

FISIOLOGÍA DE LA RESPUESTA INMUNE INNATA

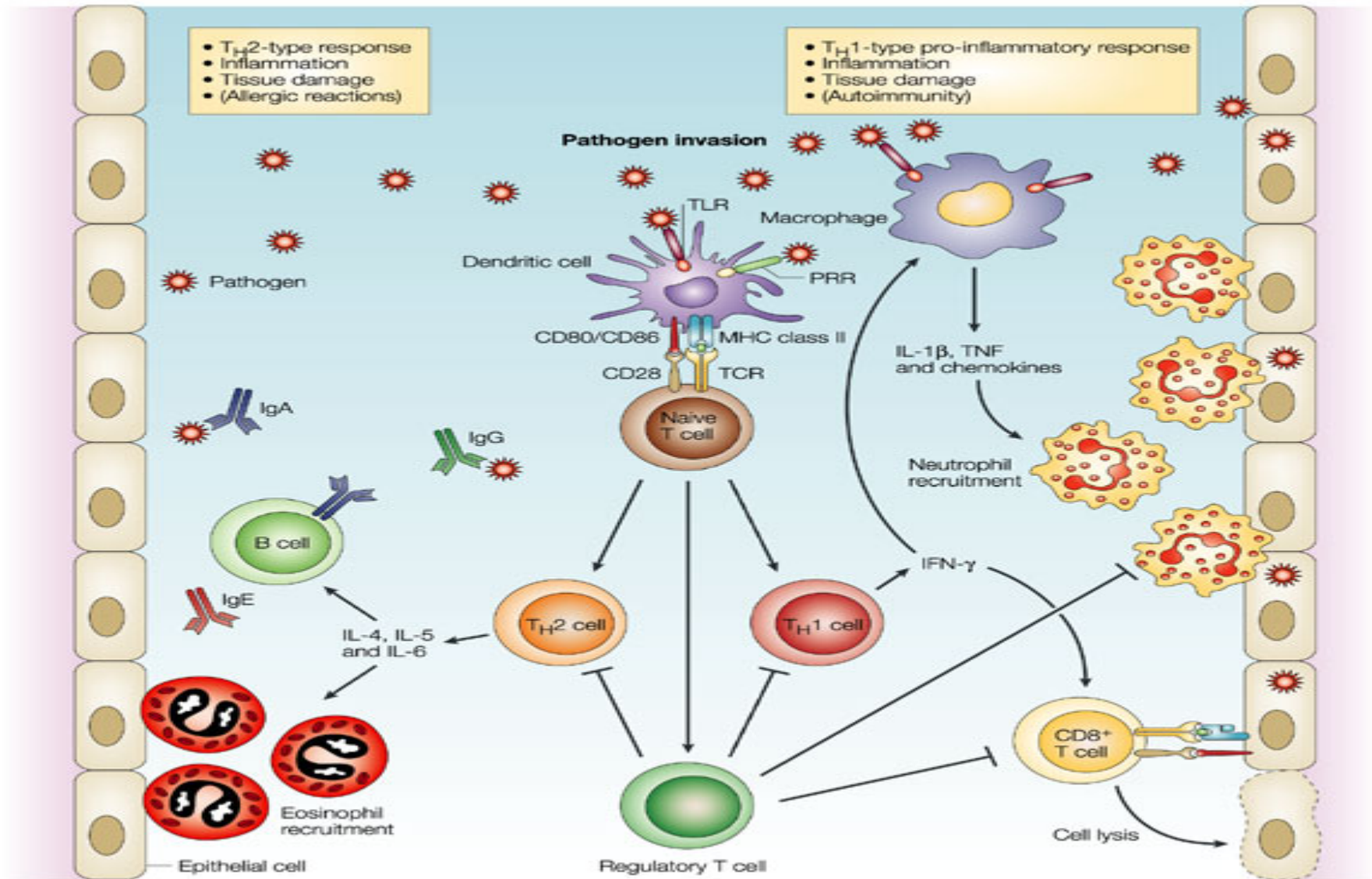
GLORIA A. ARRAIZ FREITEZ

Médico Cirujano

Estudiante Maestría en Inmunología

IDIC-UCLA 2007

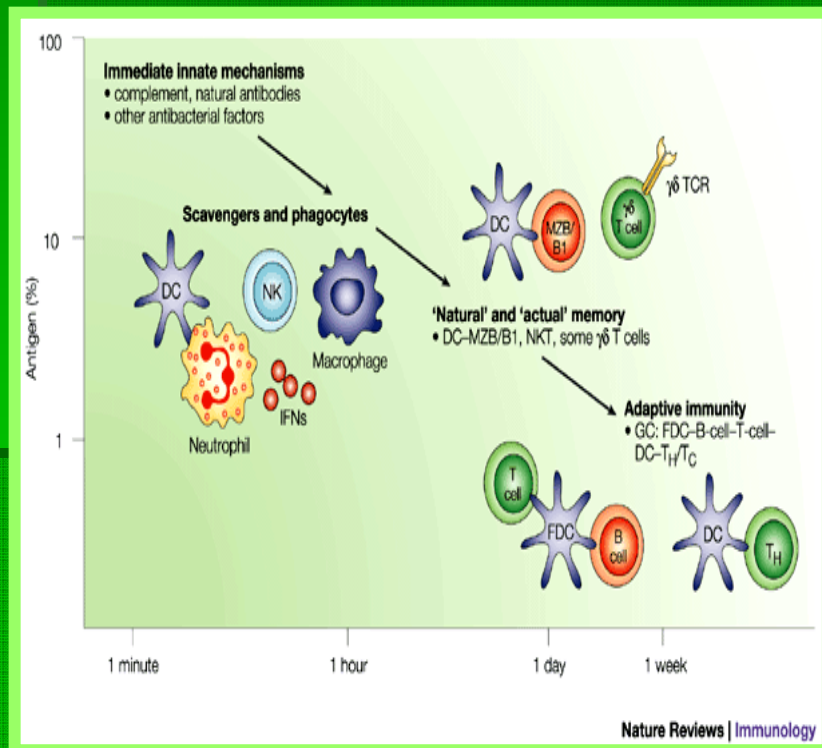
RESPUESTA INMUNE FRENTE A INFECCIONES



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)

Sistema Inmunitario innato. Componentes



- Barreras: Capas epiteliales, defensinas, linfocitos intraepiteliales: linfocitos $T\gamma\delta$ y linfocitos B-1
- Células efectoras: Neutrófilos, Macrófagos, células NK
- Proteínas efectoras circulantes: Complemento, Lectina de unión a manosa (colectina, MBL), Proteína C reactiva, factores de coagulación. Promueven Oponización.
- Citocinas: TNF, IL-1, Quimiocinas, IFN α y β , IFN- γ , IL12, IL15, IL-10, TGF- β .

Reconocimiento inmune innato

- Basado en el reconocimiento de productos constitutivos conservados
- 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

Receptores de la inmunidad Innata

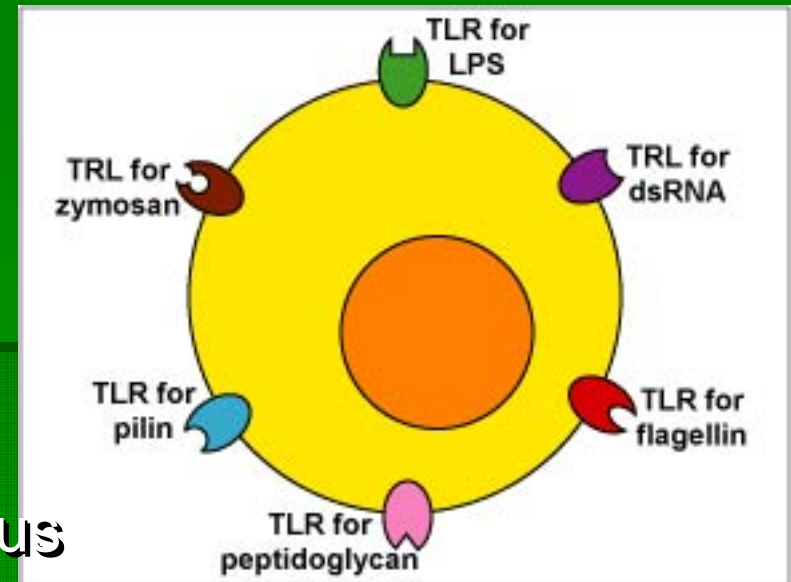
- Distintas clases de PRR dentro de ellos están los receptores Toll
- Funciones de activación de la cascada del complemento y fagocitosis. Iniciación de cascada de señalización que conduce a activación de la inmunidad innata
- Activación de inmunidad adaptativa
- Control mediante la participación de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

RECEPTORES DE MEMBRANA

- ◆ **Receptores tipo Toll (TLR)**
- ◆ **Receptores Scavenger (SR)**
- ◆ **Receptores de Lectina tipo C (CLR)**
- ◆ **Receptores para la fracción Fc de Igmunoglobulinas (FcR)**

Receptores Toll (TLR)

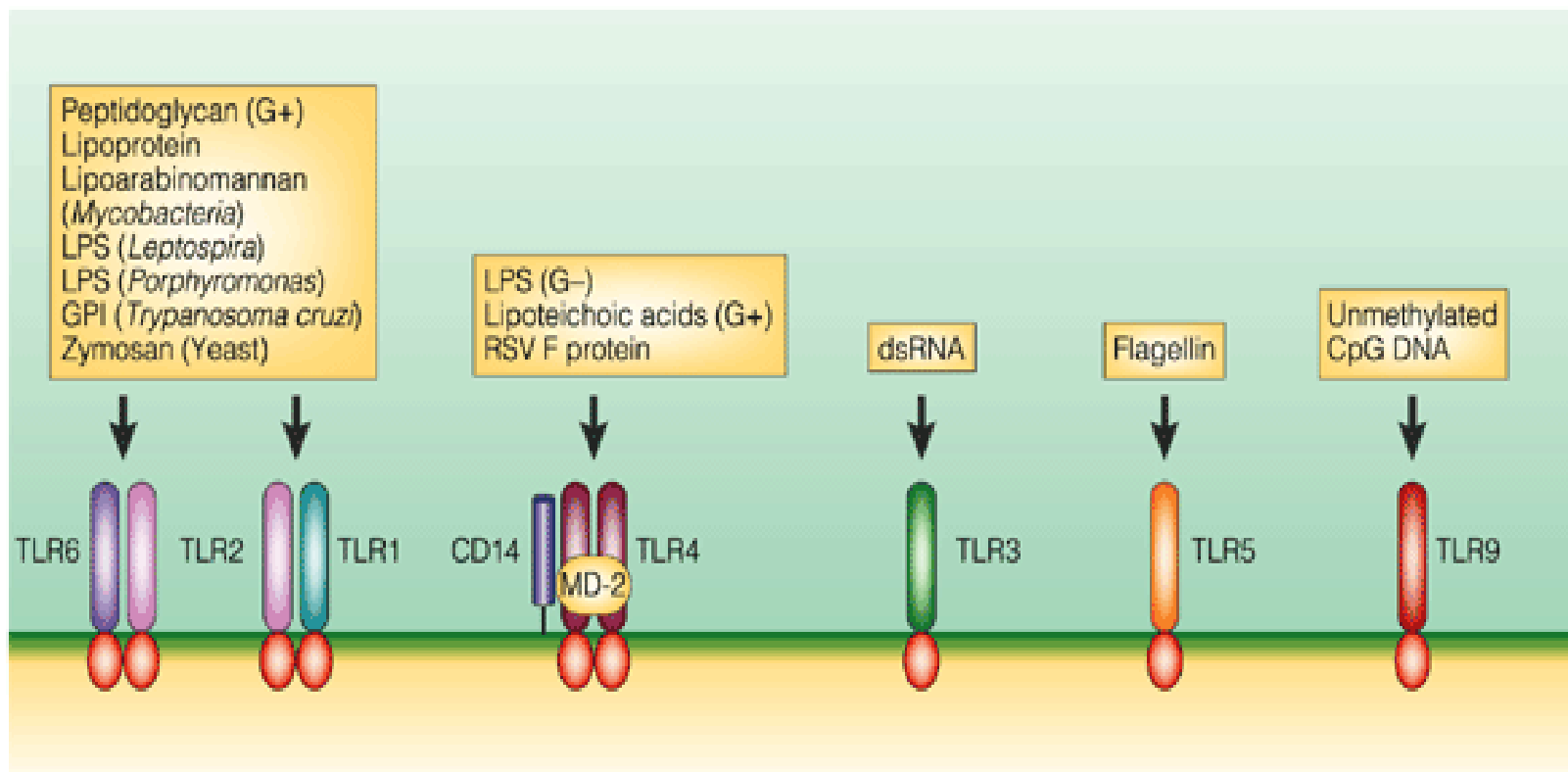
- Reconocen bacterias, hongos y virus
- Reconocimiento de motivos altamente conservados: patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPS)
- 11 receptores Toll hasta ahora descritos (TLR1-11)
- Dominio extracelular rico en leucina
- Dominio intracitoplasmático similar al receptor de IL-1 (TIR)
- Señalización a través de: MyD88, kinasa asociada al receptor de IL-1 (IRAK), factor asociado al receptor del TNF (TRAF), Map kinasas y (NF)- κ B



TLRs en inmunidad en mamíferos

- La mayoría de los ligandos son productos microbianos conservados
- La mayoría de los TLRs pueden reconocer varios ligandos estructuralmente no relacionados
- Algunos TLRs requieren de proteínas accesorias para reconocer sus ligandos

Especificidad de los receptores Toll



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

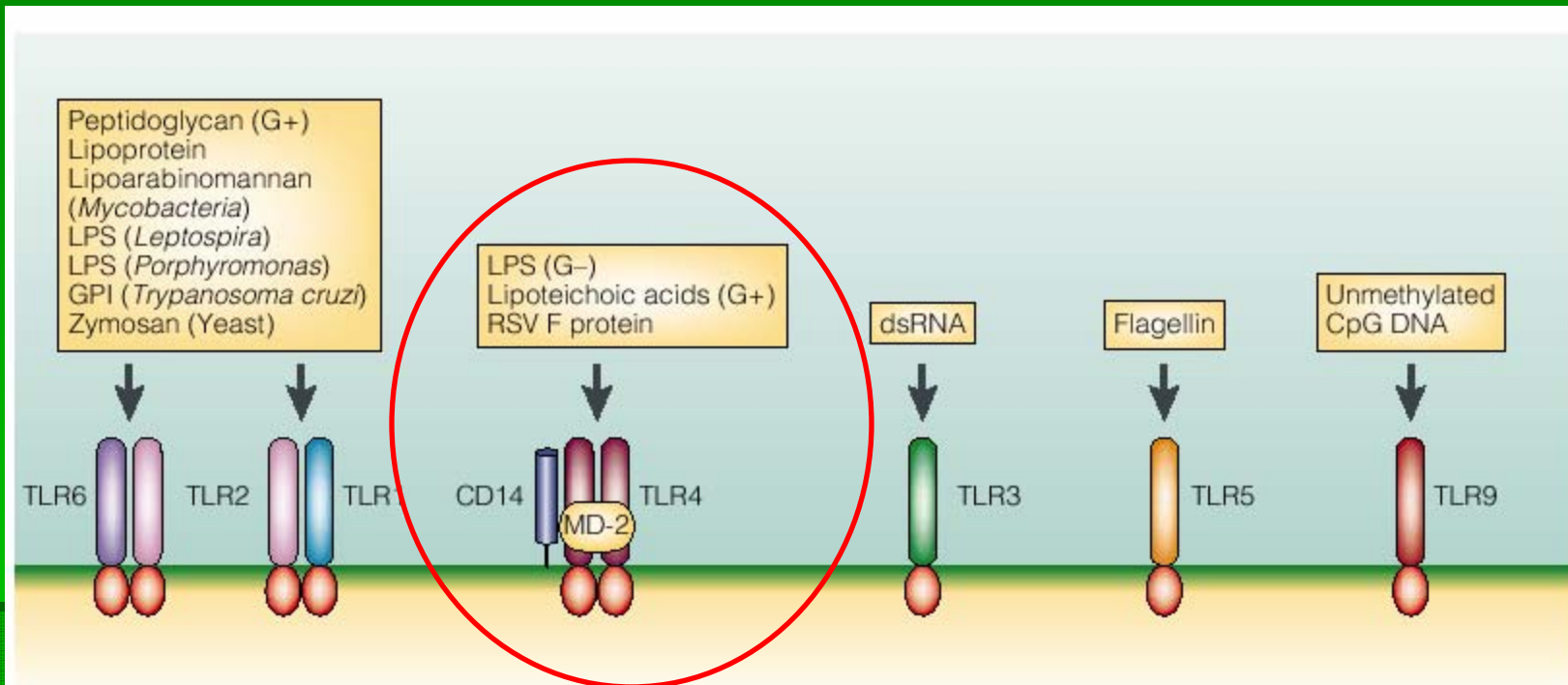
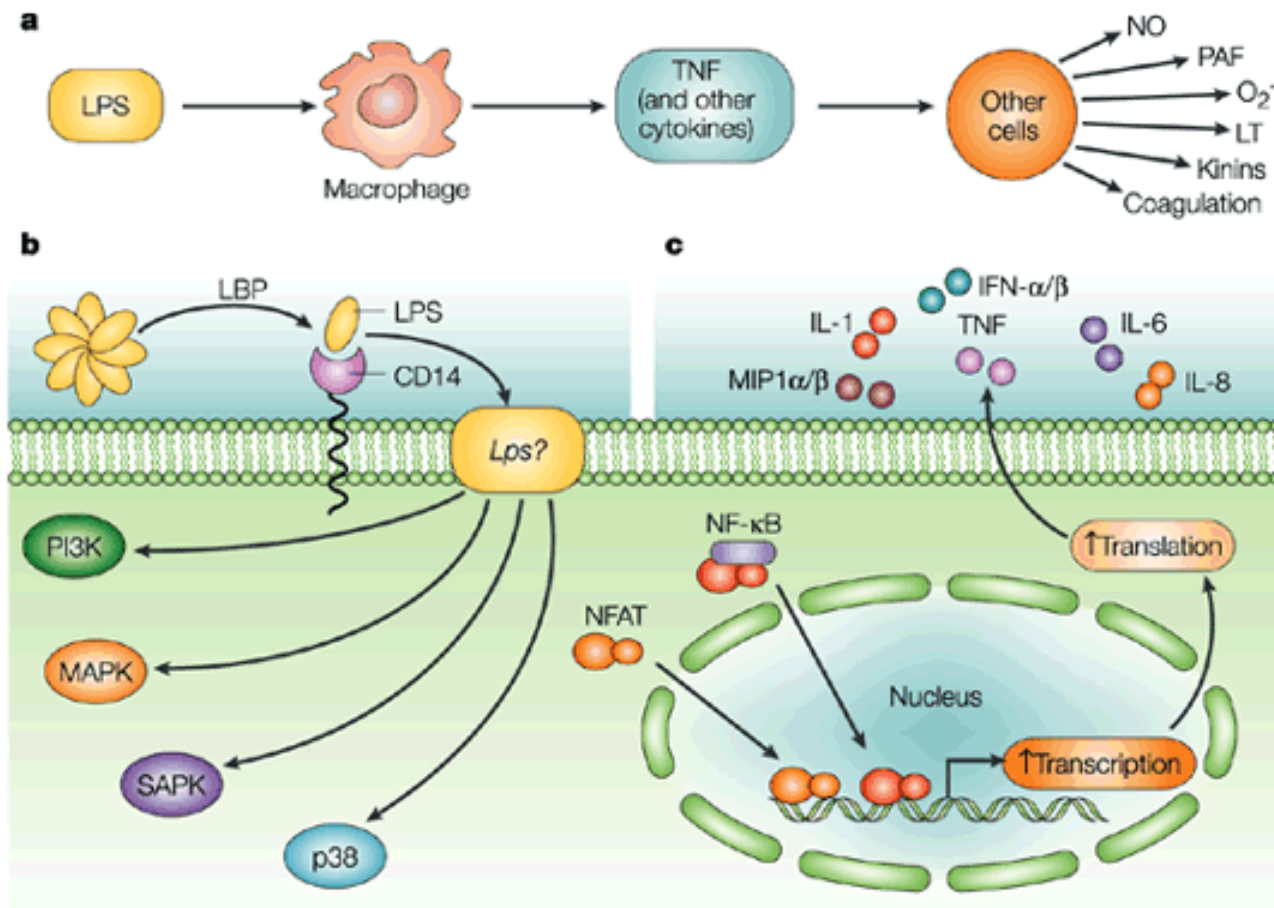


Figure 3 | **Ligand specificities of TLRs.** Toll-like receptors (TLRs) recognize a variety of pathogen-associated molecular patterns (PAMPs). Recognition of lipopolysaccharide (LPS) by TLR4 is aided by two accessory proteins: CD14 and MD-2. TLR2 recognizes a broad range of structurally unrelated ligands 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, glycosphosphoinositol; RSV, respiratory syncytial virus.

Medzhitov R, Nature review in Immunology, 2001

Señalización vía CD14



Reconocimiento de PAMPS mediado por TLR

- TLR2

Reconoce muchos componentes microbianos, 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

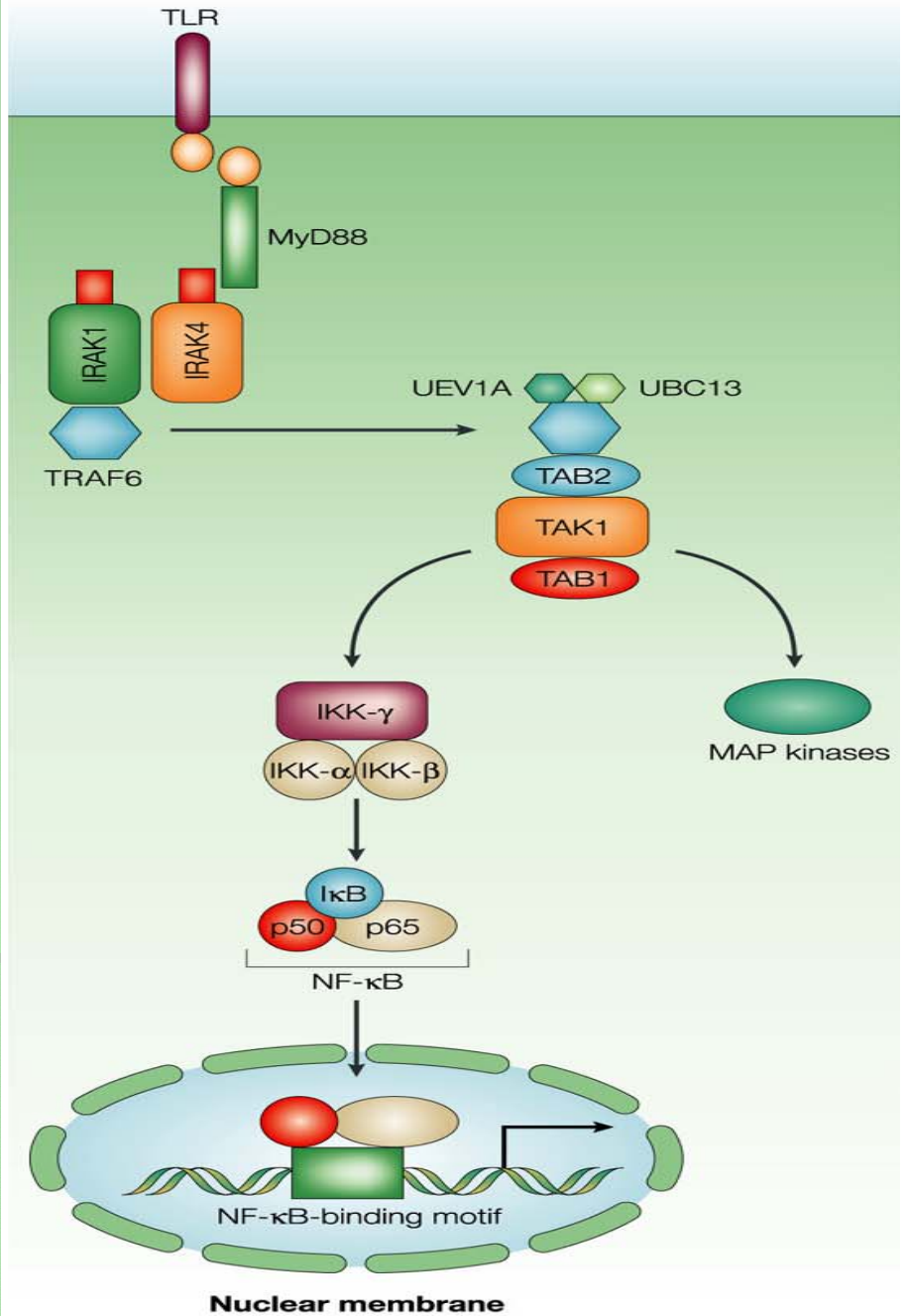
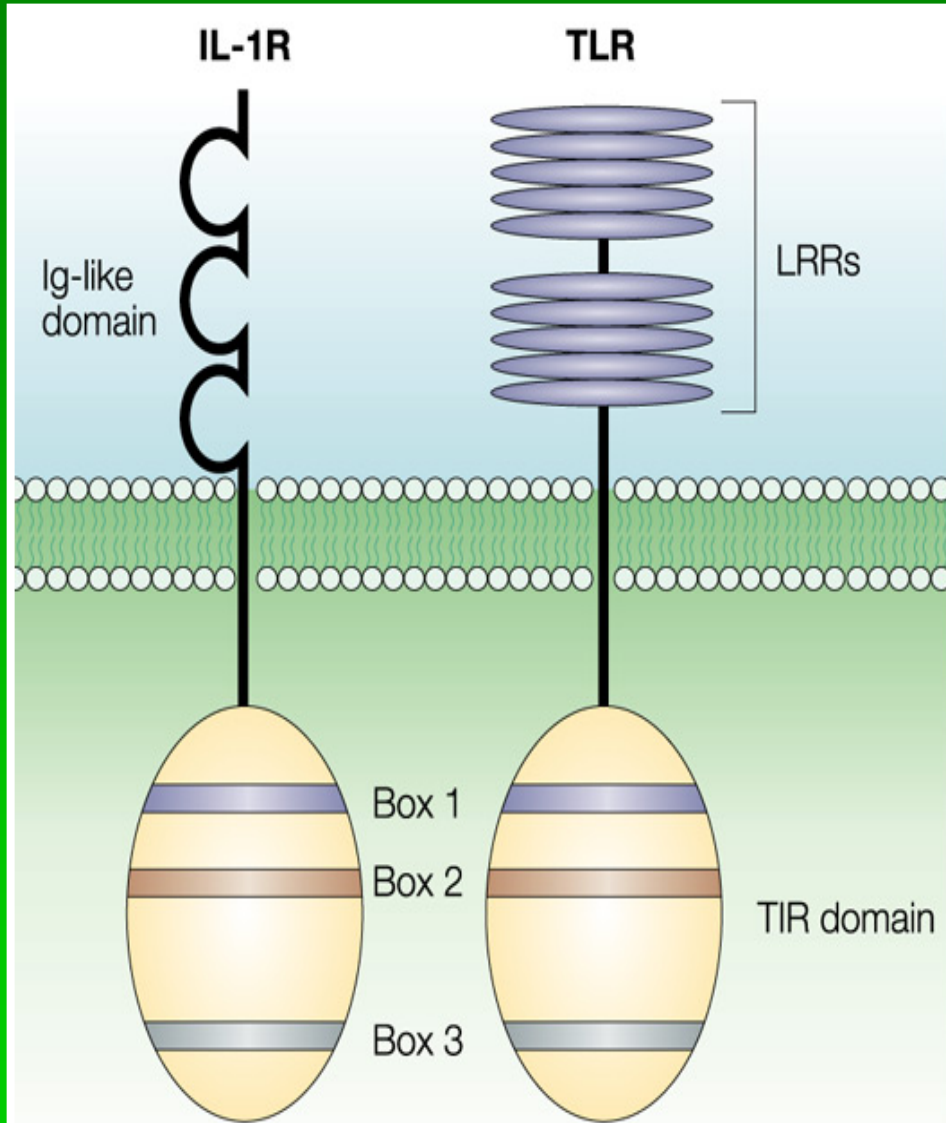
- TLR9 respuesta a ADN bacteriano y viral y oligonucleótidos sintéticos que contienen dinucleótidos CpG no metilados. Requiere ser internalizado en endosomas tardíos y lisosomas

- TLR3. Expresado casi exclusivamente en células dendríticas. Características diferentes al resto de toll, carece de dominio rico en prolina. Funciona como receptor para RNA de doble cadena

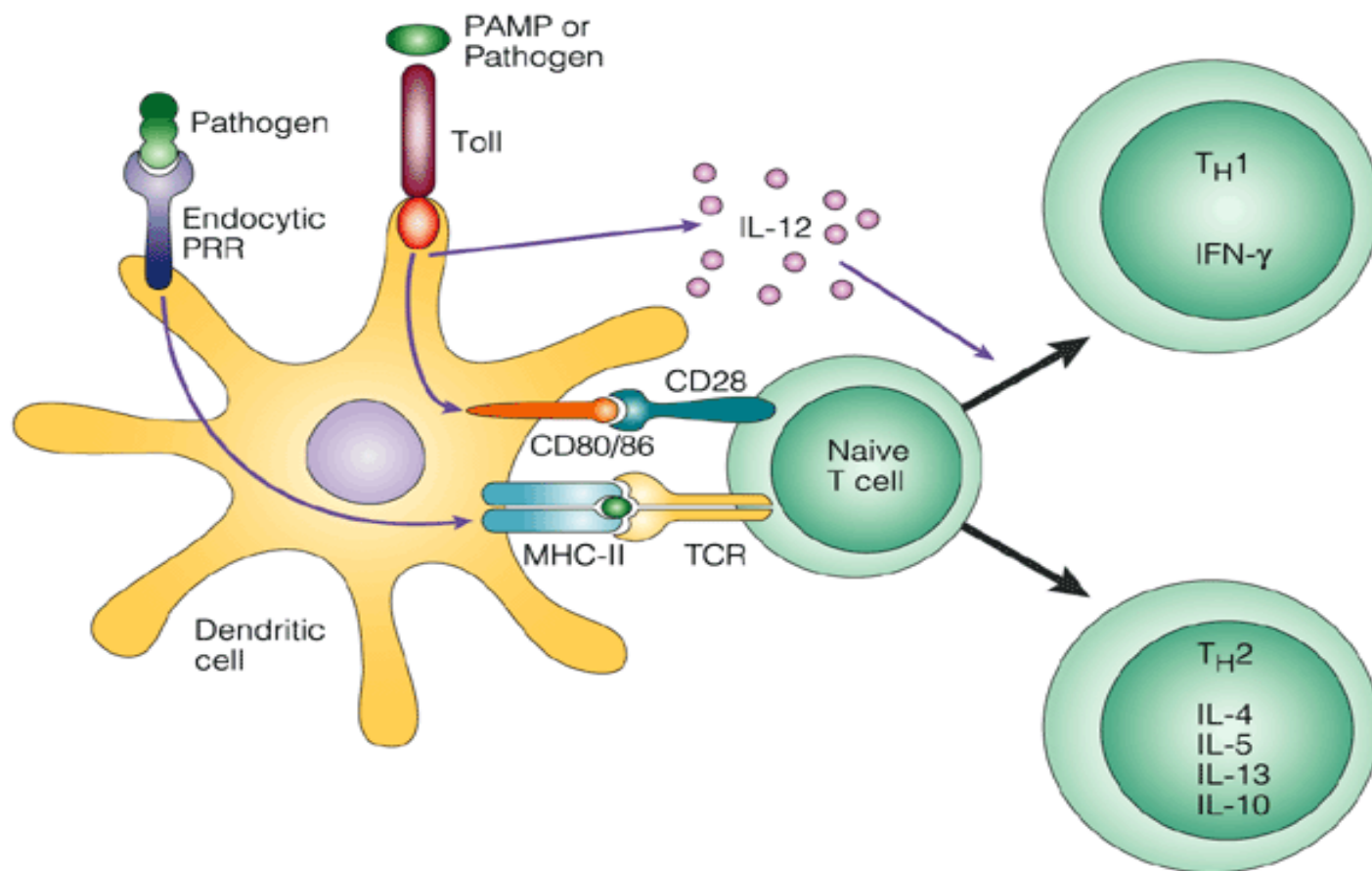
Señalización vía receptores Toll

- Diferencias en señales, generan diferentes respuestas biológicas
- TLR4 induce la producción de IL-1 β , IFN- γ , IL-12 p40, MCP-5 y óxido nítrico
- TLR2 liberan más IL-4 e IL-5, menos TNF- α y no IL-1 β , degranulación y movilización de calcio

Estructura y señalización via TLR



Papel de los receptores Toll en la respuesta inmunológica adaptativa



Inmunidad innata: conexión con inmunidad adquirida

- PRR induce la expresión y síntesis de moléculas co-estimuladoras, citocinas y quemokinas en APC
- TLR4:
 - A través de la activación de NF- κ B induce expresión de:
 - IL-1 β , IL-6, IL-8, p40 de IL-12, CD80 y CD86
- Ratones deficientes en MyD88 desarrollan patrón TH2

Papel de la señalización via Toll en la respuesta inmune adaptativa

- La expresión de diferentes grupos de receptores Toll en diferentes poblaciones de células dendríticas programadas para desencadenar repuestas Th1 o Th2 puede facilitar la función de la respuesta inmune adaptativa
- Ratones deficientes en MyD88 no generan respuesta celular a LPS, se desvía la respuesta Th1 hacia un patrón Th2

PATOLOGÍAS RELACIONADAS CON TOLL

ENFERMEDAD

TLR

MECANISMO

● INFECCIOSA

Sepsis

TLR4

LPS induce expresión de genes inflamatorios y falla orgánica.

Malaria

TLR9

Pigmento malárico induce respuesta inflamatori

Candidiasis

TLR2

Induce inmunosupresión

● AUTOINMUNES

Encefalomiелitis

TRL4

Toxina Pertussi recluta Cel.T autoreactivas dentro del SNC

LES

TLR9

Complejos IgG-Cromatina activa Cel.B y CD

Diabetes

TLR2,3,4,9

Incrementan Inmunidad innata

Cardiomiopatía

TLR2,3,4,9

Promueven función Cel. Dendríticas por presentación de antígenos cardíacos

● INFLAMATORIAS CRONICAS

Asma

TLR4

Induce respuestas Cel. Th2 para inhalar antígenos

COPD

TLR4

LPS exacerba inflamación respiratoria.

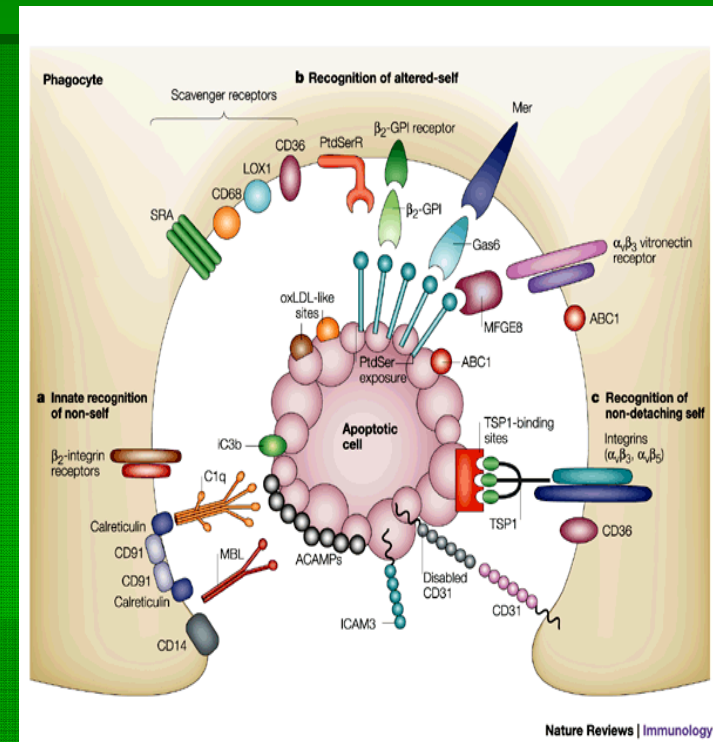
RECEPTORES SCAVENGER

- Expresados en células mieloides (macrófagos y células dendríticas) y Células Endoteliales.

- Participan en la Inmunidad Antimicrobiana, Adhesión Celular, Eliminación de Células Apoptóticas, Procesamiento de Antígenos y Aterogénesis.

Internalización de microorganismos y sus productos:

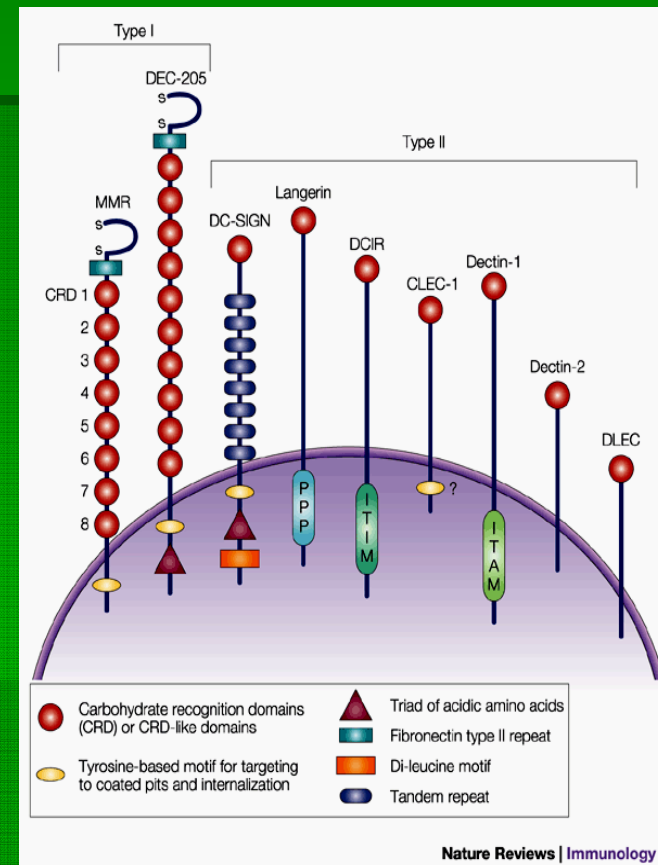
- Acido Lipoteicoico de Bacterias Gram +
- LPS de Bacterias Gram –
- Bacterias Intracelulares y CpG.DNA



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

RECEPTORES DE LECTINA TIPO C

- ❖ Contienen dominios de reconocimiento de carbohidratos (CRD). Unión a ligandos calcio-dependiente.
- ❖ Son producidos como proteínas transmembrana o secretados como proteínas solubles.
- ❖ Expresados por macrófagos y células dendríticas.
- ❖ De tipo I: MMr, DEC 205
- ❖ De tipo II: Langerina, DC-Sign, induce proliferación de células T mediada por DC.

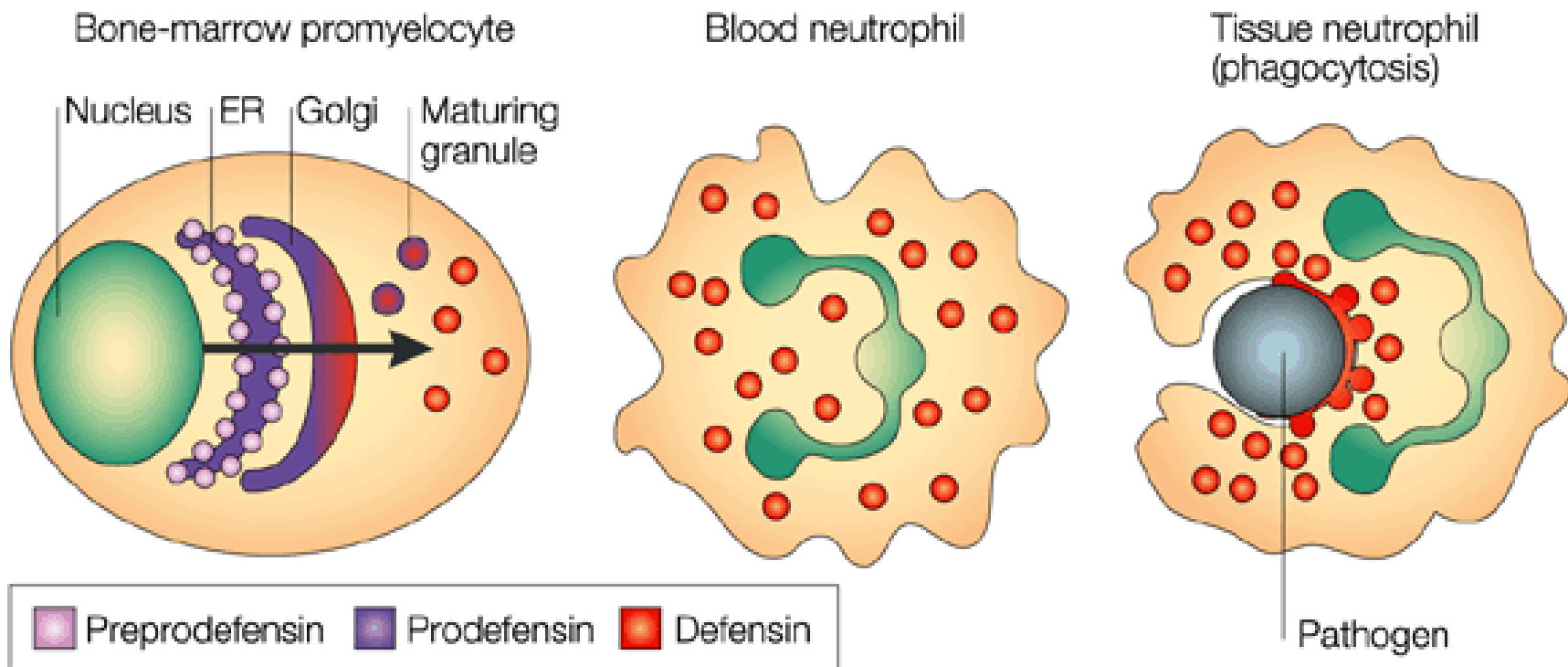


HIV, Mycobacterium tuberculosis,
Candida albicans, Helicobacter pylori,
Schistosoma mansoni, Hepatitis C.

Péptidos antimicrobianos: Las defensinas

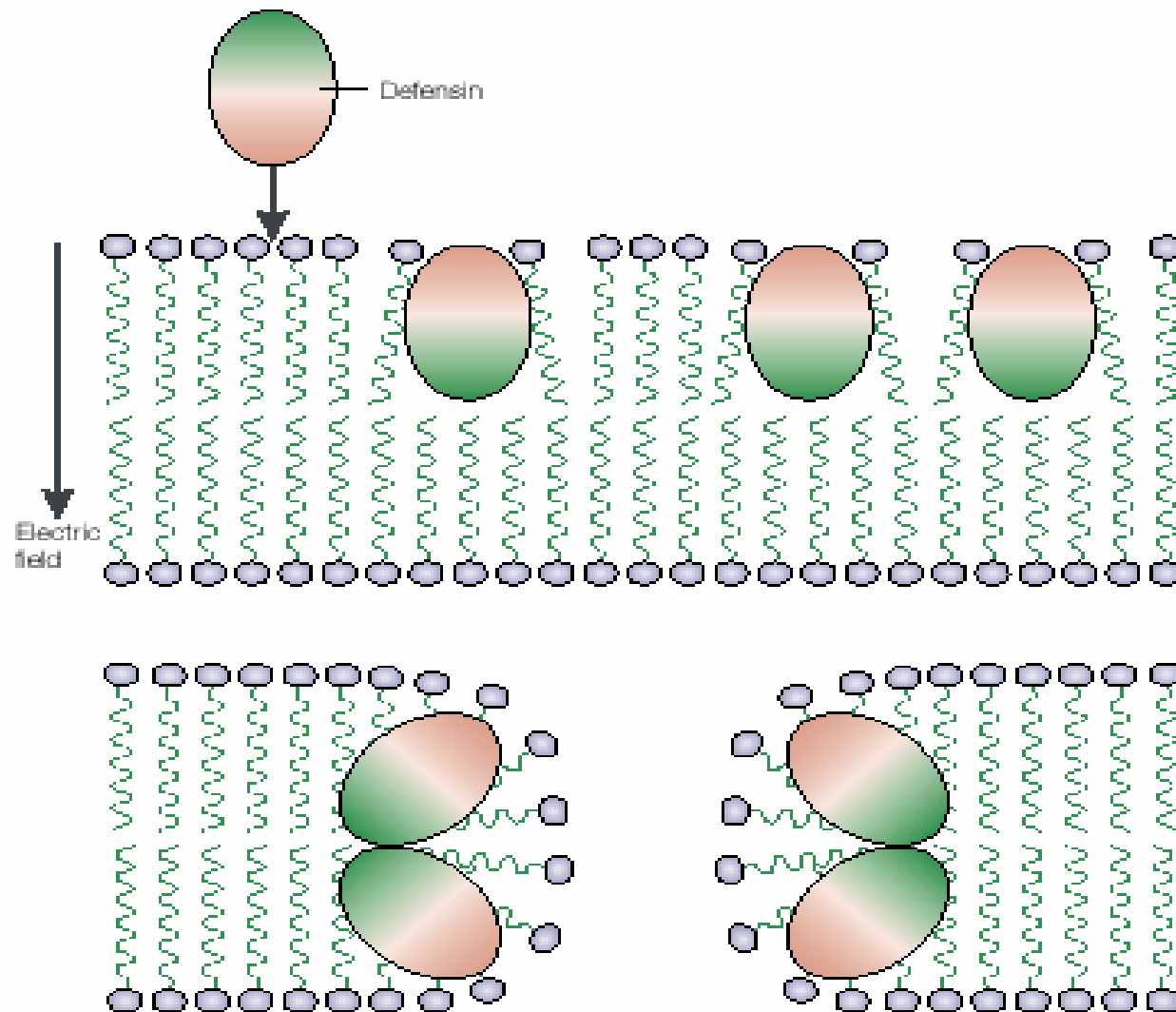
- Son polipéptidos de menos de 100 aa con actividad antimicrobiana a concentraciones fisiológicas. Dos miembros principales: defensinas y catelicidinas
- α y β defensinas: Hoja plegada beta, estructura de cisteínas con puentes disulfuro
Distribución: mayor concentración presente en gránulos de almacenamiento.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

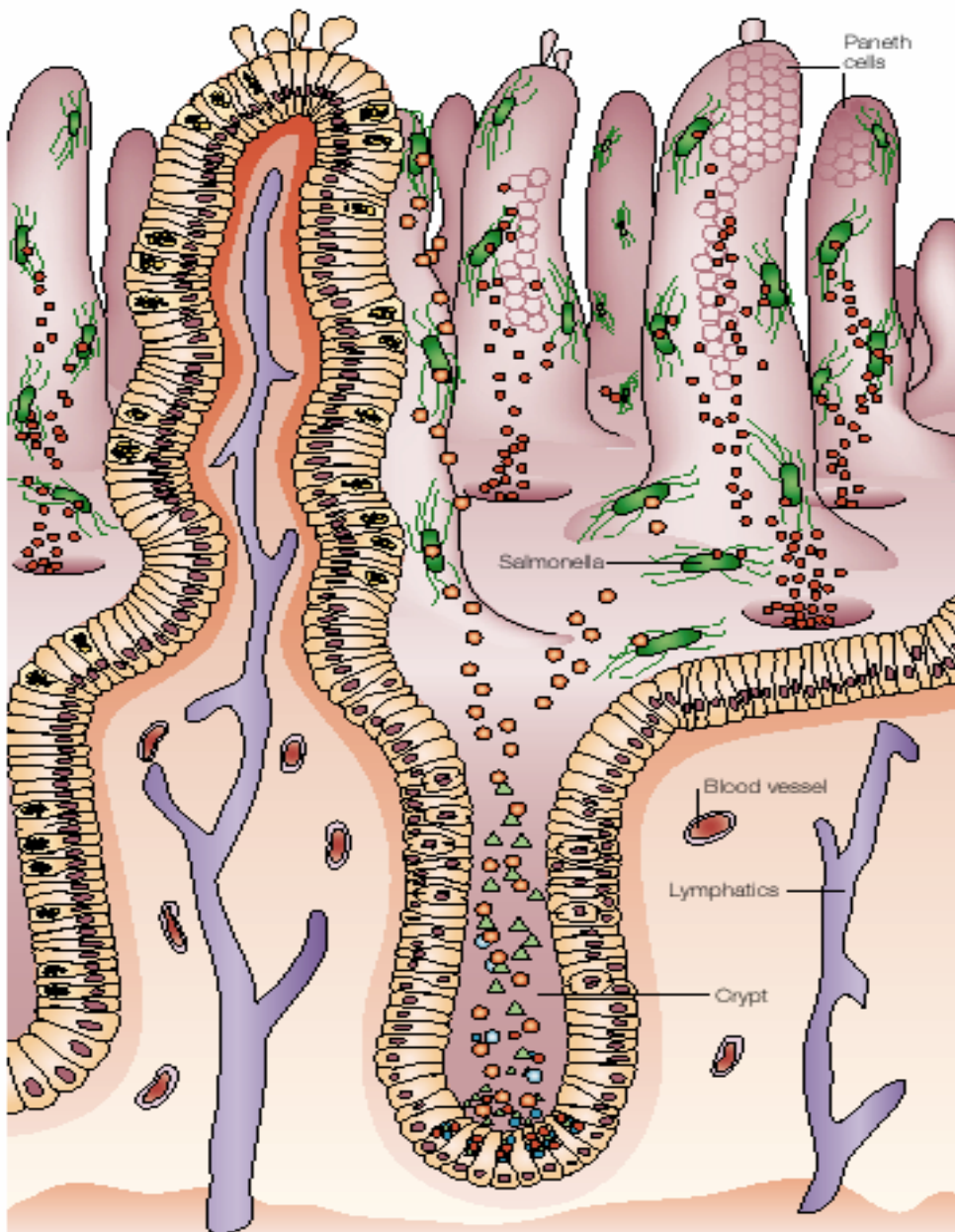
Síntesis y liberación de defensinas



Nature Reviews | Immunology

Modelo de acción de las defensinas: moléculas anfipáticas, cargas positivas y cadenas hidrofóbicas





Acción bactericida de la defensina

S: papel de la prodefensina 5, defensina 5 y tripsina a nivel de las criptas

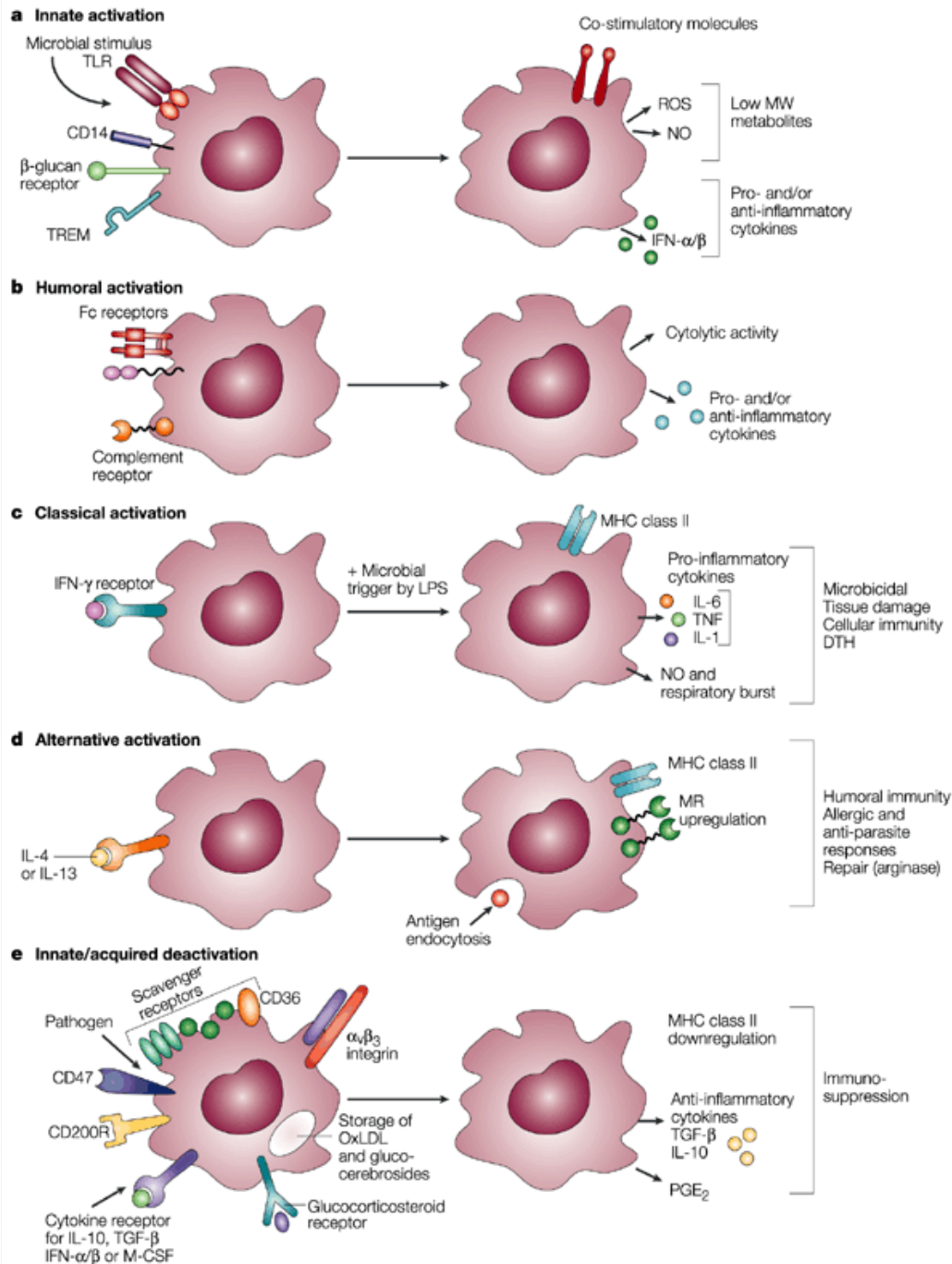
Defensinas: inducción de respuesta inmune adaptativa

- Reclutamiento de neutrófilos ricos en α -defensina
- Efecto antimicrobiano directo
- Facilitan y amplifican RI adaptativa
- Aumentan la proliferación de los linfocitos, aumentan la producción de citocinas, aumenta la respuesta de anticuerpos (IgG1, IgG2a y IgG2b)
- Reclutamiento de células dendríticas inmaduras
Disminución de expresión de moléculas de adherencia

Inmunidad Innata.

Péptidos antimicrobianos

- **Protegrinas (2kDa)**
 - Presentes en neutrófilos y liberados por la elastasa, almacenados como precursores de catelinas. Efectivos contra bacterias y cándida
- **Granulosina:** familia de proteínas análoga a saponina. Presente en T y NK. Incluye ameboporos. In vitro es efectiva contra *M tuberculosis*.
- **Histatinas:** peptidos en la saliva activos contra *C. albicans* (receptor de 67 kDa)
- **Inhibidor de la leukoproteasa secretoria:** efectivo contra hongos en las secreciones
- **Probióticos:** péptidos generados por proteólisis, ej: lactoferrina, dominio N-terminal microbicida (lactoferricina)
- **BPI 55-kDa.** (proteína que incrementa la permeabilidad bacteriana), es una proteína de unión a LPS y está presente en los neutrófilos.



Papel de los macrófagos en la Inmunidad Innata

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- γ , TNF- α , Linfotoxina, IL-3, GM-CSF, IL-5, IL-13, IL-10, IL-8, MIP-1 α , MIP-1 β , entre otras.
- Deficiencia de NK, infecciones virales severas
- Resistencia contra: *L. monocitogenes*, malaria, *T. gondii*, *Leishmania*.

Citotoxicidad

▪ CD8 citotóxicas

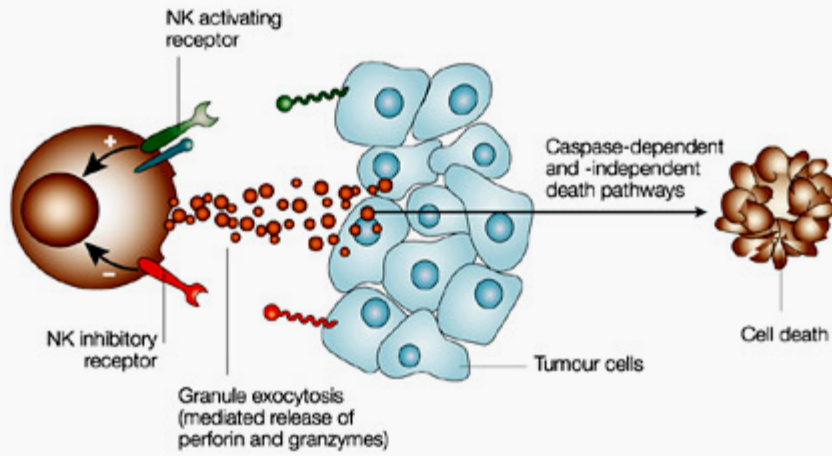
- Educadas para reconocer péptidos
- Gránulos citolíticos formadores de poros
- Poseen perforina análogo al C9, granzime (neoformada)
- Citotóxicidad vía FasL
- Pico máximo de activación 5-8 días

▪ Células NK

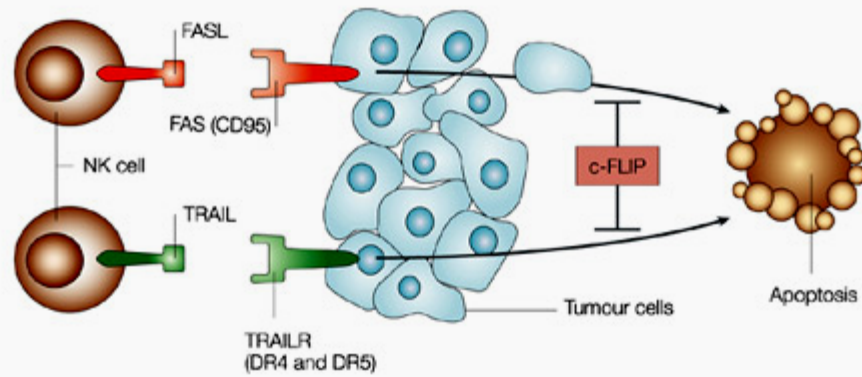
- Reconocen MHC propias
- Gránulos citolíticos formadores de poros
- Poseen perforina análogo al C9, granzime (constitutivamente)
- Citotóxicidad vía FasL
- Pico máximo de activación 1-3 días

Lisis mediada por NK

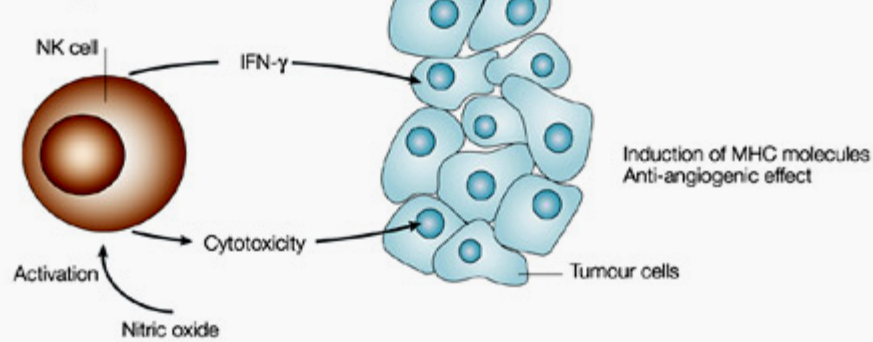
a Granule exocytosis pathway



b Death-receptor pathway



c IFN- γ , nitric oxide



Papel de las Quimioquinas en la conexión: inmunidad innata/inmunidad adquirida

- Eventos mediados por TLRs para el reclutamiento de células dendríticas inmaduras hacia los sitios de entrada de los patógenos, y el traslado de estos a los nódulos linfáticos en donde activarán a células T vírgenes.
- La activación mediada por TLR induce la liberación de quemokinas a partir de los macrófagos residentes y células dendríticas, reclutando diferentes grupos de leucocitos
- Asociación entre la activación de respuesta TH2 y la eosinofilia tisular

Tráfico de CD mediado por quemokinas

