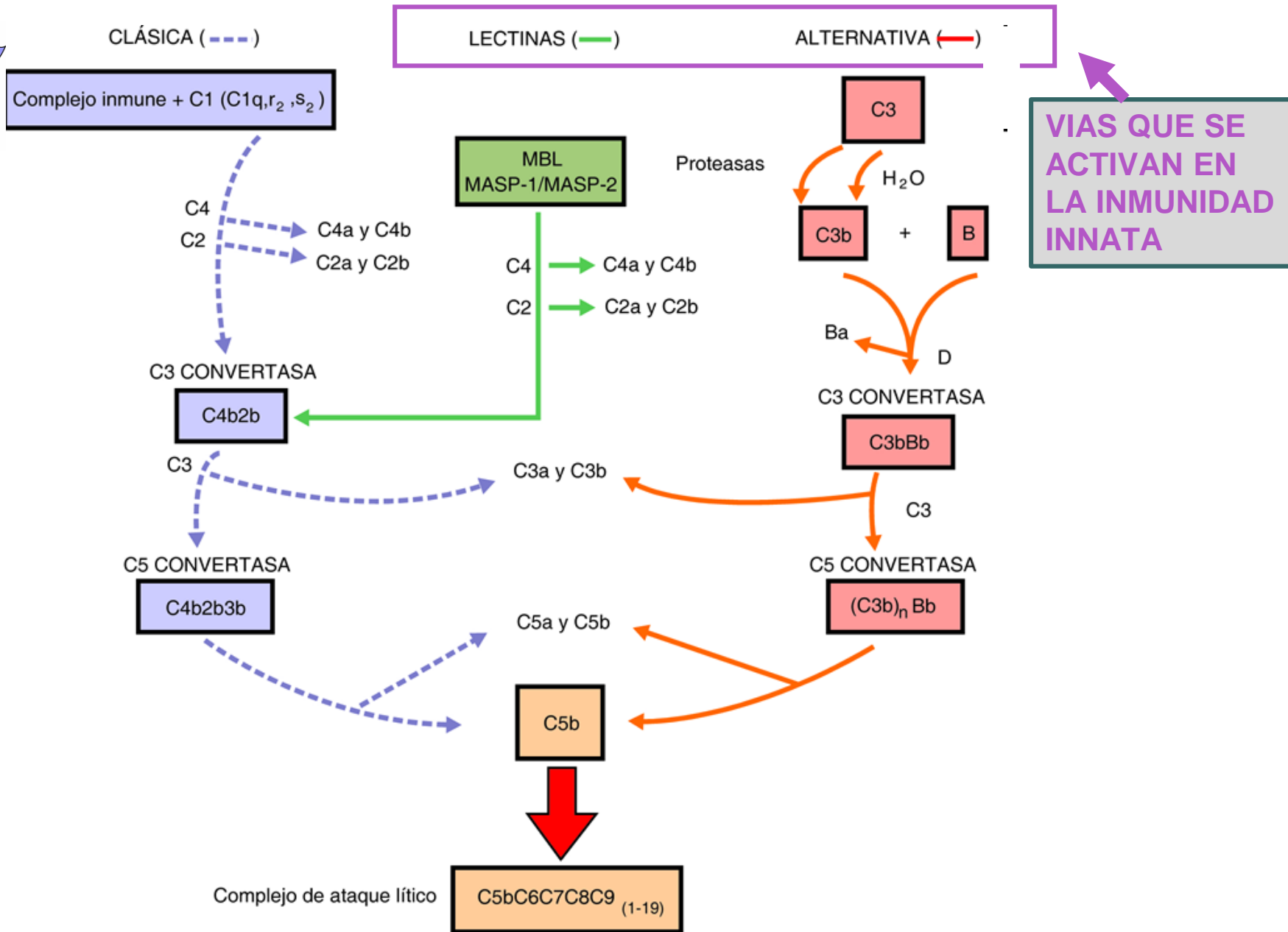
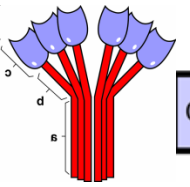


# SISTEMA DEL COMPLEMENTO

## MECANISMO DE DEFENSA IMPORTANTE EN LAS INFECCIONES BACTERIANAS

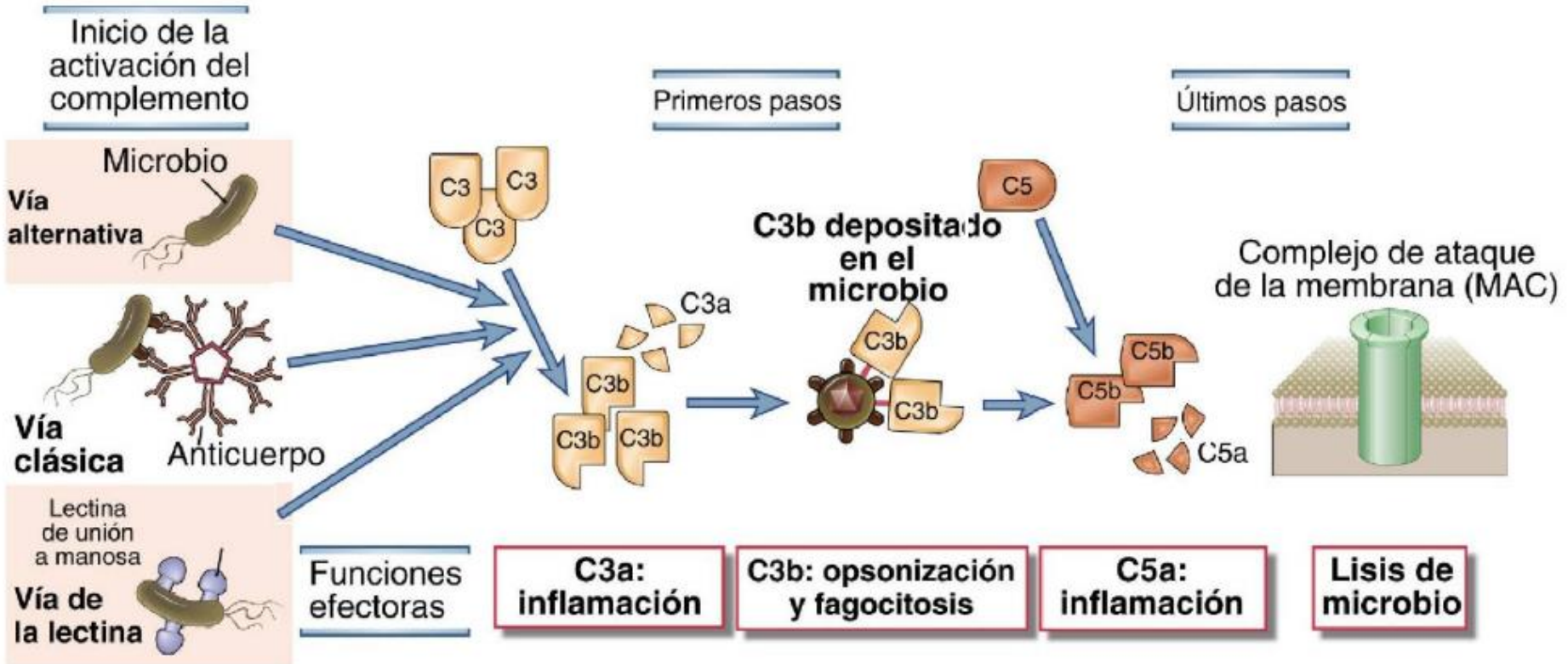
- **Comprendido por un grupo de más de 30 proteínas (constituyen el 15% de las globulinas séricas)**
- **Presente en todos los vertebrados**
- **Síntesis: hepatocitos (principalmente), Mo, Mf, células endoteliales y epiteliales**
- **Mecanismo constitutivo de defensa**
- **La mayoría de sus componentes se encuentran normalmente en forma inactiva (zimógenos) y son activados por proteólisis, actividad mediada por componentes que lo preceden en la cascada de activación**
- **Fuerte potencial inflamatorio → mecanismos reguladores que controlan estrictamente su activación**

# Vías de activación del sistema del complemento





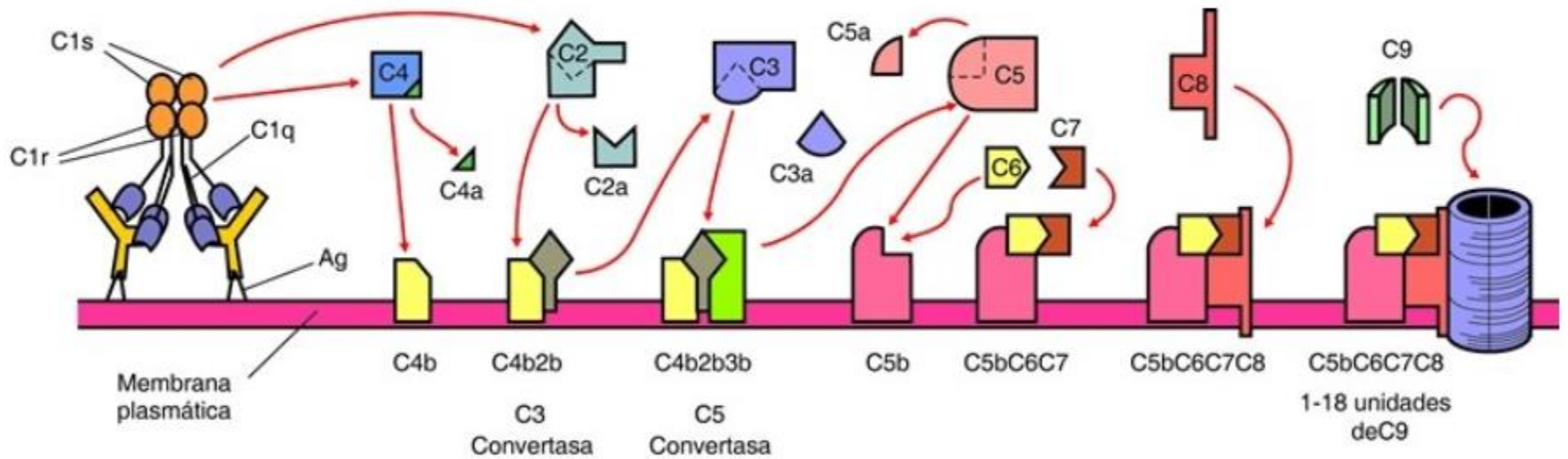
# SISTEMA DEL COMPLEMENTO



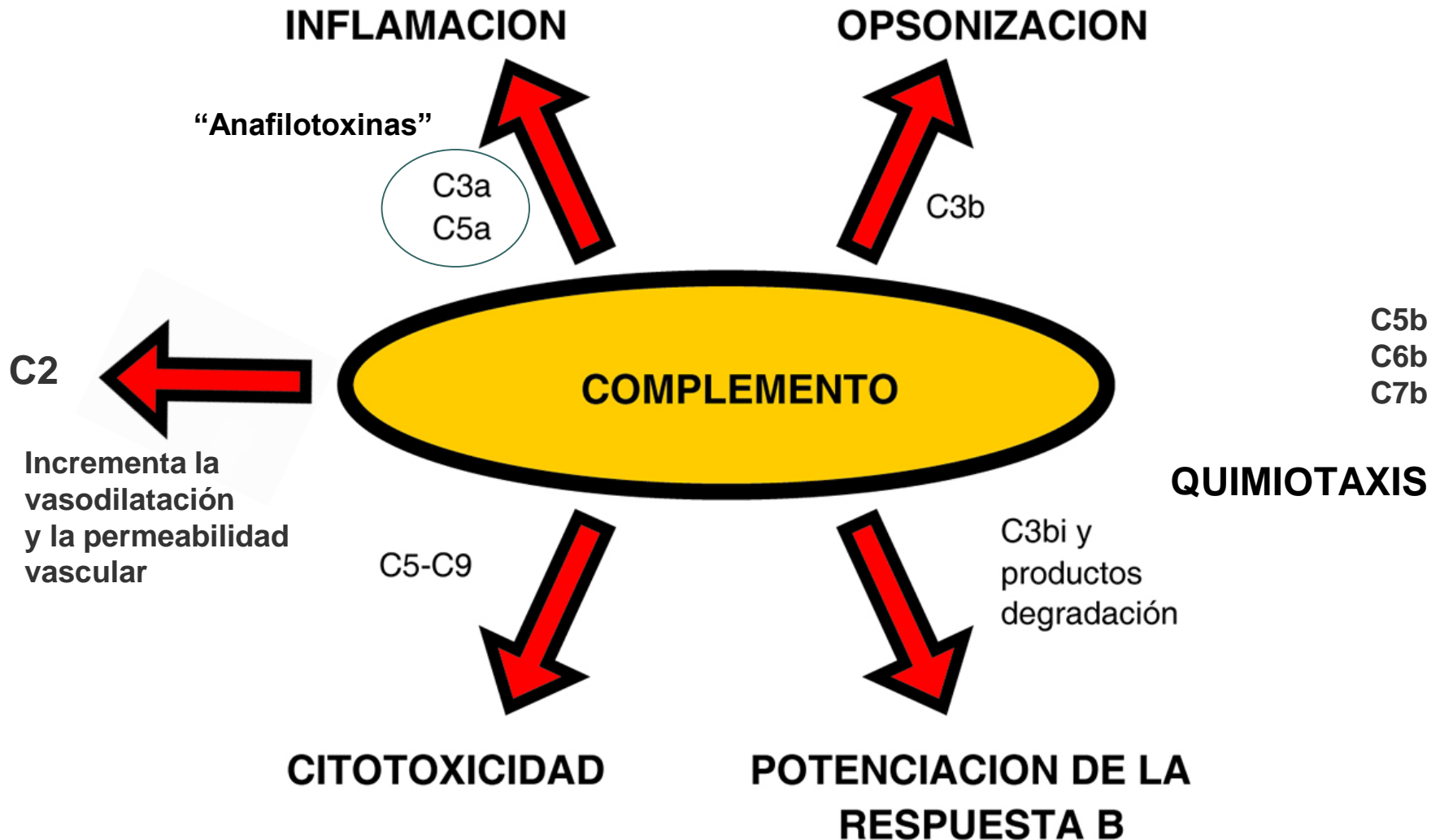
# SISTEMA DEL COMPLEMENTO

## Sistema del complemento: Activación

### Vía Clásica



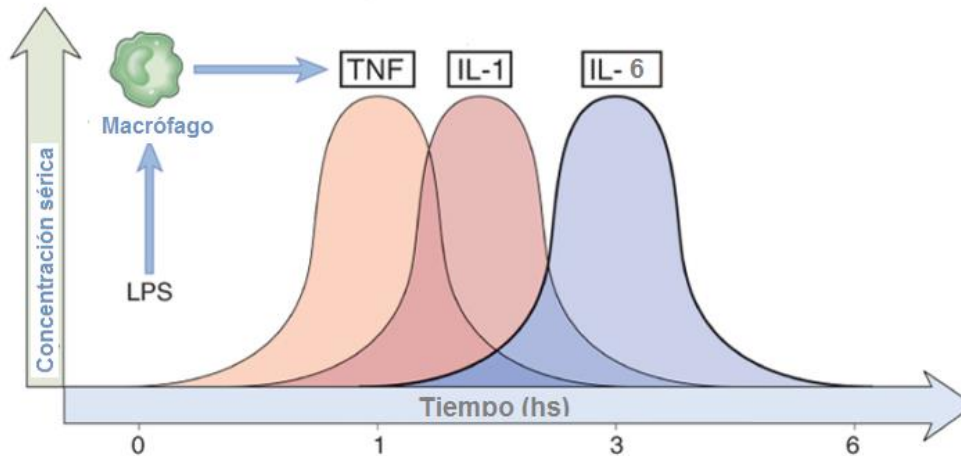
# Funciones principales mediadas por el complemento



## Consecuencias de la activación del complemento:

- Lisis de patógenos y células (complejo de ataque de la membrana- MAC).
- Eliminación de microorganismos por opsonización (y posterior fagocitosis).
- Liberación de mediadores de inflamación: anafilotoxinas y factores quimiotácticos.
- Eliminación de inmunocomplejos (Respuesta adaptativa)
- Potenciación de la rta B.

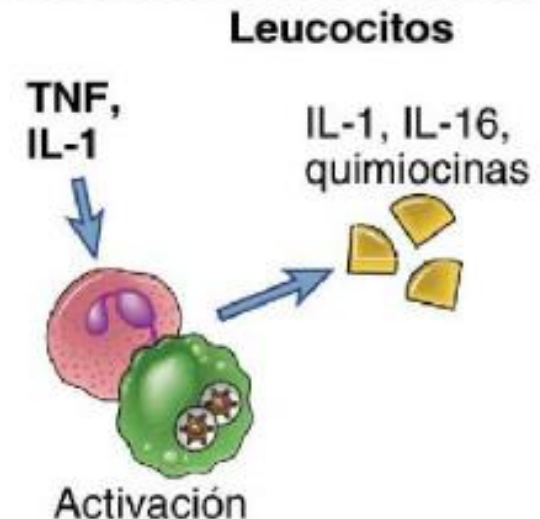
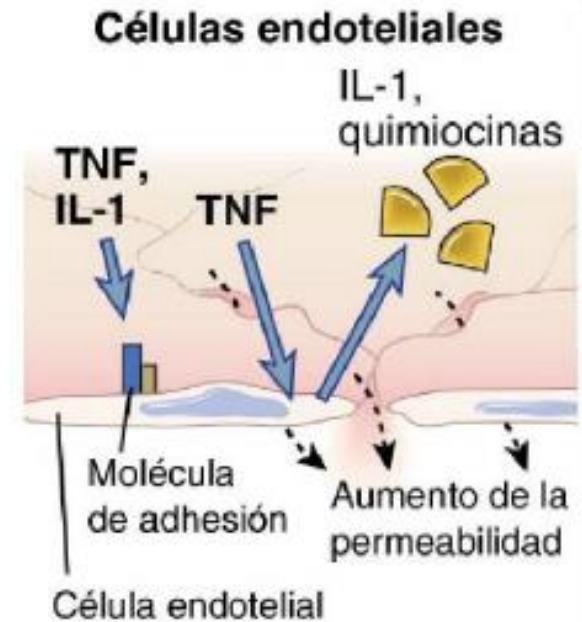
# Mediadores solubles : TNF- $\alpha$ , IL-1 e IL-6



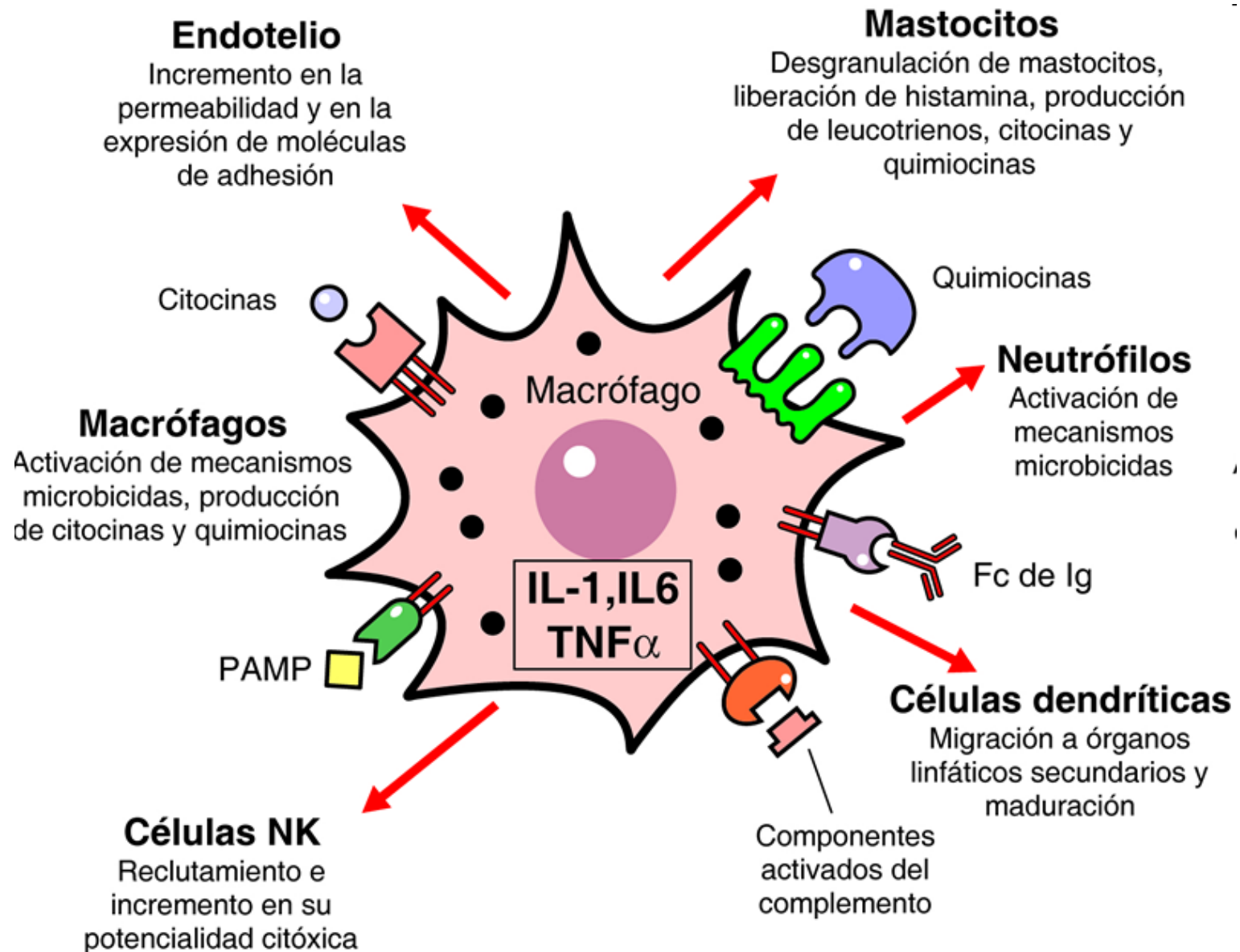
Modificado a partir de: Elsevier. Abbas et al: Cellular and Molecular Immunology 6e - www.studentconsult.com

## Acciones locales

- ❖ Activación celular /sobre las células de su entorno (acción parácrina)
  - ➔ Median las respuestas inflamatorias tempranas frente a los microorganismos y favorecen su eliminación.



# Acciones inflamatorias locales mediadas por TNF- $\alpha$ , IL-1 e IL-6





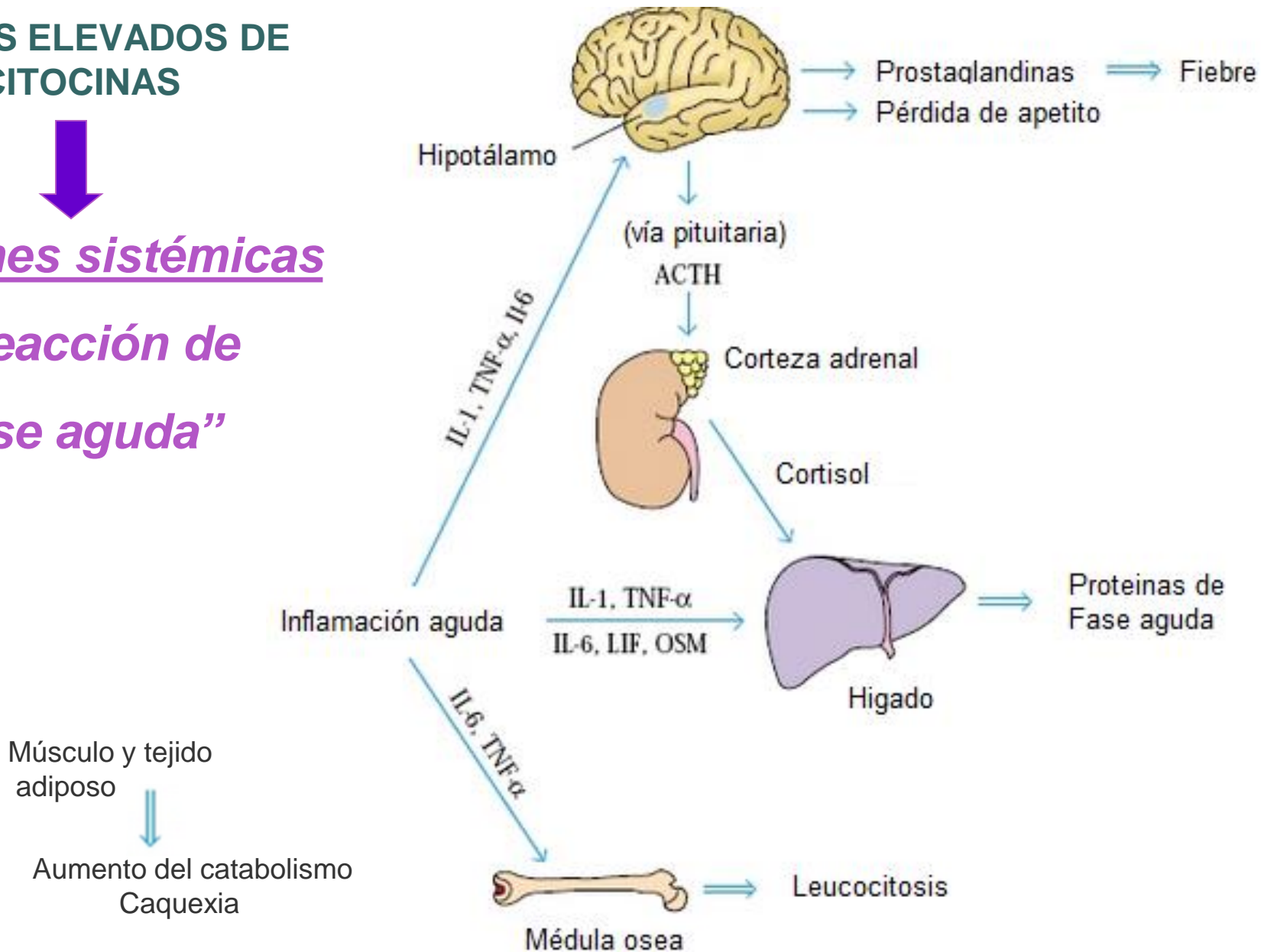
# Acciones inflamatorias mediadas por TNF- $\alpha$ , IL-1 e IL-6

NIVELES ELEVADOS DE  
CITOCINAS



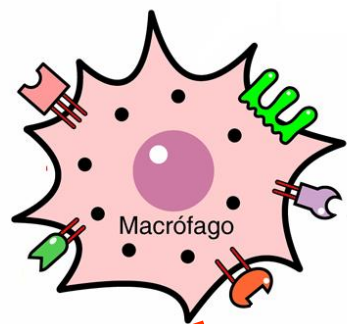
Acciones sistémicas

*“Reacción de  
fase aguda”*

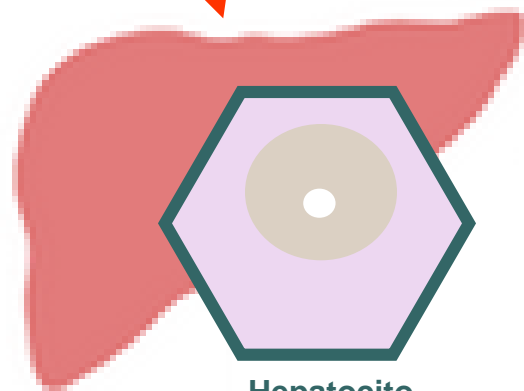


# Acciones inflamatorias sistémicas mediadas por TNF- $\alpha$ , IL-1 e IL-6 a nivel hepático

## Clasificación y funciones de los reactantes de fase aguda



IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$



C5a, péptidos formilados

Componentes del  
Complemento

Factor B, C3 y C5

RRP humorales:

PCR, MBL, ficolinas

Compuestos antioxidantes  
Y de unión a metales

Ceruloplasmina-Ferritina

Inhibidores de proteasas

$\alpha$ -1 antitripsina

$\alpha$ -2 macroglobulina

Enzimas

Fosfolipasa A2

Factores de la coagulación

Fibrinógeno, Factor VIII,

Protrombina, Plasminógeno

Reclutamiento de células y  
proteínas plasmáticas

Eliminación de restos  
celulares e  
inmunocomplejos

Activación del complemento  
y promoción de la  
fagocitosis

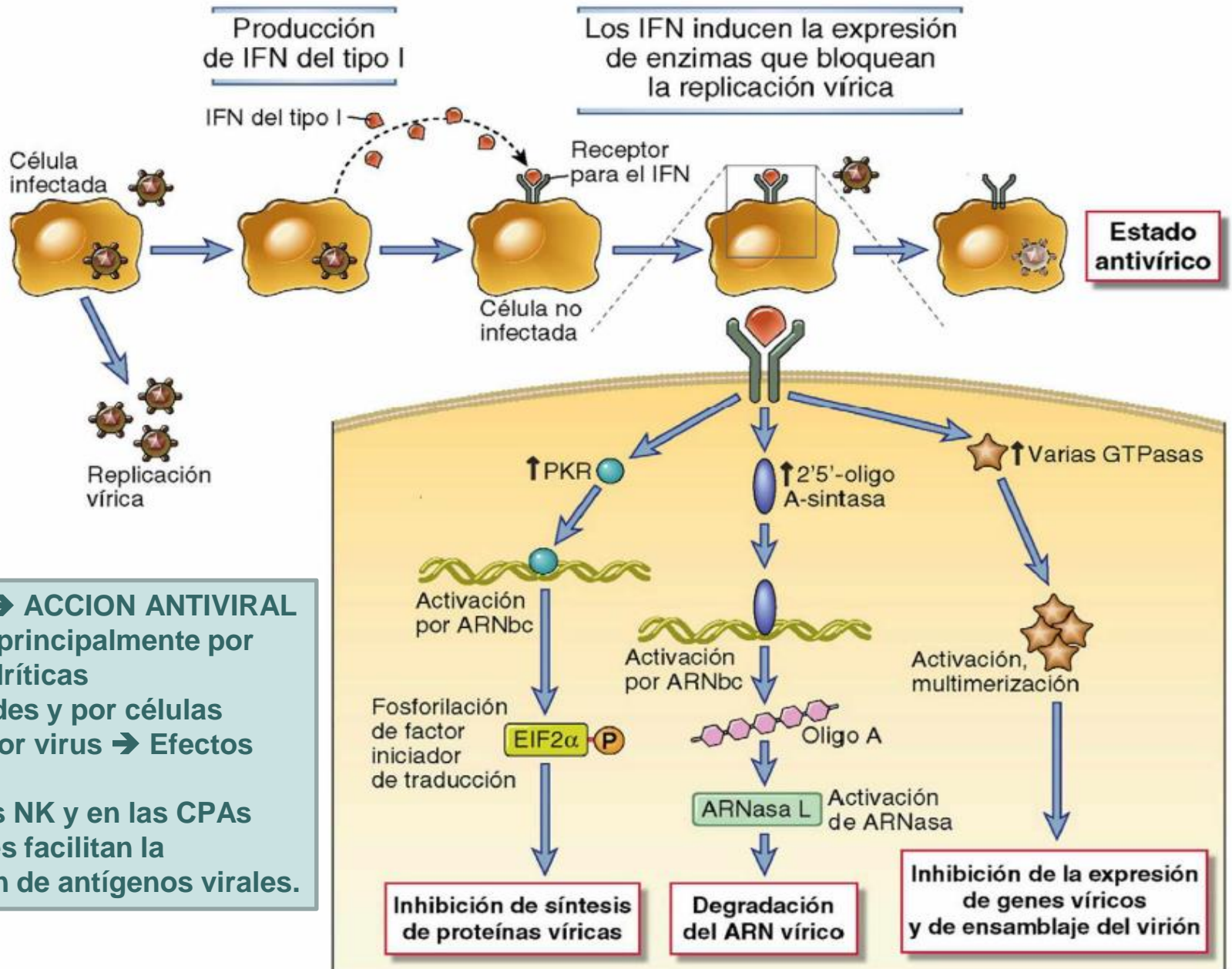
Antioxidante - Recuperación  
de hierro. Impedir a las  
bacterias el acceso al hierro  
del grupo hemo.

Limitación de la extensión  
del daño. Inhiben la  
actividad de proteasas  
provenientes de macrófagos  
y neutrófilos

Generación de ácido  
araquidónico e eicosanoides  
(PGs, tromboxanos y  
leucotrienos) para potenciar  
la reacción inflamatoria

Reparación del daño tisular

# INTERFERONES Tipo I



**IFNs tipo I → ACCION ANTIVIRAL**  
Producidos principalmente por células dendríticas plasmocitoides y por células infectadas por virus → Efectos parácrinos.  
Activan a las NK y en las CPAs profesionales facilitan la presentación de antígenos virales.

# INTERFERON Tipo II



NK

Macrófagos



Activación del macrófago e incremento de su capacidad microbicida

Interferon- $\gamma$   
(IFN- $\gamma$ )

CPAs



Incremento de la expresión de moléculas del MHC

IFN tipo II  $\rightarrow$  IFN- $\gamma$

En la respuesta innata:  
**ACTIVA AL MACROFAGO y a las CPAs**

En la respuesta innata es producido por las NK

Induce la síntesis de TNF- $\alpha$  y otras citocinas inflamatorias y de ROS. Aumenta la capacidad fagocítica en sinergia con el TNF- $\alpha$

Favorecen la presentación Antigénica

## Consultas con expertos

-Lunes, 10 hs: Dra. Silvina Villar– Bedelía PB-CUAS II

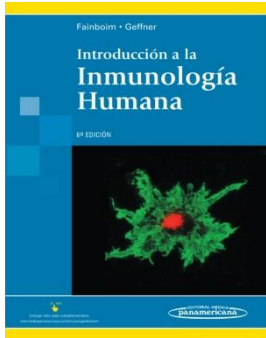
-Martes, 14hs.: Dra. Ma.Luisa Bay– Bedelía PB-CUAS II

-Miércoles, 10hs: Dra. Ana Perez – Bedelía PB-CUAS II

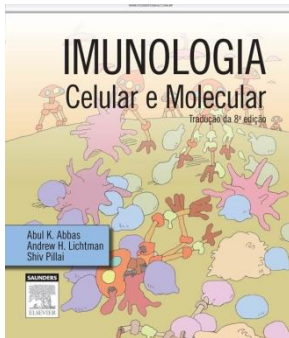
-Viernes, 9hs: Dr. Luciano D'Attilio – Bedelía PB-CUAS II



# Bibliografía recomendada



Fainboim L, Geffner J. Introducción a la Inmunología Humana. Editorial Médica Panamericana (6<sup>o</sup> edición).



Abbas AK, Lichtman AH. Inmunología celular y molecular. Elsevier España SA. Madrid, España (7<sup>o</sup> edición)

Material adicional en la disciplina Inmunología se encuentra en “Recursos Educativos”