

TEMA 4 Sistema inmune innato y adaptativo (específico). Receptores con o sin distribución clonal. Antígeno y Receptor de antígeno de linfocitos T y B. Células y moléculas que constituyen ambos sistemas. .

- **Receptores y células del sistema inmune innato. Receptores implicados en fagocitosis. Receptores de activación. Receptores activadores e inhibidores en células NK**
- **ÍNDICE**
 - Características generales de la interacción células sistema inmune innato y microorganismo
 - Consecuencias de la interacción entre RRP y PAMP.
 - Receptores de estructuras presentes en microorganismos
 - Receptores implicados en fagocitosis que reconocen ligandos en microorganismos.
 - Receptores tipo lectinas (unen azúcares): MRR (receptor de manosas) y receptores tipo II.
 - Receptores basurero (scavenger).
 - Receptores que activan células fagocíticas induciendo aumento de poder microbicida, secreción de interleucinas, migración.
 - Presentes en membrana y vesículas: Receptores TLR
 - Estallido espiratorio o burst oxidativo
 - Presentes en citoplasma (Receptores NOD y RIG)
 - Resumen de funciones efectoras de macrófagos tras interacción con microorganismo por receptores de inmunidad innata.
 - Tabla resumen
 - Receptores que reconocen presencia de microorganismos por estar opsonizados, recubiertos con estructuras propias (anticuerpos o factores de complemento) que están modificadas (cambio conformacional o presencia de fragmentos de proteínas de mayor tamaño)
 - Receptores para la región Fc de inmunoglobulinas. Facilitan fagocitosis y aumentan capacidad microbicida
 - Receptores para fragmentos de complemento. Aumentan fagocitosis.
 - Receptores de citocinas y quimiocinas.
 - Receptores de estructuras presentes en la Membrana de células infectadas
 - En general presentes en células NK y ausentes en células fagocíticas
 - Función células NK
 - Secreción de interferón gamma
 - Destrucción (lisis) de células infectadas por microorganismos (citotoxicidad)
 - Destrucción de células opsonicadas por anticuerpos (Citotoxicidad mediada por anticuerpos o ADCC)
 - Receptores activadores e inhibidores diferentes a los expresados en células fagocíticas.
 - Receptores activadores. Sus ligandos no están bien definidos y son muy variados.
 - Receptores inhibidores. Los ligandos son moléculas MHC de clase I presentes en la membrana de todas las células.
 - Distinción entre células infectadas y no infectadas
 - Presencia de ligandos de receptores activadores (KAR)
 - Ausencia de ligandos de receptores inhibidores (moléculas MHC-I)
 - Células opsonicadas con IgG (un anticuerpo).
 - Casos clínicos
 - Déficit de receptores de inmunidad innata o de sus mecanismos de transmisión de señales.
 - Granulomatosis crónica

ESTRUCTURA Y FUNCIÓN PRR SISTEMA INMUNE INNATO.

Clasificación de Receptores de Reconocimiento de Patógenos (PRRs) en células sistema inmune que reconoce PAMPs presentes en microorganismos. No sólo se encuentran en células fagocíticas.

- **Receptores presentes SÓLO en la membrana celular externa**
 - Receptores tipo lectina
 - Receptores basurero
- **Receptores localizados en membrana citoplasmática o en vesículas**
 - Receptores Toll. En inglés Toll Like Receptors (TLR)
- **Receptores localizados en citoplasma**
 - NLR, RLR, ALR (AIM-2), etc
- Animación que resume su estructura y funciones **ANIMACIÓN en FLASH**
- **Presentes durante invasión por microorganismos, que NO están presentes en microorganismo, sino que son secretadas o generadas tras infección.**
 - Factores quimiotácticos,
 - Interleucinas,
 - Receptores de opsoninas

En esta Figura se muestra la existencia de PRR solubles y PRR presentes en membrana, citoplasma o vesículas (denominadas en la figura compartimentos internos. No se reflejan los PRR que reconocen DNA o RNA en citoplasma (RLR y ALR). Destaca la existencia de una proteína que une LPS por su importancia en sepsis humana. Animación de los diferentes PRRs del Janaway

Consecuencias interacción RRP:PAMP

- **Fagocitosis** (Receptores tipo lectina).
- **Aumento capacidad microbicida** (TLR, NLR, LRL, quimiocinas, citocinas)
- **Secreción de Citocinas** (TLR, NLR).
 - **IFN-I** (citoquina antiviral si se reconoce DNA o RNA microbiano en citoplasma)
 - **Citoquinas Proinflamatorias** (TNF, IL6)
 - **Activación de Inflamósoma**
 - Producción de IL-1
 - Muerte por Piroptosis
- **Migración a ganglio linfático** (TLR) si en células dendríticas
- Expresión de **moléculas de estrés humanas** en membrana citoplásmica (MICA/B, ULBP) que permiten reconocimiento células NK. Ejemplo de funciones diferentes de receptores que interaccionan con microorganismo (fagocitosis (izquierda) o activación y secreción citocinas (reconocimiento LPS por TLR4 derecha y **ANIMACIÓN LPS animación**). Los receptores que participan en fagocitosis reconocen microorganismo íntegro, mientras que los
- receptores activadores pueden reconocer componentes bacterianas libres (no formando parte del microorganismo, por ejemplo LPS)
Faltan los receptores PRR presentes en vesícula o citoplasma que intervienen en activación pero NO en fagocitosis.

Pueden actuar a distancia al alcanzar la circulación sanguínea	SÍ (algunas de ellas, por ejemplo interleucinas pro-inflamatorias)	Algunas interleucinas pro-inflamatorias	NO (tal vez sí en circulación linfática)
Ejemplo	Interferón Tipo-I, TNF (tumor necrosis factor)	IL-1, IL-2, etc	IL-8, CCL18, etc.

Los PRRs se agrupan en **familias**, que **comparten estructura terciaria**, pero son **diferentes en secuencia**. En realidad para pertenecer a una Familia NO se necesita que se **comparta la estructura terciaria más que en UNO o DOS dominios**, a los que se les da nombre. Por ejemplo dominio LRR y TIR para los miembros de la familia TLR, Dominio "Pyrin" para la familia ALR, Dominio H-helicasa para las Familia RLR. Al compartir dominios suelen compartir función, por ejemplo inducir fagocitosis, secretar citoquinas, etc.

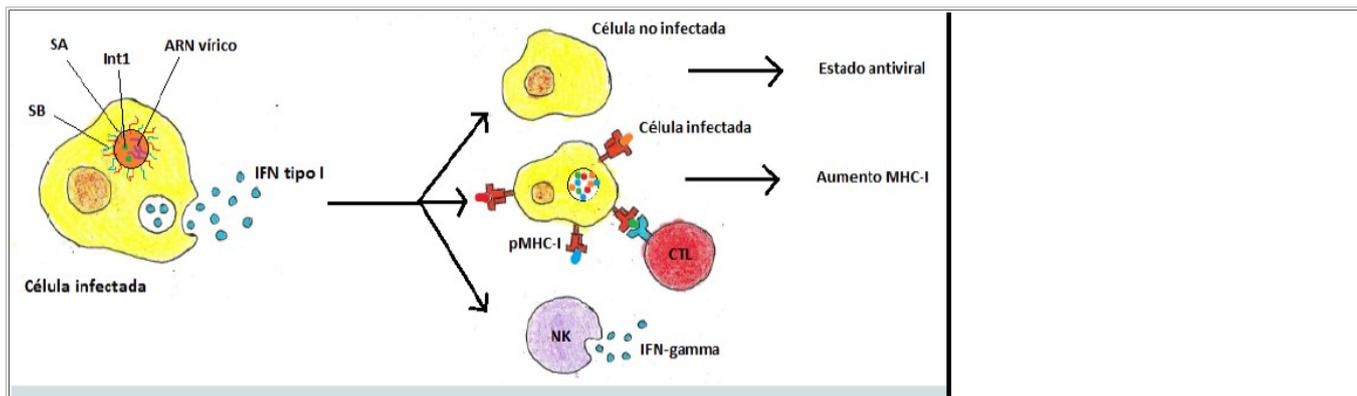
Cada uno de estos PRR está codificado en genes diferentes, que NO se reordenan. Cada PRR tiene por ello una secuencia diferente y un ligando diferente. Al tener diferente secuencia **NO comparten ligandos**, si bien pueden tener patrones comunes (por ejemplo contener Acidos Nucleicos para familias RLR o ALR). A veces los miembros de una familia pueden reconocer estructuras MUY diferentes. Por ejemplo los TLR reconocen proteínas comunes a microorganismos. La mayoría de los PRRs reconocen estructuras NO PROTEICAS, sea que hay pocas proteínas comunes a microorganismos: lipopolisacáridos, manosas terminales, ácidos nucleicos. Una excepción es flagelina, reconocida por un miembro de la familia TLR y por algunos miembros de la familia NLR.

- No todas las células expresan todos los PRRs. Los macrófagos expresan muchos de ellos ya que pueden fagocitar virus y bacterias y son el huésped ideal de bacterias de crecimiento intracelular. Además en las células en las que se generan inflamomas para secreción IL-1 activa. Las células epiteliales tienen sobre todo PRR para microorganismos intracelulares (virus y bacterias) pero carecen de componentes inflamomas (familia NLR)

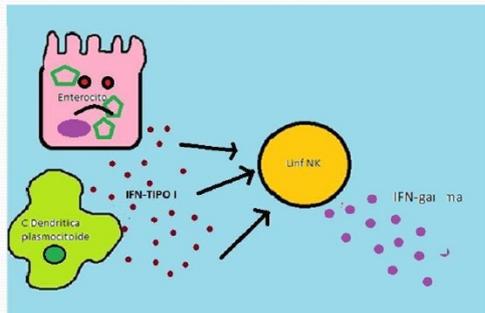
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25581309>

	Estructura reconocida en microorganismo	Localización en membrana Citoplásmica	Localización en Vesículas	Localización en Citoplasma	Reconocimiento Virus	Bacterias extracelulares	Bacterias intracelulares
Receptores basurero (scavenger) Reconocen estructuras microbianas no bien definidas estructuralmente que están presentes en microorganismos	Estructuras poco definidas en superficie de microorganismo	Sí (fagocitosis)	NO	NO	Superficie viral fase extracelular. Fagocitos	Superficie. Fagocitosis	Superficie
FAMILIA LECTINAS (CLR) (Reconocen hidratos de carbono excepto los presentes en cápsulas bacterianas, que dificulta fagocitosis)	Azúcares en la superficie de microorganismo	Sí (fagocitosis)	NO	NO	Superficie viral fase extracelular. Fagocitos	Superficie si no cápsula	Superficie si no cápsula
FAMILIA TLR (Reconocen diferentes estructuras en virus y bacterias)	Depende de localización	SÍ (Activación) Estructuras microbianas de superficie o secretadas	SÍ (Activación) DNA o RNA microbiano	NO	DNA o RNA viral en vesículas.	Superficie y DNA o RNA en vesículas	Superficie y DNA o RNA en vesículas
FAMILIA NLR (Reconoce estructuras bacterianas en citoplasma)	Muy variados. No suele ser DNA o RNA	NO	NO	SÍ (Activación)	No bien definido	NO	Sí. secreción ILs y activación Inflamoma
FAMILIA RLR (Reconoce ácidos nucleicos en citoplasma) Ej RIG-1	RNA microbiano	NO	NO	SÍ (Activación)	RNA viral en citoplasma de células infectadas. Secreción IFN-I	NO	RNA bacteriano. Secreción IFN-I
Familia ALR (AIM-2) (reconoce DNA en citoplasma)	DNA microbiano	NO	NO	Sí (activación)	DNA viral en citoplasma	NO	DNA bacteriano en citoplasma. Inflamoma
cGAS (otros menos importantes Sox2)	DNA citoplásmico	NO	NO	Sí. Producción de IFN-I	DNA viral en citoplasma	NO	DNA bacteriano. IFN-I
RECEPTORES DE OPSONINAS (RFc-gamma, Receptores de complemento)	Ac o fragmentos de complemento	SÍ (fagocitosis o activación)	NO	NO	Si opsonizada	Si opsonizado	Si opsonizado

	Fagocitosis	Secreción de interleucinas proinflamatorias (TNF, IL6, Quimiocinas)	Activación del Inflamoma. Secreción de IL1 e IL18	Secreción de Interferón Tipo-I (IFN-I)
Significado	Permite destrucción microorganismo y exposición ligandos microbianos a receptores TLR de vesícula. Suele disparar estallido oxidativo	Permiten extravasación (incremento de permeabilidad vascular, quimiotaxis) y producción de proteínas de fase aguda	Estas dos interleuquinas requieren corte por caspasa-1 para función. Ello se logra por activación de inflamoma . Son interleuquinas proinflamatorias	El interferón Tipo-I es una molécula fundamental en el control de enfermedades virales dado que impide su replicación e induce estado de resistencia a infección en células no infectadas
Ligandos	Reconocen estructuras en la superficie de microorganismos. Las lectinas Hidratos de Carbono (manosas terminales) y otros. Estos ligandos NO están presentes en bacterias con cápsula	Diferentes estructuras microbianas presentes en superficie o en el interior. Estas últimas se reconocen por receptores que están en vesícula o citoplasma	Hay una gran variedad de inflamomas, cada uno de ellos activado por diferentes estructuras microbianas (toxinas, DNA, aumento K intracelular, etc)	Ácidos nucleicos presentes en vesícula o en citoplasma. Son capaces de reconocer tanto RNA como DNA microbiano
Receptores implicados	Receptores Tipo Lectina y/o "basurero".	TLR (membrana o vesícula) NLR, LRL, AIM-2 (citoplasma)	Diferentes señales suplementarias a las que inducen secreción interleuquinas proinflamatorias en citosol. AIM-2 Inflamomas está formado por familia NLR	RLR y algunos TLR (Reconoce RNA microbiano en citoplasma o vesícula), TLRs y cGas (reconocen DNA en citoplasma o vesículas)
Células que lo realizan	Células con capacidad fagocíticas (neutrófilos y macrófagos)	Sobre todo células centinela (macrófagos, células dendríticas, mastocitos)	Macrófagos sobre todo	Células infectadas por virus y una subpoblación de células dendríticas (plasmocitoides) que tienen TLR para RNA y DNA en vesículas.
Efecto final	Destrucción microorganismo y secreción interleuquinas	Inflamación	Inflamación. En ocasiones muerte de la célula infectada por piroptosis	Efecto anti-viral. tanto en célula infectada como en vecinas no



- Células NK:



Aparecen en esta figura las células dendríticas plasmocitocíticas que al fagocitar el microorganismo secretan IFN-I al reconocer DNA en vesículas al tener muchos receptores TLR para DNA y RNA

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21147034>

Los microorganismos son reconocidos por diferentes tipos de receptores de inmunidad innata presentes en diferentes células (epiteliales, fagocíticas, dendríticas, etc).

En el **reconocimiento del virus** su superficie se suele reconocer por receptores lectina o scavenger (CLR) ya que las células en donde se replican están en estrés y tienen un patrón de glicosilación alterado. Cuando ha sido fagocitado o ha infectado una célula se puede reconocer el RNA viral en **vesícula** (TLR-7) si ha sido fagocitado o en **citoplasma** (RLR (RIG-1)) si la célula está infectada. Se responde secretando IFN-I y en menor medida interleuquinas proinflamatorias. Además por otros mecanismos no bien identificados se activa inflamosoma, y se secreta IL-1 e IL-18.

- PRR relevantes en reconocimiento virus
 - TLR de vesícula que reconocen RNA o DNA
 - RLR y ALR de citoplasma que reconocen RNA o DNA

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25225613>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20201016>

Reconocimiento de bacterias. Destaca la participación de TLR de membrana dado que reconocen estructuras comunes a bacterias (flagelina, LPS) y CLR. Las **bacterias con Cápsula** son muy difíciles de fagocitar, ya que la cápsula está constituida por polisacáridos que han sido seleccionados evolutivamente para NO ser reconocidos por CLR o receptores scavenger U

En las bacterias de crecimiento extracelular, Una vez fagocitada o micropinocitada, pasa a vesículas donde se puede exponer su DNA y RNA a los TLR presentes allí.

En las bacterias de crecimiento intracelular, las bacterias suelen inyectar proteínas bacterianas al citoplasma (moléculas efectoras) y pueden también desestabilizar la membrana de la vesícula en la que están. Por ello es frecuente que estructuras presentes en su pared o el DNA bacteriano se encuentre en el citoplasma de la célula infectada y También se destaca la importancia de miembros de la familia NLR (NOD) que reconocen estructuras microbianas que se localizan en citoplasma (bacterias intracelulares inyectan componentes bacterianos o destruyen fagocoma). También se pone de manifiesto la importancia de la activación del inflamosoma (caspasa-1) por diferentes NLR que reconocen diferentes elementos comunes a bacterias presentes en citoplasma.

- PRR relevantes en bacteria
 - TLR y CLR de membrana que reconocen PAMPs comunes a bacterias
 - TLR de vesícula que reconocen DNA bacteriano. (CpG)
 - En bacterias de crecimiento intracelular son importantes los PRRs citoplásmicos, como RLR y NLR citoplásmicos que reconocen componentes bacterianos

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25225613>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27366996>

Se presenta en esta imagen el reconocimiento del virus de la Hepatitis C por varias estirpes celulares. Se muestra como PUEDE ser distinto. En los hepatocitos infectados se detecta el RNA viral en citoplasma. Por el contrario en Macrófagos o células dendríticas se reconoce RNA viral en vesículas, dado que no pasa al citoplasma al ser células resistentes a la infección. También se muestra como diferentes células expresan diferentes TLR (Hepatocitos y macrófagos). Podría no ser así, pero es una observación contrastada. Por último se muestra como la activación del inflamosoma NO ocurre en todas las células, por ejemplo ocurre en macrófagos, pero no en células dendríticas plasmocitocíticas (pDC)

<ul style="list-style-type: none"> ■ Generación de óxido nítrico ■ Si no se generan radicales de oxígeno se produce en humanos una enfermedad denominada enfermedad granulomatosa crónica en donde existen infecciones por bacterias extracelulares y hongos. ■ http://www.roitt.com/core.asp?core=/coretut/flash/I_EM0106NEW ■ No inducibles. Otros mediadores siempre presentes en macrófagos. <p>○ Inducen movimiento a través de organismo en células dendríticas y macrófagos..</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ ANIMACIÓN Células dendríticas FLASH 	<ul style="list-style-type: none"> ■ TLR11, alguna estructura en superficie de ciertas bacterias ○ Si en vesículas reconocen elementos internos (CpG DNA, dsRNA, ssRNA) que necesitan exponerse tras degradación estructuras de superficie de microorganismo. <ul style="list-style-type: none"> ■ TLR9, reconoce CpG DNA ■ TLR3, reconoce dsRNA (virus sobre todo) ■ TLR7 yTLR8 reconoce ssRNA sobre todo de virus ○ El reconocimiento de componentes en la superficie de virus no es muy claro. NO se reconocen patrones comunes a muchos virus, y por ello no se conoce si las interacciones descritas son o no relevantes. Se ha descrito que TLR2 reconoce hemaglutinina del virus de sarampión, pero esta observación rompe la regla de que los PRRs reconocen estructuras comunes a microorganismos
--	---

<p>2.1.2 RECEPTORES LOCALIZADOS EN CITOPLASMA (RLR, NLR)</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Proteínas NLR. (incluidos los NLRP, NLRC/ NOD). <ul style="list-style-type: none"> ○ Se encuentran en citoplasma y son capaces de reconocer estructuras en bacterias que se encuentran en citoplasma (ver figura en la celda de la derecha..) ● Proteínas RLR. (RIG-1, MDA-5) Detectan material genético de virus presente en citoplasma (ver abajo) ● cGAS, reconoce de manera indirecta DNA citoplásmico <p>Bacterias inyectan proteínas bacterianas (por ejemplo endotoxinas) a citoplasma a través de un complejo proteico semejante a una aguja inyectable. NOD se encuentra en citoplasma, detecta la presencia de componentes bacterianos en citoplasma y activa la célula induciendo secreción de citocinas (hormonas de acción local) incluso en células epiteliales.</p>	<p>https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20201016 Activación de células epiteliales que secretan citocinas y quimiocinas</p>
--	---

2.2 Receptores de OPSONINAS y ALARMINAS (DAMPs). LOCALIZADOS EN MEMBRANA CITOPLÁSMICA. Señales de Peligro, no de Daño celular. No son DAMPs, sino señales de peligro

<p>Los fragmentos C3a y C5a son potentes factores quimiotácticos de neutrófilos. También activan funciones efectoras de células del sistema inmune innato: Activan mastocitos provocando la secreción de citocinas y aminas vasoactivas y activan la función microbicida de células fagocíticas.</p>	<p>Distribución celular y función de los receptores Fc isotipo específicos (serán estudiados a lo largo del curso). Los relevantes en fagocitosis son aquellos en donde ponga uptake. No todas son capaces de activar estallido respiratorio (producción de mediadores de oxígeno) y por ello capaces de aumentar la capacidad microbicida. CD64 sí lo hace. Otros receptores Fc tienen una función inhibitoria de la respuesta inmune.</p>
--	---

<p>Región Fc está formada por dominios de cadena pesada únicamente. La región Fc no contacta con su antígeno</p>	<p>La concentración de cada isotipo en suero es diferente. Cada isotipo tiene una distribución tisular peculiar. Algunos isotipos forman dímeros o pentámeros cuando se han secretado. No cuando están en la membrana del linfocitos B.</p>
--	---

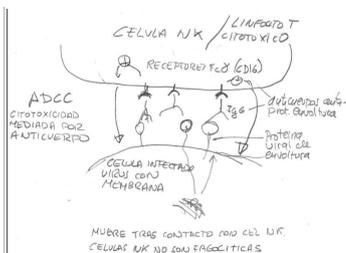
<p>Los mecanismos efectoras transmitidos por receptores diferentes presentes en células del sistema inmune innato (TLR o por receptores de la hormona de acción local Interferón-gamma (IFN-g)) pueden ser solapantes. Ambos receptores están implicados en la transcripción de genes implicados en el aumento de la capacidad microbicida (radicales de oxígeno y óxido nítrico), favorece la secreción de acción local (citocinas), la remodelación de tejidos y el aumento de capacidad de presentación antigénica (a linfocitos T). La mera presencia de IFN-gamma activaría a los macrófagos, preparándoles para responder mejor tras contacto con microorganism</p>	<p>Además de los efectos señalados en las dos figuras superiores, el reconocimiento de microorganismos por receptores situados en la membrana citoplásmica, membrana de vesículas o citoplasmas TRANSMITE señales al núcleo que pueden conducir a la secreción de citocinas que a su vez actúan sobre otras células activándolas y conduciendo a un cuadro clínico que analizaremos posteriormente denominado Inflamación y en la que juega un papel muy importante las citocinas pro-inflamatorias producidas por macrófagos y en menor medida por otras células del organismo.</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Activación de macrófagos y secreción de citocinas proinflamatorias.
---	--

<p>Los mecanismos efectoras transmitidos por receptores diferentes presentes en células del sistema inmune innato (TLR o por receptores de la hormona de acción local Interferón-gamma (IFN-g)) pueden ser solapantes. Ambos receptores están implicados en la transcripción de genes implicados en el aumento de la capacidad microbicida (radicales de oxígeno y óxido nítrico), favorece la secreción de acción local (citocinas), la remodelación de tejidos y el aumento de capacidad de presentación antigénica (a linfocitos T). La mera presencia de IFN-gamma activaría a los macrófagos, preparándoles para responder mejor tras contacto con microorganism</p>	<p>Aquí quedan reflejados todos los tipos de reconocimiento por PRR</p> <table border="1"> <tr> <td>Receptores TLR</td> <td>Presentes en membrana y en vesículas. Gran variedad de ligandos</td> </tr> <tr> <td>Receptores NLR</td> <td>Presentes en citoplasma. Patrones moleculares presentes en bacterias</td> </tr> <tr> <td>Moléculas RLR</td> <td>Presentes en citoplasma. Reconocen ácidos nucleicos</td> </tr> <tr> <td>Receptores tipo lectina</td> <td>Membrana citoplásmica. Reconocen azúcares. Fagocitosis</td> </tr> <tr> <td>Receptores scavenger</td> <td>En membrana citoplásmica. Ligandos poco definidos. Fagocitosis</td> </tr> <tr> <td>Receptores de quimiocinas y formil péptidos</td> <td>Presentes en membrana citoplásmica. Activadores y quimiotácticos</td> </tr> <tr> <td>Pentraxinas</td> <td>Moléculas de suero que son opsoninas</td> </tr> <tr> <td>Colectinas</td> <td>Lectina que une manosas (MBL). Activación complemento por vía lectinas</td> </tr> <tr> <td>C1q</td> <td>Tanto C1q como MBL pueden ser considerados PRR solubles, que reconocen PAMPs (MBL) o DAMPs (cambio conformacional en Ac)</td> </tr> <tr> <td>Anticuerpos.</td> <td>No pertenecen al sistema inmune innato y por tanto NO son PRRs</td> </tr> </table>	Receptores TLR	Presentes en membrana y en vesículas. Gran variedad de ligandos	Receptores NLR	Presentes en citoplasma. Patrones moleculares presentes en bacterias	Moléculas RLR	Presentes en citoplasma. Reconocen ácidos nucleicos	Receptores tipo lectina	Membrana citoplásmica. Reconocen azúcares. Fagocitosis	Receptores scavenger	En membrana citoplásmica. Ligandos poco definidos. Fagocitosis	Receptores de quimiocinas y formil péptidos	Presentes en membrana citoplásmica. Activadores y quimiotácticos	Pentraxinas	Moléculas de suero que son opsoninas	Colectinas	Lectina que une manosas (MBL). Activación complemento por vía lectinas	C1q	Tanto C1q como MBL pueden ser considerados PRR solubles, que reconocen PAMPs (MBL) o DAMPs (cambio conformacional en Ac)	Anticuerpos.	No pertenecen al sistema inmune innato y por tanto NO son PRRs
Receptores TLR	Presentes en membrana y en vesículas. Gran variedad de ligandos																				
Receptores NLR	Presentes en citoplasma. Patrones moleculares presentes en bacterias																				
Moléculas RLR	Presentes en citoplasma. Reconocen ácidos nucleicos																				
Receptores tipo lectina	Membrana citoplásmica. Reconocen azúcares. Fagocitosis																				
Receptores scavenger	En membrana citoplásmica. Ligandos poco definidos. Fagocitosis																				
Receptores de quimiocinas y formil péptidos	Presentes en membrana citoplásmica. Activadores y quimiotácticos																				
Pentraxinas	Moléculas de suero que son opsoninas																				
Colectinas	Lectina que une manosas (MBL). Activación complemento por vía lectinas																				
C1q	Tanto C1q como MBL pueden ser considerados PRR solubles, que reconocen PAMPs (MBL) o DAMPs (cambio conformacional en Ac)																				
Anticuerpos.	No pertenecen al sistema inmune innato y por tanto NO son PRRs																				

Receptores actúan a menudo de manera conjunta

http://www.roitt.com/core.asp?core=/coretut/flash/I_EM0112NEW

FUNCIÓN DE RECEPTORES RECONOCIMIENTO PATÓGENOS SISTEMA INMUNE INNATO.	FAGOCITOSIS	AUMENTO PODER MICROBICIDA (OXÍDO NÍTRICO Y ROS (OXÍGENO))	SECRECIÓN DE CITOCINAS	MOVILIZACIÓN A GANGLIO LINFÁTICO	MOVILIZACIÓN EN TEJIDO (QUIMIOTAXIS)
RECEPTORES TIPO LECTINA	+++	+/-	+/-	+/-	-
TLR EN MEMBRANA CITOPLÁSMICA	+/-	+++	+++	+++	-
TLR VESÍCULAS	(-)	+++	+++	+++	-

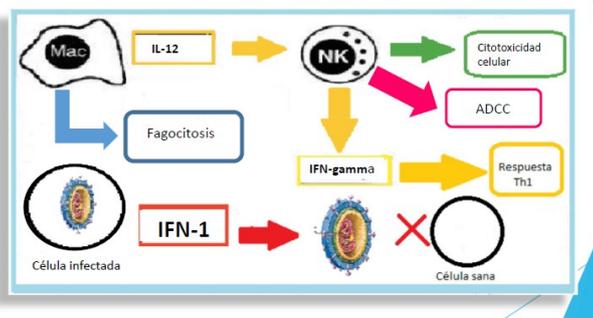


En esta figura se muestra como las células NK hacen activadora con una célula infectada por un virus con envoltura. Esa sinapsis lleva a la secreción de citoquinas y a la destrucción de la célula infectada.

Los receptores activadores que se aprecian en la figura son:

- 1.- Receptor CD16, que reconoce la región Fc de IgG unida a la proteína de envoltura virus en cel infectada
- 2.- Receptores activadores de célula NK (NCR) que inesperadamente reconocen proteínas de la envoltura viral, que son estructuras NO comunes a microorganismos pero que son reconocidas por receptores de inmunidad innata. Se interpreta que el reconocimiento de estas proteínas virales ofrece ventaja selectiva
- 3.- No mostrada en la figura. receptores activadores que reconocen proteínas de estrés humanas presentes en células infectadas por virus o bacterias intracelulares

1. Sistema inmune innato



Las células NK tienen diferentes funciones. Al ser una ILC responde a ciertas interleucinas (IL12) secretando otras (IFN-gamma). Esta interleucina tiene un efecto antiviral al inducir un estado de resistencia al crecimiento viral. La presencia de IFN-I optimiza su función citotóxica

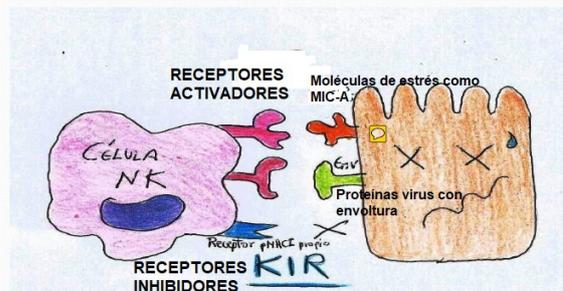
Hay muchos genes de receptores inhibidores o activadores capaces de transcribirse a RNA y de traducirse a proteína. Sin embargo cada célula NK expresa sólo 1 o dos de ellos, el resto no se expresa. Esa expresión es relativamente al azar, y por ello NO todas las células NK expresan el mismo receptor

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26284474>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24674969> El que las células NK sean heterogéneas, con células con diferente expresión de receptores de células NK activadores o inhibidores le proporciona versatilidad para poder reconocer diferentes virus. En este caso la célula NK mostrada es de ratón, por eso utiliza un receptor activador que no hemos estudiado porque NO existe en humanos. Este receptor activador reconoce una proteína viral (m157), y las células NK se expanden. Las que quedan después de una fase de contracción son más que las que había, con lo que se logra una mayor frecuencia de células NK capaz de reconocer ese virus (memoria inmunológica innata o "trained immunity"). El que NO todas las células NK expresen receptor para m157 hace que la población total de células NK no vaya aumentando con los años (inflación de NK memoria) ya que sólo unas pocas células NK son capaces de contactar con la proteína viral, y tras su aumento de frecuencia, no aumenta de manera apreciable el número absoluto de células NK

Células NK

- Importante función en los primeros días tras la infección.



Las células NK tienen receptores activadores e inhibidores. Ello como veremos pasa en otras células del sistema inmune innato (por ejemplo los receptores Fc-gamma en mastocitos) o en linfocitos T (moléculas co-inhibidoras) o linfocitos B (receptores Fc-gamma)

Las células NK son heterogéneas, expresando diferentes receptores inhibidores

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26284484>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21289313>

Ello hace que tras una infección puedan expandirse las células que reconocen mejor una infección viral. Algunas de estas células son de vida media larga y se genera una pequeña memoria inmunológica al aumentar el número de células NK capaces de interactuar con células infectadas en una reinfección. Para diferenciarla de la de linfocitos T y B (sistema inmune específico se denominará memoria "entrenada"

Familia	Receptores Activadores		Receptores Inhibidores	
	Receptores	Ligandos	Receptores	Ligandos
NCR	Kp46, Kp30, KP44	Proteínas virales no comunes a varios virus Excepción de reconocimiento proteínas que NO son PAMPs		
Tipo lectina (humanos)	CD94/NKG2C, NKG2D	MICA/B, ULBP (moléculas de estrés)	CD94/NKG2A	HLA-E
KIR (familia extensa)	KIR2DS (no los vamos a tener en cuenta)	No bien conocidos	KIR2DL1 KIR2DL2/3	HLA-C2 (Cw2, Cw4, Cw5, Cw6) HLA-C1 (Cw1, Cw3, Cw7, Cw8)
LILR (familia extensa)			LILRB1	HLA-G y UL18
Otros	2B4, CD2, DNAM	Moléculas propias de membrana. Requieren ausencia de señales negativas		
Fc-gammaR y RC	Fc-gammaR, Fragmentos de C3b	IgG unida a una célula. Menos importante fragmentos de C3b		
Criterio global		Proteínas de estrés humanas y anticuerpos unidos a células. Rara vez proteínas de superficie de virus con envoltura. Este reconocimiento de proteínas virales es una excepción a la regla de que sistema inmune reconoce estructuras comunes a microorganismos o a células infectadas.		Moléculas HLA-I de bajo polimorfismo

RECEPTORES ACTIVADORES DE ACTIVIDAD LÍTICA.

Se desconocen en gran medida los ligandos de receptores activadores, aunque se han descrito que pueden ser glicoproteínas virales presentes en la membrana de células infectadas con virus con membrana. Figura en donde aparece nomenclatura KIR/KAR agrupados en una misma figura. Pertenecen a varias familias proteicas.

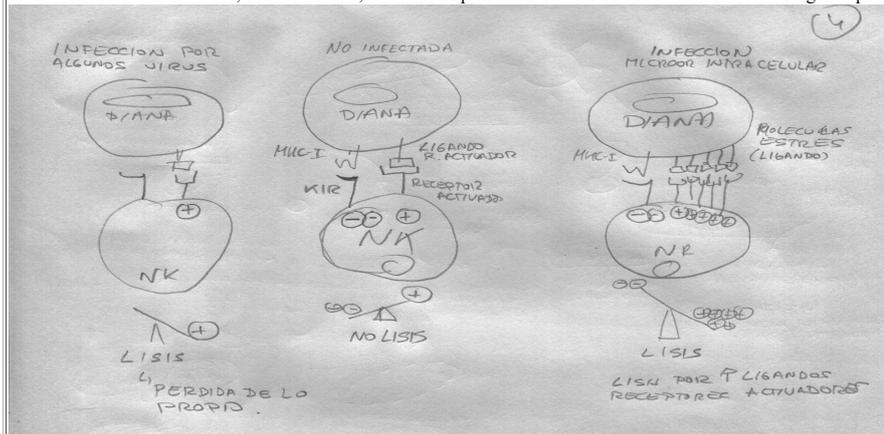
RECEPTORES INHIBIDORES DE ACTIVIDAD LÍTICA (KIR). También hay receptores inhibidores en otras células del Sistema Inmune pero ser menos importantes

LOS LIGANDOS de la mayor parte de los receptores inhibidores (KIR) son moléculas **MHC-I** presentes en **TODAS las células del organismo**. Esta unión es degenerada (unen múltiples alelos) (ver en capítulos posteriores). Utiliza varios receptores NK inhibidores de varias familias. Sobre todo reconoce HLA-C, HLA-E y HLA-G. El reconocimiento de HLA-B es de un subgrupo de moléculas (Bw4) y parece poco relevante.

Para matar una célula, las células NK tienen que recibir señales activadoras que sean más potentes que las señales inhibitoras transmitidas por moléculas KIR. Ello se puede lograr de dos maneras:

1.- Pérdida de señales inhibitoras al desaparecer los ligandos de los receptores inhibitoros (moléculas MHC-I)

2.- **Intensas señales activadoras que no pueden ser inhibidas por receptores inhibitoros.** Un ejemplo sería la activación a través de Receptores Fc-gamma o los que reconocen moléculas de estrés, como MKG2D, en donde se produce la lisis de células diana aún cuando sigan expresando moléculas MHC-I..



El que una célula NK mate o no la célula con la que hace sinapsis efectora depende del balance entre señales positivas (transmitida por receptores activadores) y negativas (transmitidas por receptores inhibitoros).

Cuando NO hay infección o transformación tumoral las señales negativas son más intensas que las positivas y no hay lisis)

Cuando hay infección las señales + son preponderantes por varios mecanismos
1. Pérdida de la expresión de los ligandos de los receptores inhibitoros, con lo que no hay señales inhibitoras
2.- Aumento de expresión de ligandos de receptores activadores (proteínas de la envoltura viral, proteínas de estrés o IgG anti-proteínas de envoltura

La situación 1 y 2 pueden o no coincidir

EL QUE UNA CÉLULA NK MATE O NO A UNA CÉLULA DIANA DEPENDE DEL BALANCE ENTRE SEÑALES POSITIVAS Y NEGATIVAS. Una célula NK conocerá que una célula está infectada si:

- Predominio de señales positivas aún en presencia de señales negativas.** Ello puede ocurrir cuando se sigue expresando MHC-I que es reconocido por KIRs, pero hay intensas señales activadoras (anticuerpos de isotipo IgG unidos a la membrana de la célula, expresión de moléculas de estrés propias o reconocimiento por KAR de proteínas de la envoltura viral)
- Acusada disminución de señales inhibitoras.** Ello ocurre cuando se pierde la expresión de moléculas MHC-I (infecciones virales o tumores) o cuando se mantiene la expresión pero los péptidos virales unidos a MHC-I hacen que no se reconozca por receptores KIR
- Que aparezca simultáneamente una inducción de receptores activadores y una pérdida de ligandos de receptores inhibitoros

La selección de células NK es exactamente la contraria de la que ocurre en células T. Aunque ambas células pueden reconocer moléculas HLA, lo hacen de manera diferente ya que mientras que las células NK lo hacen con Receptores Inhibidores (KIR) los linfocitos T lo hacen con activadores (TCR)

	NK inmadura	NK madura (RECEPTOR KIR INHIBIDOR)	Timocito	Linfocito T citotóxico efector (TCR ACTIVADOR)	CONSECUENCIA
Interacción con Complejos pMHC con péptidos propios	Necesarios para su supervivencia	Transmiten señales negativas NO CITOTOXICIDAD CÉLULAS PROPIAS NO INFECTADAS	Selección negativa	IMPOSIBLE, ya que los que la tuvieron murieron en timo (selección negativa) NO CITOTOXICIDAD CÉLULAS PROPIAS NO INFECTADAS	No citotoxicidad células propias ni por células NK ni por T citotóxicas
Interacción con complejos pMHC con péptidos no propios (péptido viral)	IMPOSIBLE	Ausencia de reconocimiento. No inhibición. CITOTOXICIDAD CÉLULA INFECTADA si péptido viral desplaza a péptidos propios en todas las moléculas MHC	IMPOSIBLE	Reconocimiento de complejo pMHC no visto en timo con probabilidad 1:100.000. CITOTOXICIDAD CÉLULA INFECTADA	Citotoxicidad células infectadas por células NK y por células T citotóxicas

Las células Nk inmaduras que expresen KIR2DL1 sobrevivirán en humanos que expresen los alelos Cw2, Cw4, Cw5 o Cw6, ya que pueden interactuar y transmitir señales de supervivencia.

Las células Nk inmaduras que expresen KIR2DL3 sobrevivirán en humanos que expresen los alelos Cw1, Cw3, Cw7 o Cw8, ya que pueden interactuar y transmitir señales de supervivencia.

LAS CÉLULAS NK NO MATARÁN CÉLULAS PROPIAS YA QUE SÓLO SOBREVIVEN LAS QUE TIENEN KIR QUE RECONOCEN LIGANDOS EXPRESADOS POR TODAS LAS CÉLULAS DEL ORGANISMO

RECEPTORES	LIGANDOS	
	Grupo	Alelos (de cada grupo)
KIR2DL1	HLA-C2	Cw2, Cw4, Cw5, Cw6, Asn77, Lys80
KIR2DL3	HLA-C1	Cw1, Cw3, Cw7, Cw8, Ser77, Asn80

Las células NK deben ser seleccionadas positivamente durante su proceso de maduración. Sobreviven las células NK cuyos receptores inhibitoros reconocen ligandos presentes en células del organismo. Para ello los ligandos son moléculas MHC-I que están presentes en todas las células del organismo.

Como veremos los genes que codifican las moléculas MHC-I (ligandos de receptores inhibitoros de células NK) son polimórficos (tienen alelos) y poligénicos (varios genes)

Los receptores inhibitoros presentes en esta figura KIR2DL1 y KIR2DL3 reconocen cada uno de ellos alelos diferentes MHC-I. El reconocimiento es "degenerado" eso quiere decir que para KIR2DL1 Cw2, Cw4, Cw5 y Cw6 son idénticos (aunque difieren en la secuencia de aa) y puee unirse a cualquiera de ellos y transmitir una señal negativa impidiendo la muerte de las células a las que la célula NK se ha unido).

Maneras por las que una CÉLULA NK PUEDE RECONOCER UNA CÉLULA INFECTADA por un microorganismo

Expresión de ligandos de receptores activadores, con lo que se logra superar un umbral, en donde las señales activadores son superiores a las inhibitoras

- (a) Expresión de moléculas humanas que sólo se expresan en condiciones de estrés o infección. Pueden ser considerados MOLÉCULAS DE PELIGRO de membrana. Son proteínas PROPIAS expresadas en condiciones de estrés, pero que no se expresan en condiciones de homeostasis porque no se transcriben
- (b) Expresión de proteínas virales de Virus con membrana (las únicas proteínas que se expresan en membrana de células infectadas son las proteínas virales de envoltura que se sintetizan en retículo endoplásmico). **Excepción a regla** de que receptores de inmunidad innata reconocen patrones COMUNES.
- Unión de IgG a la membrana de células infectadas por virus (ver más abajo)

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23298212>.

PROTEÍNAS DE ESTRÉS

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26284473>

Diferentes situaciones (infección, cáncer, radiaciones ionizantes) hacen que se expresen

Algunos ligandos reconocidos por receptores de células NK (y también unos linfocitos T denominados gamma,delta de los que luego hablaremos) se pueden inducir tras la infección en células epiteliales que antes no lo expresaba. Se denominan moléculas de estrés o de activación o inducibles. Las células NK pueden ahora destruir la célula infectada reconociendo

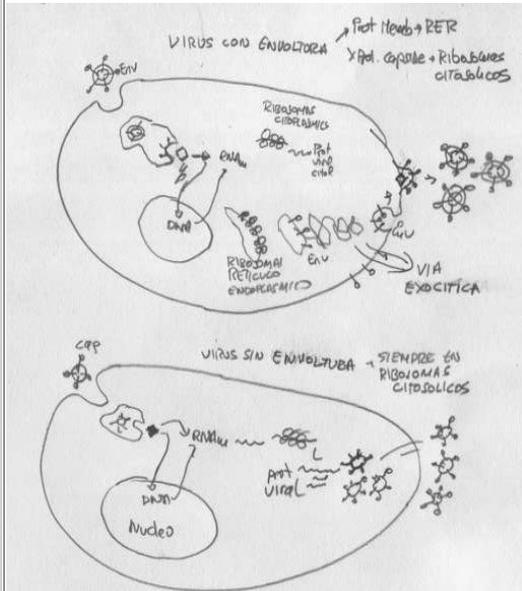
estas proteínas de estrés

una **molécula propia de activación o estrés**. El Receptor NKG2D presente en células NK se une a las moléculas de estrés MIC-A y MIC-B inducidas en células epiteliales tras la infección

(b) **Expresión de proteínas virales de Virus con membrana** (las únicas proteínas que se expresan en membrana de células infectadas son las proteínas virales de envoltura que se sintetizan en retículo endoplásmico)

• **Proteínas virales en la membrana de células infectadas por virus con membrana.**

- Son proteínas virales sintetizadas en ribosomas de retículo endoplásmico, transportadas a membrana citoplásmica de las células infectadas, que sólo existen con virus con envoltura
- Muchos virus tienen envoltura (membrana). Sin embargo la virulencia de un virus no tiene que ver con la expresión o no de membrana, es una característica del virus.
- Es difícil de comprender como receptores Sin distribución clonal son capaces de reconocer proteínas NO comunes (proteínas virales).



Sólo se expresan en membrana como moléculas integras las proteínas sintetizadas en ribosomas de retículo endoplásmico. Por ello sólo ocurre en virus con membrana que sintetizan proteínas de novo a partir del RNA viral. En todo el resto de infecciones por microorganismos o cuando el microorganismo ha sido fagocitado NO hay proteínas microbianas integras (no procesadas) en la membrana de la célula infectada o fagocítica. Las proteínas microbianas integras en la membrana de células infectadas se pueden reconocer por anticuerpos o por células NK (tema 04).

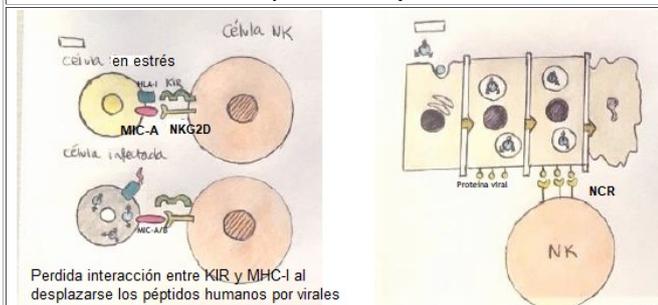
El resto de proteínas microbianas presentes en vesícula o citoplasma se pueden transportar a membrana celular procesadas en forma de complejos pMHC y ser reconocidas por linfocitos T

Anticuerpos de isotipo IgG que se han unido a una célula eucariote. Detectan esta presencia por la expresión del Receptor CD16 (RFc-gamma). Ello le permite reconocer y destruir células recubiertas de anticuerpos IgG. Reconocen por ejemplo proteínas virales de envoltura. Las células NK son capaces de reconocer un cambio conformacional de estos anticuerpos y así destruir las células infectadas recubiertas de anticuerpos (Citotoxicidad dependiente de anticuerpos o ADCC). No hay ADCC en infecciones bacterianas dado que no hay síntesis de proteínas de microorganismos en Retículo Endoplásmico.

Los **virus con membrana** expresan en la membrana de las células infectadas proteínas virales que pueden ser reconocidos por linfocitos B/Ac solubles. Las células NK expresan Receptores para el fragmento Fc de IgG (CD16 en la Tabla de receptores Fc-gamma mostrada con anterioridad) y pueden así matar la célula infectada por los virus aún cuando la infección viral no haya inhibido la expresión de moléculas MHC-I

Algunas proteínas virales que se encuentra en la membrana de células infectadas y pueden reconocerse por receptores activadores de la familia NCR. No se conoce si es un fenómeno frecuente en infecciones virales o no.

En este caso un receptor activador de la célula NK de ratón reconoce una proteína viral localizada en la membrana de células infectada por un virus con envoltura. Este **reconocimiento ROMPE LA REGLA de que las células del sistema inmune innato reconocen estructuras comunes a muchos microorganismos, ya que reconoce algo propio de uno de ellos.** En filas superiores se ponen otros ejemplos.



En esta figura se muestra como las células NK pueden matar las células con la que hacen sinapsis efectora cuando se expresan muchos ligandos activadores aún en presencia de señales inhibitorias, o bien cuando se pierden las señales inhibitorias.

Este es un caso que veremos a continuación, que no se tiene la certeza de si ocurre realmente, pero que justifica como se puede impedir la interacción entre moléculas KIR y sus ligandos cuando no se pierde la expresión de este ligando, sino que se modifica, por ejemplo desplazando péptidos humanos por péptidos virales

Receptores Activadores / Ligandos		Receptores Inhibidores / Ligandos	
NCR	¿Proteínas virales? Objeto de investigación.	KIR2DL/KI3DL	MHC-I
NKG2D	MIC-A o MIC-B (estrés)	CD94/NKG2A	HLA-E
RFc-gamma (CD16)	Ac unidos a células (ag:Ac)	Otros	MHC-I

2.- PÉRDIDA DE LIGANDOS INHIBIDORES

Sin duda lo más importante son las **moléculas MHC-I**. Estas moléculas se expresan prácticamente en TODAS LAS CÉLULAS DEL ORGANISMO y son moléculas que transportan péptidos del citoplasma o de vesículas a la membrana citoplásmica. Al ser una molécula que se expresa en TODAS las células es la elegida por las células NK para ser reconocidas por receptores inhibidores.

Se observa como las moléculas MHC-I enclavan péptido y están compuesta por dos cadenas, una denominada alfa (que es la que une el péptido y es una proteína interal de membrana). La otra se denomina beta-2-microglobulina, que no contacta con el péptido

1. En ausencia de infección las moléculas MHC-I (en humanos HLA-I, y entre ellas los alelos HLA-C que exprese cada persona) tienen péptidos de proteínas humanas presentes en citoplasma (capítulo 6)
 1. Los receptores KIR interaccionan con los alelos MHC y se seleccionan las células NK que tengan KIR capaces de reconocer los alelos HLA-C presentes en ese humano. NO se sabe si los péptidos juegan o no un papel en la interacción HLA-C:KIR.
2. Si un virus infecta a las células, se sintetiza **de novo** proteínas virales. Algunas de estas proteínas se quedan en citoplasma. No pueden entrar en vesículas.
3. **Se generan péptidos en citoplasma** por la degradación de estas proteínas por un complejo enzimático denominado proteosoma. Los péptidos citosólicos son transportados a través de la membrana del retículo endoplásmico, pasando a su luz
4. Los péptidos se unen a moléculas MHC-I en retículo endoplásmico y forman complejos pMHC-I capaces de transportarse a membrana. Los péptidos virales están en exceso y prácticamente todos los complejos pMHC presentes en membrana tienen enclavados péptidos virales. No se conoce si esa circunstancia influye en interacción HLA-C:KIR

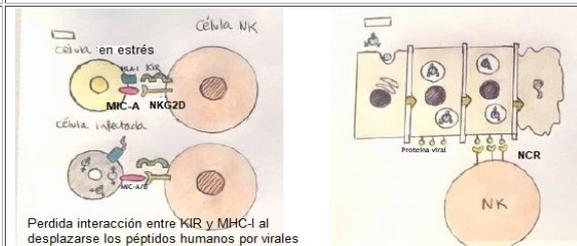
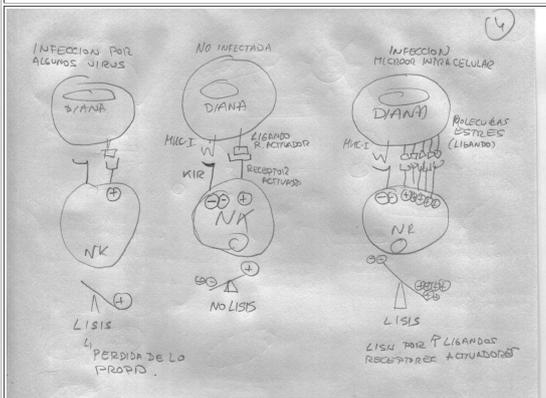
MODO DE RECONOCIMIENTO

- Pérdida de expresión de algún alelo MHC-I
- No se pierde alelos MHC, pero los péptidos que se enclavan en estas moléculas son virales, y los Receptores inhibidores NO son capaces de reconocer estos complejos pMHC-I (se cambia el péptido).

ANIMACIÓN: Algunas infecciones virales provocan la pérdida de molécula MHC-I (animación). Ello impide su interacción con moléculas inhibidoras de lisis (KIR) favoreciendo la lisis de las células infectadas. Otra figura que refleja este mismo mecanismo

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23298212>.

Otras veces NO se pierde la expresión de la molécula pMHC-I pero se generan péptidos virales que se unen a la molécula MHC-I reconocida por el KIR y ello hace que NO pueda unirse, teniendo el mismo resultado que la pérdida de complejos pMHC-I.



Perdida interacción entre KIR y MHC-I al desplazarse los péptidos humanos por virales

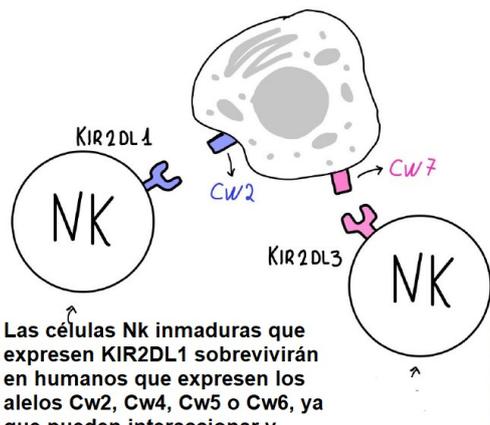
Los receptores inhibidores de las células NK reconocen alelos MHC-I, sobre todo del loci HLA-C cargado de péptidos de proteínas del organismo en que se han desarrollado. Si los péptidos microbianos desplazan los péptidos humanos, algunos receptores inhibidores ya no se unen a estos complejos pMHC aunque no hayan desaparecido. Es una teoría por comprobar.

	Reconocimiento HLA-A o HLA-B	Reconocimiento HLA-C	Reconocimiento HLA-E
Linfocitos T vírgenes/efectores/memoria	En forma de complejo pMHC	En forma de complejo pMHC. Menos relevante que Loci A y B	No hay linfocitos T anti-HLA-E
Receptores inhibidores (KIR) de células NK Reconocimiento promiscuo (mismo KIR muchos alelos). Cada célula NK expresa sólo 1 o 2 KIR. Por ejemplo si un paciente tiene genes de KIR2DL3 y e KIR2DL1, las células NK no suelen expresar ambos. Unas células NK expresan KIR2DL3 y otras sólo KIR2DL1.	No frecuente HLA-A 3DL1: Bw4	<ul style="list-style-type: none"> • 2DL1:HLA-C grupo 2 (Cw2, Cw4, Cw5, Cw6; Asn77, Lys80) • 2DL2/3: HLA-C grupo 1 (Cw1, Cw3, Cw7, Cw8; Ser77,Asn80) 	CD94/NKG2A:HLA-E
		Se reconocen regiones comunes a diferentes alelos. Para KIR2DL1 alelo Cw2 es idéntico a alelo Cw4. Reconoce zonas comunes a alelos. No reconoce péptido <ul style="list-style-type: none"> • 2DL1:HLA-C grupo 2 (Cw2, Cw4, Cw5, Cw6; Asn77, Lys80) • 2DL2/3: HLA-C grupo 1 (Cw1, Cw3, Cw7, Cw8; Ser77,Asn80) 	

Las células NK necesitan para desarrollarse interactuar a través de uno de sus receptores inhibidores moléculas MHC-I en la superficie de células propias. Así queda inhibida en homeostasis su función citotóxica. Si se perdiera esa molécula MHC por infección viral, la célula infectada podría ser reconocida y destruida por células NK.

Hay numerosos genes capaces de codificar receptores inhibidores, pero cada célula NK expresa (transcribe) tan sólo uno o dos receptores inhibidores. Uno de ellos debe reconocer moléculas MHC-I propias. Ello hace que al contrario de lo que ocurre en el resto de células del sistema inmune innato, **NO todos las células NK sean iguales**, dado que expresan distintos receptores inhibidores y que sólo existan las células NK capaces de reconocer con su KIR de membrana los alelos HLA-C expresados.
Por ejemplo en la segunda viñeta se representan dos células NK. Ambas tienen receptores inhibidores que reconocen moléculas propias (Cw2 o Cw1), pero las dos células NK no son iguales, expresan diferentes receptores (KIR2DL1 y

KIR2DL3). En la tercera viñeta no existen las células NK que expresen receptores KIR2DL3 en el segundo paciente ya que no es capaz de unirse ni a Cw2 ni a Cw4, por lo tanto muere cuando es NK inmaduro. Aunque hay decenas de alelos HLA-C en la población, los KIR son capaces de reconocer elementos comunes a todos ellos, existiendo así en el reconocimiento de HLA-C por células NK dos grupos (grupo 1 que incluye (Cw1, Cw3, Cw7, Cw8; Ser77, Asn80) y grupo 2 (Cw2, Cw4, Cw5, Cw6; Asn77, Lys80)) Las células NK cuando se diferencian en MO deben reconocer una molécula MHC propia que sea reconocido por un receptor inhibitor



RECEPTORES	LIGANDOS	
	Grupo	Alelos (de cada grupo)
KIR2DL1	HLA-C2	Cw2, Cw4, Cw5, Cw6, Asn77, Lys80
KIR2DL3	HLA-C1	Cw1, Cw3, Cw7, Cw8, Ser77, Asn80

Las células Nk inmaduras que expresen KIR2DL1 sobrevivirán en humanos que expresen los alelos Cw2, Cw4, Cw5 o Cw6, ya que pueden interactuar y transmitir señales de supervivencia.

Las células Nk inmaduras que expresen KIR2DL3 sobrevivirán en humanos que expresen los alelos Cw1, Cw3, Cw7 o Cw8, ya que pueden interactuar y transmitir señales de supervivencia.

LAS CÉLULAS NK NO MATARÁN CÉLULAS PROPIAS YA QUE SÓLO SOBREVIVEN LAS QUE TIENEN KIR QUE RECONOCEN LIGANDOS EXPRESADOS POR TODAS LAS CÉLULAS DEL ORGANISMO

La selección de células NK es exactamente la contraria de la que ocurre en células T. Aunque ambas células pueden reconocer moléculas HLA, lo hacen de manera diferente ya que mientras que las células NK lo hacen con Receptores Inhibidores (KIR) los linfocitos T lo hacen con activadores (TCR)

	NK inmadura	NK madura (RECEPTOR KIR INHIBIDOR)	Timocito	Linfocito T citotóxico efector (TCR ACTIVADOR)	CONSECUENCIA
Interacción con Complejos pMHC con péptidos propios	Necesarios para su supervivencia	Transmiten señales negativas NO CITOTOXICIDAD CÉLULAS PROPIAS NO INFECTADAS	Selección negativa	IMPOSIBLE, ya que los que la tuvieron murieron en timo (selección negativa) NO CITOTOXICIDAD CÉLULAS PROPIAS NO INFECTADAS	No citotoxicidad células propias ni por células NK ni por T citotóxicas
Interacción con complejos pMHC con péptidos no propios (péptido viral)	IMPOSIBLE	Ausencia de reconocimiento. No inhibición. CITOTOXICIDAD CÉLULA INFECTADA Motivo de investigación	IMPOSIBLE	Reconocimiento de complejo pMHC no visto en timo frecuencia 1:100.000. CITOTOXICIDAD CÉLULA INFECTADA	Citotoxicidad células infectadas por células NK y por células T citotóxicas

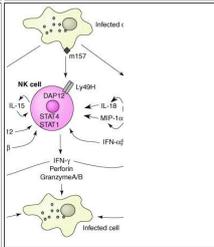
	Pérdida HLA-A, B, C		Pérdida HLA-E
Infección viral	SÍ		No siempre. Péptido señal no necesita ser transportado por TAP.
Tumores	Sí, sólo algunos alelos.		Sí, si se pierde alelo cuyo péptido se une a HLA-E.

RESUMEN ACTIVACIÓN DE FUNCIÓN CITOTÓXICA.

Expresión ligando de KAR en célula infectada	<ul style="list-style-type: none"> Moléculas de estrés humanas (MICA/B, ULBP) IgG unida a célula (Fc-gammaR (CD16)) Proteínas de envoltura viral en cel infectada (NCR) 	<ul style="list-style-type: none"> Citotoxicidad Secreción Interleuquinas 		
Pérdida MHC-I en célula infectada	Bloqueo por virus de procesamiento y/o presentación antigénica	Citotoxicidad Secreción Interleuquinas		
MHC-I no reconocido por KIR en célula infectada	Presentación masiva de péptidos virales. Complejo pMHC no capaz de interactuar con Receptores Inhibidores aunque se siga expresando MHC-I en membrana	Citotoxicidad Secreción de Interleuquinas		
	Se activan al reconocer por receptores estructuras presentes en microorganismos, integras o procesadas PRR	Se activan por estar expuestas a citocinas frente a las que tienen receptores específicos (hormoNas de acción local) CITOQUINAS	Células se activan al reconocer elementos propios que han sido modificados (cambio conformacional o fragmento) OPSONINAS o sólo presnetes en situaciones de estrés o peligro (DAMPs)	Ganancia de función.
Células fagocíticas, tales como neutrófilos o monocitos/macrófagos	Tienen varios receptores con estructuras diferentes (PRRs) capaces de reconocer estructuras comunes a microorganismos (PAMPs, patrones asociados a patógenos). Estos receptores pueden estar localizados en membrana celular, vesículas o citoplasma.	Hay varias interleucinas capaces de activar a estas células fagocíticas, tales como Interferón-gamma, etc	Algunas de estas células tienen receptores por fragmentos del complemento o por anticuerpos que han sufrido un cambio conformacional tras reconocer su ligando	<ul style="list-style-type: none"> Aumento de su capacidad microbiciada (PRR o citocinas) Aumento de fagocitosis por opsoninas Secreción de interleucinas (PRR)

					• Secreción de NETs	
ILCs y células NK	No suelen reconocer estructuras microbianas (aunque hay ejemplos de que sí lo hacen). Las células NK detectan pérdida de lo propio o moléculas de estrés. Anti-Dogma a veces proteínas virales de membrana.	MUY IMPORTANTE	Células NK: Proteínas de estrés no procesadas.		• Secreción de citocinas • Citotoxicidad (NK)	
Linfocitos B	El receptor utilizado es la inmunoglobulina de membrana. Reconoce estructuras que llegan a ganglio linfático	Poco importante	No		• Secreción de anticuerpos	
Linfocitos T	El receptor utilizado es el receptor de linfocito T alfa,beta que reconoce elementos microbianos procesados y presentados por células en forma de complejos pMHC	Dudoso, aunque puede que los linfocitos T memoria o linfocitos T gamma,delta	NO		• Secreción de linfoquinas (citocinas) •	
PRESENCIA DE PROTEÍNAS MICROBIANAS EN LA MEMBRANA DE CÉLULAS INFECTADAS O FAGOCÍTICAS.		Microorganismo fagocitado (virus, bacteria, etc)	Virus con membrana	Virus sin membrana	Bacterias de crecimiento intravesicular	Bacterias de crecimiento citoplásmico
Presencia de Proteínas microbianas en la membrana de la célula infectada o que ha fagocitado un microorganismo		NO	SÍ	NO	NO	NO
Sólo se expresan en membrana como moléculas íntegras las proteínas sintetizadas en ribosomas de retículo endoplásmico, Por ello sólo ocurre en virus con membrana que sintetizan proteínas de novo a partir del RNA viral. En todo el resto de infecciones por microorganismos o cuando el microorganismo ha sido fagocitado NO hay proteínas microbianas íntegras (no procesadas) en la membrana de la célula infectada o fagocítica. Las proteínas microbianas íntegras en la membrana de células infectadas se pueden reconocer por anticuerpos o por células NK (tema 04). El resto de proteínas microbianas presentes en vesícula o citoplasma se pueden transportar a membrana celular procesadas en forma de complejos pMHC y ser reconocidas por linfocitos T.						

	Reconocen estructuras microbianas en espacio extracelular	Reconocen estructuras microbianas (procesadas o no)/opsininas en membrana célula infectada	Pueden reconocer tanto en membrana como extracelular
Células el sistema inmune	Linfocitos B / Anticuerpos Células fagocíticas/células centinela	Linfocitos T (pMHC) Células NK (ligandos KAR, receptores opsoninas (FcR), pérdida MHC-I) Células fagocíticas (opsoninas en membrana célula infectada, virus con membrana, tal vez por proteínas estrés) Linfocitos B/Anticuerpos (estructuras microbianas de membrana (virus con membrana)	Linfocitos B/Ac Células fagocíticas (en membrana si opsoninas)

Reconocimiento de microorganismo por elementos del sistema inmune en su fase extracelular e intracelular.			
	Reconocimiento de microorganismos por sistema inmune puede reconocer organismo en su fase extracelular.	Reconocimiento de células infectadas por un microorganismo ya que se expresan estructuras completas no procesadas (por ejemplo proteínas íntegras del microorganismo) en la membrana de la célula infectada	Reconocimiento de que una célula está infectada por un microorganismo o que lo ha fagocitado ya que expresa proteínas procesadas (complejos pMHC) en la membrana de las células infectadas.
	Fuera de las células		
Virus	SÍ (Linfocitos B/Ac y Células fagocíticas)	SÓLO VIRUS CON MEMBRANA (células NK y linfocitos B/Ac)	SÍ (linfocitos T)
Bacterias de crecimiento extracelular	SÍ (Linfocitos B/Ac y Células fagocíticas)	NO	NO hay células infectadas. Sin embargo sí puede reconocer que un macrófago o una célula dendrítica ha fagocitado estas bacterias.
Bacterias que se reproducen en vesículas	SÍ (en su fase extracelular) (Linfocitos B/Ac y Células fagocíticas)	NO (no hay proteínas bacterianas que se transporten a membrana de célula infectada)	SÍ (Linfocitos T)
Bacterias que se reproducen en citoplasma (Listeria)	SÍ (en su fase extracelular) (Linfocitos B/Ac y Células fagocíticas)	NO (no hay proteínas bacterianas que se transporten a membrana de célula infectada)	SÍ (Linfocitos T)