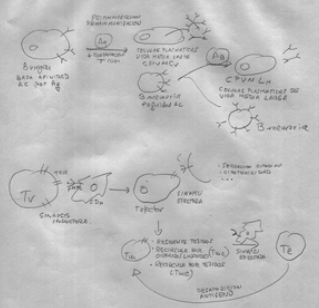
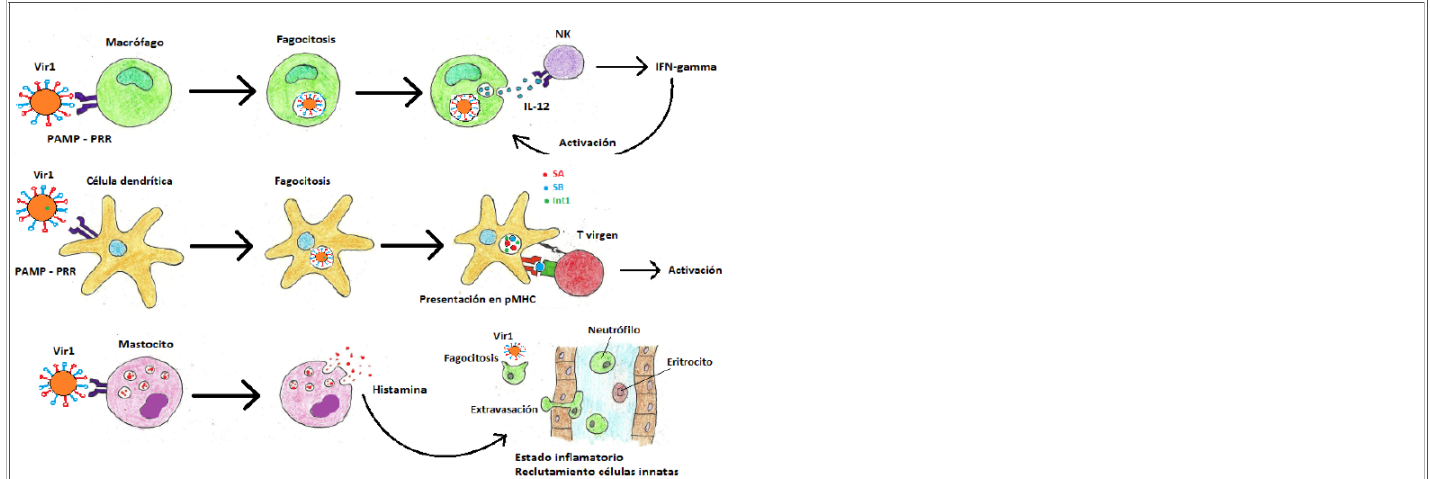


TEMA 02. Función efectora de las células del Sistema Inmune Innato y Específico

Componentes del sistema inmune innato y específico			Generación de memoria que permiten rápida respuesta a reinfecciones
	Fagocitos	No fagocitos	
Sistema inmune innato (reconoce común a microorganismo. Acción rápida)	Macrófagos/monocitos Neutrófilos	Células NK (secreción citocinas y citotoxicidad). Forman parte de un grupo de células denominadas ILCs (células linfoides innatas) cuya función es la secreción de citocinas Mastocitos (aumento permeabilidad vascular) Células dendríticas (transporte antígeno a órganos linfoides secundarios) Basófilos (aumento permeabilidad vascular, ¿secreción IgE?) Eosinófilos (citotoxicidad extracelular)	No hay generación de memoria, si bien puede haber excepciones. Células NK, y monocitos pueden adquirir modificaciones epigenéticas que permiten reaccionar mejor en re-infecciones (inmunidad entrenada-training immunity). Otro ejemplo es en bacterias con CRISPR, en cuya identificación jugó un papel muy importante un investigador español (Mójica).
Sistema inmune específico (generan memoria inmunológica)	No hay	Linfocitos B vírgenes / linfocitos B memoria / células plasmáticas Linfocitos T vírgenes / linfocitos T efectores / linfocitos T memoria 	Hay generación de memoria inmunológica: <ul style="list-style-type: none"> Linfocitos B: <ul style="list-style-type: none"> Linfocitos B memoria (no secretan anticuerpos) Células plasmáticas de vida media larga (secretan anticuerpos manteniendo concentraciones de anticuerpo en sangre durante meses o años protectores.) Linfocitos T: <ul style="list-style-type: none"> Tm central (en ganglios linfáticos) Tm efector (en tejidos y sangre) Tm residente en tejidos

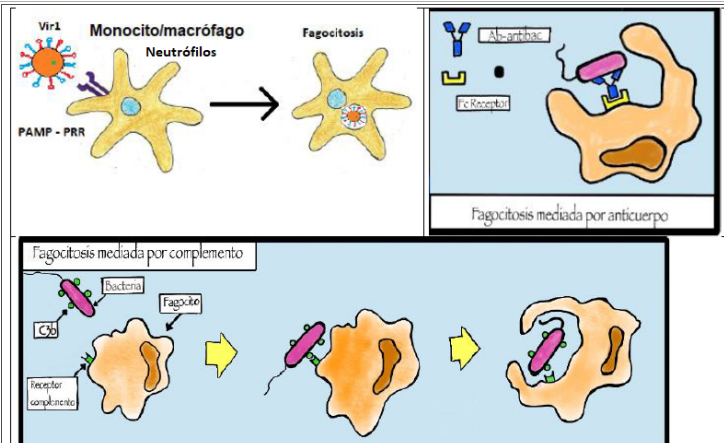
En esta Tabla se muestran algunas funciones de las células del Sistema inmune innato que se pormenorizarán en este capítulo



Es importante señalar que en el sistema inmune innato un mismo PRR induce diferentes funciones efectoras dependiendo de qué célula lo exprese. Por ejemplo el reconocimiento de un patrón de glicosilación en proteínas virales (que reflejan el estrés de la célula en la que esa proteína se ha sintetizado) puede conducir a la destrucción del virus por células que permanecen en la zona de invasión, su procesamiento y presentación en una célula dendrítica que se mueve a órganos linfoides secundarios o la degranulación de mastocitos que induce un aumento de la permeabilidad vascular

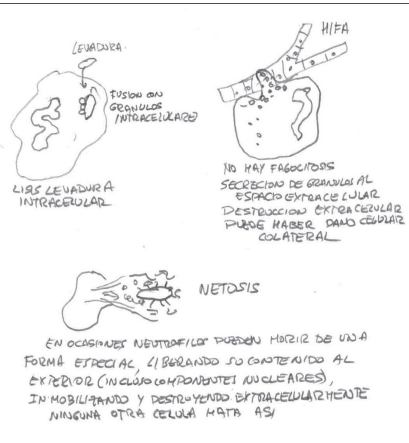
Los **monocitos, macrófagos y neutrófilos** son células del Sstema inmune innato cuya función es **fagocitar** microorganismos y destruirlos intracelularmente

- Estas células permanecen en la zona de invasión ya que intentan fagocitar todos los microorganismos que sean capaces. Se suelen denominar FAGOCITOS PROFESIONALES
- Esta fagocitosis se puede realizar
 - Por interacción PRR de membrana:PAMPsuperficial
 - Receptores de Complemento (RC) presentes en estas células fagocíticas que reconocen fragmentos de complemento unidos covalentemente e la superficie del microorganismo (Fagocitosis mediada por complemento)
 - Receptores Fc que reconocen regiones constantes de isotipos de inmunoglobulina (fagocitosis mediada por complemento)
 - Las moléculas del huesped unidas a la superficie del microorganismo y que favorecen su fagocitosis se denominan OPSONINAS
- Además de la destrucción del microorganismo, los macrófagos que han fagocitado un microorganismo pueden presentar péptidos microbianos en forma de complejos pMHC-II a linfocitos T efectores (sinapsis efectora)
- Algunos receptores PRR de membrana y los receptores Fc inducen además la secreción de citoquinas, como veremos a continuación.



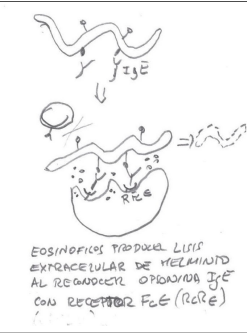
Los microorganismos pluricelulares tienen tamaños que impiden su fagocitosis. Un ejemplo de ello son los hongos cuando están formando hifas. En este caso células del sistema inmune innato como los neutrófilos son capaces de polarizar gránulos a la zona de reconocimiento de PAMPs microbianos con PRRs y liberarlos al espacio intercelular. En estos gránulos se encuentran moléculas con un efecto anti-microbiano capaces de destruir estos microorganismos.

Una forma especial de lograr la destrucción extracelular de microorganismo por neutrófilos es la NETosis, en donde tras recibir señales aún no bien definidas y que están en estudio, los neutrófilos mueren liberando su contenido localmente al formarse una estructura mucosa (probablemente debido a la rotura del núcleo y a la liberación de DNA) en donde queda atrapado el microorganismo y se facilita su destrucción por los mediadores tóxicos presentes en vesículas también alteradas



A veces los microorganismos pluricelulares pueden ser destruidos extracelularmente sin que exista un reconocimiento de PAMPs en la superficie del microorganismo sino que queda marcado por anticuerpos específicos que reconocen estructuras peculiares del microorganismo (antígenos de superficie).

En la figura se muestra la función anti-helmíntica de **Eosinófilos**. Estas células contienen en sus gránulos elementos con un potente efecto anti-helmíntico. Por razones no bien entendidas y que son objeto de investigación, en la respuesta de anticuerpos frente a helmintos se favorece la secreción del isotipo IgE. Los eosinófilos tienen en membrana receptores para la región constante de IgE (Receptores Fc-epsilon), lo que les convierte en la célula del sistema inmune innato más relevante en la destrucción de helmintos mediado por anticuerpos de isotipo IgE (también los mastocitos pueden jugar un papel)



Tal y como ya se ha expuesto, existen unas células del sistema inmune innato peculiares que carecen de PAMPs y que son capaces de reconocer células en estrés. Son las denominadas **células Natural Killer (células NK)** que pertenecen a la familia de células ILC (Células Linfoides Innatas) y se denominan ILC-1. Las células NK tienen diferentes funciones efectoras

- Como las otras células ILC son capaces de detectar la presencia de interleucinas en su entorno (la más importante es IL-12) y responden secretando otra interleucina denominada Interferón-Gamma (IFN-gamma). Interferón-gamma tiene diferentes funciones dependiendo de la célula que exprese receptores para IFN-gamma.
 - Los linfocitos T que realizan la sinapsis inductora (con dendríticas maduras) en un entorno rico en IFN-gamma se polarizan a linfocitos T efectoras que secretan grandes cantidades de IFN-gamma en la sinapsis efectora (TH1)
 - Los macrófagos aumentan su poder microbicida en presencia de IFN-gamma al favorecerse el estallido respiratorio y la producción de sustancias con alto poder microbicida. A veces esta activación conduce a daño tisular (efecto colateral)
 - IFN-gamma tiene un efecto antiviral, disminuyendo la posibilidad de reproducirse los virus en células que expresen receptores para IFN-gamma
- Son capaces de detectar que una célula está en estrés dado que expresa en membrana moléculas de estrés codificadas en el genoma del huésped. Estas proteínas son ligandos de receptores activadores presentes en células NK. Estas señales conducen a la secreción de citoquinas y a la muerte de la célula en estrés (citotoxicidad).
- Son capaces de detectar la pérdida de moléculas MHC-I en la célula infectada o que ha sufrido transformación tumoral como mecanismo de escape del reconocimiento por parte de linfocitos T CD8+ efectoras citotóxicas. Esta pérdida conduce a la ausencia de la transmisión de señales inhibidas por receptores inhibidores de células NK (no hay ligandos para ellos) y se produce la destrucción de las células que han perdido la expresión de MHC-I
- Son capaces de detectar que los péptidos enclavados en las moléculas MHC-I no son habituales (han sido desplazados por péptido de proteínas virales) ya que en ocasiones los receptores inhibidores no son capaces de contactar con moléculas MHC-I cargadas de péptidos virales, no hay señales negativas y se destruye la célula infectada
- Son capaces de detectar que anticuerpos de isotipo IgG se ha unido de manera específica a proteínas presentes en la membrana de la célula con la que hace sinapsis efectora. Ello se debe a que las células NK tienen receptores para la región constante de IgG. Tiene importancia en la respuesta a [virus con envoltura](#)

RESPUESTA NK:

IL-12

IFN-γ

Macrófago

Microbio

Antiviral

Célula NK

Linfocito T Citotóxico

RECEPTOR Fcγ (CD16)

ADCC

CITOTOXICIDAD MEDIADA POR ANTICUERPO

Célula infectada virus con membrana

Anticuerpos anti-proteína envoltura

Proteína viral de envoltura

MUERE TRAS CONTACTO CON CEL. NK.

CELULAS NK NO SON FAGOCITICAS

Aumento de la permeabilidad vascular y Reclutamiento de células hematopoyéticas por extravasación (Inflamación).

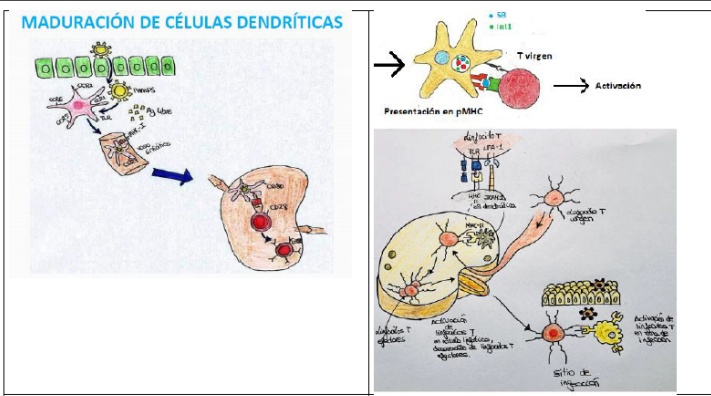
El aumento de la permeabilidad vascular y el reclutamiento de células son lo que caracteriza el proceso de inflamación (edema, dolor, calor y rubor). Hay muchas células implicadas en este proceso

- Células centinela (macrófagos y mastocitos). Son células presentes en tejidos y mucosas y por ello son las primeras en detectar la presencia de un microorganismo.
 - El aumento de permeabilidad se logra de dos maneras
 - Secreción de citoquinas que actúan directamente sobre endotelio haciendo que modifique su adhesión a otras células endoteliales y exprese moléculas de adhesión que facilitan la extravasación de células presentes en sangre. Lo hacen tanto macrófagos como mastocitos
 - Liberación de Aminas (componentes no proteicos) como la histamina que actúa sobre endotelio. Los mastocitos son las células con mayor capacidad de secretar histamina preformada
 - El reclutamiento de células en el endotelio inflamado se optimiza por la secreción de quimiocinas, citoquinas con un potente componente quimiotáctico. Además los mastocitos son capaces de secretar leucotrienos, que también tienen un efecto quimiotáctico para células hematopoyéticas.



La función de las células dendríticas es procesar y presentar el antígeno a linfocitos T vírgenes en órganos linfocides secundarios. Las células dendríticas presentes en tejidos se denominan células dendríticas inmaduras. Cuando reconocen PAMPs de un microorganismo se convierten en células dendríticas maduras y abandonan el tejido por circulación linfática y llegan a la zona Y de los órganos linfocides secundarios. Allí realizan una sinapsis inductora con linfocitos T vírgenes (también pueden hacer en una reinfeción con Tm central). Los linfocitos T vírgenes o T memoria centrales que reconocen los complejos pMHC en la membrana de células dendríticas con alta afinidad proliferan y se convierten en T efectoras (los T vírgenes tardan 6-7 días en convertirse en efectoras mientras que los T memoria centrales lo hacen en 48 horas. Los linfocitos T efectoras toman dos caminos

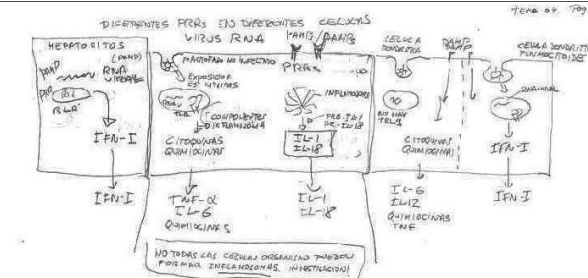
1. Quedan en órganos linfocides secundarios y cooperan con linfocitos T, lo que permite la generación de linfocitos B memoria y Células plasmáticas de vida media larga
2. Abandonan el órgano linfocide secundario por circulación linfática, se extravasán en tejidos inflamados (endotelio inflamatorio) y allí hacen sinapsis efectora con células infectadas o con células que han internalizado el microorganismo entero, elementos del microorganismo o cuerpos apoptóticos que contienen proteínas microbianas.



Los macrófagos que han internalizado un microorganismo pueden hacer sinapsis inductora con producción de linfocitos T efectoras con linfocitos T memoria, pero no con T vírgenes.

Secreción de citoquinas al reconocer PAMPs o DAMPs. Muchas células son capaces de secretar citoquinas al reconocer PAMPs en microorganismos. Sin embargo dependiendo de la célula del sistema inmune innato (o de células epiteliales) y del PRR que reconoce estos PAMPs se secretan citoquinas diferentes que tienen diferentes efectos.

- Las células epiteliales infectadas que reconocen RNA o DNA en citoplasma producen Interferón Tipo-I (IFN-I) que tiene un potente efecto anti-viral inhibiendo la replicación viral en células infectadas
- Los macrófagos pueden secretar diferentes citoquinas en función de las señales recibidas por sus PRRs. Aunque es un tema muy complejo las interleucinas secretadas son
 - Proinflamatorias (actuando sobre endotelio y sobre otras células del sistema inmune). En ocasiones para su producción se requiere la formación de un complejo multimolecular llamado inflamosoma (es el caso de la secreción de IL-1 e IL-18)
 - Quimiotácticas. Son sobre todo las quimiocinas
 - Interleucinas que actúan sobre células ILC, como por ejemplo IL-12

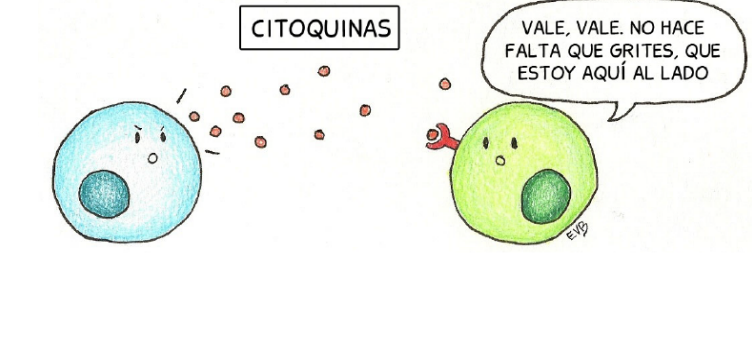
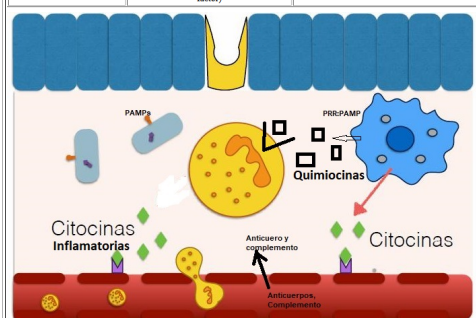


Las citoquinas son hormonas de acción local (por tanto son proteínas que solo actúan sobre células que tengan receptores para ellas). En la figura inferior se describe su clasificación



Las citoquinas son hormonas de acción local de naturaleza proteica secretadas por células productoras. Estas interleucinas actúan sobre otras células que tienen receptores para ellas (células diana). Todas estas hormonas se denominan CITOINAS, cuando las secretan células del sistema inmune de origen hematopoyético se llaman INTERLEUCINAS. Algunas citoquinas/interleucinas actúan sobre células endoteliales aumentando la permeabilidad vascular y favoreciendo la extravasación de células presentes en sangre. Se las suele llamar Interleucinas pro-inflamatorias. Algunas citoquinas/interleucinas tienen poder quimiotáctico, induciendo un gradiente que orienta el movimiento de células con receptores para ellas, son las denominadas QUIMIQUINAS.

	HORMONAS DE ACCIÓN LOCAL DE NATURALEZA PROTEICA. Sólo responden a ella células con receptores para esa citoquina		
	CITOQUINAS	INTERLEUCINAS (son citoquinas)	QUIMIQUINAS (son citoquinas)
Definición	Hormonas de acción local secretadas por células que pertenecen o no al sistema inmune	Hormonas de acción local secretadas por células del sistema inmune y que actúan sobre células del sistema inmune	Hormonas de acción local que tienen efectos quimiotácticos para células del sistema inmune.
Células que lo secretan	Diferentes células (fibroblastos, células epiteliales, células sistema inmune)	Células del sistema inmune	Diferentes células, incluidas células epiteliales, células del sistema inmune
Células con receptores para estas hormonas	Diversas células que pueden pertenecer o no al sistema inmune	Células del sistema inmune, aunque también pueden ser células que no pertenecen al sistema inmune	Células del sistema inmune que se movilizan (monocitos, neutrófilos, células dendríticas, linfocitos, etc)
Pueden actuar a distancia al alcanzar la circulación sanguínea	SI (algunas de ellas, por ejemplo interleucinas pro-inflamatorias)	Algunas interleucinas pro-inflamatorias	NO (tal vez si en circulación linfática)
Ejemplo	Interferón Tipo-I, TNF (tumor necrosis factor)	IL-1, IL-2, etc	IL-8, CCL18, etc.



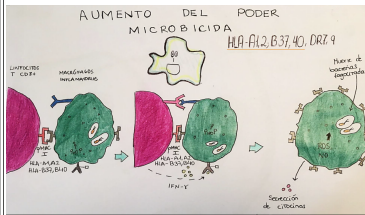
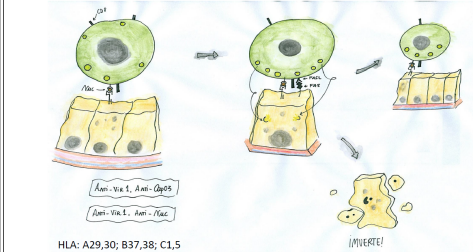
FUNCIONES EJERCIDAS POR LINFOCITOS T EFECTORES

Citotoxicidad. Inducción de suicidio en la célula diana. Los linfocitos T vírgenes, memoria y efectores se subdividen en dos subpoblaciones; CD4+CD8- y en CD4-CD8+.

- Los linfocitos T efectores CD8+ reconocen complejos pMHC-I en la membrana de células infectadas en la zona de invasión. Esta sinapsis efectora induce la muerte de la célula diana (por ejemplo infectada pr un virus) despertando un mecanismo de SUICIDIO celular que todas las células poseen y en donde juegan un papel muy importante la activación de caspasa en la célula diana.
 - Los linfocitos T CD8+ efectores necesitan que la sinapsis efectora sea estable durante 30 minutos para dar este golpe mortal. Pasado este tiempo pueden hacer una nueva sinapsis con otras celulas diana.
 - No todas las células son susceptibles a la entrada en este programa de suicidio, y a veces lo sinapsis efectora entre linfocitos T CD8+ y células infectadas se traduce en secreción de citocinas y no en muerte celular. Si la célula con la hace sinapsis son macrófagos infectados, se produce un aumento de su poder microbicida
- Los linfocitos T CD4+ efectores NO suelen tener capacidad citotóxico, aunque se ha descrito que una subpoblación de estos linfocitos T efectores sí pueden tenerla (Th1)

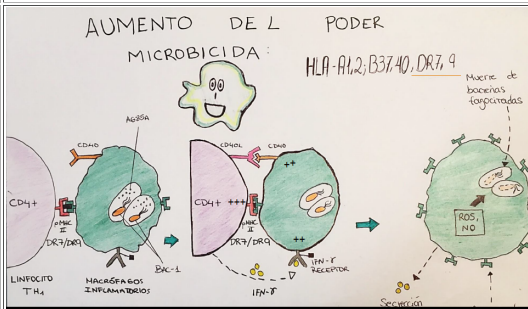
Las células NK también inducen el mismo mecanismo de suicidio en la célula en estrés con la que hace una sinapsis efectora. Sin embargo el tipo de reconocimiento de la célula diana es completamente diferente. Los linfocitos T efectores reconocen complejos pMHC en la célula diana a través de su único receptor de antígeno.

Pregunta 6.03

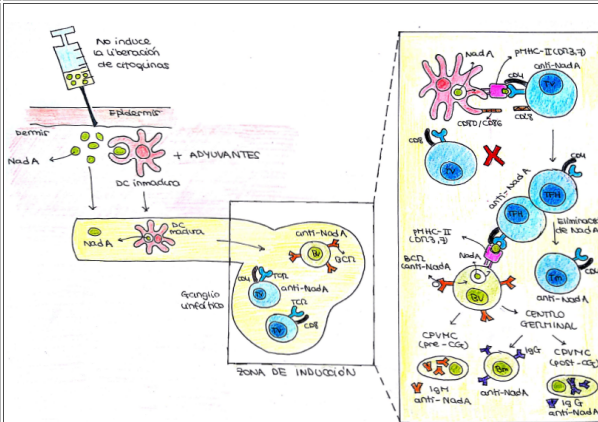


Secreción de Citoquinas por linfocitos T efectores en zona de invasión. Tanto los linfocitos T CD4+CD8- como los CD4-CD8+ son capaces de secretar citoquinas en la sinapsis efectora, aunque en esta función de secreción de citoquinas los linfocitos T efectores CD4+ tienen mayor relevancia. A estos linfocitos T efectores CD4+ se les suele denominar linfocitos T cooperadores, y cumplen diferentes funciones, entre las que destaca

- El aumento del poder microbicida en macrófagos con infecciones por bacterias de crecimiento extracelular (linfocitos Th1)
- Reclutamiento de eosinófilos tras sinapsis con macrófagos que han internalizado el microorganismo en la zona de invasión (linfocitos Th2)
- Reclutamiento de neutrófilos tras sinapsis con macrófagos que han internalizado el microorganismo en la zona de invasión (linfocitos Th17)

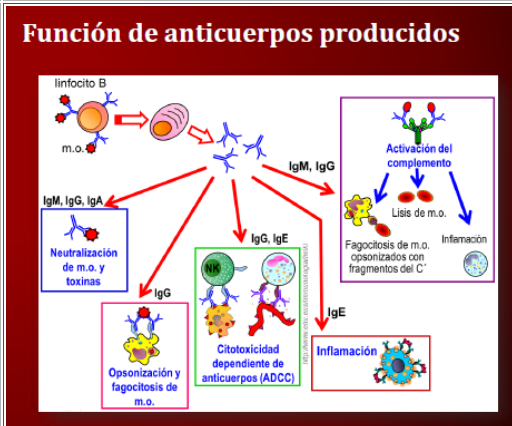


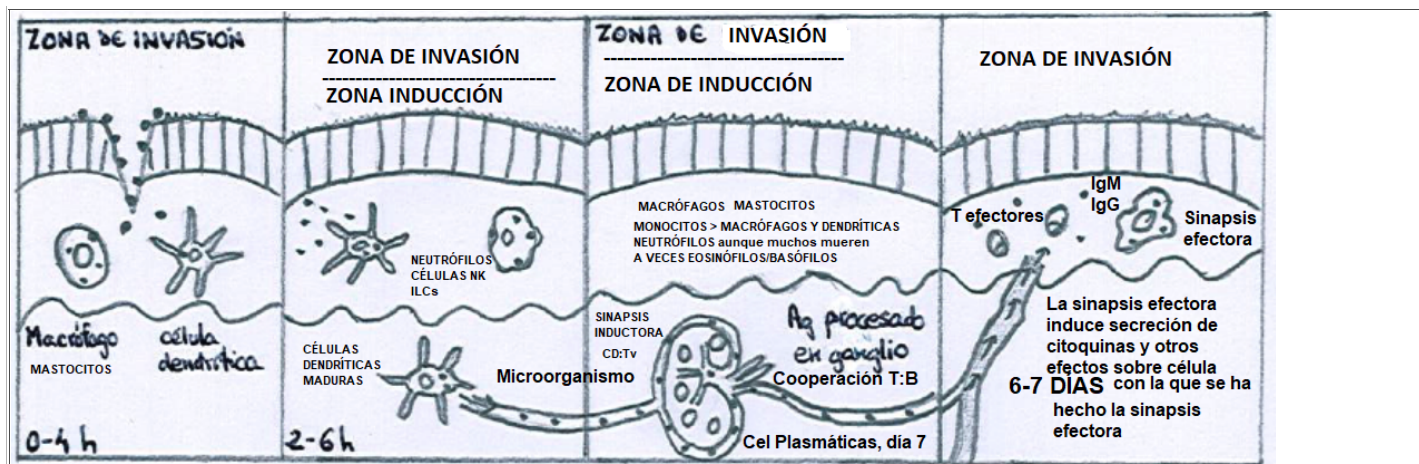
Cooperación con linfocitos B activados. Respuestas B T-dependientes que permiten generación de B memoria y Células plasmáticas de vida media larga (CPVLM). Hay una subpoblación de linfocitos B mayoritaria en órganos linfocides secundarios denominada B foliculares o B2 que para convertirse en B memoria o en células plasmática requieren cooperación T que consiste en la formación de una sinapsis inductora en órganos linfocides secundarios entre T CD4+ que no abandonan el órgano linfoide (Tfh) y linfocitos B que han internalizado el antígeno tras reconocerlo con su BCR (Inmunoglobulina de membrana). Los linfocitos Tfh reconocen complejos pMHC-II en la membrana de esos linfocitos B activados y le proporcionan las señales que permiten que esos linfocitos B se conviertan en células plasmáticas o en B memoria



Función de los anticuerpos secretados. Las células plasmáticas son las células que secretan anticuerpos (inmunoglobulina soluble). Estos anticuerpos se subdividen en isotipos en función de la secuencia de aminoácidos de su región constante (dominios constantes de la cadena pesada), pudiendo ser IgM, IgD, IgG, IgA o IgE. Cada uno de estos isotipos tiene funciones efectoras características que veremos en el curso. En este momento vamos a caracterizar las funciones que pueden alguno de los isotipos son capaces de llevar a cabo. En la figura se muestran los isotipos que mejor son capaces de realizar estas funciones efectoras (no aparece la sinapsis efectora con linfocitos Tfh que es necesaria para la generación de células plasmáticas en respuestas B T-dependientes)

- Neutralización de virus o de toxinas. Los virus no son destruidos al neutralizarlos, pero no pueden infectar luego son inocuos. Las exotoxinas neutralizadas tampoco pueden interactuar con los receptores de membrana presentes en células susceptibles a su acción
- Opsonización y fagocitosis
- Citotoxicidad dependiente de receptores Fc
- Degranulación de mastocitos mediada por receptores Fc-εpsilos
- Activación del complemento





Cinética de la respuesta inmune innata y específica en la zona de invasión/infección y de la respuesta inmune específica en la zona de inducción (órganos linfocides secundarios). No se diferencia en la zona de inducción el área T y B.