

# PARTE I

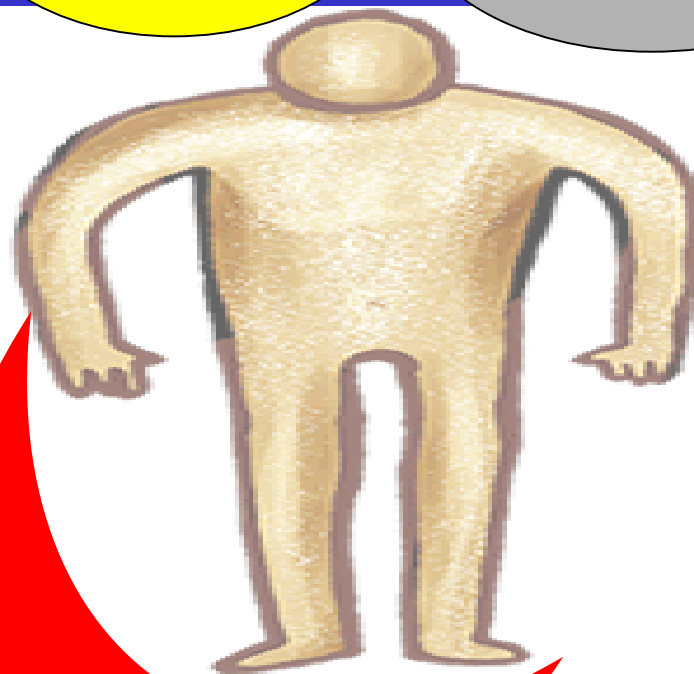
Respuesta Inmune:  
la confluencia de dos  
estrategias diferentes

**VIRUS**

**BACTERIAS**

**PARASITOS**

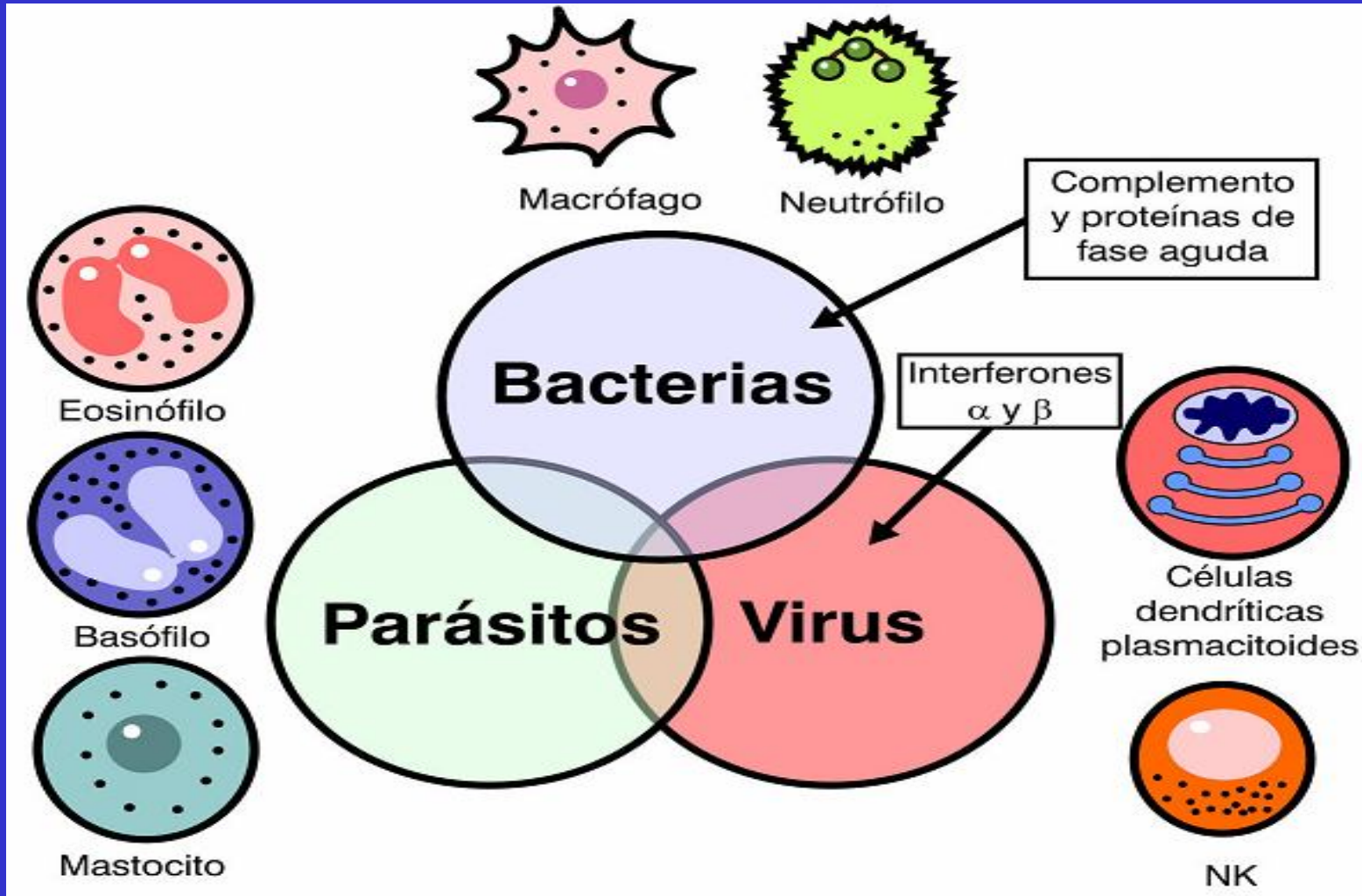
**HONGOS**



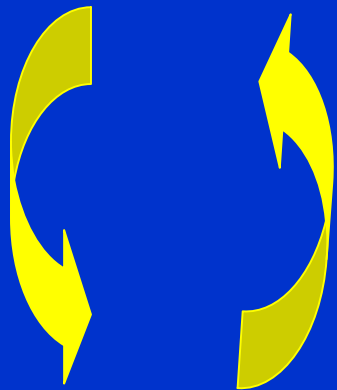
**TUMORES**

**Autoreactividad**

# Redundancia y especialización en la respuesta inmune innata anti-infecciosa



**INMUNIDAD  
INNATA**



**INMUNIDAD  
ADAPTATIVA**

**Barreras naturales (piel y mucosas)**

**Complemento**

**Proteínas de fase aguda**

**Interferones de tipo I**

**Neutrófilos**

**Eosinófilos**

**Mastocitos**

**Monocitos y Macrófagos**

**Células dendríticas**

**Células parenquimatosas**

**Linfocitos T**

**Linfocitos B**

Inmunidad innata y  
adaptativa: dos maneras  
diferentes de “ver” a  
los patógenos

INMUNIDAD  
INNATA

INMUNIDAD  
ADAPTATIVA

*¿Qué es lo que reconocen?*

**Inmunidad innata**

- Reconoce motivos Compartidos (PMAPs)
- Un centenar de receptores

```
graph LR; A[Inmunidad innata] --> B[Reconoce motivos Compartidos (PMAPs)]; A --> C[Un centenar de receptores];
```

**Inmunidad adquirida**

- Reconoce motivos Singulares (epitopes)
- Un centenar de millones de receptores

```
graph LR; D[Inmunidad adquirida] --> E[Reconoce motivos Singulares (epitopes)]; D --> F[Un centenar de millones de receptores];
```

# Los RRP (receptores de reconocimiento de patrones) reconocen PMAP (patrones moleculares asociados a patógenos)

## Características de los PMAP

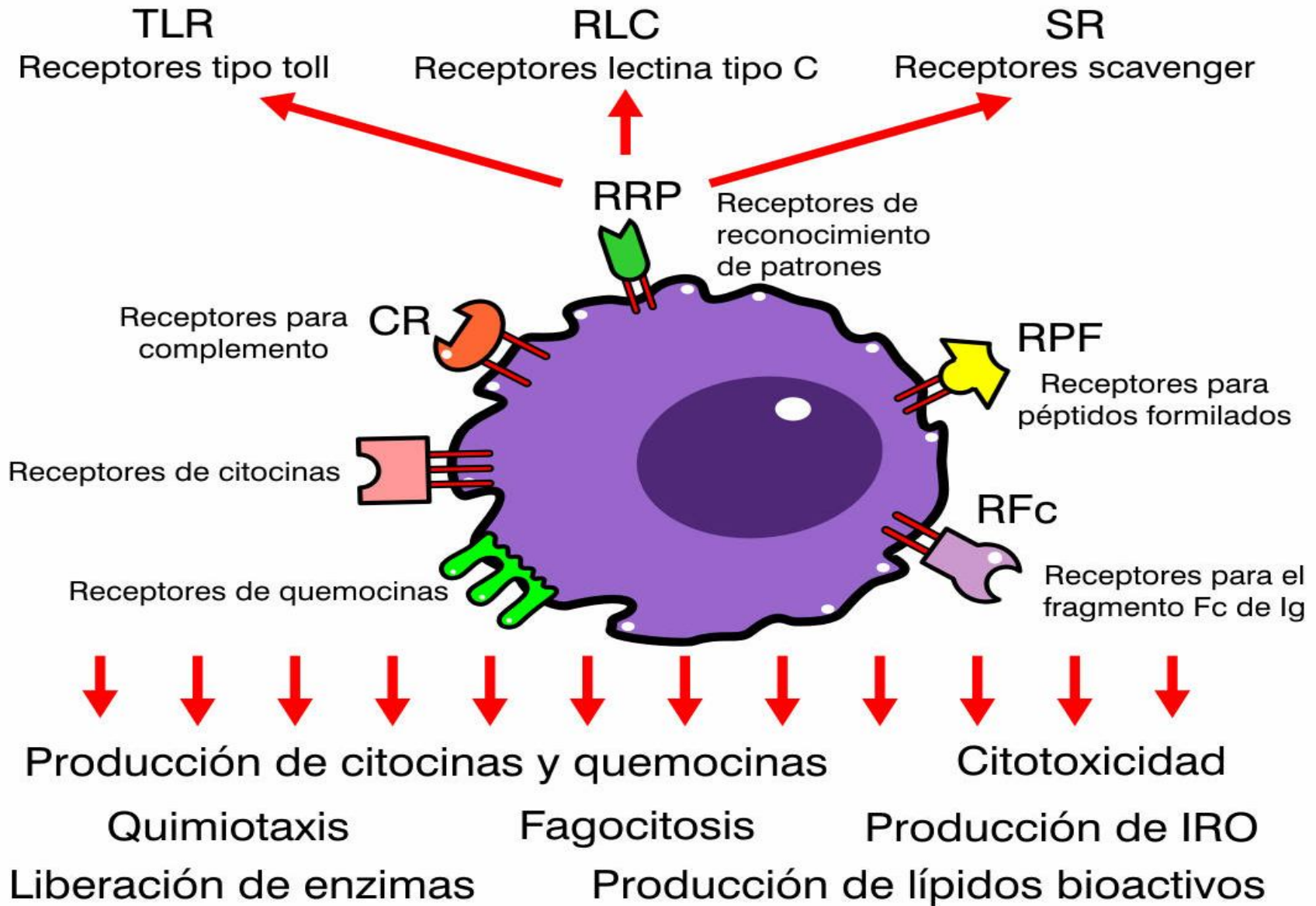
- son patrimonio de los patógenos pero no de sus huéspedes
- son esenciales para la supervivencia o patogenicidad del microorganismo
- son estructuras invariantes compartidas por clases enteras de patógenos (conservadas evolutivamente)

## Ejemplos de PMAPs

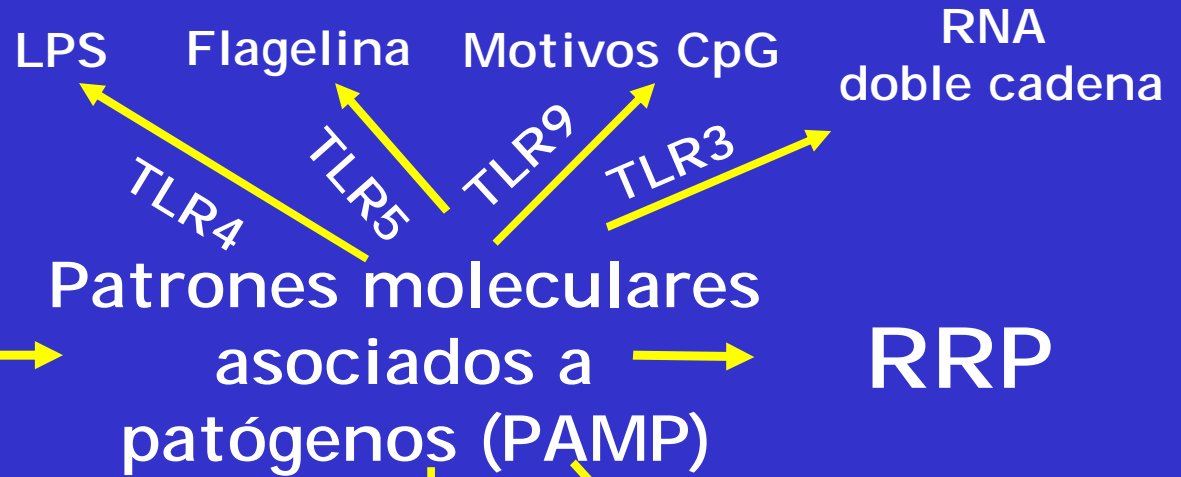
- ✓ LPS
- ✓ Peptidoglicano
- ✓ Acido lipoteicoico
- ✓ Arreglos de manosa (oligosacáridos microbianos)
- ✓ DNA conteniendo motivos CpG no metilados
- ✓ RNA doble cadena



# ACTIVACIÓN DE CÉLULAS DE LA INMUNIDAD INNATA



Inmunidad innata



RRP

- receptores de manosa (MR, CD206)
- DC-SIGN (CD 209)
- DEC-205 (CD205)
- BCDA-2
- DECTIN-1
- DCIR
- DCAL-1
- C-LEC
- Langerin (CD207)



Inmunidad adaptativa

Epitopes antigénicos

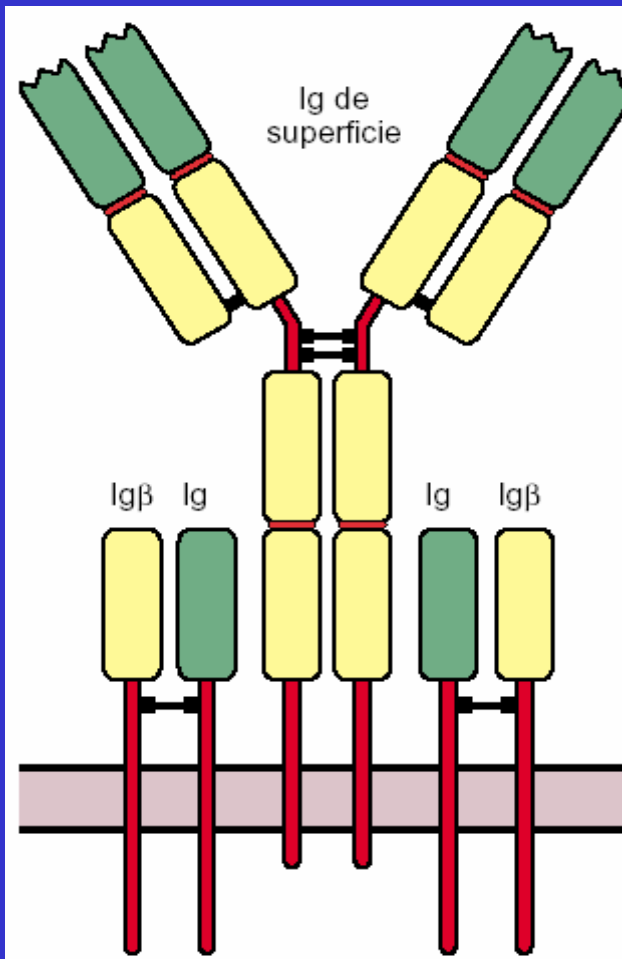
TCR  
BCR

**INMUNIDAD  
ADAPTATIVA**

→ Epitopes  
antigénicos →

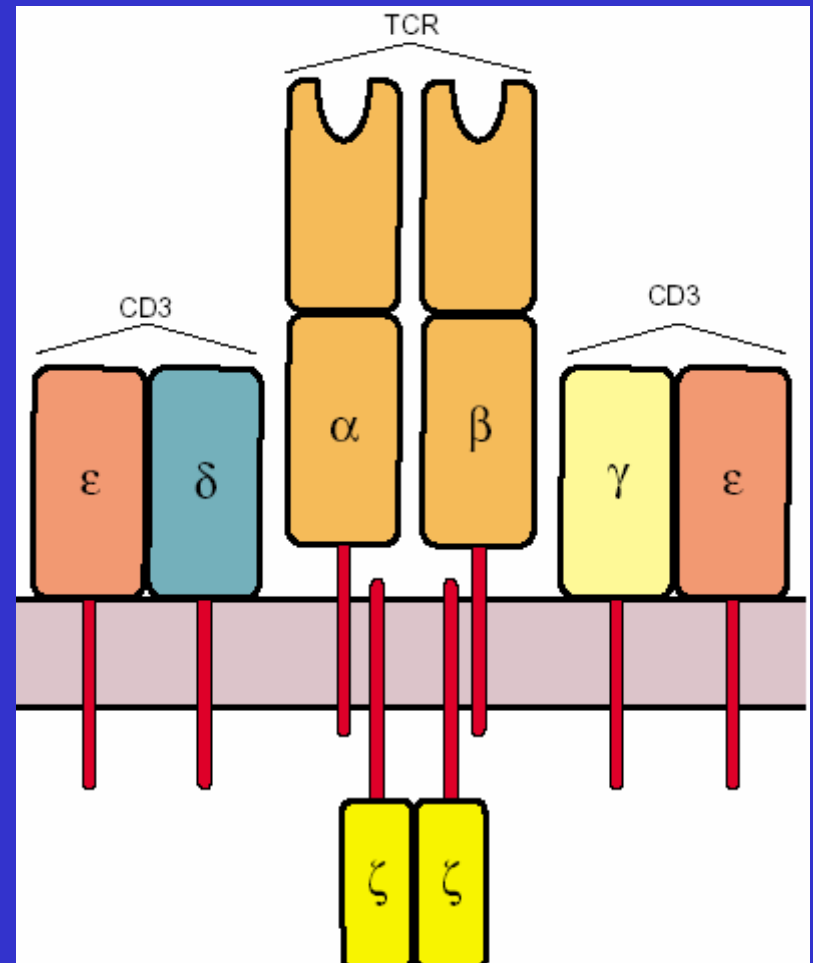
**TCR  
BCR**

Centenares de  
millones de  
receptores  
diferentes



**≠**

**CMH  
CPA**



**Una estrategia  
única para generar  
diversidad**

**INMUNIDAD  
ADAPTATIVA**

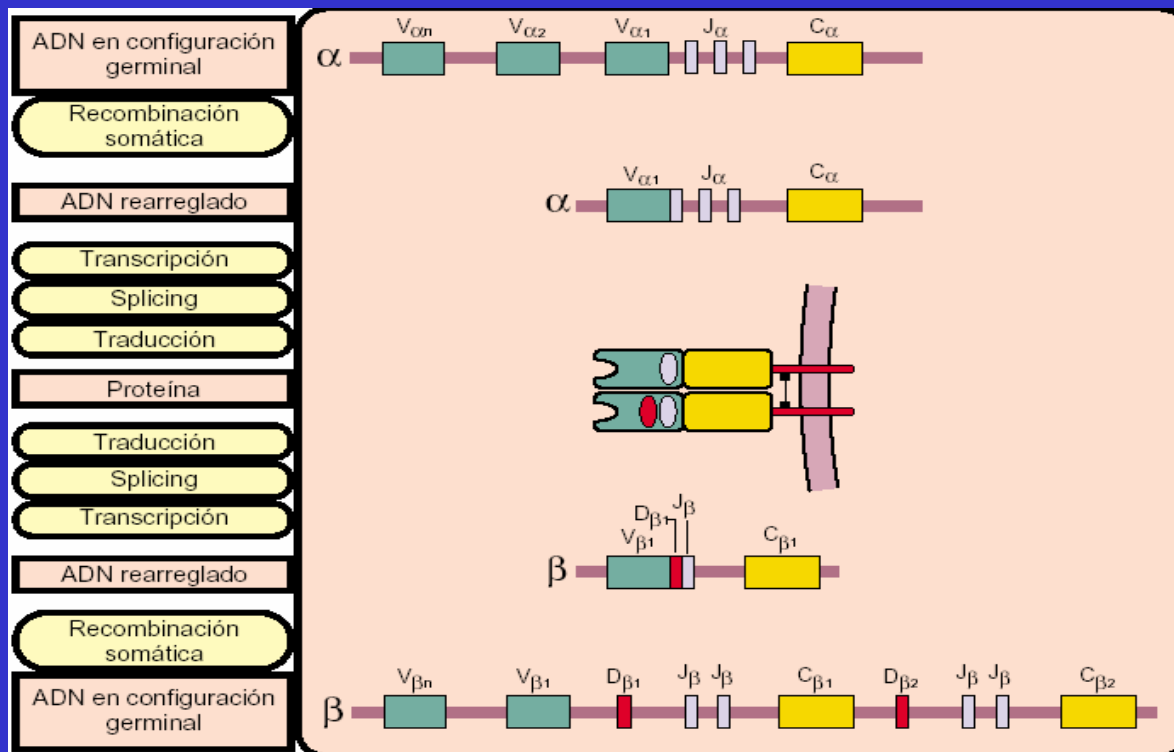
Epitopes  
antigénicos

**TCR  
BCR**

Centenares de  
millones de  
receptores  
diferentes

Se generan antes del  
contacto con el  
antígeno

Ontogenia. Órganos  
linfáticos primarios



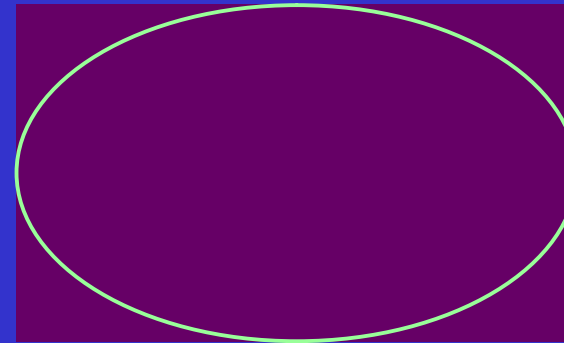
**Una estrategia  
única de migración**

**INMUNIDAD  
ADAPTATIVA**

Epitopes  
antigénicos

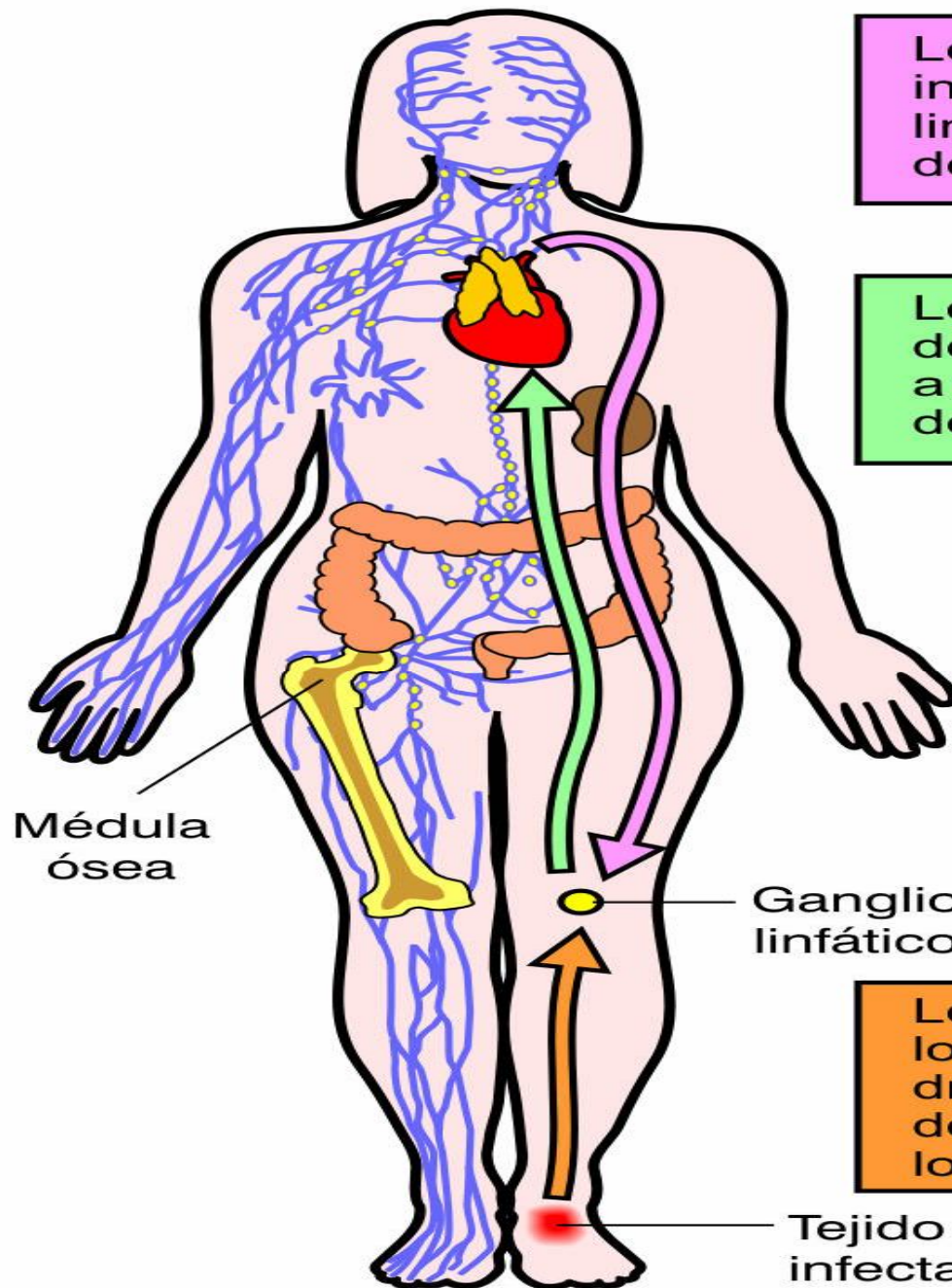
**TCR  
BCR**

Centenares de  
millones de  
receptores  
diferentes



Uno de cada 1000000 de  
linfocitos será capaz de  
reconocer un epitope dado

Los linfocitos B y T recirculan en  
forma permanente accediendo a  
los OLS en forma diaria desde la  
sangre: **aumentar la probabilidad  
de encontrar a su antígeno**



Los linfocitos vírgenes ingresan a los órganos linfáticos secundarios desde la sangre

Los linfocitos retornan, desde los vasos linfáticos a la sangre, a través del conducto torácico

Los antígenos acceden a los órganos linfáticos drenantes desde los sitios de infección a través de los linfáticos aferentes

Tejido periférico infectado



**Un proceso de expansión  
clonal realmente explosivo**

**INMUNIDAD  
ADAPTATIVA**

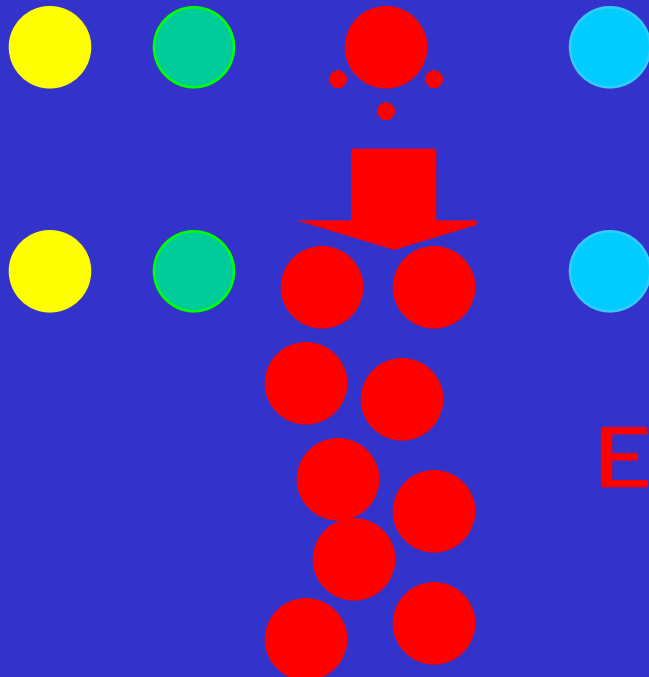
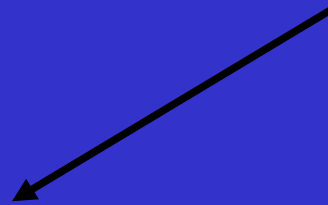
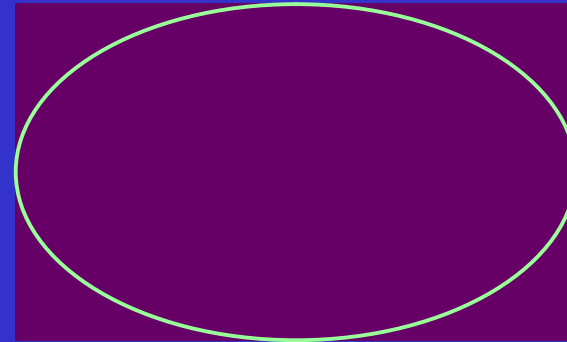


**Epitopes  
antigénicos**



**TCR  
BCR**

Centenares de  
millones de  
receptores  
diferentes



**Expansión clonal**

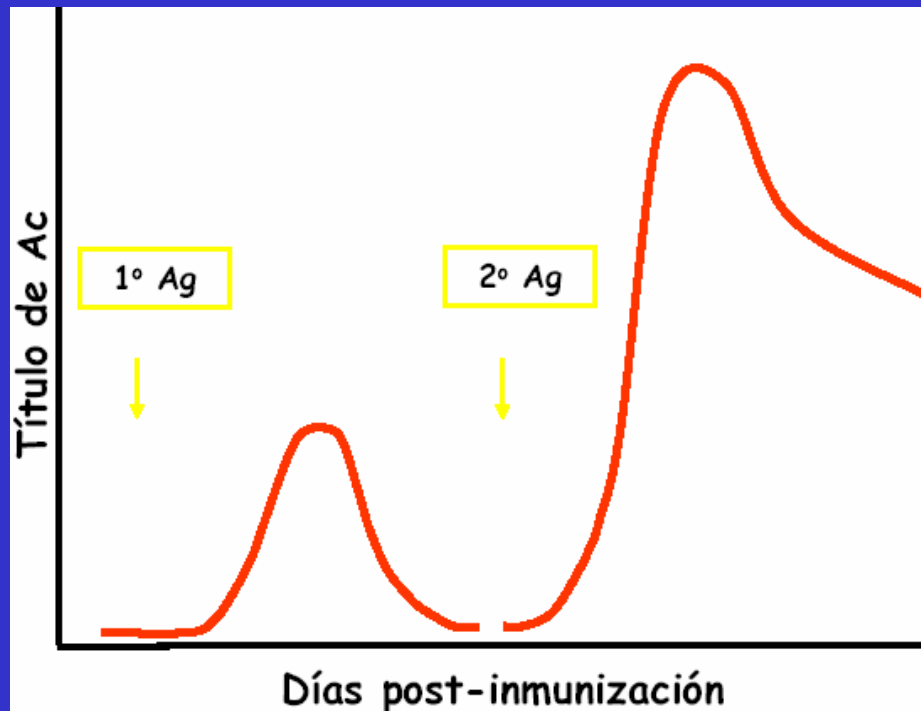
**Desarrollo de diferentes  
estrategias a efectos de combatir  
patógenos presentes en  
diferentes compartimentos**

B → Plasmocitos → Anticuerpos

TC<sub>4</sub><sup>+</sup> → Th1  
TC<sub>4</sub><sup>+</sup> → Th2  
TC<sub>4</sub><sup>+</sup> → T<sub>R</sub>  
TC<sub>4</sub><sup>+</sup> → Th17

TC<sub>8</sub><sup>+</sup> → Citotoxicidad y producción de citoquinas

**Recordar para  
responder en forma  
más rápida y  
eficiente: memoria  
inmunológica**



**Memoria Inmunológica: una respuesta diferente en cantidad y calidad**

# Epidemia de sarampión en las islas Faroe

1781 65 años sin infecciones 1846

**Presencia de anticuerpos en individuos vacunados contra viruela y poliomelitis por más de 50 años**

**Linfocitos T y B de memoria**

<b>INNATA</b>	<b>ADAPTATIVA</b>
<b>PMAP/RRP</b>	<b>Epitopes/TCR y BCR</b>
<b>Línea Germinal</b>	<b>Reordenamientos</b>
<b>No Expansión Clonal</b>	<b>Expansión Clonal</b>
<b>Fase Temprana</b>	<b>Fase Tardía</b>
<b>No Memoria</b>	<b>Memoria</b>
<b>No recirculan</b>	<b>Recirculan</b>



## PARTE II

Decodificar las propiedades del patógeno e inducir un perfil adecuado de respuesta: una función de la inmunidad innata

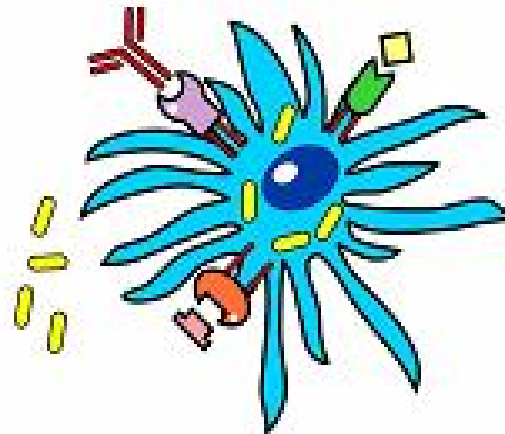
# Jerarquías en la presentación antigénica:

células presentadoras

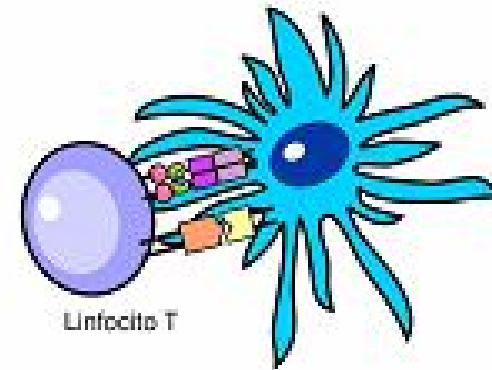
células presentadoras  
profesionales

células dendríticas

## Células dendríticas inmaduras y maduras



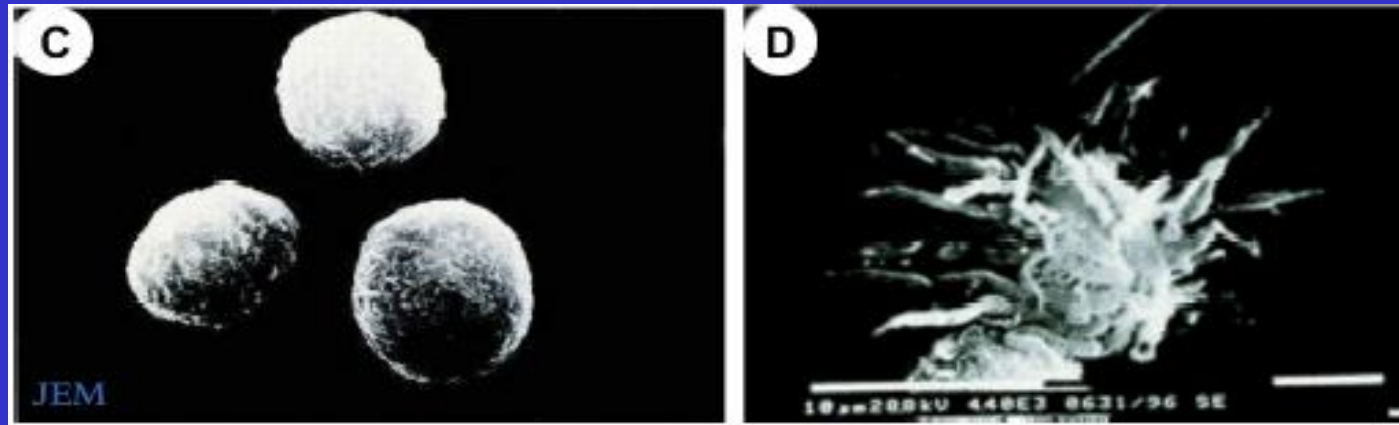
**INMADURAS**



**MADURAS**

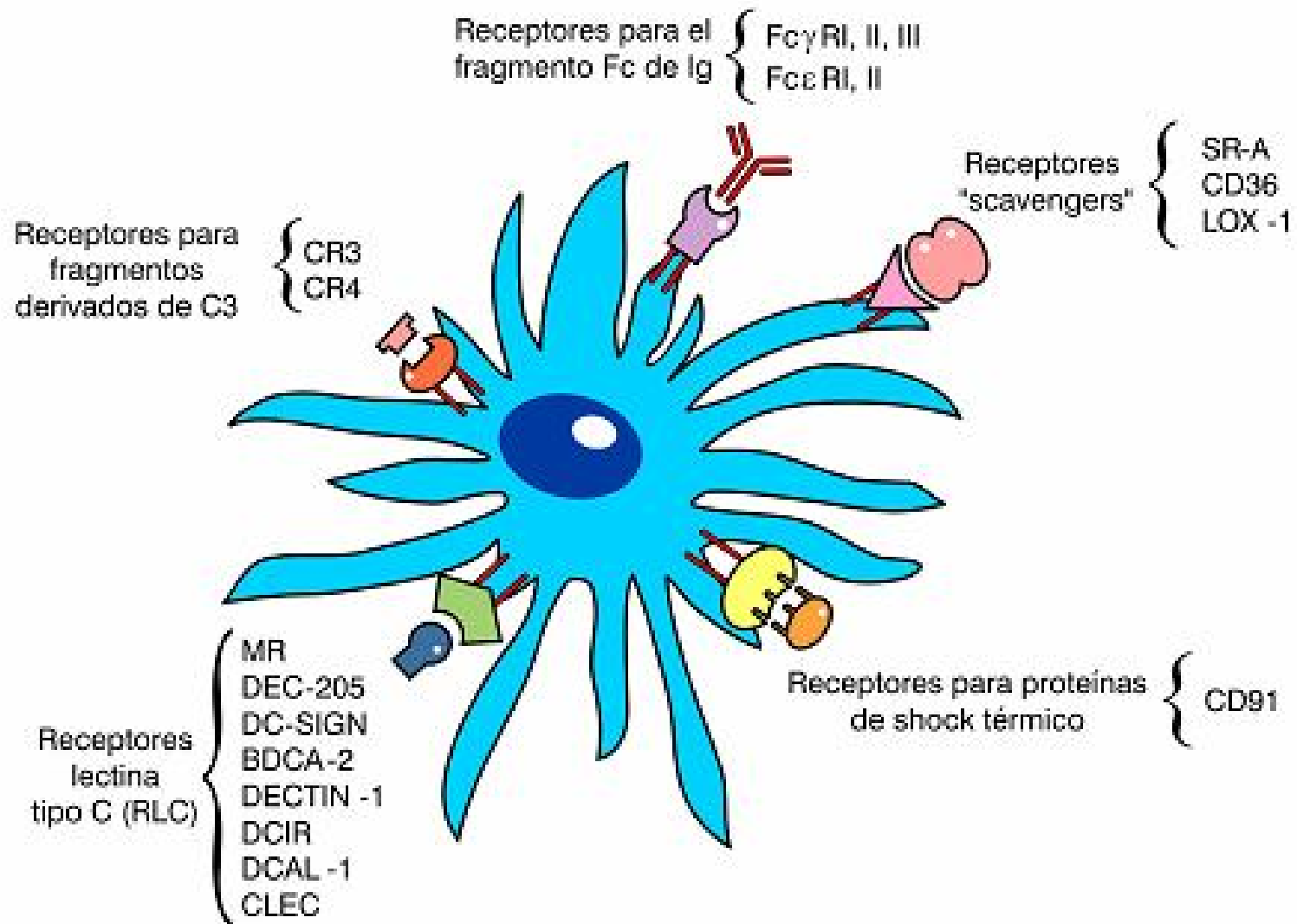
Ubicación	Tejidos periféricos	Órganos linfáticos secundarios
Capacidad endocítica	Alta	Baja
Capacidad de procesamiento	Alta	Baja
Moléculas coestimuladoras y del CMH de clase I y II	Expresión baja	Expresión alta
Capacidad de presentar antígenos a linfocitos T naive	Baja	Alta
Expresión de CCR7	Baja	Alta

# Células dendríticas plasmacitoides

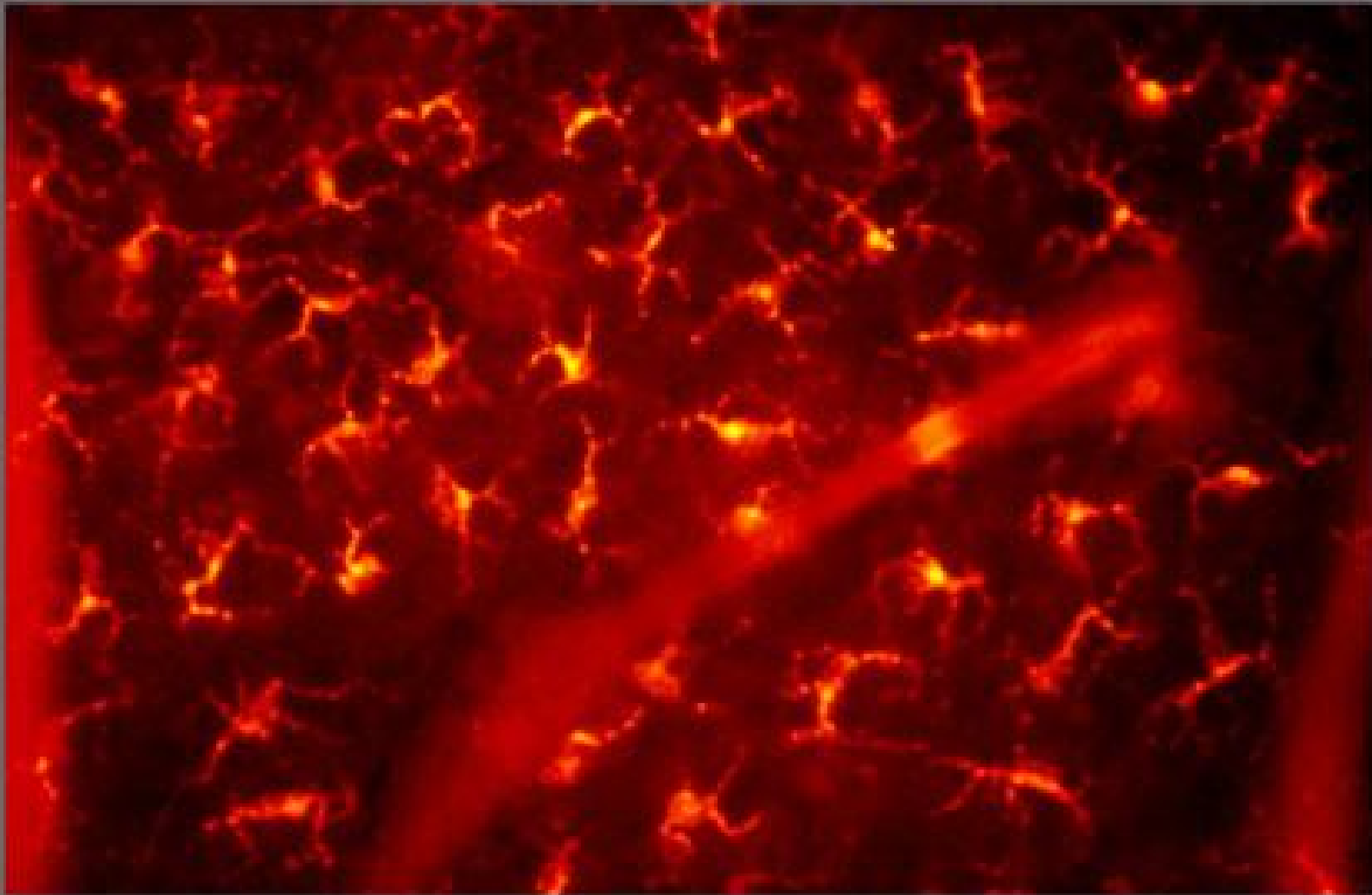


- Componen el 0.2-0.8% de las células mononucleares de sangre periférica
- Expresan TLR 7 y 9 a través de los cuales reconocen DNA y RNA virales
- Expresan una extraordinaria capacidad para producir interferones de tipo I
- Se ubican en sangre periférica, órganos linfáticos secundarios y también en tejidos periféricos (puertas de entrada).
- Juegan un papel relevante en las etapas tempranas de las infecciones virales

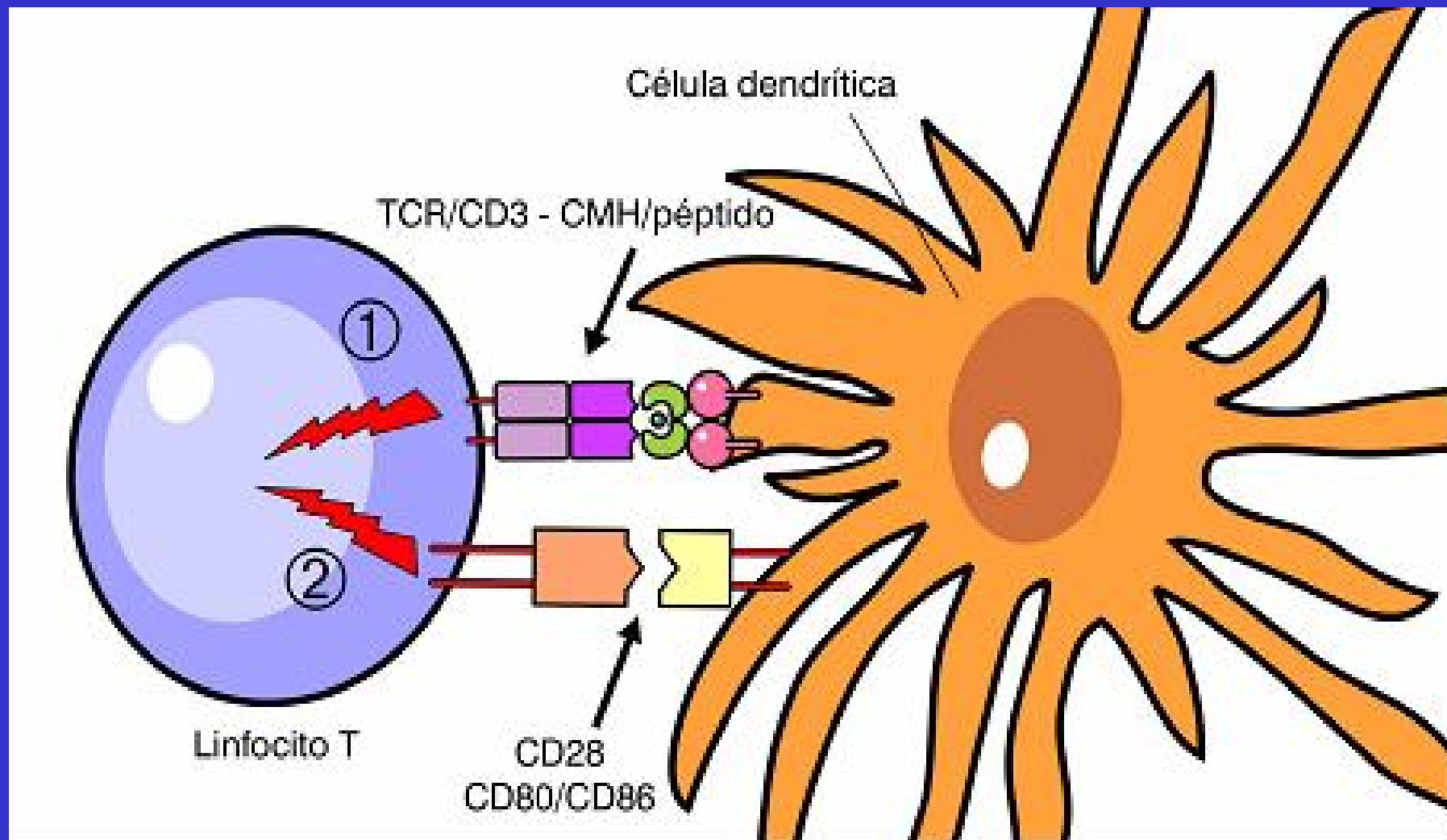
## Endocitosis mediada por receptores en células dendríticas



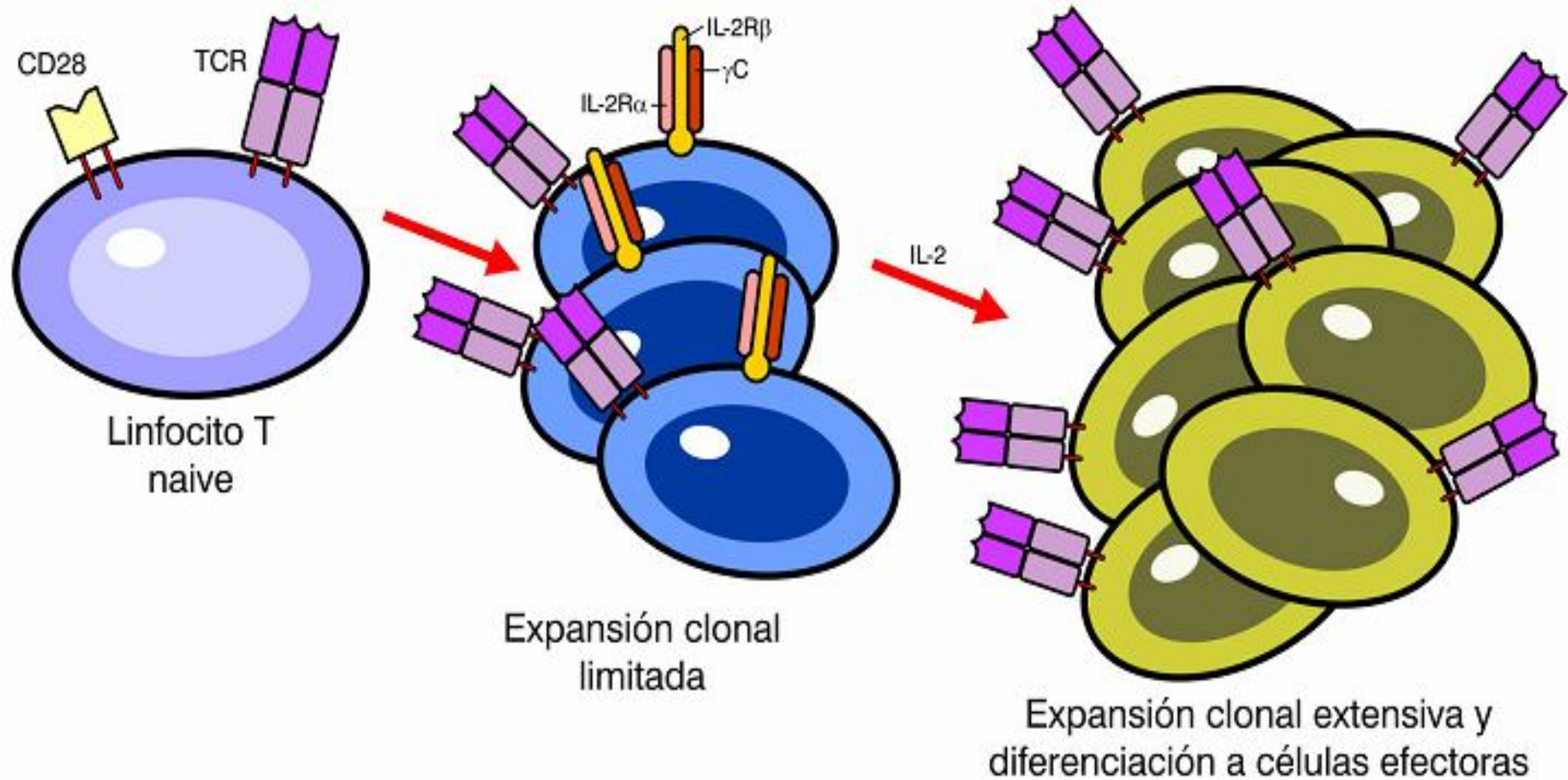
**DEC-205 in Dendritic Cells (Langerhans Cells)  
of Mouse Epidermis**



# Activación de linfocitos T naive

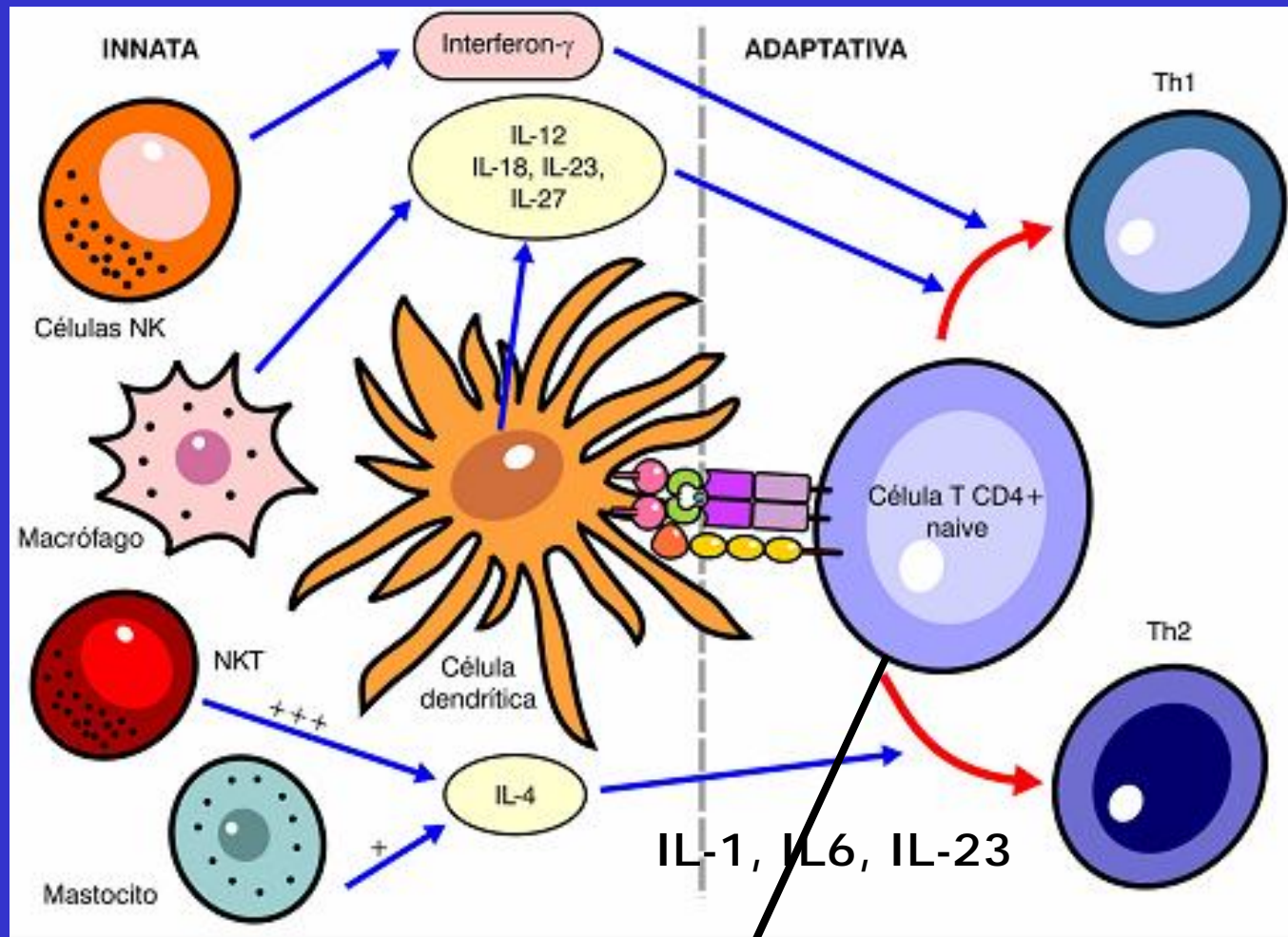


# Expansión clonal T





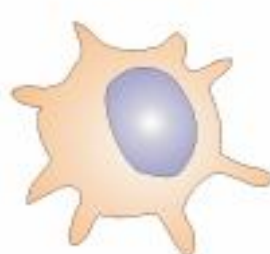
# Las células dendríticas orientan el curso de la inmunidad adaptativa



Th17

# Integrando señales para decidir el curso de la inmunidad adaptativa

Immature DC



Toll-like receptors

Scavenger receptors

C-type lectin receptors

Cytokine receptors

Chemokine receptors

Fc and complement receptors

Receptors for lipids

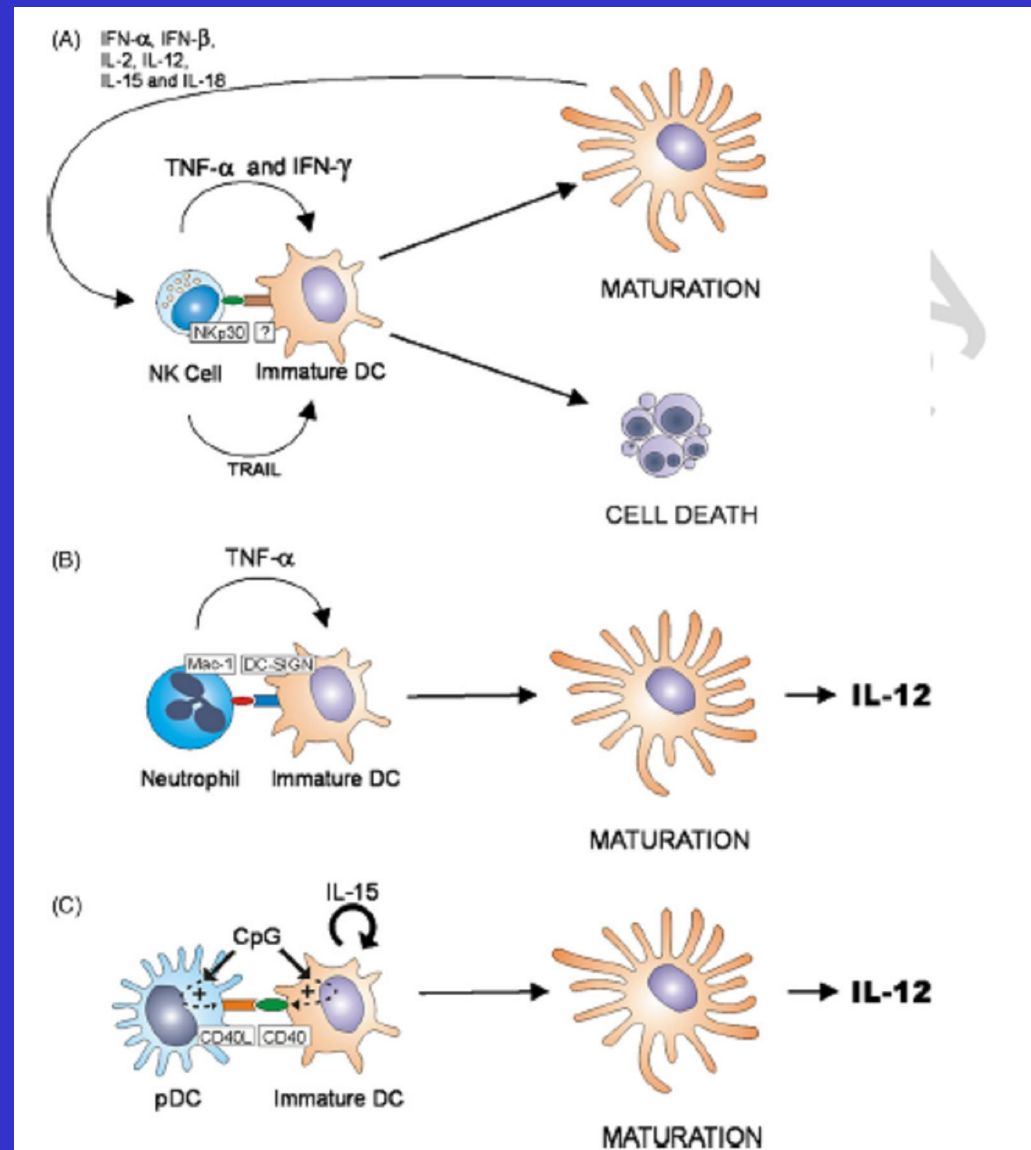
Other receptors

Toll-like receptors	C-type lectin receptors	Scavenger receptors	Cytokine receptors	
TLR1	MR	SR-A	TGF- $\beta$	IL-4
TLR2	DEC-205	CD36	Lymphotoxin	IL-5
TLR3	DC-SIGN	LOX-1	GM-CSF	IL-6
TLR4	BDCA-2	MARCO	Type 1 IFNs	IL-10
TLR5	DECTIN-1		IFN - $\gamma$	IL-13
TLR6	DCIR		TNF- $\alpha$	IL-15
TLR8	DCAL		IL-1	IL-16
TLR9	CLEC		IL-2	IL-21
TLR10			IL-3	

Chemokine receptors	Fc and complement receptors	Receptors for lipids	Receptors for other signals
CCR1	Fc $\gamma$ RI, II, III	PgE2 and D2	N-formyl peptides (FPR)
CCR2	Fc $\alpha$ RI, II	LB4 (BLT1)	Histamine (HR1 - HR2)
CCR3	Fc $\alpha$ RI	Fatty Acids (PPAR)	Galectins 1, 3 and 9
CCR4	CR3	Sphingosylphosphorylcholine	Endothelin 1 (ETA and ETB)
CCR5	CR4	Psychosine	Angiotensin II (AT1 and AT2)
CCR6	CSa	Lysophosphatidylcholine	ATP (P2 purinoreceptors)
CCR8		Sphingosine 1-phosphate	RANKL (RANK)
CXCR4		Platelet activator factor	Vanilloids (VR1)
			Atrial Natriuretic peptide (GC-A)
			Adenosine (AR)
			Bradykinin (B2R)
			Notch ligands
			Apolipoprotein A-1

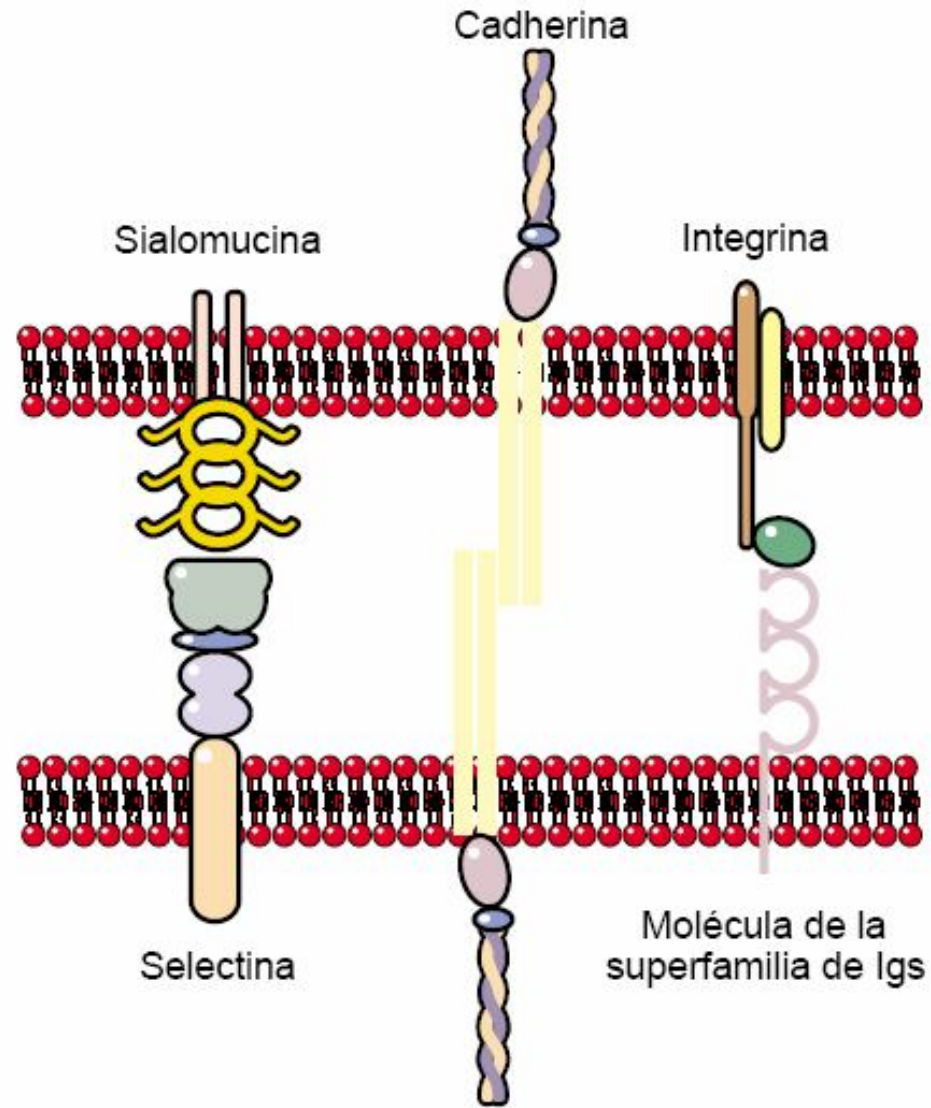
# Otras células de la inmunidad innata influyen la decisión de las células dendríticas



# PARTE III

Orientando la migración  
leucocitaria: papel de las  
moléculas de adhesión y  
quimiocinas

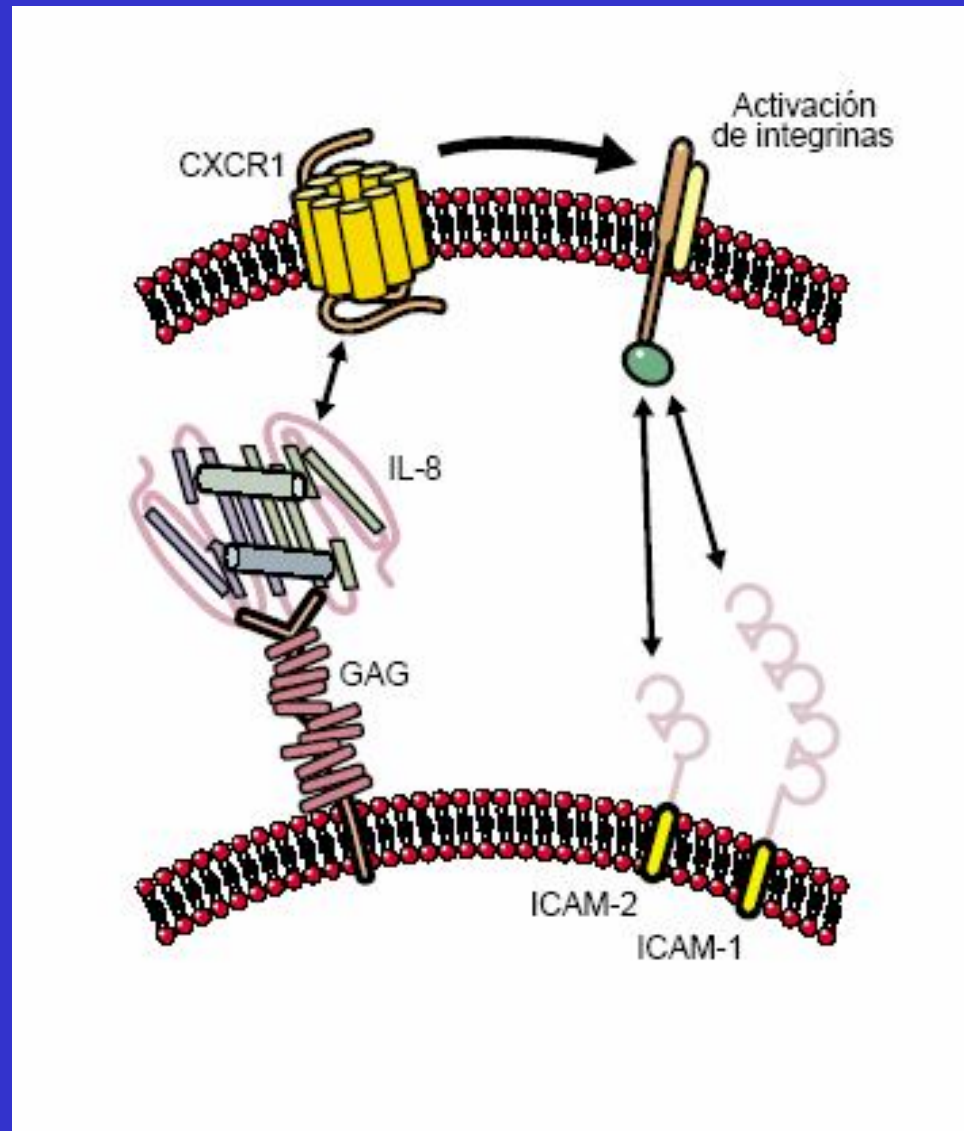
# MOLÉCULAS DE ADHESIÓN



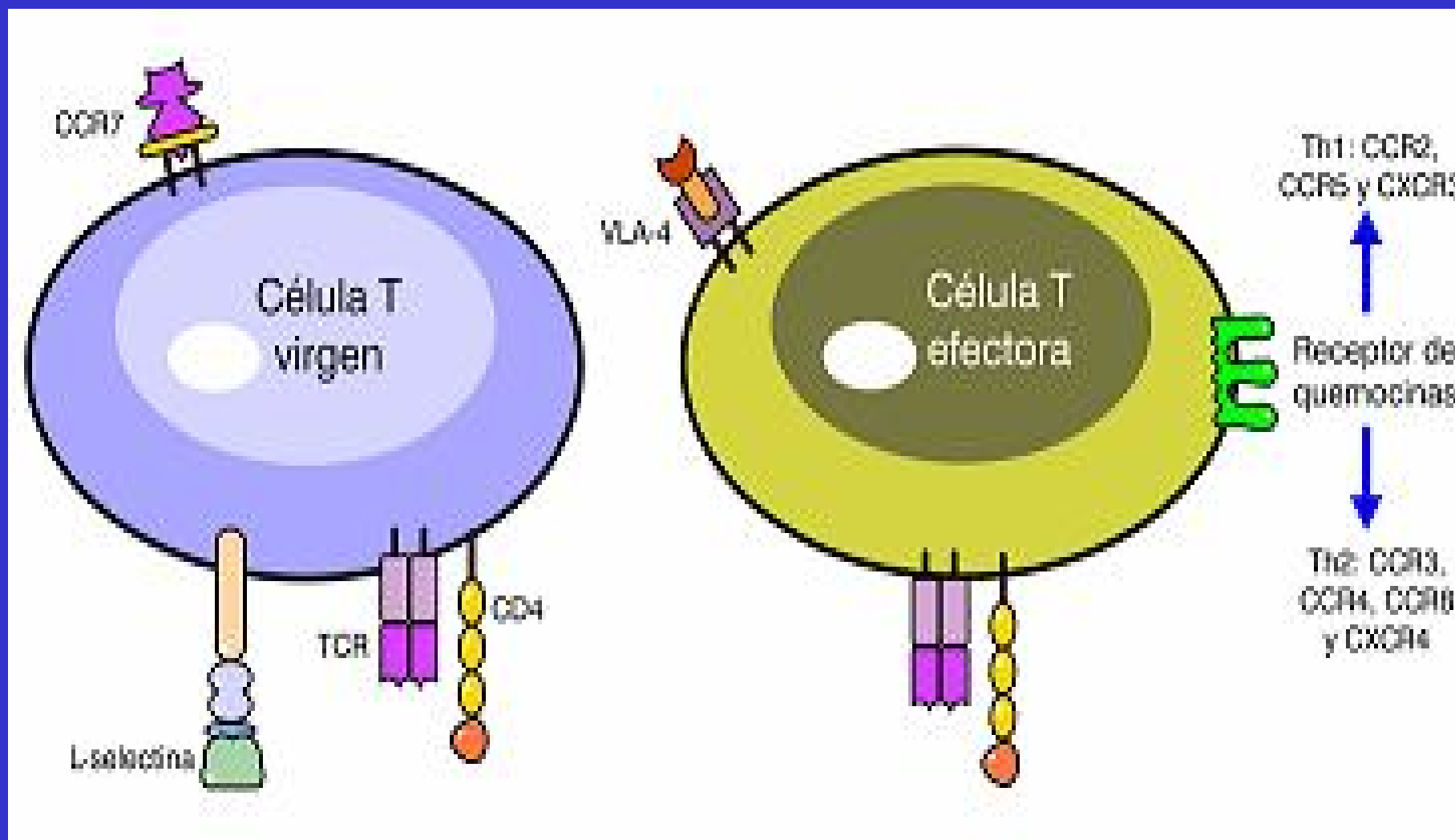
# QUIMIOCINAS

Receptores de Quimocinas	Quimocinas	
	Nombres corrientes	Nombres sistemáticos
CXCR1	IL-8	CXCL8
	GCP-2	CXCL6
CXCR2	NAP-2	CXCL7
	ENA78	CXCL5
	Gro- $\alpha$	CXCL1
	Gro- $\beta$	CXCL2
	Gro- $\gamma$	CXCL3
	IP-10	CXCL10
	MIG	CXCL9
CXCR3	I-TAC	CXCL11
CXCR4	SDF-1	CXCL12
CXCR5	BCA-1	CXCL13
CXCR6	RANTES	CXCL16
CCR1	MIP-1 $\alpha$	CCL5
	MCP-3	CCL3
CCR2	MCP-1	CCL7
	MPC-2	CCL2
CCR3	MCP-4	CCL13
	Eotaxin	CCL11
	TARC	CCL17
	MDC	CCL22
	MIP-1 $\beta$	CCL4
	MIP-3 $\alpha$	CCL20
	ELC	CCL19
	SLC	CCL21
	I-309	CCL1
	MEC	CCL28
CCR4	CTACK	CCL27
	TECK	CCL25
CCR5	Fractalkine / Nerotactin	CX <sub>3</sub> CL1
CCR6	Lymphotactin	XCL1
CCR7		
CCR8		
CCR9		
CCR10		
CCR11		
CX <sub>3</sub> CR1		
XCR1		

# Quimiocinas y afinidad de integrinas

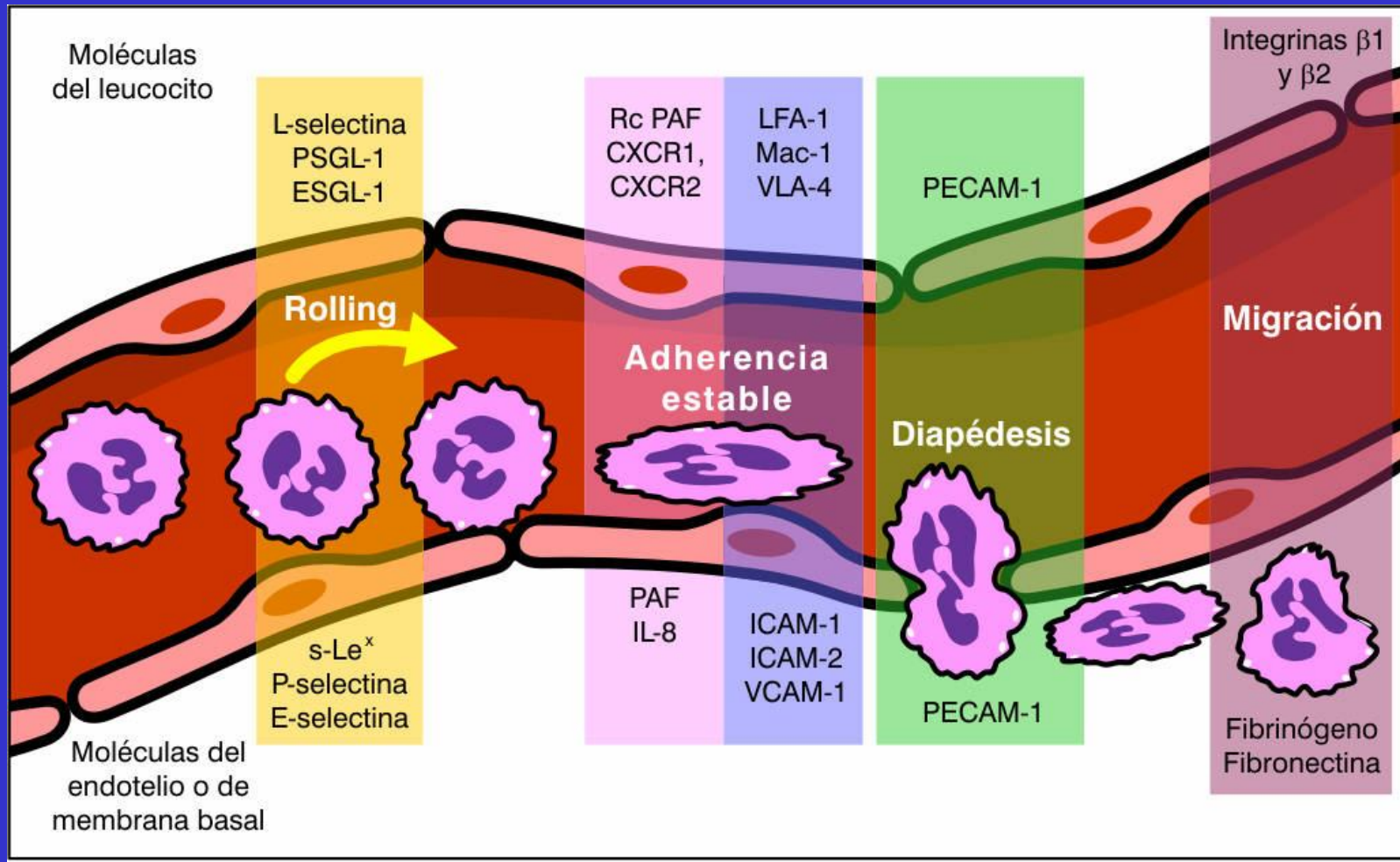


## Cambios en la expresión de moléculas de adhesión y receptores de quimiocinas en las células T efectoras





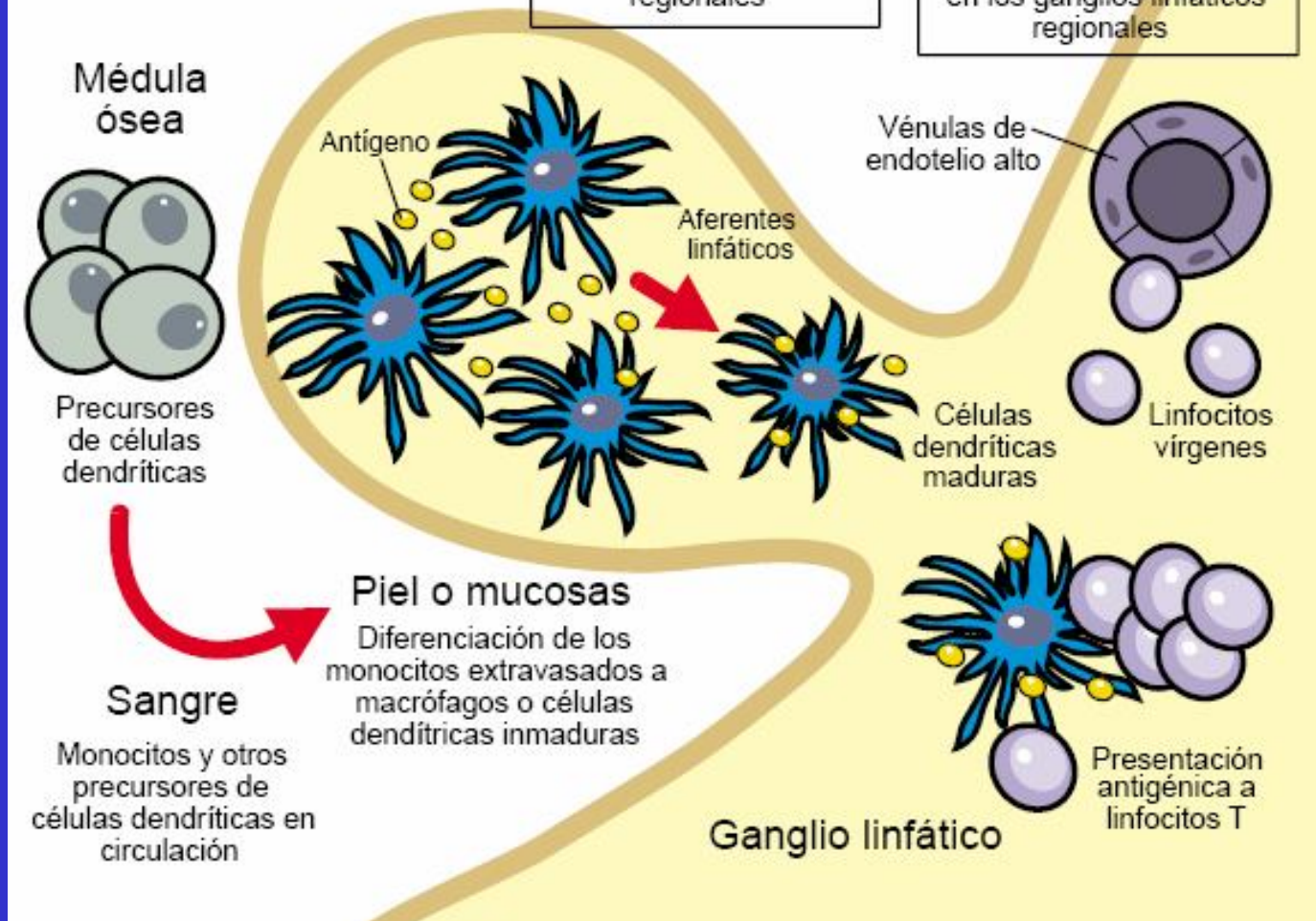
# Extravasación de neutrófilos



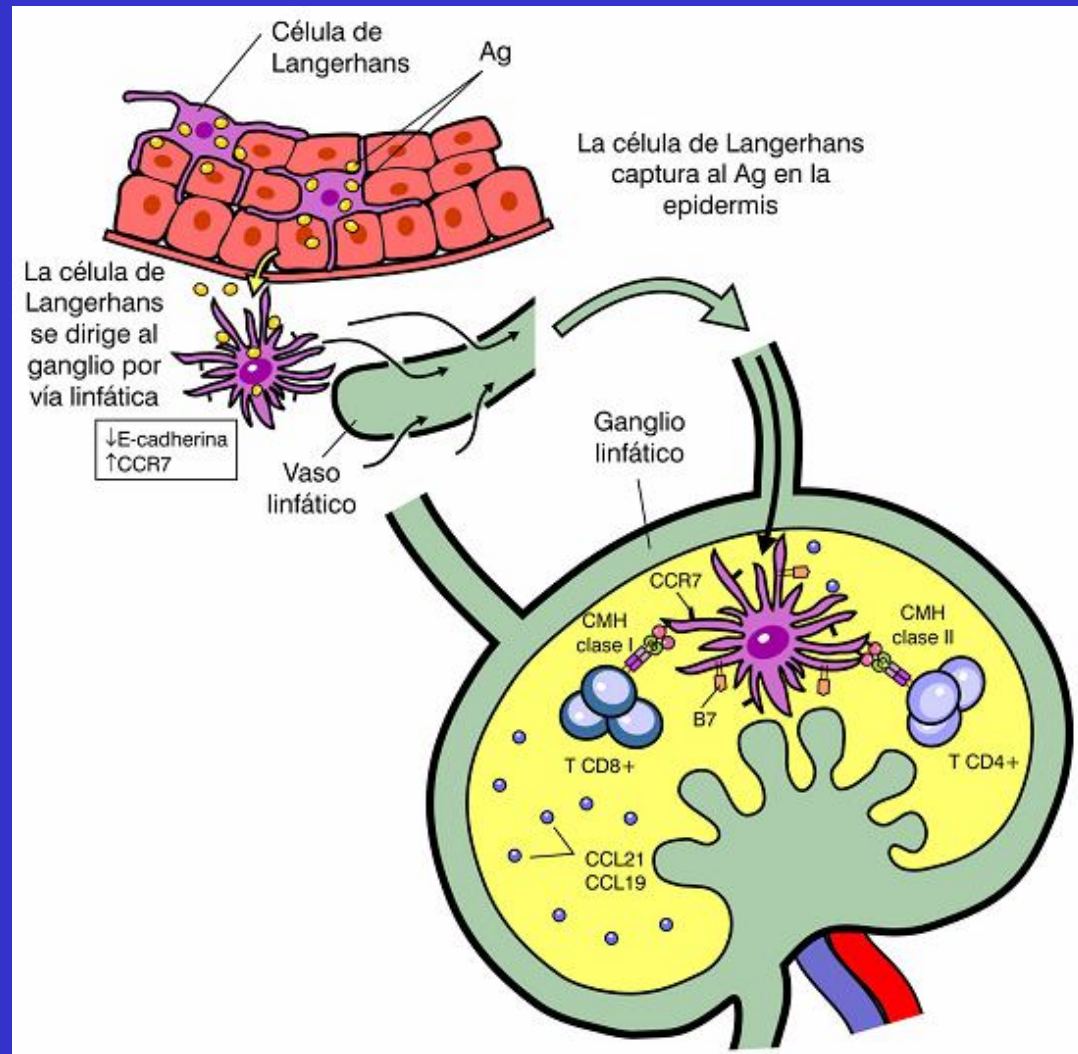
Las células dendríticas inmaduras endocitan y procesan el antígeno en piel o mucosas

Al activarse, las células dendríticas migran, vía aferentes linfáticos, a los ganglios linfáticos regionales

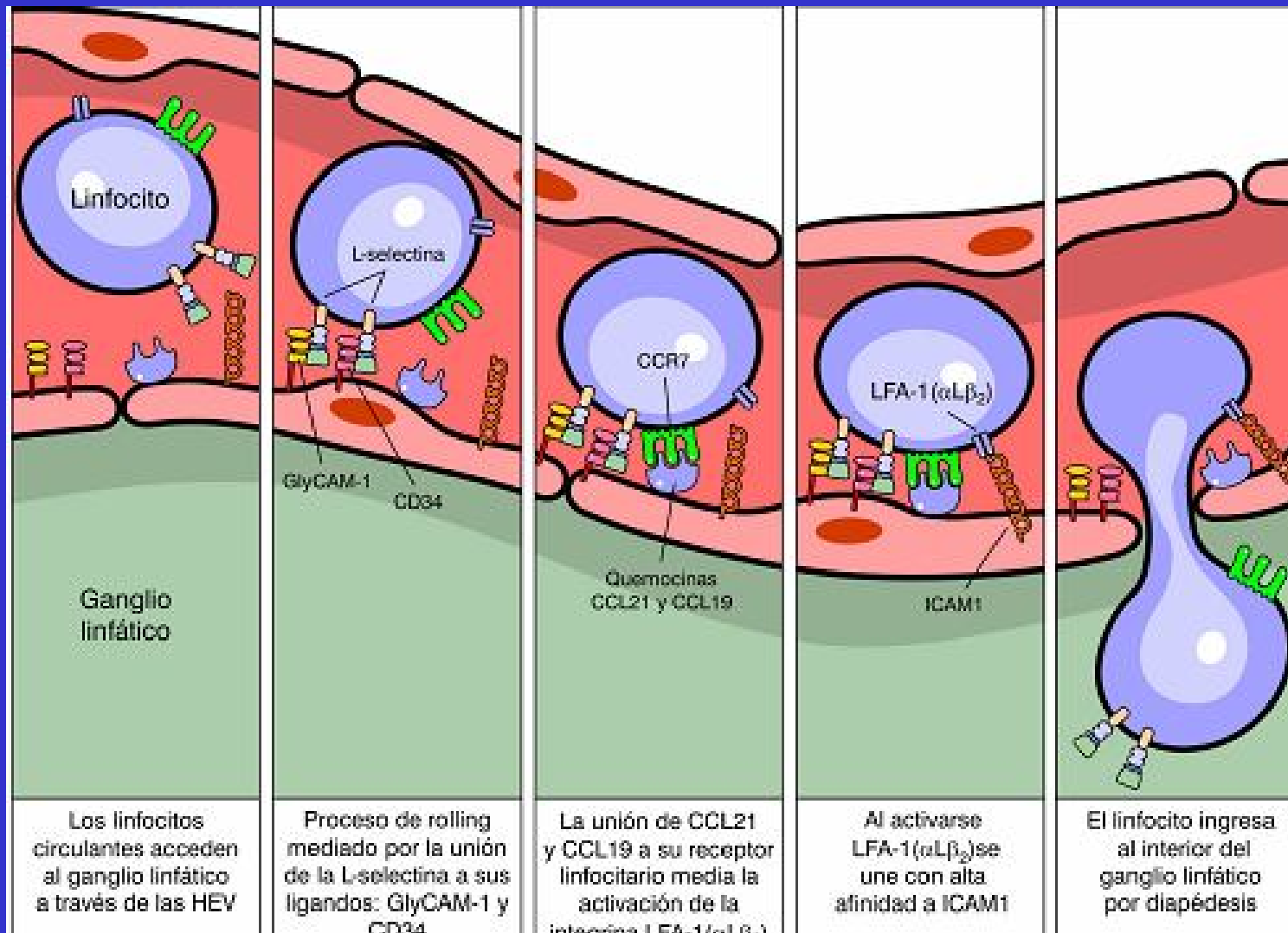
Ya como células dendríticas maduras, presentan el antígeno a los linfocitos T, CD4+ y CD8+, en los ganglios linfáticos regionales



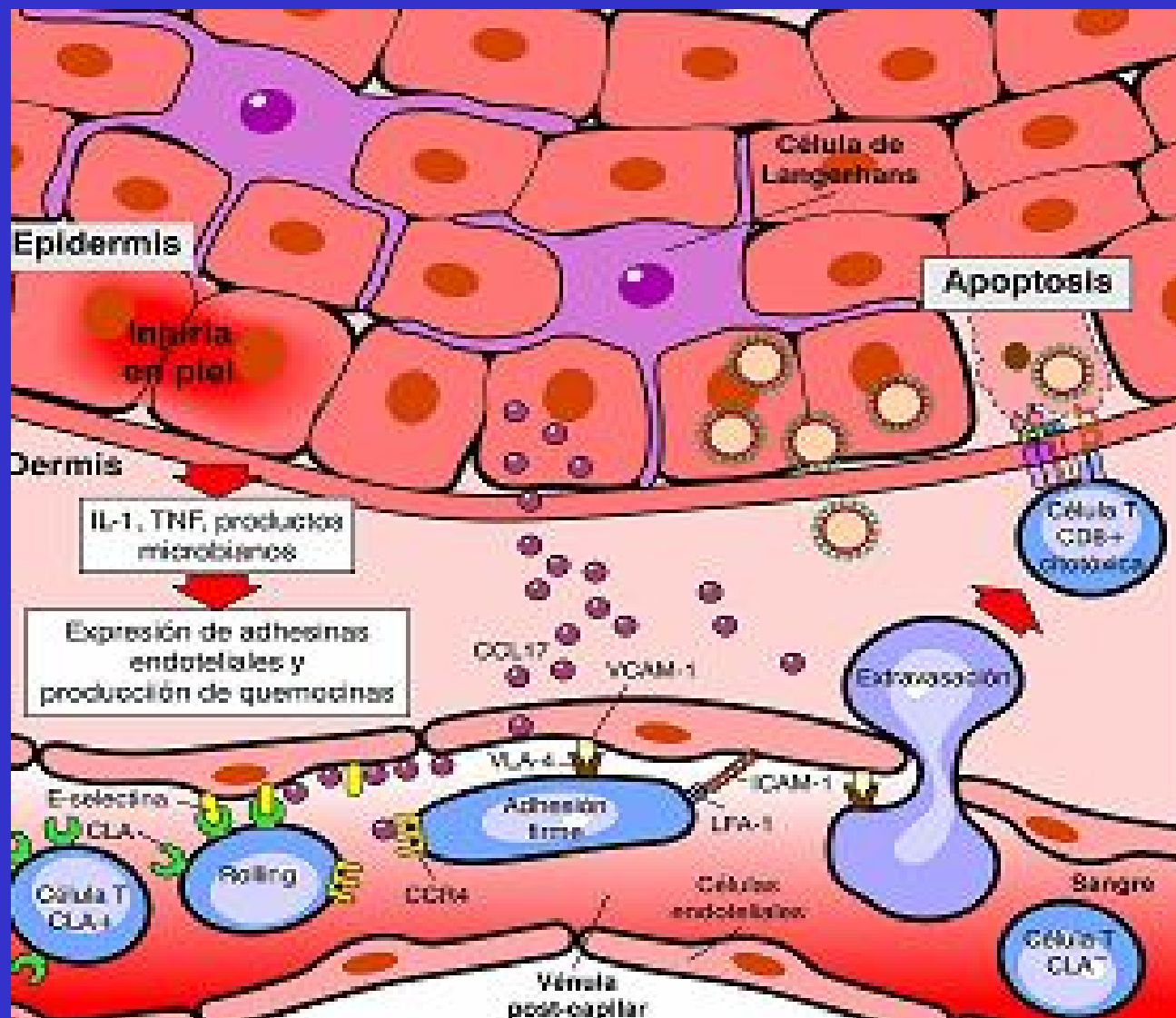
# Migración de las células dendríticas a ganglio linfático



# Migración y extravasación de los linfocitos naive en el ganglio linfático



# Migración y extravasación de linfocitos T CD8+ citotóxicos en piel



# Colaboración T-B en el borde del folículo

