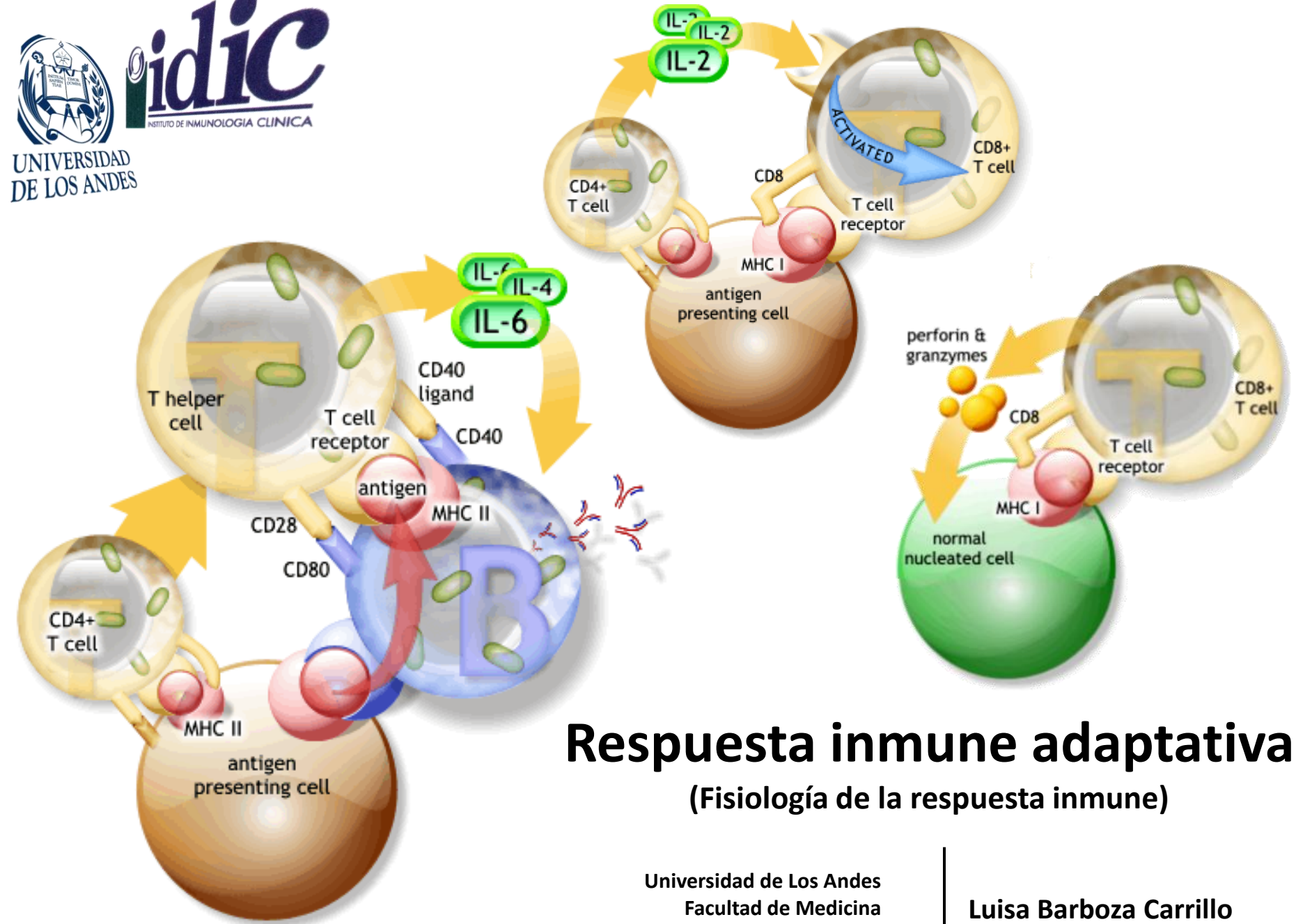
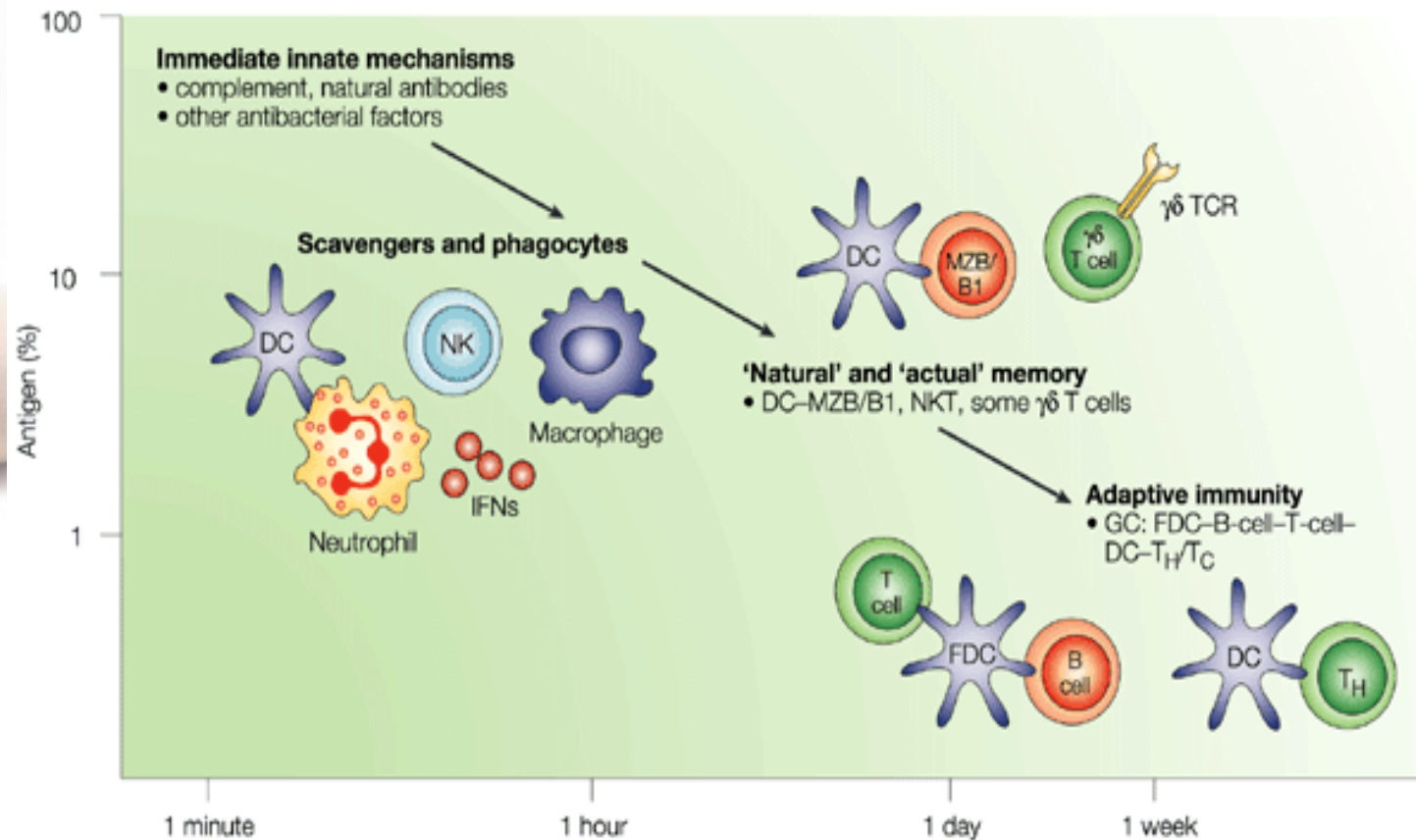




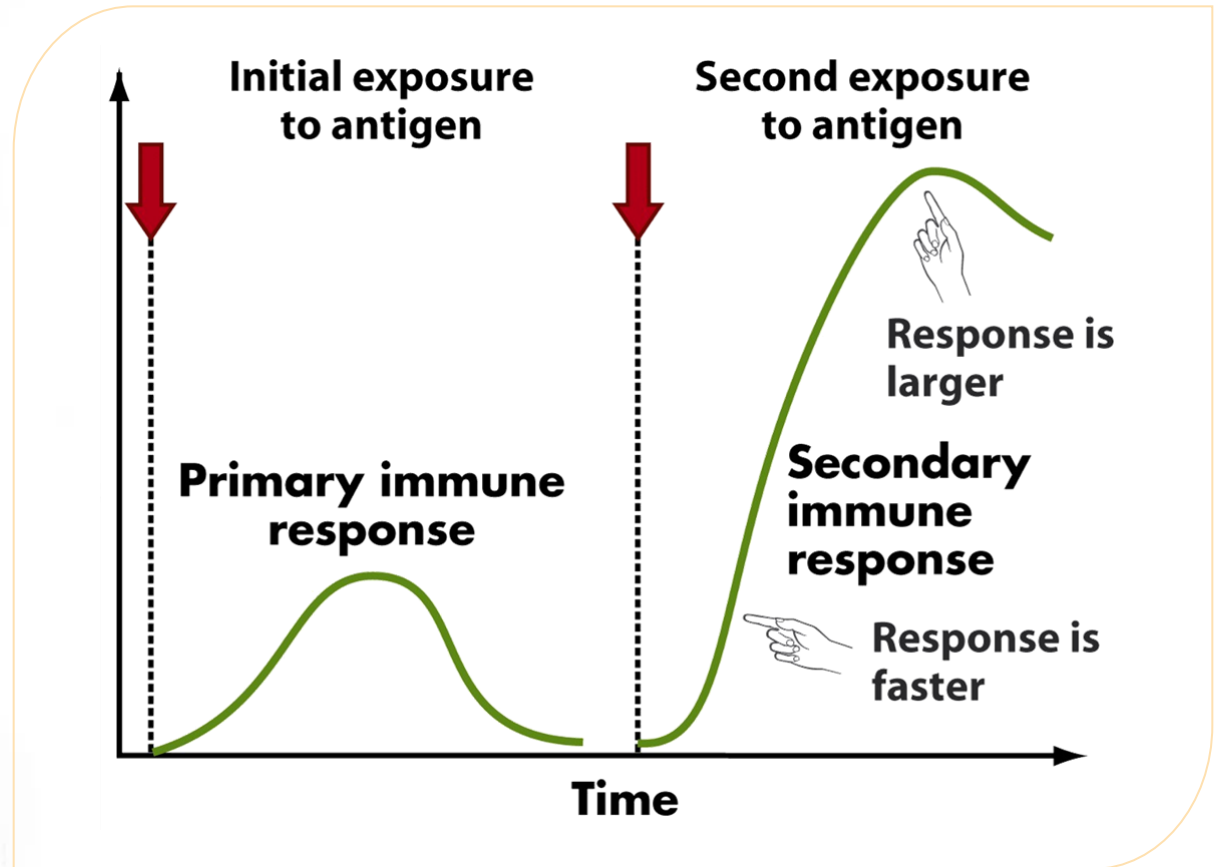
Respuesta inmune adaptativa (Fisiología de la respuesta inmune)

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



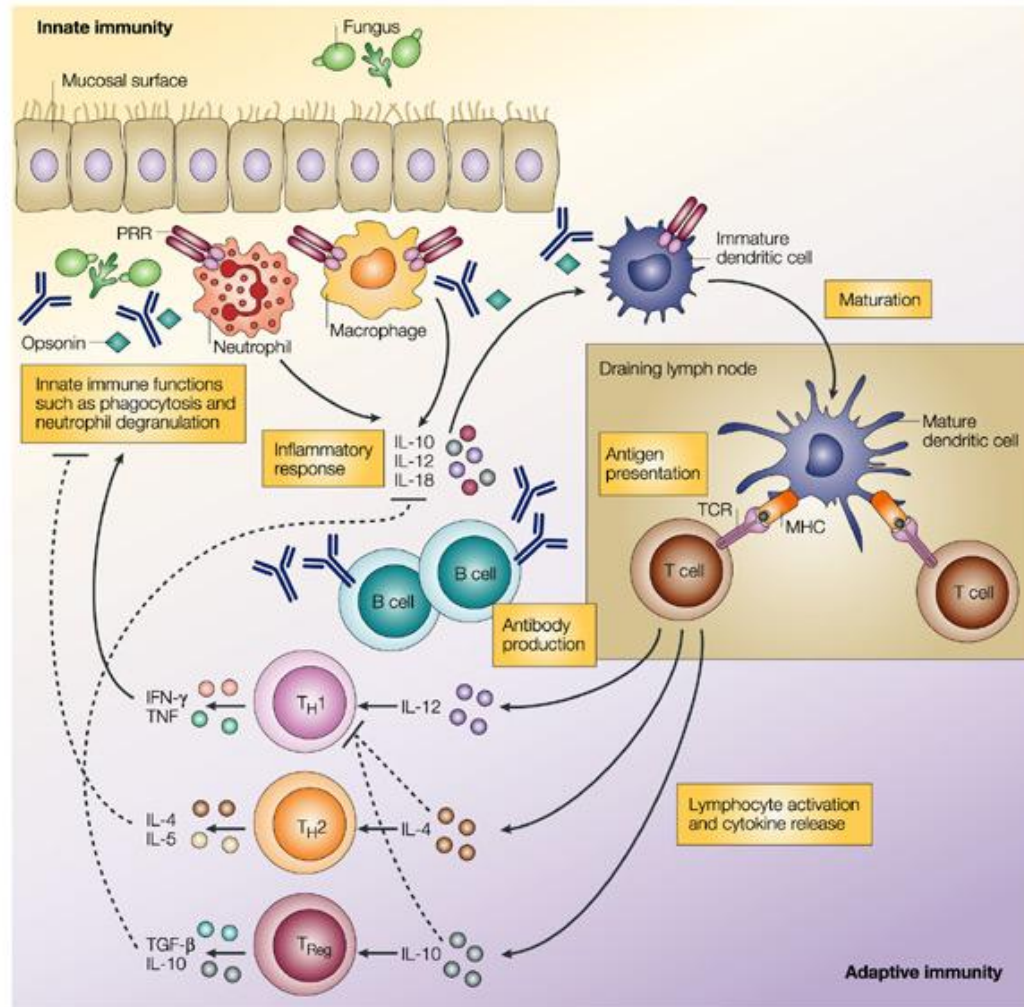
Características de la RI adaptativa

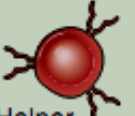
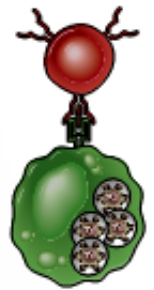


- Especificidad
- Diversidad
- Memoria

- Expansión clonal
- Especialización
- Tolerancia a lo propio
- Autoregulación

Respuesta inmune adaptativa



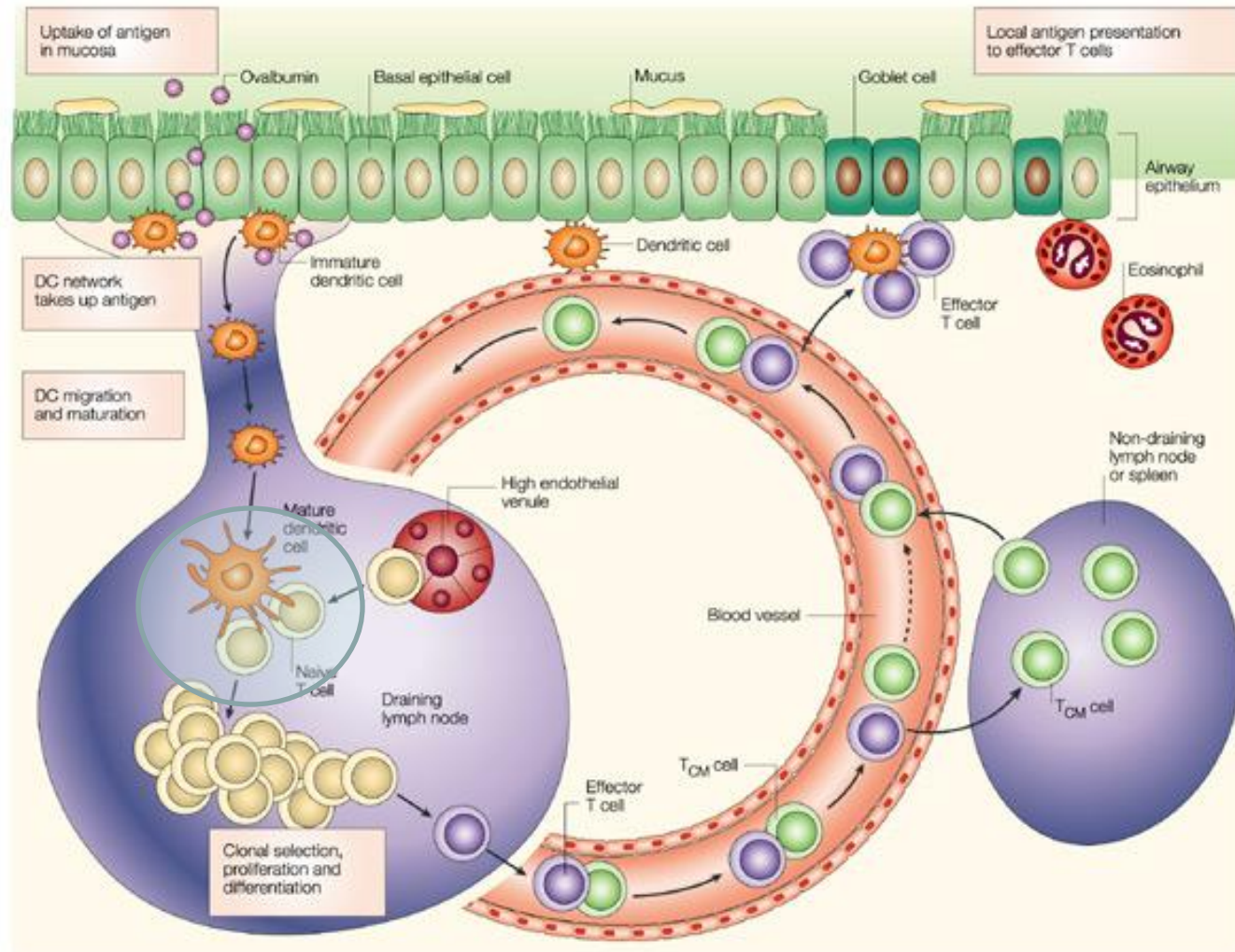
	Humoral immunity	Cell-mediated immunity	
Microbe	 Extracellular microbes	 Phagocytosed microbes in macrophage	 Intracellular microbes (e.g., viruses) replicating within infected cell
Responding lymphocytes	 B lymphocyte	 Helper T lymphocyte	 Cytotoxic T lymphocyte
Effector mechanism	 Secreted antibody		
Transferred by	Serum (antibodies)	Cells (T lymphocytes)	Cells (T lymphocytes)
Functions	Block infections and eliminate extracellular microbes	Activate macrophages to kill phagocytosed microbes	Kill infected cells and eliminate reservoirs of infection

Tipos de RI adaptativa

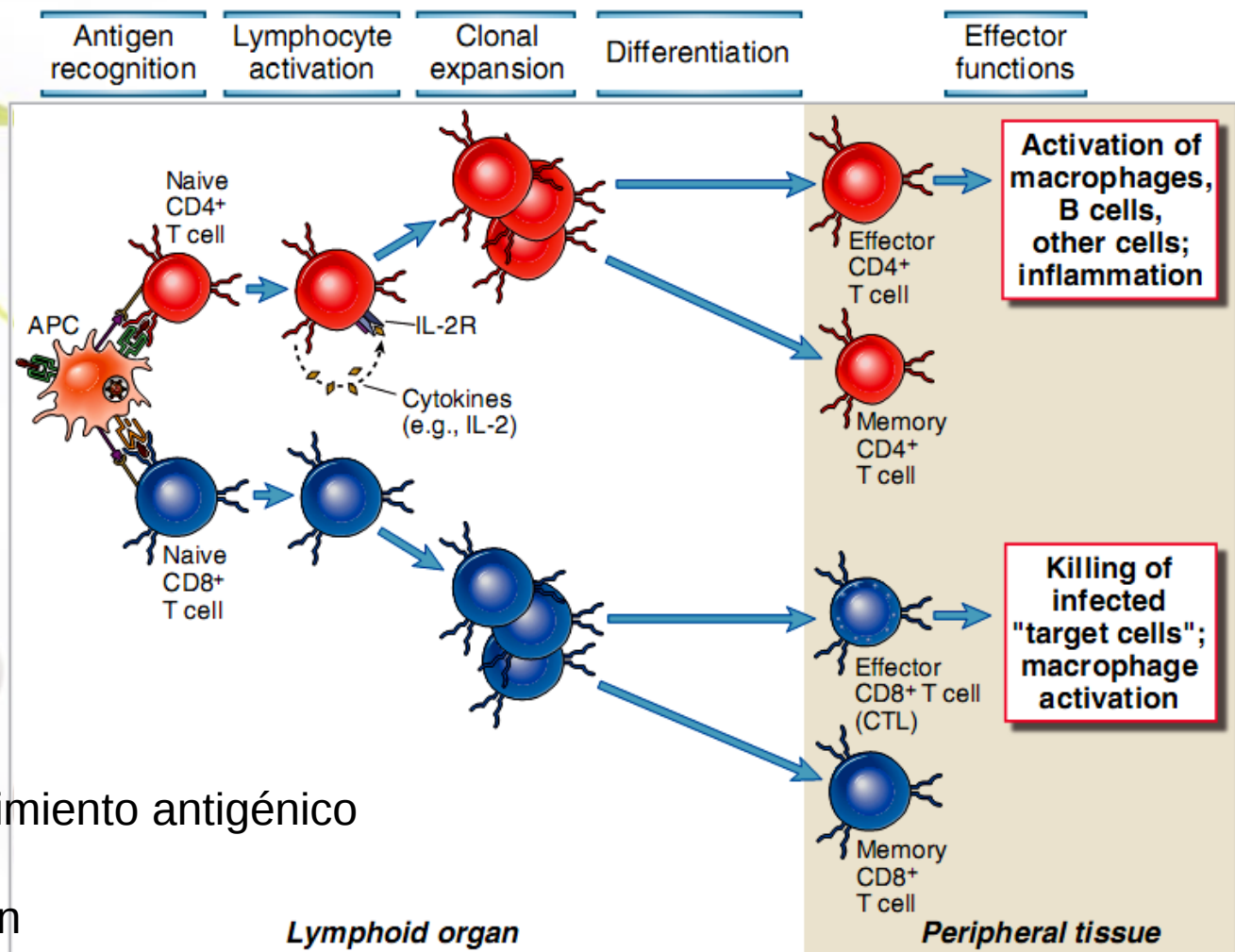
- Inmunidad humoral: **Anticuerpos**
 - Neutralización de toxinas y virus, inhibición de actividad enzimática, bloqueo de la adherencia microbiana, inhibición del crecimiento de procariotas, ADCC
- Inmunidad celular: **Linfocitos T**
 - Potenciadores y facilitadores de la respuesta efectora, citotoxicidad, secreción de citocinas



Activación de la Respuesta Inmune



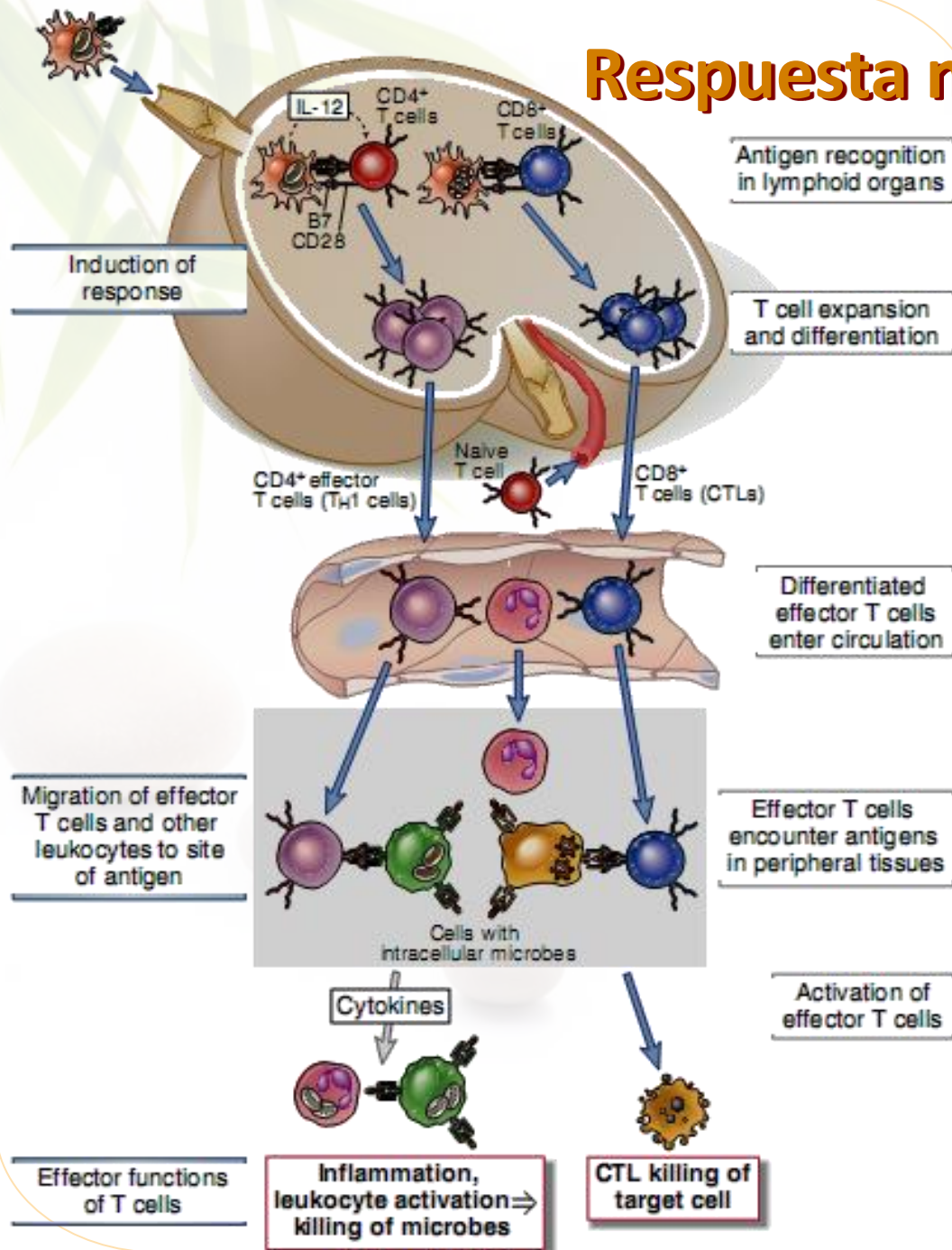
Fases de la respuesta mediada por células T



- Reconocimiento antigénico
- Activación
- Fase efectora



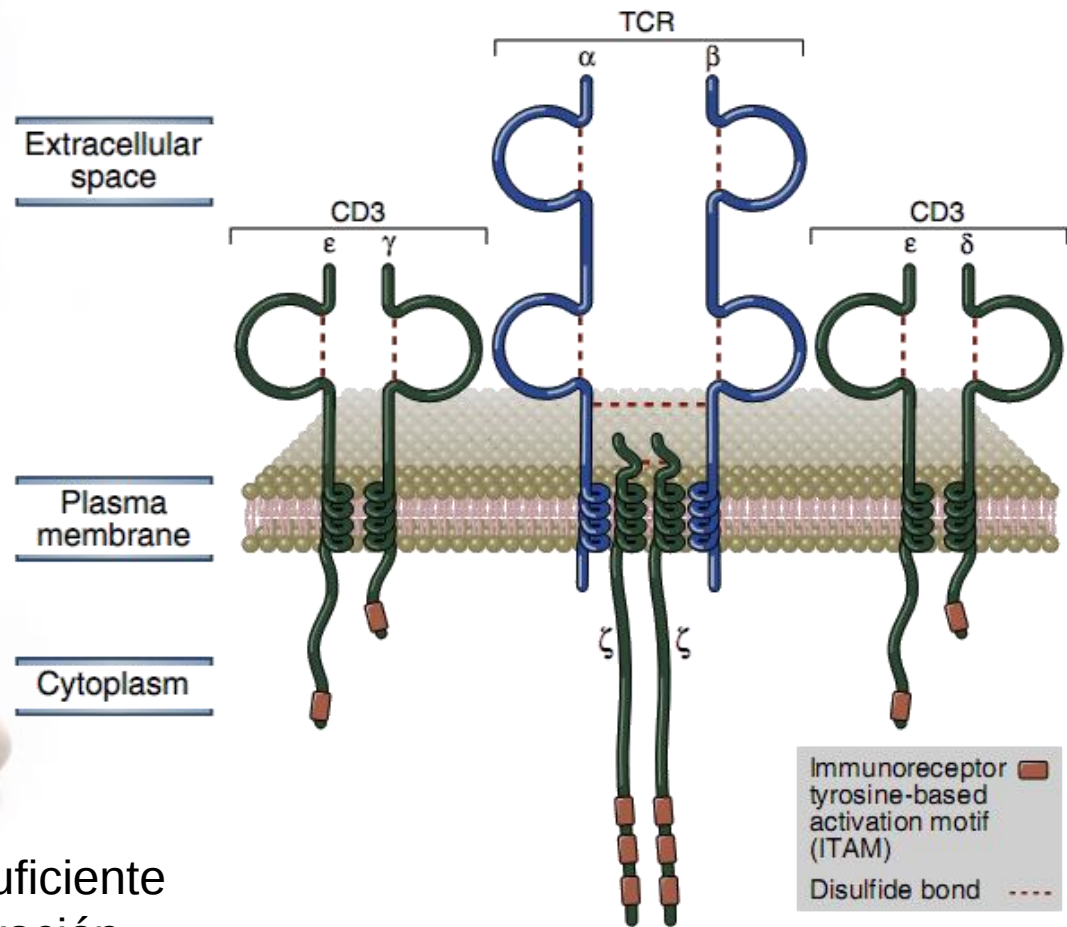
Respuesta mediada por linfocitos T



- Diferenciación en linfocito T activado
- Proliferación
- Funciones efectoras:
 - Producción de citocinas,
 - Citotoxicidad,
 - Inmunomodulación
 - Células T de memoria

Reconocimiento antigénico

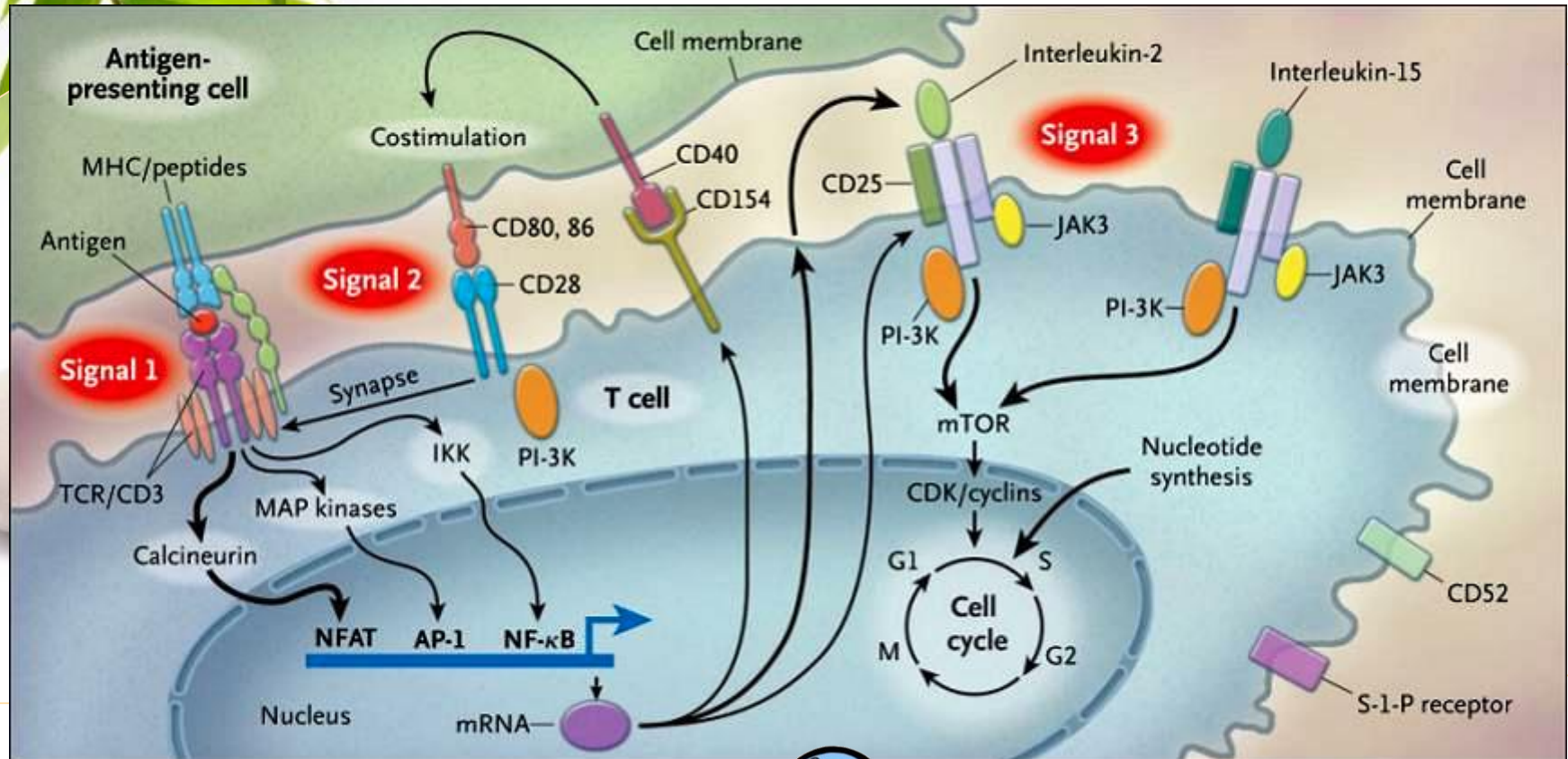
Mediado por el receptor del linfocito T



- Por sí solo no es suficiente para inducir la activación apropiada de la célula T

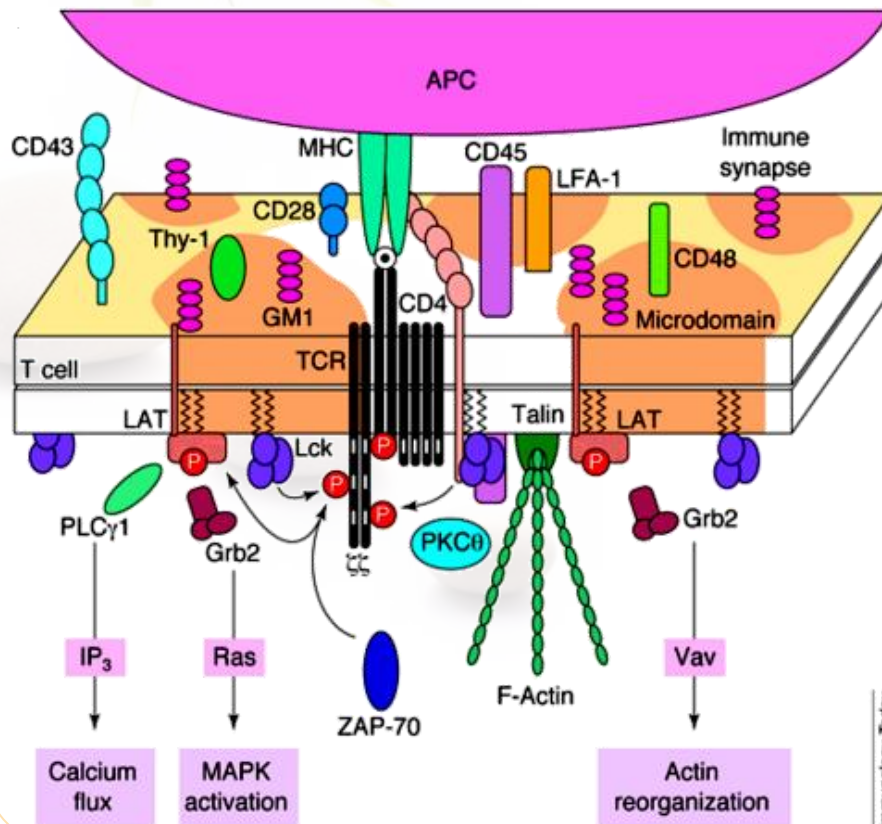
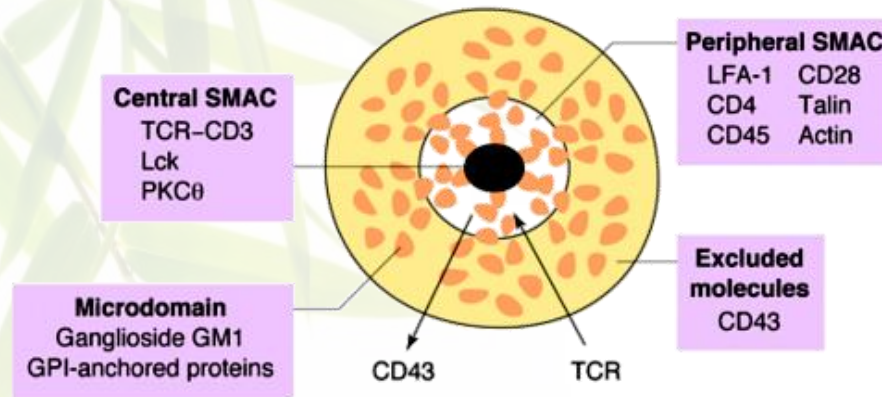
Activación de células T

Señales requeridas



- Señal 1: TCR
- Señal 2: co-estimuladores
- Señal 3: citocinas

Sinapsis Inmunológica

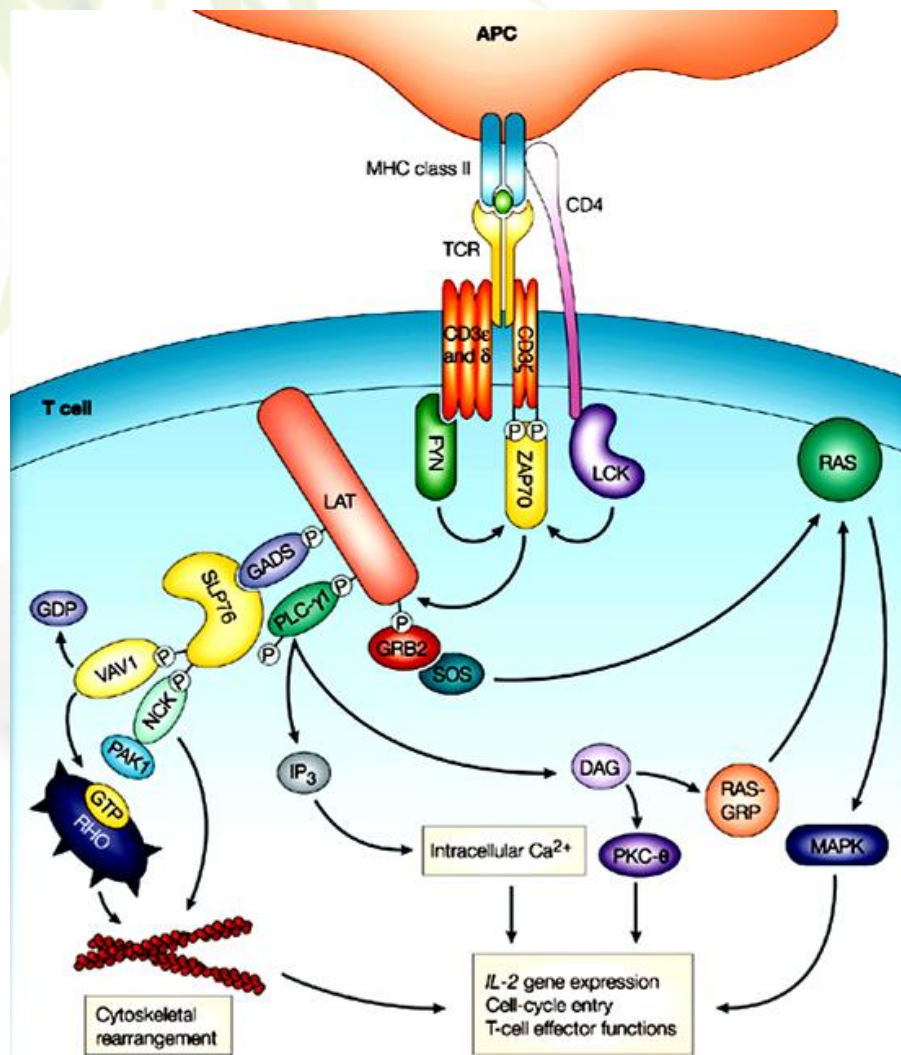


- Inicio de la respuesta inmune específica
- Contacto célula- célula
- Señales de transducción y activación
- Determina el curso de la respuesta
 - Maduración de células T
 - Generación de células efectoras tolerogénicas, citotóxicas, de memoria



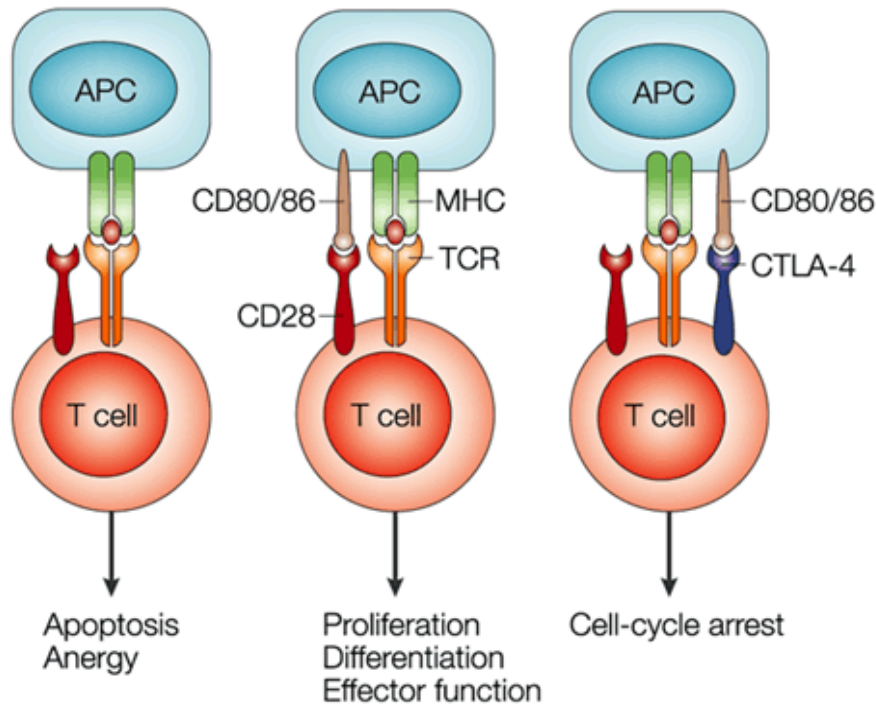
- “Plataforma física para el ensamblaje de una cascada de señalización que media los eventos iniciales del proceso de activación de células T”

Transducción de señales por el complejo TCR



- Eventos tempranos:
 - Activación de tirosinas

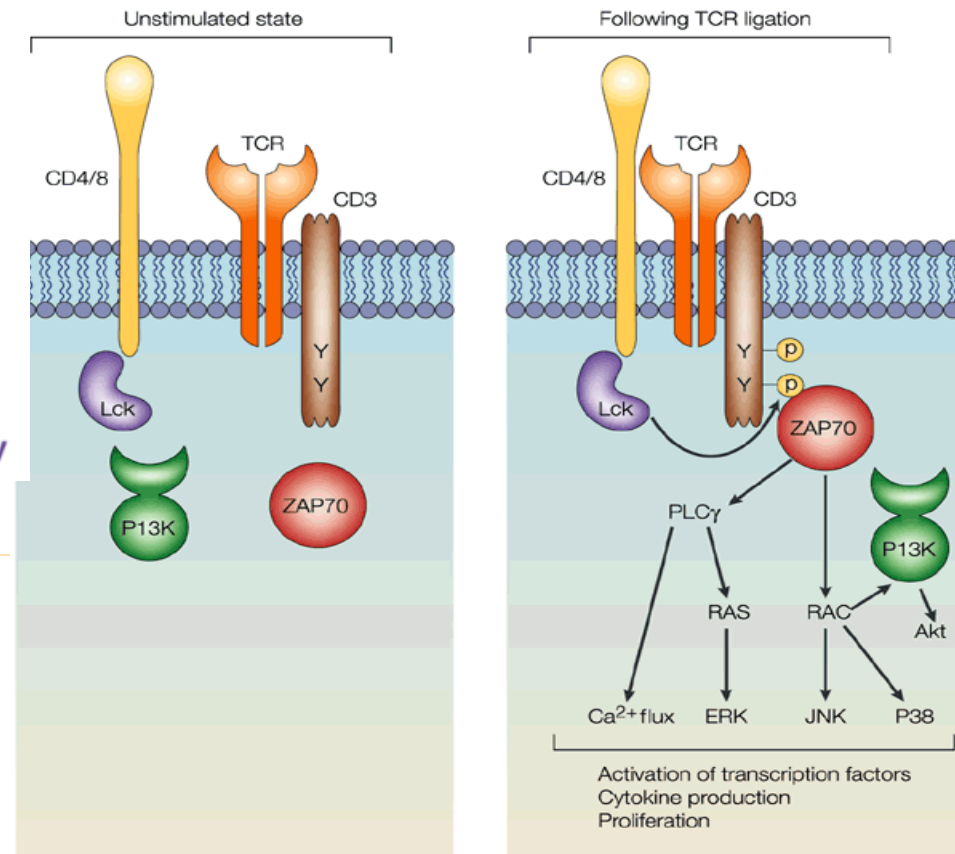




Nature Reviews | Immunology

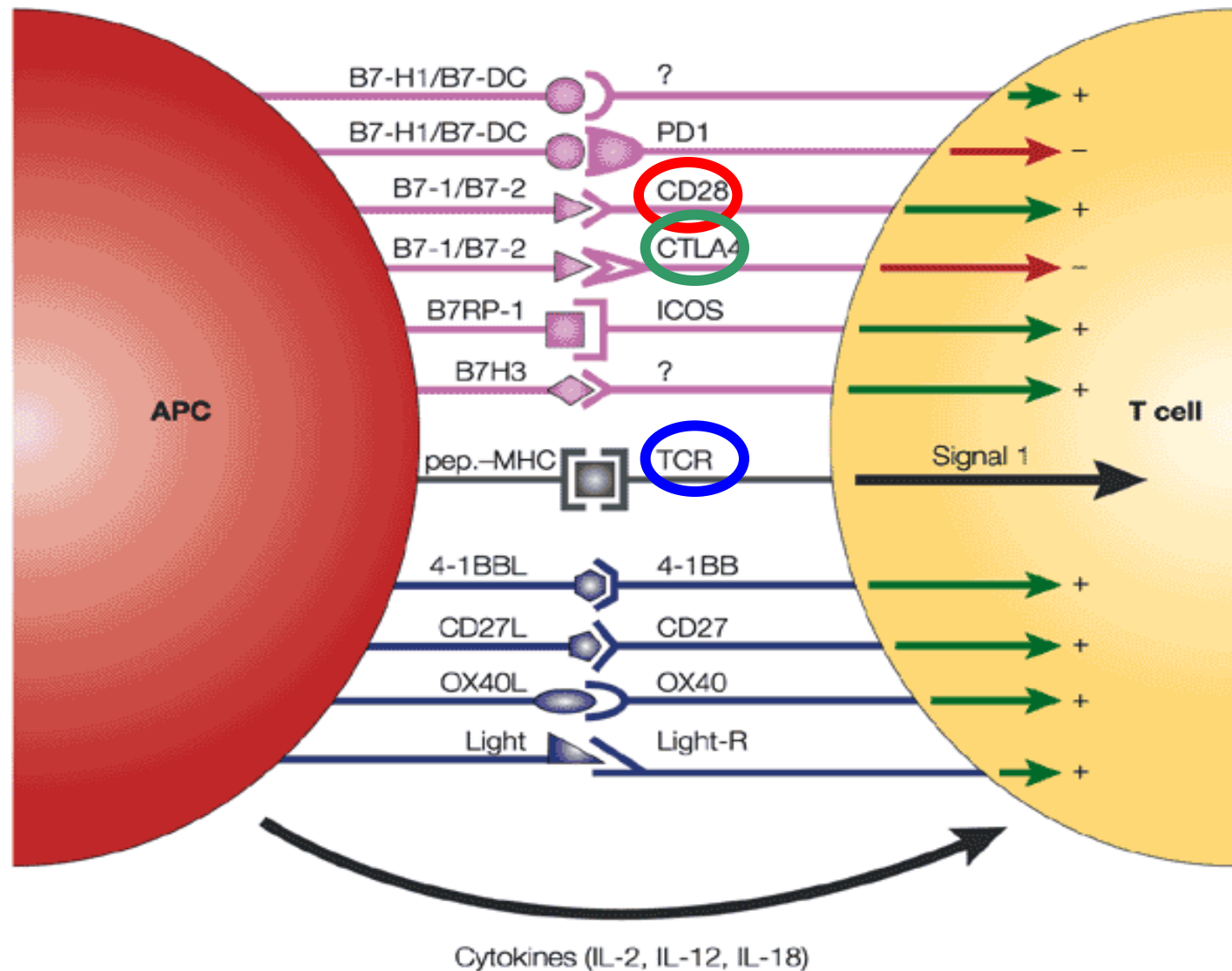
Co-estimulación de T

Activación del linfocito T



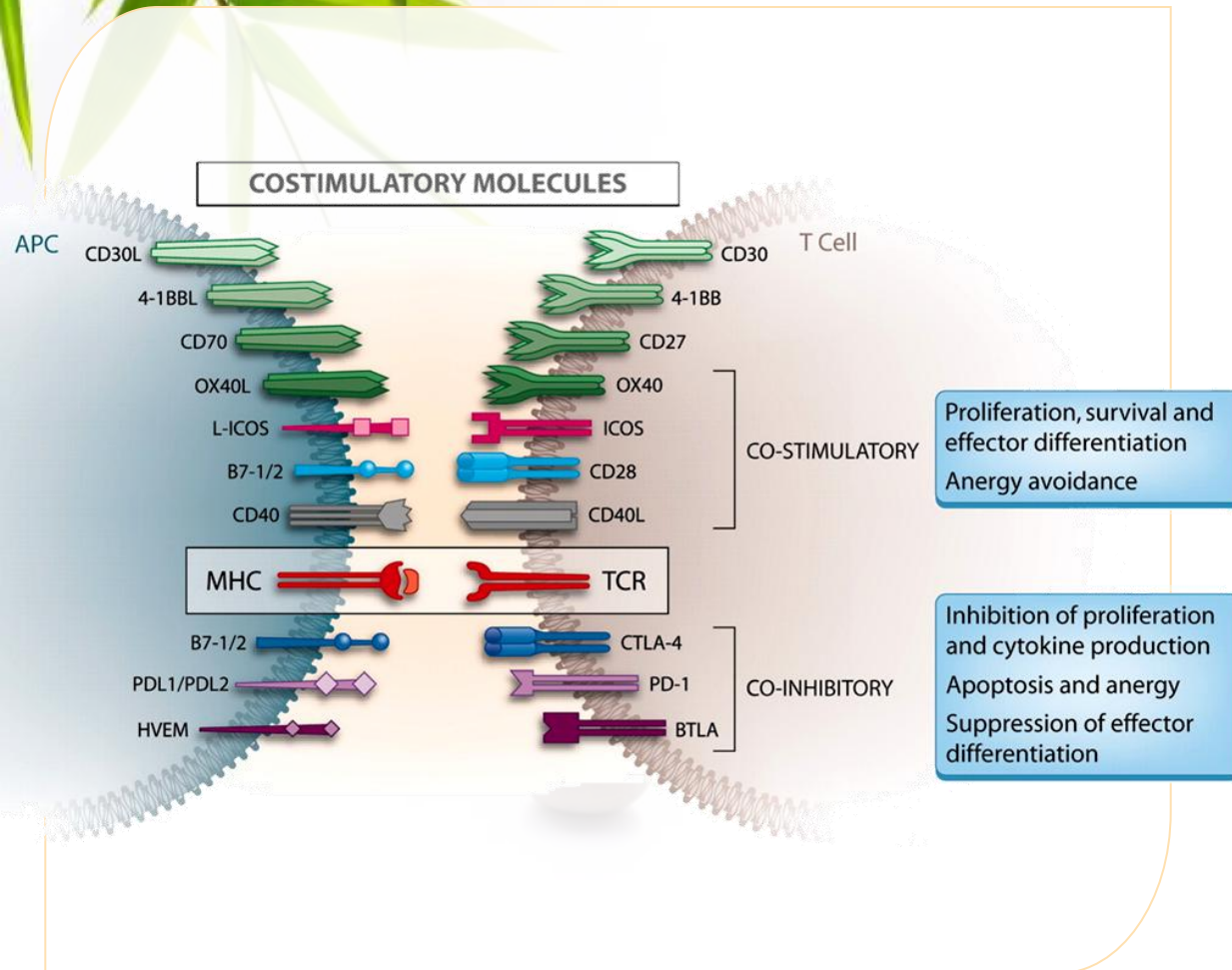
Nature Reviews | Immunology

Co-estimulación en la activación de los linfocitos T



Activación de linfocitos T

Moléculas coestimuladoras

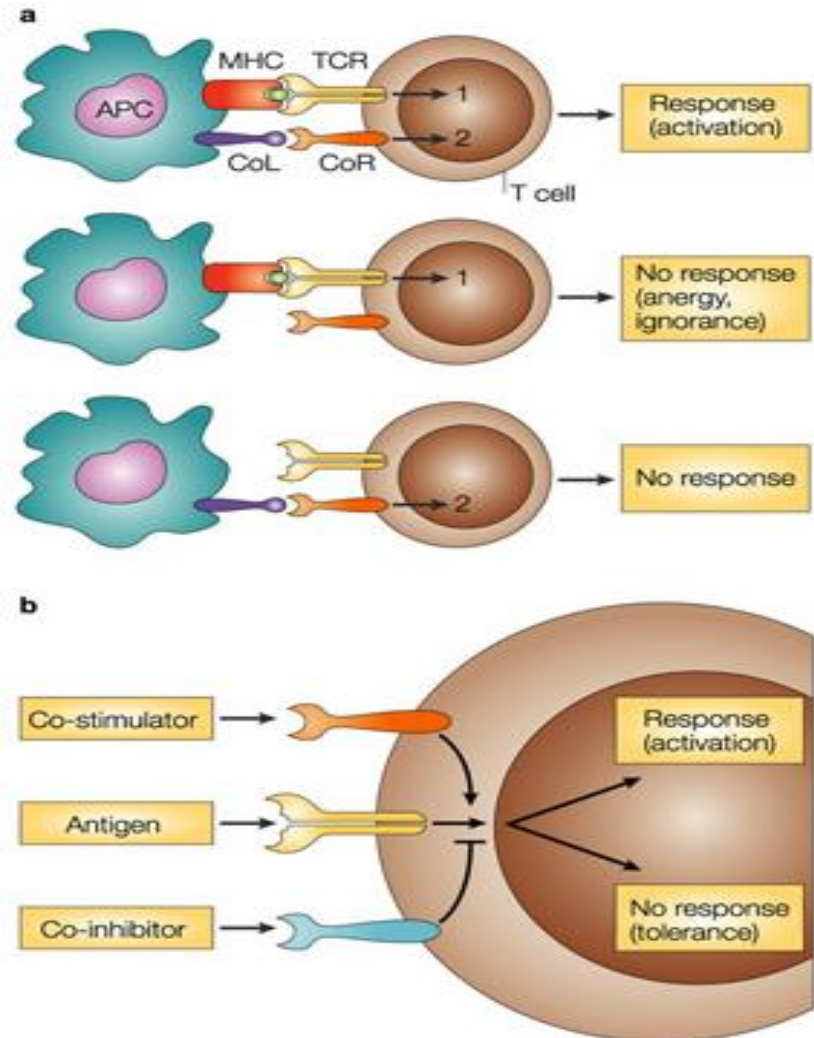


- Ligandos presentes en APC, células blanco, endotelio vascular y matriz extracelular
- Incrementan la fuerza de unión entre las células T y las APC y la eficacia de la presentación antigénica
- No pueden activar al linfocito T por si solas
- Amplifican o inhiben señales dependientes del complejo CD3-TCR

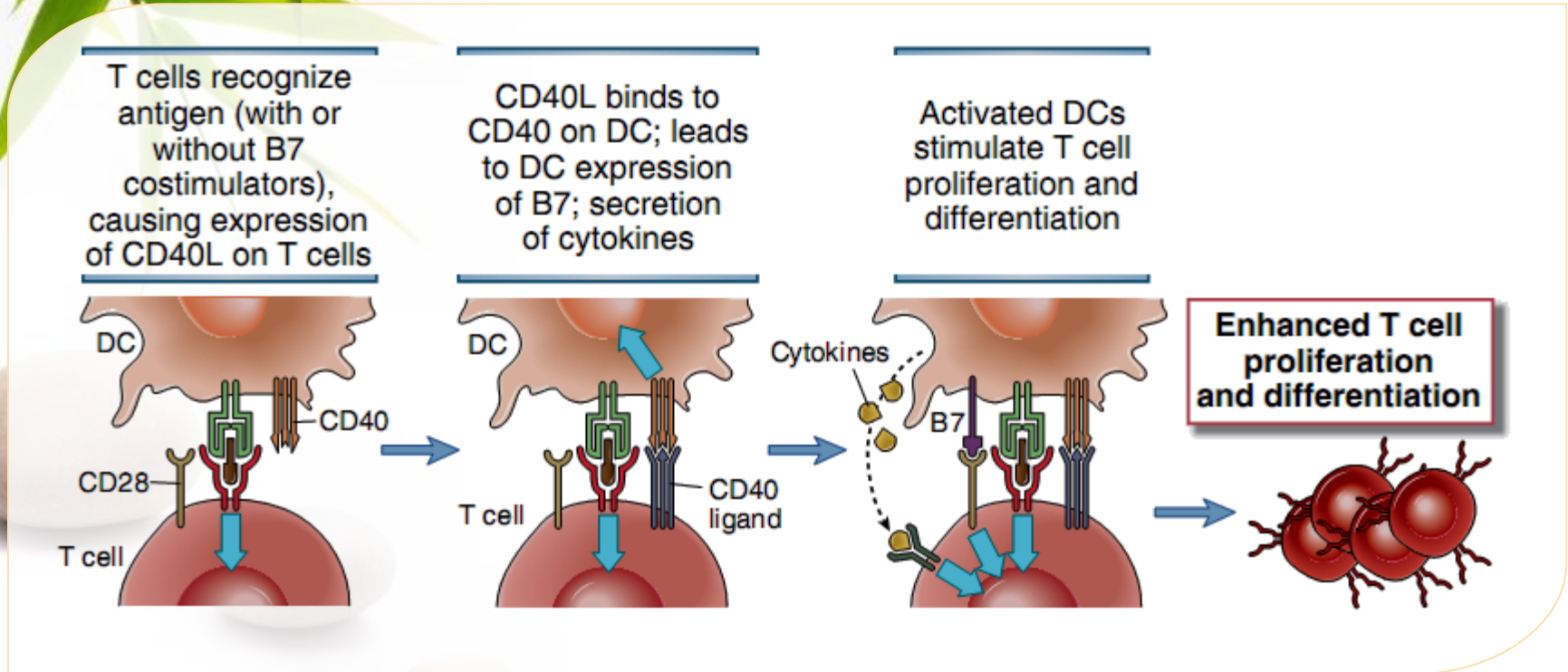
Activación de linfocitos T

Moléculas accesorias

- Contribuyen en la traducción de señales en las células T
- Determinan diferentes fases de maduración de las células T

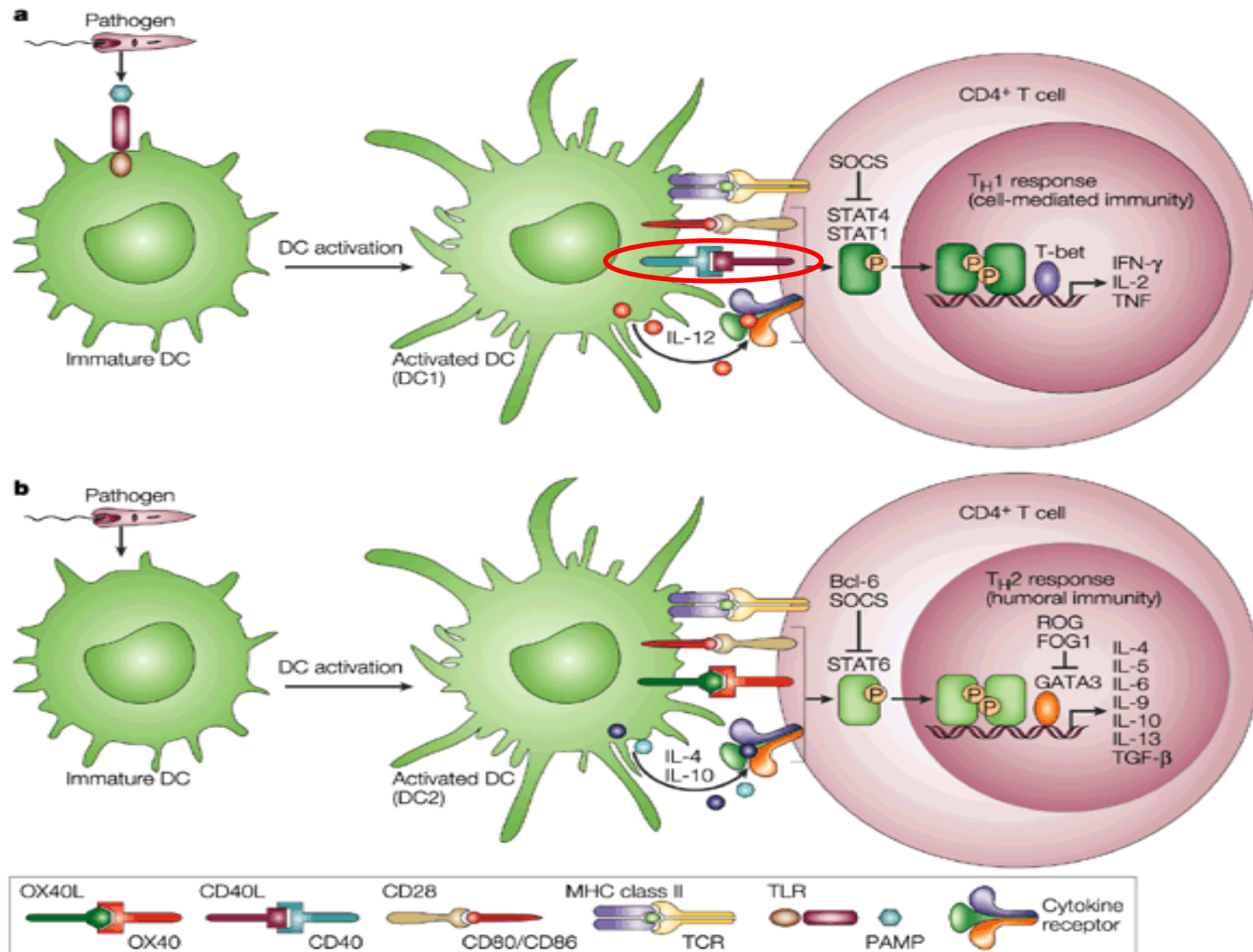


Papel de CD40L en la activación del linfocito T



- 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)

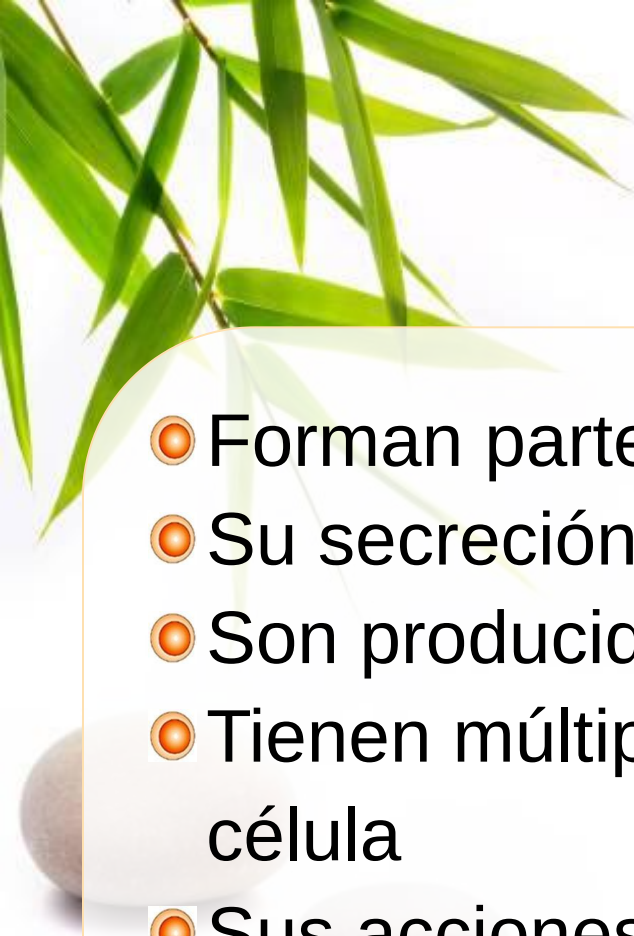
Activación de linfocitos T: papel de CD40/CD40L



Consecuencias de la activación

- Eventos tempranos de transducción de señales (fosforilación, moléculas adaptadoras)
- Activación de transcripcional de diversos genes
- Expresión de moléculas en la superficie celular (CD69, CD40L)
- Producción de citocinas o citotoxicidad
- Proliferación y diferenciación de los linfocitos T
- Regulación negativa de señales de activación





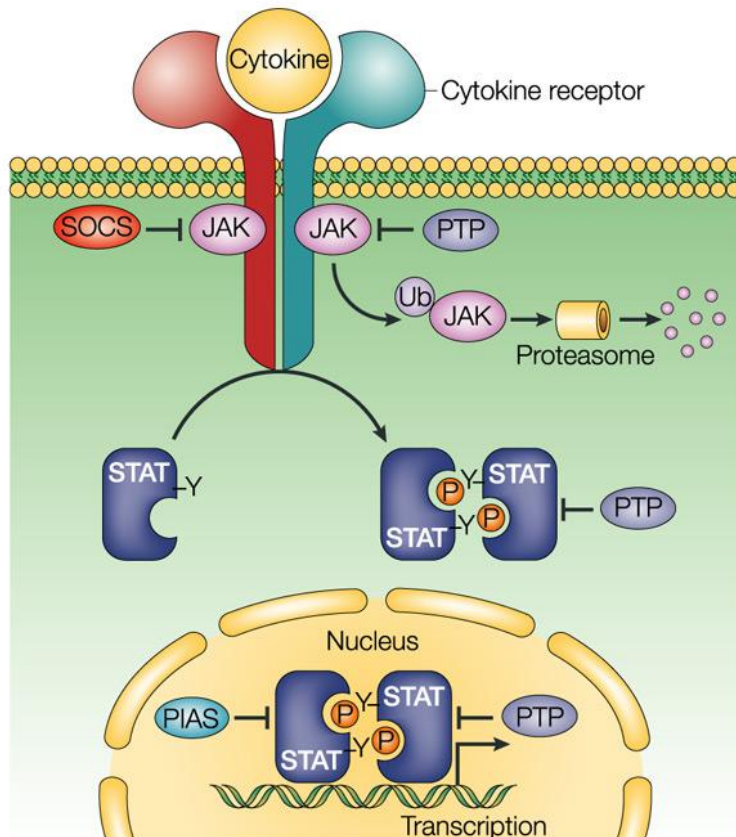
Interleucinas:

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:

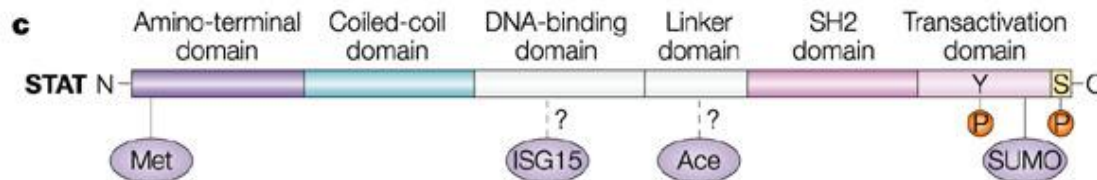
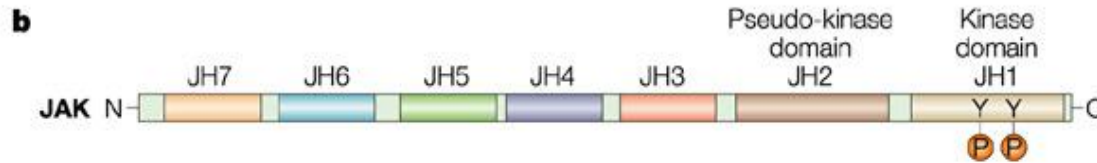
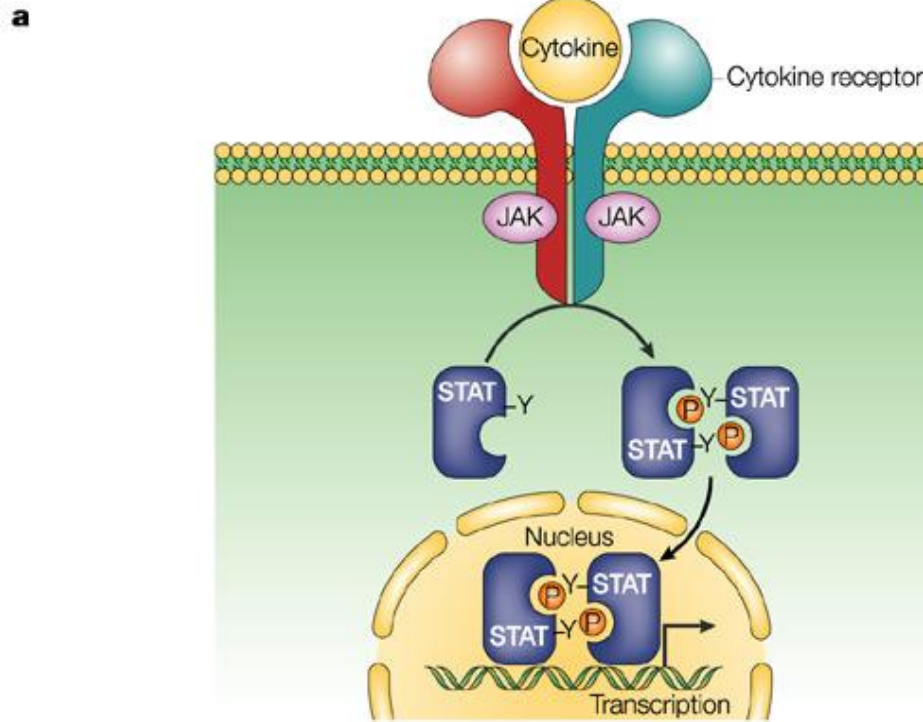
Propiedades generales



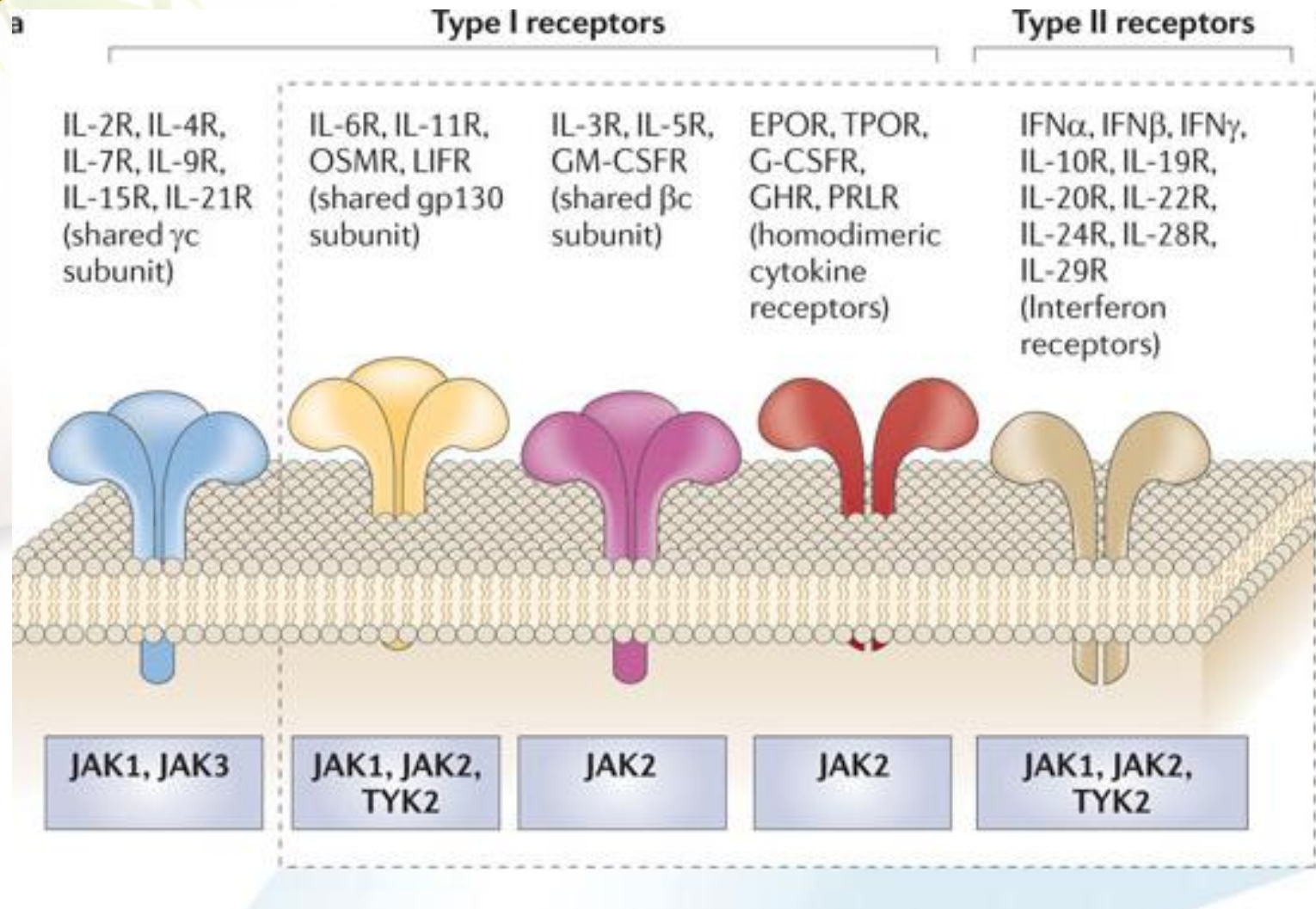
Nature Reviews | Immunology

- 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)

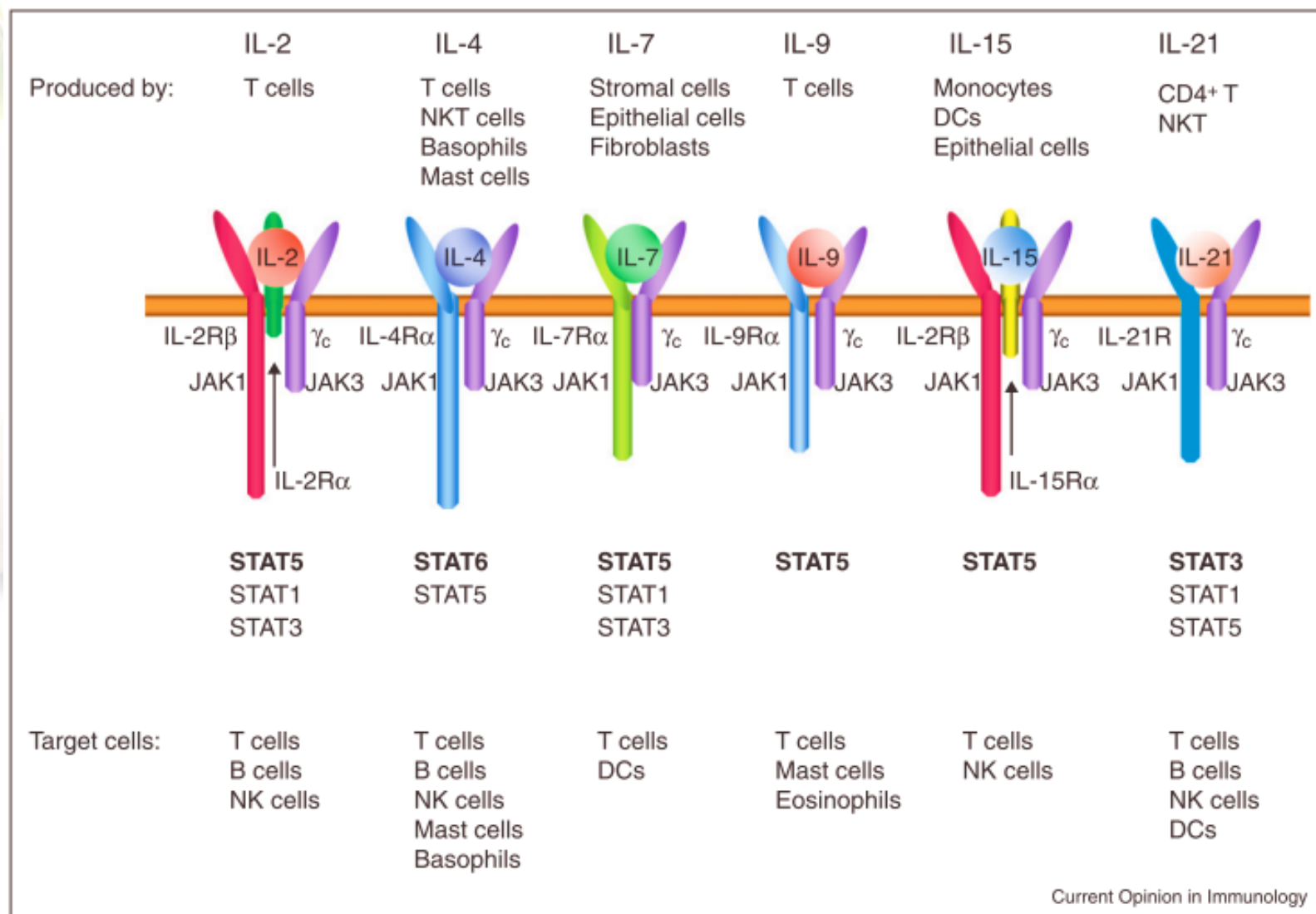
Señalización mediada por citocinas



Interleucinas: familia de receptores



Familia de receptores y común



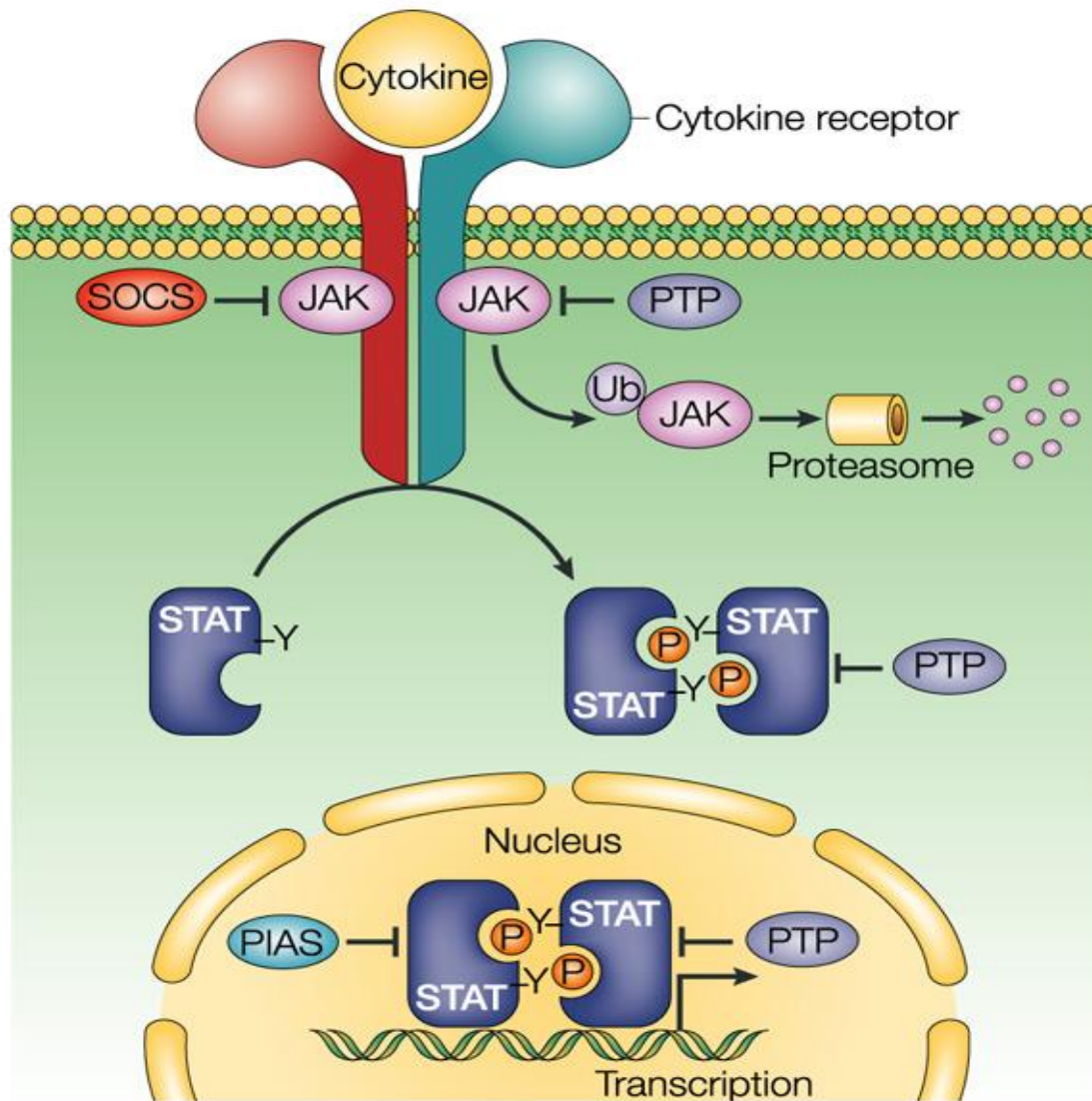
Current Opinion in Immunology



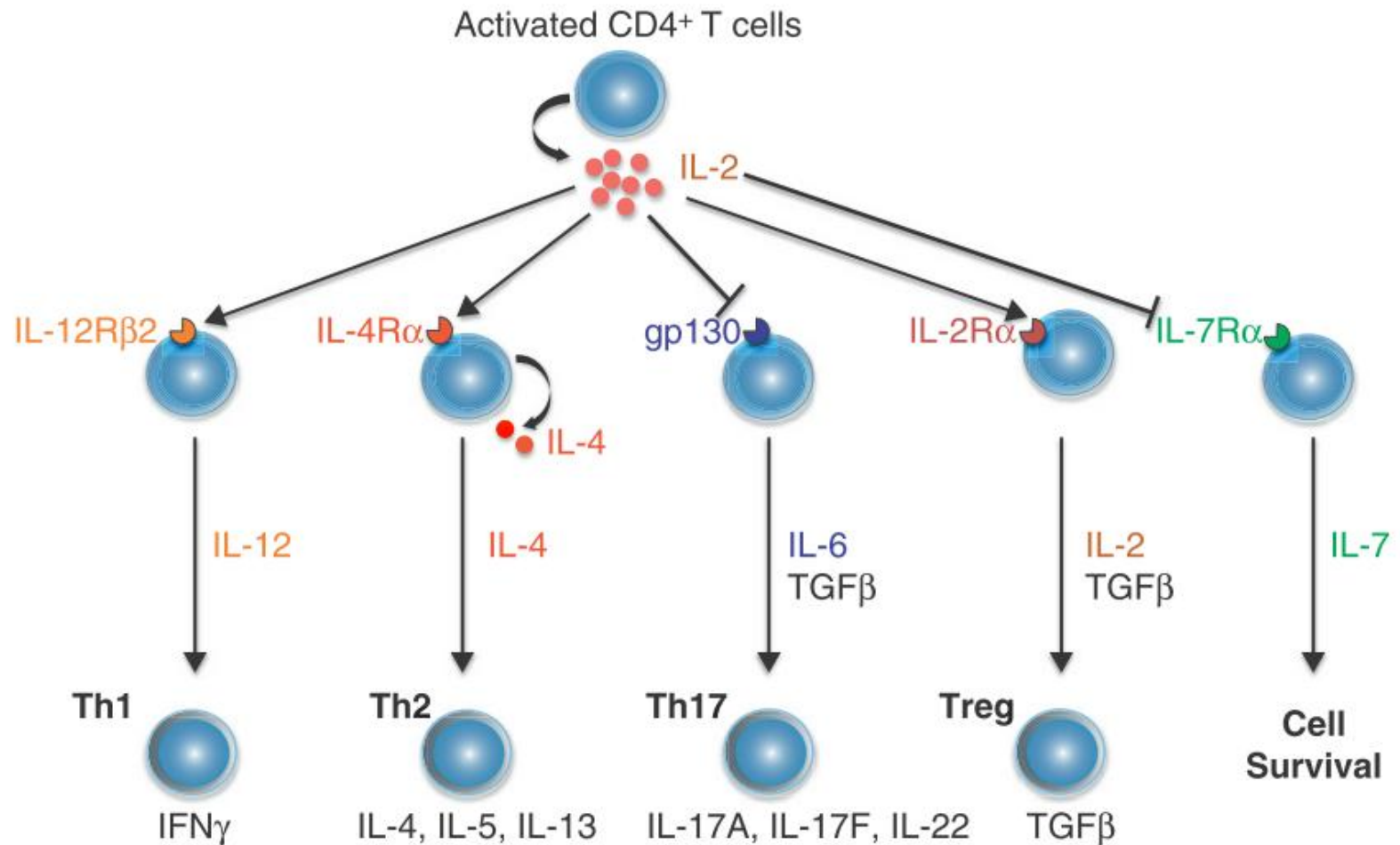
Supresores de la señalización dependiente de citocinas (SOCS)

- 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

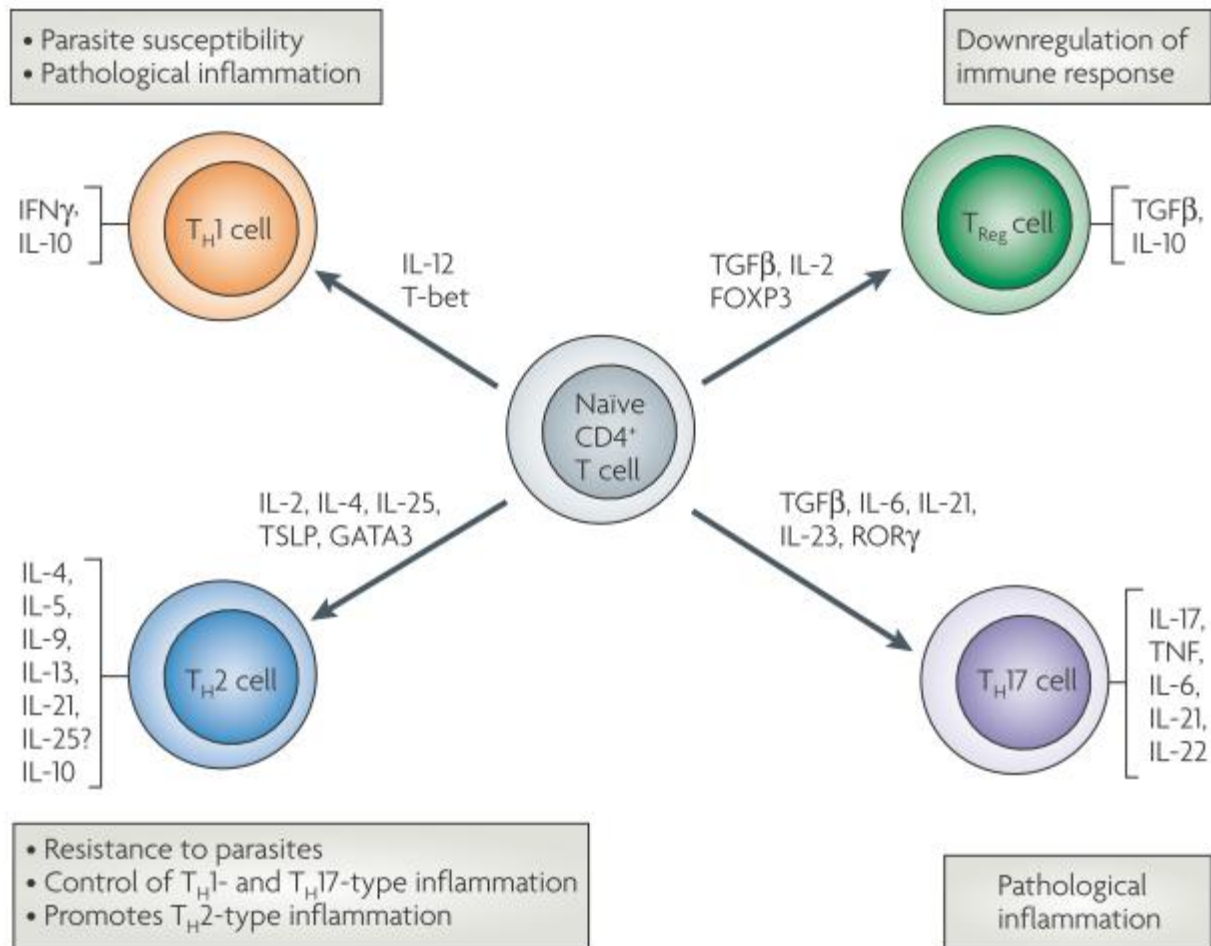


Diferenciación funcional de linfocitos TCD4

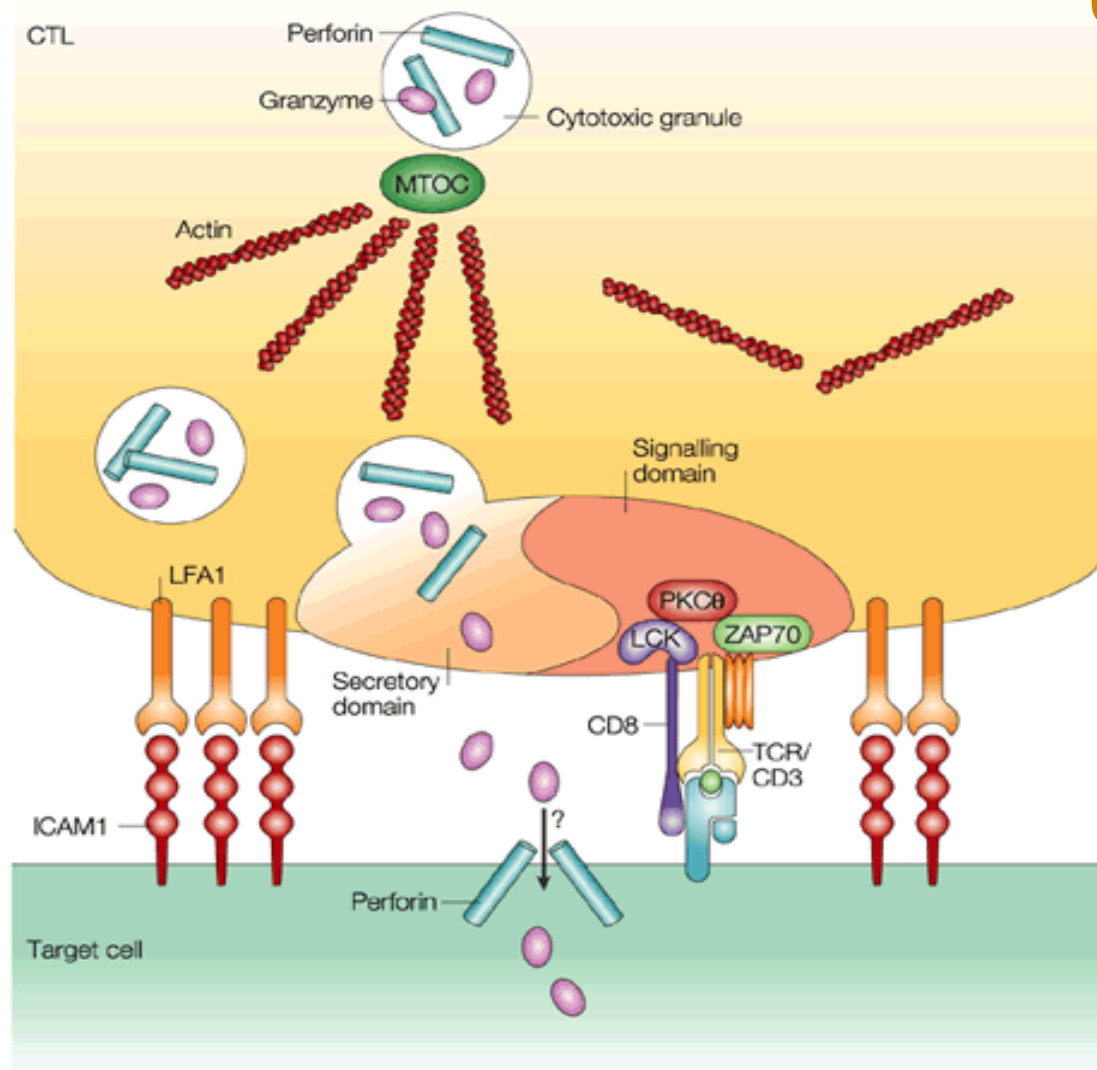


Current Opinion in Immunology

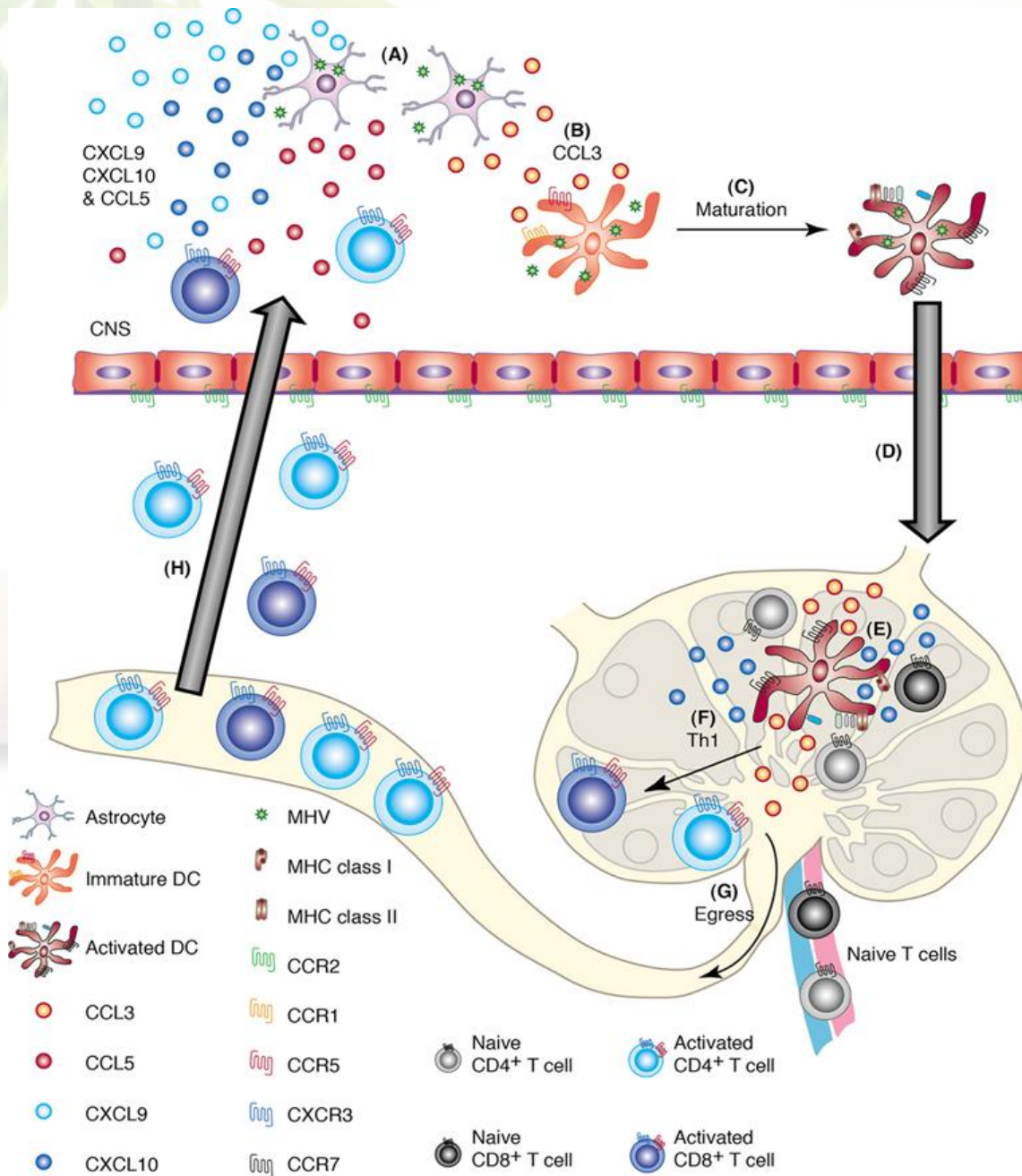
Diferenciación de linfocitos T CD4



Linfocitos T CD8+: Citotoxicidad

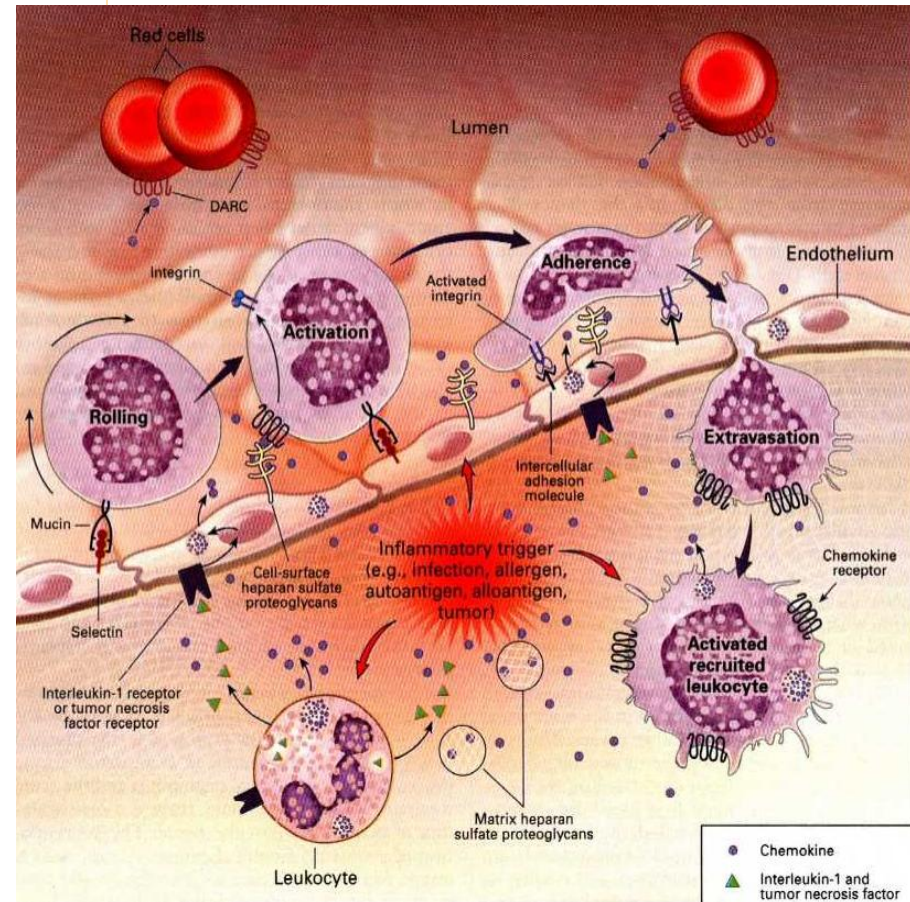


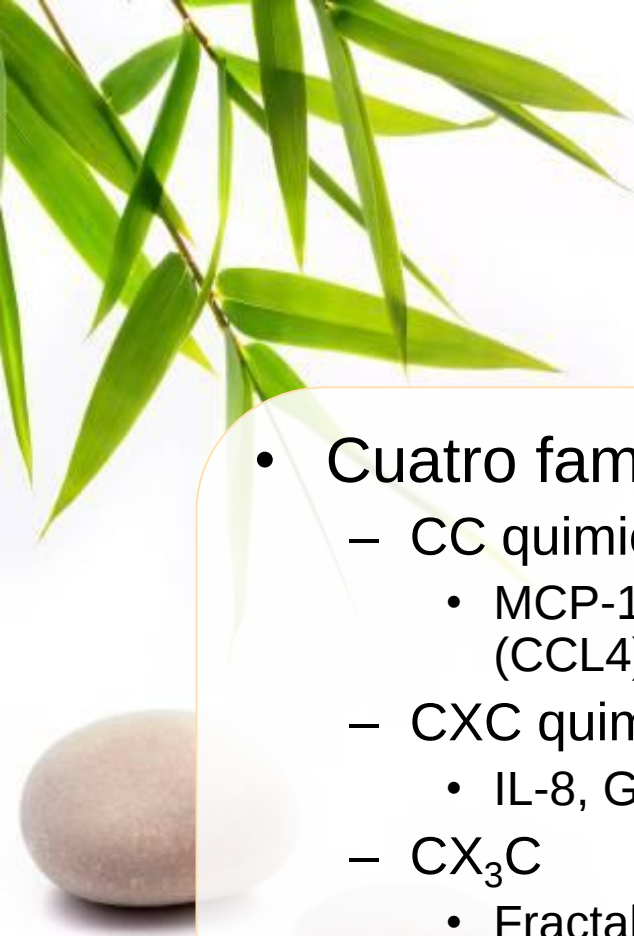
Quimiocinas en la RI



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

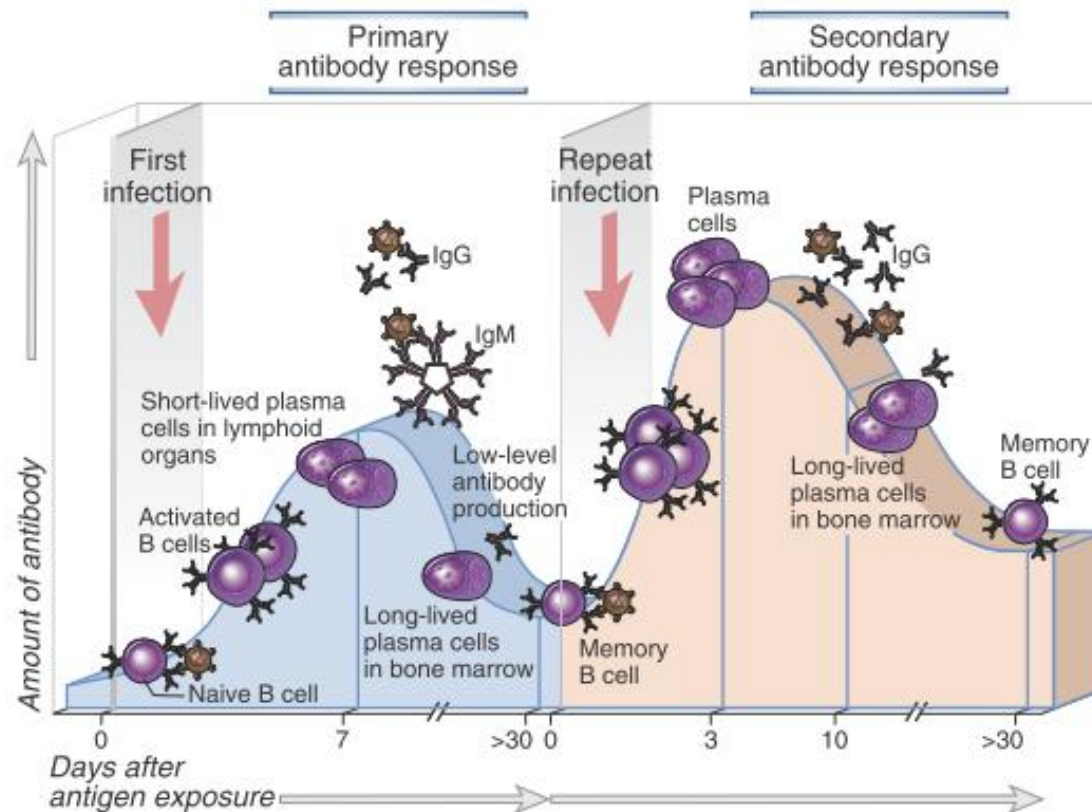




Interleucinas: Quimiocinas

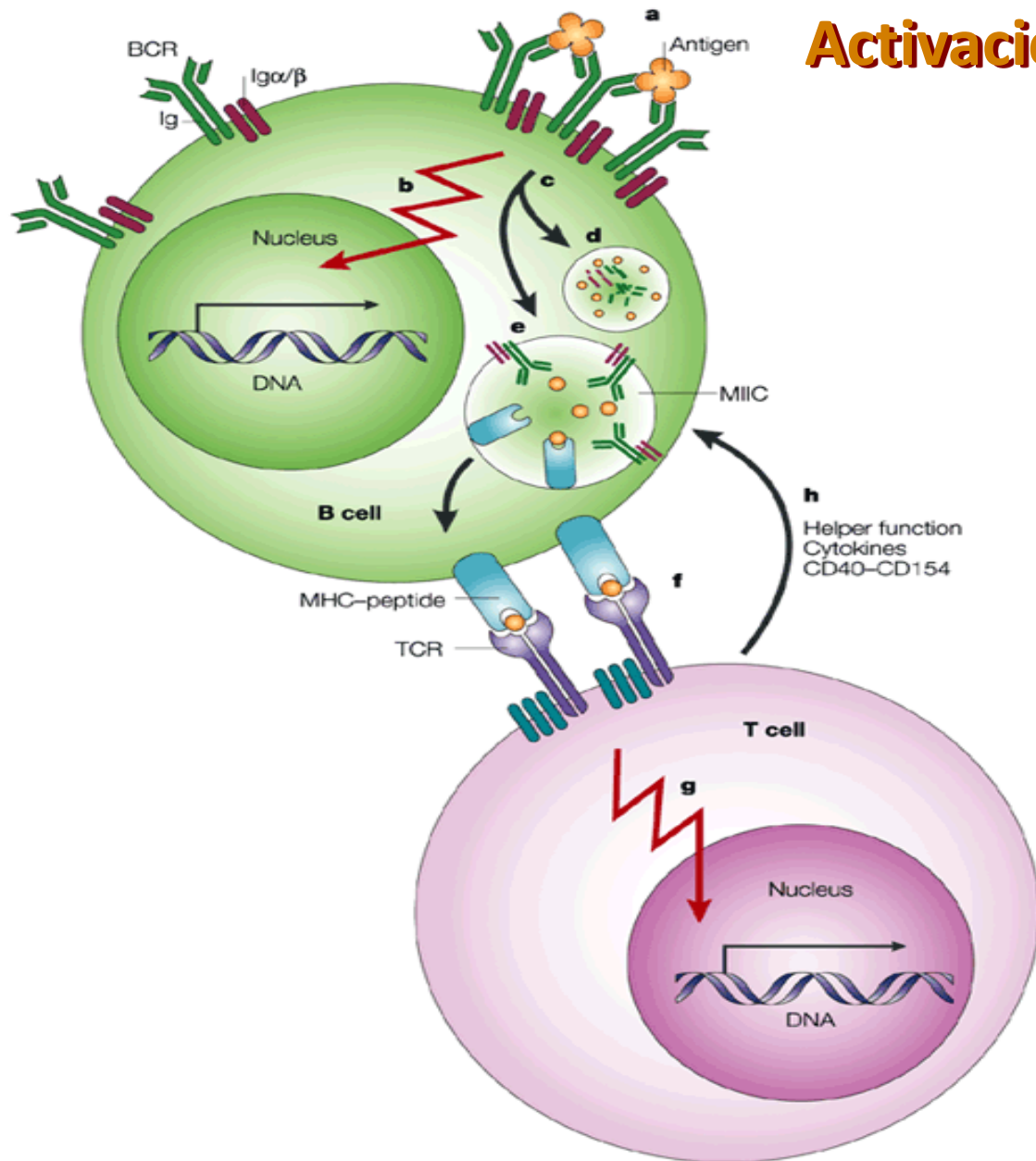
- Cuatro familias (estructura y función)
 - CC quimiocinas: 28 miembros
 - MCP-1 (CCL2), MIP-1 α (CCL3), MIP-1 β (CCL4), RANTES (CCL5), eotaxina.
 - CXC quimiocinas 16 miembros
 - IL-8, Gro- α , Gro- γ , IP-10, MIG
 - CX₃C
 - Fractalquina
 - XC
 - Linfotaxina α y β

Respuesta inmune humoral

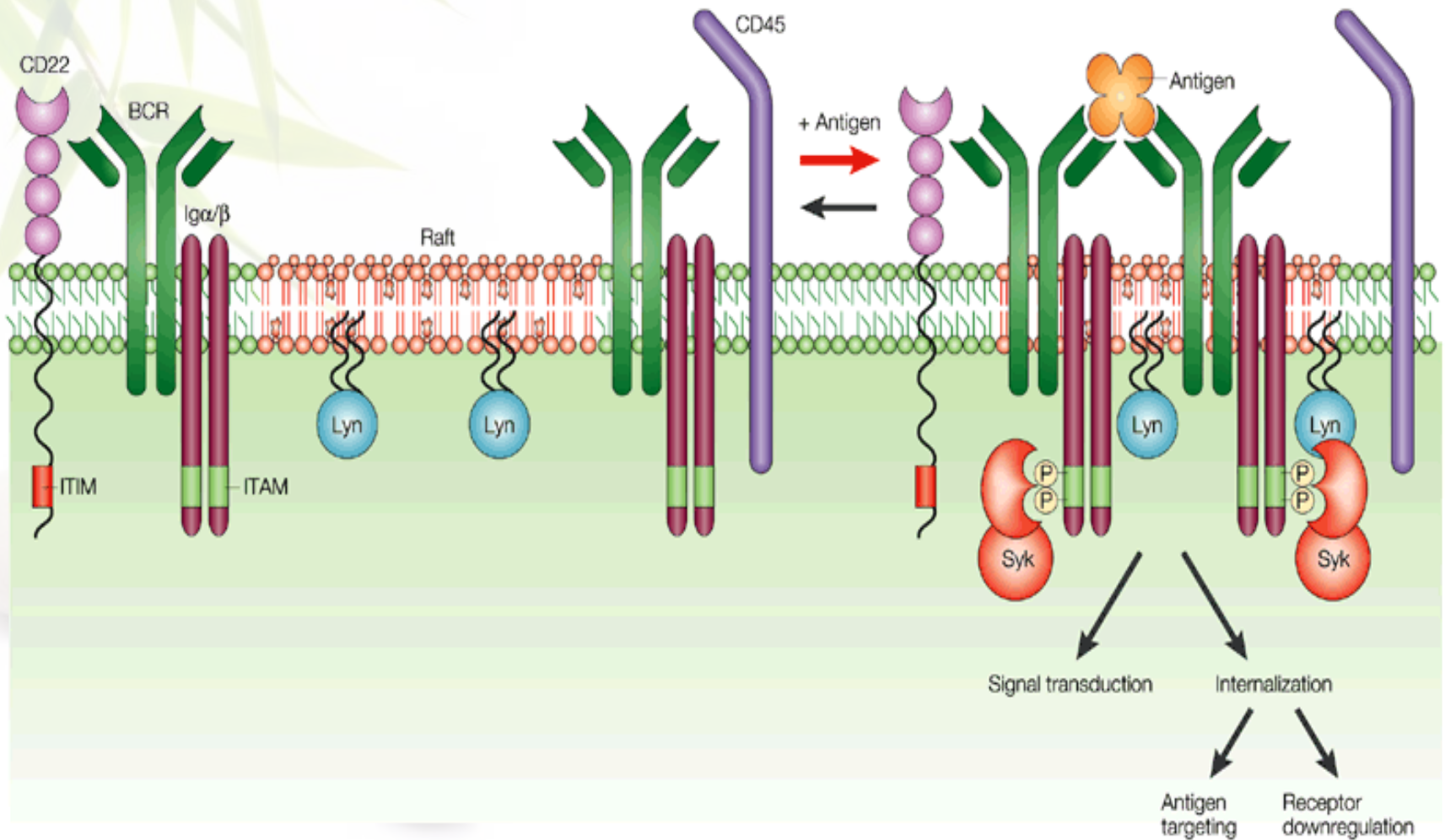


Feature	Primary response	Secondary response
Peak response	Smaller	Larger
Antibody isotype	Usually IgM > IgG	Relative increase in IgG and, under certain situations, in IgA or IgE
Antibody affinity	Lower average affinity, more variable	Higher average affinity (affinity maturation)
Induced by	All immunogens	Only protein antigens

Activación de los linfocitos B



Activación de los linfocitos B





Respuesta inmune humoral:

*Eliminación del antígeno
mediado por anticuerpos*

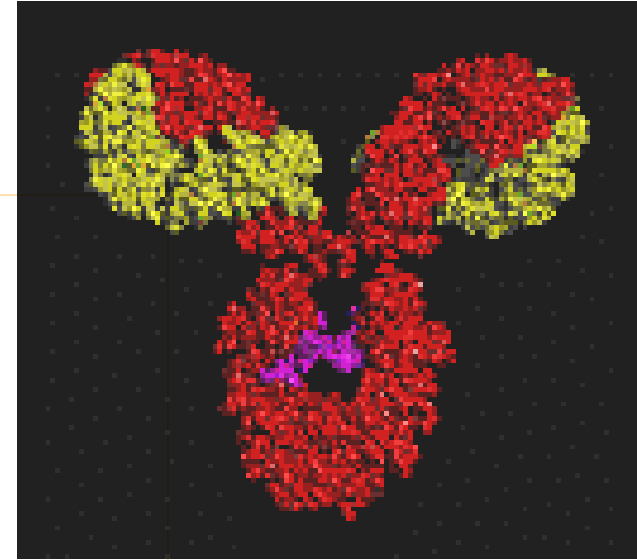
Funciones de las inmunoglobulinas:

- 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

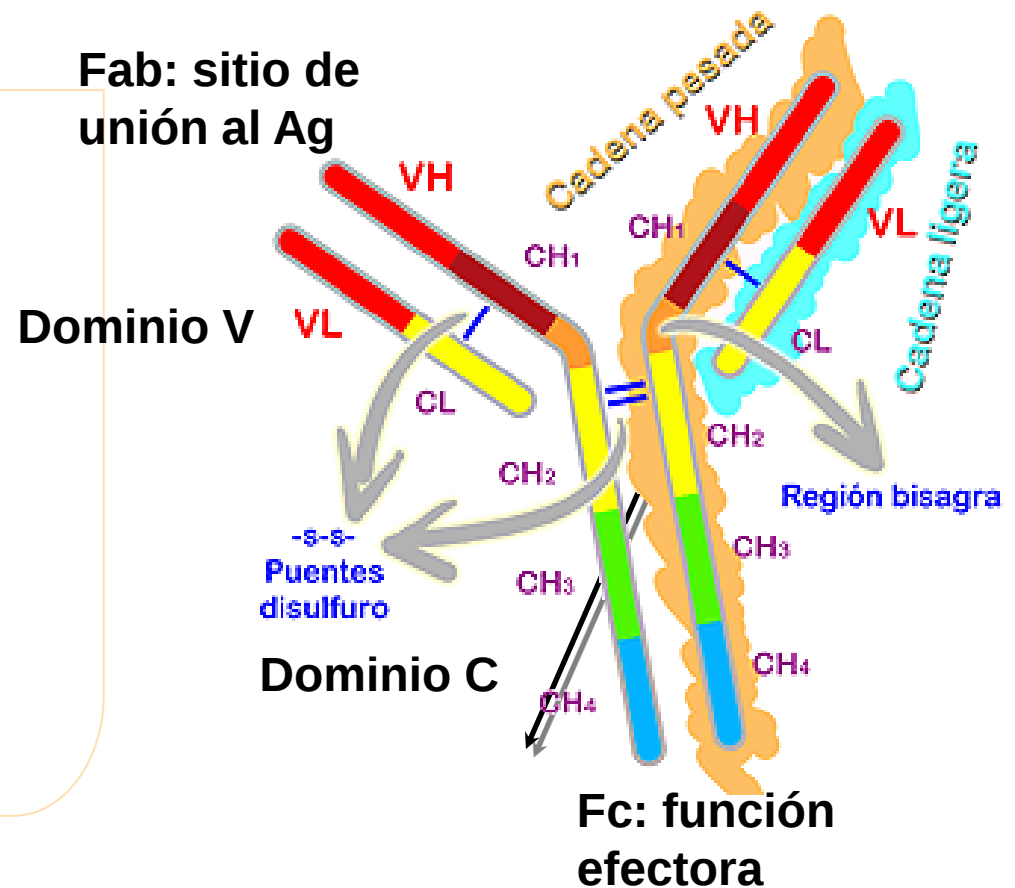
Inmunoglobulinas

- 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: ESTRUCTURA

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

Inmunoglobulinas: ESTRUCTURA

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:

Cambio de isotipo

- ❖ Ocurre 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

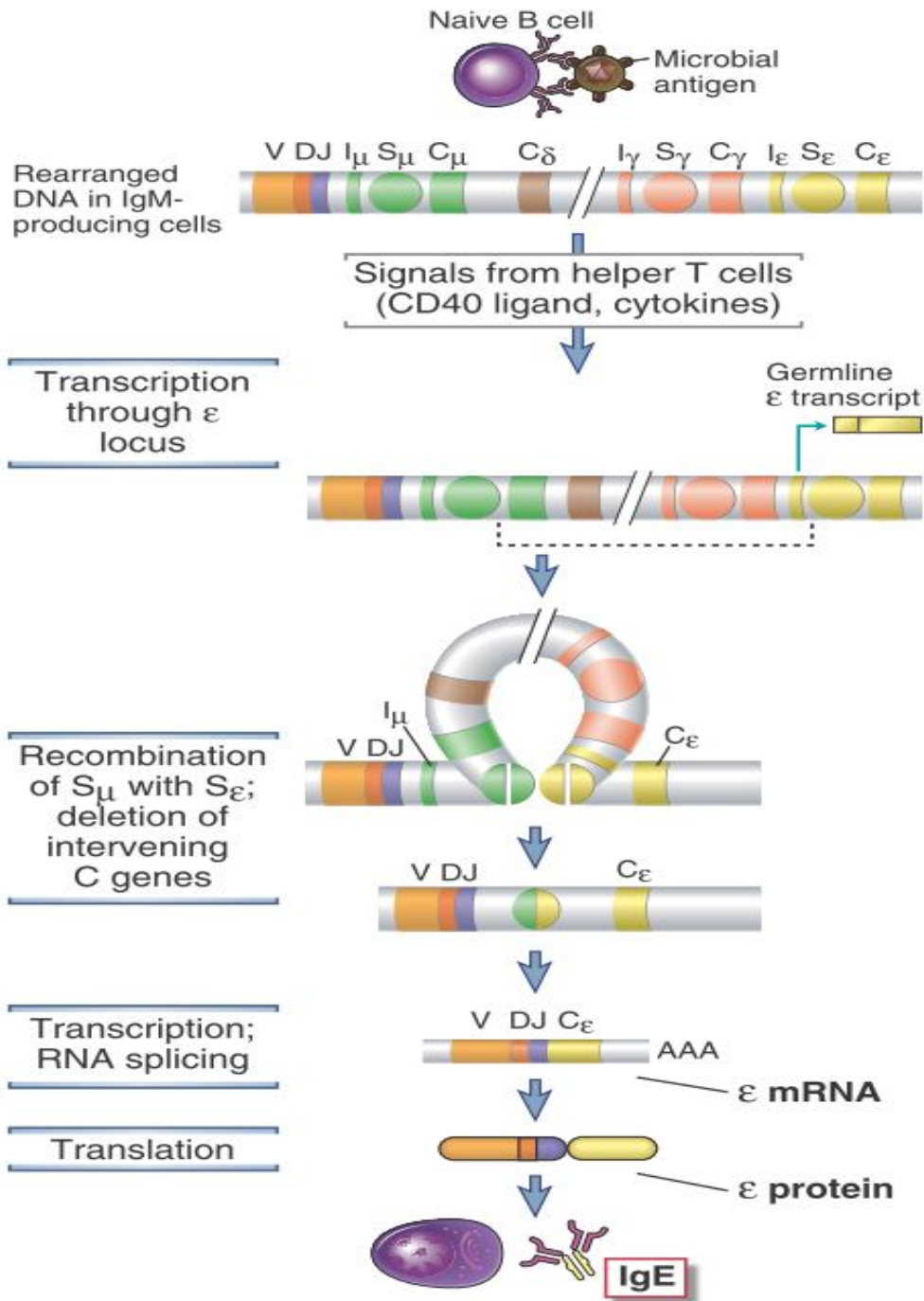


Inmunoglobulinas:

¿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

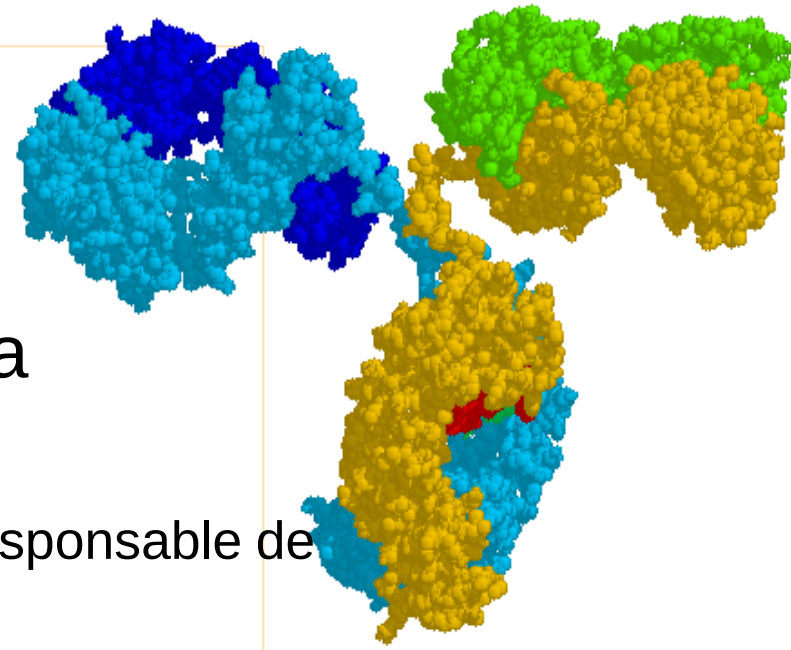
Genética de las Inmunoglobulinas



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

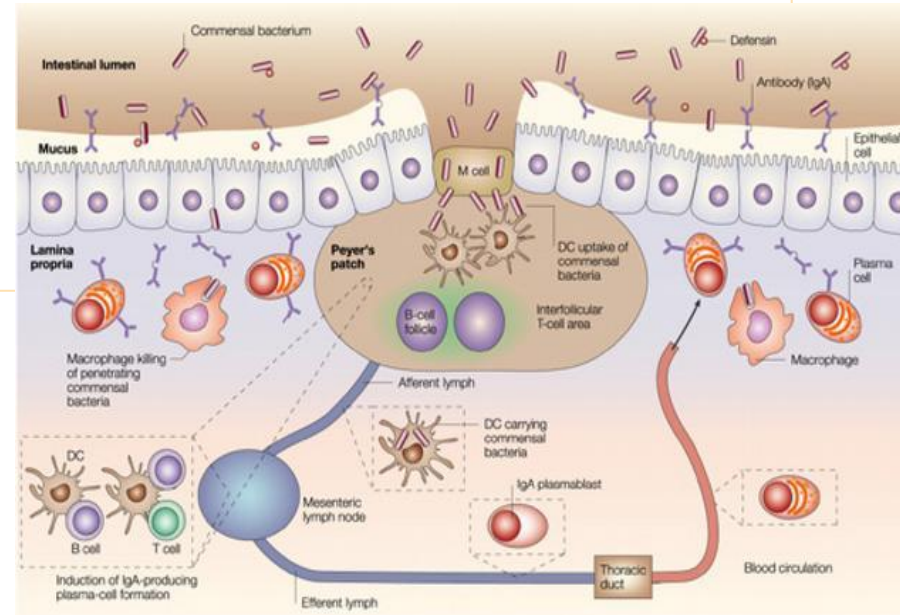


Inmunoglobulinas: actividades biológicas



IgA:

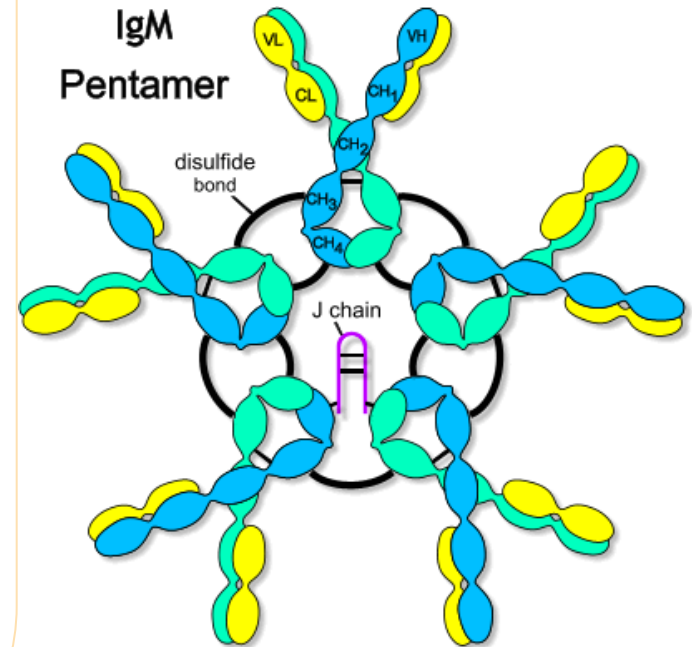
- Células B IgAm más abundante en placas de Peyer, amígdalas y otros tejidos linfoides de las mucosas
- IgA dimérica y trimérica en secreciones: saliva, lágrimas, mucus intestinal, secreción bronquial, leche, fluidos prostático, etc.
- Dos subclases:
 - IgA1 e IgA2
- Componente secretorio



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

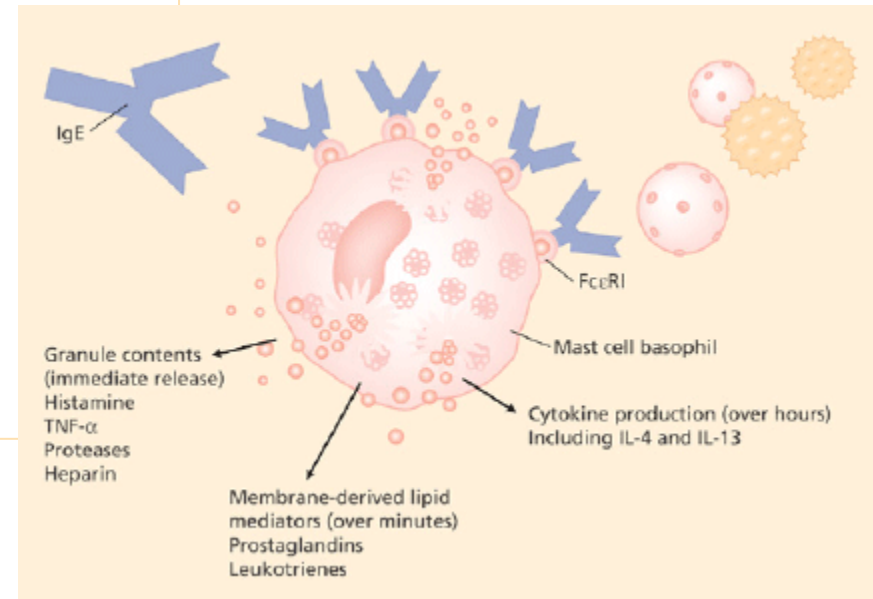
IgD:

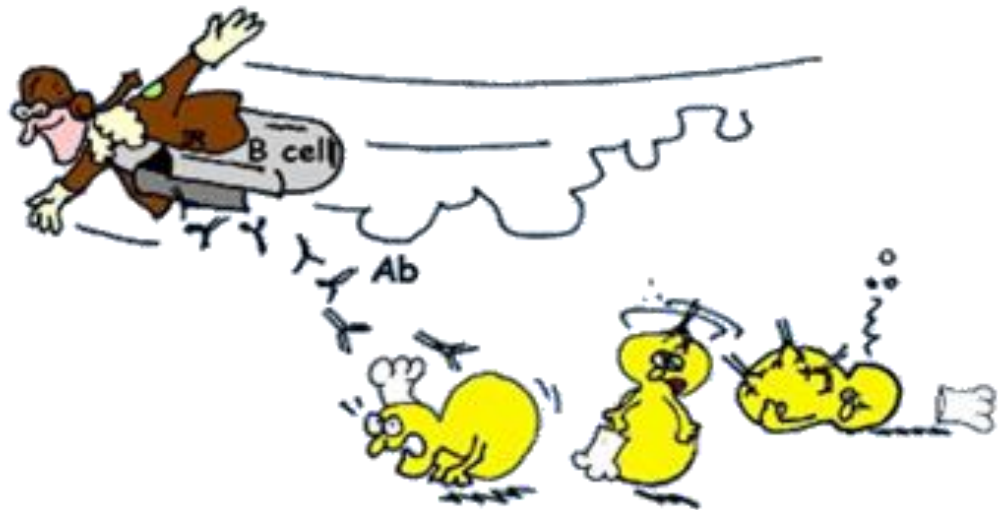
- 180 kDa, mas común en la superficie de linfocito B
- Raramente secretada
- Co-expresión de IgM/IgD en linfocito B por empalme alternativo, pero con idéntica especificidad antigénica
- Media activación del linfocitos B
- Cuando el linfocitos B se activa cesa la expresión de IgD

Inmunoglobulinas: actividades biológicas

IgE:

- 0,004% sérica
- Participa en las enfermedades alérgicas a través de la sensibilización de mastocitos y basófilos, por $Fc\epsilon$ de alta afinidad
- Defensa contra parásitos
- Sólo monomérica
- Fc reconoce CH3





That's All Folks