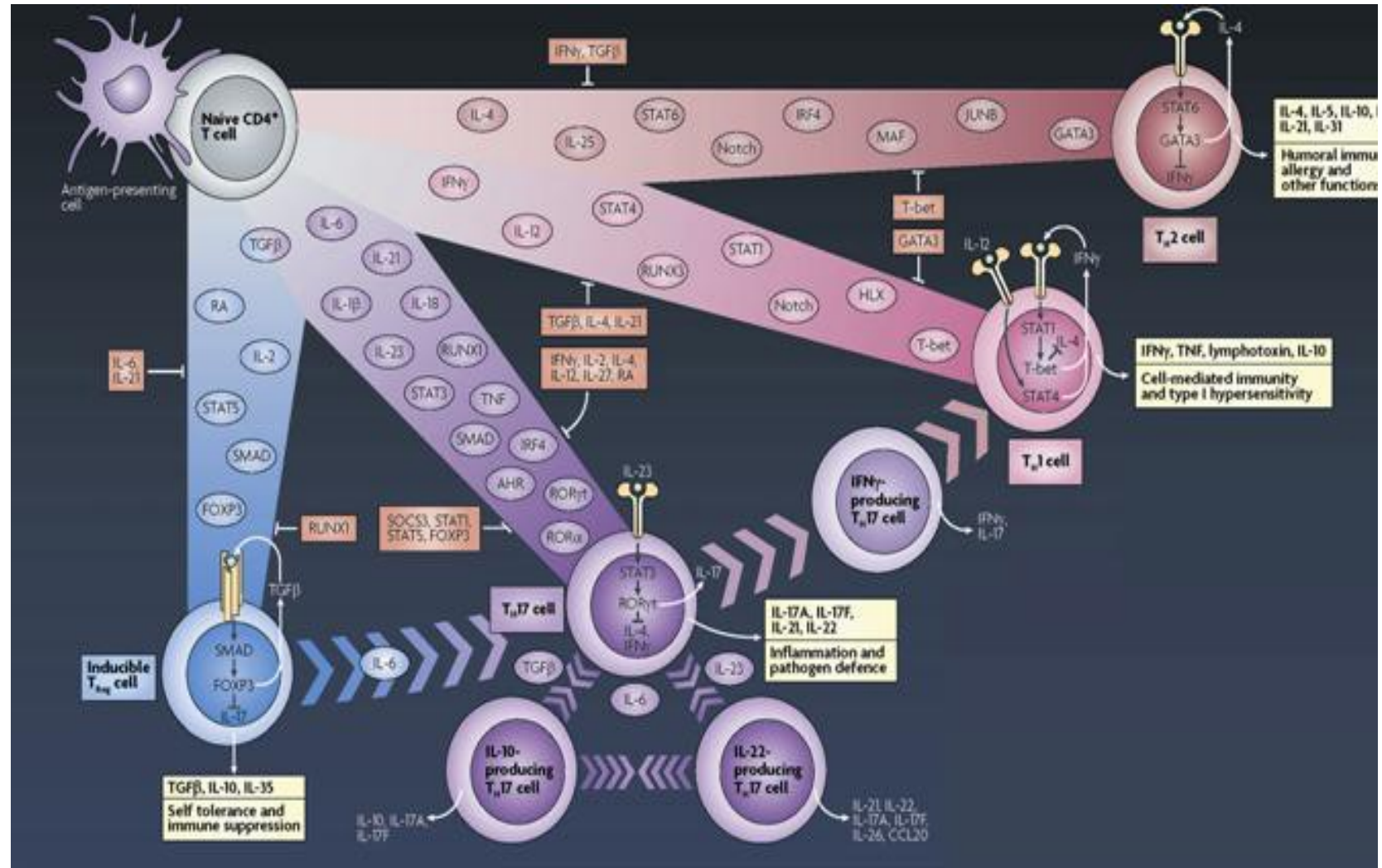


RESPUESTA INMUNE ADAPTATIVA



Preguntas a responder

- Cuales son las bases de la especificidad de la respuesta inmune adaptativa
- Como se activan los linfocitos T y B
- Que moléculas participan: solubles (citocinas y quimiocinas) y adosadas a la membrana (co-estimuladoras)
- Cuales son las principales funciones efectoras: citotoxicidad y anticuerpos
 - Generación de células T de memoria y la regulación de la respuesta

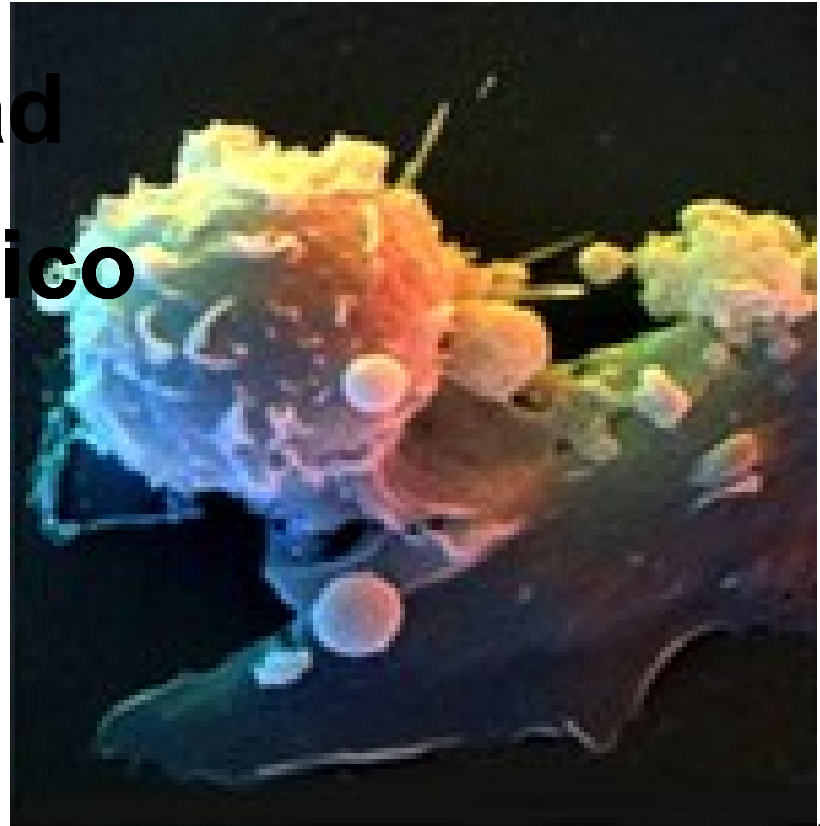
Características de la respuesta inmune específica

Memoria

Especificidad

Control genético

Tolerancia



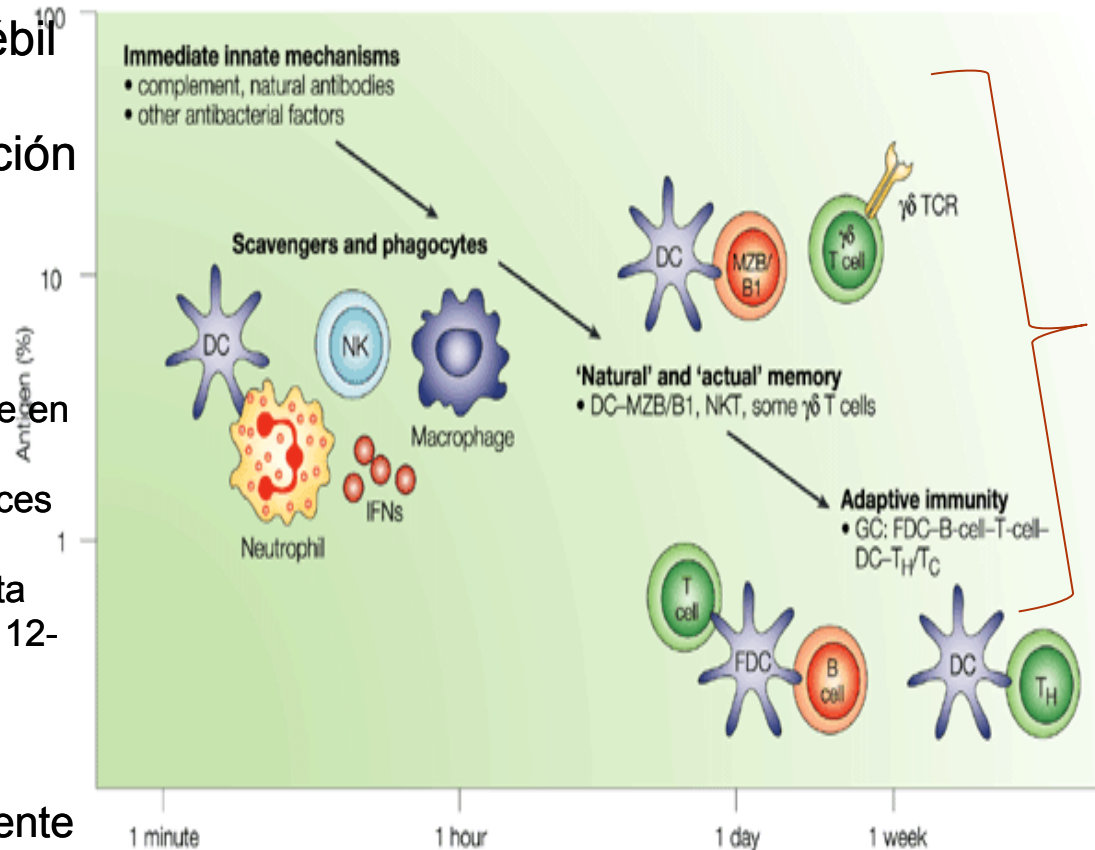
Inmunidad adquirida: Características generales

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:

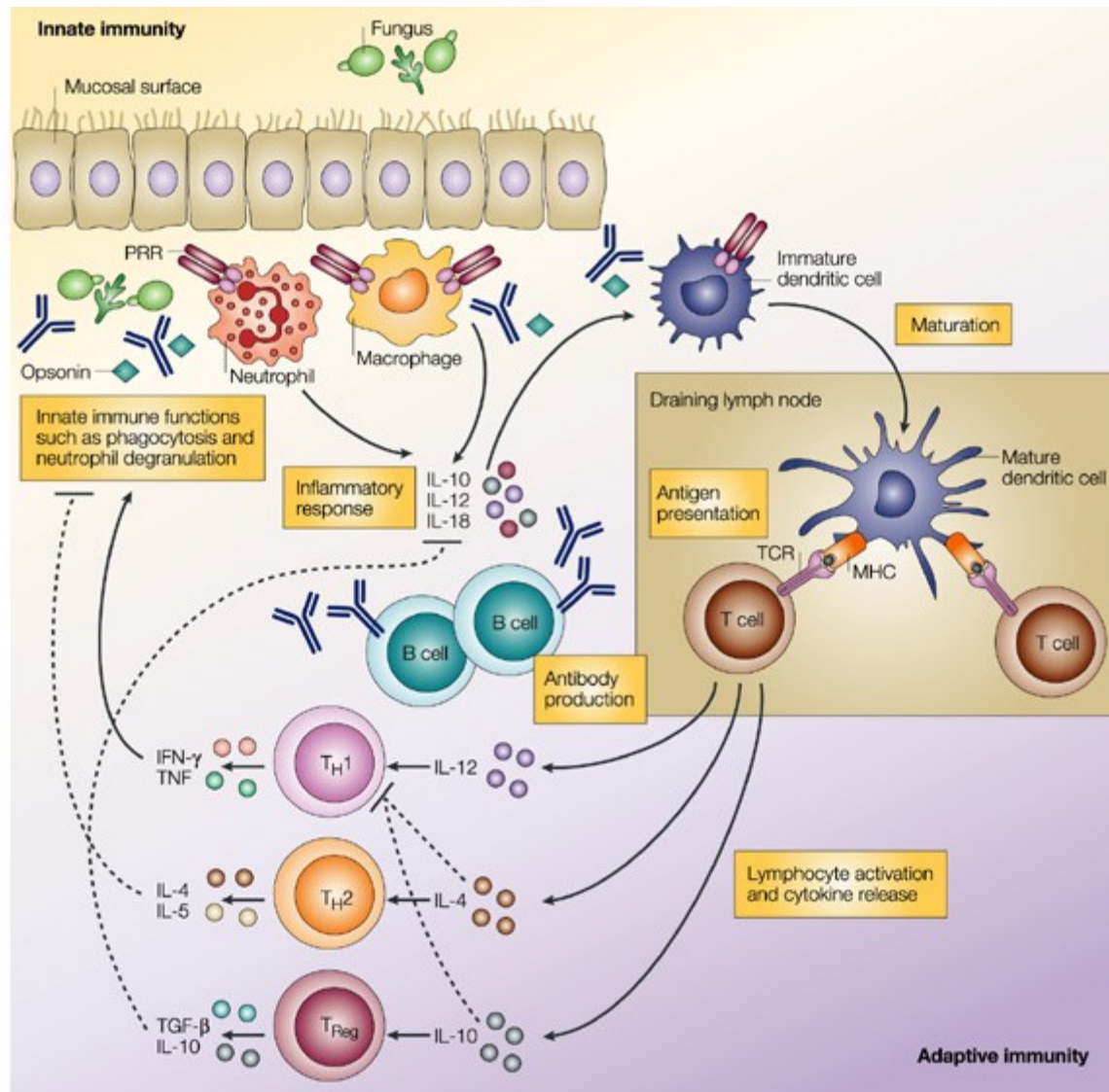
- Previo a la exposición el número de clones específicos es muy bajo
- La expansión de estas clones ocurre en 14 días
- 1 clona puede dividirse hasta 15 veces y dar origen hasta 50000 hijas
- El tiempo necesario para instruir esta proliferación es de aproximadamente 12-24h

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



Nature Reviews | Immunology

Respuesta Inmune adaptativa



Polarización de la respuesta inmune dependiendo de las características del patógeno:
Th1, Th2, Th17, Th3/TREG, Th foliculares

Inmunidad específica: Fase efectora

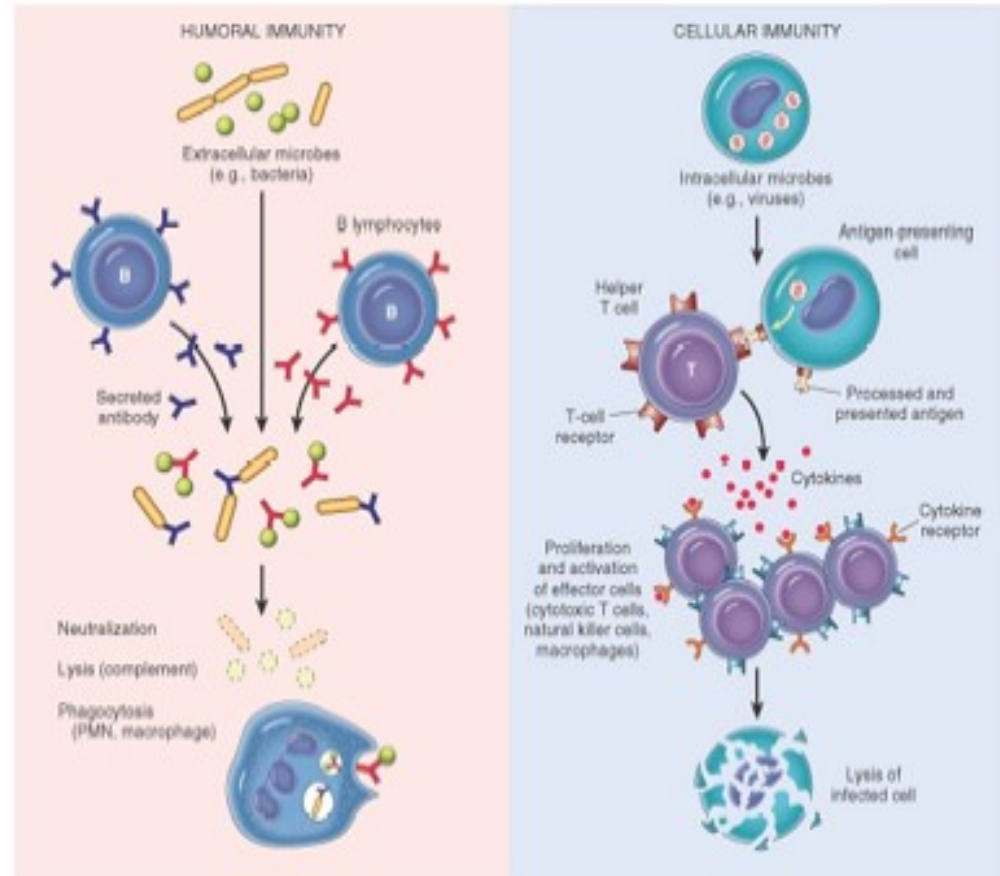
Mecanismos de defensa adquiridos:

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



Respuesta mediada por linfocitos T

Diferenciación en linfocito T activado

Proliferación

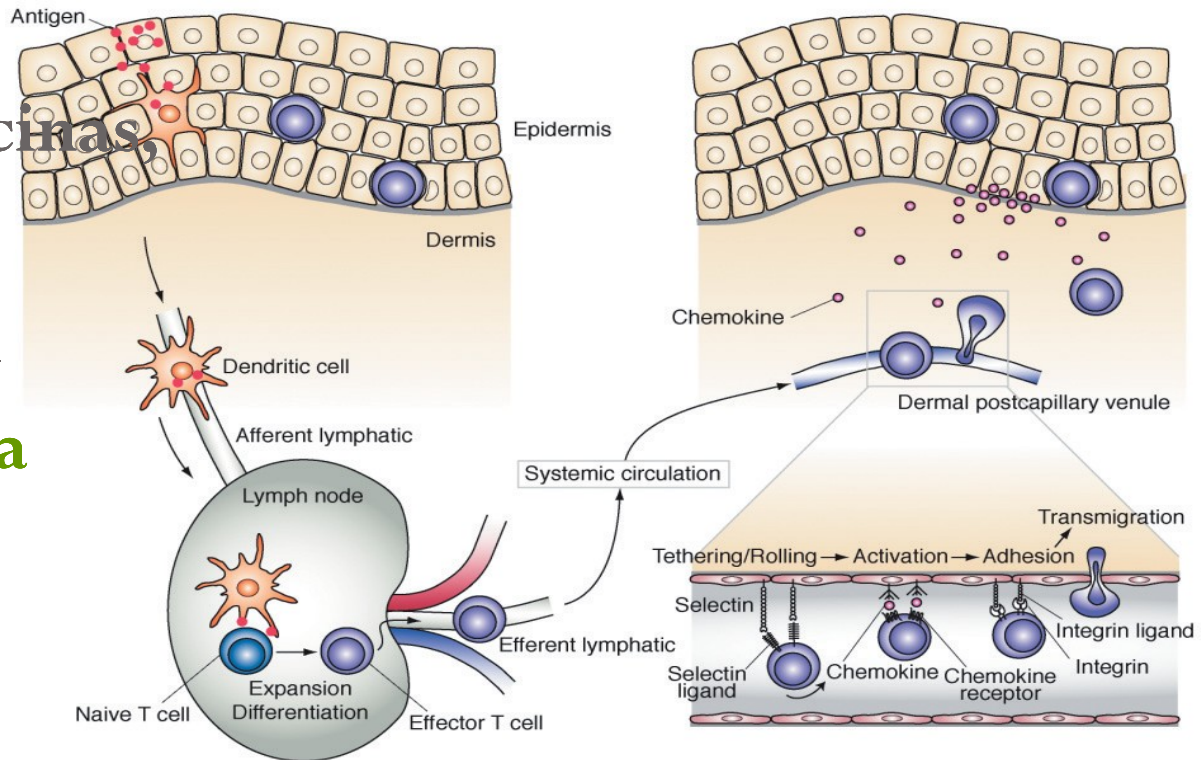
Funciones efectoras:

producción de citocinas,

citotoxicidad,

inmunomodulación

Células T de memoria

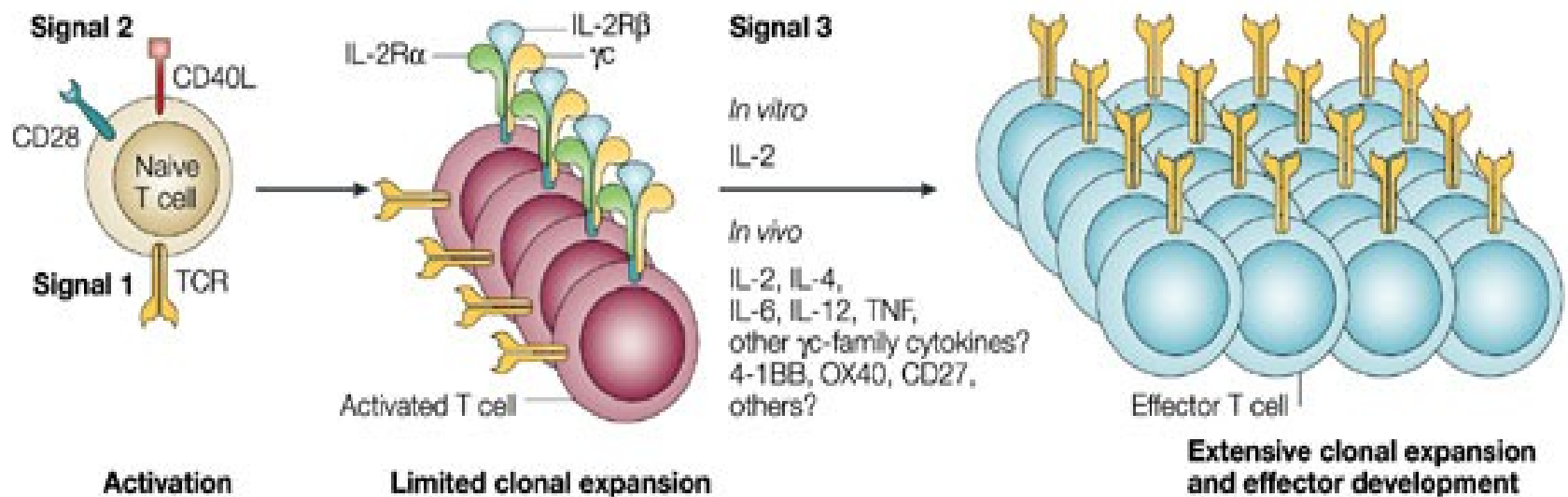


Fases de la respuesta inmune mediada por linfocitos T

1-Reconocimiento del antígeno

2-Activación

3-Fase efectora



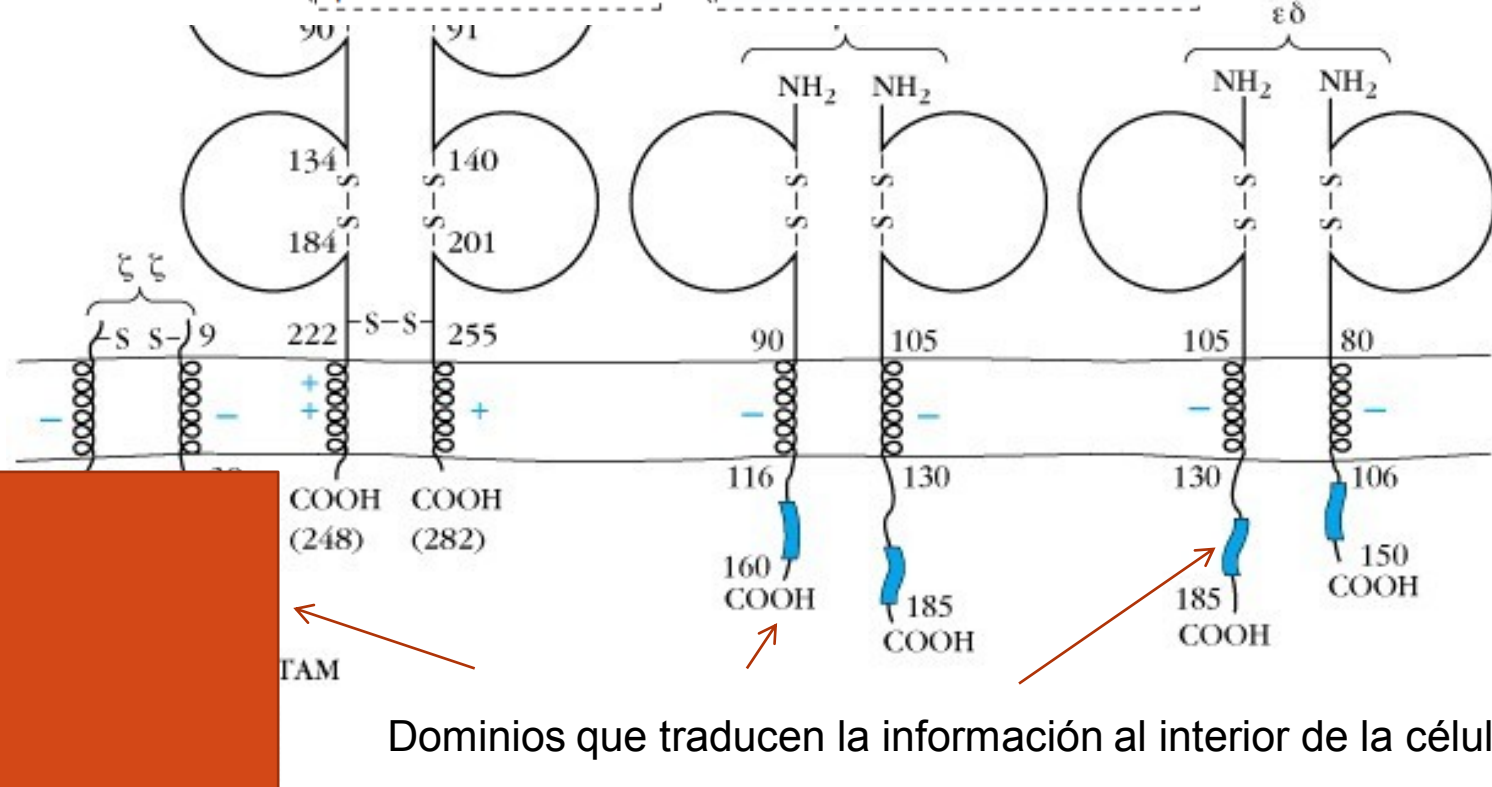
Sitio de reconocimiento de los péptidos antigénicos

tos T
CD3

Lymph node
mm scale

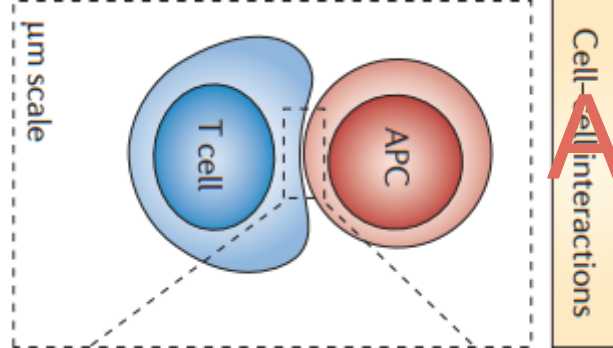
μm scale

nm scale

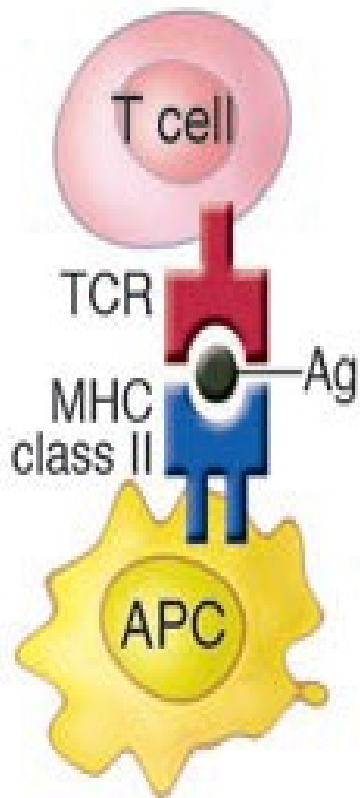


Dominios que traducen la información al interior de la célula

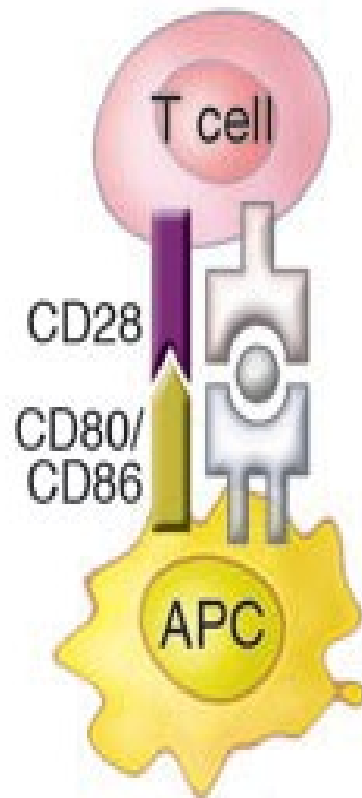
Activación del linfocito T



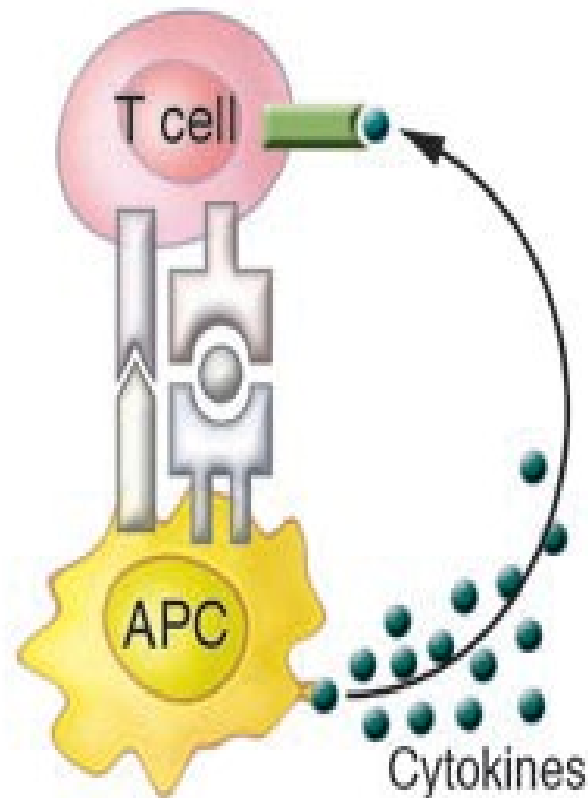
Signal 1



Signal 2



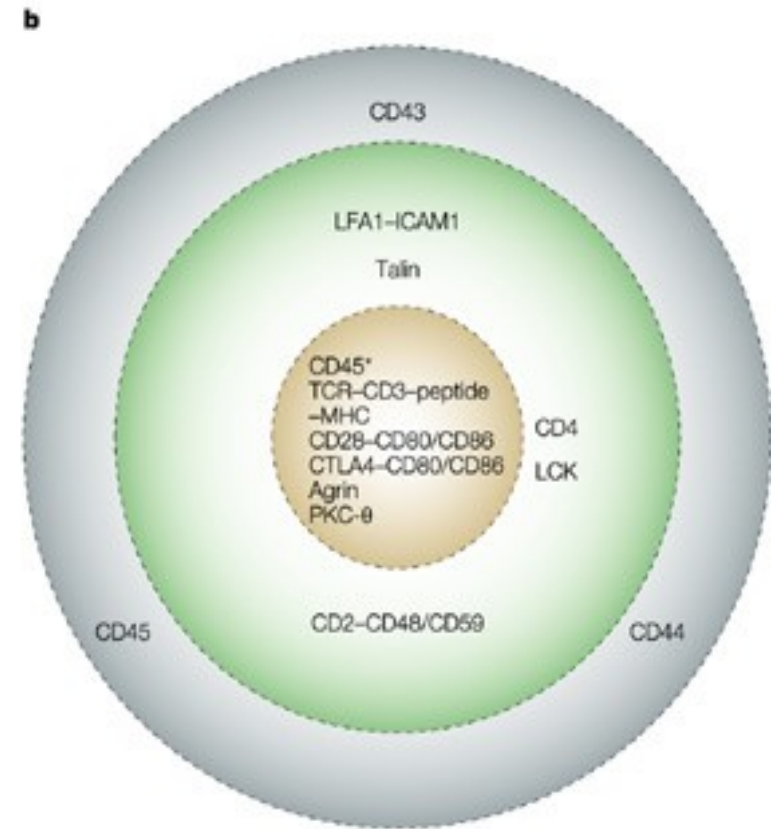
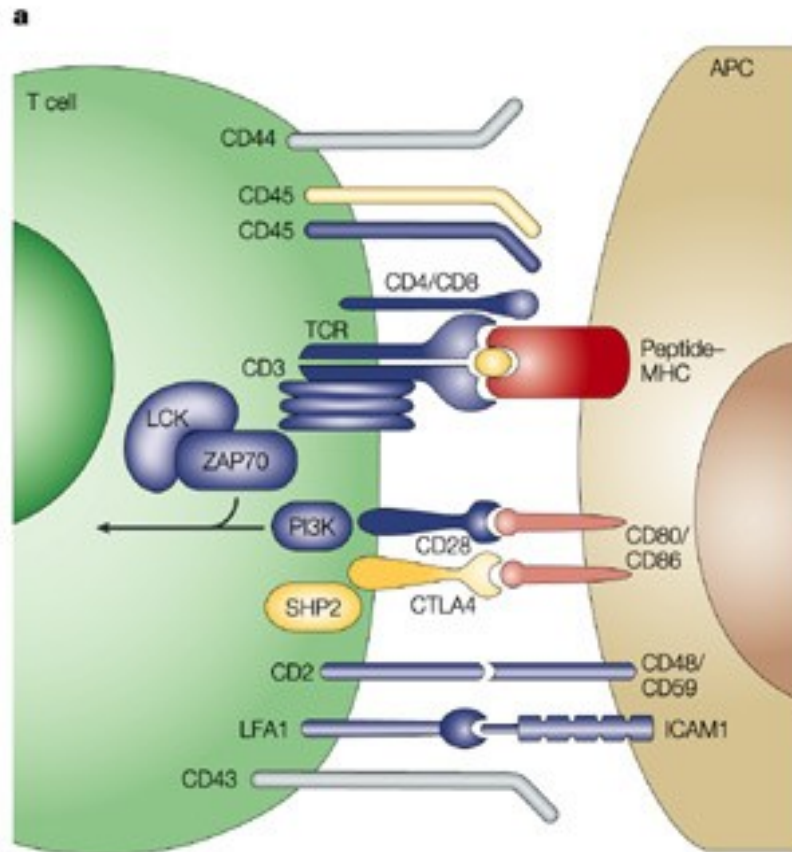
Signal 3



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

Sinapsis inmune

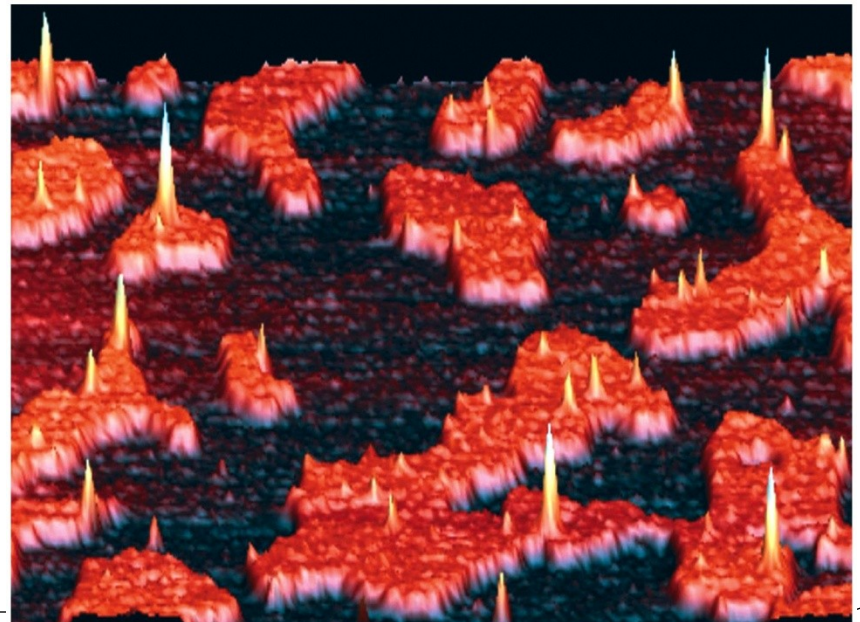
Rafts:
microdominios
Lipídicos de
colesterol
y Esfingolípidos



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

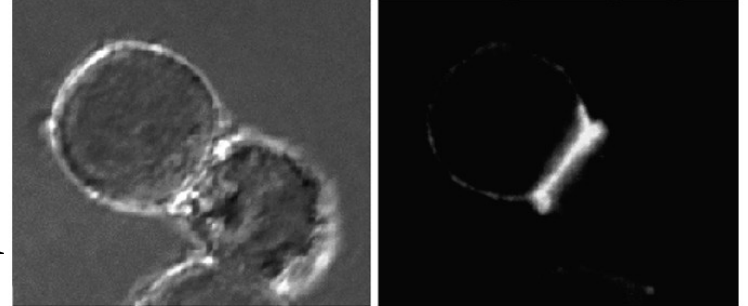


Sinapsis inmunológica: c-SMAC

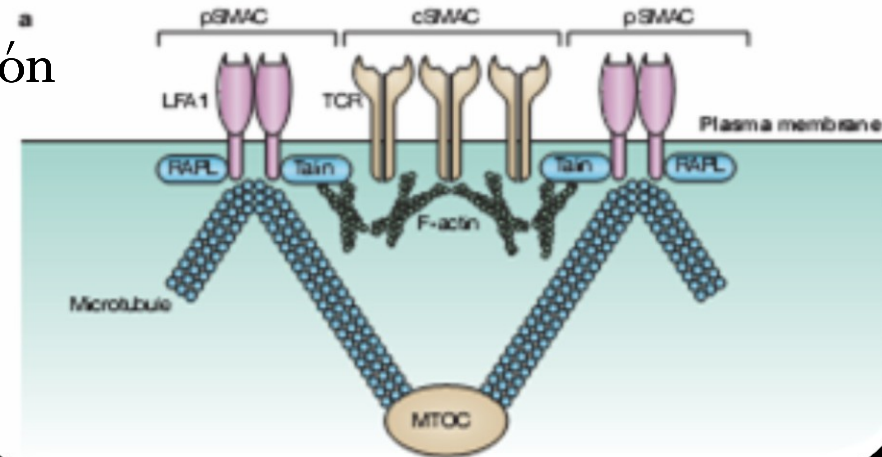
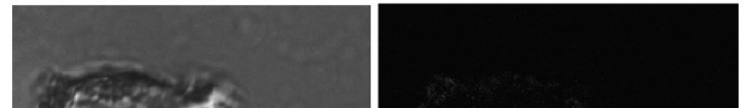
○ c-SMAC:

- SMAC incrementa la activación y la prolonga por concentrar TCR/MHC en un área determinada
- Dependiente de actina, de los microtubulos y de la polarización del MTOC
- Requerida para: sostener la producción dirigida de IL-2 y proliferación

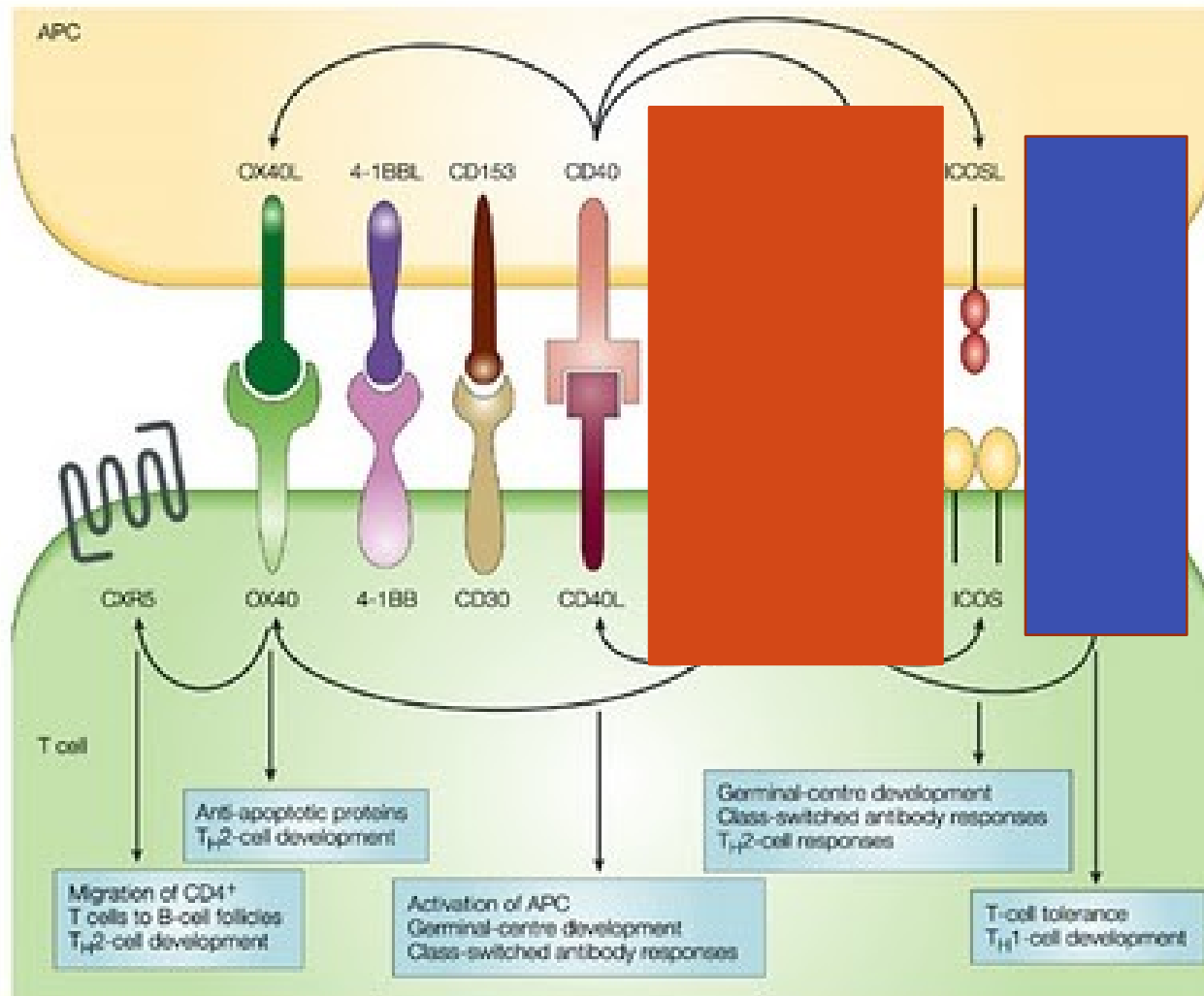
Localization to the Immunological Synapse



Localization to the c-SMAC



Coestimulación en la activación del linfocito T



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

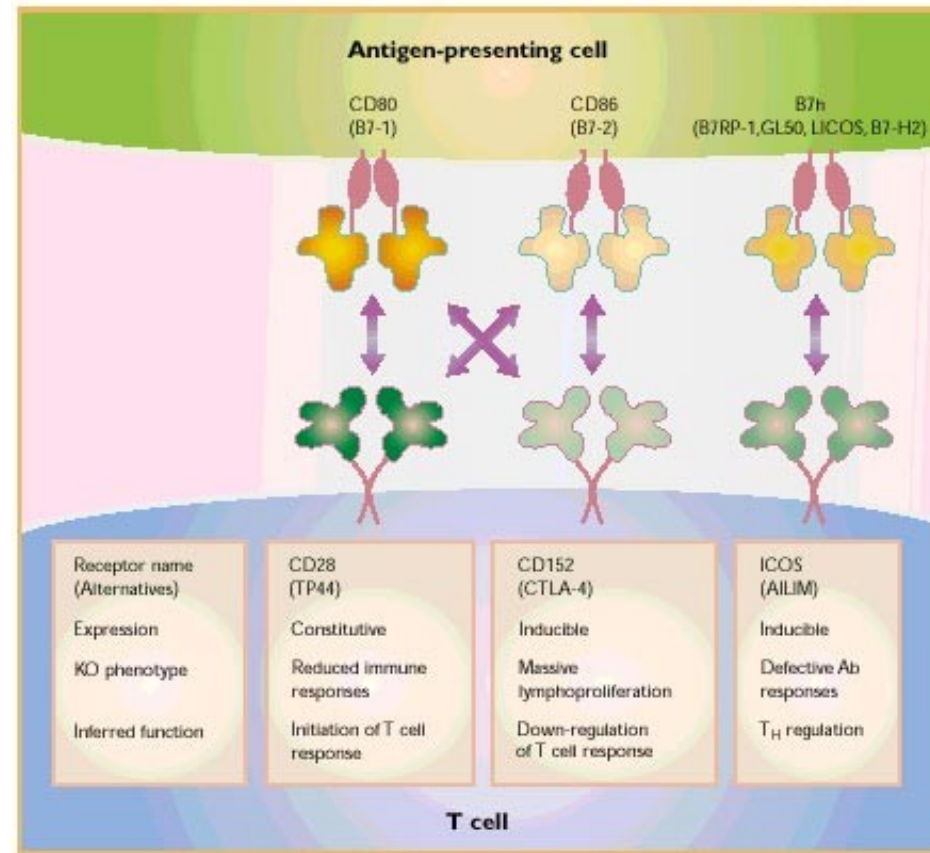
Activación de linfocitos T

Moléculas coestimuladoras

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

No son polimórficas ni variables

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

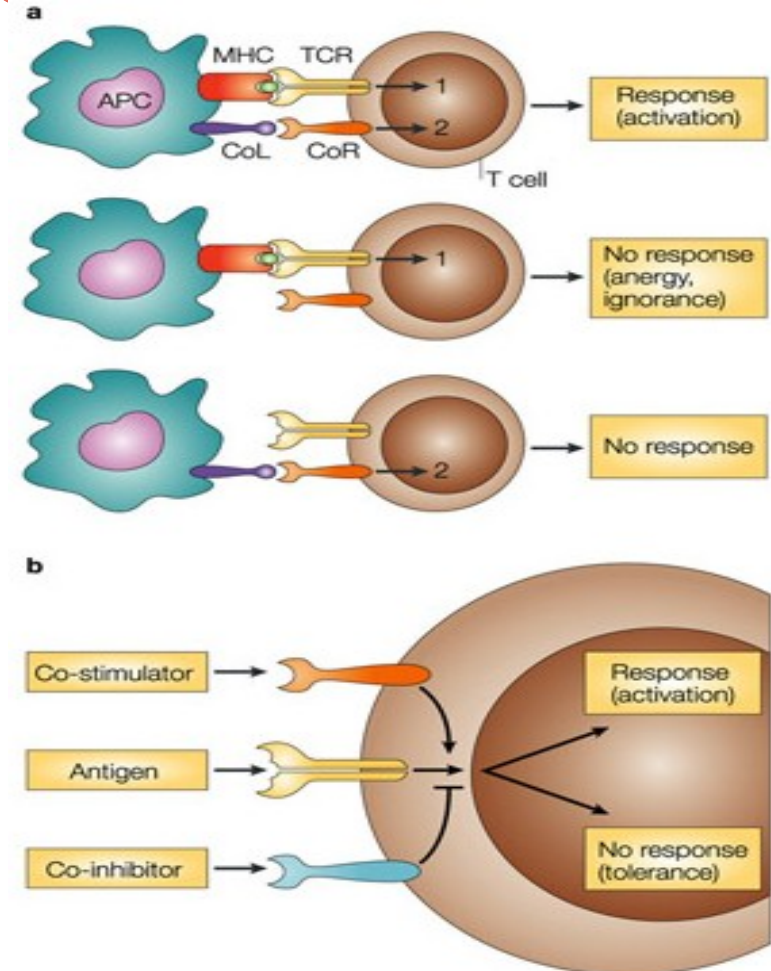


Activación de linfocitos T

Moléculas accesorias/co-estimuladoras

Contribuyen en la traducción de señales en las células T

Determinan diferentes fases de maduración de las células T

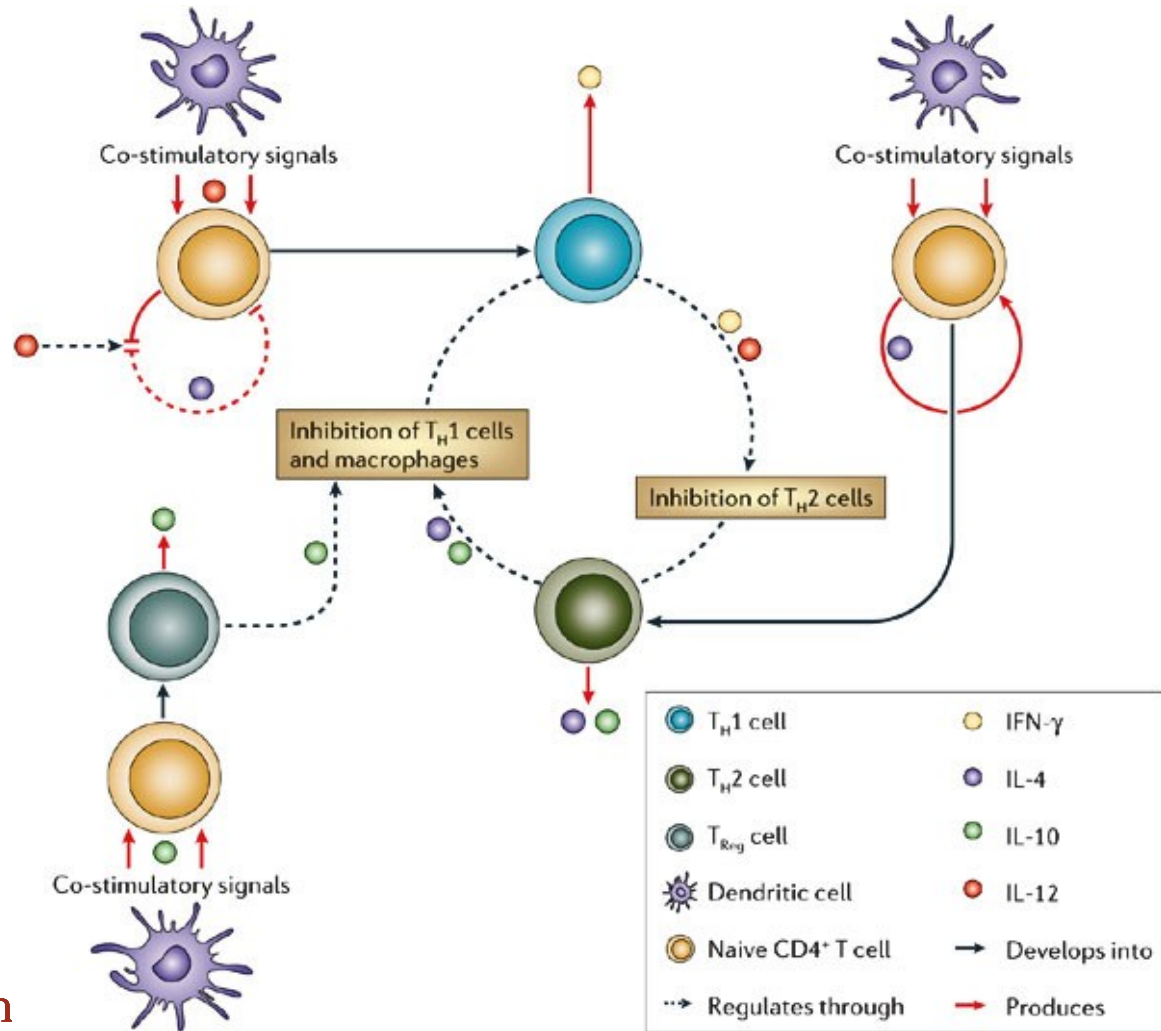


Activación de linfocitos T

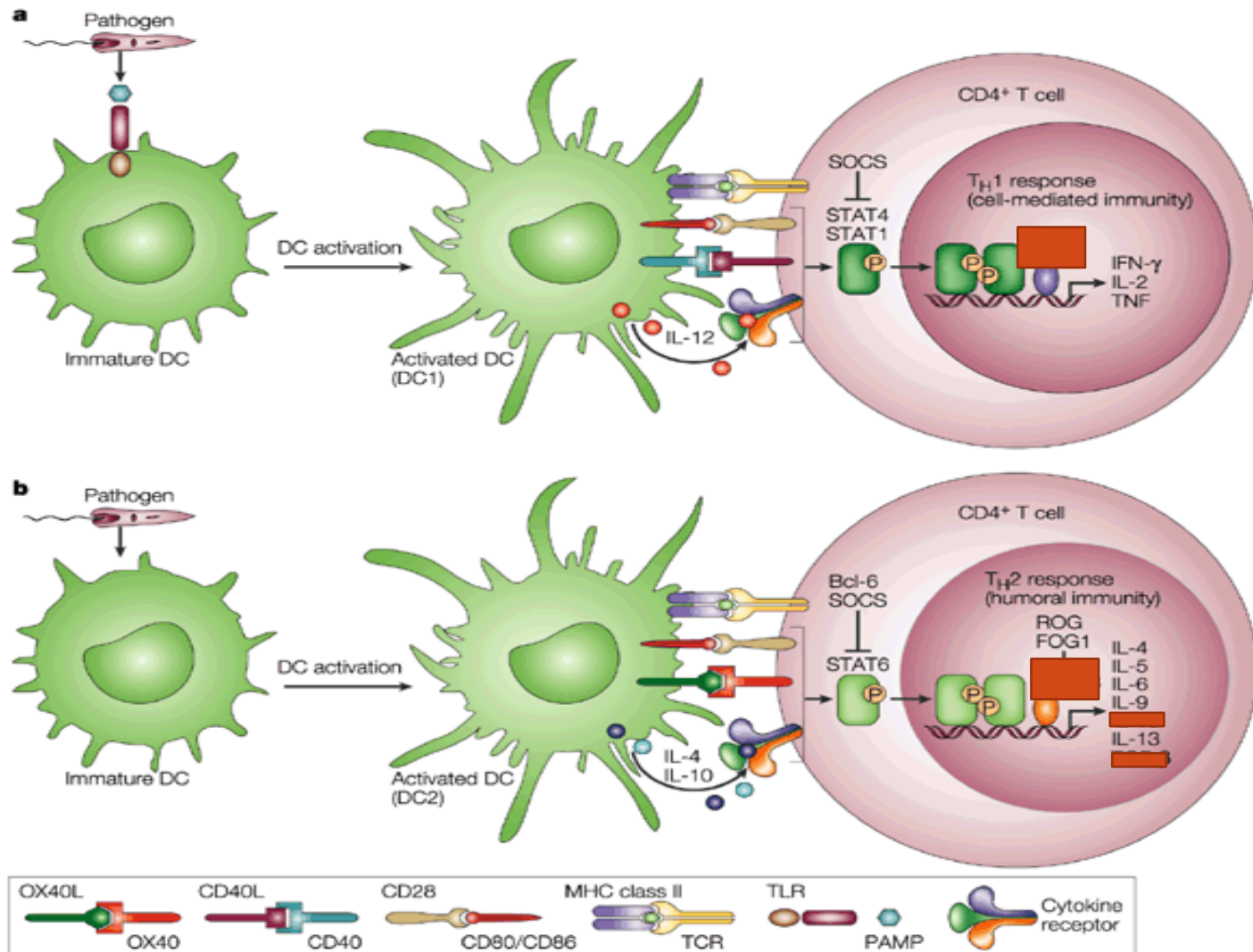
Función de la molécula CD40L

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 liberación de IL-4 y polarización Th2 (participan en la polarización de la RI)



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



Fenómenos bioquímicos y moleculares en la activación de los linfocitos T

Eventos tempranos de traducción de señales
(fosforilación (**p56lck** y **ZAP70**), moléculas adaptadoras (**LAT**))

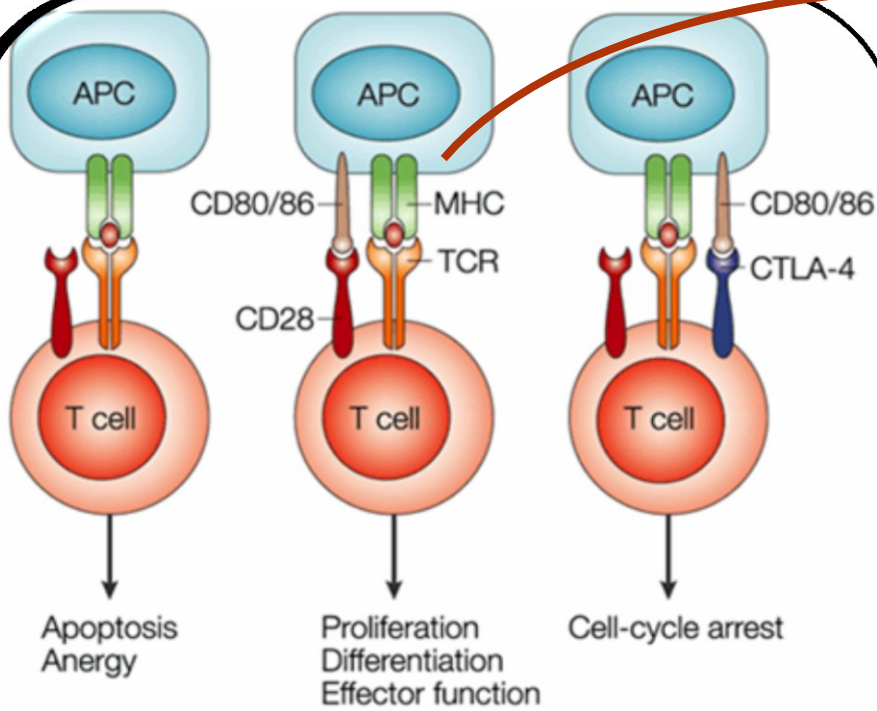
Activación transcripcional de varios genes (**T-bet** y **GATA3**)

Expresión de nuevas moléculas en la superficie celular
(**CD69**)

Secreción de interleucinas o citotoxicidad

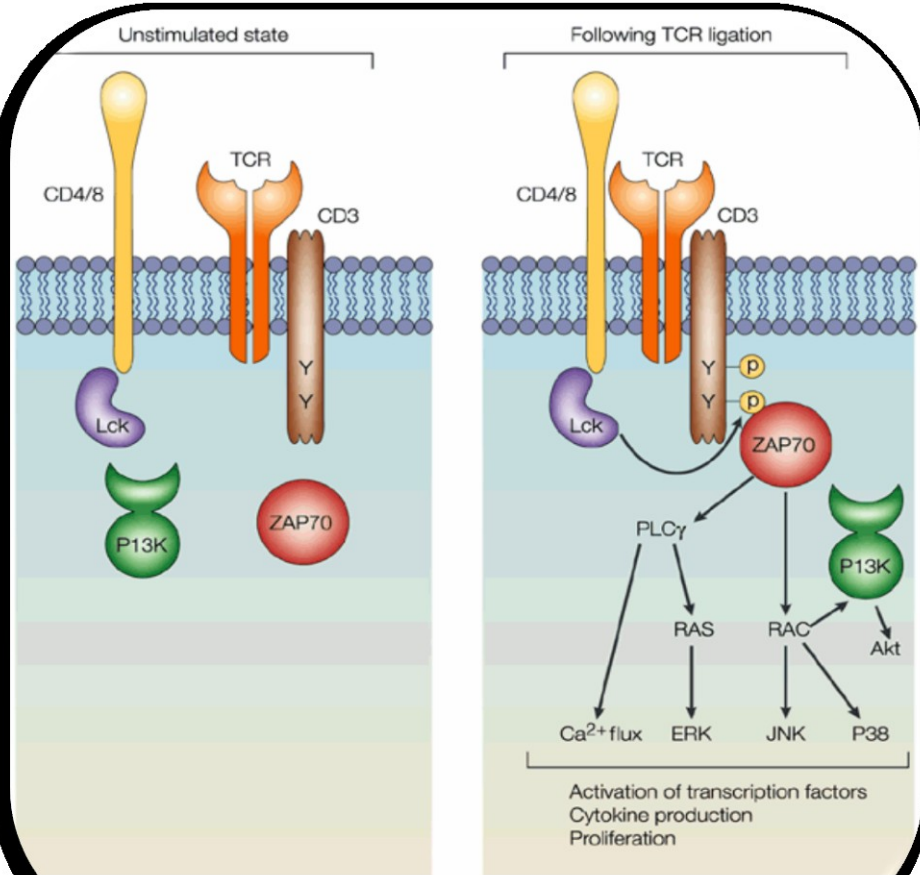
Mitosis

Regulación negativa de señales de activación



Nature Reviews | Immunology

Activación del linfocito T

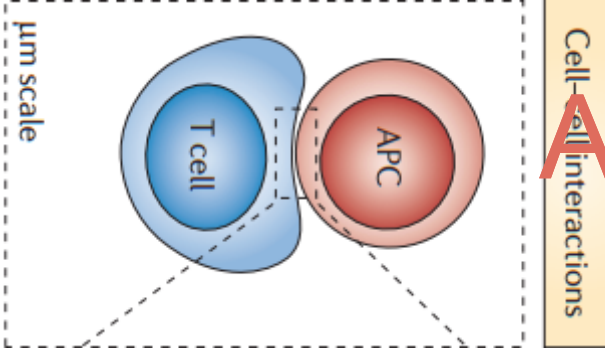


Nature Reviews | Immunology

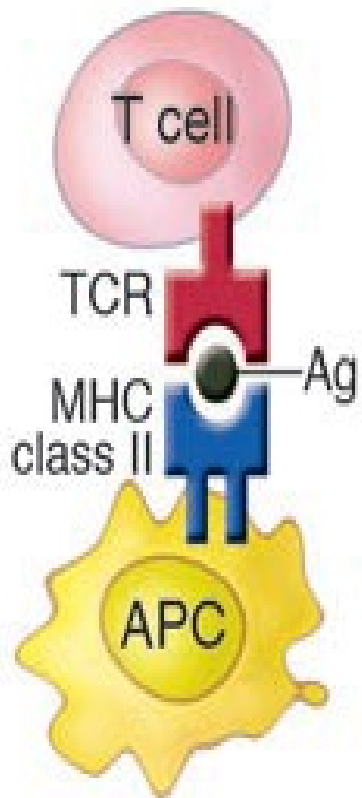
Co-estimulación de T

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

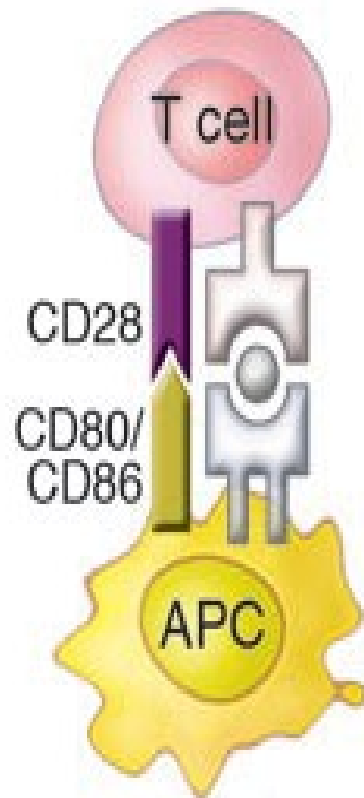
Activación del linfocito T



Signal 1



Signal 2



Interleucinas:

Propiedades generales

- Forman parte de la fase efectora de la RI
- Su secreción es breve y autolimitada
- Son producidas por múltiples tipos celulares
- Tienen múltiples efectos sobre una misma célula
- Sus acciones son redundantes
- Ejercen su acción por unirse a receptores específicos (autocrina, paracrina y endocrina)
- 33 diferentes ILs hasta ahora descritas

Interleucinas:

Propiedades generales

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

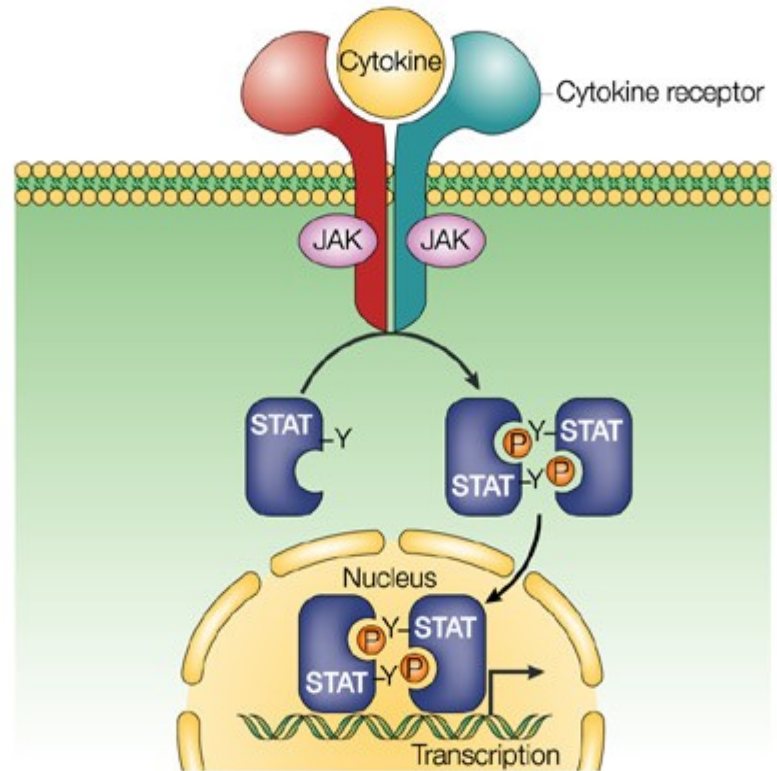
Inducen la síntesis y acción de otras ILs

La expresión de los receptores está regulada por señales
específicas

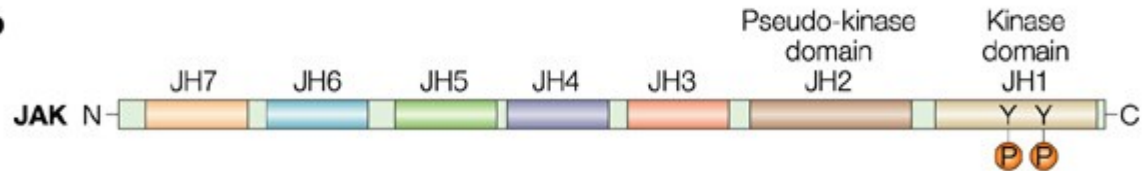
Su señalización esta relacionada con activación de factores
activadores de la transcripción llamados STAT (6
miembros)

Señalización mediada por citocinas

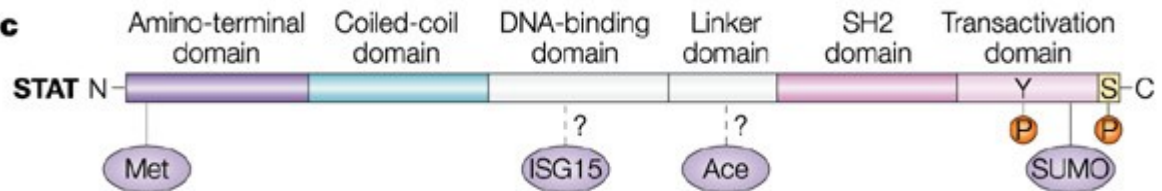
a



b

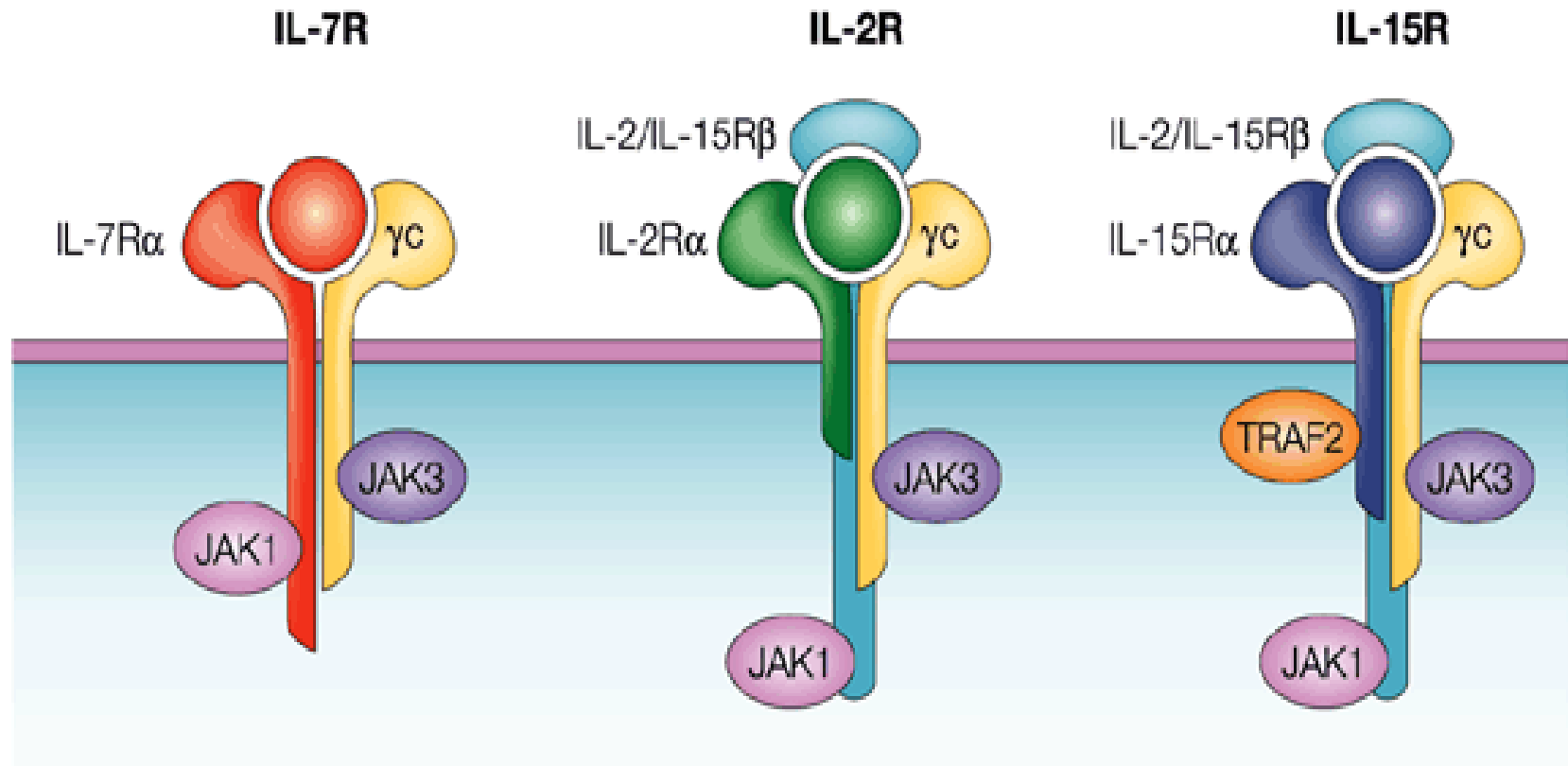


c



Interleucinas:

Propiedades generales



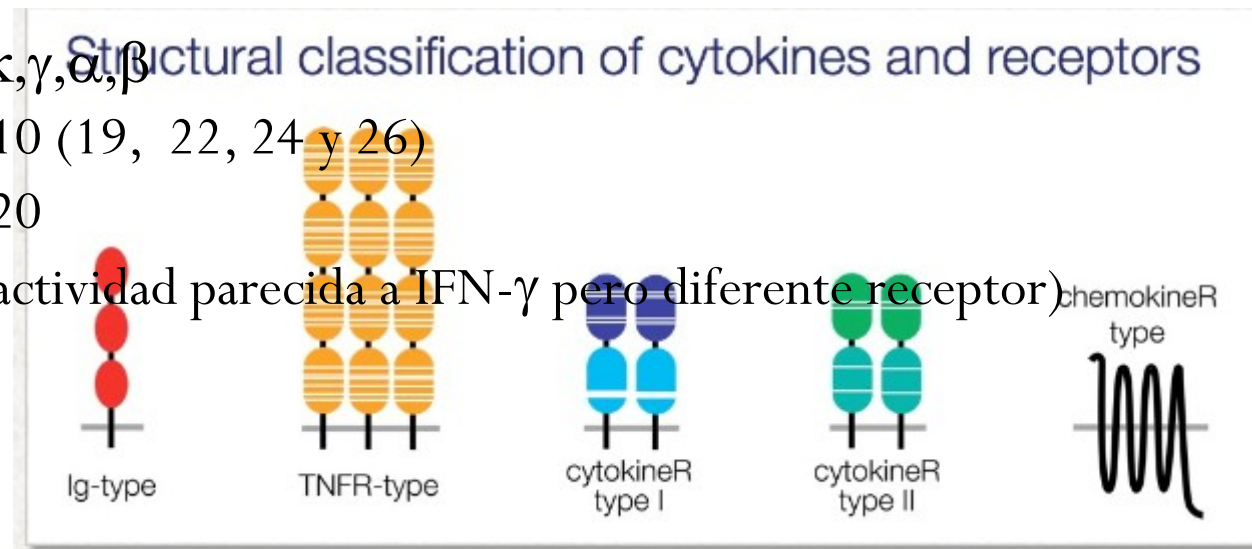
Clasificación de las interleucinas basada en sus receptores

- Tipo I:

- Citocinas que utilizan γ_c : IL-2, IL-7, IL-9, IL-15, IL-4
- Citocinas que utilizan β_c : GM-CSF, IL-3, IL-5
- Citocinas que utilizan gp130: IL-6, IL-11, IL-12
- Citocinas que utilizan receptor homodimérico: Epo, Leptina, Prl, GH

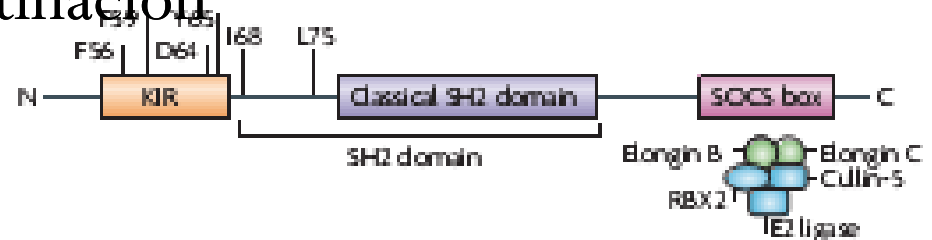
- Tipo II

- Interferones: $\kappa, \gamma, \alpha, \beta$
- Familia de IL-10 (19, 22, 24 y 26)
- Familia de IL-20
- IL-28, IL-29 (actividad parecida a IFN- γ pero diferente receptor)

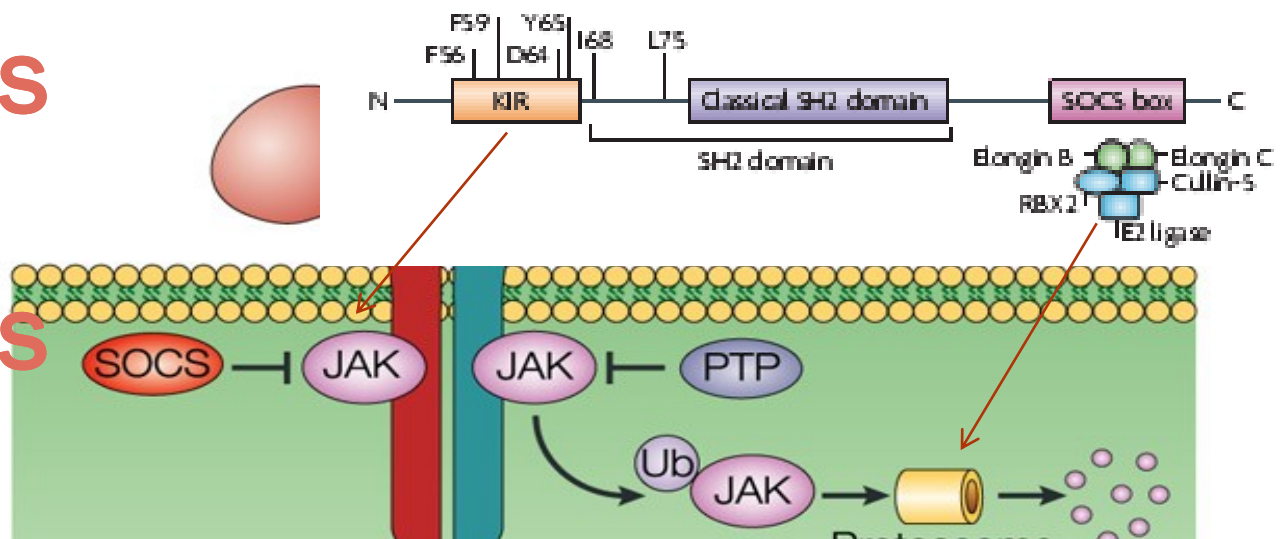


Supresores de la señalización dependiente de citocinas (SOCS)

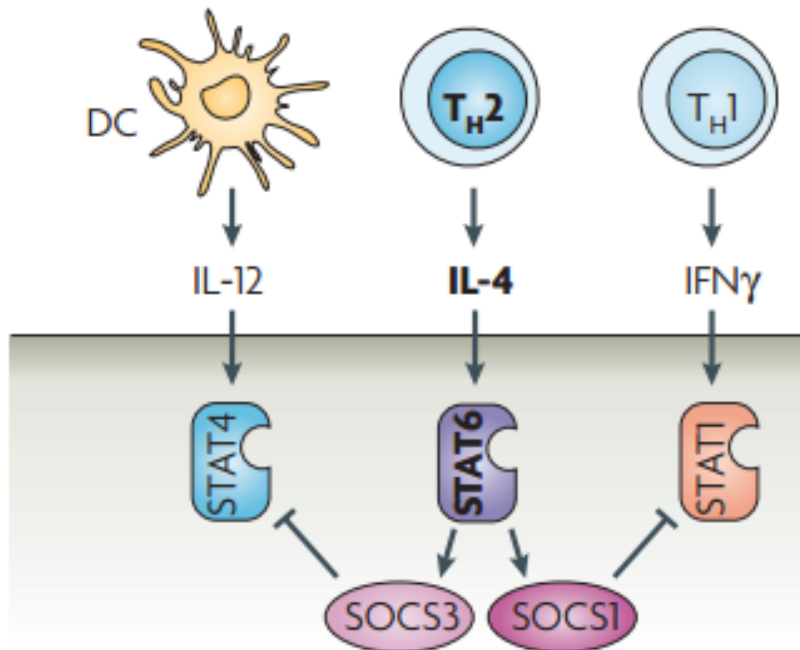
- 8 miembros de la familia de proteínas SOCS
- Actúan como represores o moduladores de las señales de citocinas
- Actúan sobre residuos de tirosina en las JAKs y en el tallo citoplasmático de receptores para citocinas
- Actúan como pseudosustratos para las JAKs
- Contribuyen a la degradación de elementos de señalización mediante ubiquitinación



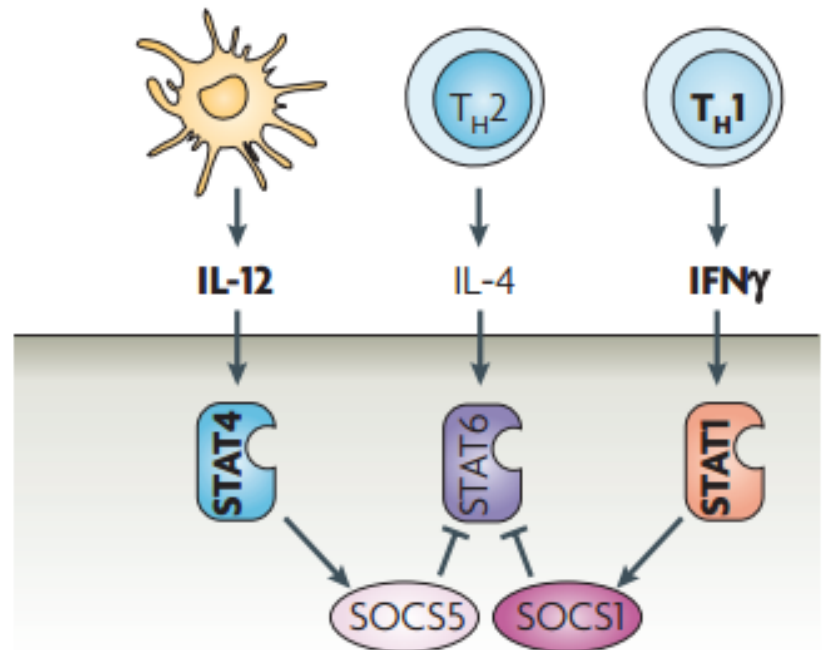
Control de las señales dependientes de citocinas



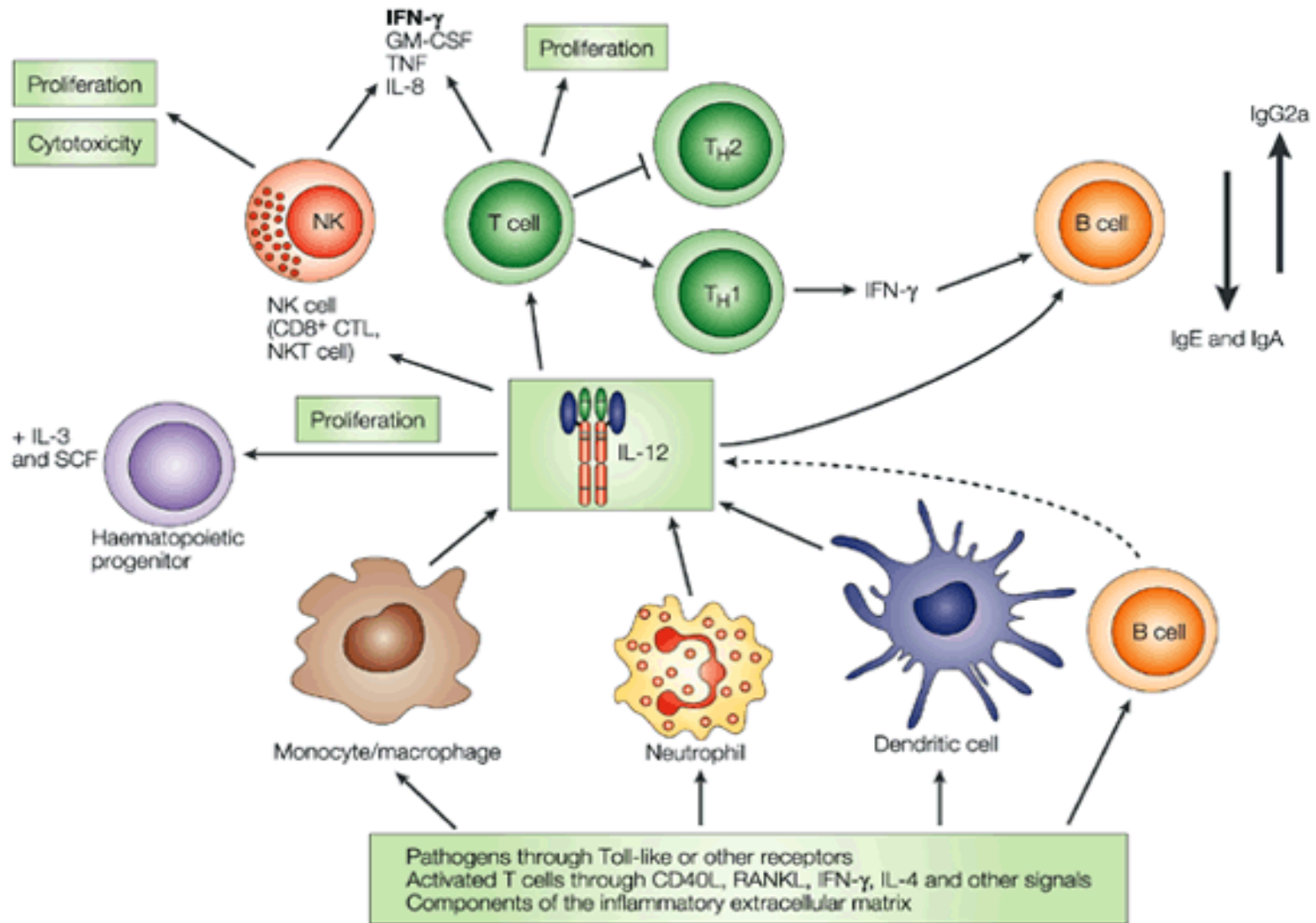
Ba Supression of T_H1 cells by T_H2 cells



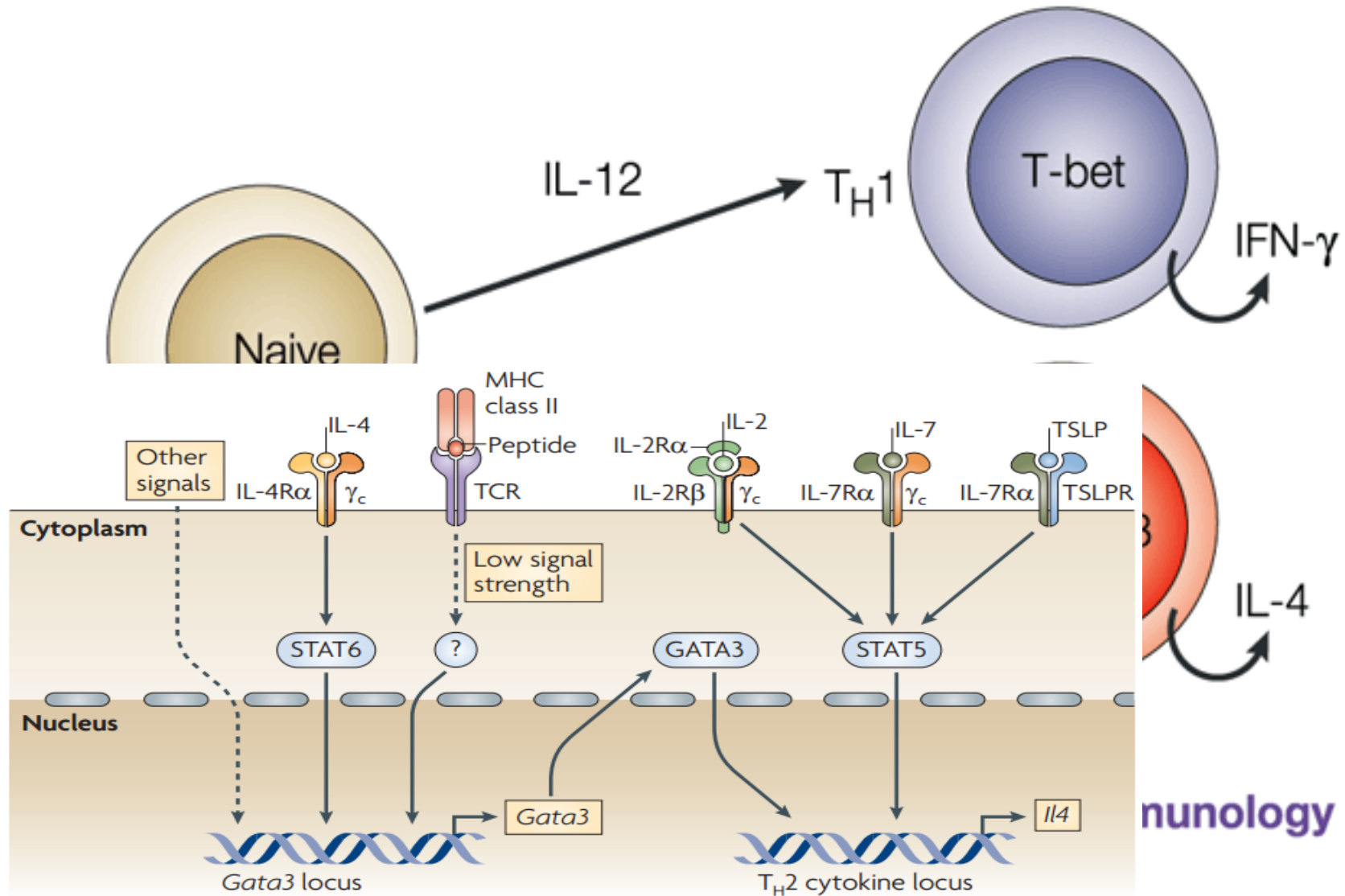
Bb Supression of T_H2 cells by T_H1 cells



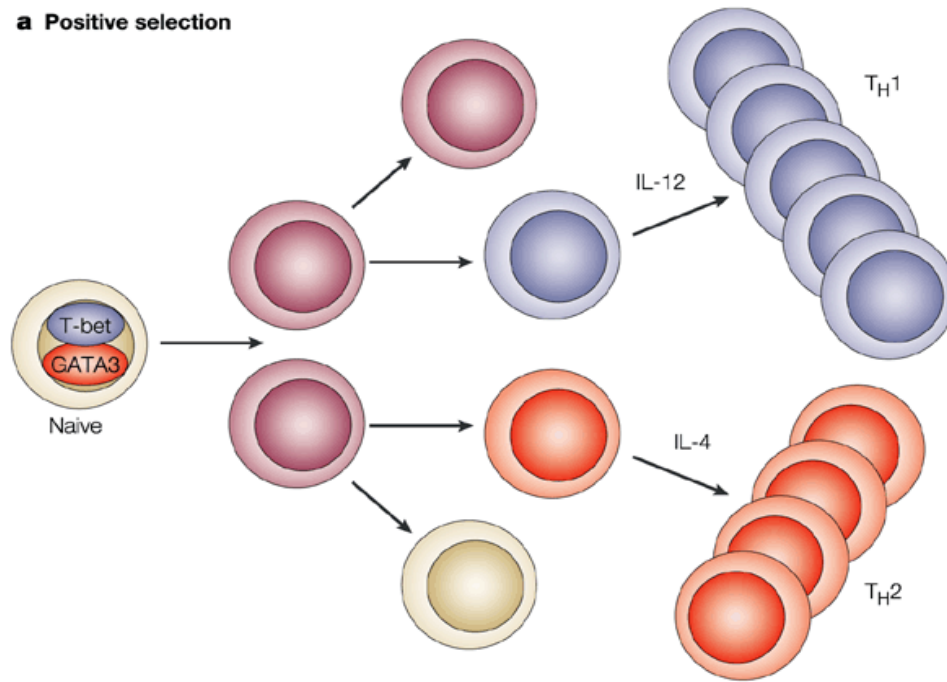
Funciones de la IL-12



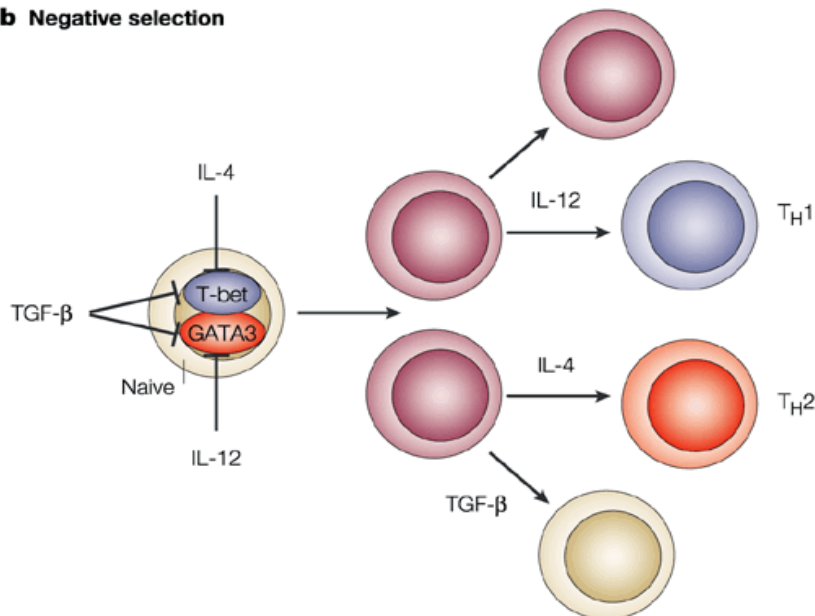
Polarización de la respuesta inmune



a Positive selection



b Negative selection



Diferenciación de las células TH (CD4+):

TH1 (t-bet): IL-2, IFN- γ

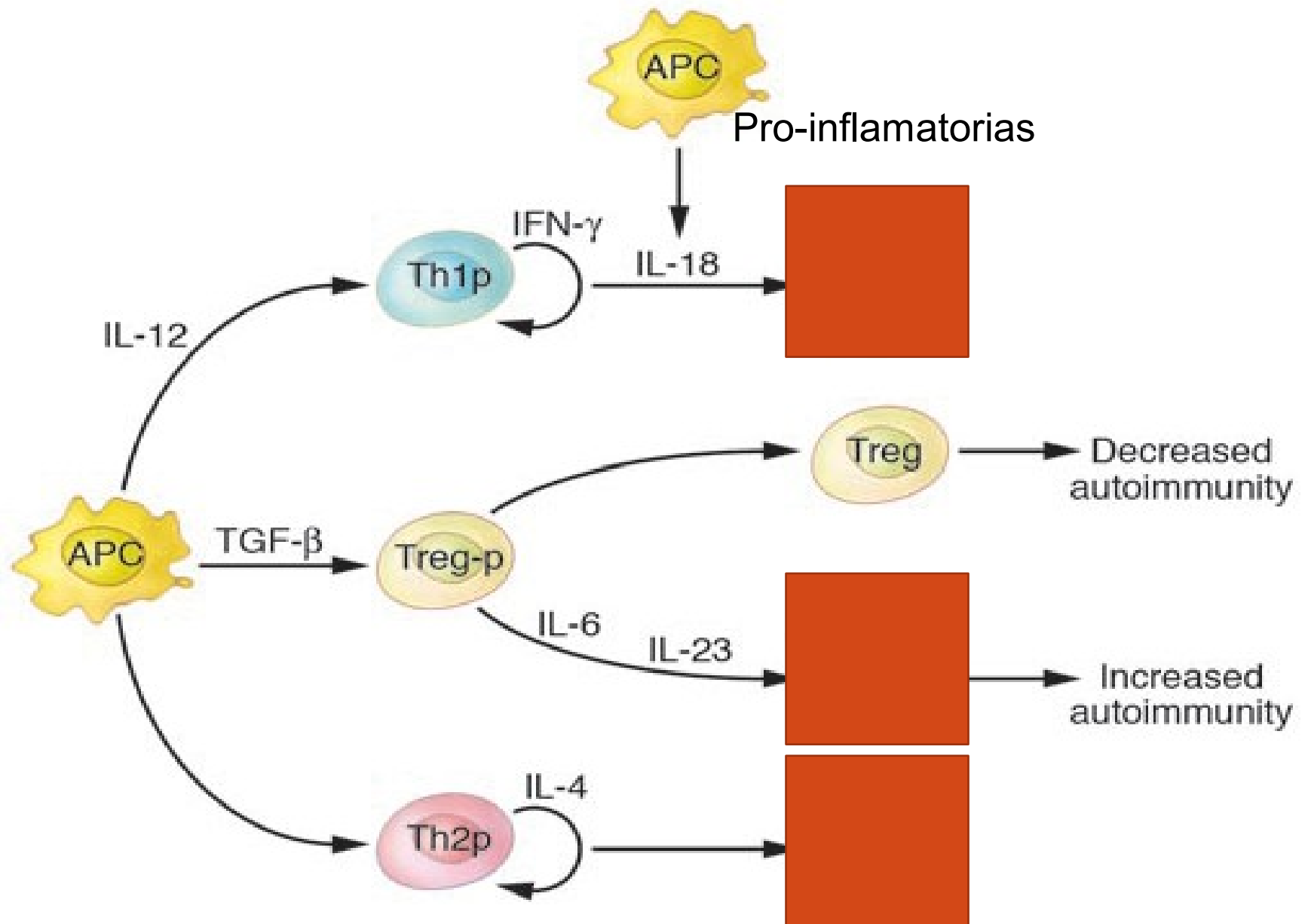
TH2 (GATA-3): IL-4, IL-5, IL-13

Cel T reguladoras: TREG: TGF β

/TH3: IL-10: (CD4+CD25+

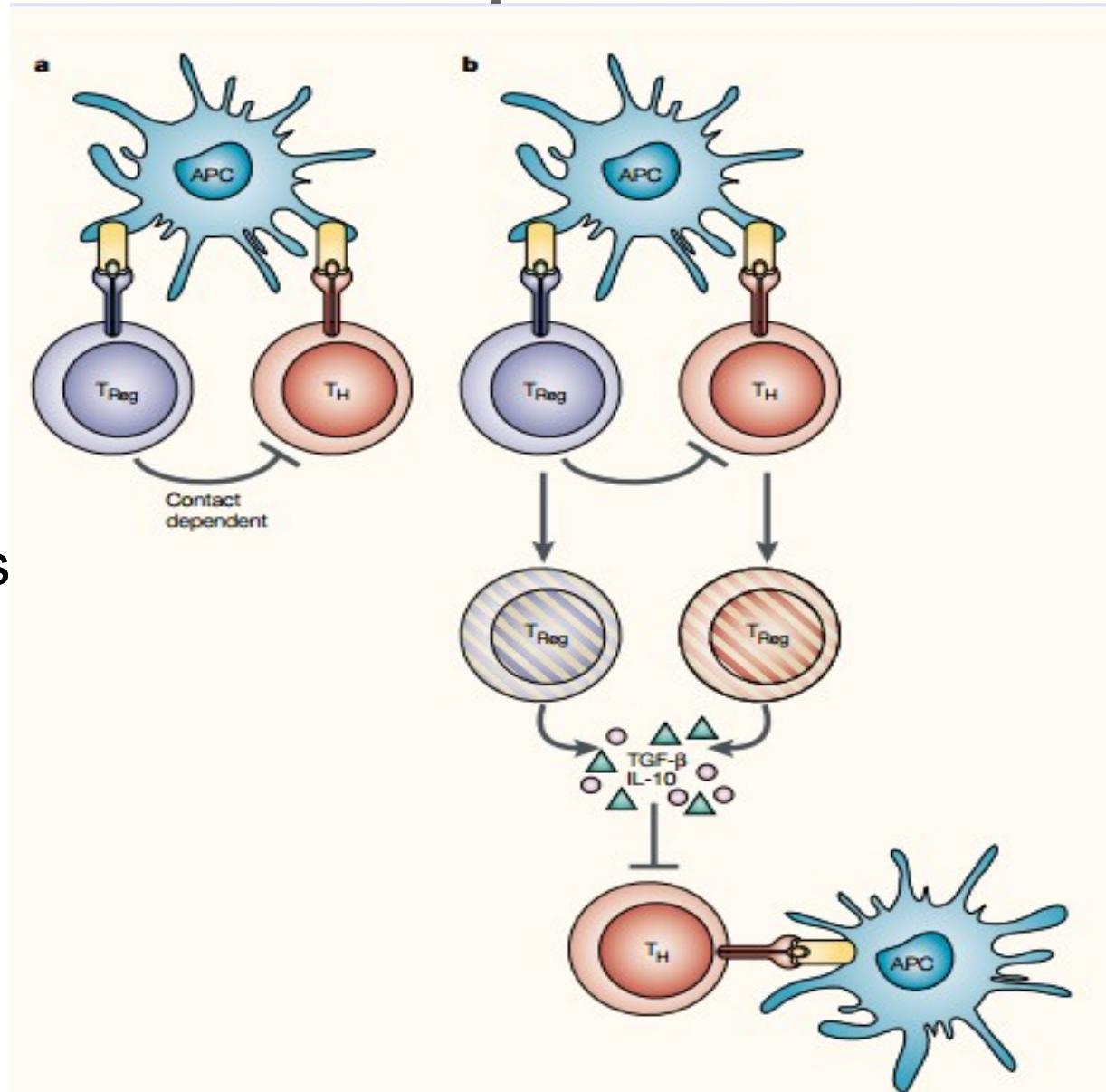
Foxp3 +), producen IL-10, TGF- β

Th17: IL-17, Artritis Reumatoide



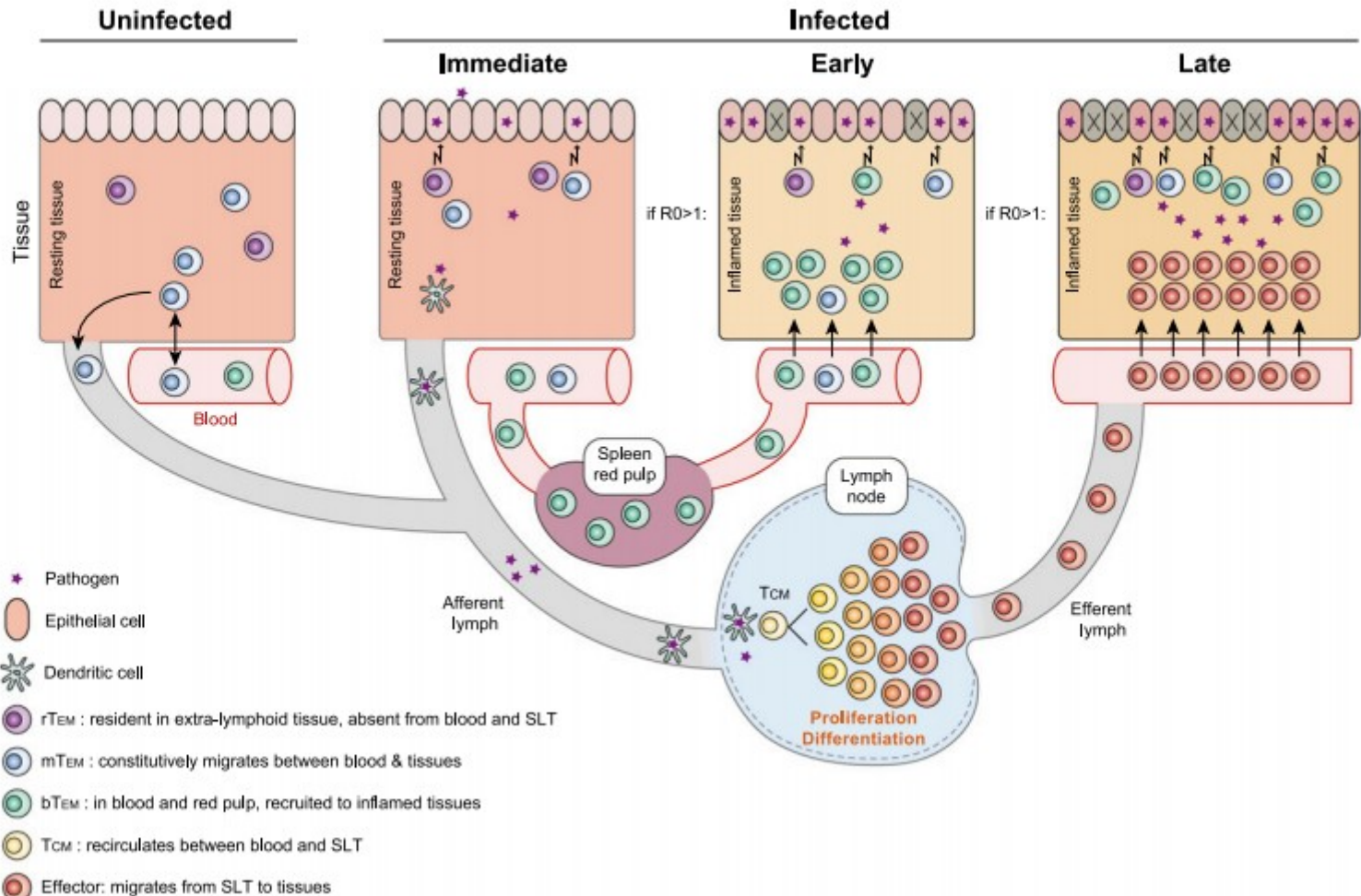
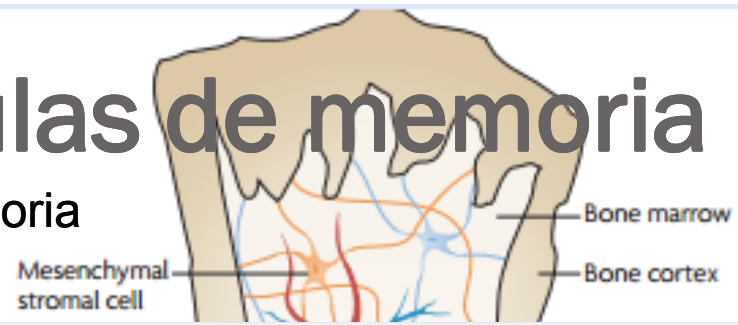
Regulación de la respuesta inmune

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



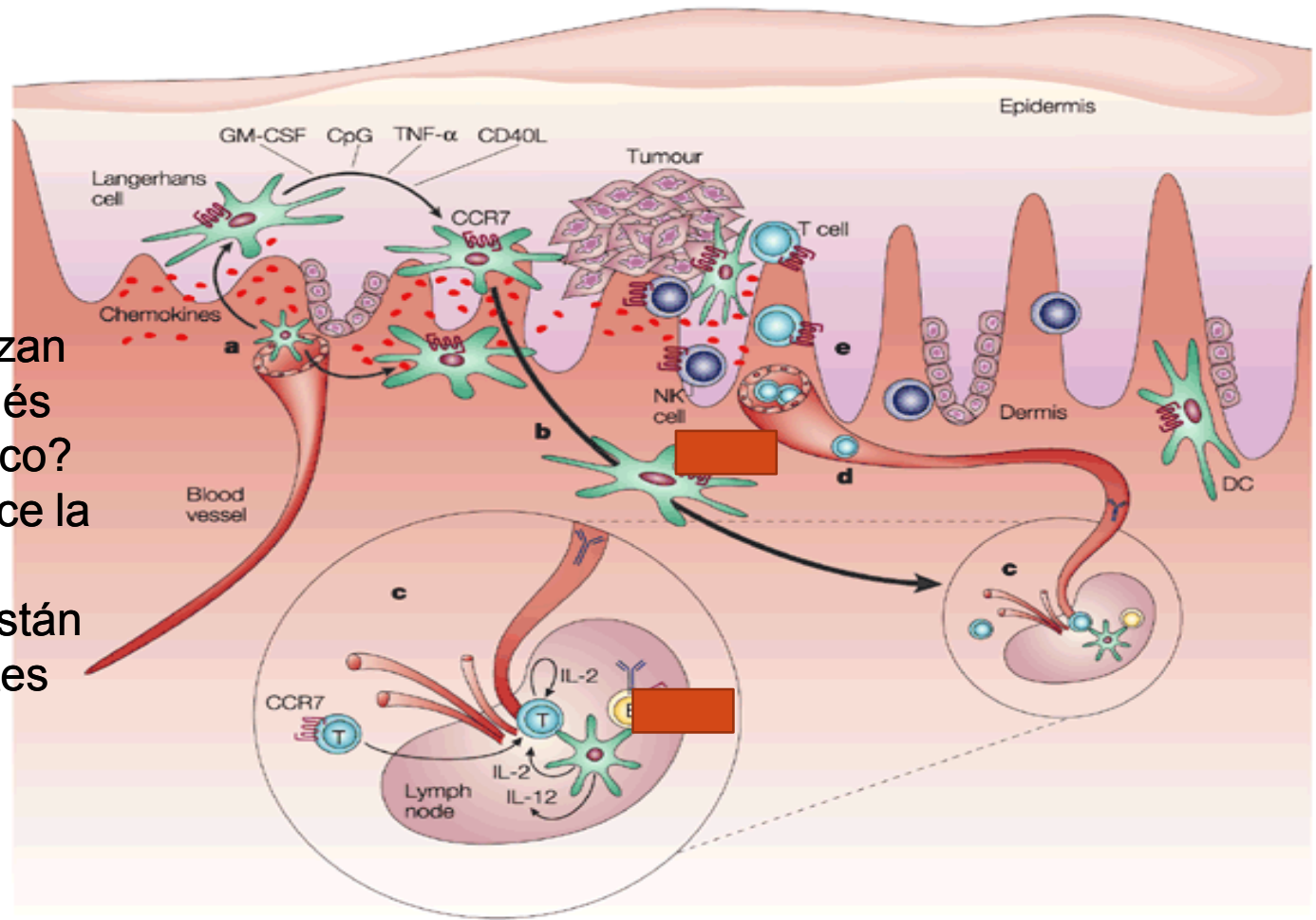
Generación de células de memoria

División celular asimétrica: Efectora/Memoria



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)

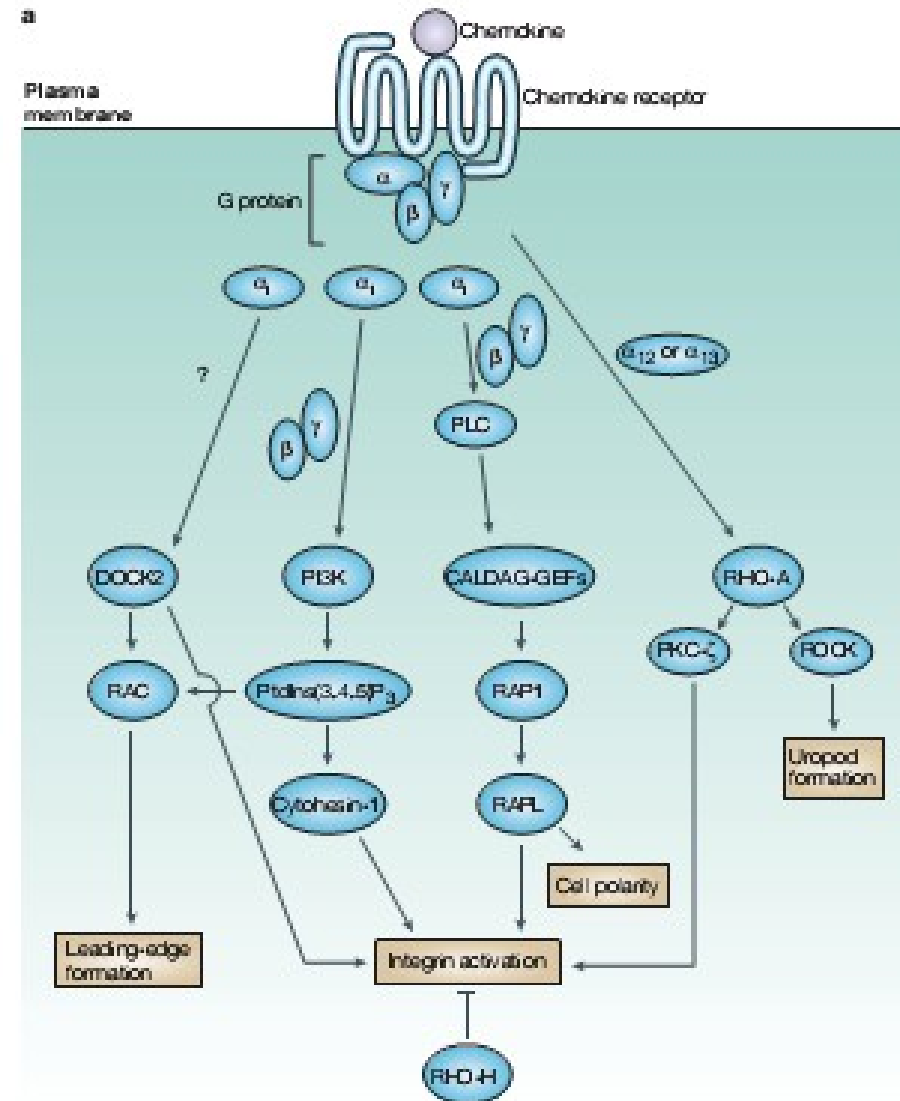


Interleucinas: Quimiocinas

Regulan la quimiotaxis y la expresión de las integrinas

Poseen 4 residuos de cisteína y dos puentes disulfuro

Los receptores pertenecen a la familia de proteínas que atraviesan 7 veces la membrana, unidos a la proteína G la cual activa a la PLC



Interleucinas: Quimiocinas

Dos familias, 50 miembros identificados

C-C: 28 miembros

RANTES , MCP-1, MIP-1 α y β , EOTAXINA

C-X-C: 16 miembros

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

C

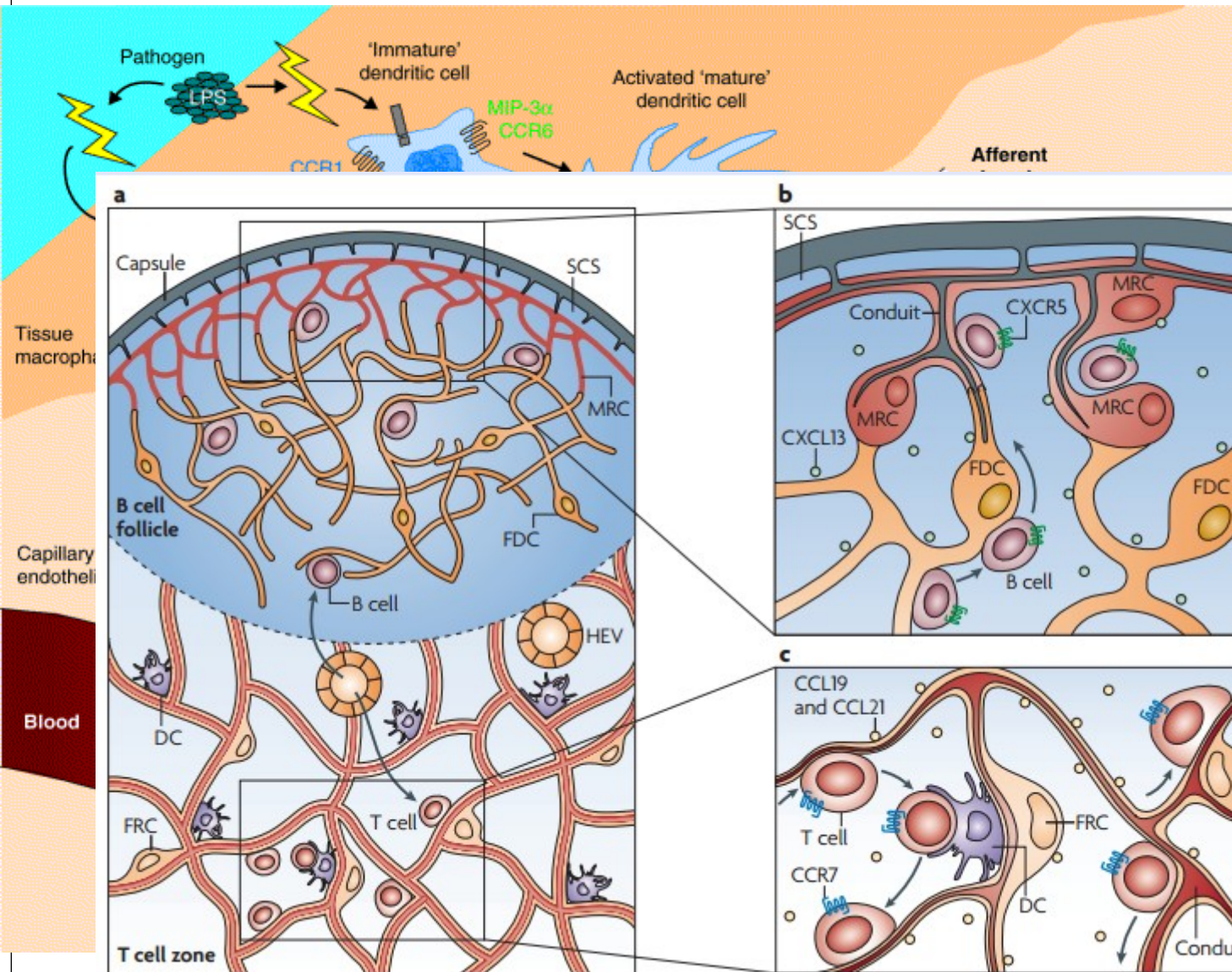
Lymphotaxina- α y lymphotaxina- β

CX₃C

Fractalkina

Tráfico de CD mediado por quimiocinas

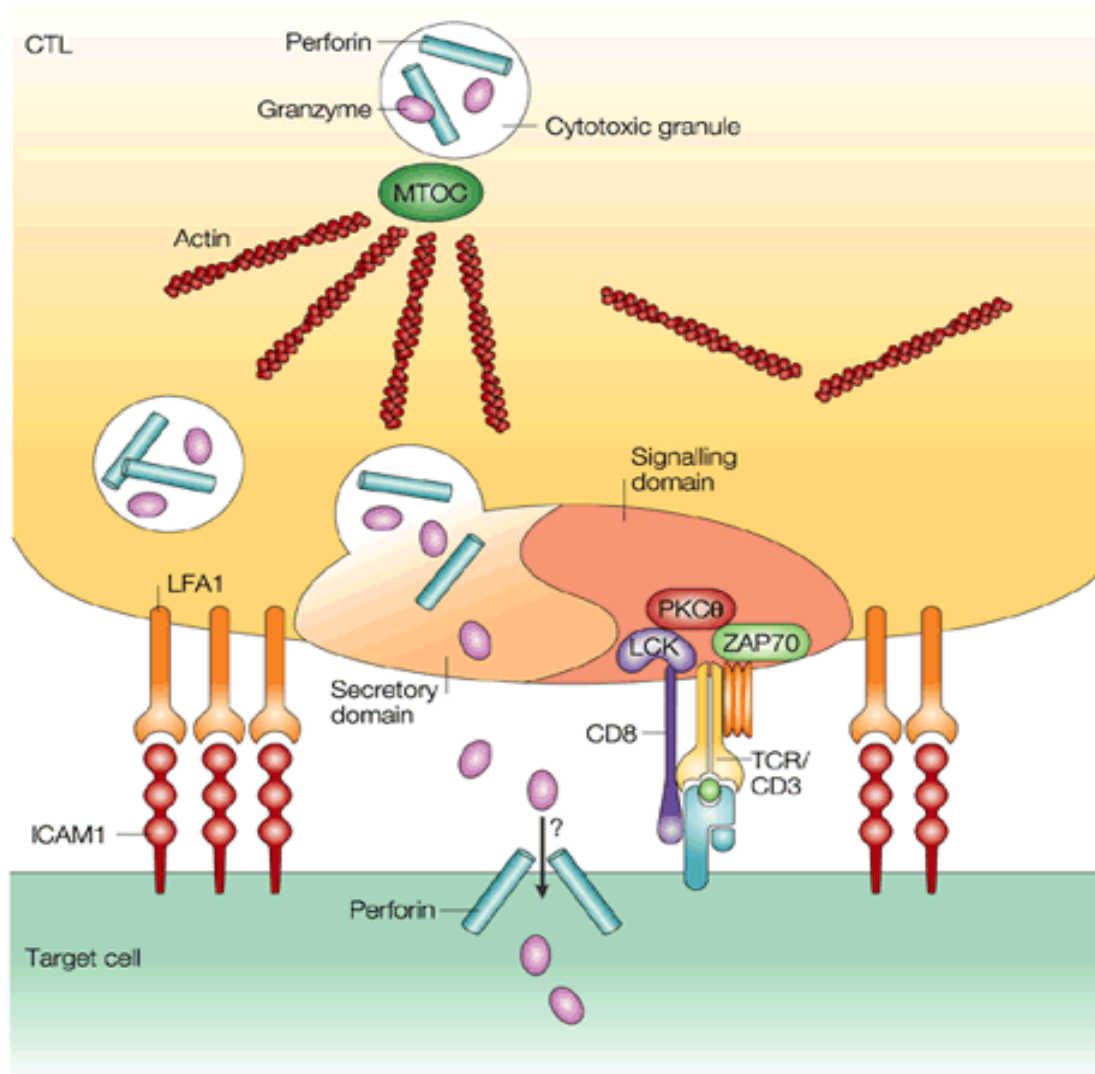
CCR7 es el principal regulador del tráfico en los órganos linfoides secundarios



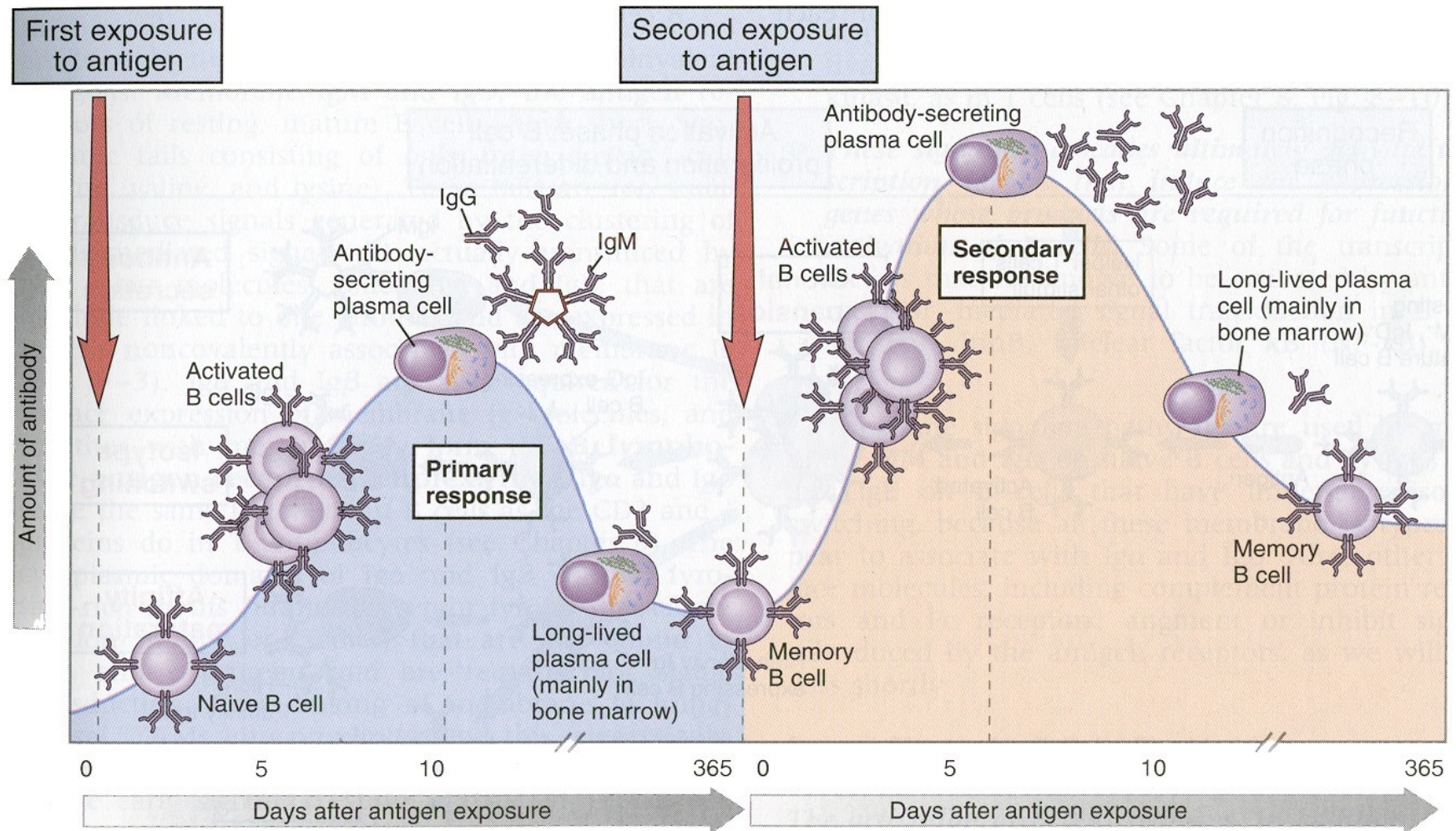
CCR7 es fundamental para que las DCs y linfocitos T se encuentren en el nódulo linfático. Su ligando CCL19 es producido por fibroblastos estromales de NL.

CCR7 es expresado DCs maduras, linfocitos B y T vírgenes, Células T de memoria central, Células T reguladoras o Treg.

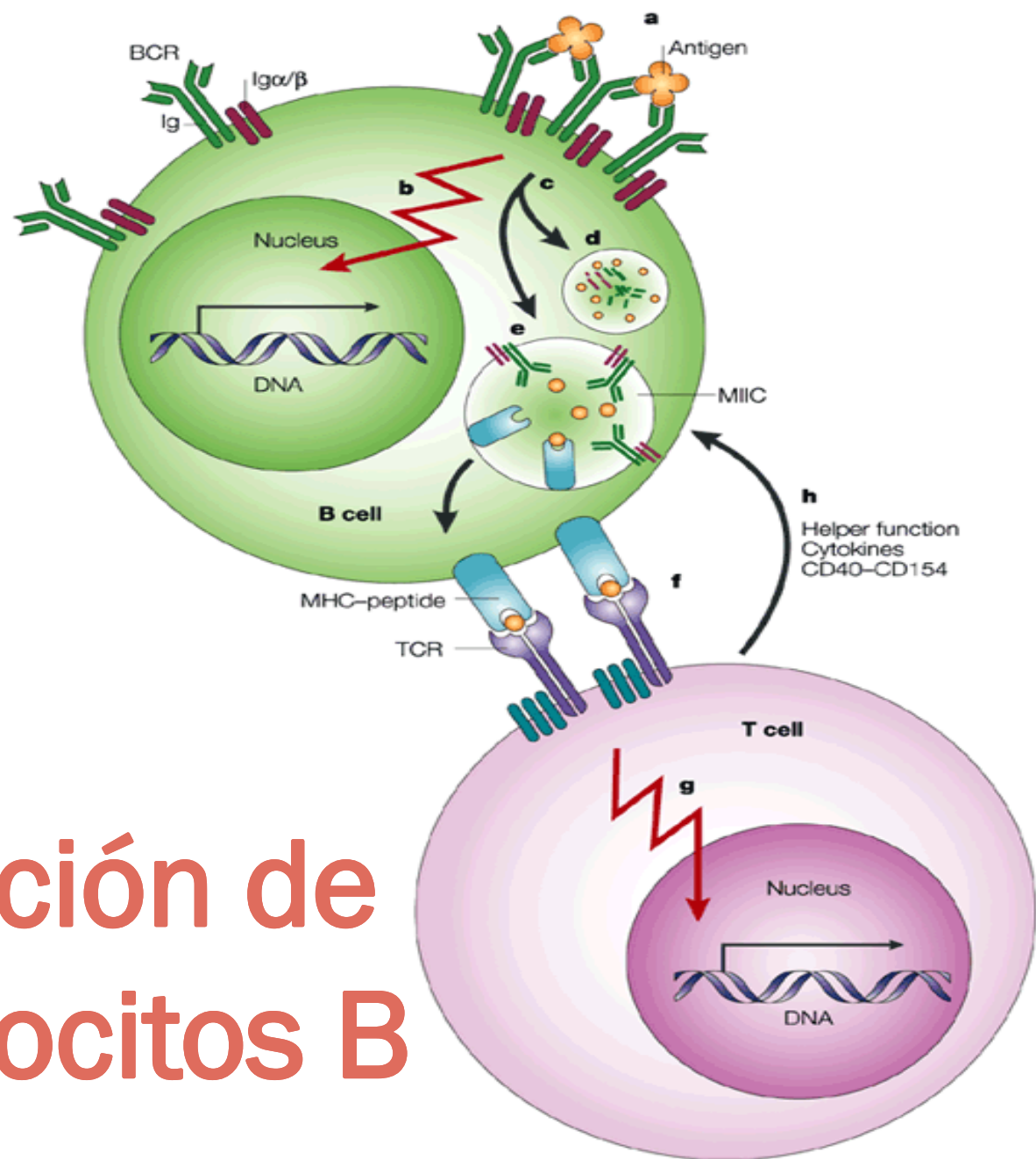
Función efectora: Citotoxicidad

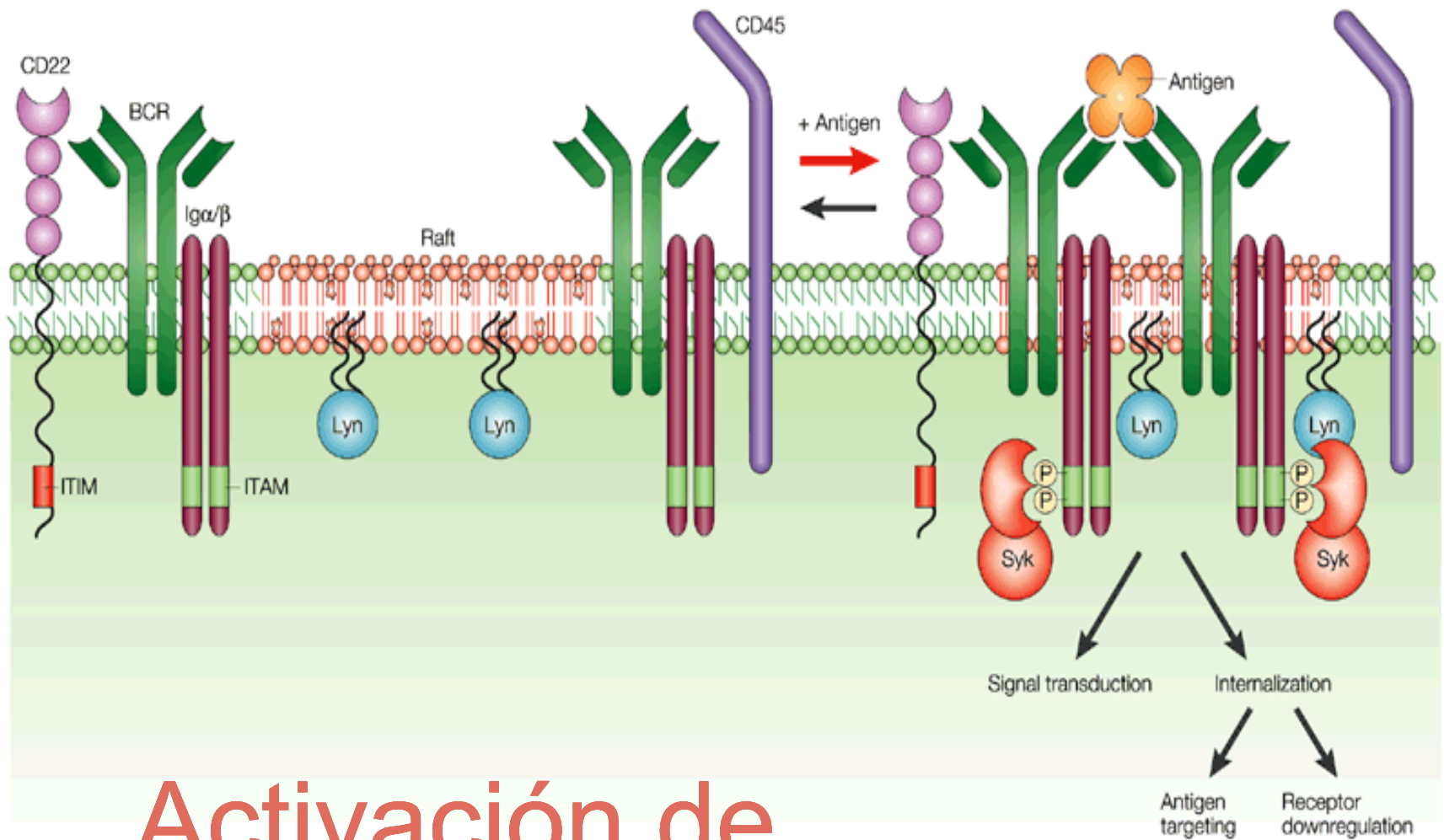


Función efectora: Respuesta inmune humoral



Activación de los linfocitos B

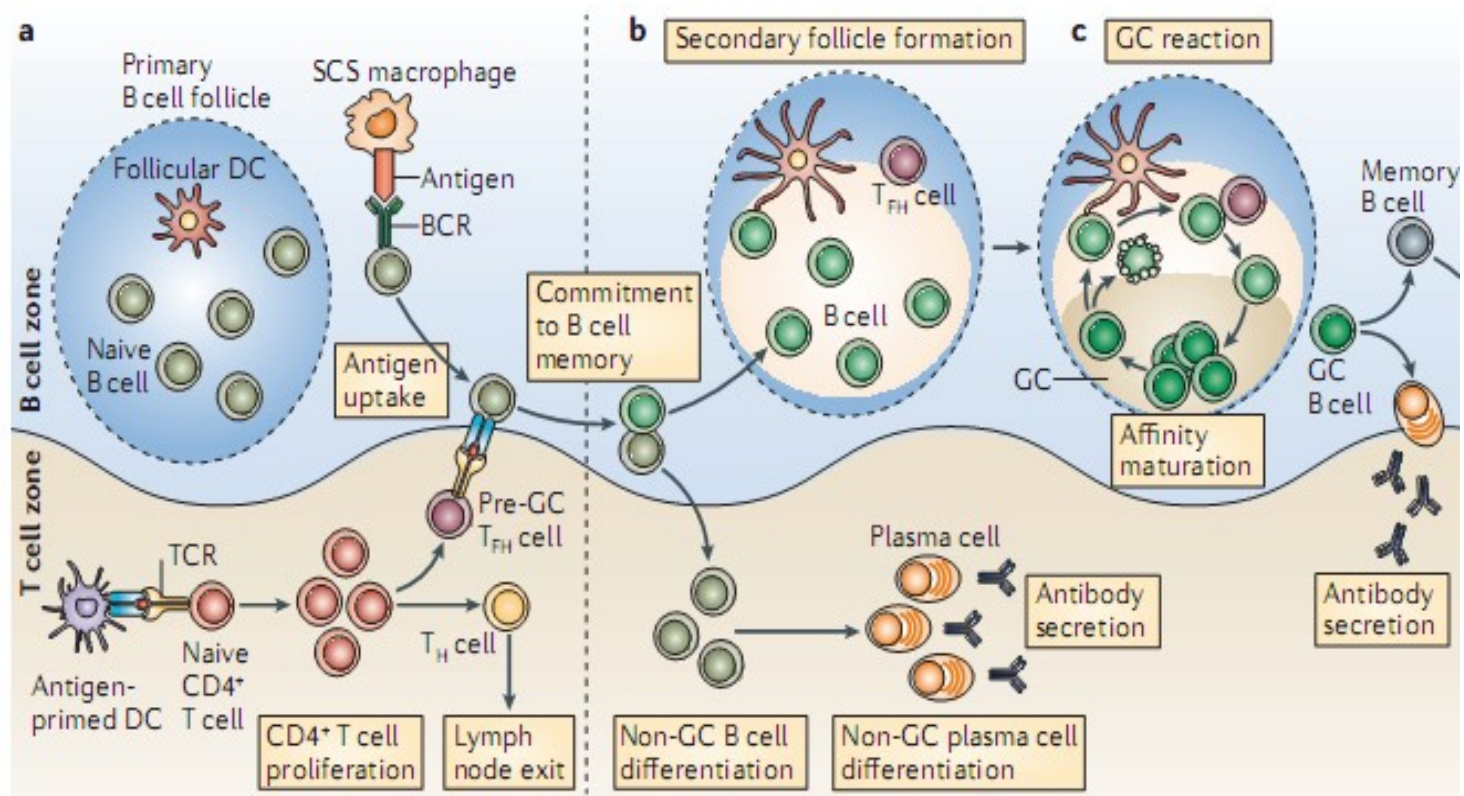




Activación de los linfocitos B

Maduración de linfocitos B: Cooperación por Th foliculares

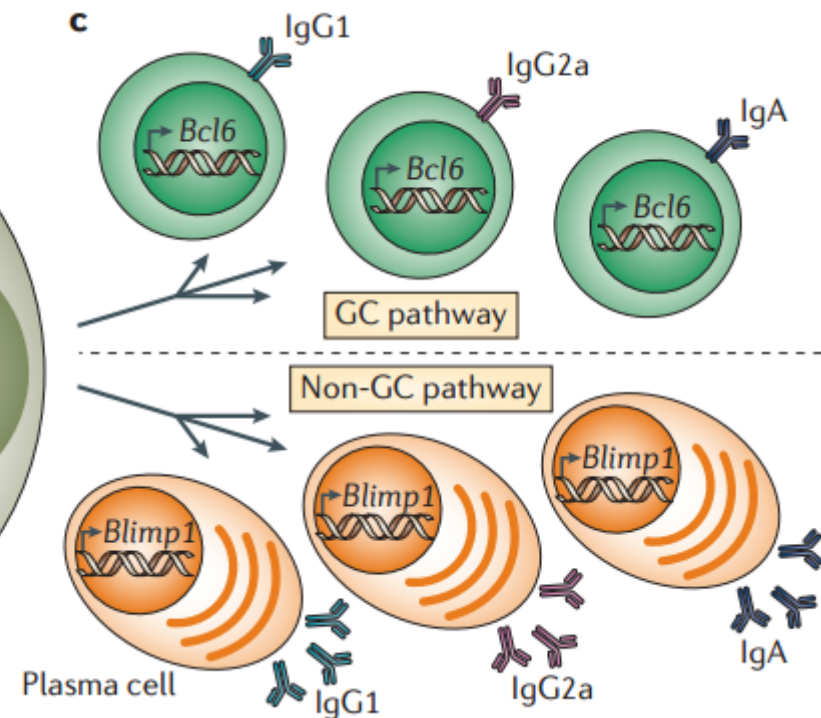
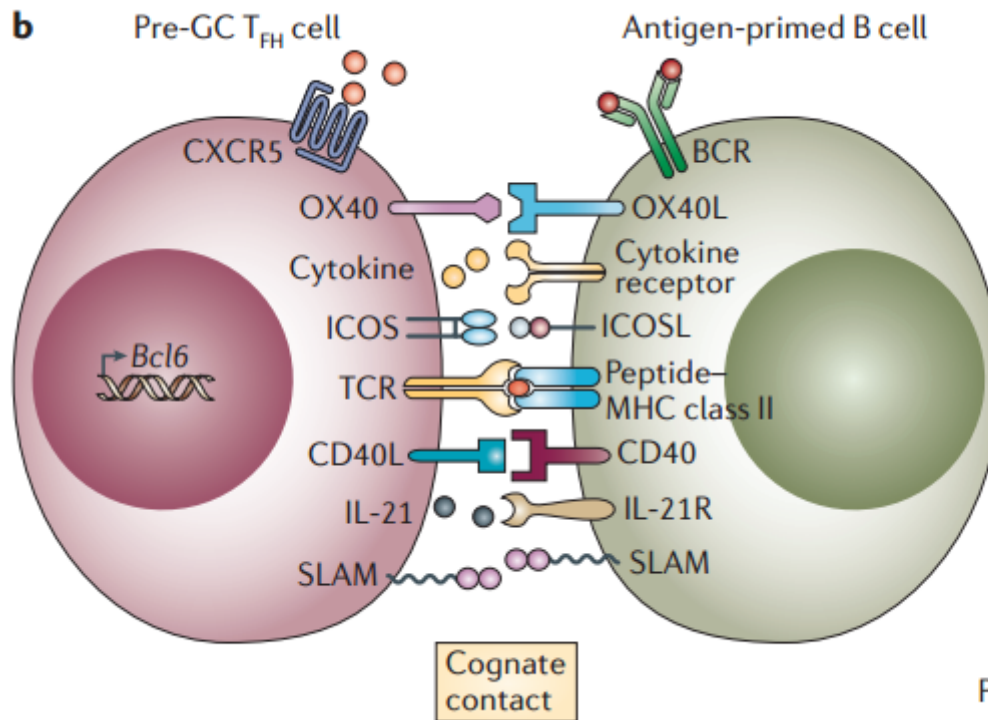
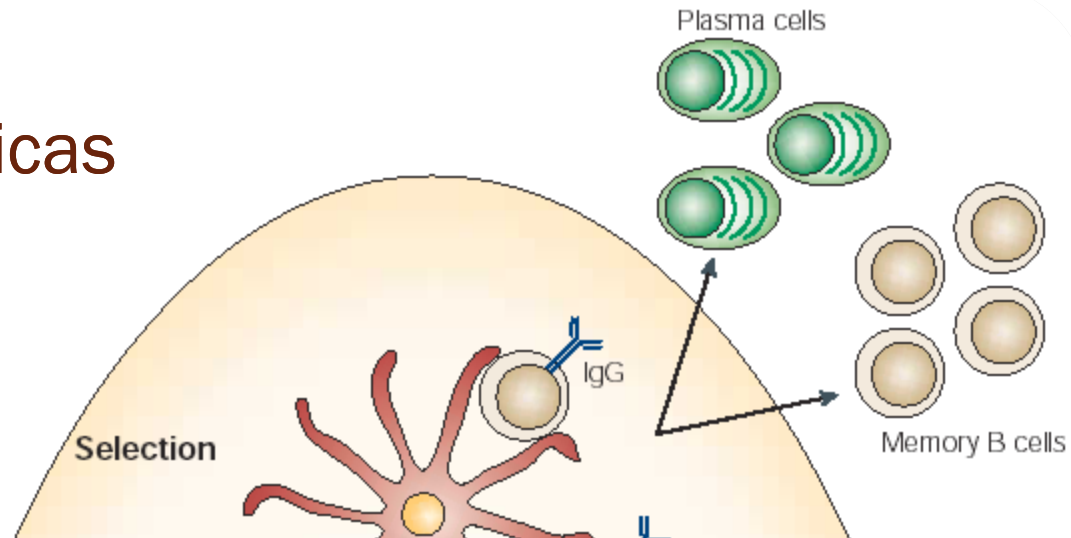
A través de la cooperación con las Th foliculares (IL-21 e ICOS dependiente, son CXCR5+ y pierden CCR7), maduran Linfocitos B de memoria y células plasmáticas



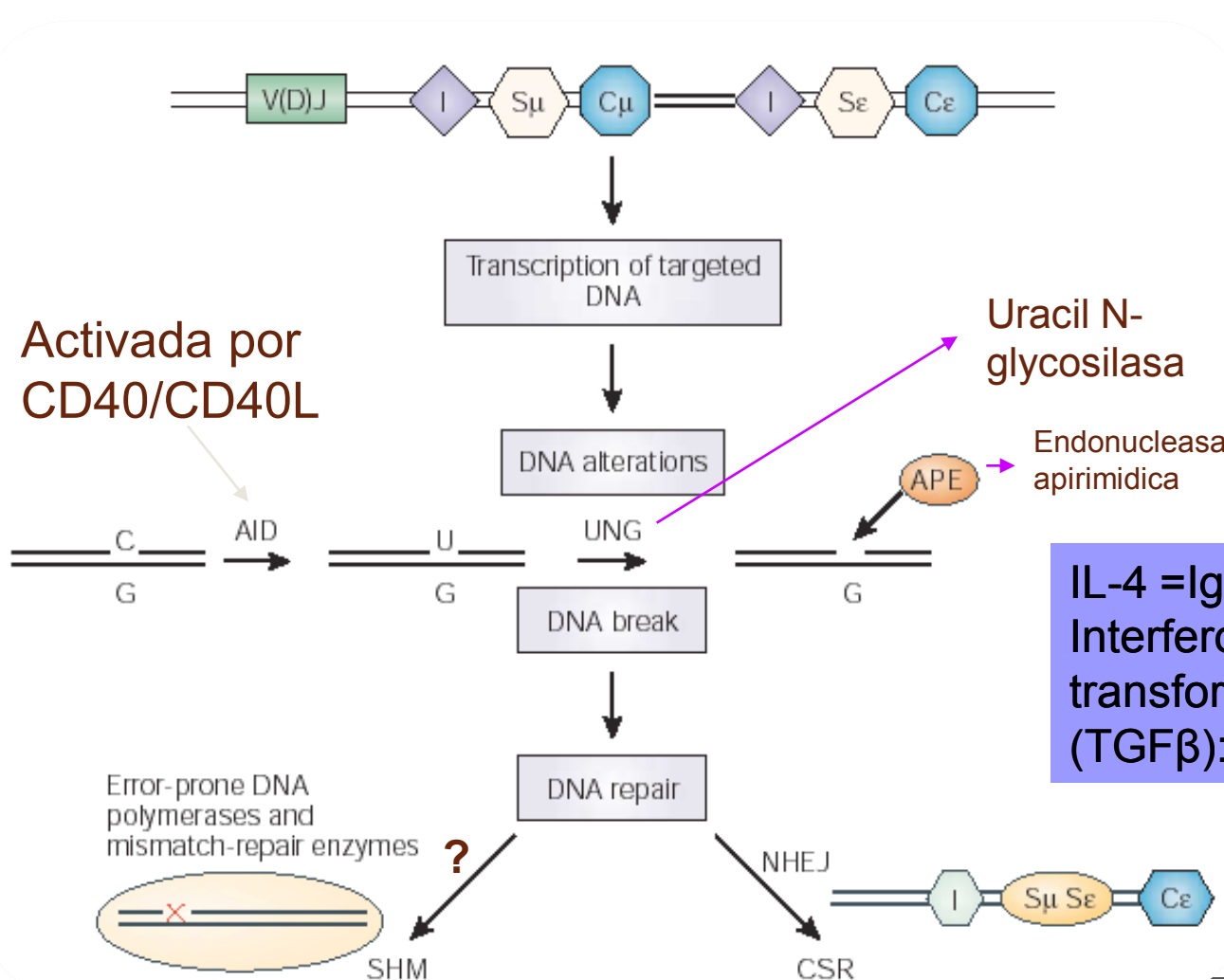
Ontogenia: CSR e hipermutaciones somáticas

IgM: IgG, IgA o IgE

- Cambio de isotipo (CSR)
 - Cambio de la región constante conservando la misma especificidad



Hipermutaciones somáticas y cambio de isotipo



Citidin deaminasa inducida por activación (AID)
Cada isotipo es regulado por citoquinas

IL-4 = IgG1 and IgE
Interferon- γ (IFN γ): IgG2a
transforming growth factor- β (TGF β): IgA

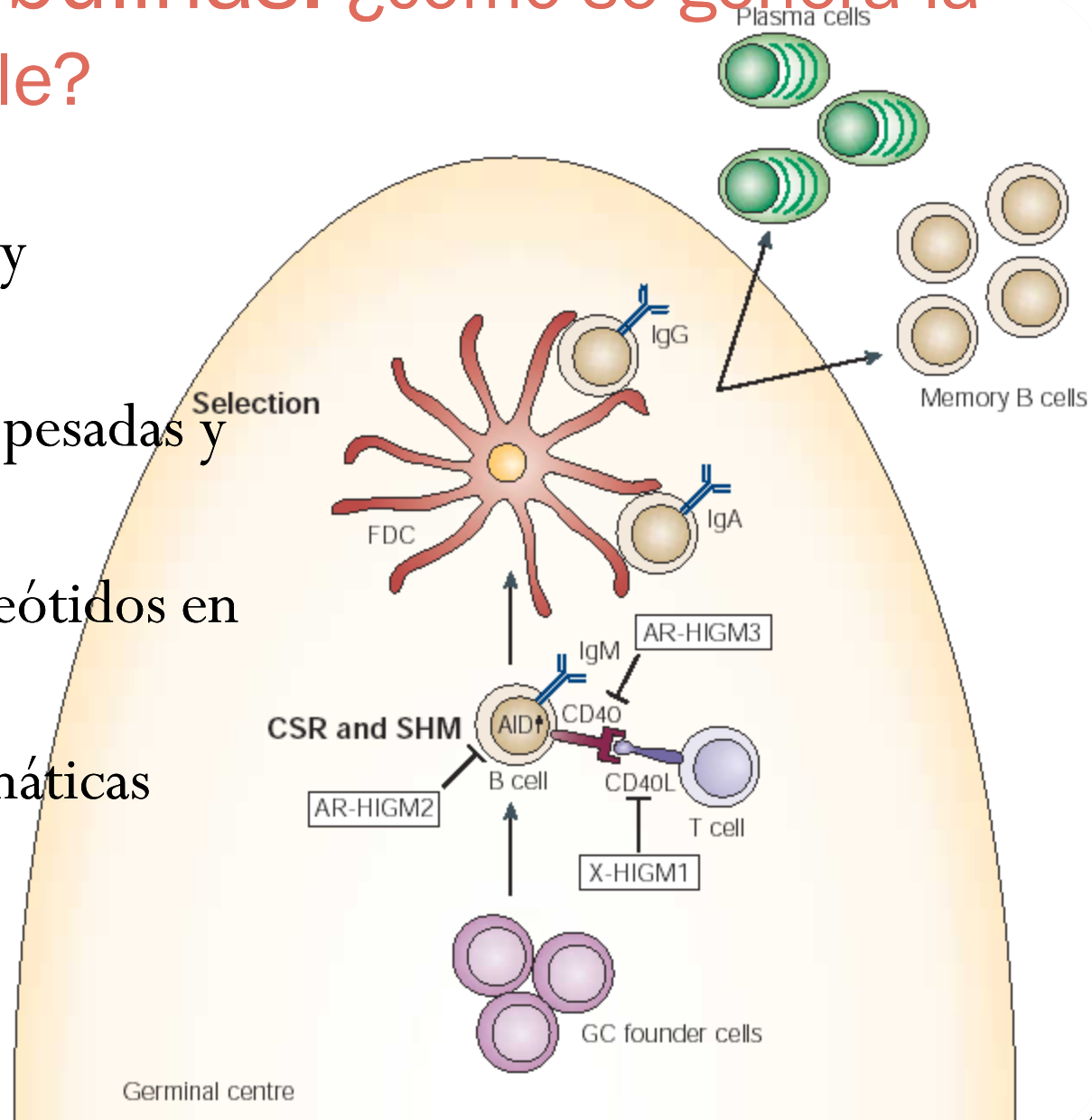
Inmunoglobulinas: ¿cómo se genera la región variable?

Múltiples segmentos y
recombinaciones

Unión de las cadenas pesadas y
livianas

Introducción de nucleótidos en
el sitio de unión

Hipermutaciones somáticas



Respuesta inmune humoral:

Eliminación del antígeno mediado por anticuerpos

Funciones de las inmunoglobulinas:

Unidos a la membrana:

Proliferación y secreción de Ac

Neutralización de toxinas

Neutralización de virus

Opsonización y activación de la fagocitosis

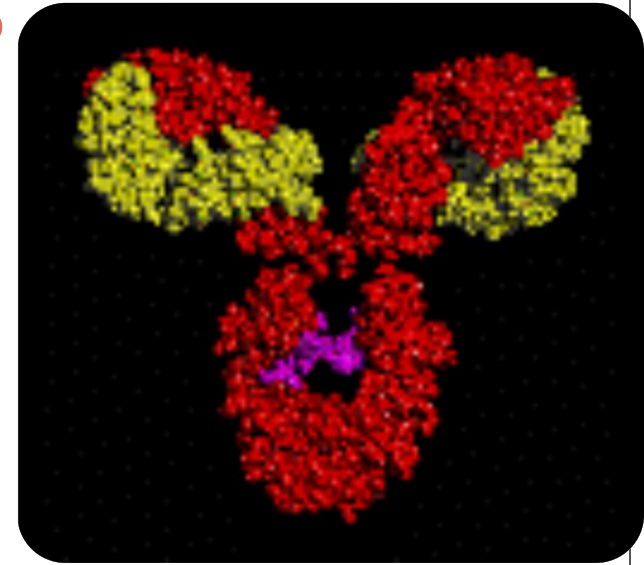
Activación de complemento

Citotoxicidad dependiente de anticuerpos (ADCC)

Respuesta humoral:

INMUNOGLUGULINAS

- Plasma y líquido intersticial
- Fluidos secretados
 - Moco, saliva, leche
- Unidos a la superficie de algunas células a través de receptores específicos para Fc (Ej. NK)
- Unidos a la superficie del Linfocito B



Inmunoglobulinas: ESTRUCTURA

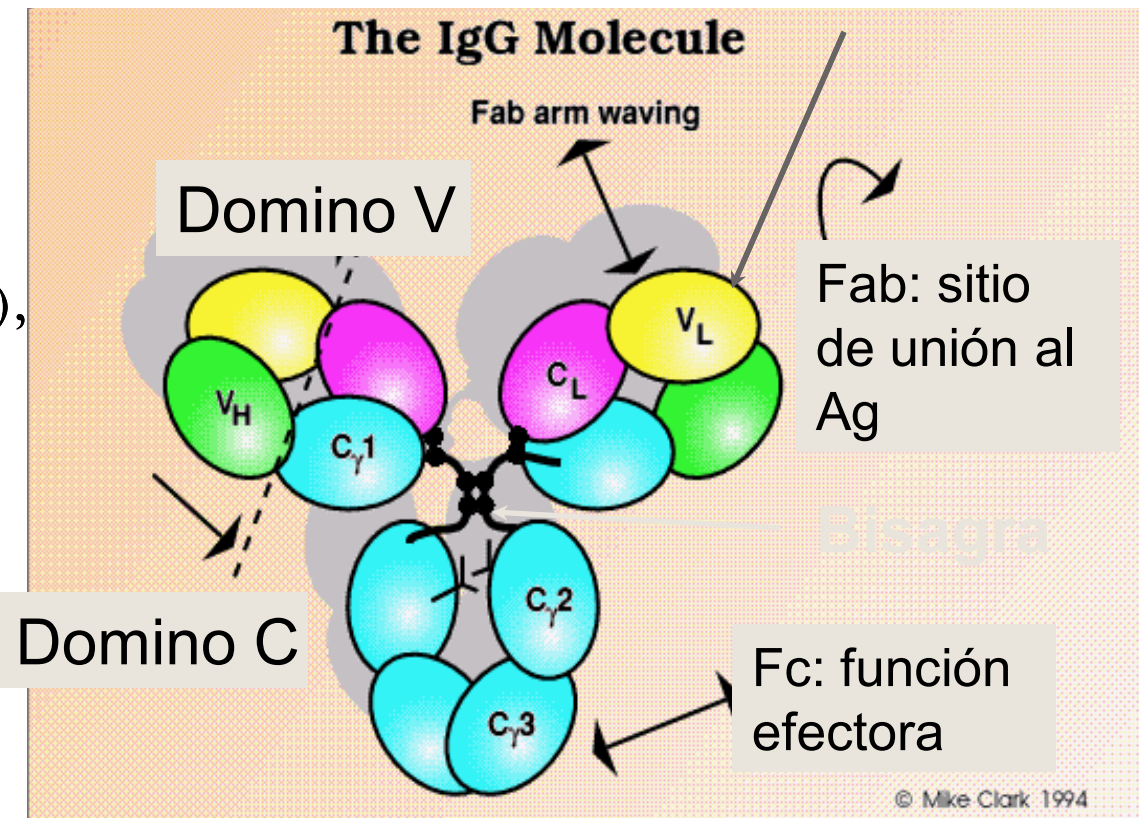
2 Cadenas pesadas (55 o 70 kD)

2 livianas (24 kD)

Dominio C : 110 aa

5 clases o isotipos

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



Estructura de las inmunoglobulinas: cadenas ligeras

Dos clases o isotipos

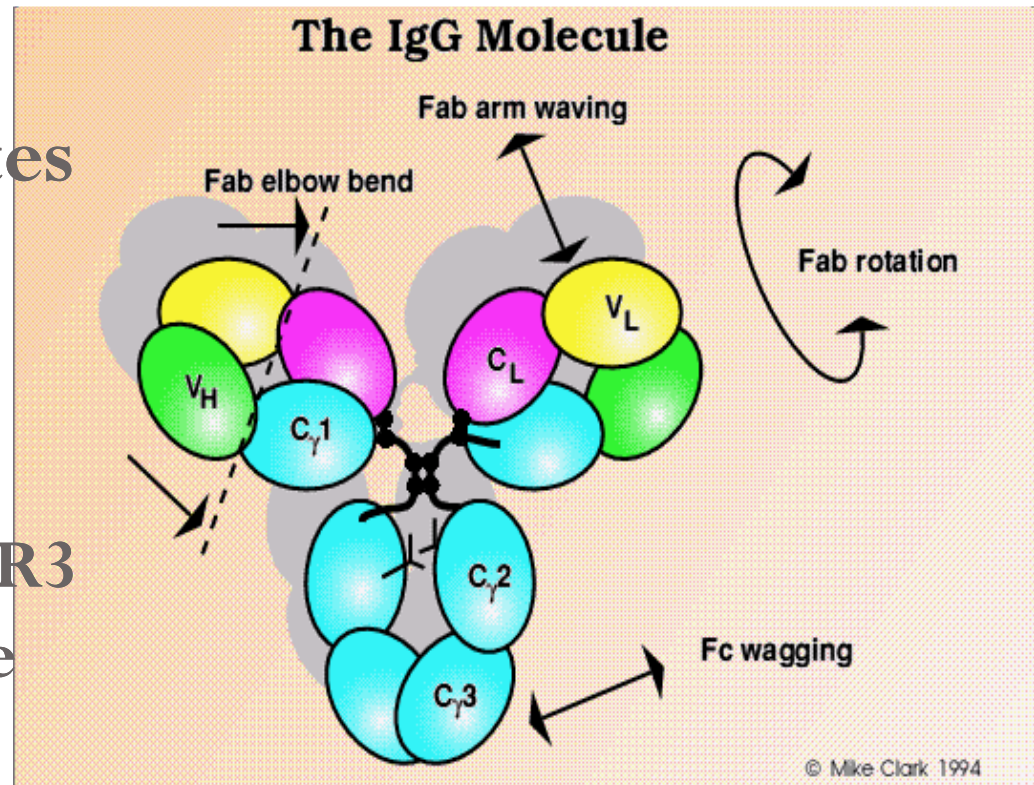
κ y λ

Dominios Constantes
y Variables

Longitud de 110 aa

CDR= 10 aa

CDR1, CDR2 y CDR3
es la más variable



Estructura de las inmunoglobulinas: Cadenas pesadas

Cinco clases o isotipos

μ , γ , α , ϵ , δ

Dominios Constantes y Variables

Longitud de 110 aa

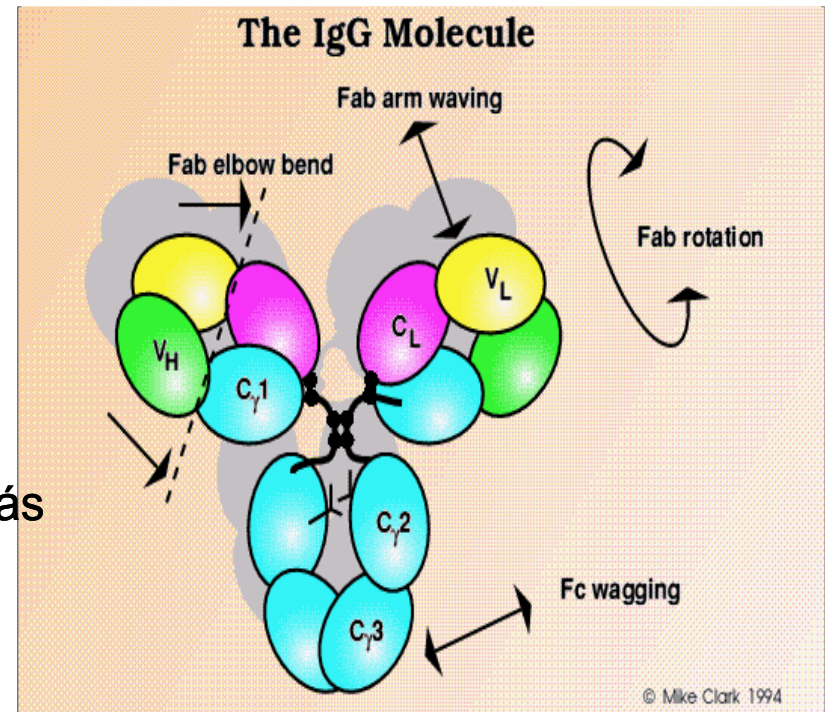
Dominios de 12 kD

CDR= 10 aa

CDR1, CDR2 y CDR3 (es la más variable)

Los dominios constantes son diferentes para cada isotipo

IgM e IgG: 4 dominios y el resto 3 dominios



Inmunoglobulinas: actividades biológicas

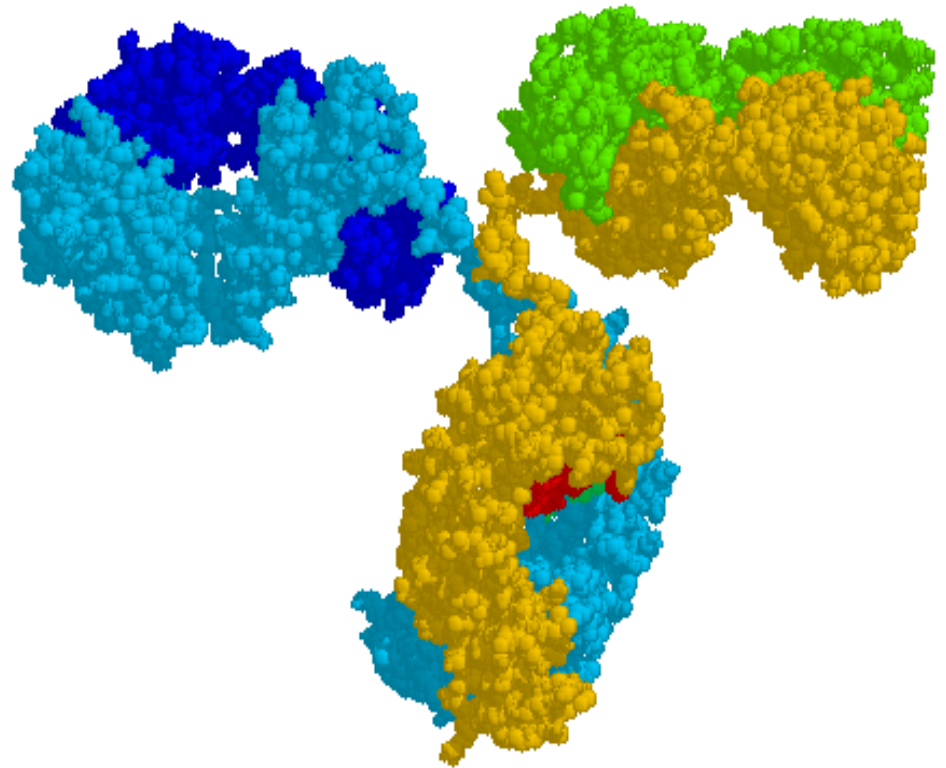
IgG:

Más abundante (75%)

Predomina en la
respuesta secundaria

Única que atraviesa la
placenta, responsable
protección del RN

Fija el complemento, (une CH2



IgA:

IgA dimérica y trimérica en secreciones: saliva, lágrimas, mucus intestinal, secreción bronquial, leche, fluidos prostático, etc.

Dos subclases: IgA1 e IgA2
Componente secretorio



Inmunoglobulinas: actividades biológicas

IgM:

10% de Igs séricas

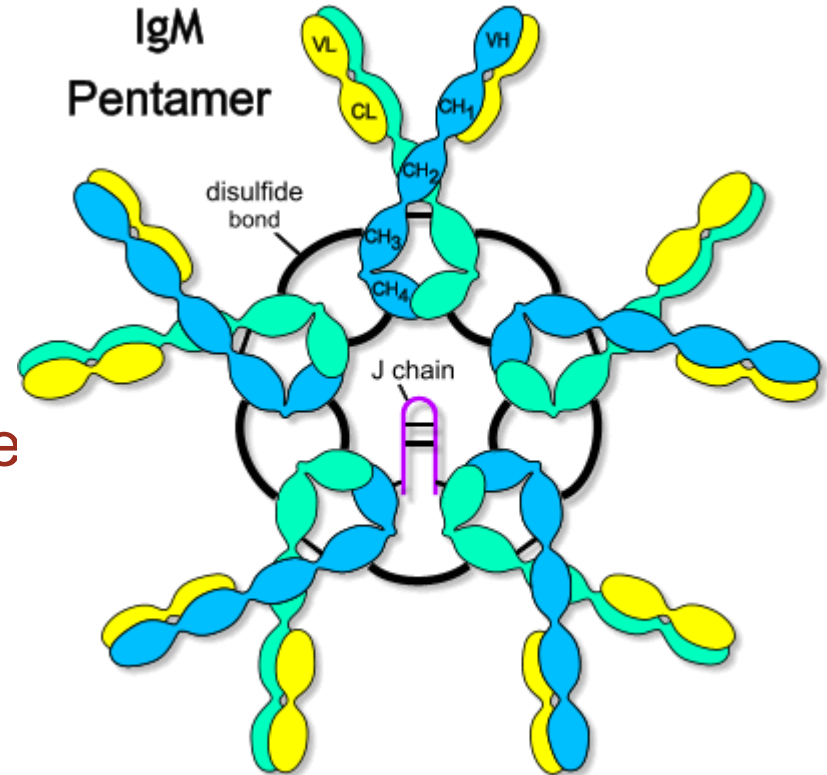
Pentámeros 900 kDa

Predomina en RI primaria

IgM e IgD mas frecuentemente expresada en superficie de linfocitos B "naive"

Mas eficiente para fijar complemento

Existen receptores Fc pero aun no bien caracterizados



Inmunoglobulinas: actividades biológicas

IgD:

180 kDa, mas común en la superficie de linfocito B
raramente secretada

Co-expresión de IgM/IgD en linfocito B por empalme alternativo, pero con idéntica especificidad antigénica

Media activación del linfocitos B

Cuando el linfocitos B se activa cesa la expresión de IgD

Inmunoglobulinas: actividades biológicas

IgE

0,004% sérica

Participa en las enfermedades alérgicas a través de la sensibilización de mastocitos y basófilos, por Fc_ϵ de alta afinidad

Defensa contra parásitos

Sólo monomérica

Fc reconoce CH3

