



Inmunidad innata e Inmunidad adquirida

**Juan I. Aróstegui
Servei d'Immunologia
Hospital Clínic
Barcelona**

**9º Congreso de la Sociedad Española de Reumatología Pediátrica
Madrid, 18 de noviembre de 2011**

Immunitas: Protección contra persecución legal ofrecidos a los senadores romanos durante sus mandatos

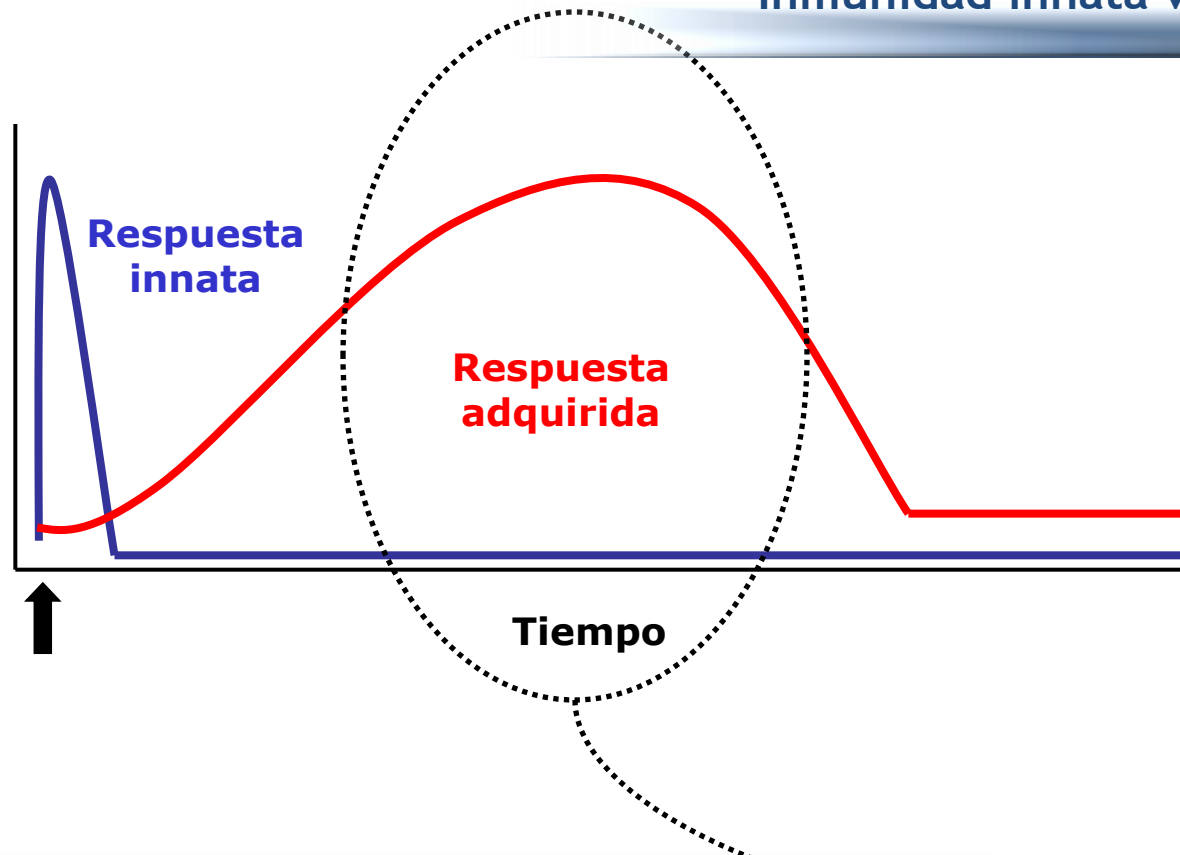
RECEPTORES



```
graph TD; R([RECEPTORES]) --> T[INMUNIDAD: Reacción contra sustancias extrañas, incluyendo tanto microorganismos como macromoléculas (proteínas, polisacáridos), con independencia de las consecuencias, fisiológicas o patológicas, de dicha reacción.]; T --> E([MECANISMOS EFECTORES]);
```

INMUNIDAD: Reacción **contra sustancias extrañas,** incluyendo tanto microorganismos como macromoléculas (proteínas, polisacáridos), con independencia de las consecuencias, fisiológicas o patológicas, de dicha **reacción.**

MECANISMOS EFECTORES



"...innate immunity has usually been treated as a minor curiosity, shunted to the beginning or the end of treatises on immunology,"

Charles A. Janeway Jr.

Approaching the Asymptote? Evolution and revolution in Immunology

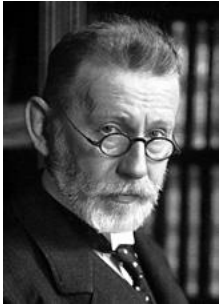
Cold Spring Harbor Symp Quant Biol 1989; 53: 1-13

Linfocitos B
Linfocitos T

Inmunidad innata vs adquirida

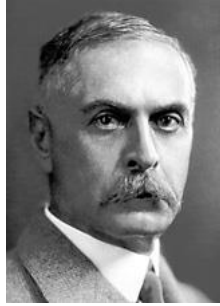
Paul Ehrlich

1896/7- Antitoxinas / Side-chain theory of antibody formation



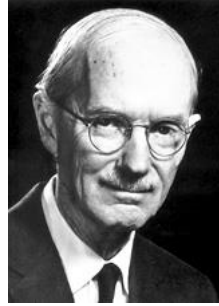
Karl Landsteiner

1900- Blood groups (ABO)



George D. Snell

1937- Histocompatibility Complex



Peter B. Medawar

1944- Transplantation Immunology
1953- Immunological tolerance



Niels K. Jerne

1955- Natural selection theory of antibody formation

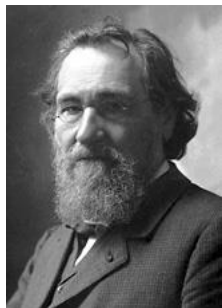


1900

1930

1940

1950



Elie Metchnikoff

1884- Phagocytic Theory of Immunity

George Nuttall

1888- "Natural" Immunity

F. Macfarlane Burnet

1957- Clonal selection theory of antibody formation



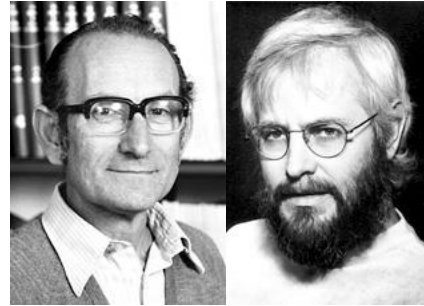
Jean Dausset

1965- HLA



C. Milstein / G.F. Köhler

1975- Hybridomas. MoAb



S. Tonegawa

1983- Ig genes



P. Doherty / R. Zinkernagel

1996- MHC restriction



1960

1970

1980

1989

2008

Approaching the Asymptote? Evolution and Revolution in Immunology

C.A. JANEWAY, JR.

Section of Immunology, Howard Hughes Medical Institute at Yale University School of Medicine
New Haven, Connecticut 06510



Charles A. Janeway Jr
Yale University



Jules A. Hoffmann

The Dorsoventral Regulatory Gene Cassette *spätzle/Toll/cactus* Controls the Potent Antifungal Response in *Drosophila* Adults

Bruno Lemaitre, Emmanuelle Nicolas, Lydia Michaut, Jean-Marc Reichhart, and Jules A. Hoffmann

Cell, Vol. 86, 973–983, September 20, 1996,

NATURE | VOL 388 | 24 JULY 1997

A human homologue of the *Drosophila* Toll protein signals activation of adaptive immunity

Ruslan Medzhitov*, Paula Preston-Hurlburt & Charles A. Janeway Jr*



Bruce A. Beutler

Defective LPS Signaling in C3H/HeJ and C57BL/10ScCr Mice: Mutations in *Tlr4* Gene

Alexander Poltorak, Xiaolong He,* Irina Smirnova, Mu-Ya Liu,† Christophe Van Huffel,‡ Xin Du, Dale Birdwell, Erica Alejos, Maria Silva, Chris Galanos, Marina Freudenberg, Paola Ricciardi-Castagnoli, Betsy Layton, Bruce Beutler§

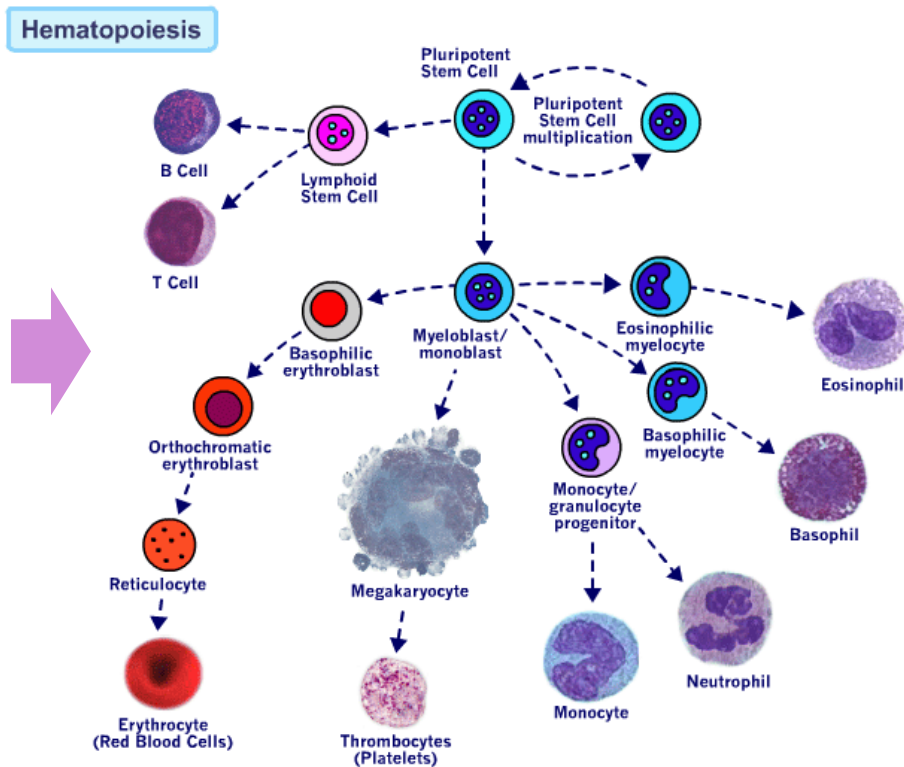
ORGANOS LINFOIDES PRIMARIOS.

Órganos generativos.

Expresión de receptores antigénicos. Maduración fenotípica y funcional.



**Médula
ósea**



Timo

Maduración
Linfocitos T

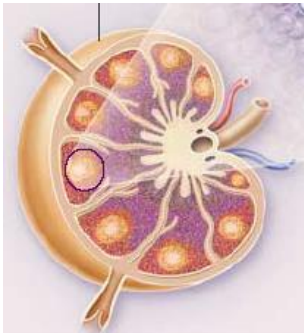
ORGANOS LINFOIDES PRIMARIOS.

Órganos generativos.

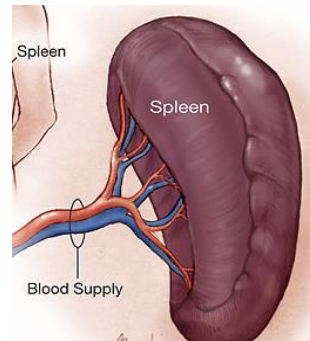
Expresión de receptores antigénicos. Maduración fenotípica y funcional.

ORGANOS LINFOIDES SECUNDARIOS.

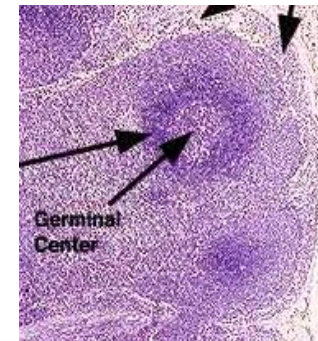
Encuentro antígeno-célula específica de antígeno. Inicio y desarrollo de la respuesta inmune.



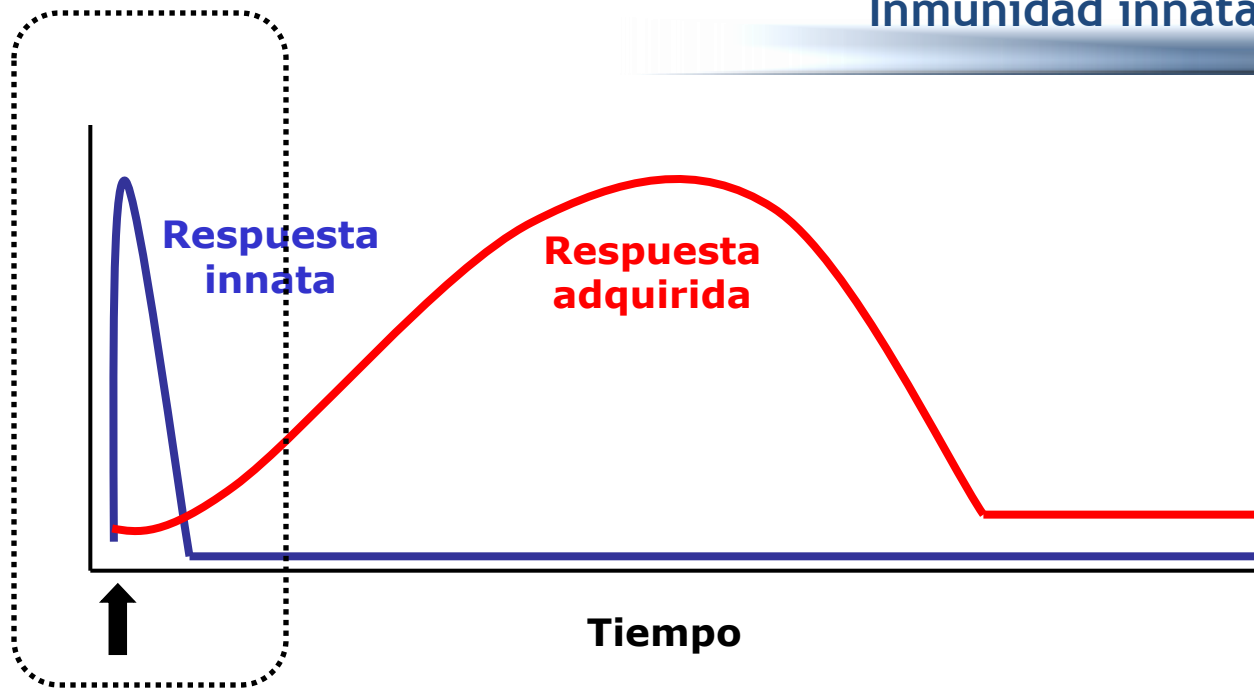
Ganglios
linfáticos



Bazo



MALT
Tejido linfoide
asociado a mucosas

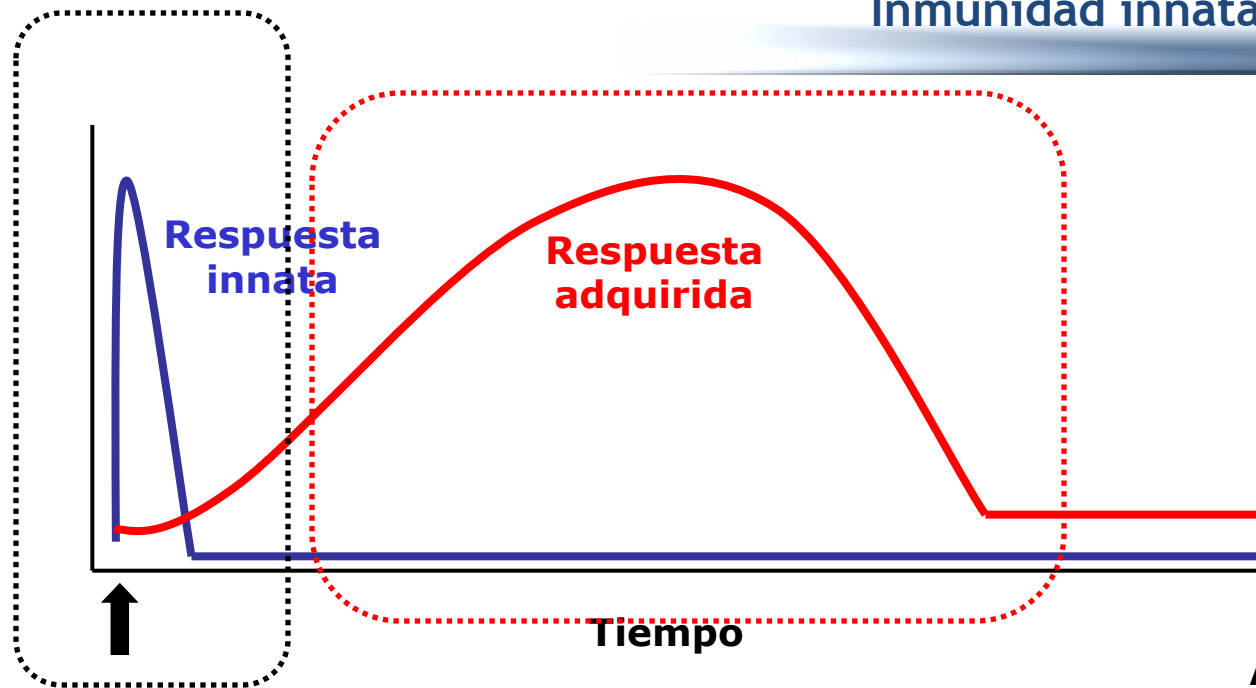


**Sistema de defensa
evolutivamente antiguo**

Vegetales

Invertebrados

Vertebrados

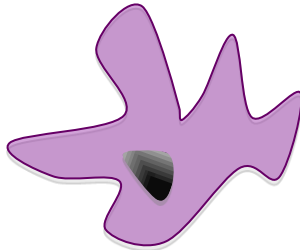
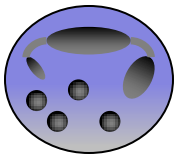


Rapidez

Barreras físicas
(Piel, mucosas,...)

Proteínas solubles
(PCR, MBL, ...)

Fagocitos

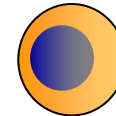


Macrófagos

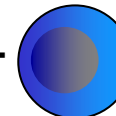


NK

Linfocito B



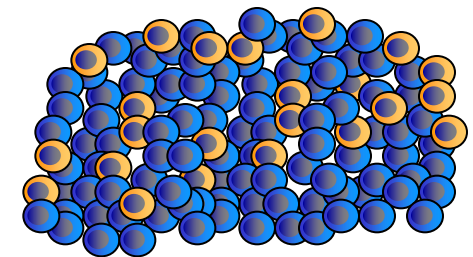
Linfocito T



Activación



Proliferación clonal



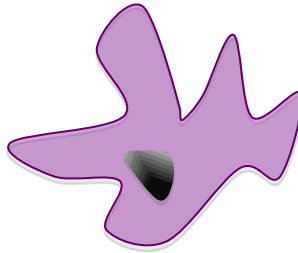
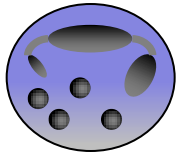
Diferenciación células efectoras

RECEPTORES



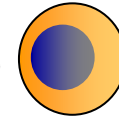
INMUNIDAD: Reacción **contra sustancias extrañas**, incluyendo tanto microorganismos como macromoléculas (proteínas, polisacáridos), con independencia de las consecuencias, fisiológicas o patológicas, de dicha reacción.

Fagocitos

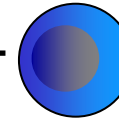


Macrófagos

Linfocito **B**



Linfocito **T**



Receptores de la respuesta inmune innata

Distribución no clonal

Codificados en **línea germinal**.

Proceso no random.

Diversidad limitada de receptores específicos.

Discriminación propio-no propio

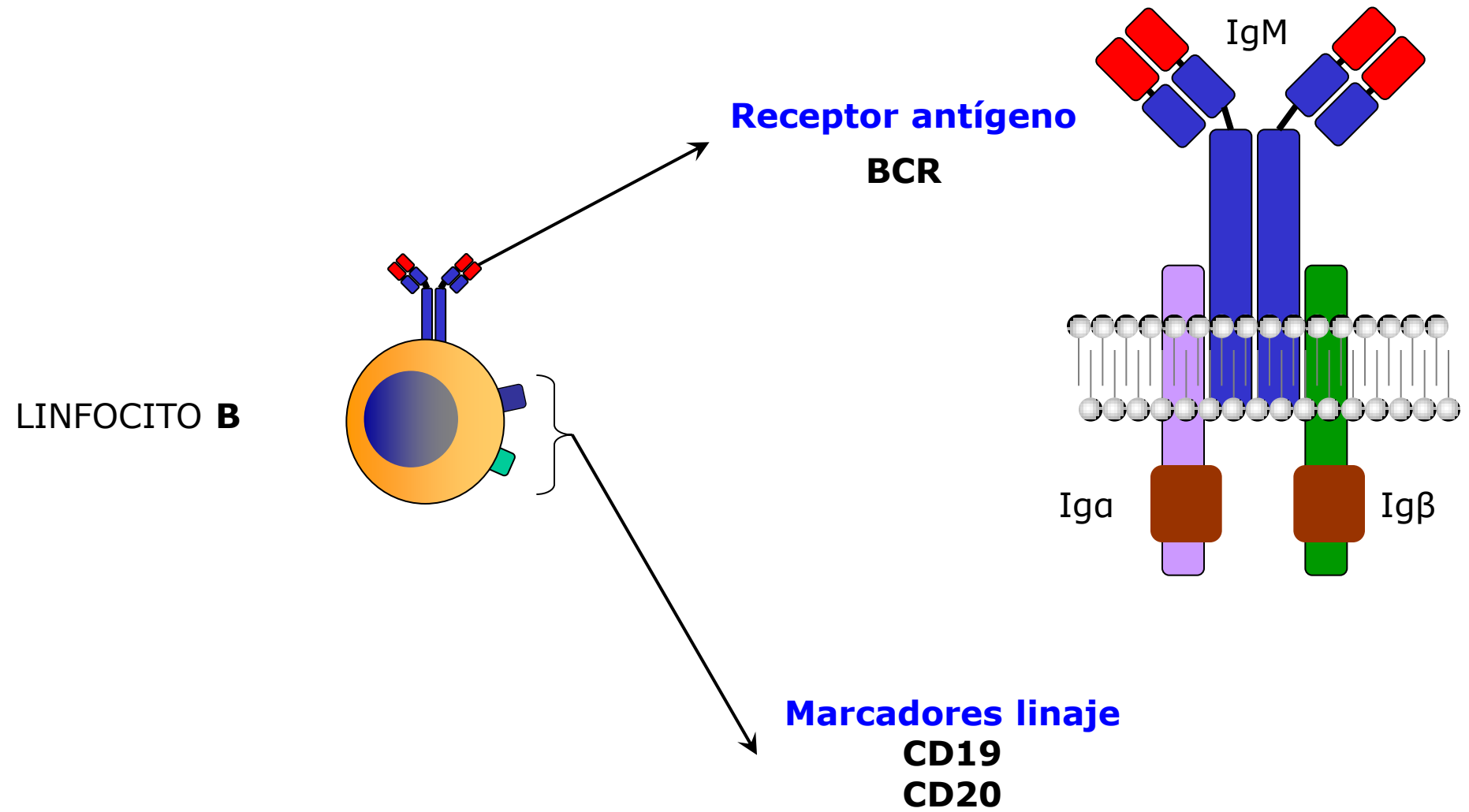
TCR (células T) – Ig superficie (células B)

Distribución clonal

Codificados por **recombinación somática de segmentos génicos**.

Proceso random.

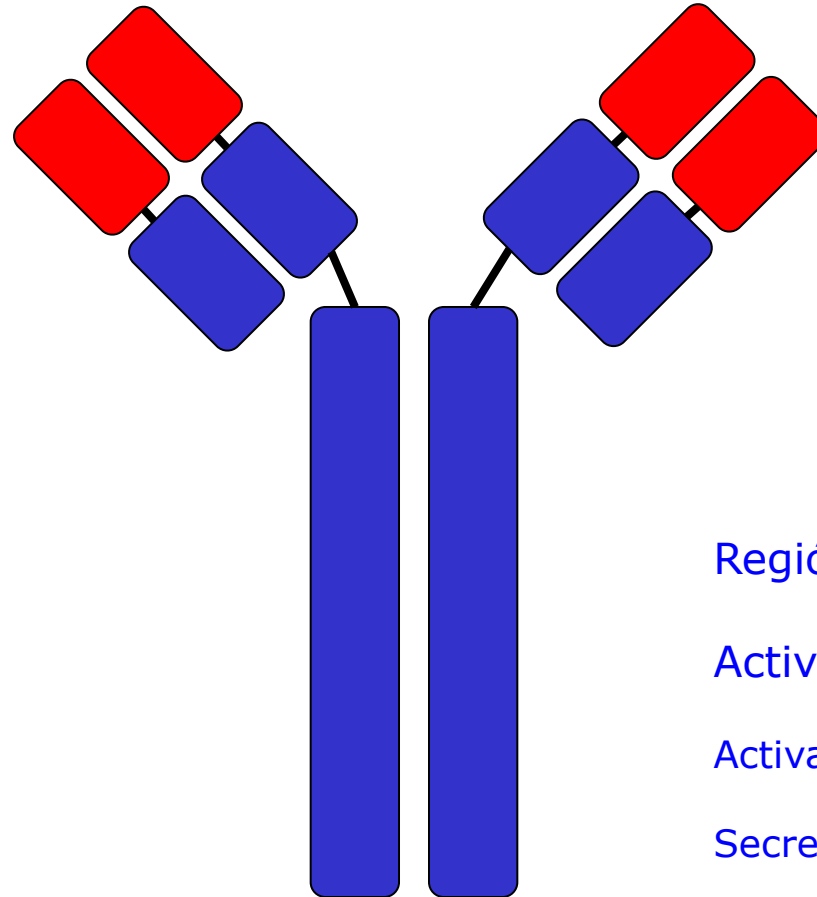
Gran diversidad de receptores específicos.



ESTRUCTURA

Cadena ligera
Región Variable
Región Constante
Kappa-Lambda

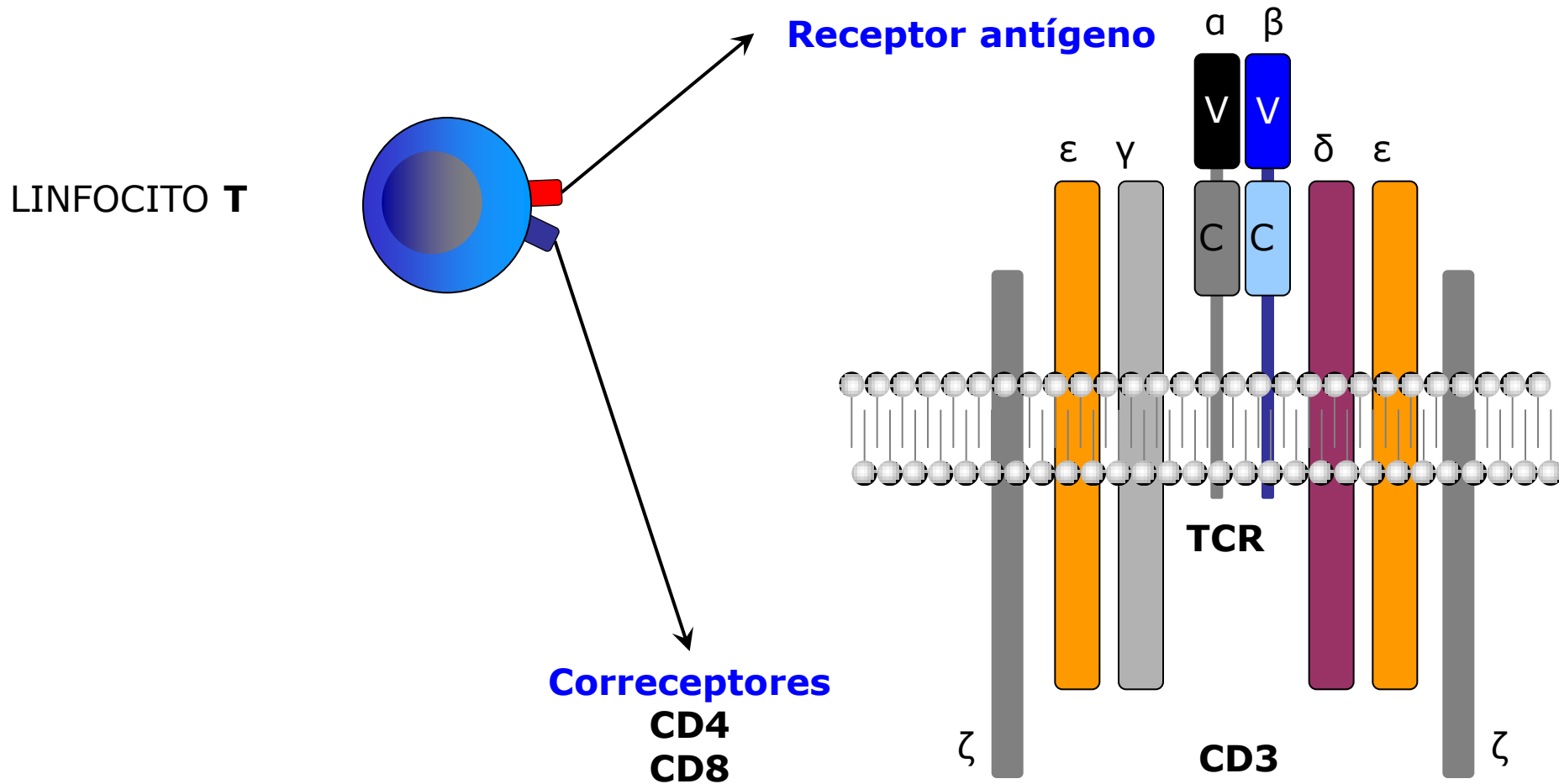
Cadena pesada
Región Variable
Región Constante
Isotipo
G-A-M-D-E



FUNCIÓN

Región Variable
Especificidad antigénica

Región Constante
Actividades biológicas
Activación complemento
Secreción





**F. Macfarlane
Burnet**

1957- Clonal
selection theory of
antibody formation

TCR (cél^s T) – Ig superficie (cél^s B)

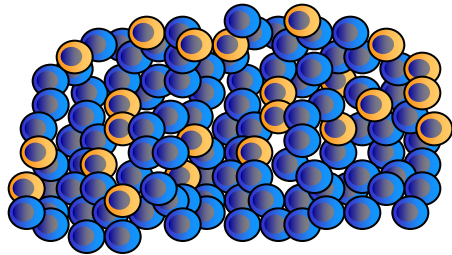
Distribución clonal

Codificados por **recombinación somática de
segmentos génicos.**

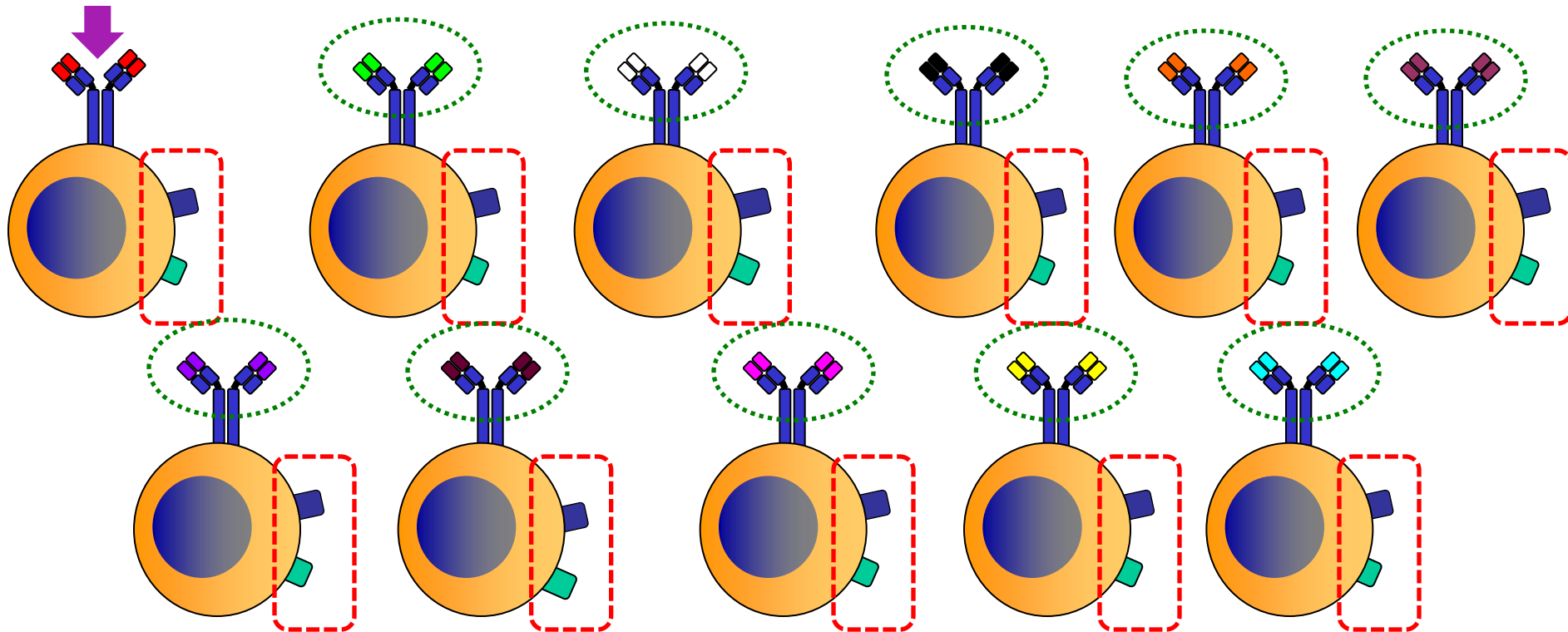
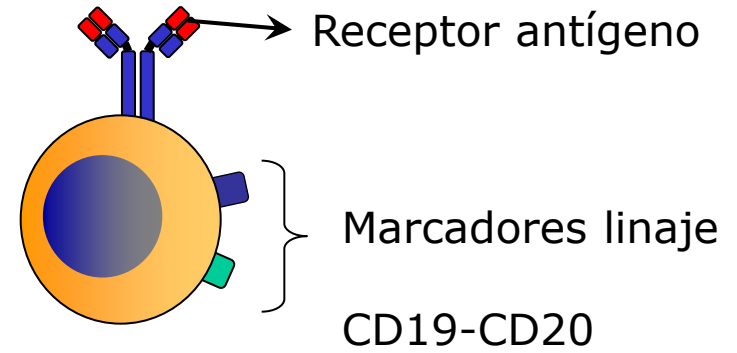
Proceso random.

Gran diversidad de receptores específicos.

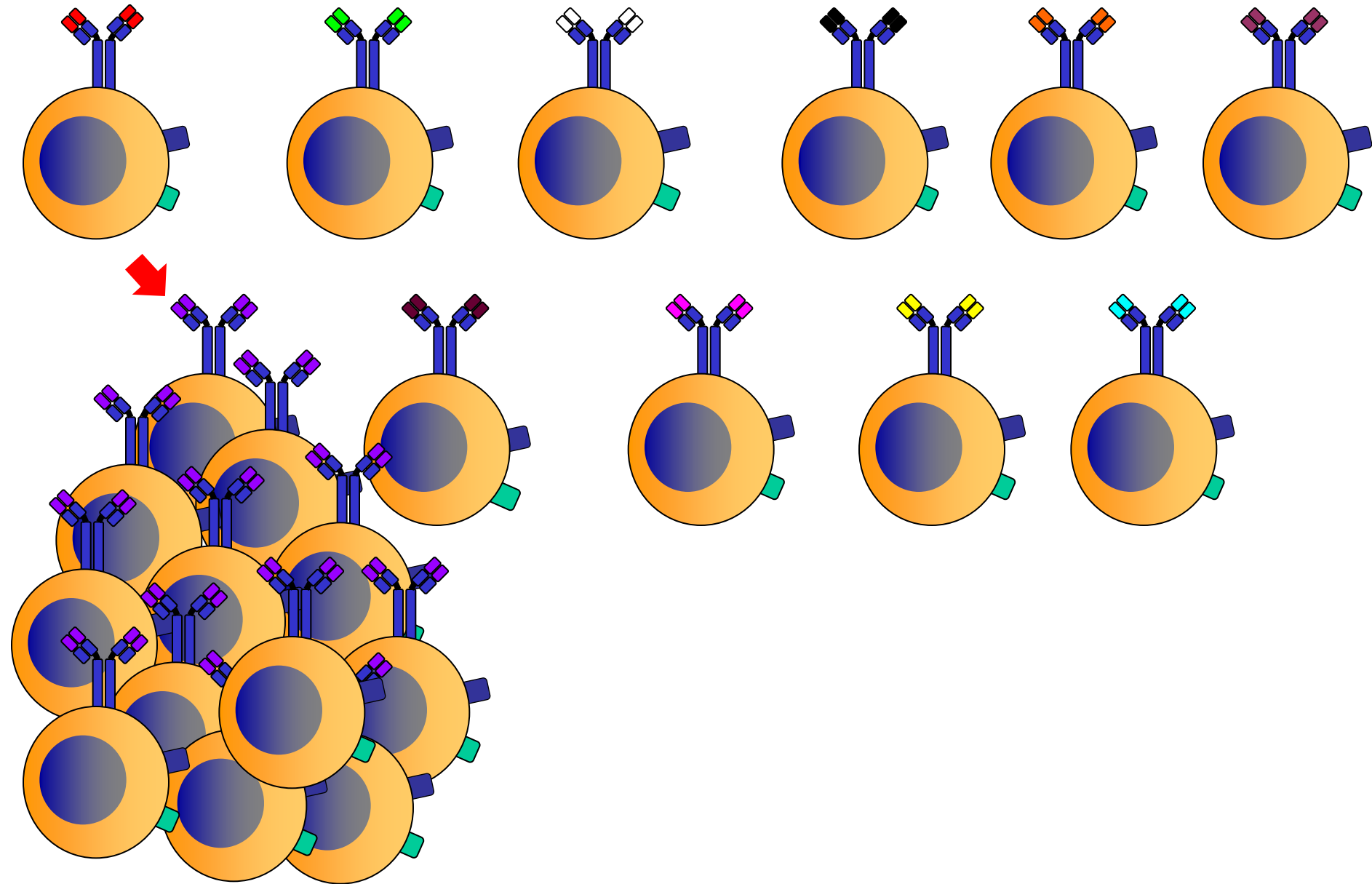
DISTRIBUCION CLONAL



Linfocito **B**



Inmunidad innata vs adquirida





F. Macfarlane Burnet

1957- Clonal selection theory of antibody formation

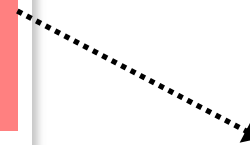
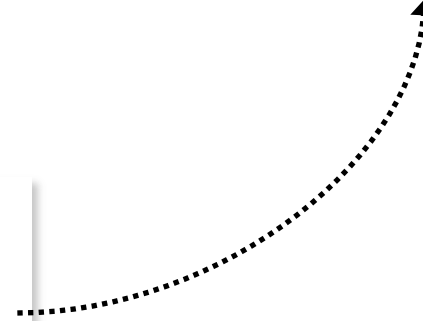
TCR (cél^s T) – Ig superficie (cél^s B)

Distribución clonal

Codificados por **recombinación somática de segmentos génicos.**

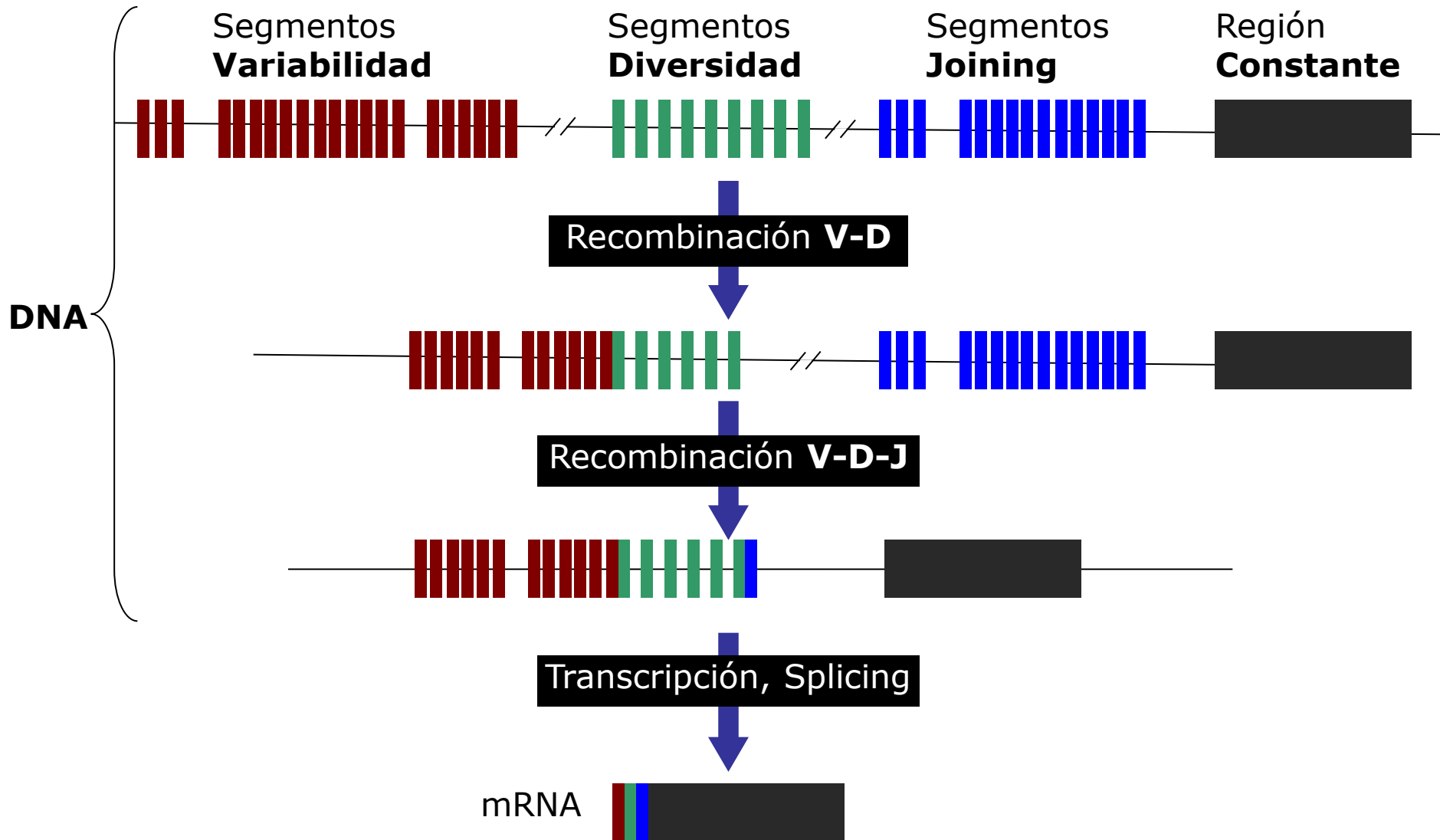
Proceso random.

Gran diversidad de receptores específicos.



S. Tonegawa

1983- Ig genes





F. Macfarlane Burnet

1957- Clonal selection theory of antibody formation

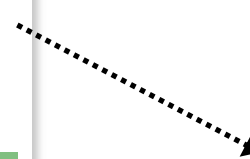
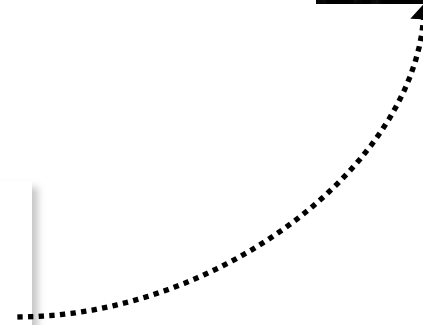
TCR (cél^s T) – Ig superficie (cél^s B)

Distribución clonal

Codificados por **recombinación somática de segmentos génicos.**

Proceso random.

Gran diversidad de receptores específicos.



S. Tonegawa

1983- Ig genes

Jean Dausset

1965- HLA



P. Doherty / R. Zinkernagel

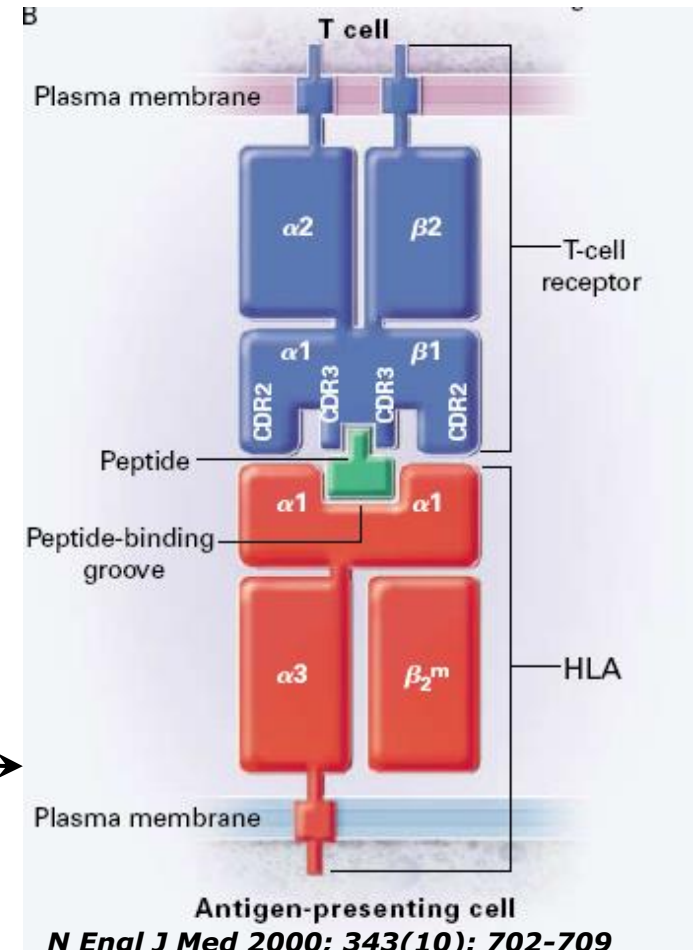
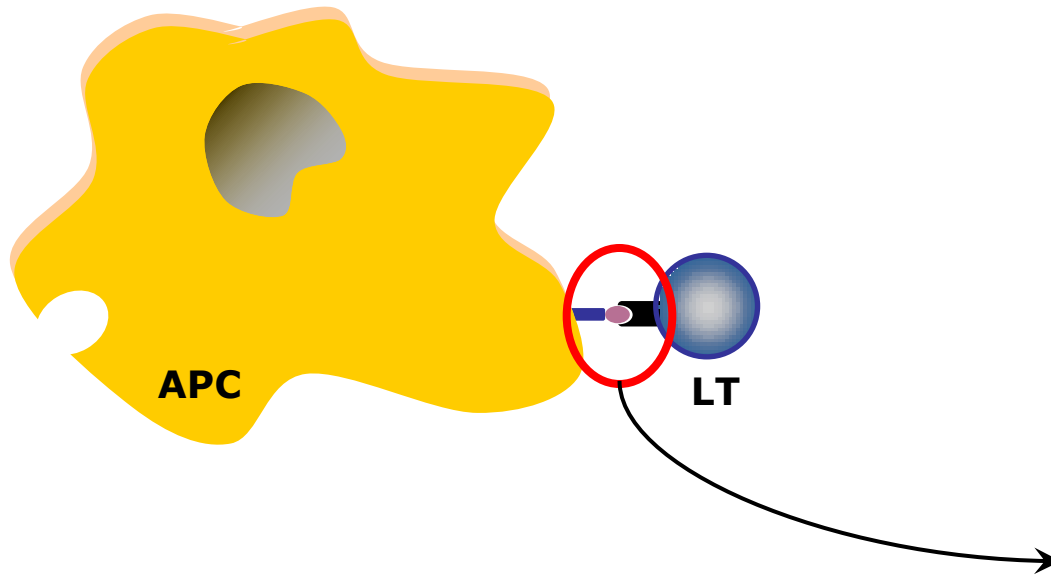
1996- MHC restriction



HLA

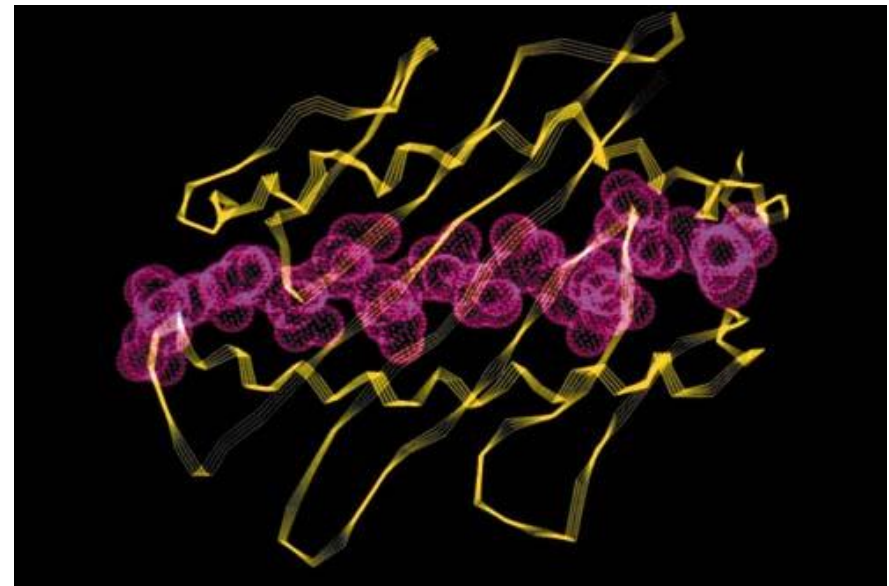
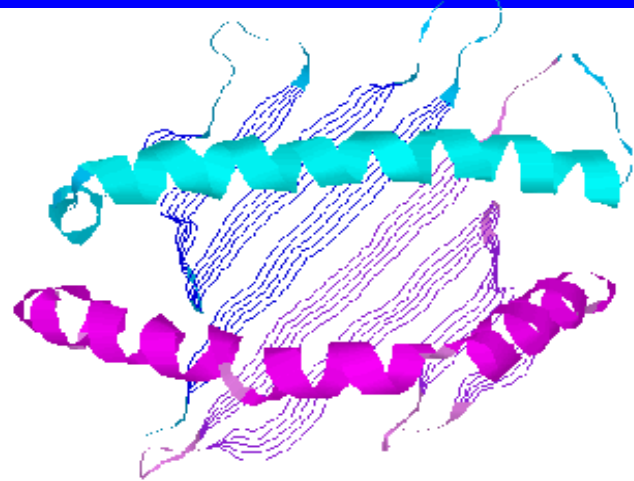
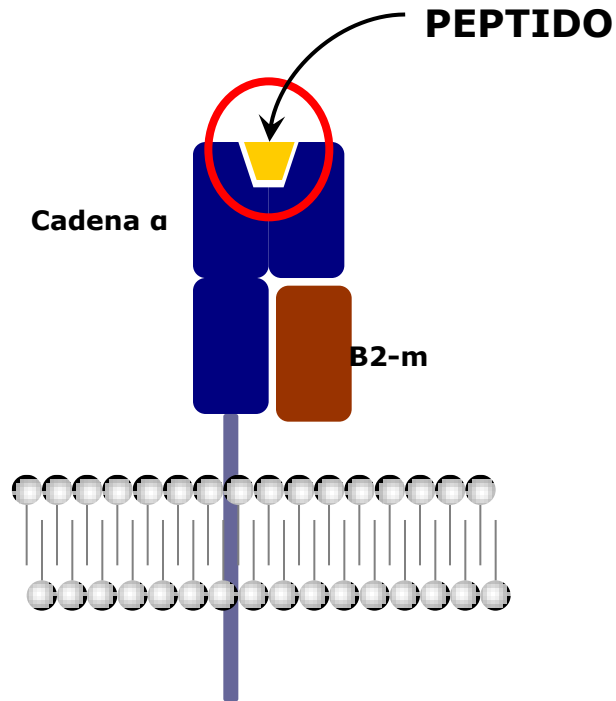
Complejo MHC 6p21.
Moléculas transmembrana.
Altamente polimórficas.

Presentan antígenos peptídicos a células T.

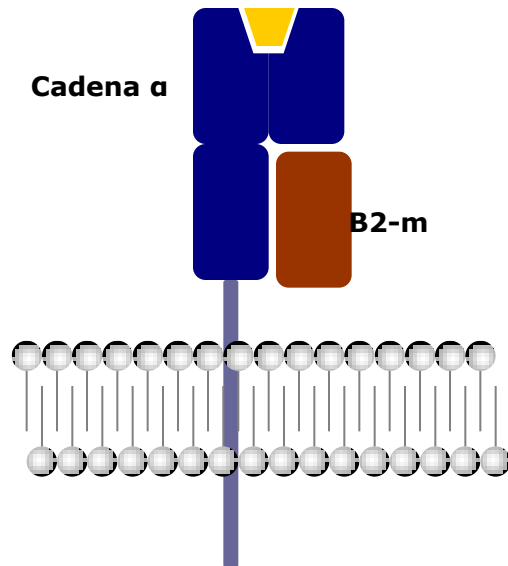


COMPLEJO PRINCIPAL DE HISTOCOMPATIBILIDAD

MOLECULAS HLA



MOLECULAS HLA CLASE I

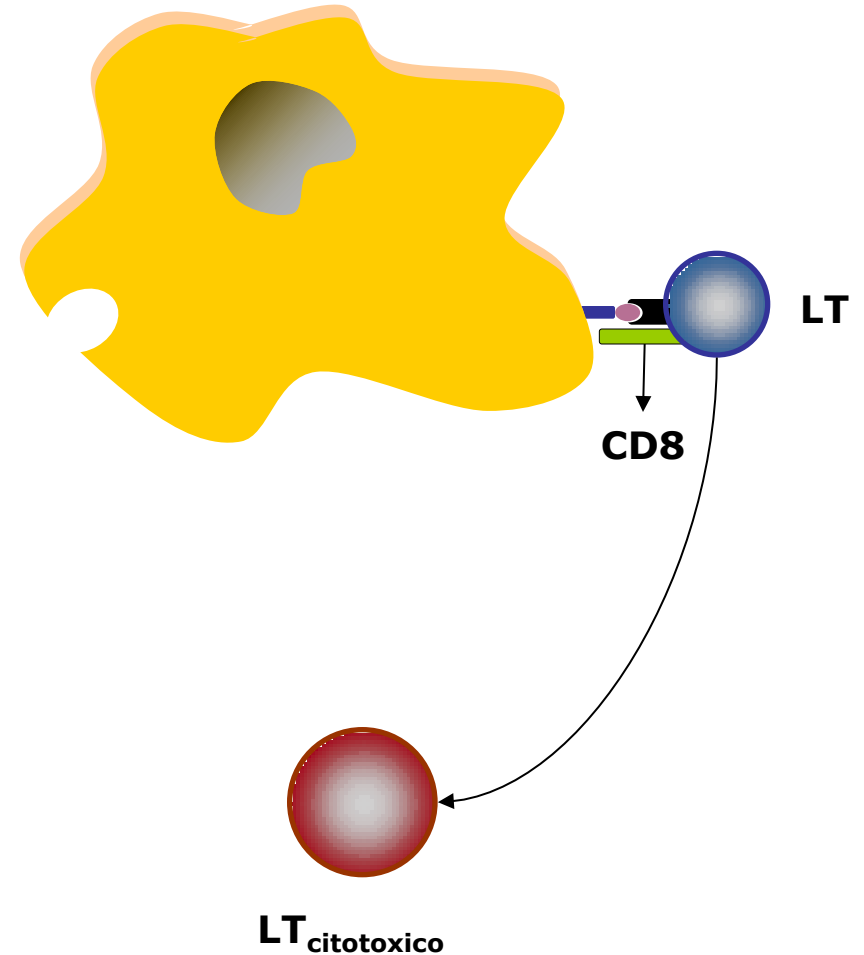


Expresión **ubícua**. Presentes en todas las células nucleadas y plaquetas.

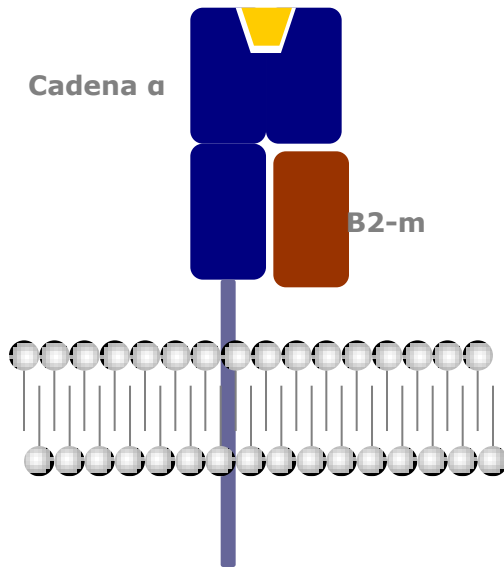
Presentación de péptidos **citosólicos**.

Correceptor **CD8**.

Loci: HLA-A, HLA-B, HLA-Cw



MOLECULAS HLA CLASE I



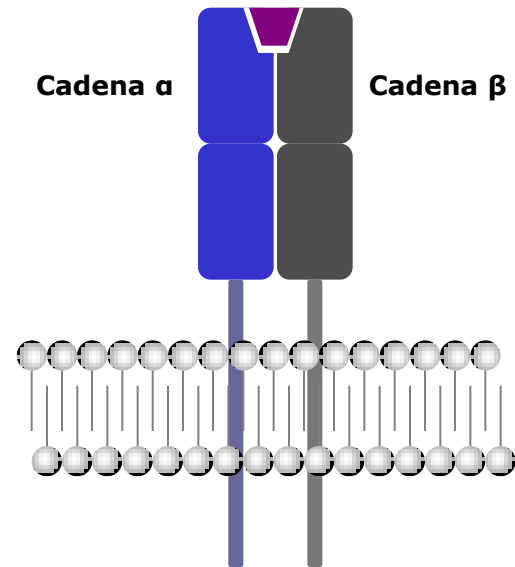
Expresión ubicua. Presentes en todas las células nucleadas y plaquetas.

Presentación de péptidos citosólicos.

Correceptor CD8.

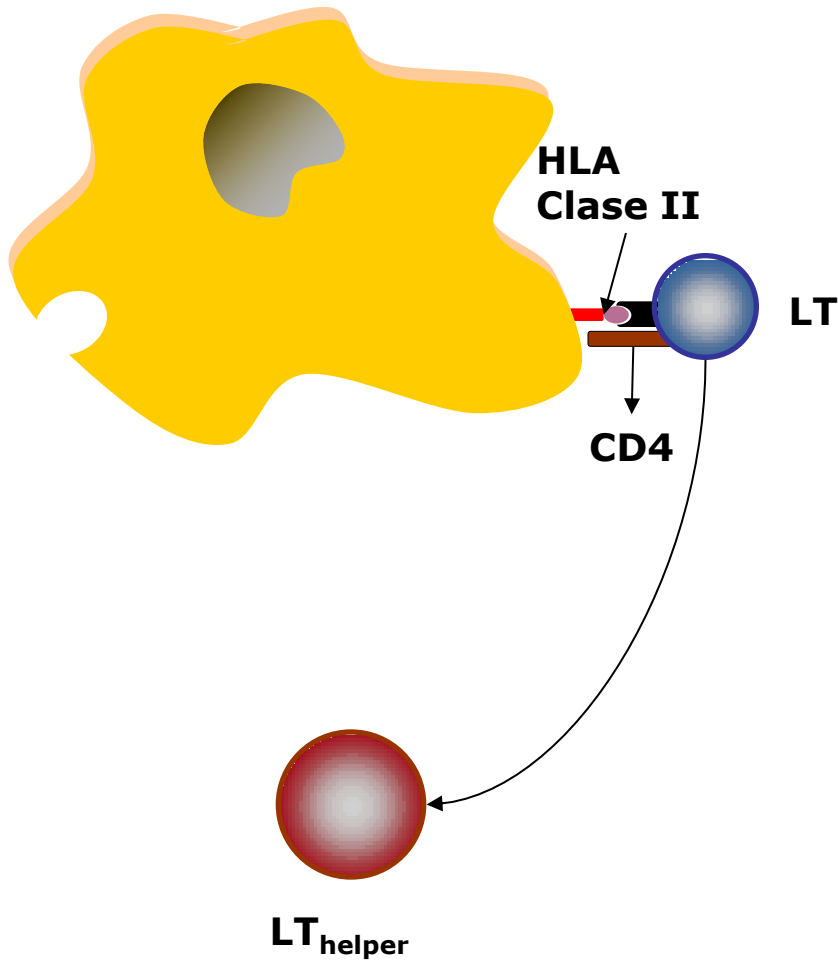
Loci: HLA-A, HLA-B, HLA-Cw

MOLECULAS HLA CLASE II

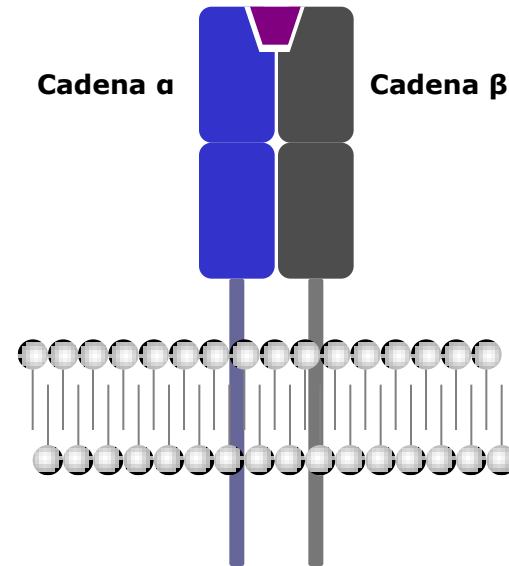


Expresión **restringida** APC: células dendríticas, macrófagos, LB, LT activados.

Presentación de péptidos **extracelulares**.



MOLECULAS HLA CLASE II



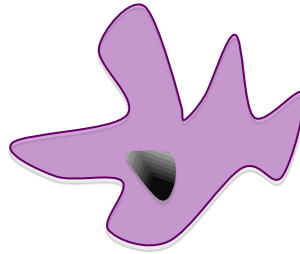
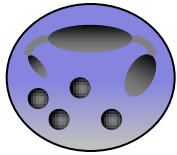
Expresión **restringida** **APC:** CS dendríticas, macrófagos, LB, LT activados.

Presentación de péptidos **extracelulares**.

Correceptor **CD4**.

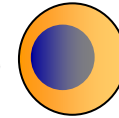
Loci: HLA-DR, HLA-DQ, HLA-DP

Fagocitos

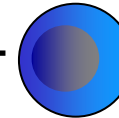


Macrófagos

Linfocito **B**



Linfocito **T**



Receptores de la respuesta inmune innata

Distribución no clonal

Codificados en **línea germinal**.

Proceso no random.

Diversidad limitada de receptores específicos.

Discriminación propio-no propio

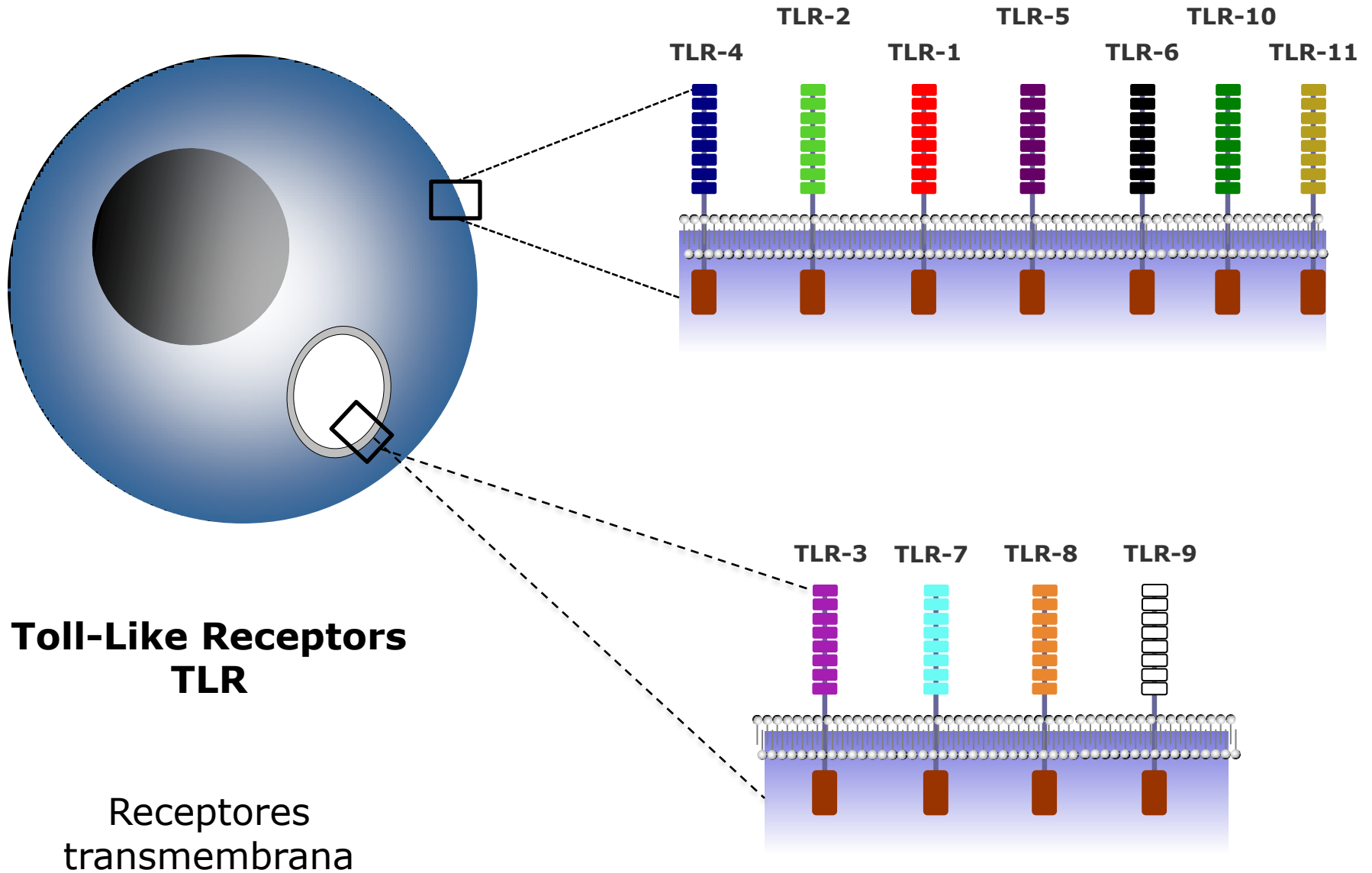
TCR (células T) – Ig superficie (células B)

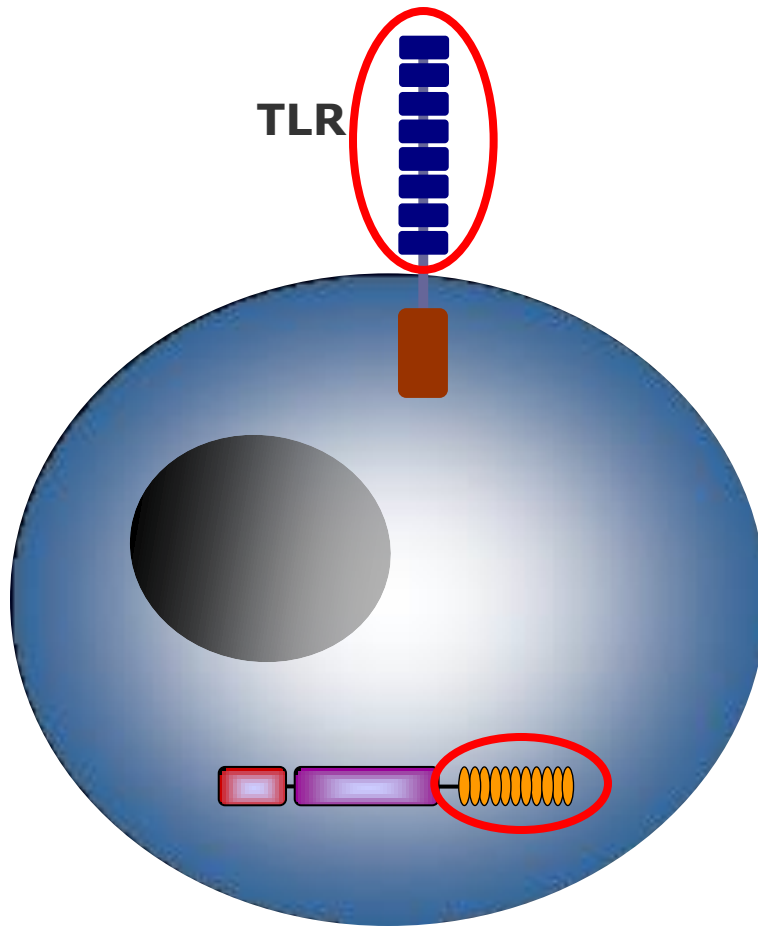
Distribución clonal

Codificados por **recombinación somática de segmentos génicos**.

Proceso random.

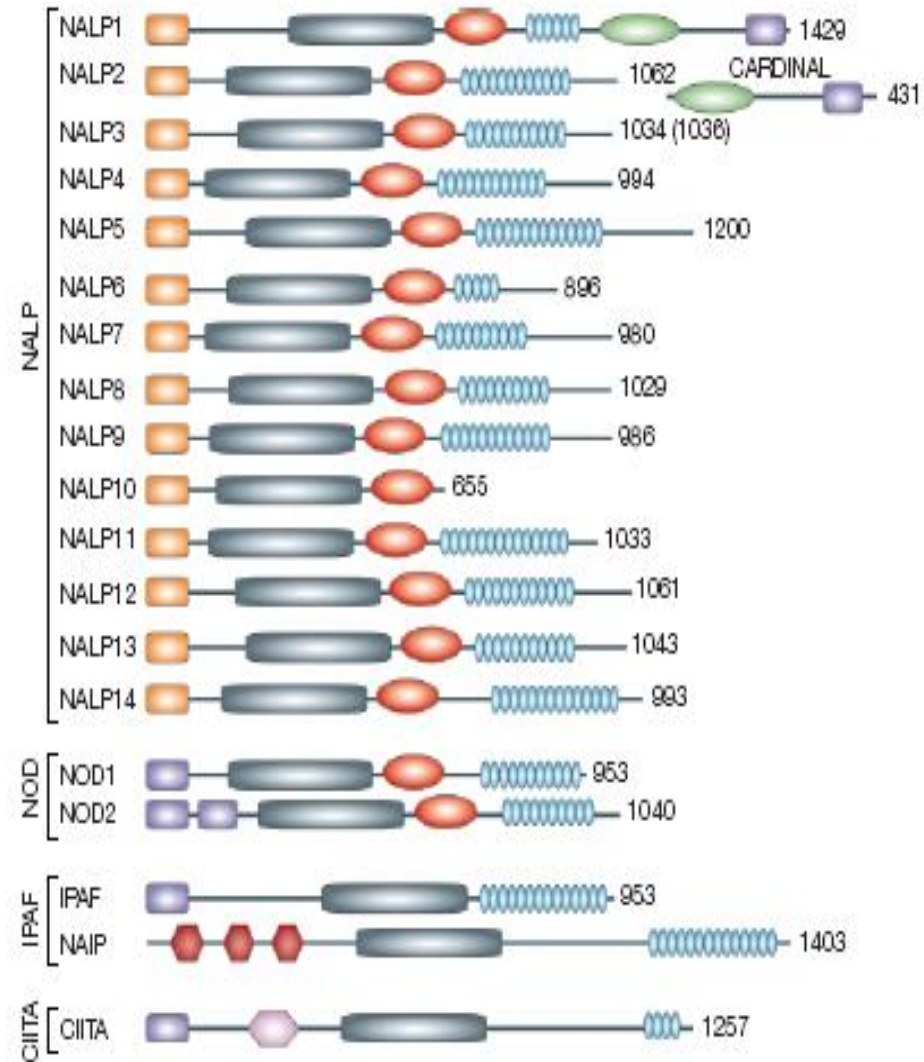
Gran diversidad de receptores específicos.



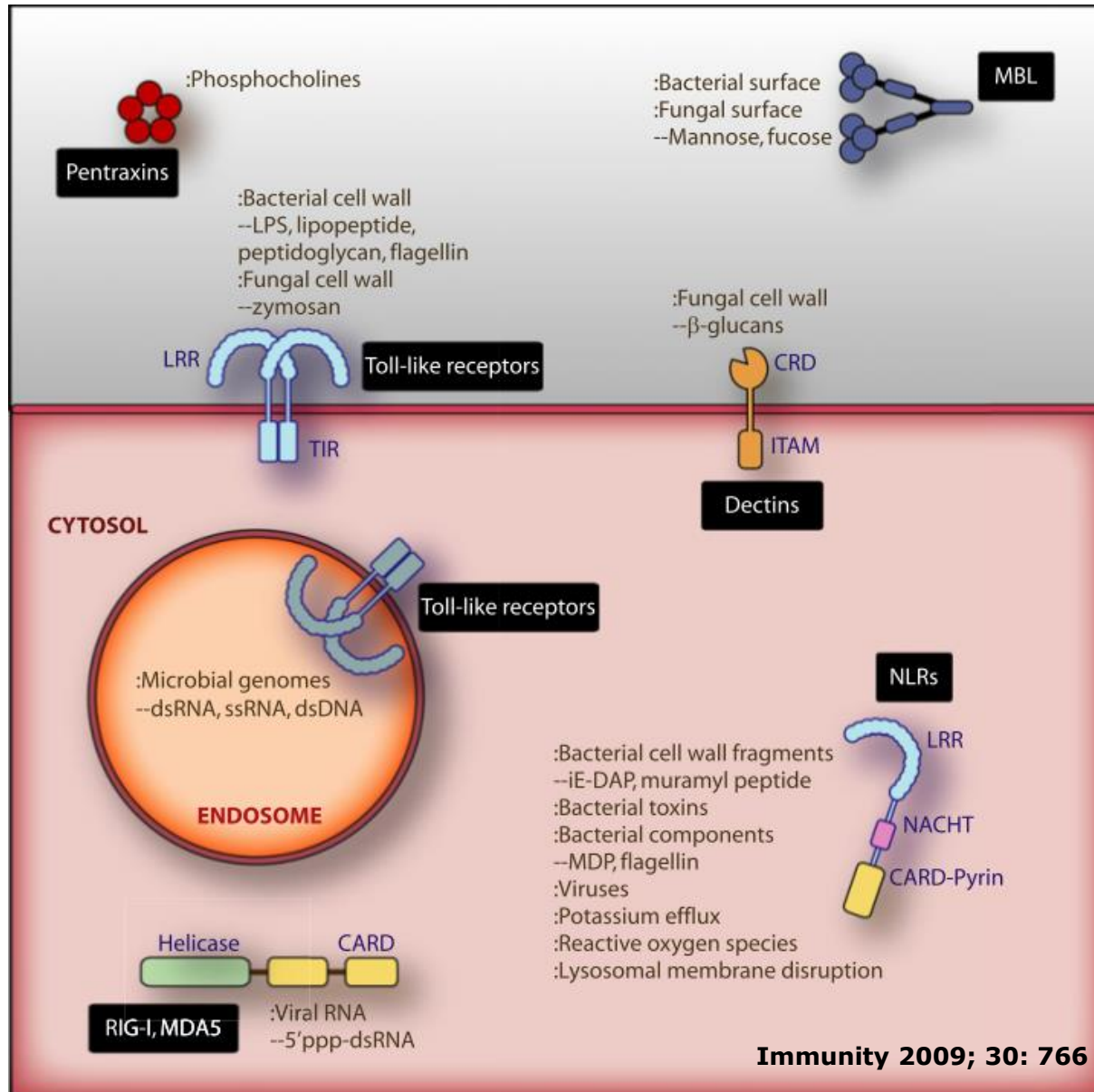


Nod-Like Receptors NLR

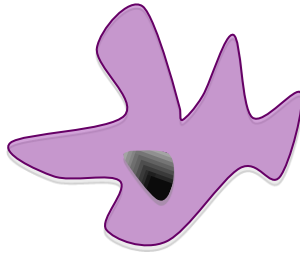
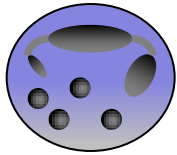
Receptores citosólicos



Nat Rev Mol Cell Biol 2003; 4: 95-104



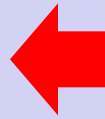
Fagocitos



Macrófagos

Receptores de la respuesta inmune innata

Distribución no clonal



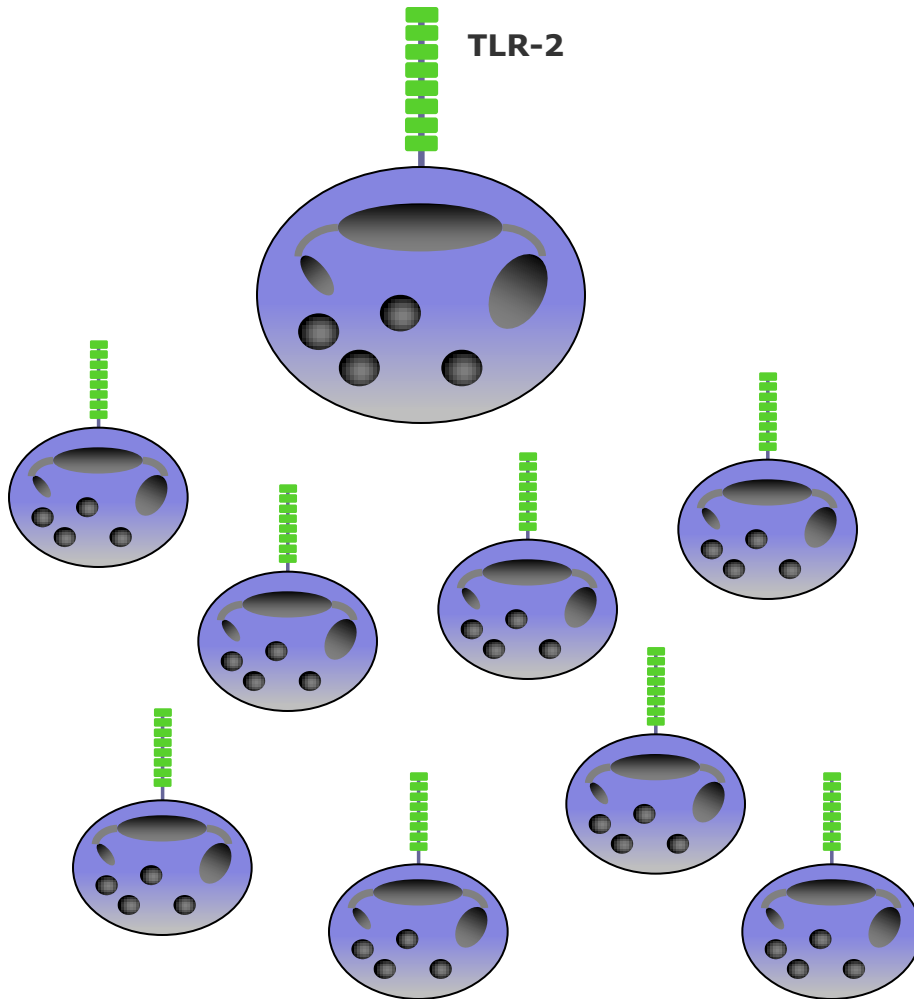
Codificados en **línea germinal**.

Proceso no random.

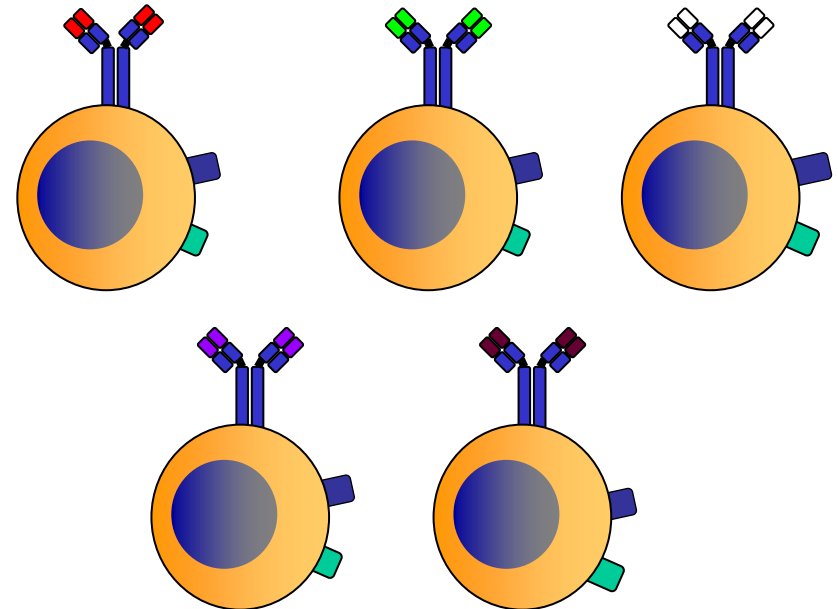
Diversidad limitada de receptores específicos.

Discriminación propio-no propio

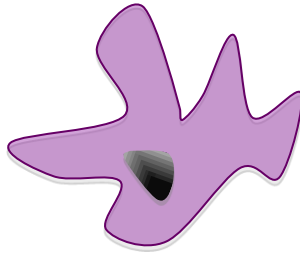
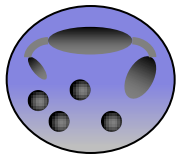
Distribución no clonal



Distribución clonal



Fagocitos

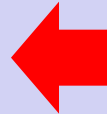


Macrófagos

Receptores de la respuesta inmune innata

Distribución no clonal

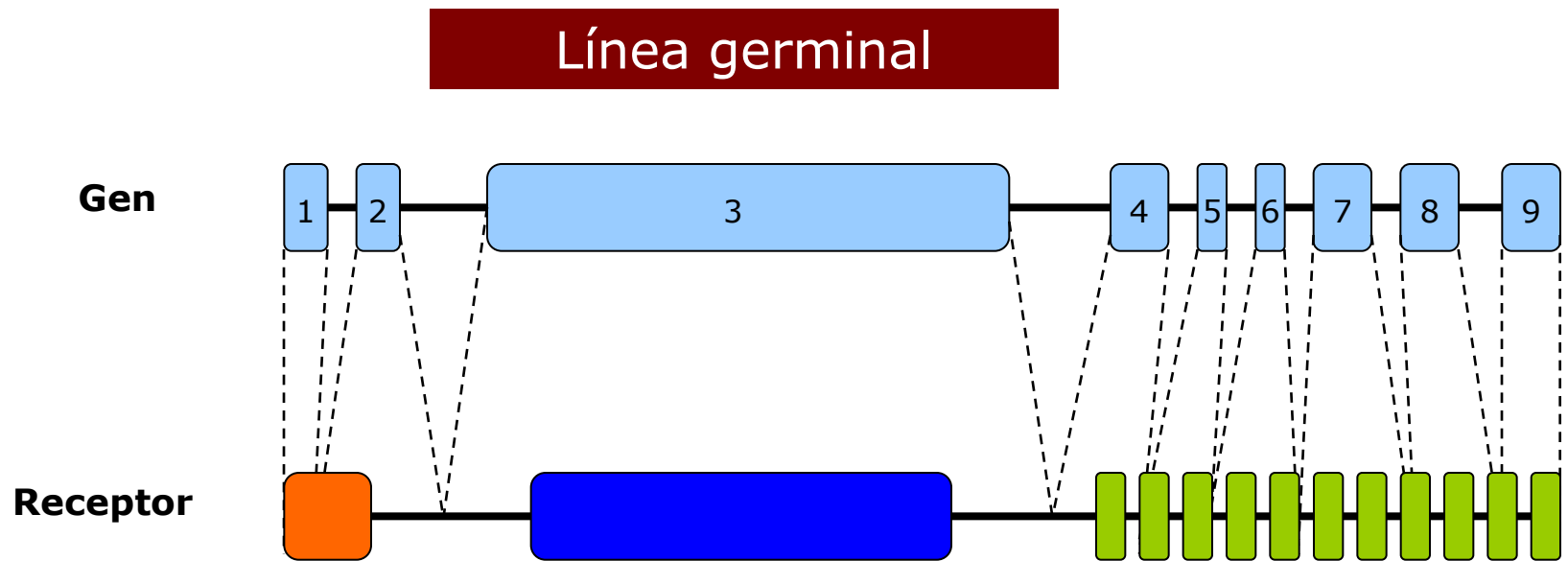
Codificados en **línea germinal**.



Proceso no random.

Diversidad limitada de receptores específicos.

Discriminación propio-no propio



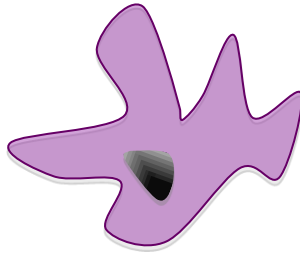
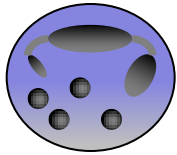
Un gen codifica para una proteína receptora con una especificidad **predeterminada**.

Posibilidad de identificación del ligando.

Repertorio limitado (centenares), en comparación con receptores del sistema inmune adaptativo (10^{14} - 10^{18}).

Selección natural.

Fagocitos



Macrófagos

Receptores de la respuesta inmune innata

Distribución no clonal

Codificados en **línea germinal**.

Proceso no random.

Diversidad limitada de receptores específicos.

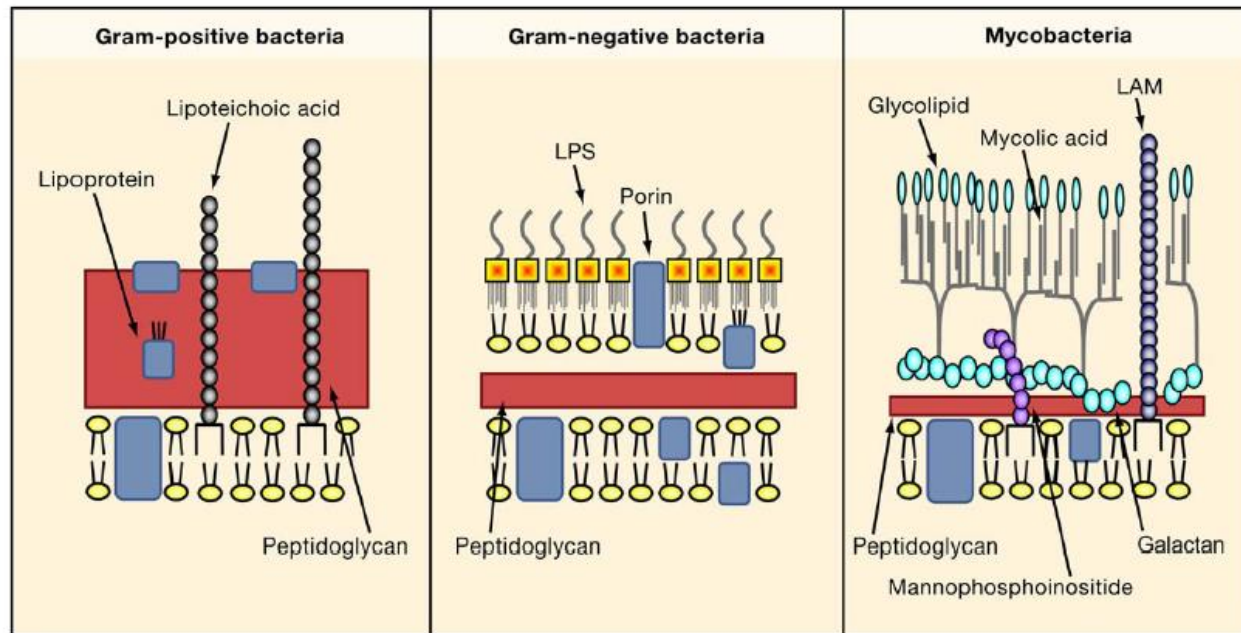
Discriminación propio-no propio



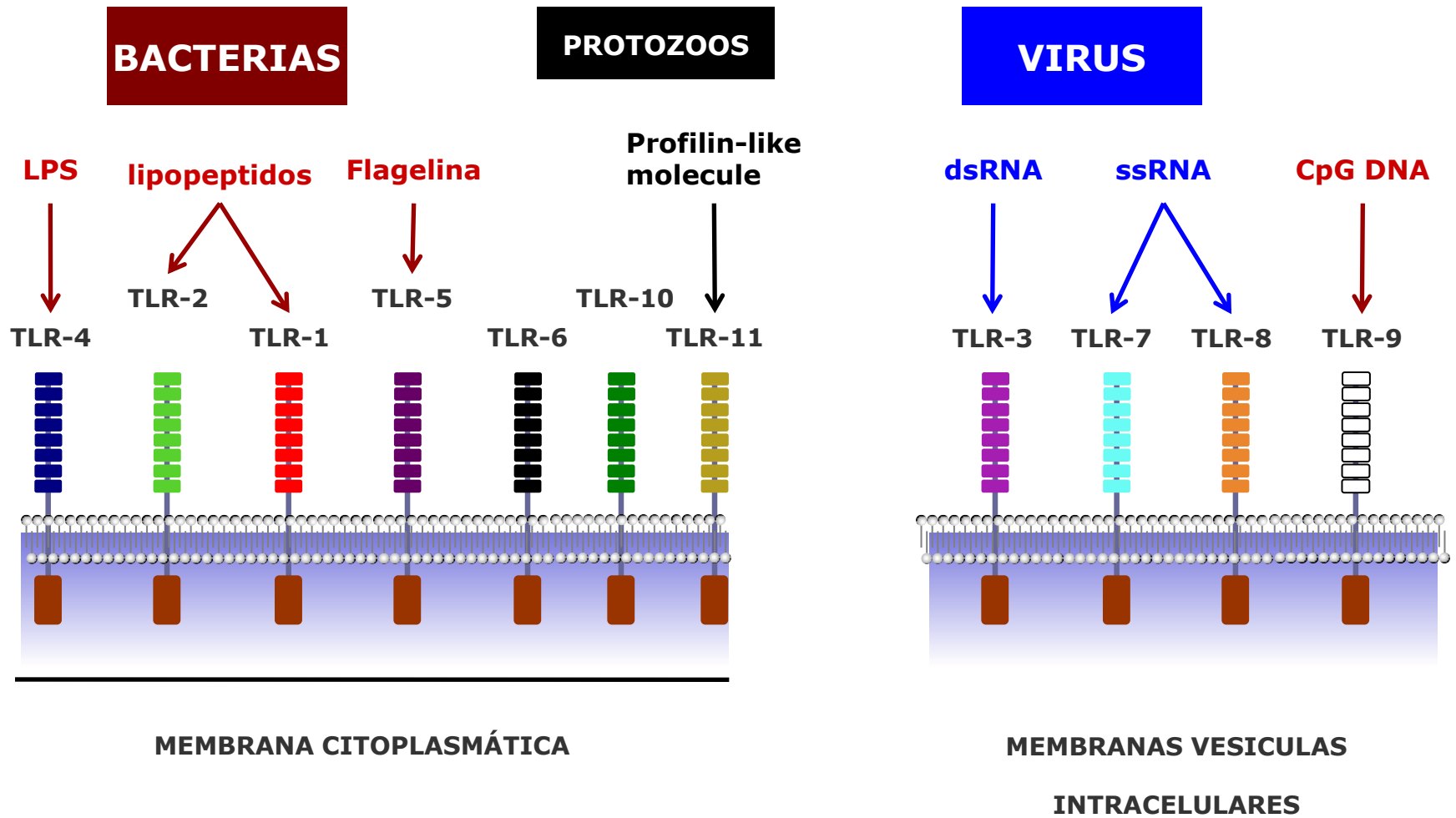
Señales de peligro
Exógenas / Endógenas

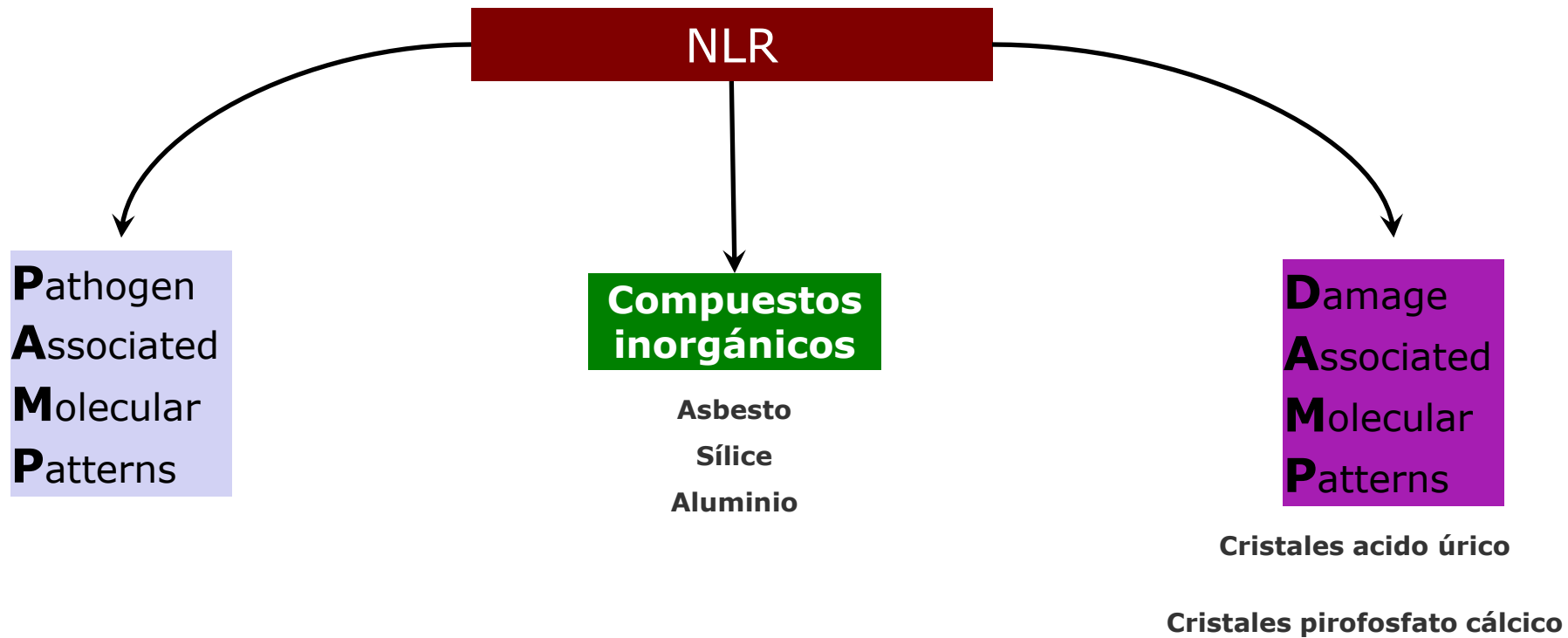
Reconocen estructuras **CONSERVADAS** en grupos amplios de patógenos

Pathogen
Associated
Molecular
Patterns



Cell 2006; 124: 783-801



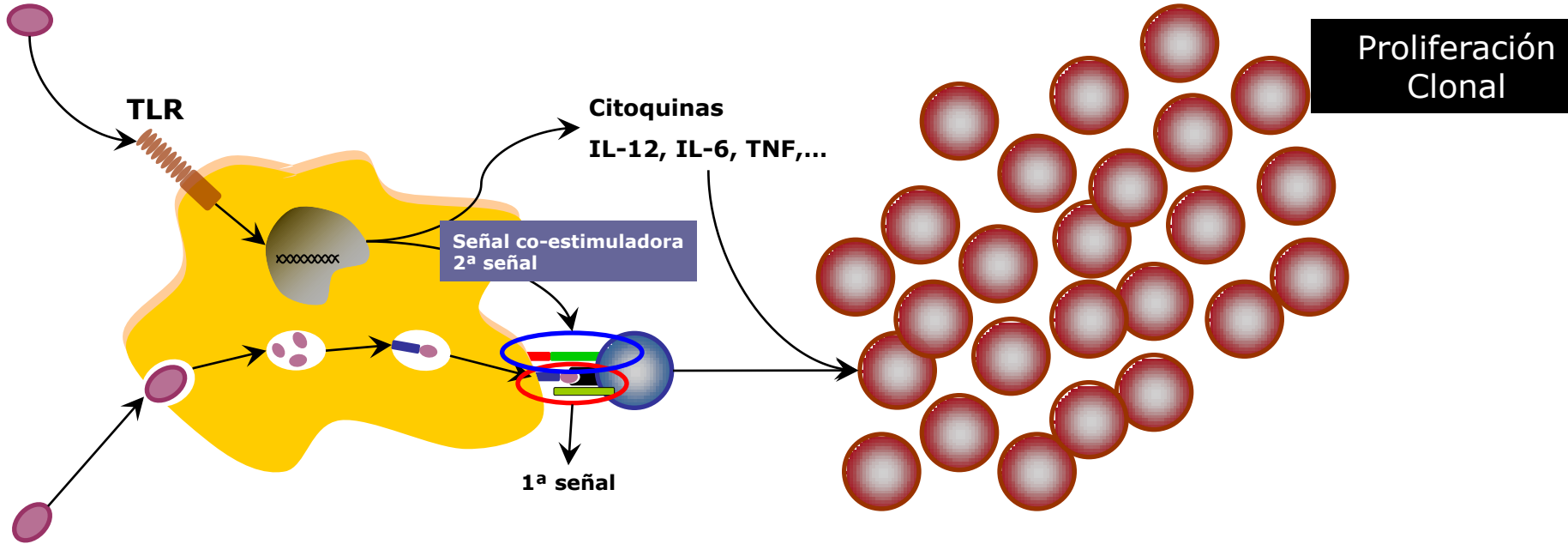


INMUNIDAD: Reacción contra sustancias extrañas, incluyendo tanto microorganismos como macromoléculas (proteínas, polisacáridos), con independencia de las consecuencias, fisiológicas o patológicas, de dicha **reacción.**

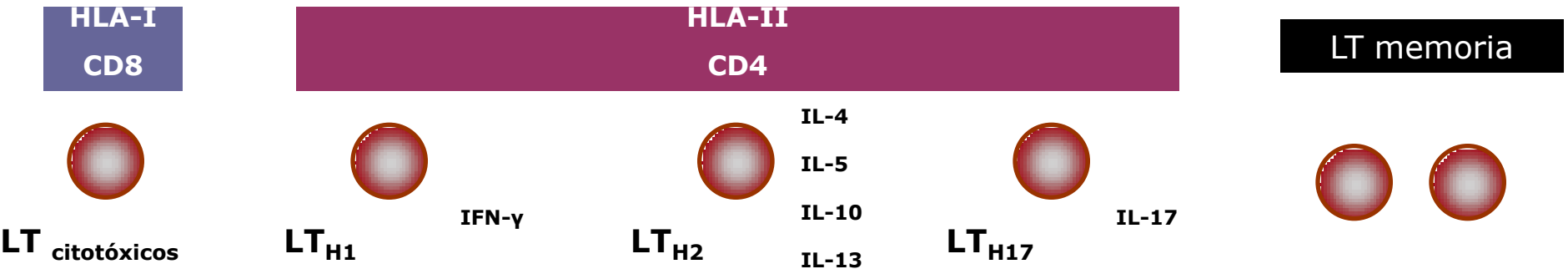


MECANISMOS EFECTORES

ACTIVACION CELULAS T



Células efectoras



ACTIVACION CELULAS B

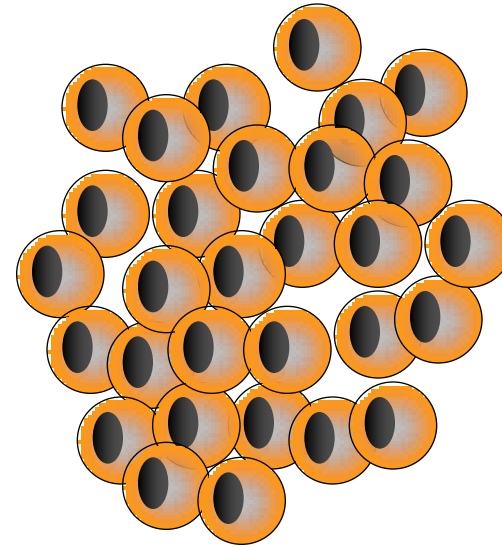
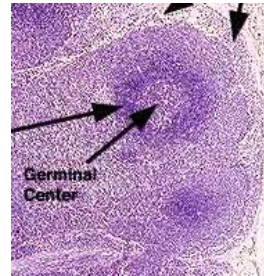
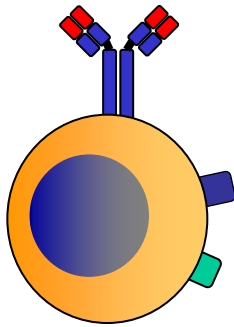
Ag T-dependientes

LT_H

Ag T-independientes

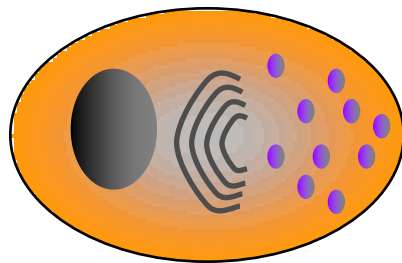
Receptores C'

LINFOCITO B

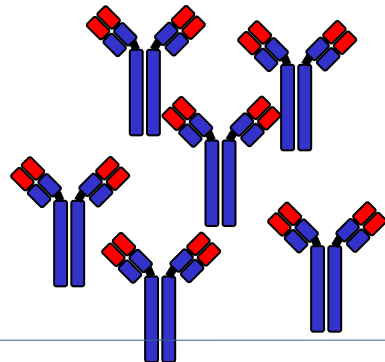


Proliferación Clonal

Células efectoras



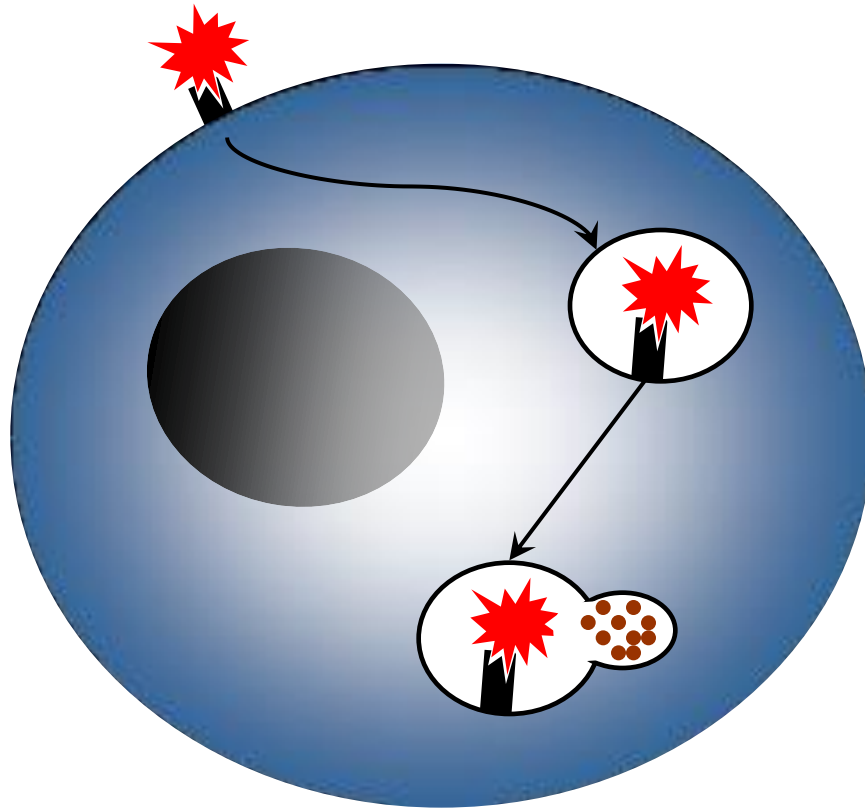
Célula plasmática



LB memoria



1. Fagocitosis y destrucción de microorganismos.



Fagolisosomas.

Enzimas lisosomales

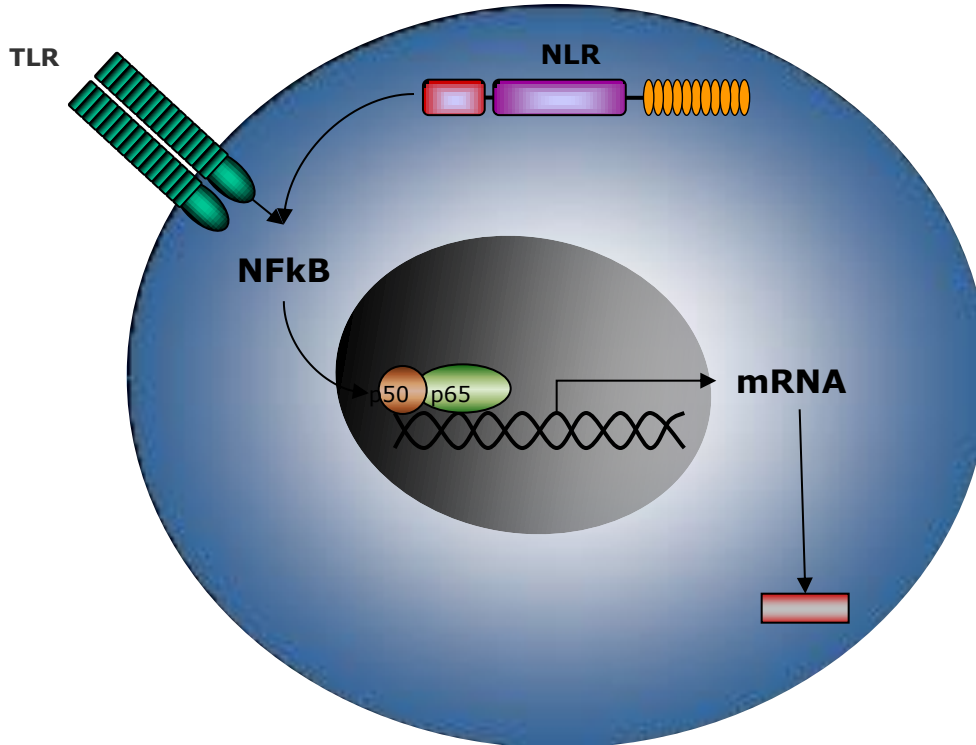
**Reactive oxygen intermediates
(Radicales libres del oxígeno).**

Reactive nitrogen intermediates.

Oxido nítrico.

1. Fagocitosis y destrucción de microorganismos.

2. Inflamación.



Citoquinas pro-inflamatorias

IL-1 β , IL-18.

Pro-citoquinas

IL-1 α

IL-6

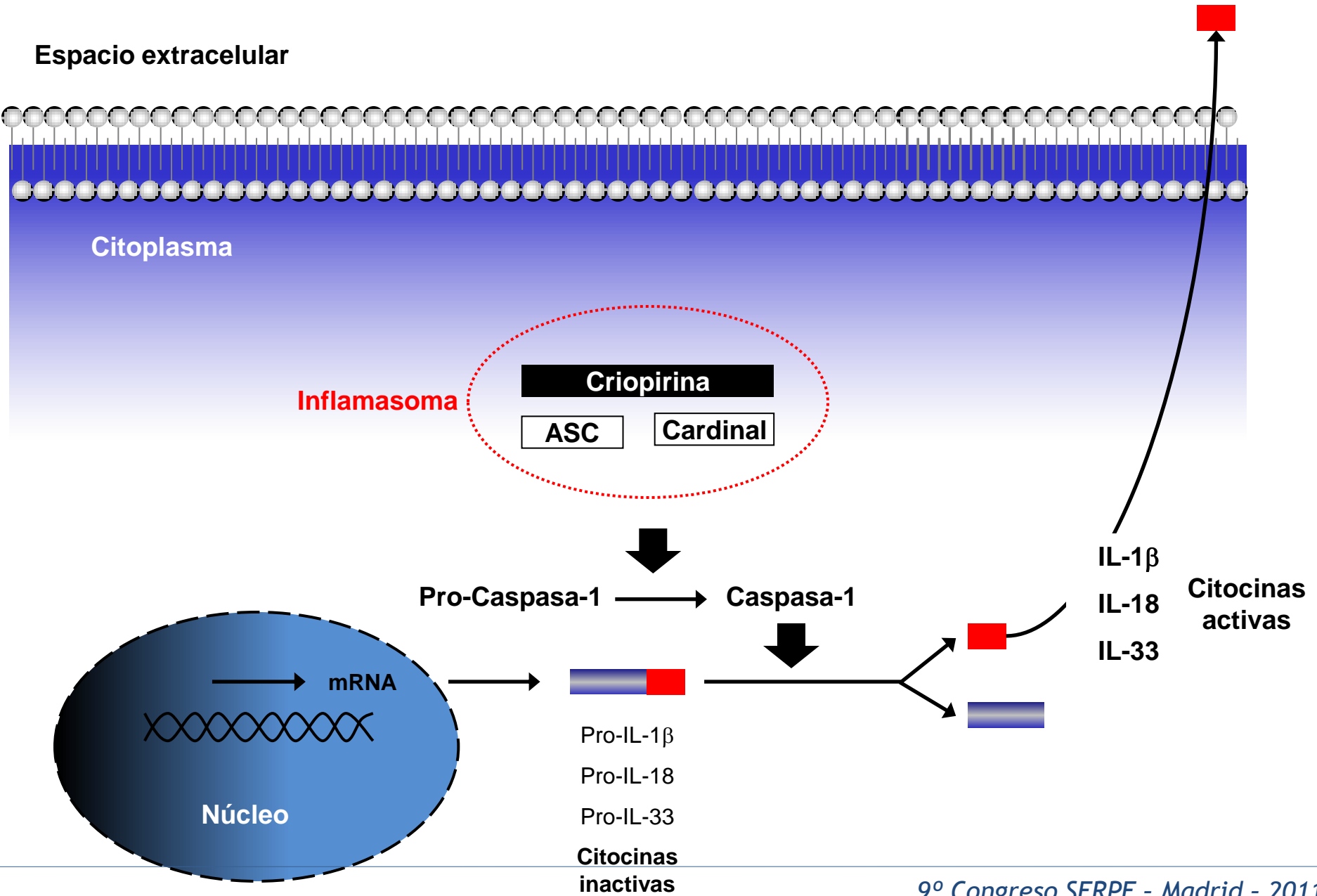
TNF

Citoquinas anti-inflamatorias

IL-1Ra

IL-10

TGF β



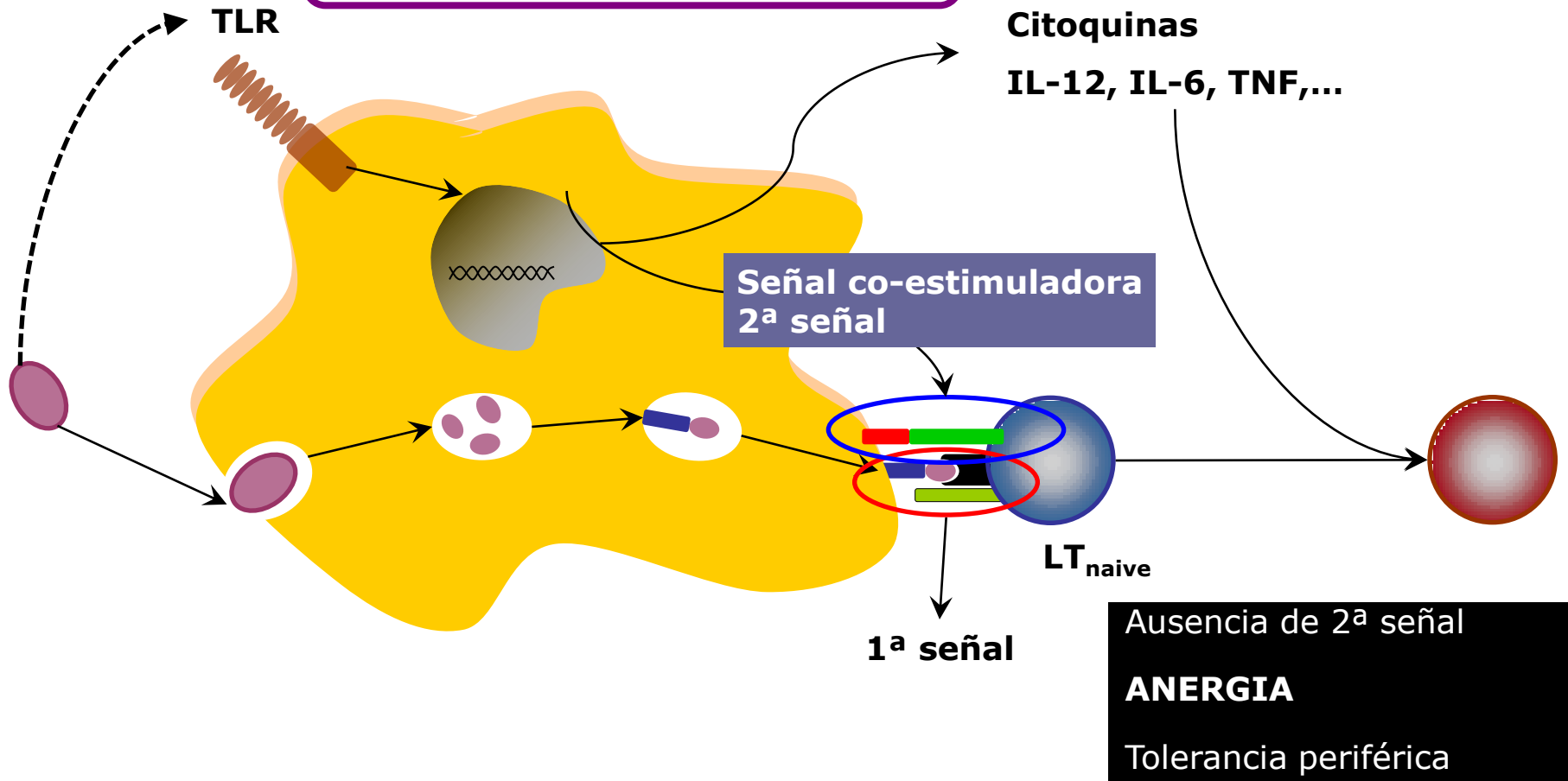
1. Fagocitosis y destrucción de microorganismos.
2. Inflamación.

3. Colaboración en el desarrollo de la respuesta inmune adquirida.

- Segunda señal.
- Reconocimiento de lo extraño.

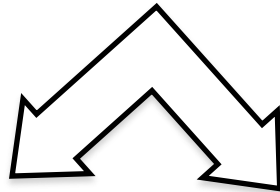


Inmunidad INNATA es crítica para la respuesta inmune ADQUIRIDA



DEFECTO

Inmunodeficiencias



Innata

Adquirida

Deficiencias de células

Kostmann
Neutropenias hereditarias

Disfunción celular

CGD
Sd. Hemofagocíticos

Deficiencias moléculas

Deficiencia IRAK4
Deficiencia MyD88
Deficiencia TLR3

Deficiencias de células

SCID
Enf de Bruton

Disfunción celular

Wiskott-Aldrich

Deficiencias moléculas

Deficiencia IL12RB1
Deficiencia receptor IFN

DISREGULACION

Innata

Adquirida

**Enfermedades
autoinflamatorias**

**Enfermedades
Autoinmunes**

Alergia