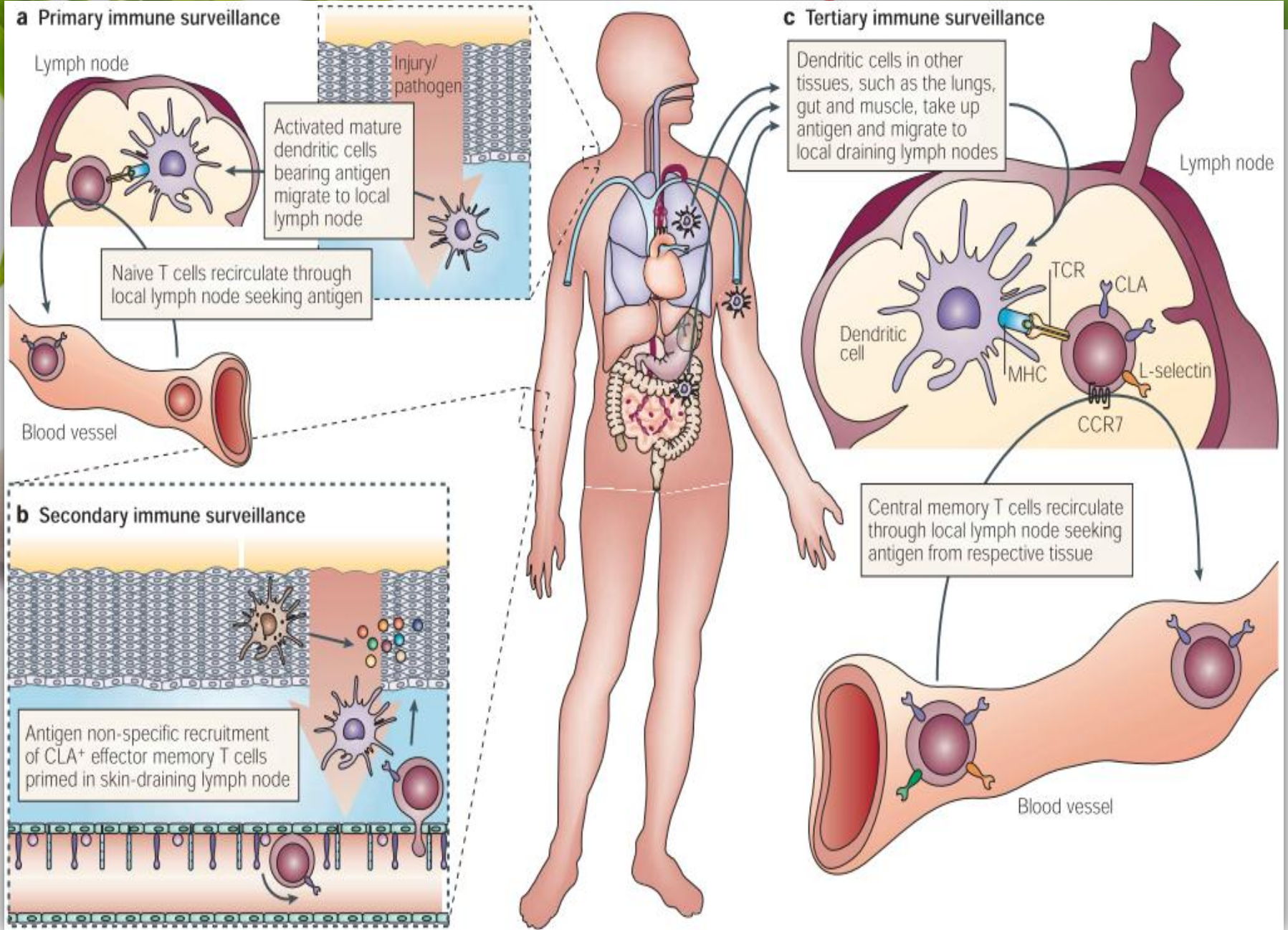
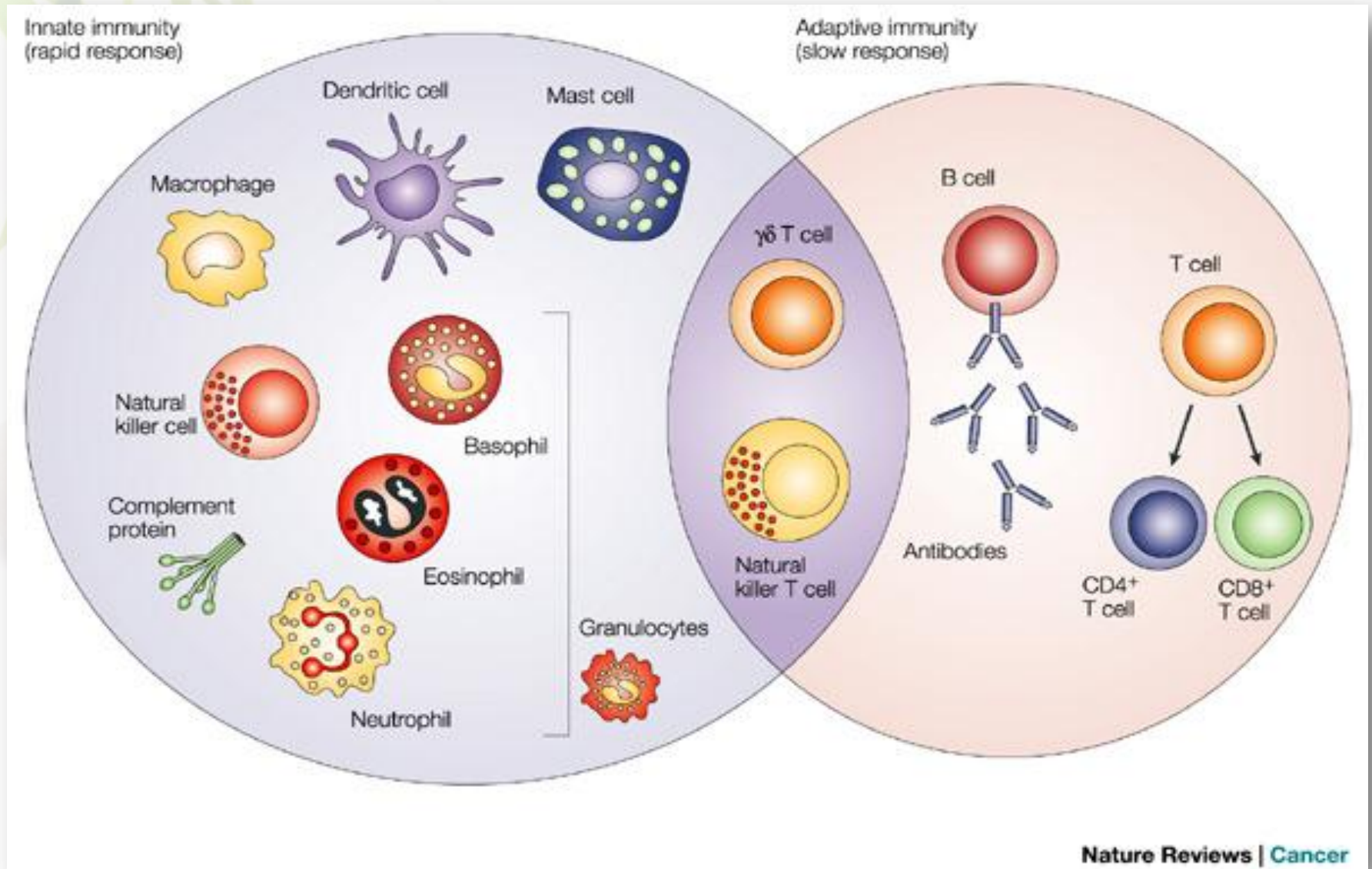


Fisiología de la respuesta inmune: innata y adaptativa

Vigilancia inmunitaria



Tipos de respuesta inmune



Sistema inmune innato

- Sistema muy conservado y evolucionado presente en plantas y animales
- Tiene como lecho una respuesta inflamatoria iniciada por macrófagos, polimorfonucleares y mastocitos a través de receptores de la inmunidad innata
- Los defectos en este sistema son raros y casi siempre letales
- Reconocimiento de patógenos mediado por receptores: PAMPs (LPS y CpG de ADN bacteriano)

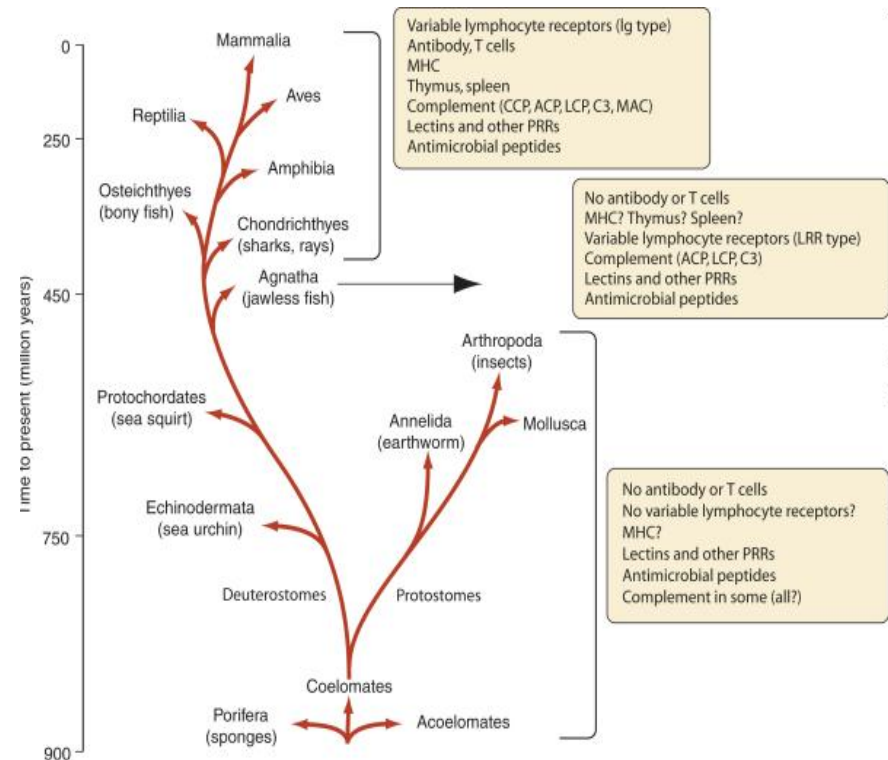
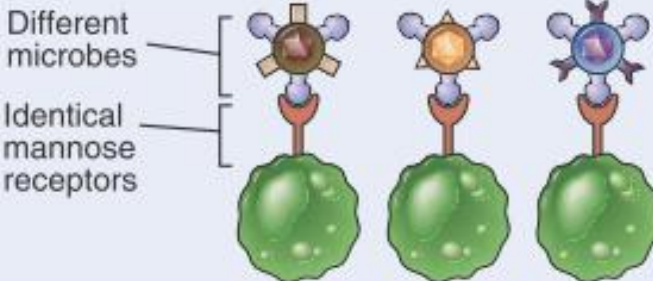
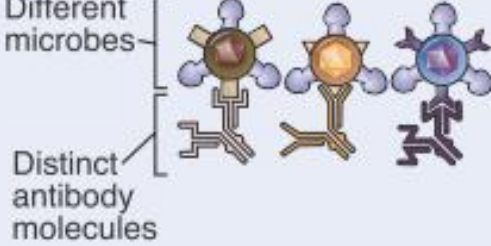
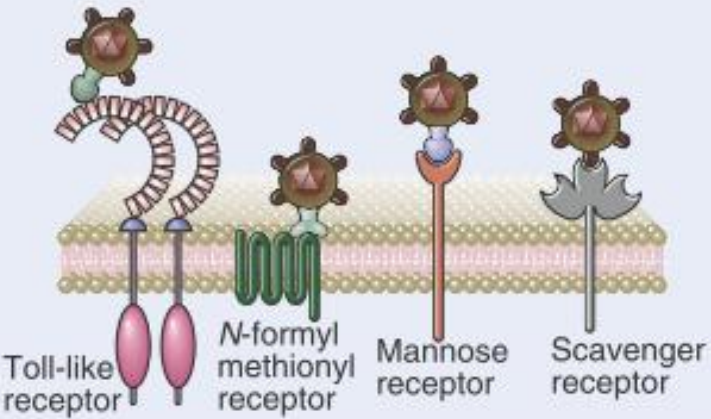
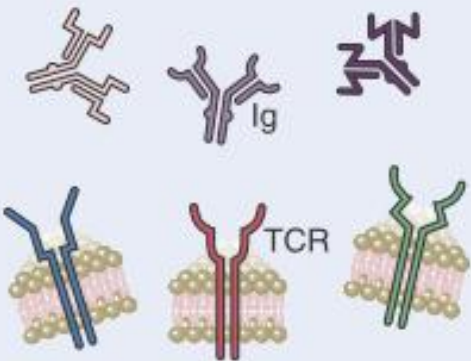


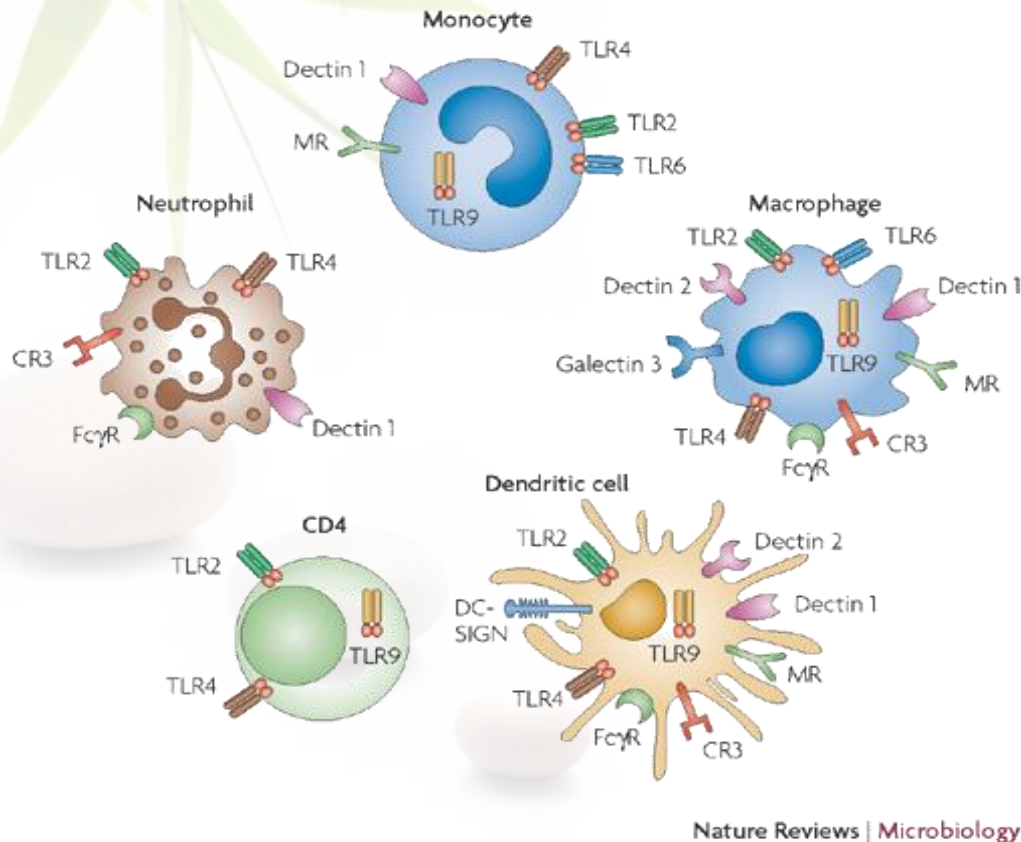
TABLE 4-1 Specificity of Innate and Adaptive Immunity

	Innate Immunity	Adaptive Immunity
Specificity	For structures shared by classes of microbes (pathogen-associated molecular patterns)	For structural detail of microbial molecules (antigens); may recognize nonmicrobial antigens
	<p>Different microbes</p> <p>Identical mannose receptors</p> 	<p>Different microbes</p> <p>Distinct antibody molecules</p> 
Receptors	Encoded in germline; limited diversity (pattern recognition receptors)	Encoded by genes produced by somatic recombination of gene segments; greater diversity
	 <p>Toll-like receptor</p> <p>N-formyl methionyl receptor</p> <p>Mannose receptor</p> <p>Scavenger receptor</p>	 <p>Ig</p> <p>TCR</p>
Distribution of receptors	Nonclonal: identical receptors on all cells of the same lineage	Clonal: clones of lymphocytes with distinct specificities express different receptors
Discrimination of self and non-self	Yes; healthy host cells are not recognized or they may express molecules that prevent innate immune reactions	Yes; based on elimination or inactivation of self-reactive lymphocytes; may be imperfect (giving rise to autoimmunity)

Componentes de la inmunidad innata

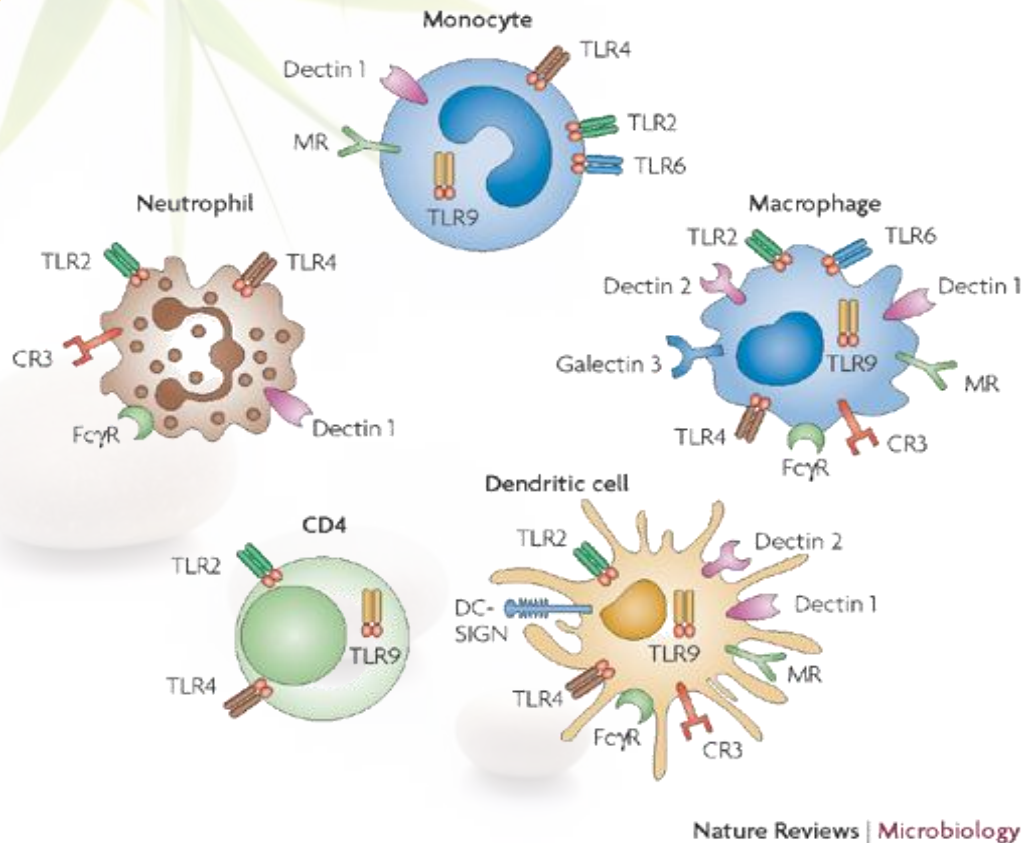
Componente	Función
Barreras	
Capas del epitelio	Prevenir la entrada de microorganismos
Defensinas, linfocitos intraepiteliales	Muerte de microorganismos
Células efectoras circulantes	
Neutrófilos	Fagocitosis temprana, muerte de microorganismos
Macrófagos	Fagocitosis, muerte de microorganismos, activación de respuesta inflamatoria
Células NK	Muerte de células infectadas, activación de macrófagos
Proteínas efectoras circulantes	
Complemento	Muerte de microorganismos, opsonización, activación de leucocitos
Lectina de unión a manosa (colectinas)	Opsonización, activación del complemento
Proteína C reactiva (pentraxina)	Opsonización, activación del complemento
Factores de coagulación	Compartmentalización de tejidos infectados
Citocinas	
TNF, IL-1, quimiocinas	Inflamación
IFN- α y β	Resistencia a infecciones virales
IFN- γ	Activación de macrófagos
IL-12, IL-18, IL-23	Producción de IFN- γ por NK y células T
IL-15	Proliferación de células NK
IL-10, TGF- β	Control de la inflamación

Reconocimiento inmune innato



- Basado en el reconocimiento de productos constitutivos conservados
- Pertencientes a vías metabólicas únicas a los microorganismos y ausentes del hospedador, esenciales para la sobrevivencia del microorganismo, Ej: LPS, lipoproteínas, peptidoglicano y ácido lipoteicoico

Reconocimiento inmune innato



- Permite la identificación de “huellas dejadas por los microorganismos”, ausentes del hospedador: sensores de la presencia de infección
- Inflamación estéril en respuesta a daño endógeno (DAMPs): Producción de TNF, IL-1, reclutamiento de neutrófilos y macrófagos

Receptores para el reconocimiento de patógenos y sus ligandos

Table 1. Mammalian pattern-recognition receptors and their major ligands.

ligandos

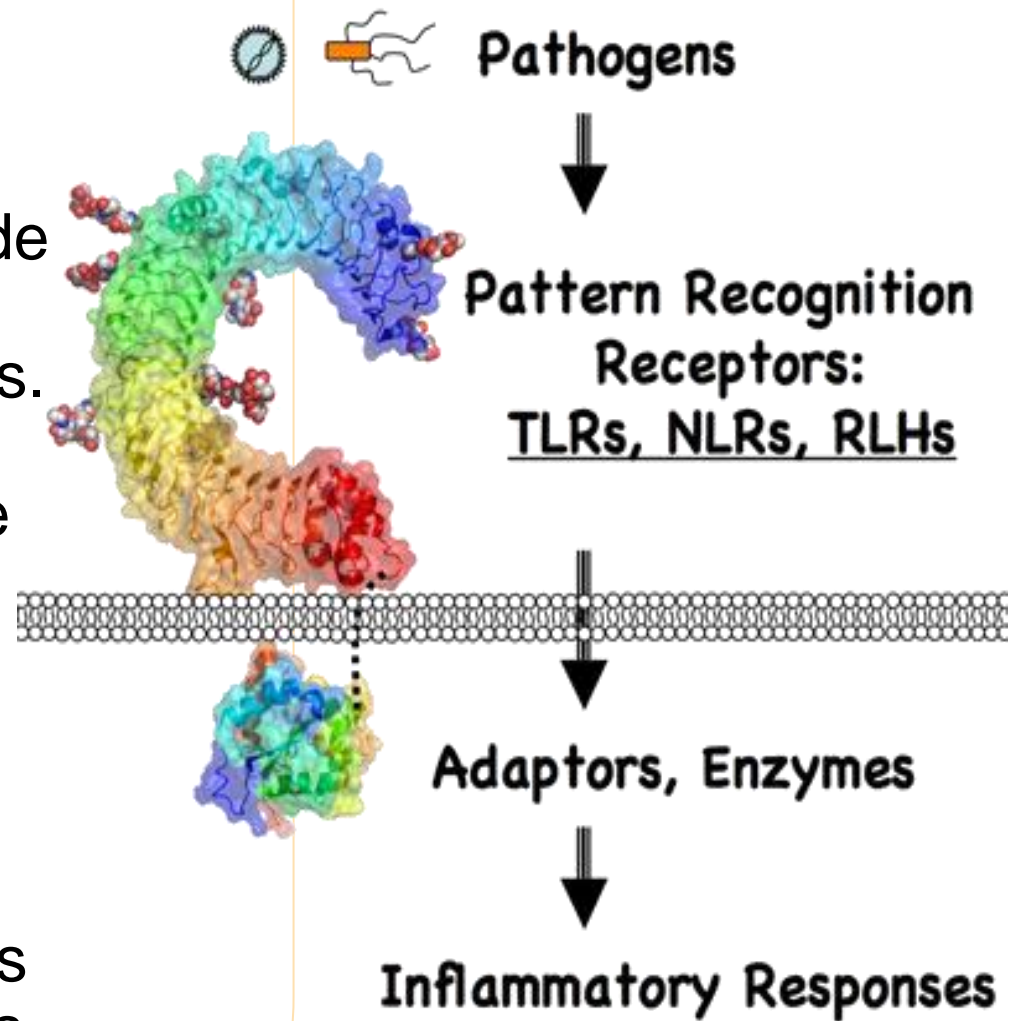
Family	Member (major ligand)
TLRs	TLR1 (triacyl lipopeptides), TLR2 (LTA ^a , zymosan, lipopeptides), TLR3 (dsRNA, polyI:C), TLR4 (LPS), TLR5 (flagellin), TLR6 (diacyl lipopeptides), TLR7 (ssRNA, R848), TLR8 (ssRNA, R848), TLR9 (CpG-DNA), TLR11 (profillin-like molecule)
C-type lectin receptors	Mannose receptor (ligands bearing mannose, fucose, or N-acetyl glucosamine), DC-SIGN (ICAM-2/3, HIV gp120, <i>Mycobacterium tuberculosis</i> ManLAM), Dectin-1 (zymosan, β -glucans from fungi)
Scavenger receptors	Scavenger receptor A (modified LDL, apoptotic cells), CD36 (oxidized LDL, apoptotic cells), MARCO (modified LDL)
Complement receptors	Integrins [CR3 (iC3b, β -glucan, fibrinogen), CR4 (iC3b, β -glucan, fibrinogen)], gC1qR (C1q), C5aR (C5a)
IFN-inducible proteins	PKR (dsRNA), OASs (dsRNA)
CARD helicases	RIG-I (uncapped 5'-triphosphate RNA), MDA5 (polyI:C, dsRNA from EMCV)
NOD-like receptors	NOD1 (iE-DAP), NOD2 (MDP), 14 NALPs [NALP1 (cell rupture), NALP1b (anthrax lethal toxin), NALP3 (bacterial mRNA, R848, extracellular ATP, uric acid crystals)], IPAF (<i>Salmonella</i> flagellin), NAIP5 (<i>Legionella</i> flagellin)
Complement	C3 (carbohydrates and proteins on microbial surfaces), C1q (immune complexes, apoptotic cells)
Pentraxins	SAP (LPS, C1q, apoptotic cells), CRP (PC, C1q, apoptotic cells), PTX3 (galactomannan, C1q, zymosan, apoptotic cells)
Collectins	MBL (LPS, LTA, HIV gp120)

* AIM2-like receptors: Presencia de dominio pirina y dominio HIN de unión al ADN bacteriano
Inflamosoma

PRR citoplasma
 PRR membrana
 PRR solubles

Receptores de la Inmunidad Innata

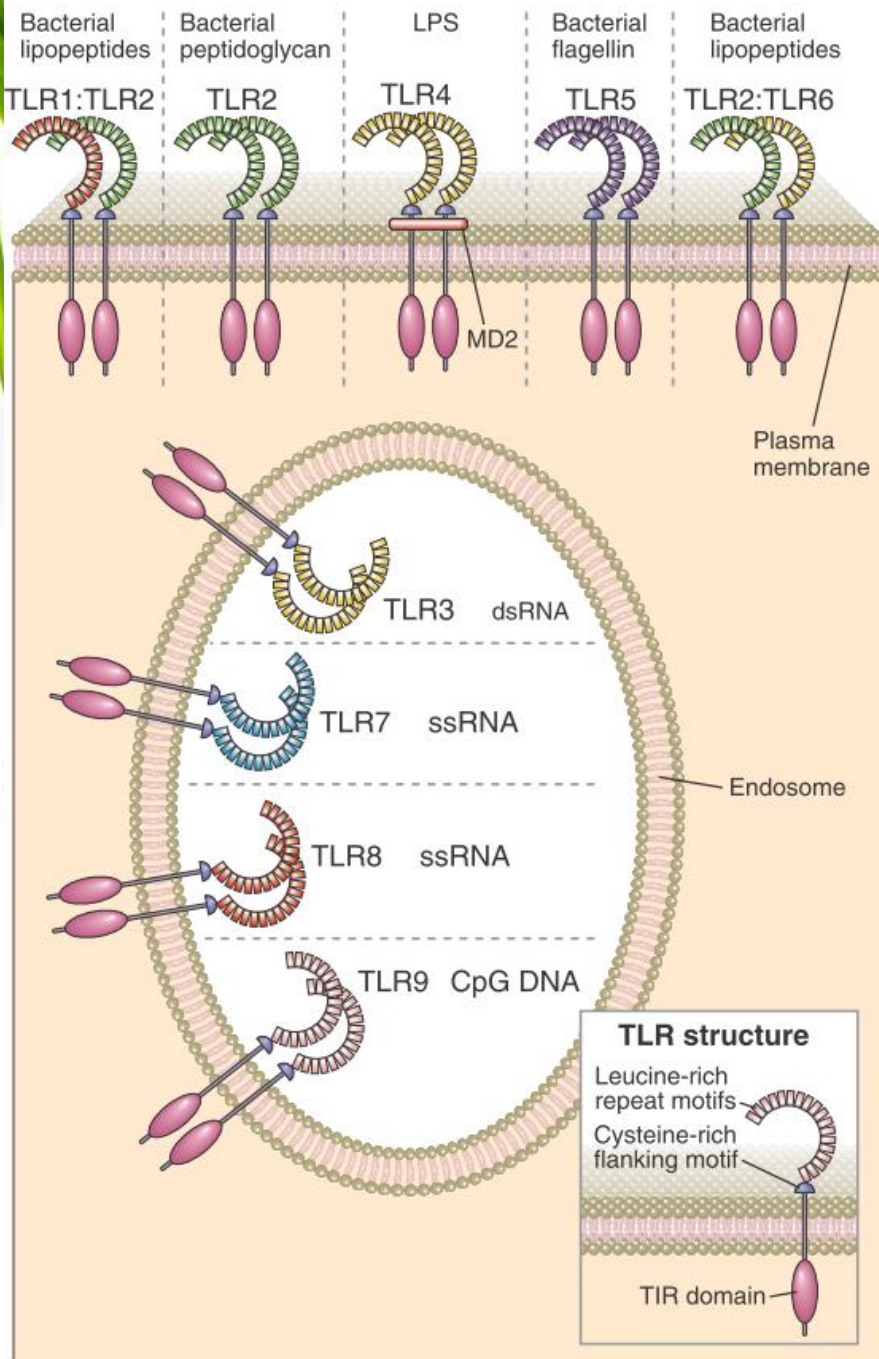
- Distintas clases de PRR dentro de ellos están los receptores Toll
- Funciones de activación de la cascada del complemento y fagocitosis. Iniciación de cascada de señalización que conduce a activación de la inmunidad innata
- Activación de inmunidad adaptativa
- Control mediante la participación de moléculas coestimuladoras, citocinas y quimiocinas (células dendríticas)



Receptores Toll (TLR)

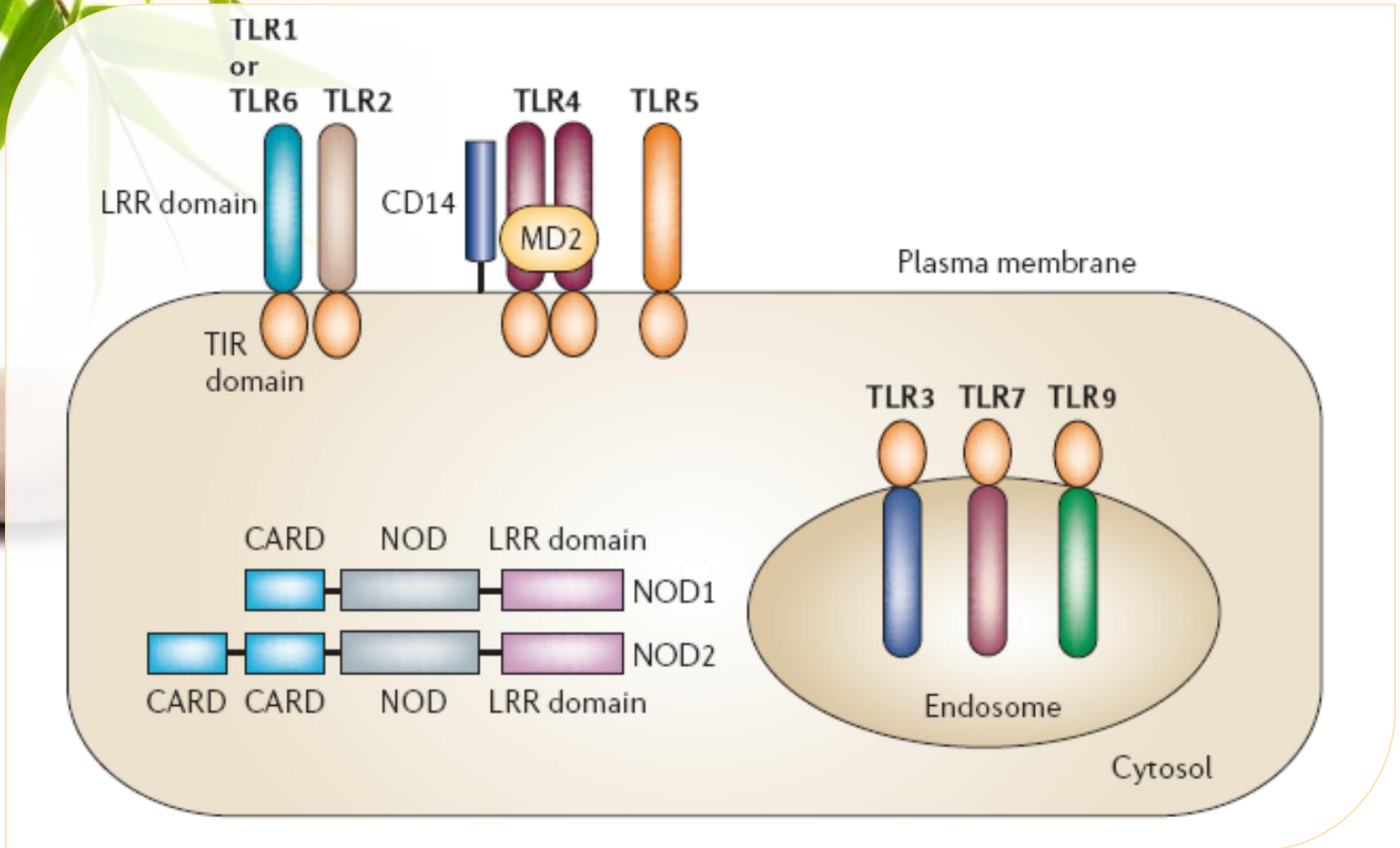
- Reconocen bacterias, hongos y virus
- Reconocimiento de motivos altamente conservados: patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPS)
- 13 receptores Toll hasta ahora descritos
- Dominio extracelular rico en leucina (LRR)
- Dominio intracitoplasmático similar al receptor de IL-1 (TIR)
- Señalización a través de: MyD88, kinasa asociada al receptor de IL-1 (IRAK), factor asociado al receptor del TNF (TRAF), Map kinasas y (NF)-kB

Receptores Toll (TLR)

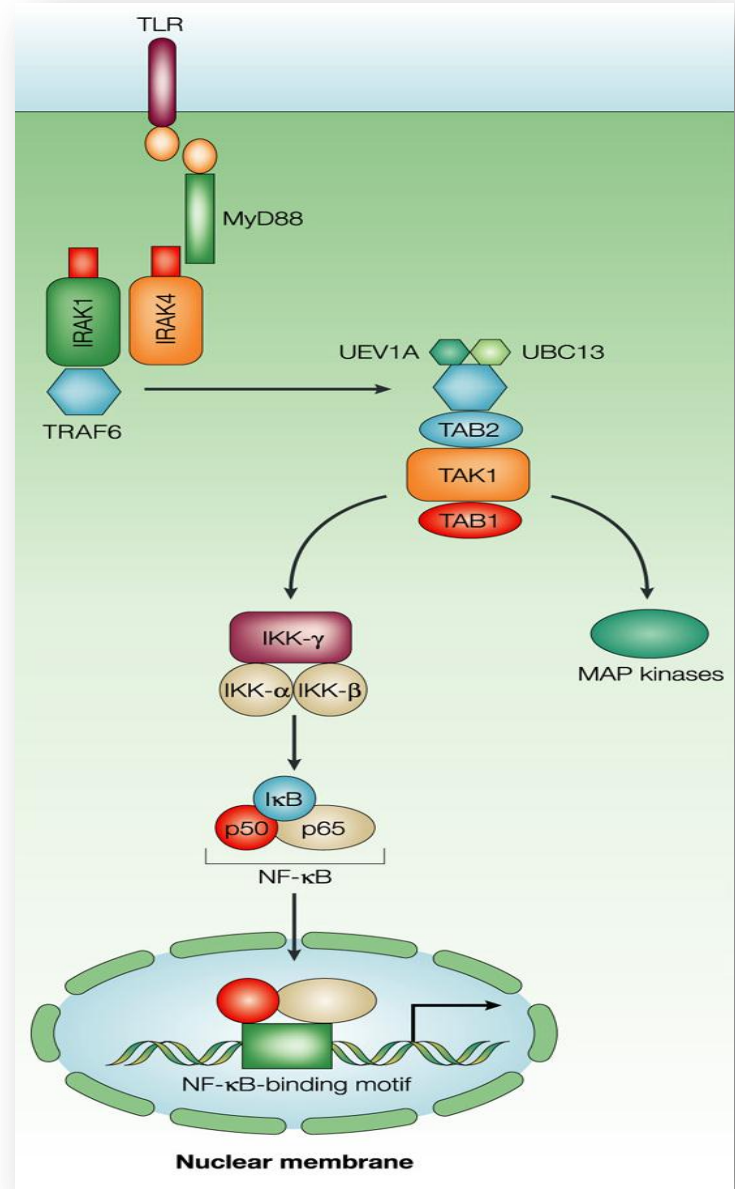
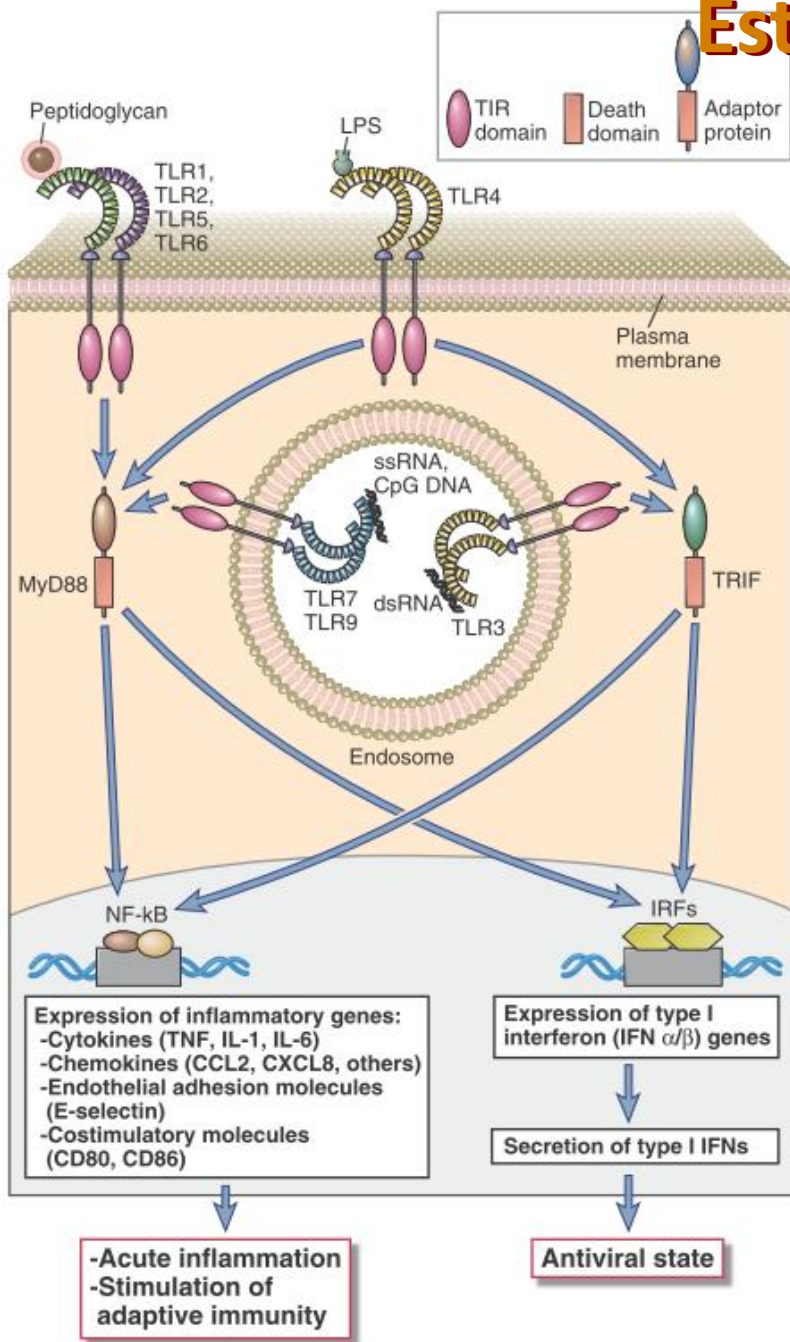


- Expresados en superficie: TLR1, TLR2, TLR4, TLR5, TLR6 y TLR11
 - Sus ligandos son componentes de la membrana microbial: LPS, lípidos, lipoproteínas...
- Expresados en vesículas intracelulares (ER, endosomas, lisosomas: TLR3, TLR7, TLR8 y TLR9
 - Reconocen ácidos nucleicos

Estructura y localización celular de TLRs y NOD



Estructura y señalización vía TLR

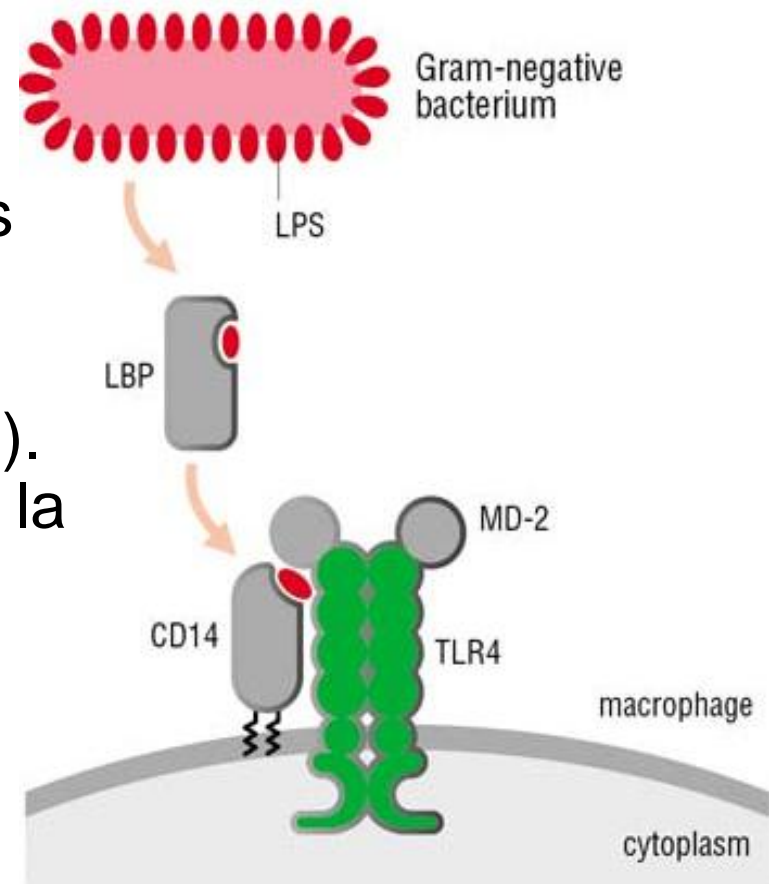


Especificidad de los receptores Toll

TLR	Ligandos	Microorganismos blanco	
TLR1	Triacil-lipopéptidos	Micobacterias	
TLR2	Peptidoglucanos Proteínas unidas a GPI Lipoproteínas Zimosán	Bacterias grampositivas Tripanosomas Micobacterias Levaduras y otros hongos	
TLR3	RNA bicatenario (dsRNA)	Virus	
TLR4	LPS Proteína F	Bacterias gramnegativas Virus sincicial respiratorio (RSV)	HSP60, fibrinogeno
TLR5	Flagelina	Bacterias	
TLR6	Diacil-lipopéptidos Zimosán	Micobacterias Levaduras y otros hongos	
TLR7	RNA monocatenario (ssRNA)	Virus	
TLR8	RNA monocatenario (ssRNA)	Virus	
TLR9	Dinucleótidos desmetilados CpG Dinucleótidos Infección por herpesvirus	DNA bacteriano Algunos herpesvirus	
TLR10,11 *	Desconocido	Desconocido	Bacterias uropatógenas*

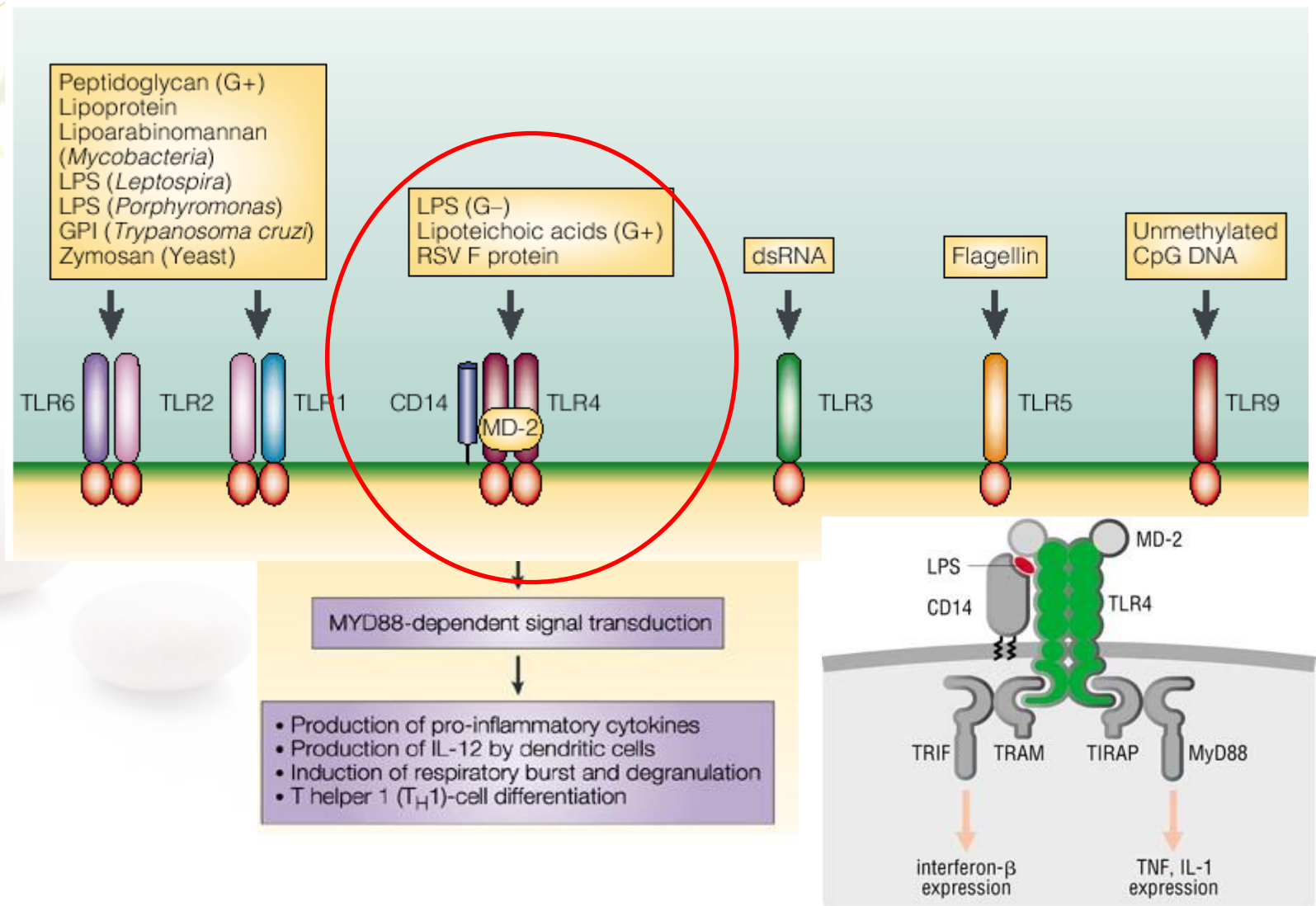
Reconocimiento de PAMPS mediado por TLR

- TLR4:
- Primer receptor Toll reconocido, expresado en macrófagos y células dendríticas
- El LPS en circulación es capturado por LBP (proteína de unión de LPS). LPS-LBP es transferido a CD14 en la superficie de fagocitos.
- Participación de la molécula MD2, asociada a TLR4
-



© 1999–2007 New Science Press

Señalización vía TLR4

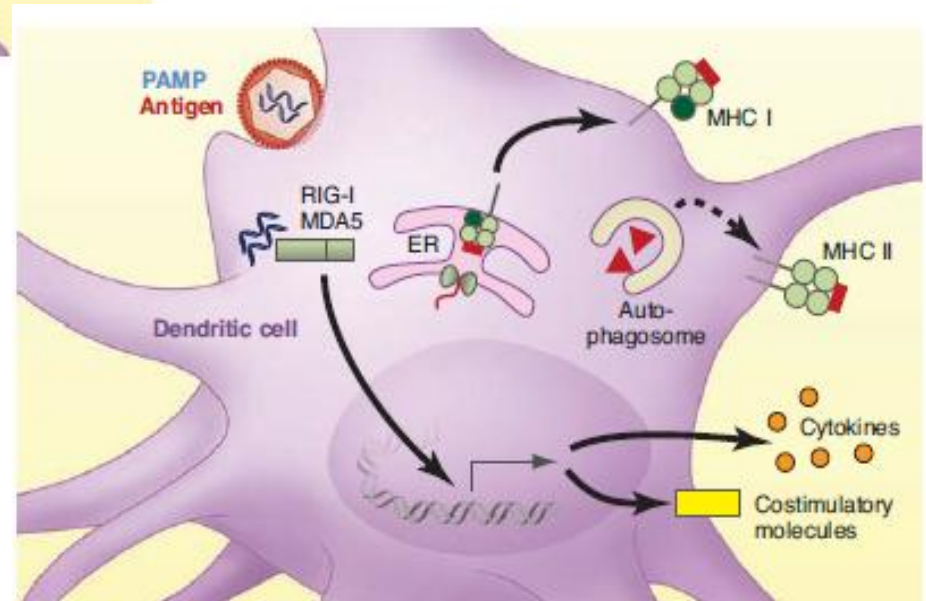
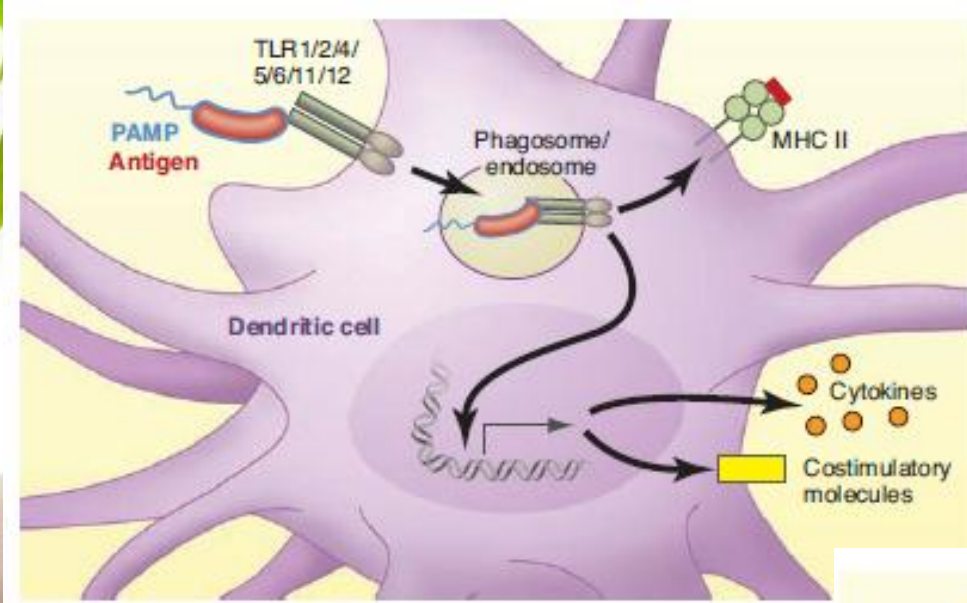


© 1999–2007 New Science Press

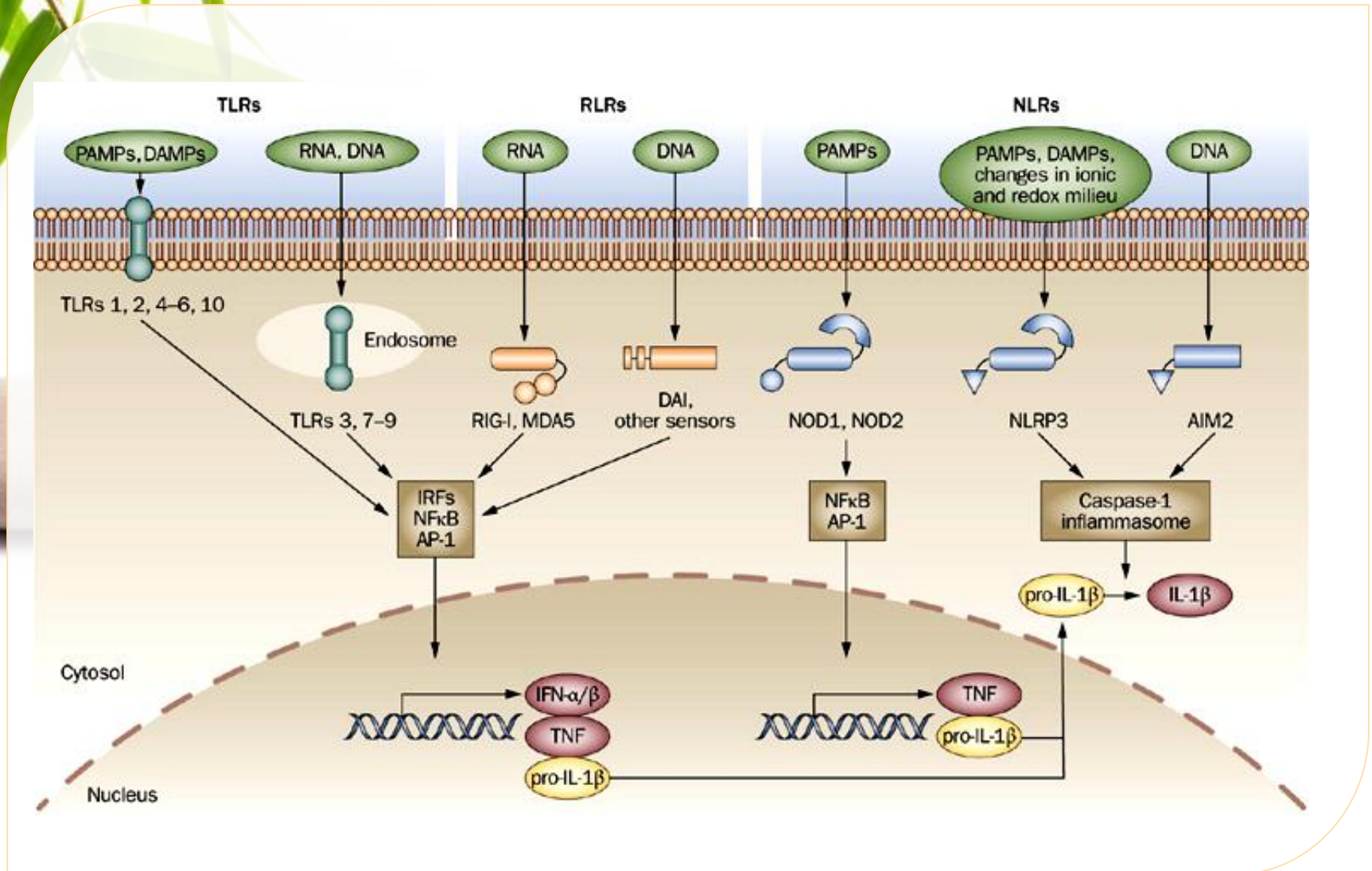
Reconocimiento de PAMPS mediado por TLR

- TLR2. Reconoce, peptidoglicano de las bacterias gram+, zimosan, glicofosfatidilinositol de T. Cruzi. Reconoce LPS atípico proveniente de leptospira. Cooperación con TLR1 y TLR6
- TLR5. La flagelina es un poderoso inflamatorio cuya señal está mediada por TLR5. Es expresado en la cara basolateral mas no en la apical de la superficie intestinal
- TLR9. respuesta a ADN bacteriano y viral y oligonucleótidos sintéticos que contienen dinucleótidos CpG no metilados.
- TLR3. Expresado casi exclusivamente en células dendríticas. Funciona como receptor para RNA de doble cadena

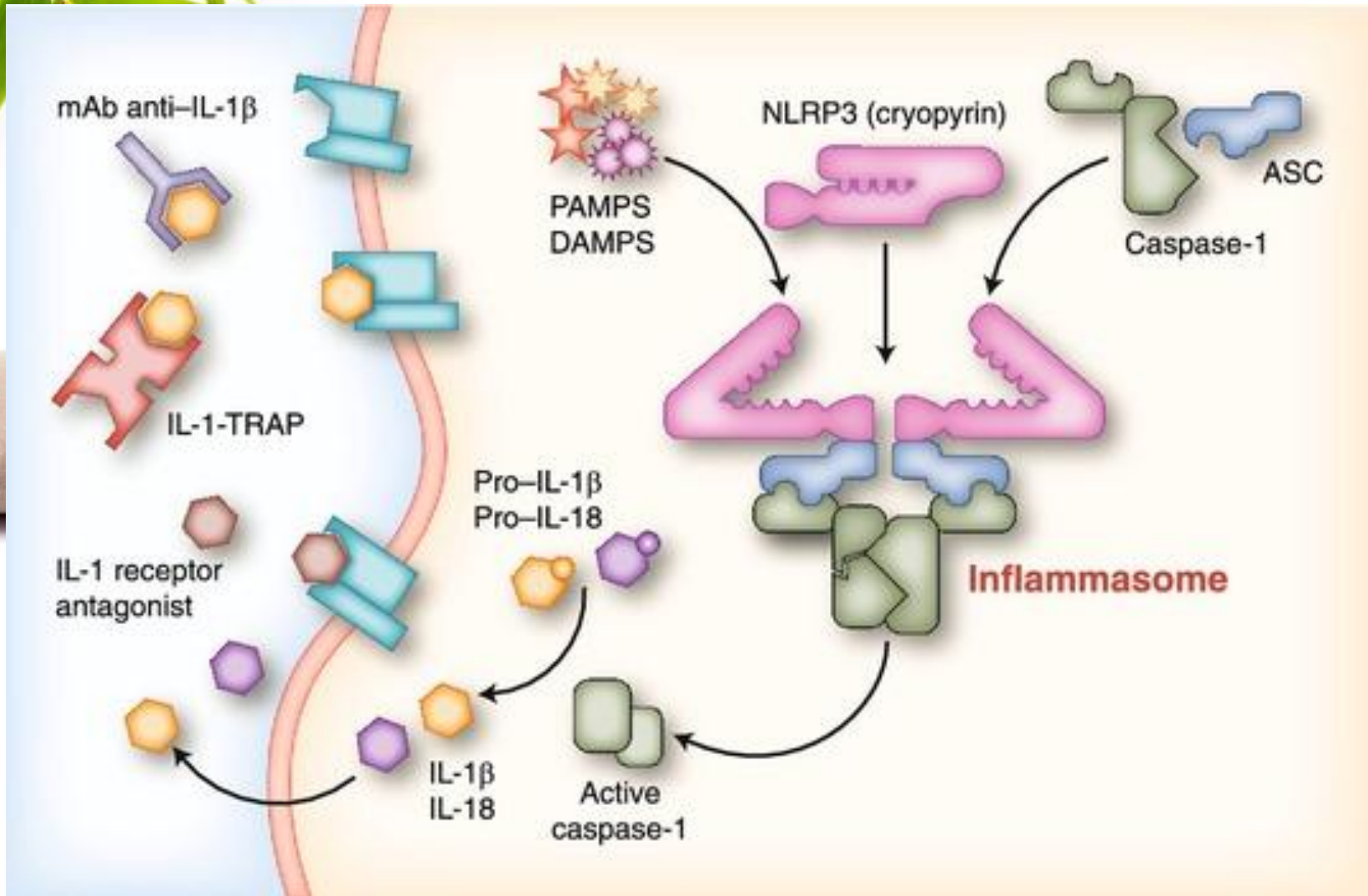
Papel de los receptores Toll en la respuesta inmune adaptativa



Patrones moleculares asociados a daño (DAMPs)



Inflamación ésteril. Inflamosoma

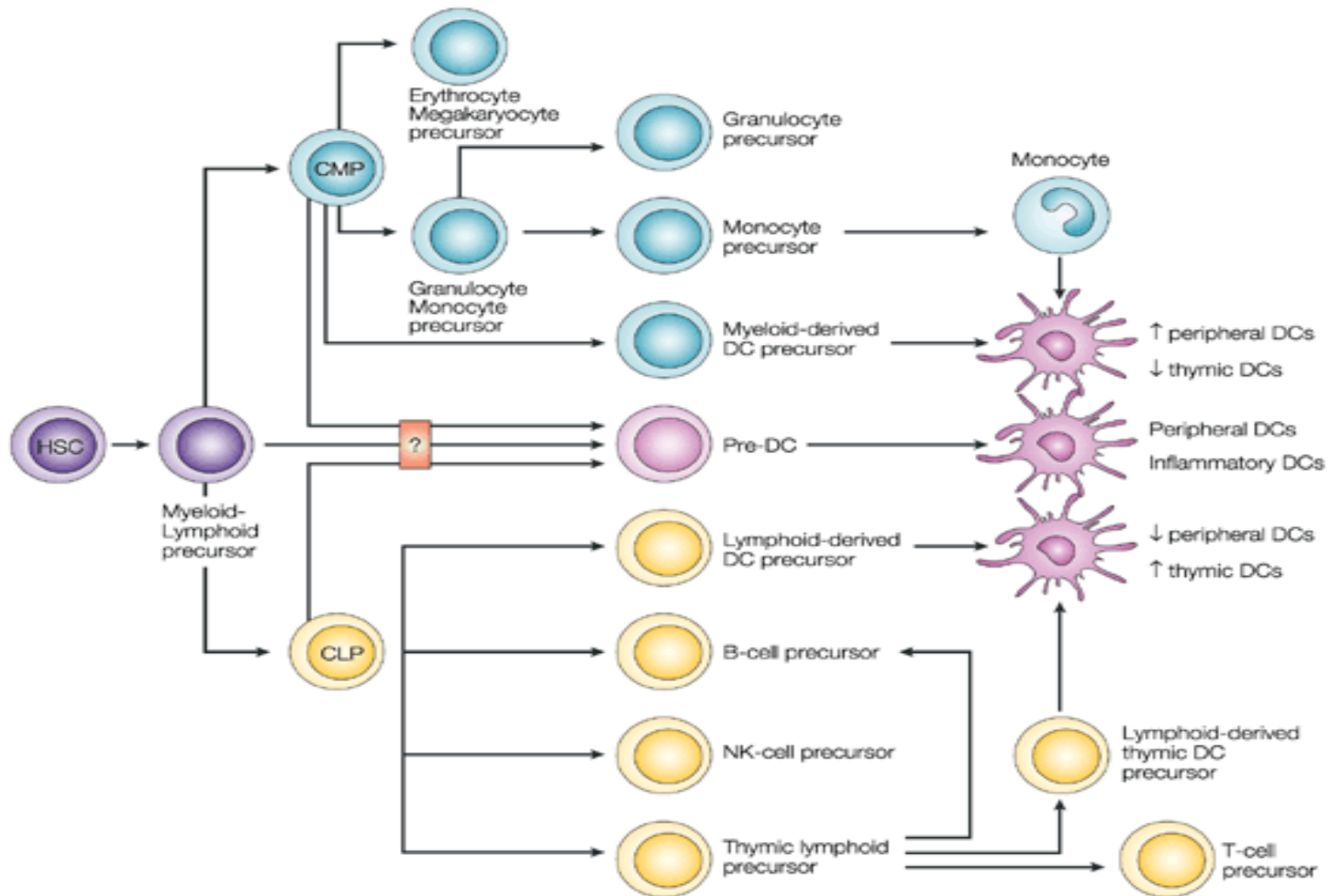


Enfermedades asociadas

Disease	Clinical features	Gene mutated	Etiologic agent	Inflammasome involvement	Anakinra response
Familial cold autoinflammatory syndrome (FCAS)	Fever, arthralgia, cold-induced urticaria	NALP3		overactive	yes
Muckle-Wells syndrome (MWS)	Fever, arthralgia, urticaria, sensorineural deafness, amyloidosis	NALP3		overactive	yes
Chronic infantile neurological cutaneous and articular syndrome (CINCA, NOMID)	Fever, severe arthralgia, urticaria, neurological problems, severe amyloidosis	NALP3		overactive	yes
Familial Mediterranean fever (FMF)	Fever, peritonitis, pleuritis, amyloidosis	Pyrin		overactive	partial
Pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum, and acne syndrome (PAPA)	Pyogenic sterile arthritis	PSTPIP1		overactive	yes
Hyperimmunoglobulin D syndrome (HIDS)	Arthralgia, abdominal pain, lymphadenopathy	Mevalonate kinase		to be demonstrated	yes
Tumor necrosis factor receptor-1-associated syndrome (TRAPS)	Fever, abdominal pain, skin lesions	TNF-R1		to be demonstrated	yes
Systemic juvenile idiopathic arthritis (SOJIA)	Chronic joint inflammation		unknown	to be demonstrated	yes
Adult-onset Still's disease (AOSD)	Arthralgia, fever		unknown	to be demonstrated	yes
Behcet's disease	Arthralgia, uveitis, ulcers		unknown	to be demonstrated	yes
Schnitzler's syndrome	Urticaria, fever arthralgia		unknown	to be demonstrated	yes
Gout	Metabolic arthritis, pain		uric acid (MSU)	activated	yes
Pseudogout	Arthritis		CPPD	activated	yes
Contact dermatitis	Urticaria		irritants	activated	unknown
Fever syndrome	Fever	NALP12		unknown	unknown
Hydatidiform mole	Hydatid mole	NALP7		unknown	unknown
Vitiligo	Skin depigmentation, automimmunity	NALP1		unknown	unknown

Síndromes autoinflamatorios.

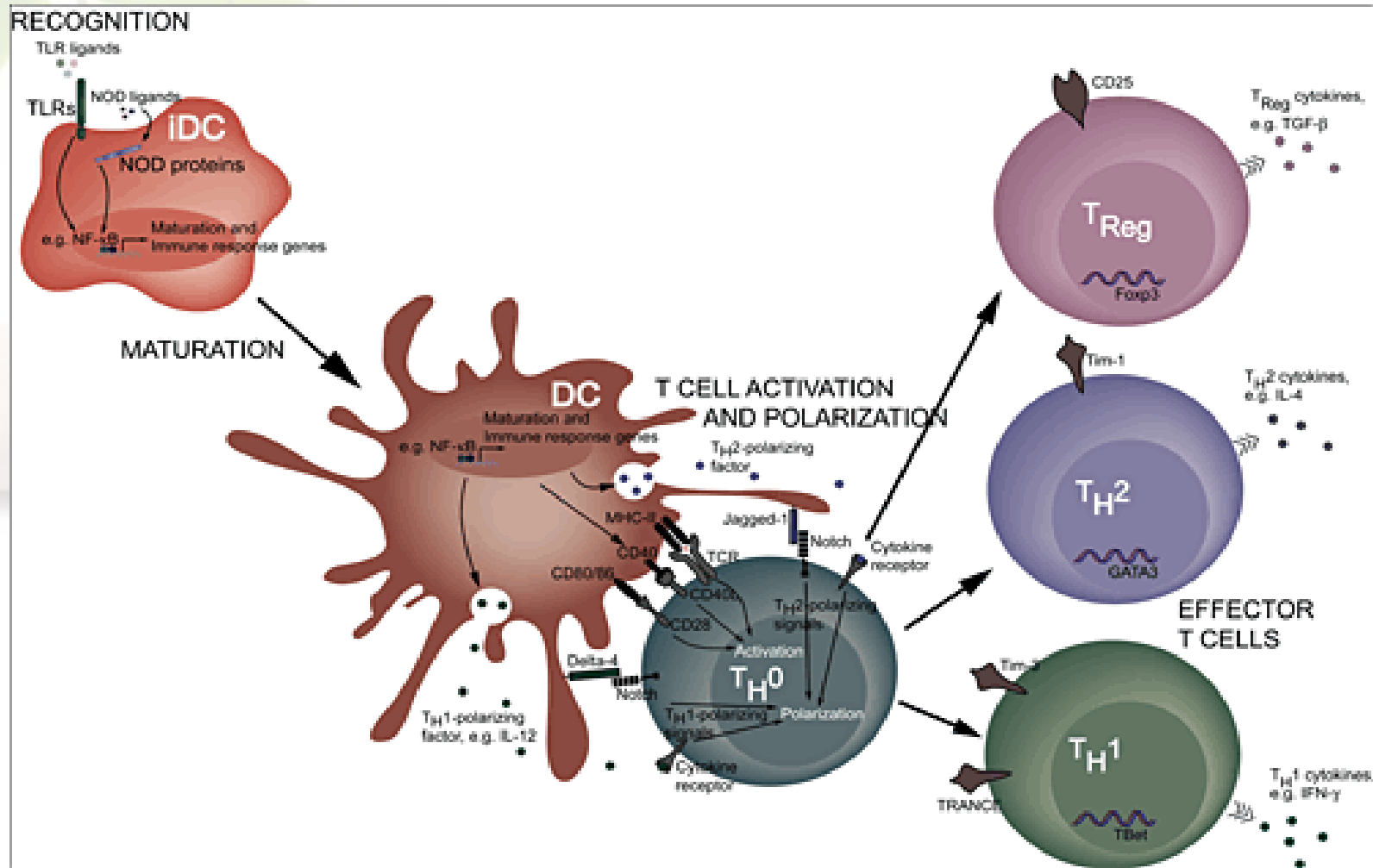
Diferenciación de células dendríticas



Subpoblaciones de células dendríticas

Dendritic cell subset	Markers _α	Function
Myeloid	CD11c ⁺ CD205 ⁻ CD11b ⁺ CD8 ⁻ CD4 ^{+/-} α	Located in splenic marginal zones. Efficient stimulation of CD4 ⁺ and CD8 ⁺ T cells. Favor Th2 differentiation
Lymphoid	CD11c ⁺ CD205 ⁺ CD11b ⁻ CD8 ⁺ CD4 ⁻	Efficiently cross-present exogenous antigens to CD8 ⁺ CTL. Favor Th1 differentiation Maintain cross-tolerance to self antigens.
Plasmacytoid	CD11c ⁺ CD11b ⁻ B220 ⁺ GR1 ^{+/-}	Possibly contribute to peripheral self-tolerance. Mediate anti-viral responses through production of IFN- α .

Papel de las células dendríticas en la respuesta inmune



Péptidos antimicrobianos: Las defensinas

- Son polipéptidos de menos de 100 aa con actividad antimicrobiana a concentraciones fisiológicas. Dos miembros principales: defensinas y catelicidinas (LL37)
- α , β , θ defensinas: Hoja plegada beta, estructura de cisteínas con puentes disulfuro
Distribución: mayor concentración presente en gránulos de almacenamiento. Células de Paneth en el intestino delgado. Leucocitos
- Actividad contra bacterias, hongos y virus

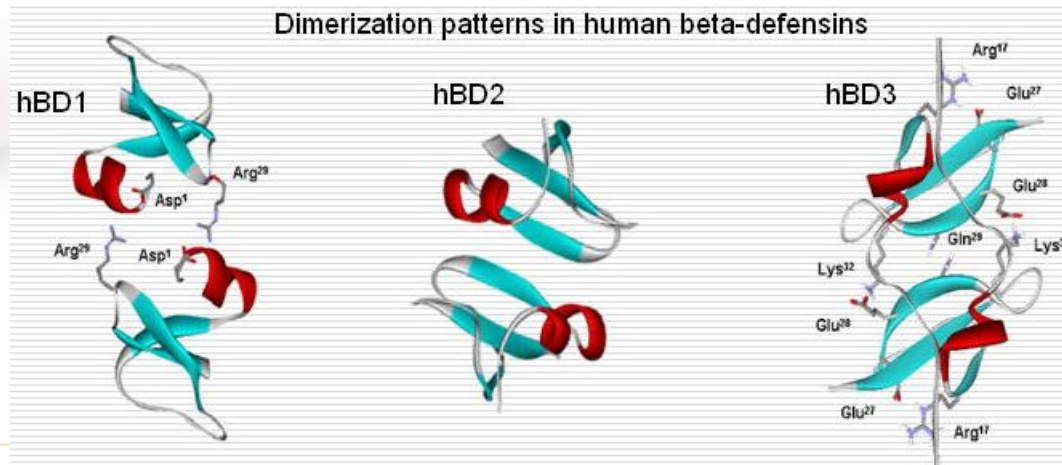
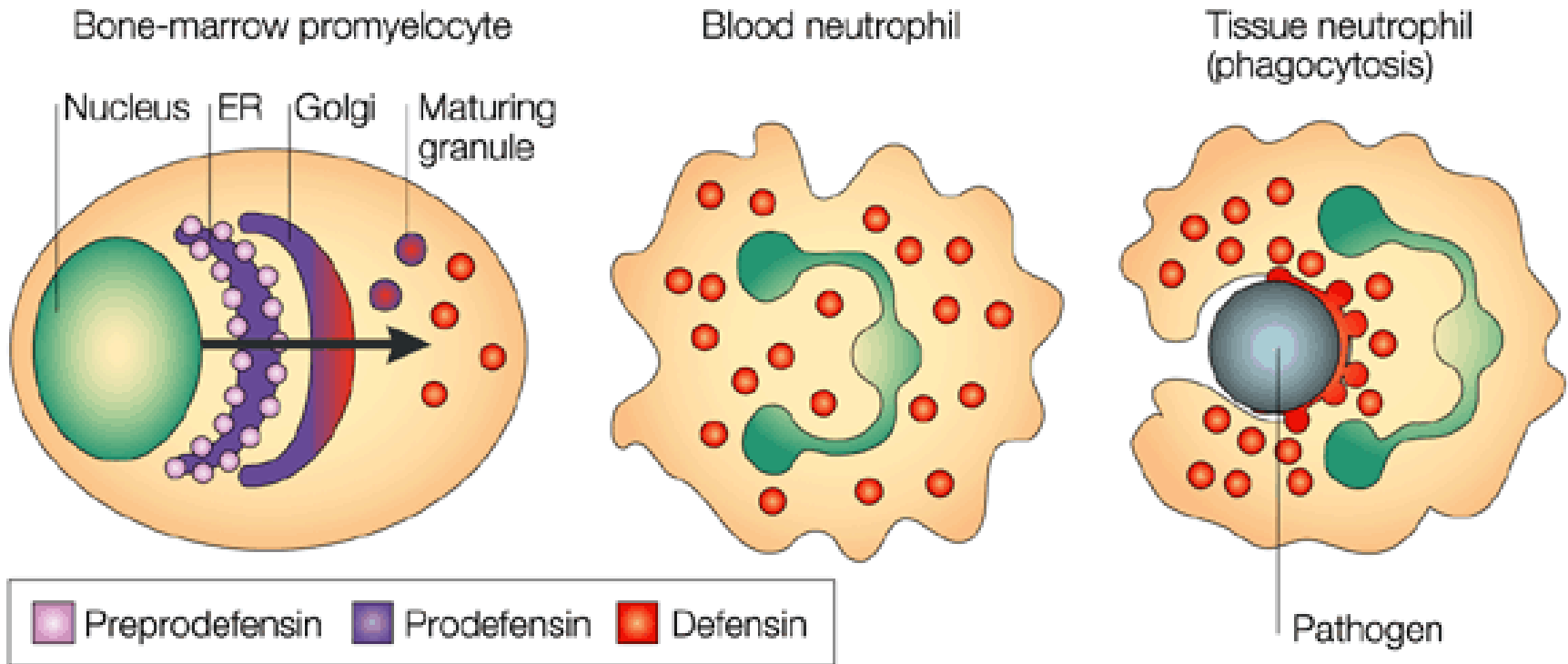


Table 1 | **Distribution and source of defensins**

Defensin	Tissue distribution	Cell source	Synthesis and regulation
HNP1, HNP2 and HNP3	Placenta, intestinal mucosa and cervical mucus plug	Neutrophils*, monocytes, macrophages, natural killer cells, B cells and $\gamma\delta$ T cells	Constitutive
HNP4	Not determined	Neutrophils*	Constitutive
HD5 and HD6	Salivary glands, small bowel, inflamed large bowel, stomach, eye, female genital tract (HD5 only), breast milk and inflamed urethral lumen	Intestinal paneth cells* and vaginal epithelial cells (HD5 only)	Constitutive or inducible, such as by sexually transmitted infection
HBD1	Oral and nasal mucosa, lungs, plasma, salivary glands, small and large bowel, stomach, skin, eyes, mammary glands, urogenital tract and kidneys	Epithelial cells*, monocytes, macrophages, monocyte-derived dendritic cells and keratinocytes	Constitutive or inducible in response to interferon- γ , lipopolysaccharide and peptidoglycan
HBD2 and HBD3	Oral and nasal mucosa, lungs, plasma, salivary glands, small and large bowel, stomach, skin, eyes, mammary glands, urogenital tract and kidneys	Epithelial cells*, monocytes, macrophages, monocyte-derived dendritic cells and keratinocytes	Inducible in response to viruses, bacteria, lipopolysaccharide, peptidoglycan, lipoproteins, cytokines (IL-1 β , TNF) and growth factors
HBD4	Gastric antrum and testes	Epithelial cells*	Constitutive or inducible in response to PMA and bacteria

*Main cellular source. HBD, human β -defensin; HD, human α -defensin; HNP, human neutrophil peptide; IL-1 β , interleukin-1 β ; PMA, phorbol 12-myristate 13-acetate; TNF, tumour-necrosis factor.

Síntesis y liberación de defensinas



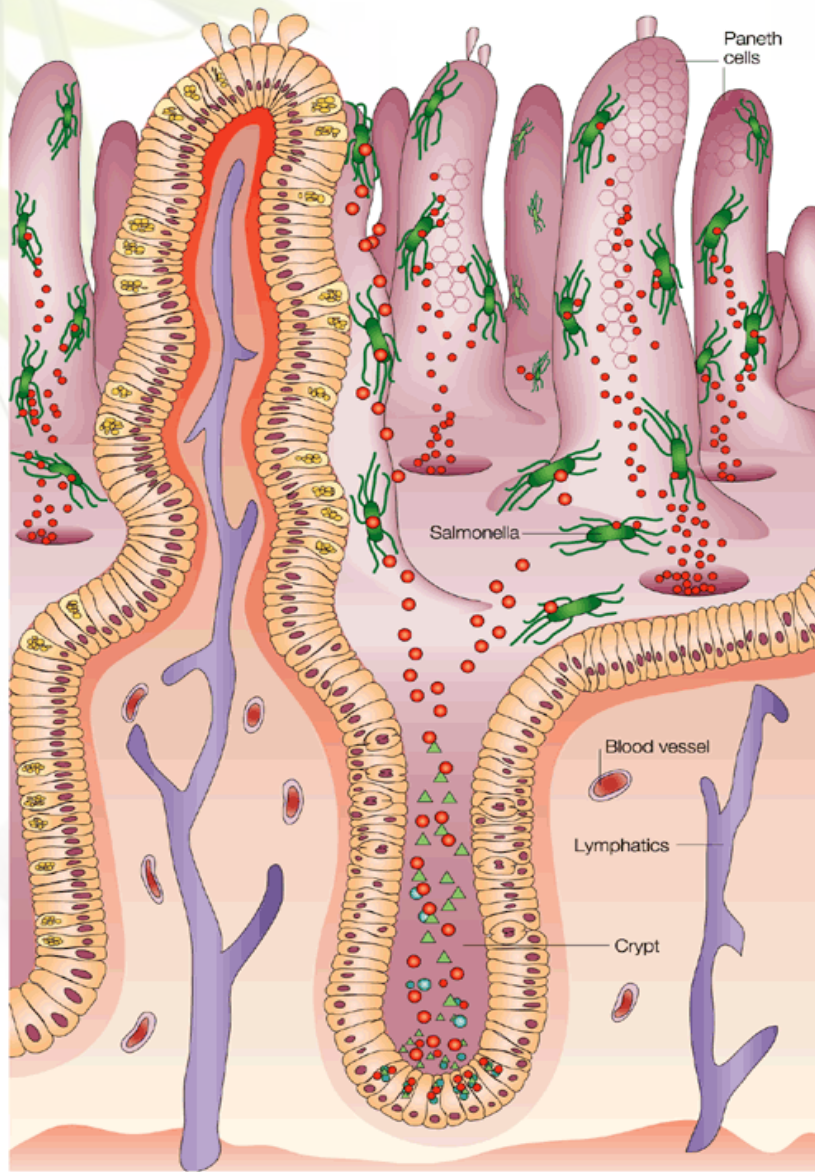
HNP: defensina α , péptido de los neutrófilos humanos

Nature Reviews | Immunology

Acción

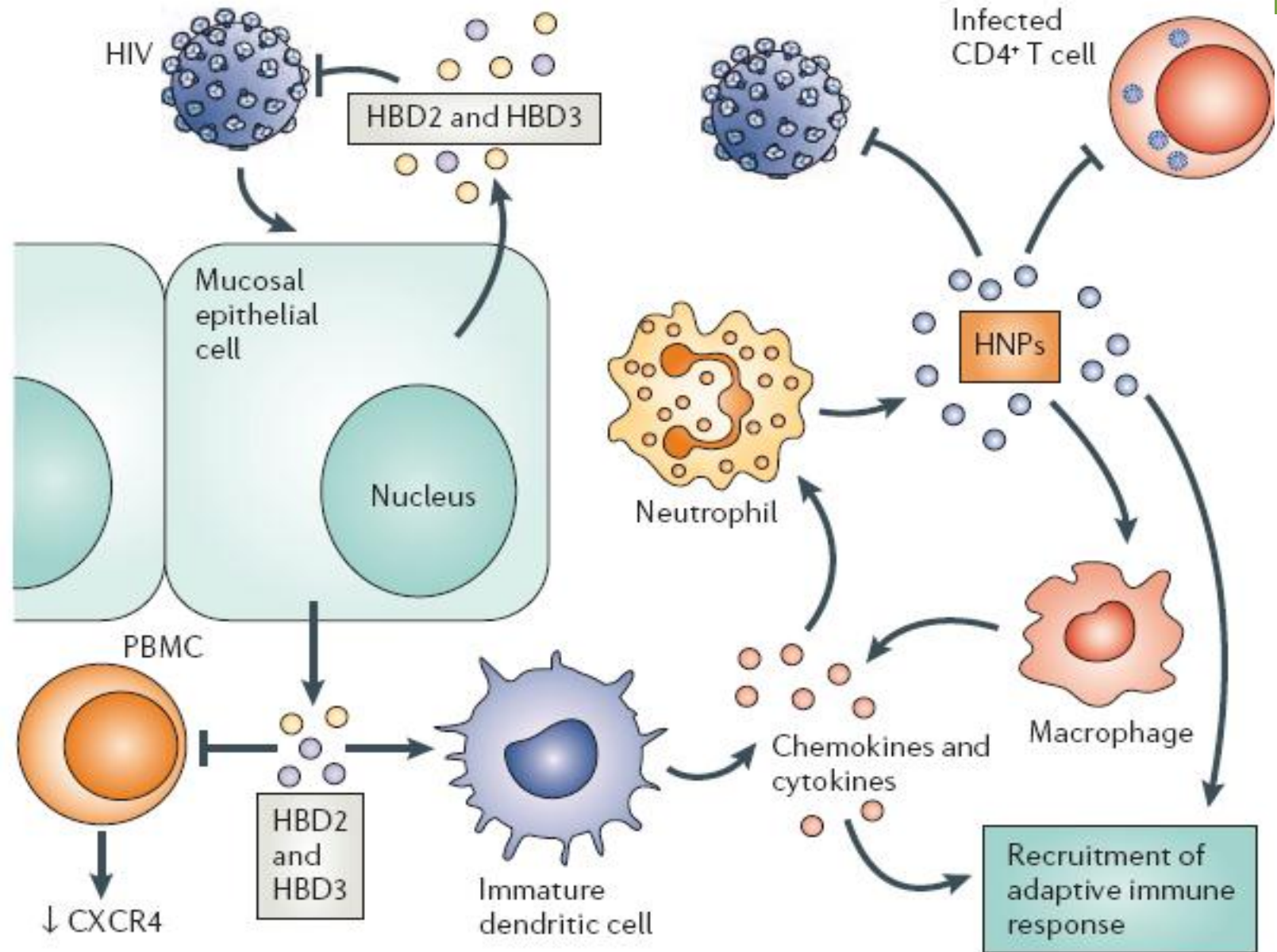
bactericida de las defensinas:

Papel de la
prodefensina 5,
defensina 5 y
tripsina a nivel de
las criptas



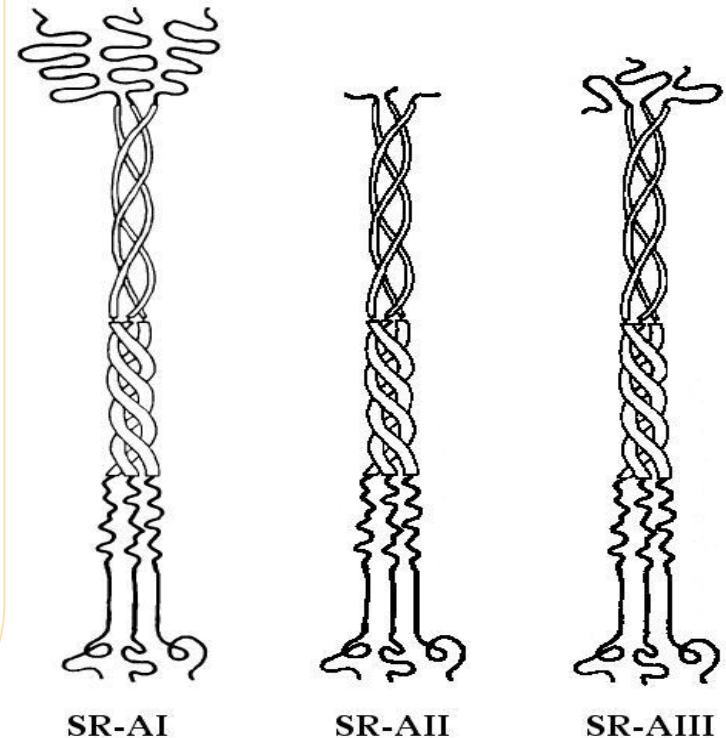
Nature Reviews | Immunology

Papel de las defensinas en la infección contra el HIV



Receptores "Scavenger" en Inmunidad Innata

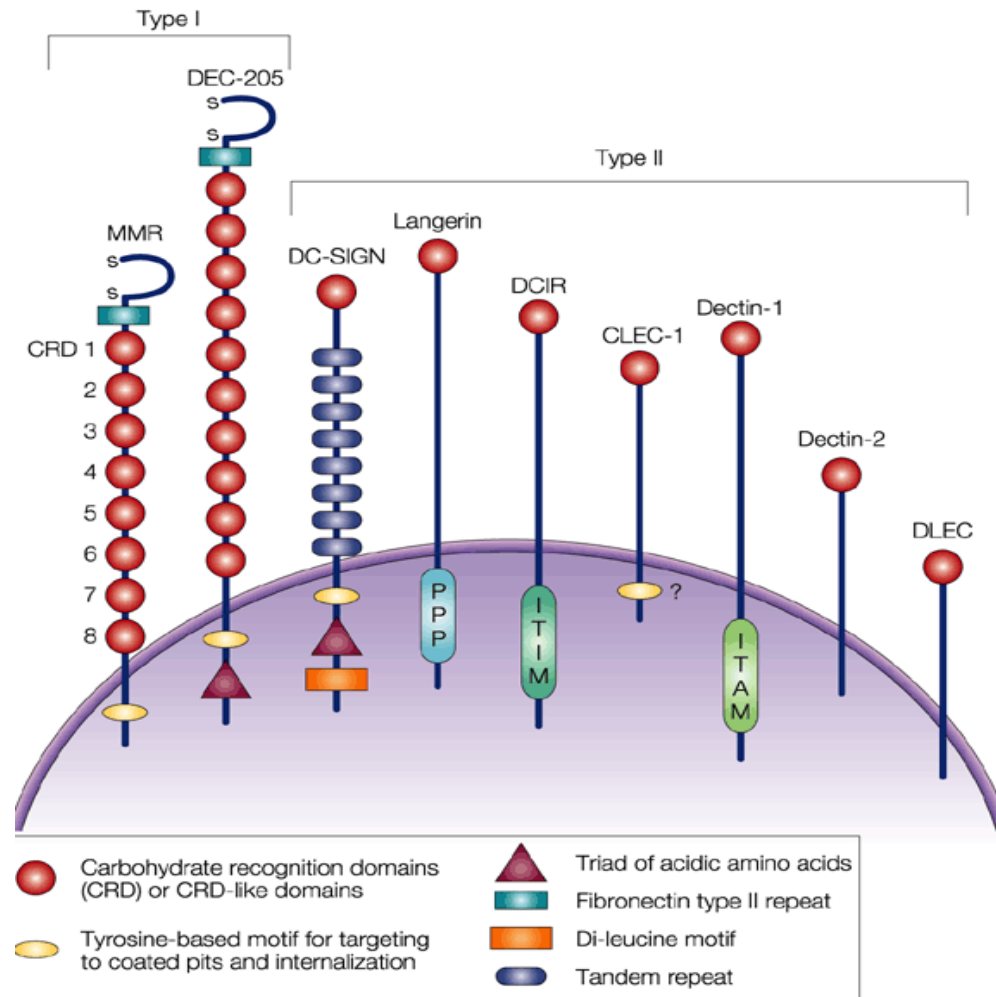
- Pertenece al grupo PRR, expresados en células mieloides y células endoteliales
- Captura y eliminación de elementos propios transformados (ej: cel apoptóticas)
- Interacciones con bacterias
 - SR-AI y SR-AII: Expresados en la mayoría de macrófagos tisulares (no neutrófilos ni monocitos).



The class A macrophage scavenger receptor

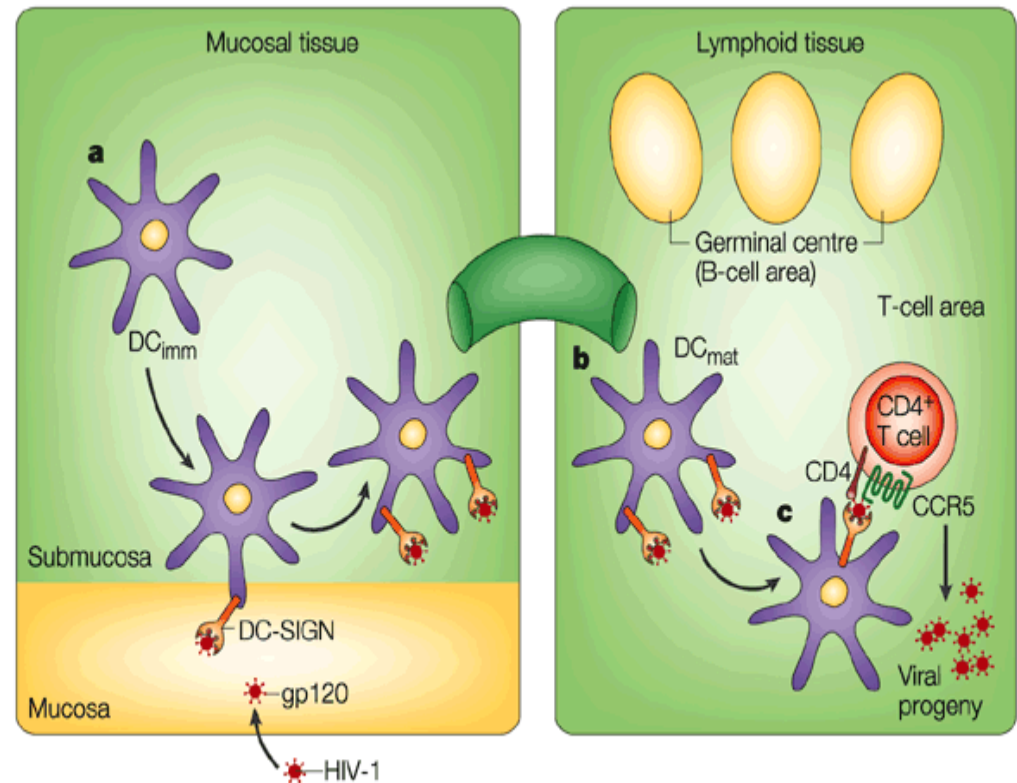
Receptores lectinas tipo C en la inmunidad innata

- Se unen a azúcares en una manera dependiente de Ca utilizando residuos de carbohidratos altamente conservados (CRDs).
- Algunas lectinas solubles: Surfactante pulmonar (SPA y SPD), llamadas colectinas (colágeno+lectina).
- Al unirse a sus ligandos, las colectinas se asocian a receptores en la membrana promoviendo la fagocitosis



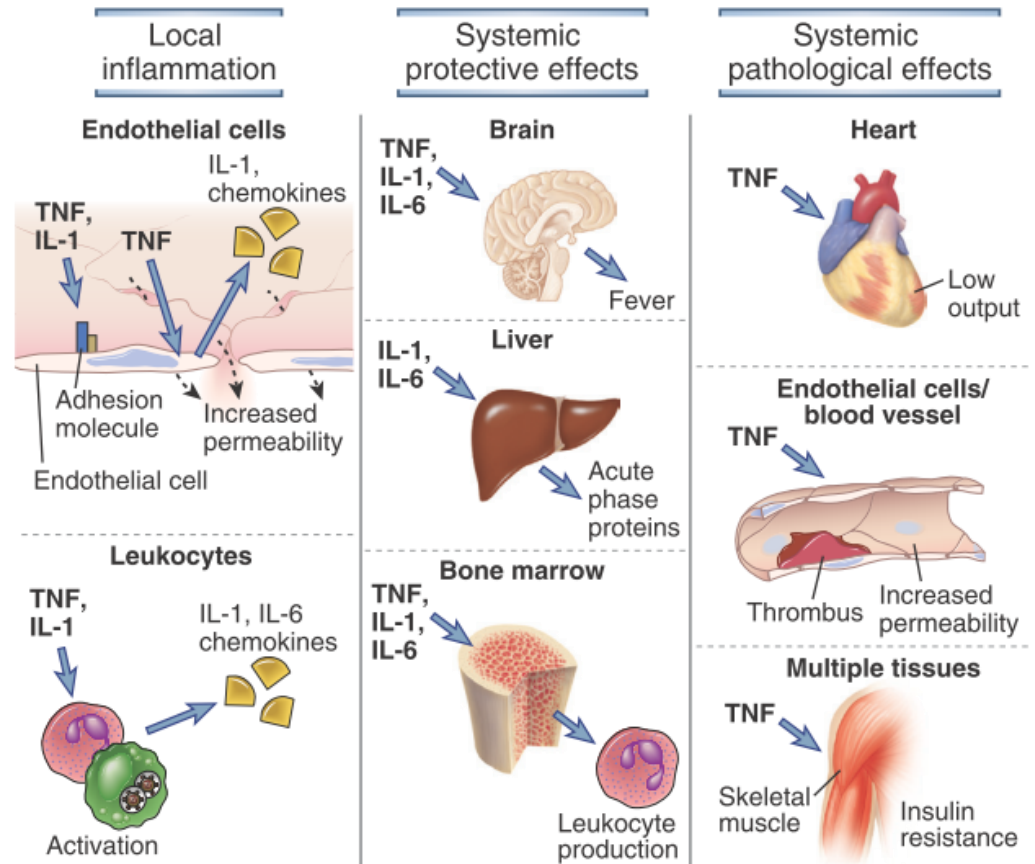
Receptores lectinas tipo C en la inmunidad innata

- Familia de receptores unidos a la membrana del tipo lectina: de tipo I (posee varios CRDs) y de tipo II (un solo dominio CRD)
- De tipo I: MMr, DEC 205
- De tipo II: Langerina, DC-Sign, induce proliferación de células T mediada por DC.

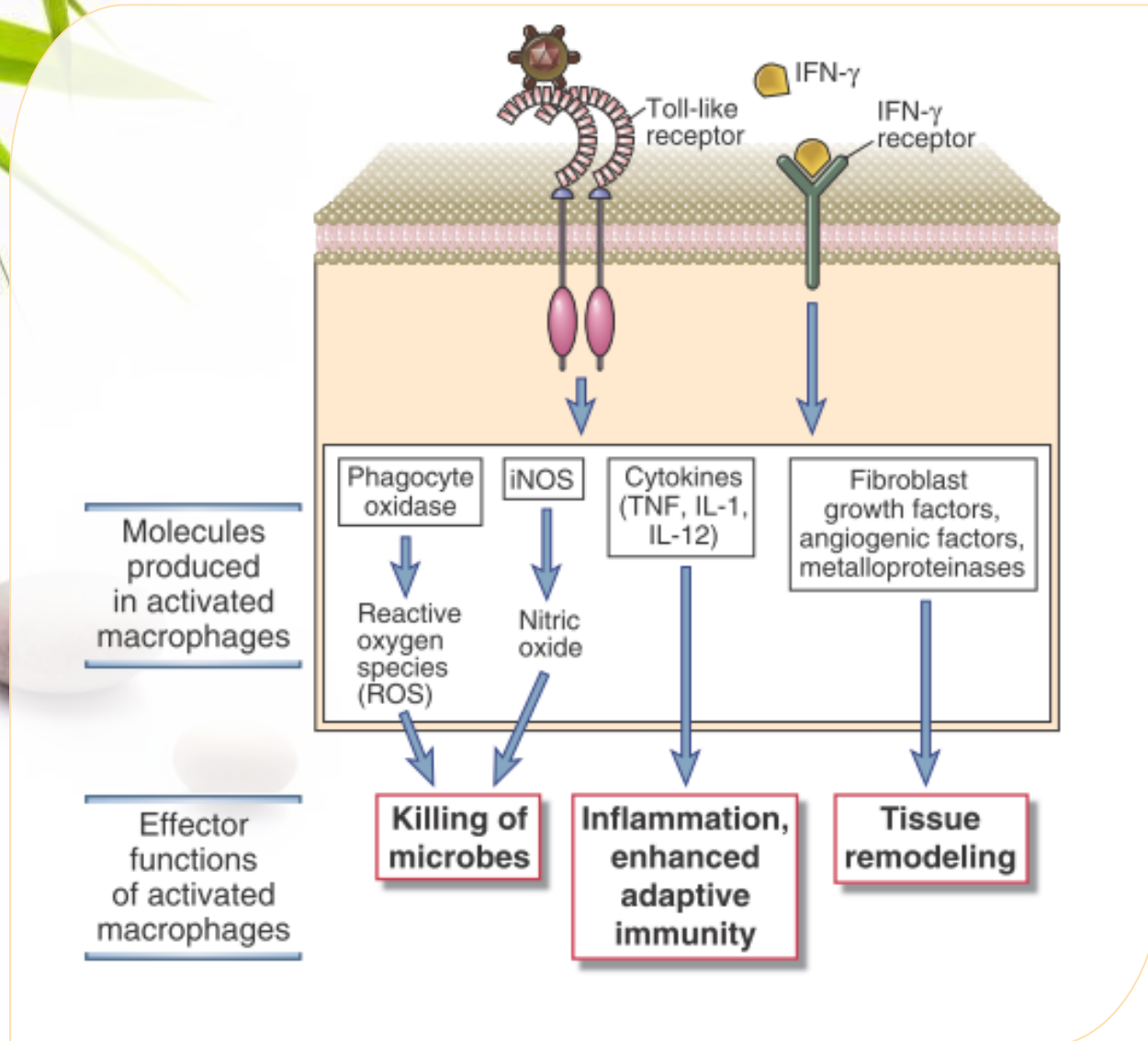


Inflamación

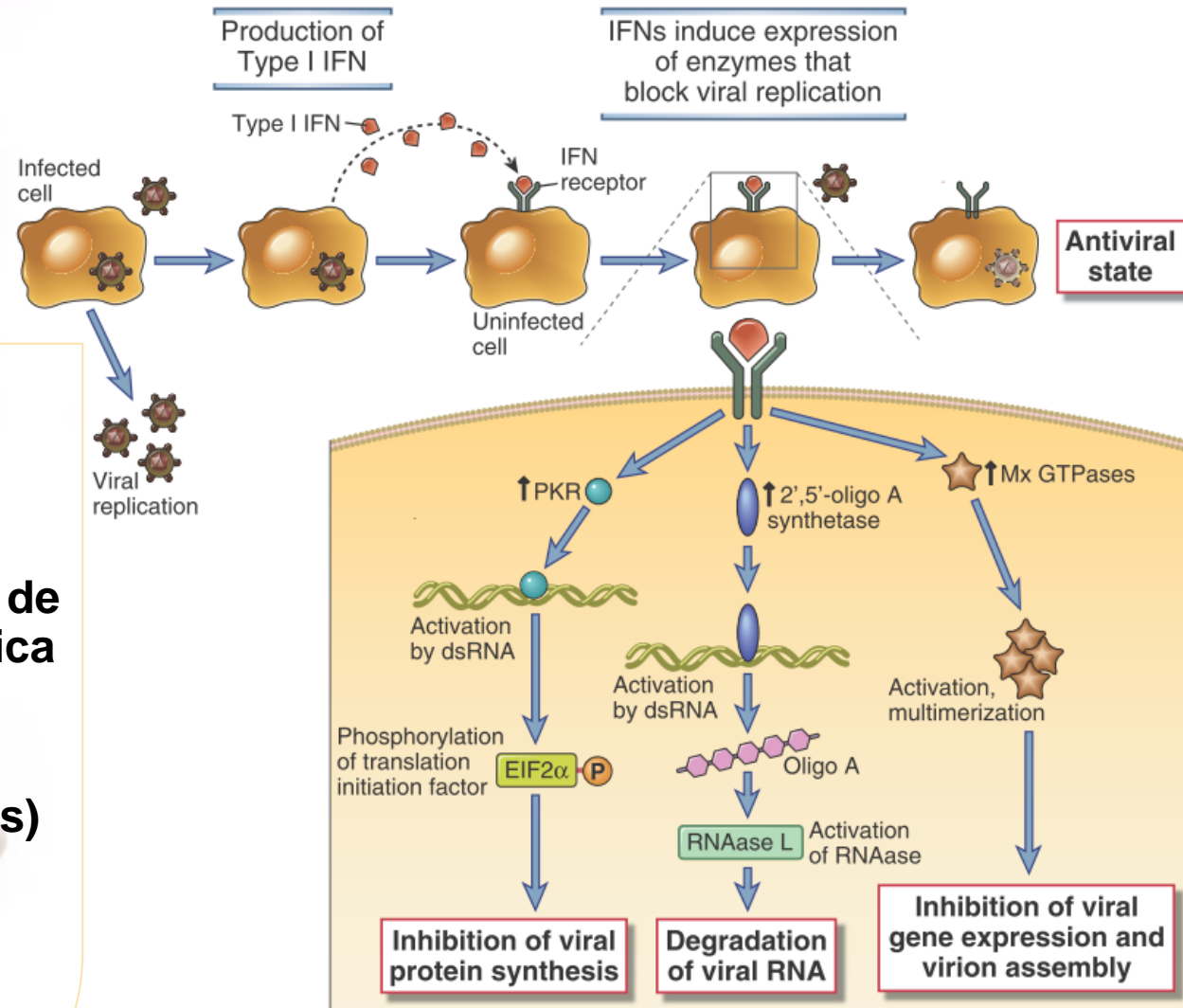
- **Consecuencia de la respuesta inmune**
- **Reacción compleja producida por el tejido vascular ante la agresión: infección, tóxica, lesión tisular**
- **Función protectora**
 - Controlar la infección
 - Fomentar la reparación tisular
- **Puede conllevar a:**
 - Daño tisular
 - Enfermedad



Papel de los macrófagos en la Inmunidad Innata



Respuesta antiviral



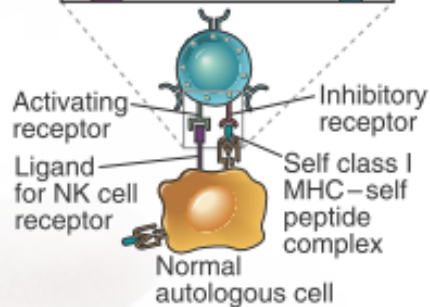
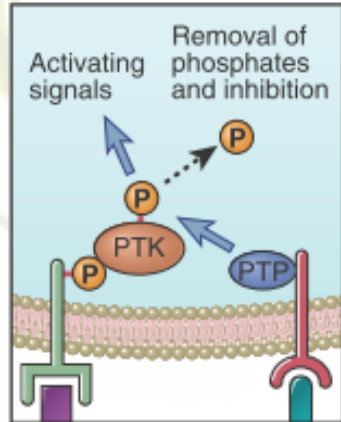
- Resistencia a la replicación viral (proteínas Mx)
- Incremento de la expresión de MHC I y de presentación antigénica
- Activación de CD y macrófagos
- Activación de NK (lisis)
- Inducción de quemoquinas
- Reclutamiento de linfocitos

Origen y funciones de las células NK

- Representan entre 5-20% de los linfocitos circulantes, 5% de los linfocitos esplénicos
- Expresión de CD56 y CD16, ausencia de CD3
- Producen citokinas: IFN- γ , TNF- α , Linfotoxina, IL-3, GM-CSF, IL-5, IL-13, IL-10, IL-8, MIP-1a, MIP-1b, entre otras.
- Deficiencia de NK, infecciones virales severas
- Resistencia contra: *L. monocitogenes*, malaria, *T. gondii*, *Leishmania*.

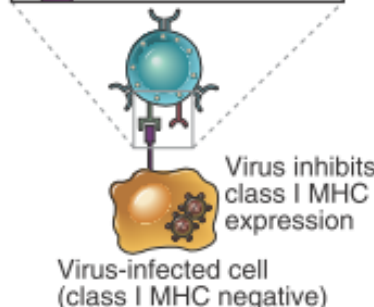
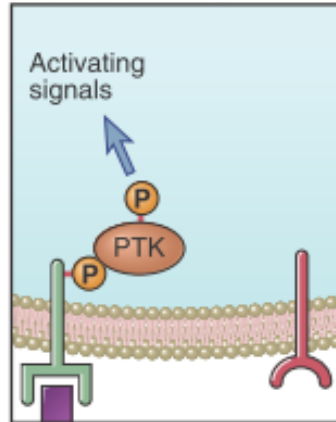
Activación de NK

A Inhibitory receptor engaged



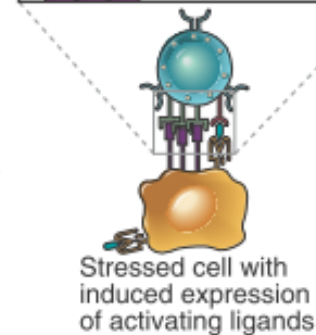
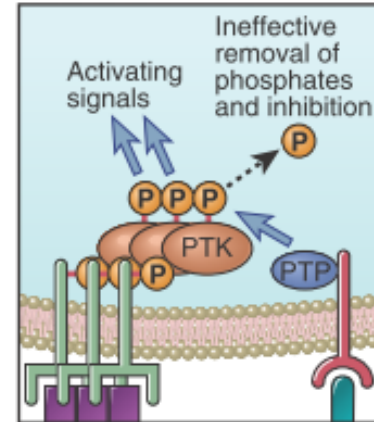
NK cell not activated; no cell killing

B Inhibitory receptor not engaged



NK cell activated; killing of infected cell

C Multiple activating receptors engaged



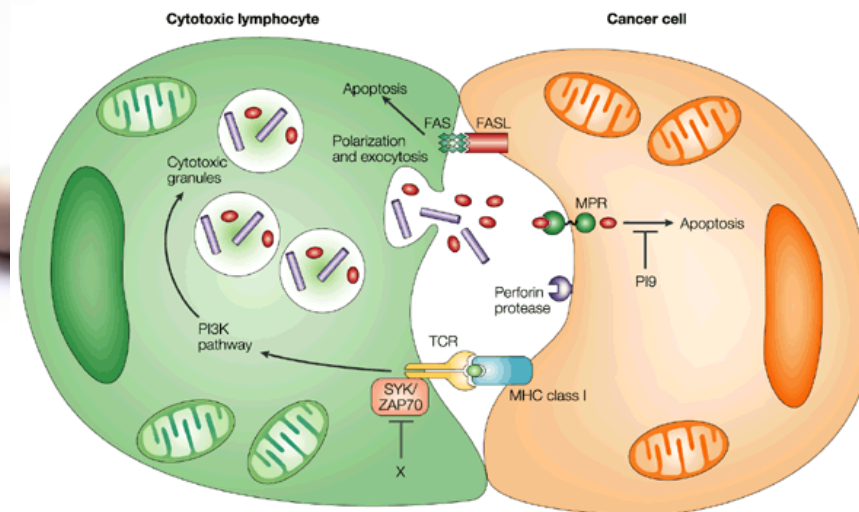
NK cell activated; killing of stressed cell

▶ CD8 citotóxicas

- Educadas para reconocer péptidos
- Gránulos citolíticos formadores de poros
- Poseen perforina análogo al C9, granzime (neoformada)
- Citotóxicidad vía FasL
- Pico máximo de activación 5-8 días

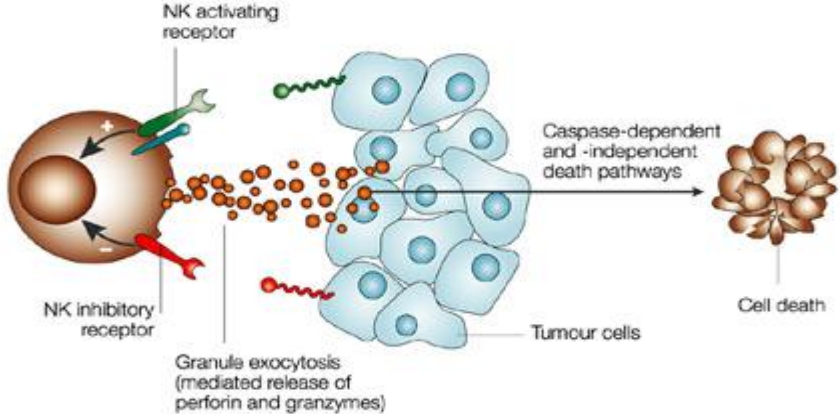
▶ Células NK

- Reconocen MHC propias
- Gránulos citolíticos formadores de poros
- Poseen perforina análogo al C9, granzime (constitutivamente)
- Citotóxicidad vía FasL
- Pico máximo de activación 1-3 días

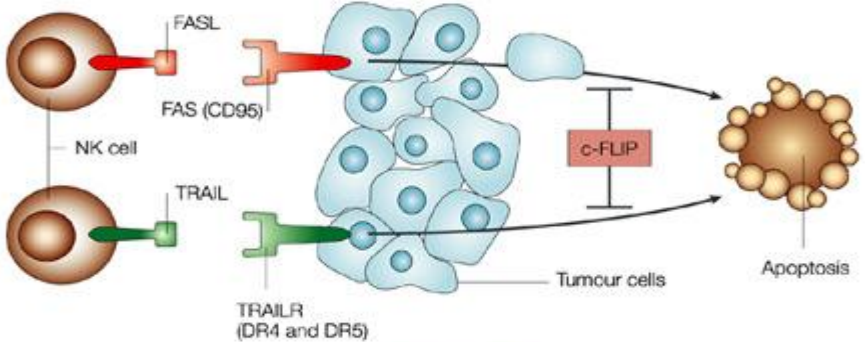


Lisis mediada por NK

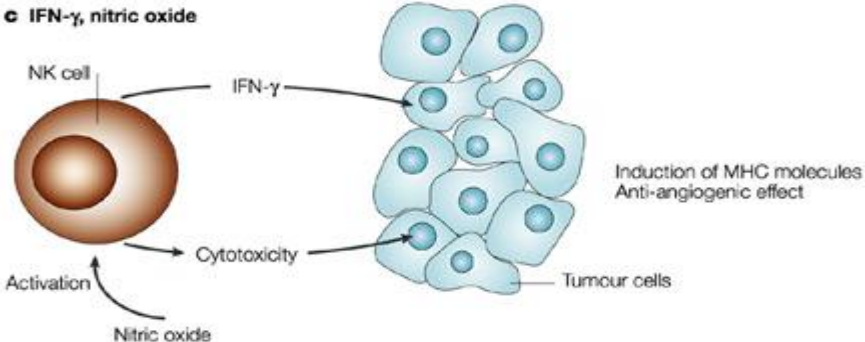
a Granule exocytosis pathway



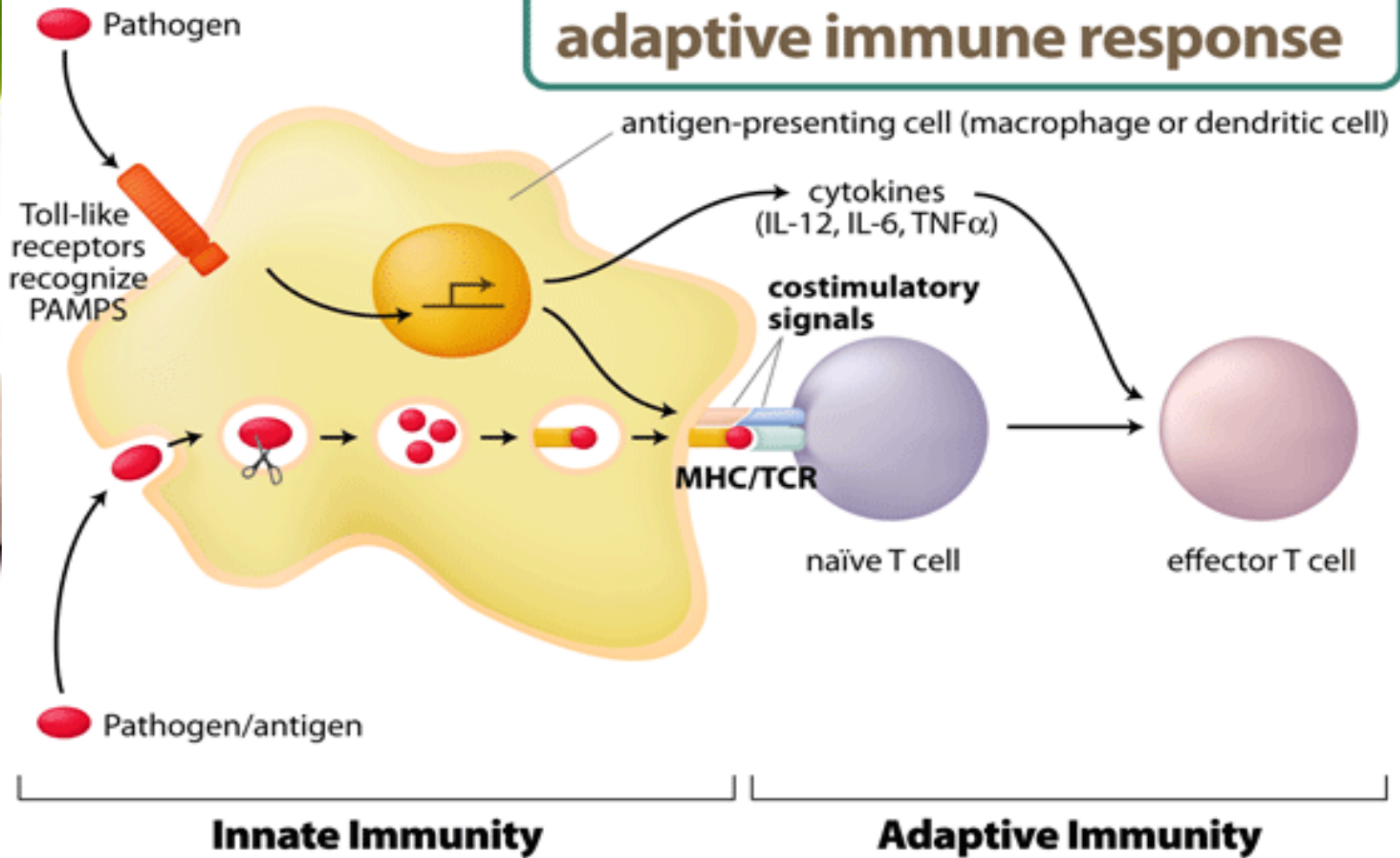
b Death-receptor pathway



c IFN- γ , nitric oxide

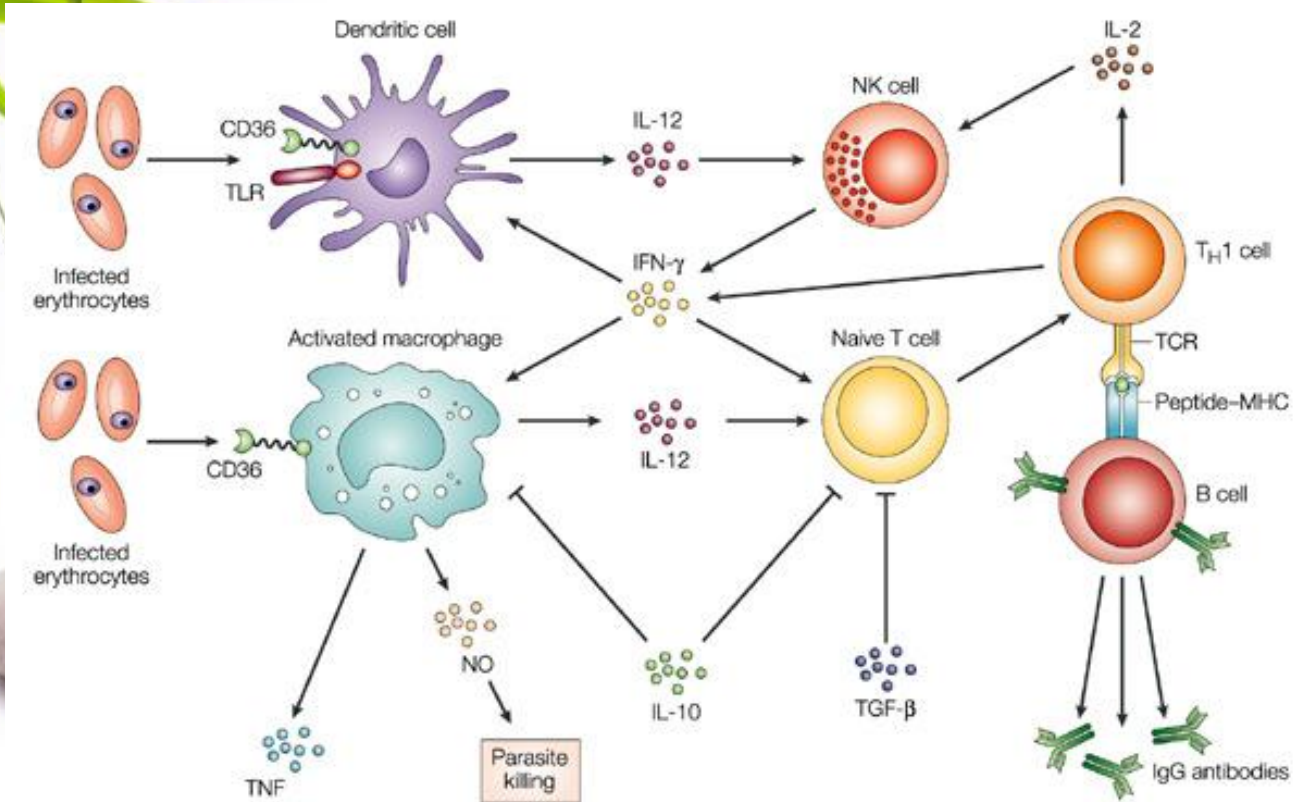


Innate immunity is critical to adaptive immune response



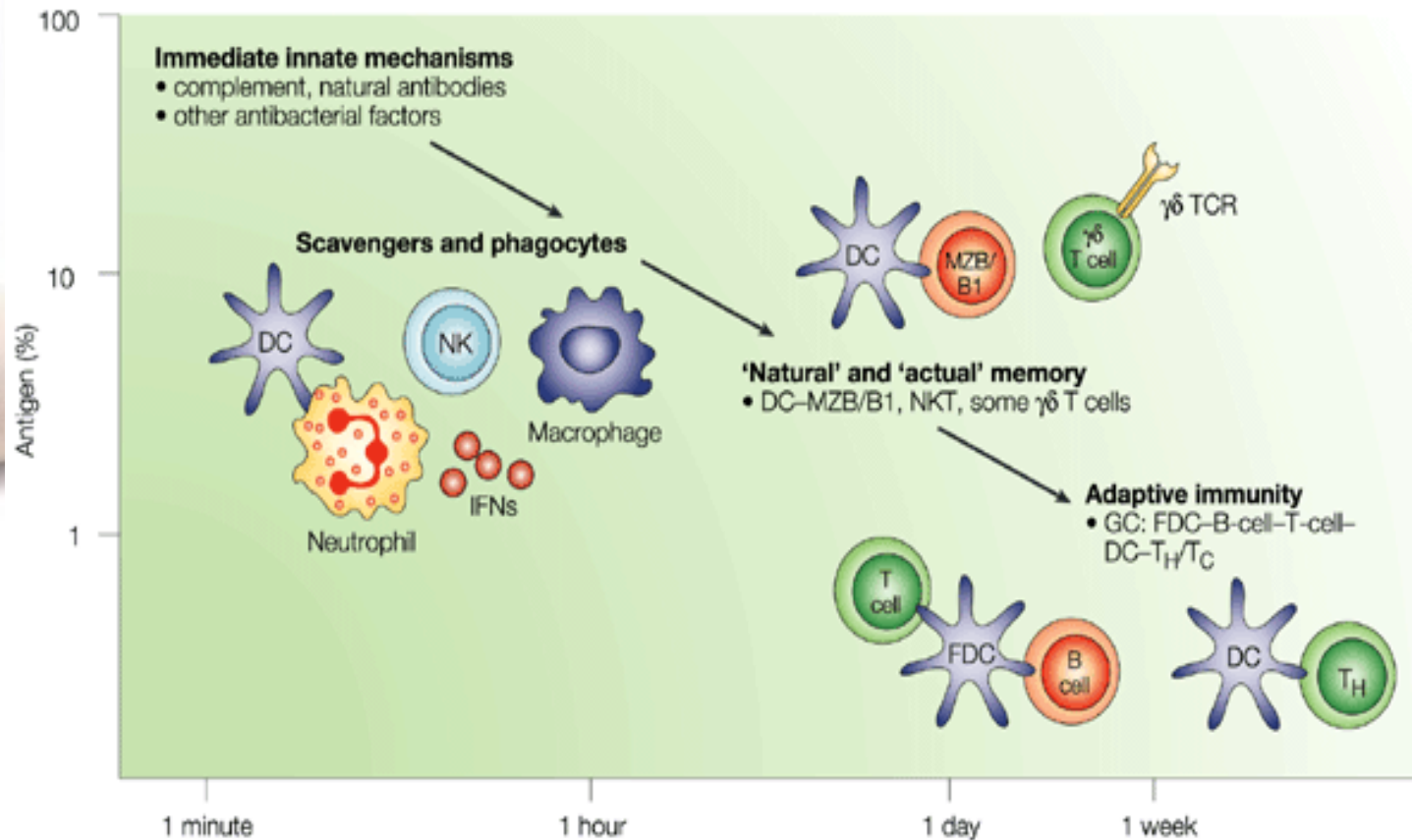
<http://research4.dfci.harvard.edu/innate/innate.html>

Conexión Respuesta inmune innata y respuesta inmune adaptativa

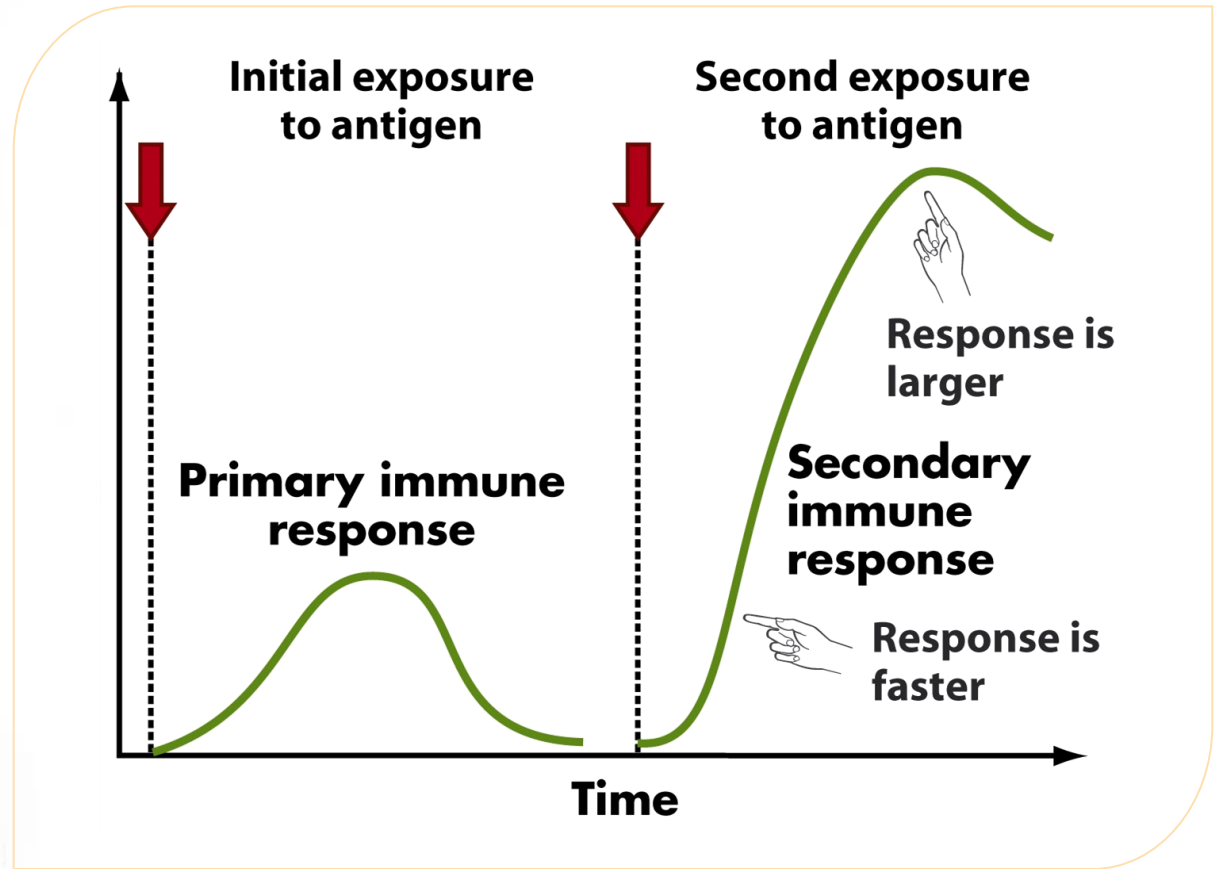


Inmunidad adquirida

- Esta ausente o es débil durante la primera exposición y la re-exposición incrementa dramáticamente su eficacia, adicionalmente es específica para el patógeno



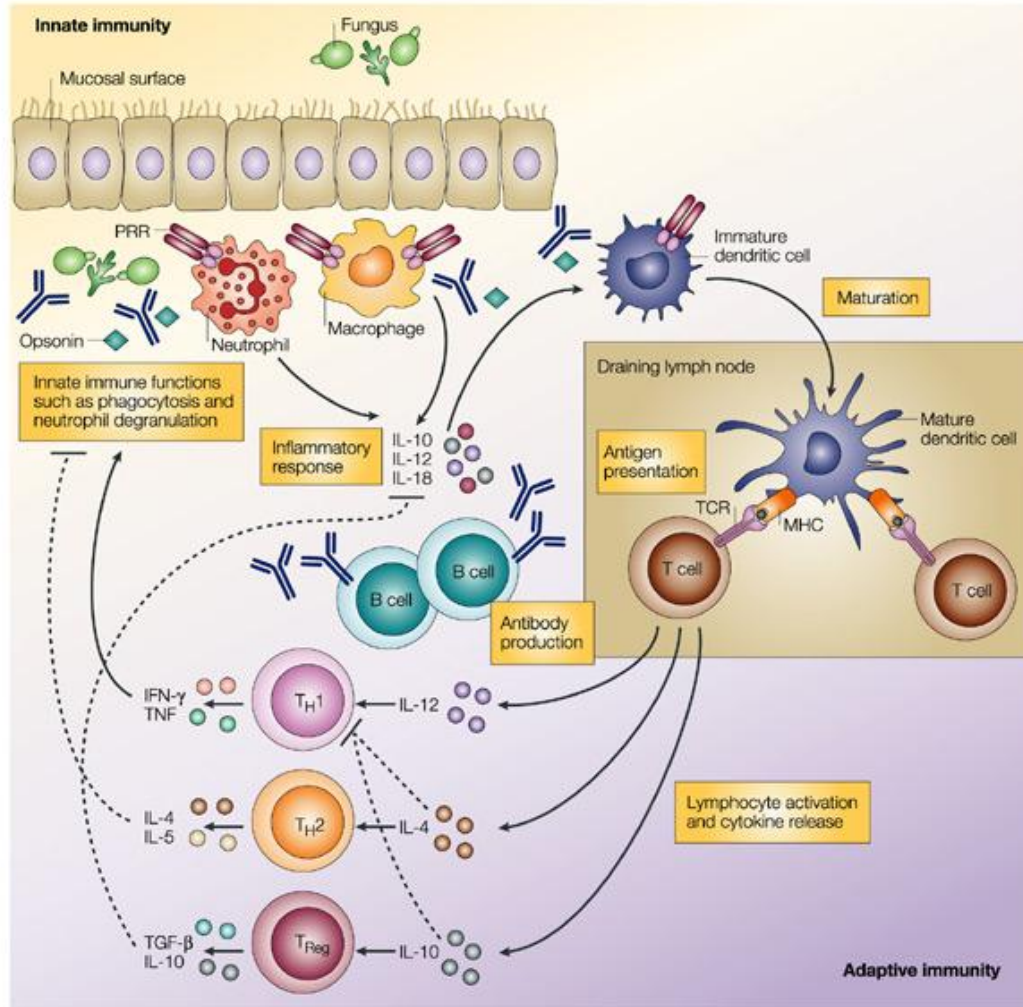
Características de la RI adaptativa










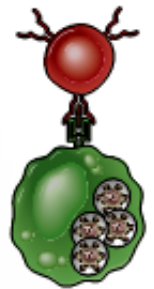

- Especificidad
- Diversidad
- Memoria

- Expansión clonal
- Especialización
- Tolerancia a lo propio
- Autoregulación

Respuesta inmune adaptativa



Tipos de RI adaptativa

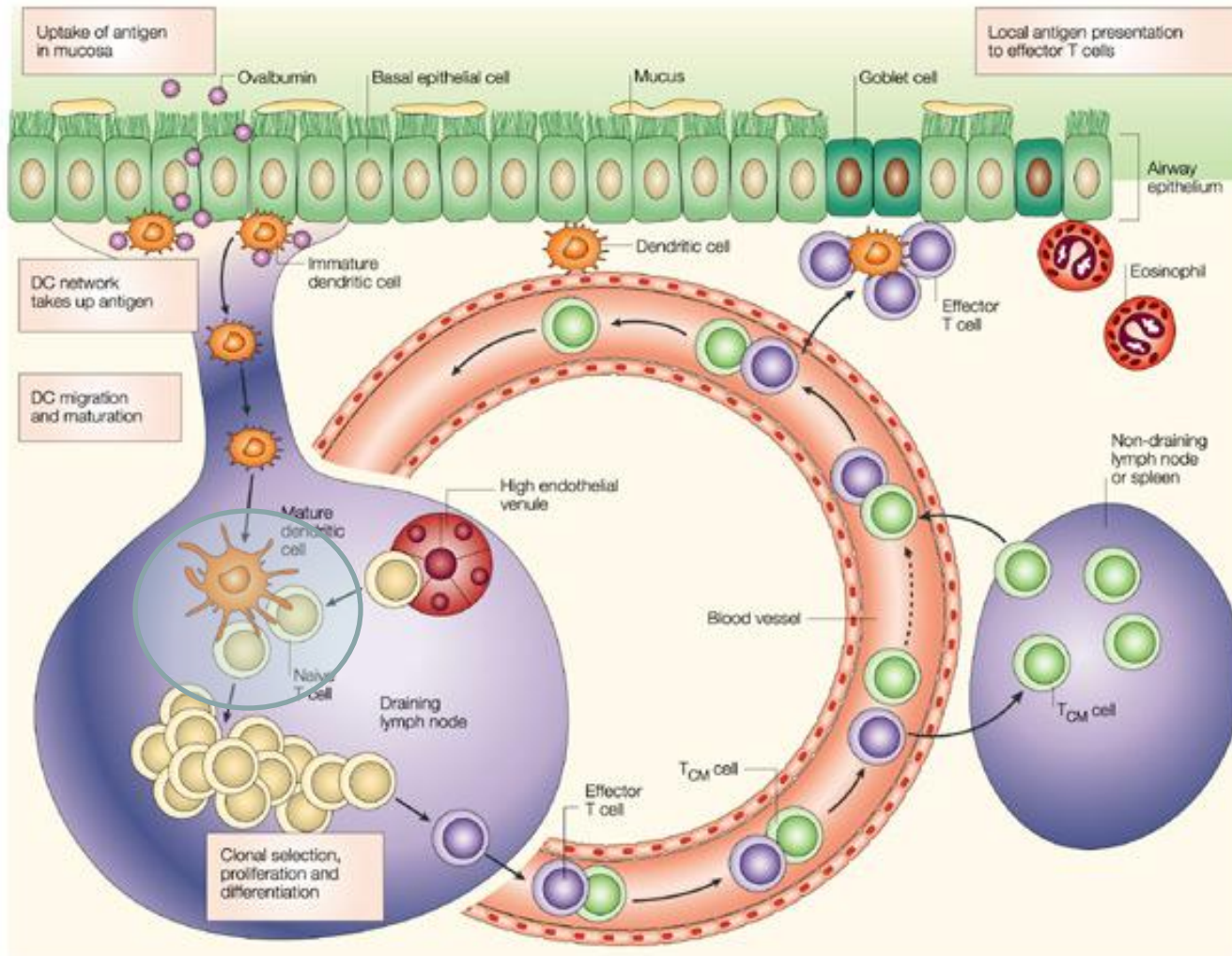
	Humoral immunity	Cell-mediated immunity	
Microbe	 Extracellular microbes	 Phagocytosed microbes in macrophage	 Intracellular microbes (e.g., viruses) replicating within infected cell
Responding lymphocytes	 B lymphocyte	 Helper T lymphocyte	 Cytotoxic T lymphocyte
Effector mechanism	 Secreted antibody		
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

- Inmunidad humoral: **Anticuerpos**
 - Neutralización de toxinas y virus, inhibición de actividad enzimática, bloqueo de la adherencia microbiana, inhibición del crecimiento de procariontes, ADCC

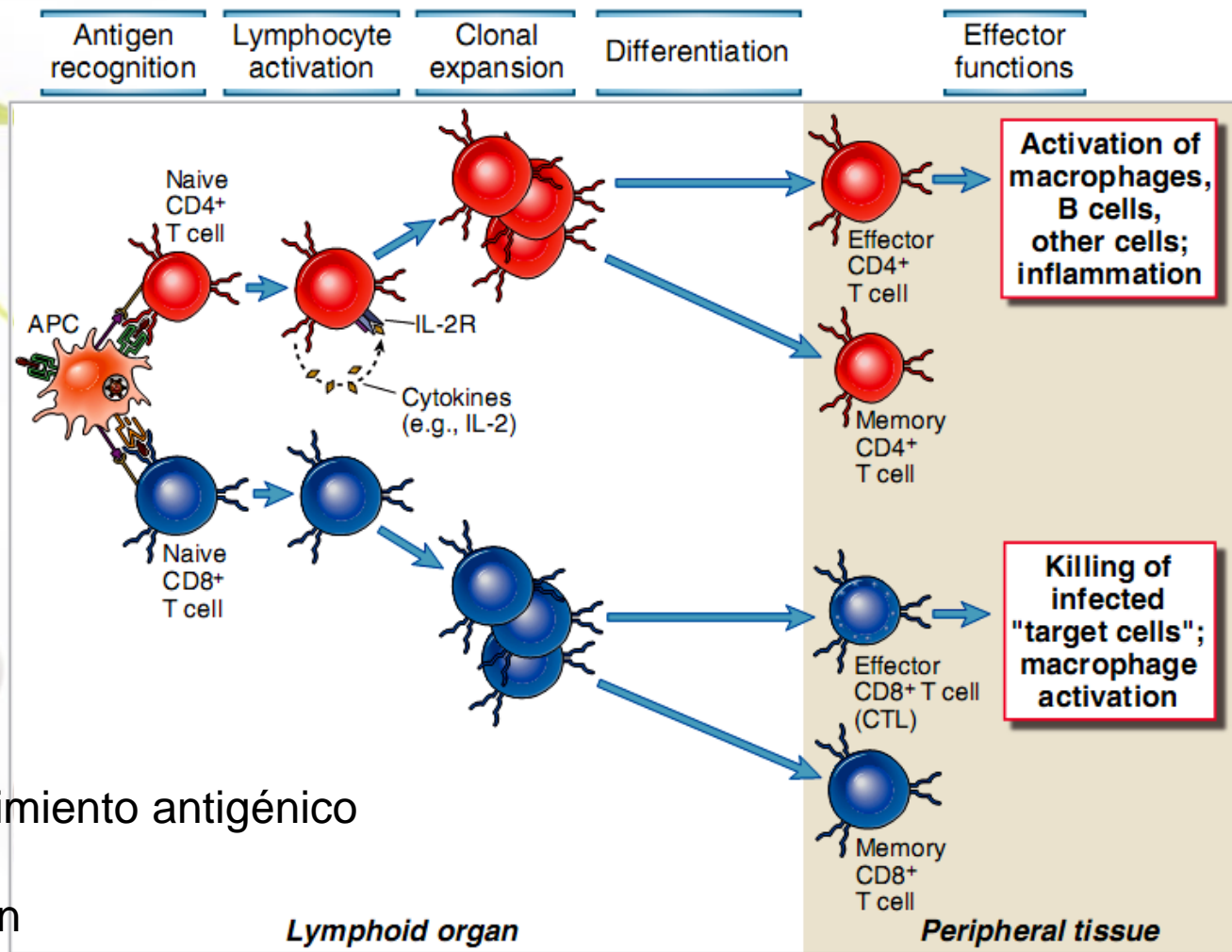
- Inmunidad celular: **Linfocitos T**
 - Potenciadores y facilitadores de la respuesta efectora, citotoxicidad, secreción de citocinas



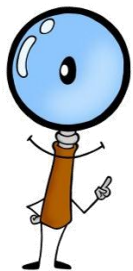
Activación de la Respuesta Inmune



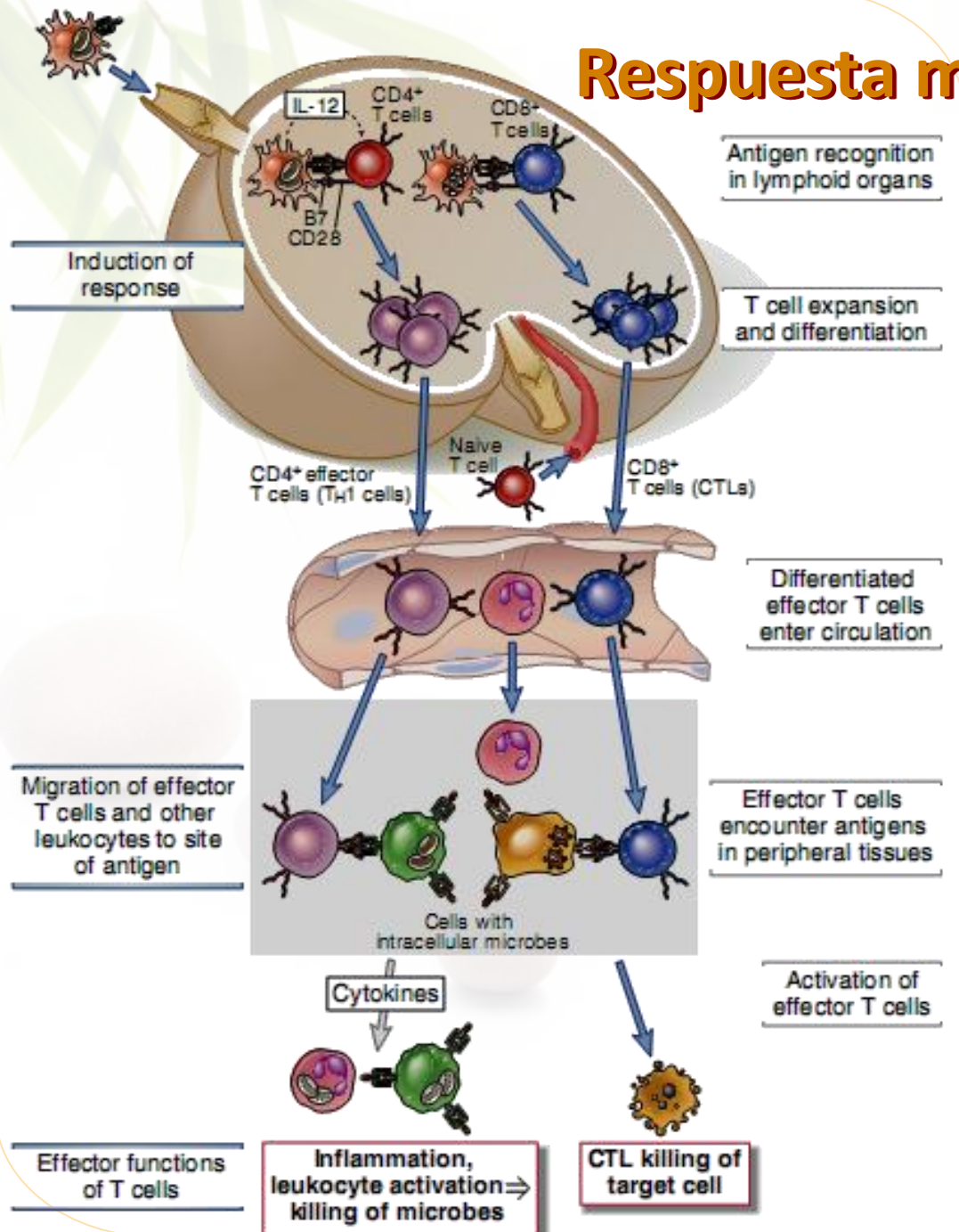
Fases de la respuesta mediada por células T



- Reconocimiento antigénico
- Activación
- Fase efectora



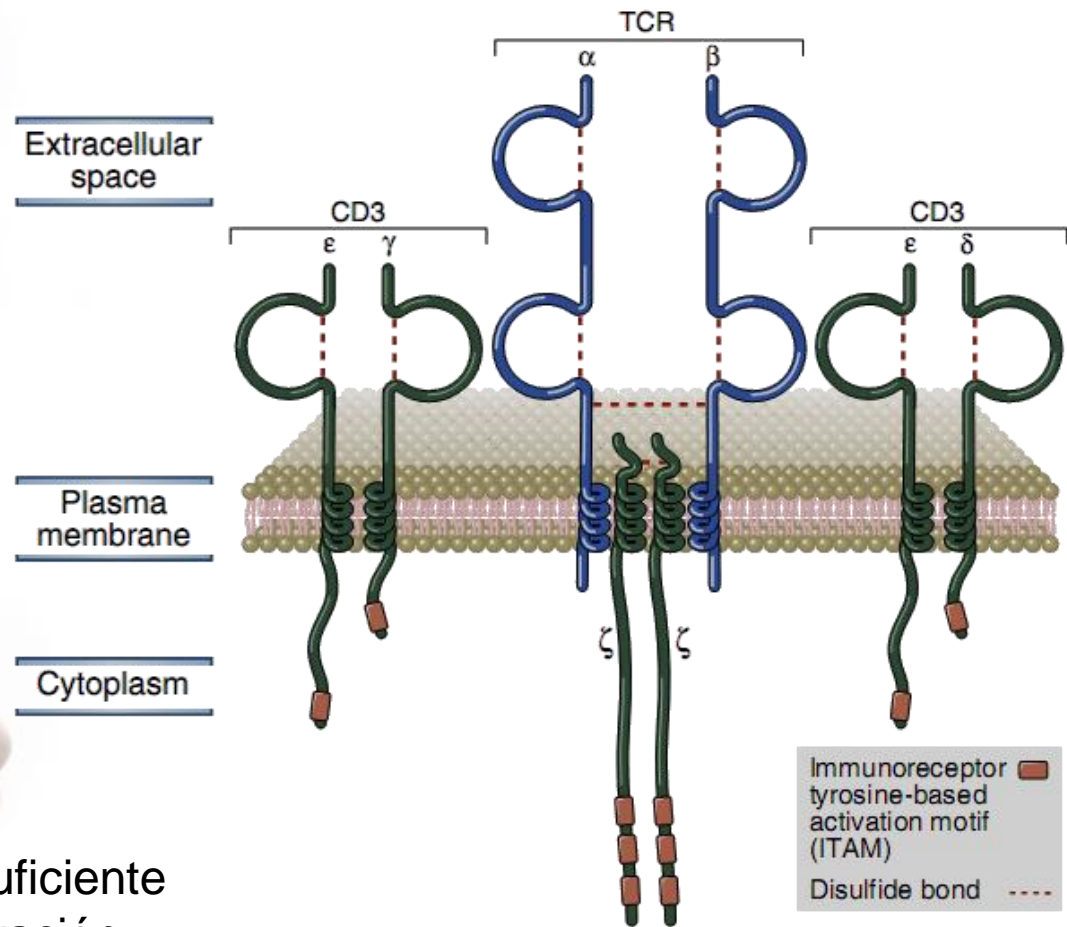
Respuesta mediada por linfocitos T



- Diferenciación en linfocito T activado
- Proliferación
- Funciones efectoras:
 - Producción de citocinas,
 - Citotoxicidad,
 - Inmunomodulación
 - Células T de memoria

Reconocimiento antigénico

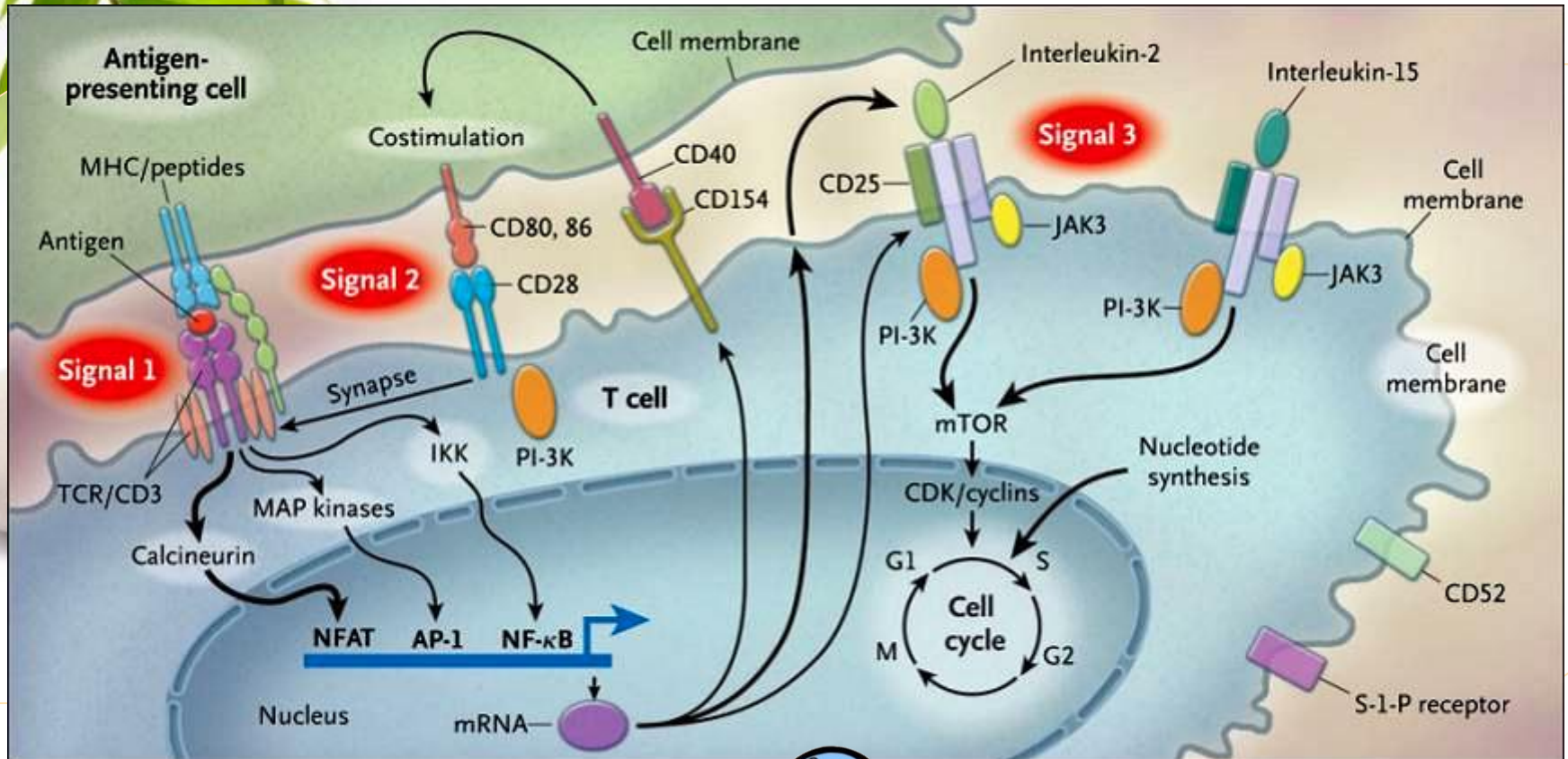
Mediado por el receptor del linfocito T



- Por sí solo no es suficiente para inducir la activación apropiada de la célula T

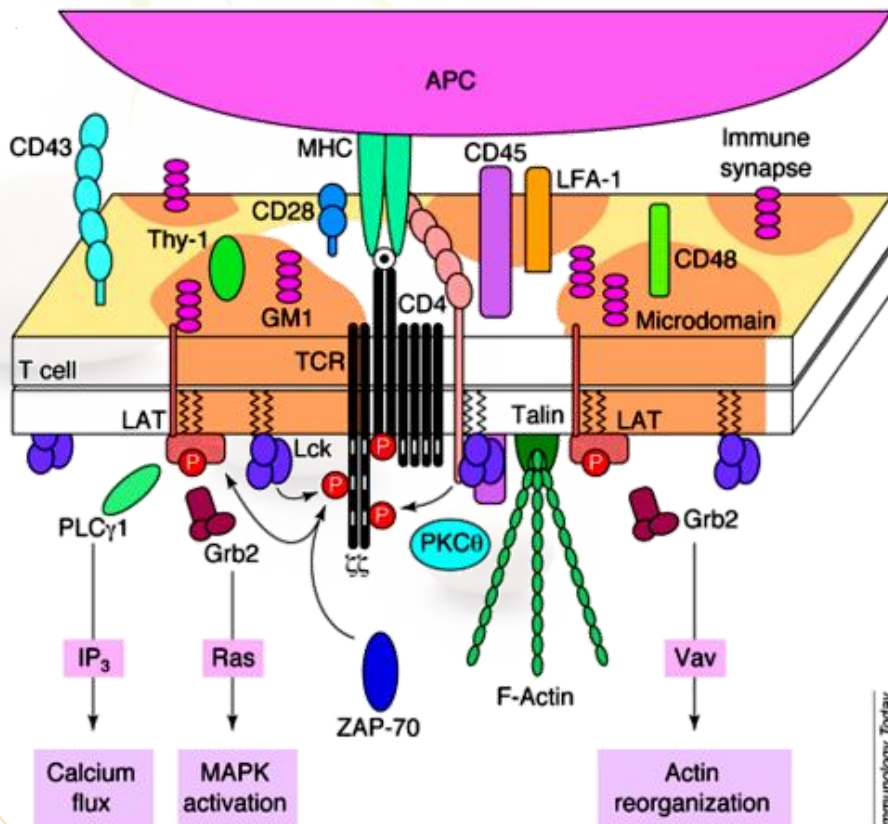
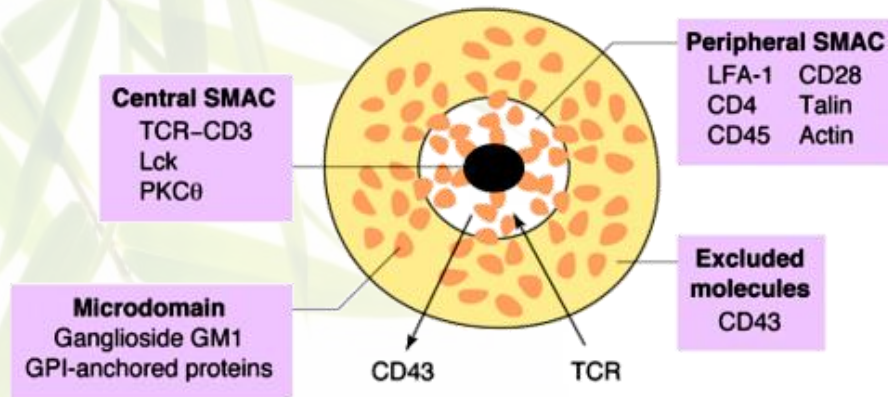
Activación de células T

Señales requeridas



- Señal 1: TCR
- Señal 2: co-estimuladores
- Señal 3: citocinas

Sinapsis Inmunológica



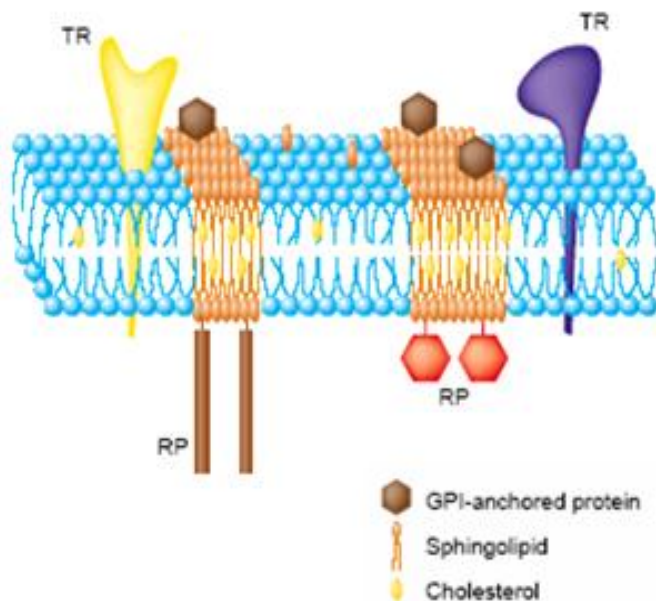
- Inicio de la respuesta inmune específica
- Contacto célula- célula
- Señales de transducción y activación
- Determina el curso de la respuesta
 - Maduración de células T
 - Generación de células efectoras tolerogénicas, citotóxicas, de memoria



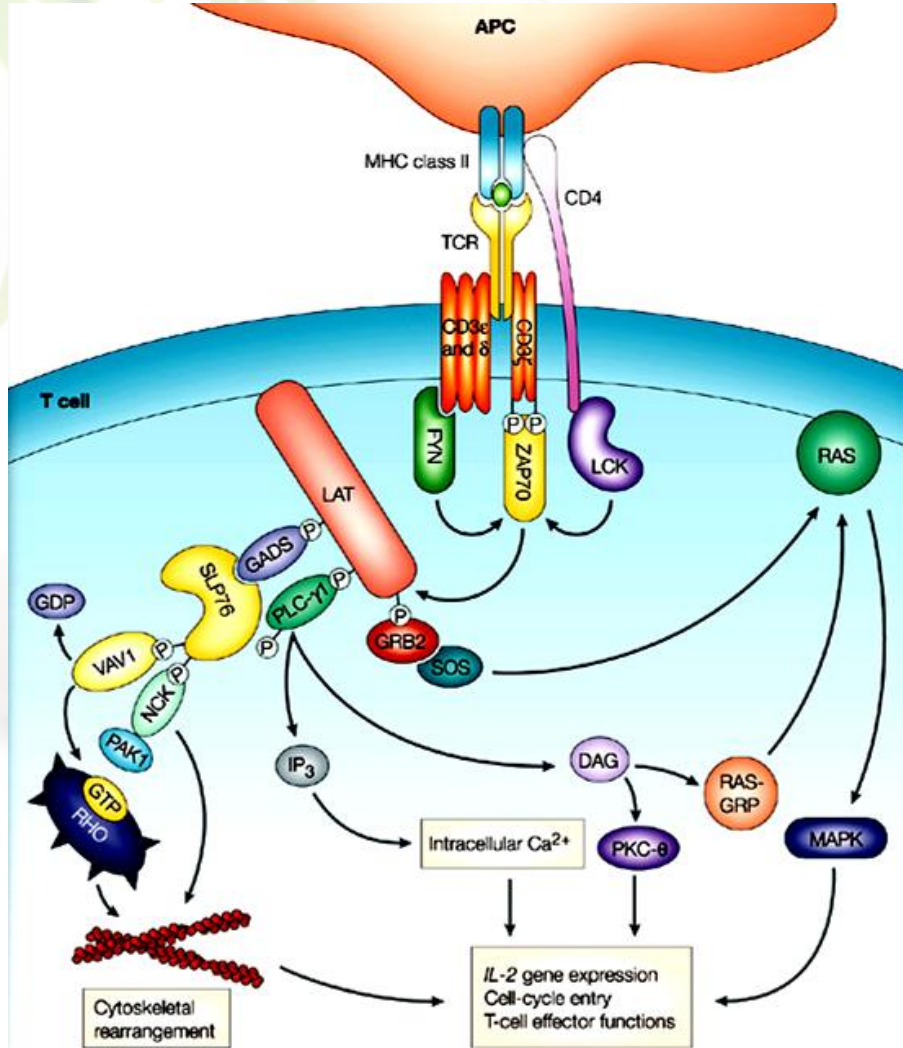
Sinapsis inmunológica

Balsas lipídicas o rafts

- “Plataforma física para el ensamblaje de una cascada de señalización que media los eventos iniciales del proceso de activación de células T”

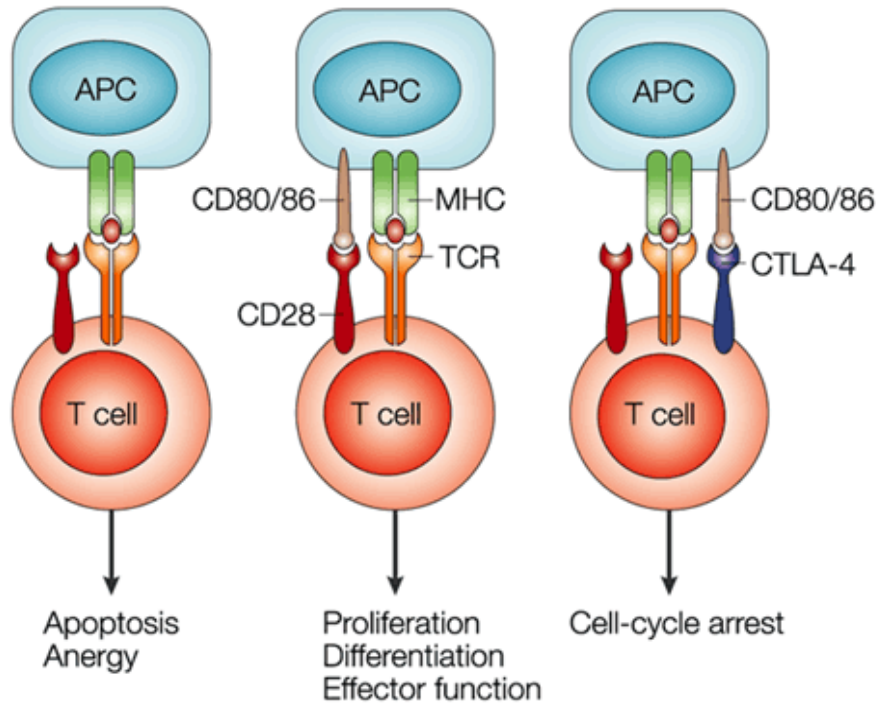


Transducción de señales por el complejo TCR



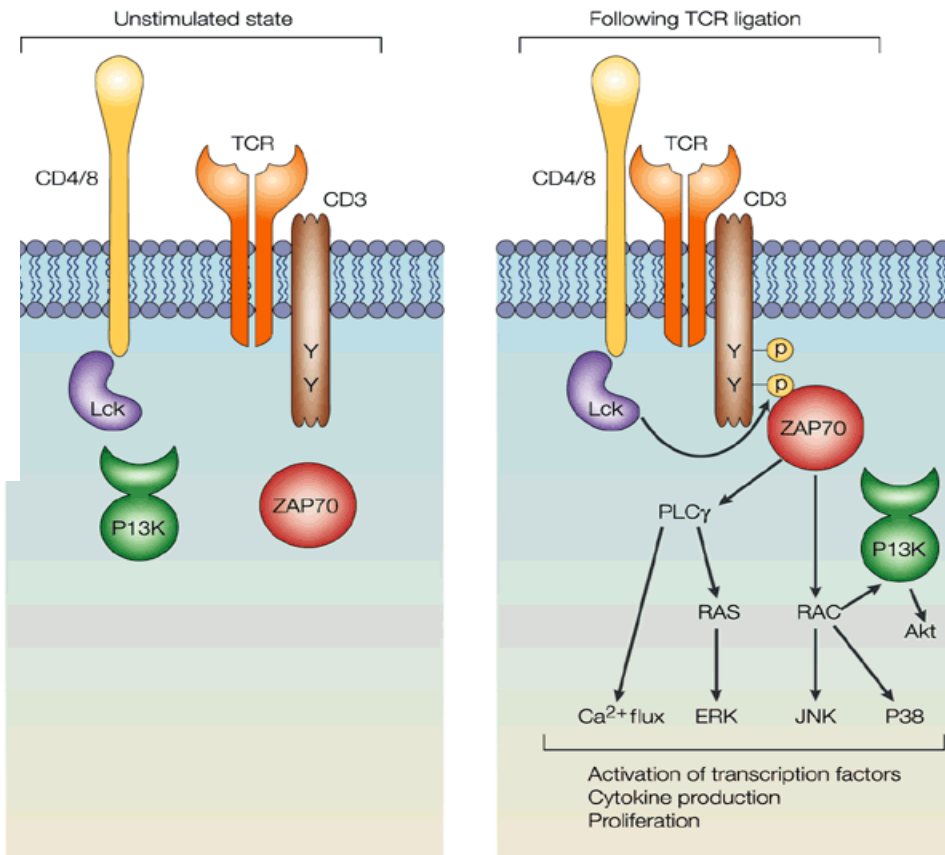
- Eventos tempranos:
 - Activación de tirosinas





Nature Reviews | Immunology

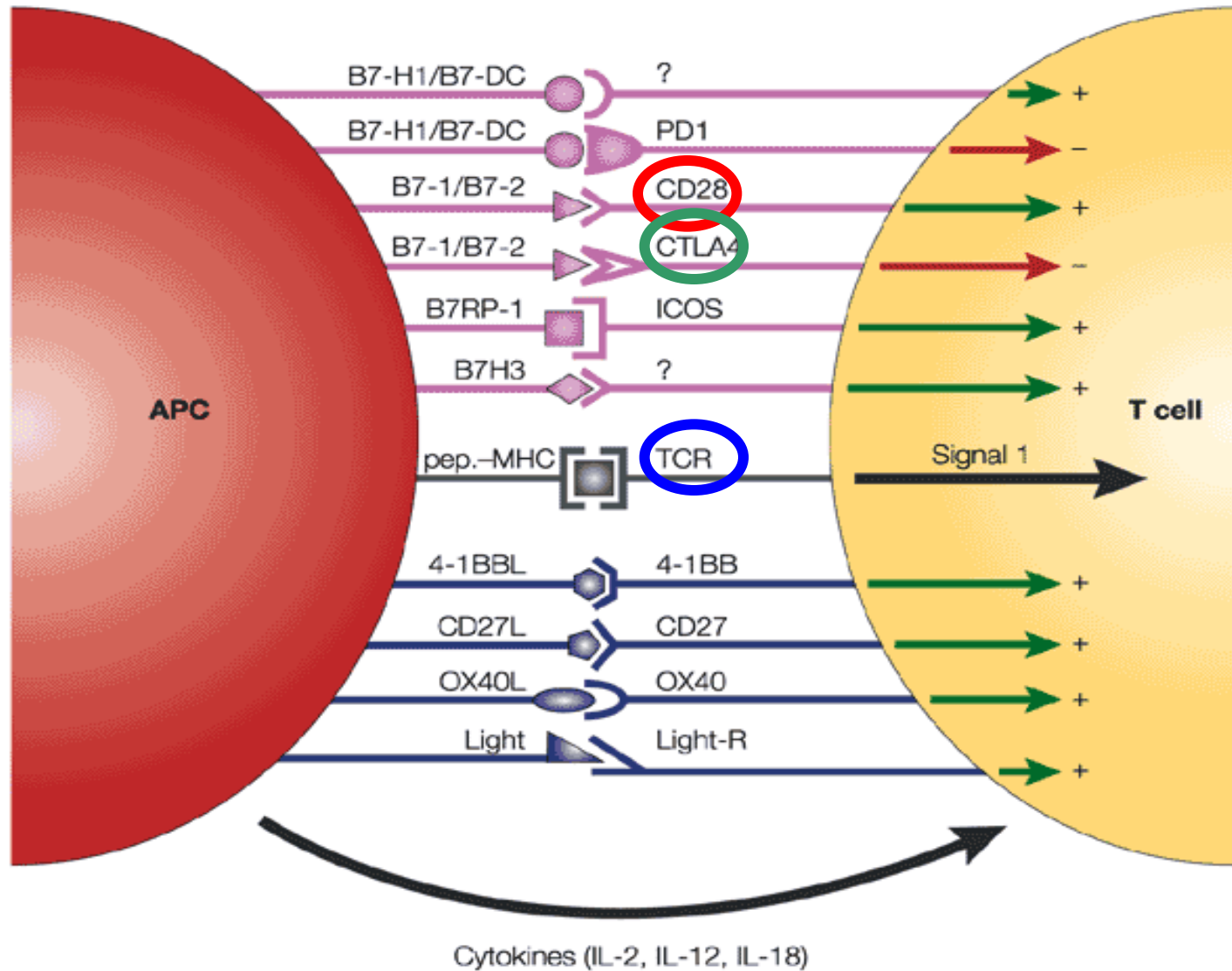
Activación del linfocito T



Nature Reviews | Immunology

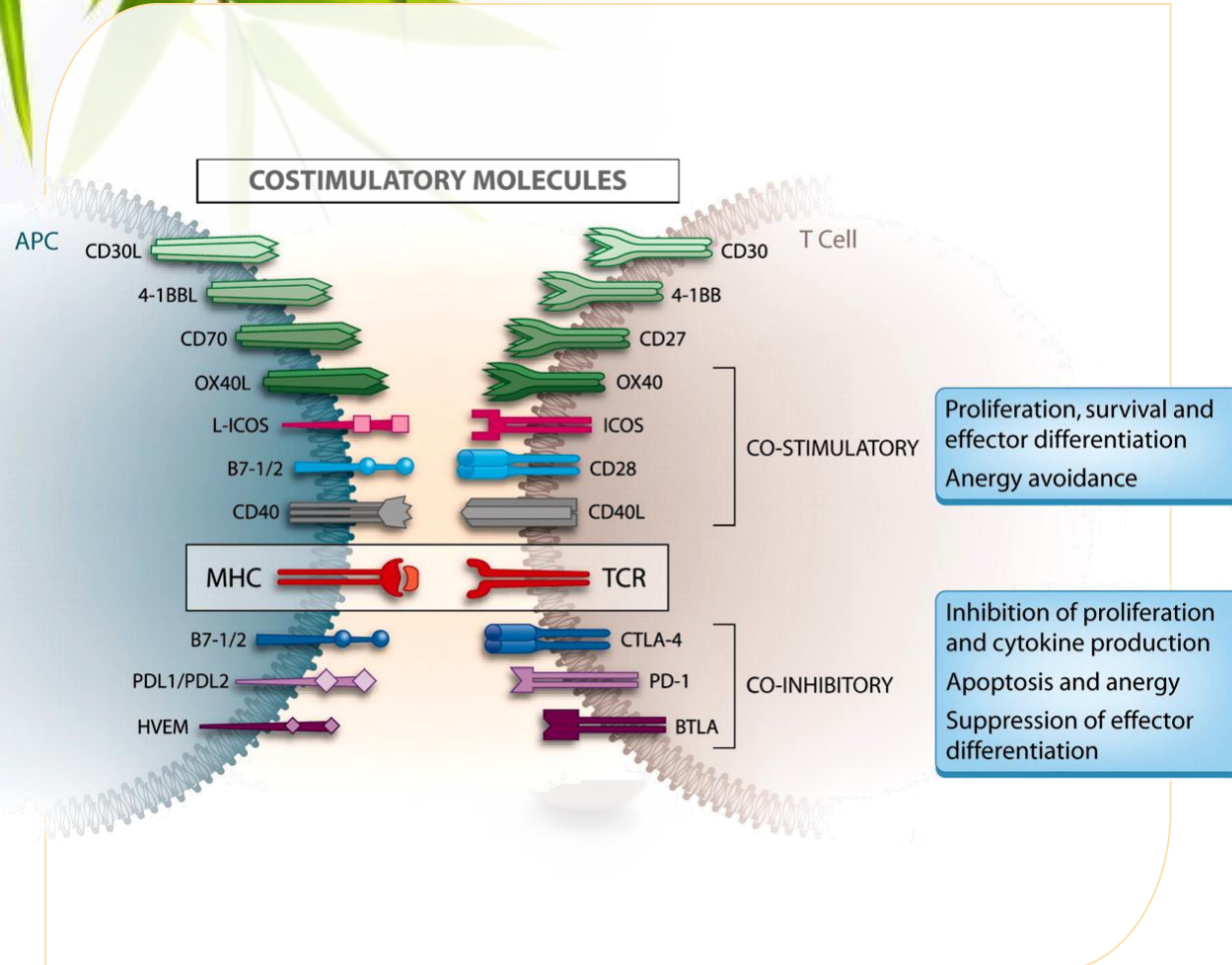
Co-estimulación de T

Co-estimulación en la activación de los linfocitos T



Activación de linfocitos T

Moléculas coestimuladoras

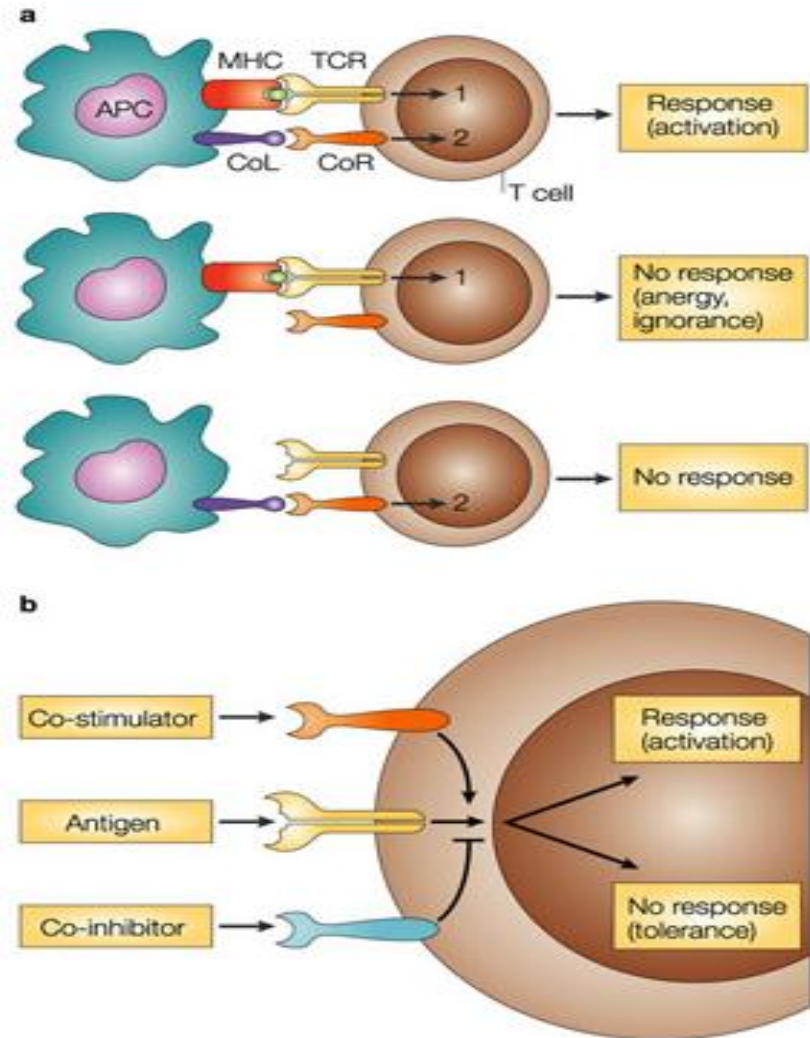


- Ligandos presentes en APC, células blanco, endotelio vascular y matriz extracelular
- Incrementan la fuerza de unión entre las células T y las APC y la eficacia de la presentación antigénica
- No pueden activar al linfocito T por si solas
- Amplifican o inhiben señales dependientes del complejo CD3-TCR

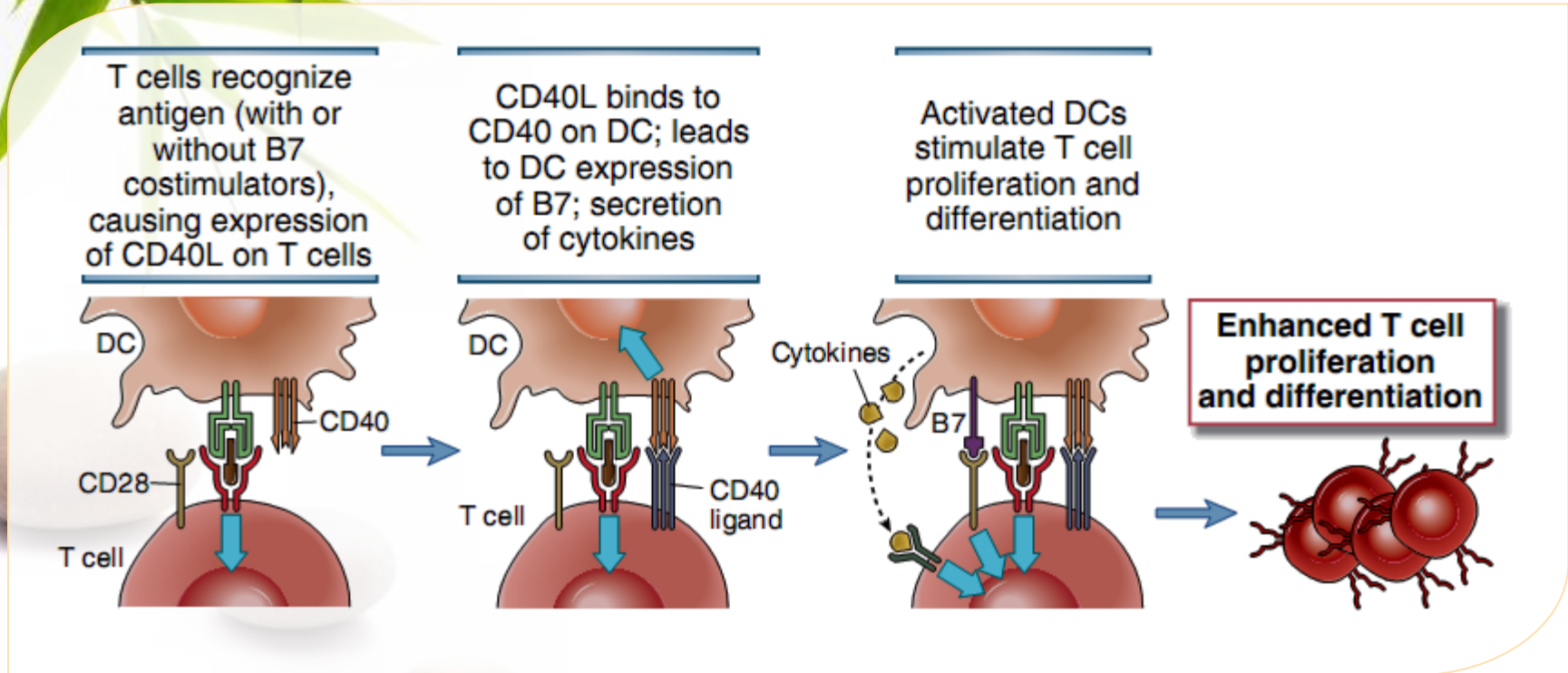
Activación de linfocitos T

Moléculas accesorias

- Contribuyen en la traducción de señales en las células T
- Determinan diferentes fases de maduración de las células T

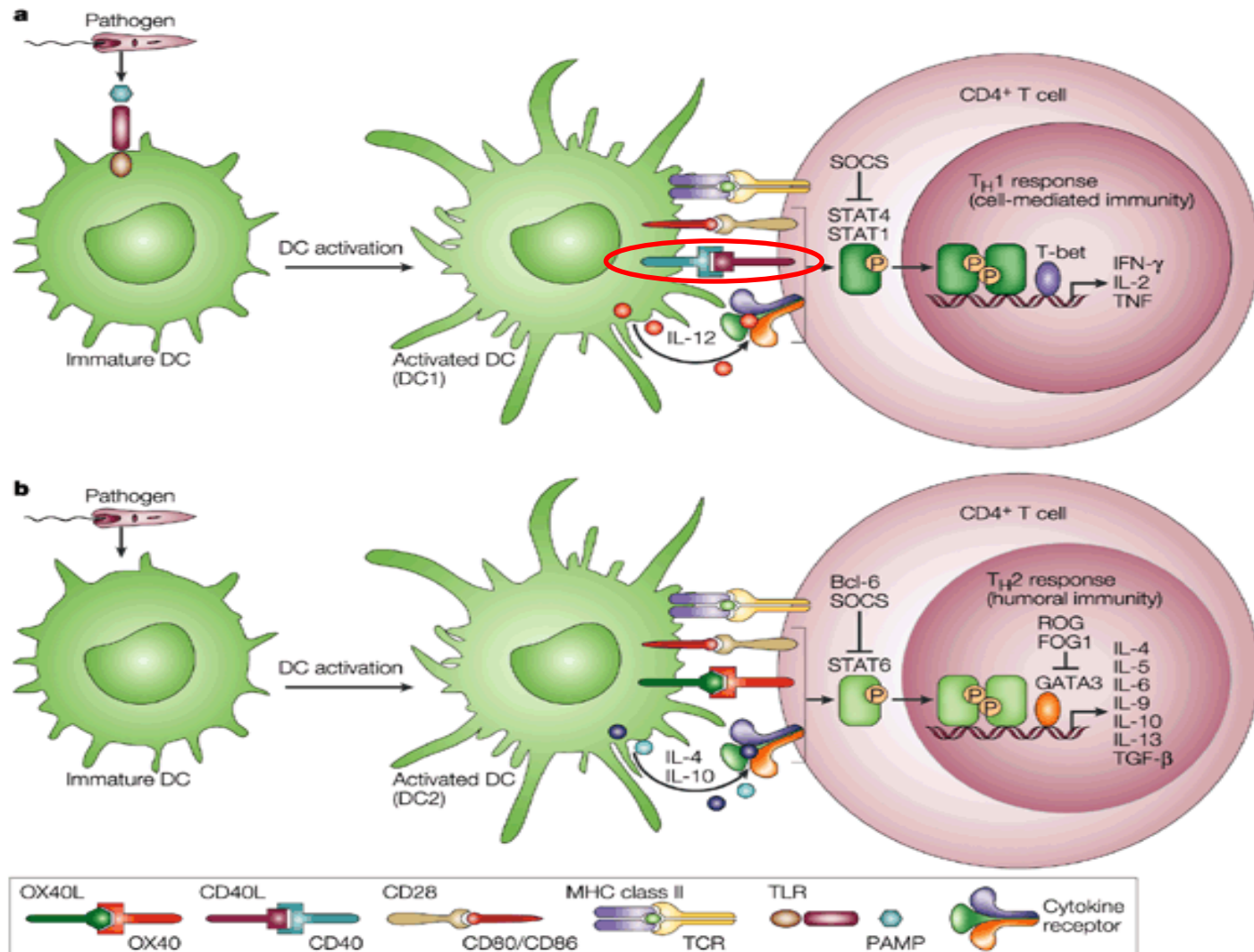


Papel de CD40L en la activación del linfocito T



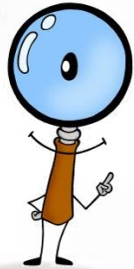
- Interacción CD40-CD40L favorece la expresión del CD80 y CD86 sobre el linfocito B y es necesaria para la activación de las células dendríticas (Fase 1)
- CD40-CD40L median la liberación de IL-12 (Fase 2)

Activación de linfocitos T: papel de CD40/CD40L



Consecuencias de la activación

- Eventos tempranos de transducción de señales (fosforilación, moléculas adaptadoras)
- Activación de transcripcional de diversos genes
- Expresión de moléculas en la superficie celular (CD69, CD40L)
- Producción de citocinas o citotoxicidad
- Proliferación y diferenciación de los linfocitos T
- Regulación negativa de señales de activación





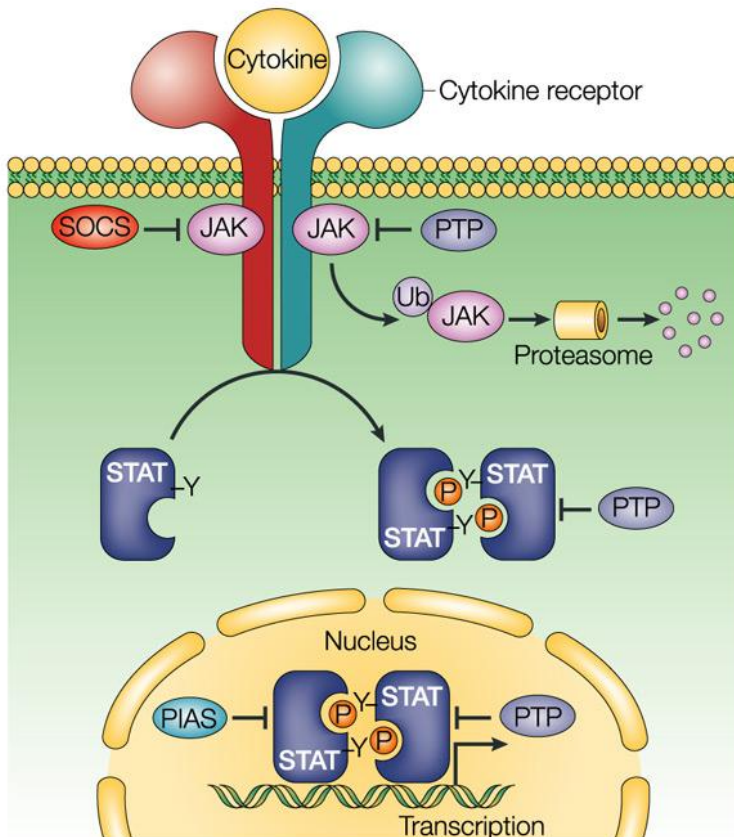
Interleucinas: Propiedades generales

- Forman parte de la fase efectora de la RI
- Su secreción es breve y autolimitada
- Son producidas por múltiples tipos celulares
- Tienen múltiples efectos sobre una misma célula
- Sus acciones son redundantes
- Ejercen su acción por unirse a receptores específicos (autocrina, paracrina y endocrina)
- 33 diferentes ILs hasta ahora descritas

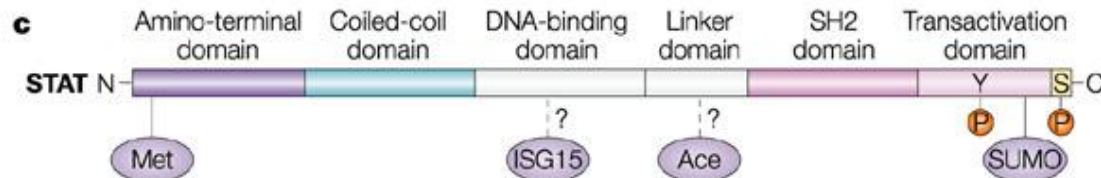
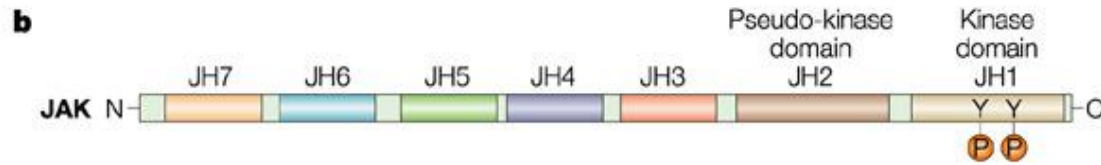
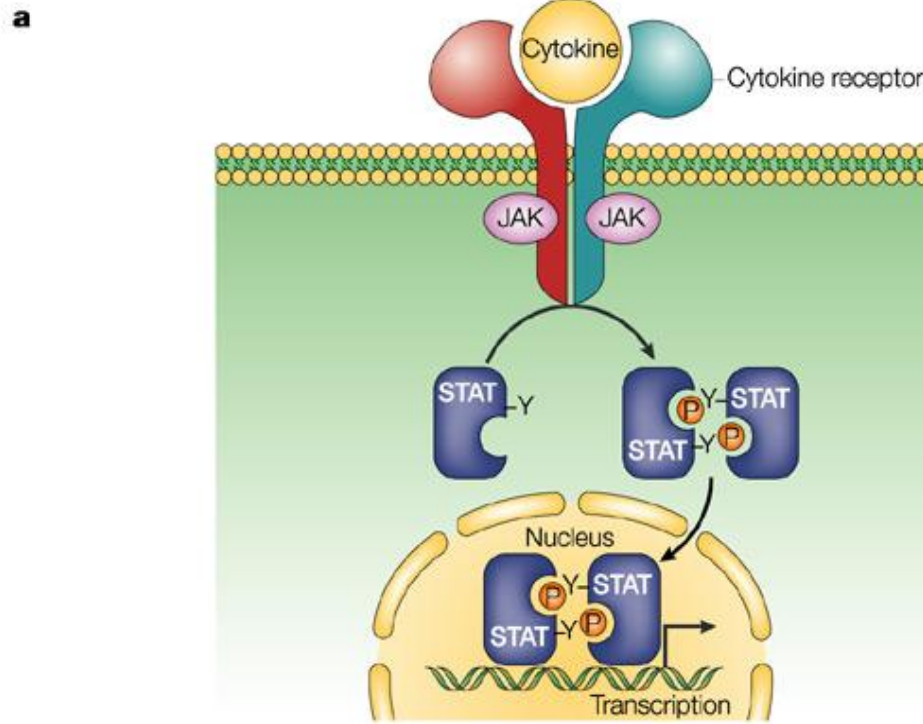
Interleucinas:

Propiedades generales

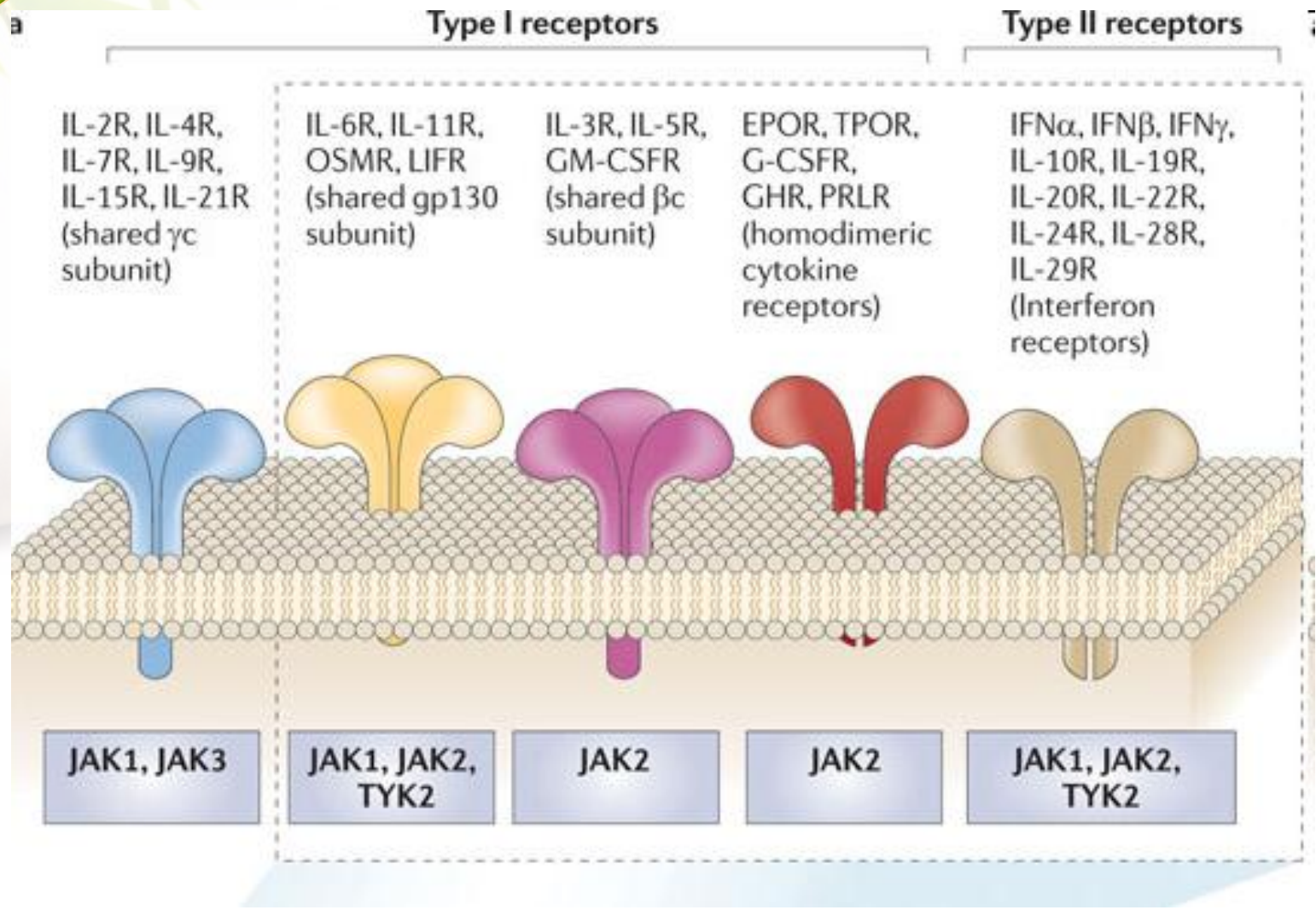
- Comparten receptores con estructuras relacionadas, asociados a Janus kinasas (Jak, 4 miembros)
- Inducen la síntesis y acción de otras ILs
- La expresión de los receptores está regulada por señales específicas
- Su señalización está relacionada con activación de factores activadores de la transcripción llamados STAT (6 miembros)



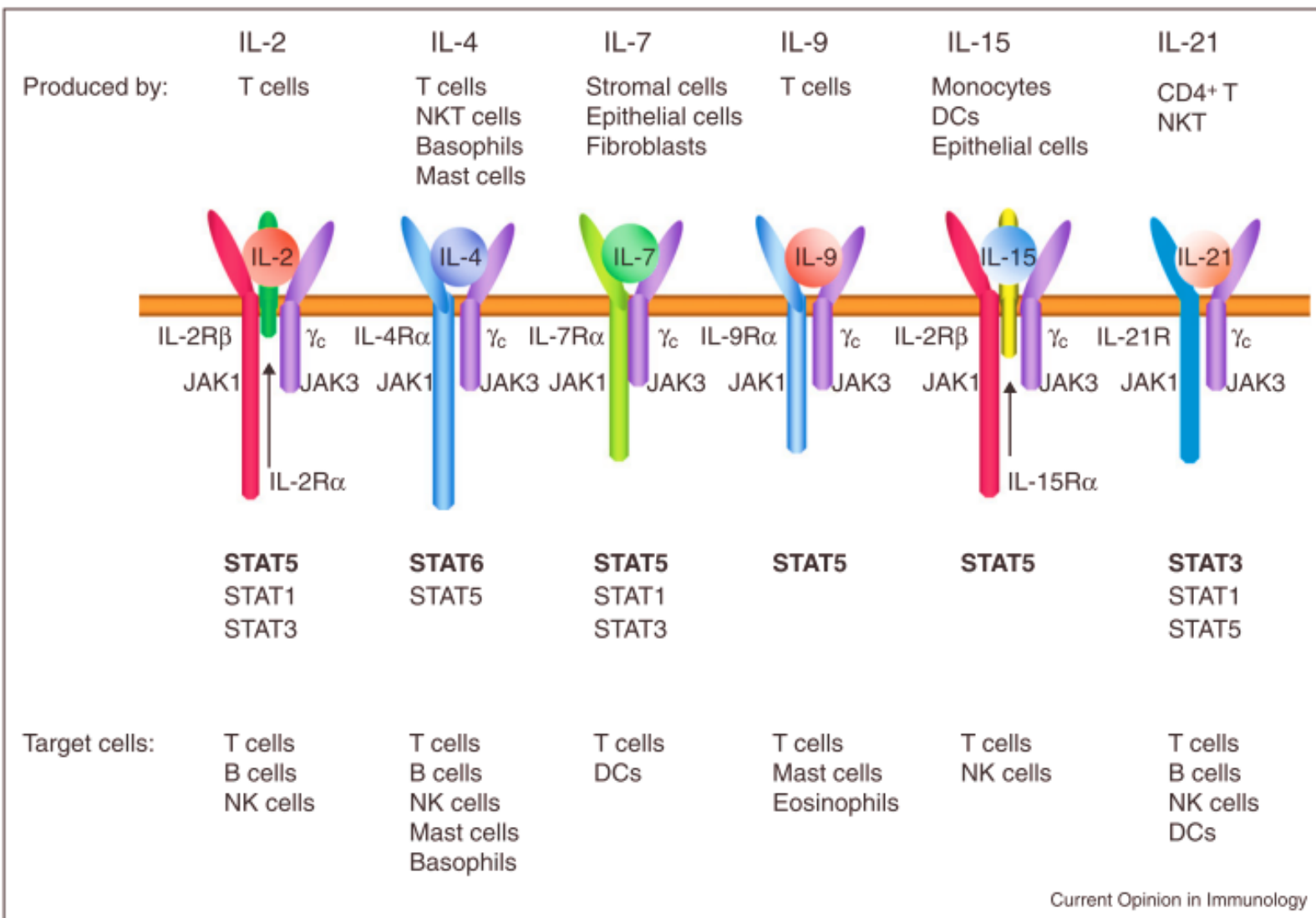
Señalización mediada por citocinas



Interleucinas: familia de receptores



Familia de receptores y común



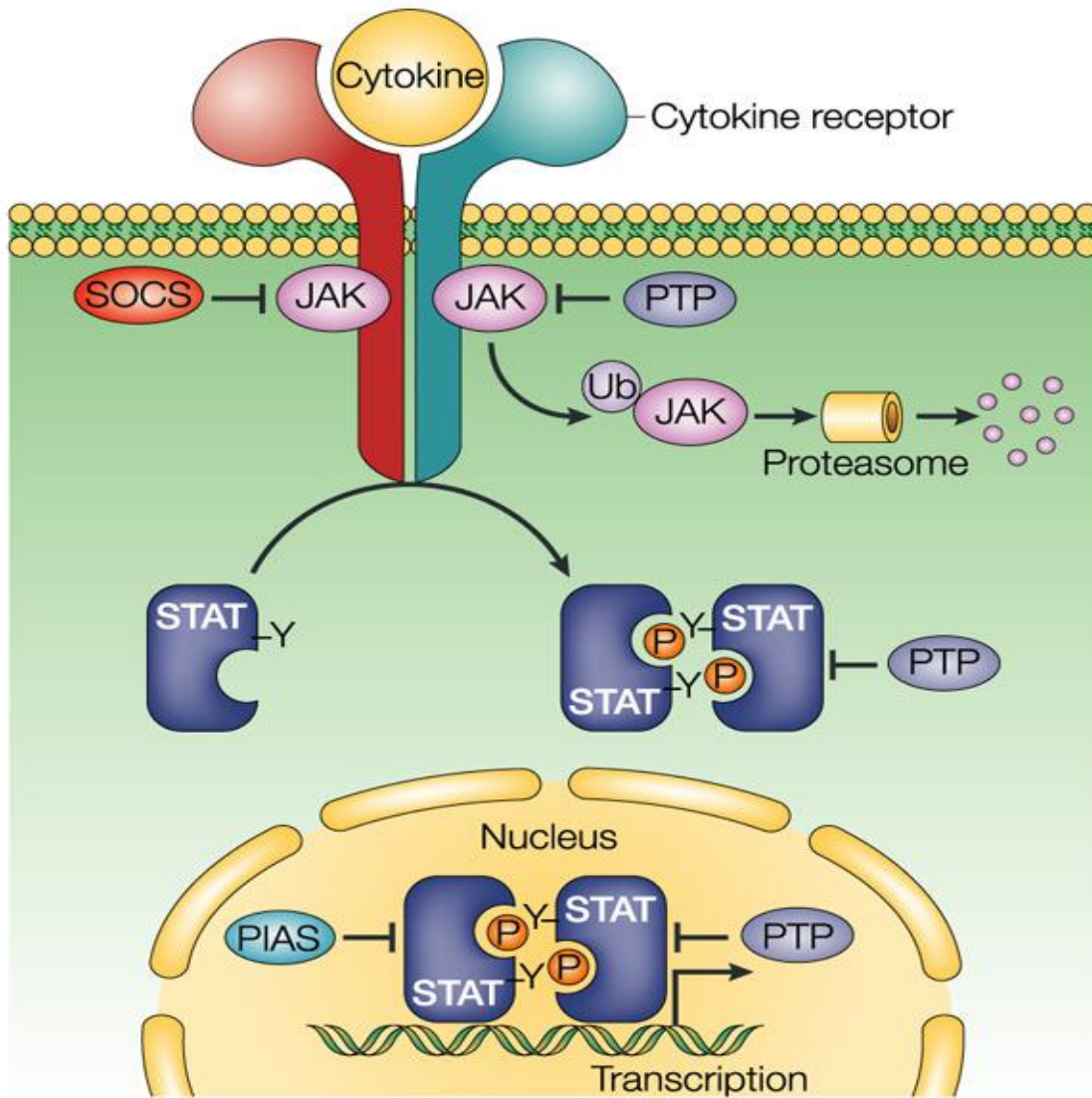
Current Opinion in Immunology



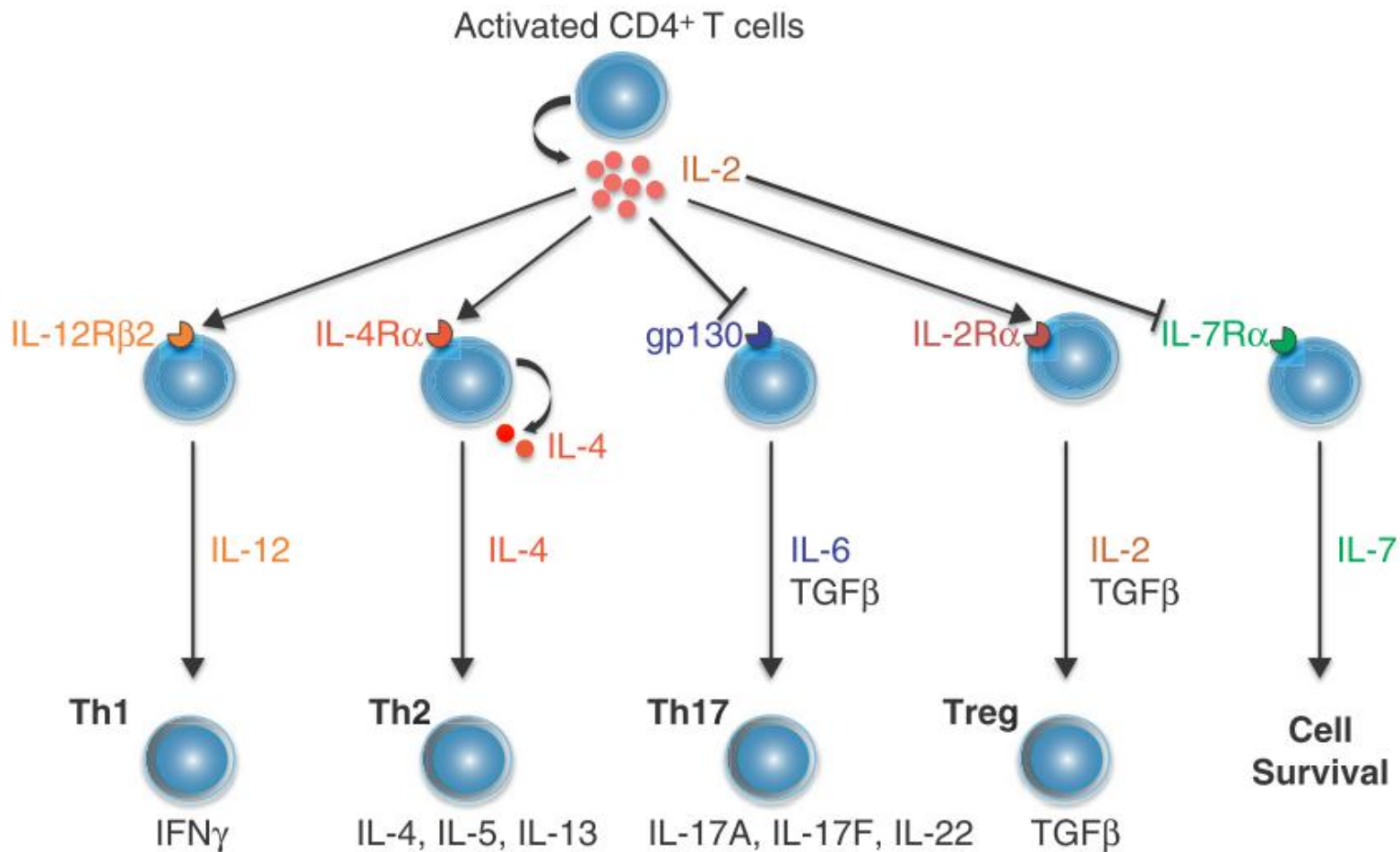
Supresores de la señalización dependiente de citocinas (SOCS)

- 8 miembros de la familia de proteínas SOCS
- Actúan como represores de las señales de citocinas
- Actúan sobre residuos de tirosina en las JAKs y en el tallo citoplasmático de receptores para citocinas
- Actúan como pseudosustratos para las JAKs
- Contribuyen a la degradación de elementos de señalización mediante ubiquitinación

Control de las señales dependientes de citocinas

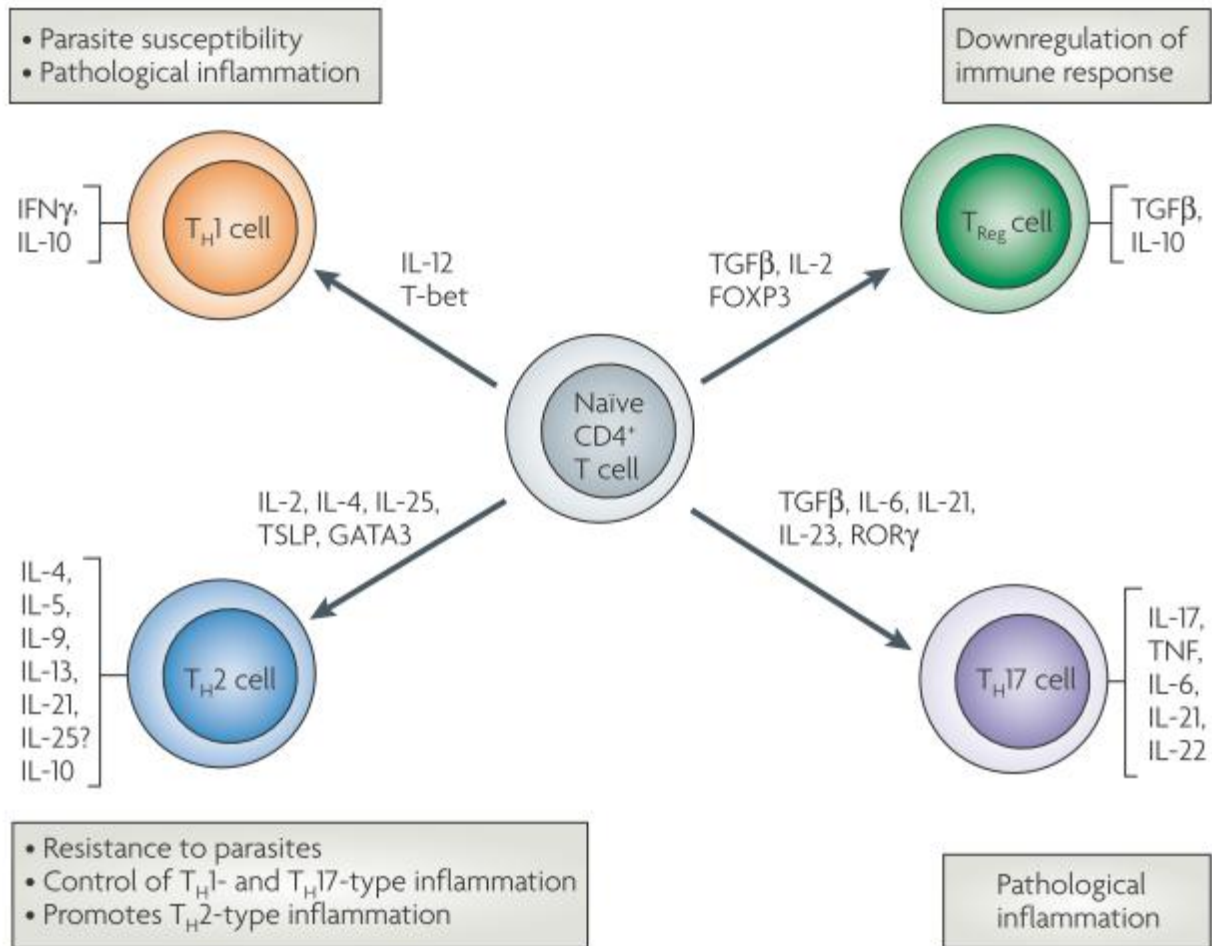


Diferenciación funcional de linfocitos TCD4

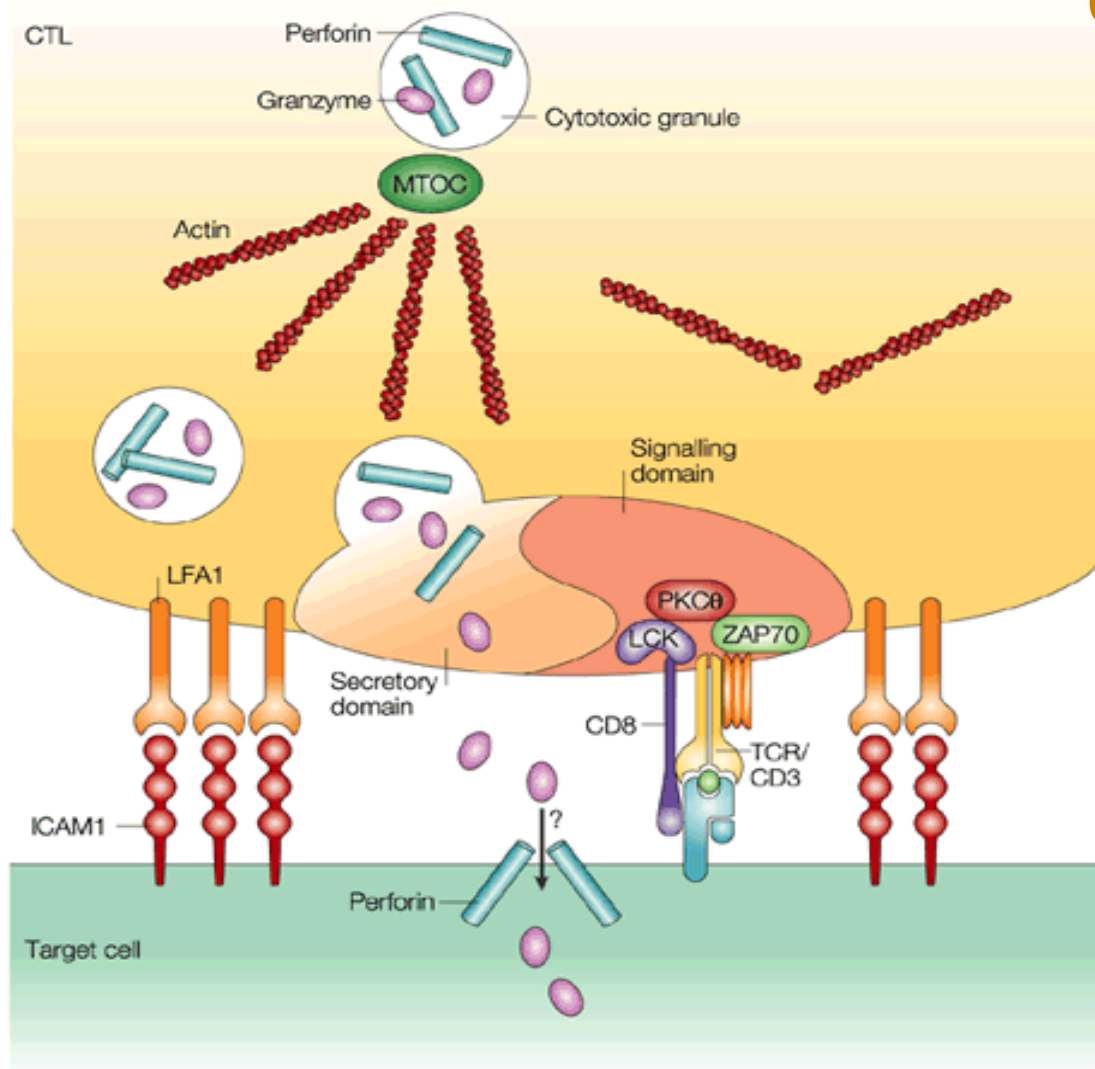


Current Opinion in Immunology

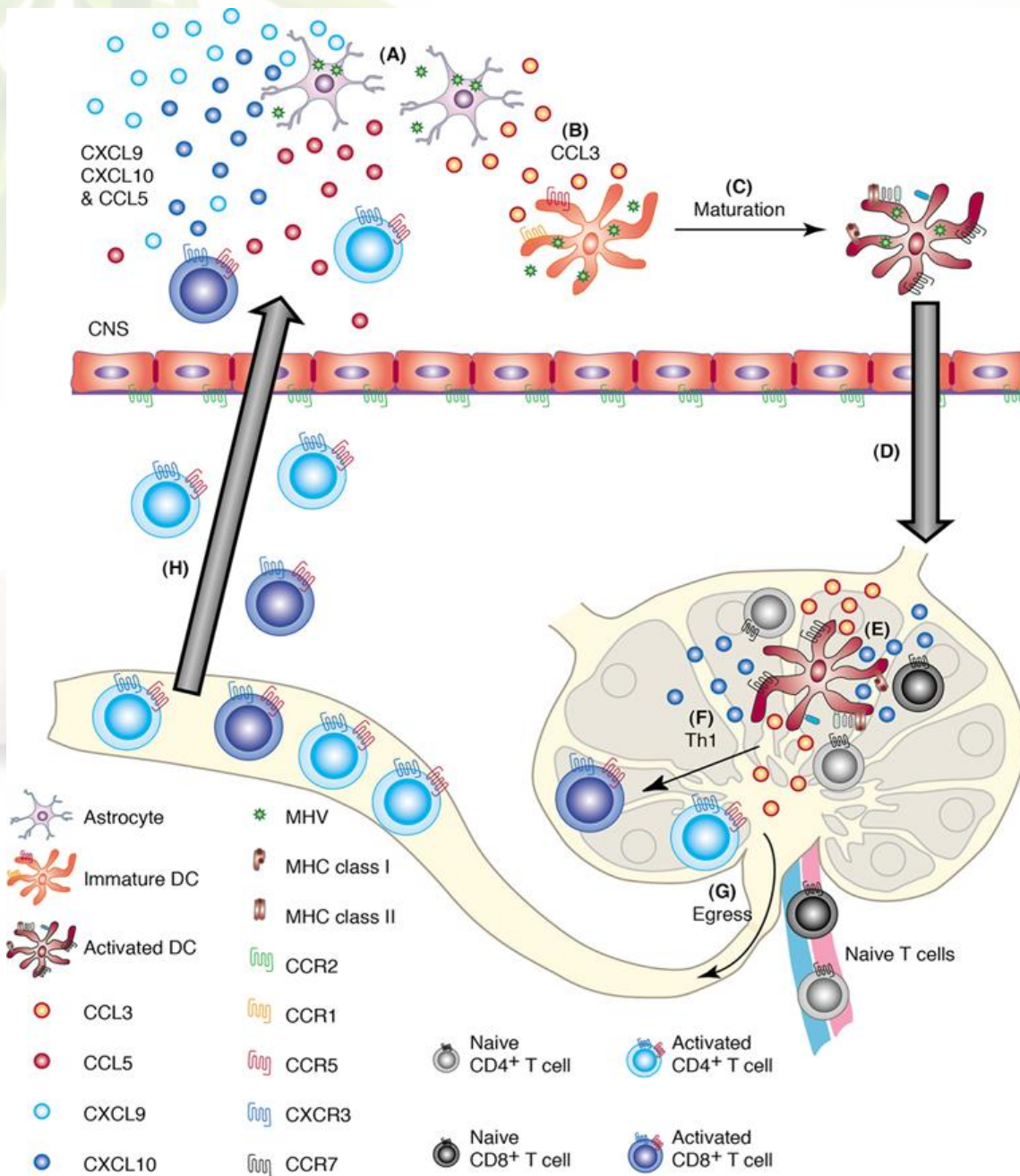
Diferenciación de linfocitos T CD4



Linfocitos T CD8+: Citotoxicidad

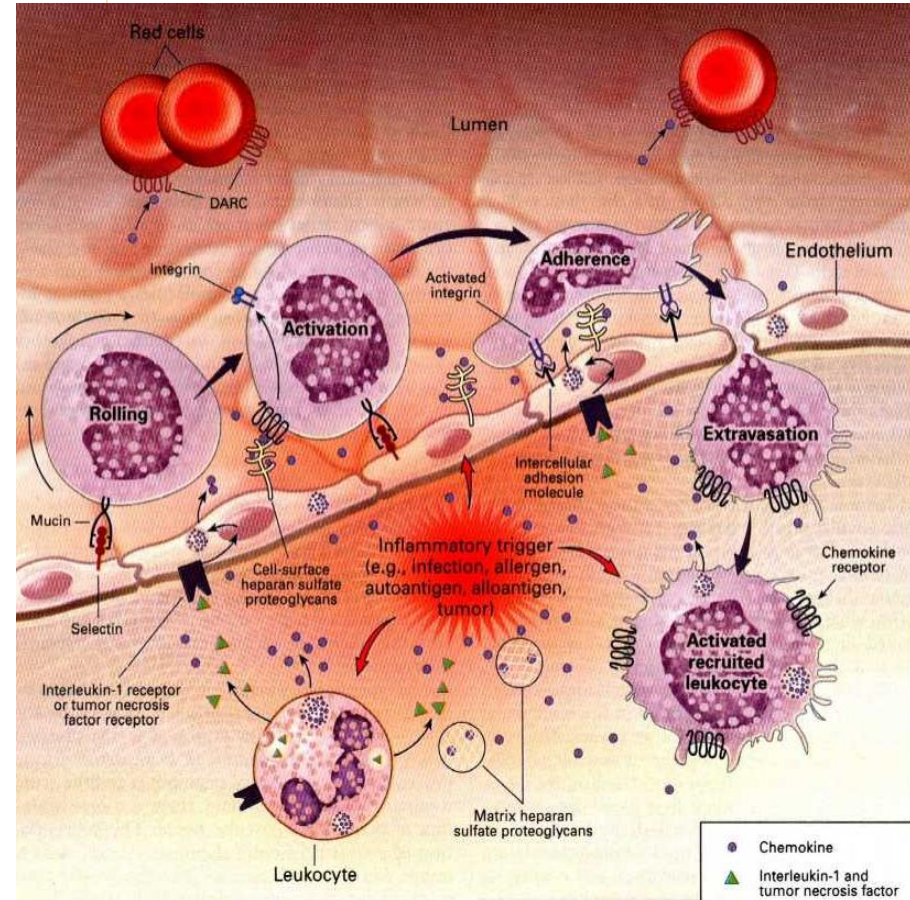


Quimiocinas en la RI



Interleucinas: Quimiocinas

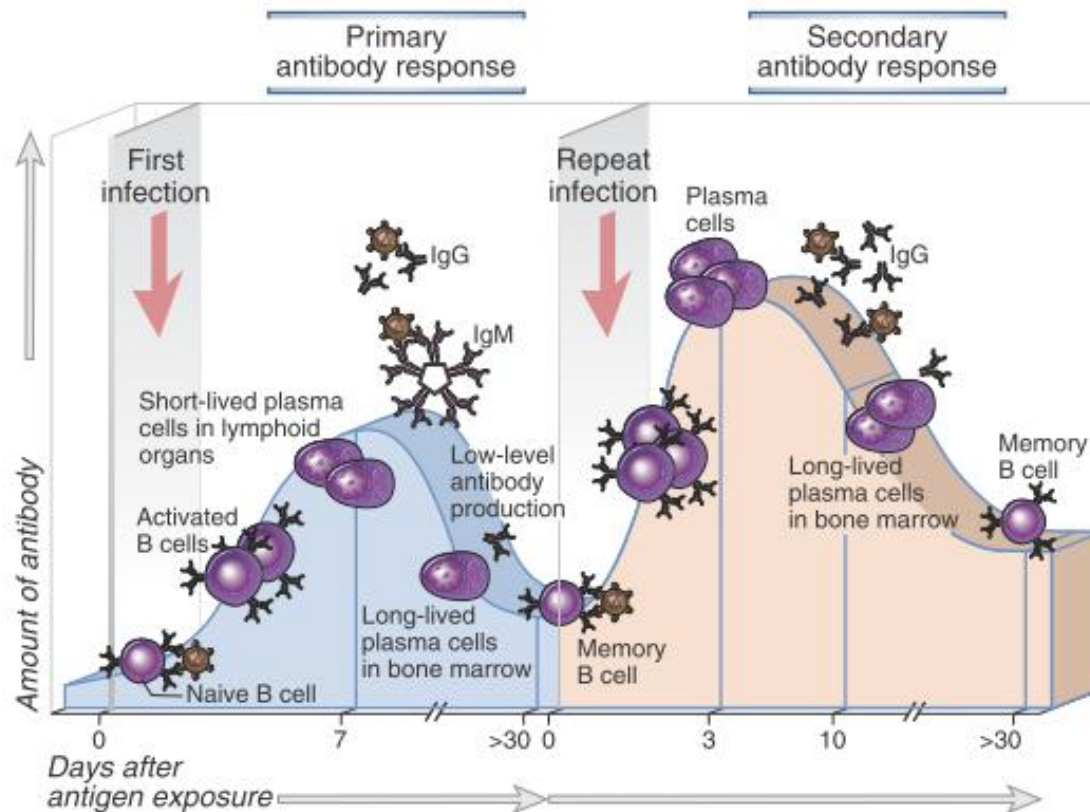
- Regulan la quimiotaxis y la expresión de las integrinas
- Poseen 4 residuos de cisteína y dos puentes disulfuro
- Los receptores pertenecen a la familia de proteínas que atraviesan 7 veces la membrana, unidos a la proteína G la cual activa a la PLC



Interleucinas: Quimiocinas

- Cuatro familias (estructura y función)
 - CC quimiocinas: 28 miembros
 - MCP-1 (CCL2), MIP-1 α (CCL3), MIP-1 β (CCL4), RANTES (CCL5), eotaxina.
 - CXC quimiocinas 16 miembros
 - IL-8, Gro- α , Gro- γ , IP-10, MIG
 - CX₃C
 - Fractalquina
 - XC
 - Linfotaxina α y β

Respuesta inmune humoral



Feature	Primary response	Secondary response
Peak response	Smaller	Larger
Antibody isotype	Usually IgM > IgG	Relative increase in IgG and, under certain situations, in IgA or IgE
Antibody affinity	Lower average affinity, more variable	Higher average affinity (affinity maturation)
Induced by	All immunogens	Only protein antigens



Respuesta inmune humoral:

*Eliminación del antígeno
mediado por anticuerpos*

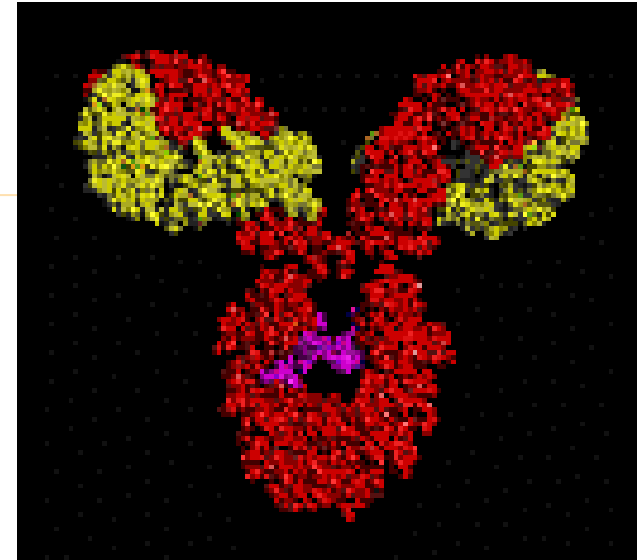
Funciones de las inmunoglobulinas:

- Unidos a la membrana:
 - Proliferación y secreción de Ac
- Neutralización de toxinas
- Neutralización de virus
- Opsonización y activación de la fagocitosis
- Activación de complemento
- Citotoxicidad dependiente de anticuerpos (ADCC)

Respuesta humoral

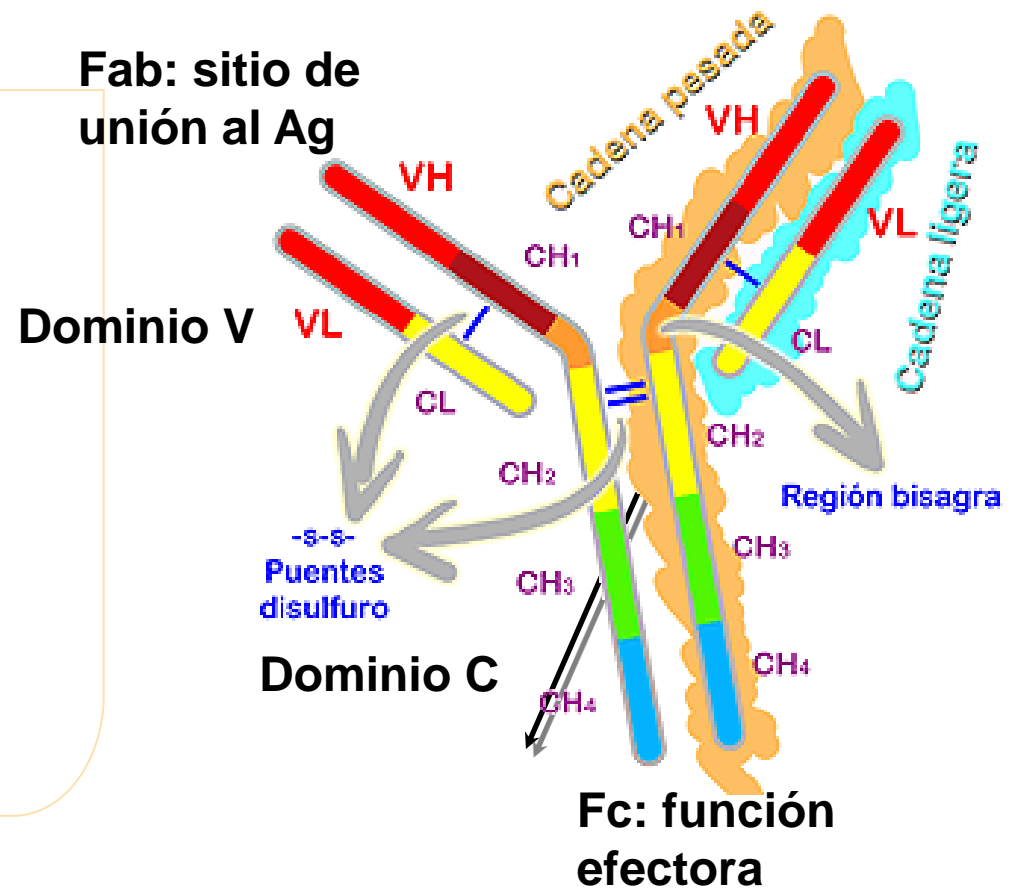
Inmunoglobulinas

- Plasma y líquido intersticial
- Fluidos secretados
 - Moco, saliva, leche
- Unidos a la superficie de algunas células a través de receptores específicos para Fc (Ej. NK)
- Unidos a la superficie del Linfocito B



Inmunoglobulinas: ESTRUCTURA

2 Cadenas pesadas
(55 o 70 kD)
2 livianas (24 kD)
Dominio: 110 aa
5 clases o isotipos
IgM (μ), IgG (γ),
IgA (α), IgE (ϵ)
e IgD (δ)



Inmunoglobulinas: ESTRUCTURA

Cadenas ligeras

• Dos clases o isotipos

- κ y λ

• Dominios Constantes y Variables

- Longitud de 110 aa

- CDR= 10 aa

–CDR1, CDR2 y CDR3 es
la más variable

Inmunoglobulinas: ESTRUCTURA

Cadenas pesadas

Cinco clases o isotipos

- $\mu, \gamma, \alpha, \epsilon, \delta$
- Dominios Constantes y Variables
 - Longitud de 110 aa
 - Dominios de 12 kD
 - CDR= 10 aa
 - CDR1, CDR2 y CDR3 (es la más variable)
- Los dominios constantes son diferentes para cada isotipo
 - IgM e IgG: 4 dominios y el resto 3 dominios

Inmunoglobulinas:

Cambio de isotipo

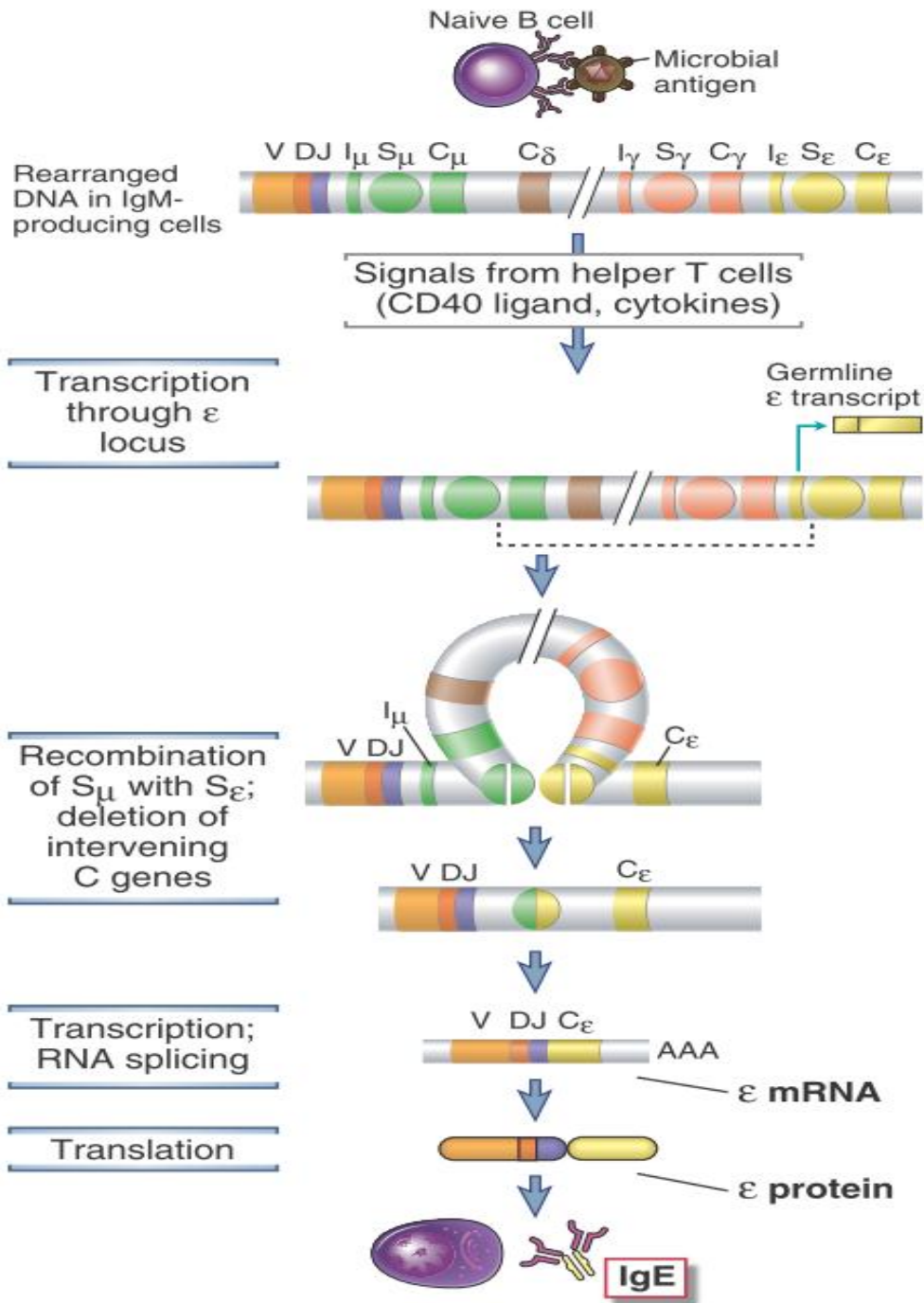
- ❖ Ocorre posterior a la activación del linfocito B
- ❖ Cambio de isotipo y maduración apropiada:
 - Cambio de isotipo después de las hipermutaciones somáticas
 - **Activado por CD40/CD40L**
- ❖ Regulado por citocinas y CD40 directamente a nivel de los genes



Inmunoglobulinas: *¿Cómo se genera la región variable?*

- ❖ Múltiples segmentos y recombinaciones
- ❖ Unión de las cadenas pesadas y livianas
- ❖ Introducción de nucleótidos en el sitio de unión
- ❖ Hipermutaciones somáticas

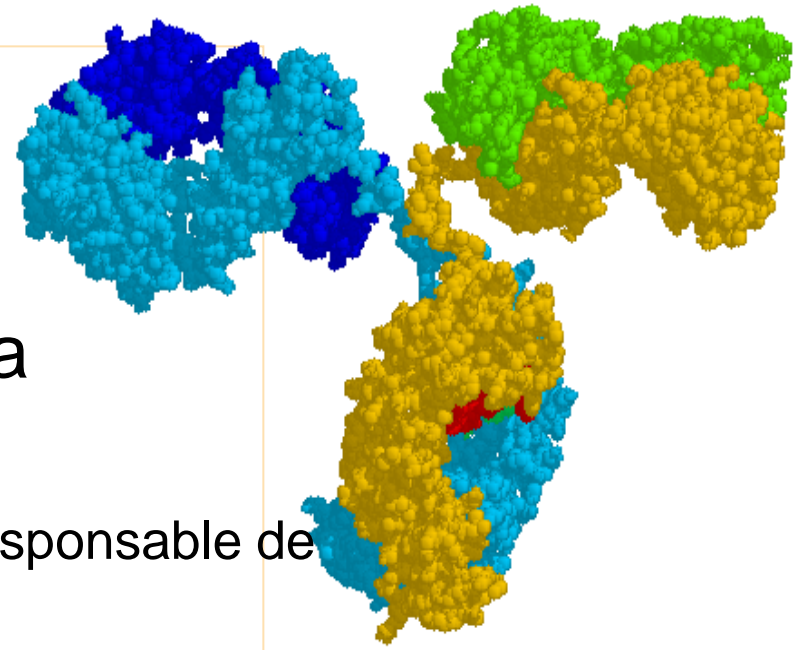
Genética de las Inmunoglobulinas



Inmunoglobulinas: actividades biológicas

IgG:

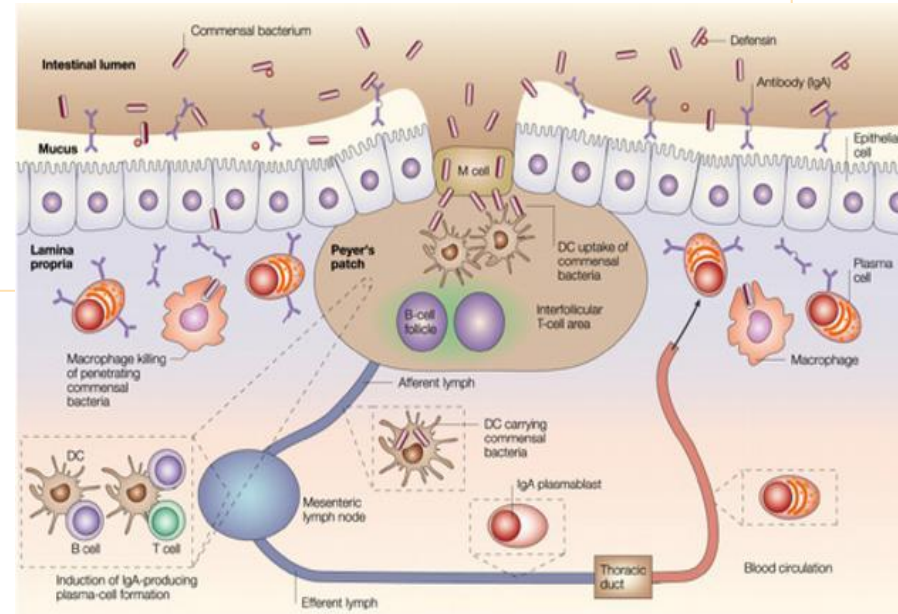
- Más abundante (75%)
- Predomina en la respuesta secundaria
 - Única que atraviesa la placenta, responsable de la protección del RN
 - Fija el complemento, C1q se une CH2



Inmunoglobulinas: actividades biológicas

IgA:

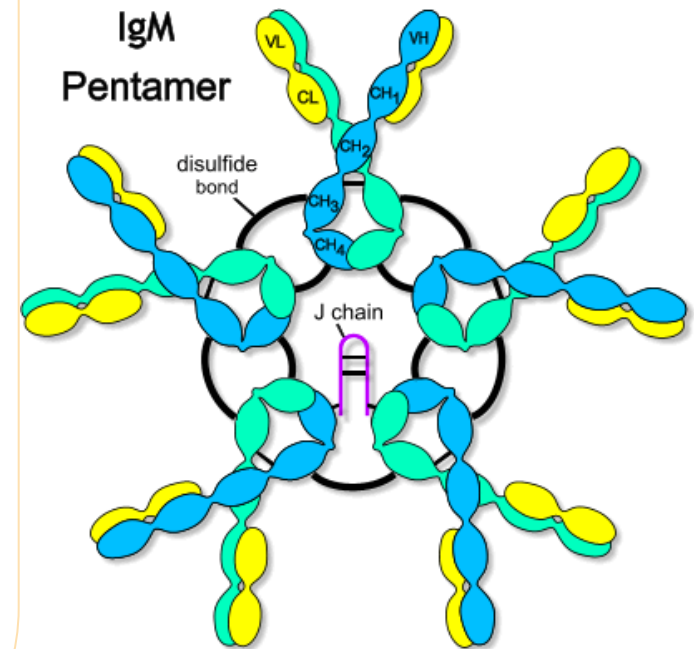
- Células B IgAm más abundante en placas de Peyer, amígdalas y otros tejidos linfoides de las mucosas
- IgA dimérica y trimérica en secreciones: saliva, lágrimas, mucus intestinal, secreción bronquial, leche, fluidos prostático, etc.
- Dos subclases:
 - IgA1 e IgA2
- Componente secretorio



Inmunoglobulinas: actividades biológicas

IgM:

- 10% de Igs séricas
- Pentámeros 900 kDa
- Predomina en RI primaria
- IgM e IgD mas frecuentemente expresada en superficie de linfocitos B “naive”
- Mas eficiente para fijar complemento
- Existen receptores Fc pero aun no bien caracterizados



Inmunoglobulinas: actividades biológicas

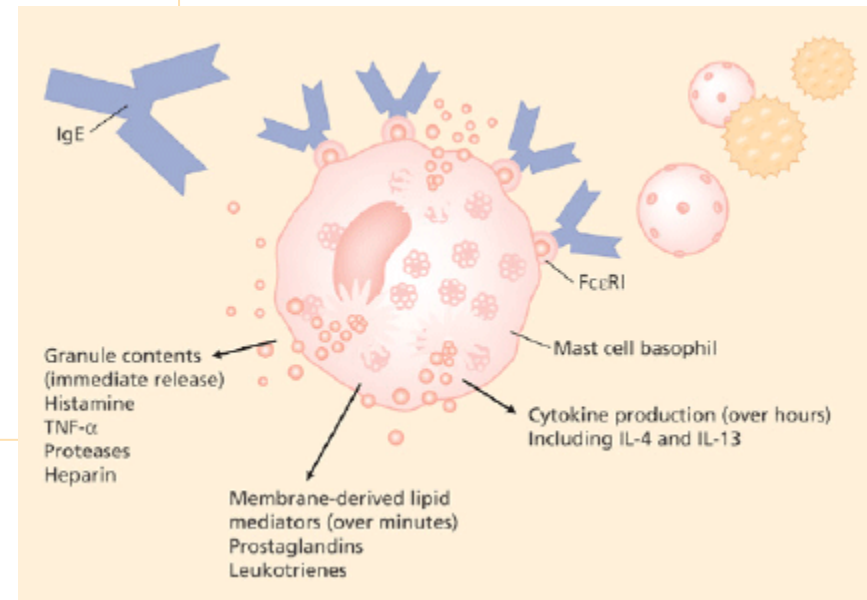
IgD:

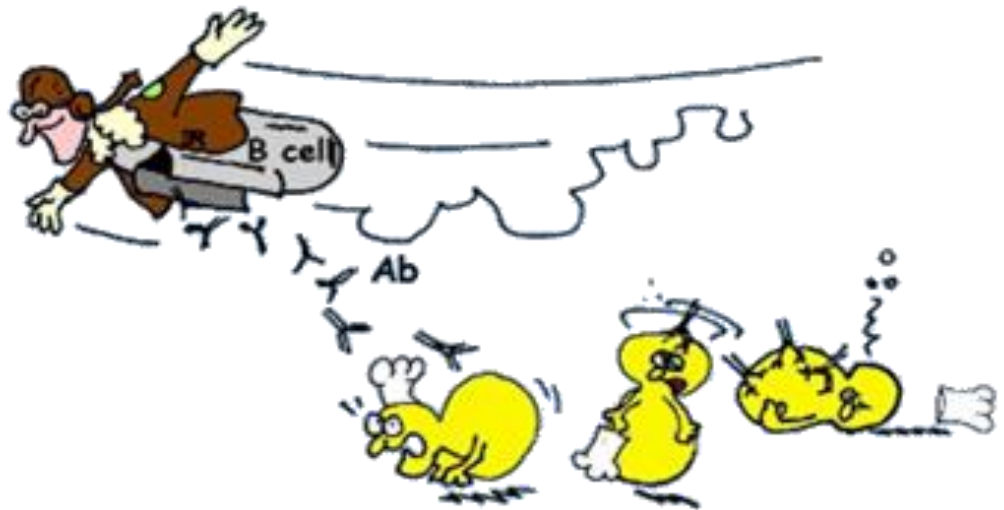
- 180 kDa, mas común en la superficie de linfocito B
- Raramente secretada
- Co-expresión de IgM/IgD en linfocito B por empalme alternativo, pero con idéntica especificidad antigénica
- Media activación del linfocitos B
- Cuando el linfocitos B se activa cesa la expresión de IgD

Inmunoglobulinas: actividades biológicas

IgE:

- 0,004% sérica
- Participa en las enfermedades alérgicas a través de la sensibilización de mastocitos y basófilos, por $Fc\epsilon$ de alta afinidad
- Defensa contra parásitos
- Sólo monomérica
- Fc reconoce CH3





That's All Folks