

MECANISMOS DE AMPLIFICACIÓN DE LA RESPUESTA INMUNOLÓGICA

José Angel Cova, MD

jacova@ula.ve

INMUNIDAD INNATA

- * MECANISMOS DE DEFENSA ACTIVOS PREVIO AL ENCUENTRO CON EL ANTÍGENO
- * SON MECANISMOS NO MODIFICADOS POR ENCUENTROS SUBSIGUIENTES CON EL ANTÍGENO
- * ES LA RESPUESTA INICIAL A LAS INFECCIONES
- * SUS MECANISMOS EFECTORES SON, A MENUDO, USADOS POR LA INMUNIDAD ESPECÍFICA
- * INFLUYE EN LA NATURALEZA Y EFECTIVIDAD DE LA INMUNIDAD ESPECÍFICA

INMUNIDAD INNATA

* BARRERAS:

* Epitelio

* Defensinas

* Linfocitos Intraepiteliales

Previene la entrada microbiana

Destrucción microbiana

Destrucción microbiana

* CÉLULAS EFECTORAS CIRCULANTES:

* Neutrófilos

* Macrófagos

* Células NK

Fagocitosis

Fagocitosis e Inflamación

Lisis de células infectadas, Activ. de MØ

* PROTEÍNAS EFECTORAS CIRCULANTES:

* Complemento

* Lectina de Unión a Manosa

* Proteína C Reactiva

* Factores de Coagulación

Microbicida, Opsonización.

Opsonización, Microbicida

Opsonización

Limita los tejidos infectados

* CITOKINAS:

* TNF, IL-1, Quimiocinas

* IFN- α , β

* IFN- γ

* IL-12

Inflamación

Resistencia viral

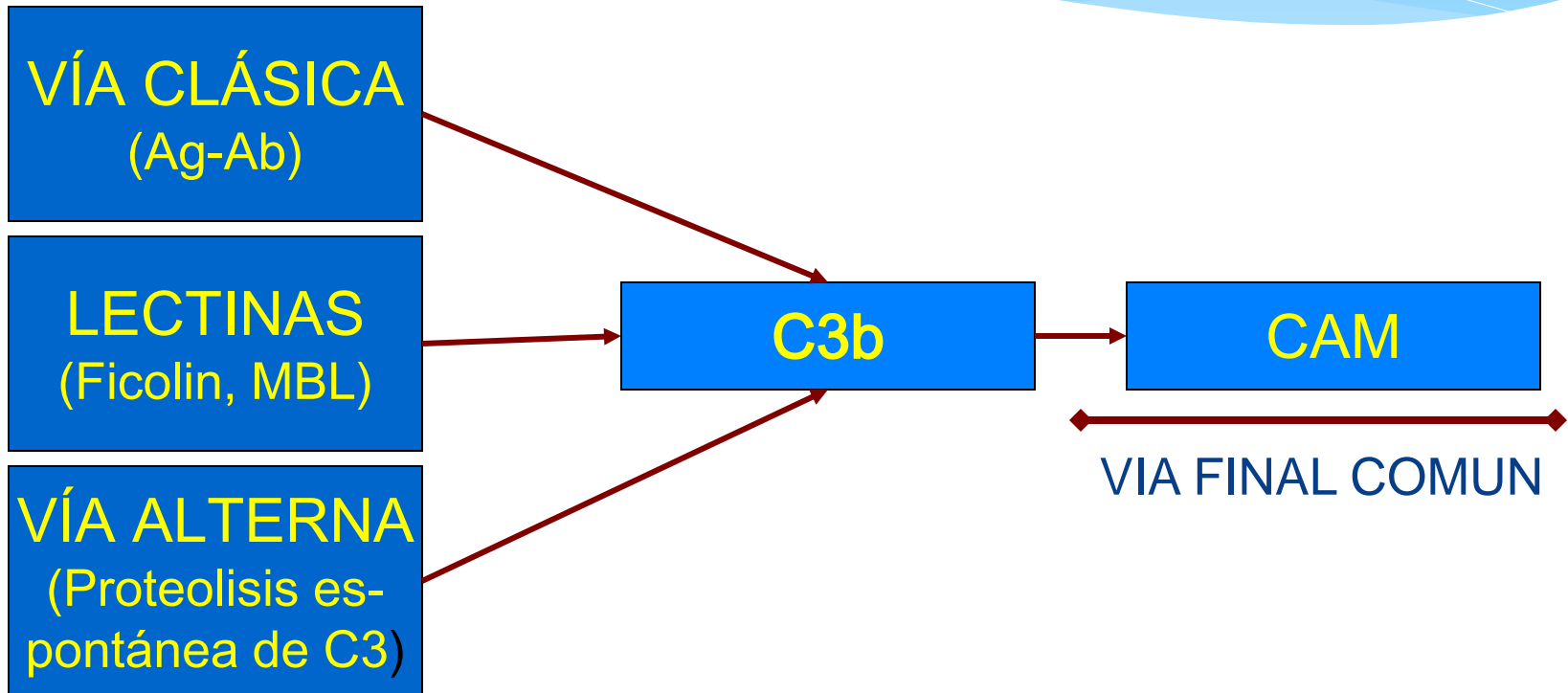
Activación de MØ

Producción de IFN por NK y T, ión

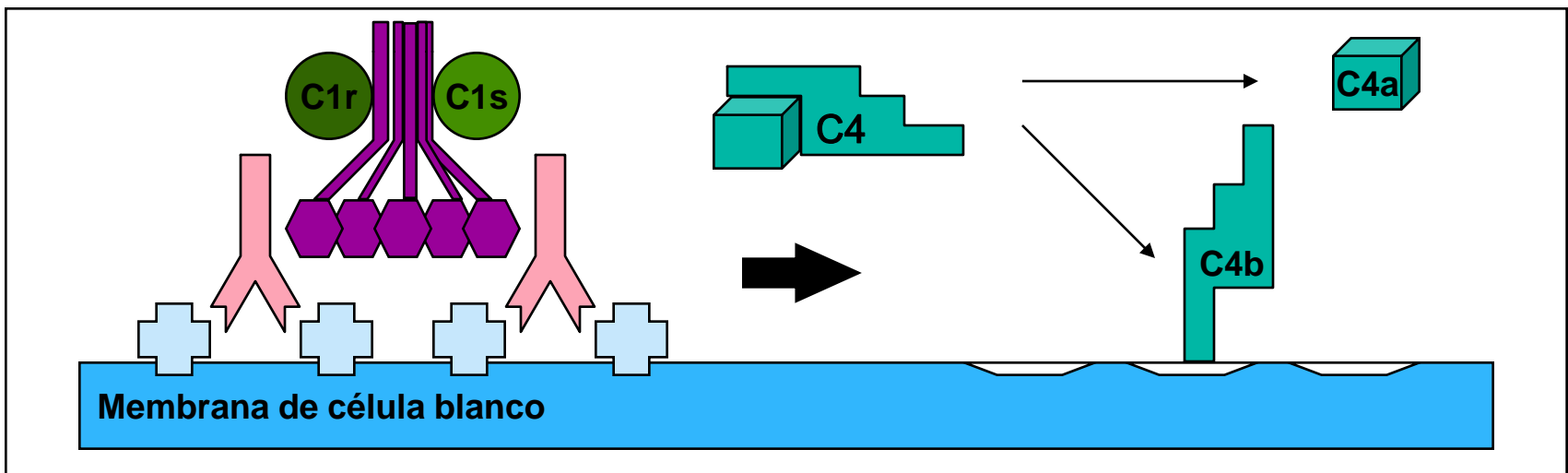
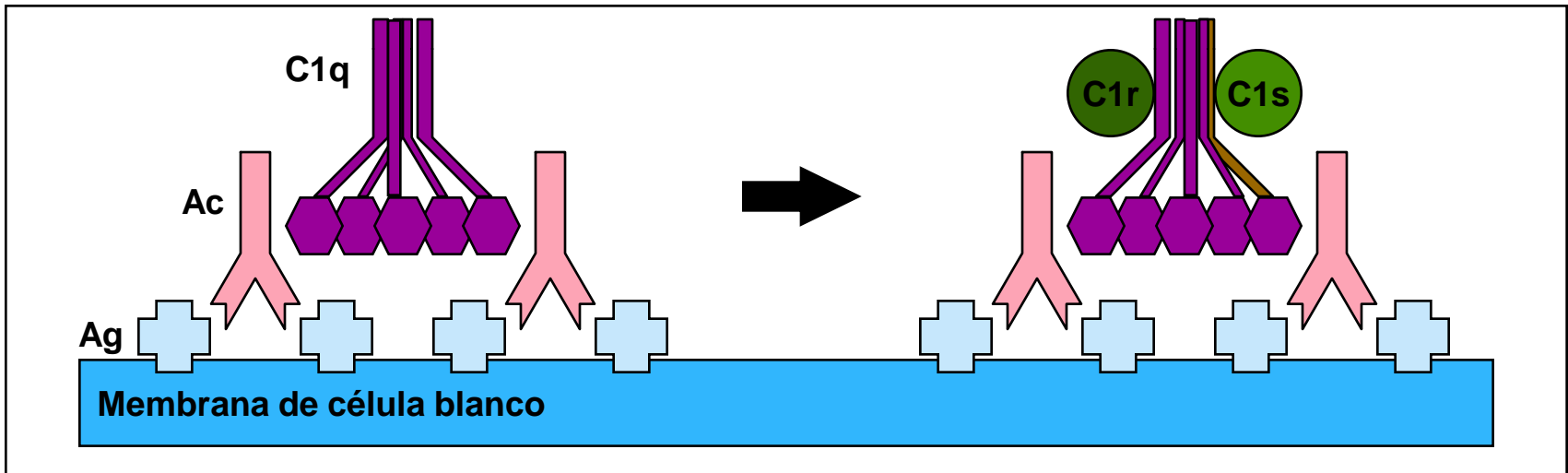
SISTEMA DE COMPLEMENTO.

- Sistema compuesto de > 30 proteínas y glicoproteínas presentes en el plasma o unidos a superficies celulares.
- Participan en fenómenos biológicos que incluyen defensa contra bacterias, virus y otras partículas extrañas; por medio de mecanismos como la lisis, fagocitosis, inflamación e inmunoregulación.

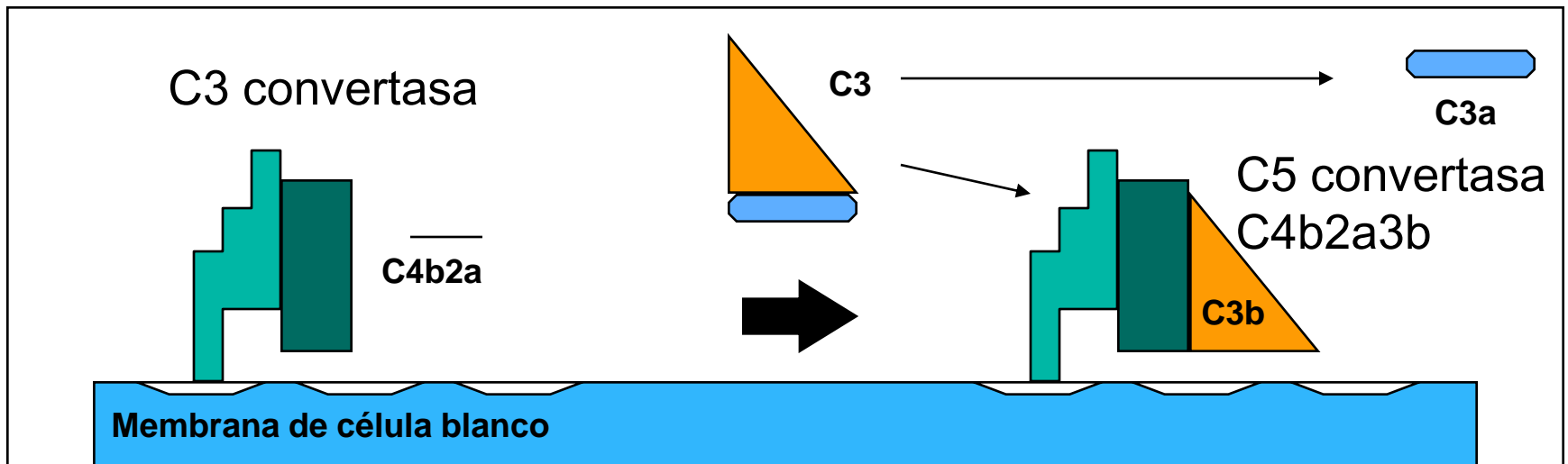
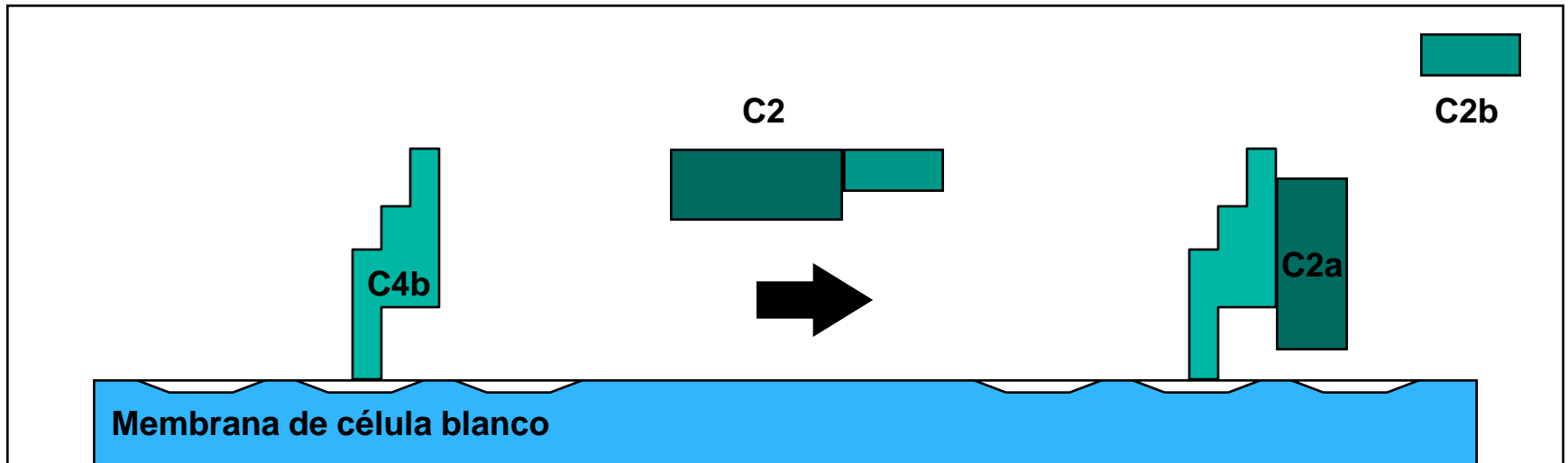
SISTEMA DE COMPLEMENTO: Fases de la activación



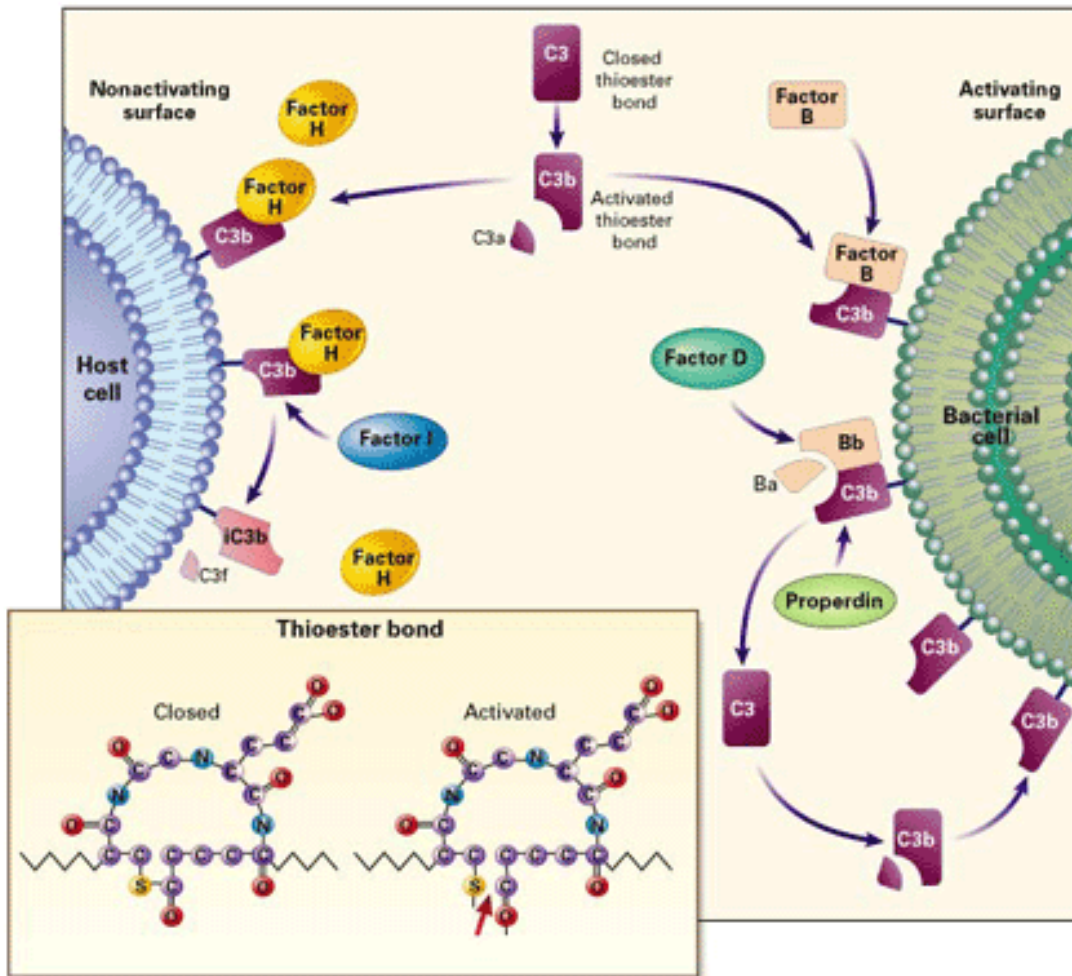
COMPLEMENTO VÍA CLÁSICA



COMPLEMENTO VÍA CLÁSICA

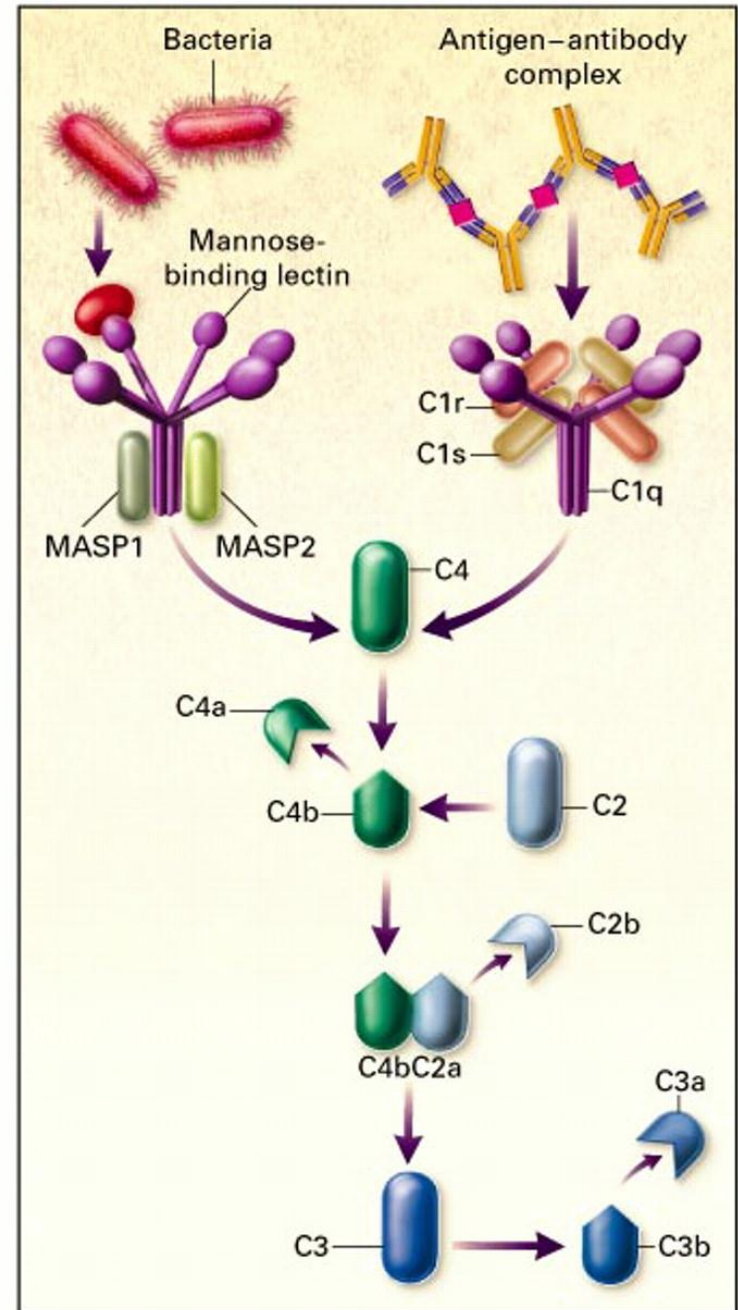


COMPLEMENTO VÍA ALTERNA

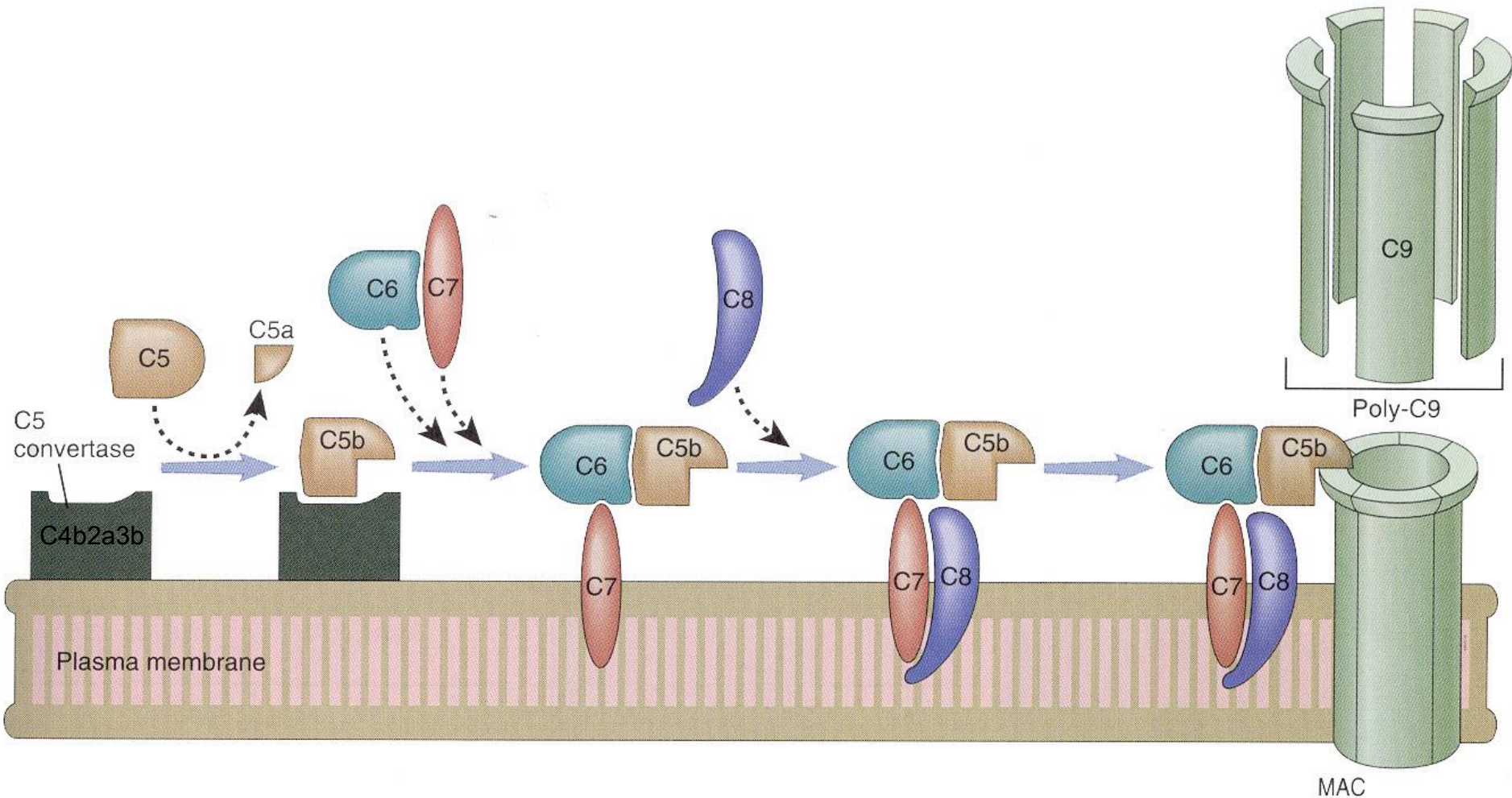


(C3b)₂Bb ó (C3b)_nBb
C5 convertasa

VÍA DE LA LECTINA DE UNIÓN A MANOSA



COMPLEMENTO VÍA FINAL COMÚN



COMPLEMENTO

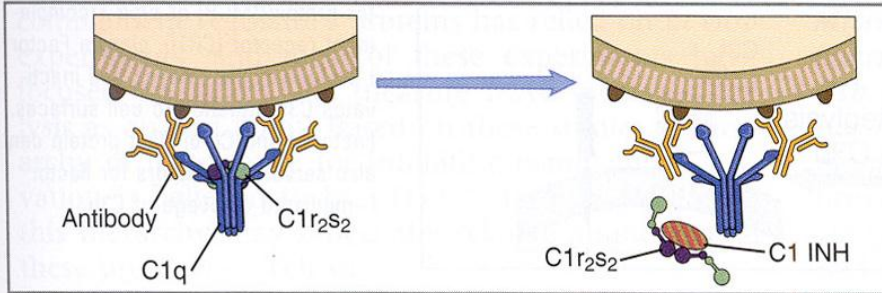
REGULACIÓN

<u>PROTEÍNA</u>	<u>ESTRUCTURA</u>	<u>DISTRIBUCIÓN</u>	<u>ACTÚA SOBRE</u>	<u>FUNCIÓN</u>
C1 Inhibidor	104 kD	Plasma	C1r, C1s	Inhibidor de proteasa de serina; disocia a C1r y C1s de C1q
Factor I	88 kD; dímero de sub-unid. de 38 y 50 kD	Plasma	C4b, C3b	Proteasa de serina; corta C3b y C4b usando Factor H, MCP, C4BP o CR1
Factor H	150 kD; CCPRs múltiple	Plasma	C3b	Une a C3b y desplaza a Bb Cofactor para Factor I
C4BP	570 kD; CCPRs múltiple	Plasma	C4b	Une a C4b y desplaza a C2 Cofactor para Factor I
MCP (CD46)	45-70 kD; 4 CCPRs	Leucocitos, Cél epiteliales y endoteliales	C3b, C4b	Cofactor para la degradación de C3b y C4b mediada por Factor I
DAF	70 kD; Ligado a GPI, 4 CCPRs	Células sang., epiteliales y endoteliales	C4b2b, C3bBb	Disocia las convertasas de C3
CD59	18 kD, ligado a GPI	Células sang., epiteliales y endoteliales	C7, C8	Bloquea la unión de C9 y previene la formación del CAM

COMPLEMENTO REGULACIÓN

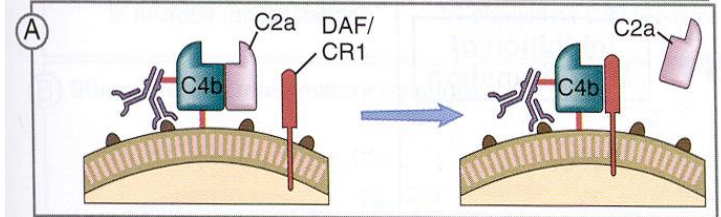
C1q binds to antigen-complexed antibodies, resulting in activation of C1_{r2s2}

C1 INH prevents C1_{r2s2} from becoming proteolytically active



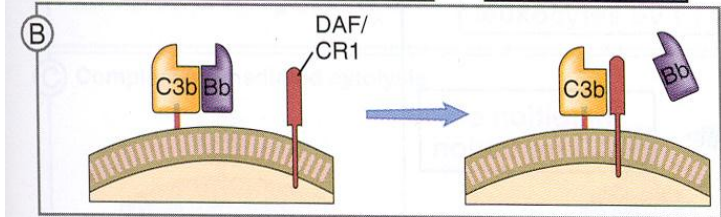
Formation of C4b2a complex (classical pathway C3 convertase)

DAF, MCP, and CR1 displace C2a from C4b



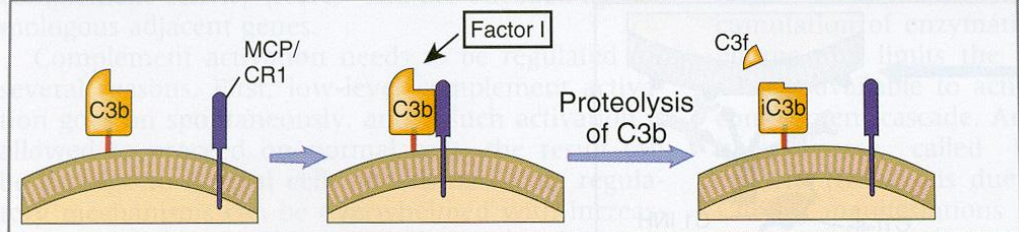
Formation of C3bBb complex (alternative pathway C3 convertase)

DAF and CR1 displace Bb from C3b



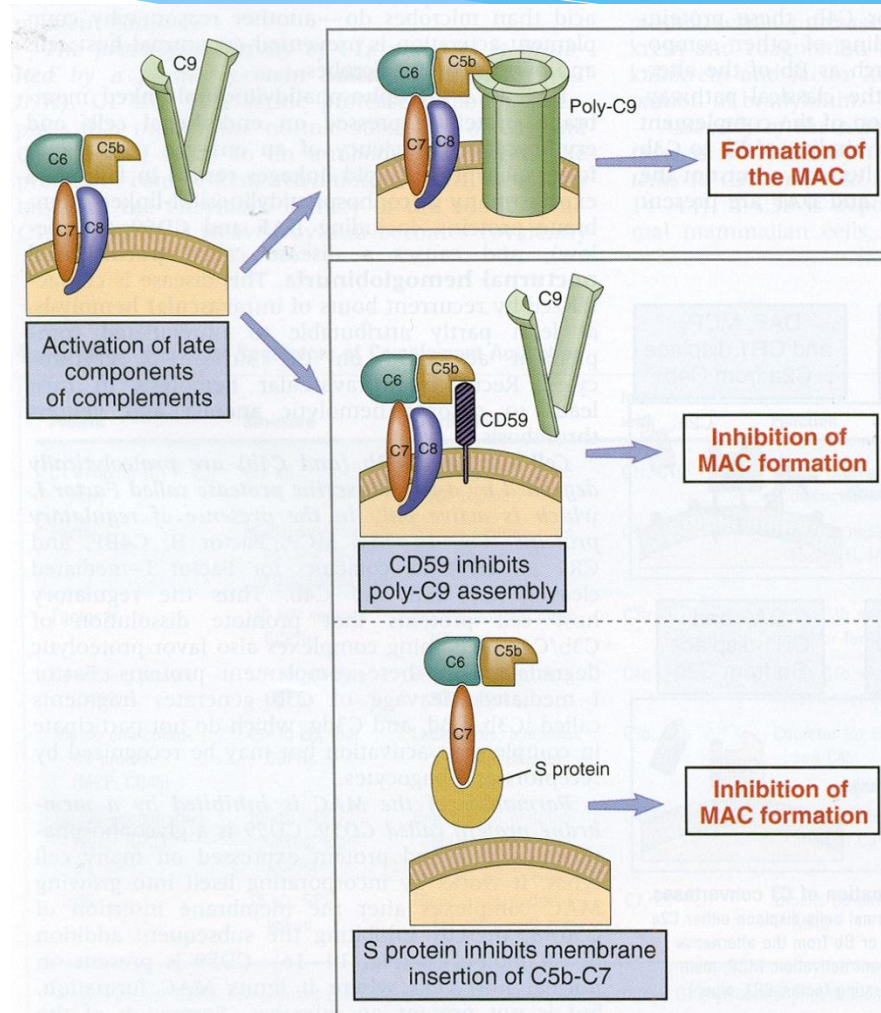
Covalent attachment of C3b (or C4b) to cells

MCP (and CR1) act as cofactors for Factor I-mediated proteolytic cleavage of C3b, producing iC3b



COMPLEMENTO

REGULACIÓN



COMPLEMENTO

RECEPTORES

<u>RECEPTOR</u>	<u>ESTRUCTURA</u>	<u>LIGANDO</u>	<u>DISTRIBUCIÓN</u>	<u>FUNCIÓN</u>
CR1 (CD35)	CCPRs múltiple; 160-250 kD	C3b>C4b>iC3b	Macrófagos, Neutrófilos, Cél T y B, Eritrocitos, Eosinófilos, FDCs	Fagocitosis Aclaramiento de Comp Inm Promueve disociación de Convertasa de C3
CR2 (CD21)	CCPRs múltiple; 145 kD	C3d/C3dg>iC3b	Linf B, FDCs, Epitelio nasofaríngeo	Coreceptor para activ de linf B Atrapamiento del Ag en CG
CR3 (Mac-1, CD11b/CD18)	Integrina (α de 165 kD y β_2 de 95 kD)	iC3b, ICAM-1, También microbios	Macrófagos, Neutrófilos, Cel NK	Fagocitosis Adhesión vascular
CR4 (p150/95, CD11c/CD18)	Integrina (α de 150 kD y β_2 de 95 kD)	iC3b	Macrófagos, Neutrófilos, Cél NK	Fagocitosis Adhesión vascular

COMPLEMENTO

FUNCIONES

- * Defensa contra agentes infecciosos: Opsonización, Quimiotaxis y Activación de leucocitos, Lisis de bacterias y células.
- * Conexión entre la Inmunidad Innata y Adaptativa: Aumento de la respuesta por Abs, Incremento de la Memoria Inmunológica.
- * Eliminación de Complejos Inmunológicos de los tejidos y de células apoptóticas.

LECTINAS

VÍA CLÁSICA

VÍA ALTERNA

C3b

CAM

ESTUDIO DEL COMPLEMENTO

CH50/AH50

CH50 A CERO
AH50 A CERO

CH50 A CERO
AH50 NORMAL

CH50 NORMAL
AH50 A CERO

C3, C5, C6-9
Defic. de FI ó FH
Vía Final

C1q, C1r, C1s, C4
Vía Clásica

Properdin, FB, FD
Vía Alterna

SI UN TITULO SERICO DE 0 ES HALLADO ESTE DEBE REPETIRSE

COMPLEMENTO

DEFICIENCIAS HEREDITARIAS

TABLE 3. CLINICAL EFFECTS OF HEREDITARY COMPLEMENT DEFICIENCIES.*

COMPLEMENTARY DEFICIENCY	CONSEQUENCE OF COMPLEMENT ACTINATION	CLINICAL ASSOCIATION
C3	Loss of major complement opsonin and failure to activate membrane-attack-complex pathway	Pyogenic bacterial infections, may be accompanied by distinctive rash Membranoproliferative glomerulonephritis
C3, properdin, membrane-attack-complex proteins	Failure to form membrane-attack complex	Neisserial infection
C1 inhibitor	Loss of regulation of C1 and failure to activate kallikrein	Angioedema
CD59	Failure to prevent the formation of membrane-attack complex on autologous cells	Hemolysis, thrombosis
C1q, C1r and C1s, C4, C2	Failure to activate the classical pathway	Systemic lupus erythematosus
Factor H and factor I	Failure to regulate the activation of C3; severe secondary C3 deficiency	Hemolytic-uremic syndrome Membranoproliferative glomerulonephritis

*C1 inhibitor, CD59, factor H, and factor I are regulatory proteins of the complement system. The other proteins are members of the activation pathways of complement (as shown in Fig. 1). C3 deficiency is associated with both infectious and inflammatory diseases.

FAGOCITOSIS

“Definición”

Es el proceso por el cual células **especializadas** buscan, localizan, identifican e introducen a su citoplasma partículas, gérmenes o células extrañas para destruirlos y extraer de ellos los antígenos que se deben **presentar** a los linfocitos.

Clasificación de los fagocitos:
Profesionales
No Profesionales

FAGOCITOSIS

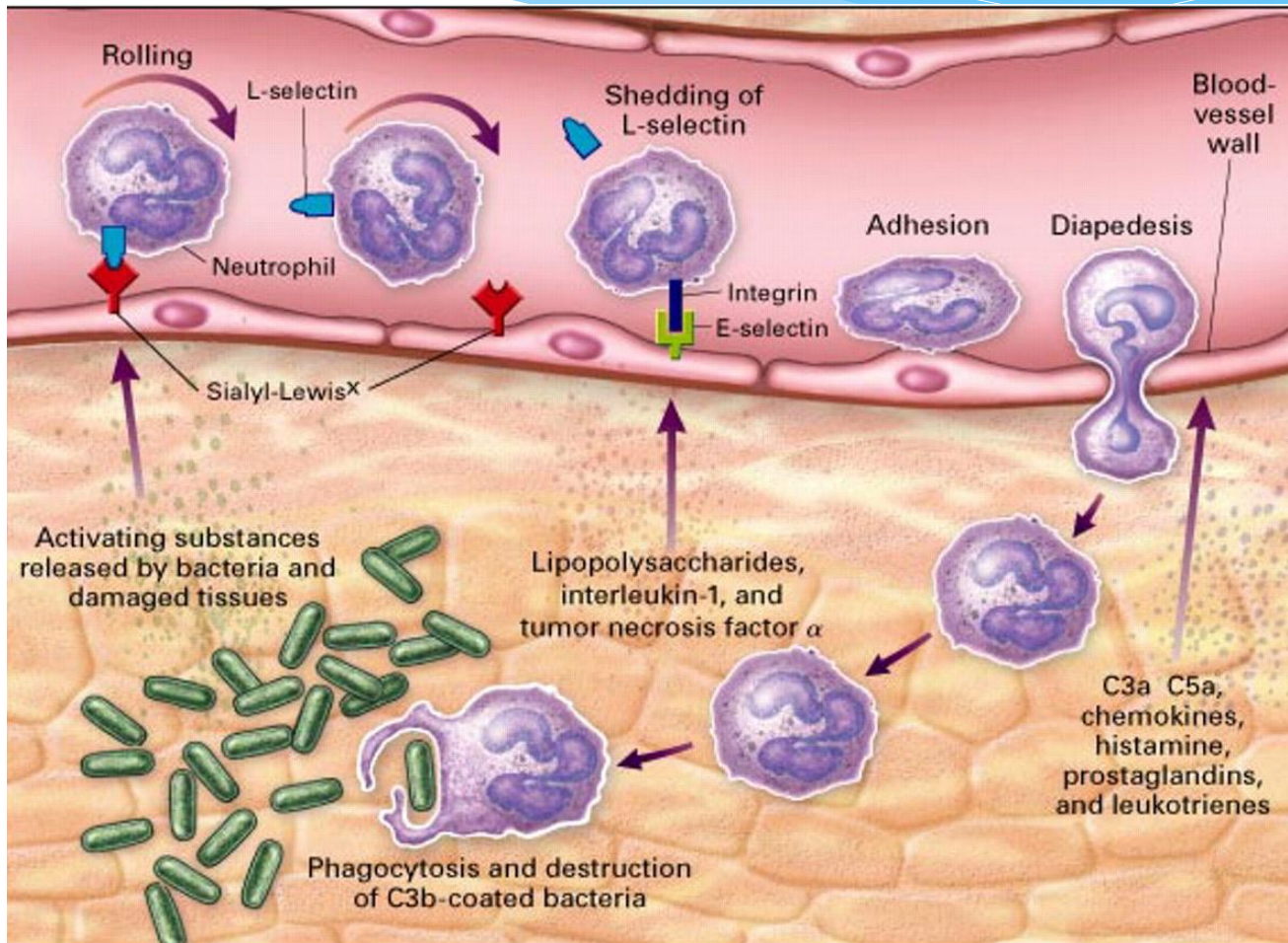
GENERALIDADES

- * Forma de internalización celular para la captura de partículas grandes ($>0,5 \mu$ de espesor) por un mecanismo dependiente de actina.
- * Interviene en:
 - * Captura y degradación de agentes infecciosos y células seniles
 - * Interviene en el desarrollo y remodelamiento de tejidos
 - * Participa en la respuesta inmune específica y en la inflamación

FAGOCITOSIS

MIGRACIÓN AL FOCO INFLAMATORIO

B
U
S
C
A
N



FAGOCITOSIS

L
O
C
A
L
I
Z
A
N

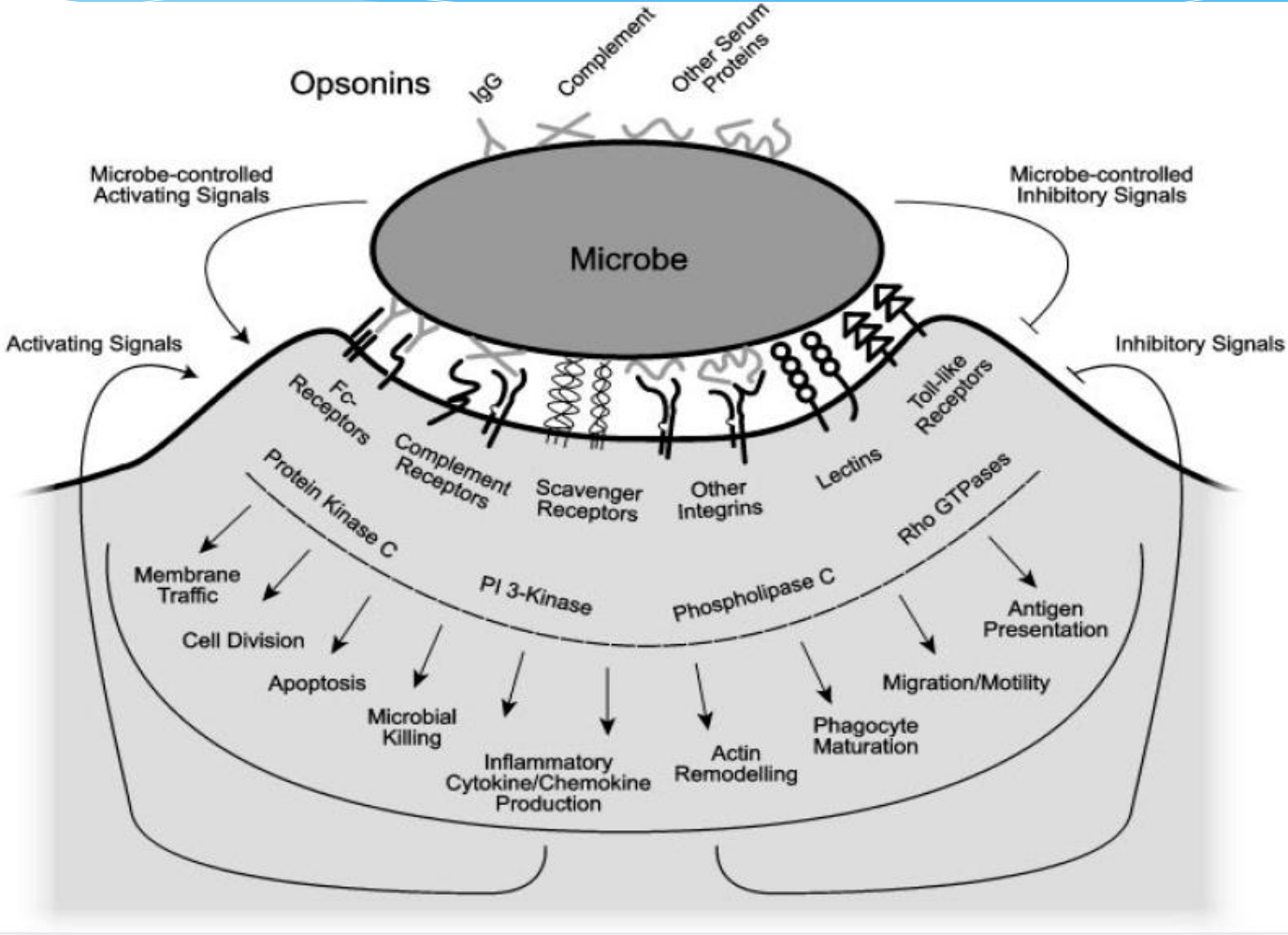


TABLE 1 Phagocytic receptors for microbes

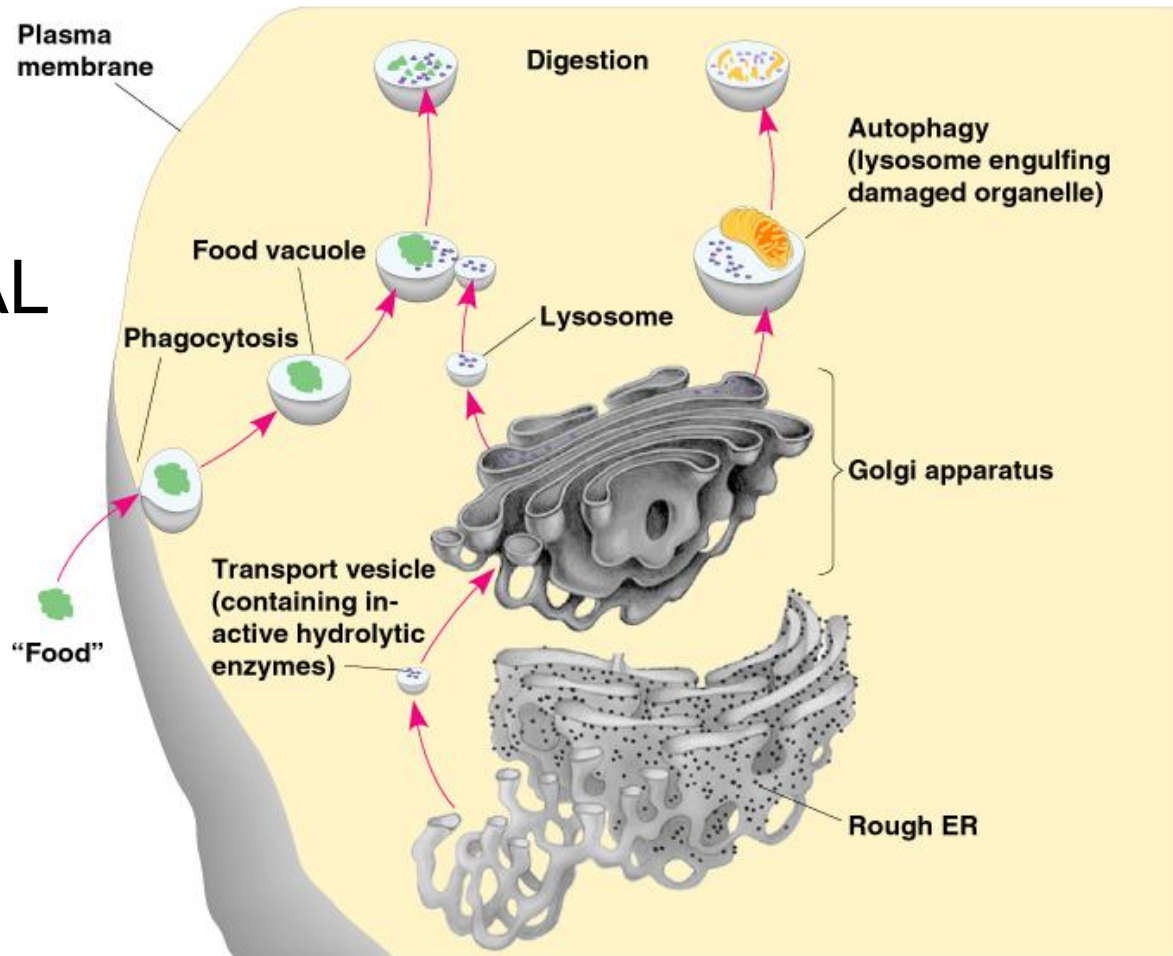
Receptors that participate in phagocytosis of microbes	Ligands	References
Fc-Receptors:		
Fc γ RI (CD64)	IgG-, CRP-, SAP-opsionized particles	(20–23)
Fc γ RII* (CD32)	IgG-, CRP-, SAP-opsionized particles	(20–23)
Fc γ RIII (CD16)	IgG-, CRP-, SAP-opsionized particles	(20–23)
Fc ϵ RI	IgE-opsionized particles	(24)
Fc ϵ RII (CD23)	IgE-opsionized particles	(25)
Fc α RI (CD89)	IgA-opsionized particles	(26)
Complement receptors:		
CR1 (CD35)	MBL-, C1q-, C4b-, C3b-opsionized particles	(27)
CR3 ($\alpha_M\beta_2$, CD11b/CD18, Mac1)	iC3b-opsionized particles	(28)
CR4 ($\alpha_X\beta_2$, CD11c/CD18, gp150/95)	iC3b-opsionized particles	(29)
Various integrins:		
$\alpha_5\beta_1$ (CD49e/CD29)	Fibronectin/Vitronectin-opsionized particles	(30)
$\alpha_4\beta_1$ (CD49d/CD29)		
$\alpha_v\beta_3$ (CD51/CD61)		
Scavenger receptors:		
SRA	Bacteria, LPS, Lipoteichoic Acid	(31)
MARCO	Bacteria	(32)
Mannose receptor (CD206)	Mannan	(33)
Dectin-1	β 1,3-glucan	(34)
CD14	LPS, peptidoglycan,	(35, 36)
C1qR(P)	C1q, MBL, SPA	(37)

*In humans, Fc γ RIIA is an activating phagocytic receptor, and Fc γ RIIB is an inhibitory receptor. Mice express only Fc γ RIIB. CRP, C-reactive protein; SAP, Serum amyloid P.

FAGOCITOSIS

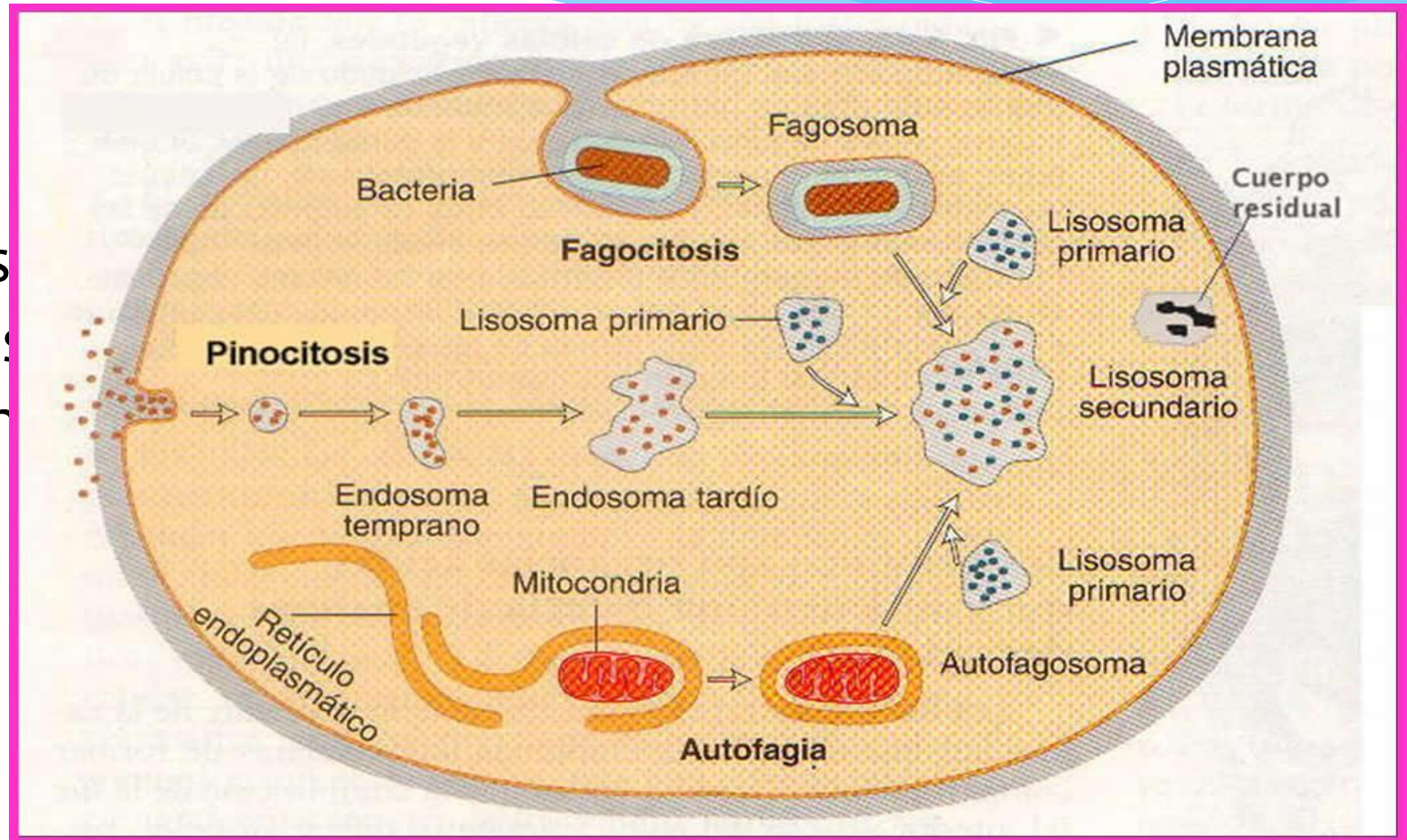
FORMACION DEL FAGOSOMA

INTRODUCEN AL
CITOPLASMA



ETAPAS DE LA FAGOCITOSIS

MADURACIÓN DEL FAGOSOMA



* Es
los
en
el

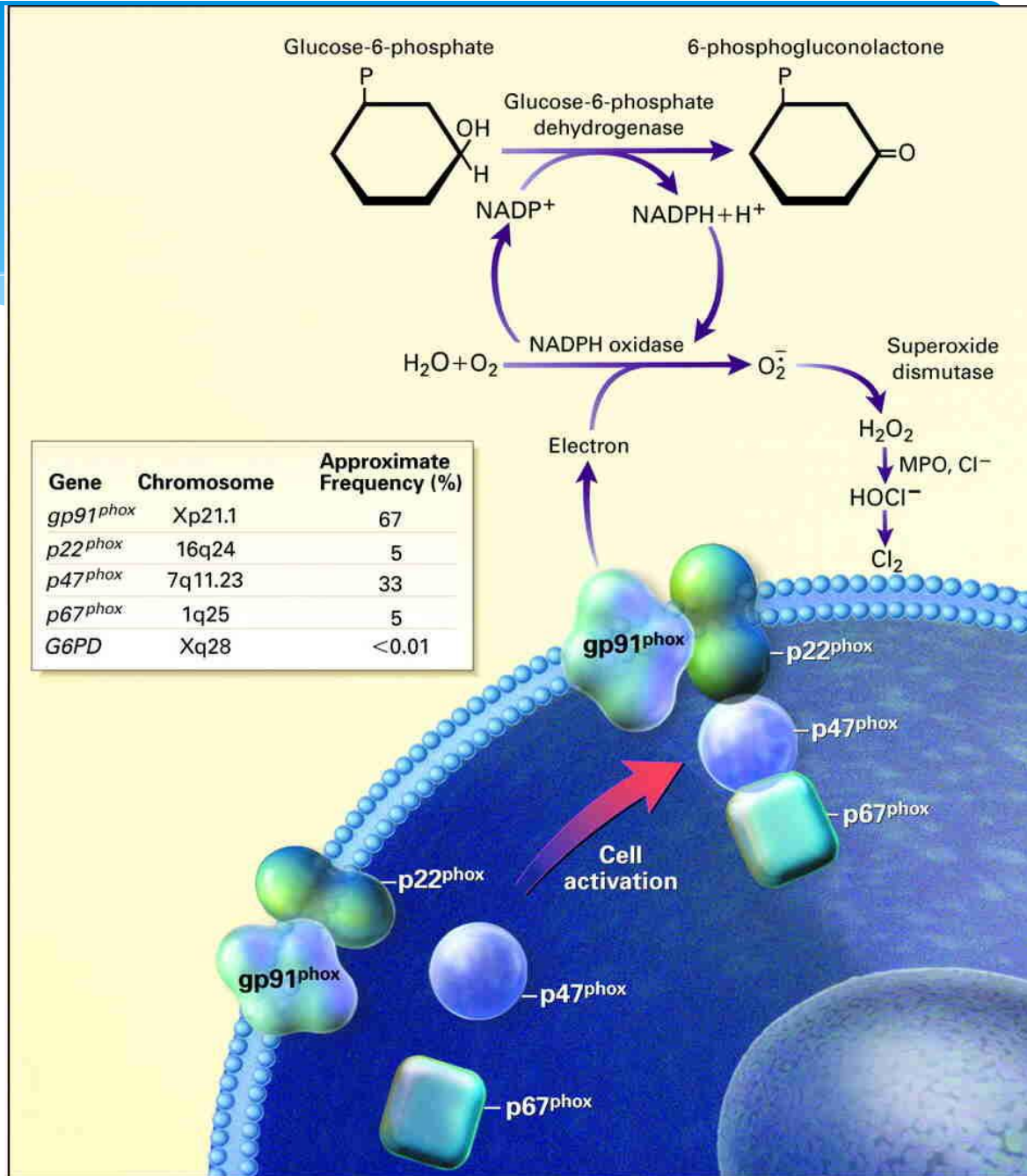
por
on
nar

ETAPAS DE LA FAGOCITOSIS

DIGESTIÓN

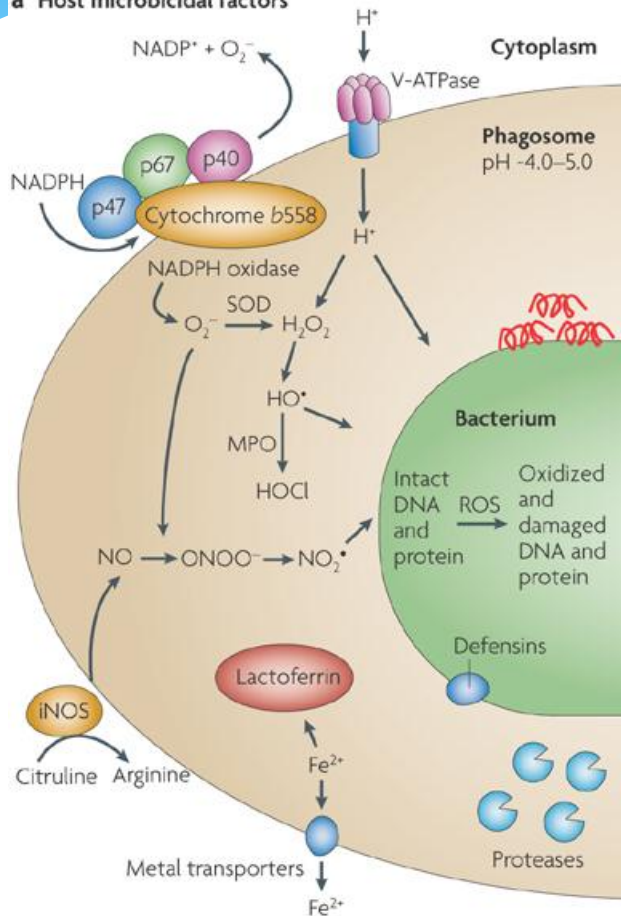
	Gránulos Azurófilicos	Gránulos Específicos	Gránulos de Gelatinasa
Proteínas solubles: Microbicidas Otras enzimas Otras proteínas	Mieloperoxidasa Lisozyma Defensinas Hidrolasas ácidas Elastasa Catepsina G Proteinasa 3 Azurocidina	Lisozyma Colagenasa Gelatinasa Lactoferrina β_2 -microglobulina Prot. Unión a B ₁₂	Gelatinasa
Prot. de membrana: Receptores para Otras proteínas	CD63	Complemento (CR3) Quemokinas N-formil-péptidos Laminina Vitronectina Mac-1 (CD11b/CD18)	Complemento (CR1) IgG (Fc γ RIII) Mac-1 (CD11b/CD18)

Formación de ROI

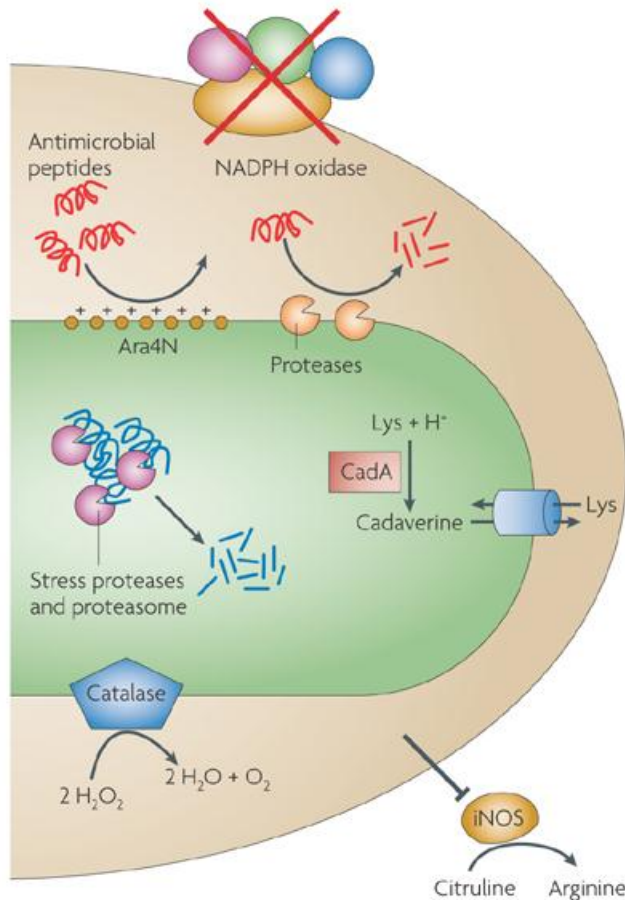


FAGOCITOSIS: Digestión

a Host microbicidal factors



b Microbial defensive mechanisms



EGC:
SIR
Staphylococcus
Salmonella
Serratia
Nocardia
Aspegillus

PRODUCCION DE ROS

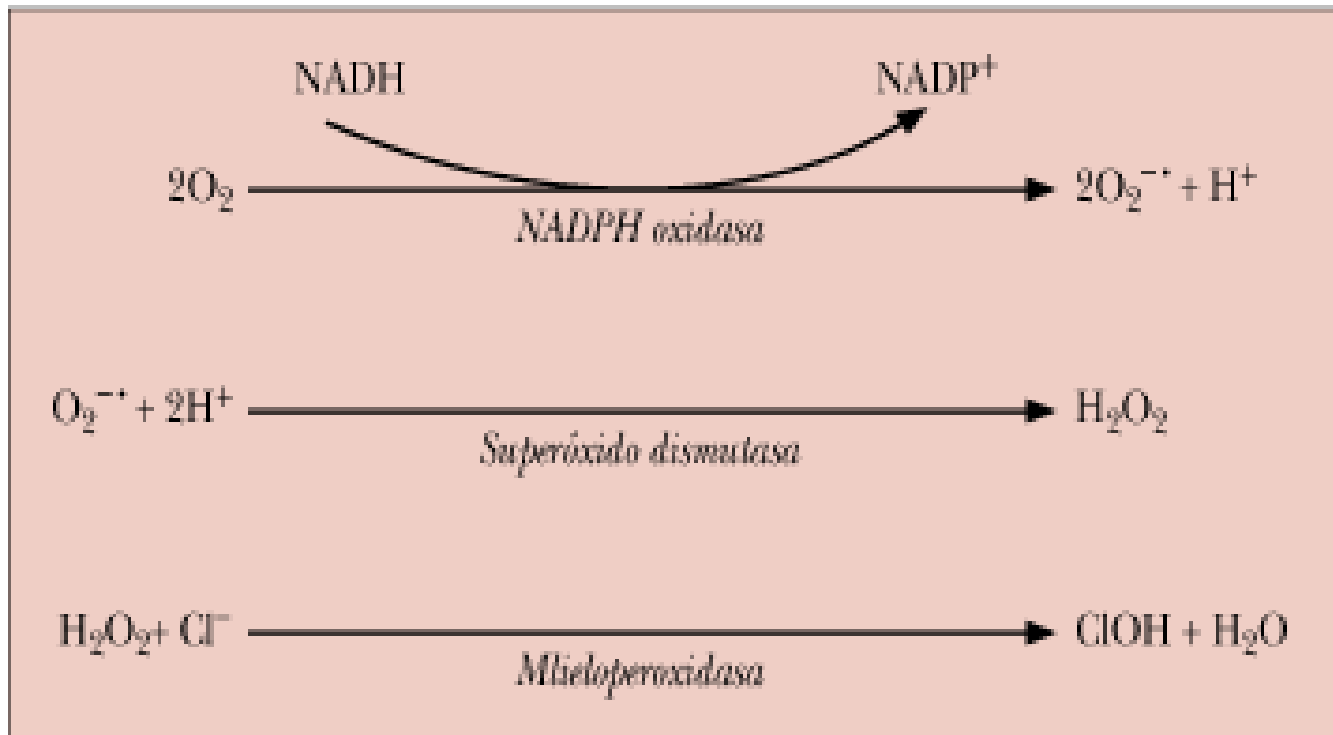


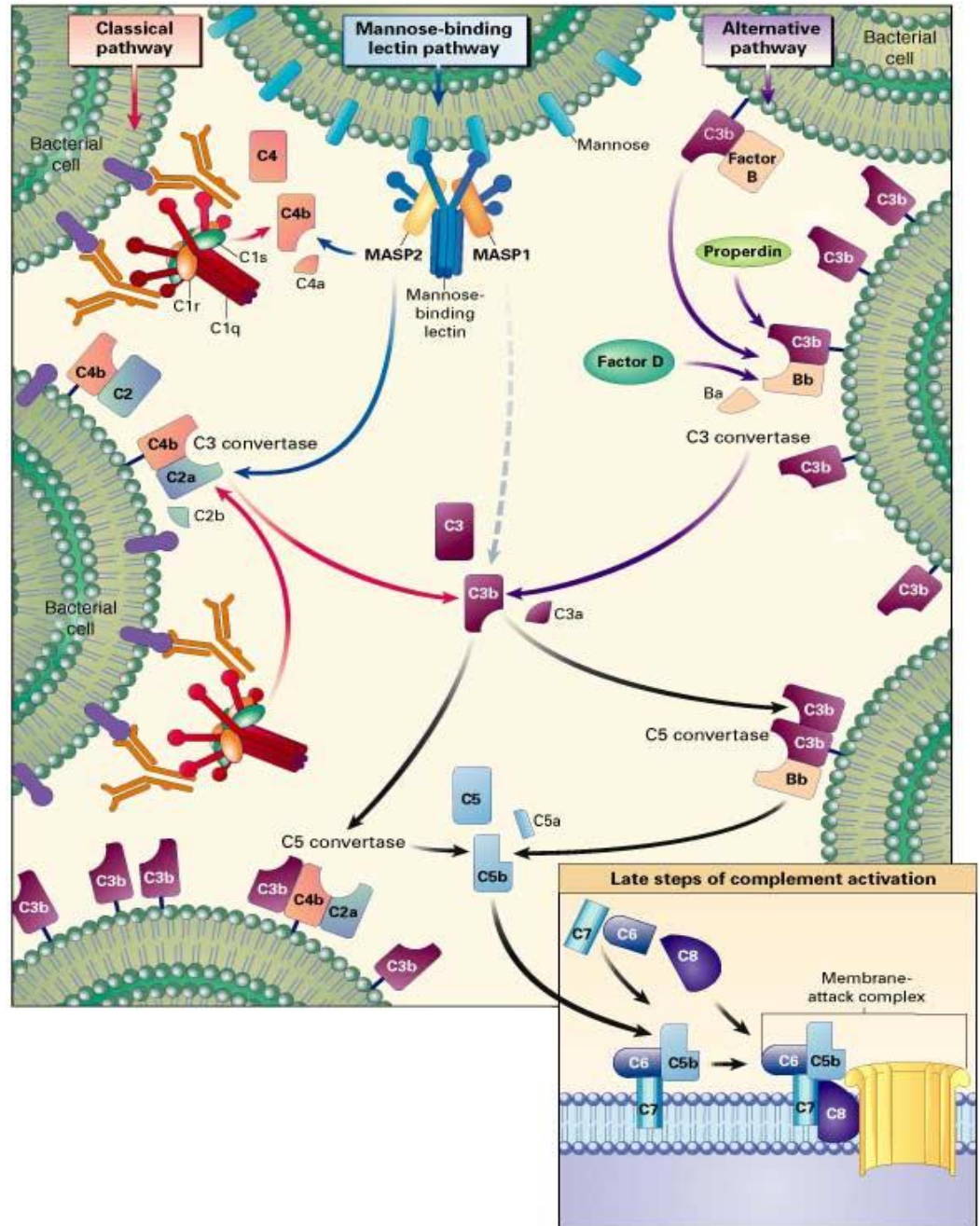
FIGURA 54.2. Producción de hipoclorito durante la fagocitosis

FAGOCITOSIS

PRODUCCIÓN DE MEDIADORES INFLAMATORIOS

- * Conlleva a la respuesta inmune específica
- * Mediadores producidos por macrófagos:
 - * Interferones (α , β)
 - * Factores Estimulantes de Colonia (GM, M, G, otros)
 - * Interleucinas (1, 6, 8, 10, 12)
 - * Quimiocinas
 - * TNF- α
 - * Factor de Crecimiento derivado de Plaquetas
 - * PAF
 - * TGF- β
 - * Derivados del AA

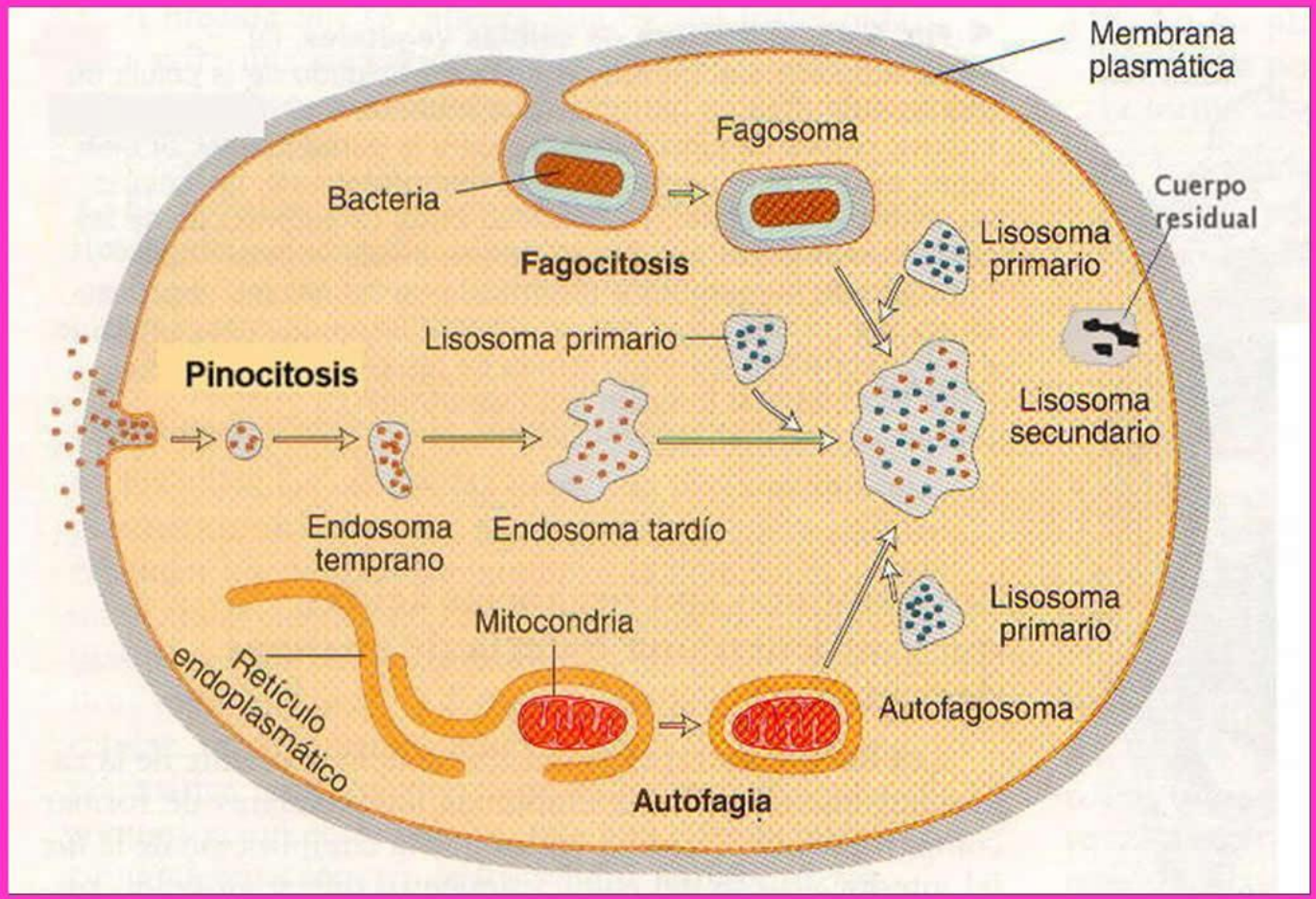
RESUMEN: VIAS DE ACTIVACIÓN DEL COMPLEMENTO



FAGOCITOSIS

RESUMEN

*



Complement Activation Pathways

