

\* Mecanismos de Amplificación de la  
Respuesta Inmune

# FAGOCITOSIS Y SISTEMA DEL COMPLEMENTO

\* 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  $\beta$

Macrophage



# FAGOCITOSIS

Bacteria



griego *phagein* comer  
-cito célula

# \* 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

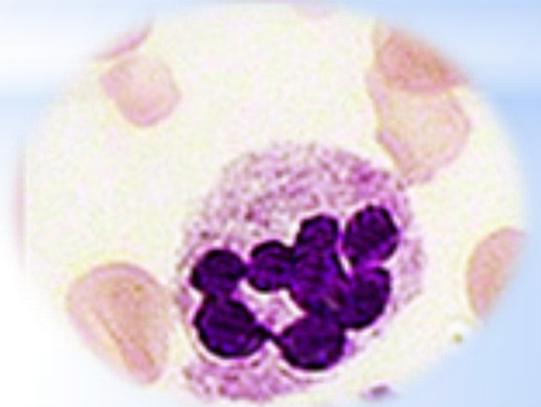
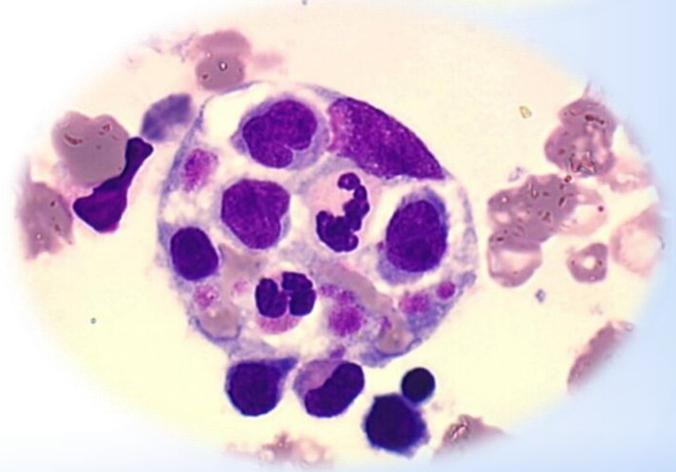
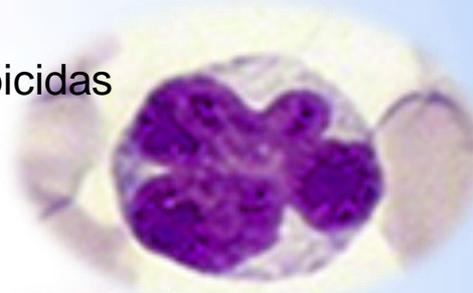
Polimorfonucleares

Neutrófilos

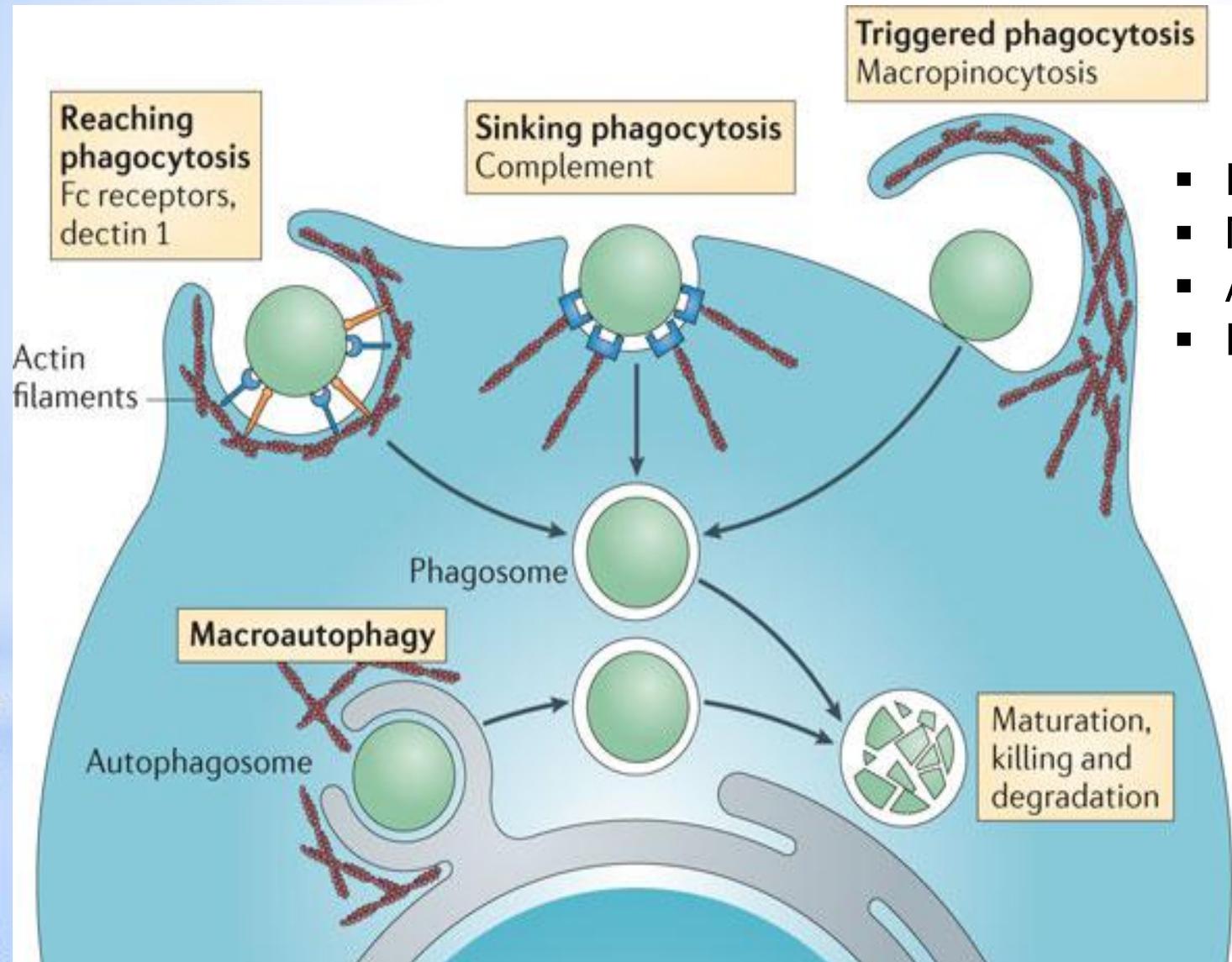
Células Dendríticas

## \* FAGOCITOS NO PROFESIONALES

Células epiteliales, endoteliales, mesenquimales, fibroblastos



# \*FAGOCYTOSIS



- Endocytosis
- Macropinocytosis
- Autofagia
- Entosis

# \*FAGOCITOSIS

## Etapas

- ✓ Reconocimiento
- ✓ Ingestión
- ✓ Formación del fagosoma
- ✓ Formación del fagolisosoma
- ✓ Destrucción
- ✓ Procesamiento y eliminación

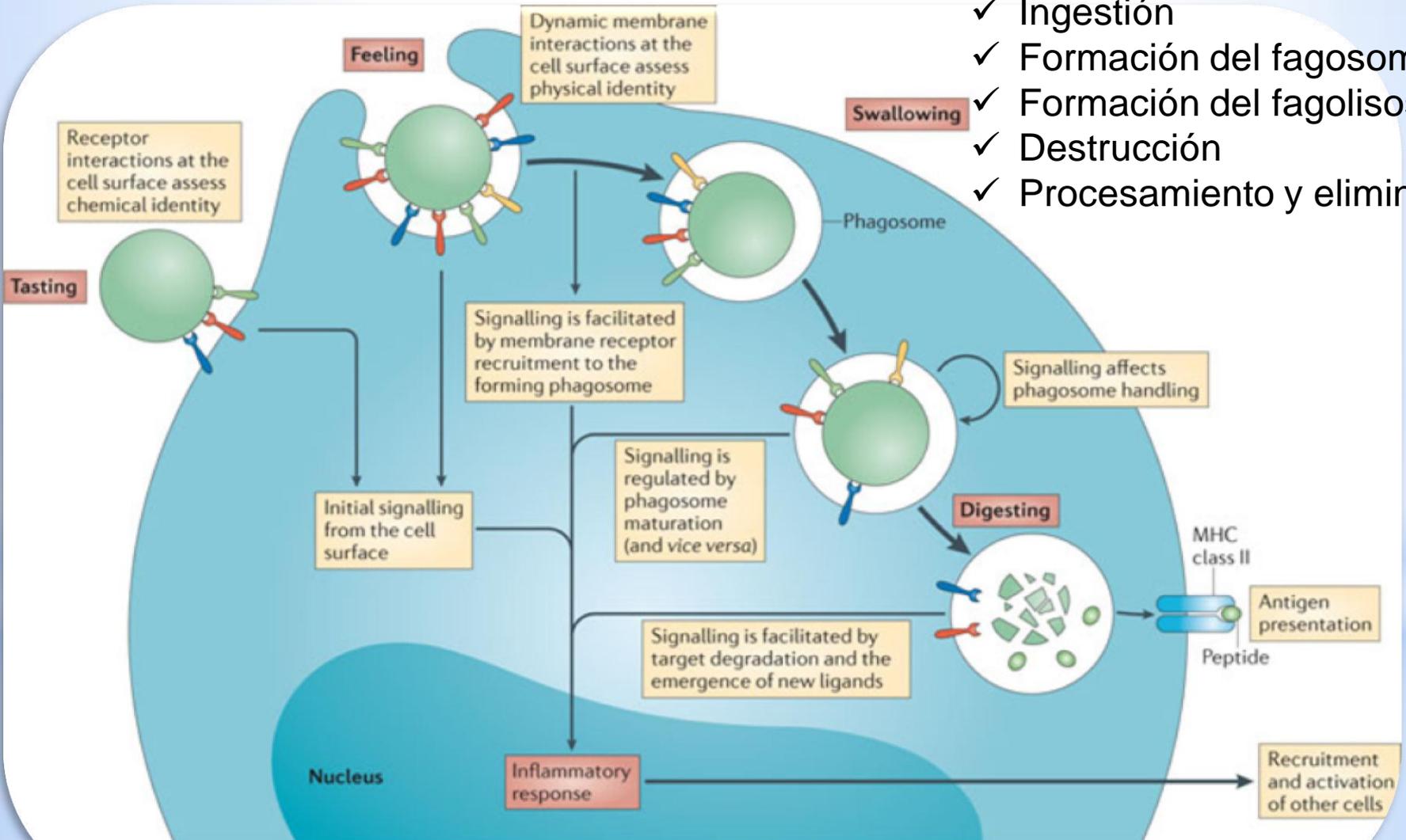


Table 1. Human phagocytic receptors

Receptors

Opsonic receptors

Fc receptors

- FcγRI (CD64)<sup>†</sup>
- FcγRIIIa (CD32a)
- FcγRIIIc (CD32c)
- FcγRIIIa (CD16a)
- FcαRI (CD89)
- FcεRI

CR1 (CD35)

Integrins

- CR3 (αMβ2, CD11b/CD18, Mac-1)

- CR4 (αXβ2, CD11c/CD18, gp150/95)
- α5β1 (VLA-5)

Pattern-recognition receptors

- Dectin-1 (CLEC7A)<sup>‡</sup>
- CD14
- Mannose receptor (CD206)
- BAL1

Scavenger receptors

- CD36<sup>§</sup>
- MARCO
- Scavenger receptor A (CD204)

Apoptotic corpse receptors

- PS receptors
- TIM-4
- BAL1
- Stabilin-2
- CD300f

TAM receptors

- LRPI (CD91)

Integrins

- αVβ3

- αVβ5

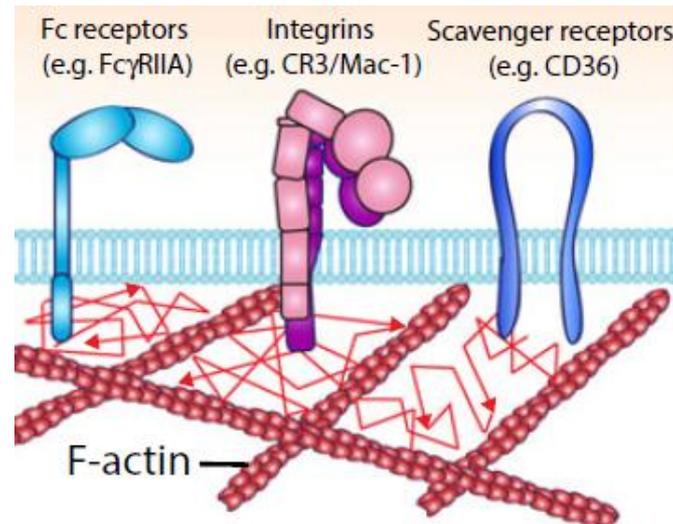
Scavenger receptors

- CD36
- SCARF-1

# \*FAGOCITOSIS

## 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 ENDOCÍTIICOS:

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*

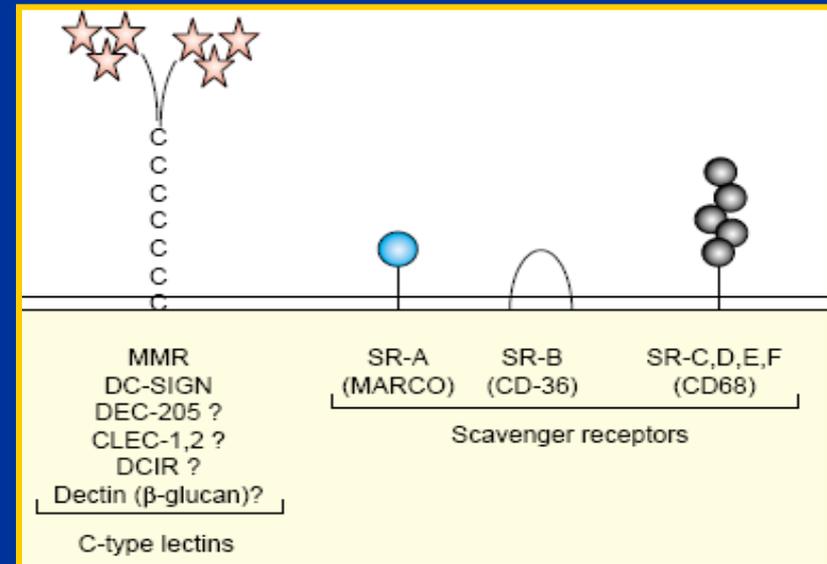
Se unen y median la fagocitosis de partículas de LDL oxidadas o acetiladas. Se unen también a polirribonucleótidos, LPS, sílice

Clase A (SR-A)

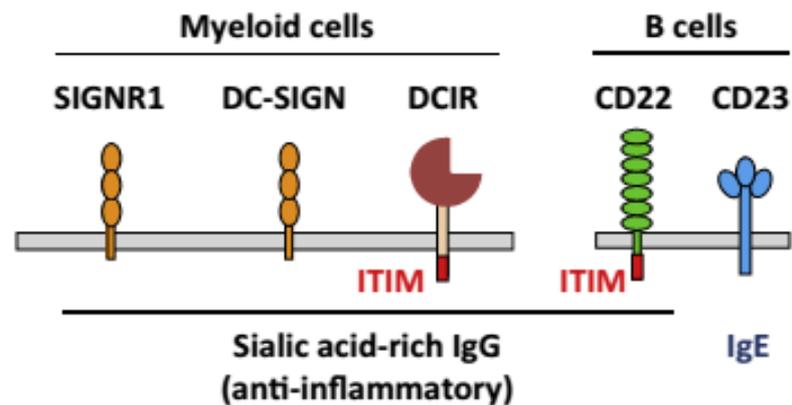
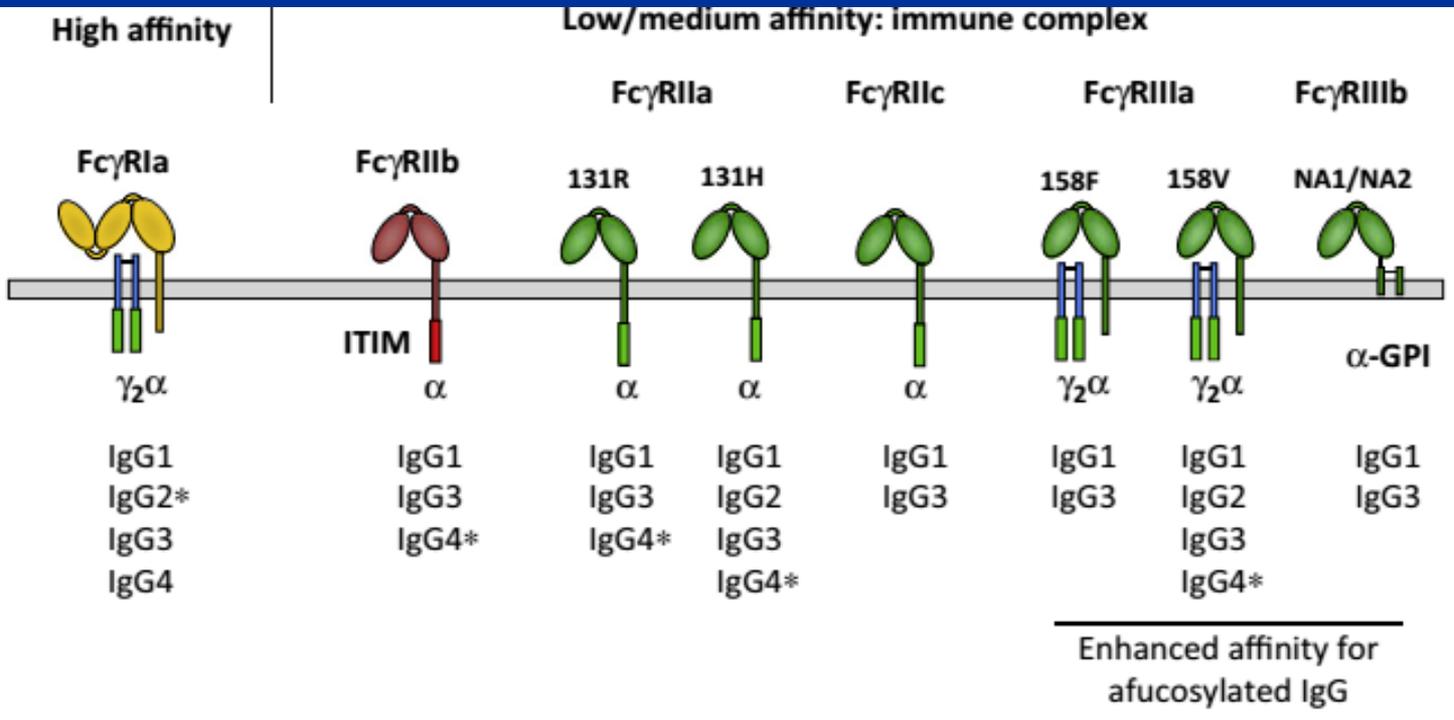
Clase B (SR-B)

fagocitosis de bacterias

CD36 fagocitosis de células apoptóticas



# FAGOCITOSIS



## RECEPTORES ENDOCÍTICOS:

### Receptor Fc

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

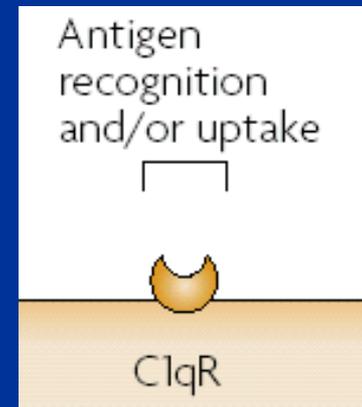
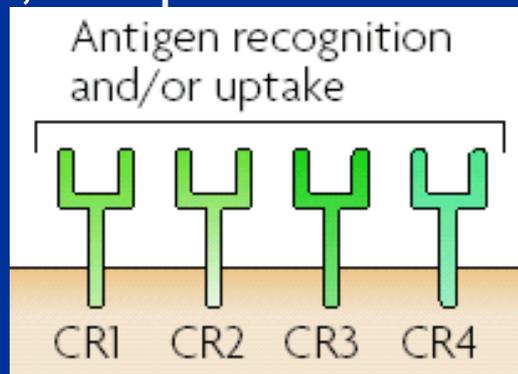
- Activadores: FcγRI, RIIA y RIII
- Inhibidores: FcγRIIB

# FAGOCITOSIS

## RECEPTORES ENDOCÍTICOS:

### ■ Receptor del complemento

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



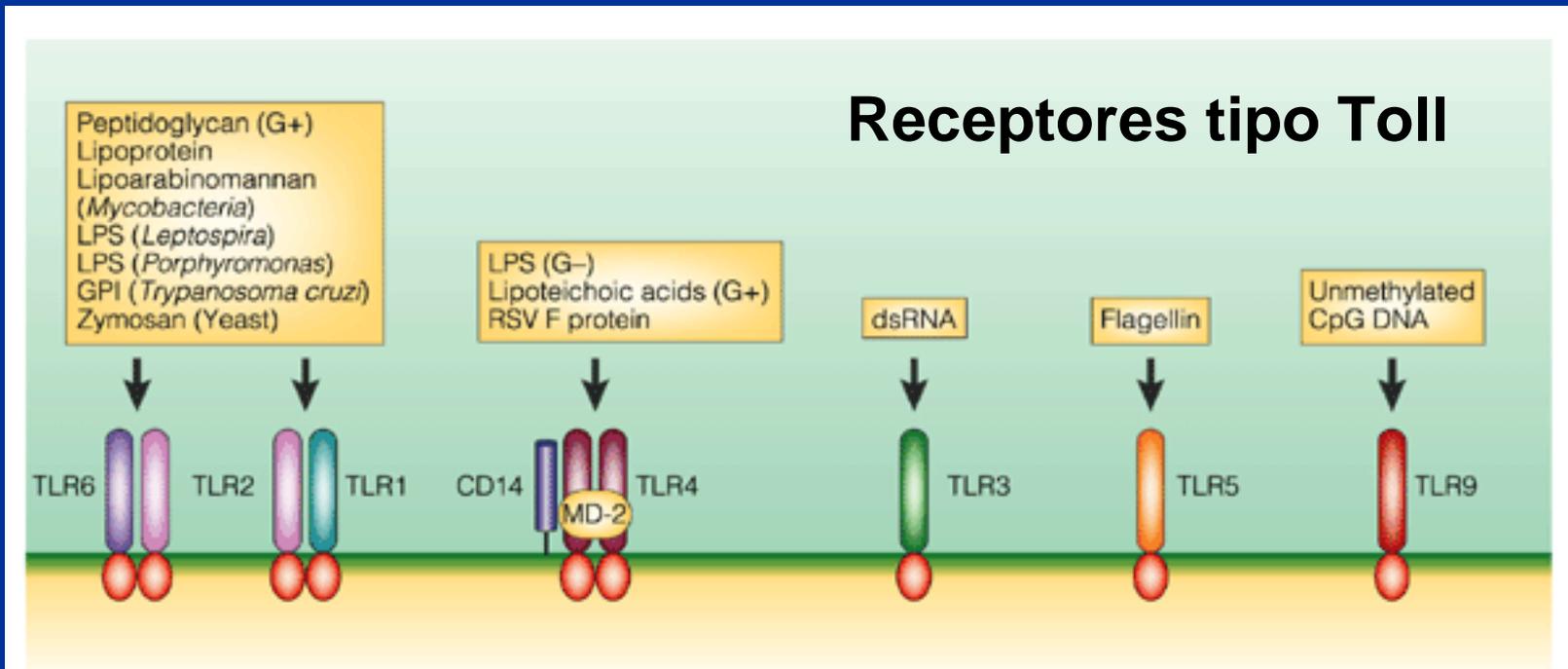
### ■ Integrinas

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

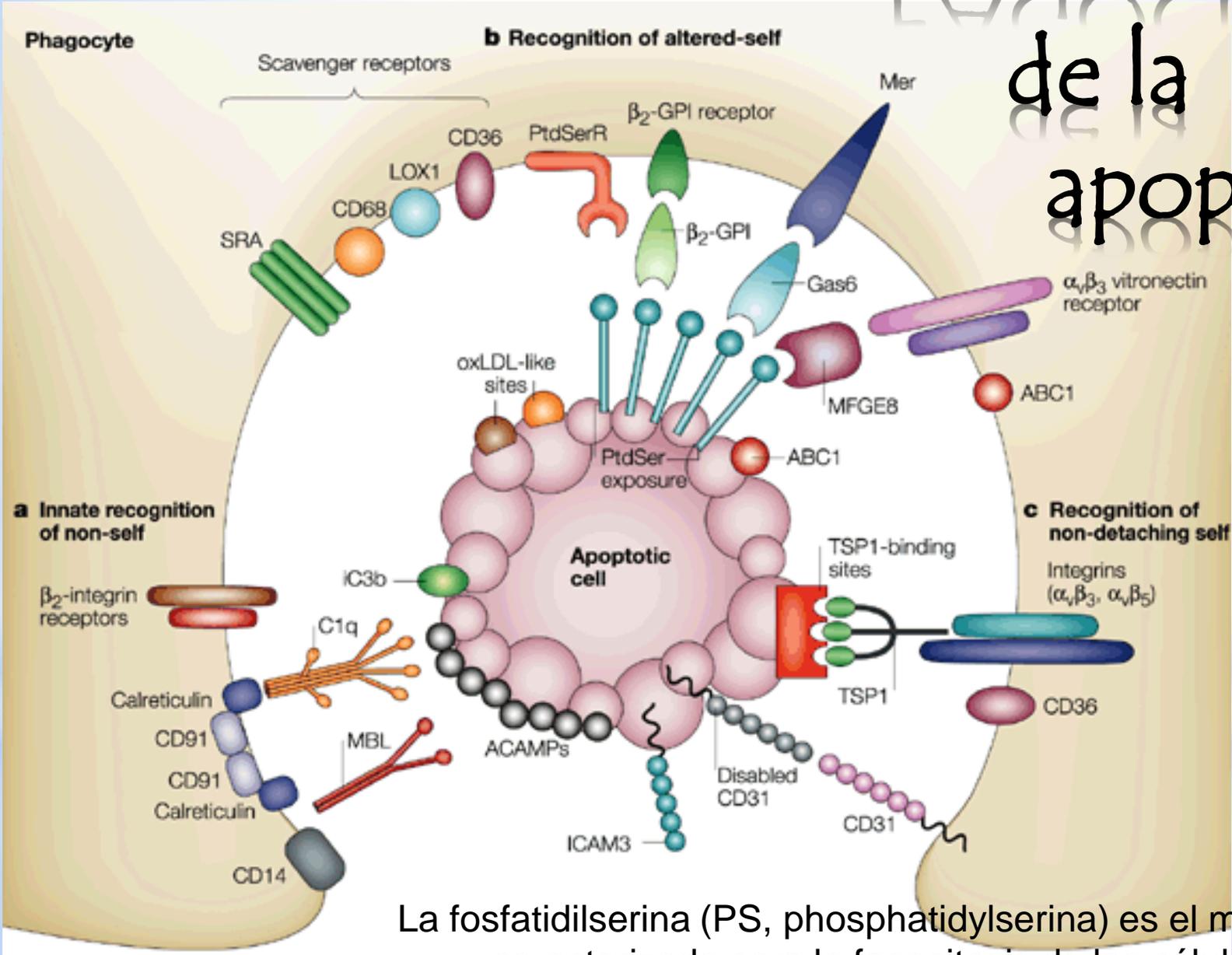
# FAGOCITOSIS

## 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

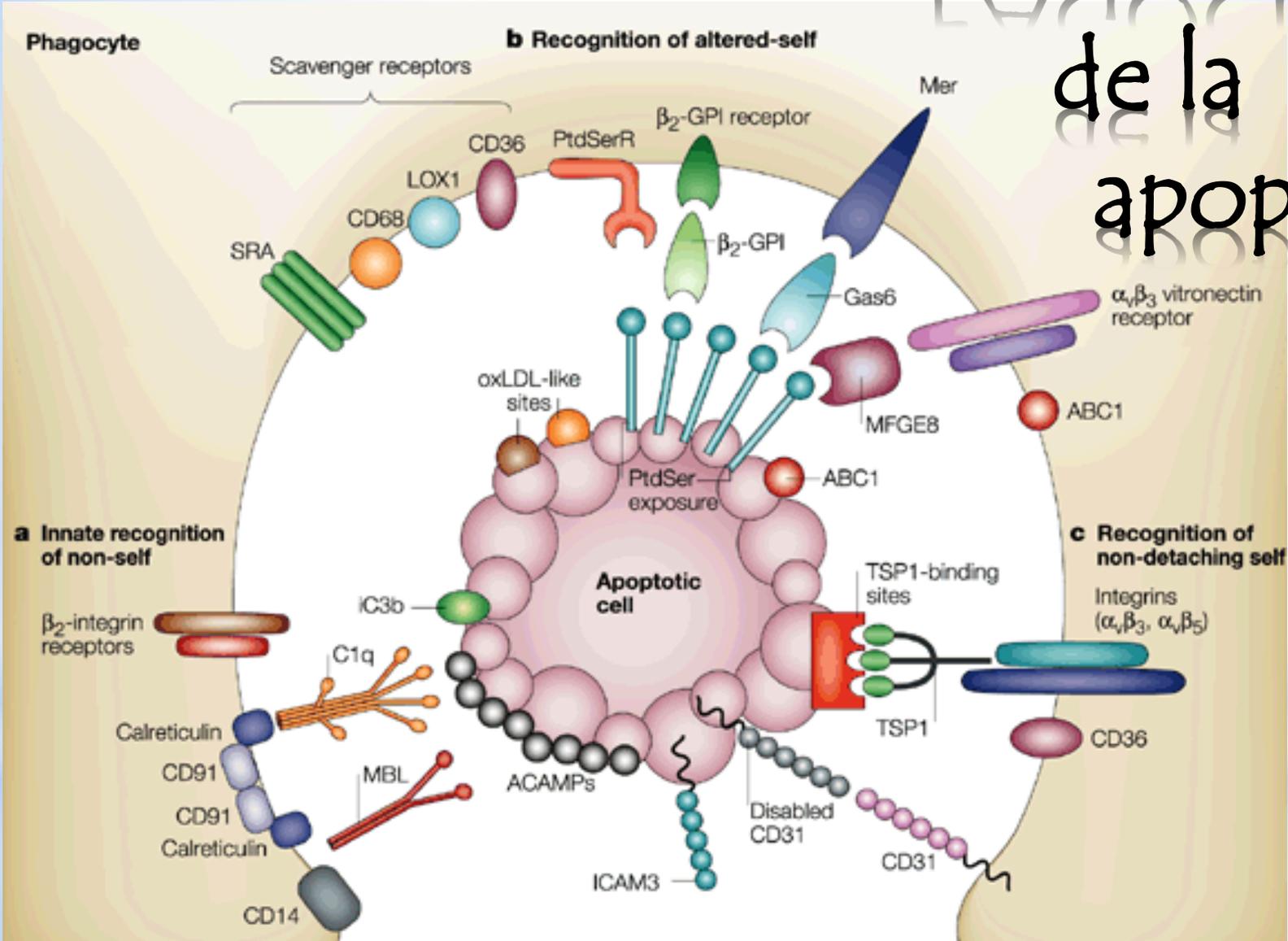


# \* FAGOCITOSIS de la célula apoptótica



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

# \* FAGOCITOSIS de la célula apoptótica



Eliminación de célula apoptótica



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

# MECANISMOS DE DESTRUCCIÓN DE LOS MICROORGANISMOS

## •LISOSOMAS

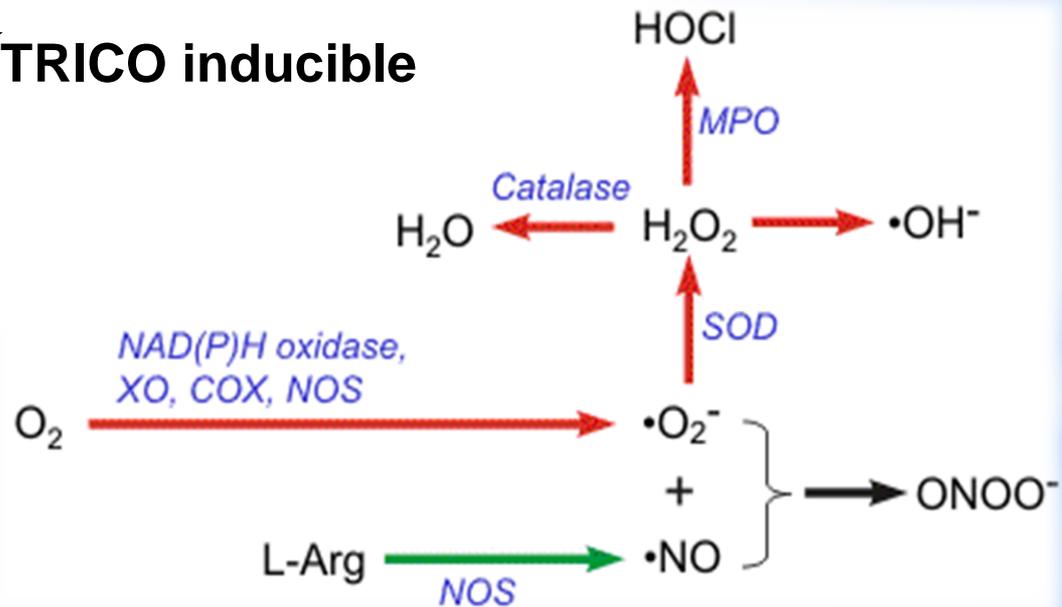
pH bajo, Hidrolasas ácidas (proteasas, nucleasas, glucosidasas, lipasas), Proteínas catiónicas, Lactoferrina

## •ESTALLIDO RESPIRATORIO

- ✓ NADPH OXIDASA
- ✓ SUPERÓXIDO DISMUTASA
- ✓ SINTETASA DEL ÓXIDO NÍTRICO inducible (iNOS)
- ✓ MIELOPEROXIDASA

### Oxidantes reactivos

Superóxido	$O_2^-$
Radicales hidroxilo	$OH$
Peróxido de hidrógeno	$H_2O_2$
Óxido nítrico	$NO$
Ácido hipocloroso	$HOCl^-$



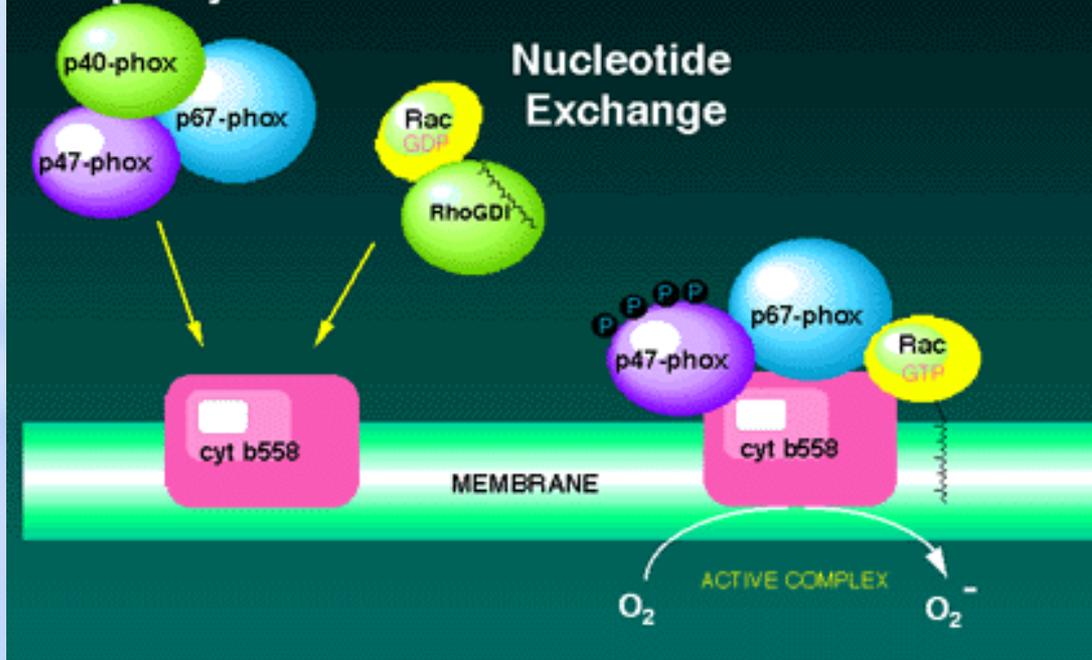
# Complejo NADPH oxidasa

## NADPH Oxidase

jdl-1996

Phosphorylation

Nucleotide Exchange

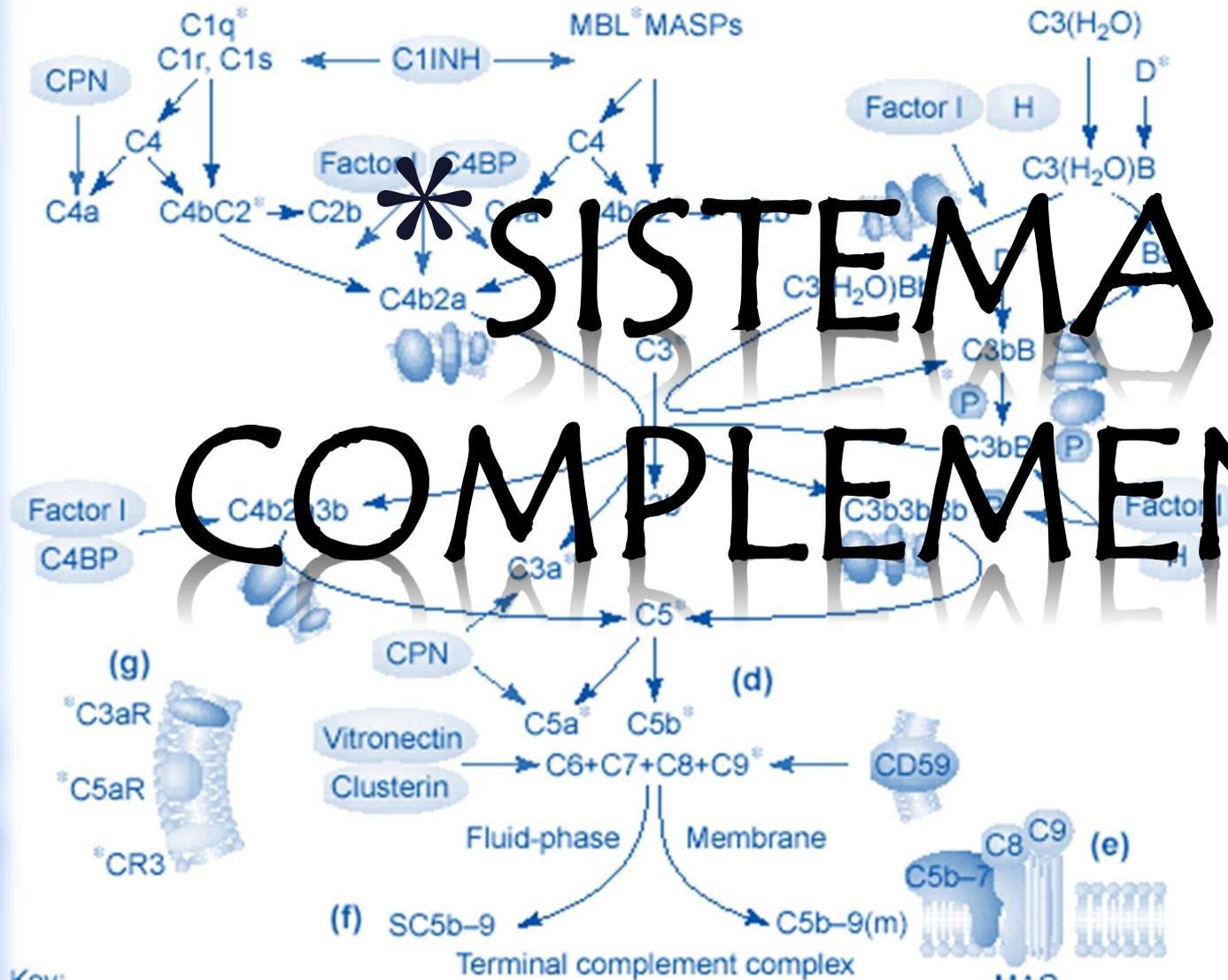


Producción de superóxido a partir de oxígeno y NADPH

(a) Classical pathway  
Ag-Ab complexes  
and others (e.g. CRP)

(b) Lectin pathway  
Microbial surfaces (mannose)  
and others (e.g. IgA)

(c) Alternative pathway  
Spontaneous and  
foreign surfaces



Key:



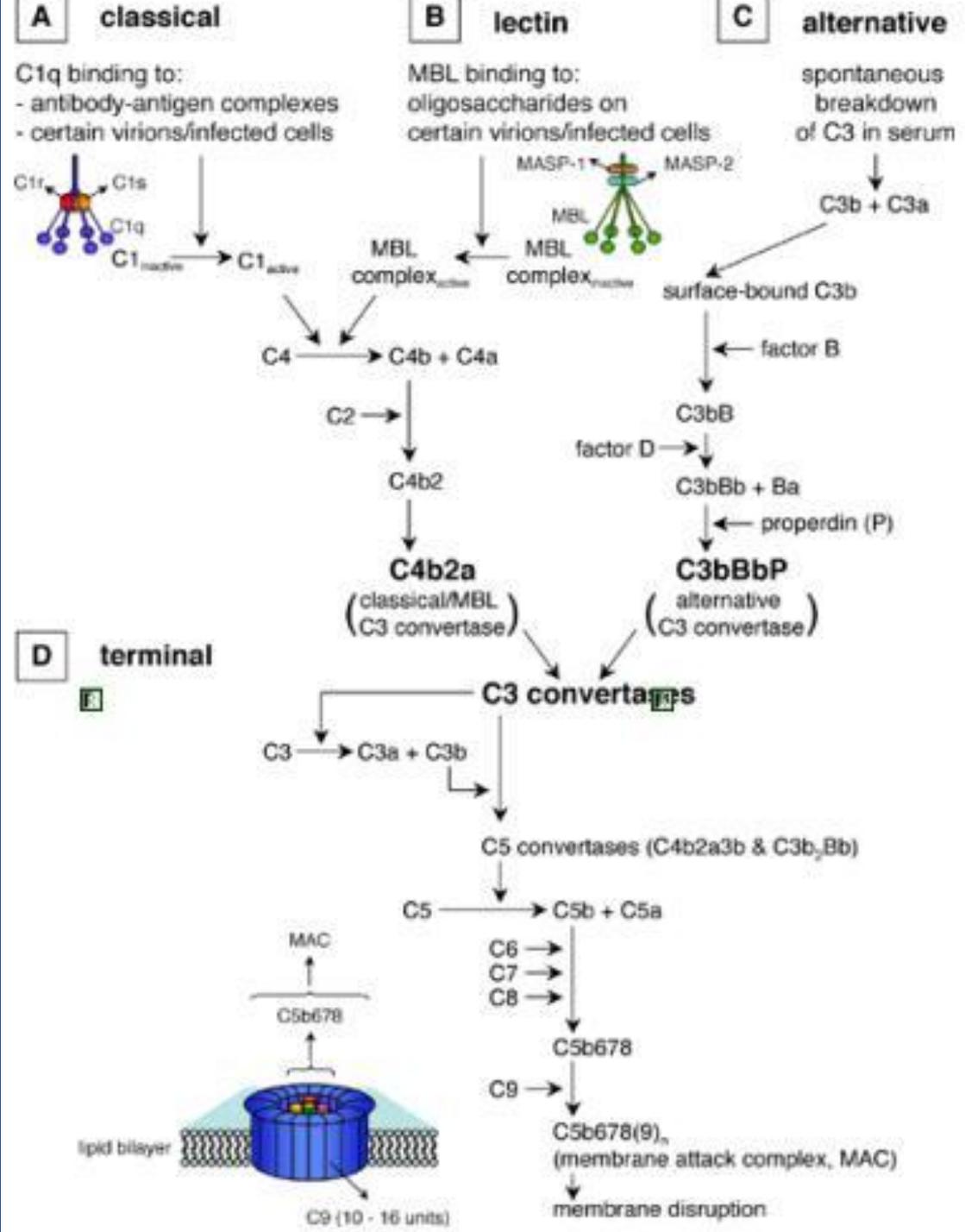
Membrane C4b and C3b inhibitors

Natural fluid-phase inhibitor

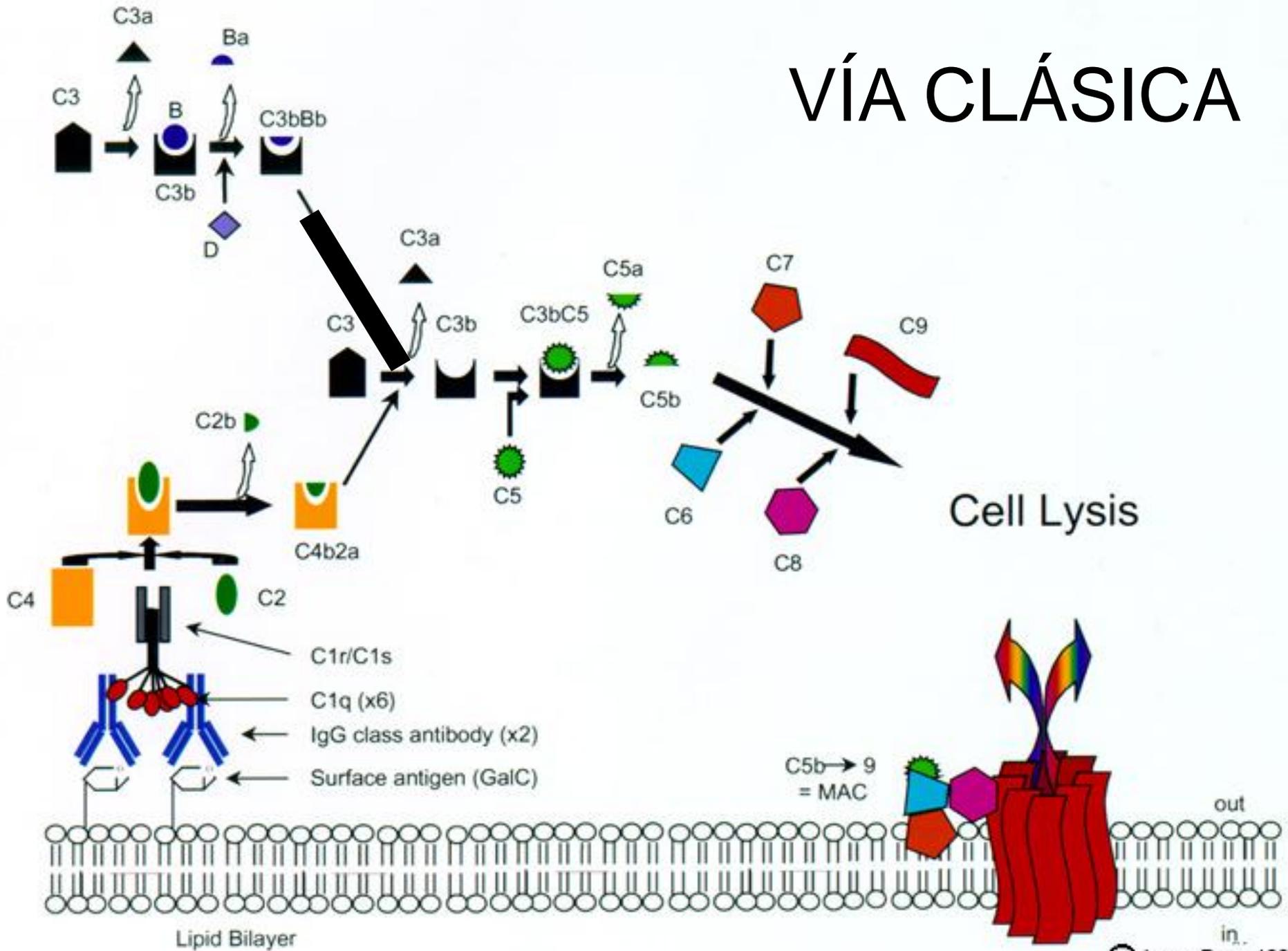
\* Therapeutic target

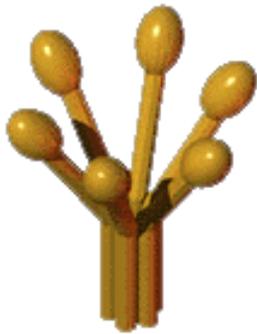
# COMPLEMENTO

- 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
- Vía alternativa y de la lectina: mecanismos efectores de la inmunidad innata
- Vía clásica: mecanismo efector de la inmunidad humoral



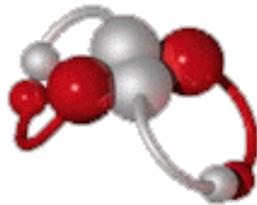
# VÍA CLÁSICA





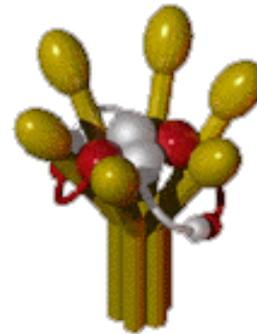
**C1q**

**+**



**C1r and C1s**

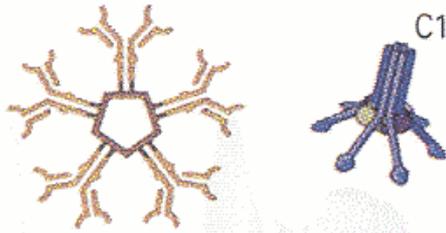
**=**



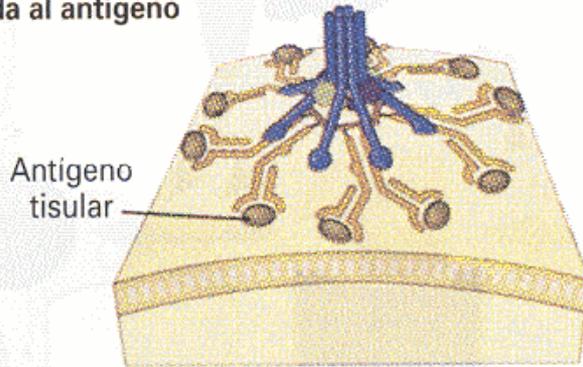
**Intact C1**

**C1qr<sub>2</sub>s<sub>2</sub>**

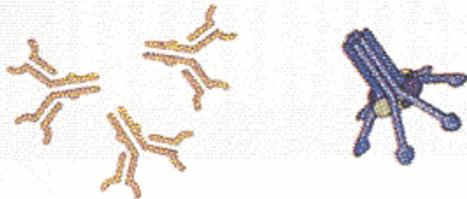
IgM soluble (Fc inaccesible)



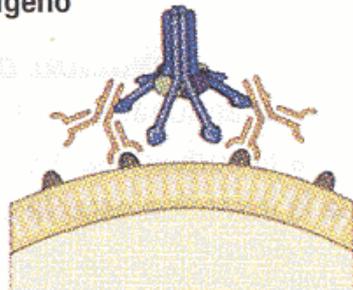
IgM unida al antígeno



IgG soluble (porciones Fc no adyacentes)



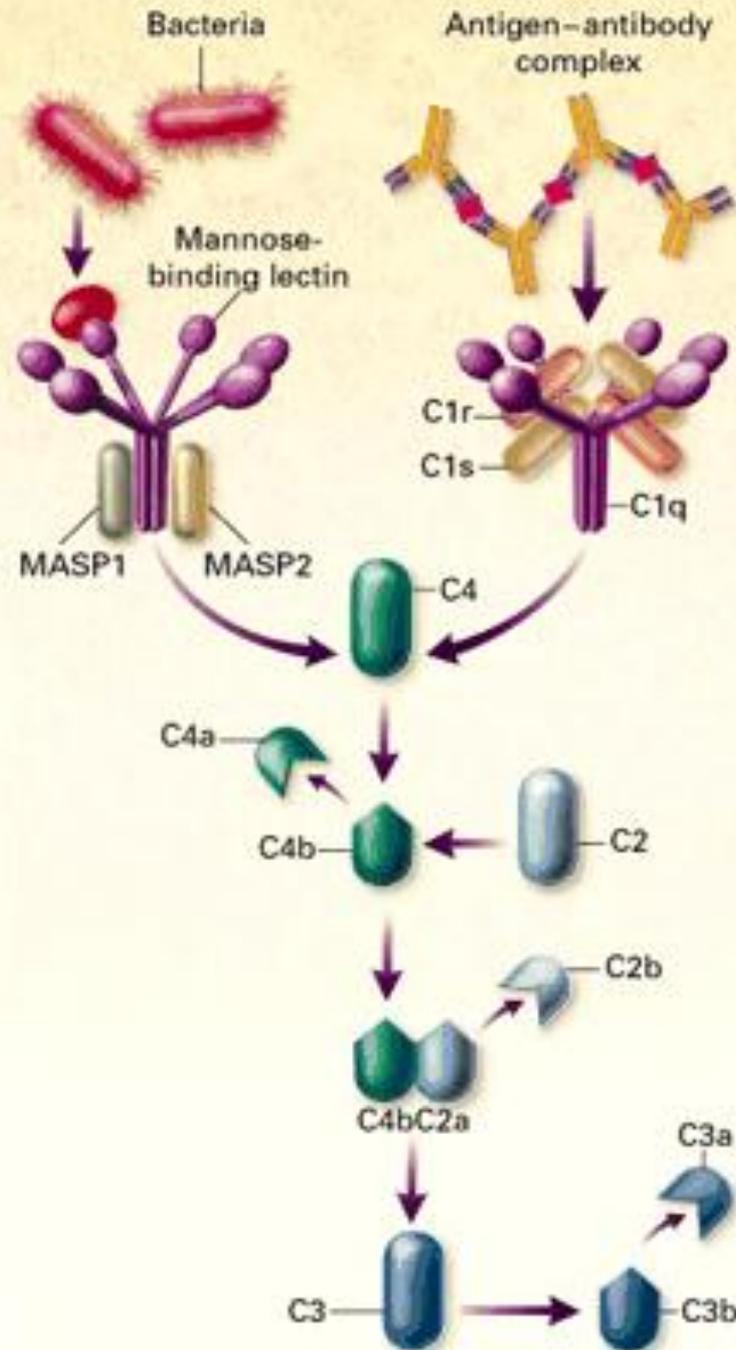
IgG unida al antígeno



## 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





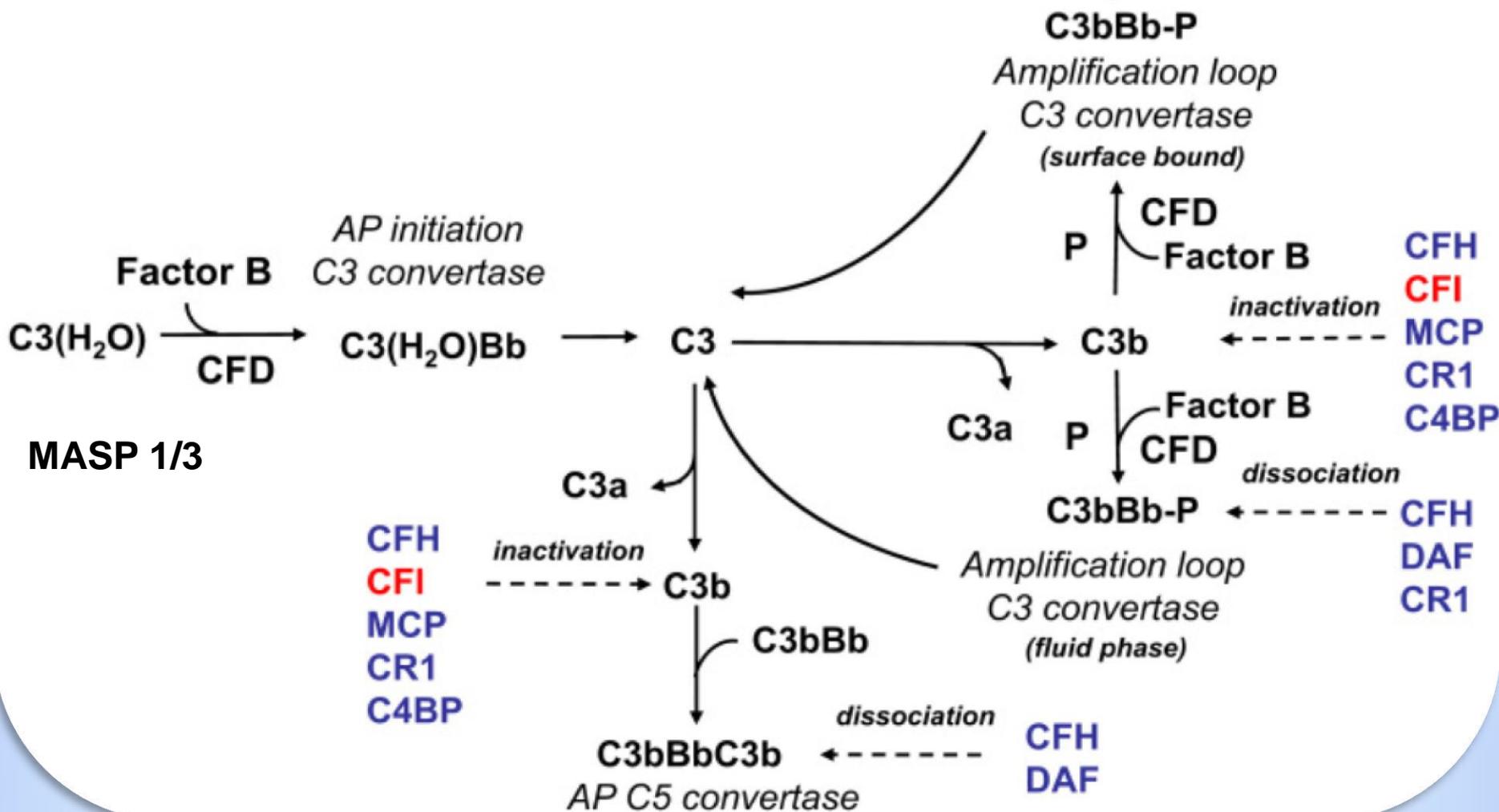
## VÍA DE LA LECTINA

- 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

# Alternative pathway of complement

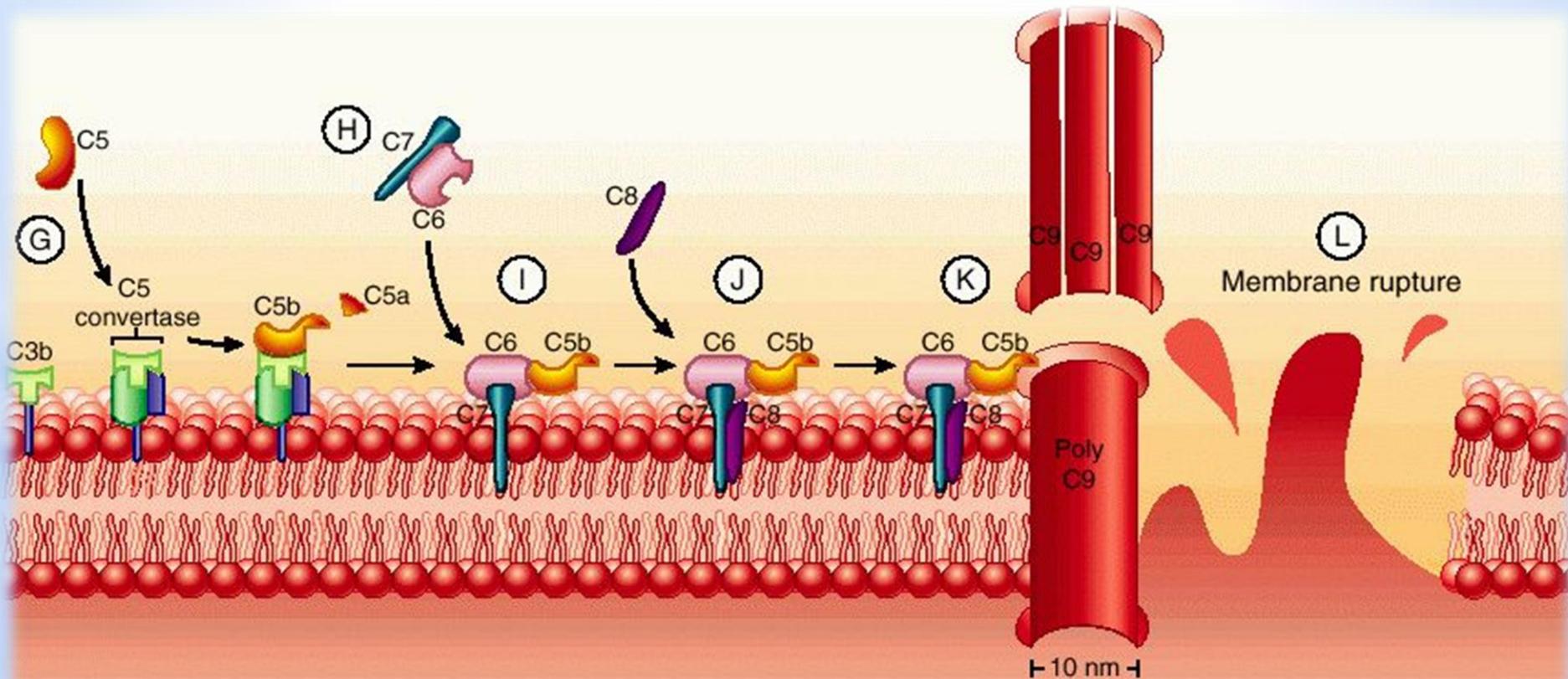
“Tick over” hydrolysis

Bacteria, activating surfaces

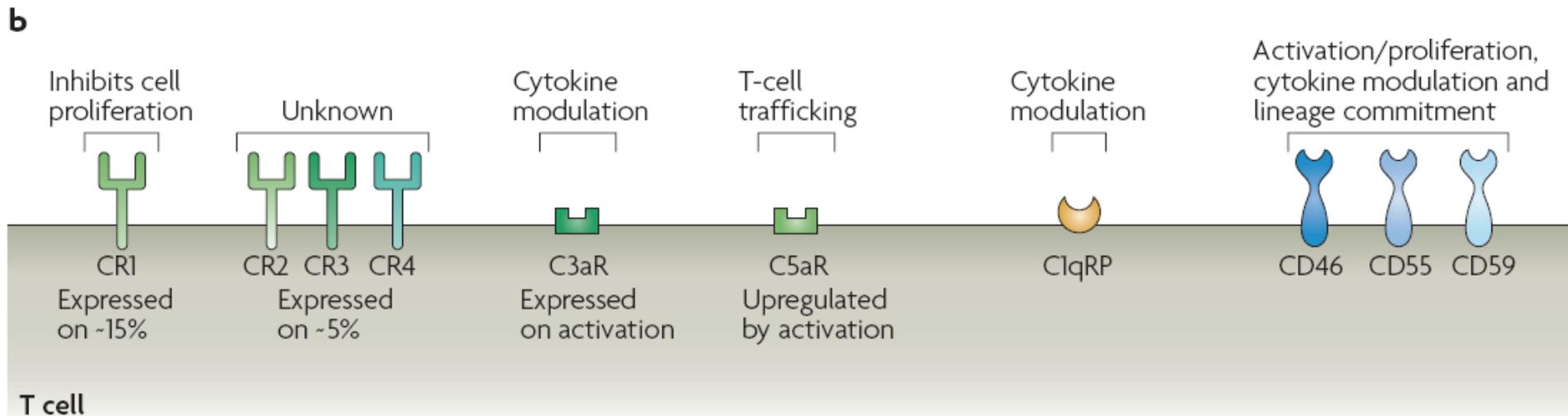
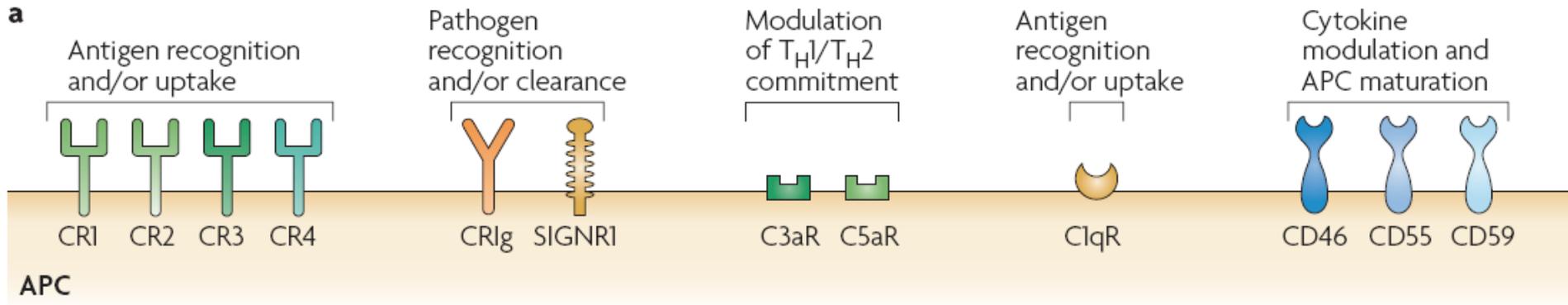


# FASE TERMINAL

- Vía extrínseca del complemento                      activación C5 por factores de coagulación
- CAM eventos no citolíticos en las células endoteliales:
  - Expresión de moléculas de adhesión
  - Liberación de quimiocinas y FAP
  - Activación coagulación
  - Expresión de factor tisular
  - Liberación de PG12 y Tromboxano A2



# RECEPTORES



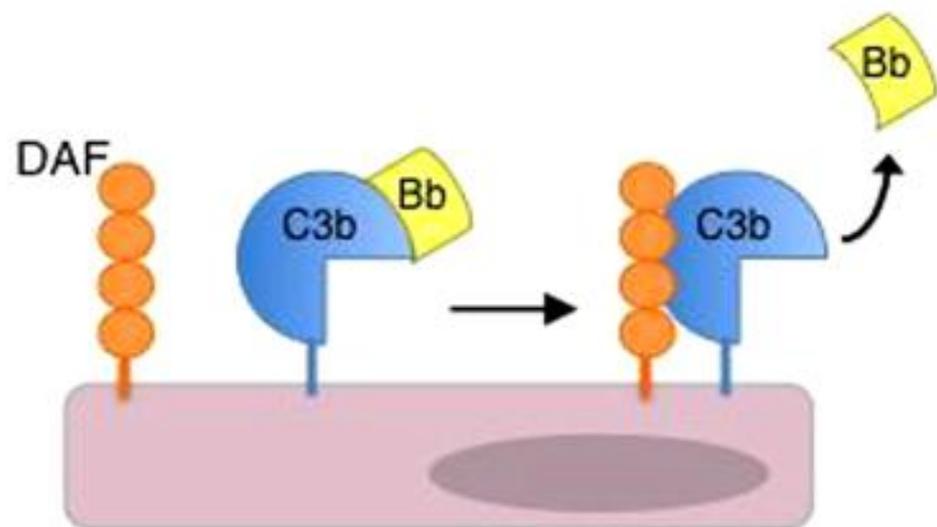
# RECEPTORES

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>

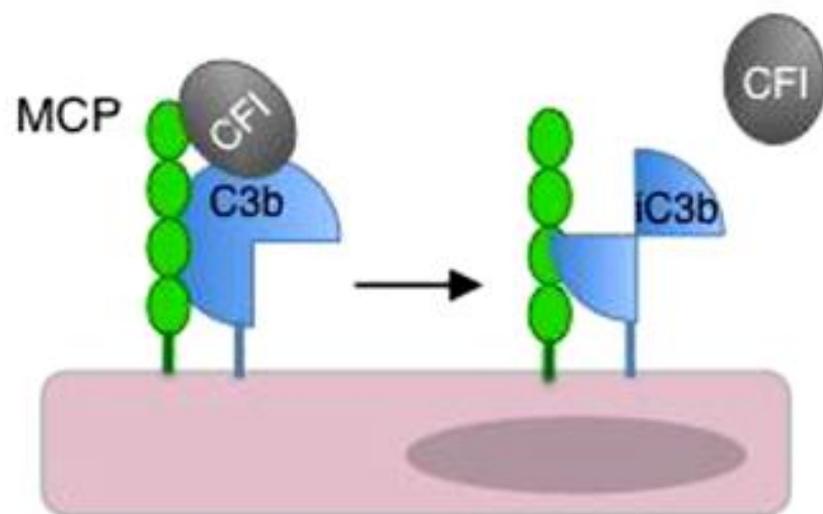
# **PROTEÍNAS QUE REGULAN EL SISTEMA DEL COMPLEMENTO**

<b>PROTEÍNA</b>	<b>TIPO</b>	<b>VÍA AFECTADA</b>	<b>FUNCIÓN</b>
C1 inhibidor	Soluble	Clásica	Causa que C1 <sub>r<sub>2</sub>s<sub>2</sub></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

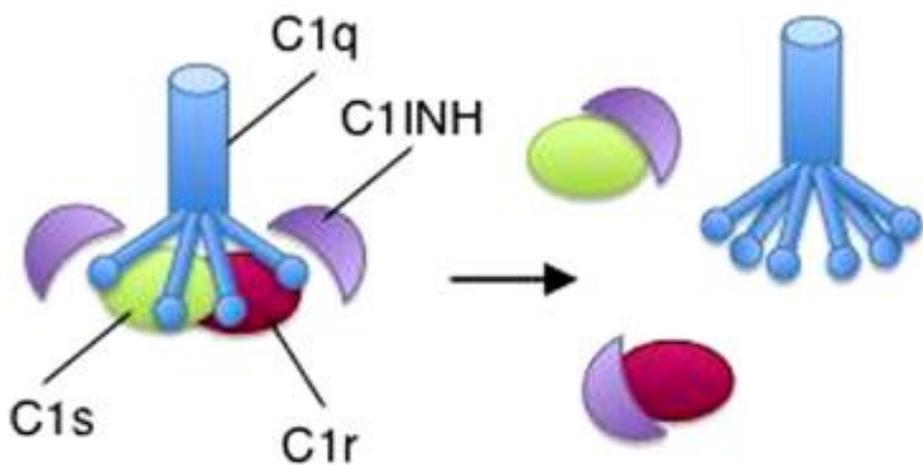
### A- Decay-accelerating activity



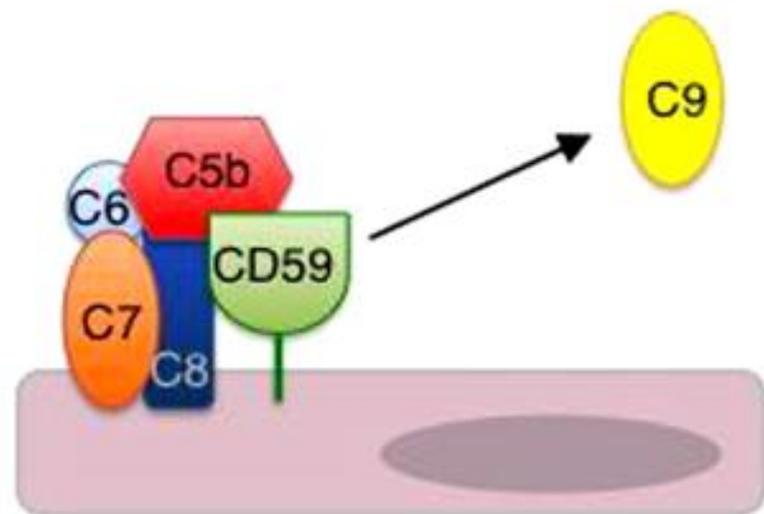
### B- Cofactor-mediated cleavage



### C- C1 complex inactivation

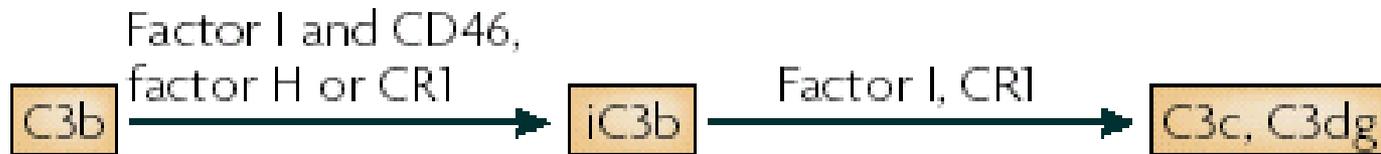


### D- MAC inhibition



## b Regulation

### Cofactor activity



### Decay-accelerating activity for C3 convertases

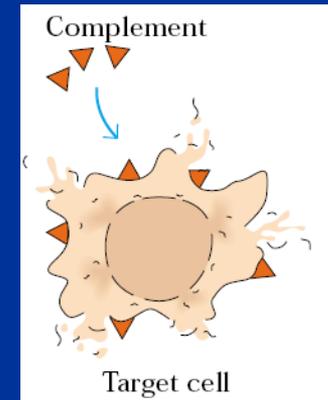


### Inhibition of lysis



## FUNCIONES

### ■ CITÓLISIS



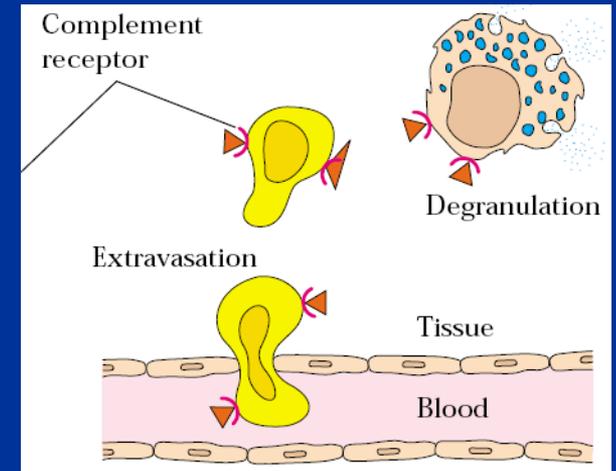
- El CAM es capaz de lisar bacterias, virus, eritrocitos y células nucleadas
- La mayoría de las bacterias gram – son susceptibles a la lisis mediada por complemento, principalmente *Neisseria*
- Las células nucleadas son más resistentes a la lisis que los GR

# FUNCIONES

## COMPLEMENTO

### ■ RESPUESTA INFLAMATORIA

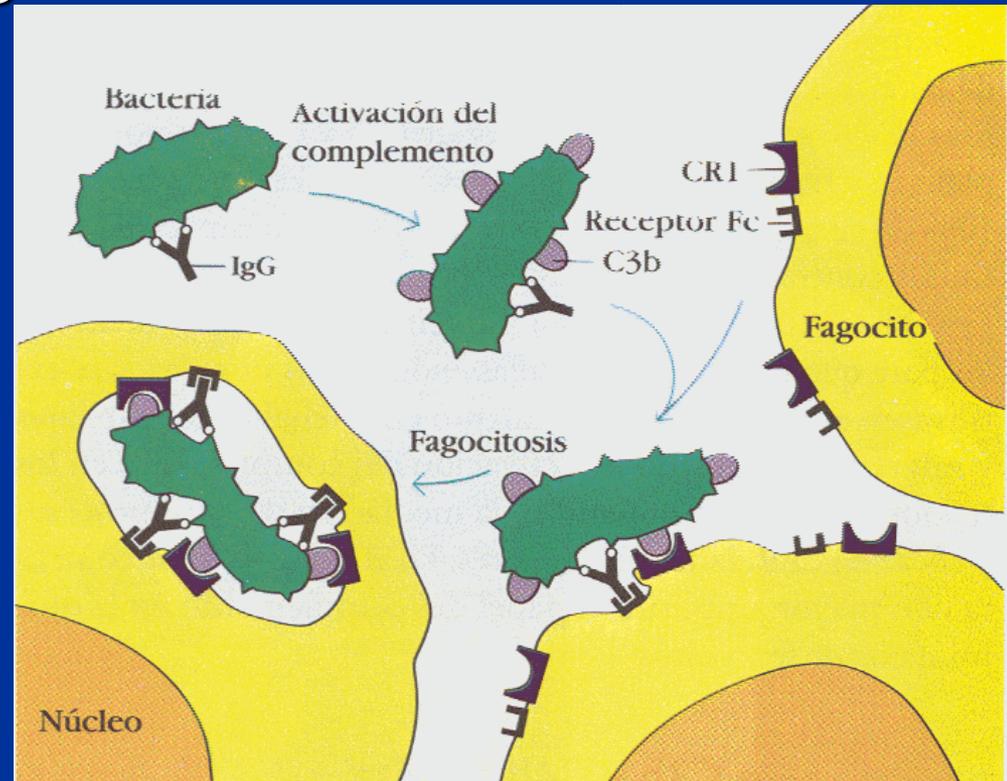
- C3a, C4a y C5a son anafilatoxinas que se unen a receptores sobre mastocitos y basófilos e inducen degranulación con liberación de histamina y otros mediadores
- C3a y C5a estimulan en los neutrófilos:
  - la migración hacia los sitios de entrada del Ag
  - la adhesión a las células endoteliales
  -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



## FUNCIONES

### ■ OPSONIZACIÓN

C3b es la principal opsonina

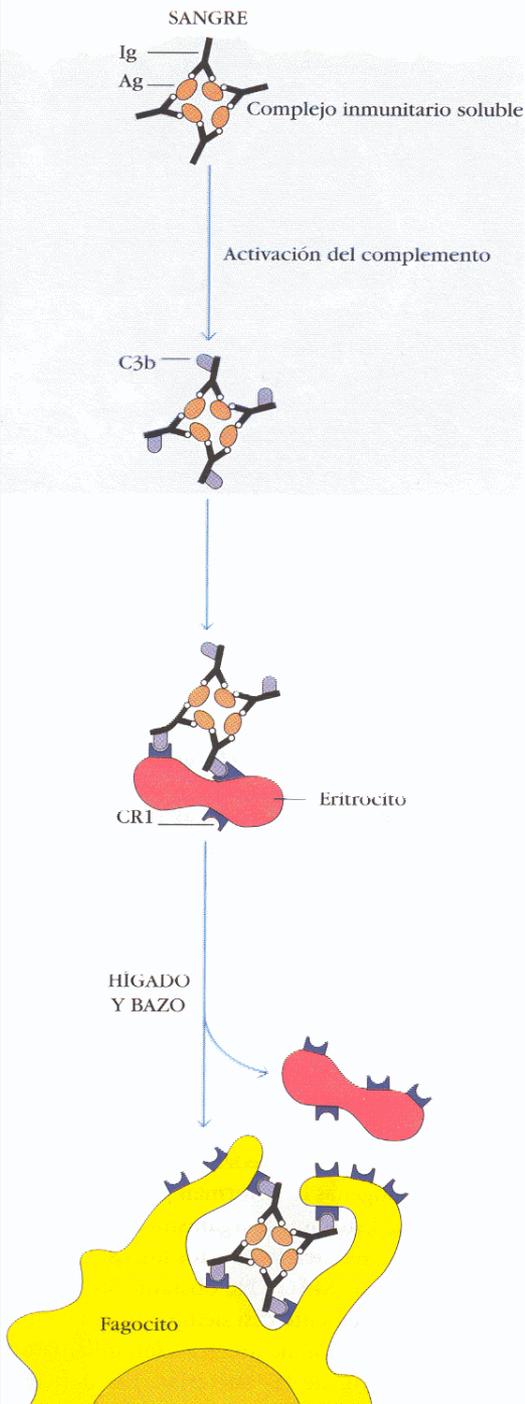


Los inmunocomplejos y las partículas antigénicas son recubiertas por estas opsoninas que se unen a los receptores (CR1) sobre fagocitos (macrófagos y neutrófilos) incrementando la fagocitosis

## FUNCIONES

### ■ ELIMINACIÓN DE INMUNOCOMPLEJOS

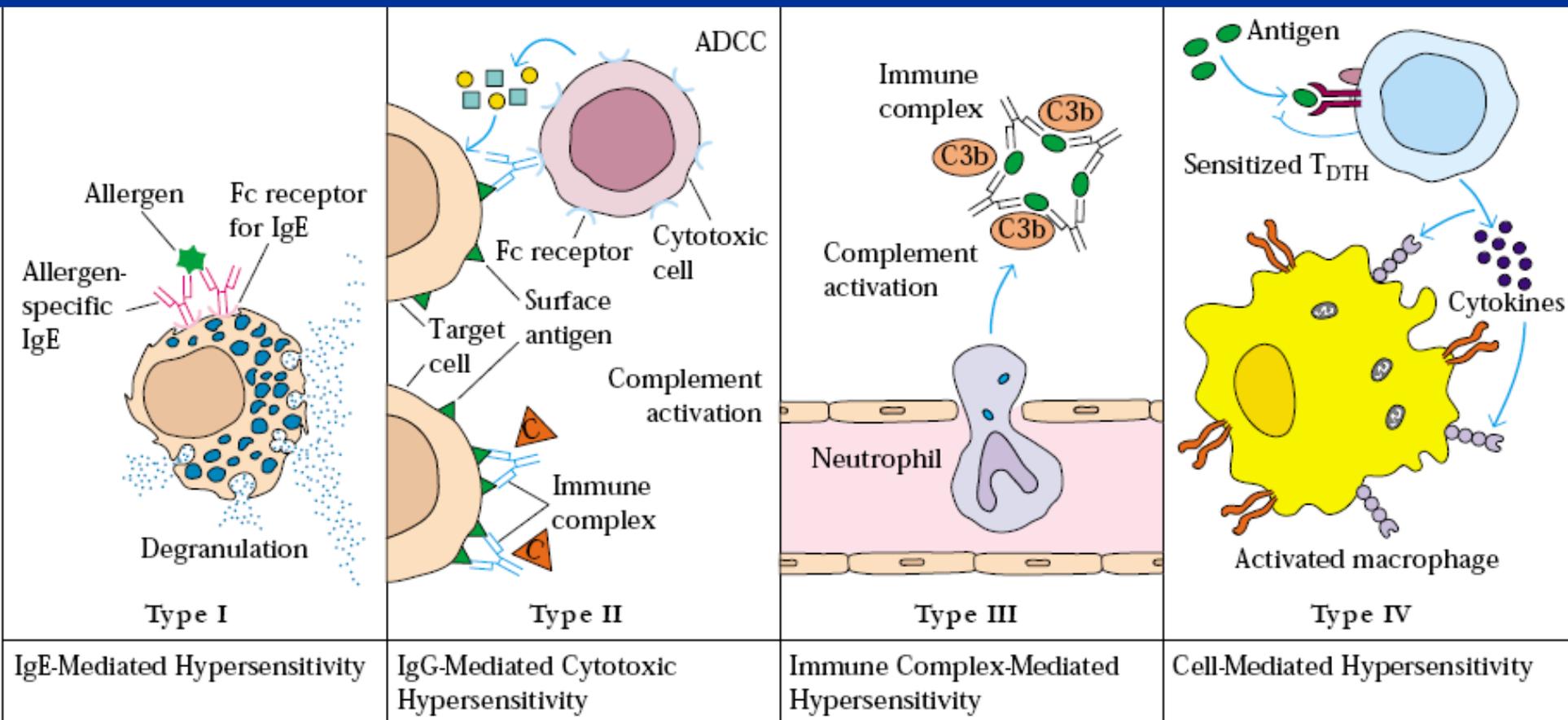
- Los inmunocomplejos pueden ser recubiertos con C3b que se une a CR1 sobre los eritrocitos, los transportan al hígado y bazo, donde ocurre el traspaso a los macrófagos presentes en estos órganos y son eliminados por fagocitosis



# **MECANISMOS DE DAÑO TISULAR**

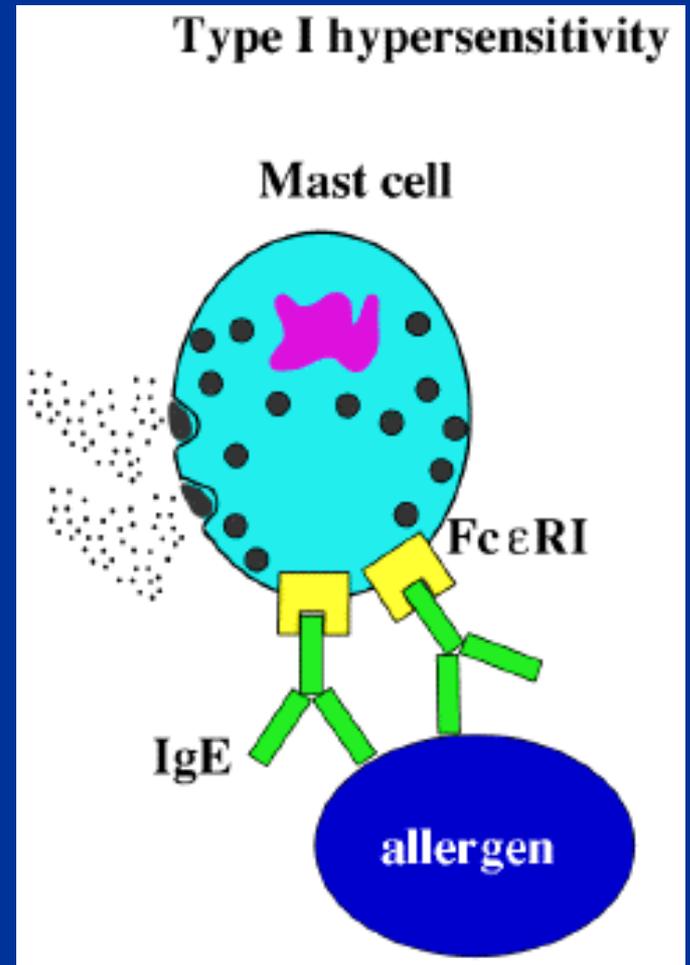
# MECANISMOS DE DAÑO TISULAR

## Clasificación de Gell y Coombs

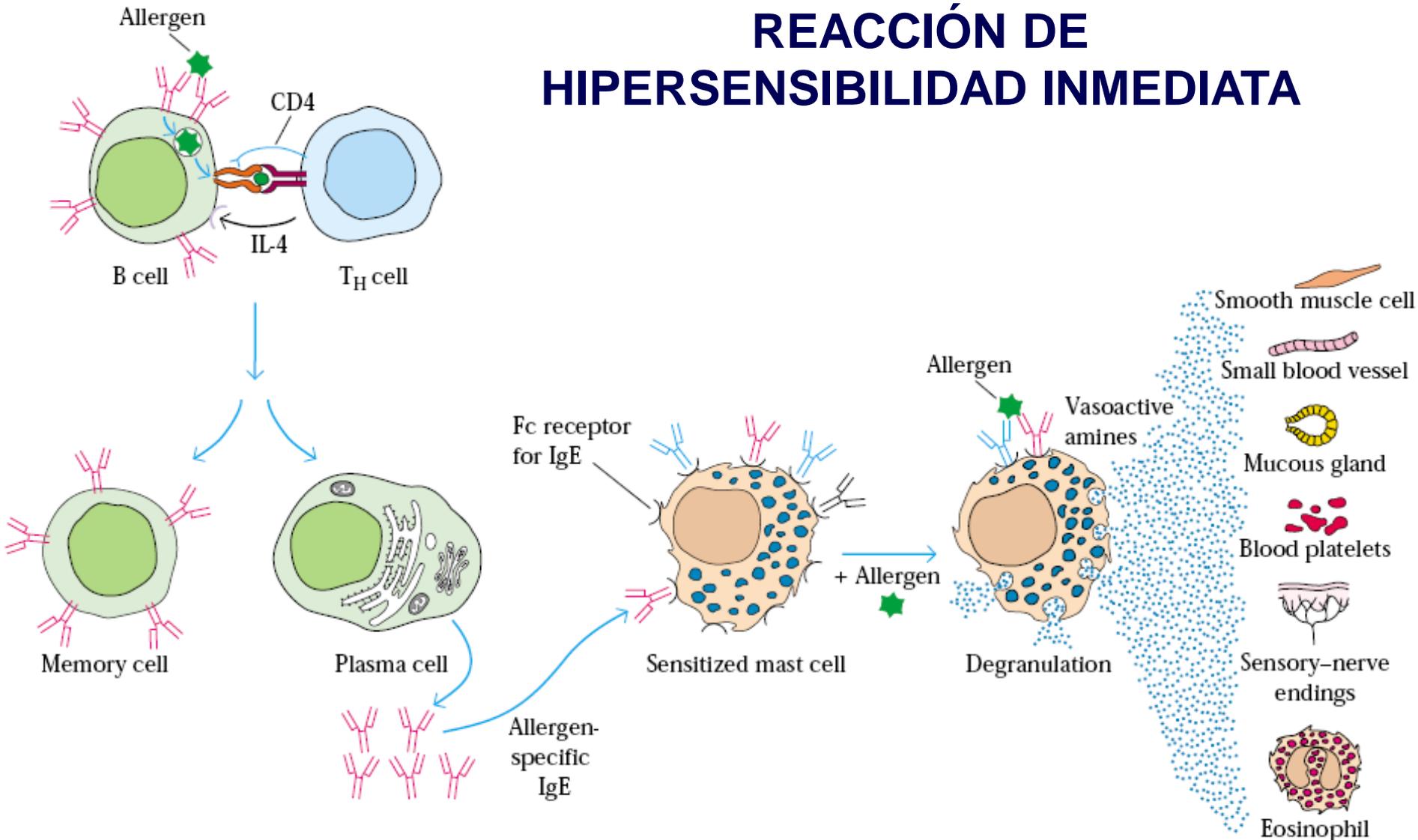


# HIPERSENSIBILIDAD INMEDIATA

- 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

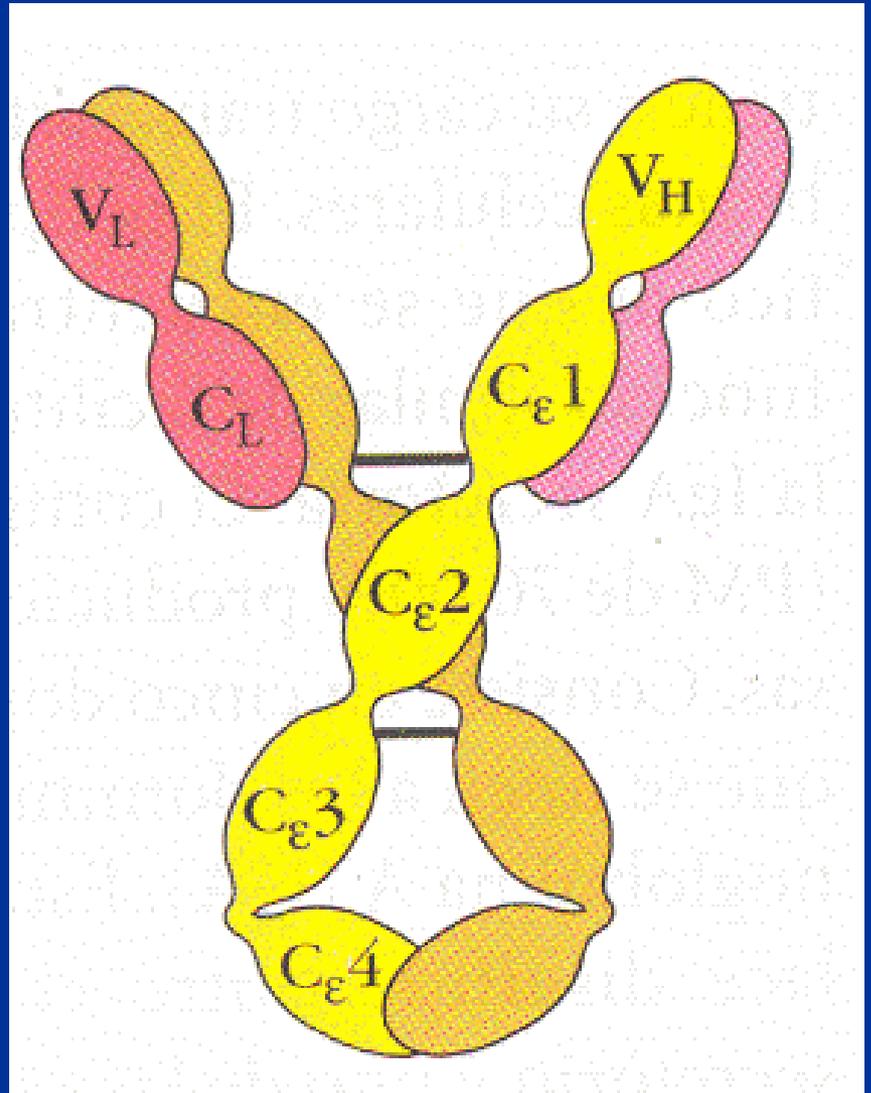
## ALERGENOS

- 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

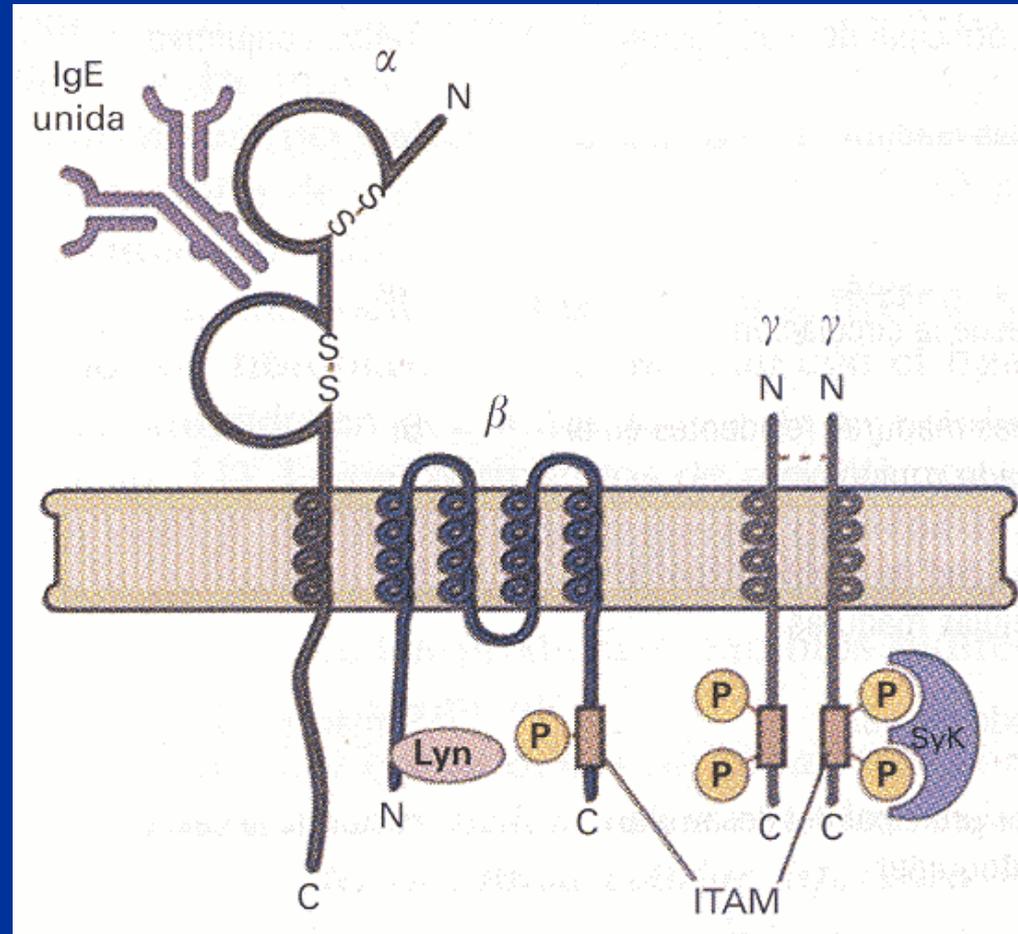
## Receptores Fc para IgE

### ■ FcεRI:

- 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

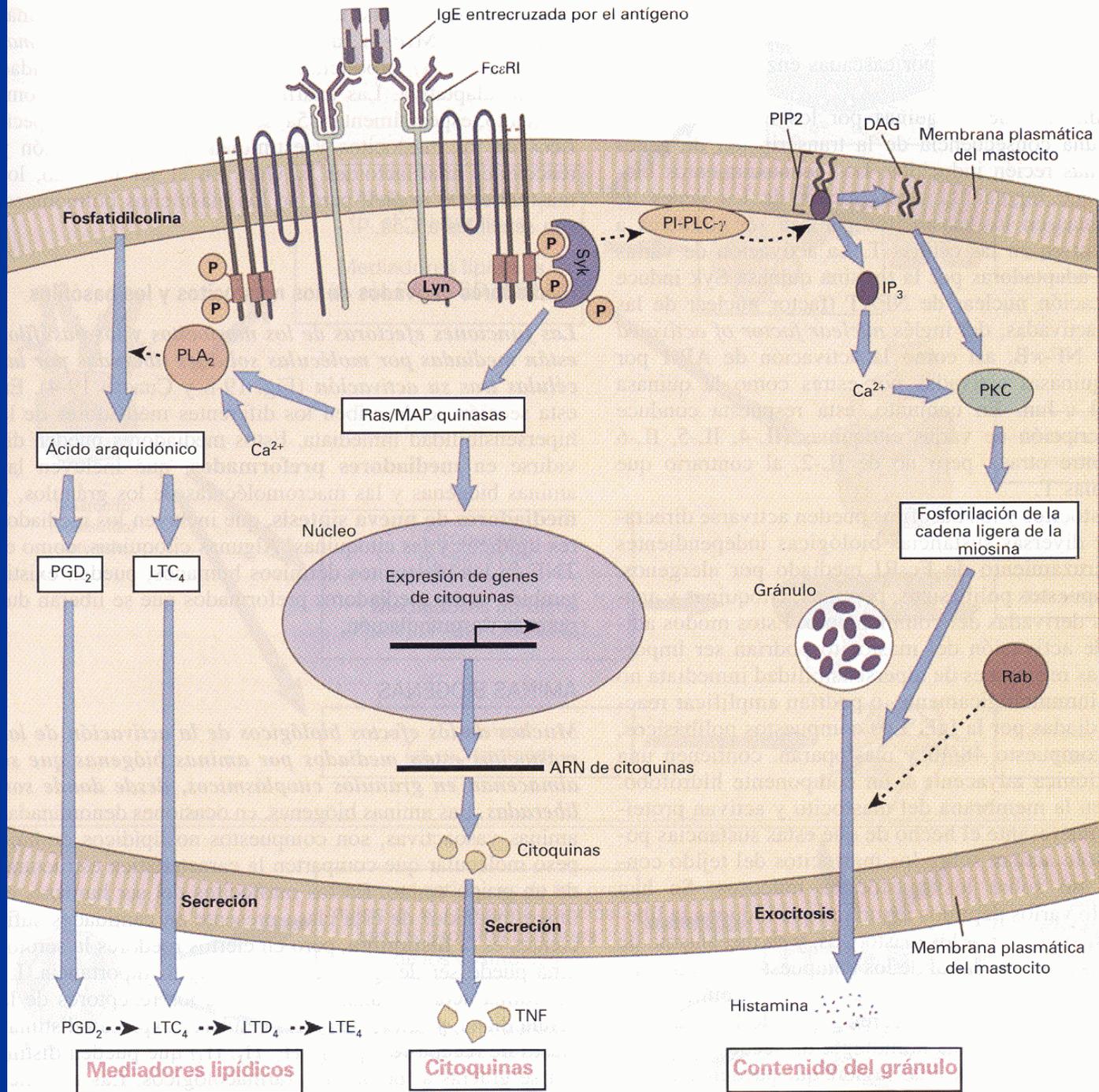
### ■ FcεRII:

- 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



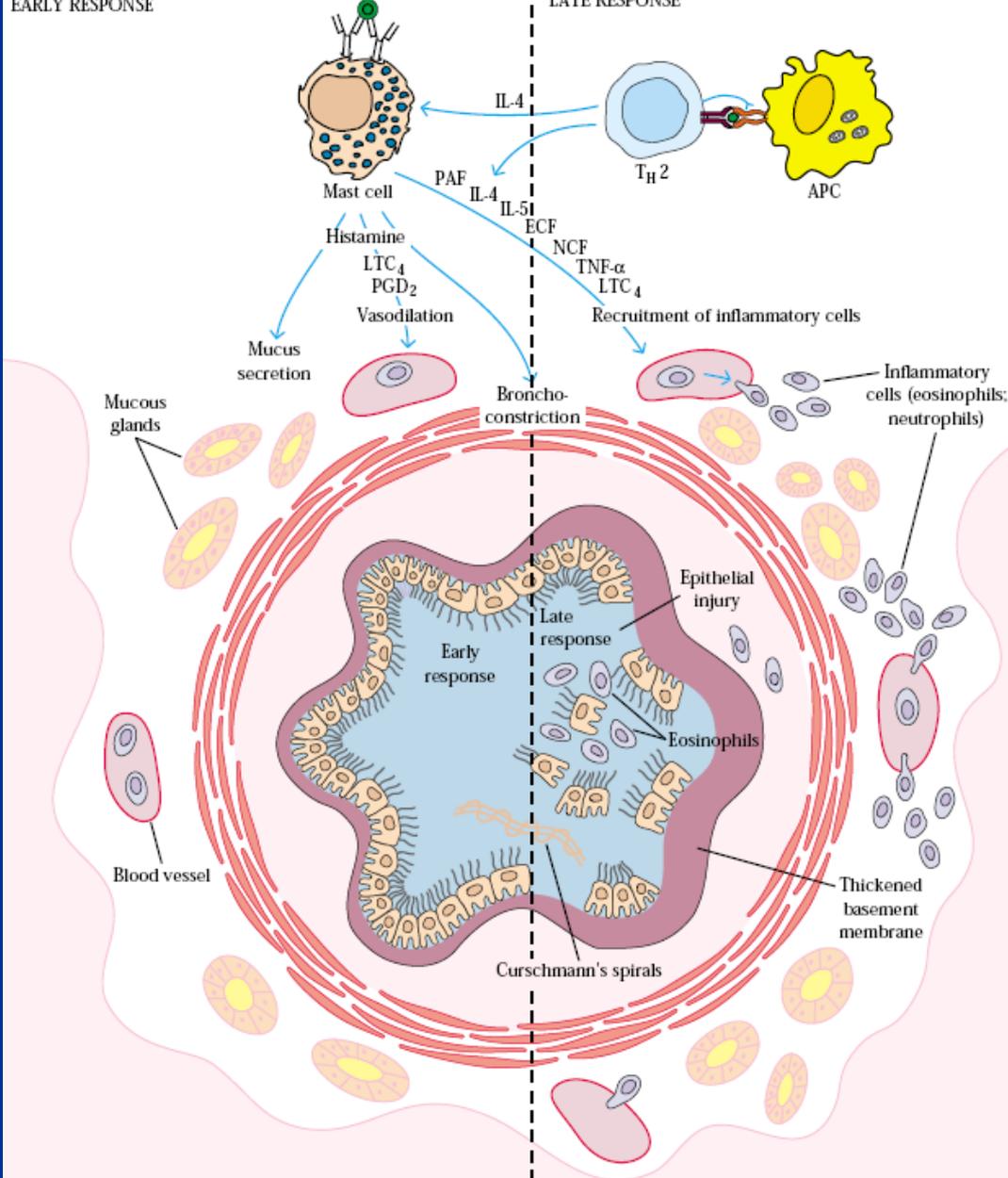
# MECANISMO DE ACTIVACIÓN DEL MASTOCITO

# 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

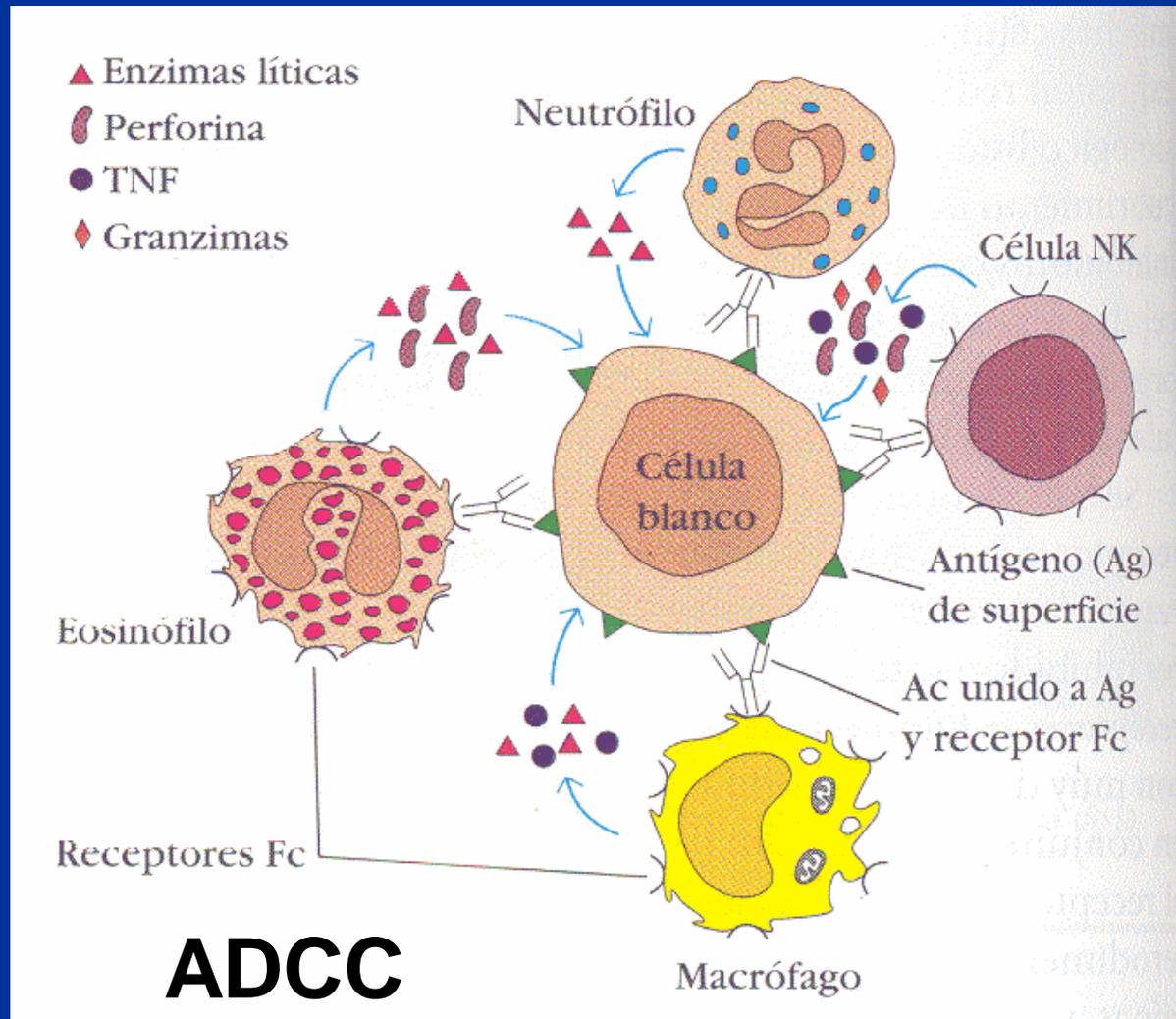
EARLY RESPONSE (minutes)

LATE RESPONSE (hours)

Histamine	Vasodilation	IL-4, TNF- $\alpha$ , LTC <sub>4</sub>	Increased endothelial cell adhesion
PGD <sub>2</sub>	Bronchoconstriction	PAF, IL-5, ECF	Leukocyte migration
LTC <sub>4</sub>	Mucus secretion	IL-4, IL-5	Leukocyte activation

# HIPERSENSIBILIDAD MEDIADA POR ANTICUERPOS CITOTÓXICOS

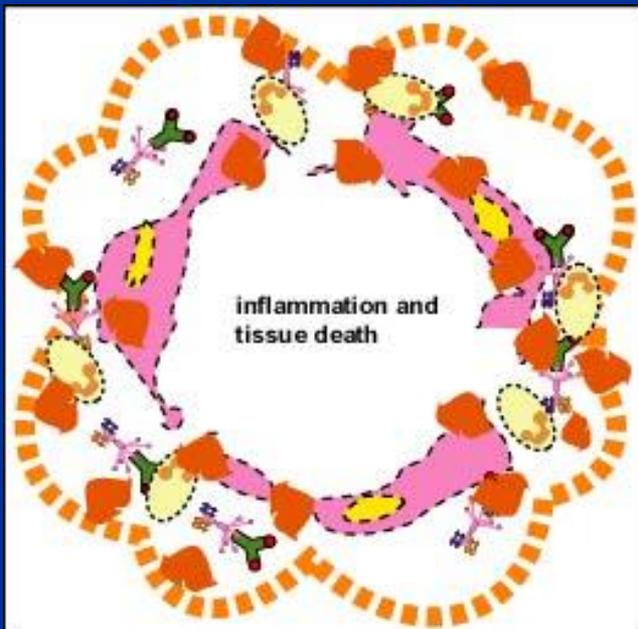
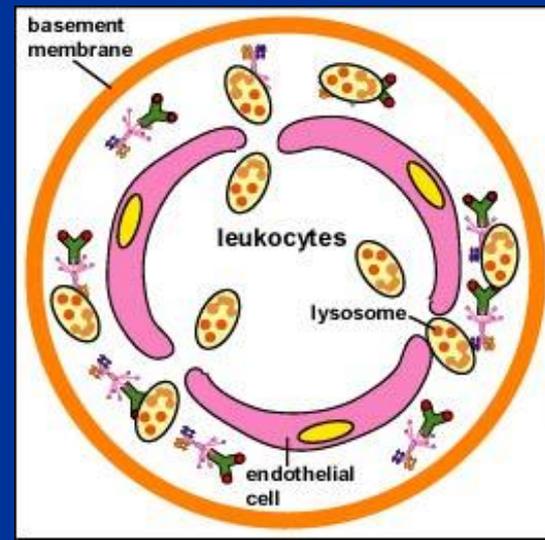
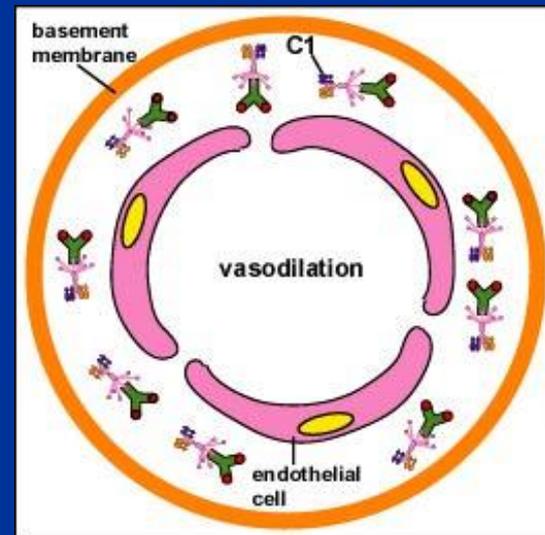
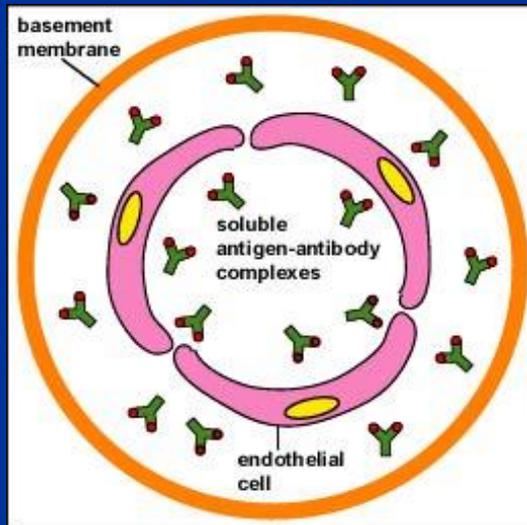
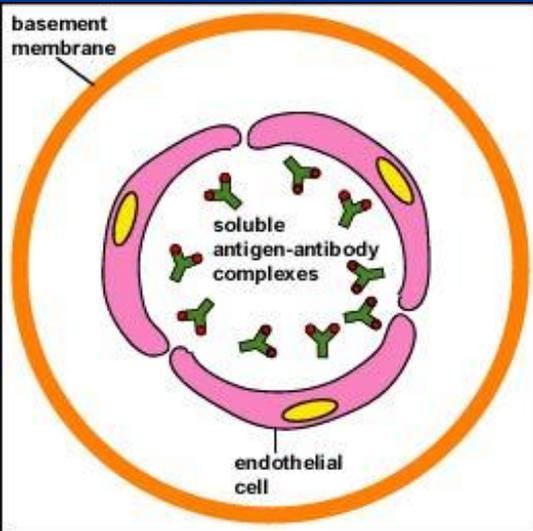
- Respuesta mediada por IgG o IgM contra el Ag que conlleva a la destrucción de la célula
- Mecanismos :
  - Activación del sistema del complemento
  - Citotoxicidad mediada por células dependiente de Ac (ADCC)
  - Opsonización



# 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



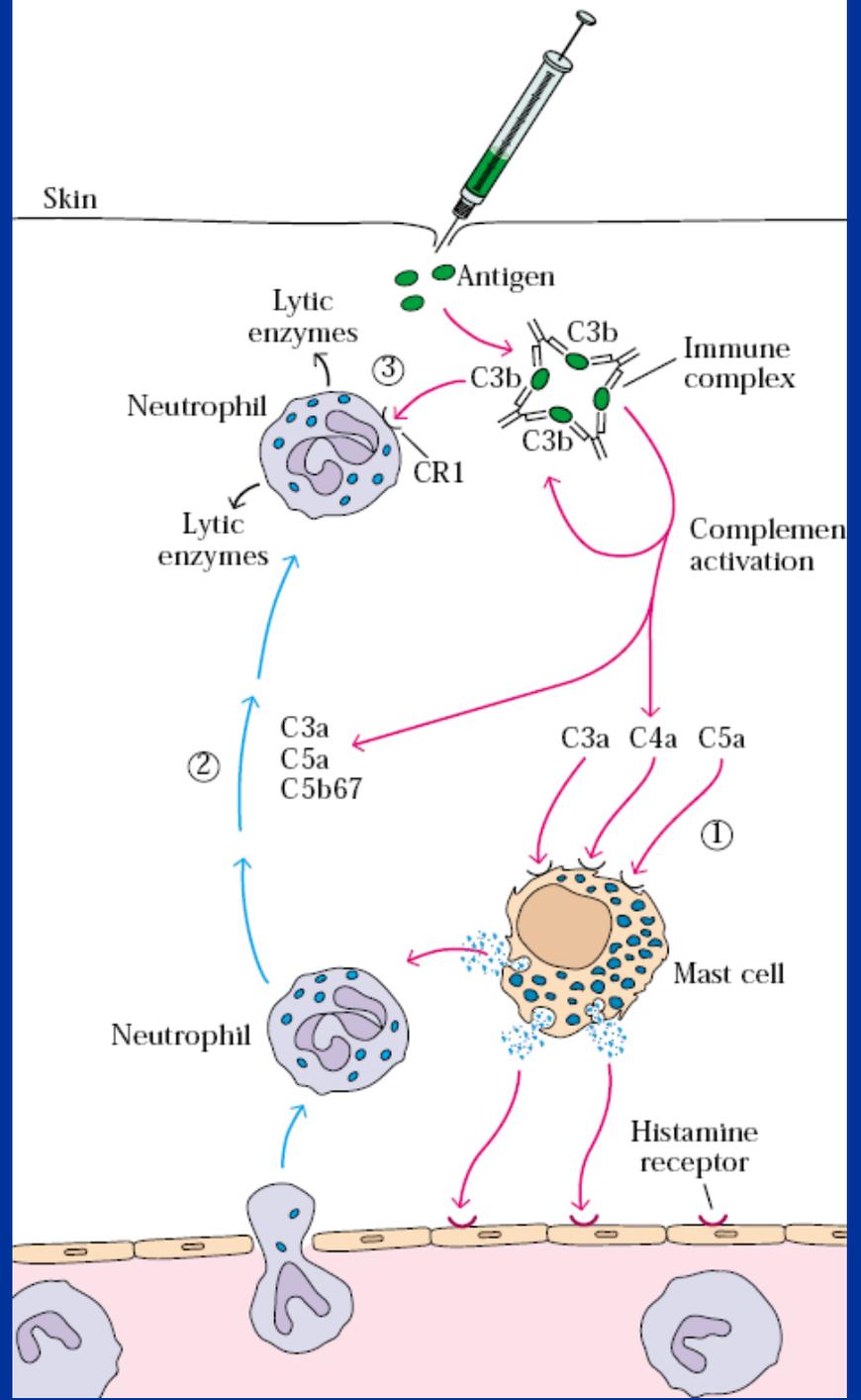
# HIPERSENSIBILIDAD MEDIADA POR DEPÓSITO DE INMUNOCOMPLEJOS

- 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

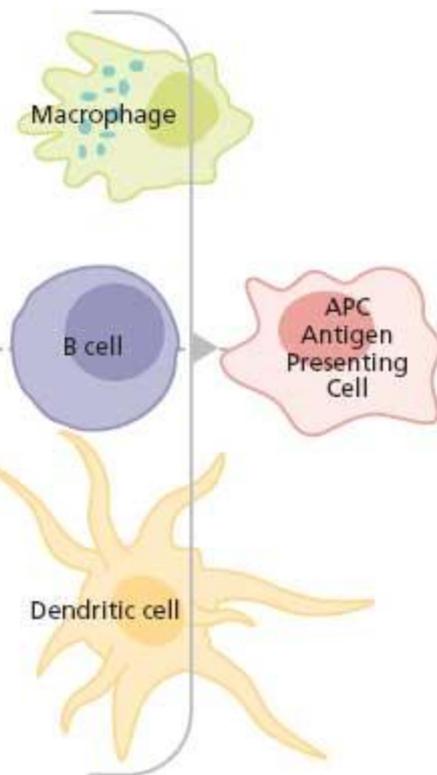


# HIPERSENSIBILIDAD MEDIADA POR DEPÓSITO DE INMUNOCOMPLEJOS

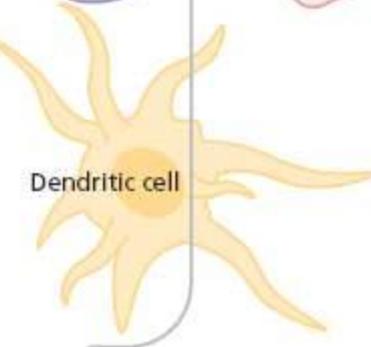
## REACCIÓN GENERALIZADA

- 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 Antigen Driven



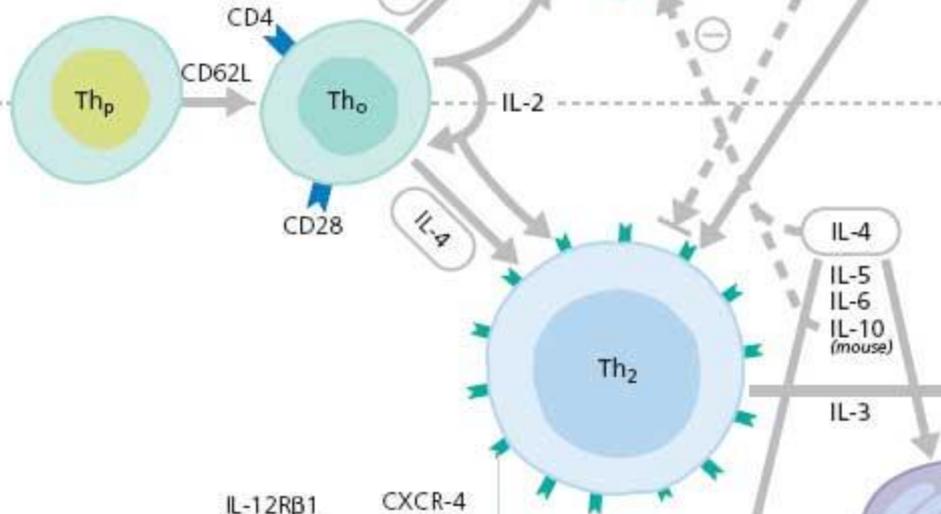
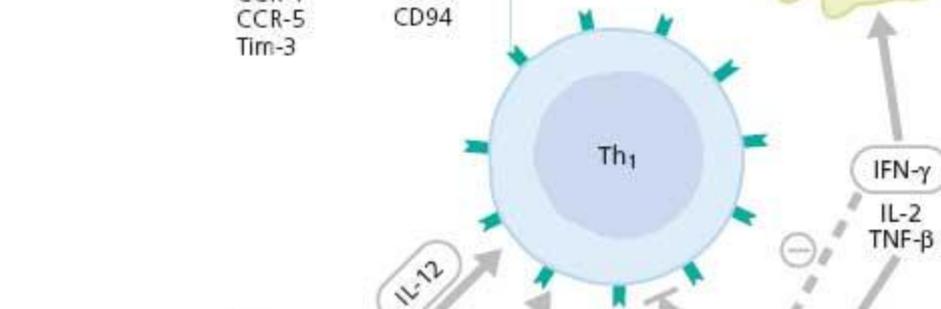
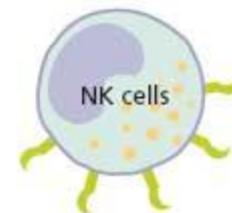
#### Th<sub>1</sub>-Cell surface markers

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

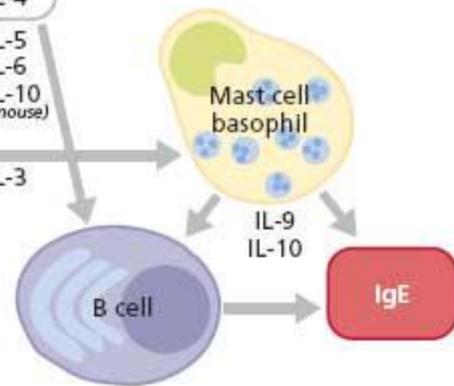
- |            |        |
|------------|--------|
| IL-12Rβ1   | CXCR-4 |
| IFN-γRα+β+ | CCR-3  |
| IL-1R1     | CCR-4  |
| ST2L/T1    | CCR-7  |
| CD30       | CCR-8  |
| CD81       | CD4    |
| Tim-1      |        |

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

### Cell-mediated Immunity and Inflammation

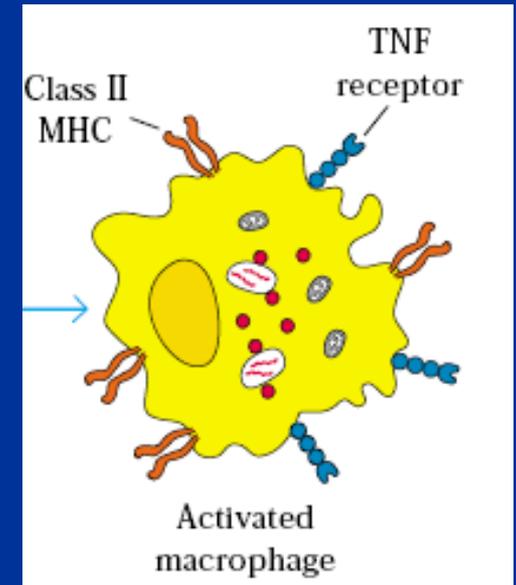


### Antibody-mediated Immunity

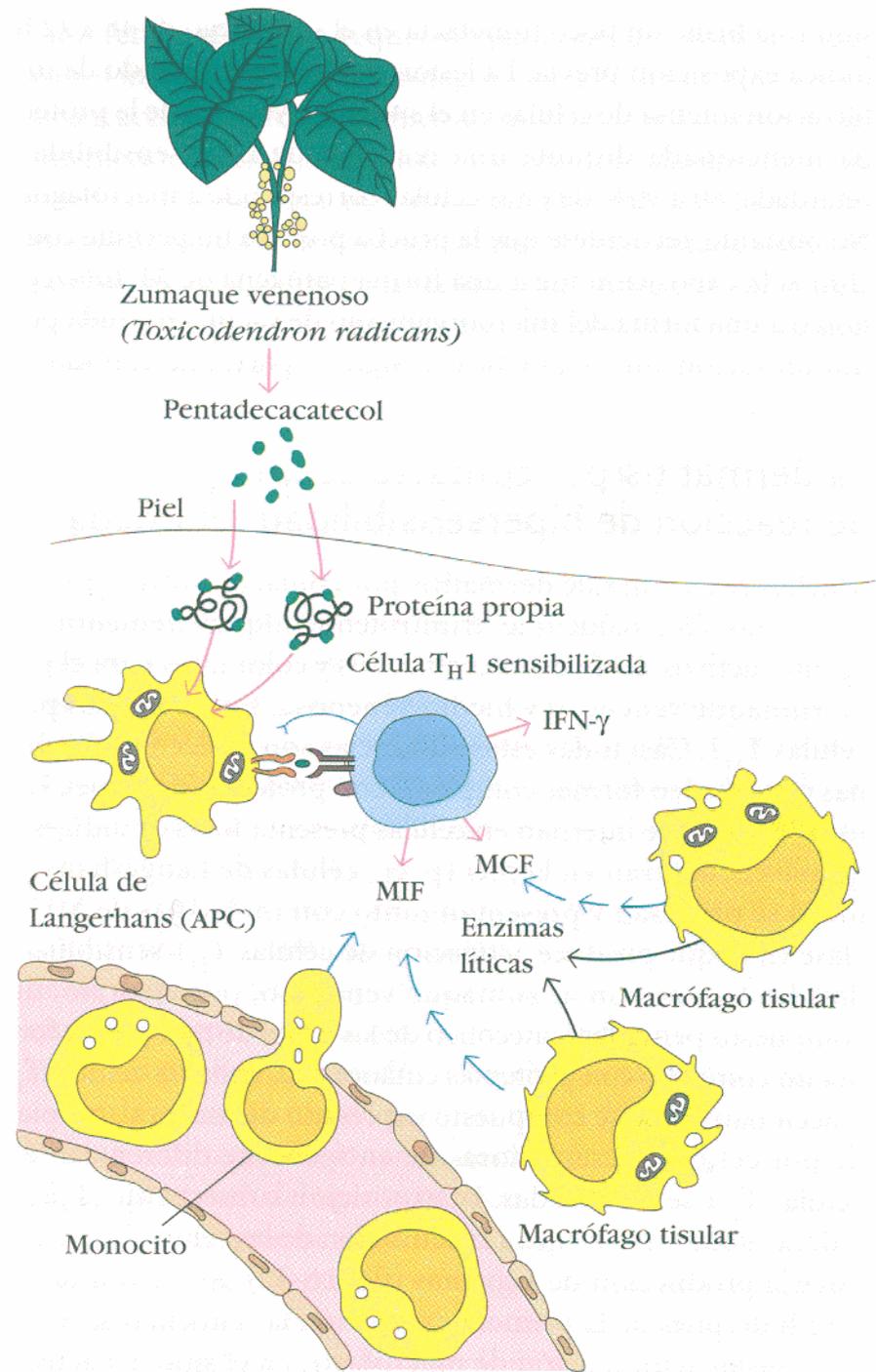


# HIPERSENSIBILIDAD RETARDADA

- 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

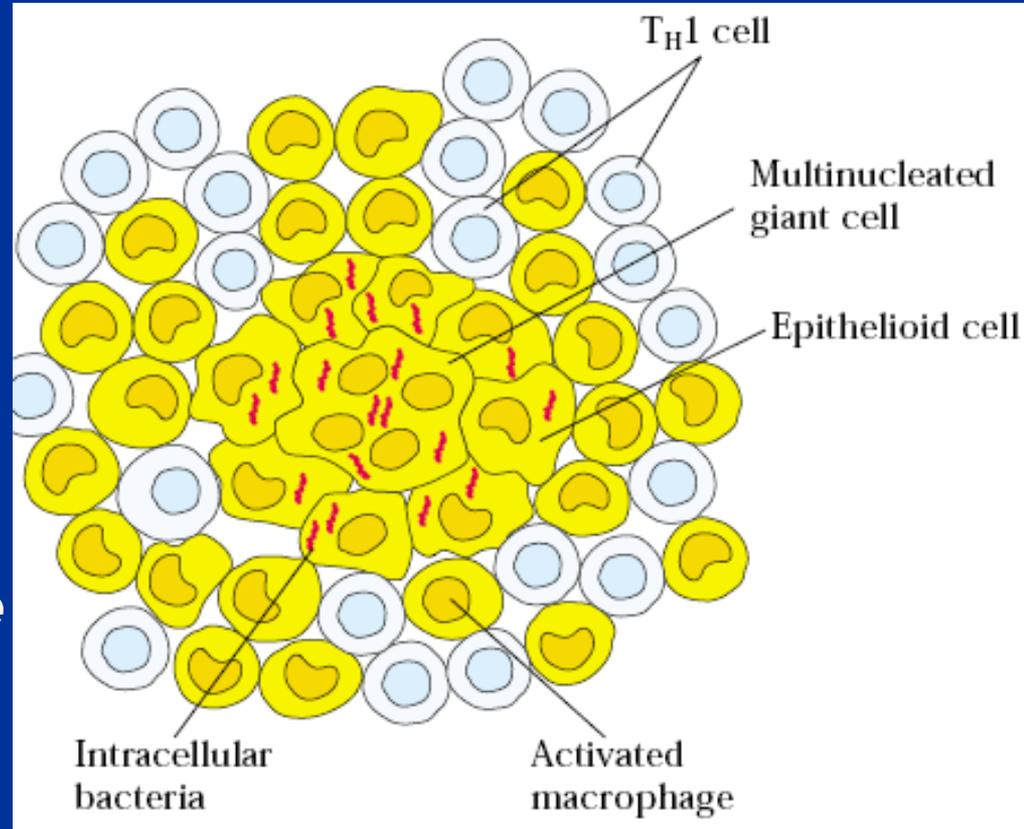


# HIPERSENSIBILIDAD RETARDADA

## 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