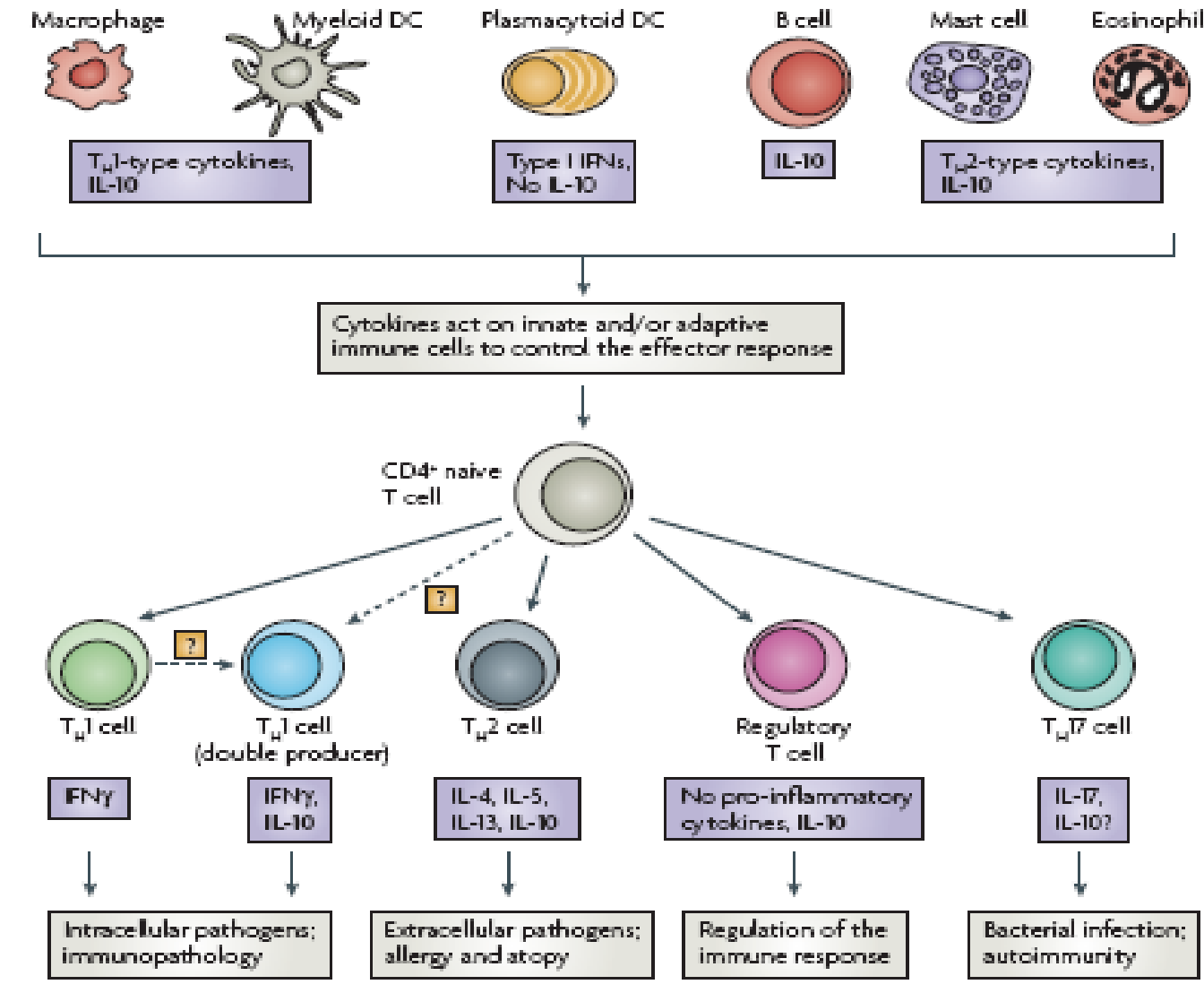
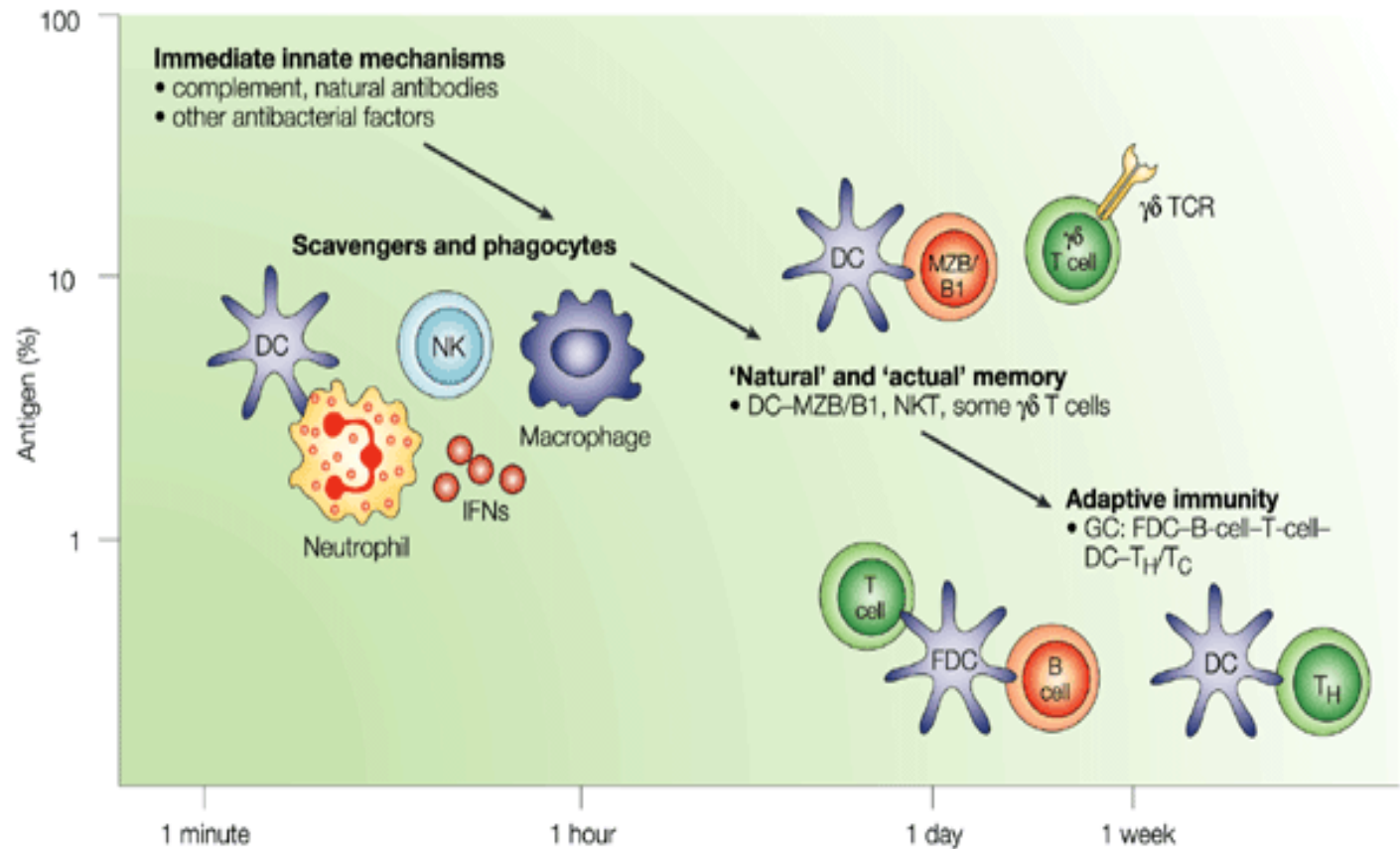


RESPUESTA INMUNE ADAPTATIVA



Lisbeth Berrueta, IDIC/ ULA- 2010

- **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



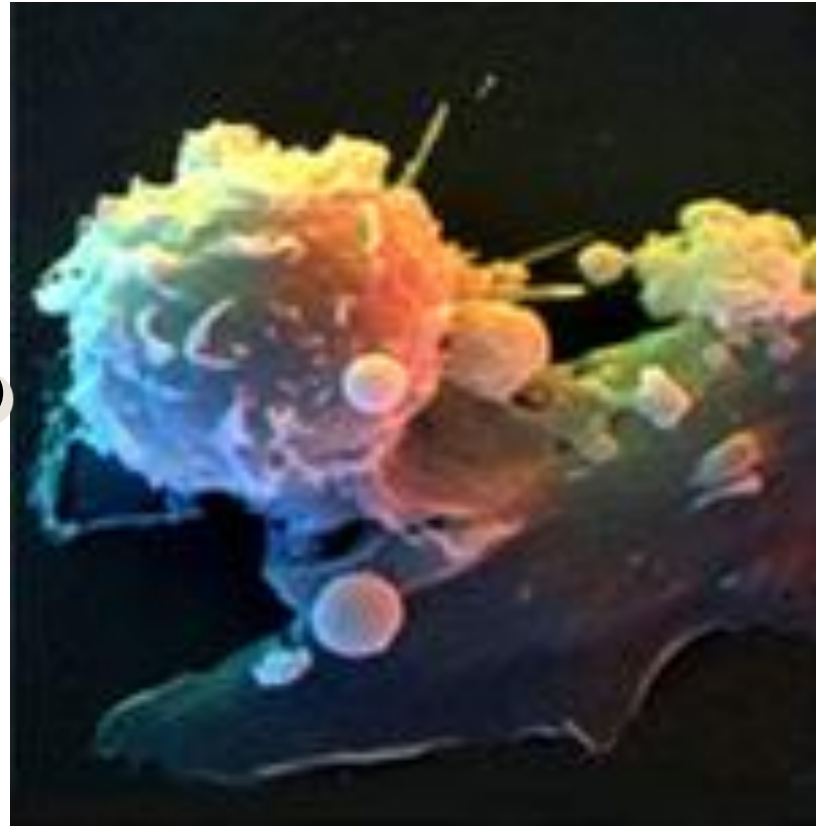
Características de la respuesta inmune específica

Memoria

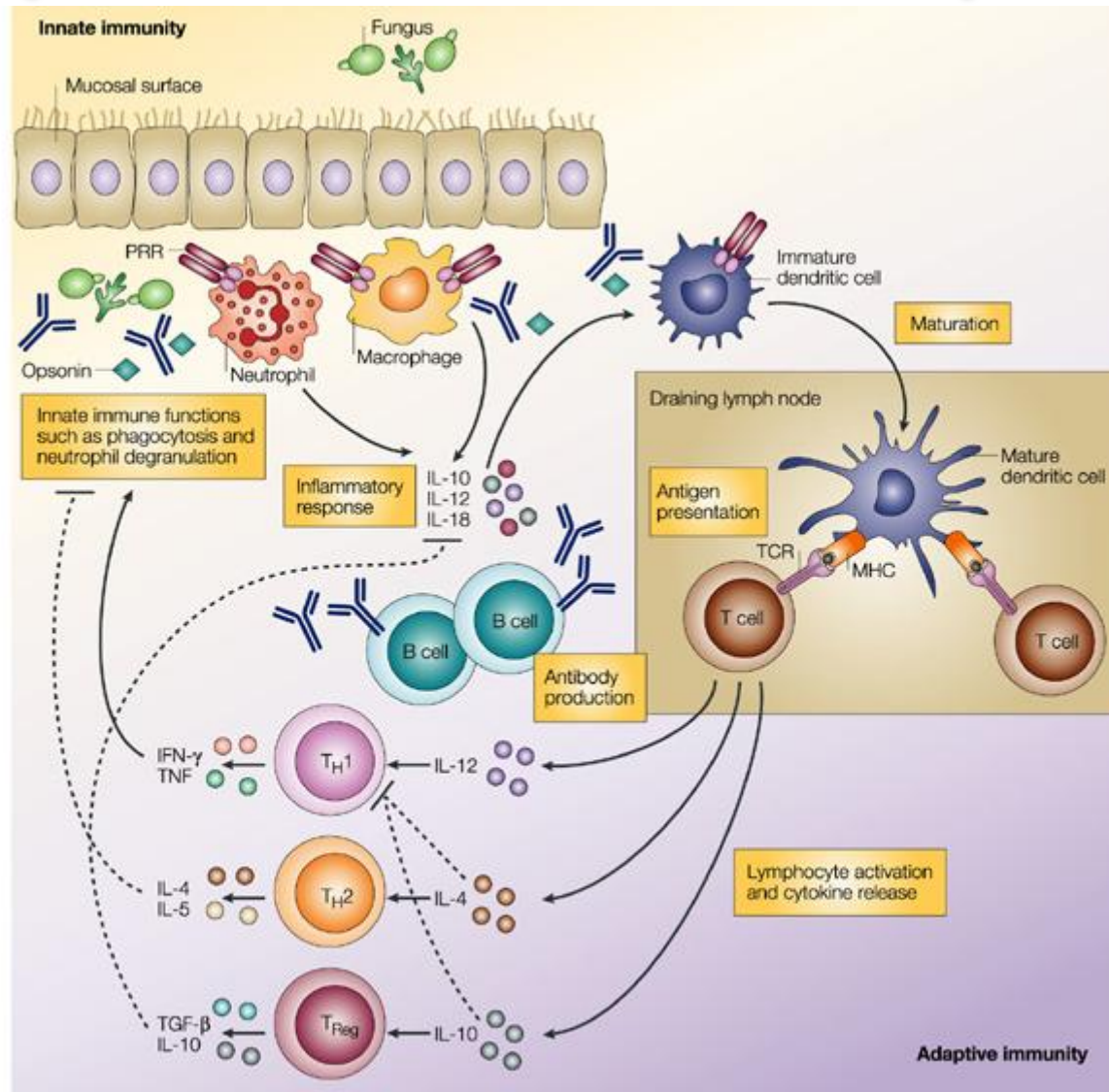
Especificidad

Control genético

Tolerancia



Respuesta Inmune adaptativa



Inmunidad específica

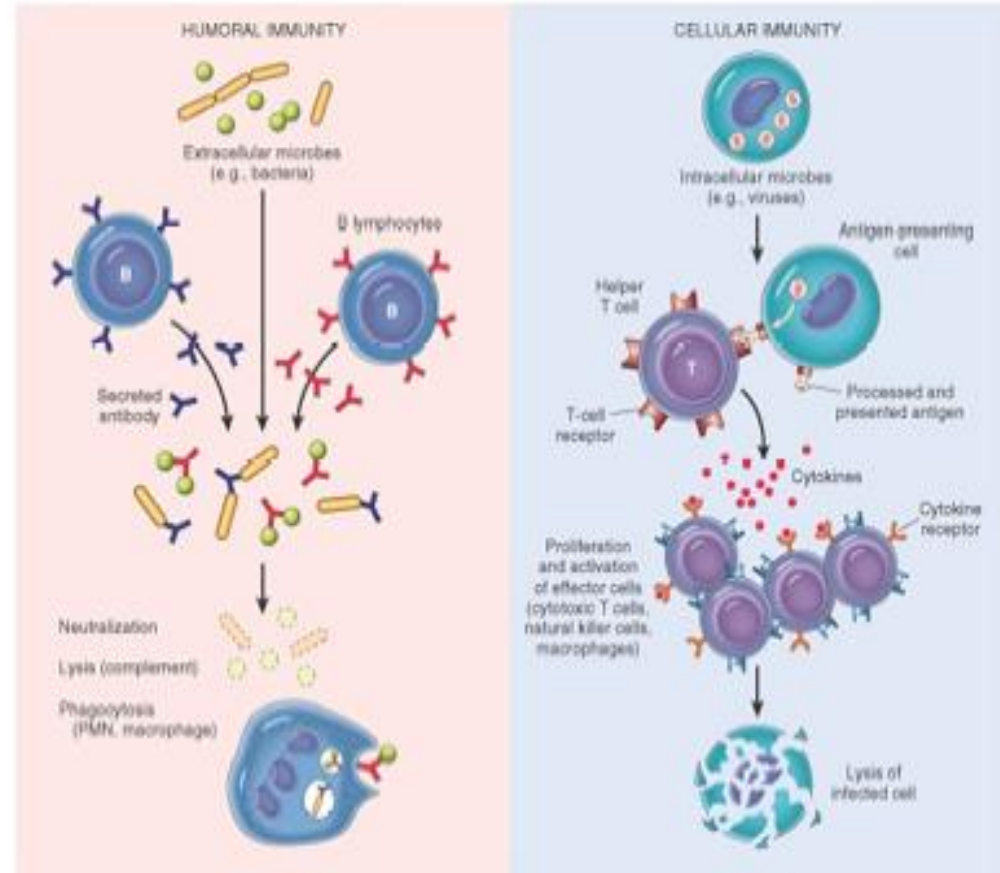
Mecanismos de defensa adquiridos:

Anticuerpos (producidos por los linfocitos B):

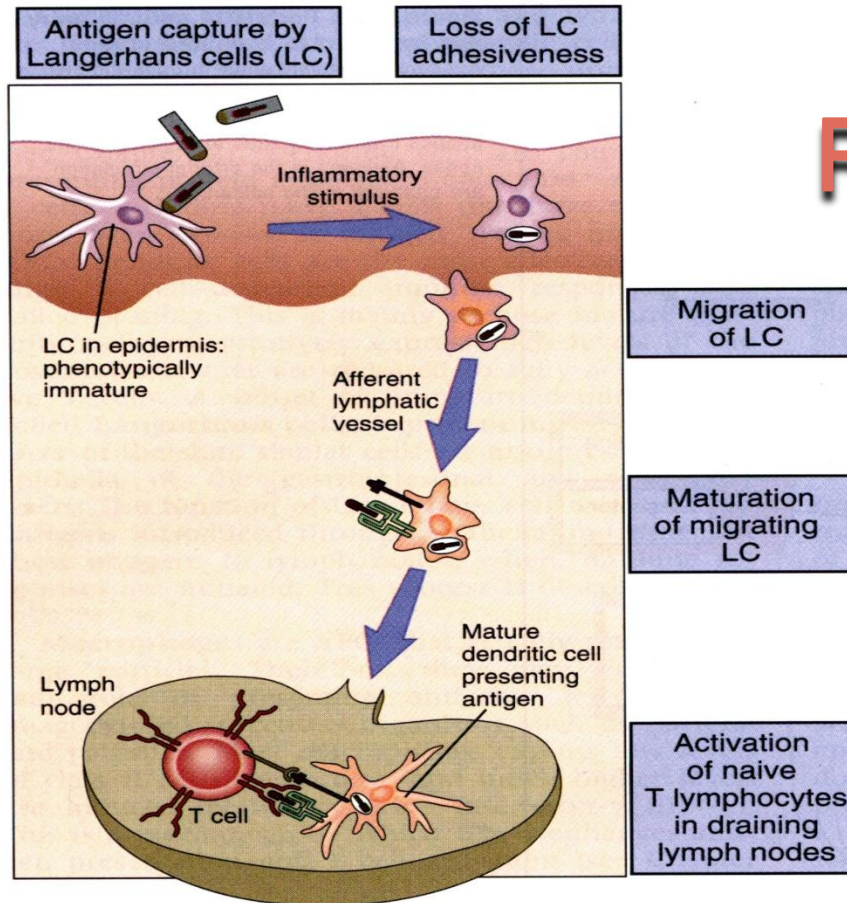
Neutralización de toxinas y virus, inhibición de actividad enzimática, bloqueo de la adherencia microbiana, inhibición del crecimiento de procariontes, ADCC

Linfocitos T:

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



Activación de la Respuesta Inmune



	Immature Dendritic Cells	Mature Dendritic Cells
Principal Function	Antigen capture	Antigen presentation to T cells
Expression of Fc receptors, mannose receptors	++	-
Expression of molecules involved in T cell activation: B7, ICAM-1	-	+
Class II MHC molecules		
Half-life	~ 10 hr	> 100 hr
Number of surface molecules	~ 10 ⁶	~ 7 × 10 ⁶
<i>Abbreviations: ICAM, intercellular adhesion molecule; MHC, major histocompatibility complex.</i>		

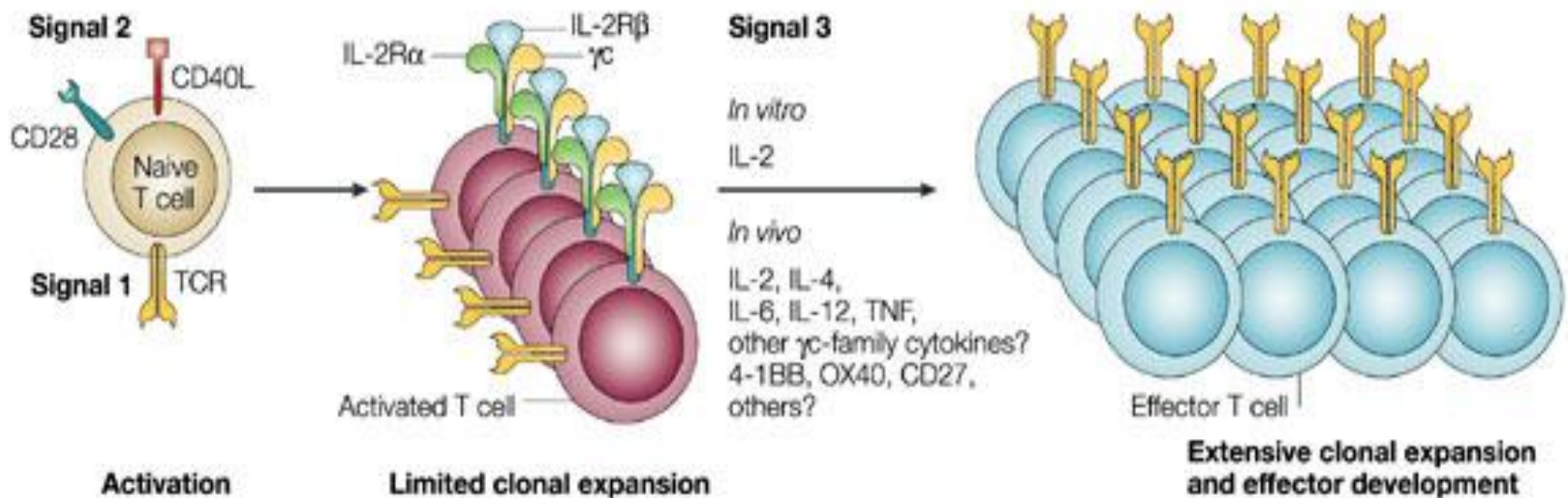
Abbas A. Et al, 2005

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

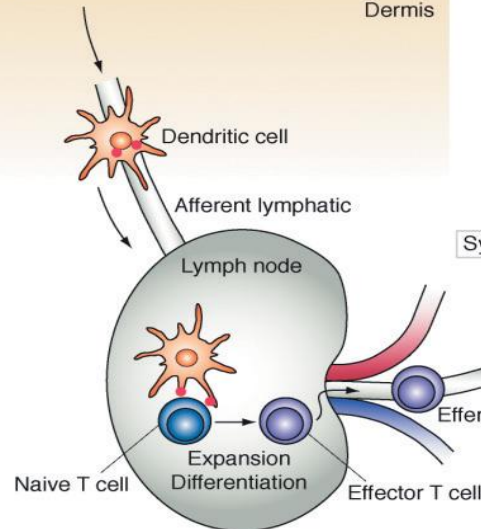
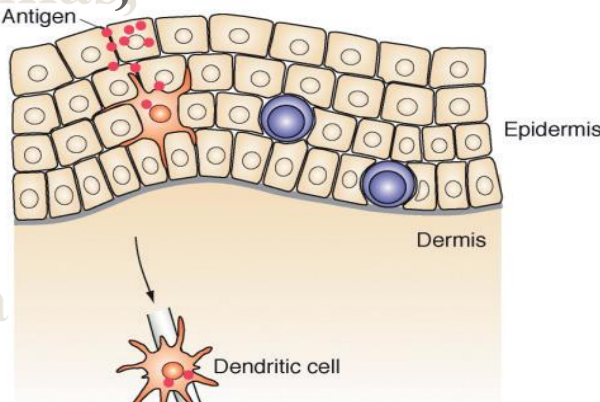
Funciones efectoras:

producción de citocinas,

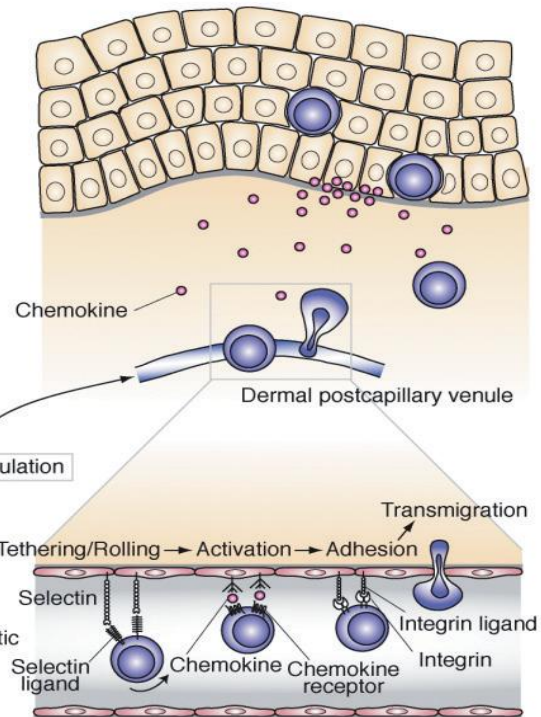
citotoxicidad,

inmunomodulación

Células T de memoria

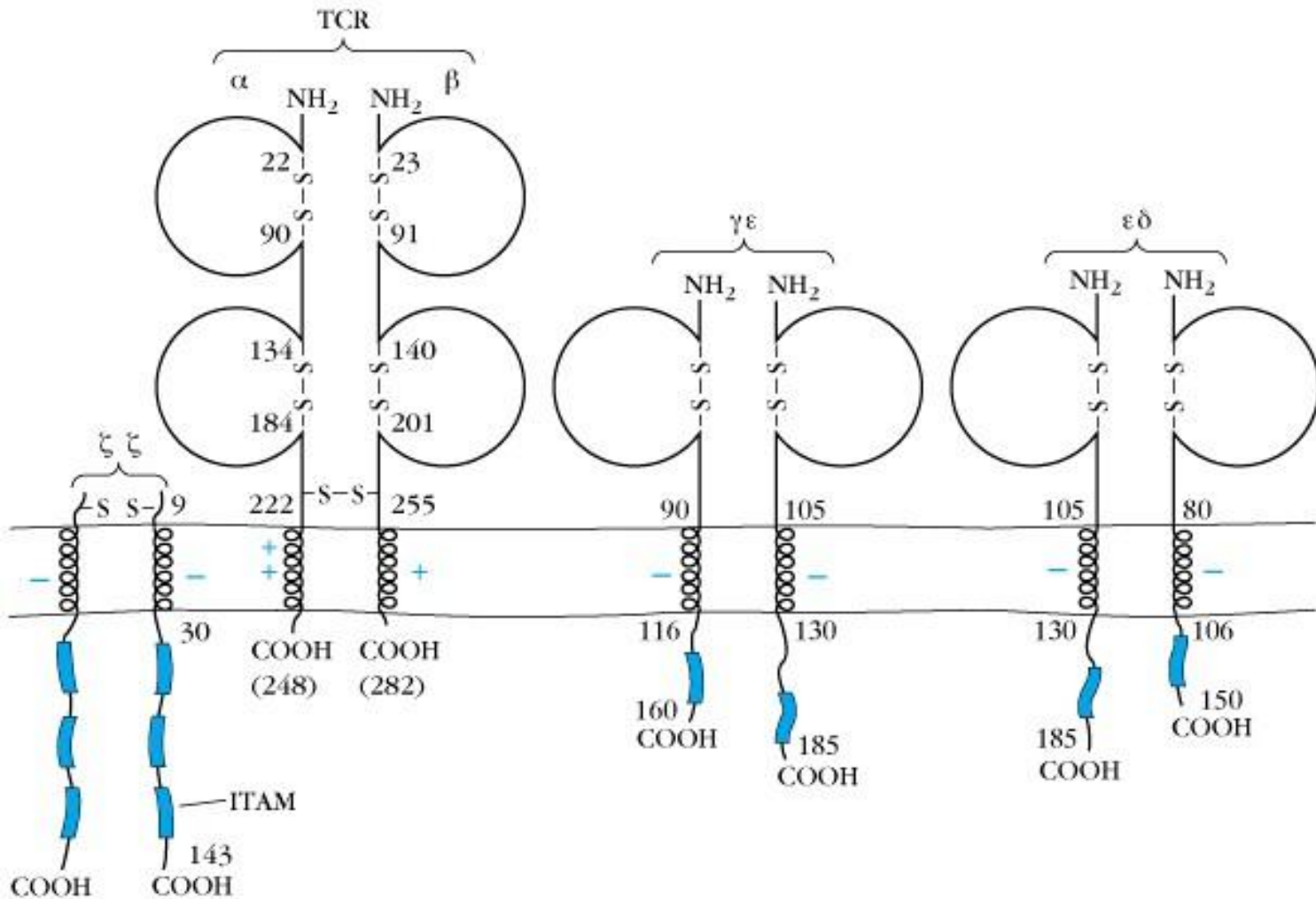


Systemic circulation

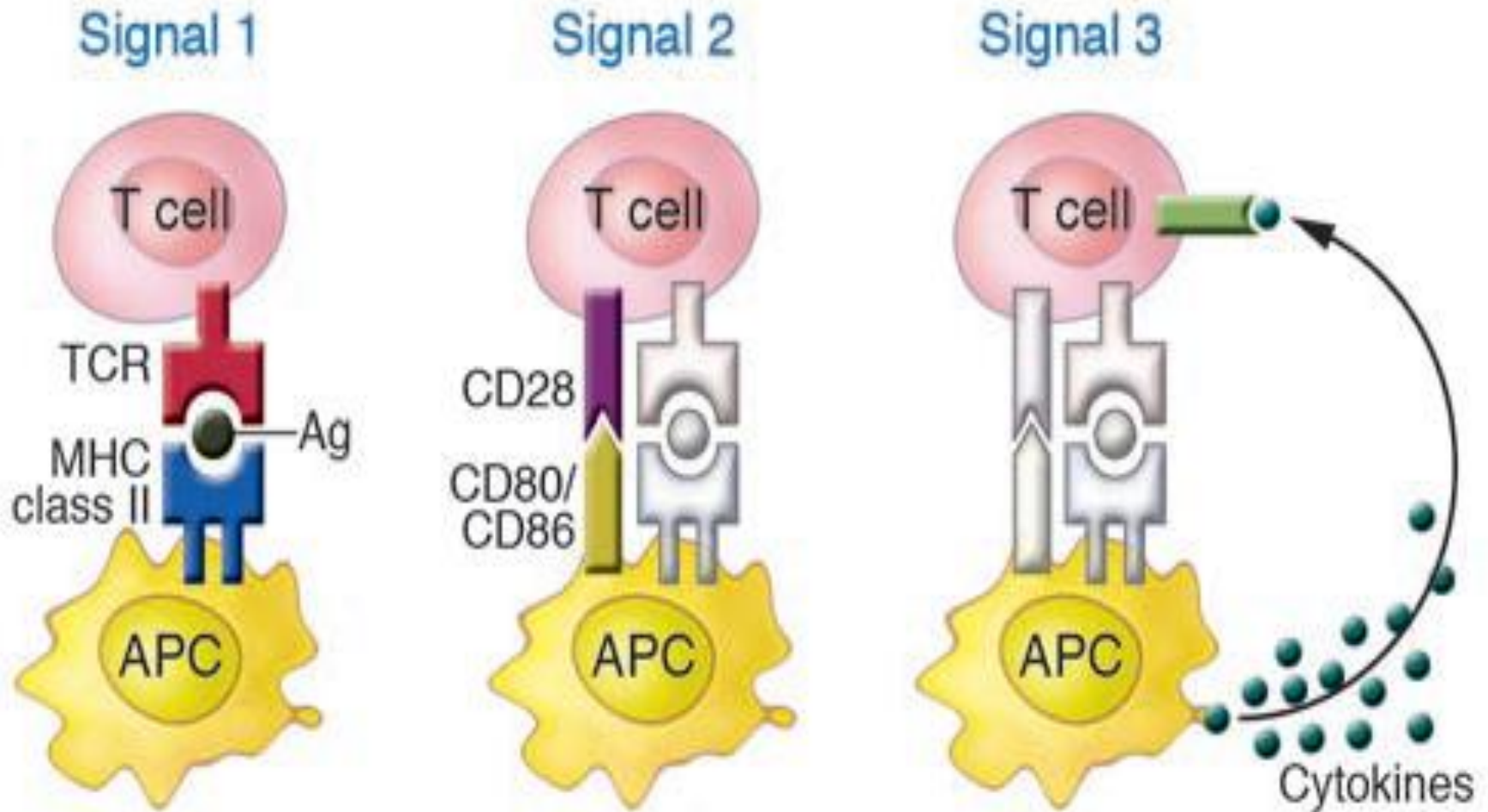


Activación de linfocitos T

Complejo TCR $\alpha\beta$ -CD3

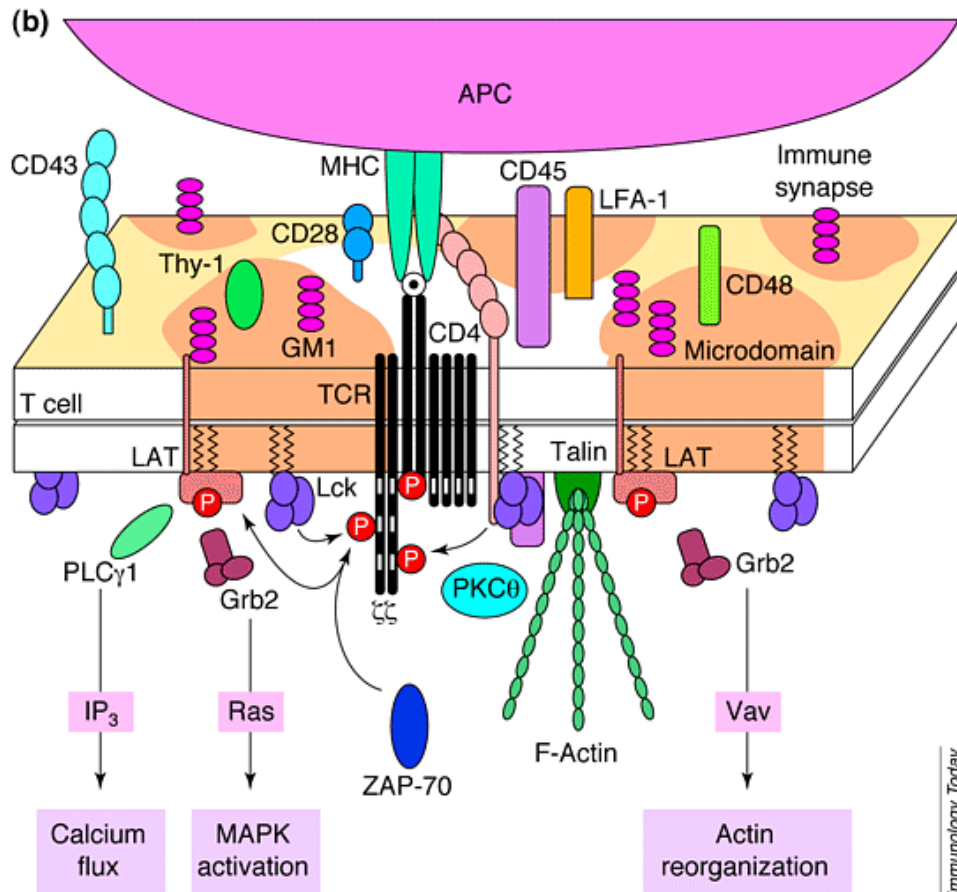
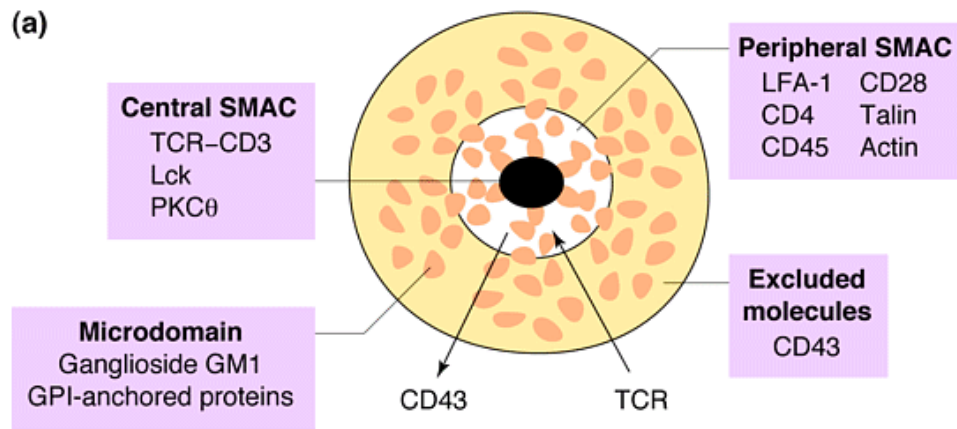


Activación del linfocito T

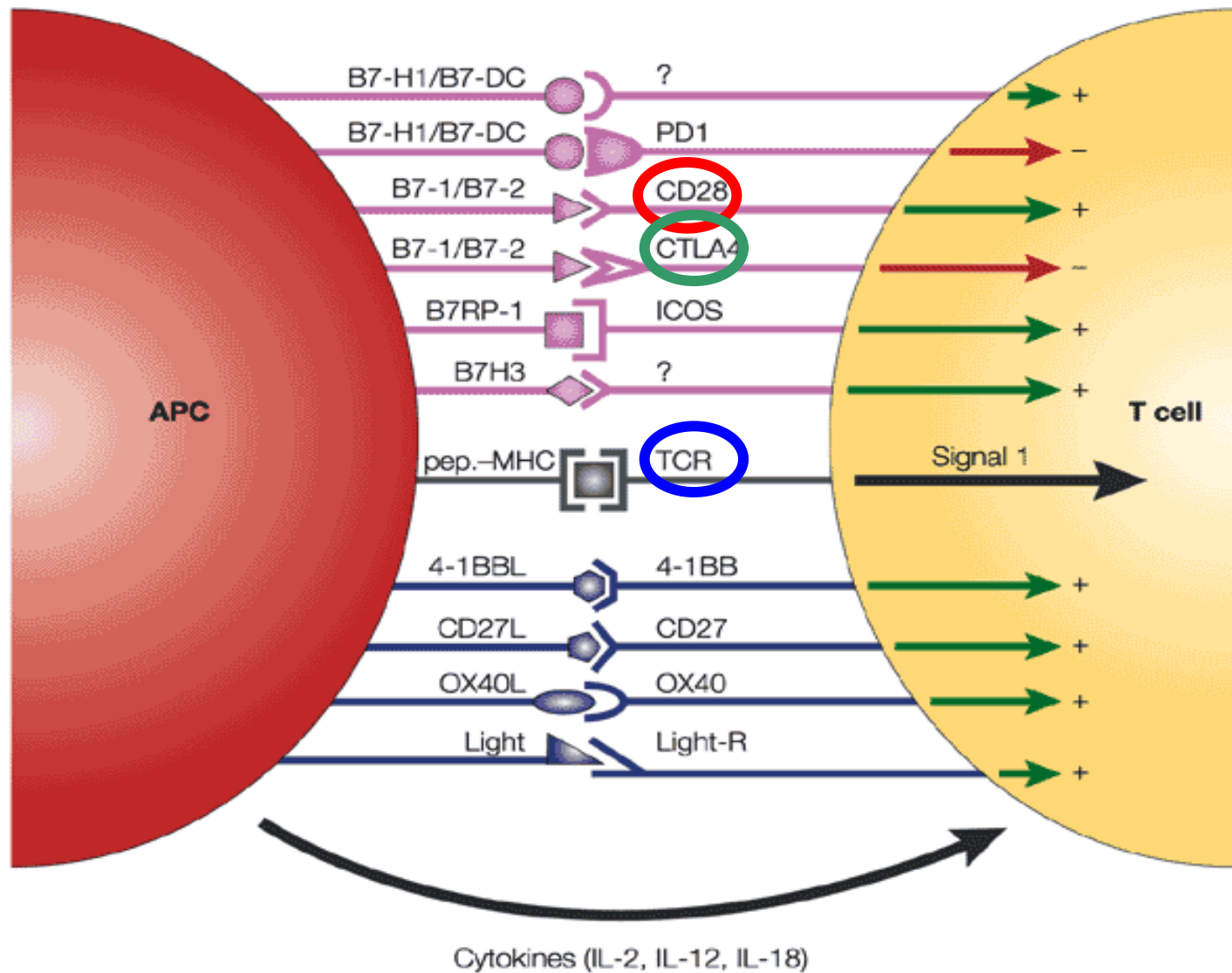


Sinapsis inmune

Rafts:
microdominios
Lipídicos de
colesterol
y Esfingolípidos



Co-estimulación en la activación de los linfocitos T



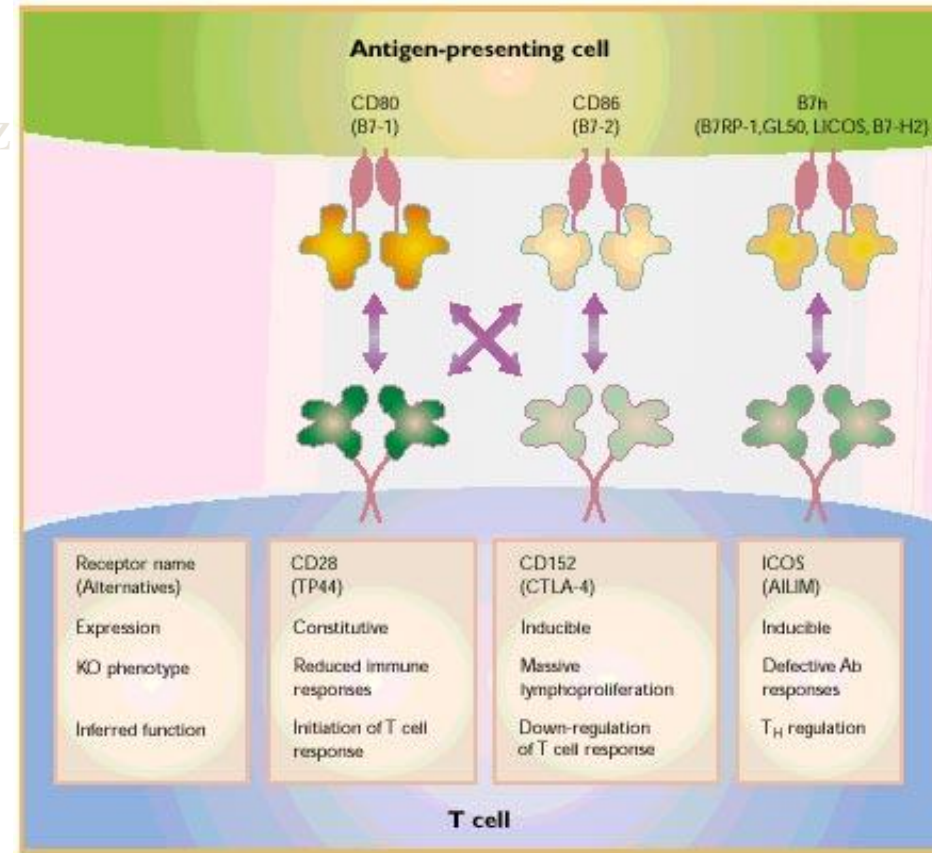
Activación de linfocitos T

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

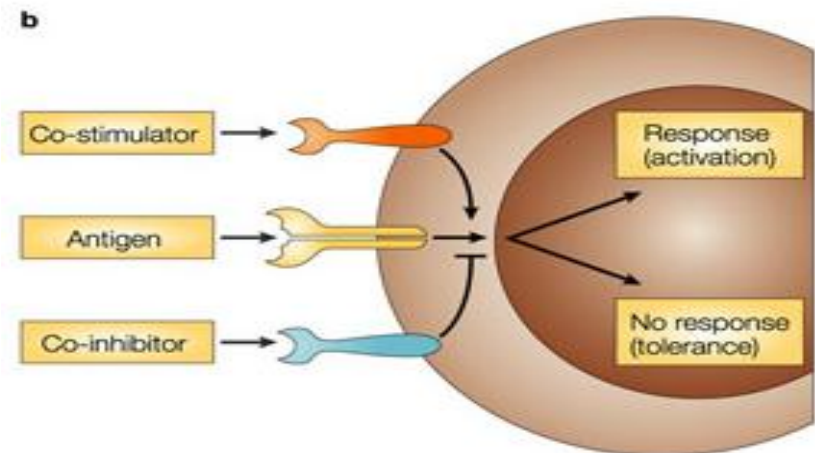
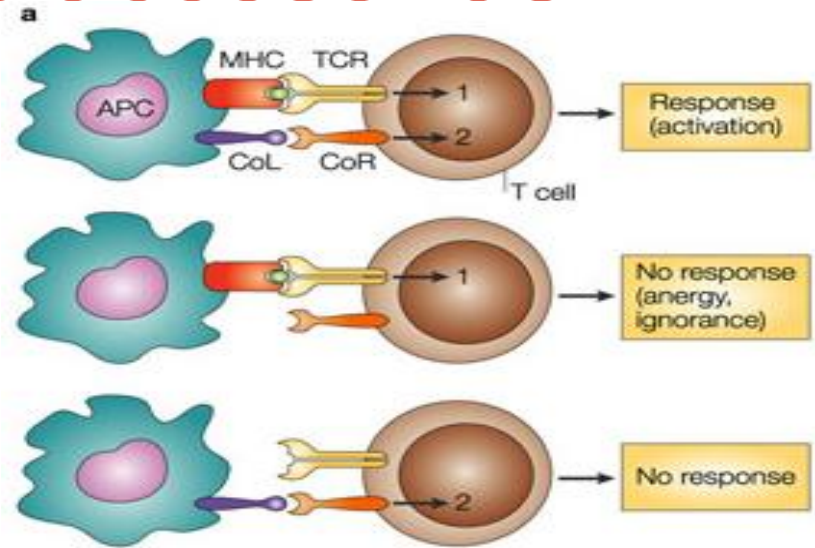


Activación de linfocitos T

Moléculas accesorias

Contribuyen en la traducción de señales en las células T

Determinan diferentes fases de maduración de las células T

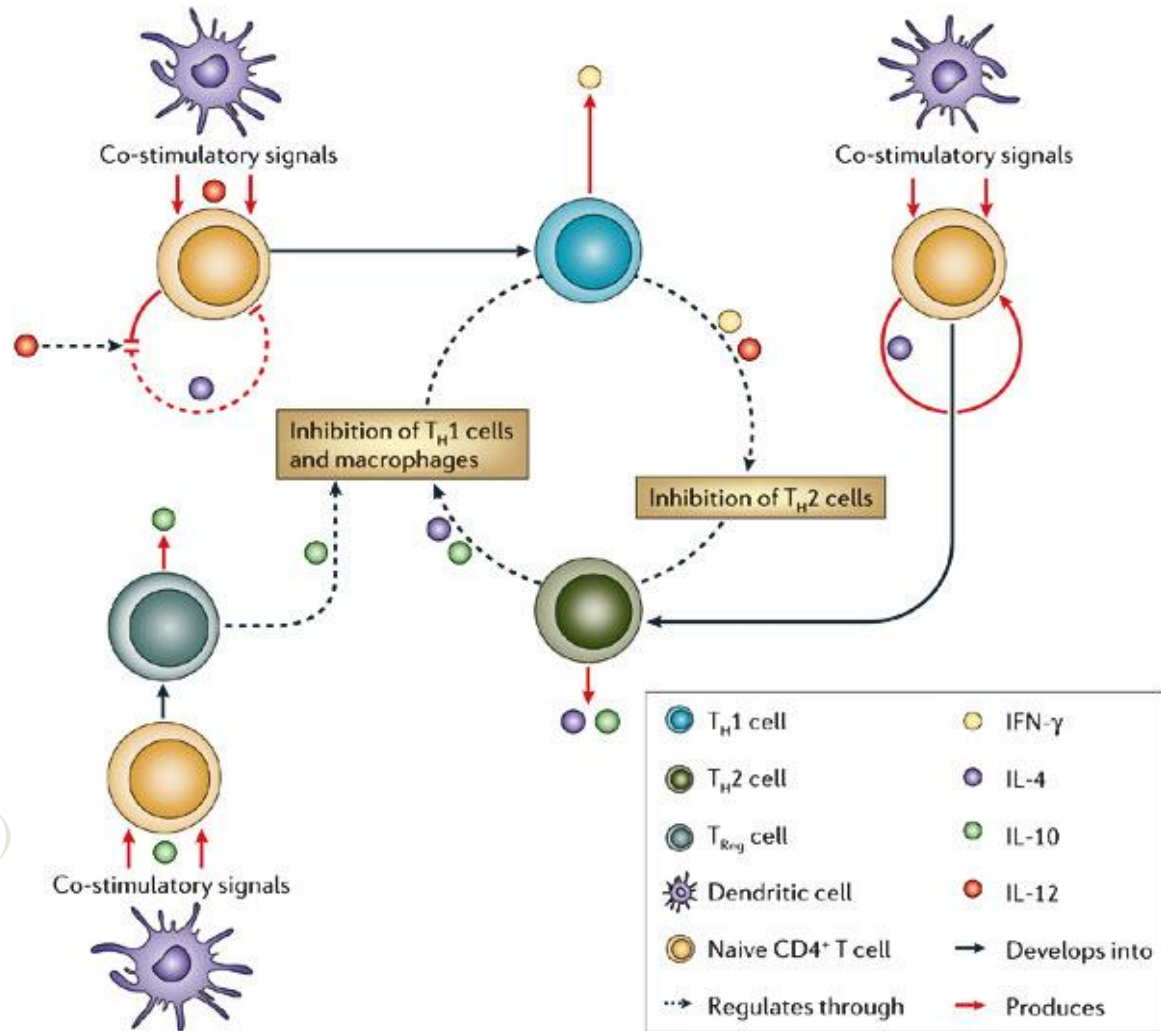


Activación de linfocitos T

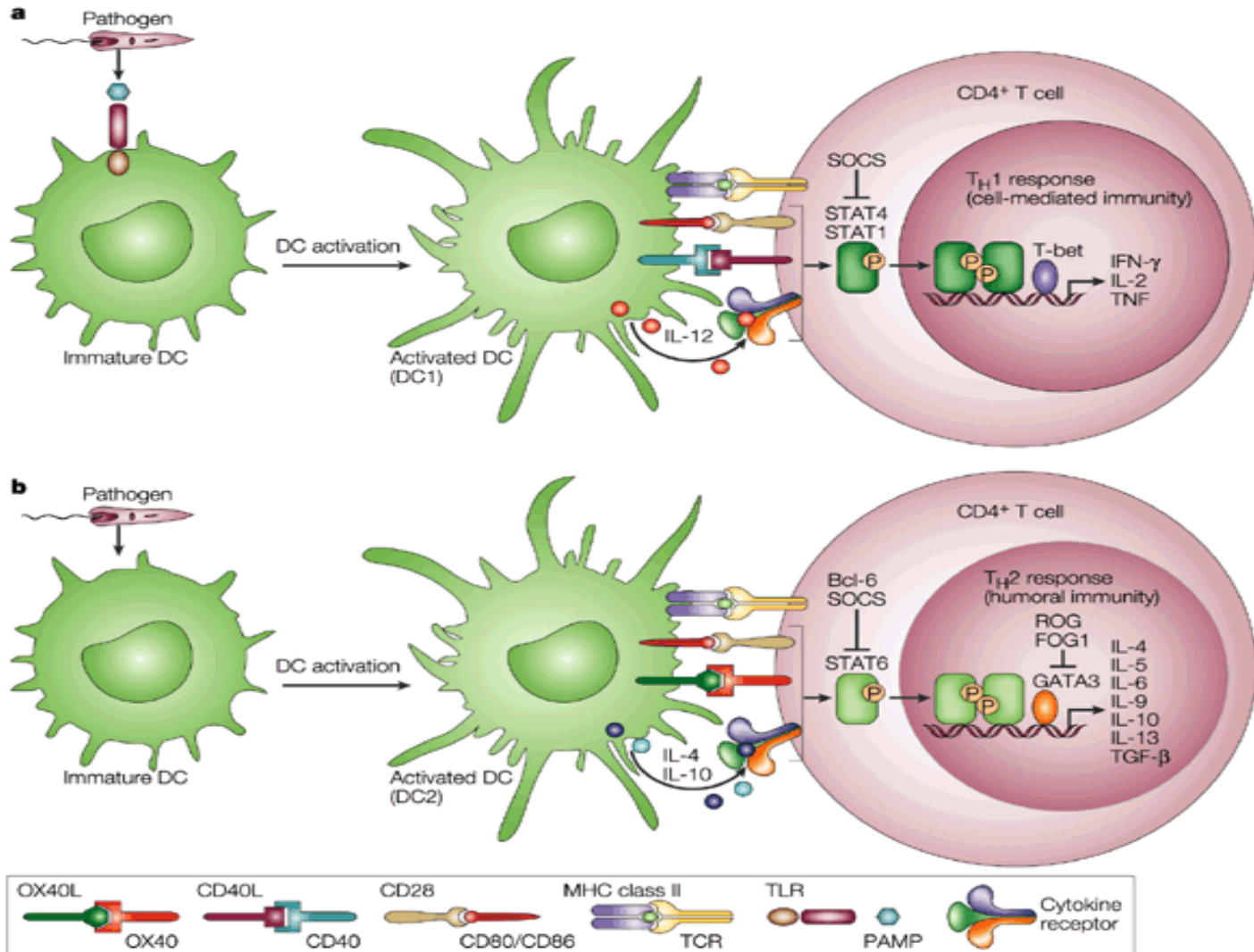
Función de la molécula CD40L

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)

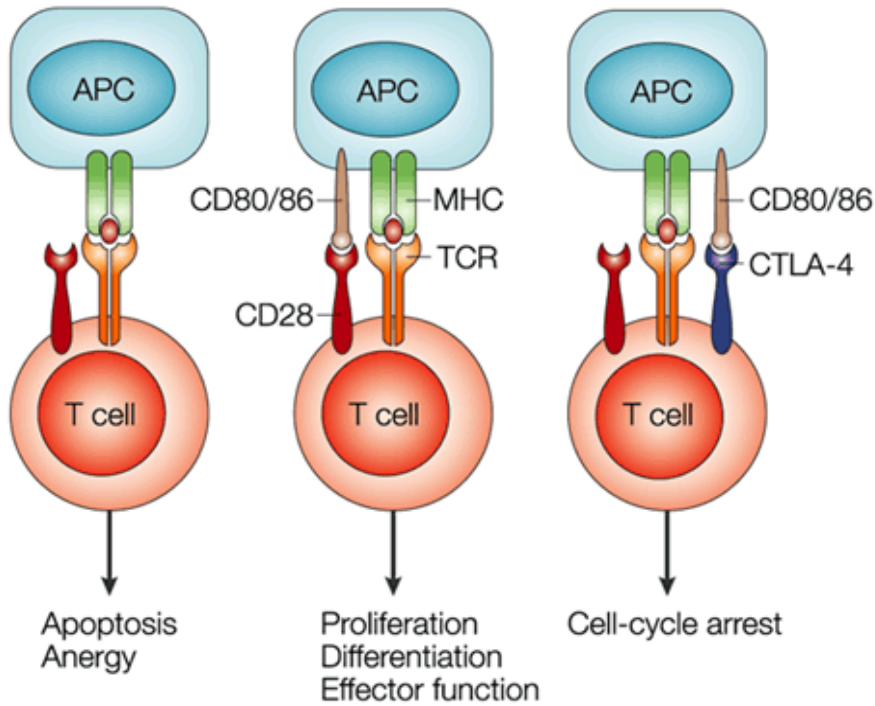
Activación transcripcional de varios genes

Expresión de nuevas moléculas en la superficie
celular (CD69)

Secreción de interleucinas o citotoxicidad

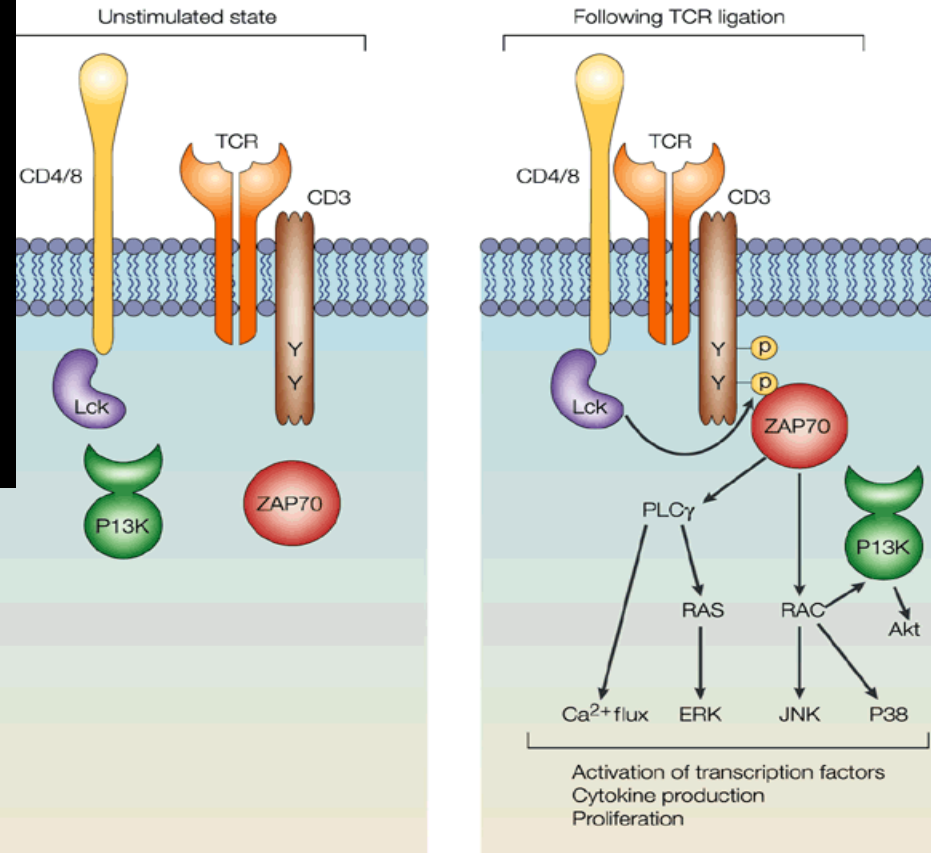
Mitosis

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)

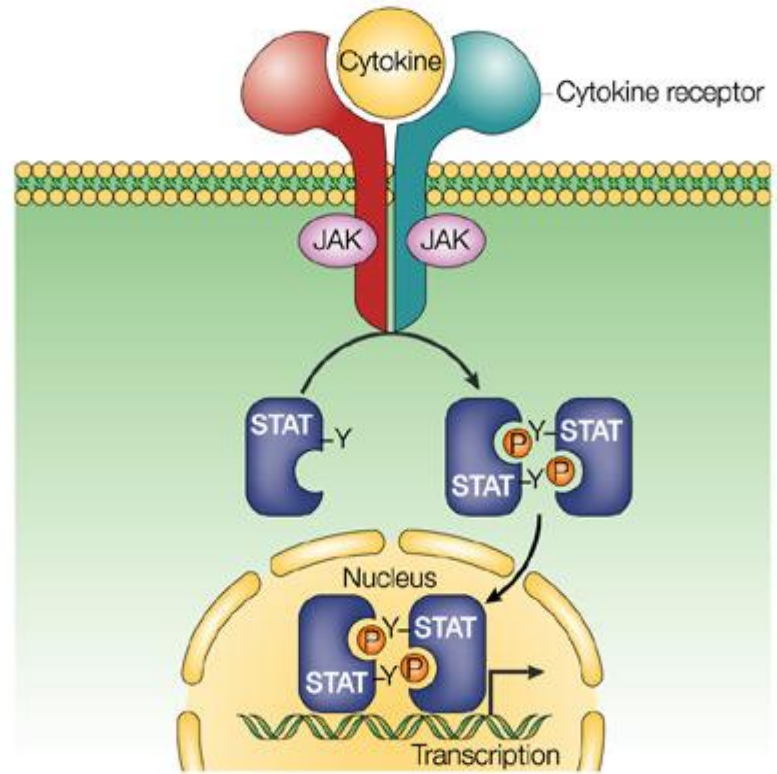
Inducen la síntesis y acción de otras ILs

La expresión de los receptores está regulada por señales específicas

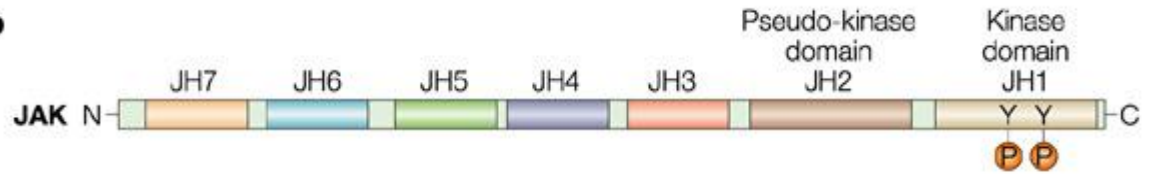
Su señalización está relacionada con activación de factores activadores de la transcripción llamados STAT (6 miembros)

Señalización mediada por citocinas

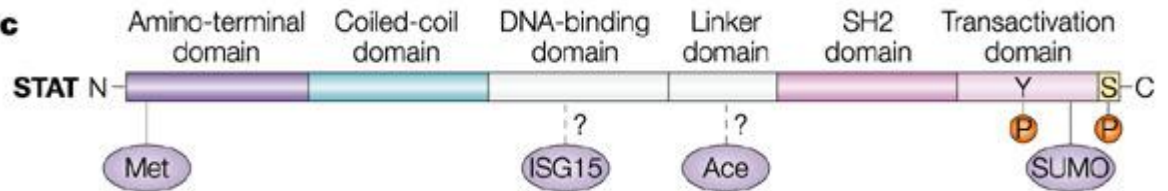
a



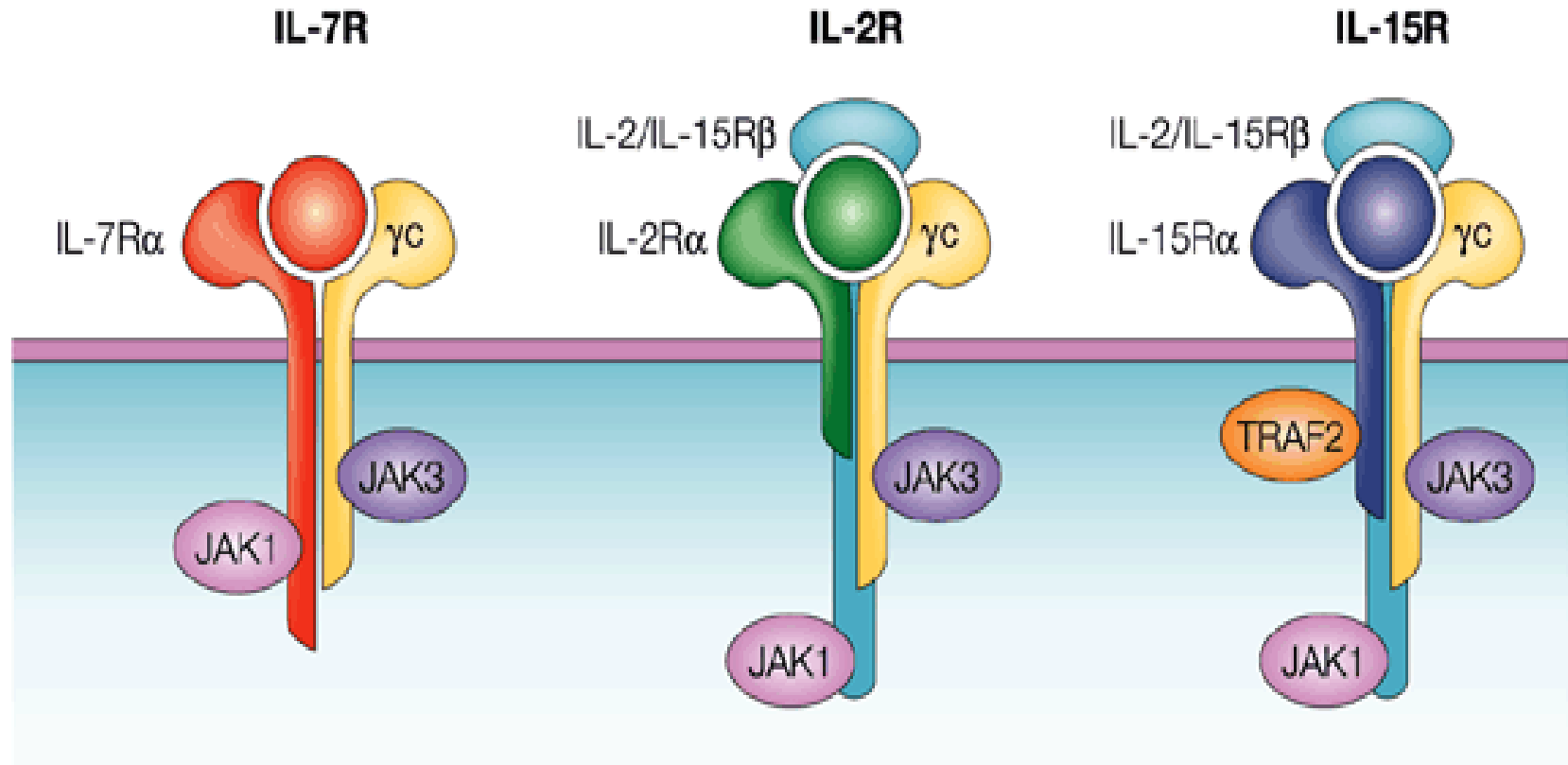
b



c



Interleucinas: Propiedades generales



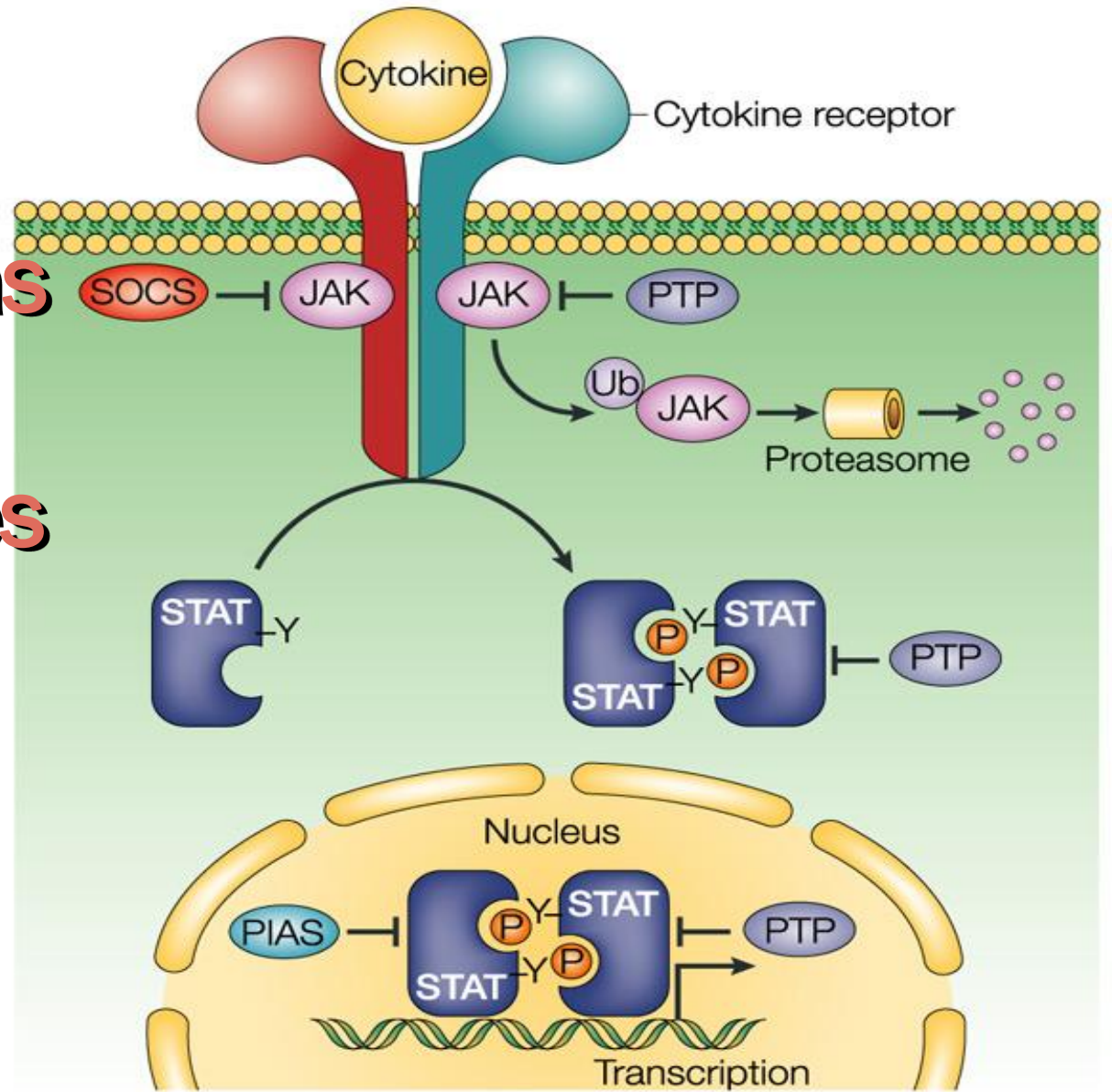
Clasificación de las interleucinas basada en sus receptores

- Tipo I:
 - Citocinas que utilizan γ_c : IL-2, IL-7, IL-9, IL-15, IL-4
 - Citocinas que utilizan β_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- γ pero diferente receptor)

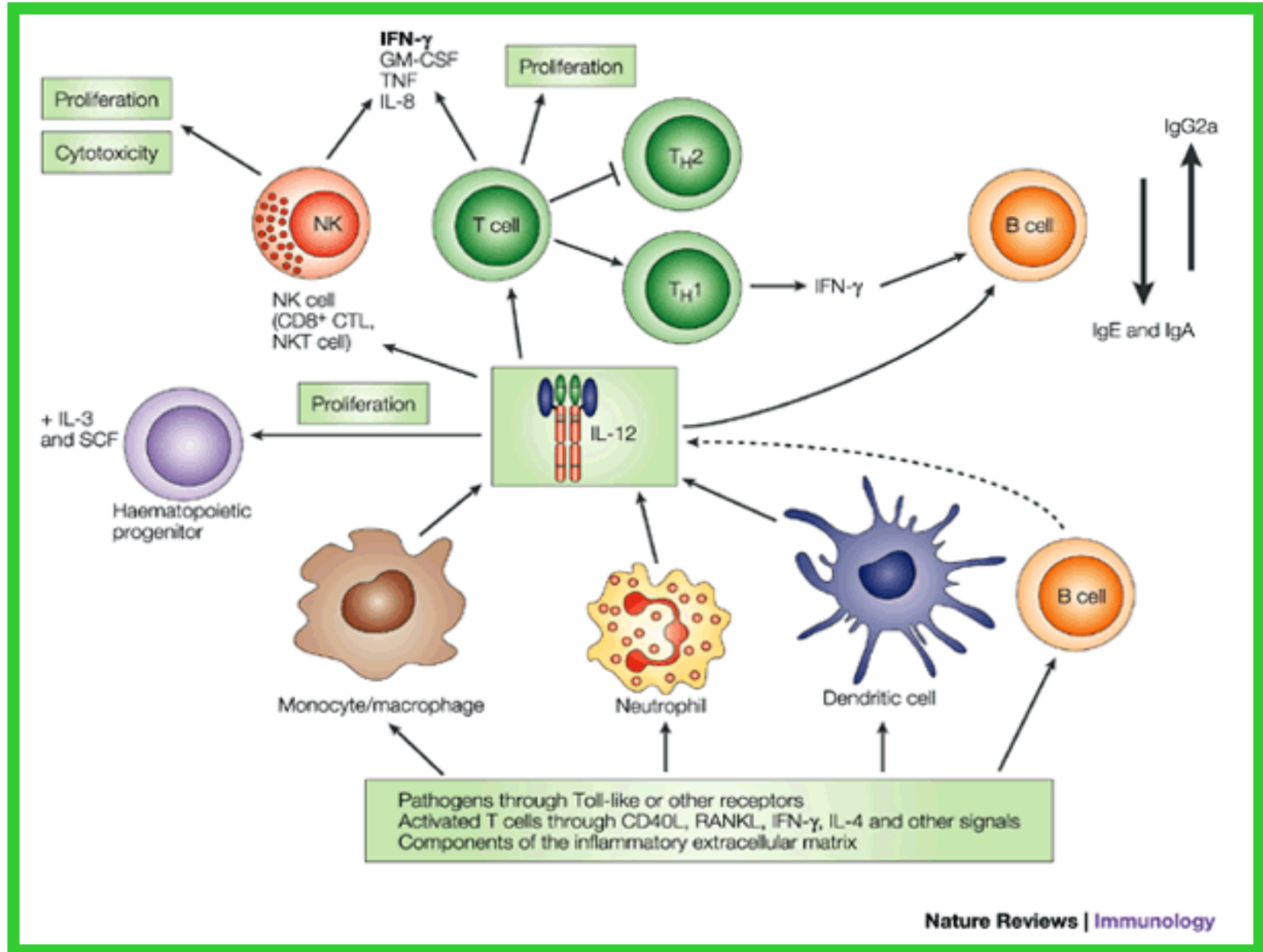
Supresores de la señalización dependiente de citocinas (SOCS)

- 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

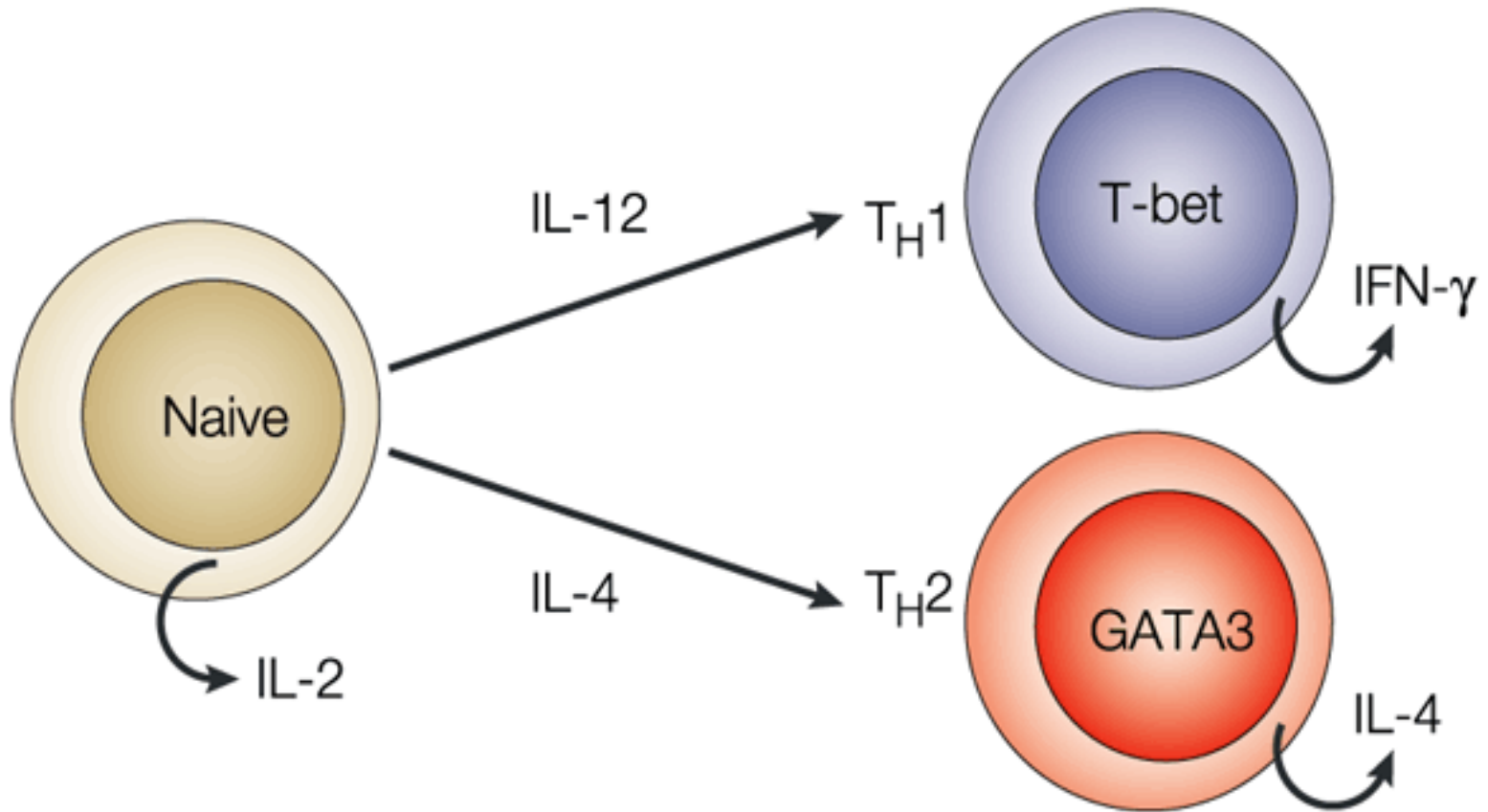
Control de las señales dependientes de citocinas



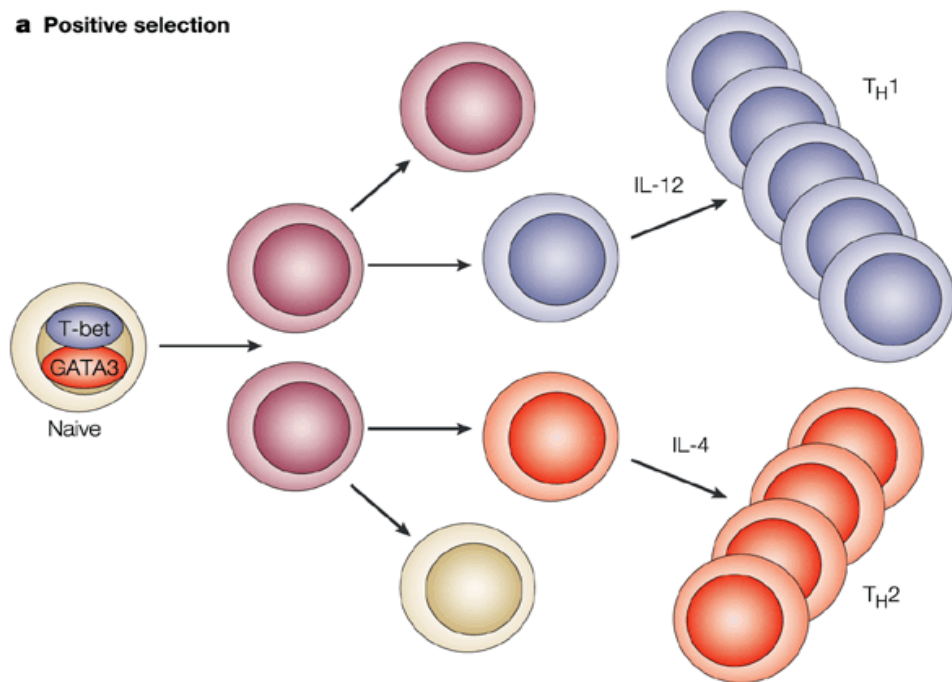
Funciones de la IL-12



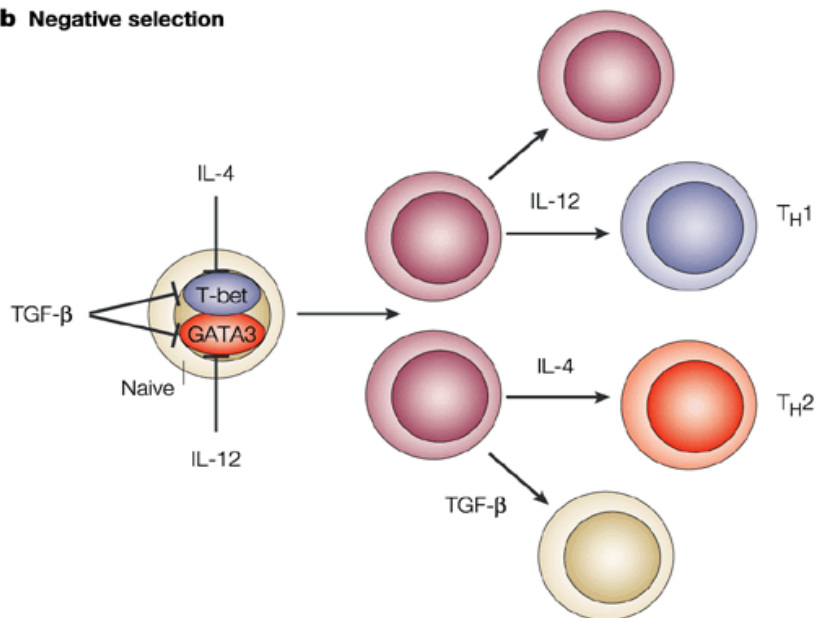
Polarización de la respuesta inmune



a Positive selection



b Negative selection



Diferenciación de las células TH (CD4+):

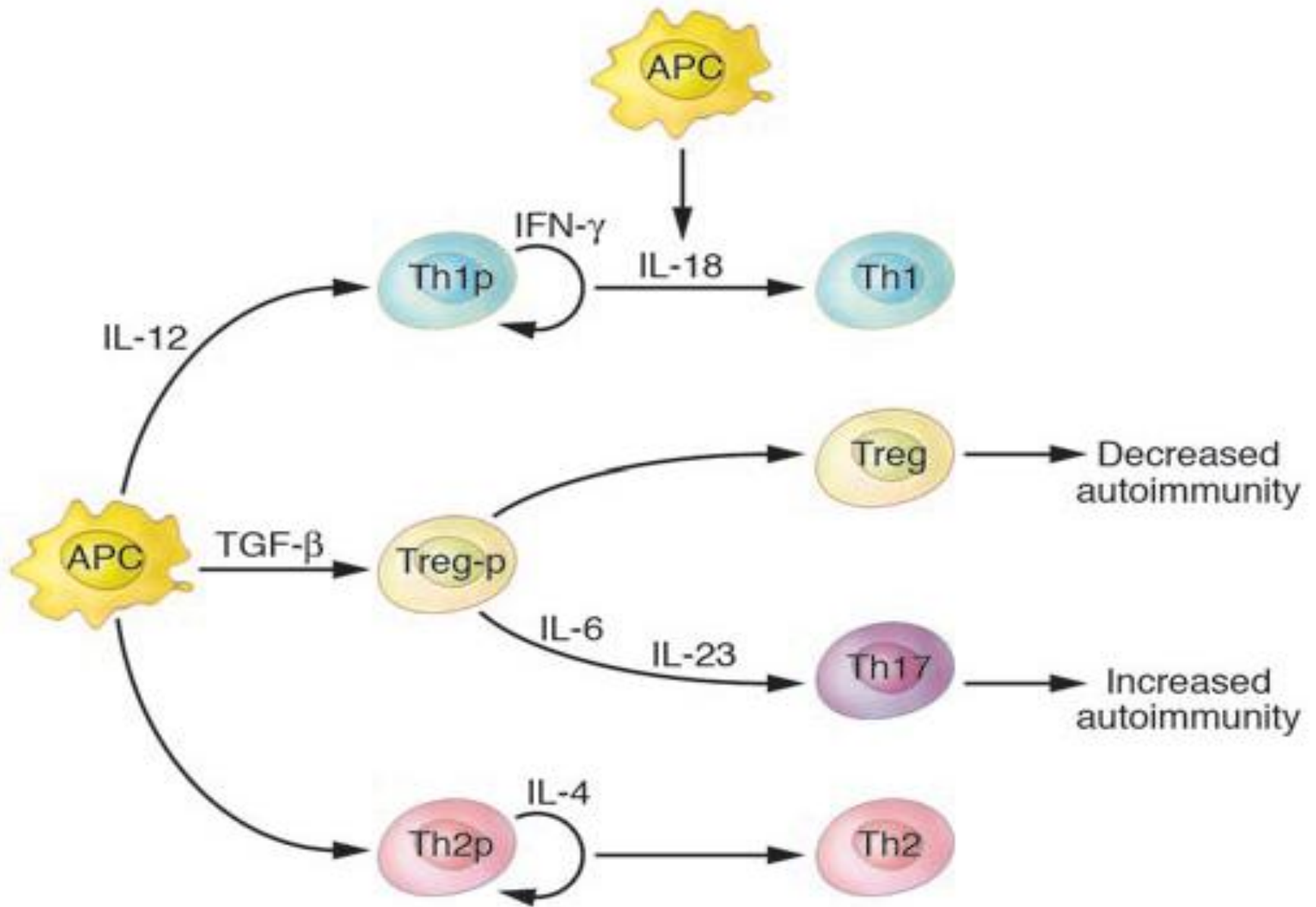
TH1 (t-bet): IL-2, IFN- γ

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

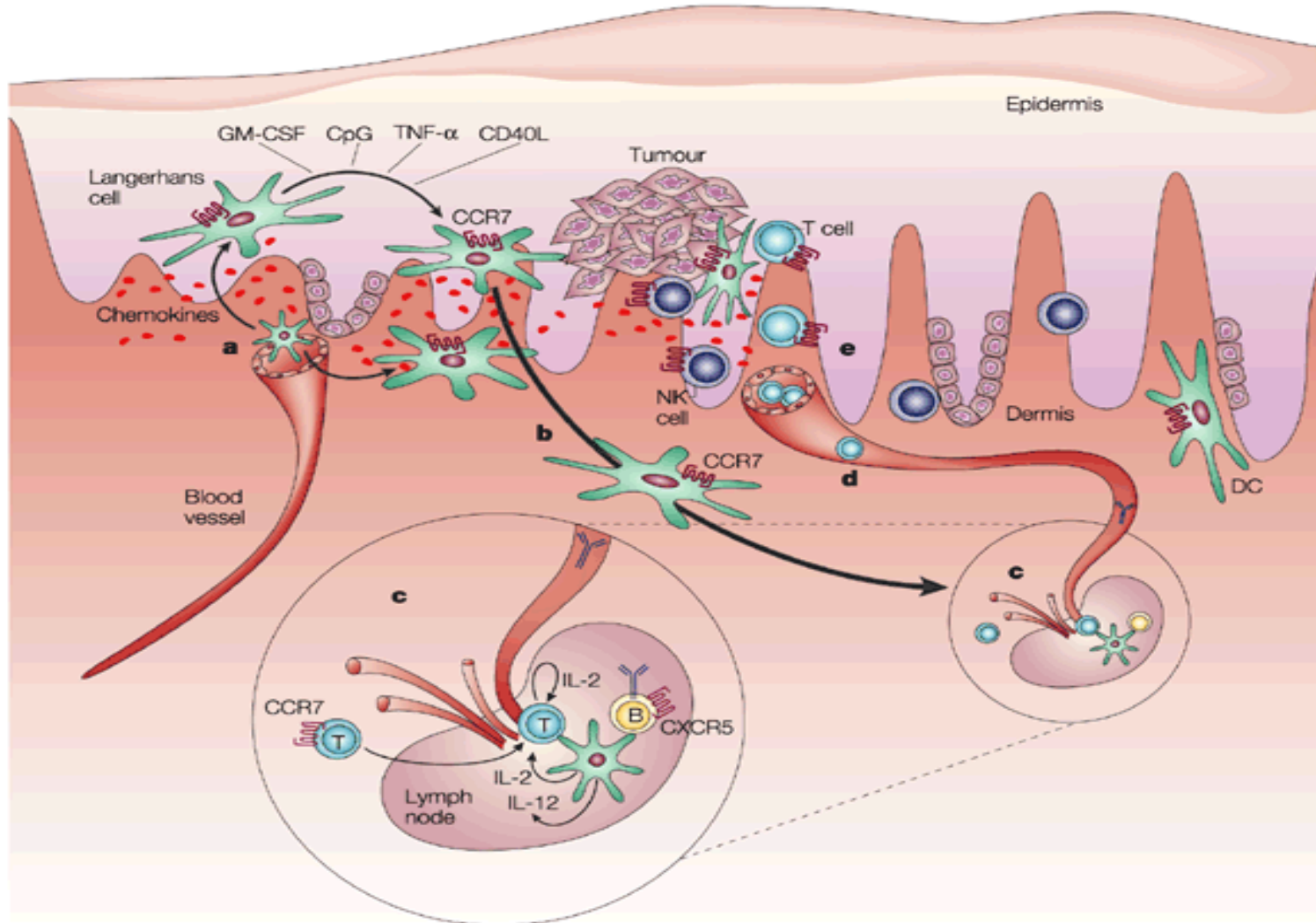
TH3: IL-10, TGF- β

Cel T reguladoras: CD4+CD25+
Foxp3 +, producen IL-10, TGF- β

Th17: IL-17, Artritis Reumatoide

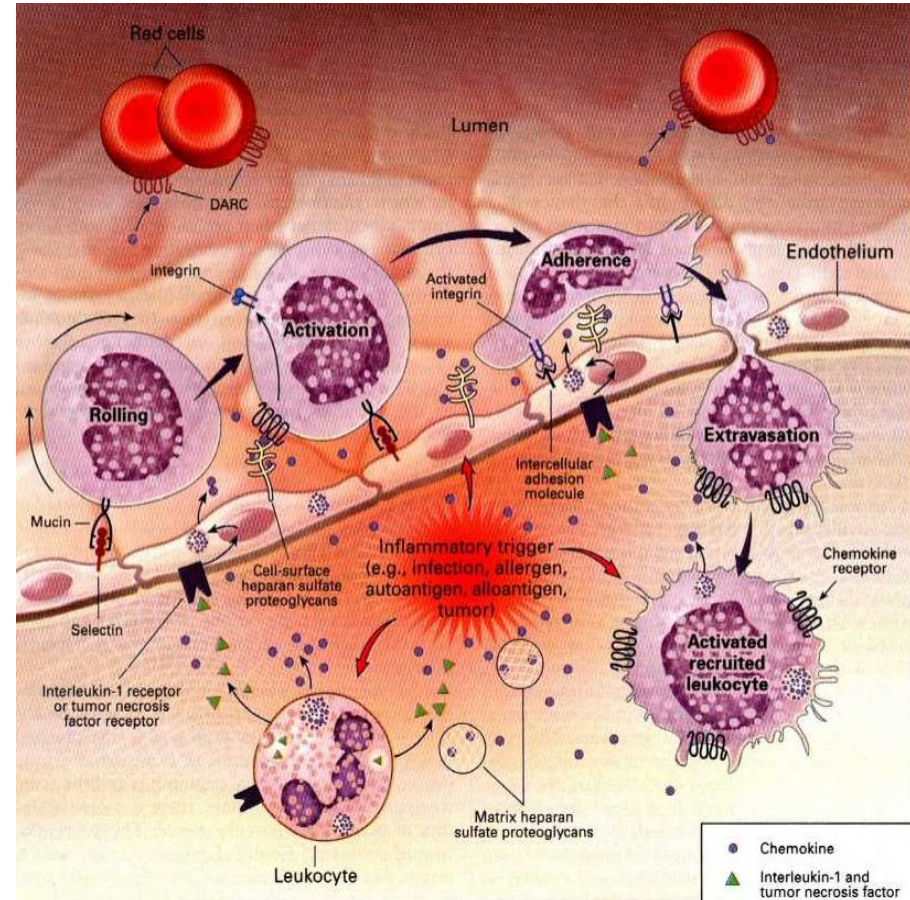


Quimiocinas en la RI



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 α y β , EOTAXINA

C-X-C: 16 miembros

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

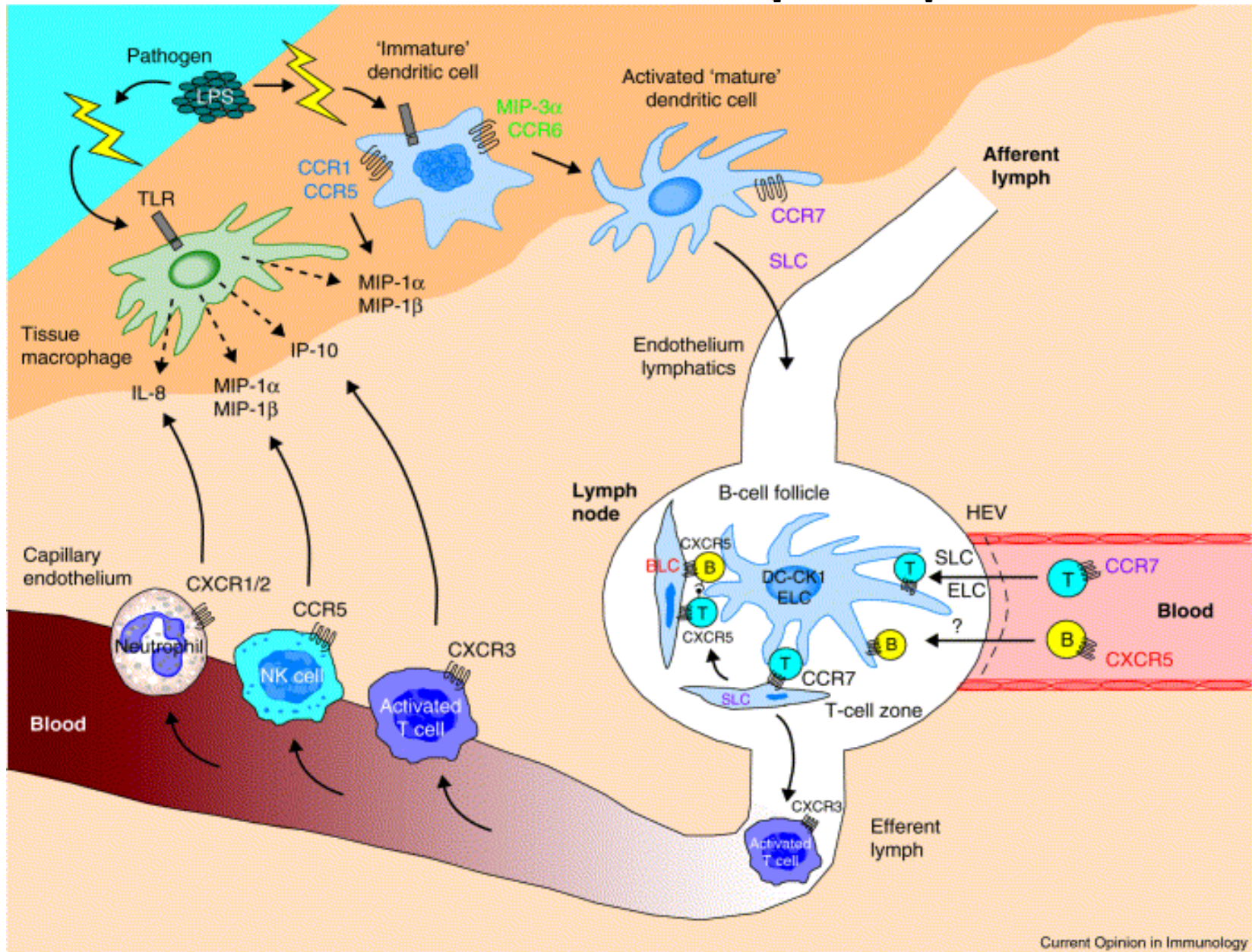
C

Lymphotaxina- α y lymphotaxina- β

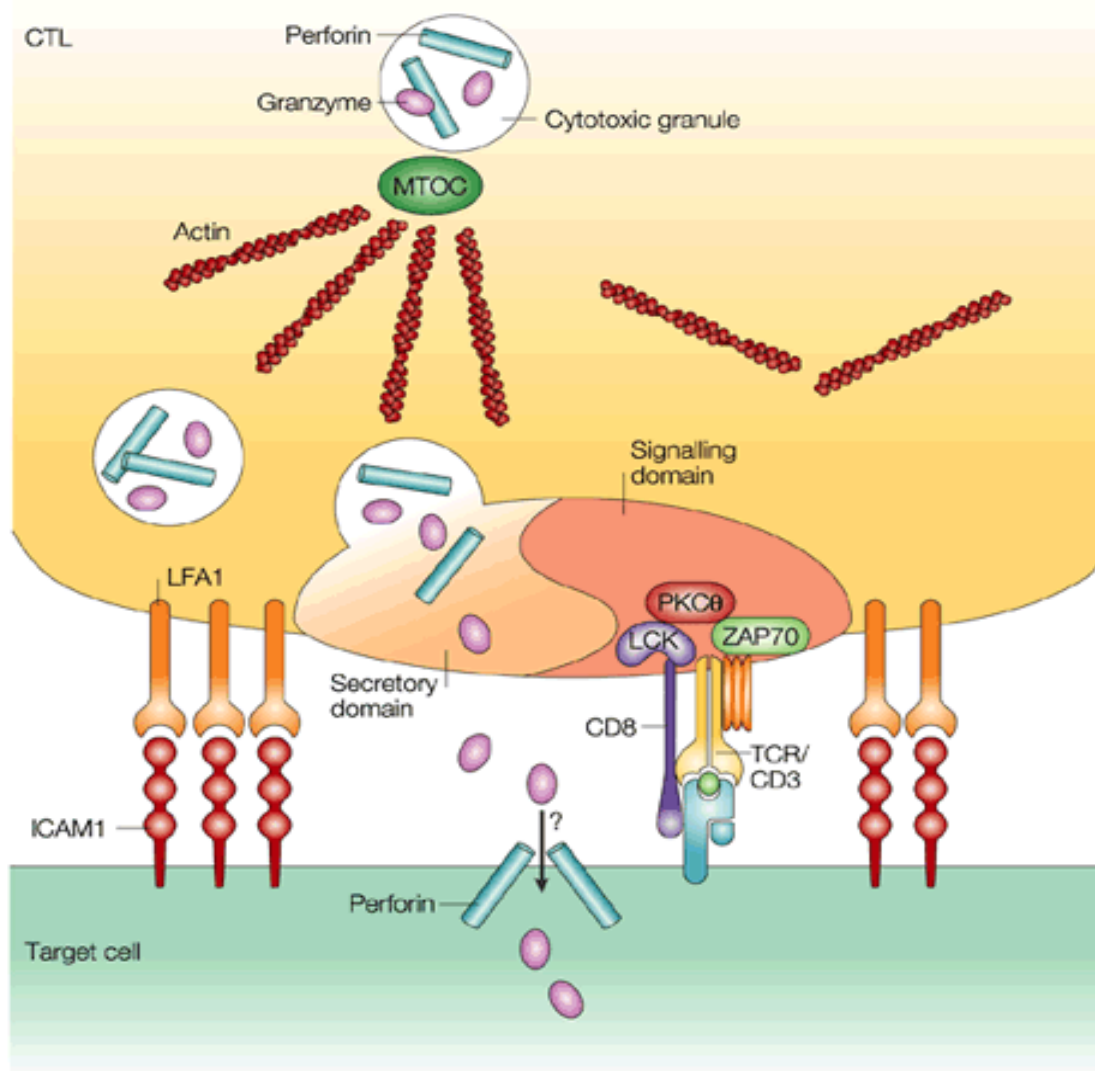
CX₃C

Fractalkina

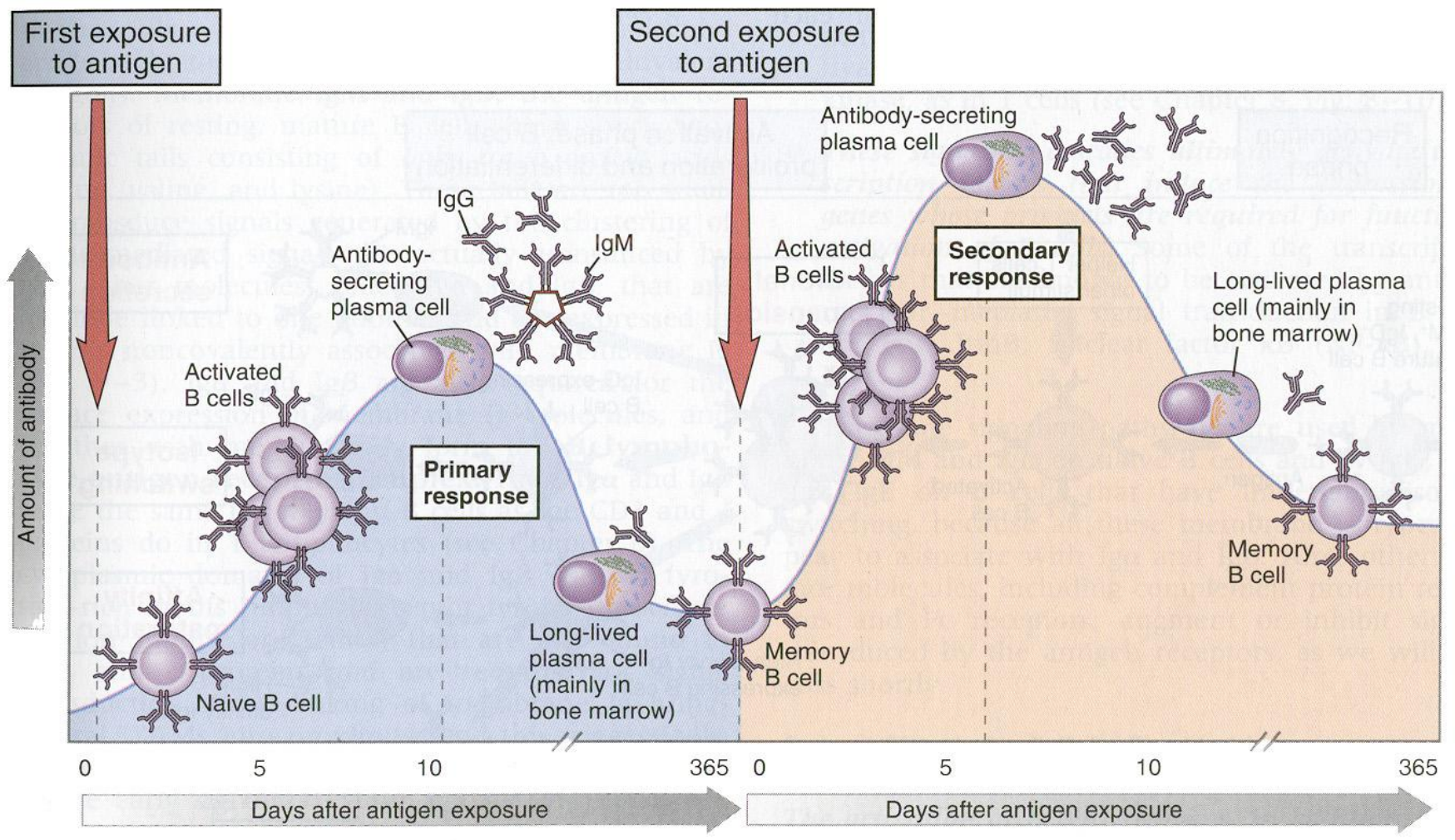
Tráfico de CD mediado por quimiocinas



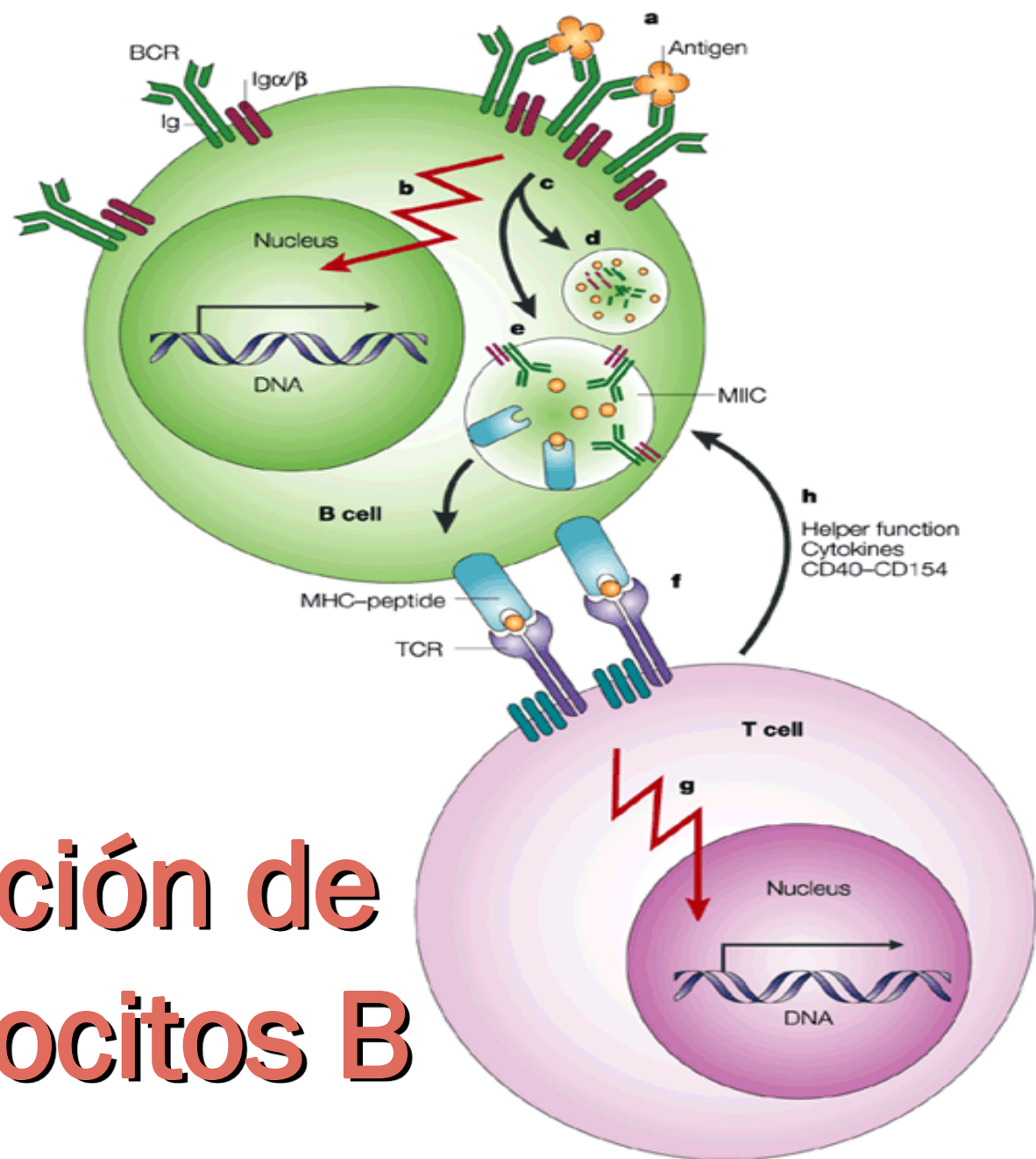
Citotoxicidad

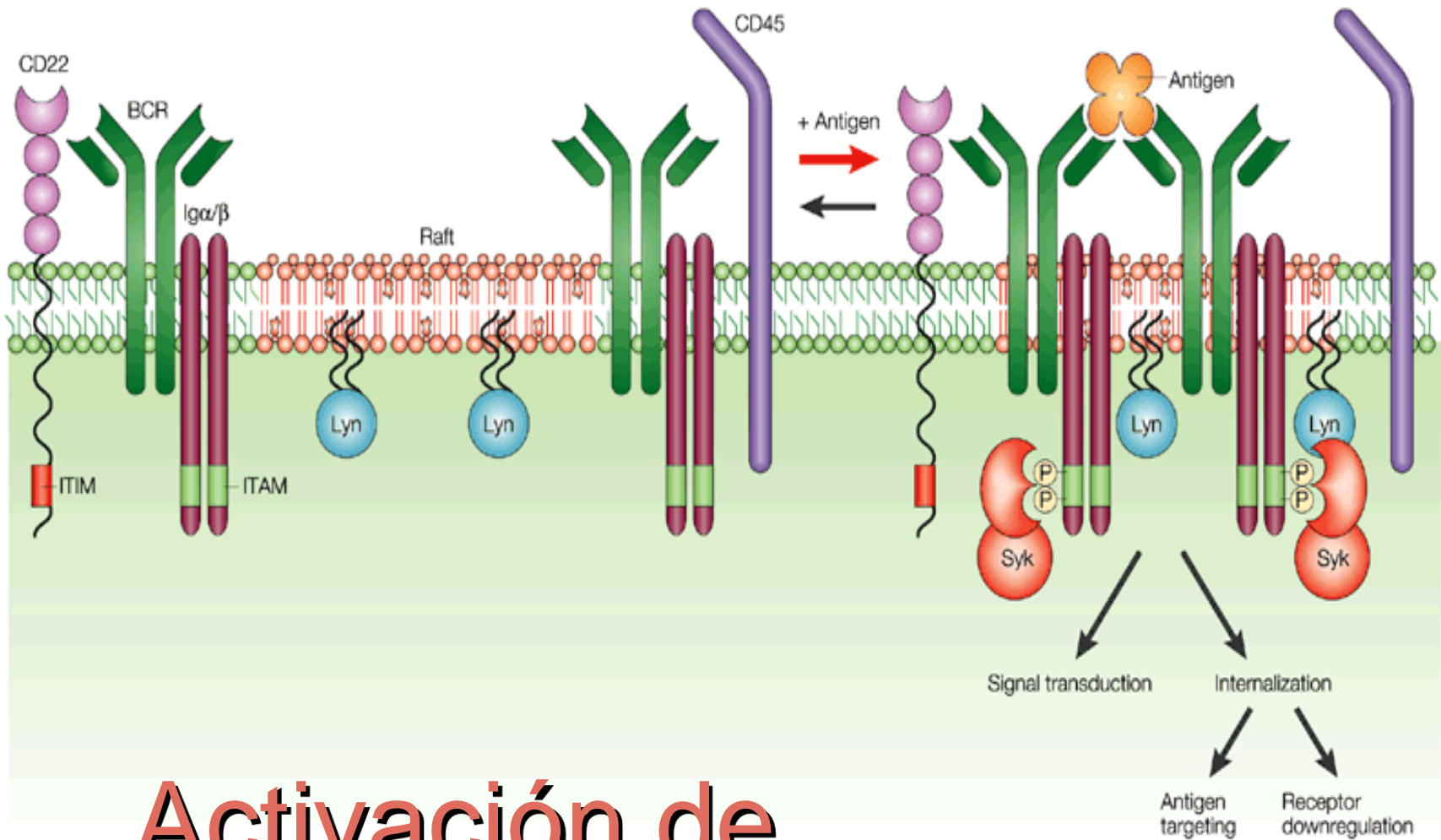


Respuesta inmune humoral



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

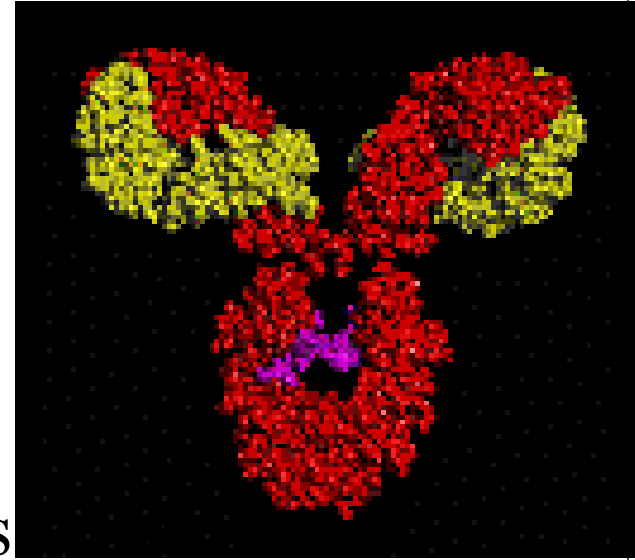
Opsonización y activación de la fagocitosis

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

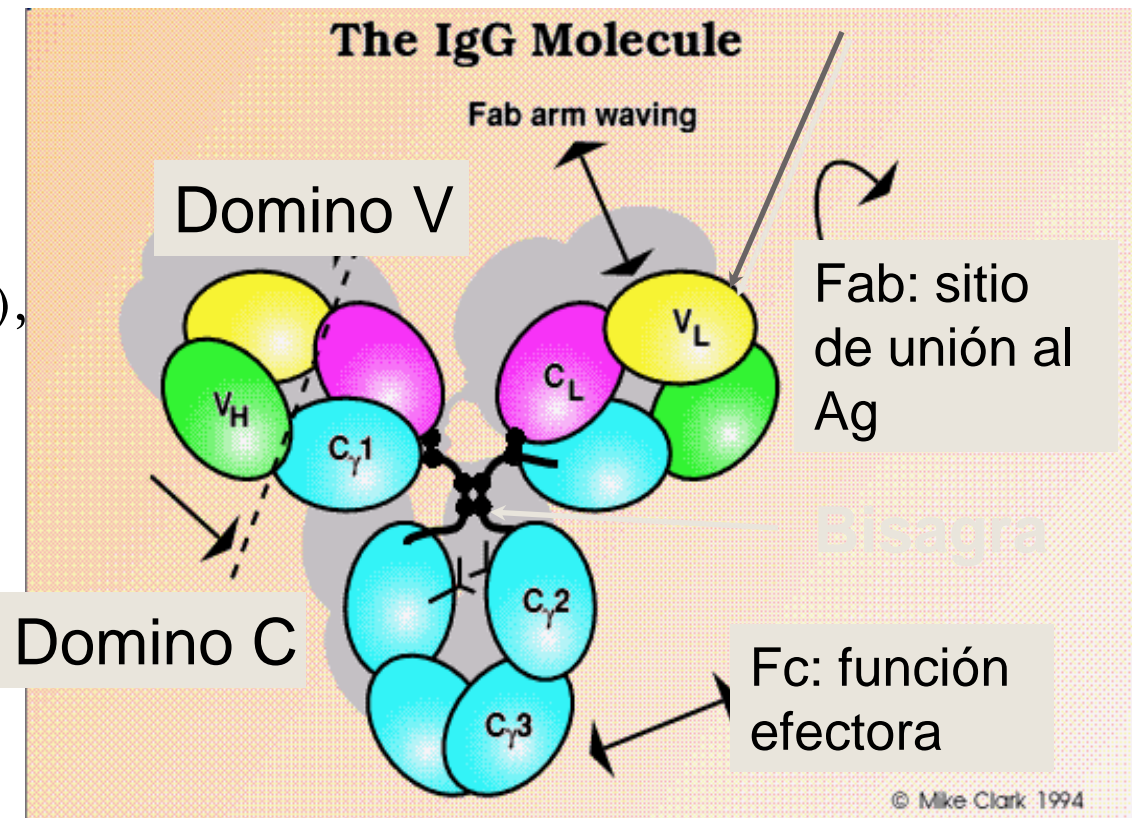
2 Cadenas pesadas (55 o 70 kD)

2 livianas (24 kD)

Dominio C : 110 aa

5 clases o isotipos

IgM (μ), IgG (γ), IgA (α),
IgE (ϵ) e IgD (δ)



Estructura de las inmunoglobulinas: cadenas ligeras

Dos clases o isotipos

κ y λ

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?

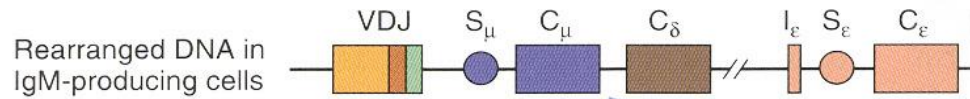
Múltiples segmentos y recombinaciones

Unión de las cadenas pesadas y livianas

Introducción de nucleótidos en el sitio de unión

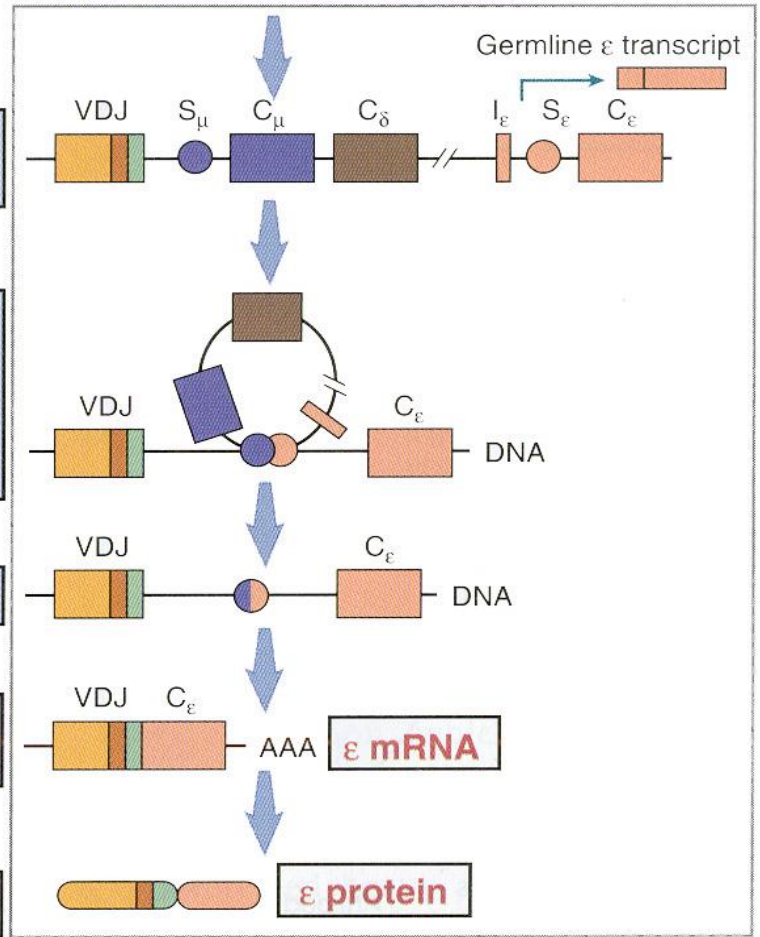
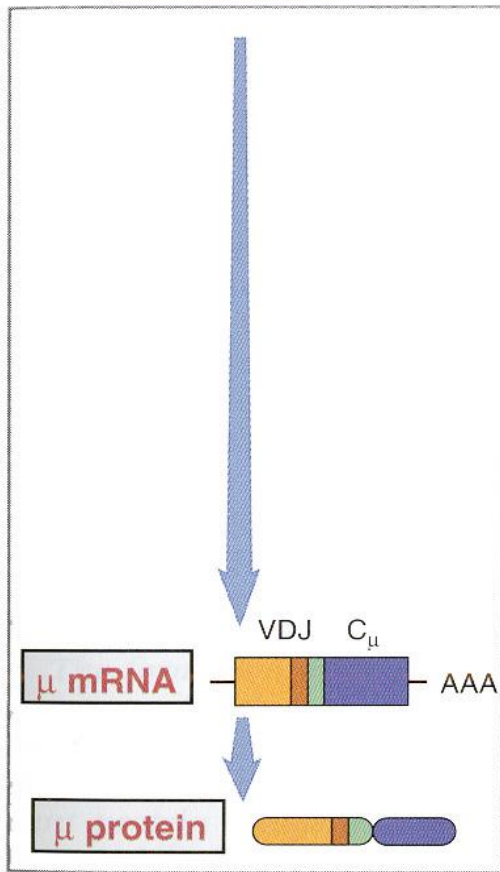
Hipermutaciones somáticas

Genética de las Inmunoglobulinas



No signals from helper T cells

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



Inmunoglobulinas: actividades biológicas

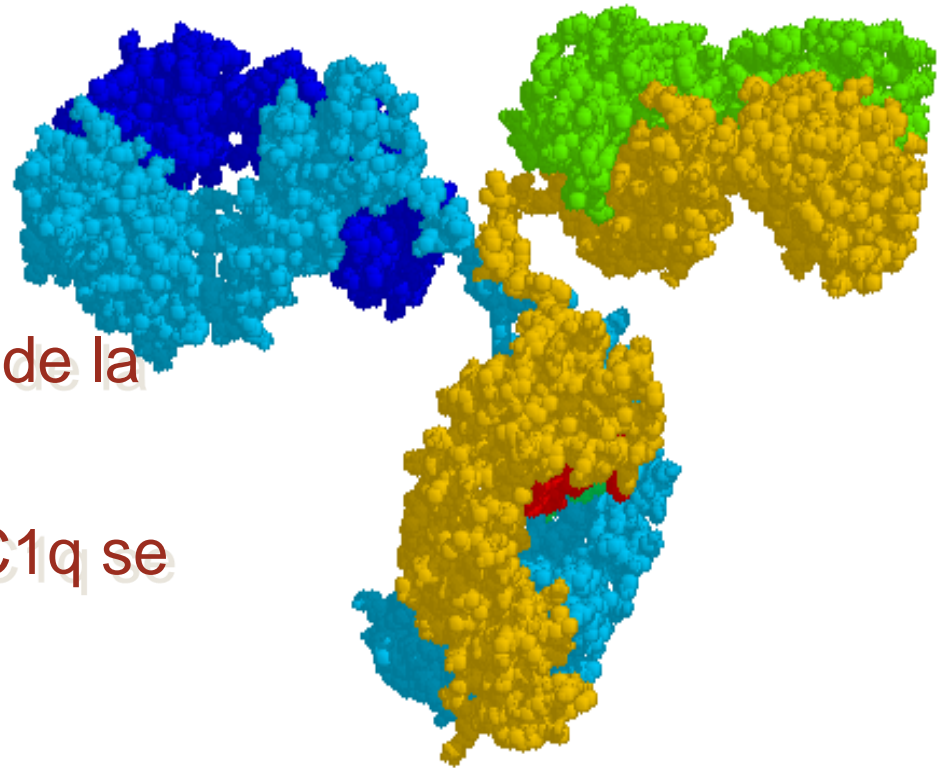
IgG:

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



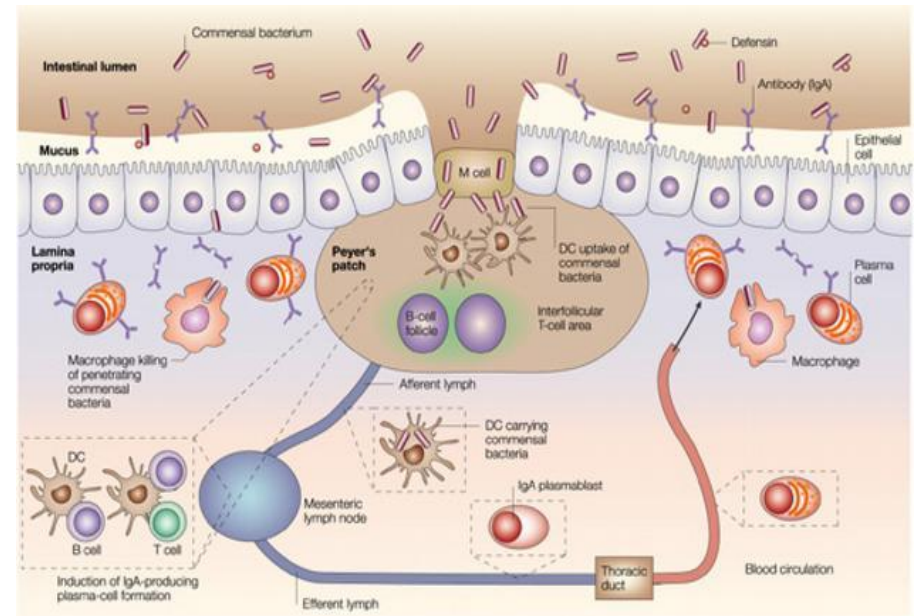
Inmunoglobulinas: actividades biológicas

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

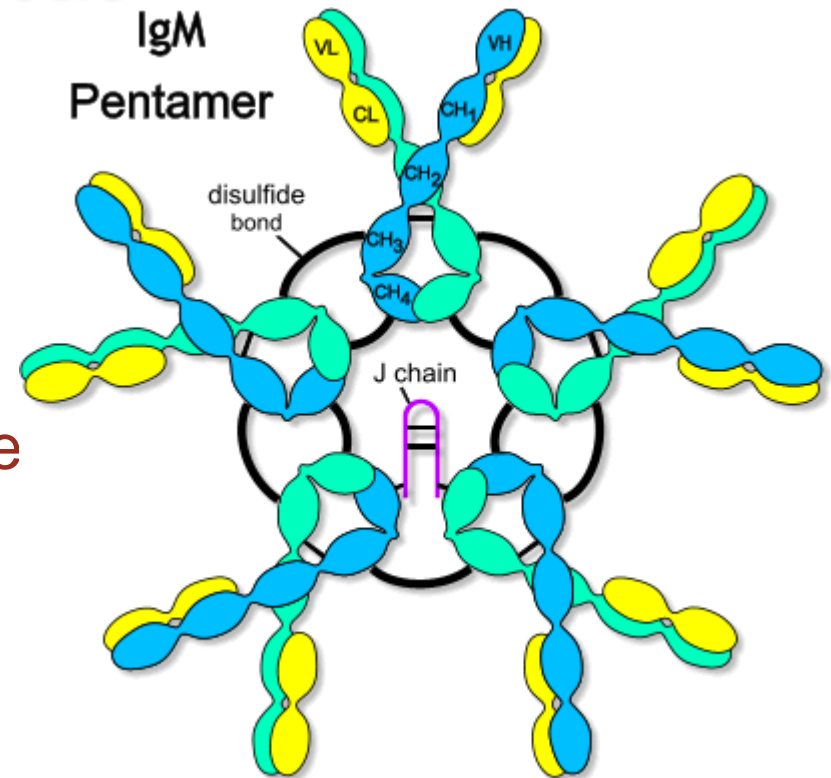
Pentámeros 900 kDa

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_{ϵ} de alta afinidad

Defensa contra parásitos

Sólo monomérica

Fc reconoce CH3

