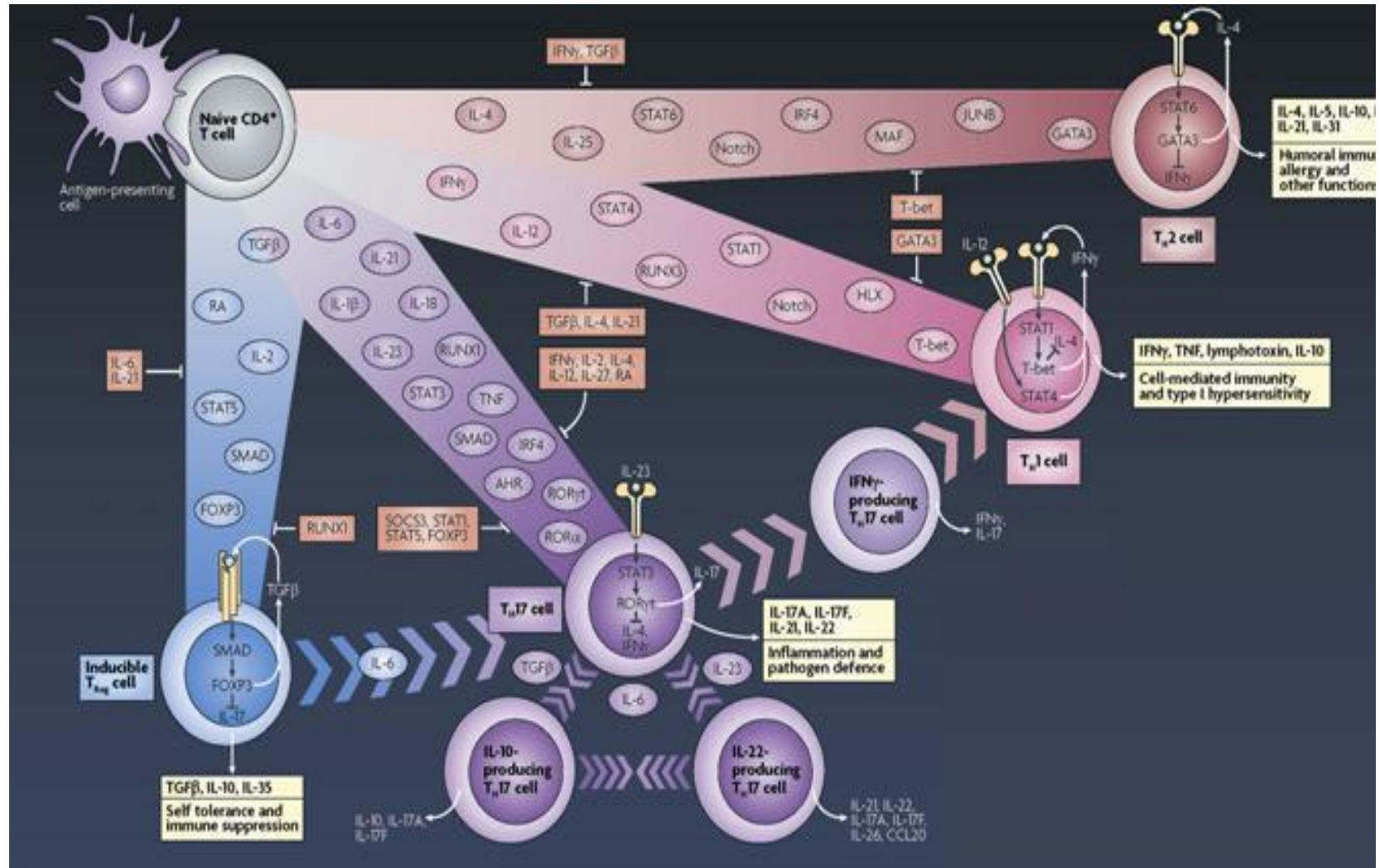
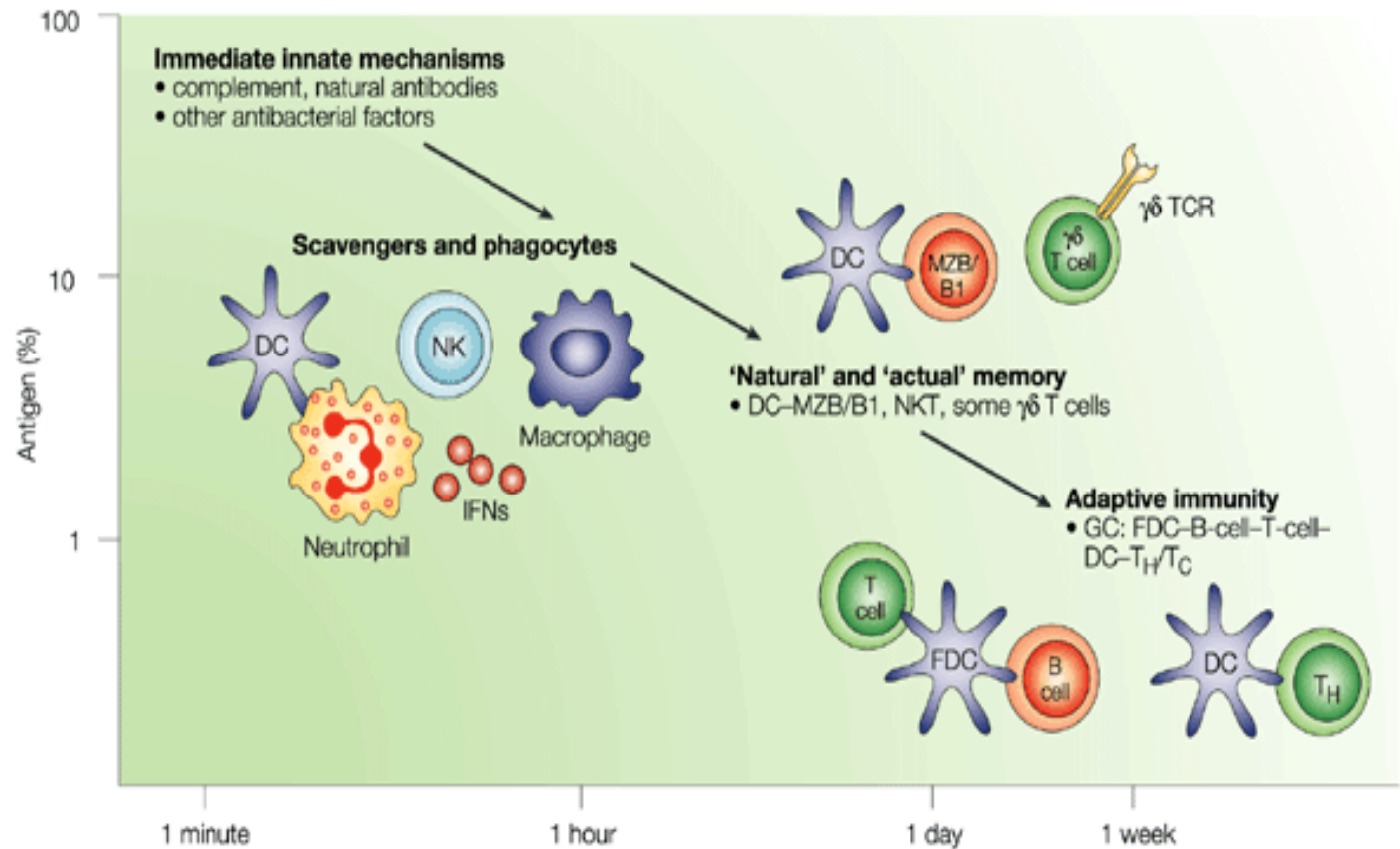


# RESPUESTA INMUNE ADAPTATIVA



Lisbeth Berrueta, IDIC/ ULA- 2011

- **Inmunidad adquirida** esta ausente o es débil durante la primera exposición y la re-exposición incrementa dramáticamente su eficacia, adicionalmente es específica para el patógeno



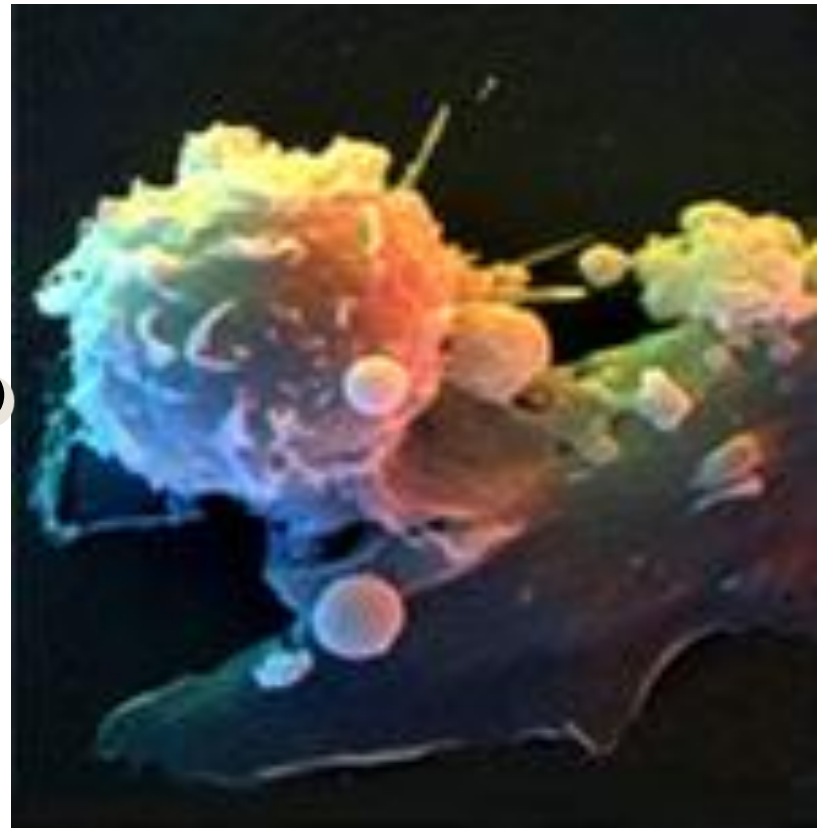
# Características de la respuesta inmune específica

**Memoria**

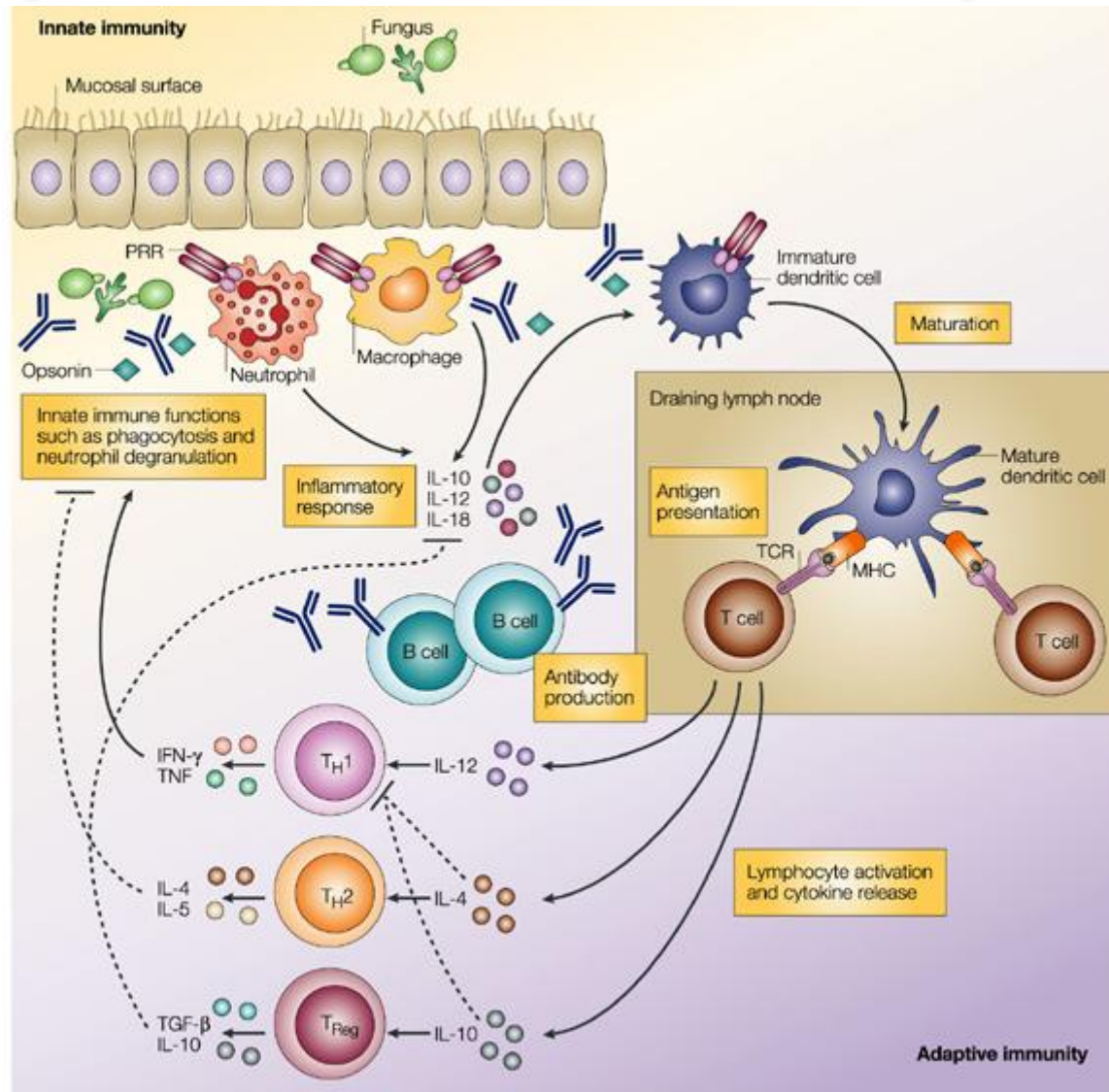
**Especificidad**

**Control genético**

**Tolerancia**



# Respuesta Inmune adaptativa





# Inmunidad específica

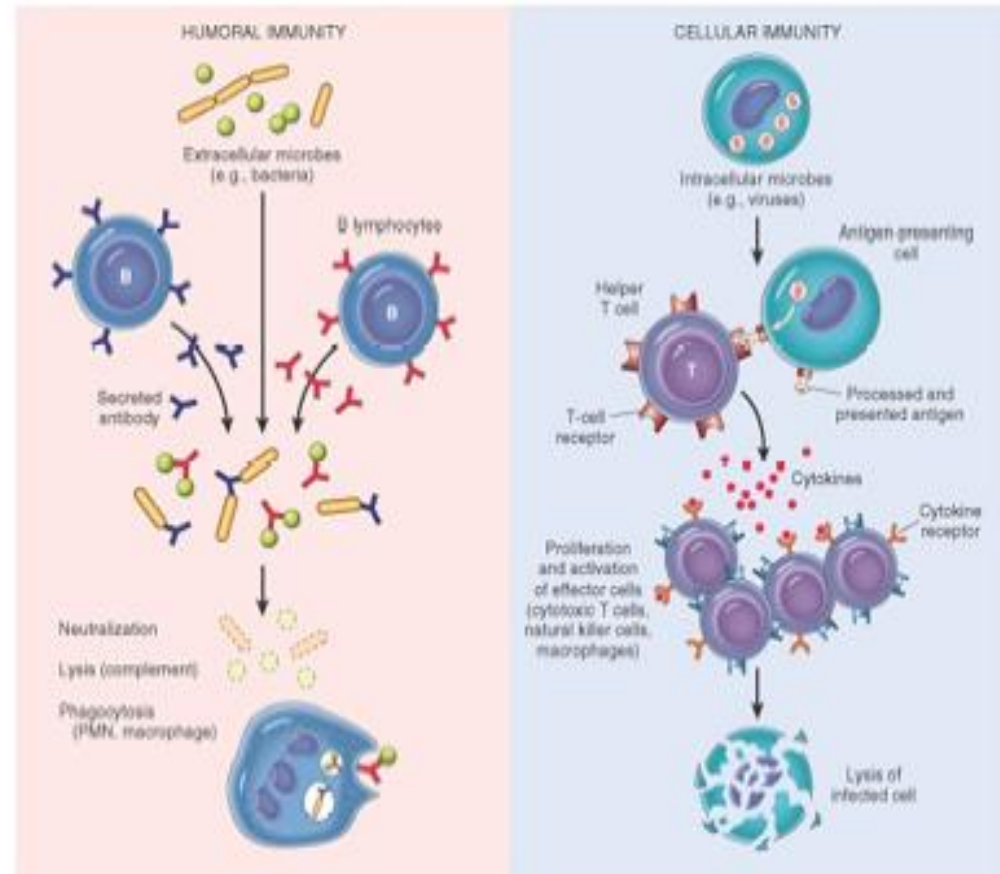
## Mecanismos de defensa adquiridos:

### Anticuerpos (producidos por los linfocitos B):

Neutralización de toxinas y virus, inhibición de actividad enzimática, bloqueo de la adherencia microbiana, inhibición del crecimiento de procariontes, ADCC

### Linfocitos T:

Potenciadores y facilitadores de la respuesta efectora, citotoxicidad, secreción de citocinas

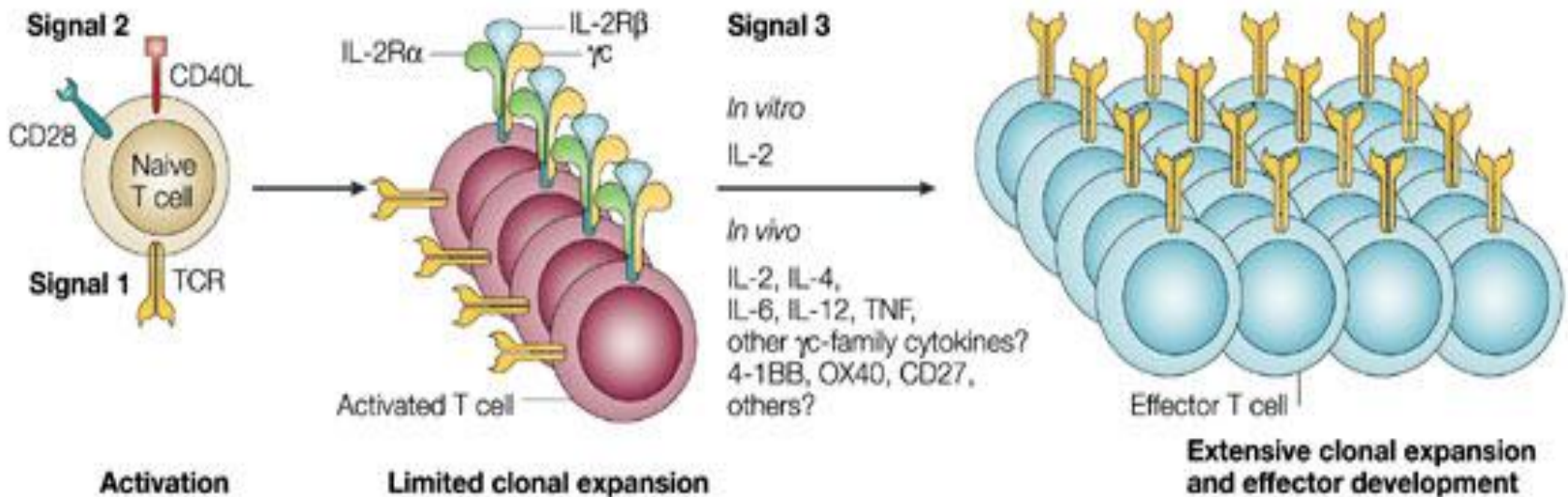


# Fases de la respuesta inmune mediada por linfocitos T

1-Reconocimiento del antígeno

2-Activación

3-Fase efectora



# Respuesta mediada por linfocitos T

Diferenciación en linfocito T activado

Proliferación

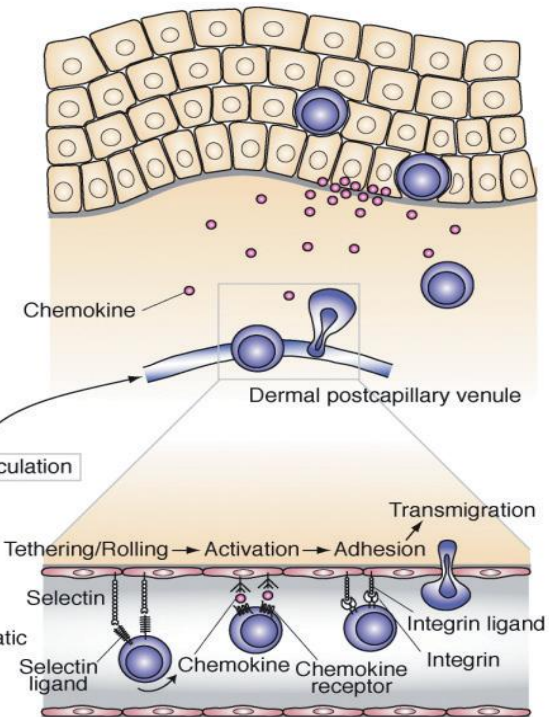
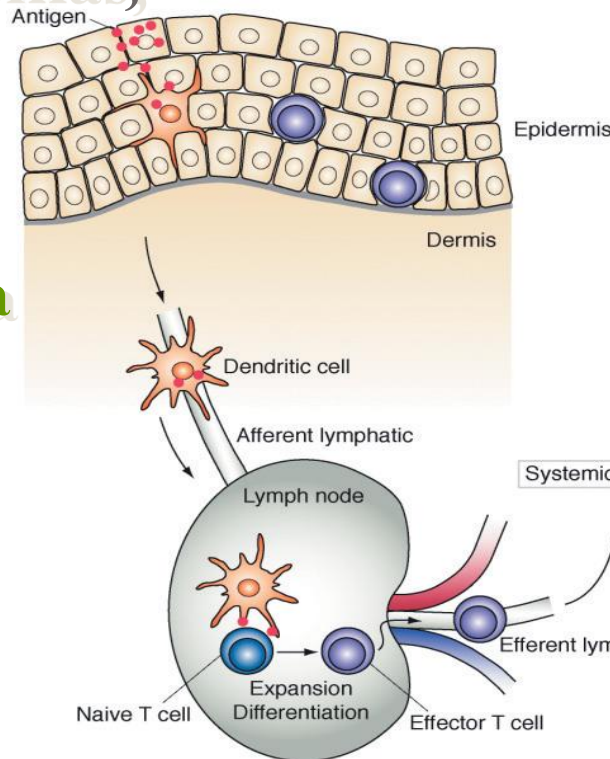
Funciones efectoras:

producción de citocinas,

citotoxicidad,

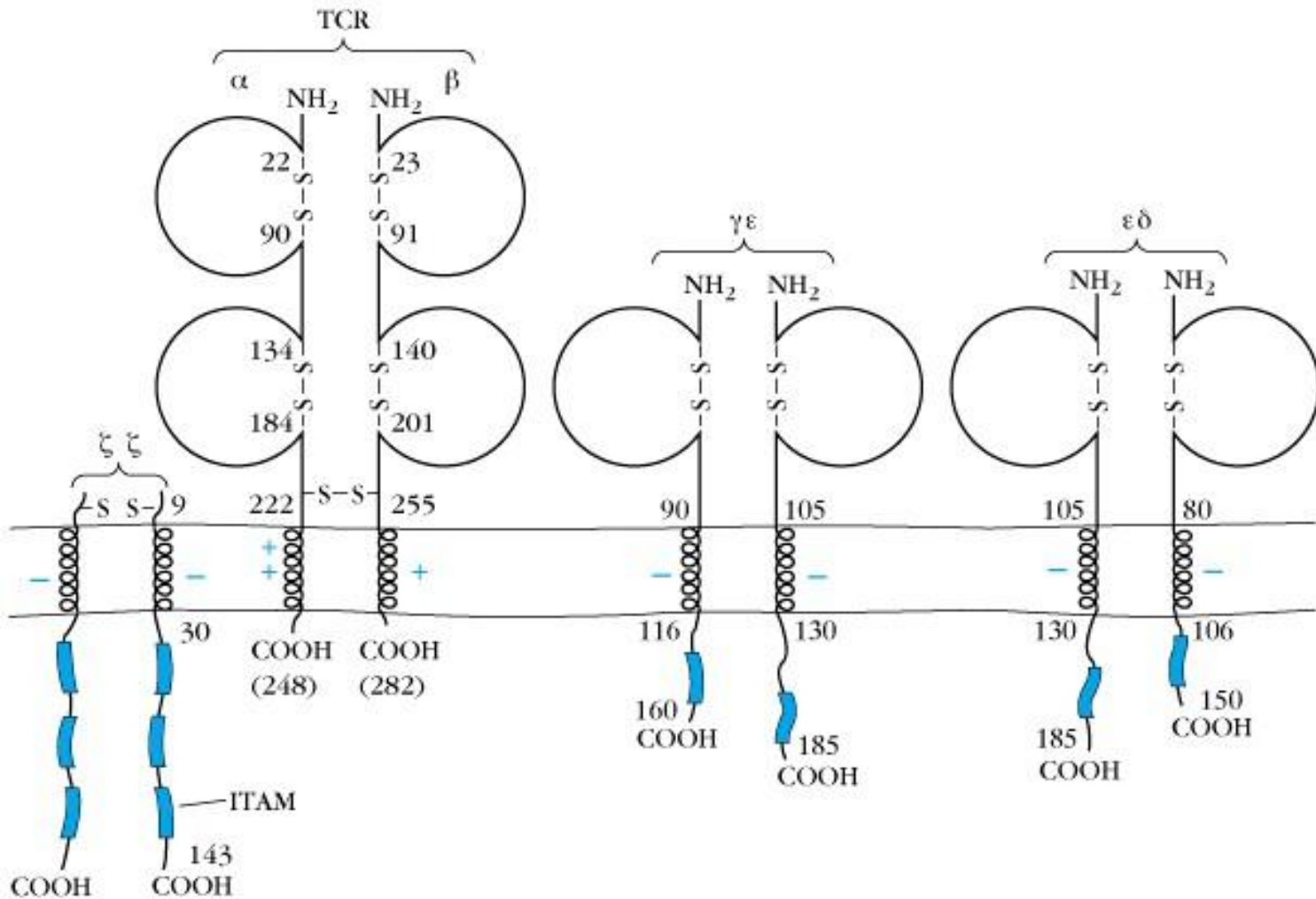
inmunomodulación

Células T de memoria



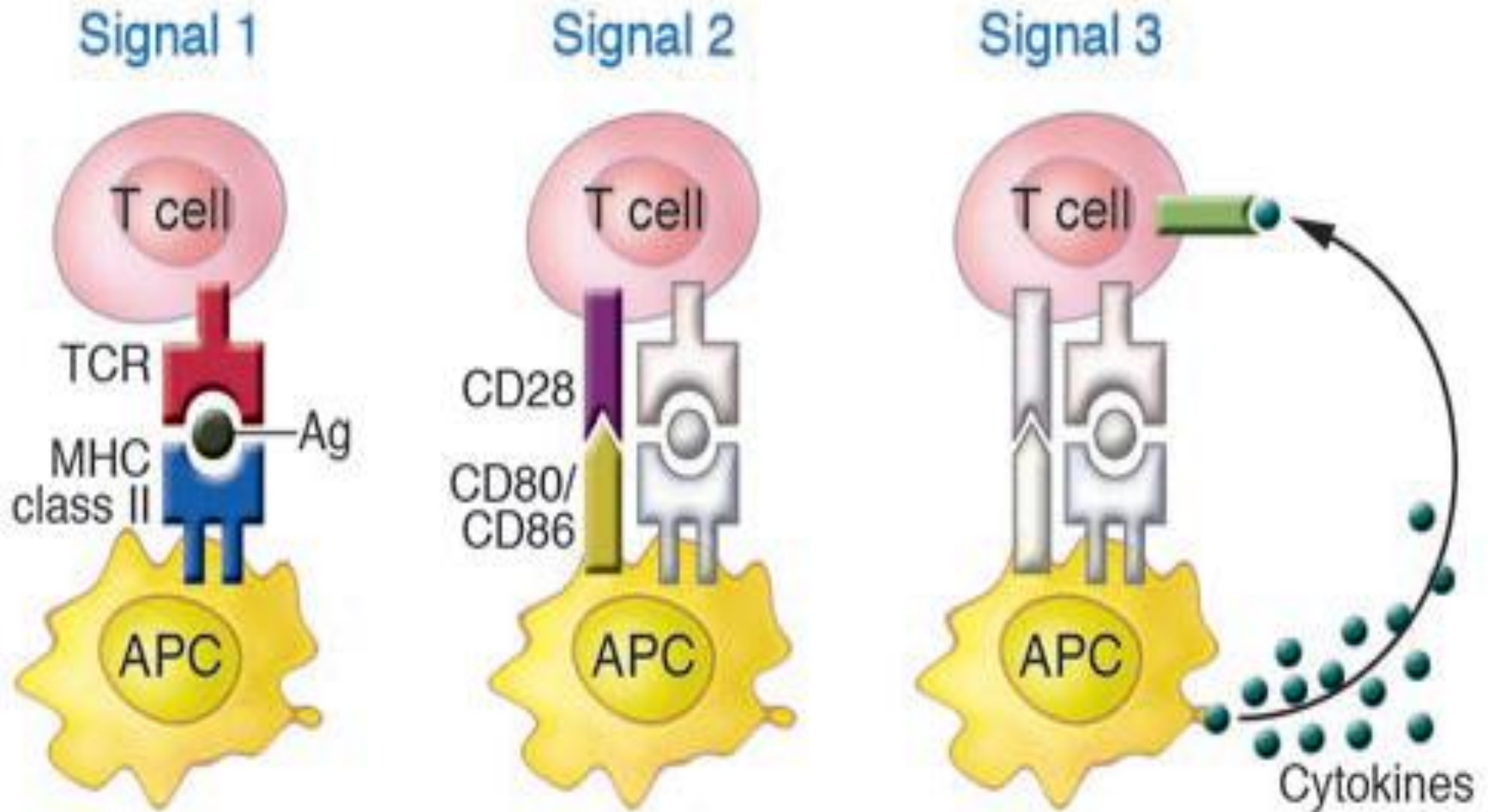
# Activación de linfocitos T

## Complejo TCR $\alpha\beta$ -CD3



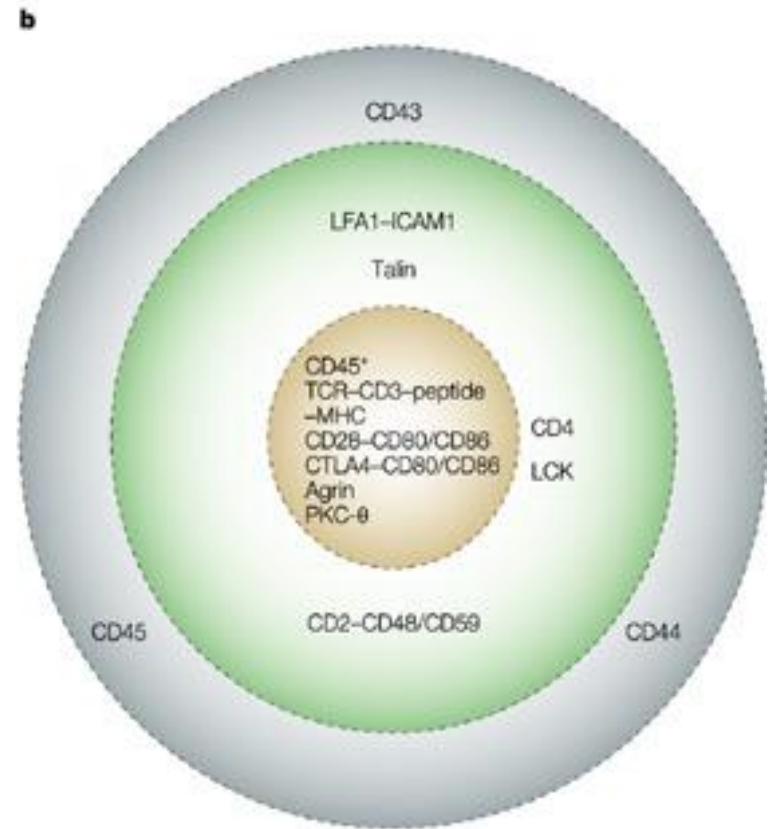
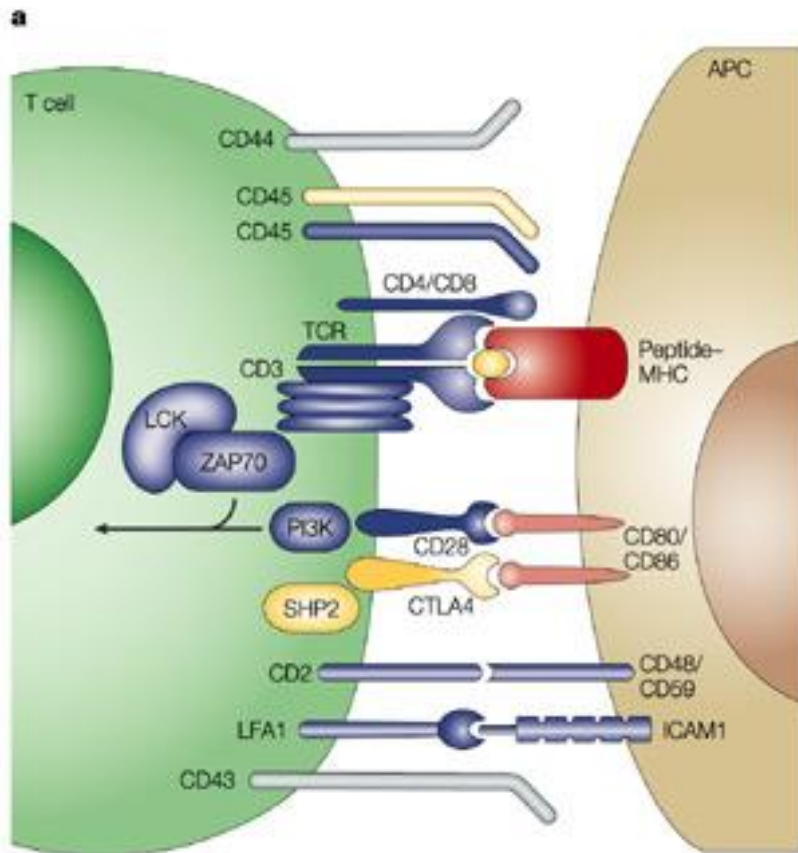


# Activación del linfocito T



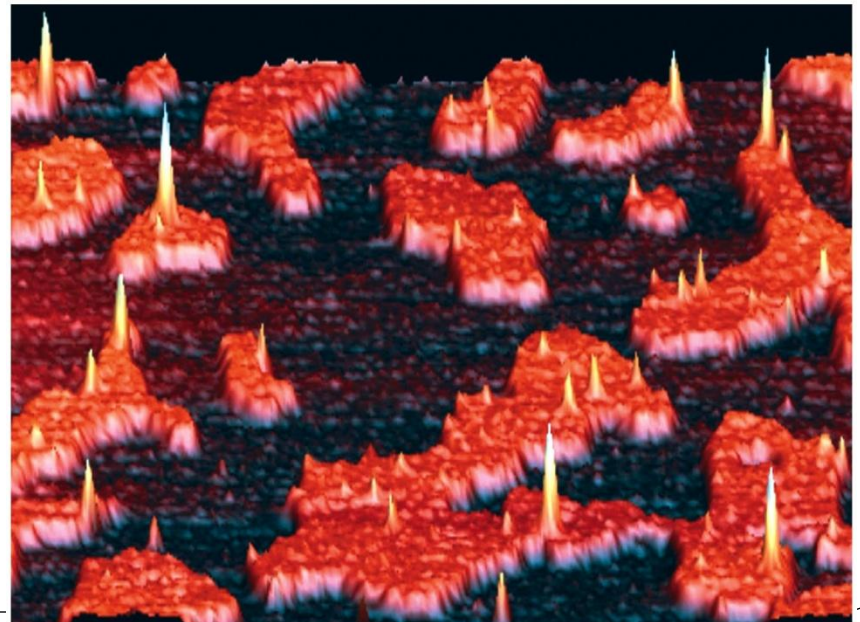
# Sinapsis inmune

**Rafts:**  
microdominios  
Lipídicos de  
colesterol  
y Esfingolípidos



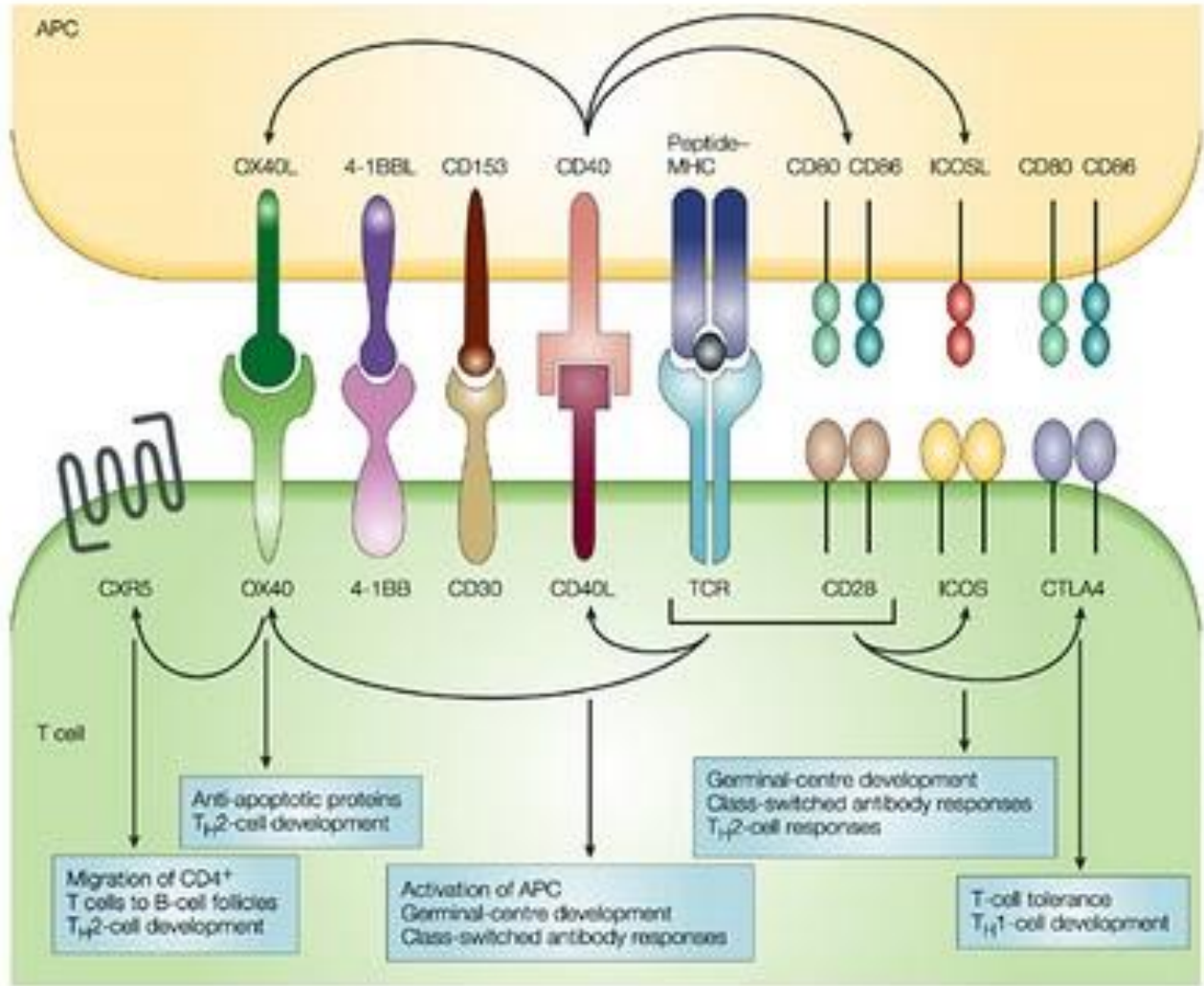
# Estructura y función de los “rafts” o balsas lipídicas

- **Regiones especializadas en la membrana plasmática (compartimientos) enriquecidas en colesterol, glicoesfingolípidos y esfingomiélin**
- **Contienen proteínas de señalización tales como proteínas quinasas src, proteínas asociadas a GPI y proteínas adaptadoras**
- **Plataformas de señalización**





# Coestimulación en la activación del linfocito T





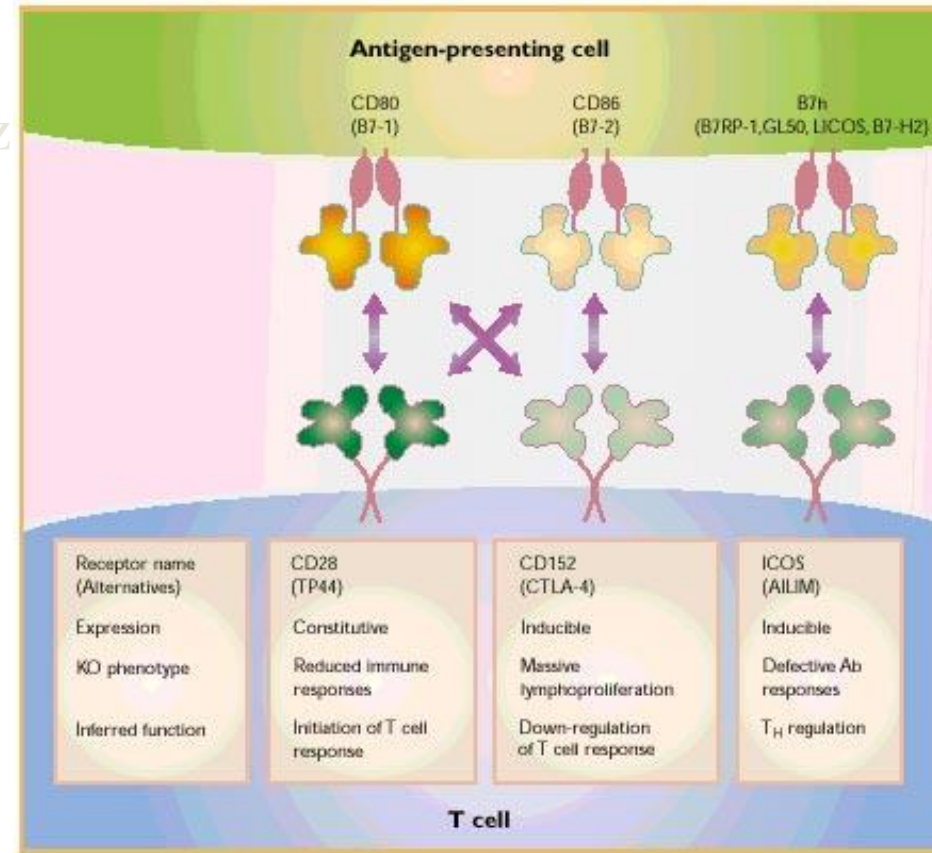
# Activación de linfocitos T

## Moléculas coestimuladoras

Sus ligandos pueden estar en las APC, células blanco, endotelio vascular y matriz extracelular

No son polimórficas ni variables

Incrementan la fuerza de unión entre las células T y las APC y la eficacia de la presentación antigénica

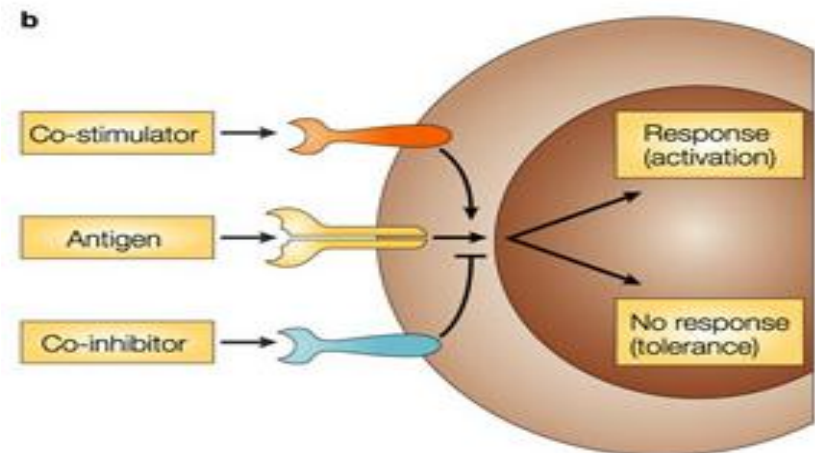
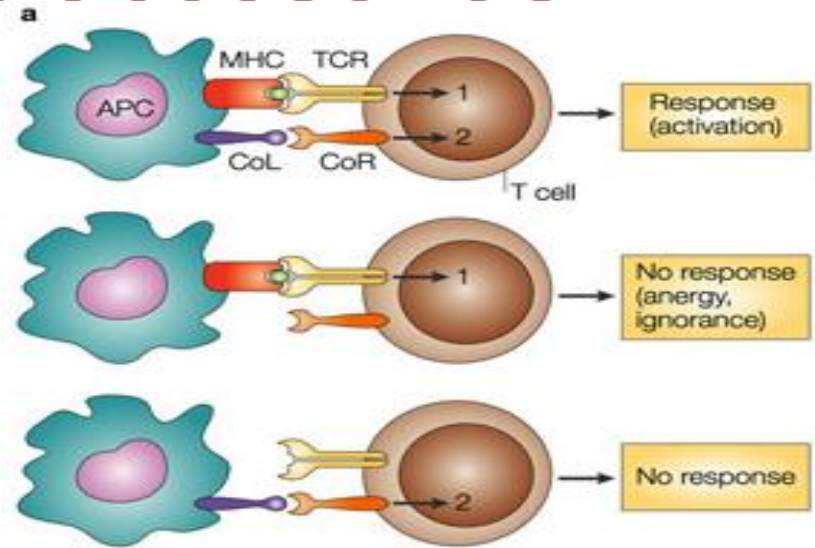


# Activación de linfocitos T

## Moléculas accesorias

Contribuyen en la traducción de señales en las células T

Determinan diferentes fases de maduración de las células T

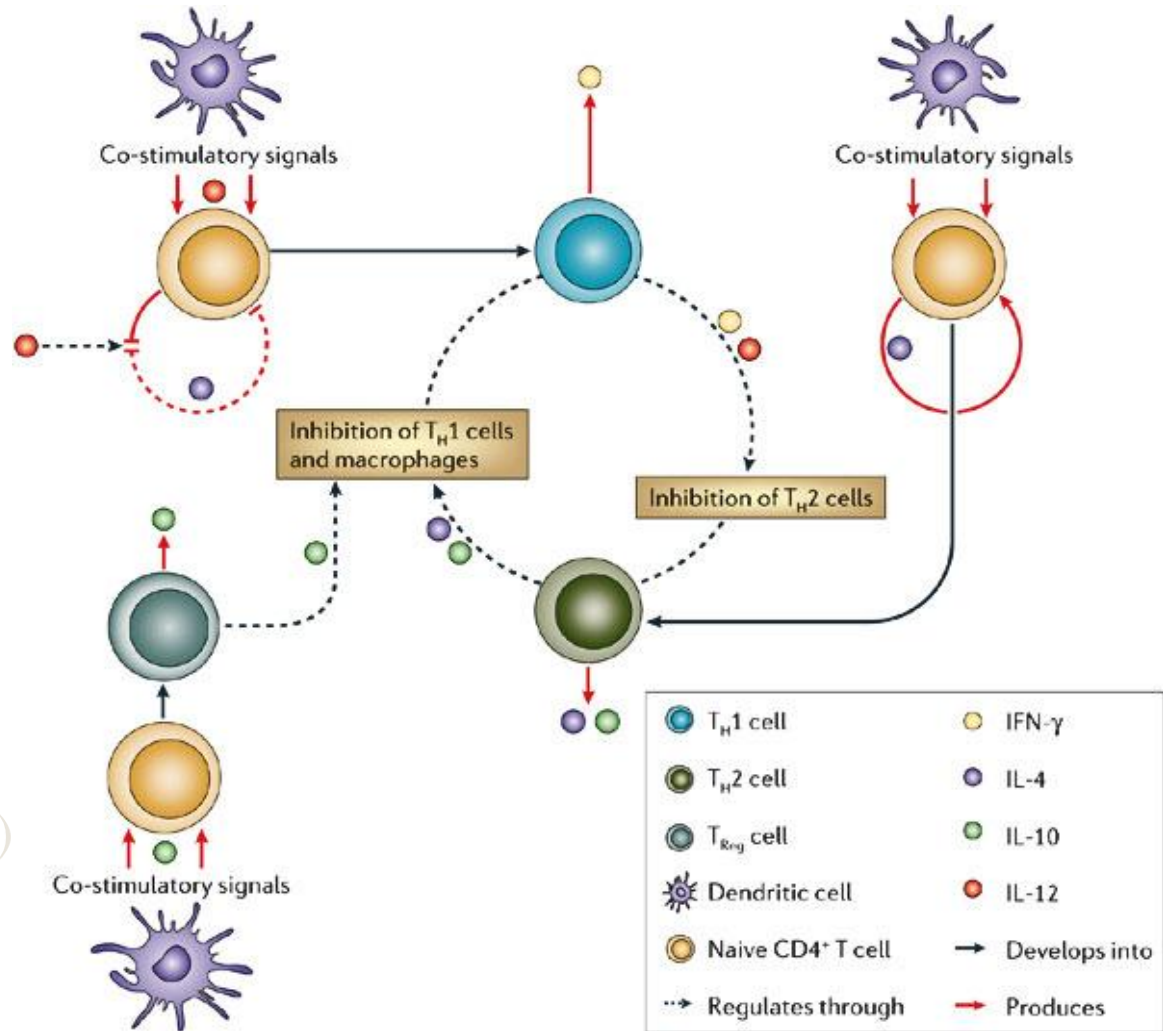


# Activación de linfocitos T

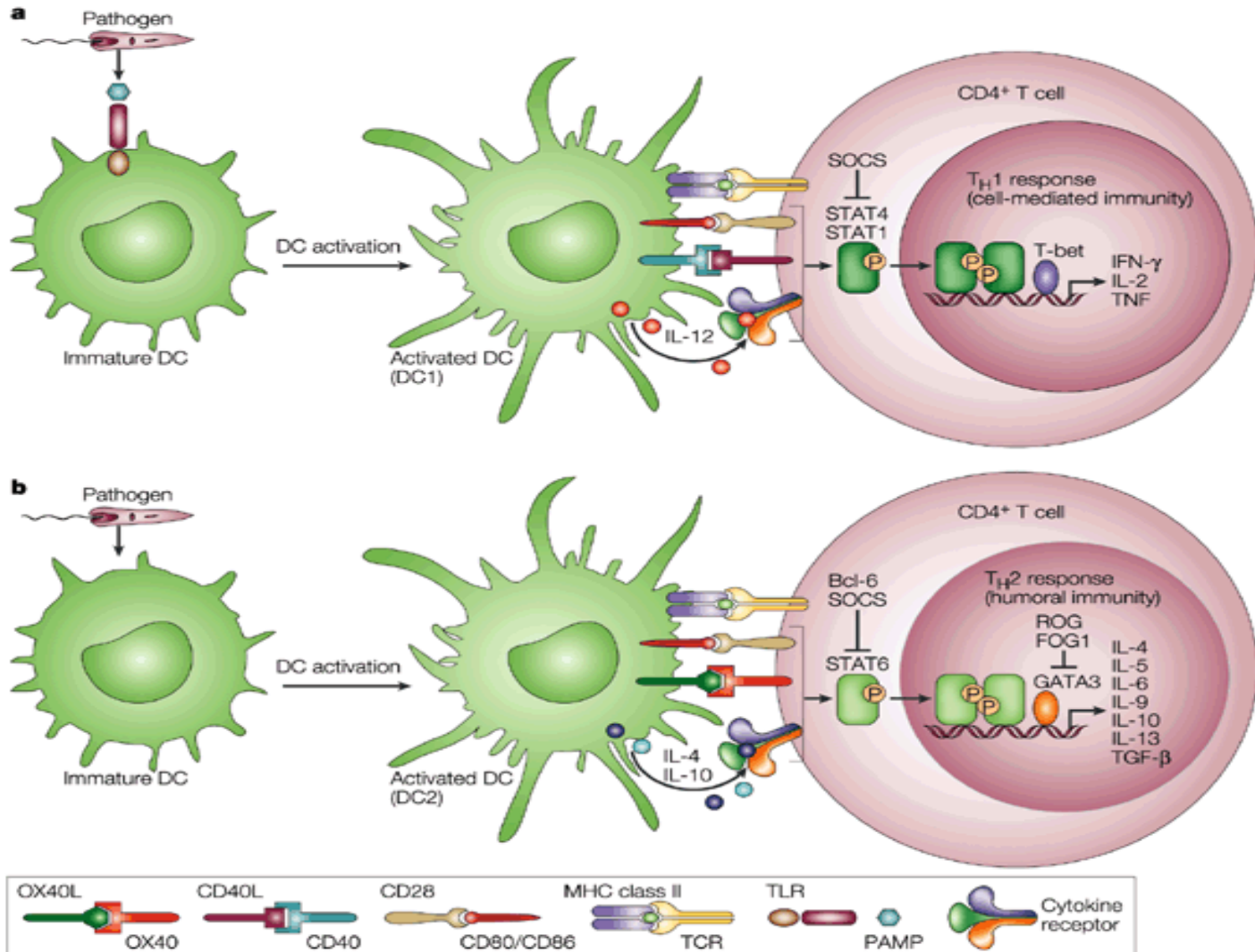
## Función de la molécula CD40L

Interacción CD40-CD40L favorece la expresión del CD80 y CD86 sobre el linfocito B y es necesaria para la activación de las células dendríticas (Fase 1)

CD40-CD40L median la liberación de IL-12 (Fase 2)



# Activación de linfocitos T: papel de CD40/CD40L





# Fenómenos bioquímicos y moleculares en la activación de los linfocitos T

Eventos tempranos de traducción de señales  
(fosforilación, moléculas adaptadoras)

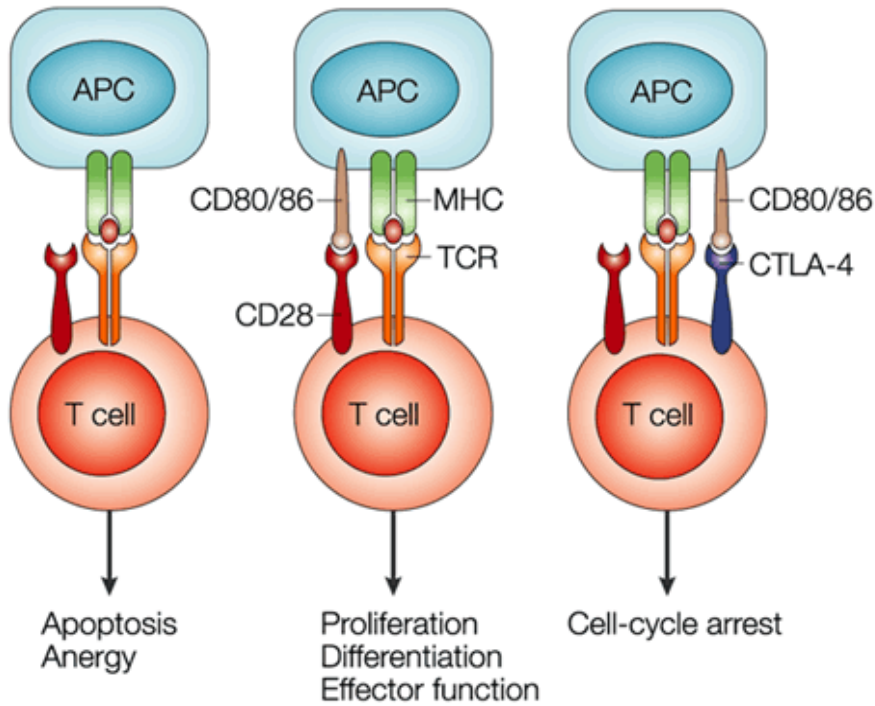
Activación transcripcional de varios genes

Expresión de nuevas moléculas en la superficie  
celular (CD69)

Secreción de interleucinas o citotoxicidad

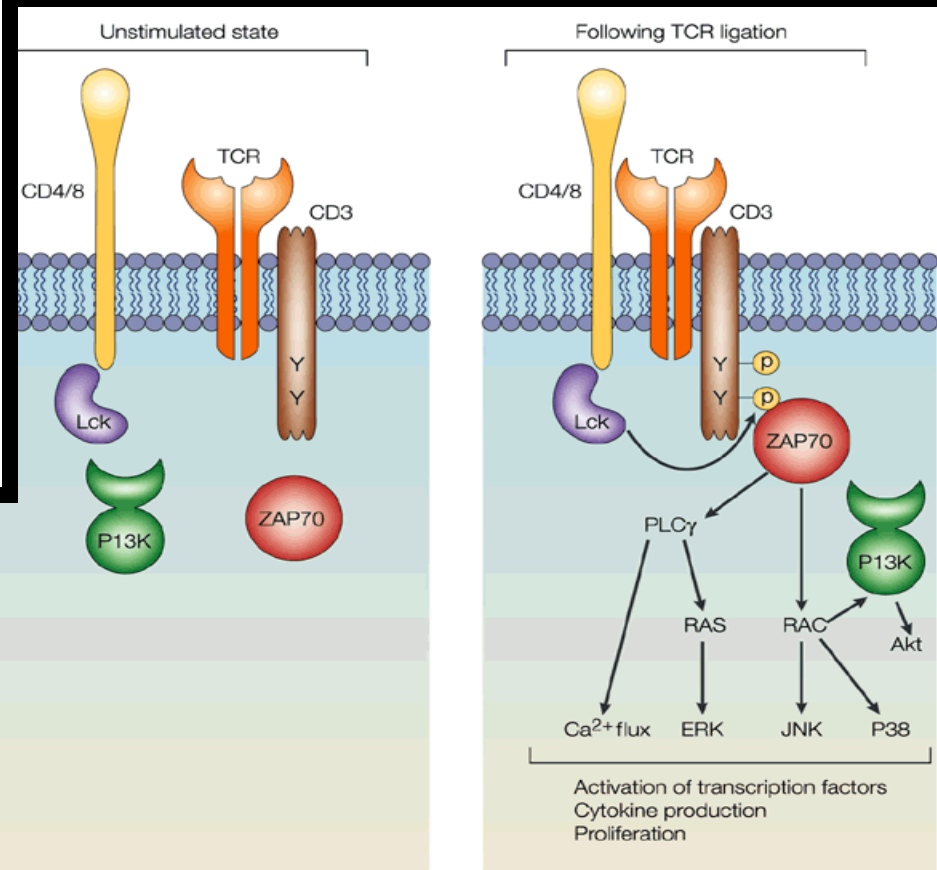
Mitosis

Regulación negativa de señales de activación



Nature Reviews | Immunology

# Activación del linfocito T



Nature Reviews | Immunology

# Co-estimulación de T

# Interleucinas:

## Propiedades generales

- Forman parte de la fase efectora de la RI
- Su secreción es breve y autolimitada
- Son producidas por múltiples tipos celulares
- Tienen múltiples efectos sobre una misma célula
- Sus acciones son redundantes
- Ejercen su acción por unirse a receptores específicos (autocrina, paracrina y endocrina)
- 33 diferentes ILs hasta ahora descritas

# Interleucinas: Propiedades generales

Comparten receptores con estructuras relacionadas, asociados a Janus kinasas (Jak, 4 miembros)

Inducen la síntesis y acción de otras ILs

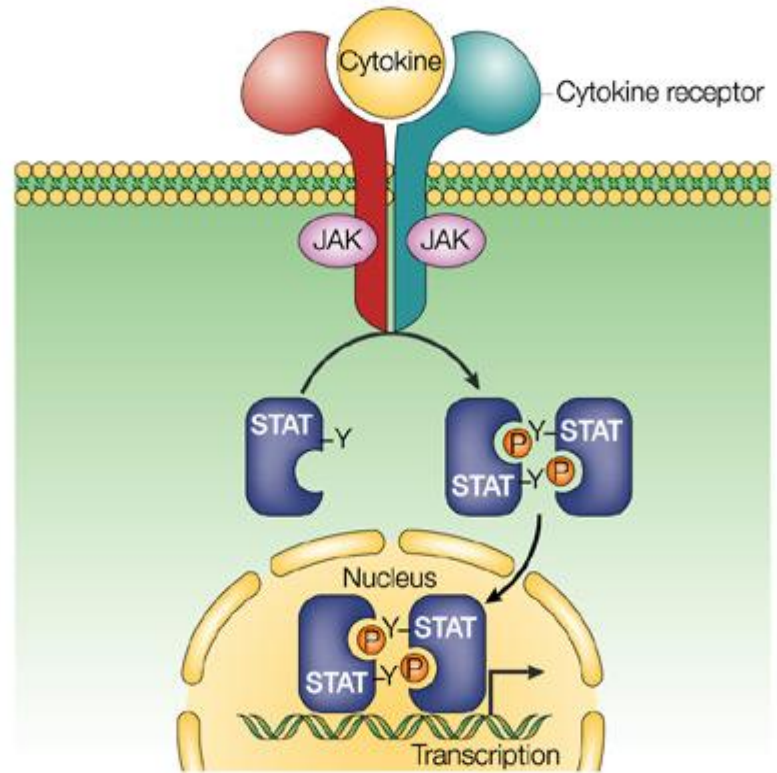
La expresión de los receptores está regulada por señales específicas

Su señalización esta relacionada con activación de factores activadores de la transcripción llamados STAT (6 miembros)

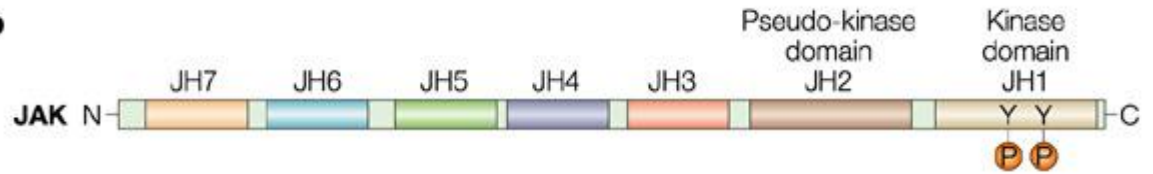


# Señalización mediada por citocinas

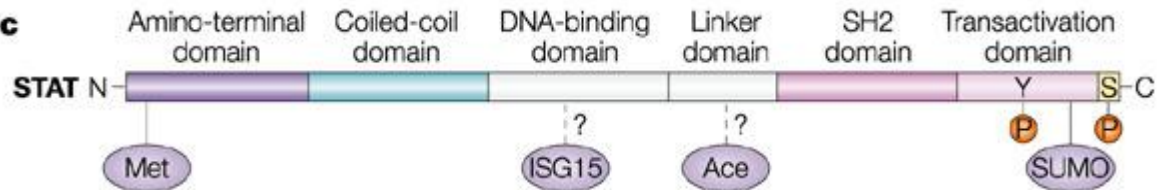
**a**



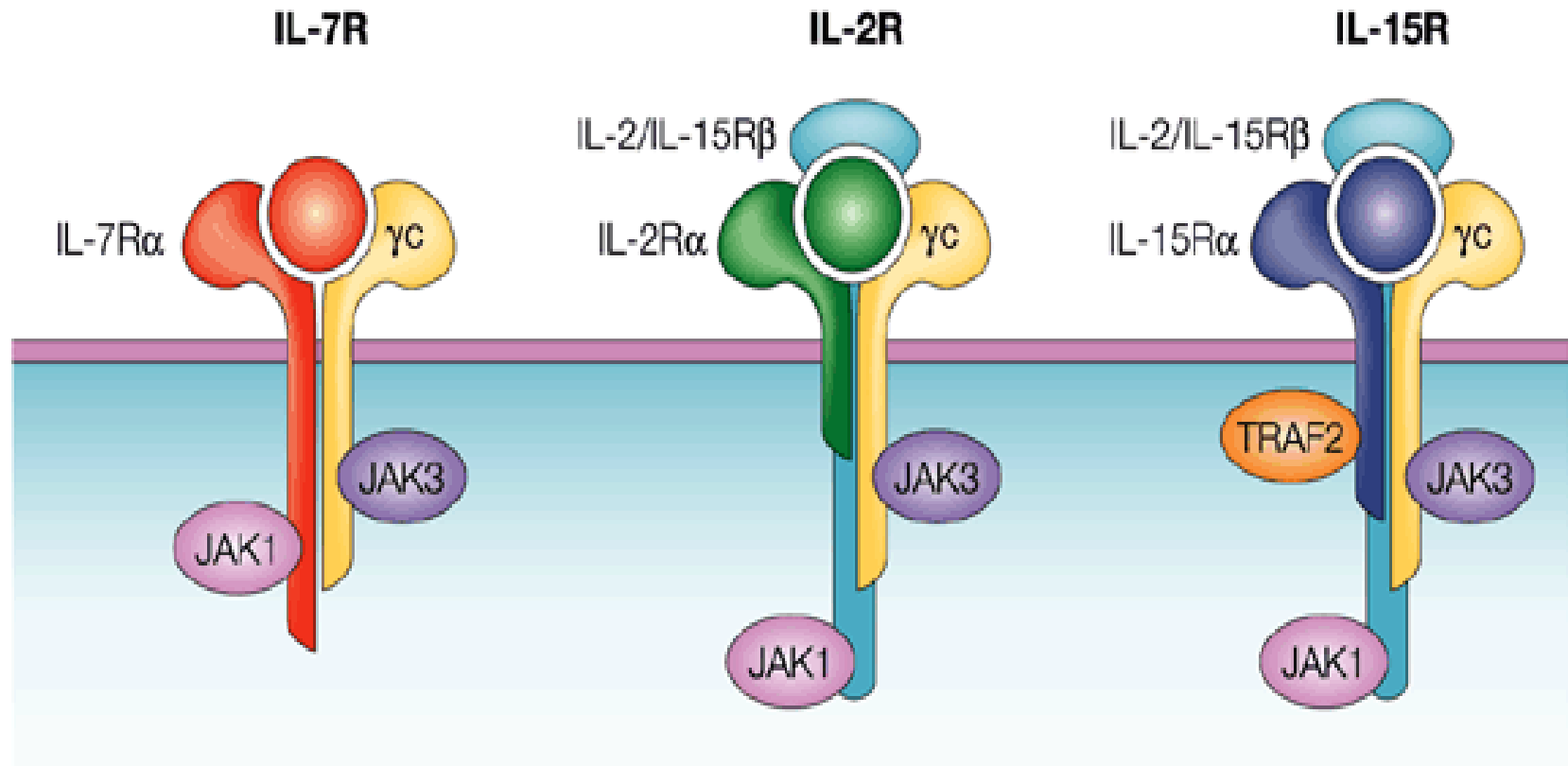
**b**



**c**



# Interleucinas: Propiedades generales



# Clasificación de las interleucinas basada en sus receptores

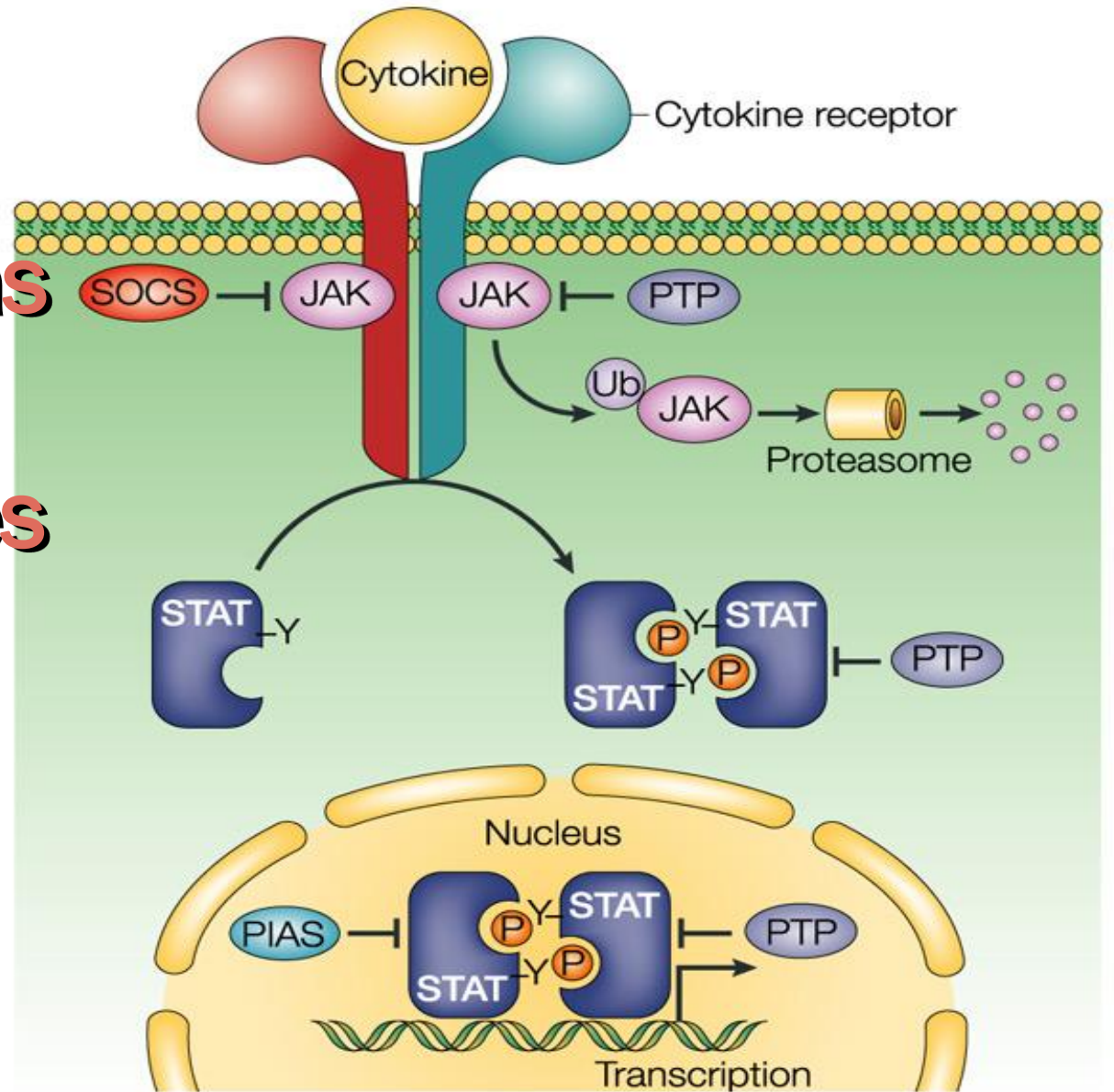
- Tipo I:
  - Citocinas que utilizan  $\gamma_c$ : IL-2, IL-7, IL-9, IL-15, IL-4
  - Citocinas que utilizan  $\beta_c$ : GM-CSF, IL-3, IL-5
  - Citocinas que utilizan gp130: IL-6, IL-11, IL-12
  - Citocinas que utilizan receptor homodimérico: Epo, Leptina, Prl, GH
- Tipo II
  - Interferones:  $\kappa, \gamma, \alpha, \beta$
  - Familia de IL-10 (19, 22, 24 y 26)
  - Familia de IL-20
  - IL-28, IL-29 (actividad parecida a IFN- $\gamma$  pero diferente receptor)

# Supresores de la señalización dependiente de citocinas (SOCS)

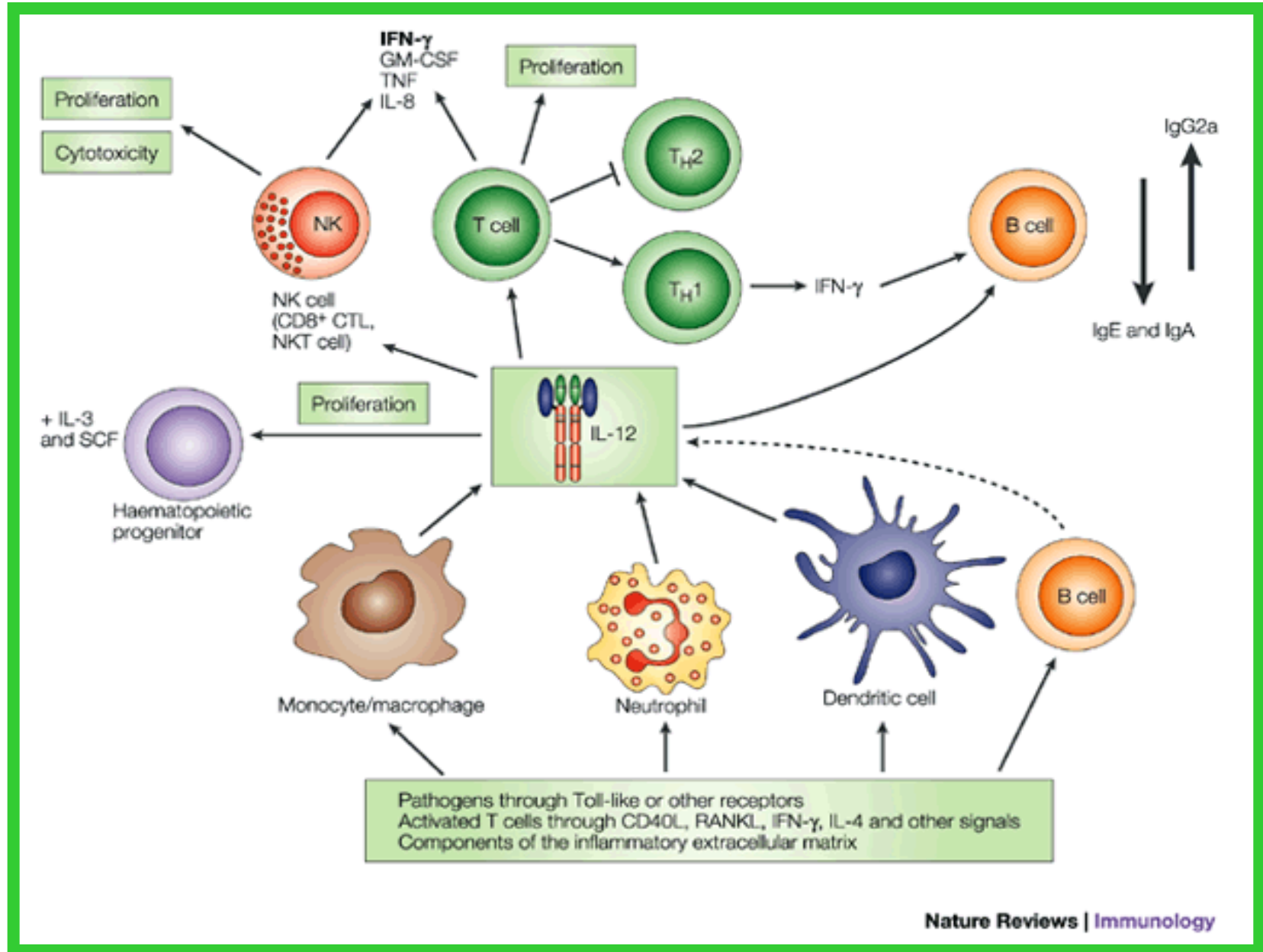
- 8 miembros de la familia de proteínas SOCS
- Actúan como represores de las señales de citocinas
- Actúan sobre residuos de tirosina en las JAKs y en el tallo citoplasmático de receptores para citocinas
- Actúan como pseudosustratos para las JAKs
- Contribuyen a la degradación de elementos de señalización mediante ubiquitinación



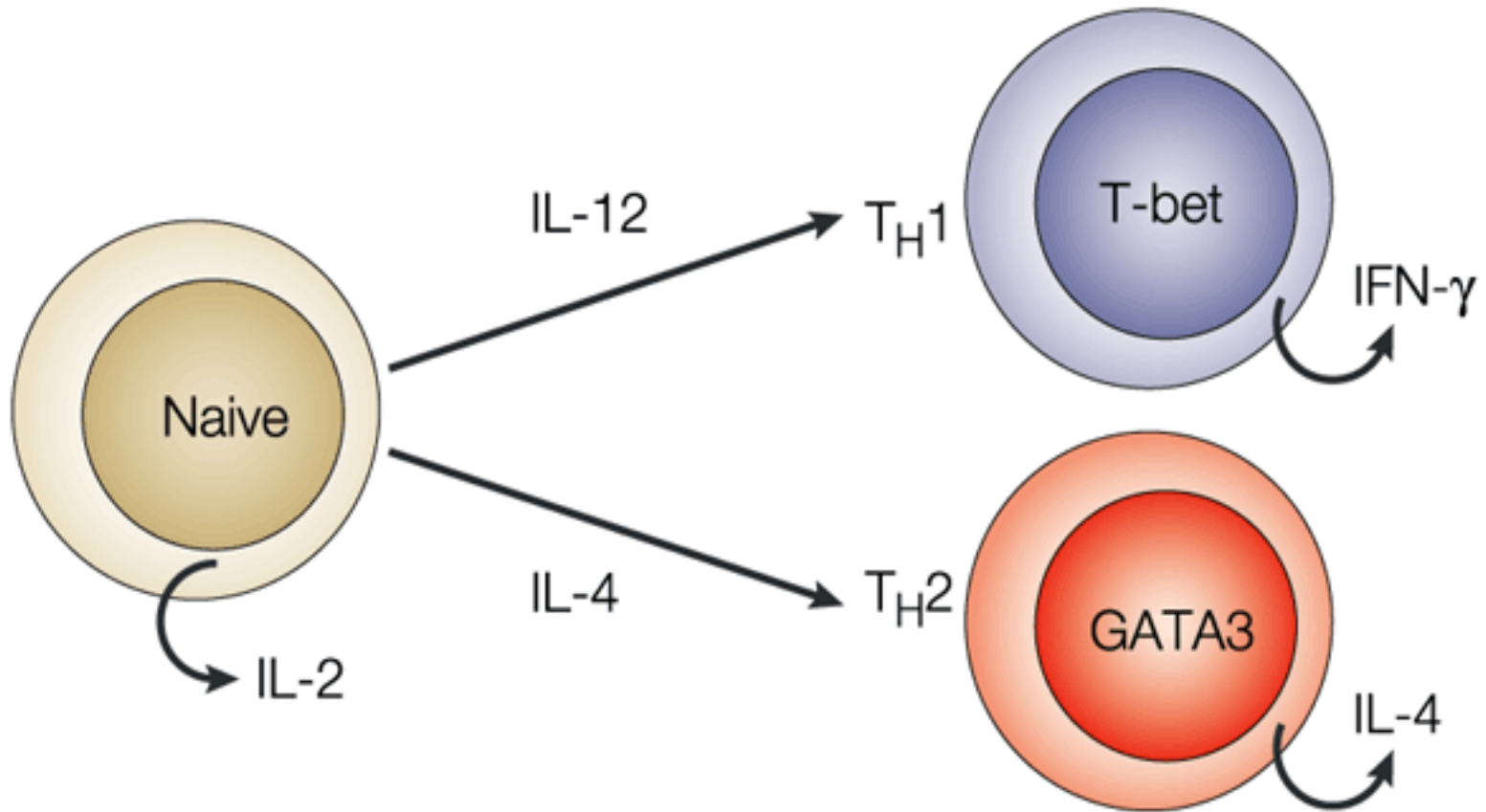
# Control de las señales dependientes de citocinas



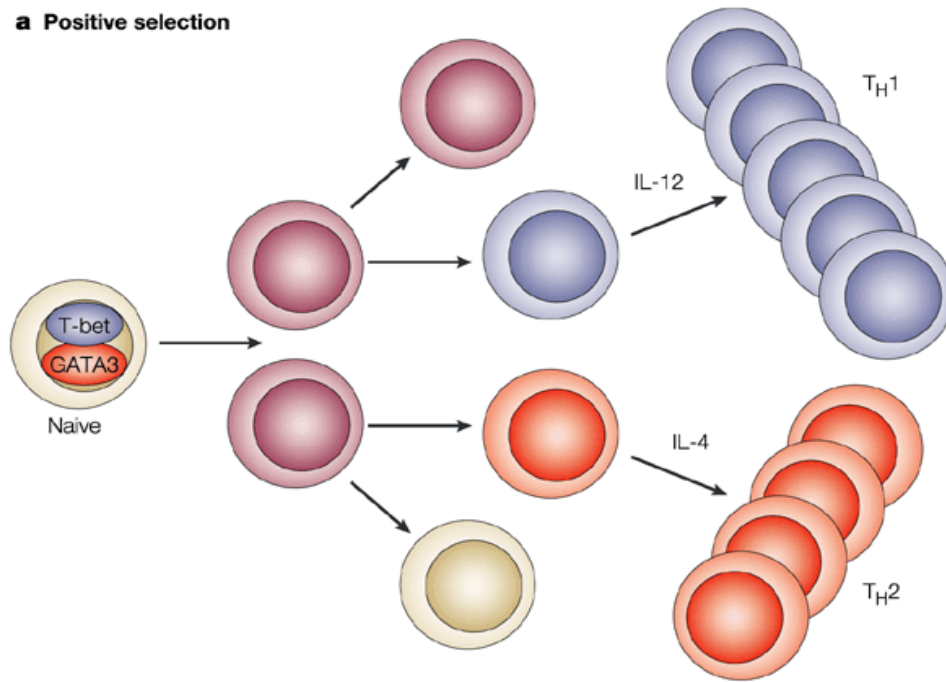
# Funciones de la IL-12



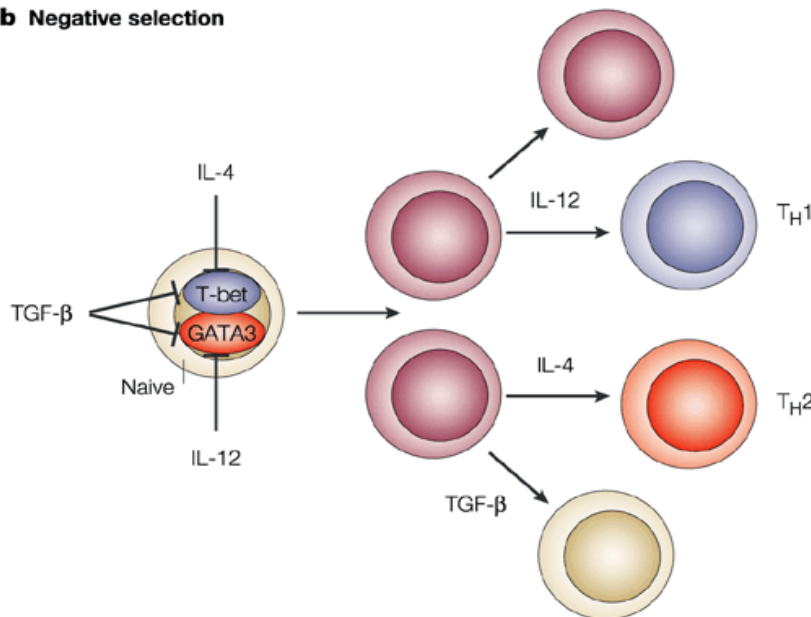
# Polarización de la respuesta inmune



**a Positive selection**



**b Negative selection**



Diferenciación de las células TH (CD4+):

TH1 (t-bet): IL-2, IFN- $\gamma$

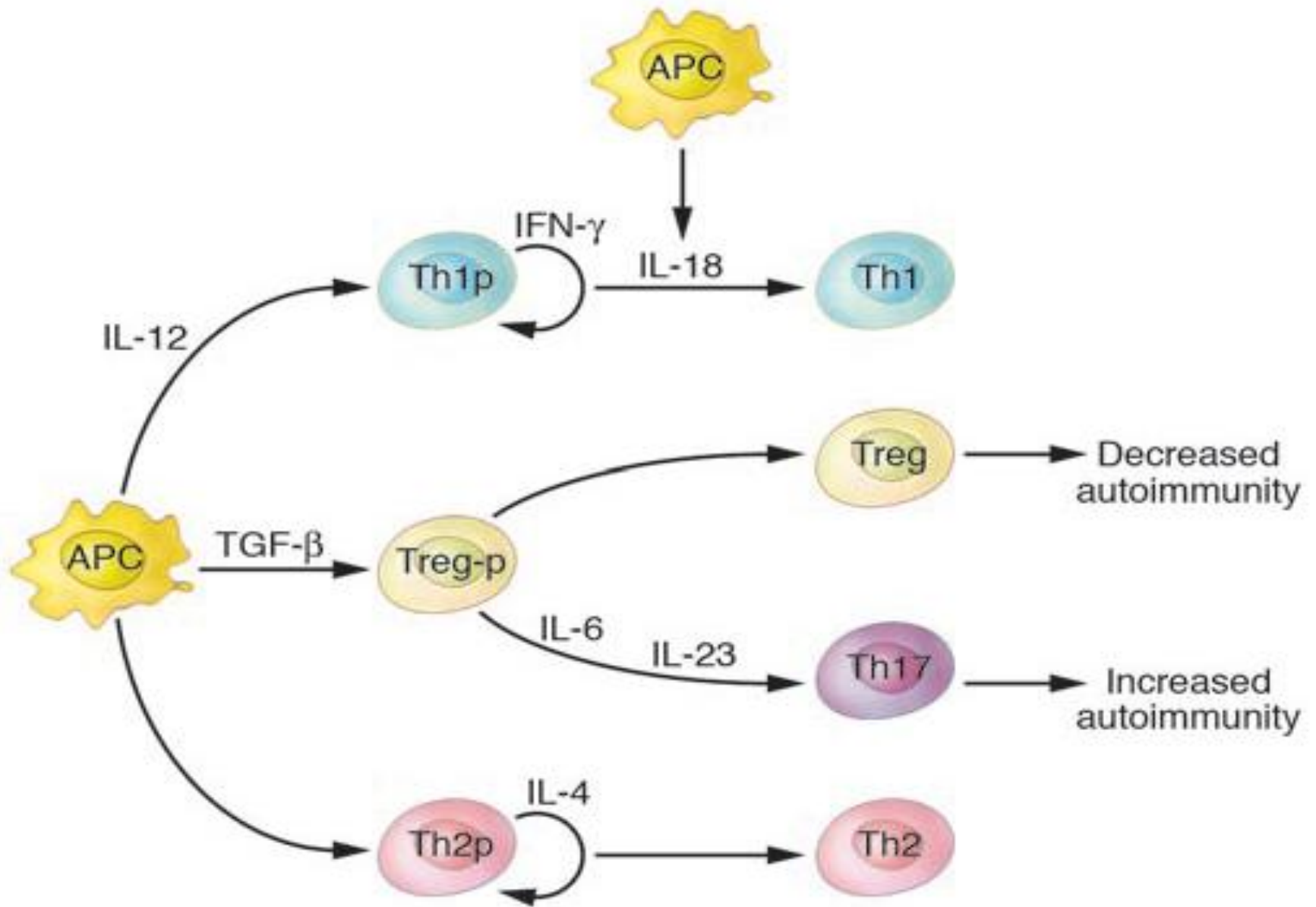
TH2 (GATA-3): IL-4, IL-5, IL-13

TH3: IL-10, TGF- $\beta$

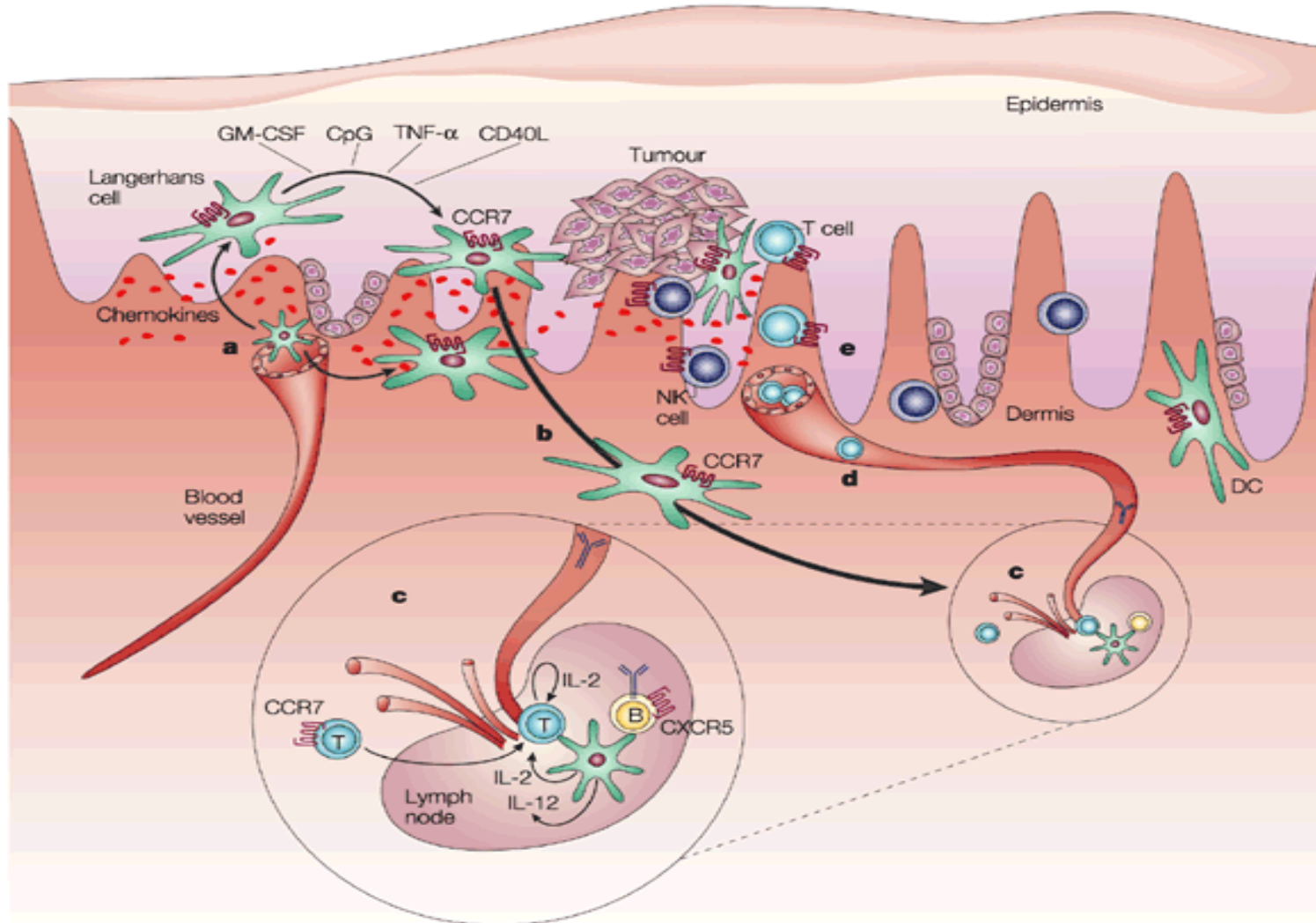
Cel T reguladoras: CD4+CD25+  
Foxp3 +, producen IL-10, TGF- $\beta$

**Th17: IL-17, Artritis Reumatoide**



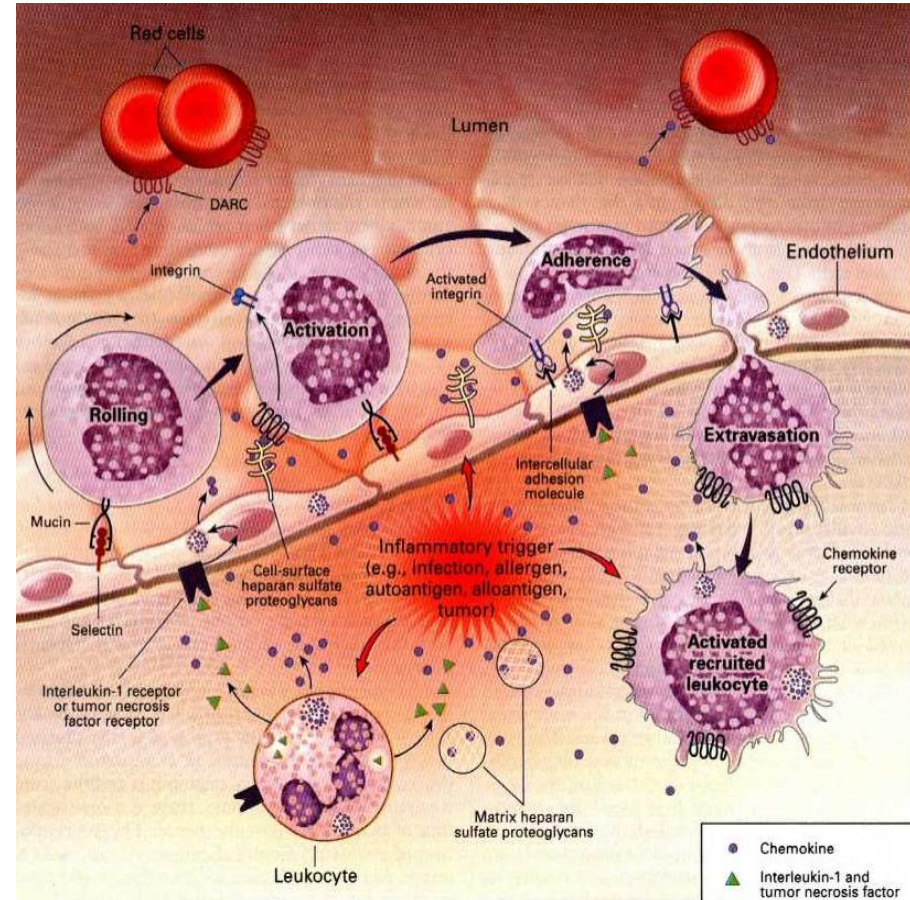


# Quimiocinas en la RI



# Interleucinas: Quimiocinas

Regulan la quimiotaxis y la expresión de las integrinas  
Poseen 4 residuos de cisteína y dos puentes disulfuro  
Los receptores pertenecen a la familia de proteínas que atraviesan 7 veces la membrana, unidos a la proteína G la cual activa a la PLC



# Interleucinas: Quimiocinas

Dos familias, 50 miembros identificados

**C-C: 28 miembros**

**RANTES, MCP-1, MIP-1 $\alpha$  y  $\beta$ , EOTAXINA**

**C-X-C: 16 miembros**

**IL-8, GCP-2, PF4, PBP, SDF, NAP, ENA**

**C**

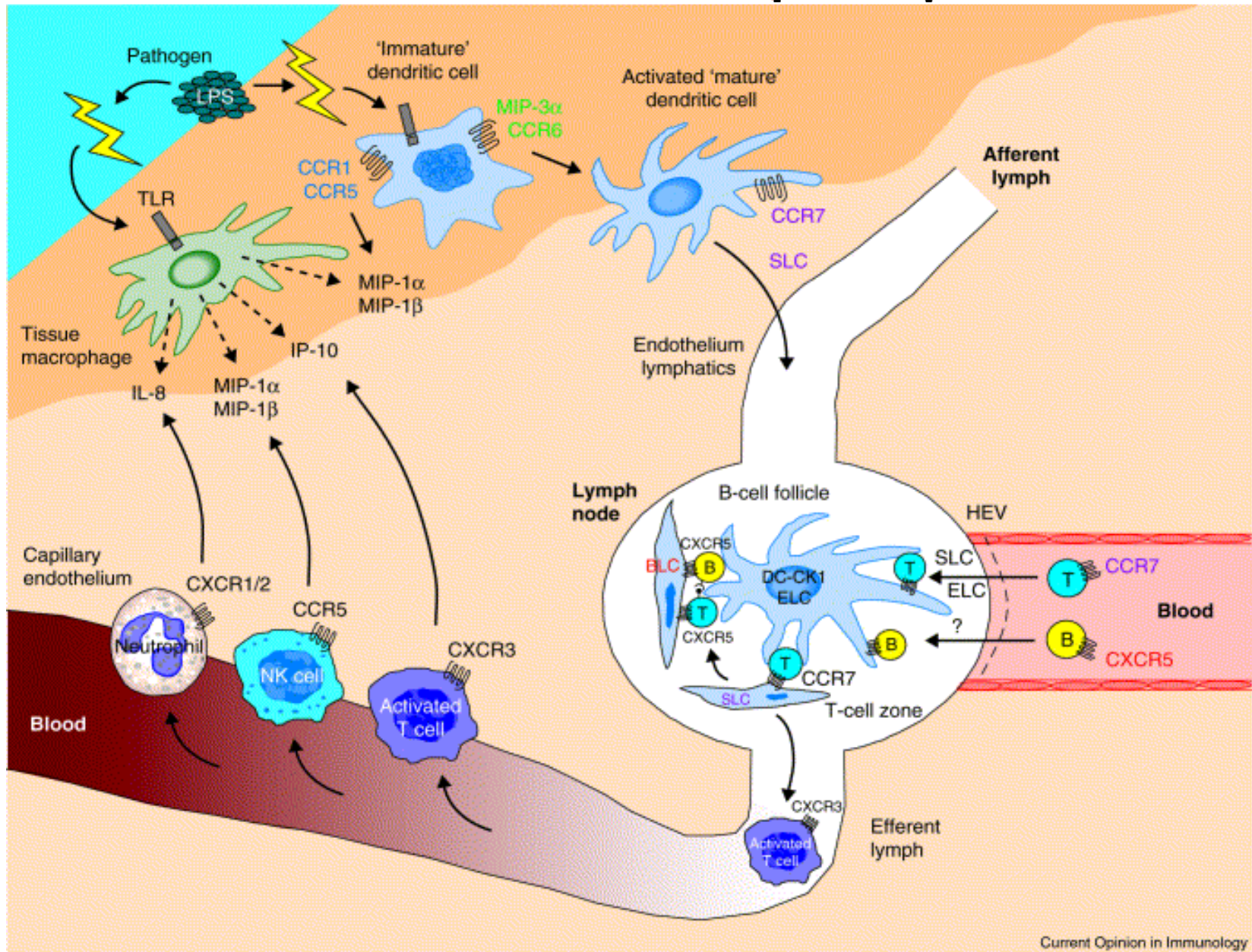
**Lymphotaxina- $\alpha$  y lymphotaxina- $\beta$**

**CX<sub>3</sub>C**

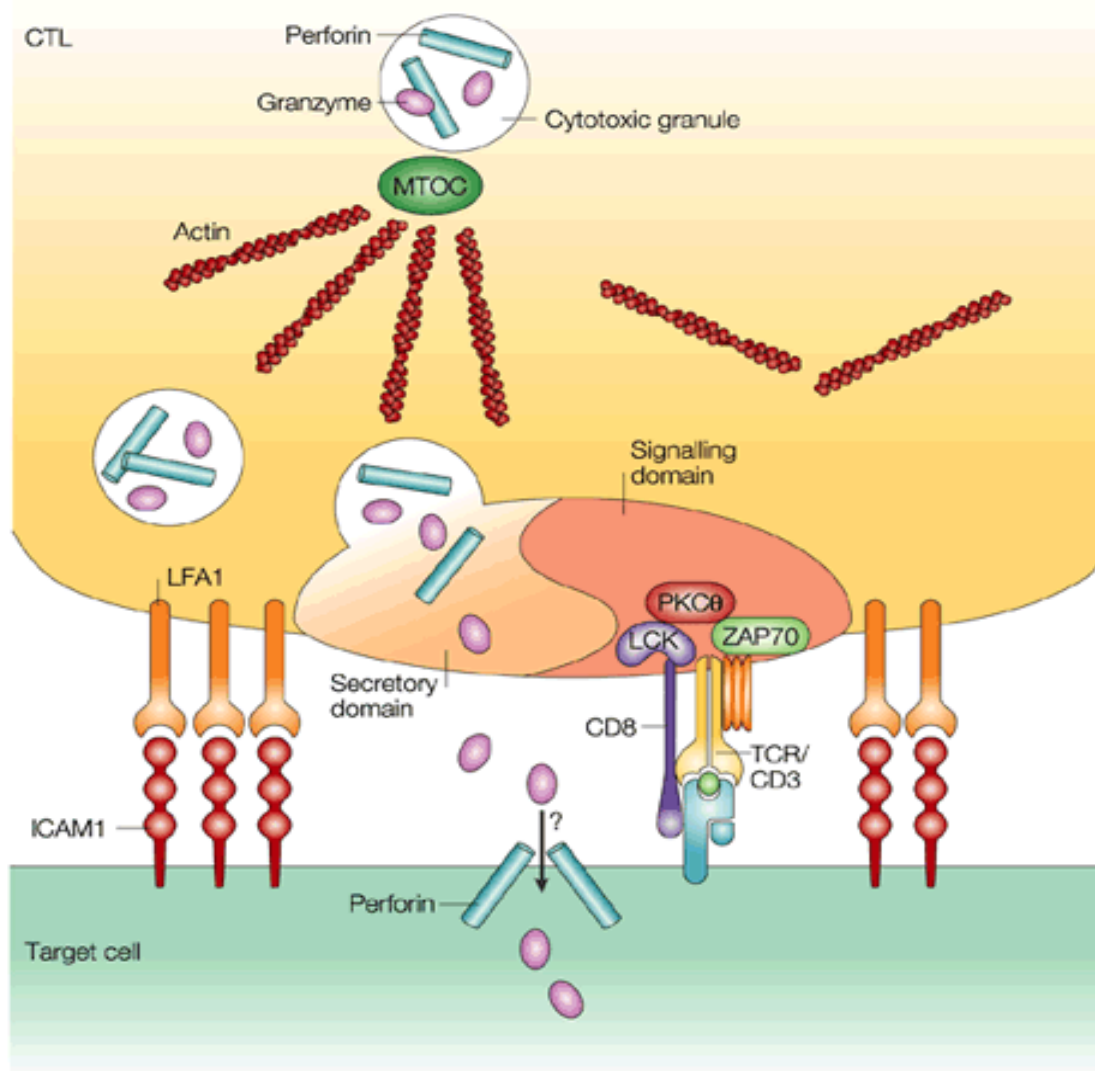
**Fractalkina**



# Tráfico de CD mediado por quimiocinas

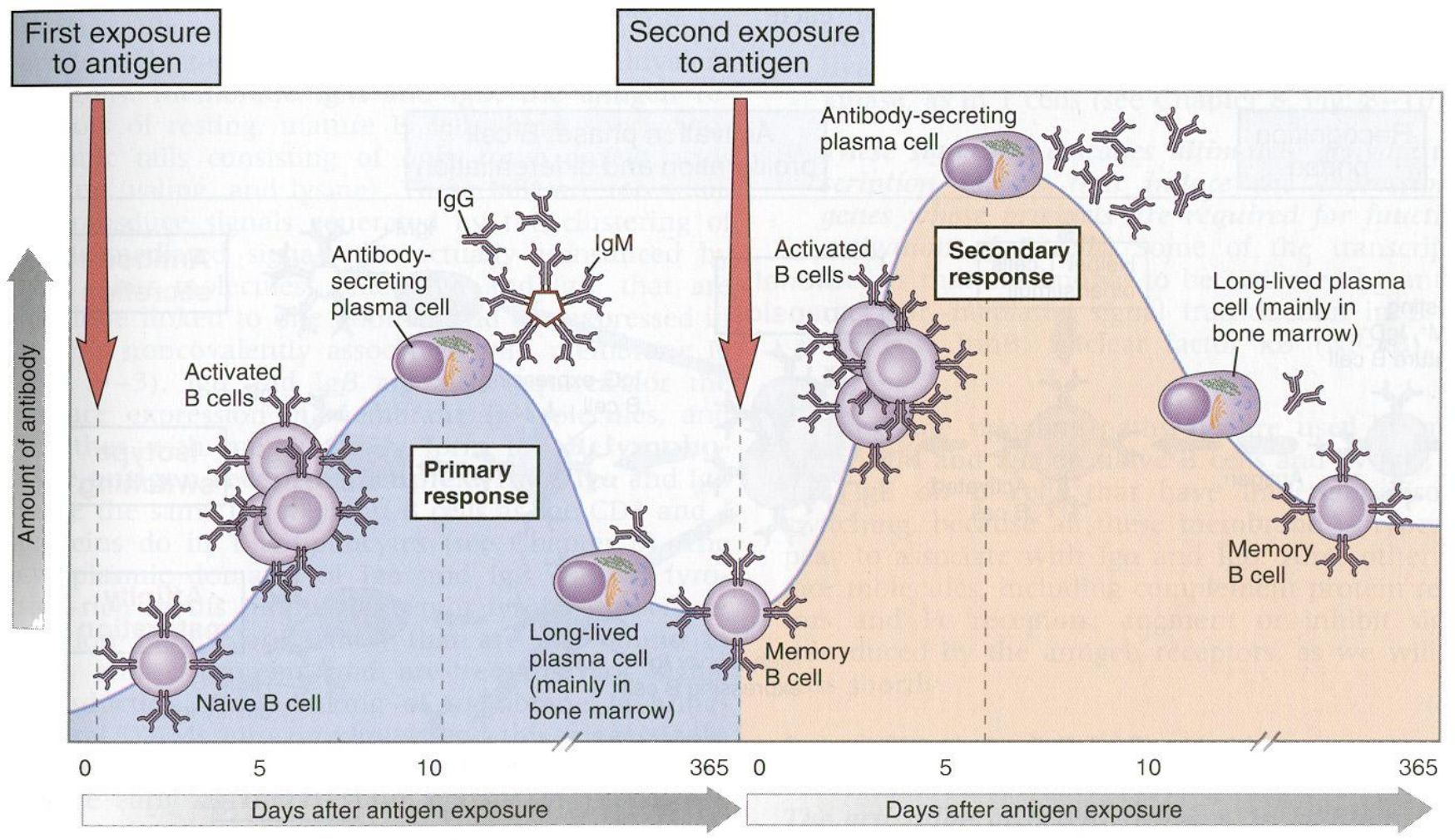


# Citotoxicidad

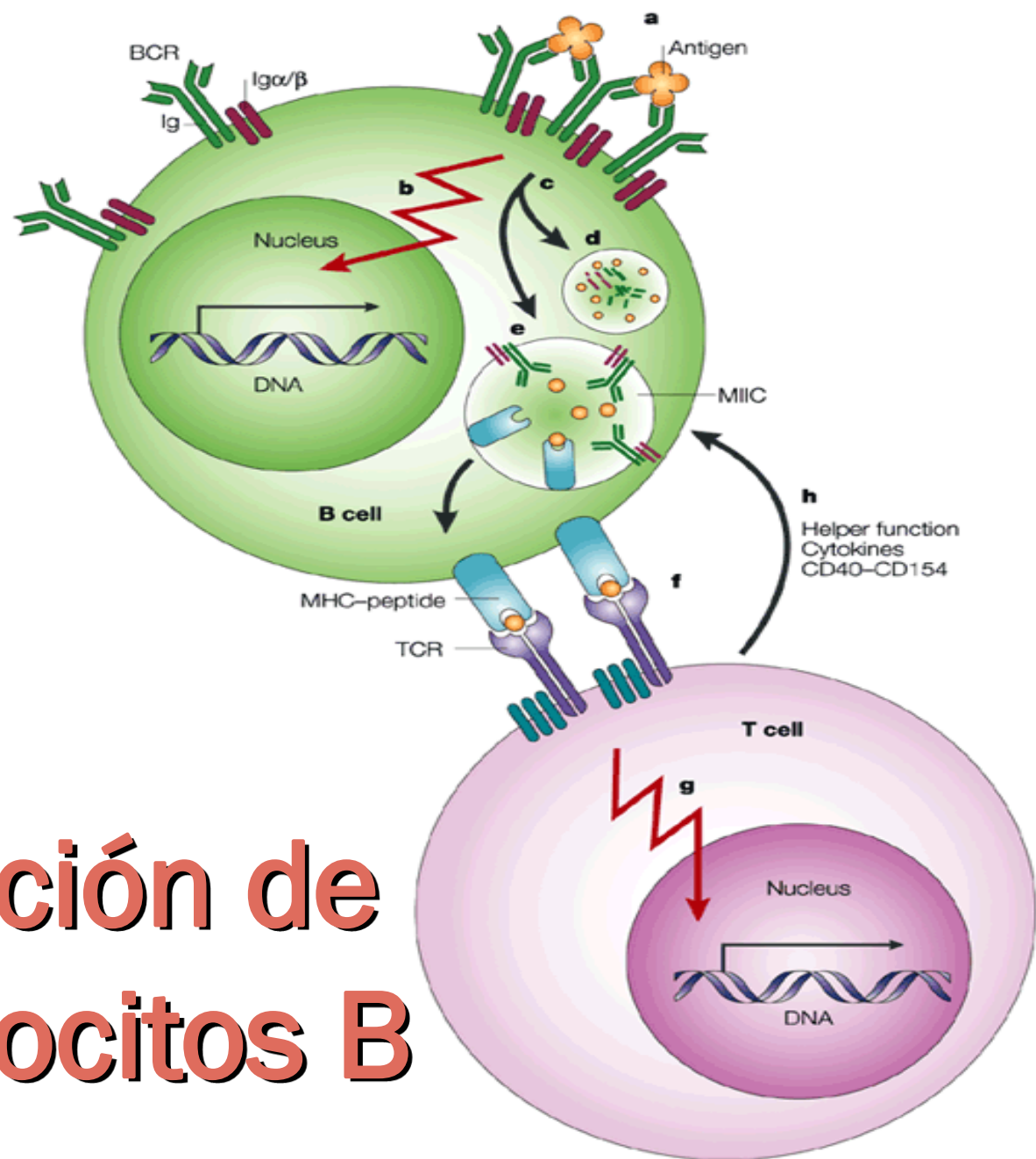




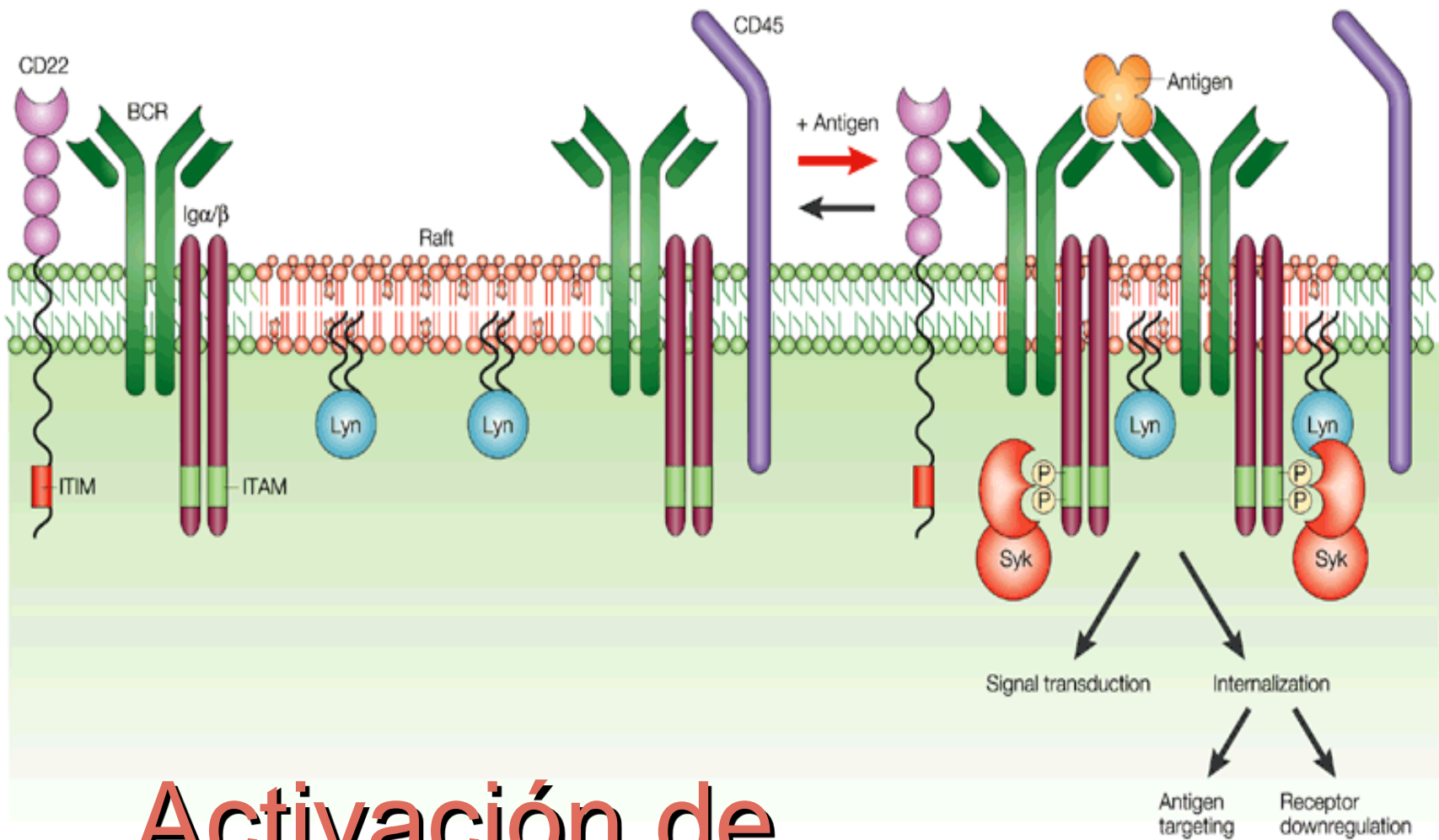
# Respuesta inmune humoral



# Activación de los linfocitos B







# Activación de los linfocitos B

# Respuesta inmune humoral: Eliminación del antígeno mediado por anticuerpos

## Funciones de las inmunoglobulinas:

Unidos a la membrana:

Proliferación y secreción de Ac

Neutralización de toxinas

Neutralización de virus

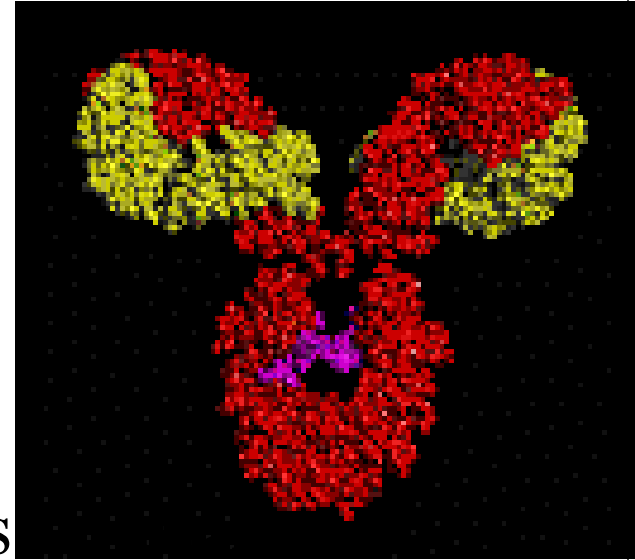
Opsonización y activación de la fagocitosis

Activación de complemento

Citotoxicidad dependiente de anticuerpos (ADCC)

# Respuesta humoral: INMUNOGLUGULINAS

- Plasma y líquido intersticial
- Fluidos secretados
  - Moco, saliva, leche
- Unidos a la superficie de algunas células a través de receptores específicos para Fc (Ej. NK)
- Unidos a la superficie del Linfocito B



# Inmunoglobulinas: ESTRUCTURA

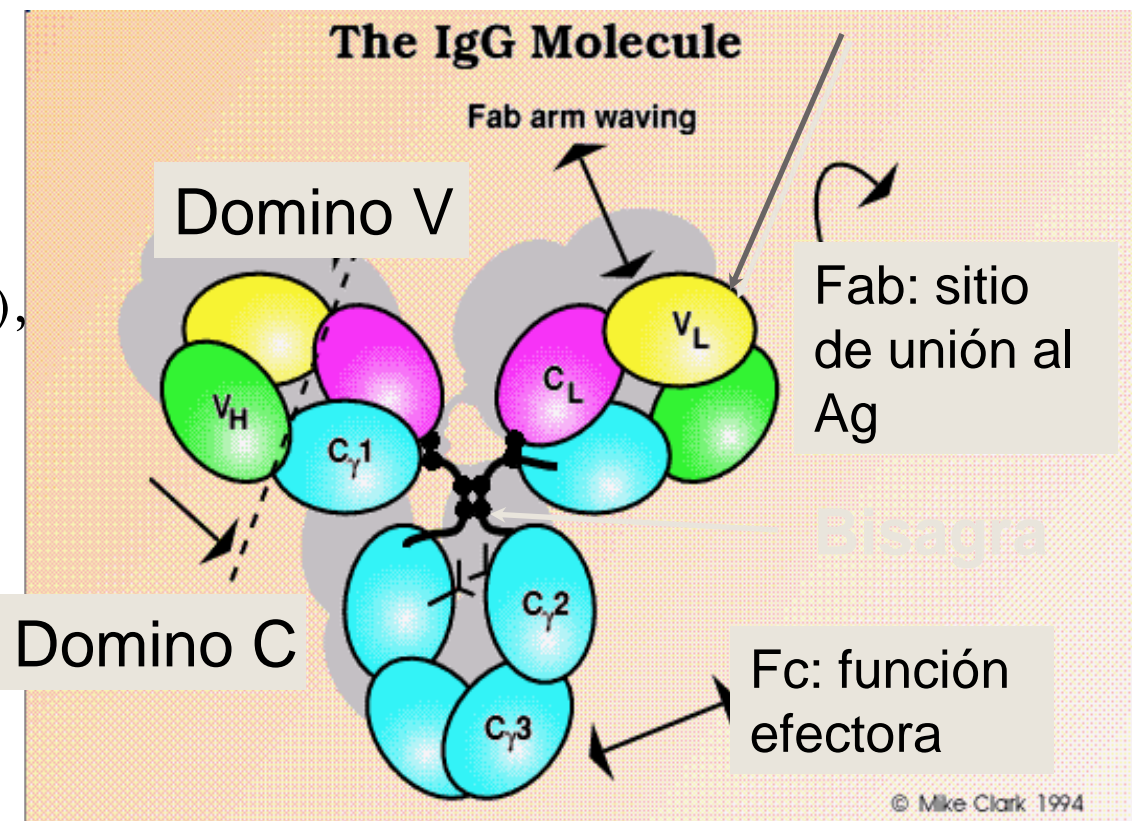
2 Cadenas pesadas (55 o 70 kD)

2 livianas (24 kD)

Dominio C : 110 aa

5 clases o isotipos

IgM ( $\mu$ ), IgG ( $\gamma$ ), IgA ( $\alpha$ ),  
IgE ( $\epsilon$ ) e IgD ( $\delta$ )



# Estructura de las inmunoglobulinas: cadenas ligeras

Dos clases o isotipos

$\kappa$  y  $\lambda$

Dominios Constantes y Variables

Longitud de 110 aa

CDR= 10 aa

CDR1, CDR2 y CDR3 es la más variable



# Estructura de las inmunoglobulinas: Cadenas pesadas

## Cinco clases o isotipos

$\mu, \gamma, \alpha, \varepsilon, \delta$

### Dominios Constantes y Variables

Longitud de 110 aa

Dominios de 12 kD

CDR= 10 aa

CDR1, CDR2 y CDR3 (es la más variable)

Los dominios constantes son diferentes para cada isotipo

IgM e IgG: 4 dominios y el resto 3 dominios

# Inmunoglobulinas: cambio de isotipo

- ✓ Ocorre posterior a la activación del linfocito B
- ✓ Cambio de isotipo y maduración apropiada:
  - ✓ Cambio de isotipo después de las hipermutaciones somáticas
  - ✓ **Activado por CD40/CD40L**
- ✓ Regulado por citocinas y CD40 directamente a nivel de los genes

# Inmunoglobulinas: ¿cómo se genera la región variable?

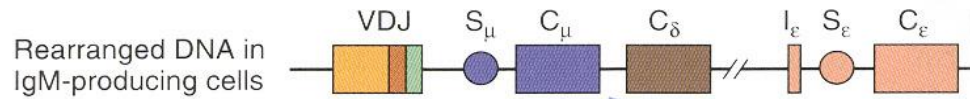
Múltiples segmentos y recombinaciones

Unión de las cadenas pesadas y livianas

Introducción de nucleótidos en el sitio de unión

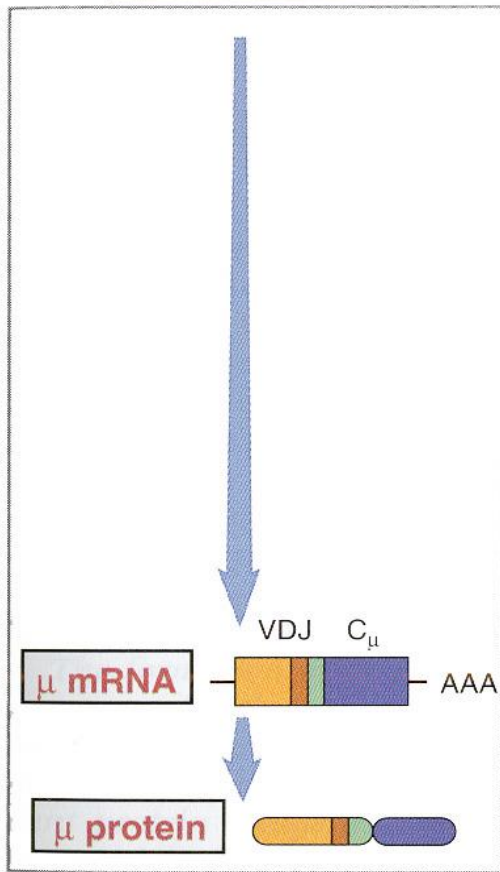
Hipermutaciones somáticas

# Genética de las Inmunoglobulinas



No signals from helper T cells

Signals from helper T cells (IL-4, CD40 ligand)



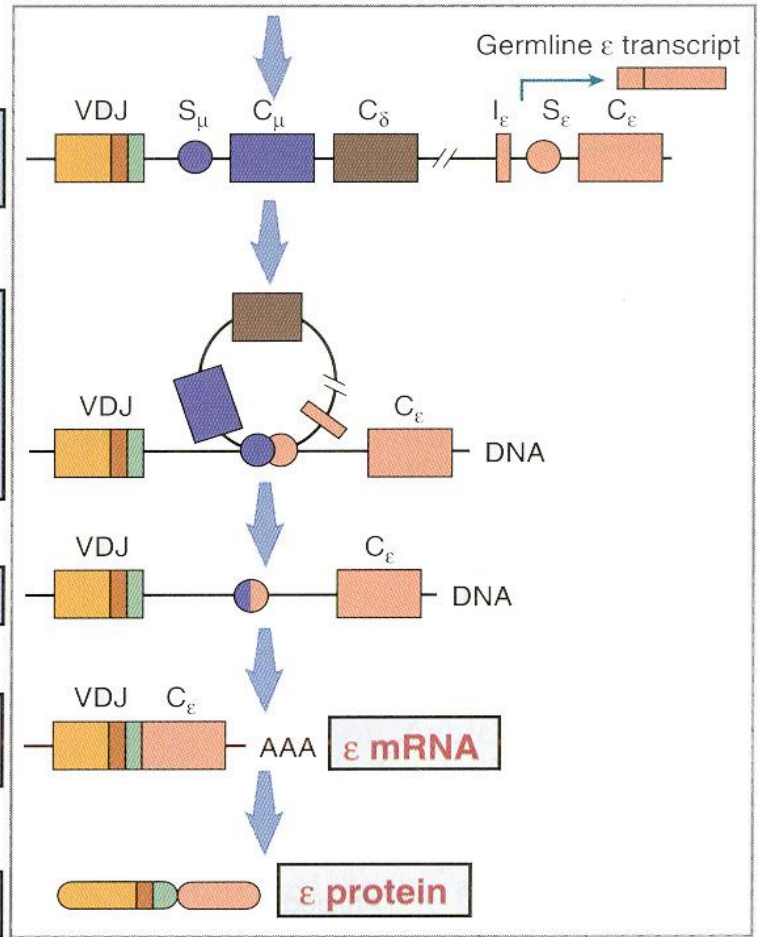
Transcription through C<sub>ε</sub> locus

Recombination of S<sub>μ</sub> and S<sub>ε</sub>; deletion of intervening C genes

Religation

Transcription; RNA splicing

Translation



# Inmunoglobulinas: actividades biológicas

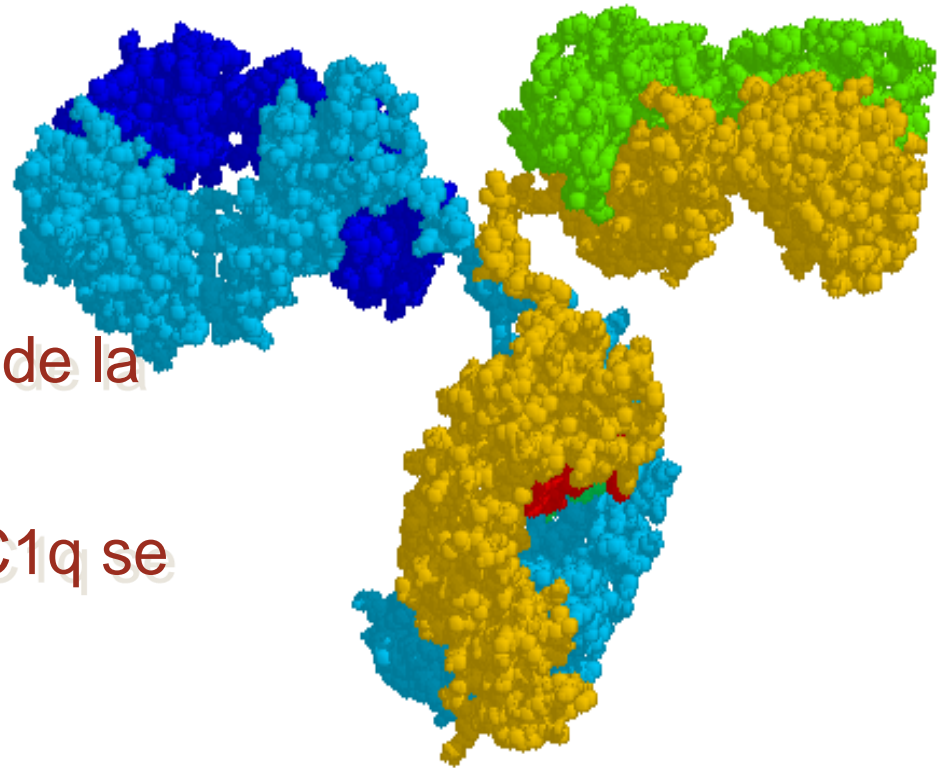
## IgG:

Más abundante (75%)

Predomina en la  
respuesta secundaria

Única que atraviesa la  
placenta, responsable de la  
protección del RN

Fija el complemento, C1q se  
une CH2





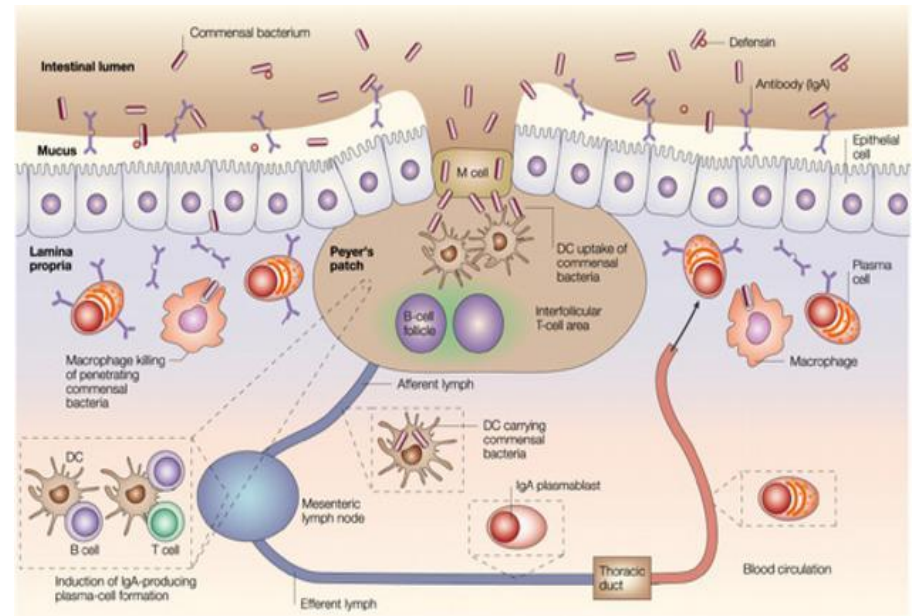
# Inmunoglobulinas: actividades biológicas

## IgA:

Células B IgAm más abundante en placas de Peyer, amígdalas y otros tejidos linfoides de las mucosas

IgA dimérica y trimérica en secreciones: saliva, lágrimas, mucus intestinal, secreción bronquial, leche, fluidos prostático, etc.

Dos subclases: IgA1 e IgA2  
Componente secretorio



# Inmunoglobulinas: actividades biológicas

## IgM:

10% de Igs séricas

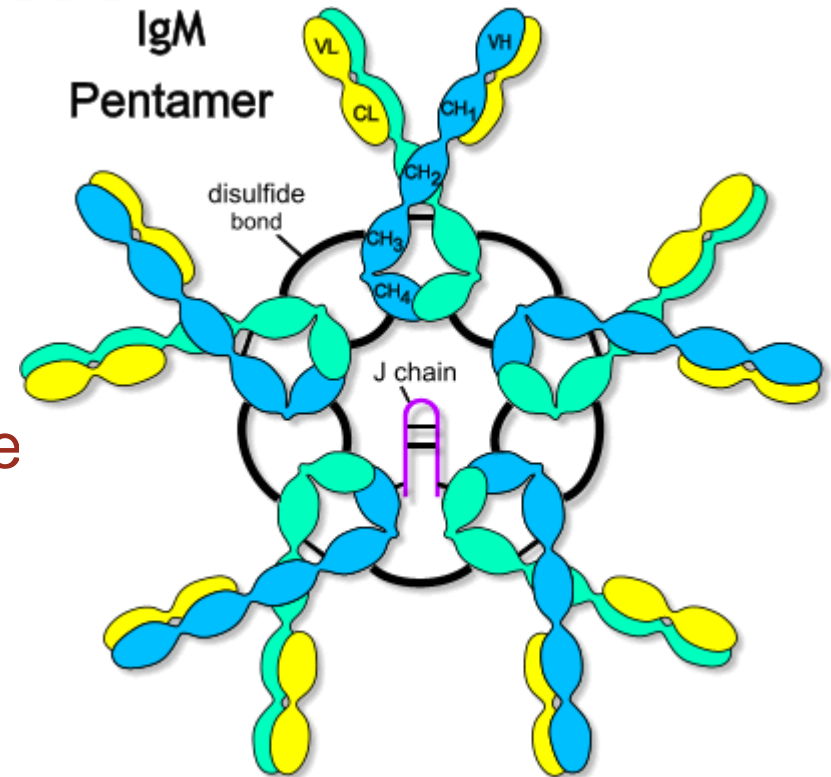
Pentámeros 900 kDa

Predomina en RI primaria

IgM e IgD mas frecuentemente expresada en superficie de linfocitos B "naive"

Mas eficiente para fijar complemento

Existen receptores Fc pero aun no bien caracterizados



# Inmunoglobulinas: actividades biológicas

## IgD:

180 kDa, mas común en la superficie de linfocito B  
raramente secretada

Co-expresión de IgM/IgD en linfocito B por empalme alternativo, pero con idéntica especificidad antigénica

Media activación del linfocitos B

Cuando el linfocitos B se activa cesa la expresión de IgD

# Inmunoglobulinas: actividades biológicas

## IgE

0,004% sérica

Participa en las enfermedades alérgicas a través de la sensibilización de mastocitos y basófilos, por  $Fc_{\epsilon}$  de alta afinidad

Defensa contra parásitos

Sólo monomérica

Fc reconoce CH3

