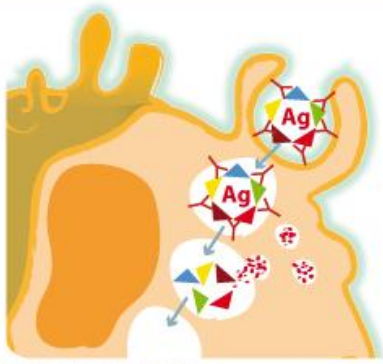


MECANISMO DE AMPLIFICACION DE LA RESPUESTA INMUNE

Dra. Nathalie Araujo L



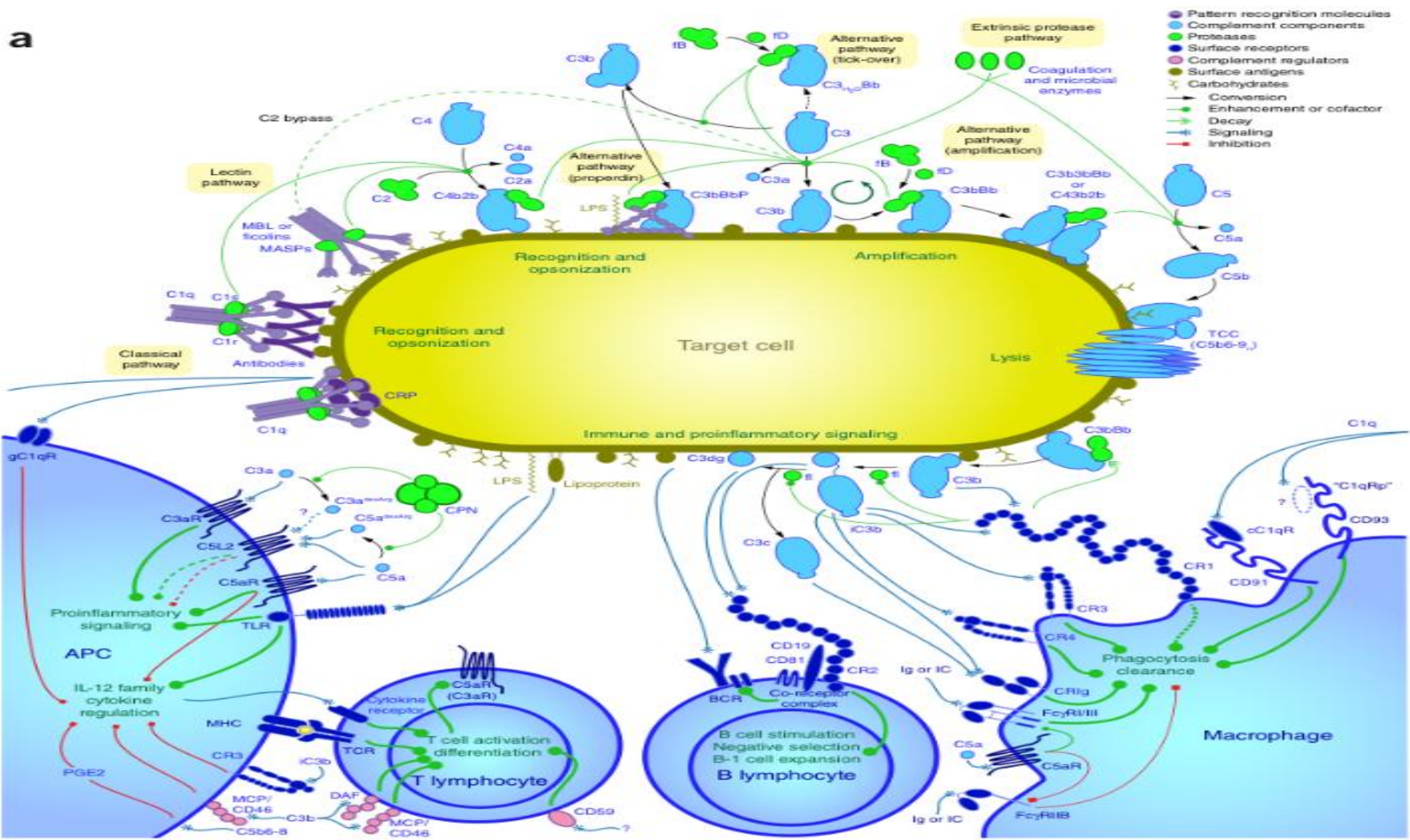
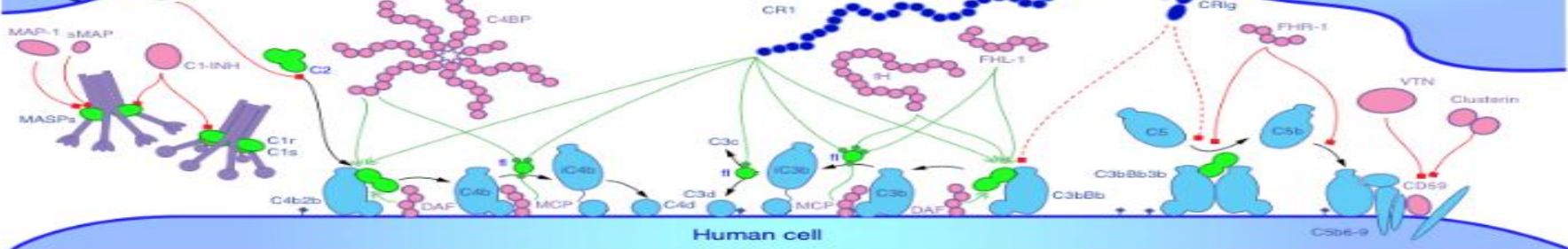
SANIDADANIMAL.INFO

BORING

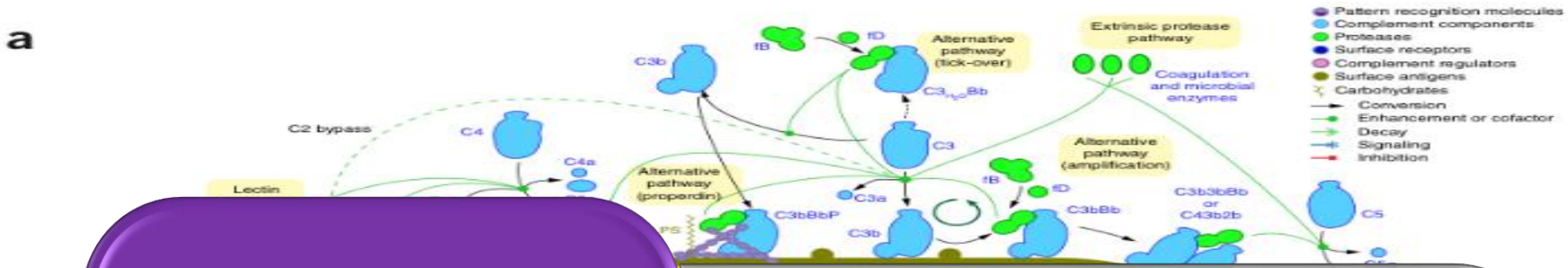
LA

E

Dra. Nathalie Araujo L

a**b**

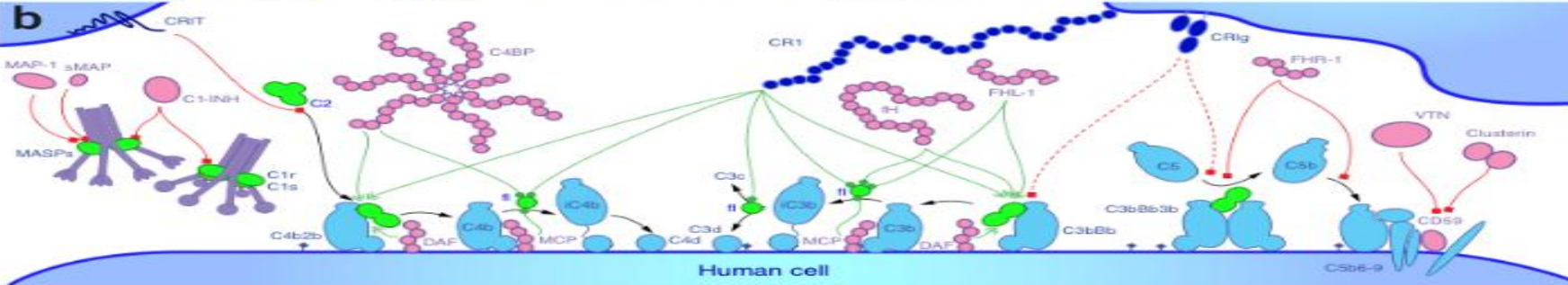
a



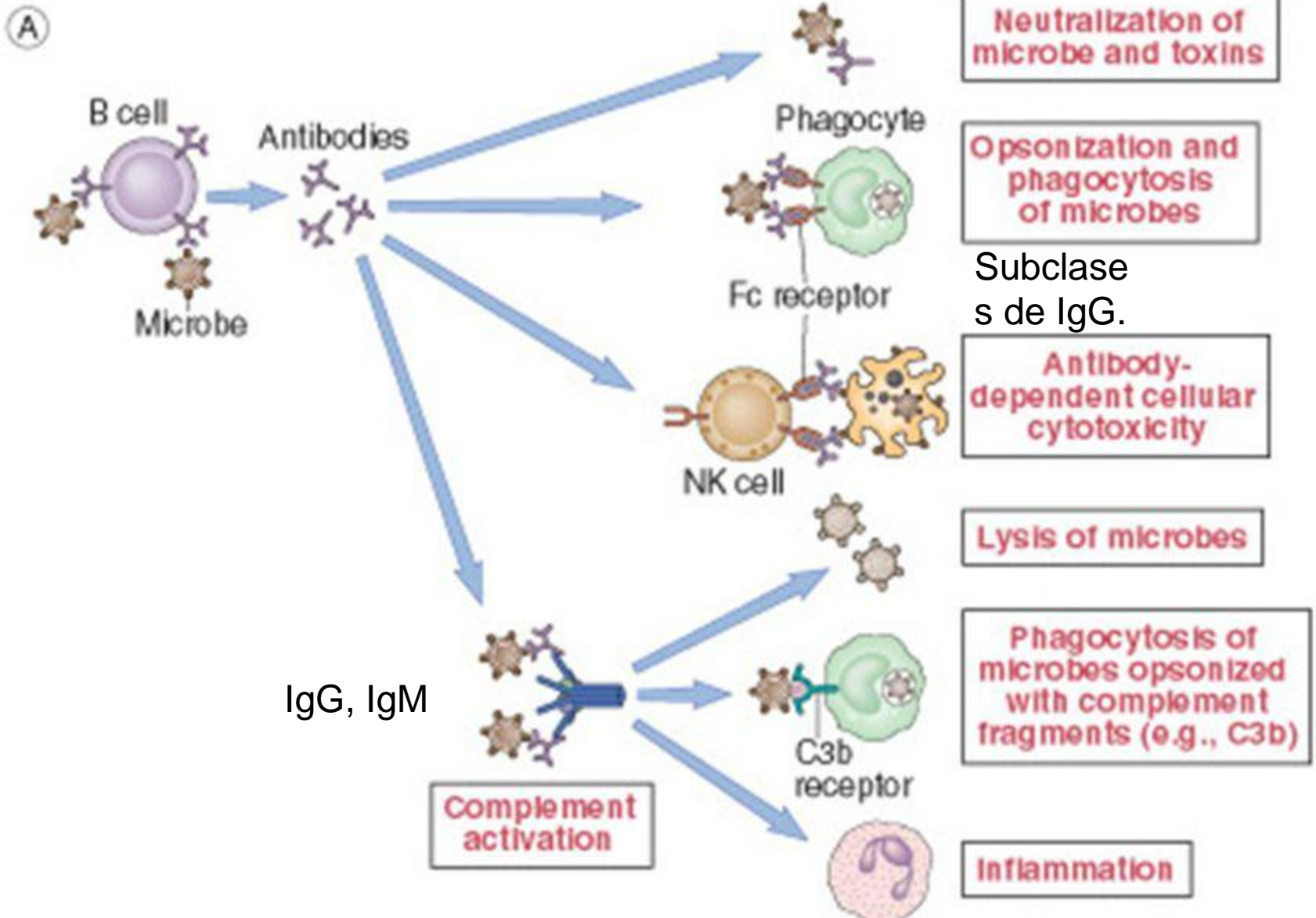
TEMARIO

- GENERALIDADES DE LA INMUNIDAD HUMORAL
- FUNCIONES EFECTORAS DE LOS ISOTIPOS DE IG.
- NEUTRALIZACION
- OPSONIZACION
- FAGOCITOSIS
- COMPLEMENTO
- ENFERMEDADES RELACIONADAS
- INTERPRETACION DE LABORATORIO

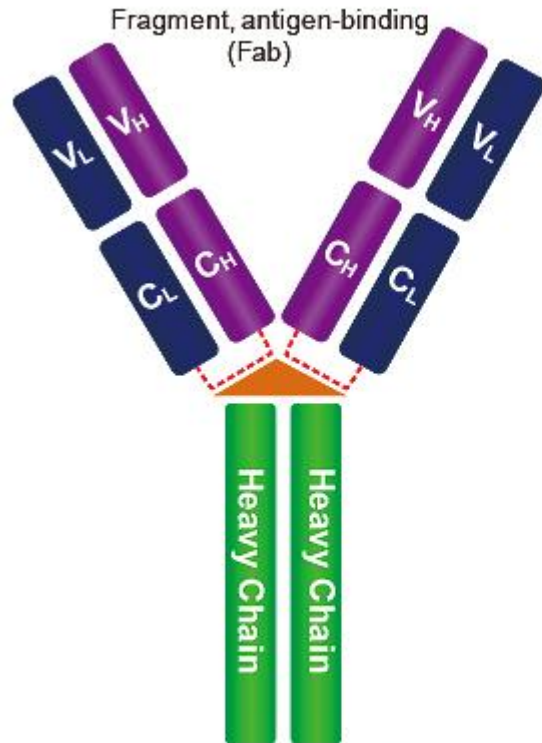
b



The effector functions of antibodies



The effector functions of antibodies



Fragment, crystallizable (Fc) Complement & Phagocyte binding

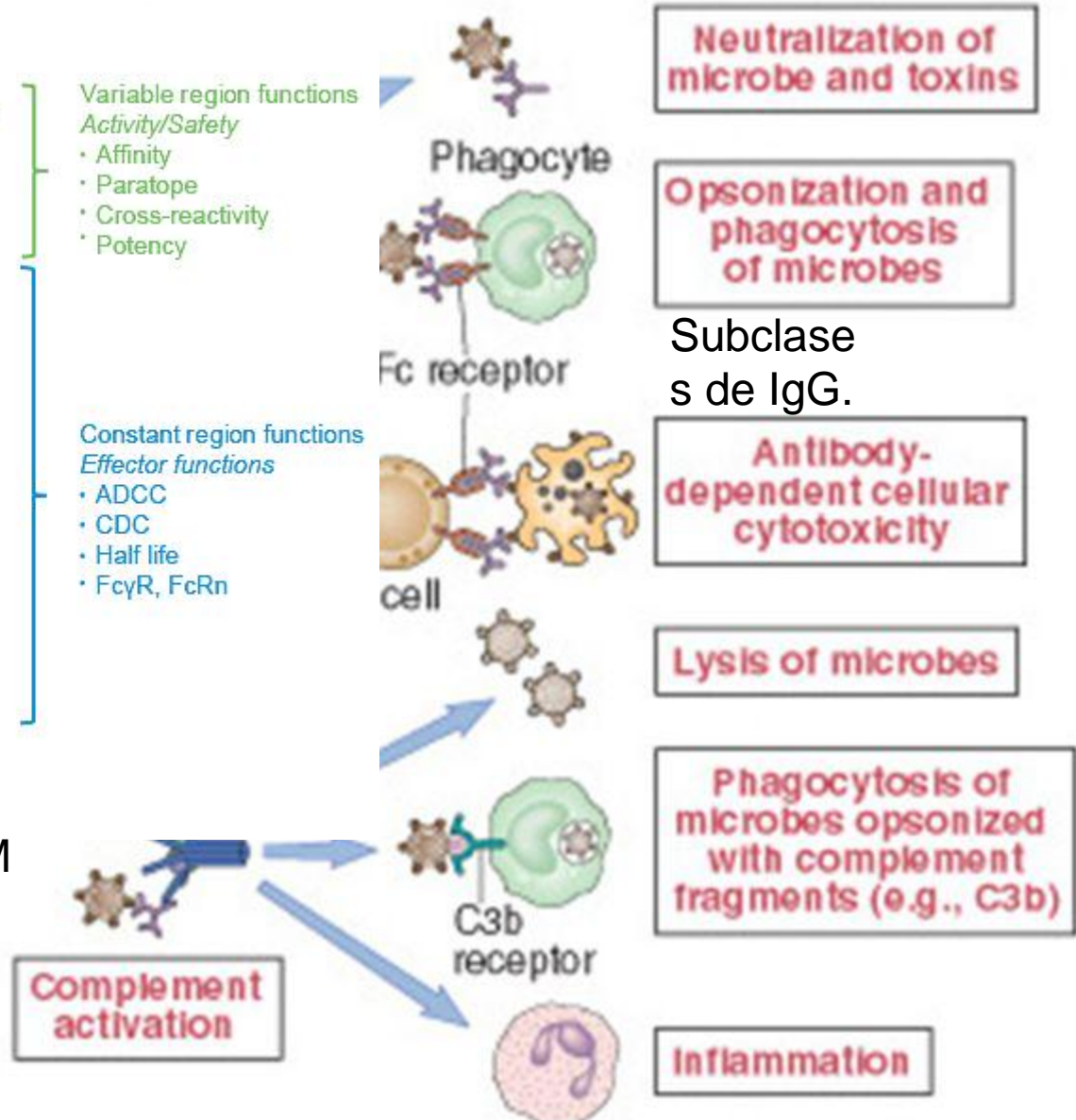
IgG, IgM

Variable region functions
Activity/Safety

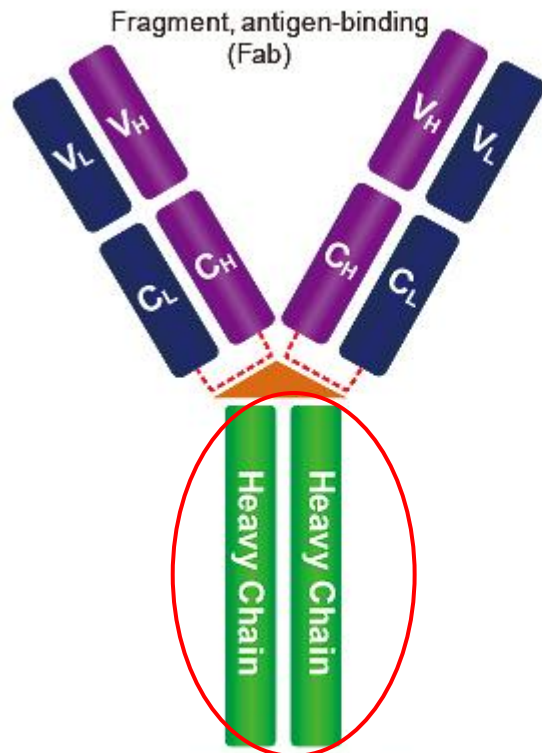
- Affinity
- Paratope
- Cross-reactivity
- Potency

Constant region functions
Effector functions

- ADCC
- CDC
- Half life
- FcγR, FcRn



The effector functions of antibodies



Variable region functions
Activity/Safety

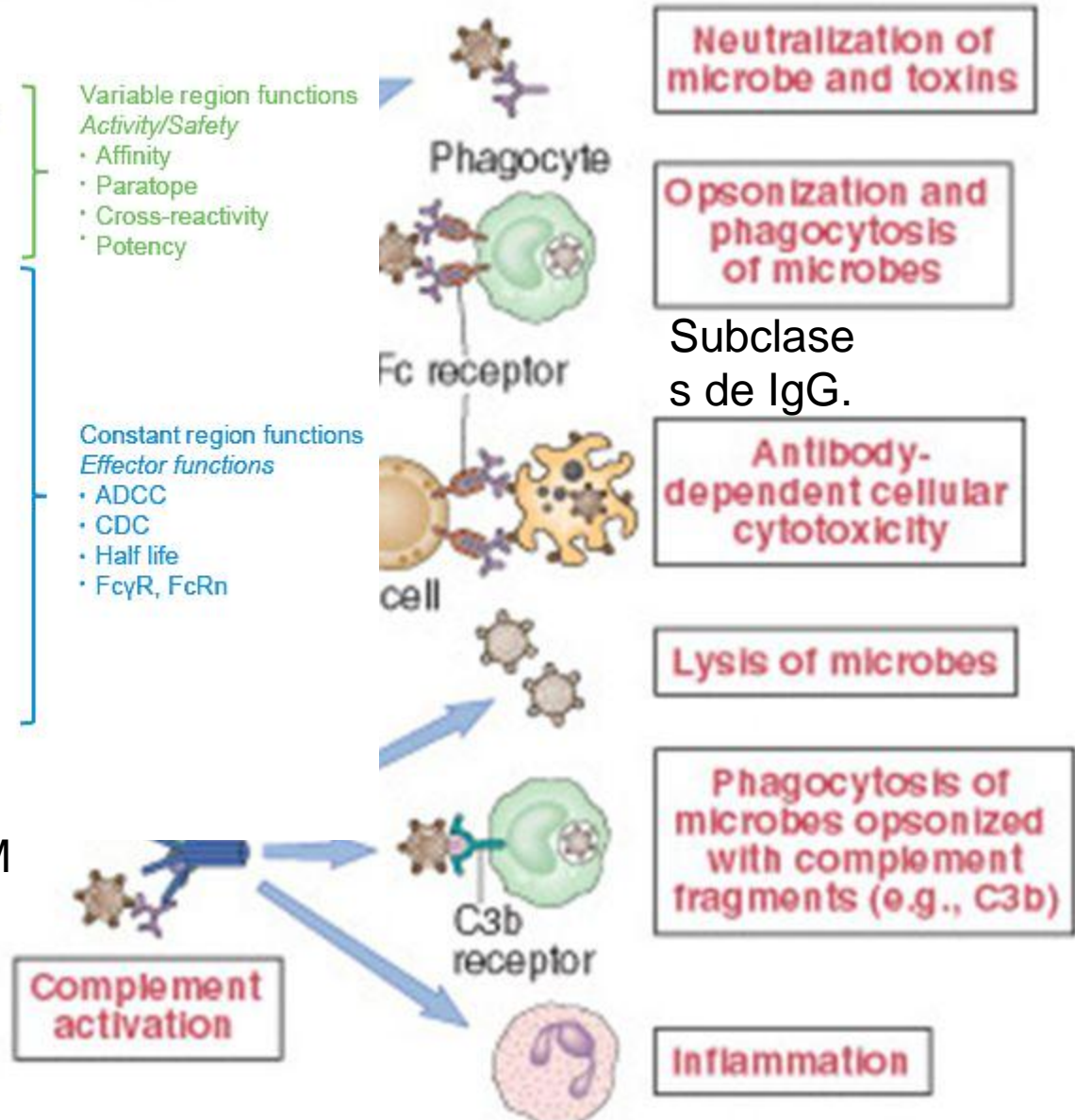
- Affinity
- Paratope
- Cross-reactivity
- Potency

Constant region functions
Effector functions

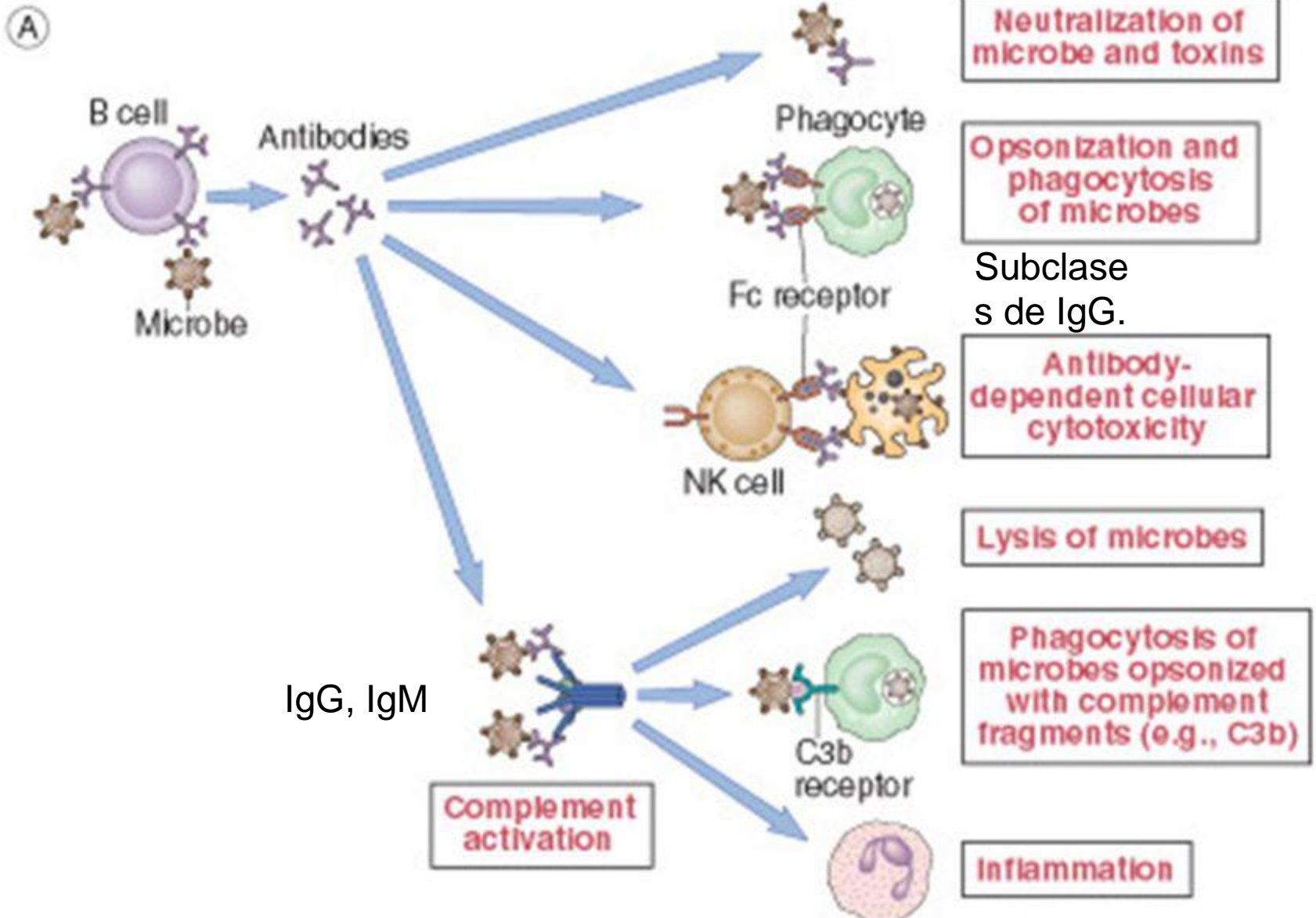
- ADCC
- CDC
- Half life
- FcyR, FcRn

Fragment, crystallizable (Fc) Complement & Phagocyte binding

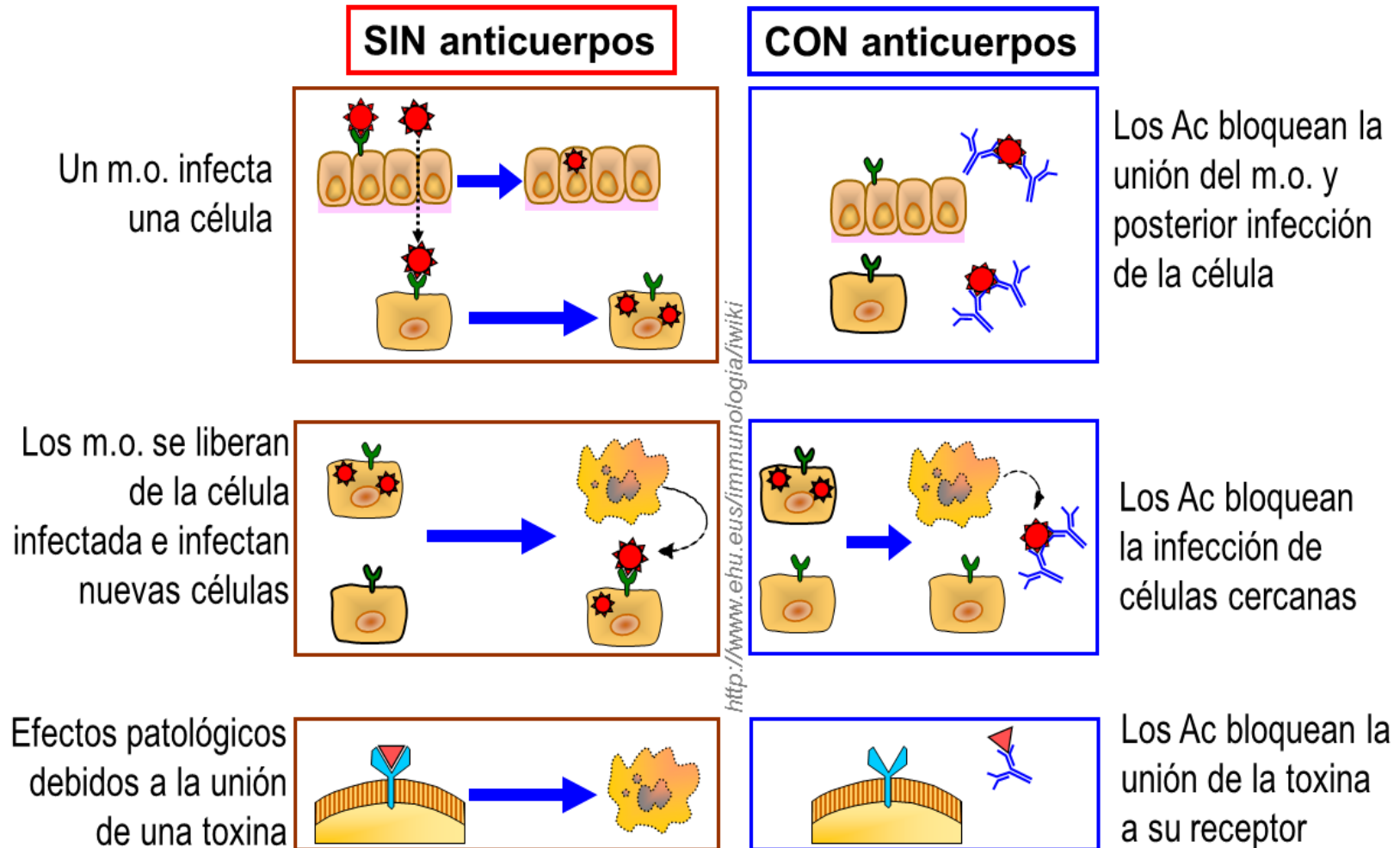
IgG, IgM



The effector functions of antibodies

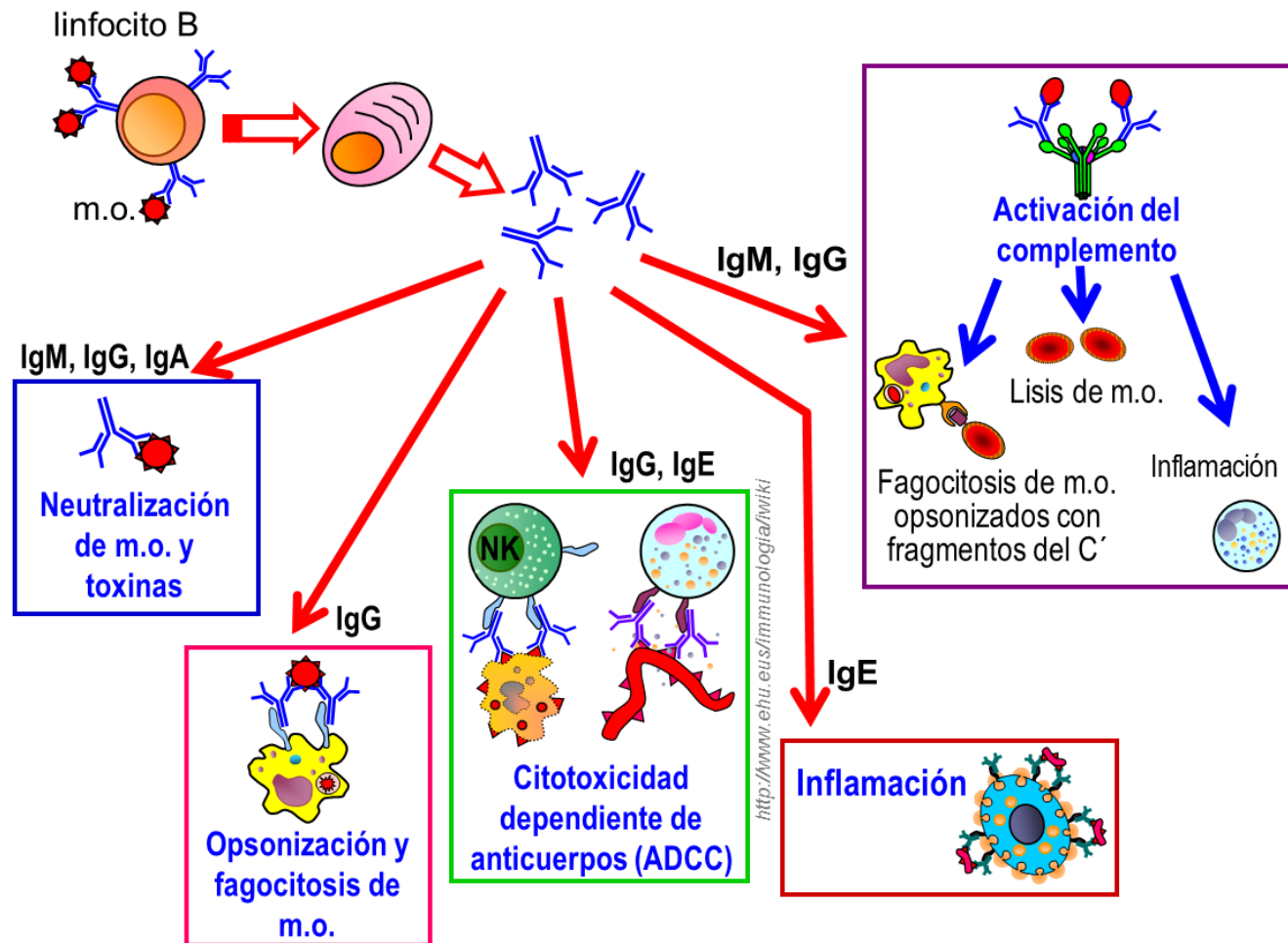


NEUTRALIZACIÓN MEDIADA POR ANTICUERPOS



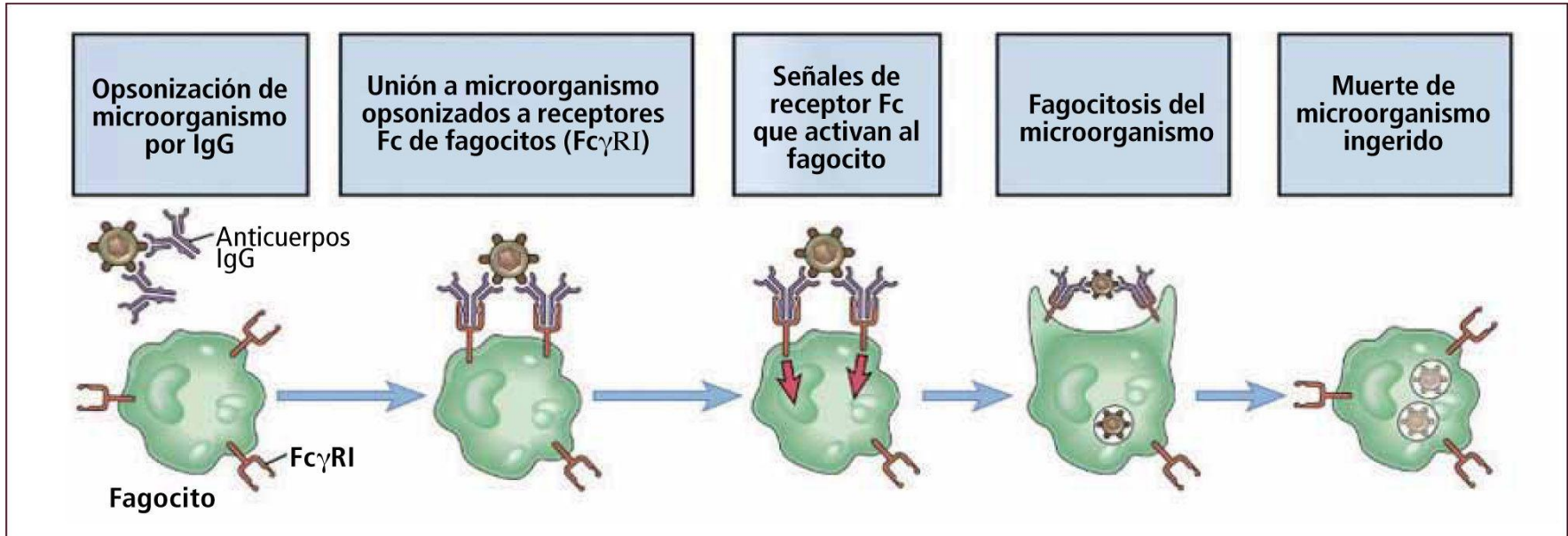
<http://www.ehu.es/immunologia/i/wiki>

FUNCIONES EFECTORAS ESPECIFICAS DE ISOTIPO



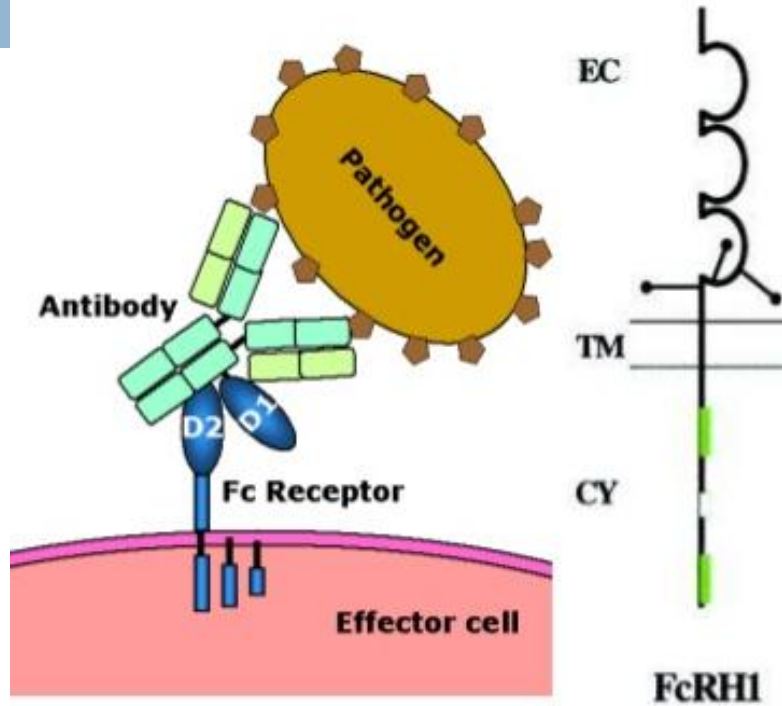
Los subtipos de IgG que se unen mejor a estos receptores (IgG1e IgG3) son las opsoninas mas eficientes a la hora de estimular la fagocitosis

OPSONIZACION Y FAGOCITOSIS MEDIADA POR ANTICUERPOS.



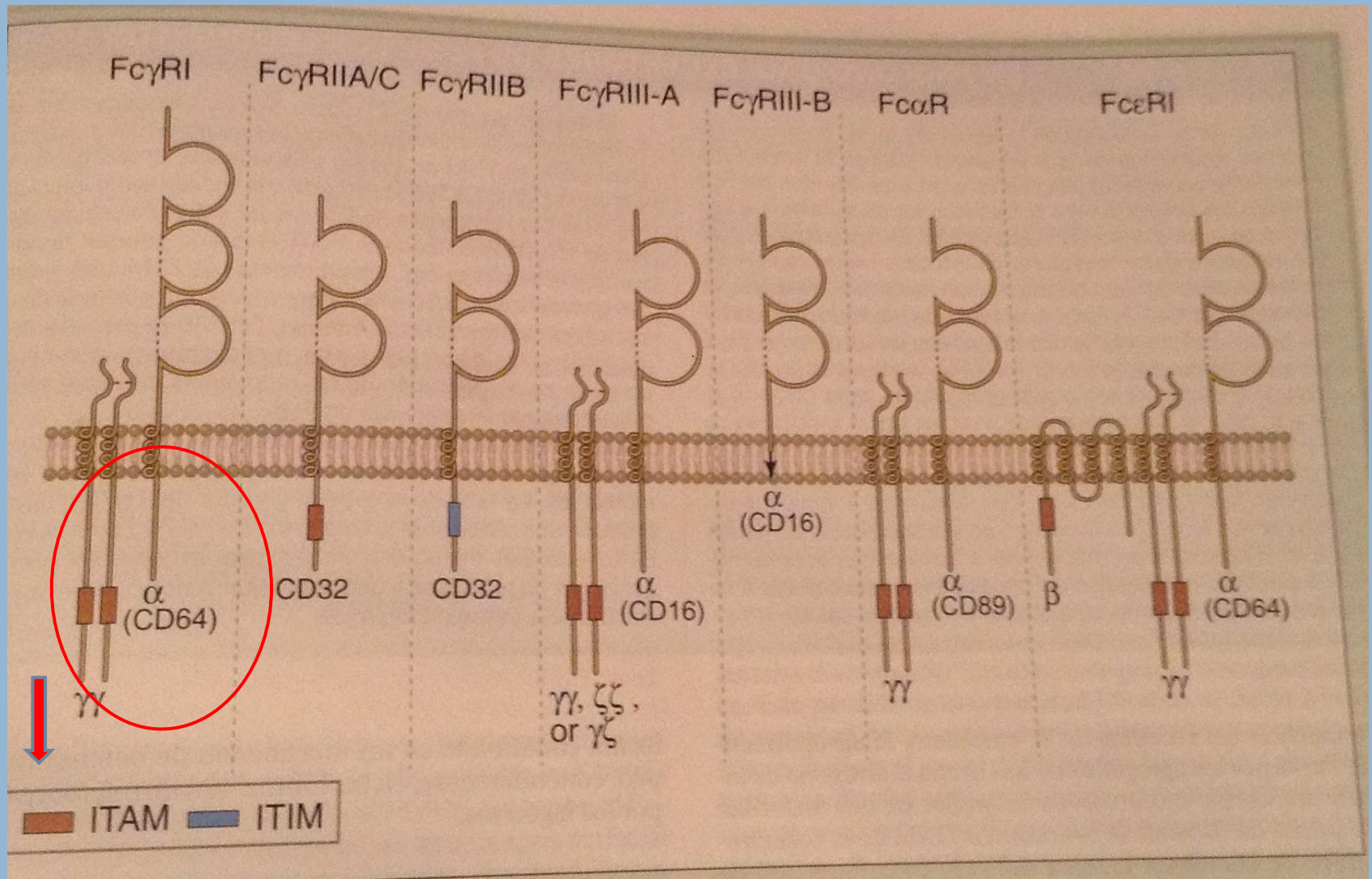
El proceso de recubrir las partículas para permitir su fagocitosis se llama OPSONIZACION, y las sustancias que realizan esta función, tales como los anticuerpos y las proteínas del complemento se denominan OPSONINAS ESPECIFICAS.

RECEPTORES Fc DE LOS FAGOCITOS.

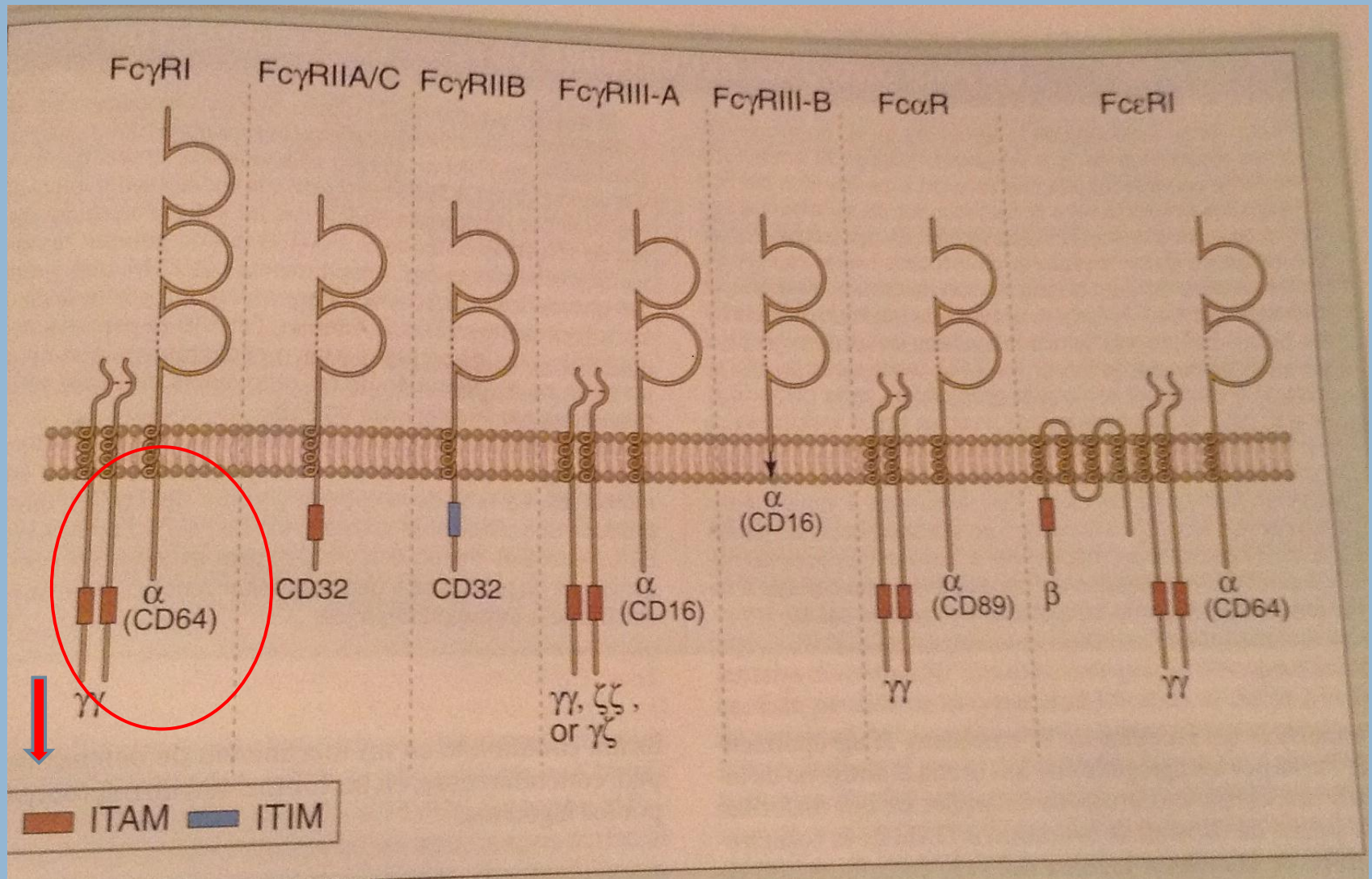


Los receptores Fc de los leucocitos estimulan la fagocitosis de las partículas opsonizadas y liberan señales que estimulan las actividades de los leucocitos.

La fagocitosis de las partículas recubiertas de IgG están mediadas por la fijación de las porciones Fc de los anticuerpos opsonizantes a los receptores Fc gamma que están en la superficie de los fagocitos.



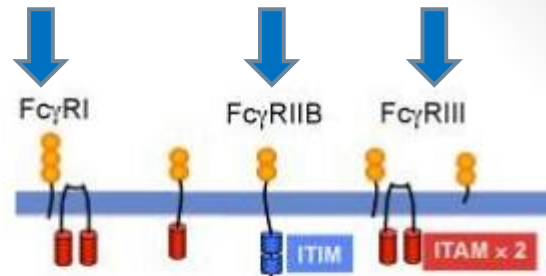
CONFORMACION MOLECULAR DEL RECEPTOR Fc



CONFORMACION MOLECULAR DEL RECEPTOR Fc

RECEPTORES FC DE LOS FAGOCITOS.

Receptores Fc

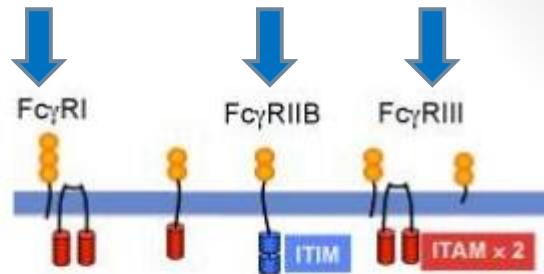


Características	Fc γ RI (CD64)	Fc γ RII (CD32)	Fc γ RIII (CD16)
PM (kDa)	72	40	50-70
Distribución	Monocitos Linfocito B	Monocitos Neutrófilos Eosinófilos Plaquetas	Macrófagos Eosinófilos Neutrófilos NK
Especificidad	IgG1 IgG3	IgG1 IgG2 IgG3	IgG1 IgG3

Es Inhibidor de señales en los linfocitos B. Atenúa la señales de otros receptores activadores.

RECEPTORES FC DE LOS FAGOCITOS.

Receptores Fc

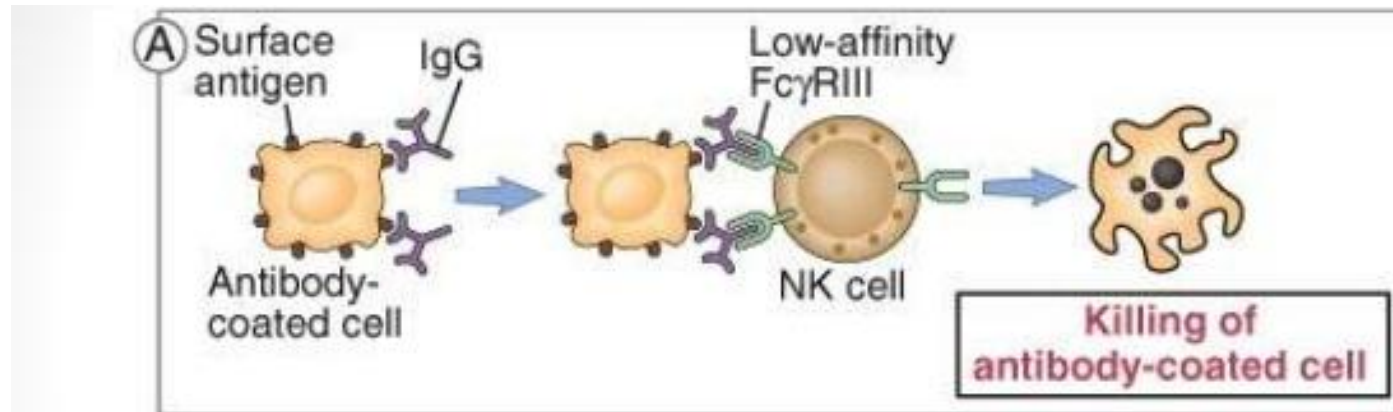


Características	Fc γ RI (CD64)	Fc γ RII (CD32)	Fc γ RIII (CD16)
PM (kDa)	72	40	50-70
Distribución	Monocitos Linfocito B	Monocitos Neutrófilos Eosinófilos Plaquetas	Macrófagos Eosinófilos Neutrófilos NK
Especificidad	IgG1 IgG3	IgG1 IgG2 IgG3	IgG1 IgG3



Es Inhibidor de señales en los linfocitos B. Atenúa la señales de otros receptores activadores.

CITOTOXICIDAD CELULAR DEPENDIENTE DE ANTICUERPOS



- Utilizan el receptor **Fc γ R1III** para unirse a células recubiertas de Ac.
- El **Fc γ R1III** es un receptor de baja afinidad que se une a moléculas de IgG agrupadas sobre la superficie celular.
- La IgG libre en plasma no activa los linfocitos NK.
- La activación de la célula NK sintetiza y secreta citocinas como el IFN-gamma.

INTERFERON GAMMA

- Estimula la expresión del FcγRI en los macrófagos.
- Estimula directamente las actividades microbicidas de los fagocitos.

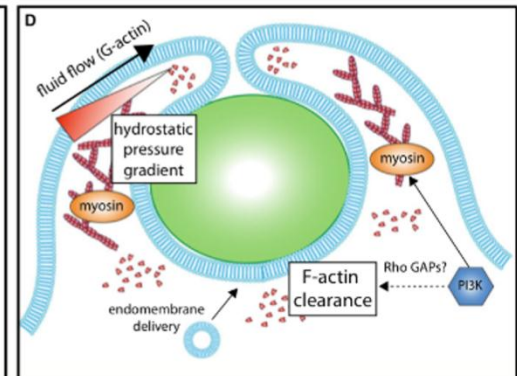
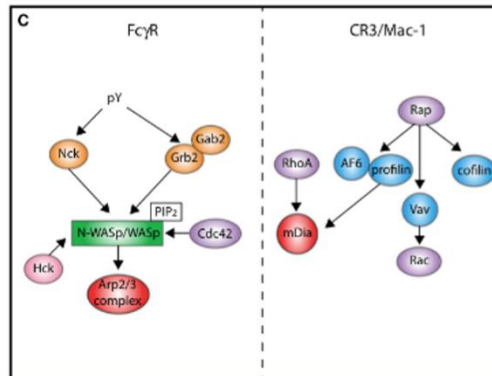
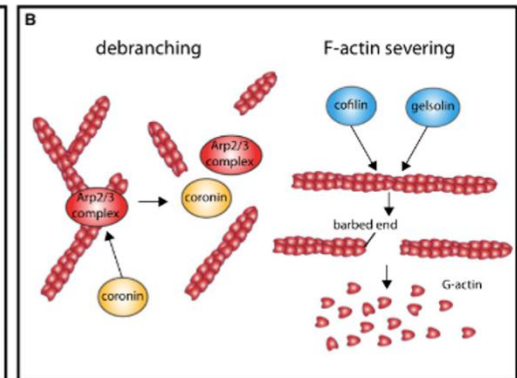
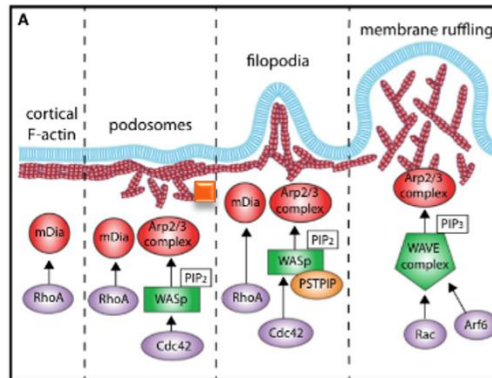
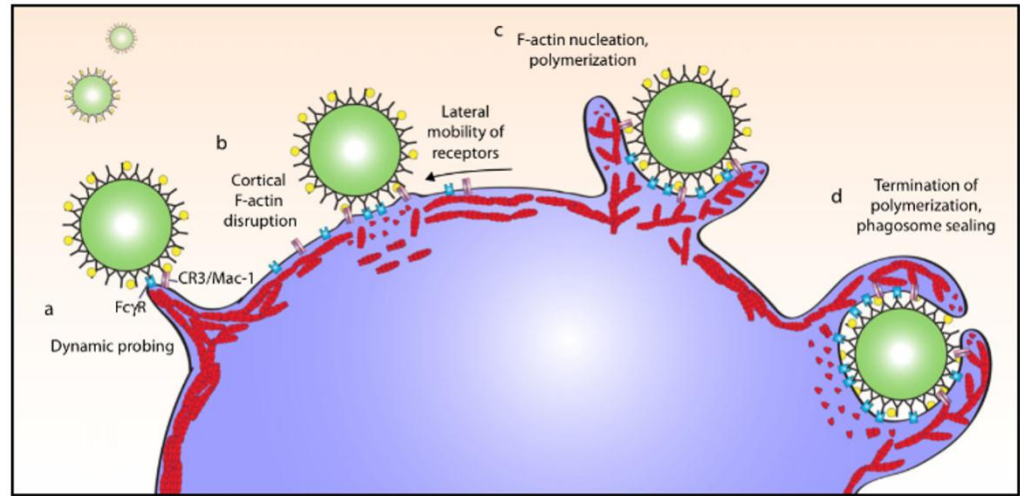
Es un ejemplo excelente de una citocina con acciones múltiples que participa de forma muy coordinada en un mecanismo de defensa del huésped en la eliminación de microorganismos por los fagocitos.

-
- La activación de una célula NK sintetiza y secreta citocinas como el IFN-gamma.

FAGOCITOSIS

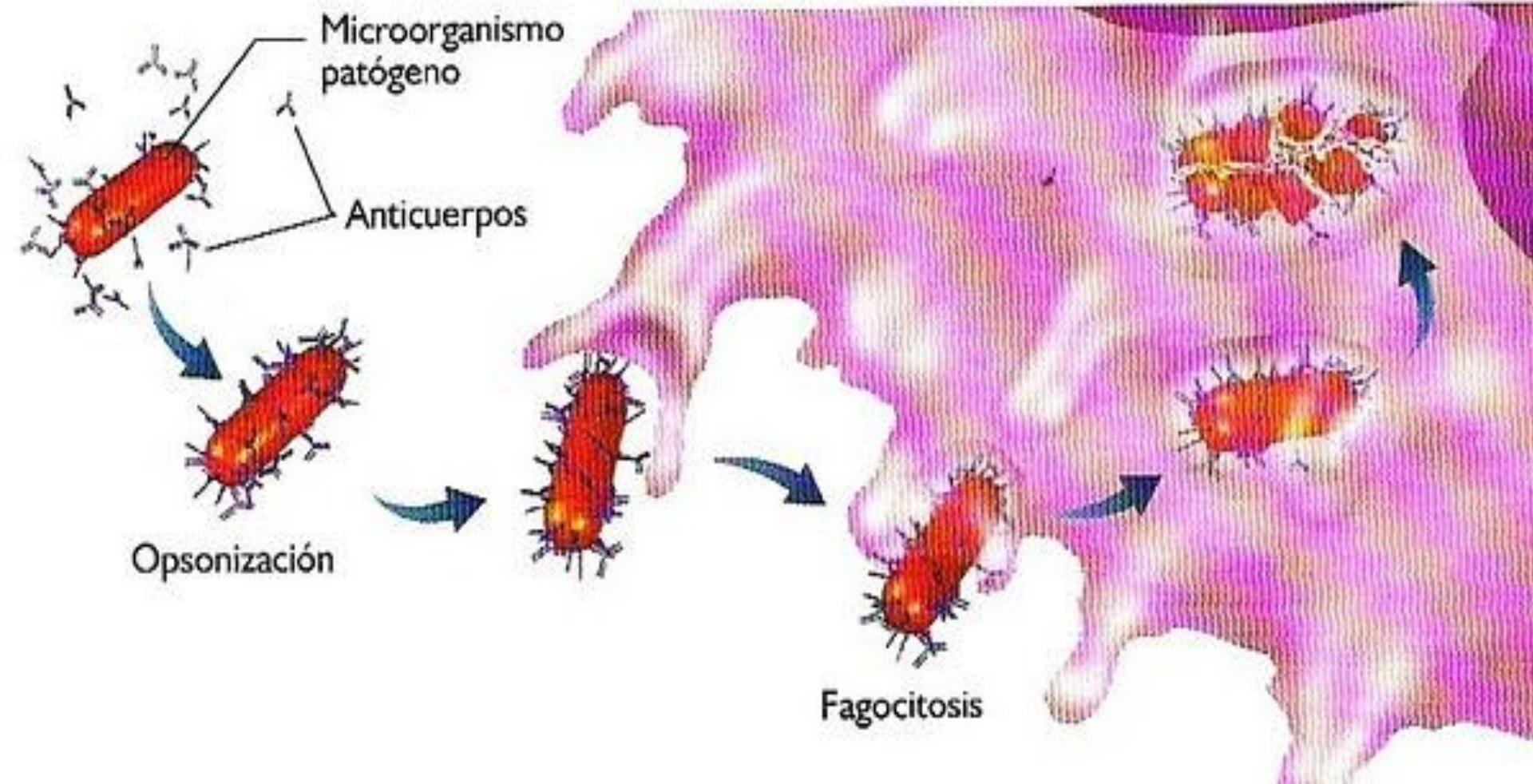
IS

- Es un proceso activo dependiente de energía que permite envolver partículas grandes
- En las vesículas formadas tiene lugar la eliminación de los microbios.



FAGOCITOSIS

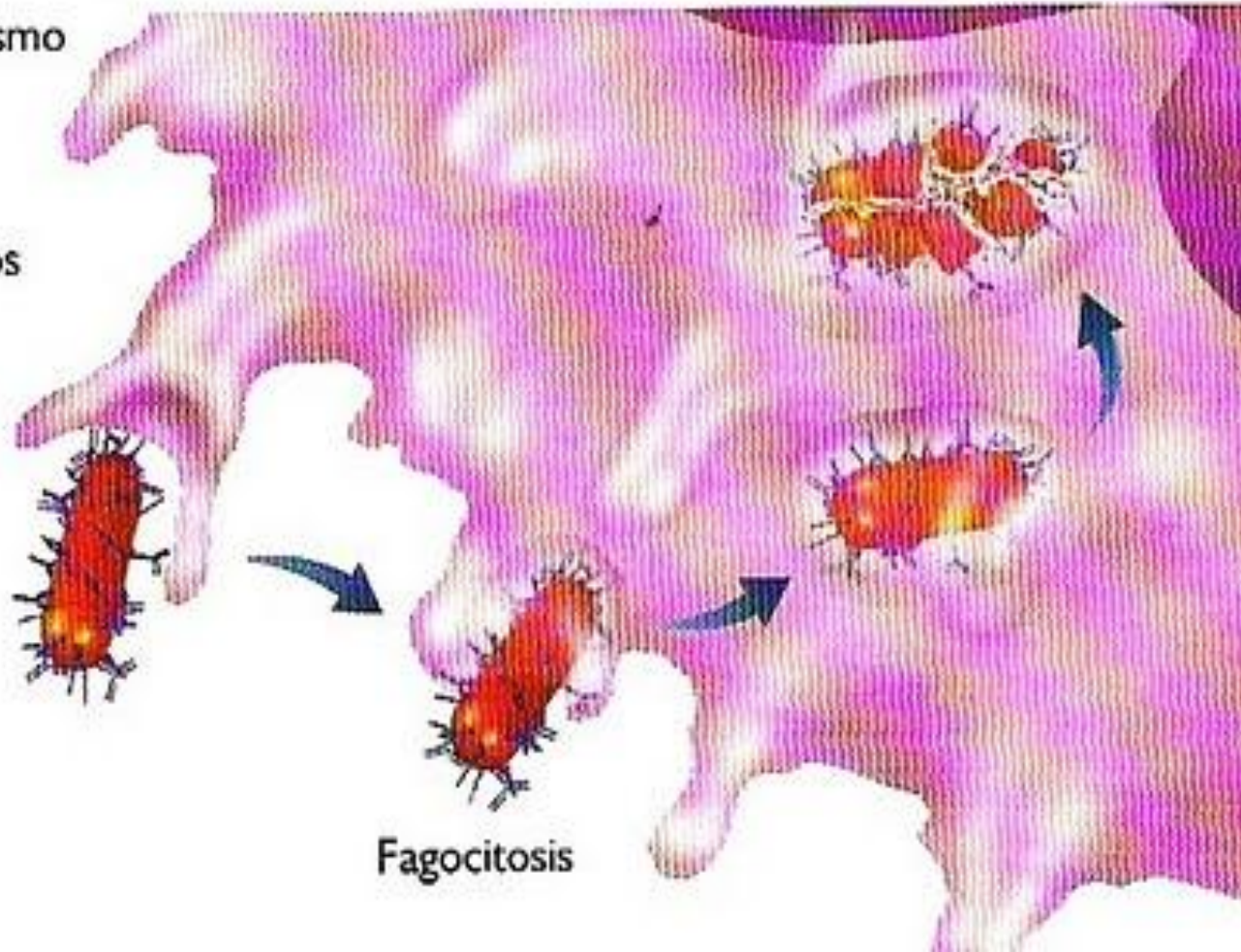
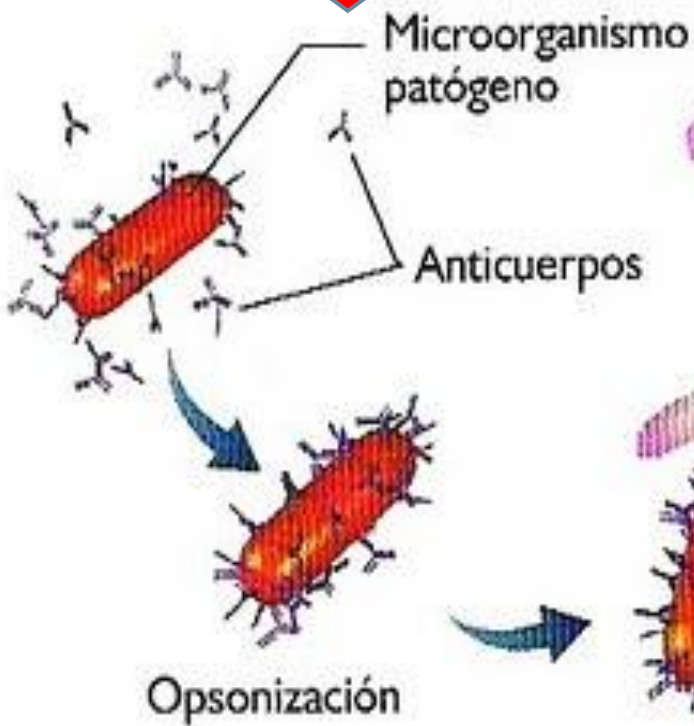
OPSONIZACIÓN



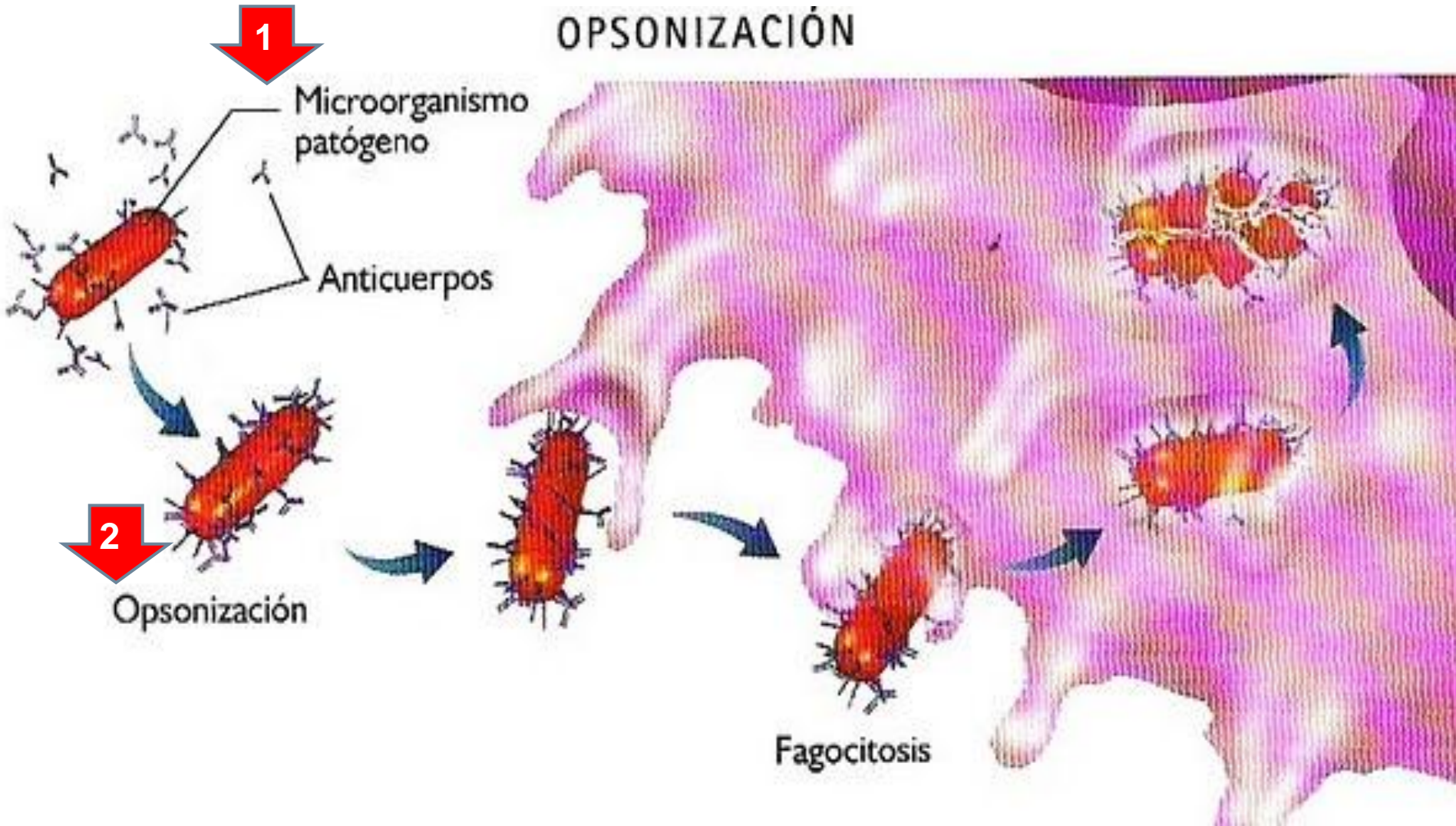
FAGOCITOSIS

1

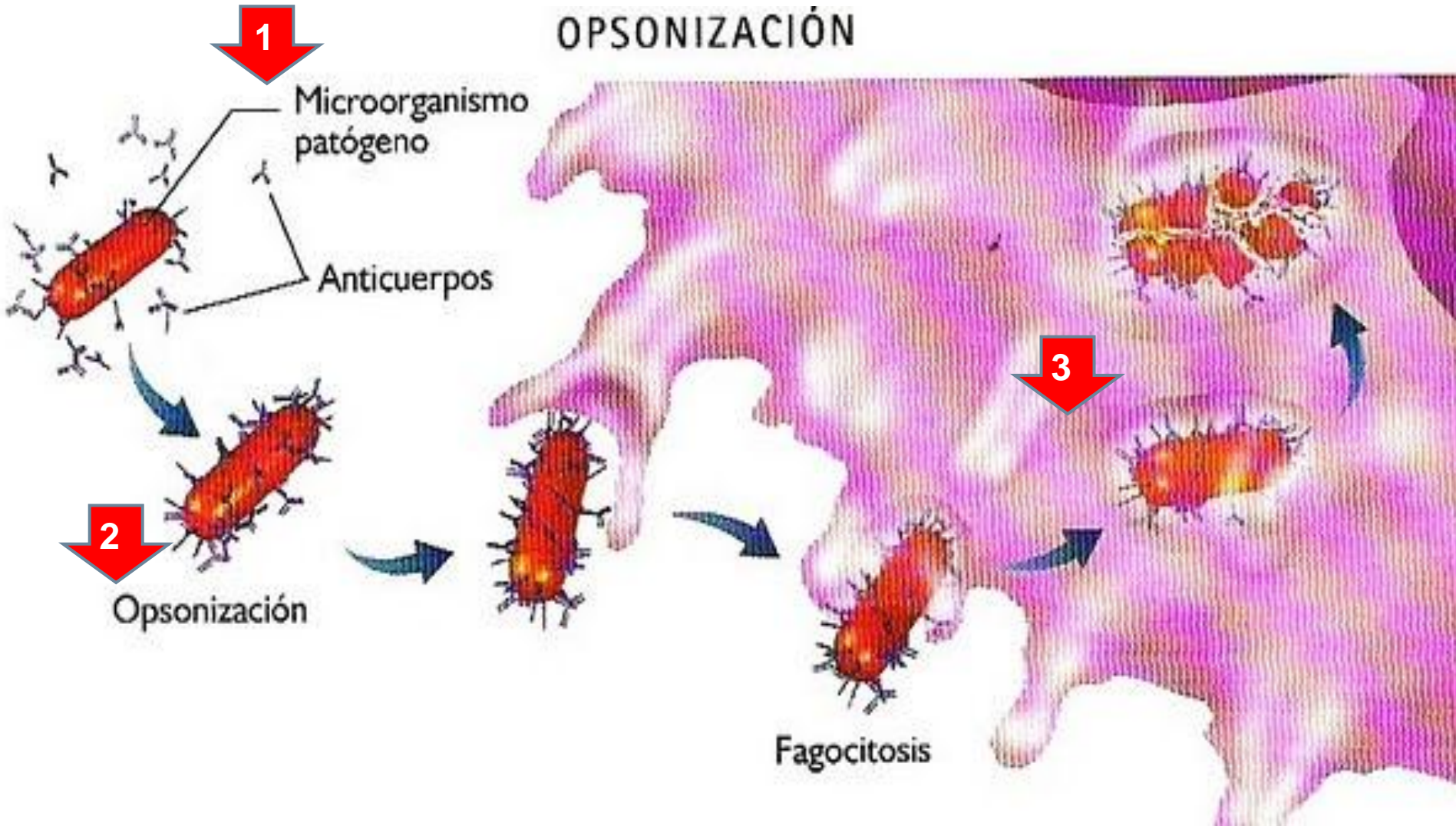
OPSONIZACIÓN

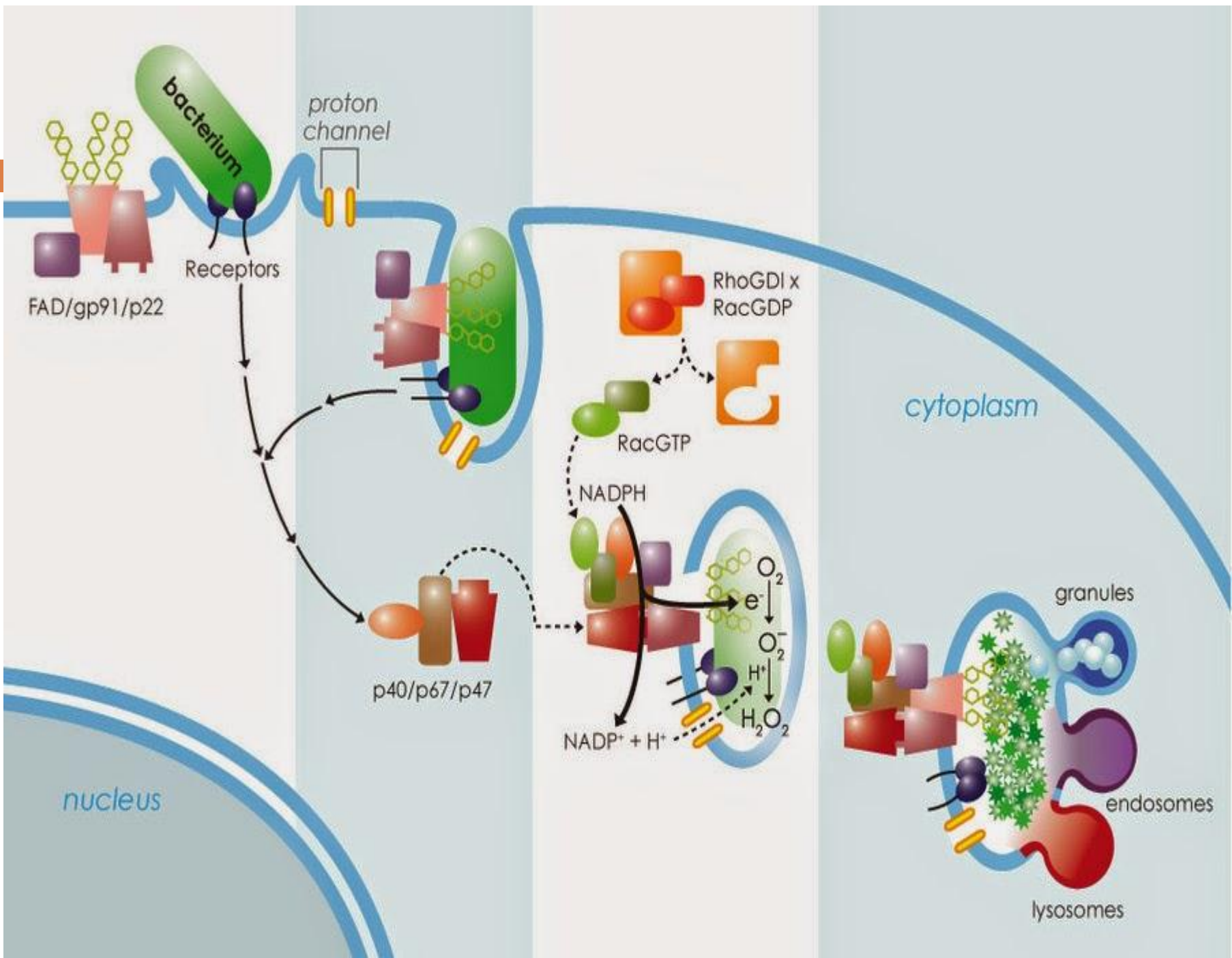


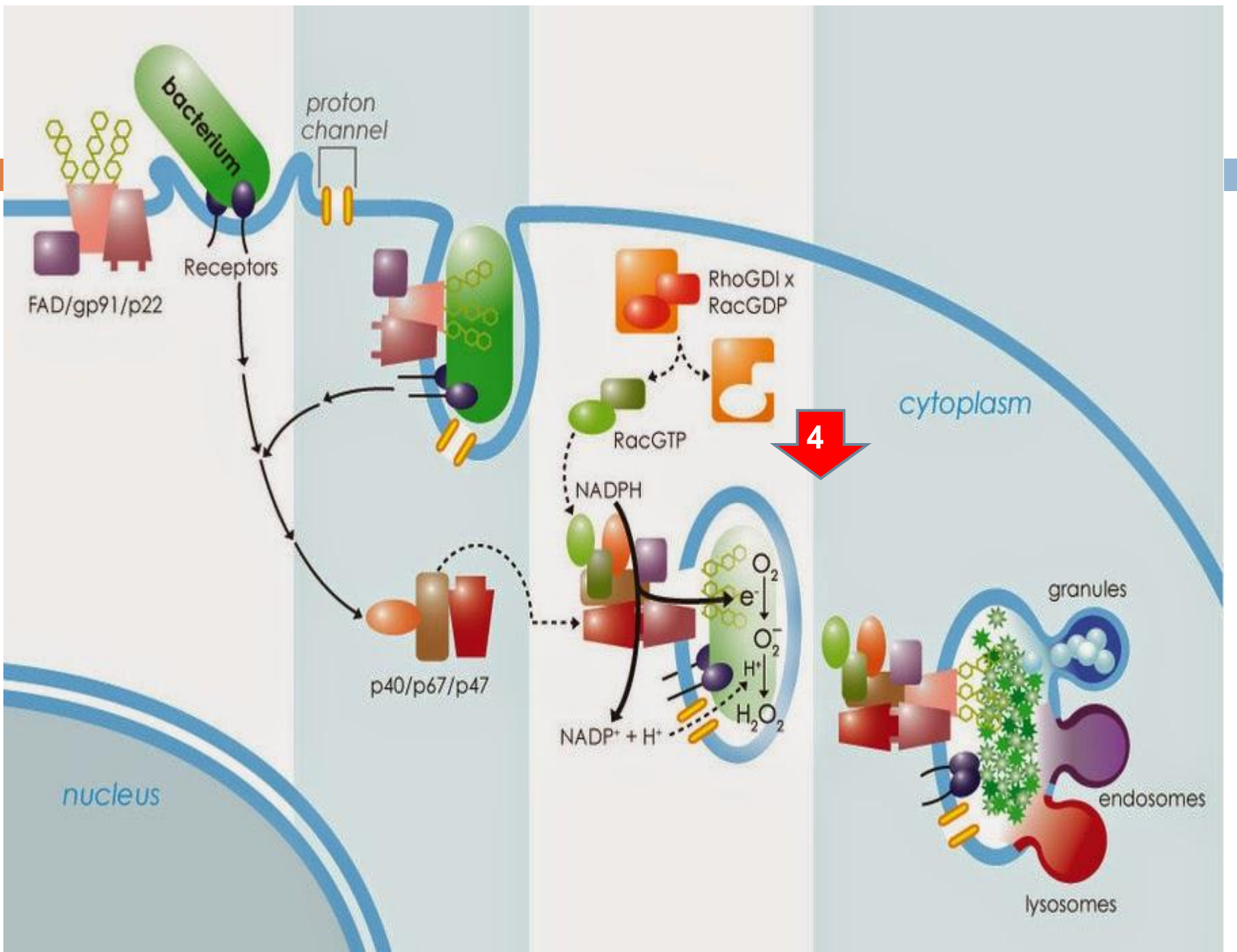
FAGOCITOSIS

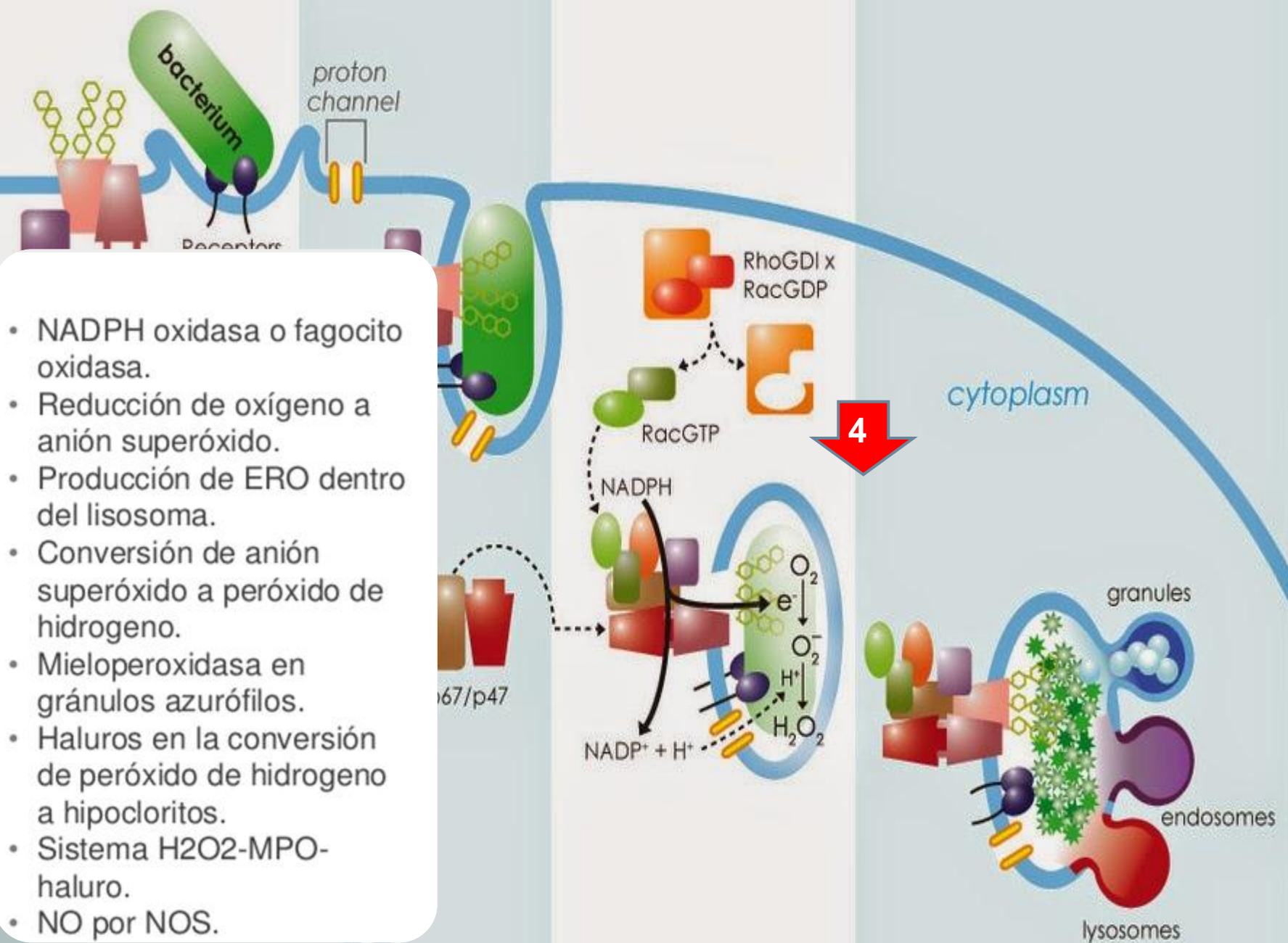


FAGOCITOSIS









- NADPH oxidasa o fagocito oxidasa.
- Reducción de oxígeno a anión superóxido.
- Producción de ERO dentro del lisosoma.
- Conversión de anión superóxido a peróxido de hidrogeno.
- Mieloperoxidasa en gránulos azurófilos.
- Haluros en la conversión de peróxido de hidrogeno a hipocloritos.
- Sistema H₂O₂-MPO-haluro.
- NO por NOS.

4

ESTALLIDO RESPIRATORIO

Defectos en la Fagocitosis. **Enfermedad Granulomatosa Crónica.**

- 1 de cada 200,000 nacimientos.
- Mutaciones en los genes que codifican para la enzima nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidasa (NADPH oxidasa).

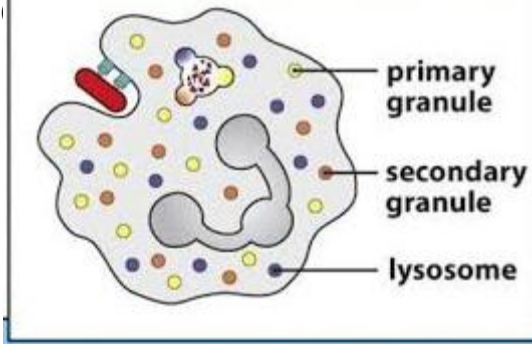
ESTALLIDO RESPIRATORIO

Defectos en la Fagocitosis. **Enfermedad Granulomatosa Crónica.**

ESTALLIDO RESPIRATORIO

Neutrophils engulf and kill the microbes to which they bind

D

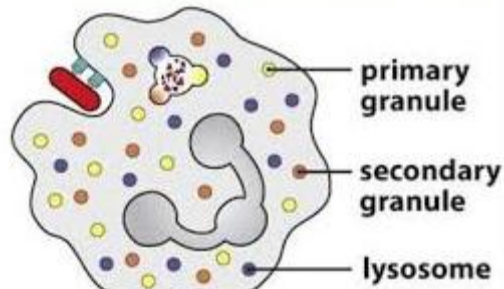


Enfermedad Granulomatosa Crónica.

ESTALLIDO RESPIRATORIO

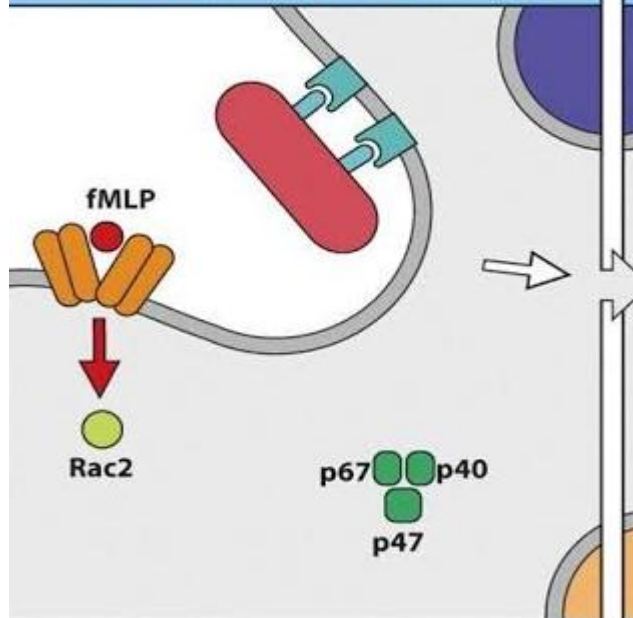
Neutrophils engulf and kill the microbes to which they bind

D



Enfermedad Granulomatosa Crónica.

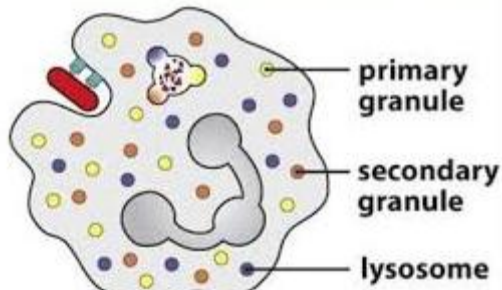
Bacterial fMet-Leu-Phe peptides activate Rac2, and bacteria are taken up into phagosomes



ESTALLIDO RESPIRATORIO

Neutrophils engulf and kill the microbes to which they bind

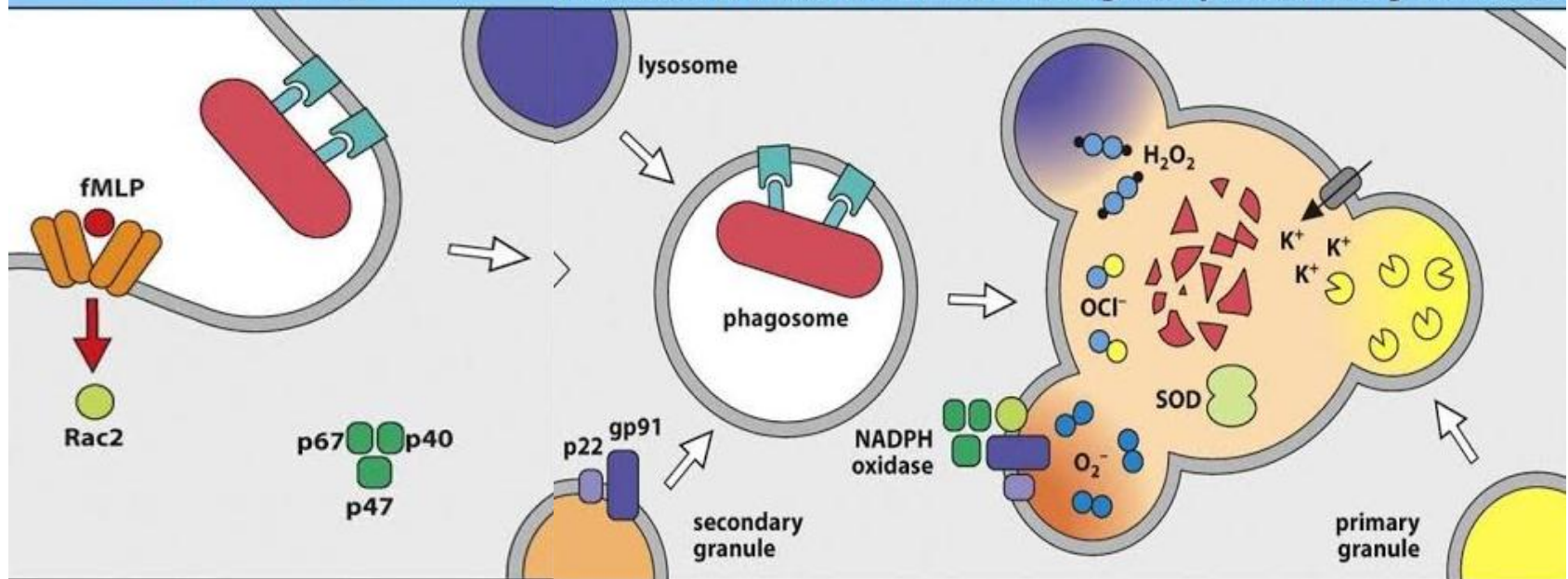
D



Enfermedad Granulomatosa Crónica.

Bacterial fMet-Leu-Phe peptides activate Rac2, and bacteria are taken up into phagosomes

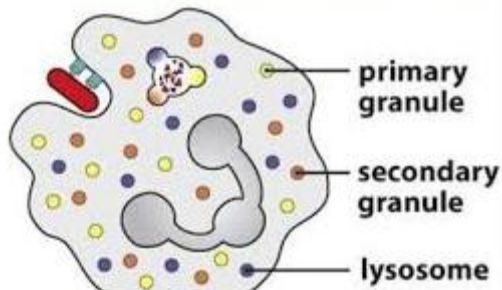
Phagosomes fuse with primary and secondary granules. Rac2 induces assembly of a functional NADPH oxidase in the phagolysosome membrane, leading to generation of O_2^- .
Acidification as a result of ion influx releases granule proteases from granule matrix



ESTALLIDO RESPIRATORIO

Neutrophils engulf and kill the microbes to which they bind

D



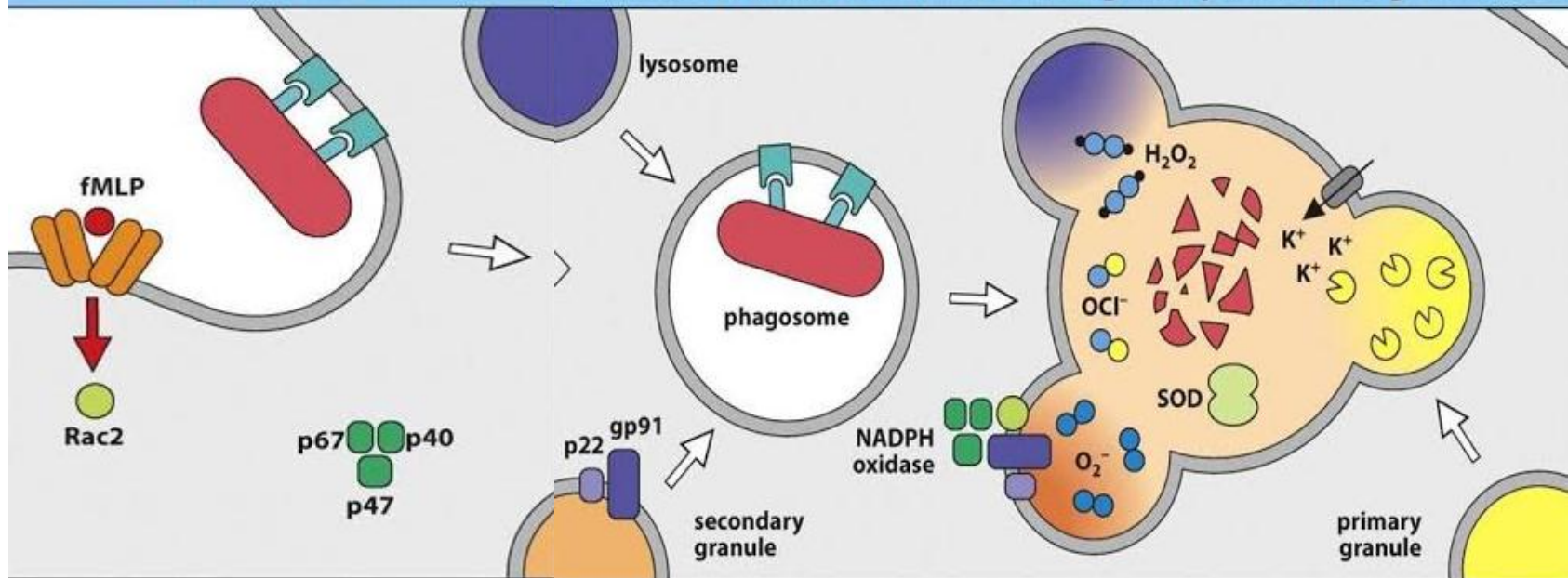
Enfermedad Granulomatosa Crónica.

Utilizan NADPH para reducir el O_2 a radical Superóxido.

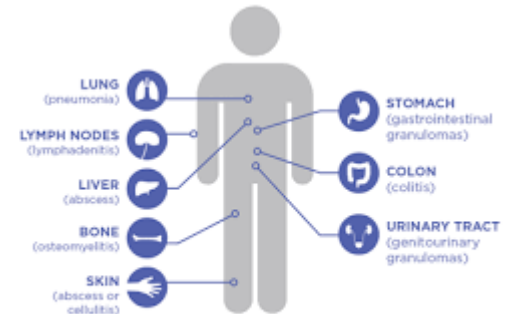
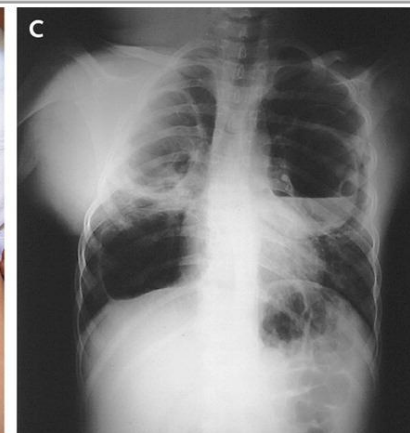
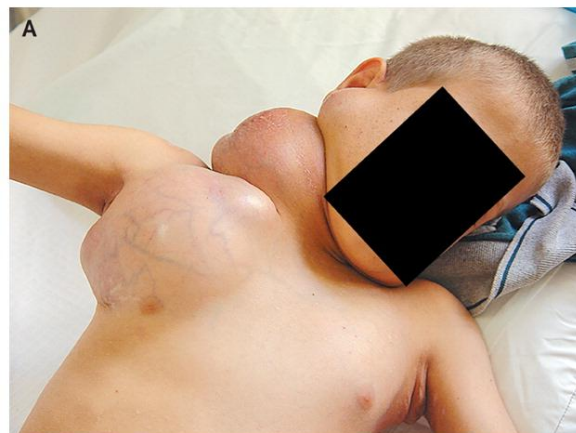
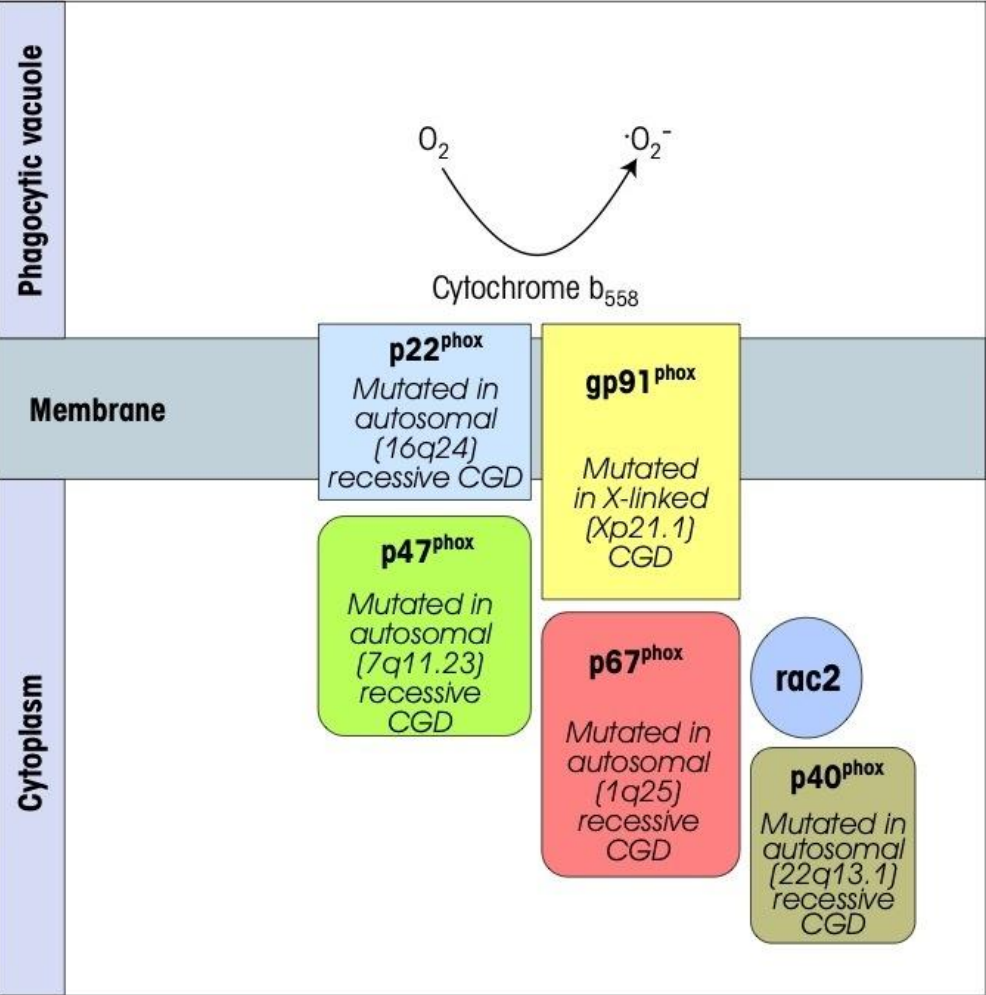
Bacterial fMet-Leu-Phe peptides activate Rac2, and bacteria are taken up into phagosomes

Phagosomes fuse with primary and secondary granules. Rac2 induces assembly of a functional NADPH oxidase in the phagolysosome membrane, leading to generation of O_2^- .

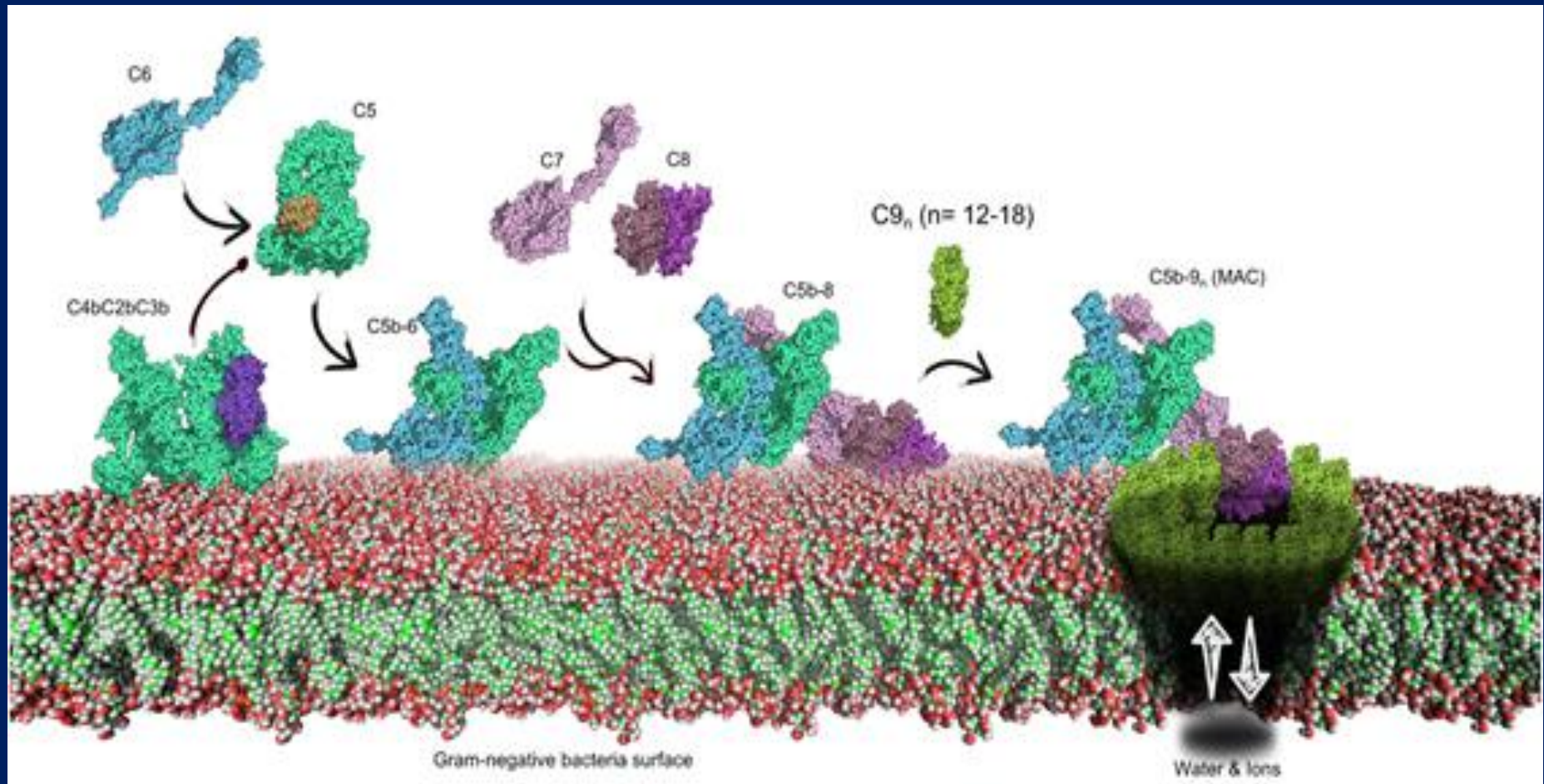
Acidification as a result of ion influx releases granule proteases from granule matrix



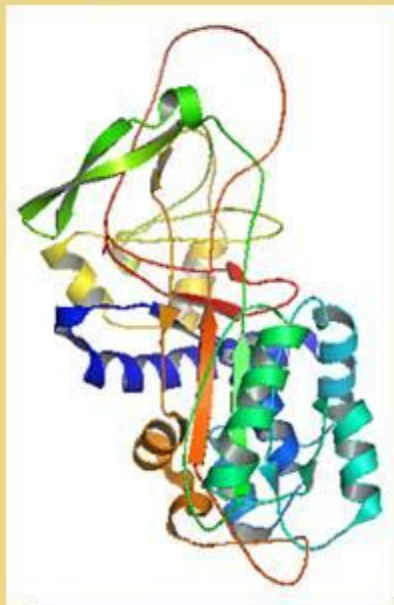
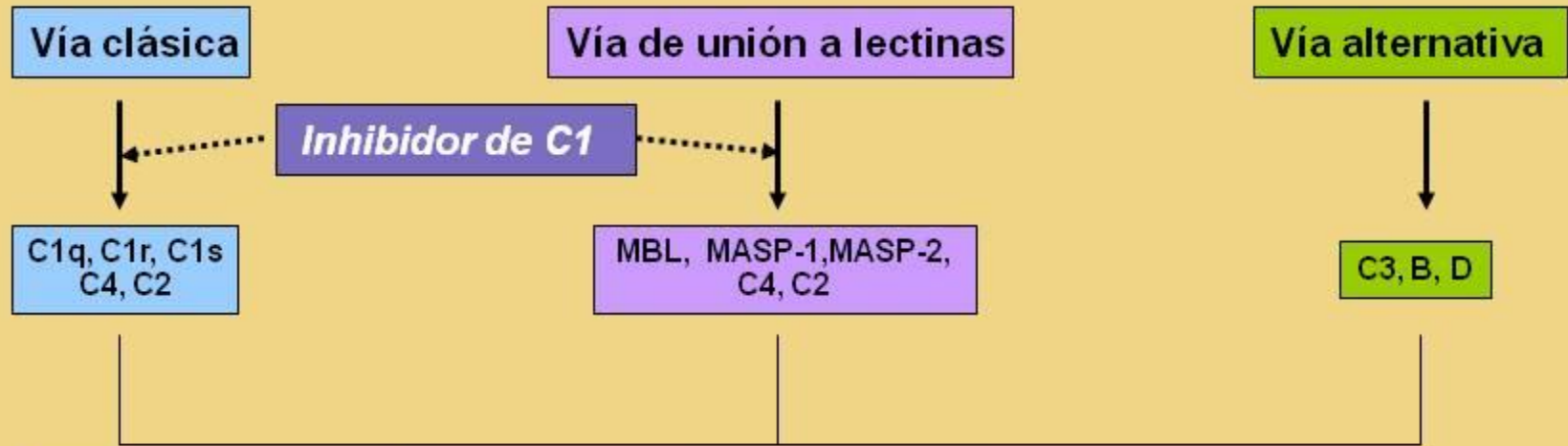
EGC



SISTEMA DEL COMPLEMENTO



Vías de activación del sistema del complemento



Inhibidor de C1

C3 convertasa

Factor H, Factor I, MCP

C3b

Complejo de ataque a la membrana (C5 a C9)

Destrucción de ciertos patógenos y células



SISTEMA DEL COMPLEMENTO

- Antes del fin del siglo XIX Ehrlich había usado el término "complemento" para designar la actividad del suero que podía complementar la capacidad de los anticuerpos específicos de lisis bacterias.
- Por motivos meramente cronológicos, los componentes iban recibiendo denominaciones a base de números tras la letra "C" conforme se iban descubriendo. Por esta razón, su orden de actuación no guarda en general relación con su nomenclatura.

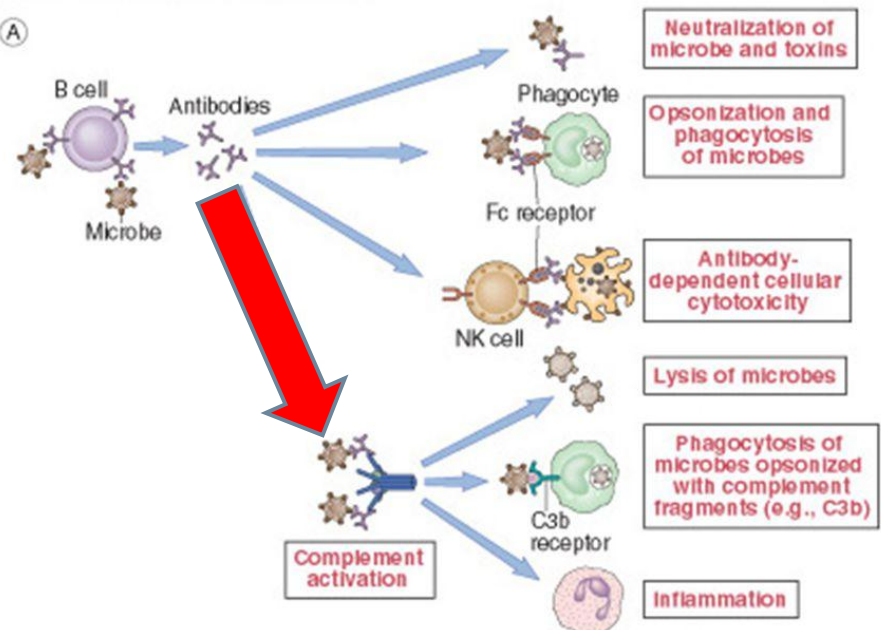
Las cascadas proteolíticas permiten amplificación de la RI, ya que cada molécula de enzima activada en un escalón puede provocar la activación de múltiples moléculas de enzimas en el escalón siguiente.

Consta de varias proteínas plasmáticas que se ven activadas por los microbios y favorecen su destrucción así como inflamación.

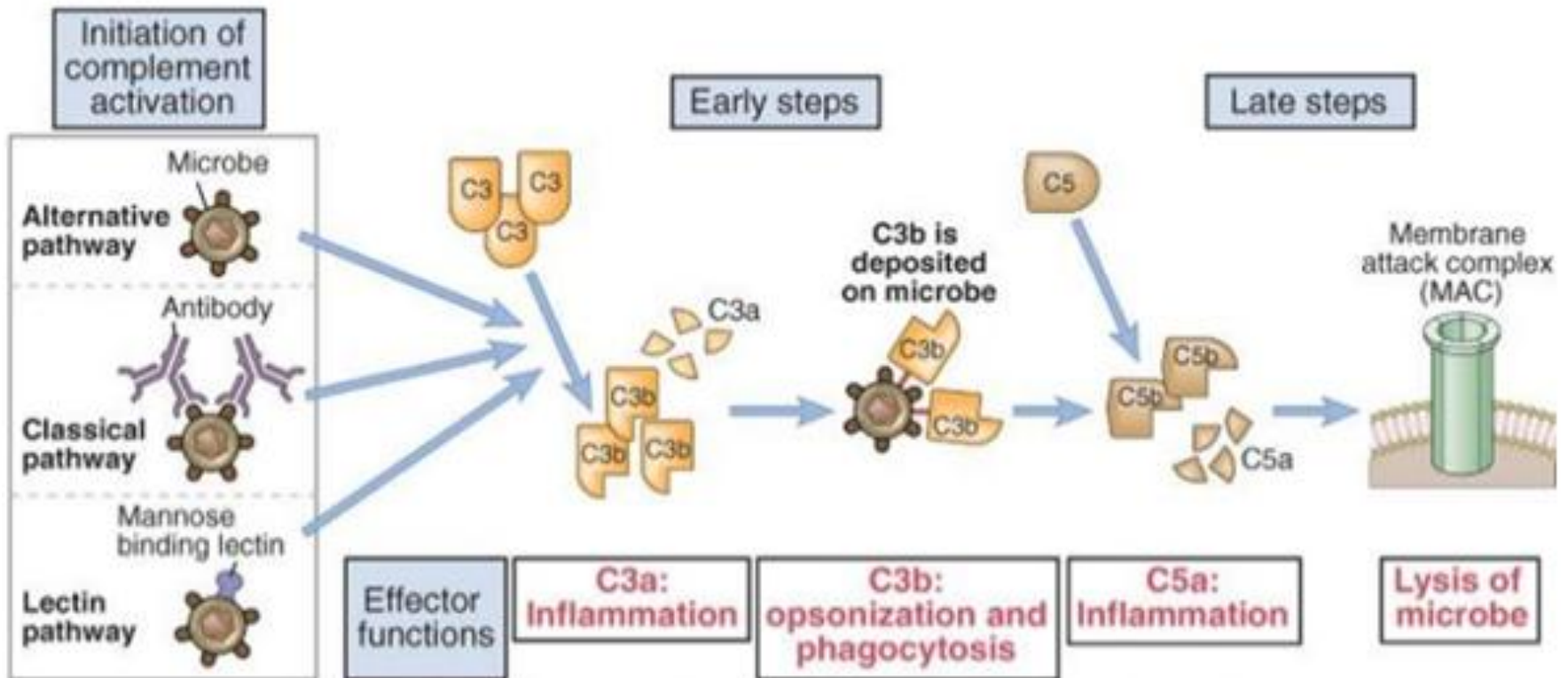
La activación del complemento produce la proteólisis secuencial de proteínas para generar enzimas con actividad proteolítica. (A)

Proteínas que adquieren la actividad enzimática se llaman zimógenos.

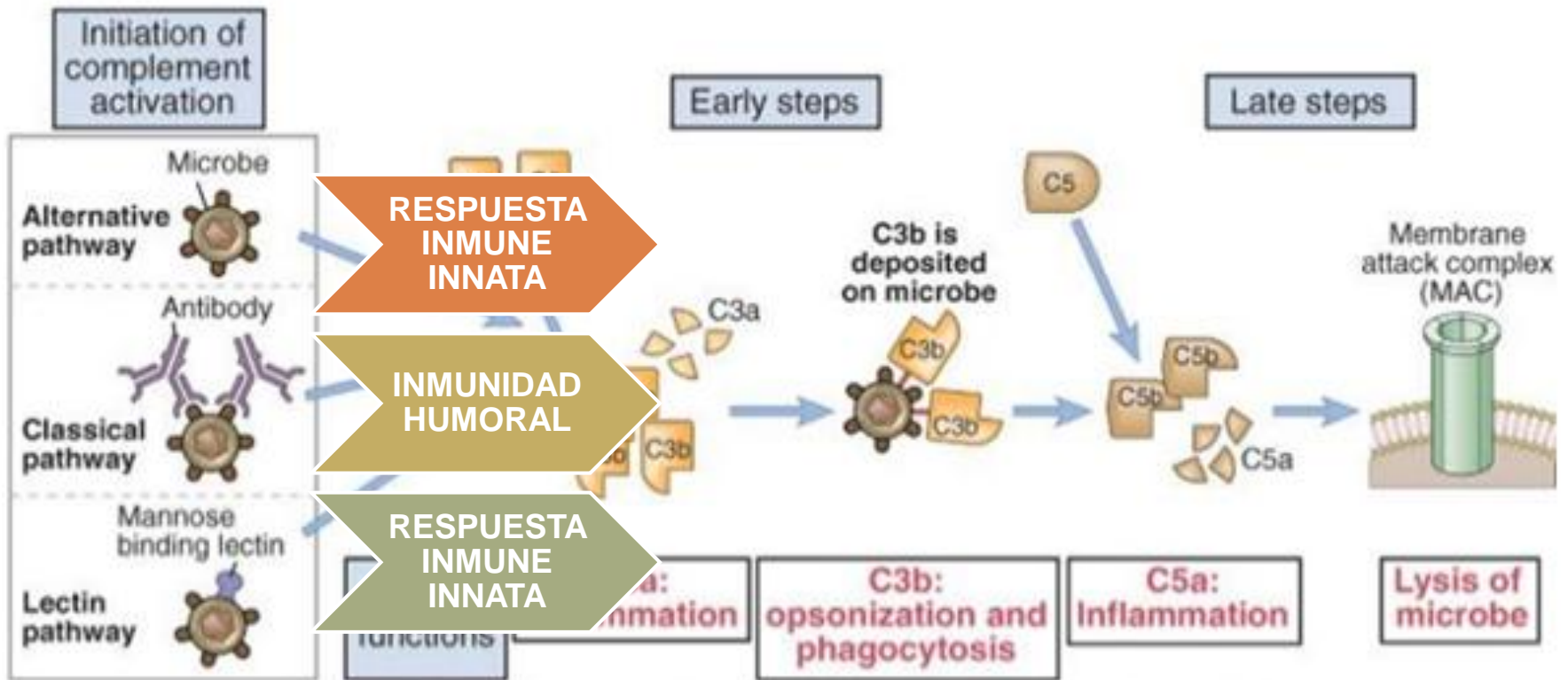
The effector functions of antibodies



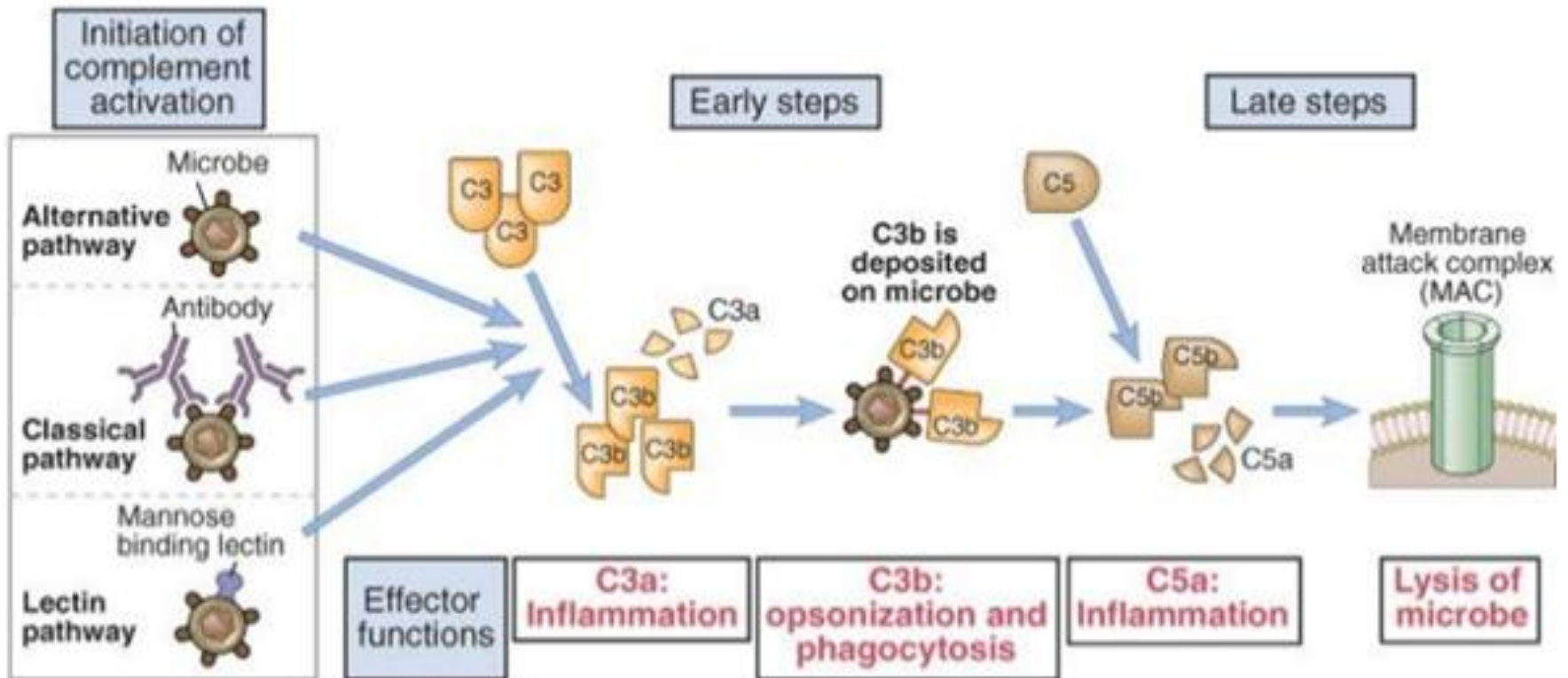
3 CAMINOS PARA SU ACTIVACION



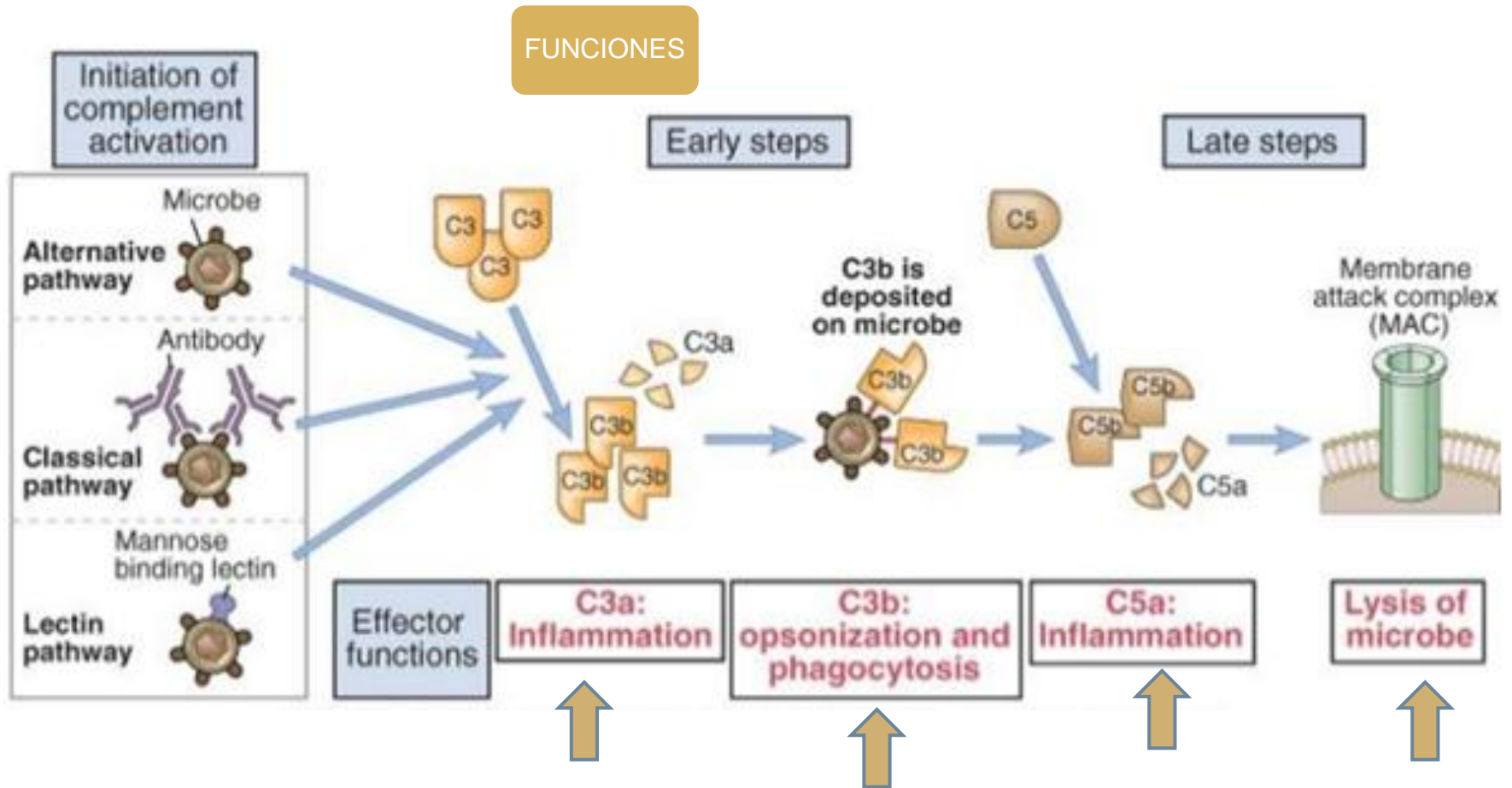
3 CAMINOS PARA SU ACTIVACION



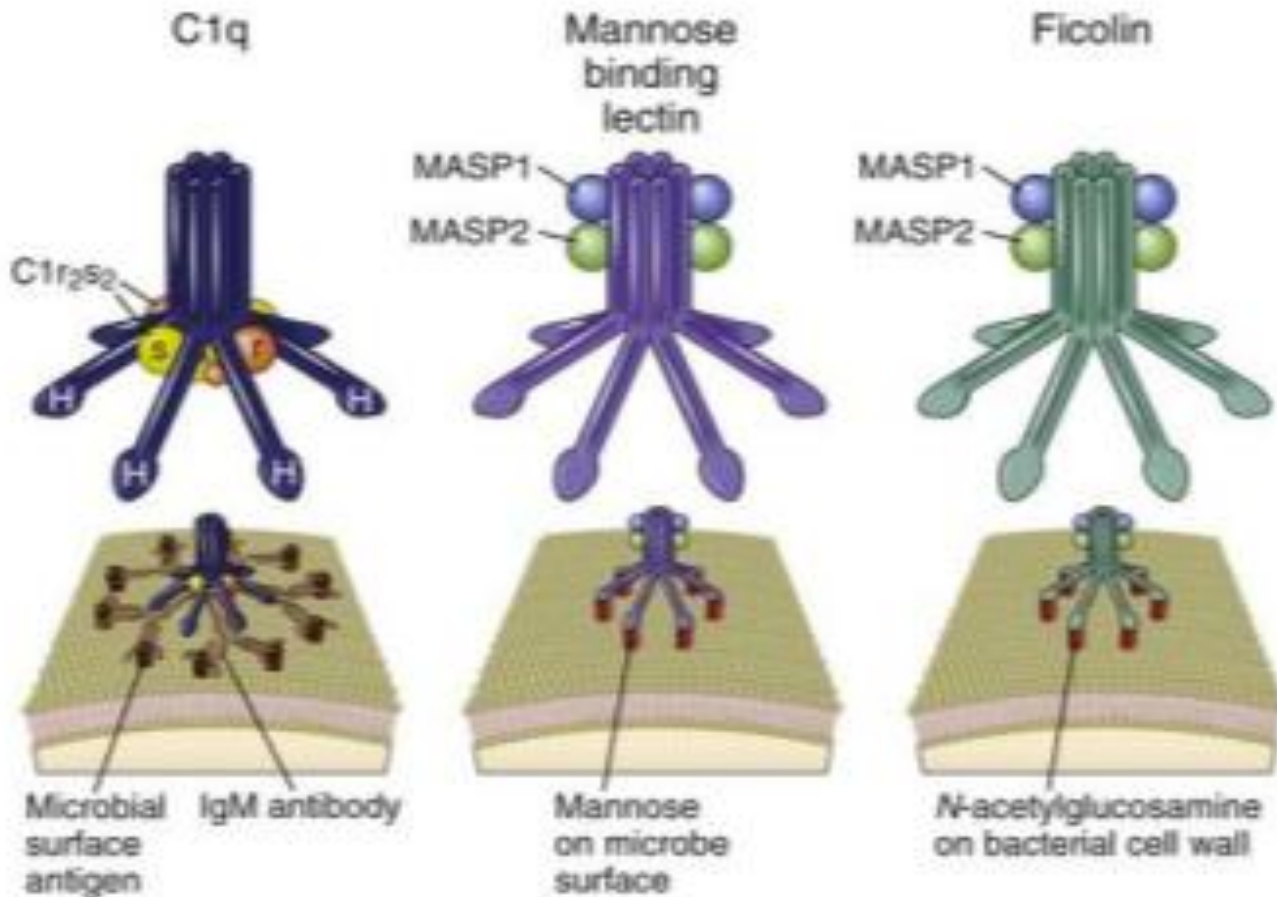
3 CAMINOS PARA SU ACTIVACION



3 CAMINOS PARA SU ACTIVACION



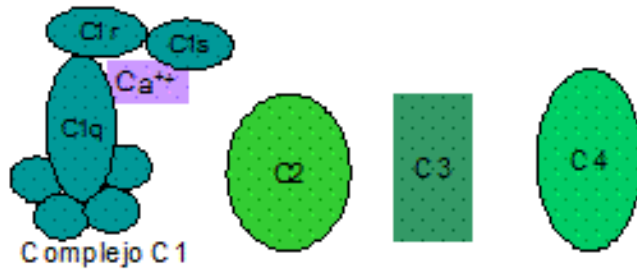
¿COMO SE ACTIVAN LAS VIAS?



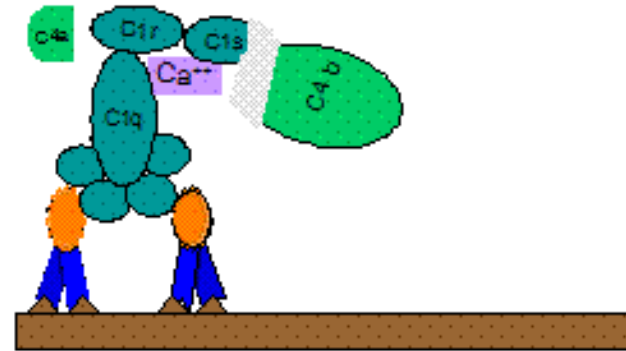
VIA CLASICA

Vía Clásica

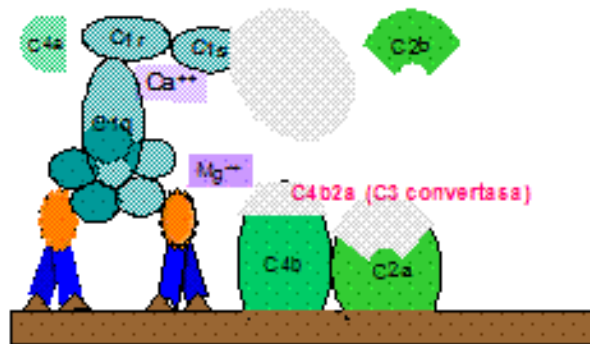
A



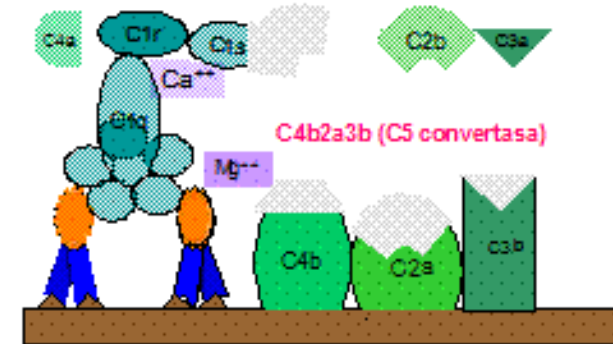
B



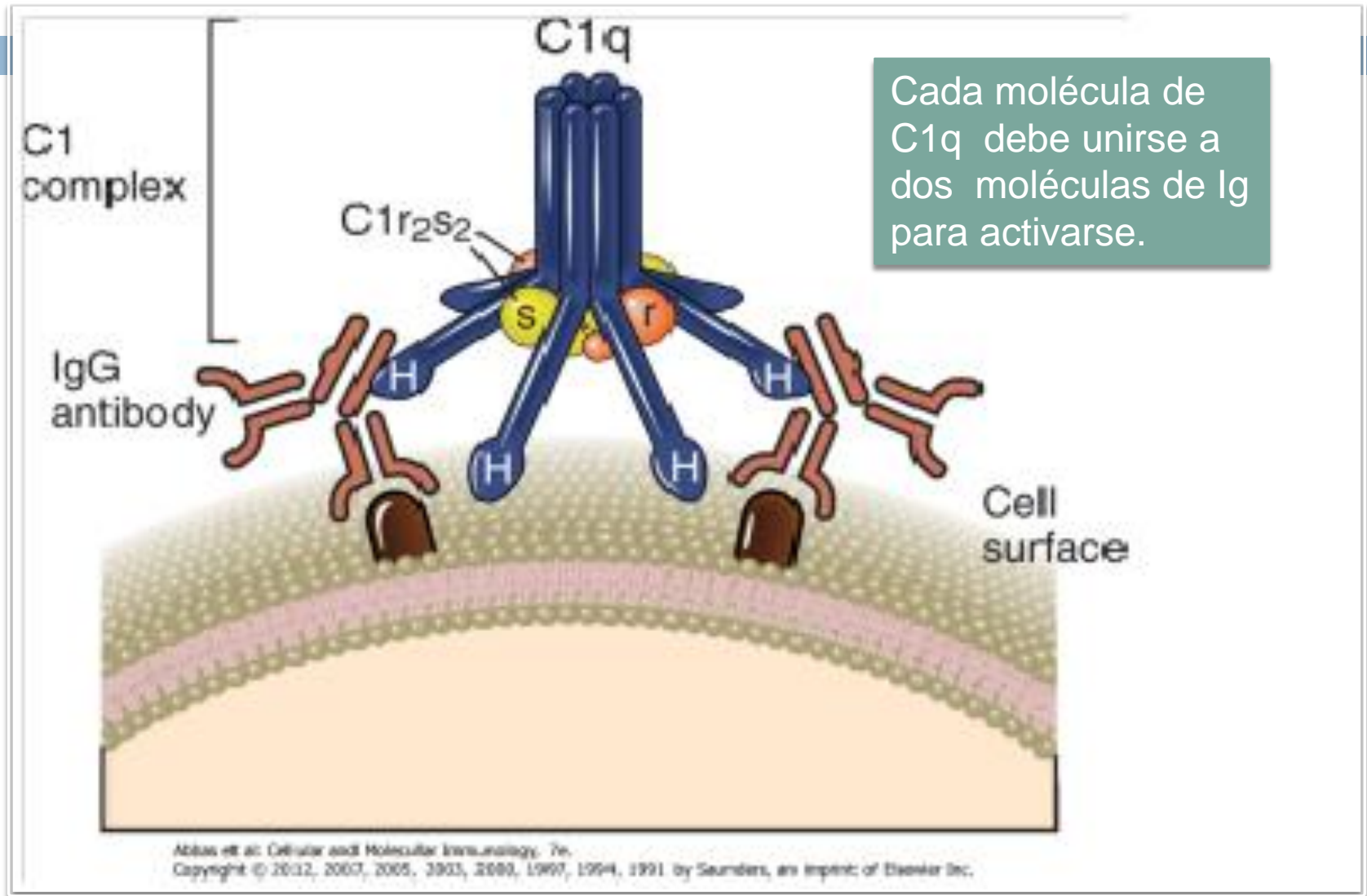
C



D

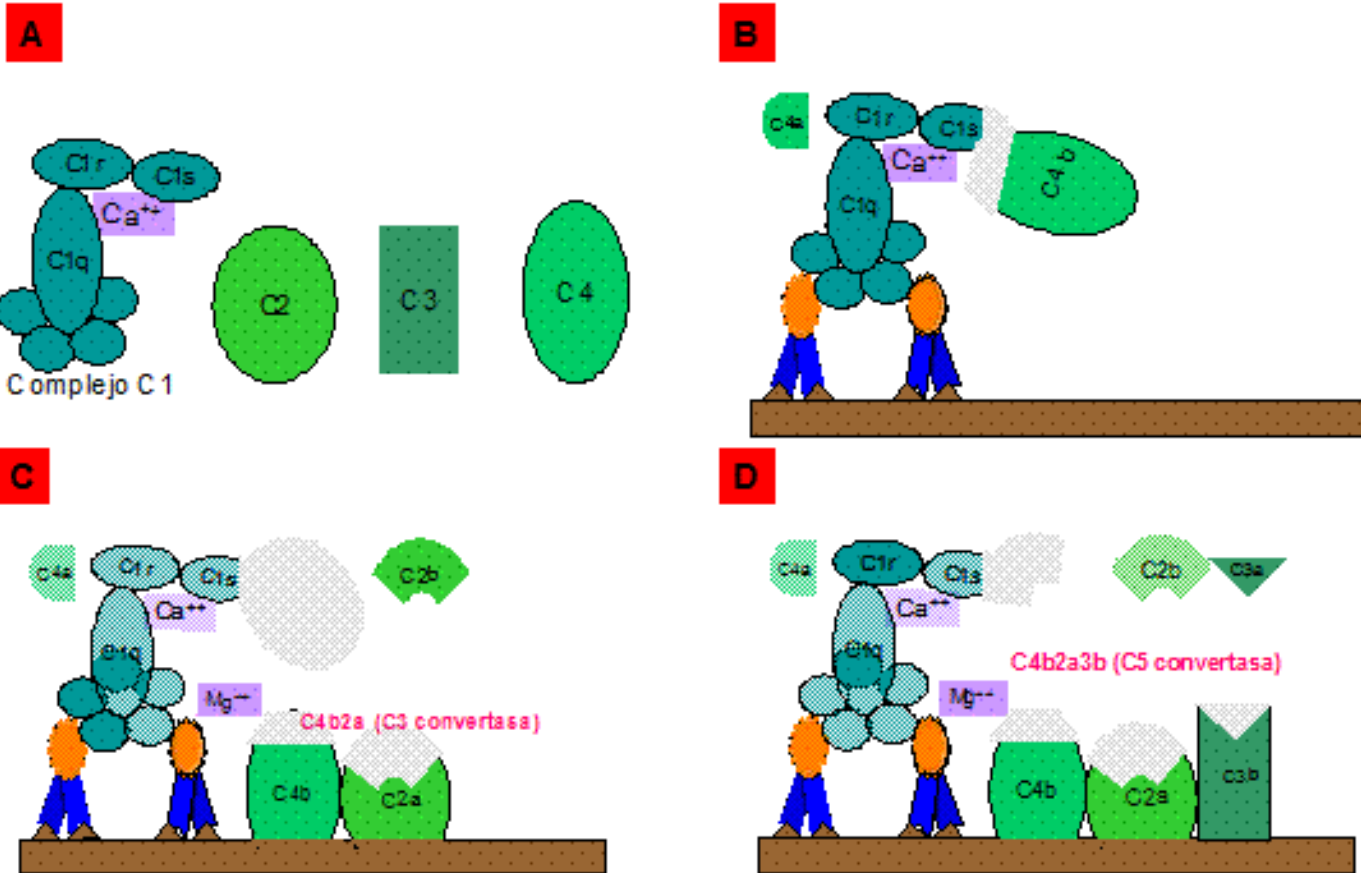


VIA CLASICA



VIA CLASICA

Vía Clásica



VIA CLASICA

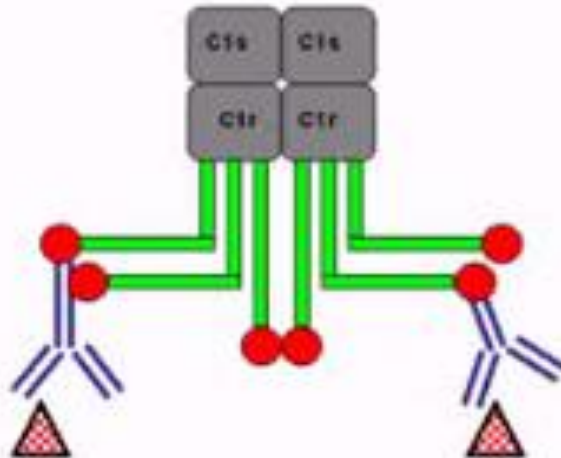
- ❑ Y ENTONCES...
- ❑ Se activa por la unión de la proteína del complemento C1 al dominio de IgG o de IgM que se han unido a un antígeno.
- ❑ C1 está compuesto por: C1q, C1r y C1s.
- ❑ C1q se une a los anticuerpos y el C1r y C1s son proteasas.
- ❑ La unión de C1q a las Igs provoca la activación enzimática del C1r que a su vez escinde y activa a C1s.
- ❑ C1s escinde a C4, generando C4b.
- ❑ C4b forma uniones con los complejos Ag-Ac
- ❑ C2 forma complejo con C4b sobre la superficie celular y se escinde por C1s y forma C2a que se une a C4b.
- ❑ El complejo C4b2a es la **C3 convertasa** y escinde a C3.
- ❑ C3b se une en forma covalente a la superficie celular o al anticuerpo
- ❑ C4b2a3b forman la **convertasa de la vía clásica**, escindiendo a C5.

VIA CLASICA

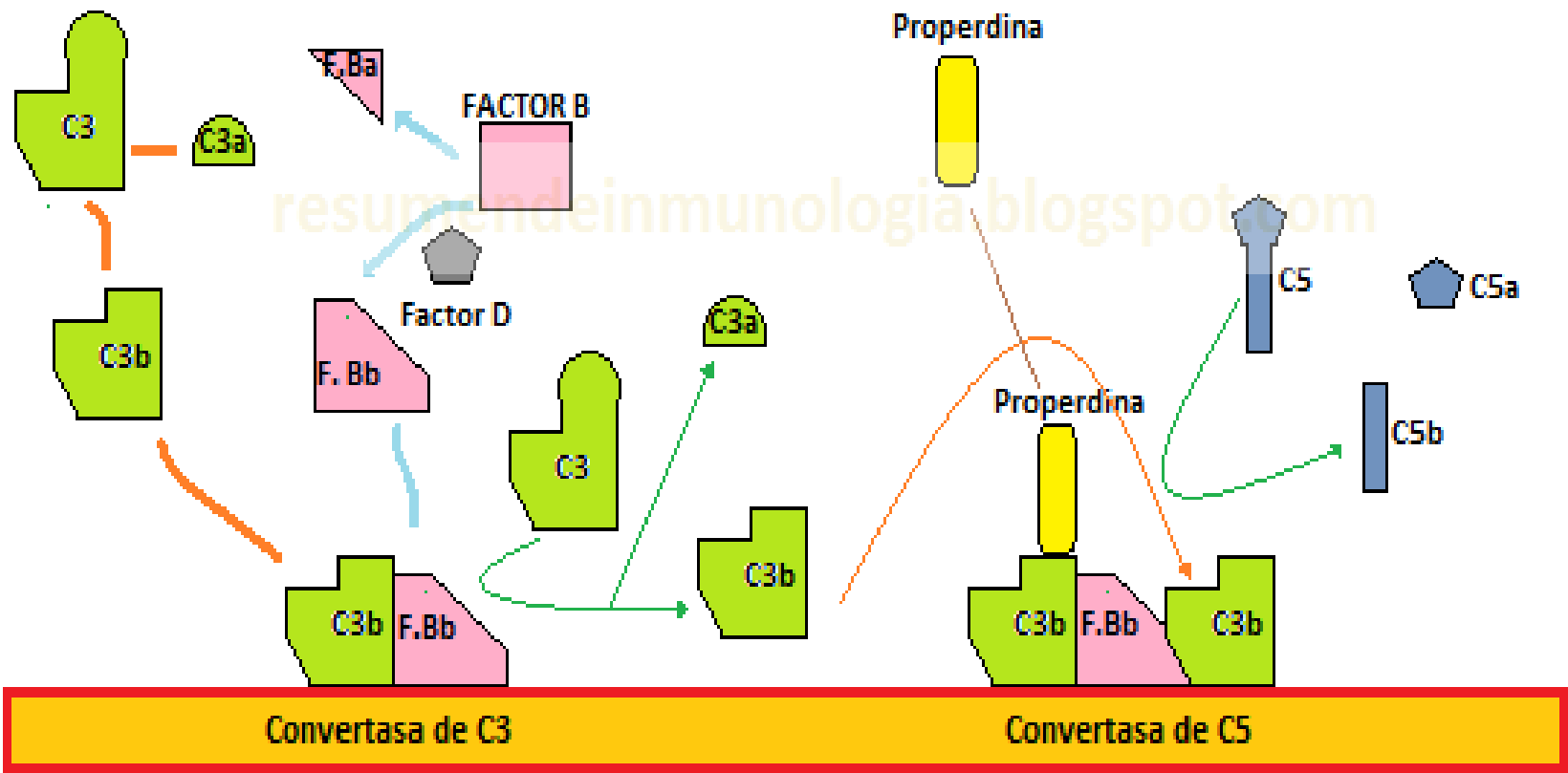


Sistema del Complemento

Activación mediante la vía clásica



VIA ALTERNA



VIA ALTERNA.

En conclusión...

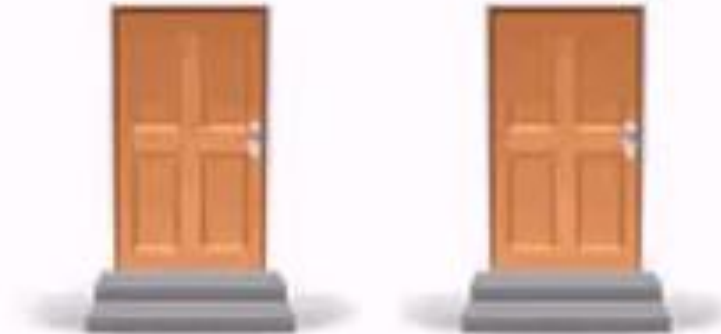
- Proteólisis de C3 y la unión estable des su producto de degradación C3b a las superficies microbianas.
- La proteína C3 contiene un dominio tioéster.
- Cuando C3 es escindido, la proteína C3b experimenta la conformación del desplegamiento del dominio y lo expone.
- Se expone un sitio de unión para el Factor B.
- El factor B es escindido por el Factor D liberando a Ba y a Bb quien se queda unido con C3b.
- El complejo C3bBb es la C3 convertasa, y su función es escindir mas C3.
- La properdina puede unirse a C3bBb y estabilizarlo. Es el único regulador positivo conocido del complemento.
- Algunas moléculas de C3b originadas por la C3 convertasa, se unen a la convertasa y da lugar al complejo C3bBb3b que actúa como C5 convertasa para escindir a C5.

VIA ALTERNA.

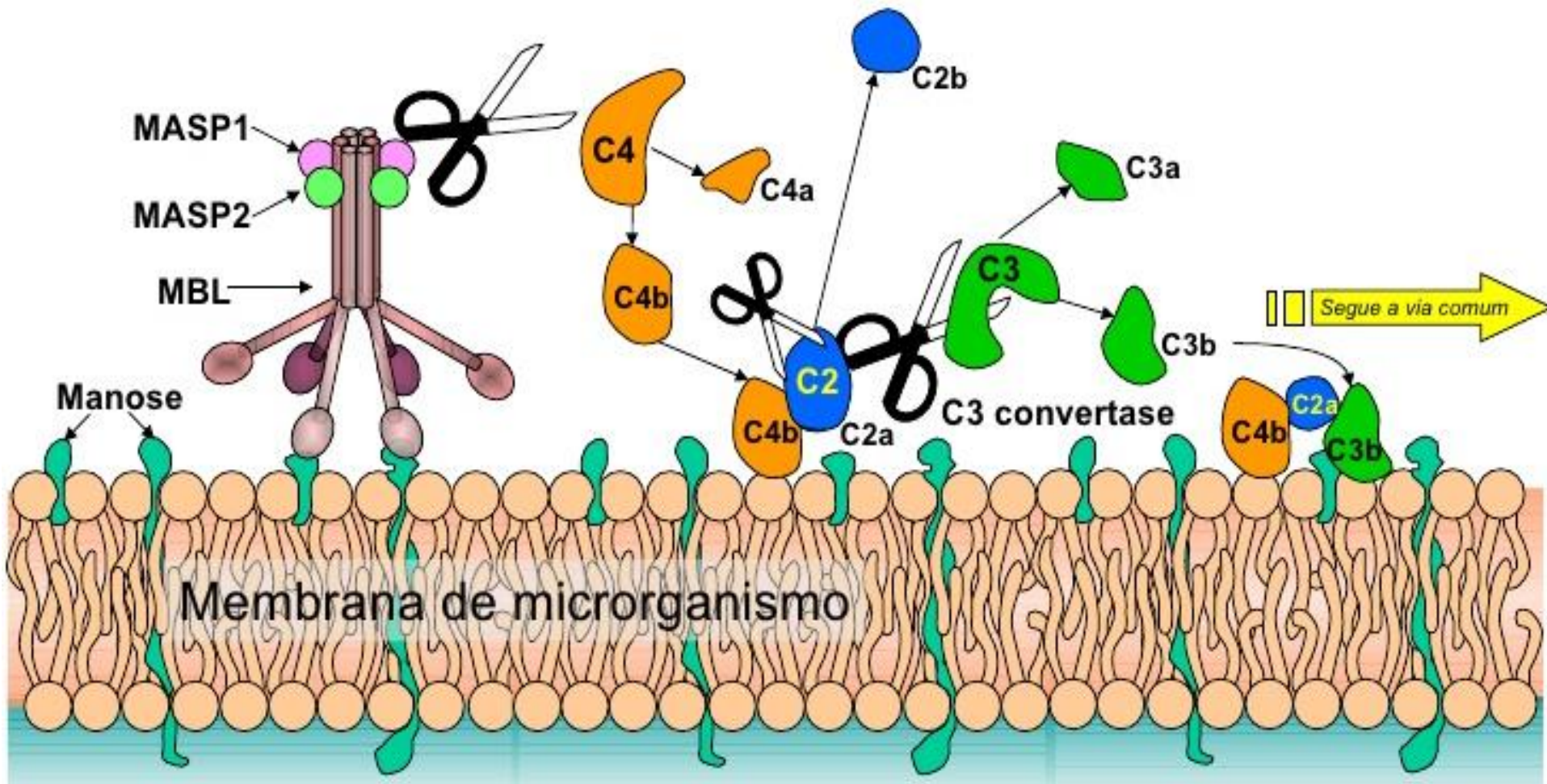


Sistema del Complemento

Activación mediante la vía alterna



VIA DE LA LECTINA



VIA DE LA LECTINA

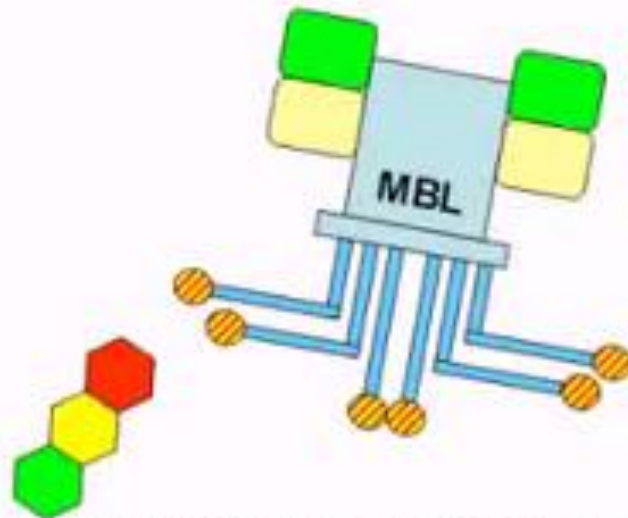
- La activación del complemento se desencadena por la unión de polisacáridos microbianos a lectinas circulantes como la lectina Fijadora de Manosa MBL.
- Son estructuralmente similares a C1q.
- MBL se une a los residuos de manosa de los polisacáridos y también a proteasas como MASP-1-2 y 3.
- MASP-2 escinde a C4 y C2.
- Y luego los fenómenos siguientes son idénticos a la vía clásica.

VIA DE LA LECTINA



Sistema del Complemento

Activación mediante la vía de las lectinas



Paso final para la activación del complemento

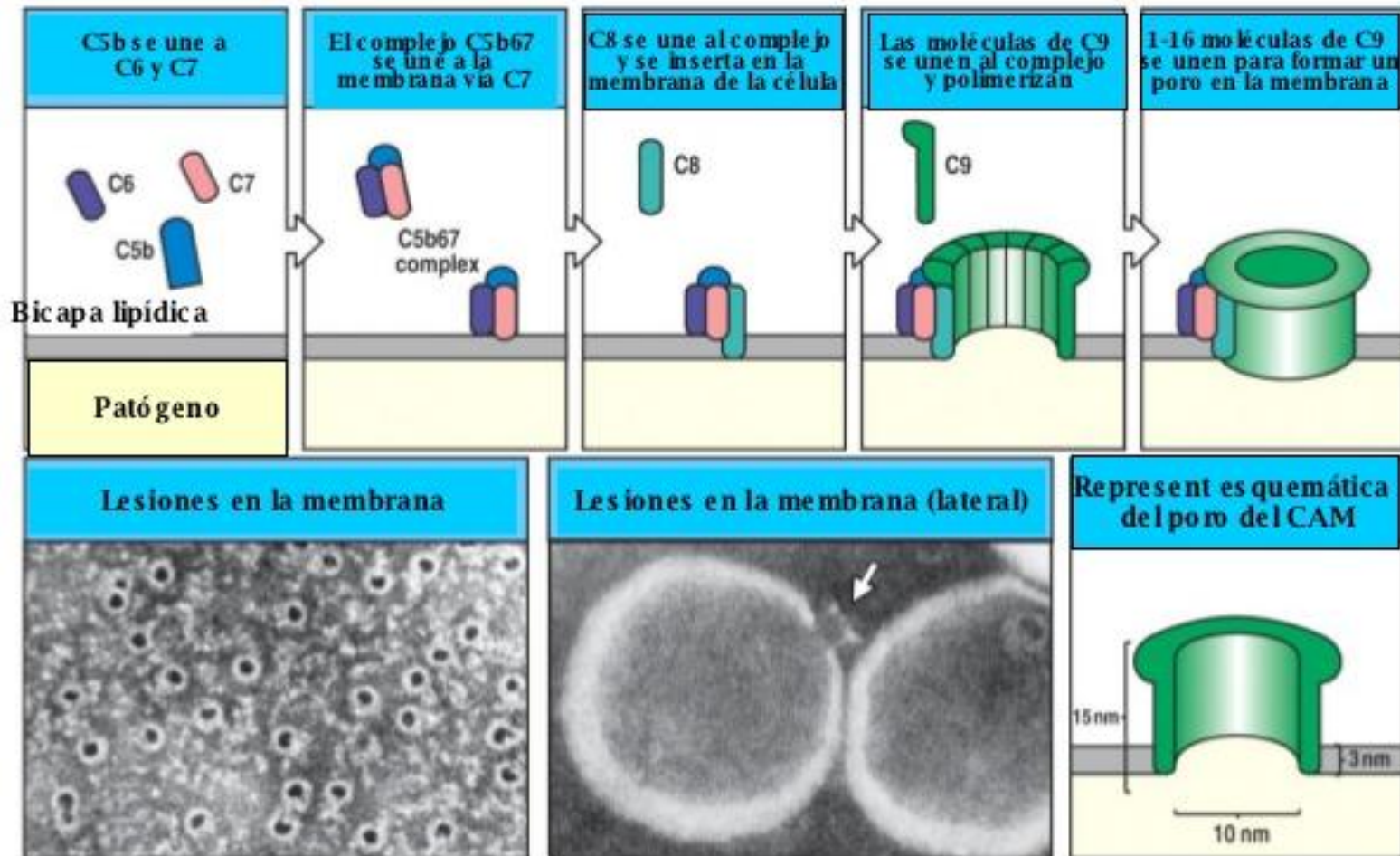
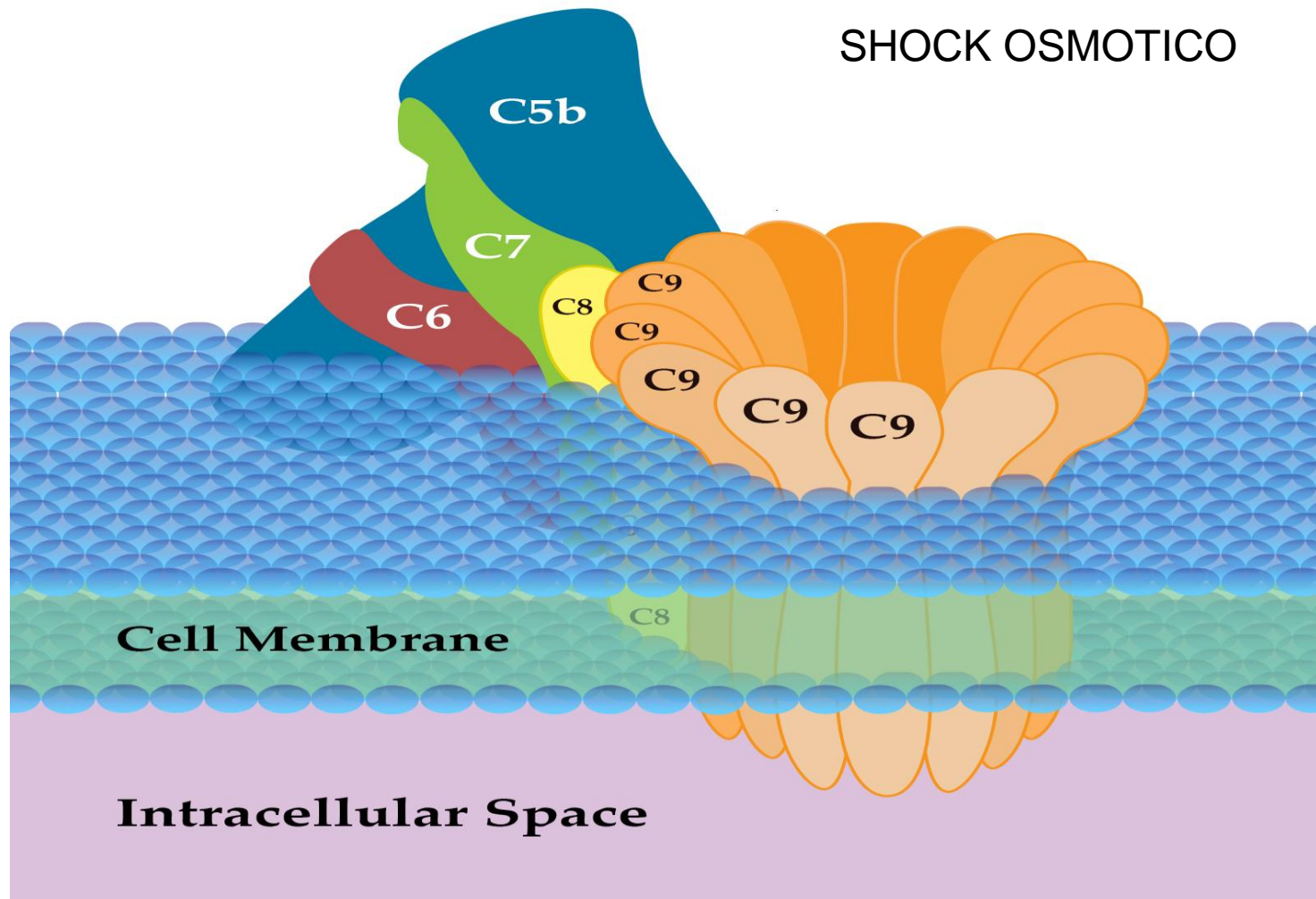


Figure 2-35 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)



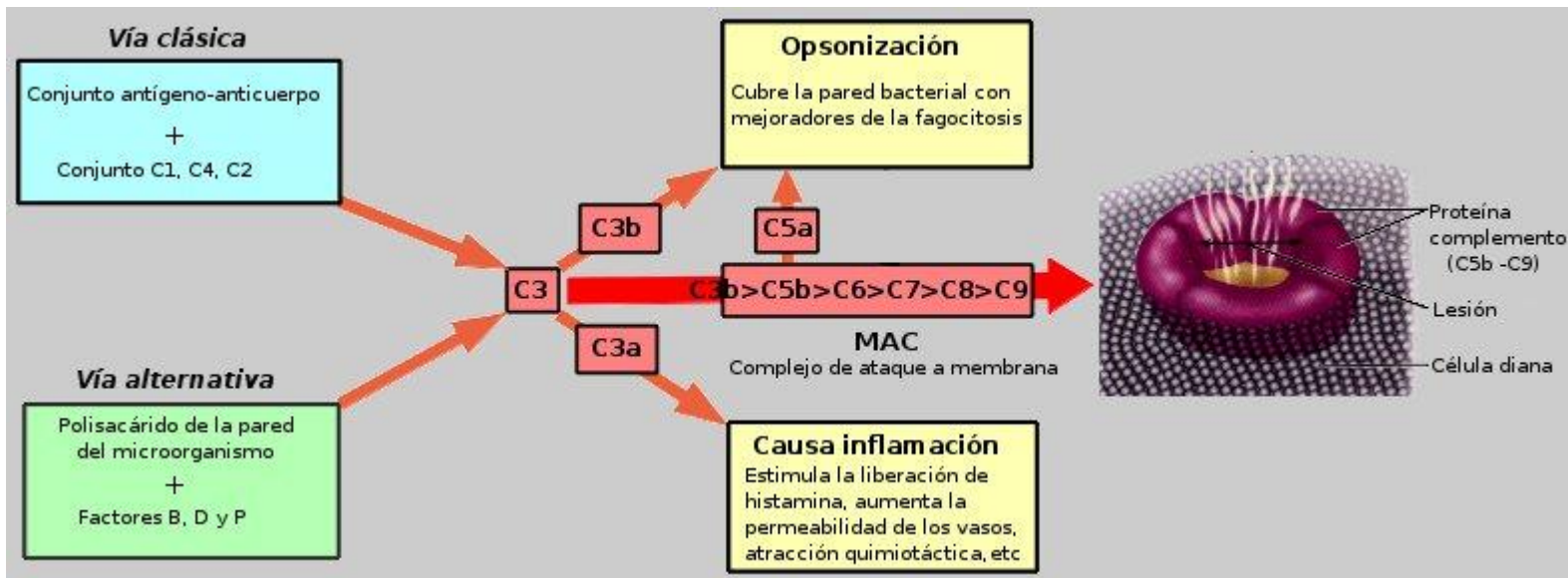
Paso final para la activación del complemento



Paso final para la activación del complemento.

- Las C5- convertasas inician la activación de componentes finales del sistema complemento que culminan en formación del complejo de ataque a la membrana (CAM) capaz de destruir células.
- Las C5 convertasas escinden C5 en un fragmento pequeño C5a que es liberado y un fragmento C5b, el cual permanece unido a las proteínas del complemento.
- C5b se une a C6 Y C7. C7 es hidrófobo y se inserta en la doble capa lipídica y se convierte en un receptor para C8.
- C8 se une a C5b67 y luego se une C9 y conforman el CAM capaz de formar poros en las células produciendo lisis osmótica.

FUNCIONES DEL COMPLEMENTO



RECEPTORES PARA LAS PROTEINAS DEL COMPLEMENTO Y PROTEINAS REGULADORAS

Receptor del complemento 1 o CR1 sirve principalmente para favorecer la fagocitosis de las partículas recubiertas de C3b y C4b para eliminar los inmunocomplejos de la circulación.

Receptor del complemento tipo 2 o CR2 estimula la respuesta inmunitaria humoral mediante el aumento de la activación de los linfocitos B por los antígenos.

Receptor del complemento tipo 3 o Mac-1, es una integrina que sirve como receptor para el fragmento de iC3b generado por la proteólisis de C3b.

Receptor del complemento de tipo 4 o CR4 es otra integrina y su función es similar a la de Mac-1.

Receptor del complemento de la familia de las inmunoglobulinas CR1g se expresa en la superficie de los macrófagos. Se une a C3b.

RECEPTORES PARA LAS PROTEINAS DEL COMPLEMENTO Y PROTEINAS REGULADORAS

Principales receptores del complemento y sus funciones

Receptor		Ligandos	Presente en	Funciones
Nombre	CD			
CR1	CD35	C3b y C4b,	Eritrocitos, linfocitos T y B y neutrófilos	Aclaramiento de inmunocomplejos, fagocitosis y quimio taxis
CR2	CD21	iC3b, C3dg y C3d	linfocitos B y células dendríticas	Cito lisis y atrapamiento de complejos en centros germinales
CR3	CD11b/CD18	iC3b	Neutrófilos y NK	Fagocitosis y diapédesis
CR4	CD11c/CD18	iC3b	Neutrófilos, plaquetas y células dendríticas	Fagocitosis y diapédesis
C3aR	--	C3a	Mastocitos, basófilos, endoteliales y células músculo liso	Degranulación, aumento de la permeabilidad vascular y contracción músculo liso
C5aR	--	C5a	Mastocitos y basófilos	Quimio taxis y opsonización

REGULACION DEL COMPLEMENTO

La activación de la cascada del complemento y la estabilidad de las proteínas del complemento activas se encuentran reguladas para evitar la activación del complemento en las células normales del huésped y limitar la duración de la activación del complemento.



Los distintos mecanismos efectores inhiben la formación de las C3 y la C5 convertasa e inhiben la formación del CAM.

REGULACION DEL COMPLEMENTO



REGULACION DEL COMPLEMENTO

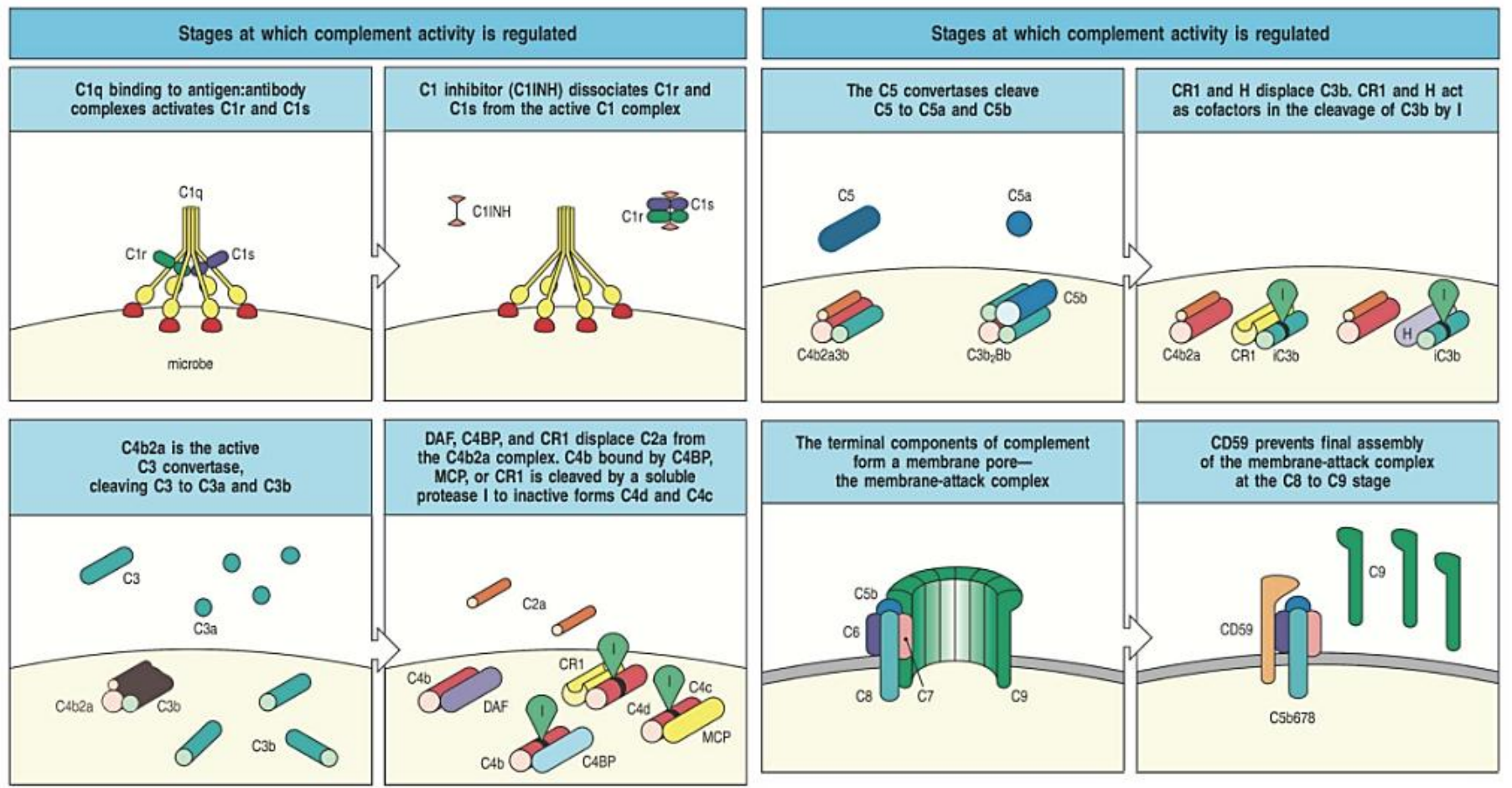
2 razones

- Regulación de la activación espontanea del complemento.
- La activación normal del complemento debe regularse por los productos de degradación.

REGULACION DEL COMPLEMENTO



REGULACION DEL COMPLEMENTO



RECEPTORES PARA LAS PROTEINAS DEL COMPLEMENTO Y PROTEINAS REGULADORAS

TABLE 6-4 Proteins involved in the regulation of complement activity

Protein	Fluid phase or membrane	Pathway affected	Function
C1 inhibitor (C1INH)	Fluid phase	Classical and lectin	Induces dissociation and inhibition of C1r ₂ s ₂ from C1q; serine protease inhibitor
Decay Accelerating Factor (DAF) CD55	Membrane bound	Classical, alternative, and lectin	Accelerates dissociation of C4b2a and C3bBb C3 convertases
CR1 (CD35)	Membrane bound	Classical, alternative, and lectin	Blocks formation of, or accelerates dissociation of, the C3 convertases C4b2a and C3bBb by binding C4b or C3b Cofactor for factor I in C3b and C4b degradation on host cell surface
C4BP	Soluble	Classical and lectin	Blocks formation of, or accelerates dissociation of, C4b2a C3 convertase Cofactor for factor I in C4b degradation
Factor H	Soluble	Alternative	Blocks formation of, or accelerates dissociation of, C3bBb C3 convertase Cofactor for factor I in C3b degradation
Factor I	Soluble	Classical, alternative, and lectin	Serine protease: cleaves C4b and C3b using cofactors shown in Figure 6-16
Membrane cofactor of proteolysis, MCP (CD46)	Membrane bound	Classical, alternative, and lectin	Cofactor for factor I in degradation of C3b and C4b
S protein or Vitronectin	Soluble	All pathways	Binds soluble C5b67 and prevents insertion into host cell membrane
Protectin (CD59)	Membrane bound	All pathways	Binds C5b678 on host cells, blocking binding of C9 and the formation of the MAC complex
Carboxypeptidases N, B, and R	Soluble	Anaphylatoxins produced by all pathways	Cleave and inactivate the anaphylatoxins C3a and C5a

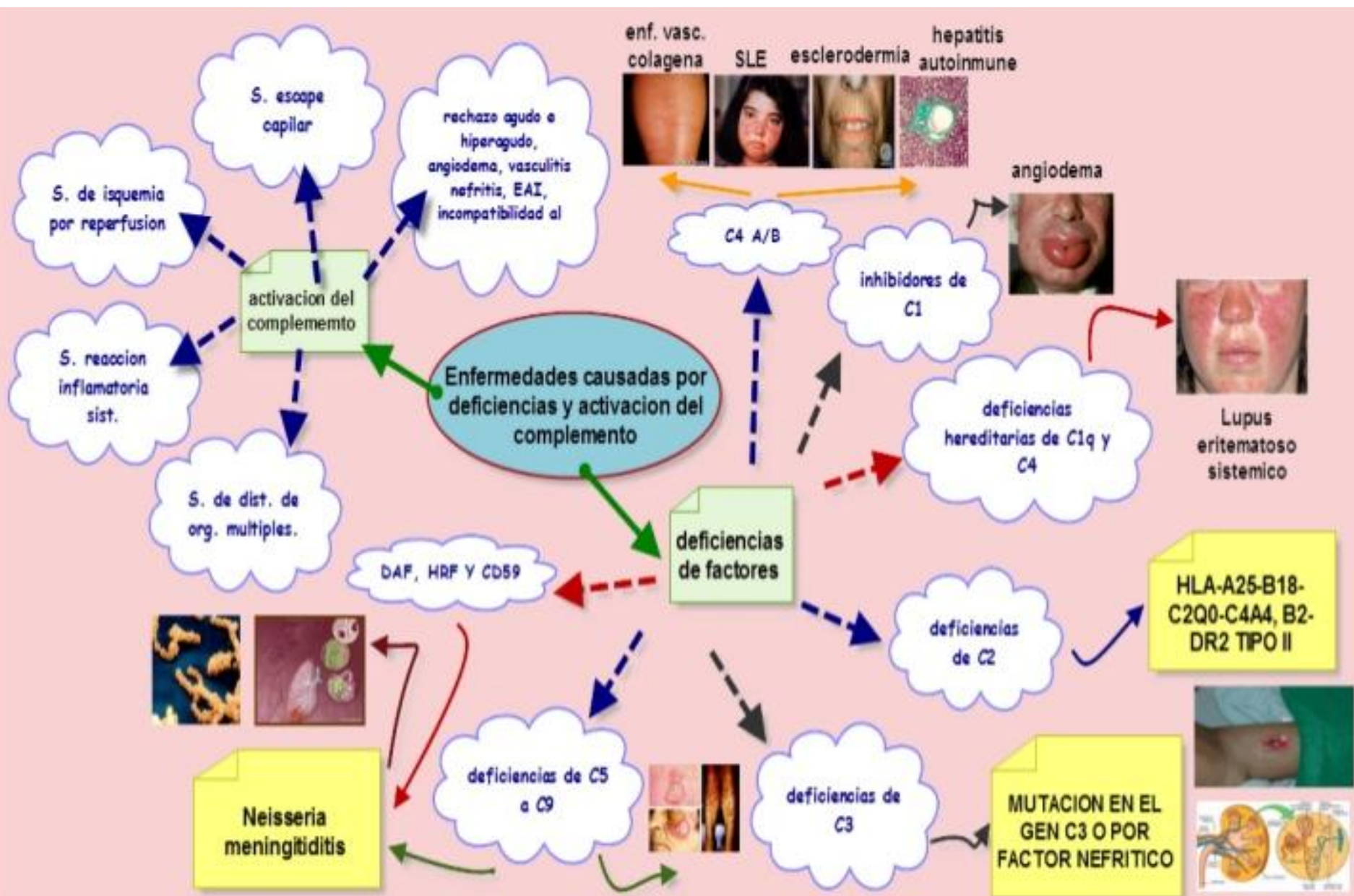
DEFICIENCIAS DEL COMPLEMENTO

Table 1. Conventional Complement Deficiencies

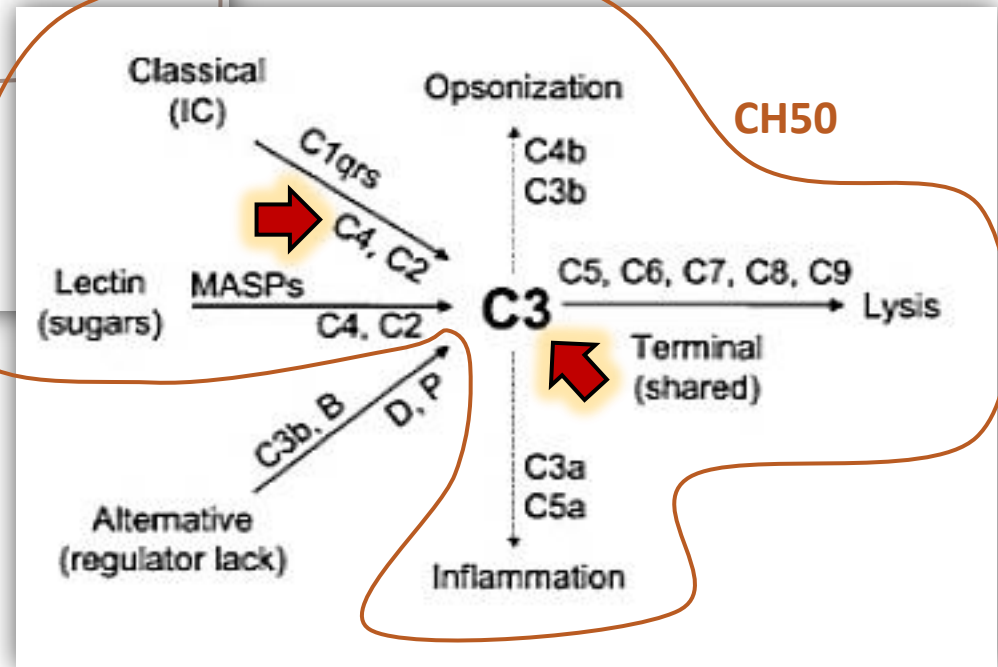
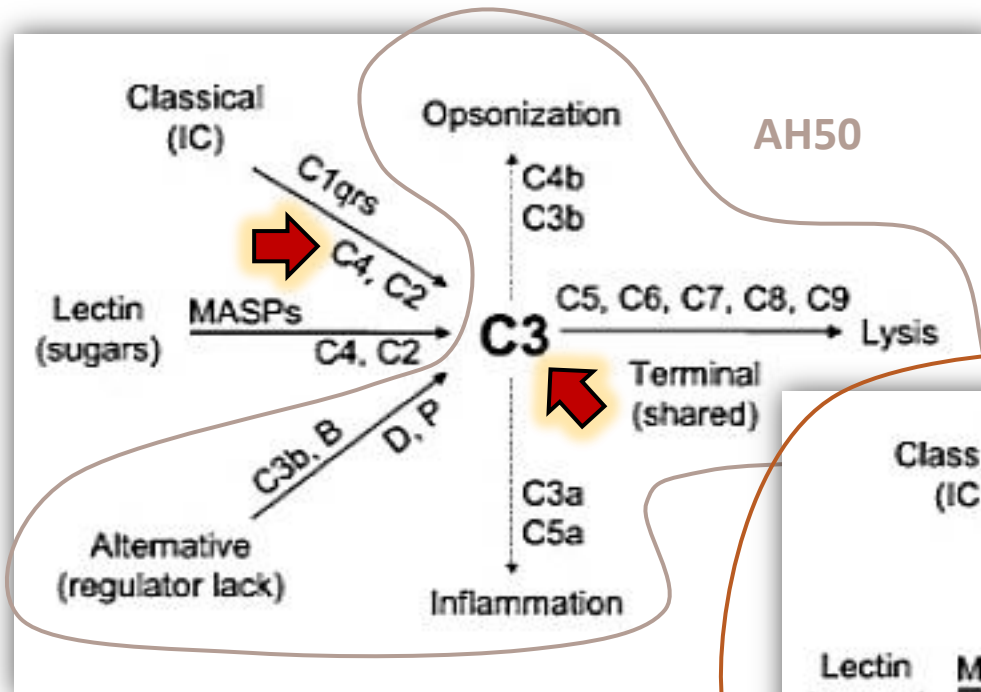
Protein	Disease Associations
Recognition	
MBL	infections in immunocompromised individuals
H-ficolin	immune deficiency, necrotizing enterocolitis
C1q	SLE-like syndrome, recurrent bacterial infections
Enzymes	
MASP-2	immune deficiency
C1r/s	SLE-like syndrome, recurrent bacterial infections
C2	autoimmune disease
Factor D	meningococcal and encapsulated bacterial infections
Factor I	encapsulated bacterial infections

Protein	Disease Associations
Structural	
C3	bacterial infections, SLE-like syndrome
C4	SLE-like syndrome, encapsulated bacterial infections
C5	meningococcal infection
C6	meningococcal infection
C7	meningococcal infection
C8	meningococcal infection
C9	meningococcal infection

Protein	Disease Associations
Control	
Properdin	meningococcal infection
Factor H	hemolytic uremic syndrome (HUS), dense deposit disease
C1-INH	hereditary angioedema (HAE)
CD11a (LFA-1), CD11b (CR3), CD11c (CR4) /CD18 ¹	leukocyte adhesion deficiency type I (LAD I)
CD46 (MCP)	atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS)
CD55, CD59 (PIGA) ²	paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH)



EVALUACION DE LABORATORIO



EVALUACION DE LABORATORIO

- A/CH50 75 a 160 U/ml
 - C1 Inhibidor 16 a 33 mg/ dl
 - C3 Hombres 88 a 252 mg/ dl
 - C3 Mujeres 88 a 206 mg/ dl
 - C4 Hombres 12 a 72 mg/ dl
 - C4 Mujeres 13 a 75 mg/ dl

 - CH50=0 & AH50=normal ► Clásica (upst)

 - CH50=normal & AH50=0 ► Alterna (upst)

 - CH50=0 & AH50=0 ► Común
- La actividad aumentada de complemento puede verse en:
 - ✓ Cáncer
 - ✓ Colitis ulcerosa
 - ✓ Infarto agudo de miocardio
 - La actividad disminuida de complemento puede verse en:
 - ✓ Angioedema hereditario
 - ✓ Cirrosis hepática
 - ✓ Glomerulonefritis
 - ✓ Hepatitis infecciosa
 - ✓ Lupus Eritematoso Sistémico con afectación renal
 - ✓ Malnutrición
 - ✓ Rechazo de transplante de órganos

EL SISTEMA DEL COMPLEMENTO

es → Un conjunto de más de 30 proteínas del plasma sanguíneo

se sintetiza en
Hígado Macrófagos
a nivel
global local

favorece → Oponización de patógenos
Desarrollo de la reacción inflamatoria

Complementa a los anticuerpos para lisar bacterias

algunas actúan como enzimas

normalmente están

inactivas (proenzimas)

se activan → al fragmentarse en dos

esto activa otras

se activa secuencialmente por

Vía clásica

Vía alternativa

es inespecífica

es no necesita

necesita → inmunidad específica previa

se inicia en presencia de sustancias extrañas

generalmente iniciarse con → reacción específica (antígeno-anticuerpos)

confluyen en

Vía final común

que forma el

es el MAC

Complejo de ataque a membranas

produce

células diana

de las lisis por

formación de poros en la membrana