

# Mecanismos de Amplificación de la Respuesta Inmune Mecanismos de Daño Tisular




Dra Morella Bouchard  
IDIC-ULA



# INMUNIDAD INNATA

## COMPONENTES DE LA INMUNIDAD INNATA

- Barreras: Capas Epiteliales, Defensinas, Linfocitos intraepiteliales
  - Células efectoras: **Neutrófilos, Macrófagos**, Células NK
  - Proteínas efectoras: **Complemento**, colectina, proteína C reactiva, factores de coagulación
  - Citoquinas: TNF, IL-1, quimiocinas, IFN $\alpha$  -  $\beta$  y  $\gamma$ , IL-12, IL-15, IL-10, TGF  $\beta$
- 



FAGOCITOSIS

ACTIVACIÓN DEL  
COMPLEMENTO





# FAGOCITOSIS

- Proceso dependiente del citoesqueleto que consiste en la ingesta de partículas y posterior destrucción por la producción de moléculas microbicidas

- FAGOCITOS PROFESIONALES

  - Mononucleares

    - Monocitos

      - Macrófagos: Células de Kupffer
      - Células de la microglía
      - Células mesangiales
      - Osteoclastos
      - Macrófagos alveolares

Hígado
SNC
Riñón
Hueso
Pulmón

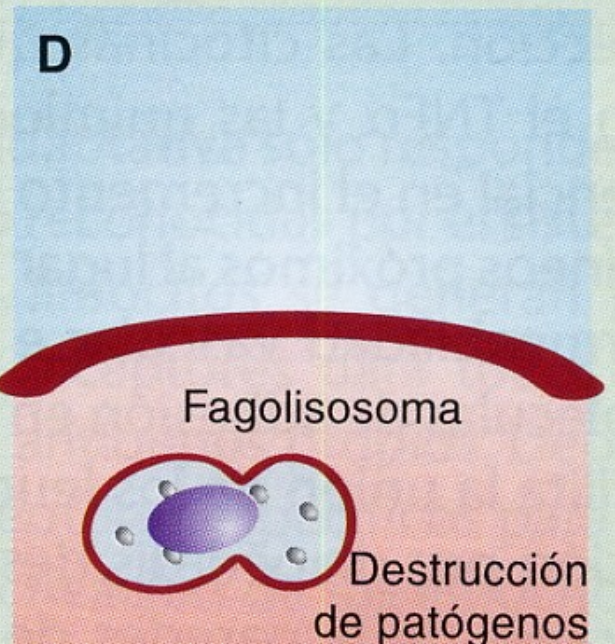
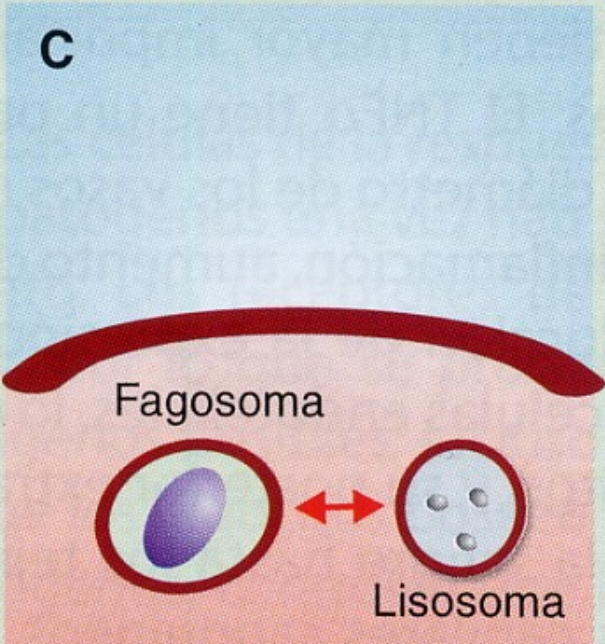
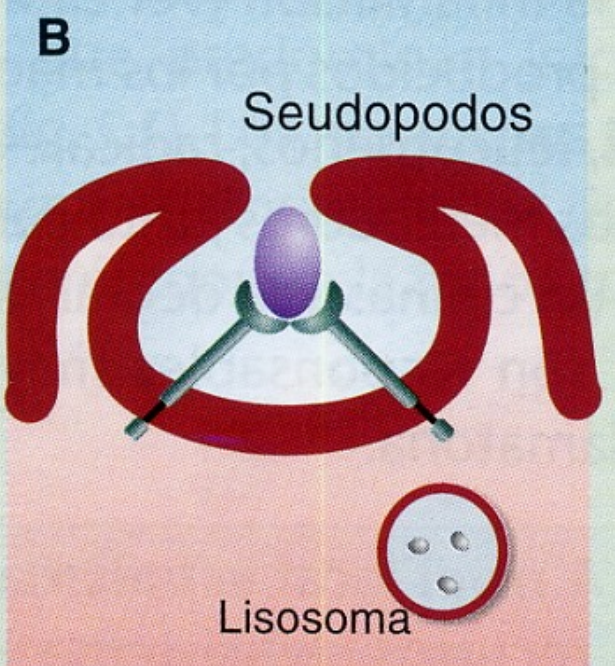
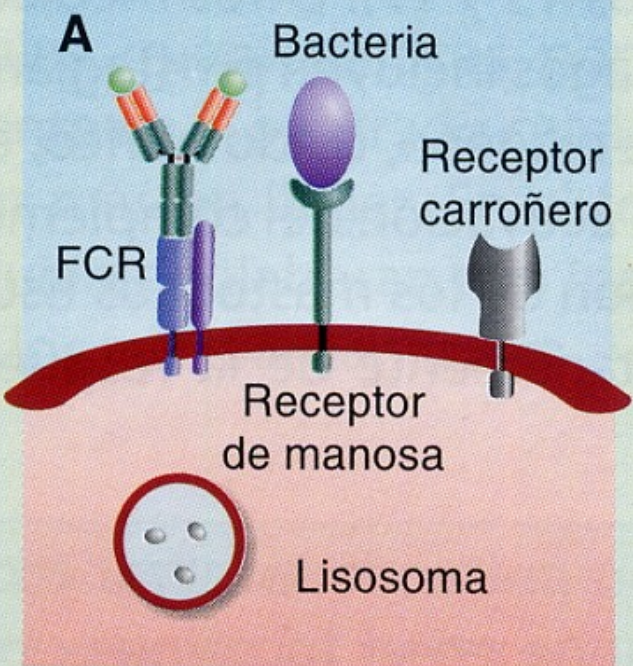
  - Polimorfonucleares

    - Neutrófilos

- FAGOCITOS NO PROFESIONALES



# FAGOCITOSIS






# FAGOCITOSIS

## ■ RECEPTORES:

Receptores de Manosa  
Receptor *Scavenger*  
Receptor Fc  
Receptor del complemento  
Integrinas  
Receptores tipo Toll

## ■ FUNCIONES:

- Unión del microorganismo
- Señales de activación para Remodelación de la membrana del fagocito
- Formación del fagolisosoma
- Generación de radicales libres
- Producción de mediadores inflamatorios





# FAGOCITOSIS

- RECEPTORES ENDOCÍTICOS

- RECEPTORES DE SEÑALIZACIÓN



# FAGOCITOSIS

## RECEPTORES ENDOCÍTIOS:

El reconocimiento del Ag lleva a la internalización y fusión con los lisosomas

### ■ Receptores de Manosa

Lectinas que reconocen carbohidratos con gran número de manosa. También ficolinas

### ■ Receptor *Scavenger*

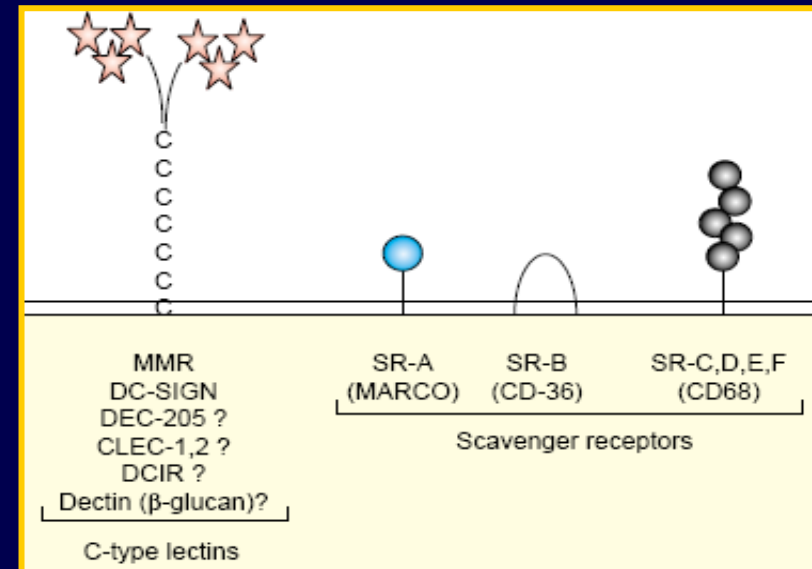
Se unen y median la fagocitosis de partículas de LDL oxidadas o acetiladas. Se unen también a polirribonucleótidos, LPS, sílice

Clase A (SR-A)

fagocitosis de bacterias

Clase B (SR-B)

CD36 fagocitosis de células apoptóticas





# FAGOCITOSIS

## RECEPTORES ENDOCÍTICO

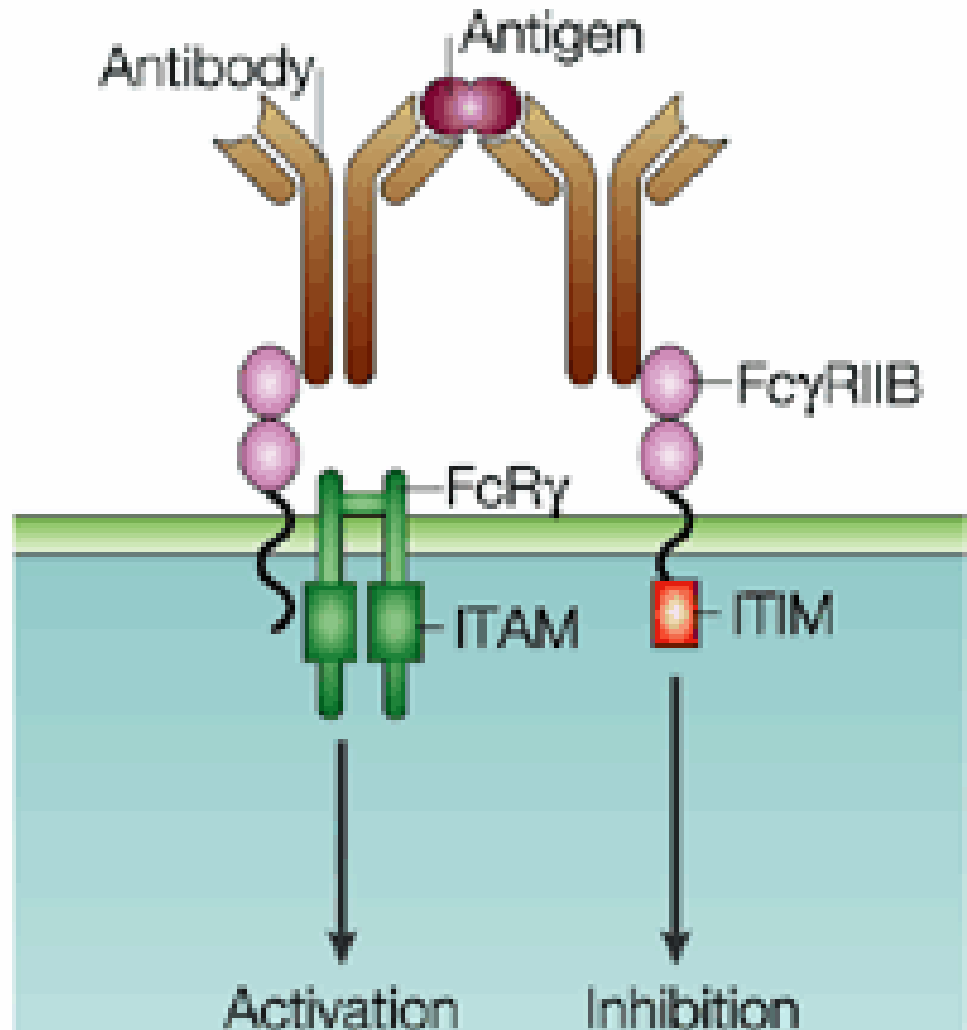
### ■ Receptor Fc

Los fagocitos reconocen a los patógenos opsonizados por IgG (IgG1, IgG3) a través de receptores para la porción Fc de las Igs

- Activadores: Fc $\gamma$ RI, RIIA y RIII

- Inhibidores: Fc $\gamma$ RIIB

### ■ Activation or inhibition of cell signalling



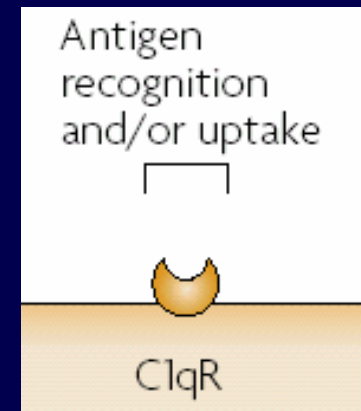
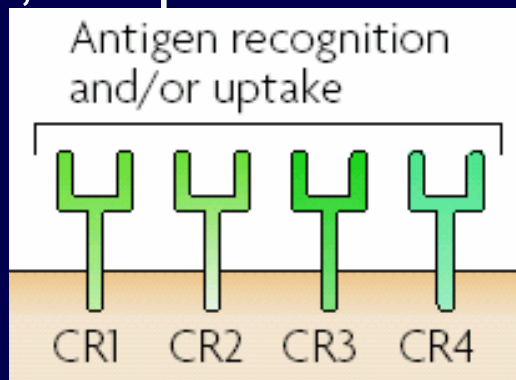
# FAGOCITOSIS

J Cell Sc, 2001. 114:1061-1077

## RECEPTORES ENDOCÍTICOS:

### ■ Receptor del complemento

Algunos fragmentos del sistema del complemento son potentes opsoninas y son reconocidos por los receptores CR1, CR3, CR4, C1qR



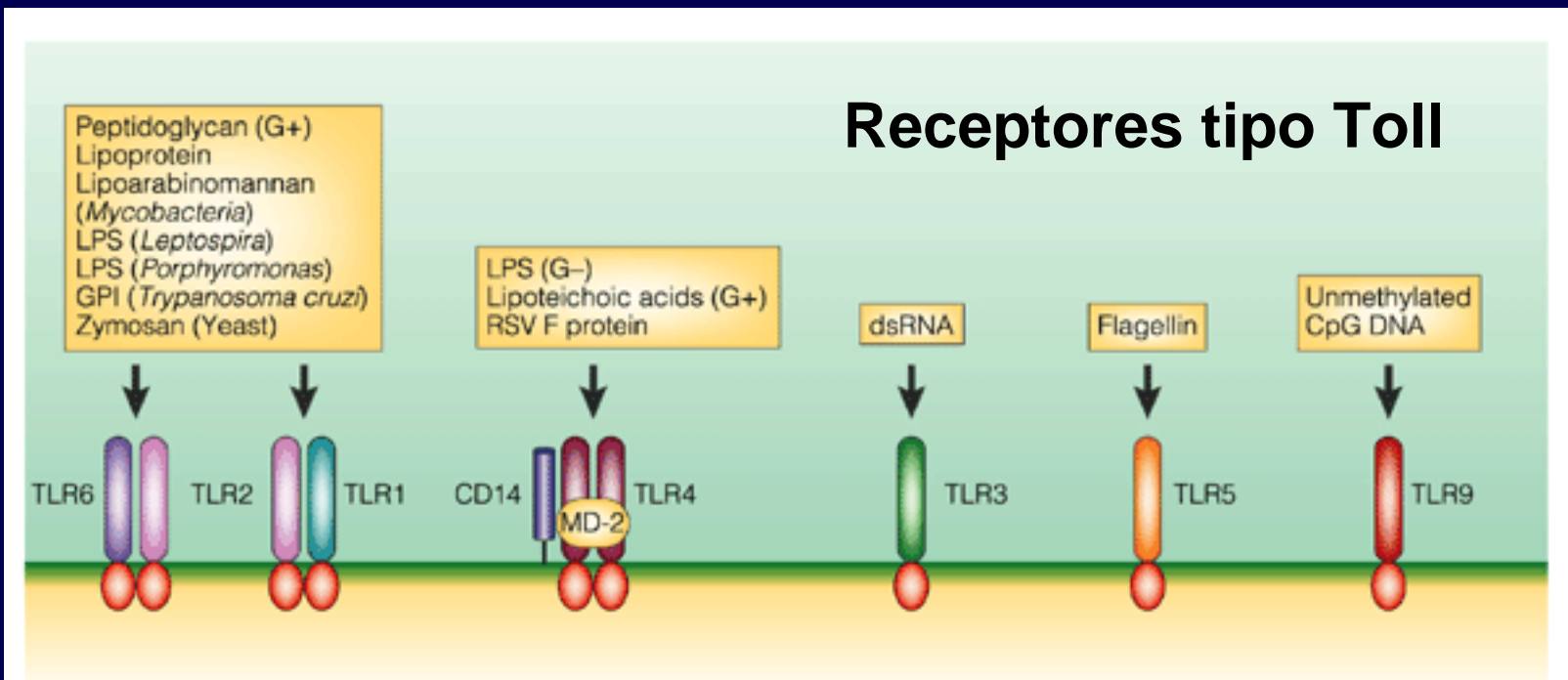
### ■ Integrinas

En especial  $\alpha_M\beta_2$  (CD11b CD18 o Mac1),  $\alpha_5\beta_1$ ,  $\alpha_v\beta_3$

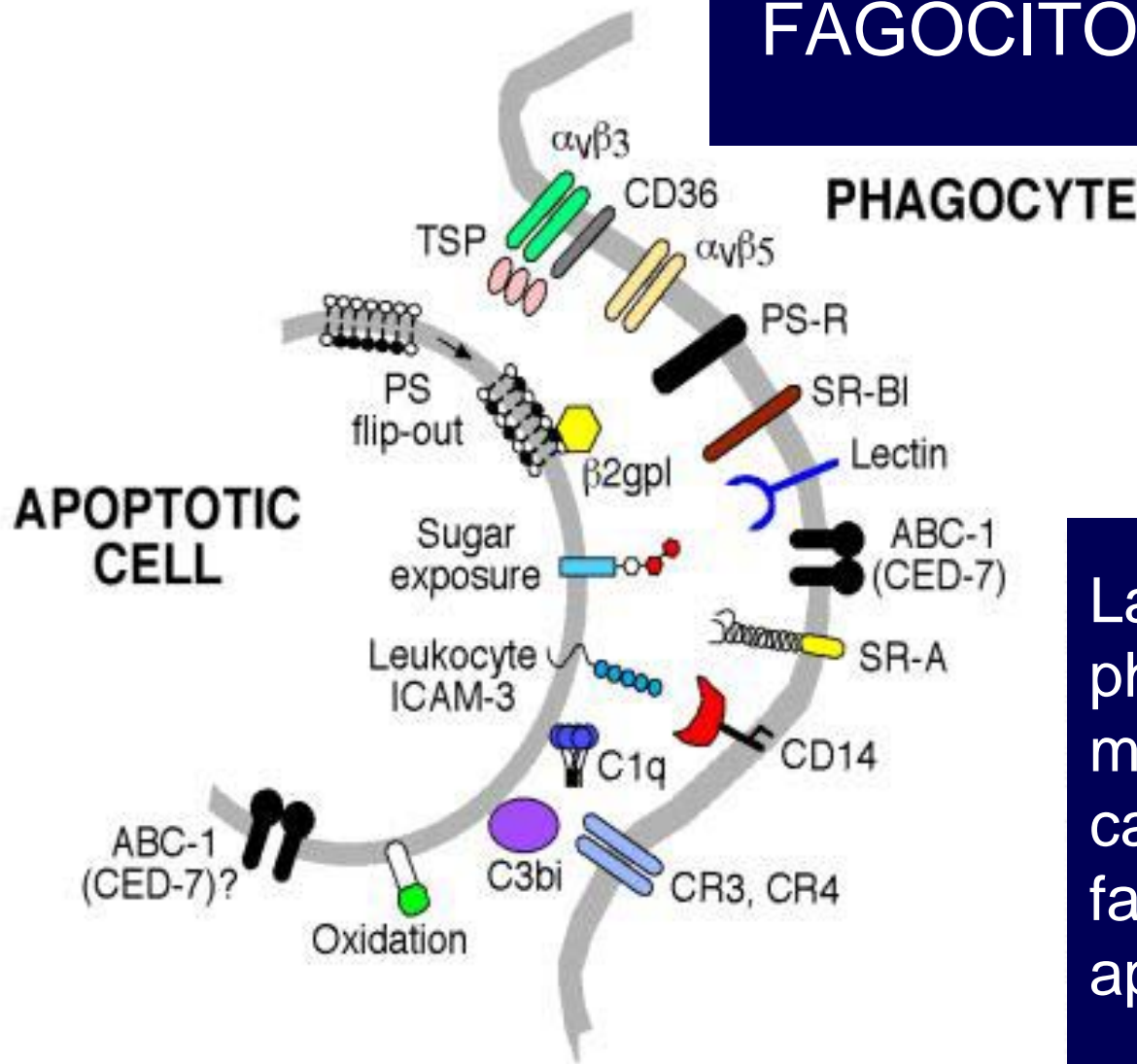
# FAGOCITOSIS

## RECEPTORES DE SEÑALIZACIÓN:

El reconocimiento de Ags induce la activación de una gran variedad de vías de transmisión de señales que ponen en marcha la activación de numerosos genes de la respuesta inmune

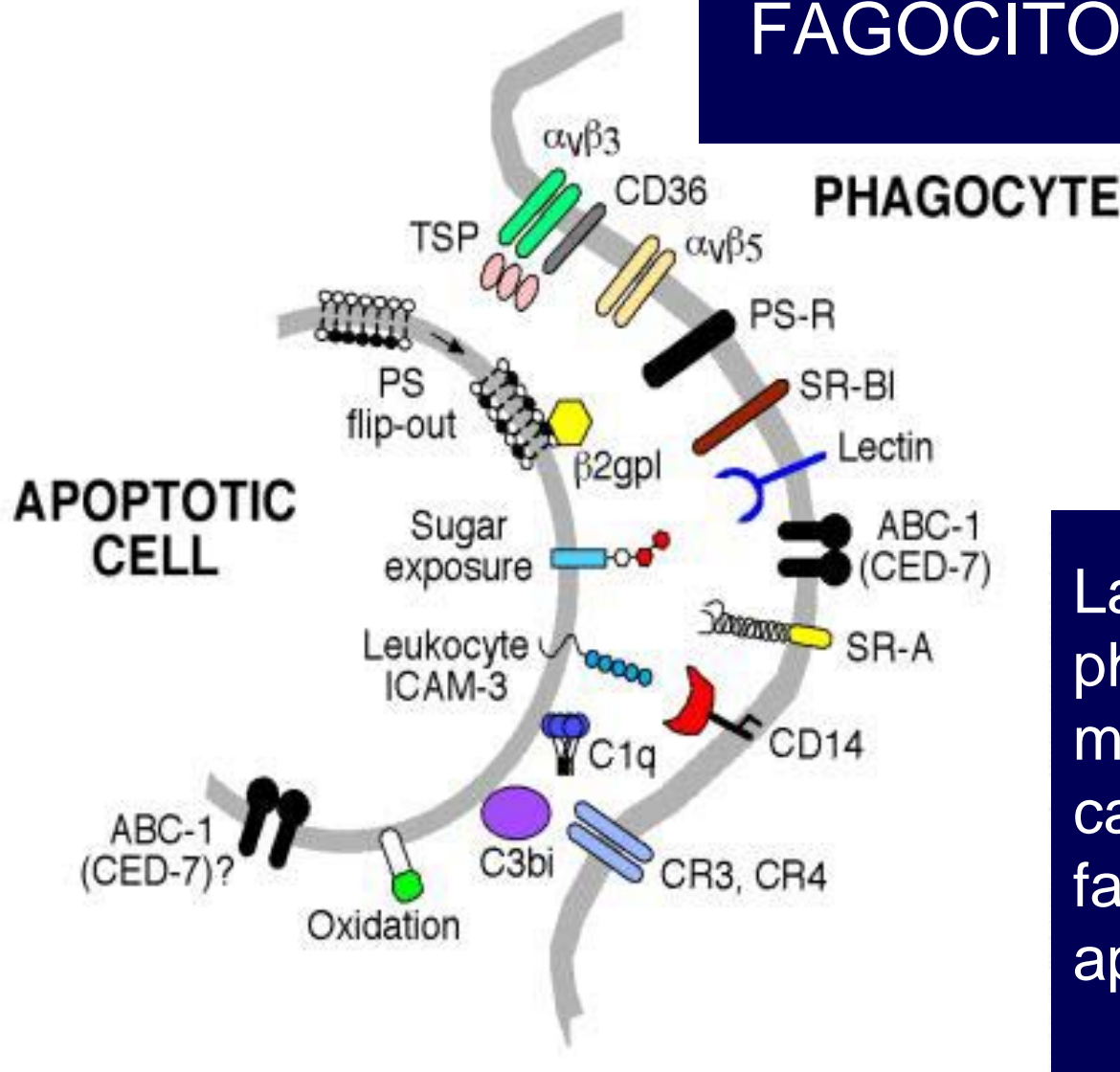


# FAGOCITOSIS Y APOPTOSIS



La fosfatidilserina (PS, phosphatidylserina) es el marcador mejor caracterizado para la fagocitosis de las células apoptóticas

# FAGOCITOSIS Y APOPTOSIS



La fosfatidilserina (PS, phosphatidylserina) es el marcador mejor caracterizado para la fagocitosis de las células apoptóticas

Eliminación de célula apoptótica



Liberación de mediadores antiinflamatorios IL-10, TGF $\beta$

# MECANISMOS DE DESTRUCCIÓN DE LOS MICROORGANISMOS

## •LISOSOMAS

pH bajo

Hidrolasas ácidas (proteasas, nucleasas, glucosidasas, lipasas)

Proteínas catiónicas

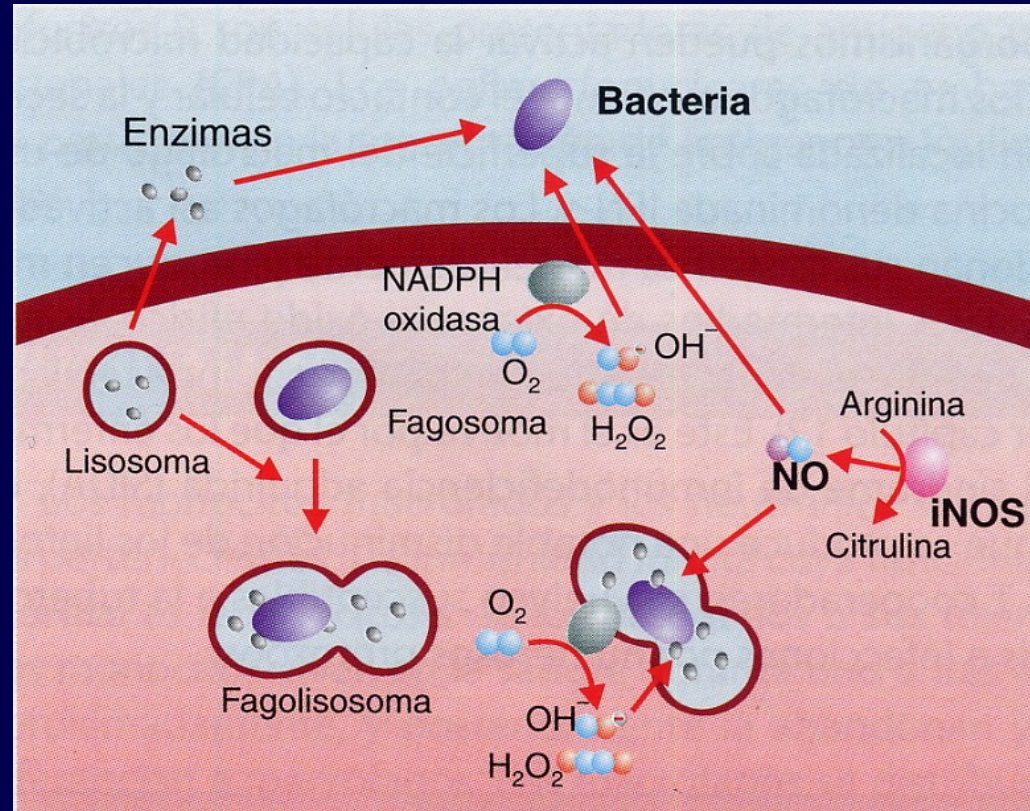
Lactoferrina

## •NADPH OXIDASA

**Estallido Respiratorio** generación de productos intermedios reactivos de  $O_2$  (ROI, *reactive oxygen intermediates*)

## •SINTETASA DEL iNOS


Se induce en respuesta a LPS en combinación con  $IFN\gamma$





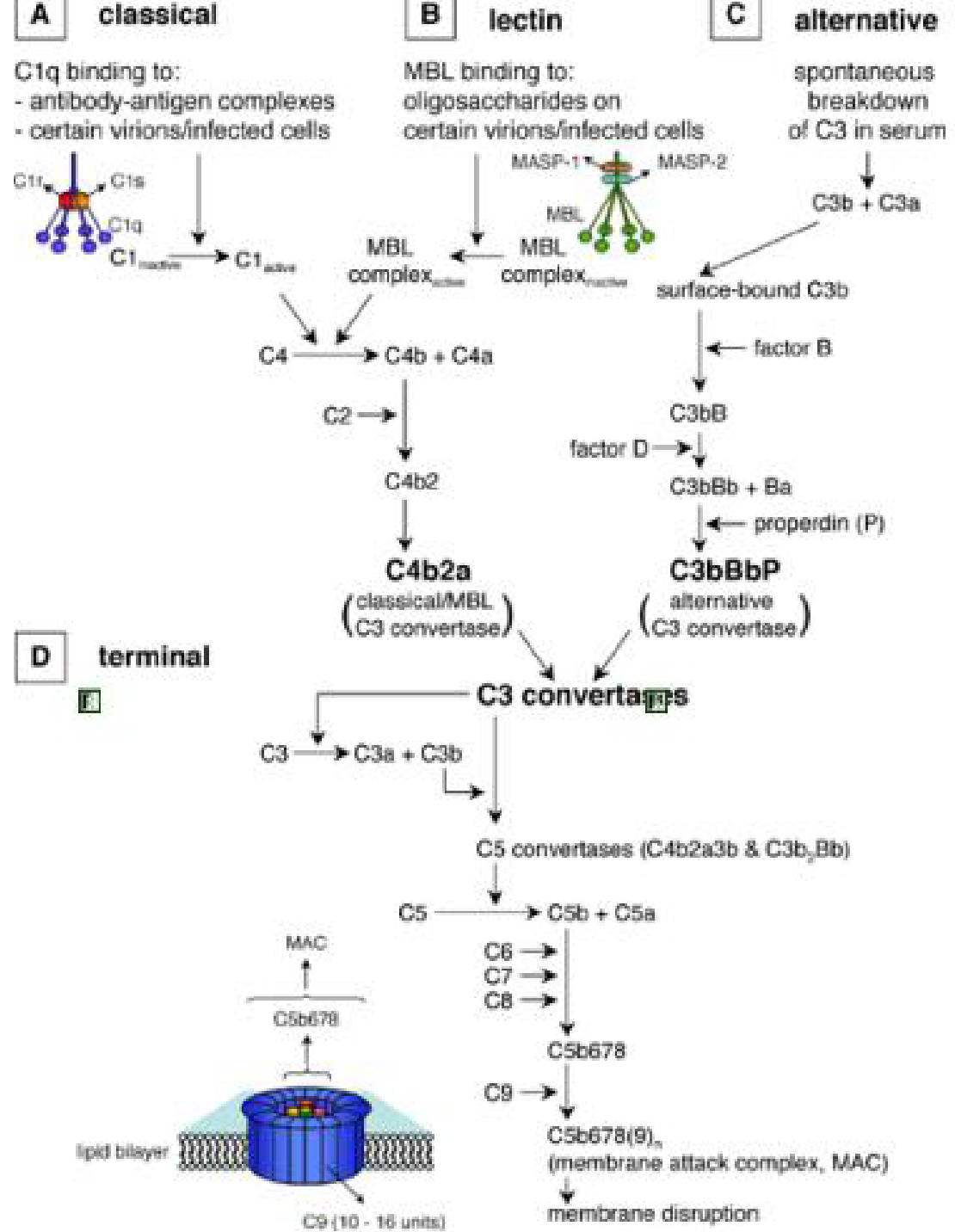
# *COMPLEMENTO*

## FUNCIONES

- LISIS
  - OPSONIZACIÓN
  - ACTIVACIÓN DE LA RESPUESTA INFLAMATORIA
  - ELIMINACIÓN DE INMUNOCOMPLEJOS
- 

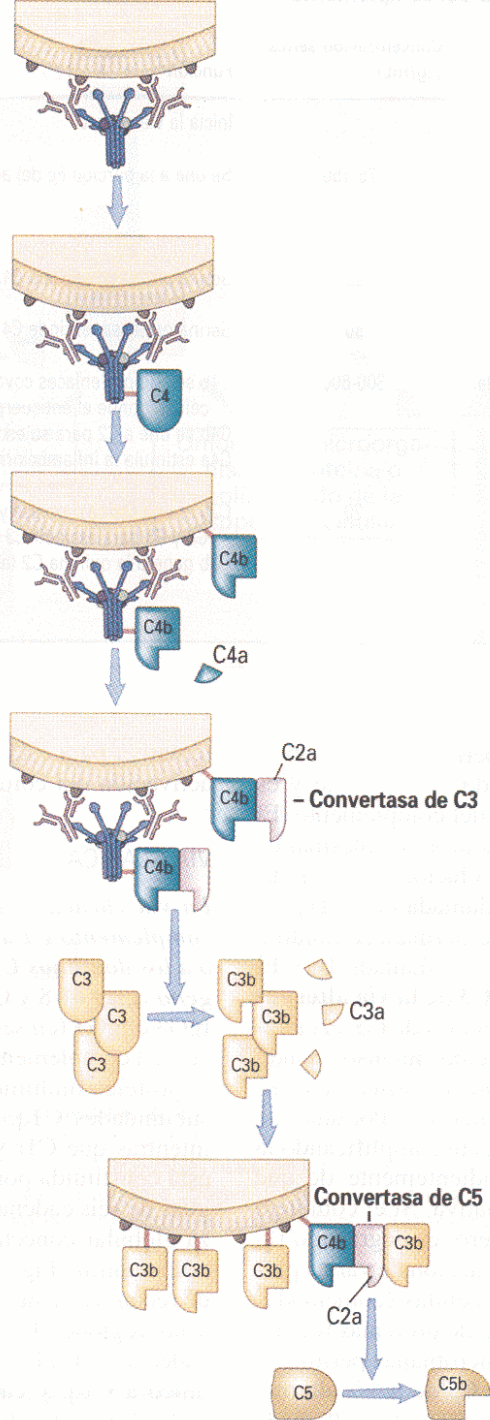
# COMPLEMENTO

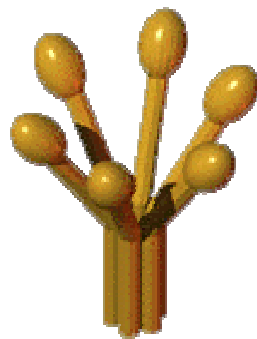
- Se nombran con la letra C seguida de un número o por letras como factor B
- Proenzimas inactivas hasta su escisión proteolítica
- El fragmento más pequeño se designa con la letra a y el más grande con la letra b, excepto para C2
- La vía alternativa y de la lectina son mecanismos efectores de la inmunidad innata
- La vía clásica es un mecanismo efector de la inmunidad humoral





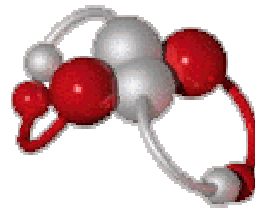
# VIA CLÁSICA





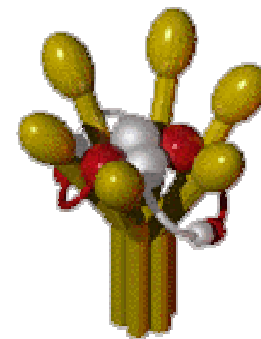
**C1q**

**+**



**C1r and C1s**

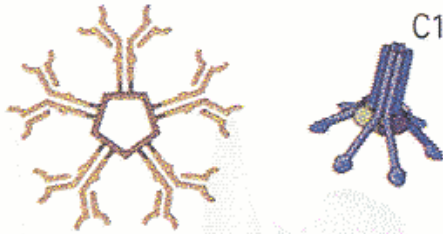
**=**



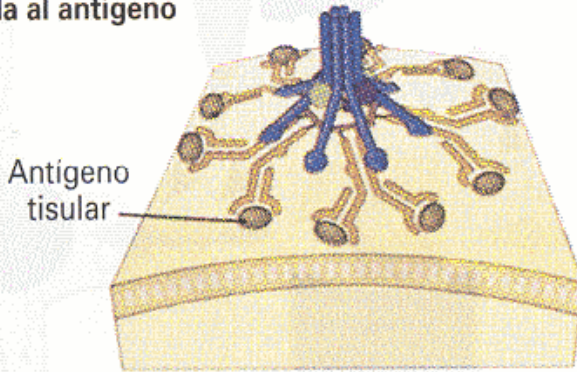
**Intact C1**

**C1q<sub>r</sub><sub>2</sub>s<sub>2</sub>**

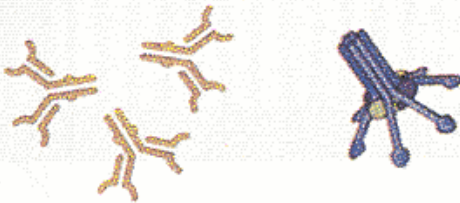
IgM soluble (Fc inaccesible)



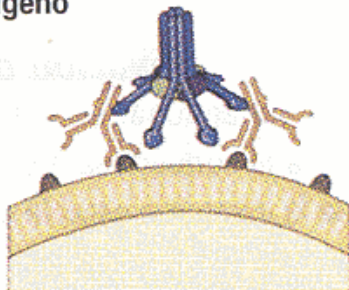
IgM unida al antígeno



IgG soluble (porciones Fc no adyacentes)



IgG unida al antígeno

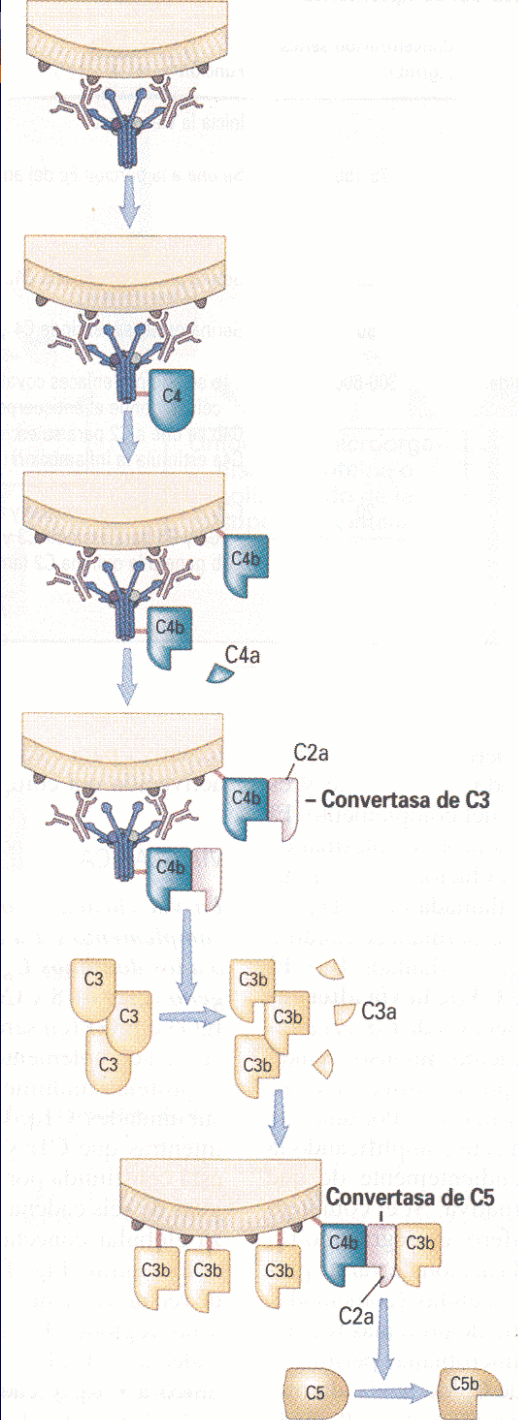


## VÍA CLÁSICA

- Cada molécula de C1 puede unirse a 2 sitios Fc
- Una molécula de IgM pentamérica unida a Ag expone 3 sitios de unión a C1
- Una molécula de IgG contiene sólo un sitio de unión a C1, para que ocurra la activación de C1q es necesario que 2 moléculas de IgG estén adyacentes dentro de 30-40 nm

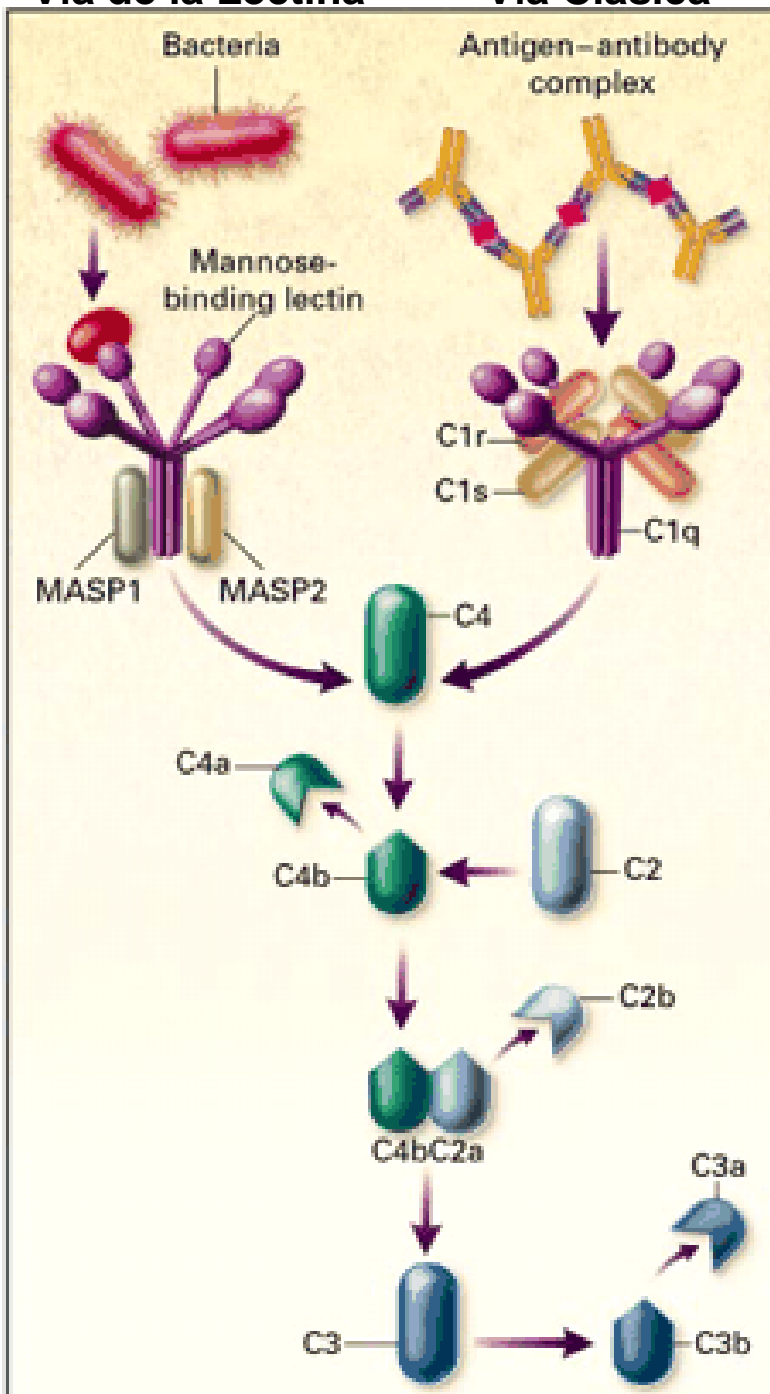
## VIA CLÁSICA

- La unión de C1q a la región Fc convierte a C1r en una enzima activa, la cual escinde a C1s convirtiéndola en una enzima activa
- C1s hidroliza C4 y C2
- C4a es una anafilatoxina, queda libre
- C4b se ancla adyacente a C1
- C2a se une a C4b, C4b2a » C3 convertasa
- C3a es una anafilatoxina, queda libre
- Una molécula de C3 convertasa puede generar 200 moléculas de C3b, paso de amplificación de la cascada
- C4b2a3b » C5 convertasa



## Vía de la Lectina

## Vía Clásica

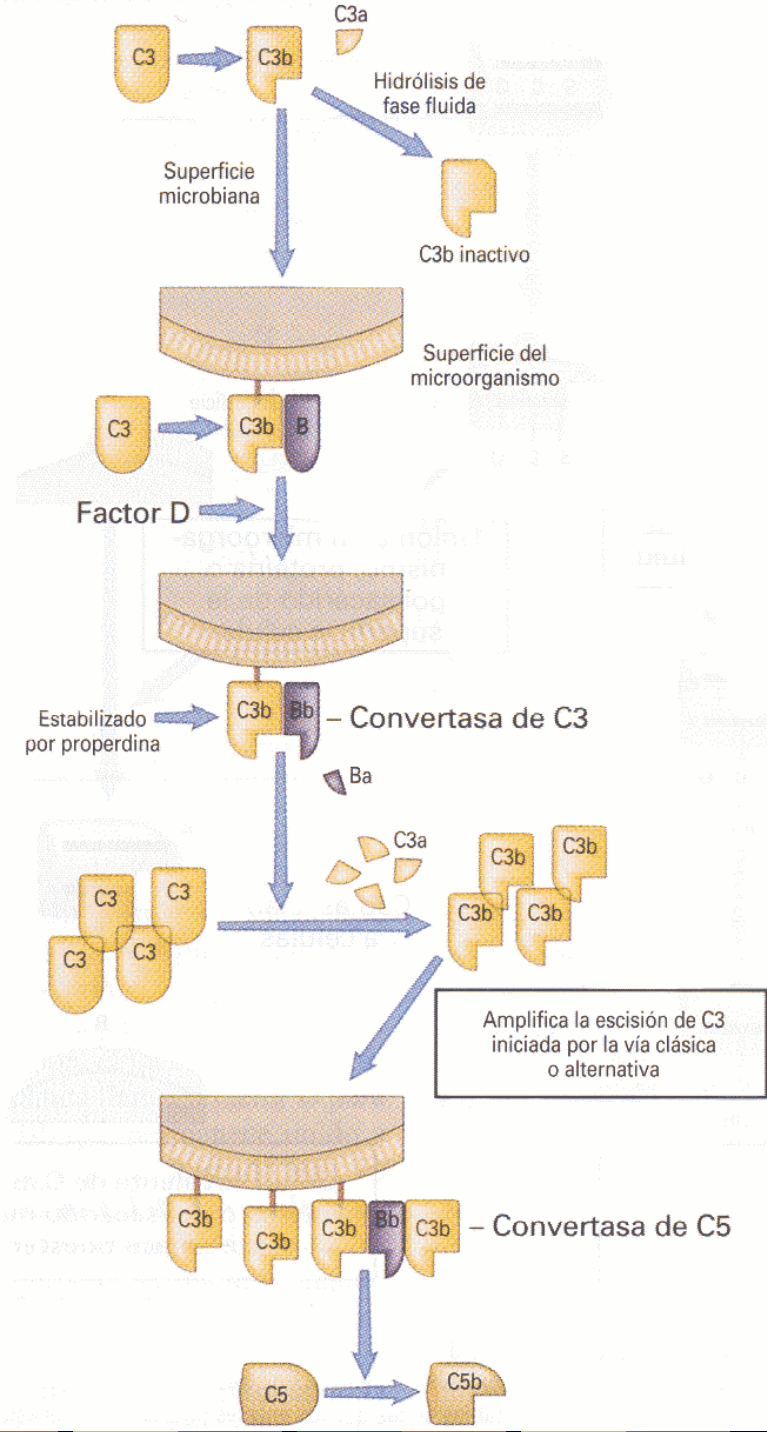


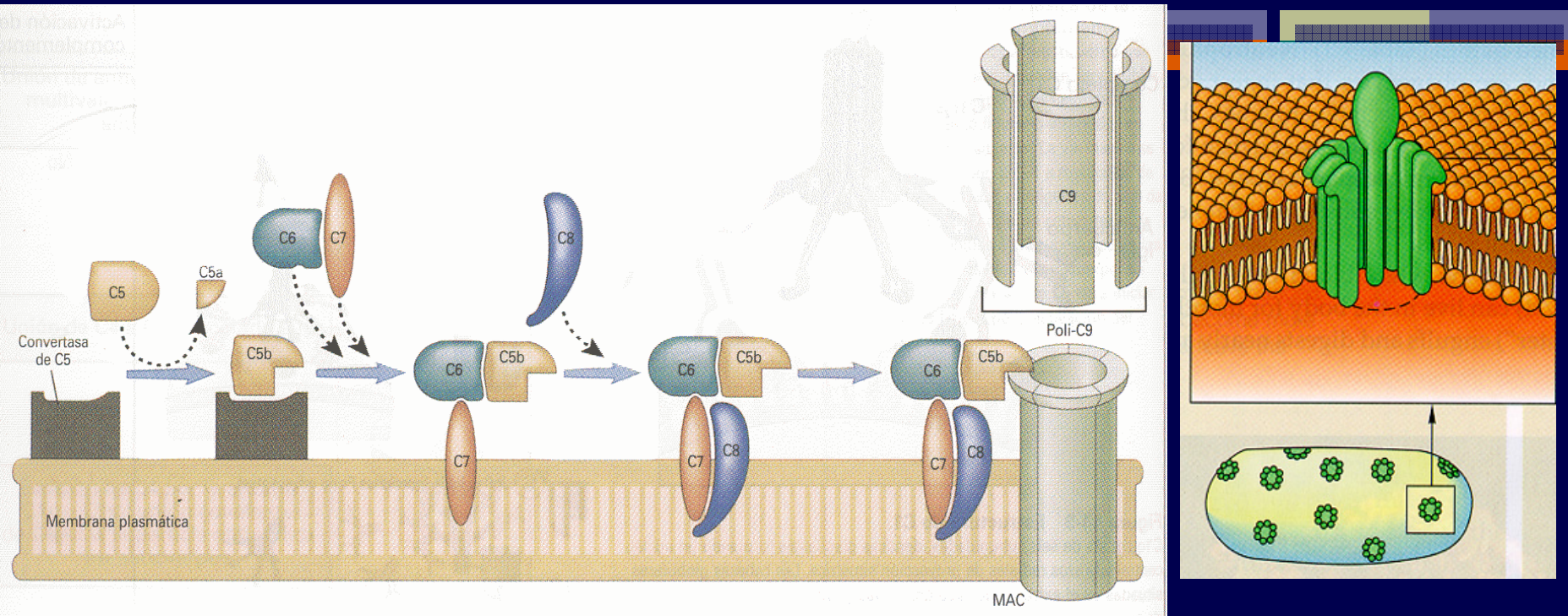
## VÍA DE LA LECTINA

- Se inicia con la unión de MBL, (*Mannose Binding Lectin*) con residuos de manosa sobre la superficie de microorganismos
- Unión de MASP, serina proteasa asociada a MBL
- El complejo MBL-MASP causa la escisión de C4
- MBL similar a C1q, MASP similar a C1r y C1s

## VIA ALTERNATIVA

- C3 sérico sufre hidrólisis espontánea
- C3b se une covalentemente a superficies extrañas
- Superficies de las células de mamíferos contienen ácido siálico que inactivan a C3b
- Factor B se une a C3b, permitiendo al factor D escindir el fragmento Ba
- C3bBb » C3 convertasa, es inestable hasta la unión de properdina

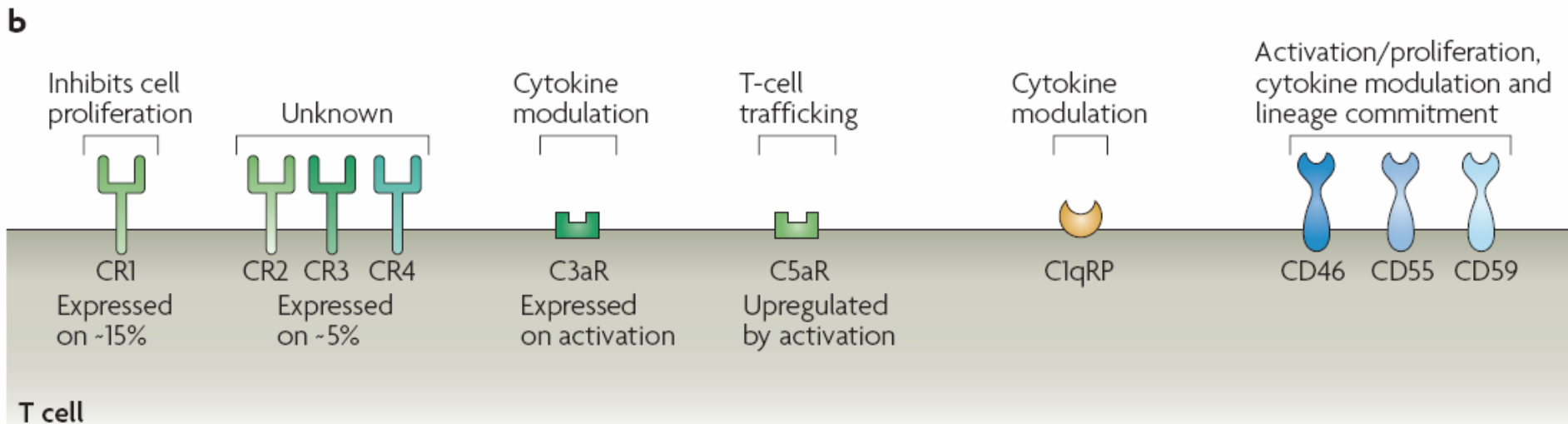
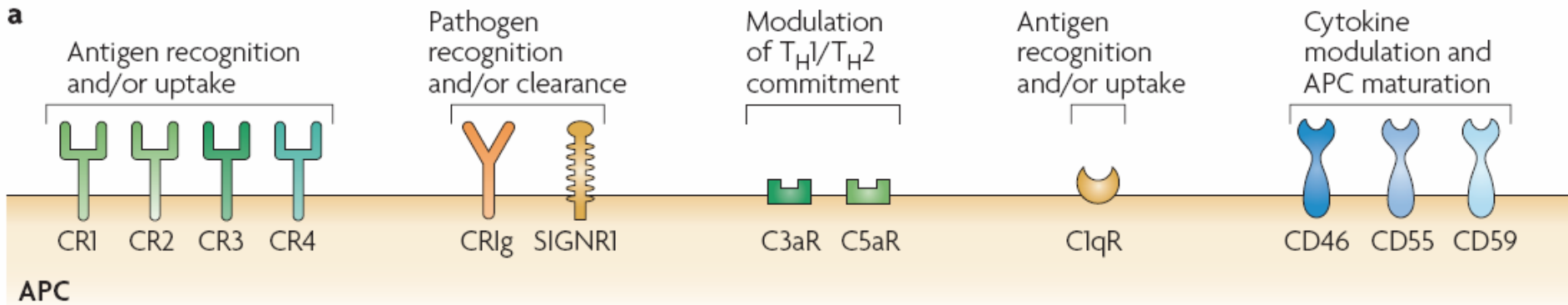




## SECUENCIA TERMINAL

- La vía clásica, de la lectina y la alternativa conducen a la producción de C5 convertasa que escinde a C5
- C5b se une a la superficie de la célula blanco, es inestable hasta que se une C6
- Al unirse C7 el complejo se inserta en la bicapa lipídica
- La unión de C8 induce un cambio conformacional
- C5b678 forma un poro de 10 Å
- El paso final es la polimerización de C9, molécula similar a perforina
- El CAM tiene forma tubular y el  $\varnothing$  es de 70-100 Å

# RECEPTORES





# RECEPTORES

RECEPTOR	LIGANDOS	DISTRIBUCIÓN	FUNCIÓN
CR1 (CD35)	C3b, C4b	Eritrocitos, neutrófilos, monocitos, macrófagos, eosinófilos, células dendríticas, células B, algunas células T	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Bloquea formación de C3 convertasa</li> <li>-Cofactor para Factor I</li> <li>-Eliminación de inmunocomplejos</li> </ul>
CR2 (CD21)	C3d, C3dg, iC3b	Células B, algunas células T, células dendríticas foliculares	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Correceptor de cel B</li> <li>-Receptor para VEB</li> <li>-Atrapamiento de Ag en centros germinales</li> </ul>
CR3 (CD11b/18)	iC3b	Monocitos, macrófagos, neutrófilos, NK, algunas células T	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Adhesión de leucocitos al endotelio</li> <li>-Fagocitosis</li> </ul>
CR4 (CD11c/18)			
Receptor C3a/C4a	C3a, C4a	Mastocitos , basófilos, granulocitos	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Induce degranulación de mastocitos y basófilos</li> </ul>
Receptor C5a	C5a	Mastocitos , basófilos, granulocitos, monocitos, macrófagos, plaquetas, células endoteliales	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Induce degranulación de mastocitos y basófilos</li> </ul>

# PROTEÍNAS QUE REGULAN EL SISTEMA DEL COMPLEMENTO

PROTEÍNA	TIPO	VÍA AFECTADA	FUNCIÓN
C1 inhibidor	Soluble	Clásica	Causa que C1r <sub>2</sub> s <sub>2</sub> se disocie de C1q
C4BP	Soluble	Clásica y lectina	Bloquea formación de C3 convertasa por unión a C4b Cofactor para Factor I
Factor H	Soluble	Alternativa	Bloquea formación de C3 convertasa por unión a C3b Cofactor para Factor I
CR1	Unida a membrana	Clásica, alternativa y lectina	Bloquea formación de C3 convertasa por unión a C4b o C3b Cofactor para Factor I
MCP (CD46)			
DAF	Unida a membrana	Clásica, alternativa y lectina	Acelera la disociación de las C3 convertasas Cofactor para Factor I
Factor I	Soluble	Clásica, alternativa y lectina	Corta C4b o C3b usando C4bBP, CR1, factor H, DAF, o MCP como cofactores
Proteína S	Soluble	Terminal	Impide la inserción de C5b678
HRF	Unida a membrana	Terminal	Bloquea la unión de C9, uniéndose a C5b678
MIRL (CD59)			
Inactivador de anafilatoxinas	Soluble	Efectora	Inactiva las anafilatoxinas C3a, C4a y C5a

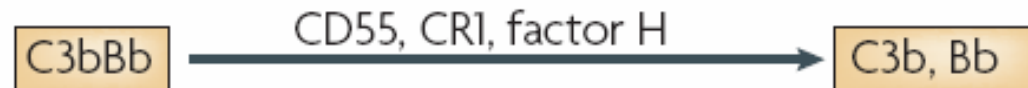
- **C1 inhibidor**  
Responsable de que C1r2s2 se disocie de C1q

## b Regulation

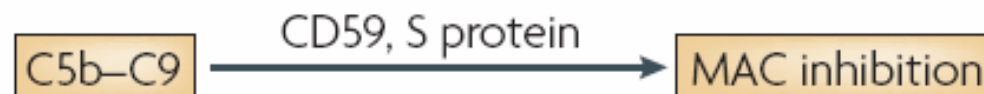
### Cofactor activity



### Decay-accelerating activity for C3 convertases

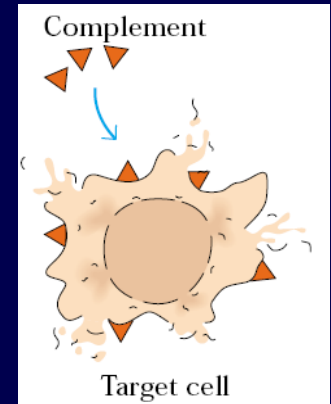


### Inhibition of lysis



# FUNCIONES

## ■ CITÓLISIS

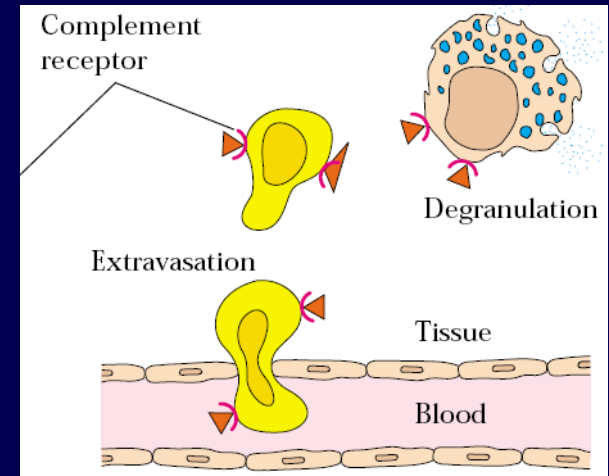


- El CAM es capaz de lisar bacterias, virus, eritrocitos y células nucleadas
- La mayoría de las bacterias gram – son susceptibles a la lisis mediada por complemento, principalmente *Neisseria*
- Las células nucleadas son más resistentes a la lisis que los GR

## FUNCIONES

### ■ RESPUESTA INFLAMATORIA

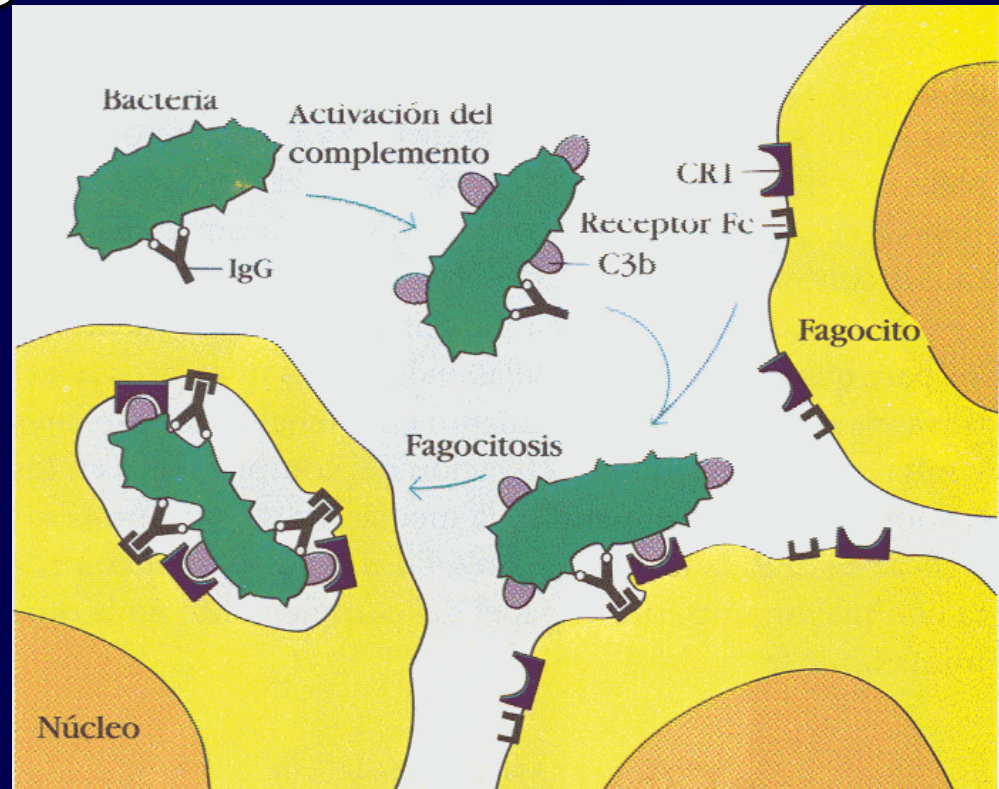
- C3a, C4a y C5a son anafilatoxinas que se unen a receptores sobre mastocitos y basófilos e inducen degranulación con liberación de histamina y otros mediadores
- C3a y C5a estimulan en los neutrófilos:
  - la migración hacia los sitios de entrada del Ag
  - la adhesión a las células endoteliales
  - la producción de intermediarios reactivos del O<sub>2</sub>



## FUNCIONES

### ■ OPSONIZACIÓN

C3b es la principal opsonina

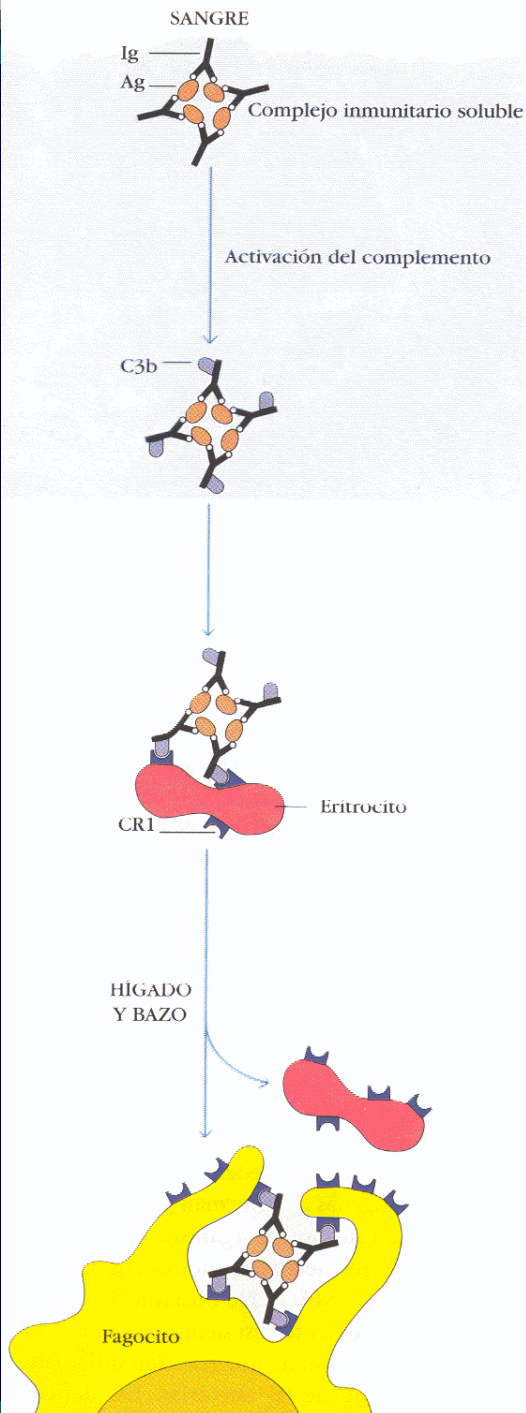


Los inmunocomplejos y las partículas antigénicas son recubiertas por estas opsoninas que se unen a los receptores (CR1) sobre fagocitos (macrófagos y neutrófilos) incrementando la fagocitosis

## FUNCIONES

### ■ ELIMINACIÓN DE INMUNOCOMPLEJOS

- Los inmunocomplejos pueden ser recubiertos con C3b que se une a CR1 sobre los eritrocitos, los transportan al hígado y bazo, donde ocurre el traspaso a los macrófagos presentes en estos órganos y son eliminados por fagocitosis





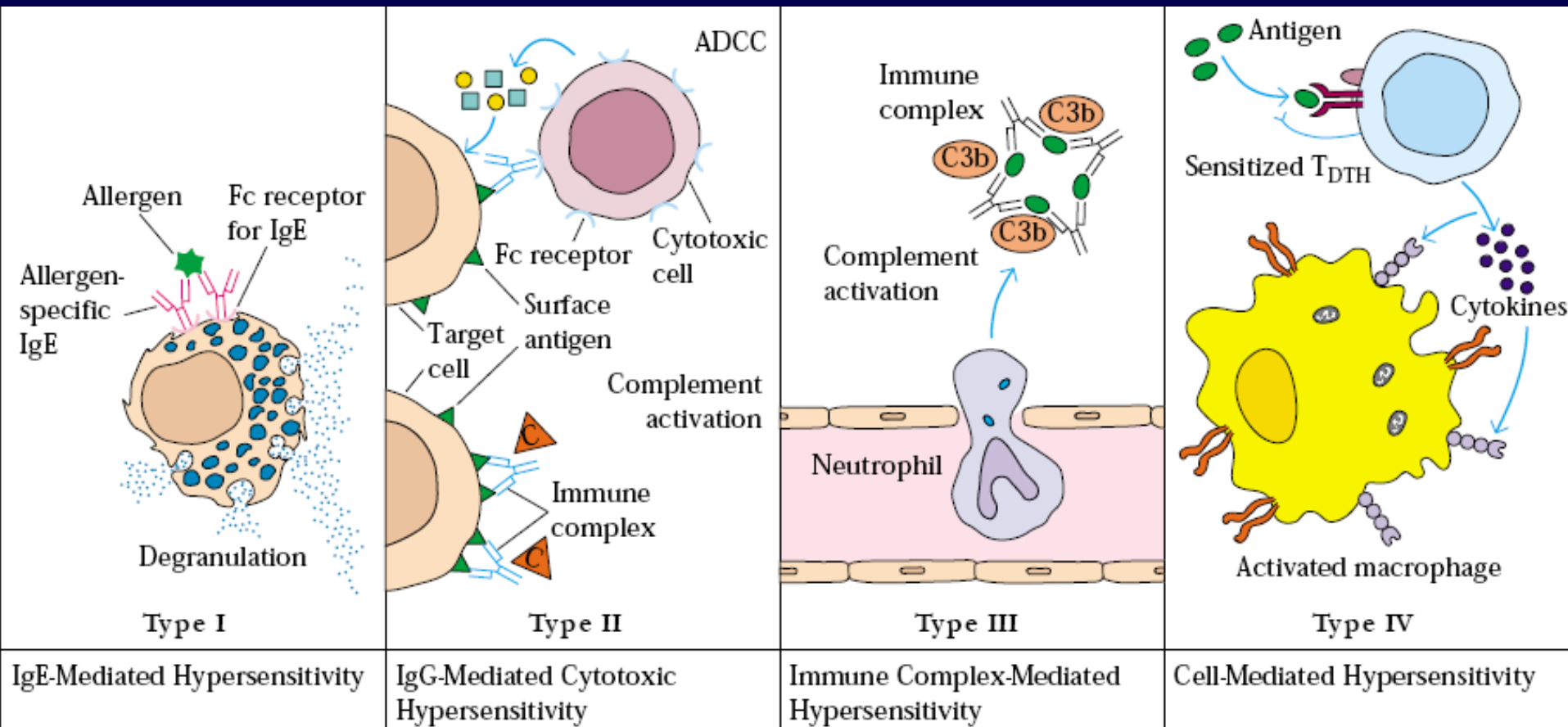
# MECANISMOS DE DAÑO TISULAR





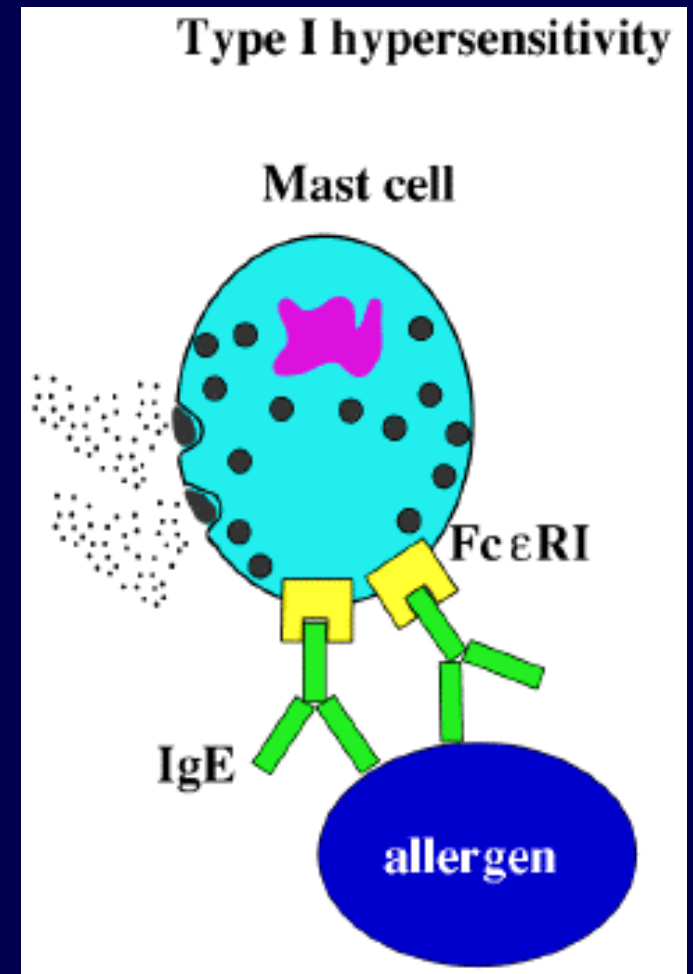
# MECANISMOS DE DAÑO TISULAR

## Clasificación de Gell y Coombs

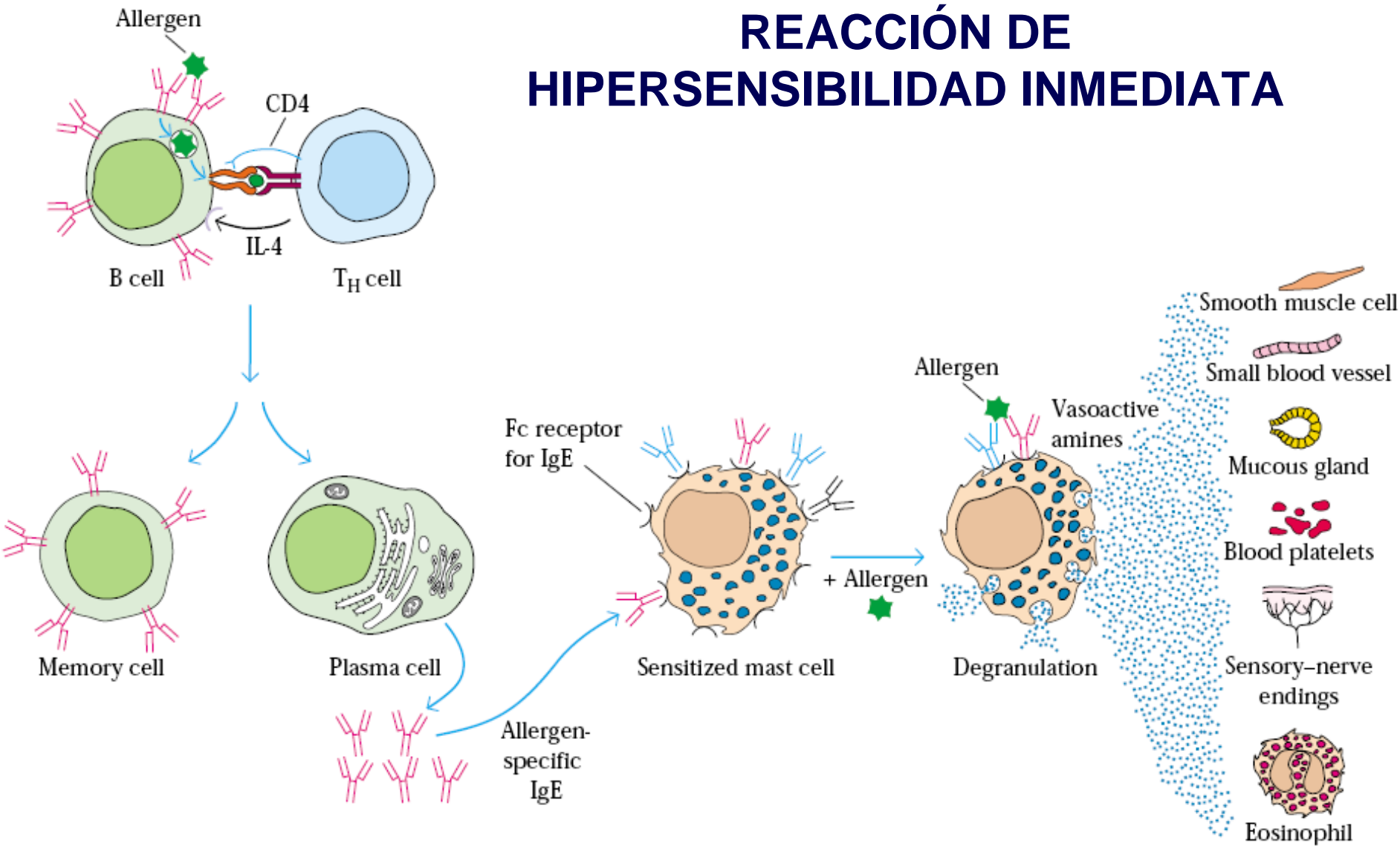


# HIPERSENSIBILIDAD INMEDIATA

- Inducidas por *alergenos* conducen a la producción de anticuerpos tipo IgE



# MECANISMO GENERAL DE LA REACCIÓN DE HIPERSENSIBILIDAD INMEDIATA



# COMPONENTES DE LAS REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD INMEDIATA

## GENÉTICA


- 70% de los descendientes con ambos padres atópicos, pueden ser atópicos
- 30% de los descendientes con un sólo padre atópico, pueden ser atópicos

LOCALIZACIÓN CROMOSÓMICA	GENES
5q31	IL-4, IL-5, IL-9, IL-13, GM-CSF
11q	Cadena $\beta$ del Fc $\epsilon$ RI
	Polimorfismo en el gen que codifica CD14



# COMPONENTES DE LAS REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD INMEDIATA

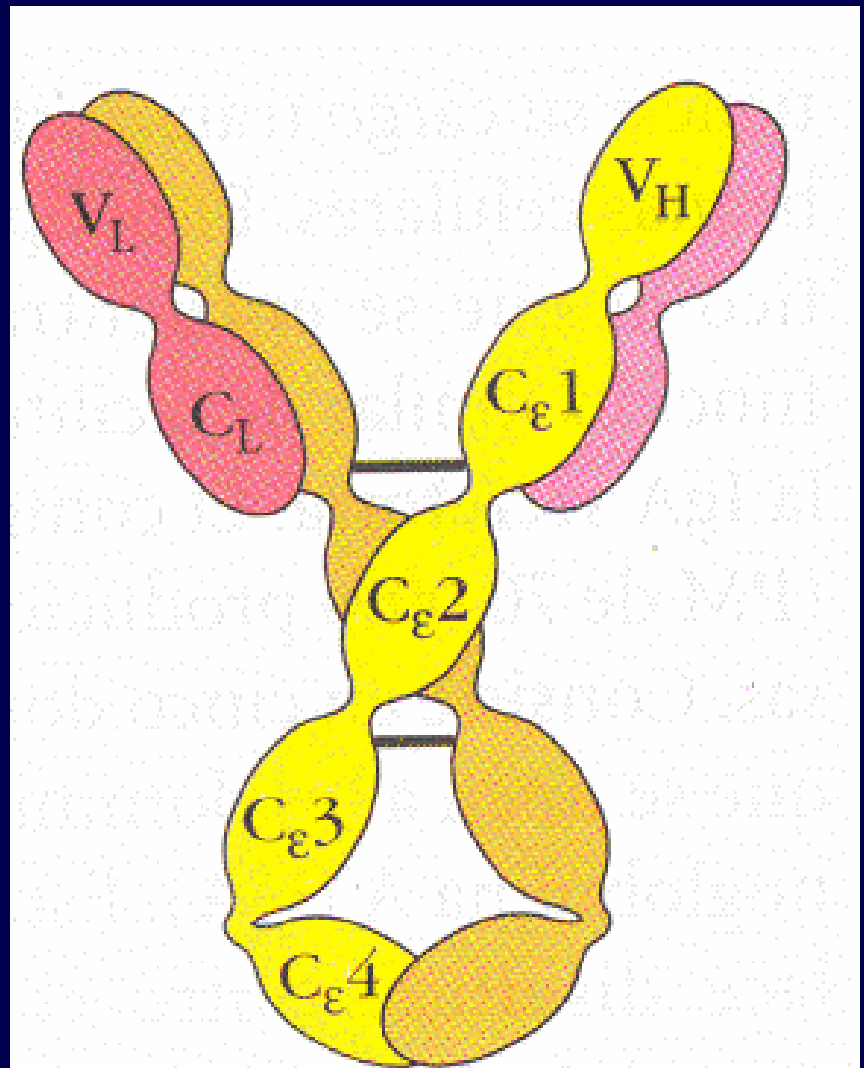
## ALERGENOS

- Proteínas de bajo peso molecular (15.000-40.000)
  - Solubles
  - Pueden ser enzimas
  - Cada aeroalergeno es un sistema multiantigénico
  - Propiedades alérgicas relacionadas a su actividad enzimática, propiedades aerodinámicas, dosis, ruta de administración, presencia de adyuvantes o constitución genética del individuo
- 

# COMPONENTES DE LAS REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD INMEDIATA

## IgE

- Respuesta normal de IgE en defensa contra infecciones helmínticas
- Citoquinas inductoras de la producción de IgE  
IL-4, IL-13



# COMPONENTES DE LAS REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD INMEDIATA

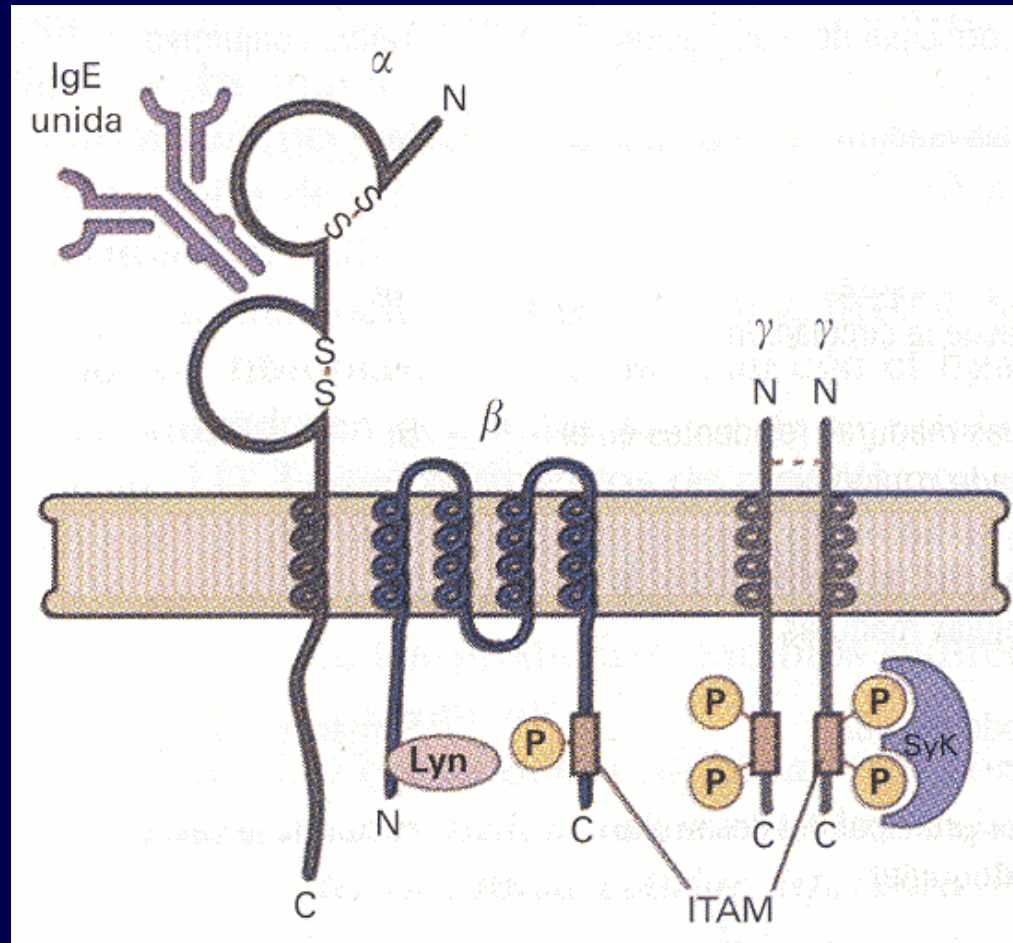
## Receptores Fc para IgE

### ■ **Fc $\epsilon$ RI:**

- Receptor de alta afinidad
- Sobre mastocitos y basófilos
- El entrecruzamiento del alérgeno a 2 moléculas de IgE unidas al receptor conllevan a la agregación del receptor, degranulación de los mastocitos

### ■ **Fc $\epsilon$ RII:**

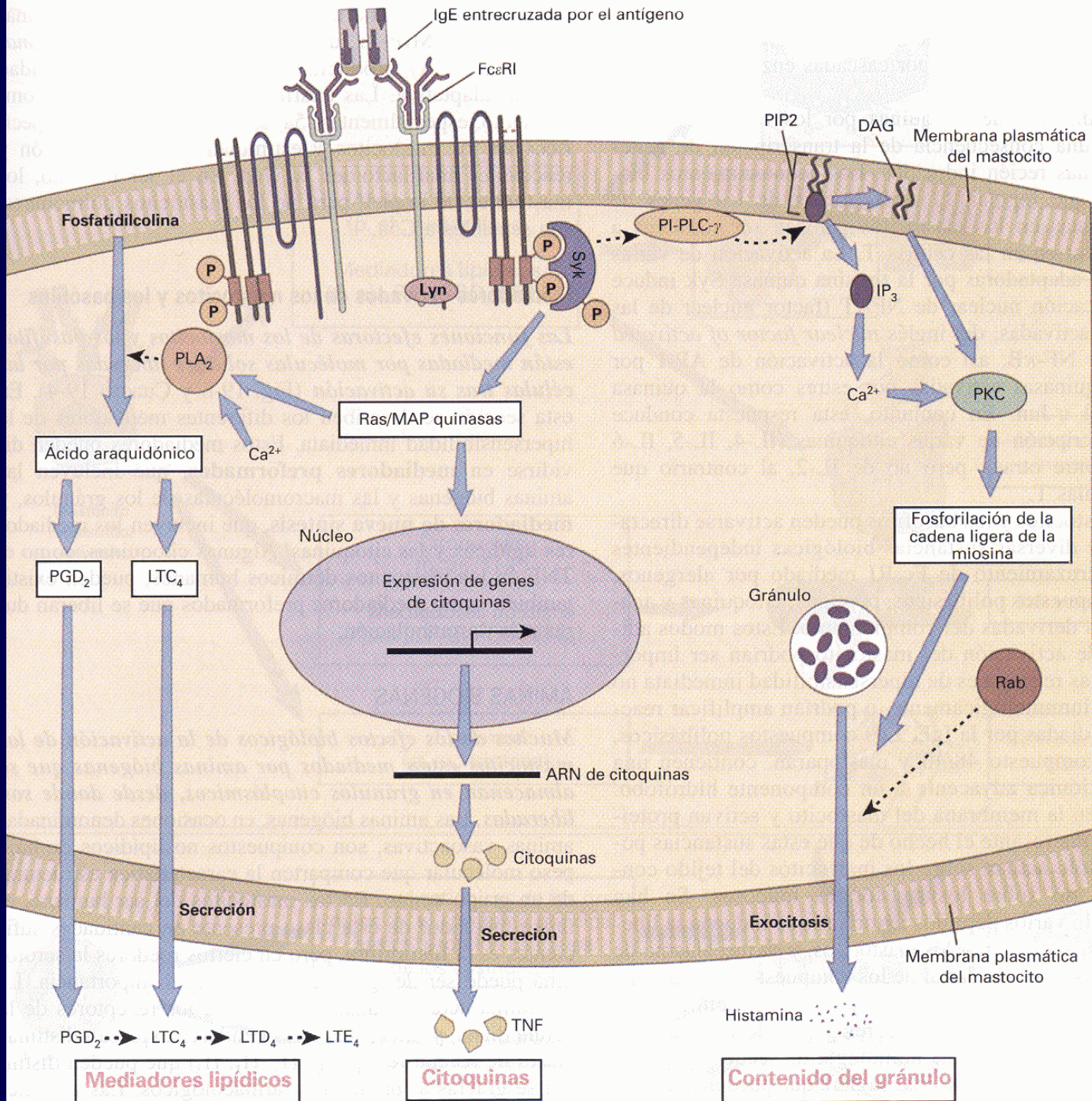
- Receptor de baja afinidad



# COMPONENTES DE LAS REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD INMEDIATA

CARACTERÍSTICAS	MASTOCITOS	BASÓFILOS	EOSINÓFILOS
Origen del precursor	CD34+	CD34+	CD34+
Sitio principal de maduración	Tejido conjuntivo	MO	MO
Células maduras en la circulación	No	Sí	Sí
Citoquina principal de desarrollo	Factor de la célula madre	IL-3	IL-5
Expresión de FcεRI	Niveles altos	Niveles altos	Niveles bajos
Contenido de los gránulos	Histamina, heparina, condroitín sulfato, proteasas	Histamina, condroitín sulfato, proteasas	Proteína básica mayor, proteína catiónica del eosinófilo, peroxidasas, hidrolasas





# MECANISMO DE ACTIVACIÓN DEL MASTOCITO

**Mediadores lipídicos**

**Citoquinas**

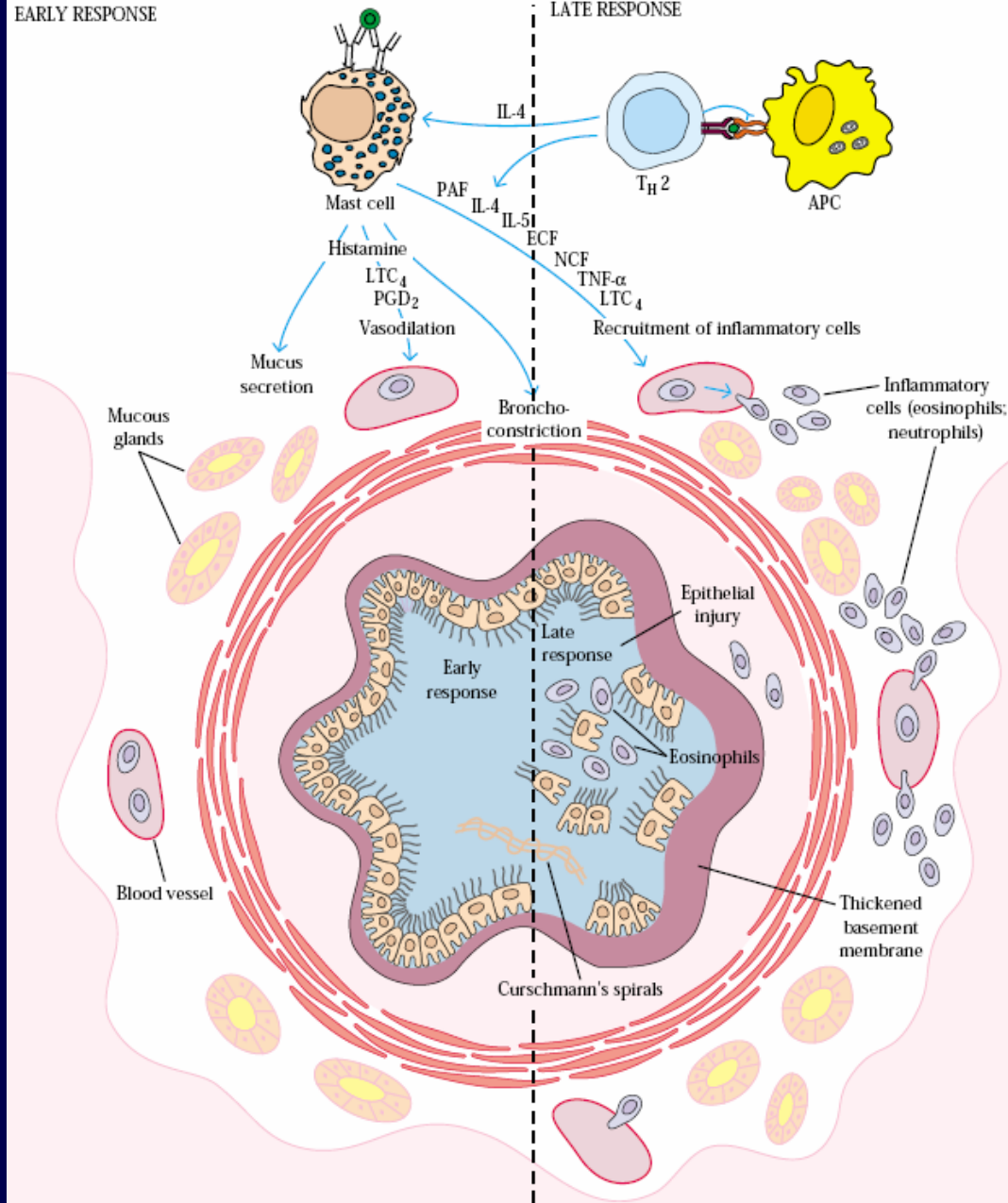
**Contenido del gránulo**

# PRINCIPALES MEDIADORES DE LAS REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD INMEDIATA

MEDIADOR	EFECTO
<b>PREFORMADOS</b>	
Histamina	Incremento de la permeabilidad vascular, contracción del músculo liso
Proteasas neutras (triptasa o quimasa), hidrolasa ácida, catepsina G, carboxipeptidasa	Secreción de moco bronquial, degradación de la membrana basal vascular
Factor quimiotáctico del eosinófilo	Quimiotaxis del eosinófilo
Factor quimiotáctico del neutrófilo	Quimiotaxis del neutrófilo
<b>NEOFORMADOS</b>	
Prostaglandina D2	Vasodilatación, broncoconstricción, quimiotaxis de neutrófilos
Leucotrieno C4, D4, E4	Broncoconstricción prolongada, secreción de moco, aumento de la permeabilidad vascular
Factor activador de las plaquetas	Quimiotaxis y activación de leucocitos, broncoconstricción, aumento de la permeabilidad vascular
Citoquinas	
IL-3	Induce proliferación de mastocitos
IL-4, IL-13	Induce diferenciación a Th2
IL-5	Induce producción y activación de eosinófilos
TNF, MIP-1	Induce inflamación/reacción de fase tardía

EARLY RESPONSE

LATE RESPONSE



# RESPUESTA INFLAMATORIA EN ASMA

EARLY RESPONSE (minutes)

LATE RESPONSE (hours)

Histamine  
PGD<sub>2</sub>  
LTC<sub>4</sub>  
Vasodilation  
Bronchoconstriction  
Mucus secretion

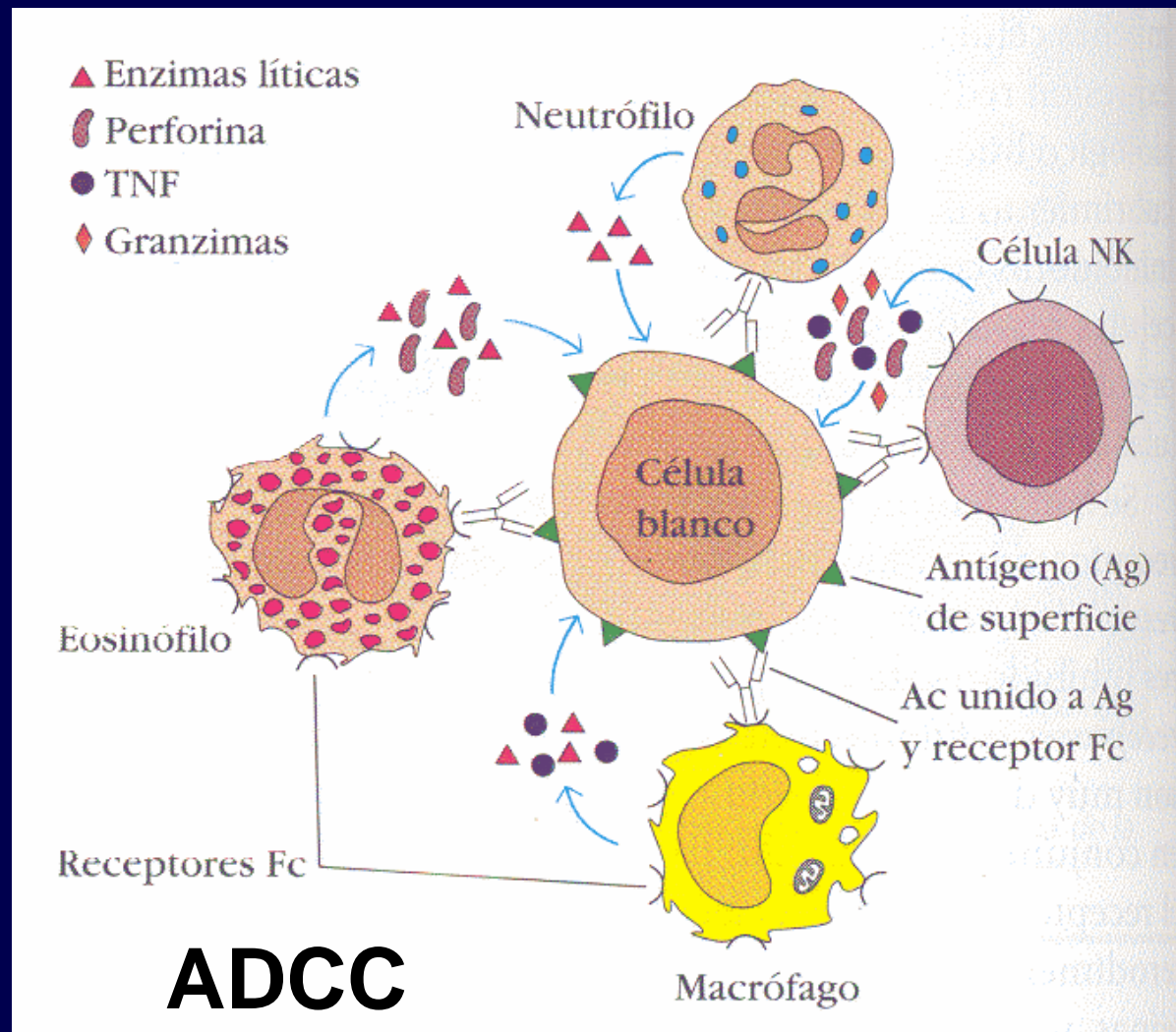
IL-4, TNF-α, LTC<sub>4</sub>  
PAF, IL-5, ECF  
IL-4, IL-5  
Increased endothelial cell adhesion  
Leukocyte migration  
Leukocyte activation

# HIPERSENSIBILIDAD MEDIADA POR ANTICUERPOS CITOTÓXICOS

■ Respuesta mediada por IgG o IgM contra el Ag que conlleva a la destrucción de la célula


■ Mecanismos :

- Activación del sistema del complemento
- Citotoxicidad mediada por células dependiente de Ac (ADCC)
- Opsonización

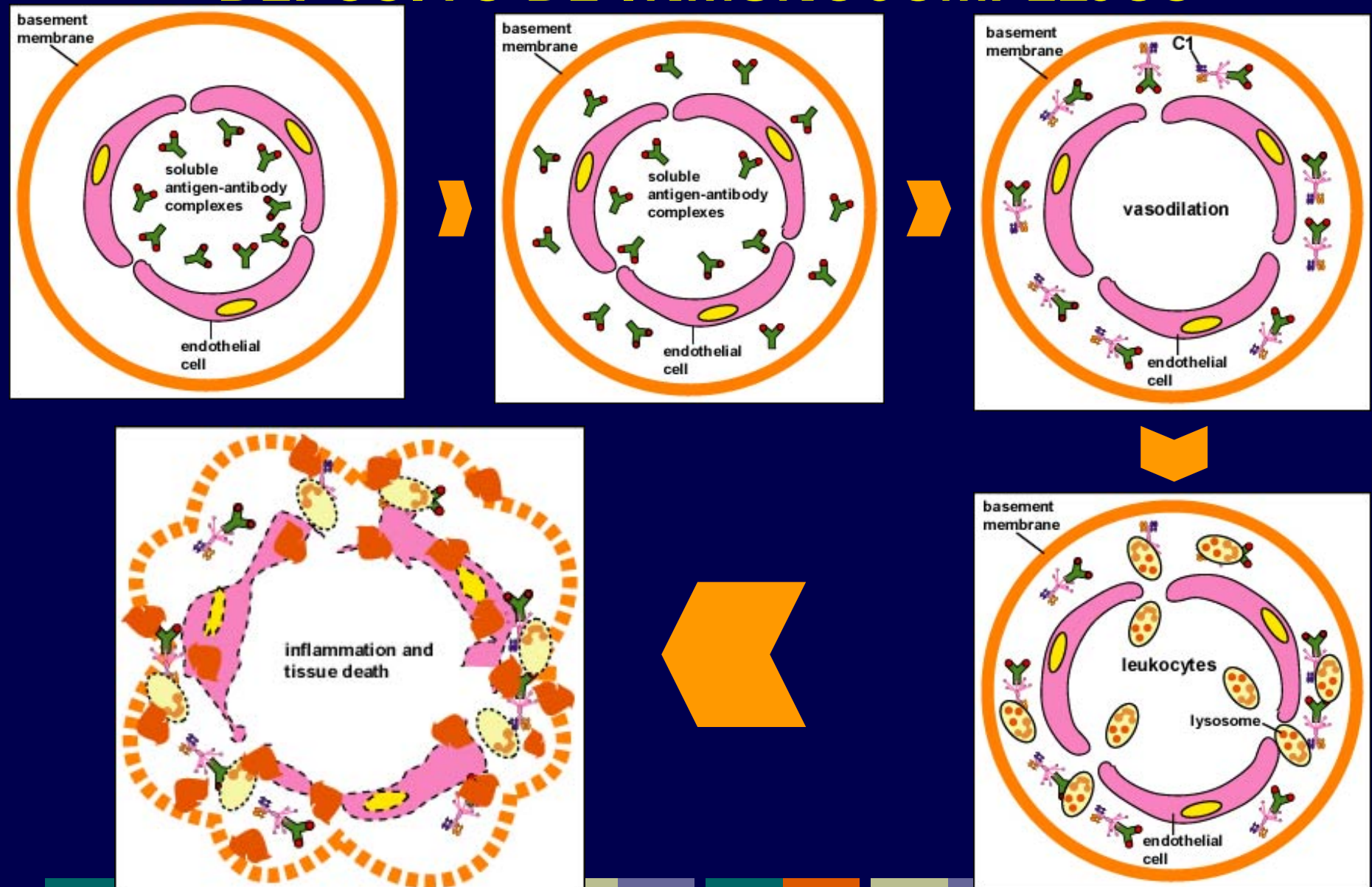




# HIPERSENSIBILIDAD MEDIADA POR ANTICUERPOS CITOTÓXICOS


- Las células más afectadas son los eritrocitos
  - Algunas reacciones a medicamentos se producen por este mecanismo
  - Los medicamentos pueden formar un complejo hapteno-transportador con los GR o plaquetas y producir manifestaciones clínicas como anemia hemolítica o púrpura trombocitopénica
- 

# HIPERSENSIBILIDAD MEDIADA POR DEPÓSITO DE INMUNOCOMPLEJOS





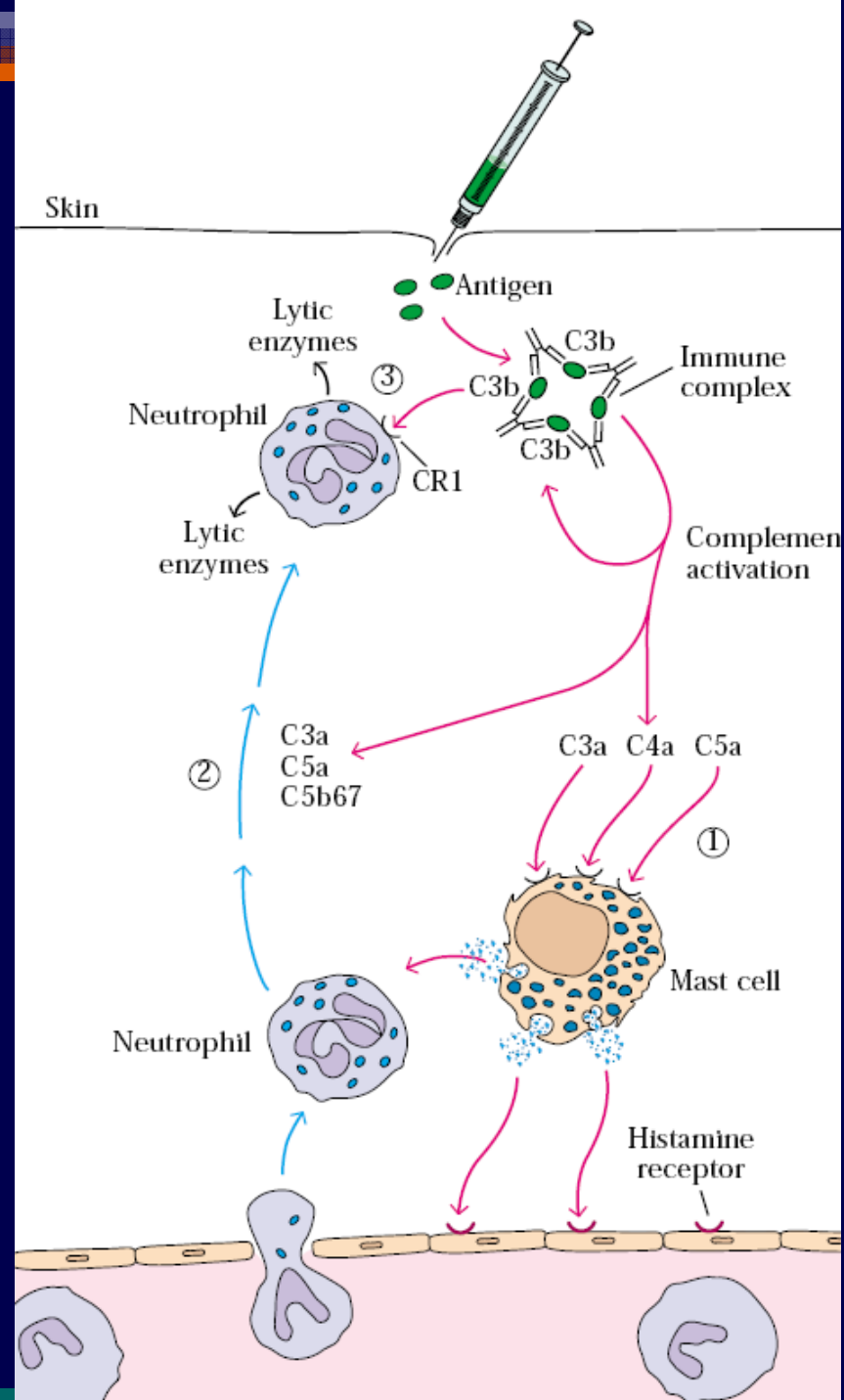
# HIPERSENSIBILIDAD MEDIADA POR DEPÓSITO DE INMUNOCOMPLEJOS

- Mecanismo de daño tisular por:
    - Activación del sistema del complemento
      - Formación de CAM
      - Producción de anafilatoxinas
    - Activación a través de receptores Fc
    - Liberación de enzimas líticas por los neutrófilos
    - Agregación plaquetaria inducida por la activación del complemento con liberación de factores de coagulación y formación de microtrombos
- 

# HIPERSENSIBILIDAD MEDIADA POR DEPÓSITO DE INMUNOCOMPLEJOS

REACCIÓN  
LOCALIZADA

Reacción de Arthus






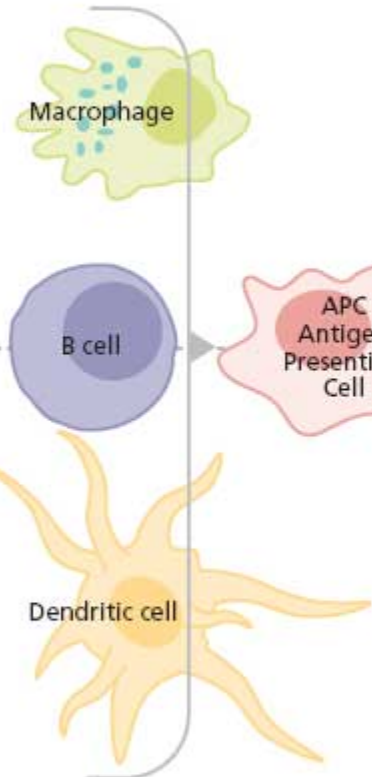


# HIPERSENSIBILIDAD MEDIADA POR DEPÓSITO DE INMUNOCOMPLEJOS

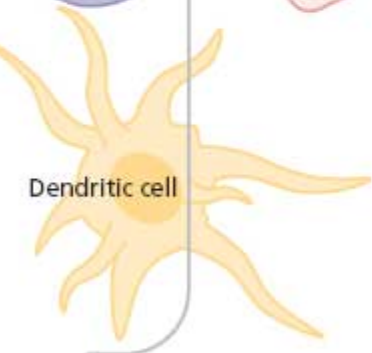
## REACCIÓN GENERALIZADA

- Enfermedad del Suero
  
  - Este mecanismo contribuye a la patogénesis de
    - Enfermedades Autoinmunes
      - LES, Artritis Reumatoidea, Síndrome de Goodpasture
    - Reacciones a Medicamentos
      - Penicilina, Sulfas
    - Enfermedades Infecciosas
      - Glomerulonefritis postestreptocócica
      - Meningitis, Hepatitis, Mononucleosis
- 

**Intracellular Bacterial Antigen Driven**



**Extracellular Allergen Driven**



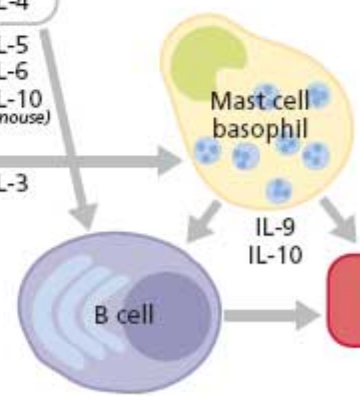
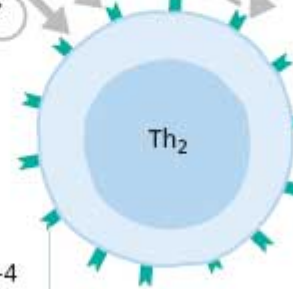
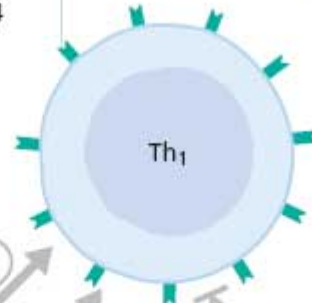
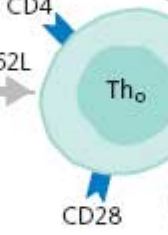
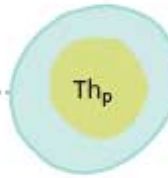
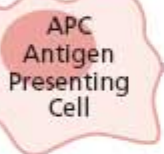
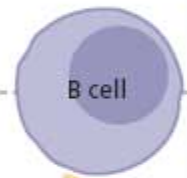
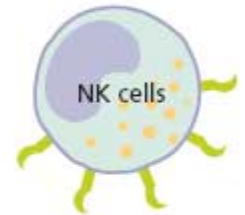
**Th<sub>1</sub>-Cell surface markers**

- IL-12Rβ2
- IFN-γRα+β+
- CXCR-3
- CCR-1
- CCR-5
- Tim-3
- IL-18R
- TRANCE
- CD4
- CD26
- CD94

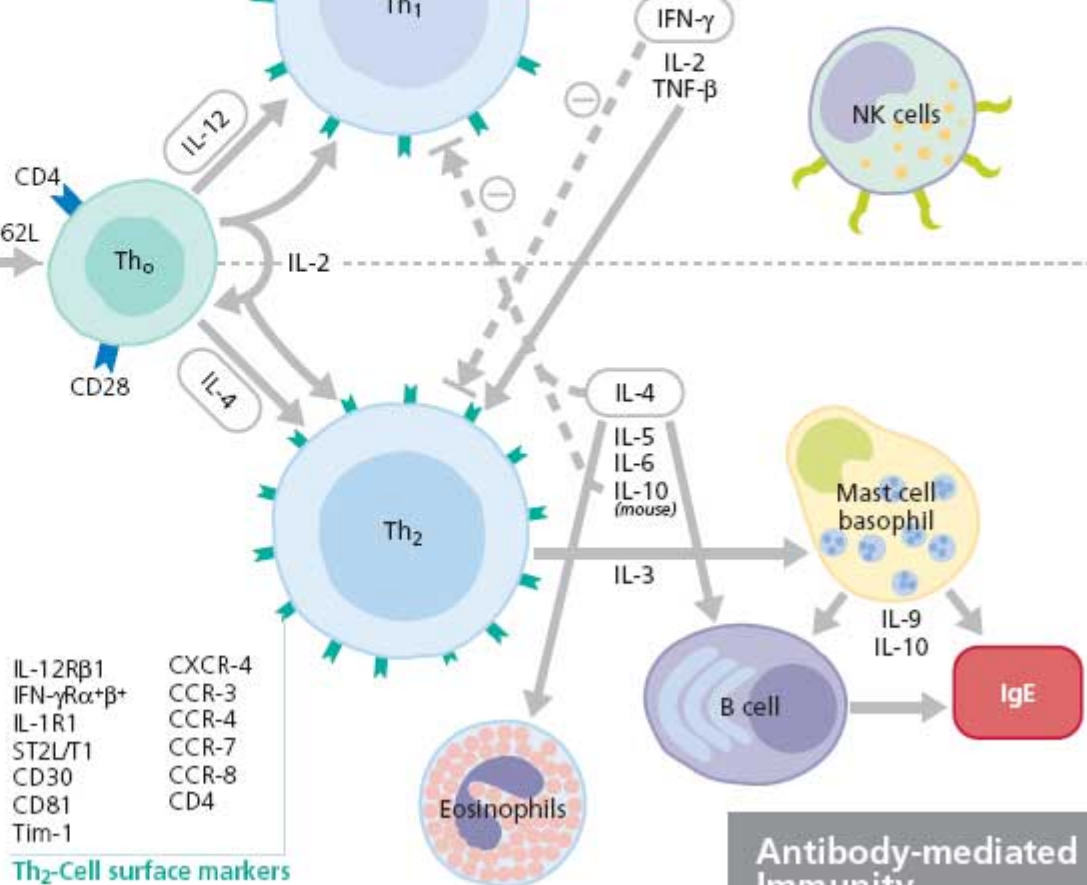
**Th<sub>2</sub>-Cell surface markers**

- IL-12Rβ1
- IFN-γRα+β+
- IL-1R1
- ST2L/T1
- CD30
- CD81
- Tim-1
- CXCR-4
- CCR-3
- CCR-4
- CCR-7
- CCR-8
- CD4

**Cell-mediated Immunity and Inflammation**

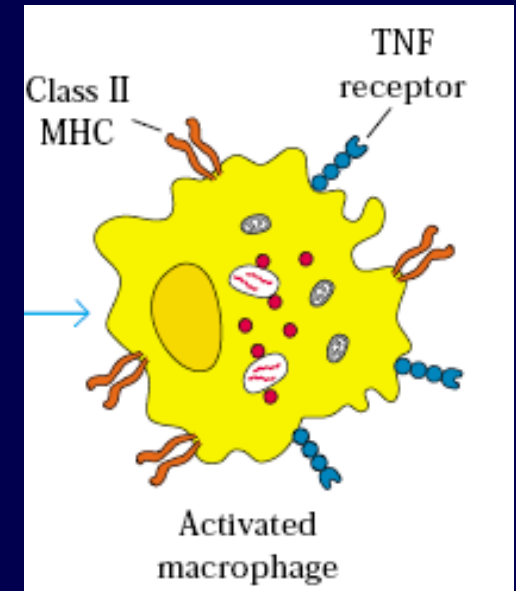


**Antibody-mediated Immunity**

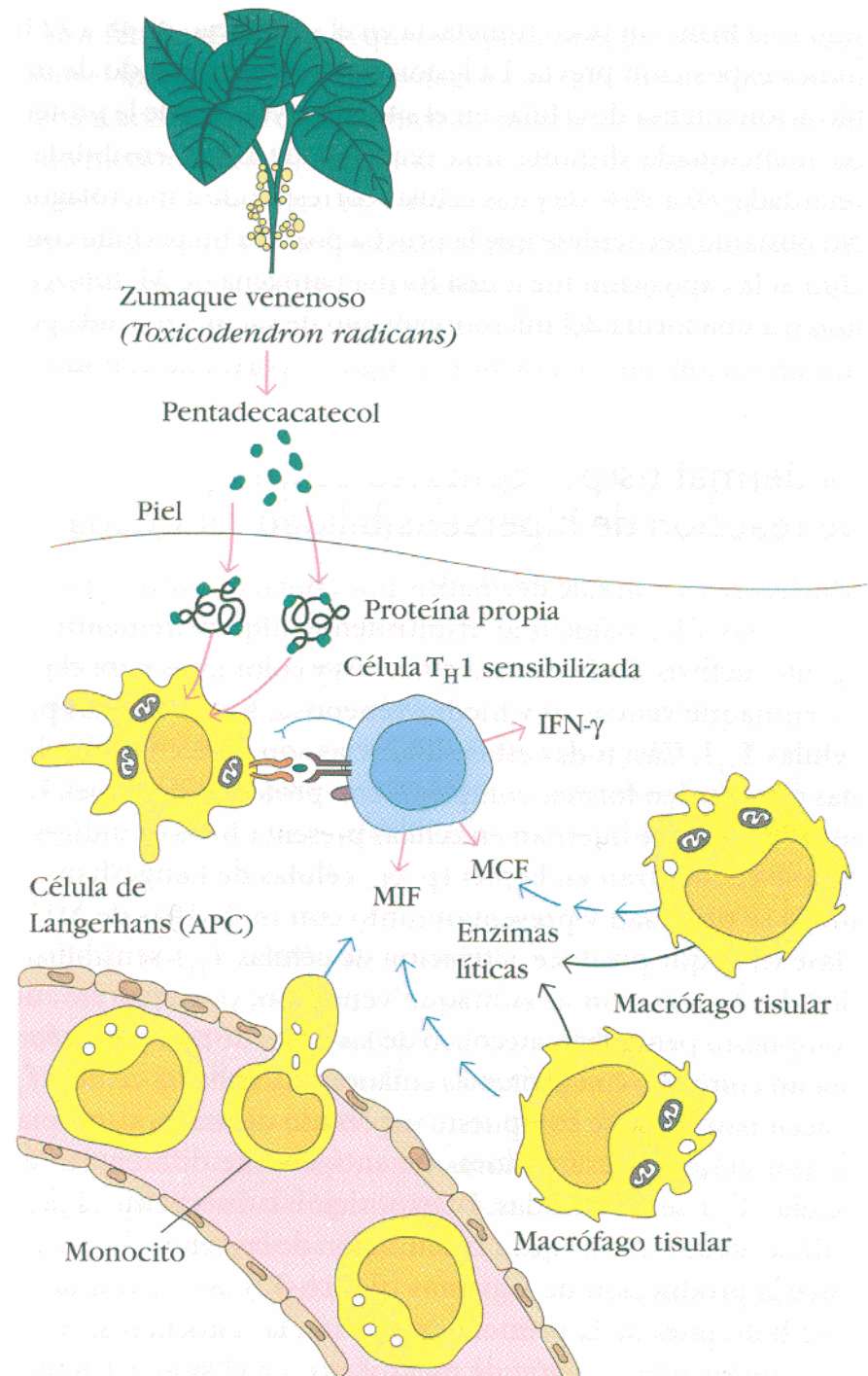


# HIPERSENSIBILIDAD RETARDADA

- Desencadenadas por células Th1 y T citotóxicas que secretan citoquinas que activan a los macrófagos e inducen inflamación
- Se desarrollan a las 48-72 h
- Diversas expresiones clínicas:
  - Hipersensibilidad por Contacto
  - Reacción Granulomatosa
  - Reacción Tuberculínica



# HIPERSENSIBILIDAD POR CONTACTO

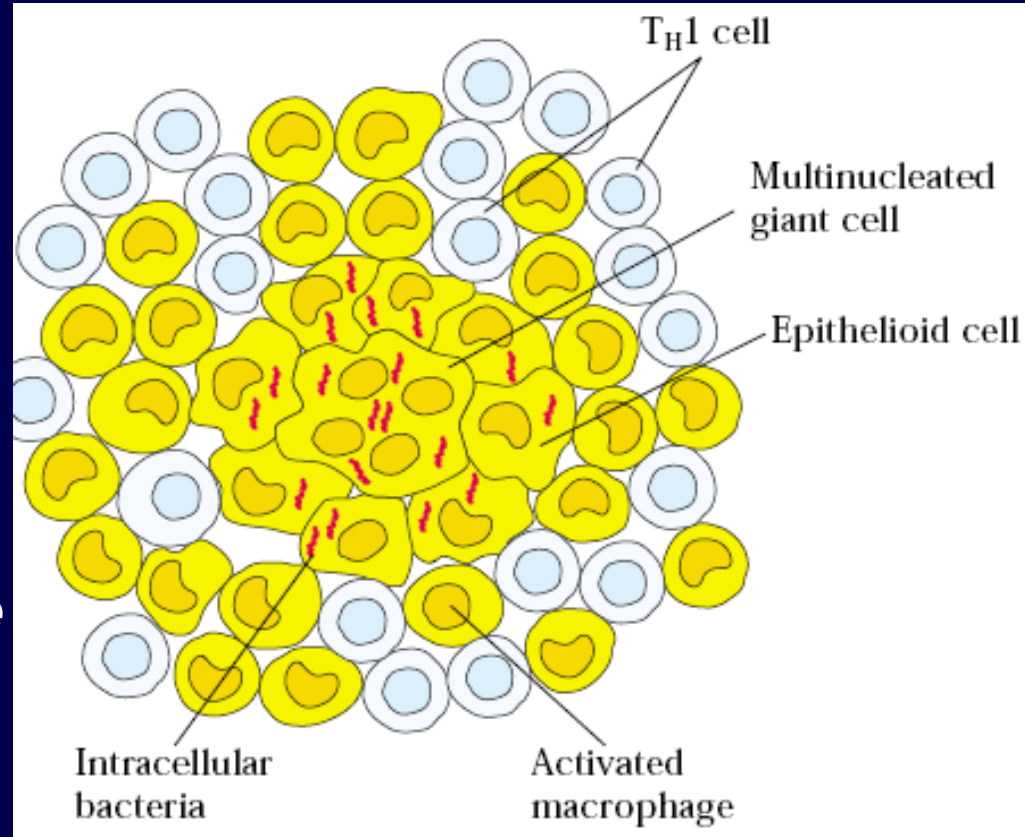


# HIPERSENSIBILIDAD RETARDADA

## REACCIÓN GRANULOMATOSA

Exposición continua a los Ags del patógeno provoca acumulación de macrófagos con liberación de enzimas líticas y destrucción celular **GRANULOMA**.

Lesiones granulomatosas en lesiones de piel por *M leprae* y cavitación pulmonar del *M tuberculosis*





# HIPERSENSIBILIDAD RETARDADA

## ■ REACCIÓN TUBERCULÍNICA

Se observa al administrar por vía subcutánea pequeñas dosis de Ag PPD, derivado del *Mycobacterium tuberculosis*

Si el individuo ha estado expuesto aparece un habón en el lugar de la inyección a las 24-72 horas, producto de una reacción inflamatoria mediada por células Th1.

También sirve para confirmar la inmunocompetencia del huésped





# BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Goldsby R. Kindt T, Osborne B, Kuby J. Inmunología. Quinta Edición Mc Graw Hill. 2004. Capítulo 16
  2. Abbas A. Inmunología Celular y Molecular. Interamericana, Mc Graw-Hill. 2001. Capítulo 12 y 14
- 