

RESPUESTA INMUNE ADAPTATIVA



Dicotomía Th1/Th2 de subpoblaciones ayudadoras ya es insuficiente para explicar la diversidad de la respuesta efectora.

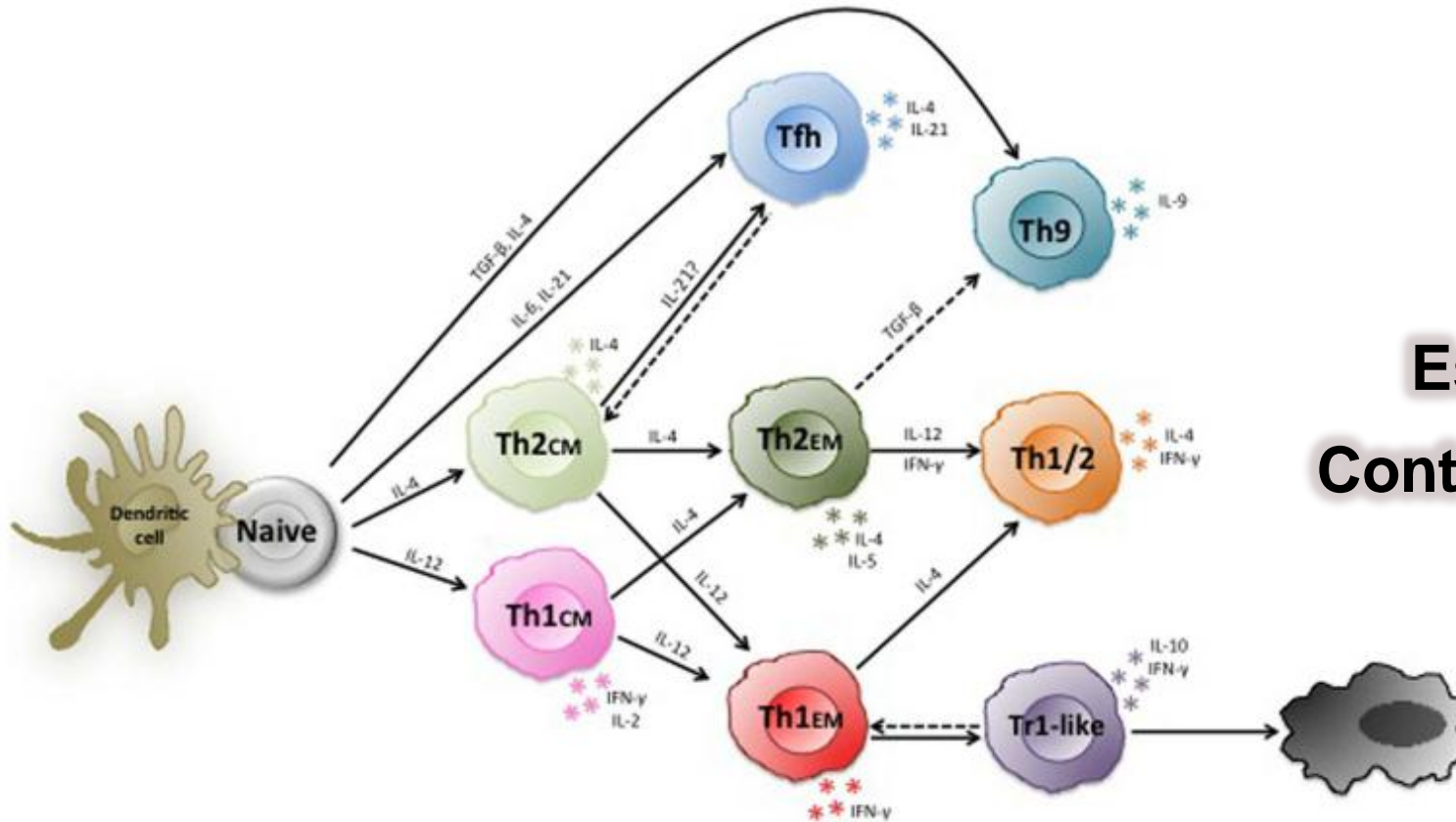
Memoria
Especificidad
Control genético
Tolerancia

www.frontiersin.org 2014,



Siham Salmen Halabi,
Instituto de Inmunología Clínica,
Facultad de Medicina,
Universidad de Los Andes Idic-ULA 2017

RESPUESTA INMUNE ADAPTATIVA



Memoria
Especificidad
Control genético
Tolerancia



Siham Salmen Halabi,
Instituto de Inmunología Clínica,
Facultad de Medicina,
Universidad de Los Andes Idic-ULA 2017

Preguntas a responder

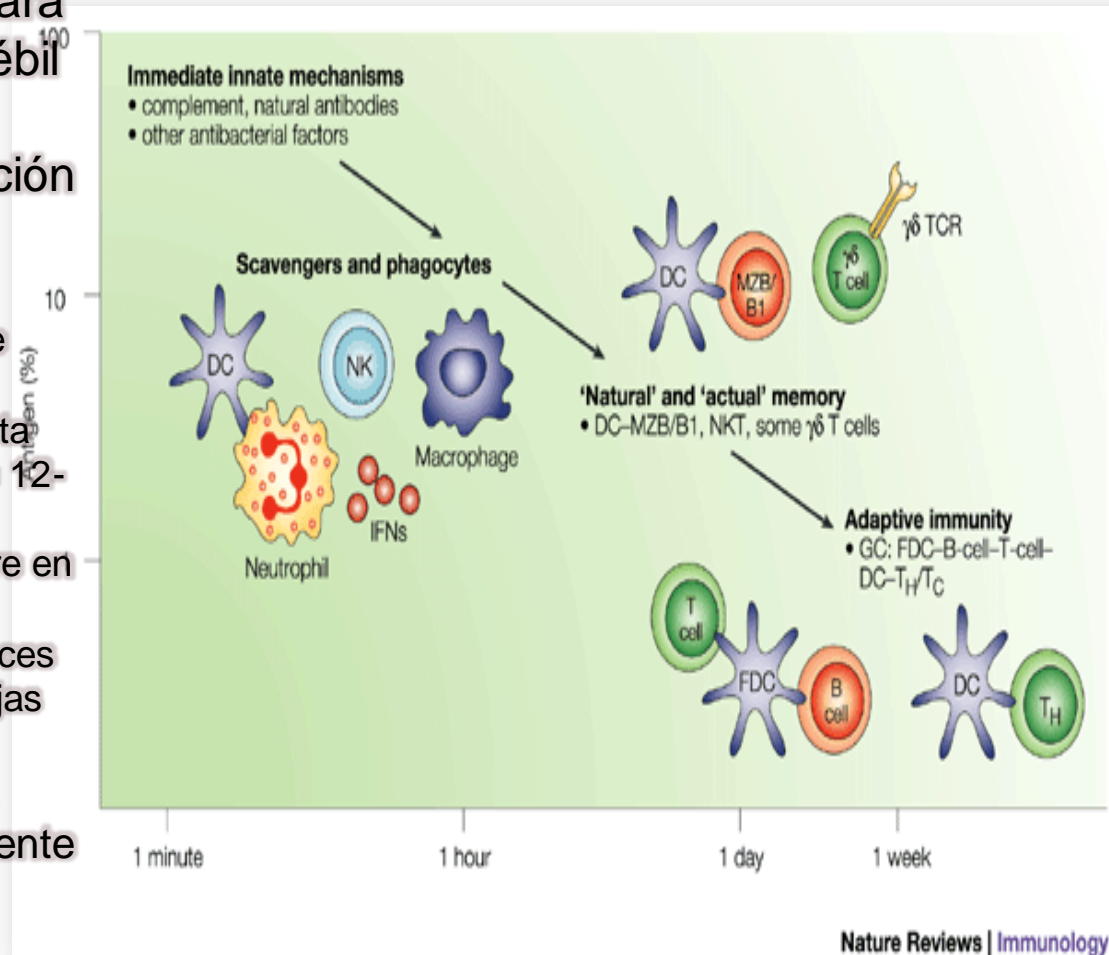
- Cuales son las bases de la especificidad de la respuesta inmune adaptativa
- Como se activan los linfocitos T
- Que moléculas participan: solubles (citocinas y quimiocinas), intracelulares (quinasas, fosfatasas, factores de transcripción) y adosadas a la membrana (co-estimuladoras/co-inhibitorias)
- Cuales son las principales funciones efectoras: T ayudadoras proinflamatorias/reguladoras y citotoxicidad
- Como se generan la células T de memoria?, que subpoblaciones se han descrito?
- Como se regula la respuesta una vez que se ha

Inmunidad adquirida: Características generales

Inmunidad adquirida específica para el patógeno, esta ausente o es débil durante las fases iniciales de la primera exposición y la re-exposición incrementa dramáticamente su eficacia:

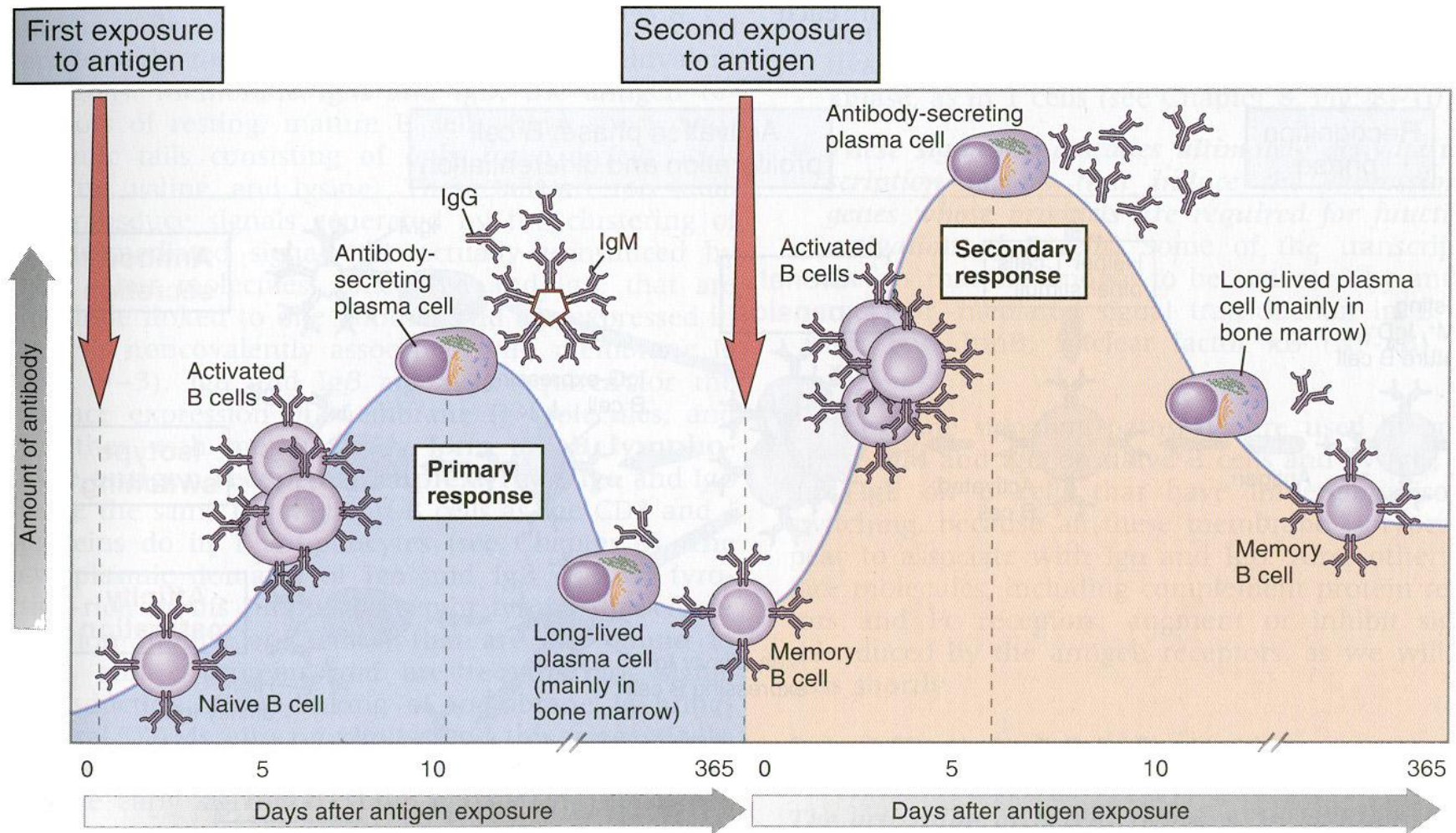
- Previo a la exposición el número de clonas específicas es muy bajo
- El tiempo necesario para instruir esta proliferación es de aproximadamente 12-24h
- La expansión de estas clonas ocurre en 14 días
- 1 clona puede dividirse hasta 15 veces y dar origen hasta 50.000-500.000 hijas

Luego sigue una fase de contracción, regulación de la respuesta y subsecuente generación de células de memoria



Inmunidad adquirida: Características generales

Inmunidad adquirida específica para

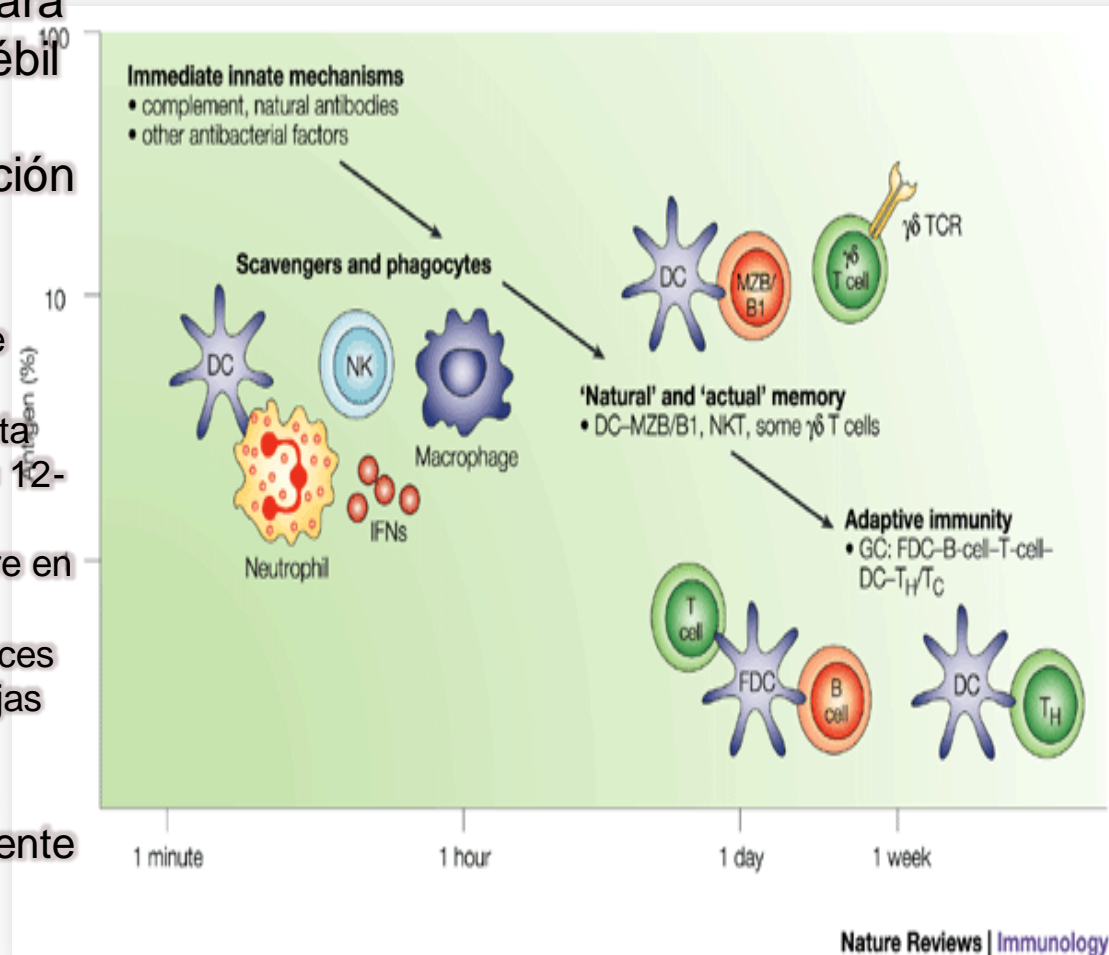


Inmunidad adquirida: Características generales

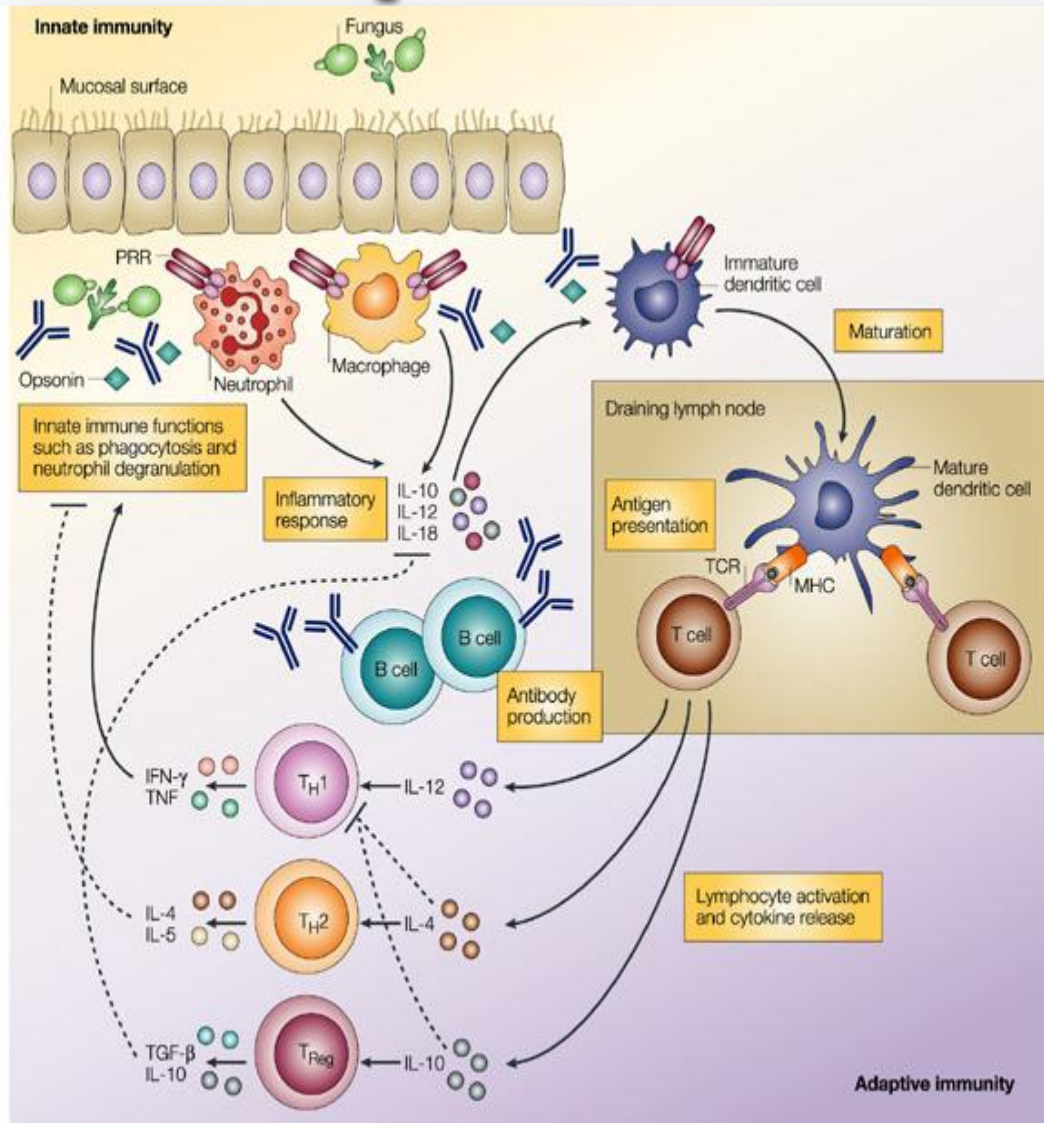
Inmunidad adquirida específica para el patógeno, esta ausente o es débil durante las fases iniciales de la primera exposición y la re-exposición incrementa dramáticamente su eficacia:

- Previo a la exposición el número de clonas específicas es muy bajo
- El tiempo necesario para instruir esta proliferación es de aproximadamente 12-24h
- La expansión de estas clonas ocurre en 14 días
- 1 clona puede dividirse hasta 15 veces y dar origen hasta 50.000-500.000 hijas

Luego sigue una fase de contracción, regulación de la respuesta y subsecuente generación de células de memoria



Respuesta Inmune adaptativa



Fase efectora se caracteriza por:

Polarización de la respuesta inmune dependiendo de:

- las características del patógeno
- microambiente de citokinas,
- Fuerza de la señal del TCR
- características de activación/ co-estimulación:

Th1, Th2, Th9, Th22, Th17, Th foliculares, Th3/TREG, Diferentes poblaciones de células T de memoria

Inmunidad específica: Fase efectora

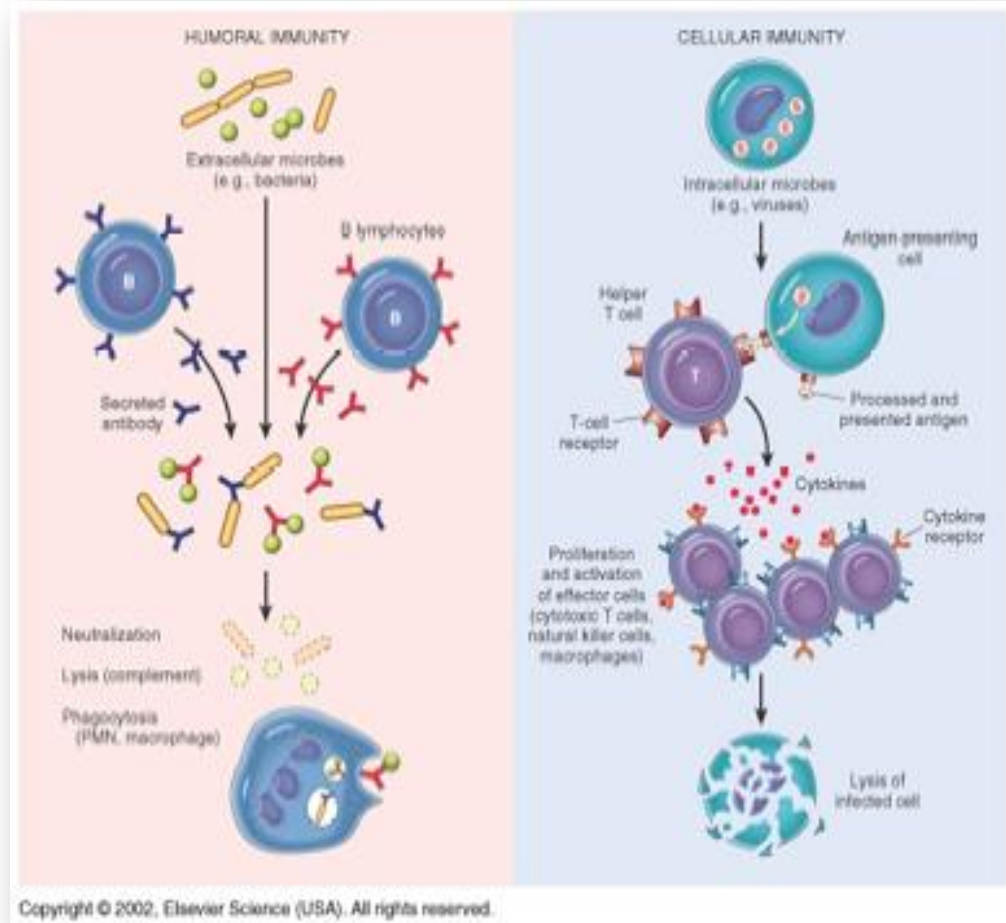
Mecanismos de defensa adquiridos:

Linfocitos T:

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

Anticuerpos (producidos por los linfocitos B):

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

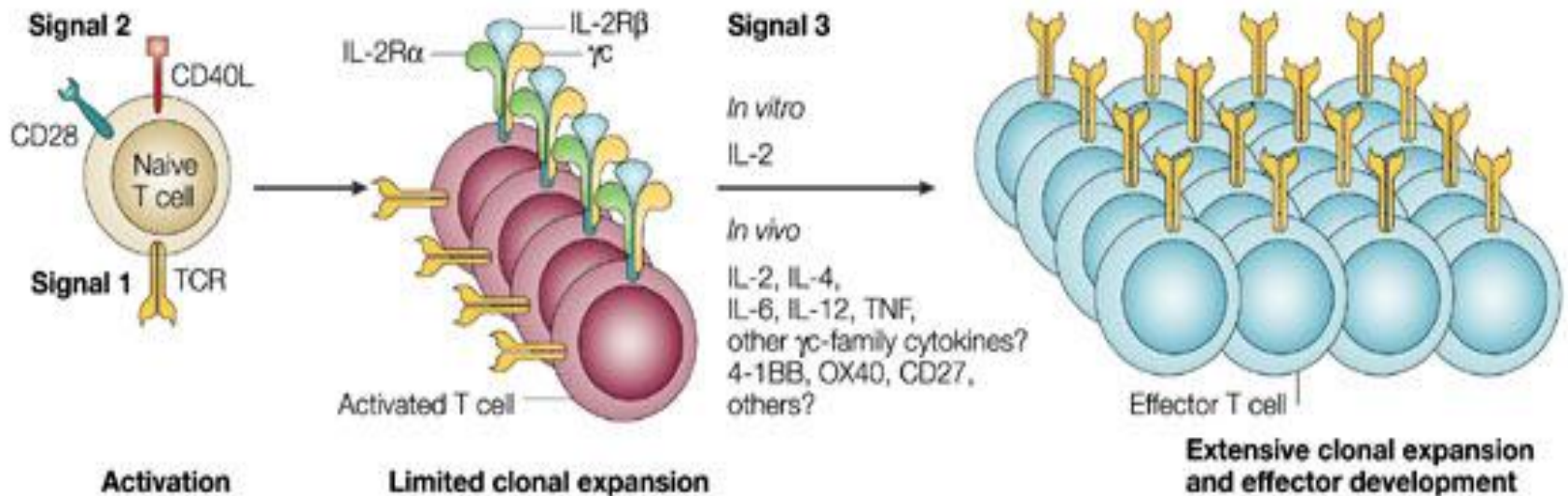


Fases de la respuesta inmune mediada por linfocitos T

1-Reconocimiento del antígeno

2-Activación

3-Fase efectora

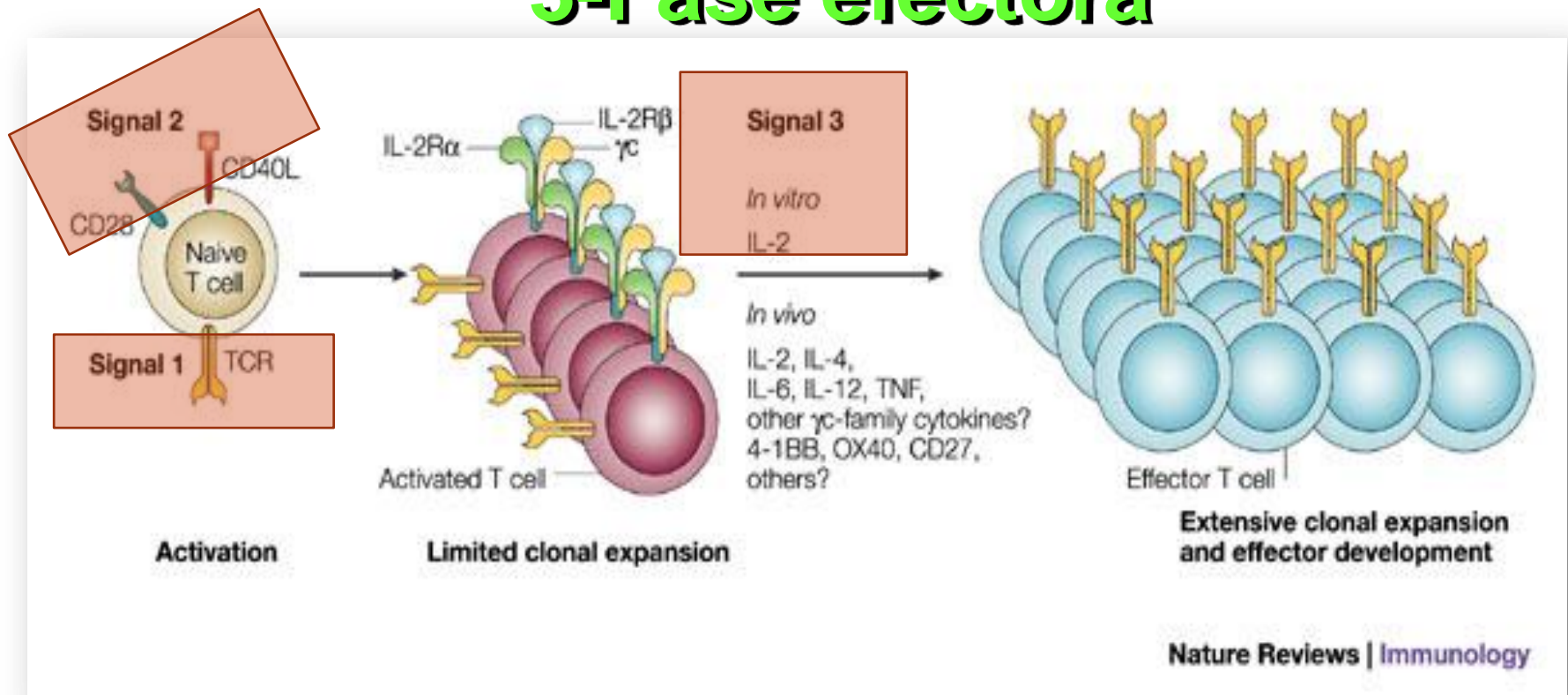


Fases de la respuesta inmune mediada por linfocitos T

1-Reconocimiento del antígeno

2-Activación

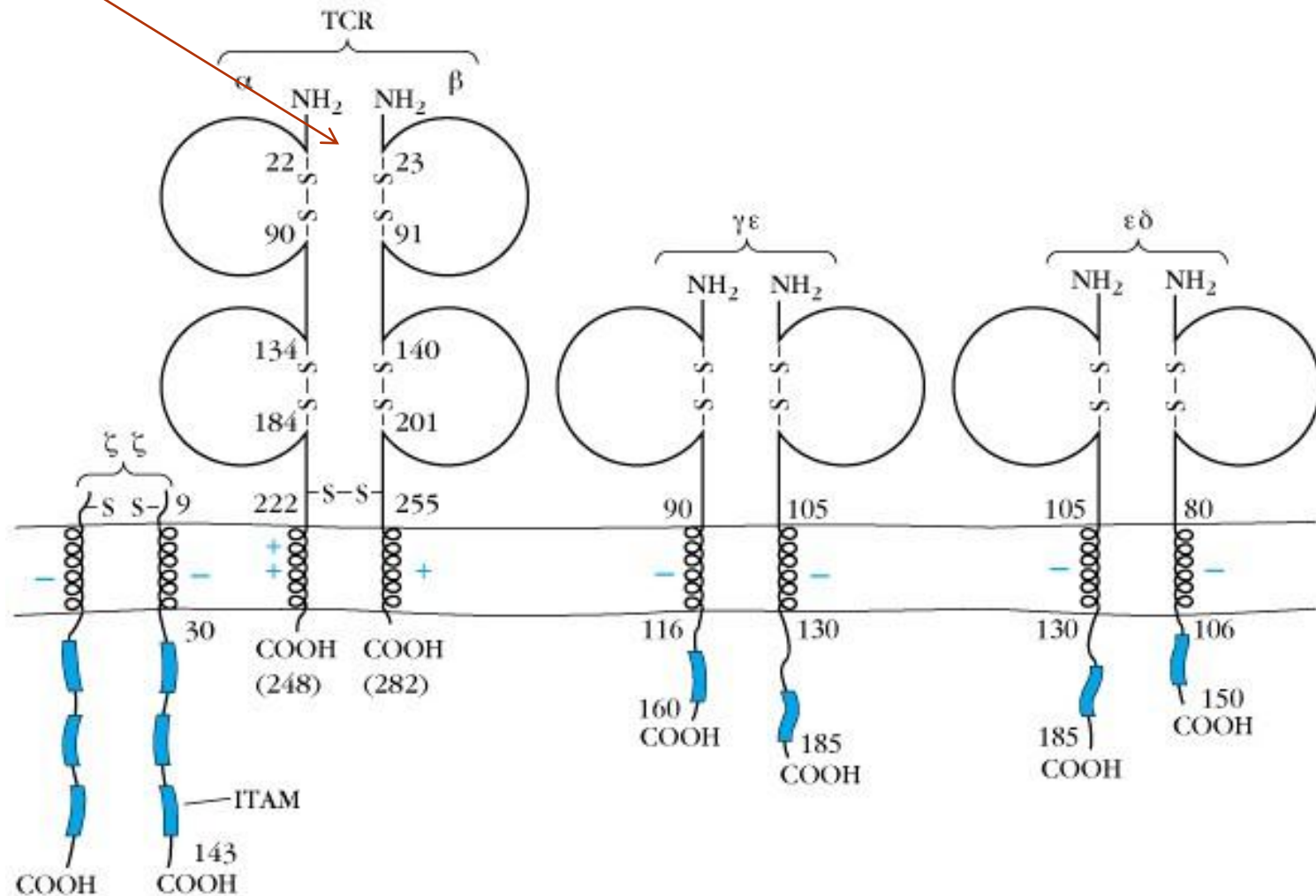
3-Fase efectora



Sitio de
reconocimiento
de los péptidos
antigénicos

Activación de linfocitos T

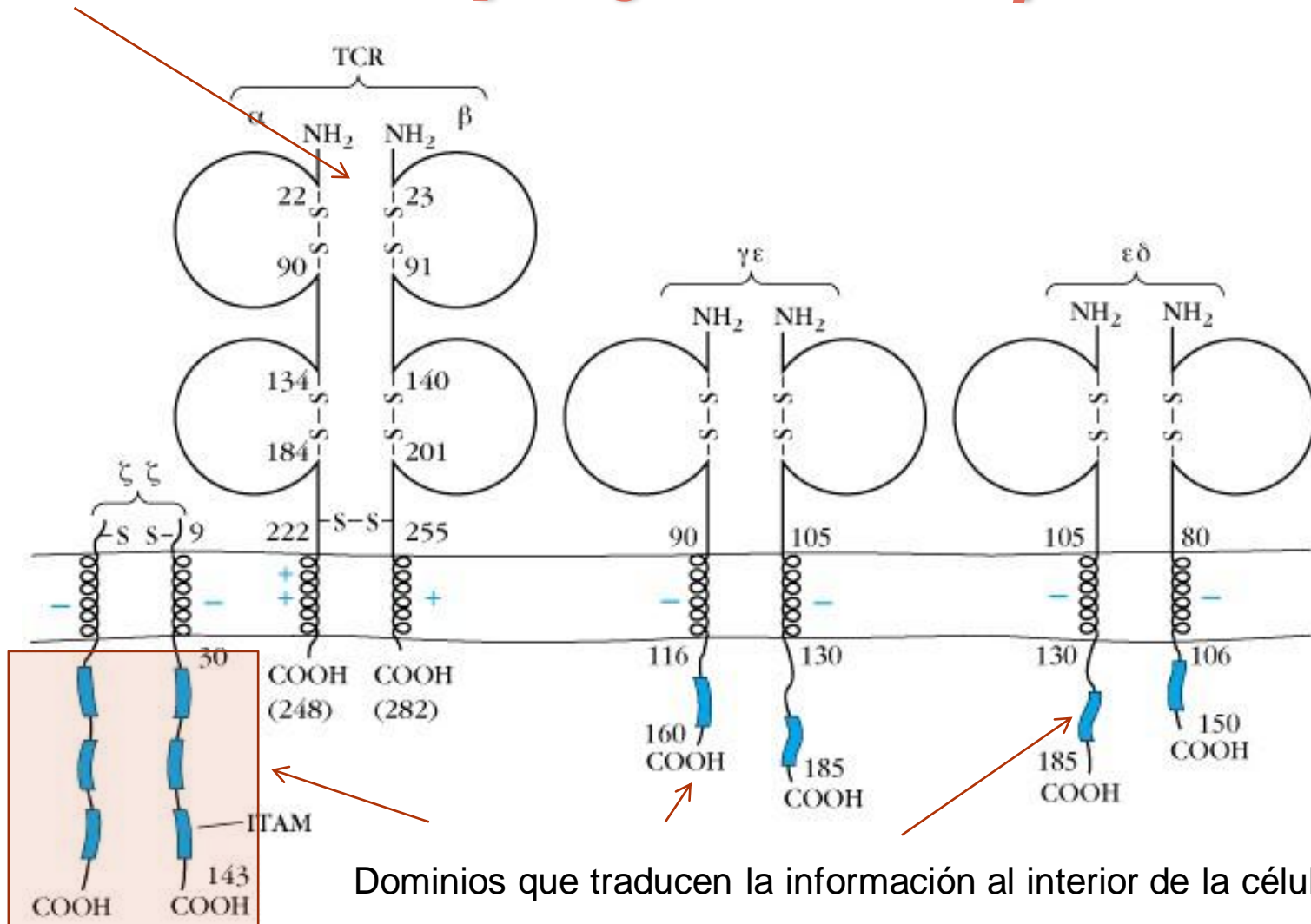
Complejo TCR $\alpha\beta$ -CD3



Sitio de
reconocimiento
de los péptidos
antigénicos

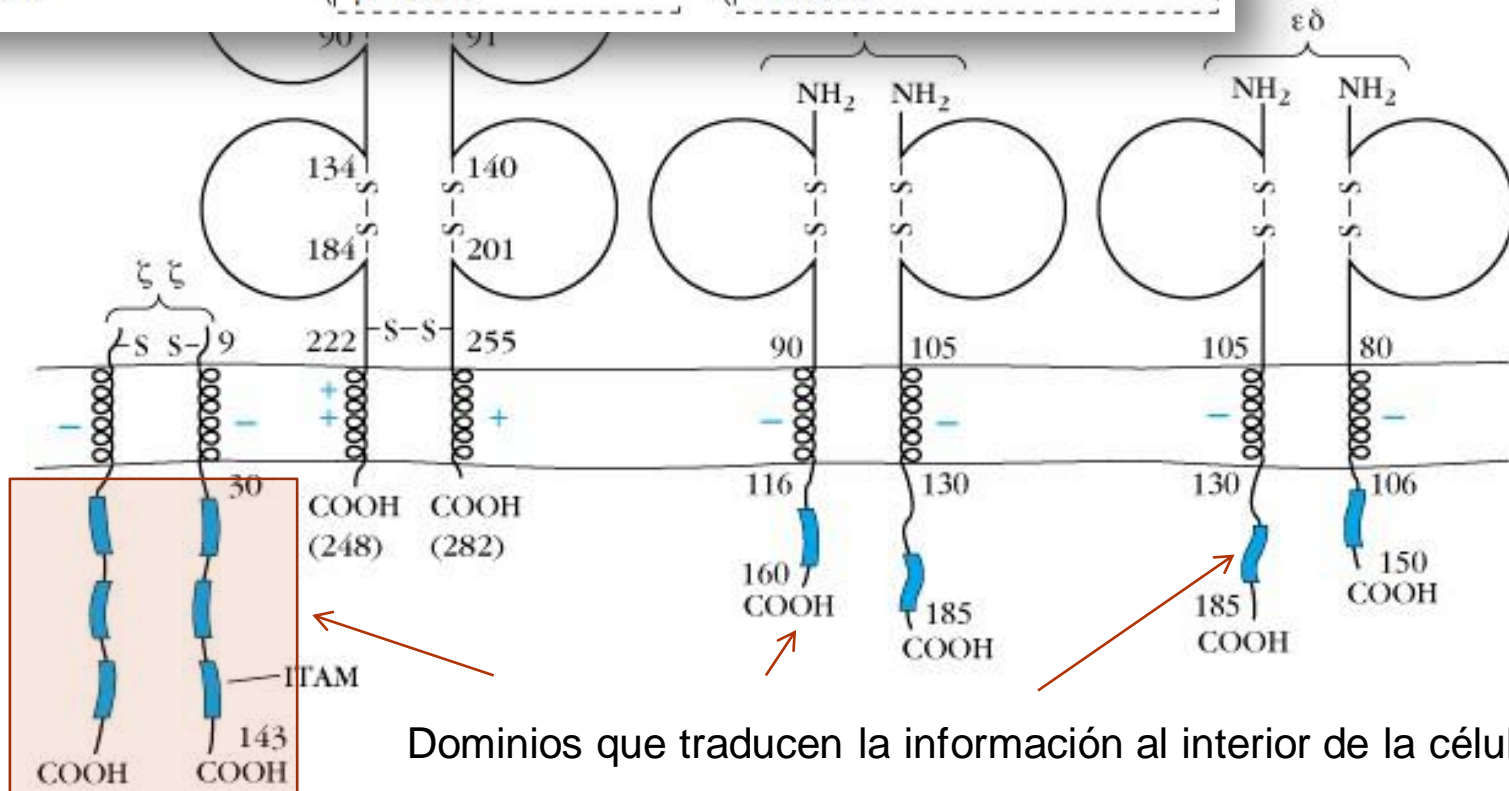
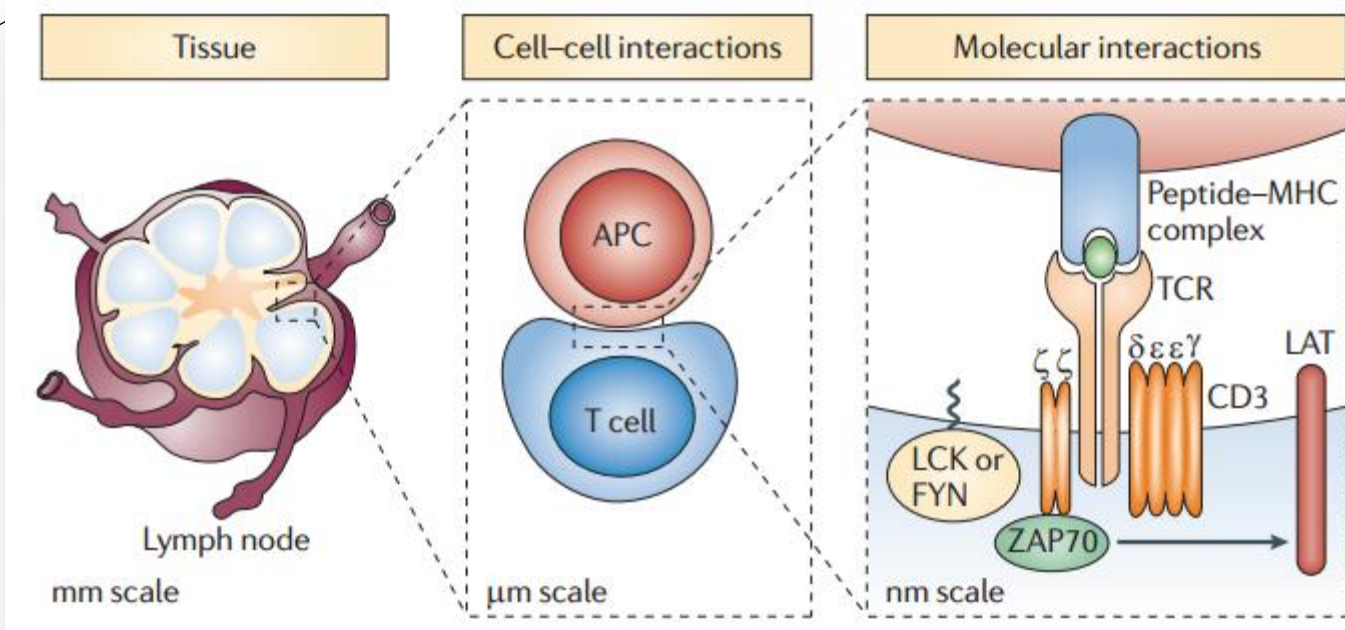
Activación de linfocitos T

Complejo TCR $\alpha\beta$ -CD3



Citos T -CD3

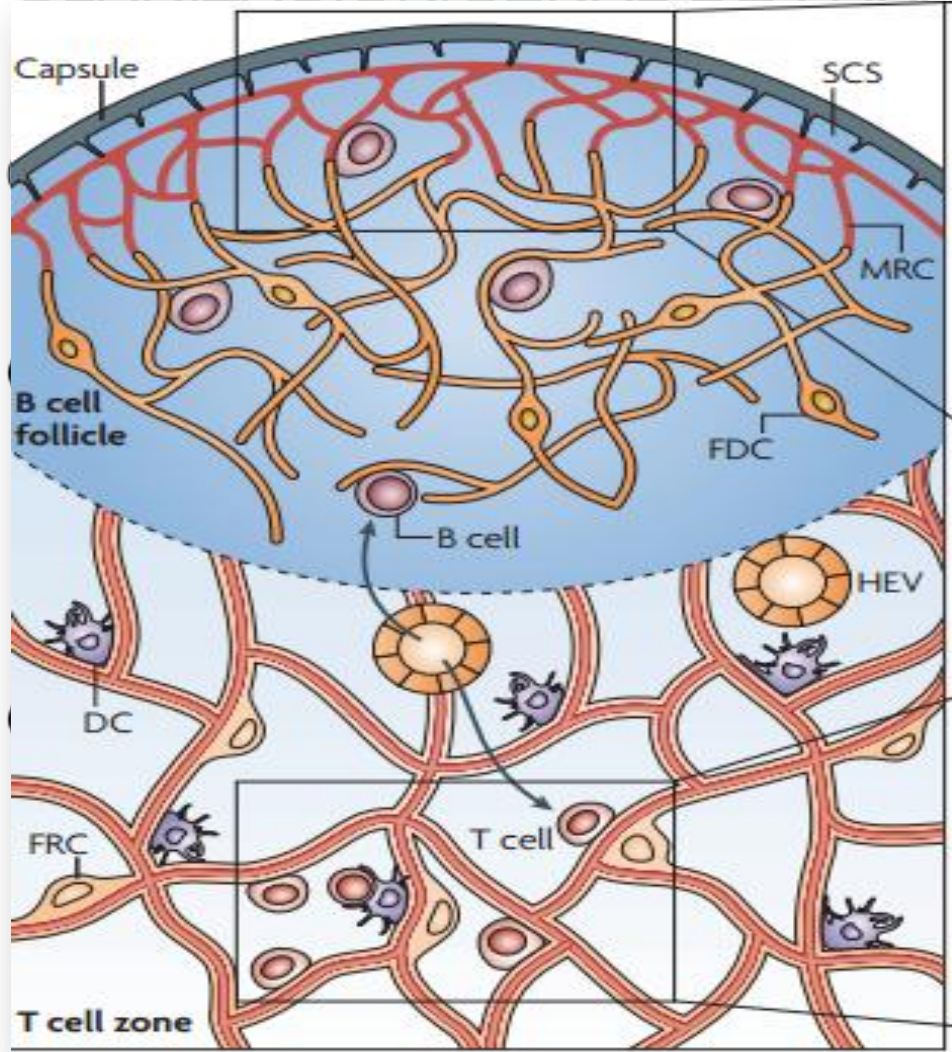
metabolismo de fosfoinositoles



Dominios que traducen la información al interior de la célula

Sinapsis inmunológica

POLARIZACIÓN/SEÑAL DE PARADA



APC

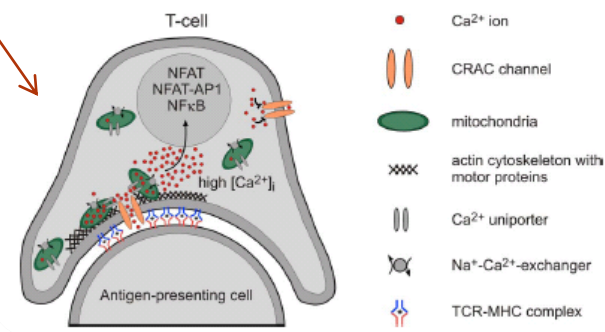
pSMAC

cSMAC

pSMAC

❖ Señal de parada:
activadas por el TCR y
compite con el gradiente
quimiotáctico (CCR7/CCL21)

❖ Activación del TCR:
Aumento sostenido de Ca^{++}
(30-60s), PTK (Src y Syk),
metabolismo de
fosfoinositoles., activacion
de canales de calcio (CRAC)

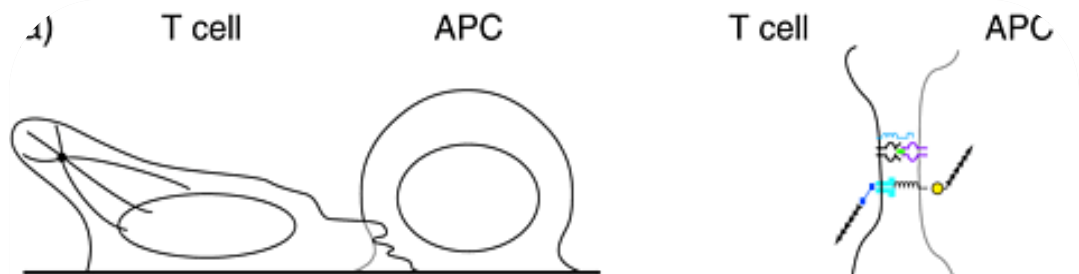


- Antigen
- MHC II
- LFA-1
- F-actin
- Ezrin
- TCR
- CD4
- ICAM-1
- Talin
- PKC-θ
- ICB
- CD4
- ICVW-1
- ICVW-1

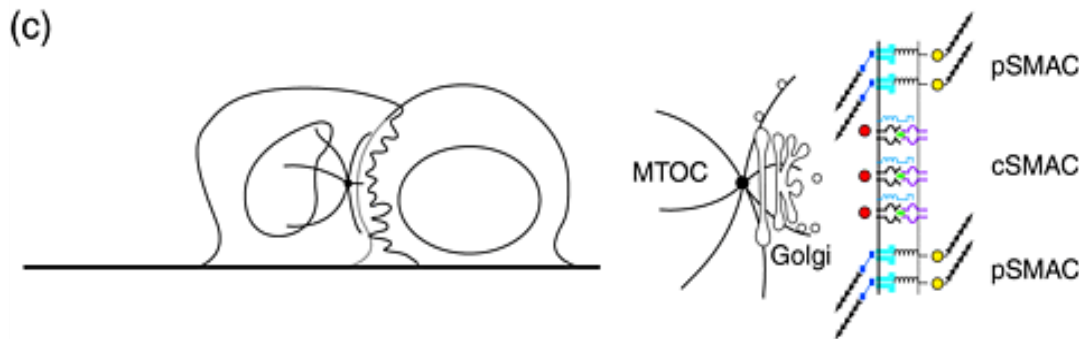
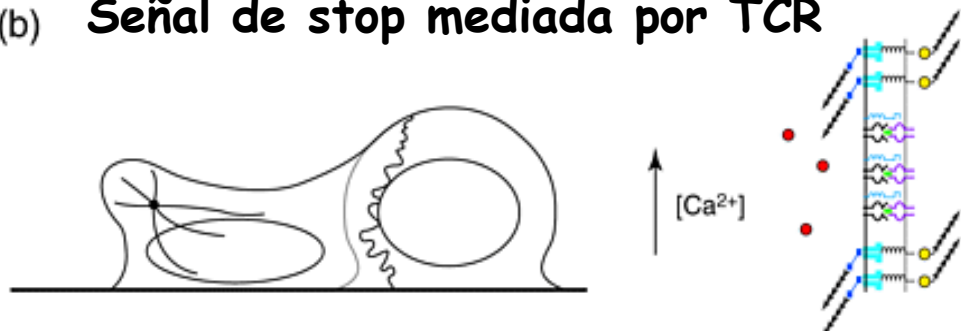
- Ca^{2+} ion
- CRAC channel
- mitochondria
- actin cytoskeleton with motor proteins
- Ca^{2+} uniporter
- Na^+-Ca^{2+} -exchanger
- TCR-MHC complex
- ICB-MHC complex

Sinapsis inmunológica

POLARIZACIÓN/SEÑAL DE PARADA



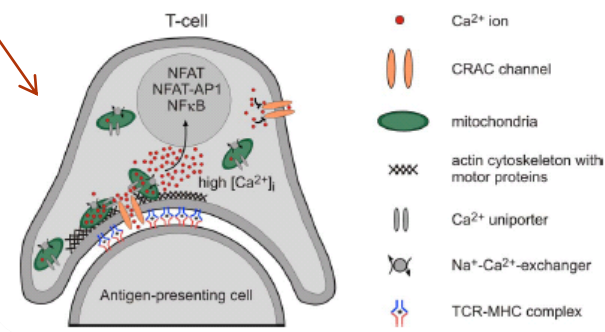
(b) Señal de stop mediada por TCR



- Antigen
- MHC II
- LFA-1
- F-actin
- TCR
- CD4
- ICAM-1
- Talin
- Ezrin
- PKC- θ
- ICAM-2
- CD80
- ICAM-3
- ICAM-4

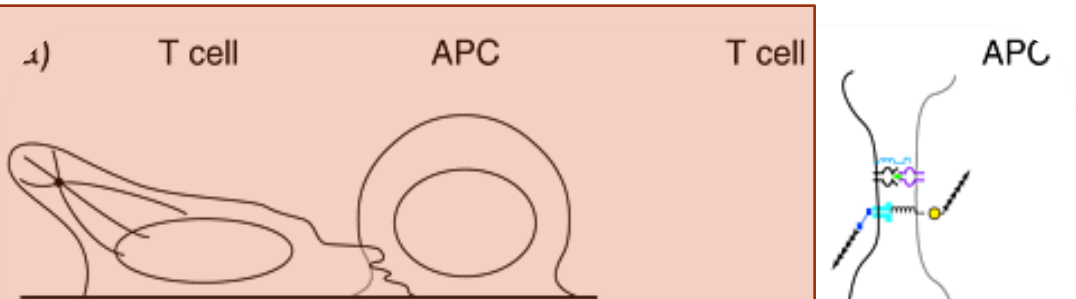
❖ Señal de parada: activadas por el TCR y compite con el gradiente quimiotáctico (CCR7/CCL21)

❖ Activación del TCR: Aumento sostenido de Ca^{++} (30-60s), PTK (Src y Syk), metabolismo de fosfoinositoles., activacion de canales de calcio (CRAC)

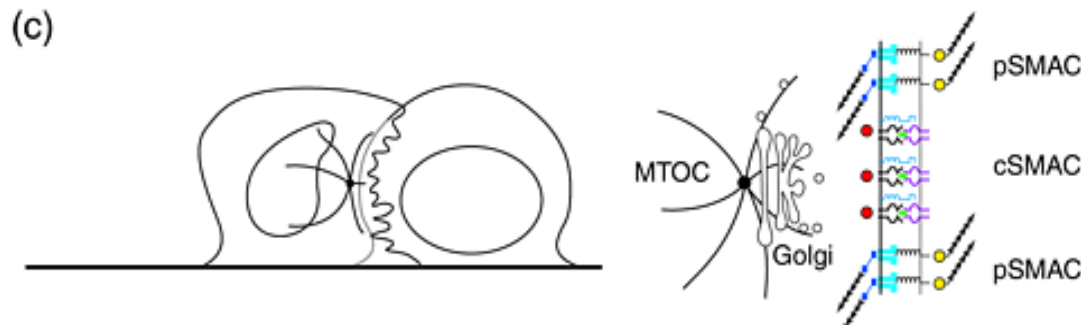
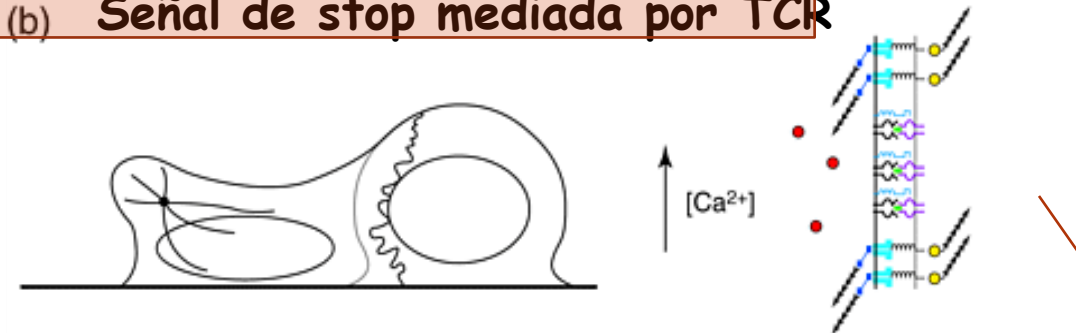


Sinapsis inmunológica

POLARIZACIÓN/SEÑAL DE PARADA



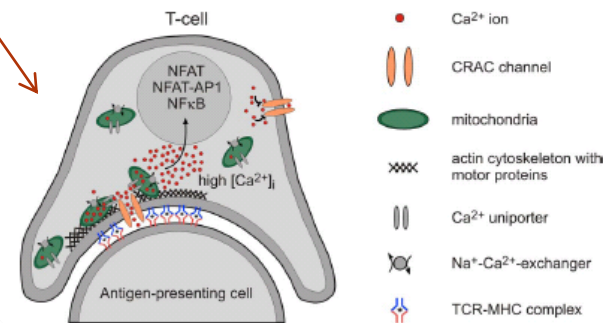
(b) Señal de stop mediada por TCR



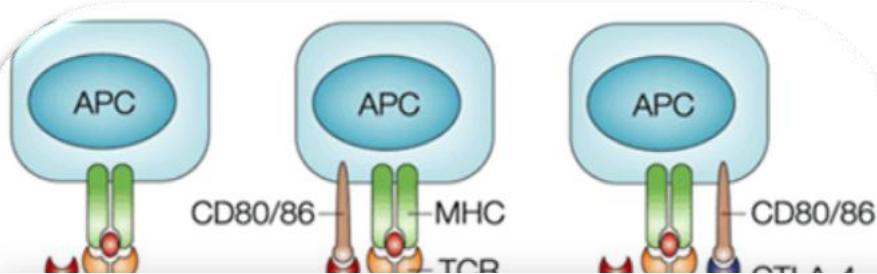
Antigen MHC II LFA-1 F-actin Ezrin
TCR CD4 ICAM-1 Talin PKC-θ
ICAM-1 ICAM-1 ICAM-1

❖ Señal de parada:
activadas por el TCR y
compite con el gradiente
quimiotáctico (CCR7/CCL21)

❖ Activación del TCR:
Aumento sostenido de Ca^{++}
(30-60s), PTK (Src y Syk),
metabolismo de
fosfoinositoles., activacion
de canales de calcio (CRAC)

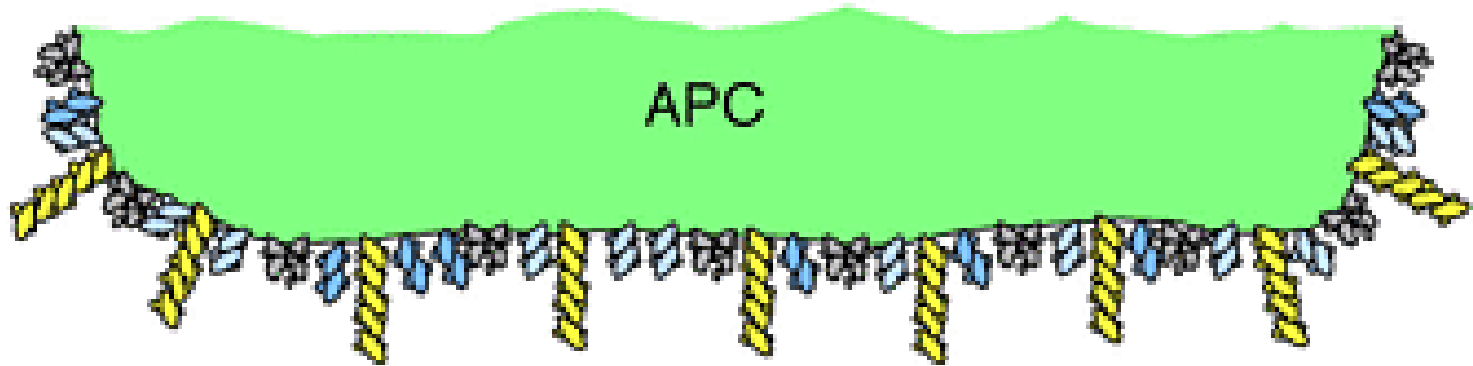


Ca^{2+} ion
CRAC channel
mitochondria
actin cytoskeleton with motor proteins
 Ca^{2+} uniporter
 Na^+-Ca^{2+} -exchanger
TCR-MHC complex
LFA-1-MHC complex

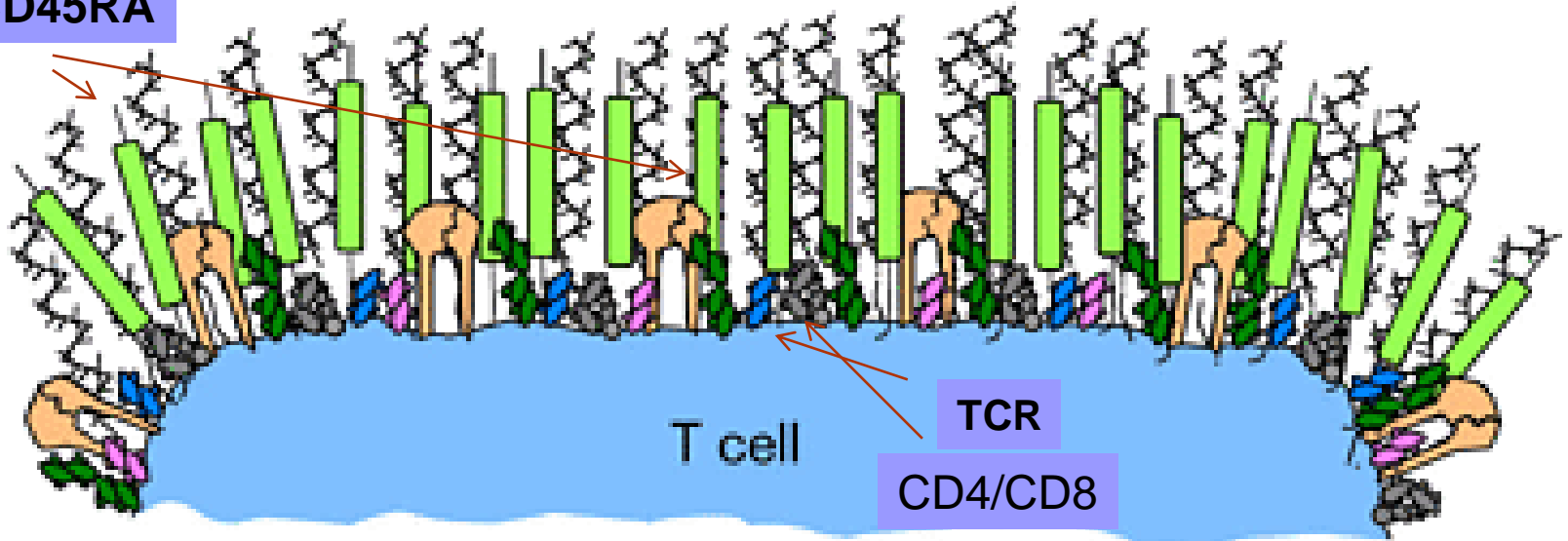


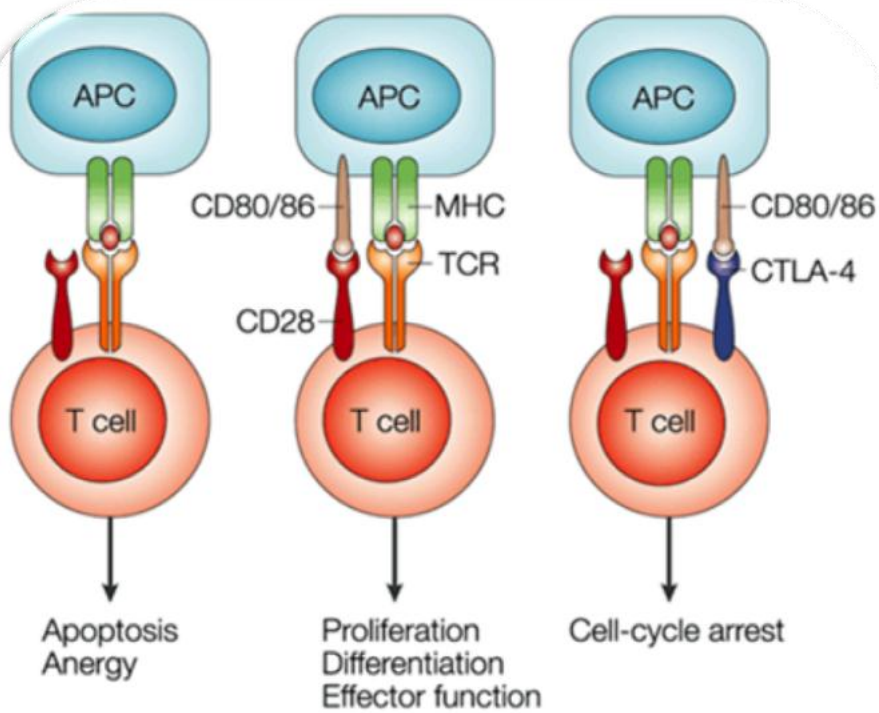
Activación del linfocito T

(a)



CD45RA

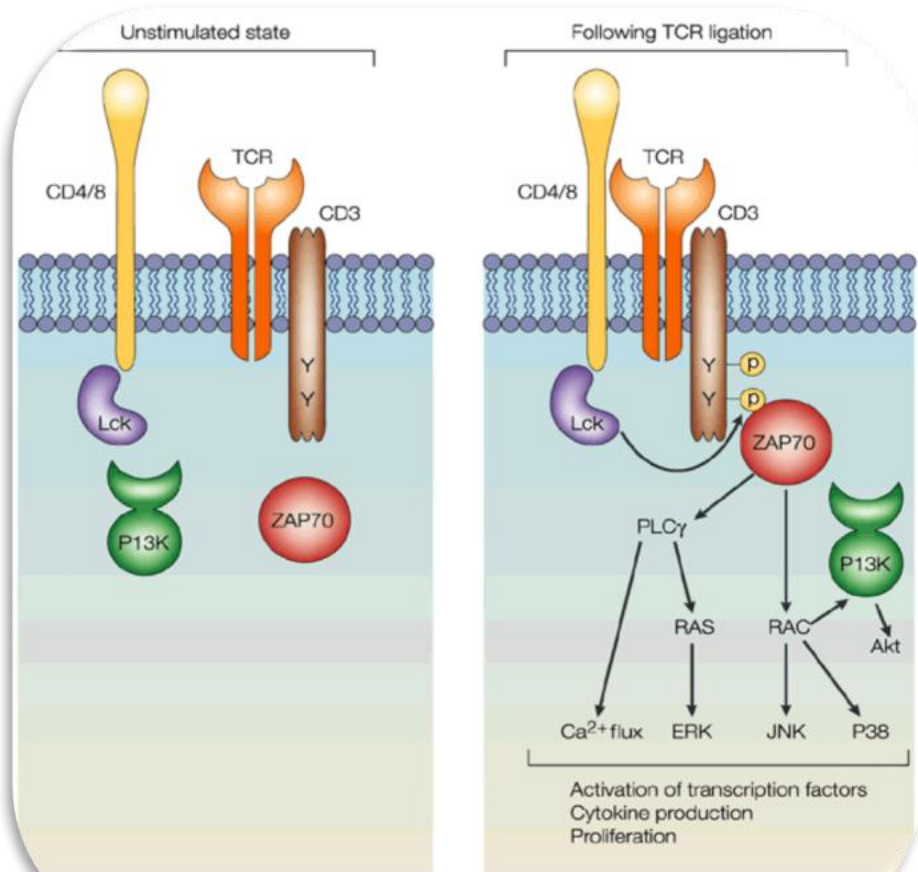




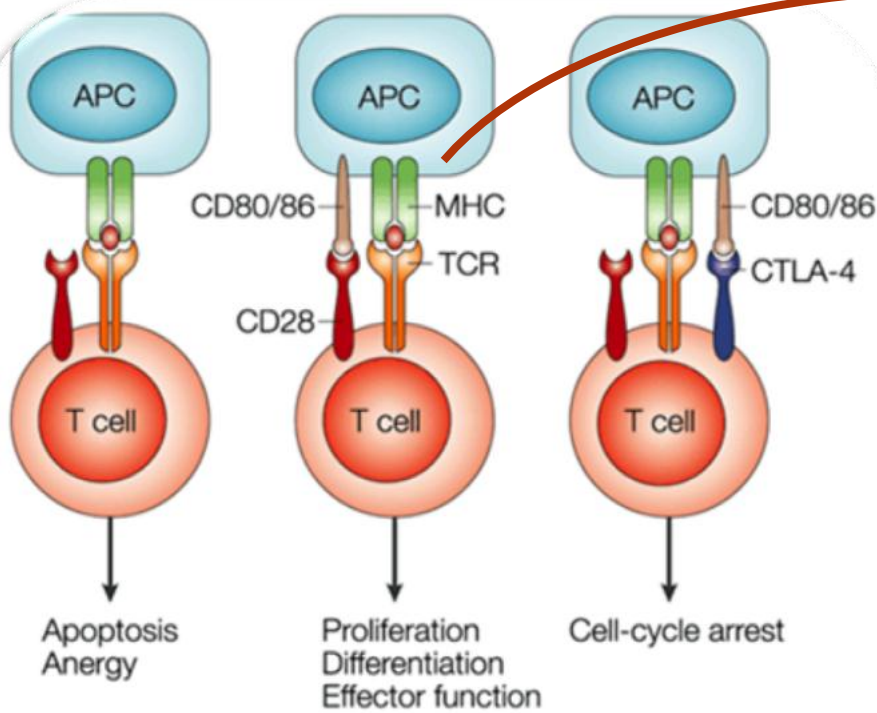
Nature Reviews | Immunology

Co-estimulación de T

Activación del linfocito T



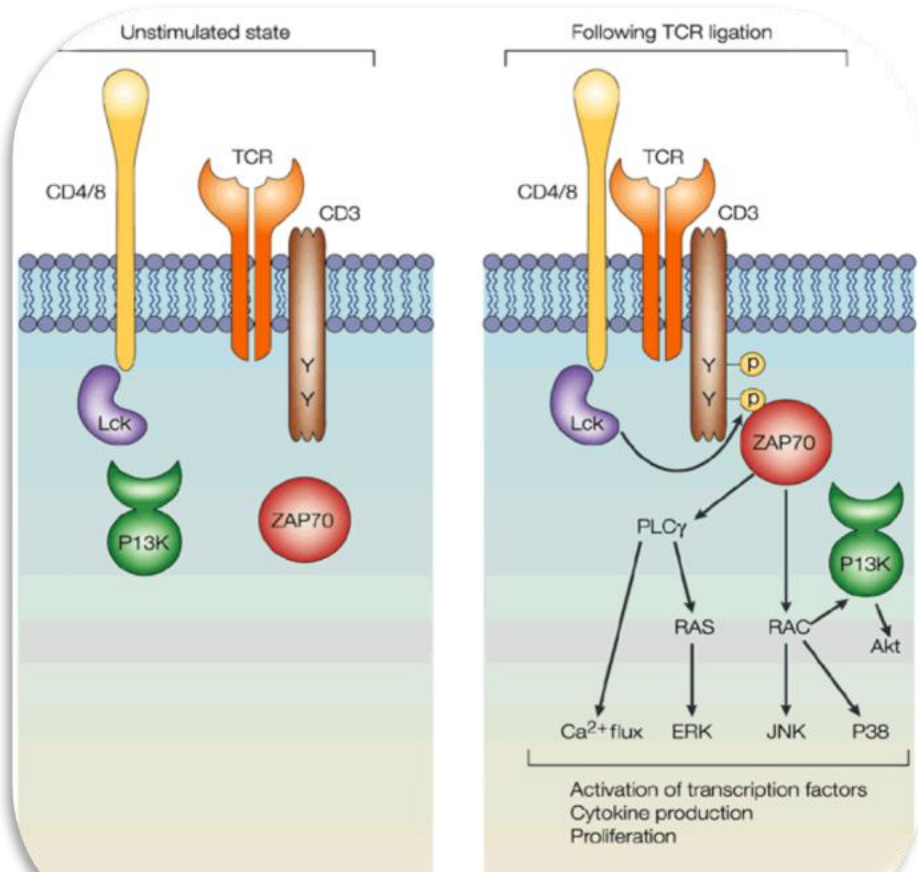
Nature Reviews | Immunology



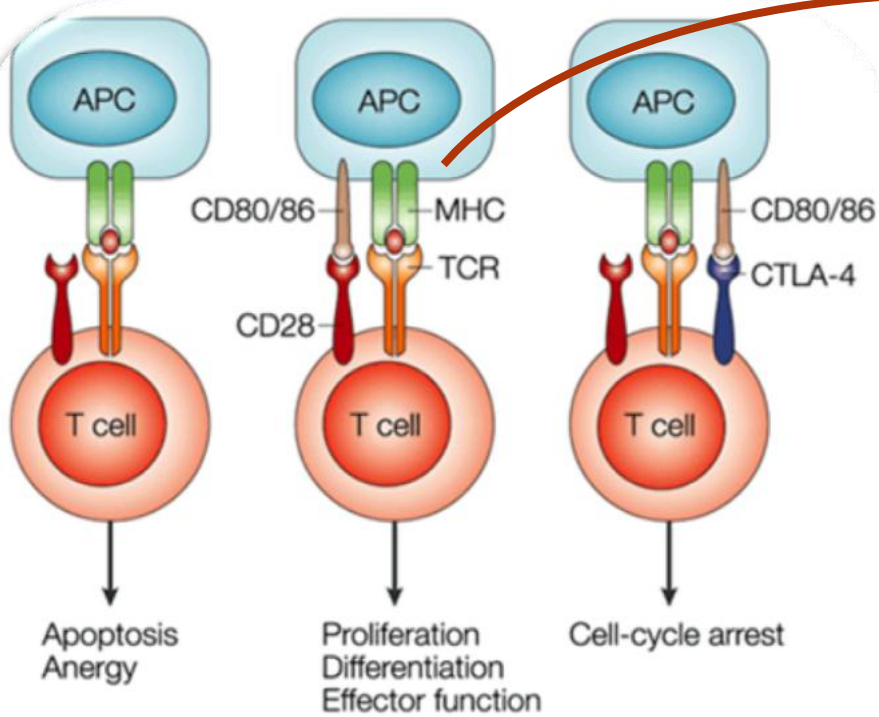
Nature Reviews | Immunology

Activación del linfocito T

Co-estimulación de T



Nature Reviews | Immunology

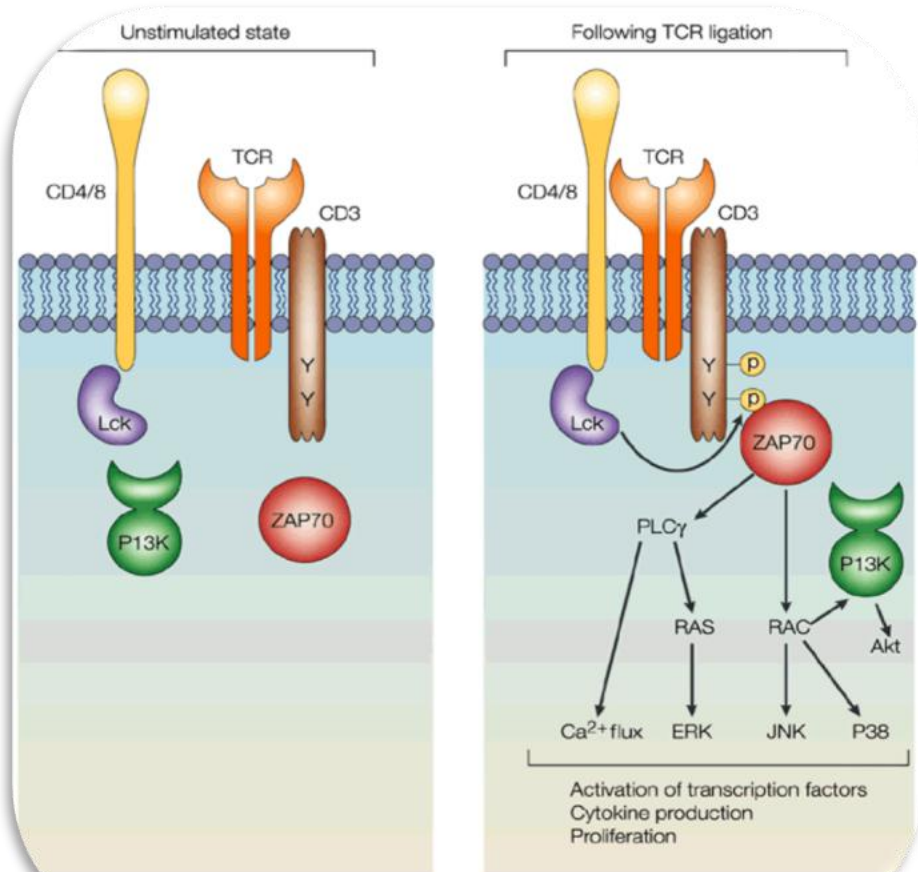


Nature Reviews | Immunology

Activación del linfocito T

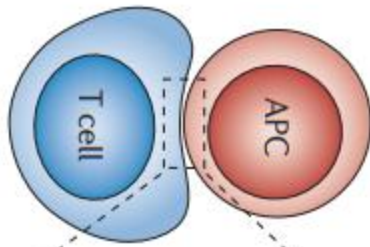
Co-estimulación de T

CD28 es clave para la activación de PI3K, que en conjunto con Lck y ZAP70, generan activación de linfocito T



Nature Reviews | Immunology

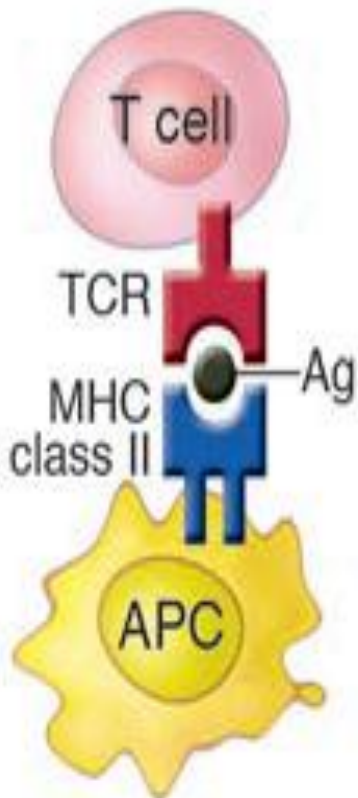
µm scale



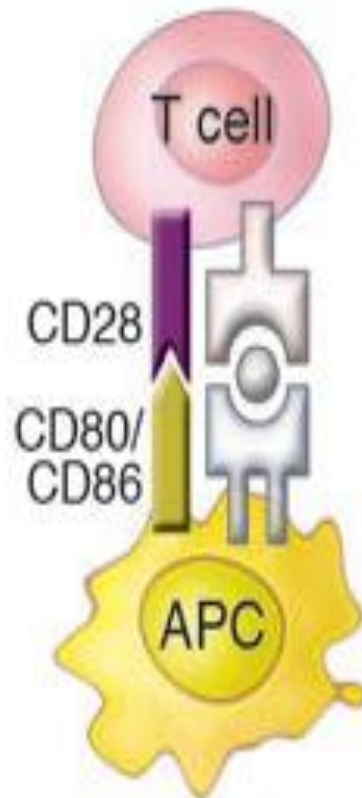
Cell-cell interactions

Activación del linfocito T

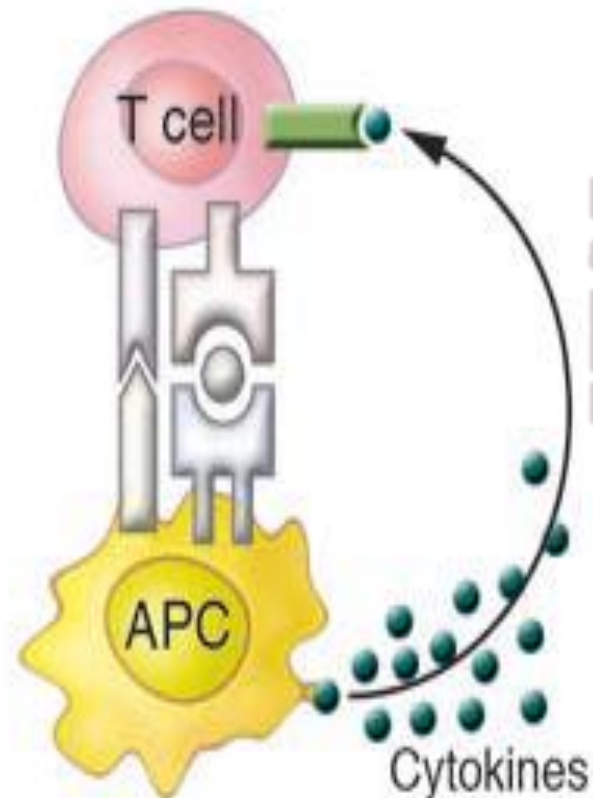
Signal 1



Signal 2

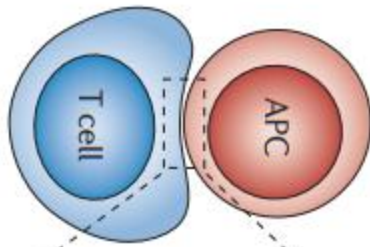


Signal 3



La señal 3, se asocia con la polarización de la respuesta inmune

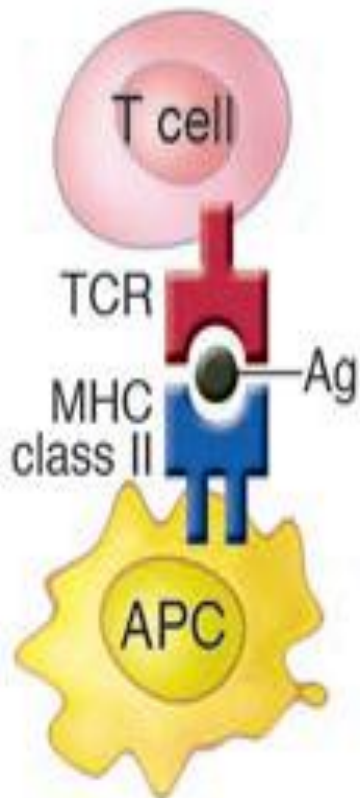
µm scale



Cell-cell interactions

Activación del linfocito T

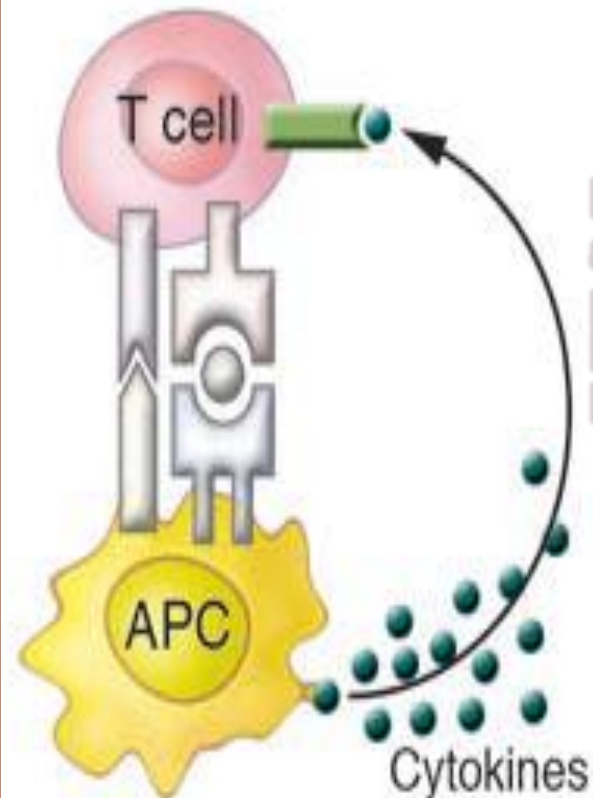
Signal 1



Signal 2



Signal 3



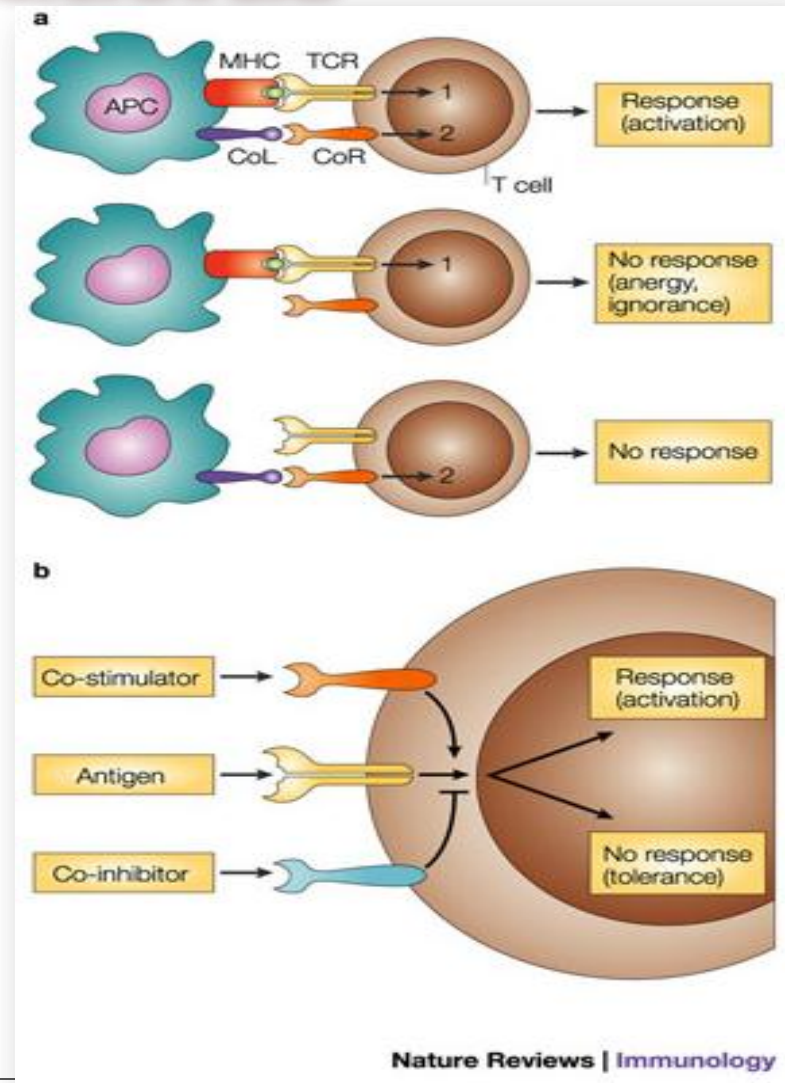
La señal 3, se asocia con la polarización de la respuesta inmune

Activación de linfocitos T

Moléculas accesorias/co-estimuladoras

Contribuyen en la traducción de señales en las células T

Determinan diferentes fases de maduración de las células T

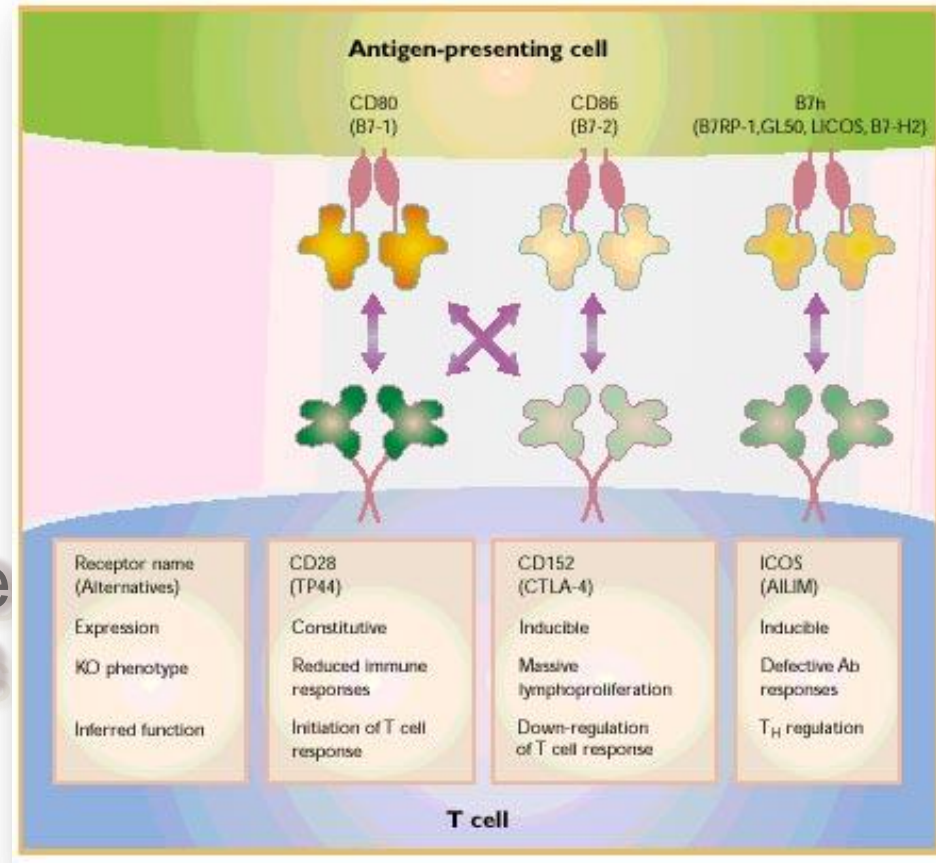


Activación de linfocitos T

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, formación

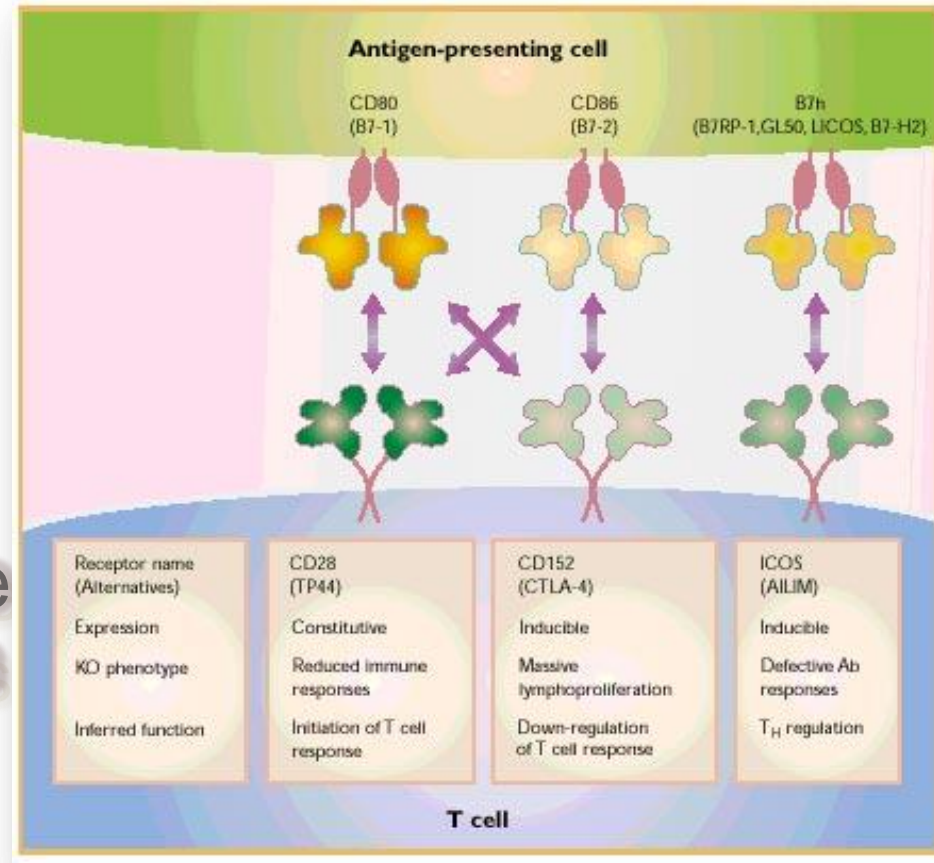


Activación de linfocitos T

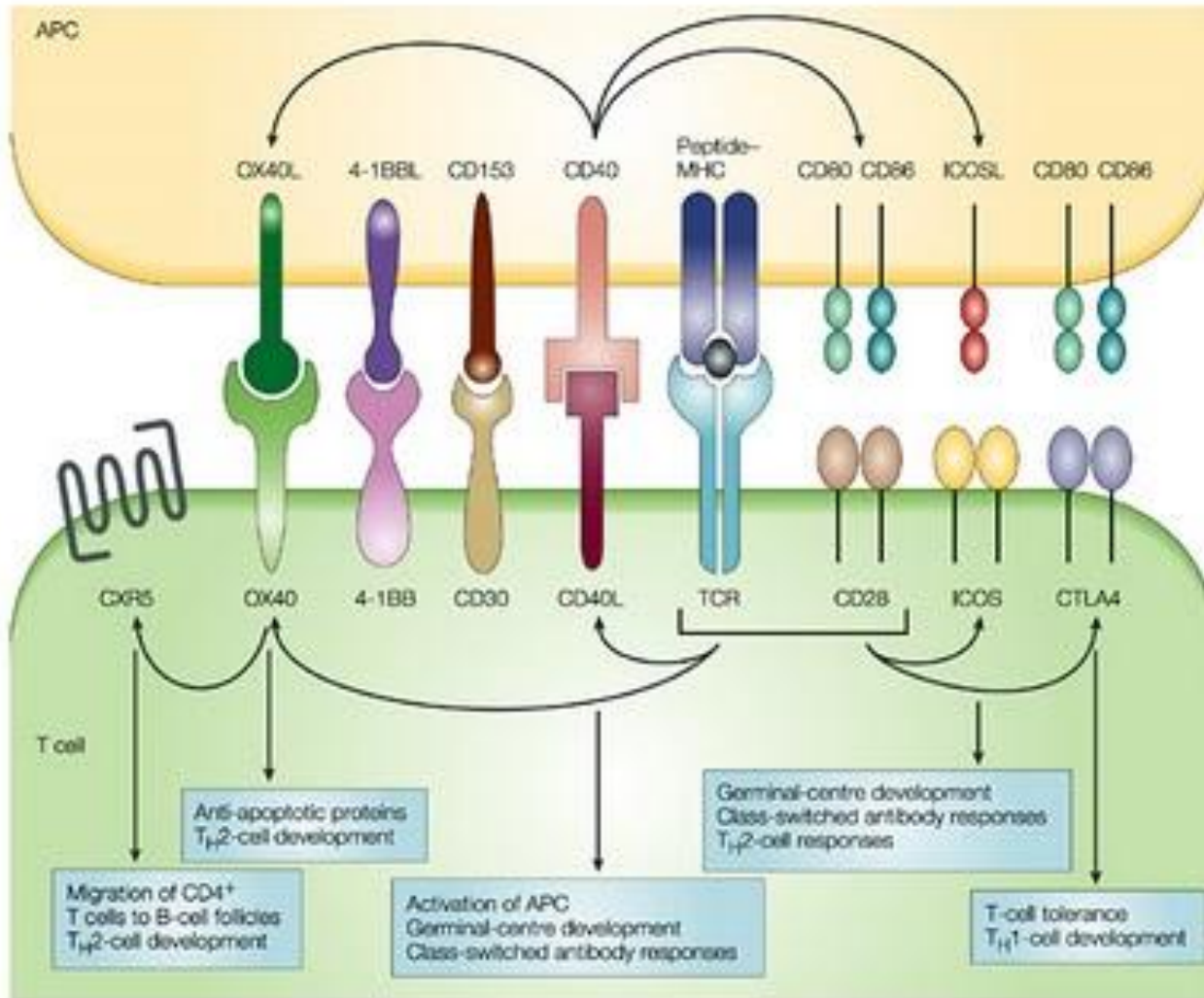
Moléculas coestimuladoras

Sus ligandos pueden estar en las APC, células blanco, endotelio vascular y matriz extracelular
No son polimórficas ni variables

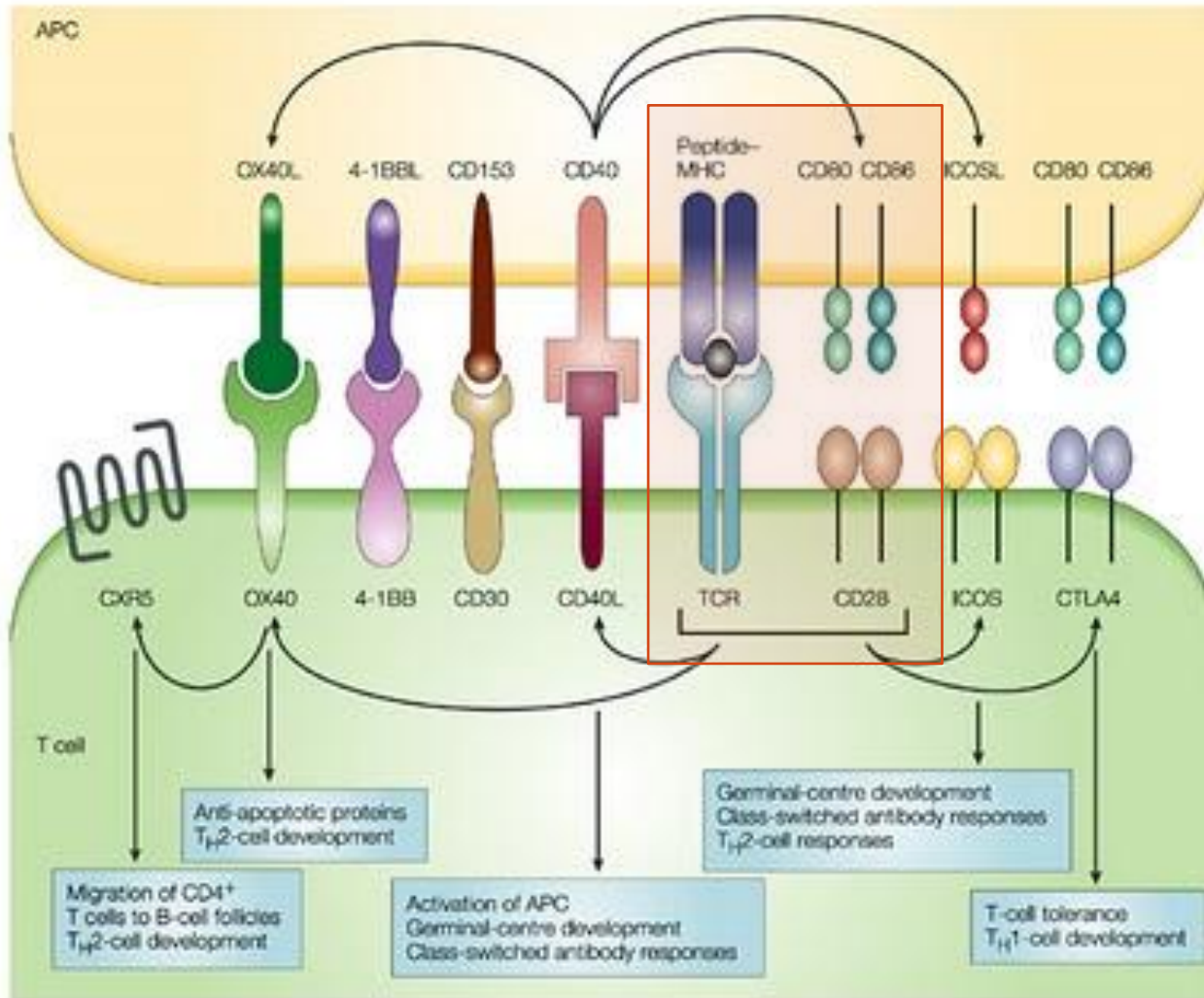
Incrementan la fuerza de unión entre las células T y las APC y la eficacia de la presentación antigénica, formación



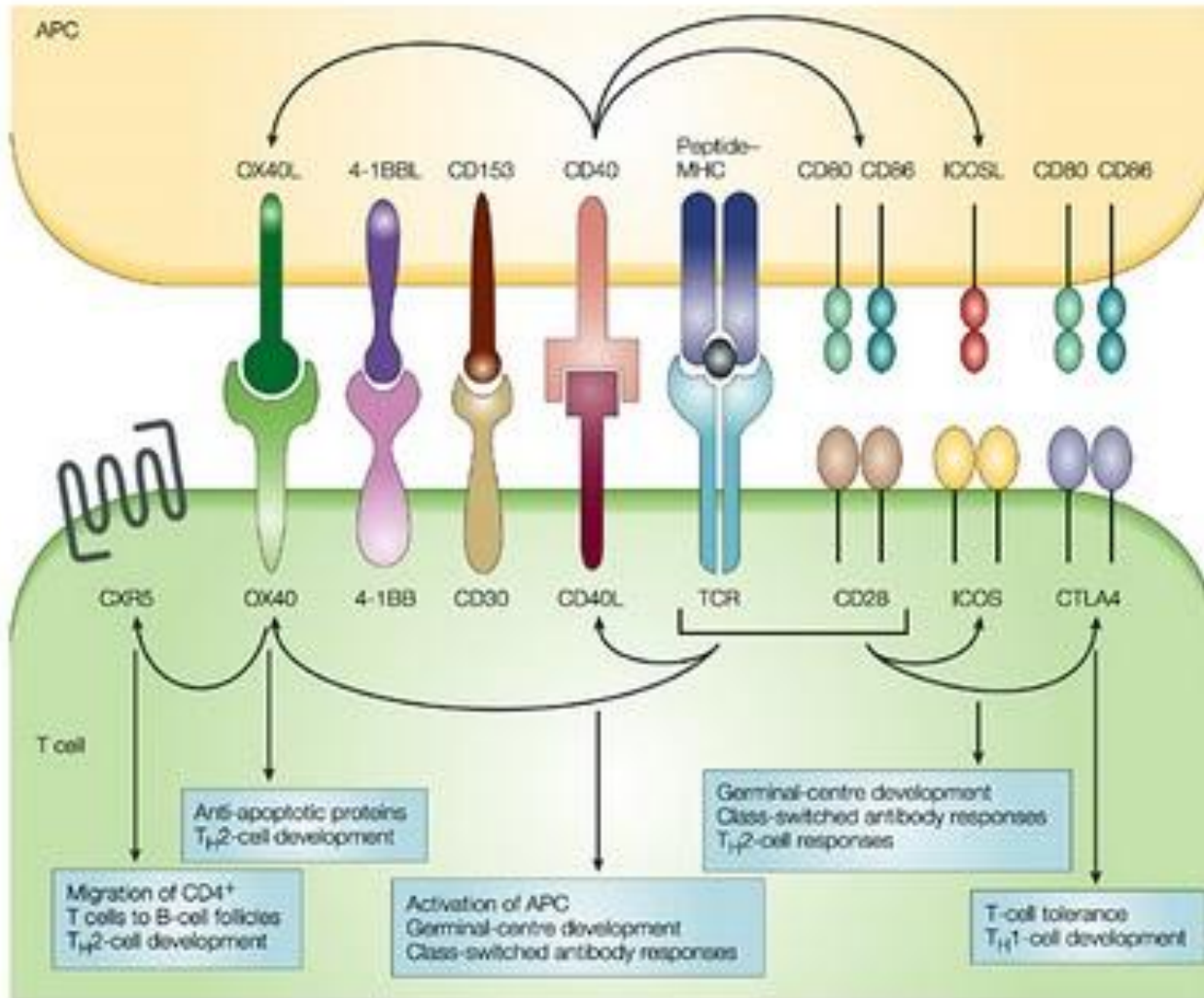
Co-estimulación en la activación del linfocito T



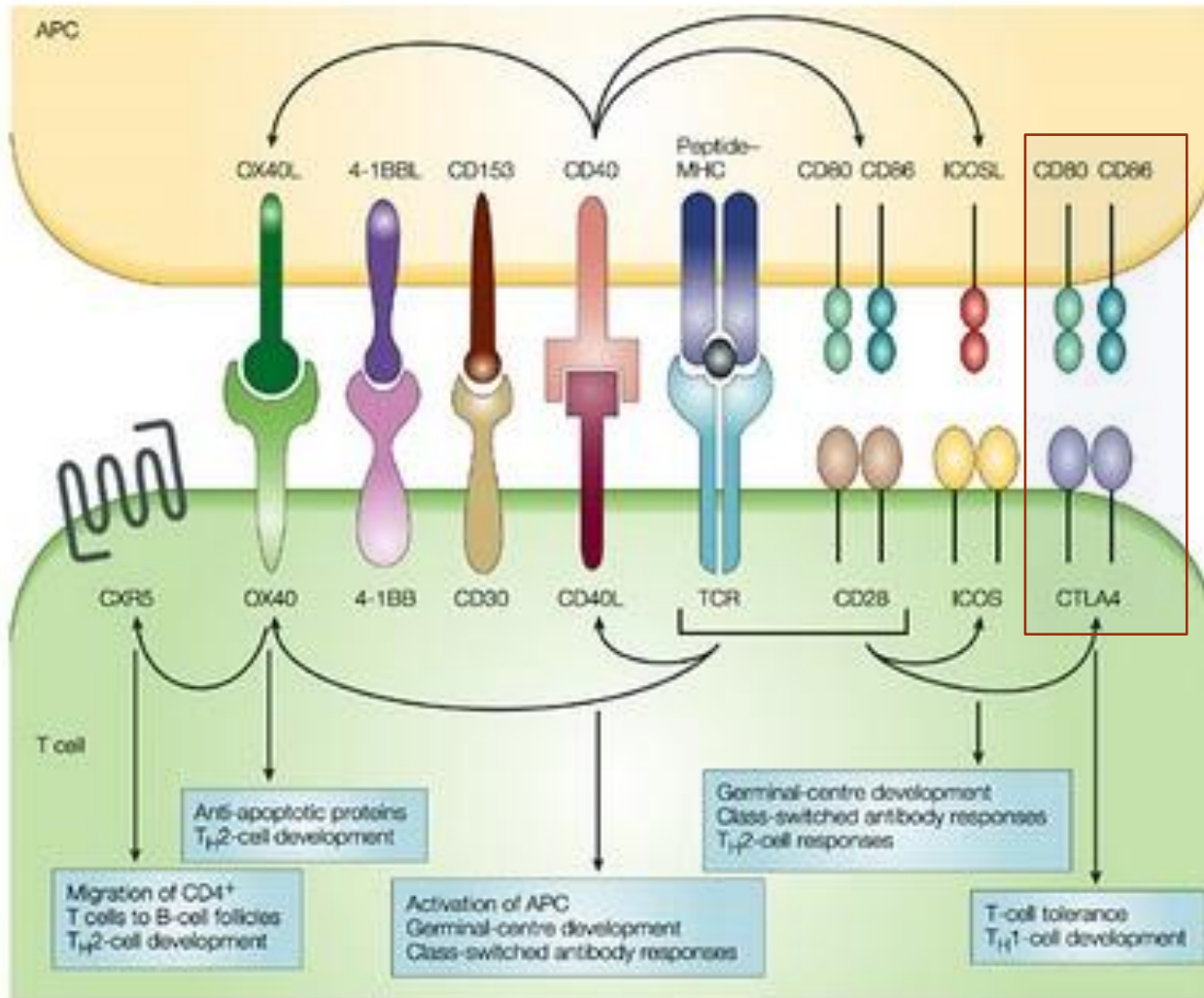
Co-estimulación en la activación del linfocito T



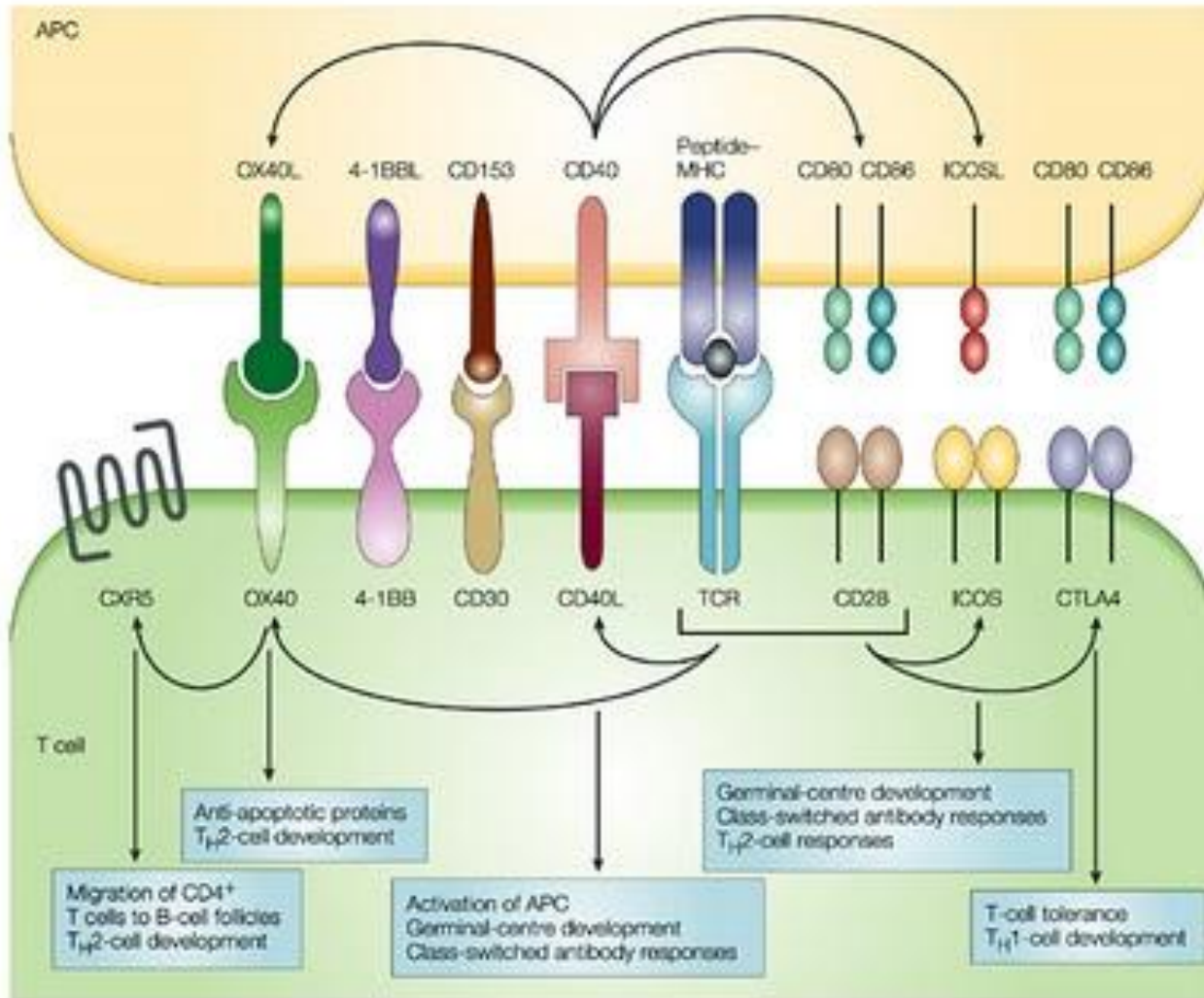
Co-estimulación en la activación del linfocito T



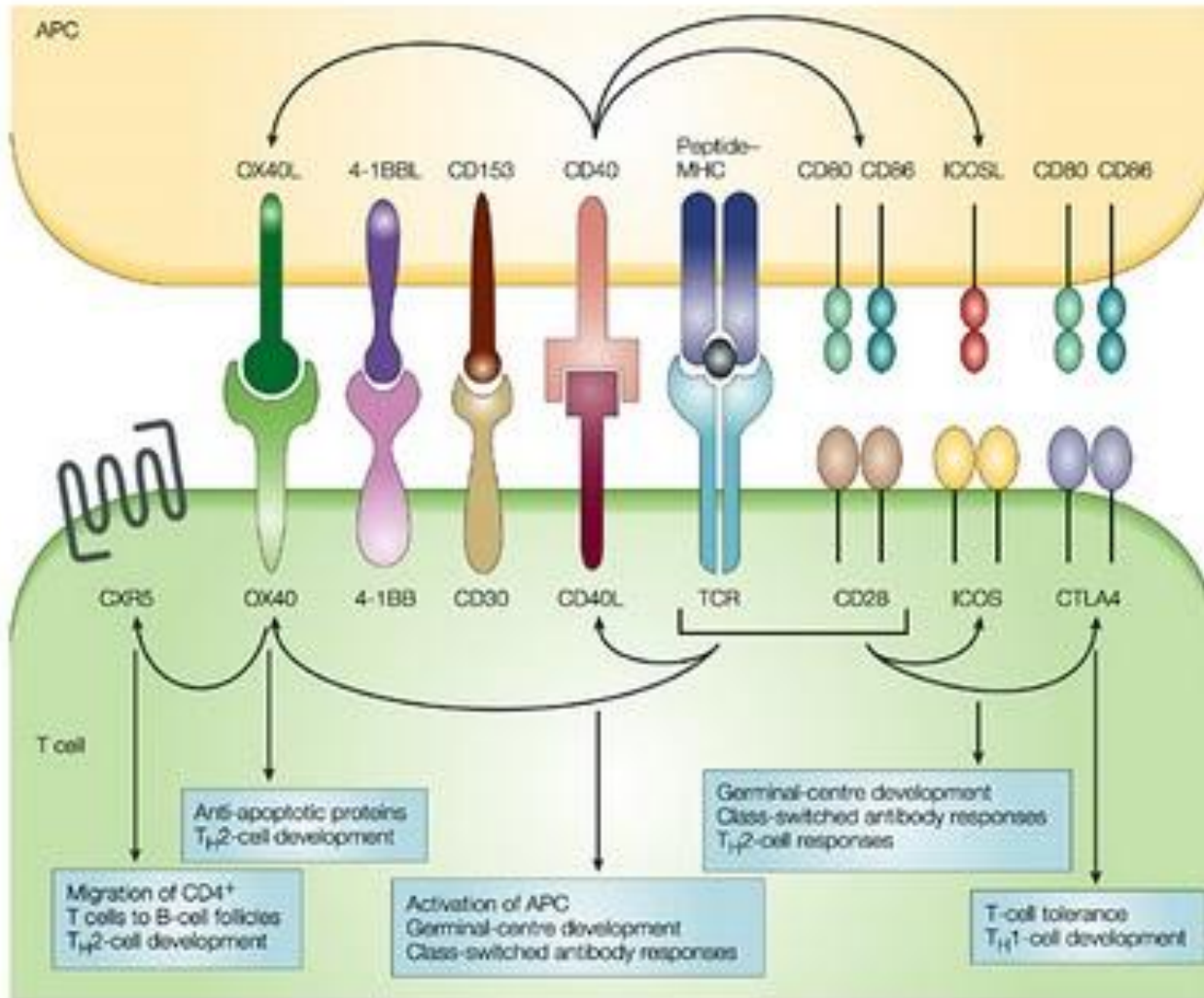
Co-estimulación en la activación del linfocito T



Co-estimulación en la activación del linfocito T

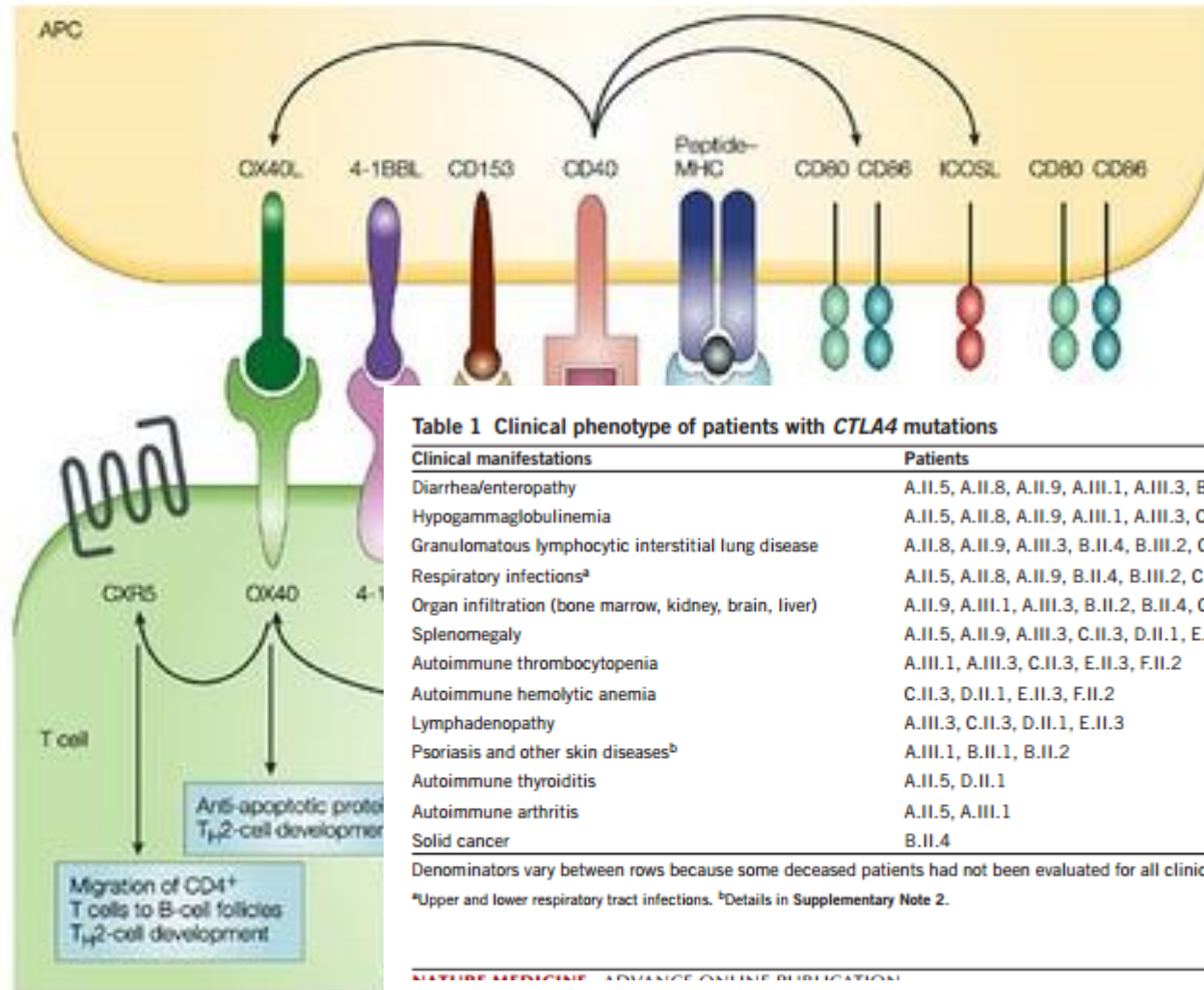


Co-estimulación en la activación del linfocito T



CD28 es una señal positiva, es constitutiva
CTLA-4, se expresa 48h post estímulo, señal negativa

Co-estimulación en la activación del linfocito T



CD28 es una
señal positiva,
co-estimuladora

Table 1 Clinical phenotype of patients with *CTLA4* mutations

Clinical manifestations	Patients	Frequency
Diarrhea/enteropathy	A.II.5, A.II.8, A.II.9, A.III.1, A.III.3, B.II.1, B.II.2, B.II.4, C.II.4, E.II.3, F.II.2	11/14 (78%)
Hypogammaglobulinemia	A.II.5, A.II.8, A.II.9, A.III.1, A.III.3, C.II.3, B.III.2, D.II.1, E.II.3, F.II.2	10/13 (76%)
Granulomatous lymphocytic interstitial lung disease	A.II.8, A.II.9, A.III.3, B.II.4, B.III.2, C.II.3, D.II.1, E.II.3	8/12 (66%)
Respiratory infections ^a	A.II.5, A.II.8, A.II.9, B.II.4, B.III.2, C.II.3, E.II.3, F.II.2	8/14 (57%)
Organ infiltration (bone marrow, kidney, brain, liver)	A.II.9, A.III.1, A.III.3, B.II.2, B.II.4, C.II.3, D.II.1	7/14 (50%)
Splenomegaly	A.II.5, A.II.9, A.III.3, C.II.3, D.II.1, E.II.3	6/12 (50%)
Autoimmune thrombocytopenia	A.III.1, A.III.3, C.II.3, E.II.3, F.II.2	5/14 (35%)
Autoimmune hemolytic anemia	C.II.3, D.II.1, E.II.3, F.II.2	4/14 (28%)
Lymphadenopathy	A.III.3, C.II.3, D.II.1, E.II.3	4/14 (28%)
Psoriasis and other skin diseases ^b	A.III.1, B.II.1, B.II.2	3/14 (21%)
Autoimmune thyroiditis	A.II.5, D.II.1	2/13 (15%)
Autoimmune arthritis	A.II.5, A.III.1	2/14 (14%)
Solid cancer	B.II.4	1/14 (7%)

Denominators vary between rows because some deceased patients had not been evaluated for all clinical manifestations. Details are shown in **Supplementary Table 1**.

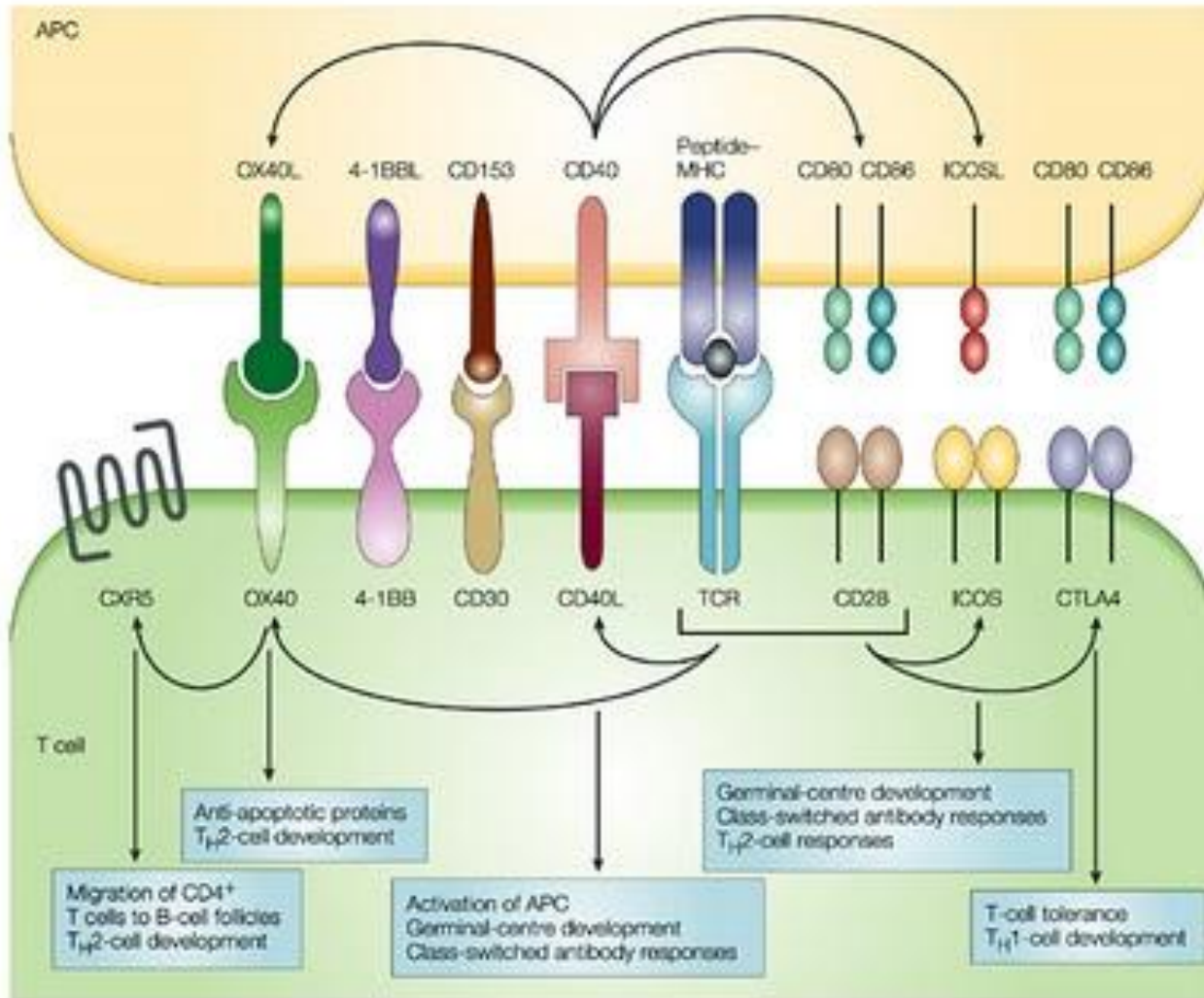
^aUpper and lower respiratory tract infections. ^bDetails in **Supplementary Note 2**.

NATURE MEDICINE | ADVANCE ONLINE PUBLICATION

Nat Med. 2014 Dec;20(12):1410-6. doi: [10.1038/nm.3746](https://doi.org/10.1038/nm.3746). Epub 2014 Oct 20.

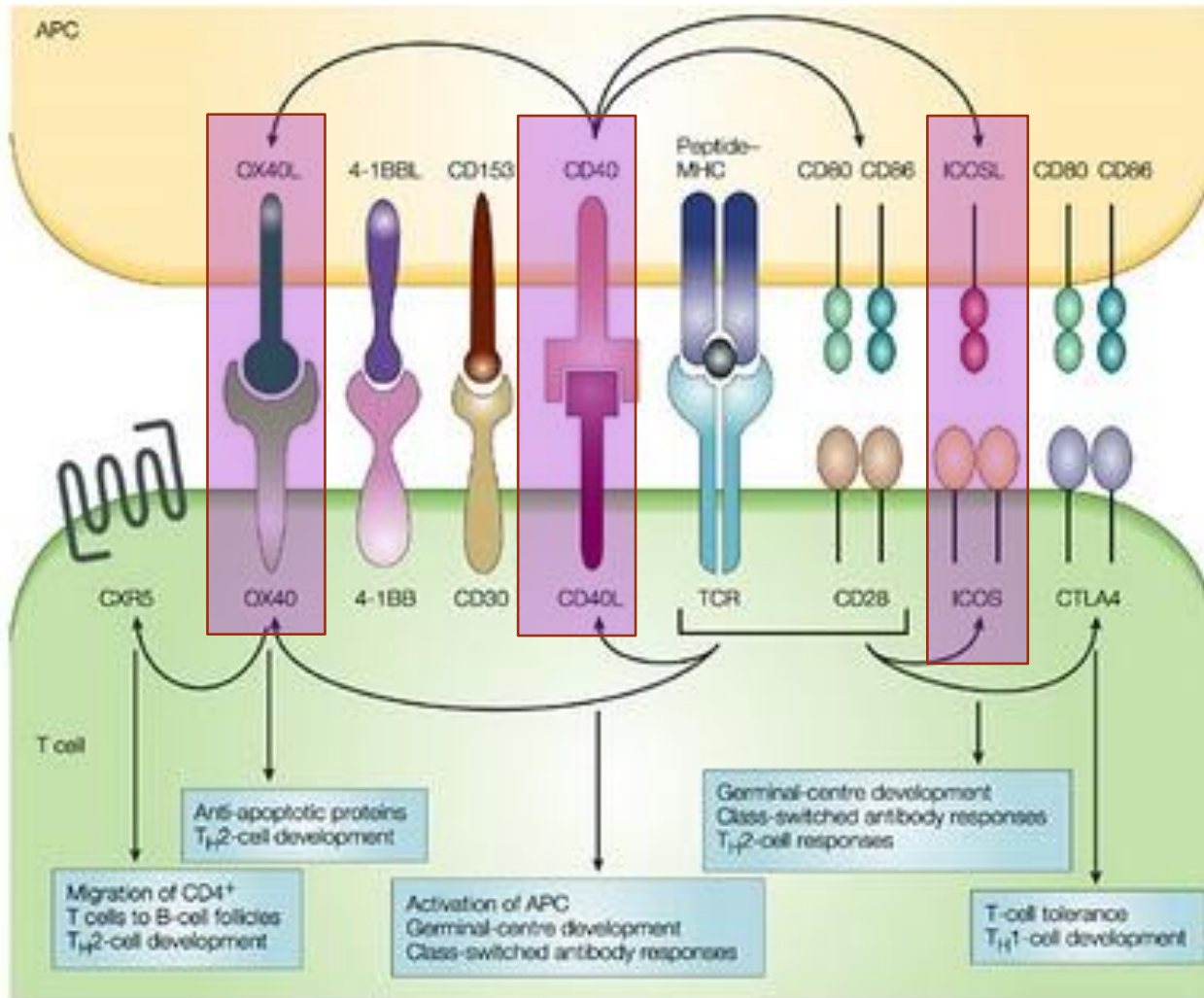
Autosomal dominant immune dysregulation syndrome in humans with *CTLA4* mutations.

Co-estimulación en la activación del linfocito T



CD28 es una señal positiva, es constitutiva
CTLA-4, se expresa 48h post estímulo, señal negativa

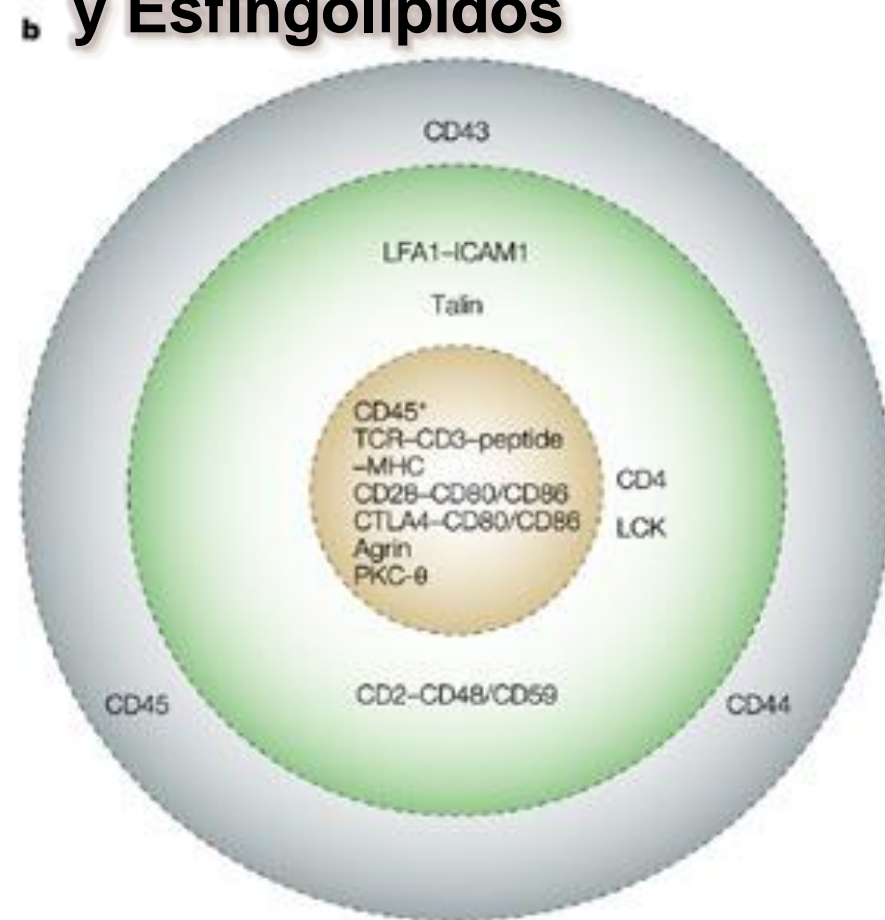
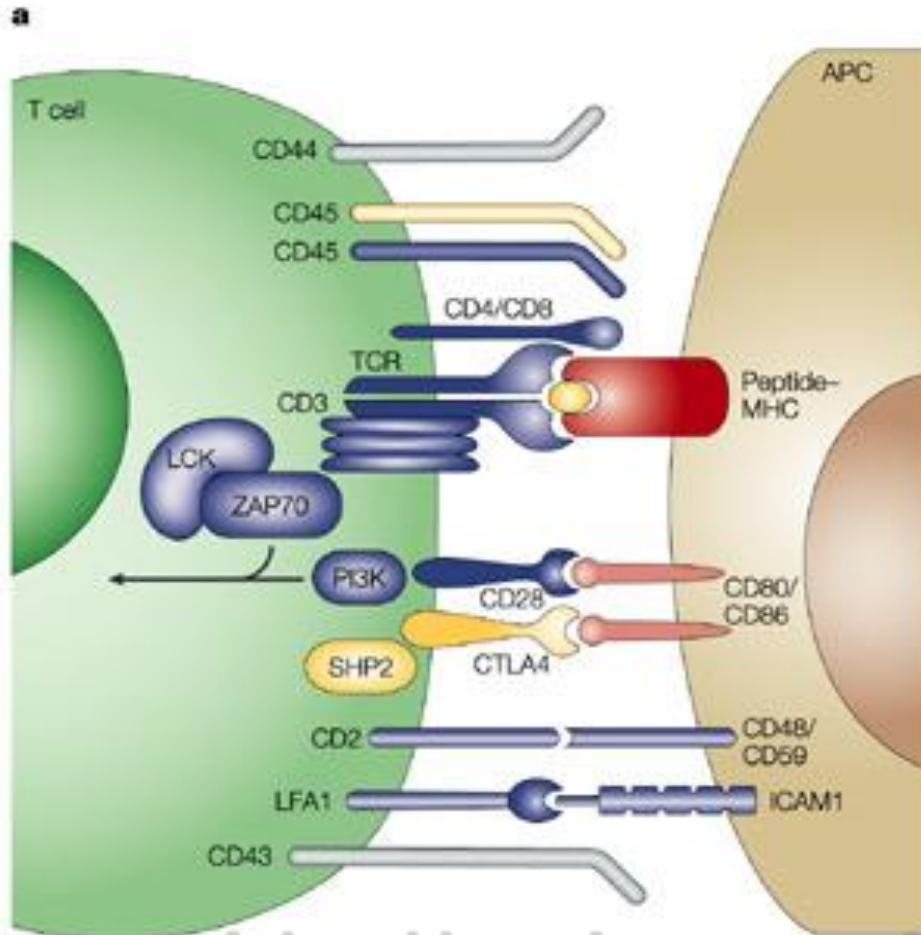
Co-estimulación en la activación del linfocito T



CD28 es una señal positiva, es constitutiva
CTLA-4, se expresa 48h post estímulo, señal negativa

Sinapsis inmune

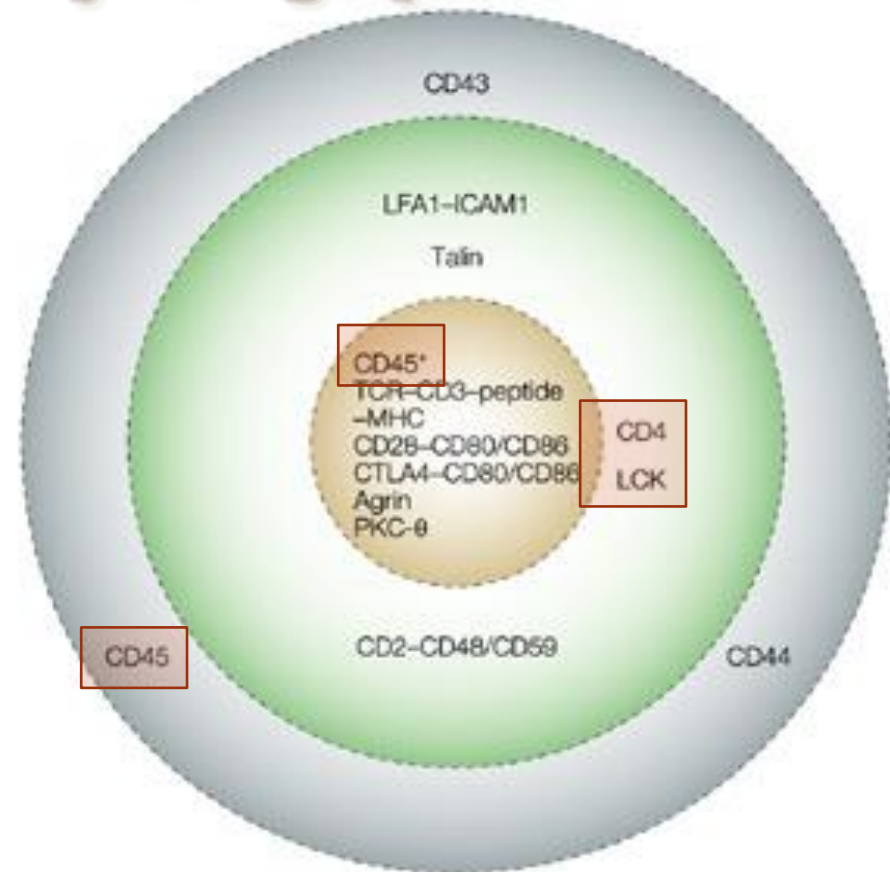
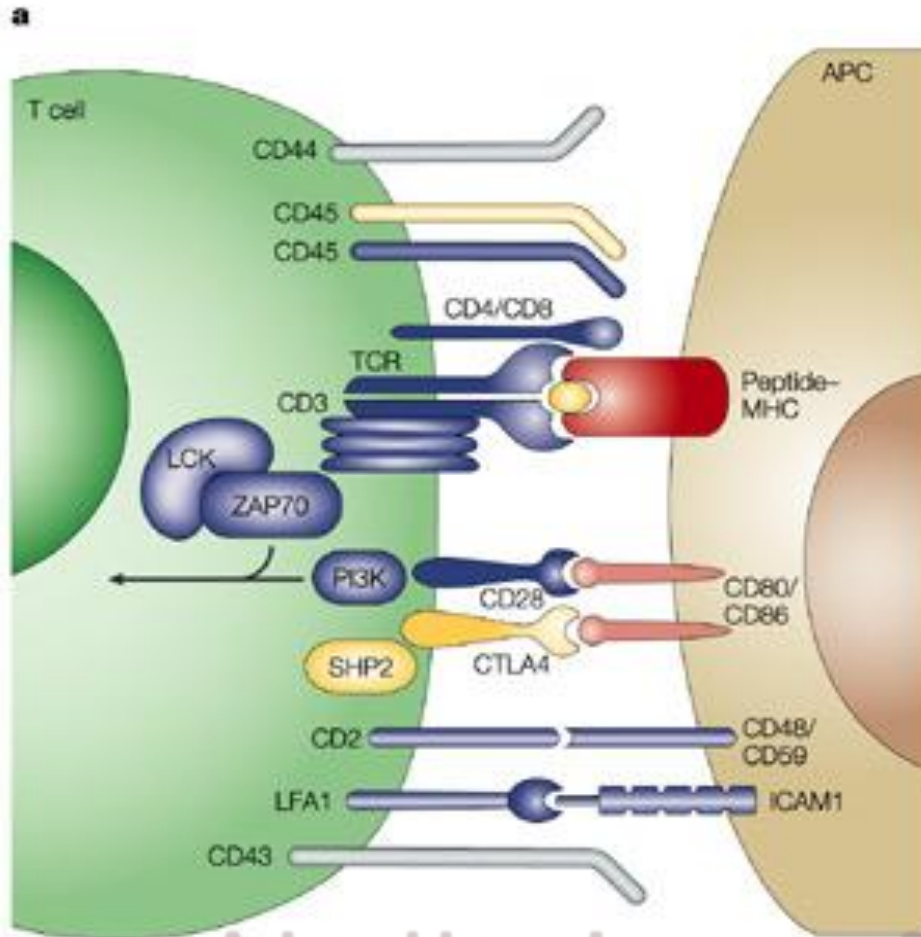
Rafts:
microdominios
Lipídicos de
colesterol
y Esfingolípidos



Ambas células pueden permanecer 24-48h en contacto estrecho

Sinapsis inmune

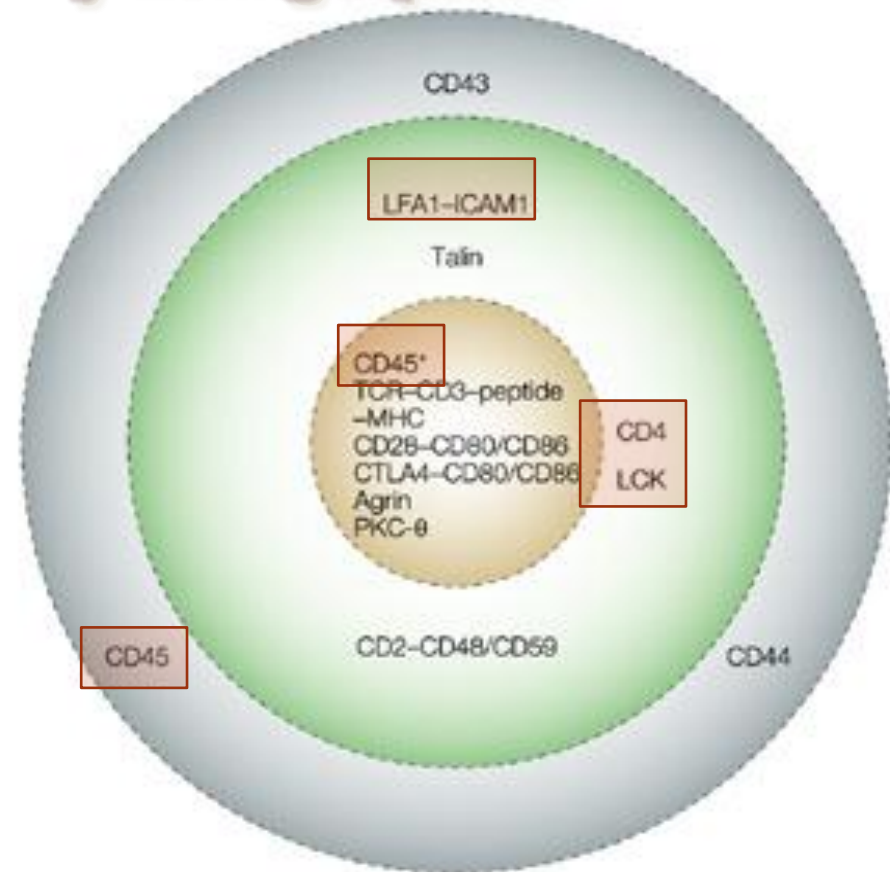
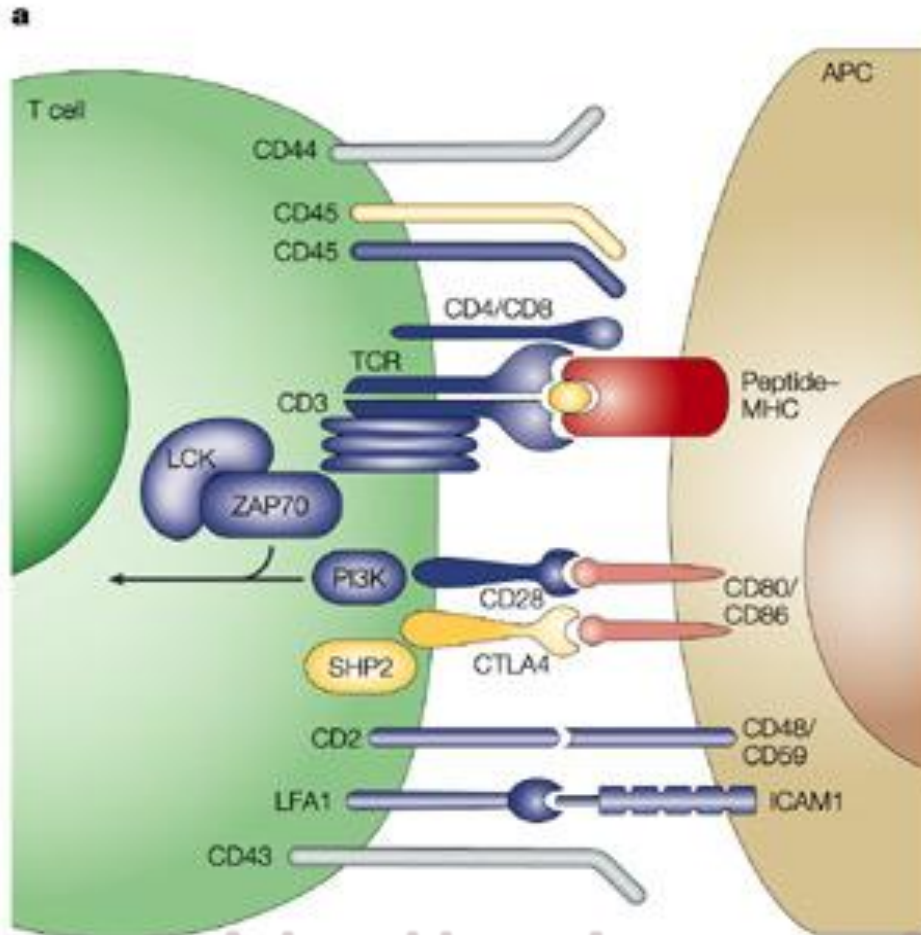
Rafts:
microdominios
Lipídicos de
colesterol
y Esfingolípidos



Ambas células pueden permanecer 24-48h en contacto estrecho

Sinapsis inmune

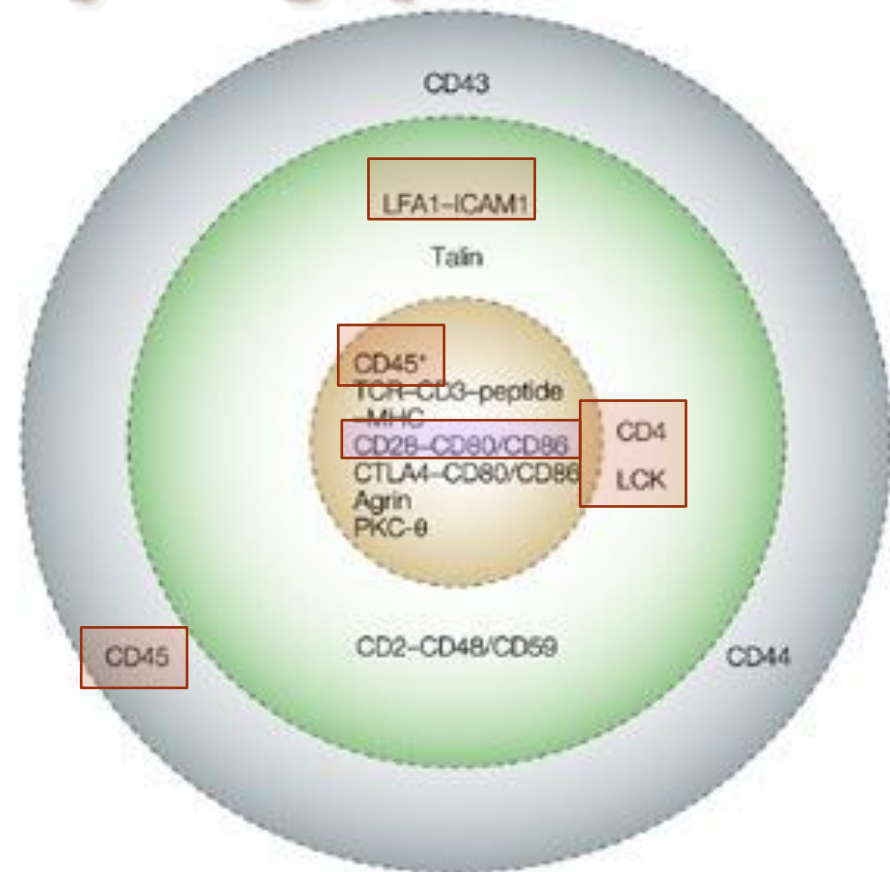
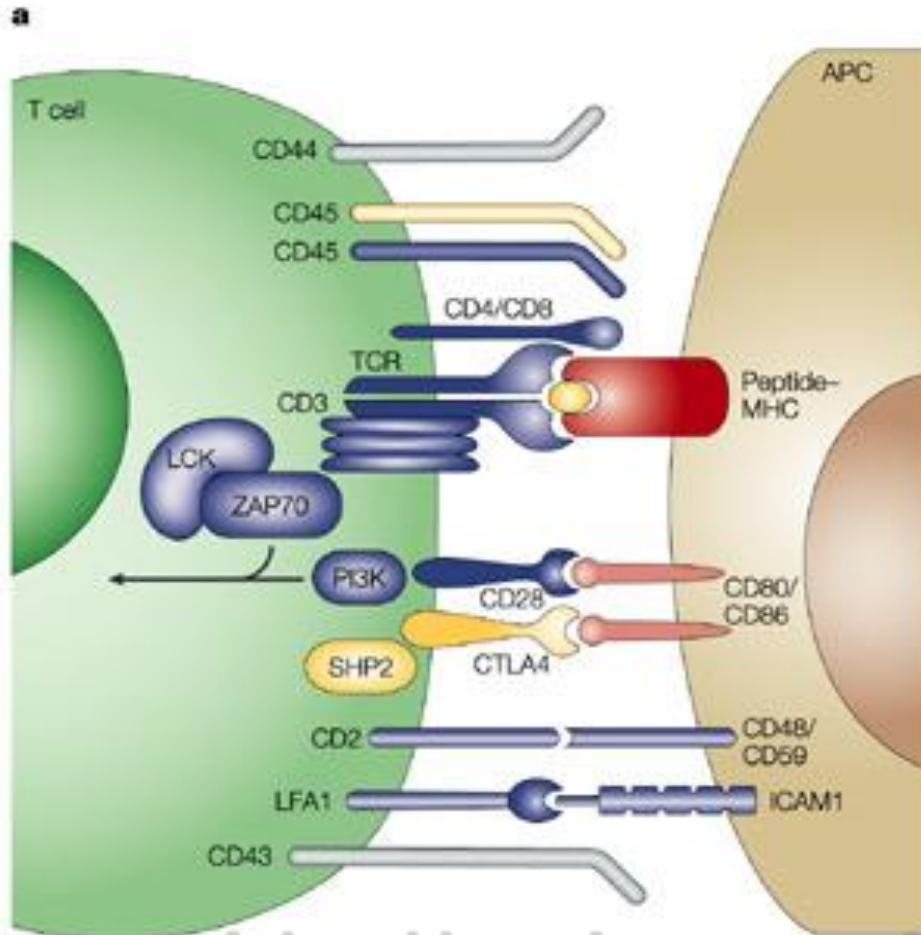
Rafts:
microdominios
Lipídicos de
colesterol
y Esfingolípidos



Ambas células pueden permanecer 24-48h en contacto estrecho

Sinapsis inmune

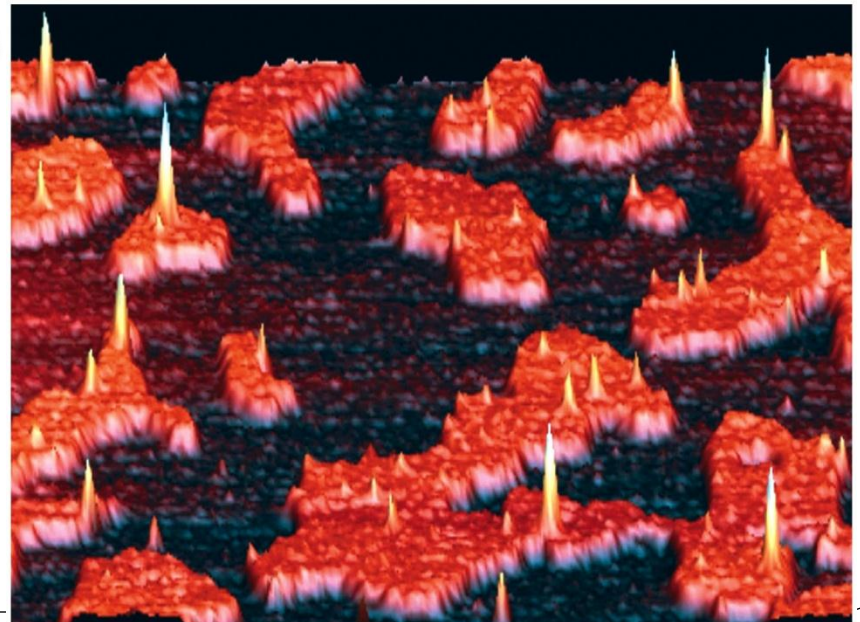
Rafts:
microdominios
Lipídicos de
colesterol
y Esfingolípidos



Ambas células pueden permanecer 24-48h en contacto estrecho

Estructura y función de los “rafts” o balsas lipídicas

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

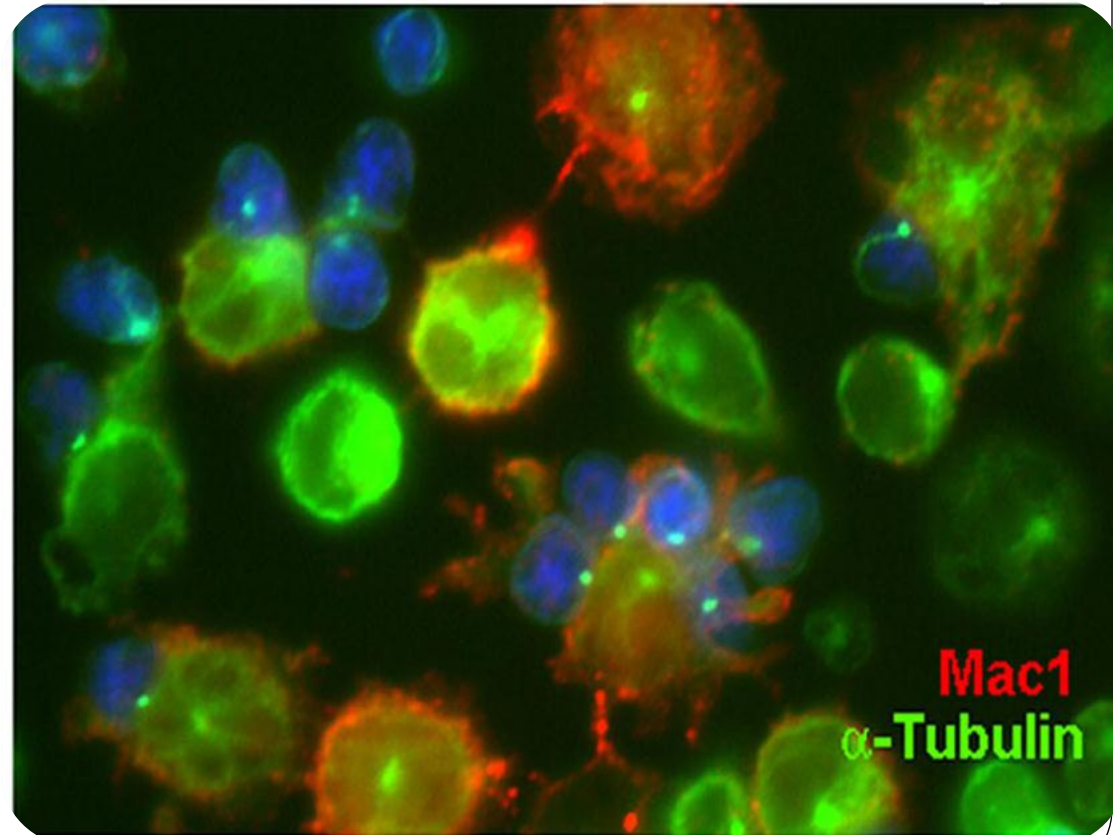
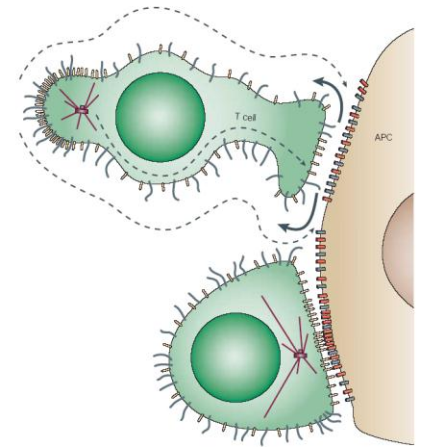


Sinapsis inmunológica

POLARIZACIÓN/SEÑAL DE PARAI

- Entrecruzamiento de TCR(dependientes de CD3)
 - ❖ MTOC se ubica en la interfase entre APC/T
 - ❖ Marcaje de tubulina para identificación del MTOC, localizada en el punto de contacto APC(DCp)/T
 - ❖ Permite la secreción polarizada de citocinas y gránulos citolíticos (p-SMAC actúa como anti leak)
 - ❖ Citokinas, perforina,

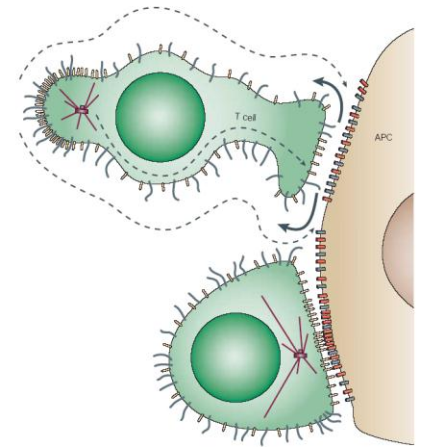
van der Merwe Sem Immunol 2000; 12:5; Huppa et al Nat Rev Immunol 2003; 3::973



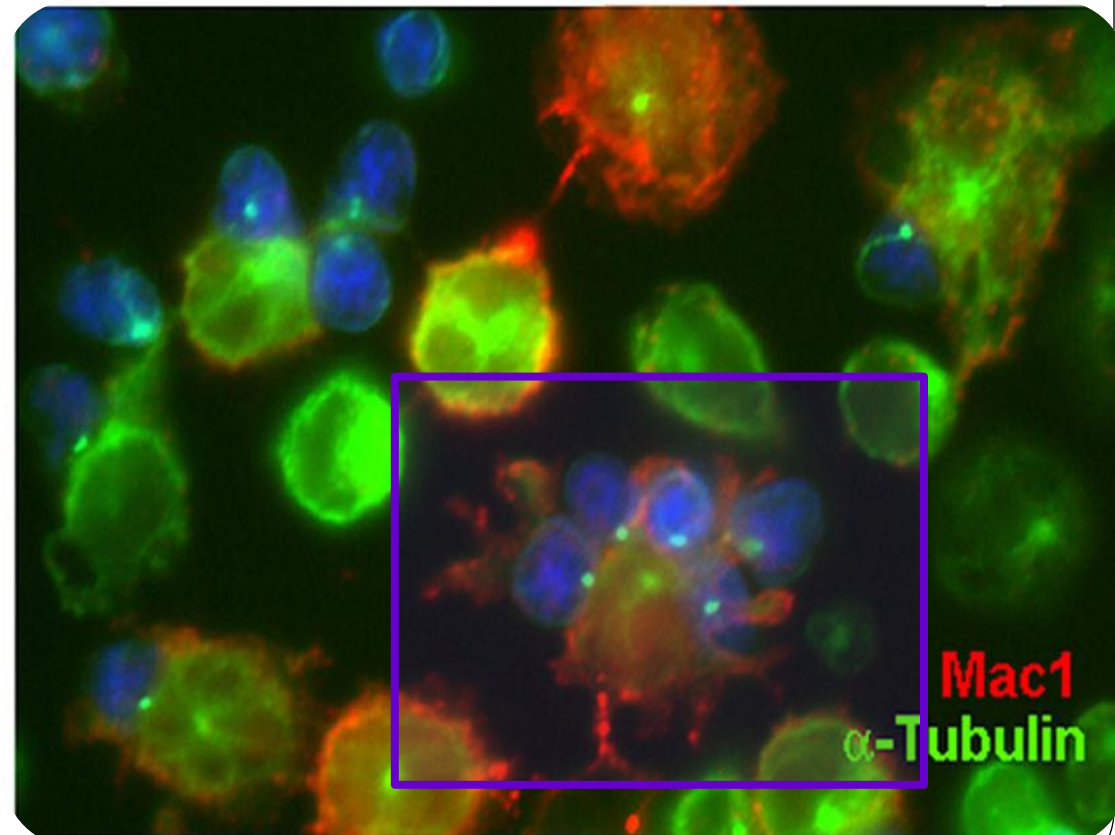
granzyme, FasL y CTLA-4

Sinapsis inmunológica

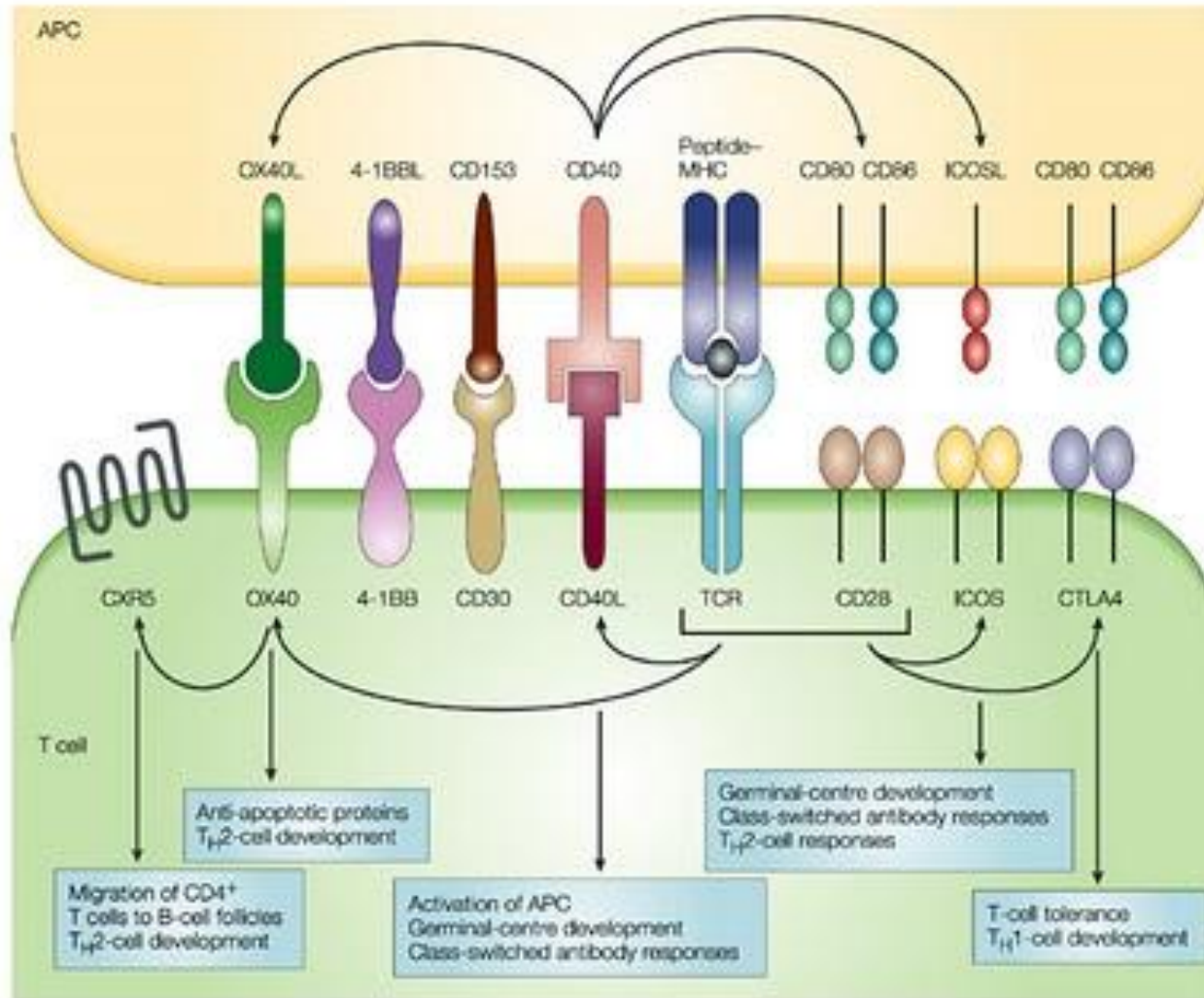
POLARIZACIÓN/SEÑAL DE PARAI



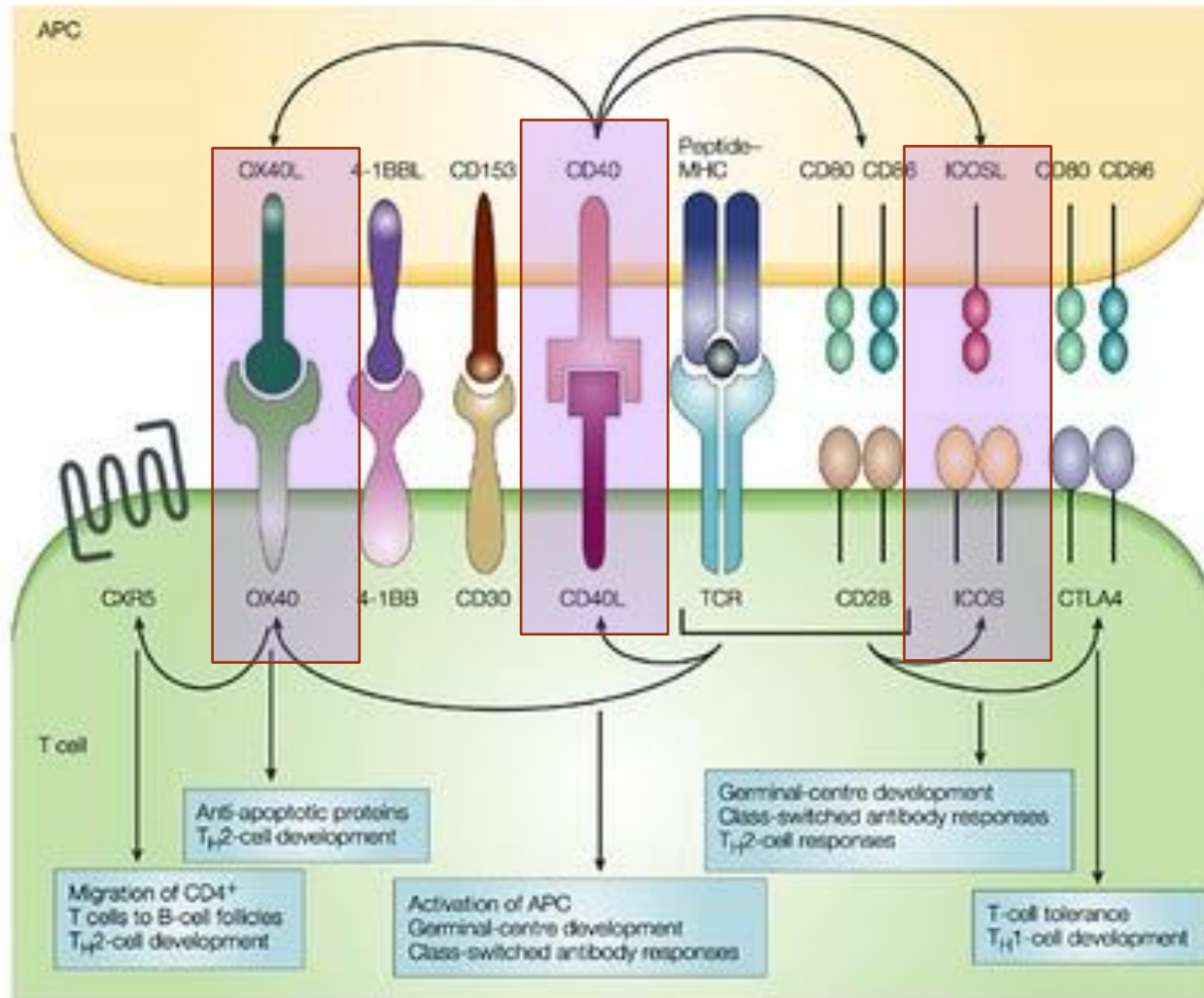
- Entrecruzamiento de TCR(dependientes de CD3)
 - ❖ MTOC se ubica en la interfase entre APC/T
 - ❖ Marcaje de tubulina para identificación del MTOC, localizada en el punto de contacto APC(DCp)/T
 - ❖ Permite la secreción polarizada de citocinas y gránulos citolíticos (p-SMAC actúa como anti leak)
 - ❖ Citokinas, perforina, granzime, FasL y CTLA-4



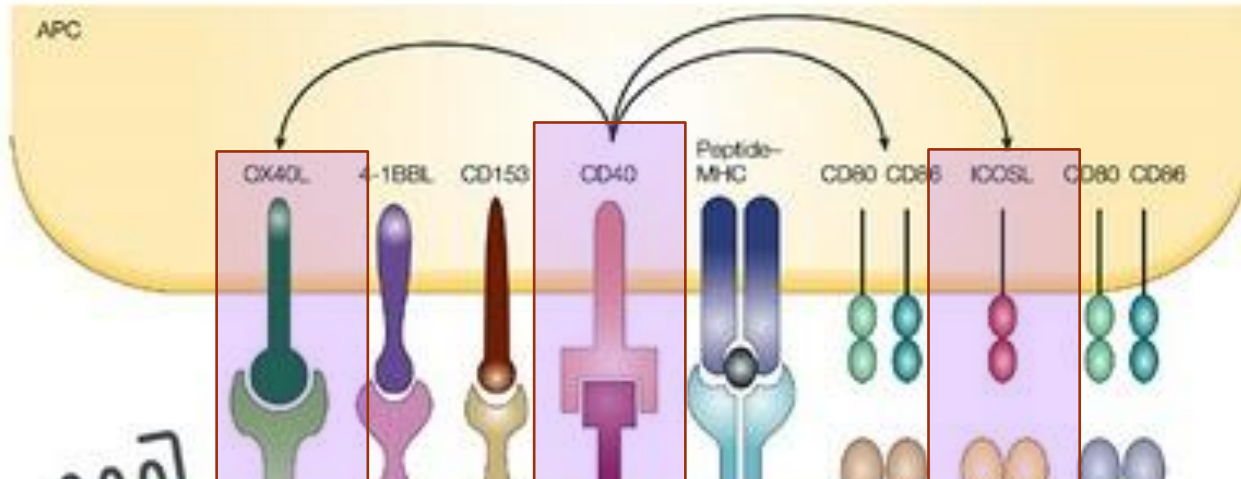
Co-estimulación en la activación del linfocito T



Co-estimulación en la activación del linfocito T



Co-estimulación en la activación del linfocito T



[J Immunol Res. 2016;2016:4951587. doi: 10.1155/2016/4951587. Epub 2016 Mar 16.](#)

Common Variable Immunodeficiency and Circulating TFH.

Journal of immunology research.

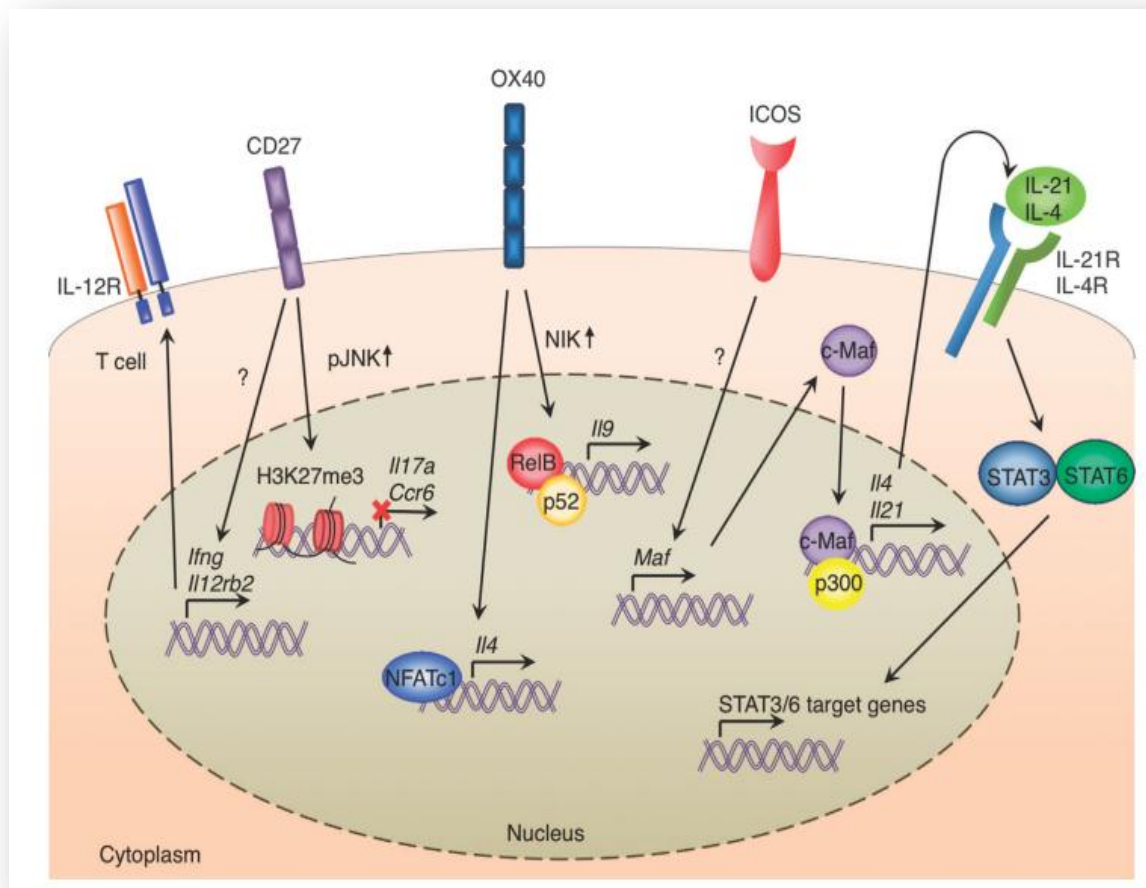
Coraggio A, Galassi N, Fernandez Romero DS³, Juri MC³, Felippo M², Malbrán A³, de Bracco MM⁴.

⊕ Author information

Abstract

CD4⁺ T follicular helper cells (TFH) were assessed in adult patients with common variable immune deficiency (CVID) classified according to the presence of granulomatous disease (GD), autoimmunity (AI), or both GD and AI (Group I) or the absence of AI and GD (Group II). TFH lymphocytes were characterized by expression of CXCR5 and PD-1. TFH were higher (in both absolute number and percentage) in Group I than in Group II CVID patients and normal controls (N). Within CXCR5⁺CD4⁺ T cells, the percentage of PD-1⁺ was higher and that of CCR7⁺ was lower in Group I than in Group II and N. The percentages of Treg and TFH reg were similar in both CVID groups and in N. TFH responded to stimulation increasing the expression of the costimulatory molecules CD40L and ICOS as did N. After submitogenic PHA+IL-2 stimulation, intracellular expression of TFH cytokines (IL-10, IL-21) was higher than N in Group I, and IL-4 was higher than N in Group II. These results suggest that TFH are functional in CVID and highlight the association of increased circulating TFH with AI and GD manifestations.

CD40/CD0L favorece diferenciación Th1 -cell



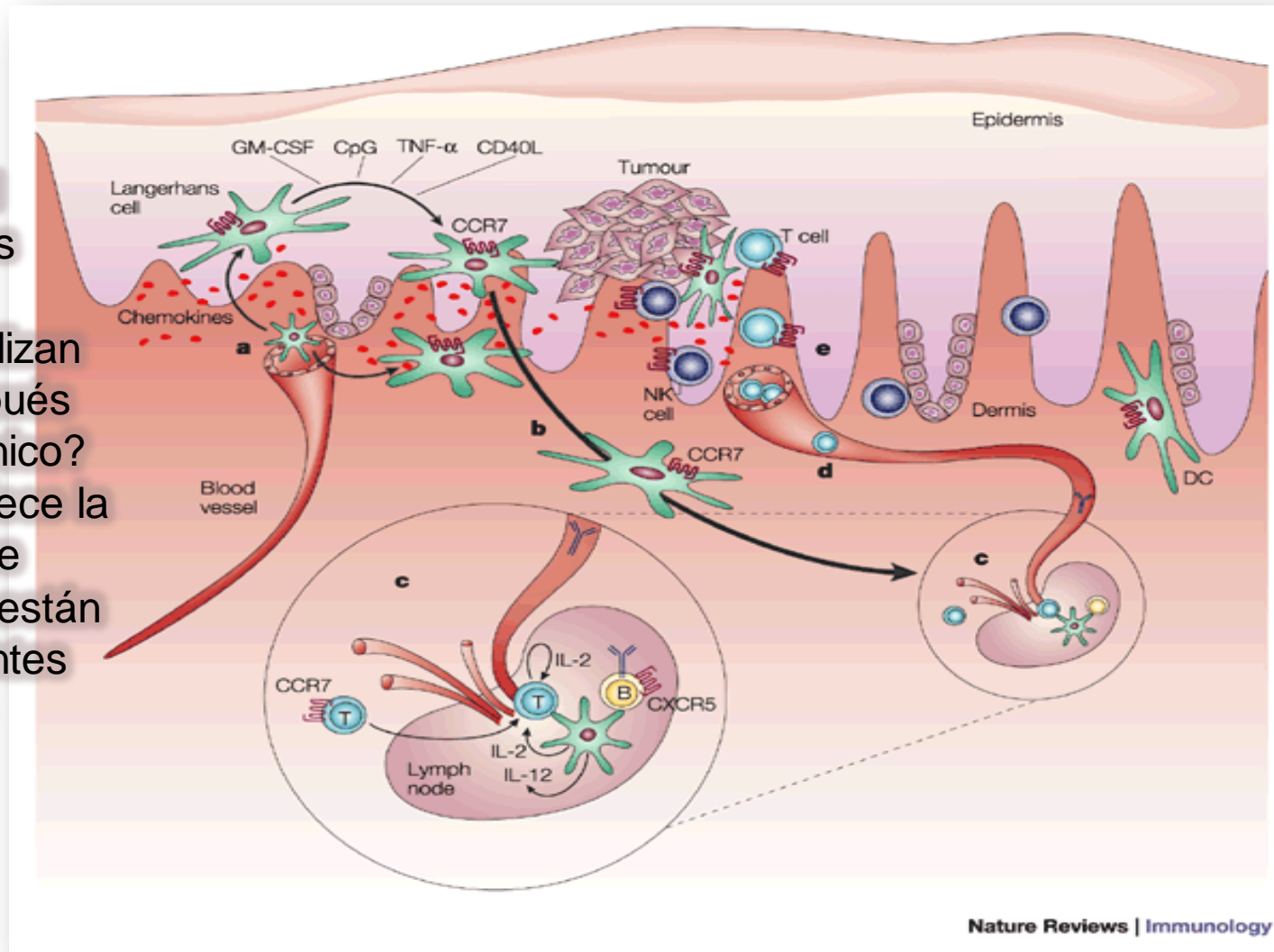
Cambios metabólicos

Interacción de CD28 con CD80/CD86 promueve activación de Akt y **Tacrolimus : mammalian target of rapamycin (mTOR)** que actúa como sensor y controla la glycolysis aerobica. La activación de mTOR promueve Th1-, Th2- and Th17-cell diferenciación. Ausencia de activación

OX40 promueve Th2: un potente inductor de IL4

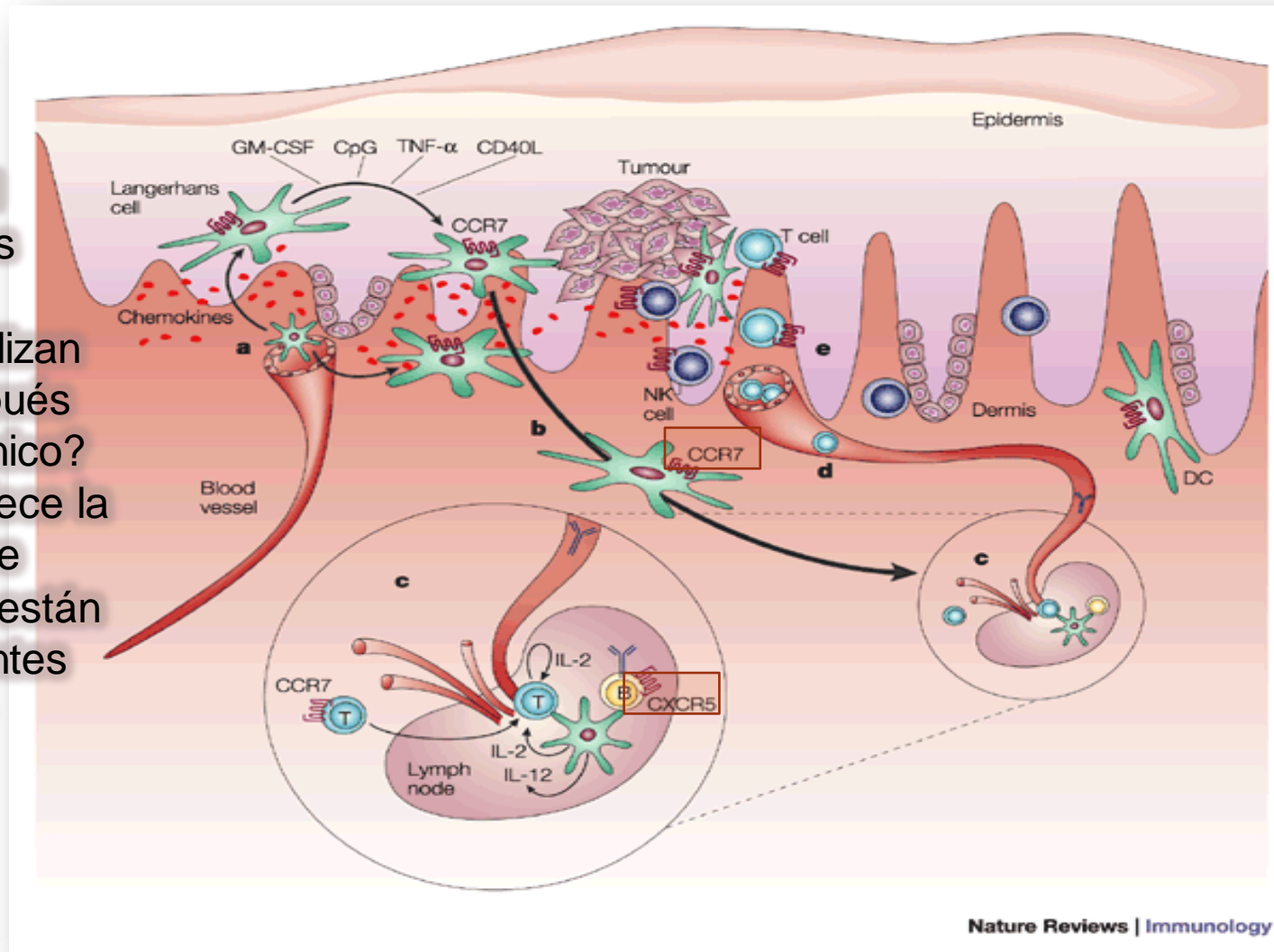
Quimiocinas en la RI

1. Donde ocurre el encuentro entre las APCs/Lin T?
2. Como se relocalizan estas células después del desafío antigénico?
3. Como se establece la comunicación entre linfocitos B y T (si están alojados en diferentes microambientes)



Quimiocinas en la RI

1. Donde ocurre el encuentro entre las APCs/Lin T?
2. Como se relocalizan estas células después del desafío antigénico?
3. Como se establece la comunicación entre linfocitos B y T (si están alojados en diferentes microambientes)



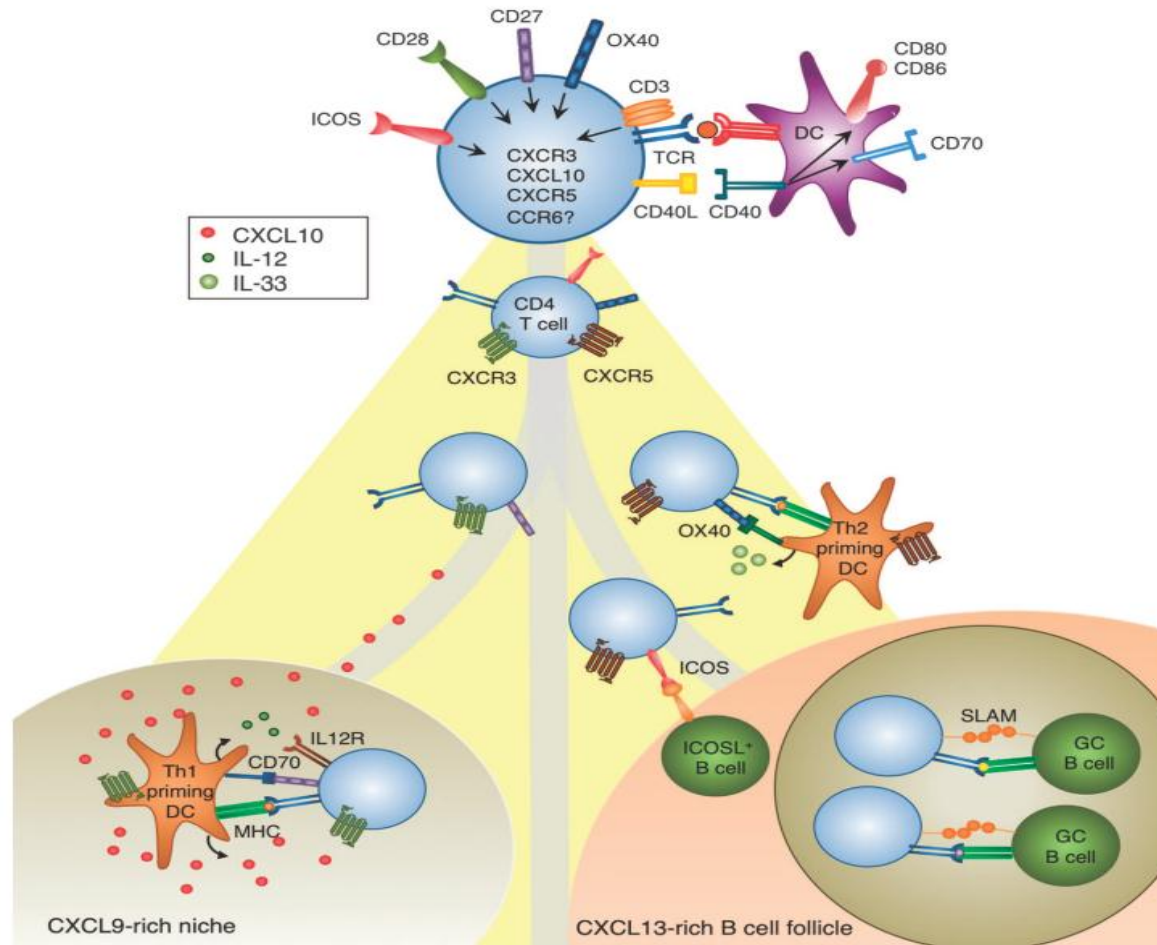
Quimiocinas en la RI

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

Expresión diferencial de receptores de quimiocinas

Th1 : CCR5 y CXCR3,
Th2 : CCR3 and CCR4,
Th17 : CCR6
Tfh : CXCR5



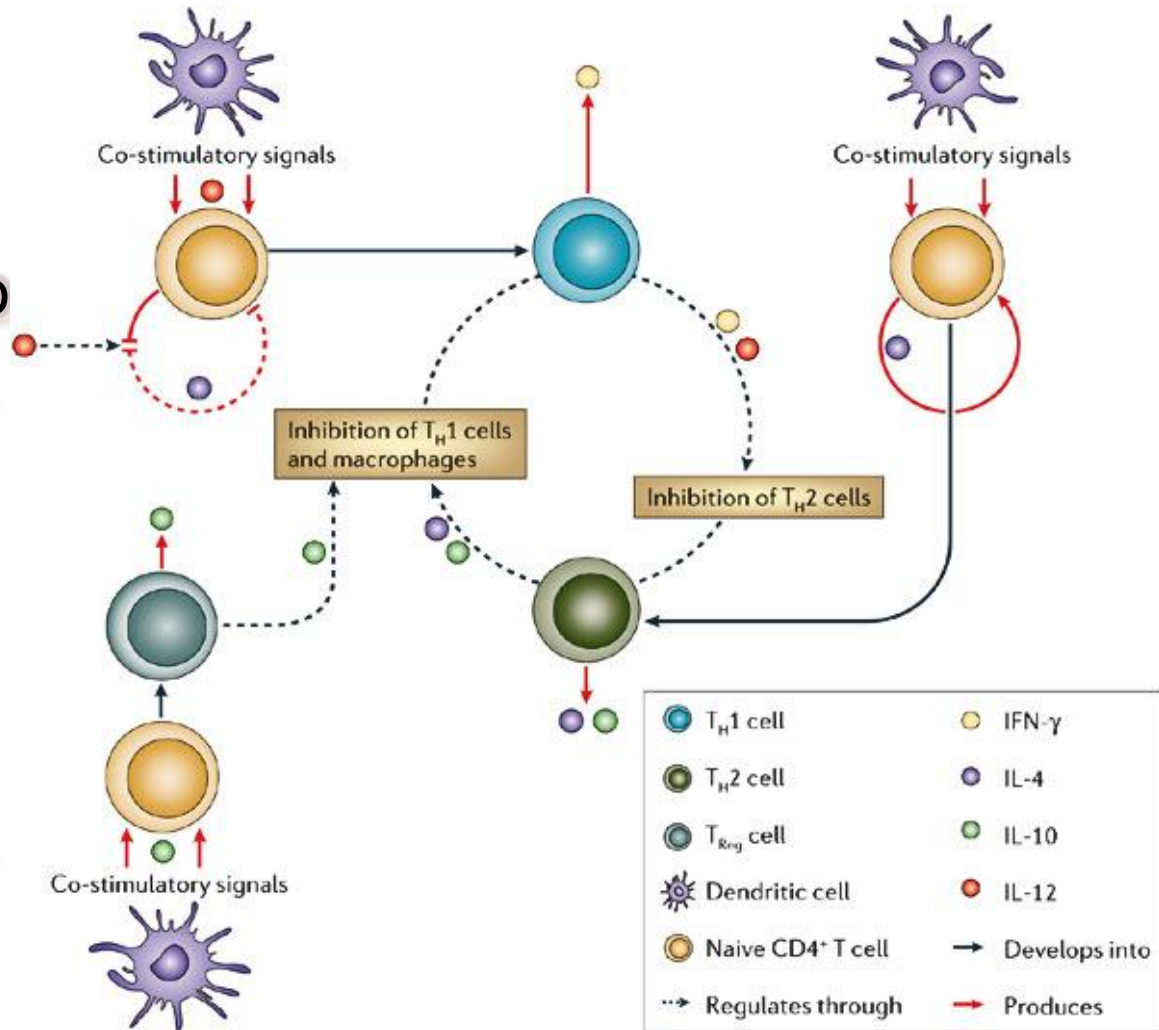
Activación de linfocitos T

Función de la molécula CD40L

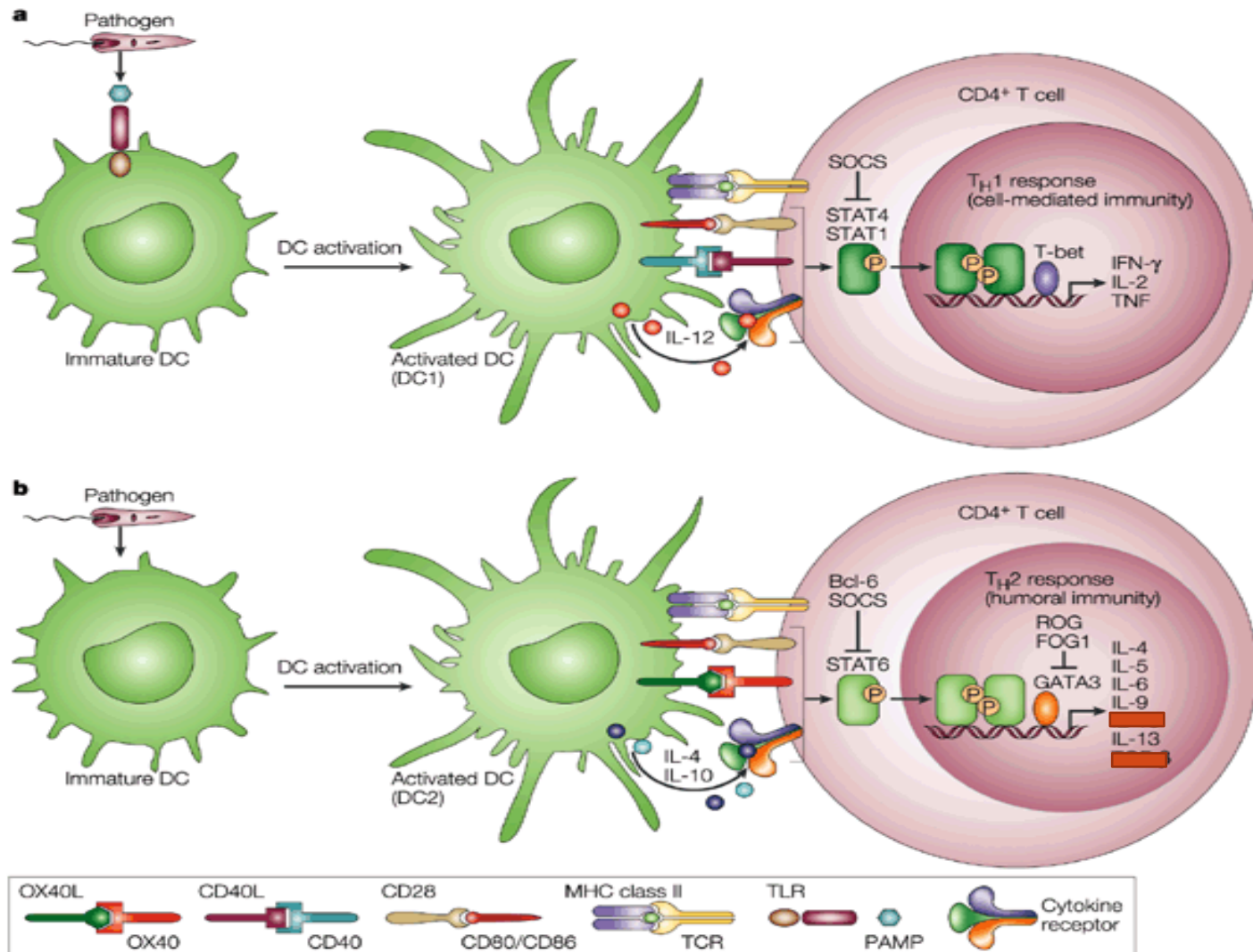
Interacción CD40-

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

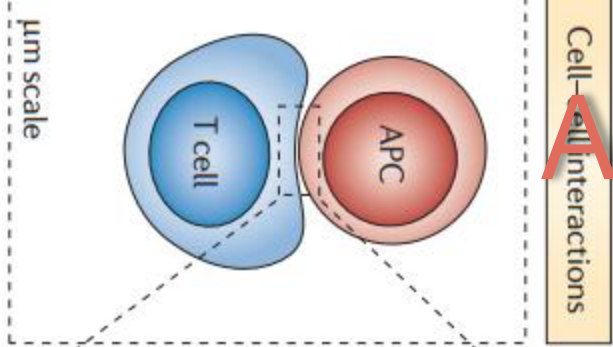
CD40-CD40L median la liberación de IL-12 (Fase 2) o OX40-OX40L, median



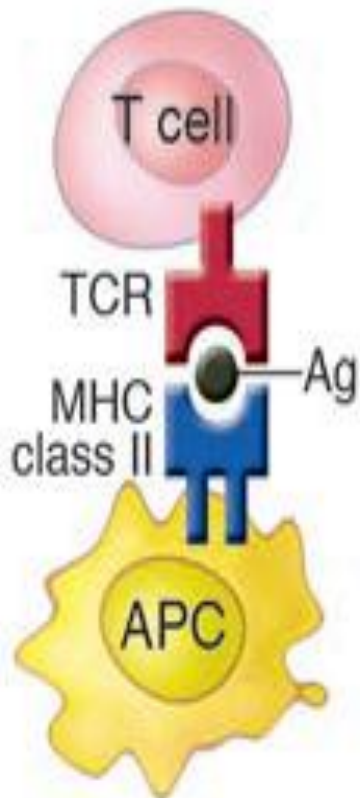
Activación de linfocitos T: papel de CD40/CD40L y OX40/OX40L



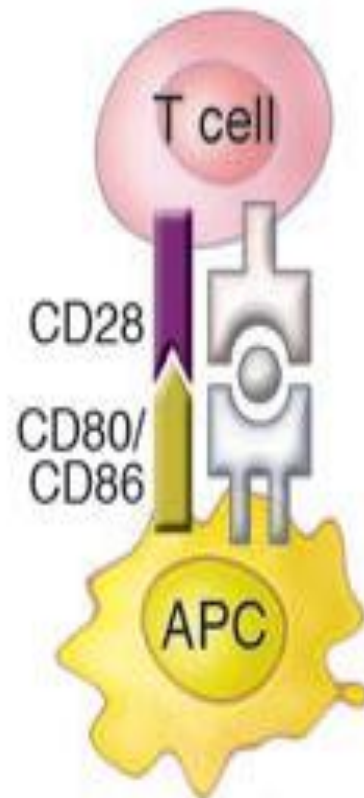
Activación del linfocito T



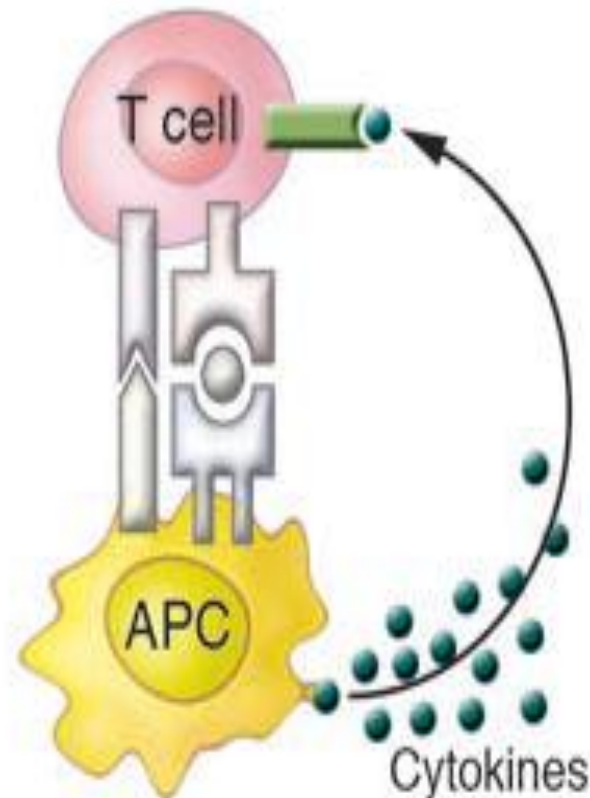
Signal 1



Signal 2

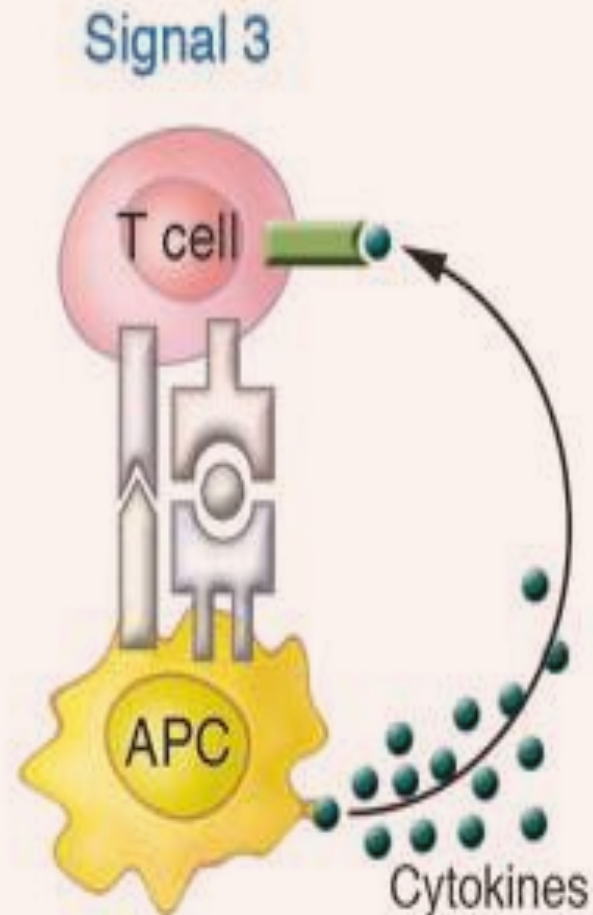
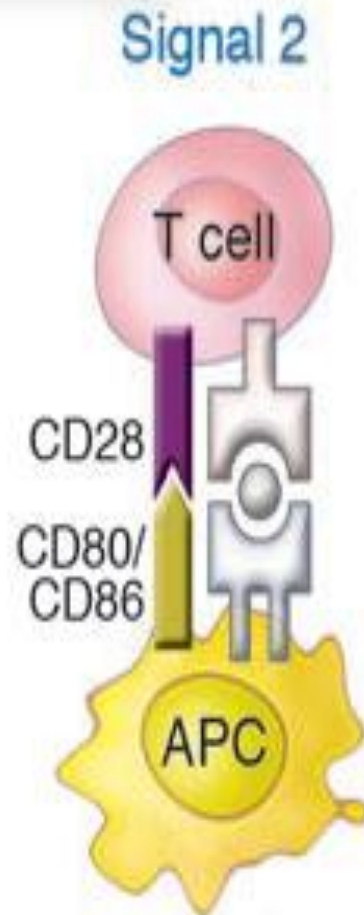
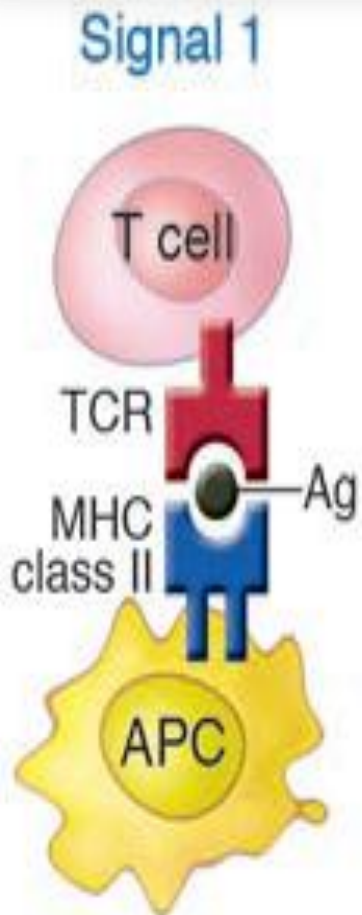
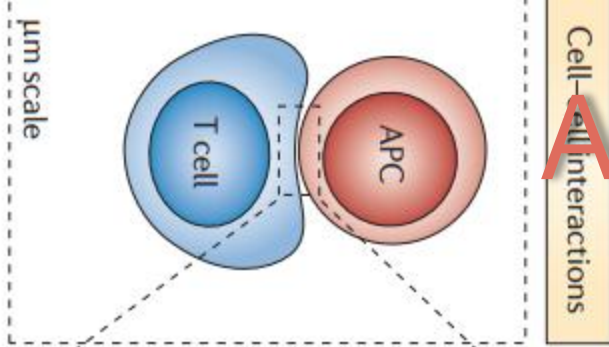


Signal 3



La señal 3, se asocia con la polarización de la respuesta inmune

Activación del linfocito T



La señal 3, se asocia con la polarización de la respuesta inmune

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)

Clasificación de las interleucinas basada en sus receptores

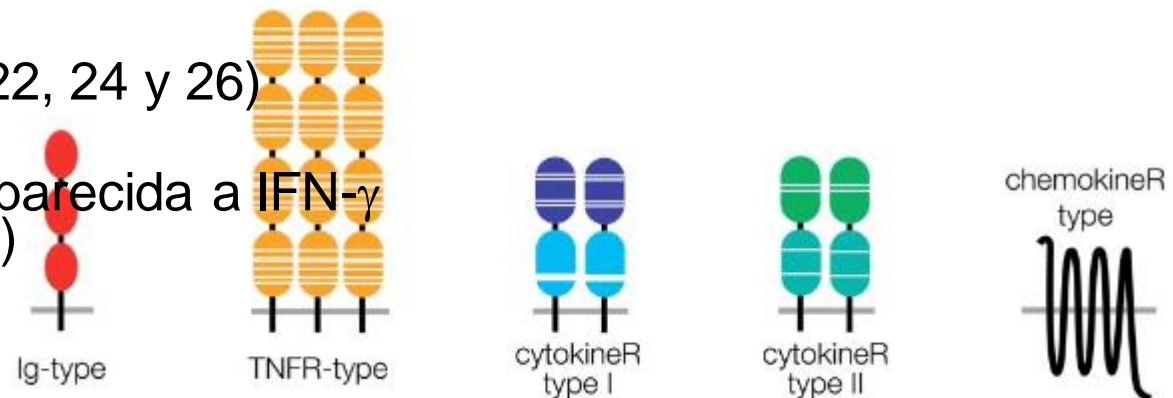
- **Tipo I:**

- Citocinas que utilizan γc : IL-2, IL-7, IL-9, IL-15, IL-4
- Citocinas que utilizan βc : 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)

Structural classification of cytokines and receptors



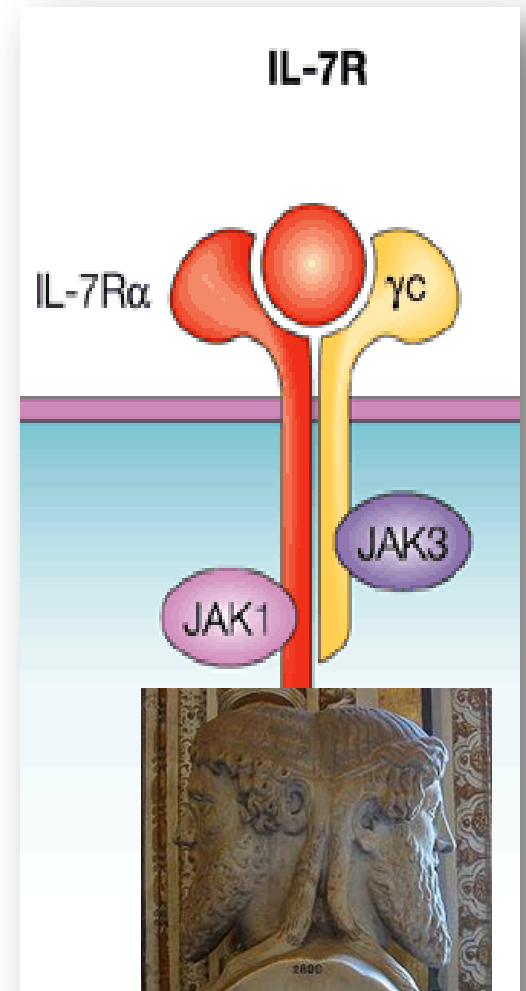
Interleucinas:

Propiedades generales

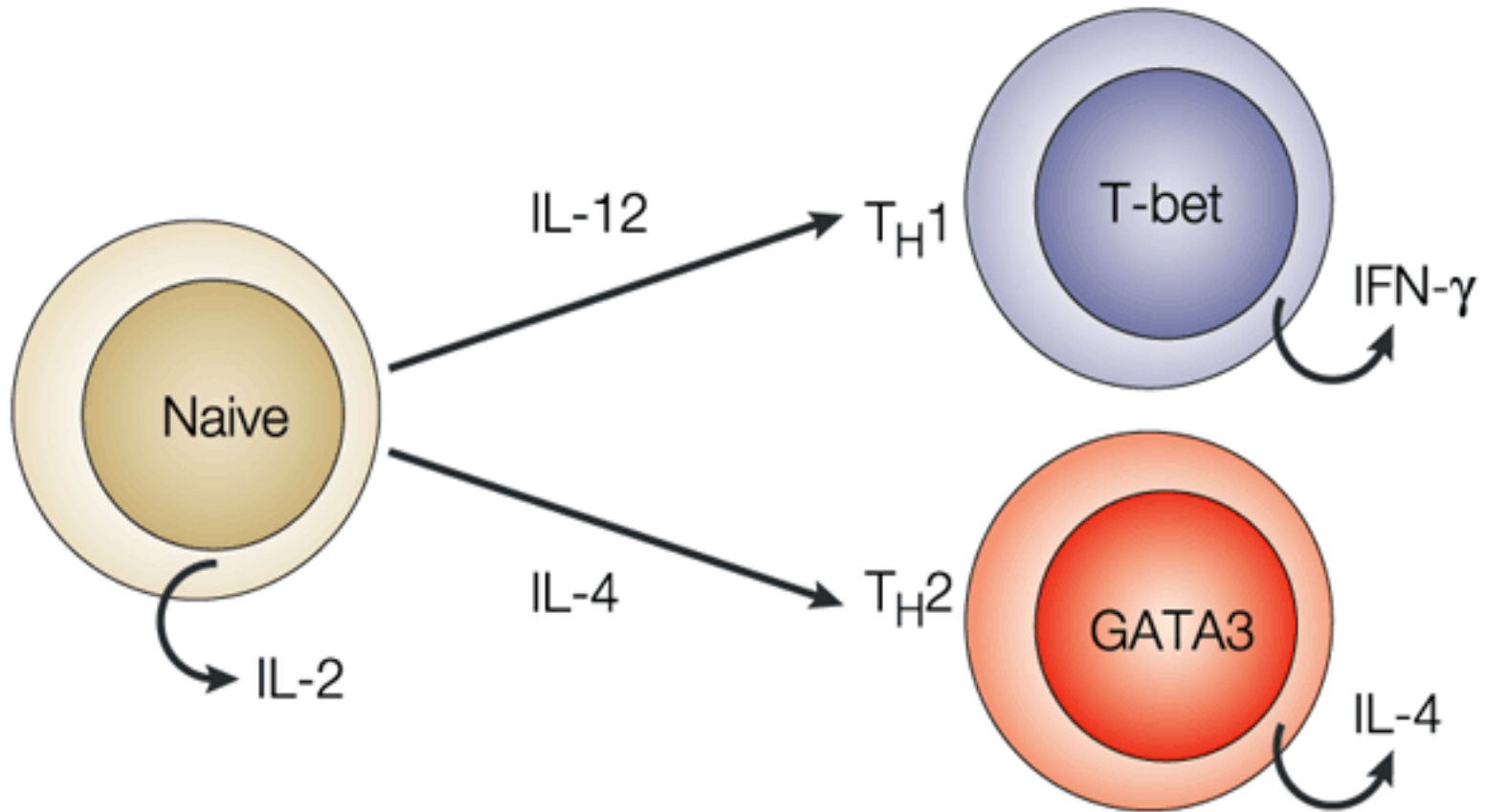
Comparten receptores con estructuras relacionadas, asociados a Janus kinasas (Jak, 4 miembros)

Inducen la síntesis y acción de otras IIs

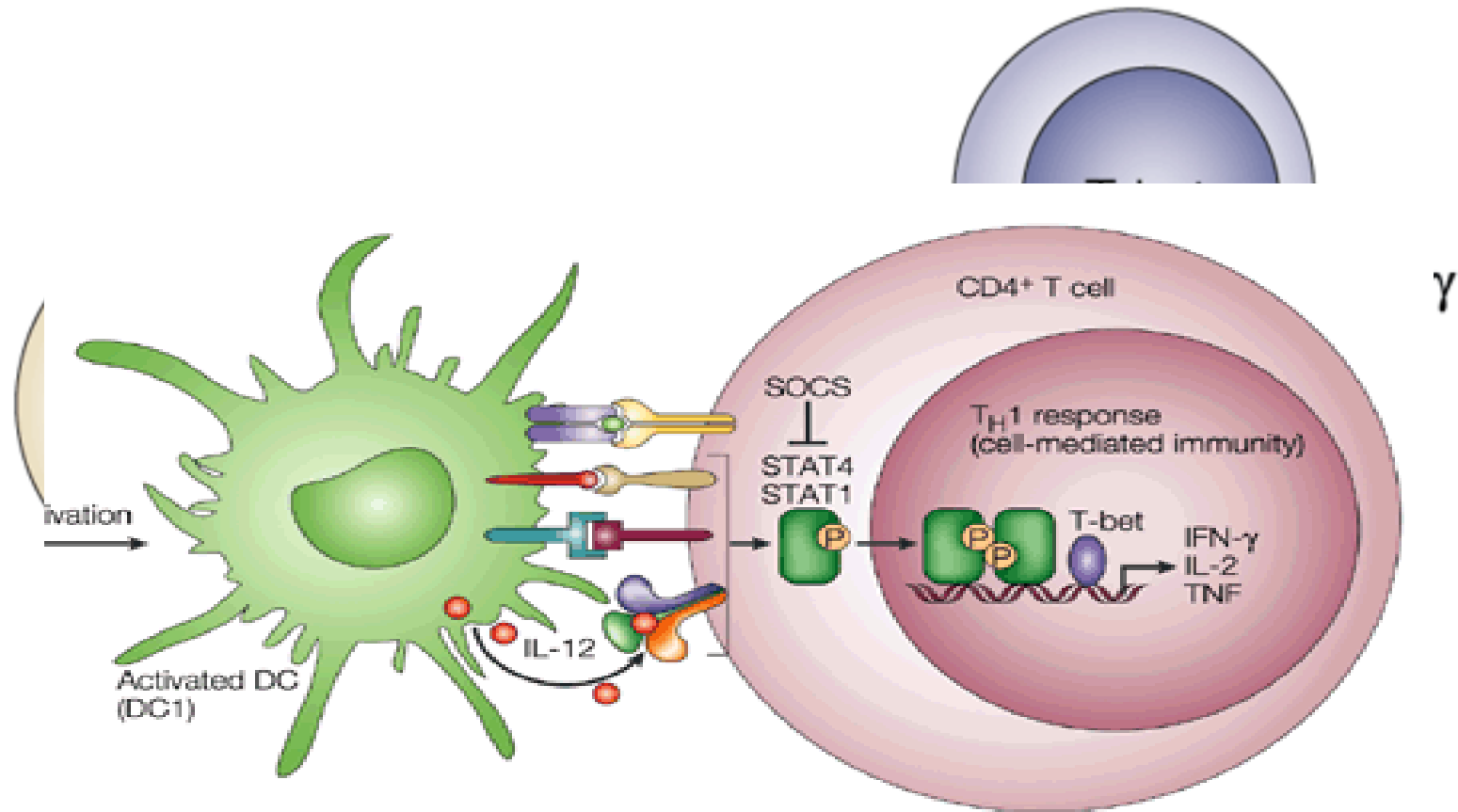
Su señalización esta relacionada con activación de factores activadores de la transcripción llamados STAT (6 miembros)



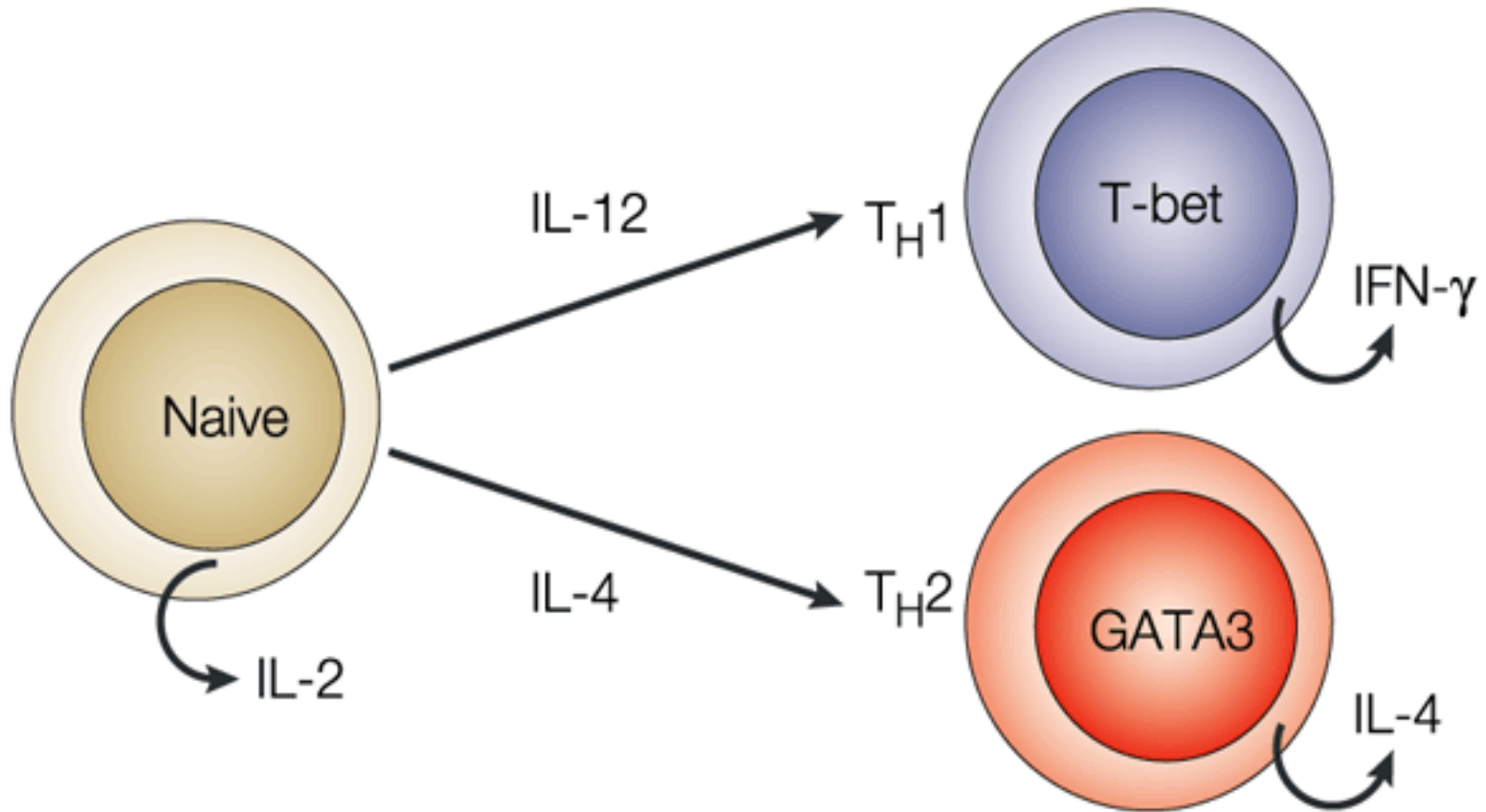
Polarización de la respuesta inmune



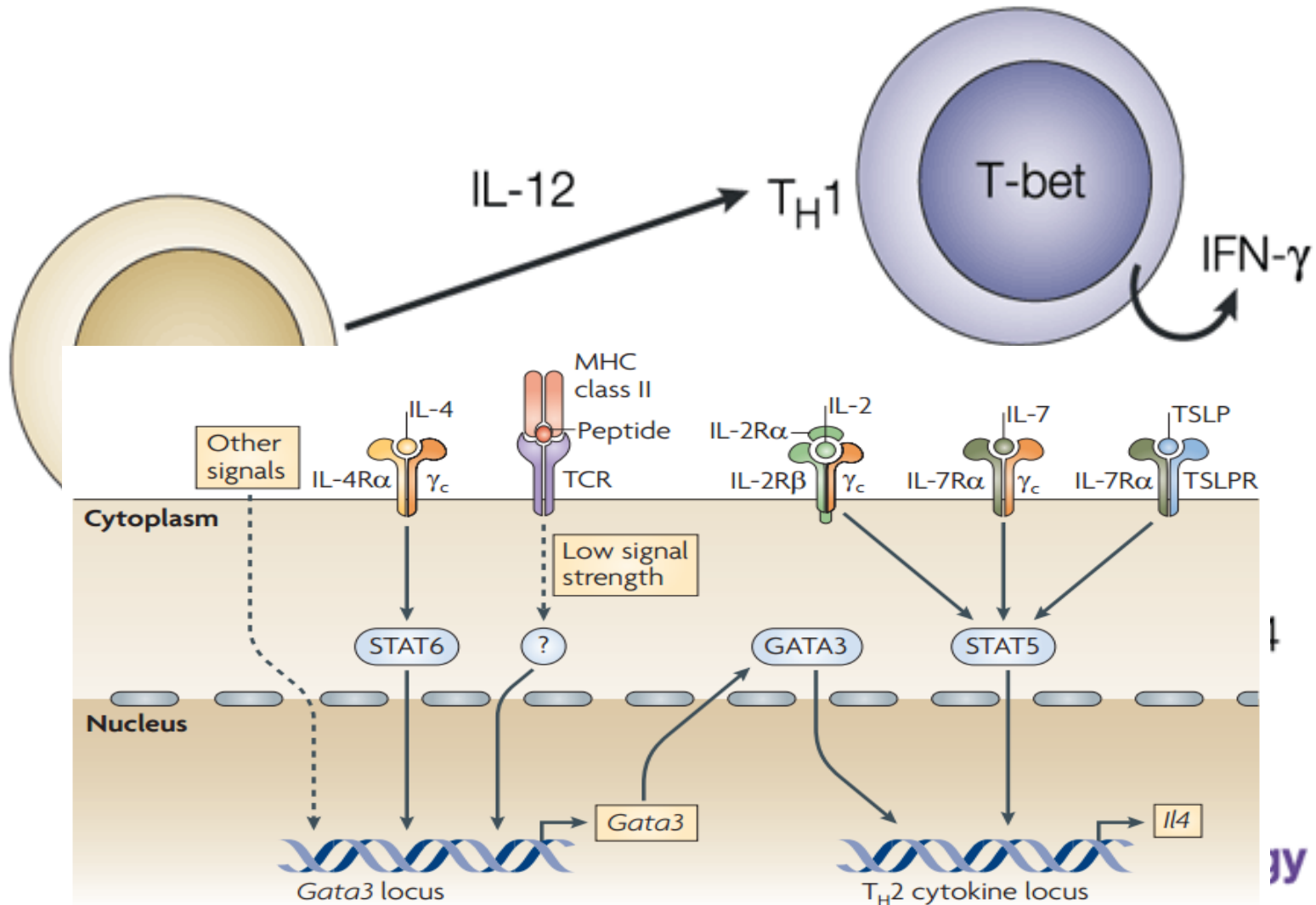
Polarización de la respuesta inmune



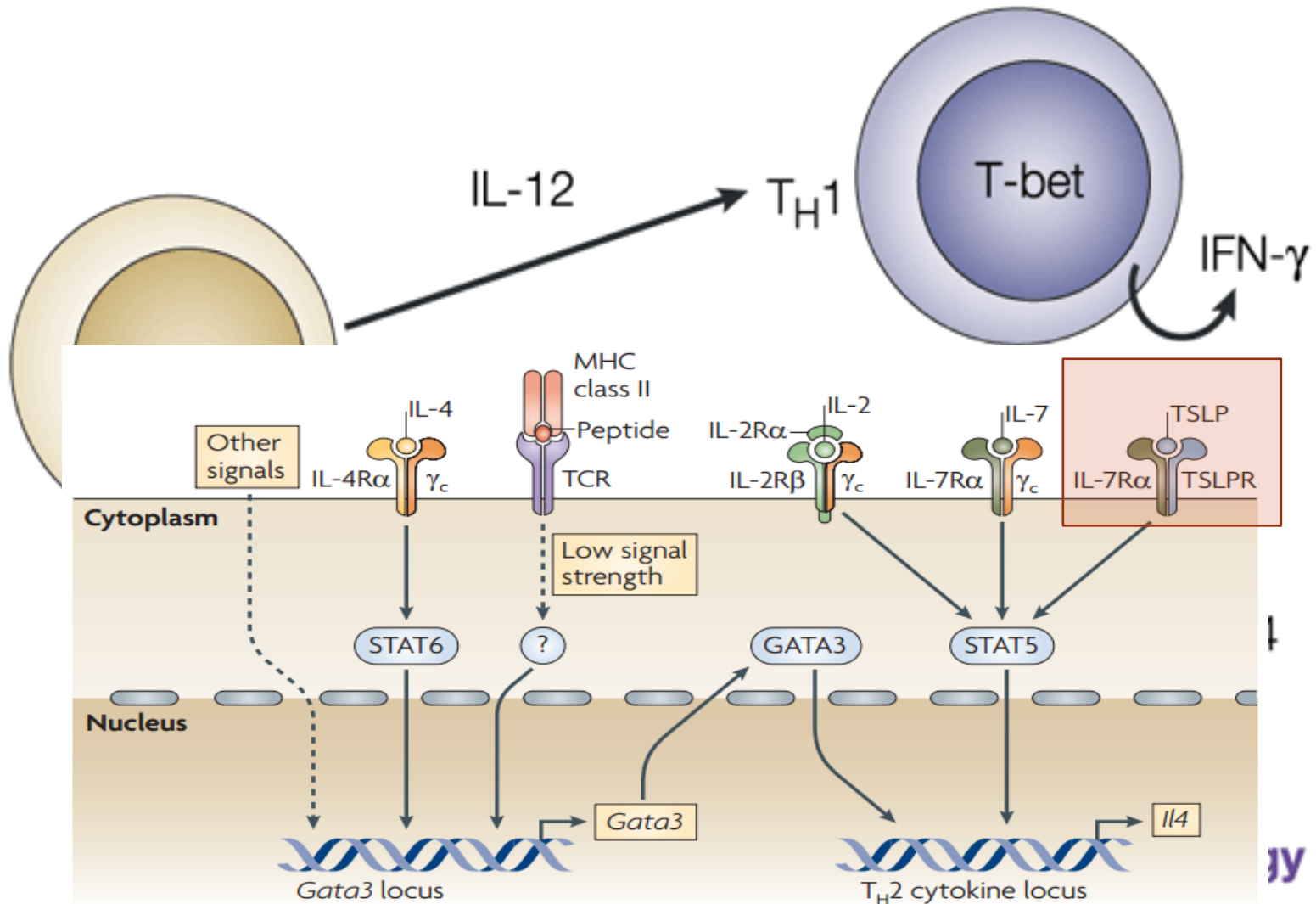
Polarización de la respuesta inmune



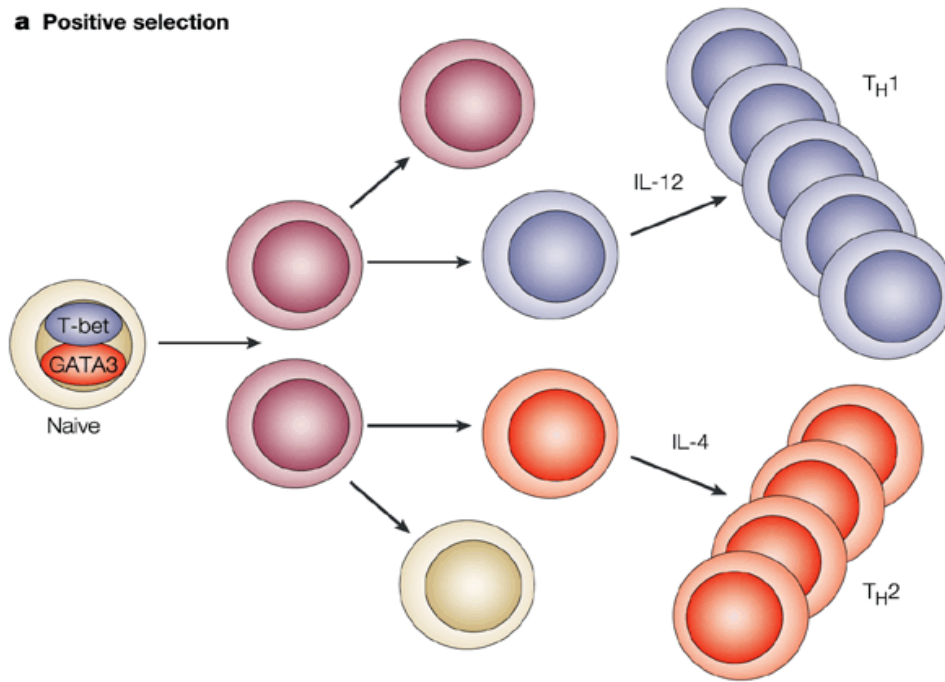
Polarización de la respuesta inmune



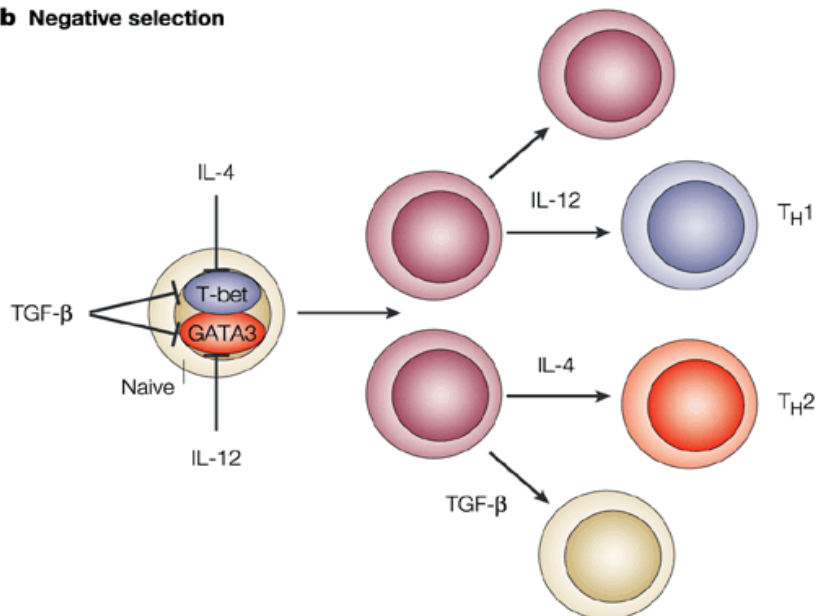
Polarización de la respuesta inmune



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

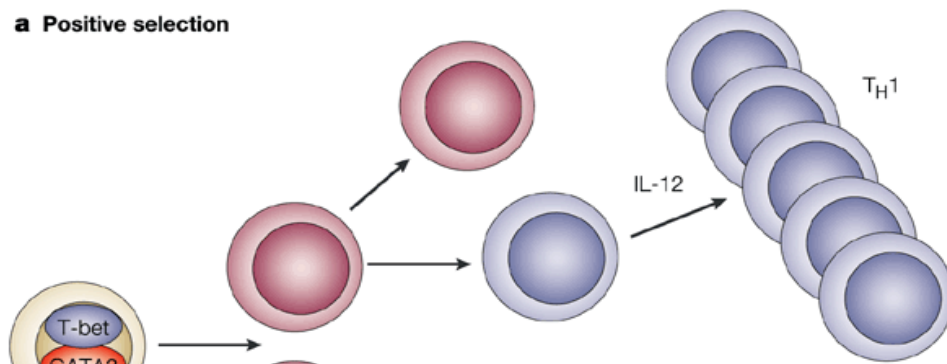
Cel T reguladoras:

Treg: TGF β /TH3: IL-10:
(CD4+CD25+ Foxp3 +),
producen IL-10, TGF- β

Th17:

IL-17, Artritis Reumatoide

a Positive selection

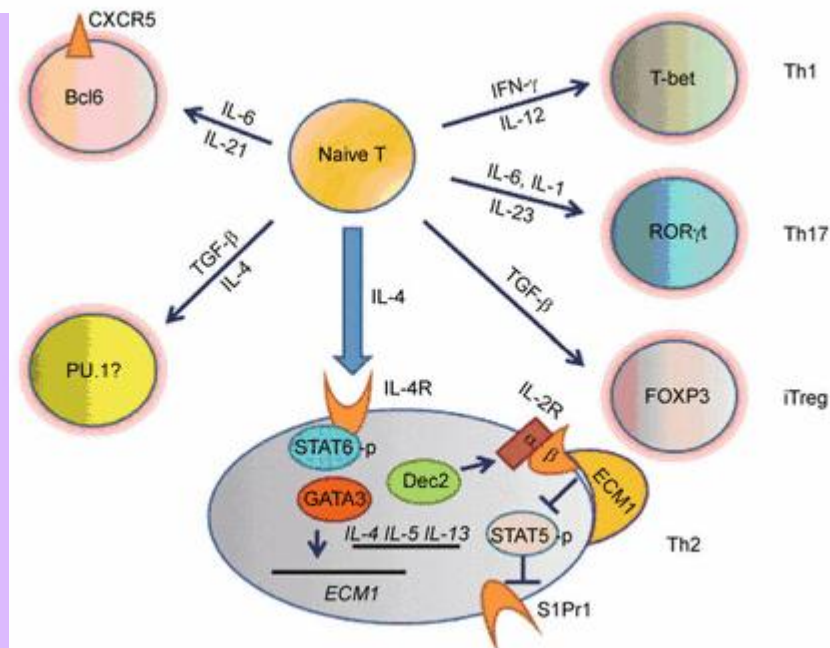


Diferenciación de las células TH (CD4+):

TH1 (t-bet): IL-2, IFN- γ

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

Th2= GATA-binding protein 3 (GATA-3)/STAT5;
Th1= T-box transcription factor expressed in T cells (T-bet)/STAT4;
Th17= retinoid orphan receptor ct (ROR γ t)/STAT3;
iTreg= forkhead box protein 3 (Foxp3)/STAT5.
Tfh= B-cell lymphoma 6 (Bcl-6)/STAT3.

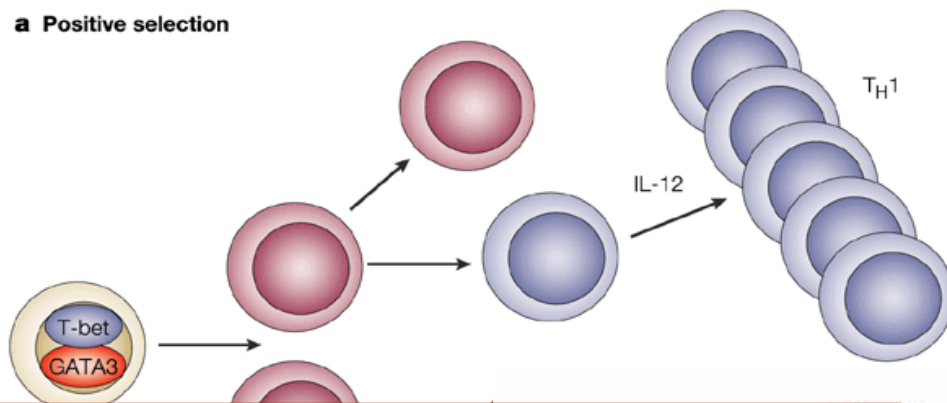


IL-12

TGF- β

TH2

a Positive selection

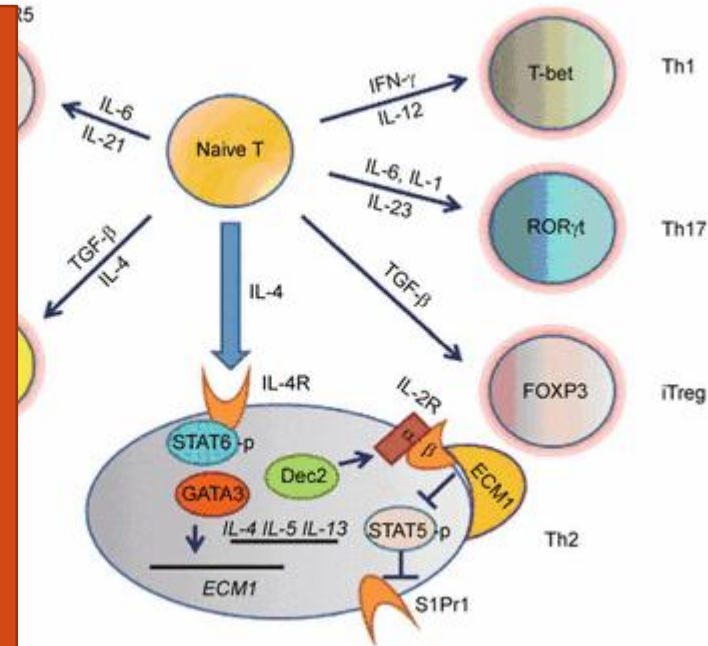


Diferenciación de las células TH (CD4+):

TH1 (t-bet): IL-2, IFN- γ

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

Secreción de IL-9 fue inicialmente asociado a Th2 combinación de citokinas IL-4, TGF- β e IL-2 puede inducir Th9
Th9 esta asociado con actividad anti-tumor, alergia y autoinmunidad
Current Opinion in



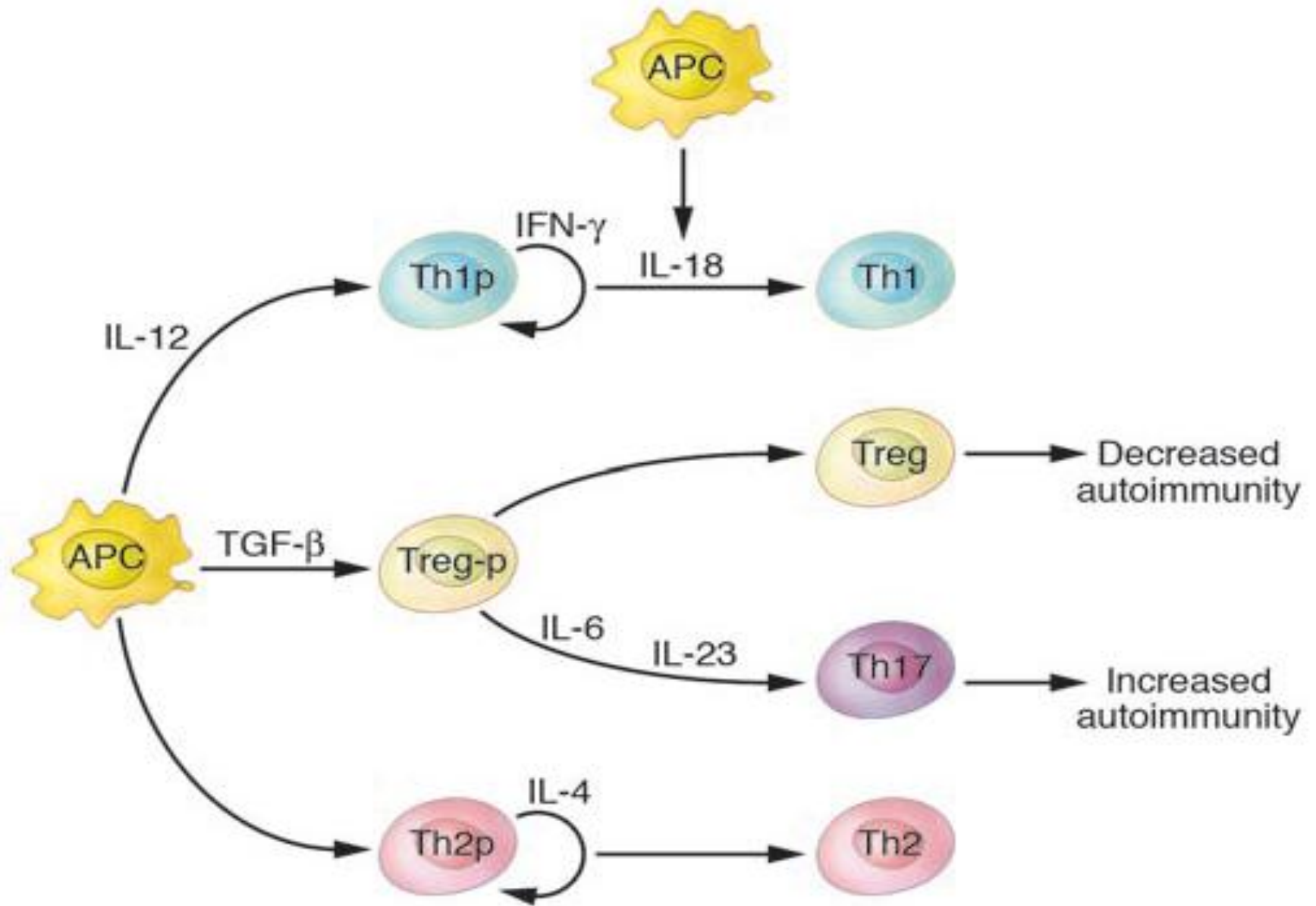
Estos fenotipos efectores son irreversibles?

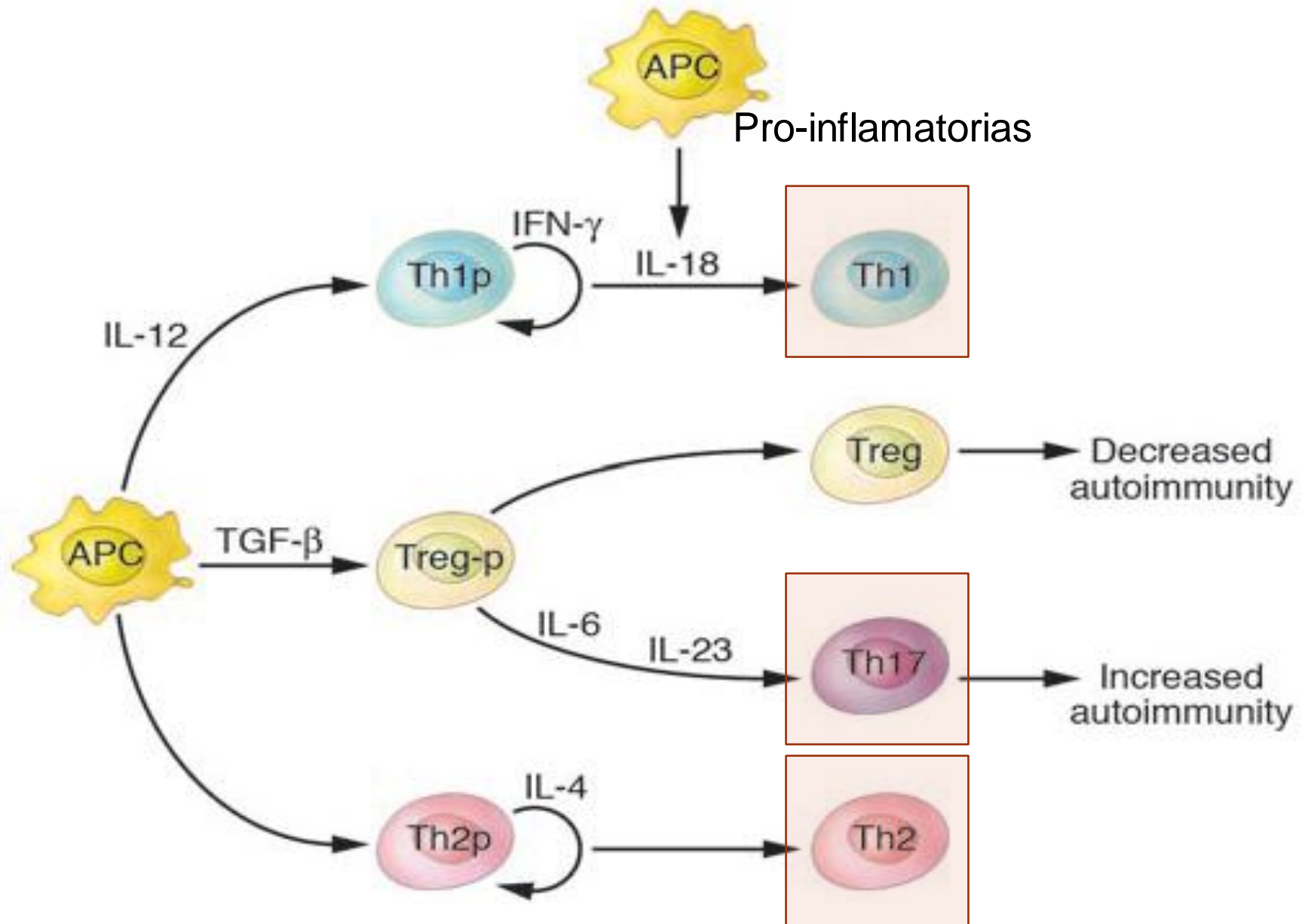
Marcas epigeneticas:

Jmjd3 que es una demetilasa H3K27 Deficiencia de Jmjd3 promueve Th2 y Th17, pero inhibe Th1 y iTreg
Jmjd3 es tambien requerida para la plasticidad de células efectoras como Th2 o Th17 para ser repolarizado a Th1

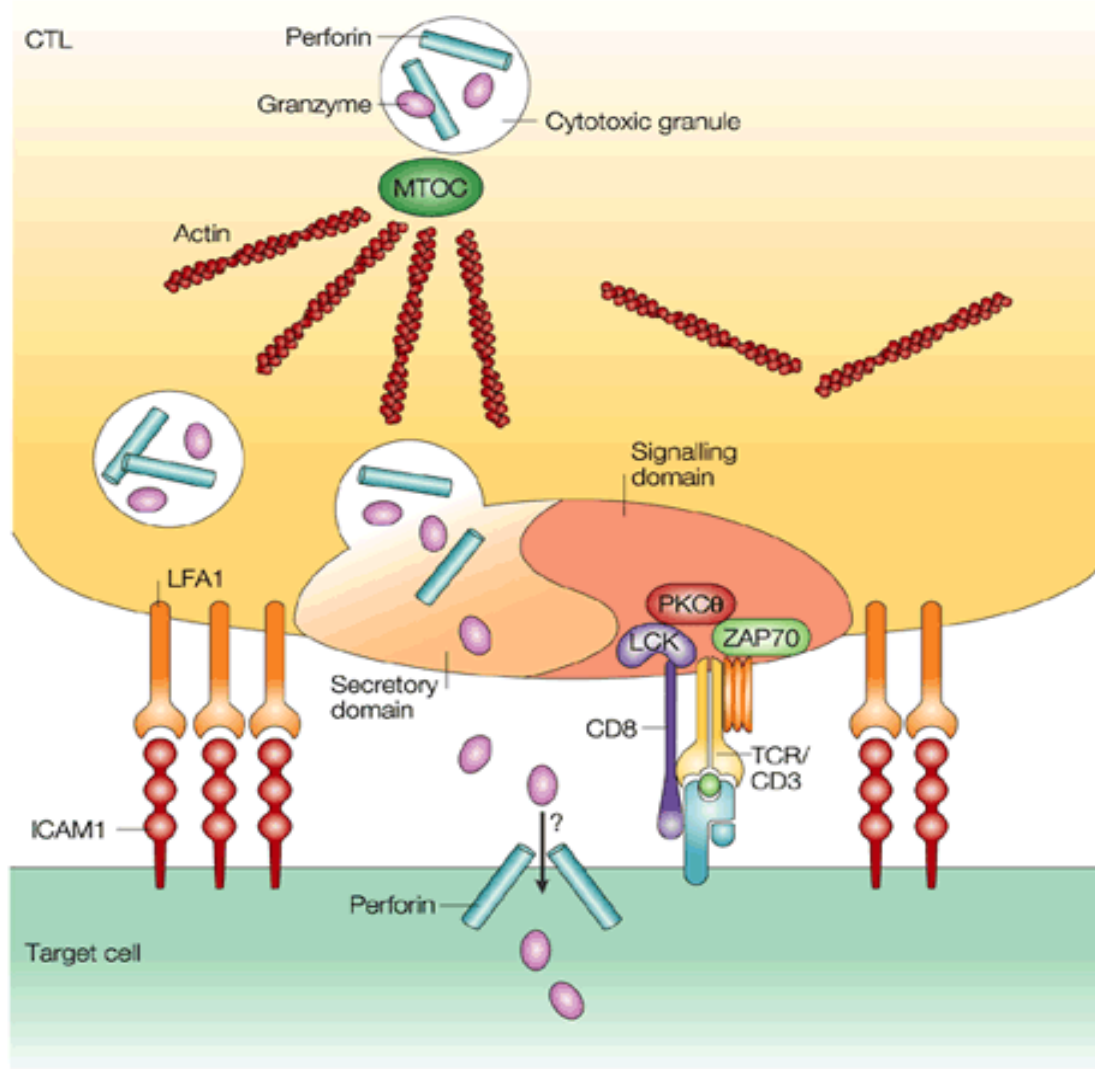
Jmjd3 interactúa con Tbet

Current Opinion in Immunology 2015,
34:130–136

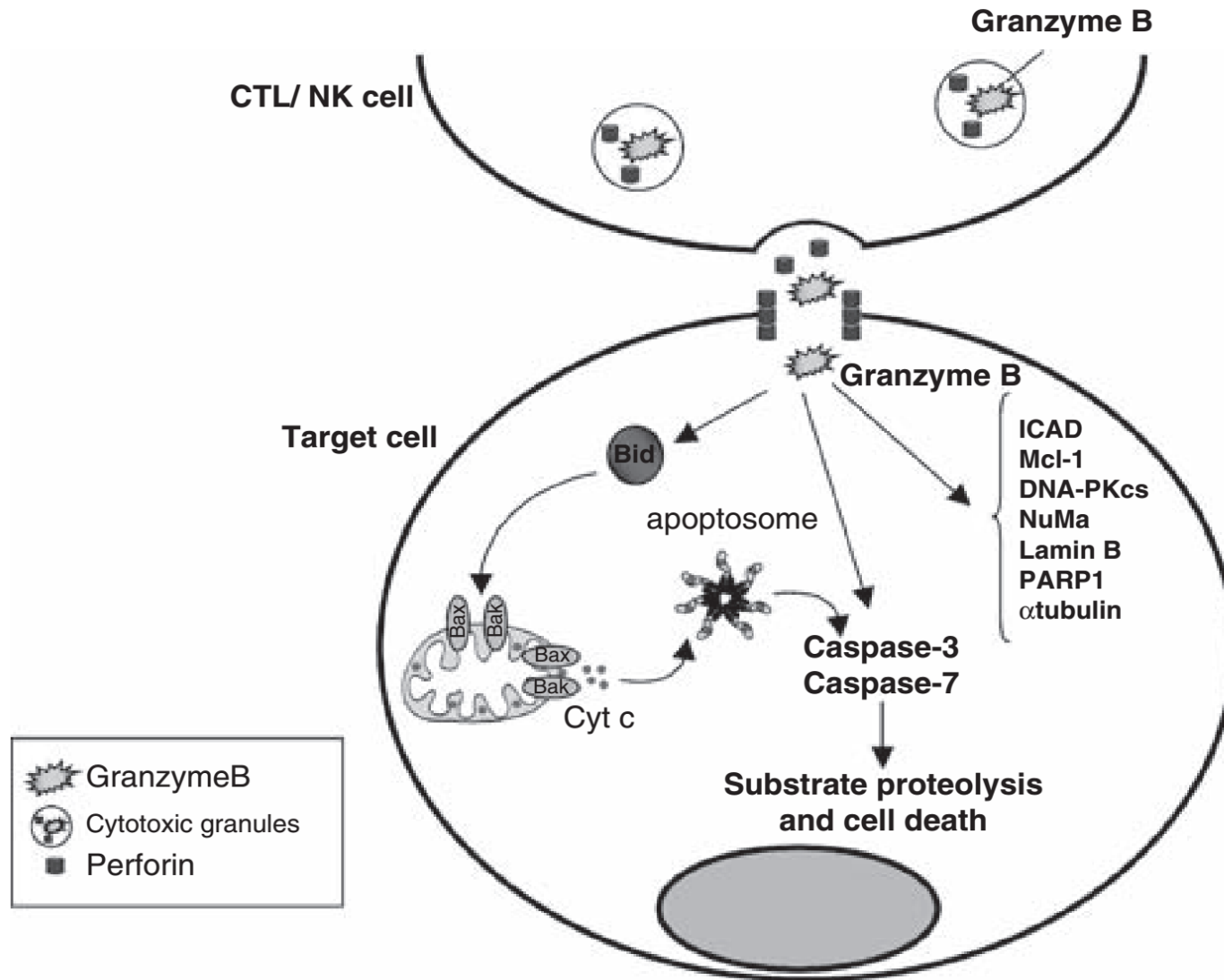




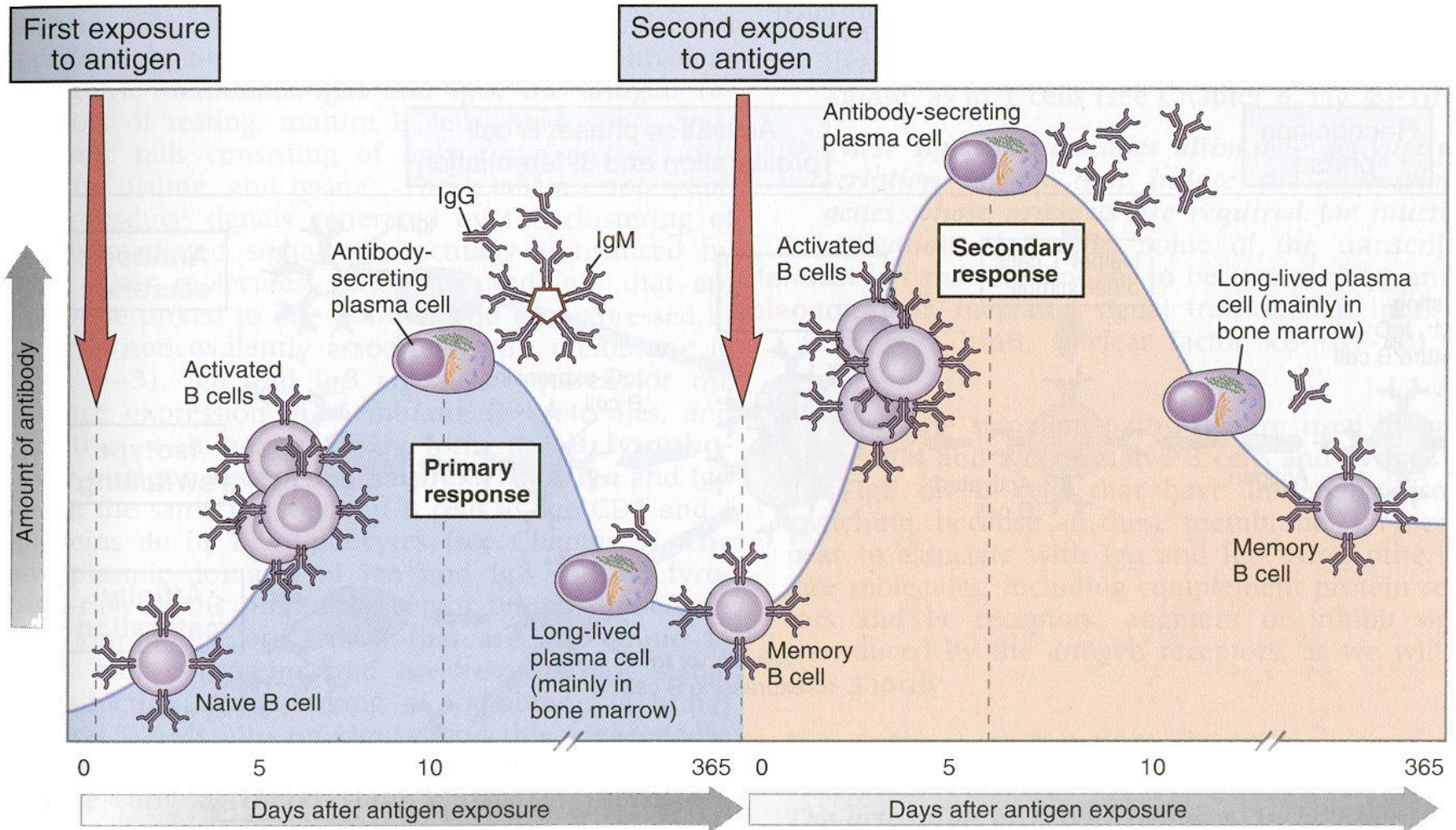
Función efectora: Citotoxicidad



Función efectora: Citotoxicidad

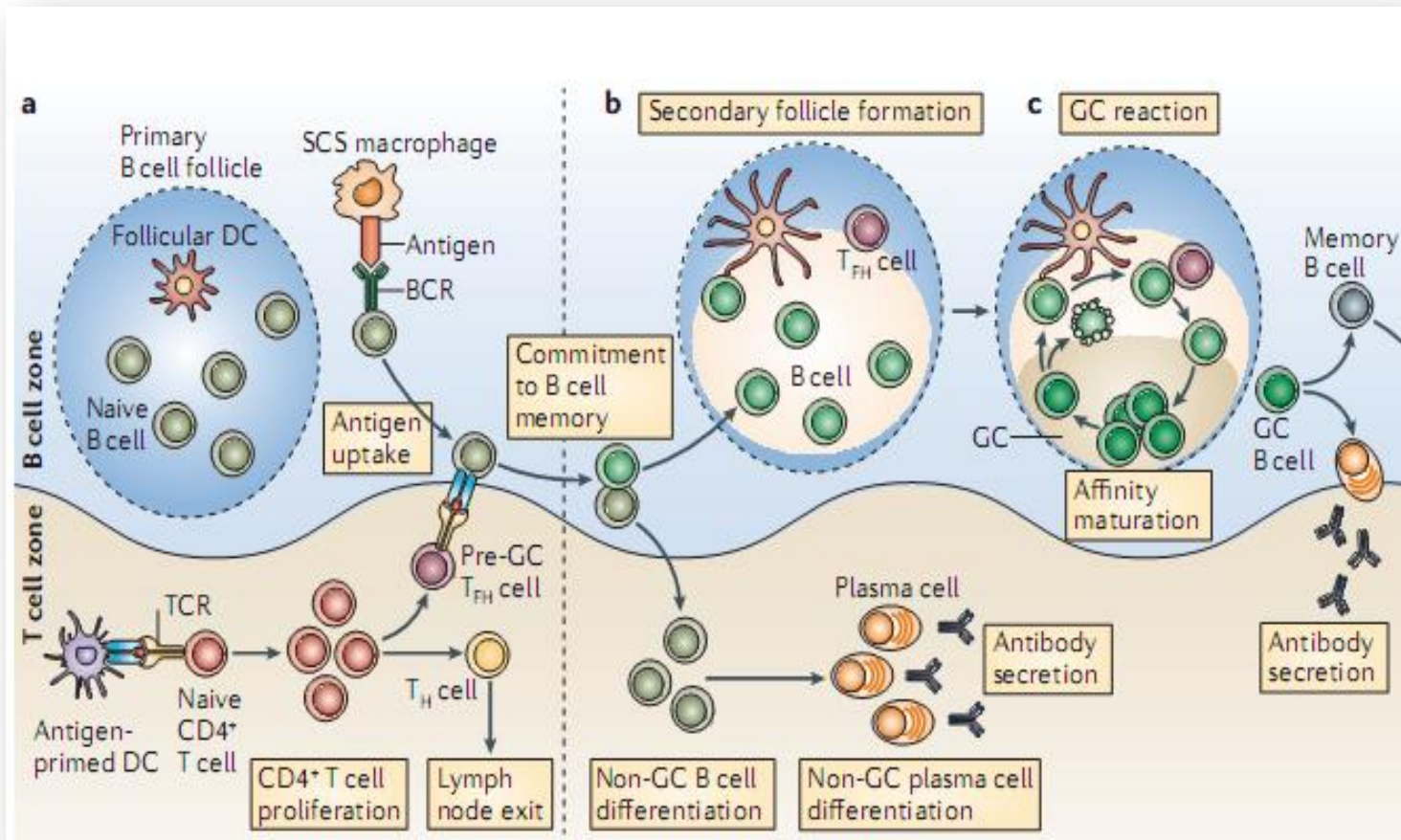


Respuesta inmune humoral



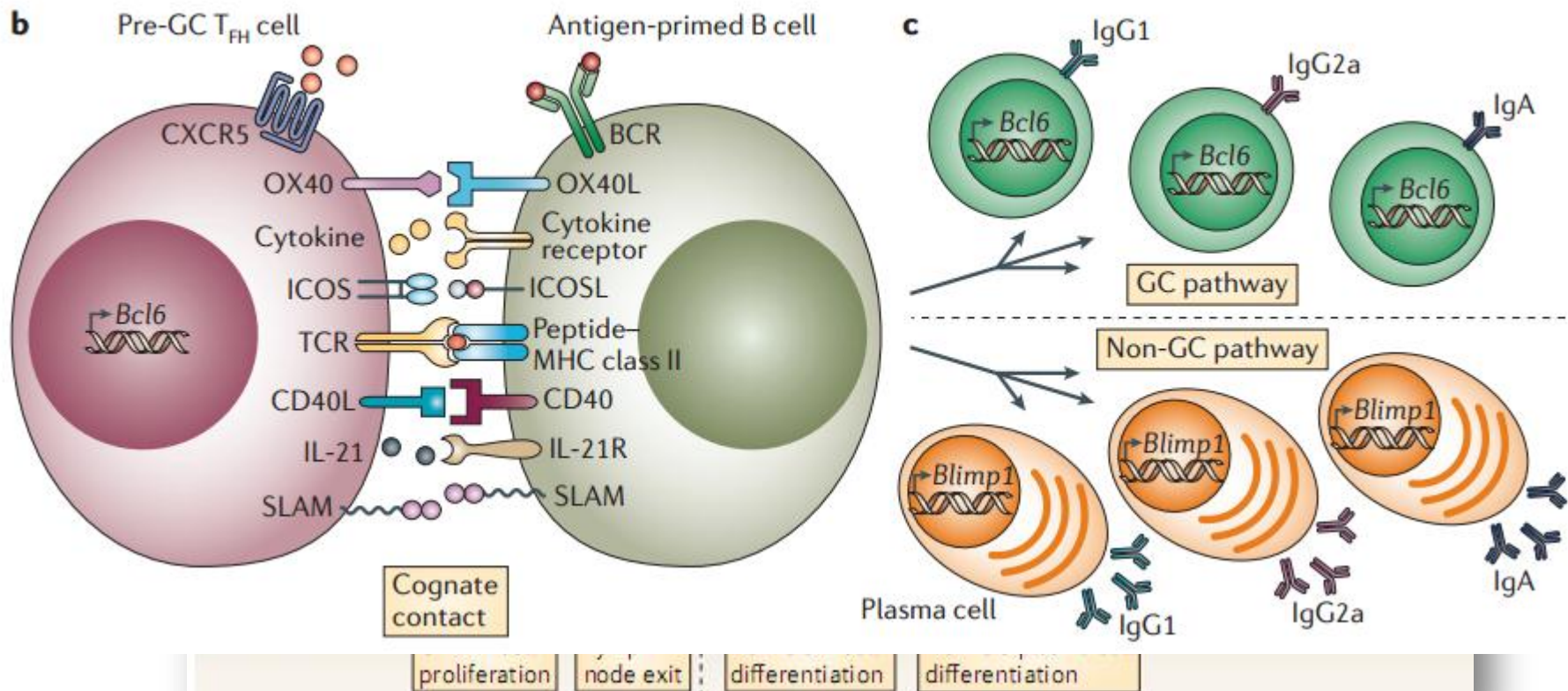
Maduración de Th foliculares y Cooperación con linfocitos B

A través de la cooperación con las Th foliculares (se caracterizan por expresar Bcl-6, IL-21 e ICOS y **CXCR5+** y pierden CCR7)



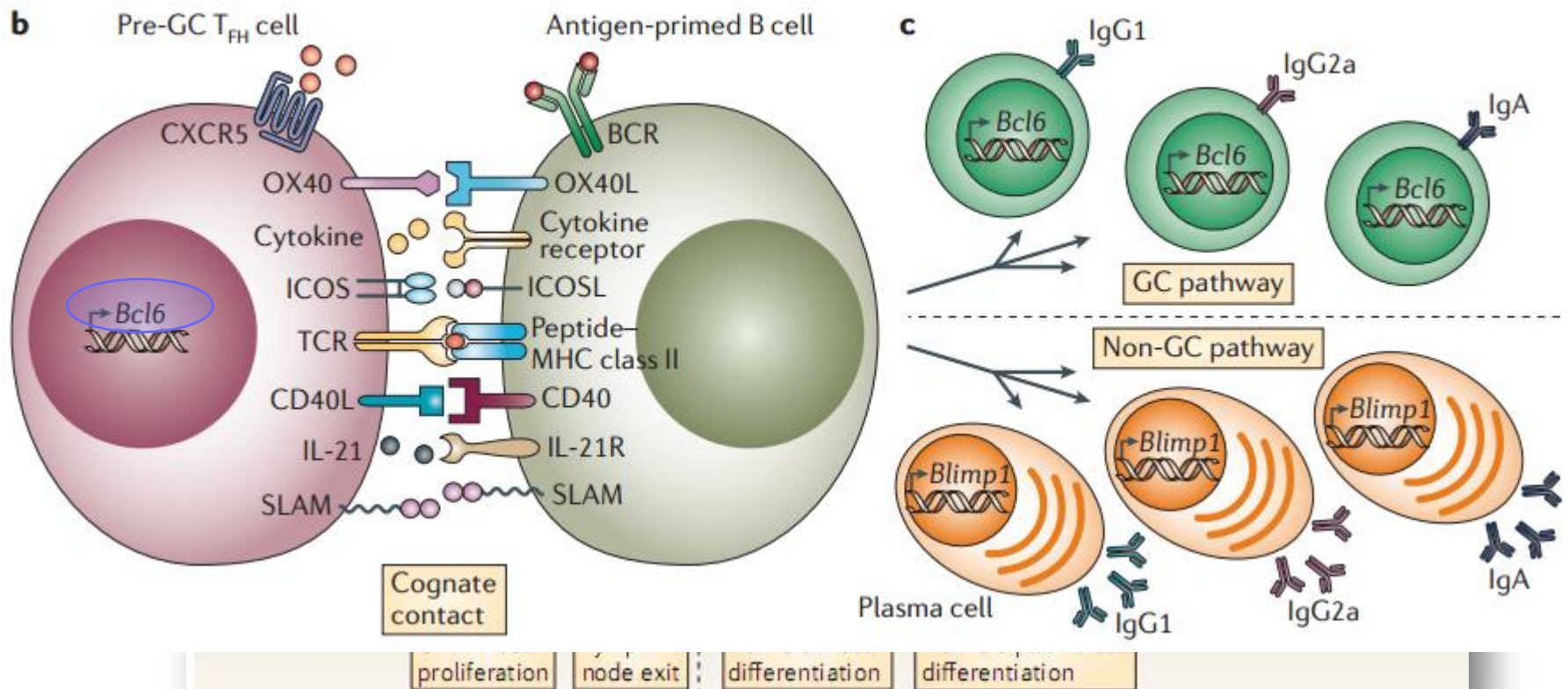
Maduración de Th foliculares y Cooperación con linfocitos B

A través de la cooperación con las Th foliculares (se caracterizan por expresar Bcl-6, IL-21 e ICOS y **CXCR5+** y pierden CCR7)



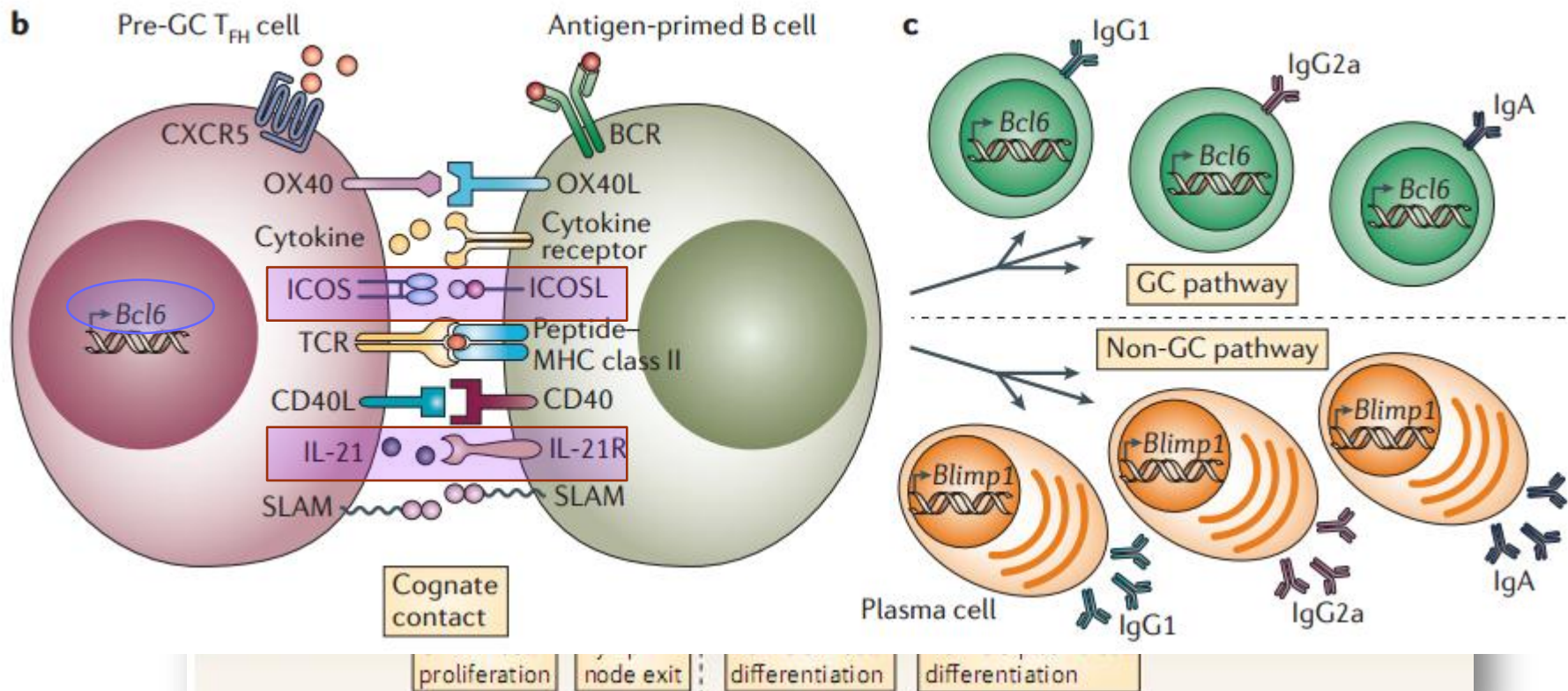
Maduración de Th foliculares y Cooperación con linfocitos B

A través de la cooperación con las Th foliculares (se caracterizan por expresar Bcl-6, IL-21 e ICOS y **CXCR5+** y pierden CCR7)



Maduración de Th foliculares y Cooperación con linfocitos B

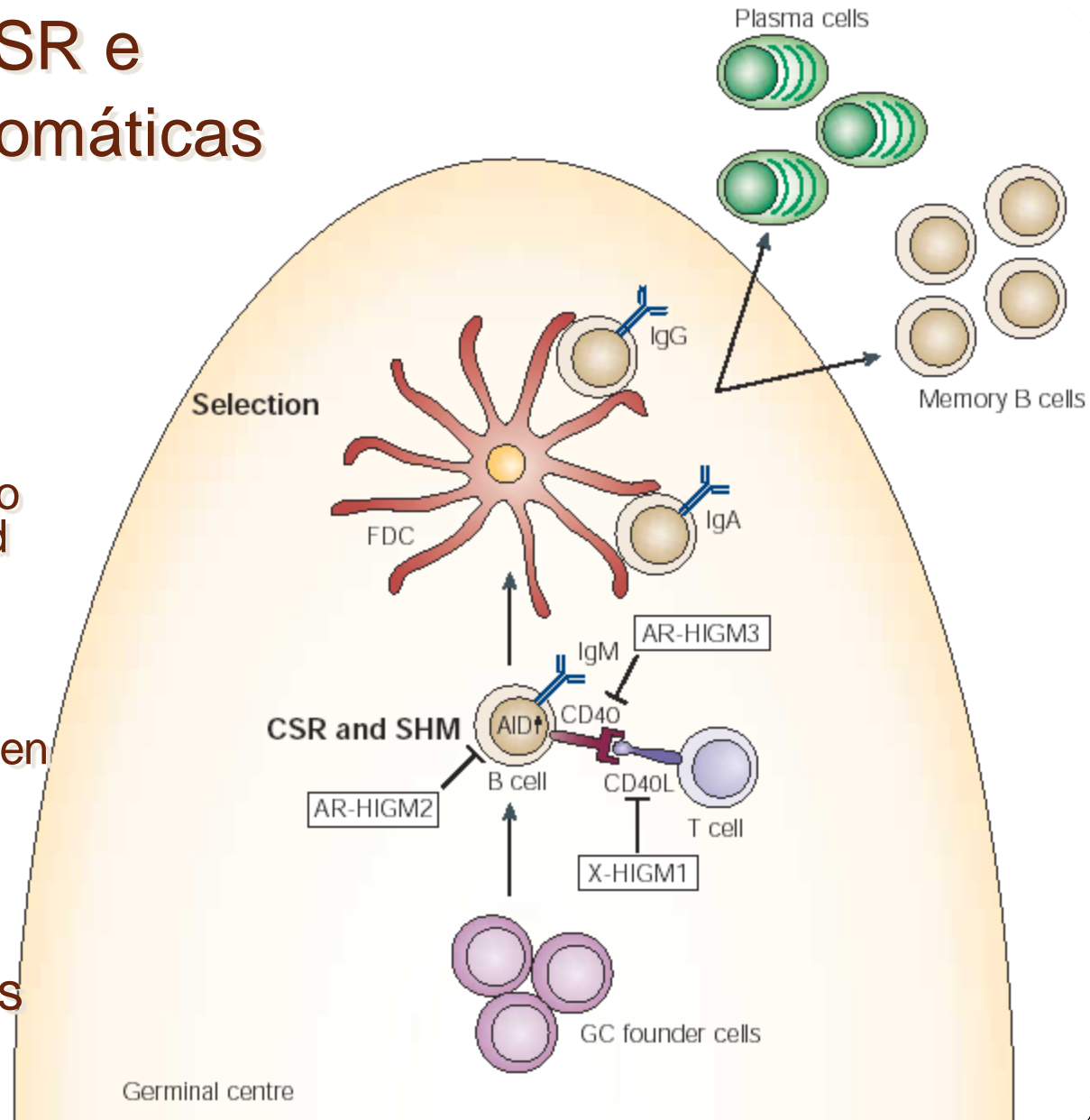
A través de la cooperación con las Th foliculares (se caracterizan por expresar Bcl-6, IL-21 e ICOS y **CXCR5+** y pierden CCR7)



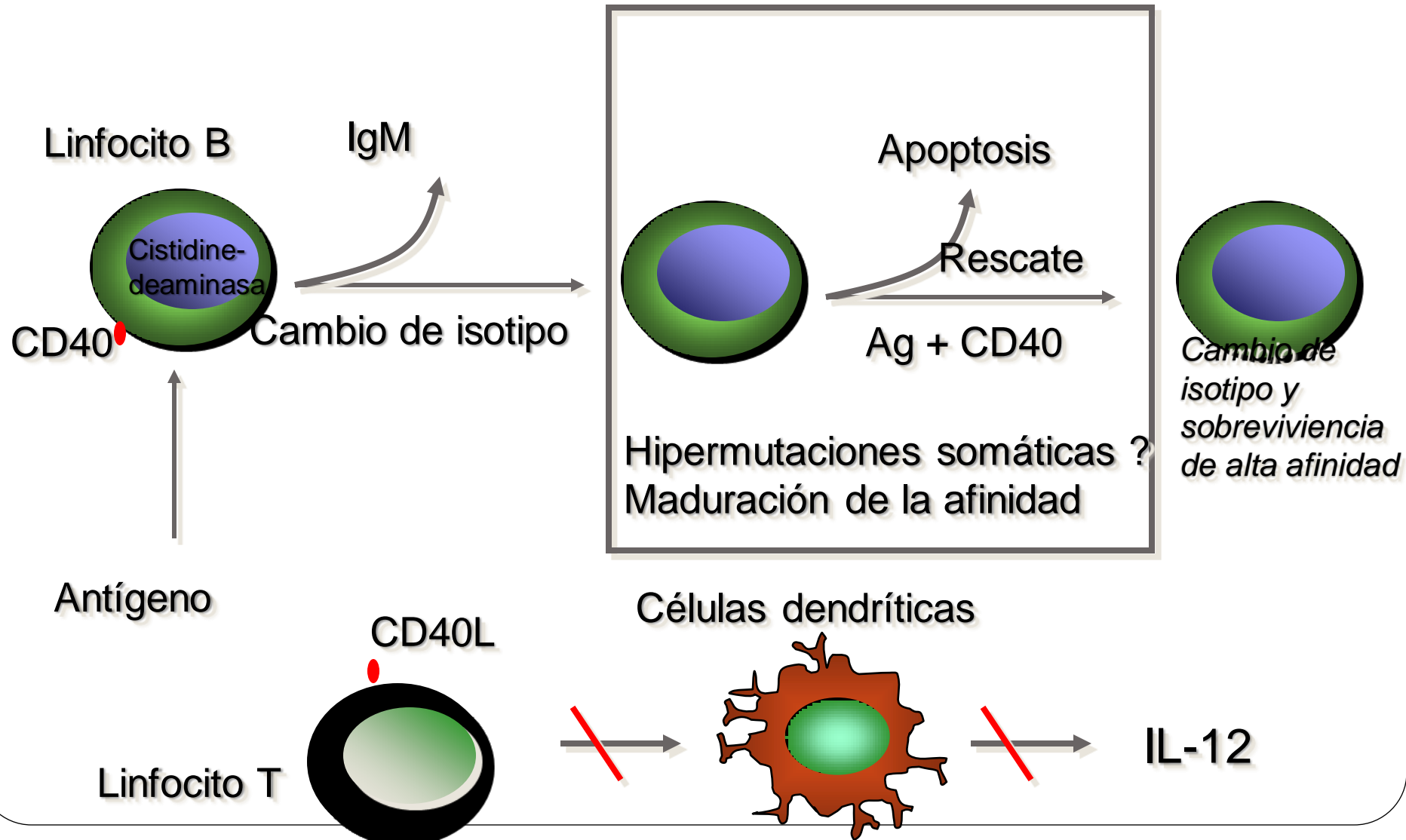
Ontogenia: CSR e hipermutaciones somáticas

IgM: IgG, IgA o IgE

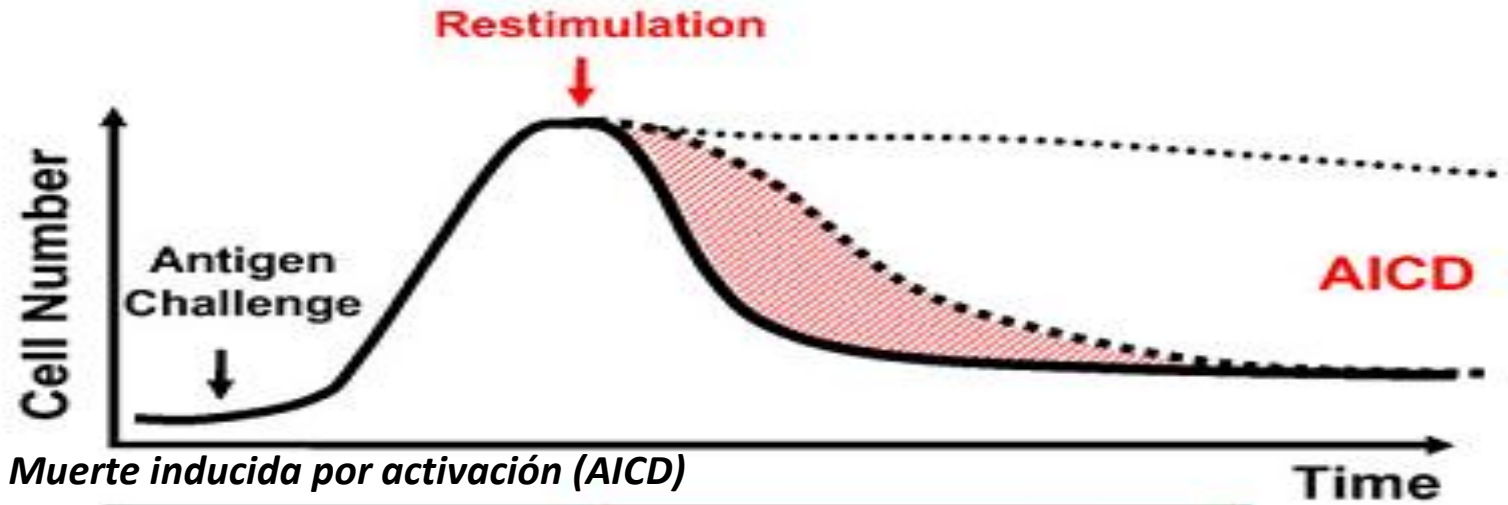
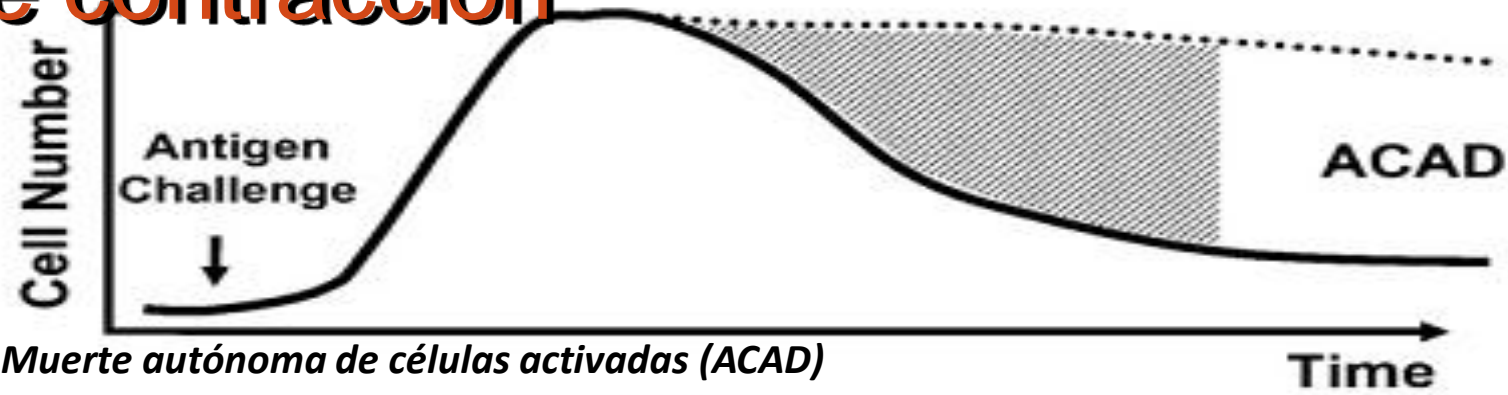
- ▶ Cambio de isotipo (CSR)
 - Cambio de la región constante conservando la misma especificidad antigénica
- ▶ Hipermutaciones somáticas:
 - Introduce mutaciones en la región variable, seguido de selección positiva o negativa
- ▶ Eventos que son ocurren en los centros germinales



Inmunodeficiencia combinada: Defectos en el cambio de isotipo y en las hipermutaciones somáticas: Síndrome de Hiper-IgM



Fase de contraccion

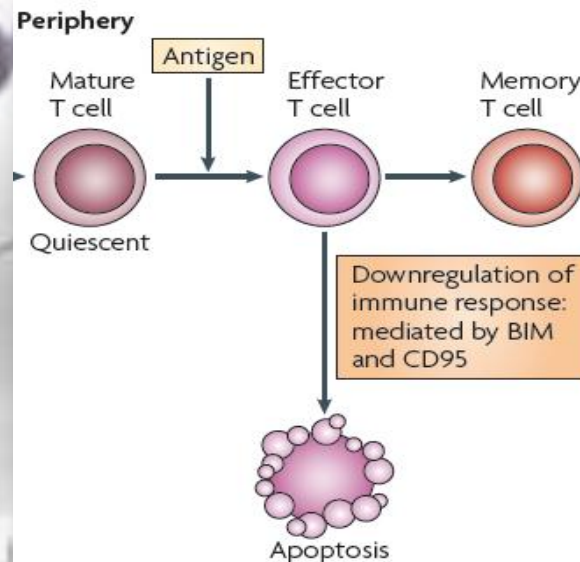


Apoptosis Phenotype	Expansion Phase	Contraction Phase
	Resistant	Sensitive

Fase de contraccion

Requerimiento de los fenómenos de apoptosis para mantener la homeostasis linfoide y para evitar la enfermedad.

Modulación del repertorio de linfocitos circulantes:
Linfocitos que no re-arreglan apropiadamente su receptor
Proceso de selección negativa de linfocitos autorreactivos
Mecanismo de tolerancia periférica
Eliminación del exceso de linfocitos durante la respuesta inmune periférica
Daño del ADN durante el ciclo celular



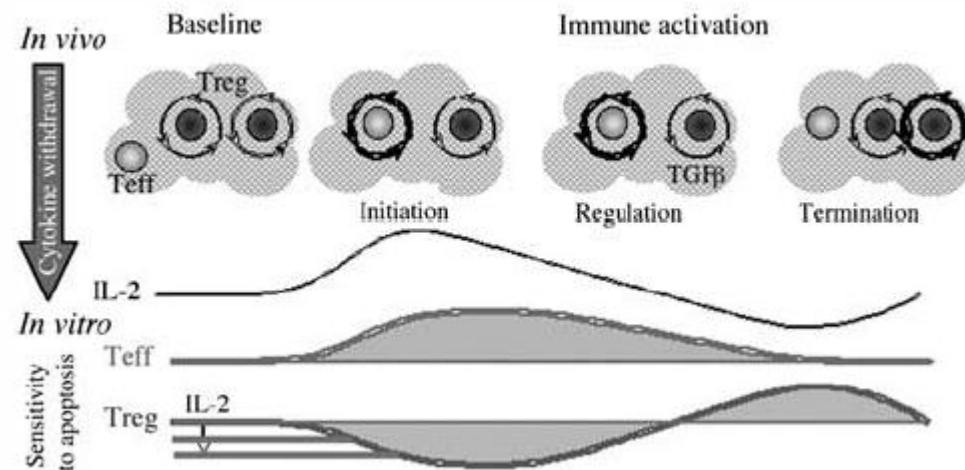
Fase de contracción

Requerimiento de los fenómenos de apoptosis para mantener la homeostasis linfoide y para evitar la enfermedad.

Modulación del repertorio de linfocitos circulantes:
Linfocitos que no re-arreglan apropiadamente su receptor
Proceso de selección negativa de linfocitos autorreactivos
Mecanismo de tolerancia periférica
Eliminación del exceso de linfocitos durante la respuesta inmune periférica
Daño del ADN durante el ciclo celular

Muerte inducida por activación (AICD), importante para homeostasis y la eliminación de autorreactivos potencialmente dañino células, parte es dependiente receptores de muerte (Fas/FasL y Flip) y de IL-2
Células T reguladoras al expresar CD25 secuestran IL-2 e induce muerte de efectoras

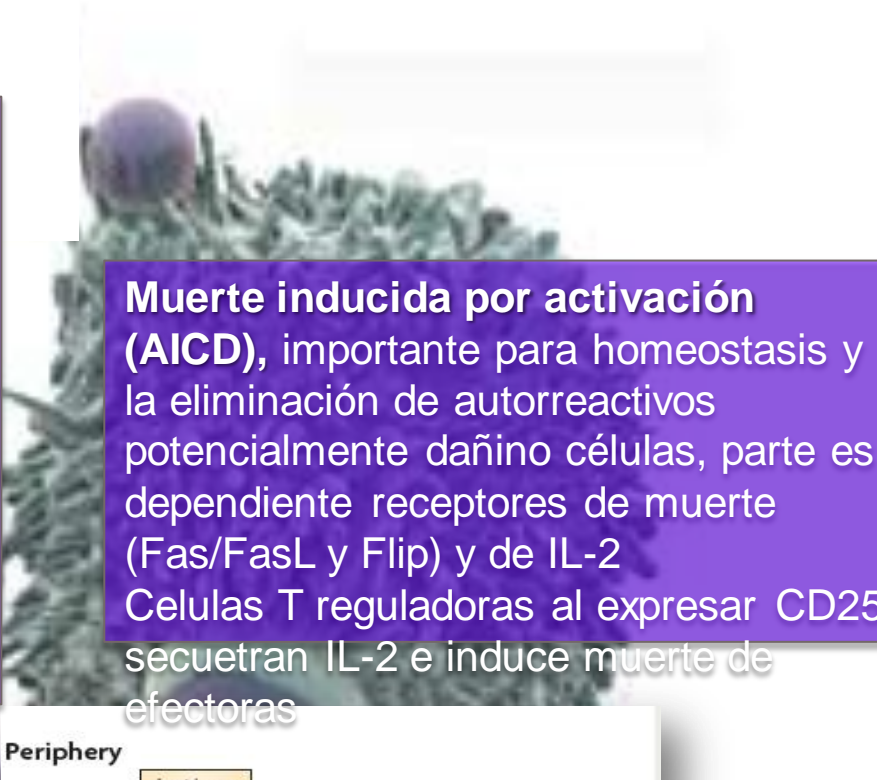
Periphery



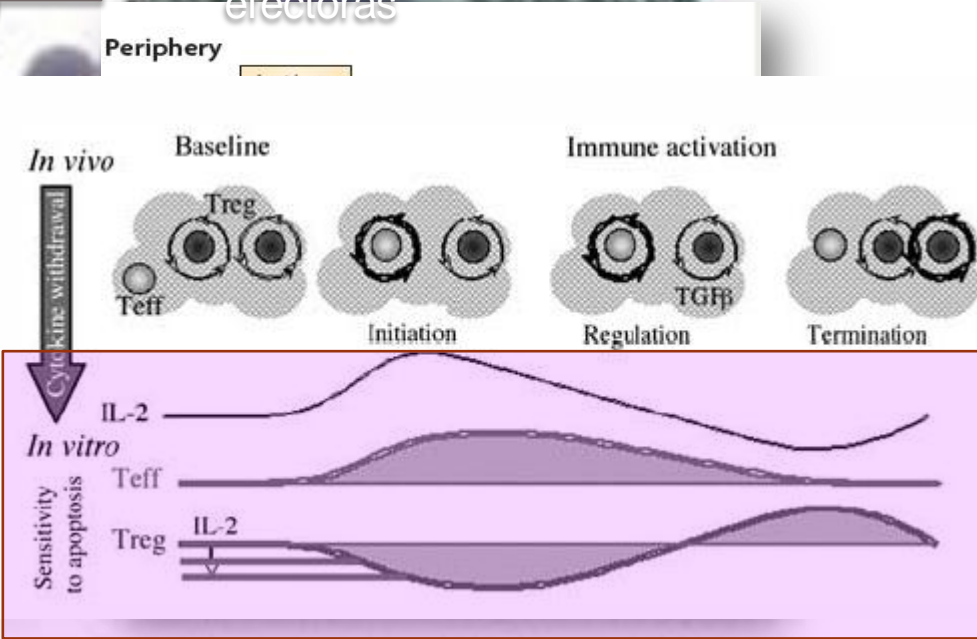
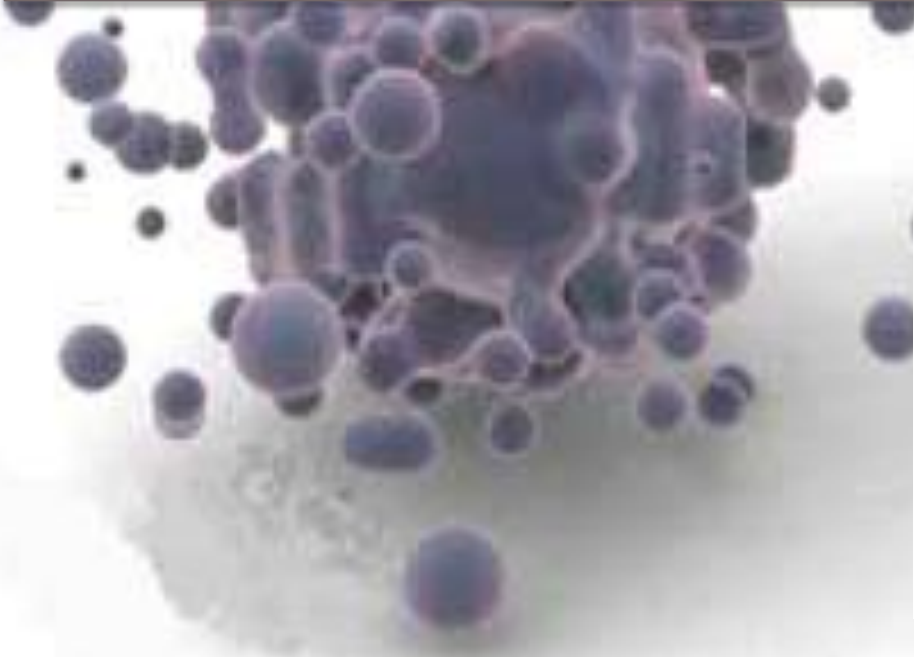
Fase de contraccion

Requerimiento de los fenómenos de apoptosis para mantener la homeostasis linfoide y para evitar la enfermedad.

Modulación del repertorio de linfocitos circulantes:
Linfocitos que no re-arreglan apropiadamente su receptor
Proceso de selección negativa de linfocitos autorreactivos
Mecanismo de tolerancia periférica
Eliminación del exceso de linfocitos durante la respuesta inmune periférica
Daño del ADN durante el ciclo celular

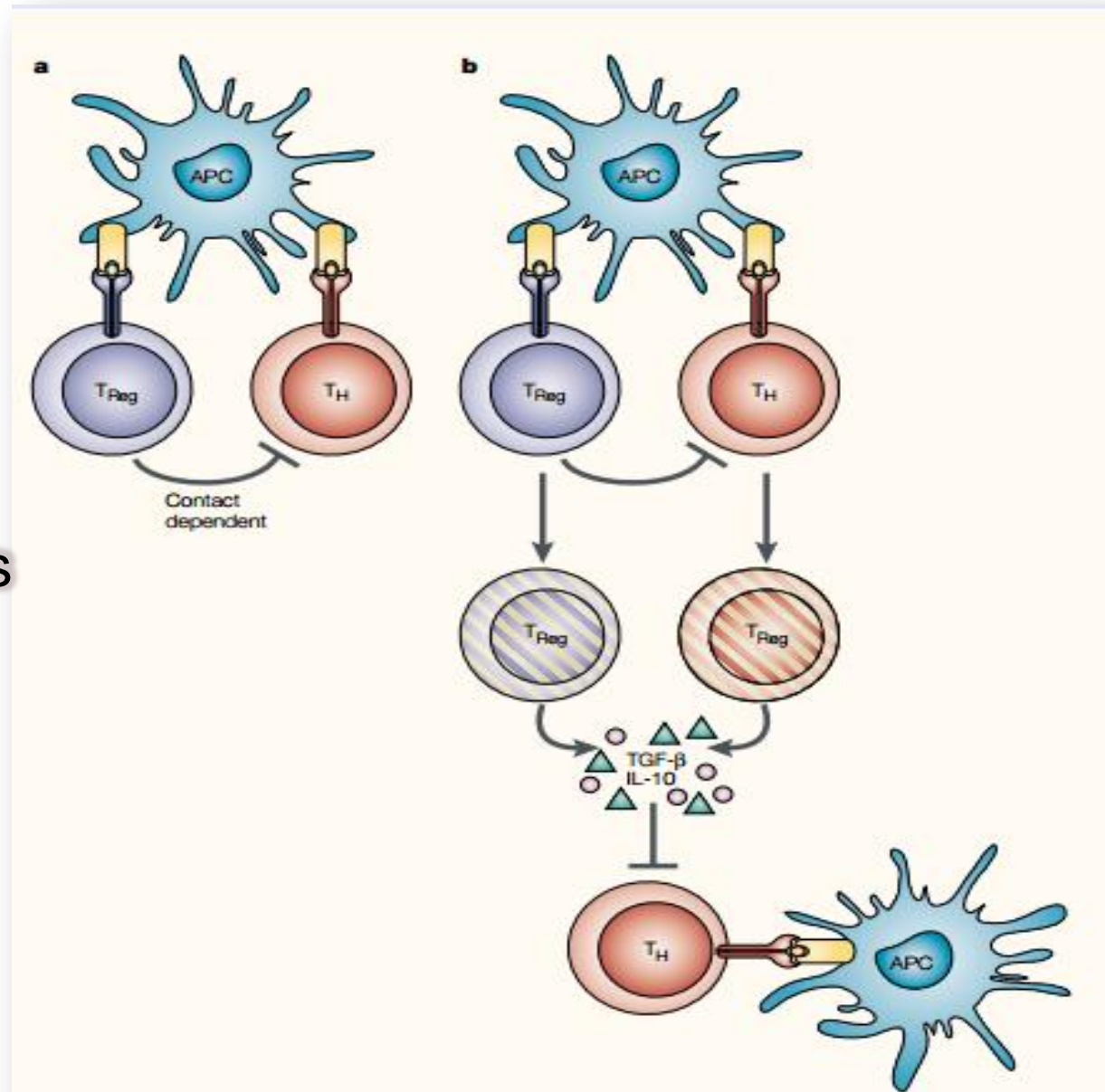


Muerte inducida por activación (AICD), importante para homeostasis y la eliminación de autorreactivos potencialmente dañino células, parte es dependiente receptores de muerte (Fas/FasL y Flip) y de IL-2
Celulas T reguladoras al expresar CD25 secuestran IL-2 e induce muerte de efectoras



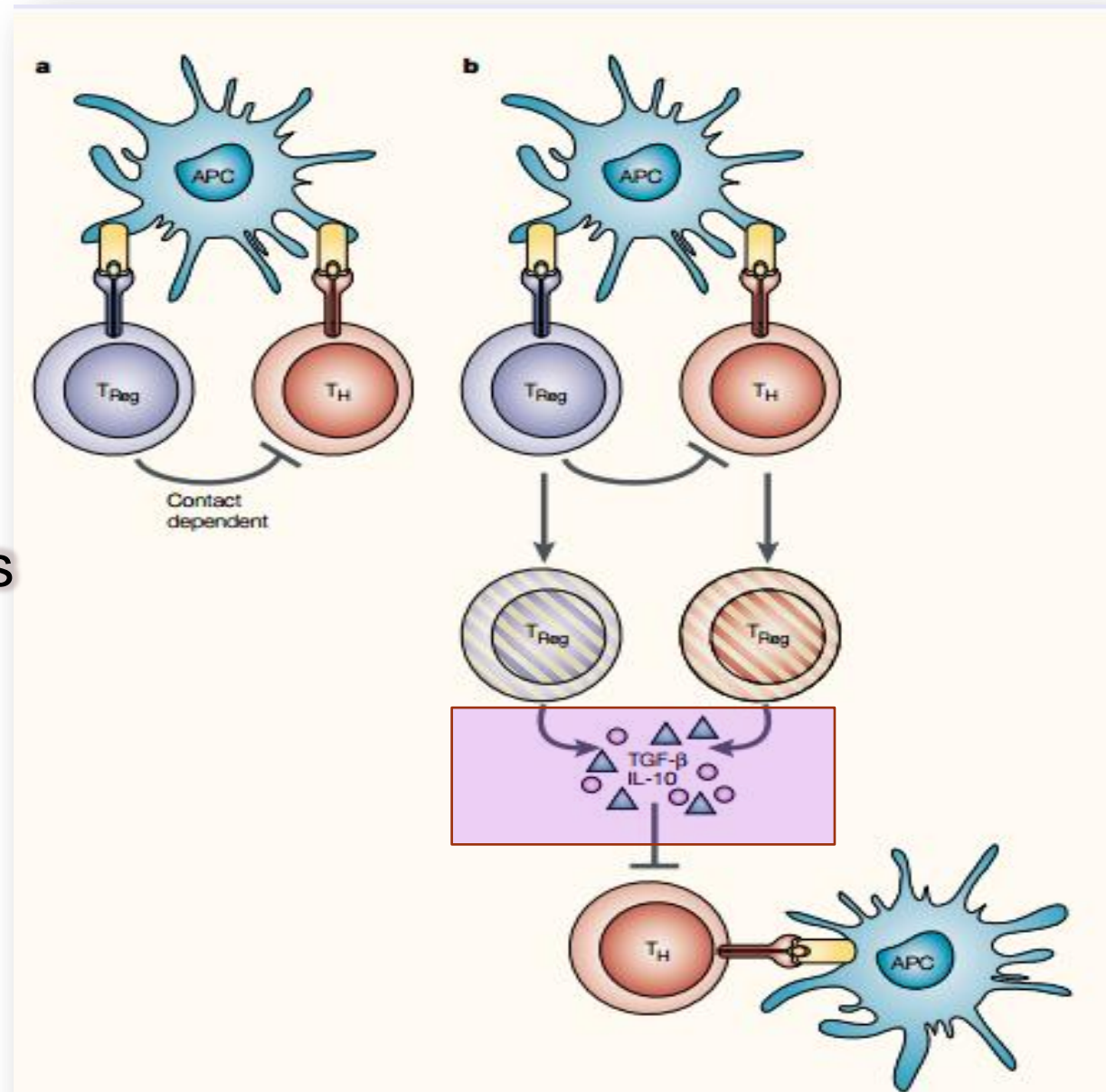
inmune? Regulación de la respuesta inmune

Inhiben la expresión de moléculas co-estimuladas y compiten con las efectoras por la APCs



inmune? Regulación de la respuesta inmune

Inhiben la expresión de moléculas co-estimuladas y compiten con las efectoras por la APCs



Cél Treg: Mecanismos de supresión

Natural regulatory T cells



T_{Reg} cell (CD4⁺
CD25⁺FOXP3⁺)

Inducible regulatory T cells



T_{H3} cell



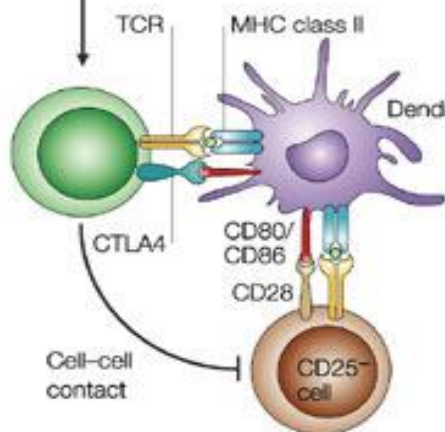
T_{R1} cell



CD8⁺ regulatory T cell

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

Compite por la unión a la
APC (Nrp1)

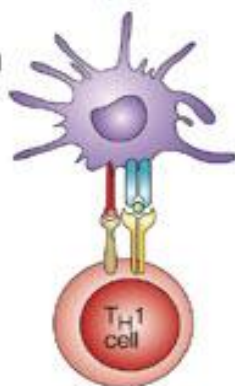


↓ Proliferation

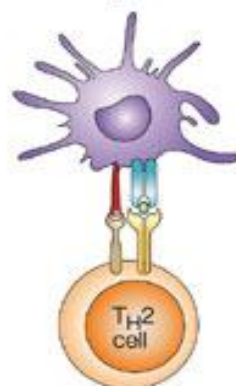
Produccion de IDO
disminuye Triptofano

Indoleamine 2,3-dioxygenase

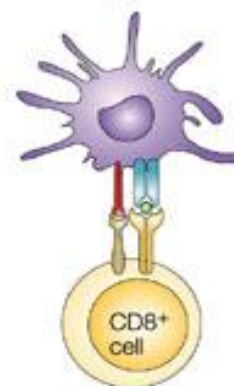
IL-10 and/or TGF- β
↓ MHC and co-stimulatory
molecules
↓ APC function
↓ Inflammatory cytokines



↓ Proliferation
↓ IFN- γ



↓ Proliferation
↓ IL-4



↓ CTL activity
↓ IFN- γ

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 de IDO

Nature Reviews | Immunology

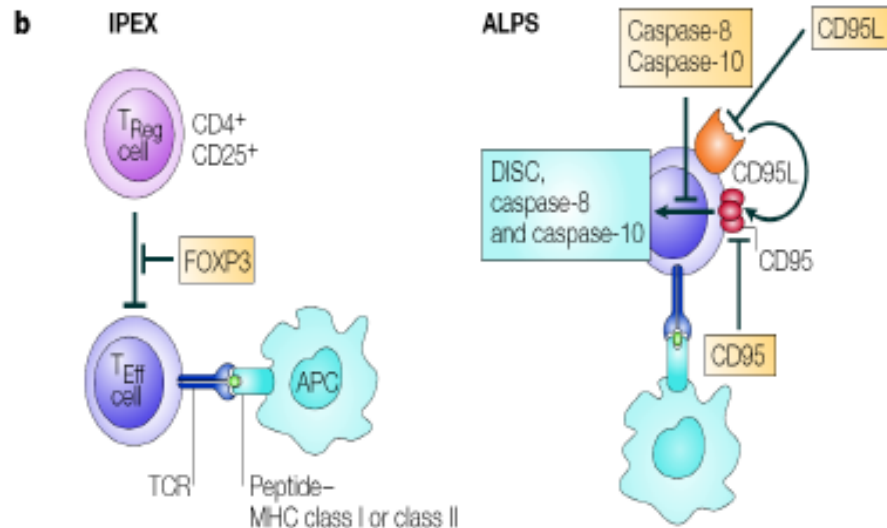
Nature Reviews | Immunology

Defectos en la Inmunoregulación

- Defectos asociados no solo con ausencia en poblaciones efectoras sino con deficiencia en los mecanismos de regulación de la respuesta inmune
 - IPEX:** desregulación de la respuesta inmune, poliendocrinopatías, enteropatía, eczema, se asocia con ausencia de Treg (naturales) por mutación de FOXP3

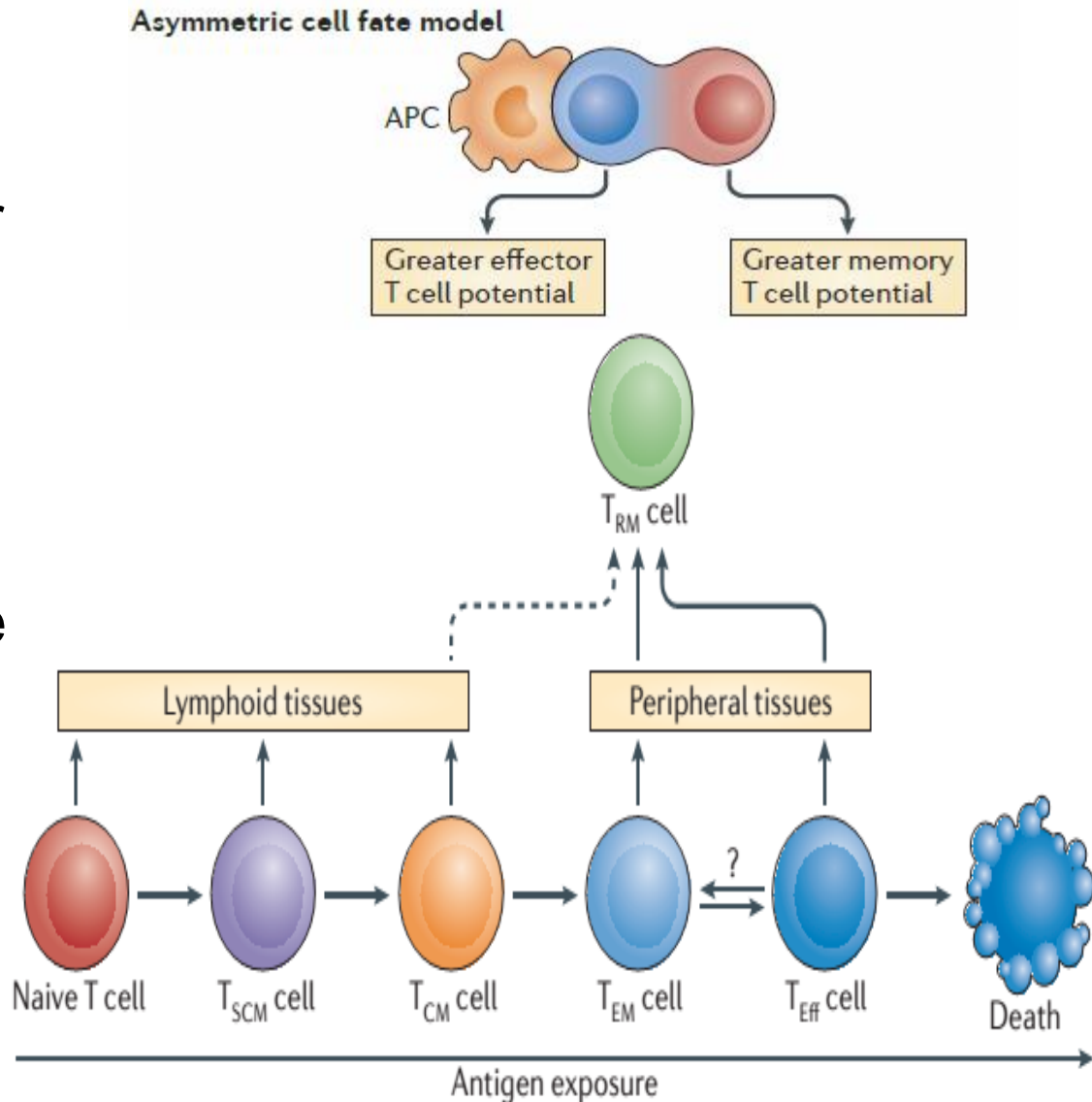
Síndrome autoinmune linfoproliferativo

Linfadenopatía y hepatoesplenomegalia (no maligno), alteración en apoptosis. Puede cursar con: Trombocitopenia, vasculitis, anemia hemolítica, glomerulonefritis. Hiperganmaglobulinemia. Mutaciones en CD95 (tipo I), CD95L (tipo II), Caspasa 10 (tipo II)



Desarrollo de las células T de memoria

- Clásicamente se identifican por expresar CD45 isoforma RO (CD45RO) mas corta
- Tres modelos:
 1. Lineal: Stem cell de memoria (capacidad de autorenovación)
 2. Se generan de las efectoras
 3. Punto de divergencia: Tef, Tcm y Tem



Generación de células de

memoria

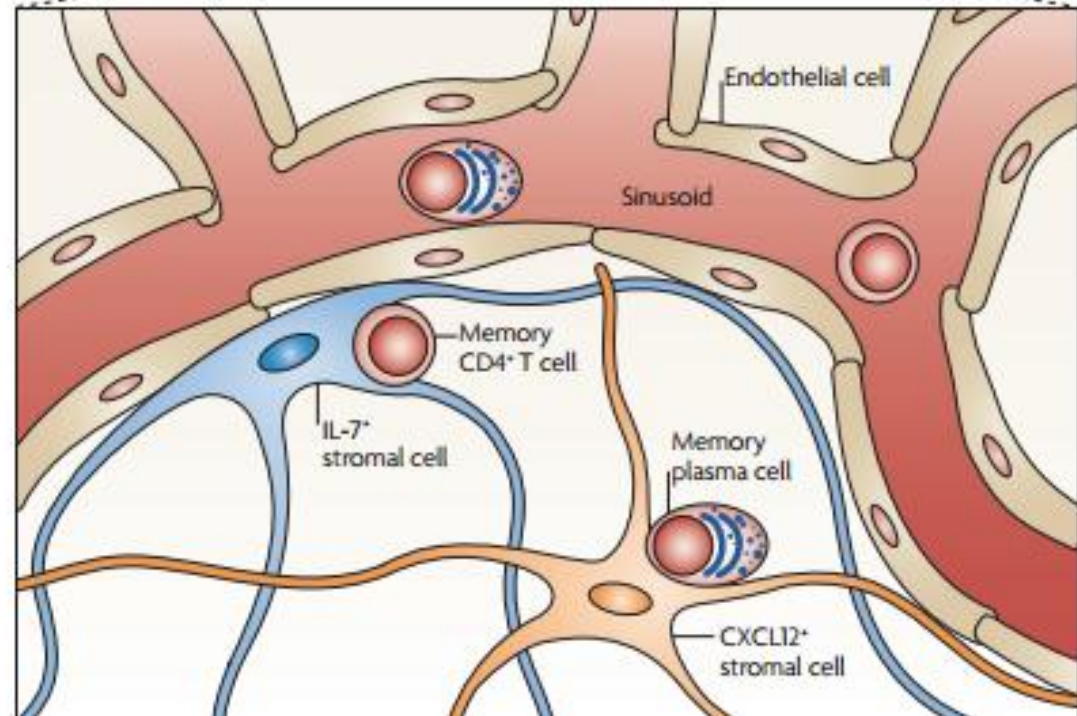
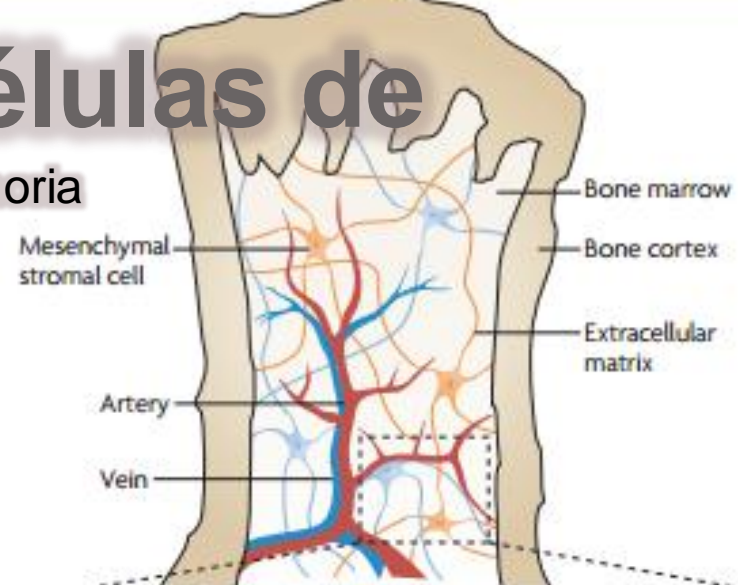
División celular asimétrica: Efectora/Memoria

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)



Generación de células de memoria

División celular asimétrica: Efectora/Memoria

Memoria del sistema

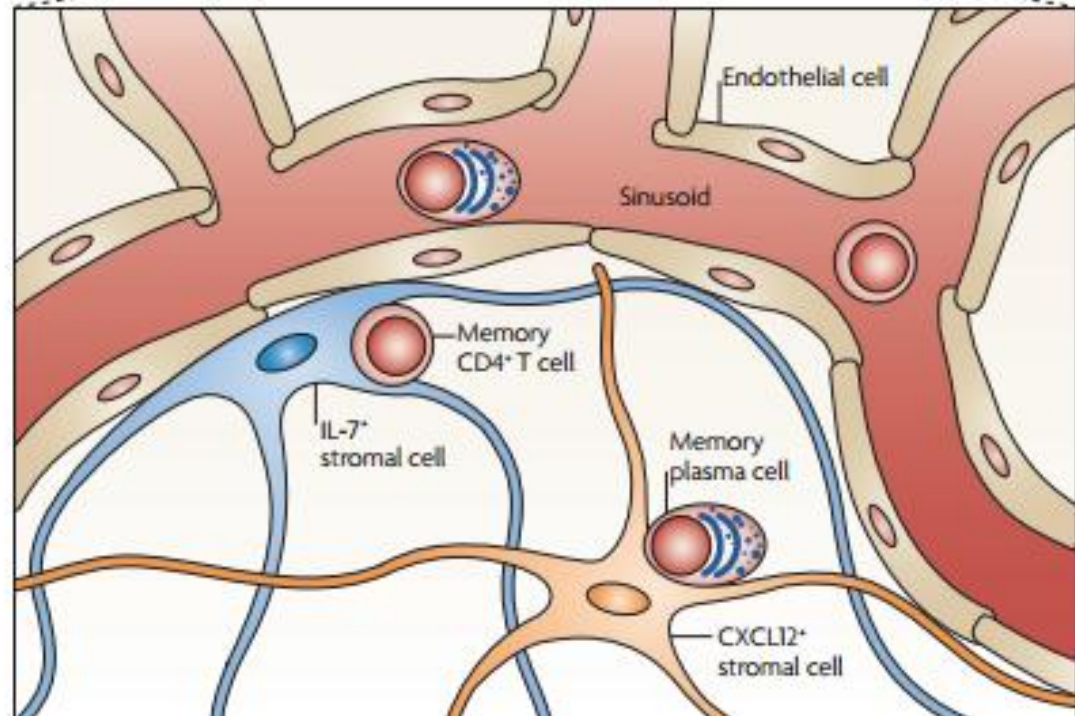
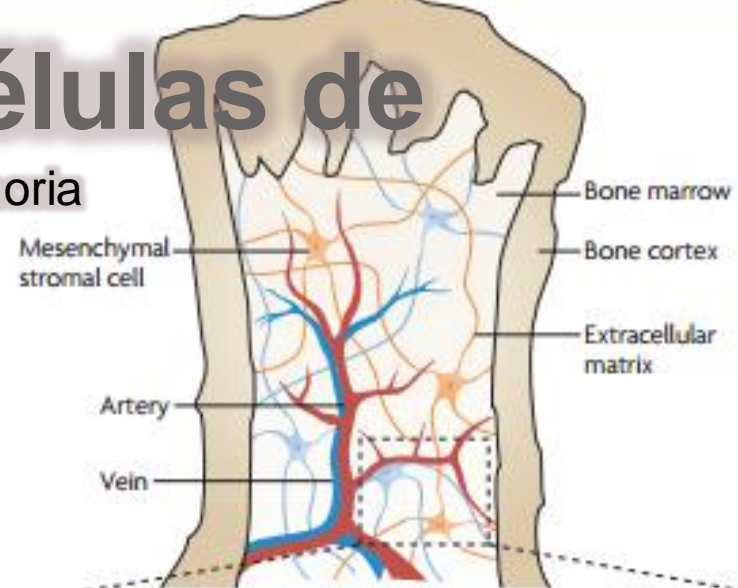
Subpoblaciones

Central T cells (TCM cells),
Efectora T cells (TEM cells),
Residente de tejidos T cells (TRM cells) y
Stem memory T cells

stem cells de Memory

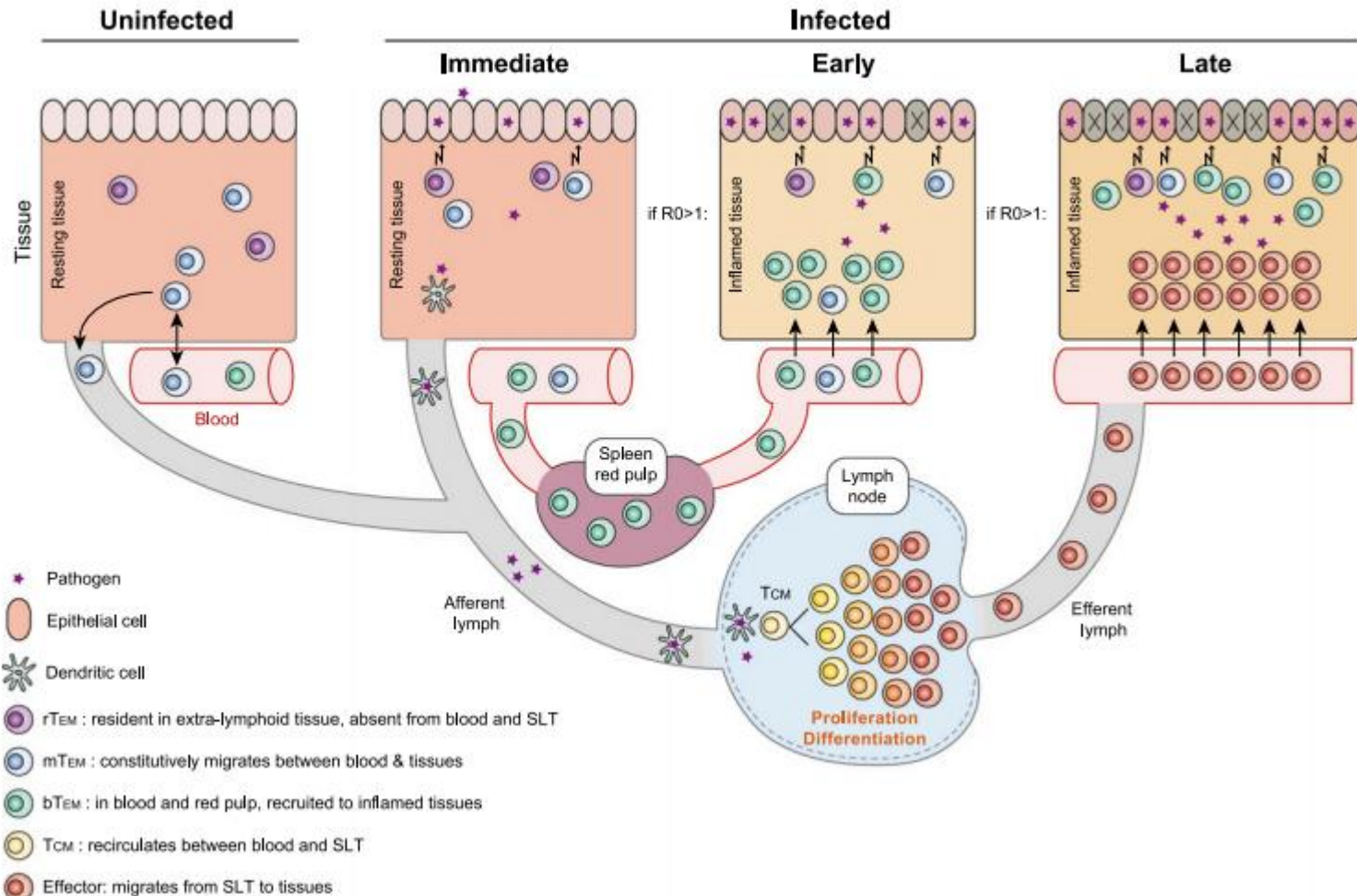
Cel de memoria al
ancontrar Ag, division
celular asimetrica: una

corresponden a puertas
de entrada)



Generación de células de memoria

División celular asimétrica: Efectora/Memoria



Generación de células de memoria

División celular asimétrica: Efectora/Memoria

