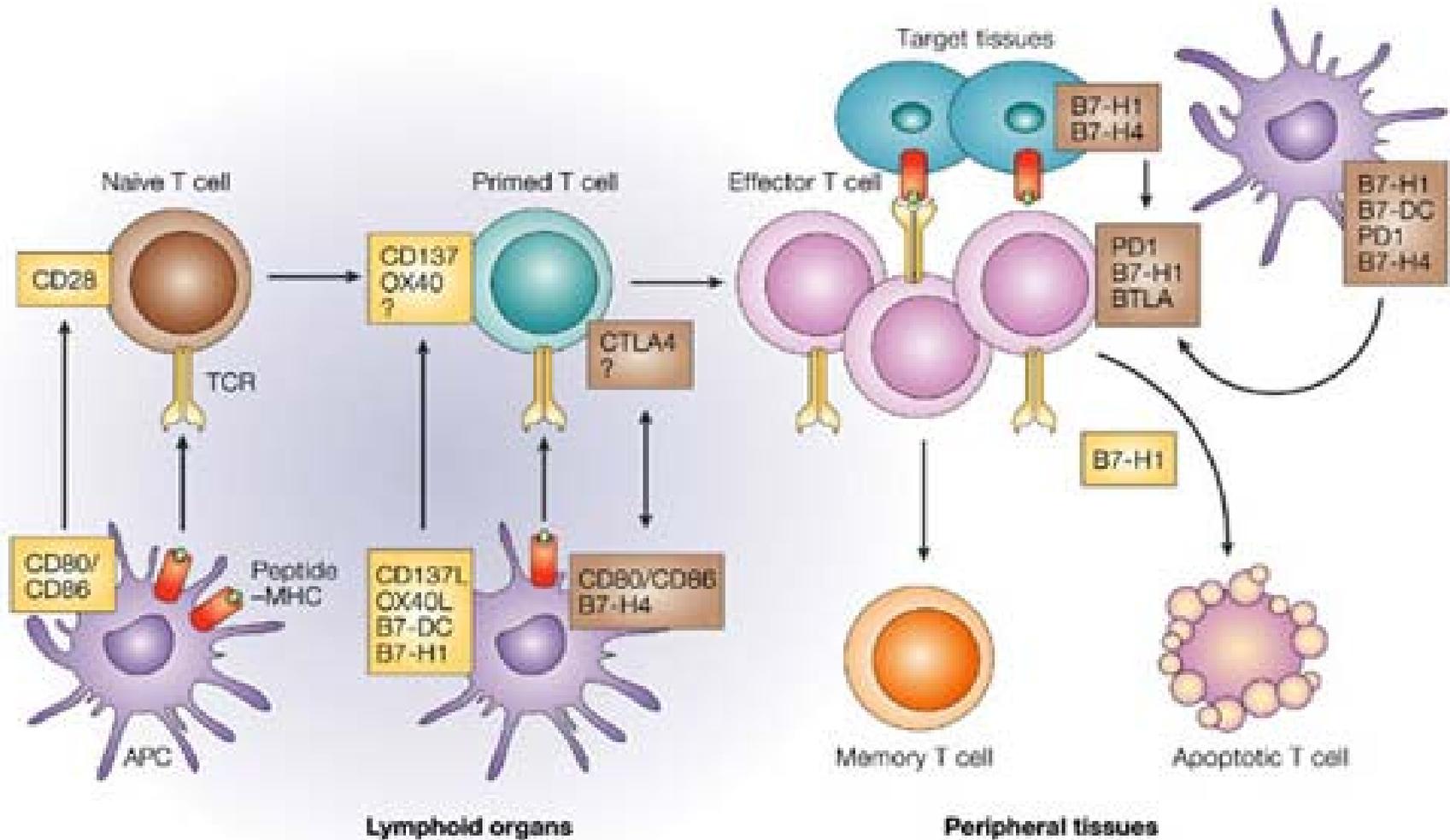


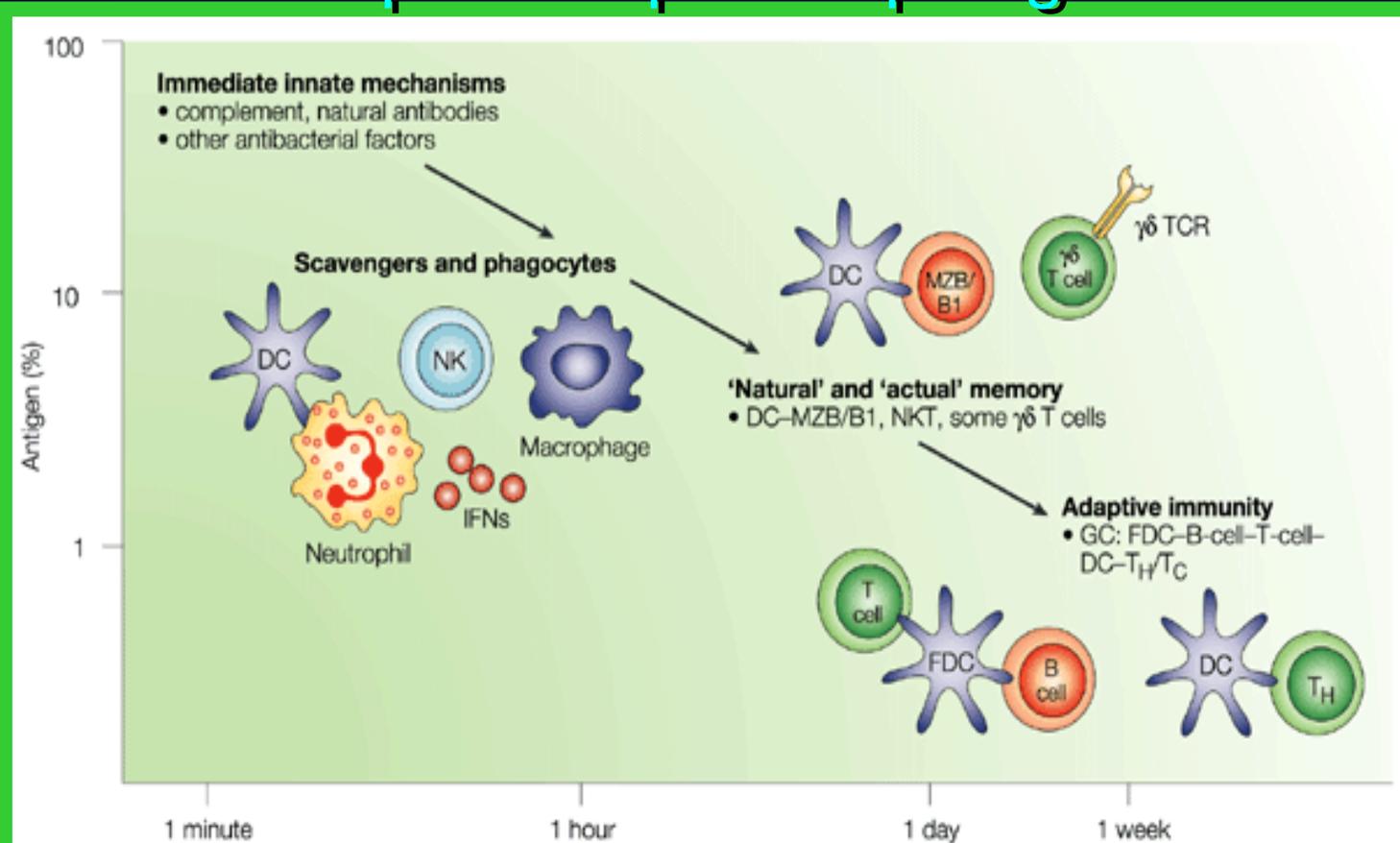
RESPUESTA INMUNE ADAPTATIVA



Lisbeth Berrueta, IDIC/ ULA- 2007

Nature Reviews | Immunology

- **Inmunidad adquirida** esta ausente o es débil durante la primera exposición y la re-exposición incrementa dramáticamente su eficacia, adicionalmente es específica para el patógeno



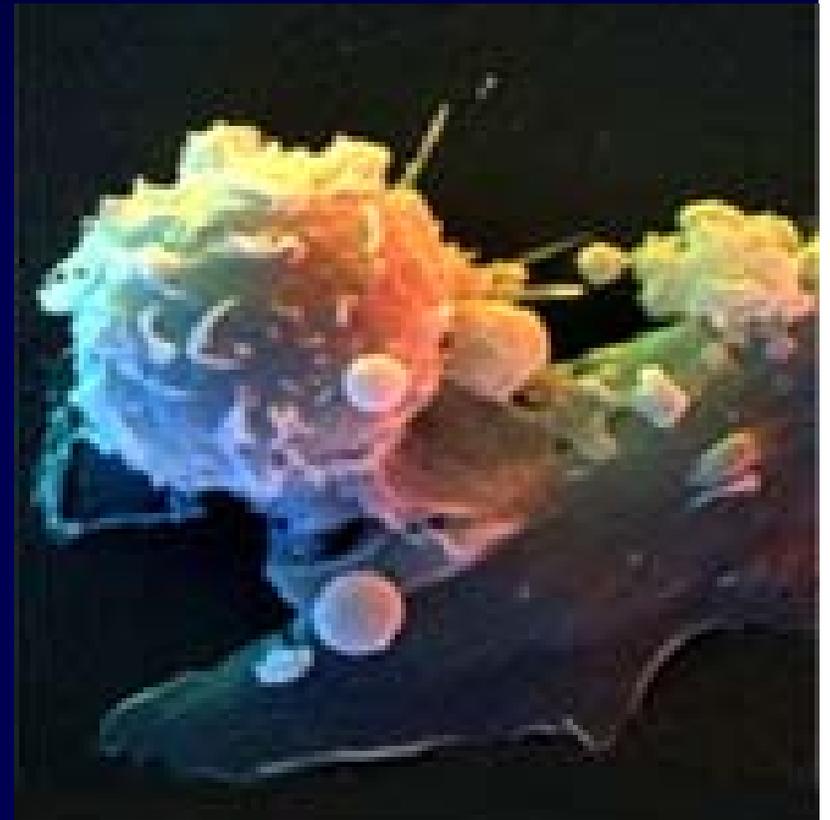
Características de la respuesta inmune específica

Memoria

Especificidad

Control genético

Tolerancia



Inmunidad específica

Mecanismos de defensa adquiridos:

Anticuerpos (producidos por los linfocitos B):

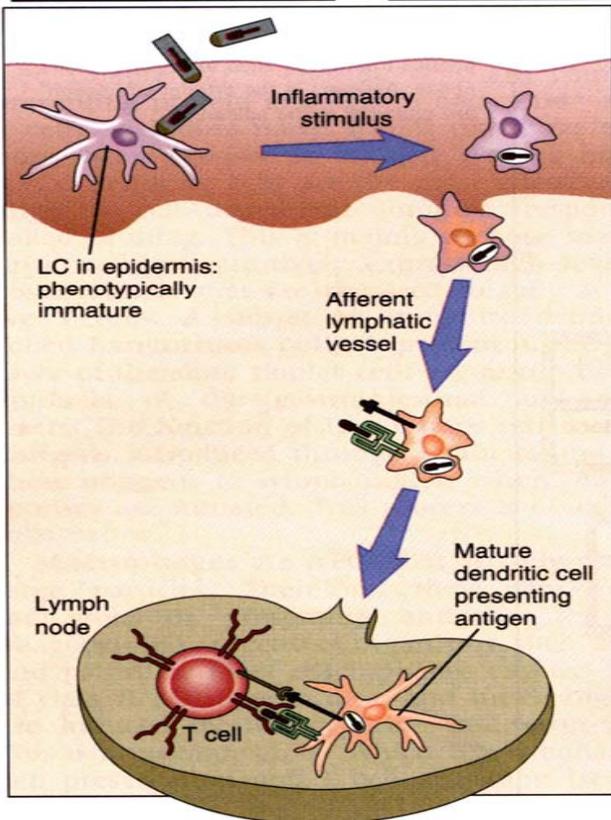
Neutralización de toxinas y virus, inhibición de actividad enzimática, bloqueo de la adherencia microbiana, inhibición del crecimiento de procariontes, ADCC

Linfocitos T:

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

Antigen capture by Langerhans cells (LC)

Loss of LC adhesiveness



Migration of LC

Maturation of migrating LC

Activation of naive T lymphocytes in draining lymph nodes

	Immature Dendritic Cells	Mature Dendritic Cells
Principal Function	Antigen capture	Antigen presentation to T cells
Expression of Fc receptors, mannose receptors	++	-
Expression of molecules involved in T cell activation: B7, ICAM-1	-	+
Class II MHC molecules		
Half-life	~10 hr	>100 hr
Number of surface molecules	~10 ⁶	~7 × 10 ⁶
<i>Abbreviations: ICAM, intercellular adhesion molecule; MHC, major histocompatibility complex.</i>		

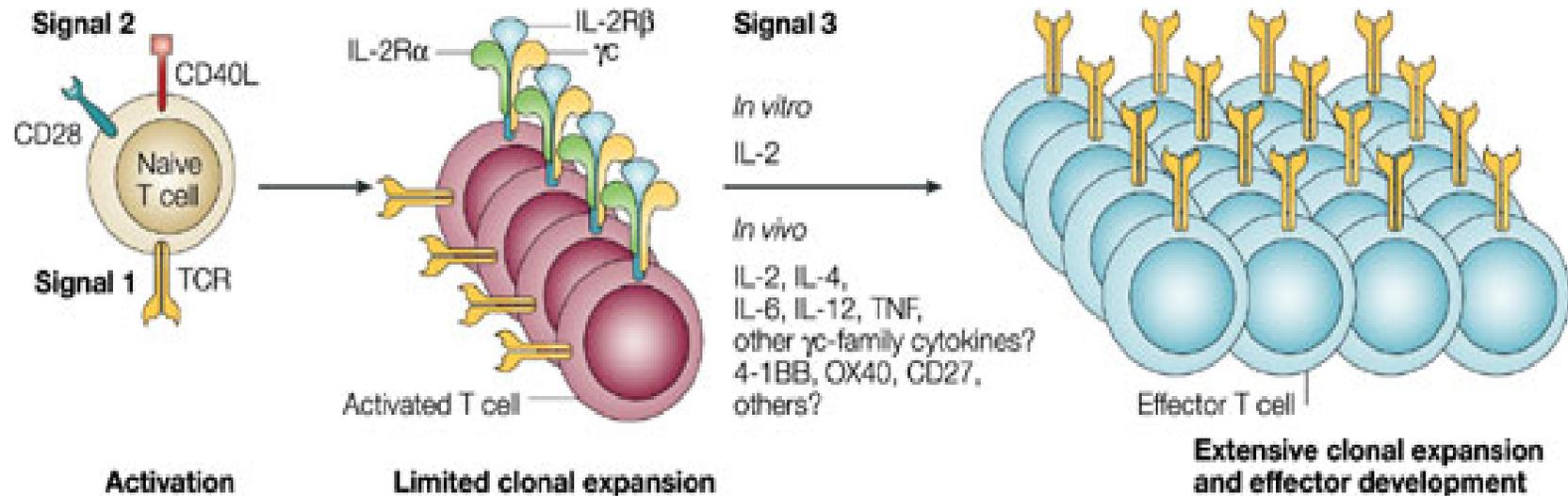
Fisiología de la RI

Fases de la respuesta inmune mediada por linfocitos T

1-Reconocimiento del antígeno

2-Activación

3-Fase efectora



Respuesta mediada por linfocitos T

Diferenciación en linfocito T activado

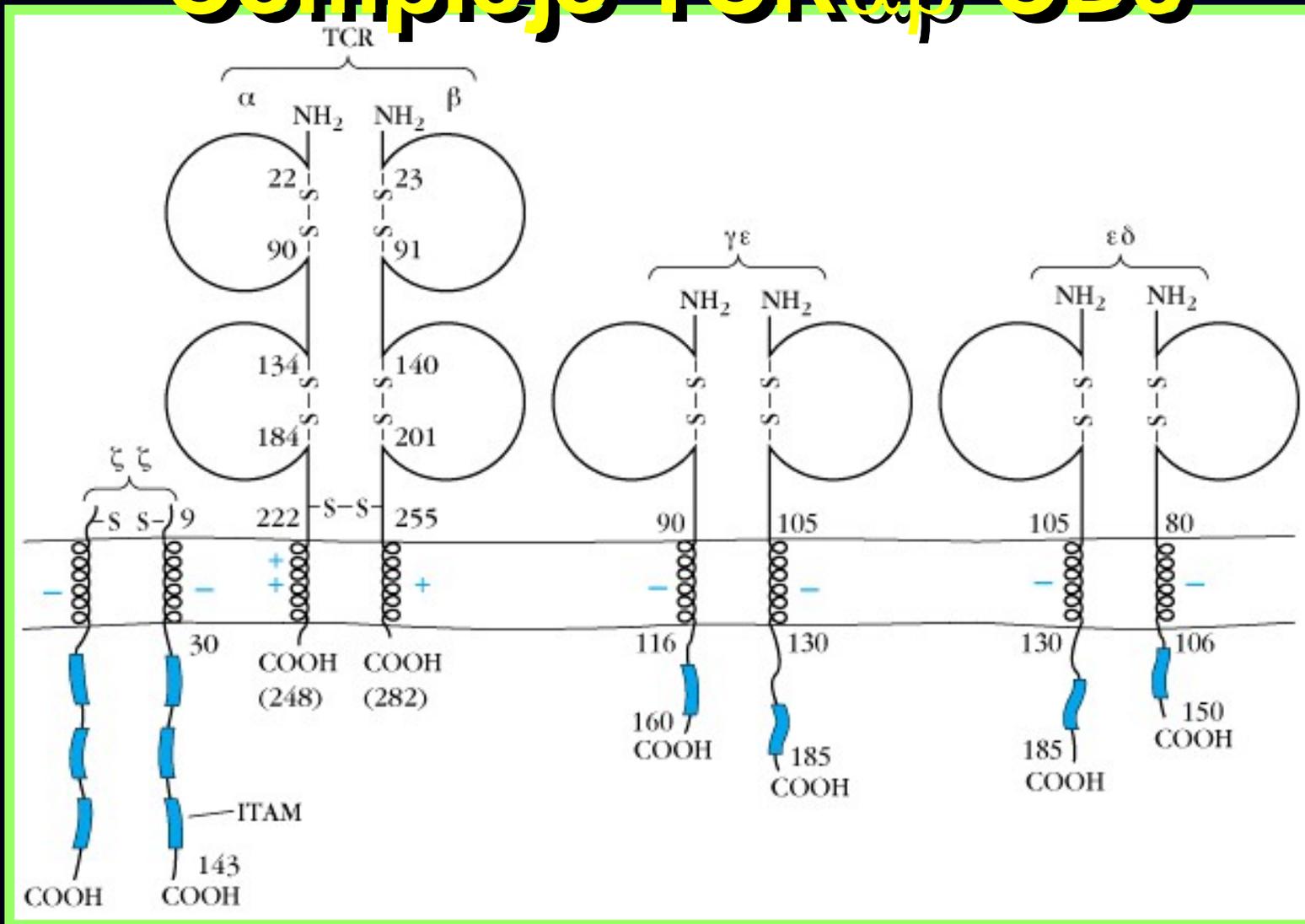
Proliferación

Funciones efectoras: producción de citocinas,
citotoxicidad, inmunomodulación

Células T de memoria

Activación de linfocitos T

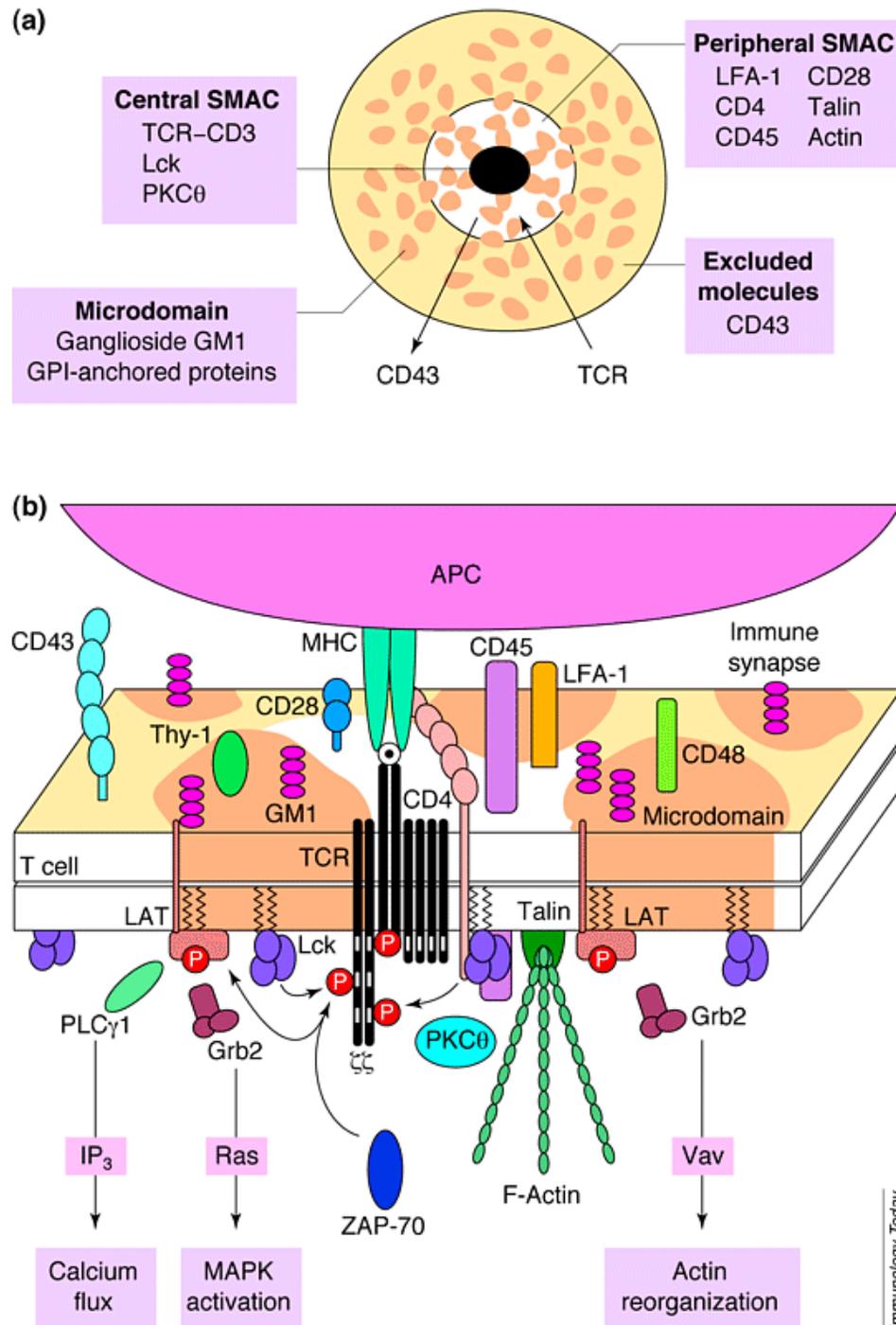
Complejo TCR $\alpha\beta$ -CD3



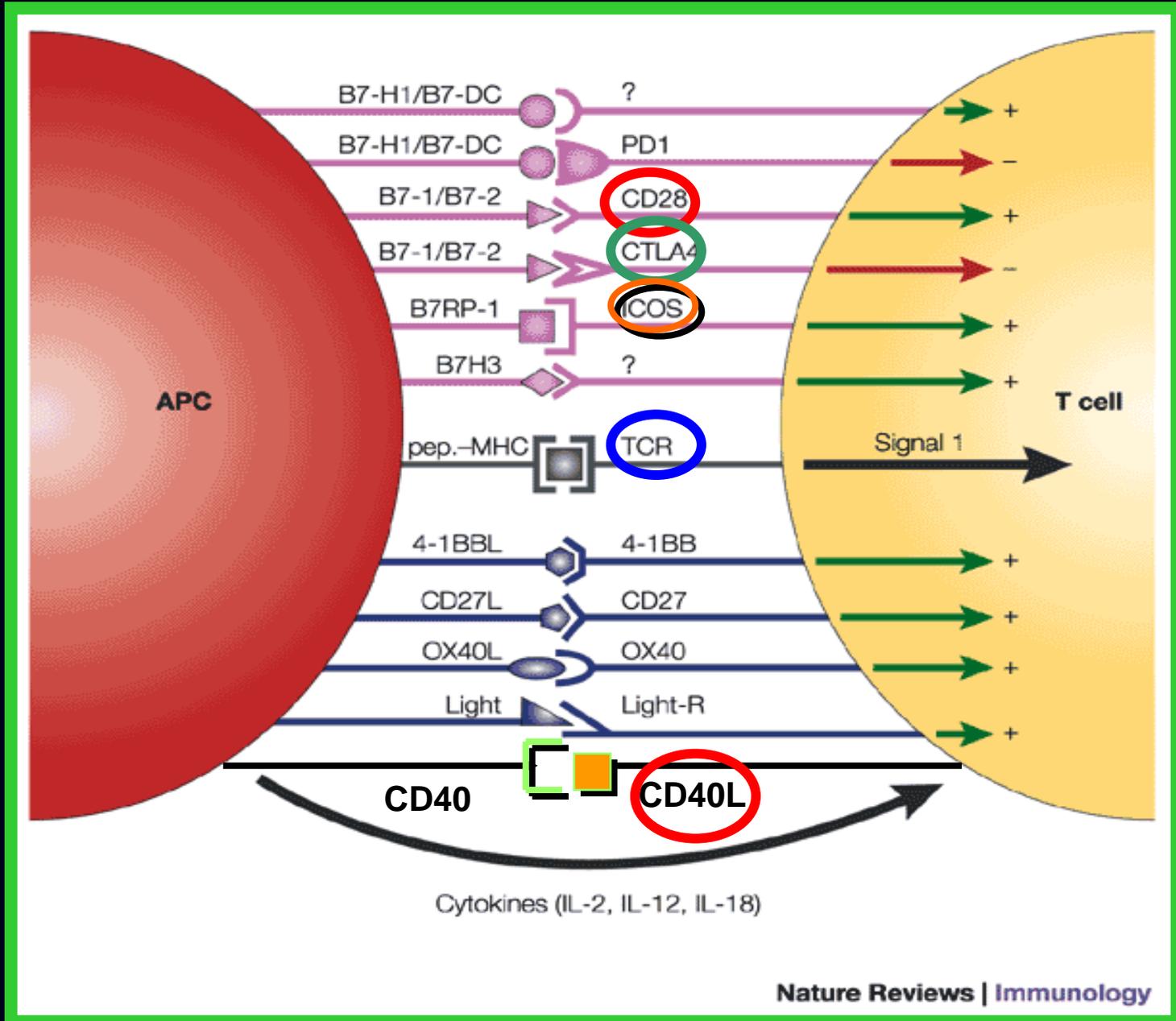
Sinapsis inmunologica

Rafts:
microdominios
Lipídicos de
colesterol
y Esfingolípidos

Ilangumaran et al Immunol Today 2000; 21:2; Kane et al Curr Opin Immunol 2000; 12:242

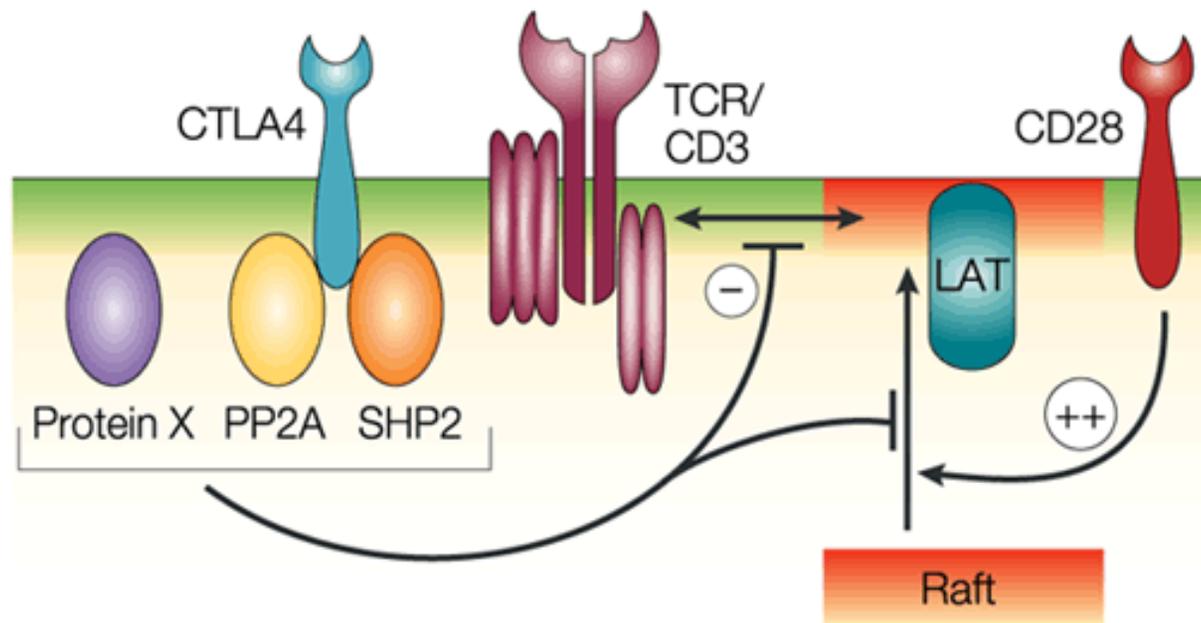


Co-estimulación en la activación de los linfocitos T



Activación de linfocitos T

Moléculas accesorias



Activación de linfocitos T

Moléculas accesorias

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

Contribuyen en la recirculación y alojamiento de las células T en los tejidos

Activación de linfocitos T

Moléculas accesorias

Contribuyen en la traducción de señales en las células T

Son miembros de la superfamilia de las Igs e integrinas

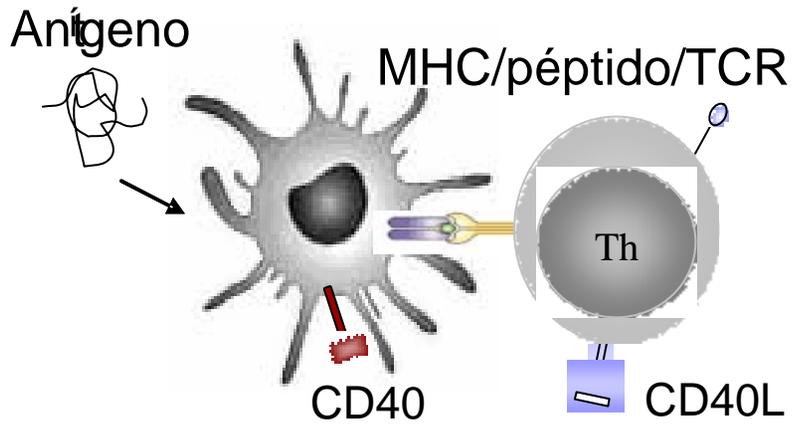
Determinan diferentes fases de maduración de las células T

Activación de linfocitos T

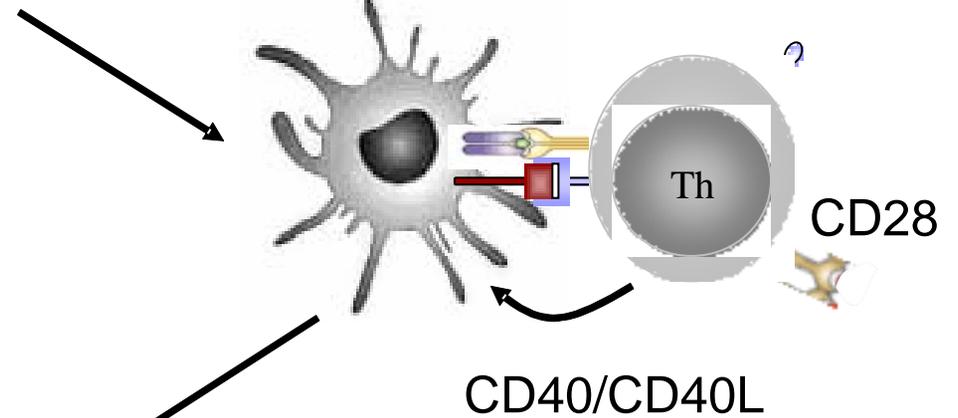
Función de la molécula CD40L

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)

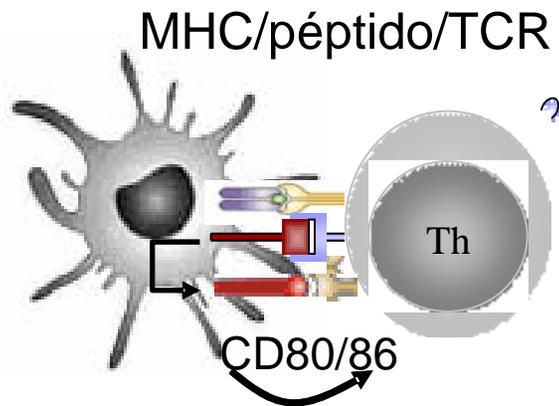
CD40-CD40L median la liberación de IL-12 (Fase 2)



Señal 1



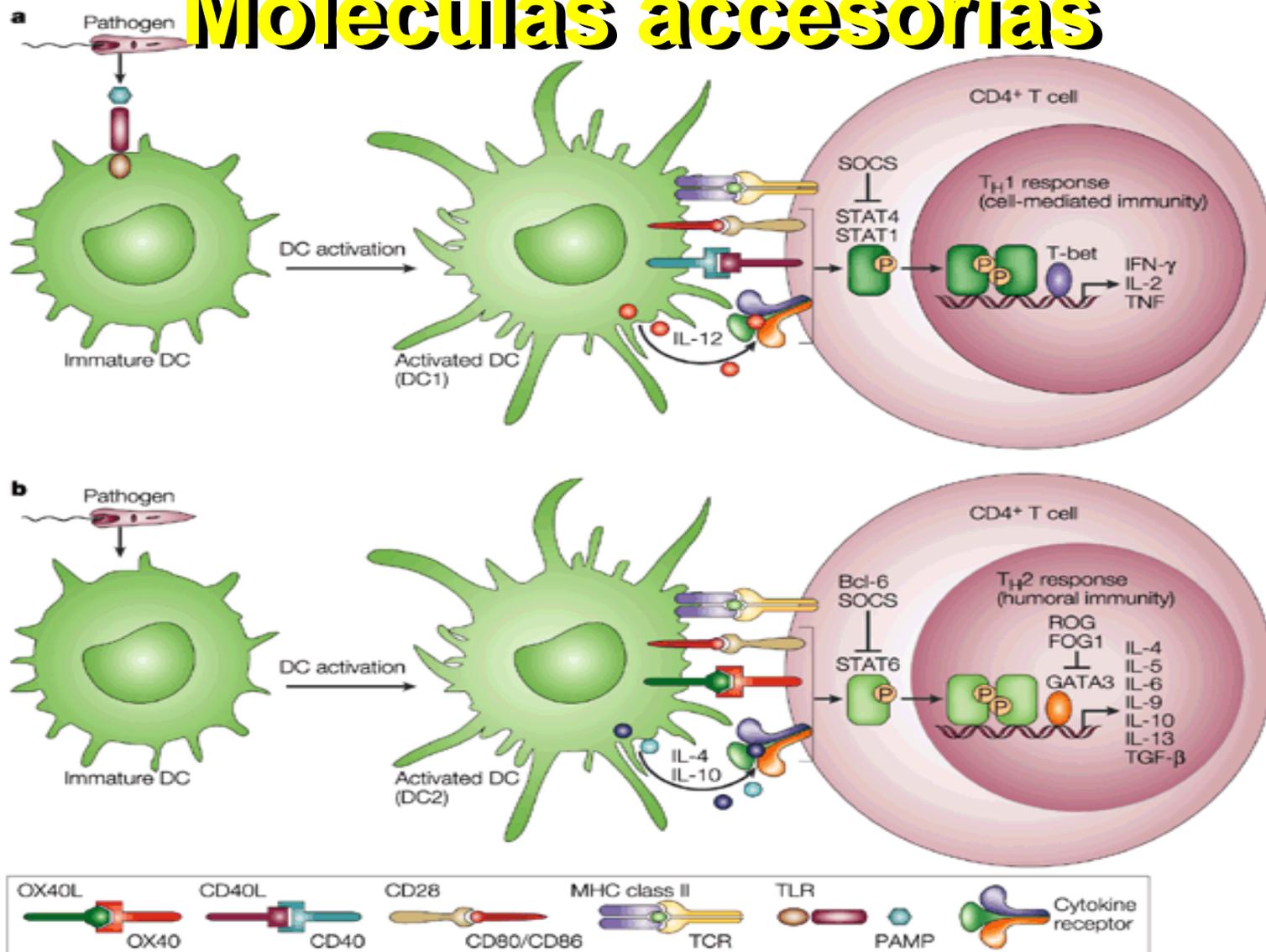
**Activación de
linfocitos T
Función de las
moléculas
CD40/CD40L**



Señal 2

Activación de linfocitos T

Moléculas accesorias



Fenómenos bioquímicos y moleculares en la activación de los linfocitos T

Eventos tempranos de traducción de señales (fosforilación, moléculas adaptadoras)

Activación transcripcional de varios genes

Expresión de nuevas moléculas en la superficie celular (CD69)

Secreción de interleucinas o citotoxicidad

Mitosis

Regulación negativa de señales de activación

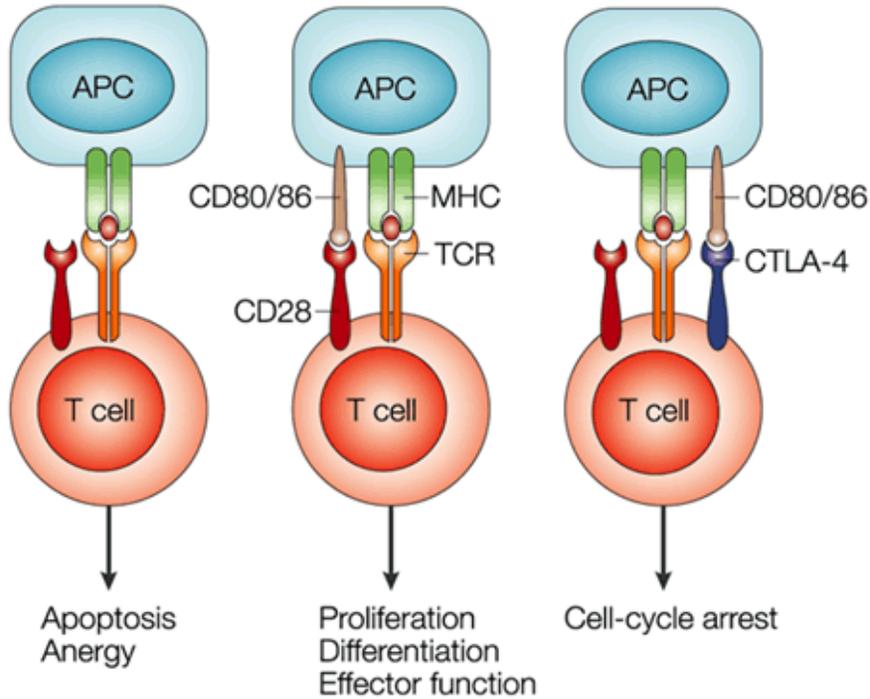
Señalización a través del TCR

Cambios bioquímicos iniciales:

Activación de las kinasas src (Lck y Fyn),
como producto de la fosforilación de
kinasas resultante de agregación de dos
TCRs o TCR-molécula co-estimuladora

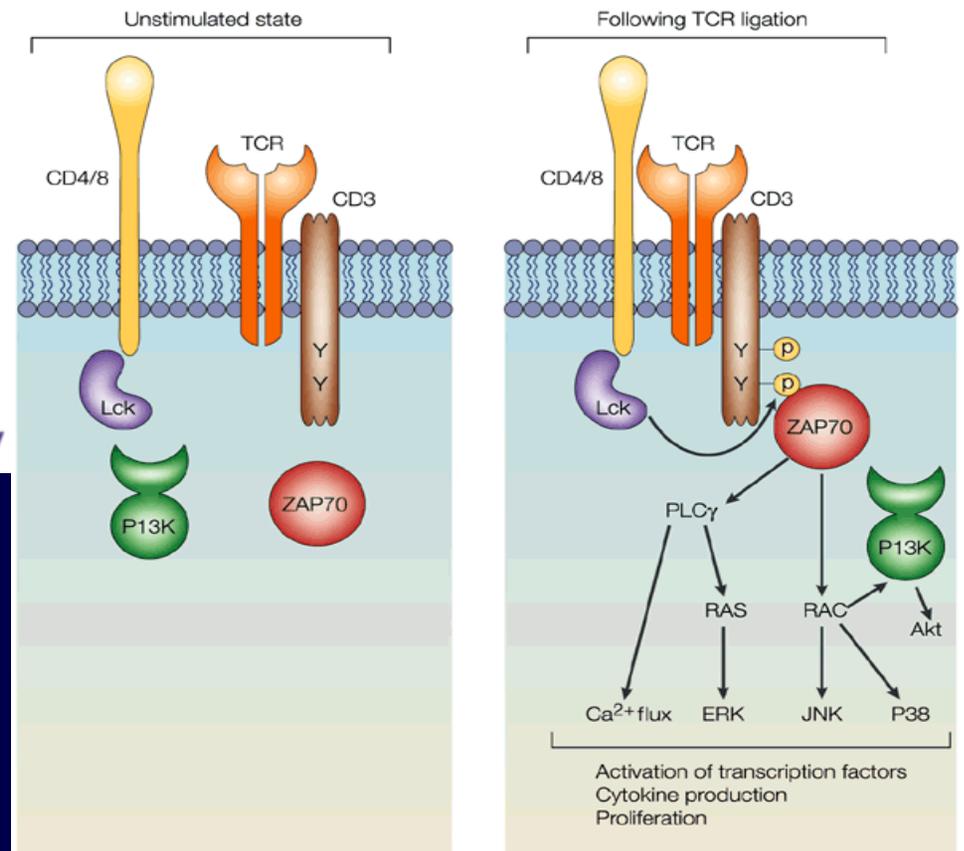
Lck fosforila residuos ITAM en la cadena ζ (3
motivos ITAM) y en moléculas de CD3
(δ, γ, ϵ)

Activación del linfocito T



Nature Reviews | Immunology

Co-estimulación de T



Nature Reviews | Immunology

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)**
- **30 diferentes IIs hasta ahora descritas**

Interleucinas:

Propiedades generales

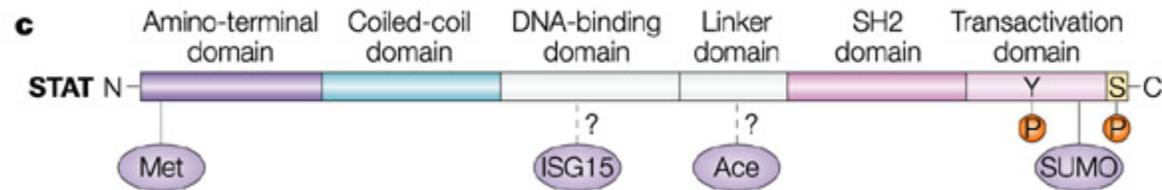
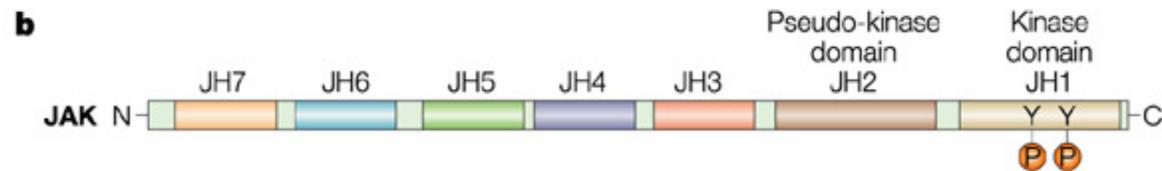
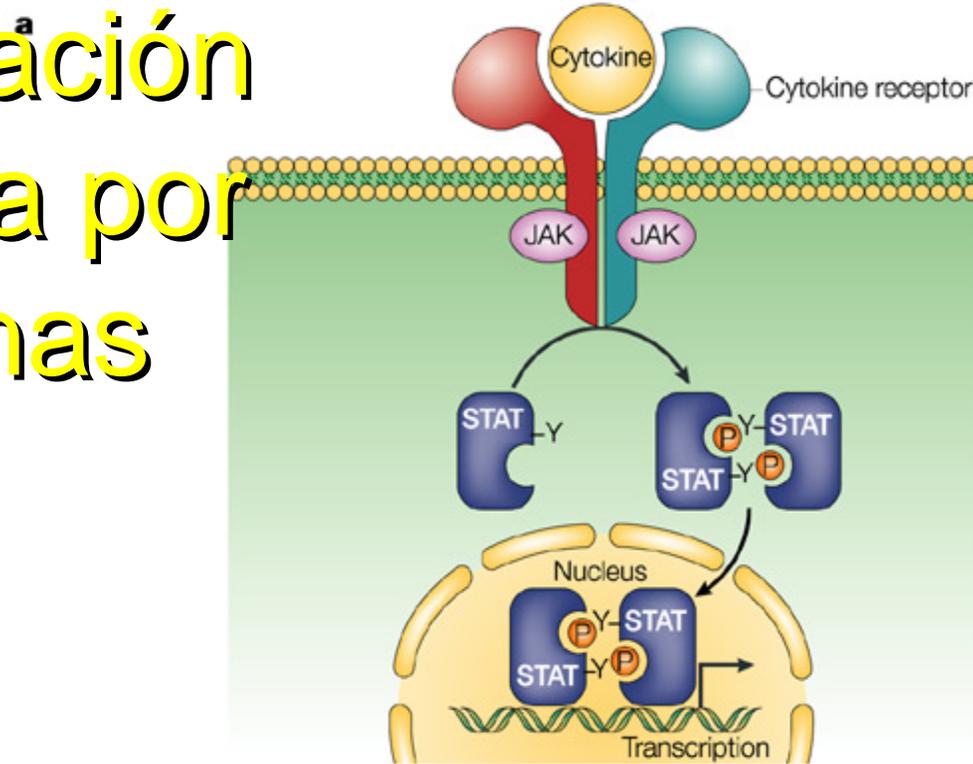
Comparten receptores con estructuras relacionadas, asociados a Janus kinasas (Jak, 4 miembros)

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)

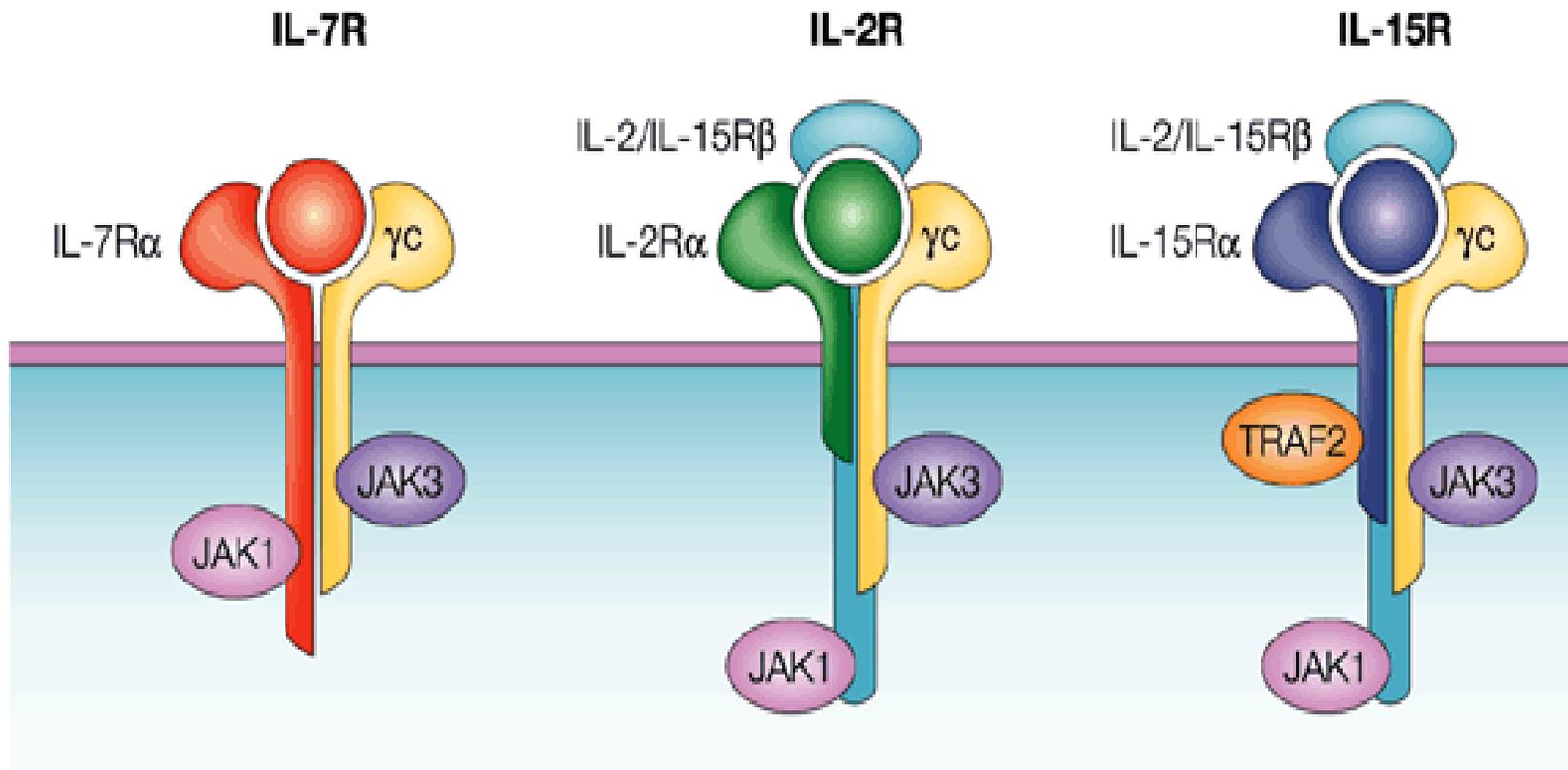
Señalización mediada por citocinas



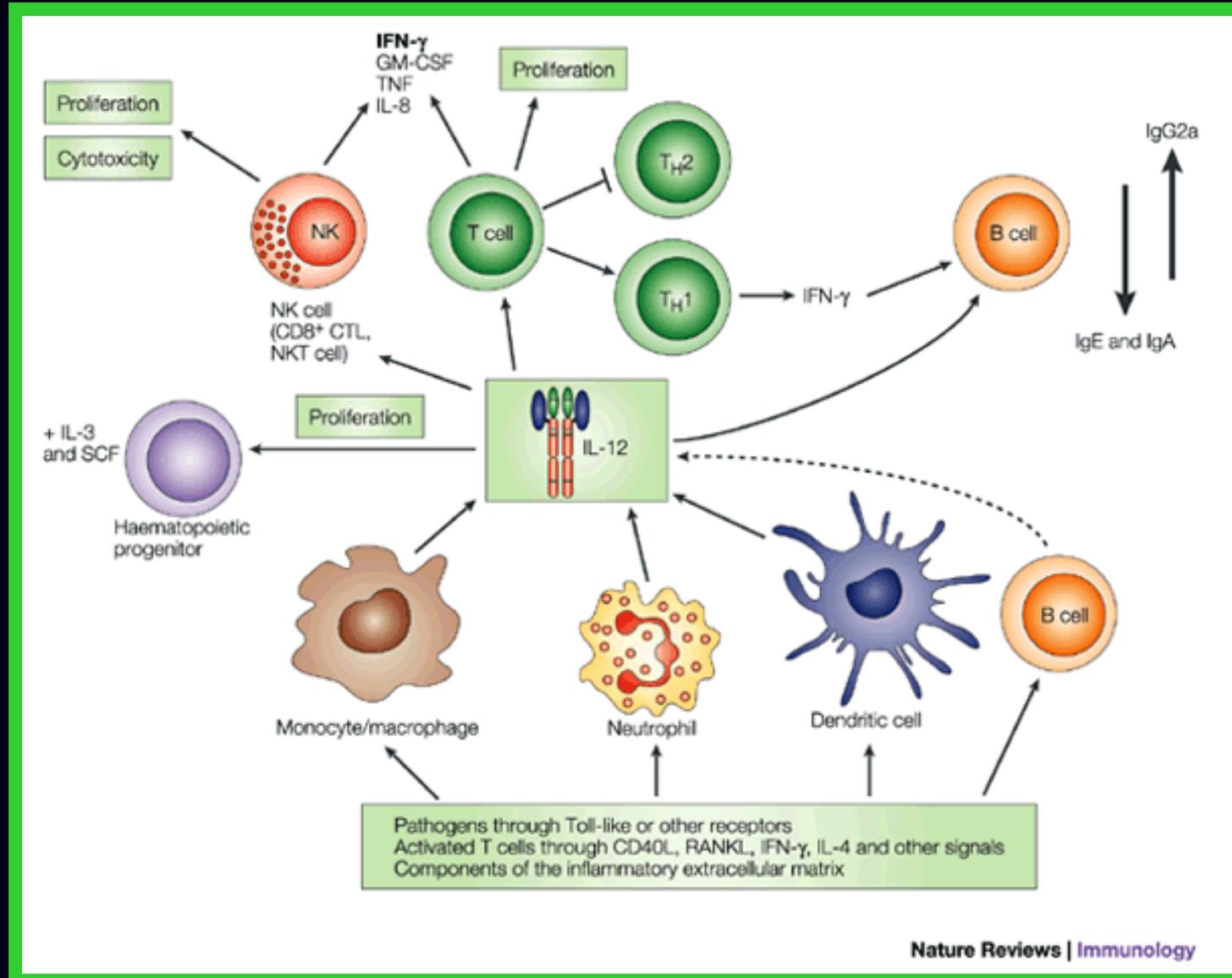
Clasificación de las interleucinas basada en sus receptores

- Tipo I:
 - Citocinas que utilizan γc : IL-2, IL-7, IL-9, IL-15, IL-4
 - Citocinas que utilizan βc : GM-CSF, IL-3, IL-5
 - Citocinas que utilizan gp130: IL-6, IL-11, IL-12
 - Citocinas que utilizan receptor homodimérico: Epo, Leptina, Prl, GH
- Tipo II (12 miembros)
 - 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)

Interleucinas: Propiedades generales



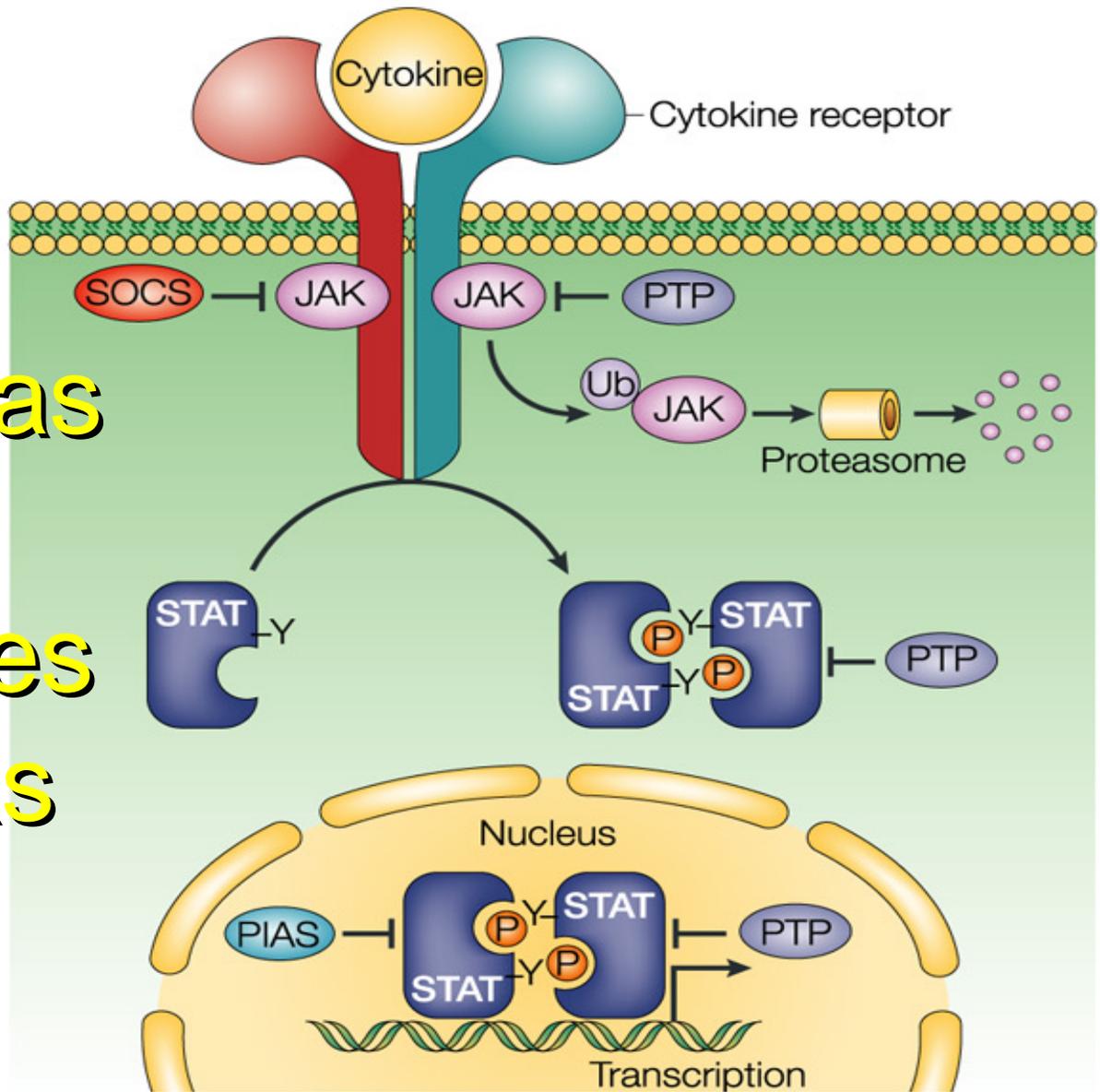
Funciones de la IL-12



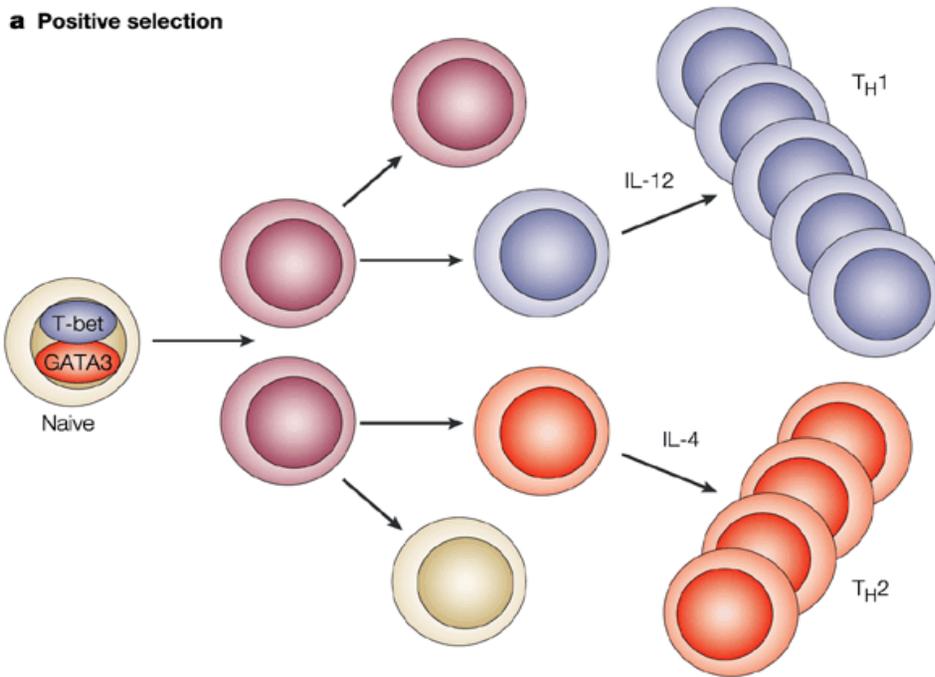
Supresores de la señalización dependiente de citocinas (SOCS)

- 8 miembros de la familia de proteínas SOCS
- Actúan como represores 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

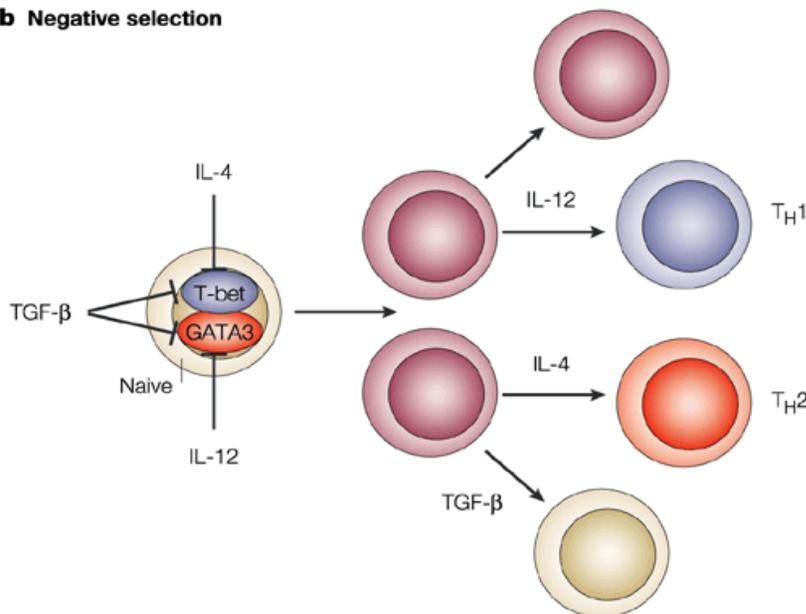
Control de las señales dependientes de citocinas



a Positive selection



b Negative selection

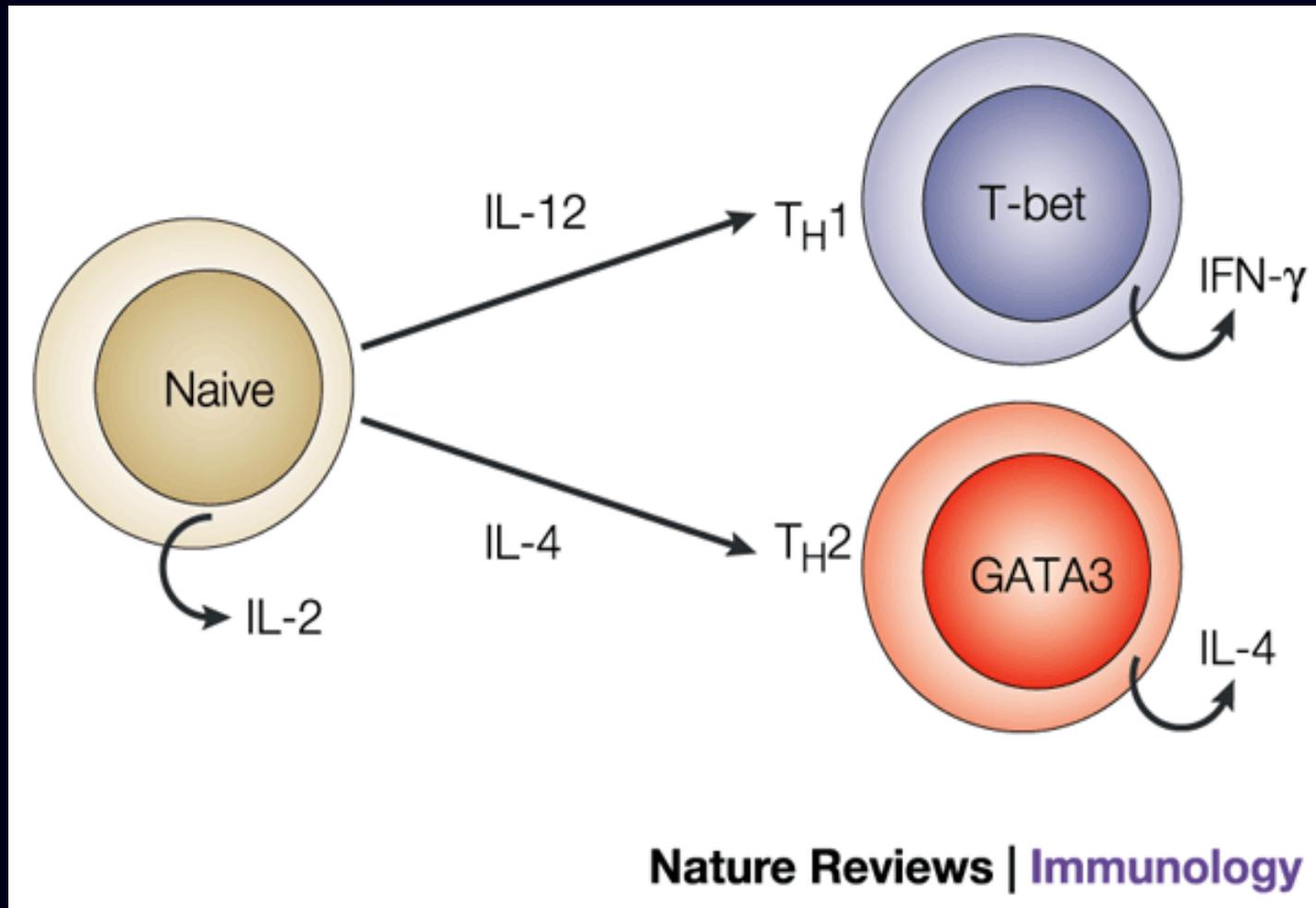


Diferenciación de las células TH (CD4+):

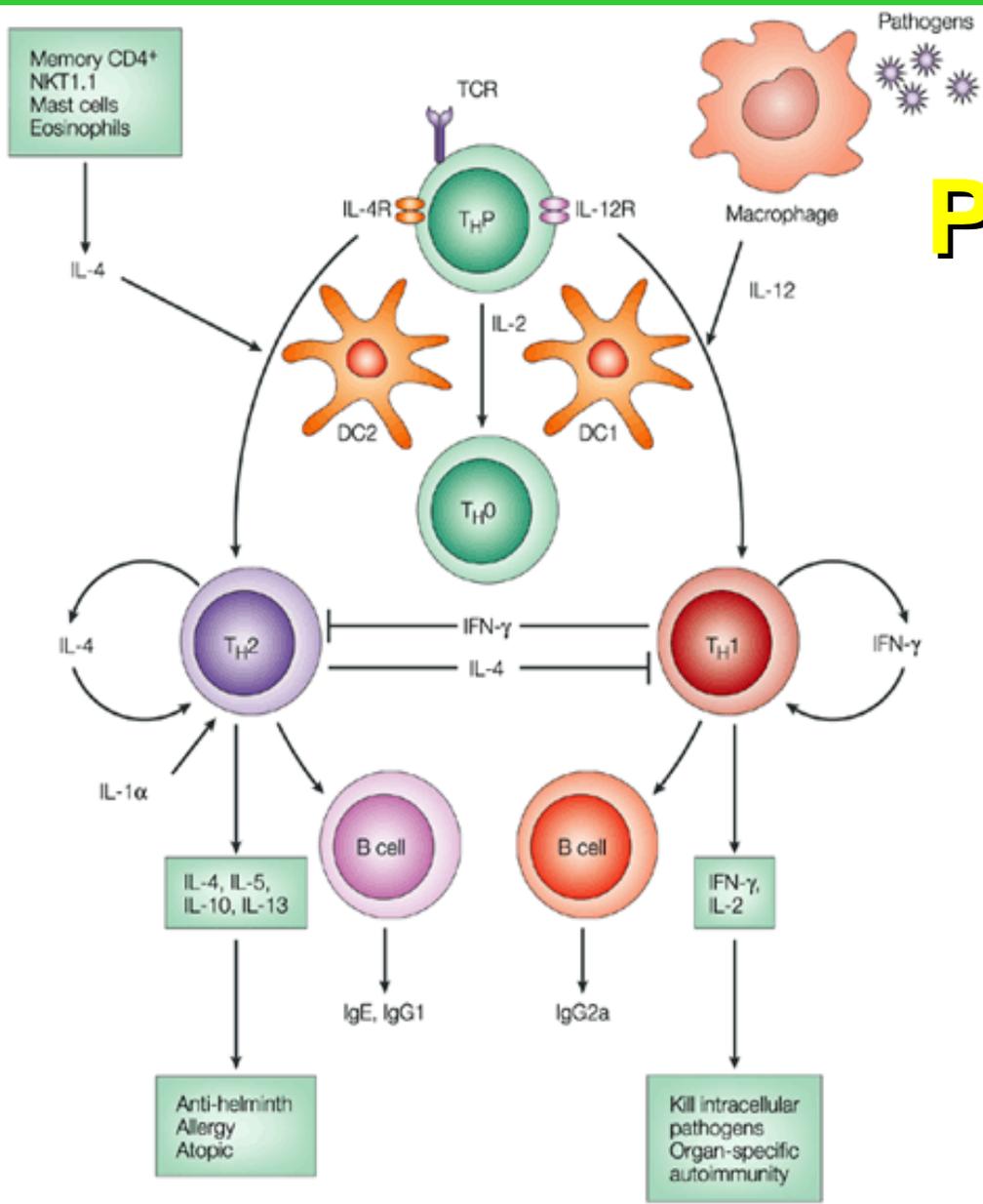
- TH1 (t-bet): IL-2, IFN- γ
- TH2 (GATA-3): IL-4, IL-5, IL-13
- TH3: IL-10, TGF- β

Cel T reguladoras:
CD4+CD25+,
producen IL-10,
TGF- β

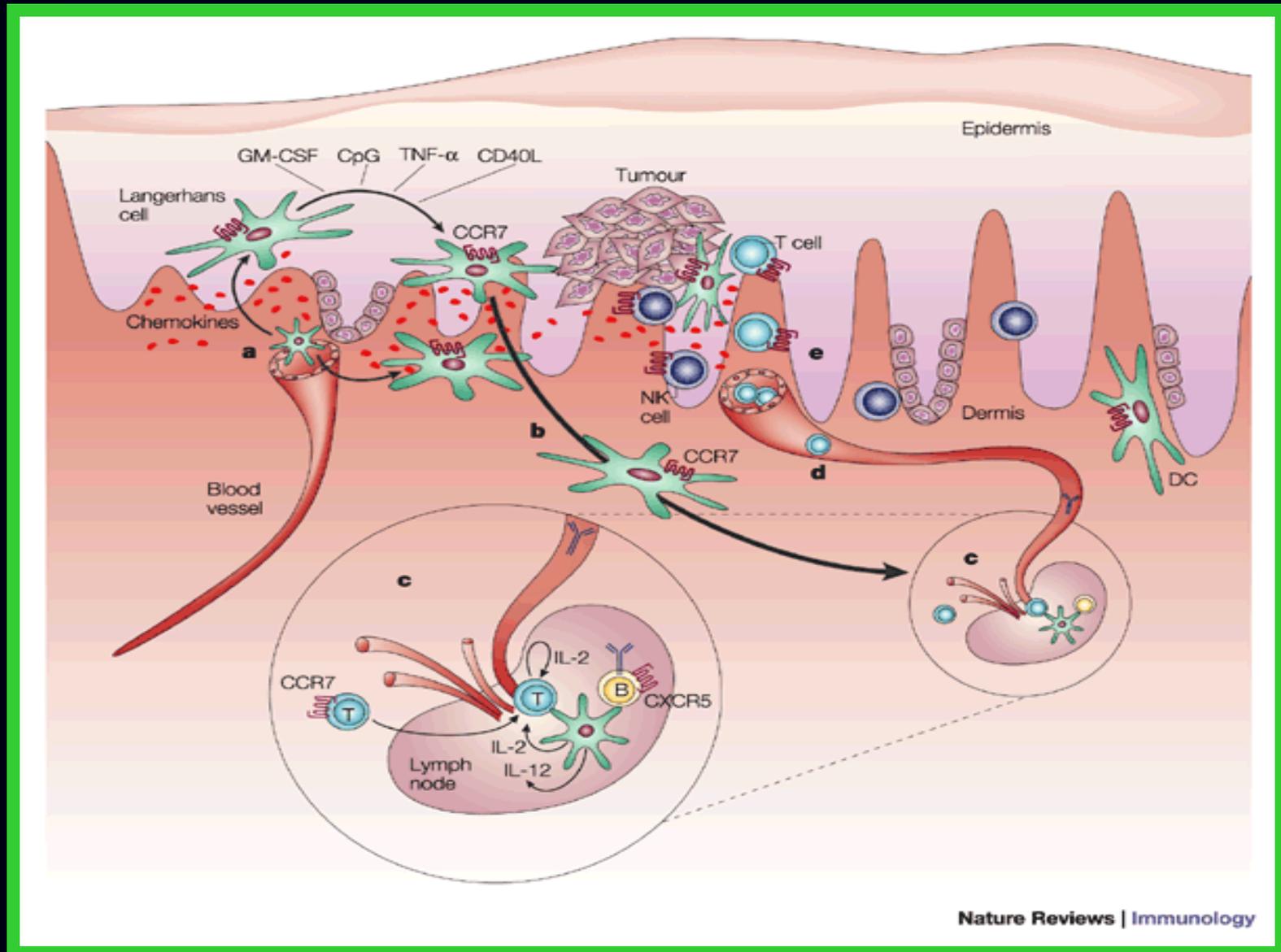
Polarización de la respuesta inmune



Polarización de la respuesta inmune



Quimiocinas en la RI



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

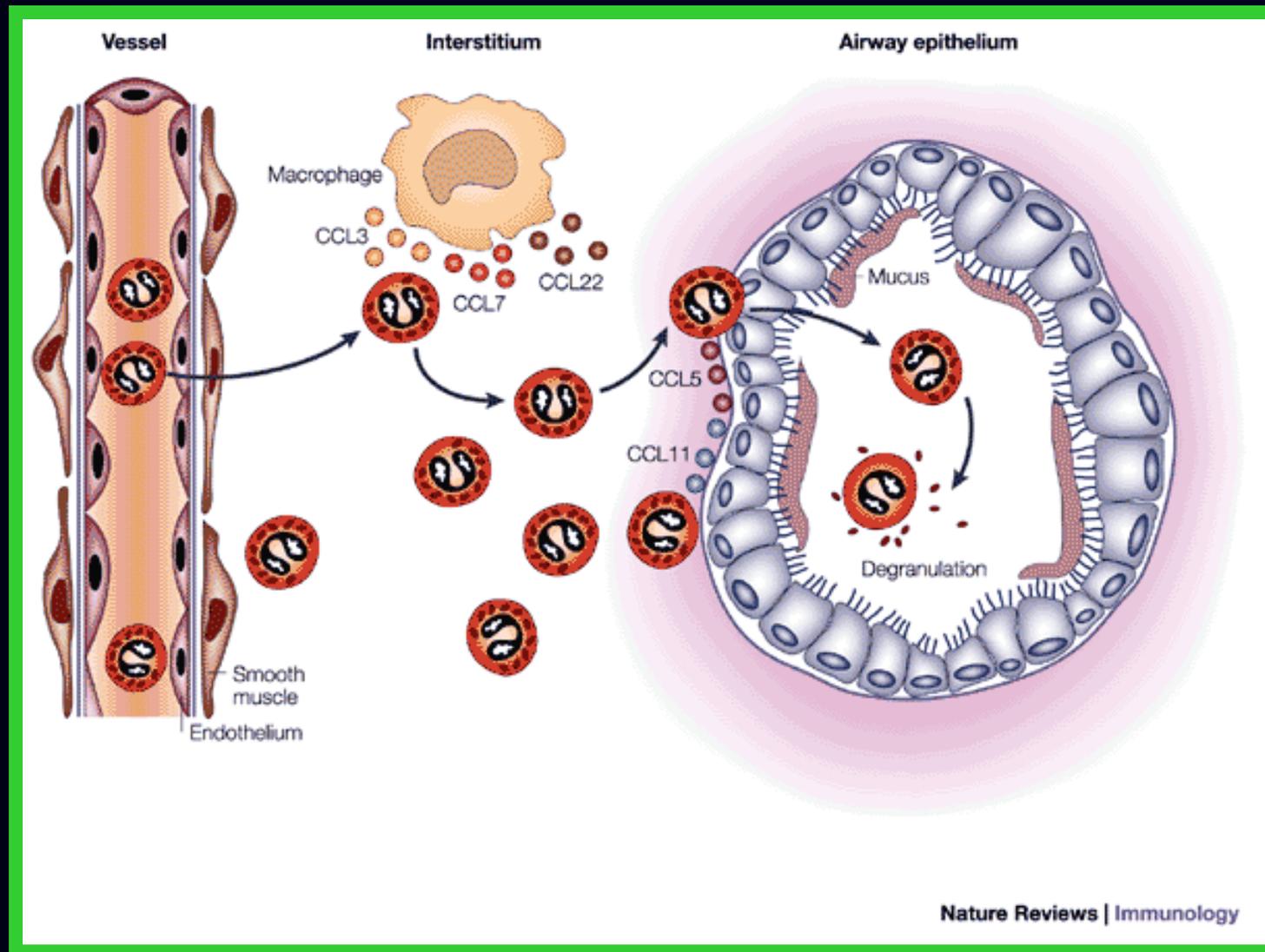
C-C:

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

C-X-C:

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

Participación de las quimiocinas En la inmunopatogenia del asma



Respuesta citotóxica:

CTL (CD8+), NK, NKT, $T_{\gamma\delta}$

Mediada por:

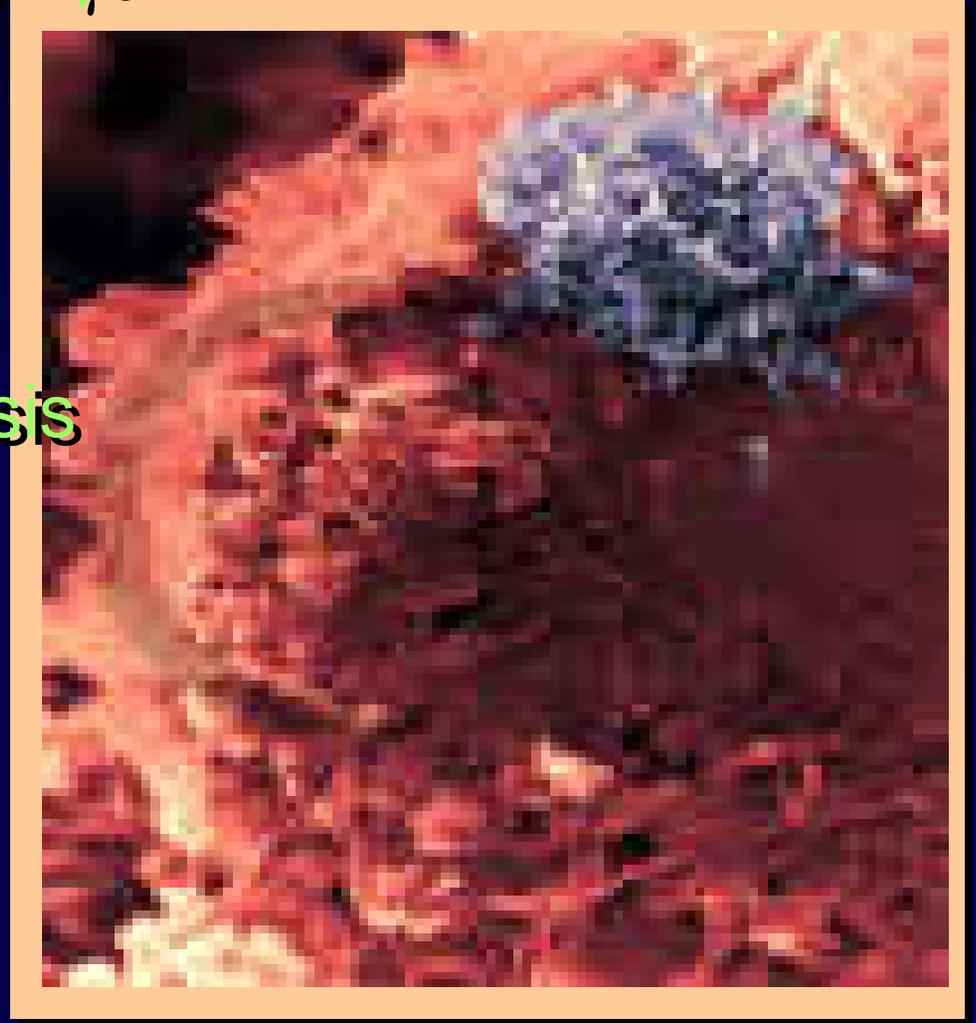
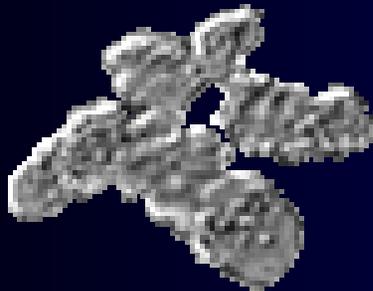
Fas/FasL

Perforina

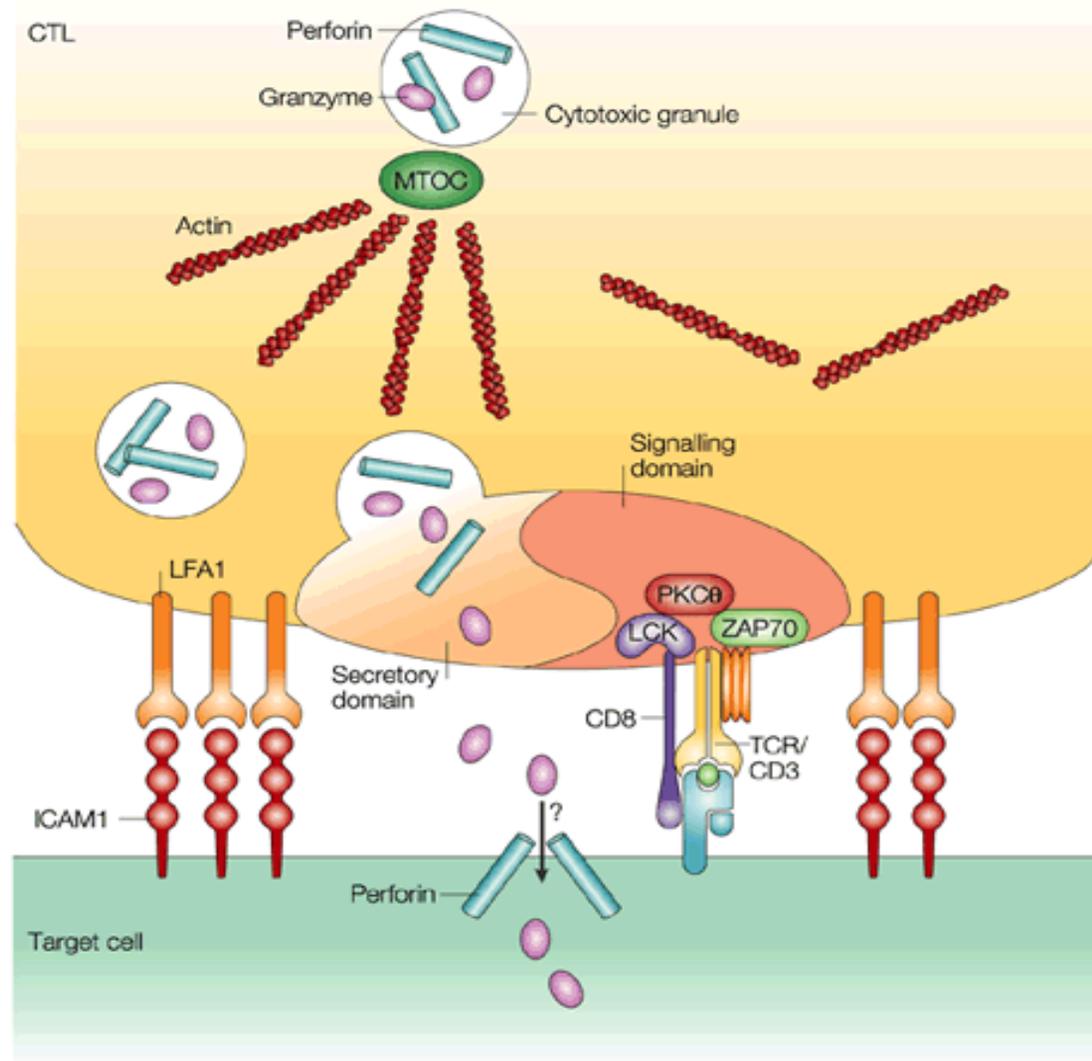
granzyma

Apoptosis \rightleftharpoons necrosis

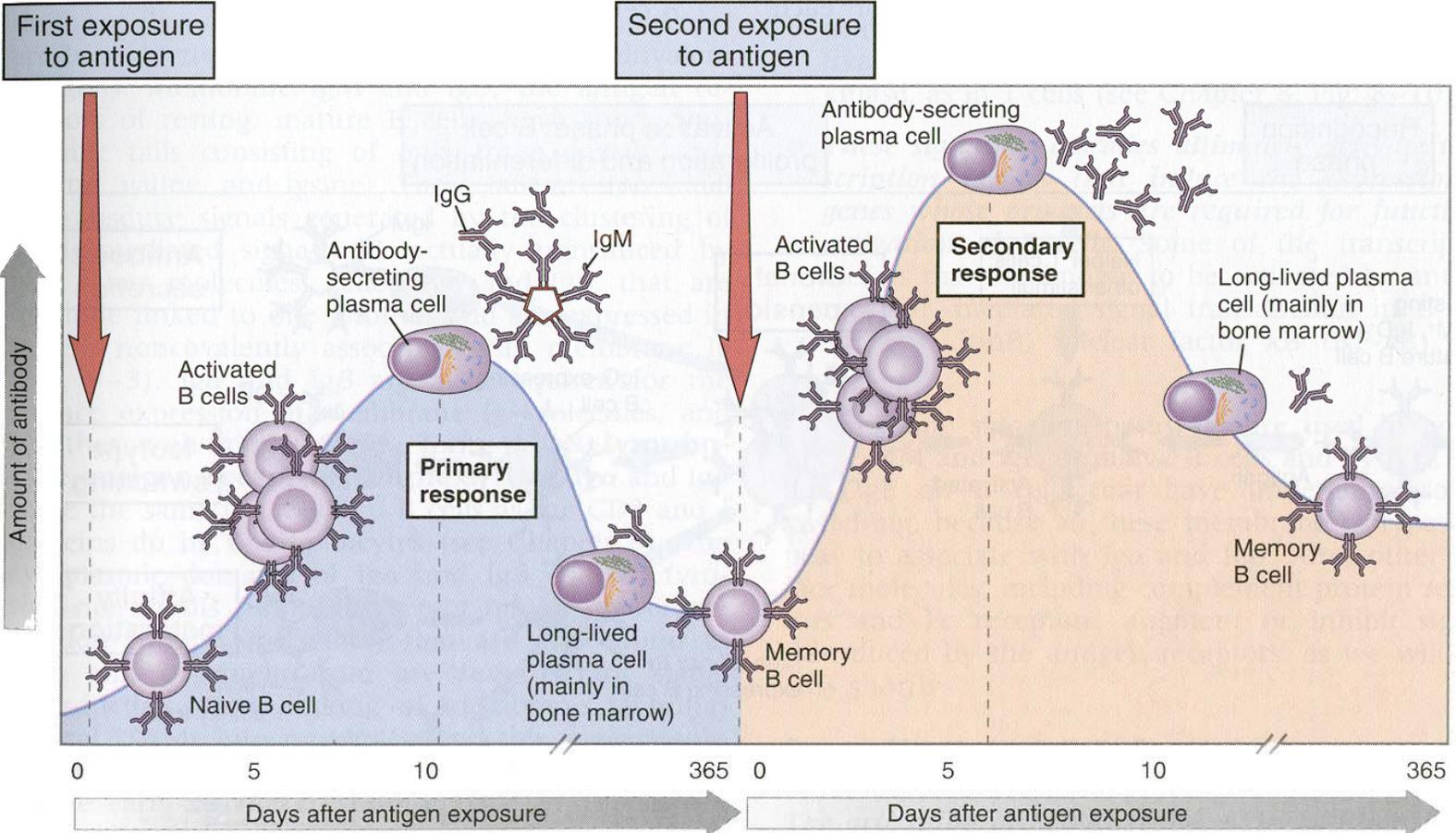
INFLAMACIÓN



Citotoxicidad

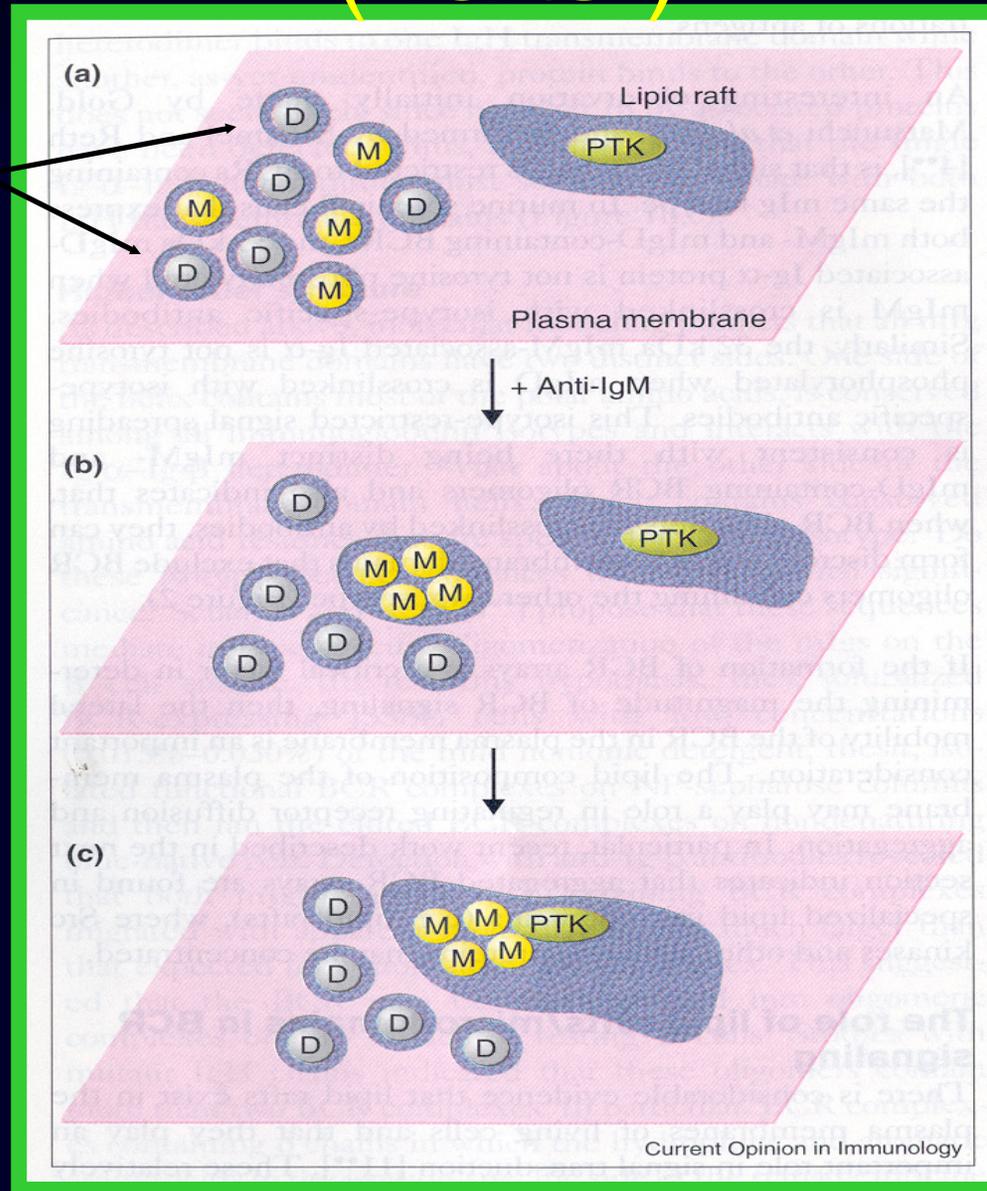


Respuesta inmune humoral

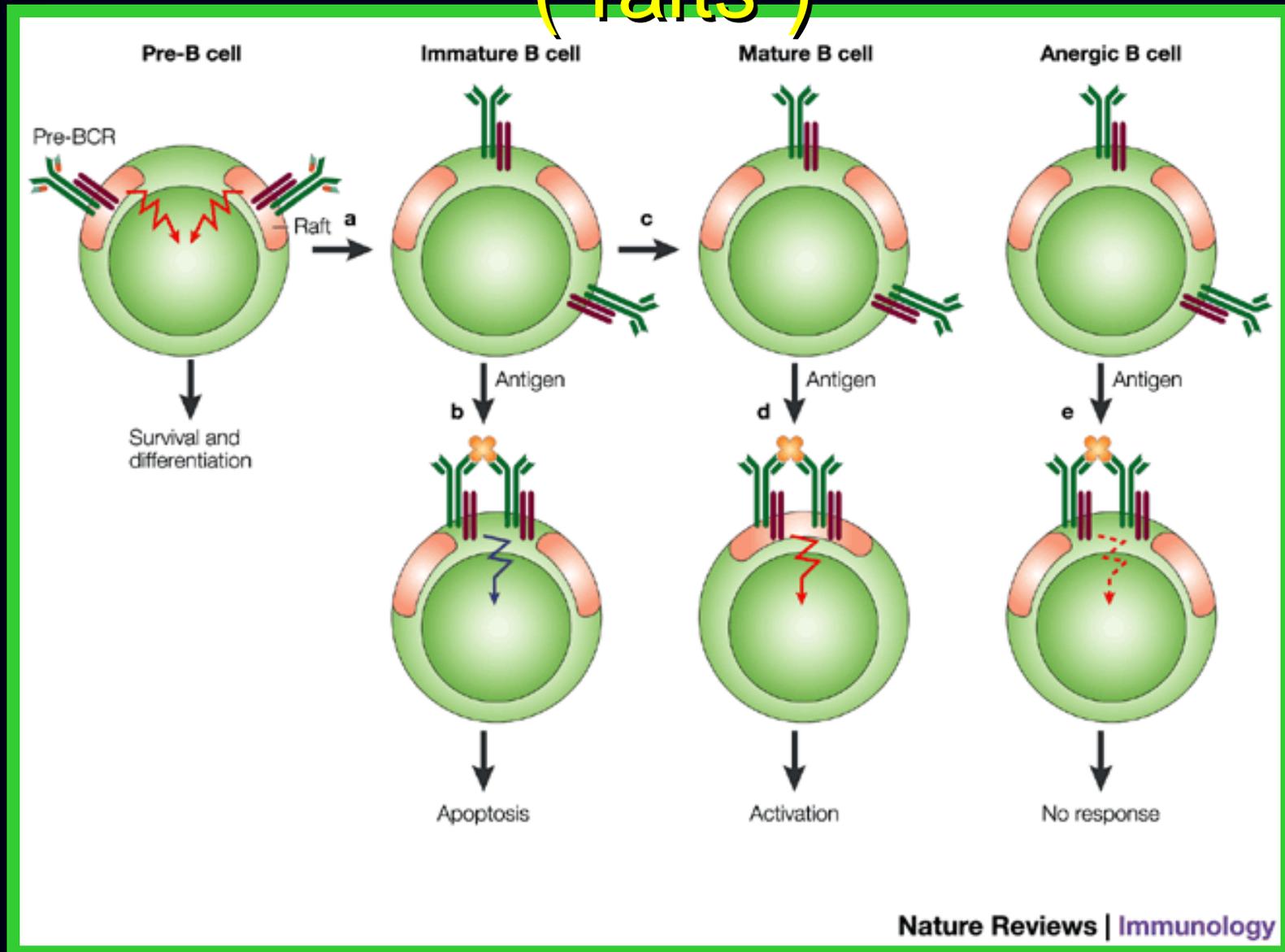


El BCR en los dominios lipídicos ("rafts")

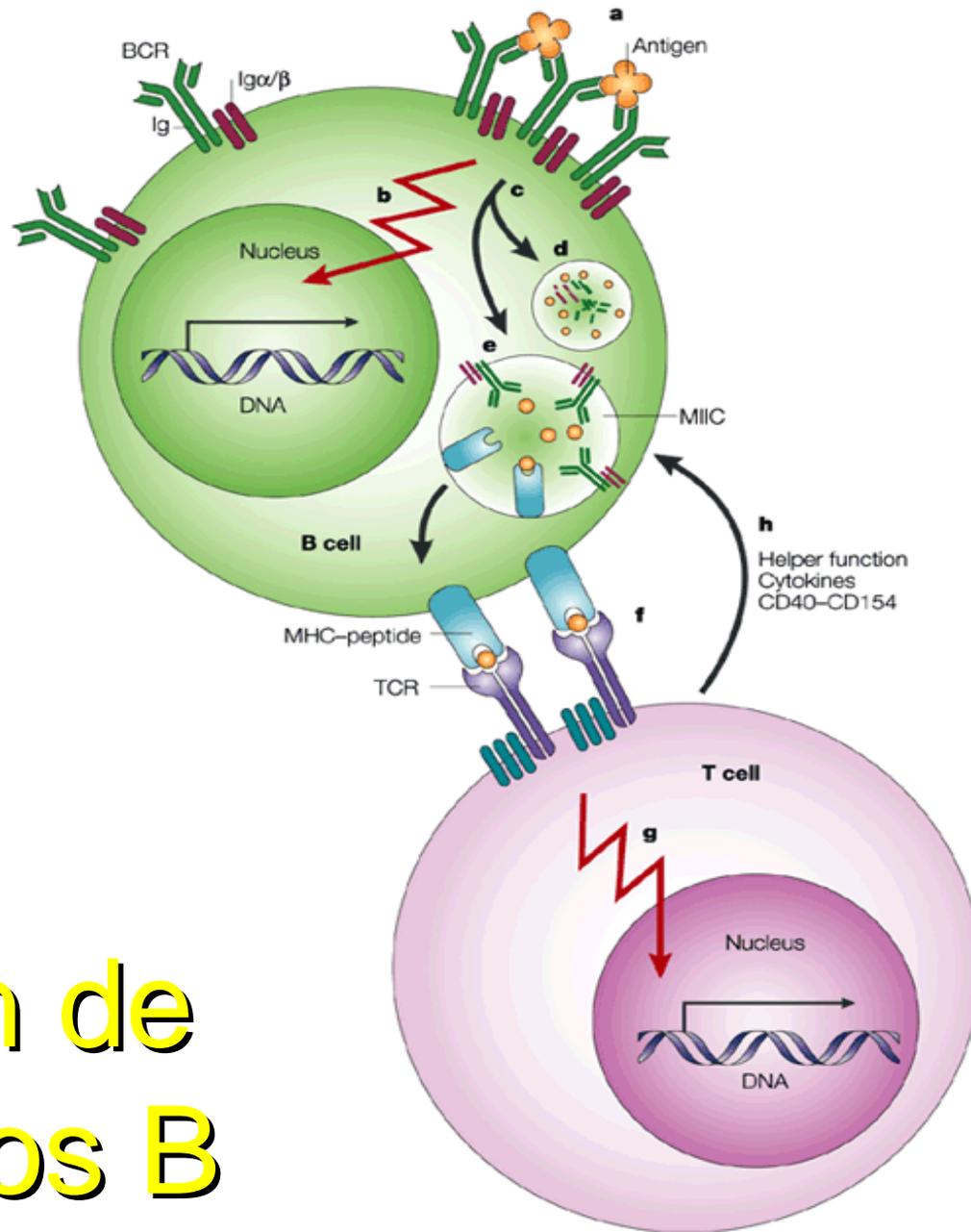
homoholigómeros

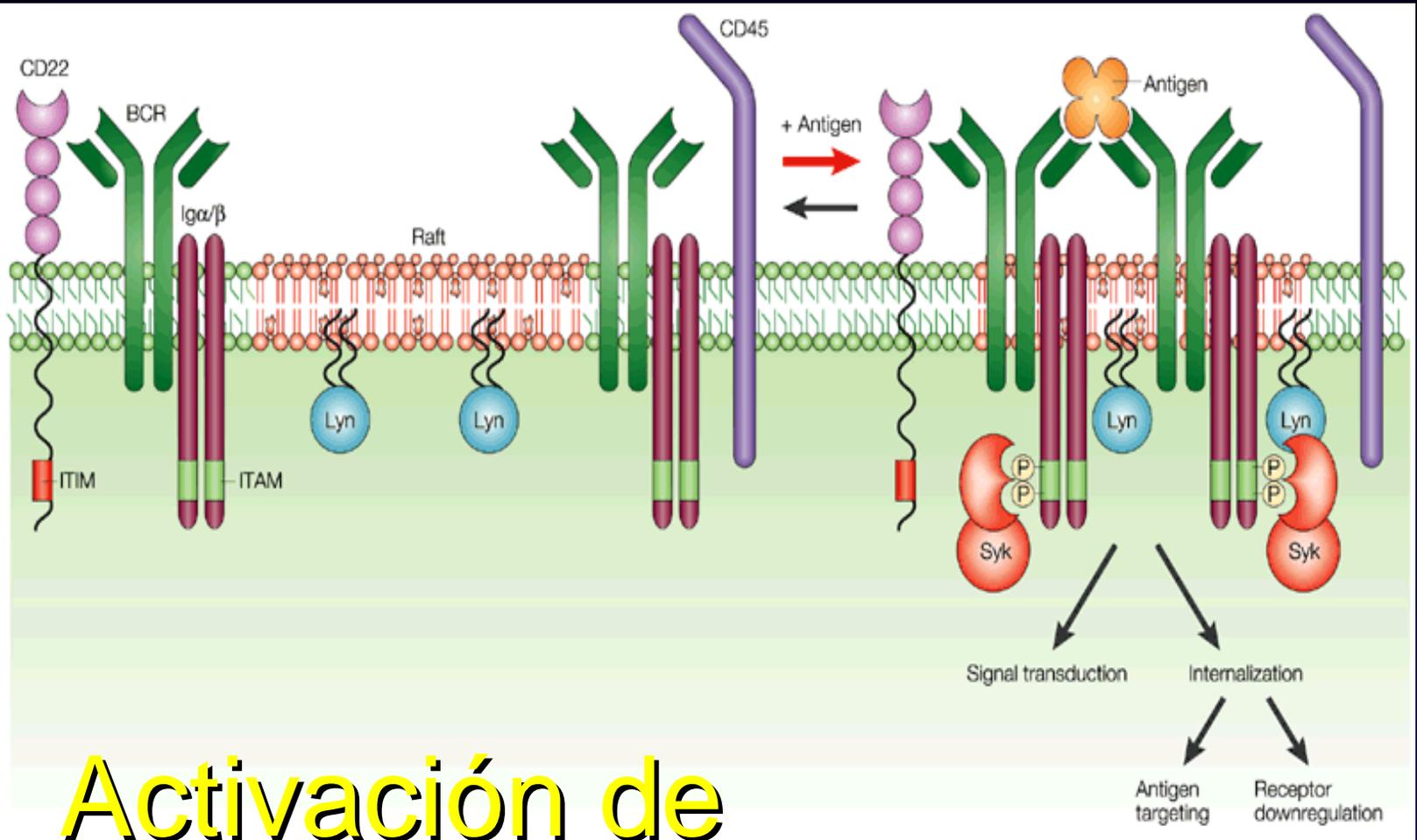


El BCR en los dominios lipídicos (“rafts”)



Activación de los linfocitos B





Activación de los linfocitos B

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

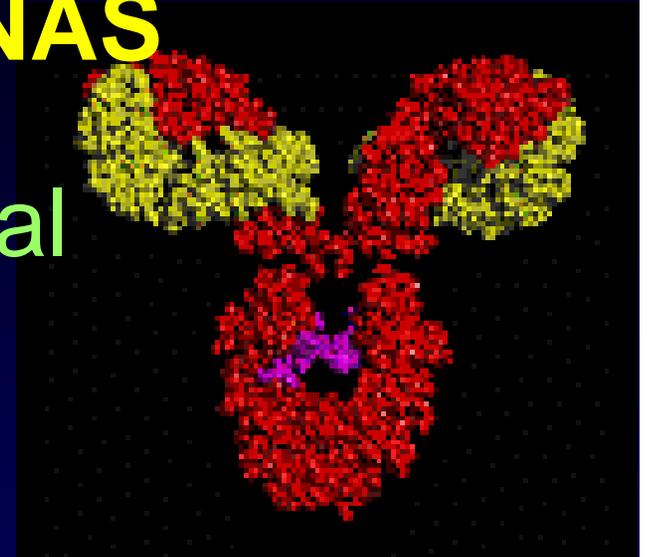
Opsonización y activación de la fagocitosis

Activación de complemento

Citotoxicidad dependiente de anticuerpos (ADCC)

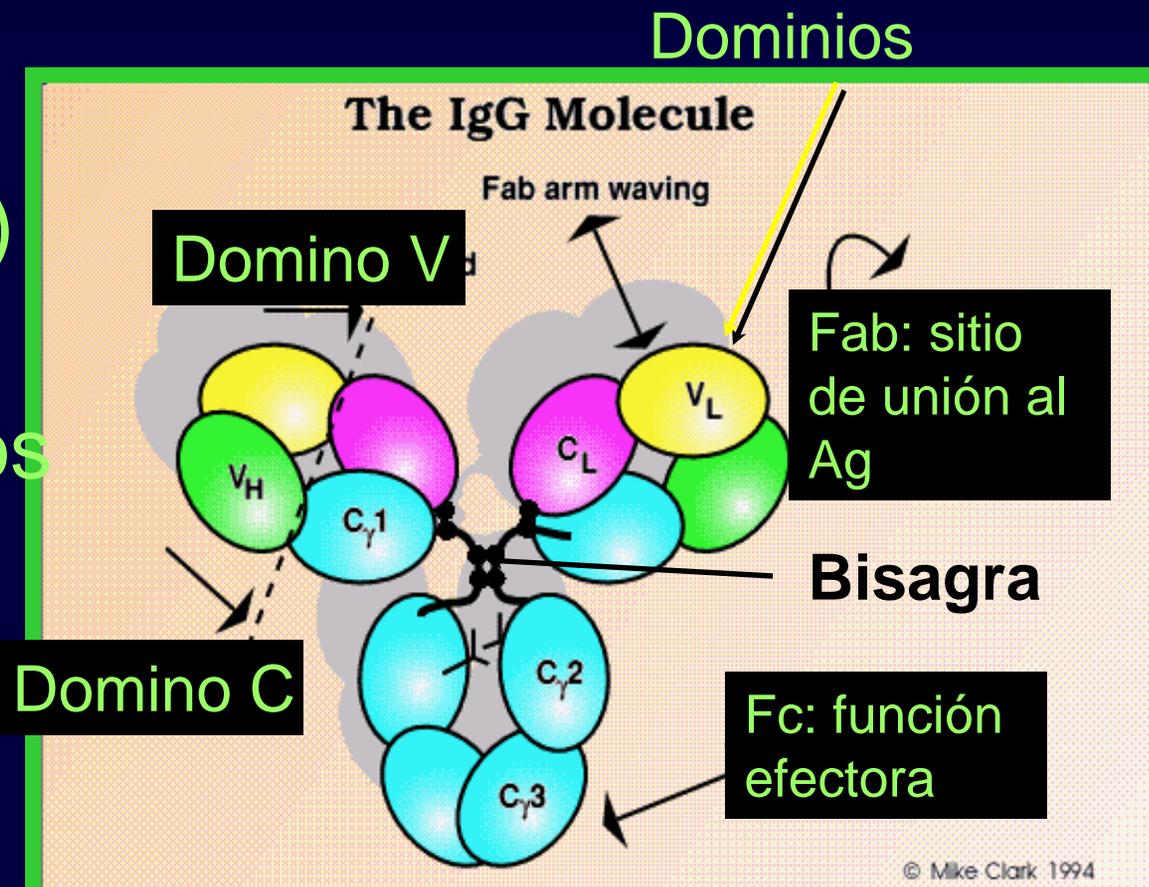
Respuesta humoral: INMUNOGLUGULINAS

- 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: 110 aa
- 5 clases o isotipos
 - IgM (μ), IgG (γ), IgA (α), IgE (ϵ) e IgD (δ)



Inmunoglobulinas: región variable

Corresponden al sitio de unión al Ag

Regiones estructurales (sitios relativamente invariables) de 15-30 aa, separan regiones hipervariables (9-12)

Variaciones en estructura determina subgrupos de región V observados en VH y $V\lambda$

Tres regiones hipervariables que unen de manera no covalente al Ag

Regiones determinantes de complementariedad (CDRs)
CDR1, CDR2 y CDR3 (mas largo y mas variable)

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 la inmunoglobulinas: Cadenas pesadas

Cinco clases o isotipos

$\mu, \gamma, \alpha, \epsilon, \delta$

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: cambio de isotipo

- ✓ Ocorre posterior a la activación del linfocito B
- ✓ Cambio de isotipo y maduración apropiada:
 - ✓ Cambio de isotipo después de las hipermutaciones somáticas
 - ✓ **Activado por CD40/CD40L**
- ✓ Regulado por citocinas y CD40 directamente a nivel de los genes

Inmunoglobulinas: ¿cómo se genera la región variable?

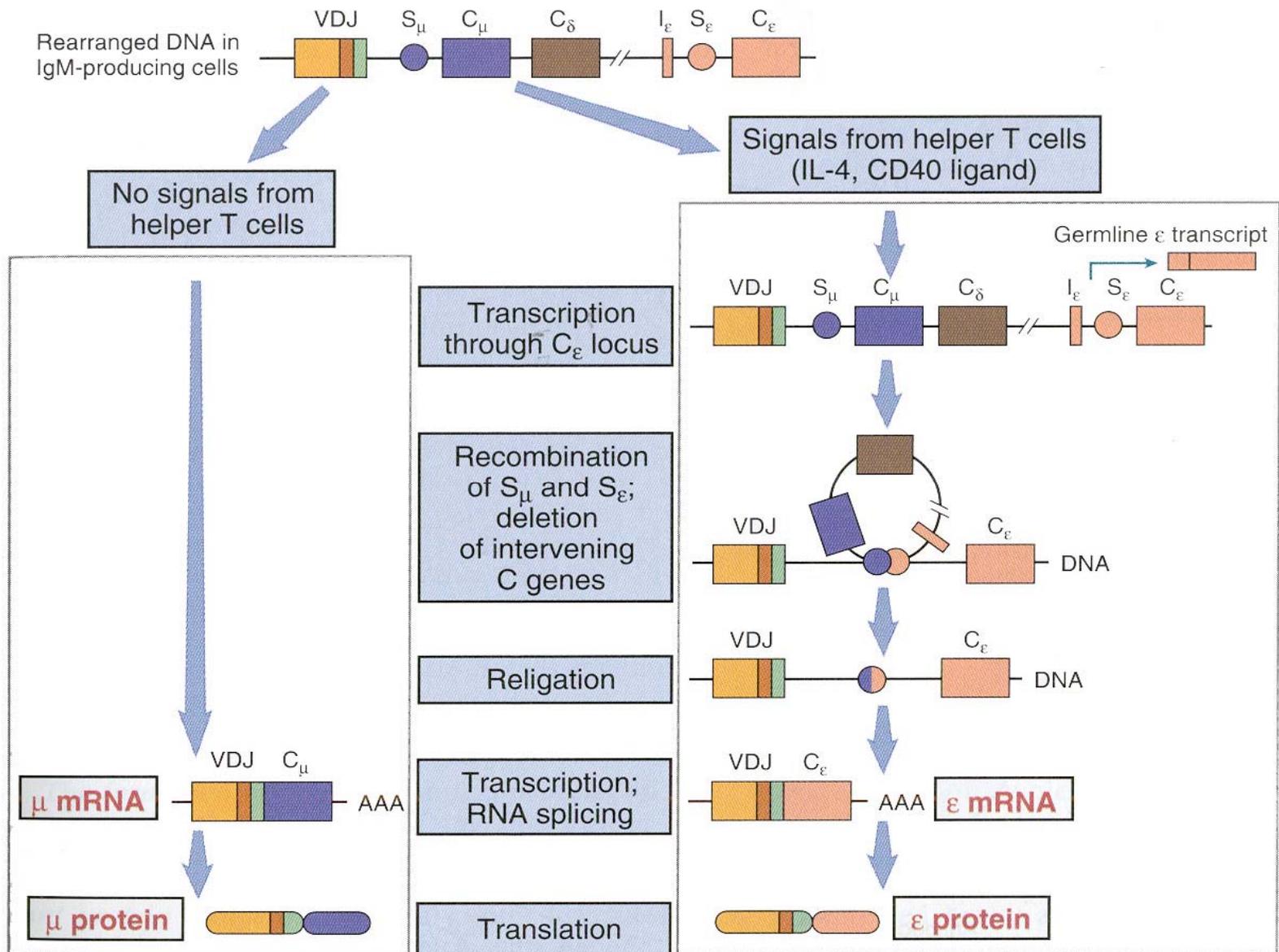
Múltiples segmentos y recombinaciones

Unión de las cadenas pesadas y livianas

Introducción de nucleótidos en el sitio de unión

Hipermutaciones somáticas

Genética de las Inmunoglobulinas



Inmunoglobulinas: actividades biológicas

IgG:

Más abundante (75%)

Predomina en la respuesta secundaria

Única que atraviesa la placenta, responsable de la protección del RN

Fija el complemento, C1q se une CH2

Inmunoglobulinas: actividades biológicas

IgA:

Células B IgAm más abundante en placas de Peyer, amígdalas y otros tejidos linfoides de las mucosas

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

Respuesta Inmune: Un delicado balance

