



Inmunidad Innata

Dr. Rodrigo Hoyos Bachiloglu

Instructor Adjunto

Departamento de Enfermedades Infecciosas e Inmunología

Pediátrica

Escuela de Medicina PUC

Introducción

- El sistema innato se compone de células y sustancias solubles.
- Constantemente previene, controla y elimina infecciones.
 - Respuesta inflamatoria
 - Estado anti-viral
- Juega un rol en la eliminación de células dañadas y en la reparación tisular.
- Provee una respuesta temprana, mucho mas rápida que la adaptativa.
 - Estimula al sistema adaptativo.

Generalidades de la respuesta innata

- Filogenéticamente anterior a la evolución del sistema adaptativo.
- Reconoce un número limitado de estructuras expresadas por patógenos o células dañadas.
- Totalmente funcional desde antes del primer encuentro con el agente estimulante.
- Sin cambios cuantitativos ni cualitativos frente a una re-exposición.
 - Mínima memoria inmune.

Componentes del sistema innato

Células

- Células epiteliales
 - Barrera mecánica
 - Péptidos antimicrobianos
- Células dendríticas
- Fagocitos
 - Macrófagos
 - Neutrófilos
- Células linfoides
 - ILCs
 - iNKT

Sustancias solubles

- Complemento
- Pentraxinas
 - PCR
 - Proteína amiloide del suero
- Colectinas
 - Lectina ligante de manosa

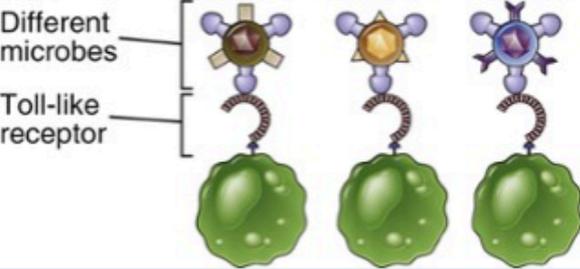
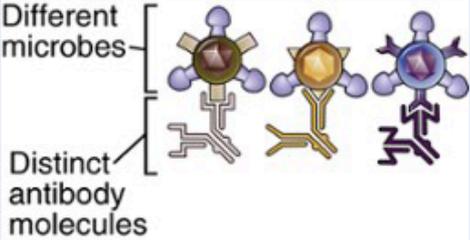
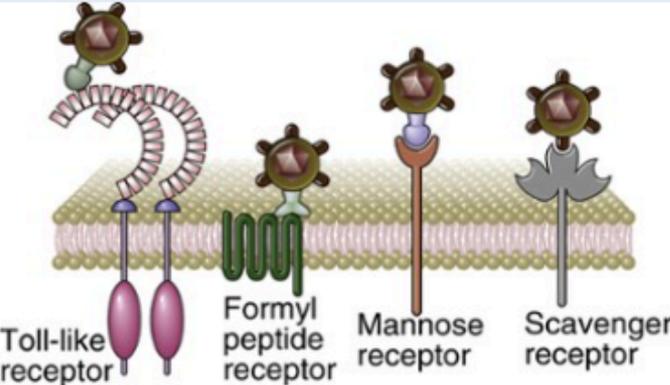
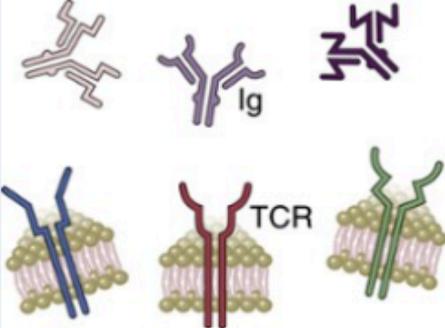
¿Qué reconoce el sistema innato?

- Patrones moleculares asociadas a patógenos (PAMPs)
 - Estructuras compartidas por varias clases de microbios
 - Esenciales para la supervivencia o infectividad del agente
 - Ausentes en las células del hospedero
- Patrones moleculares asociadas a daño (DAMPs)
 - Expresadas por células dañadas o en proceso de muerte celular

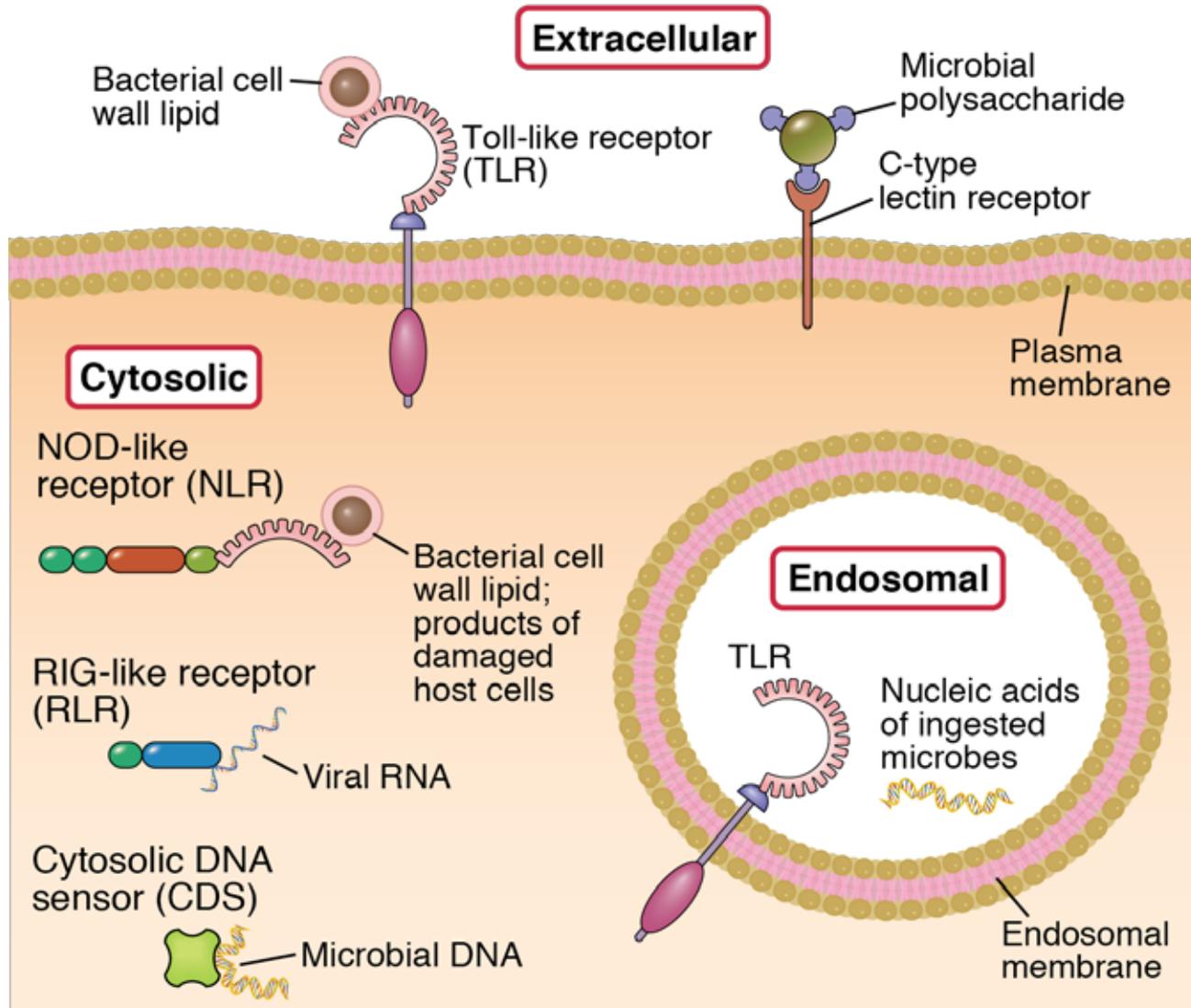
Ejemplos de señales de peligro

	PAMPS	Tipo de agente infeccioso
Ácidos nucleicos	ssRNA	Virus
	dsRNA	Virus
	CpG	Virus, bacteria
Proteínas	Pilina	Bacteria
	Flagelina	Bacteria
Lípidos de pared celular	LPS	Bacterias gram (-)
	Ác. lipoteicoico	Bacterias gram (+)
Carbohidratos	Mananos	Hongos, bacterias
	Glucanos	Hongos

Inmunidad innata v/s adaptativa

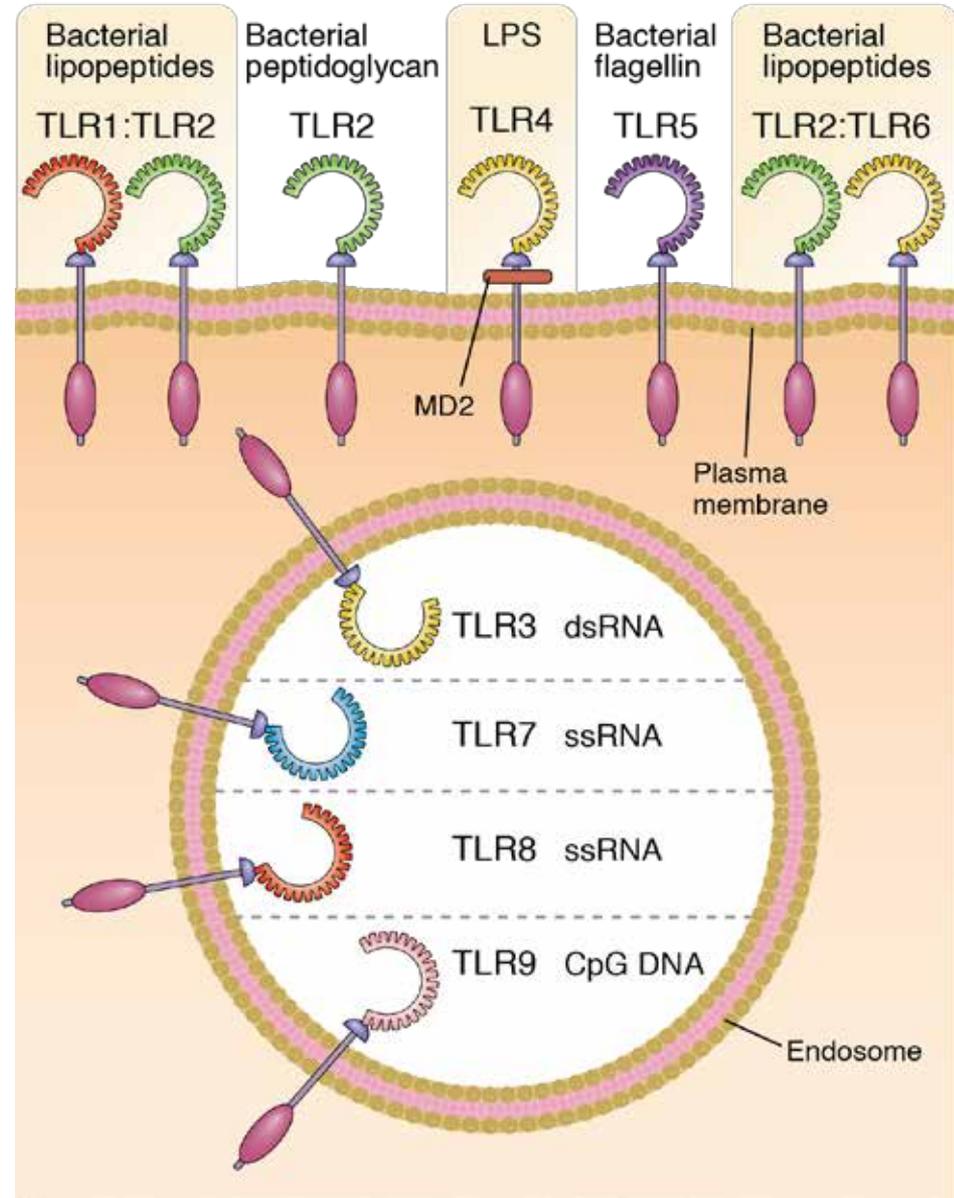
	Innate Immunity	Adaptive Immunity
Specificity	<p>For structures shared by classes of microbes (pathogen-associated molecular patterns)</p> 	<p>For structural detail of microbial molecules (antigens); may recognize nonmicrobial antigens</p> 
Receptors	<p>Encoded in germline; limited diversity (pattern recognition receptors)</p> 	<p>Encoded by genes produced by somatic recombination of gene segments; greater diversity</p> 
Distribution of receptors	<p>Nonclonal: identical receptors on all cells of the same lineage</p>	<p>Clonal: clones of lymphocytes with distinct specificities express different receptors</p>
Discrimination of self and non-self	<p>Yes; healthy host cells are not recognized or they may express molecules that prevent innate immune reactions</p>	<p>Yes; based on elimination or inactivation of self-reactive lymphocytes; may be imperfect (giving rise to autoimmunity)</p>

Receptores celulares de patrones moleculares



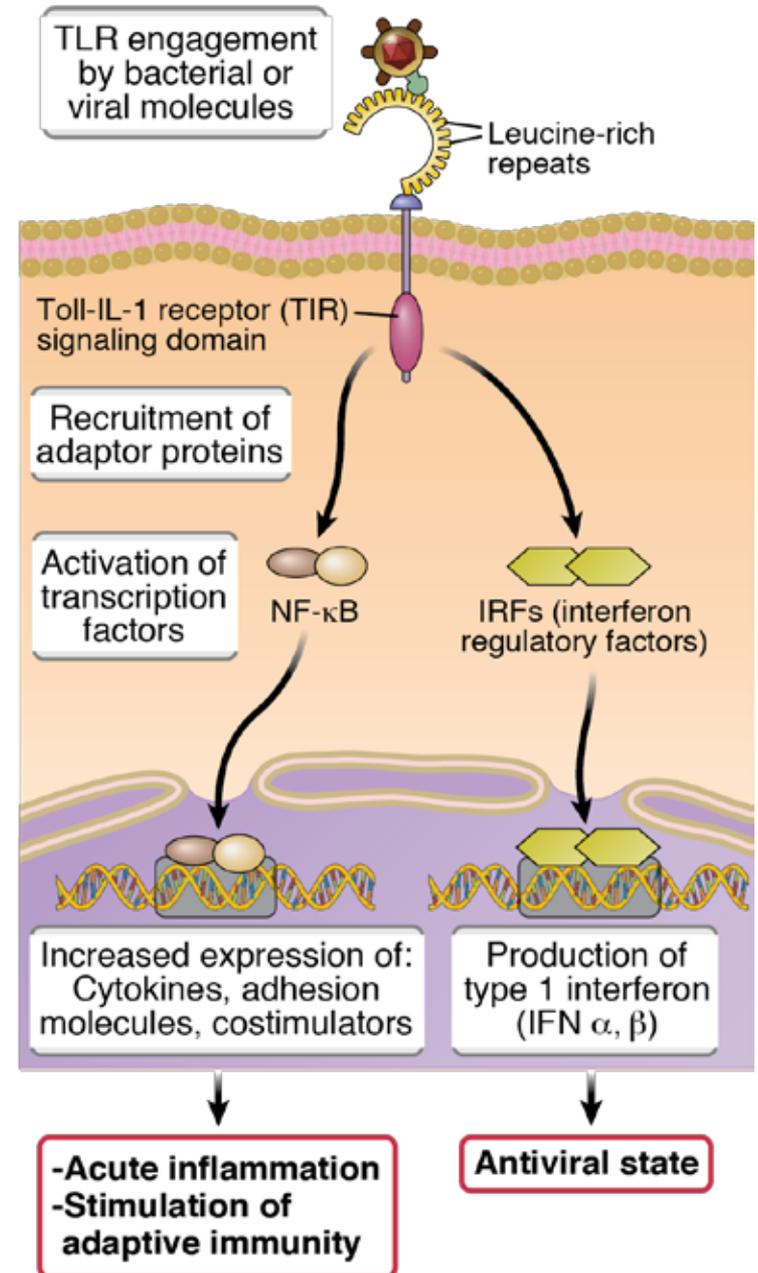
Toll like receptors

- Familia de receptores evolucionariamente conservados.
- Ampliamente expresados por distintos tipos celulares.
- Reconocen diversos PAMPs según su localización.

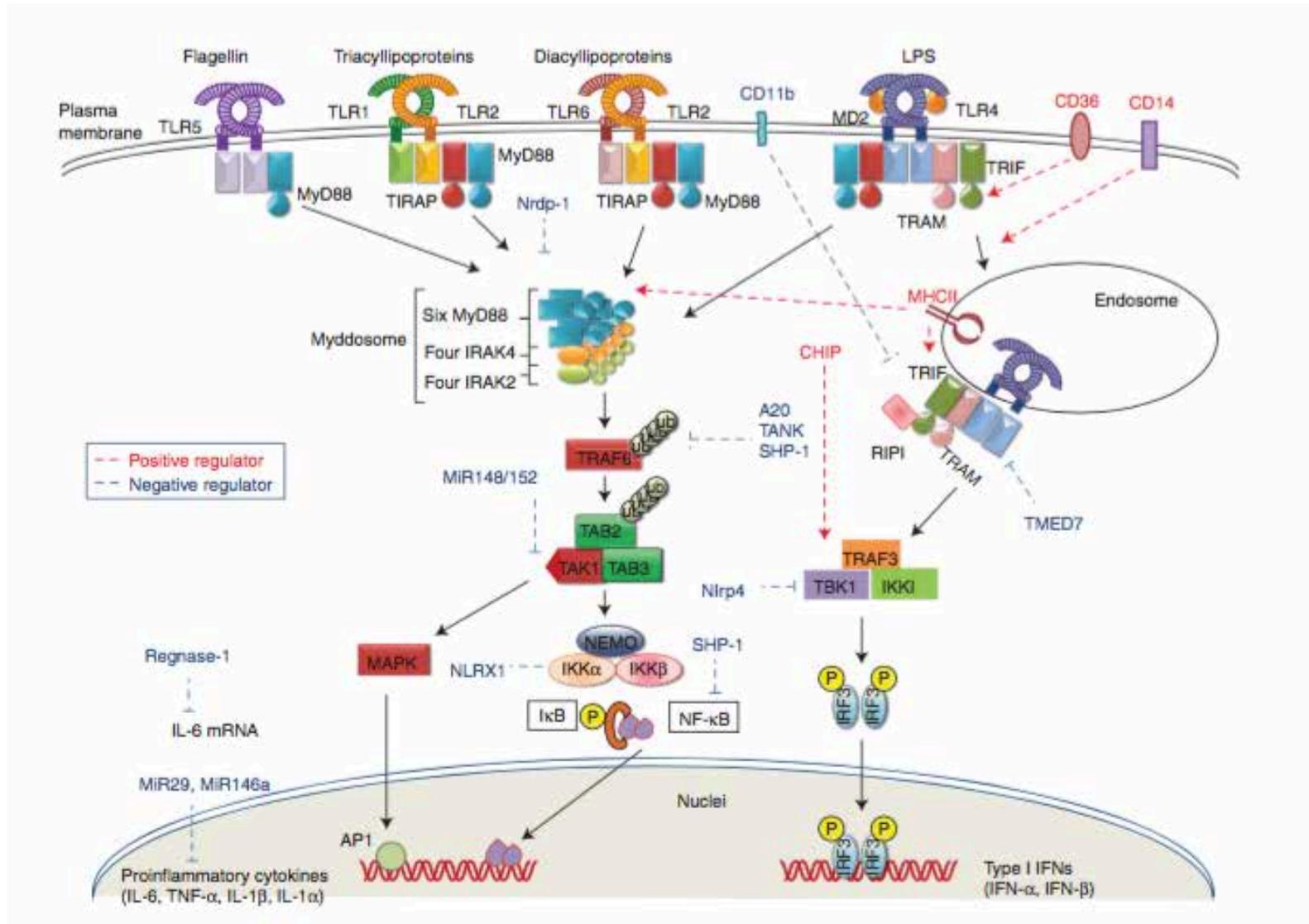


Señalización de los TLRs

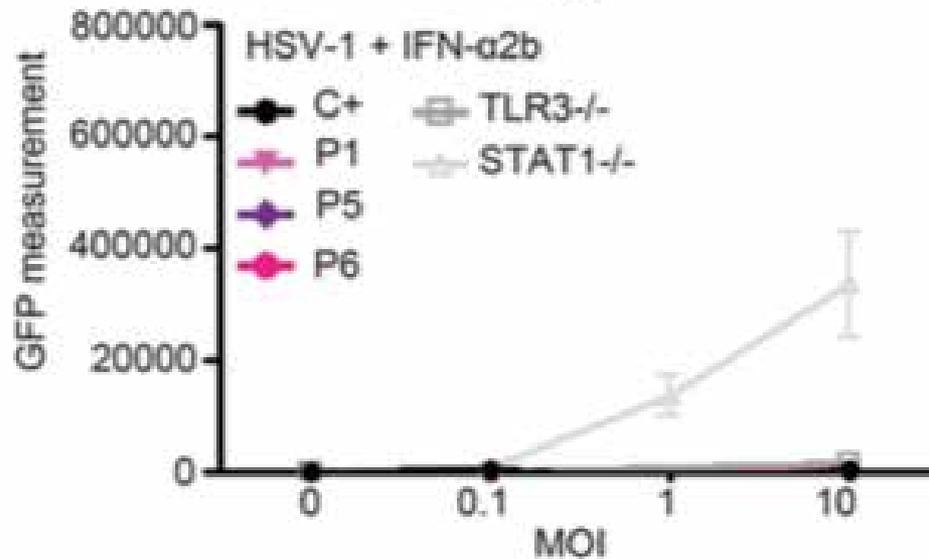
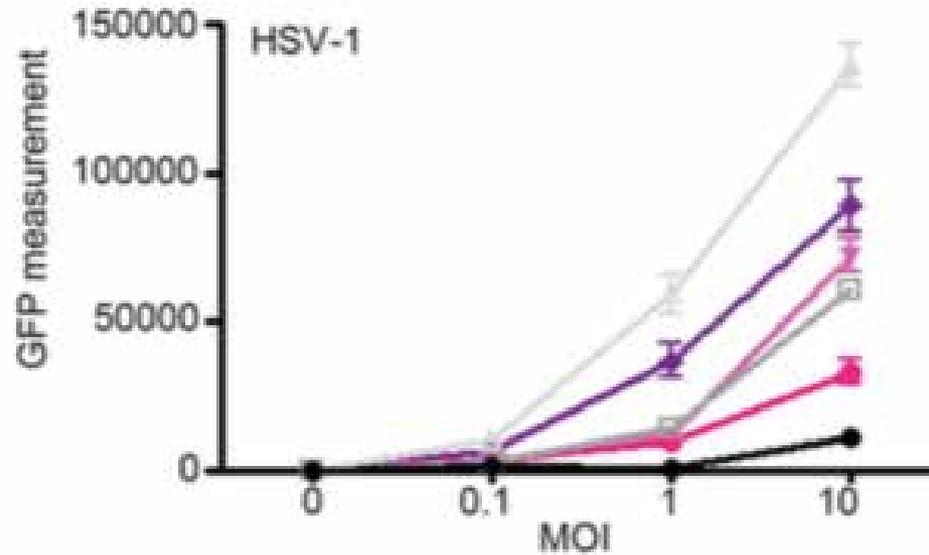
- Utilizan proteínas adaptadoras.
- TLRs 1, 2, 5, 6
 - TIRAP/MyD88
- TLR 3
 - TRAM/TRIF
- TLR4
 - Ambas vías



Señalización de los TLR



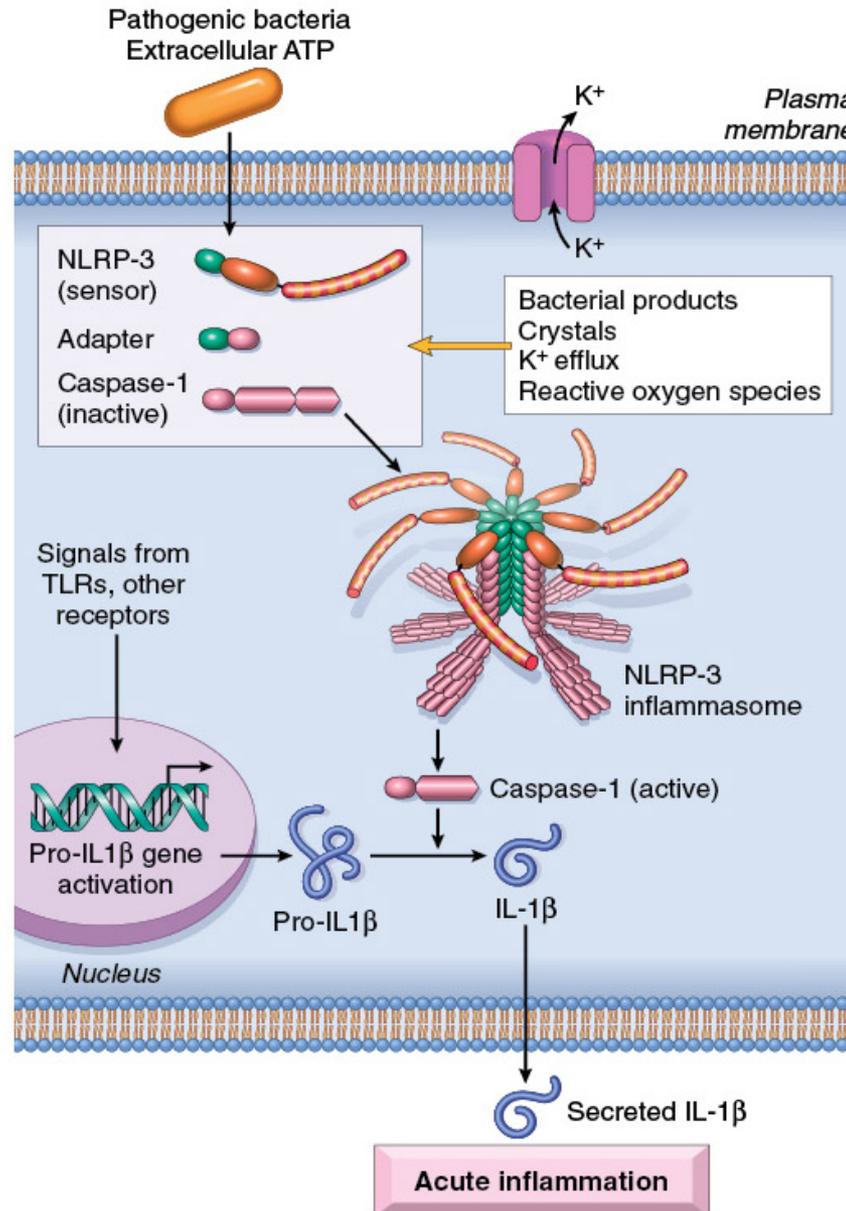
TLR3 e infecciones virales



NOD like receptors

- Familia de más de 20 proteínas citosólicas.
 - NOD1 y NOD2
 - NLRPs
- Reconocen PAMPs y DAMPs.
- Reclutan otras proteínas para formar complejos llamados inflamasomas.

Estructura y rol de los inflamomasas



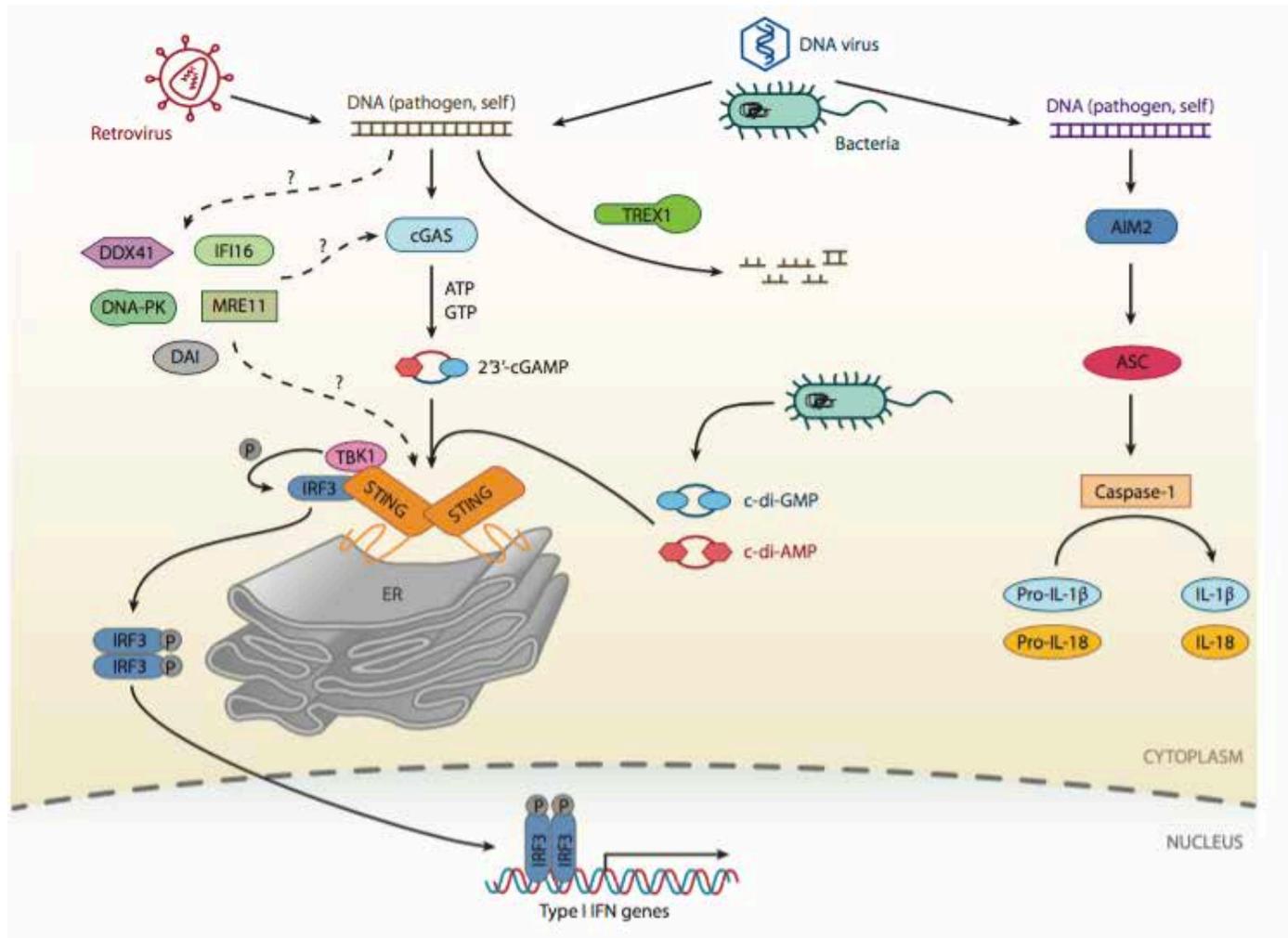
Funciones del inflammasoma

- Sensar y eliminar células necróticas
 - Promueven la inflamación y reparación tisular
- Producen la forma activa de IL-1 e IL-18
- Mutaciones activantes de los inflammasomas producen síndromes autoinflamatorios

Sensores de DNA citoplasmático

- El DNA citoplasmático es detectado principalmente por medio de STING.
- La vía de señalización de STING culmina en la producción de interferones tipo I.
- Inicia la respuesta anti viral contra virus DNA.

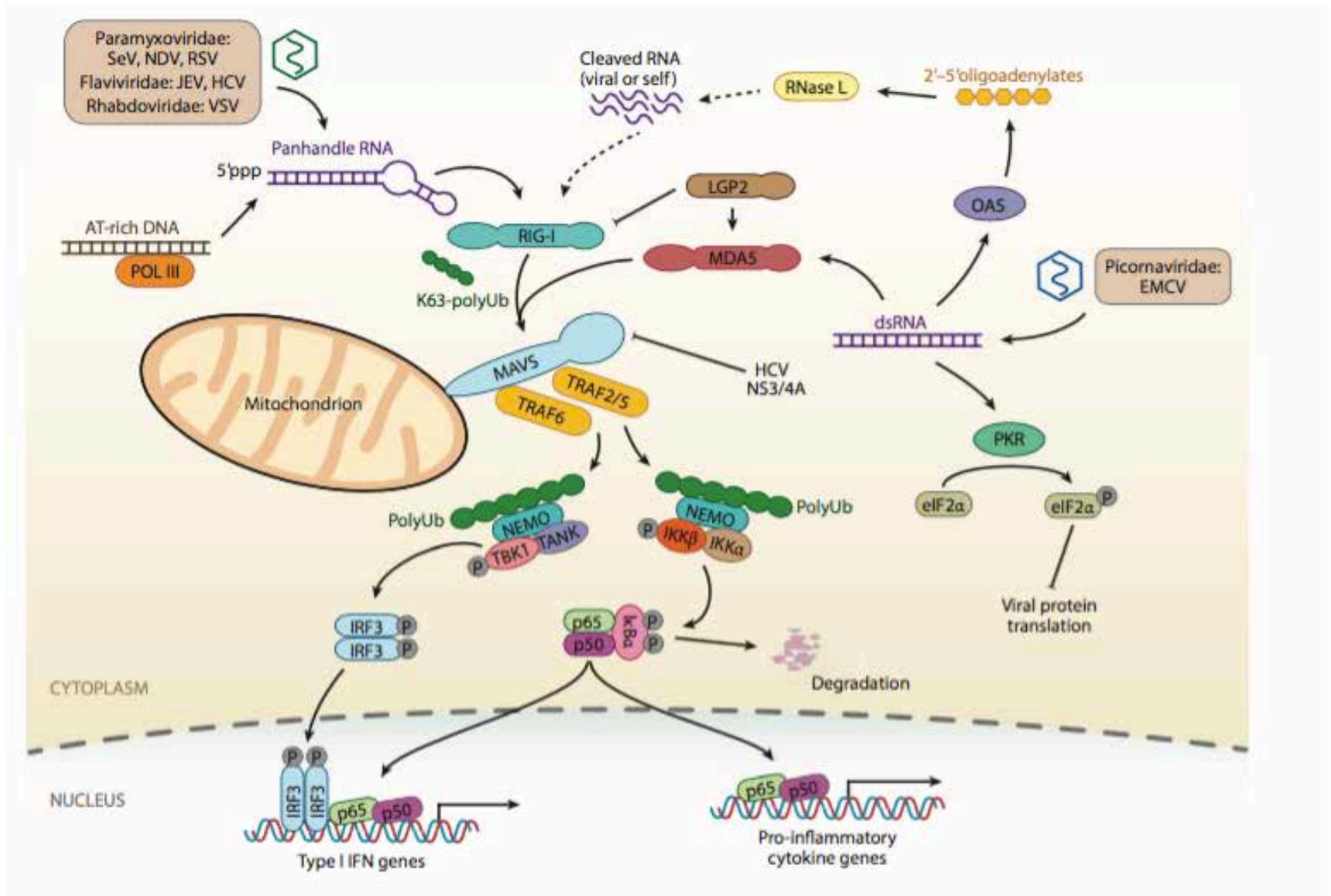
Detección de DNA citoplasmático



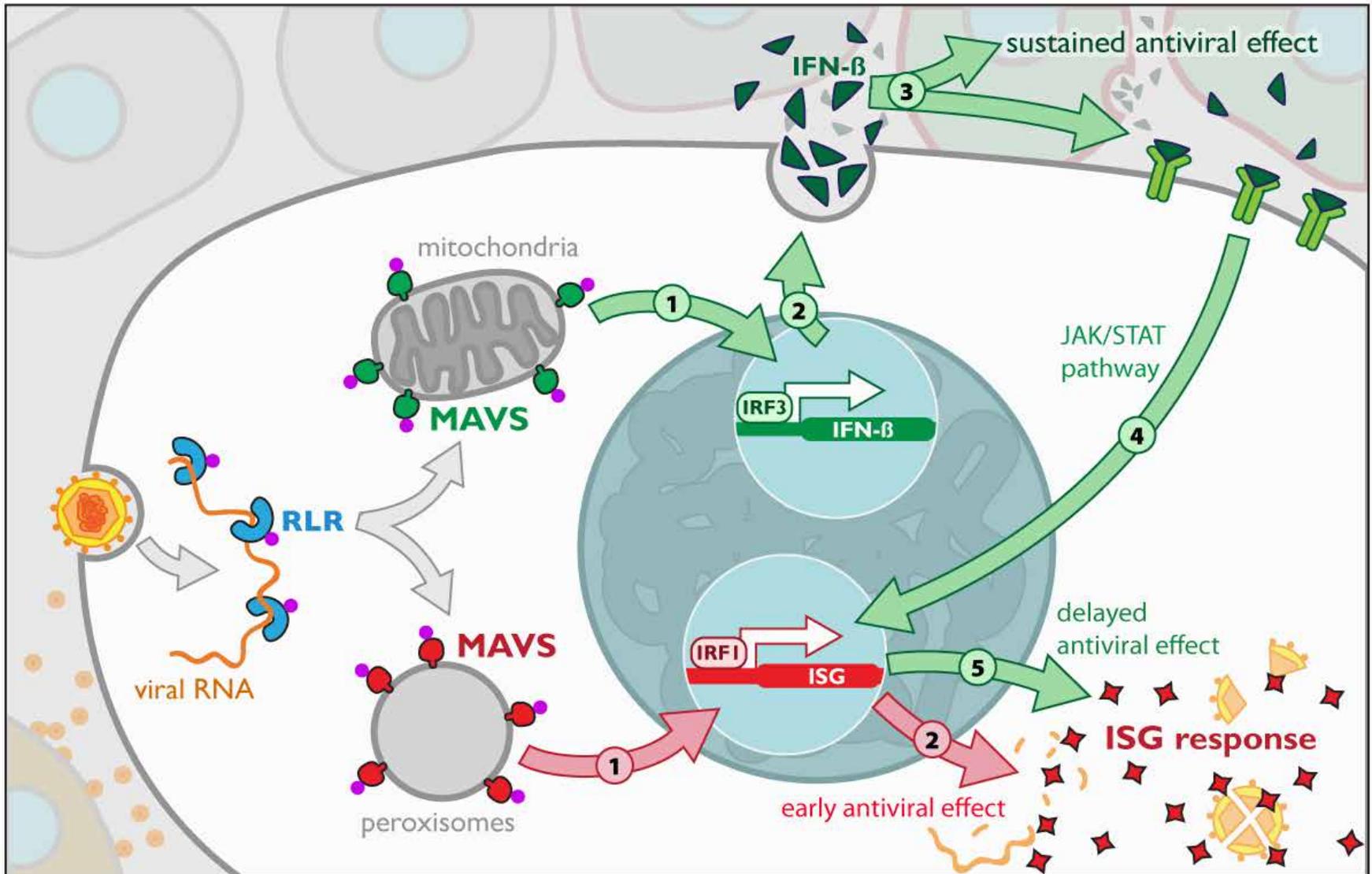
Sensores de RNA

- Los RIG-like receptors (RLRs) detectan RNA viral citosólico.
 - dsRNA
 - Secuencias largas de RNA
 - Grupos PPP en el extremo 5´ del RNA
 - RNA-DNA heteroduplex
- RIG-I y MDA5 son los sensores mejor caracterizados.
- Inducen la producción de IFNs tipo I
 - Promueven el estado antiviral

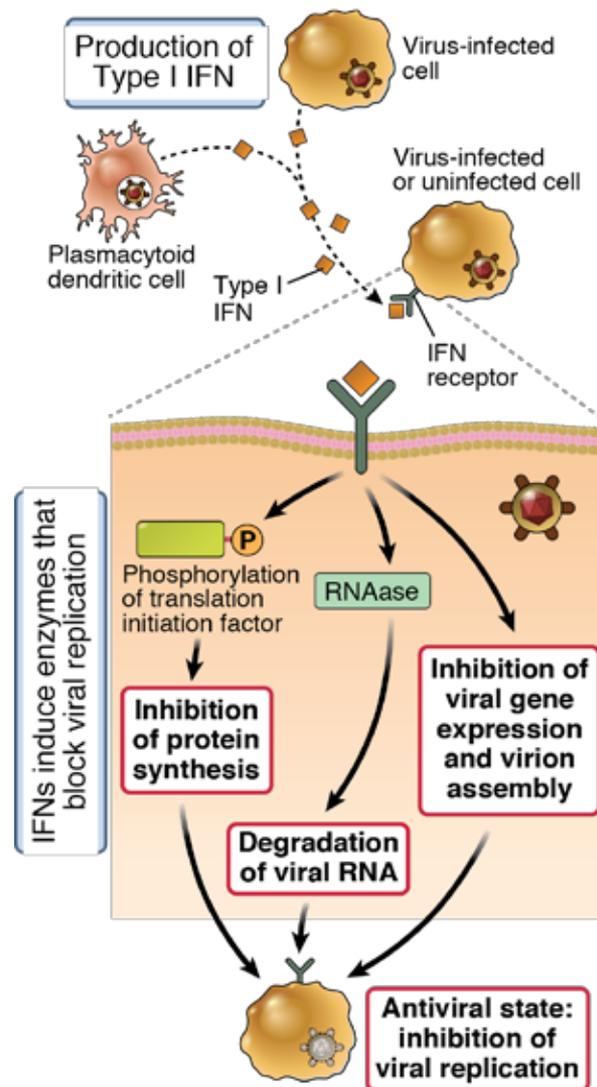
Señalización de los RLRs



Señalización de los RLRs



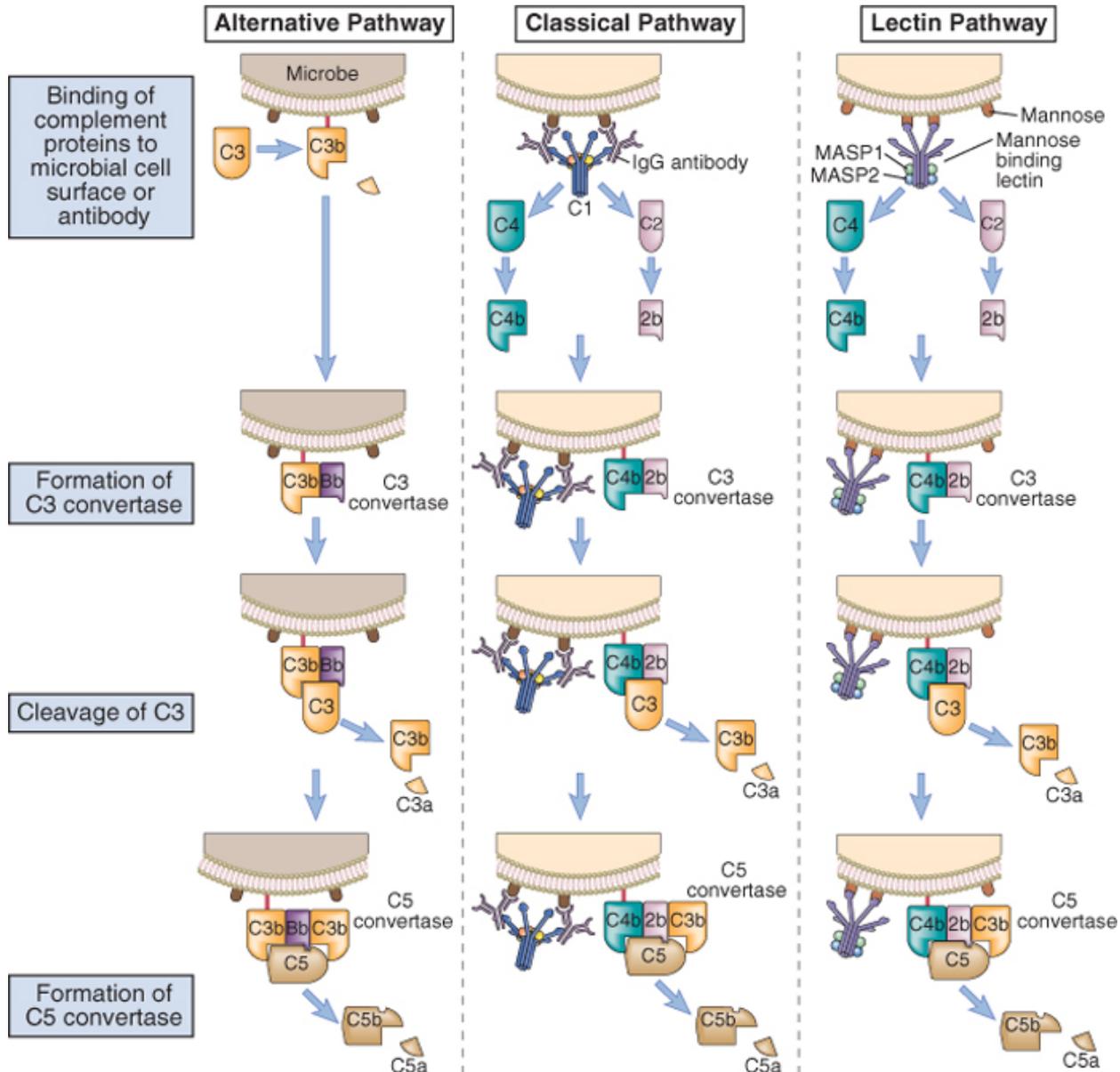
Respuesta anti-viral



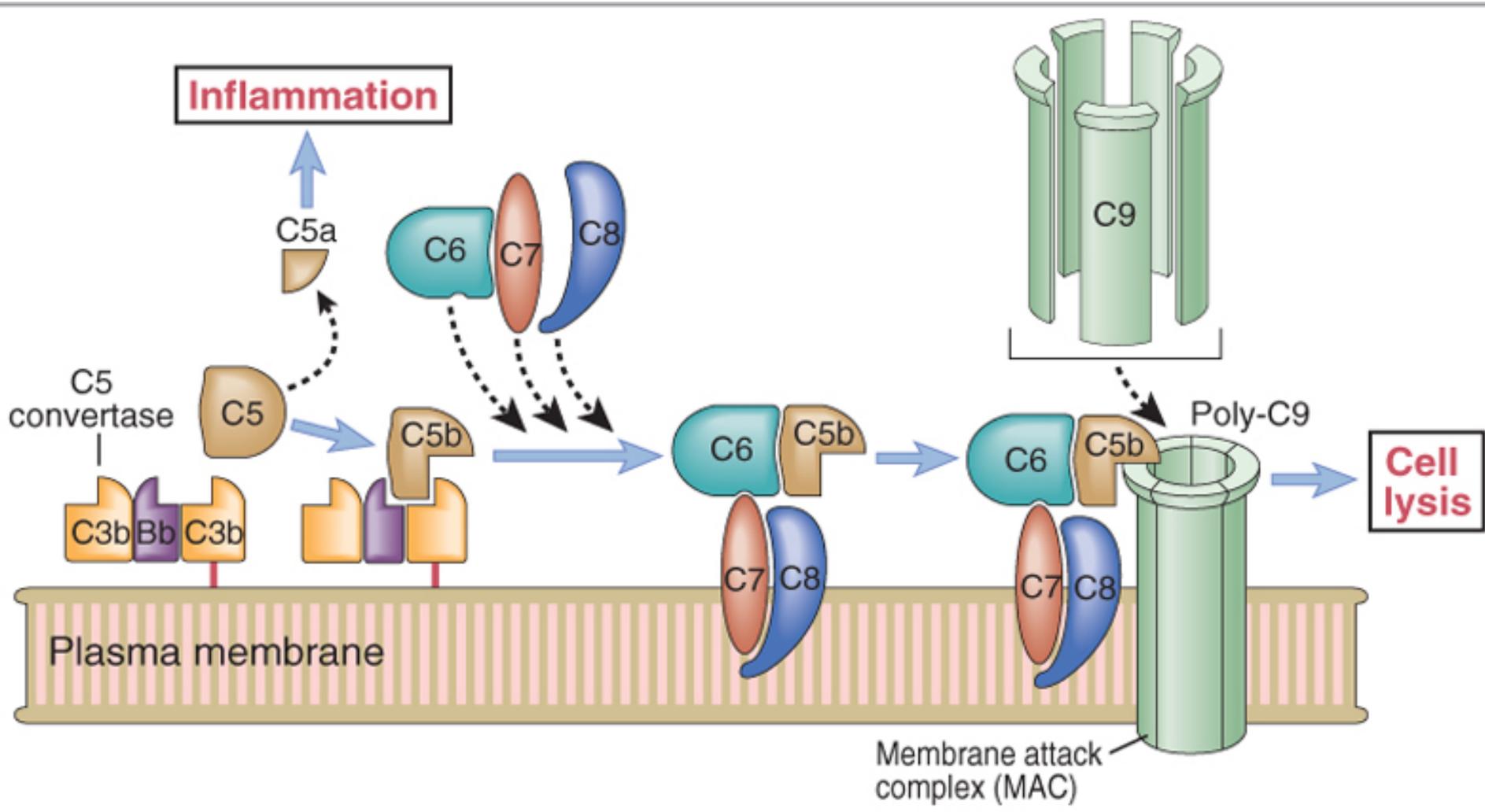
Sistema del complemento

- Sistema compuesto por numerosas proteínas plasmáticas.
- Forman una cascada proteolítica que permite la amplificación de las sustancias activadas.
- Promueve la migración de fagocitos a sitios de infección.
- Puede matar ciertos agentes infecciosos directamente.

Vías de activación del complemento



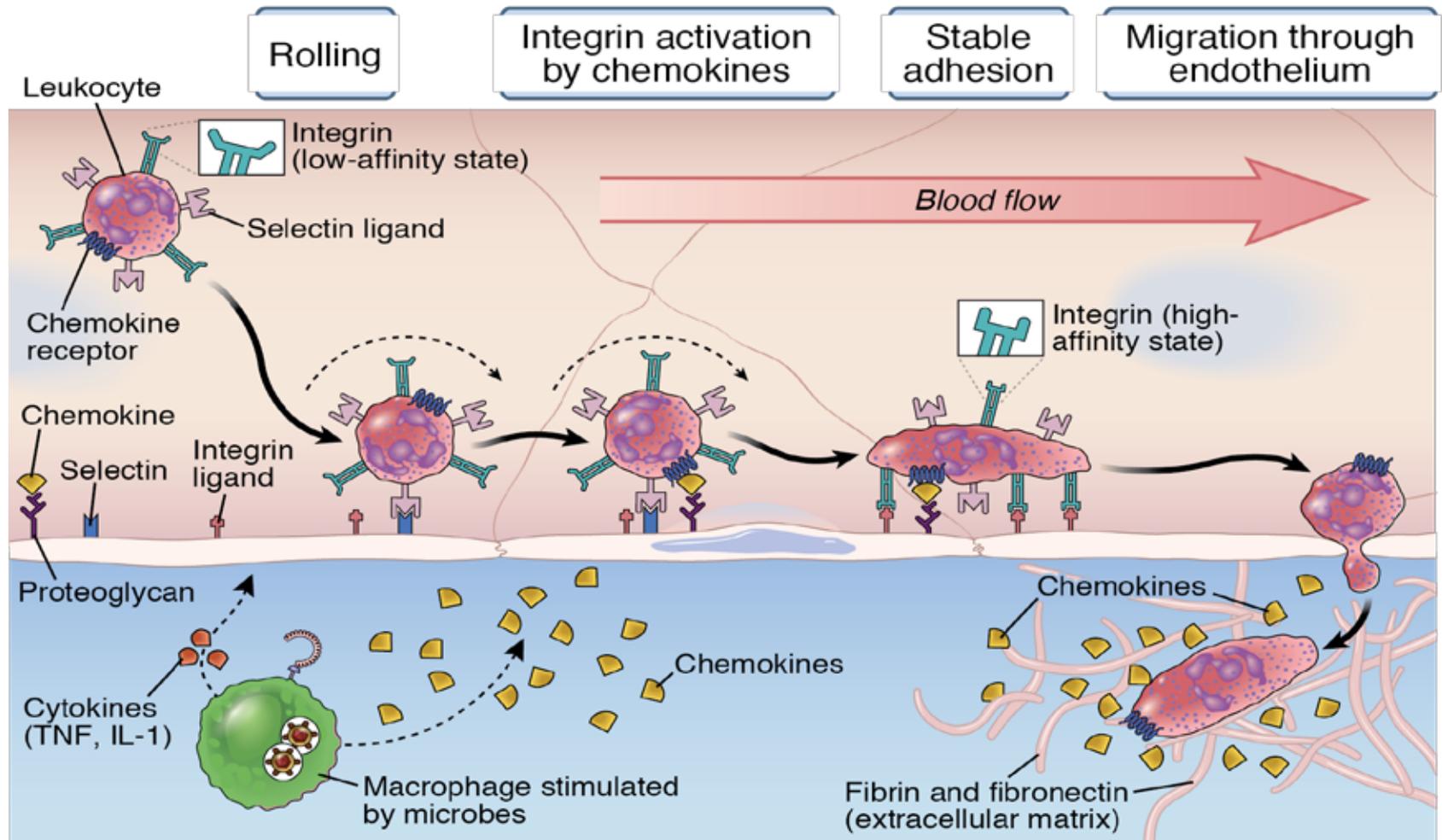
Vía final del complemento



Respuesta Inflamatoria

- Respuesta a una infección o daño de tejidos vascularizados.
- Permite la acumulación de fluidos, proteínas y células en el tejido afectado.

Migración de los leucocitos a los tejidos

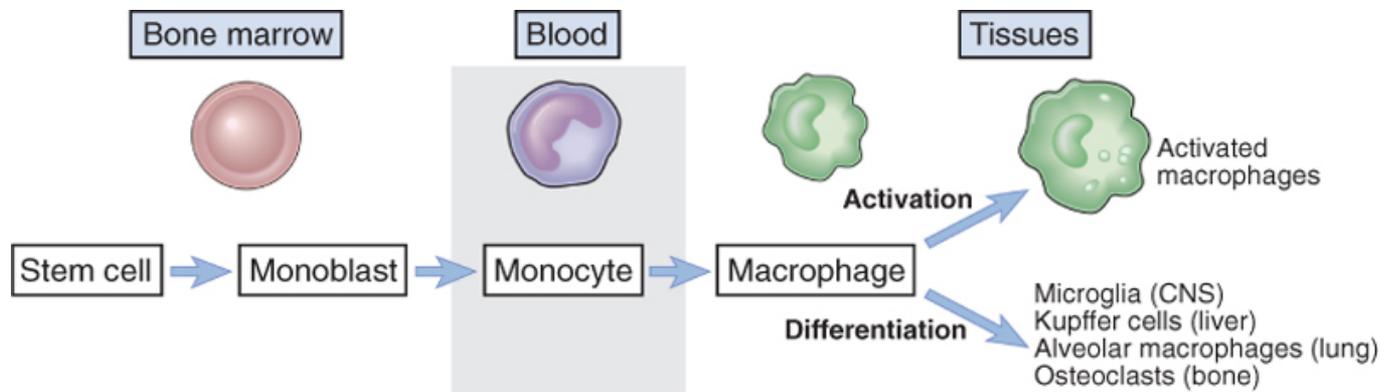


Células de la inmunidad innata

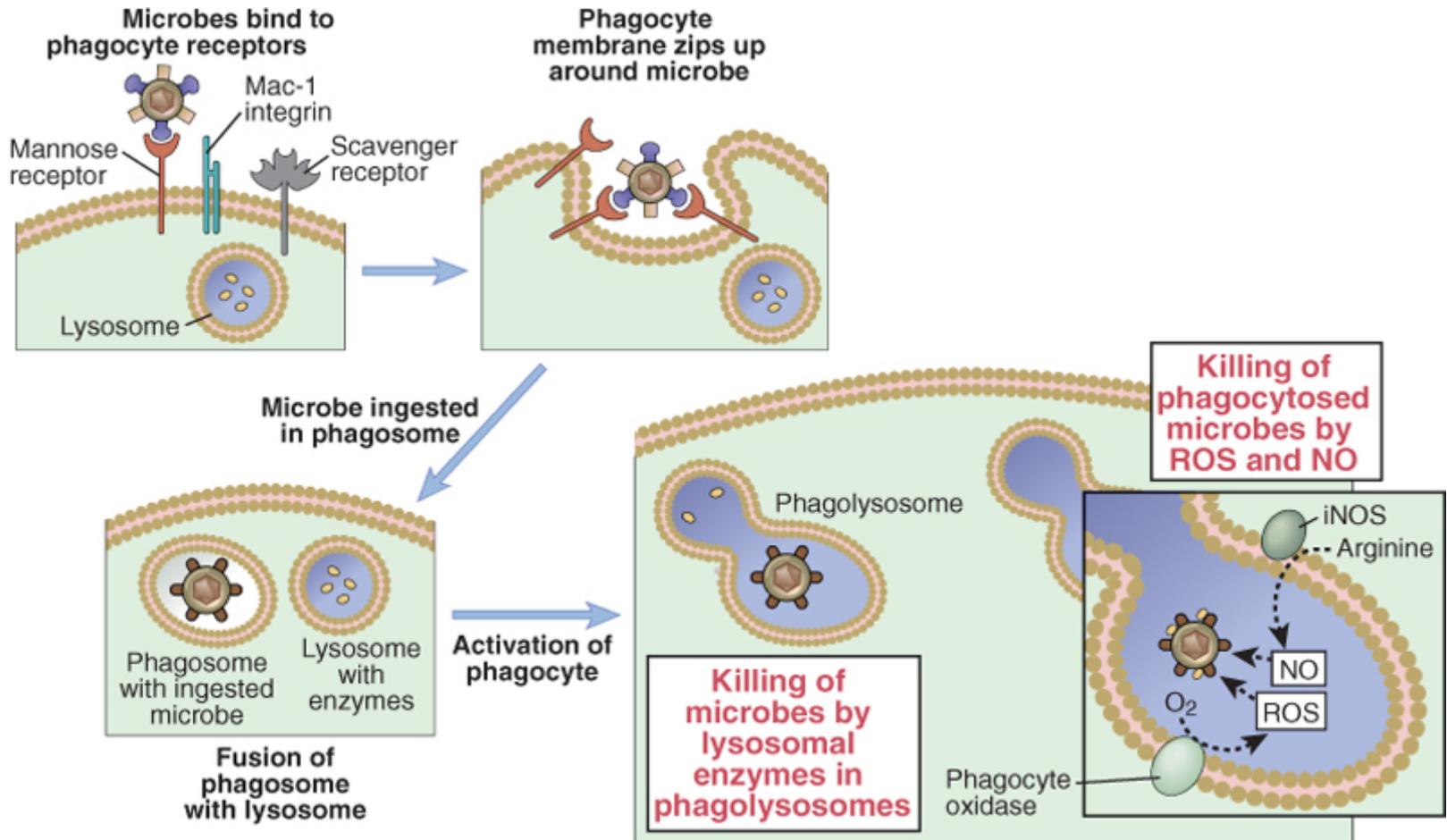
- Funcionan como centinelas que detectan patógenos y células dañadas en los tejidos.
- Expresan varios de los receptores previamente mencionados.
- Algunas forman barreras físicas que impiden la entrada de agentes infecciosos.
 - Epitelios, piel
- Al activarse producen sustancias pro-inflamatorias y antivirales.

Fagocitos

- Corresponden a la primera línea de defensa celular contra las infecciones.
- Incluye a los monocitos circulantes y a los macrófagos residentes en los tejidos.
- Su mayor función es ingerir y eliminar patógenos.
- Adicionalmente:
 - Fagocitan células muertas
 - Secretan citoquinas que activan el endotelio
 - Sirven como células presentadoras de antígeno
 - Reparar tejidos dañados

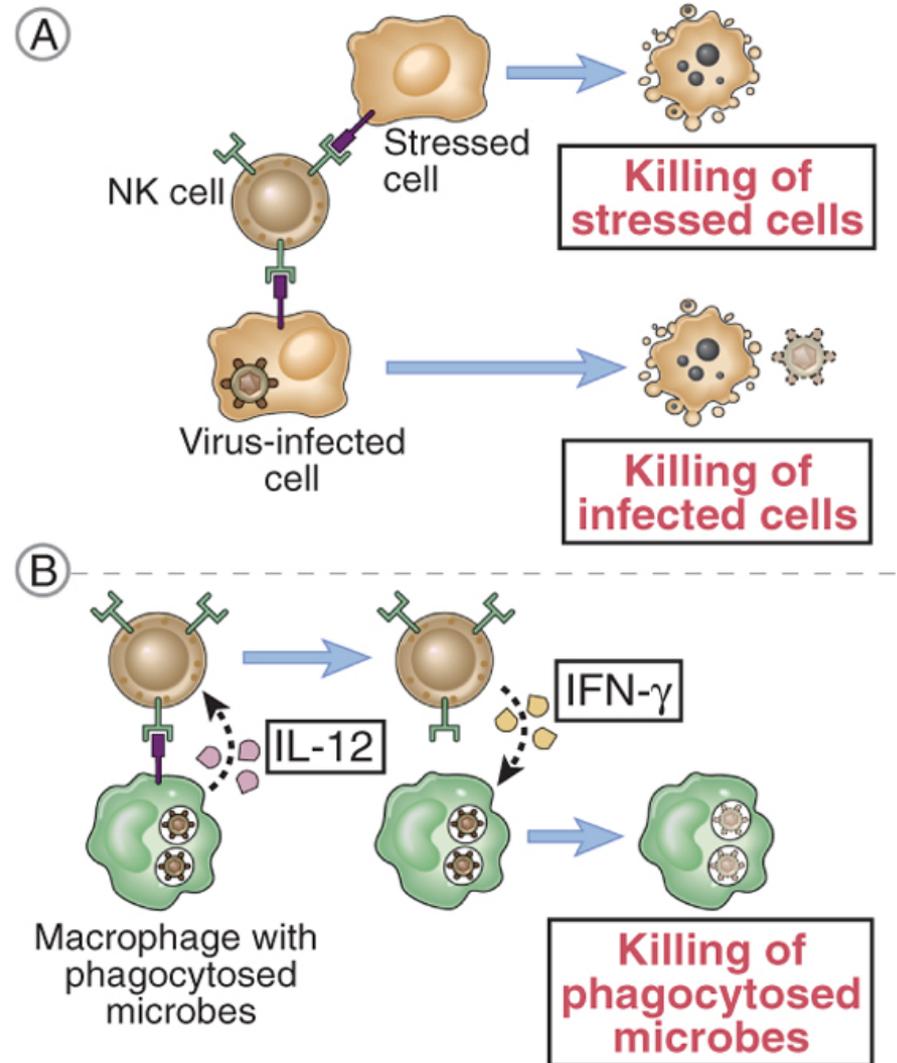


Fagocitosis y destrucción de patógenos

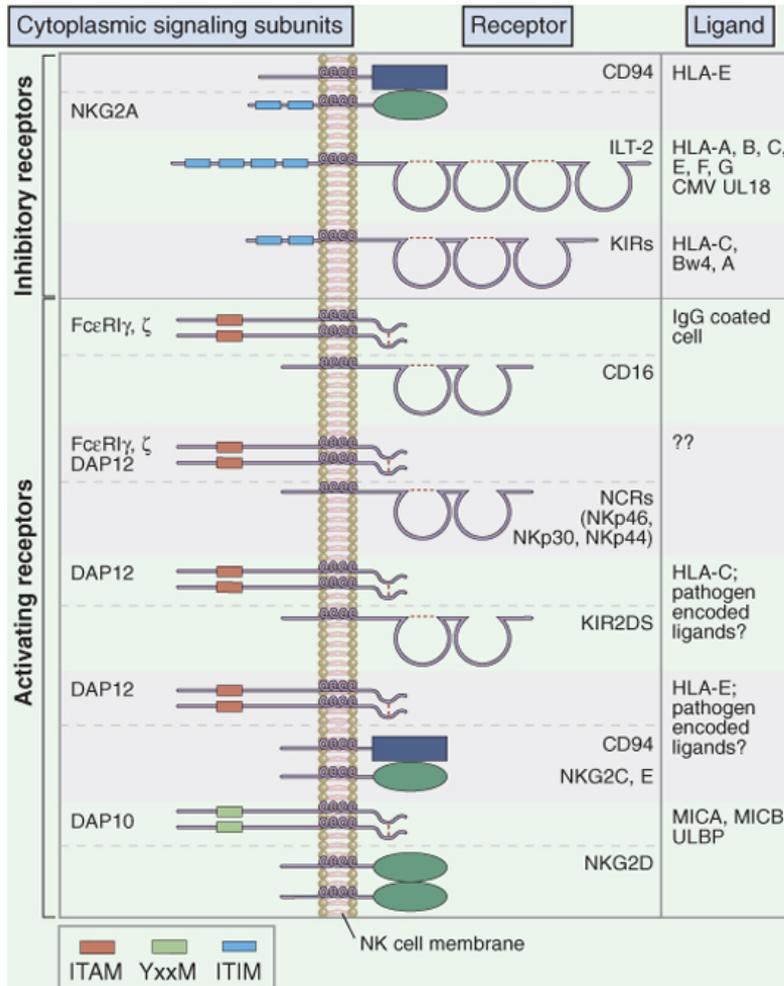


Células Natural Killer

- Juegan un rol importante en infecciones por virus y bacterias intracelulares.
- Células altamente citotóxicas terminalmente diferenciadas.
- Una vez activadas producen IFN- γ , que potencia la actividad de los fagocitos.

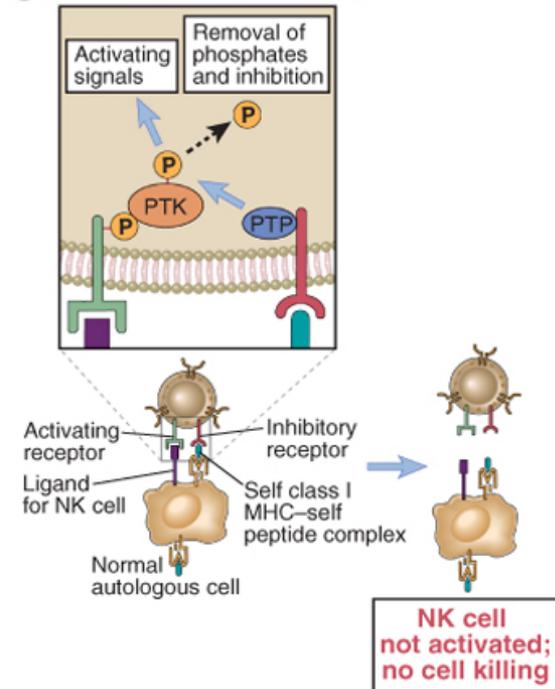


Receptores de las células NK

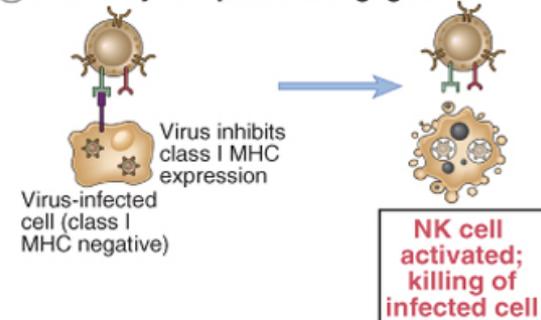


© Elsevier. Abbas et al: Cellular and Molecular Immunology 6e - www.studentconsult.com

A Inhibitory receptor engaged

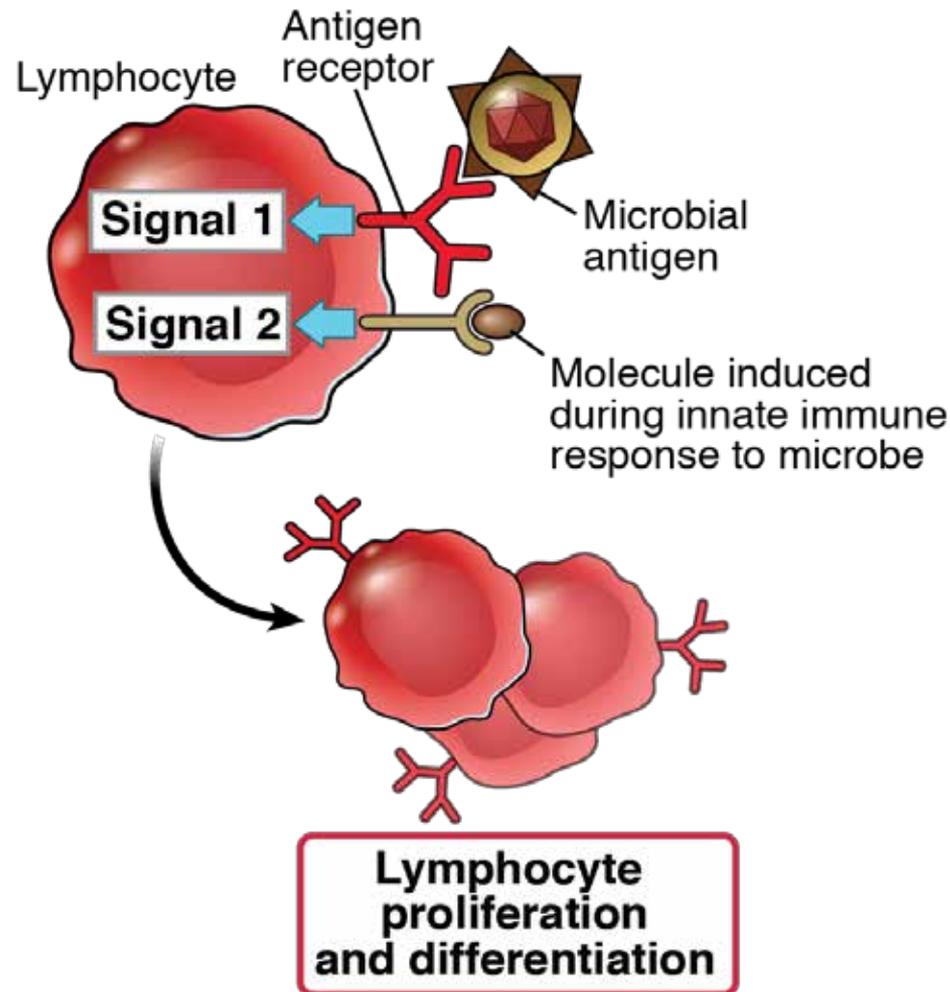


B Inhibitory receptor not engaged



© Elsevier. Abbas et al: Cellular and Molecular Immunology 6e - www.studentconsult.com

Link entre el sistema innato y la respuesta adaptativa



¡MUCHAS GRACIAS!

