

# **Asignatura Inmunología**

**Seminario 1: Respuesta inmune  
innata**

**Parte 1**

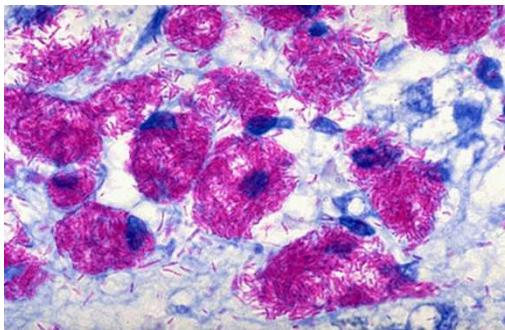
**Año: 2017**

# Microorganismos y organismos patogénicos

Bacterias

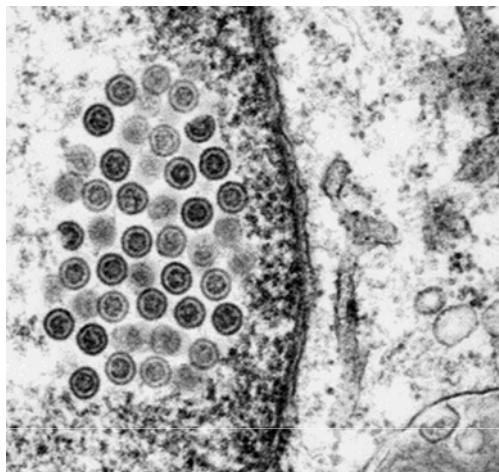


Pneumococo (extracellular)

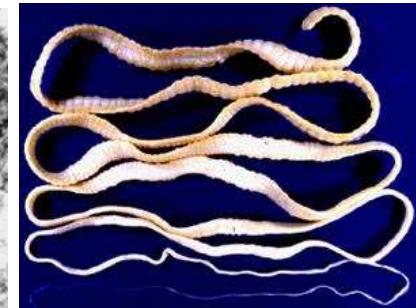


M. tuberculosis (intracellular)

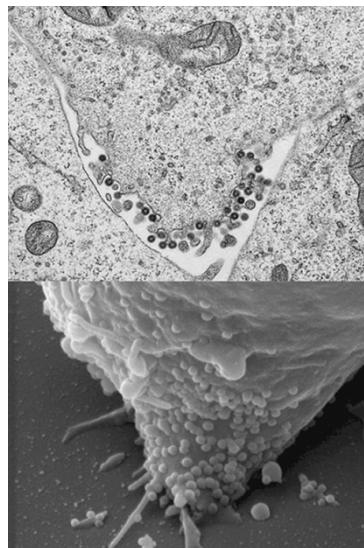
Virus



Multicelulares y unicelulares



Parásitos



Hongos



*Candida albicans*

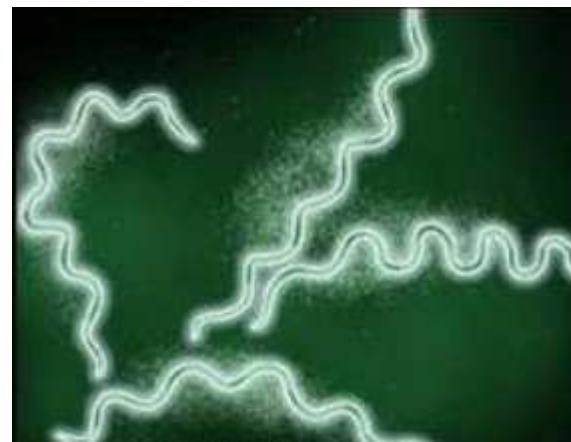
**Debido a las diferencias en sus ciclos de vida y  
ciclos replicativos  
el sistema inmune debe desarrollar estrategias  
distintas para hacer frente a infecciones con tal  
variedad de organismos**

# Conceptos a considerar en estas clases

## Microorganismos

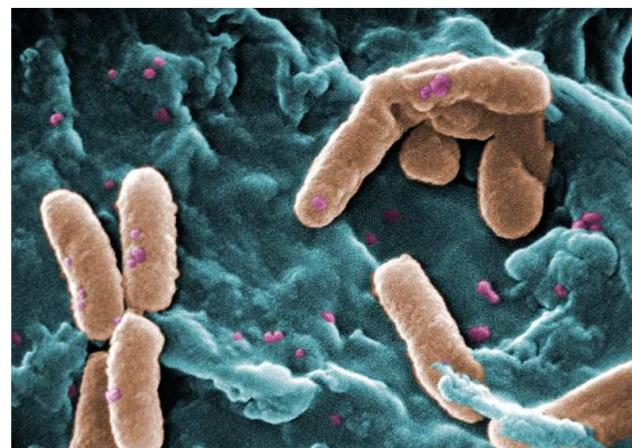
**Patógenos primarios:**  
suelen causar enfermedad

**Ejemplo: bacteria *Treponema pallidum* → sífilis**



**Patógenos oportunistas:**  
**Ocasionalmente causan enfermedad en huéspedes susceptibles**  
**(pacientes inmunodeficientes o que presenten**  
**otros factores de riesgo)**

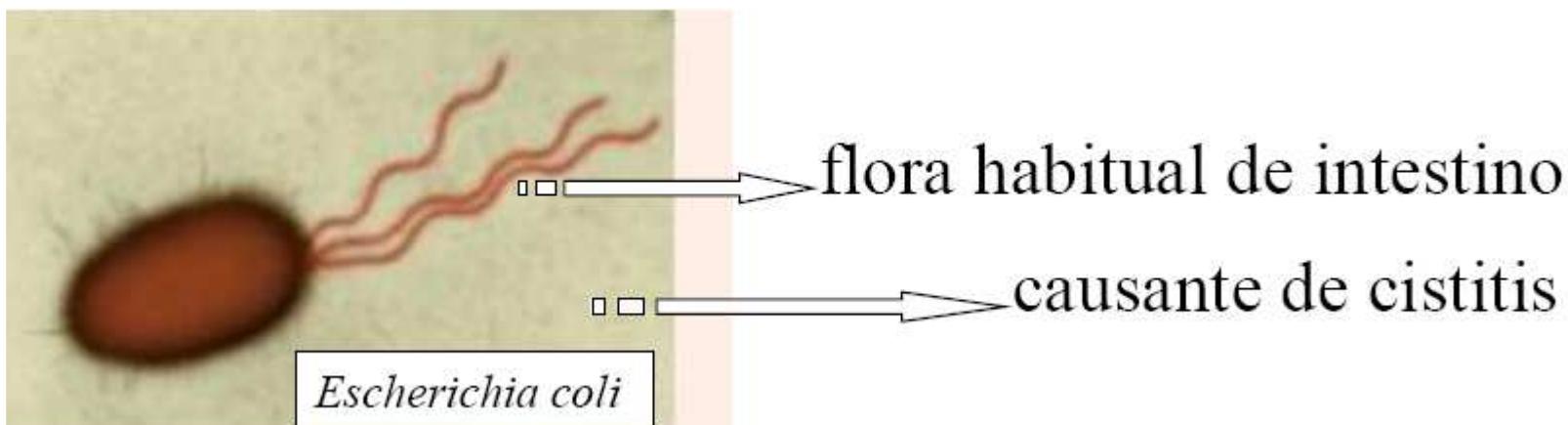
**Ejemplo: *Pseudomonas aeruginosa* → neumonías**



# Microorganismos

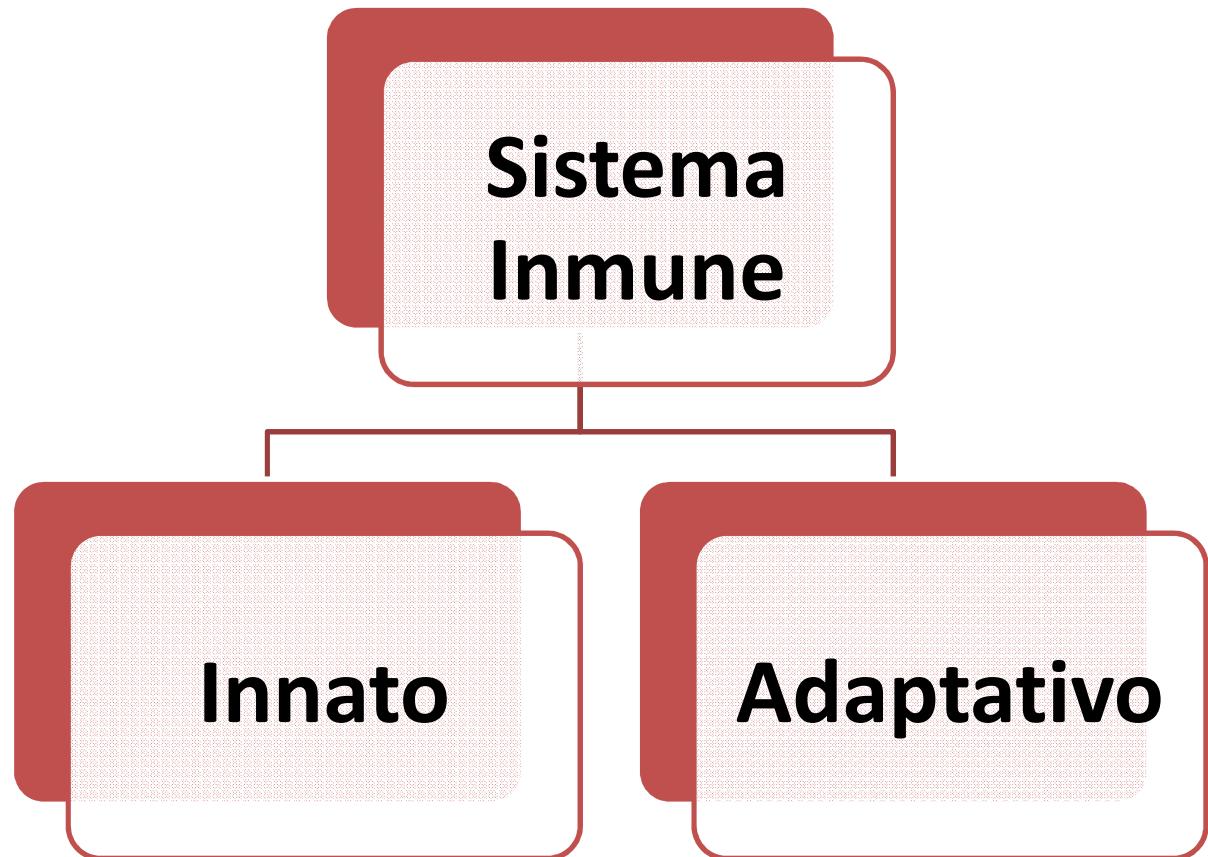
**Flora normal:**  
Residente en diferentes órganos  
No suele causar enfermedad

**Ejemplo:  $10^{14}$  bacterias en el tracto digestivo,  
pertenecientes a más de 500 especies diferentes**



# Consecuencias de una infección

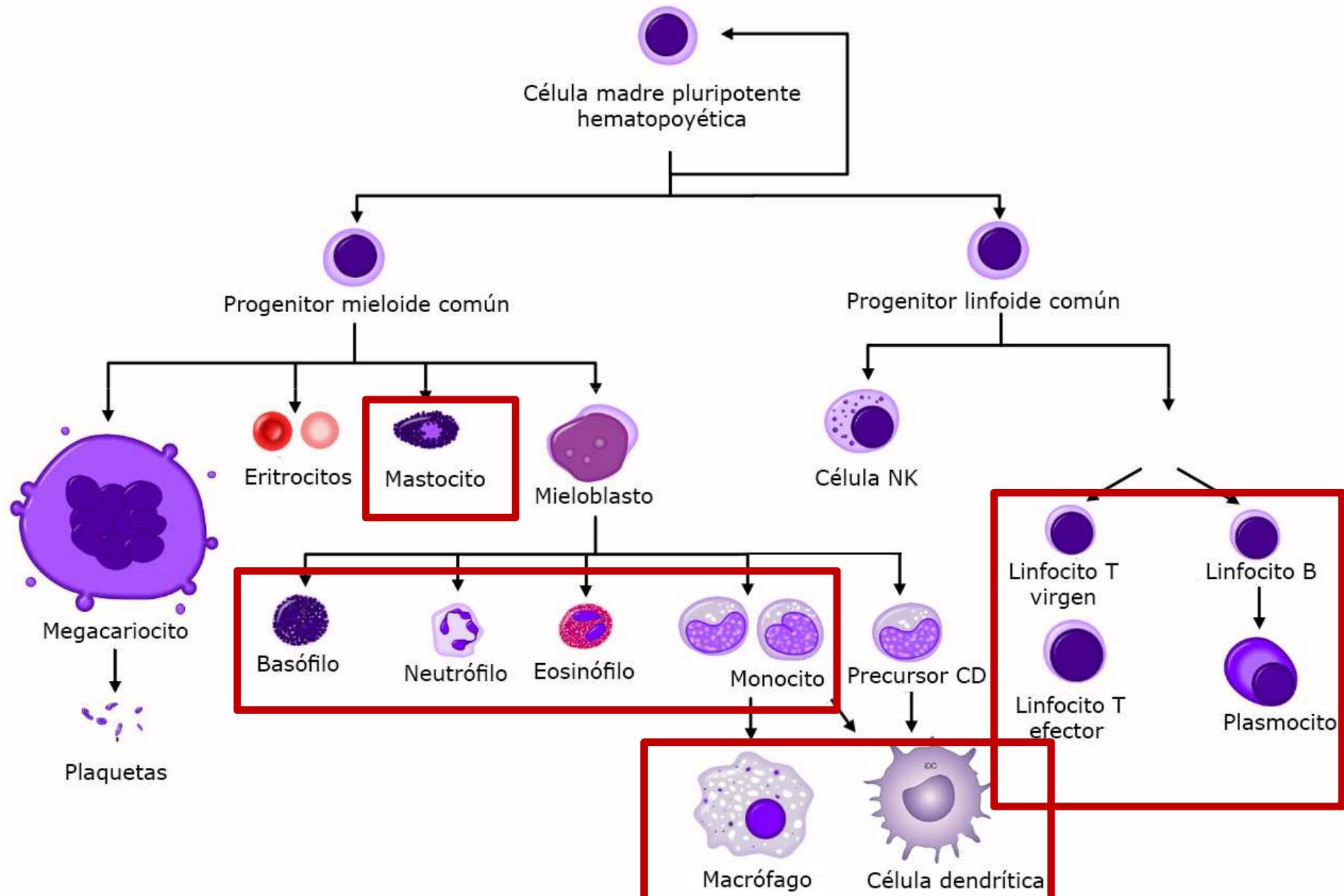




# Células que intervienen en la respuesta inmune

- **Leucocitos**
- Células parenquimatosas
- Células endoteliales
- Células epiteliales

# Origen de los leucocitos



# La respuesta inmune innata NO sólo involucra la participación de leucocitos

---

## Componentes celulares

- Neutrófilos
- Monocitos/Macrófagos
- Mastocitos /Basófilos
- Eosinófilos
- Células NK
- **Células dendríticas mieloides**
- Células dendríticas plasmacitoides
- Células epiteliales
- Células endoteliales
- Células parenquimatosas

## Componentes humorales

- Sistema complemento
- Proteínas de fase aguda
- Citoquinas
- Quimiocinas
- Mediadores lipídicos

# Estrategias de reconocimiento de las células de la inmunidad innata

---

- Receptores de reconocimiento de patrones: reconocen motivos moleculares conservados (PAMP)
- Receptores para el fragmento Fc de la IgG
- Receptores para complemento

# **Receptores de reconocimientos de patrones (RRP)**

la herramienta central de la cual se valen las células de la inmunidad innata para reconocer a los microorganismos y sus componentes

# **¿Qué reconocen los RRP?**

---

**PAMP: patrones moleculares  
asociados a patógenos**

# Características de los PAMP

---

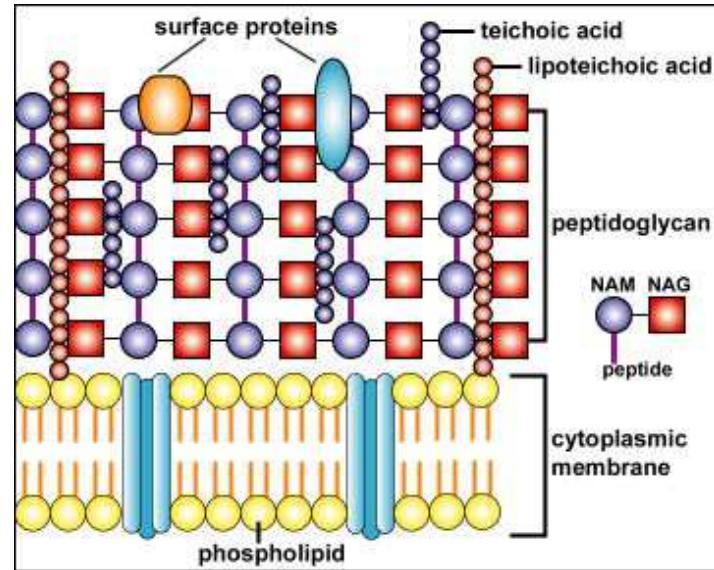
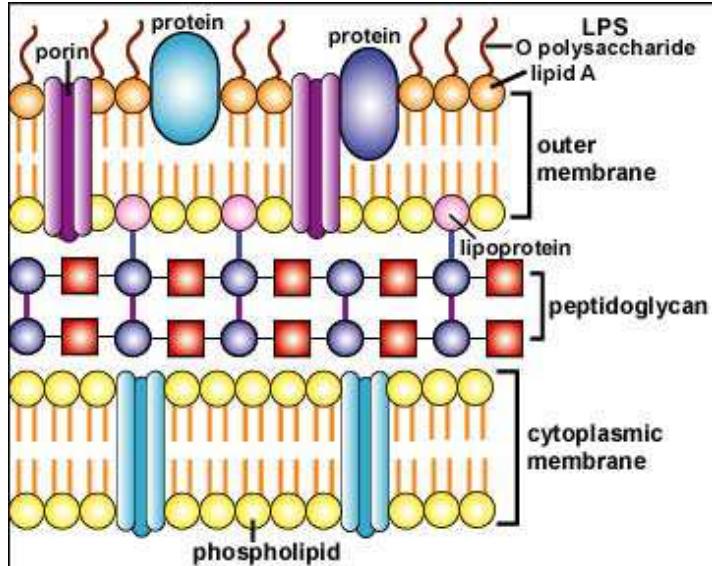
- son patrimonio de los microorganismos pero **NO** de sus hospedadores
- son esenciales para la sobrevida o patogenicidad del microorganismo, por lo cual están conservados evolutivamente
- son estructuras invariantes compartidas por clases enteras de patógenos

# Algunos ejemplos de PMAP

---

- LPS
- Peptidoglicano
- Ácido lipoteicoico
- manosa de oligosacáridos microbianos
- ADN conteniendo motivos CpG no metilados
- ARN doble cadena
- Flagelina
- otros

# Principales PAMP bacterianos y virales



# Familias de RRP que se expresan en membranas o en el citoplasma

Receptores de reconocimiento de patrones		
TLR	Receptores tipo Toll	TLR1-10
NLR	Receptores tipo NOD	NOD1, NOD2, NLRP3, NLRC4, AIM2, etc
RLR	Receptores tipo RIG	RIG-I, MDA5
CLR	Receptores como lectina tipo C	Receptor de manosa, Dectina-1, MINCLE
SR	Receptores Scavenger	SR-A1, SR-A2, MARCO

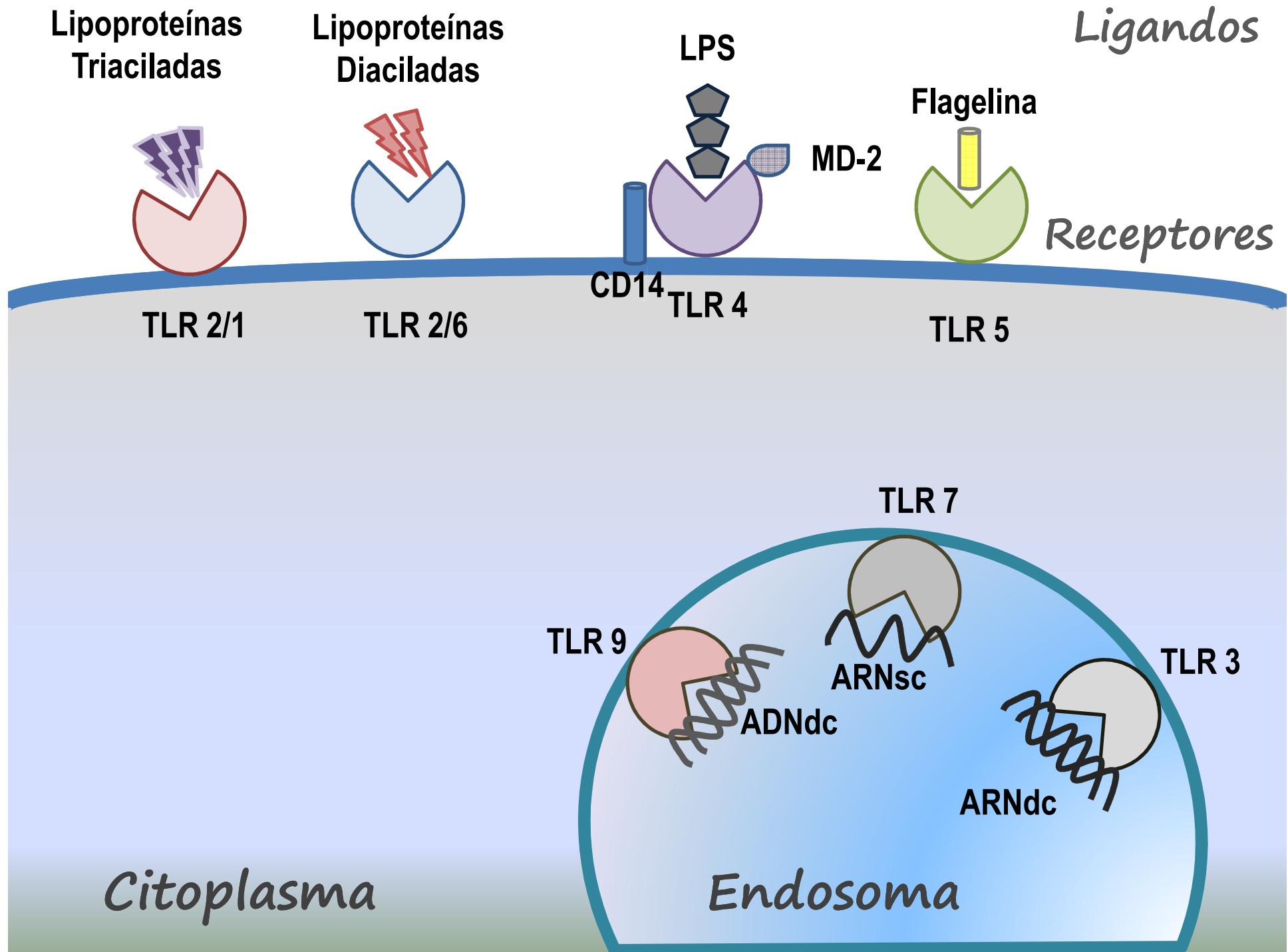
**RRP para ácidos nucleicos que pertenecen a distintas familias o que aún no han sido incluidos en una familia en particular**

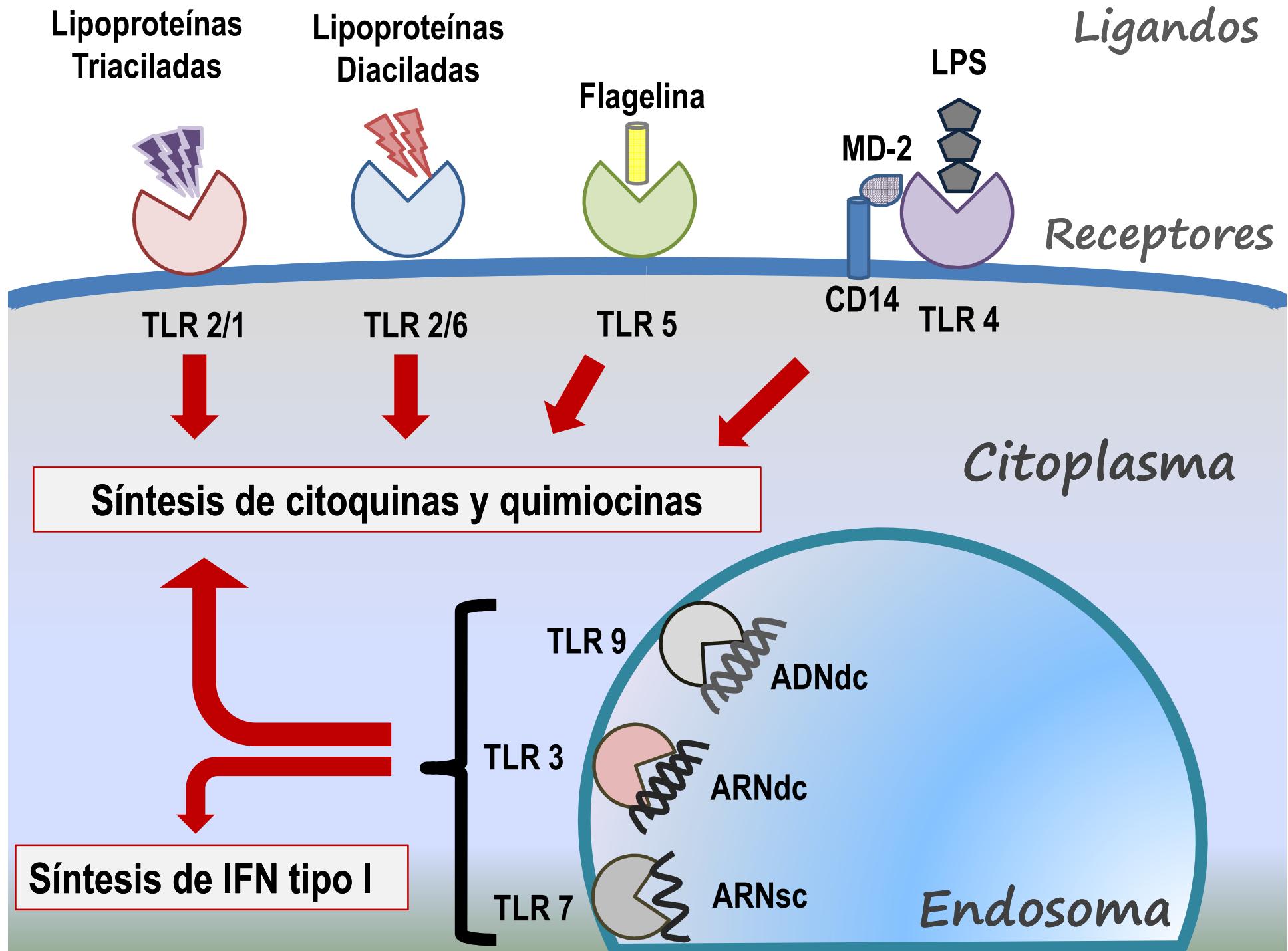
Rc-ADN	Receptores para ADN	DAI, <b>AIM2</b> , ARN PolIII, IFI16, etc
--------	---------------------	---

# 1- RECEPTORES TIPO TOLL (TLRs)

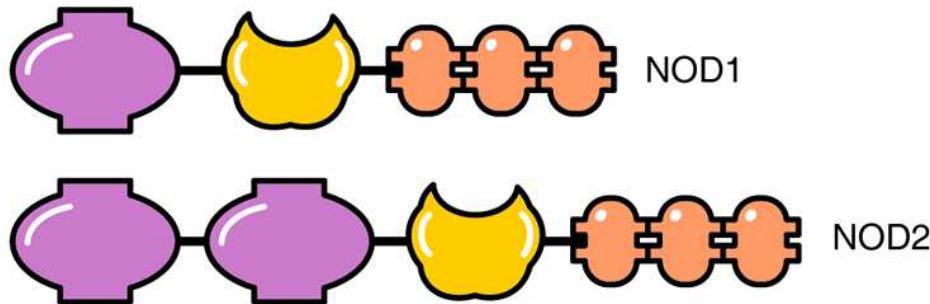
10 receptores diferentes  
en humanos

<b>¿Dónde se ubican?</b>	Algunos en membrana plasmática. Otros en endosomas
<b>¿Qué reconocen?</b>	PAMPs (LPS, lipoproteínas, flagelina, ADN CpG, ARNsc y dc)  DAMPs (HMGB1, Heat shock proteins, productos fragmentación de ác. Hialurónico, ácidos nucleicos, etc)
<b>Receptores</b>	TLR1, TLR2/TLR1, TLR2/TLR6, TLR3, TLR5, TLR7, TLR8, TLR9, TLR10
<b>¿Qué respuestas median?</b>	No son endocíticos. Al reconocer a sus ligandos promueven la activación de vías transduccionales que conducen a la producción de citoquinas, quimiocinas, interferones de tipo I o productos de actividad anti-microbiana.



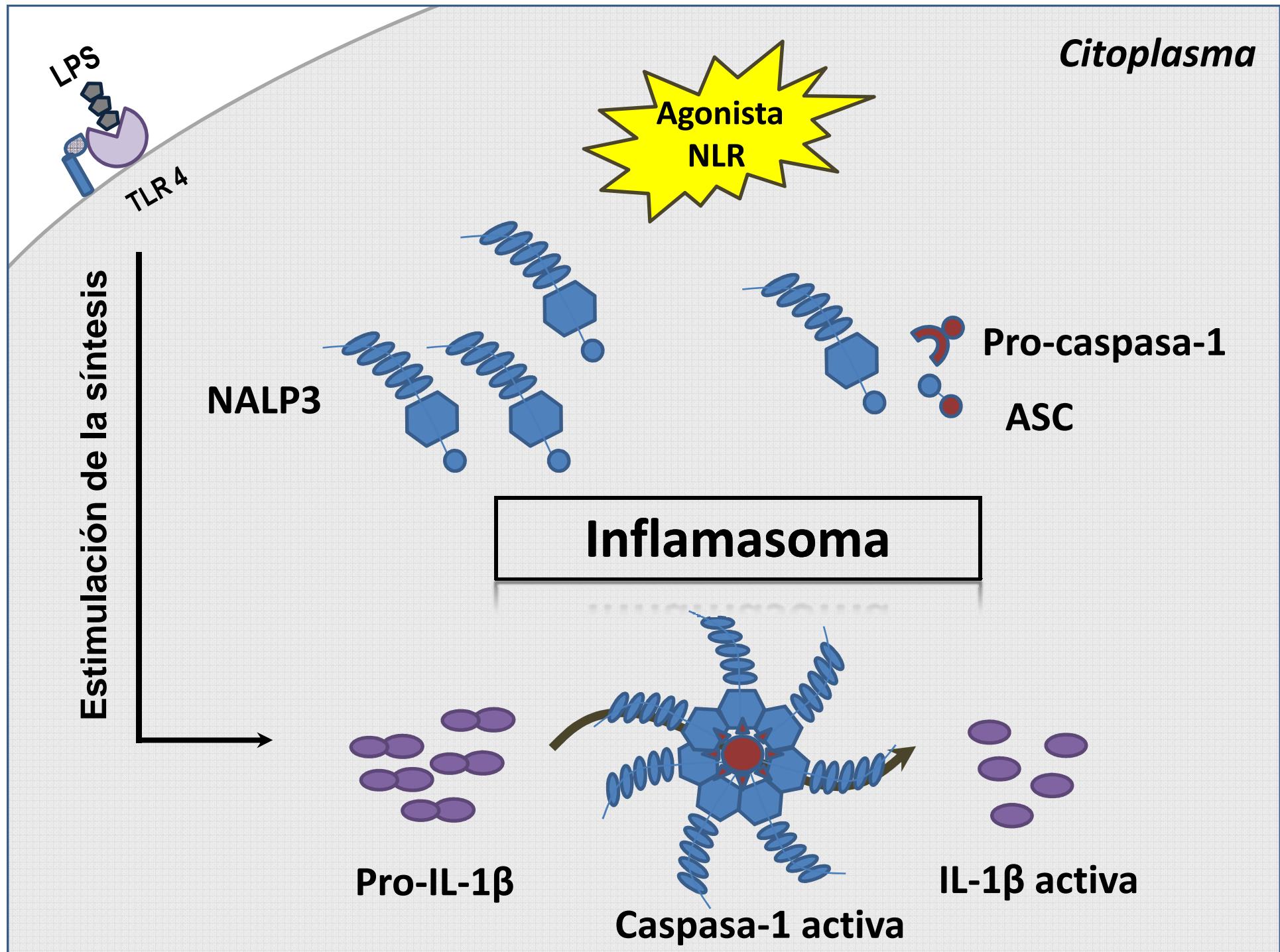


## 2- RECEPTORES TIPO NOD (NLRs)



23 receptores diferentes que se agrupan dentro de cinco grandes sub-familias.

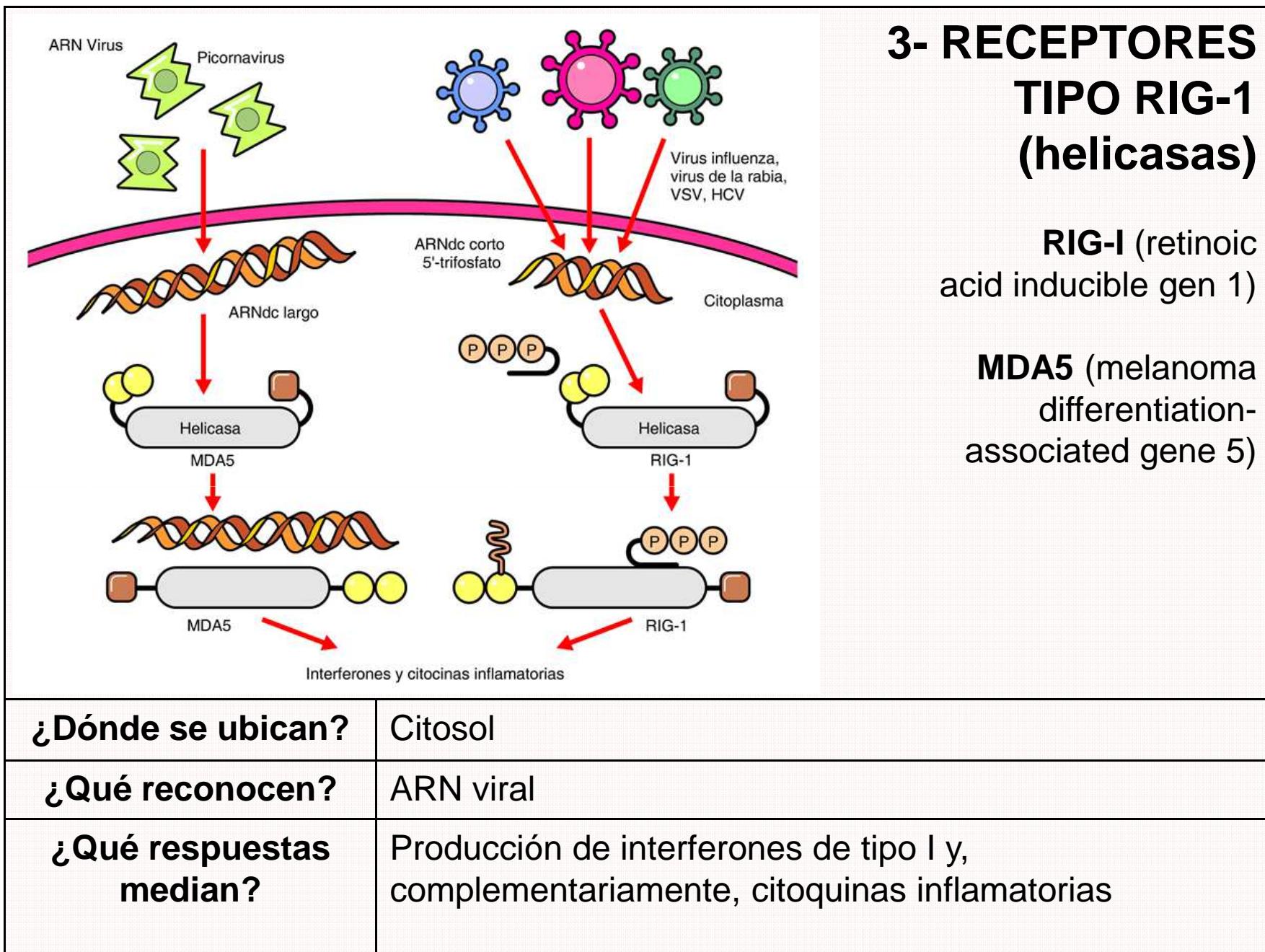
<b>¿Dónde se ubican?</b>	Citosol
<b>¿Qué reconocen?</b>	PAMPs (Peptidoglicano, Flagelina, Muramildipéptido, ADN dc)  DAMPs (ATP, Cristales de ácido úrico, contaminantes ambientales como asbestos o sílica, sales de aluminio)
<b>Algunos ejemplos</b>	NOD1, NOD2, NLRP3, NLRC4, AIM2
<b>¿Qué respuestas median?</b>	No son endocíticos Al reconocer a sus ligandos promueven la activación de vías transduccionales o bien participan en la formación de inflamasomas. Esto permite la producción de citoquinas, quimiocinas o productos de actividad anti-microbiana.



### 3- RECEPTORES TIPO RIG-1 (helicasas)

**RIG-I** (retinoic acid inducible gen 1)

**MDA5** (melanoma differentiation-associated gene 5)



**¿Dónde se ubican?**

Citosol

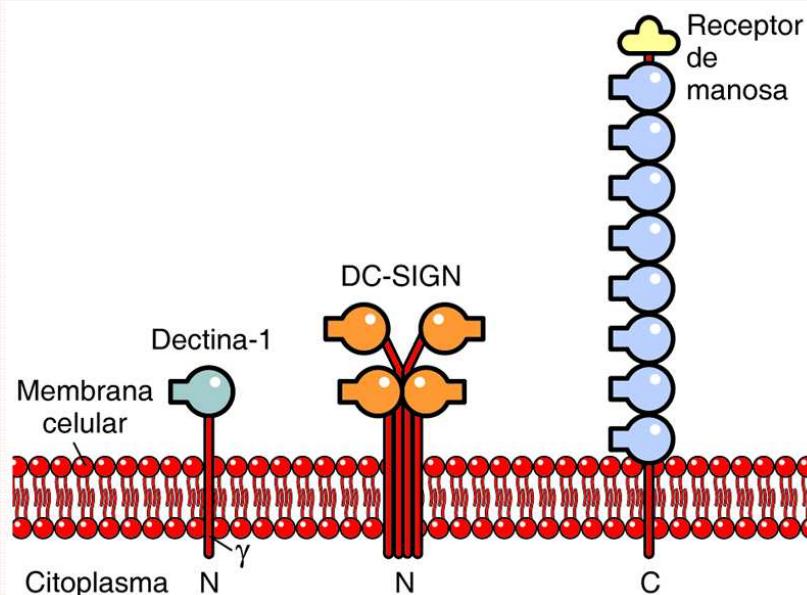
**¿Qué reconocen?**

ARN viral

**¿Qué respuestas median?**

Producción de interferones de tipo I y, complementariamente, citoquinas inflamatorias

## 4- RECEPTORES de LECTINA tipo C

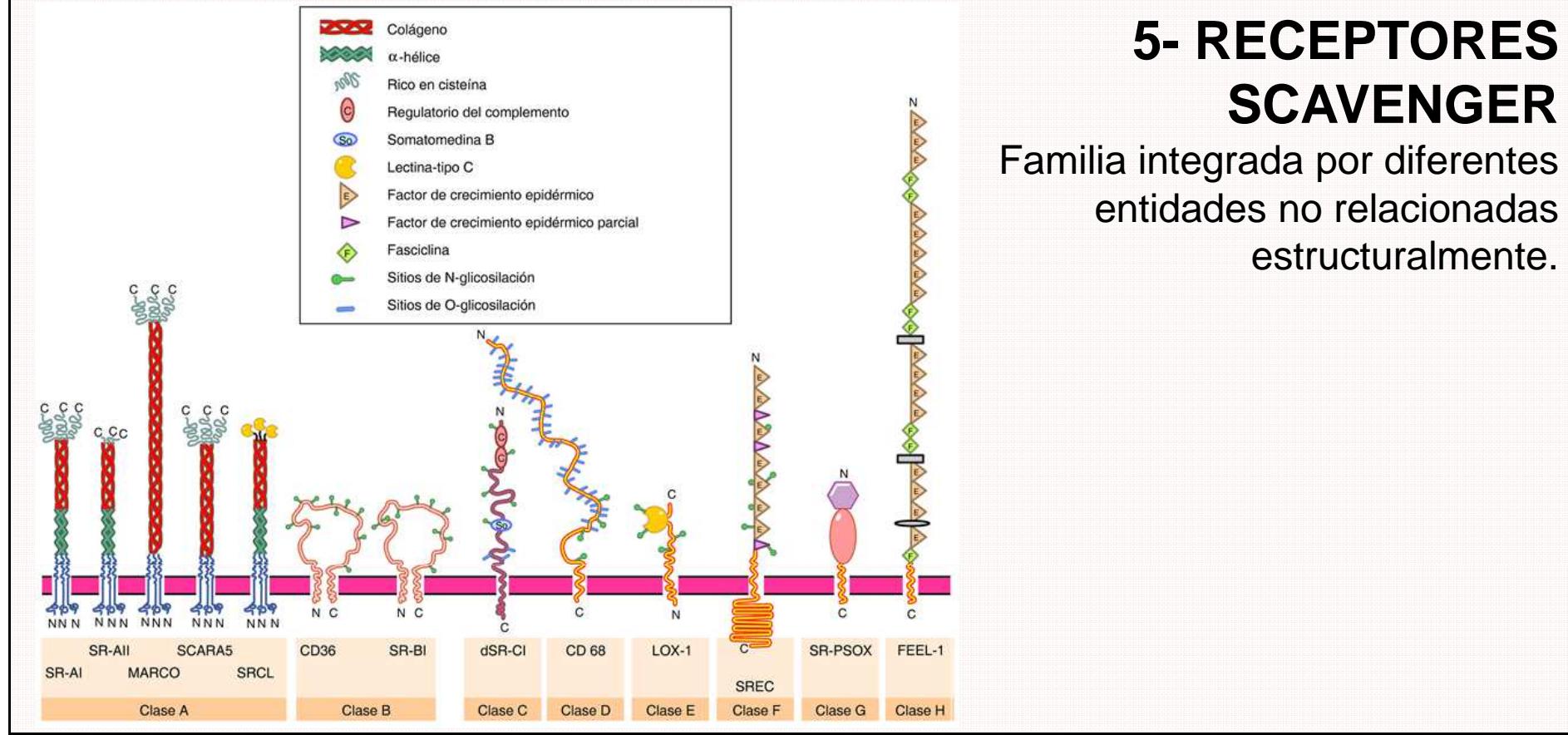


Comprende en el humano más de 10 entidades diferentes (receptor de manosa, DC-SIGN, etc.)

<b>¿Dónde se ubican?</b>	Pueden presentarse como proteínas de transmembrana o ser secretadas como proteínas solubles (colectinas)
<b>¿Qué reconocen?</b>	Reconocen motivos de carbohidratos que no suelen estar presentes en los hidratos de carbono expresados por las células del huésped. Particularmente, motivos ricos en manosa, fucosa y $\beta$ -glucano.
<b>¿Qué respuestas median?</b>	Muchos median la endocitosis de los microorganismos y sus componentes y activan diferentes respuestas celulares.

## 5- RECEPTORES SCAVENGER

Familia integrada por diferentes entidades no relacionadas estructuralmente.



¿Dónde se ubican?	Membrana celular
¿Qué reconocen?	Reconocen un grupo heterogéneo de ligandos: entre ellos, LDL modificada (oxidada u acetilada), diferentes componentes microbianos y células apoptóticas.
¿Qué respuestas median?	Median la activación de diferentes respuestas celulares. Algunos son endocíticos.

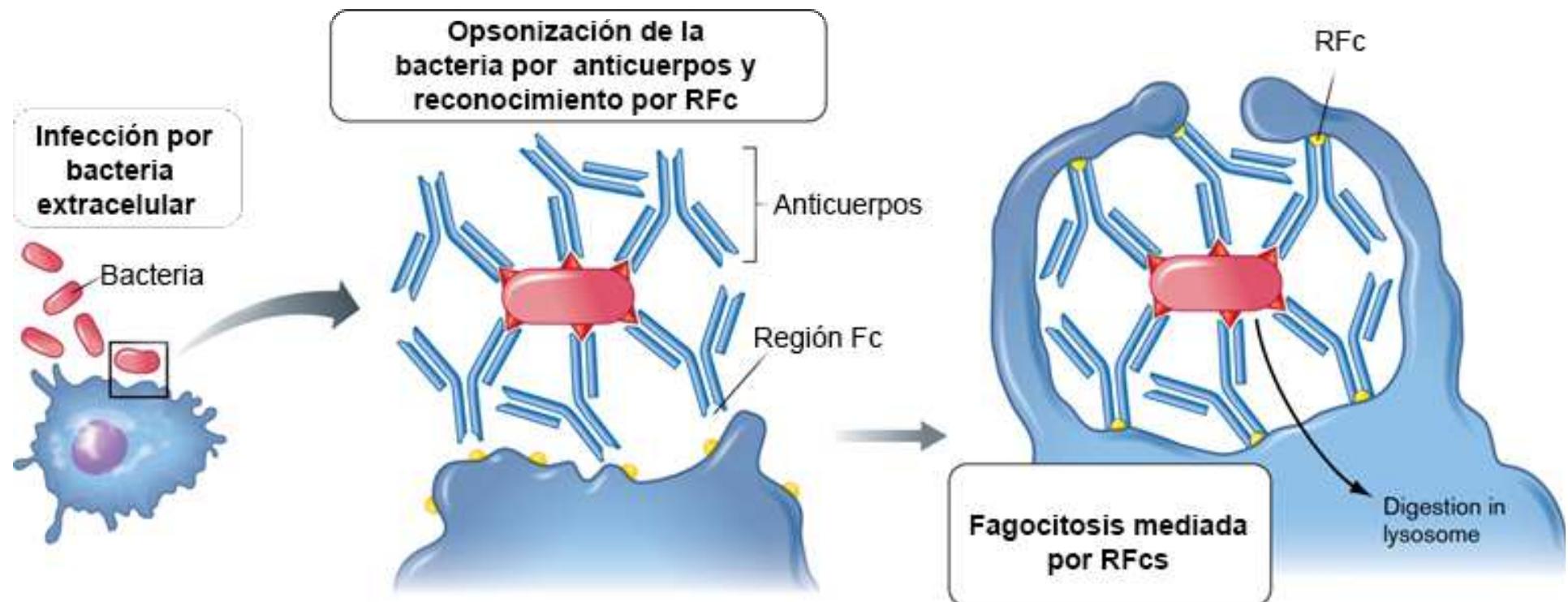
# **Algunos RRP ejercen sus funciones en el medio extracelular**

<b>RRP secretados al medio extracelular</b>	
Colectinas	Lectina de unión a manosa (MBL) Surfactantes pulmonares SP-A y SP-D
Pentraxinas	Proteína C reactiva, Proteína amiloide sérica
Ficolinas	Ficolinas L y H

RRP	Localización	Ligando	Origen del ligando
<b>TLR</b>			
TLR1	Membrana plasmática	Lipoproteínas triaciladas	Bacteriano
TLR2 (dimeriza con TLR1 o con TLR6 y modifica el reconocimiento)	Membrana plasmática	Lipoproteínas	Bacteriano
TLR3	Endolisosoma	ARNdc	Viral
TLR4	Membrana plasmática	LPS	Bacteriano
TLR5	Membrana plasmática	Flagelina	Bacteriano
TLR6	Membrana plasmática	Lipoproteínas diaciladas	Bacteriano
TLR7 y TLR8	Endolisosoma	ARNss	Viral/ Bacteriano Propio
TLR9	Endolisosoma	Motivos CpG no metilados	Bacteriano/ Viral Protozoos/Propio
TLR10	Endolisosoma	Desconocido	
<b>RLR</b>			
RIG-I	Citoplasma	ARNdc corto, ARNdc con extremo 5'-trifosfato	Viral
MDA5	Citoplasma	ARNdc largo	Viral
LGP2	Citoplasma	Desconocido	Viral
<b>NLR</b>			
NOD1	Citoplasma	Ácido diaminopimélico	Bacteriano
NOD2	Citoplasma	Muramildipéptido	Bacteriano
NLRC4	Citoplasma	Flagelina	Bacteriano
<b>CLR</b>			
Dectin-1	Membrana plasmática	Beta-glucano	Fúngico
Dectin-2	Membrana plasmática	Beta-glucano	Fúngico
MINCLE	Membrana plasmática	SAP130	Fúngico/ Propio

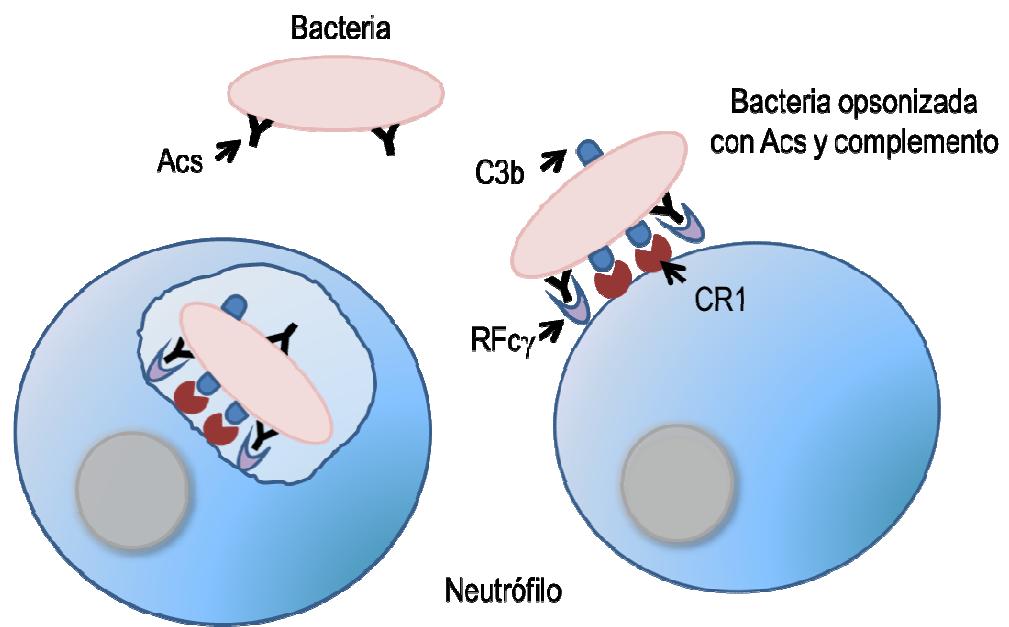
# Receptores para Fc de IgG (RFc $\gamma$ )

- RFc $\gamma$ I (CD64)
- RFc $\gamma$ II (CD32)
- RFc $\gamma$ III (CD16)



# Receptores para componentes del complemento

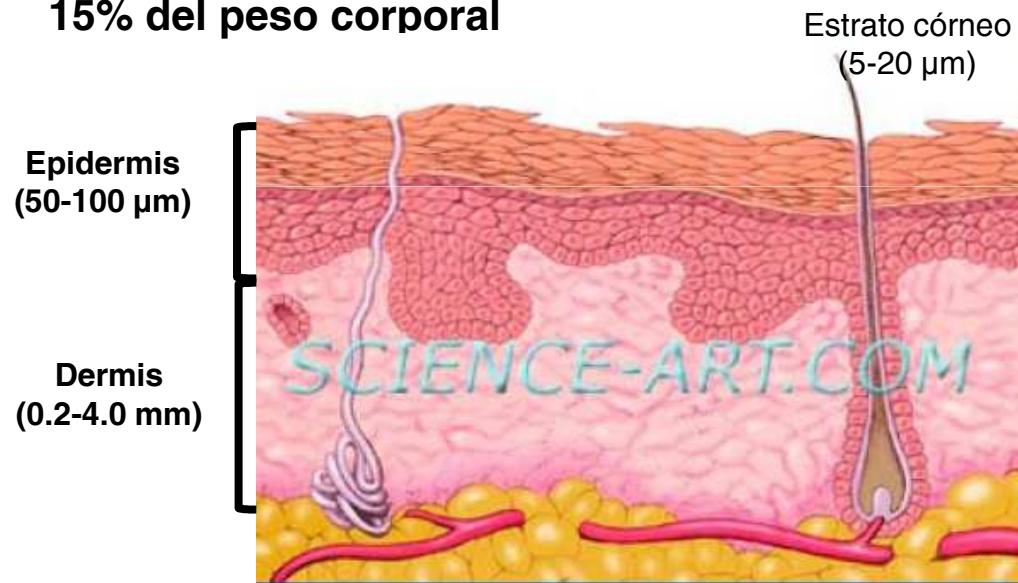
- CR1 (CD35): Une partículas opsonizadas con C3b, MBL-, C1q y C4b
- CR2 (CD21): Une partículas opsonizadas con C3bi, C3d o C3dg
- CR3 (CD11b/CD18):Une partículas opsonizadas con C3bi
- CR4 (CD11c/CD18): Une partículas opsonizadas con C3bi
- RC3a y RC5a: Une C3a y C5a



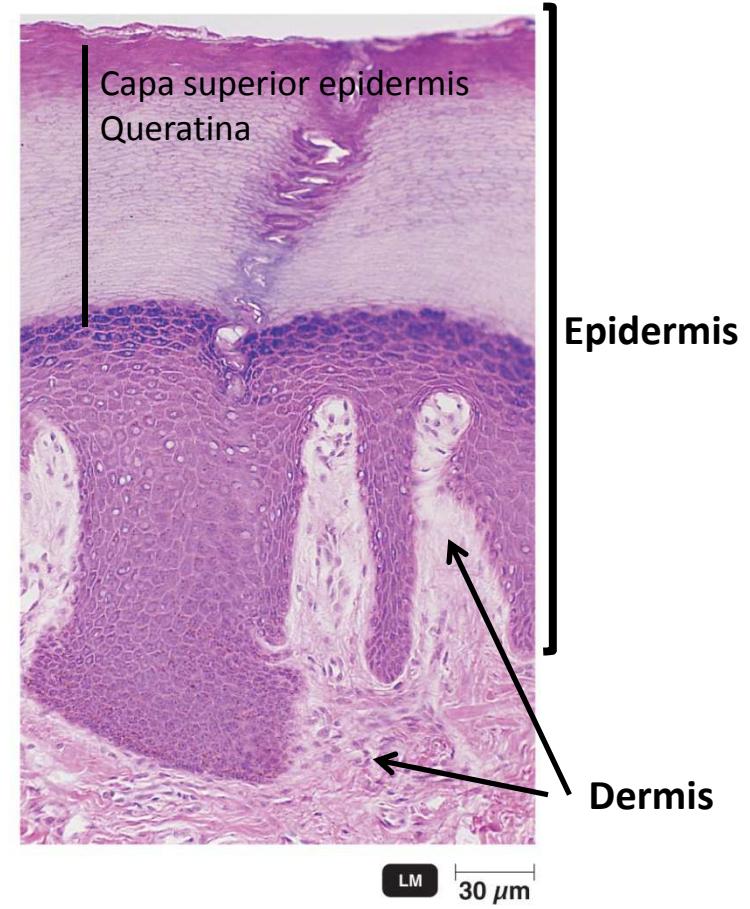
# Primera línea de defensa frente a infecciones

## Epitelios corporales: piel y mucosas

**2m<sup>2</sup> de superficie**  
**15% del peso corporal**

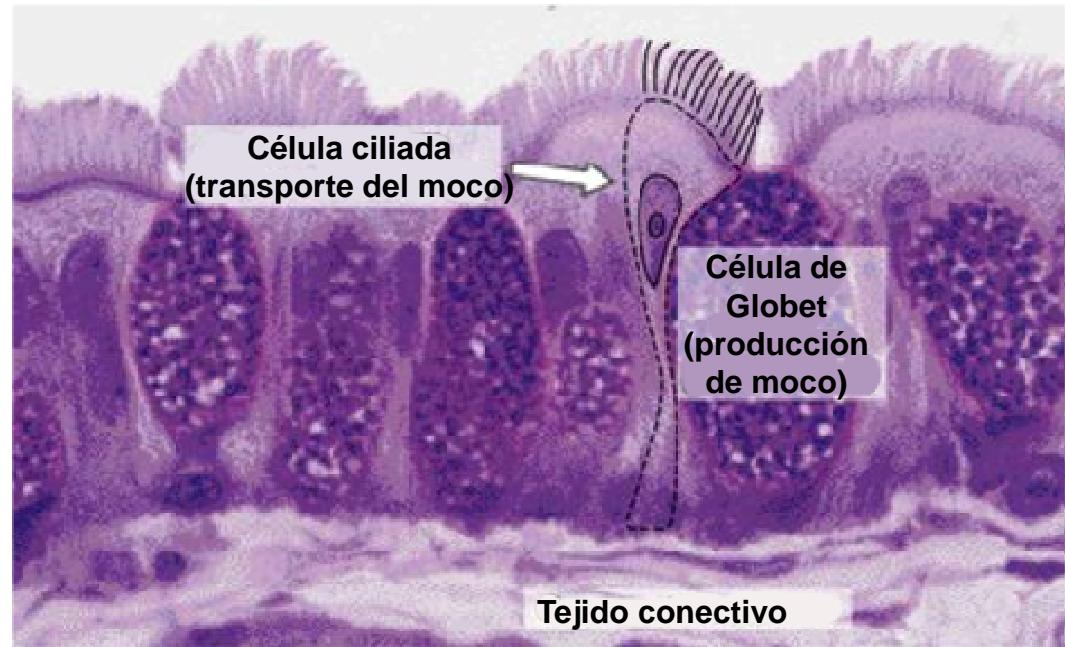


- Queratinocitos
- Células de Langerhans



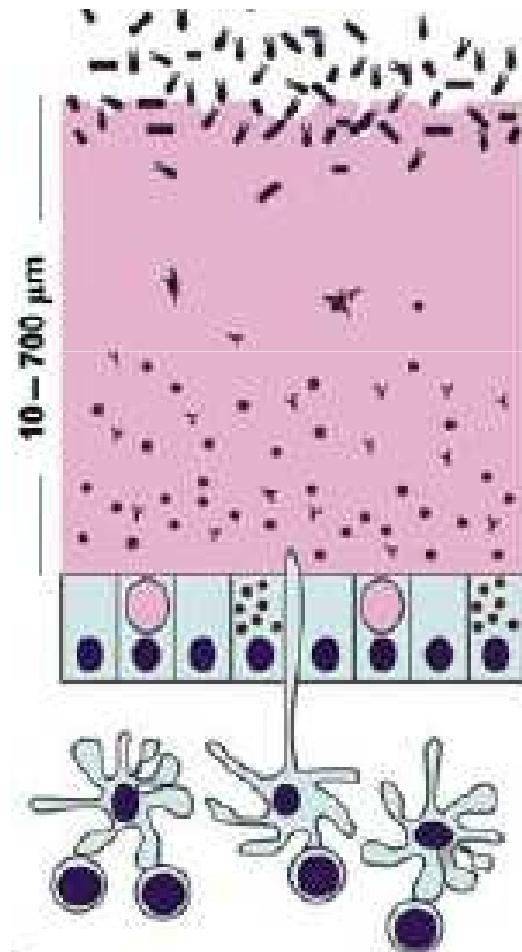
# Distintos mecanismos inmunes que previenen el establecimiento de un foco infeccioso en mucosas

- **Secreciones mucosas (moco)**: 10-700 µm de espesor dependiendo del tipo de epitelio
- **Factores químicos presentes en las secreciones mucosas**: péptidos antimicrobianos, lisozima, lactoferrina, etc.
- **Factores físicos**: descamación ( $10^{11}$  células/día sólo en intestino delgado), oscilaciones ciliares (tracto respiratorio), movimientos peristálticos (tracto GI), etc
- **Flora normal**
- **IgA secretoria**



# Funciones inmunes del moco

**Capa de moco: 10-700 µm de espesor dependiendo del tipo de epitelio**



1. **Dificulta el acceso de los patógenos al epitelio**
2. **“Barre” a los patógenos hacia el exterior**
3. **Bloquea moléculas empleadas por los patógenos para adherirse al epitelio**

# **¿Qué sucede si los microorganismos logran superar estas barreras?**

Se pone en marcha un proceso infeccioso. El huésped responde al proceso infeccioso.

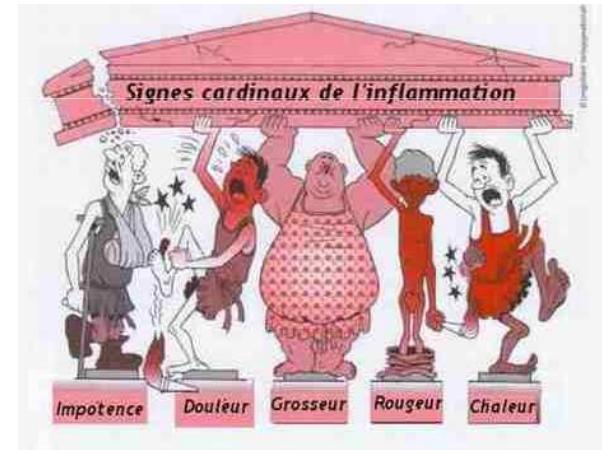
**¿Cuáles son los signos frente a una infección bacteriana, por ejemplo, en piel?**

Rubor, tumor, calor, dolor

**¿Qué es lo que causa esos signos?**



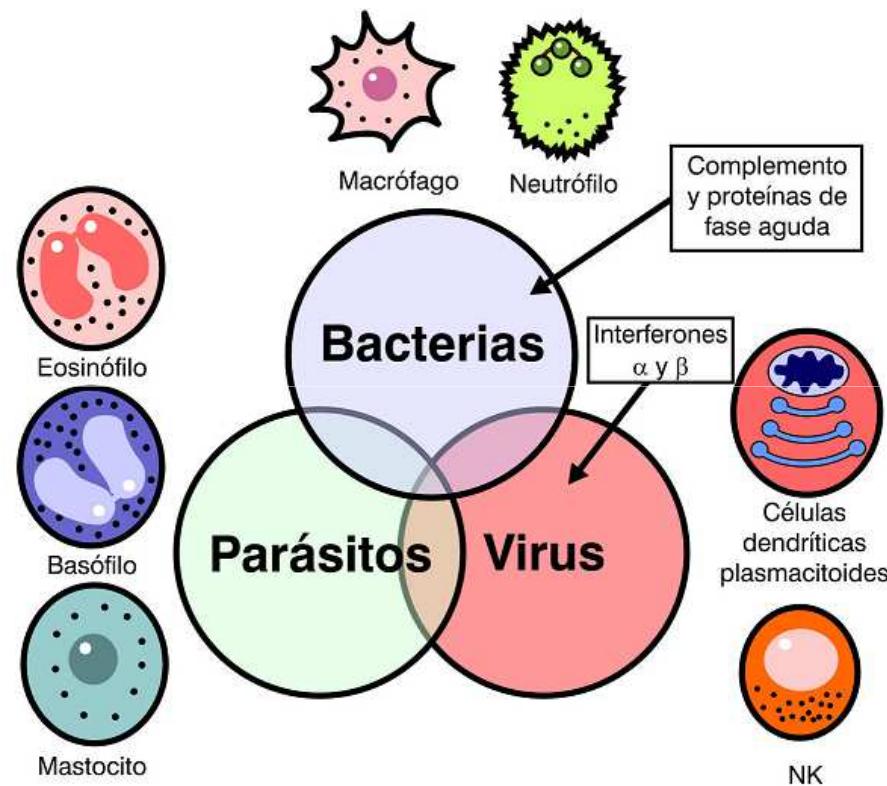
La respuesta innata desencadenada para contrarrestar esa infección



Las características de la respuesta innata desencadenada, dependerá de la naturaleza del microorganismo involucrado

- Infección bacteriana (con ciclo extracelular o intracelular)
- Infección viral
- Infección fúngica
- Infección parasitaria

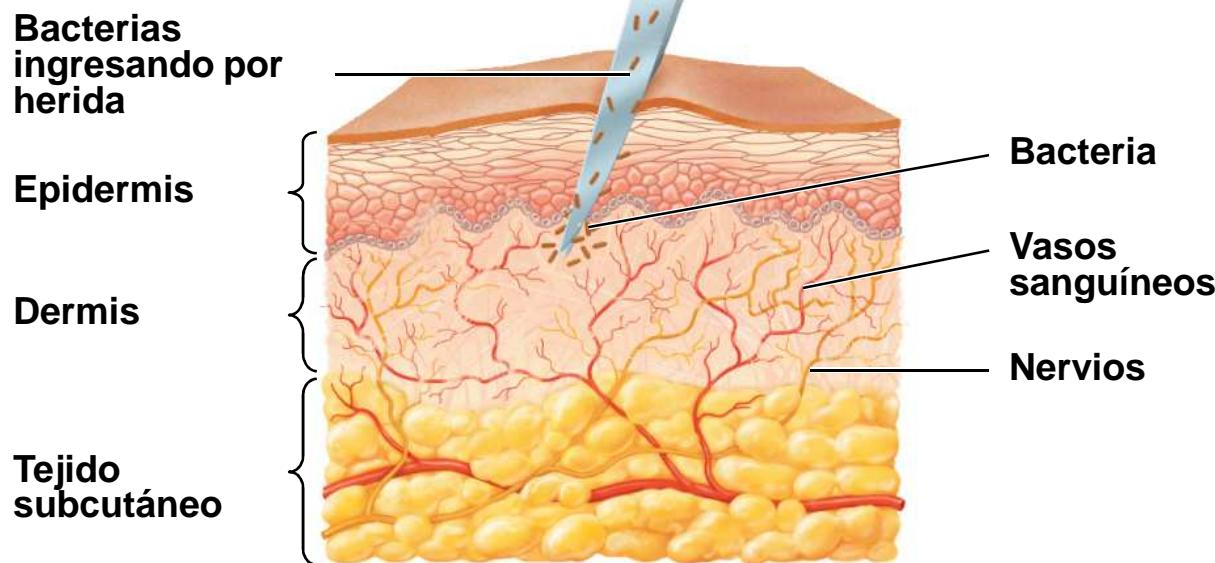
# Redundancia y especialización en la respuesta inmune innata anti-infecciosa



Defectos en distintos componentes del sistema inmune innato (al igual que ocurre con el adaptativo) determinan susceptibilidad a infecciones por distintos organismos

# **Respuesta innata ante una infección por una bacteria con ciclo extracelular**

**(a) Daño de tejido**

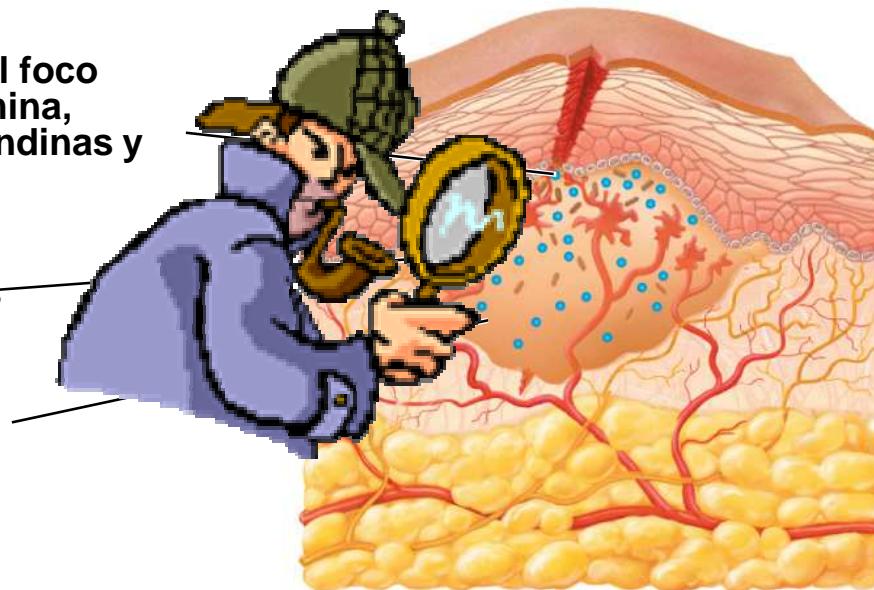


**(b) Vasodilatación e incremento de la permeabilidad de los vasos sanguíneos**

- 1 Factores liberados en el foco infeccioso como histamina, leucotrienos, prostaglandinas y citoquinas

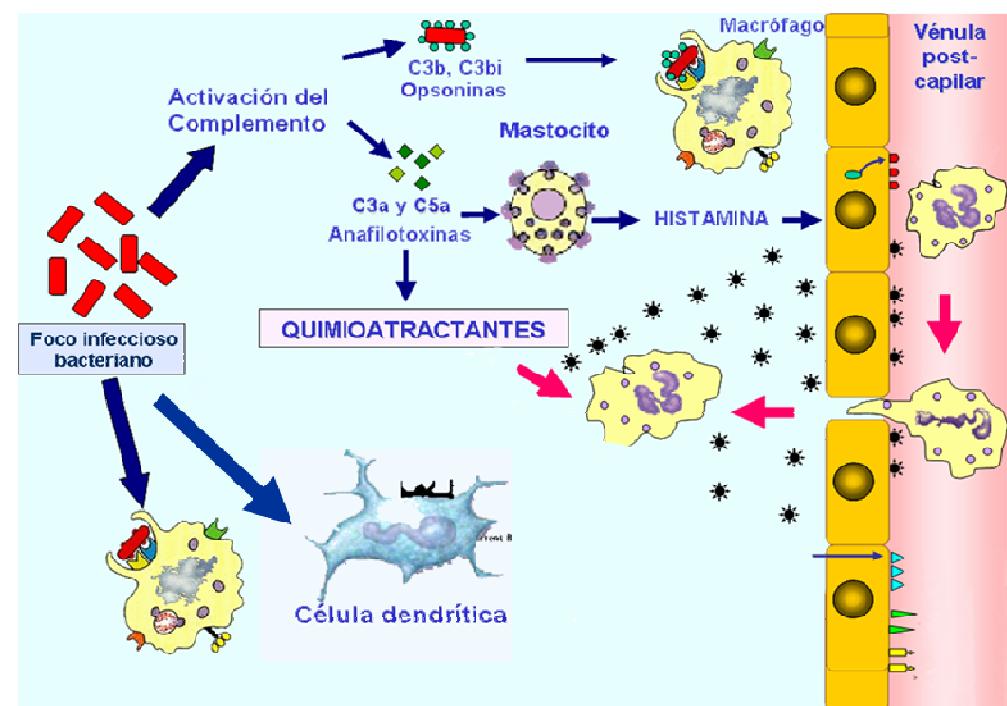
- 2 Formación de coágulos

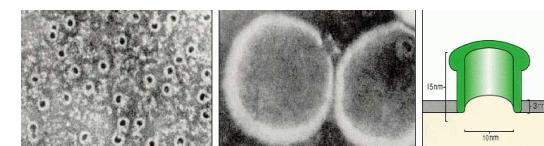
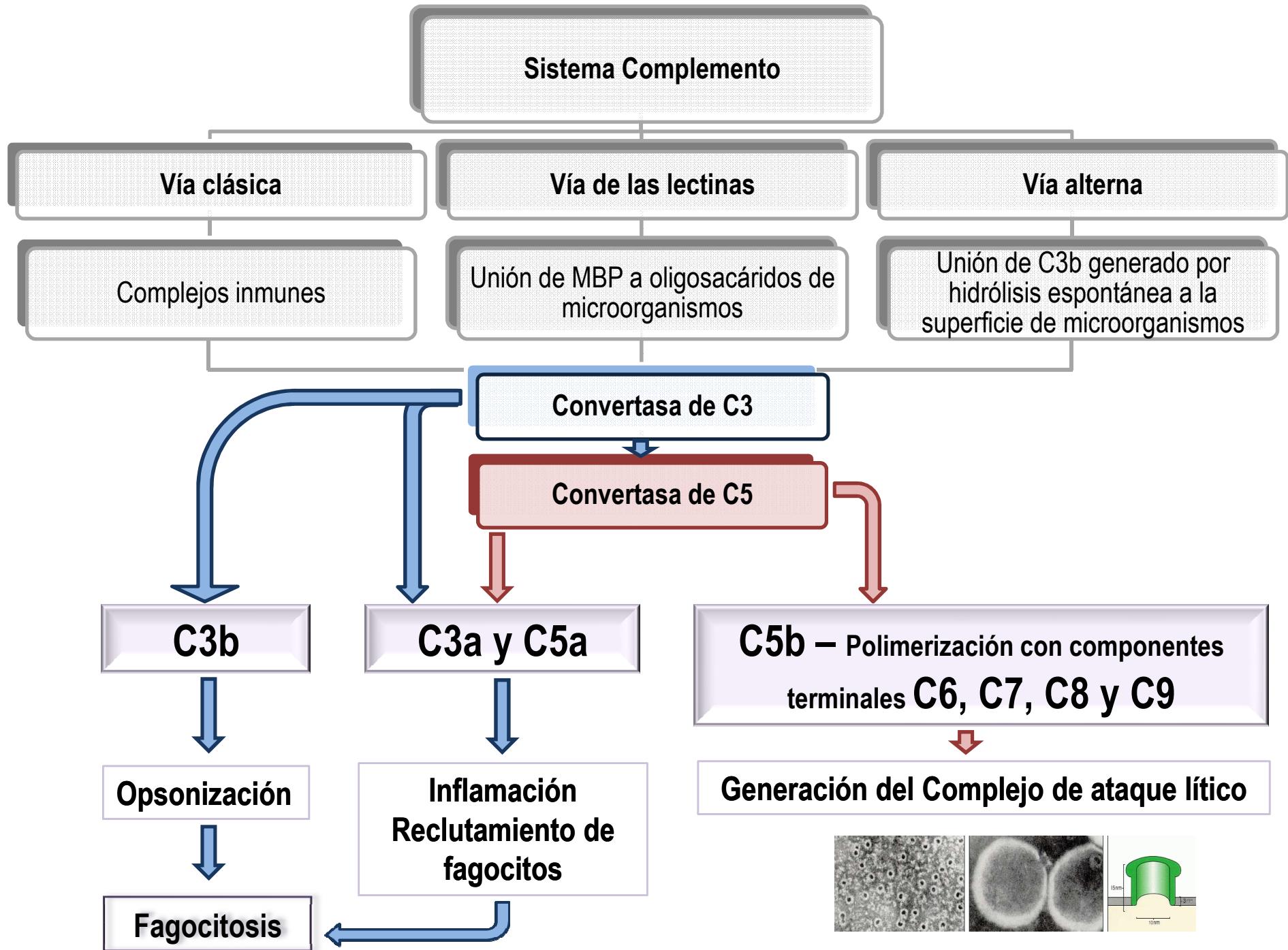
- 3 Edema

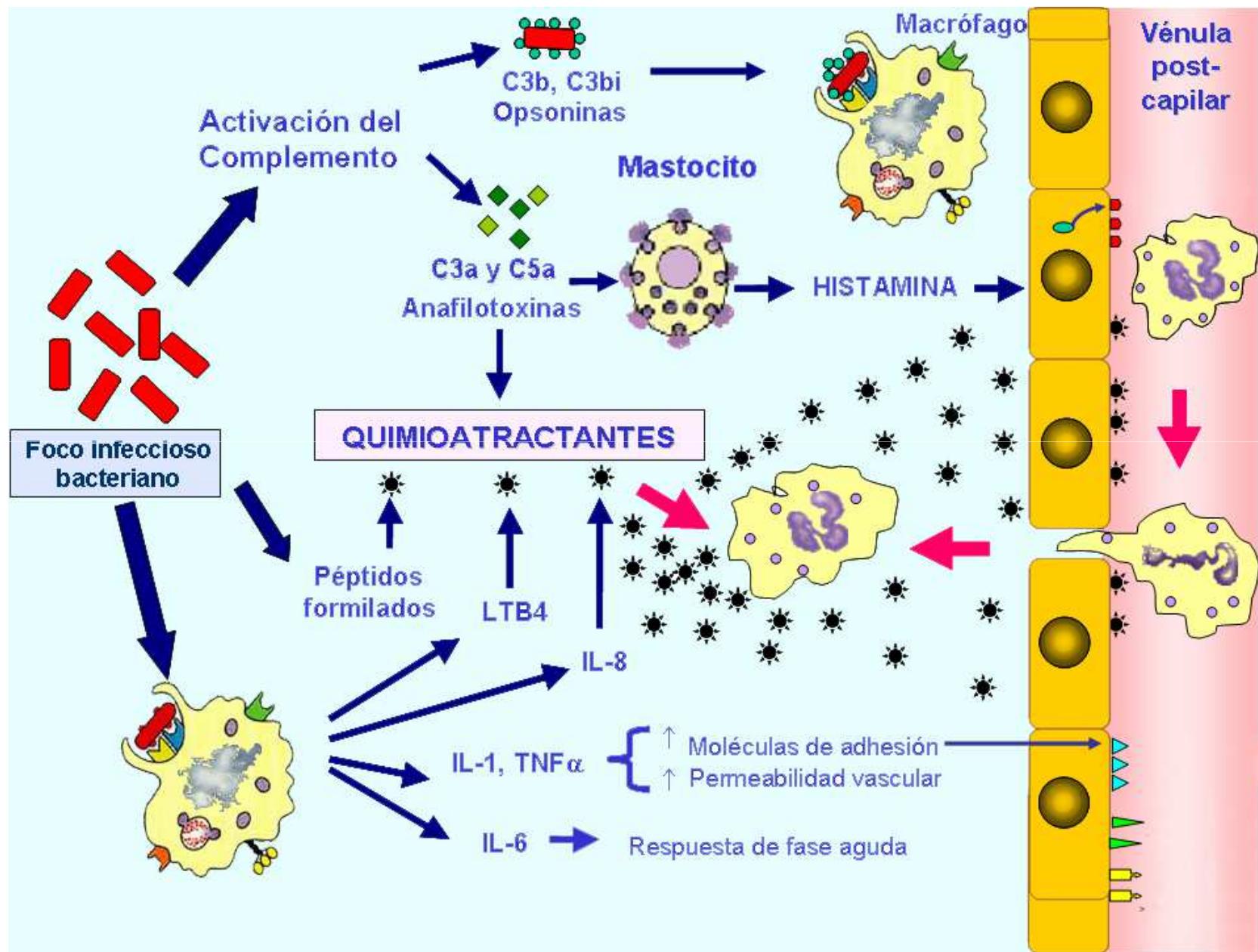


# El microorganismo puede inducir

- la activación del sistema complemento
- la activación de macrófagos residentes
- el reclutamiento de nuevos leucocitos desde la sangre
- la activación de células dendríticas







**INFLAMACION**

**OPSONIZACION**

**COMPLEMENTO**

**CITOTOXICIDAD**

**POTENCIACION DE LA  
RESPUESTA B**



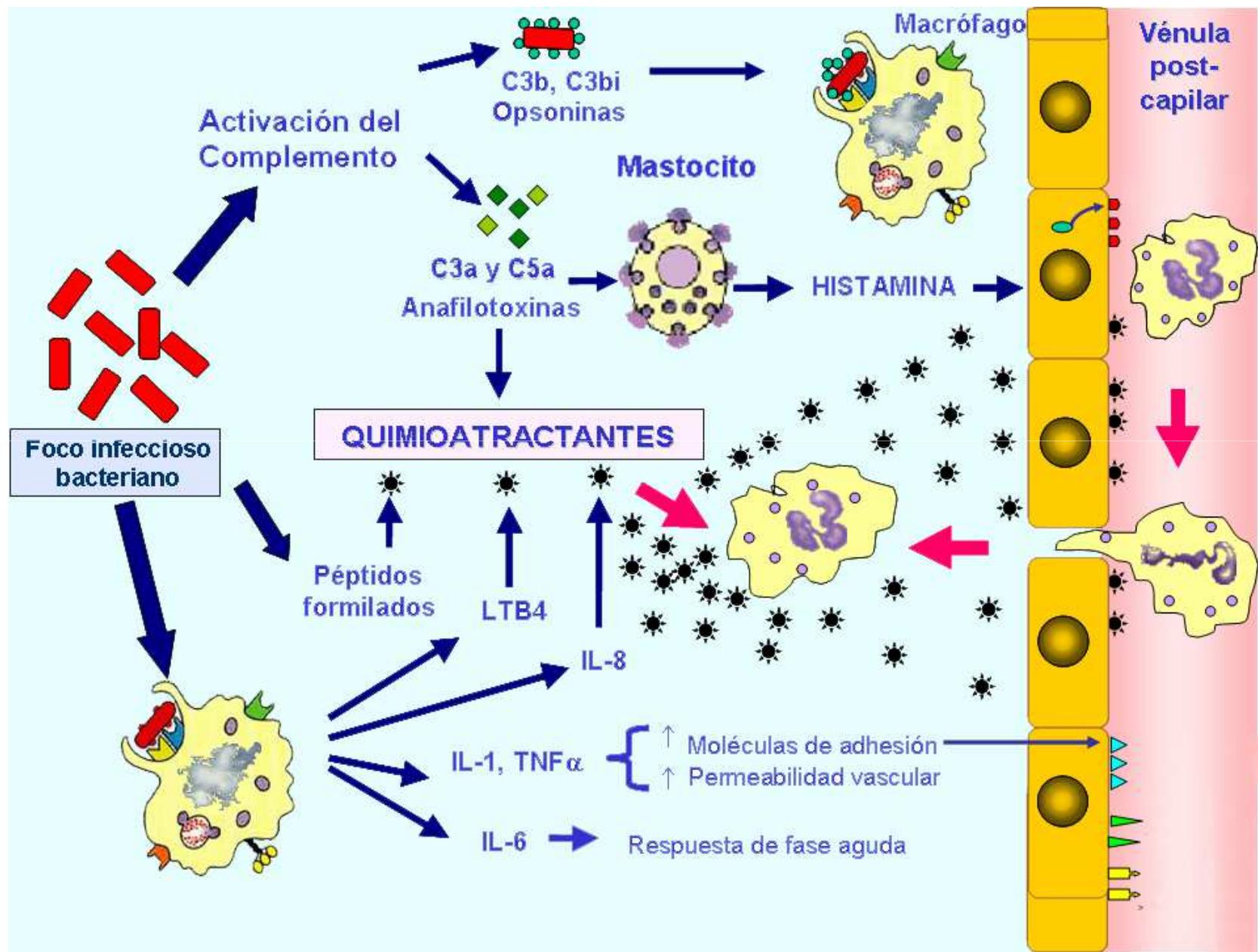
# **Relevancia del sistema complemento en la defensa antiinfecciosa**

- **Deficiencia absoluta de C3:**
  - infecciones severas recurrentes con riesgo de vida por bacterias capsuladas ;
  - Depósito tisular de complejos inmunes por compromiso en sus mecanismos de depuración (manifestaciones autoinmunes)
- **Deficiencias de C1-C4:**
  - infecciones severas recurrentes por bacterias capsuladas;
  - Depósito tisular de complejos inmunes por compromiso en sus mecanismos de depuración (manifestaciones autoinmunes)
- **Deficiencias de C5-C9:** Susceptibilidad marcadamente incrementada a infecciones por *N. meningitidis*.
- **Deficiencia en MBP (lectina unión a manosa):** susceptibilidad incrementada a infecciones por hongos y bacterias capsuladas

## El microorganismo puede inducir

---

- la activación del sistema complemento
- la activación de macrófagos residentes
- el reclutamiento de nuevos leucocitos desde la sangre
- la activación de células dendríticas

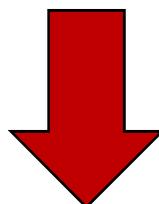


## El microorganismo puede inducir

---

- la activación del sistema complemento
  - la activación de macrófagos residentes
  - el reclutamiento de nuevos leucocitos desde la sangre
- la activación de células dendríticas

Una vez en el foco de infección los leucocitos reclutados, así como los residentes, ejecutarán mecanismos para eliminar o contener la infección



Para ello deben reconocer al microorganismo como no propio

**Ese reconocimiento estará mediado por RRP, RcFcγ y Rc para complemento**

Una vez que reconocen al patógeno, las células de la inmunidad innata se activarán y ejecutarán respuestas para intentar eliminarlo

**¿Cuáles son esas respuestas?**

**La resultante de todas las señales recibidas por la célula a través de los distintos receptores de reconocimiento desencadena distintas respuestas, como ser:**

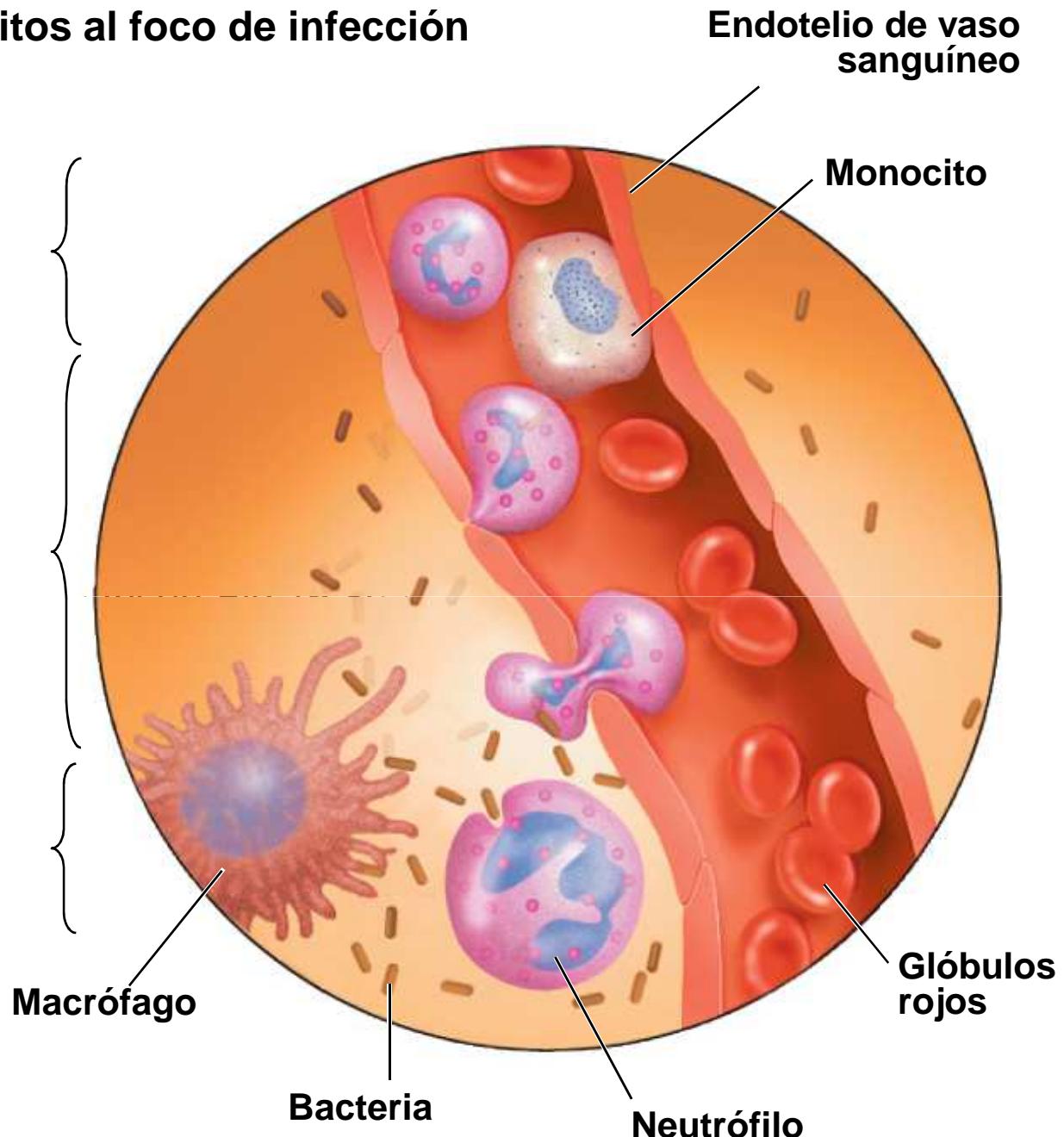
- **Fagocitosis** (por ejemplo, por neutrófilos y macrófagos)
- **Citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos -CCDA-** (mediada por neutrófilos, monocitos y eosinófilos si el organismo no puede ser fagocitado). Las células NK también median CCDA fundamentalmente frente a células infectadas con virus.
- **Liberación de trampas extracelulares** (fundamentalmente por neutrófilos, llamadas NETs)
- **Secreción de citoquinas** (IL-1, IL-6, TNF-a, IL-8, IFNs, etc) y otros mediadores proinflamatorios y antiinflamatorios

### (c) Reclutamiento de fagocitos al foco de infección

4 Marginación y adherencia de leucocitos a endotelio

5 Diapédesis y acceso al foco de infección

6 Fagocitosis de la bacteria invasora



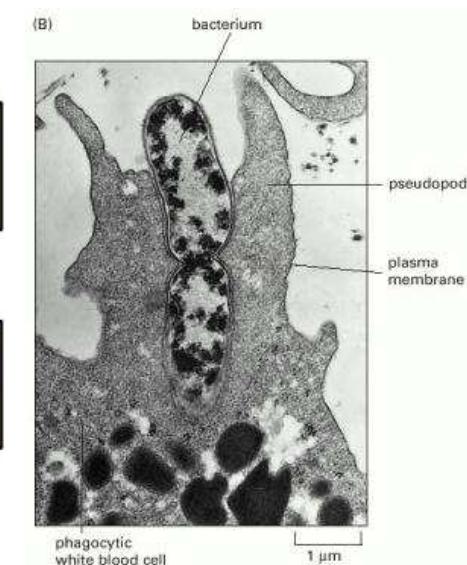
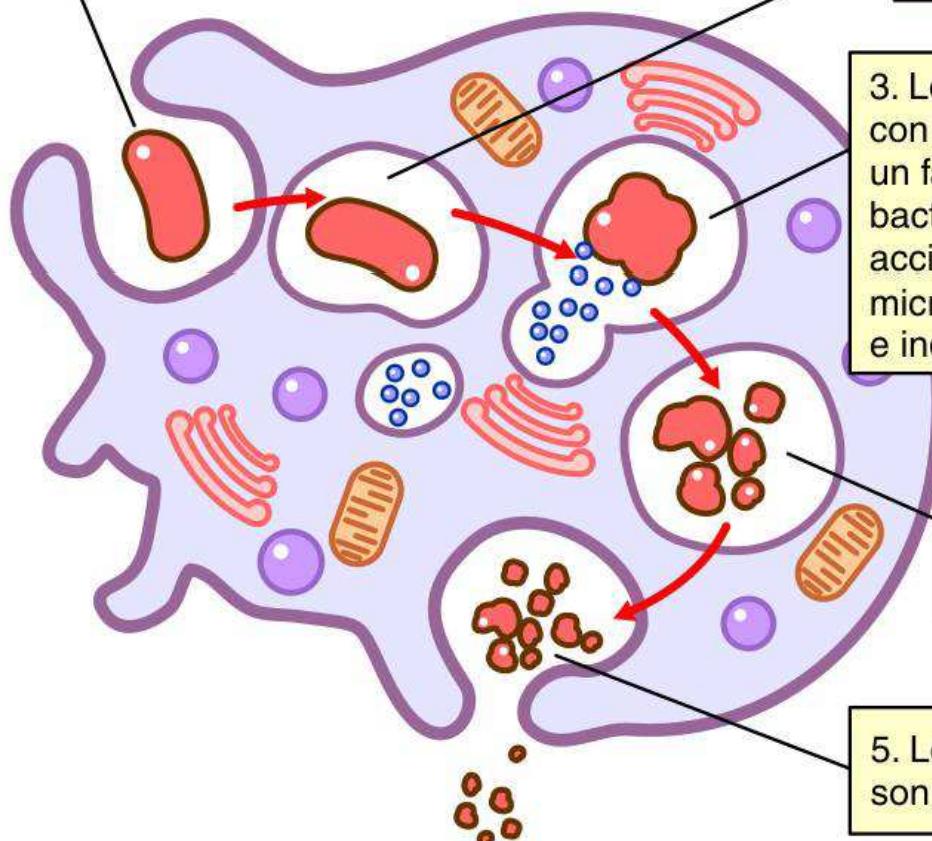
1. Componentes de la bacteria u opsoninas depositadas sobre la misma son reconocidos por receptores expresados por el neutrófilo, promoviendo la fagocitosis de la bacteria. La activación del neutrófilo induce la activación de la enzima NADPH oxidasa.

2. La bacteria es ingerida, formándose un fagosoma

3. Los lisosomas se fusionan con el fagosoma originando un fagolisosoma, donde la bacteria es sometida a la acción de mecanismos microbicidas dependientes e independientes del oxígeno.

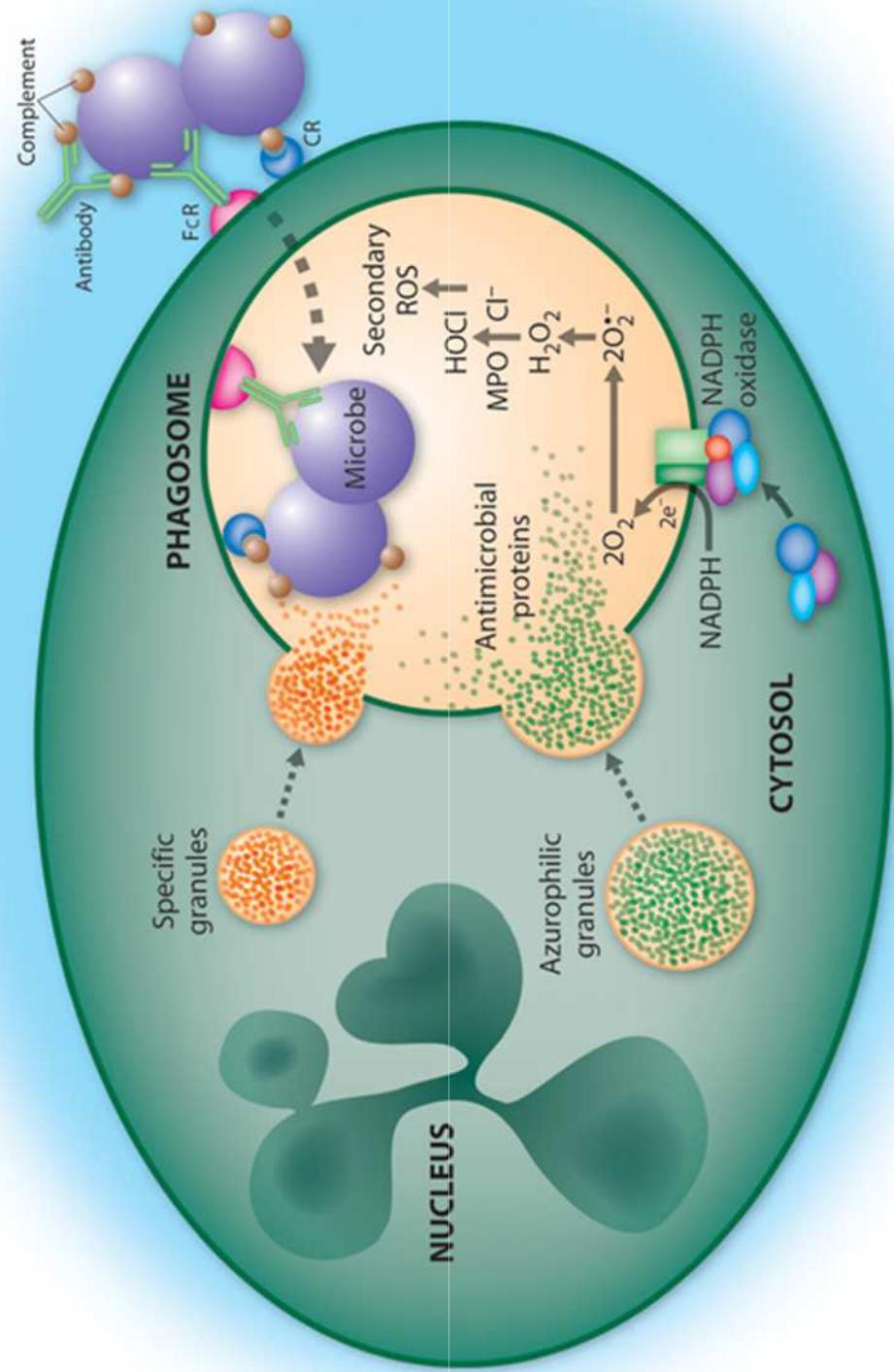
4. Las enzimas digieren el material capturado

5. Los productos de digestión son liberados de la célula



# **Mecanismos de destrucción de microorganismos fagocitados**

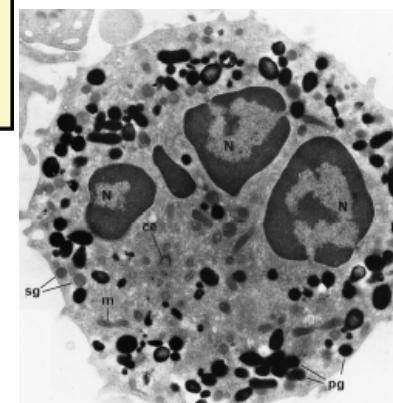
- Mecanismos microbicidas que no involucran al oxígeno (oxígeno-independientes)
- Mecanismos microbicidas que involucran la producción de intermediarios reactivos del oxígeno (oxígeno-dependientes)



# Mecanismos microbicidas independientes del oxígeno

## Contenido de los gránulos de los neutrófilos

Gránulos azurófilos	Mieloperoxidasa, proteasas (catepsina G, elastasa, proteinasa 3), lisozima, fosfolipasa A2, BPI y defensinas
Gránulos Específicos	Lisozima, lactoferrina, collagenasa, catelicidinas (ej. hCAP-18). En su membrana: $\beta$ 2 integrina Mac-1 y Cit b558
Gránulos de gelatinasa	Gelatinasa. En su membrana: Mac-1 y Cit b558.
Vesículas secretoras	Plasma. En su membrana alto contenido de la $\beta$ 2 integrina Mac-1 y Rc de quimioattractantes

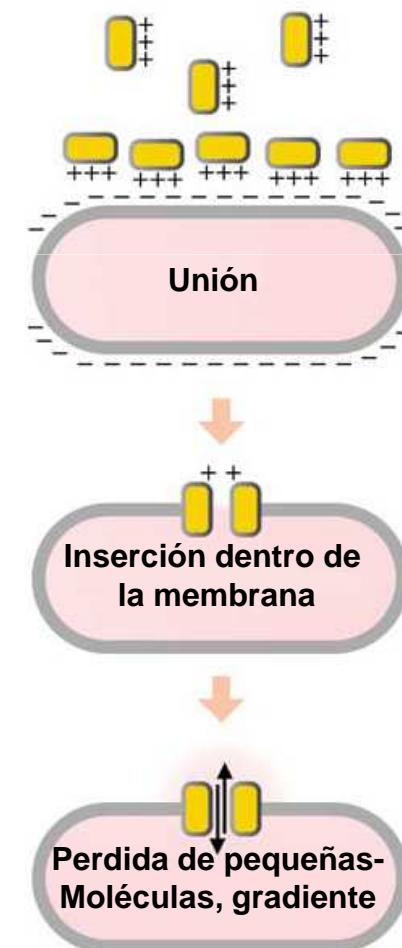
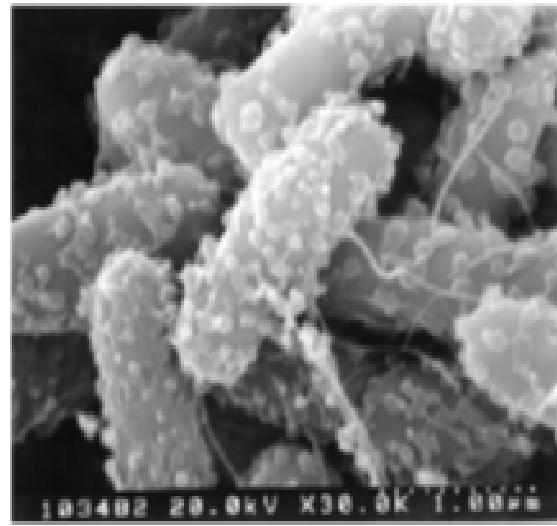


# Mecanismos independientes del oxígeno

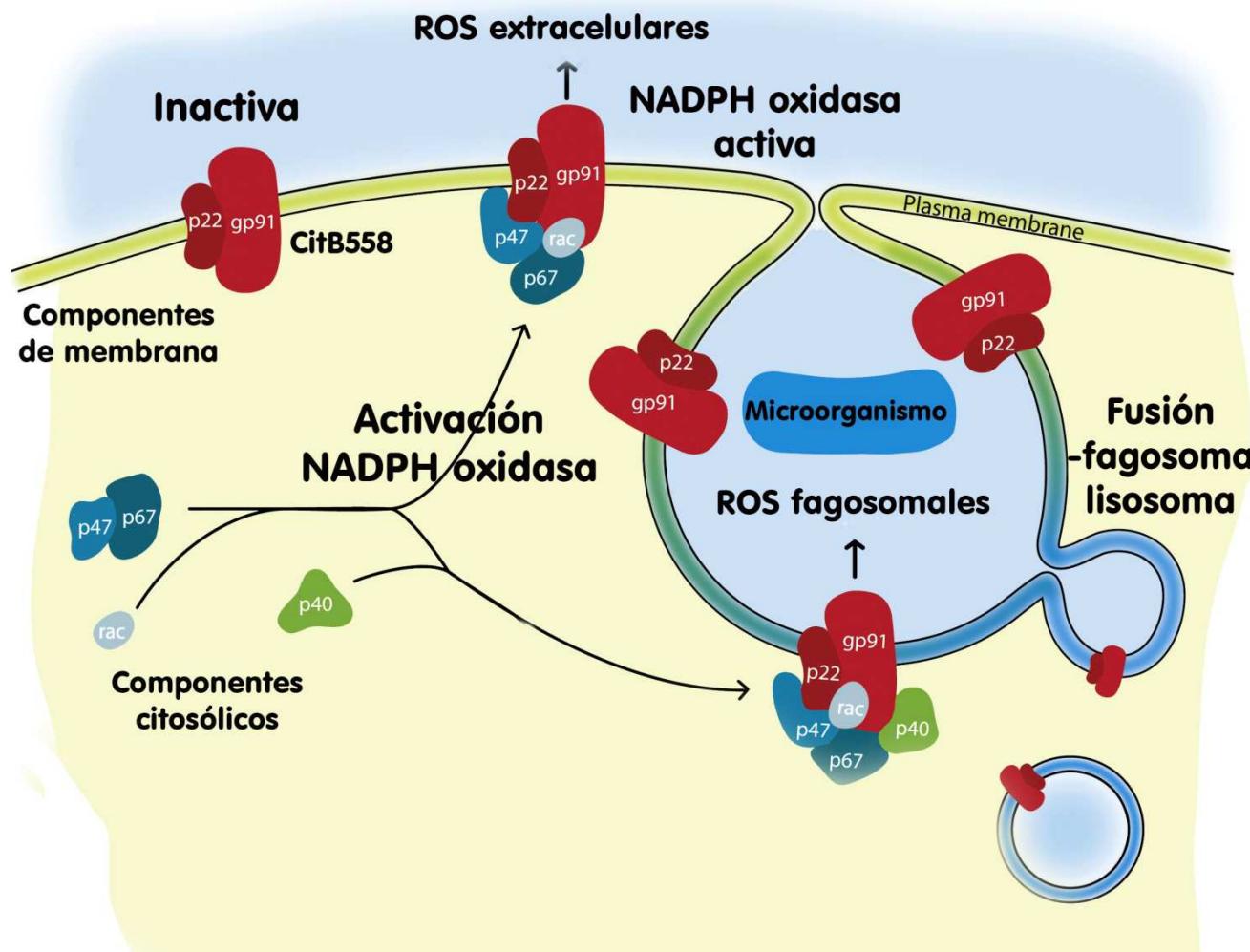
## Péptidos antimicrobianos (defensinas, cathelicidinas)

- Son péptidos catiónicos (en gral. 29-35 amino ácidos)
- Interactúan fuertemente con fosfolípidos acídicos desestabilizando osmóticamente a los microorganismos

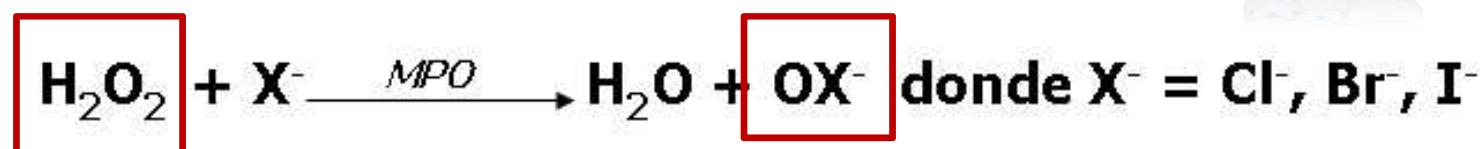
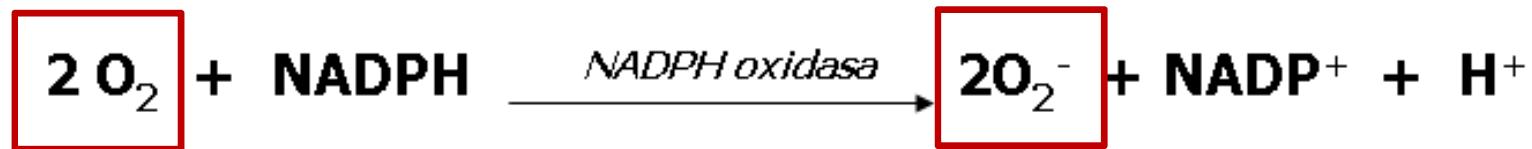
Péptido antimicrobiano y E.Coli



# Mecanismos microbicidas dependientes del oxígeno



# Síntesis de intermediarios reactivos del oxígeno



# Enfermedad granulomatosa crónica

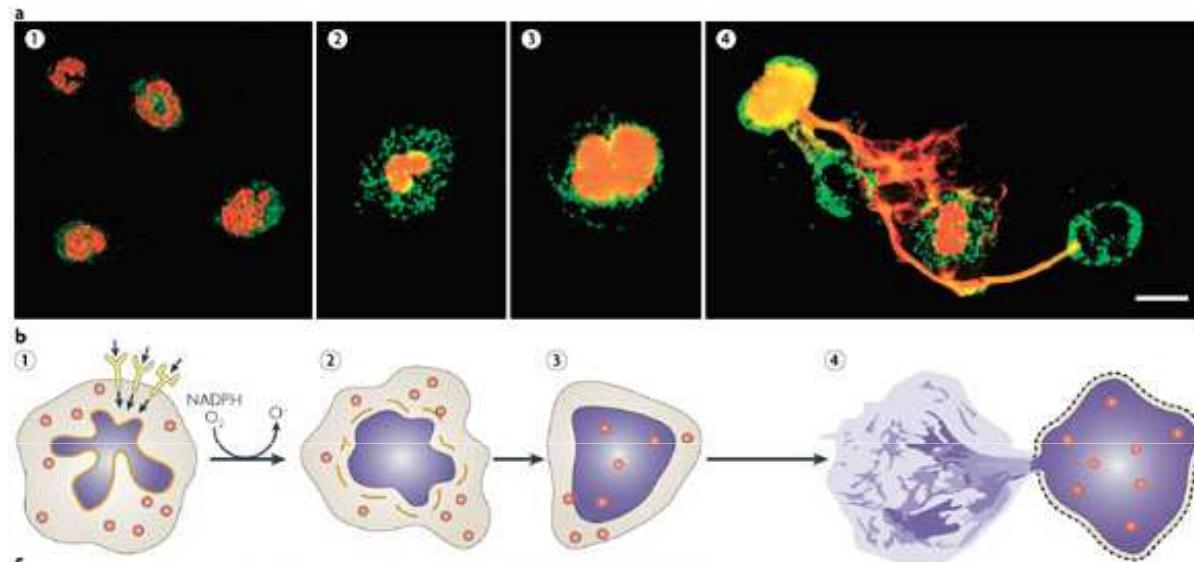
Defecto propio a células fagocíticas en los genes que codifican a alguna de las subunidades de la NADPH oxidasa (gp91phox, p22phox, p47phox o p67phox)

- Forma ligada al X: El defecto radica en la subunidad gp91.
- Otros defectos: autosómicos recesivos
- Los síntomas en la forma ligada al X aparecen tempranamente. En general antes de los 2 años.
- Los pacientes padecen infecciones bacterianas recurrentes en piel, tracto respiratorio e intestinal.
- También desarrollan abscesos hepáticos recurrentes.
- Los agentes etiológicos aislados con mayor frecuencia son *Estafilococo aureus*, *Aspergillus*, *Burkholderia cepacia*, *Nocardia* y *Serratia marcescens*.

**La resultante de todas las señales recibidas por la célula a través de los receptores desencadena distintas respuestas, como ser:**

- **Fagocitosis** (por ejemplo, por neutrófilos y macrófagos)
- **Liberación de trampas extracelulares** (fundamentalmente por neutrófilos, llamadas NETs)
- **Citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos -CCDA-**  
(mediada por neutrófilos, monocitos y eosinófilos si el organismo no puede ser fagocitado). Las células NK también median CCDA fundamentalmente frente a células infectadas con virus.
- **Secreción de citoquinas** (IL-1, IL-6, TNF-a, IL-8, IFNs, etc) y otros mediadores proinflamatorios y antiinflamatorios

# Trampas extracelulares de neutrófilos (NETs)

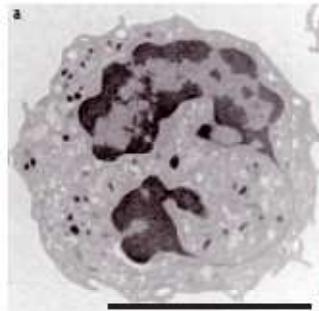


*Nature Reviews Microbiology* 5, 577-582; 2007

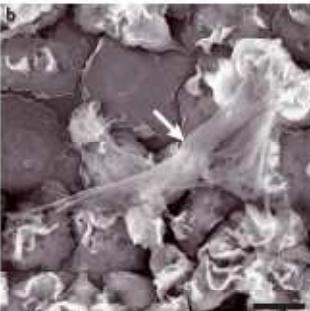
- Las NETs están compuestas por cromatina y proteínas asociadas a ella, tales como proteasas lisosomales, proteínas citoplasmáticas y proteínas nucleares
- Son liberadas en respuesta a bacterias, virus, hongos y parásitos
- Actúan como una red de contención de la infección atrapando a los microorganismos y mediando su destrucción extracelular gracias a su capacidad de sostener una alta concentración local de sustancias antimicrobianas

# Atrapamiento y muerte mediante trampas extracelulares de neutrófilos (NETs)

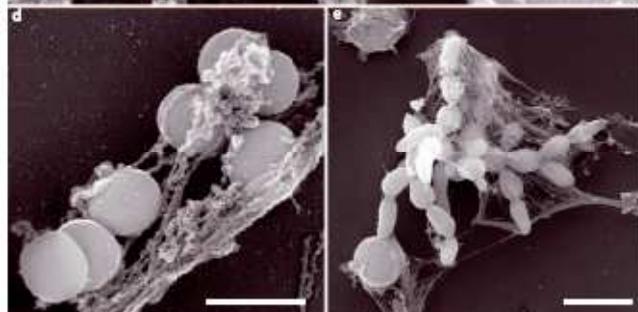
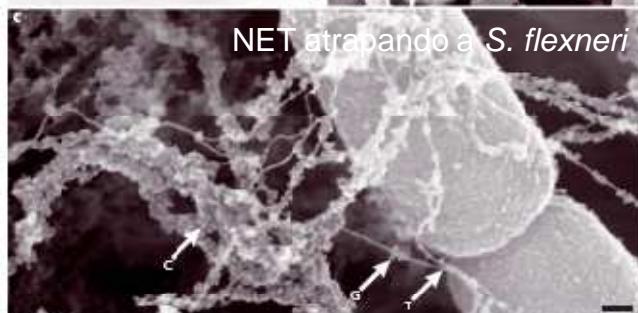
Neutrófilo en reposo



Neutrófilo formando NETs



NET atrapando a *S. flexneri*



NET atrapando a *S. aureus*

NET atrapando a *Shigella flexneri*. SEM



© Dr. Volker Brinkmann

Brinkmann V & Zychlinsky A, *Nature Reviews Microbiol*, 2007

### (c) Reclutamiento de fagocitos al foco de infección

4 Marginación y adherencia de leucocitos a endotelio

5 Diapédesis y acceso al foco de infección

6 NETosis y atrapamiento y muerte extracelular de la bacteria invasora



Macrófago

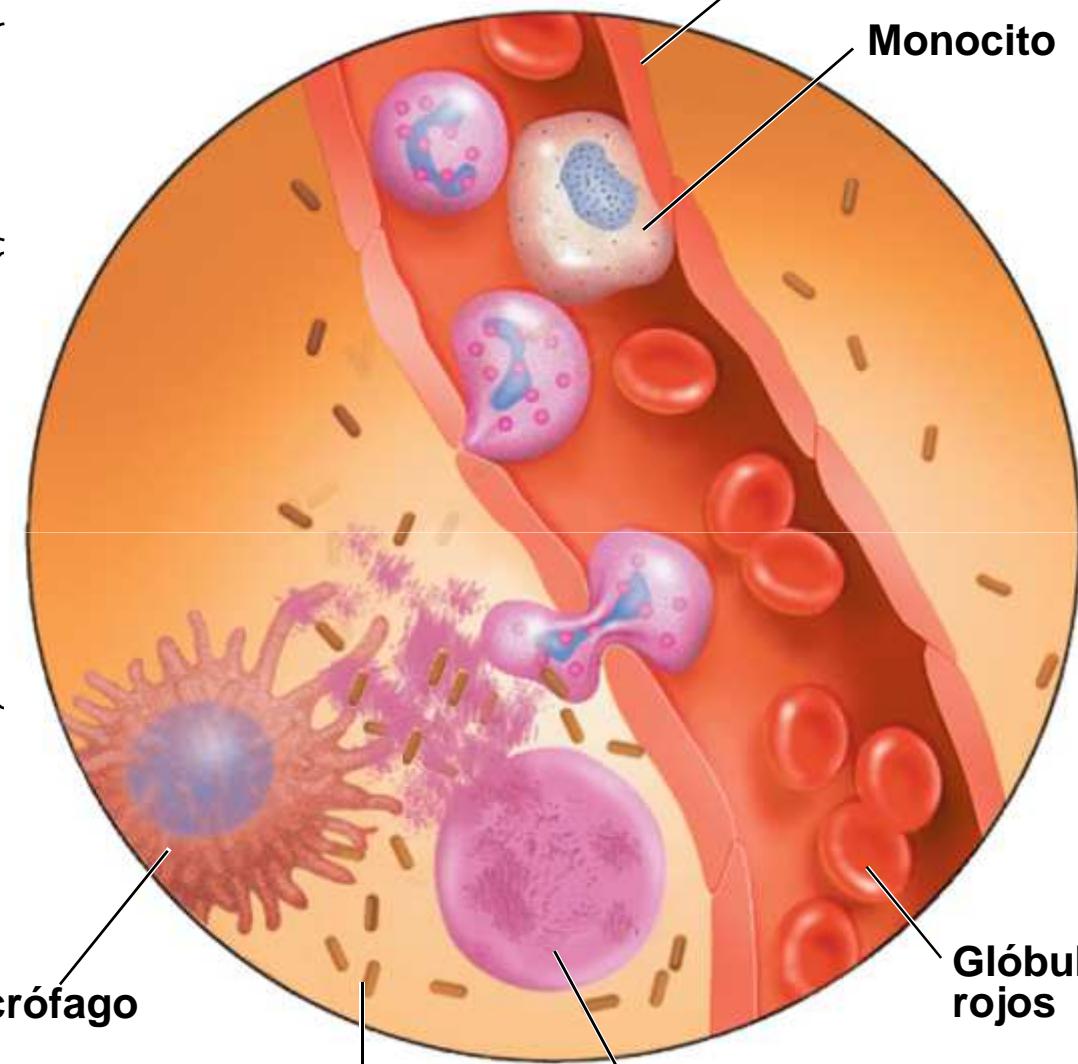
Bacteria

Endotelio de vaso sanguíneo

Monocito

Glóbulos rojos

Neutrófilo que sufrió NETosis

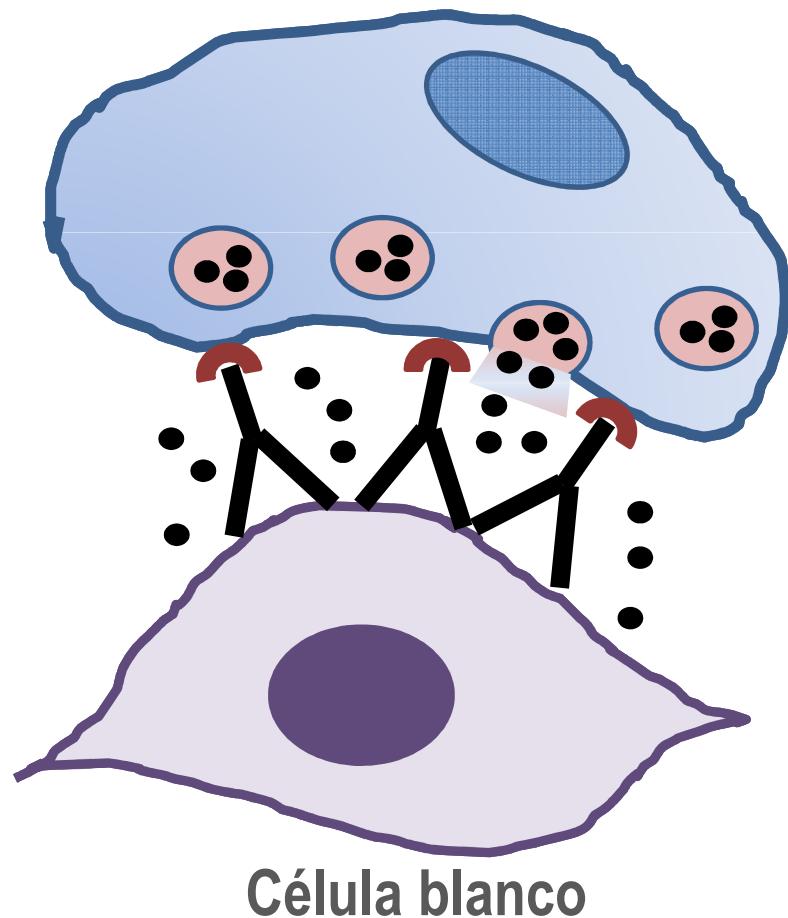


**La resultante de todas las señales recibidas por la célula a través de los receptores desencadena distintas respuestas, como ser:**

- **Fagocitosis** (por ejemplo, por neutrófilos y macrófagos)
- **Liberación de trampas extracelulares** (fundamentalmente por neutrófilos, llamadas NETs)
- **Citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos -CCDA-**  
(mediada por neutrófilos, monocitos y eosinófilos si el organismo no puede ser fagocitado). Las células NK también median CCDA fundamentalmente frente a células infectadas con virus.
- **Secreción de citoquinas** (IL-1, IL-6, TNF-a, IL-8, IFNs, etc) y otros mediadores proinflamatorios y antiinflamatorios

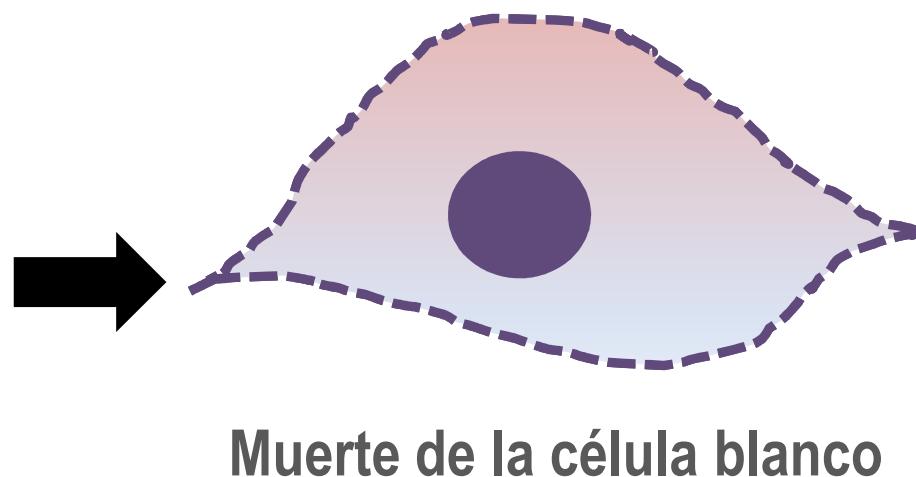
# Citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (CCDA)

Célula efectora: Macrófago, monocito, neutrófilo, célula NK



La CCDA no se desencadena frente a una bacteria, ya que en este caso tiene lugar la fagocitosis. La CCDA sí es relevante frente a células infectadas por virus o infecciones por helmintos, por ejemplo.

Los mediadores responsables de la muerte de la célula blanco dependen del arsenal microbicida de la célula efectora



**La resultante de todas las señales recibidas por la célula a través de los receptores desencadena distintas respuestas, como ser:**

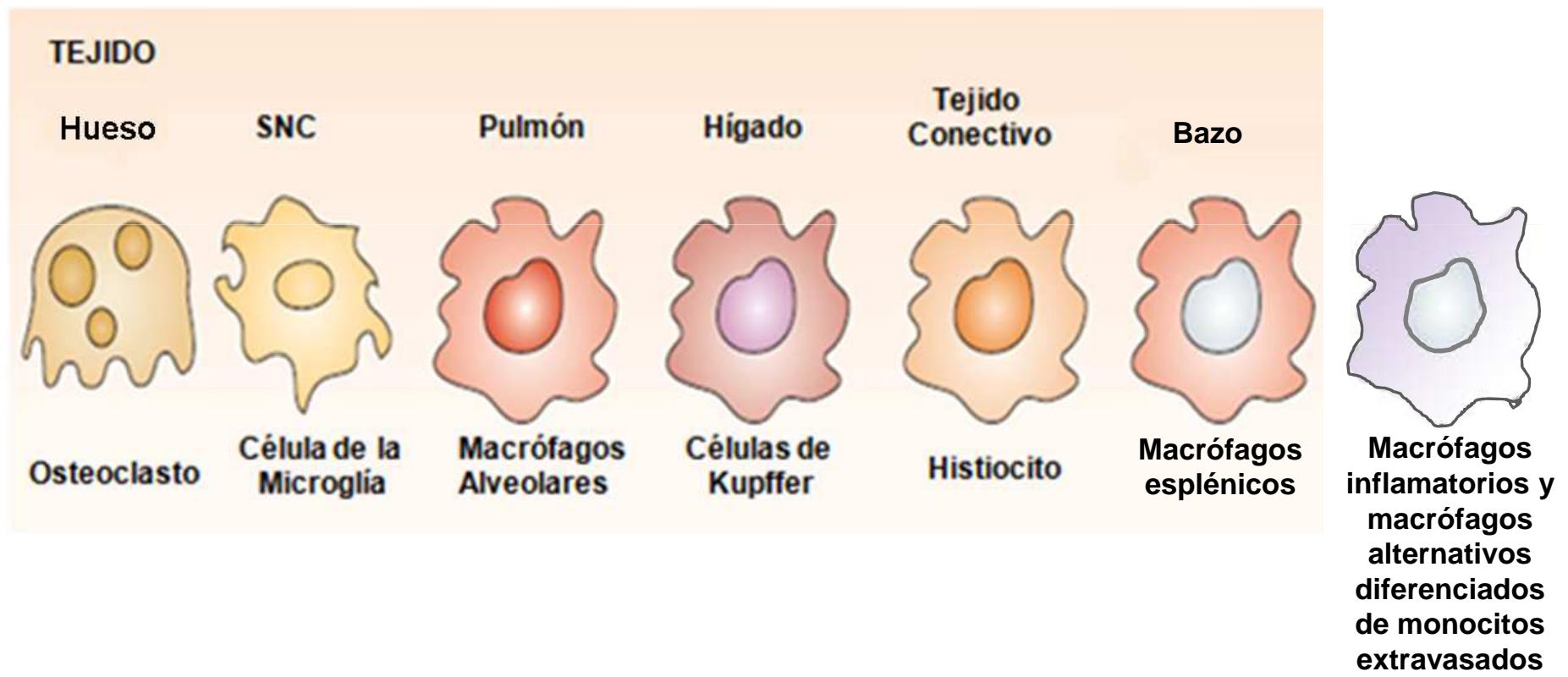
- **Fagocitosis** (por ejemplo, por neutrófilos y macrófagos)
- **Liberación de trampas extracelulares** (fundamentalmente por neutrófilos, llamadas NETs)
- **Citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos -CCDA-** (mediada por neutrófilos, monocitos y eosinófilos si el organismo no puede ser fagocitado). Las células NK también median CCDA fundamentalmente frente a células infectadas con virus.
- **Secreción de citoquinas** (IL-1, IL-6, TNF-a, IL-8, IFNs, etc) y otros mediadores proinflamatorios y antiinflamatorios

## **Secreción de citoquinas y quimiocinas**

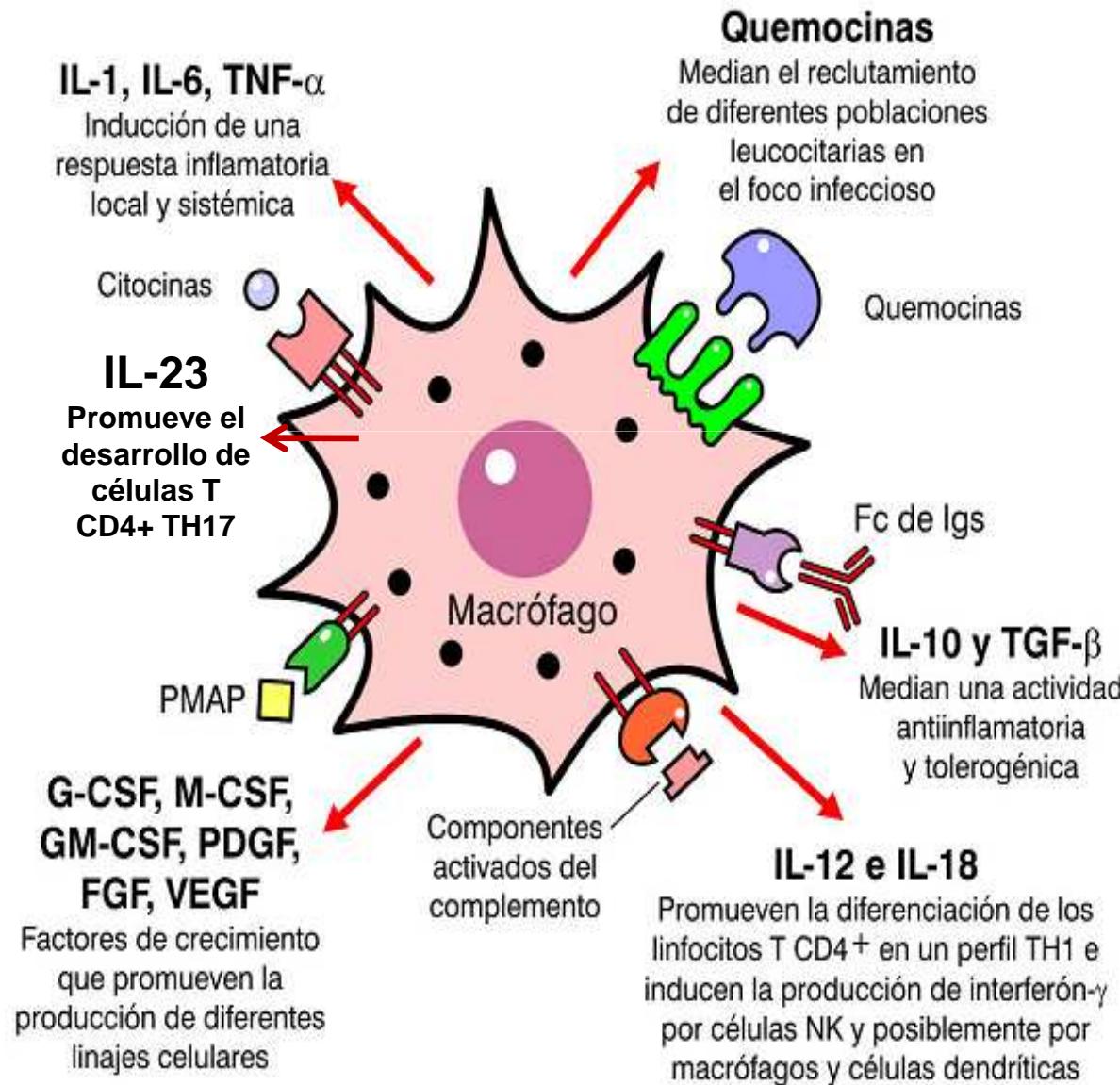
Distintos tipos celulares pueden producir estas moléculas en respuesta a la estimulación de sus RRP, FcR y Rc de complemento

**Macrófago: Enorme potencial para secretar citoquinas y quimiocinas**

# El macrófago en diferentes localizaciones tisulares

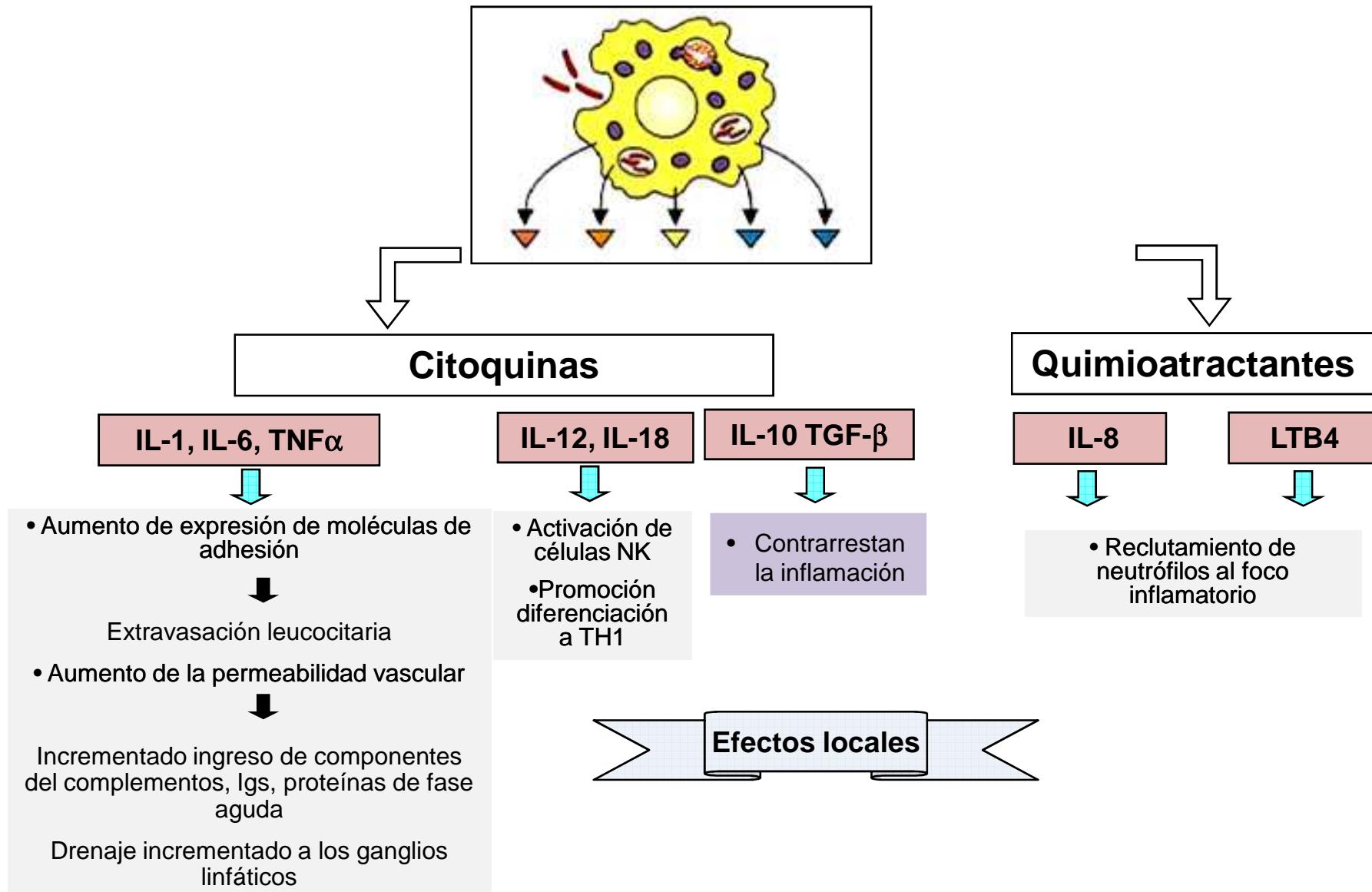


# Citocinas y quimiocinas que puede producir el macrófago en respuesta a su estimulación por PAMPs, componentes del complemento y citoquinas proinflamatorias



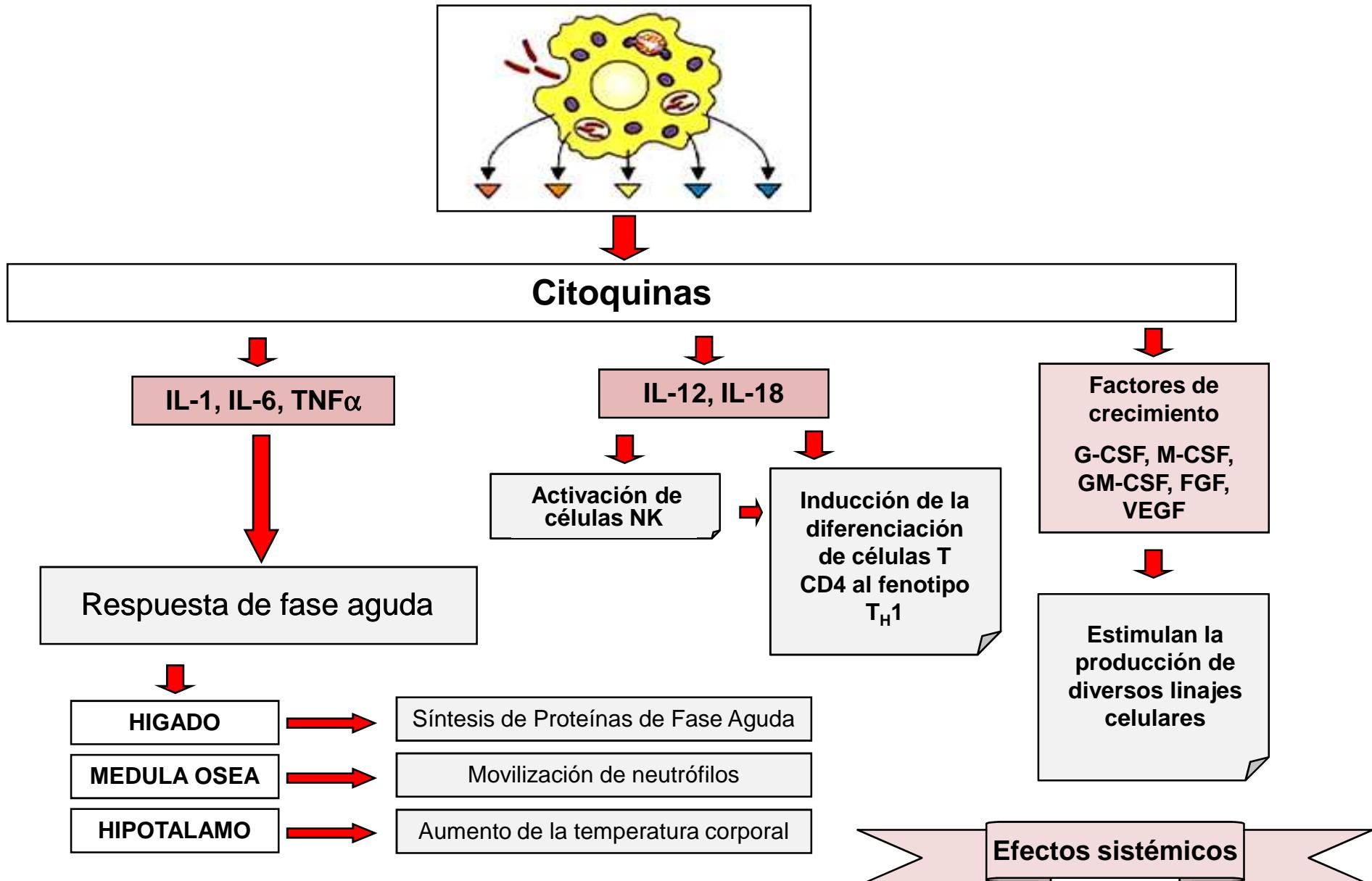
# Rol del macrófago en el desarrollo de la respuesta inflamatoria

El macrófago activado por los microorganismos secreta citoquinas y quimioattractantes

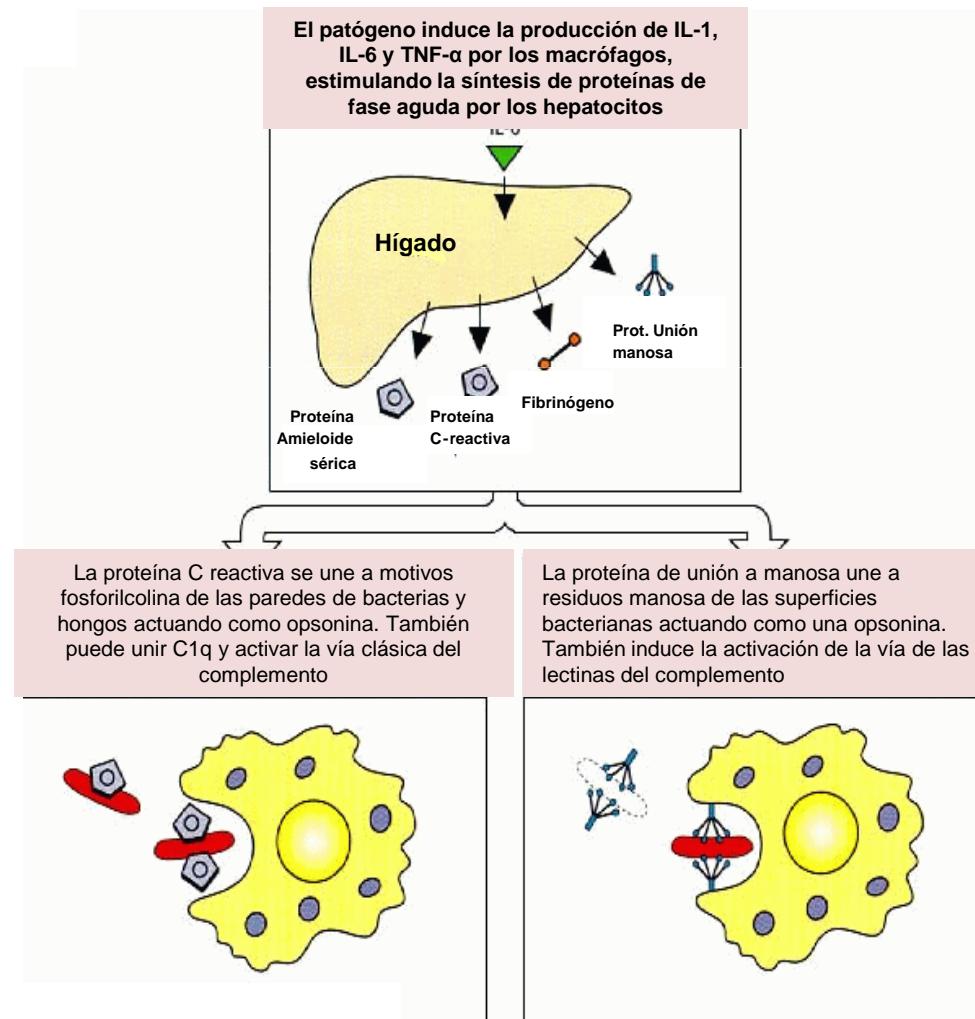


# Respuesta inflamatoria

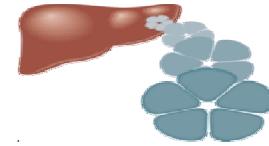
El macrófago activado por los microorganismos secreta citoquinas que también ejercen efectos sistémicos



# Dos proteínas de fase aguda son RRP



Modificado de Immunobiology 5th Edition



Function	Acute phase protein	Increase up to
Protease inhibitors	$\alpha_1$ -antitrypsin $\alpha_1$ -antichymotrypsin	4 fold 6 fold
Coagulation proteins	fibrinogen prothrombin factor VIII plasminogen	8 fold
Complement factors	C1s C2b C3, C4, C5 C9 C5b	2 fold
Transport proteins	haptoglobin haemopexin ferritin	8 fold 2 fold 4 fold
Scavenger proteins	ceruloplasmin	4 fold
Miscellaneous	$\alpha_1$ -acid glycoprotein (orosomucoid) serum amyloid A protein C-reactive protein	4 fold 1000 fold 1000 fold

## **RESPUESTA DE FASE AGUDA**

**Respuesta sistémica a un proceso que ocurre a nivel localizado que involucra:**

➤ **aumento de la temperatura corporal:**

inhibe crecimiento bacteriano, incrementa la actividad bactericida de neutrófilos y macrófagos, produce anorexia que minimiza la biodisponibilidad de glucosa para los microorganismos y somnolencia, que disminuye la demanda energética corporal.

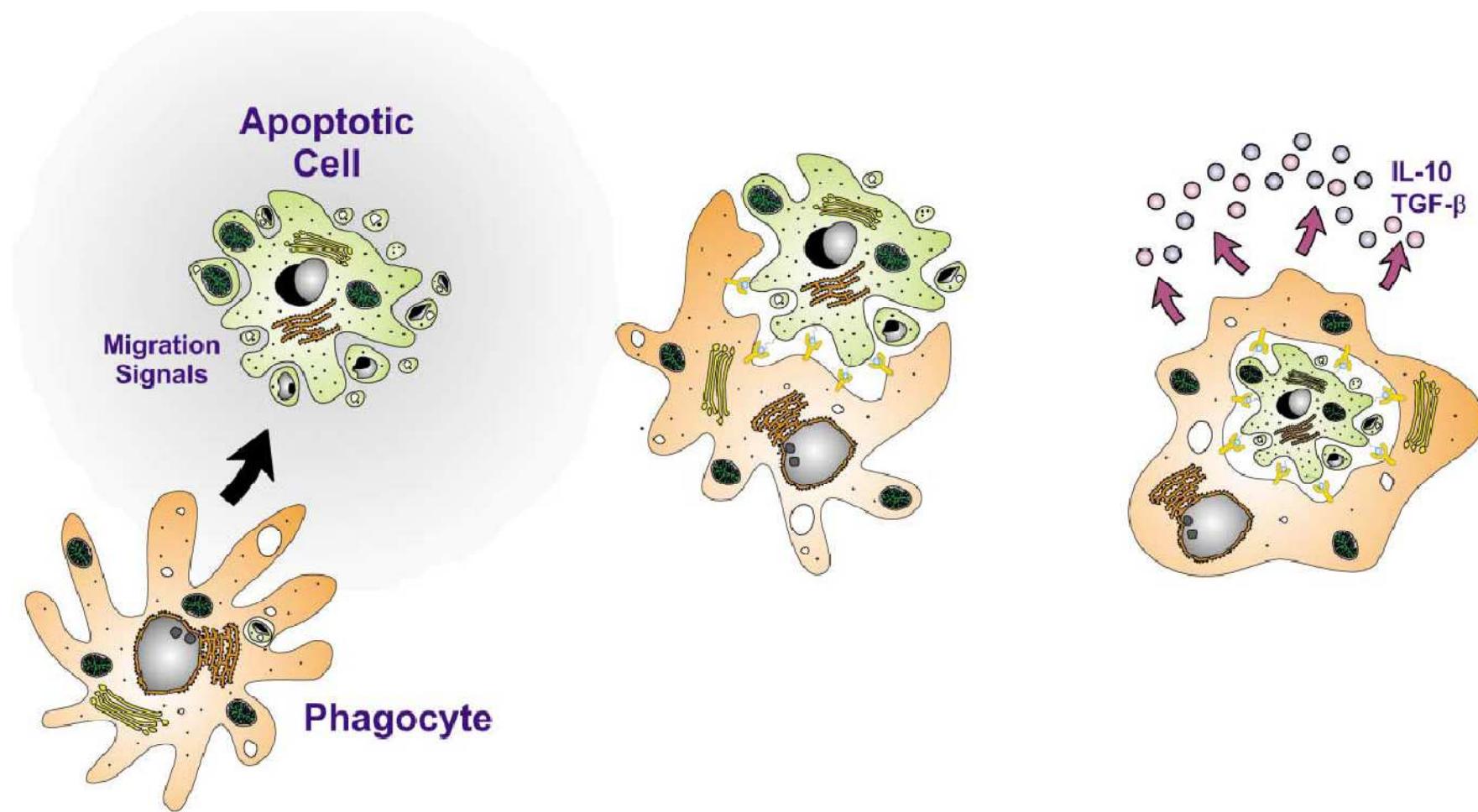
➤ **cambios hematológicos:**

- leucocitosis con predominio neutrofílico
- incremento en la tasa de eritrosedimentación

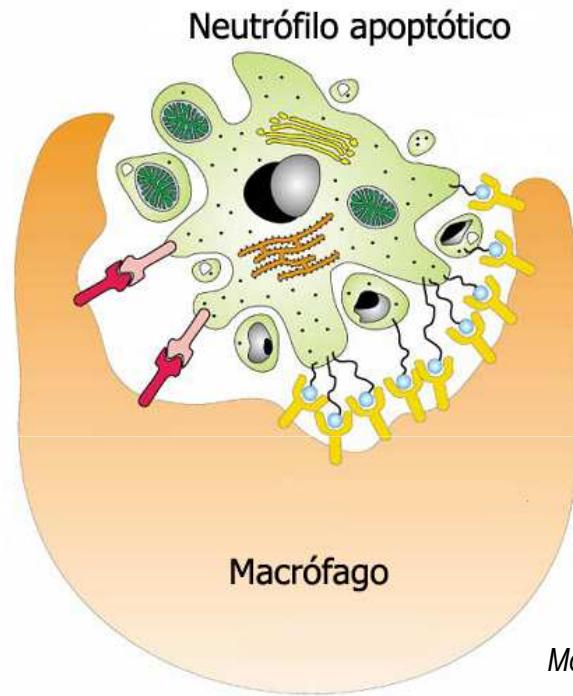
➤ **cambios metabólicos:**

- incremento en la síntesis de ciertas proteínas hepáticas: componentes del complemento, antiproteasas, fibrinógeno, proteína C reactiva, ferritina, etc.
- disminución de la síntesis de otras proteínas hepáticas: albúmina, lipoproteína lipasa, etc
- cambio en la utilización de glucosa como fuente de carbono a un metabolismo basado en lípidos y proteínas

# Remoción de células apoptóticas



Los macrófagos no siempre se activan en un perfil inflamatorio. Al fagocitar a las células que van muriendo por apoptosis en el foco infeccioso adquieren un perfil anti-inflamatorio



Modificado de Mol. Cell 14:277-287, 2004

↓  
Producción de citoquinas  
anti-inflamatorias

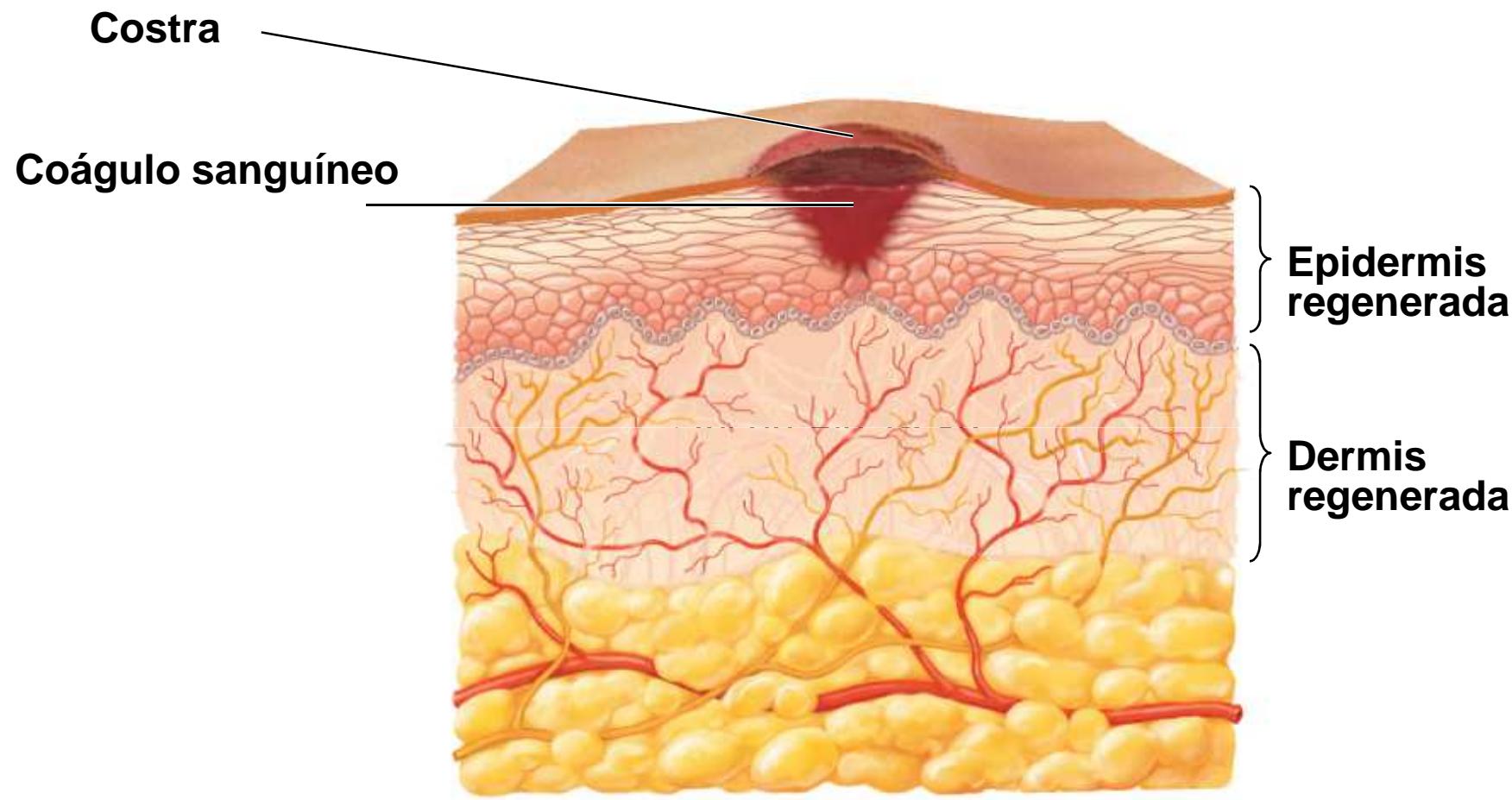
→ IL-10, TGF-β y componentes de  
la matriz extracelular

Las células apoptóticas pueden también ser removidas por fagocitos no profesionales:  
como fibroblastos y células musculares con menor eficiencia

## Algunos perfiles en que se pueden diferenciar los macrófagos

Perfil	Clásico (M1)	Cicatrización	Alternativo (M2)
<b>Agentes inductores</b>	PAMPs y citoquinas inflamatorias	IL-4, IL-13, IL-10, células apoptóticas, helmintos, células tumorales, PG E2, Glucocorticoides	IL-4, IL-13, IL-10, células apoptóticas, helmintos, células tumorales, PG E2, Glucocorticoides
<b>Acción</b>	Antimicrobiana	Producen IL-10, TGF-beta y componentes de la matriz extracelular	Producen principalmente IL-10 y TFG beta

**(d) Resolución de la inflamación y reparación del tejido**



# ¿Es beneficiosa la respuesta inflamatoria?

## Efectos beneficiosos

- Control o contención de la infección
- Dilución de toxinas (transporte por linfáticos)
- Llegada de proteínas de fase aguda y de anticuerpos con funciones opsonizantes y/o neutralizantes
- Formación de fibrina a partir del fibrinógeno exudado permitiendo el atrapamiento de microorganismos y facilitando su fagocitosis y evitando la diseminación
- Aporte de oxígeno para asistir la incrementada actividad metabólica de los neutrófilos
- Drenaje de antígenos a órganos linfáticos secundarios para estimular la respuesta adaptativa

## Efectos indeseables

- Destrucción tisular por digestión mediada por la colagenasa y otras proteasas
  - Obstrucción de vías aéreas por edema
- Ejemplos:
- ✓ epiglotitis aguda por infección por H influenzae en niños)
  - ✓ meningitis aguda con edema intracraneal
  - Activación frente a antígenos ambientales inocuos
  - Dolor
  - Somnolencia

# La batalla evolutiva: Los microorganismos desarrollaron mecanismos para evadir la acción del sistema inmune

