

TEMA 12. RESPUESTA ANTI-MICROBIANA

- No todas los mecanismos inmune efectores tienen igual importancia en la respuesta antimicrobiana
 - Característica susceptibilidad a ciertas infecciones en diferentes inmunodeficiencias
 - Diferente importancia de Ac o función efectora de linfocitos TH1 o CTL en respuesta a diferentes microorganismos
- Objetivos, mecanismos efectoras y vacunas idóneas en la respuesta frente a :
 - Bacterias de crecimiento extracelular
 - Bacterias y protozoos de crecimiento intracelular
 - Que sólo infecten macrófagos
 - Que también infecten células epiteliales
 - Virus
 - Hongos
 - Helmintos.
- Mecanismos de escape del microorganismo
 - Variabilidad antigénica
 - Serotipos
 - Reacción cruzada Ac. Antígenos neutralizantes de amplio espectro
 - Reacción cruzada linfocitos T
 - Latencia
 - Bacterias
 - Virus
- Respuesta inmune frente a bacterias de crecimiento extracelular
 - Importancia de la presencia de cápsula de polisacáridos
 - Serotipos. Inmunogenicidad de la cápsula
- Respuesta frente a bacterias de crecimiento intravesicular
 - Antígenos presentes en cuerpos apoptóticos
 - Macrófagos inflamatorios y senescentes
 - Diferente susceptibilidad a citotoxicidad de macrófagos inflamatorios y senescentes
 - Importancia neutralización en microorganismos que infectan células epiteliales
 - Papel anticuerpos en microorganismos que infectan macrófagos.
- Respuesta frente a virus.
 - Papel del Interferón en la respuesta antiviral
 - Serotipos
- Respuesta inmune frente a helmintos
- Tablas resúmenes de los mecanismos efectoras antimicrobianas en cada una de los tipos de infección más importantes y mecanismos de evasión de microorganismos.

| Defecto | Patógenos más asociados | Bacterias | Protozoos | Virus* | Hongos |
|-------------------------------|---|---|----------------------------|--|--|
| Inmunidad innata | | | | | |
| Fagocitos (1) | Bacterias y hongos | Staphylococcus Proteus Klebsiella Serratia Nocardia | - | - | Candida Aspergillus |
| Complemento (2) | Bacterias piógenas y hongos | Neisseria Haemophilus | - | - | Aspergillus |
| Linfocitos NK | Herpesvirus | - | - | Herpes | - |
| Inmunidad específica | | | | | |
| Linfocitos B | Bacterias piógenas y protozoos extracelulares | Staphylococcus Haemophilus Streptococcus | Giardia Cryptosporidium | Enterovirus (polio, echo) | - |
| Linfocitos T o combinadas (3) | Patógenos intracelulares | Mycobacterium* Listeria* Streptococcus* | Toxoplasma | Citomegalovirus Vacuna Herpes Parotiditis | Candida Aspergillus Pneumocystis |

* Intracelulares
Otras características clínicas: (1) Granulomas, (2) lupus, angioedema (inhibidor de C1), (3) diarrea, retraso del crecimiento y autoinmunidad (CD5).

Se pone de relieve el papel de cada una de las poblaciones celulares del sistema inmune en la susceptibilidad a infecciones.
El defecto puede ser en número o en función.
Las infecciones por hongos (levaduras) son frecuentes en alteraciones en el número o la función de linfocitos T porque estos linfocitos juegan un papel muy importante en el reclutamiento de neutrófilos (TH17) o en el aumento de actividad microbicida (TH1)

| TIPO | PRESENCIA O CRECIMIENTO EXTRACELULAR | CRECIMIENTO INTRACELULAR O INTRA-VESTICULAR | | |
|--------------------------------------|---|---|---|---|
| LOCALIZACIÓN PROLIFERACIÓN PRESENCIA | ESPACIO EXTRA- VASCULAR = SANGRE = TUMORES | MUCOSA PIEL | CITOPLASMA | VESÍCULA |
| CLASES MICROBIA- LIAZOS | PRESENCIA TODOS REPLICACIÓN BACTERIAS HONGOS | BACTERIAS | BACTERIAS VIRUS PROTOZOOS | BACTERIAS PROTOZOOS |
| ELEMENTOS SIST. INMUNE | ANTICUERPOS COMPLEMENTO EUFAGOCITOS | ANTICUERPOS DEFENSINAS | LINFOCITOS CITOTÓXICOS CÉLULAS NK | LINFOCITOS CD4 SECRETADORES DE CITOQUINAS |
| FUNCIÓN EFECTORA | FAGOCITOSIS NEUTRALIZACIÓN CITOTOXICIDAD FIBRINA | ADHESIÓN CITOTOXICIDAD | CITOTOXICIDAD | PODRÍA MICROBIO INFLAMACIÓN |

Tipos de microorganismos y respuesta inmune adecuada frente a ellos

| | IgG | IgA | IgE | PRODUCIR MICROBICIDA | TCID8+ EFECTORES |
|-----------------------------|----------------|-----------------|-----|-------------------------|---------------------|
| VIRUS | +++ NEUTRAL | DIGESTIVO ++ | - | - | +++ |
| BACTERIAS INTRACELULARES | - | - | - | +++ | ++ |
| BACTERIAS EXTRACEL. | +++ FAGOCIT | DIGESTIVO | - | - | - |
| HONGOS | + | - | - | + | - |
| PROTOZOOS | ++ | - | - | + | - |
| HELMINTOS | - | - | +++ | Varia | - |

Bacterias
Nombre de virus
Hongos, protozoos y Helmintos.

| Sin cubierta lipídica | Con cubierta lipídica | | |
|-----------------------|-----------------------|-------------------|---------------------|
| Cadena simple | ARN de cadena (+) | ARN de cadena (-) | ADN de cadena doble |
| ADN Parvovirus | Togavirus | Paramixovirus | Herpesvirus |
| ARN Picornavirus | Retrovirus | Rabdovirus | Poxvirus |
| ADN Papovirus | Adenovirus | Ortomixovirus | |
| ADN Adenovirus | Coronavirus | | |
| ARN Reovirus | | | |

Hay virus con o sin envoltura.
Las proteínas de la envoltura se expresan en forma de complejos pMHC-II en células infectadas que expresan MHC-II y se expresan en la membrana pudiendo ser reconocidos en células infectadas por anticuerpos y receptores activadores de células NK sin procesar

| | |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> El papel de IgM tiene mayor importancia en bacterias con cápsula, en donde se produce una respuesta T-independiente. La activación de macrófagos por linfocitos TH1 juegan un papel muy importante en la eliminación de bacterias de crecimiento intracelular, pero no el de bacterias de crecimiento extracelular ya que no se requiere una alta capacidad microbicida para destruirlas si se fagocitan por neutrófilos o macrófagos. Destaca el papel de linfocitos T CD8+ efectores en la eliminación de algunas infecciones por bacterias de crecimiento intracelular Respuesta inmune idónea para eliminación de estos microorganismo En la respuesta a hongos y parásitos se resalta el papel fundamental del aumento de poder microbicida de macrófagos por linfocitos TH1 La importancia de los anticuerpos es variable, y depende del microorganismo estudiado. No se refleja la importancia de la producción de IgE en la defensa frente a helmintos, Es un error que en la figura superior se susana. | <p>Respuesta inmune idónea para eliminación de estos microorganismo.</p> <ul style="list-style-type: none"> En este caso los anticuerpos de isotipo IgG y los linfocitos T CD8+ citotóxicos tienen una gran importancia. Los linfocitos TH1 CD4 juegan un papel en la generación de linfocitos T CD8+ efectores, pero en la eliminación de infecciones virales el aumento de poder microbicida de macrófagos es poco relevante, si bien hay excepciones. Ello se debe a que los virus NO elaboran estrategias de supervivencia cuando son fagocitados, sobre todo en forma de inmunocomplejos. Por ello para su eliminación no se requiere la el Aumento del poder microbicida de macrófagos, como tampoco se requiere en la eliminación de bacterias de crecimiento extracelular. |
|---|---|

| CÉLULAS QUE INTERVIENEN EN LA RESPUESTA INMUNITARIA. | | | | |
|--|--|---|--|---|
| Capítulos 2-10 | Células epiteliales | Células de hematopoyéticas | | Células endoteliales |
| Estrategias antimicrobianas | Uniones estrechas (desmosomas), producción de moco, secreción péptidos anti-bacterianos (defensinas), secreción de citocinas/citoquinas que provocan reclutamiento células fagocíticas | Sistema inmune innato | Sistema inmune específico/adaptativo | Aumento de permeabilidad vascular a células y moléculas, citoquinas |
| | | <ul style="list-style-type: none"> Fagocitosis (actividad microbicida intracelular) Efecto microbicida extracelular Secreción defensinas Secreción Citoquinas Células Natural Killer | <ul style="list-style-type: none"> Secreción de anticuerpos Citotoxicidad Producción de citoquinas Aumento poder microbicida de fagocitos Justifica que vacunas sólo protejan frente a microorganismo contenido en la vacuna. Sólo se unen con suficiente afinidad a una molécula determinada y no a otras (específica) | |
| Invertebrados | SÍ | SÍ | NO | SÍ |
| Vertebrados | SÍ | SÍ | SÍ (linfocitos T y B) Sistema inmune específico | SÍ |

| FUNCIONES EFECTORAS DEL SISTEMA INMUNE/INMUNITARIO (realizadas con células o moléculas solubles) | | | | | | |
|--|---|--|---|---|---|---|
| Capítulos 2-10 | Función antimicrobiana directa extracelular | Función antimicrobiana intracelular (fagocitosis) | Secreción de citoquinas que actúen sobre otras células (hormonas de acción local proteicas) | Favorecer extravasación | Aumento poder microbicida de fagocitos células infectadas | Matar células infectada (Citotoxicidad) |
| Sistema inmune innato | Defensinas Complemento | Neutrófilos Monocitos/macrófagos | Todas | Mastocitos y complemento | Células NK | Células NK |
| Sistema inmune específico | Anticuerpos+complemento | Anticuerpos favorecen fagocitosis (opsonización) | Todas | Muchas secretan factores quimiotácticos | Linfocitos T CD4+ En ocasiones T CD8+ | Linfocitos T CD8+ En ocasiones T CD4+ |

| | Objetivo sistema inmune | Mecanismo de evasión preferente | Situaciones especiales | Objetivo de vacunas |
|---|--|--|---|---|
| Bacterias de crecimiento extracelular | FAGOCITOSIS (por PRR, mediada por complemento o por anticuerpo) Evitar adhesión (Ac) | Cápsula (mecanismo antifagocítico) Variación antigénica, serotipos (evita fagocitosis mediada por anticuerpos en re-infecciones) | Eliminar toxinas (neutralización por anticuerpos) | Generar células plasmáticas de vida media larga (CPVML) y anticuerpos preformados contra diferentes serotipos que favorezcan rápida fagocitosis (Vacunas conjugadas, de polisacáridos, toxoides, subunidades, bacterias muertas/inactivadas) |
| Bacterias de crecimiento intracelular que crecen sólo en macrófagos | Aumentar poder microbicida de macrófagos infectados (inflamatorios) y en su caso matar macrófagos senescentes (incapaces de destruir bacterias fagocitadas) | Evitar efecto efecto de de aumento poder microbicida | Anticuerpos pueden tener efecto perjudicial al favorecer fagocitosis de bacteria o virus si infectan macrófagos. | Generar linfocitos TH1 que se conviertan en memoria . Generar CTL que se conviertan en CD8+ memoria (Vacunas atenuadas) |
| Bacterias de crecimiento intracelular que crean en células epiteliales y macrófagos | Aumentar poder microbicida de macrófagos infectados. Impedir infección células epiteliales y destruir células epiteliales infectadas. | Evitar efecto efecto del aumento poder microbicida | Generar anticuerpos que impidan que bacteria infecte células epiteliales | Generar linfocitos TH1 que se conviertan en memoria y CTL que se conviertan en memoria Generar CPVML y anticuerpos preformados que eviten infección epiteliales (Vacunas atenuadas) |
| Virus | Evitar infección de células (neutralización por Ac y complemento) Destrucción células infectadas (CTL, NK, ADCC, etc) | Latencia Variación antigénica (Subtipos o quasiespecies) | Anticuerpos pueden tener efectos deletereos si virus infecta macrófagos y los anticuerpos no tienen capacidad neutralizante y no impiden infección de macrófago que hace fagocitosis medida por complemento (Dengue). | Generar CPVML y anticuerpos neutralizantes contra subtipos (replicativas o no replicativas) presentes en sangre y en zona de invasión Generar CTL que se conviertan en Tme , idealmente que reconozcan varios tipos virales (replicativas) |
| Hongos | Favorecer fagocitosis Aumentar poder microbicida de macrófagos | No se conoce | | No hay vacunas frente a hongos |
| Helmintos | Favorecer destrucción de helminto por ADCC (IgE mediado) y facilitar su expulsión | Variadas | | No hay vacunas |
| Protozoos (suelen combinar periodos de vida en fase extracelular e intracelular) | Depende de microorganismo Anticuerpos neutralizantes, Favorecer fagocitosis, generar linfocitos TH1 o CTL. | Variación antigénica (ciclo vital, etc) | | No hay disponibles. Es urgente el logro de estas vacunas. |

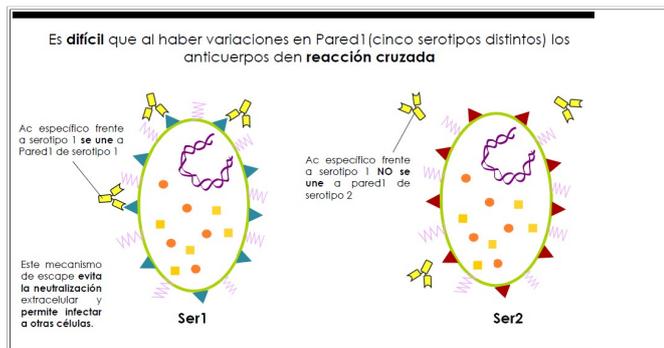
| | |
|---|---|
| <p>DESTRUCCIÓN AGENTE MICROBIANO, BLOQUEO EXTENSIÓN DE ENFERMEDAD, DESTRUCCIÓN/AUMENTO PODER MICROBICIDA CÉLULA INFECTADA, DISMINUCIÓN DEL DAÑO PRODUCIDO POR LA INFECCIÓN</p> <ul style="list-style-type: none"> Evitar condiciones que permitan la supervivencia del patógeno después de su contacto con el organismo (piel o mucosas) o su replicación extracelular. Destrucción directa del patógeno Bloquear la entrada del patógeno a las células (microorganismos de crecimiento intracelular) Bloquear la invasión (extensión) de la infección por el organismo Destrucción de la célula infectada (organismos intracelulares) Expulsión del patógeno | <ul style="list-style-type: none"> Bacterias <ul style="list-style-type: none"> Evitar la replicación en mucosas (zona de invasión) Evitar la producción de toxinas (destrucción bacteria) o su efecto (neutralización) Evitar la replicación intracelular (intracelulares) Evitar la bacteremia Virus <ul style="list-style-type: none"> Evitar la infección de células de mucosas o piel Evitar o limitar la viremia (paso a sangre) Evitar la infección de células a distancia (p.ej. neuronales) No producen toxinas, por lo que es innecesario neutralizarlas. |
|---|---|

No todos los elementos del sistema inmune participan en todas las funciones de resistencia a la patogenicidad de una infección por un microorganismo

| Capítulo 12 | Crecimiento extracelular | | Crecimiento intracelular | |
|---|--|--|--|---|
| | Crecimiento extracelular | Crecimiento adherido mucosa | Crecimiento intravesicular | Crecimiento intracitoplásmico |
| Bloquear entrada a Organismo. Efecto Barrera. Otros mecanismos | Posible (Complemento, Ac, Fagocitosis, defensas) | Posible (Complemento, Ac, Fagocitosis, defensas) | Posible (Complemento, Ac, Fagocitosis, defensas) | Posible (Complemento, Ac, Fagocitosis, defensas) |
| Destrucción directa del patógeno | Posible (Complemento, Ac, Fagocitosis, defensas) | Posible (Complemento, Ac, Fagocitosis) | Difícil Granulinsina? | Difícil |
| Bloquear la entrada del patógeno a las células | Irrelevante | Irrelevante | Difícil (no es fácil evitar fagocitosis) | Ac (neutralización) |
| Destrucción de la célula infectada | Irrelevante | Irrelevante | Citotoxicidad por linfocitos T efectores o células NK | Citotoxicidad por linfocitos T o células NK |
| Otros mecanismos | Neutralización toxinas (Ac) | Evitar adhesión (Ac) | Aumentar poder microbicida de fagocitos (linfocitos T efectores) | Citoquinas que impiden replicación viral (Interferón) |

| Capítulo 12 | Microorganismo (patógeno) <u>entra en contacto con piel o mucosas</u> (transmisibilidad). A veces <u>persona-persona</u> | Microorganismos en espacio extracelular local o en mucosas | Microorganismos replicándose en vesículas/citoplasma de células infectadas | Microorganismo (o toxinas) en sangre o linfa (extensión) y <u>crecimiento en zonas alejadas de lugar de invasión</u> |
|---|--|---|---|---|
| CRECIMIENTO EXTRACELULAR (algunas bacterias, hongos, algunos protozoos, helmintos) | SÍ | SÍ (puede proliferar sobre epitelio o subepitelial (invasividad local)) | NO | A VECES |
| CRECIMIENTO INTRACELULAR (algunas bacterias, virus, algunos protozoos) | SÍ | SÍ (de paso para infectar otras células) | SÍ (en zona de invasión o a distancia) | A VECES |
| OBJETIVO DEL ORGANISMO INFECTADO | Destrucción directa del patógeno, evitar replicación en mucosas (inhibir adhesión necesita p.ej. caries o proliferación (por fagocitosis)), impedir infección de células susceptibles en zona de invasión o zonas colonizadas y/o efecto de exotoxinas (<u>neutralización</u>) | | Destrucción del patógeno preservando viabilidad célula infectada (aumento capacidad microbicida) o destruyendo también a célula infectada (citotoxicidad) | Impedir el paso a sangre/linfa o <u>salida a tejidos</u> desde circulación, destrucción directa o neutralización (evitar efecto tóxico o infectividad) |
| ¿CÓMO SE LOGRA? | Barreras, físicas, químicas o microbiológicas, células epiteliales, sistema inmune/inmunitario | | Muerte celular programada, sistema inmune/inmunitario | endotelio, plaquetas, sistema inmune/inmunitario |

MECANISMOS DE EVASIÓN DE LA RESPUESTA INMUNE



Las bacterias extracelulares varían el antígeno de superficie. Ello ocurre tanto en bacterias con cápsula o sin cápsula

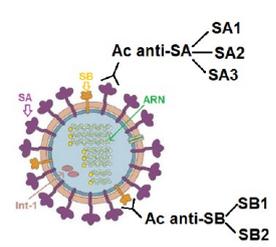
- Variaciones en composición cápsula: Neumococo (93 serotipos), Meningococo (cinco serotipos A, B, C, W135, Y), Hemofiliis influenza (6 serotipos a-f), Staphylococcus aureus 11 serotipos,
- Variaciones en proteínas que **emergen de cápsula**. Estreptococo **proteína M** (>100 serotipos)

Este mecanismo de evasión de la respuesta inmune (Generación de subtipos reconocidos por ciertos anticuerpos y no por otros) es también común en **bacterias con cápsula**. En el ejemplo de la izquierda se describe la variabilidad en la composición del polisacárido de la cápsula de la bacteria de crecimiento extracelular Streptococo Pneumoniae. Apreciamos como los anticuerpos generados frente al primer subtipo de bacteri (triángulos amarillos) no se unen con una afinidad superior a $10^5 M^{-1}$ al subtipo diferente (círculos de otro color). Cuando los subtipos se clasifican en función de que unan o no anticuerpos se denominan **SEROTIPOS**. Por ello serotipos se puede definir como

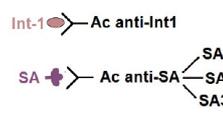
"Categoría en la que se clasifican los microbios o los virus según su reacción en presencia de suero que contiene anticuerpos específicos."

ESPECIFICIDAD ANTIGÉNICA DE LOS ANTICUERPOS

En la superficie de Vir-1:



En el espacio extracelular:

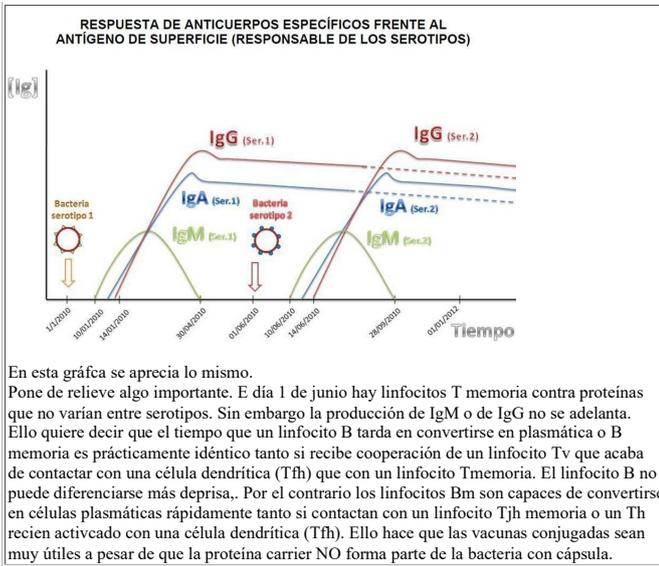


NO es un virus real, es un TAD en donde se planteaba un virus con dos proteínas de envoltura con serotipos.

En virus, al terminología de serotipos es más confusa. Ello reside en que puede haber varias proteínas en la superficie que generen anticuerpos neutralizantes. Por ello se habla de **subtipos** o cepas. No hay que confundir con Genotipos, que pueden ser reconocidos por los mismos anticuerpos (Hepatitis B por ejemplo) donde la clasificación radica en secuencia genes virales Papiloma virus (40 serotipos de proteína VLP), gripe (3 tipos A, B y C) y varios subtipos (en tipo A hay 9 NA y 16 HA diferentes, en B hay 2 mayoritarias), Polio (serotipos 1-3), Rotavirus (6 subtipos en proteína VP4 y VP7, 12 tipos en proteína G1 (VP7) y 8 serotipos en proteína P (VP4), dando G1P8, G3P8, G4P8, G2P4, G9P9 y G9P8).

En Papiloma virus son genotipos, no serotipos, es un error. Es por ello que hay anticuerpos que reconocen varios genotipos virales

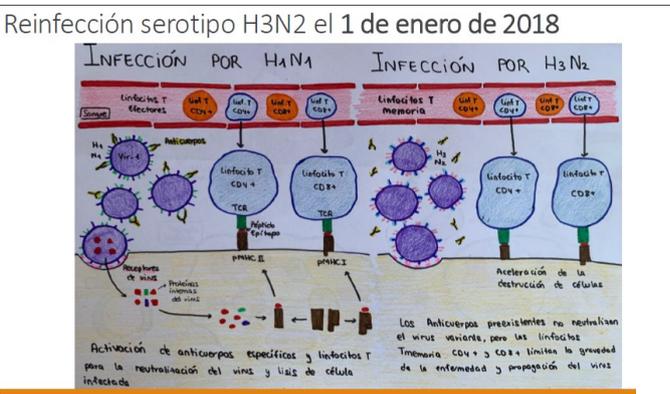
En SARS.Cov-2 se definen Variantes virales, que son virus con una secuencia diferente de las que antes estaban circulando. Si se relacionan con una distribución geográfica se denominan linajes. Algunas de estas variantes pueden tener una mayor capacidad de transmisión como la B.1.1.1 aislad en el Este de UK.



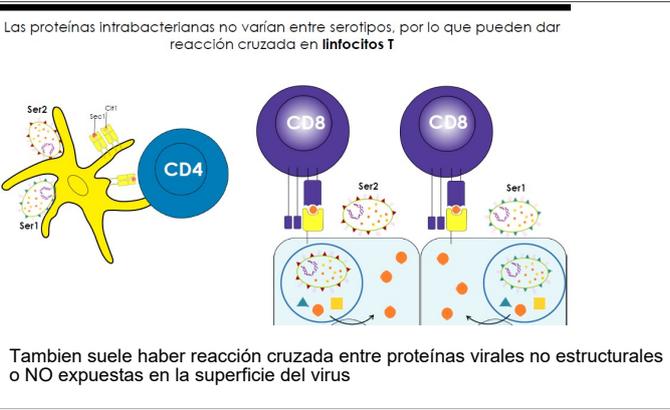
En esta gráfica se aprecia lo mismo. Pone de relieve algo importante. E día 1 de junio hay linfocitos T memoria contra proteínas que no varían entre serotipos. Sin embargo la producción de IgM o de IgG no se adelanta. Ello quiere decir que el tiempo que un linfocito B tarda en convertirse en plasmática o B memoria es prácticamente idéntico tanto si recibe cooperación de un linfocito T_v que acaba de contactar con una célula dendrítica (T_h) que con un linfocito T memoria. El linfocito B no puede diferenciarse más deprisa. Por el contrario los linfocitos Bm son capaces de convertirse en células plasmáticas rápidamente tanto si contactan con un linfocito T_h memoria o un T_h recién activado con una célula dendrítica (T_{fh}). Ello hace que las vacunas conjugadas sean muy útiles a pesar de que la proteína carrier NO forma parte de la bacteria con cápsula.

El virus de la gripe es un ejemplo del efecto de los anticuerpos y de los linfocitos T citotóxicos como presión selectiva de variaciones antigénicas en virus. Aunque todas las proteínas pueden ser reconocidas por linfocitos T en forma de complejos pMHC-I, las proteínas de superficie NA y HA son las que **más varían** entre tipos vitales. Ello hace que sea **más fácil** encontrar linfocitos T que den **reacción cruzada** entre serotipos que encontrar anticuerpos de alta reacción cruzada (broad recognition). Por ejemplo los **linfocitos T anti-M1 podrán** reconocer casi todas las células infectadas por **cualquiera** de los **tipos virales**, ya que M1 casi no varía entre tipos virales. Ello se refleja en esta figura, que muestra que en la re-infección con un nuevo tipo viral (variante) los anticuerpos pre-formados no dan reacción cruzada (no hay neutralización o ADCC), pero los linfocitos T sí pueden dar reacción cruzada.

Sin embargo las vacunas disponibles generan una protección tipo específicas, por eso en ella se incluyen varios subtipos (en gripe trivalente, dos del tipo A (H3N2, H1N1, y una del tipo B), al ser una vacuna inactivada no genera cuerpos apoptóticos ni linfocitos T citotóxicos que se conviertan en memoria. Ello demuestra que aunque en una respuesta antiviral haya diferentes mecanismos anti-virales, la presencia de anticuerpos neutralizantes protegen de la infección, aún en ausencia de linfocitos T CD8+ memoria generados en la vacuna. Con las vacunas no se necesita despertar todas las respuestas inmunes eficaces. En ocasiones con sólo lograr anticuerpos neutralizantes es suficiente (parámetro directo de protección).

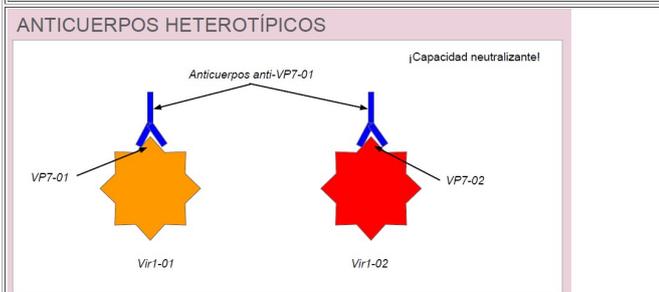


Los linfocitos T específicos frente a microorganismos que tienen serotipos suelen dar reacción cruzada ya que pueden reconocer proteínas no estructurales o proteínas internas que no varían entre serotipos ya que no tienen la presión selectiva de los anticuerpos y juegan un papel en la replicación viral. Sin embargo no se han logrado vacunas que protejan de infección de muchos serotipos despertando una respuesta de linfocitos T de alta reactividad cruzada

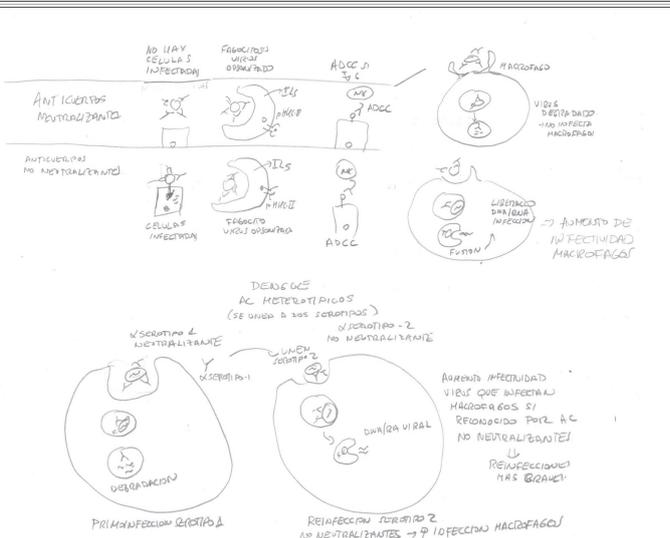


También suele haber reacción cruzada entre proteínas virales no estructurales o NO expuestas en la superficie del virus

| | REACCIÓN CRUZADA ANTICUERPOS | REACCIÓN CRUZADA LINFOCITOS T |
|--|------------------------------|---|
| SEROTIPOS EN BACTERIAS DE CRECIMIENTO EXTRACELULAR | NO | PUEDE HABER (reconocimiento proteínas internas no plimórficas en macrófagos que hayan fagocitado la bacteria: IL-17 y reclutamiento neutrófilos) |
| SEROTIPOS EN VIRUS | NO | PUEDE HABER (reconocimiento proteínas internas no plimórficas en células infectadas (citotoxicidad) y macrófagos que hayan fagocitado el virus (secreción citocinas)) |



Hay ocasiones en donde se desarrollan anticuerpos que reconocen varios serotipos. Se denominan anticuerpos HETEROTÍPICOS. En ocasiones son capaces de neutralizar ambos serotipos virales, aunque NO es lo más frecuente. Este tipo de anticuerpos son los que se buscan con vacunas, pero desgraciadamente no suelen obtenerse en vacunas



Si los virus son capaces de infectar macrófagos, los anticuerpos anti-virales sin capacidad neutralizante pueden paradójicamente favorecer la gravedad de una re-infección, lo que ocurre en Dengue. Los anticuerpos preformados durante primoinfección pueden unirse a un nuevo tipo viral, pero no ser capaz de neutralizarlo. Ello hace que los anticuerpos faciliten su contacto con macrófagos por receptores Fc-gamma, favoreciendo la infección del macrófago por el virus. No se conoce si esto ocurre en otras infecciones virales cuando se re-infecta por otros tipos virales en los casos en que el virus sea capaz de infectar macrófagos (por ejemplo VIH), o SARS-Cov-2

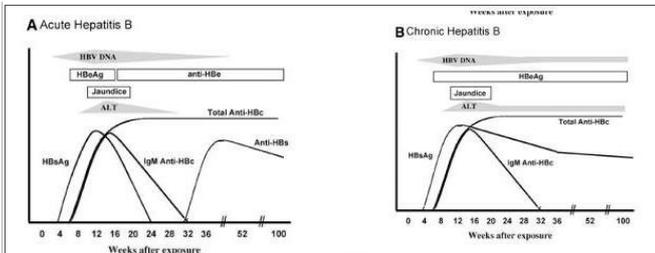
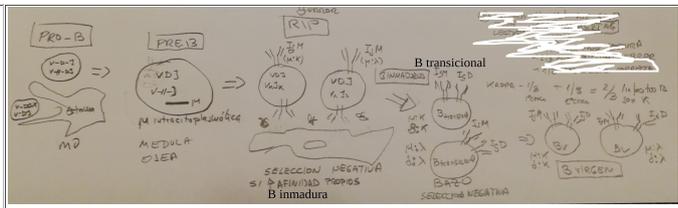


Fig. 4. The classical course and serologic profiles of (A) acute and (B) chronic hepatitis B.

En infecciones crónicas no hay continuamente producción de IgM, a pesar de que hay una continua producción de células B vírgenes que podrían contactar con el microorganismo, en este caso VHB (Virus e Hepatitis B)

En la infección crónica por hepatitis B, el virus no se elimina tras generar una respuesta inmune anti-viral durante tras primoinfección. Se considera infección crónica si el antígeno HBsAg no se elimina en 6 meses. En estos pacientes se detecta HBsAg (proteína viral) en suero pero no anti-HBsAg, ya que hay un exceso de antígeno y **todo el anticuerpo está en forma de inmunocomplejos y no hay anti-HBsAg libre**. Sí se pueden detectar anticuerpos anti-HBcAg de isotipo IgG durante esta fase de la enfermedad ya que HBcAg NO está en sangre, sino en espacio extracelular en hígado. La existencia de inmunocomplejos HBsAg:anti-HBsAg queda demostrada por la existencia de manifestaciones clínicas extrahepáticas debidas al depósito de inmunocomplejos (vasculitis, glomerulonefritis o dermatitis)

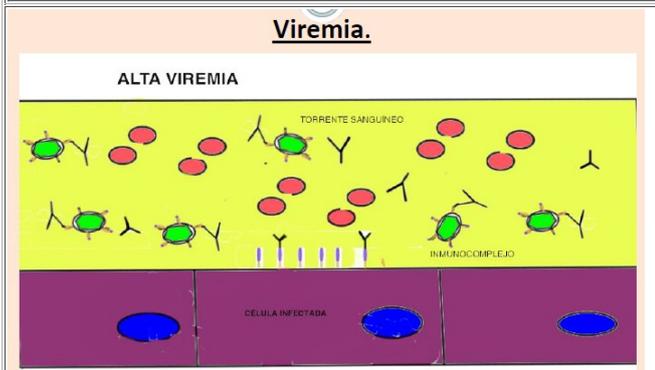


Una posible interpretación se plantea en esta gráfica. Los linfocitos B inmaduros IgM+ salen de MO y anidan en Bazo. Allí se produce un proceso de maduración de linfocitos B recién salidos de MO, que se denominan B **transicionales**, que dura unos pocos días. Si durante esos días contactan con un antígeno propio o no propio mueren por selección negativa. El antígeno puede llegar a bazo por sangre o por circulación linfática. HBcAg llega a bazo por linfa y por ello tampoco hay IgM anti-HBcAg durante infección crónica, desapareciendo a los 4-5 meses de inicio secreción IgM

En infección crónica por VHB, los linfocitos B transicionales anti-VHB se ven expuestos al virus en bazo, muriendo. Por ello NO hay IgM secretada de manera duradera en infecciones crónicas.

| | | |
|---|--|--|
| | Detección en sangre de Anticuerpos frente a proteínas estructurales de la superficie del virus o presentes en sangre en grandes cantidades (p.e. HBcAg) | Detección de Anticuerpos dirigidos frente a proteínas NO estructurales o NO presentes la superficie de virus o NO presentes en grandes concentraciones en sangre |
| VIRUS QUE NO PRODUCEN VIREMIA | FACIL | FÁCIL |
| VIRUS QUE PRODUCEN VIREMIA sin cuasiespecies | DIFÍCIL (Forman inmunocomplejos) | FÁCIL |
| VIRUS CON VIREMIA CON CUASIESPECIES | Sí se detectan pero a cuasiespecies que ya NO están presentes en el paciente porque fueron eliminados. Por ello NO forman inmunocomplejos y sí hay anticuerpos libres (unidos al antígeno) porque producen células plasmáticas de vida media larga | FÁCIL |

- Ni las toxinas ni las bacterias están en suficiente cantidad en sangre como para representar un problema a la hora de poder detectar la presencia de anticuerpos específicos frente a estos microorganismos.
- Si el microorganismo no llega a zona B de ganglio órganos linfoides secundarios NO se producen anticuerpos y no se detectan en sangre (tuberculosis y virus eliminados por sistema inune innato o por reacción cruzada)



Los anticuerpos cuyos antígenos se encuentran en alta concentración en sangre NO se detectan porque están unidos a su antígeno formando inmunocomplejos y por ello no puede unirse a su antígeno específico en un ELISA INDIRECTO

Paciente: Infección aguda.

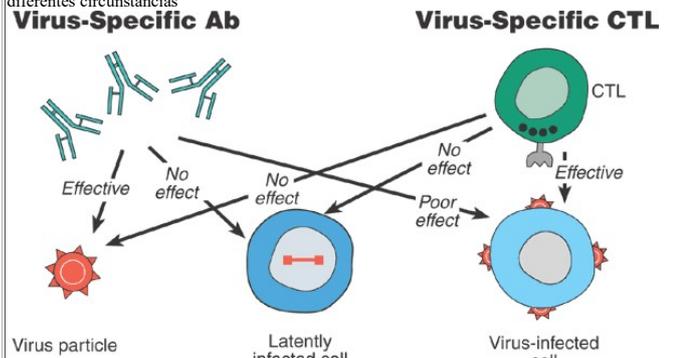
| INFECCIÓN AGUDA | |
|-----------------|---|
| DNA viral | + |
| gp100 | + |
| Anti-gp100 | - |
| IgM anti-gp50 | + |

Es un virus inventado de un TAD en donde gp100 estaba presente en la superficie viral

En este ejemplo, los anticuerpos anti-gp100 no se detectan hasta que no ha desaparecido el virus de la circulación. Por el contrario sí se detectan los anticuerpos anti-gp50 durante la infección porque ese antígeno viral no está en sangre o está en muy baja concentración.

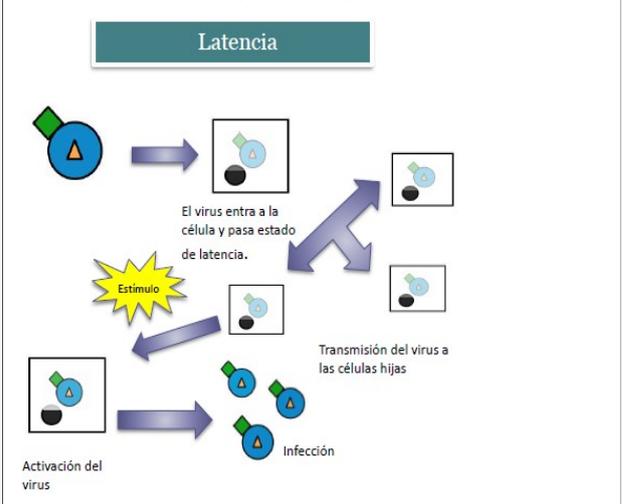
LATENCIA VIRAL- MECANISMO QUE PERMITE REACTIVACIONES VIRALES A LO LARGO DE LA VIDA SIN NECESIDAD DE NUEVAS RE-INFECCIONES

Algunos virus son capaces de permanecer bien integrados en el DNA o unidos a nucleosomas disminuyendo la transcripción viral hasta prácticamente cero. Sin embargo pueden reactivarse en diferentes circunstancias



Se observa como durante la fase de latencia, la célula que contiene el material genético viral no puede ser reconocido por Anticuerpos (virus con envoltura) o por linfocitos T citotóxicos. Ello hace que en la infección por VIH nunca puedan retirarse los fármacos anti-retrovirales porque hay células de larga vida infectadas de manera latente en las que el virus puede reactivarse en cualquier momento. Si no hay fármacos antiretrovirales se produce una rápida expansión del virus que no es capa de nuevo de ser controlada por el sistema inmune del paciente Latencia Tipo-0 en donde no hay transcripción de proteínas virales en células infectadas.

Aquí se puede apreciar como en algunos periodos de latencia hay proteínas virales expresadas en células infectadas, pero NO hay replicación viral (fase lítica). Existe una



| | | en ausencia de Ac | características sistema inmune innato | microorganismo | infectadas | microbicida |
|---------------------------------|--|---|---------------------------------------|--|---|---------------------------|
| Bact Extracelulares sin cápsula | PRR de membrana y vesícula los más importantes. No PRR para toxina | Mediada por receptores PRR de membrana. Micropinocitosis toxina | ¿IL17? | Fagocitosis, activación del complemento. Papel IL17 | NO hay células infectadas | No necesario |
| Bact Extracelulares con cápsula | No PRR para cápsula o toxina. PRR de vesícula los más importantes | Pinocitosis de bacteria y micropinocitosis de toxinas | ¿IL17? | Fagocitosis, activación del complemento. Papel IL17 | NO hay células infectadas | No necesario |
| Bact Intracelulares | PRRs membrana, vesícula o citoplasma | Endocitosis/micropinocitosis microorganismo o cuerpos apoptóticos | IL12, IFN-gamma | Activación del complemento, Por aumento poder microbicida macrófagos | Macrófagos senescentes o células epiteliales infectadas | Muy importante. IFN-gamma |
| Virus | PRRs vesícula. Normalmente no son infectadas y por ello no hay activación PRRs citosólicos | Endocitosis/micropinocitosis virus o cuerpos apoptóticos | IFN-I, (IL12, IFN-gamma) | Fagocitosis Destrucción células donde se replica | Muy relevante Epiteliales infectadas | No relevante |

RESPUESTA INMUNE A BACTERIAS DE CRECIMIENTO EXTRACELULAR CON O SIN CÁPSULA



- Objetivo: Fagocitar la bacteria. Reclutar neutrófilos Destruir célula extracelularmente (complemento)
- Si cápsula: Respuesta de anticuerpos T-independiente
- Si adhesión a epitelio Ac pueden impedir esta adhesión
- Si exotoxinas los anticuerpos pueden neutralizarlas
- La respuesta Th17 mantiene neutrófilos en zona invasión
- Bacterias sin cápsula activan complemento por vía alterna y lectina muy eficazmente
- La presencia de serotipos hace que las reinfecciones sean frecuentes.
- Idelamente las vacunas deben contener varios serotipos
- Las vacunas de bacterias con cápsula no inmunogénica contienen proteínas de la pared bacteriana (meningitis B)

En esta Figura se hace un resumen de los mecanismos más importante de lucha frene a Bacterias de crecimiento extracelular y orientadas al logro de su fagocitosis y/o destrucción extracelular. Generar anticuerpos que favorezcan fagocitosis (respuestas T-dependientes (2) o T-independientes (1)). Estos anticuerpos pueden evitar la adhesión a células (estos autores llaman a esta inhibición neutralización aunque no haya células infectadas), especialmente importante las de isotipo IgA en mucosas (caries) (3) y sobre todo favorecer la fagocitosis mediada por complemento y anticuerpo (4). Si la bacteria secreta exotoxinas los anticuerpos neutralizates tienen una enorme importancia. (5). Por último la activación del complemento tiene un papel fundamental (6). Aunque no aparezca, la **generación de linfocitos Th17 es importante en este tipo de infecciones si se prolongan en el tiempo dado que mantiene la presencia de neutrófilos en la zona de invasión.**

Imunodeficiencia que favorece estas infecciones: Déficit de linfocitos B o de anticuerpos, Déficit de complemento, incluso únicamente de complejo de ataque en el caso de Neisseria. Extirpación del bazo (bacterias con cápsula)

Objetivo vacunas (no replicativas): G enerar anticuerpos que favorezcan fagocitosis, Generar anticuerpos que impidan adhesión y formación de biofilm y Generar anticuerpos que neutralicen toxinas

Mecanismos de evasión:

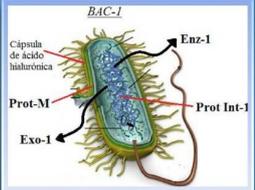
Cápsula. Enmascara PRR y dificulta interacción RC y fragmentos de C3, Invasión no fagocíticas favoreciendo macropinocitosis, Inyección toxinas que inhiben fagocitosis, Modifica PAMPs
 Altera señal, Proteasas de IgA, Paredes que inhiben inserción complejo ataque, Reclutamiento proteínas reguladoras complemento en superficie de suero, Favorecer cambio isotipo a IgA que no activa bien complemento adecuadamente.

| | Función del Sistema Inmune Innato | Funciones del sistema Inmune específico |
|---------------------------------------|-----------------------------------|--|
| Bacterias de crecimiento extracelular | Fagocitar la bacteria | Optimizar la fagocitosis (Ac) Neutralizar la bacteria |

En las bacterias con cápsula se dan varias situaciones peculiares

| | Capacidad anti-fagocítica | Respuesta T-independiente | Variabilidad antigénica | Proteín-M y mecanismo de escape | Vacunas |
|-------------------------------------|--|--|---|---|--|
| Bacterias con cápsula inmunogénica | SÍ. También dificulta inserción complejo de ataque | Como las células fagocíticas no tienen Receptores para Fc de IgM, la fagocitosis de células opsonizadas con IgM se hace por fagocitosis mediada por complemento tras activación del complemento por vía clásica | Numerosos serotipos vinculados a la variabilidad en composición de la cápsula bacteriana (neumococo 100 tipos, Meningitis 5 tipos, Hemofilus Influenza 6 tipos) | No tiene mucha importancia | Las vacunas son bien conjugadas o de sólo polisacáridos que contienen uno (serotipo B de Hemofilus) o varios (neumococo o meningococo) de los serotipos más virulentos |
| Bacterias sin cápsula inmunogénica. | Si. También dificultan complejo de ataque | No tiene lugar. Los polisacáridos de la cápsula se asemejan a antígenos propios. Dos ejemplos son meningococo tipo B y estreptococo. | Radica en otras proteínas de superficie, por ejemplo en Proteína M en el caso de estreptococo, que tiene más de 100 serotipos. Los Ac anti-M facilitan fagocitosis ya que están expuestos | La proteína M es capaz de unirse a las regiones Fc de IgG, evitando su interacción con receptores Tf-gamma, y con ello dificultando la fagocitosis de bacterias opsonizadas con anti-estreptococo | No pueden usarse vacuna conjugadas ni de polisacáridos. Se están probando proteínas de supeficie con poca variabilidad entre tipos (meningococo B) |

- Paciente-1 de Tipaje HLA-A3,11; B13,14; DR3,4 y DQ2,7
- Infectado con bacteria (Bac-1)
- Infección: 01/01/2.010
- Tarda en ser eliminada tres semanas
- NO anticuerpos anticapsulares
- SI anti Prot-M

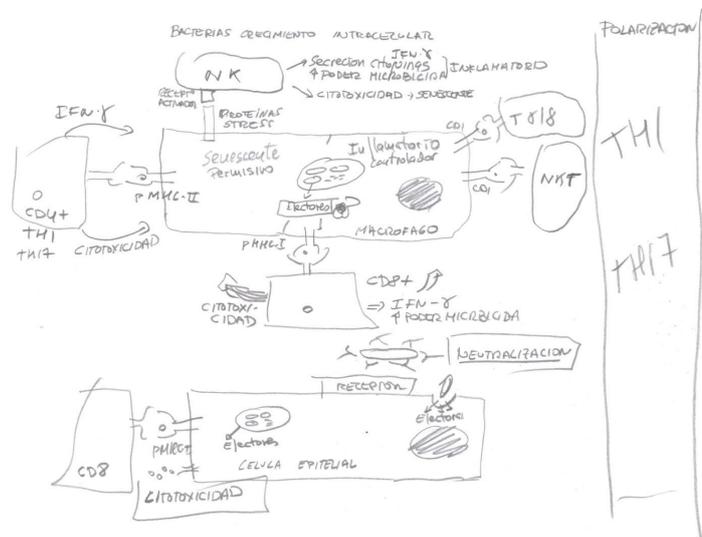


Ejemplo de microorganismo con una cápsula poco inmunogénica.

Se ha comercializado una vacuna para meningococo B que contiene varias proteínas de la pared externa de la bacteria. Las características más importantes son: a) Están expuestas en la superficie, b) Tienen una expresión en cantidad suficiente para contactar con linfocitos B, c) provocan la formación de anticuerpos bactericidas y d) se conservan en una amplia gama de cepas/serotipos que provocan la enfermedad.

| | Maduración dendríticas | Captación Ag por células dendríticas | Interleuquinas características sistema inmune innato | Destrucción microorganismo | Destrucción células infectadas | Aumento poder microbicida |
|---------------------|---|--|--|---|--------------------------------|---------------------------|
| Bact Extracelulares | No PRR para cápsula o toxina. PRR vesicular los más importantes si cápsula, de membrana si no hay cápsula | Endocitosis/micropinocitosis microorganismo o toxina | ¿IL17? | Fagocitosis, activación del complemento. Papel IL17 | NO hay células infectadas | No necesario |

RESPUESTA INMUNE A BACTERIAS Y PROTOZOOS DE CRECIMIENTO INTRAVESICULAR.



Los anticuerpos no impiden la infección de macrófagos pero sí de células epiteliales si esa circunstancia tiene lugar

El objetivo fundamental es aumentar el poder microbicida de macrófagos infectados. Linfocitos T CD4+ (Th1), T CD8+, T no-conventionales y células NK son capaces de lograr este aumento por producción IFN-gamma y agregación de CD40 en la membrana de macrófagos infectados

Algunas bacterias inducen la aparición de macrófagos senescentes incapaces de aumentar su poder microbicida. Estas células son muy susceptibles a disparar los mecanismos de suicidio tras sinapsis con células Th1, T CD8+, T no convencionales y células NK.

Algunas bacterias infectan células epiteliales, que también son susceptibles a la lisis por células T y células NK.

Algunas bacterias inyectan a citoplasma proteínas bacterianas efectoras que se presentan en MHC-I

Se generan cuerpos apoptóticos de células infectadas que facilitan la presentación cruzada por células dendríticas y la generación de linfocitos T CD8+ antibacterianos

En ocasiones estas infecciones no despiertan respuesta de anticuerpos al no llegar libres a zona B de órganos linfocitos secundarios

En esta Figura se hace un resumen de los mecanismos más importantes de lucha frente a **Bacterias de crecimiento intracelular** y orientadas al logro de su destrucción intracelular. Los macrófagos detectan que no pueden eliminar la bacteria y secretan IL-12 (2) que induce la **secreción de IFN-gamma por parte de células NK (3)**, lo que aumenta el poder microbicida de macrófagos en los primeros días de infección (antes de llegada Th1 efectores a zona de invasión). Las **células NK pueden reconocer moléculas de estrés**, secretar IFN-gamma e incluso matar célula infectada (3). Los linfocitos B/Ac (células plasmáticas) juegan un papel muy importante para **evitar que la bacteria infecte células epiteliales (7)**, en donde al no expresar MHC-II los linfocitos TH1 no pueden detectar la presencia de infección. Las bacterias llegan a ganglio por diferentes sistemas, entre ellos destrucción de células epiteliales infectadas. Los linfocitos TH1 efectores juegan un papel esencial al aumentar el poder microbicida de macrófagos infectados (8) y matar macrófagos senescentes (no mostrado). **Los linfocitos TH17 (1)** favorecen el reclutamiento de neutrófilos a partir de día 6, y la fagocitosis de la bacteria liberadas por macrófagos senescentes(1). También al hacer sinapsis efectora con macrófagos, hacen que estos macrófagos inflamatorios secreten IL-12 que favorece diferenciación a linfocitos TH1 (2). No hay un acuerdo generalizado sobre la importancia de la respuesta Th17 en este tipo de microorganismos, pareciendo más importante la aparición de linfocitos Th1. Los **linfocitos T citotóxicos** (generados tras presentación cruzada de proteínas bacterianas por células dendríticas) pueden matar células epiteliales infectadas (susceptibles) y macrófagos senescentes (macrófagos envejecidos que no son capaces de destruir la bacteria aún en presencia de cooperación TH1 y de la presencia de IFN-gamma) al reconocer péptidos de proteínas bacterianas que han pasado al citoplasma. **Los macrófagos inflamatorios son resistentes** a señales de receptores que inducen apoptosis. Cuando la célula diana es un macrófago senescente, tanto **linfocitos TH1 como CTL pueden matar sin secretar granzimas, sino tras la producción de Linfotoxina y TNF (5)**. Los linfocitos Tgamma,delta pueden reconocer moléculas solubles bacterianas y ser capaces de secretar IFN-gamma o de matar células infectadas de una forma no bien conocida, pero en las que puede intervenir el reconocimiento de moléculas de estrés. **ismos de evasión:** Modificación PAMPs (LPS) que inhibe señalización PRR, Crecimiento en células no fagocíticas, escape de fagosoma (Listeria), Inhibición estallido respiratorio (Bordetella), inhibición unión lisosomas (TB) o NADPH (salmonella), favorecer respuesta TH2 (lepra), secreción IL-10 por DC (Bordetella.per), Pasan de una célula otra sin tiempo en espacio extracelular, Menor expresión MHC-I, MHC-II o CD1

Inmunodeficiencias que favorecen estas infecciones: Déficit en producción de IFN-gamma, pérdida de número o función de linfocitos T CD4+

Vacunas: BCG es una vacuna atenuada, que genera TH1, CTL y células plasmáticas.
Laboratorio: Neutrofilia

PROTOZOOS y Bacterias de crecimiento intracelular que infectan células epiteliales.

La respuesta inmune es muy semejante a la descrita. Sin embargo tiene una serie de características que hay que destacar:

- No se forman macrófagos senescentes
- Los anticuerpos juegan un papel muy importante dado que impiden la infección de células epiteliales (neutralización). Además cumplen otros papeles
 - Citotoxicidad mediada por anticuerpos, complemento o receptores de complemento en protozoos, que son células eucariotes con caspasas y membrana en donde se puede formar con facilidad complejos de ataque
- El papel de los linfocitos T CD8+ es muy variable en diferentes microorganismos. Al comienzo del capítulo se sugería que los linfocitos T CD8+ no juegan un papel importante, pero eso no es cierto en muchas situaciones en donde proteínas del protozoo se encuentran en el citoplasma de la célula infectada. Los mecanismos por los que ello se logra están en estudio dado que los protozoos no tienen un sistema de expulsión de proteínas tan evidente como el de bacterias.

| | Función del Sistema Inmune Innato | Funciones del sistema Inmune específico |
|---------------------------------------|---|--|
| Bacterias de crecimiento Intracelular | Aumentar poder microbicida de macrófagos inflamatorios (NK) Matar los macrófagos senescentes | Aumentar poder microbicida de macrófagos inflamatorios (NK) Matar los macrófagos senescentes Anticuerpos neutralizantes en infección células epiteliales |

Características de

Proteínas inmunodominantes

Muchos de estos microorganismos inyectan proteínas en citoplasma para evitar destrucción intracelular

Generan cuerpos apoptóticos capaces de incluir todas las proteínas bacterianas. Por ello tras la presentación cruzada se pueden generar linfocitos T CD8+ frente a todas las proteínas bacterianas

| HLA | HLA-A | HLA-B | HLA-DR | HLA-DQ |
|---------|-------|----------|--------|----------|
| -A31,32 | Sup1 | B39, B40 | | |
| -B39,40 | Sup2 | A31, A32 | | DQ3, DQ6 |
| -DR8,9 | Int1 | B40 | | |
| -DQ3,6 | Cit1 | A31, A32 | | DQ3 |

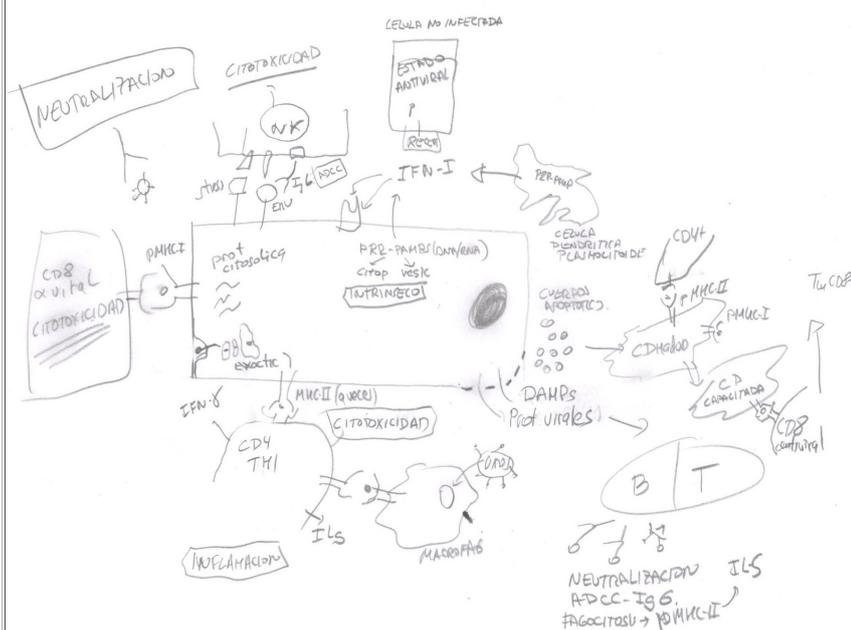
Si la bacteria infecta células epiteliales podemos encontrar diferentes células infectadas:

- Células epiteliales. Los linfocitos T citotóxicos útiles son los anti-cit1
- Macrófagos infectados. Podrán ser destruidos por linfocitos T CD8+ anti cit1. También por linfocitos Th1 anti-Sup1, Sup2 o Int1 que secreten linfotocinas o TNF al reconocer complejos pMHC-II en macrófagos infectados.. Los macrófagos inflamatorios son muy resistentes a esta lisis, mientras que los **macrófagos senescentes son muy sensibles a lisis inducida por T CD4+ y T CD8+**
- Las células dendríticas son las únicas células capaces de hacer presentación cruzada y son resistentes a la acción de linfocitos T citotóxicos. Además al migrar de la zona de invasión no están próximos a CTL (T citotóxicos).

| | Bacterias de crecimiento intracelular que sólo infecta macrófagos Células infectadas | | Bacterias de crecimiento intracelular que infecta Macrófagos y células epiteliales (puede no haber macrófagos senescentes) Células infectadas | |
|---|---|---|--|--|
| | Macrófagos senescentes | Macrófagos inflamatorios | Macrófagos inflamatorios | Células epiteliales |
| Definición | Macrófagos que no pueden destruir bacterias aún en presencia de cooperación de TH1 | Macrófagos que matan las bacterias tras cooperación TH1 | Macrófagos que matan las bacterias tras cooperación TH1 | No pueden destruir bacteria en su interior, no posibilidad de cooperación con linfocitos TH1 al ser MHC-II negativas y no puede aumentar poder microbicida con facilidad |
| Susceptibilidad o Resistencia a acción de agragación Fas, Receptor de THF o receptor de LT (linfotocina) | SUSCEPTIBLE | RESISTENTE | RESISTENTE | SUSCEPTIBLE |
| Complejo pMHC reconocido sobre ellas | pMHC-II: proteínas bacterianas presentes en vesícula pMHC-I: proteínas bacterianas presentes en citoplasma. | pMHC-II: proteínas bacterianas presentes en vesícula pMHC-I: proteínas bacterianas presentes en citoplasma. | pMHC-II: proteínas bacterianas presentes en vesícula pMHC-I: proteínas bacterianas presentes en citoplasma. | pMHC-I: proteínas bacterianas presentes en citoplasma. |
| Receptores celulares implicados en apoptosis en células susceptibles | Receptor de Factor de Necrosis tumoral Receptor Linfotocina Fas | | | Receptor de Factor de Necrosis tumoral Receptor Linfotocina Fas |
| Destino | Mueren por acción de linfocitos T CD8+ efectores o de linfocitos T CD4+ TH1 con los que hacen sinapsis efectora | Destruyen bacterias por aumento poder microbicida. Resistentes a citocinas que inducen apoptosis secretada en sinapsis efectora | Destruyen bacterias por aumento poder microbicida. Resistentes a citocinas que inducen apoptosis secretada en sinapsis efectora | Mueren por acción de linfocitos T CD8+ efectores |

| | Maduración dendríticas | Captación Ag por células dendríticas | Interleuquinas características sistema inmune innato | Destrucción microorganismo | Destrucción células infectadas | Aumento poder microbicida |
|----------------------------|--------------------------------------|---|--|---|--------------------------------------|---------------------------|
| Bact Intracelulares | PRRs membrana, vesícula o citoplasma | Endocitosis/micropinocitosis microorganismo o cuerpos apoptóticos | IL12, IFN-gamma | Activación del complemento, por aumento poder microbicida | Macrófagos senescentes o epiteliales | Muy importante. IFN-gamma |

RESPUESTA INMUNE FRENTE A VIRUS



La neutralización del virus por anticuerpos es un mecanismo anti-viral muy importante

Se generan linfocitos T CD8+ citotóxicos que matan las células infectadas por el virus.

En ocasiones las células epiteliales expresan MHC-II y pueden ser destruidos por Th1 antivirales

Las células infectadas generan cuerpos apoptóticos que posibilitan la generación de T CD8+ efectores aún cuando el virus no infecte células dendríticas

No se producen macrófagos senescentes y el aumento de poder microbicida no juega un papel relevante

Las células infectadas por virus con membrana pueden ser reconocidos por anticuerpos y ser matadas por ADCC (citotoxicidad mediada por receptores Fc-gamma) y por complemento

Los linfocitos Th1 hacen sinapsis con macrófagos no infectados que han internalizado el virus produciendo citoquinas anticirales (IFN-gamma) y proinflamatorias

Las células infectadas y las dendríticas plasmocitoides producen IFN-I, que juega un papel fundamental en la respuesta anti-viral. COVID-19 grave se asocia a una respuesta deficiente de IFN-I

En esta Figura se hace un resumen de los mecanismos más importante de lucha frente a virus y orientadas al logro de **evitar infección** de células susceptibles (producción de IFN Tipo-I y neutralización (Ac y en menor medida complemento) y **destrucción de células infectadas** (CTL, ADCC, NK, citotoxicidad mediada por anticuerpo). Tanto las células infectadas por PRR intracelulares como las células dendríticas plasmocitoides (PRR) inducen secreción de IFN Tipo-I (alfa y/o beta) que inducen un estado antiinfeccioso (1). Las células NK que reconocen proteínas virales íntegras y/o proteínas de estrés y/o pérdida MHC-I también secretan IFN-gamma que tiene este mismo efecto (1) y pueden matar células infectadas (2). Por reconocimiento de PAMPs en vesículas las células dendríticas y macrófagos son capaces de producir grandes cantidades de IL-12 que favorece maduración TH1 (4) y TNF y ON, que tienen un potente efecto anti-viral, que se ve favorecido en presencia de IFN-gamma (3). La llegada del virus a ganglio o bazo induce la

diferenciación de linfocitos B de una manera T-dependiente (a veces T-independiente también) y esos anticuerpos pueden **neutralizar** el virus (**sorprendentemente no mostrado en la figura**). Los virus neutralizados forman parte de inmunocomplejos y son fagocitados sin problemas. La activación del complemento en la superficie de los virus puede neutralizarlos con menor eficiencia, y favorecer su fagocitosis posterior. Los anticuerpos también pueden actuar sobre células infectadas (virus envueltos) por citotoxicidad mediada por anticuerpos o ADCC. (6).

Inmunodeficiencias: Sobre todo deficiencias NK y de linfocitos T. En deficiencias de linfocitos B/Ac hay re-infecciones de repetición (no hay anticuerpos neutralizantes) pero no suelen ser muy graves por acción de CTL y NK.

Vacunas: Contra gripe, papiloma, hepatitis A, hepatitis B, polio, y rabia es de subunidades o inactivada con generación de anticuerpos neutralizantes que son suficientes para proteger de enfermedad. Contiene varios serotipos en gripe y papiloma.

Las vacunas contra sarampión, rupeola, parotiditis, varicela y fiebre amarilla son atenuadas frente a virus sin serotipos y generan Ac neutralizantes y CTL.

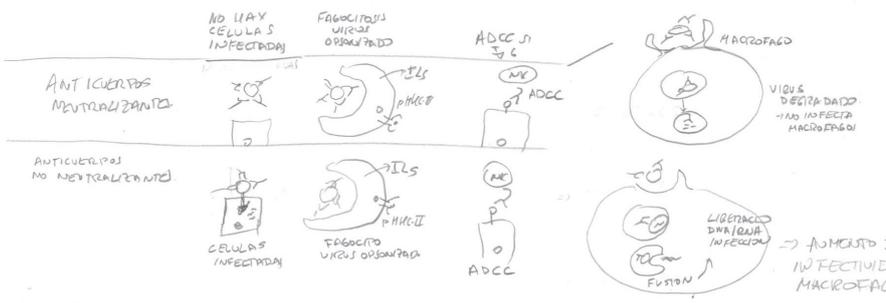
Las vacunas contra Rotavirus y Gripe son atenuadas suministradas en mucosa y generan anticuerpos y linfocitos T con cierta reacción cruzada entre serotipos.

Laboratorio: Linfocitosis. A veces inversión del cociente CD4/CD8 por expansión de linfocitos T CD8+ antivirales.

Mecanismos de evasión: Latencia (integración en forma de DNA o adherido a prot-nucleosoma, . Ausencia de complejos pMHC- o pMHC-II, bloqueo de transmisión señales TLR, producción homólogos de Receptores de citocinas, inhibición de maduración DC y quedan vivos en vesículas de CD, pudiendo infectar otras células al re-emergir a superficie. Th.- Menor exp pMHC-II, CTL.- Inhibición expresión de complejos pMHC-I, Inhiben apoptosis inducida por CTL tras sinapsis efectora, Variación antigénica (virus sin latencia) Ac- Drift en ecosistema (subtipos), Drift en propio individuo (quasiespecies), NK.- Homólogos virales a MHC-I que interacciona con KIR

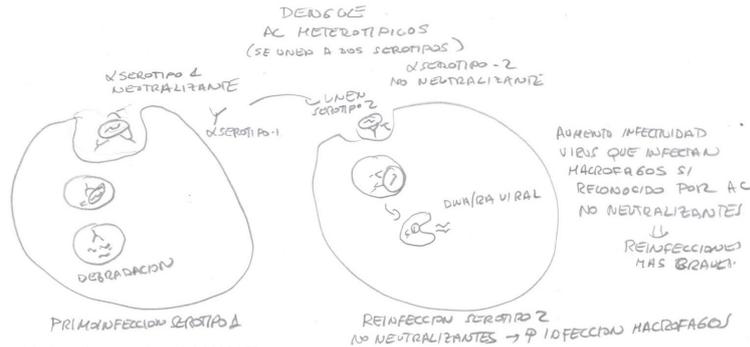
Una respuesta inflamatoria que se da en infecciones virales es la producción de IFN Tipo-I por parte de células infectadas a través del reconocimiento de ácidos nucleicos por receptores TLR. También pueden secretar IFN Tipo-I un subtipo de células dendríticas denominadas dendríticas plasmocitoides o DC-Tipo-II tras fagocitar el virus. El interferón secretado actúa sobre células no infectadas produciendo un estado no permisivo para la replicación viral y sobre las propias células infectadas (secreción autocrina), aumentando MHC-I y facilitando así la generación de complejos pMHC-I reconocidos por linfocitos T citotóxicos.

Mecanismo de acción: Bloqueo de la síntesis de proteínas virales y activación de una endonucleasa que degrada el RNAm viral. El IFN Tipo-I (IFN-alfa e IFN-beta) también actúa sobre **células NK**, aumentando su poder microbicida. Las células NK son capaces de responder a IFN Tipo-I secretando Interferón-gamma (lo mismo que hacen cuando hay IL-12 presente en infecciones por microorganismo de crecimiento intravascular), favoreciendo una respuesta TH1 y la expresión de complejos pMHC-II en la membrana de células presentadoras de antígeno. Ello hará que la respuesta TH1 produzca más IFN-gamma, favoreciendo la creación de un estado no permisivo a la replicación viral.



Los anticuerpos neutralizantes y no neutralizantes cumplen funciones anticirales comunes como internalización por macrófagos y presentación a T CD4+ activación de complemento y si son IgG citotoxicidad mediada por R-Fc-gamma (ADCC).

Los anticuerpos neutralizantes además son capaces de evitar la infección celular

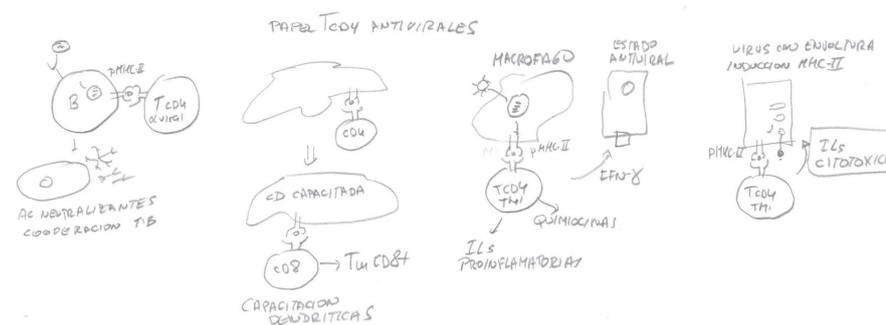


A veces los anticuerpos no neutralizantes pueden aumentar la infección de macrófagos en infecciones virales en donde los virus son capaces de reproducirse en macrófagos. Ello tiene especial relevancia cuando NO hay anticuerpos neutralizantes. Este fenómeno denominado (ADE, antibody dependent enhancement) ocurre en Dengue cuando un paciente se re infecta con un serotipo diferente de la primoinfección.

Este fenómeno se ha descrito en SARS-Cov-1 y se está haciendo una vigilancia estrecha a si pudiera ocurrir en SARS-Cov-2

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16498452>

A veces no es fácil generar anticuerpos con capacidad neutralizante. Las razones son muy variadas, que esa proteína viral aún estando en la superficie no sea utilizada por el virus para infectar (hay más de una proteína en la superficie del virus), porque los epítopos utilizados por el virus para infectar quedan ocultos (por conformación, glicosilación, interacción con otras proteínas virales, etc). En esta gráfica se introduce el concepto de Inmunogenicidad de las superficies virales. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25341782>



Resumen de la función de los linfocitos T CD4+ antivirales

Función de los linfocitos T CD4+ en la respuest antiviral.

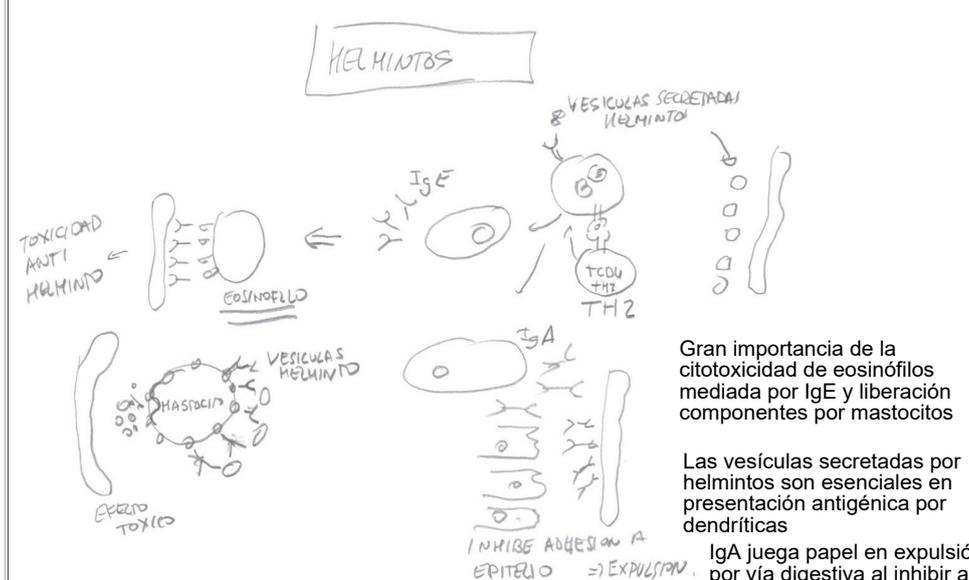
- Los linfocitos T CD4 cooperan en la generación de linfocitos T CD8+ antivirales memoria al capacitar células dendríticas.
- Además secretan interleucinas que reclutan otras células efectoras,
- inducen un estado anti-viral secretando IFN-gamma y
- pueden matar células infectadas MHC-II positivas. Aunque hemos visto que las células EPITELIALES no expresan MHC-II, las células infctadas PUEDEN EXPRESARLO ocasionalmente. Se creee que se debe al efecto de citoquinas secretadas por células del sistema inmune, destacando entre ellas IFN-gamma, para el que algunas células epiteliales tienen receptores

| | Función del Sistema Inmune Innato | Funciones del sistema Inmune específico |
|-------|---|--|
| Virus | Secretar IFN-I Matar células infectadas (NK) | Neutralizar el virus Matar células infectadas Secretar IFN-gamma |

| | | | | | | |
|--|---|--|--|--|--|---|
| | Influenza (gripe) | Rotavirus | Papilomavirus | Polio | Hepatitis-B | HIV o hepatitis C |
| Género | A, B y C | Se clasifica en 7 grupo en función de la proteína de la cápside interna VP6 contra la que no se generan anticuerpos de significación, ya que no tienen capacidad neutralizante. Los grupos A, B y C infectan humanos | | | | |
| Tipos o subtipos | El género A tiene varios subtipos en función de las proteínas de superficie | | | | | |
| Serotipos Para clasificación se usan Anticuerpos que reconocen proteínas de superficie del virus | 9 serotipos de NA (neuraminidas) y 16 de hemaglutinina en género A. Cada virus del género A se define por el serotipo de la proteína HA y NA, por ejemplo H3N2, H1N1, H5N1, etc | Las proteínas VP4 y VP7 constituyen la cápside externa y se utiliza para clasificar serotipos, ya que los anticuerpos específicos tienen capacidad neutralizante. Se han definido 15 serotipos G (VP7) y 14 serotipos P (VP4). Los virus se nombran en función de los serotipos de cada una de las dos moléculas de cápside extrema. Los más frecuentes son G1P8, G3P8, G4P8, G2P4, G9P9 y G9P8. | Se han descrito más de 100 serotipos, aunque solo entre 25-40 de ellos tiene importancia en humanos. Hay dos proteínas de la cápside denominadas L1 y L2. Los anticuerpos contra la proteína principal de la cápside (L1 o VPL1) tiene efecto neutralizante. En vacunas se incluyen los serotipos 6, 11, 16 y 18. Los anticuerpos generados contra el serotipo 18 da reacción cruzada con el 45 y los anticuerpos anti-16 dan reacción cruzada con el serotipo 31. | Tres serotipos, todos incluidos en la vacuna | Se definen cuatro serotipos. En este caso los anticuerpos sí dan reacción cruzada, por ello la vacuna que contiene un serotipo protege frente a todos los serotipos. | No hay serotipos. Se producen variantes virales durante la infección crónica denominadas cuasi-especies . Cada individuo tiene más de un virus circulante. No hay vacunas frente a ninguno de estos dos agentes infecciosos |
| Genotipo. Se detectan variaciones SIN el uso de anticuerpos, sino mediante PCR, secuenciación, etc. Suuelen determinar polimorfismos de proteínas internas | | Muchos genotipos ya que tiene en cuenta la secuencia de aminoácidos. Diferentes secuencias permanecen al mismo serotipo, por ello el número de genotipos es muy superior al de serotipos | | s | Varios genotipos. Los anticuerpos anti-HBsAg frente a un genotipo da reacción cruzada con otros genotipos dado que los genotipos NO dependen de secuencia de HBsAg | Varios genotipos |
| Son variaciones en secuencia en cualquiera de las proteínas virales, sin significación en el reconocimiento del sistema inmune. Se pueden hacer en ocasiones se pueden hacer árboles filogenéticos | | | | | | |

| | | | | | | |
|-------|----------------------------|--|--|----------------------------|--------------------------------|---------------------------|
| | Maduración dendríticas | Captación Ag por células dendríticas | Interleuquinas características sistema inmune innato | Destrucción microorganismo | Destrucción células infectadas | Aumento poder microbicida |
| Virus | PRRs vesícula o citoplasma | Endocitosis/micropinocitosis virus o cuerpos apoptóticos | IFN-I, (IL12, IFN-gamma) | Fagocitosis | Epiteliales | No relevante |

RESPUESTA INMUNE FRENTE A HELMINTOS



Mecanismos de evasión: No se conocen bien
Inmunodeficiencias: Tal vez perdida selectiva de IgA.
Vacunas: No hay vacunas

Resaltar importancia de proteínas liberadas por helmintos, que llegan a órganos linfoides secundarios y que son las responsables de la liberación de mediadores por mastocitos sensibilizados. Por el contrario eosinófilos no interaccionan con estas proteínas secretadas sino que hacen sinapsis mediada por IgE con helmintos.

Gran importancia de la citotoxicidad de eosinófilos mediada por IgE y liberación componentes por mastocitos

Las vesículas secretadas por helmintos son esenciales en presentación antigénica por dendríticas

IgA juega papel en expulsión por vía digestiva al inhibir adhesión a epitelio

En esta Figura se hace un resumen de los mecanismos más importante de lucha frente a helmintos y orientadas al logro de su destrucción extracelular y su expulsión del organismo. El punto más importante parece residir en la generación de linfocitos TH2 y en la generación de células plasmáticas secretoras de IgE (1). Esta IgE se une al helminto favoreciendo su destrucción por eosinófilos por citotoxicidad mediada por anticuerpo (3). La IgE también se puede unir a mastocitos y basófilos y al reaccionar con elementos solubles liberados por el helminto produce la degranulación de esas células, lo que tiene efectos tóxicos sobre el helminto (2). Los linfocitos Th2 producen citocinas que favorecen la producción de moco y la motilidad intestinal, lo que favorece su expulsión, a lo que también colabora la producción de IgA que impide la adhesión al epitelio mucoso (4).

Hay infecciones (por helmintos) que favorecen la generación de respuestas TH2. Los antígenos que crean una sinapsis inductora que propicia la diferenciación hacia Th2 son antígenos secretados por helmintos y antígenos ambientales no replicativos (polen). Es un objeto de estudio cuáles son las células que secretan IL-4 próxima a la sinapsis inductora, y ya hemos discutido el papel de ILCs en la generación de citoquinas que favorezcan la secreción de IL-4 (entre ellos se han mencionado a eosinófilos, mastocitos, basófilos y dos tipos especiales de linfocitos T denominados **NKT** o linfocitos T gamma,delta). También se ha sugerido que algunos

Muchos helmintos inducen una respuesta TH2. Las células del sistema inmune innato que reconocen helmintos y los receptores utilizados es uno de los campos de investigación en inmunología. En la imagen de la derecha se muestra como se han identificado recientemente células del sistema inmune innato presentes en tejidos que responden a ILs secretadas por células epiteliales (IL-25 e IL-33) favoreciendo la producción de IL-4 y respuestas TH2 por mecanismos aún no bien establecidos. A estas células del sistema inmune innato que secretan interleucinas generalmente asignadas a linfocitos T se denominan **células**

| | | | | | | |
|-------------------|---|--------------------------|--|---|--|--|
| | tifus, etc) | | | | Variabilidad gripe CTL gripe Mutación epitopos T | |
| Inmunodeficiencia | Inmunodeficiencia B. Déficit complemento. Ausencia Bazo • Hongos: Neutropenia y disminución TH17 (SIDA | Inmunodeficiencia B-. | Déficit IFN-gamma Déficit linfocitos T. | Déficit linfocitos B Déficit linfocitos T. | Deficiencias de linfocitos T Déficit linfocitos B dan infecciones de repetición. | |