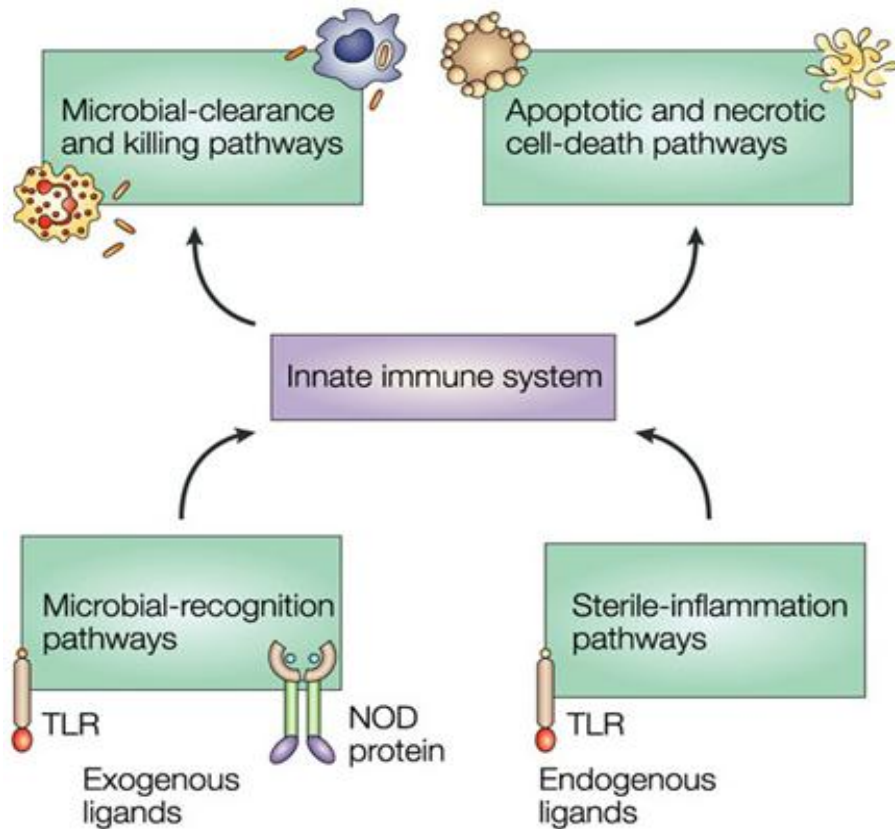
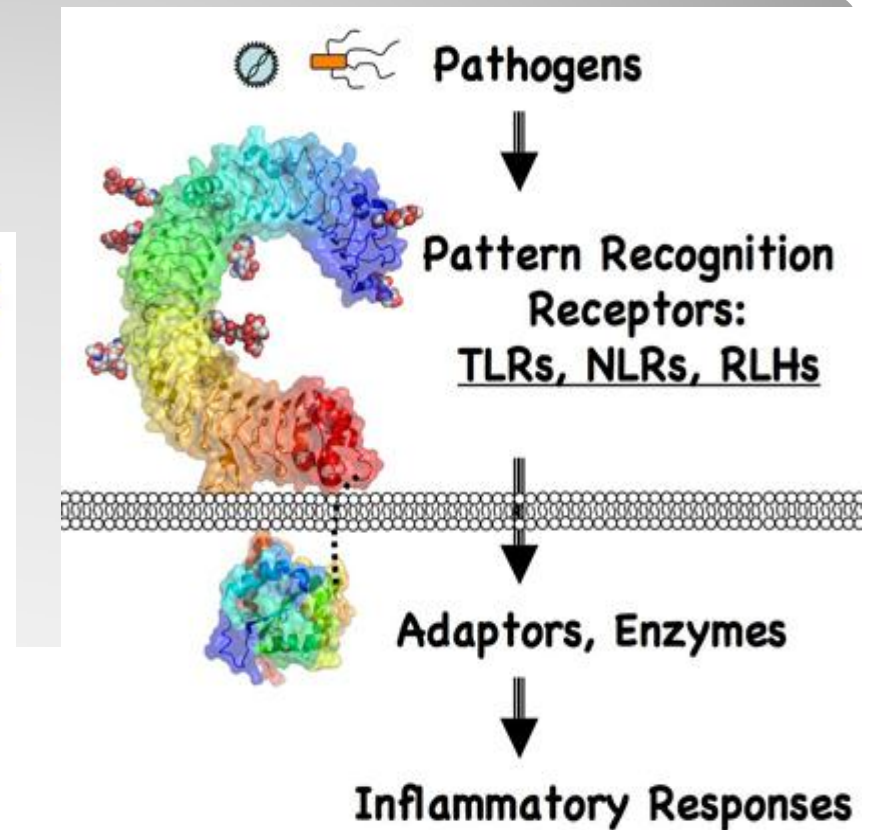


# Fisiología de la RI: Inmunidad Innata



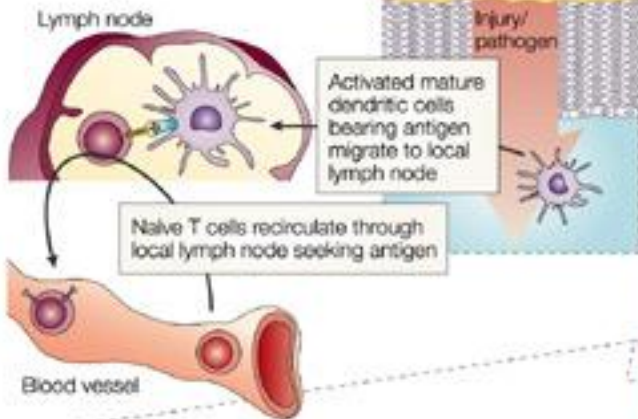
Nature Reviews | Immunology



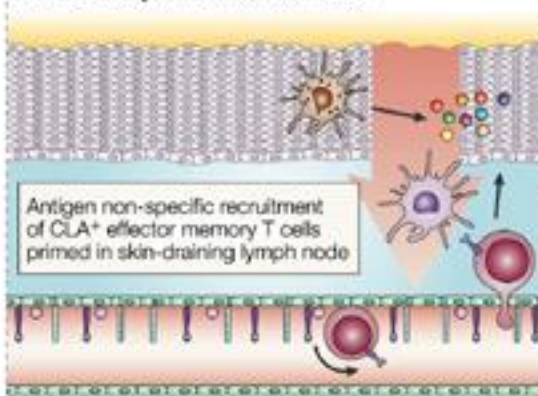
Lisbeth Berrueta,  
IDIC-ULA 2011

# Sistemas de vigilancia Inmune

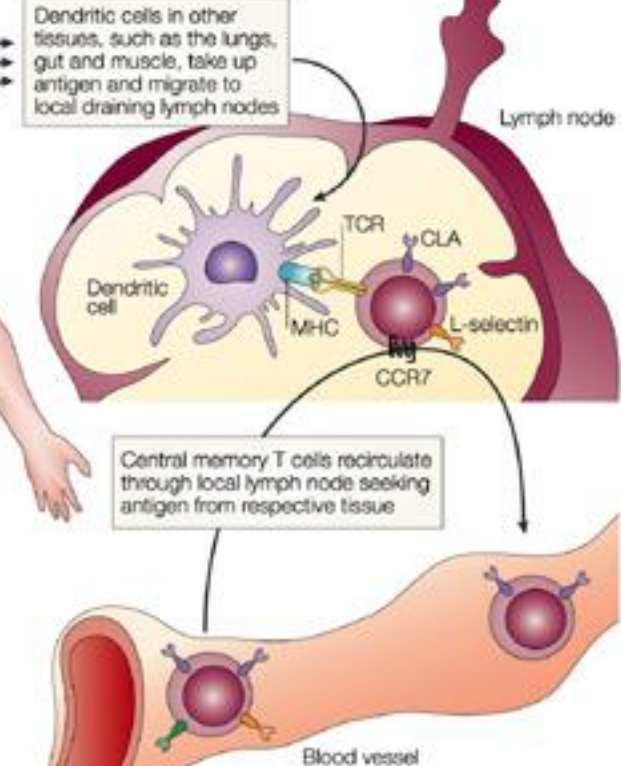
## a Primary immune surveillance



## b Secondary immune surveillance

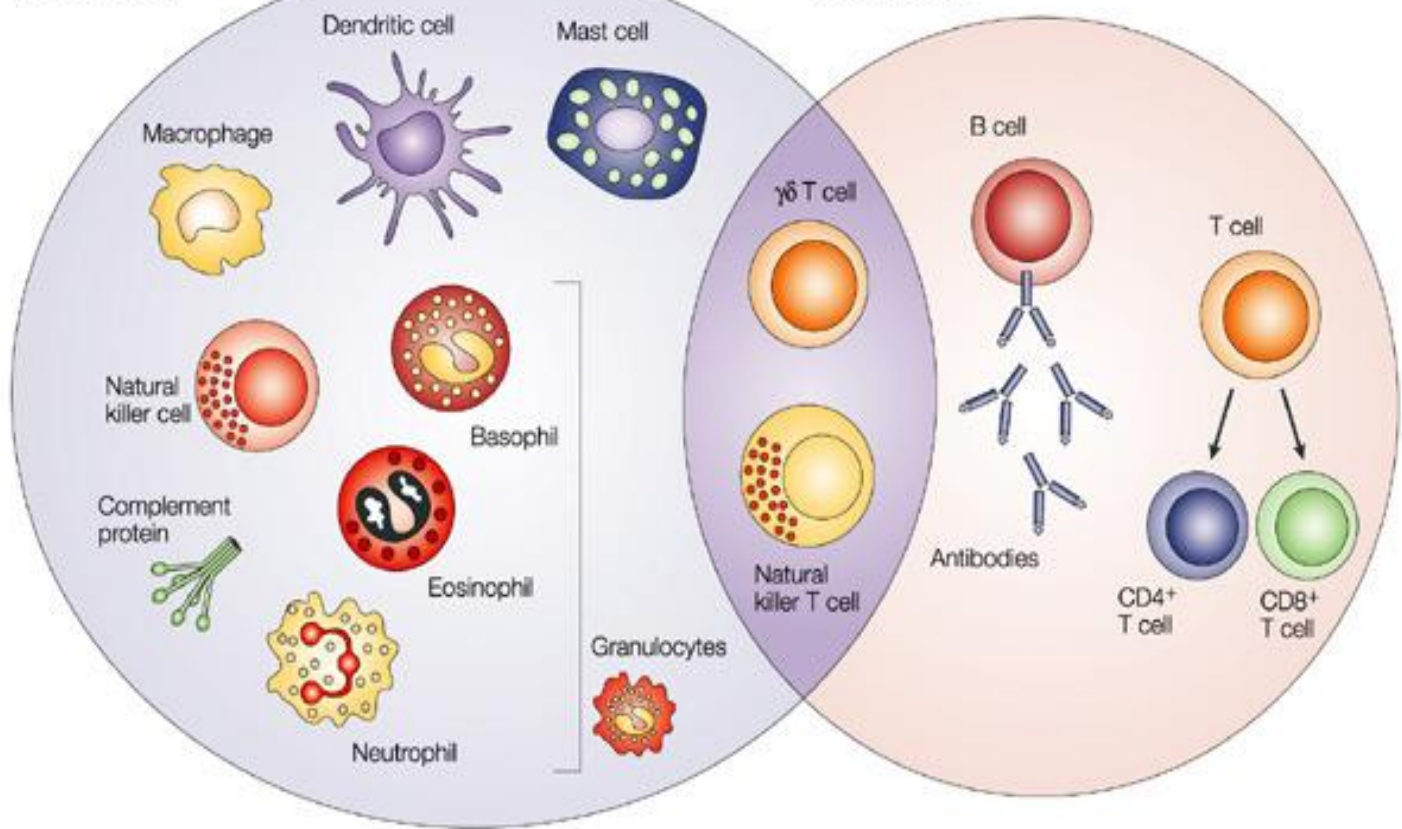


## c Tertiary immune surveillance



Innate immunity  
(rapid response)

Adaptive immunity  
(slow response)

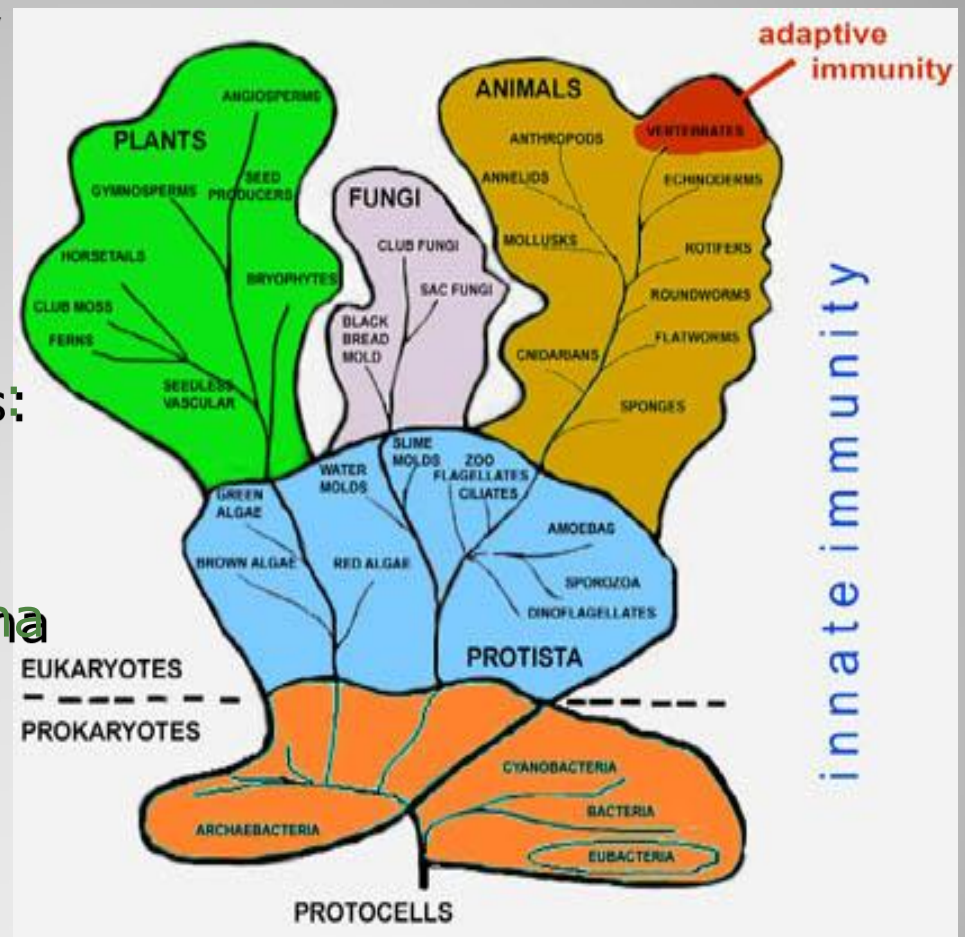


Nature Reviews | Cancer

# Tipos de respuesta inmune



- ▶ Sistema muy conservado y evolucionado presente en todos los organismos
- ▶ Respuesta inflamatoria iniciada por polimorfonucleares, macrófagos, via receptores: PAMPs (LPS y CpG de ADN bacteriano)
- ▶ Los defectos en este sistema son raros y casi siempre letales



## Sistema inmune innato

| Propiedad                                   | Sistema Inmune innato                               | Sistema inmune adaptativo                               |
|---|---|---|
| Receptores                                  | Sin rearreglo                                       | Rearreglo implícito                                     |
| Distribución                                | No clonal   | Clonal  |
| Reconocimiento                              | Patrones moleculares conservados                    | Detalles de la estructura molecular                     |
| Discriminación entre lo propio y lo extraño | Perfecta, seleccionado Ancestralmente               | Imperfecto: seleccionado a nivel celular                |
| Tiempo de acción                            | Inmediato   | Retardado   |
| Respuesta                                   | Moléculas co-estimuladoras, citocinas y quimiocinas | Expansión clonal o anergia<br>IL-2, citocinas efectoras |

# Componentes de la inmunidad innata

| Componente                              | Función  |
|---|--|
| <b>Barreras</b>                         |  |
| Capas del epitelio                      | Prevenir la entrada de microorganismos                                       |
| Defensinas, linfocitos intraepiteliales | Muerte de microorganismos  |
| <b>Células efectoras circulantes</b>    |  |
| Neutrófilos                             | Fagocitosis temprana, muerte de microorganismos                              |
| Macrófagos                              | Fagocitosis, muerte de microorganismos, activación de respuesta inflamatoria |
| Células NK                              | Muerte de células infectadas, activación de macrófagos                       |
| <b>Proteínas efectoras circulantes</b>  |  |
| 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                 | Compartalización de tejidos infectados                                       |
| <b>Citocinas</b>                        |  |
| TNF, IL-1, quimiocinas                  | Inflamación  |
| IFN- $\alpha$ y $\beta$                 | Resistencia a infecciones virales  |
| IFN- $\gamma$                           | Activación de macrófagos   |
| IL-12, IL-18, IL-23                     | Producción de IFN- $\gamma$ por NK y células T                               |
| IL-15                                   | Proliferación de células NK  |
| IL-10, TGF- $\beta$                     | Control de la inflamación  |

# Reconocimiento inmune innato

- ▶ Basado en el reconocimiento de productos constitutivos conservados mediante receptores: PRR
- ▶ Pertenecientes a vías metabólicas únicas a los microorganismos y ausentes del hospedador, esenciales para la sobrevivencia del microorganismo, Ej: LPS, lipoproteínas, peptidoglicano y ácido lipoteicoico
- ▶ Permite la identificación de "huellas dejadas por los microorganismos", ausentes del hospedador: sensores de la presencia de infección

- ▶ 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 de la inmunidad Innata**

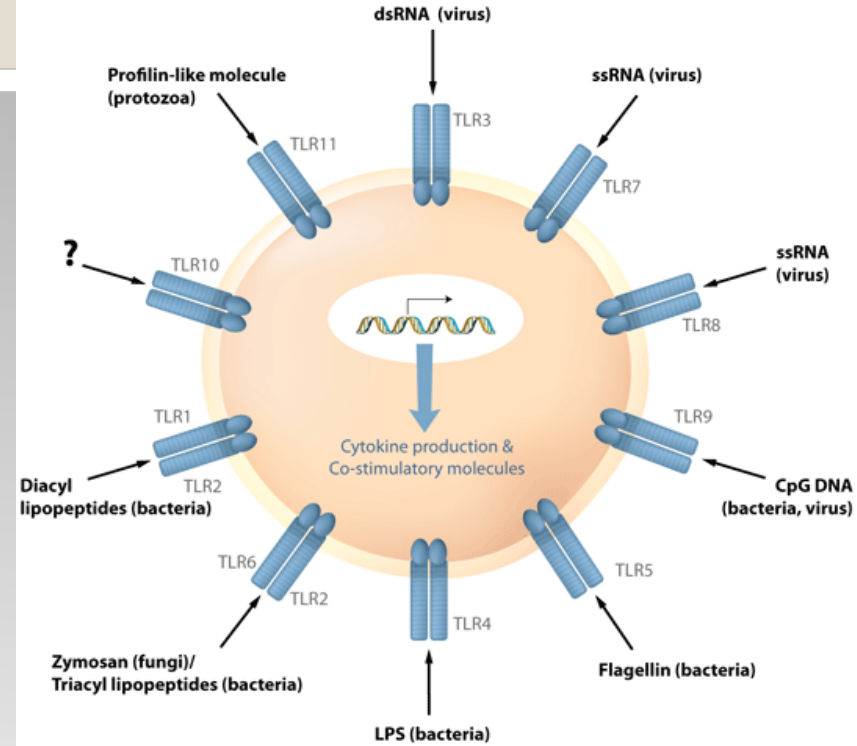


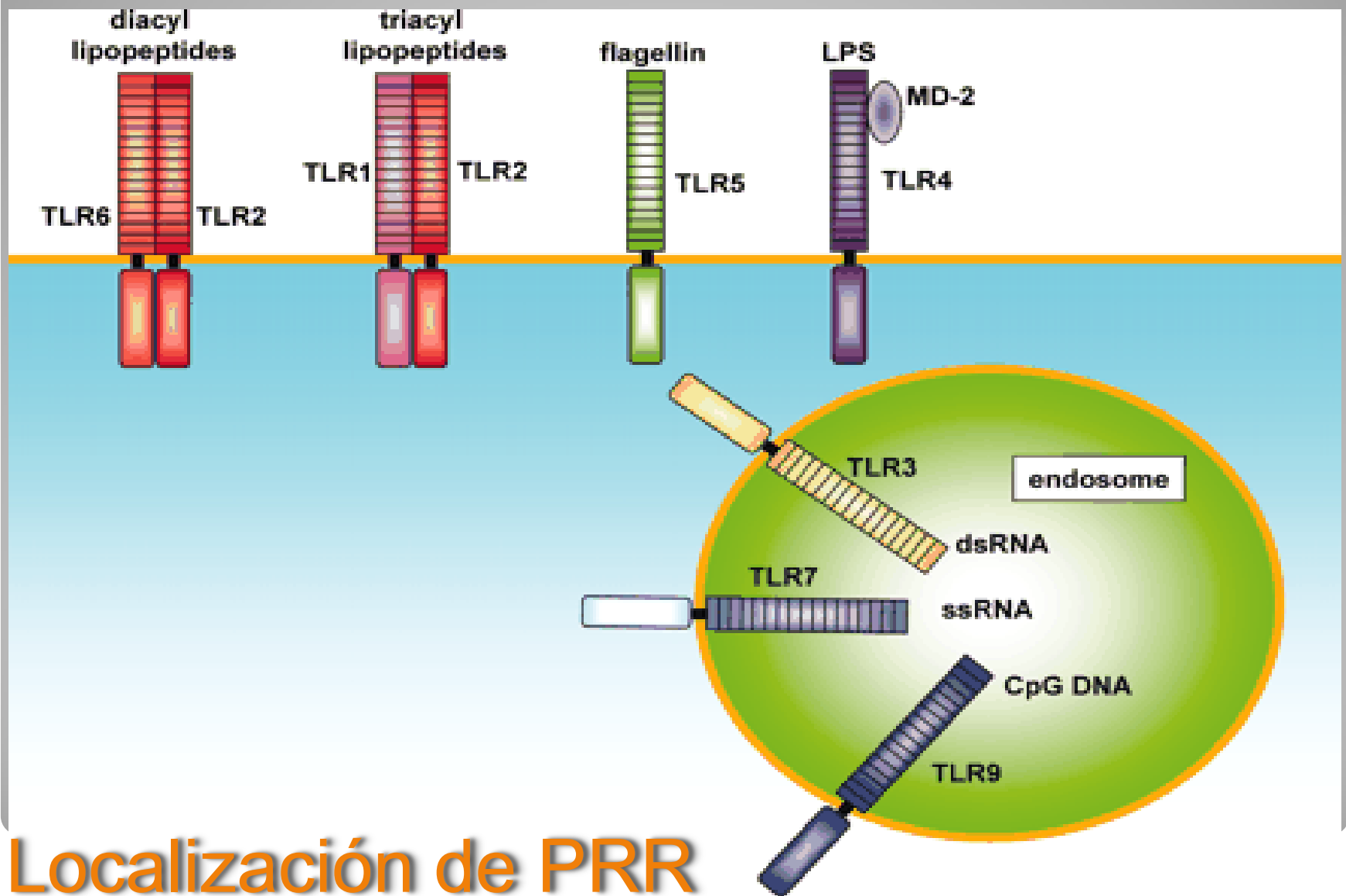
Akira Shizuo. *Curr Opin Immunol*, 2003, 15:5-11.  
Pasare C. And Medzhitov R. *Curr Opin Immunol*, 2003, 15:1-6.  
Goldstein DR. *Curr Opin Immunol*. 2004)

Takeda K and Akira S. *International Immunol*. 2005. 17:1, 1-14  
Beuffer B. *Blood* 2009

# Receptores Toll (TLR)

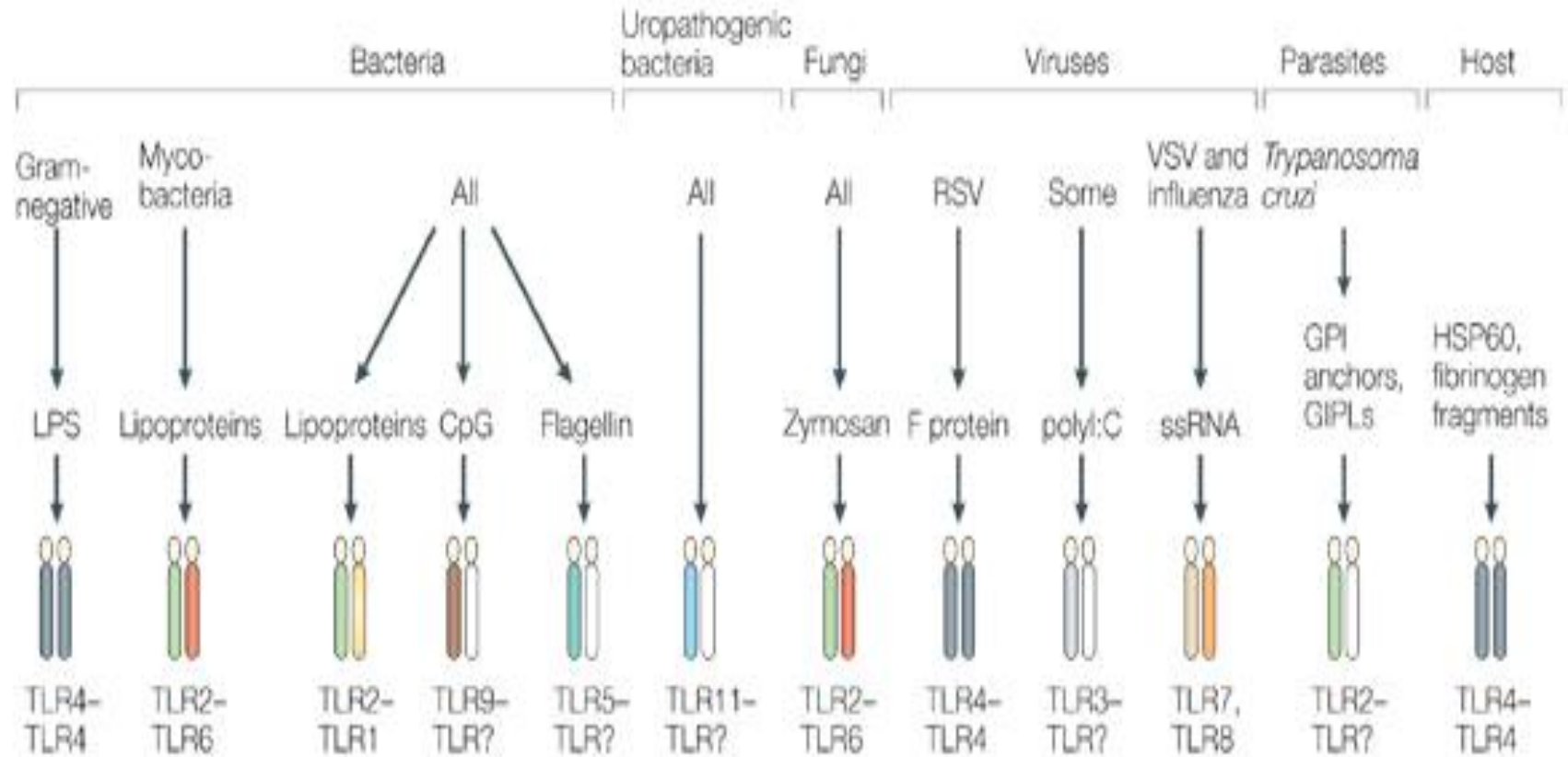
- ▶ **Reconocen bacterias, hongos y virus**
- ▶ **Reconocimiento de motivos altamente conservados: patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPS)**
- ▶ **13 receptores Toll hasta ahora descritos**
- ▶ **Dominio extracelular rico en leucina**
- ▶ **Dominio intracitoplasmático similar al receptor de 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)- $\kappa$ B**



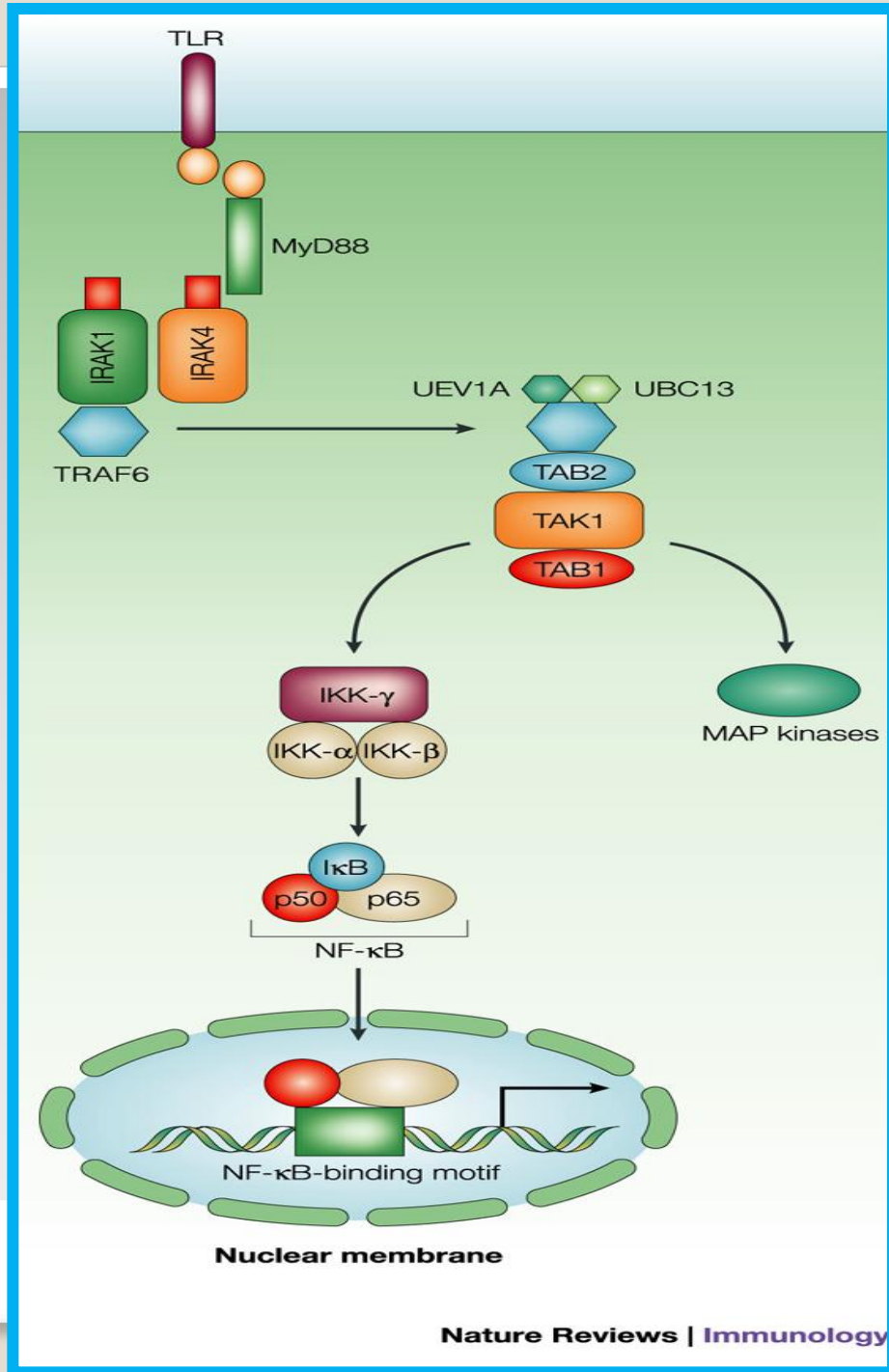
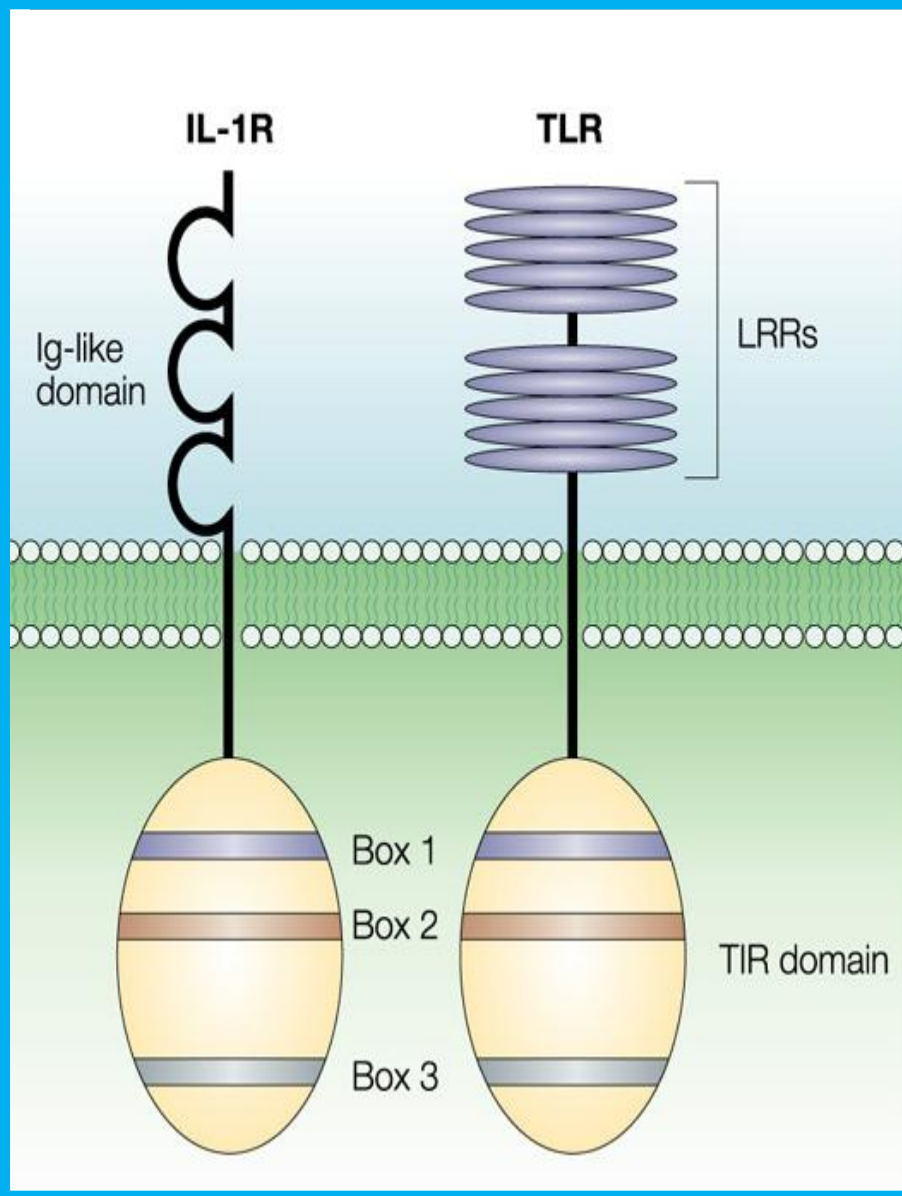


## Localización de PRR

# Especificidad de los receptores Toll



# Estructura y señalización vía TLR





## 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

# Señalización vía TLR4

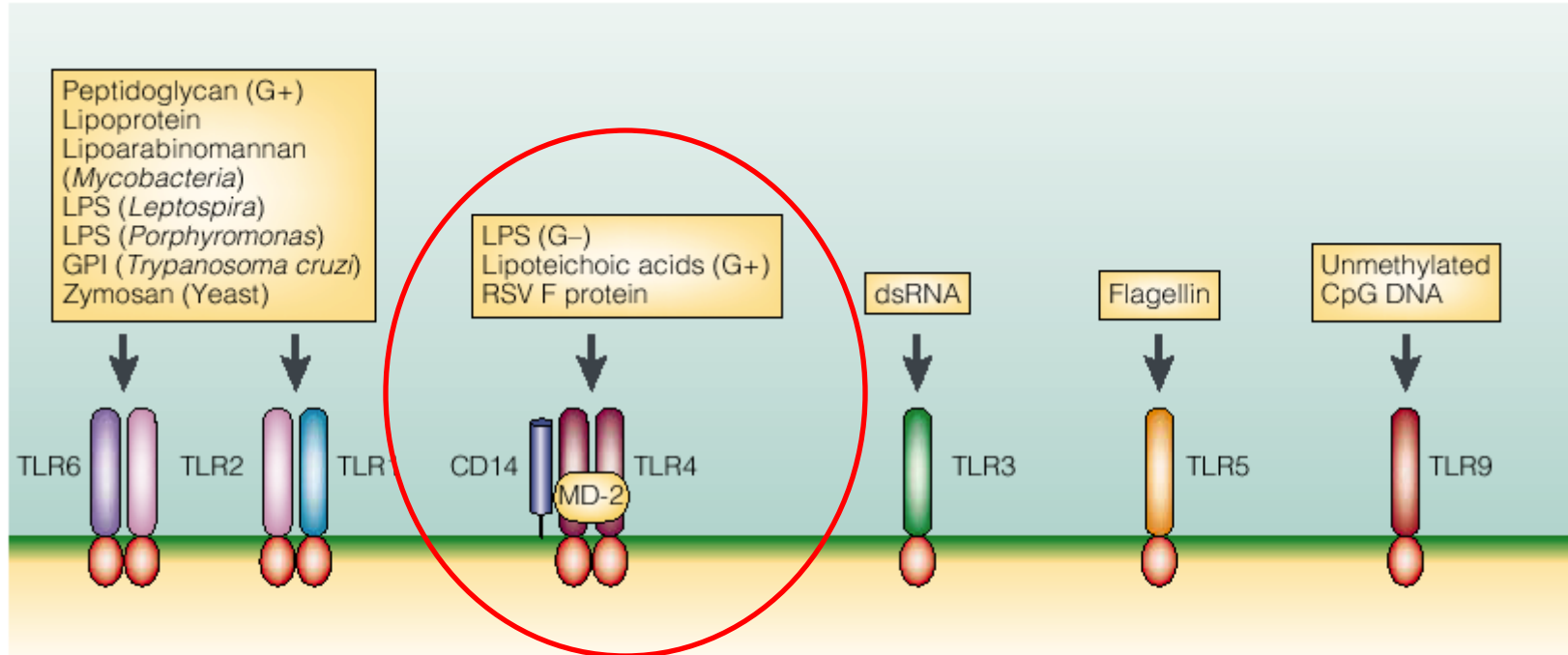
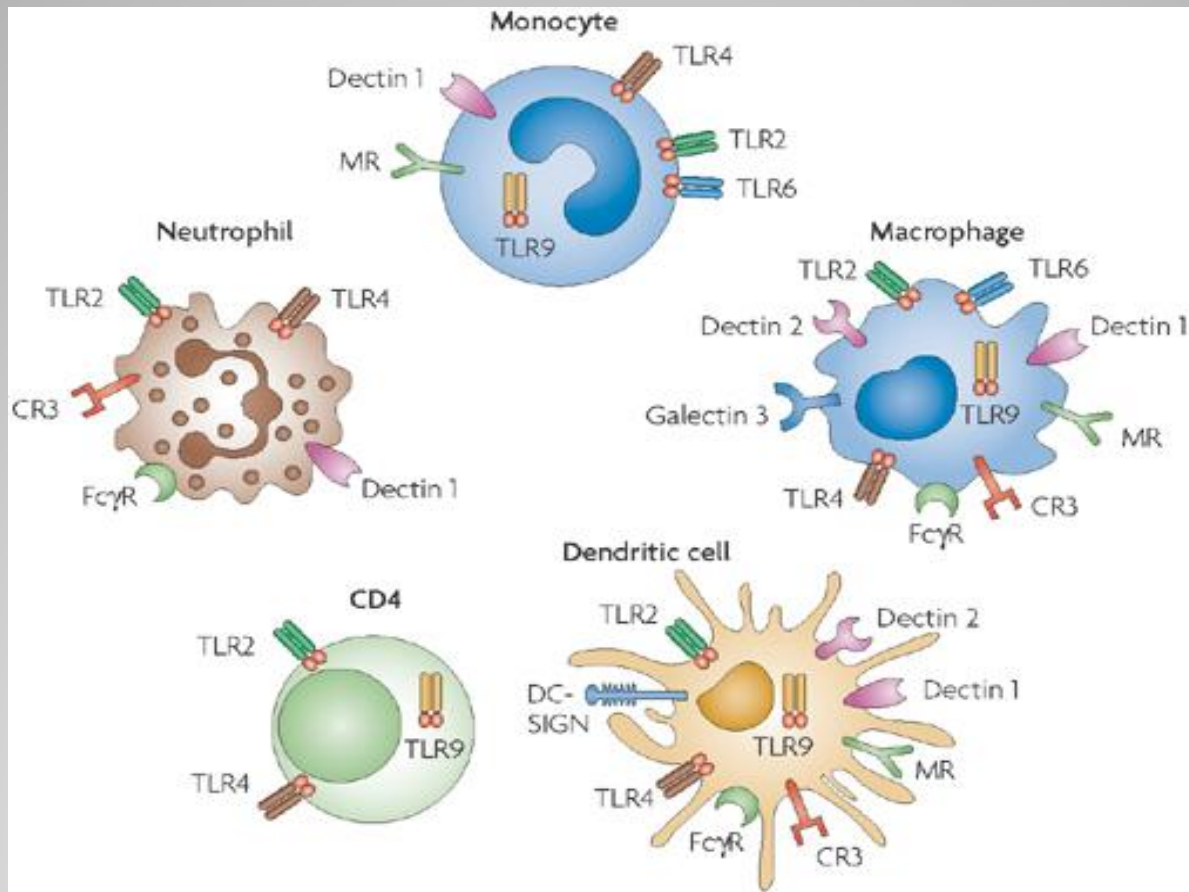


Figure 3 | **Ligand specificities of TLRs.** Toll-like receptors (TLRs) recognize a variety of pathogen-associated molecular patterns (PAMPs). Recognition of lipopolysaccharide (LPS) by TLR4 is aided by two accessory proteins: CD14 and MD-2. TLR2 recognizes a broad range of structurally unrelated ligands and functions in combination with several (but not all) other TLRs, including TLR1 and TLR6. TLR3 is involved in recognition of double-stranded (dsRNA). TLR5 is specific for bacterial flagellin, whereas TLR9 is a receptor for unmethylated CpG motifs, which are abundant in bacterial DNA. G+, Gram-positive; G-, Gram negative; GPI, glycosylphosphatidylinositol; RSV, respiratory syncytial virus.

# Reconocimiento de PAMPS mediado por TLR

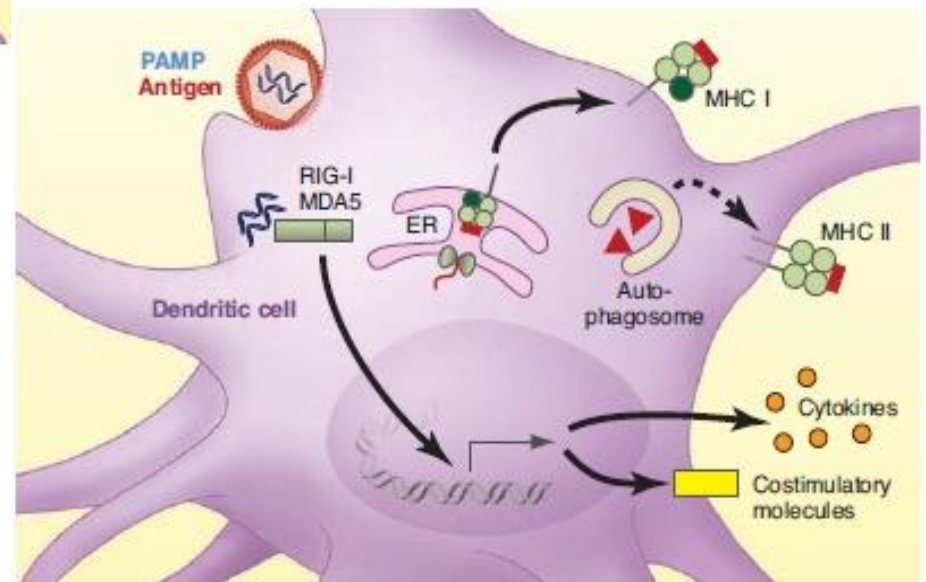
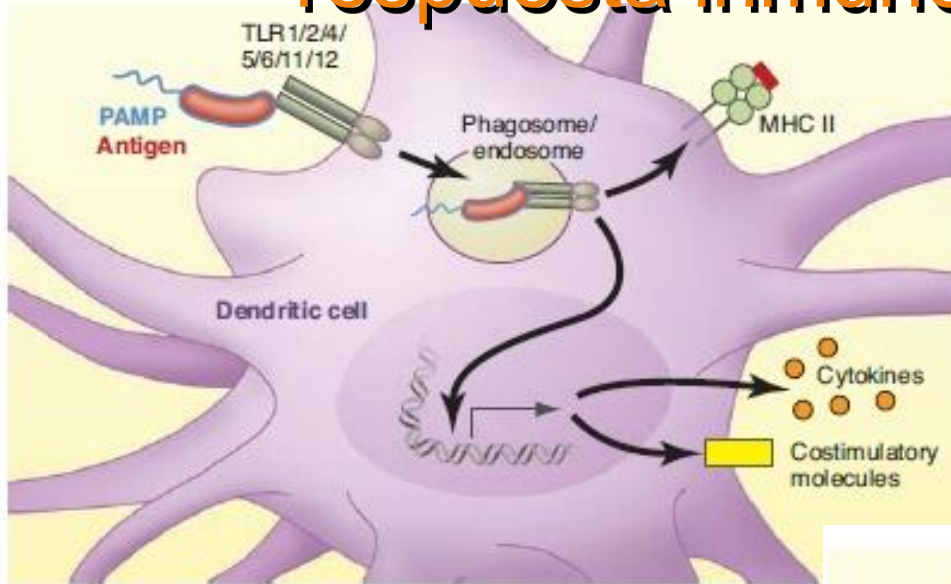
- ▶ **TLR2**  
Reconoce, peptidoglicano de las bacterias gram+, zimosan, glicofosfatidilinositol de *T. Cruzi*. Reconoce LPS atípico proveniente de leptospira. Cooperación con TLR1 y TLR6
- ▶ **TLR5**  
La flagelina es un poderoso inflamatorio cuya señal está mediada por TLR5. Es expresado en la cara 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

# Expresión de PRR en células del sistema inmune



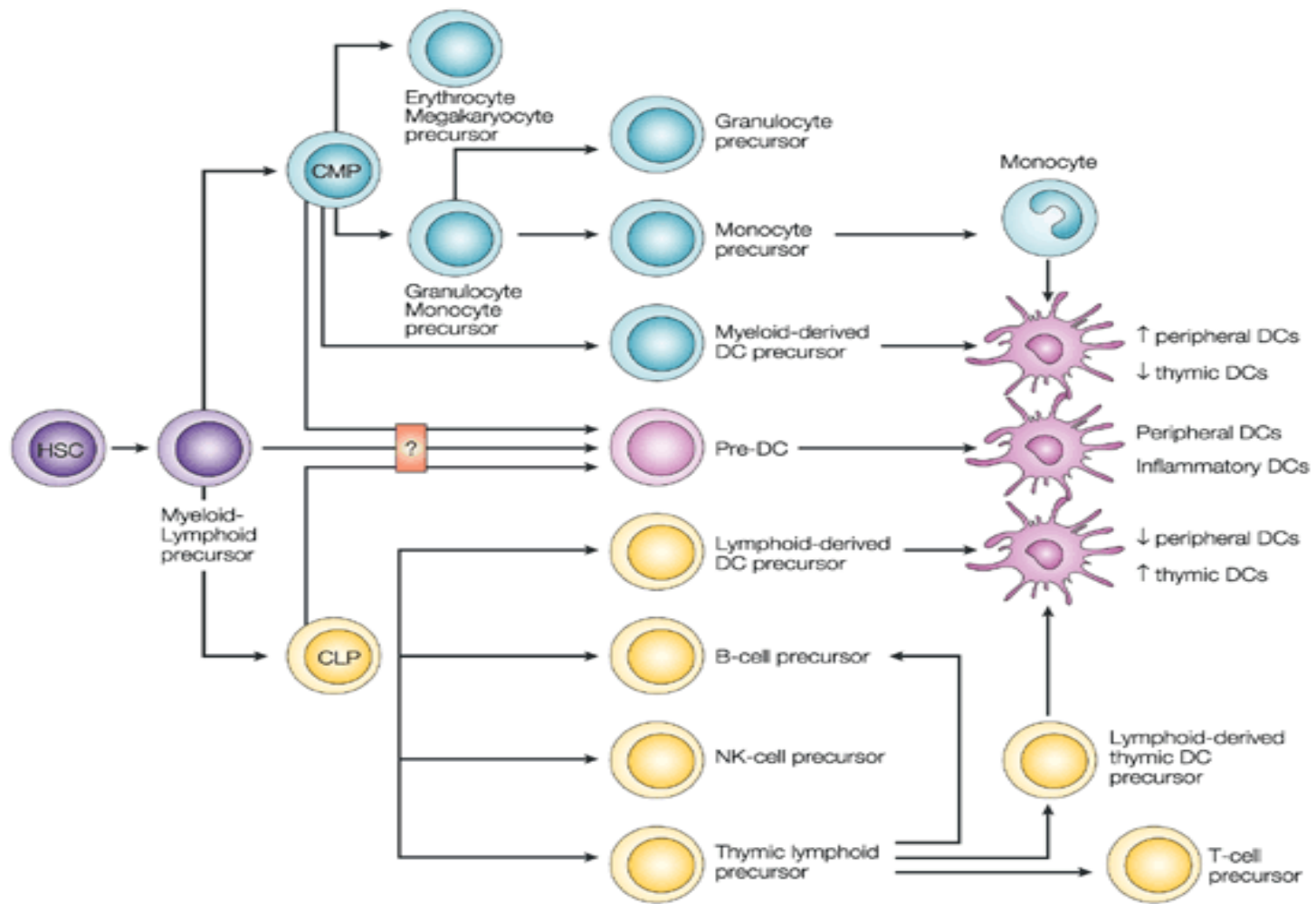


# Papel de los receptores Toll en la respuesta inmune adaptativa



Akiko Iwasaki et al, Science 2010

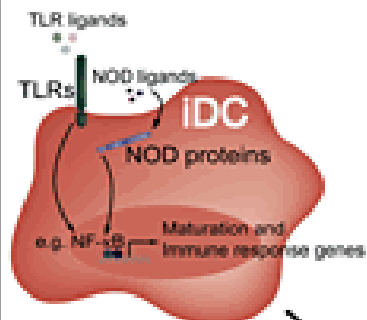
# Diferenciación de células dendríticas



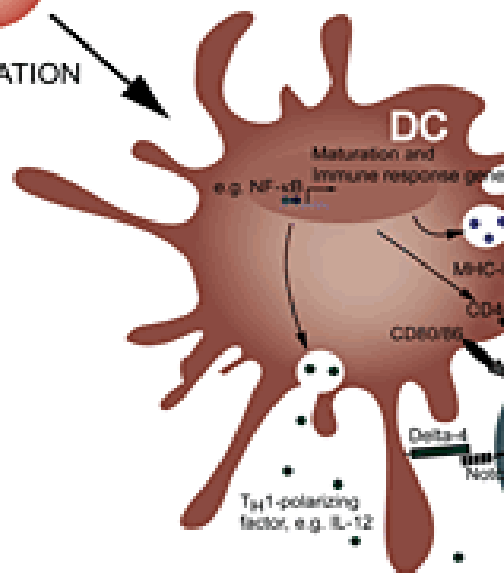
# SUBPOBLACIONES DE CÉLULAS DENDRÍTICAS

| Dendritic cell subset | Markers<br>$\alpha$   | Function   |
|-----------------------|---|--|
| Myeloid               | CD11c <sup>+</sup> CD205 <sup>-</sup><br>CD11b <sup>+</sup> CD8 <sup>-</sup> CD4 <sup>+/-</sup><br>$\alpha$ | Located in splenic marginal zones. Efficient stimulation of CD4 <sup>+</sup> and CD8 <sup>+</sup> T cells. <b>Th2 differentiation</b>          |
| Lymphoid              | CD11c <sup>+</sup> CD205 <sup>+</sup> CD11b <sup>-</sup> CD8 <sup>+</sup> CD4 <sup>-</sup>                  | Efficiently cross-present exogenous antigens to CD8 <sup>+</sup> CTL. Favor Th1 differentiation . <b>Cross-tolerance to self antigens.</b>     |
| Plasmacytoid          | CD11c <sup>+</sup> CD11b <sup>-</sup> B220 <sup>+</sup><br>GR1 <sup>+/-</sup>                               | Possibly contribute to <b>peripheral self-tolerance</b> . Mediate anti-viral responses through <b>production of IFN- <math>\alpha</math></b> . |

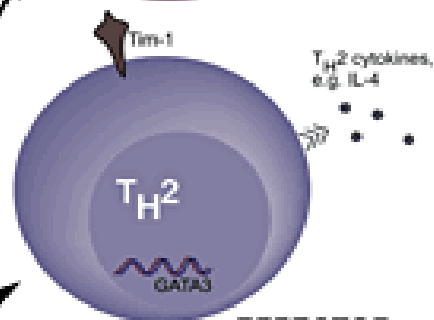
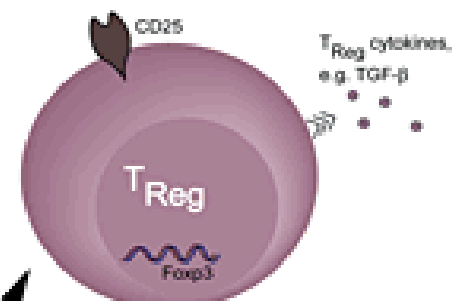
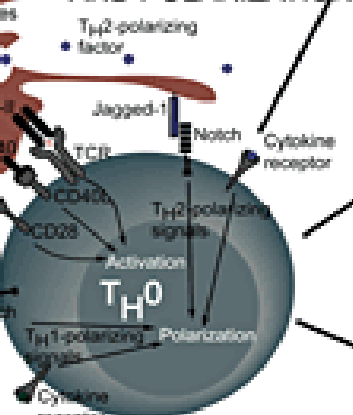
## RECOGNITION



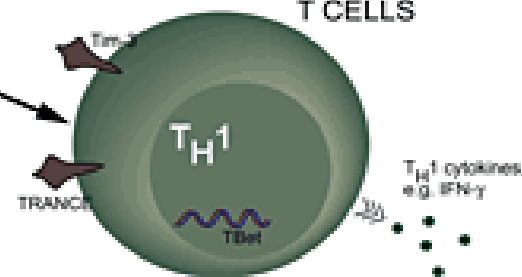
## MATURATION



## T CELL ACTIVATION AND POLARIZATION



## EFFECTOR T CELLS



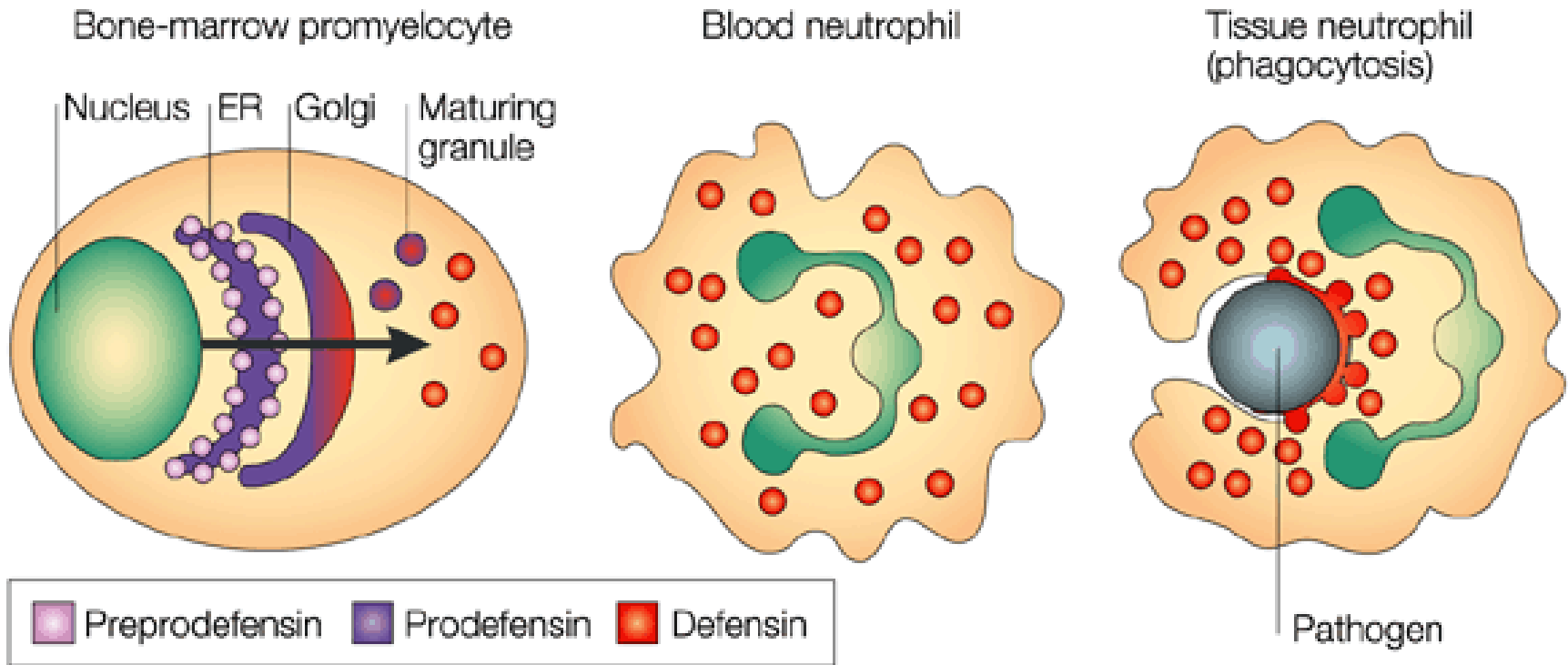
**Papel de las células dendríticas en la respuesta inmune**



# Péptidos antimicrobianos: Las defensinas

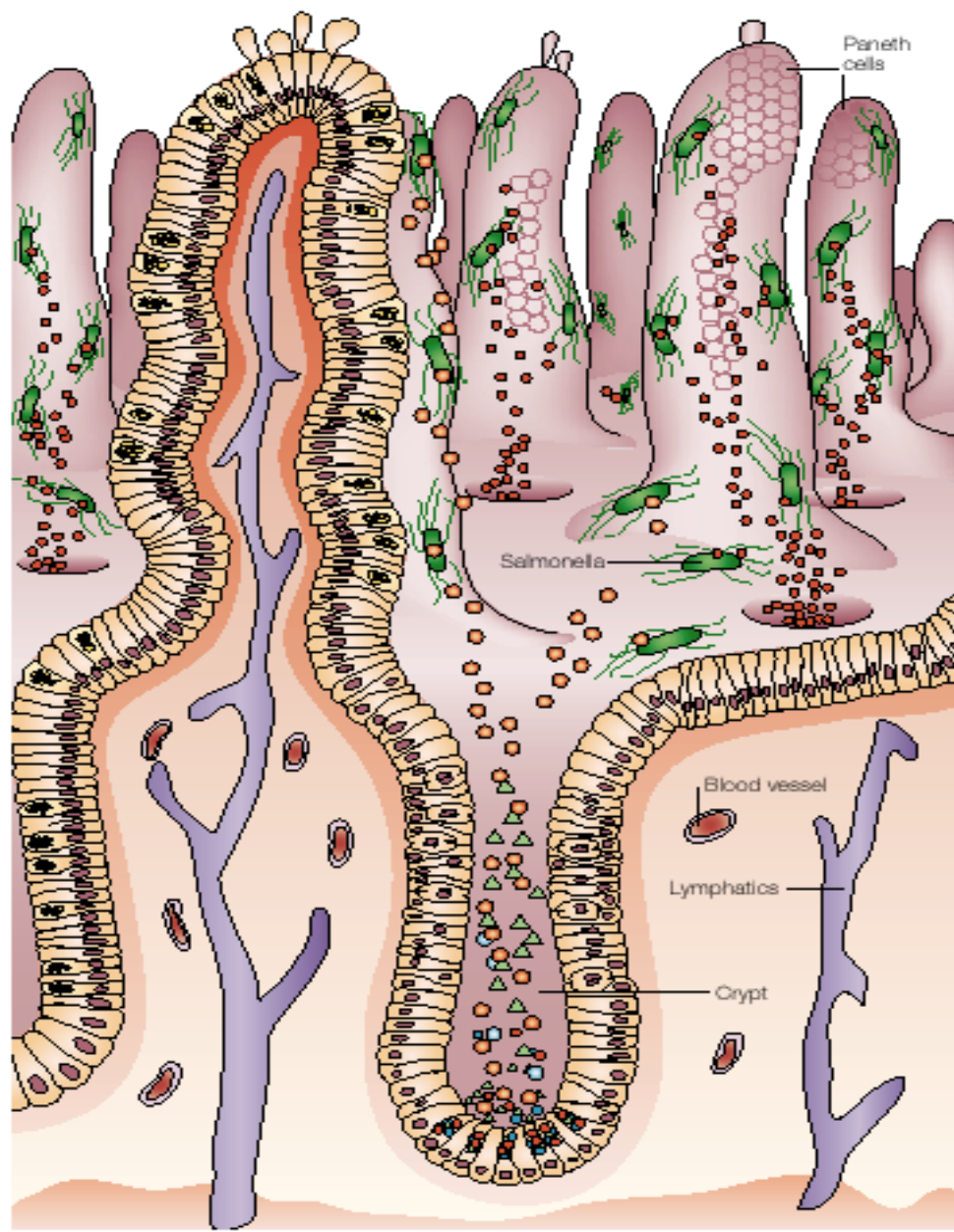
- Son polipéptidos de menos de 100 aa con actividad antimicrobiana a concentraciones fisiológicas. Dos miembros principales: defensinas y catelicidinas (LL37)
- $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\theta$  defensinas: Hoja plegada beta, estructura de cisteínas con puentes disulfuro  
Distribución: mayor concentración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

# Síntesis y liberación de defensinas



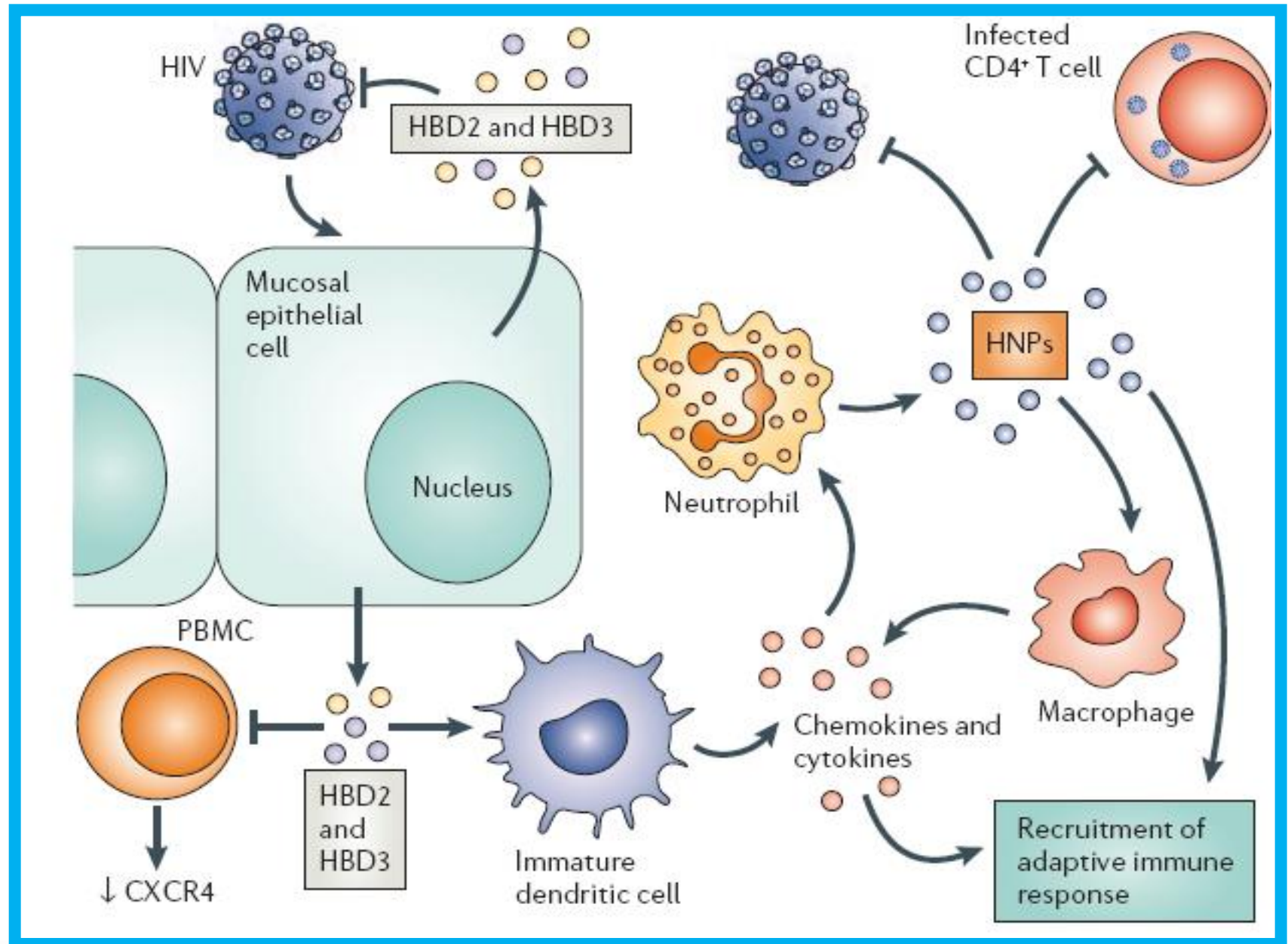
**HNP: defensina  $\alpha$ , péptido de los neutrófilos humanos**

Nature Reviews | Immunology



**Acción bactericida de las defensinas: papel de la prodefensina 5, defensina 5 y tripsina a nivel de las criptas**

# Papel de las defensinas en la infección contra el HIV



- ▶ Pertenecen 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).
  - La eliminación de estos receptores en ratones conduce a susceptibilidad a *L. monocitogenes* y *S. Aureus*

## Receptores Scavenger en Inmunidad Innata

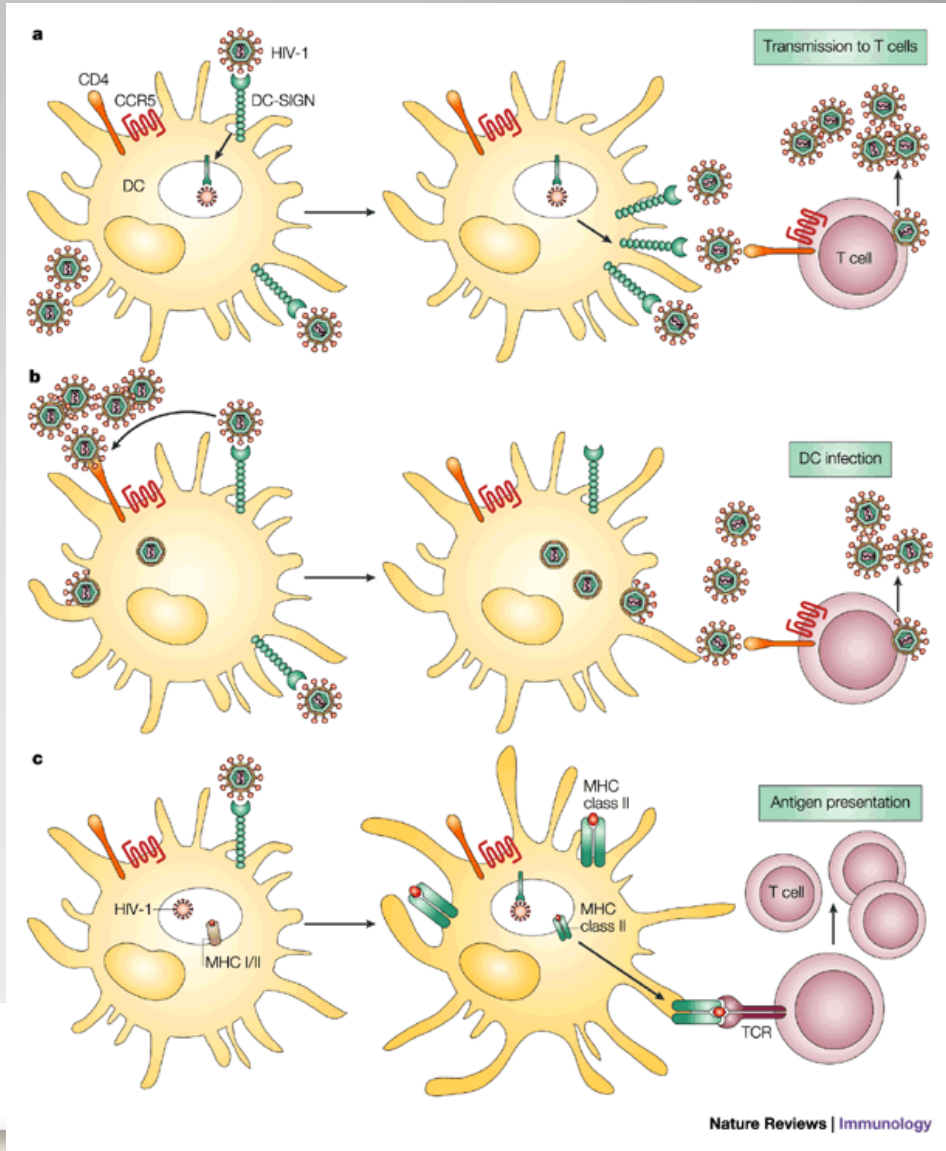


## Receptores lectinas tipo C en la inmunidad innata

- ▶ Lectinas de tipo C se unen a azúcares en una manera dependiente de Ca utilizando residuos de carbohidratos altamente conservados (CRDs).
- ▶ Ejemplos de tipo solubles: Surfactante pulmonar (SPA y SPD), llamadas colectinas (colágeno+lectina). Proteína de unión a manosa (MBP)
- ▶ 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.

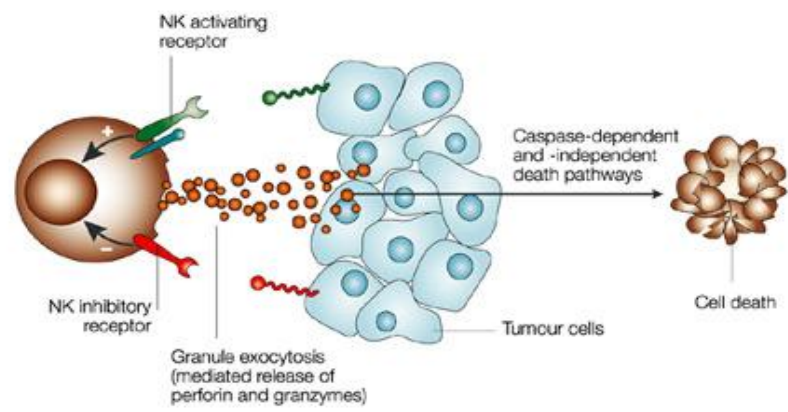


# Origen y funciones de las células NK

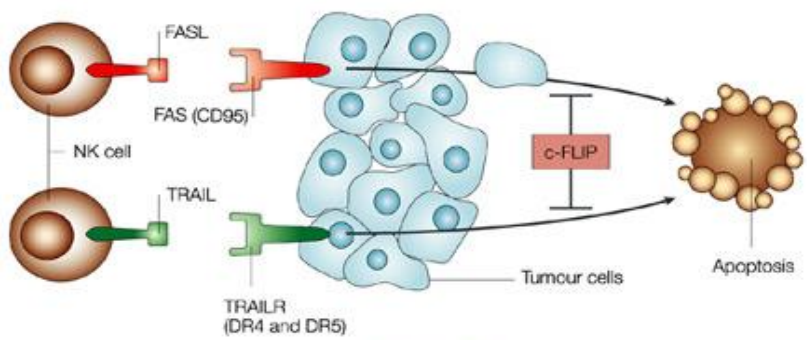
- ▶ Representan entre 5-20% de los linfocitos circulantes, 5% de los linfocitos esplénicos
- ▶ Expresión de CD56 y CD16, ausencia de CD3
- ▶ Producen citocinas: INF- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , Linfotoxina, IL-3, GM-CSF, IL-5, IL-13, IL-10, IL-8, MIP-1 $\alpha$ , MIP-1 $\beta$ , entre otras.
- ▶ Deficiencia de NK, infecciones virales severas
- ▶ Resistencia contra: *L. monocitogenes*, malaria, *T. gondii*, *Leishmania*.

# Lisis mediada por NK

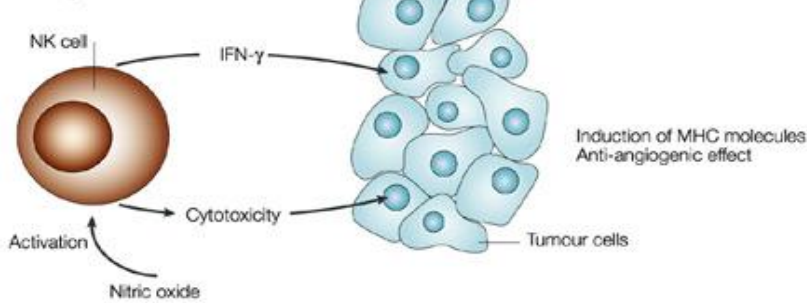
## a Granule exocytosis pathway



## b Death-receptor pathway



## c IFN- $\gamma$ , nitric oxide



# Citotoxicidad

## ▶ CD8 citotóxicas

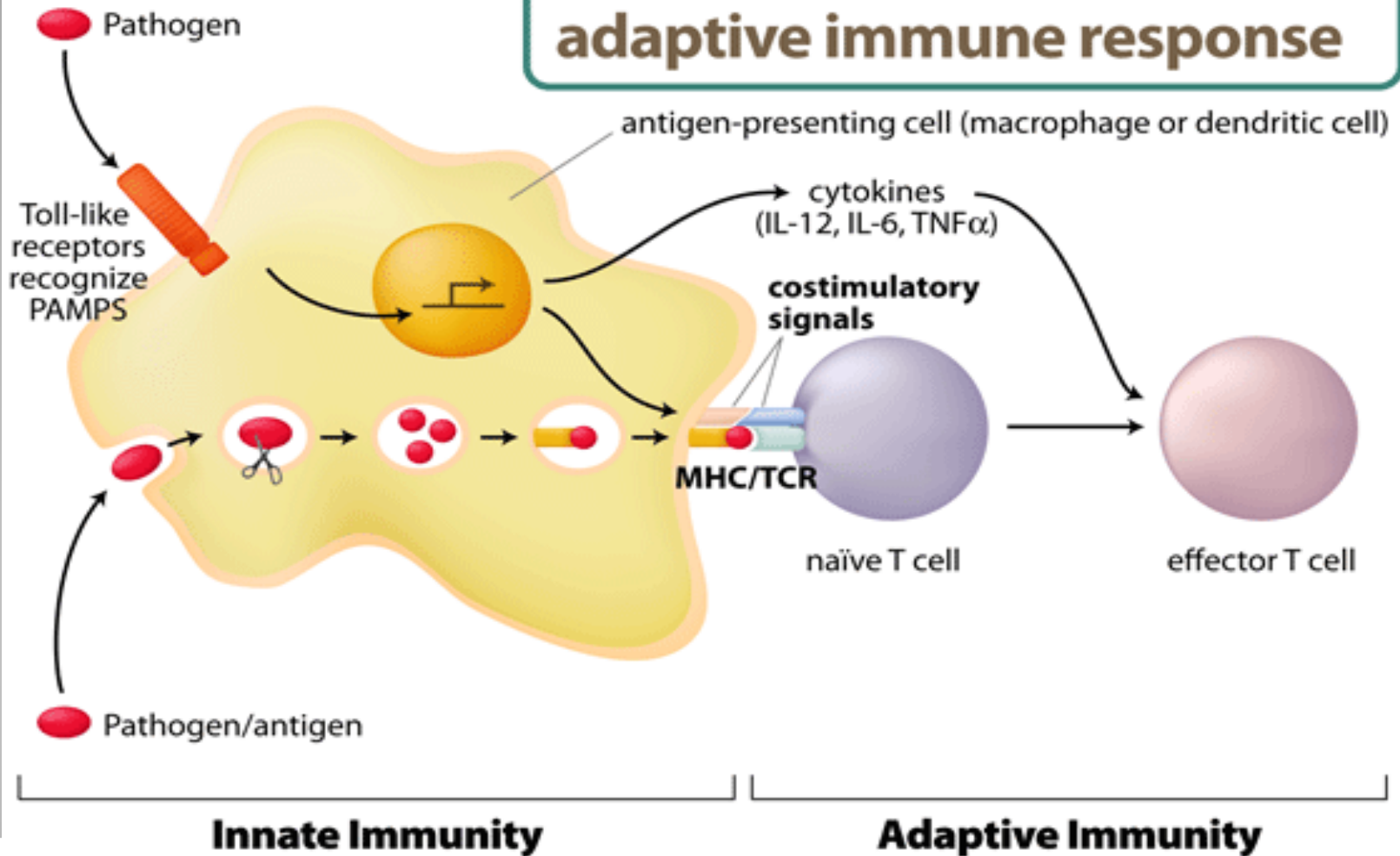
- Educadas para reconocer péptidos
- Gránulos citolíticos formadores de poros
- Poseen perforina análogo al C9, granzime (neoformada)
- Citotóxicidad vía FasL
- Pico máximo de activación 5-8 días

## ▶ Células NK

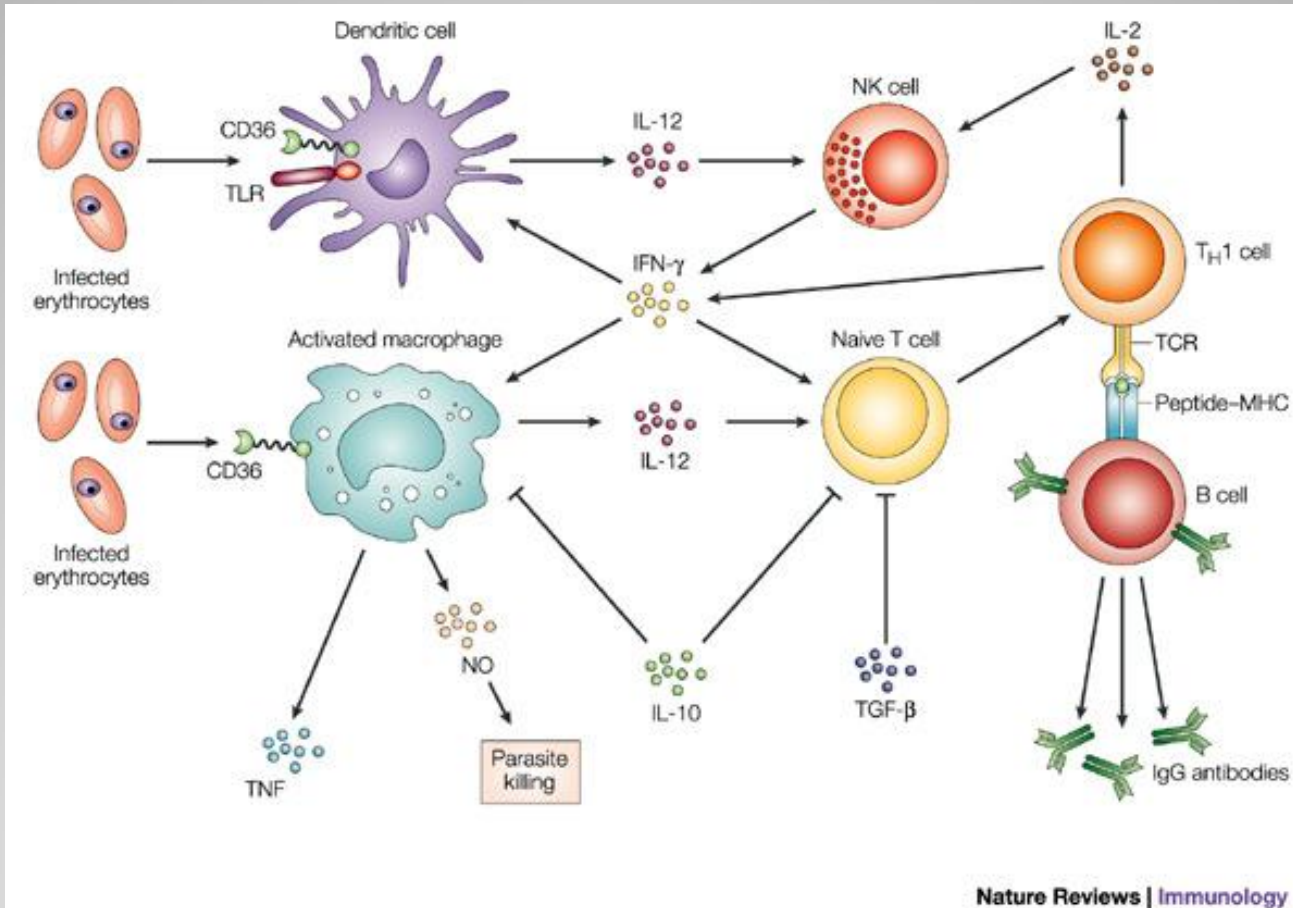
- Reconocen MHC propias
- Gránulos citolíticos formadores de poros
- Poseen perforina análogo al C9, granzime (constitutivamente)
- Citotóxicidad vía FasL
- Pico máximo de activación 1-3 días



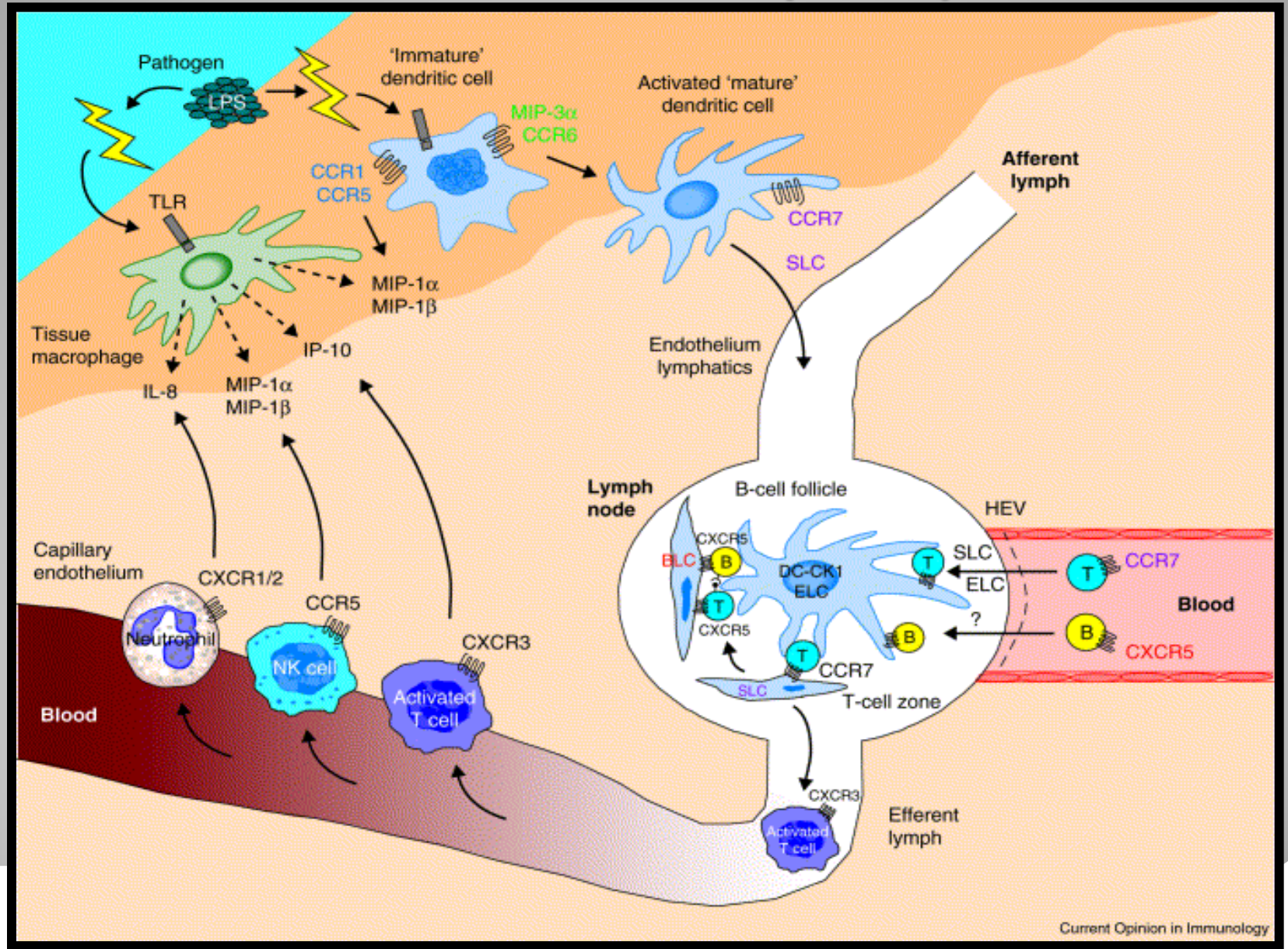
# Innate immunity is critical to adaptive immune response



# Conexión Respuesta inmune innata y respuesta inmune adaptativa



# Tráfico de CD mediado por quimiocinas



Current Opinion in Immunology