

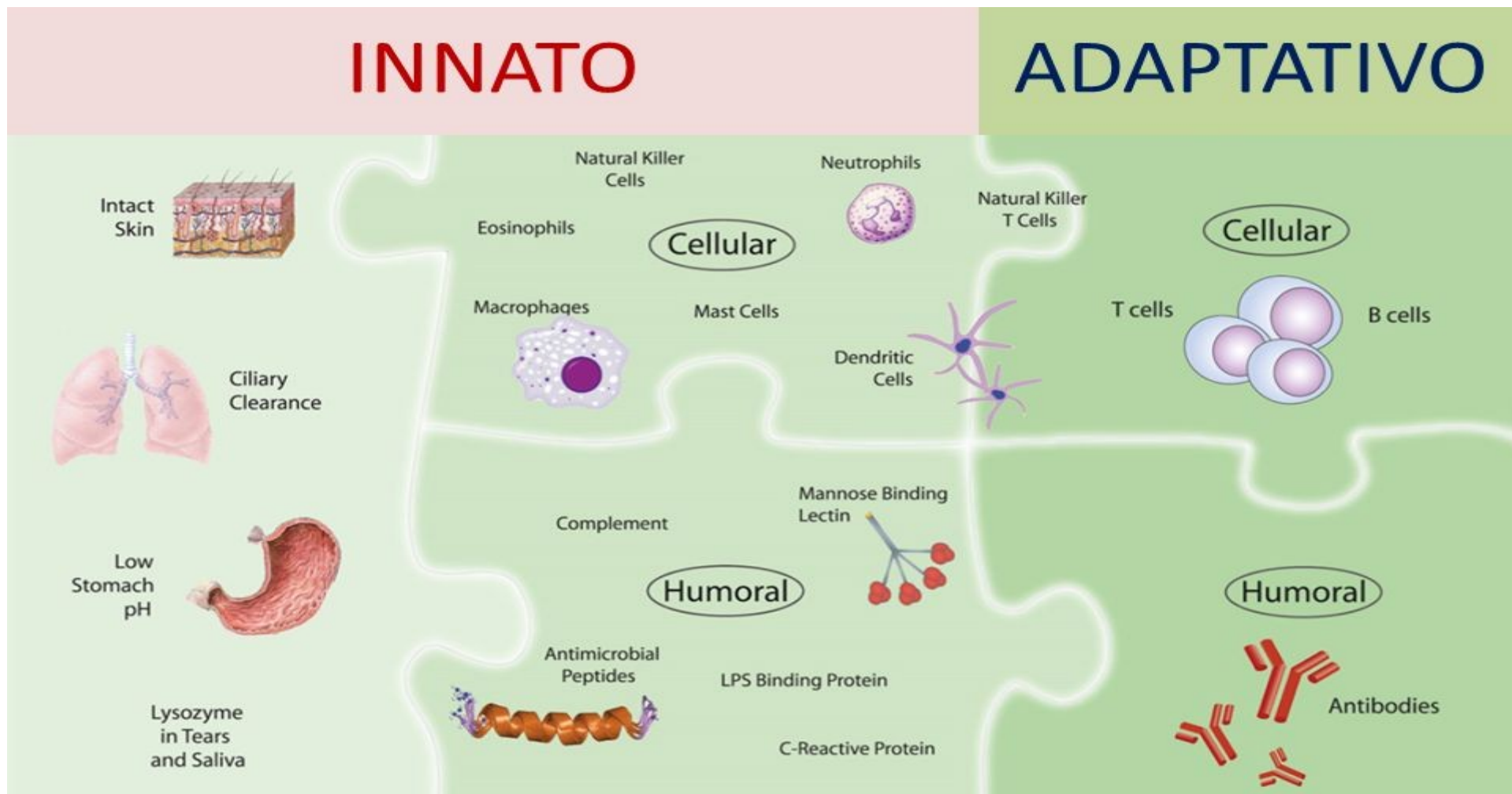


FISIOLOGÍA DE LA RESPUESTA INMUNE ADQUIRIDA

Pedro José Quijada Martínez

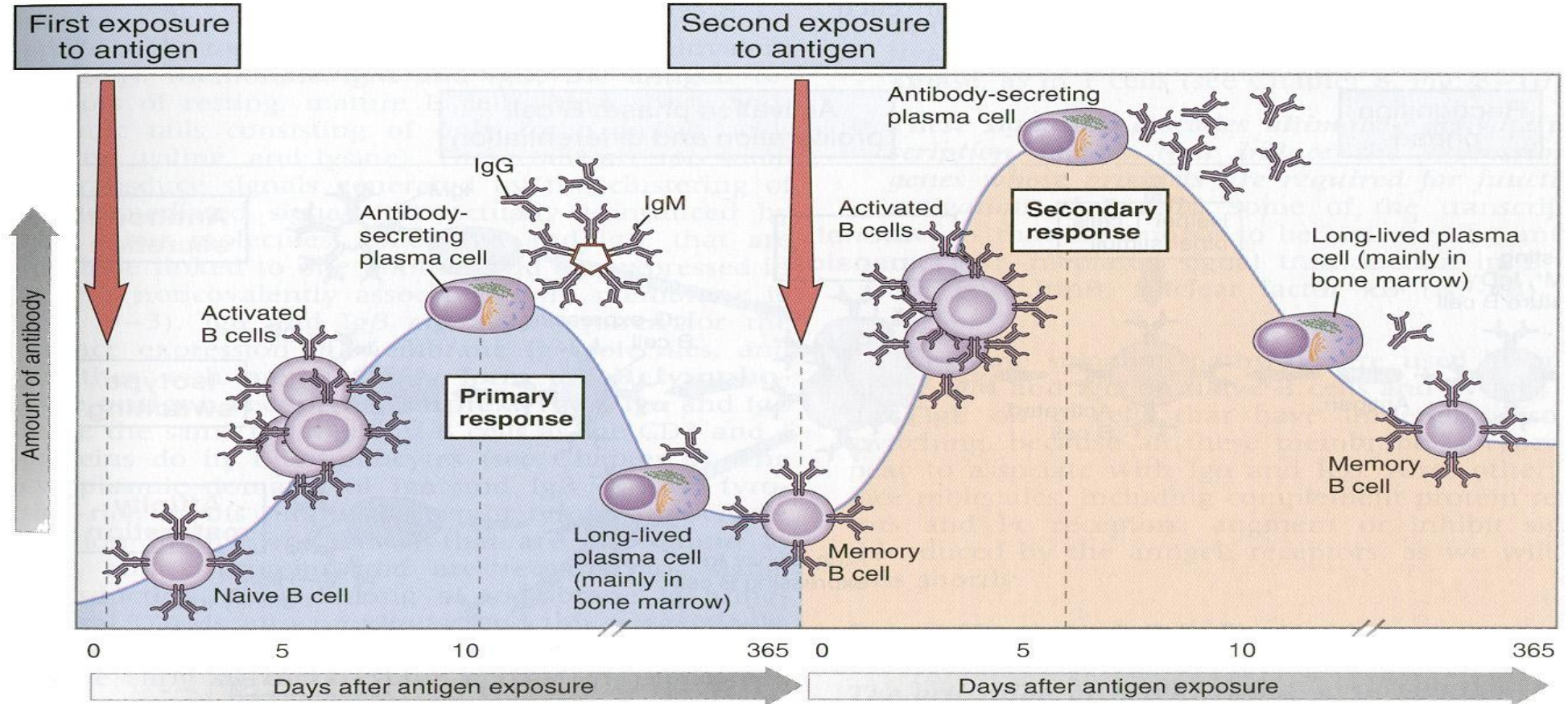
Mérida, 30 de octubre 2018

Dos Sistemas engranados



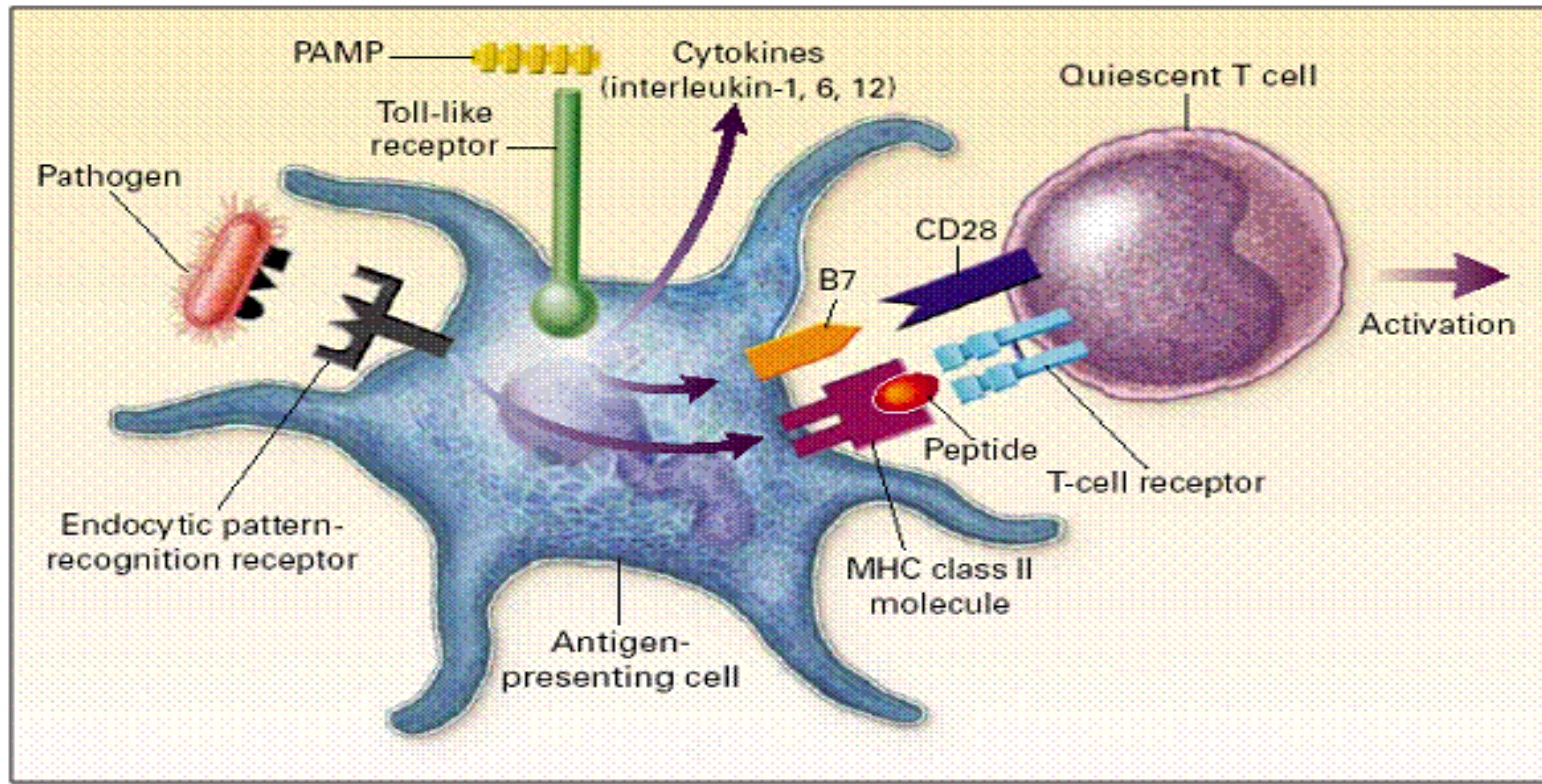
Estadios Temporales

Respuesta inmune adquirida: Está ausente o es débil durante la primera exposición y la re-exposición incrementa dramáticamente su eficacia, además es específica frente al patógeno

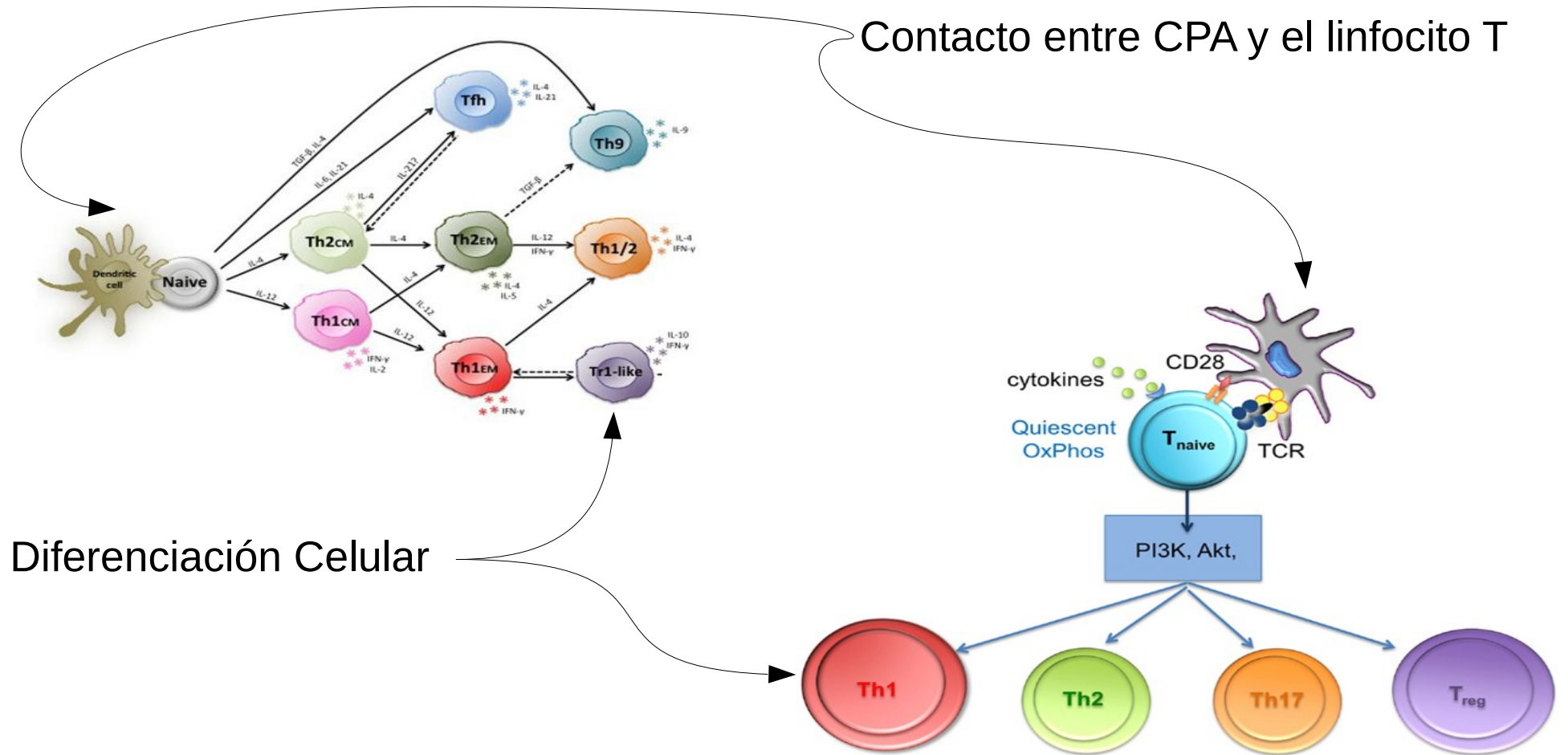


Objetivos (Requisitos)

Contacto entre la CPA y el Linfocito



Objetivos (Polarización de la respuesta)



Características Principales de la Respuesta Inmune Adaptativa

- Memoria



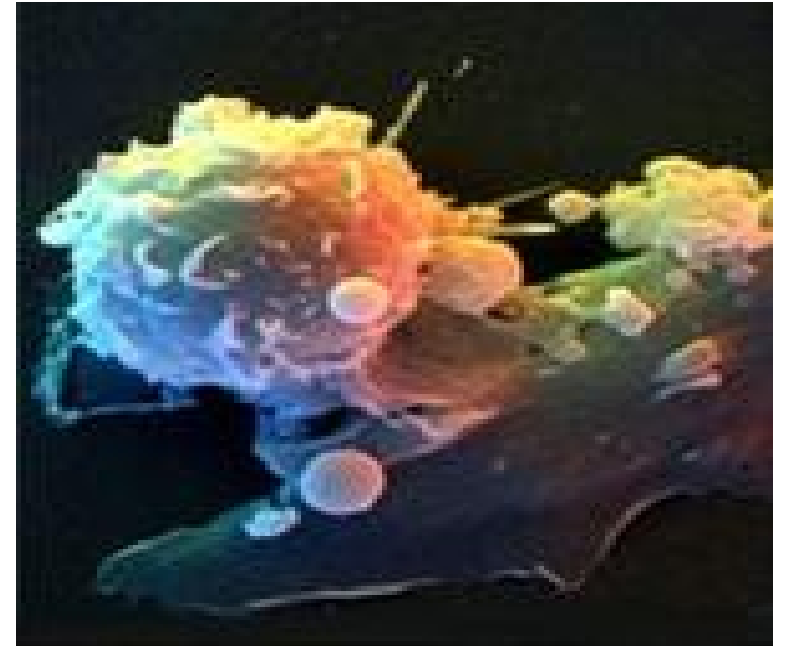
- Especificidad



- Control genético

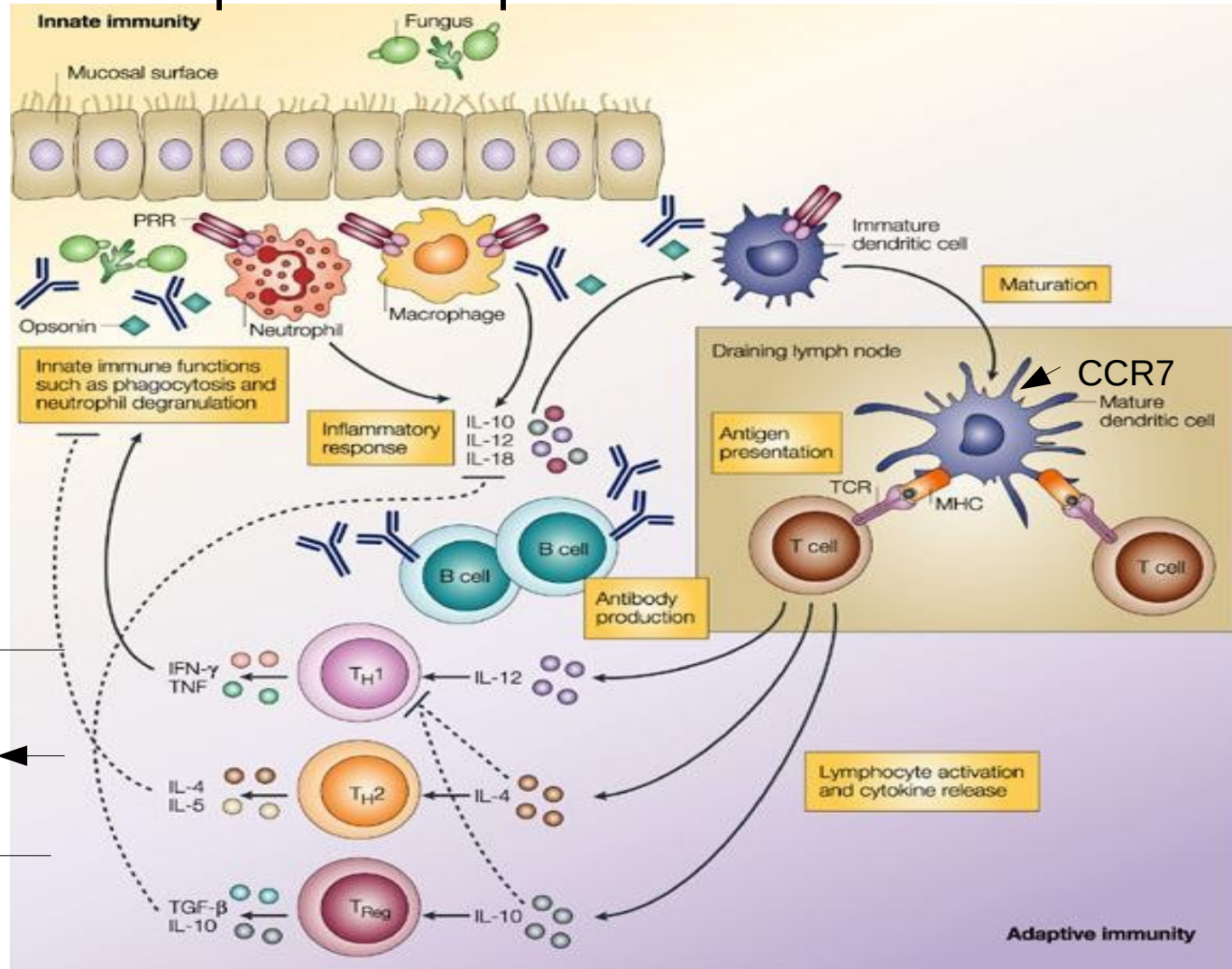


- Tolerancia



Respuesta Inmune adaptativa/Esquema

Existe un balance, por lo cual es normal que se encuentran varios tipos de células a la vez

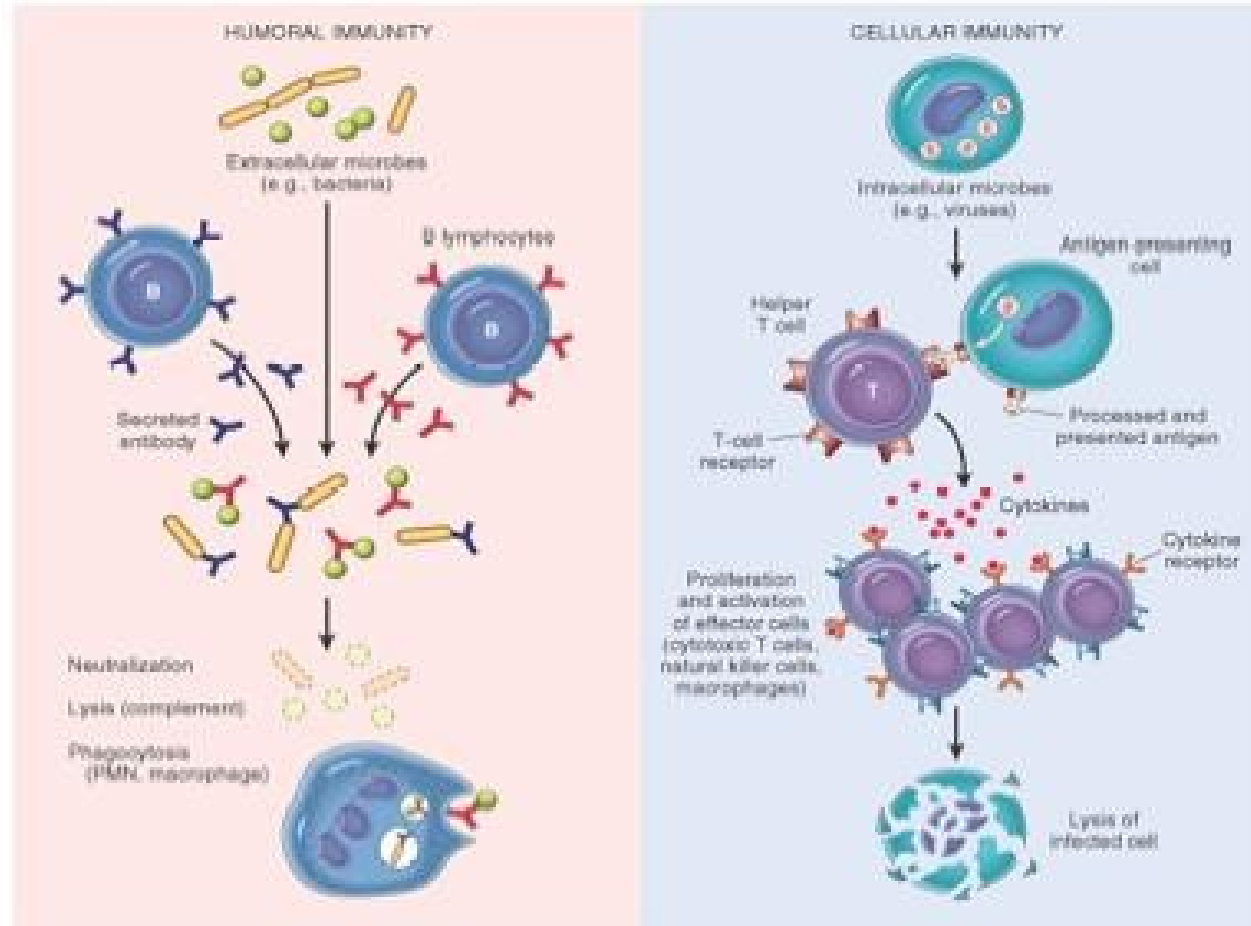


Líticas ←

Control de la producción de Ig
Diferenciación de células B ←

Reguladoras ←

Mecanismos de defensa Adquiridos



Elementos Involucrados

Humoral immunity

Microbe



Extracellular microbes

Responding lymphocytes



B lymphocyte

Effector mechanism



Secreted antibody

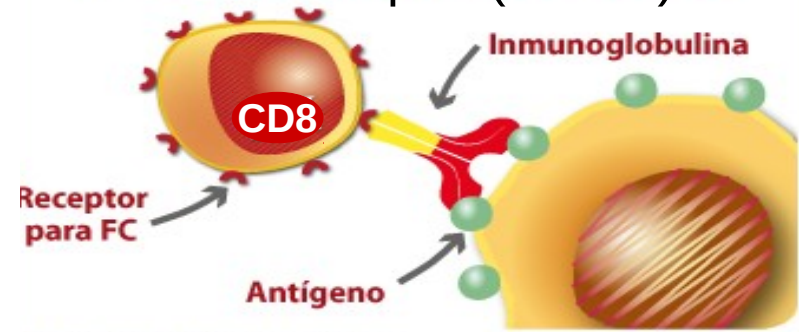
Transferred by

Serum (antibodies)

Functions

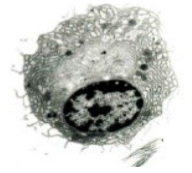
Block infections and eliminate extracellular microbes

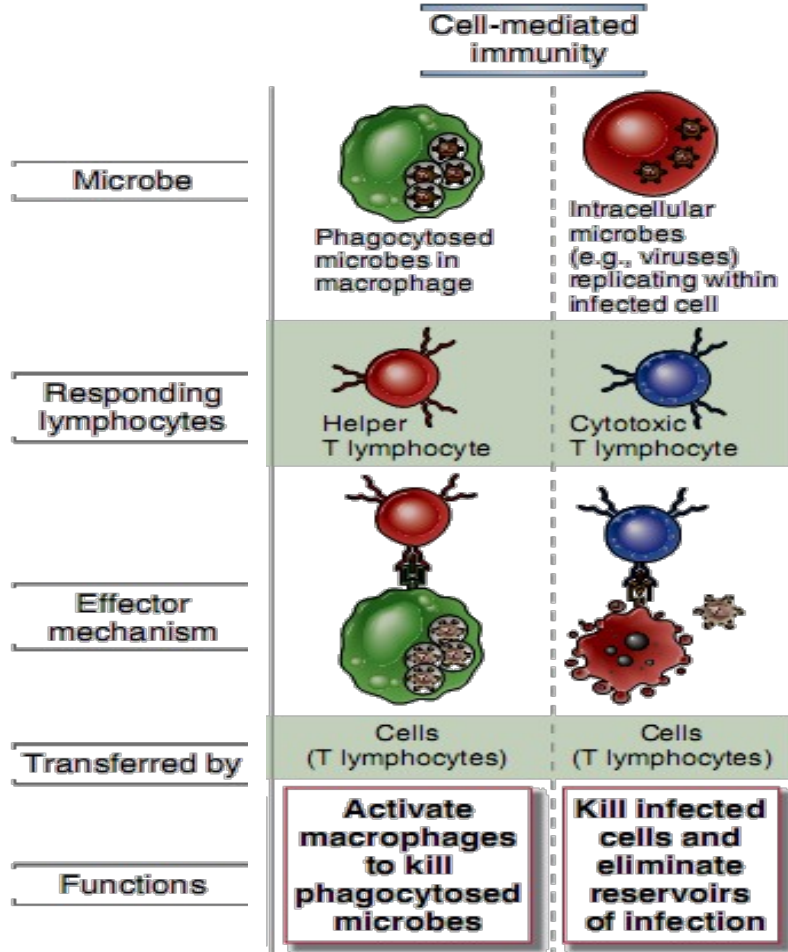
Citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC)



Anticuerpos:

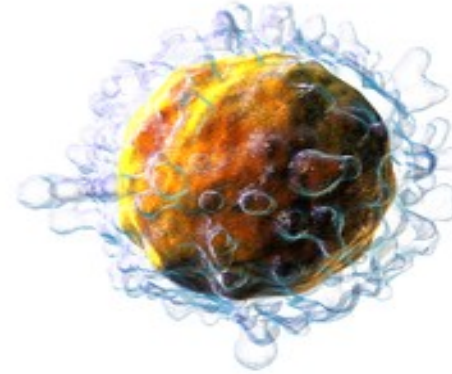
- Neutraliza toxinas y virus, opsoniza, activa el complemento, inhibe la actividad enzimática microbiana, bloquea la adherencia de patógenos, median citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (





Linfocitos T:

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



Lymphocyte
T cell

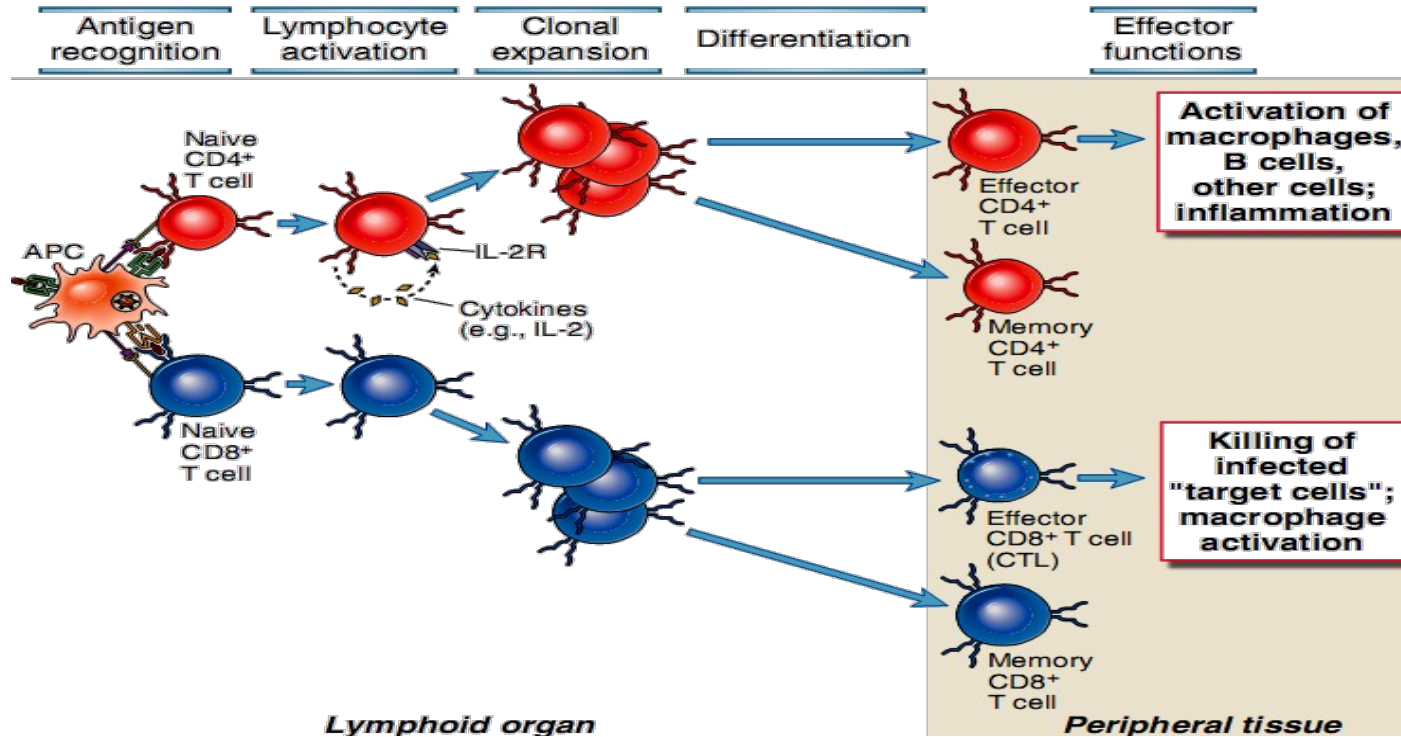
Fases de la respuesta inmune adaptativa

1-Reconocimiento del Antígeno

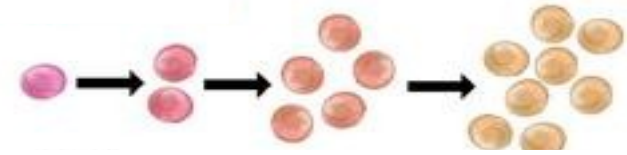
3-Proliferación y Expansión Clonal

2-Activación del linfocito

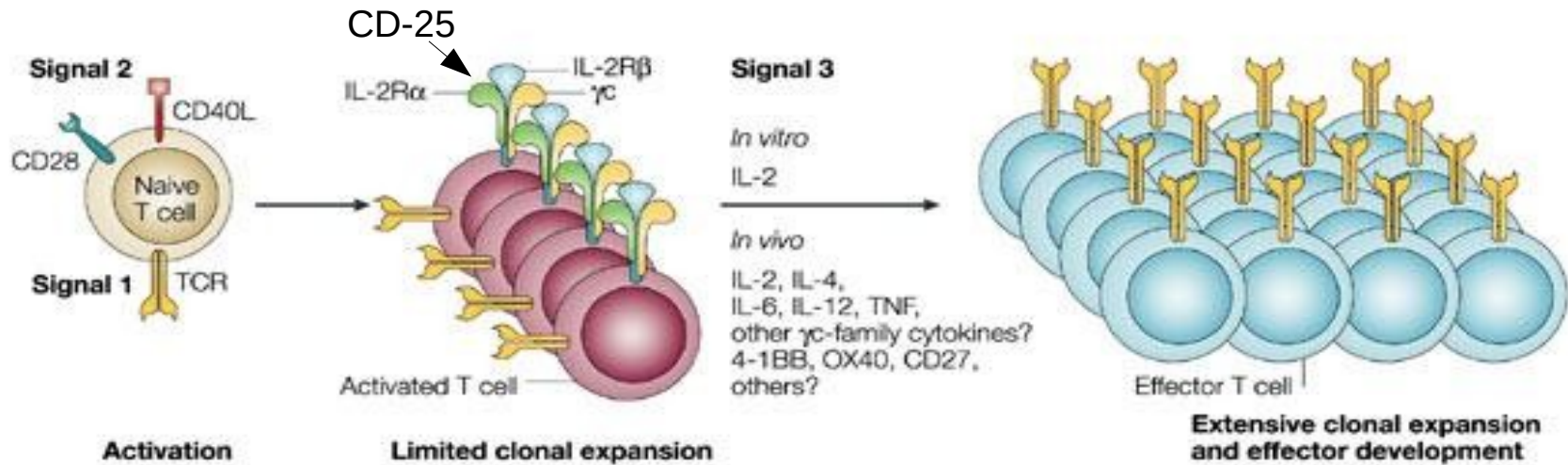
4-Fase Efectora



Proliferación y Expansión Clonal



Toda activación exitosa de los linfocitos llevan a su expansión clonal



Nature Reviews | Immunology

Producción de IL o citocinas, citotóxicos, Inmunomodulación, memoria.

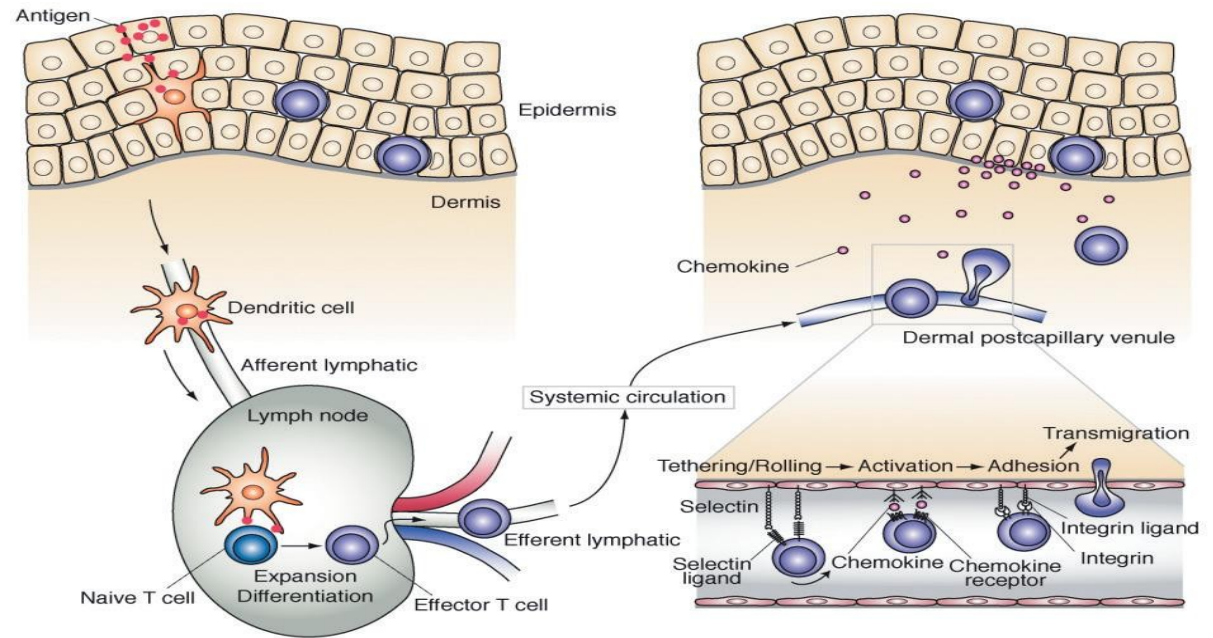
Reconocimiento del Antígeno/activación del Linfocito T

Diferenciación en linfocito T activado.

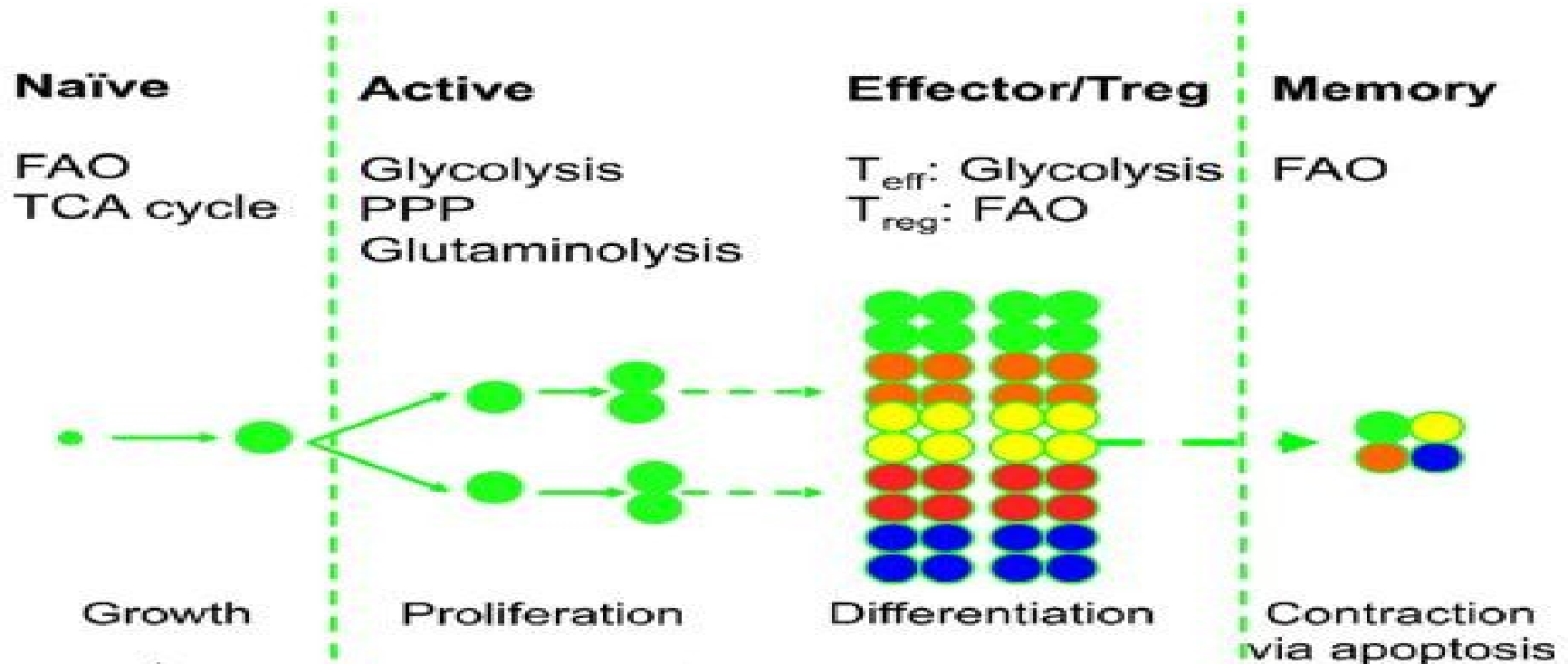
- Proliferación

Funciones efectoras:

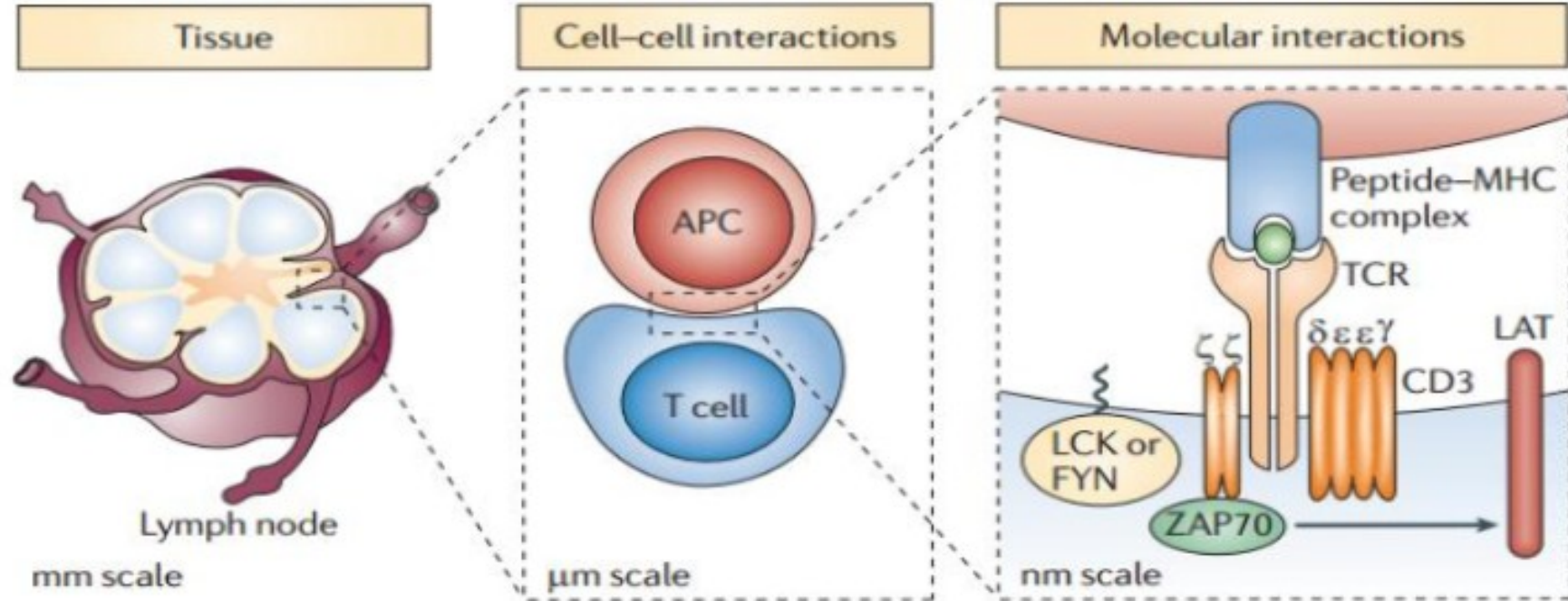
- Producción de citocinas
- Citotoxicidad
- Inmunomodulación
- Células T de memoria



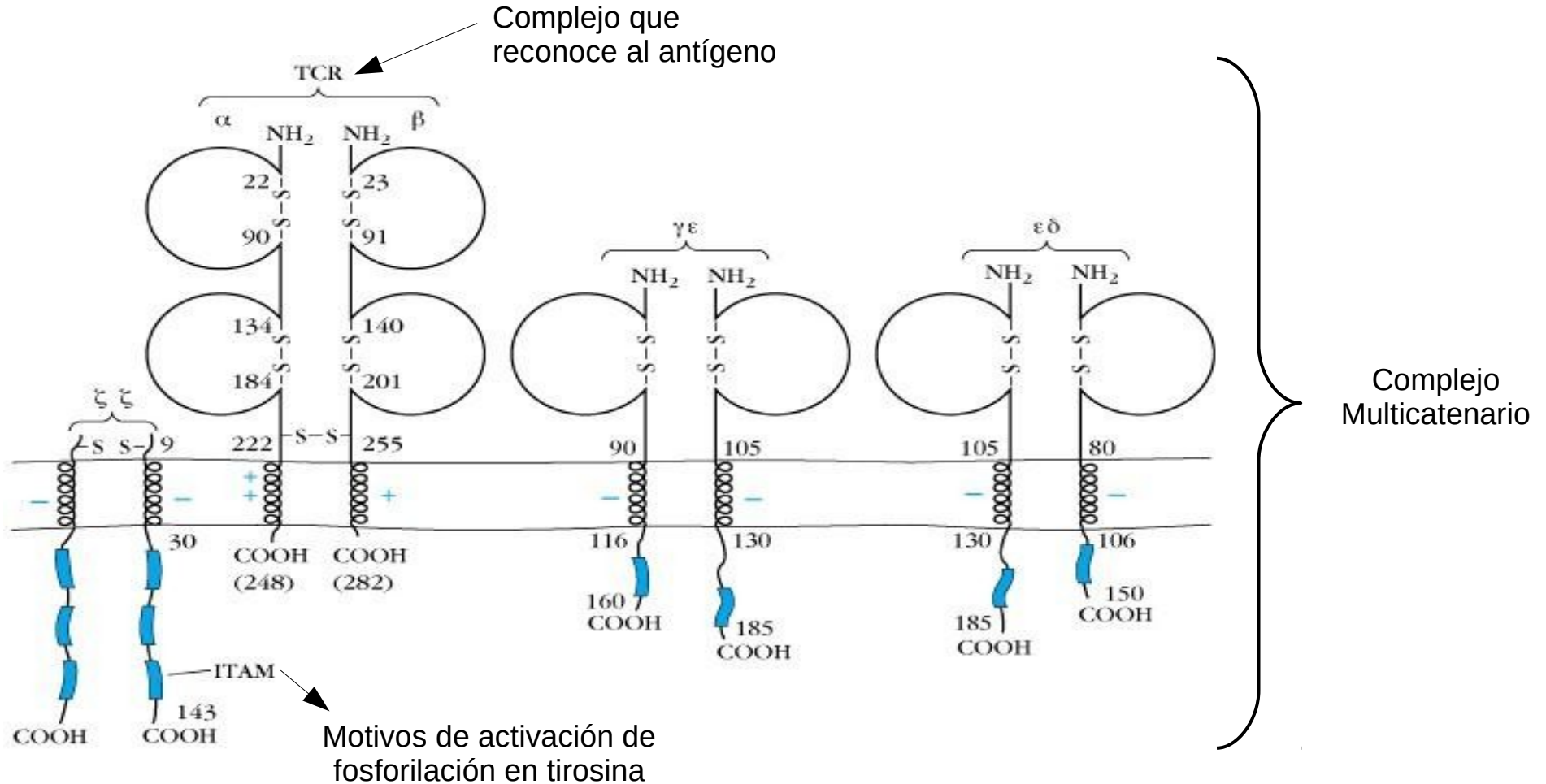
Fase de Contracción



Activación de linfocitos T Complejo TCR $\alpha\beta$ -CD3

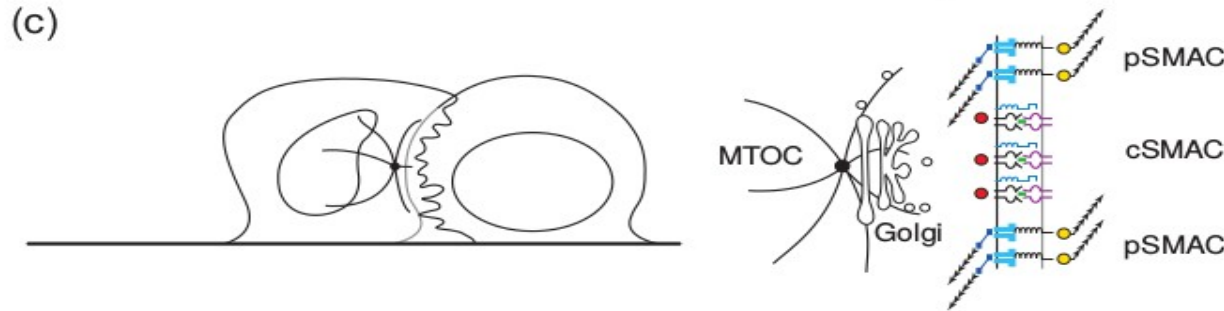
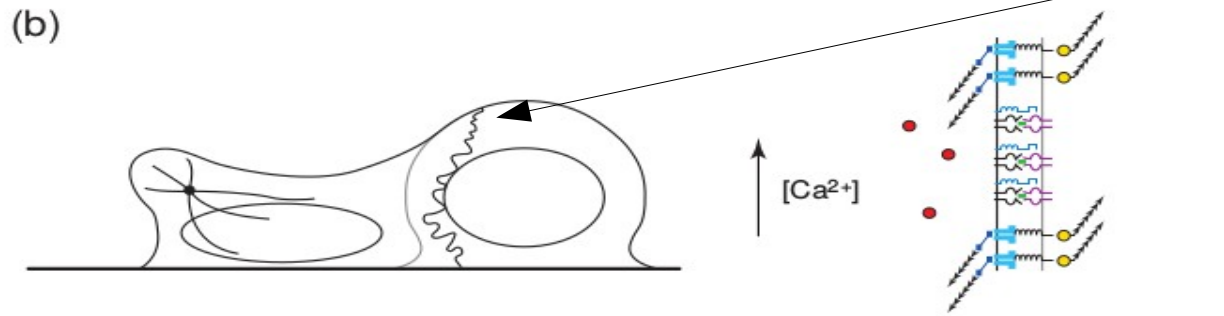
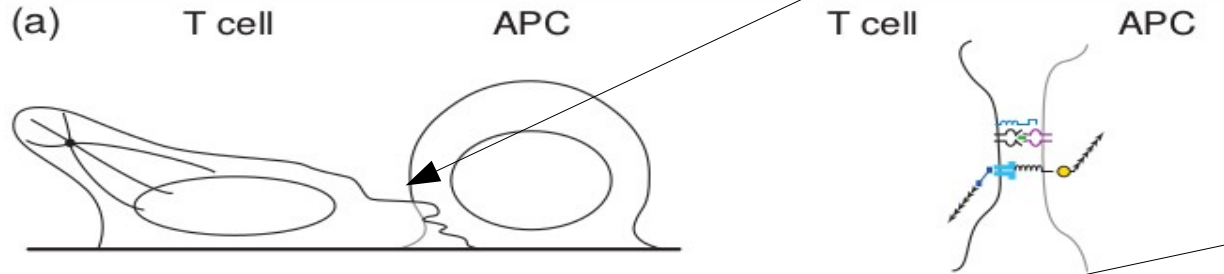


Activación de linfocitos T Complejo TCR $\alpha\beta$ -CD3

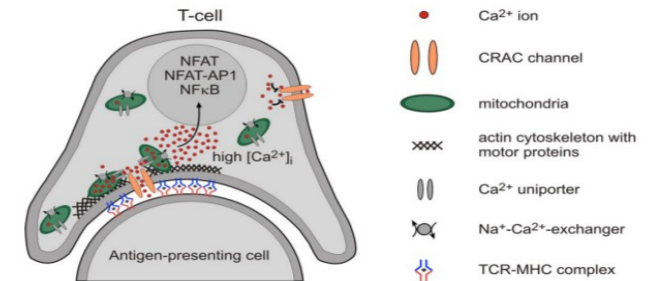


Etapas/Activación del Linfocito

Señal de parada



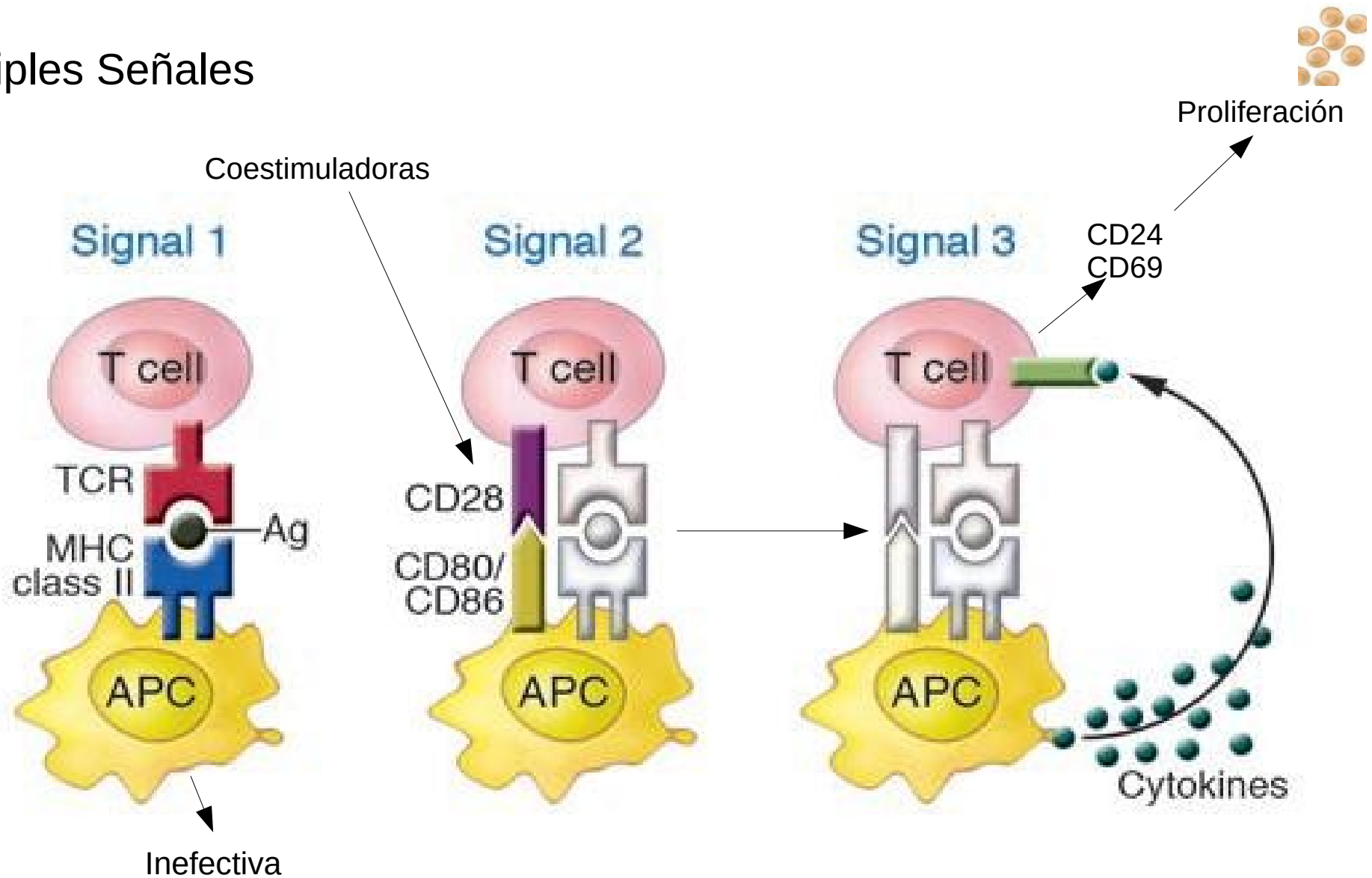
Formación de la balsa lipídica
Activación de canales de calcio
Cinasas (scr)



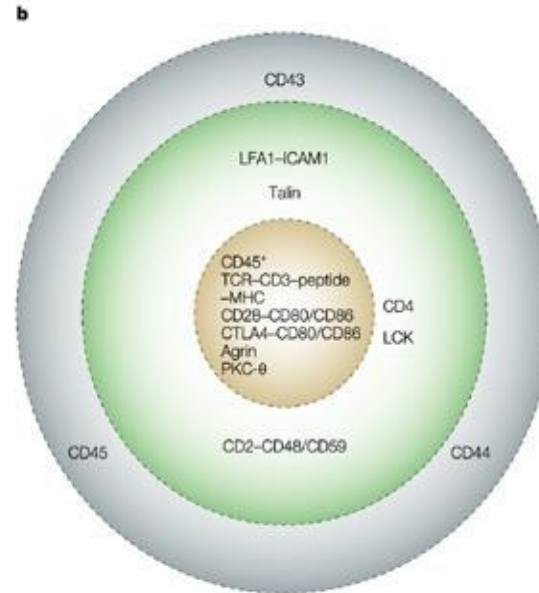
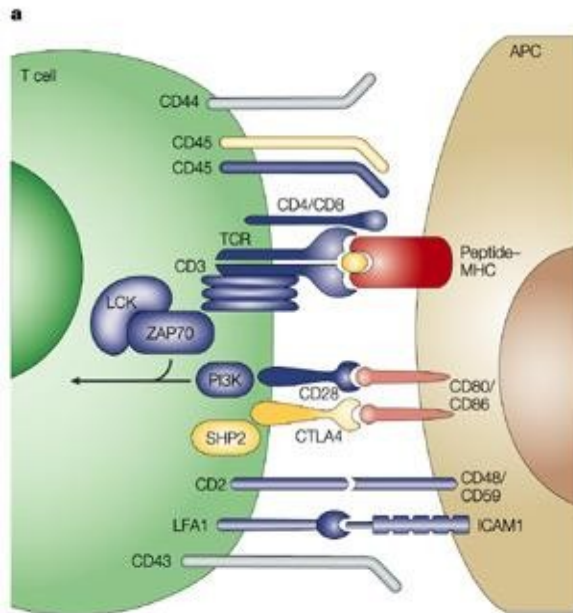
- Ca²⁺ ion
- CRAC channel
- mitochondria
- ×××× actin cytoskeleton with motor proteins
- Ca²⁺ uniporter
- ⊖ Na⁺-Ca²⁺-exchanger
- ⊕ TCR-MHC complex

- Antigen
- ⊕ MHC II
- ▢ LFA-1
- ⊃ F-actin
- Ezrin
- ⊖ TCR
- ⊕ CD4
- ▢ ICAM-1
- ⊃ Talin
- PKC-θ

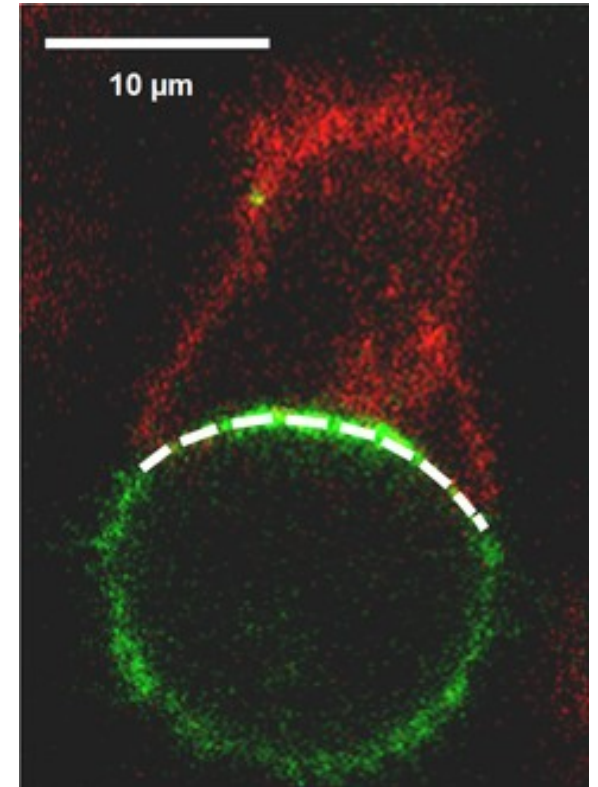
Múltiples Señales



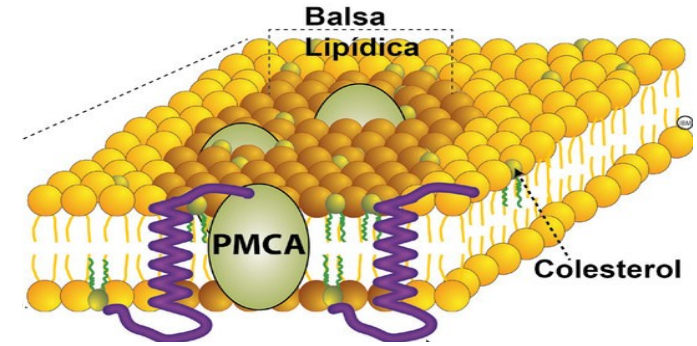
Sinapsis Immune



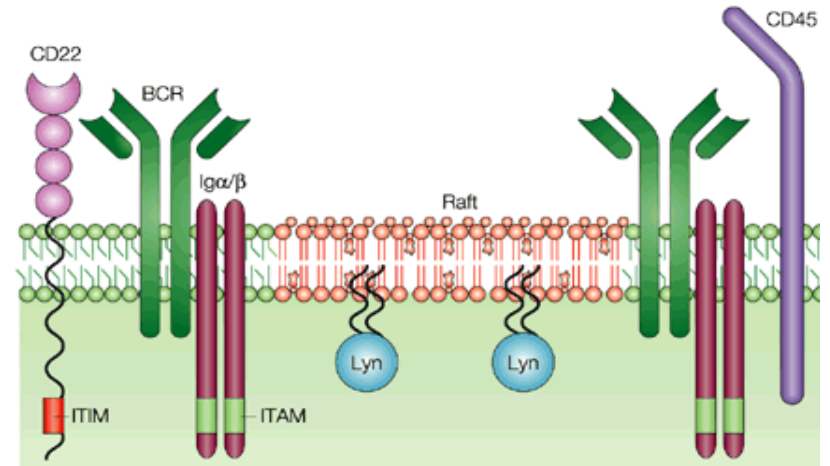
Nature Reviews | Immunology



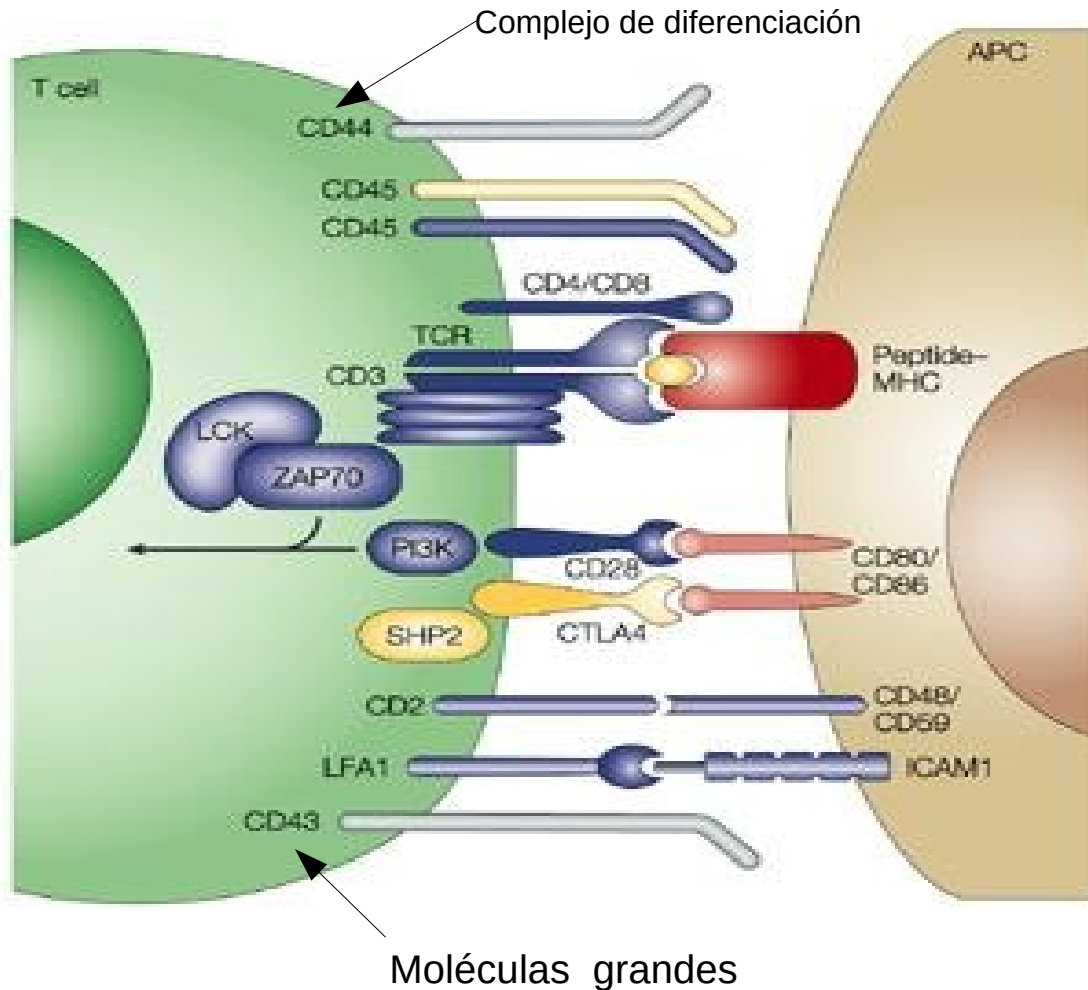
Rafts lipídicos (balsas lipídicas)



- Regiones especializadas en la membrana plasmática que forma enriquecidos en colesterol, glicoesfingolípidos y esfingomiélin.
- Contienen proteínas de señalización
- Plataformas de señalización



Sinapsis Inmune



Estructura con multifunciones

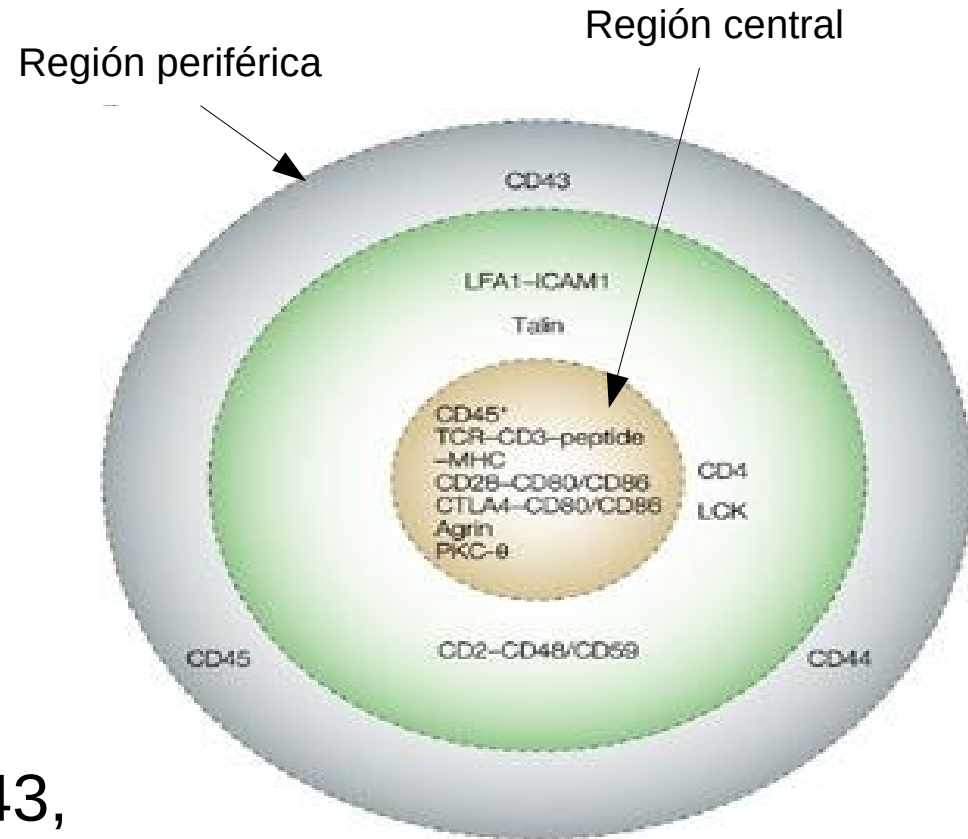
1. Inicio de la respuesta inmune específica
2. Señales de transducción y activación
3. Determina el curso de la respuesta
4. Maduración de células T

- Regulación
- Activación
- Proliferación
- Polarización

Puede durar de 24 a 48 horas

Sinapsis Inmune

- **Región central de la sinapsis**
 - TCR
 - Moléculas coestimuladoras
 - Moléculas negativas o inhibitorias
-
- **Region Periferica**
 - Moléculas muy grandes (CD43, CD44, CD45, CD4, LCK, integrinas)



Nature Reviews | Immunology

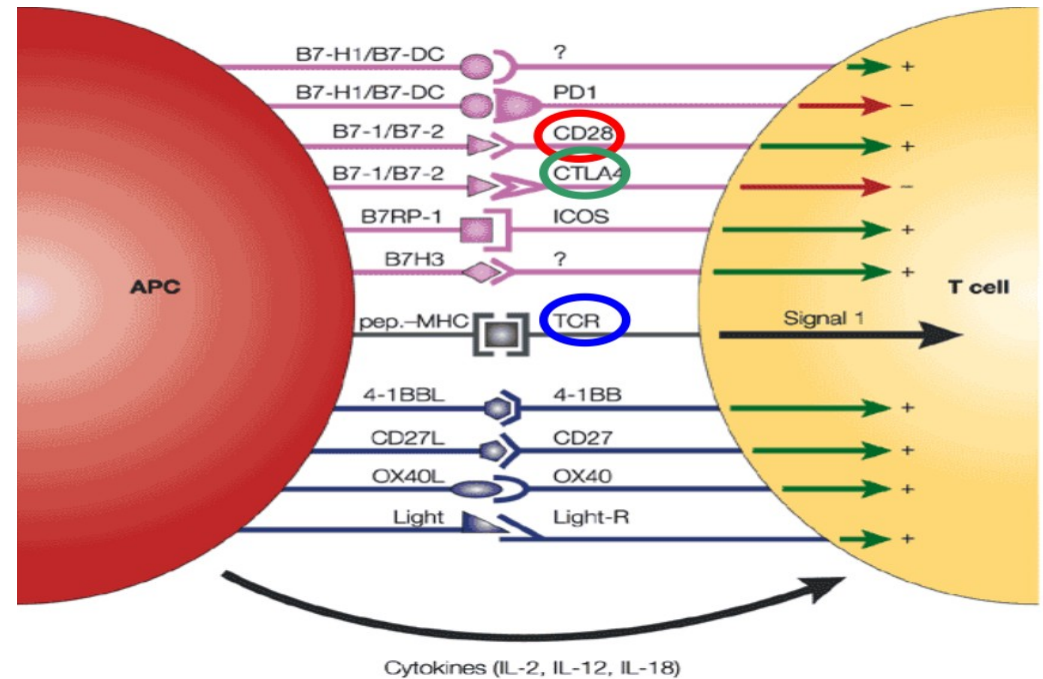
Activación de linfocitos T/Moléculas Coestimuladoras

Ligandos presentes en APC, células blanco, endotelio vascular y matriz extracelular

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

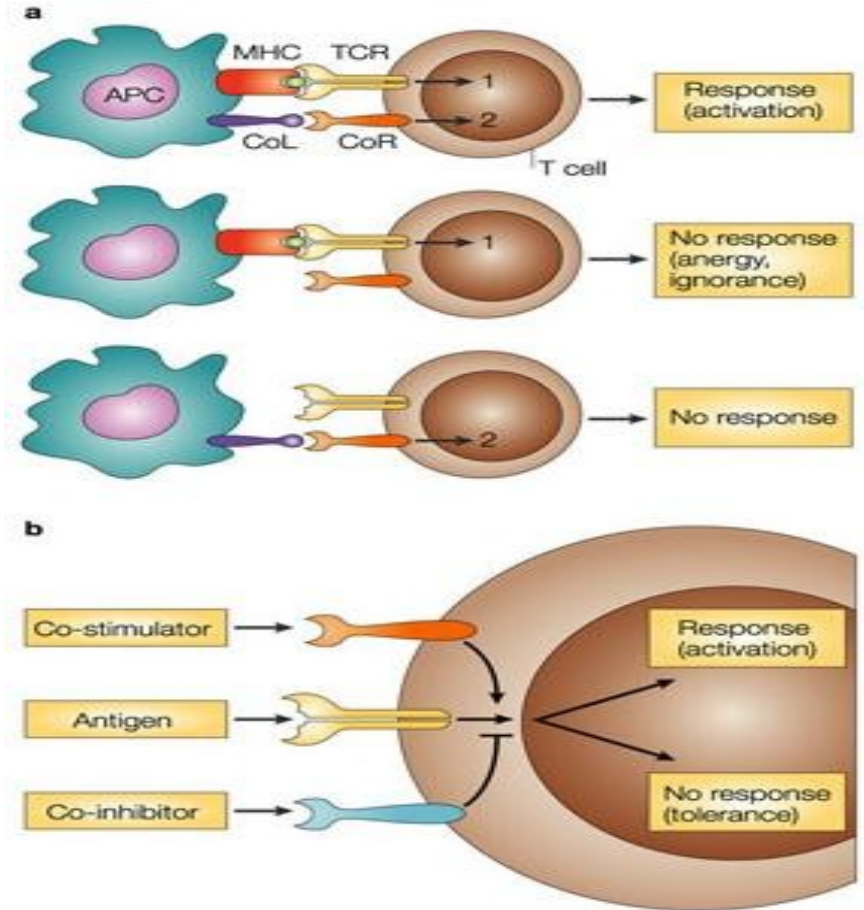
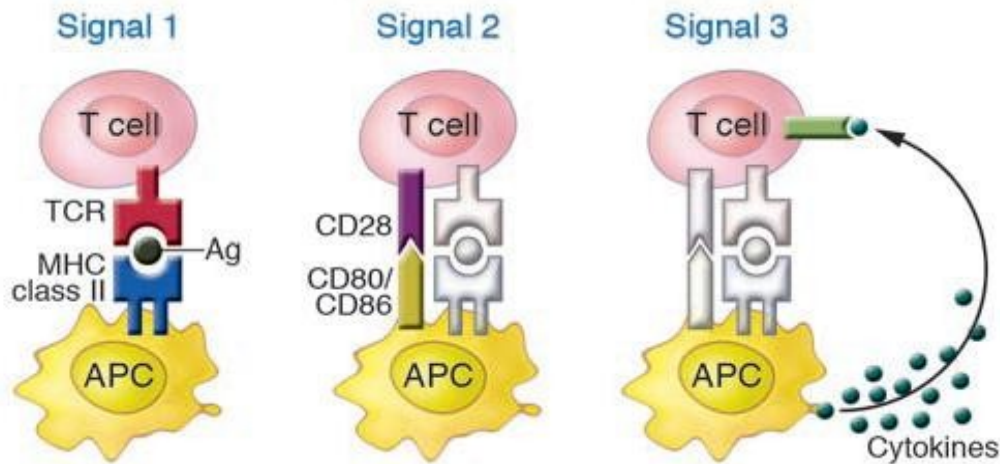
No pueden activar al linfocito T por si solas

Amplifican o inhiben señales dependientes del complejo CD3-TCR



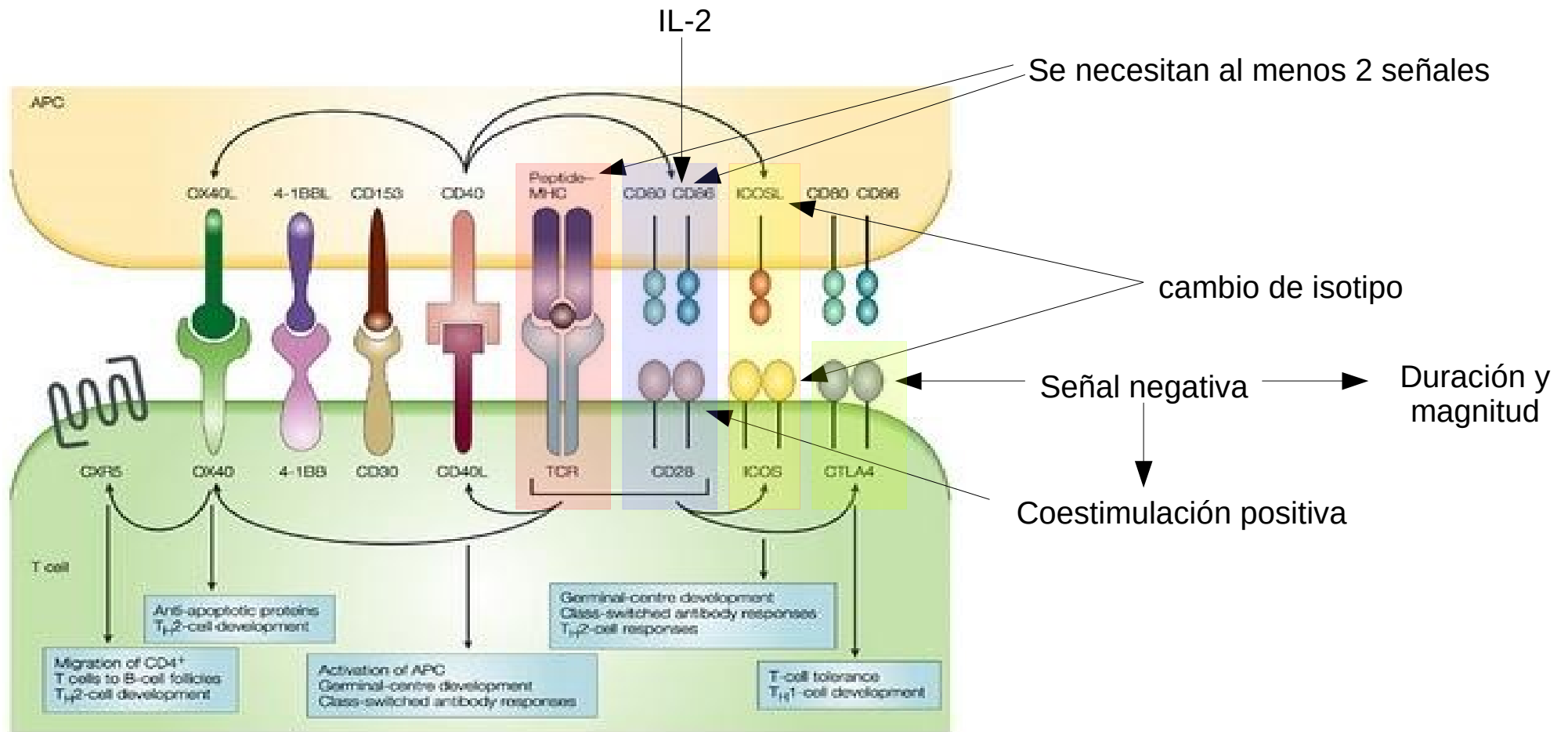
Señales y Moléculas coestimuladoras

- Contribuyen en la traducción de señales en las células T
- Determinan diferentes fases de maduración de las células T



Nature Reviews | Immunology

Activación de linfocitos T Moléculas coestimuladoras

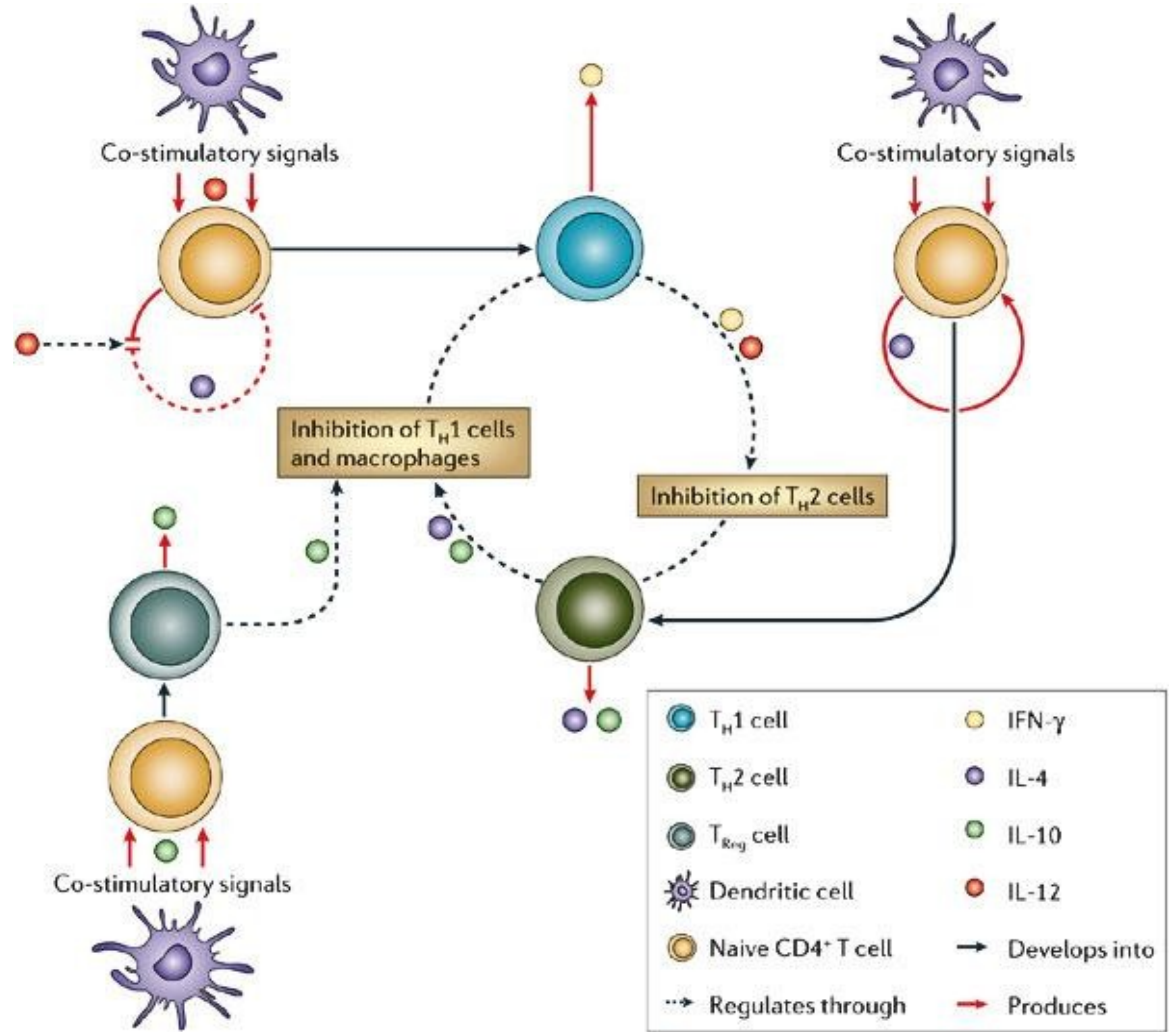


Nature Reviews | Immunology

Función de la molécula CD40

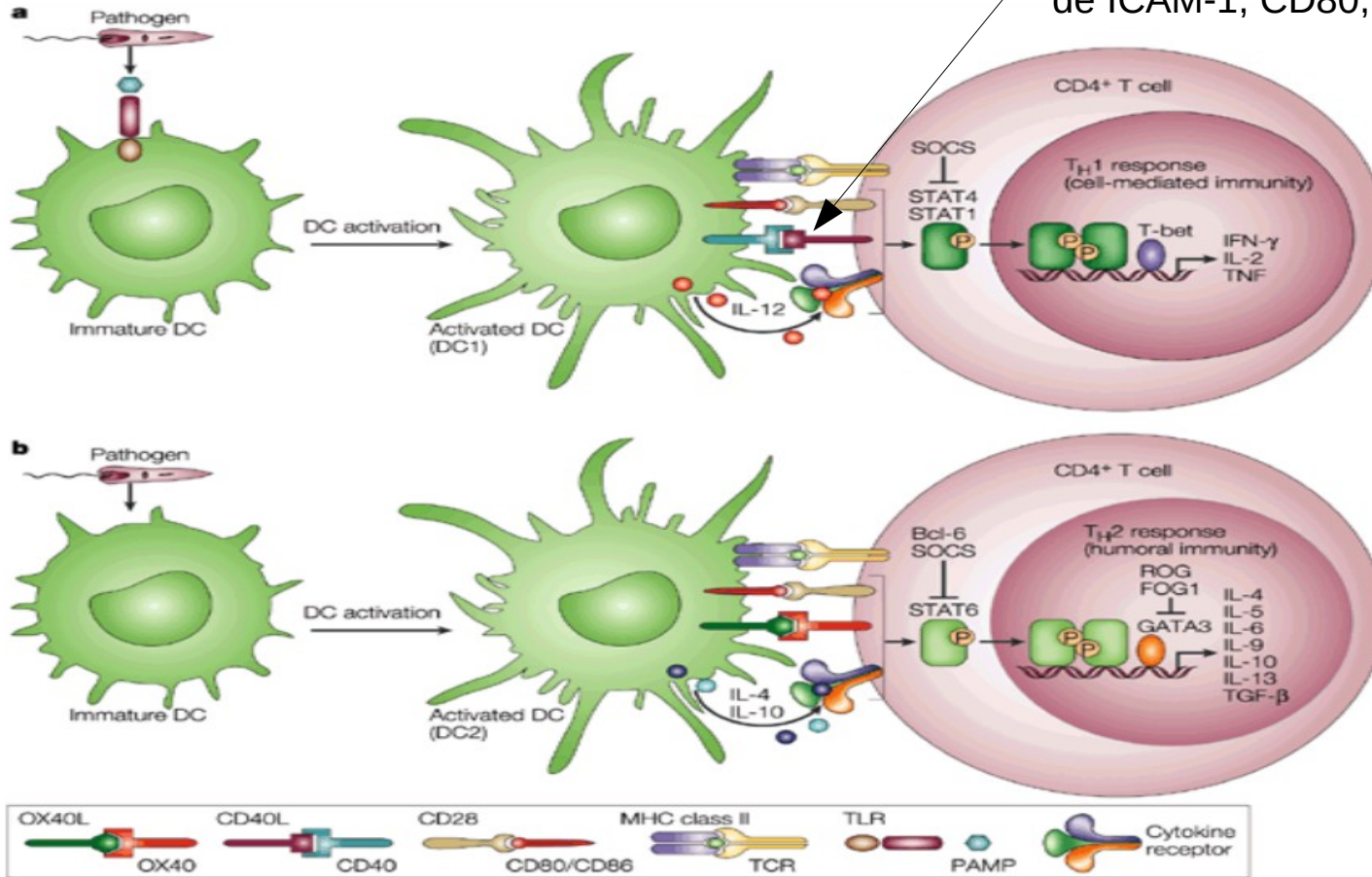
Interacción CD40-CD40L favorece la expresión de CD80 y CD86 y es necesaria para la activación de las células dendríticas (Fase 1)

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



Activación de linfocitos T/Molécula CD40/CD40L/Control Genético

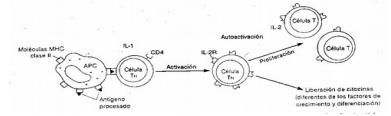
La activación de CD40 regula la activación de ICAM-1, CD80, CD86



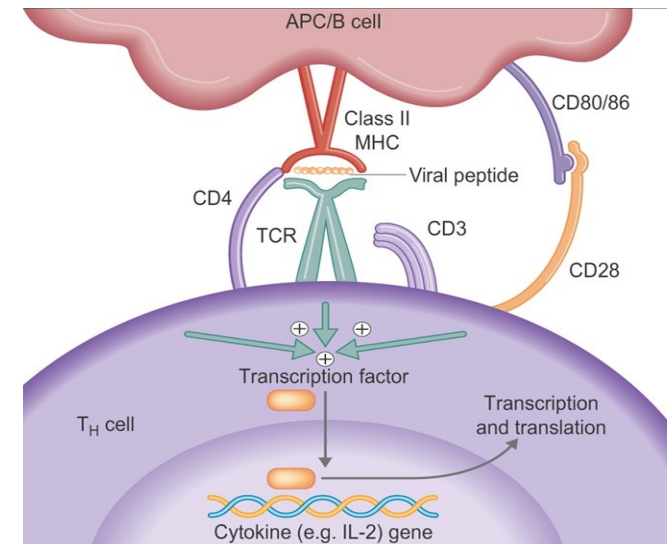
CD40/CD0L favorece diferenciación Th1-cell

OX40 promueve Th2: un potente inductor de

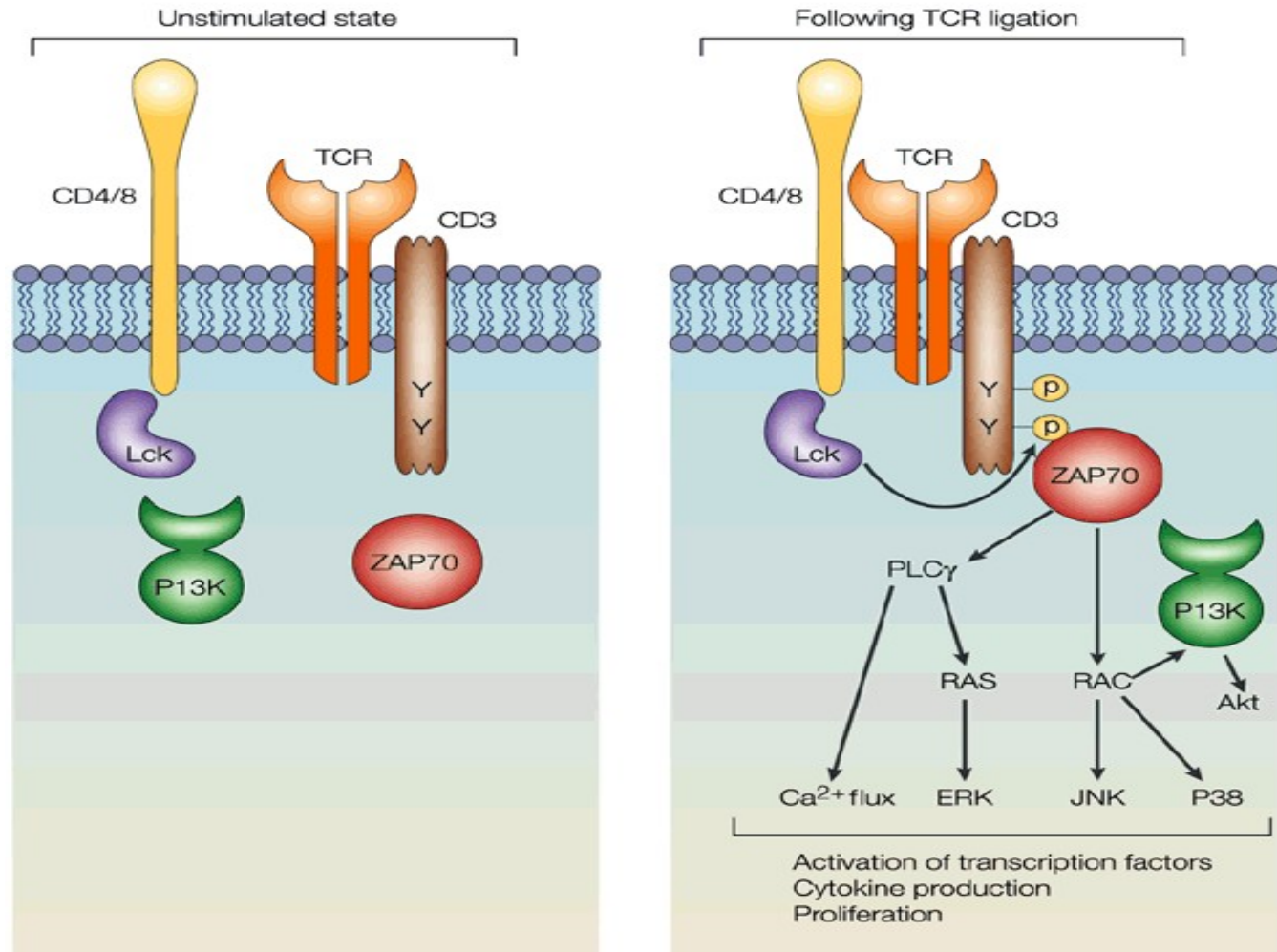
Fenómenos bioquímicos y moleculares en la activación de los linfocitos T



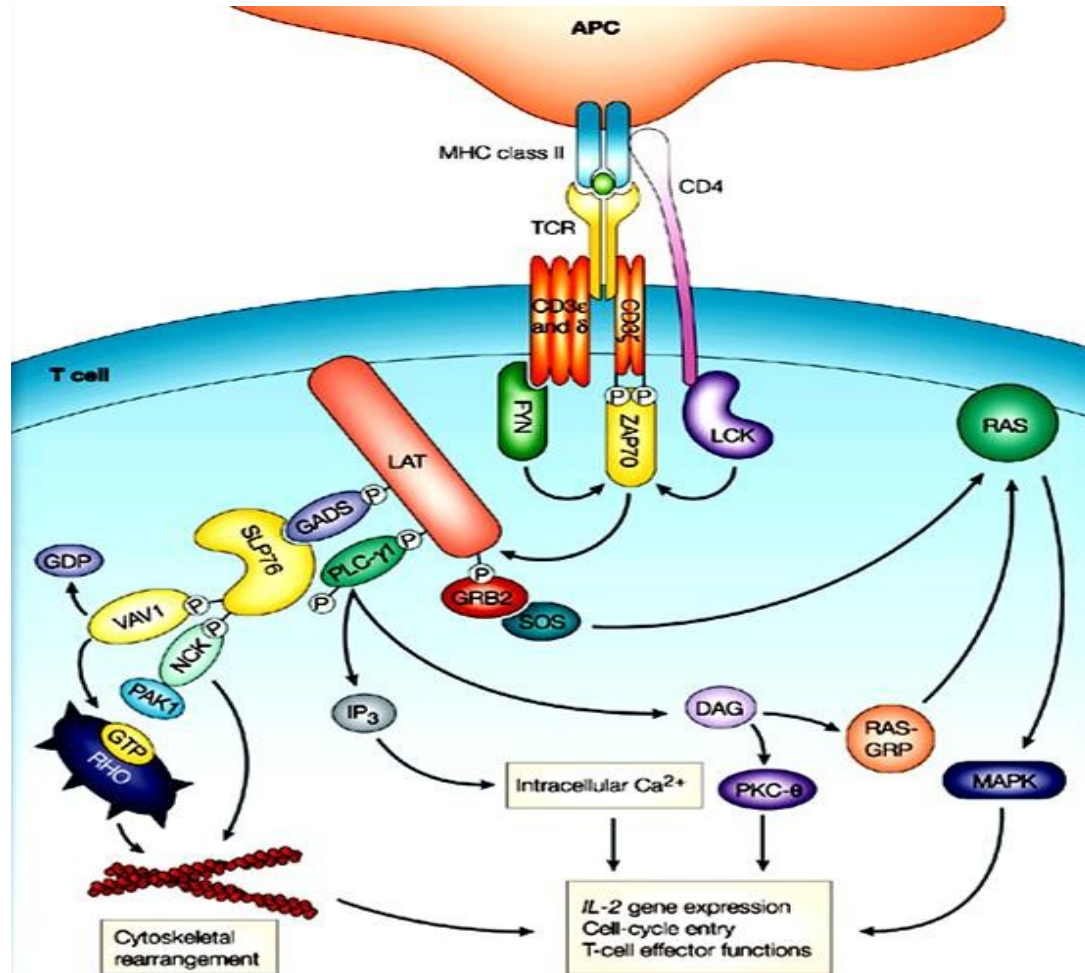
- Eventos tempranos de traducción de señales (fosforilación, moléculas adaptadoras)
- Activación transcripcional de varios genes
- Expresión de nuevas moléculas en la superficie celular (CD69)
- Secreción de interleucinas o citotoxicidad
- Mitosis
- Regulación negativa de señales de activación



Fenómenos bioquímicos y moleculares en la activación de los linfocitos T

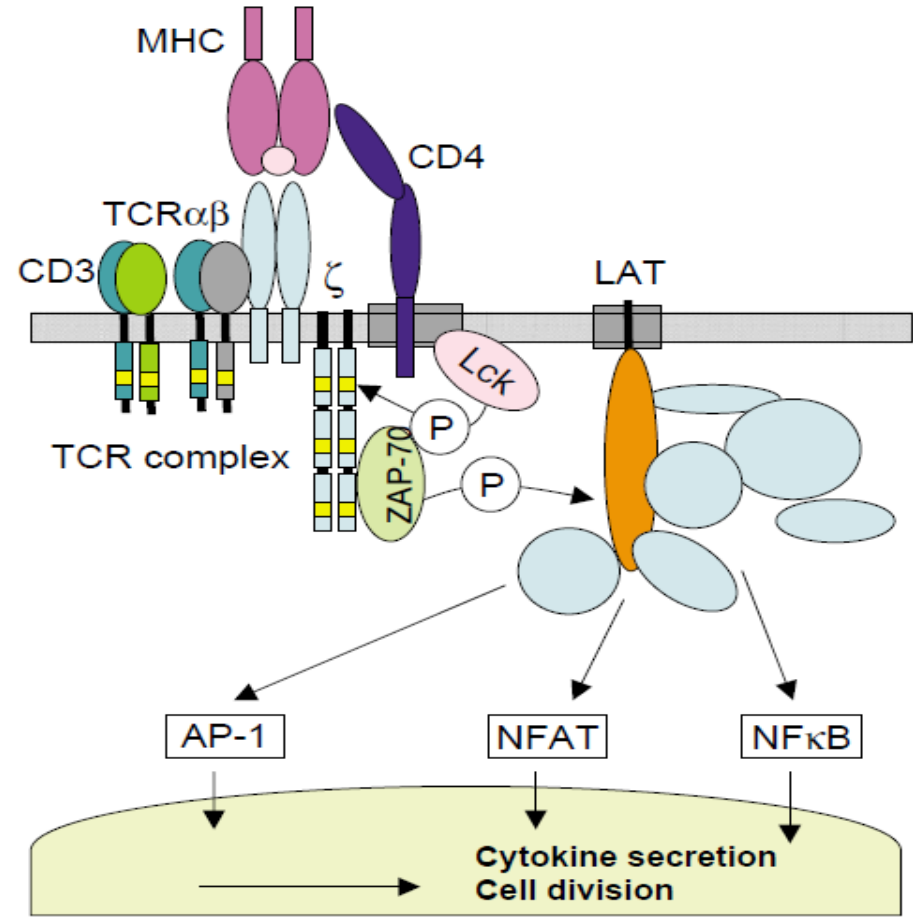


Fenómenos bioquímicos y moleculares en la activación de los linfocitos T

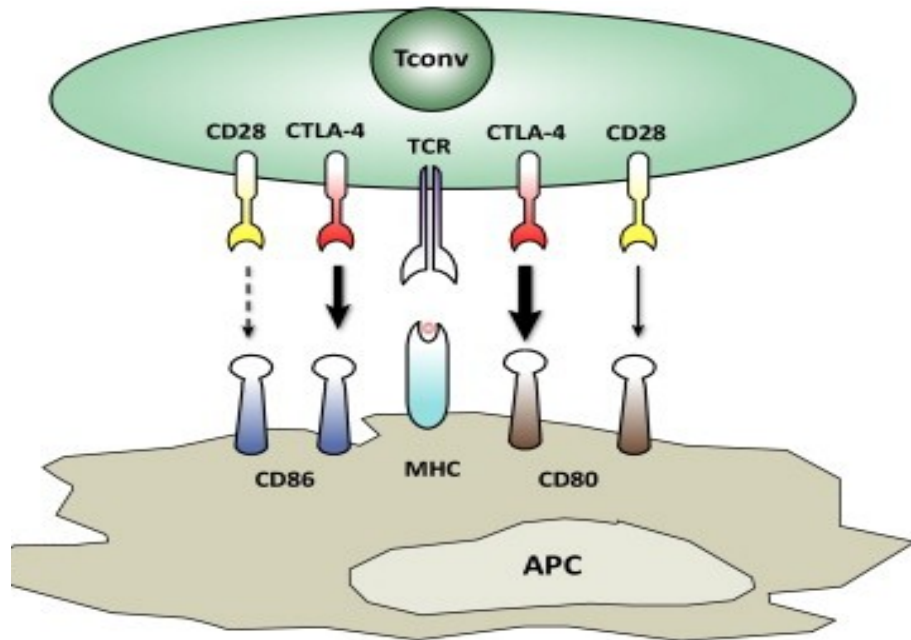


- Flujo de calcio intracelular
- Activación de otras cinasas
- Escape de la muerte celular

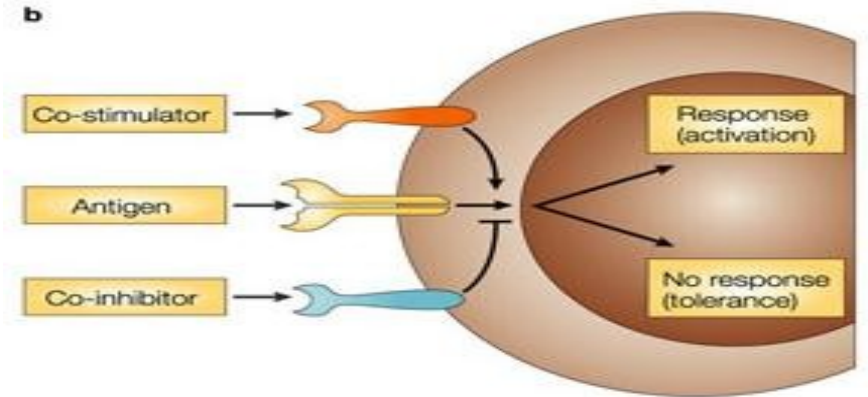
Fenómenos bioquímicos y moleculares en la activación de los linfocitos T



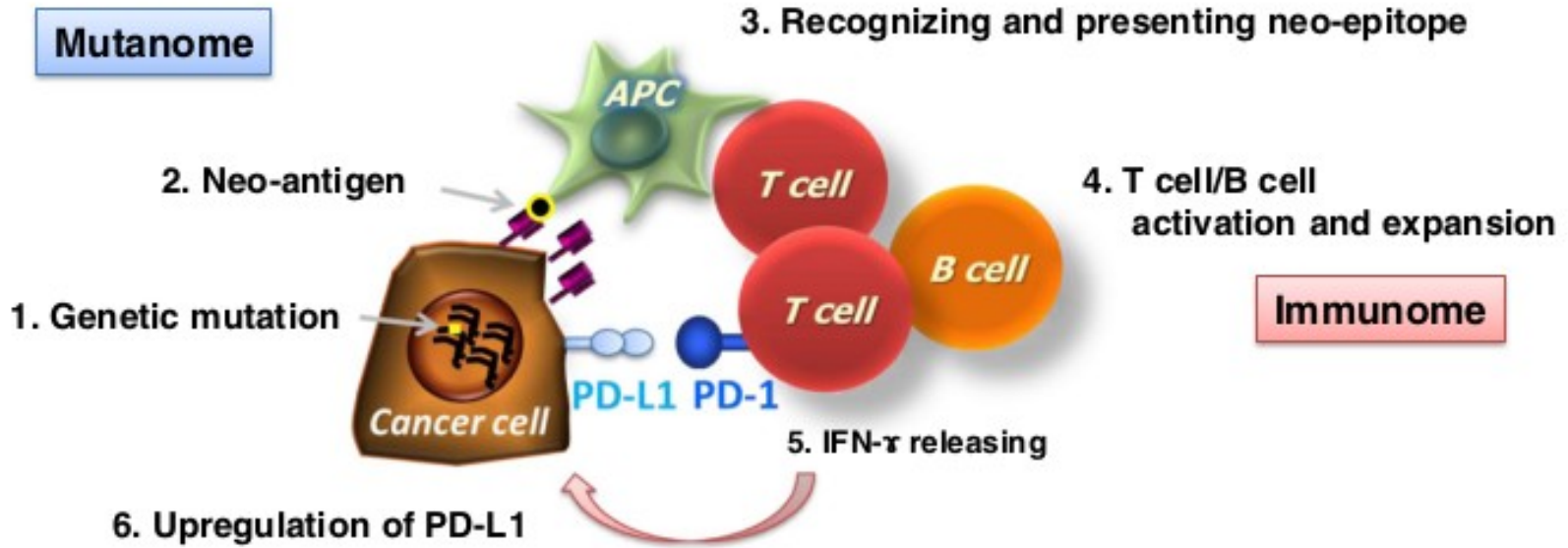
Finalización de la sinapsis inmune



TRENDS in Immunology



Nature Reviews | Immunology

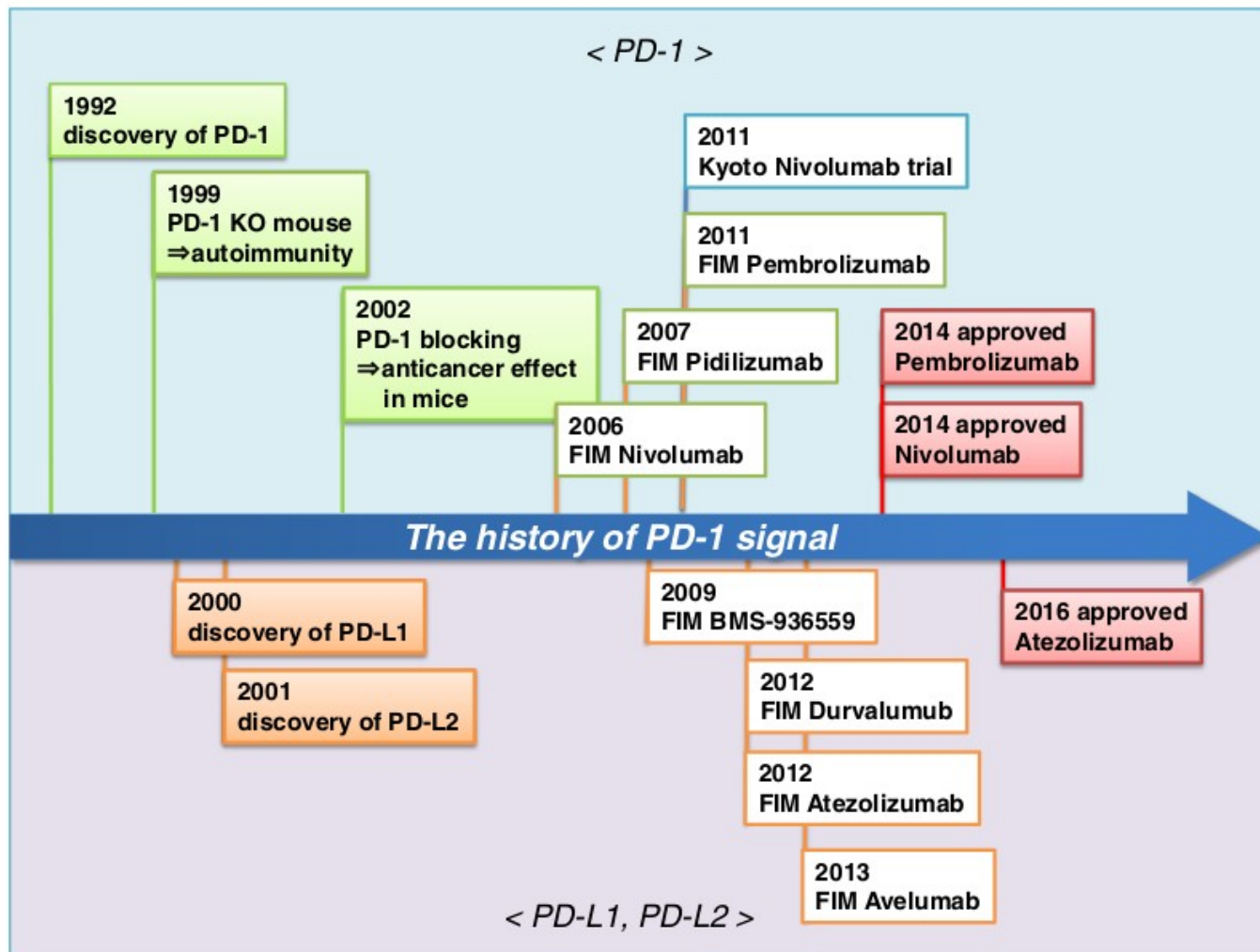


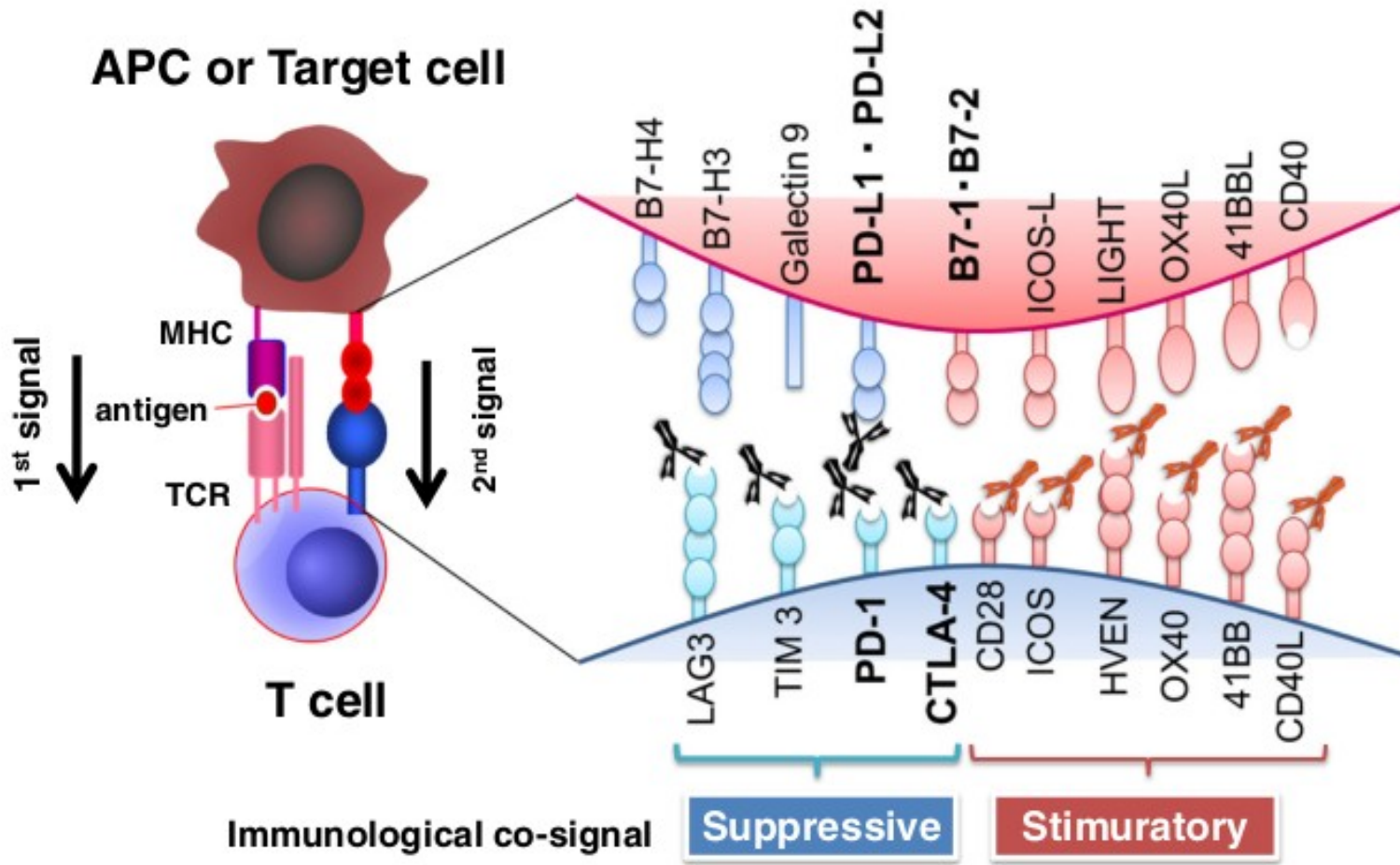
PD-L1/PD-1 signal induces acquired immunosuppression



 PD-1 signal inhibitors may be effective ?

Iwai Y, Hamanishi J, Chamoto K, Honjo T. Cancer immunotherapies targeting the PD-1 signaling pathway. J Biomed Sci [Internet]. 2017 [citado 30 de octubre de 2018];24





Nivolumab

Table 2 Clinical effects of monotherapeutic PD-1 signal inhibitors on several types of malignancies

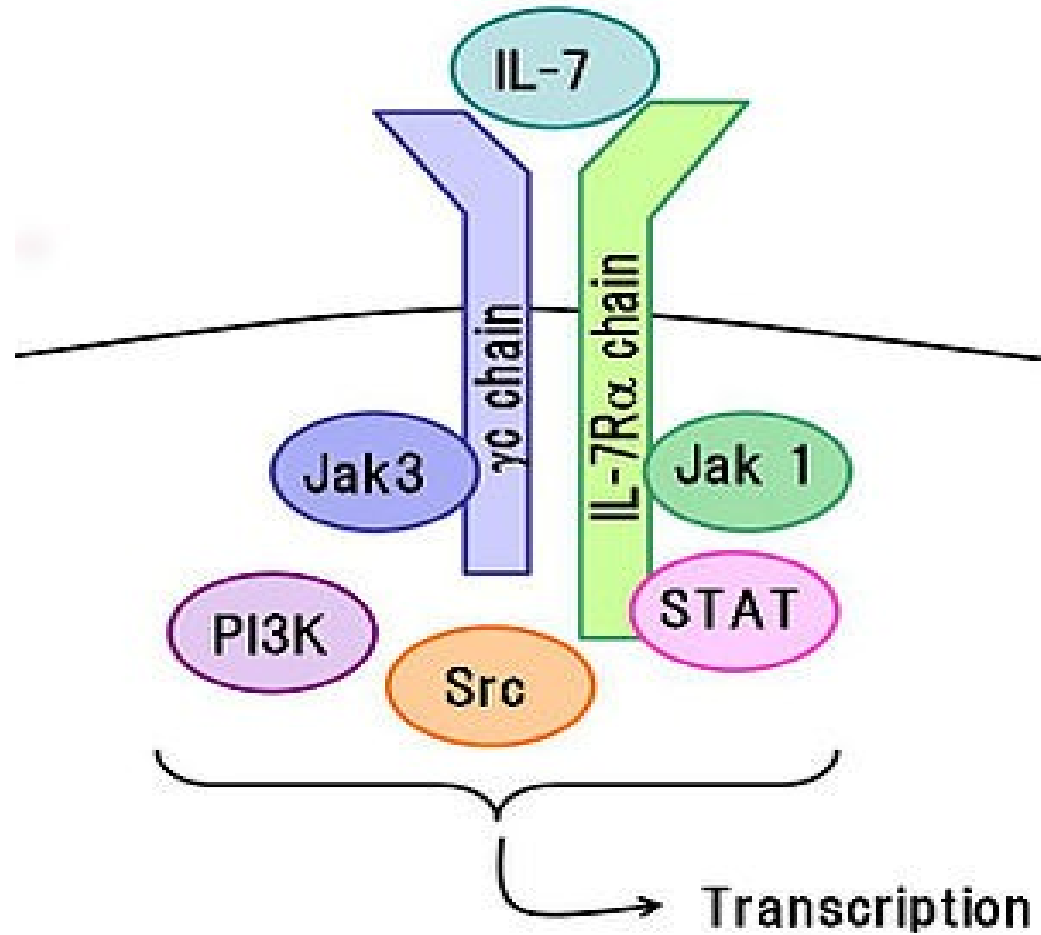
Target	Agent	Phase	Clinical effect
melanoma	pembrolizumab	2	6MOS 34% (2 mg/kg) vs. 38% (10 mg/kg), vs 16% :docetaxel (<i>n</i> = 540)
		3	1 year-OS 74% (2wks) vs. 38% (3wks), vs 11% :docetaxel (<i>n</i> = 834)
	nivolumab	3	1 year-OS 73% vs 42% (dacarbazine) (<i>n</i> = 418)
		3	ORR 32% vs. 11% (dacarbazine) (<i>n</i> = 405)
non-small cell lung cancer	pembrolizumab	1	ORR 19.4%, mOS12.5 M (total), ORR 45.2% (<i>n</i> = 72, PD-L1+) (<i>n</i> = 495)
	nivolumab	3	mOS 9.2 M (vs 6.0 M:docetaxel) (<i>n</i> = 272)
		3	mOS12.2 M (vs 9.7 M:docetaxel (<i>n</i> = 582)
	durvalumab	1/2	ORR 14% (<i>n</i> = 149, total), 23% (PD-L1+)
	atezolizumab	2	ORR 15% (<i>n</i> = 144, total), 38% (<i>n</i> = 24, PD-L1+)
small cell lung cancer	nivolumab	1/2	ORR 18% (<i>n</i> = 40, nivo), 17% (<i>n</i> = 46, combined with chemotherapy)
	pembrolizumab	1	ORR 25% (<i>n</i> = 16)
head and neck cancer	durvalumab	1/2	ORR 12% (<i>n</i> = 62)
	pembrolizumab	1	ORR 24.8% (<i>n</i> = 117)
renal cell cancer	nivolumab	3	ORR 25%, mOS 25.0 M, (vs. ORR 5%, mOS 19Ms in everolimus) (<i>n</i> = 821)

Table 2 Clinical effects of monotherapeutic PD-1 signal inhibitors on several types of malignancies

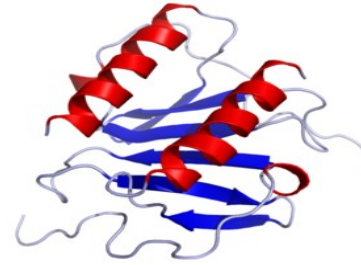
Target	Agent	Phase	Clinical effect
ovarian cancer	nivolumab	2	ORR 15% ($n = 20$, total), mOS 20.0 M ORR 20% ($n = 10$, 3 mg/kg)
	avelumab	1	ORR 10% ($n = 124$)
	pembrolizumab	1	ORR 11.5% (PD-L1+) ($n = 49$)
uterine endometrial cancer	pembrolizumab	1	ORR 12.5% (PD-L1+) ($n = 24$)
uterine cervical cancer	pembrolizumab	1	ORR 12.5% (PD-L1+) ($n = 24$)
uterine sarcoma	nivolumab	1	ORR 0% ($n = 12$)
gastric cancer	pembrolizumab	1	ORR 31% ($n = 39$)
esophageal cancer	pembrolizumab	1	ORR 30% (PD-L1+) ($n = 23$)
DNA mismatch repair deficient colon	pembrolizumab	2	ORR 40% ($n = 10$, MMRd colon), vs 0% ($n = 18$) in MMRw, vs 71% ($n = 7$), MMR-non-colon [cholangiocarcinoma, endometrial cancer and pancreatic cancer].)
DNA mismatch repair deficient endometrial cancer	pembrolizumab	2	ir-ORR 67% ($n = 9$)
hepatocellular carcinoma	nivolumab	1/2	ORR 9% ($n = 91$), 6 month-OS 69%.
breast cancer	atezolizumab	1	ORR 12% ($n = 27$)
	pembrolizumab	1	ORR 19% ($n = 25$) (PD-L1+)
Merkel cell carcinoma	pembrolizumab	2	ORR 56% ($n = 25$), 6 M-PFS 67%
thyroid cancer	pembrolizumab	1	ORR 9.1% ($n = 22$), mOS not reached, 1 year-OS 89.9%.
Hodgikin lymphoma	nivolumab	1	ORR 87%, 24wks-PFS 86% ($n = 23$)
	pembrolizumab	1	ORR 64% ($n = 31$), 52wks-PFS 46%.
follicular lymphoma	nivolumab	1	ORR 40% ($n = 10$)
diffuse large B-cell lymphoma	nivolumab	1	ORR 36% ($n = 11$)



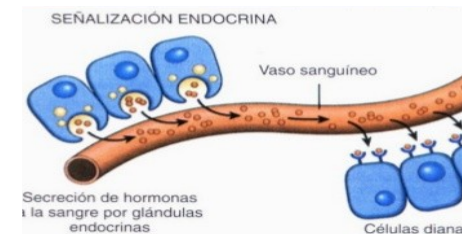
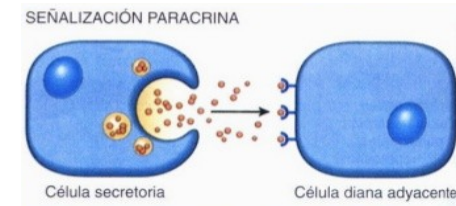
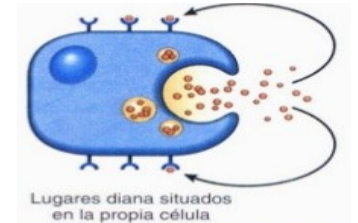
Interleucinas



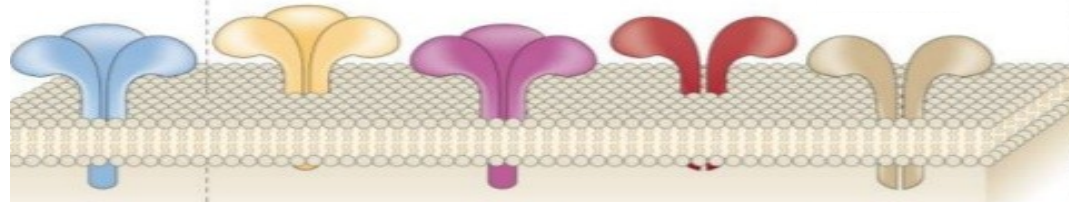
Interleucinas



- Forman parte de la fase efectora
- 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)

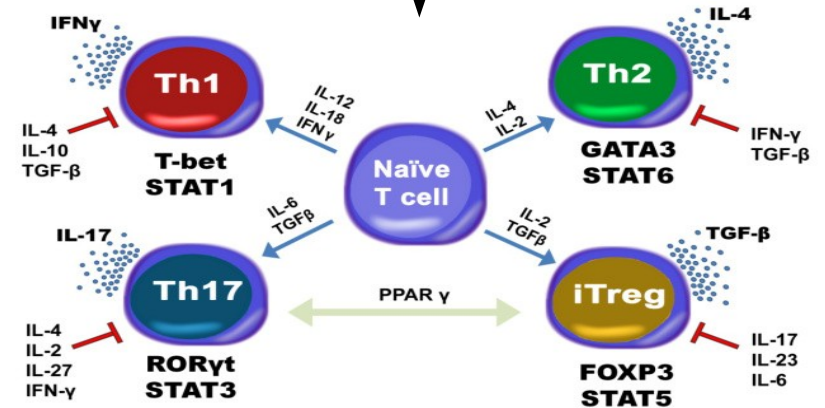
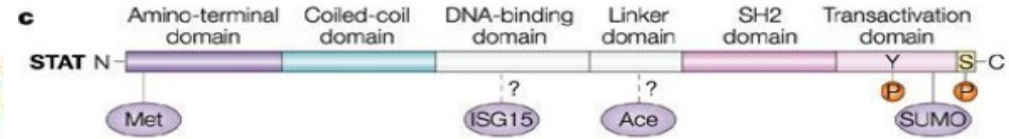
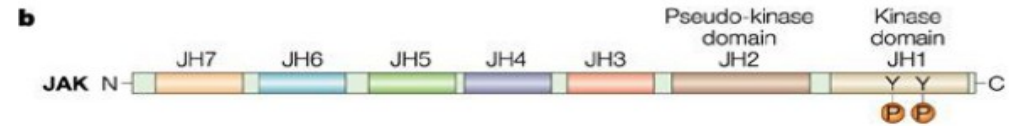
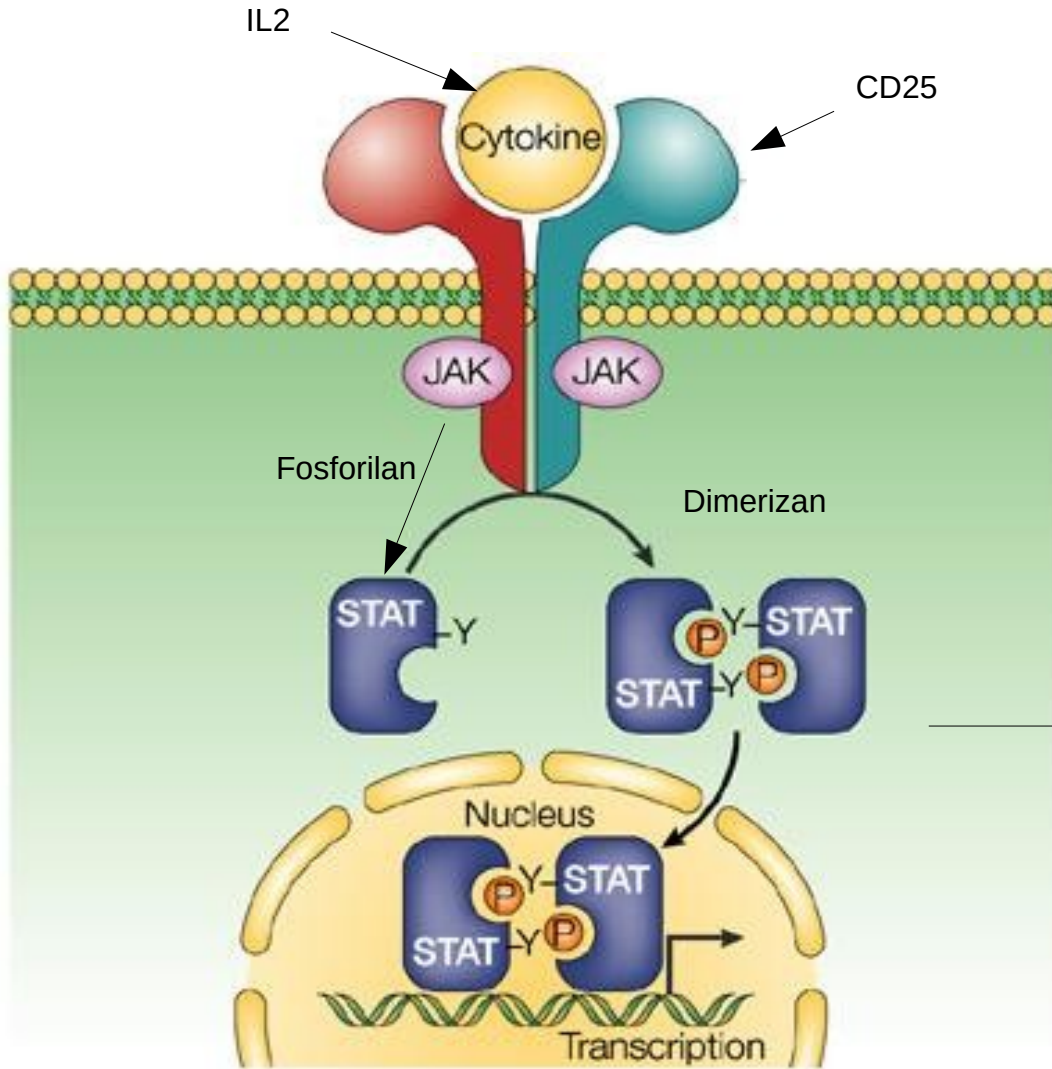


Interleucinas



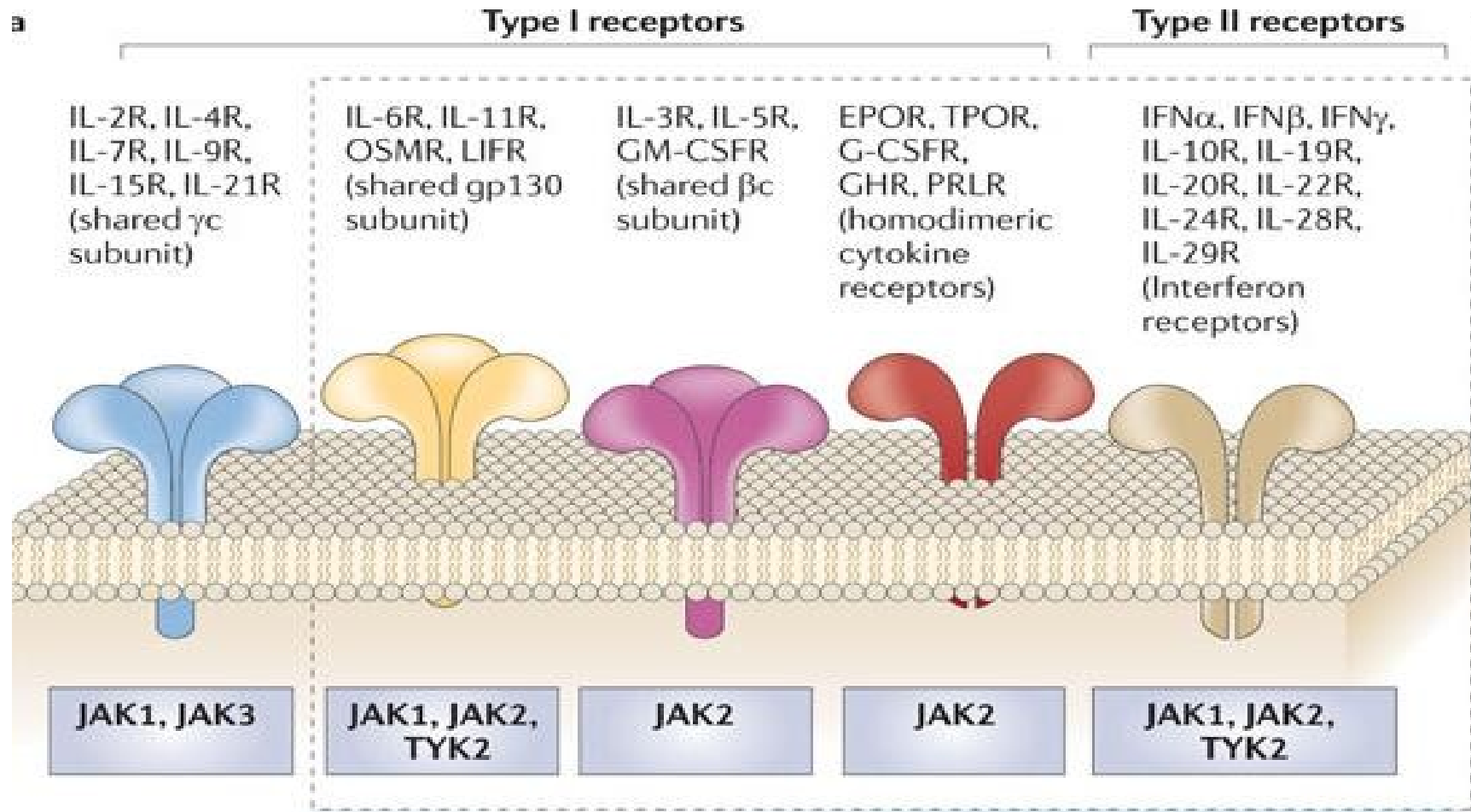
- Comparten receptores con estructuras relacionadas, asociados a Janus kinasas (Jak, 4 miembros)
- Inducen la síntesis y acción de otras IIs
- La expresión de los receptores está regulada por señales específicas
- Su señalización está relacionada con activación de factores de transcripción STAT (6 miembros)

Señalización Mediada por Interleucinas

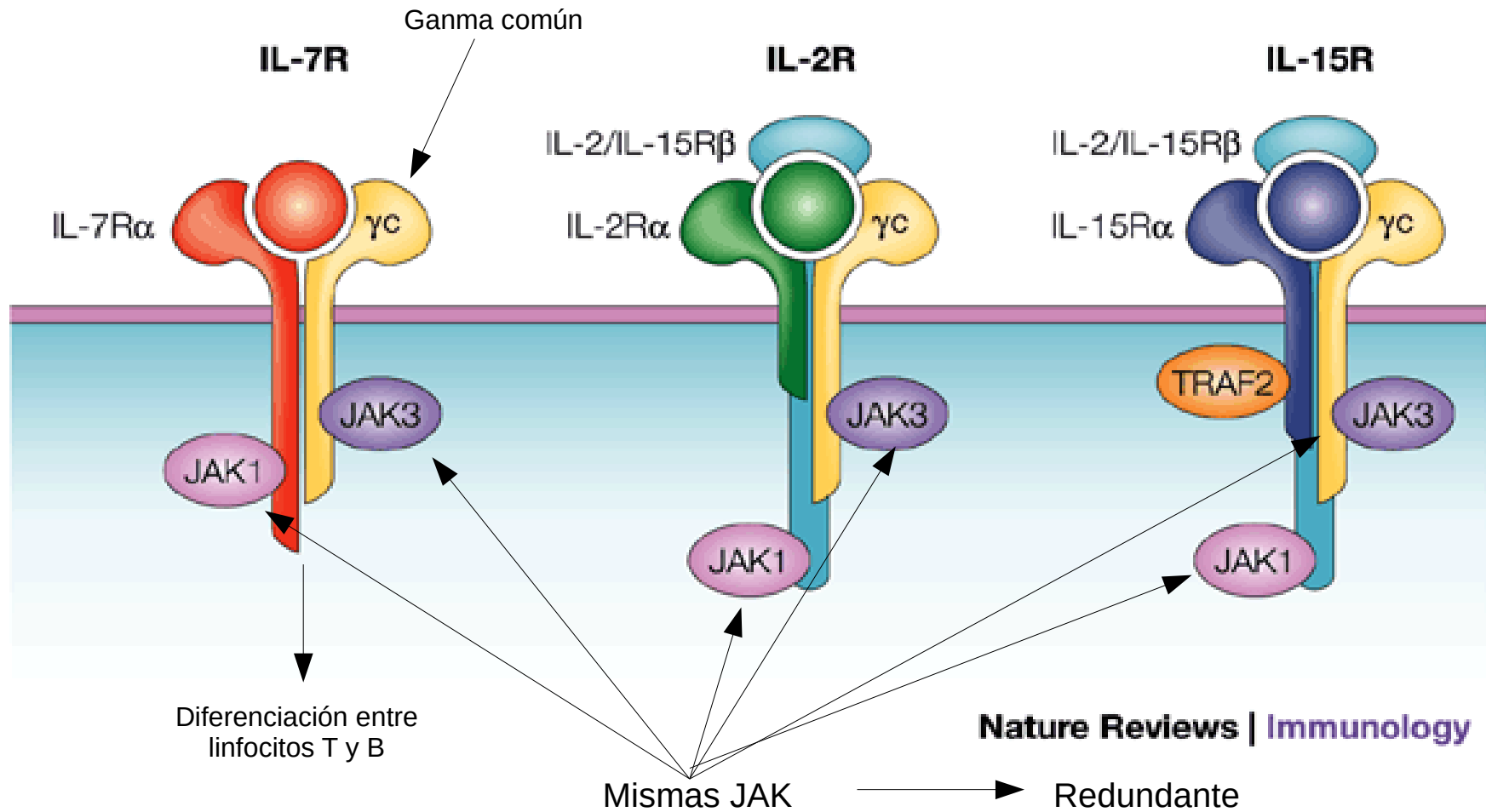


Clasificación de las Interleucinas

Las interleucinas se clasifican por el receptor



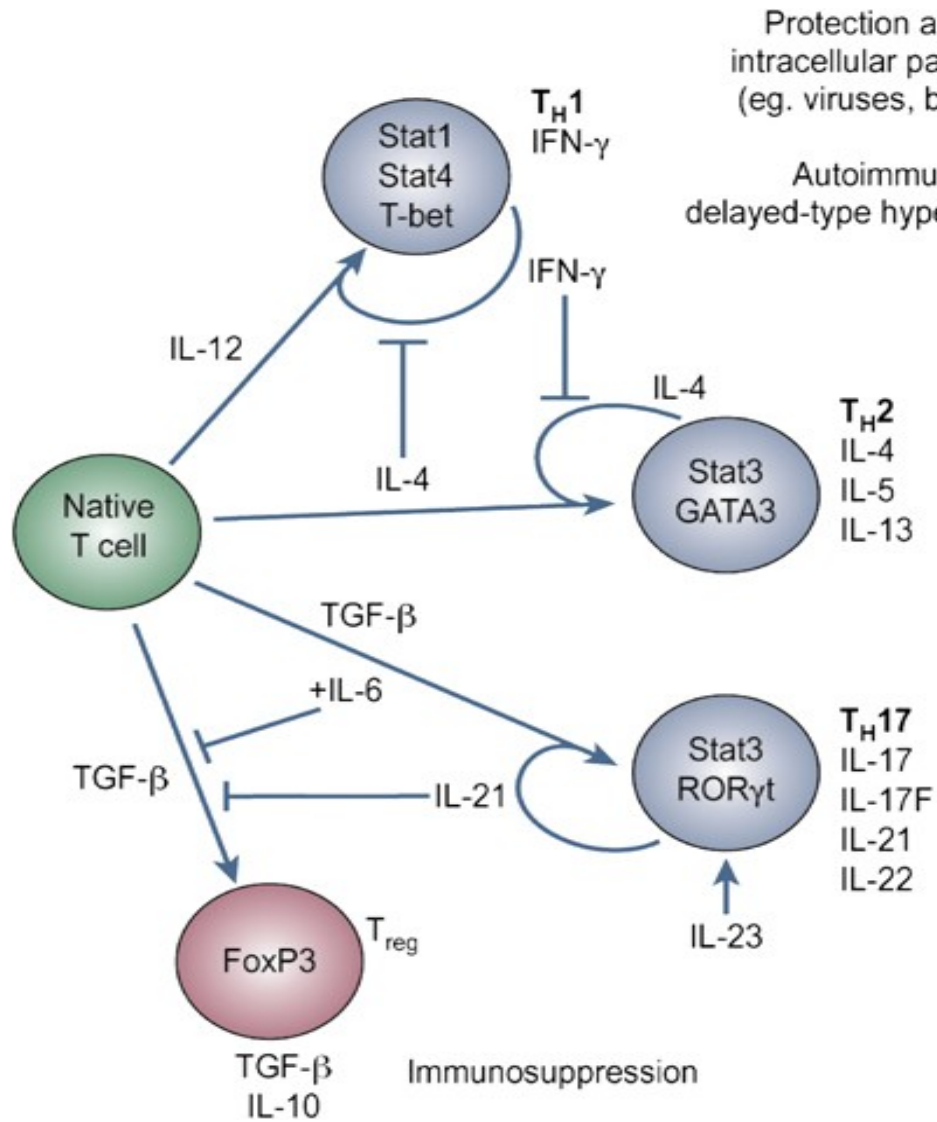
Propiedades Generales de las Interleucinas



Funciones Generales de las Interleucinas

1. **Citocinas proinflamatorias** (IL-1, TNF α [factor de necrosis tumoral], IL-6 e IL-11). Favorecen todas las funciones del sistema inmune; su liberación en el foco donde se está desarrollando una respuesta Th2 tendrá un efecto **amplificador** sobre ésta.
2. **Citocinas hematopoyéticas** (IL-3, GM-CSF [factor estimulador de colonias de monocitos y macrófagos] y SCF [factor de células stem]). Promueven la diferenciación de las líneas hematopoyéticas de la médula ósea. GM-CSF es también un quimiotáctico de eosinófilos activados y SCF favorece la quimiotaxis y activación de mastocitos.
3. **Citocinas activadoras de linfocitos** (IL-2, IL-15 e IL-16).
4. **Citocinas inhibidoras** de todas las funciones del sistema inmune (IL-10, IL-1_{RA}) o sólo de la respuesta Th2 (IFN γ , IL-12, IL-18).

Función de las IL/ Polarización de la respuesta



Protection against intracellular pathogens (eg. viruses, bacteria)

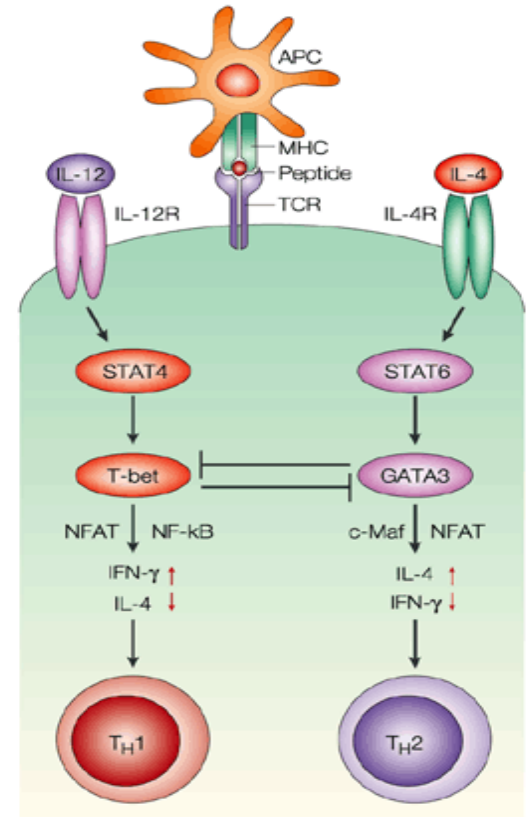
Autoimmunity, delayed-type hypersensitivity

Protection against extracellular pathogens (eg. parasites, bacteria)

Allergy, asthma

Protection against extracellular pathogens (eg. fungi, bacteria)

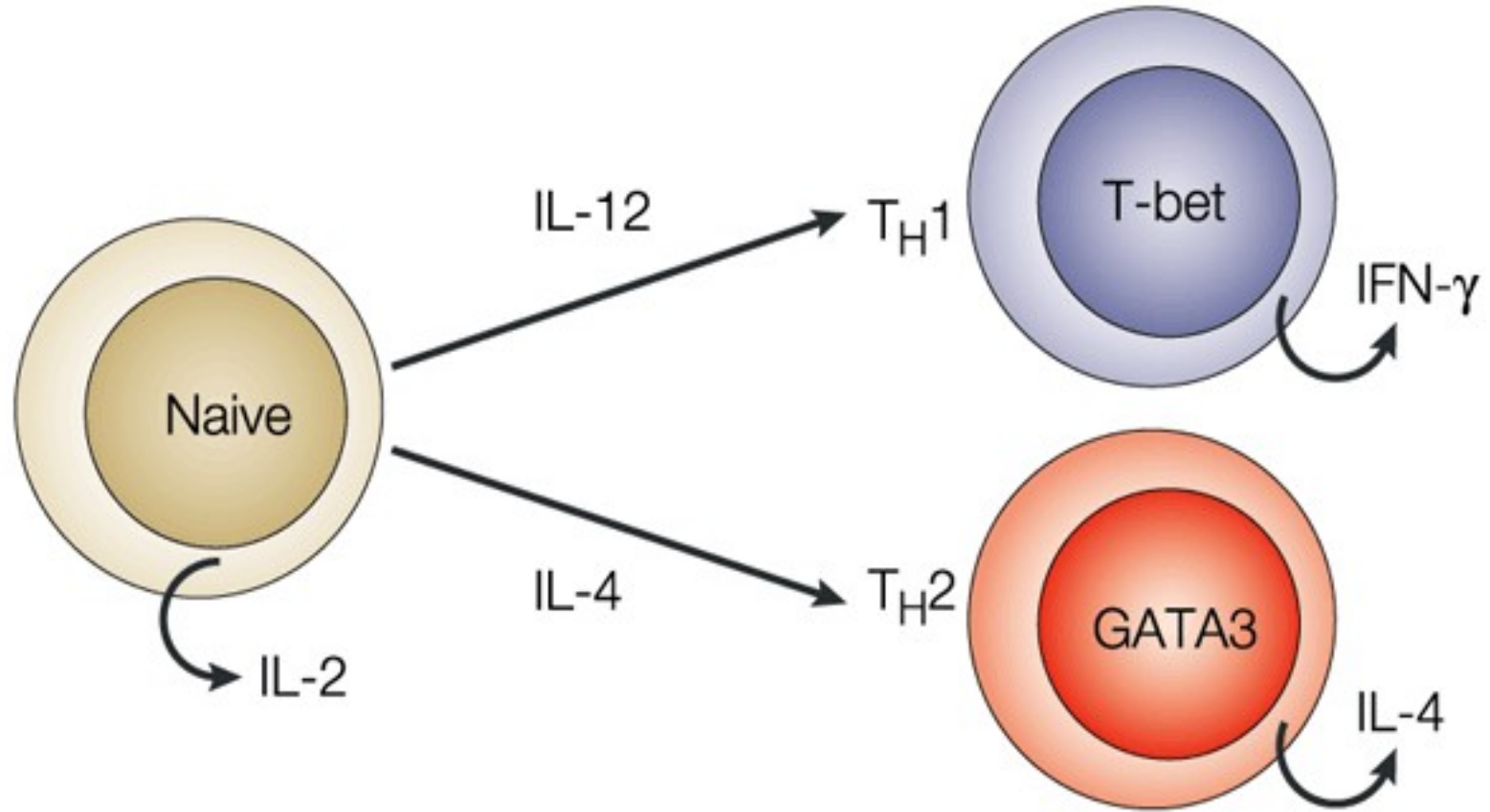
Autoimmunity



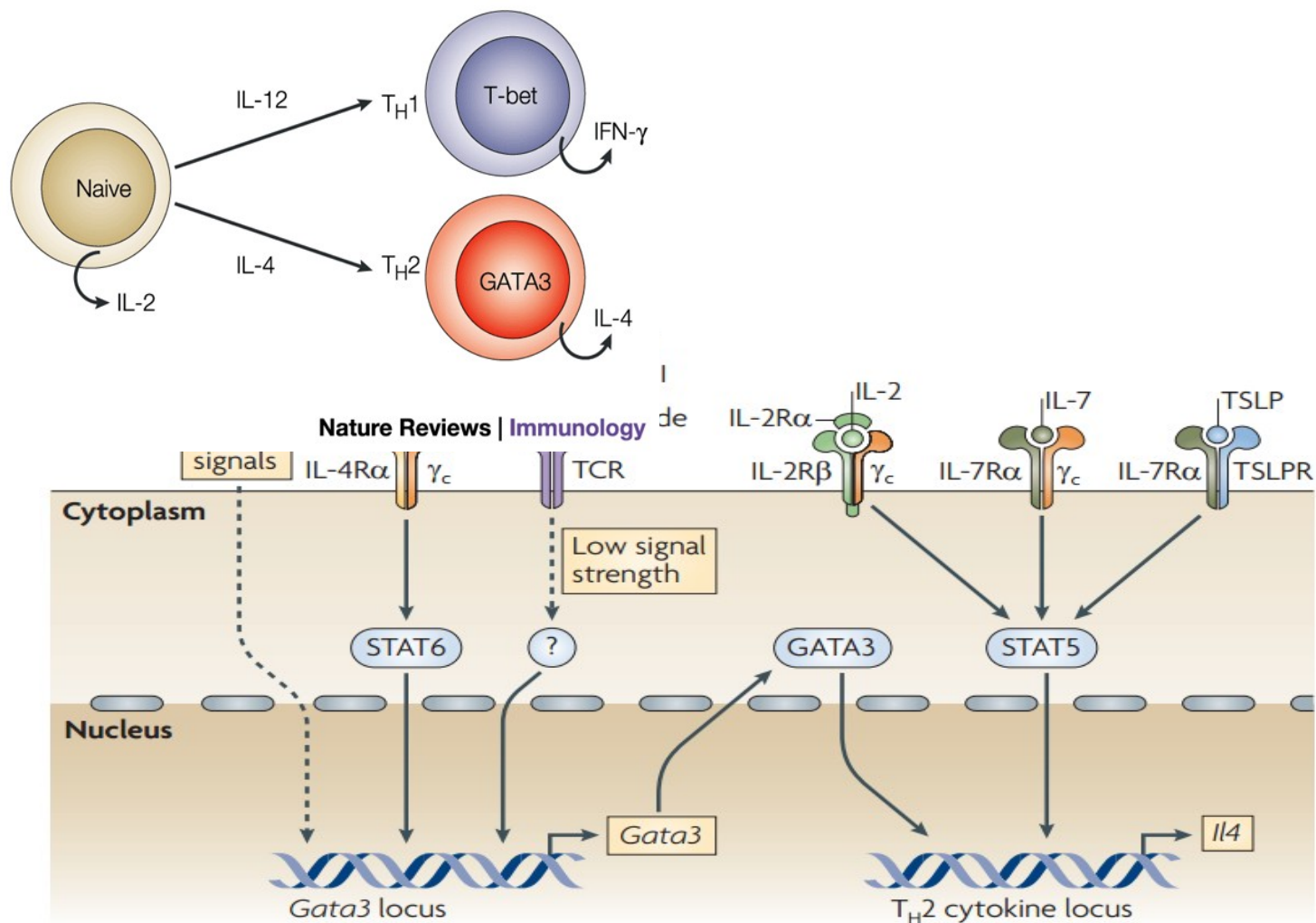
Función de las IL/ Polarización de la respuesta

Perfil	Citocinas	Induce
Th1	IL-2, IL-12, INF- γ TNF- α	Patrón inflamatorio predominante a finales del 3er trimestre lo cual es necesario para el inicio del parto.
Th2	IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, TNF- α IL-1 β	Inducción de moléculas de histocompatibilidad HLA-G. Colabora en la implantación del producto y formación de la placenta.
Th17	IL-17A, IL-17F, IL-12, IL-21, IL-22, IL-23, TNF- α , IL-6, GM-CSF.	Patrón pro inflamatorio, aún no se han explorado los cambios en los niveles de estas citocinas durante el embarazo.

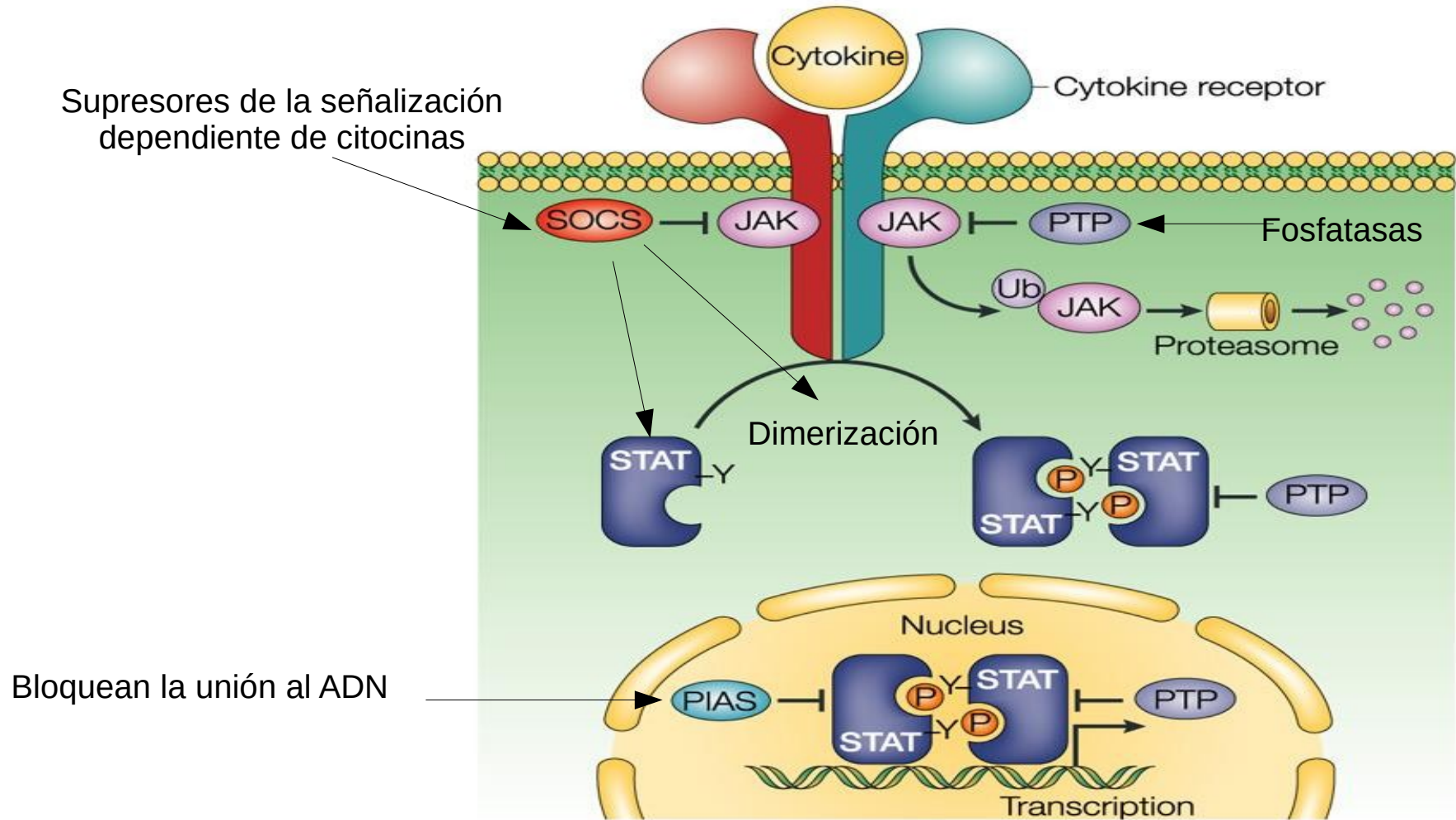
Función de las IL/ Polarización de la respuesta



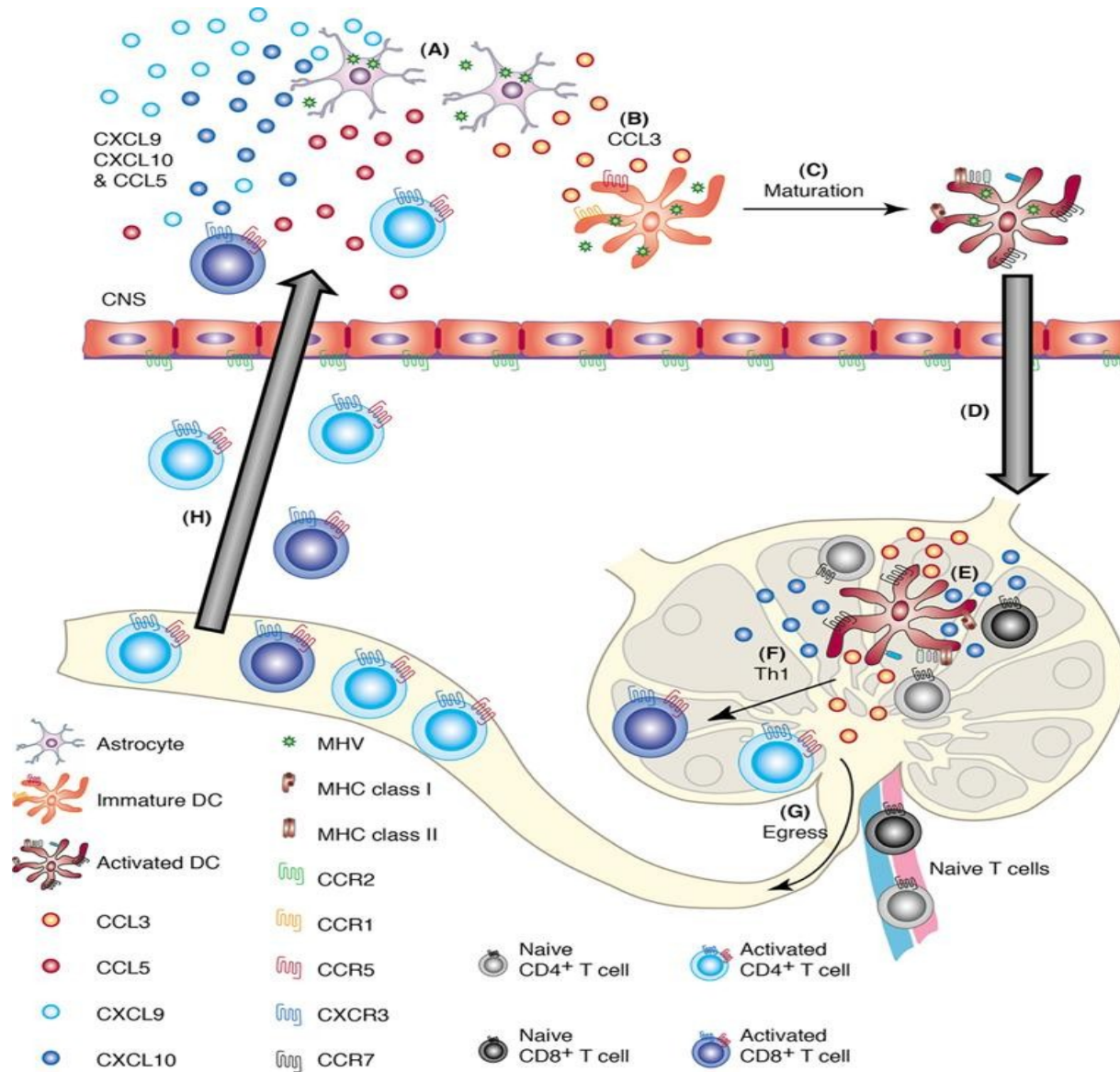
Función de las IL/ Polarización de la respuesta



Control de las Señales dependientes de Interleucinas



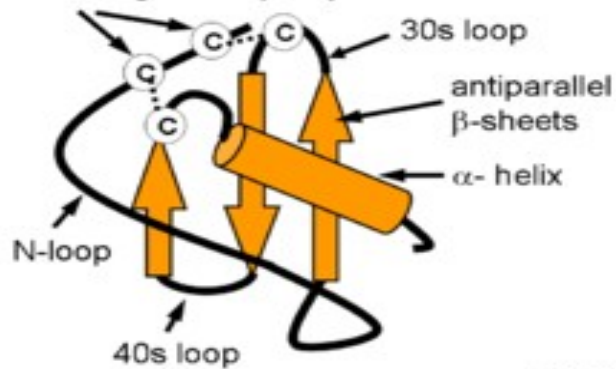
Quimiocinas



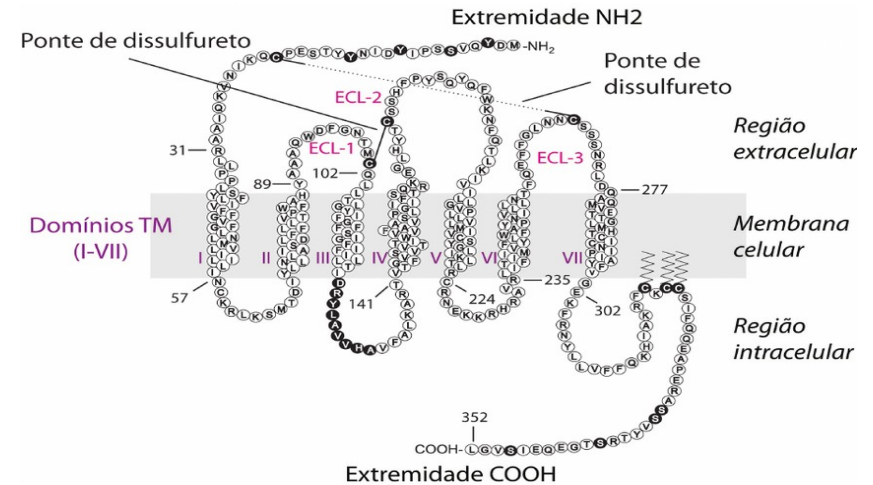
Quimiocinas

- Regularn 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

Three dimensional structure of chemokines
disulphide bridges of Cys-Cys



© Kohidai, L.

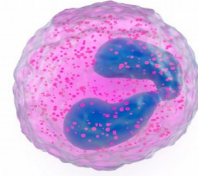


Quimiocinas

Existen 2 familias y 4 subfamilias

1.C-C: 28 miembros

- RANTES , MCP-1, MIP-1a y b , EOTAXINA



2.C-X-C: 16 miembros

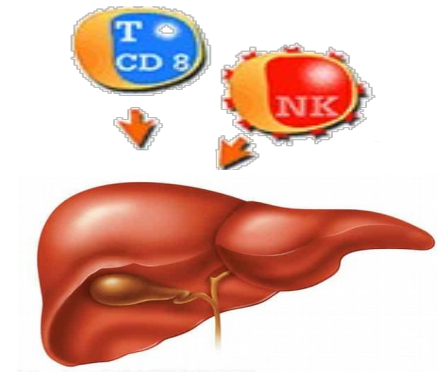
- IL-8, GCP-2, PF4, PBP, SDF, NAP, ENA

3.C

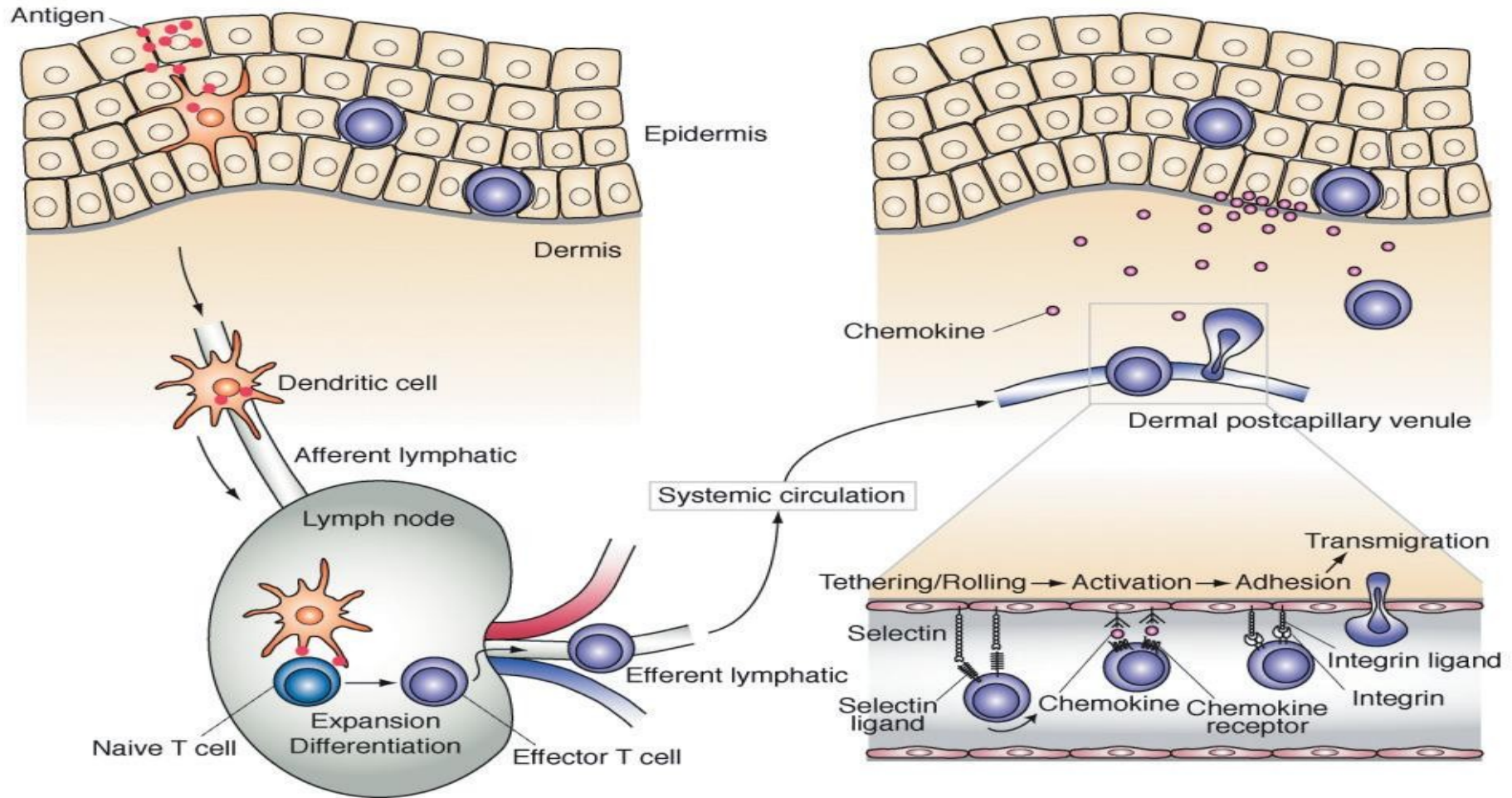
- Lymphotaxina- α y lymphotaxina- β

4.CX 3 C

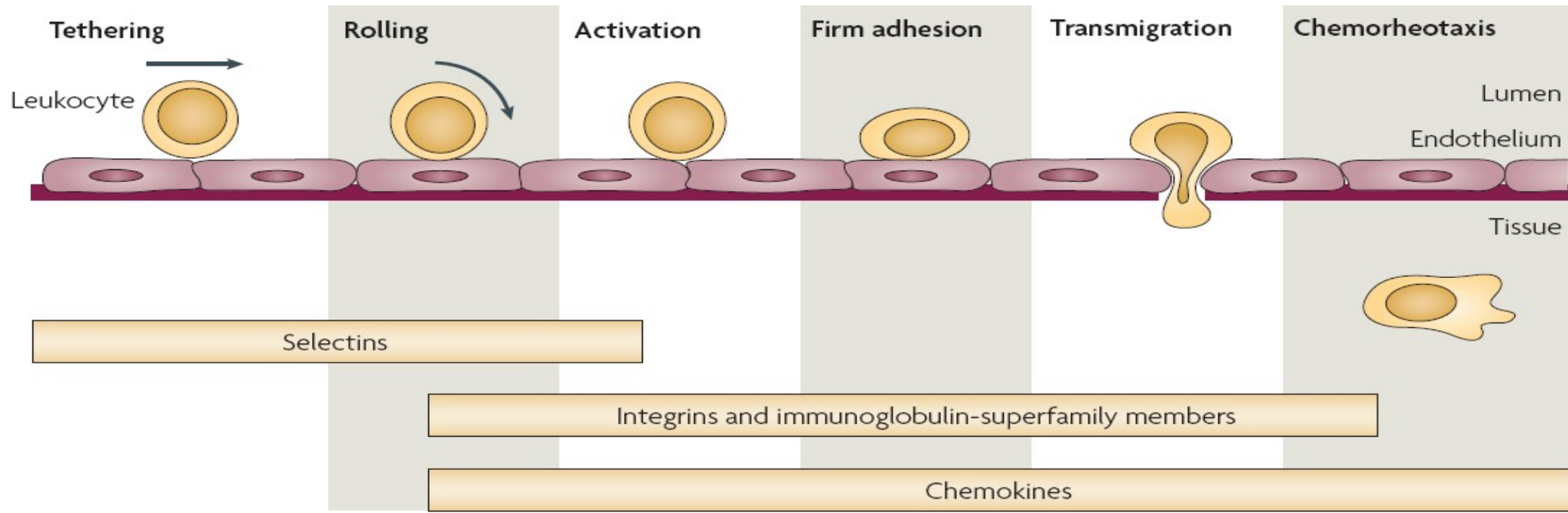
- Fractalkina



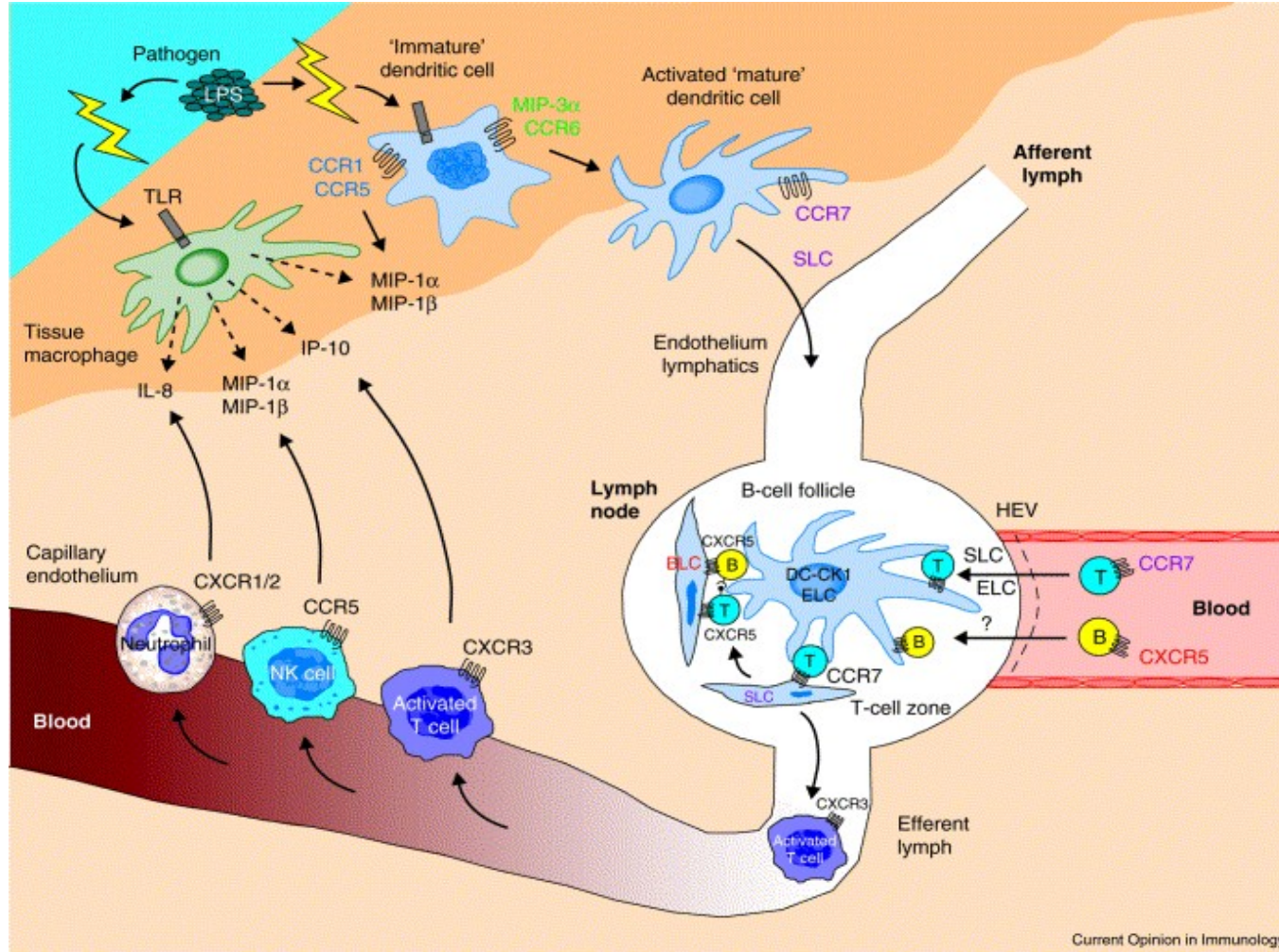
Funciones de las Quimiocinas



Funciones de las Quimiocinas/Diapédesis



Quimiocinas/Tráfico/Expresión diferencial

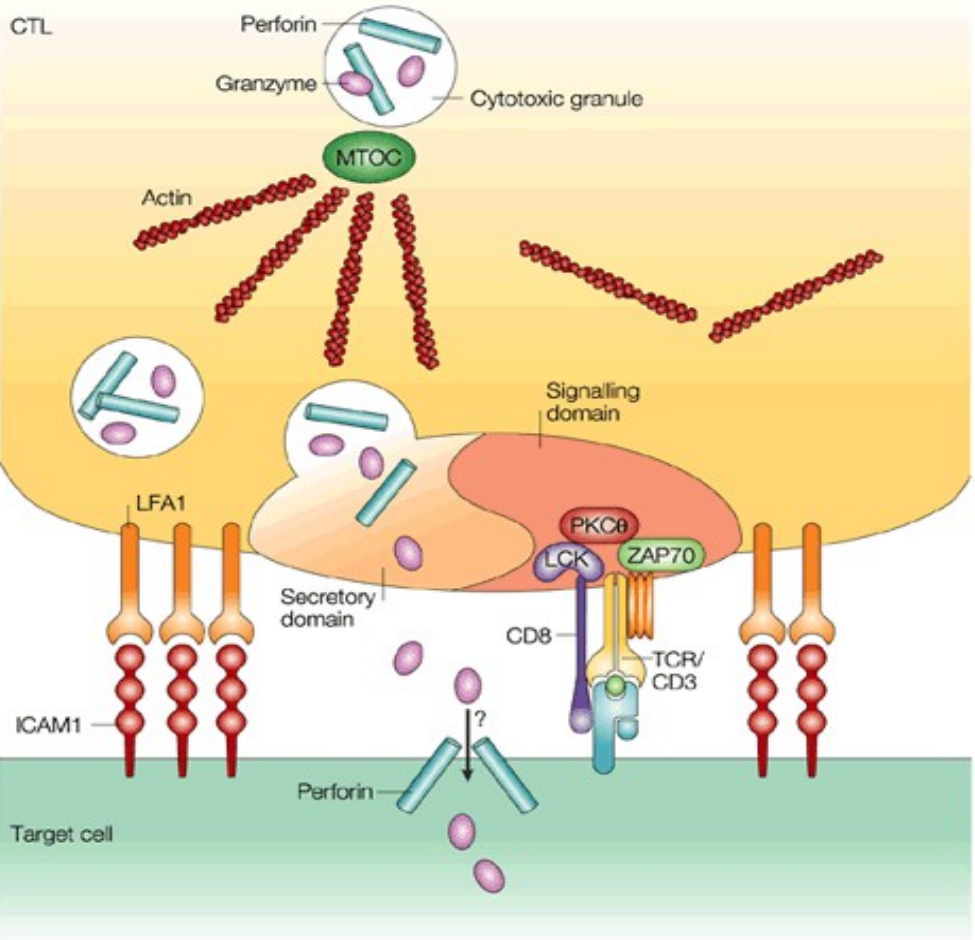


Quimiocinas/Tráfico/Expresión diferencial

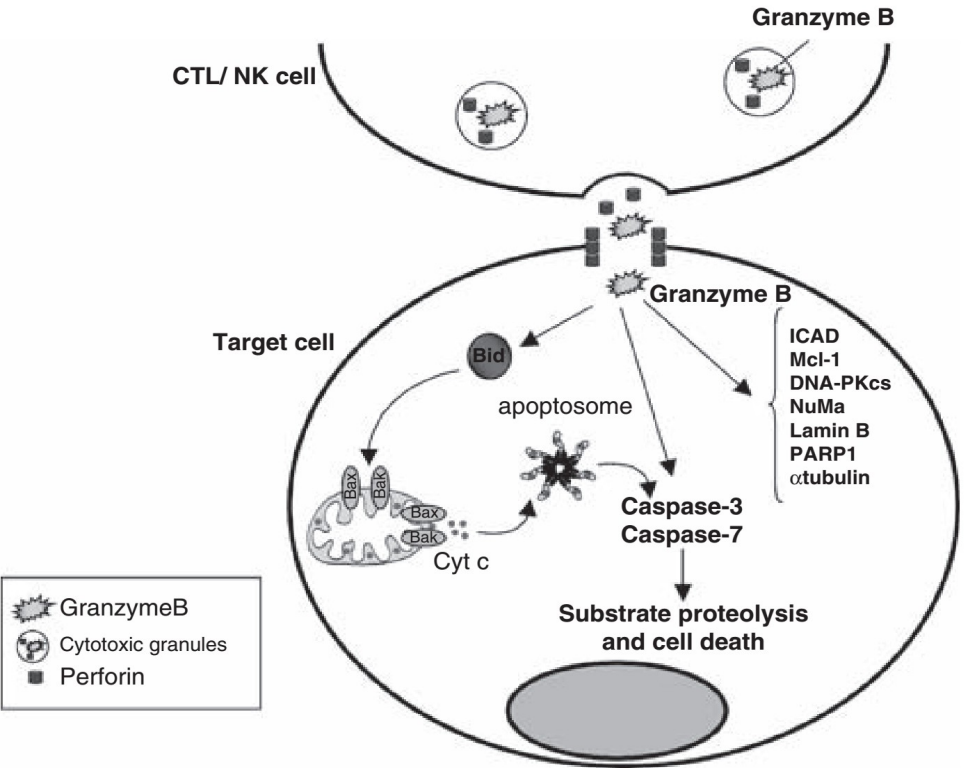
Table 1. Chemokine receptor expression.

Cell type	Chemokine receptors	Function
Th1	CCR5, CXCR3, CXCR6	Host defense against intracellular pathogens; Autoimmunity, Type 1 diseases
Th2	CCR3, CCR4, CCR8, CRTh2 (Chemoattractant receptor-homologous molecule expressed on Th2 lymphocytes)	Host defense against parasites; Allergy, Asthma
Th17	CCR2, CCR4, CCR6, CCR9, CXCR3, CXCR6	Host defense against extracellular pathogens; Inflammation, Autoimmunity
Th22	CCR4, CCR6, CCR10	Tissue immunity and remodeling
Treg	CCR2, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CXCR4	Immunosuppression, Tolerance, Tumor
Tr1	CCR3, CCR4, CCR5, CCR8, CCR9, CXCR3	Immunosuppression
Tfh	CXCR5	B cell immunity

Sinapsis Immune/Citotoxicidad

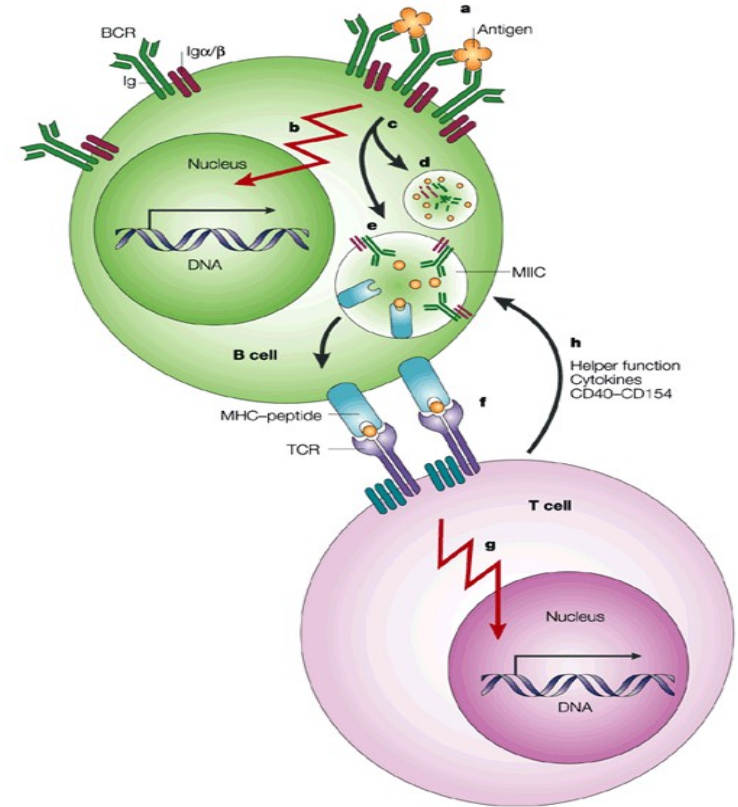
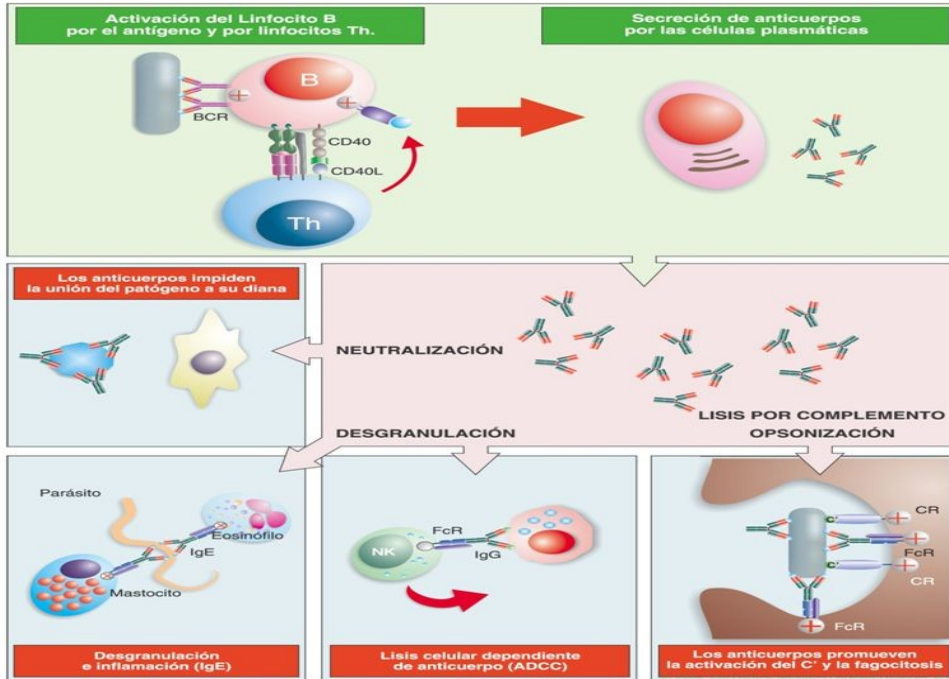


Nature Reviews | Immunology



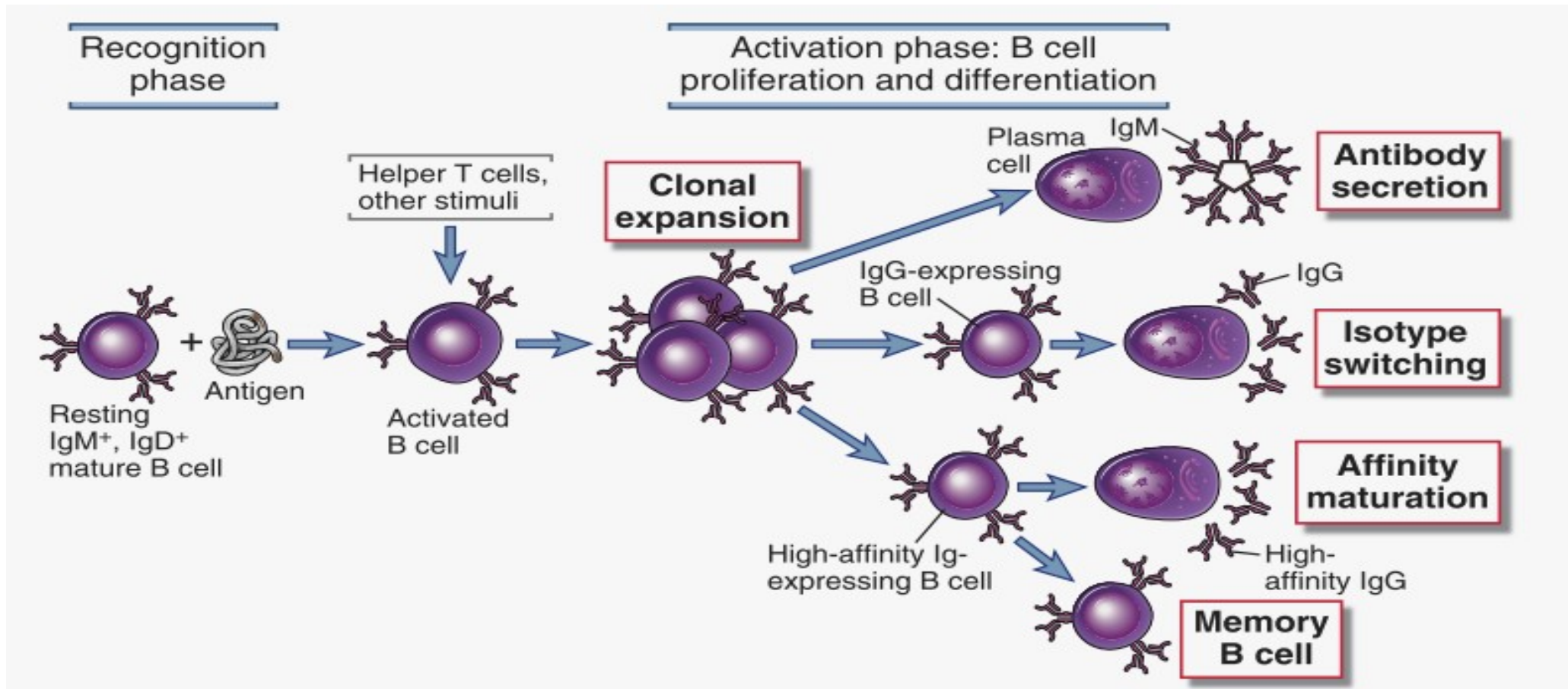
Inmunidad humoral

La respuesta inmune humoral está mediada por anticuerpos.



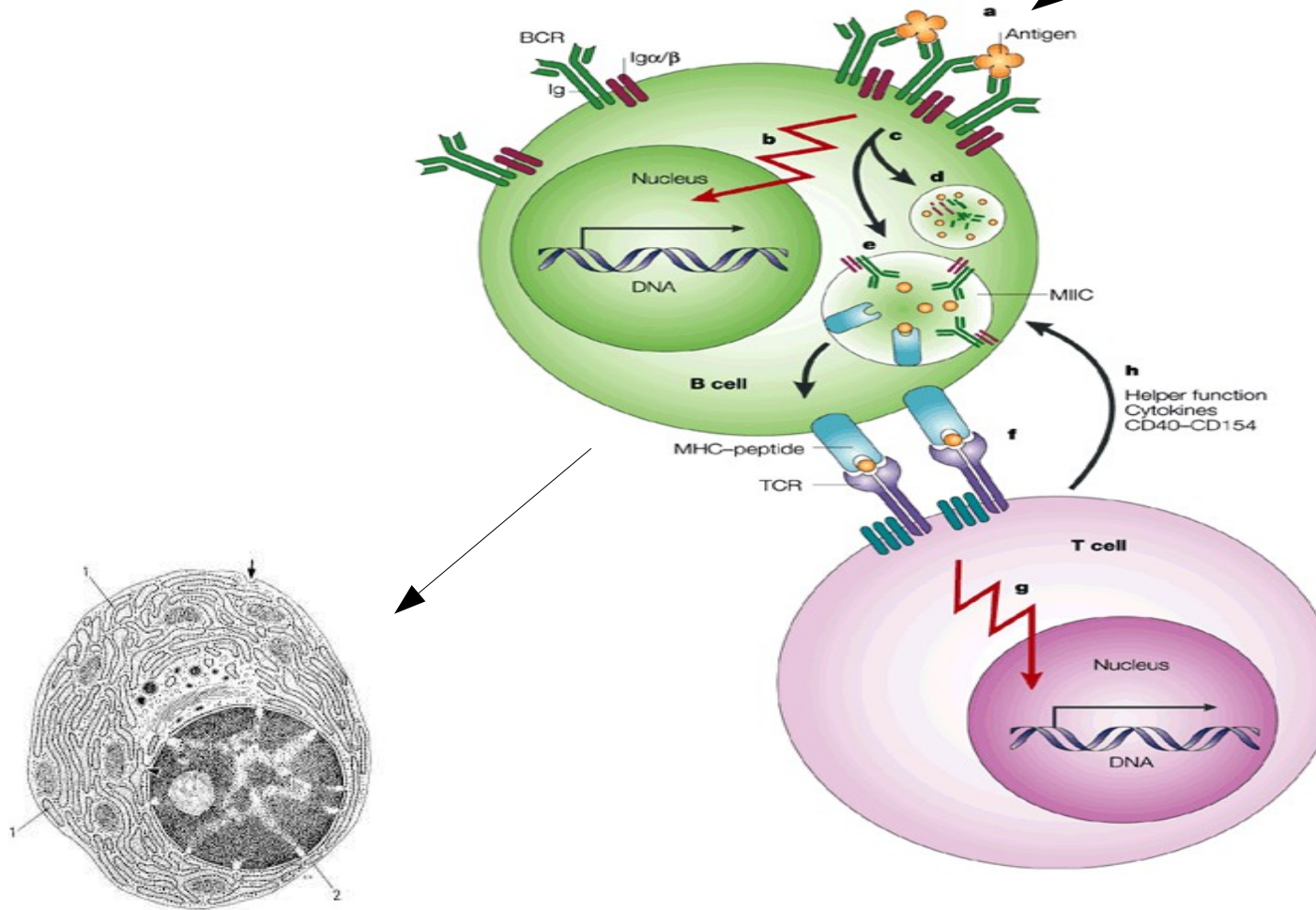
Nature Reviews | Immunology

Fases de la respuesta humoral



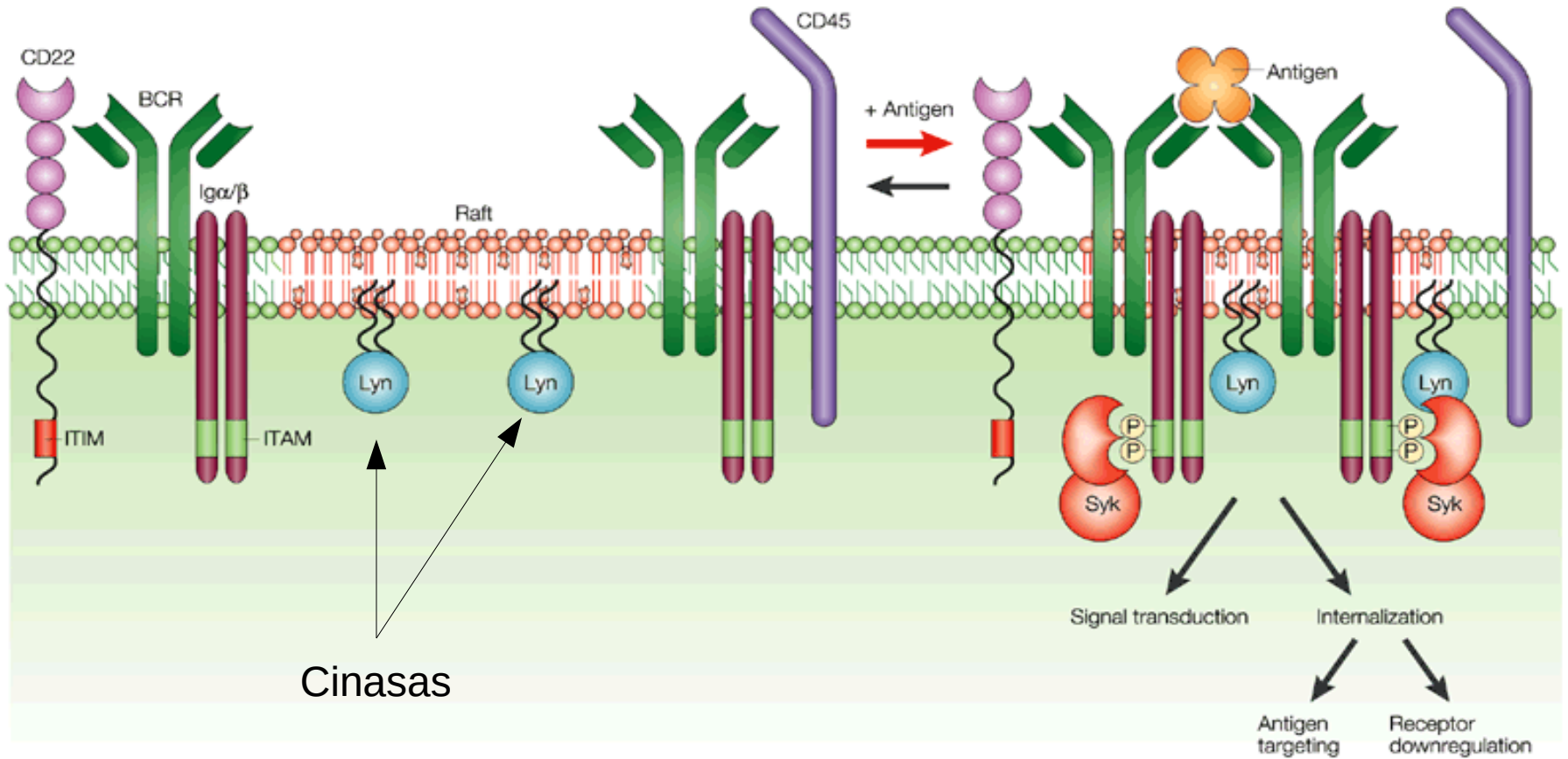
Activación del Linfocito B

Se necesitan dos señales



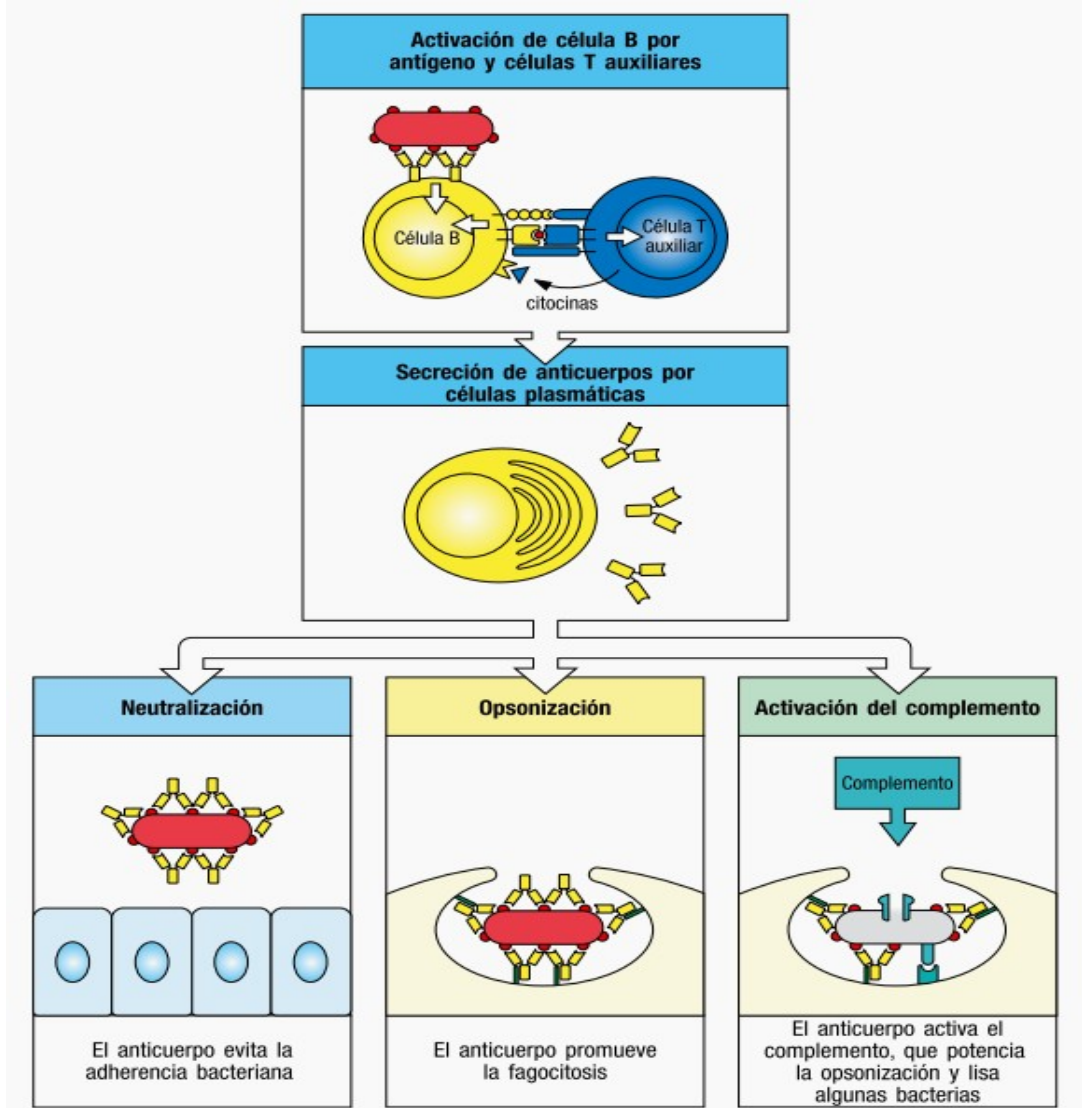
Cooperación con las Th foliculares (se caracterizan por expresar Bcl-6, IL-21 e ICOS y CXCR5+ y pierden CCR7)

Activación del Linfocito B

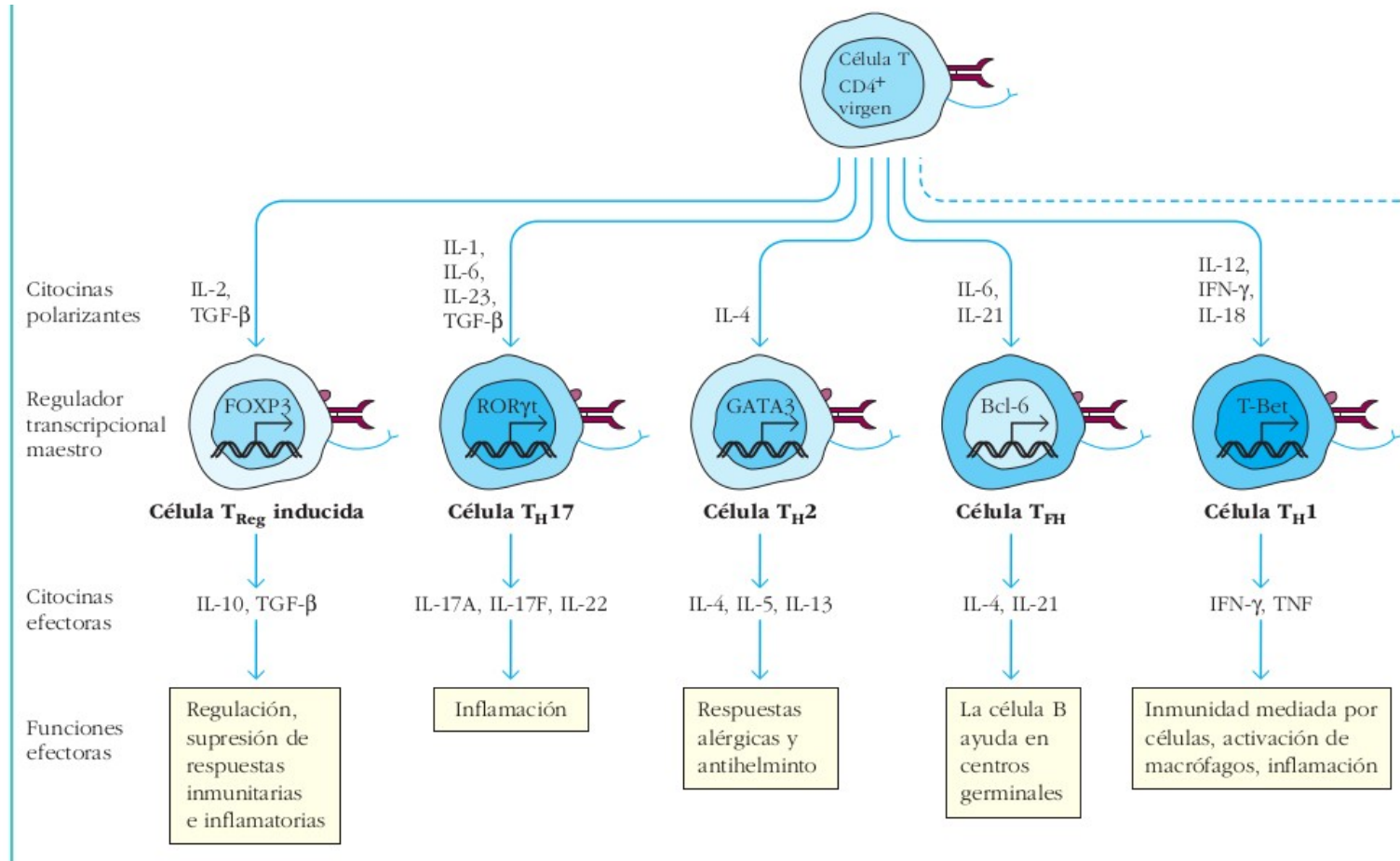


Activación del Linfocito B/Final

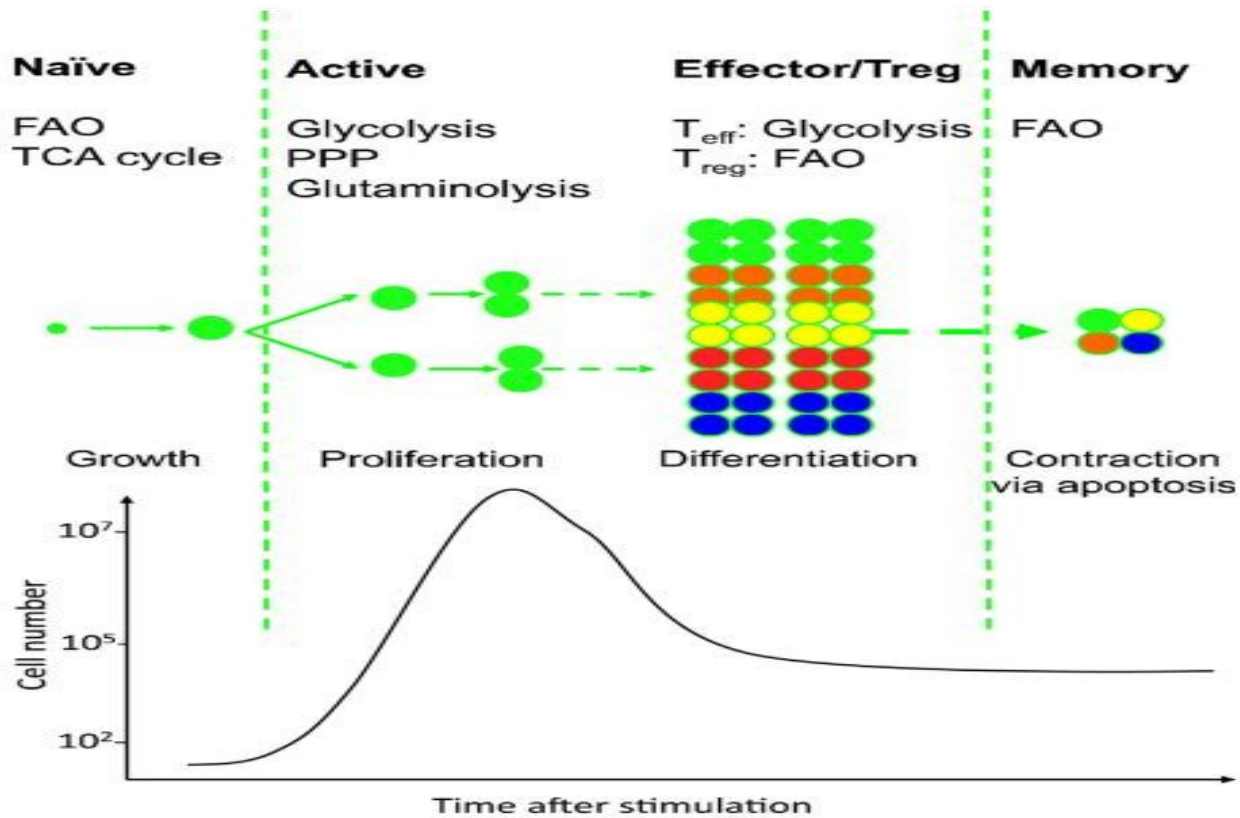
- Unidos a la membrana:
- Proliferación y secreción de Ac
- Neutralización de toxinas
- Neutralización de virus
- Opsonización y activación de la fagocitosis
- Activación de complemento
- Citotoxicidad dependiente de anticuerpos (ADCC)



Múltiples Poblaciones Celulares



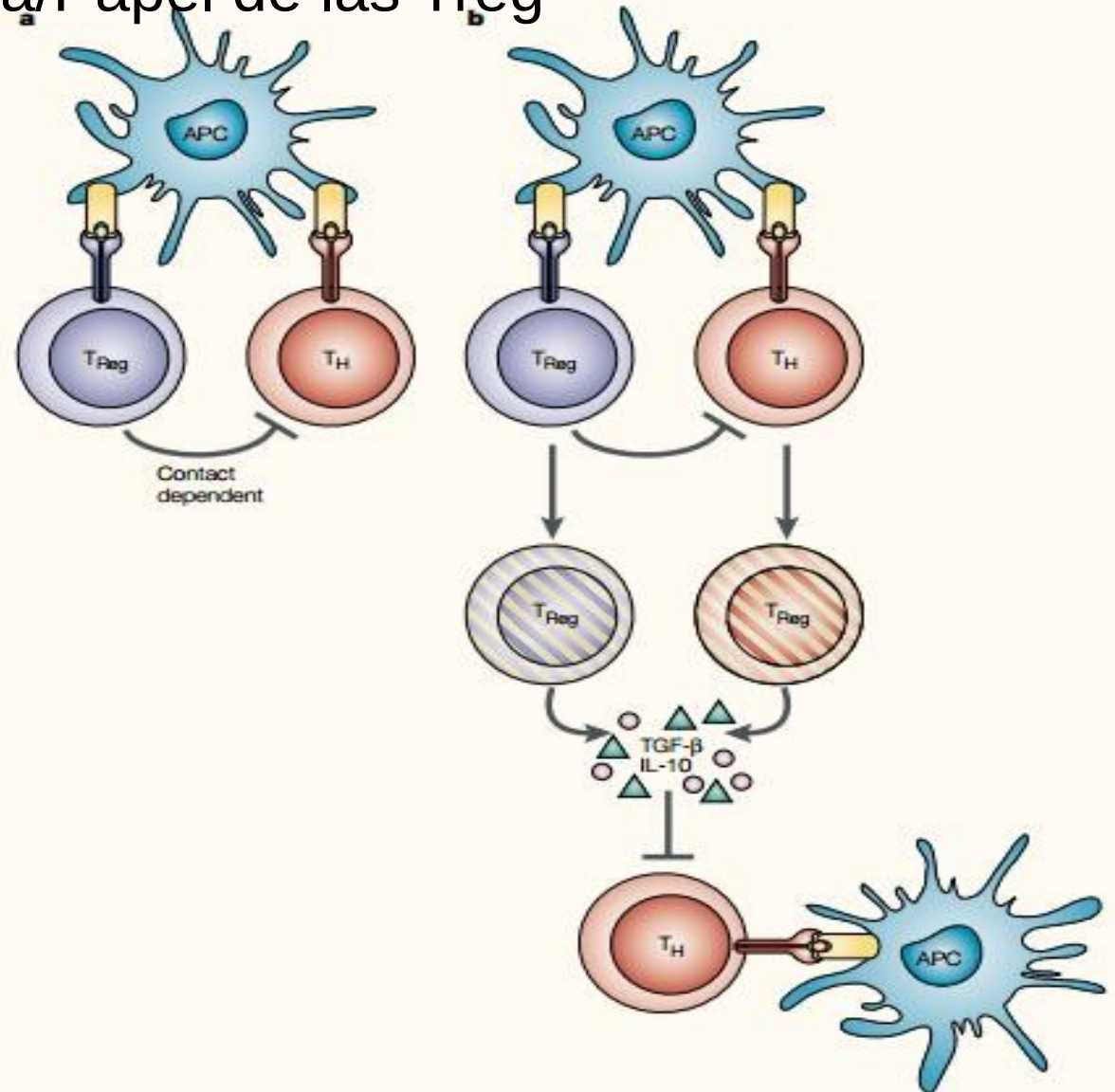
Fase de contracción



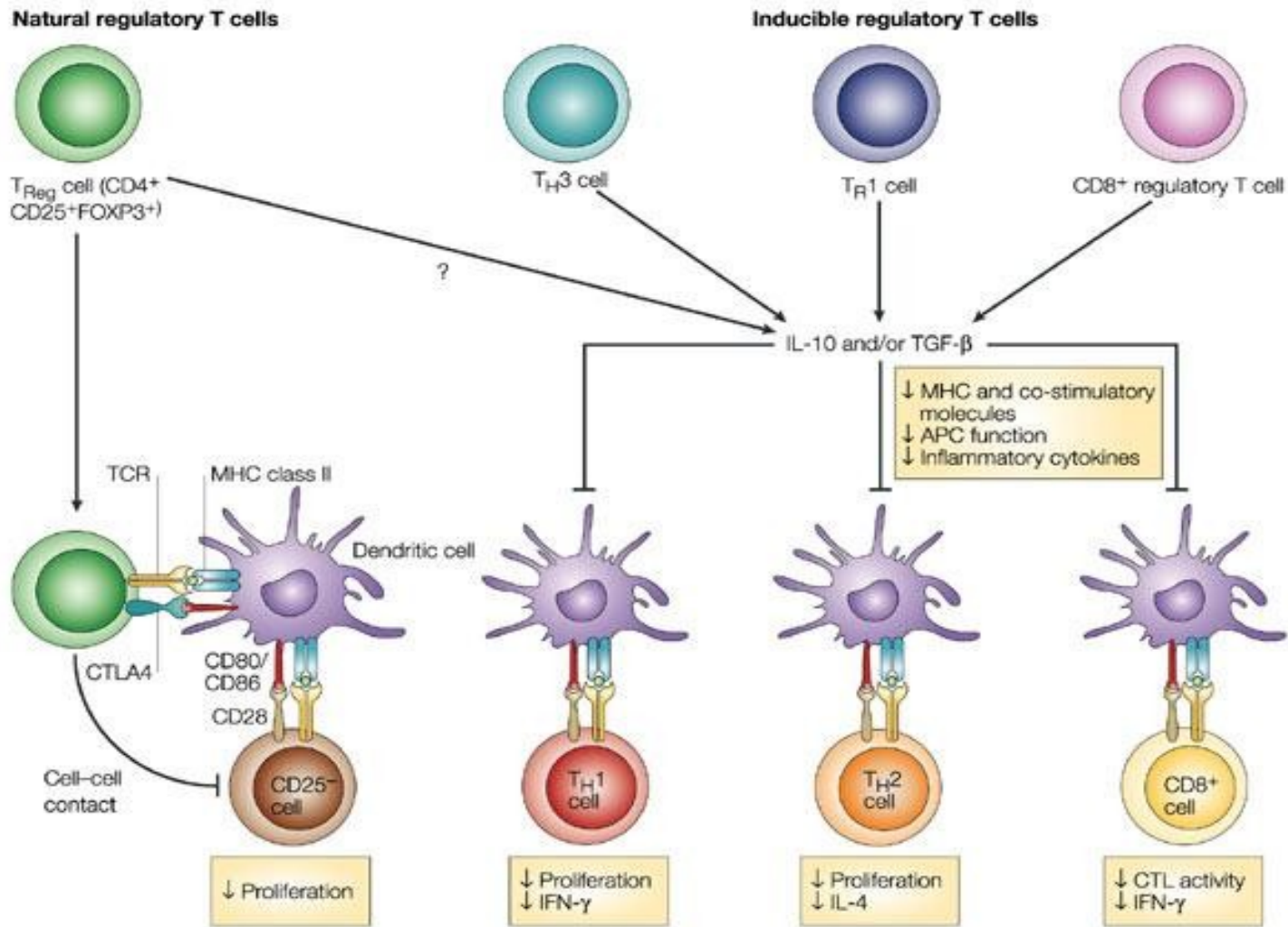
90% muere por apoptosis (Fas/FasL y Flip) y de IL-2 Celulas T reguladoras al expresar CD25 secuetran IL-2 e induce muerte de efectoras

Regulación de la respuesta/Papel de las Treg

Inhiben la expresión de moléculas coestimuladas y compiten con las efectoras por la APCs



Regulación de la respuesta/Papel de las Treg



Foxp3 une a promotor de CTLA-4, al propio y otros

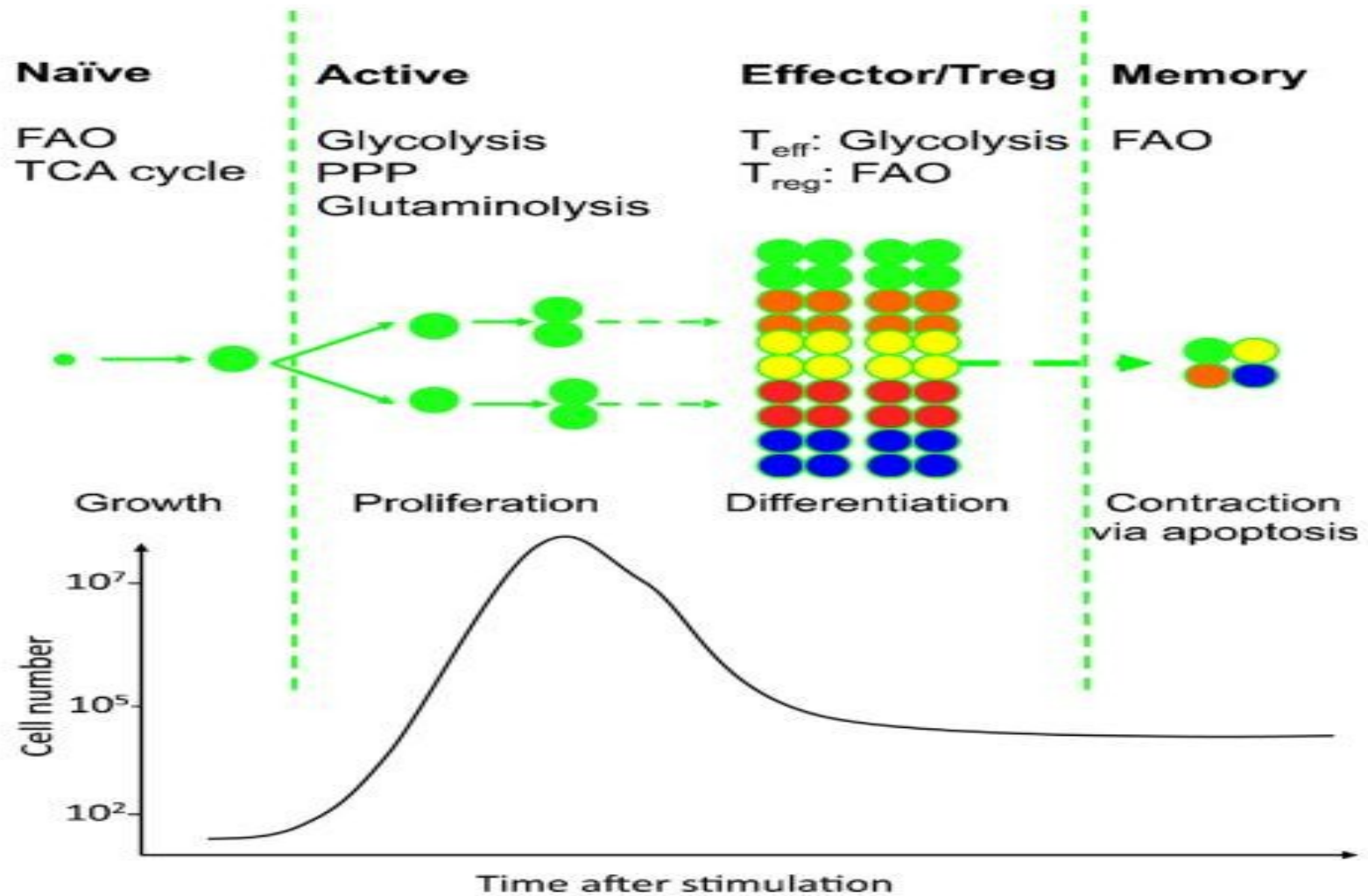
Alta expresión de CD25, competir por la IL-2 del micromambiente

Reduce ATP liberado al medio

Aumento el AMPc que disminuye expresión de CD80/86

CTLA-4 aumenta niveles deIDO

Fase de contracción

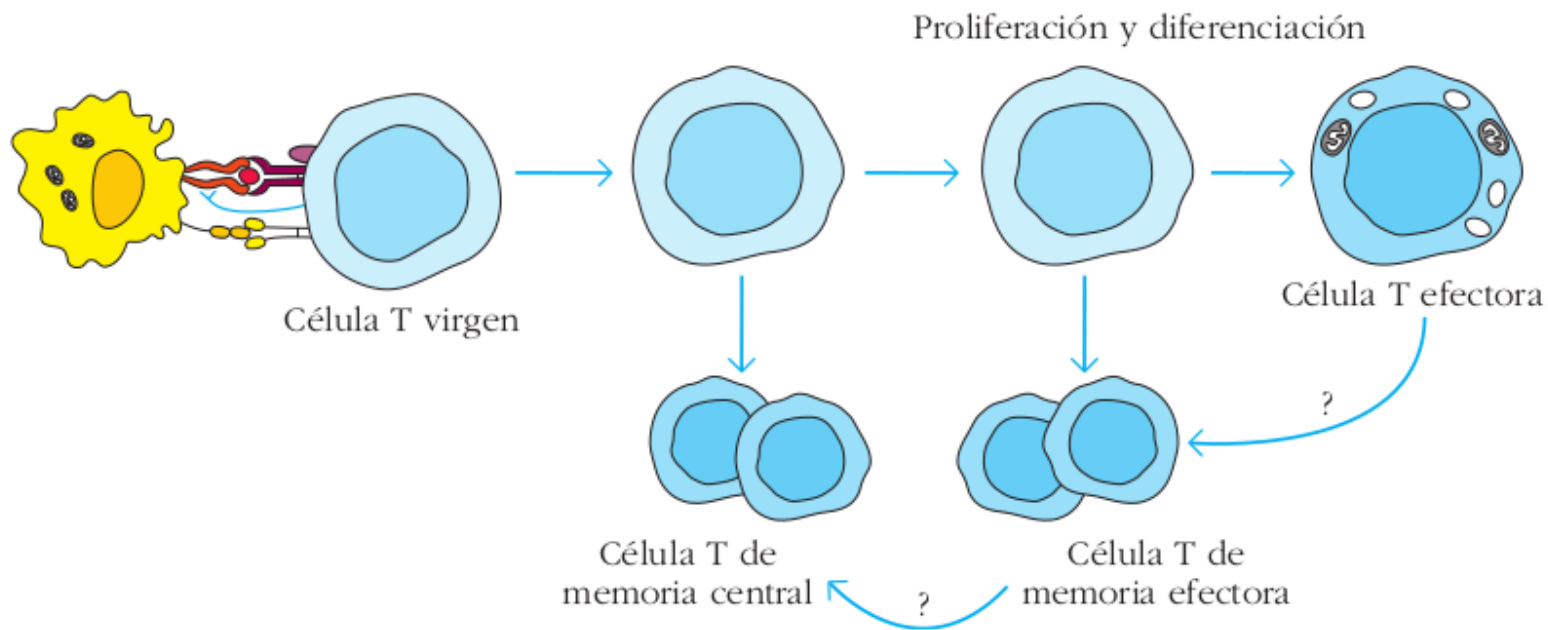


Células de Memoria

CUADRO 11-4

Proteínas de superficie que se usan para distinguir células T vírgenes, efectoras y de memoria

Tipo de célula	CDE44	CDE62L	CCR7
Célula T virgen	Baja	+	+
Célula T efectora	+	Baja	-
Célula T de memoria efectora	+	Variable	-
Célula T de memoria central	+	+	+

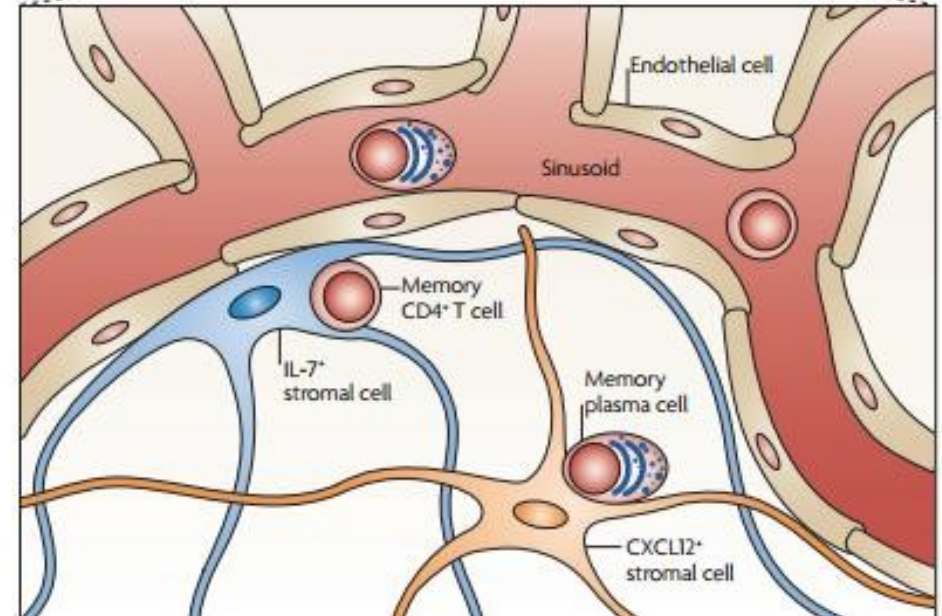
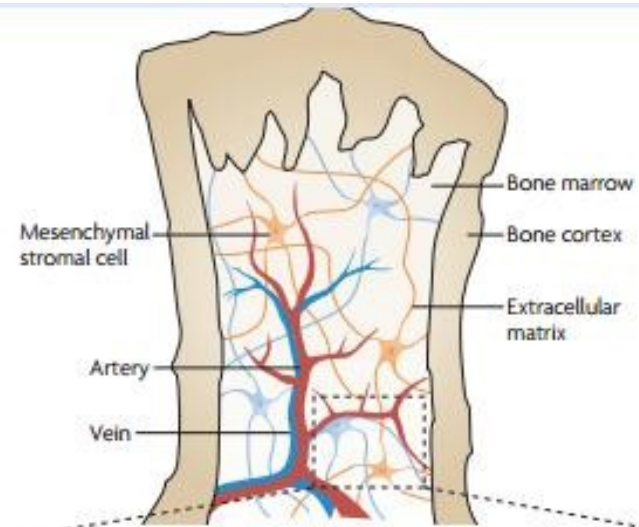


Células de Memoria

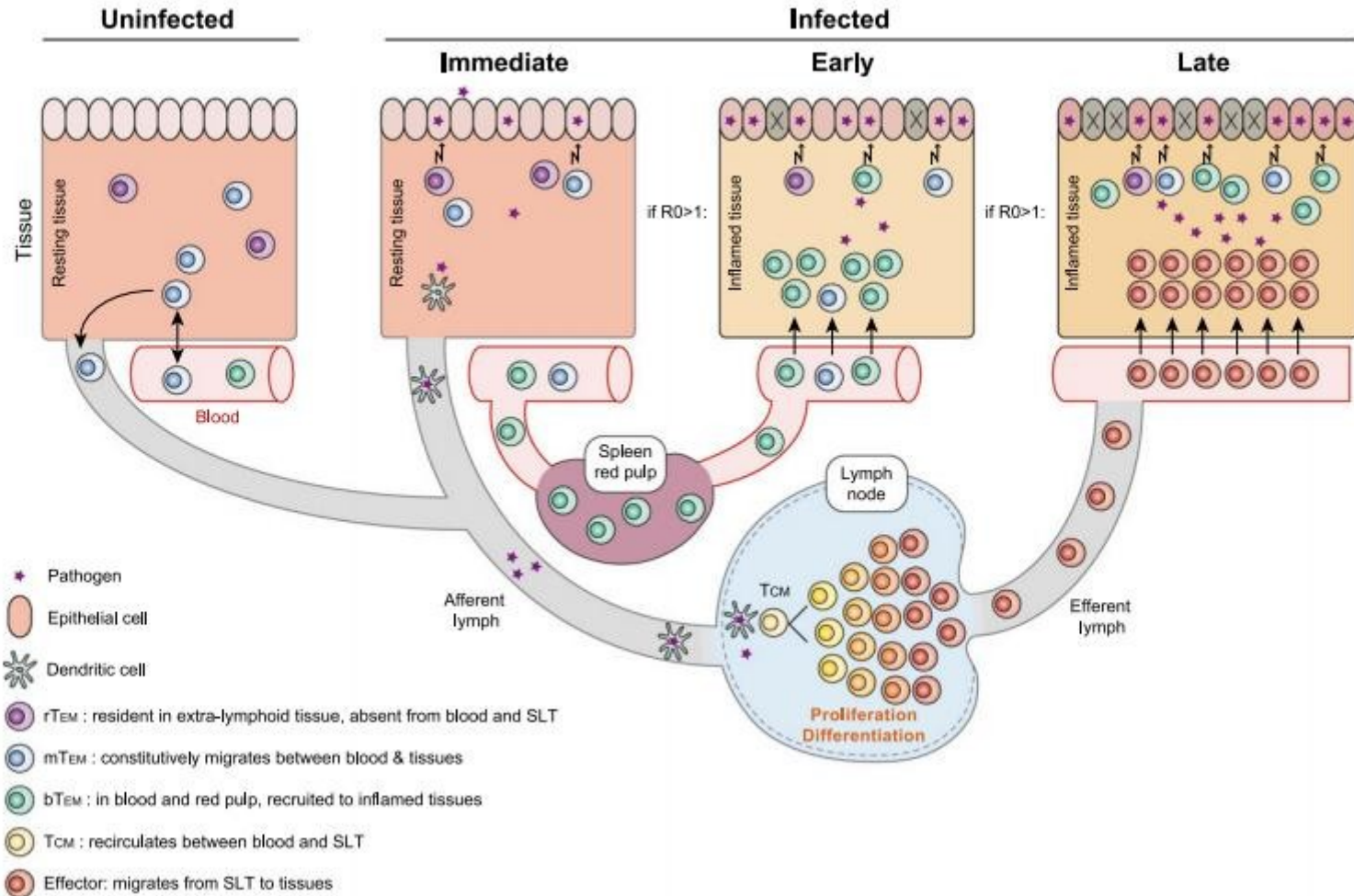
La memoria del sistema inmune implica que la respuesta sea eficiente durante el segundo encuentro.

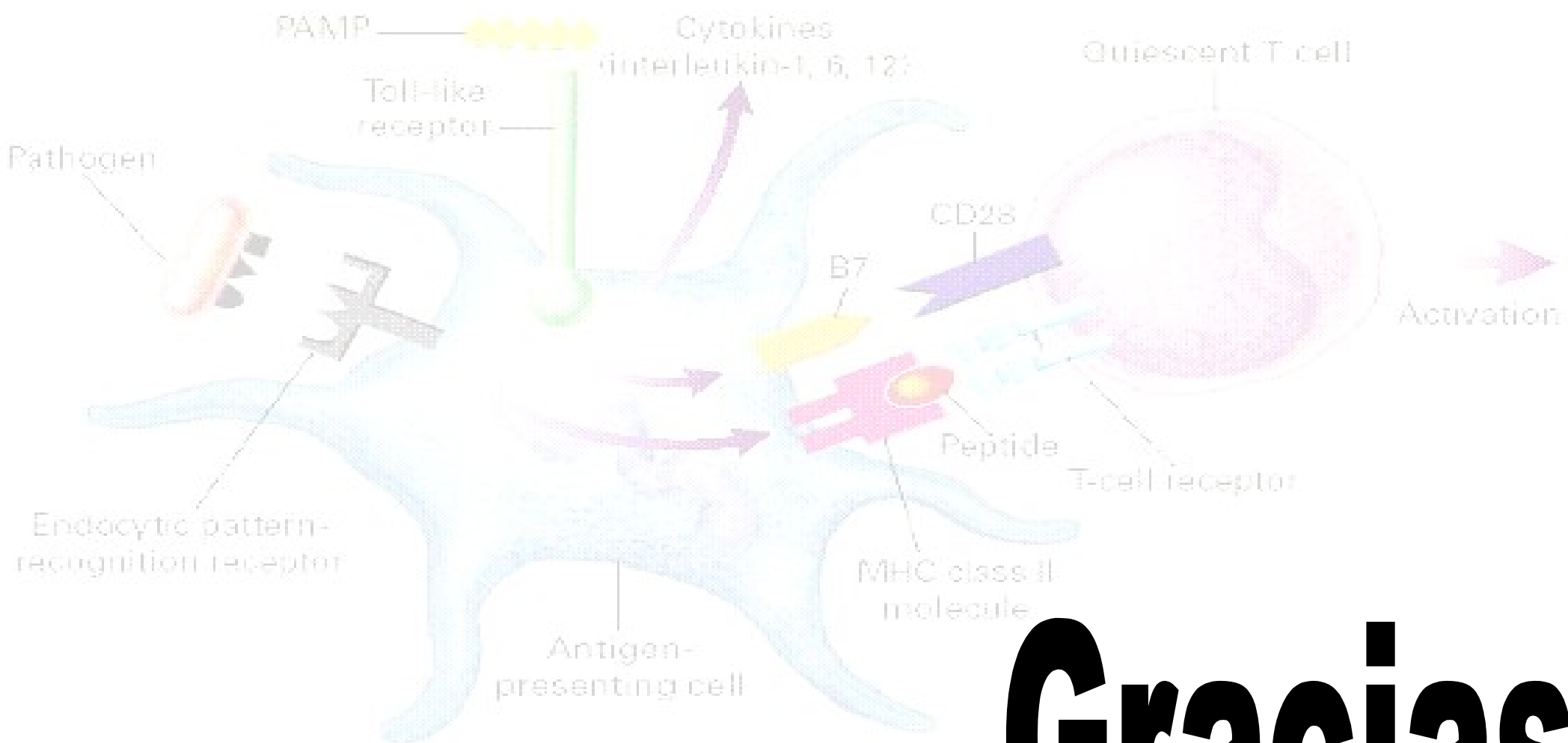
Subpoblaciones:

- Células T de memoria Central (se alojan en órganos linfoides), son CCR7+
- Células T de memoria efectora (se alojan en el tejido donde ocurrió el desafío antigénico y tejidos que corresponden a puertas de entrada)



Papel de las Células de memoria/segunda Exposición





Gracias