

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,



(5): 1

Siham Salmen Halabi,
Instituto de Inmunología Clínica,
Facultad de Medicina,
Universidad de Los Andes Idic-U LA 2015

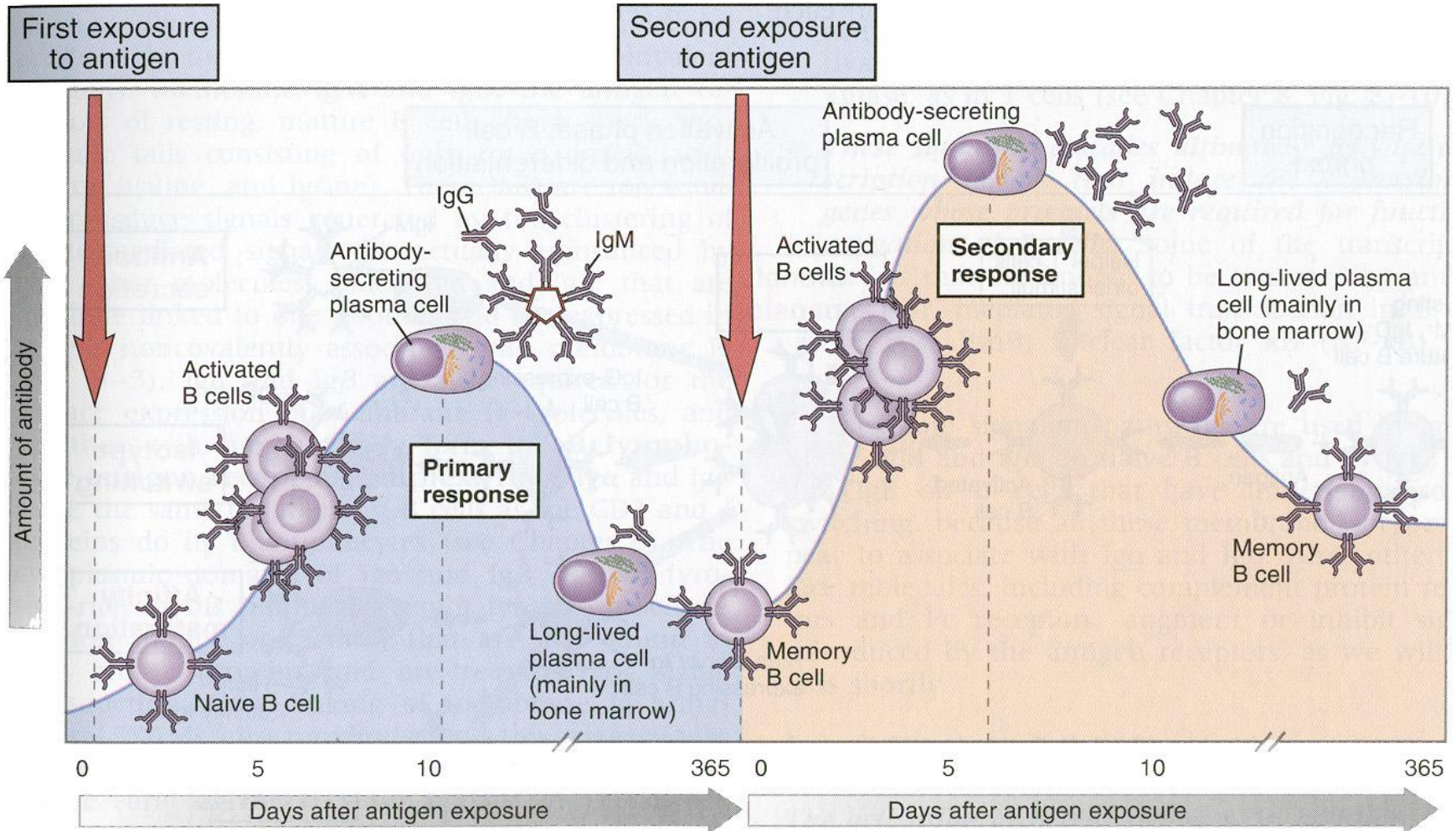
Preguntas a responder

- 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

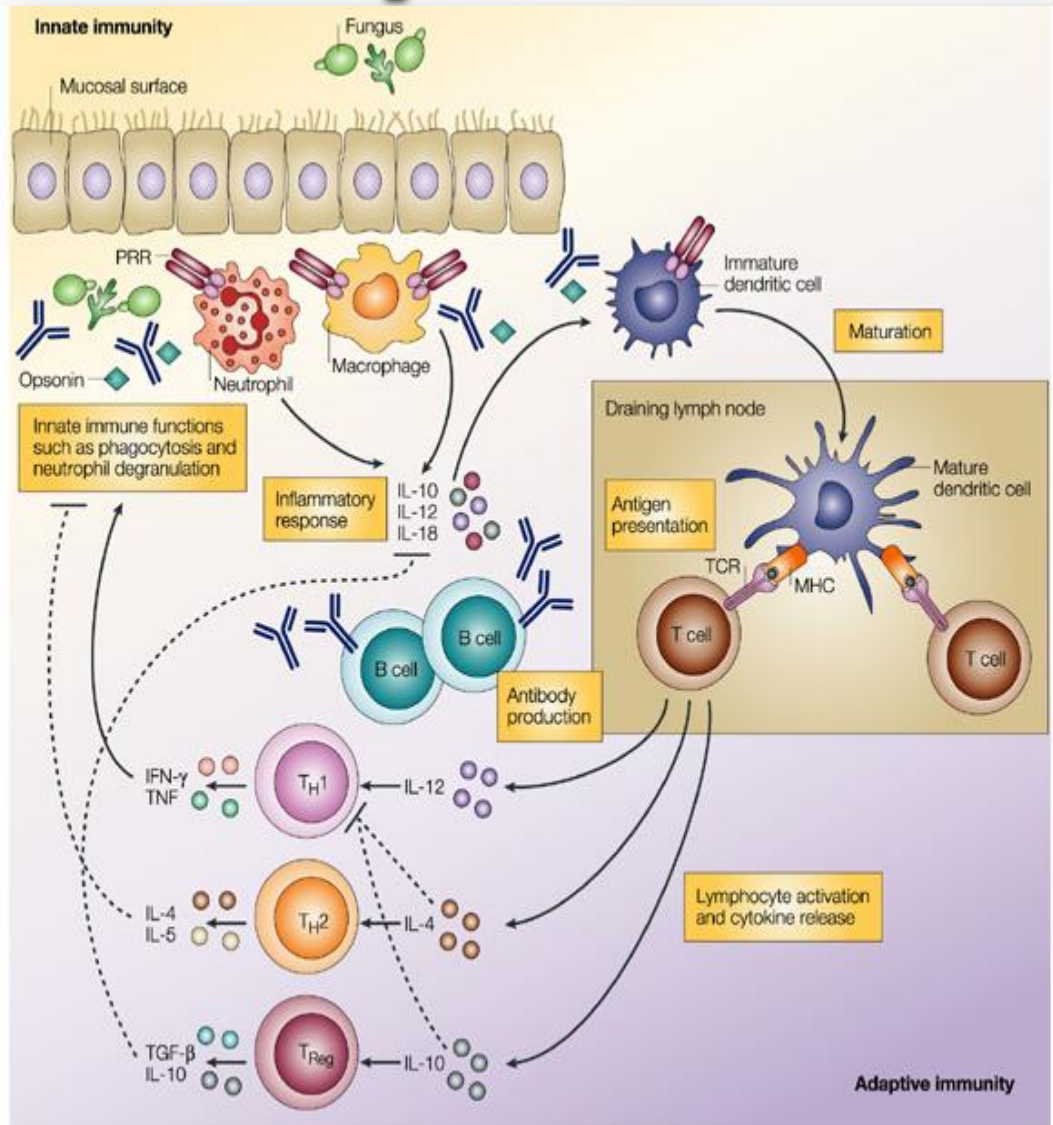
Inmunidad adquirida: Características generales

Require APCs y linfocitos del mismo individuo

Inmunidad adquirida específica para



Respuesta inmune adaptativa



Fase efectora se caracteriza por:

Polarización de la respuesta inmune dependiendo de:

- las características del patógeno
- microambiente de citocinas,
- 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

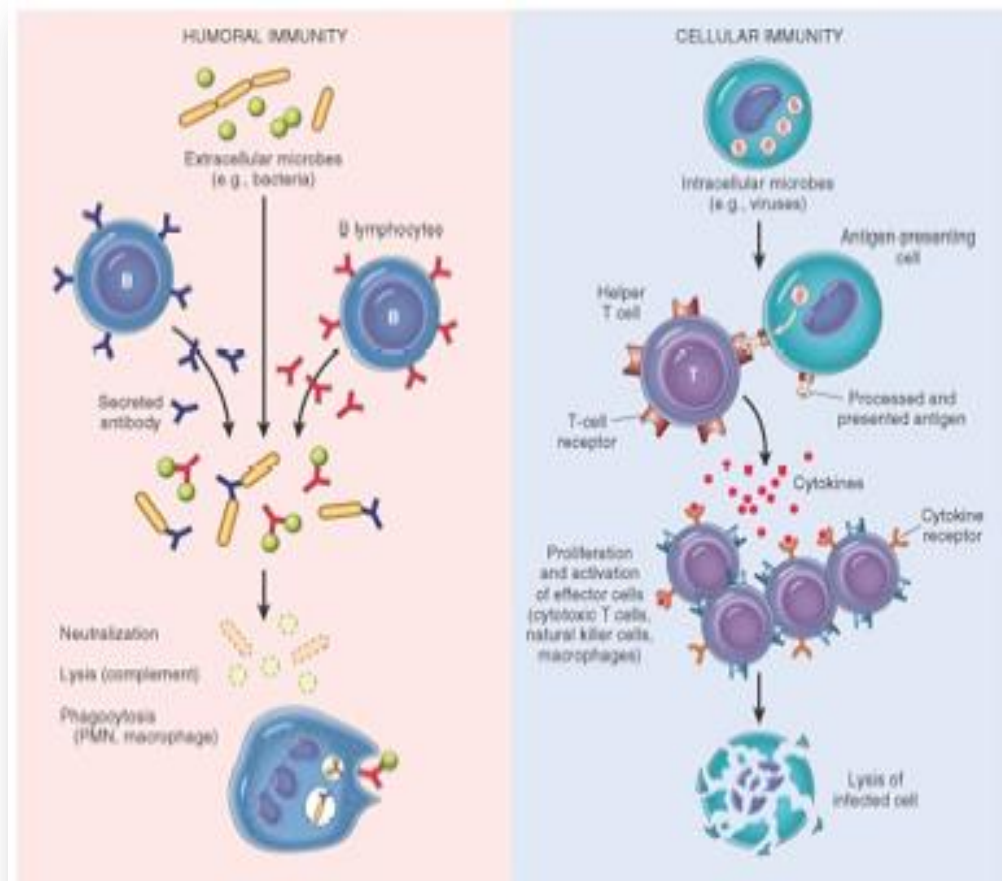
Mecanismos de defensa adquiridos:

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 procariontas, ADCC

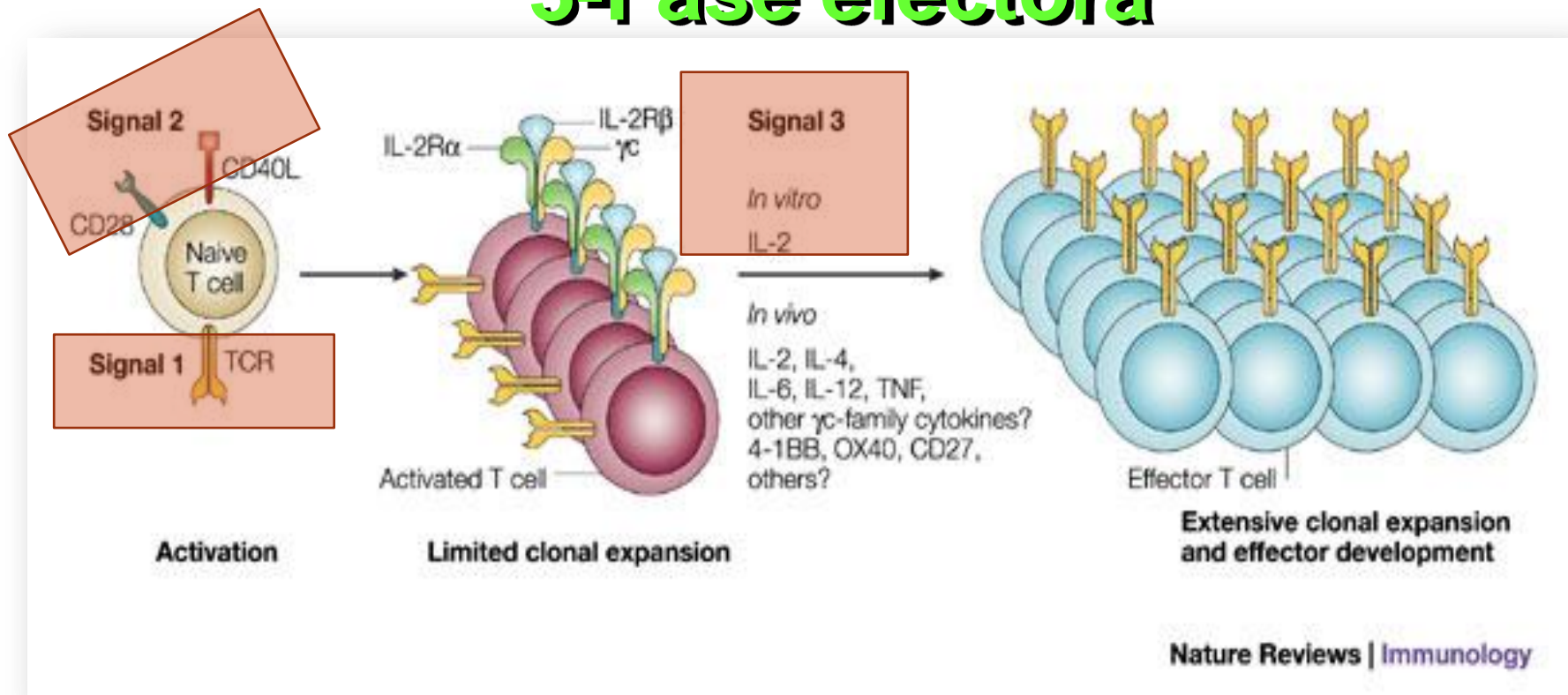


Fases de la respuesta inmune mediada por linfocitos T

1-Reconocimiento del antígeno

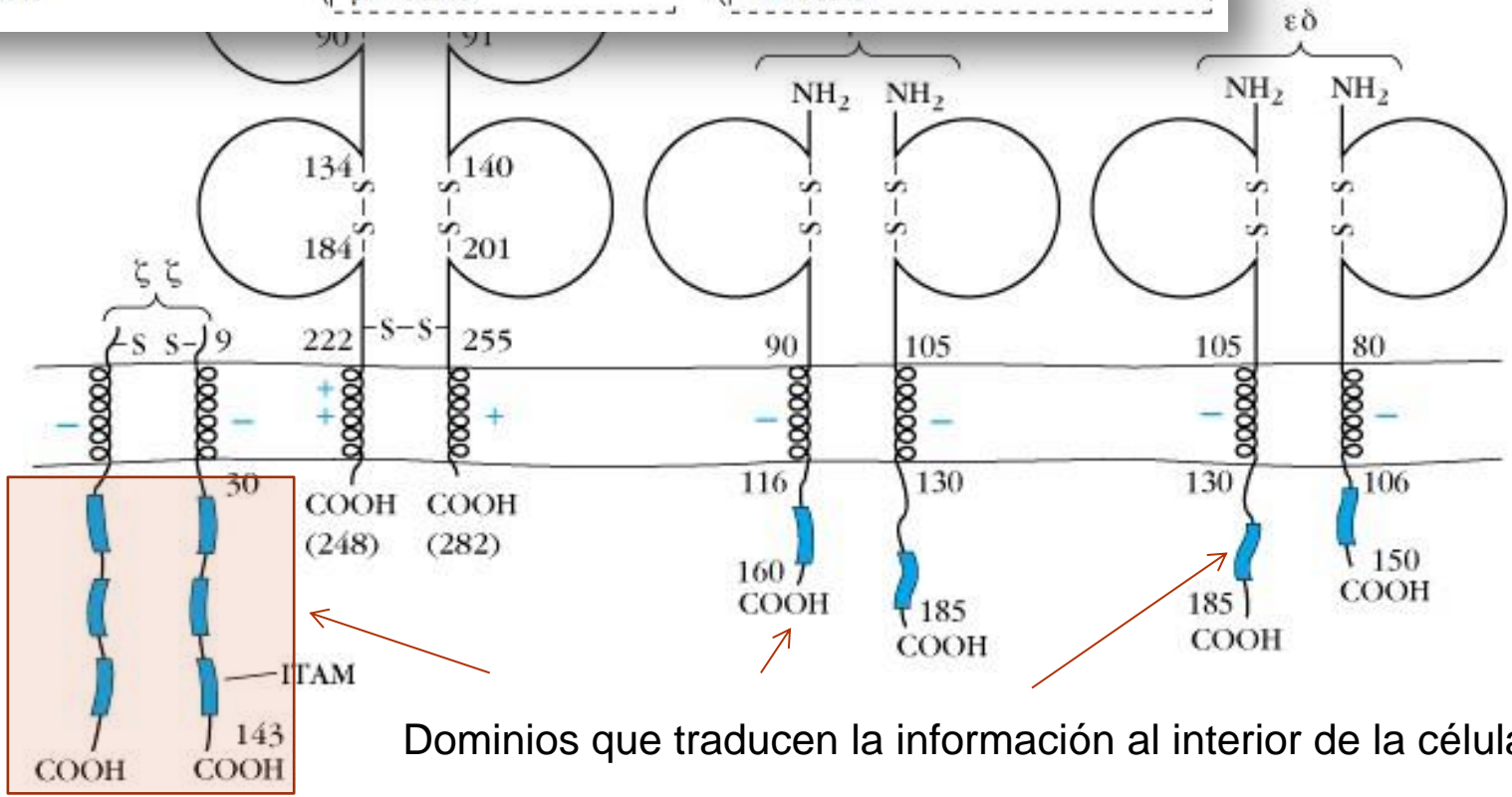
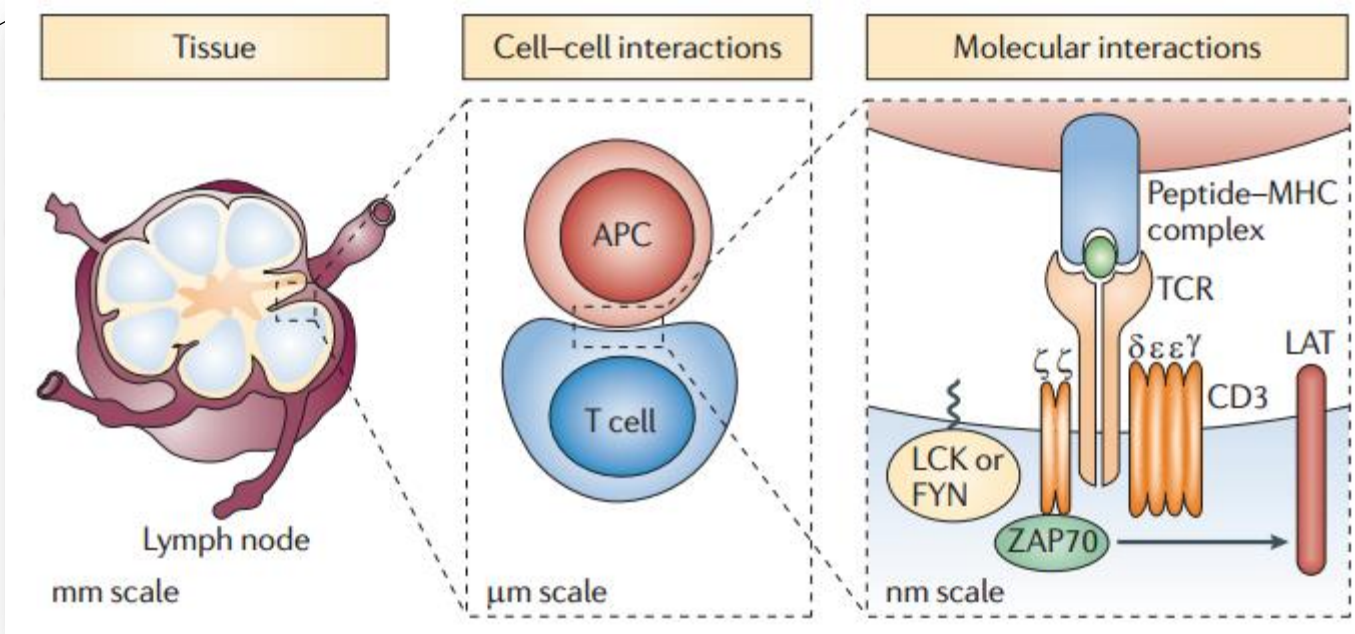
2-Activación

3-Fase efectora



CD3 T-CD3

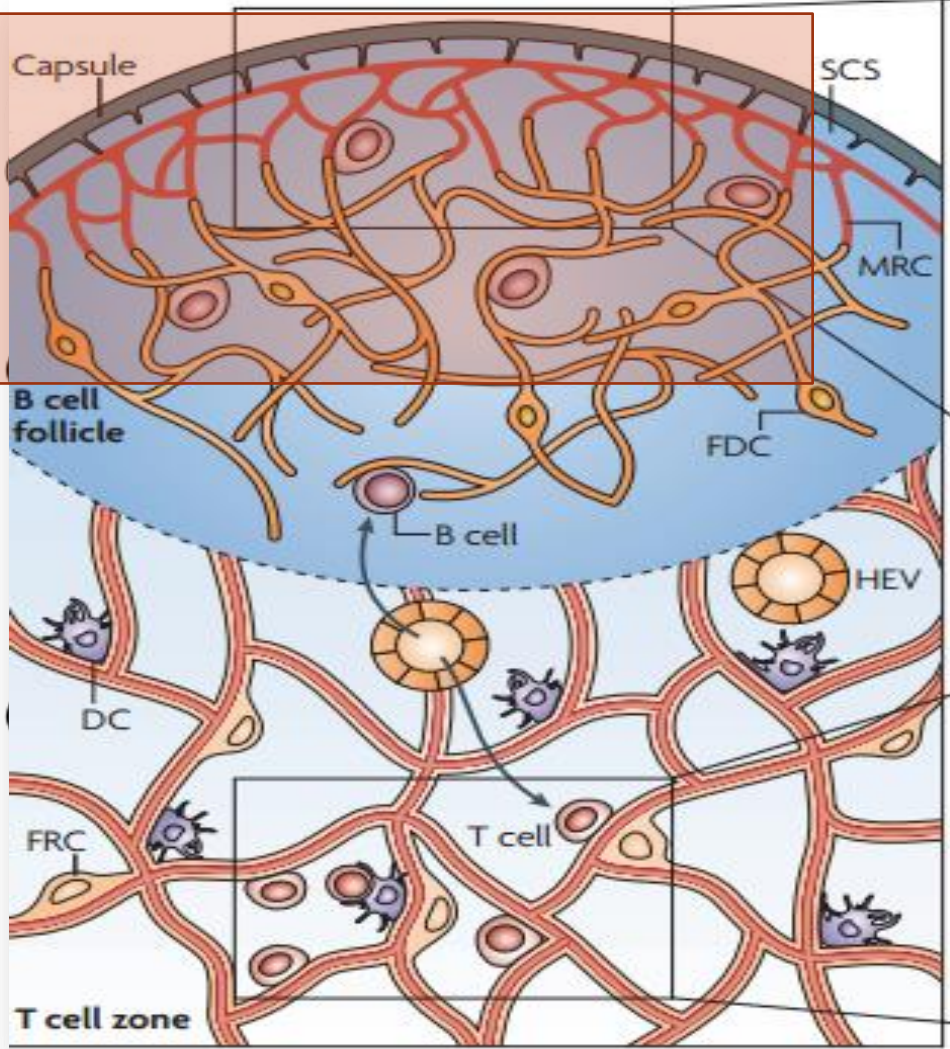
metabolismo de fosfoinositoles



Dominios que traducen la información al interior de la célula

Sinapsis inmunológica

POLARIZACIÓN/SEÑAL DE PARADA



- Antigen
- ✱ MHC II
- ⇨ LFA-1
- / F-actin
- Ezrin
- ✱ TCR
- ~ CD4
- ICAM-1
- / Talin
- PKC-θ
- ✱ ICB
- ~ CD1
- ICVW-1
- / ICAM-2
- PKC-β

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

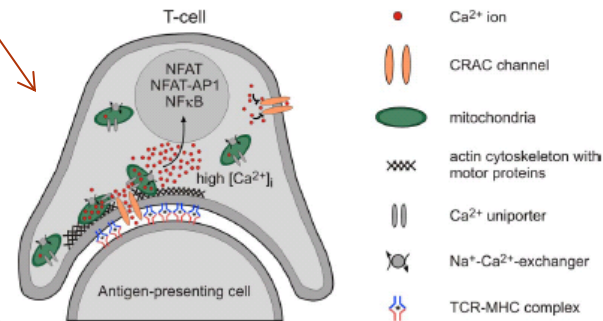
❖ Activación del TCR: Aumento sostenido de Ca⁺⁺ (30-60s), PTK (Src y Syk), metabolismo de fosfoinositoles., activación de canales de calcio (CRAC)

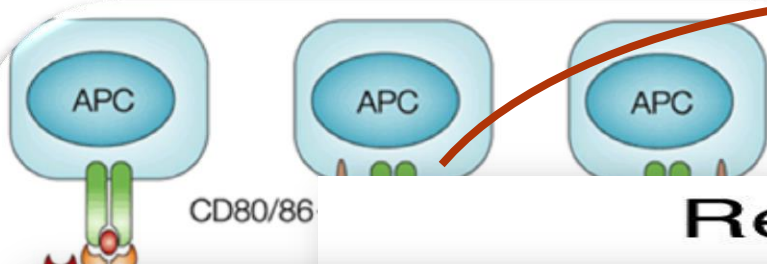
APC

pSMAC

cSMAC

pSMAC

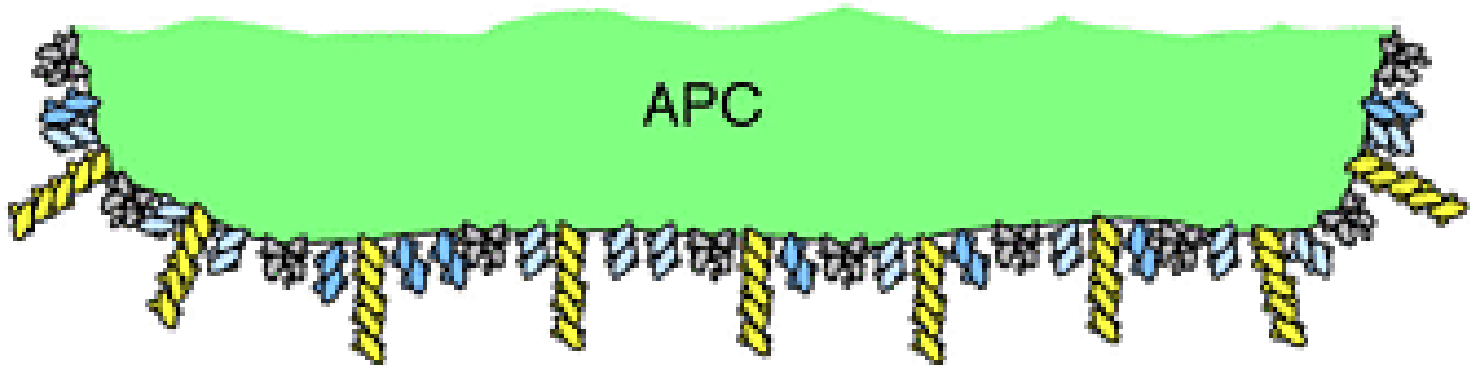




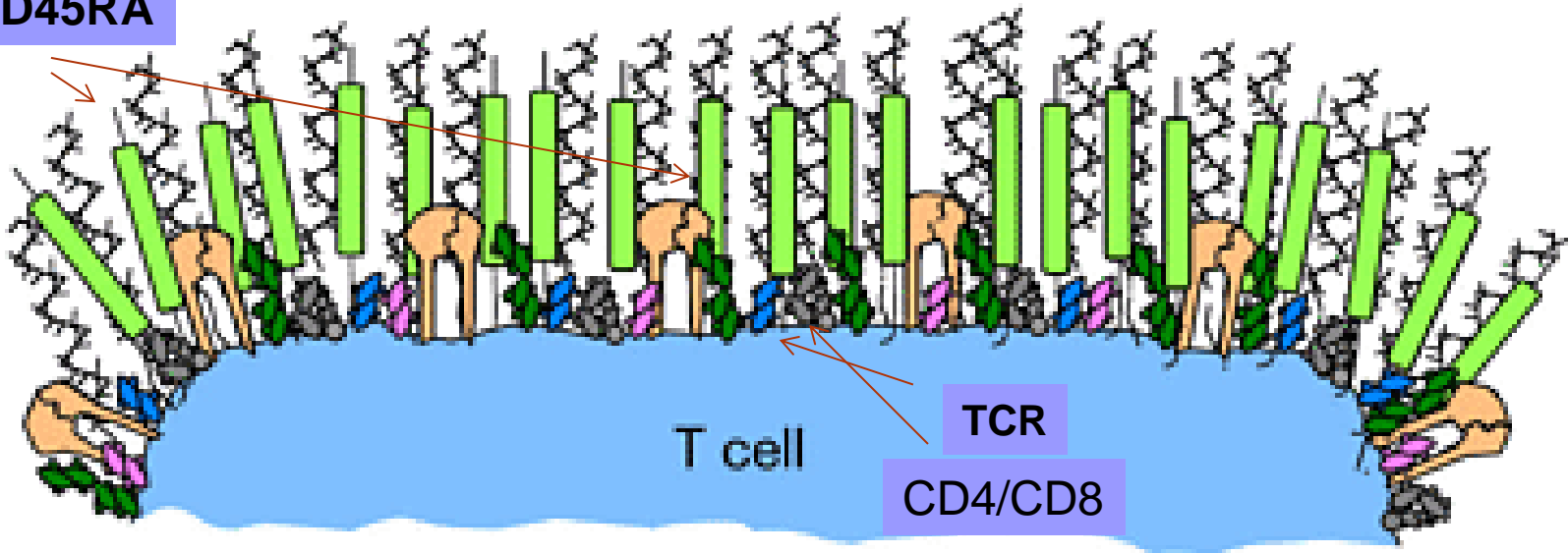
Activación del Linfocito T

Resting cell

(a)



CD45RA

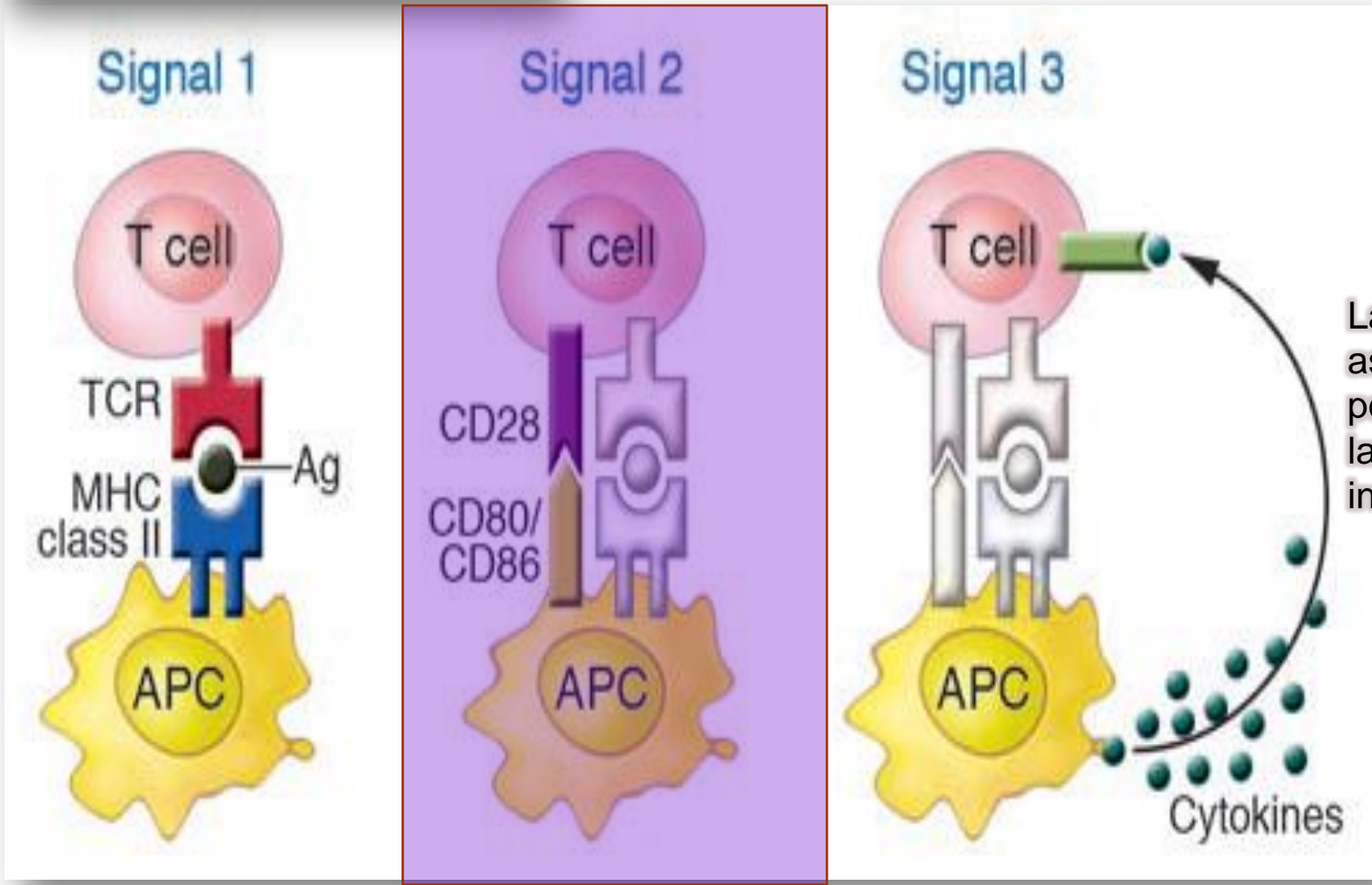
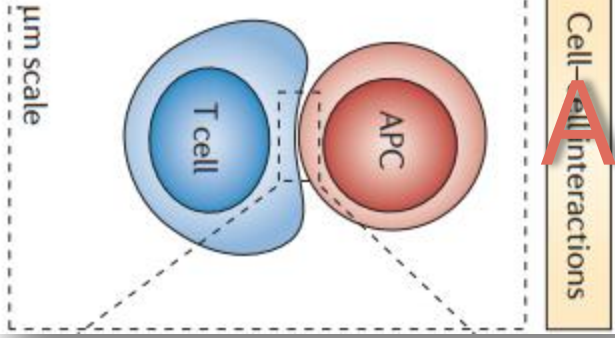


T cell

TCR

CD4/CD8

Activación del linfocito T



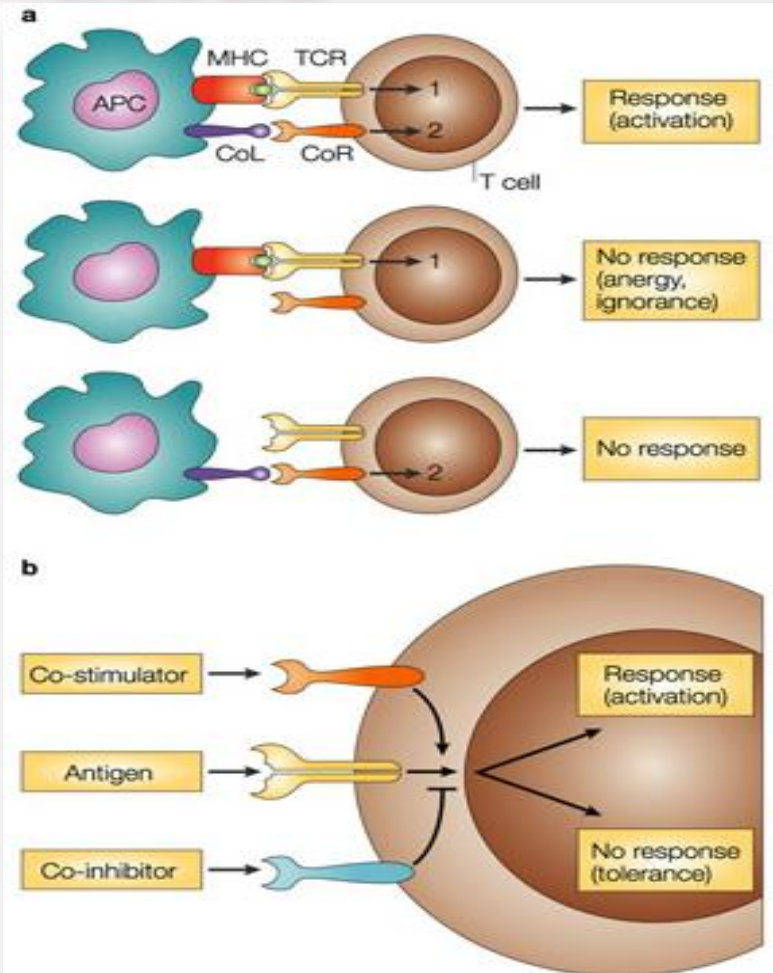
La señal 3, se asocia con la polarización de la respuesta inmune

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



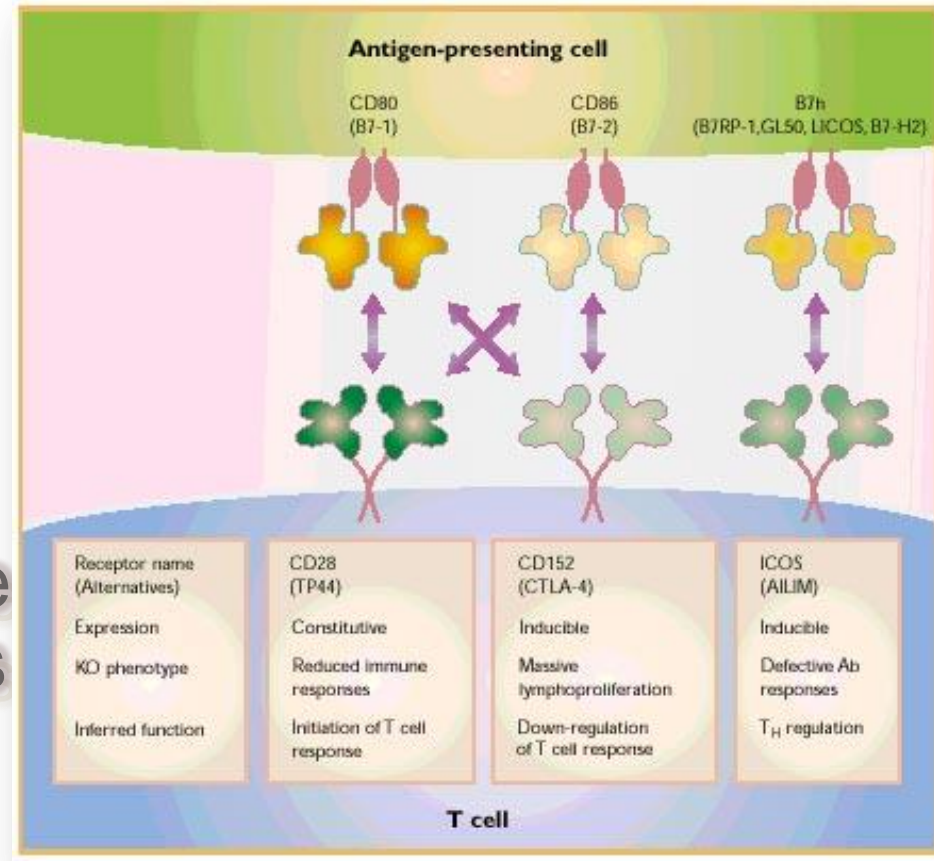
Activación de linfocitos T

Moléculas coestimuladoras

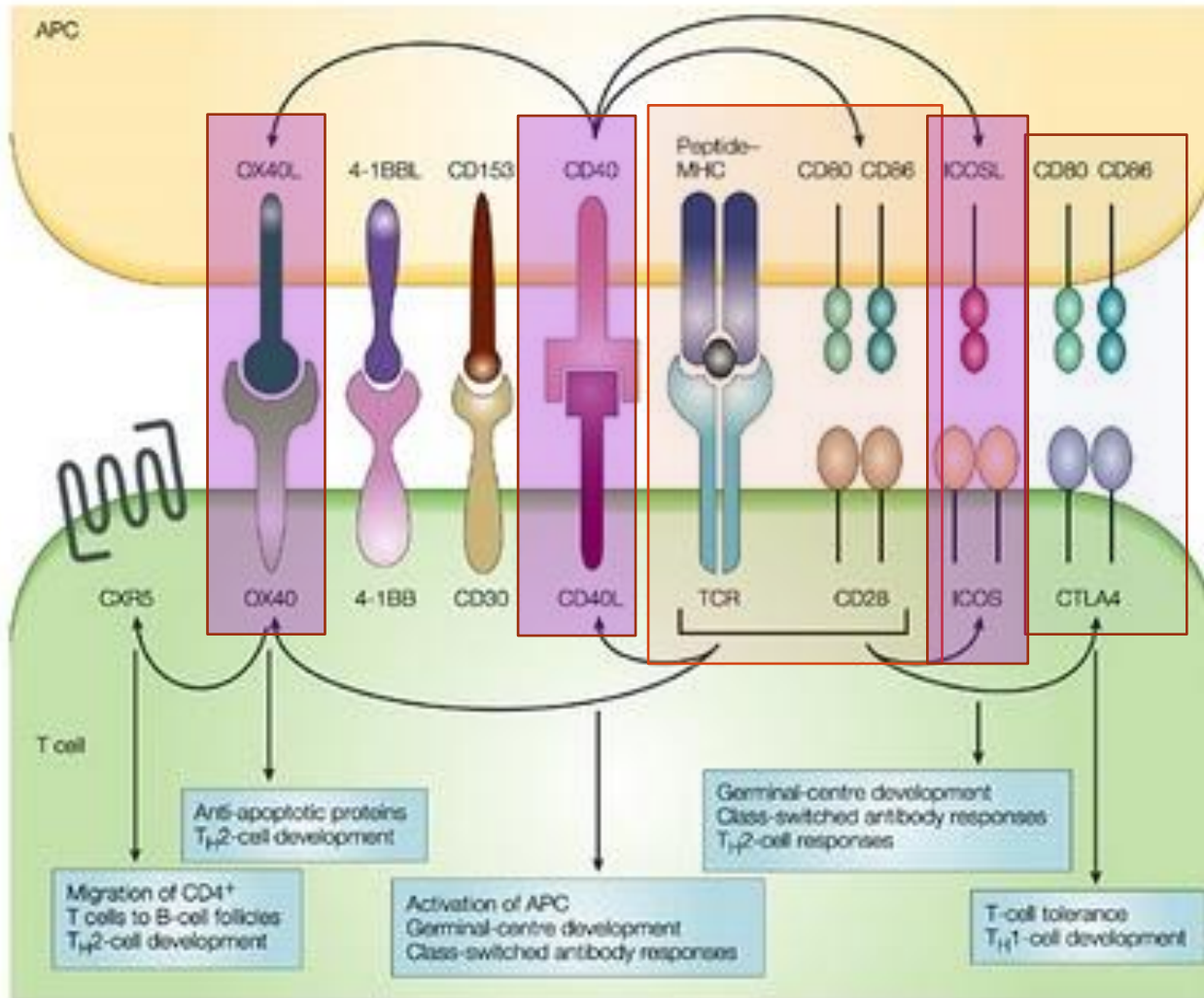
Sus ligandos pueden estar en las APC, células blanco, endotelio vascular y matriz extracelular

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



Co-estimulación en la activación del linfocito T

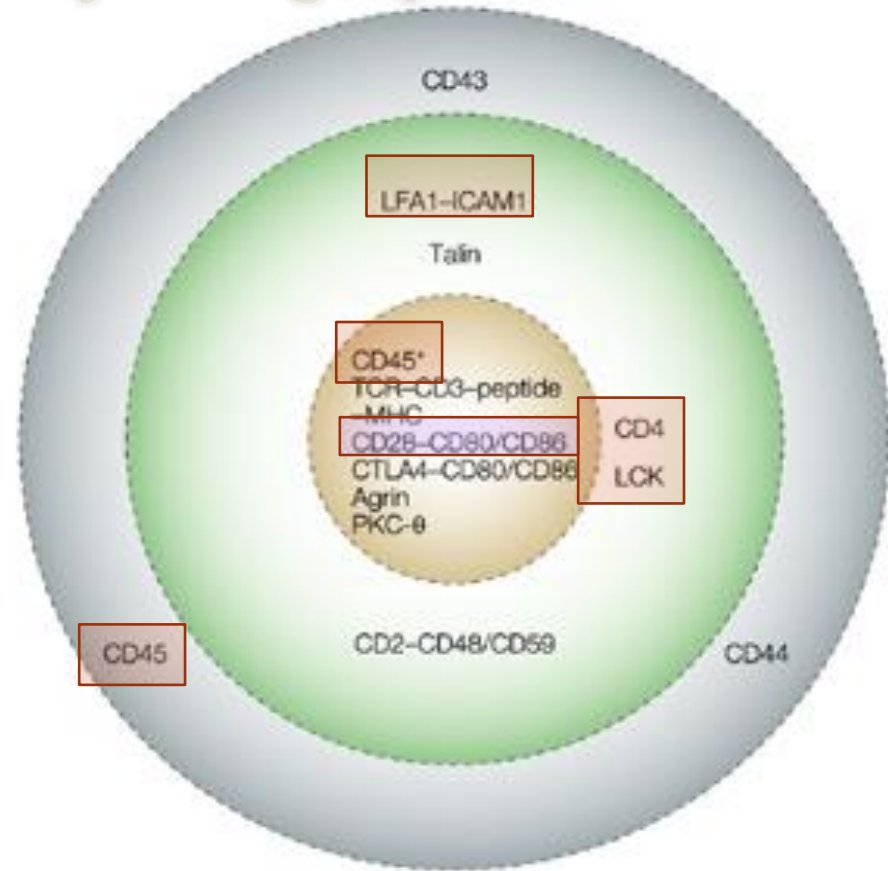
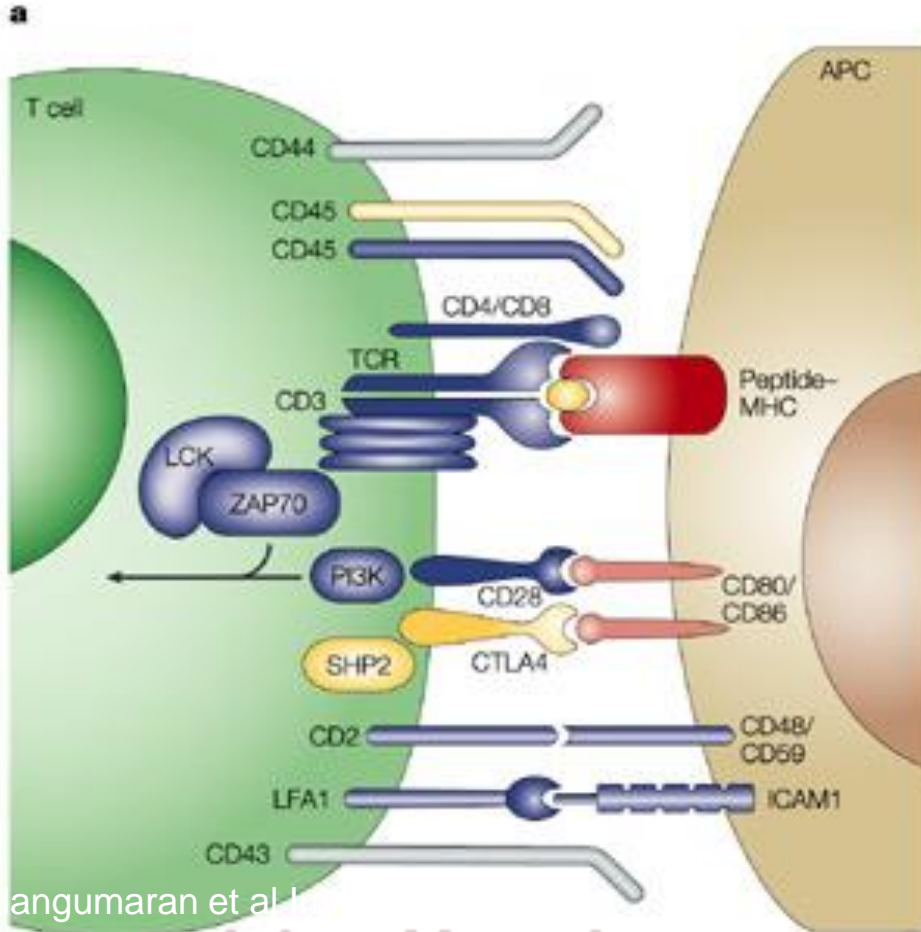


CD28 es una señal positiva, es constitutiva
CTLA-4, se expresa 48h post estímulo, señal negativa

Sinapsis inmune

Rafts:
microdominios
Lipídicos de
colesterol

y Esfingolípidos

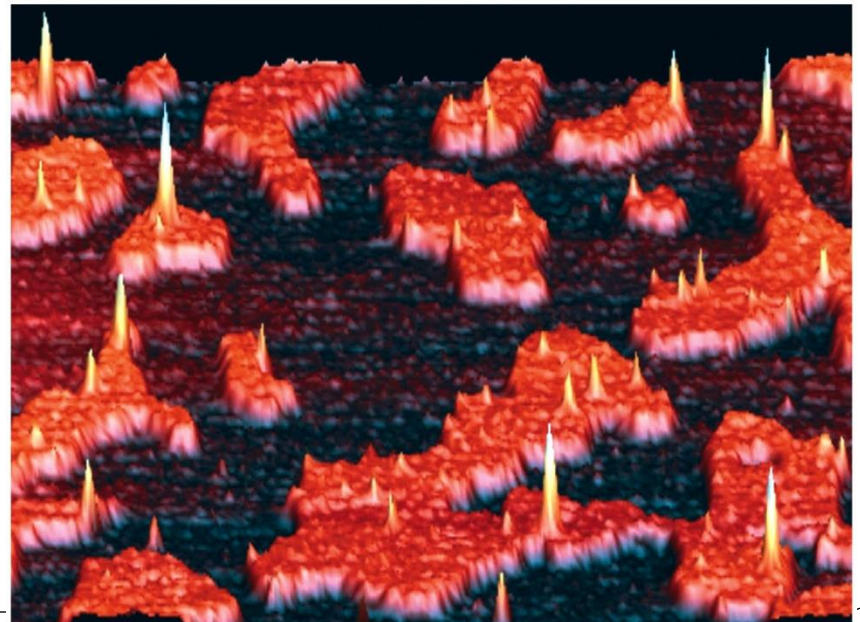


angumaran et al
2001

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 esfingomiélin
- Contienen proteínas de señalización tales como proteínas quinasas src, proteínas asociadas a GPI y proteínas adaptadoras
- Plataformas de señalización

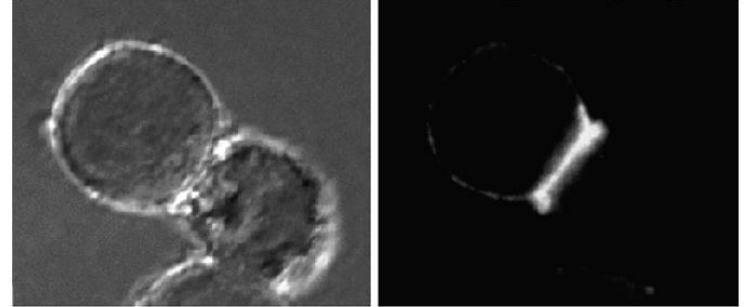


Sinapsis inmunológica: c-SMAC

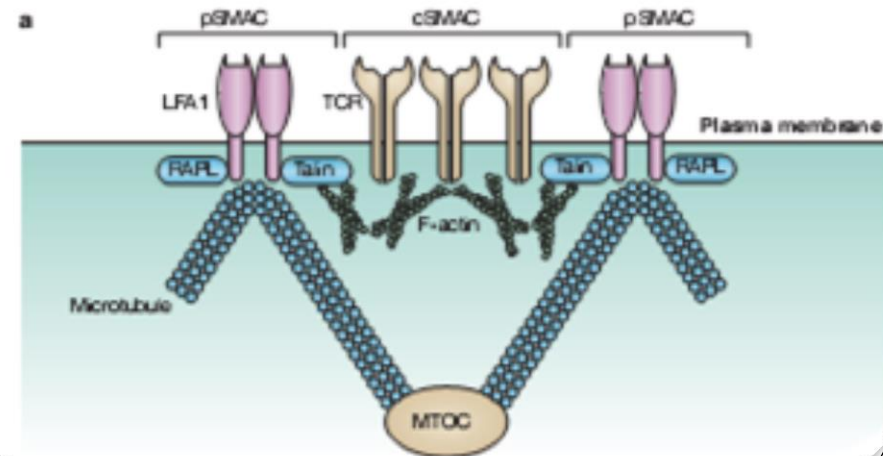
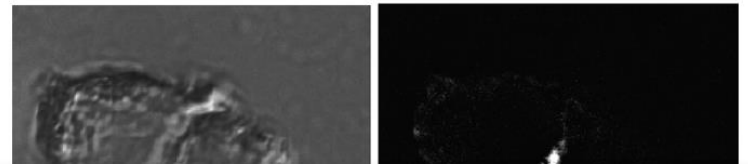
○ c-SMAC:

- SMAC incrementa la activación y la prolonga por concentrar TCR/MHC en un área determinada
- Dependiente de actina, miosina, microtubulos y de la polarización del MTOC

Localization to the Immunological Synapse

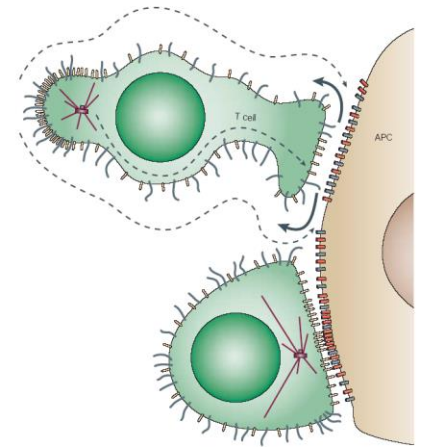


Localization to the c-SMAC

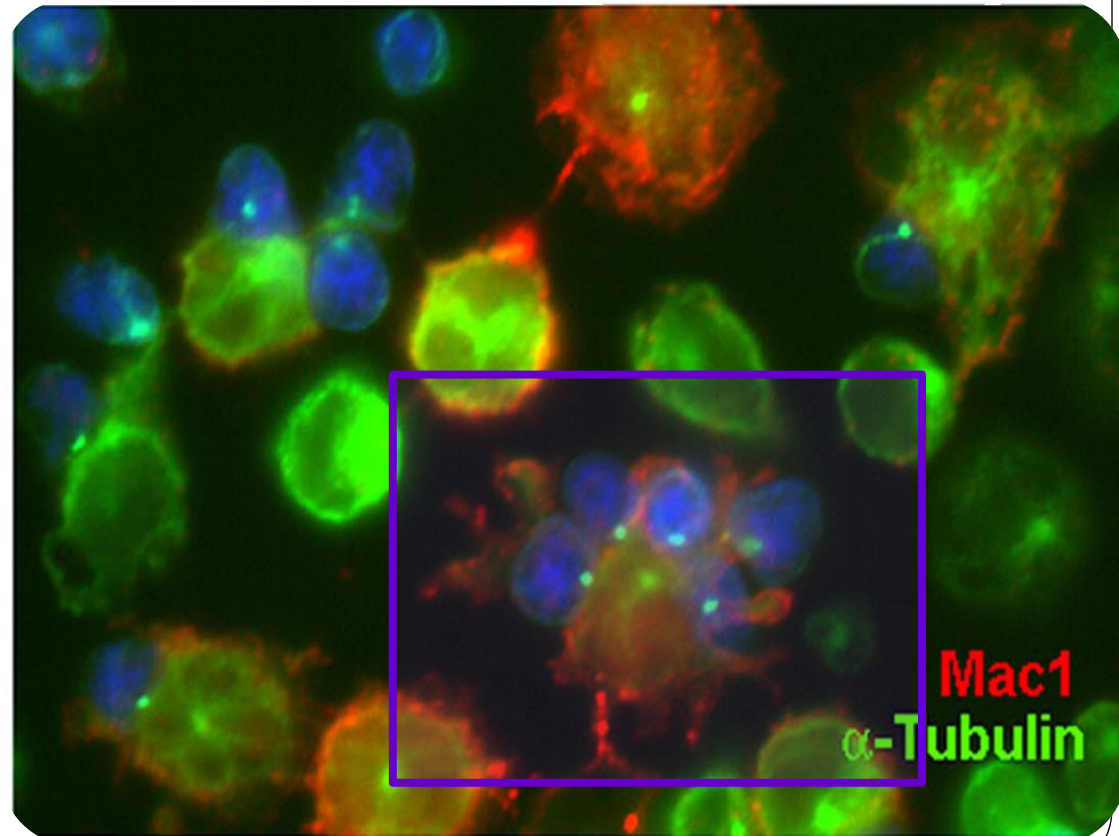


Sinapsis inmunológica

POLARIZACIÓN/SEÑAL DE PARAI

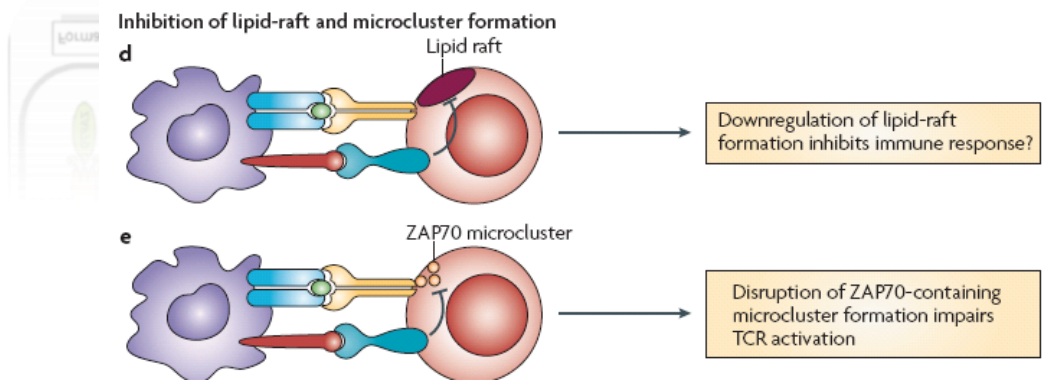
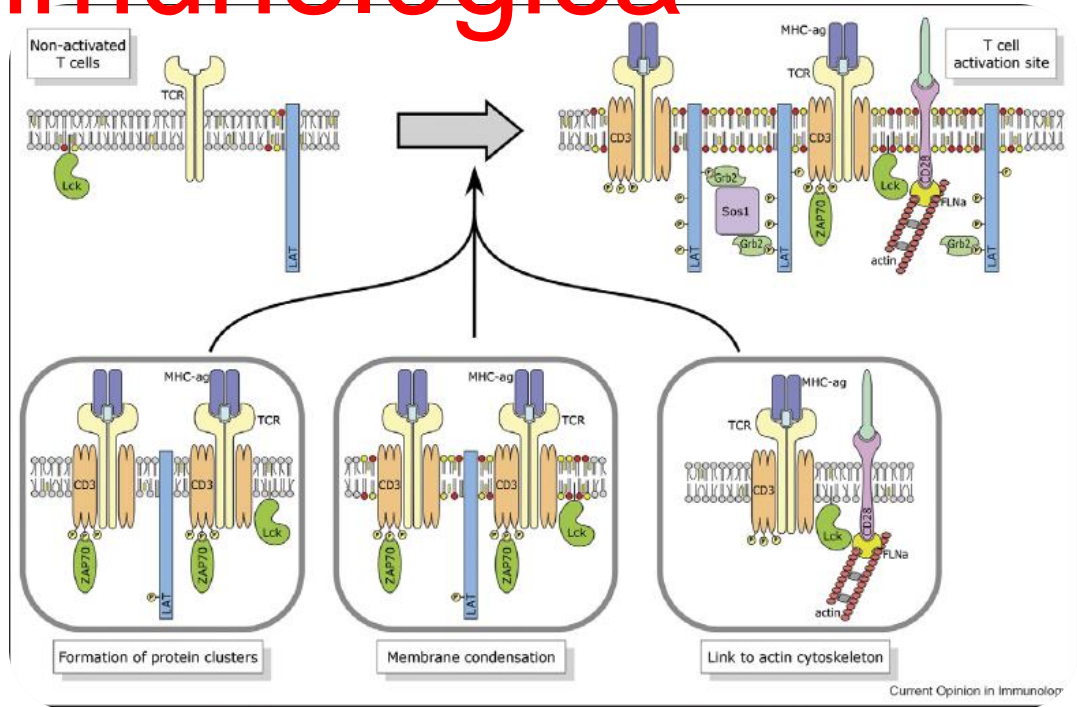


- Entrecruzamiento de TCR(dependientes de CD3)
 - ❖ MTOC se ubica en la interfase entre APC/T
 - ❖ Marcaje de tubulina para identificación del MTOC, localizada en el punto de contacto APC(DCp)/T
 - ❖ Permite la secreción polarizada de citocinas y gránulos citolíticos (p-SMAC actúa como anti leak)
 -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

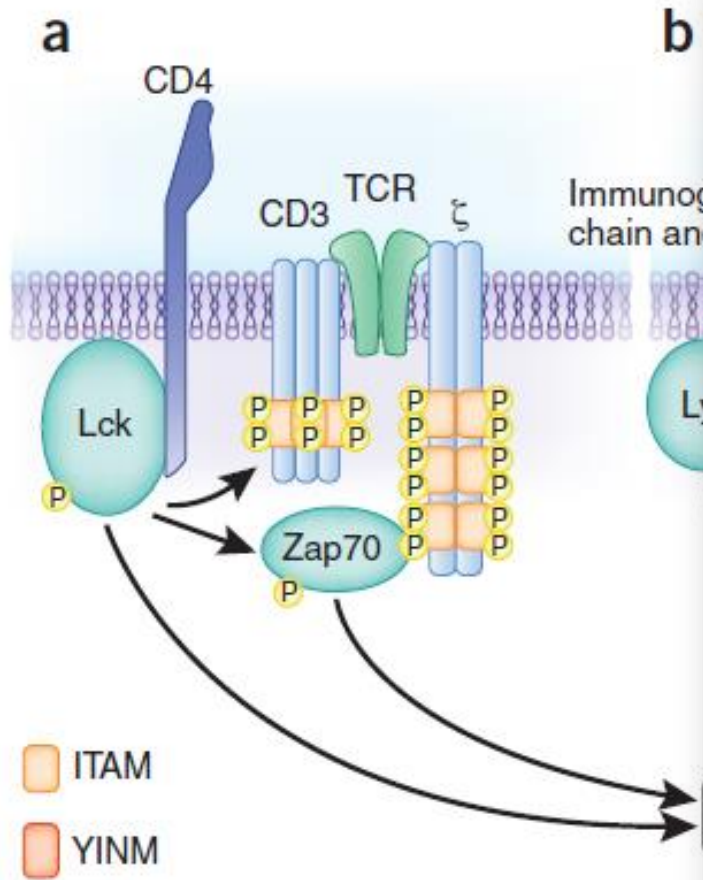


Sinapsis inmunológica

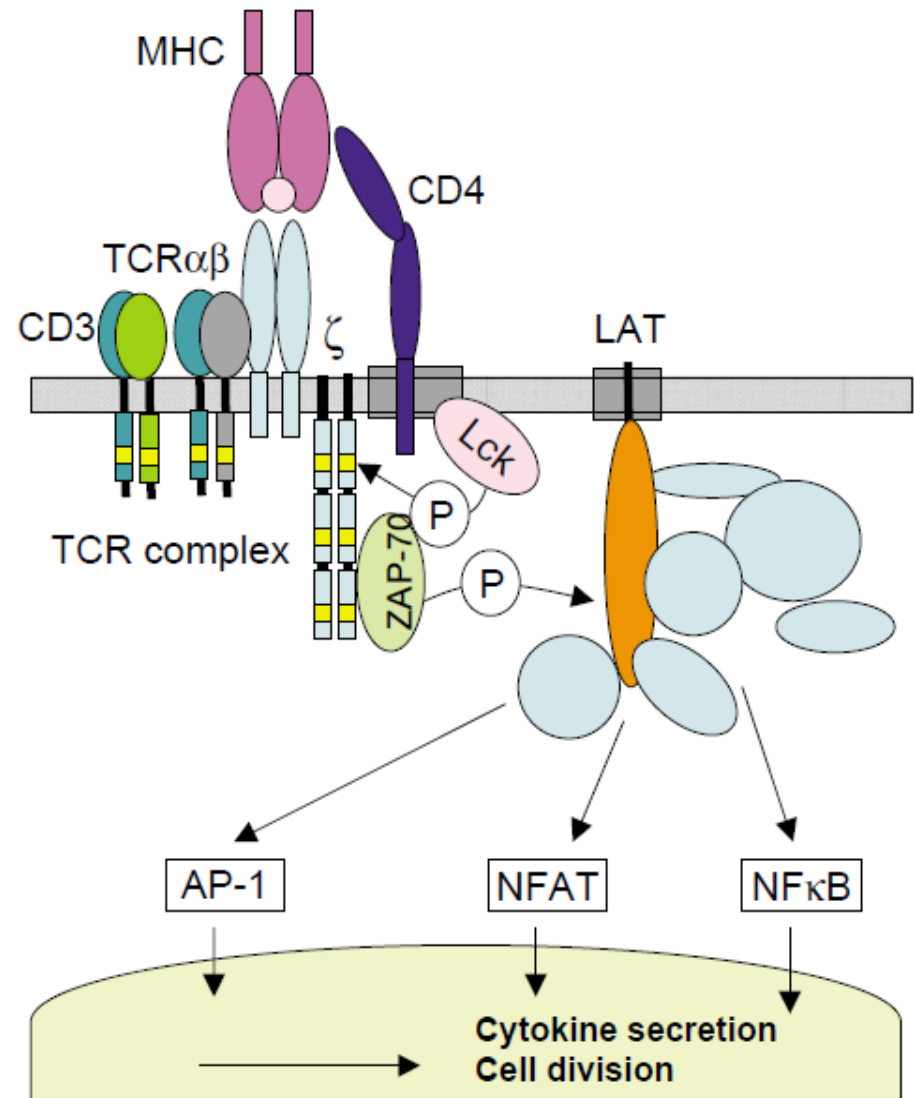
- CTLA-4 compete con CD28, y su efecto es la inhibición de la coalescencia de los rafts y los microclusters contentivos de Zap70
- Media reversión de la señal de parada



Activación del linfocito T

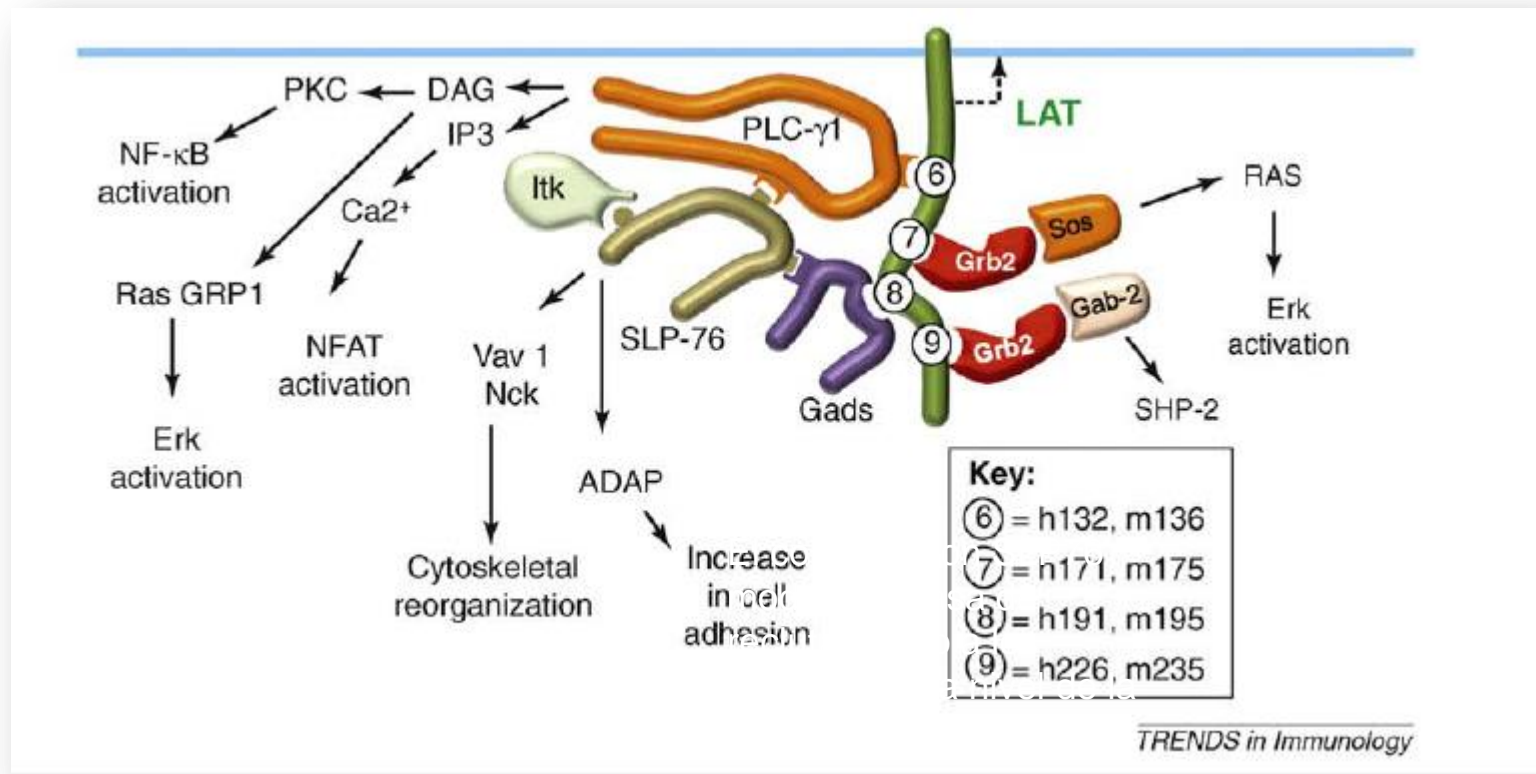


YINM: phosphorylation of the tyrosine-isoleucine-asparagine-methionine

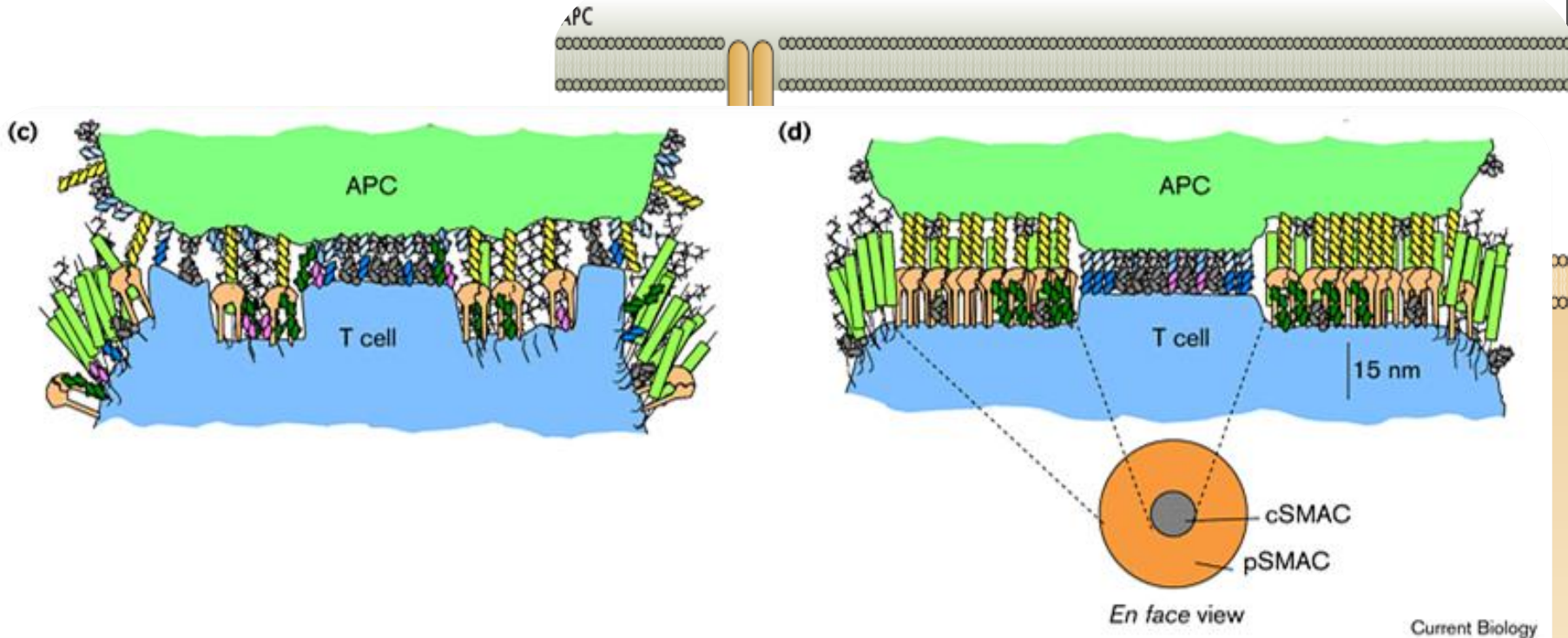


Activación de linfocitos: LAT y formación de signalosoma

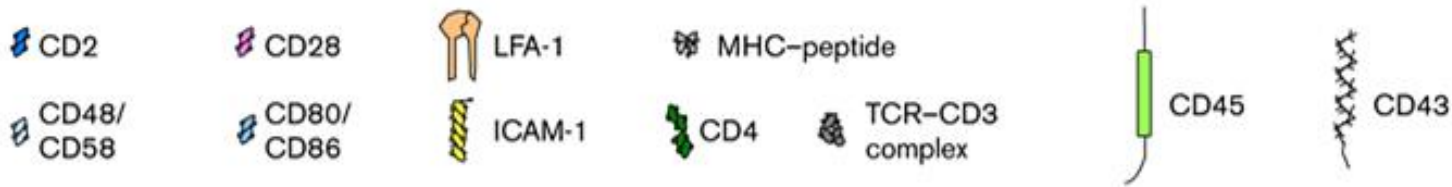
- Reclutamiento por LAT de múltiples proteínas: signalosoma



Resumen: Activación de linfocitos T



Current Biology



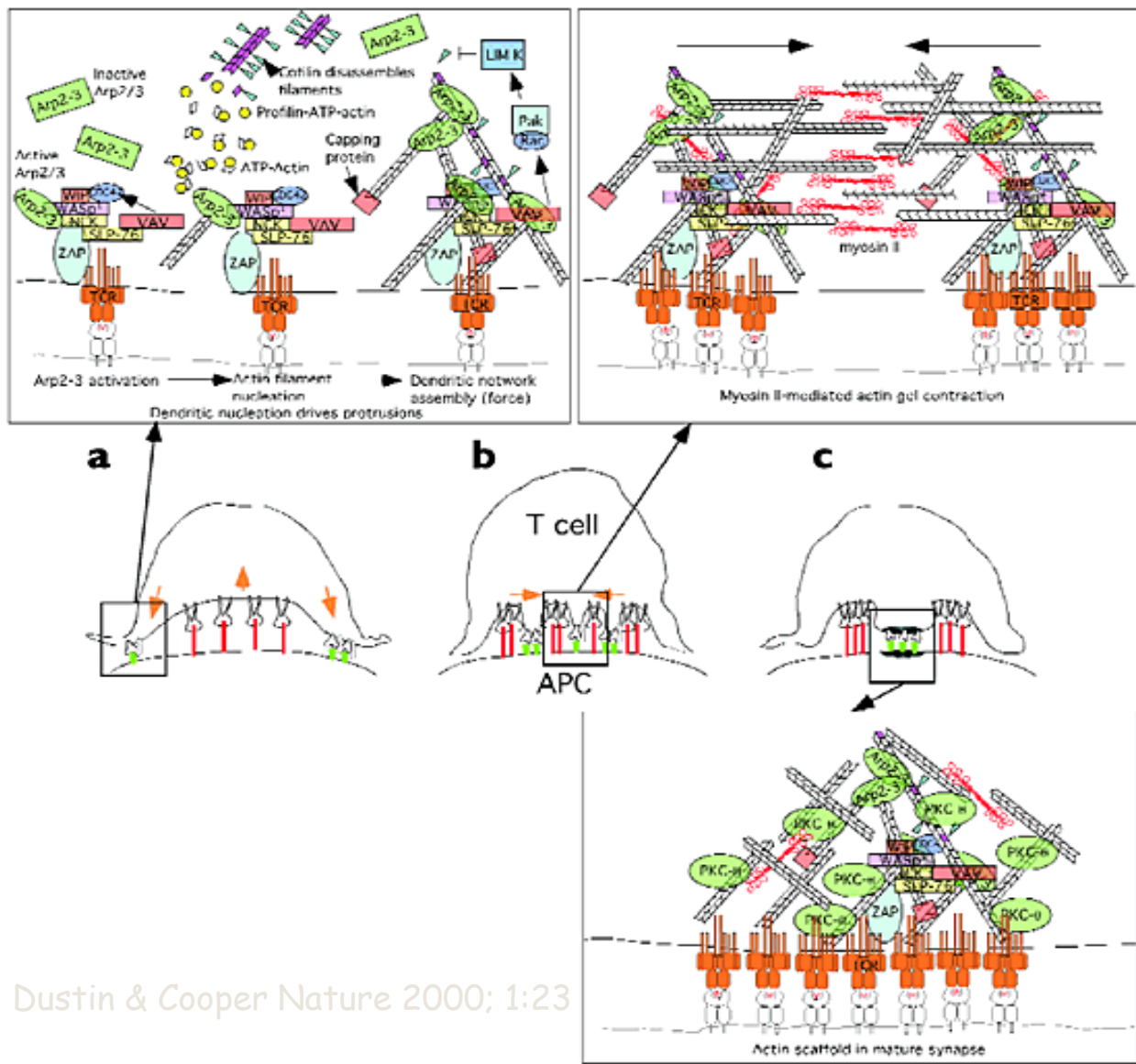
y Lck es detectada antes de la formación de la sinapsis madura

- F-actin polymerization
- Lamellipod formation
- Integrin activation
- T-cell activation

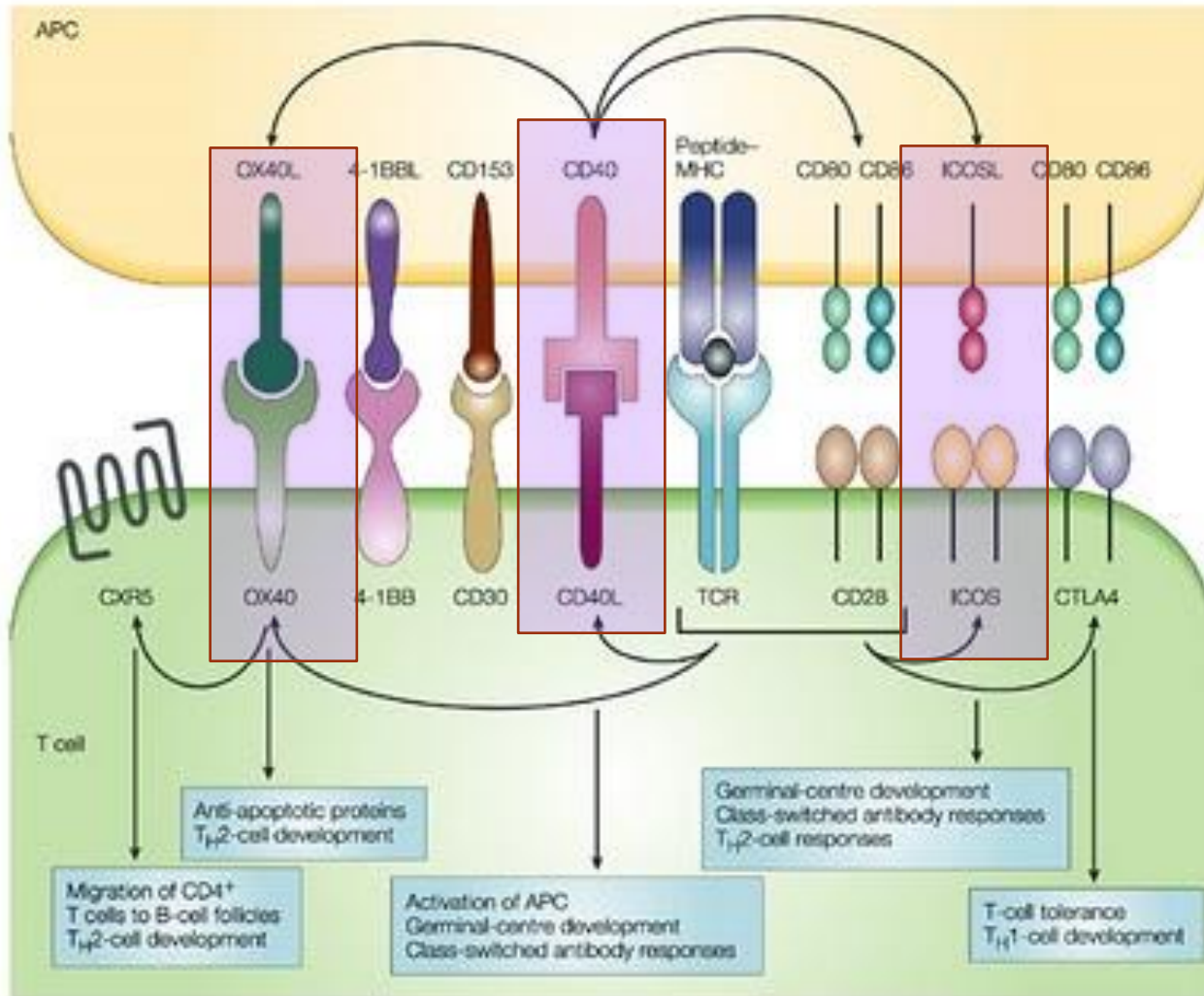
- F-actin polymerization
- TCR internalization
- T-cell activation

Sinapsis inmunológica

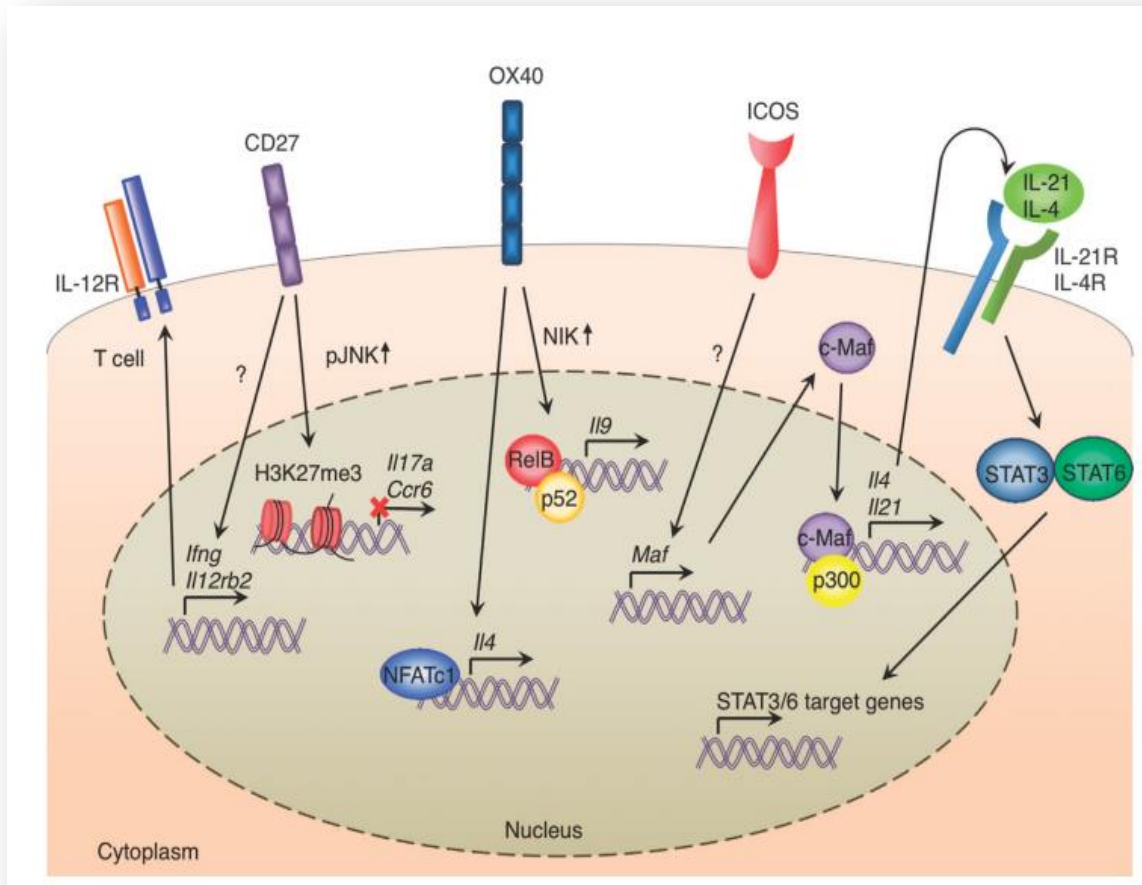
Otro efecto de CD28: activación de PKC θ , involucrada en la activación de miosina II media la fase de contracción y organización definitiva de la sinapsis



Co-estimulación en la activación del linfocito T



CD40/CD0L favorece diferenciación Th1-cell



Cambios metabólicos

Interacción de CD28 con CD80/CD86 promueve activación de Akt y 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.

OX40 promueve Th2: un potente inductor de *Il4*, aun en presencia de IL-12

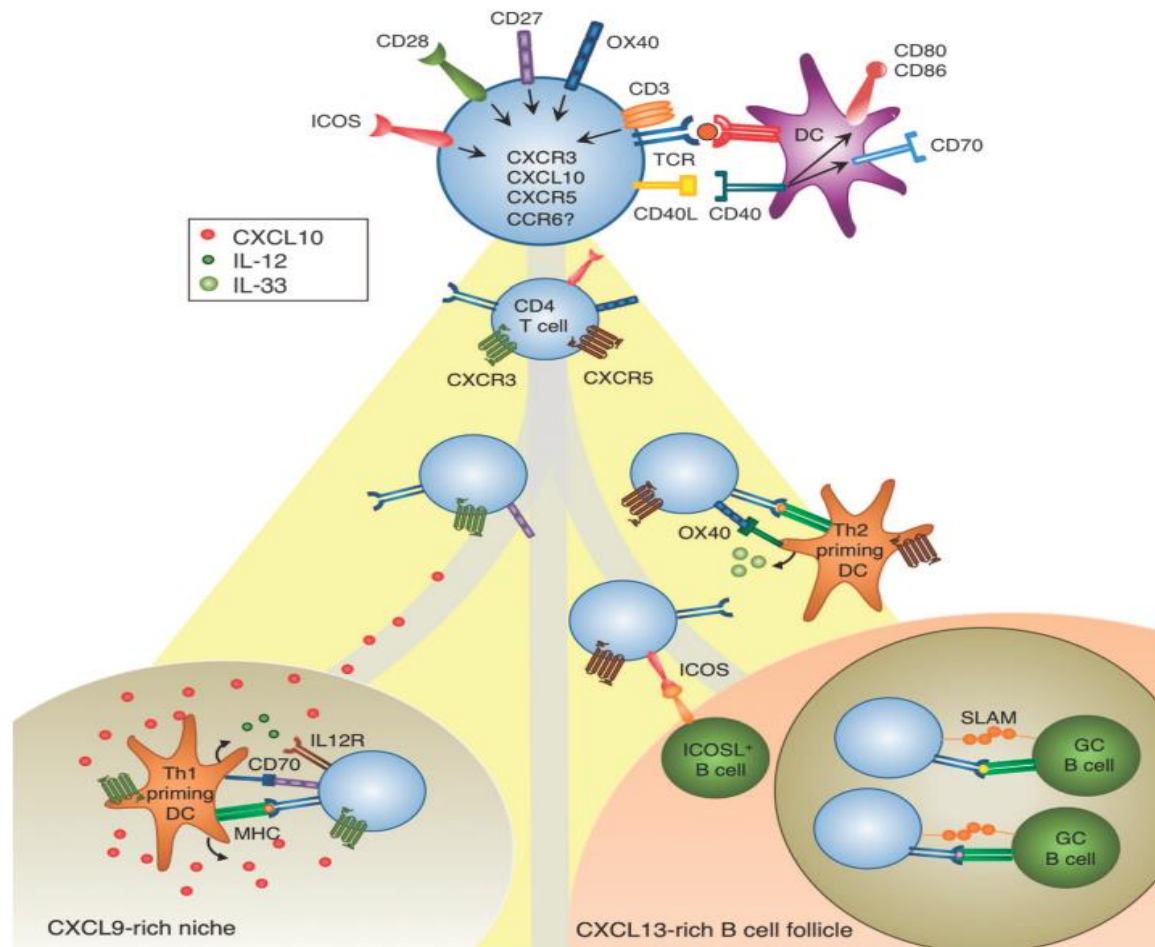
Quimiocinas en la RI

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



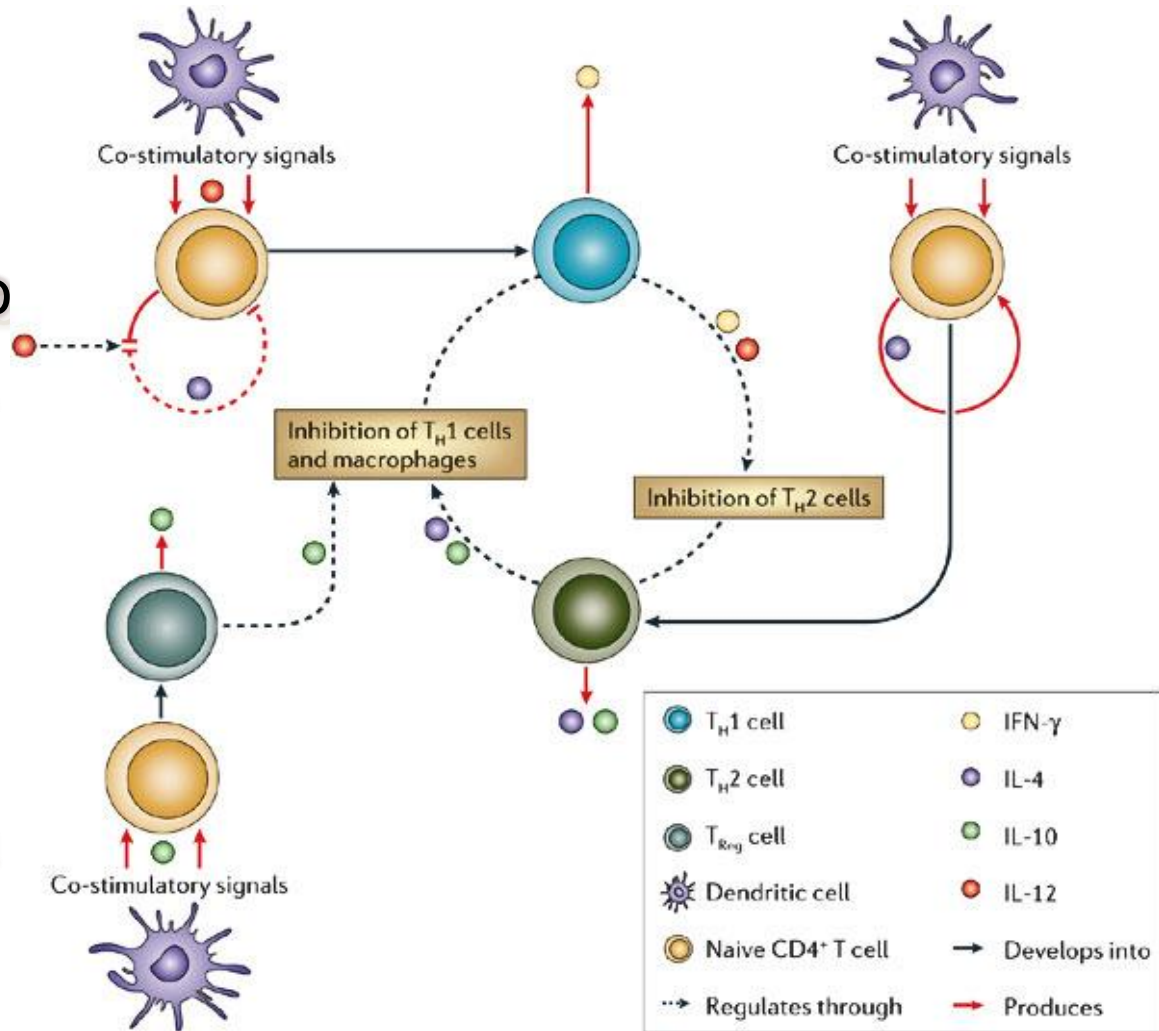
Activación de linfocitos T

Función de la molécula CD40L

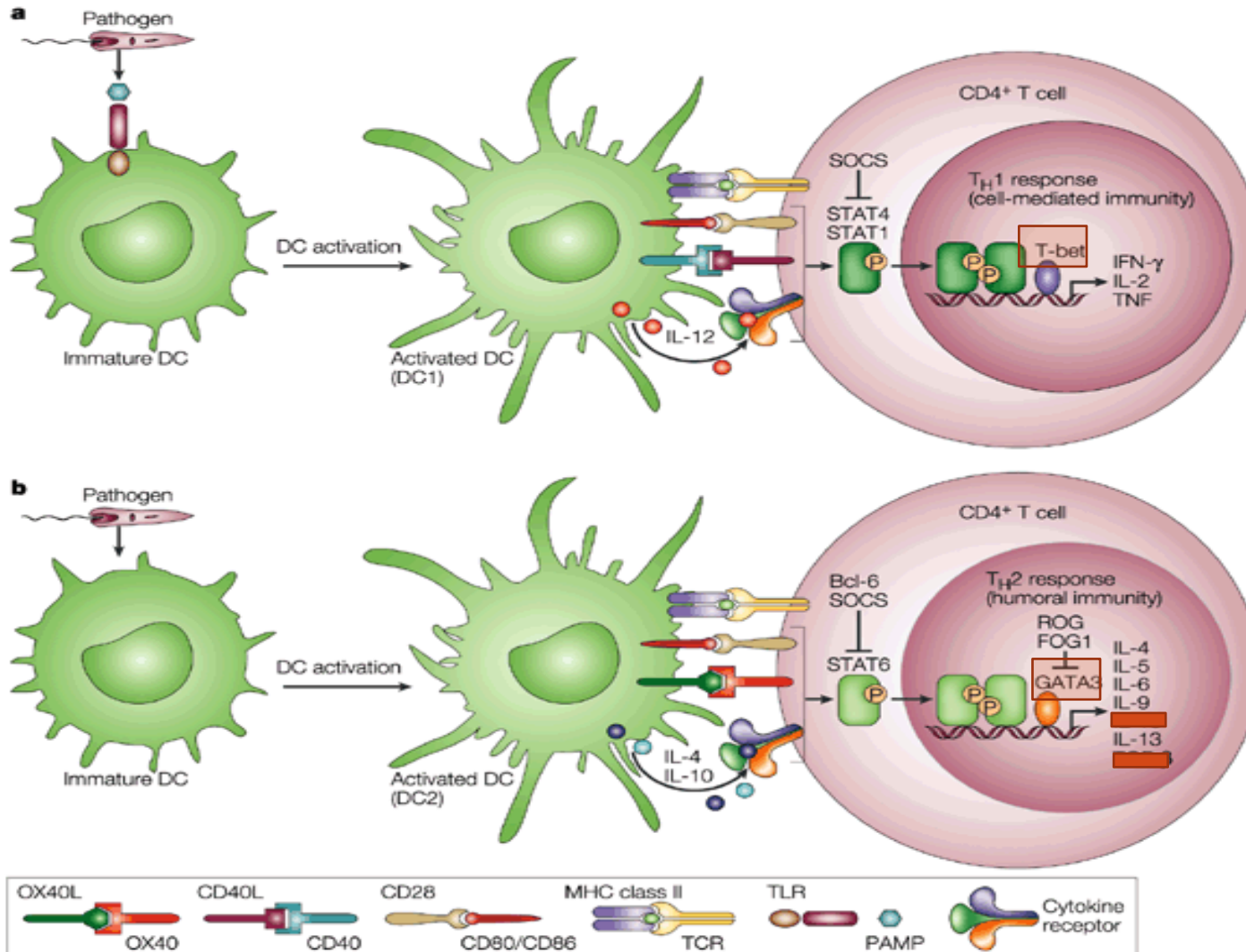
Interacción CD40-

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

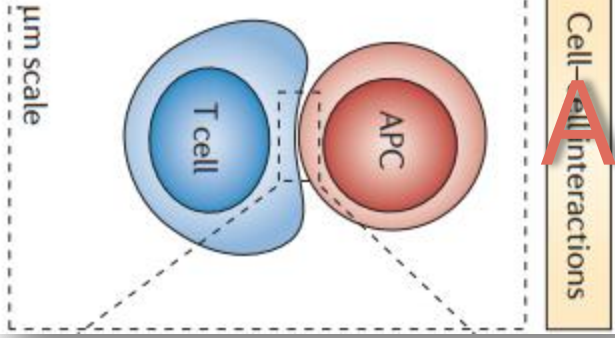
CD40-CD40L median la liberación de IL-12 (Fase 2) o OX40-OX40L, median



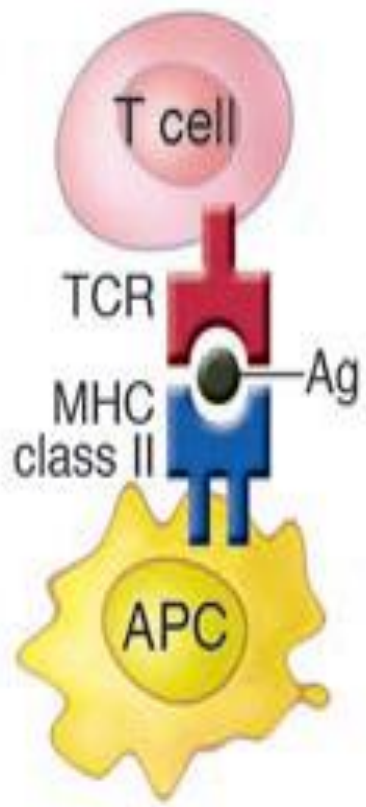
Activación de linfocitos T: papel de CD40/CD40L y OX40/OX40L



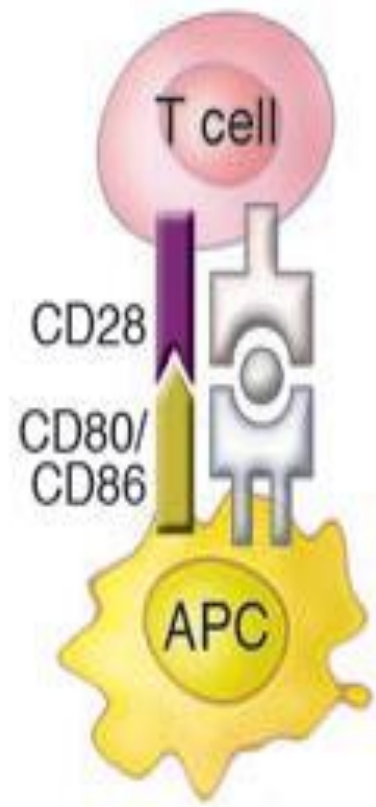
Activación del linfocito T



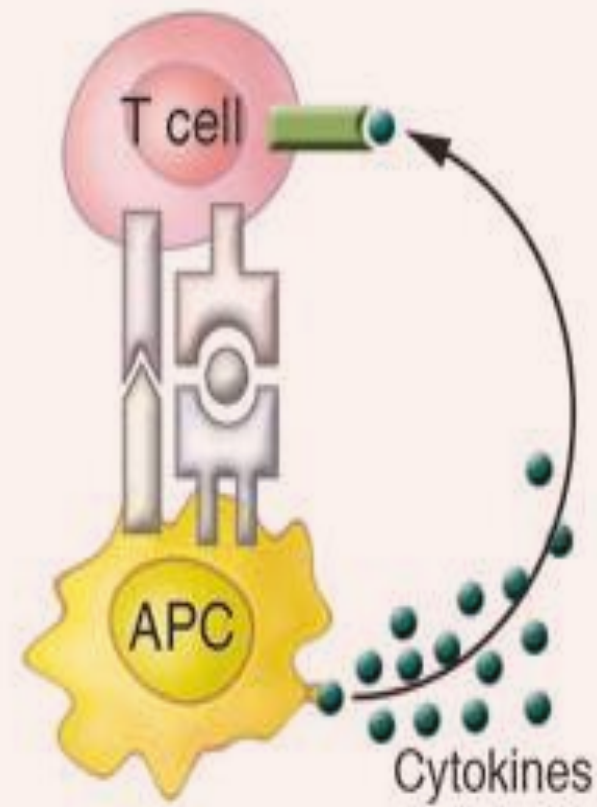
Signal 1



Signal 2



Signal 3



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

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

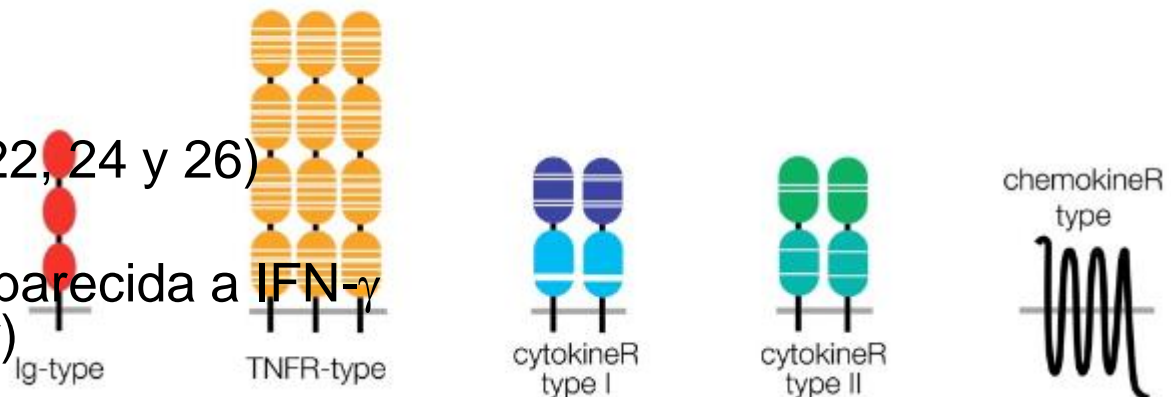
- **Tipo I:**

- 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, Pn, 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

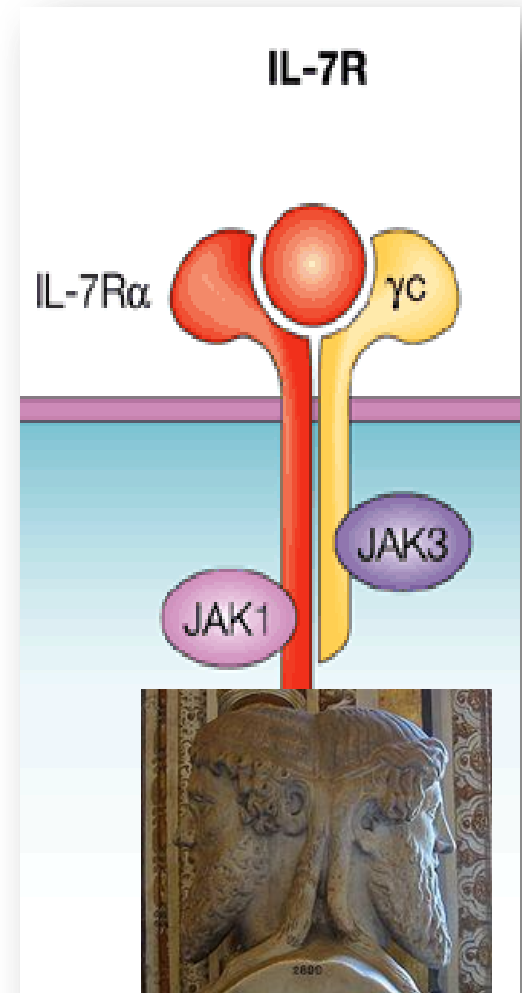


Interleucinas: Propiedades generales

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

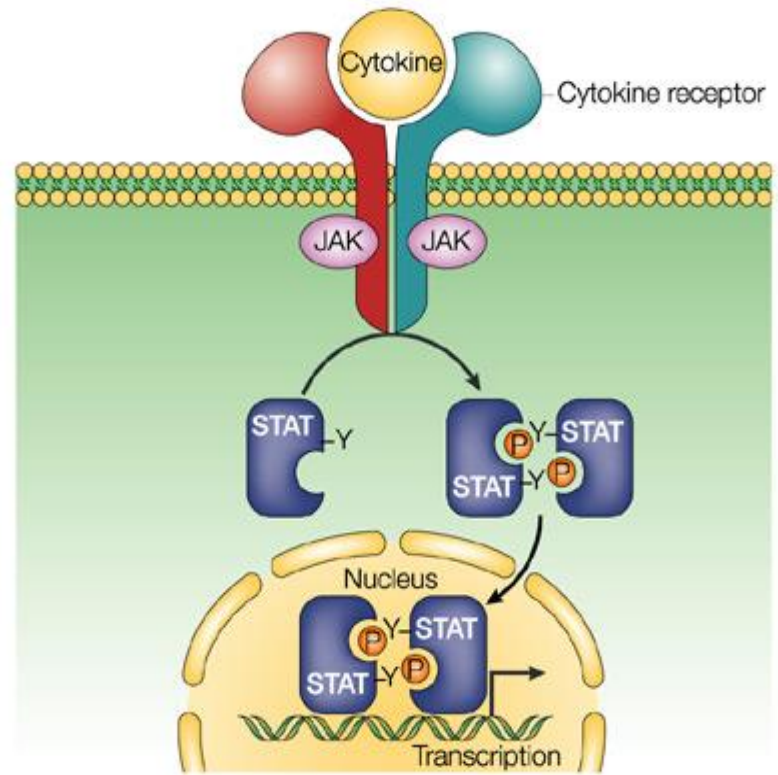
Inducen la síntesis y acción de otras IIs

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

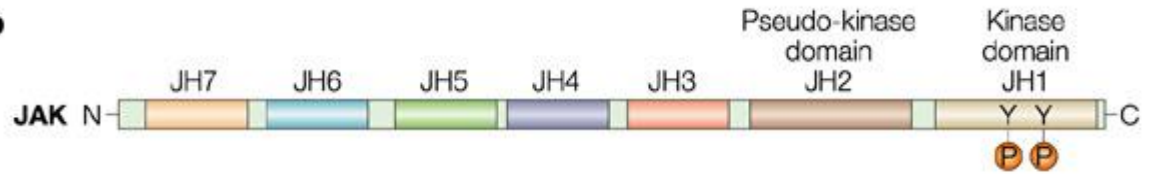


Señalización mediada por citocinas

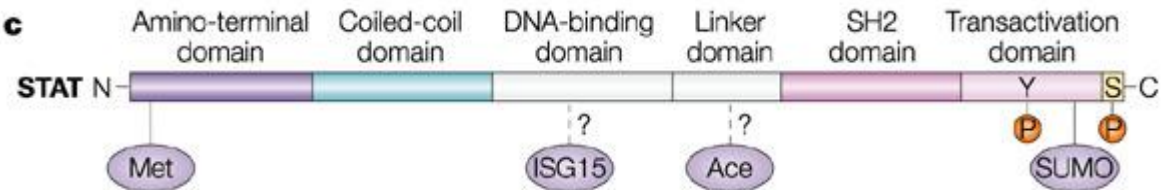
a



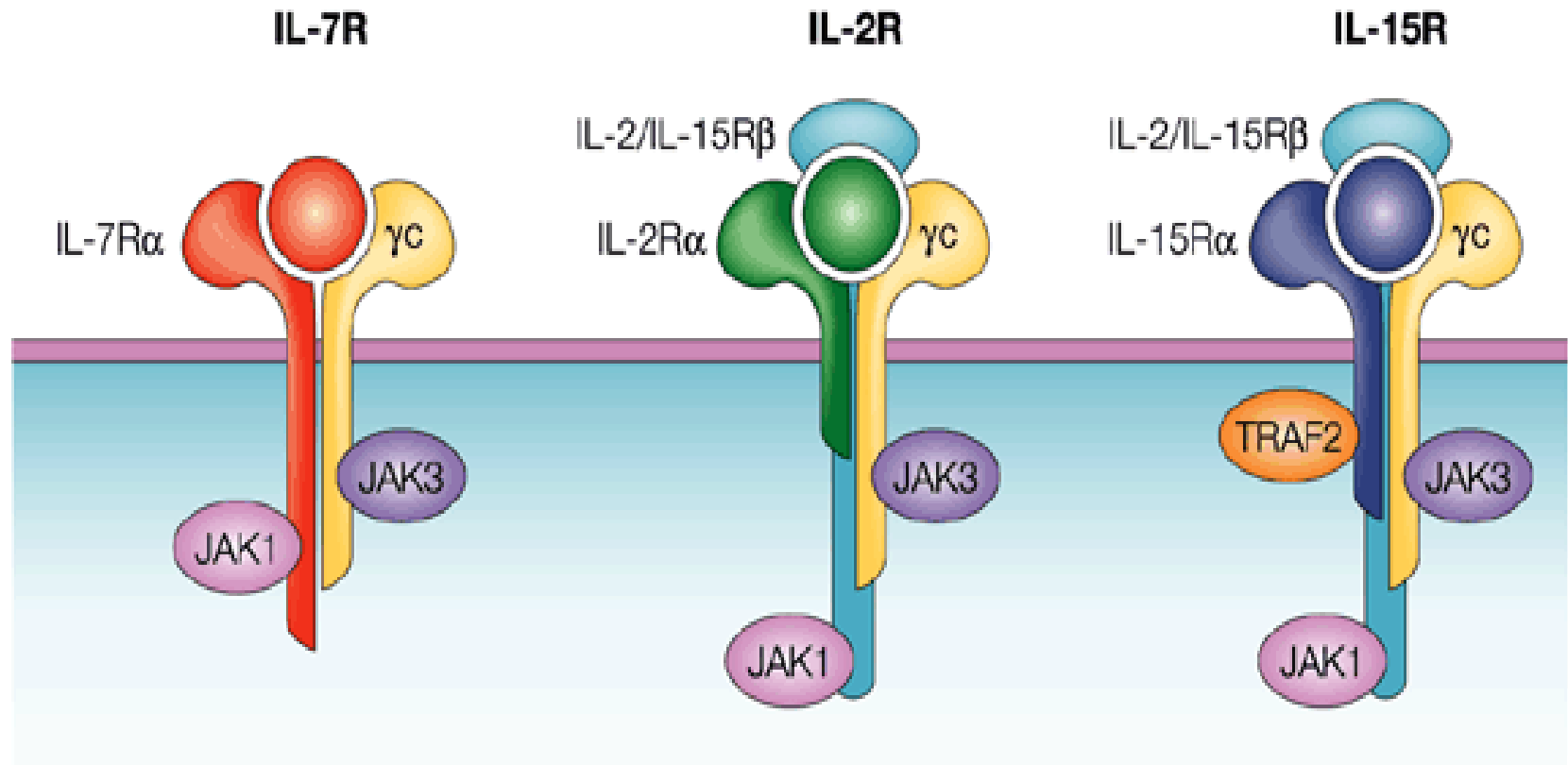
b



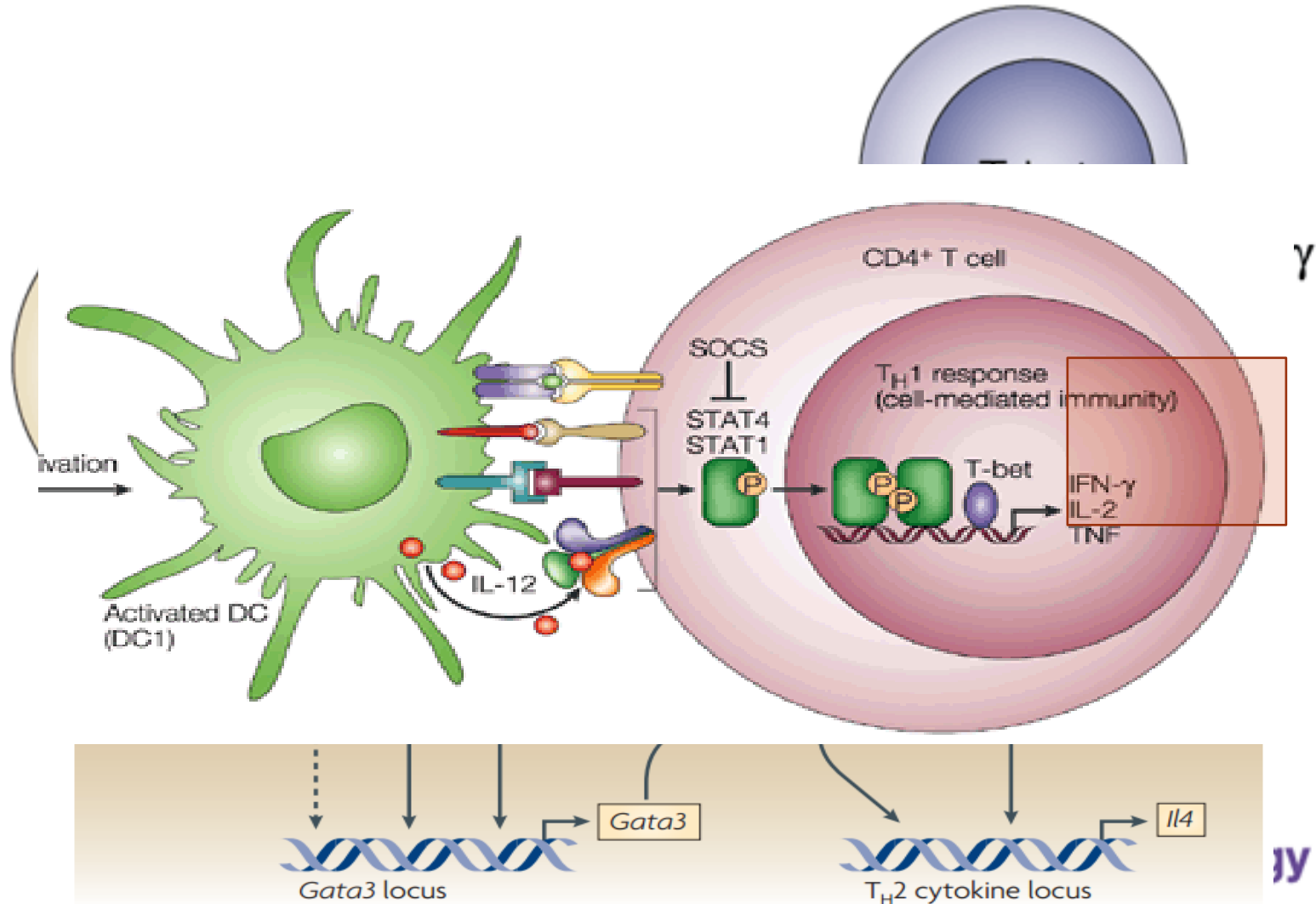
c



Interleucinas: Propiedades generales

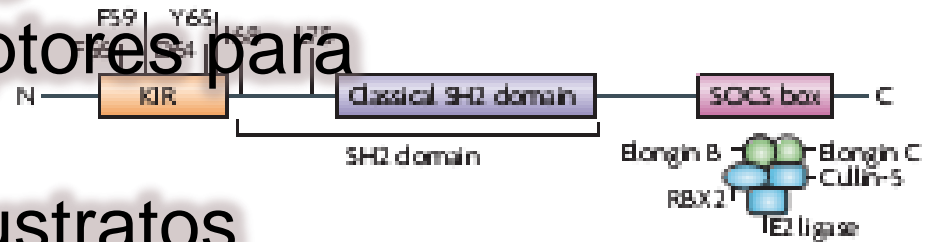


Polarización de la respuesta inmune

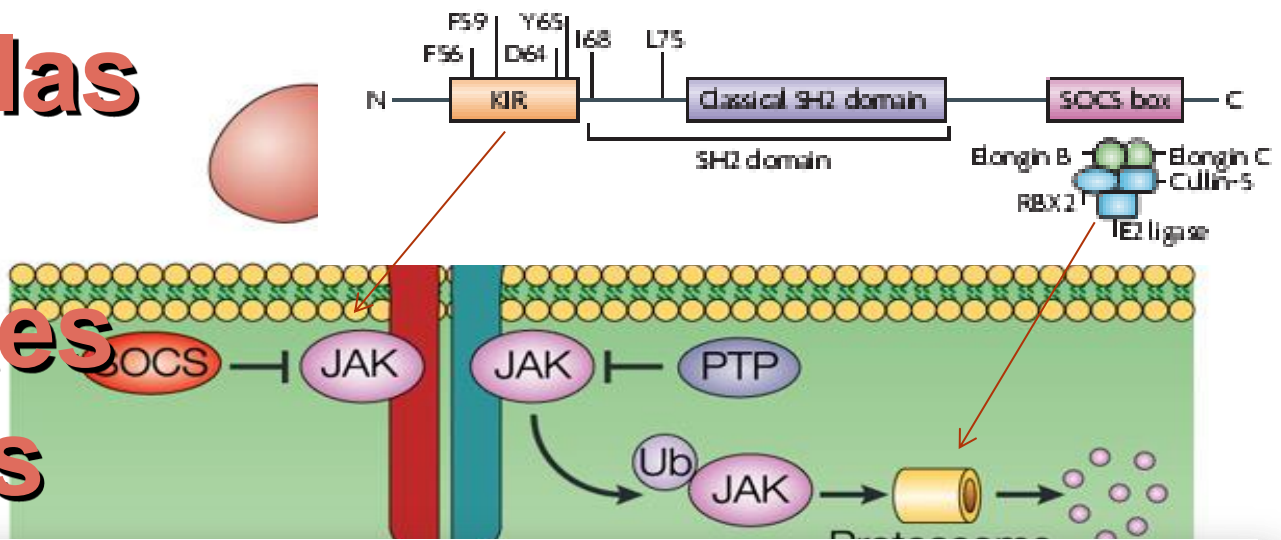


Supresores de la señalización dependiente de citocinas (SOCS)

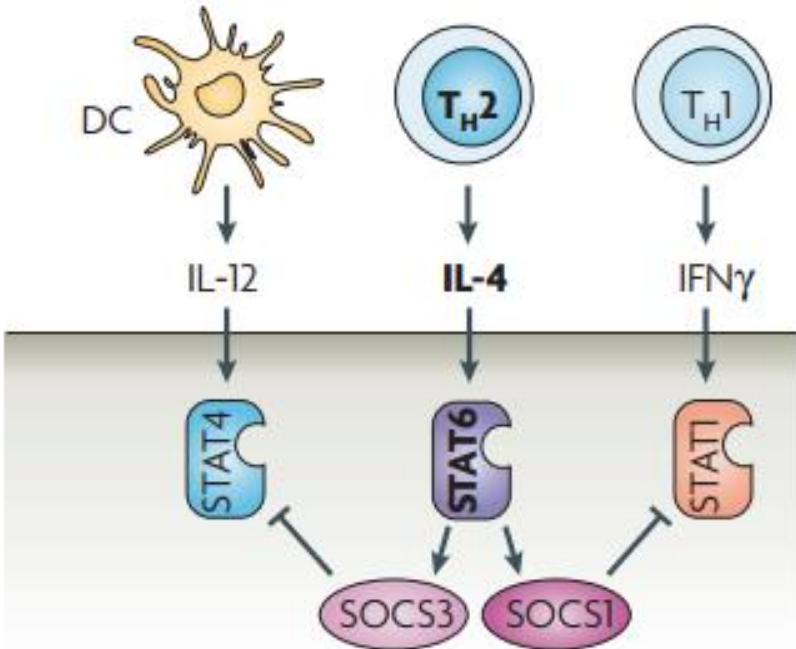
- 8 miembros de la familia de proteínas SOCS (Suppressor of cytokine signaling)
- Actúan como represores o moduladores de las señales de citocinas
- Actúan sobre residuos de tirosina en las JAKs y en el tallo citoplasmático de receptores para citocinas
- Actúan como pseudosustratos para las JAKs
- Contribuyen a la degradación de



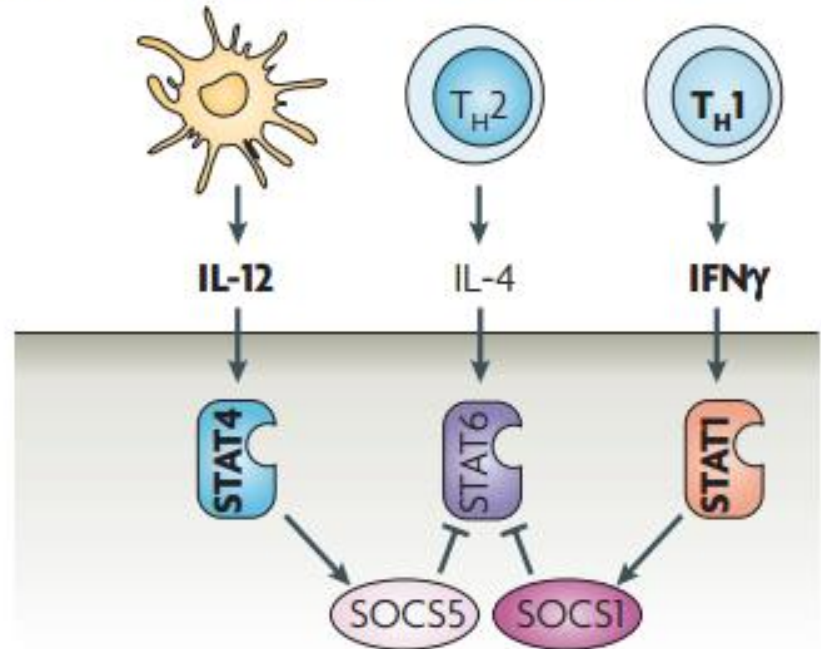
Control de las señales dependientes de citocinas



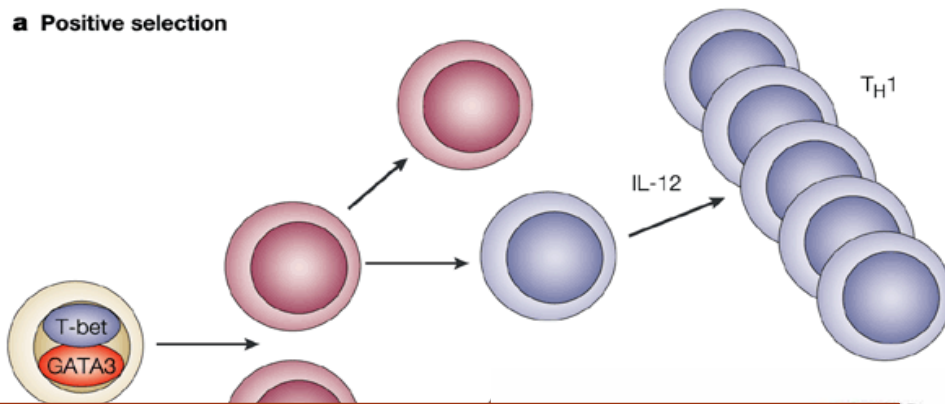
Ba Supression of T_H1 cells by T_H2 cells



Bb Supression of T_H2 cells by T_H1 cells



a Positive selection

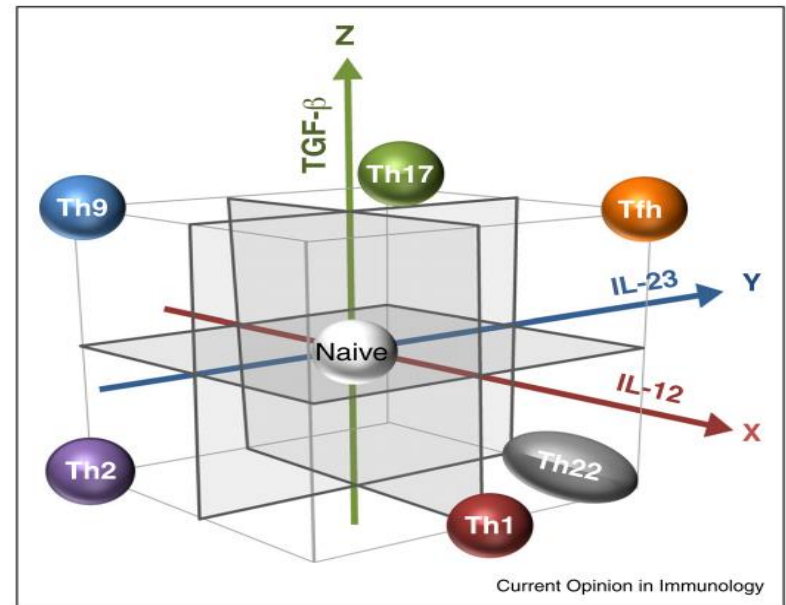
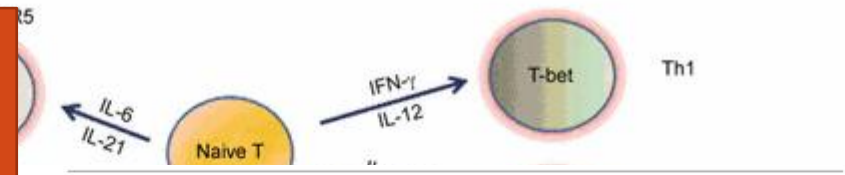


Diferenciación de las células TH (CD4+):

TH1 (t-bet): IL-2, IFN- γ

TH2 (GATA-3): IL-4, IL-5, IL-10

Secreción de IL-9 fue inicialmente asociado a Th2 combinación de citocinas 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?

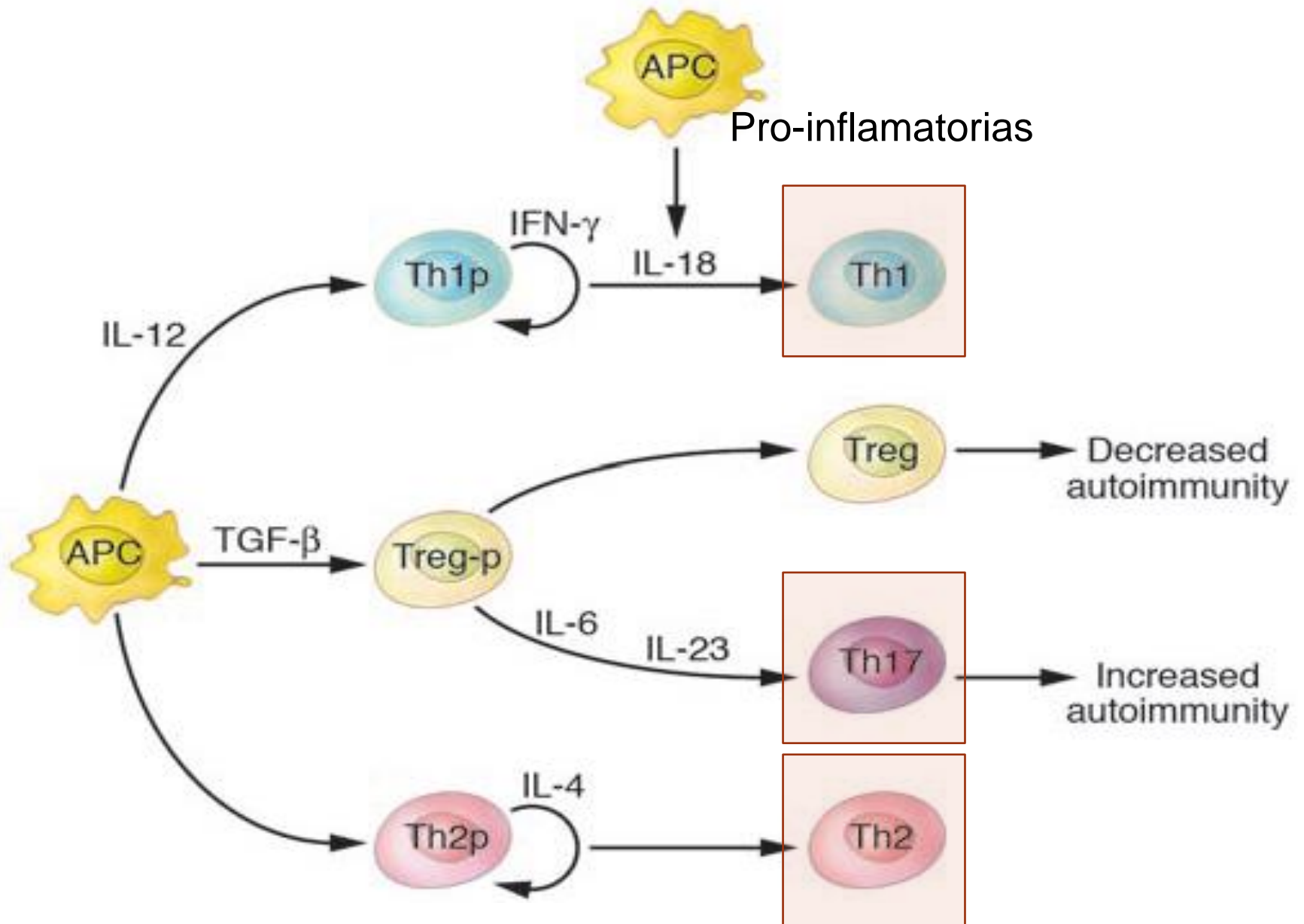
Marcas epigeneticas:

Jmjd3 que es una demetilasa H3K27 Deficiencia de Jmjd3 promueve Th2 y Th17, pero inhibe Th1 y iTreg

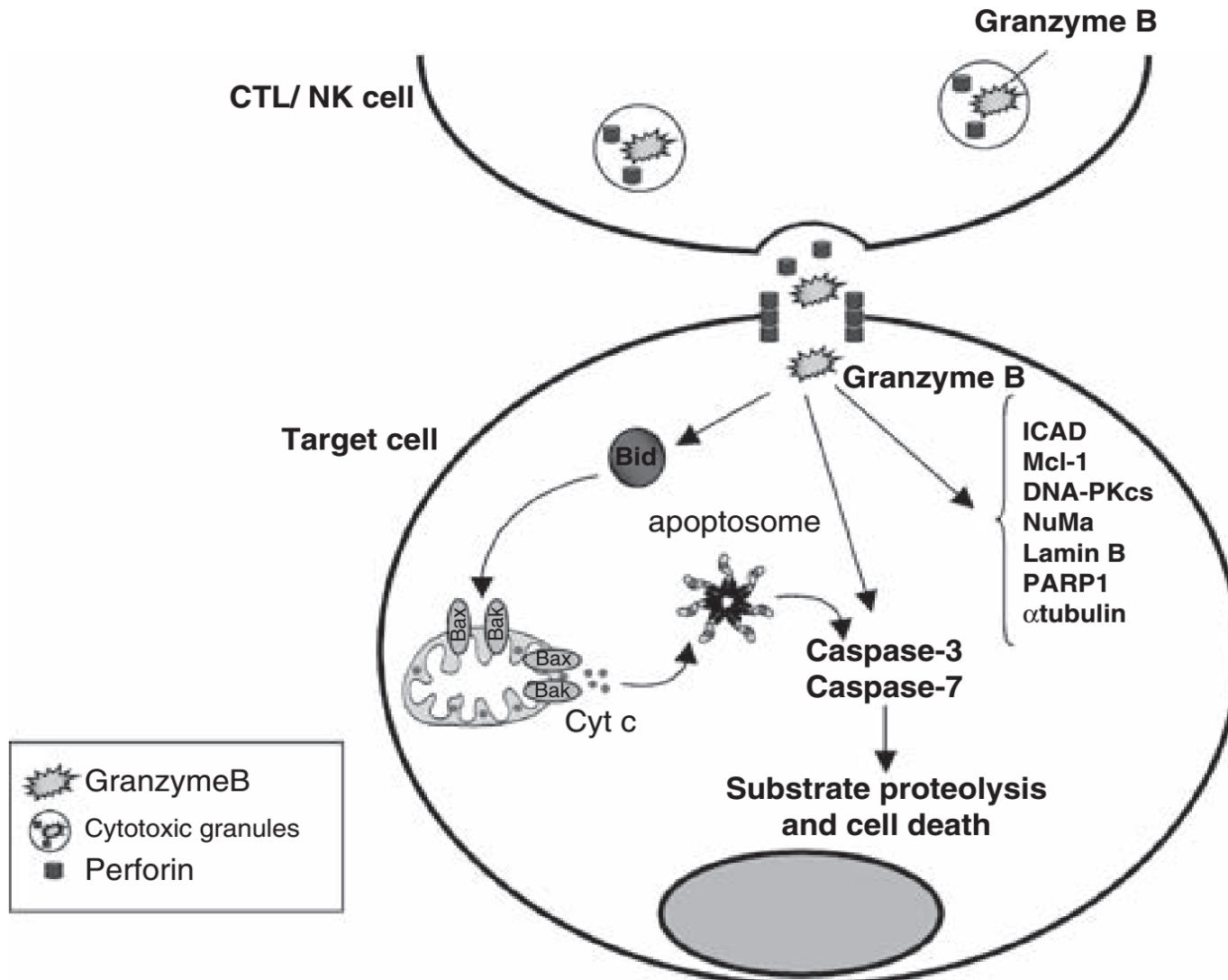
Jmjd3 es tambien requerida para la plasticidad de células las efectoras como Th2 o Th17 para ser repolarizado a Th1

Jmjd3 interactúa con Tbet

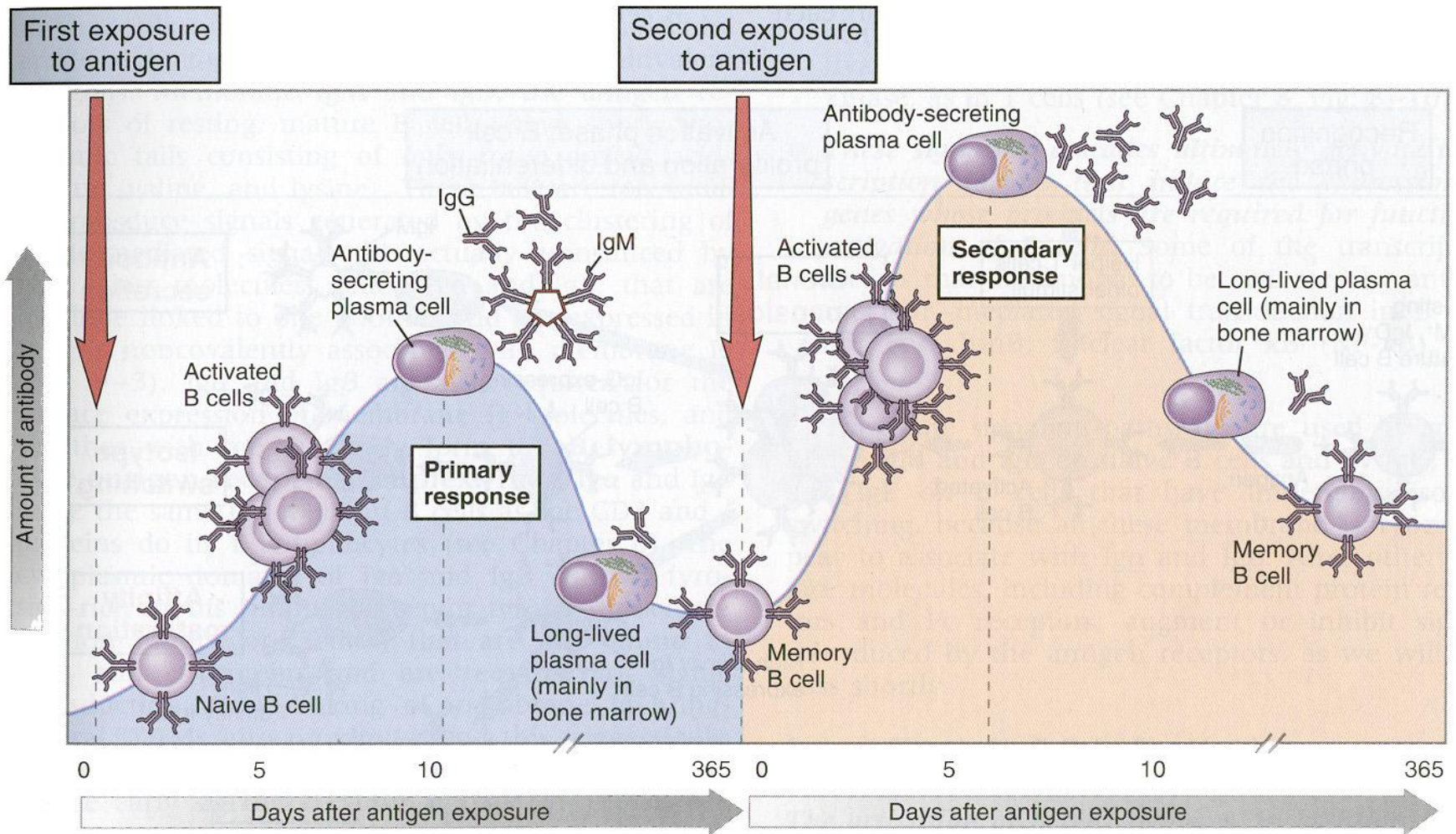
Current Opinion in Immunology 2015,
34:130–136



Función efectora: Citotoxicidad

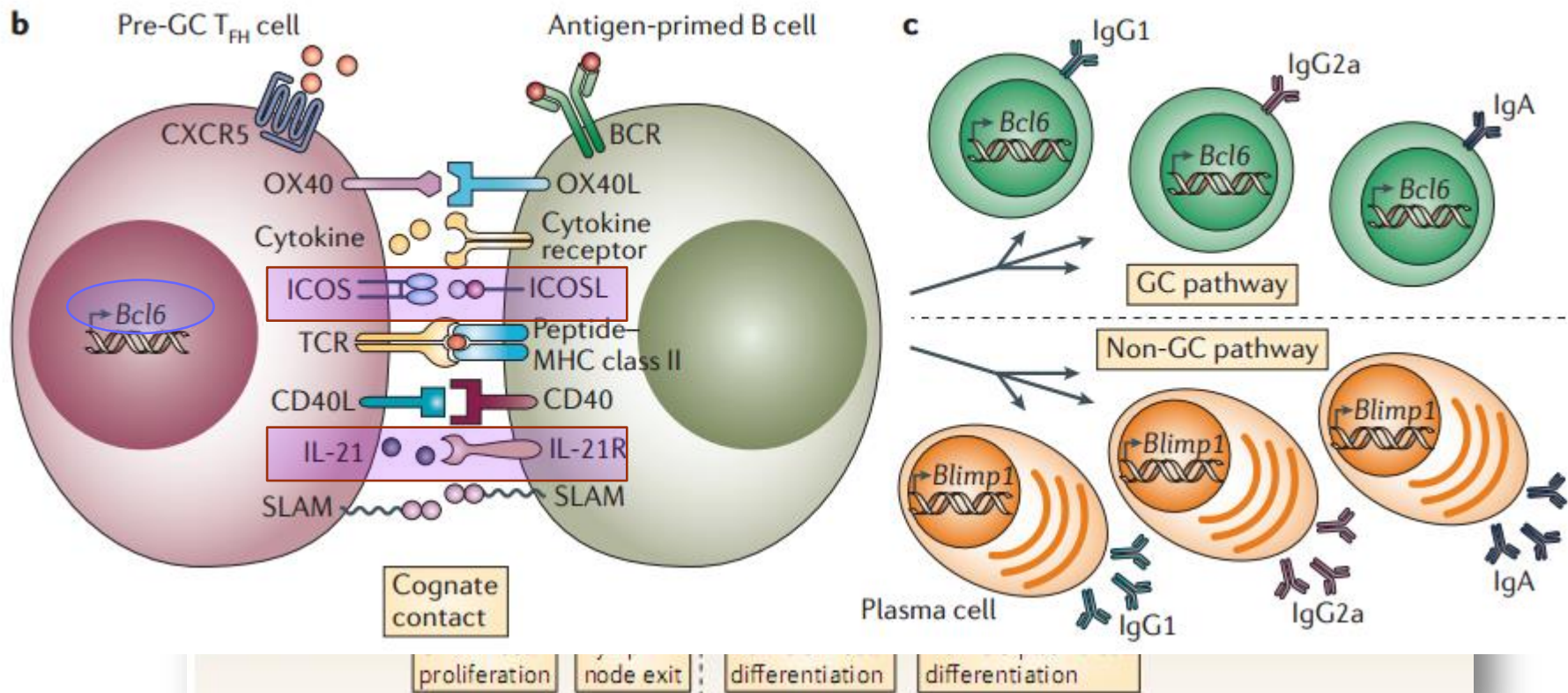


Respuesta inmune humoral



Maduración de Th foliculares y Cooperación con linfocitos B

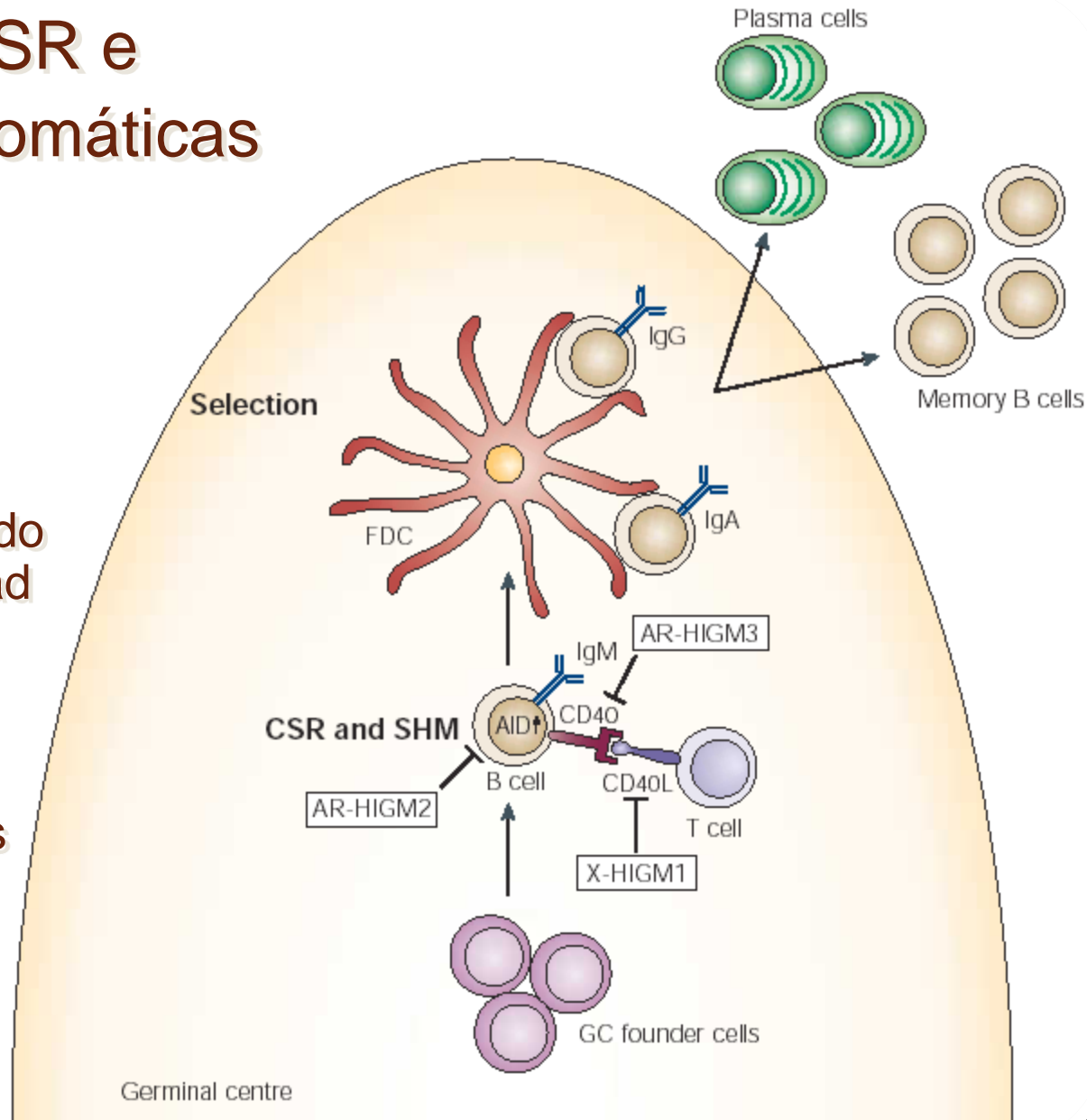
A través de la cooperación con las Th foliculares (se caracterizan por expresar Bcl-6, IL-21 e ICOS y **CXCR5+** y pierden CCR7)



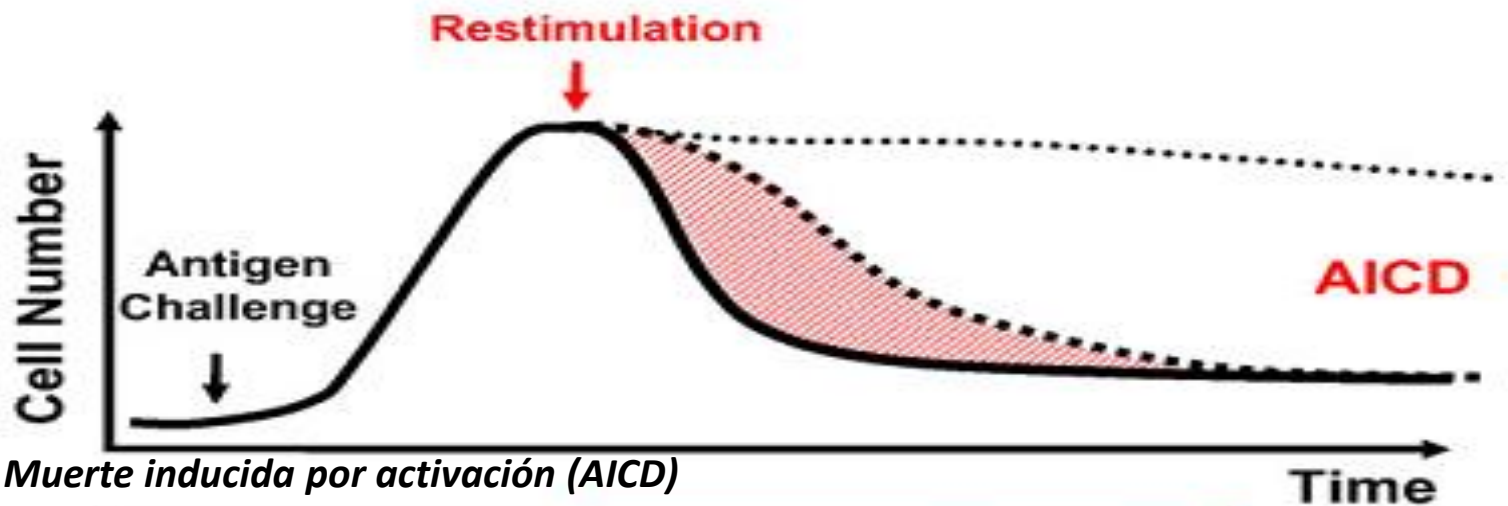
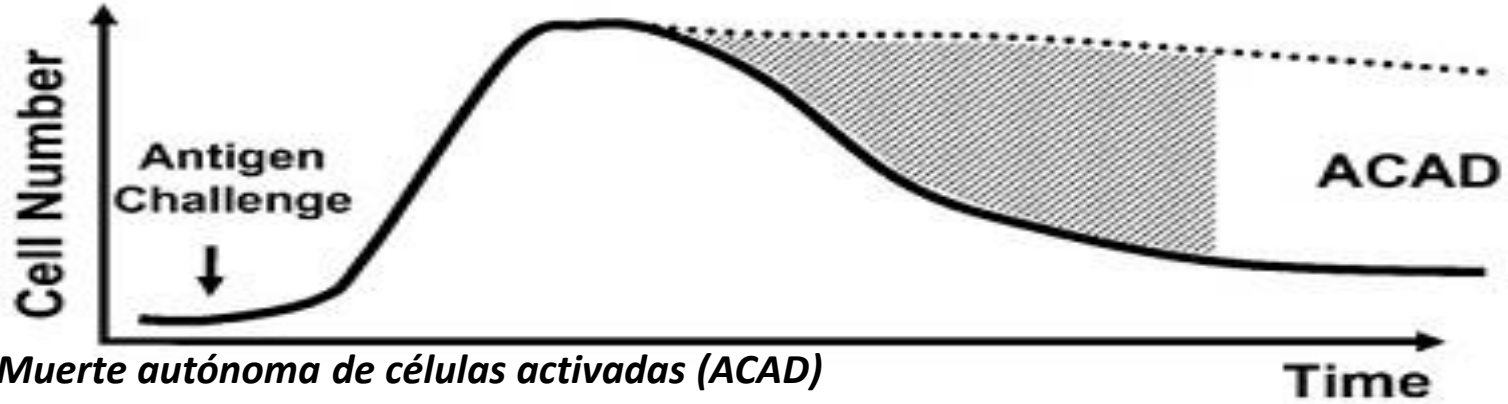
Ontogenia: CSR e hipermutaciones somáticas

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



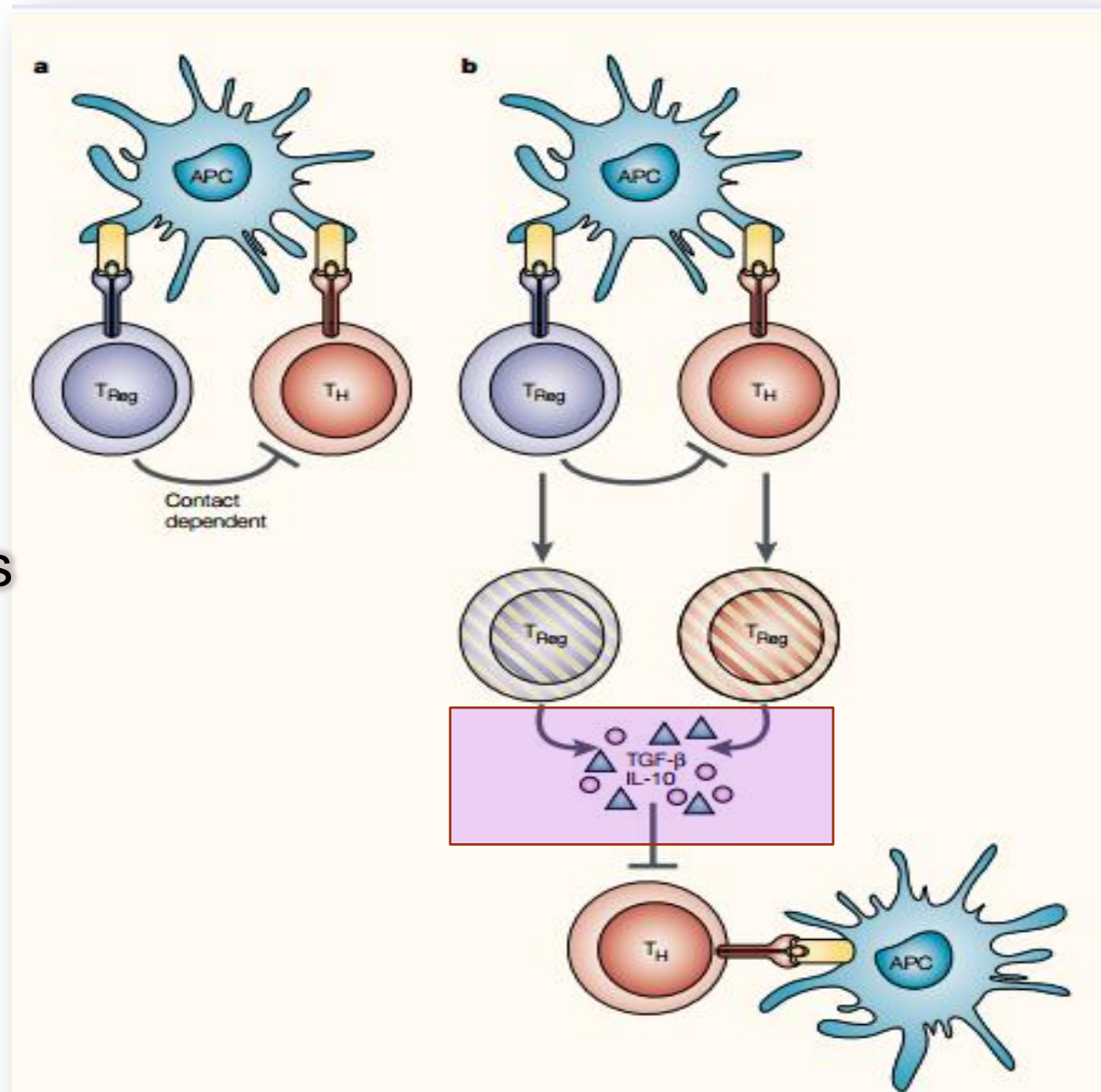
Fase de contraccion



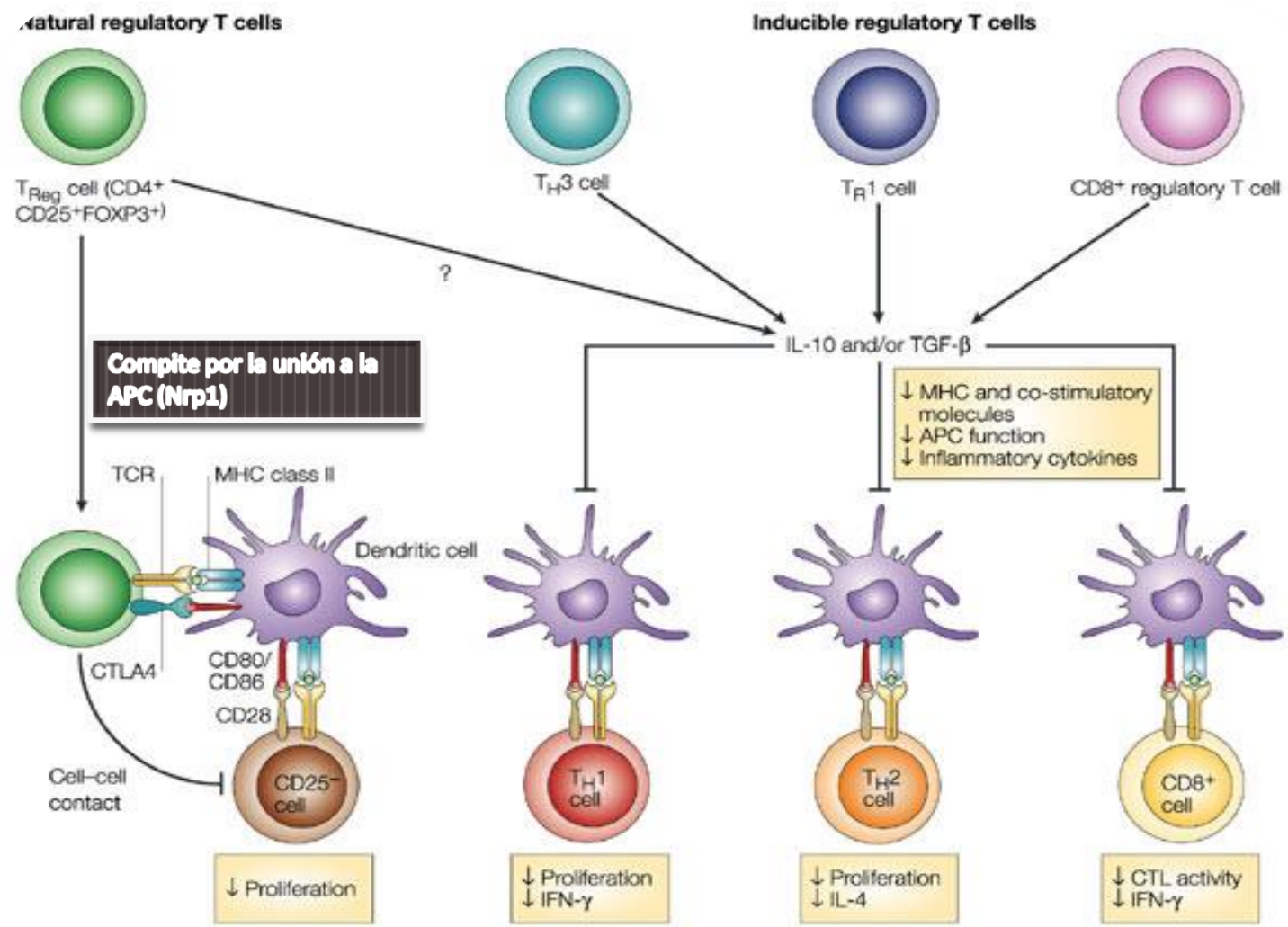
| | | | |
|---------------------|-----------------|-------------------|--|
| | Expansion Phase | Contraction Phase | |
| Apoptosis Phenotype | Resistant | Sensitive | |

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



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

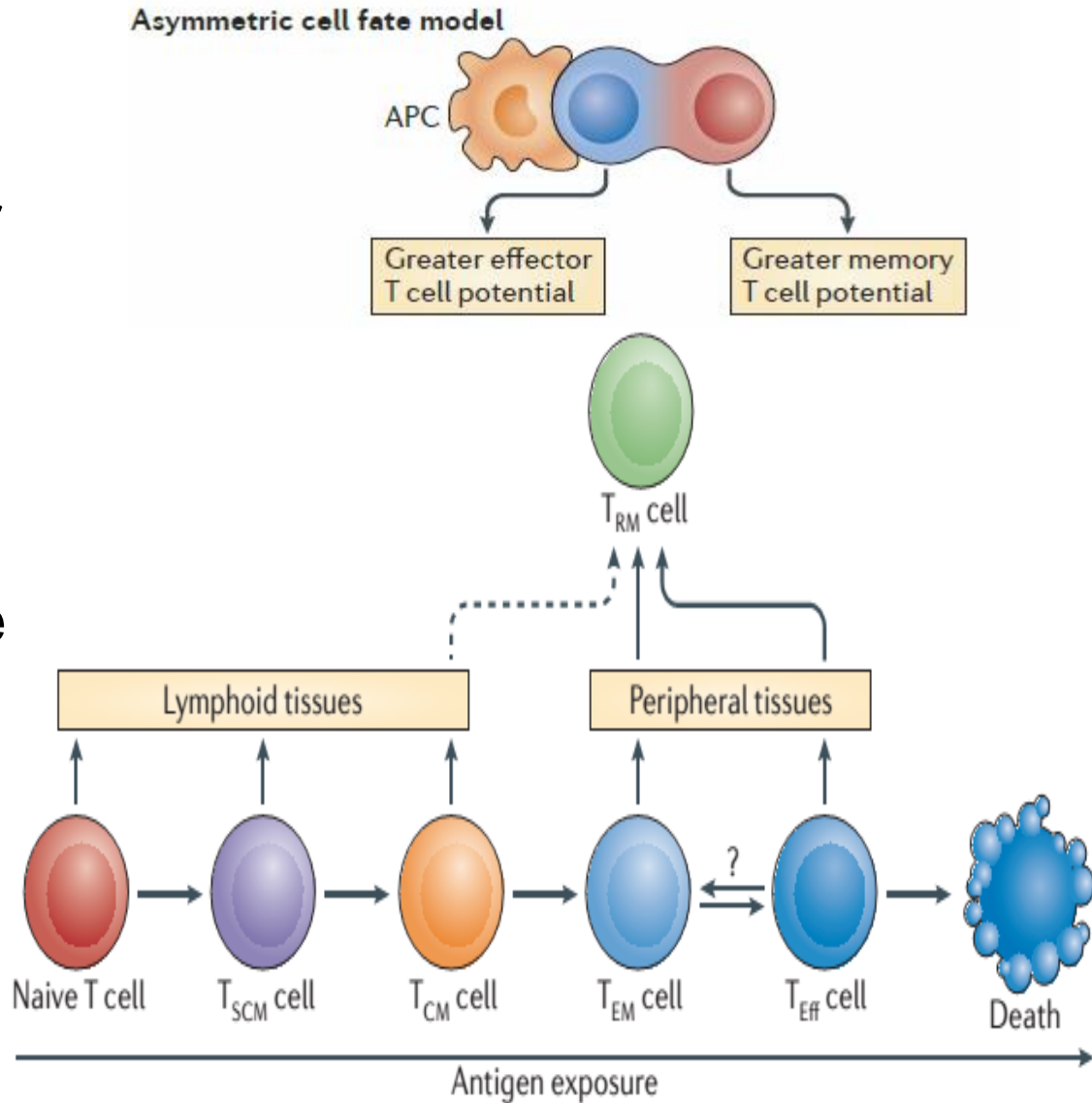
Produccion deIDO disminuye Triptofano

CTLA-4 aumenta niveles de IDO

Indoleamine 2,3-dioxygenase

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

