

Medicina Molecular
Maestría en Biología Molecular Médica
30 de Abril de 2011

ASPECTOS MOLECULARES DE LA INMUNIDAD INNATA

Dra. Estrella M. Levy
Centro de investigaciones Oncológicas
CIO-FUCA



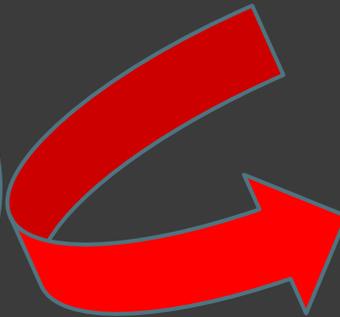
Respuesta Inmune



INMUNIDAD
INNATA

INMUNIDAD
ADAPTATIVA

En las primeras horas de la infección es suficiente para eliminar los antígenos foráneos



Si no funciona se prepara la respuesta adquirida!

I. INNATA vs. I. ADAPTATIVA

- Especificidad del reconocimiento antigénico

Reconocen un pequeño número de **motivos conservados** particulares
(*Pathogen-associated molecular patterns, PAMPS*).

Reconocen decenas o centenares de millones de motivos.

- Receptores

Distribución no clonal de los receptores *pattern-recognition receptors (PRRs)*,
presentes en línea germinal.

Receptores antigénicos distribuidos clonalmente en linfocitos T (TCR) y B (BCR),
a partir de rearrreglos durante la diferenciación..

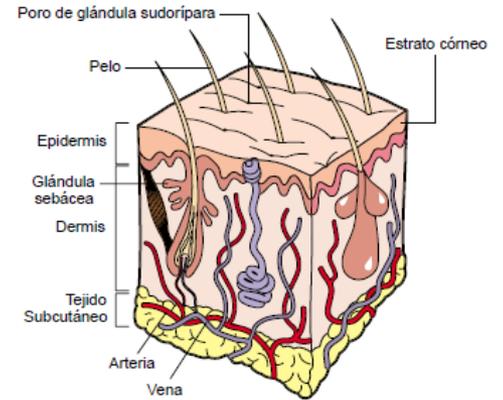
- Memoria

En principio no, NK????

Células específicas de memoria

Barreras primarias antimicrobianas

La piel y los epitelios de los aparatos respiratorio, digestivo y genitourinario representan elementos propios de la inmunidad innata que impiden la penetración de los patógenos en el organismo.



Eventos posteriores al trauma

1- Secreción de neuropéptidos, por los nervios cercanos a la zona del trauma.

Los NP activan procesos como el dolor y a su vez activan a los **MASTOCITOS** que secretan mediadores inflamatorios (histaminas, citoquinas-TNF-).

2-Sustancias producidas por el daño tisular (HSP, formil péptidos)

3-Liberación de productos del patógeno: antígenos

1, 2 y 3 conducen a la activación de células fagocíticas: **MACROFAGOS**, **APCs** y **NEUTROFILOS**

Eliminan al patógeno por fagocitosis

SI NO ES POSIBLE SE ACTIVA LA RESPUESTA I. ADAPTATIVA



Mediadores de la Inmunidad Innata

⦿ Entre los componentes celulares se destacan:

- neutrófilos
- eosinófilos
- macrófagos
- células NK
- células dendríticas
- mastocitos
- células endoteliales

⦿ Como mecanismos humorales participan:

- el sistema del complemento
- las proteínas de fase aguda
- citoquinas inflamatorias

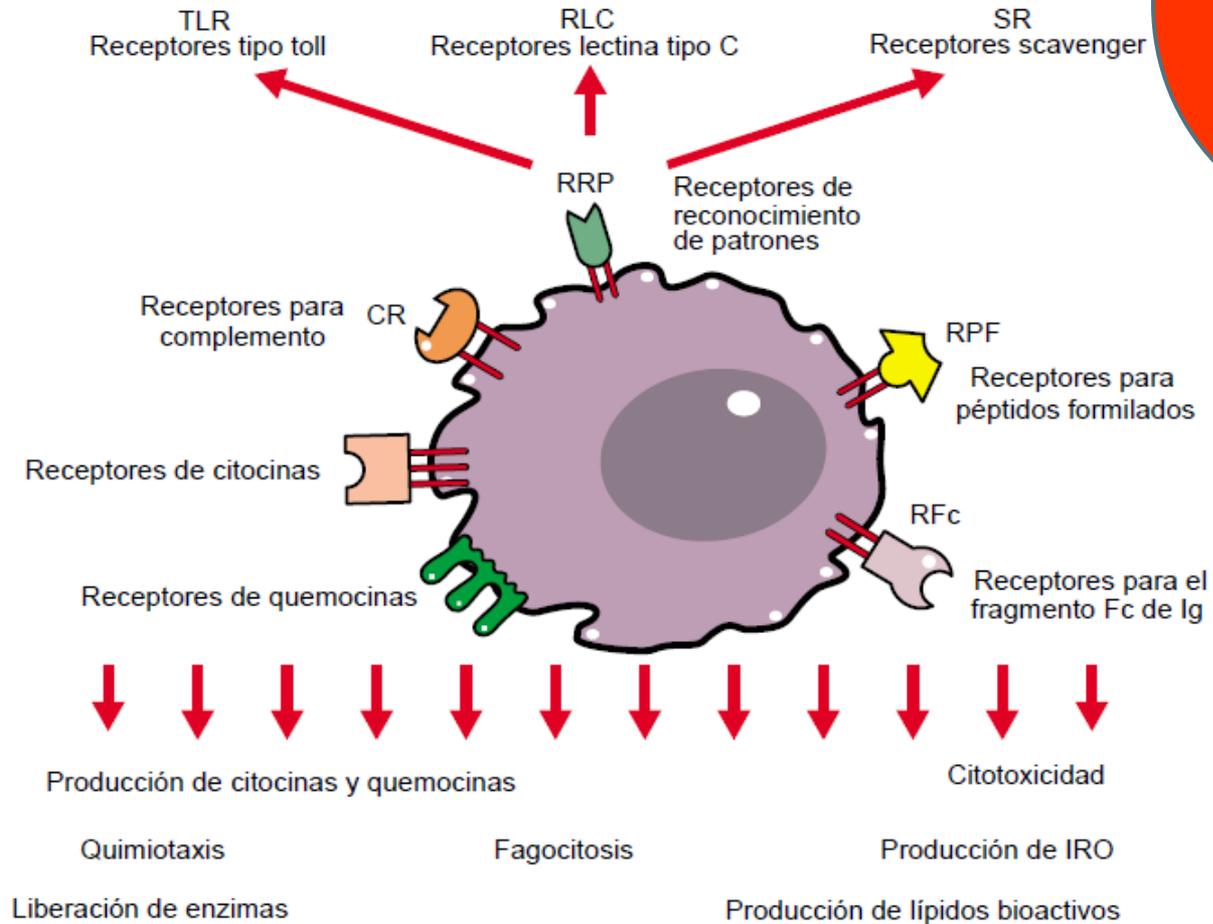
¿Qué estrategias de reconocimiento utiliza la Inmunidad Innata?

receptores de
reconocimiento
de patrones
(RRP)

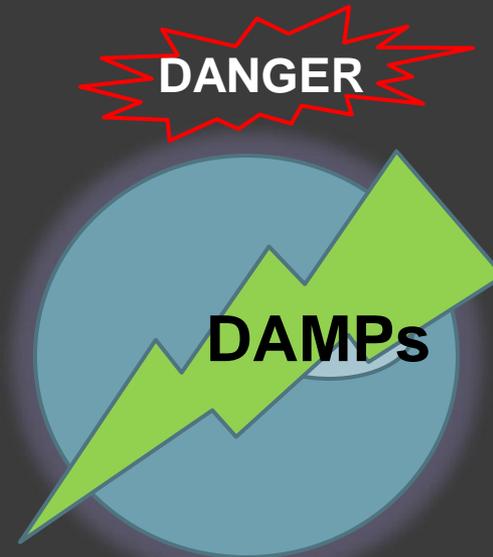
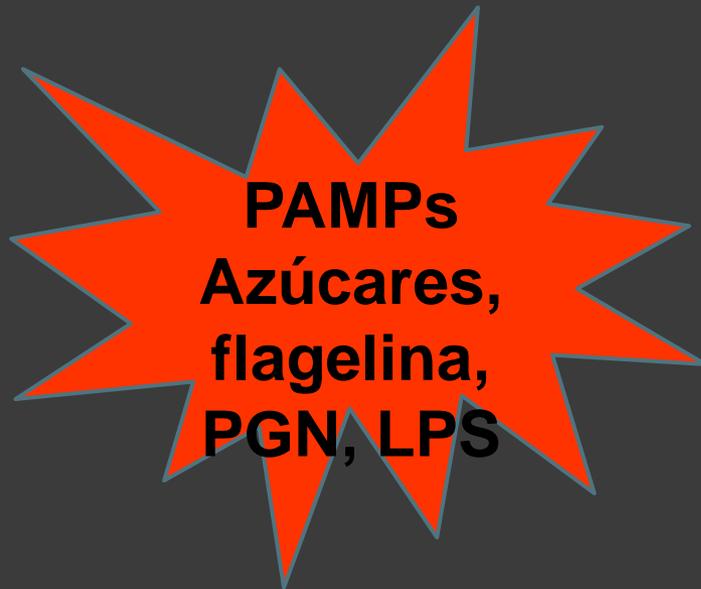
patrones moleculares
asociados con los
patógenos
(PMAP)

MACROFAGOS
MONOCITOS
CDs
NEUTROFILOS
C. EPITELIALES

ACTIVACIÓN DE CÉLULAS DE LA INMUNIDAD INNATA



¿Cómo hace el SI para distinguir entre organismos patógenos de comensales y no patógenos?



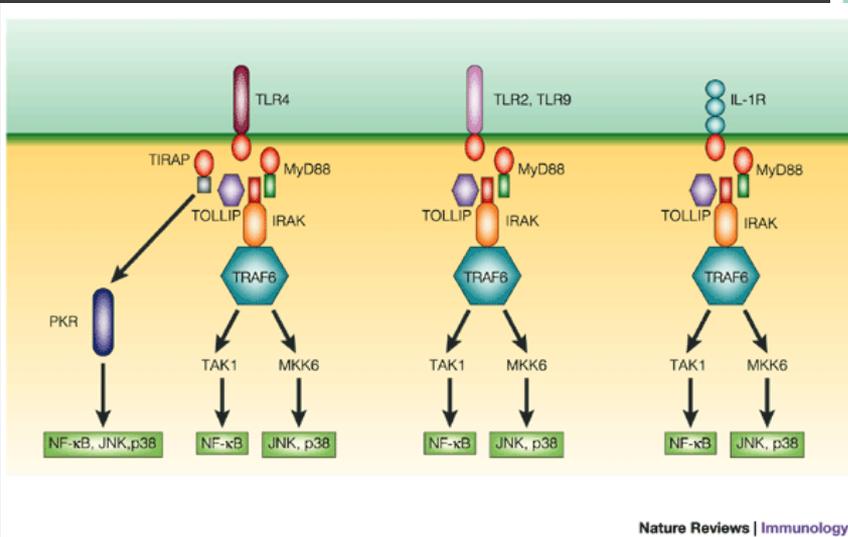
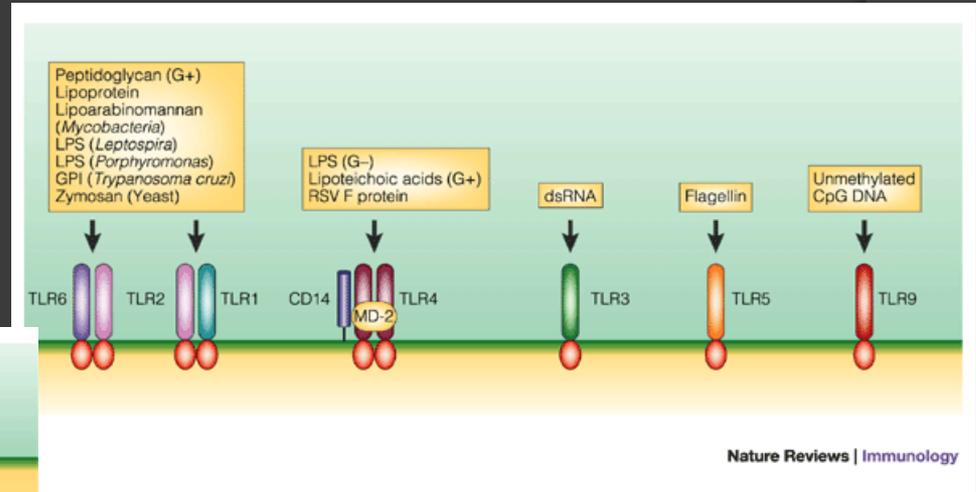
**DNAs de
mamífero
Ácido úrico**

RECEPTORES

- ⦿ **Transmembrana**: reconocen péptidos formilados, sust. secretadas por mastocitos, quemoquinas, etc.
- ⦿ **TOLL**: reconocen PAMPs, confieren el reconocimiento por patrón.
- ⦿ **Fagocíticos**: activan fuertemente la fagocitosis luego de la opsonización

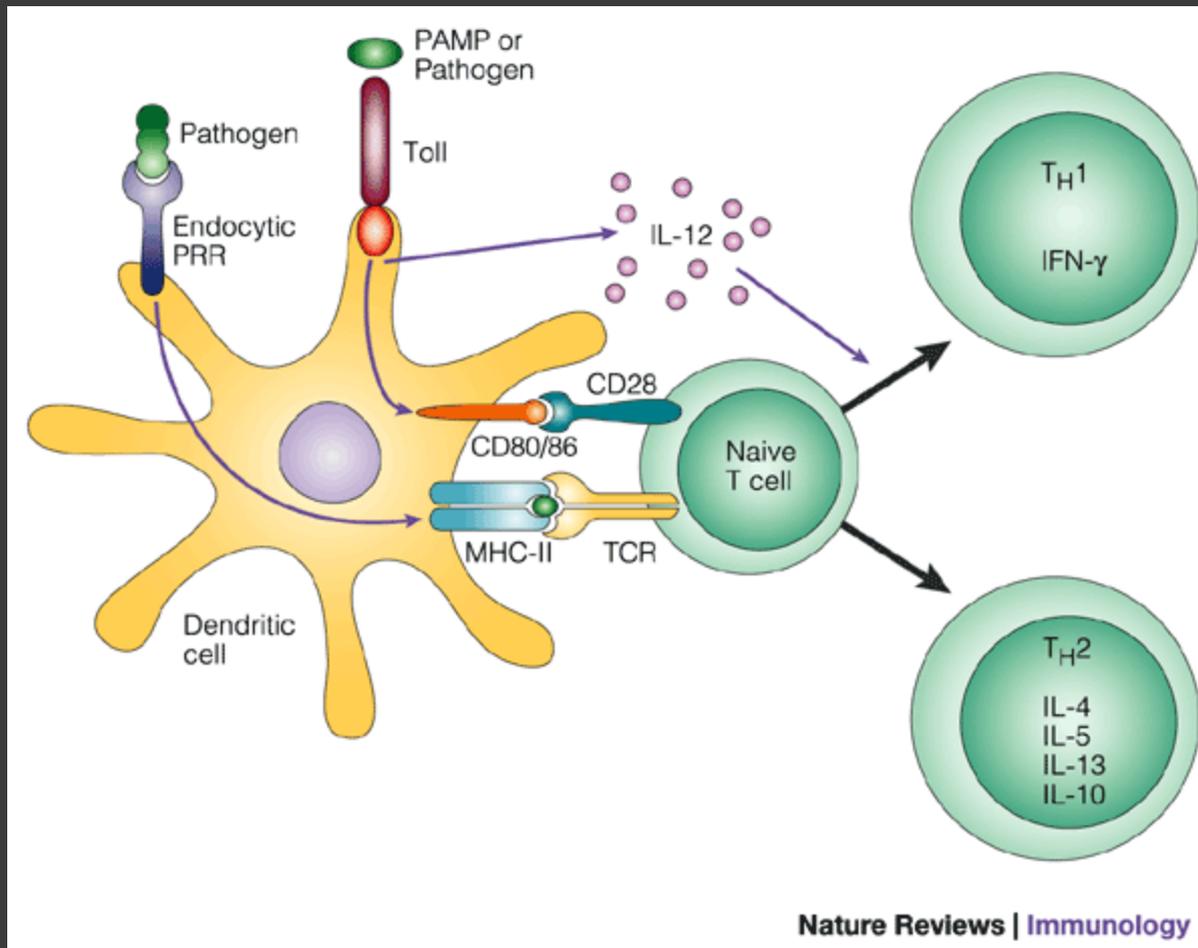
Receptores Toll

Se expresan en células mononucleares, endoteliales y epiteliales.



Una vez activados por PAMPs, se inducen diferentes señales que activan factores de transcripción como el NF κ B entre otros.

Receptores Toll



INFLAMOSOMA

Estudios en ratones inmunodeficientes para TLRs revelaron que no son los únicos responsables de la producción de citoquinas.



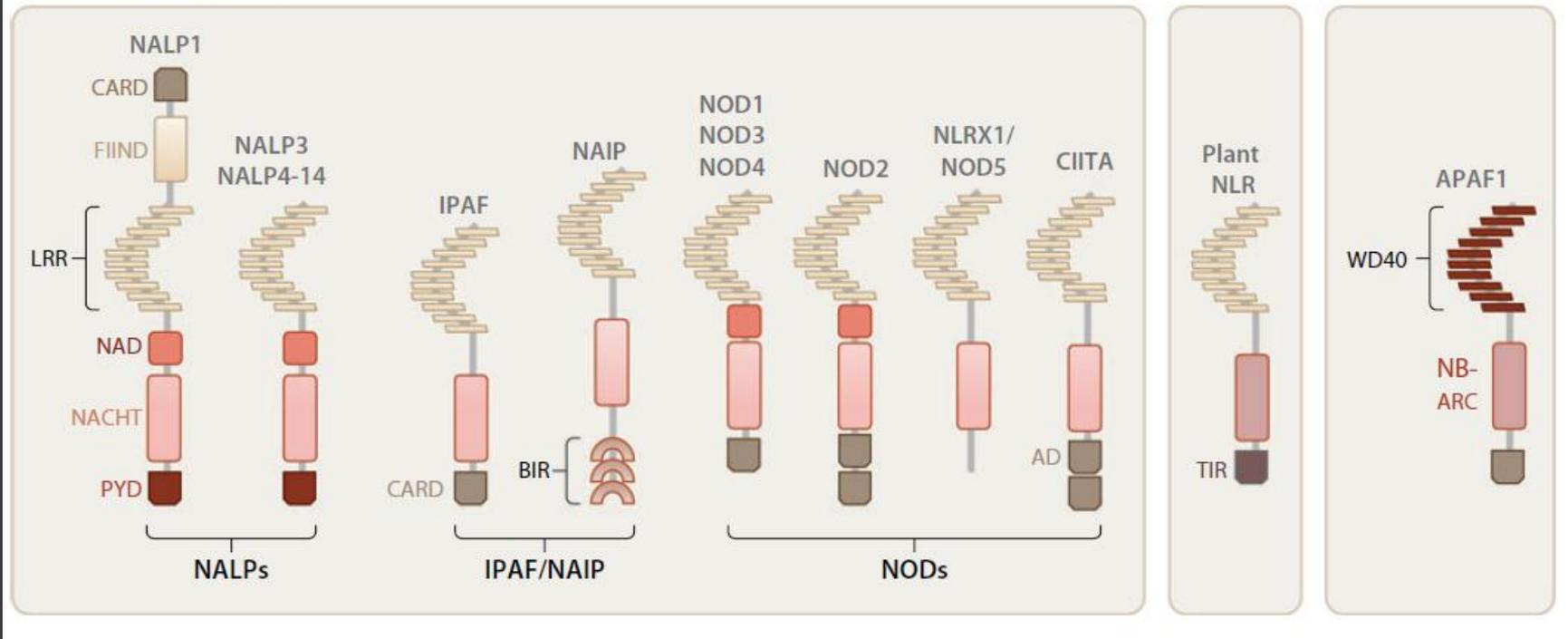
Se identificaron las proteínas NLR (NOD LIKE RECEPTOR)



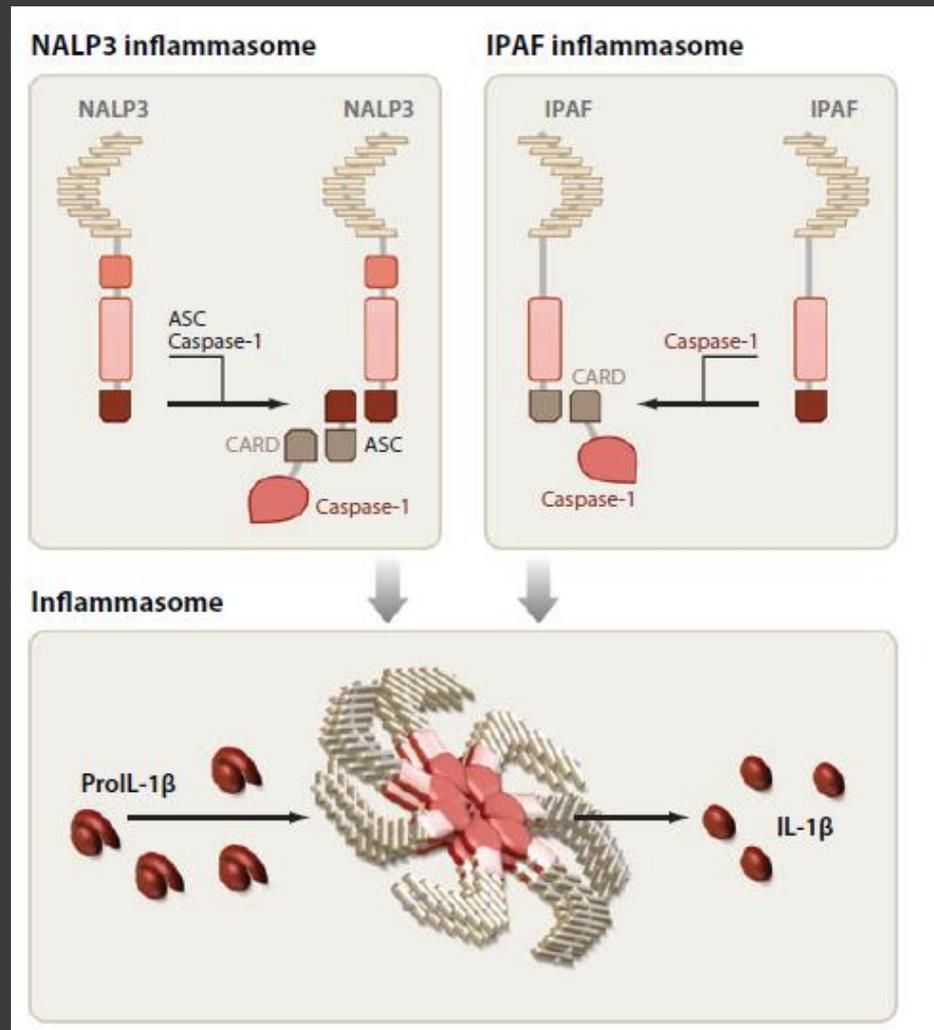
Complejos citoplasmáticos llamados INFLAMOSOMAS

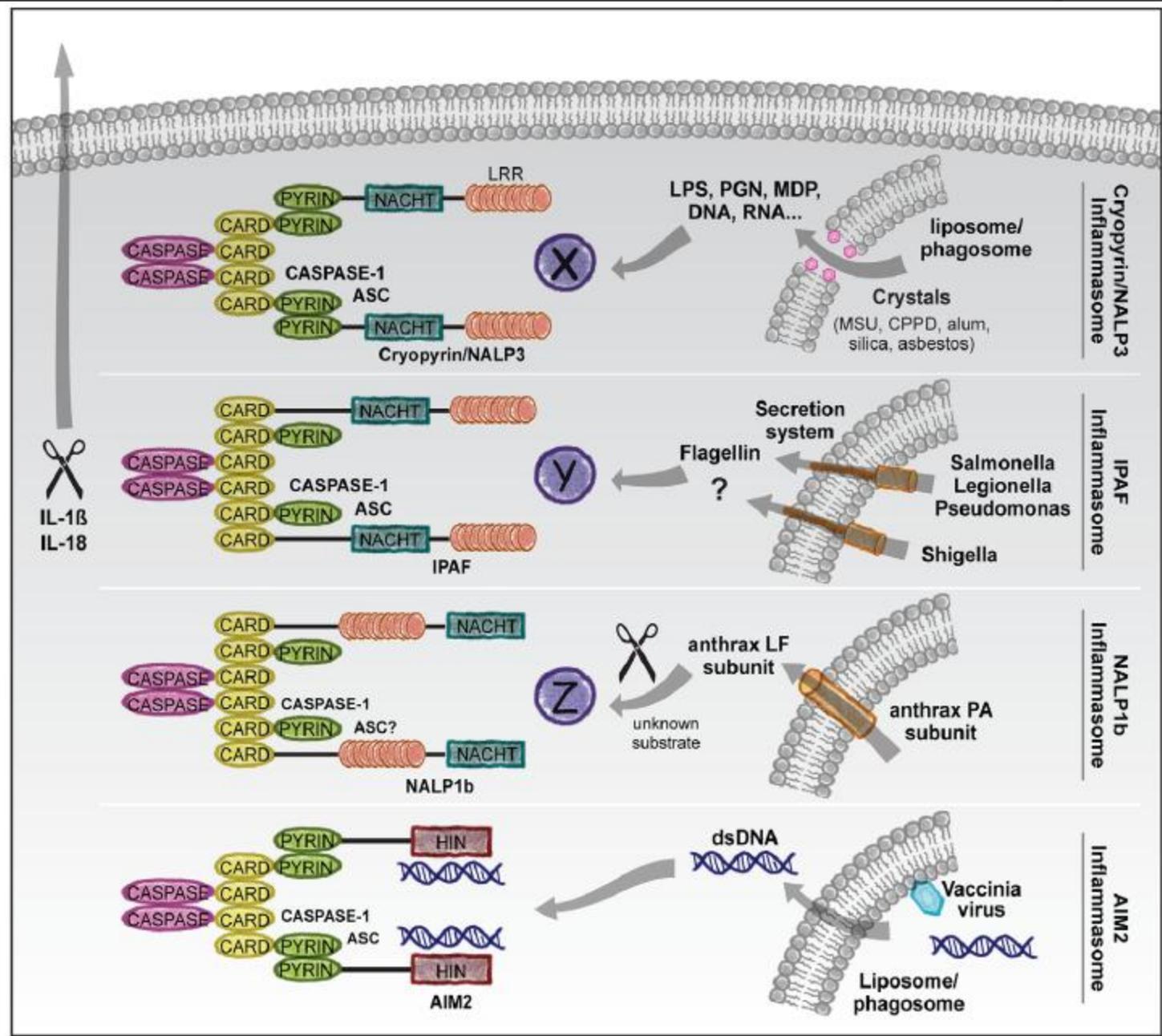
INFLAMOSOMA

NOD-like receptors



INFLAMOSOMA





OTROS RECEPTORES

Receptores lectina de tipo C (RLC)

Hidratos de carbono de la superficie de mo.

Receptores Scavenger (SR)

Lipoproteínas y ADN de mo.

RRP humorales o solubles,

Presentes en los líquidos corporales y en las superficies de los epitelios

Receptores (RPF)

péptidos formilados

Receptores para el fragmento Fc de las inmunoglobulinas (RFc)

Activadores e inhibitorios desencadenan fagocitosis

Receptores para componentes derivados de la activación del sistema del complemento

Respuesta inflamatoria

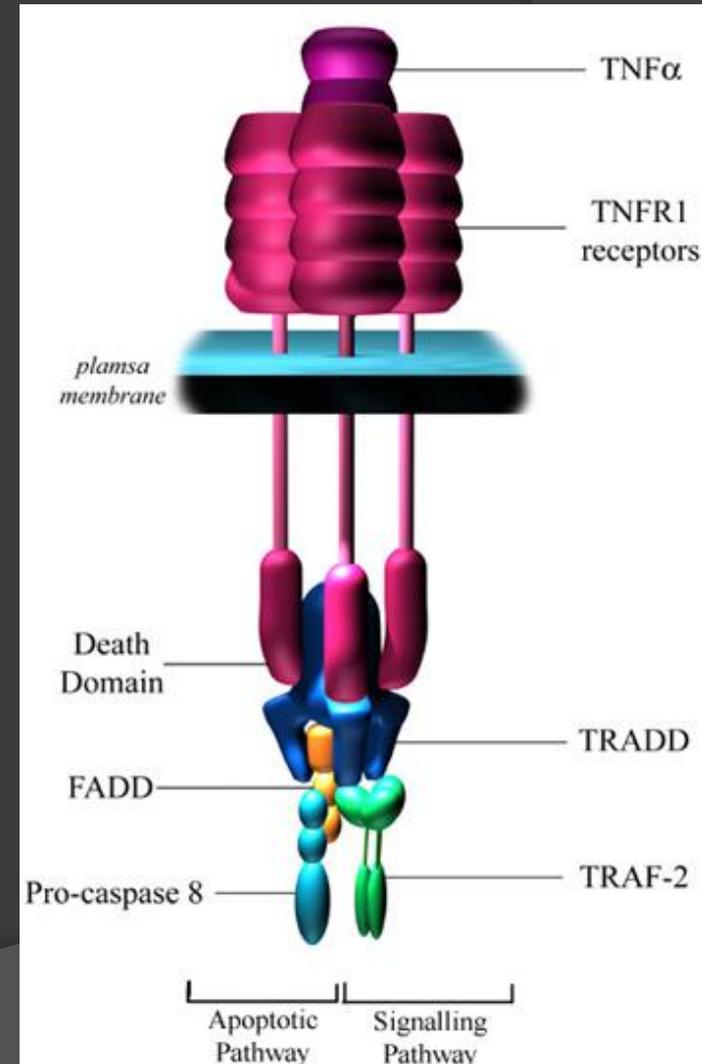
CITOQUINAS INFLAMATORIAS

- Son mediadores solubles secretadas por el SI con funciones regulatorias.

Propiedades	IL-1	TNF
cromosoma	2	6
formas	α y β (más abundante) iguales en función biológica	α (más abundante) y β comparten funciones citotóxicas
origen	macrófagos	macrófagos
efectos	En procesos de fase inflamatoria y aguda	En procesos de fase inflamatoria y aguda

TNF

- Participa en la eliminación de células endógenas y exógenas por citotoxicidad.
- Induce apoptosis de las células blanco.
- Induce procesos de activación genética (proteínas de fase aguda, IL-6)

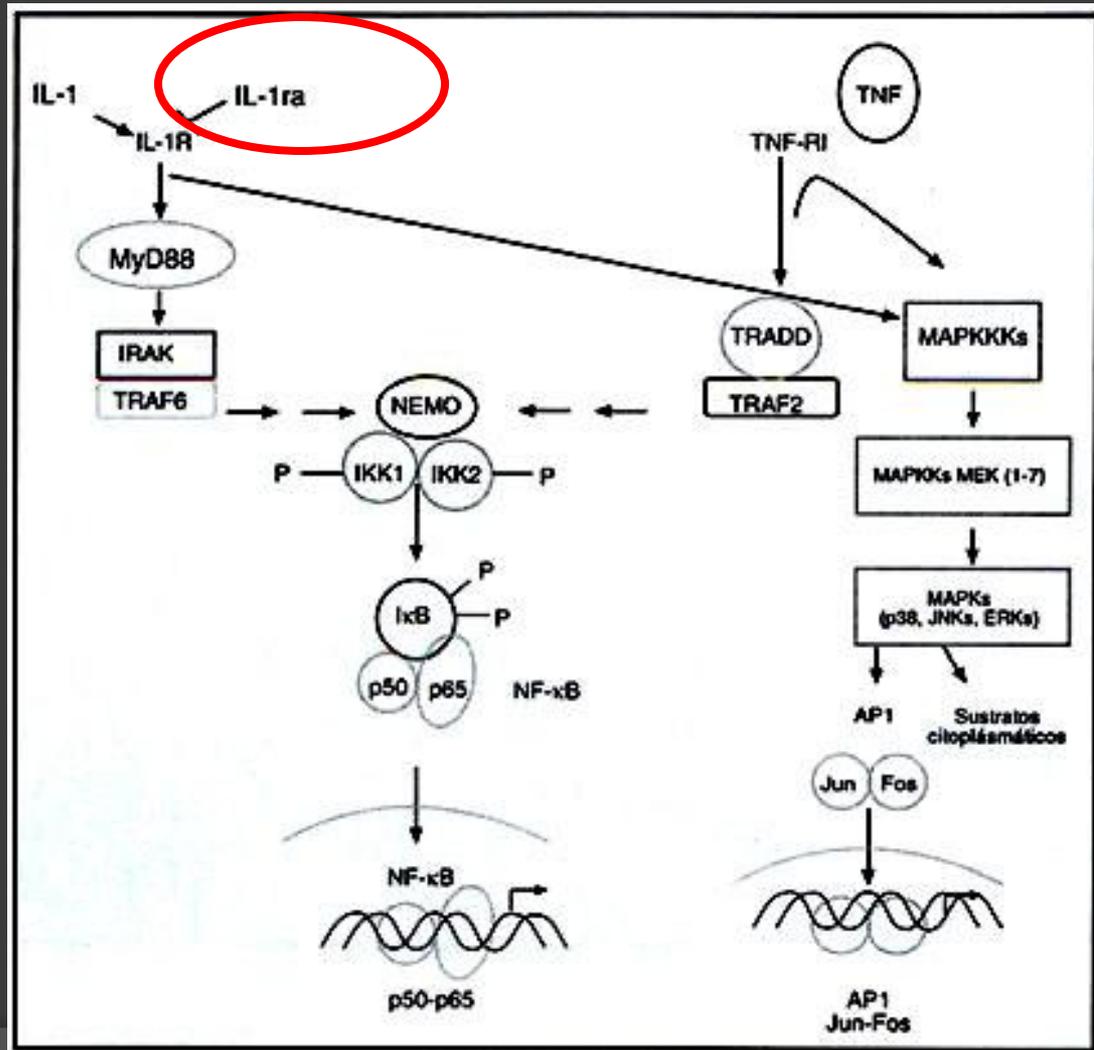


IL-1

- ⦿ Induce expresión génica pero no apoptosis.
- ⦿ El receptor IL-1R I comparte con los receptores TOLL 4 el adaptador de la cascada de señalización que desencadena la vía de AP-1 y NF- κ B.
- ⦿ El receptor IL-1RII funciona como antagonista, secuestrando IL-1 para que no esté en exceso.

Mecanismos intrínsecos del SI

Moléculas antagonistas



Mediadores de la Inmunidad Innata

⦿ Entre los componentes celulares se destacan:

- neutrófilos
- eosinófilos
- macrófagos
- células NK
- células dendríticas
- mastocitos
- células endoteliales

⦿ Como mecanismos humorales participan:

- **el sistema del complemento**
- las proteínas de fase aguda
- citoquinas inflamatorias

Sistema del complemento

- Desempeña un papel destacado en la inmunidad frente a **bacterias extracelulares, sobre todo las que poseen una cápsula polisacárida** que impide su reconocimiento por las células fagocíticas.
- La activación del complemento conducirá al depósito de componentes activados sobre la superficie del microorganismo, lo que permite su reconocimiento por los fagocitos

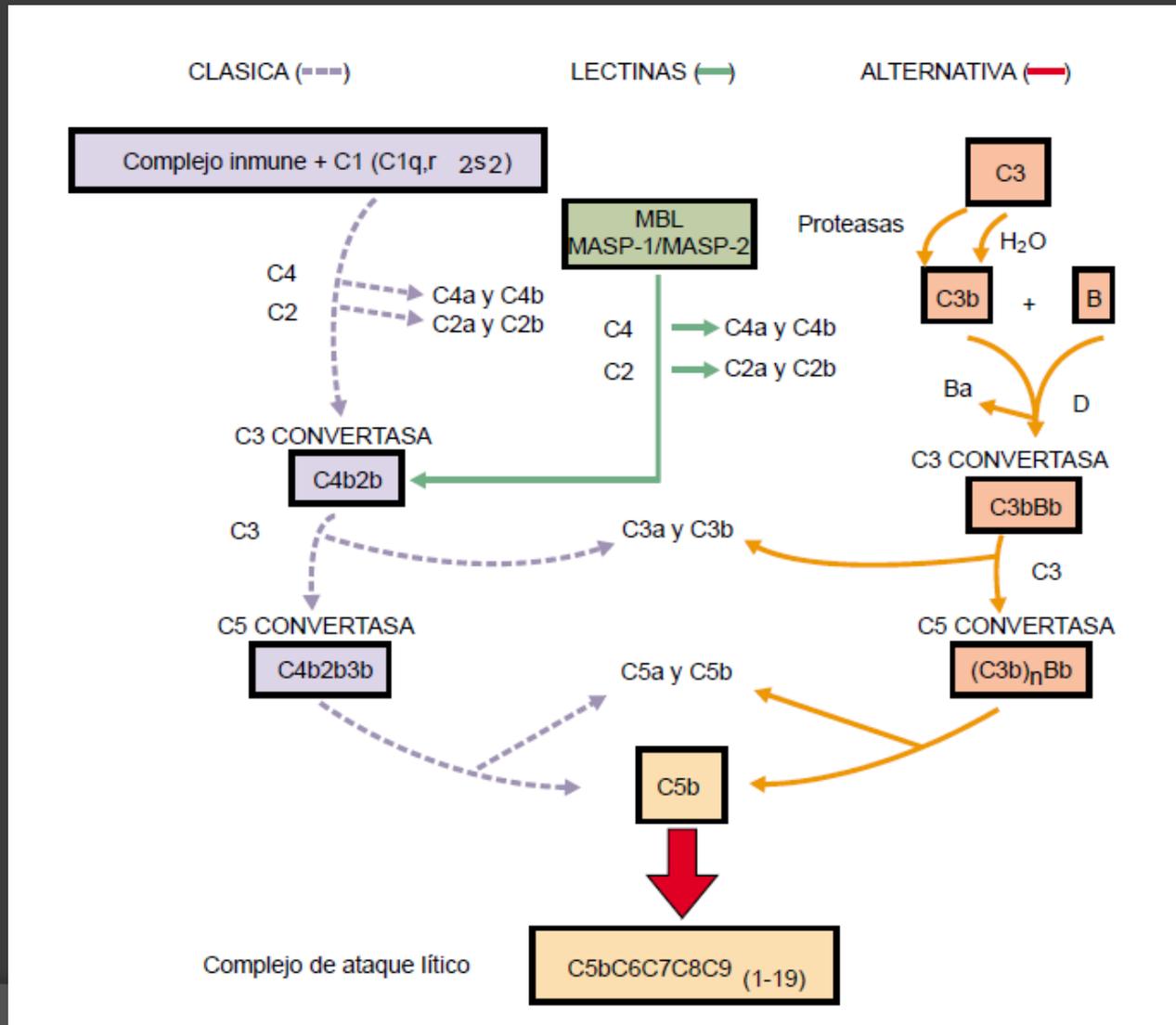
Sistema del complemento

- ⦿ Genera una respuesta inflamatoria mediante la producción de quimioattractantes capaces de atraer al foco infeccioso diferentes tipos celulares.
- ⦿ En la mayoría de las infecciones ocasionadas por bacterias intracelulares o frente a las infecciones virales, el sistema del complemento desempeña una función secundaria.

Sistema del complemento

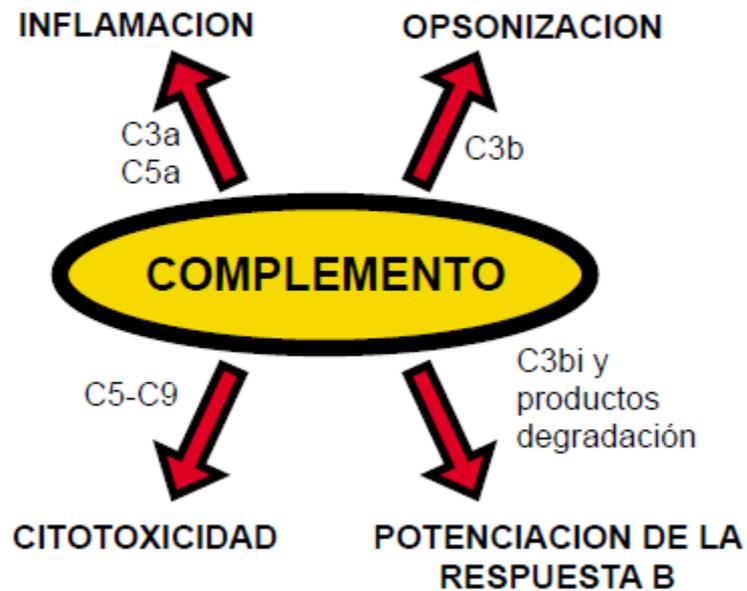
- ⦿ La mayor parte de los componentes del sc se encuentran normalmente en forma inactiva.
- ⦿ Su modo de activación involucra un potente mecanismo de amplificación.
- ⦿ La activación está bajo el control estricto de mecanismos regulatorios.
- ⦿ Durante el proceso de activación se forman complejos multimoleculares.

Sistema del complemento



Sistema del complemento

FUNCIONES MEDIADAS POR EL COMPLEMENTO



Mediadores de la Inmunidad Innata

⦿ Entre los componentes celulares se destacan:

- neutrófilos
- eosinófilos
- **macrófagos**
- células NK
- células dendríticas
- mastocitos
- células endoteliales

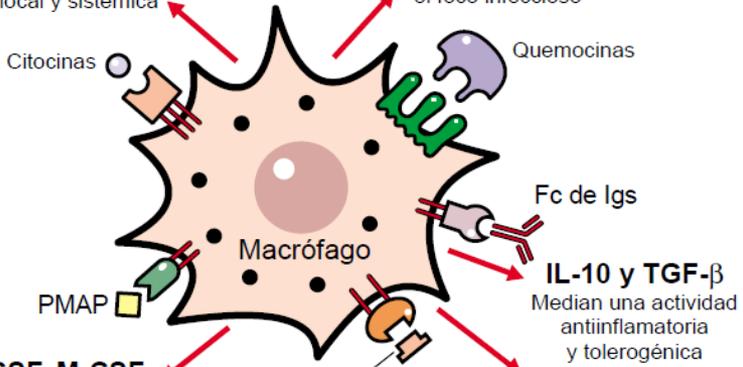
⦿ Como mecanismos humorales participan:

- el sistema del complemento
- las proteínas de fase aguda
- citoquinas inflamatorias

Macrófagos

1 **IL-1, IL-6, TNF- α**
Inducción de una respuesta inflamatoria local y sistémica

Quemocinas
Median el reclutamiento de diferentes poblaciones leucocitarias en el foco infeccioso

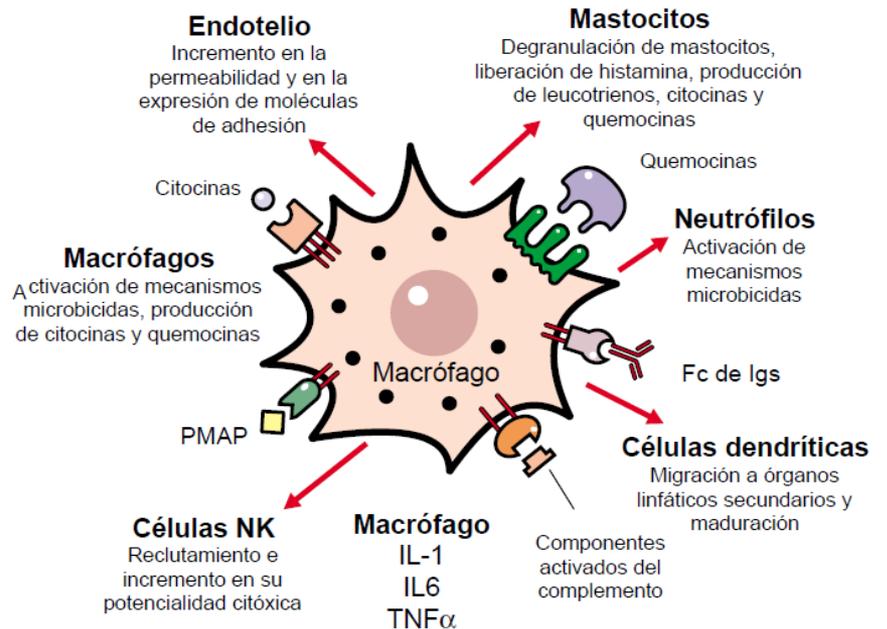


G-CSF, M-CSF, GM-CSF, PDGF, FGF, VEGF
Factores de crecimiento que promueven la producción de diferentes linajes celulares

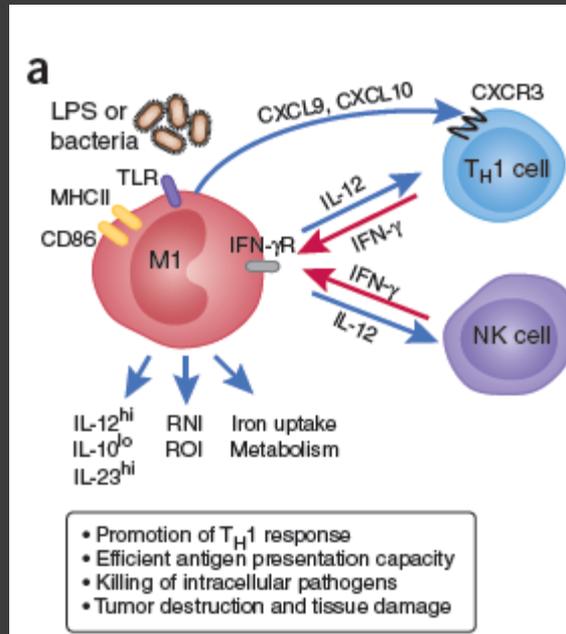
Componentes activados del complemento

IL-12 e IL-18
Promueven la diferenciación de los linfocitos T CD4⁺ en un perfil TH1 e inducen la producción de interferón- γ por células NK y posiblemente por macrófagos y células dendríticas

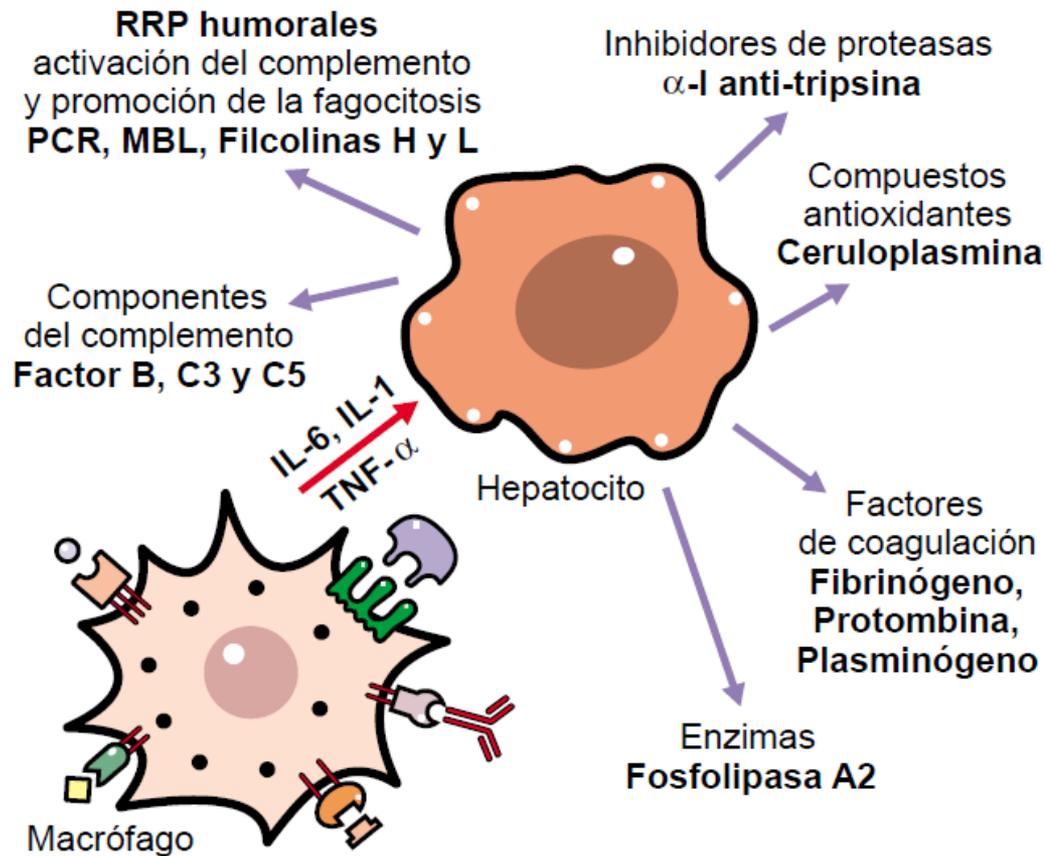
2



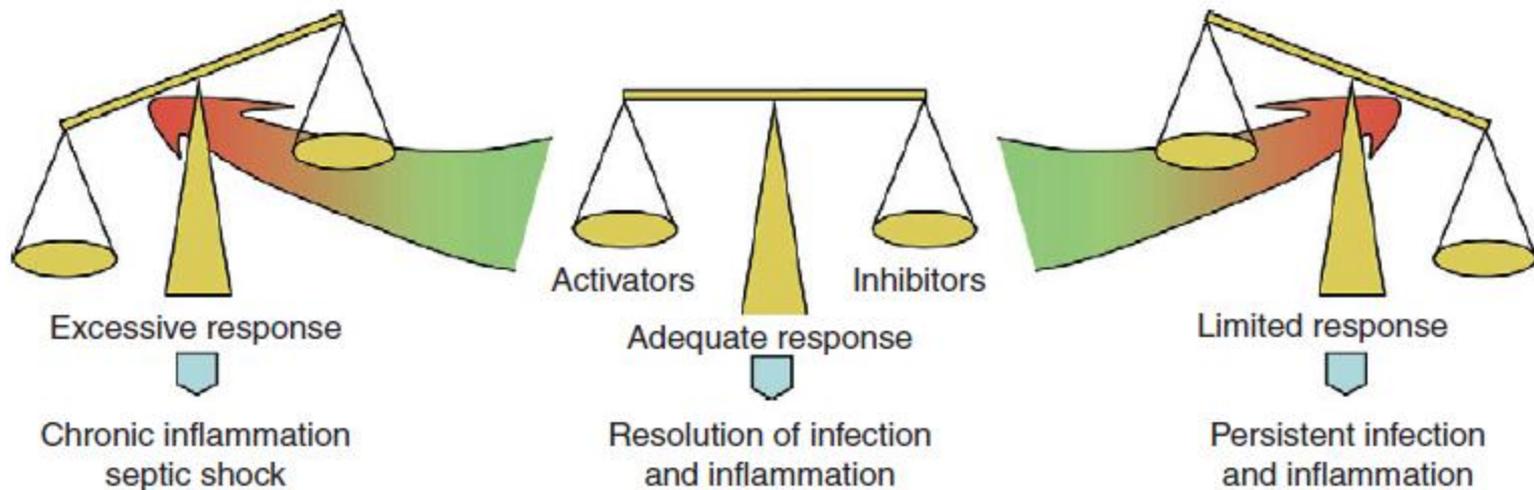
Macrófagos



Producción de proteínas de fase aguda



CONTROL DE LA ACTIVACION DE LOS MACROFAGOS



Mediadores de la Inmunidad Innata

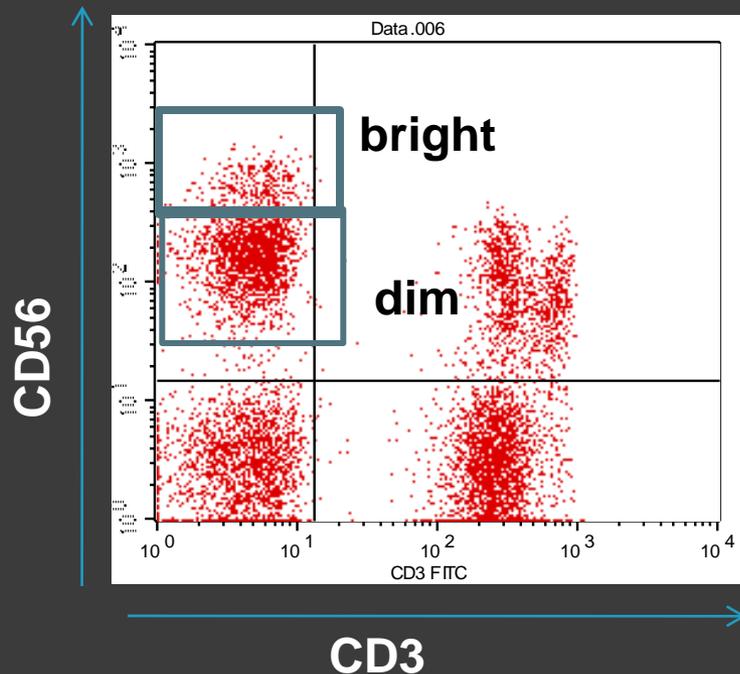
⦿ Entre los componentes celulares se destacan:

- neutrófilos
- eosinófilos
- macrófagos
- células NK
- células dendríticas
- mastocitos
- células endoteliales

⦿ Como mecanismos humorales participan:

- el sistema del complemento
- las proteínas de fase aguda
- citoquinas inflamatorias

CELULAS NK



NK **CD3-CD56+**

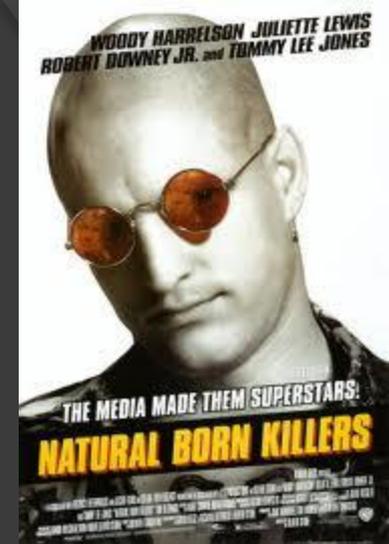
5-15% en sangre periférica

bright 1-2% producción de citoquinas

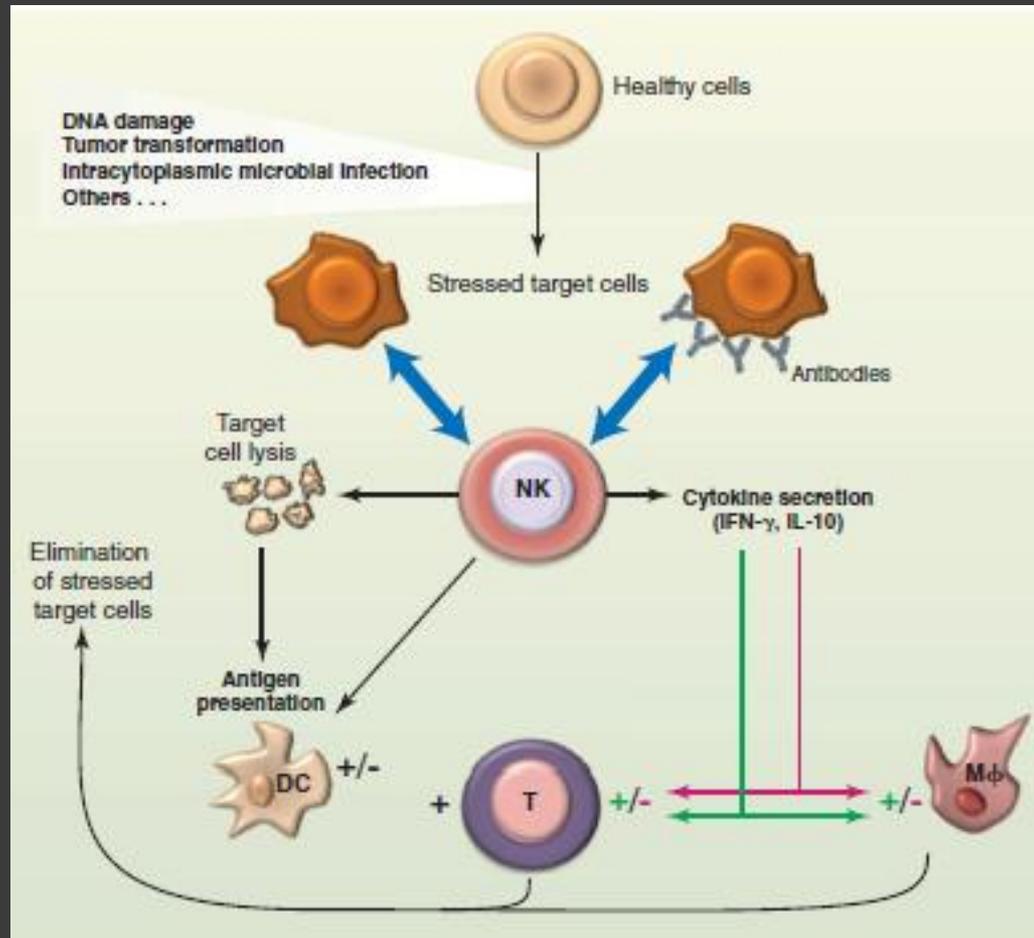
dim citotoxicidad (CD16 *bright*)

ACTIVIDADES

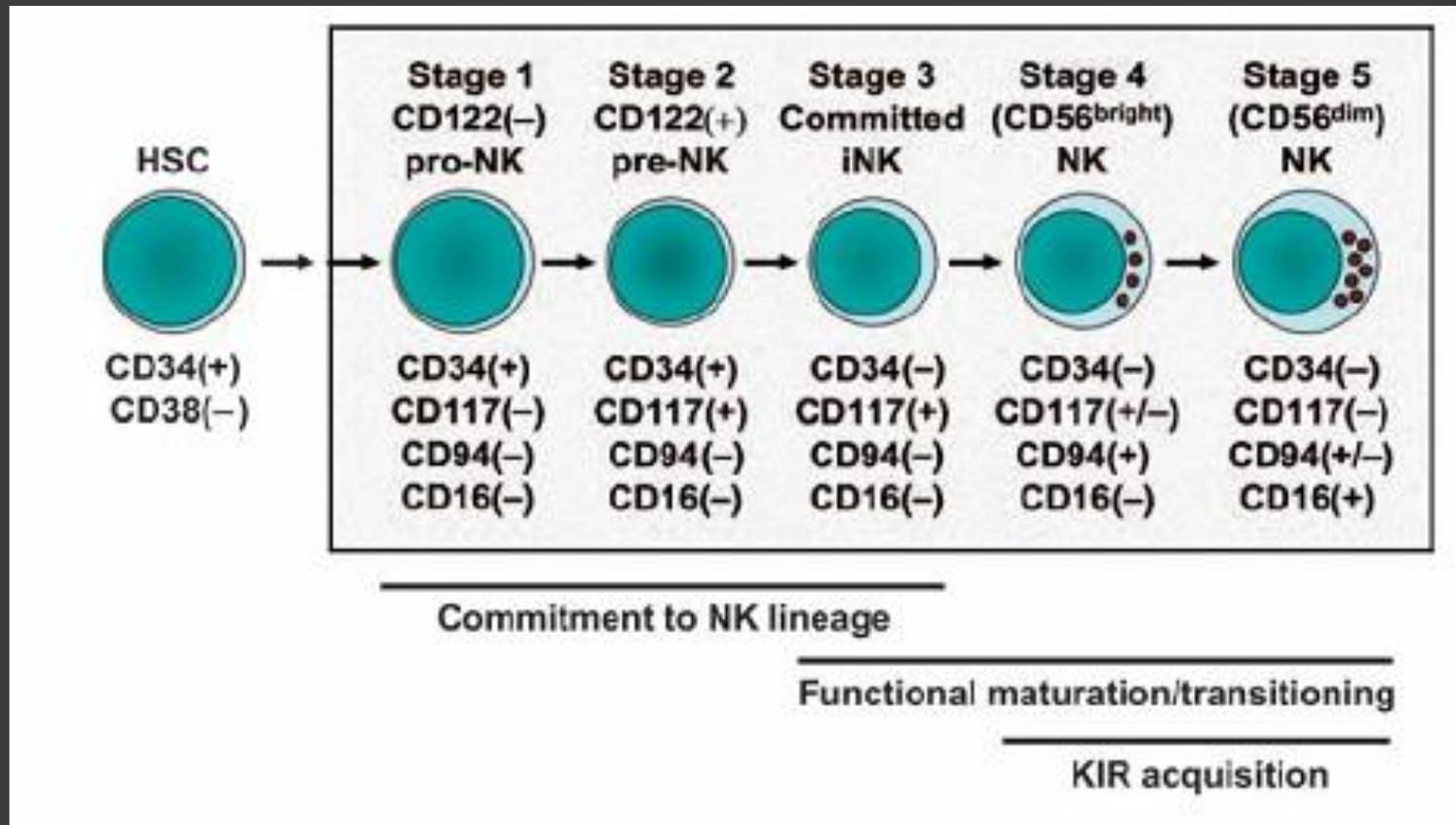
- Citotoxicidad
- Producción de Citoquinas
- ADCC
- Estimulación de CDs



FUNCIONES BIOLÓGICAS



CELULAS NK

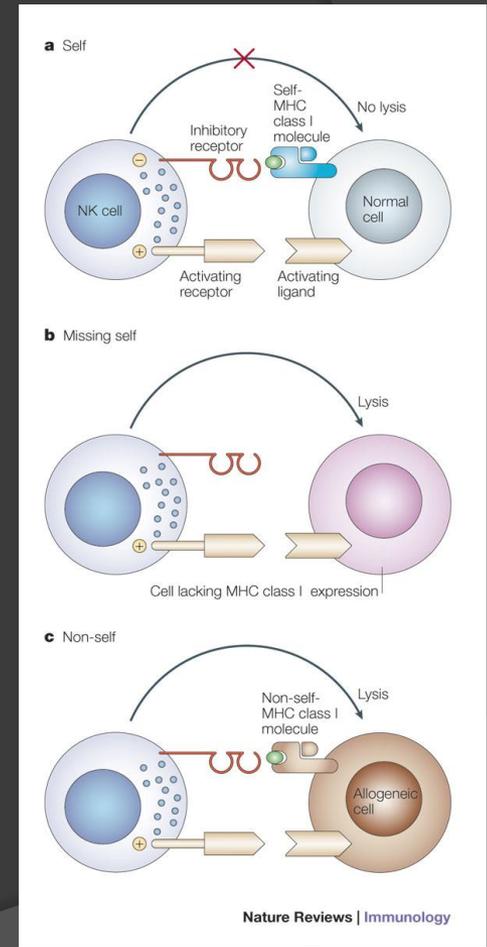


Hipótesis de reconocimiento en los NK

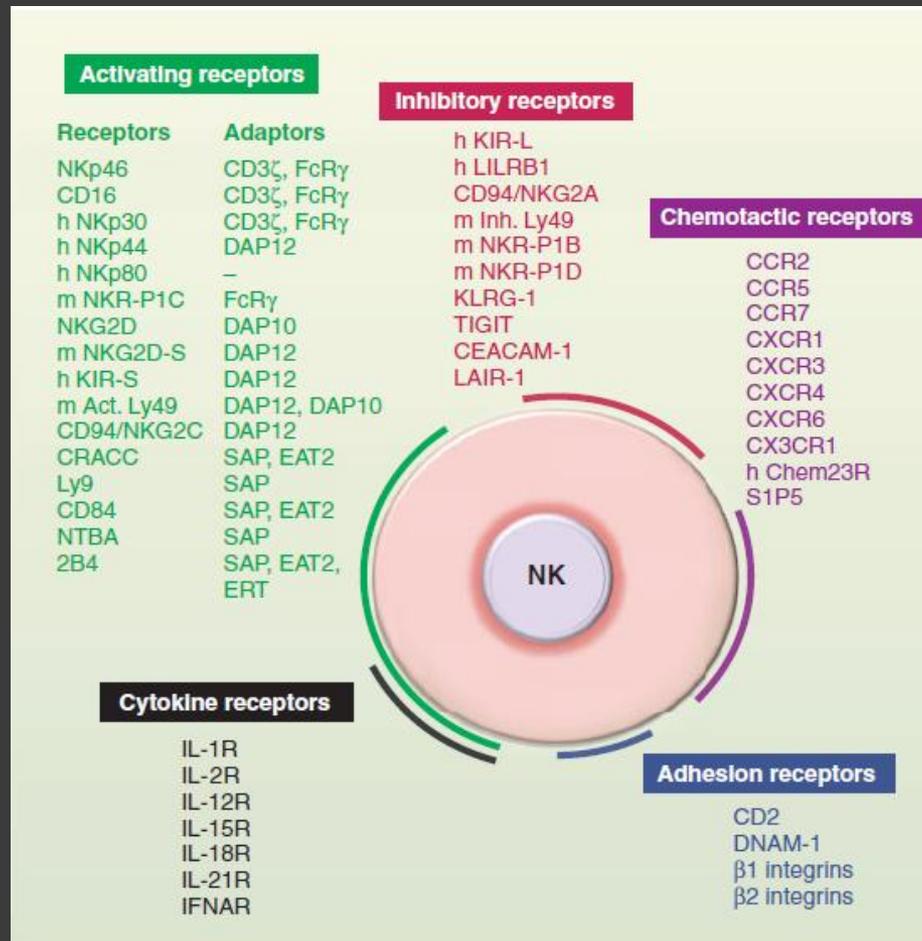
⦿ Reconocimiento de lo propio (*self*)

⦿ Reconocimiento de la ausencia de lo propio (*missing self*)

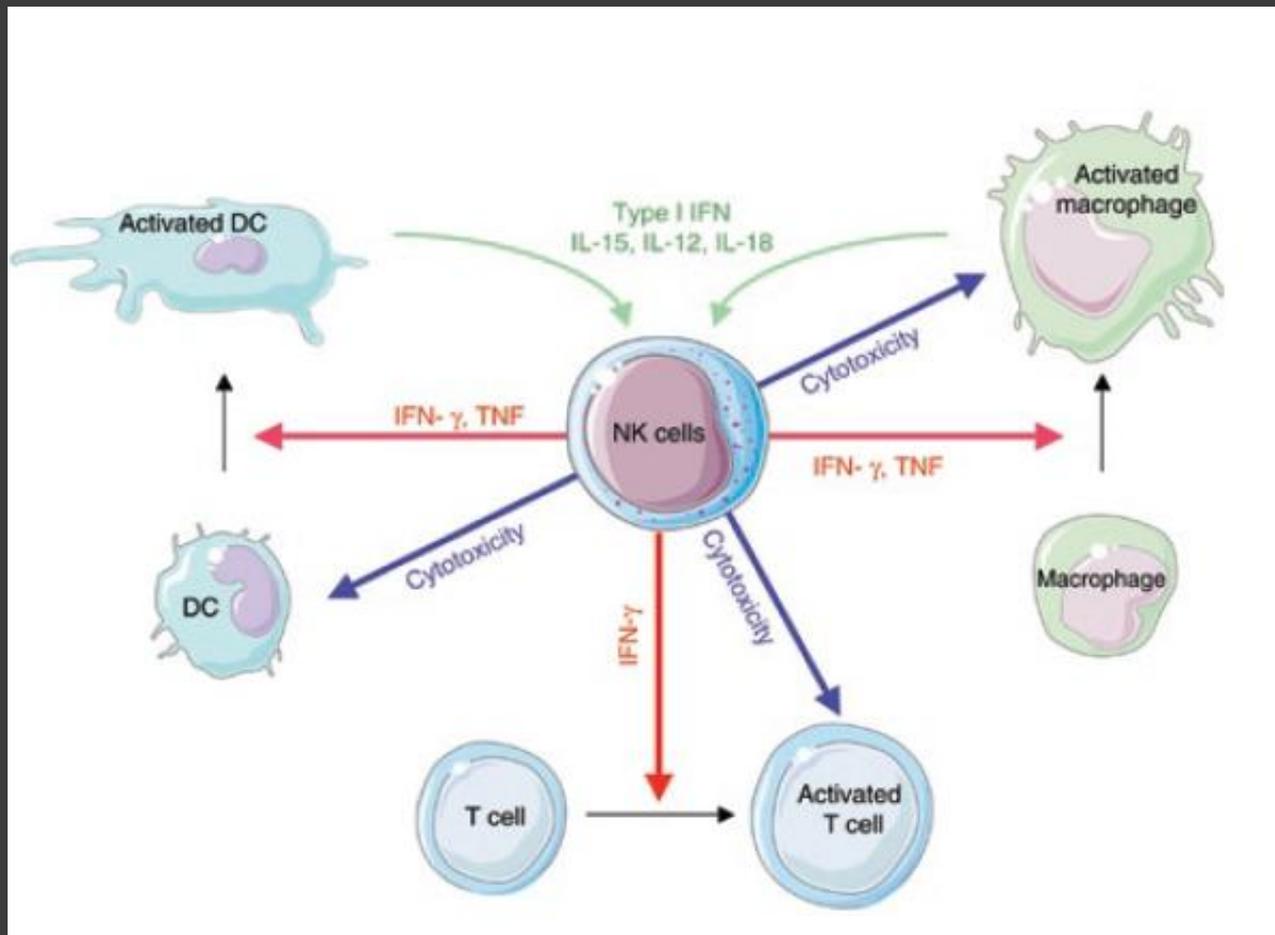
⦿ Reconocimiento de lo no propio (*non self*)



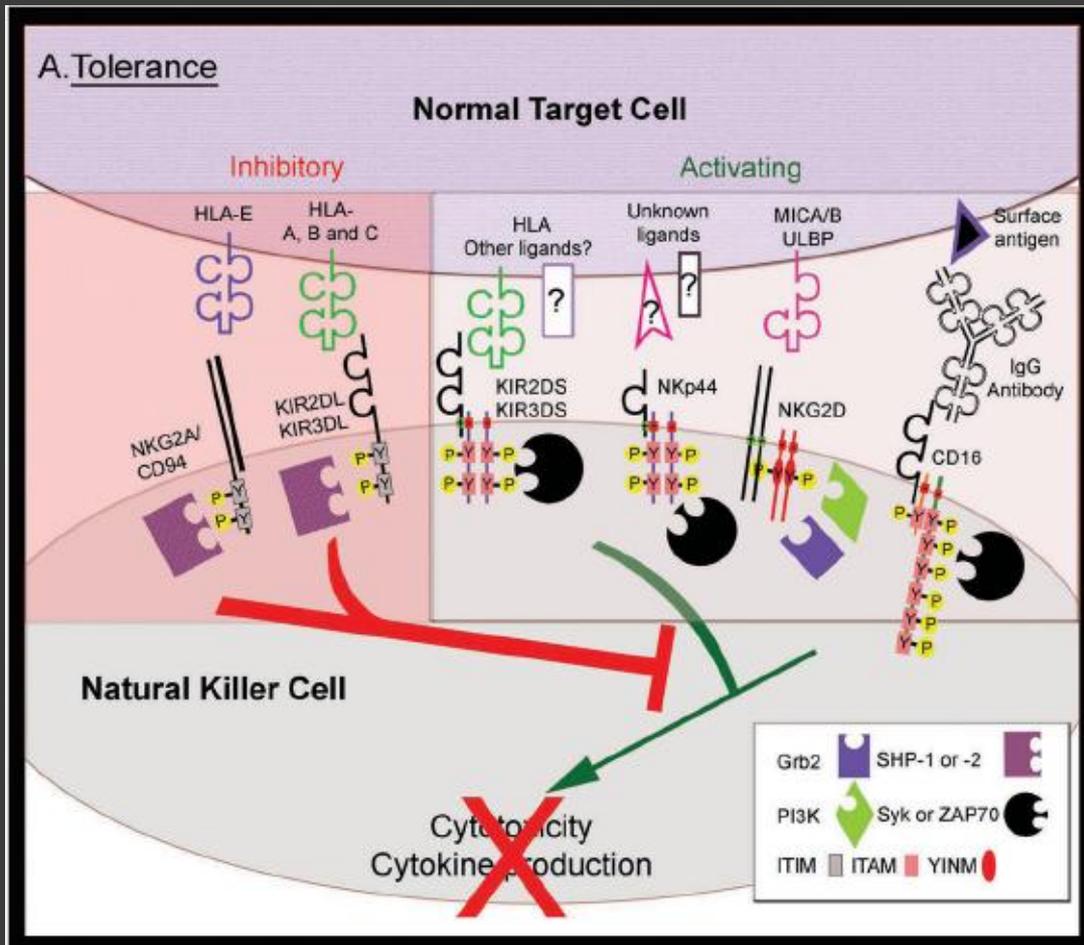
Receptores de células NK



Regulación de la respuesta inmune por los NK



CELULAS NK

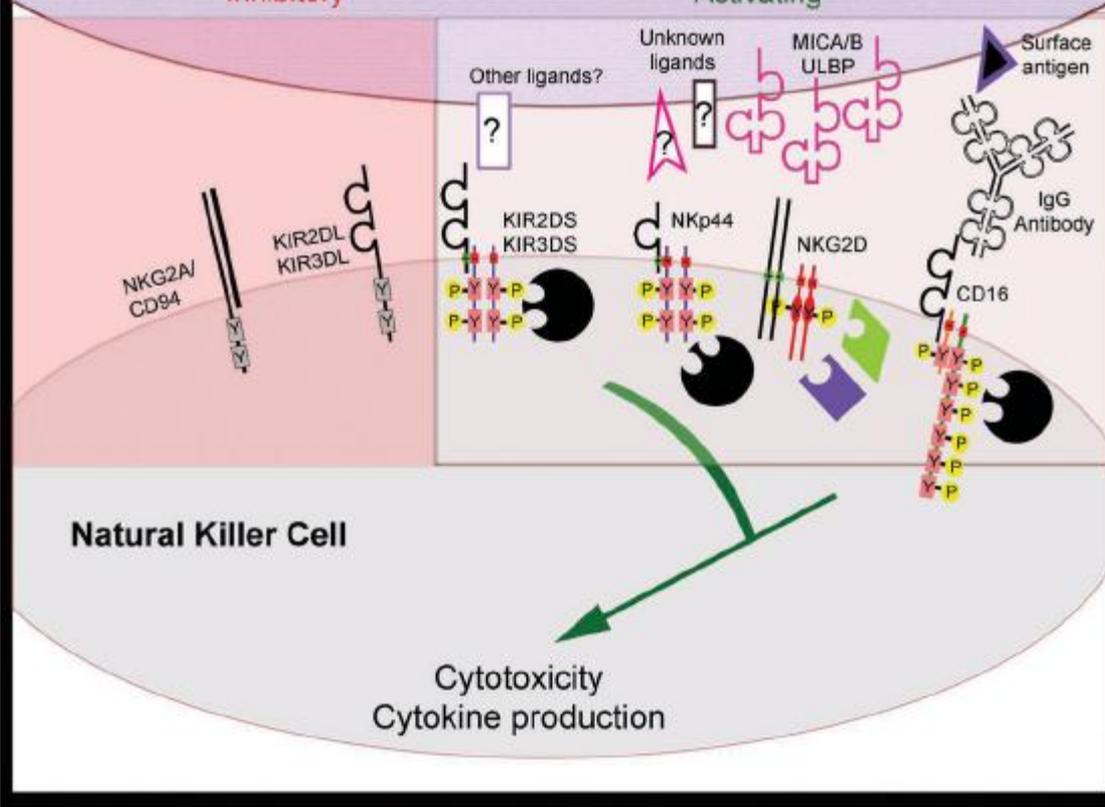


B. Activation

Abnormal Target Cell

Inhibitory

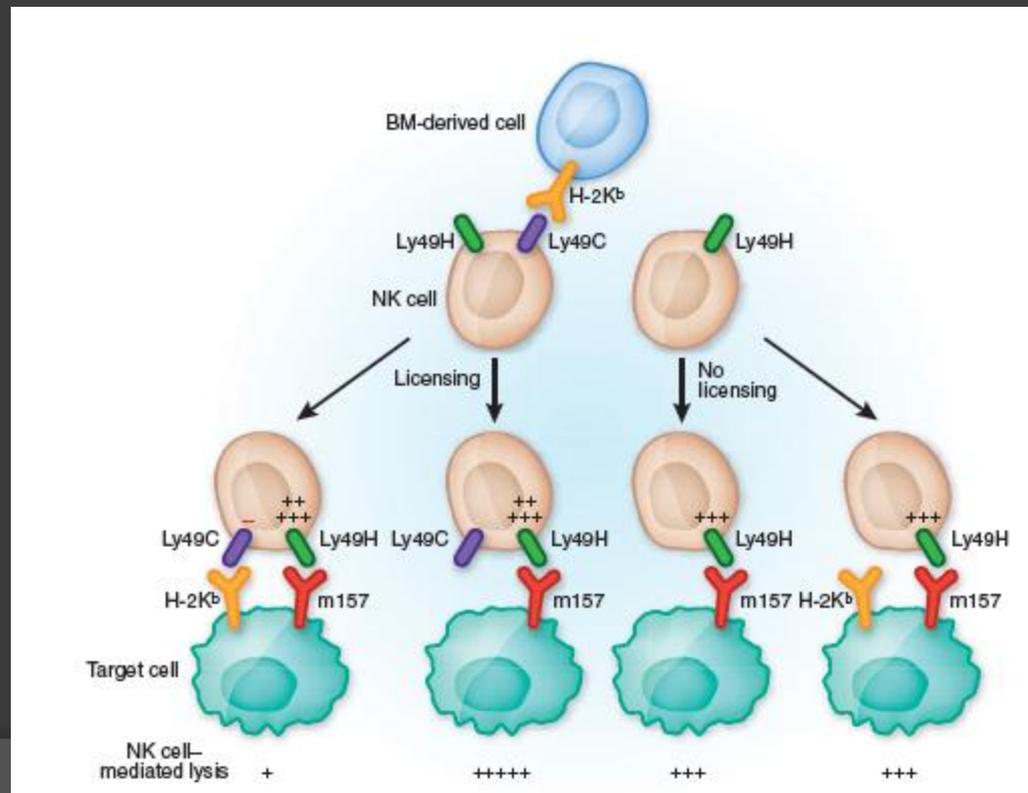
Activating



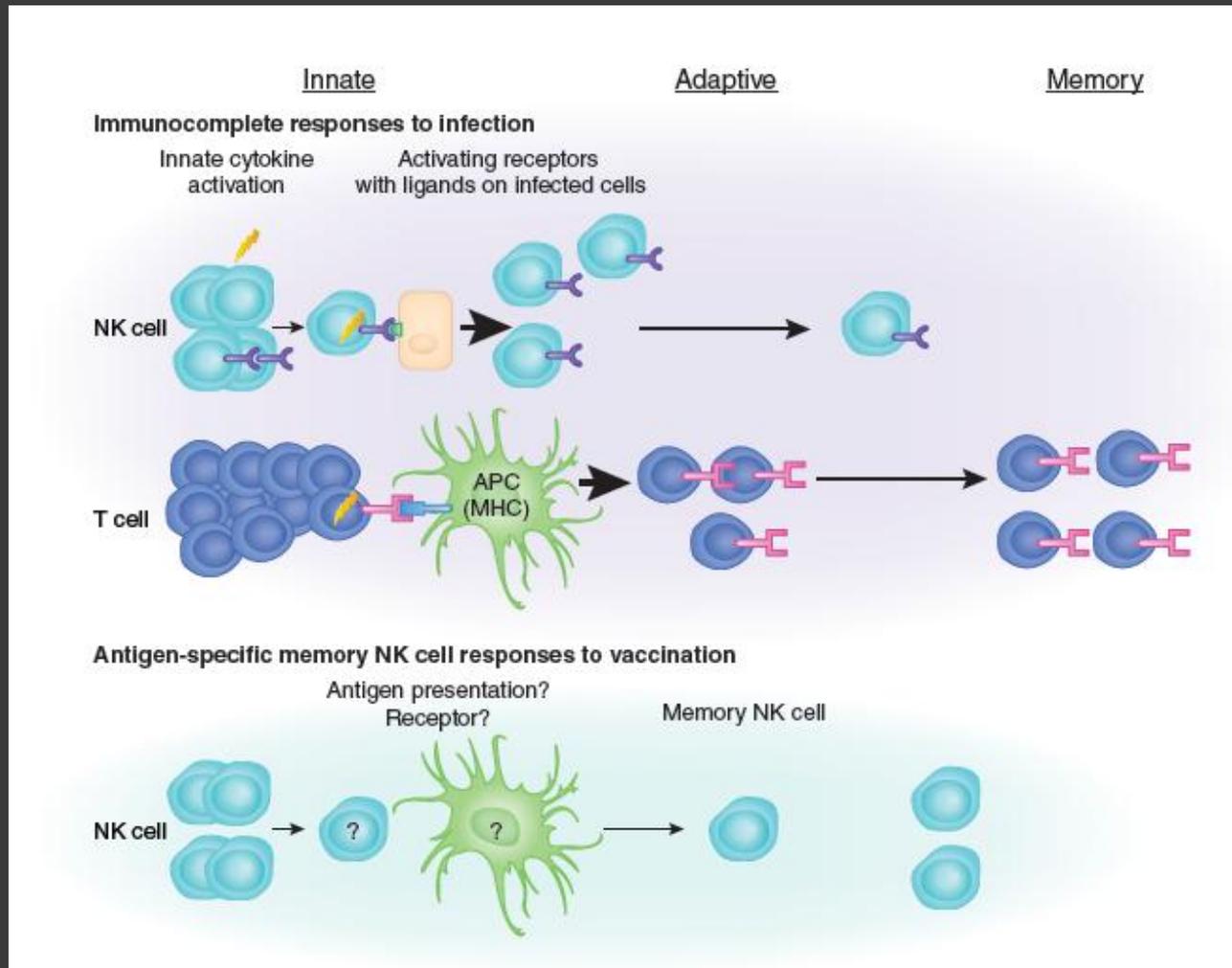
Natural Killer Cell

Cytotoxicity
Cytokine production

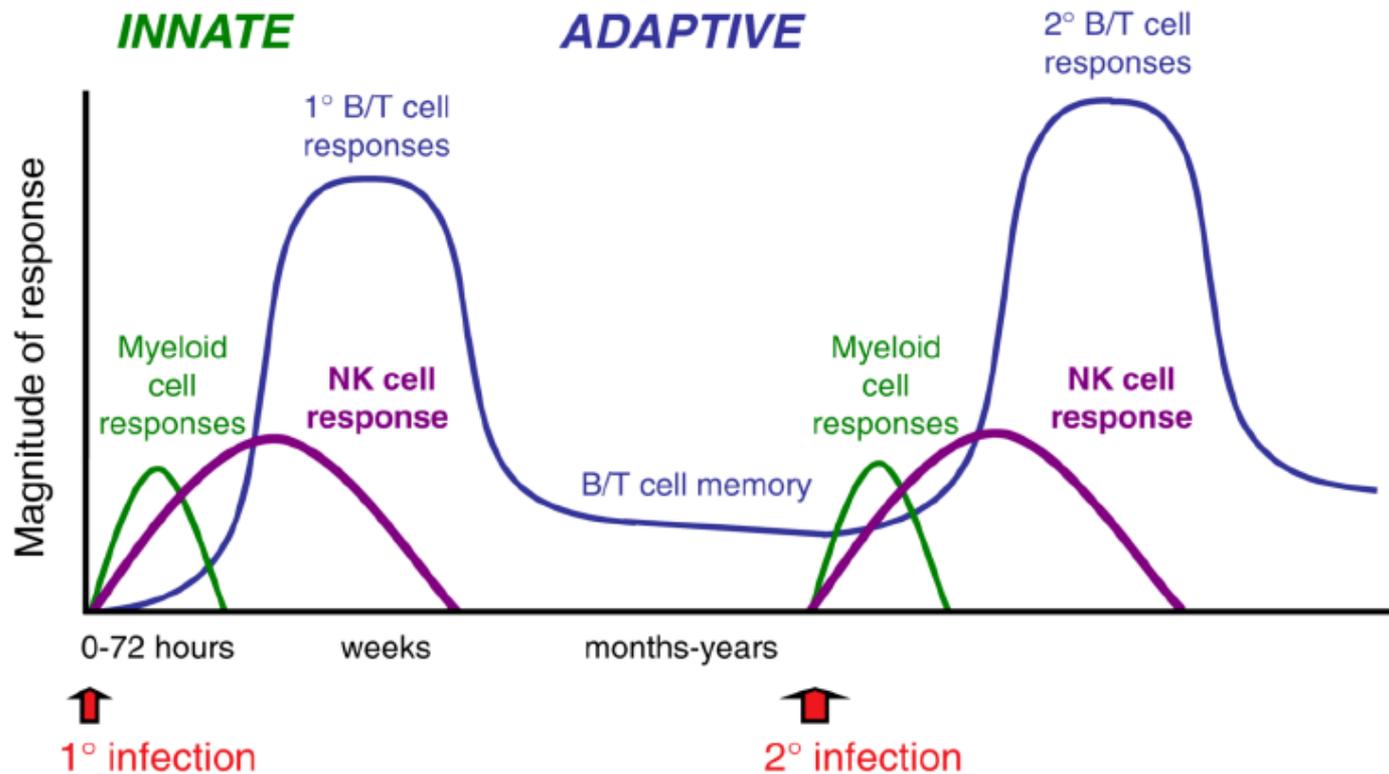
Diferencias en la respuesta de los NK con o sin permiso para matar



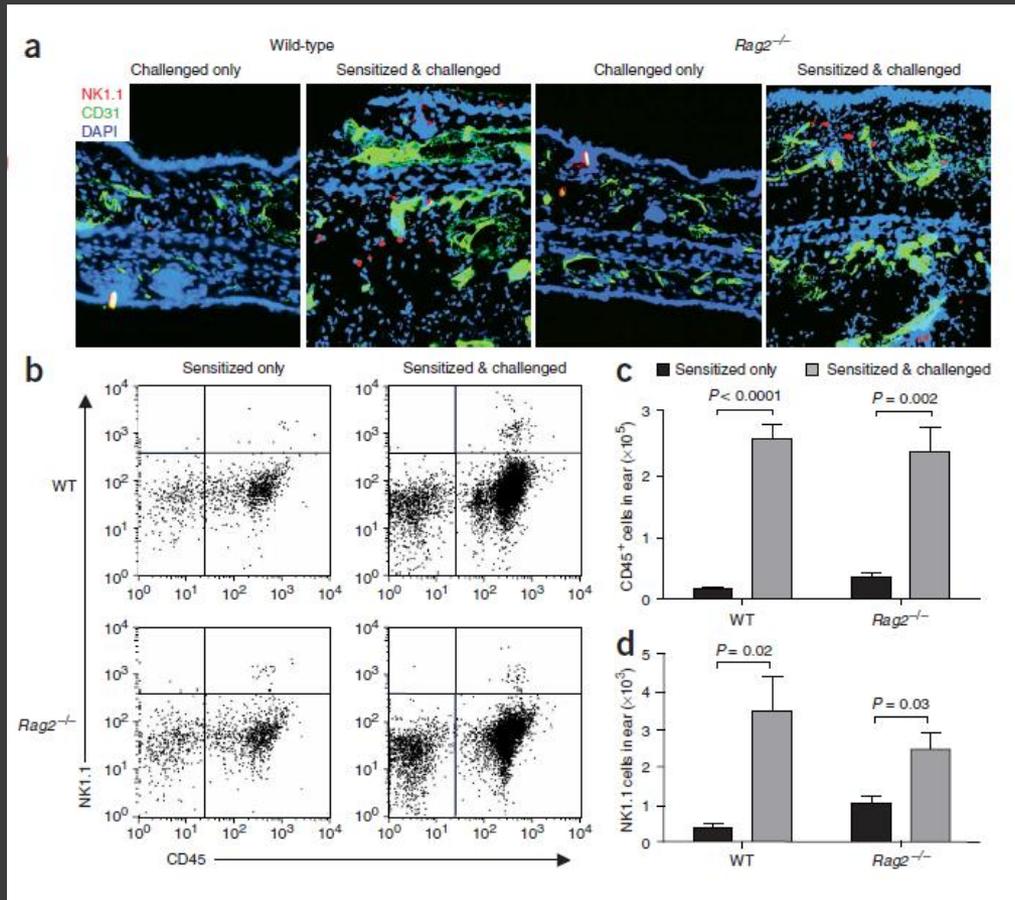
Memoria en la Inmunidad Innata



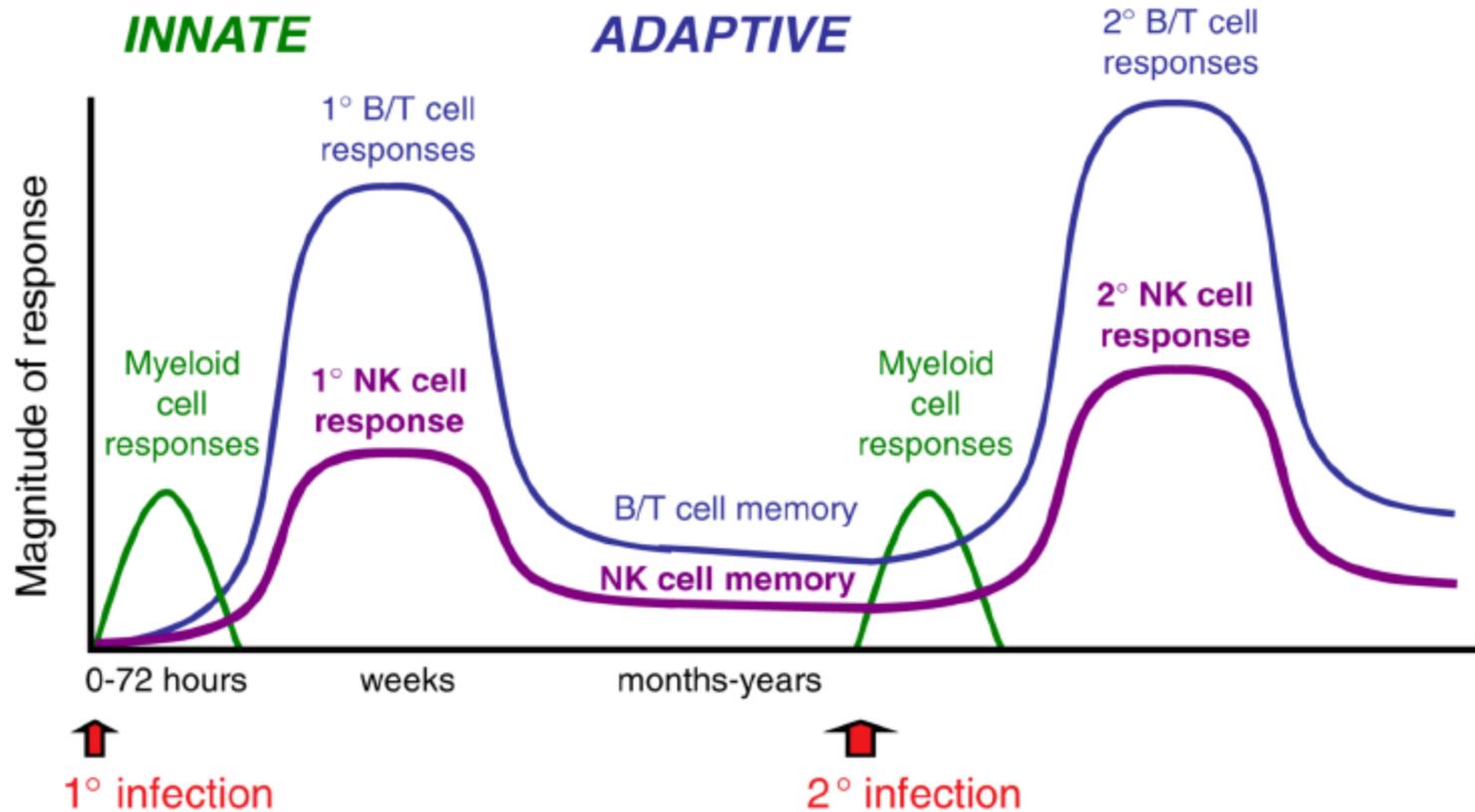
Traditional model



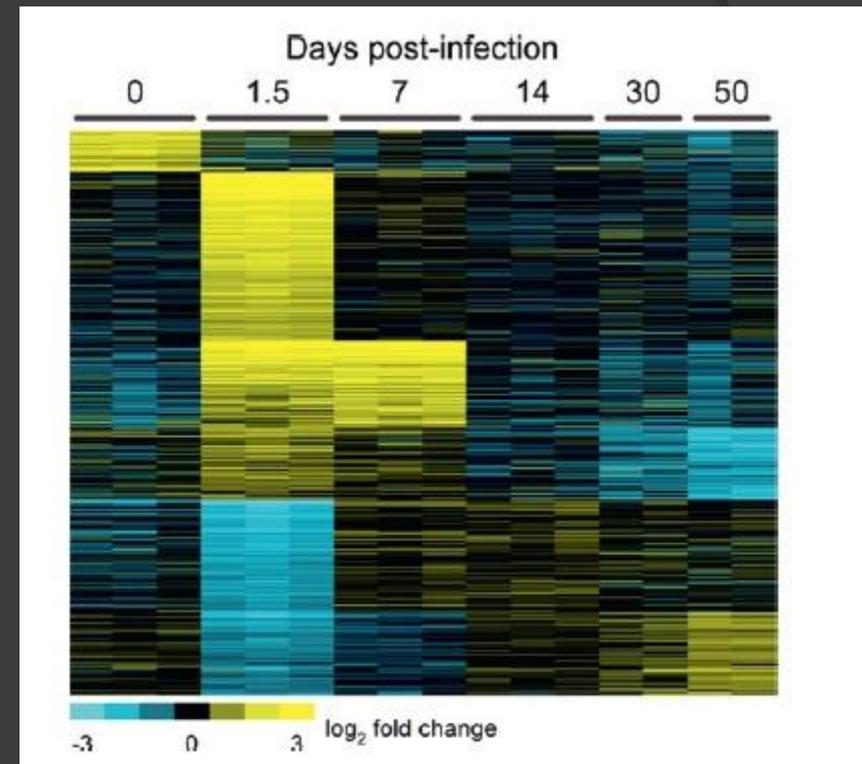
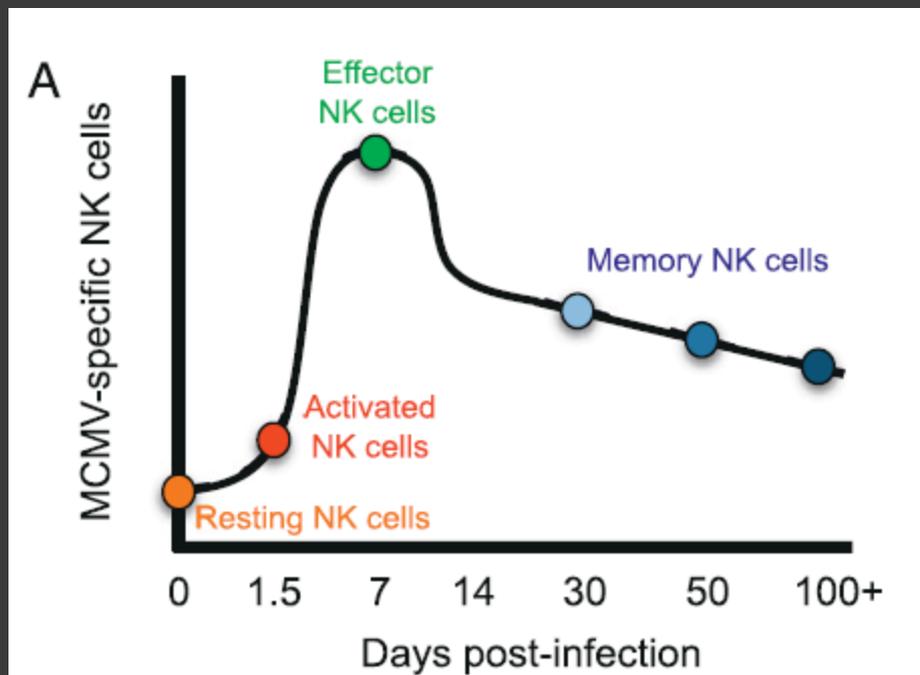
The findings presented here have demonstrated a previously unknown function for NK cells: the ability to acquire selective memory of at least three chemically distinct foreign molecular entities (DNFB, OXA and picryl chloride).



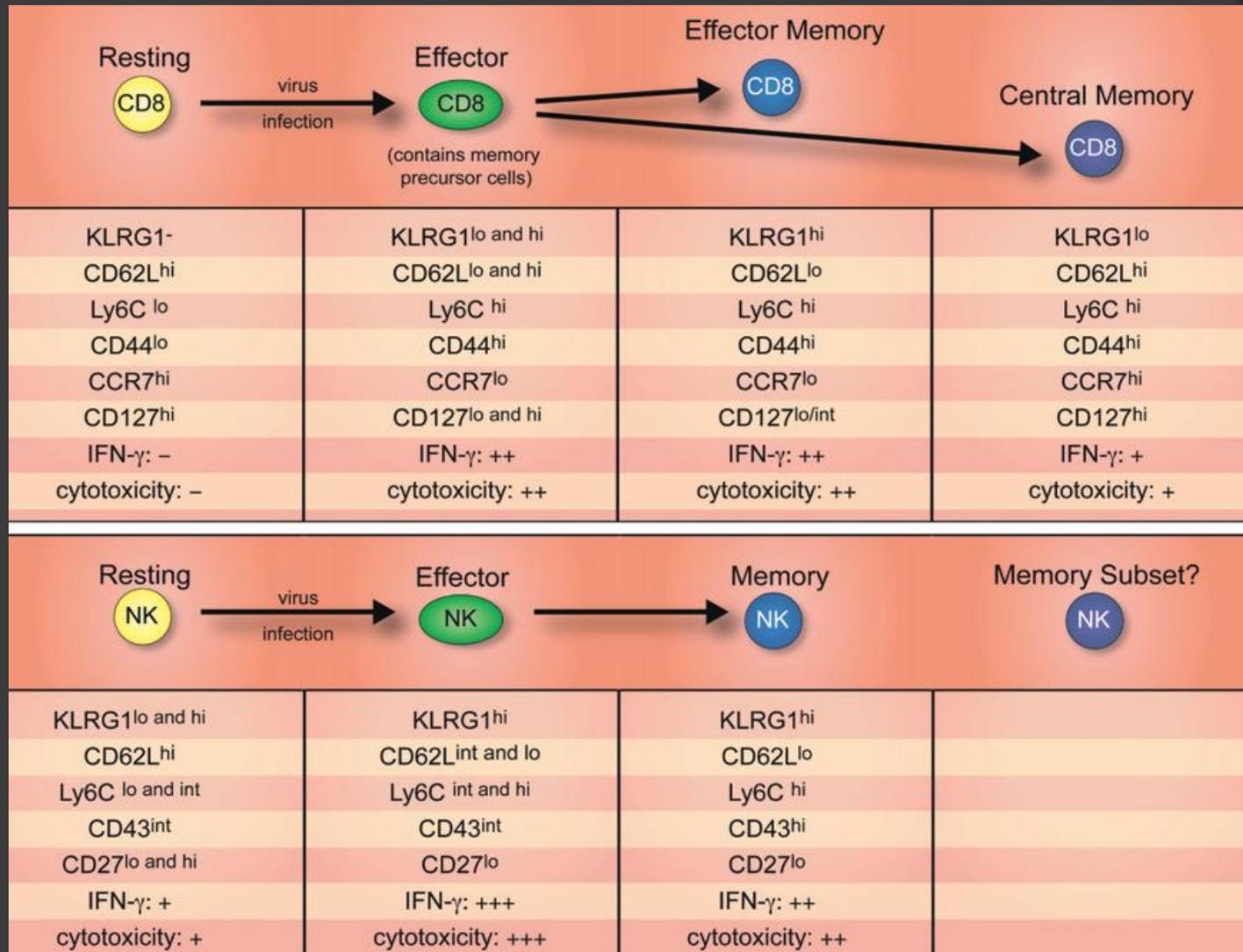
Revised model



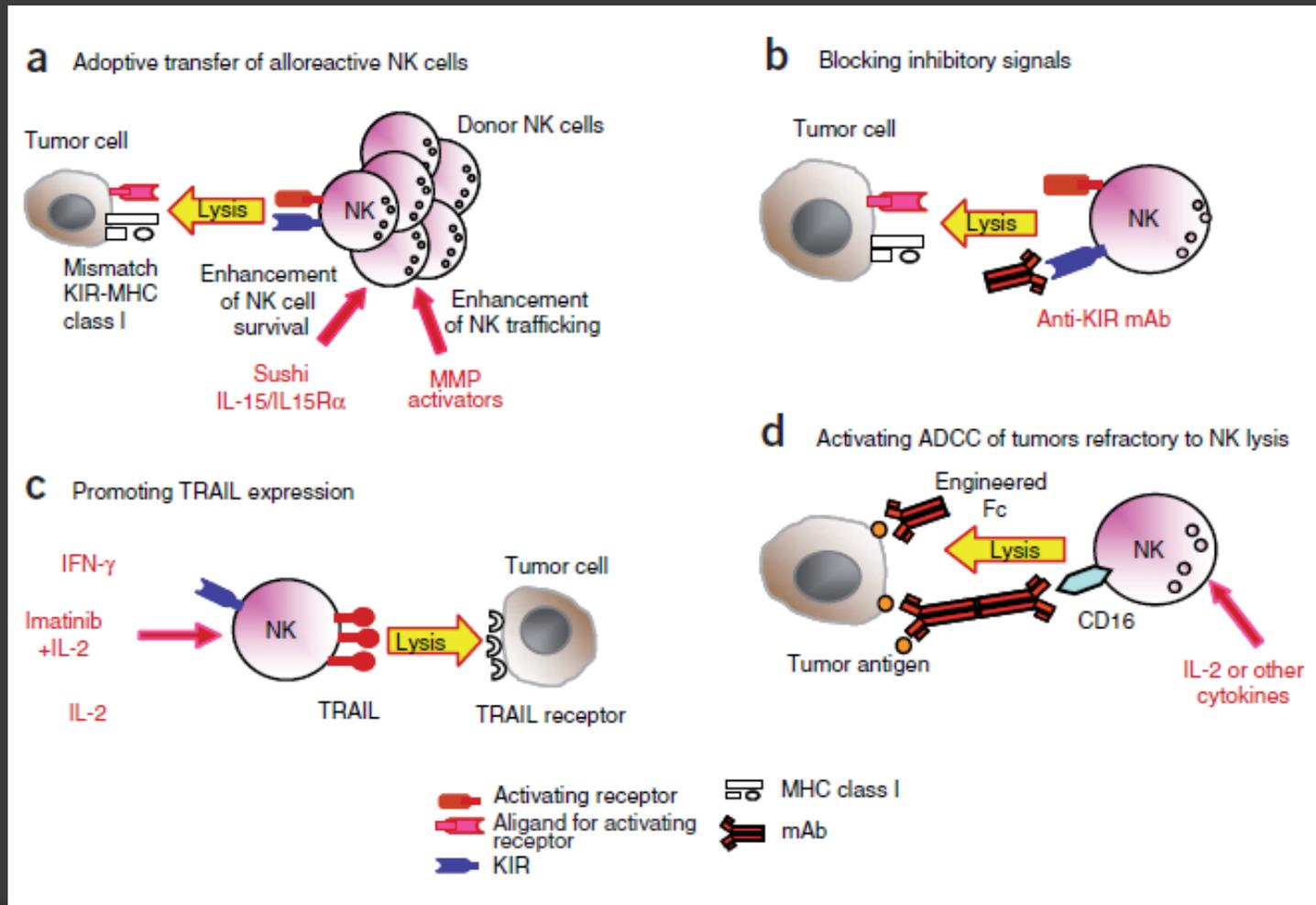
Memoria en la Inmunidad Innata



Memoria en la Inmunidad Innata



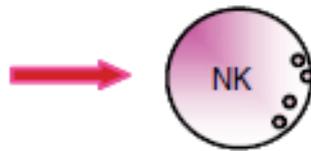
Estrategias para aprovechar las funciones de los NK en cáncer



Estrategias para aprovechar las funciones de los NK en cáncer

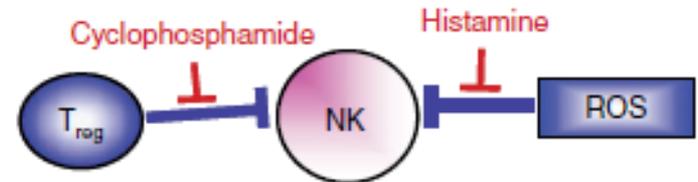
e Drugs

Thalidomide
Imatinib
TLR±cytokines

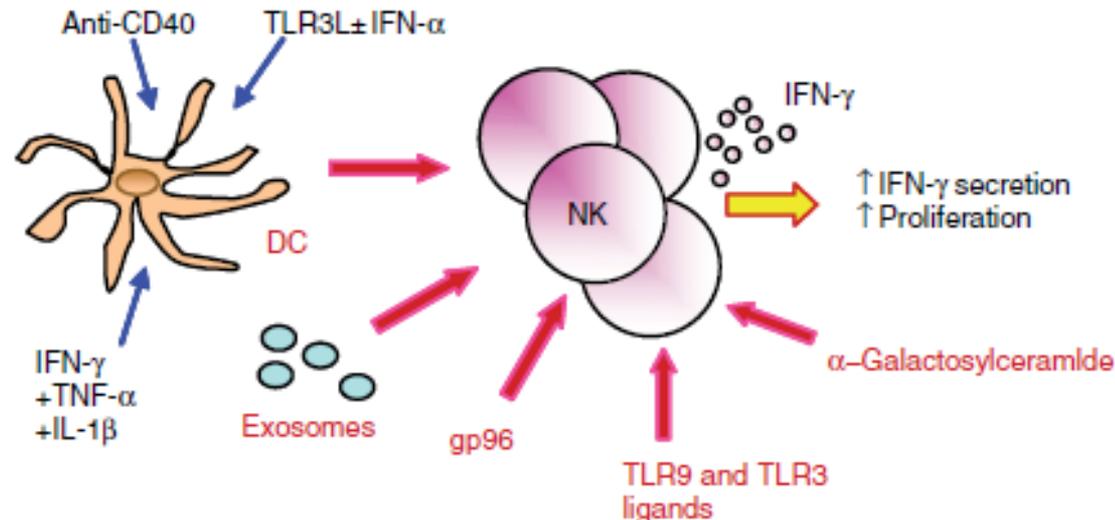


↑ Survival
↑ Proliferation
↑ Activation

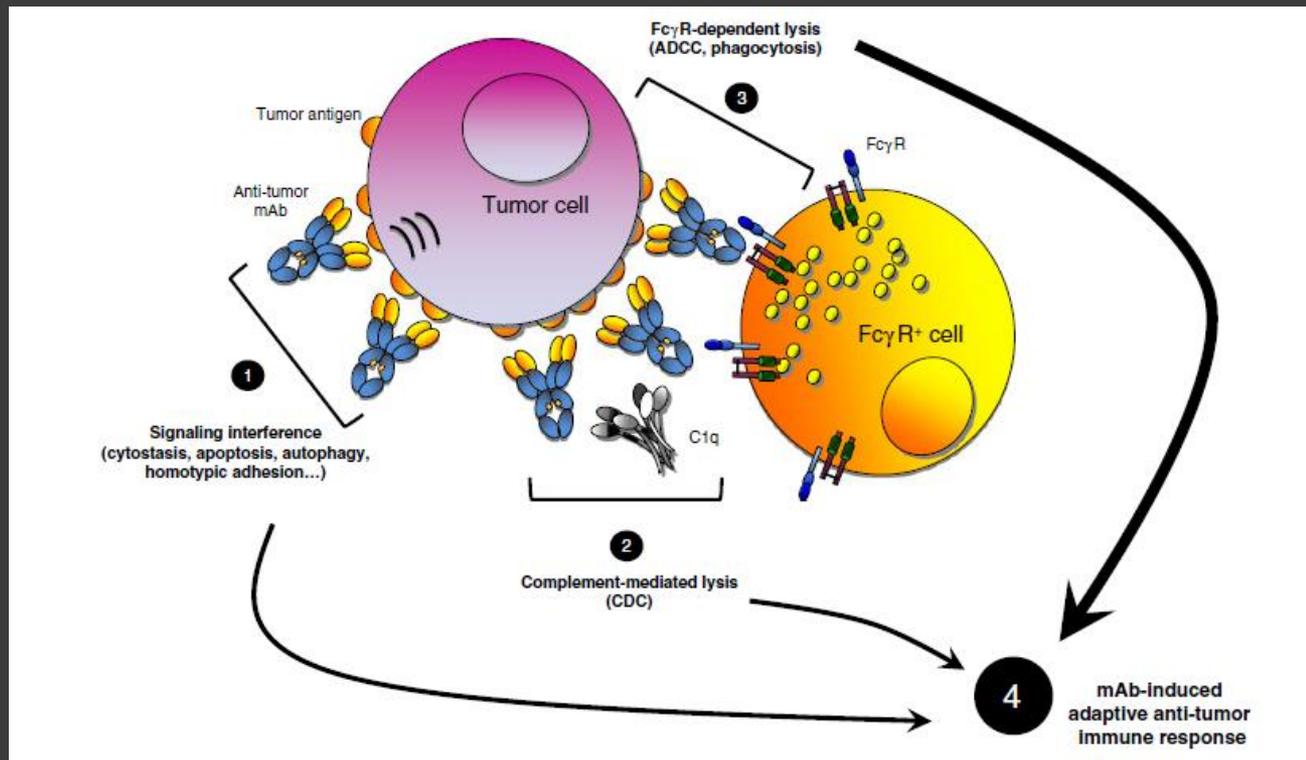
f Blocking immunosuppressive mechanisms in tumor susceptible to NK lysis



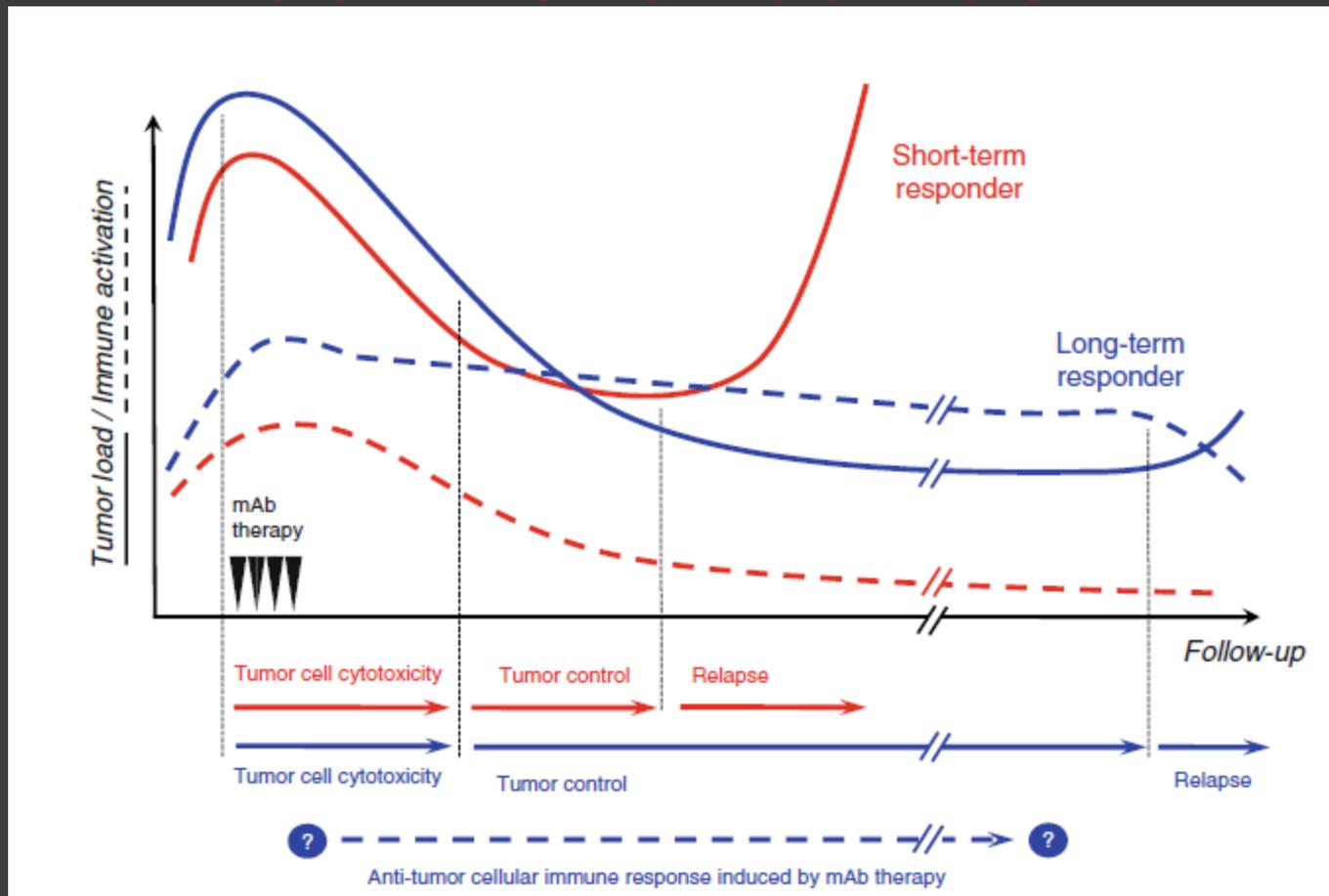
g Vaccines



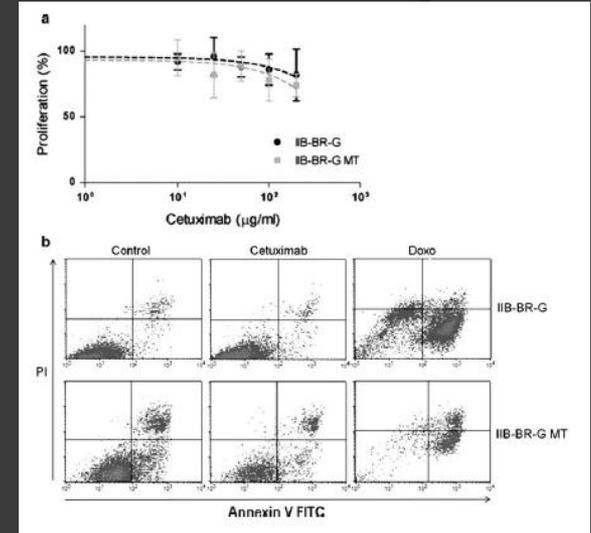
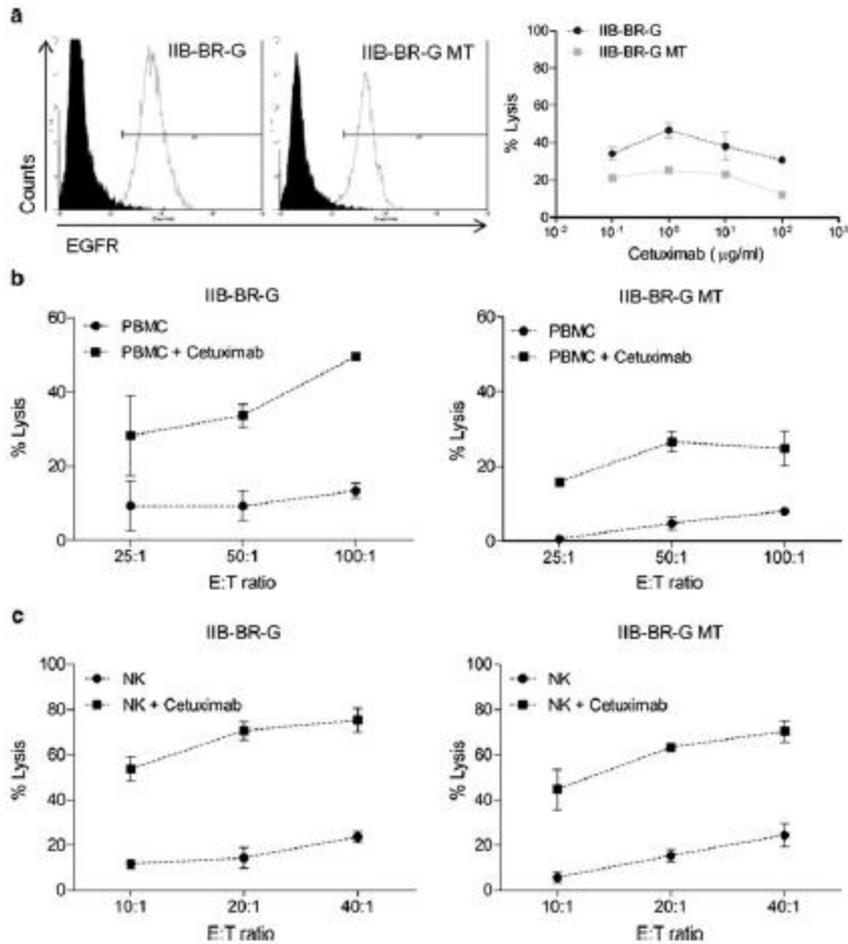
Mecanismos de acción de AcM antitumorales



Cinética de mecanismos de acción de AcM en terapia contra el cáncer

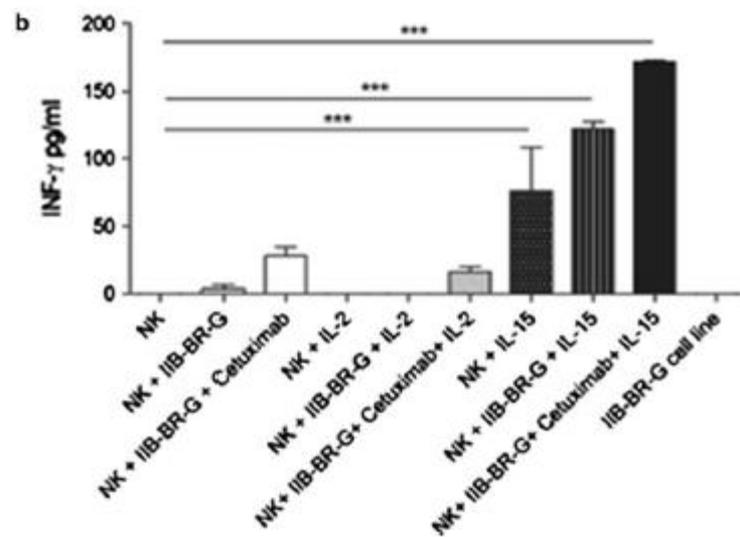
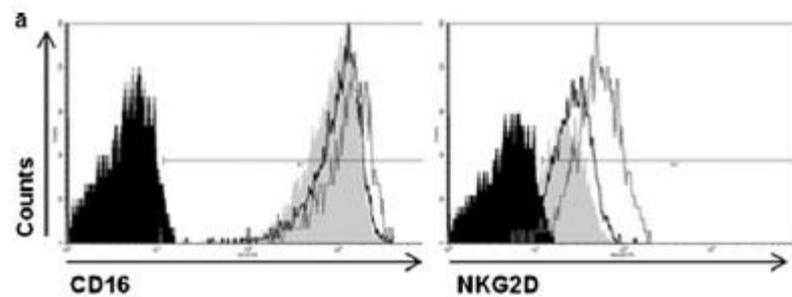
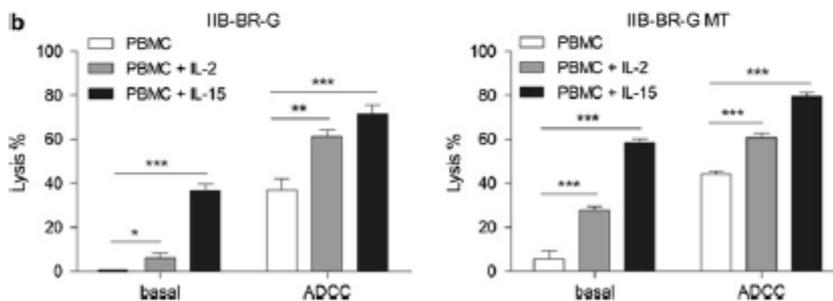
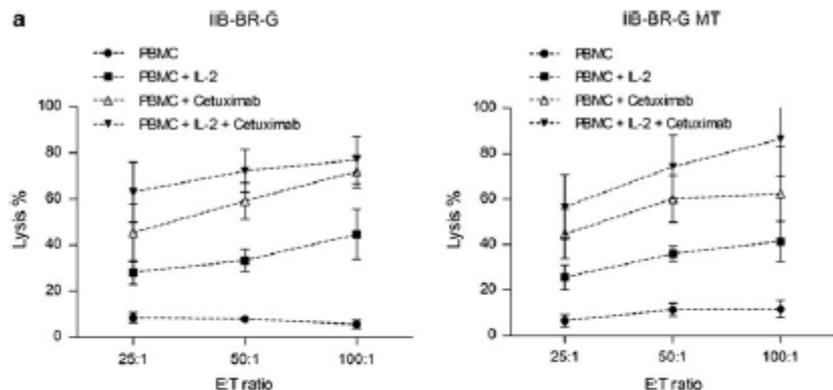


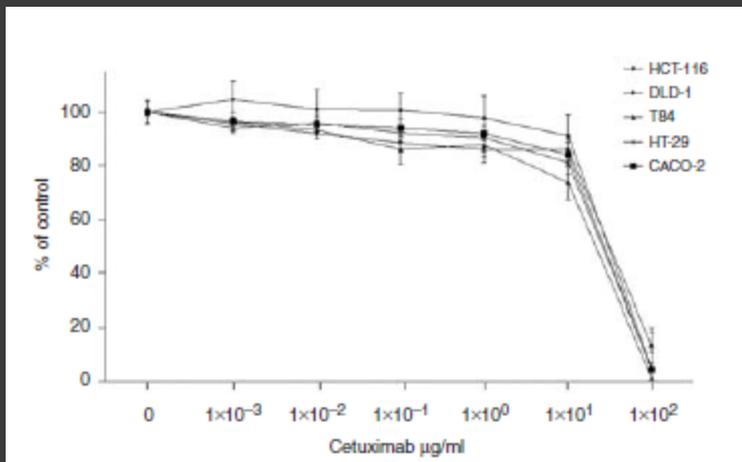
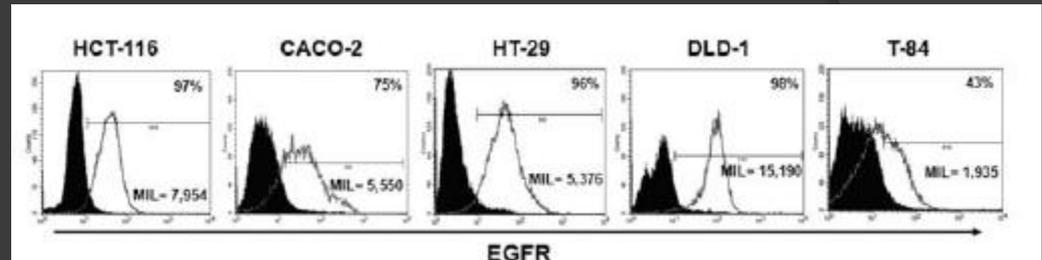
● *Nuestra experiencia*



IL-15 and IL-2 increase Cetuximab-mediated cellular cytotoxicity against triple negative breast cancer cell lines expressing EGFR

M. P. Roberti · M. M. Barrio · A. I. Bravo ·
 Y. S. Rocca · J. M. Arriaga · M. Bianchini ·
 J. Mordoh · E. M. Levy





Cetuximab-mediated cellular cytotoxicity is inhibited by HLA-E membrane expression in colon cancer cells

15(2) (2009) 91–100
 © SAGE Publications 2009
 ISSN 1753-4259 (print)
 10.1177/1753425908101404

Estrella Mariel Levy¹, Gabriela Sycz¹, Juan Martin Arriaga¹, María Marcela Barrio¹,
 Erika María von Euw¹, Sergio Bayo Morales³, Mariana González⁴, José Mordoh^{1,2}, Michele Bianchini¹

