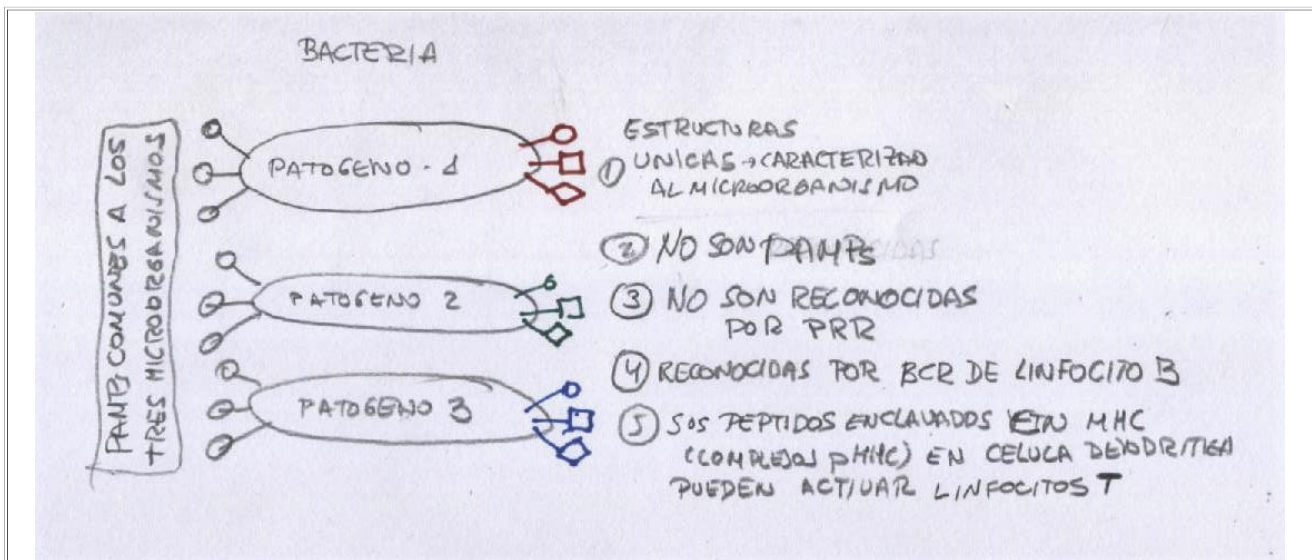


**Tema 1.** Sistema inmune innato y adaptativo (especifico). Receptores con o sin distribución clonal. Antígeno y Receptor de antígeno de linfocitos T y B. Células y moléculas que constituyen ambos sistemas.

- Sistema inmune innato y adquirido. Elementos que pertenecen a cada uno de ellos y su participación en la respuesta inmune a infecciones por microorganismos extracelulares e intracelulares
  - Células fagocíticas o no fagocíticas
  - Funciones de las diferentes células hematopoyéticas no fagocíticas.
- Receptores con o sin distribución clonal (reordenamiento DNA).
  - Receptores de membrana presentes en células del sistema inmune innato utilizados para reconocimiento de invasión microorganismos
    - Receptores que reconocen patógenos (**RRP**)
      - Interaccionan con Patrones moleculares asociados a patógenos (**PMAP**)
      - Interaccionan con Patrones Moleculares Asociados al Daño celular (**DAMPs**)
  - Receptores de membrana presentes en células del sistema inmune Especifico o Adaptativo utilizados para reconocimiento de invasión microorganismos
    - Receptor de antígeno de linfocitos B. Inmunoglobulina de membrana
    - Receptor de antígeno de linfocito T.
- Características y Consecuencias del reconocimiento del sistema inmune innato y específico
  - Sistema inmune innato: Destrucción directa microorganismo (complejo ataque complemento, Defensinas). Presentación Antigénica (Células dendríticas)
  - Sistema inmune específico: Reconocimiento antígeno por Linfocitos B/Anticuerpos y Linfocitos T
    - Presentación de antígeno en forma de complejos pMHC
- Cooperación sistema Inmune innato y Especifico
  - Ausencia de competencia por ligandos entre sistema inmune innato y específico
  - Fagocitosis como ejemplo.

SISTEMA INMUNE INNATO	SISTEMA INMUNE ESPECÍFICO O ADAPTATIVO
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Células que pertenecen al sistema inmune innato (Ver células hematopoyéticas):                             <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Células mieloides: Granulocitos (neutrófilos, eosinófilos, basófilos), monocitos/macrófagos</li> <li>◦ Mastocitos</li> <li>◦ Células dendríticas</li> <li>◦ Células NK</li> <li>◦ ¿Célula endotelial?</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Células que pertenecen al sistema inmune específico                             <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Linfocito B</li> <li>◦ Linfocito T</li> </ul> </li> </ul>

Componentes del sistema inmune innato y específico. Funciones de células hematopoyéticas.		
	Fagocitos	No fagocitos
Sistema inmune innato (reconoce común a microorganismo. Acción rápida)	Macrófagos/monocitos Neutrófilos	<b>Células NK</b> (secreción citocinas y citotoxicidad). Forman parte de un grupo de células denominadas <b>ILCs</b> (células linfoides innatas) cuya función es la secreción de citocinas <b>Mastocitos</b> (aumento permeabilidad vascular) <b>Células dendríticas</b> (transporte antígeno a órganos linfoides secundarios) <b>Basófilos</b> (aumento permeabilidad vascular, ¿participan en respuestas IgE?) <b>Eosinófilos</b> (citotoxicidad extracelular, inflamación)
Sistema inmune específico (generan memoria inmunológica)	No hay	Linfocitos B vírgenes / linfocitos B memoria / células plasmáticas Linfocitos T vírgenes / linfocitos T efectores / linfocitos T memoria



Extraído del Abbas.

El sistema inmune es capaz de reconocer en microorganismo tanto elementos comunes a algunos de ellos (Sistema inmune innato) como estructuras que identifican a cada uno de ellos (sistema inmune adaptativo o específico). La protección (inmunidad) frente a infecciones despertada por las vacunas se debe a su reconocimiento por elementos del sistema inmune específico, si bien es importante la participación en su generación de células del sistema inmune innato (células dendríticas).

**SISTEMA INMUNE INNATO**

MISMO PAMP EN DIFERENTES MICROORGANISMOS

MISMA PRR EN DIFERENTES CELULAS DE UNO O DIFERENTE LINAJE SISTEMA INMUNE INNATO

PAMP01 PAMP02 PAMP03 PAMP04

PRR-1 PRR2 PRR3 PRR4

RNA

PRR6

DNA

PRR5

UN MICROORGANISMO RECONOCIDO POR DIFERENTES PRR, EXPRESADOS POR LA MISMA CELULA DEL SISTEMA INMUNE INNATO

PRR1 ≠ PRR2 ≠ PRR3 ≠ PRR4

DIFERENTE SECUENCIA Y DIFERENTE ESTRUCTURA TERCIARIA/CUATERNARIA

A VECES MISMA ESTRUCTURA TERCIARIA (FAMILIA TLR)

**SISTEMA INMUNE ESPECÍFICO**

HUEREN LOS LINFOCITOS INMADUROS QUE RECOGEN CEN AUTANTIGENOS

SELECCION NEGATIVA

SUPERVIVIENTES NO RECONOCEN AUTANTIGENO CON ALTA AFINIDAD/AVIDEZ

RECEPTOR DE ANTIGENO DE LINFOCITO B (IMUNOGLOBULINA DE MEMBRANA)

RECEPTOR DE ANTIGENO DE LINFOCITO T

REORDENAMIENTO HIPERVARIABLES V<sub>H</sub>

REORDENAMIENTO HIPERVARIABLES V<sub>L</sub>

LAHAYAS BETA ANTIPARALELAS DOMINIO IMUNOGLOBULINA

ANTICUERPO IMUNOGLOBULINA SOLUBLE

EL RECEPTOR DE ANTIGENO DE LINFOCITO T SE SECRETA POR CELULAS PLASMATICAS

**Dominio inmunoglobulina**

HV3 (CDR3)

N

HV1 (CDR1)

HV2 (CDR2)

C

**SISTEMA INMUNE INNATO**

**Reconocimiento de microorganismos por Sistema Inmune Innato.**

Practicamente cualquier célula del Sistema Inmune Innato puede interactuar con un determinado microorganismo utilizando algunos de sus receptores de inmunidad innata que tiene en membrana, citoplasma o vesícula.

- Los receptores de reconocimiento de microorganismos por células del sistema inmune innato se denominan **PRRs** o **Receptores que reconocen Patógenos**. Una célula puede expresar varios de estos PRR. La secuencia de cada PRR es idéntica en todas las células del organismo que lo expresen.
- Las moléculas expresadas en Microorganismos y reconocidas por PRRs se denominan **PAMPs** (Patrones Moleculares Asociados a Patógenos), también se les denomina **MAMP** (Patrones moleculares asociados a microorganismos)
  - Los PAMPs son **ESTRUCTURAS** (patrones de glicosilación, LPS) **COMUNES** (expresados) por muchos microorganismos.
  - No suelen ser proteínas (Lipopolisacáridos, azúcares, DNA, RNA, a veces proteínas), ya que no suele haber proteínas comunes a microorganismos, si bien hay excepciones (Flagelina))
- Evolutivamente se han desarrollado **múltiples receptores (cientos de PRR o receptores que reconocen patógenos) capaces de reconocer diferentes PAMPs/MAMPs**. Cada uno de ellos está codificado en un gen diferente.
- Una célula del sistema inmune innato puede expresar **varios de estos PRRs**.
  - No todos los receptores PRRs para los que se tienen genes se expresan en todas las células. Distribución diferente en macrófagos, que en células epiteliales, que en neutrófilos, mastocitos, células dendríticas, etc. Cada una de estas células expresan unos de estos receptores y no otros.
- Un mismo receptor puede unirse a diferentes microorganismos que compartan un mismo ligando PAMP (Por ejemplo Lipopolisacárido)
- Un mismo microorganismo puede ser reconocido a través de diferentes receptores (PRR, Receptores que Reconocen Patógenos) que reconocen diferentes ligandos en el mismo microorganismo.
- Los PAMPs y los PRR **NO** tienen por qué estar en la membrana o en la superficie del microorganismo, pueden ser estructuras microbianas internas (DNA o RNA). Por ello los PRRs se encuentran en **membrana, vesículas o citoplasma. Son señales DE PELIGRO**. Ello permite reconocer infección por microorganismos intracelulares por parte de células infectadas (por ejemplo epiteliales).
  - Reconocimiento células infectadas por virus
  - Reconocimiento bacterias
  - Reconocimiento por epiteliales
  - Reconocimiento de moléculas propias liberadas tras necrosis o estrés (DAMPs (Patrones moleculares asociados a daño celular)
- Reconocen al microorganismo en la **Zona de Infección** (donde se reproduce el microorganismo)

**SISTEMA INMUNE ESPECÍFICO.**

Janaeway.

Los receptores tienen la misma estructura cuaternaria pero diferente secuencia (representada por diferentes colores y formas)

**Reconocimiento de microorganismos por parte de Sistema Inmune Específico o adaptativo (linfocitos T o B).**

Cada microorganismo es reconocido por un subgrupo de linfocitos T y B muy pequeño (1 de cada 100.000), que NO son capaces de interactuar con otros microorganismos.

- Los receptores de reconocimiento de linfocitos T y B interactúan **ESTRUCTURAS ÚNICAS y NO compartidas con otros microorganismos (específicas de cada microorganismo)**.
  - Es frecuente que sean proteínas, aunque los linfocitos B pueden reconocer cualquier estructura.
- Se ha desarrollado en vertebrados un sistema de generación de diversidad en estos receptores de reconocimiento capaz de generar **millones de secuencias diferentes** (mostrados como receptores de membrana de diferente color), denominado **reordenamiento del DNA**. Cada receptor reconoce un ligando diferente (se crea la palabra **antígeno y receptores de antígeno**)
- Cada linfocito expresa **UN ÚNICO receptor de antígeno** (una única secuencia) presente únicamente en su membrana citoplásmica,, si bien expresa en esa membrana miles de moléculas de ese único receptor.
- Cada linfocito, que expresa un único receptor de antígeno, es capaz de unirse a un único antígeno (a un único microorganismo)**. Sólo se une a varios ligandos/antígenos si están muy emparentados (reacción cruzada)
- Un microorganismo es reconocido por un único receptor (El receptor de antígeno de ese linfocito B o T)
- Estos receptores presentes en linfocitos **están en la Membrana celular**, NO encontrándose en vesículas o citoplasma. Por ello **NO** reconocen PAMPs, no DAMPs
- Los linfocitos B reconocen estructuras **NO PROCESADAS** que puedan contactar con su receptor de antígeno de membrana, y por ello deben estar en el espacio extracelular (microorganismos, toxinas, etc) o en la membrana de células como estructuras nativas. **Los linfocitos B se convierten en células plasmáticas que secretan anticuerpos**, que se transportan por sangre a cualquier tejido.
- Los linfocitos T reconocen **complejos pMHC** en la membrana de una célula que ha fagocitado un microorganismo o que está infectada por él. Son péptidos del antígeno que se generan en vesícula o citoplasma y que se transportan a membrana unido a proteínas transportadoras de péptidos denominadas MHC.
- Reconocen al microorganismo en **órganos linfoides secundarios (zona de inducción)**. Ello se debe a que la posibilidad de reconocer un determinado antígeno por un determinado linfocito es aproximadamente de 1:100.000, muy baja.

Las proteínas se pliegan de manera común a muchas proteínas, formando las denominadas estructuras secundarias. Los dominios de las proteínas forman parte de la estructura terciaria de las proteínas, y pliegan de manera autónoma, sin verse influidas por el resto de aminoácidos de las proteínas. Cada dominio suele codificarse en un exón.

**Todos los receptores de antígeno de linfocitos B tienen la misma estructura, secundaria, terciaria y cuaternaria, sólo se diferencian en estructura primaria (secuencia) lo que le proporciona una diferente capacidad de unir ligandos (antígenos). Lo mismo ocurre con los**

Los diferentes PRR (receptores que reconocen patrones moleculares PAMPs en microorganismos mostrados en las imágenes superiores) tienen diferente estructura cuaternaria, y por tanto también diferente estructura primaria (secuencia de aminoácidos). A veces se encuadran en familias que comparten estructura secundaria, terciaria y cuaternaria.

linfocitos T, pero el receptor que utilizan NO es inmunoglobulinas

La probabilidad de que una célula del sistema inmune innato interactúe con un determinado microorganismo es alta, dado que utiliza varios receptores que reconocen patrones moleculares comunes a diferen

- Se considera que reconoce un PAMP cuando se une con una constante de afinidad capaz de hacer la interacción estable y que despierte consecuencias funcionales

La probabilidad de que un determinado linfocito T o linfocito B reconozca un determinado microorganismo es MUY BAJA (1 en 100.000). Para ello hay órganos linfocídeos en donde millones de linfocitos pueden contactar con el antígeno

- De nuevo la afinidad de la interacción debe ser superior a un umbral que se suele fijar en  $10^5 M^{-1}$

**Estrategia de reconocimiento.**

- \* **Receptores celulares.** Cada célula del sistema inmune innato expresa varios receptores de membrana de distinta secuencia y estructura cuaternaria denominados **PRR o RRP (Receptores que Reconocen Patógenos)**.
- \* **Ligandos presentes en microorganismos.** Cada uno de los receptores interactúa con **Patrones moleculares asociados a patógenos ( PMAP)**, que son estructuras comunes a muchos microorganismos.
- \* Pueden estar en la membrana de las células del sistema inmune innato
- \* También se expresan en vesículas o citoplasma, pudiendo reconocer estructuras comunes presentes en el interior del microorganismo en su fase extracelular, pero que se exponen **al ser fagocitada o al infectar células**

**Estrategia de Reconocimiento:**

- \* **Receptores celulares.** Utilizan una ÚNICA molécula de membrana denominada receptor de Antígeno de linfocito T o B. **Como sus ligandos son enormemente variados**, sea creado la palabra ANTIGENO, que es cualquier estructura capaz de ser reconocida por el receptor de antígeno de linfocito T o B.
- \* Por ello cuando un linfocito interactúa con un microorganismo se dice que es **ESPECÍFICO** contra él
- \* Están localizados siempre en la **Membrana citoplásmica**.

NLR y RLR: Presentes en muchas células (fagocitos, epiteliales, etc). Infecciones virales

\* El receptor de antígeno de linfocito B se puede secretar, pudiendo llegar a sangre y contactar con el antígeno lejos de donde se encuentran los linfocitos B (zona de inducción).

- Hay millones de secuencias diferentes en los receptores de las células del sistema inmune específico, compartiendo una misma estructura terciaria (dominio inmunoglobulina) y cuaternaria en linfocitos B (inmunoglobulina) o T (receptor de antígeno de linfocitos T).
- La probabilidad de reconocer a su ligando es de 1:100.000. Por ello los linfocitos se acumulan en órganos linfocídeos secundarios, haciendo viable que algún linfocito se una a su ligando específico.
- Al tener millones de secuencias diferentes no se puede nombrar a su ligando. Por ello se ha ideado la palabra ANTÍGENO, que se define como cualquier estructura capaz de ser reconocida por el **receptor de distribución clonal** presentes en linfocitos. De hecho a este receptor se le denomina receptor de antígeno de linfocito T o de linfocito B.

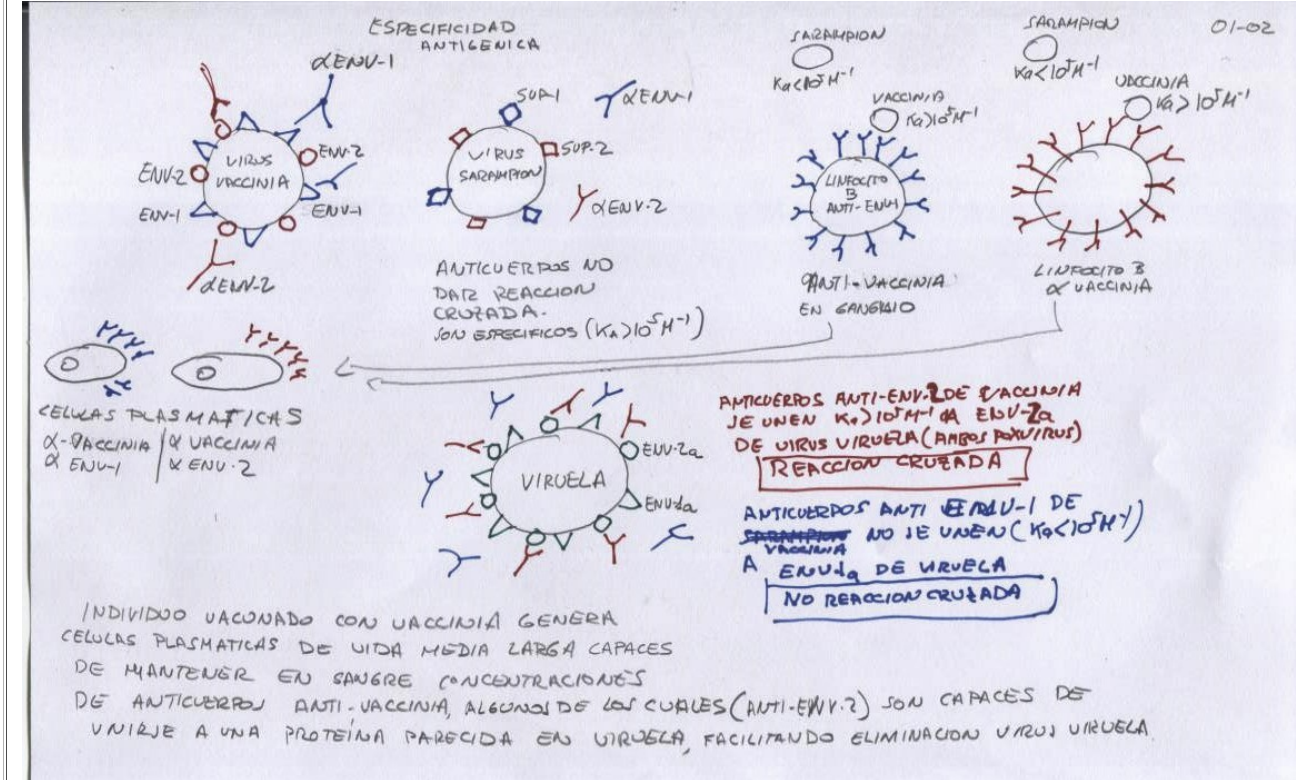
TLR. En fagocitos sobre todo. También en otras células

**Estructura del Receptor de Antígeno de linfocitos T y B.**

- Los **linfocitos B** unen su ligando (antígeno) a través del receptor de antígeno de linfocito B, que es una inmunoglobulina anclada a la membrana citoplásmica, formada por dos cadenas pesadas y dos cadenas ligeras. Las dos cadenas pesadas son idénticas y lo mismo pasa con las dos cadenas ligeras. Cuando se secreta se denomina **anticuerpo**.
- Los **linfocitos T** reconocen su antígeno a través de un único receptor que se denomina receptor de antígeno de linfocito T alfa,beta. está compuesta por sólo dos cadenas que atraviesan la membrana citoplásmica (heterodímeros). Nunca se secreta.

Cada PRR (glicoproteínas) tiene un único ligando conocido y transmite señales intracelulares características. A veces se agrupan en familias de proteínas, que tienen la misma estructura secundaria, terciaria y cuaternaria pero están codificados en diferentes genes y por tanto tienen diferente secuencia (Familia TLR, NLR, RLR) o unen el mismo tipo de ligandos (Familia de lectinas que unen azúcares.)

Las diferencias en secuencia entre el receptor de linfocito B presente en membrana (Linfocito B) o secretado (anticuerpo) no se distribuyen de manera uniforme, sino en las regiones sin estructura secundaria definida en el dominio distal a la membrana en contacto con medio externo. Cada secuencia diferente es capaz potencialmente de unir ligandos diferentes, por ello se les nombra como antígenos, al poder ser diferentes. La generación de millones de secuencias diferentes se hace por reordenamiento del DNA (Tema-05).



**Distribución de receptores:** NO tienen distribución clonal. Un determinado RRP tiene idéntica secuencia en todas las células que lo expresen, sea del mismo tipo celular o no (macrófagos y mastocitos por ejemplo). Si misma estructura cuaternaria. Misma secuencia (secuencia primaria). Codificados en genes no reordenados: Un proteína-Un gen. Los genes de RRP

**Distribución de receptores.** Se dice que SÍ tienen **distribución clonal** dado que cada linfocito expresa receptores de secuencia diferentes (aunque con la misma estructura cuaternaria) y unen ligandos diferentes (diferente especificidad antigénica). Al tener diferente secuencia pueden unirse a diferentes ligandos. Sin embargo la proliferación que tiene lugar tras el contacto con el antígeno, genera clones de linfocitos (progenie de una misma

no sufren reordenamientos

- Una célula del sistema inmune innato expresa varios PRR, cada uno de ellos puede interactuar con una estructura diferente presente en un microorganismo. En este caso:
- PRR: CR3, TLR-4, CD14, manosa receptor, TLR-2, FCR
- PAMPS: Ag85C, LAM, PEM (liberado), Ac unidos a su antígeno específico (opsoninas)

**Por ello una célula del sistema inmune innato:**

- Puede reconocer diferentes microorganismos al reconocer diferentes PAMPS en distintas localizaciones (membrana, vesícula o citoplasma)
- Puede fagocitar diferentes microorganismos (membrana)
- Puede reconocer un mismo microorganismo a través de diferentes PRR (membrana, vesícula o citoplasma) y secretar citocinas.
- Cada receptor pueden unirse a estructuras que están en un único ligando, (toman el nombre del ligando al que se une, por ejemplo **Receptor de manosas**), aunque a veces hay receptores que se unen a estructuras presentes en diferentes moléculas (receptores scavenger o basurero o lectinas)

célula) con idéntica especificidad antigénica. Los genes de los receptores de linfocitos T y B sufren reordenamientos para generar diversidad (ver más adelante)

Los anticuerpos que se unen a un antígeno NO se unen a otros antígenos, ese dice que son específicos para un antígeno y que NO tienen reacción cruzada. Por ejemplo los anticuerpos anti-measles (sarampión) no se unen a el virus influenza (gripe).

**Por ello una célula del sistema inmune específico:**

- Reconoce un único ligando (estructura presente en un microorganismo). Excepcionalmente puede reconocer dos estructuras diferentes (reacción cruzada). Ello sirvió para erradicar la viruela.
- Lo reconoce extracelular o en la membrana de una célula. No reconoce estructuras presentes en vesículas o citoplasma, si no es en forma de complejos pMHC (el péptido es transportado a membrana unido a la molécula transportadora MHC)
- Por ello vacunas sólo protegen frente a un microorganismo

Vacuna viene de protección enfermedad por anticuerpos contra virus que infecta vacas (cowbox) con virus de viruela que infectaba humanos (smallpox o viruela)

**MILMO PAMP EN DIFERENTES MICROORGANISMOS**

MISMO PRR EN DIFERENTES CELULAS DE MUYO O DIFERENTE LINAJE SISTEMA INMUNE INNATO

UN MICROORGANISMO RECONOCIDO POR DIFERENTES PRR, EXPRESADOS POR LA MISMA CELULA DEL SISTEMA INMUNE INNATO

PRR1 ≠ PRR2 ≠ PRR3 ≠ PRR4 DIFERENTE SECUENCIA Y DIFERENTE ESTRUCTURA TERCIARIA/ CUATERNARIA

A VECES MISMA ESTRUCTURA TERCIARIA (FAMILIA TLR)

MUEREN LOS LINFOCITOS INMADUROS QUE RECONOCEN CELA AUTOANTIGENOS

SELECCION NEGATIVA

SUPERVIVIENTES NO RECONOCEN AUTOANTIGENO CON ALTA AFINIDAD/AUDET

RECEPTOR DE ANTIGENO DE LINFOCITO B (IMMUNOGLOBULINA DE MEMBRANA)

RECEPTOR DE ANTIGENO DE LINFOCITO T

RENOVA HIPERVARIABLES V<sub>H</sub>

LA CADENA BETA ANTIPADARELAS DOMINIO IMMUNOGLOBULINA

ANTICUERPO IMMUNOGLOBULINA SOLUBLE

EL RECEPTOR DE ANTIGENO DE LINFOCITO T SE SECRETA POR CELULAS PLASMATICAS

**Domino inmunoglobulina**

HV3 (CDR3)  
N  
HV1 (CDR1)  
HV2 (CDR2)  
C

**Discriminación entre propio y extraño:**

- Los PAMPS no se expresan en células de organismo dotados con sistema inmune. Por ejemplo LPS no se encuentra en células eucariotes de invertebrados o plantas. Por ello las células del Sistema Inmune INNATO no fagocitan células propias (las células senescentes son una excepción).
- Algunos PAMPS se parecen mucho a moléculas propias (por ejemplo DNA bacteriano o DNA viral), y la distinción entre ellos no es fácil.
- Sorprendentemente las células del Sistema Inmune Innato son capaces de reconocer moléculas Propias, que sólo se encuentran en el espacio extracelular en situación de daño celular (señalan la existencia de PELIGRO). Son los denominados DAMPs (Patrones moleculares asociados a Daño celular). Serán estudiados posteriormente en el capítulo. Se unen a receptores de inmunidad innata.

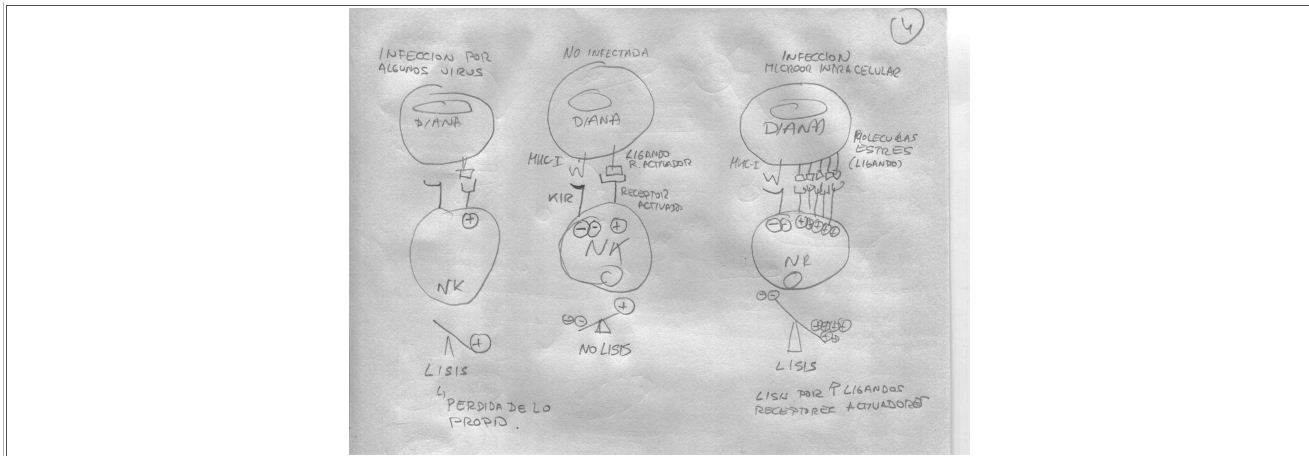
**Discriminación entre lo propio y extraño.**

Se realiza durante ontogenia (desarrollo/diferenciación), los progenitores de linfocitos T y B que reconocen estructura propias (autorreactivos) mueren en un proceso denominado selección negativa en órganos especiales (Timo o médula ósea). Por ello todos los linfocitos T y B maduros y que están fuera de esos órganos linfocitos primarios no pueden reconocer estructuras propias ya que de ser así hubieran muerto durante su desarrollo (ontogenia)

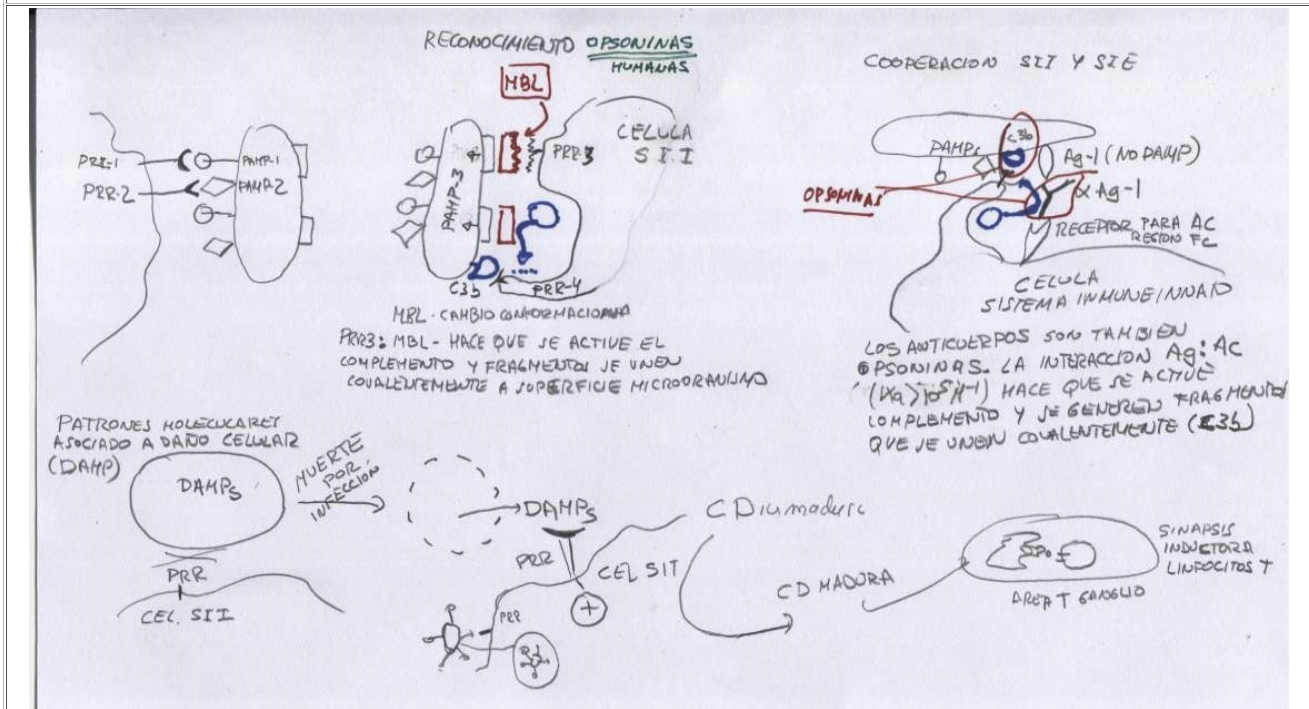
Receptor que reconoce patógenos (RRP)	Ligando (patrones moleculares asociados a patógenos o PMAP)
TLR-4	LPS (lipopolisacárido) (no proteico)
Receptor Manosas	Manosa (no proteico)
Receptres de opsoninas	Opsoninas (C3b o complejos Ag/Ac)

No hay células del sistema inmune innato anti-xxxxx ya que reconoce estructuras comunes a varios microorganismos. Se habla de ligandos de sus varios receptores

Receptor (nomenclatura <b>especificidad antigénica</b> )	Ligando
Receptor de antígeno de linfocito B (Inmunoglobulinas de membrana) Ej- <b>Linfocito B Anti-HA</b> de virus gripe (proteína superficie virus)	Millones de ligandos diferentes (antígeno) <b>No reconocen PAMPS</b> para no competir con Sist Inmune Innato ni péptidos enclavados en MHC.
Receptor de antígeno de linfocito T Ej- <b>Linfocito T Anti-HA</b> gripe (reconoce péptido de HA en MHC)	Millones de ligandos diferentes (los antígenos son proteicos; complejos pMHC)



Las células NK del Sistema Inmune Innato también son capaces de reconocer infecciones intracelulares reconociendo la presencia de moléculas humanas de Estrés en la membrana de la célula infectada, que NO se expresan en ausencia de infección



Células del Sistema Inmune Innato también son capaces de reconocer estructuras PROPIAS, cuando han sido **modificadas** (cambio conformacional (anticuerpos en forma de complejos antígeno-anticuerpo) o fragmentos de proteínas (fragmento de factores de complemento) (**opsoninas**) o provienen de células dañadas (DAMPs) o cuando son fragmentos o moléculas con una conformación alterada.

Los receptores PRR del SISTEMA INMUNE INNATO que RECONOCEN DAMPs se localizan en la membrana citoplásmica, mientras que los que reconocen PAMPs/MAMPs pueden estar localizados tanto en membrana externa como en vesículas o citoplasma.

- **OPSONINAS.** Intervienen en FAGOCITOSIS. Hay algunos receptores de inmunidad innata presentes en células del sistema inmune Innato que reconocen Moléculas propias modificadas denominadas **Opsoninas**: Las opsoninas son proteínas propias "alteradas" por ser fragmentos o sufrir cambios conformacionales, que marcan a microorganismos como "peligrosos" y por tanto como susceptibles de ser destruidos.
  - Activación complemento por vía clásica
  - Activación de complemento por vía alterna
  - Algunas están producidas por células hepáticas al recibir señales de citocinas pro-inflamatorias.
- **DAMP- NO** intervienen en fagocitosis. Son moléculas PROPIAS (genes humanos), no de microorganismo. Son Patrones moleculares asociados a daño celular. Son mediadores liberados por células DAÑADAS o muertas propias que actúan como estimuladores de la inflamación o la inmunidad. Son señales de PELIGRO. Entre ellos se encuentra el ácido úrico que provoca la Gota, ATP, cristales de colesterol, etc. Actúan por receptores similares a los que reconocen PAMPs. Probablemente se hayan seleccionado dado que **al no ser parte de microorganismos no pueden ser modificados por el microorganismo para evitar la respuesta inmune.** No evasión.

*Tak W. Mak. Primer to the immune response*  
 Los DAMPs son estructuras propias reconocidas por receptores presentes en el sistema inmune innato (PRRs). Son estructuras que sólo están expuestas al sistema inmune en situaciones de PELIGRO que inducen dalo celular.

Las células del Sistema inmune innato reconocen en un microorganismo tanto PAMPs microbianos (Figura) como opsoninas unidas al microorganismo (pueden ser considerados como DAMPs procesados o que han sufrido cambios conformacionales) (C3b, CRP, Colectinas)

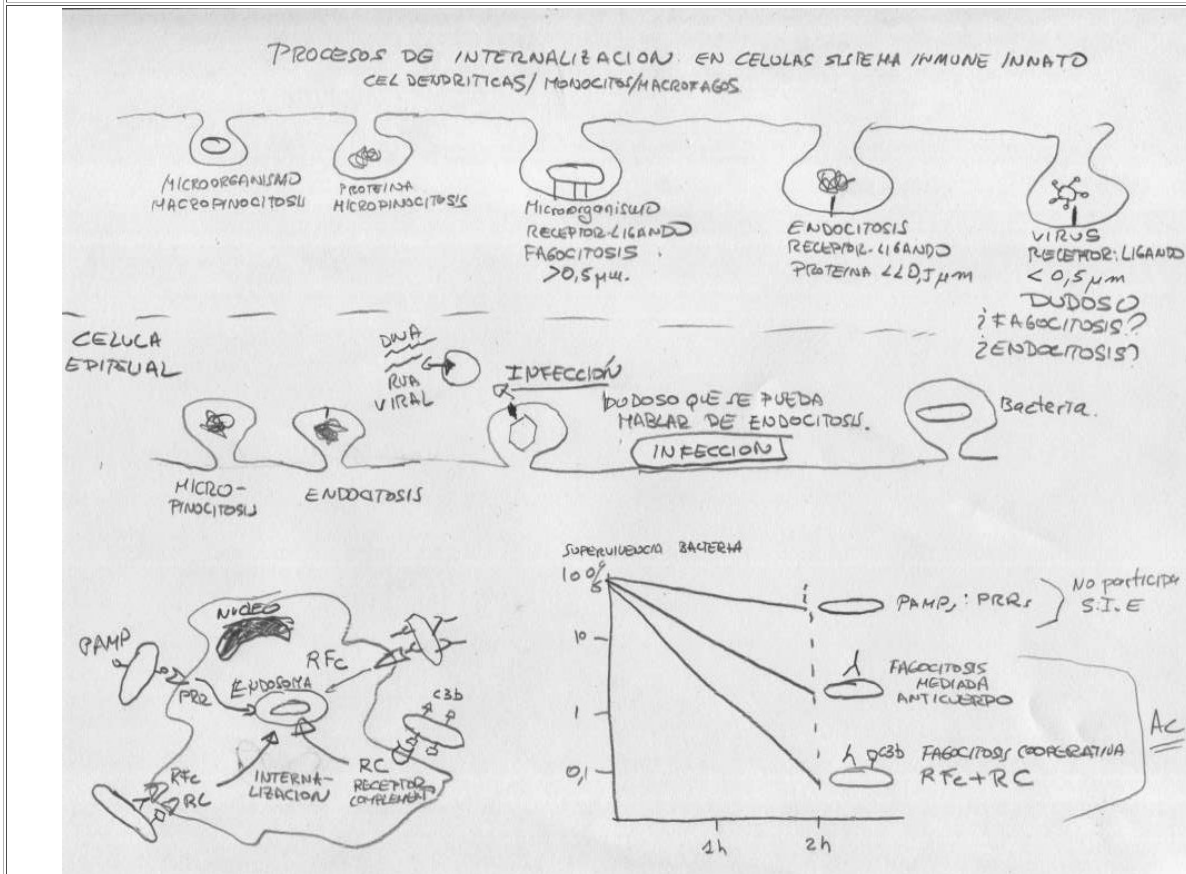
	Ligandos	Receptores
Sistema Inmune Innato	PAMP/MAMP (decenas-cientos)	PRR (decenas-cientos con secuencias diferentes) No distribución clonal. No reordenamiento DNA

Detección de Microorganismo	Detección de Peligro

Sistema inmune específico	Antígenos (millones)	Receptor de antígeno (millones de secuencias diferentes por reordenamiento). Distribución clonal. Reordenamiento DNA.	Sistema inmune Innato	PAMPs Moléculas no propias	DAMPs, opsoninas. Moléculas Propias expresadas en lugar inadecuado/ fragmentos/cambios conformacionales Proteínas de estrés en membrana célula infectada
			Sistema Inmune Específico	Antígenos microbianos	No relevante. Tal vez papel activación linfocitos B y generación células plasmáticas de vida media larga.

	Sistema Inmune Innato (excepto NK)	Sistema Inmune Específico
Ligandos reconocidos	PAMPs (comunes a microorganismos). Suelen ser patrones moleculares no proteicos presentes en superficie o interior microorganismo	Antígeno (no comunes a microorganismos). Pueden encontrarse en superficie o interior del microorganismo
Receptores utilizados para reconocer ligandos	PRR (decenas-centenares). Localizados membrana, vesícula o citoplasma). Varios PRR pueden interaccionar con estructuras de un mismo microorganismo	Receptor de antígeno de linfocitos. Localizados en membrana celular.
Número de receptores distinta secuencia en una determinada célula	Varios (depende de estirpe celular). Codificados en diferentes genes	Sólo uno
Receptores requieren <b>reordenamiento DNA</b> para transcripción y traducción	NO (receptores sin distribución clonal)	SÍ (receptores con distribución clonal)
Diferentes células de una misma estirpe celular	Expresan los mismos PRR, con idéntica secuencia	Tienen un receptor de antígeno con misma estructura cuaternaria pero diferente secuencia
Requieren selección negativa para evitar reacción con propio EN HOMEOSTASIS	NO (se seleccionan durante evolución PRRs que no contactan con elementos propios en homeostasis)	SÍ (se generan secuencias al azar y no se puede evitar que alguna pueda reaccionar con propio)
Un determinado microorganismo	<ul style="list-style-type: none"> <li>Puede ser reconocido por varios receptores de una misma célula.</li> <li>Puede ser reconocido por prácticamente todas las células de la misma estirpe celular</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cada linfocito reconoce una única estructura</li> <li>Puede ser reconocido por varios linfocitos, cada uno reconociendo estructura (epítipo) diferente</li> </ul>
Células con receptores para ligandos de microorganismo	Células hematopoyéticas, pero también tienen PRRs células <b>epiteliales</b> y tal vez endotelio	Linfocitos T y B.

FAGOCITOSIS, ENDOCITOSIS Y MICROPINOCITOSIS. Fagocitosis dependiente e Independiente de opsoninas



El concepto de **fagocitosis** es fundamental en inmunología. Tal y como aparece en la segunda imagen se denomina **fagocitosis a la internalización de partículas de más de 0,5 micras**, y es una función que sólo hacen ciertas células del sistema hematopoyético (células fagocíticas y células dendríticas). Aunque las bacterias miden menos de 0,2 micras, se considera FAGOCITOSIS. Por el contrario, la mayor parte de las células del organismo son capaces de internalizar partículas de menor tamaño por dos procesos, denominados **endocitosis** (tras contactar con un receptor de membrana) o **micropinocitosis** (ingestión de líquido externo sin contacto previo con receptores de membrana). Las células fagocíticas y células dendríticas también pueden endocitar (mediado por receptor) o "beber" (micropinocitosis) partículas de menor tamaño.

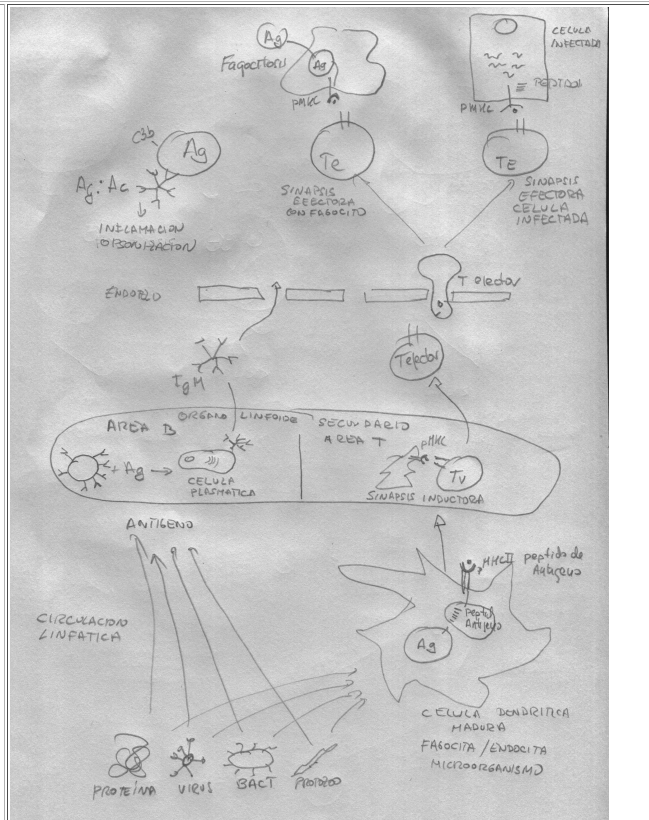
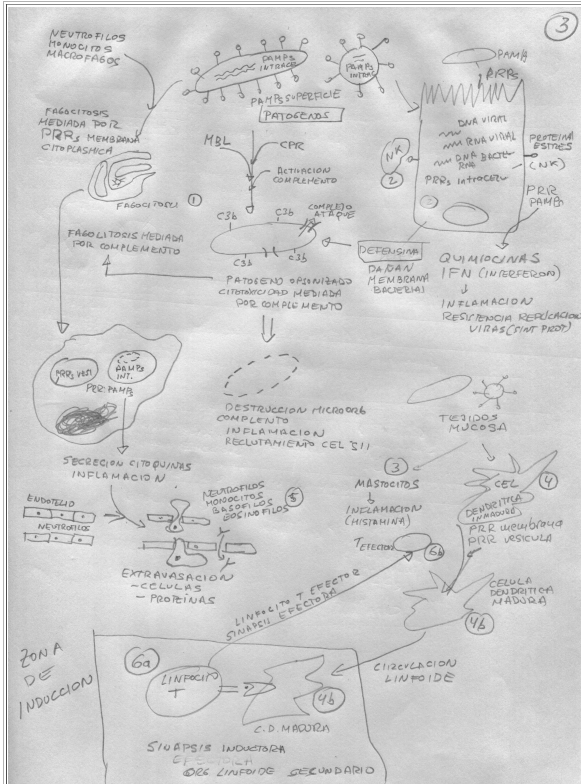
- **COOPERACIÓN SISTEMA INMUNE INNATO Y ESPECÍFICO.**
  - Hay múltiples situaciones en donde el Sistema Inmune innato y específico cooperan y que se verá a lo largo del curso. Ello queda reflejado en esta figura

Aunque la bacteria puede ser eliminada por el sistema inmune innato al reconocer PAMPs, la opsonización por anticuerpos o por complemento aumentan la eficiencia de esta fagocitosis dado que no es fácil fagocitar las bacterias dado que se mueven

En esta figura se representa en la línea roja como la ausencia de polimorfonucleares (neutrófilos) hace que no se pueda controlar una infección bacteriana. La ausencia de linfocitos T y B tampoco puede controlarla, aunque inicialmente sí (sólo funciona sistema inmune innato). Sólo cuando ambos sistemas están presentes y pueden cooperar la infección bacteriana es

Tak W. Mak. Primer to the immune response

eliminada.	
Reconocimiento estructuras microbianas u opsoninas	
Fagocitosis mediada por reconocimiento estructuras en superficie de microorganismo (PAMPs)	Receptores tipo lectina, scavenger receptors, otras. Lo estudiaremos en otro capítulo
Fagocitosis mediada por complemento	Reconocimiento opsonina C3b (receptores de complemento)
Fagocitosis mediada por anticuerpo	Reconocimiento de anticuerpos que tienen unido un antígeno (al reconocer la región Fc de inmunoglobulinas, ReceptoresFc)
Fagocitosis mediada por proteínas de fase aguda (propias) secretadas por hígado en respuesta a interleuquinas pro-inflamatorias	Lectina que une manosas o proteína C reactiva
Reconocimiento de microorganismo no ligada a fagocitosis	Reconocimiento de estructuras microbianas en vesículas o citoplasma. Conducen a secreción IL-1, otras interleuquinas inflamatorias e Interferón.



ELEMENTOS QUE FORMAN PARTE DEL SISTEMA INMUNE INNATO. Fagocitos, complemento, células dendríticas, etc.

Las células del sistema inmune innato reconocen PAMPs en patógenos a través de múltiples receptores de membrana (PRR) que reconocen estas estructuras conservadas:

La destrucción de los microorganismos se hace por

- Péptidos antimicrobianos/defensinas (actúan sobre todo sobre bacterias)
- Formación de poros en membrana lipídica por complejo de ataque del complemento (ver más adelante)
- Fagocitosis
  - o Directa: Receptores RPR reconocen PAMP y fagocitan microorganismo
  - o Indirecta: Microorganismo es marcado como peligroso por proteínas del humano (CRP, MBL o fragmentos de complemento) y ello favorece fagocitosis. Se dice que el **microorganismo está opsonizado**.
- En esta figura NO aparecen otros mecanismos como el reconocimiento y destrucción de células infectadas por virus por células NK o la secreción de citocinas, quimiocinas por mastocitos o macrófagos que intervienen en el reclutamiento de neutrófilos a zona de infección).
- Secuencia
  1. Reconocimiento
  2. Activación
  3. Función efectora

ELEMENTOS QUE FORMAN PARTE DEL SISTEMA INMUNE ESPECÍFICO. Linfocitos T y B. Tienen diferente estructura terciaria y cuaternaria y reconocen diferentes estructuras en microorganismos.

Los linfocitos B reconocen estructuras de superficie de virus, superficie de bacterias, superficie (membrana) de la célula infectada por virus con membrana o de moléculas solubles como toxinas a través de un único receptor de antígeno. No reconoce PAMPs.

Los linfocitos T reconocen antígenos proteicos, que están en vesículas o citoplasma, y que son transportados a membrana celular en forma de complejos pMHC. Para ello necesita procesarlos y presentarlos en forma de complejos pMHC (péptido microbianos presente en citoplasma o vesículas llevados a membrana por moléculas transportadoras de péptidos denominados MHC). Con ellos se logra que **estructuras microbianas** (péptidos) localizadas en el interior de la célula sean transportadas en forma de péptidos a membrana citoplásmica enclavadas en moléculas de membrana denominadas MHC, y así sean accesibles y puedan ser reconocidas por el receptor de linfocito T presente en la membrana del linfocito T)

- Animación presentación proteínas microbianas presentes en citoplasma:
- Animación presentación proteínas microbianas presentes en vesículas:

Un ejemplo ¿Que proteína viral reconocerá el receptor de antígeno de linfocito B en el virus de la gripe? ¿Y qué proteínas podrá reconocer el receptor de linfocitos T?

Los microorganismos son reconocidos por el sistema inmune innato en el espacio extracelular o intracelularmente (vesículas o citoplasma). Pueden también reconocer señales de que hay un microorganismo en su interior, para inducir inflamación o destrucción de la célula infectada o aumento poder microbicida

Los linfocitos B reconocen estructuras en el espacio extracelular y los linfocitos T en la membrana de células fagocíticas o infectadas, al reconocer complejos pMHC en su membrana.

	Fagocitos	Células NK	Linfocitos B/Ac	Linfocitos T
Superficie de microorganismo	PRRs de membrana	Proteínas virales en membrana célula infectada (virus con membrana)	Inmunoglobulina de membrana o soluble (secretada)	Reconocen péptidos de proteínas de superficie microorganismo en moléculas MHC (complejos pMHC) en membrana célula infectada o que ha endocitado/fagocitado microorganismo)
Interior de microorganismos	PRRs de vesícula o citoplasma (reconocimiento directo)	NO.	NO reconocen estructuras del interior del microorganismo en microorganismo íntegro, sólo si NO forman parte del microorganismo (exotoxinas, proteínas virales secretadas o liberadas por células infectadas vivas o muertas)	Reconocen péptidos de proteínas internas del microorganismo en moléculas MHC (complejos pMHC) en membrana célula infectada o que ha endocitado/fagocitado microorganismo)

	Reconocimiento estructuras microbianas	Reconocimiento estructuras humanas modificada (opsoninas), de daño (DAMPs) o de Estrés (células NK)
Sistema Inmune Innato	PRRs reconocen PAMPs en microorganismo Receptores células NK reconocen proteínas virales en membrana célula infectada	Reconocimiento de opsoninas (superficie microorganismo) Reconocimiento de DAMPs (en espacio extracelular) Reconocimiento de estrés (en membrana célula infectada)
Sistema Inmune Específico	Linfocitos B/Ac reconocen estructuras no procesadas en superficie microorganismo Linfocitos T péptidos en moléculas MHC (pMHC)	NO

**Los diferentes elementos del Sistema Inmune No compiten entre sí.**

	Reconocen pMHC en la membrana de célula infectada o que ha fagocitado un microorganismo	Reconocen PAMPs	Reconocen estructuras variadas que no son ni pMHC ni PAMPs	Estructuras hidrofóbicas unidas a CDI, otras ESTRUCTURAS NO BIEN DEFINIDAS
Linfocitos B por receptor de antígeno Anticuerpos solubles	<b>NO</b> (los alelos MHC en trasplante son una excepción. Aún en este caso ignoran los péptidos del complejo pMHC)	<b>NO</b>	<b>SÍ</b>	<b>NO</b>
Células del sistema inmune innato	<b>NO</b> (excepto células NK que reconocen MHC-I)	<b>SÍ</b> (no las células NK)	<b>NO</b>	<b>NO</b>
Linfocitos T alfa,beta	<b>Sí</b>	<b>NO</b>	<b>NO</b>	<b>NO</b>
Linfocitos T gamma,delta y NKT	<b>NO</b>	<b>NO</b>	<b>NO</b>	<b>SÍ</b>

**Reconocimiento de microorganismo por elementos del sistema inmune en su fase extracelular e intracelular.**

	Reconocimiento de microorganismos por sistema inmune puede reconocer organismo en su fase extracelular.	Reconocimiento de células infectadas por un microorganismo ya que se expresan estructuras completas no procesadas (por ejemplo proteínas íntegras del microorganismo) en la membrana de la célula infectada	Reconocimiento de que una célula está infectada por un microorganismo o que lo ha fagocitado ya que expresa proteínas procesadas (complejos pMHC) en la membrana de las células infectadas.
Virus	SÍ (Linfocitos B/Ac y Células fagocíticas)	SÓLO VIRUS CON MEMBRANA (células NK y linfocitos B/Ac)	SÍ (linfocitos T)
Bacterias de crecimiento extracelular	SÍ (Linfocitos B/Ac y Células fagocíticas)	NO	NO hay células infectadas. Sin embargo sí puede reconocer que un macrófago o una célula dendrítica ha fagocitado estas bacterias.
Bacterias que se reproducen en vesículas	SÍ (en su fase extracelular) (Linfocitos B/Ac y Células fagocíticas)	NO (no hay proteínas bacterianas que se transporten a membrana de célula infectada)	SÍ (Linfocitos T)
Bacterias que se reproducen en citoplasma (Listeria)	SÍ (en su fase extracelular) (Linfocitos B/Ac y Células fagocíticas)	NO (no hay proteínas bacterianas que se transporten a membrana de célula infectada)	SÍ (Linfocitos T)