

# RESPUESTA INMUNE ADAPTATIVA



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

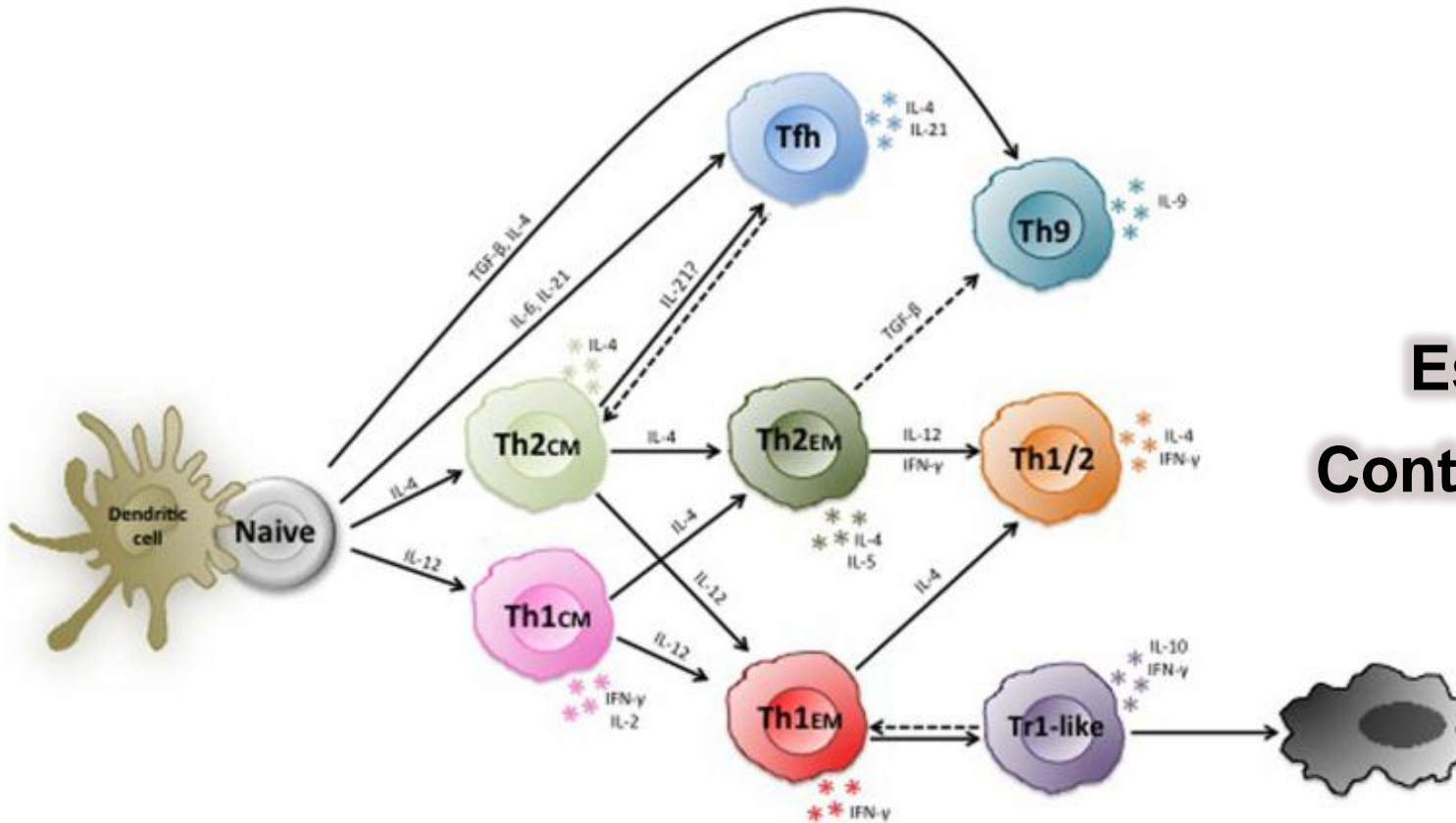
**Memoria**  
**Especificidad**  
**Control genético**  
**Tolerancia**

[www.frontiersin.org](http://www.frontiersin.org) 2014,



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

# RESPUESTA INMUNE ADAPTATIVA



**Memoria**  
**Especificidad**  
**Control genético**  
**Tolerancia**



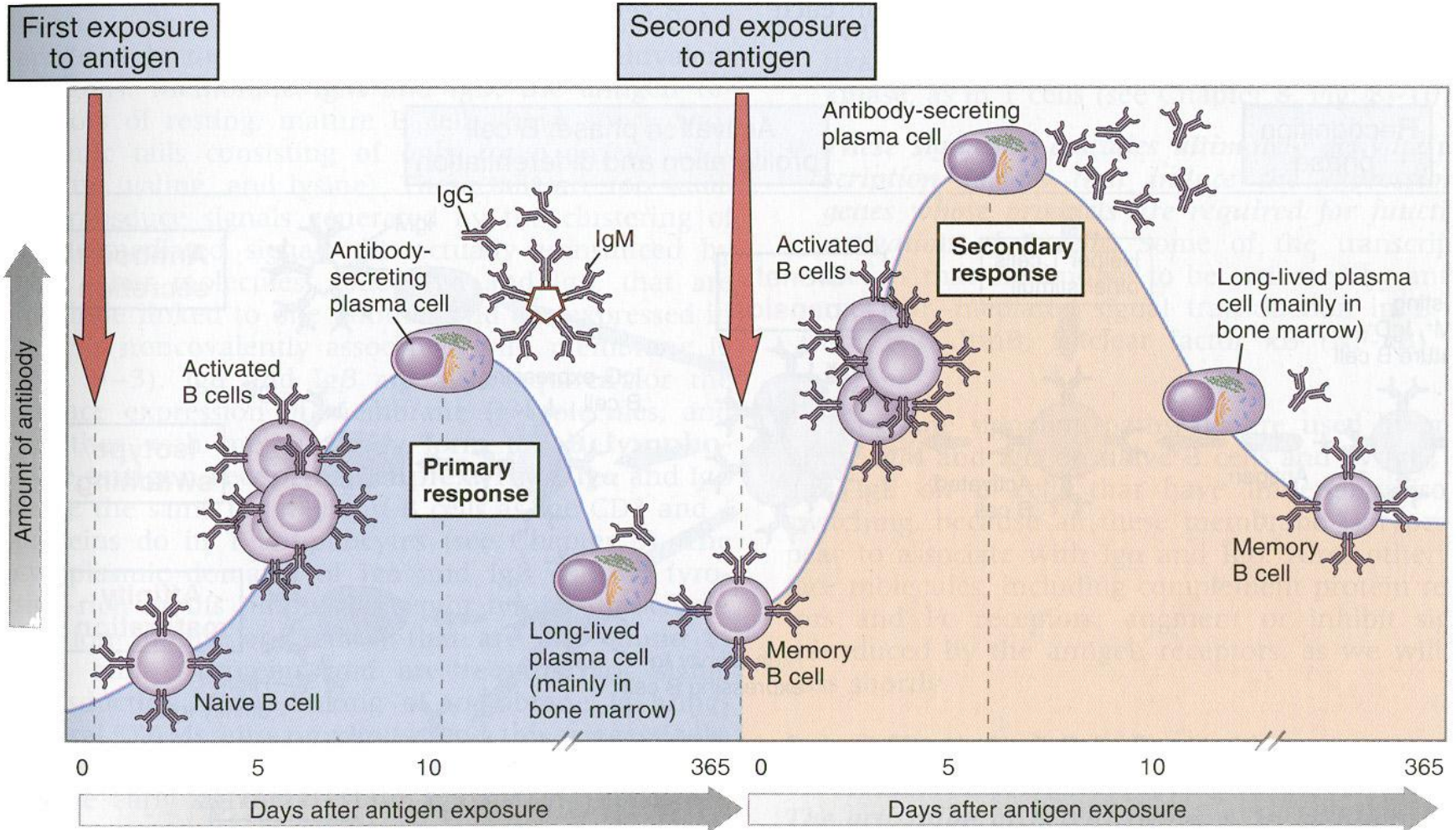
**Siham Salmen Halabi,**  
**Instituto de Inmunología Clínica,**  
**Facultad de Medicina,**  
**Universidad de Los Andes Idic-ULA 2017**

# 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

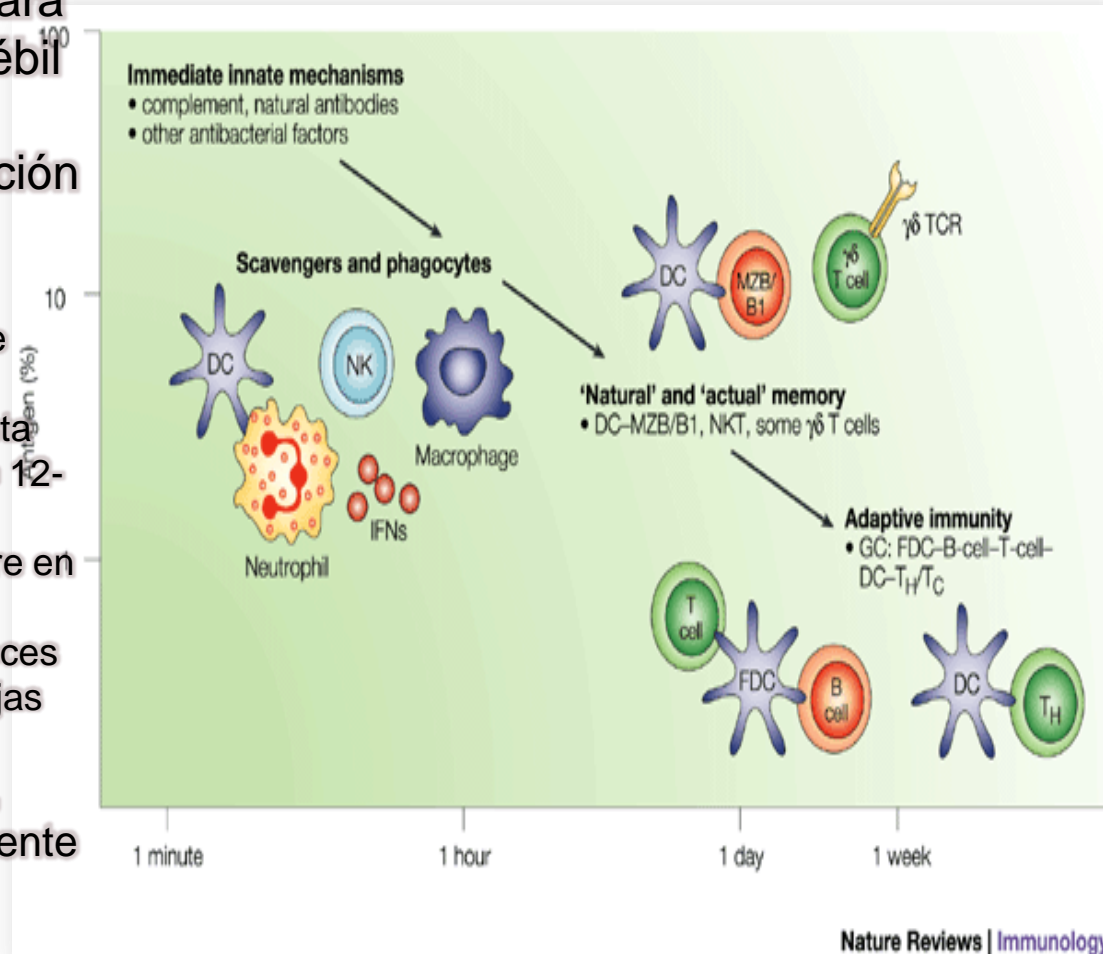


# Inmunidad adquirida: Características generales

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 clones específicos 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



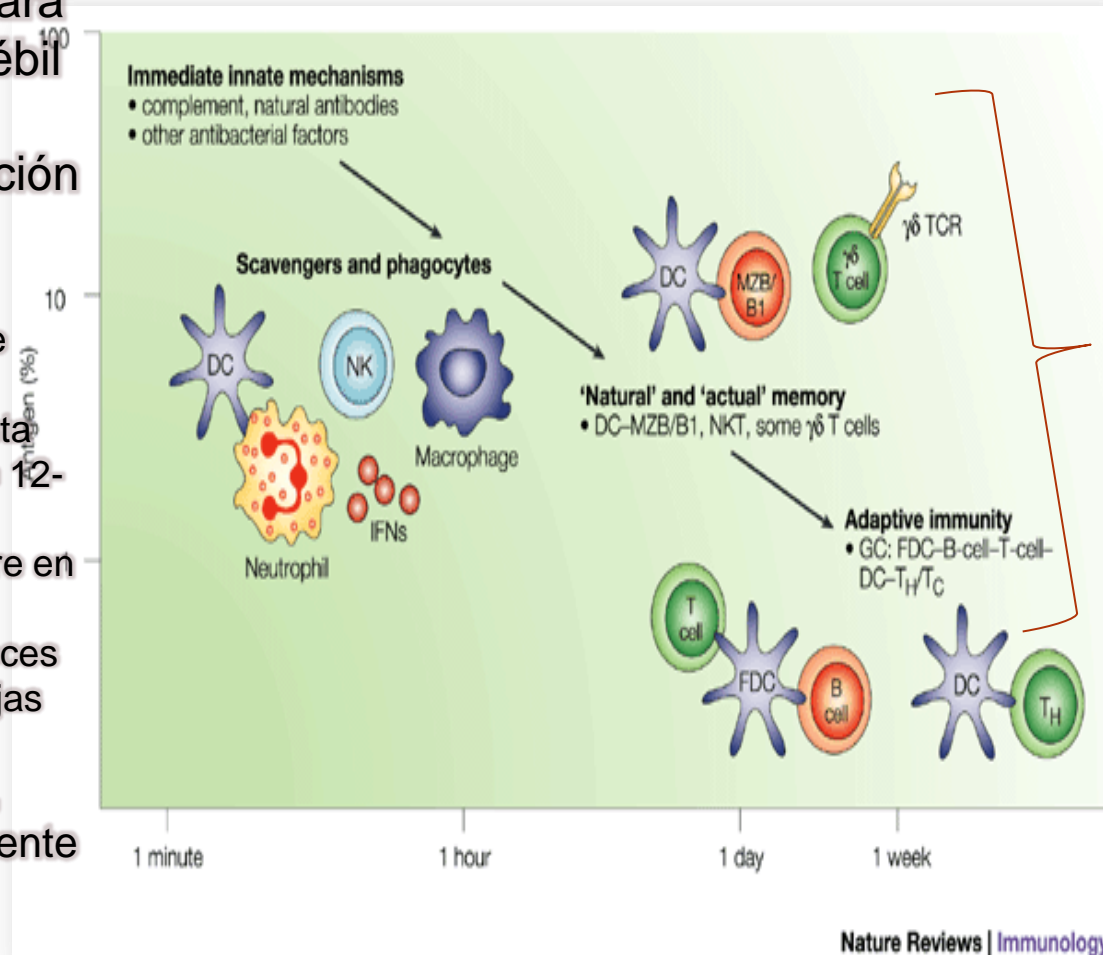
# Inmunidad adquirida: Características generales

Require APCs y linfocitos del mismo individuo

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

Require APCs y linfocitos del mismo individuo

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

## Immediate innate mechanisms

- complement, natural antibodies
- other antibacterial factors

**Naïve**

FAO  
TCA cycle

Growth

**Active**

Glycolysis  
PPP  
Glutaminolysis

Proliferation

**Effector/Treg**

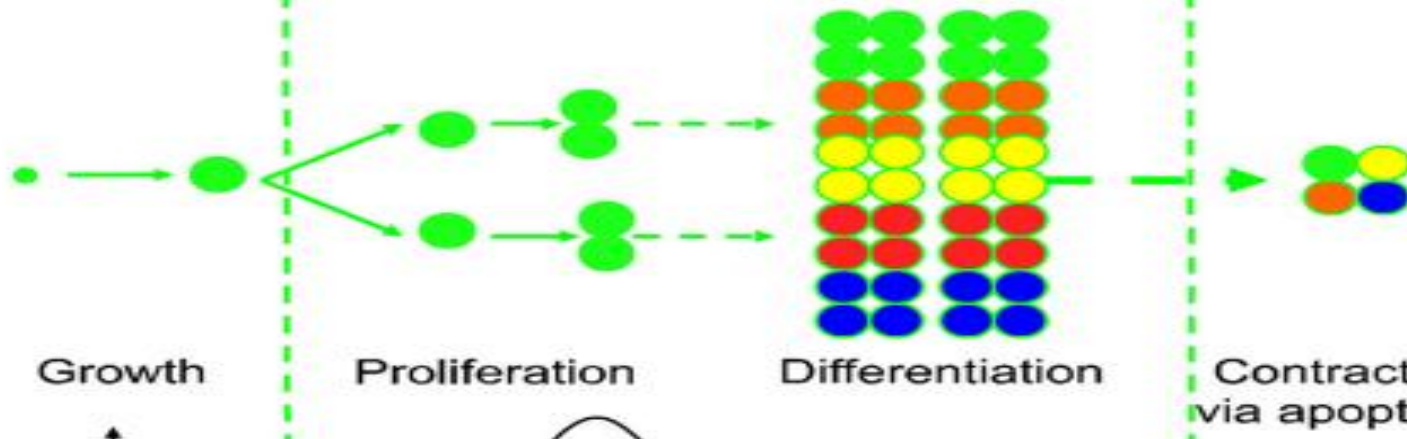
T<sub>eff</sub>: Glycolysis  
T<sub>reg</sub>: FAO

Differentiation

**Memory**

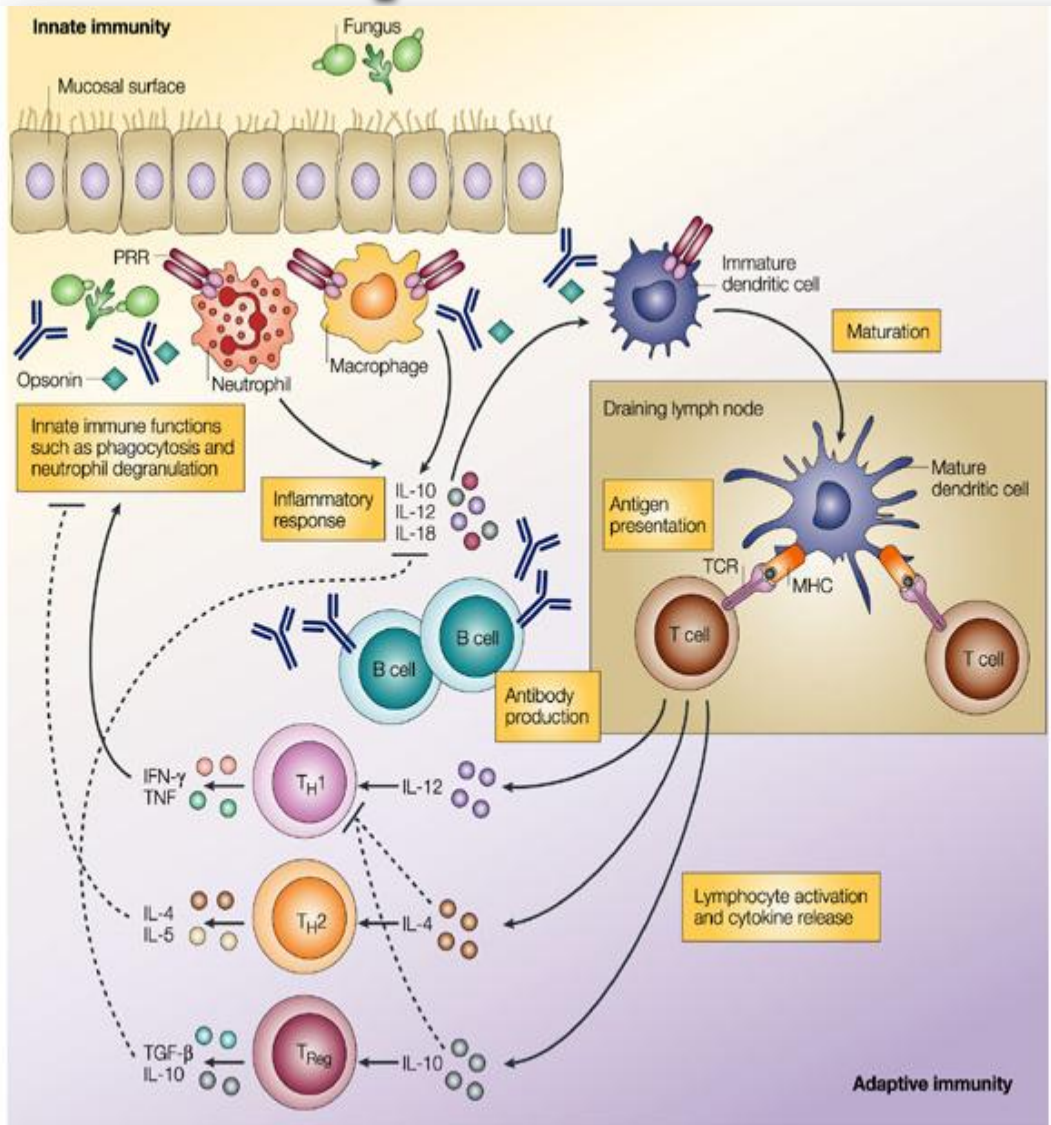
FAO

Contraction  
via apoptosis



Nature Reviews | Immunology

# 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

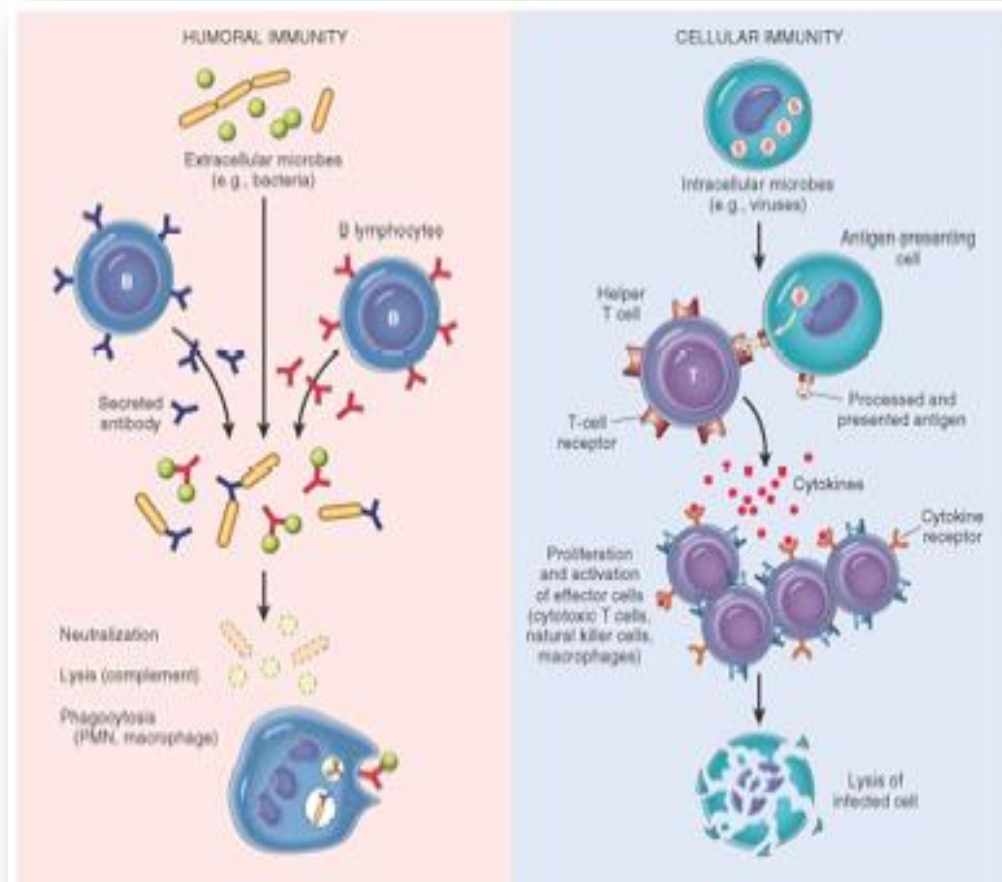
## Mecanismos de defensa adquiridos:

### 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

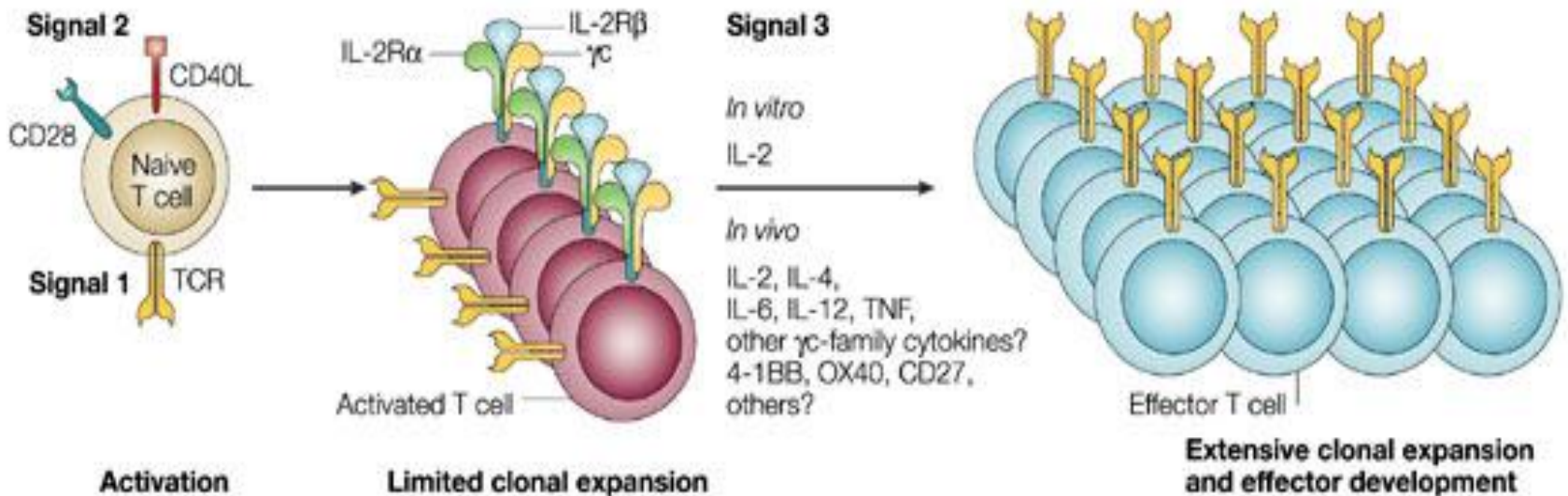


# Fases de la respuesta inmune mediada por linfocitos T

1-Reconocimiento del antígeno

2-Activación

3-Fase efectora

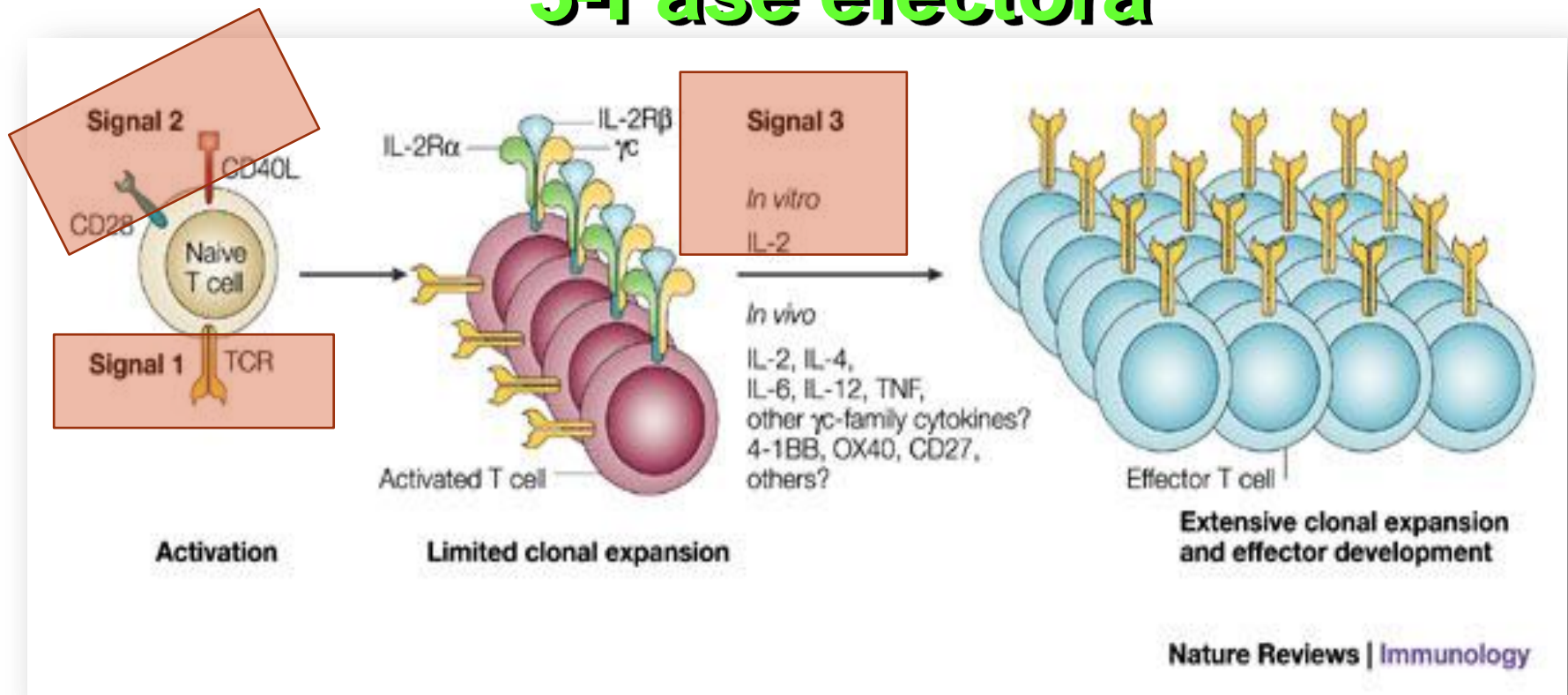


# Fases de la respuesta inmune mediada por linfocitos T

1-Reconocimiento del antígeno

2-Activación

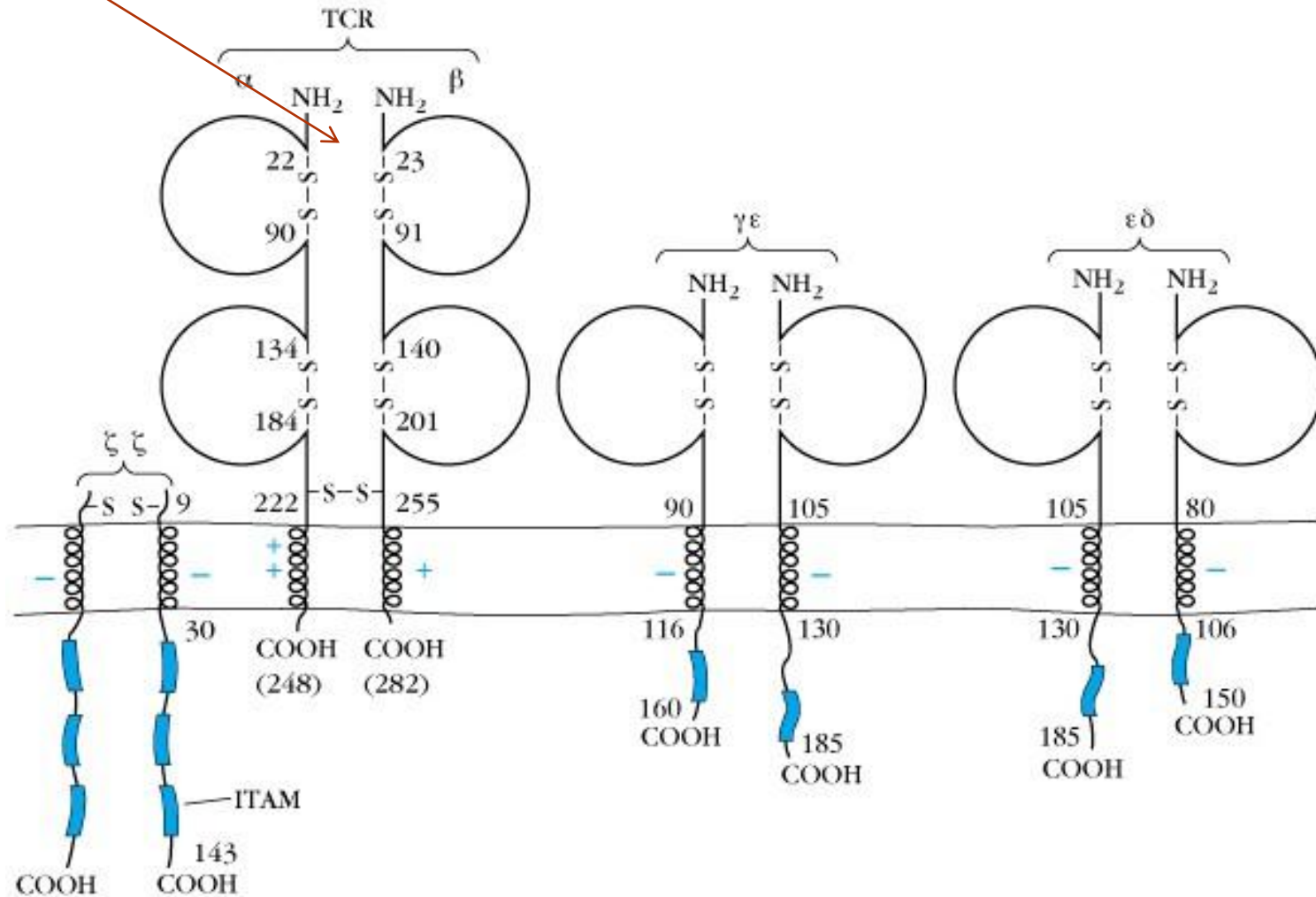
3-Fase efectora



Sitio de reconocimiento de los péptidos antigénicos

# Activación de linfocitos T

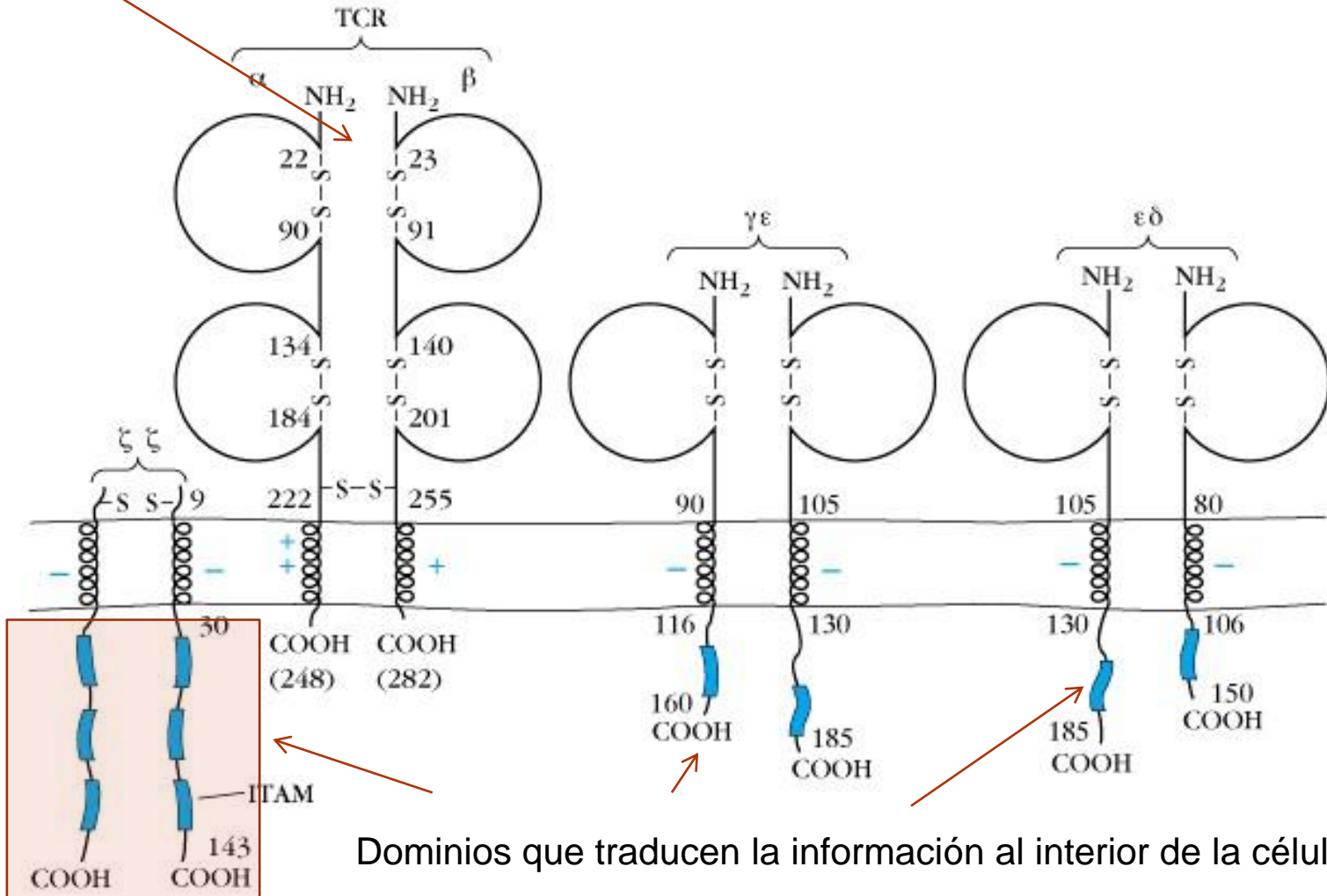
## Complejo TCR $\alpha\beta$ -CD3



Sitio de reconocimiento de los péptidos antigénicos

# Activación de linfocitos T

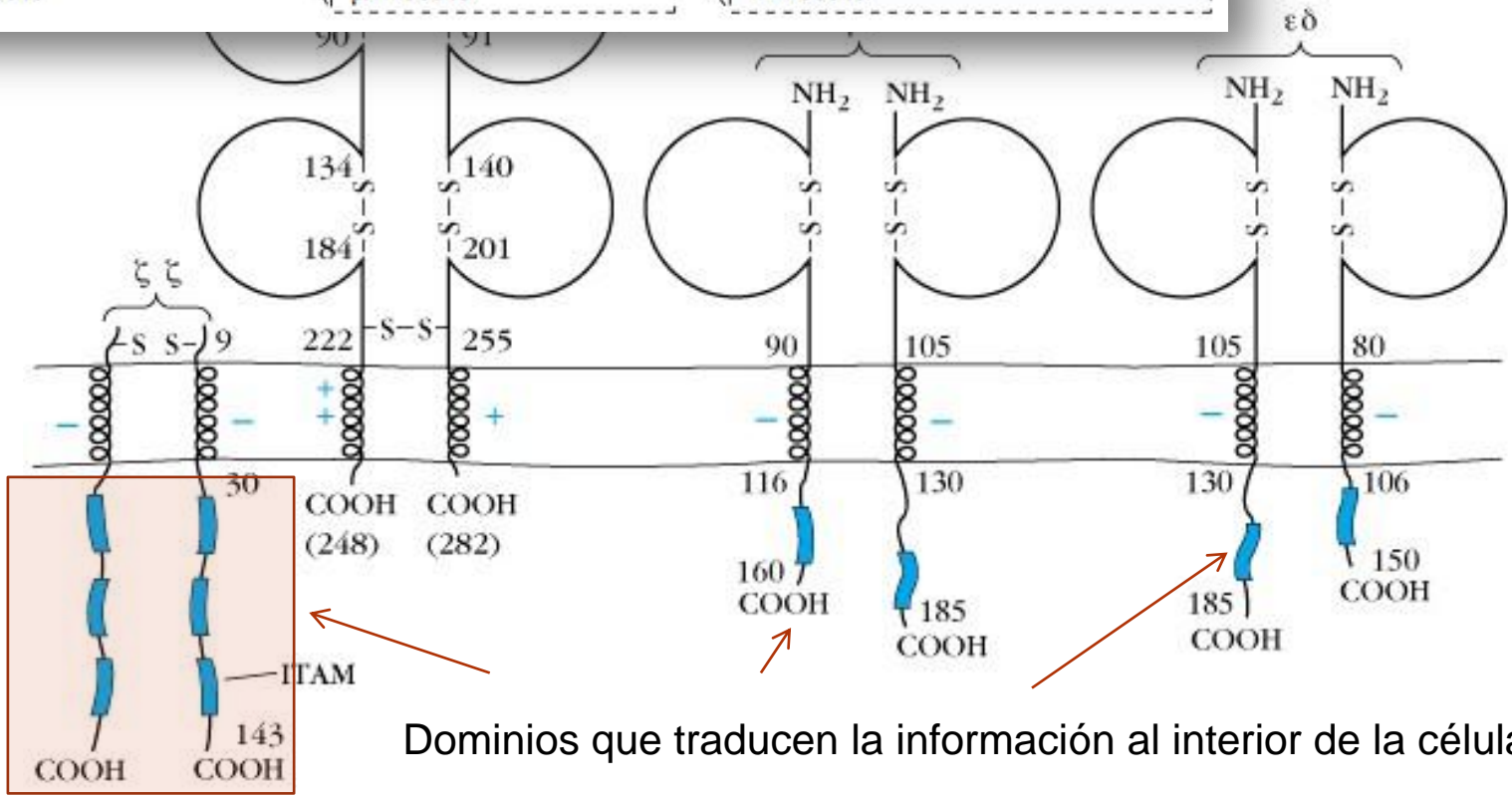
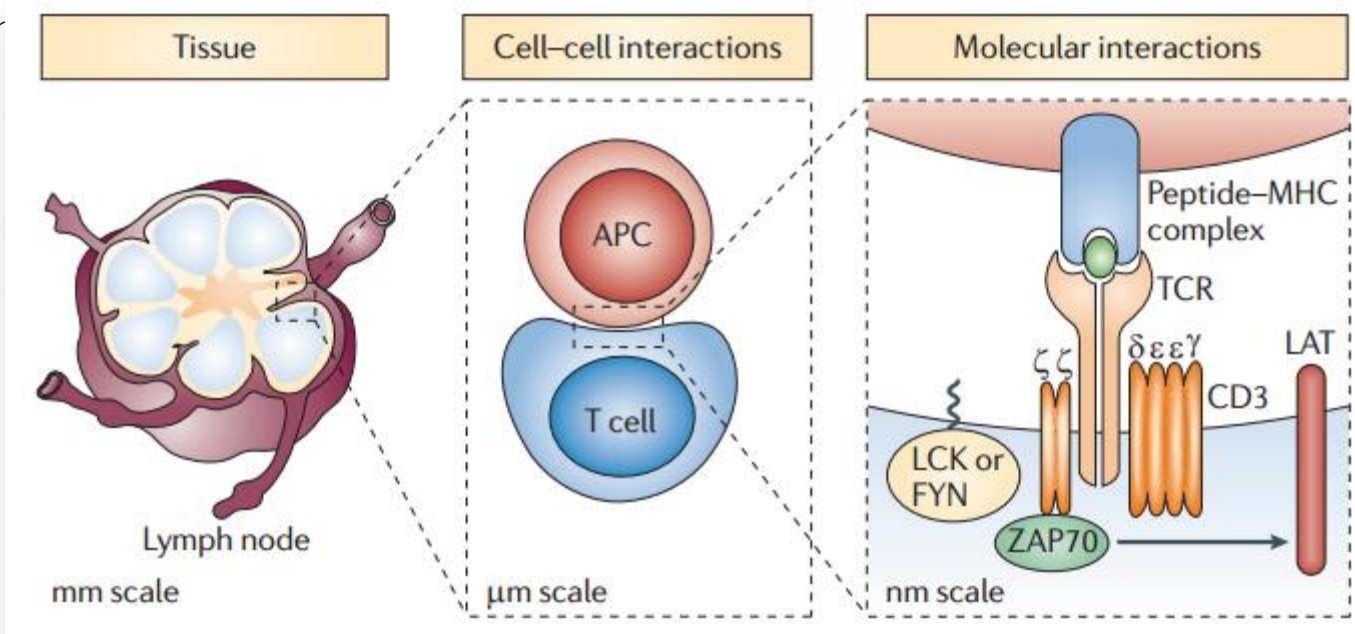
## Complejo TCR $\alpha\beta$ -CD3



Dominios que traducen la información al interior de la célula

# Citos T -CD3

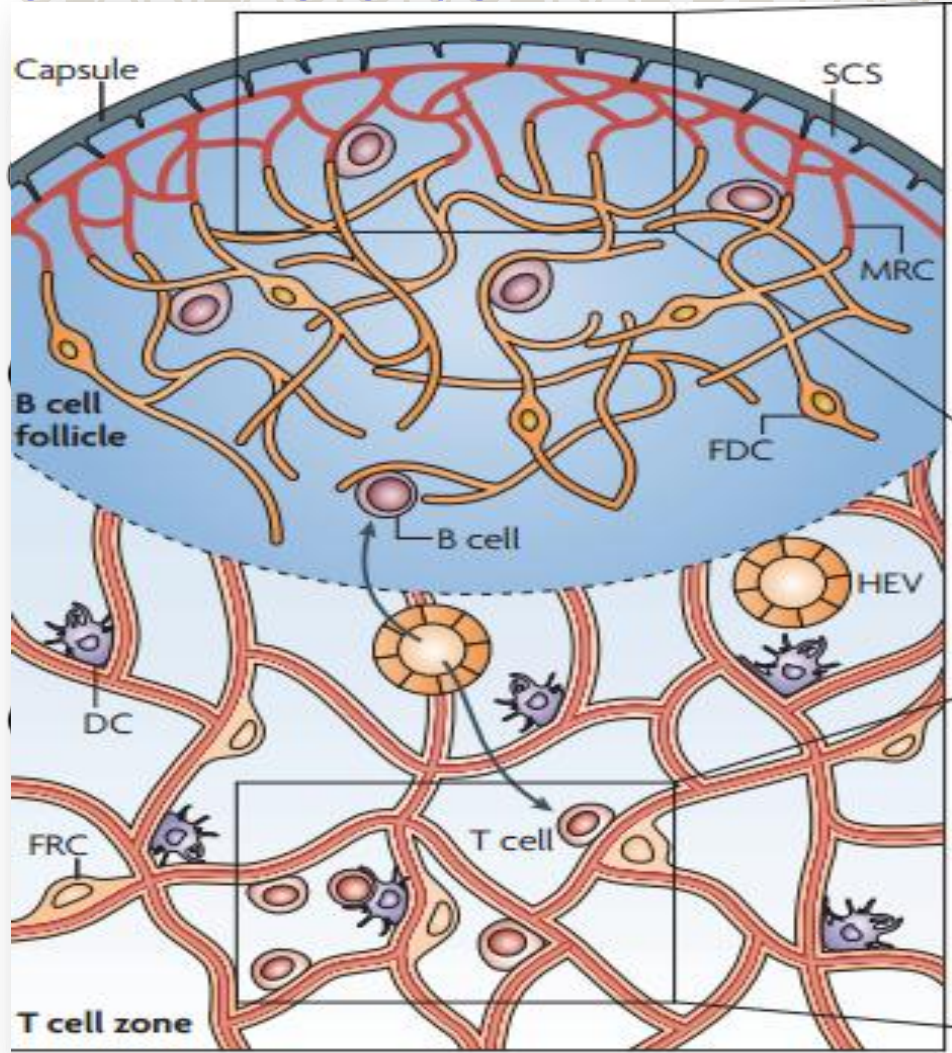
metabolismo de fosfoinositoles



Dominios que traducen la información al interior de la célula

# Sinapsis inmunológica

## POLARIZACIÓN/SEÑAL DE PARADA



APC

pSMAC

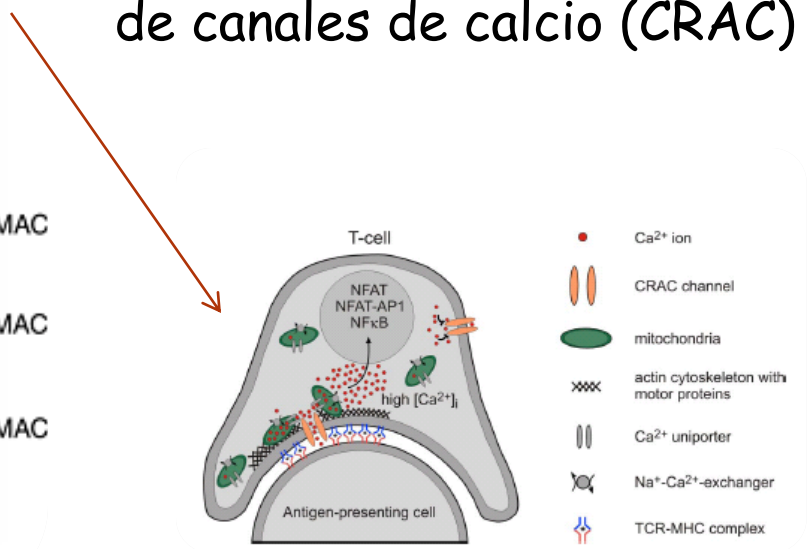
cSMAC

pSMAC

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

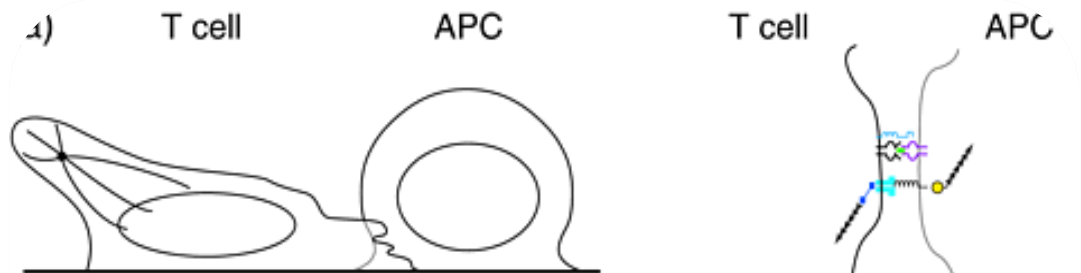
❖ Señal de parada: activadas por el TCR y compite con el gradiente quimiotáctico (CCR7/CCL21)

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

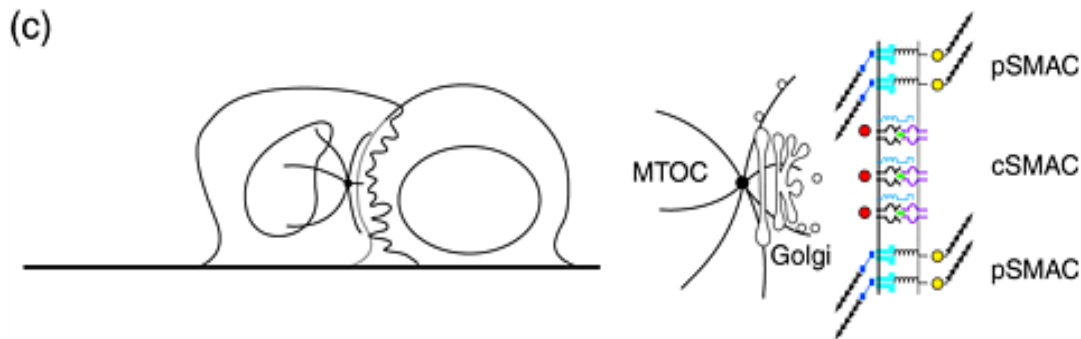


# Sinapsis inmunológica

## POLARIZACIÓN/SEÑAL DE PARADA



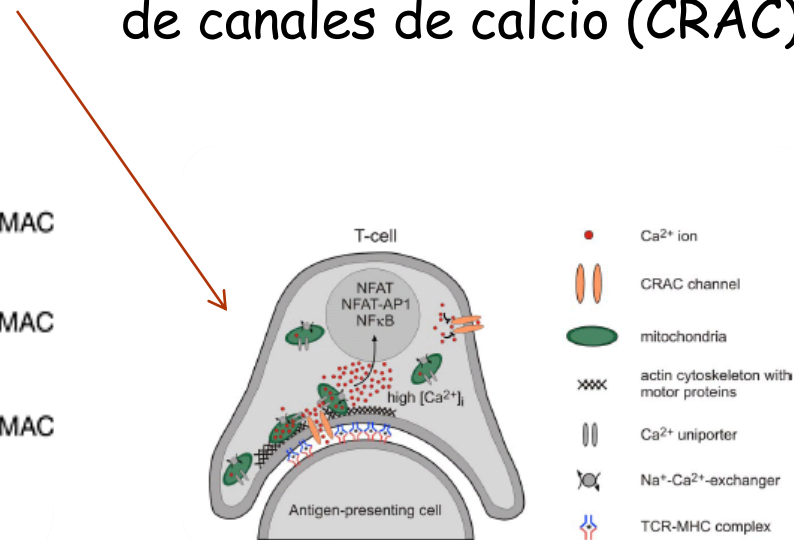
(b) Señal de stop mediada por TCR



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

❖ 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)



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

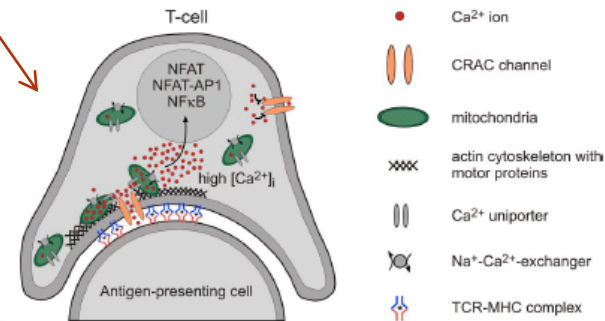
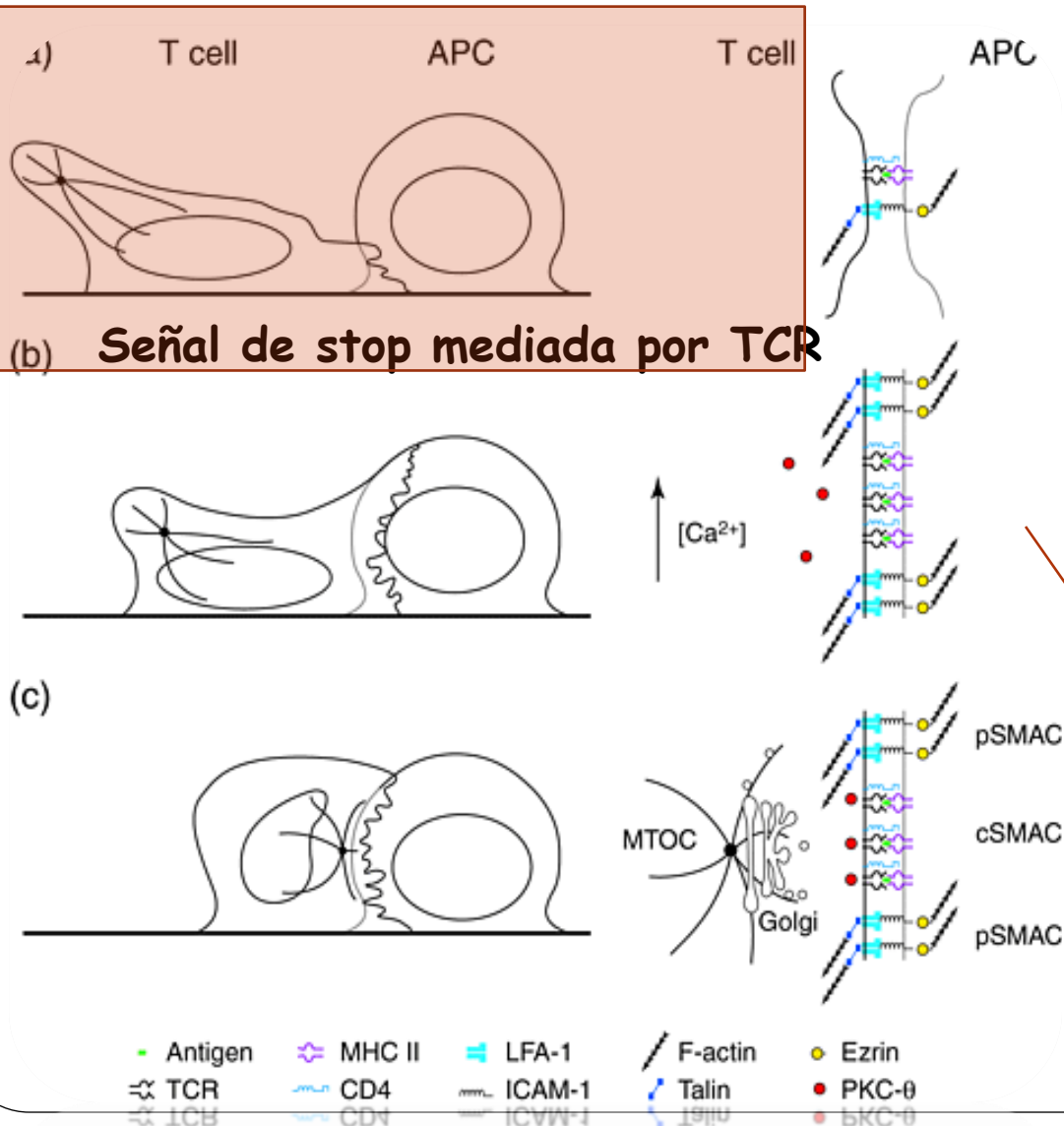


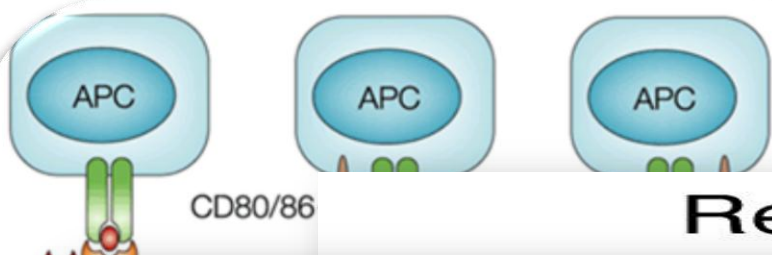
# Sinapsis inmunológica

## POLARIZACIÓN/SEÑAL DE PARADA

❖ 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)

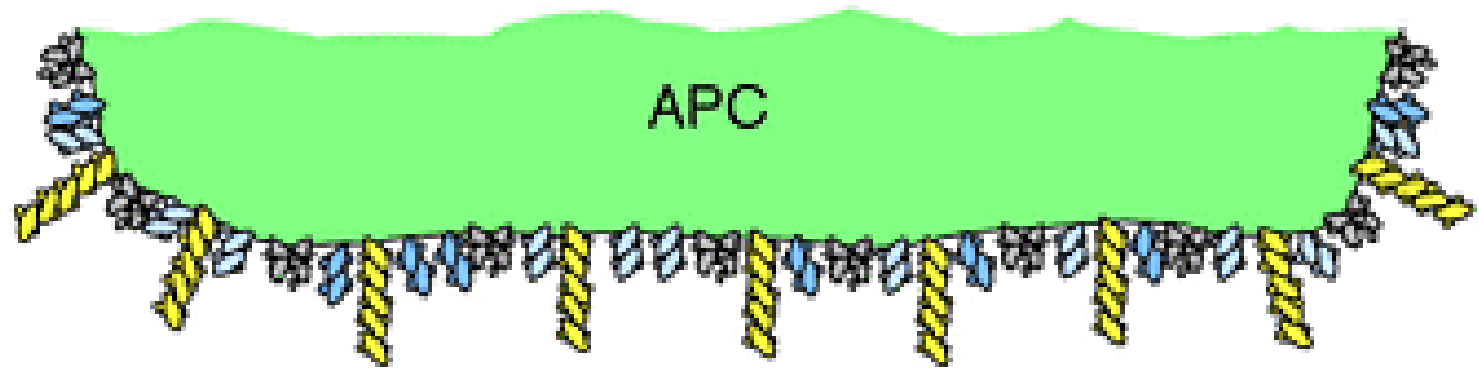




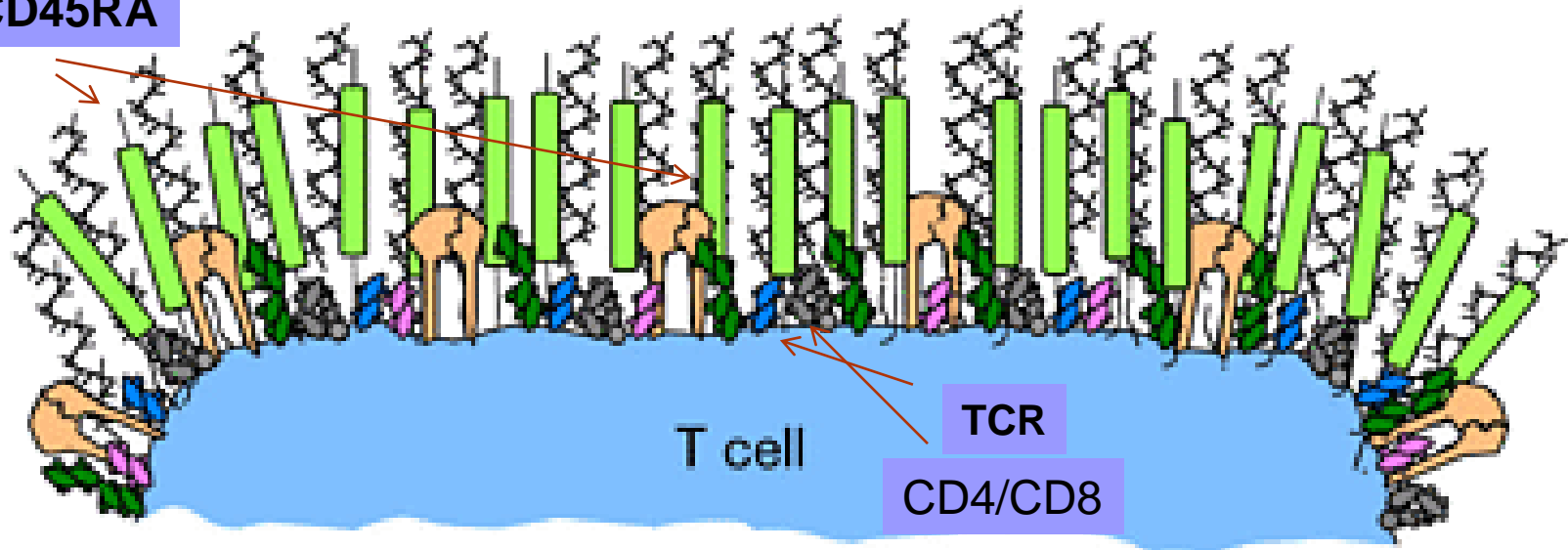
# Activación del linfocito T

Resting cell

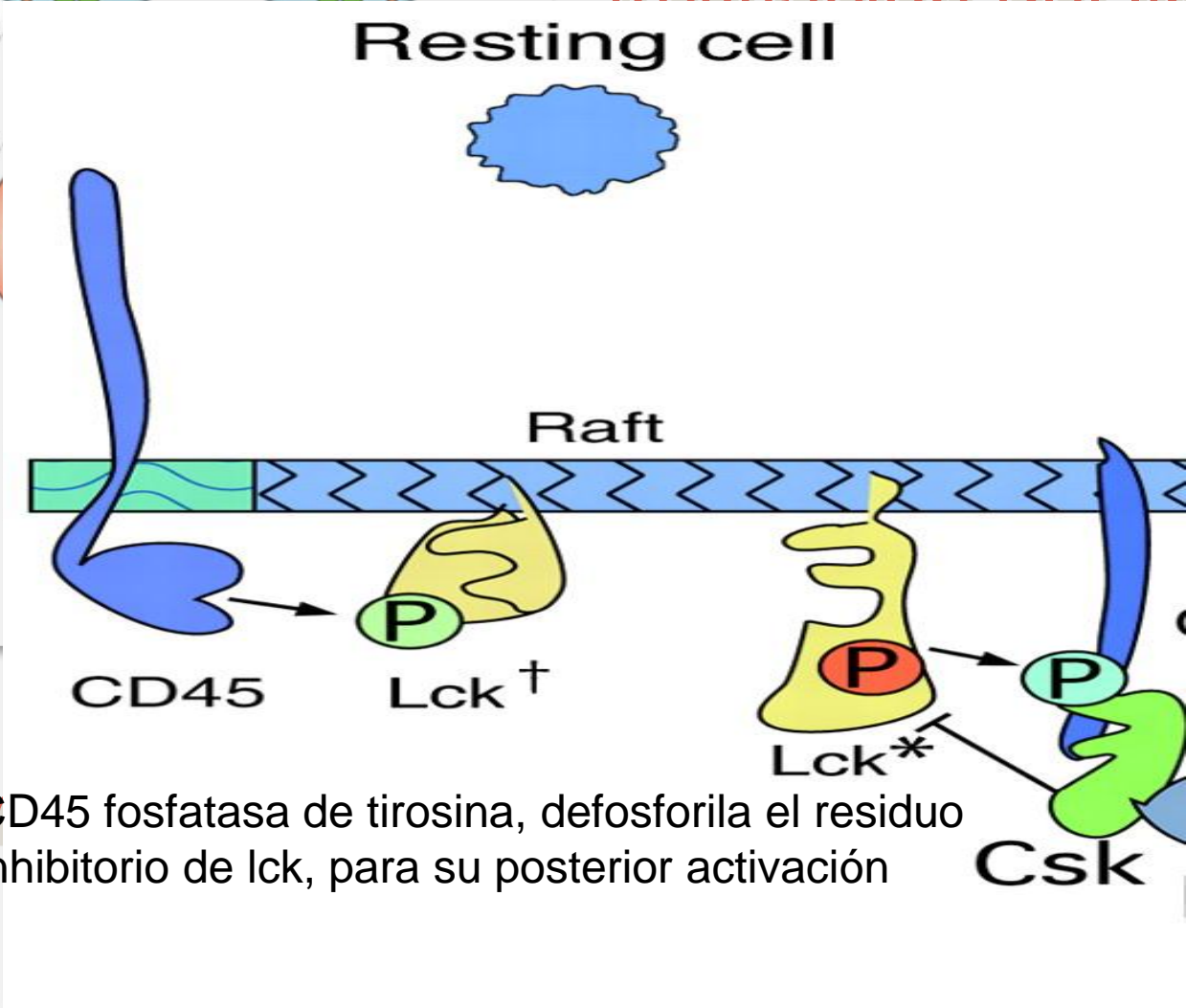
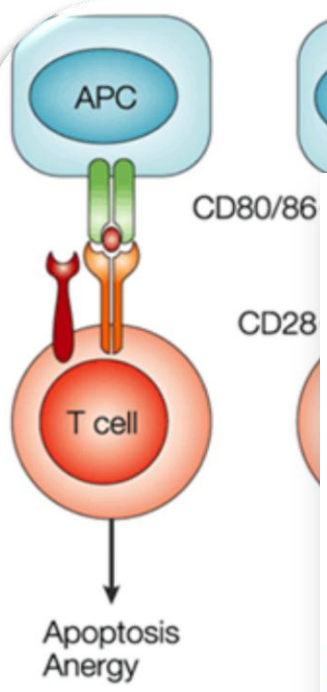
(a)



CD45RA

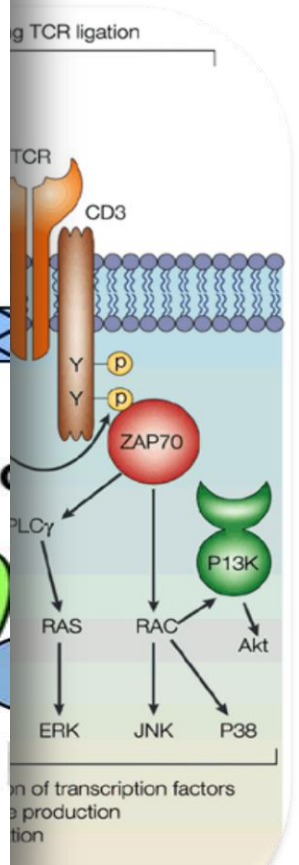


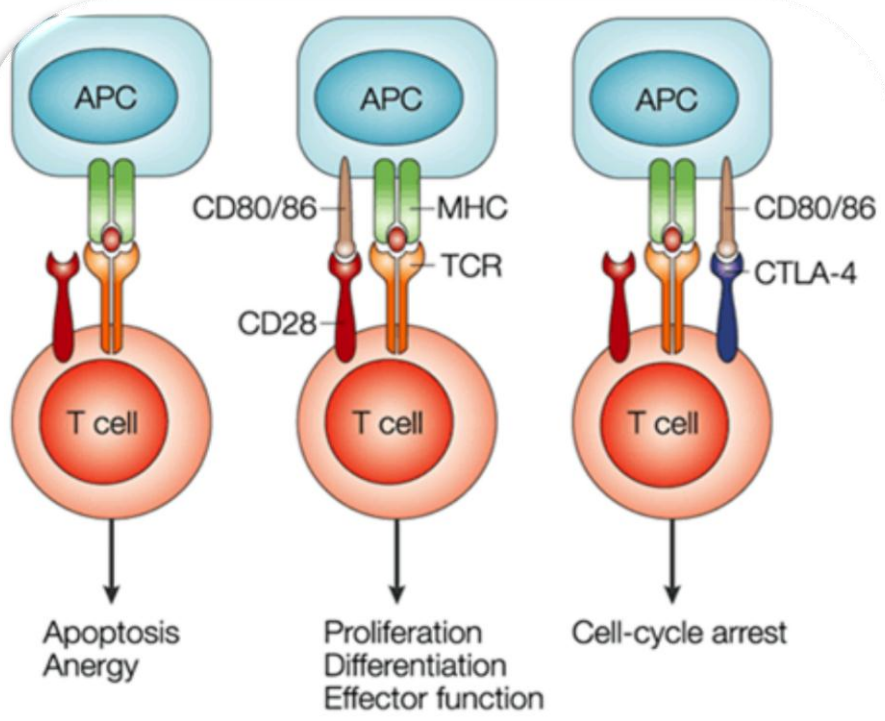
# Activación del linfocito T



## Co-estim

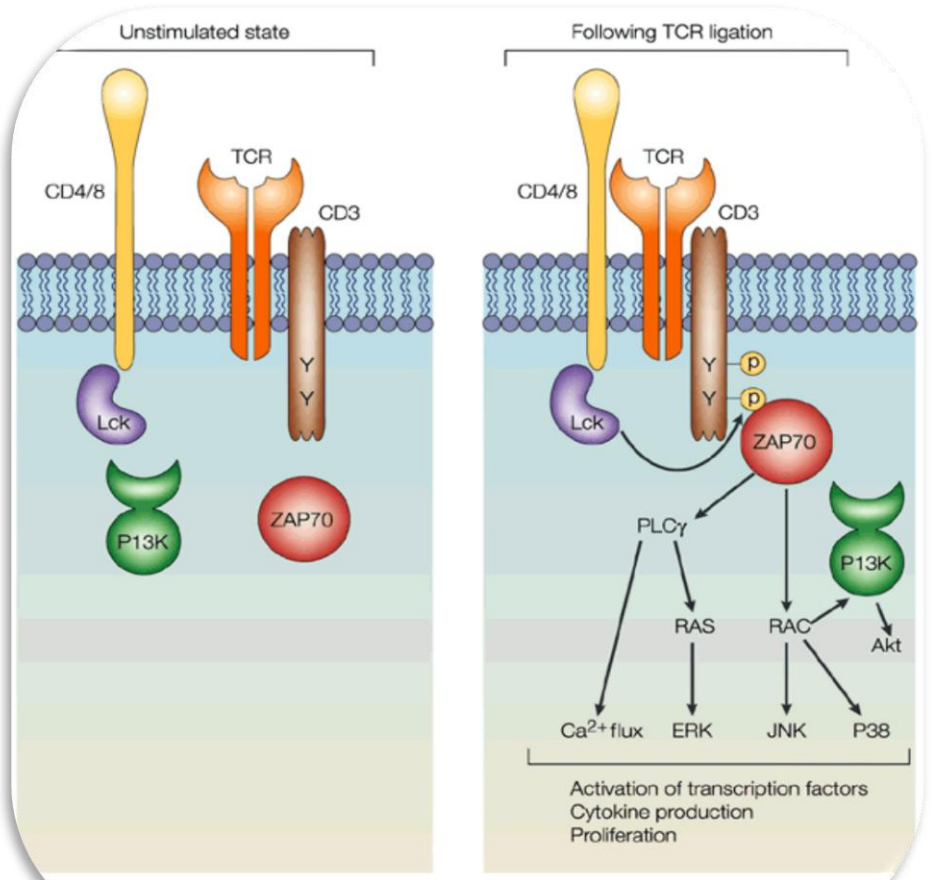
CD45 fosfatasa de tirosina, defosforila el residuo inhibitorio de lck, para su posterior activación





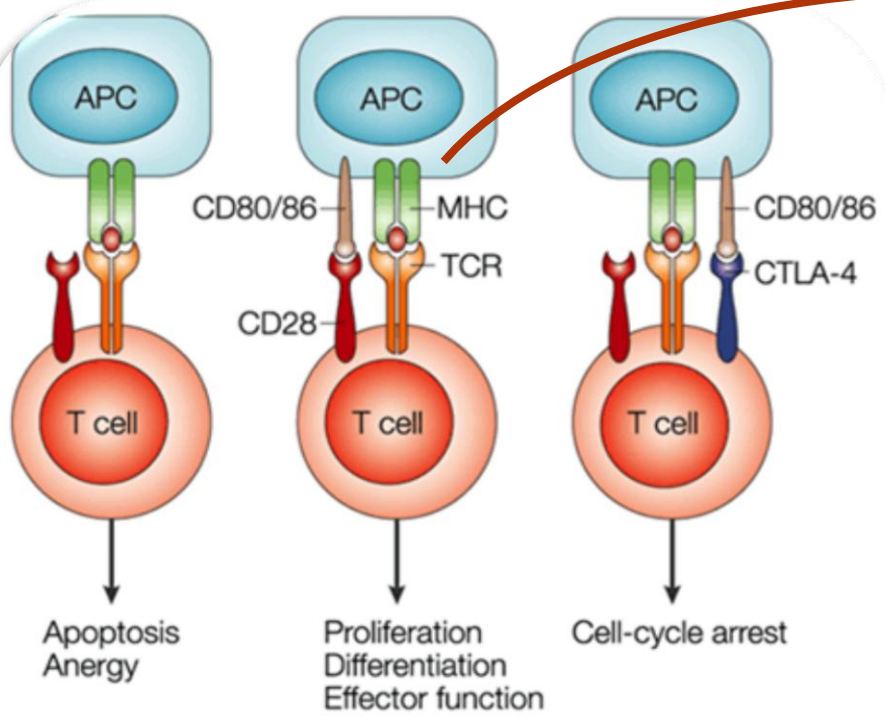
Nature Reviews | Immunology

# Activación del linfocito T



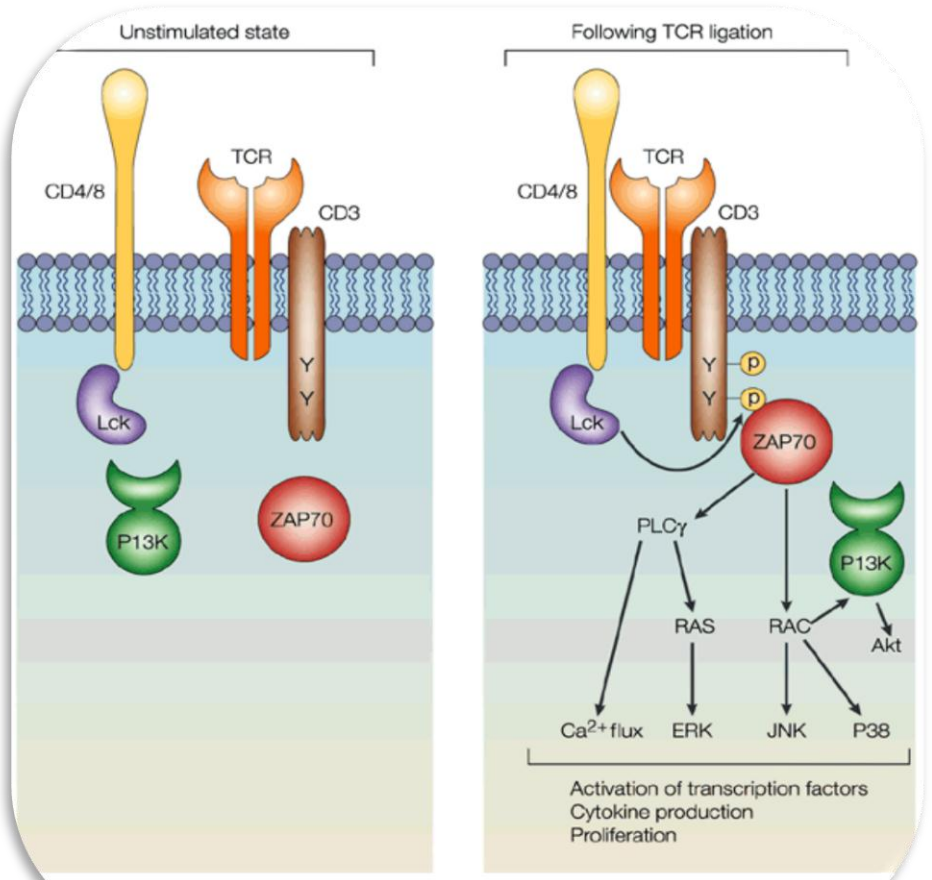
Nature Reviews | Immunology

# Co-estimulación de T



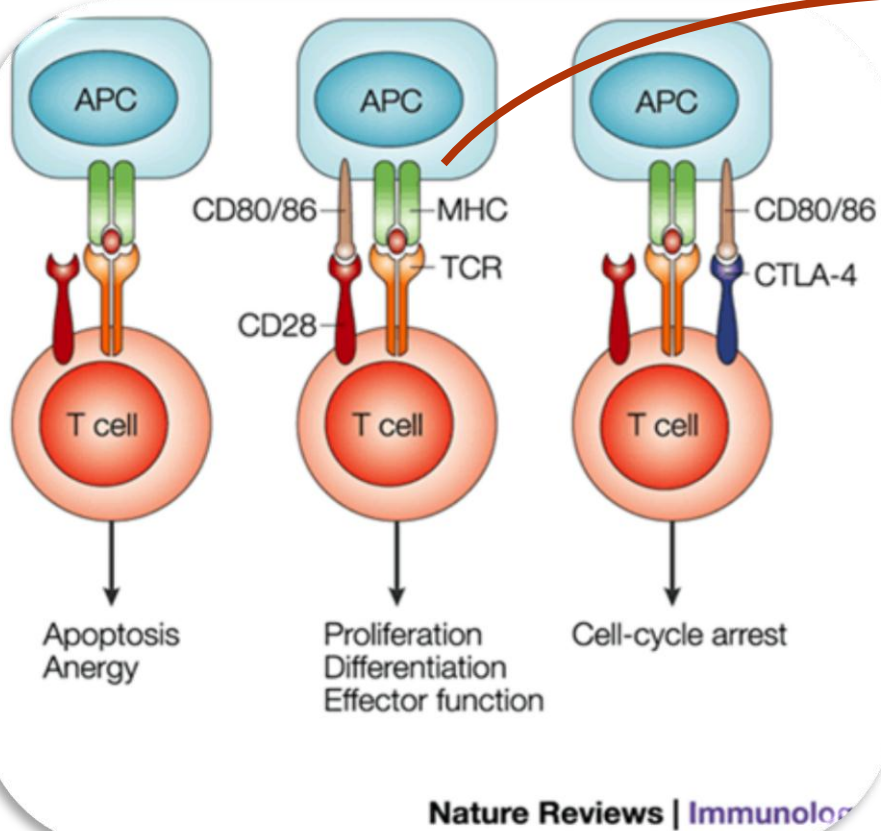
Nature Reviews | Immunology

# Activación del linfocito T

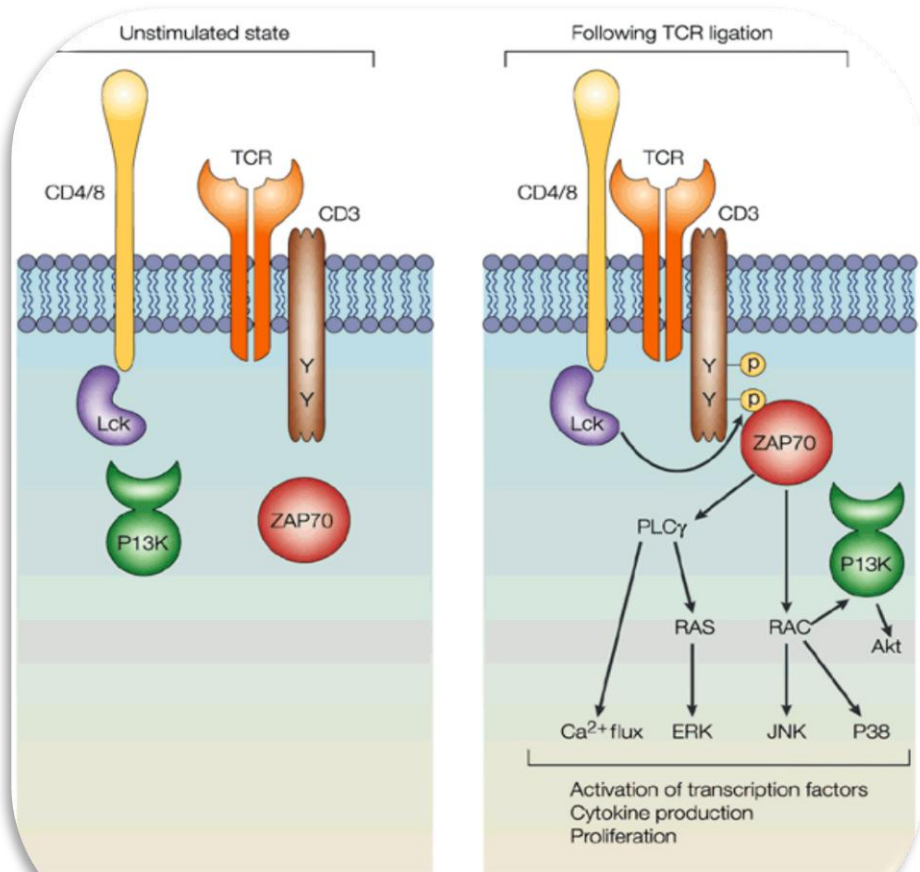


Nature Reviews | Immunology

# Co-estimulación de T



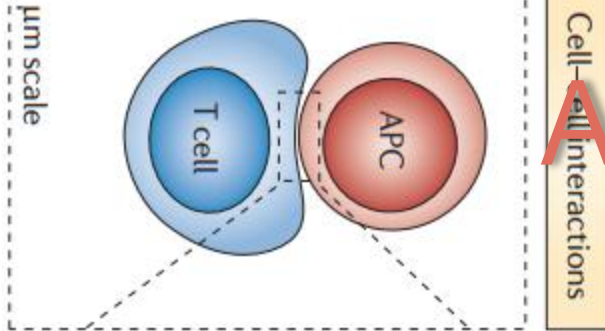
# Activación del linfocito T



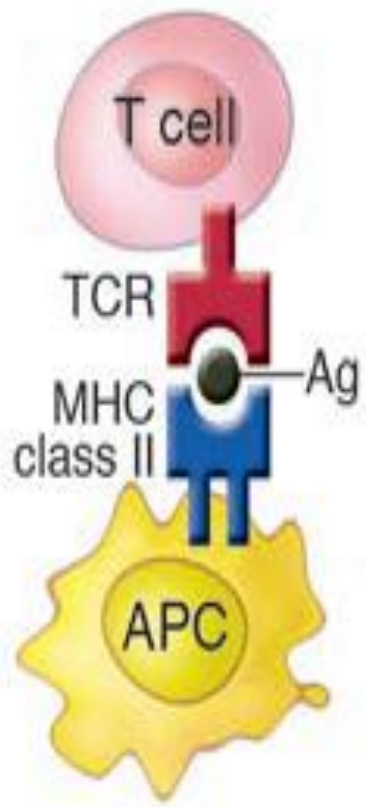
## Co-estimulación de T

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

# Activación del linfocito T



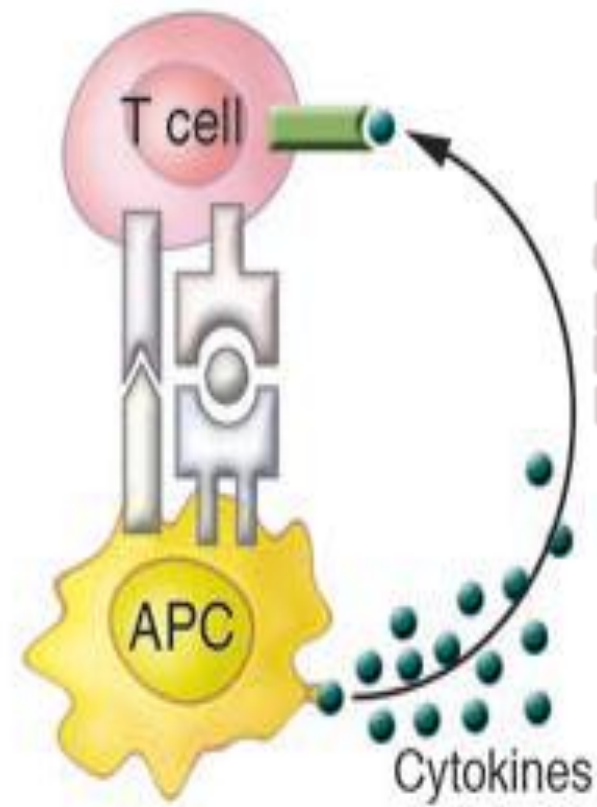
Signal 1



Signal 2

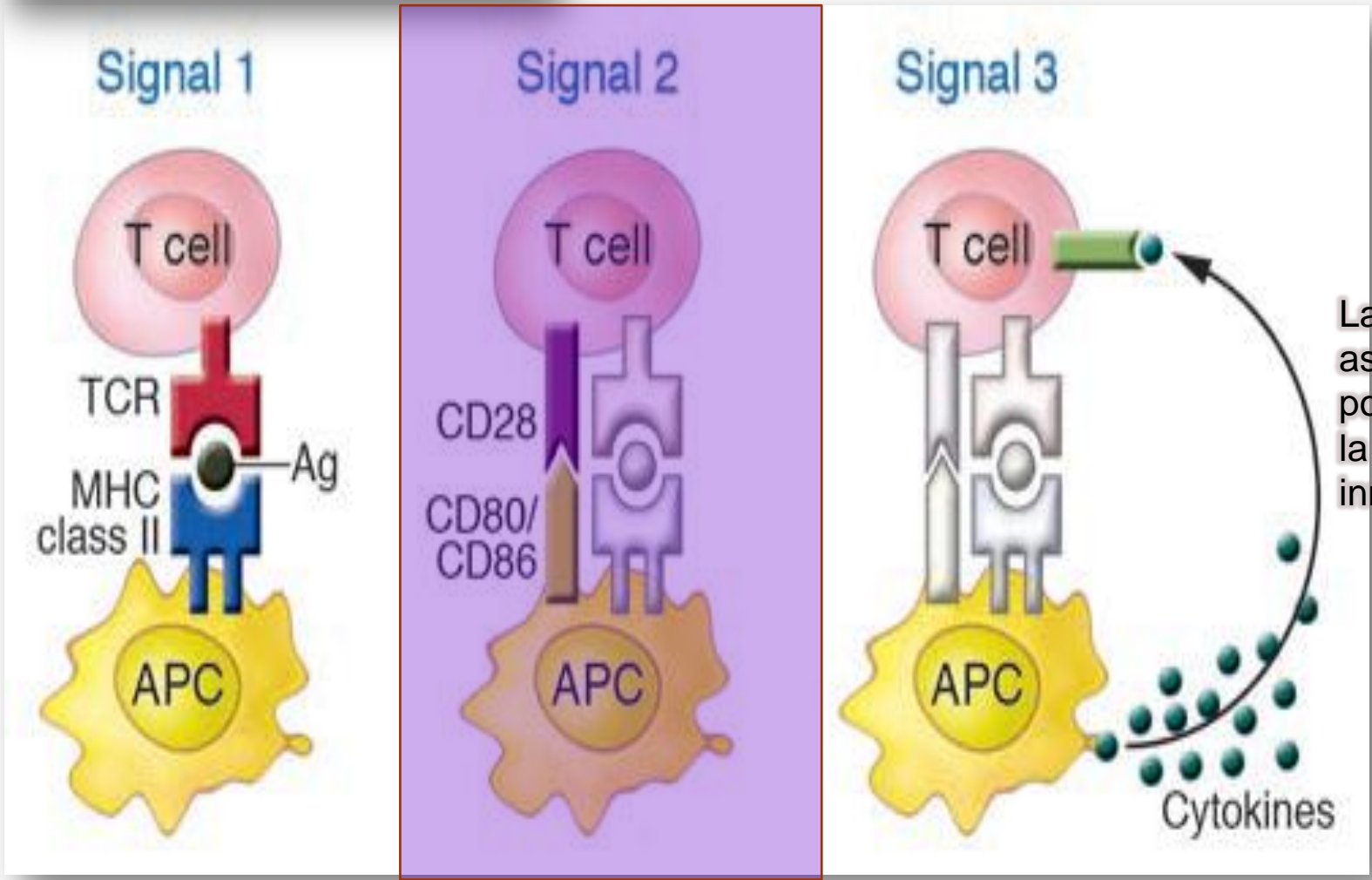
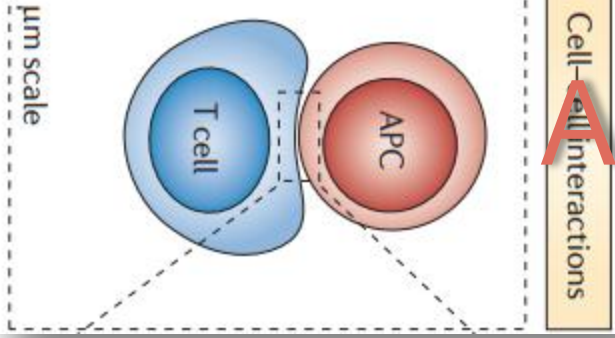


Signal 3



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

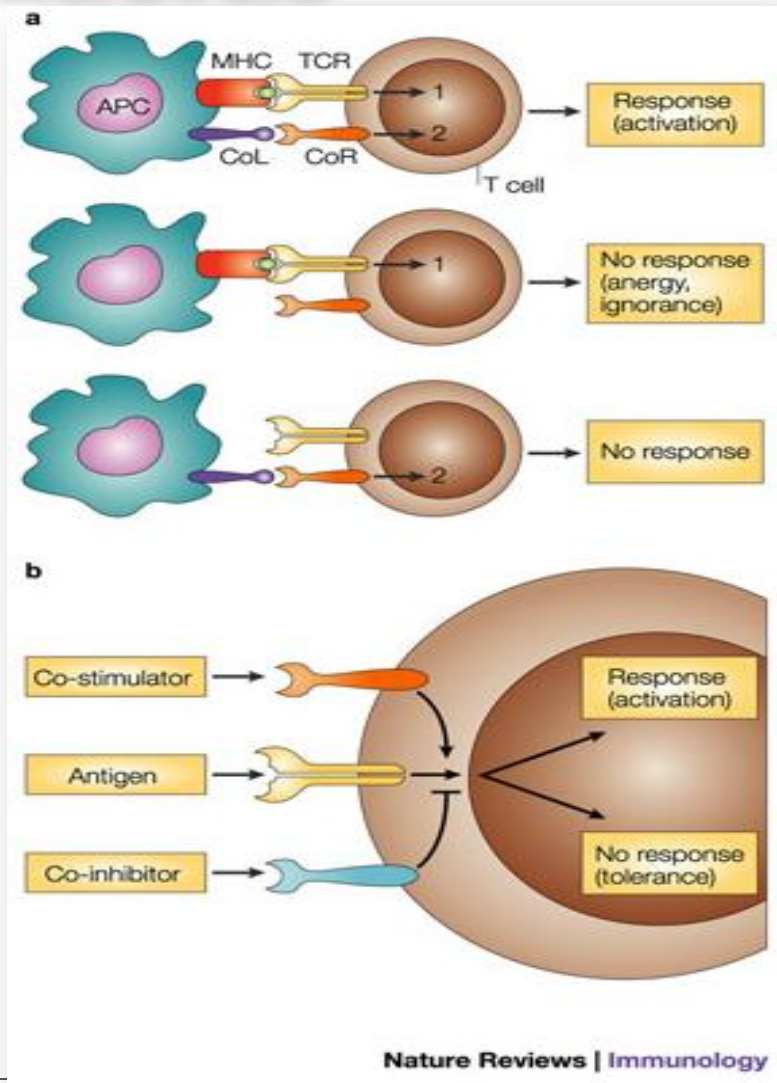


# Activación de linfocitos T

## Moléculas accesorias/co-estimuladoras

Contribuyen en la traducción de señales en las células T

Determinan diferentes fases de maduración de las células T

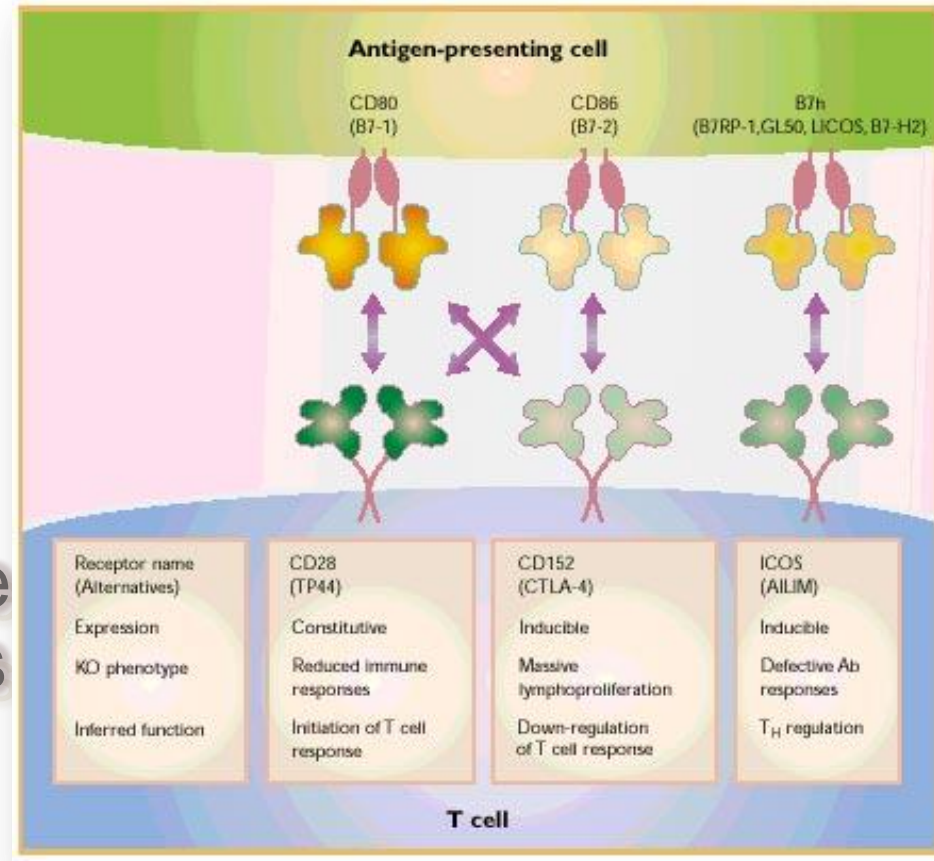


# Activación de linfocitos T

## 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

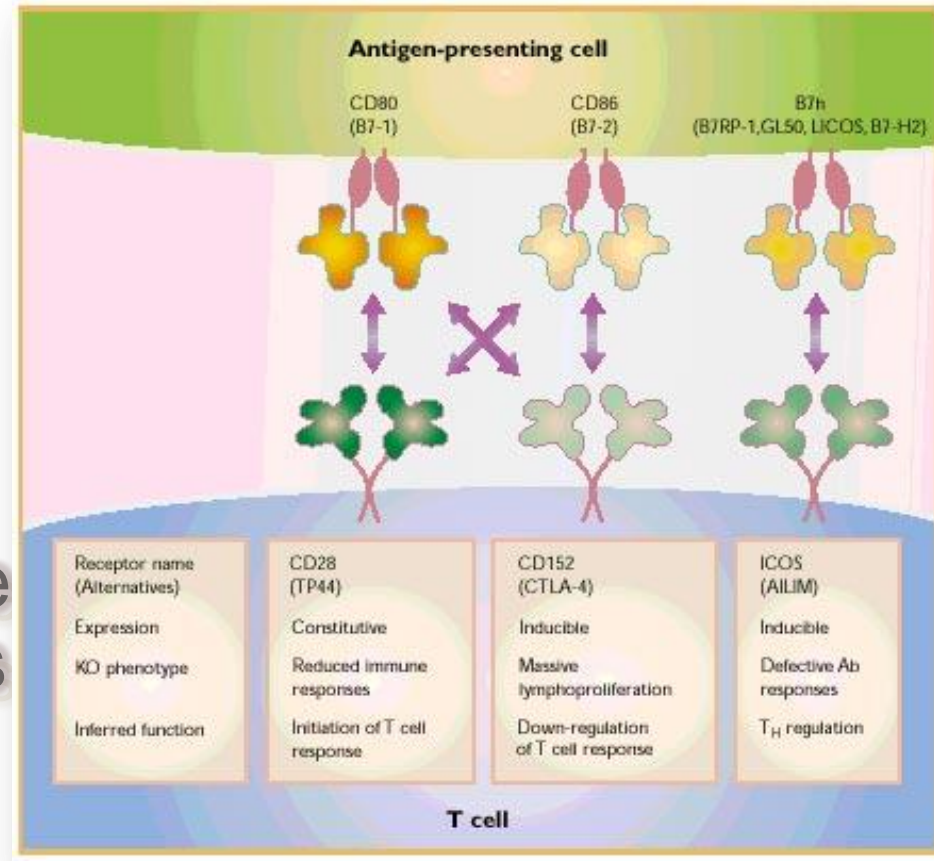


# Activación de linfocitos T

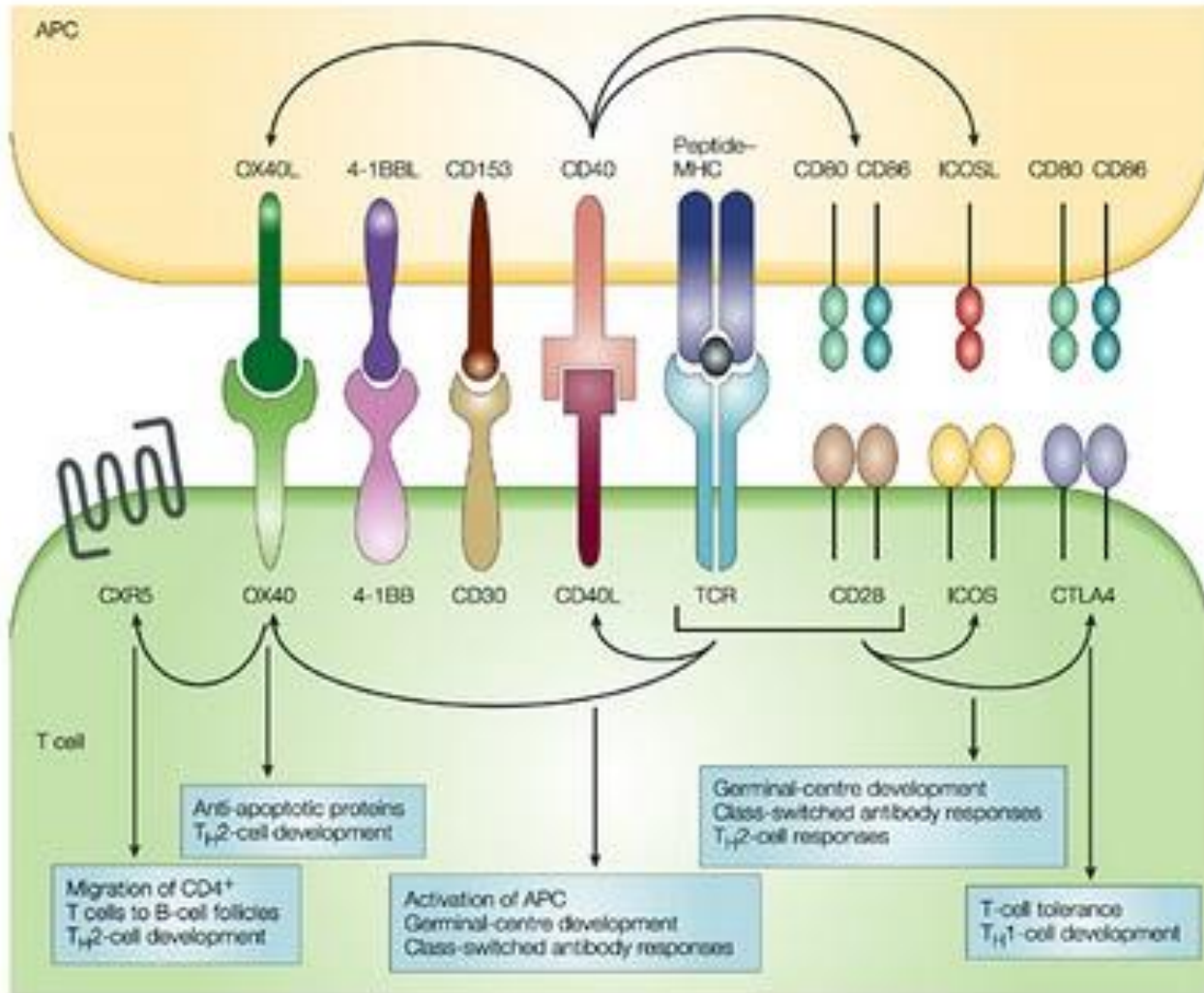
## Moléculas coestimuladoras

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

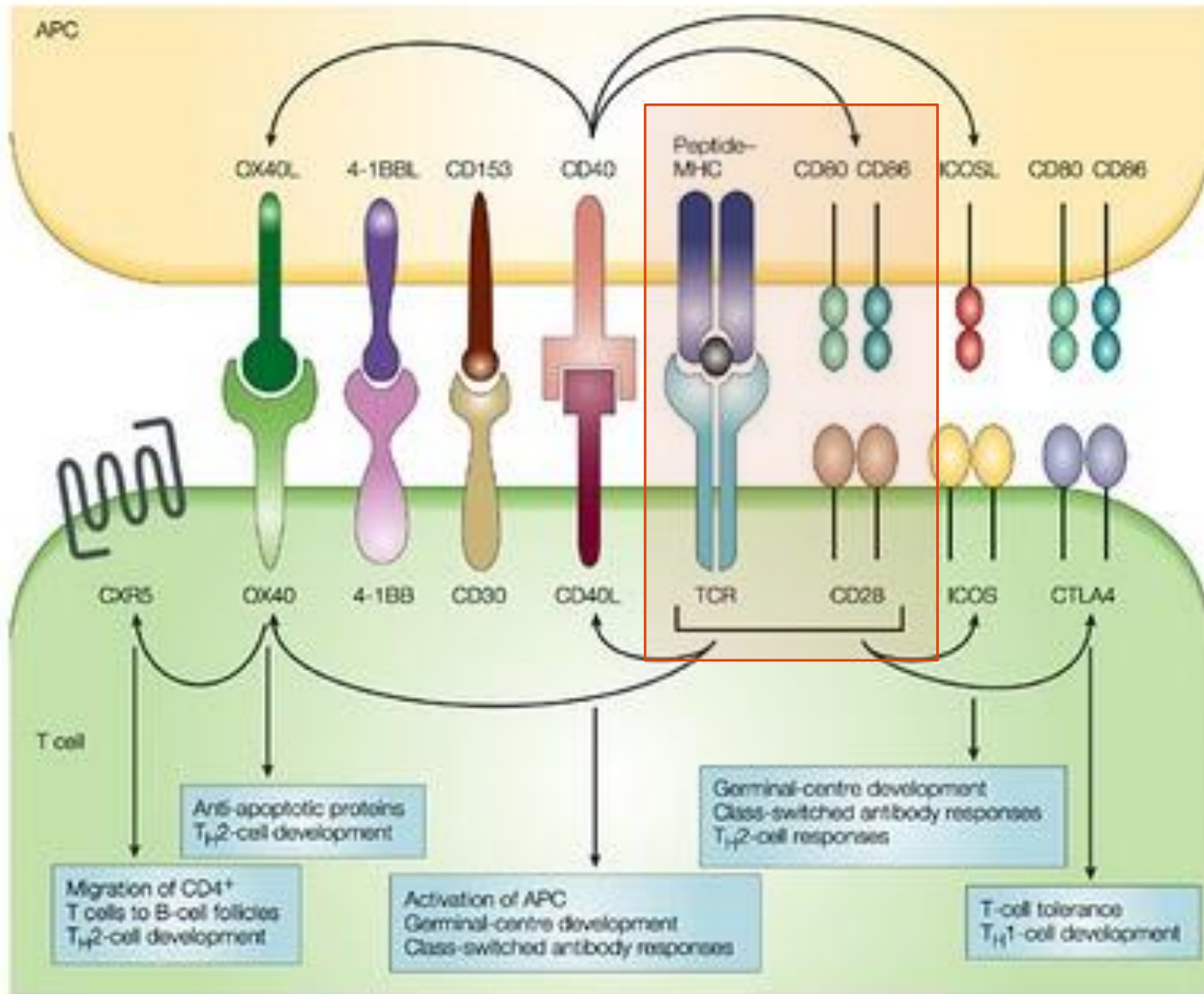
Incrementan la fuerza de unión entre las células T y las APC y la eficacia de la presentación antigénica, formación



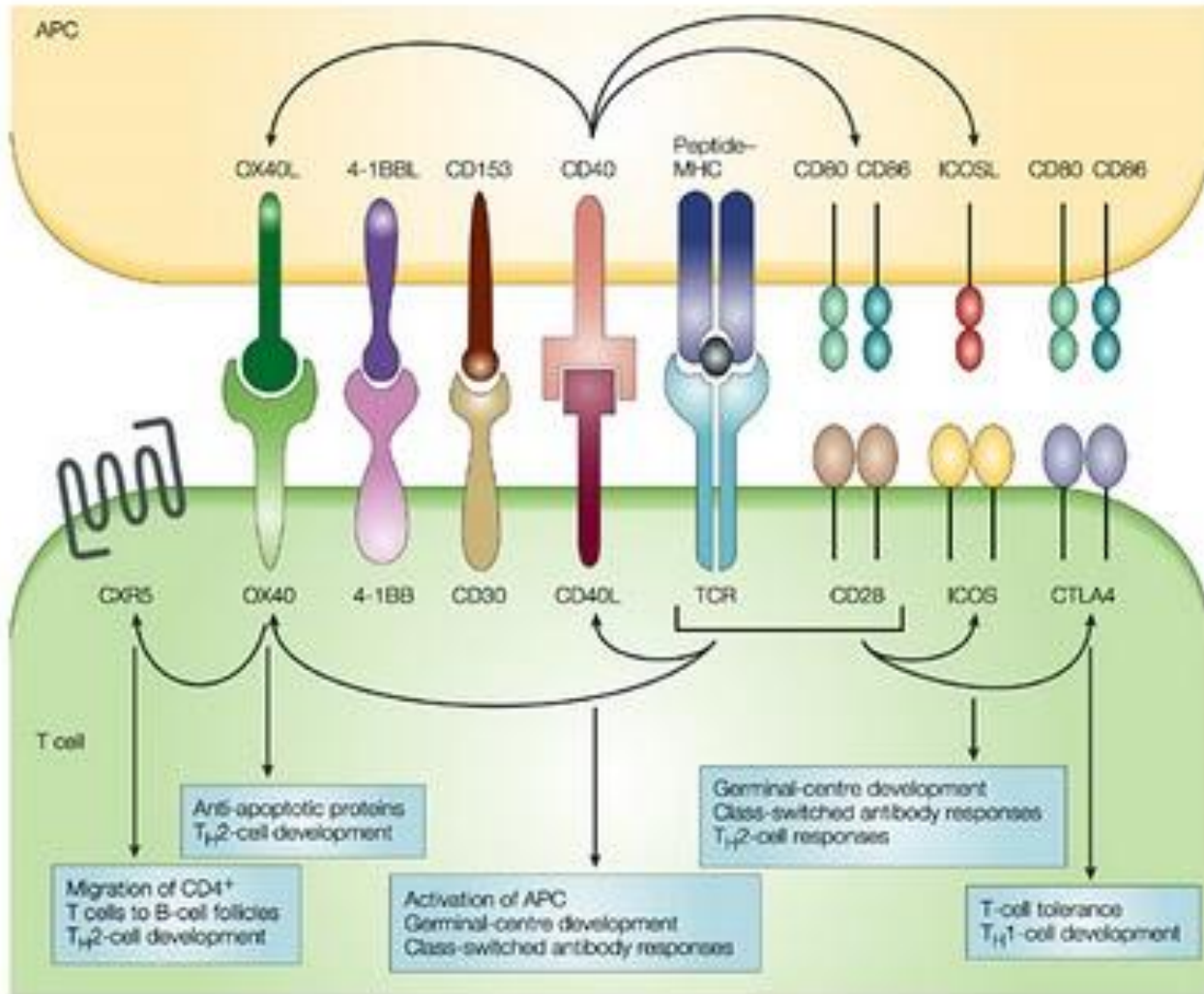
# Co-estimulación en la activación del linfocito T



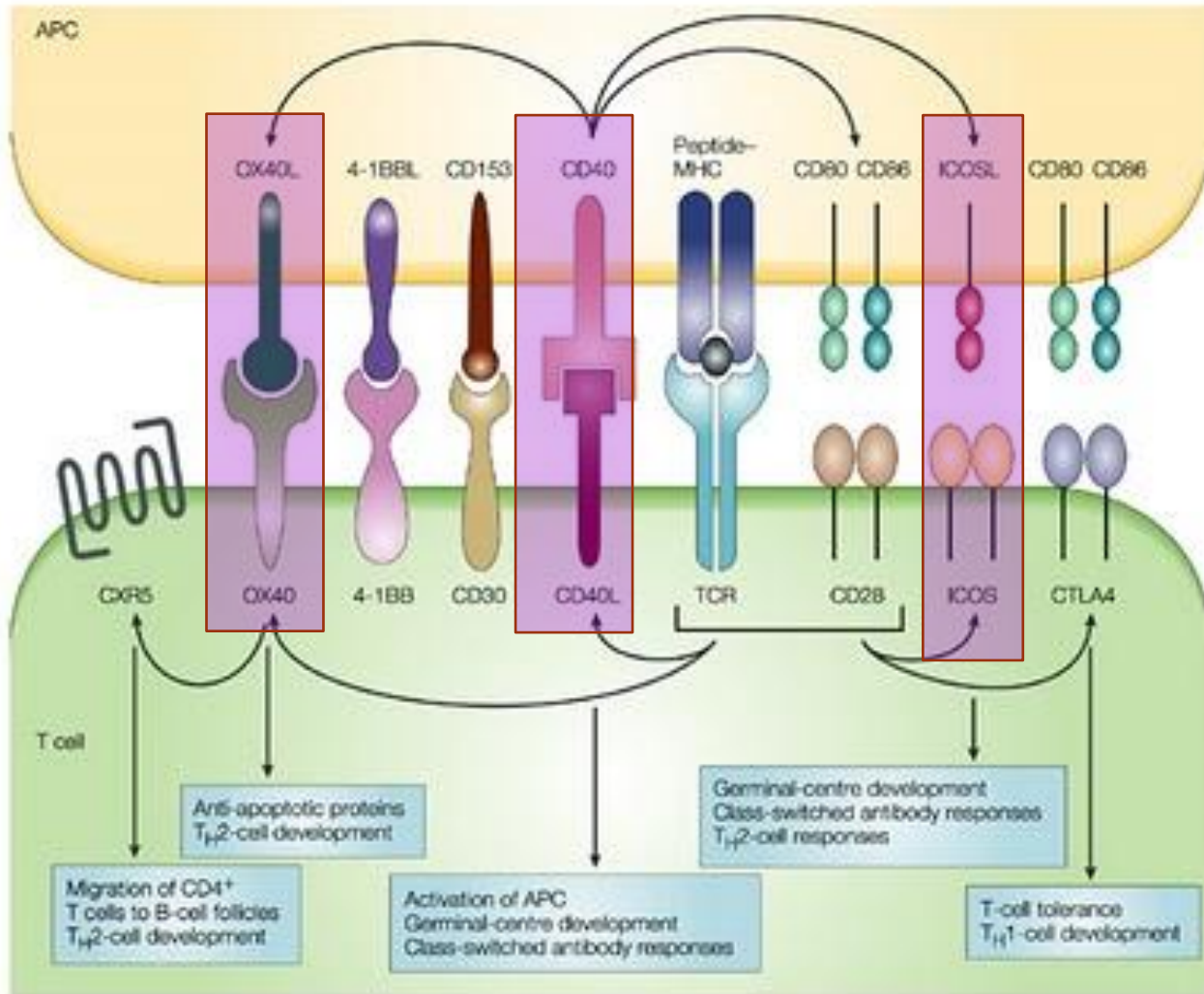
# Co-estimulación en la activación del linfocito T



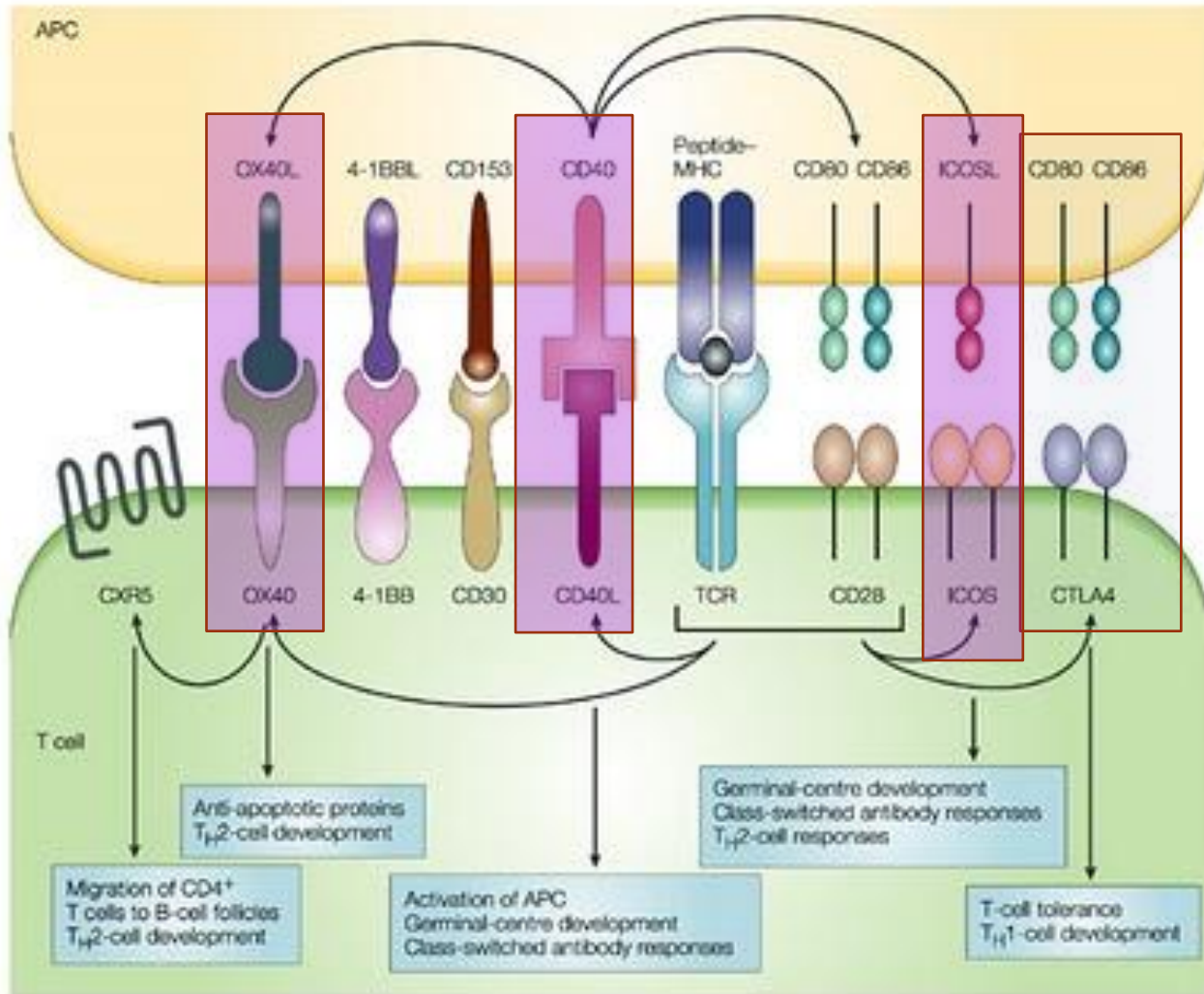
# Co-estimulación en la activación del linfocito T



# Co-estimulación en la activación del linfocito T

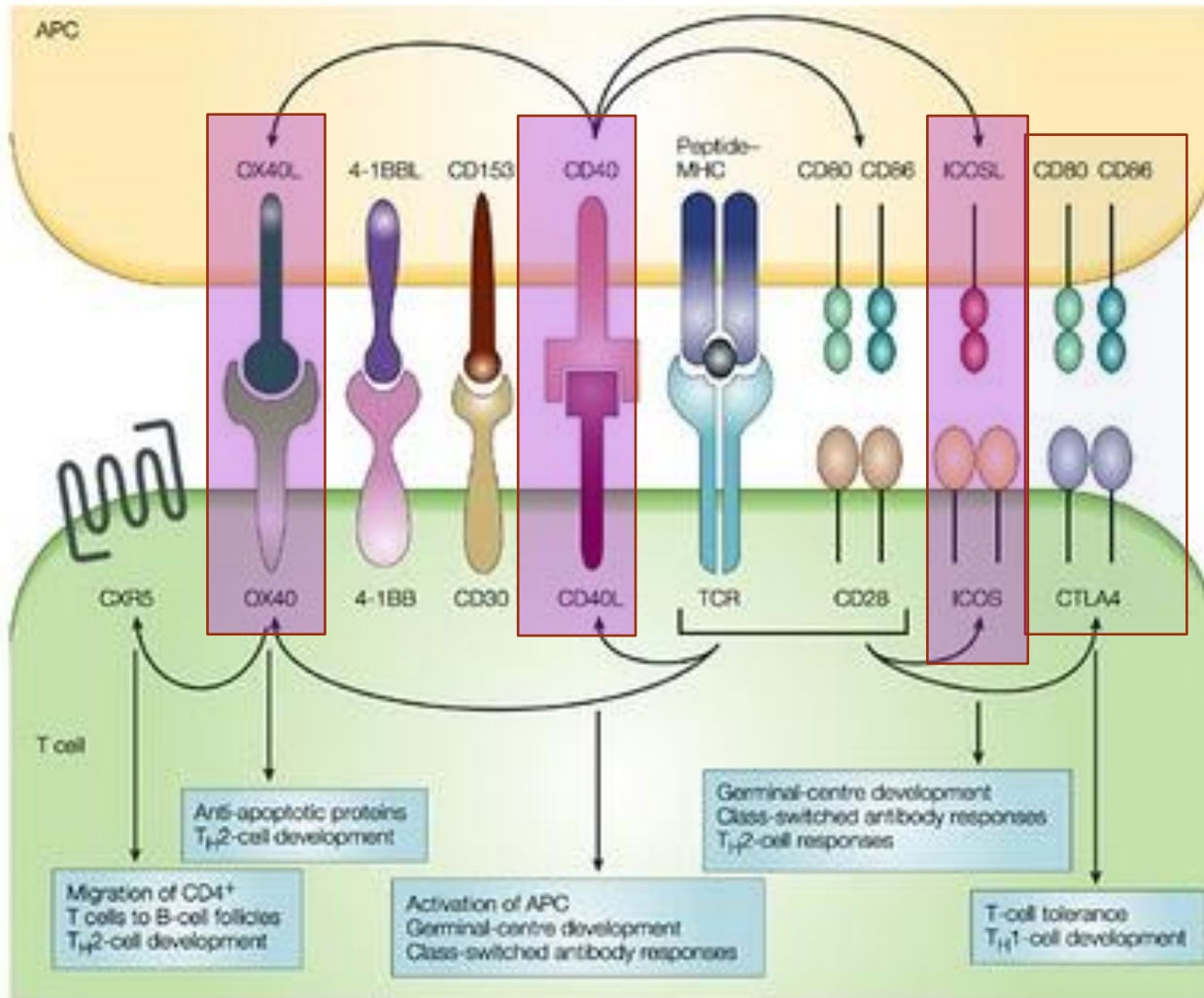


# Co-estimulación en la activación del linfocito T





# Co-estimulación en la activación del linfocito T

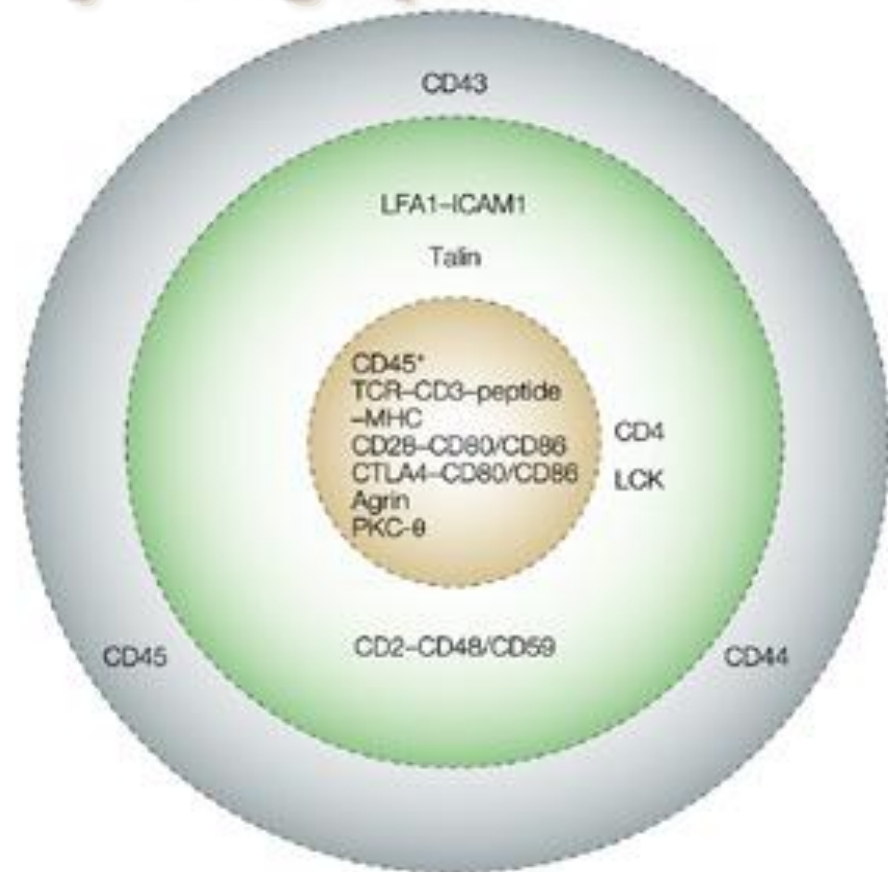
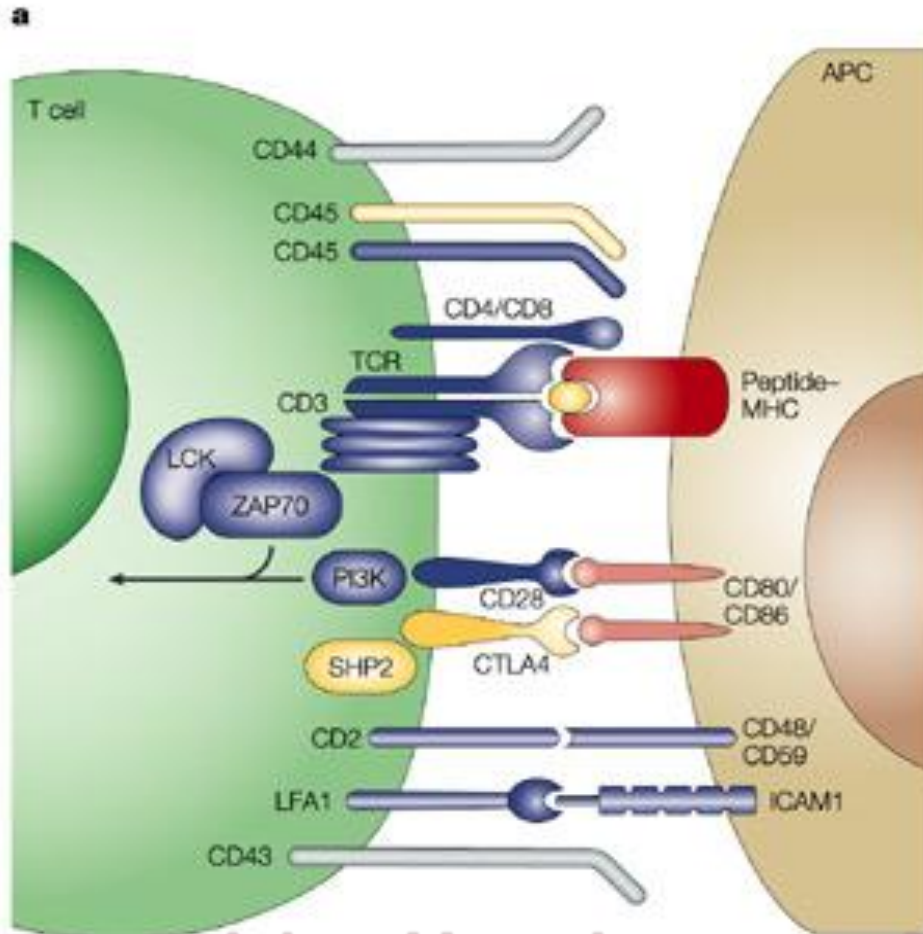


CD28 es una señal positiva, es constitutiva  
CTLA-4, se expresa 48h post estímulo, señal negativa

# Sinapsis inmune

Rafts:  
microdominios  
Lipídicos de  
colesterol

y Esfingolípidos

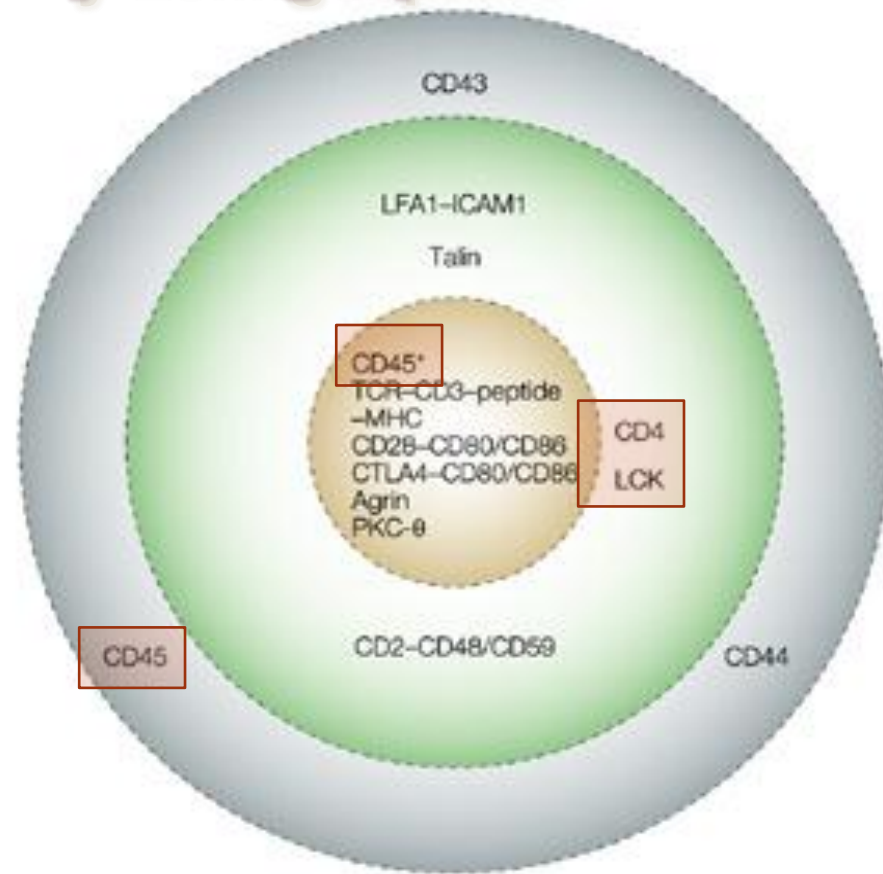
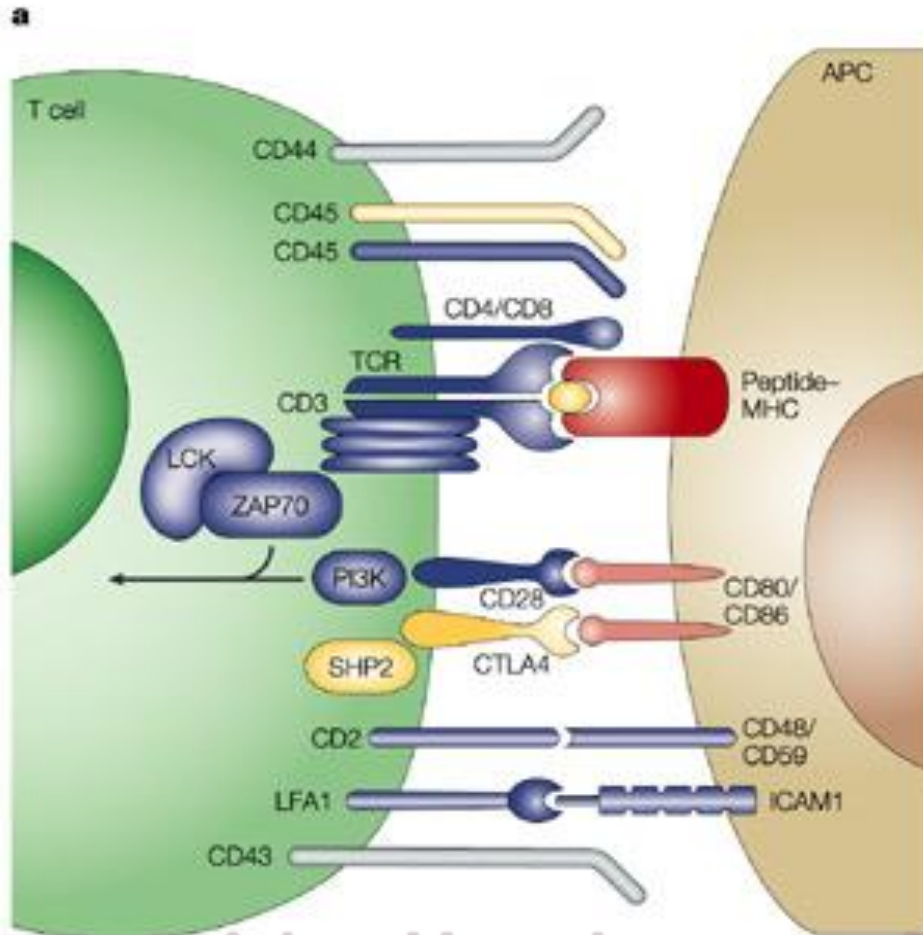


Ambas células pueden permanecer 24-48h en contacto estrecho

# Sinapsis inmune

Rafts:  
microdominios  
Lipídicos de  
colesterol

y Esfingolípidos

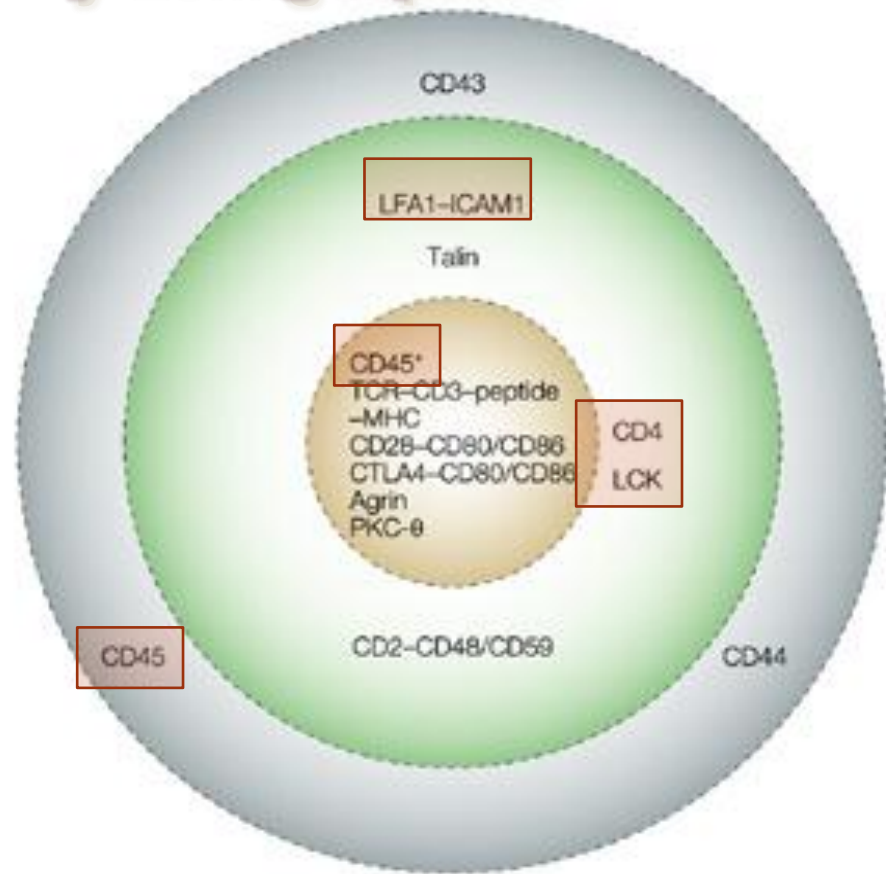
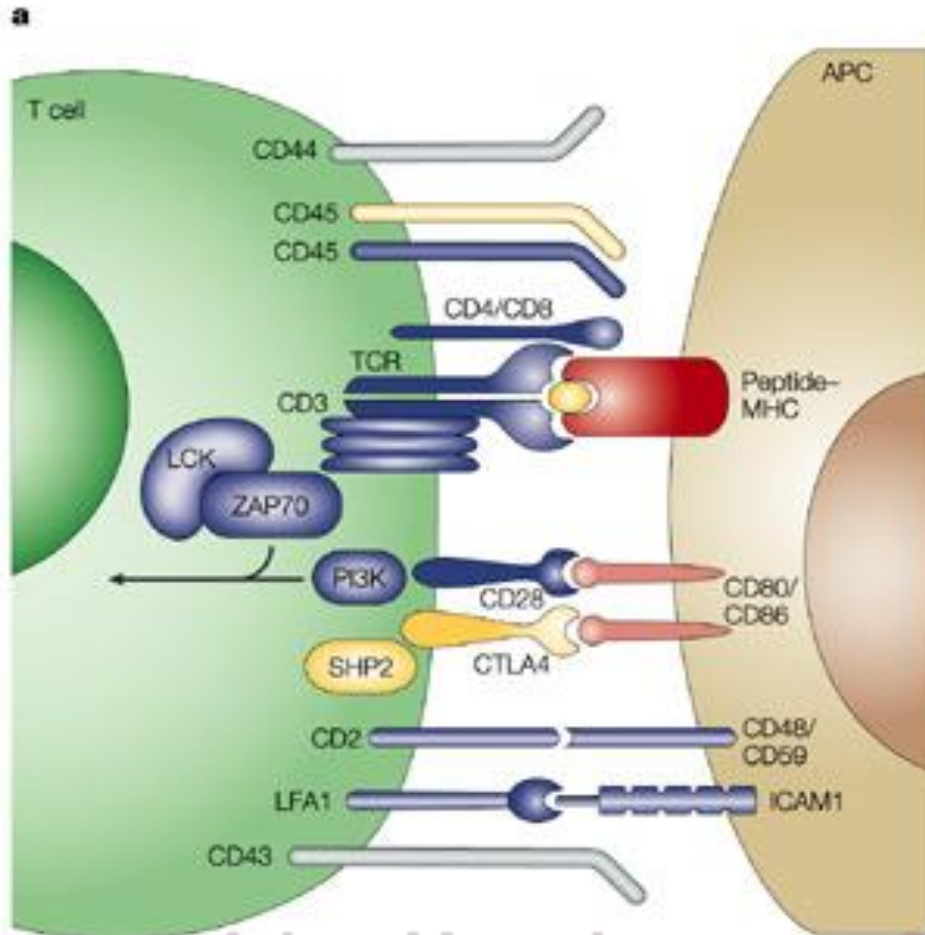


Ambas células pueden permanecer 24-48h en contacto estrecho

# Sinapsis inmune

Rafts:  
microdominios  
Lipídicos de  
colesterol

y Esfingolípidos

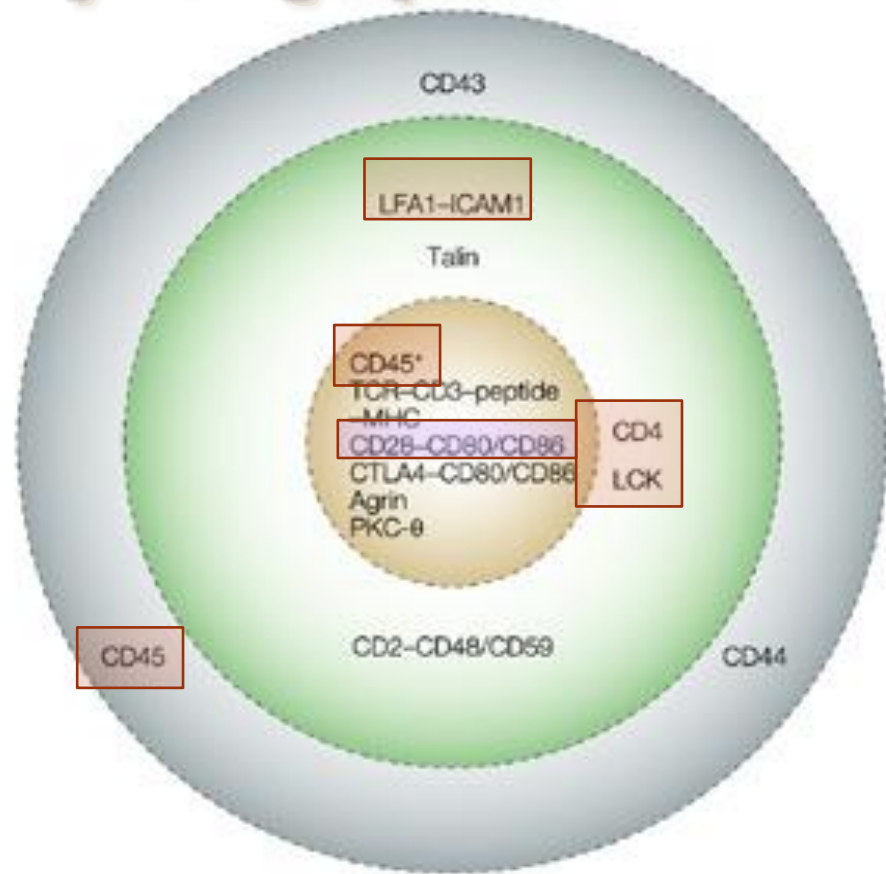
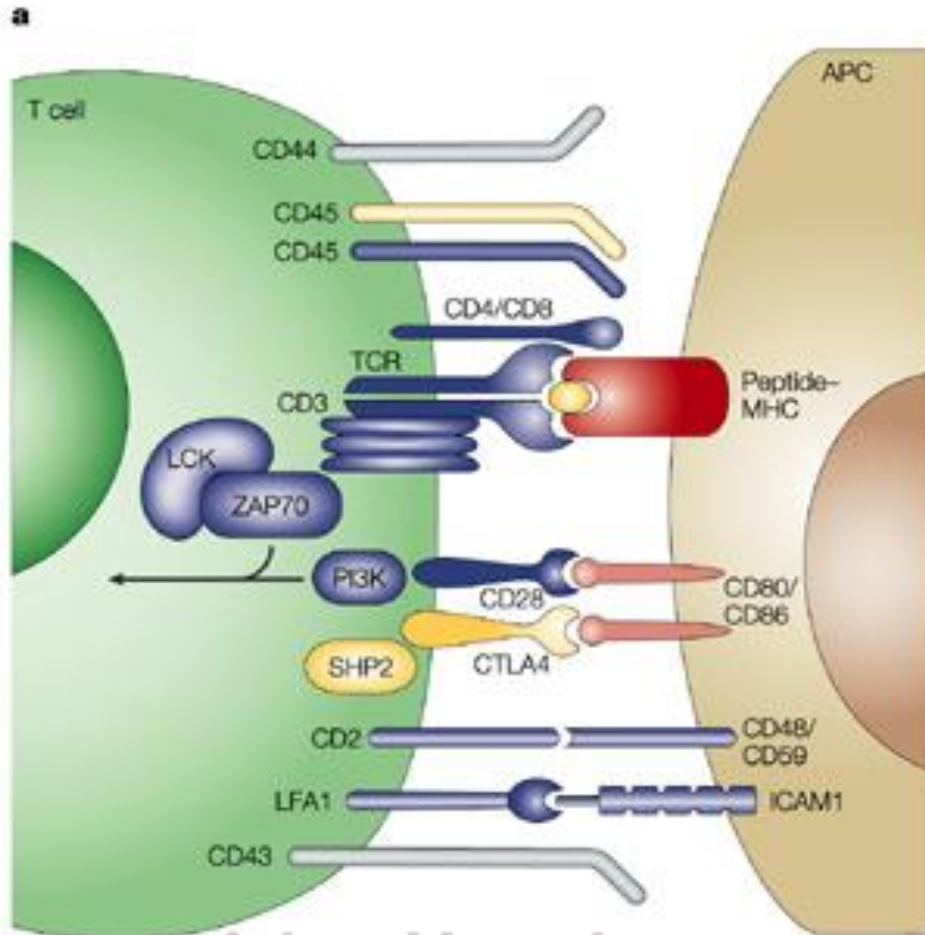


Ambas células pueden permanecer 24-48h en contacto estrecho

# Sinapsis inmune

**Rafts:**  
microdominios  
Lipídicos de  
colesterol

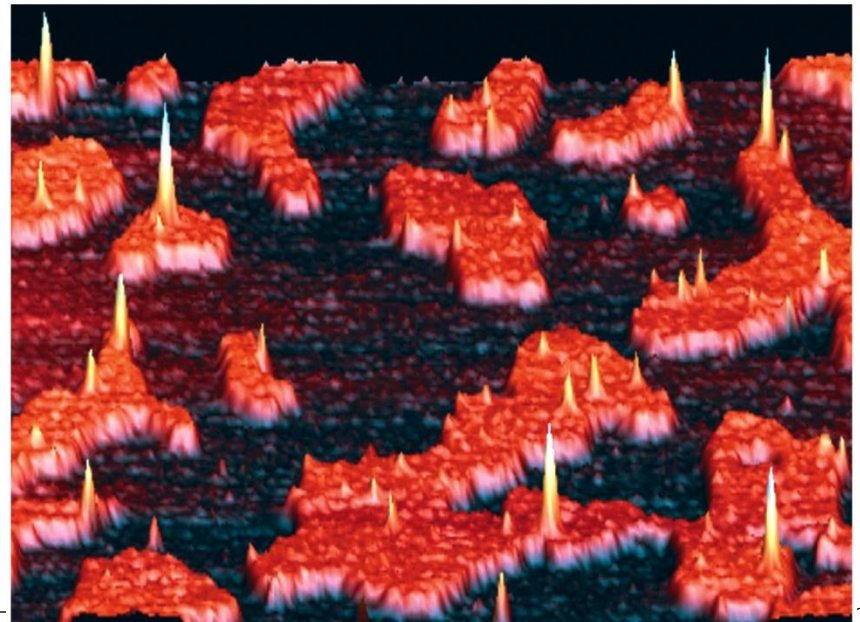
**y Esfingolípidos**



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

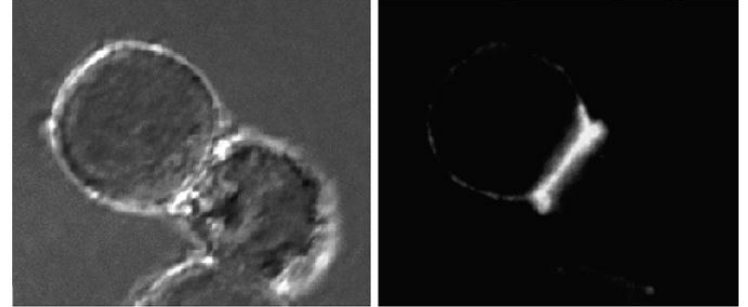


# Sinapsis inmunológica: c-SMAC

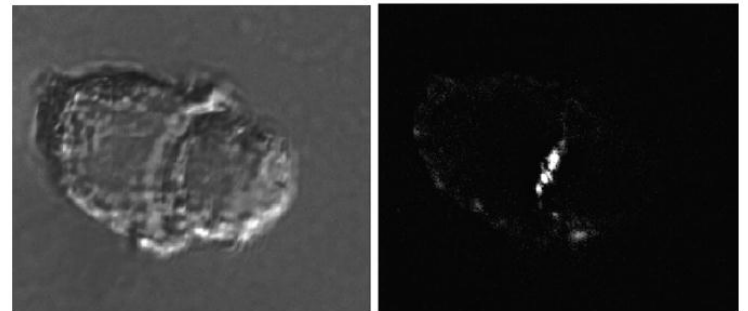
## ○ c-SMAC:

- 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

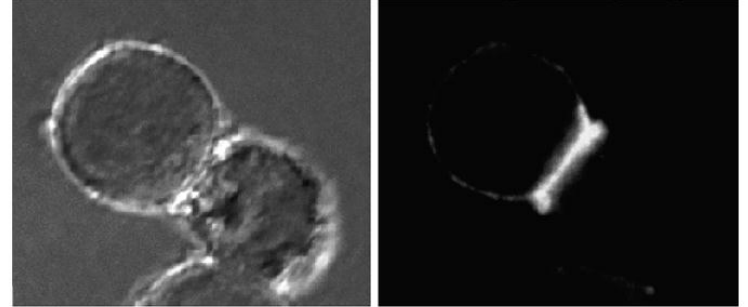


# Sinapsis inmunológica: c-SMAC

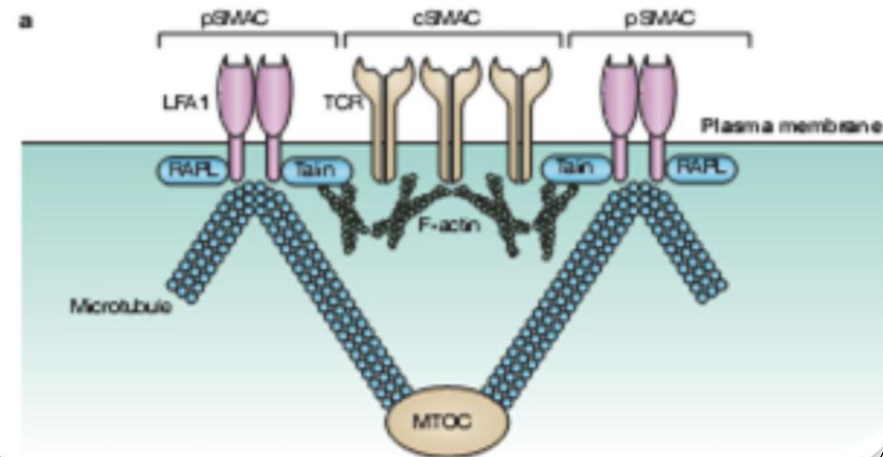
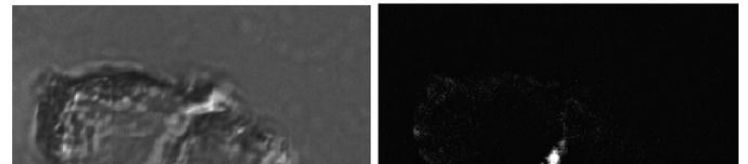
## ○ c-SMAC:

- 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



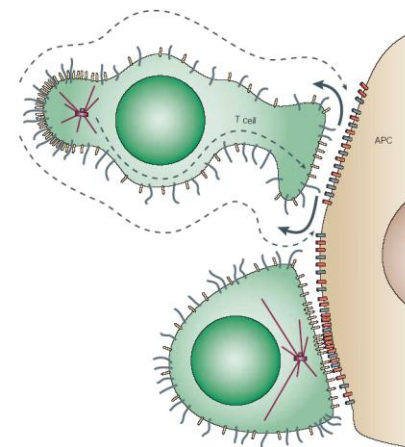
Localization to the c-SMAC



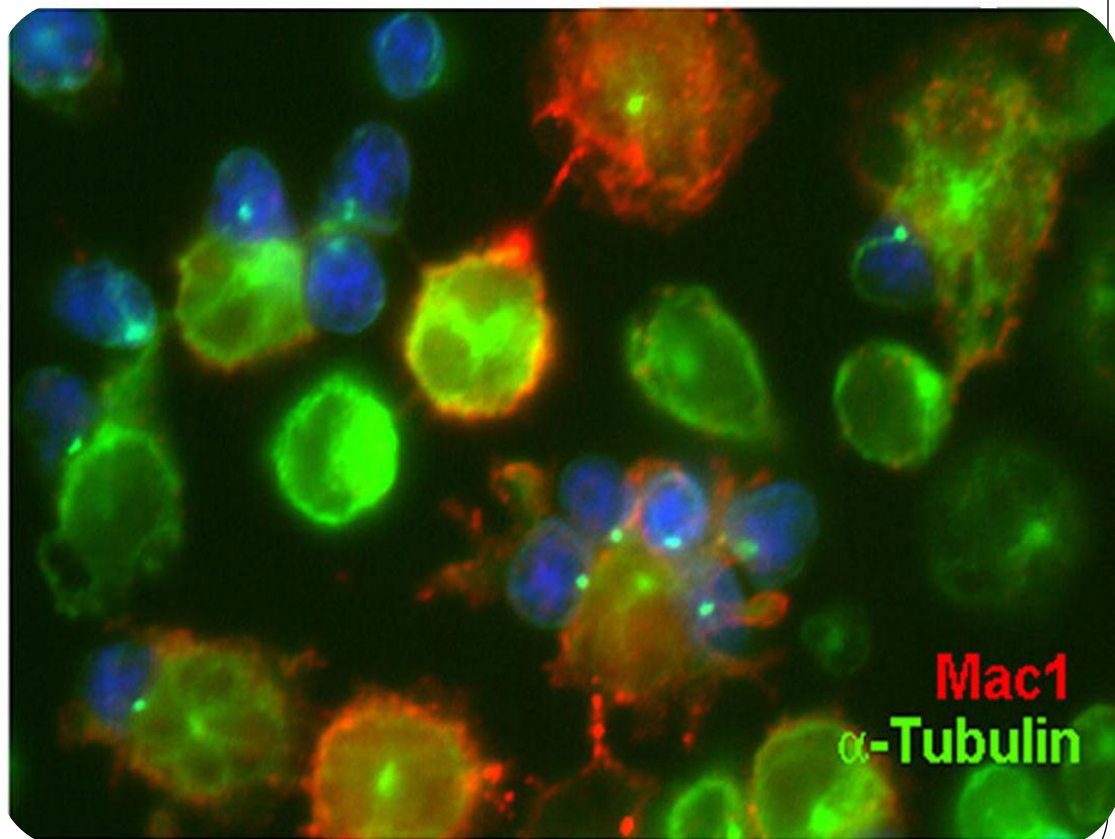


# Sinapsis inmunológica

## POLARIZACIÓN/SEÑAL DE PARAI

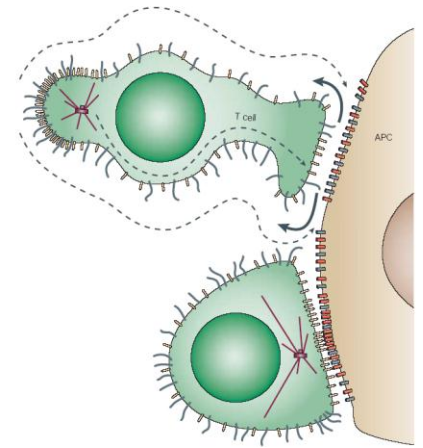


- Entrecruzamiento de TCR(dependientes de CD3)
  - ❖ MTOC se ubica en la interfase entre APC/T
    - ❖ Marcaje de tubulina para identificación del MTOC, localizada en el punto de contacto APC(DCp)/T
  - ❖ Permite la secreción polarizada de citocinas y gránulos citolíticos (p-SMAC actúa como anti leak)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

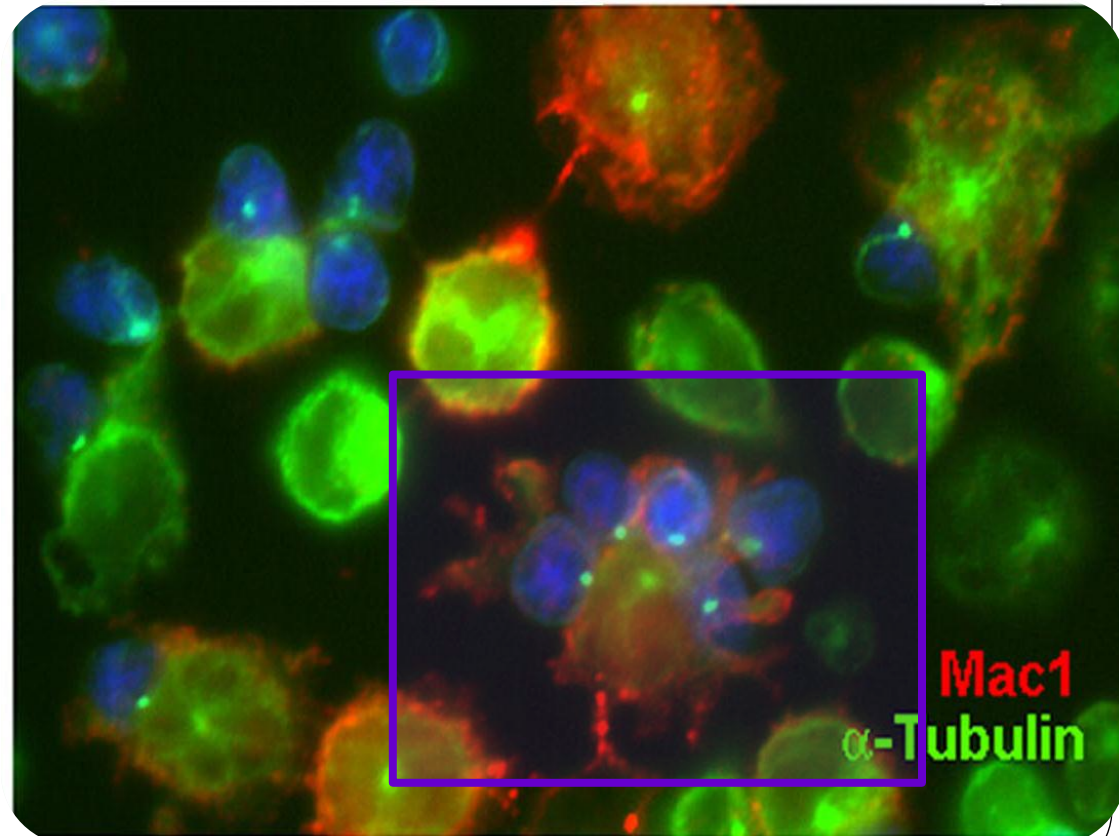


# Sinapsis inmunológica

## POLARIZACIÓN/SEÑAL DE PARAI

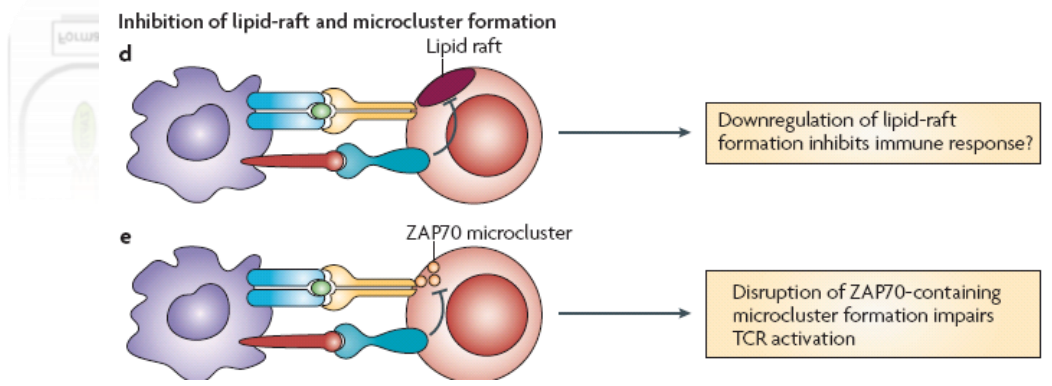
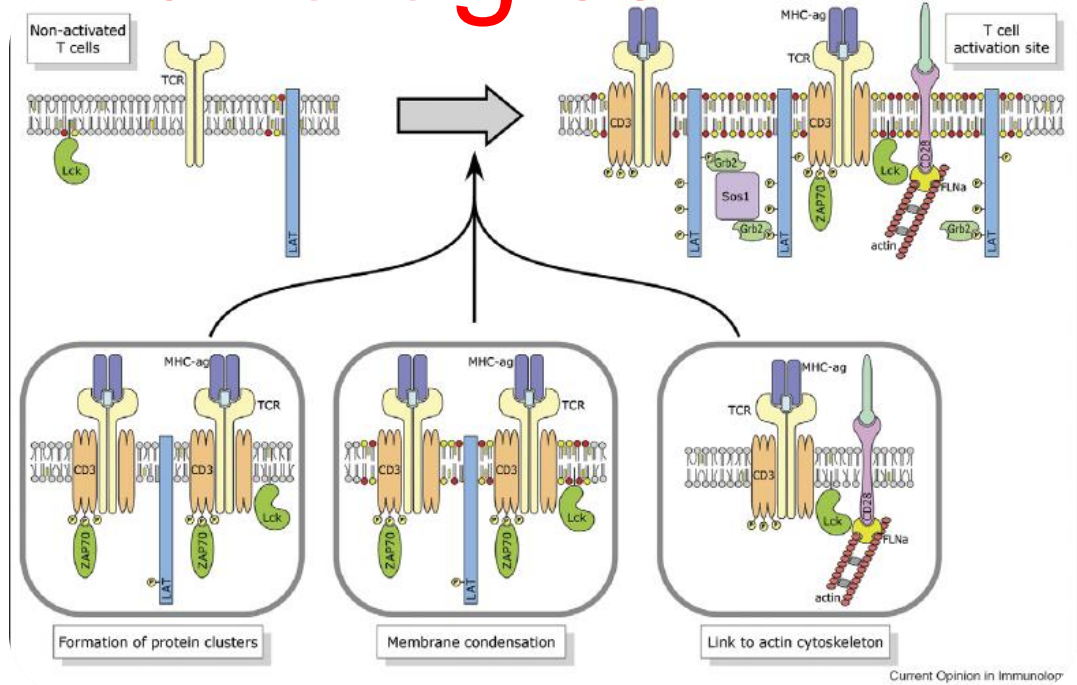


- Entrecruzamiento de TCR(dependientes de CD3)
  - ❖ MTOC se ubica en la interfase entre APC/T
    - ❖ Marcaje de tubulina para identificación del MTOC, localizada en el punto de contacto APC(DCp)/T
  - ❖ Permite la secreción polarizada de citocinas y gránulos citolíticos (p-SMAC actúa como anti leak)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

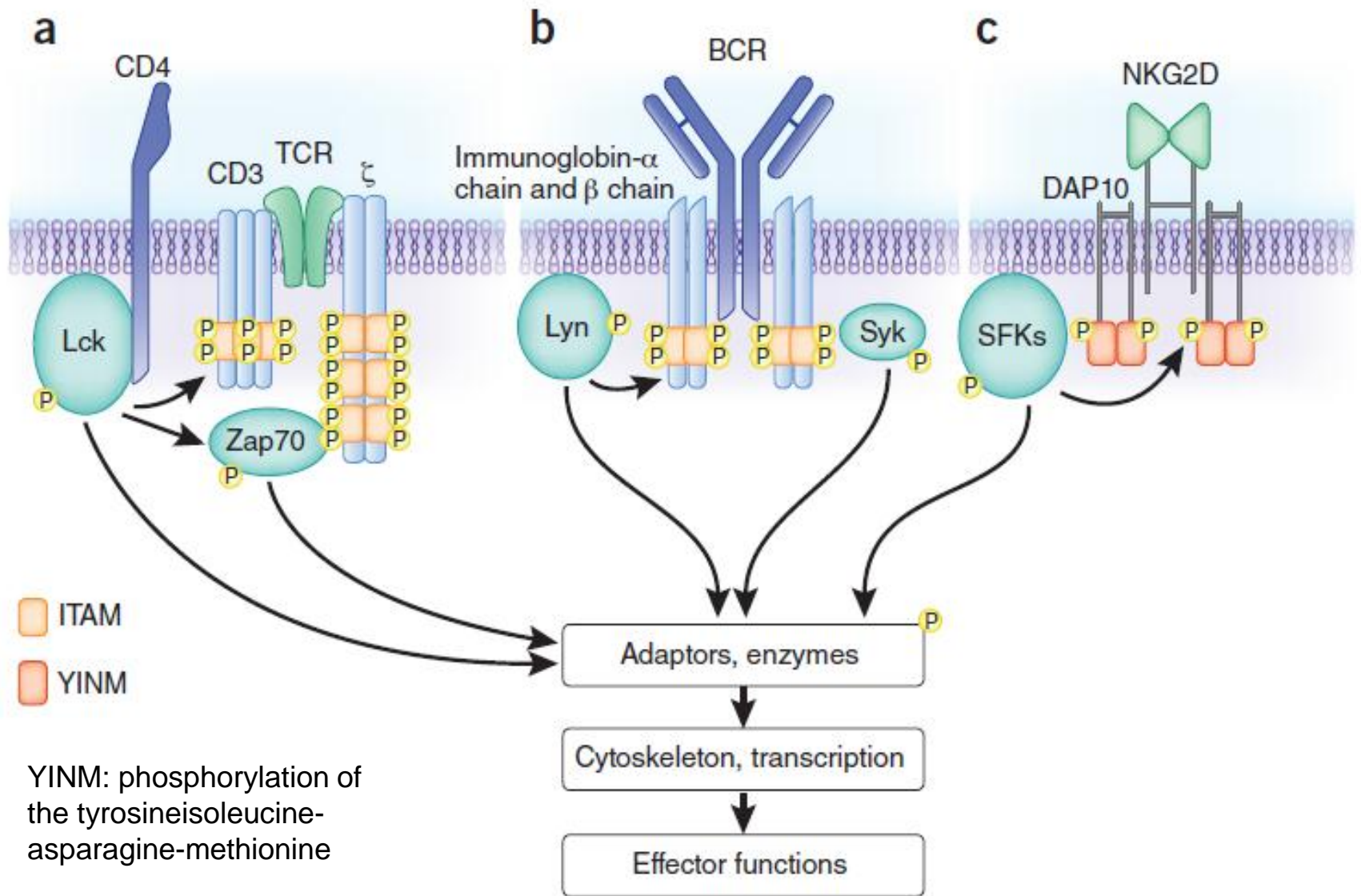


# Sinapsis inmunológica

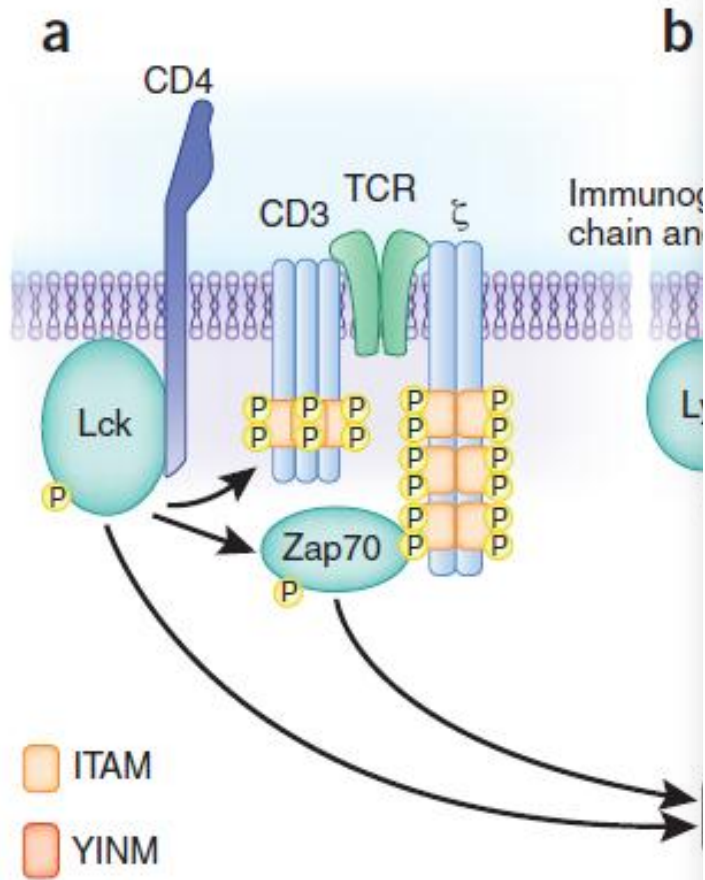
- CTLA-4 compete con CD28, y su efecto es la inhibición de la coalescencia de los rafts y los microclusters contentivos de Zap70
- Media reversión de la señal de parada



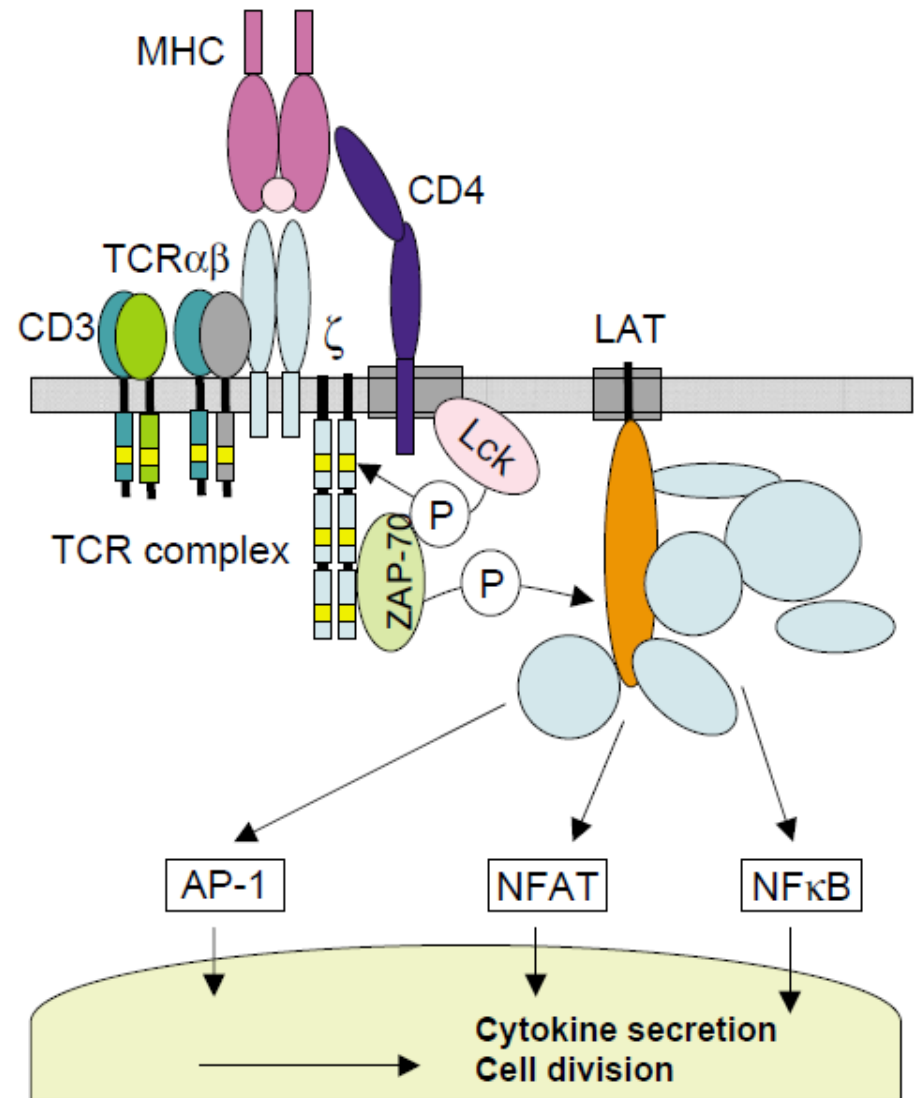
# Activación del linfocito T



# Activación del linfocito T

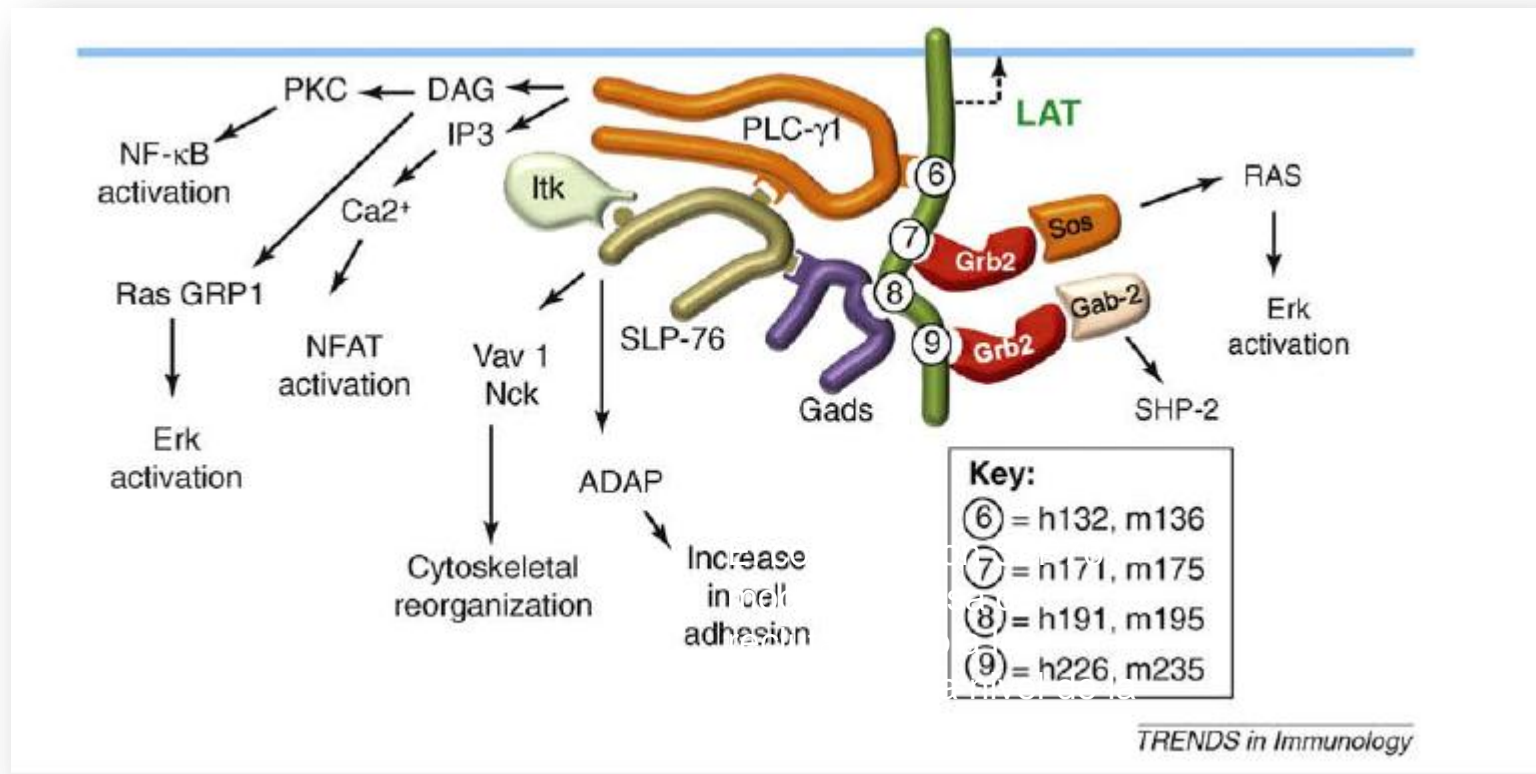


YINM: phosphorylation of the tyrosine-isoleucine-asparagine-methionine



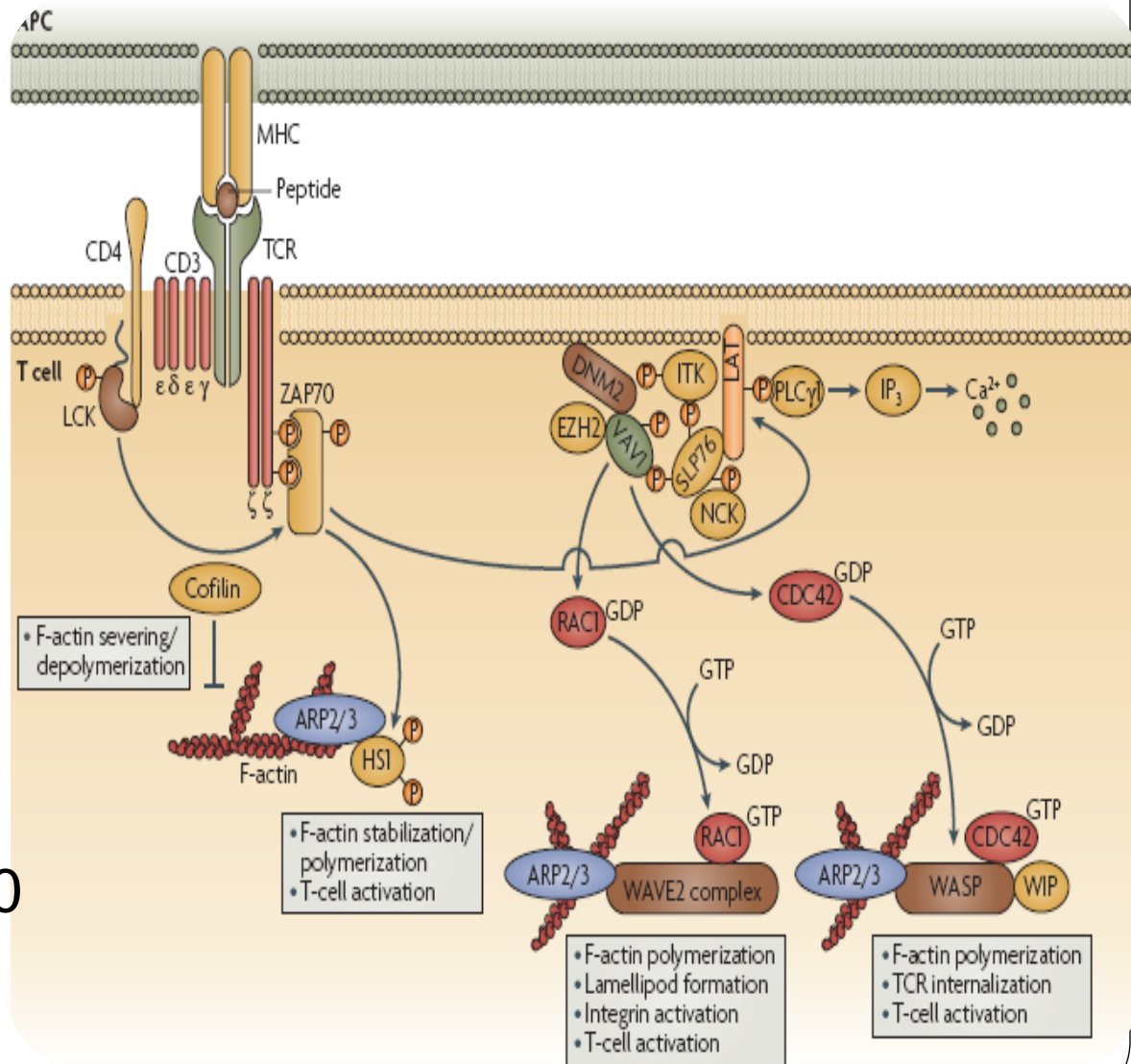
# Activación de linfocitos: LAT y formación de signalosoma

- Reclutamiento por LAT de múltiples proteínas: signalosoma

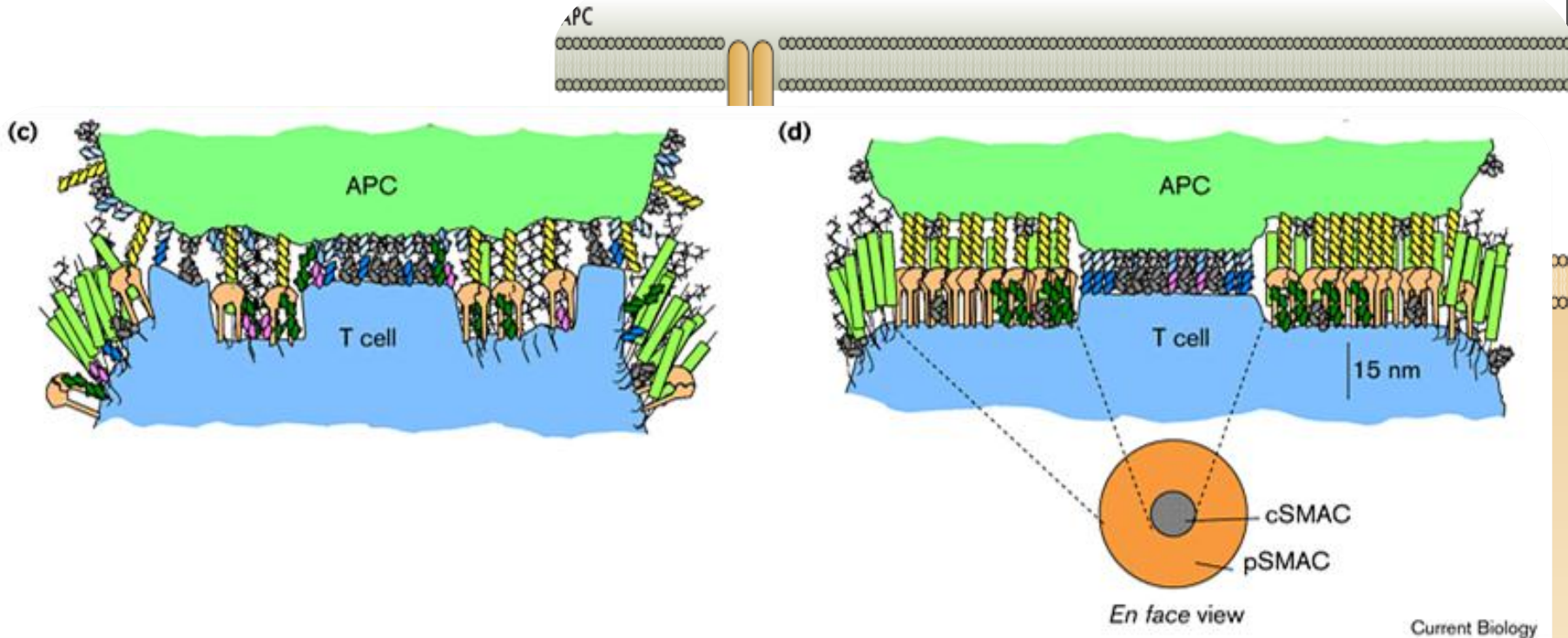


# Resumen: Activación de linfocitos T

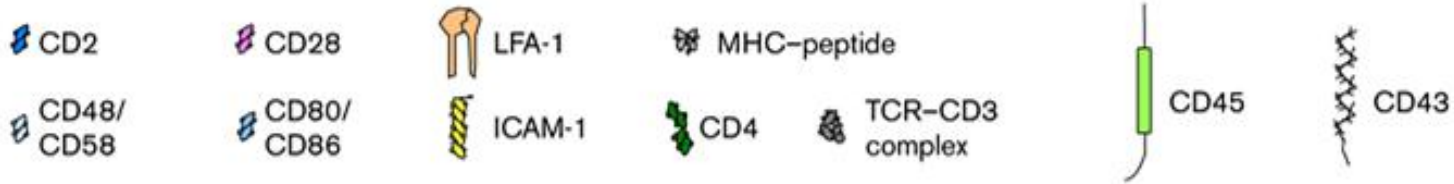
- Influjos de calcio: principal señal de parada
- En minutos de activación del TCR se ensambla el signalosoma de LAT (ZAP70, Grb2, Gads y SLP76)
- La activación de ZAP70 y Lck es detectada antes de la formación de la sinapsis madura



# Resumen: Activación de linfocitos T



Current Biology



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

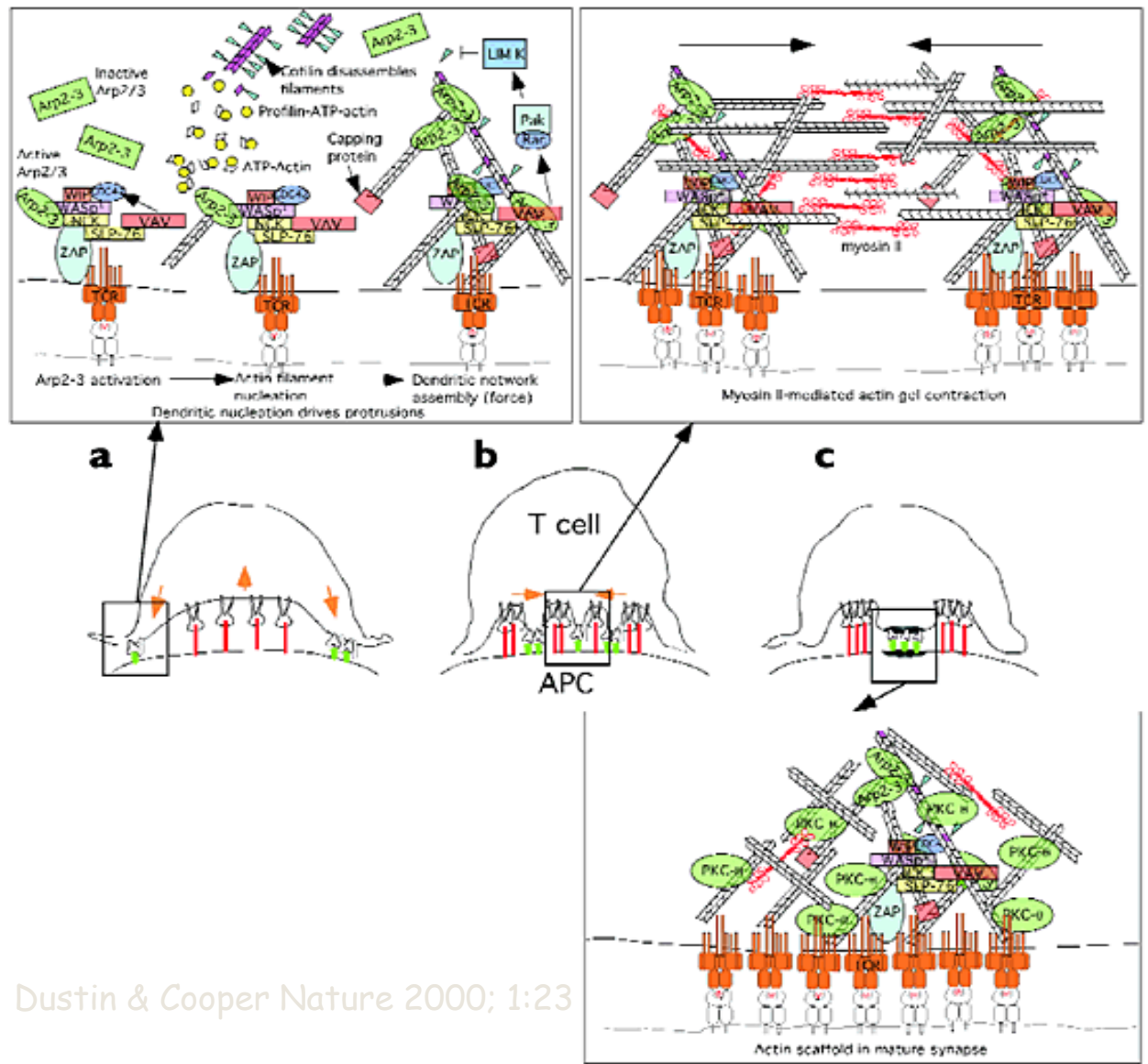
- F-actin polymerization
- Lamellipod formation
- Integrin activation
- T-cell activation

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

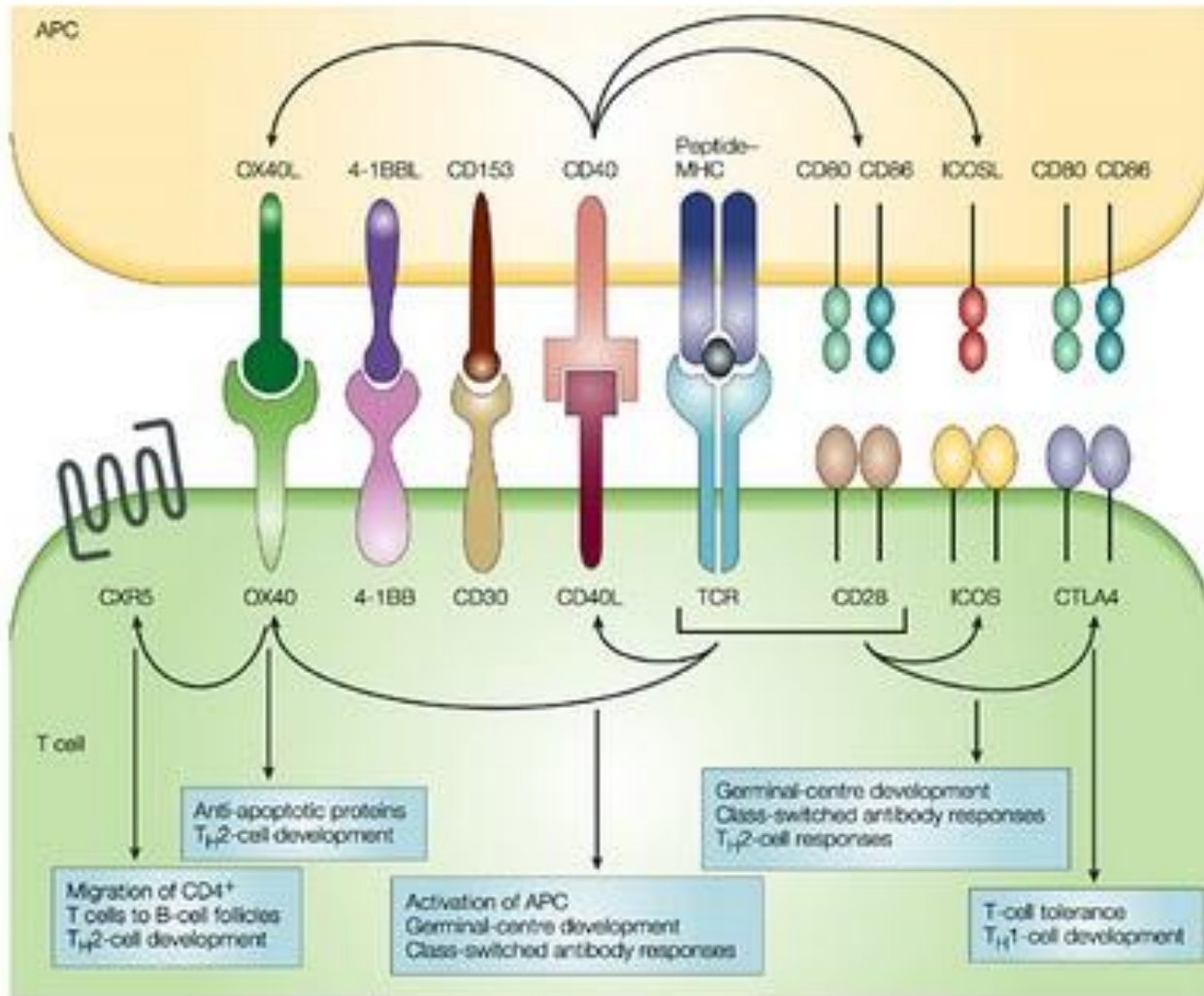


# Sinapsis inmunológica

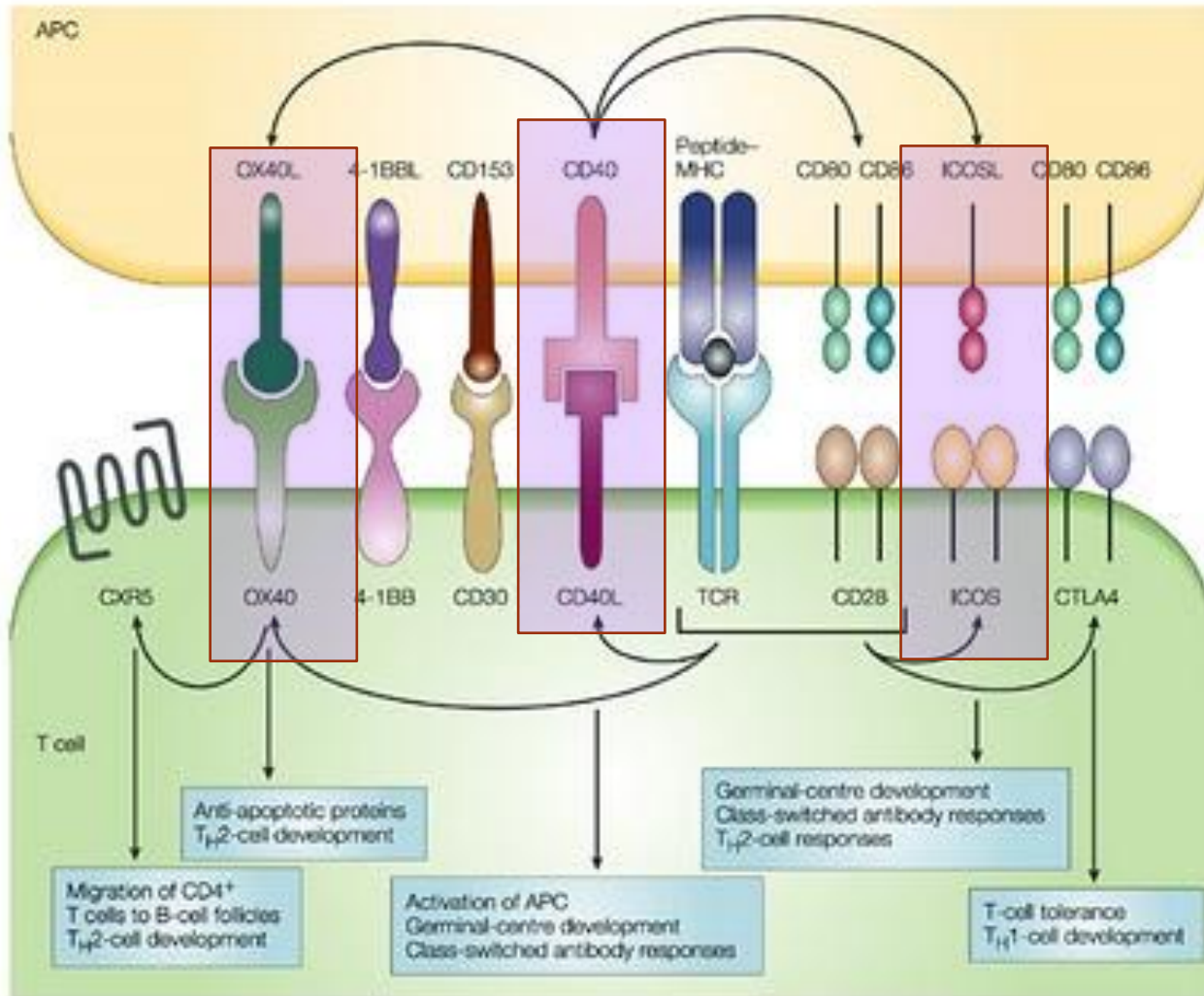
Otro efecto de CD28: activación de PKC $\theta$ , involucrada en la activación de miosina II media la fase de contracción y organización definitiva de la sinapsis



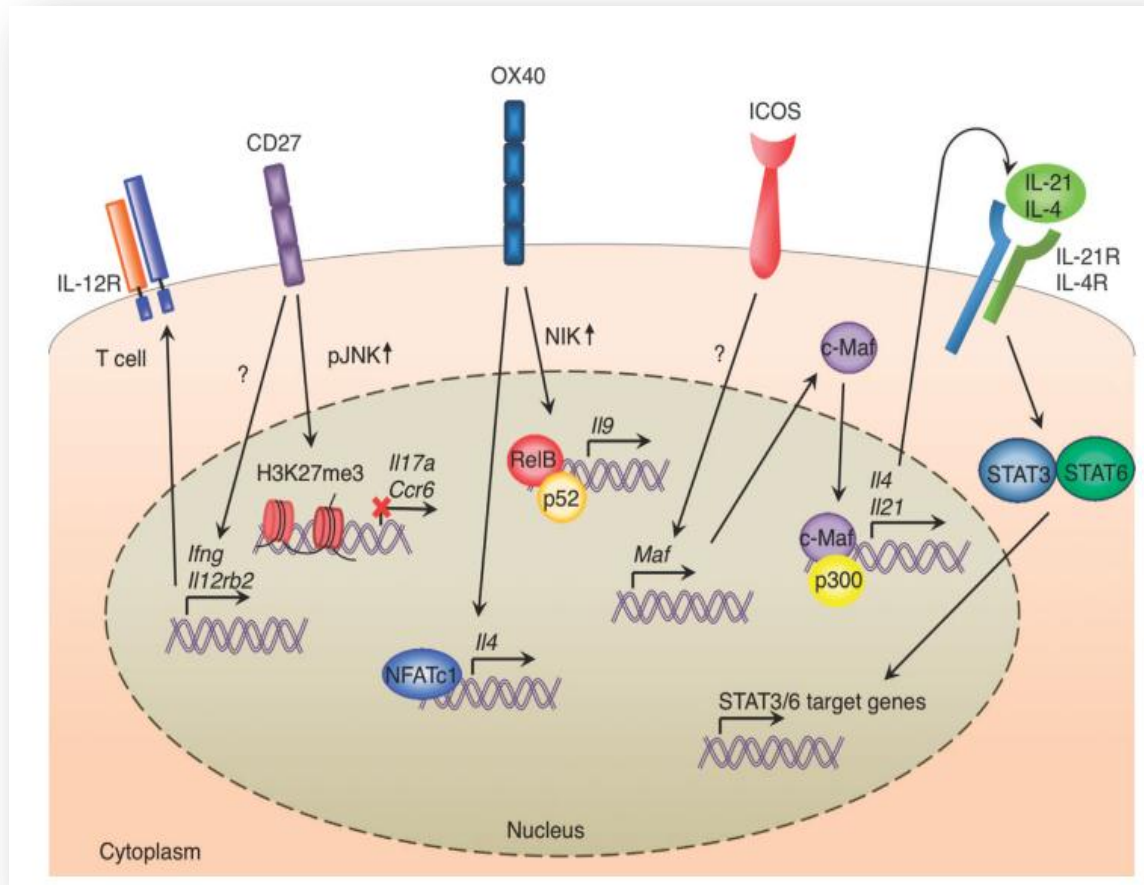
# Co-estimulación en la activación del linfocito T



# Co-estimulación en la activación del linfocito T



## CD40/CD0L favorece diferenciación Th1-cell



## Cambios metabólicos

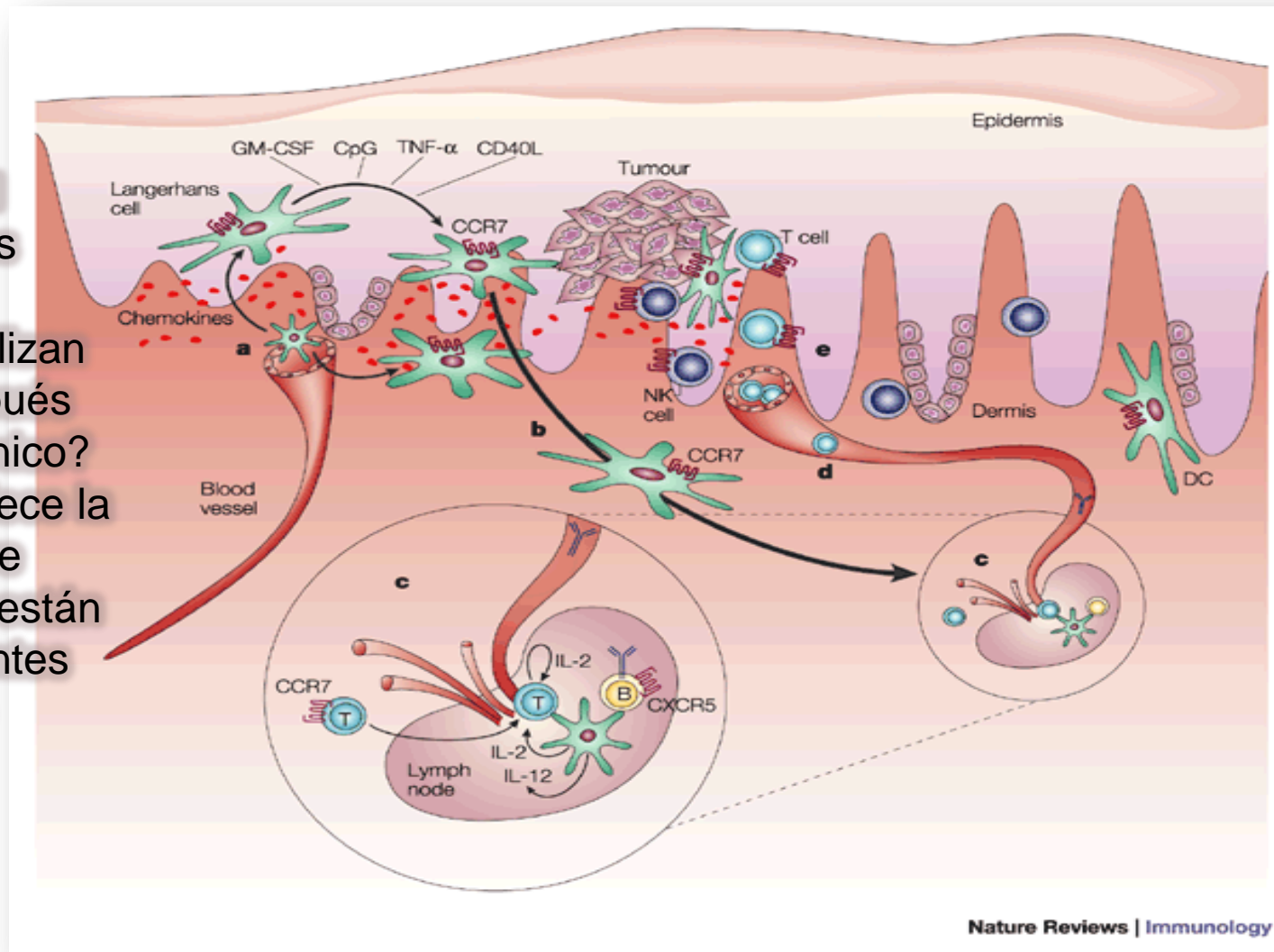
Interacción de CD28 con CD80/CD86 promueve activación de Akt y mammalian target of rapamycin (mTOR) que actúa como sensor y controla la glycolysis aerobica.

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

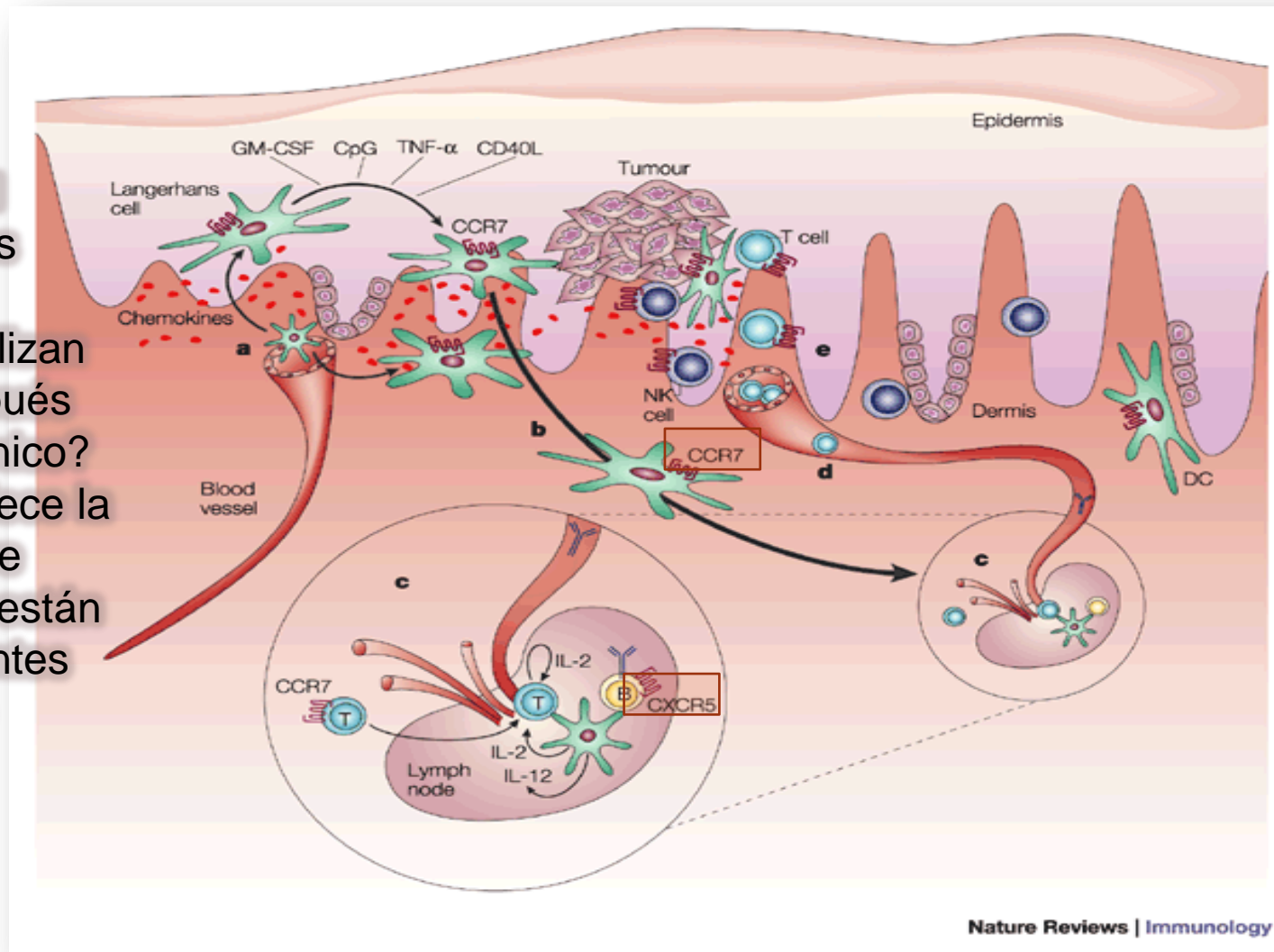
# Quimiocinas en la RI

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

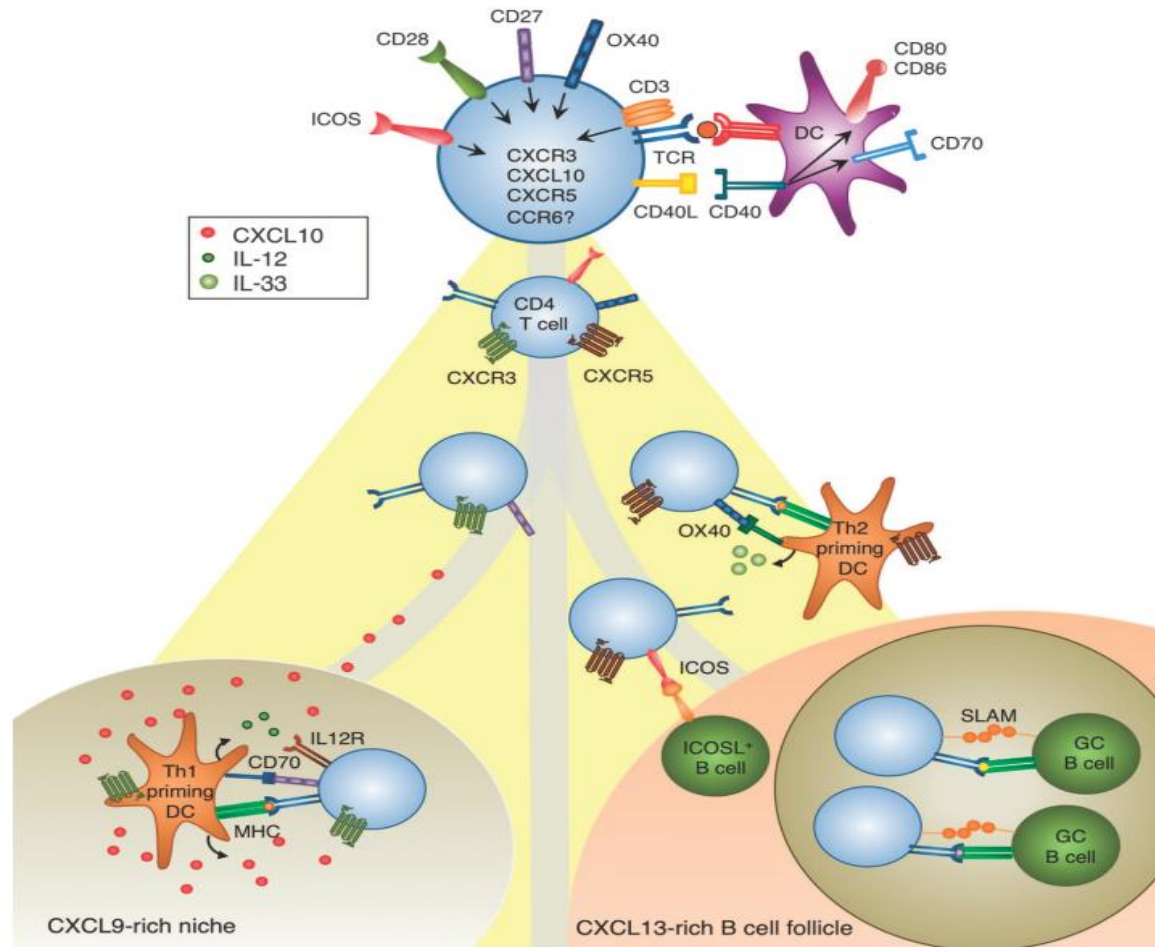
Table 1. Chemokine receptor expression.

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

1. en  
AP  
2. est  
del  
3. col  
linf  
alo  
mic

# Expresión diferencial de receptores de quimiocinas

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





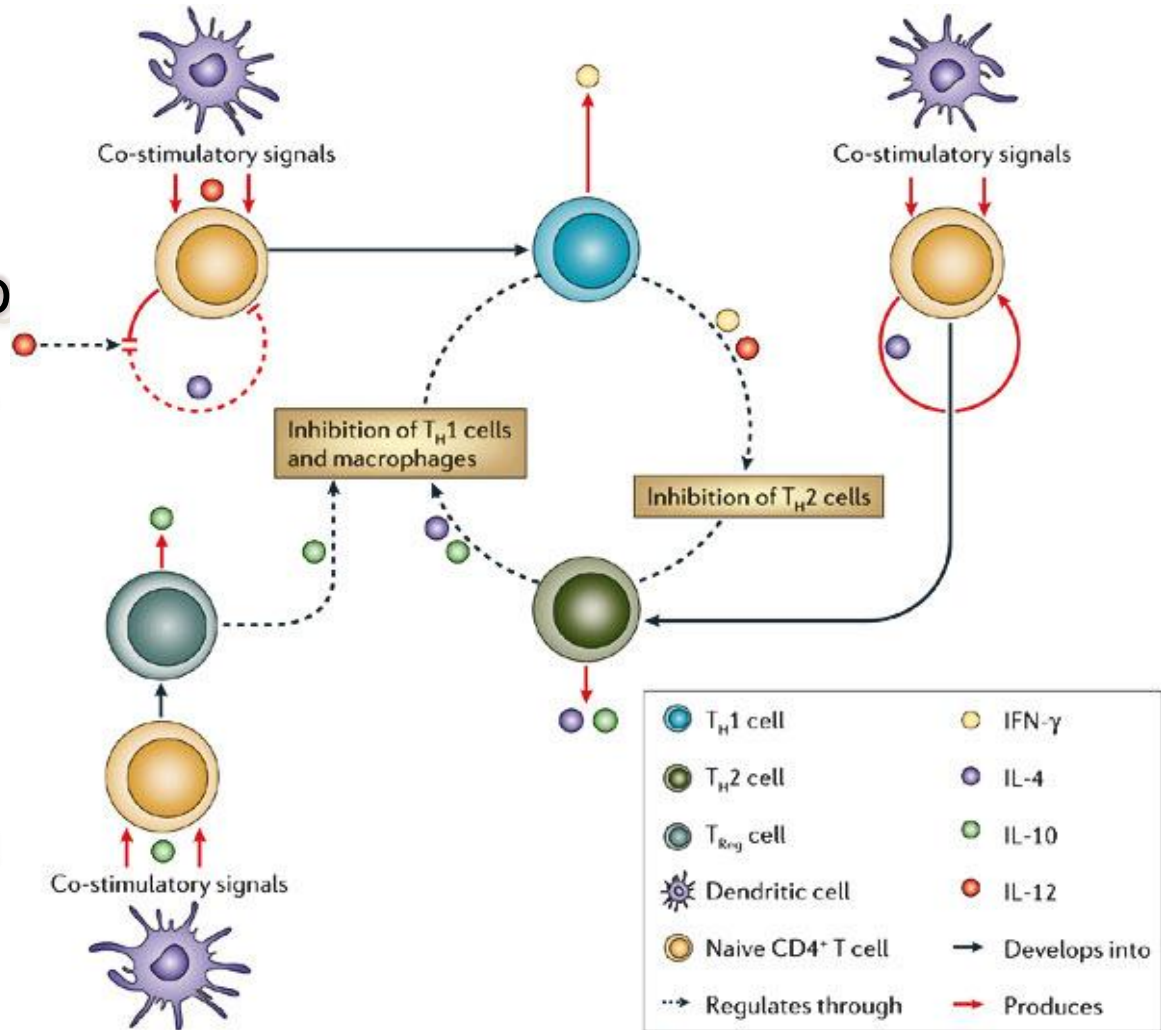
# Activación de linfocitos T

## Función de la molécula CD40L

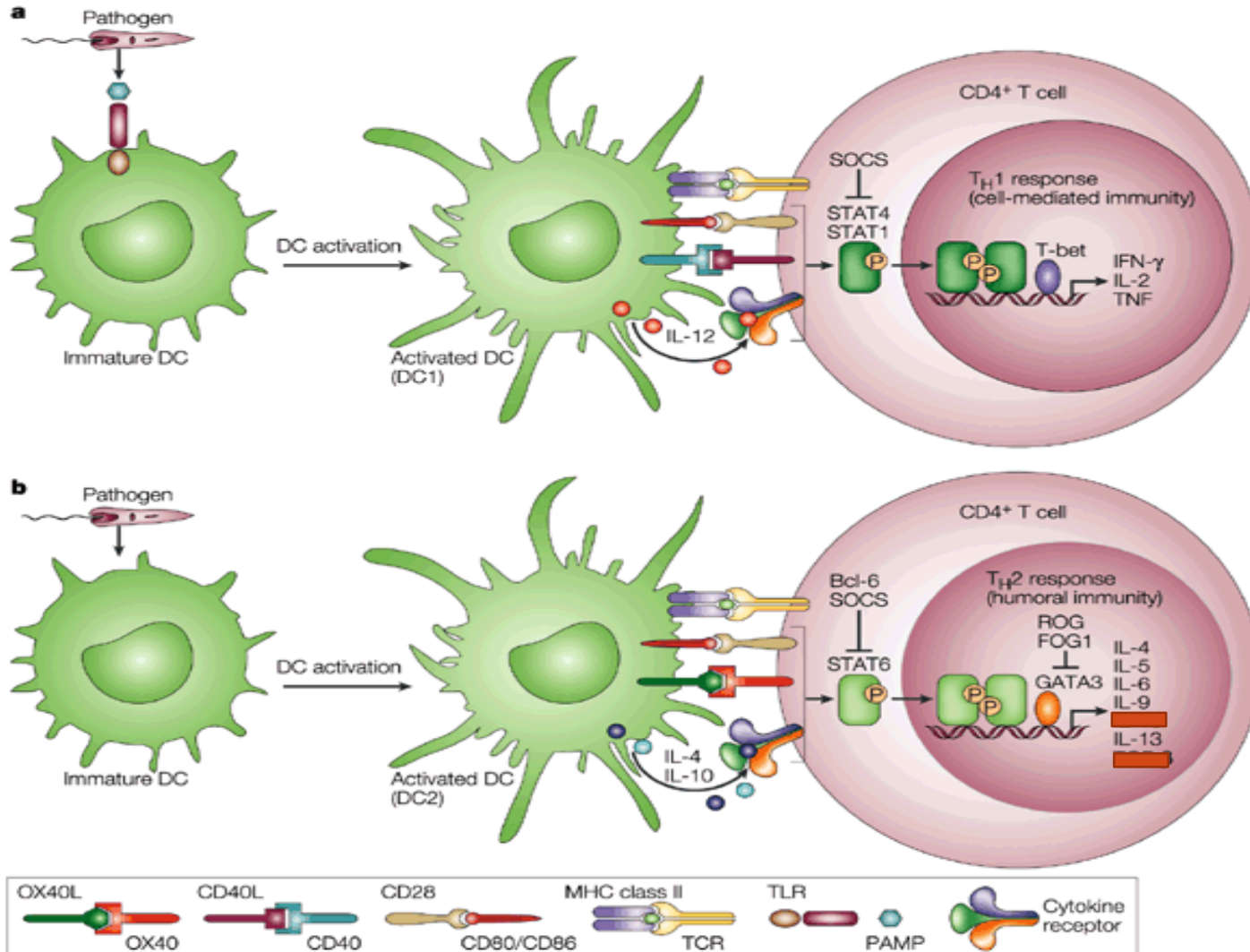
Interacción CD40-

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

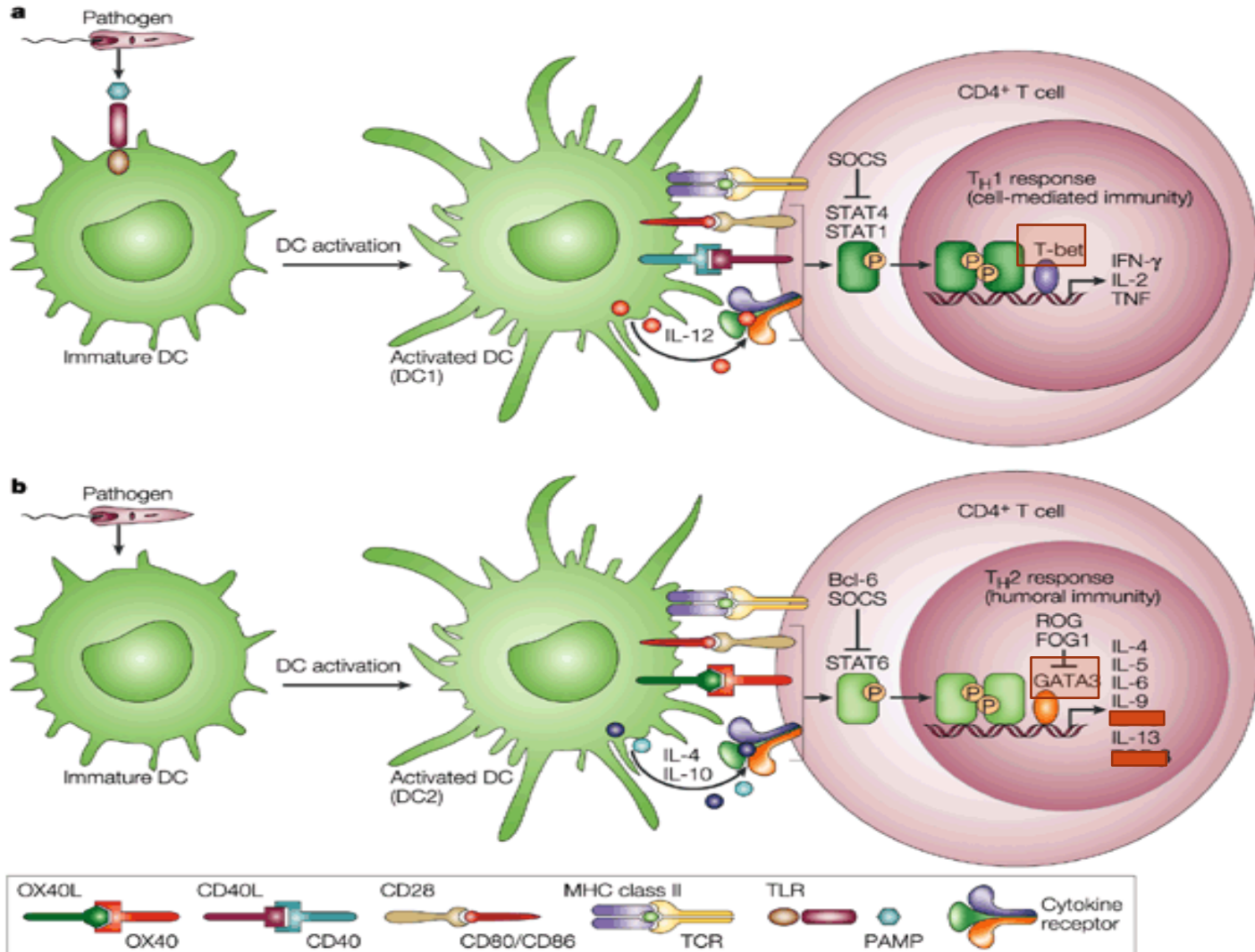
CD40-CD40L median la liberación de IL-12 (Fase 2) o OX40-OX40L, median



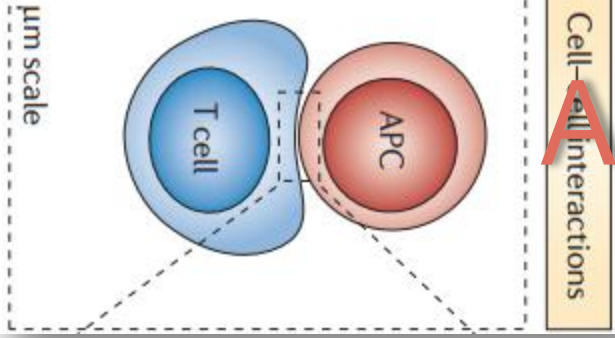
# Activación de linfocitos T: papel de CD40/CD40L y OX40/OX40L



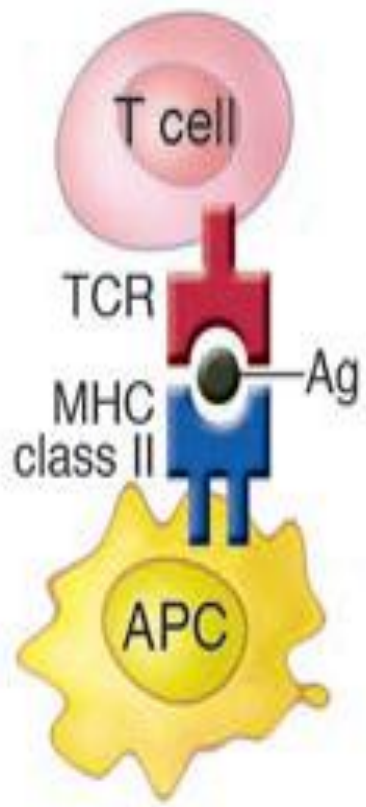
# Activación de linfocitos T: papel de CD40/CD40L y OX40/OX40L



# Activación del linfocito T



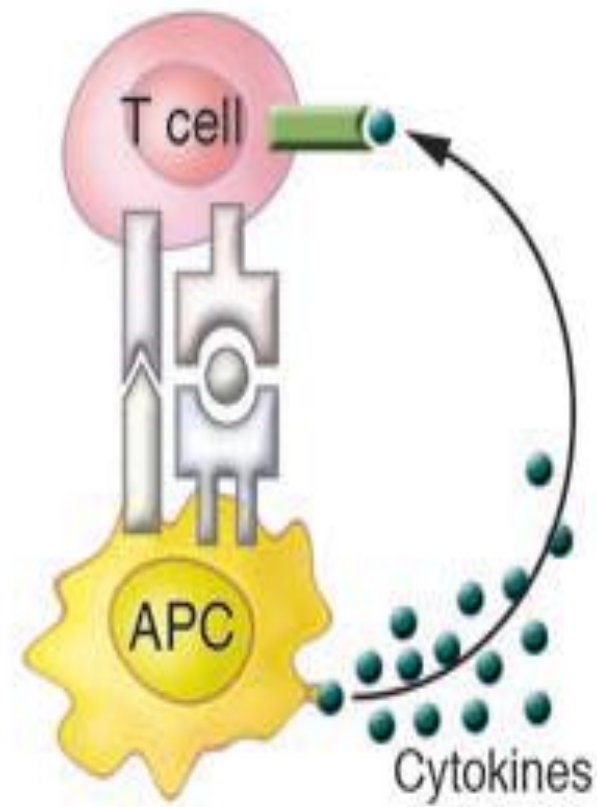
Signal 1



Signal 2

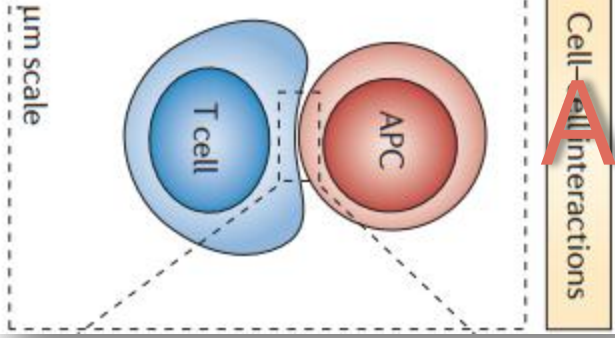


Signal 3

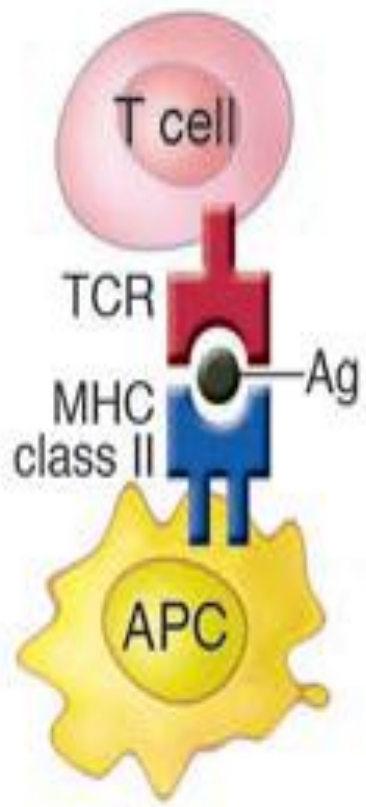


La señal 3, se asocia con la polarización de la respuesta inmune

# Activación del linfocito T



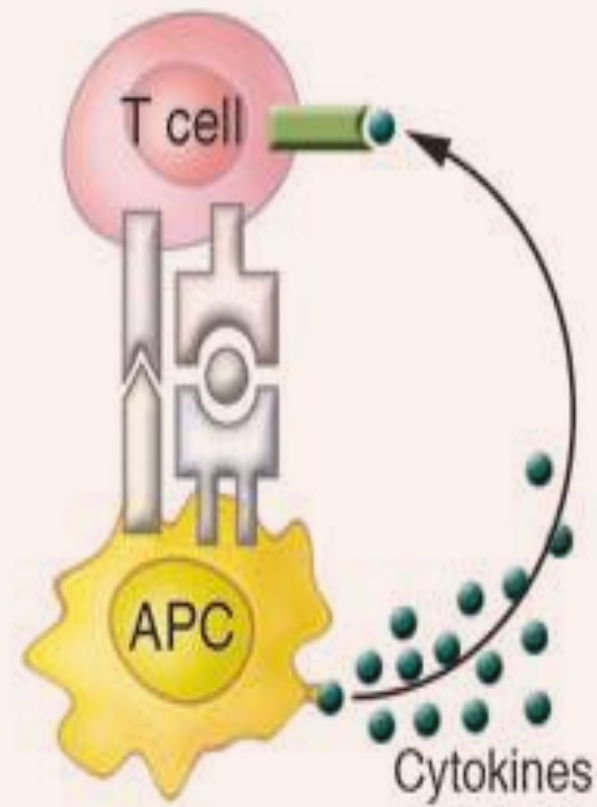
Signal 1



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

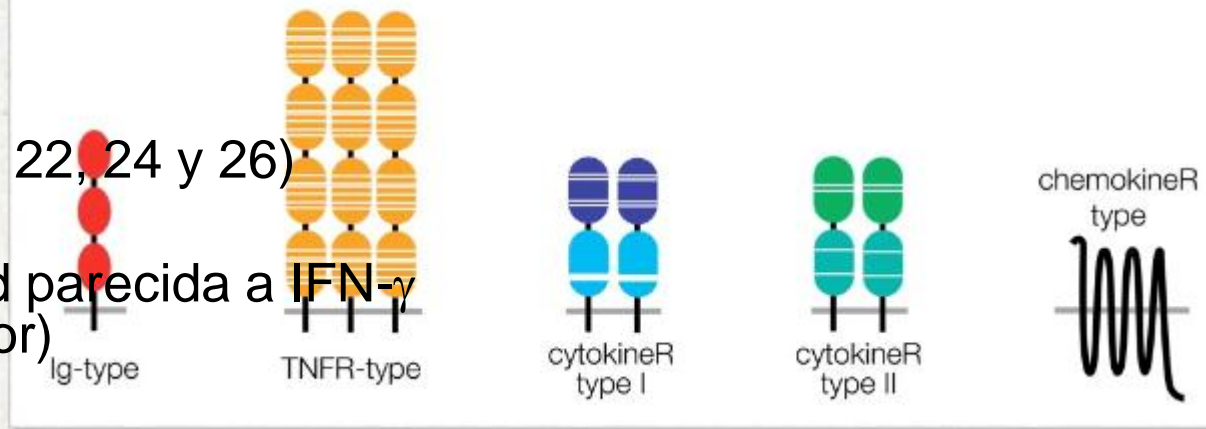
- **Tipo I:**

- Citocinas que utilizan  $\gamma c$ : IL-2, IL-7, IL-9, IL-15, IL-4
- Citocinas que utilizan  $\beta c$ : GM-CSF, IL-3, IL-5
- Citocinas que utilizan gp130: IL-6, IL-11, IL-12
- Citocinas que utilizan receptor homodimérico: Epo, Leptina, 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- $\gamma$  pero diferente receptor)

Structural classification of cytokines and receptors

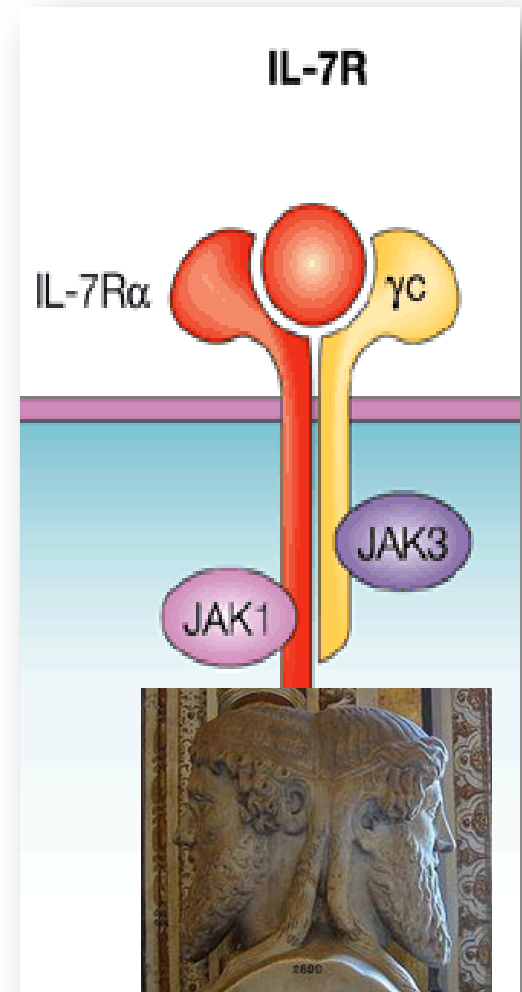


# Interleucinas: Propiedades generales

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

Inducen la síntesis y acción de otras IIs

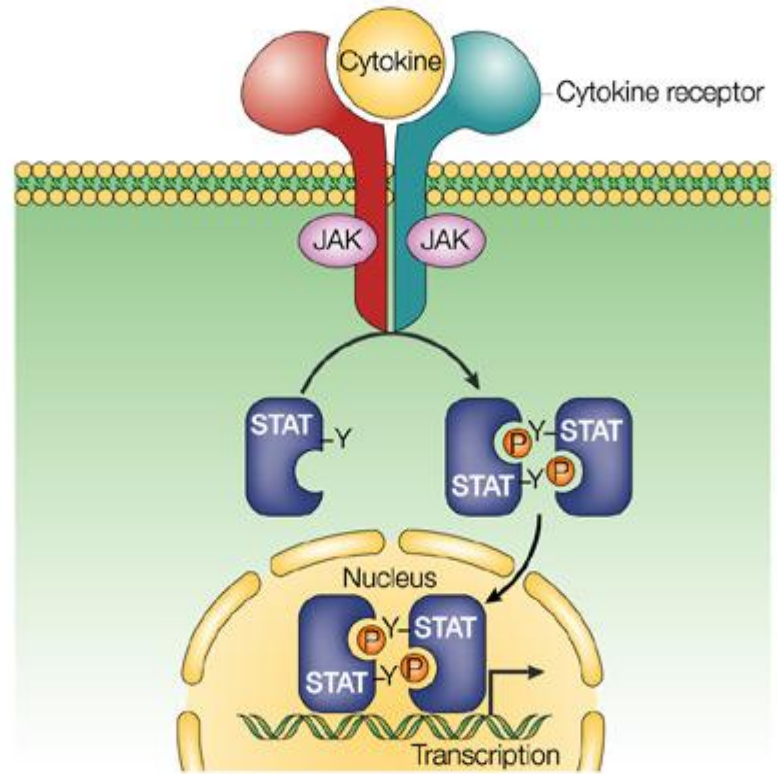
Su señalización esta relacionada con activación de factores activadores de la transcripción llamados STAT (6 miembros)



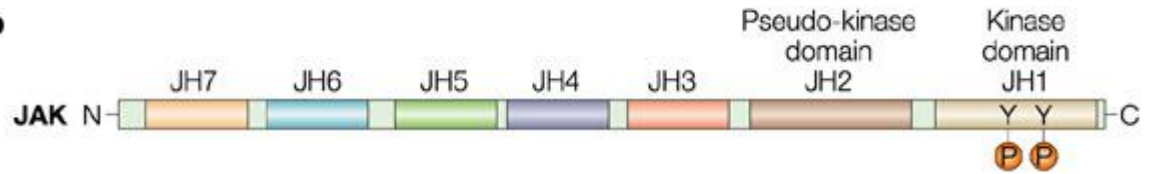


# Señalización mediada por citocinas

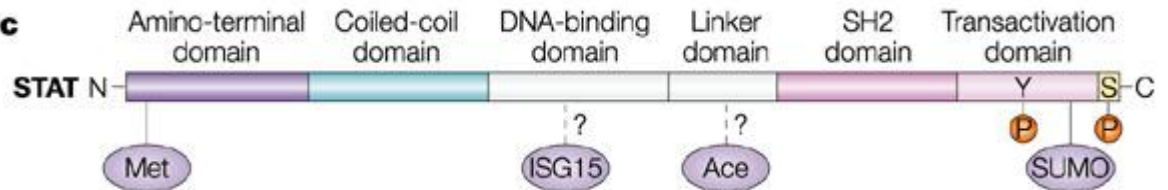
**a**



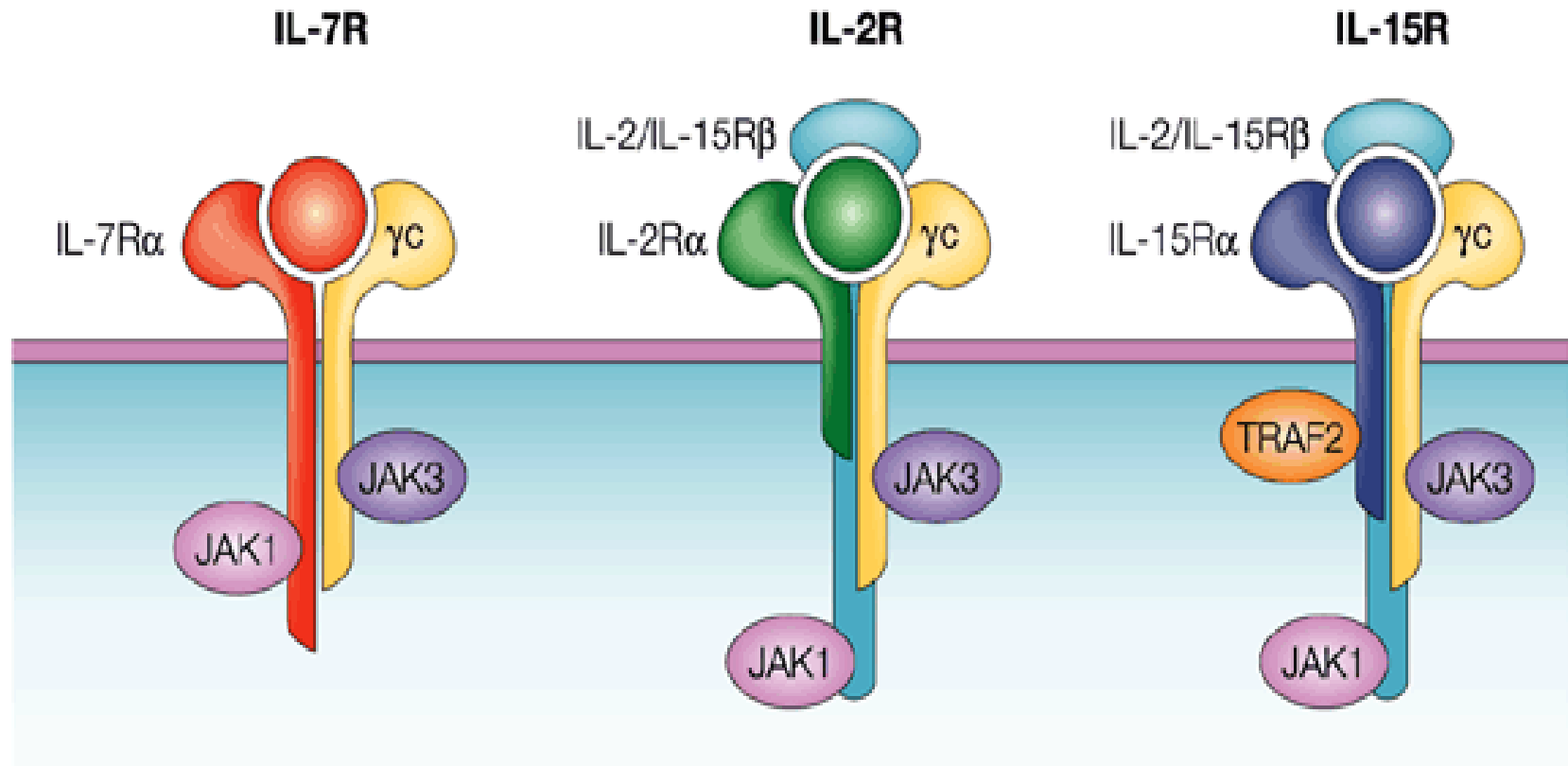
**b**



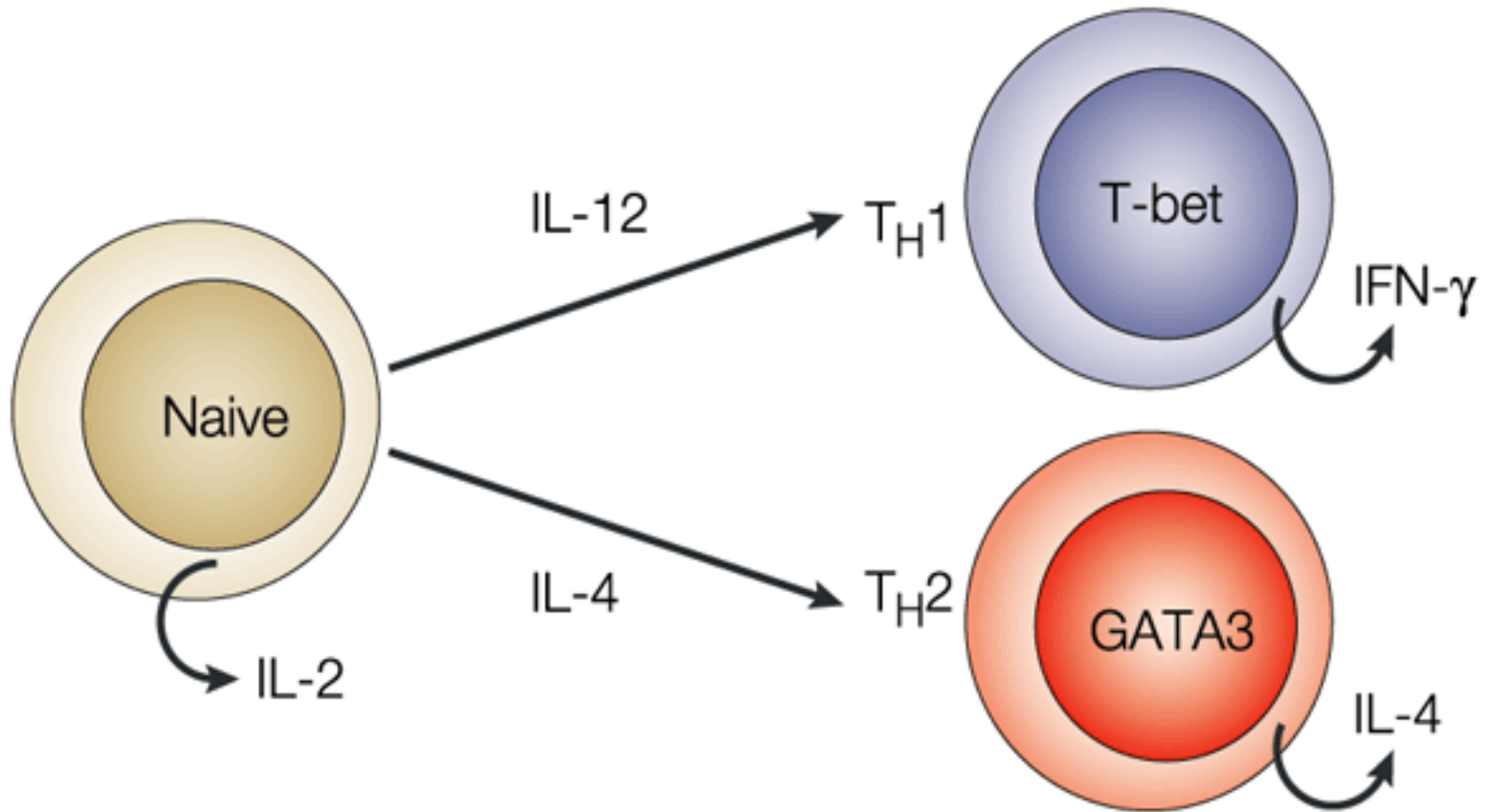
**c**



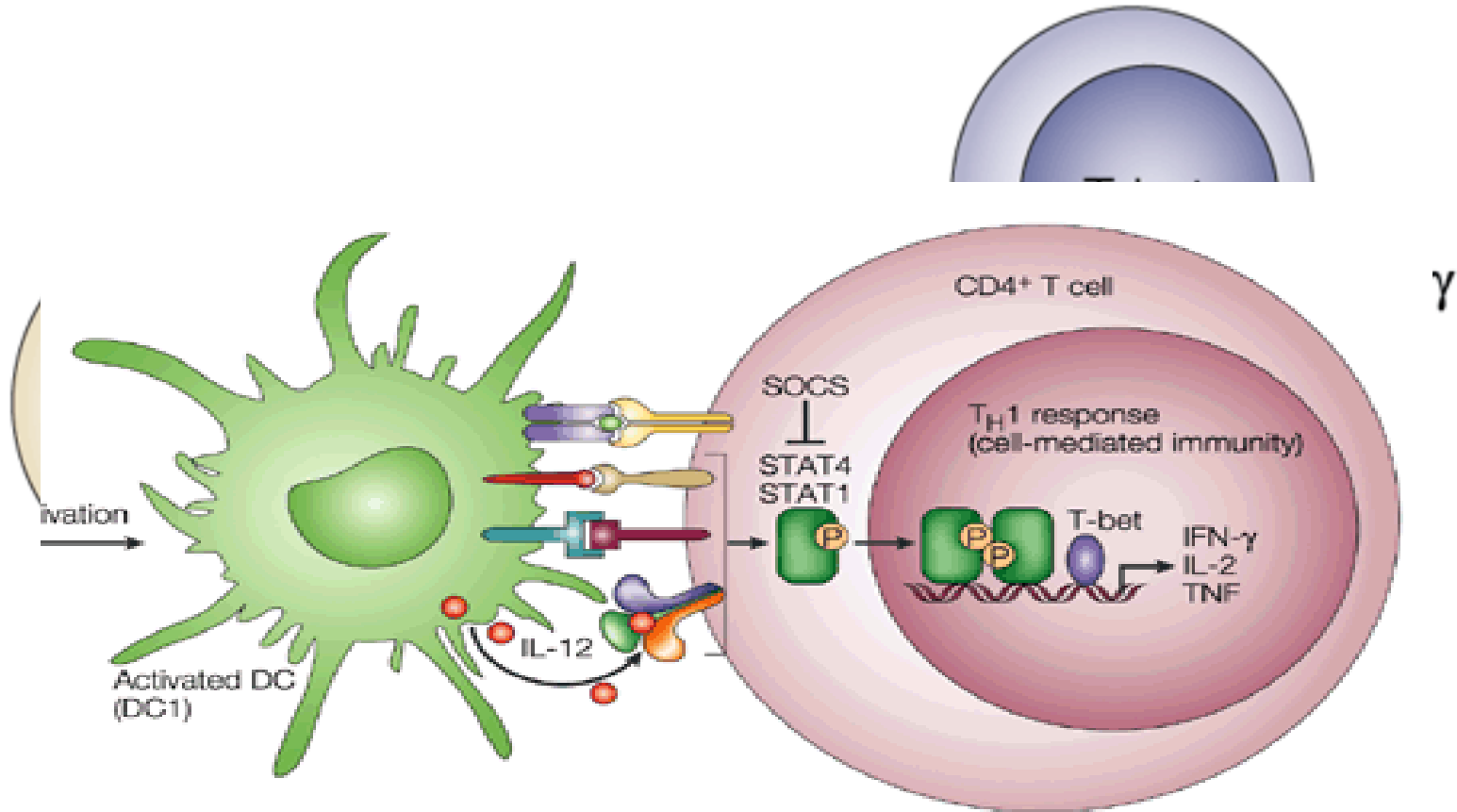
# Interleucinas: Propiedades generales



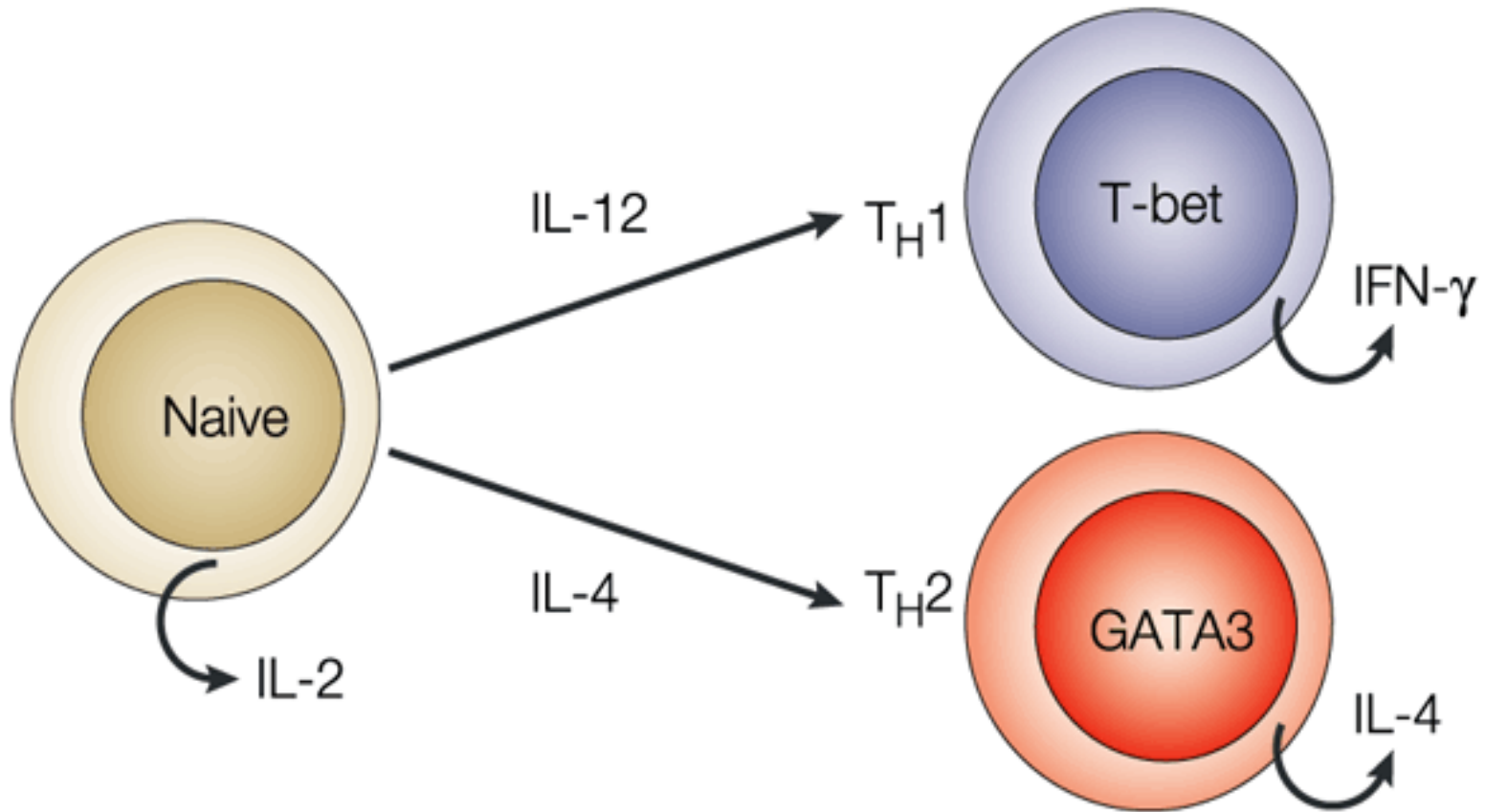
# Polarización de la respuesta inmune



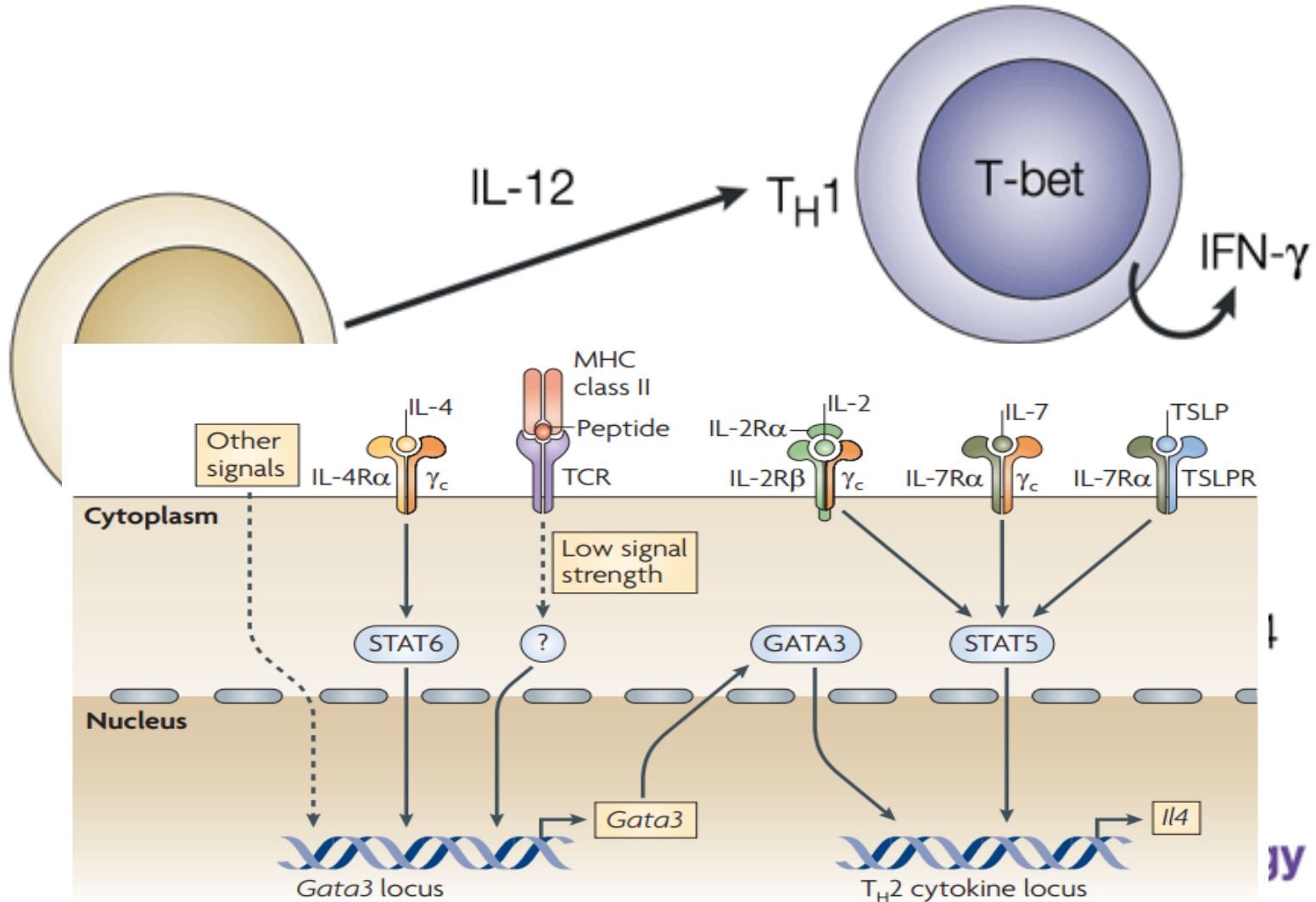
# Polarización de la respuesta inmune



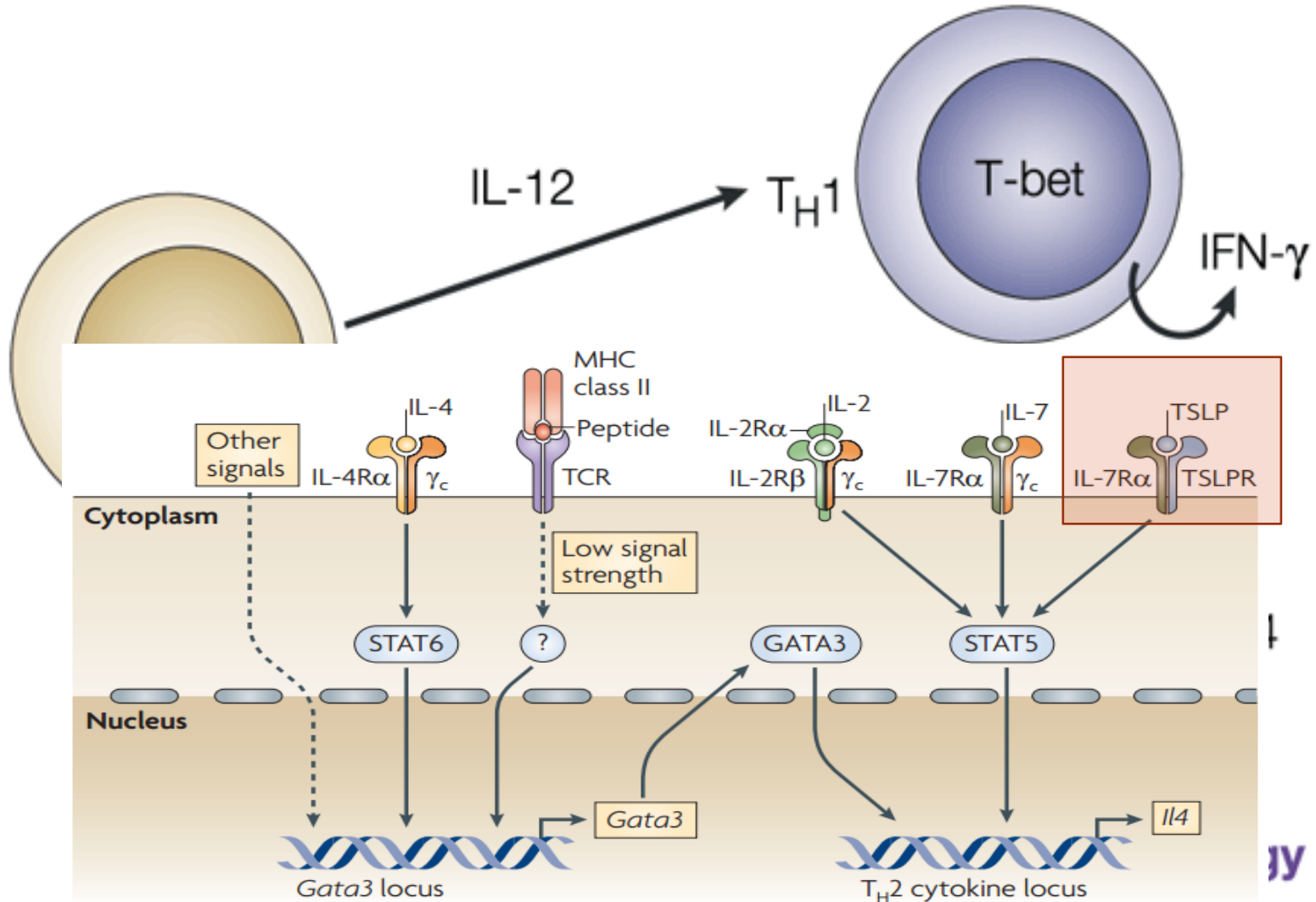
# Polarización de la respuesta inmune



# Polarización de la respuesta inmune



# Polarización de la respuesta inmune



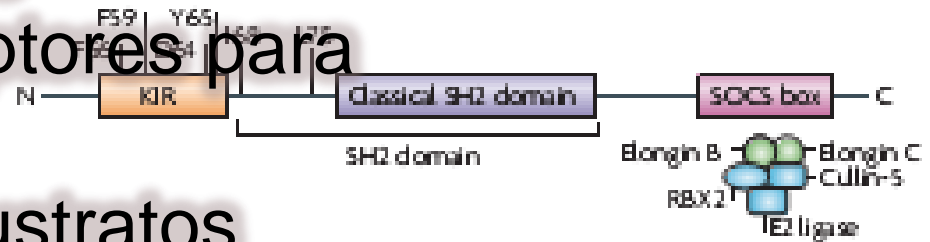
# Supresores de la señalización dependiente de citocinas (SOCS)

- 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

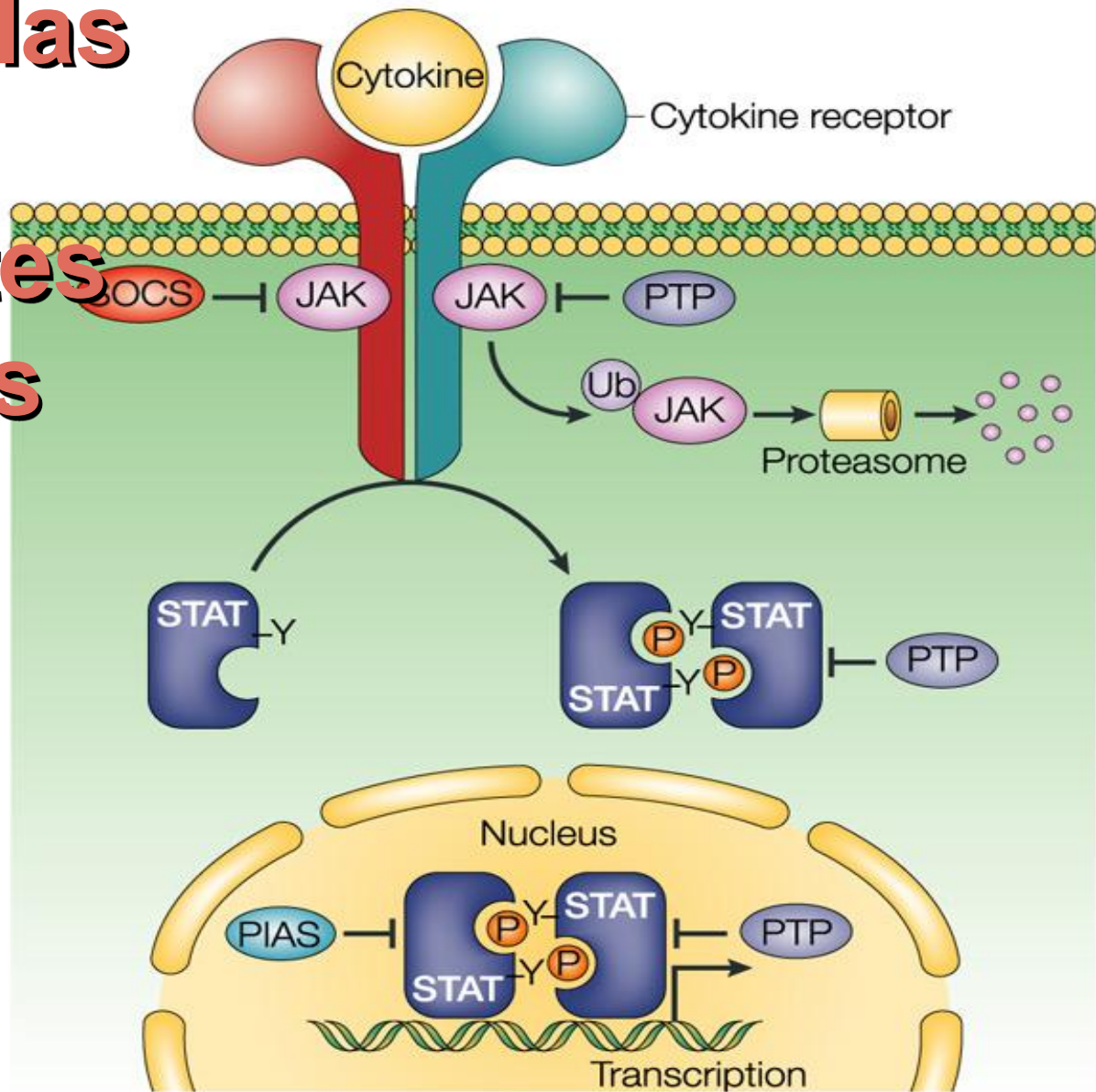


# Supresores de la señalización dependiente de citocinas (SOCS)

- 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

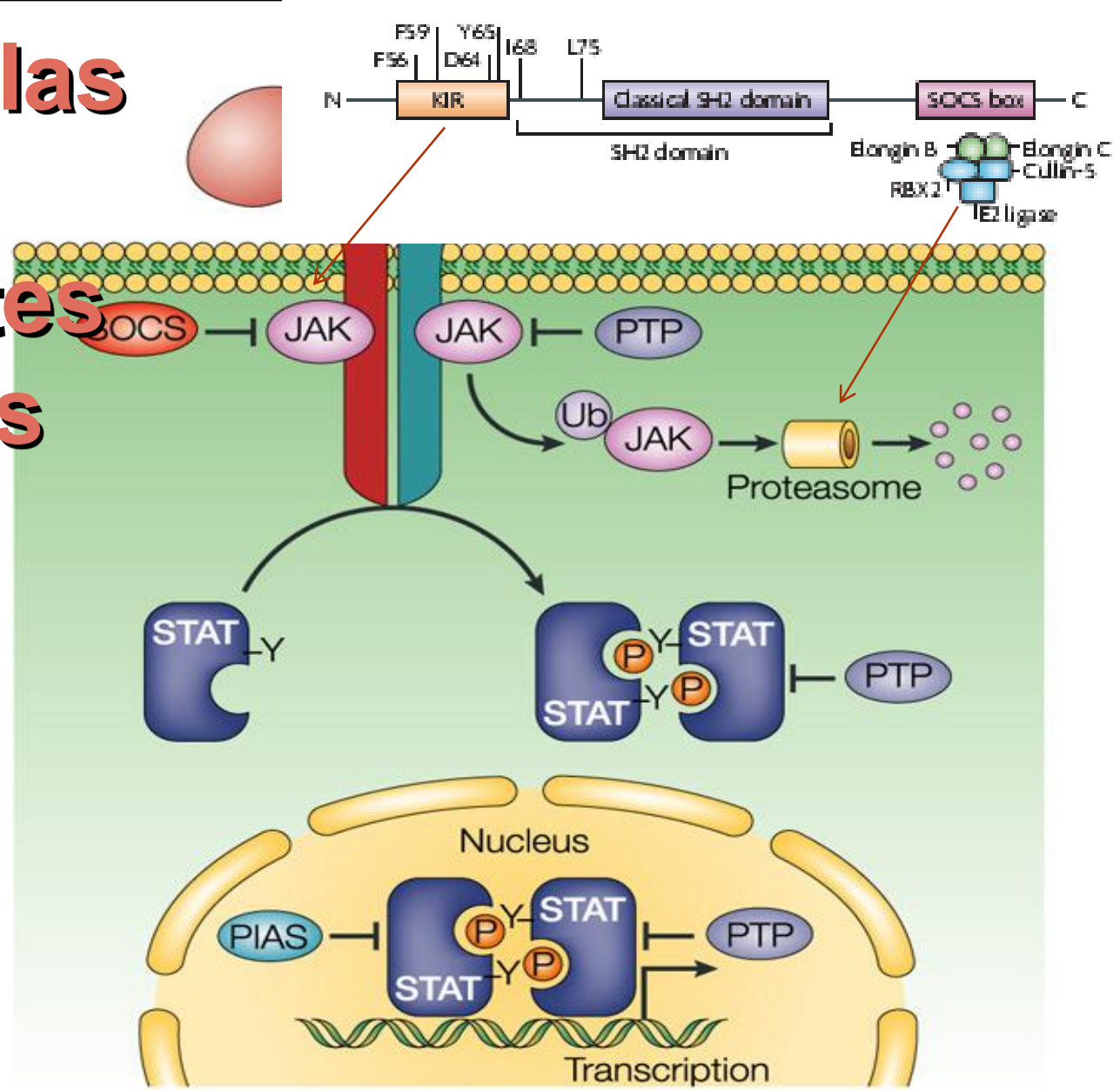


# Control de las señales dependientes de citocinas



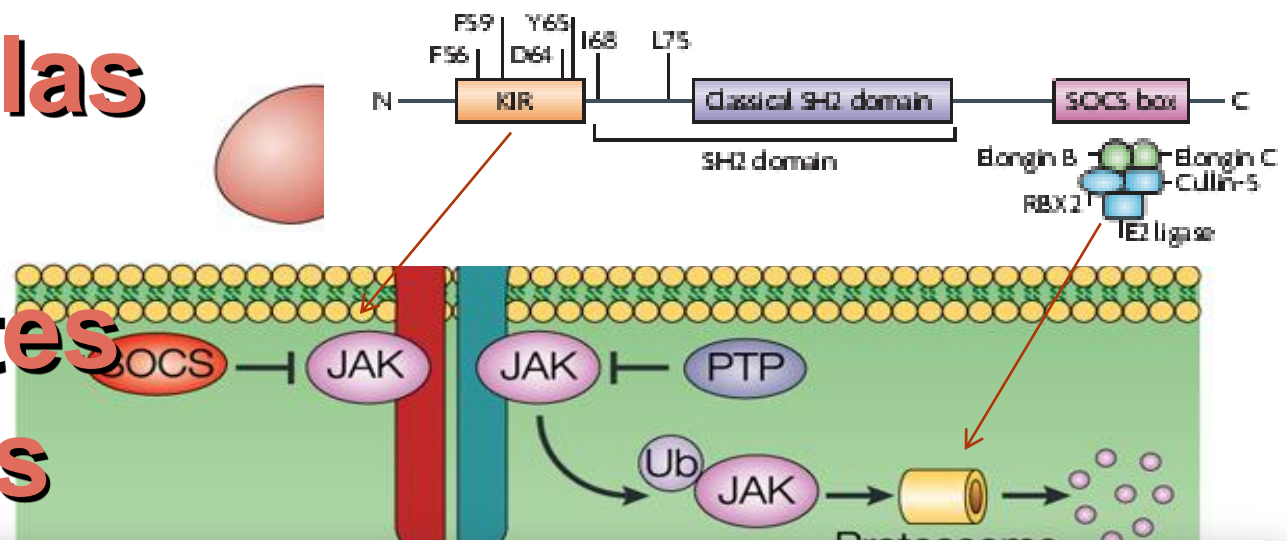
Contribuyen además con la polarización de la respuesta inmune

# Control de las señales dependientes de citocinas

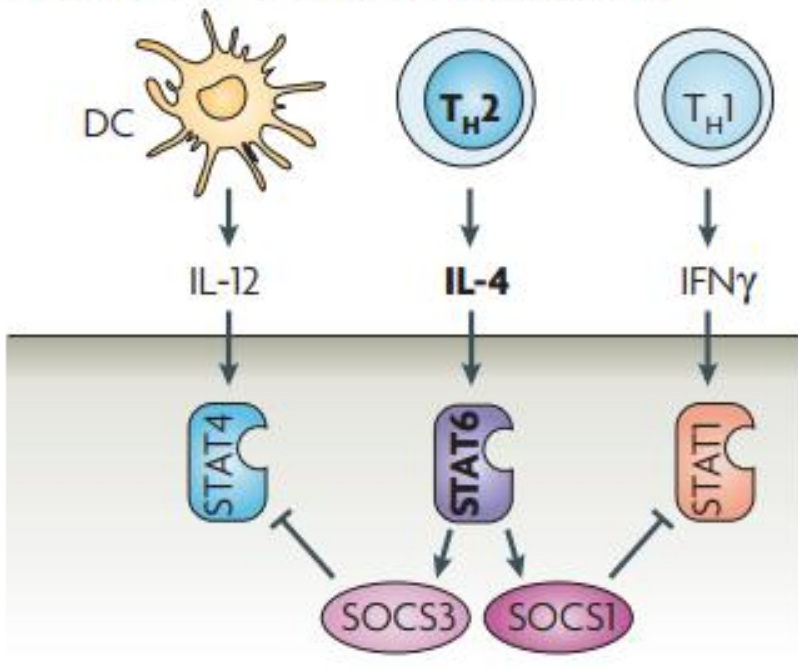


Contribuyen además con la polarización de la respuesta inmune

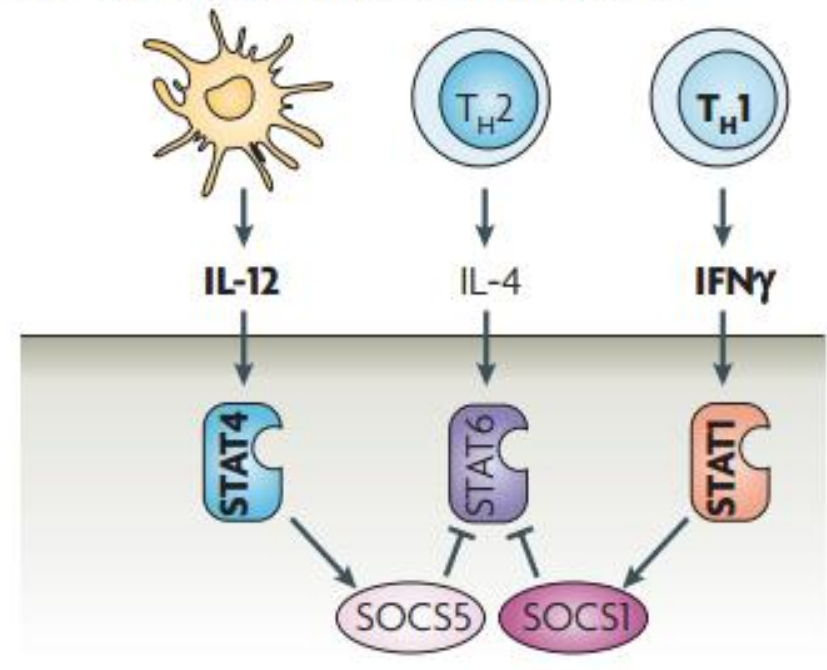
# Control de las señales dependientes de citocinas



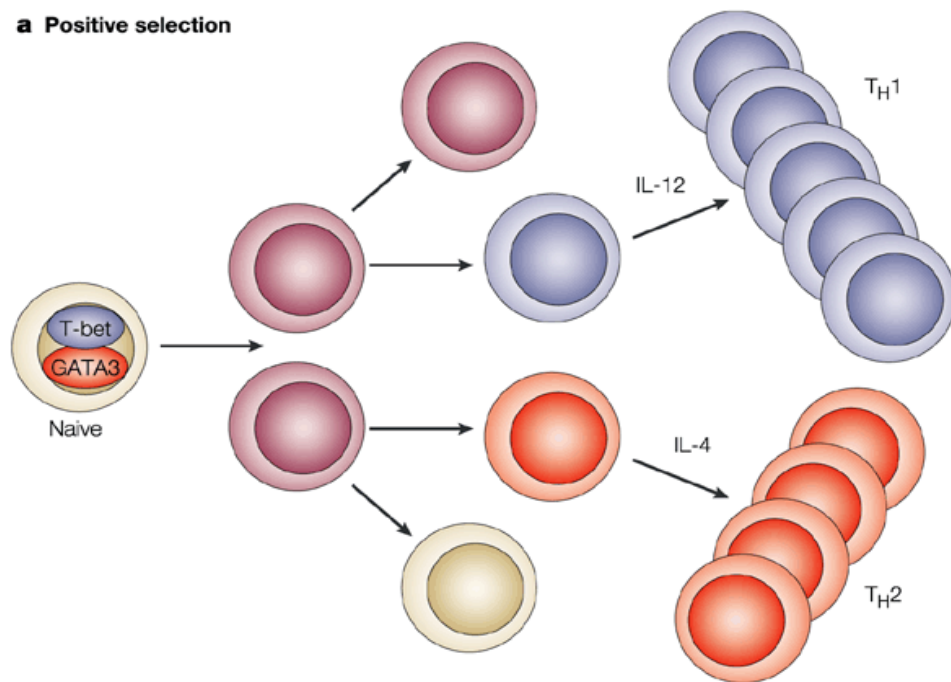
**Ba** Supression of  $T_H1$  cells by  $T_H2$  cells



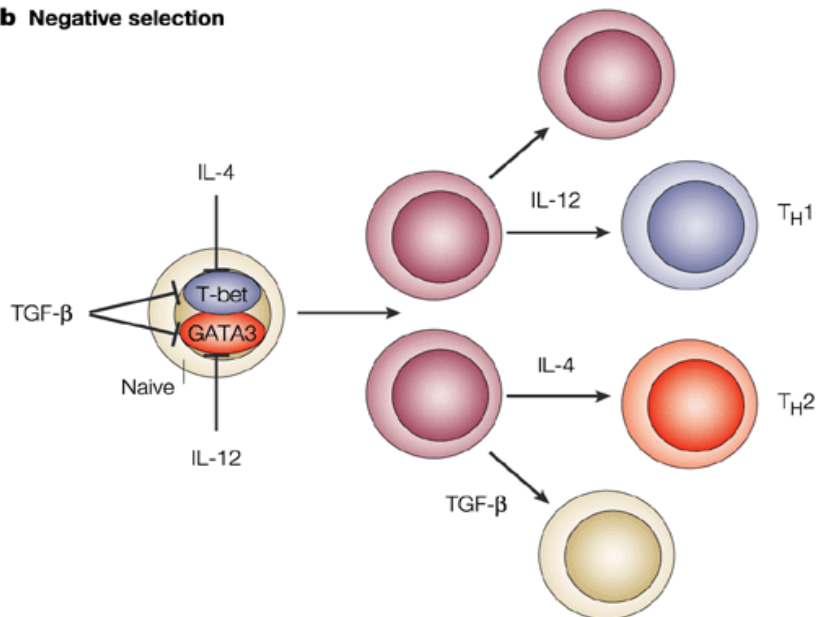
**Bb** Supression of  $T_H2$  cells by  $T_H1$  cells



**a Positive selection**



**b Negative selection**



## Diferenciación de las células TH (CD4+):

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

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

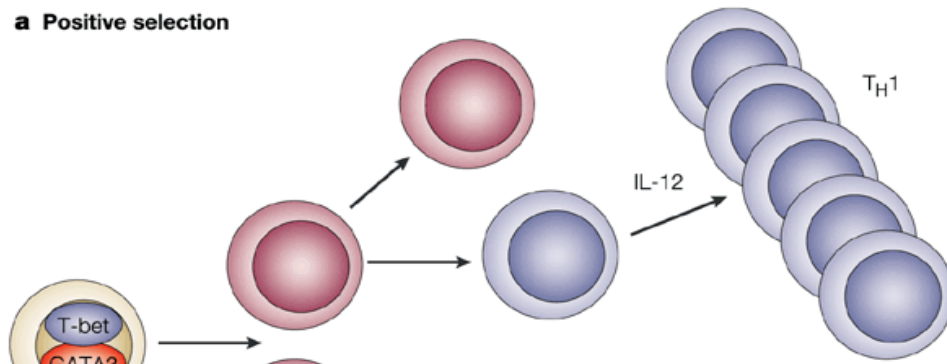
Cel T reguladoras:

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

Th17:

IL-17, Artritis Reumatoide

**a Positive selection**

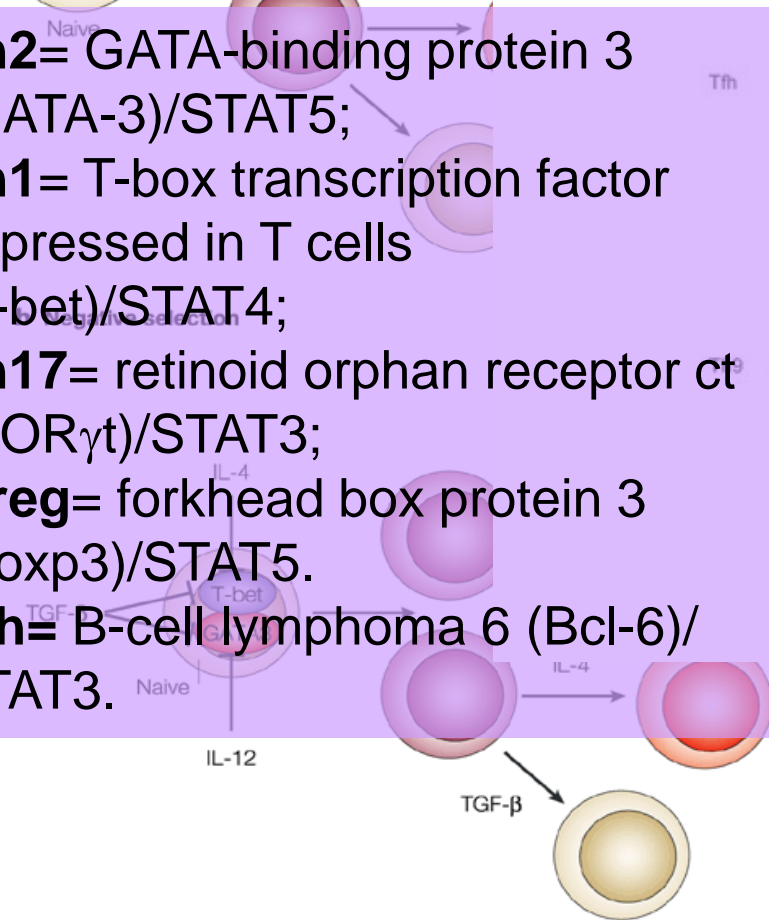
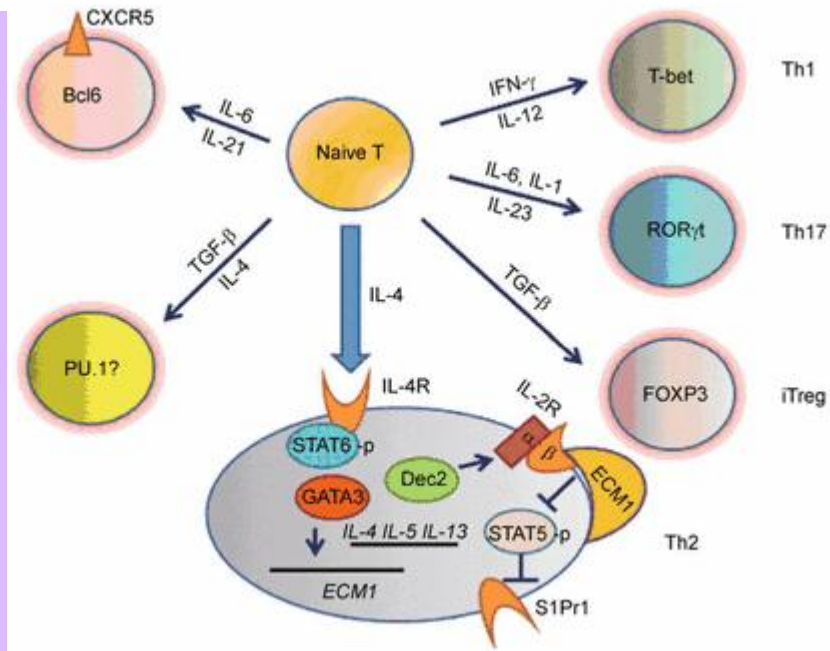


# Diferenciación de las células TH (CD4+):

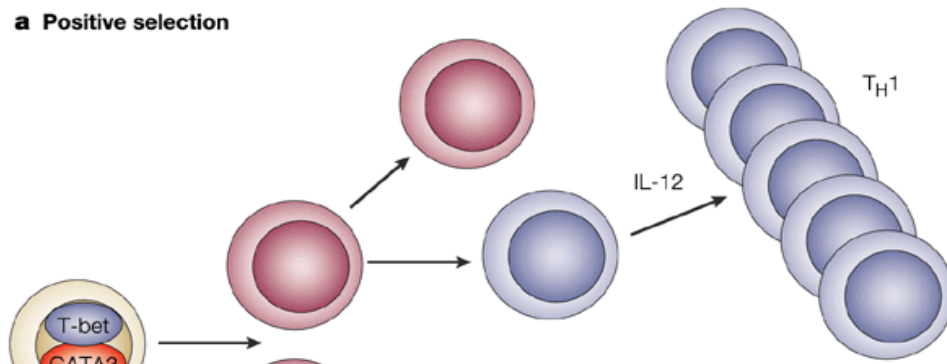
TH1 (t-bet): IL-2, IFN- $\gamma$

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 $\gamma$ t)/STAT3;  
**iTreg**= forkhead box protein 3 (Foxp3)/STAT5.  
**Tfh**= B-cell lymphoma 6 (Bcl-6)/STAT3.



**a Positive selection**

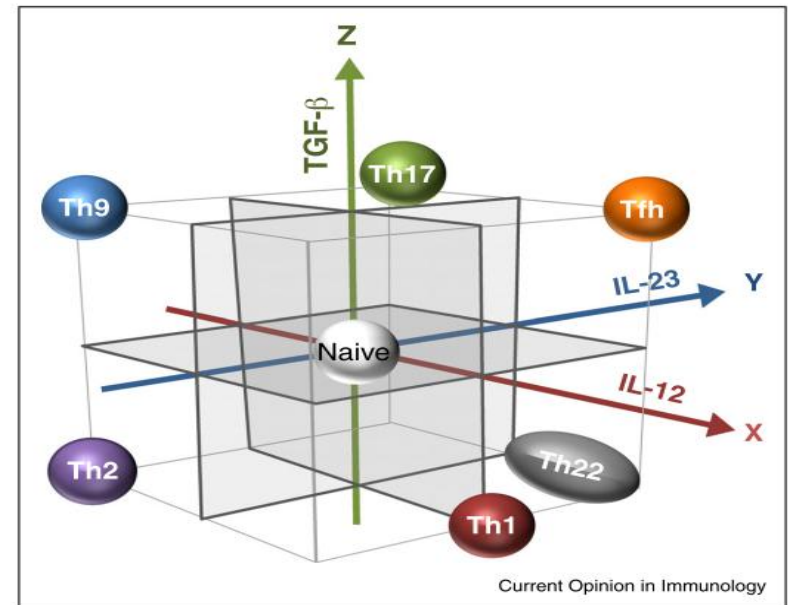
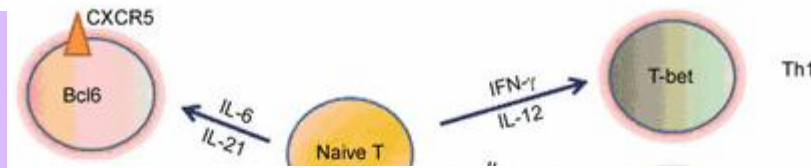


# Diferenciación de las células TH (CD4+):

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

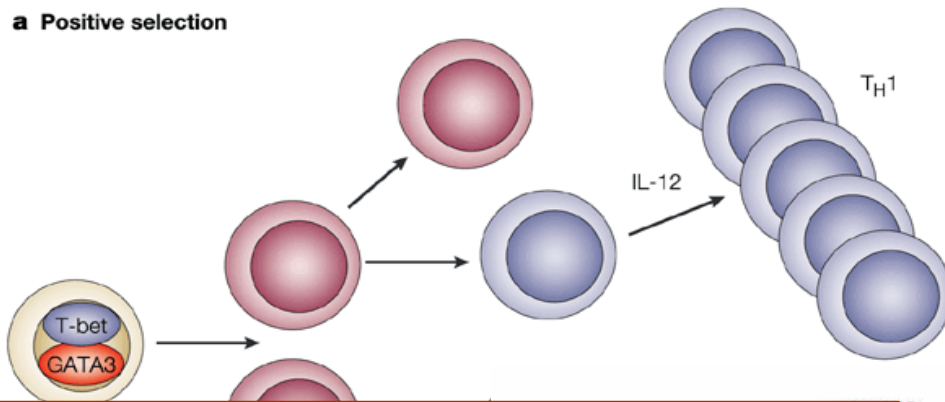
TH2 (GATA-3): IL-4, IL-5, IL-10

- 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 $\gamma$ t)/STAT3;
- iTreg**= forkhead box protein 3 (Foxp3)/STAT5.
- Tfh**= B-cell lymphoma 6 (Bcl-6)/STAT3.



Current Opinion in Immunology

**a Positive selection**

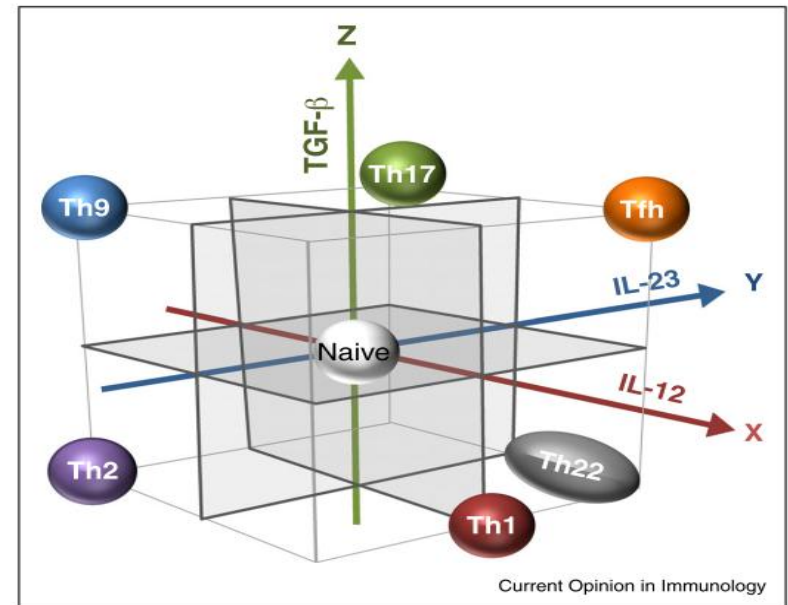
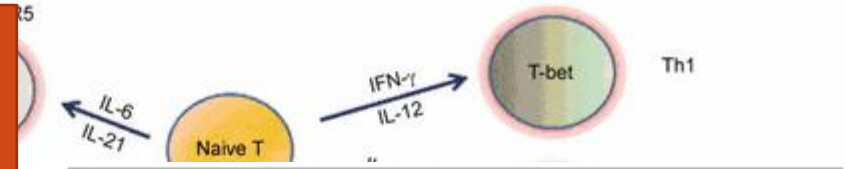


# Diferenciación de las células TH (CD4+):

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

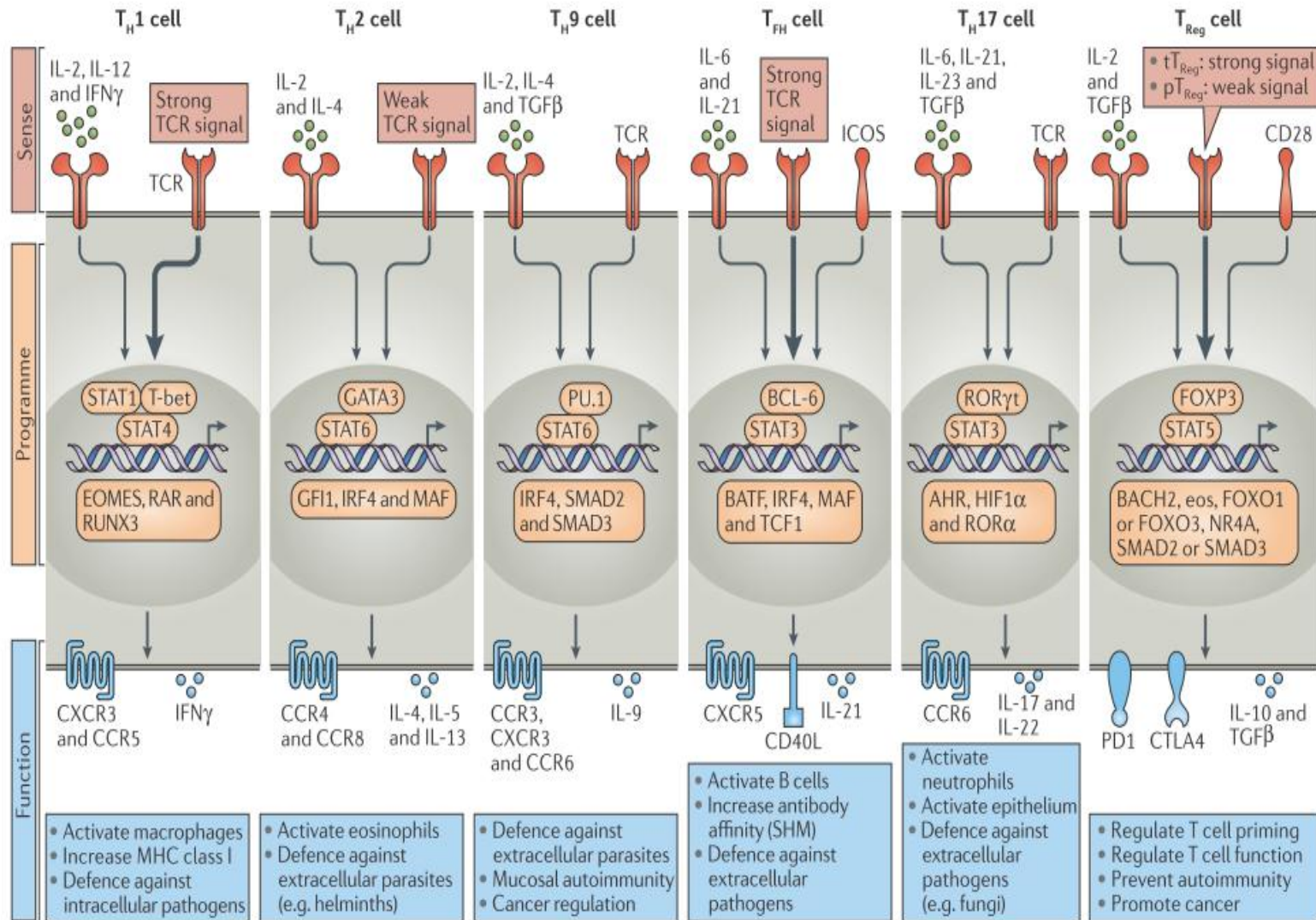
TH2 (GATA-3): IL-4, IL-5, IL-10

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





# REVIEWS



# Estos fenotipos efectores son irreversible?

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

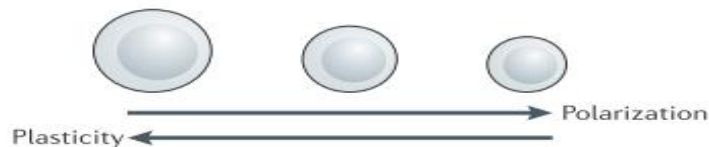
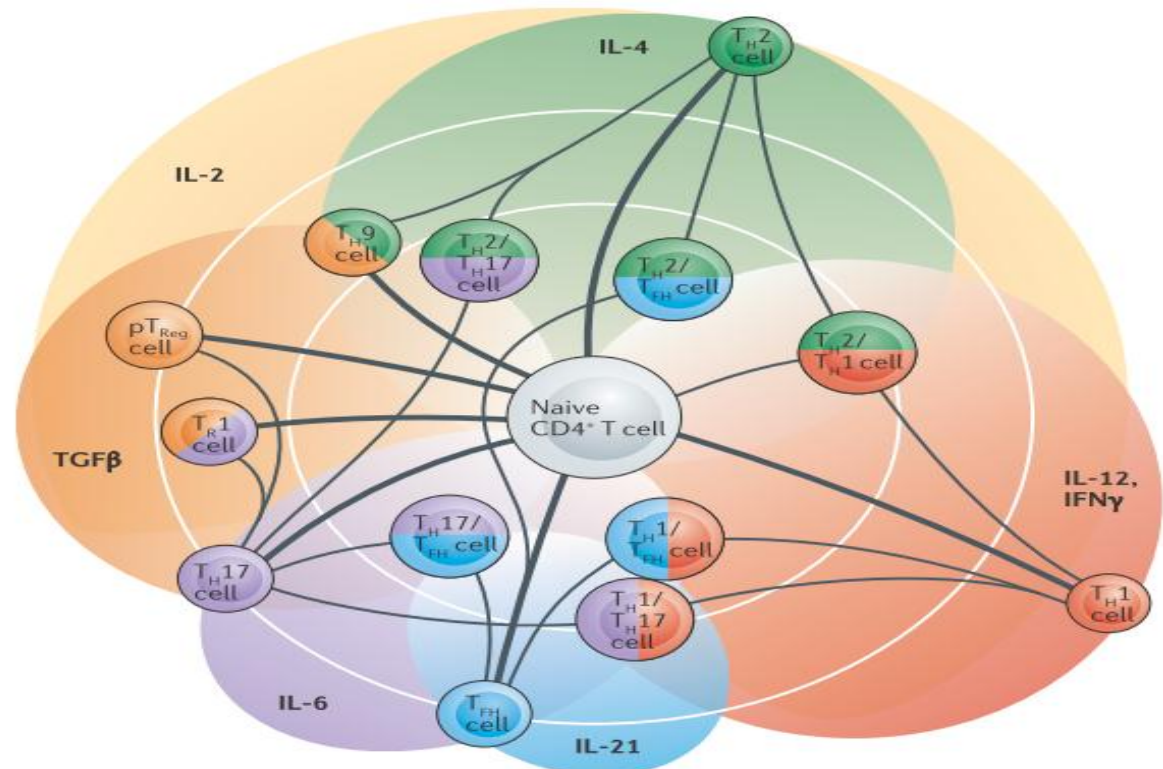
Jmjd3 interactúa con Tbet

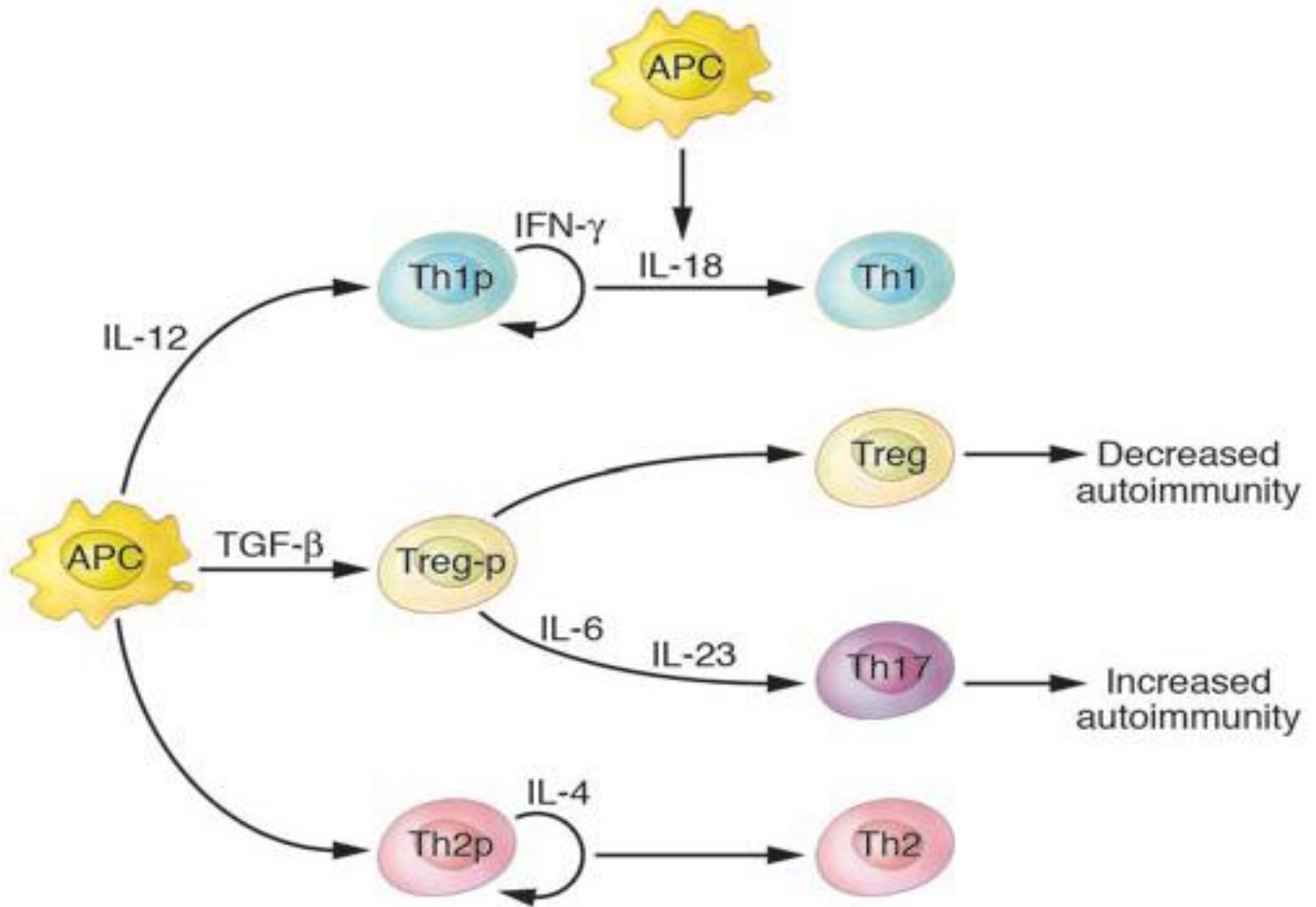
Current Opinion in Immunology 2015,  
34:130–136

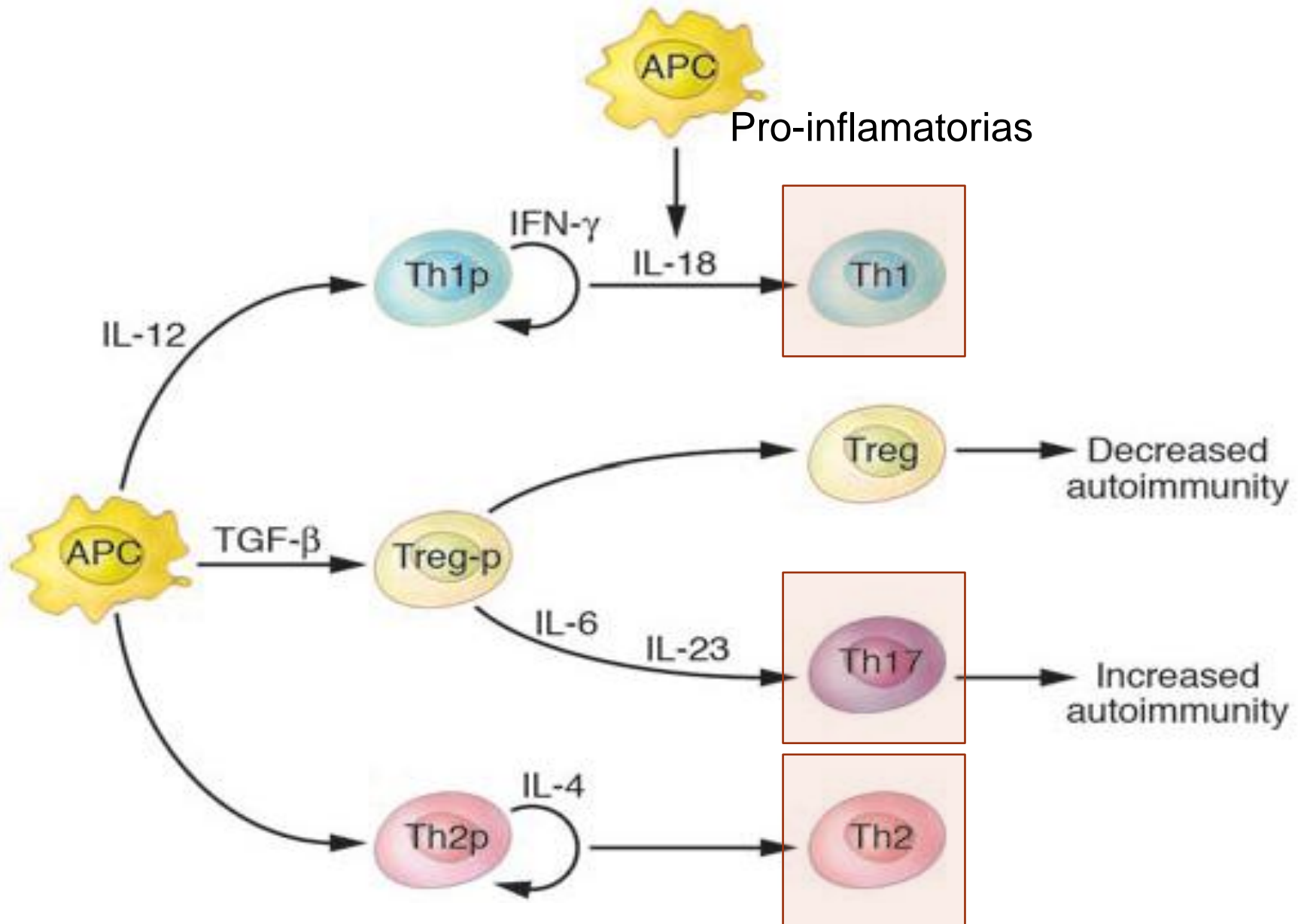
# Estos fenotipos efectores son irreversibles

REVIEWS

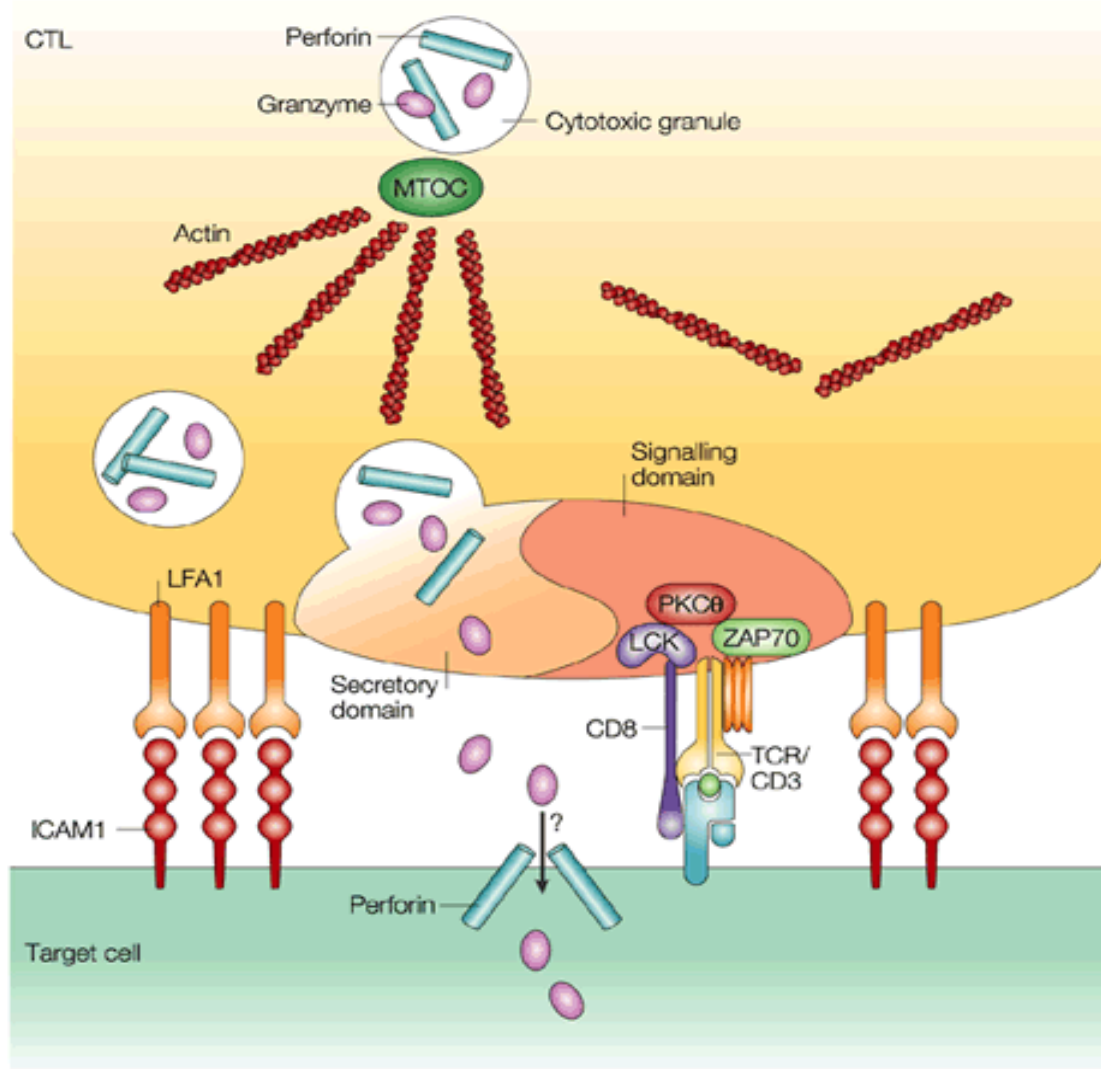
Marcas e  
Jmjd3 qu  
Jmjd3 pr  
Jmjd3 es  
células la  
repolariza  
Jmjd3 int  
Current C  
34:130–



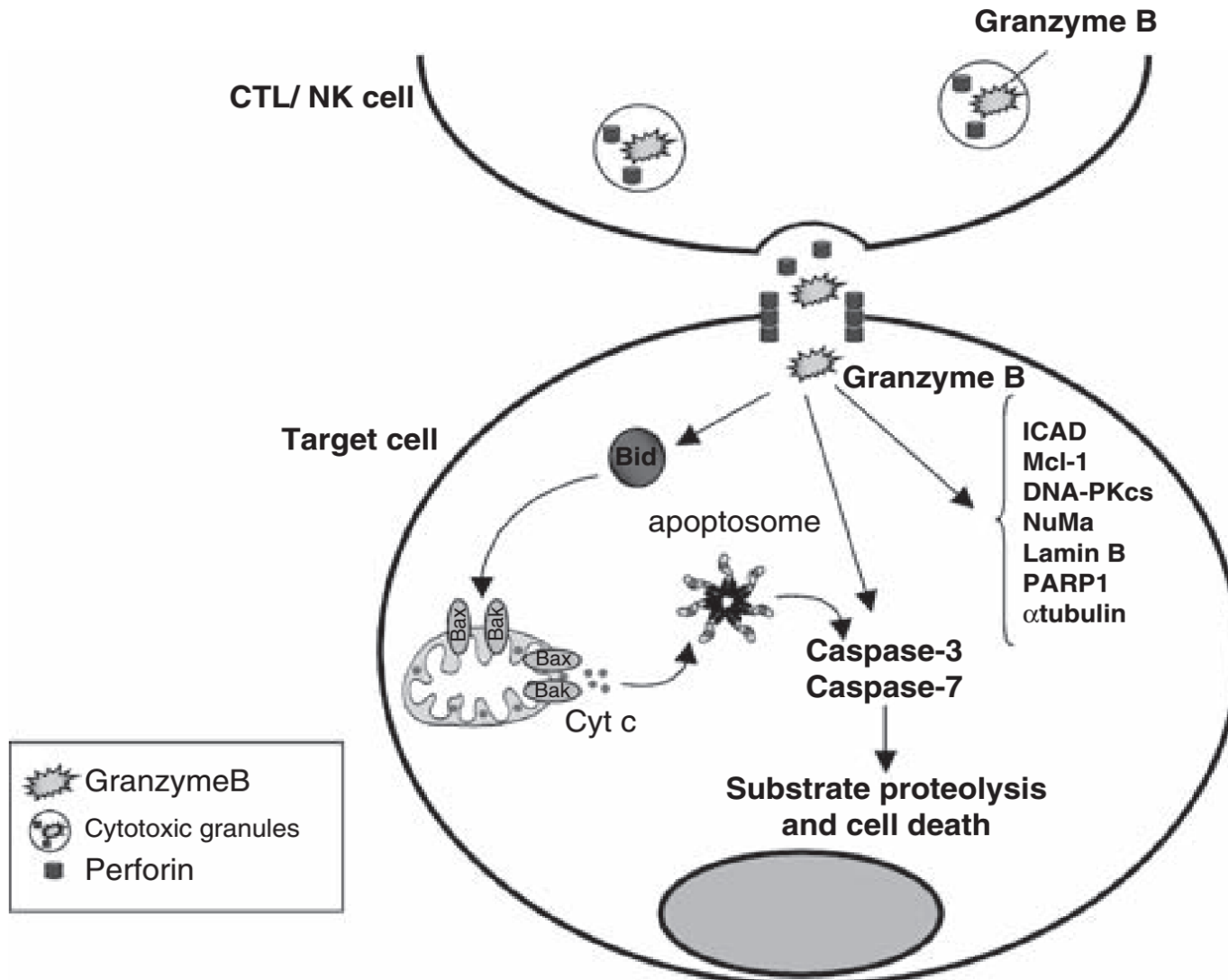




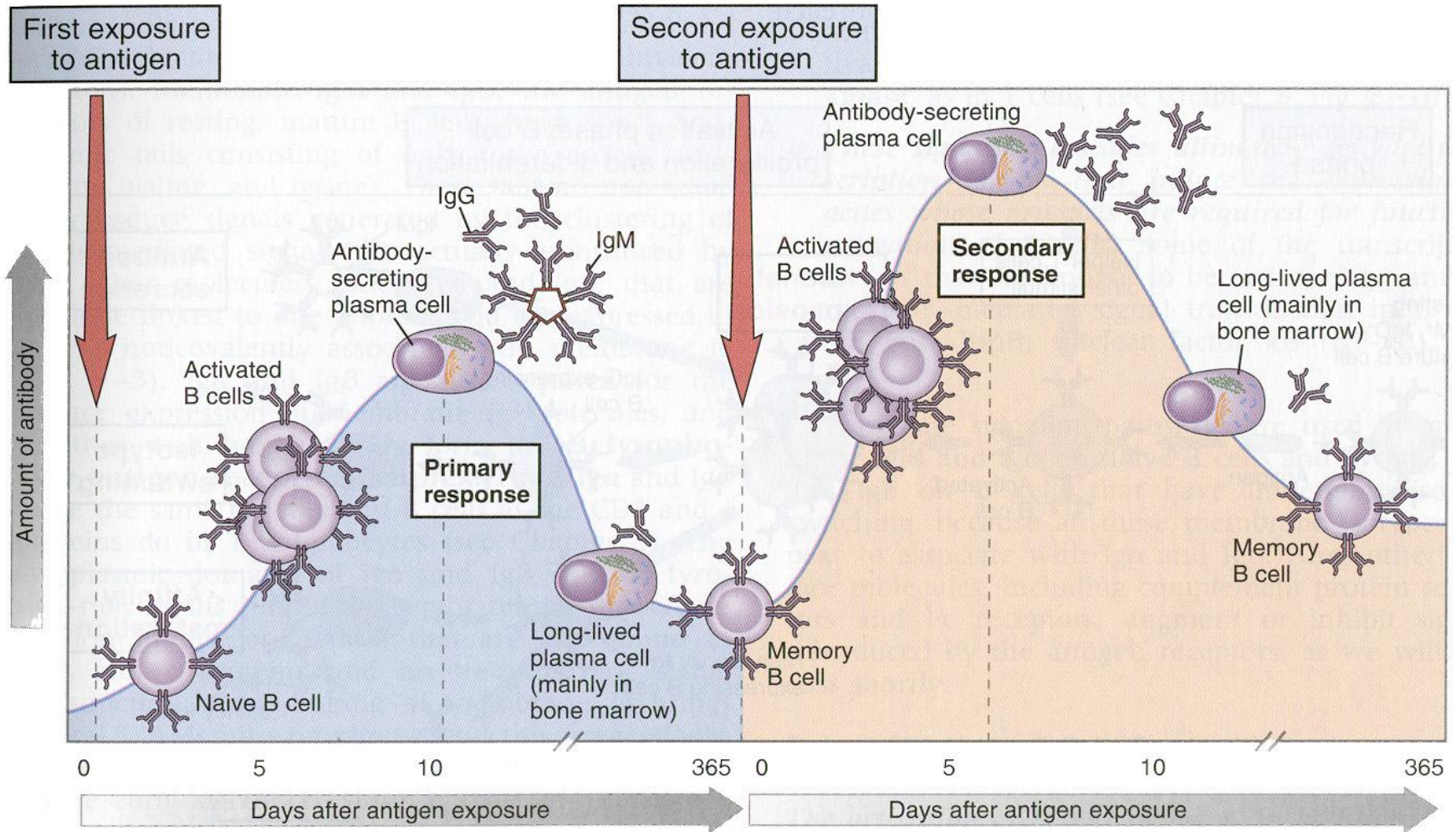
# Función efectora: Citotoxicidad



# Función efectora: Citotoxicidad



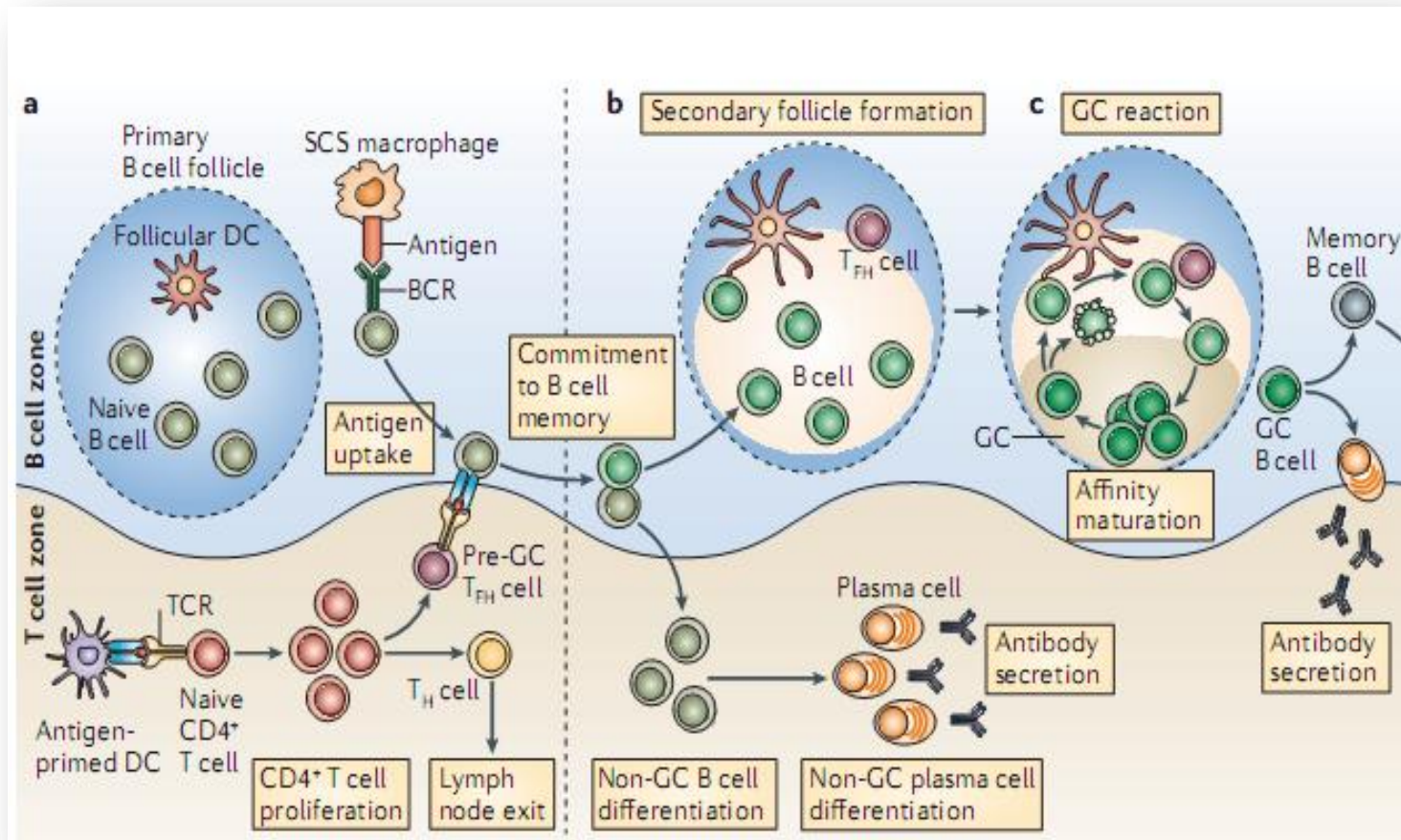
# Respuesta inmune humoral





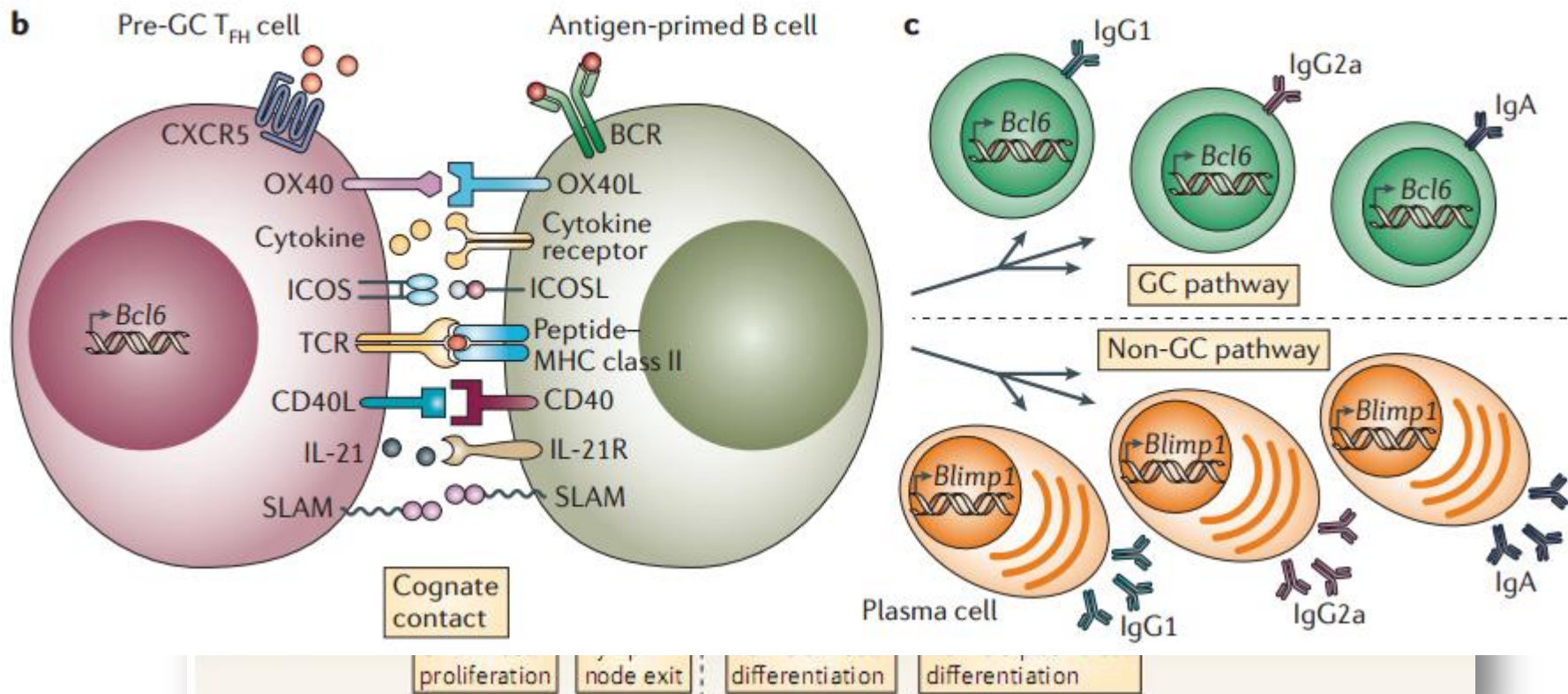
# Maduración de Th foliculares y Cooperación con linfocitos B

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



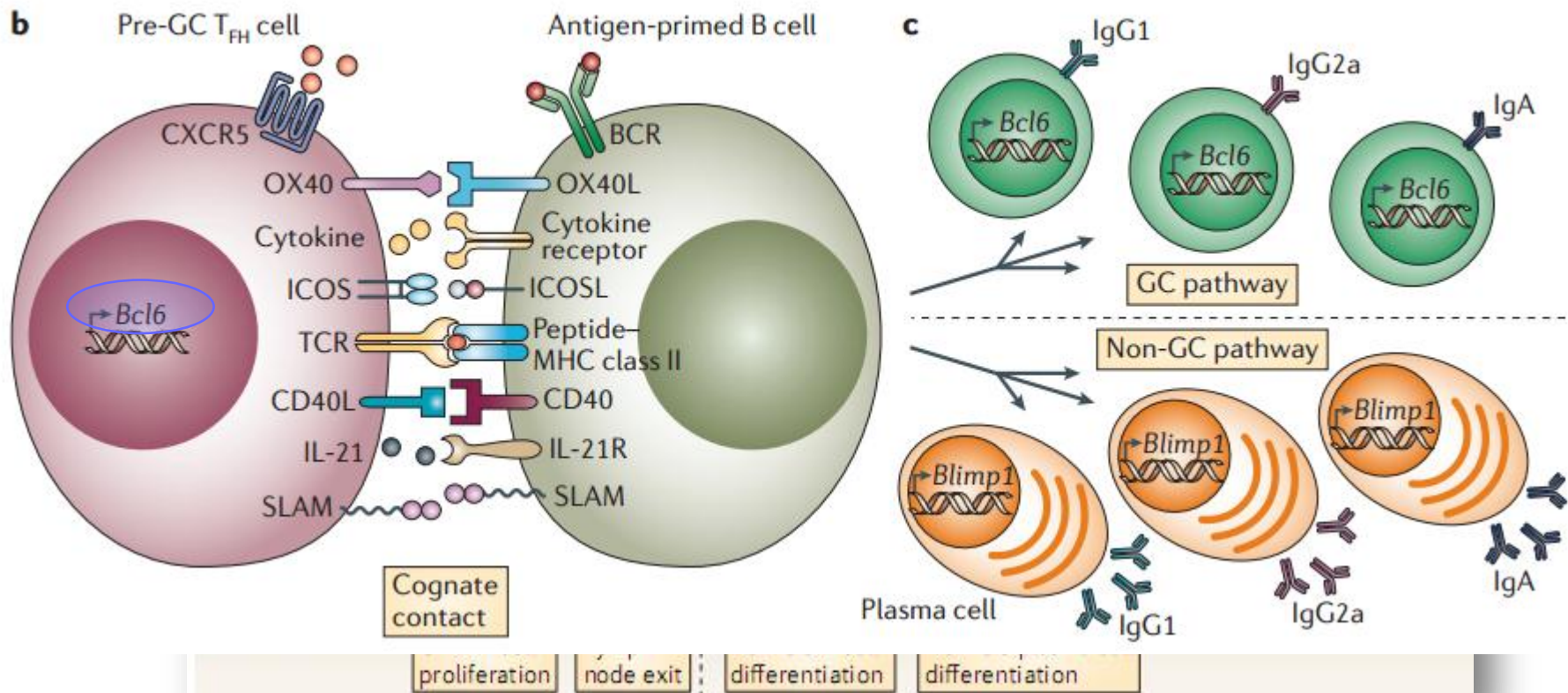
# Maduración de Th foliculares y Cooperación con linfocitos B

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



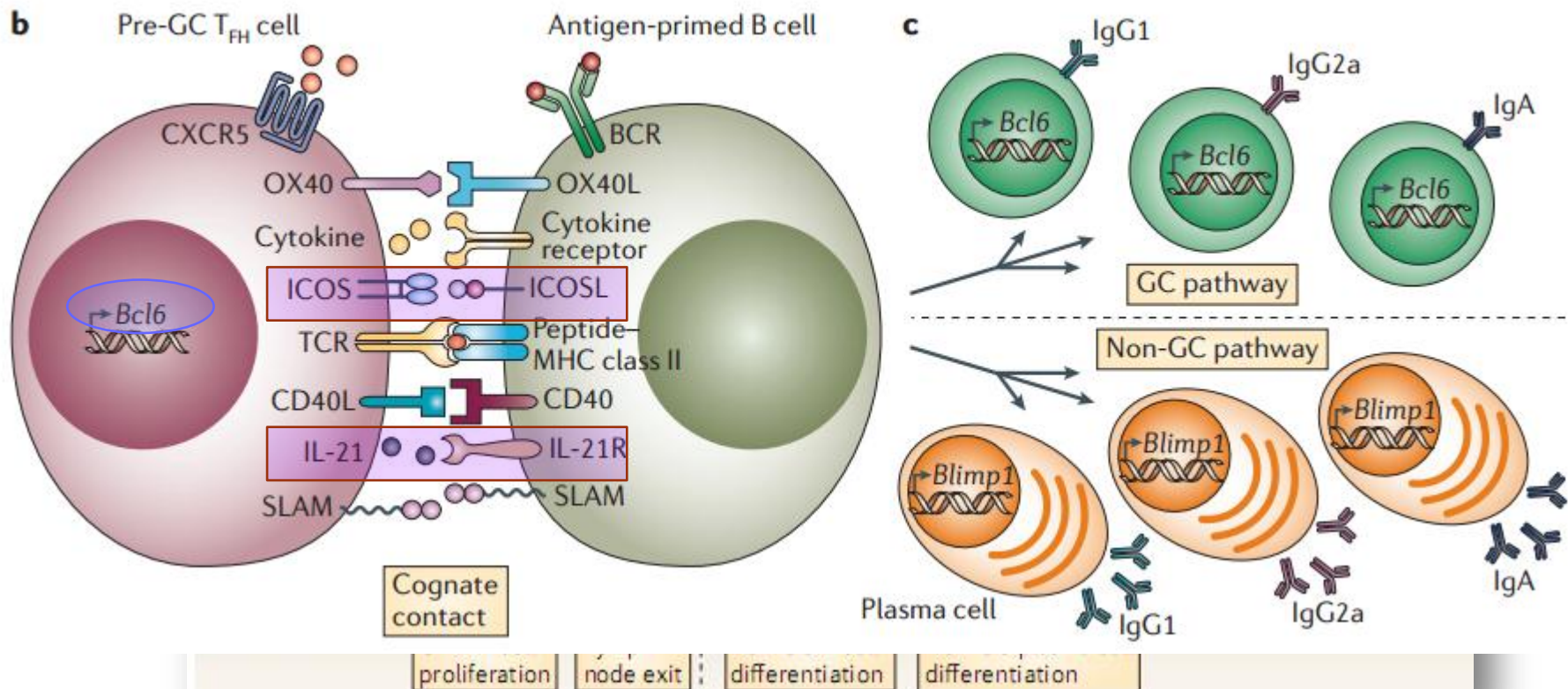
# Maduración de Th foliculares y Cooperación con linfocitos B

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

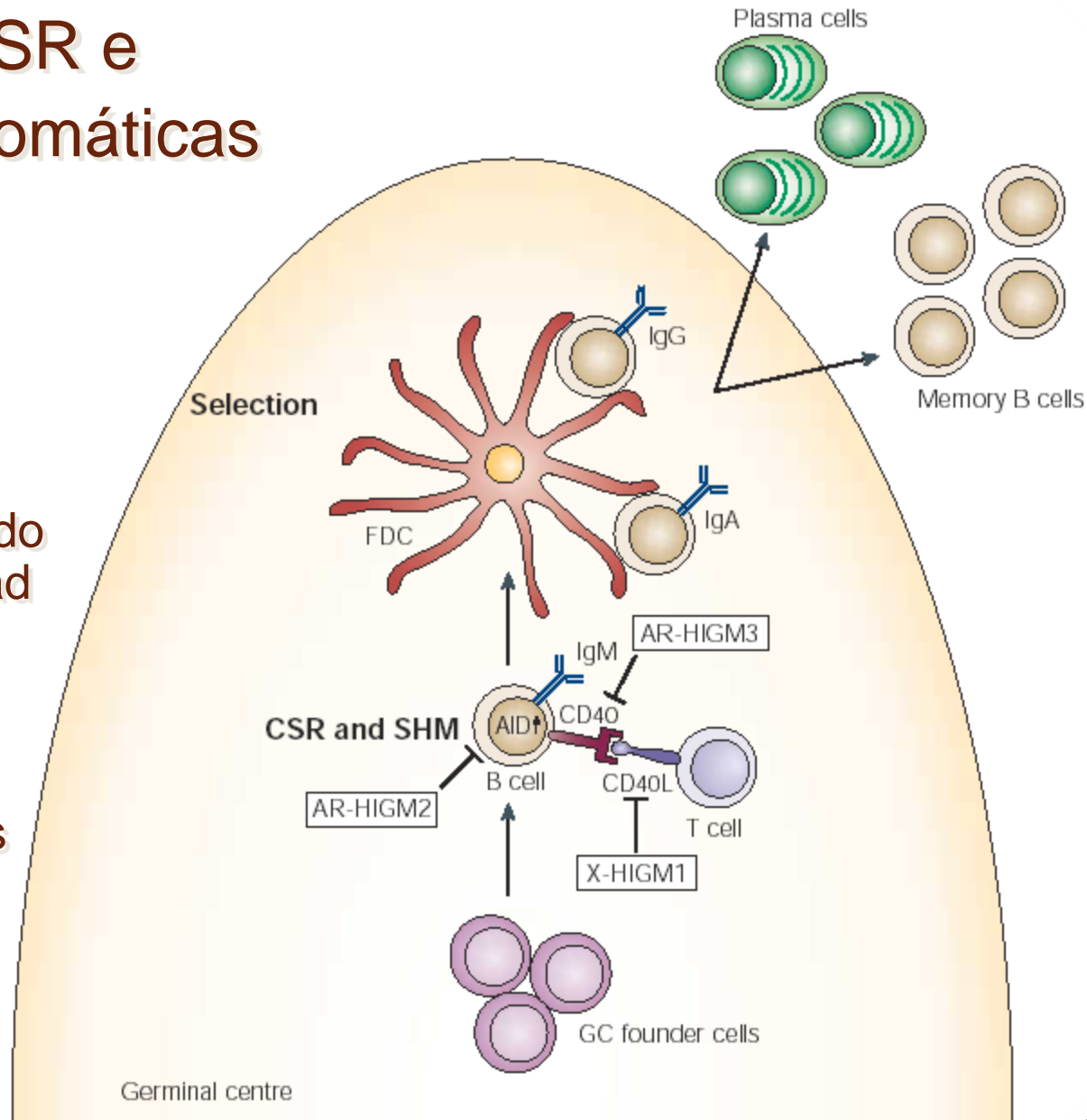
A través de la cooperación con las Th foliculares (se caracterizan por expresar Bcl-6, IL-21 e ICOS y **CXCR5+** y pierden CCR7)



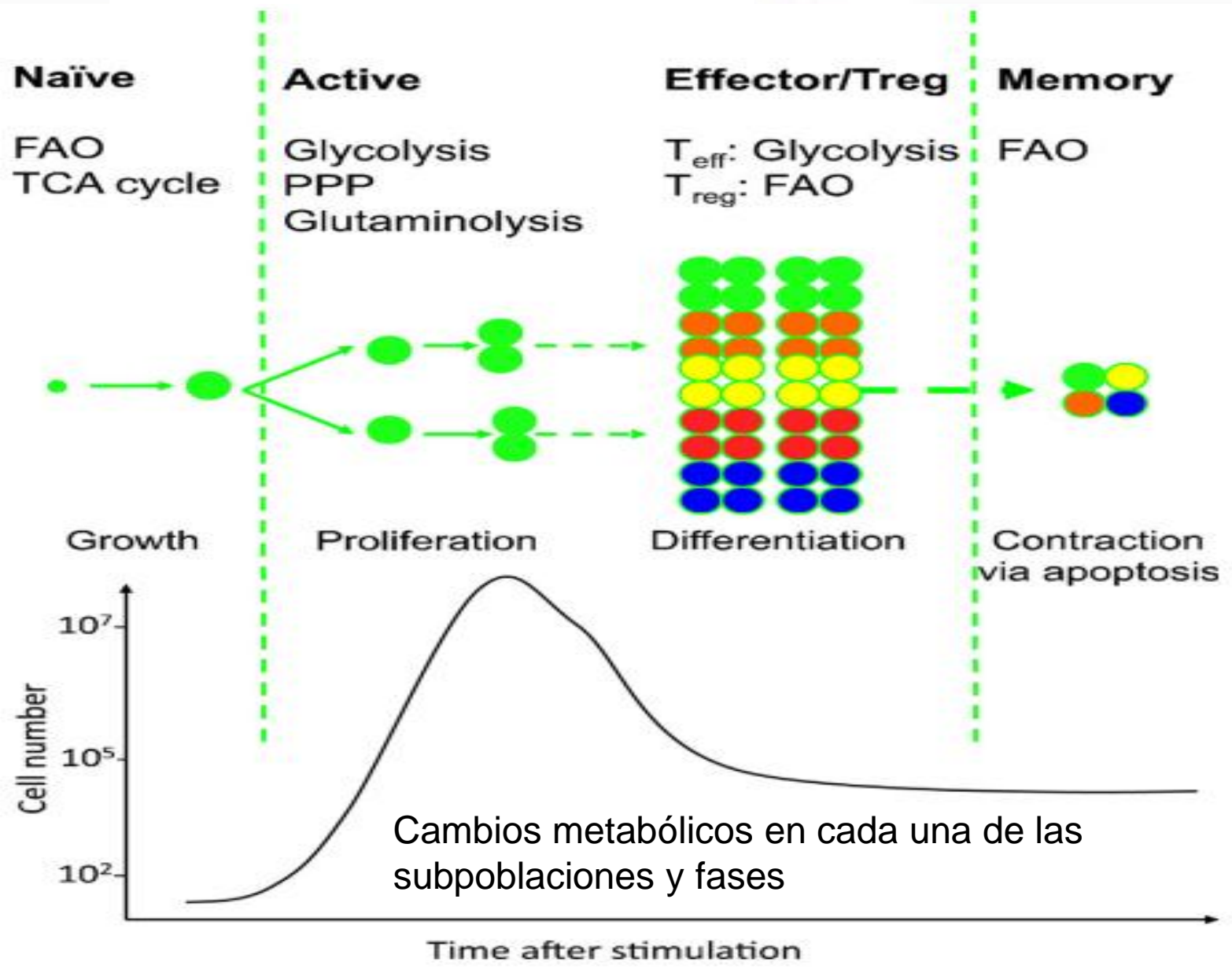
# Ontogenia: CSR e hipermutaciones somáticas

IgM: IgG, IgA o IgE

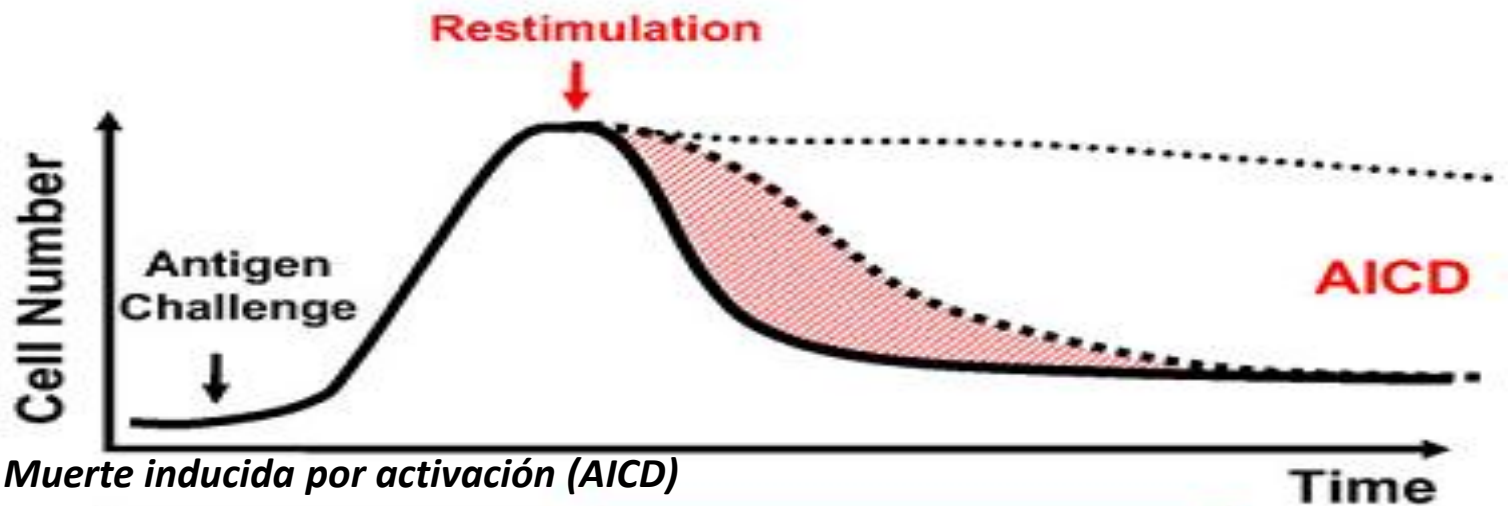
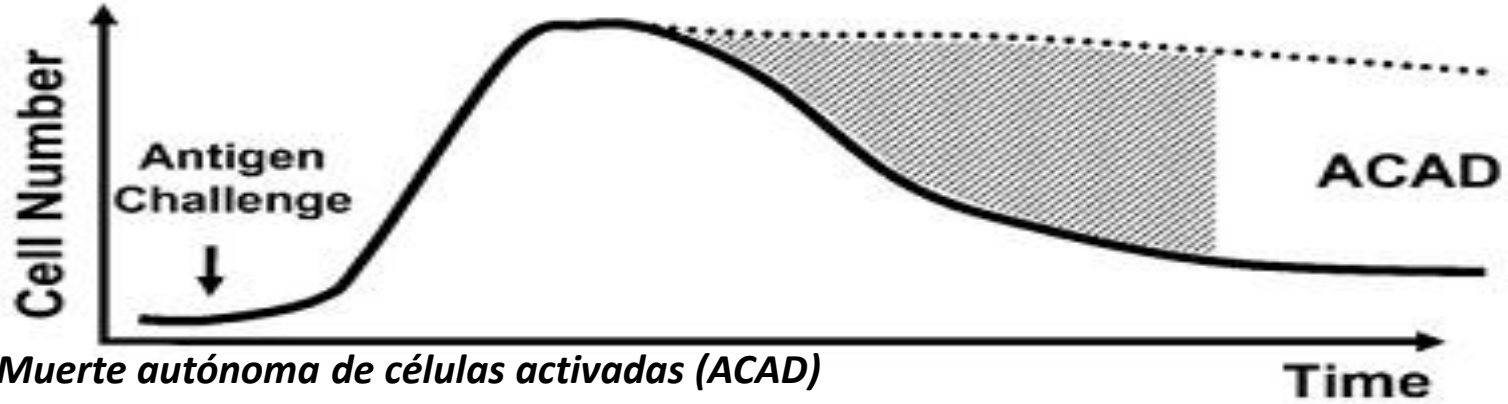
- ▶ Cambio de isotipo (CSR)
  - Cambio de la región constante conservando la misma especificidad antigénica
- ▶ Hipermutaciones somáticas:
  - Introduce mutaciones en la región variable, seguido de selección positiva o negativa
- ▶ Eventos que son ocurren en los



# Fase de contracción



# Fase de contracción



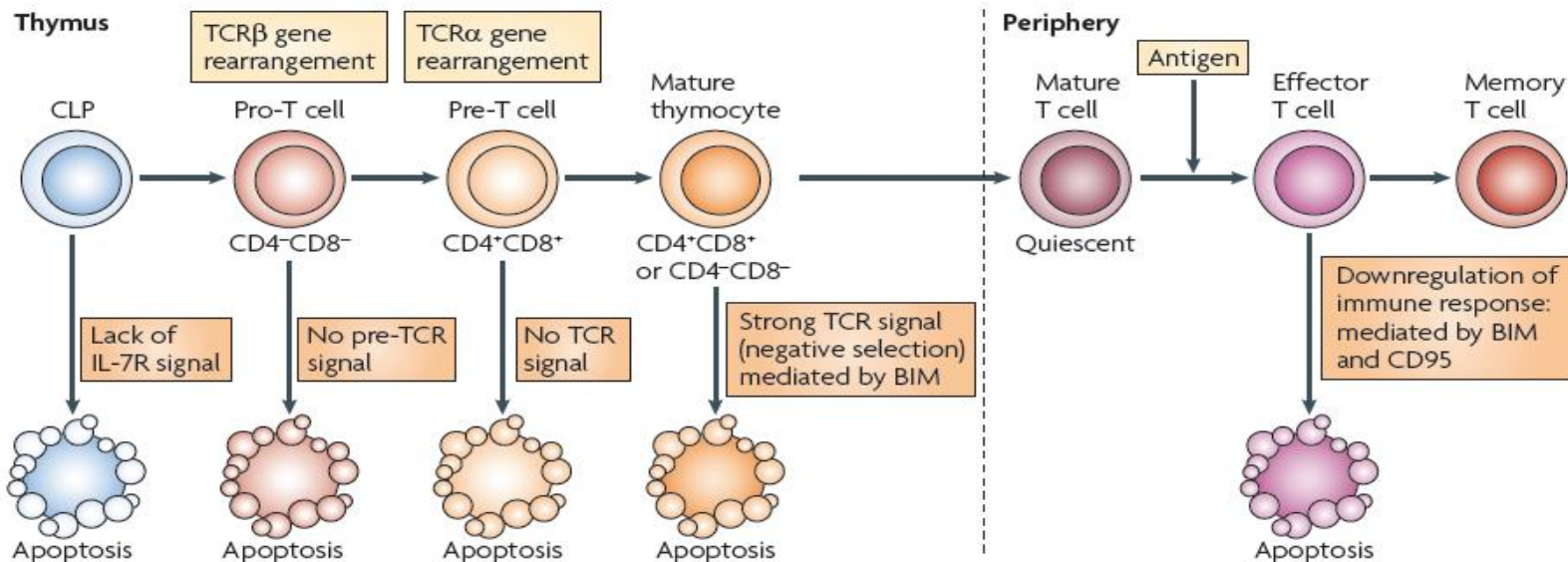
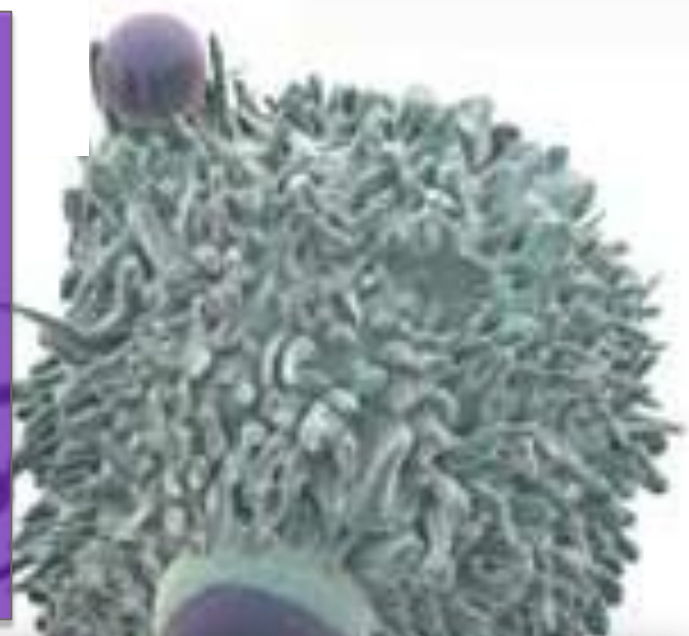
Expansion Phase	Contraction Phase
Resistant	Sensitive

Apoptosis Phenotype

# Fase de contracción

Requerimiento de los fenómenos de apoptosis para mantener la homeostasis linfóide 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



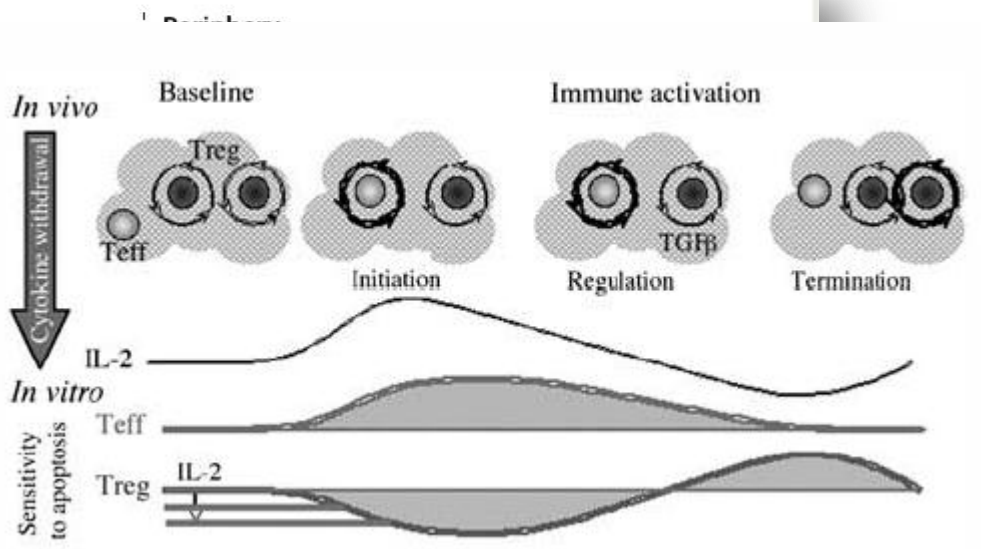
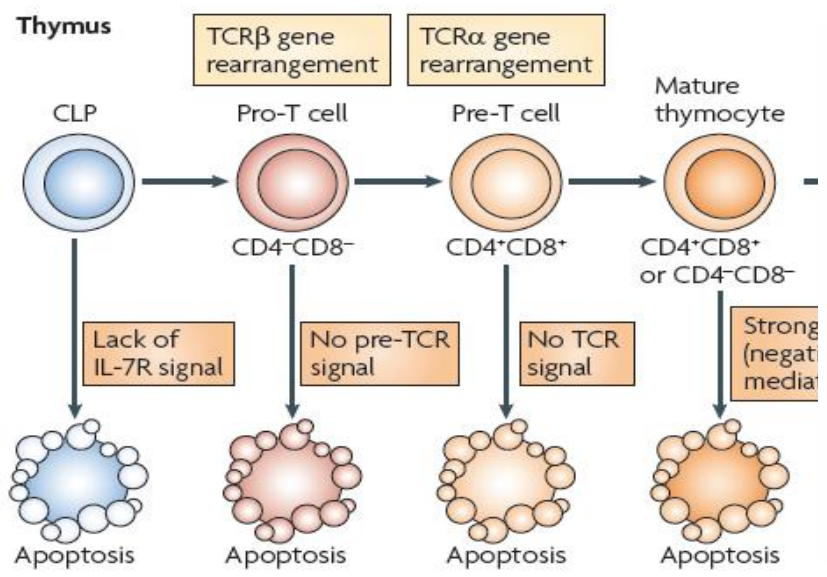


# Fase de contracción

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  
 Celulas T reguladoras al expresar CD25 secuestran IL-2 e induce muerte de efectoras

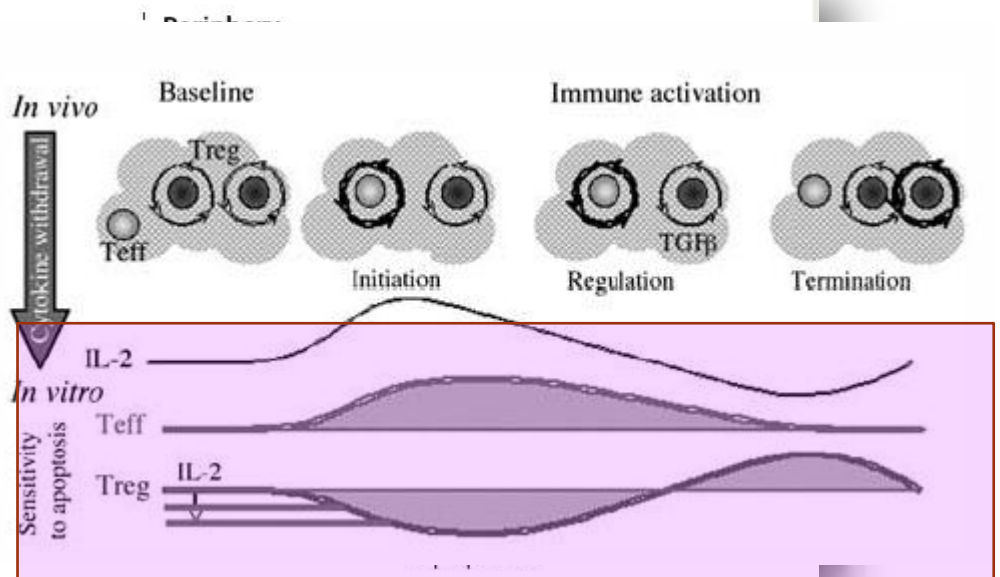
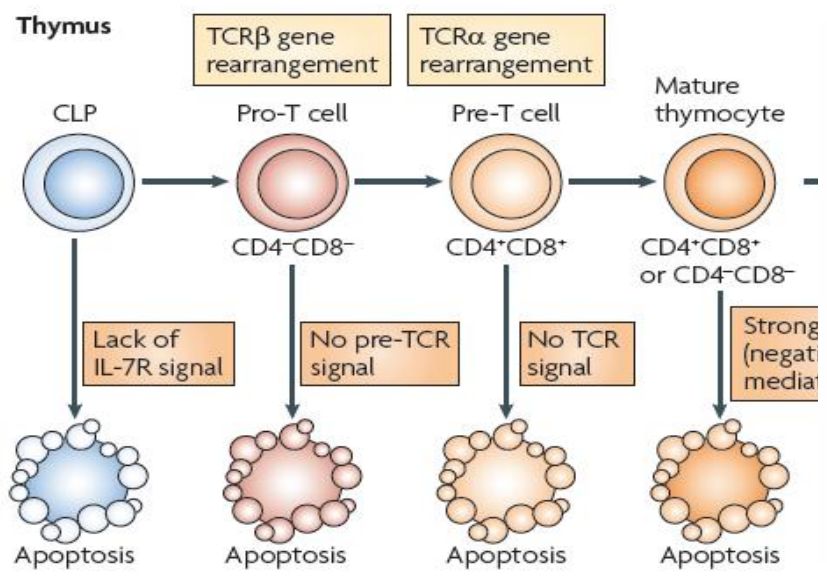


# Fase de contracción

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

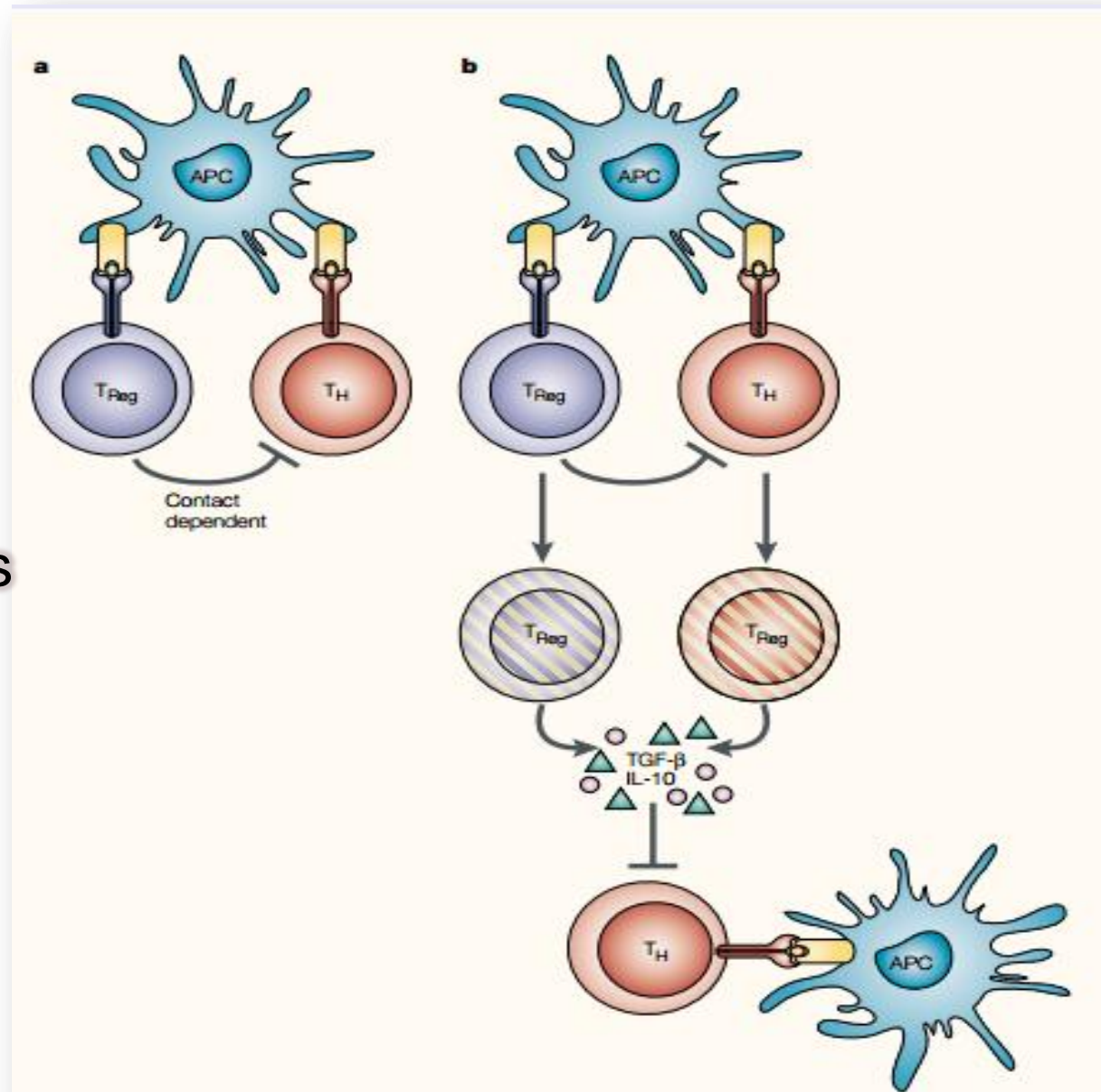
Modulación del repertorio de linfocitos circulantes:  
 Linfocitos que no re-arreglan apropiadamente su receptor  
 Proceso de selección negativa de linfocitos autorreactivos  
 Mecanismo de tolerancia periférica  
 Eliminación del exceso de linfocitos durante la respuesta inmune periférica  
 Daño del 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  
 Celulas T reguladoras al expresar CD25 secuetran IL-2 e induce muerte de efectoras



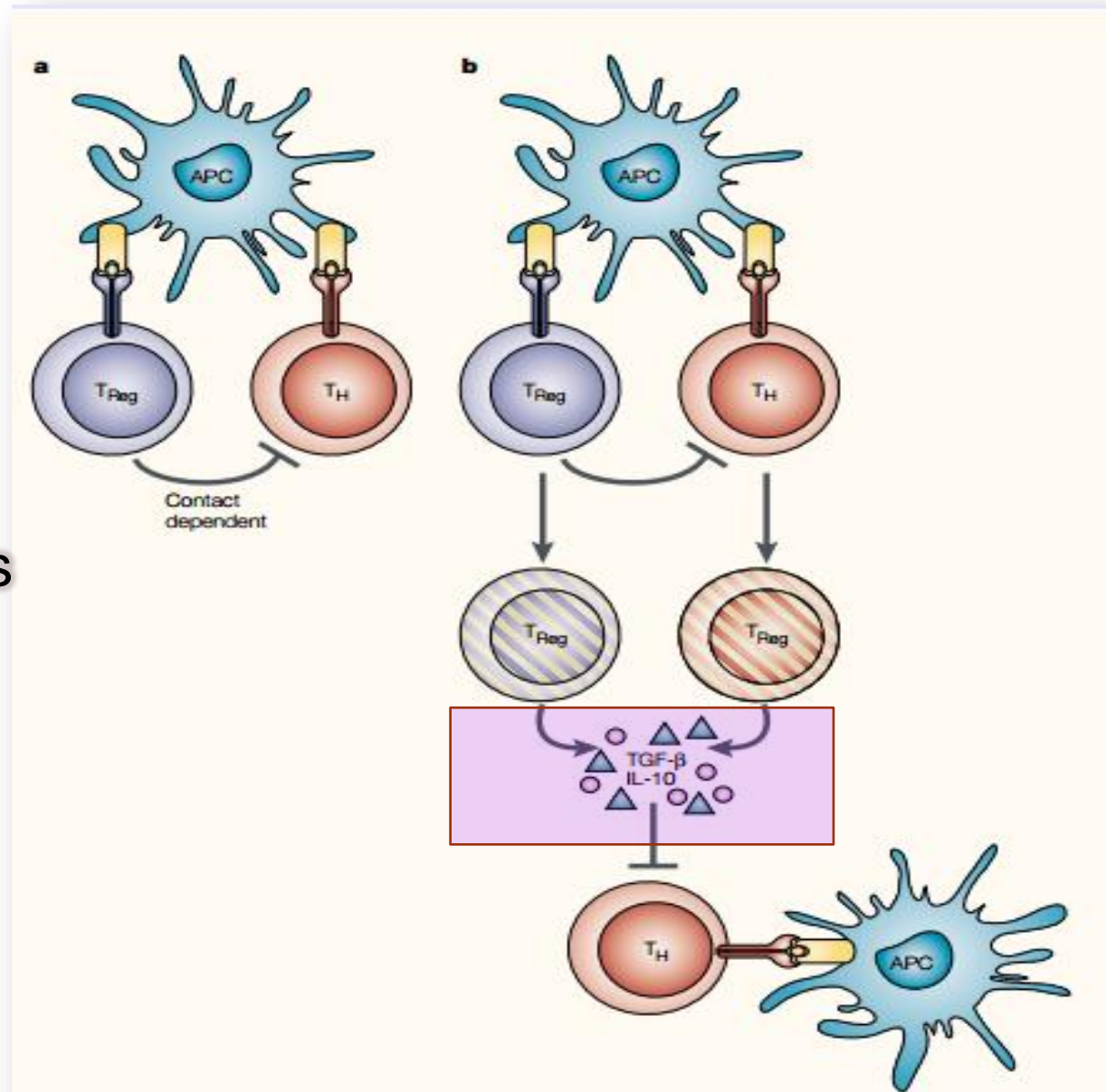
# ¿Inmune? Regulación de la respuesta inmune

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

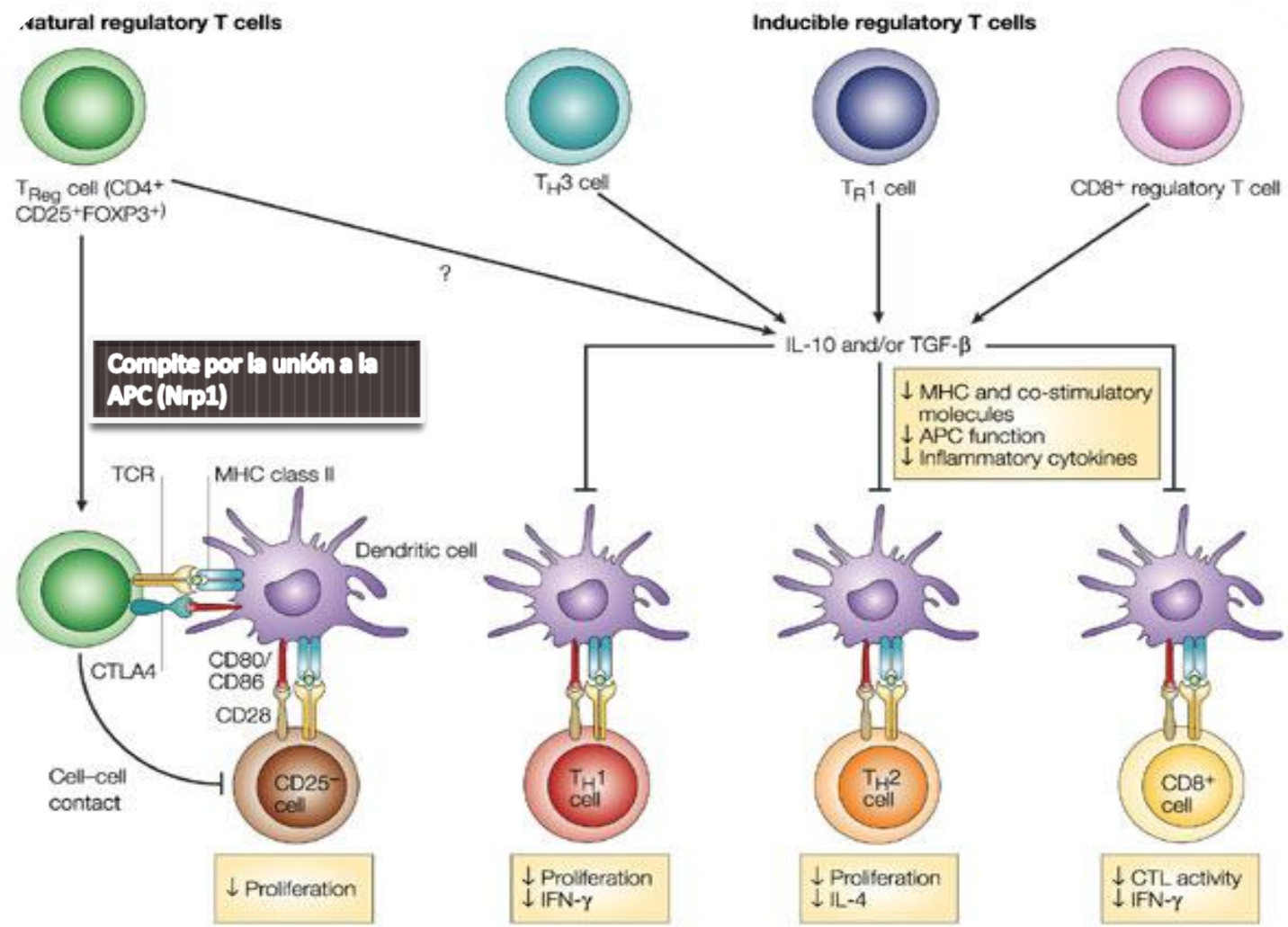


# inmune? Regulación de la respuesta inmune

Inhiben la expresión de moléculas coestimuladas 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

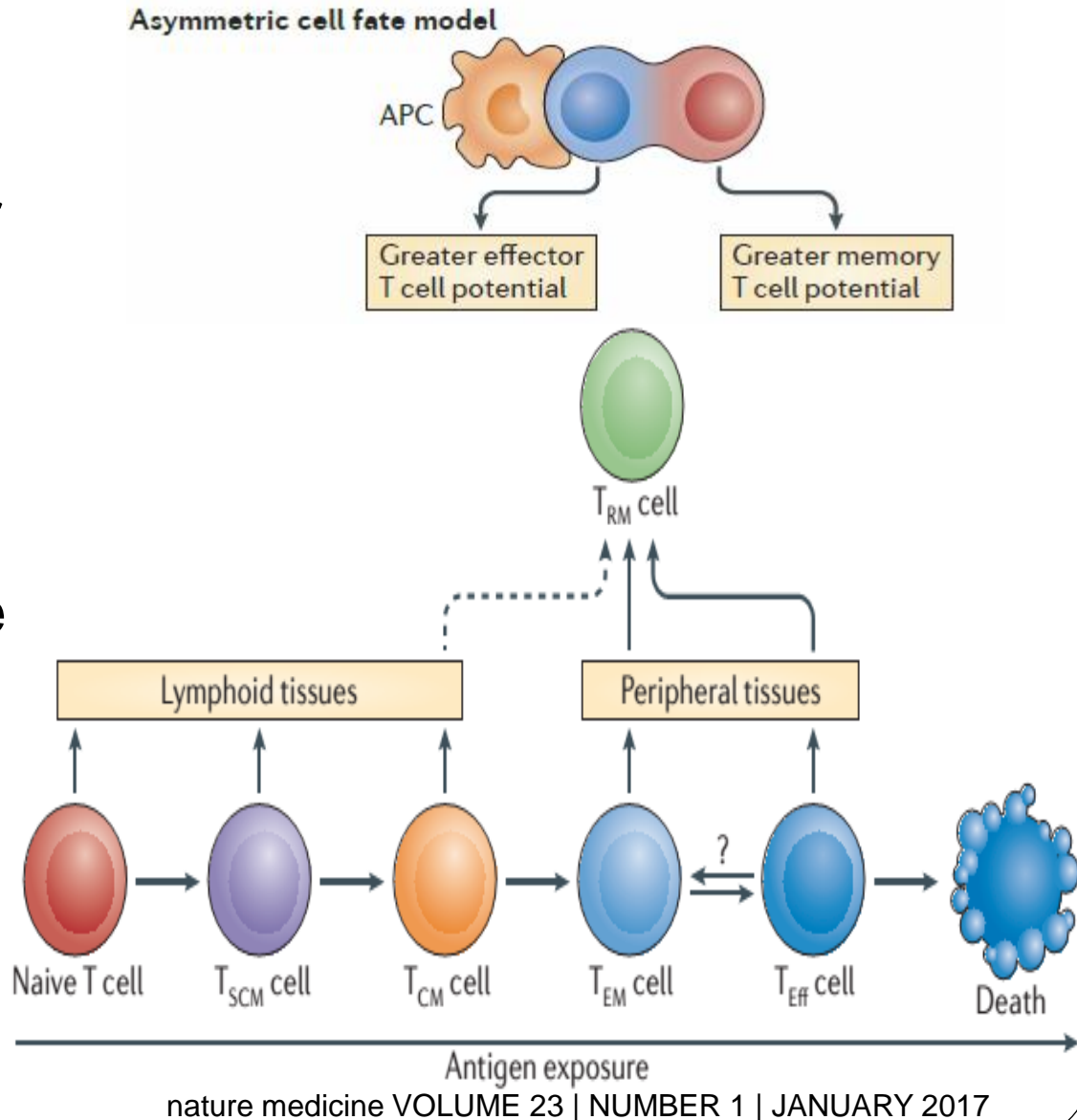
CTLA-4 aumenta niveles deIDO

**Produccion deIDO disminuye Triptofano**

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

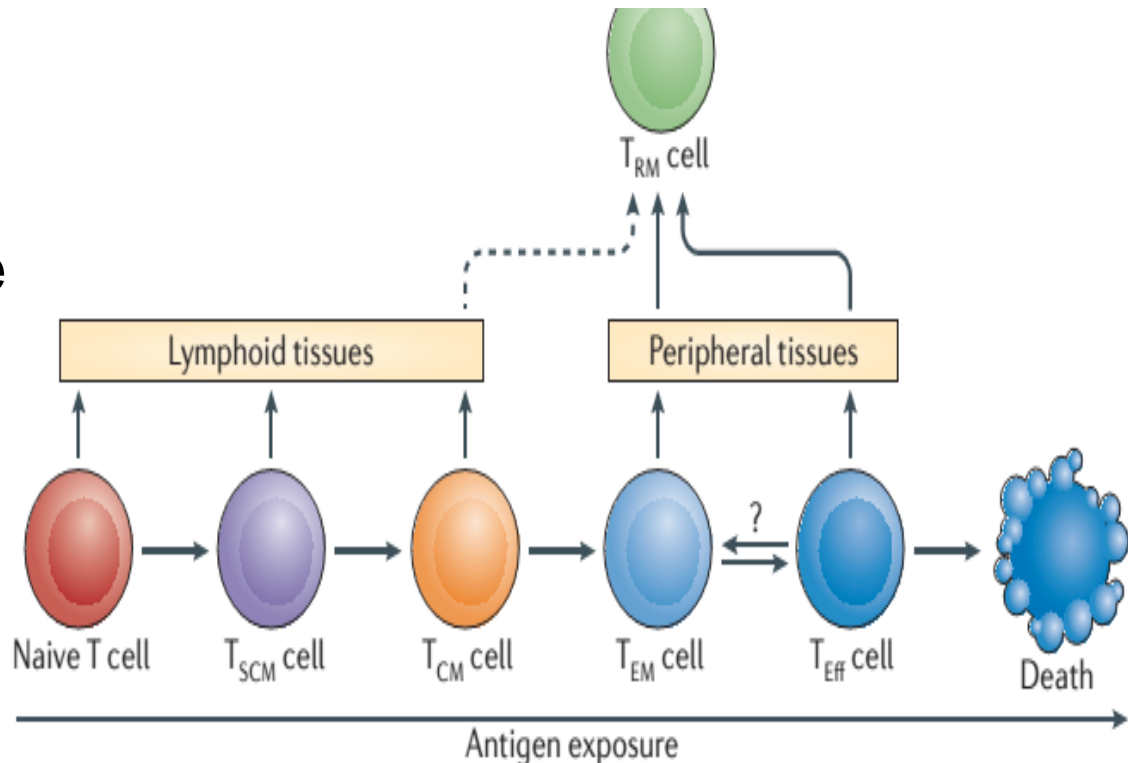


# Desarrollo de las células T de memoria

Asymmetric cell fate model

**T<sub>SCM</sub> cell anatomical niches.** Stem cell niches are instrumental in the regulation of stem-cell behavior and tissue homeostasis, guiding HSCs to either self-renew or differentiate<sup>153</sup>. Accumulating evidence underscores the crucial role of the bone marrow in sustaining the persistence of memory T cells<sup>154–157</sup>. Whether the bone marrow similarly serves as a T<sub>SCM</sub> cell niche is a fundamental question. Alternatively, akin to naive T cells<sup>158</sup>, T<sub>SCM</sub> cells might rely on homeostatic cues provided by fibroblastic reticular cell niches within lymph nodes. Finally, the characterization of contact-dependent cross-talk, cytokine networks and metabolite constituents regulating T<sub>SCM</sub> cells in their niches remains to be addressed.

- (CD45RO) más 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

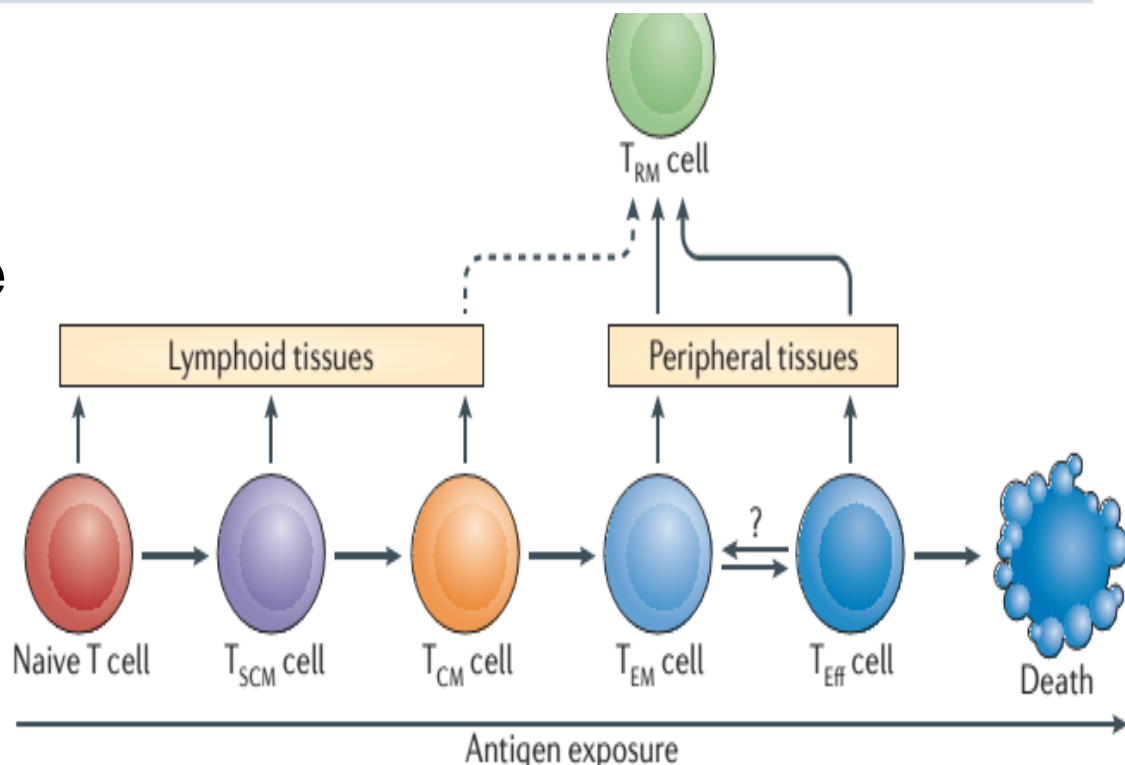


# Desarrollo de las células T de memoria

Asymmetric cell fate model

**T<sub>SCM</sub> cell anatomical niches.** Stem cell niches are instrumental in the regulation of stem-cell behavior and tissue homeostasis, guiding HSCs to either self-renew or differentiate<sup>153</sup>. Accumulating evidence underscores the crucial role of the bone marrow in sustaining the persistence of memory T cells<sup>154–157</sup>. Whether the bone marrow similarly serves as a T<sub>SCM</sub> cell niche is a fundamental question. Alternatively, akin to naive T cells<sup>158</sup>, T<sub>SCM</sub> cells might rely on homeostatic cues provided by fibroblastic reticular cell niches within lymph nodes. Finally, the characterization of contact-dependent cross-talk, cytokine networks and metabolite constituents regulating T<sub>SCM</sub> cells in their niches remains to be addressed.

- (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





# Desarrollo de las células T de memoria

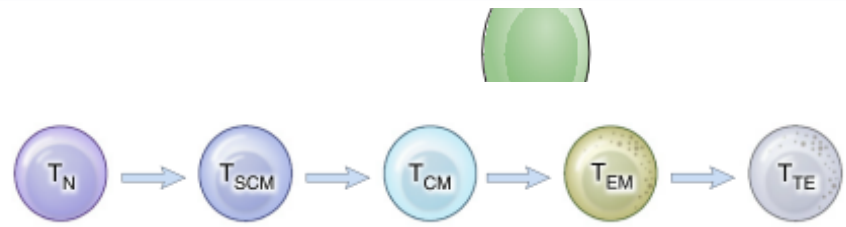
Asymmetric cell fate model



**T<sub>SCM</sub> cell anatomical niches.** Stem cell niches are instrumental in the regulation of stem-cell behavior and tissue homeostasis, guiding HSCs to either self-renew or differentiate<sup>153</sup>. Accumulating evidence underscores the crucial role of the bone marrow in sustaining the persistence of memory T cells<sup>154–157</sup>. Whether the bone marrow similarly serves as a T<sub>SCM</sub> cell niche is a fundamental question. Alternatively, akin to naive T cells<sup>158</sup>, T<sub>SCM</sub> cells might rely on homeostatic cues provided by fibroblastic reticular cell niches within lymph nodes. Finally, the characterization of contact-dependent cross-talk, cytokine networks and metabolite constituents regulating T<sub>SCM</sub> cells in their niches remains to be addressed.

(CD45RO) más 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



CD45RA	+	+	-	-	+
CD45RO	-	-	+	+	-
CCR7	+	+	+	-	-
CD62L	+	+	+	-	-
CD28	+	+	+	+/-	-
CD27	+	+	+	+/-	-
IL-7R $\alpha$	+	+	+	+/-	-
CXCR3	-	+	+	-	-
CD95	-	+	+	+	+
CD11a	-	+	+	+	+
IL-2R $\beta$	-	+	+	+	+
CD58	-	+	+	+	+
CD57	-	-	-	+/-	+

antigen exposure

# Generación de células de memoria

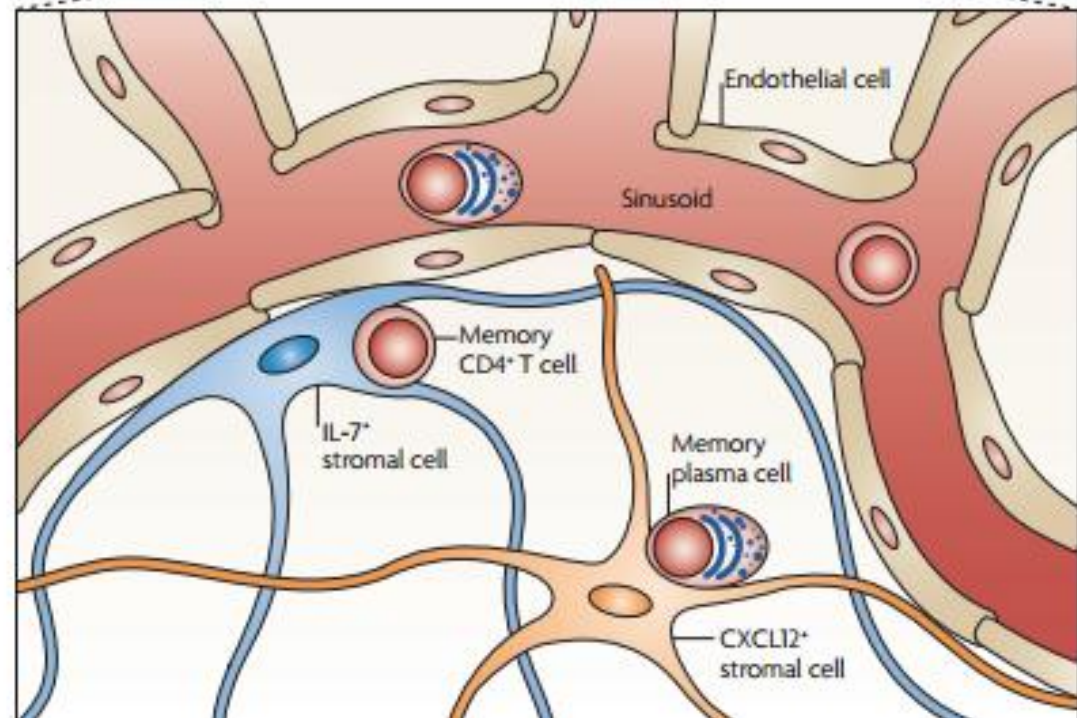
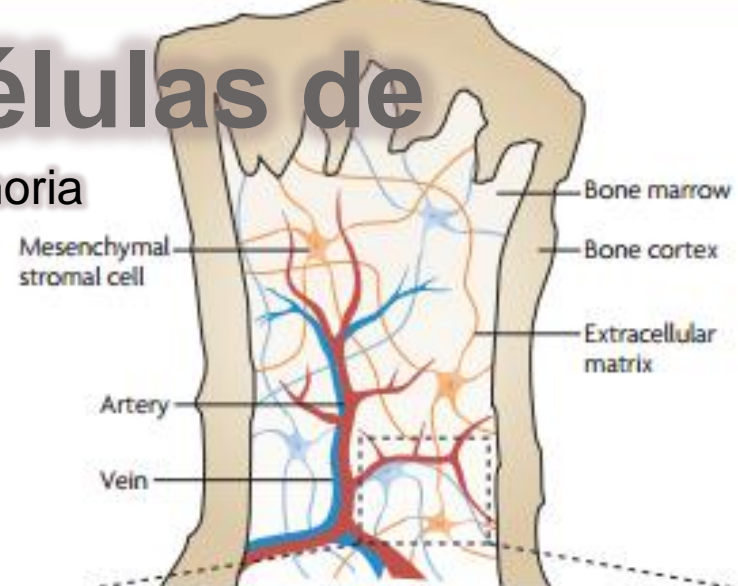
División celular asimétrica: Efectora/Memoria

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

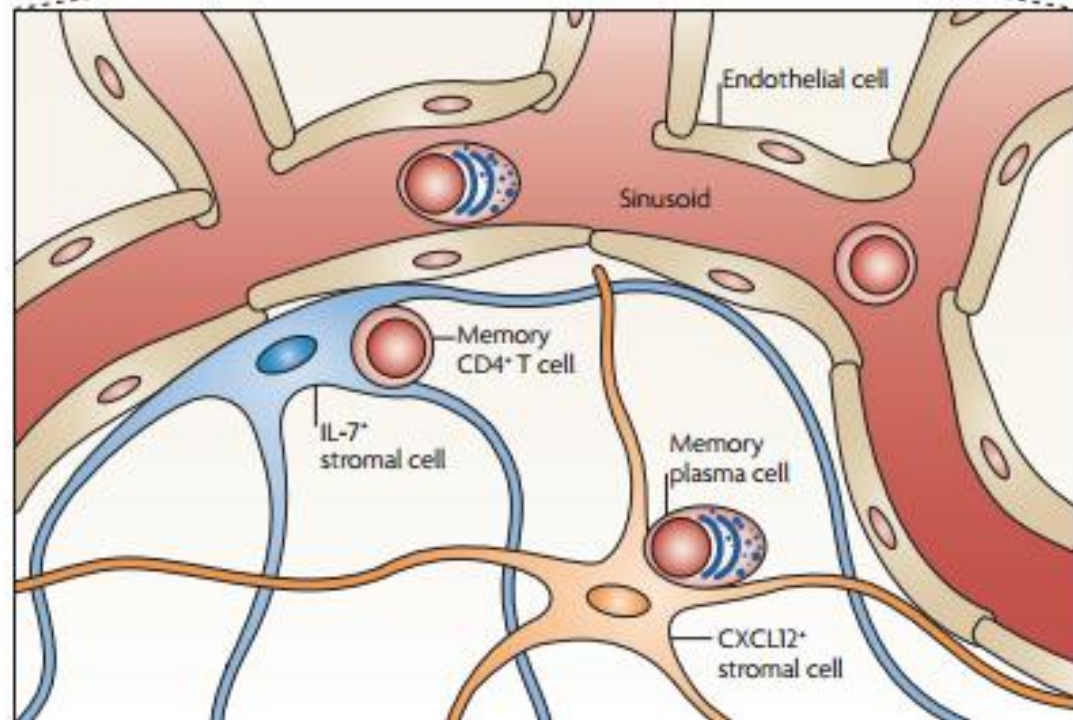
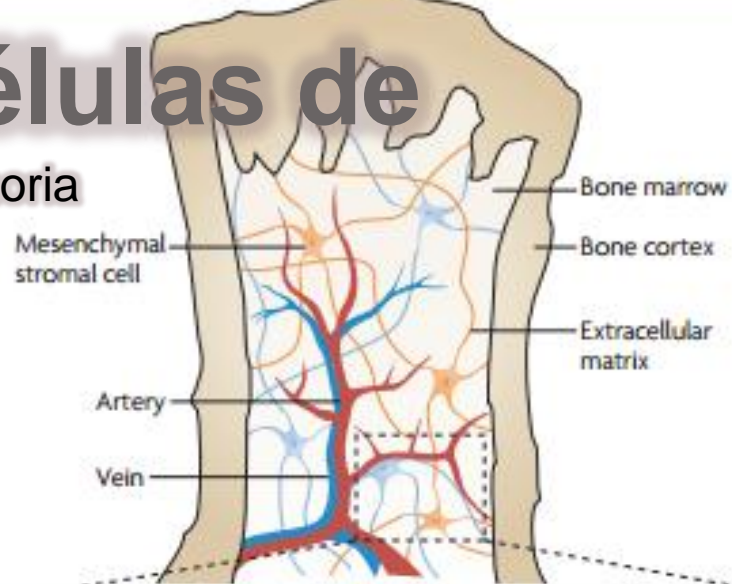
## Subpoblaciones

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

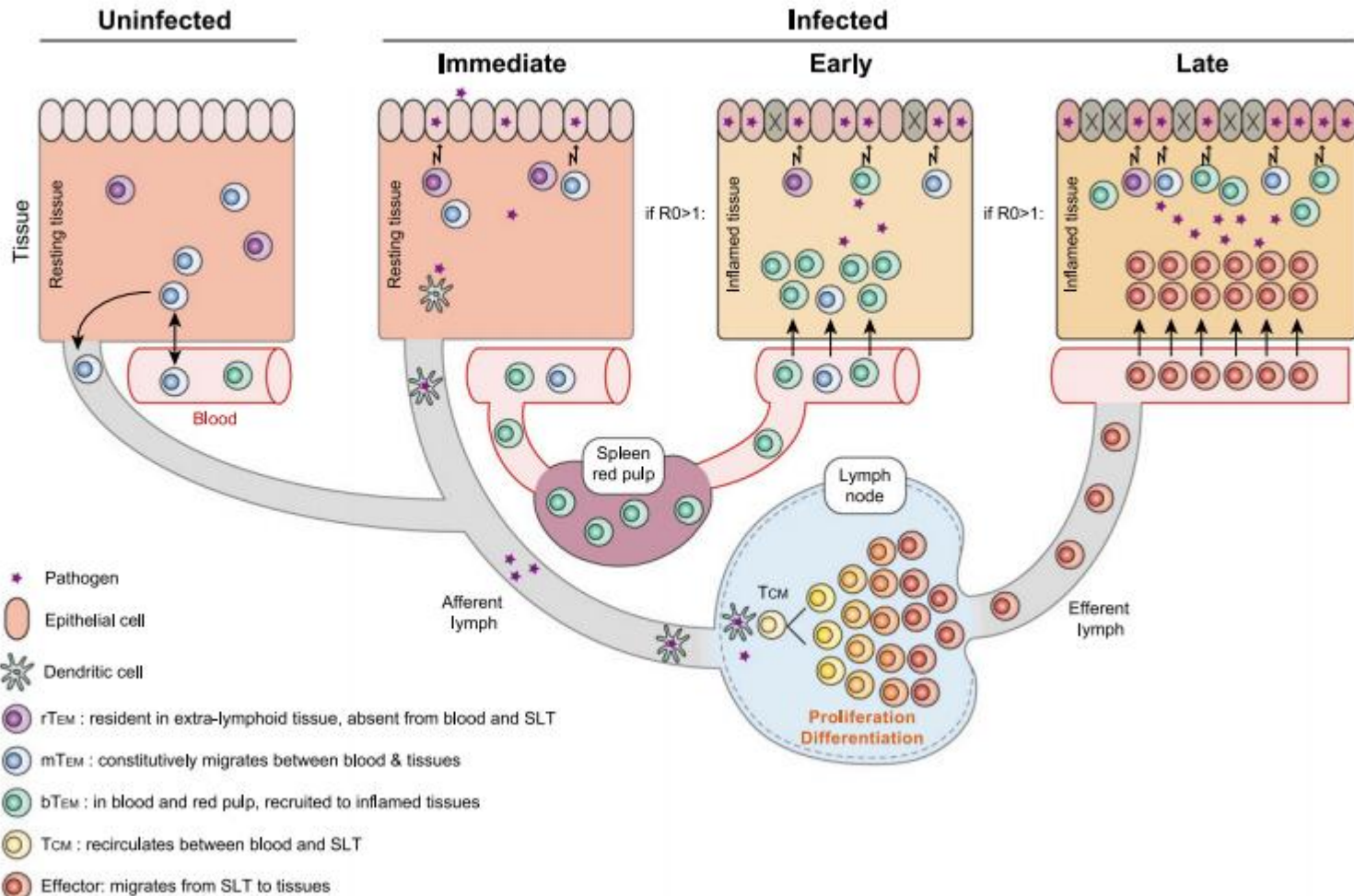
Cel de memoria al encontrar Ag, division celular asimetrica: una

generación de células de memoria



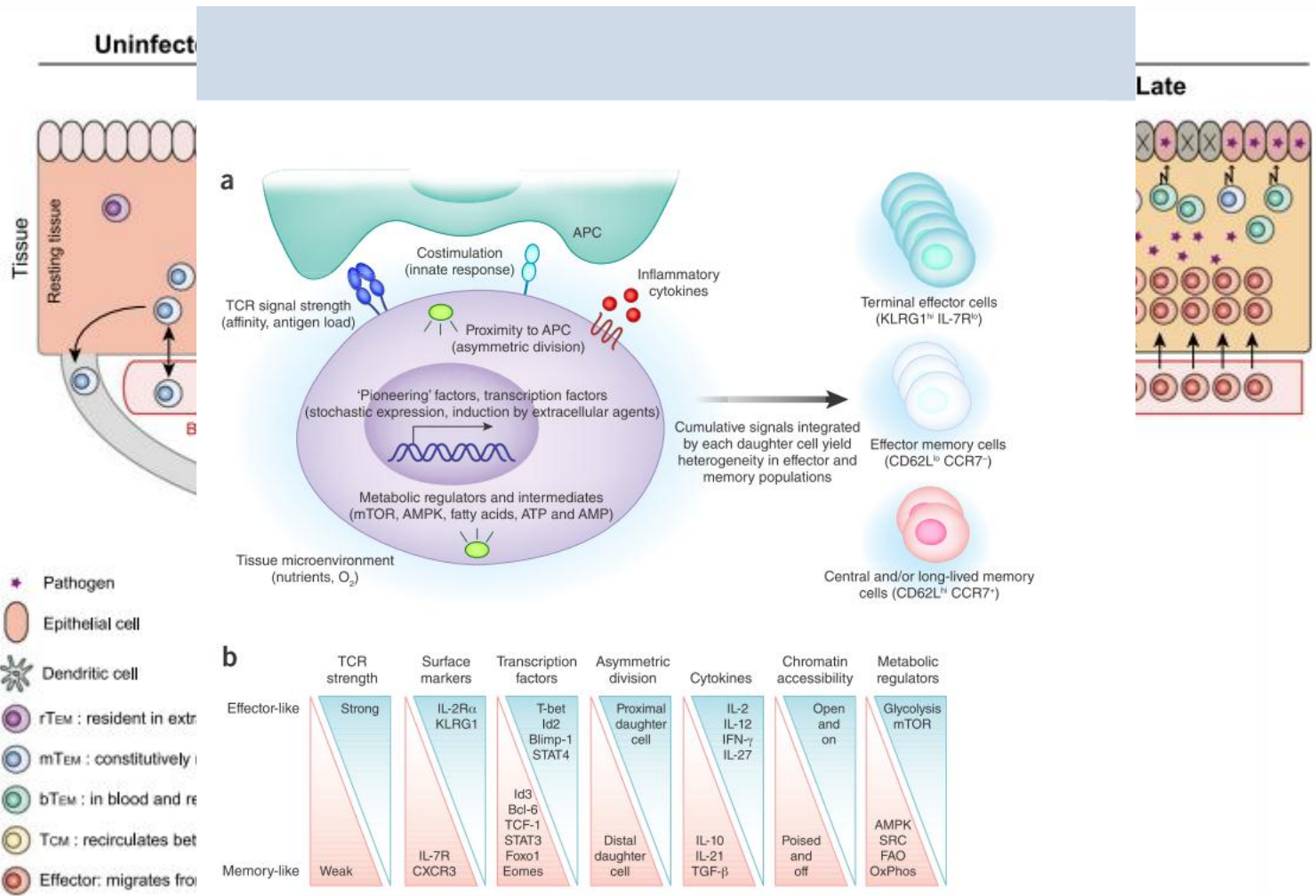
# Generación de células de memoria

## División celular asimétrica: Efectora/Memoria



# Generación de células de memoria

## División celular asimétrica: Efectora/Memoria



# Generación de células de memoria

División celular asimétrica: Efectora/Memoria

