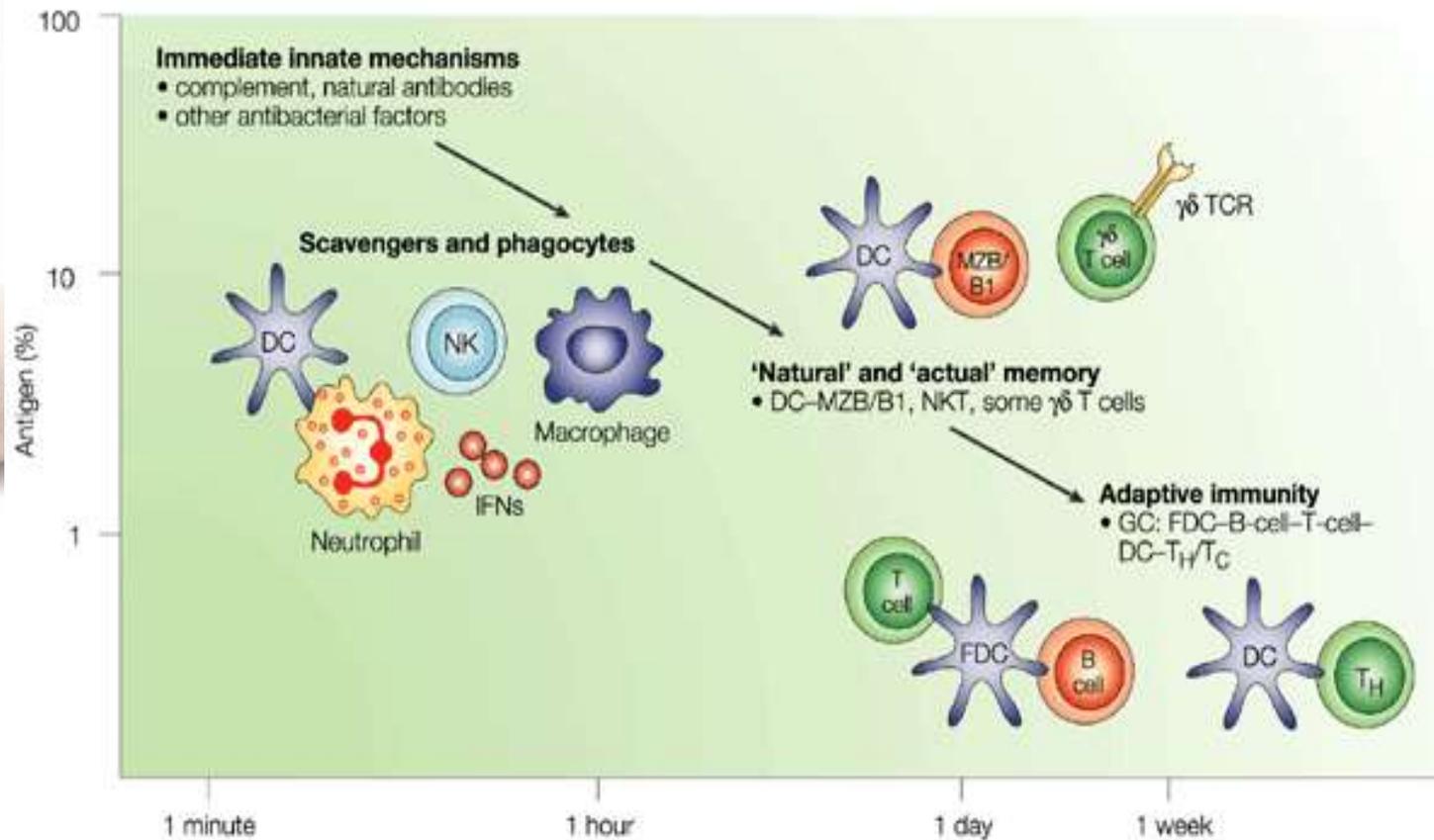


# Respuesta inmune adaptativa

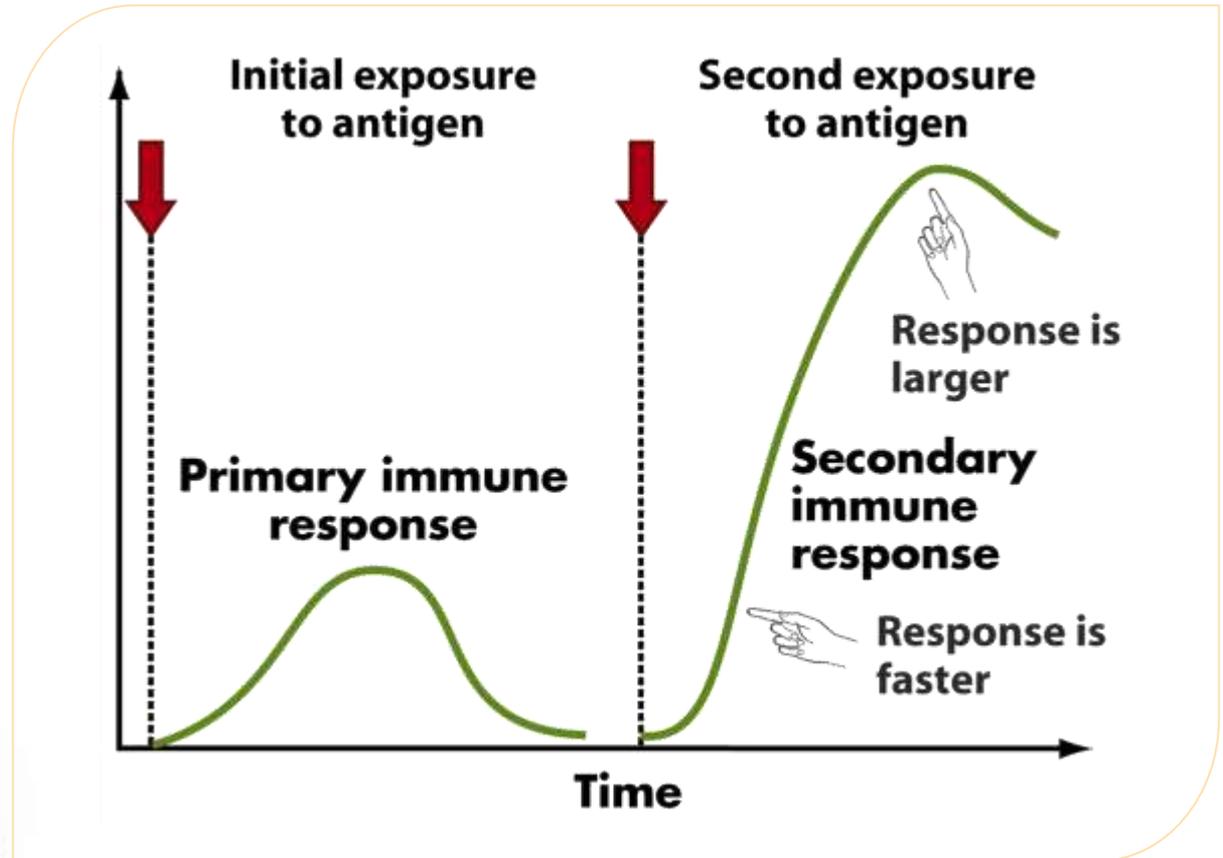
## (Fisiología de la respuesta inmune)

# 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

# Tipos de RI adaptativa

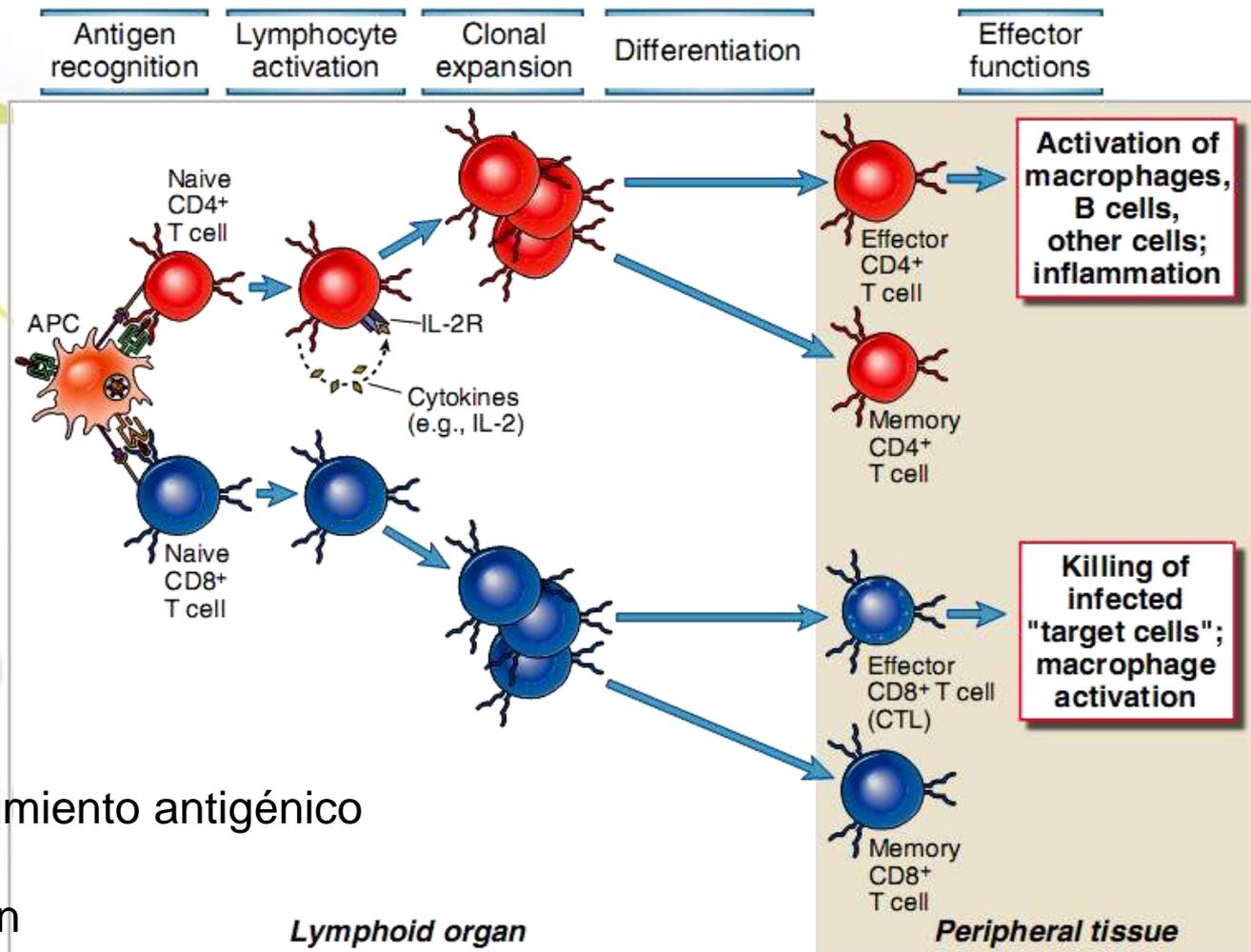
	Humoral immunity	Cell-mediated immunity	
Microbe	 Extracellular microbes	 Phagocytosed microbes in macrophage	 Intracellular microbes (e.g., viruses) replicating within infected cell
Responding lymphocytes	 B lymphocyte	 Helper T lymphocyte	 Cytotoxic T lymphocyte
Effector mechanism	 Secreted antibody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

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





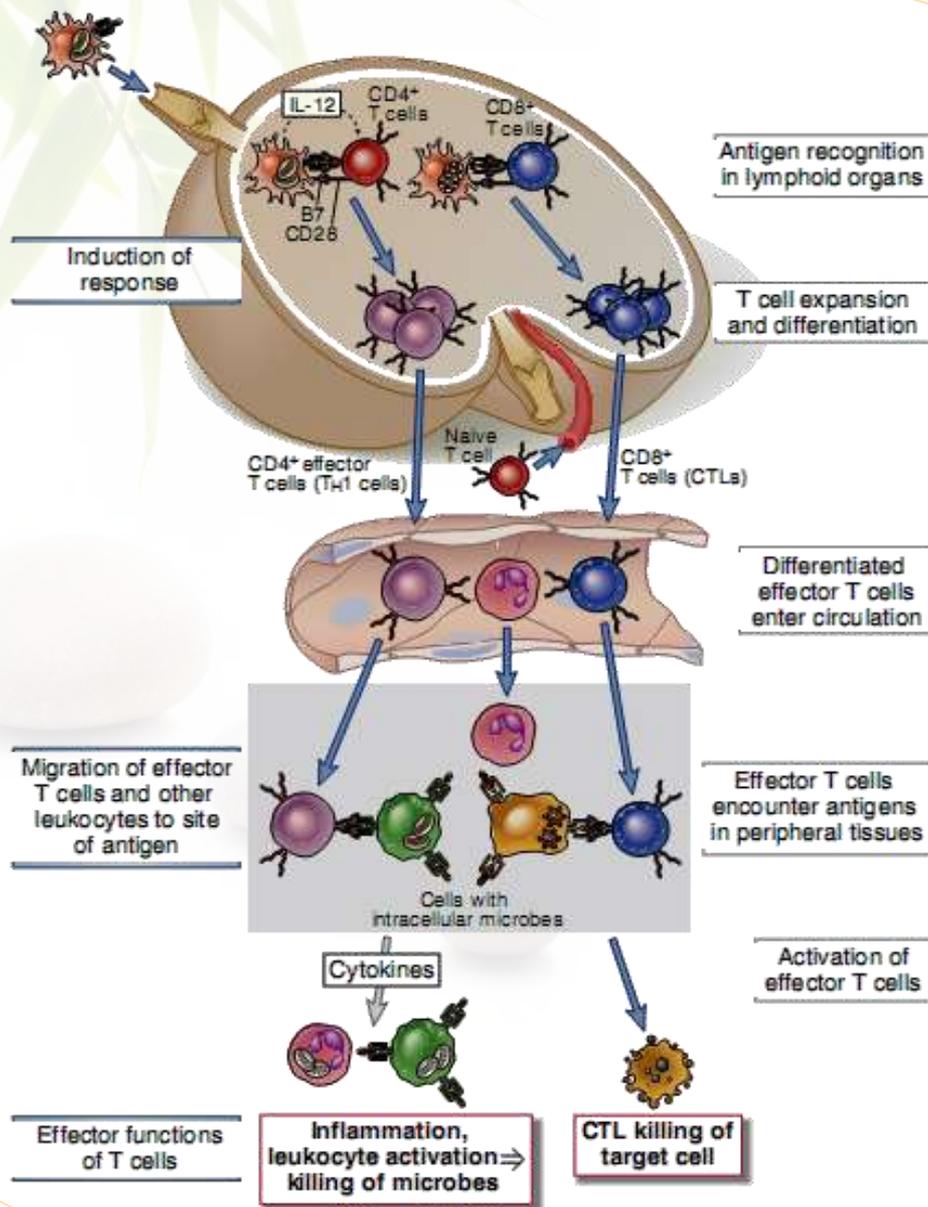
# Fases de la respuesta mediada por células T



- Reconocimiento antigénico
- Activación
- Fase efectora



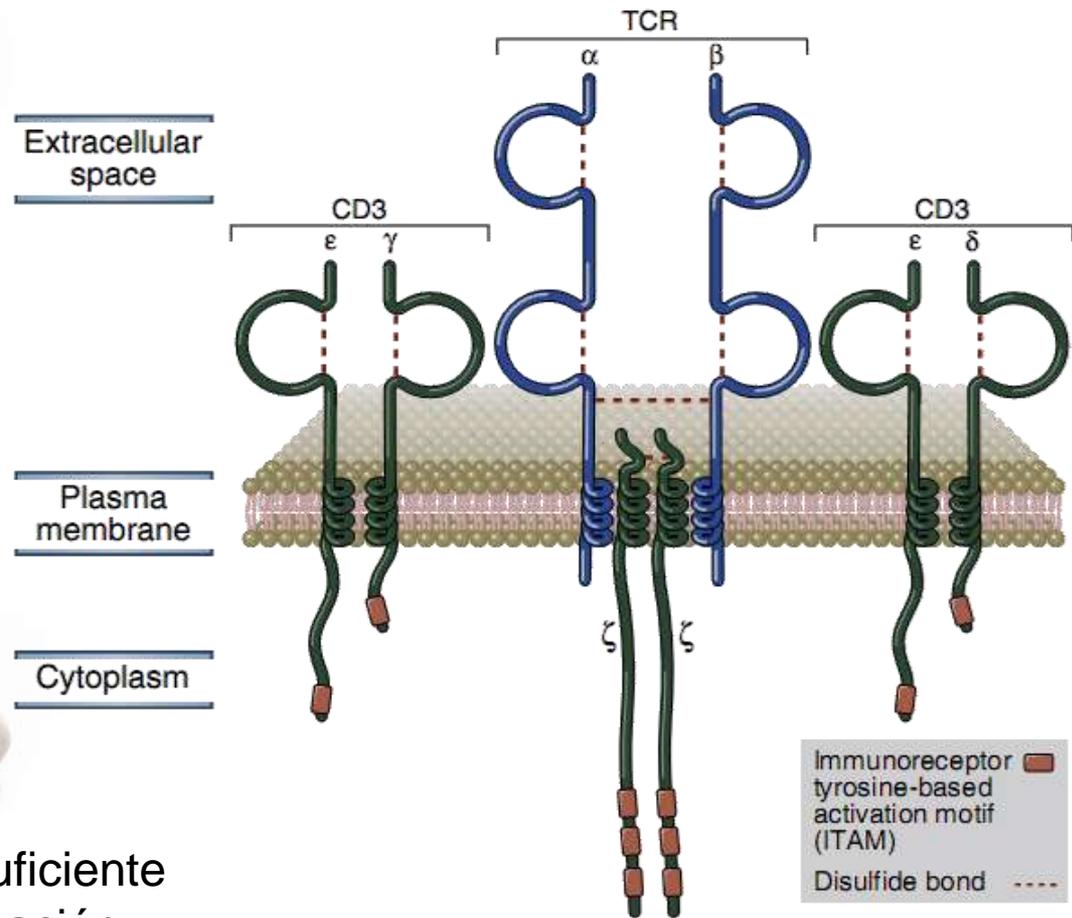
# Respuesta mediada por linfocitos T



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

# Reconocimiento antigénico

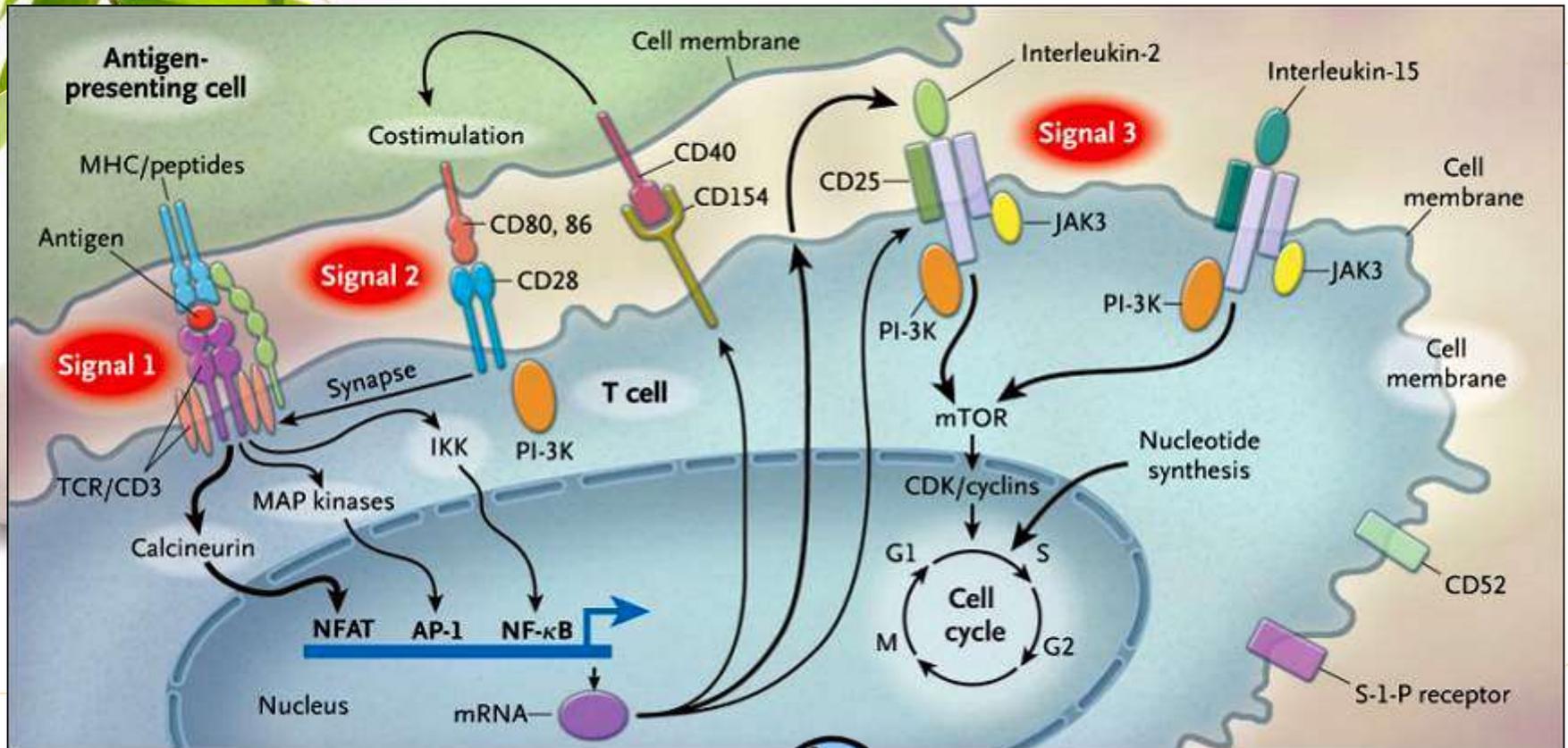
## Mediado por el receptor del linfocito T



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

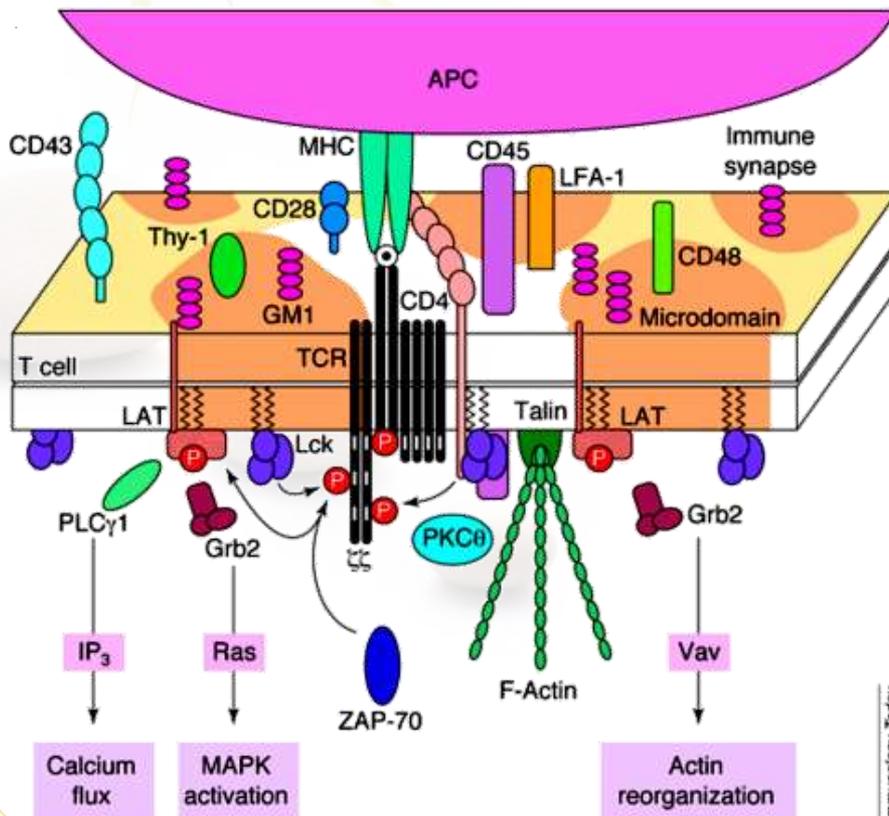
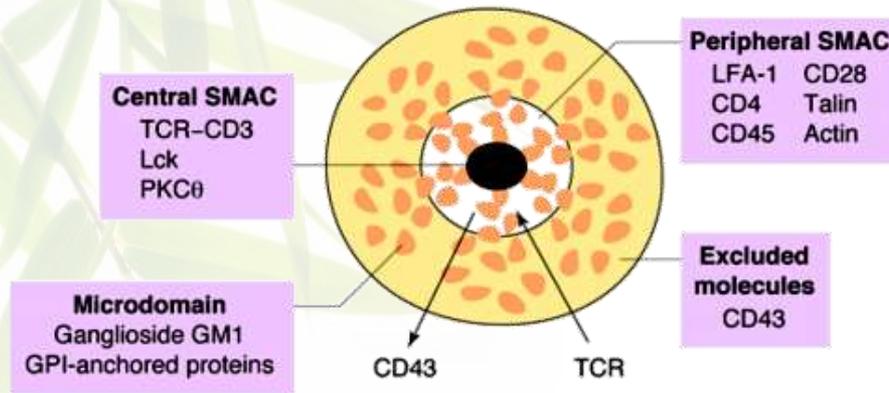
# Activación de células T

## Señales requeridas



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

# Sinapsis Inmunológica



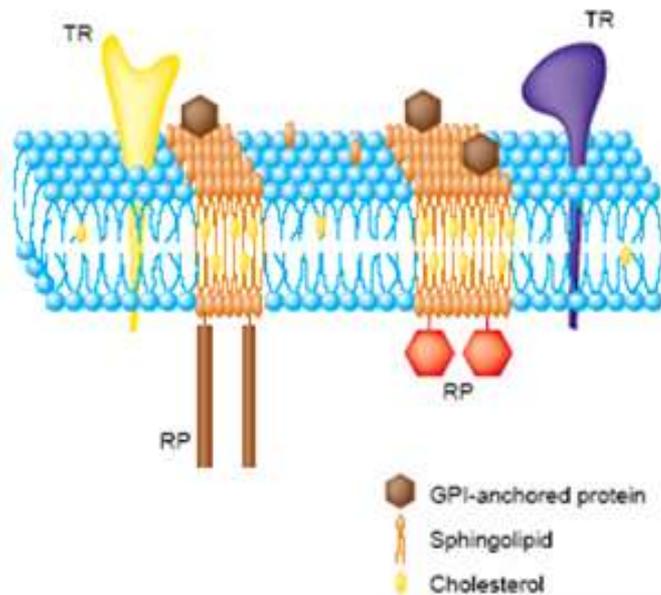
- Inicio de la respuesta inmune específica
- Contacto célula- célula
- Señales de transducción y activación
- Determina el curso de la respuesta
  - Maduración de células T
  - Generación de células efectoras tolerogénicas, citotóxicas, de memoria



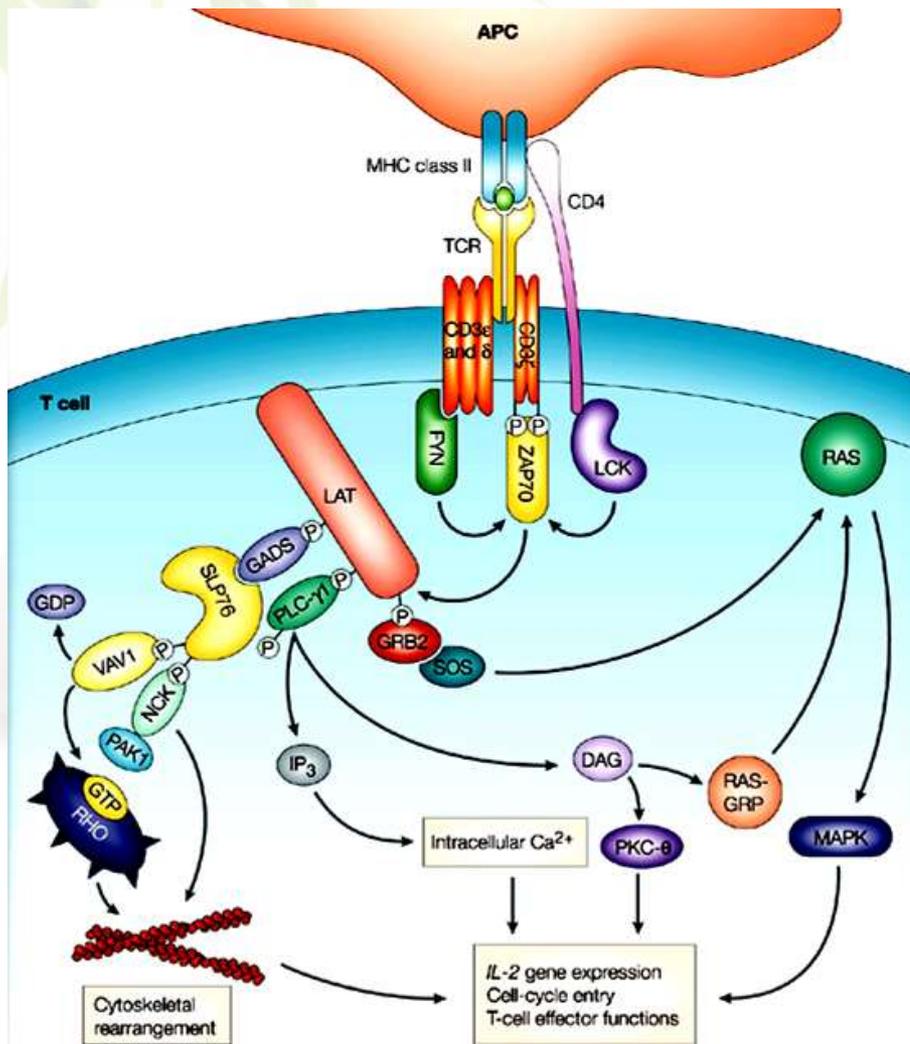
# Sinapsis inmunológica

## *Balsas lipídicas o rafts*

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

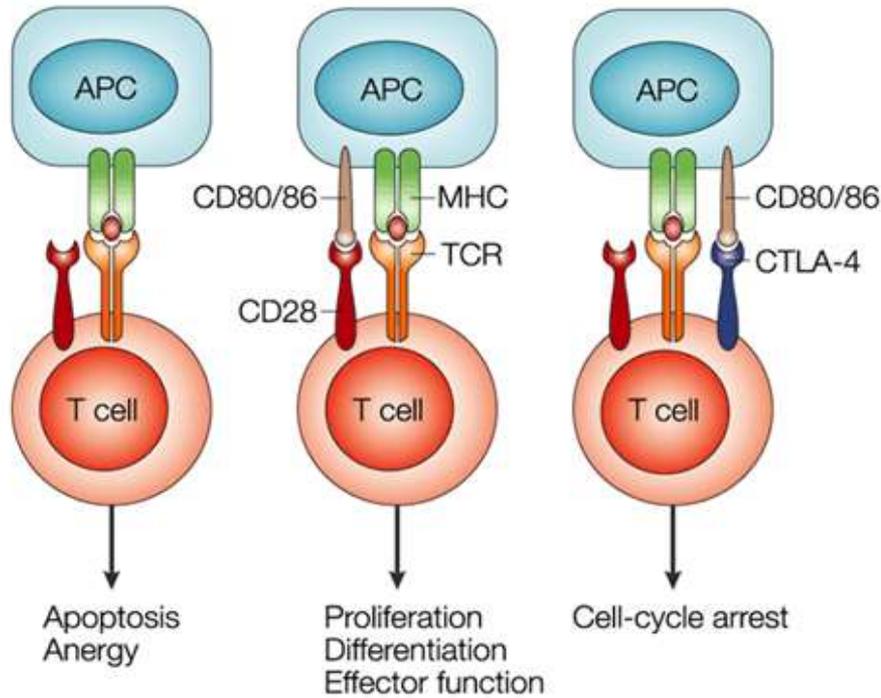


# Transducción de señales por el complejo TCR



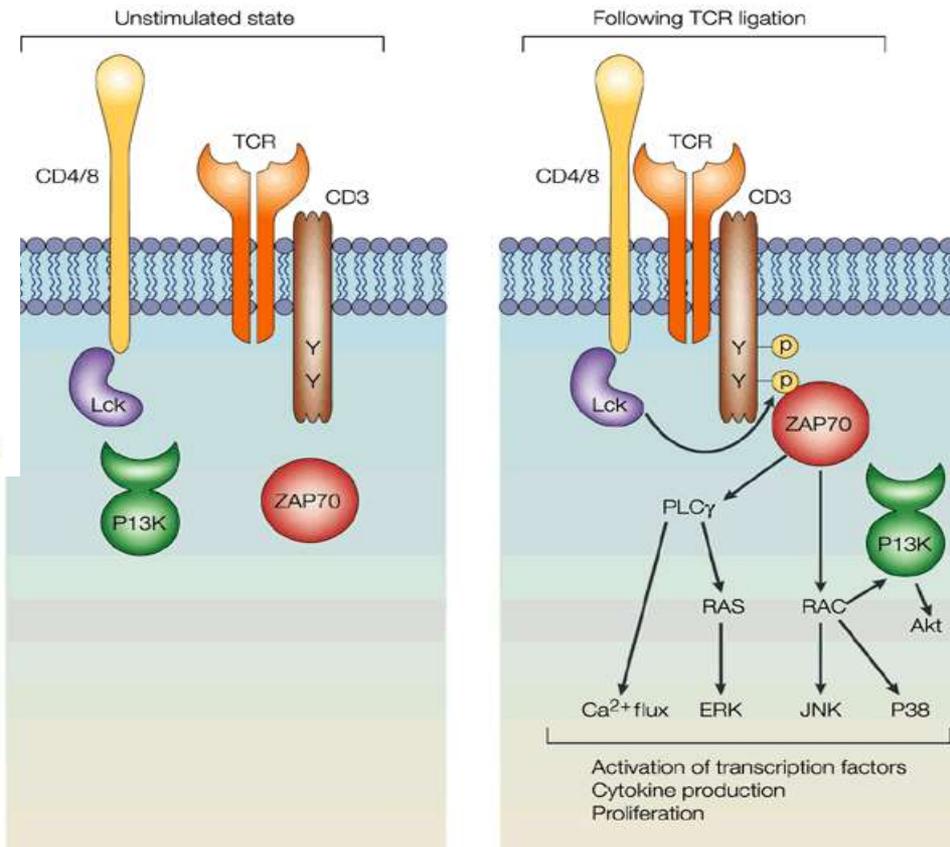
- Eventos tempranos:
  - Activación de tirosinas





Nature Reviews | Immunology

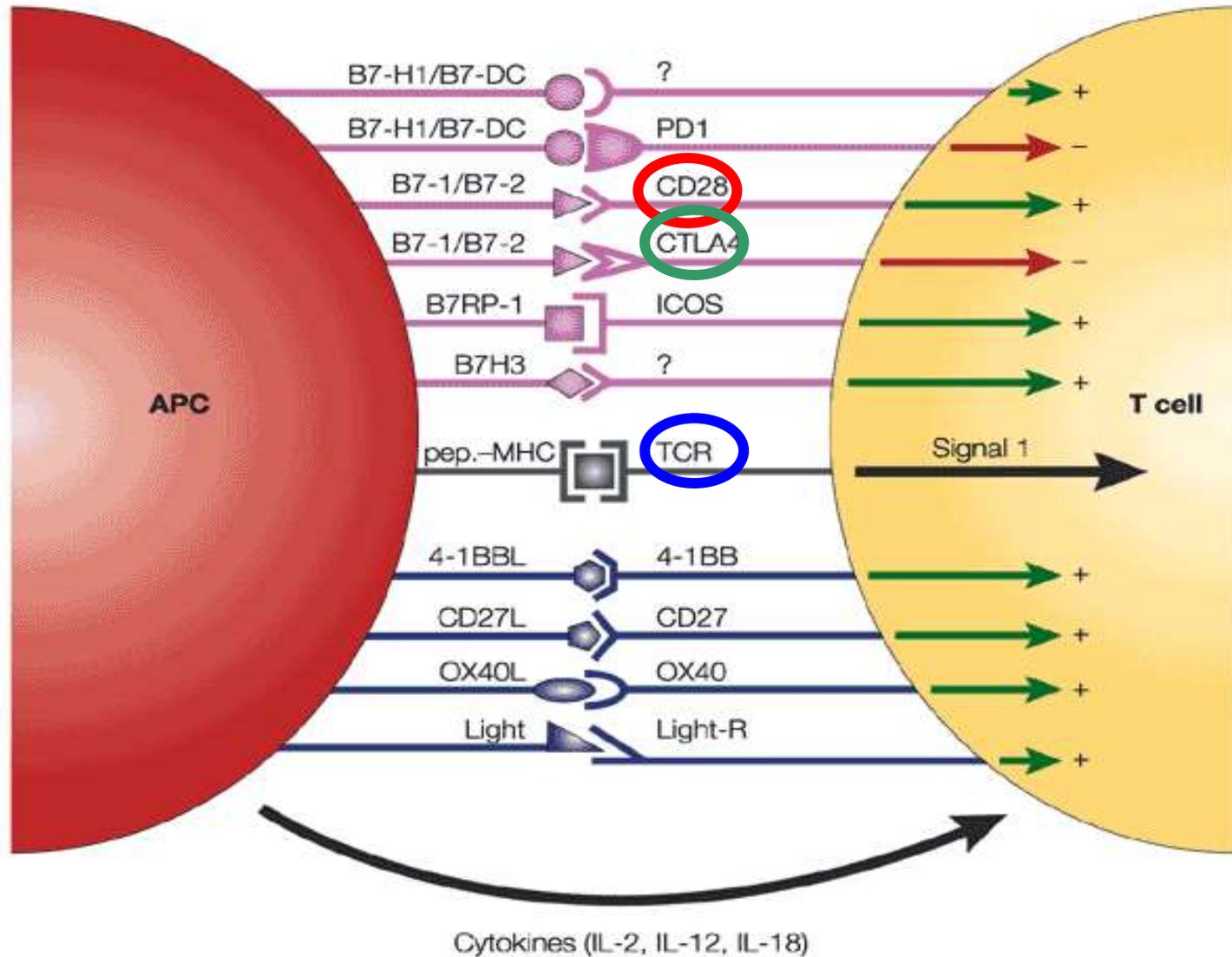
# Activación del linfocito T



Nature Reviews | Immunology

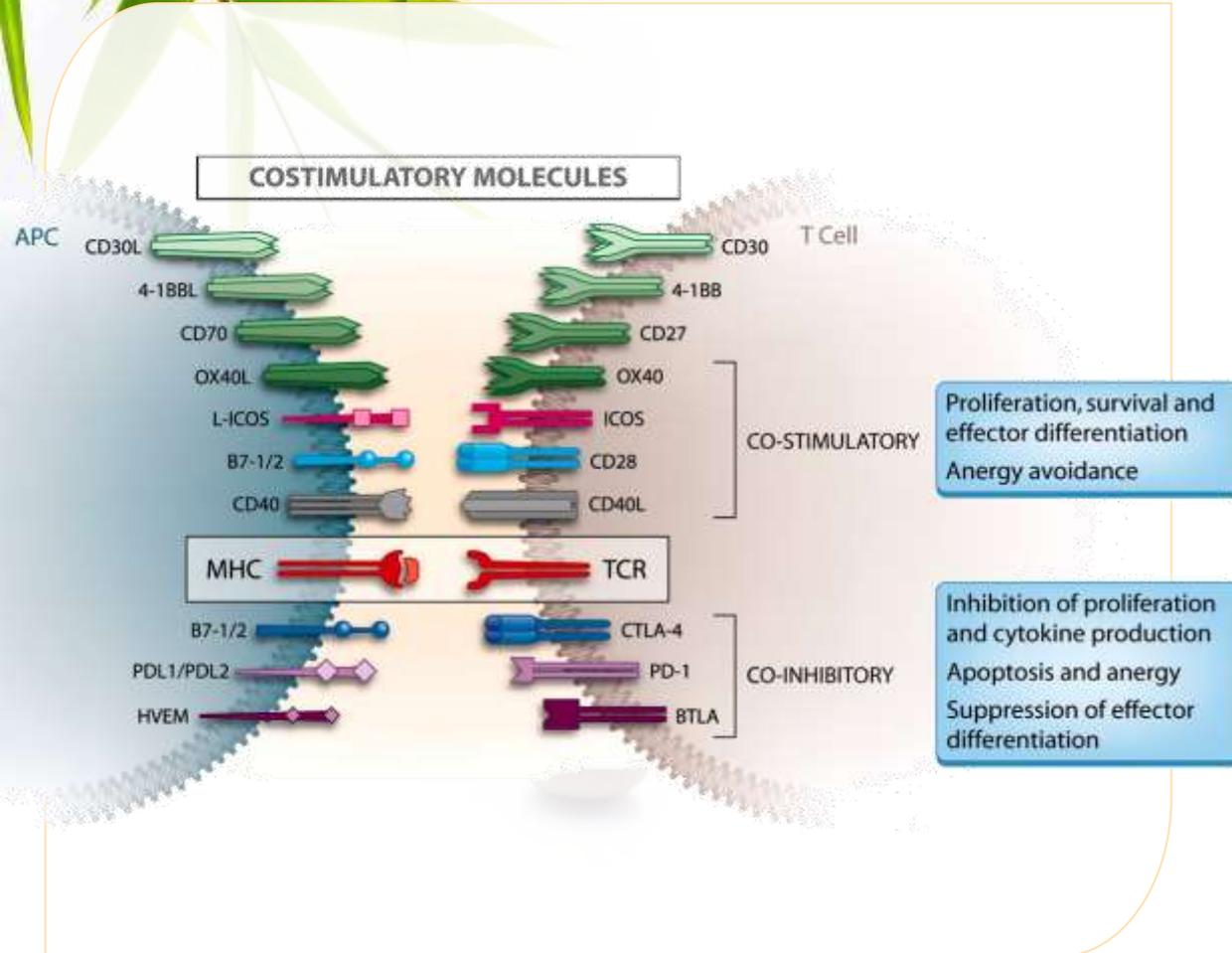
# Co-estimulación de T

# 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

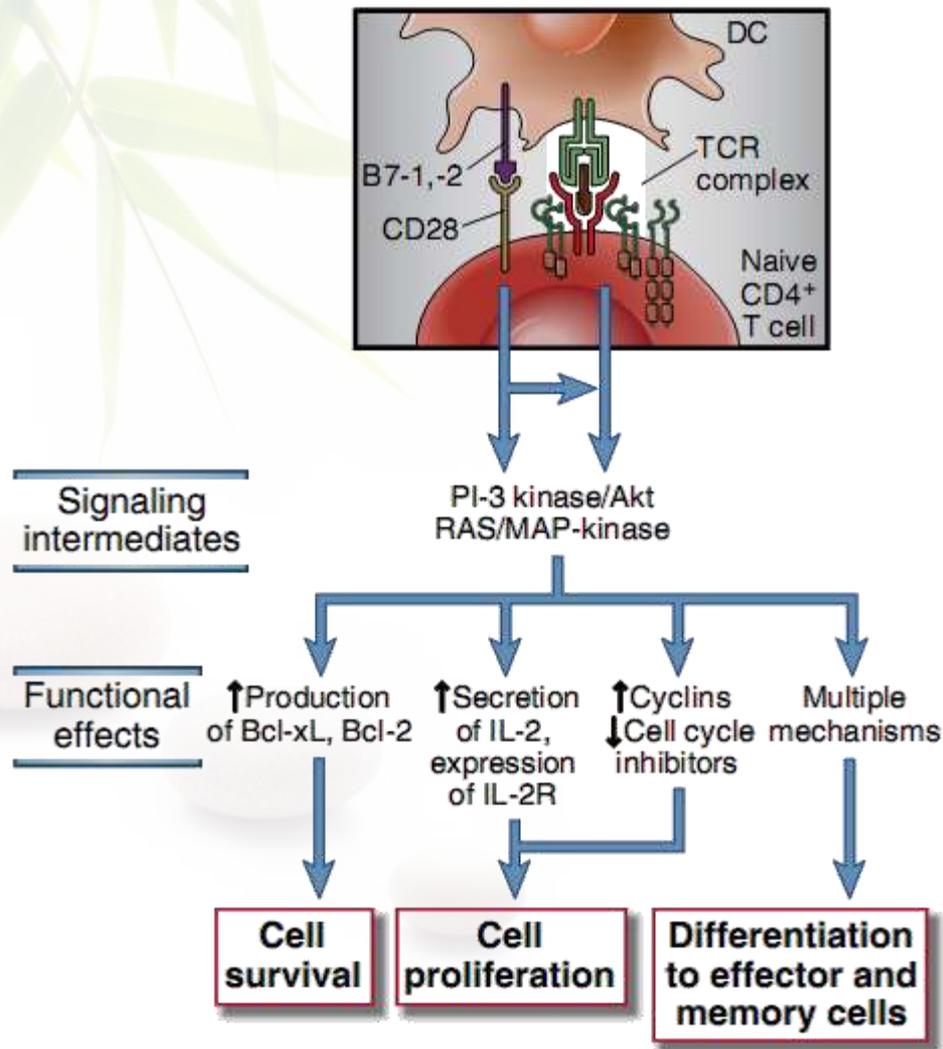
# Funciones de CD28

Amplificación de la señalización mediada por el TCR:

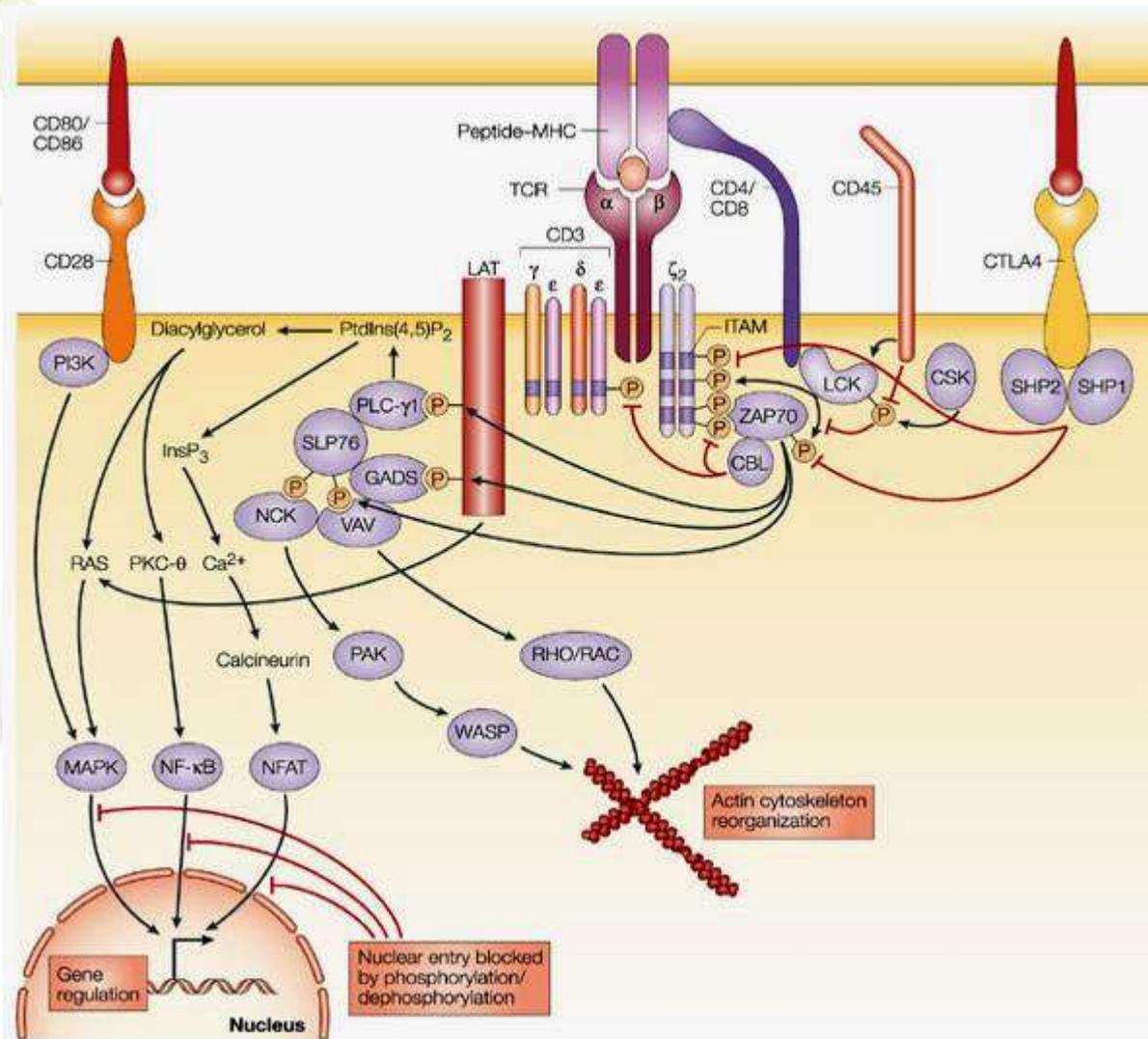
- Reclutamiento de:
  - PI3K
  - Tec kinasas
  - LCK

Vías independientes del TCR:

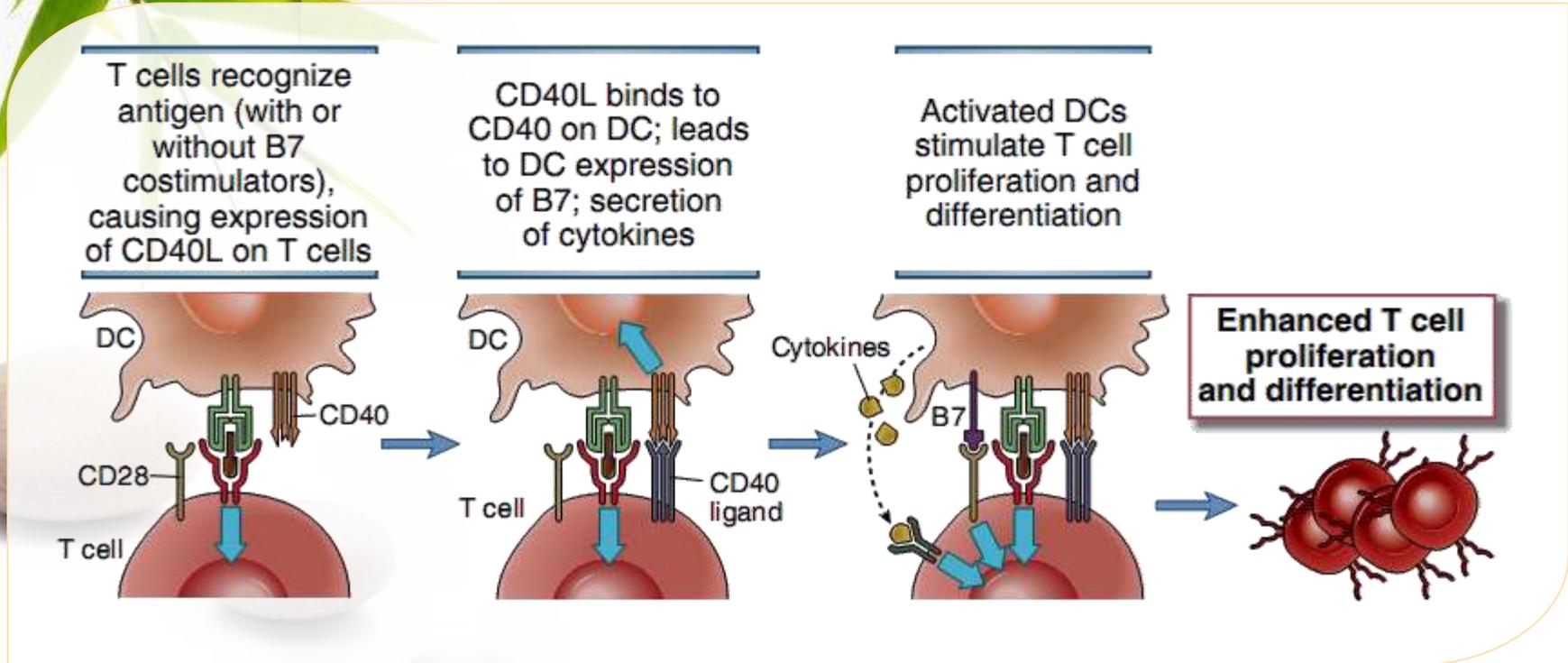
- Rac/JNK MAP kinasas
- Inducción de NF- $\kappa$ B



# Papel de CTLA-4 en la activación de T



# Papel de CD40L en la activación del linfocito T



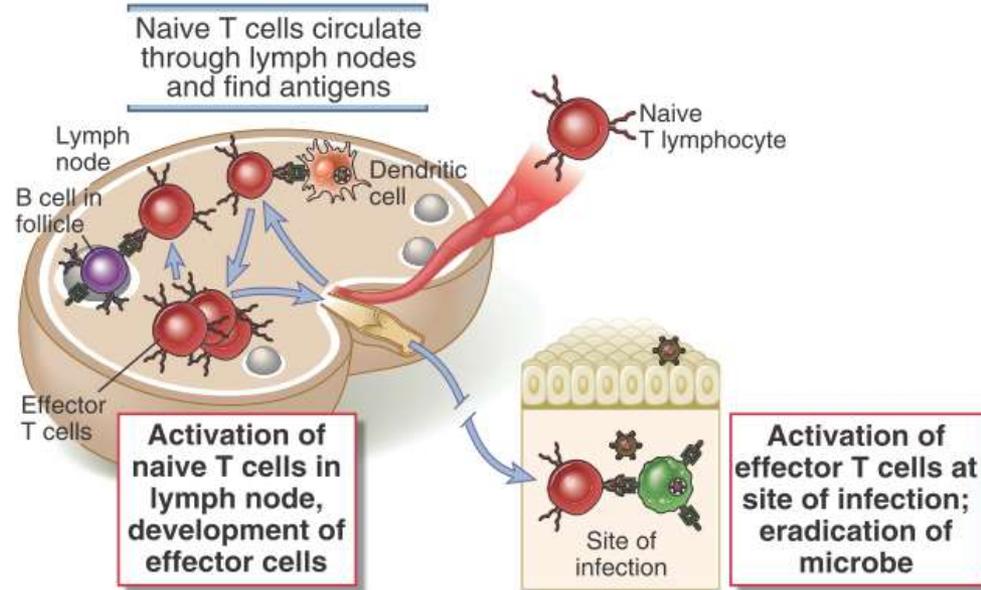
- Interacción CD40-CD40L favorece la expresión del CD80 y CD86 sobre el linfocito B y es necesaria para la activación de las células dendríticas (Fase 1)
- CD40-CD40L median la liberación de IL-12 (Fase 2)

# 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



# Donde ocurre la activación

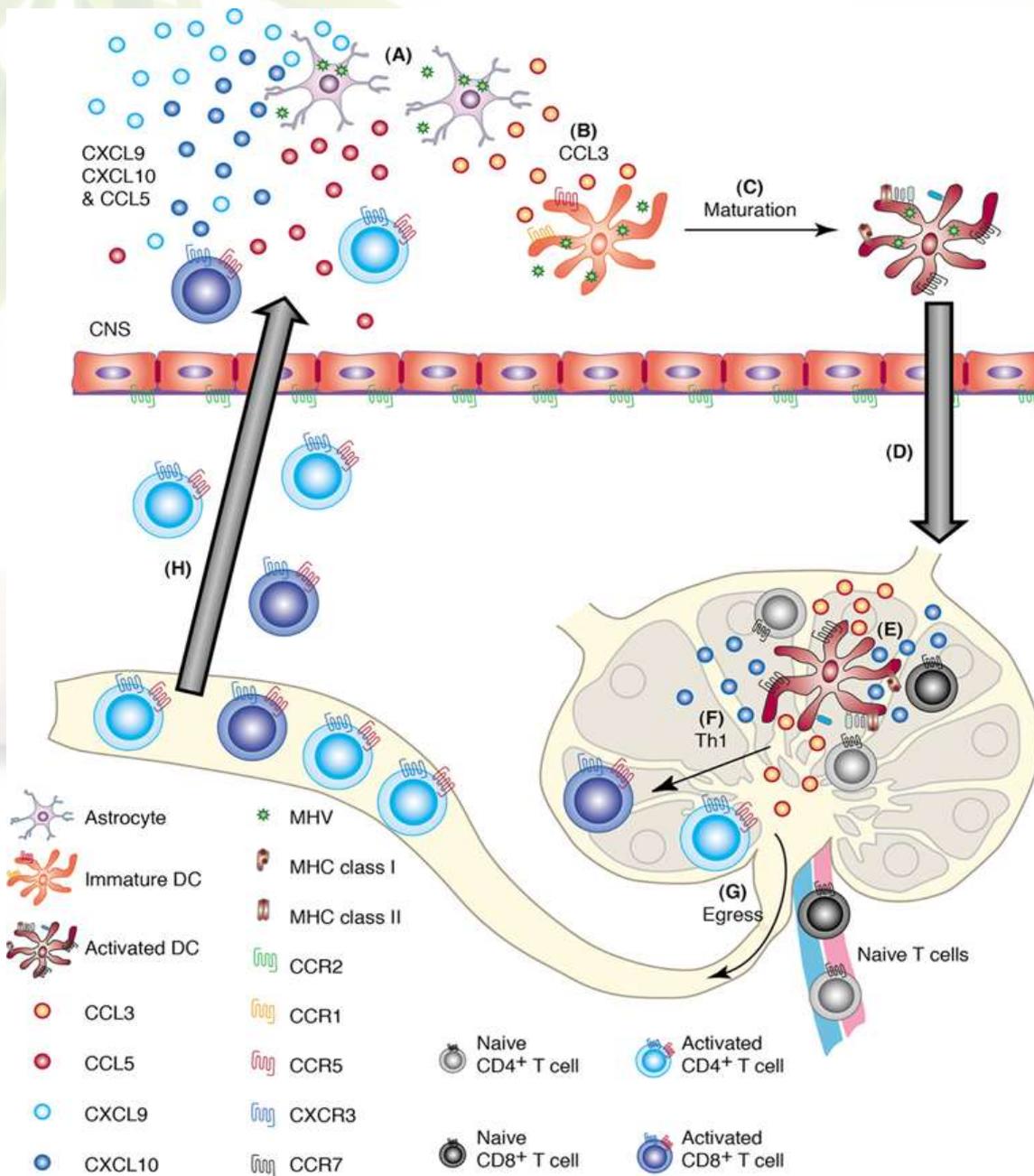


Para linfocitos T naive

- Activación: Órganos linfoides secundarios
- En el sitio de la infección las poblaciones efectoras ejercen su función

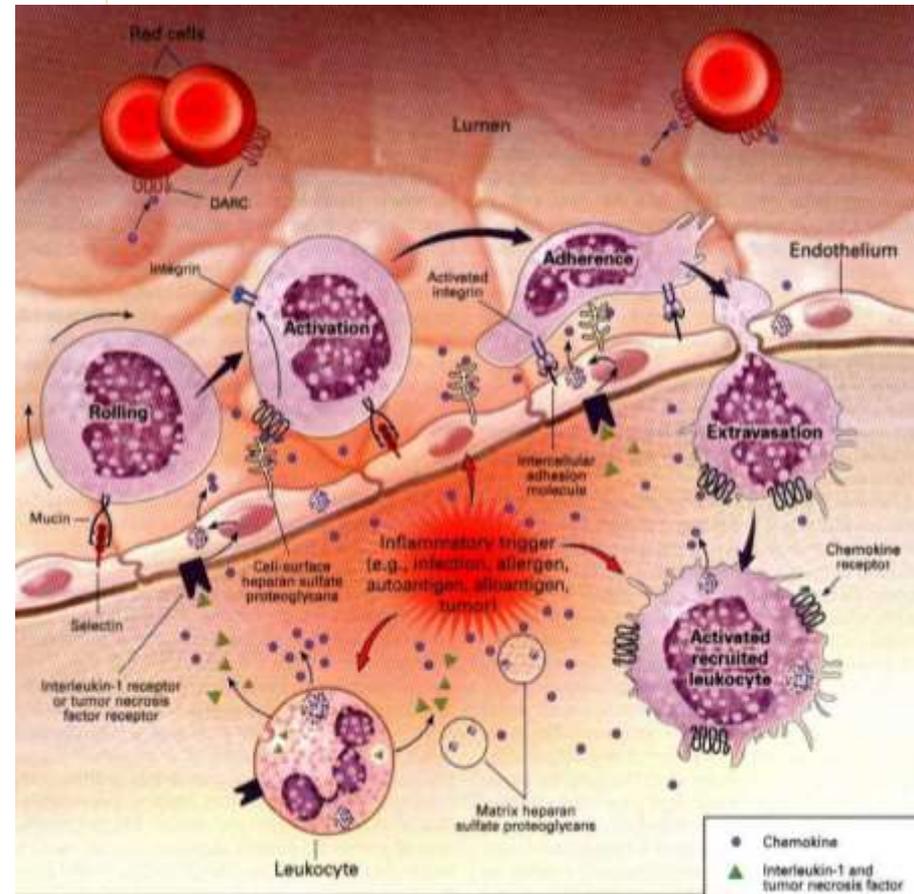


# Quimiocinas en la RI

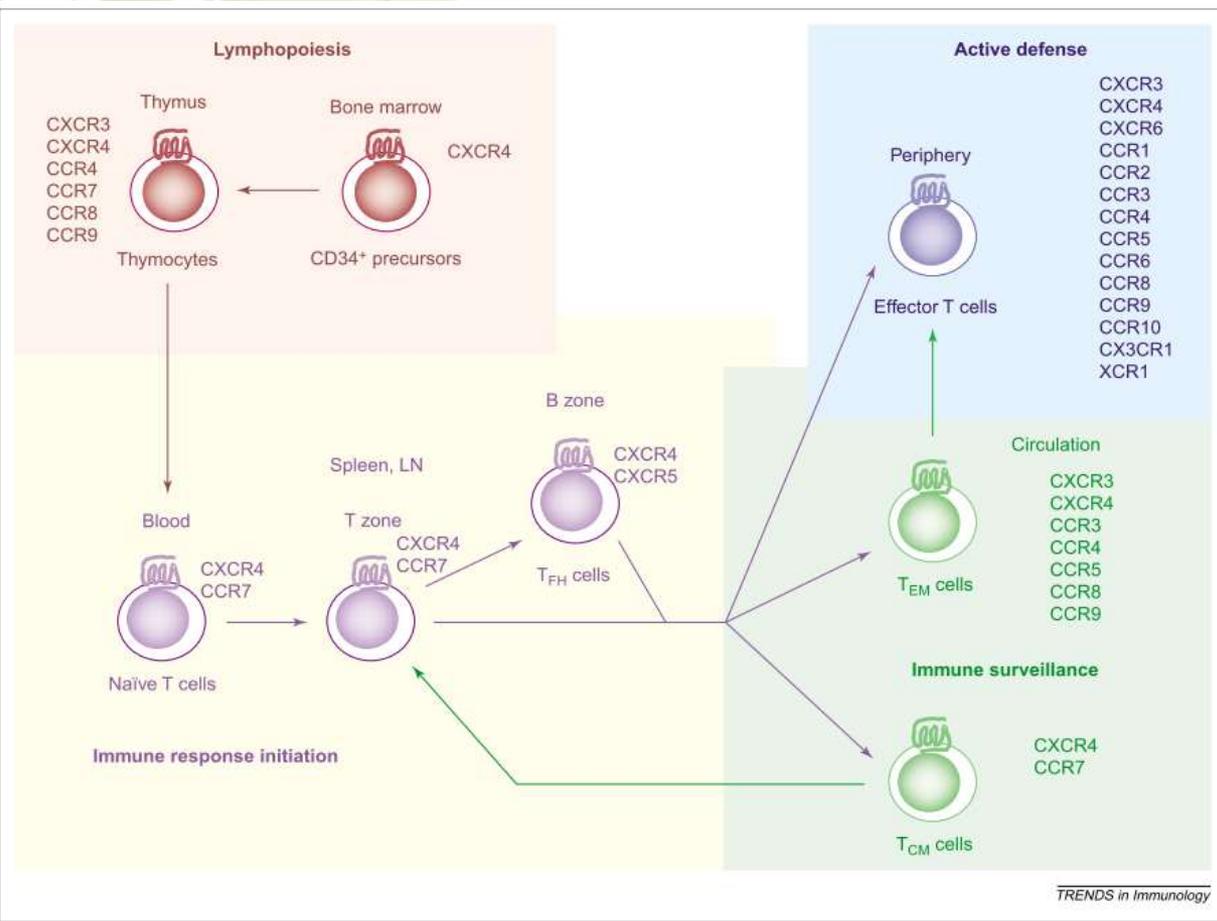


# Quimiocinas

- 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

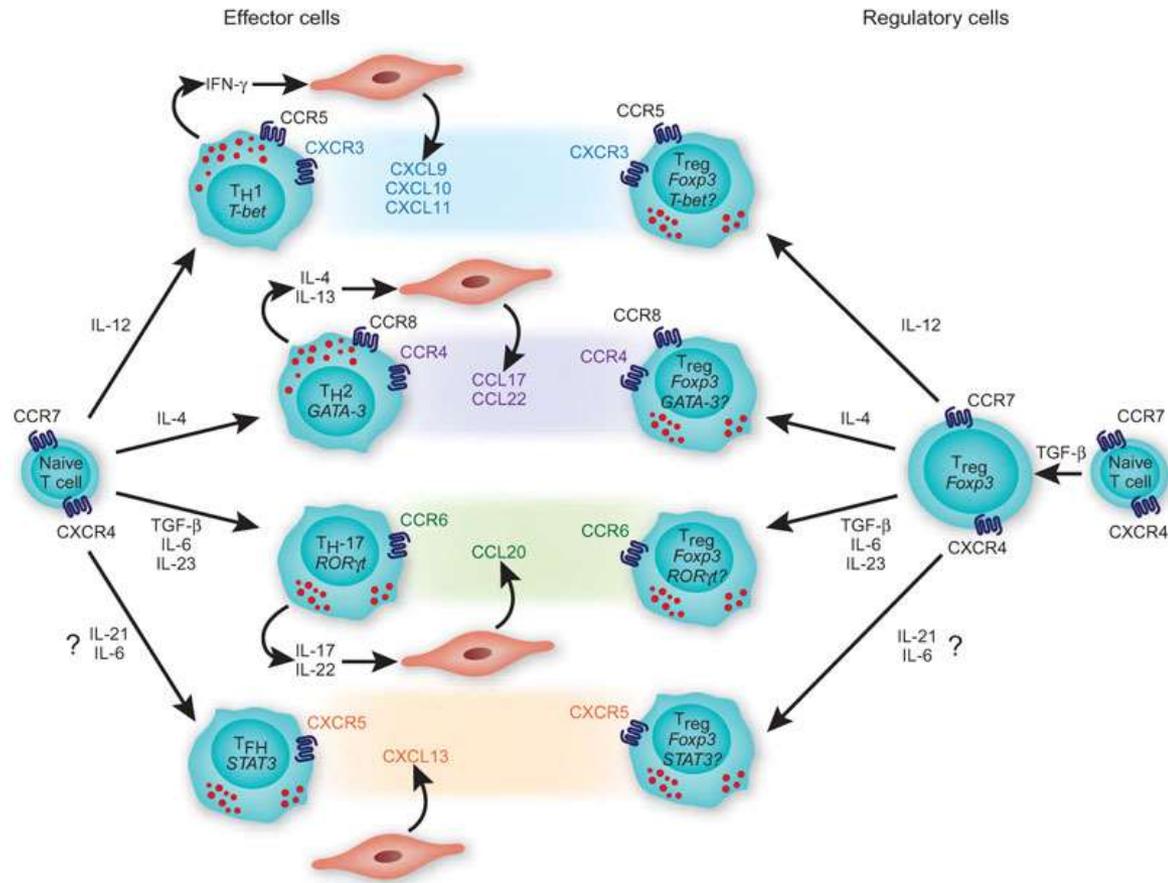


# Quimiocinas



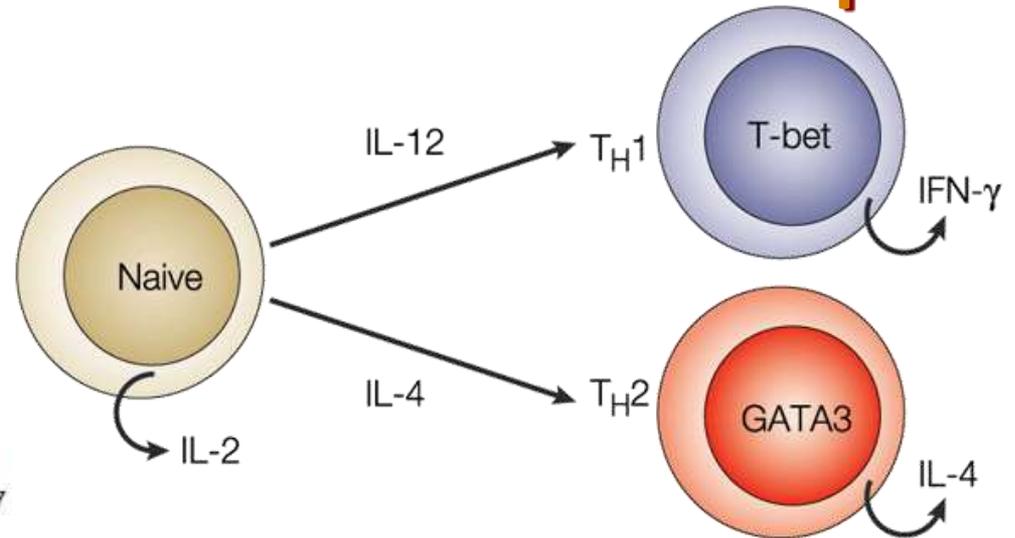
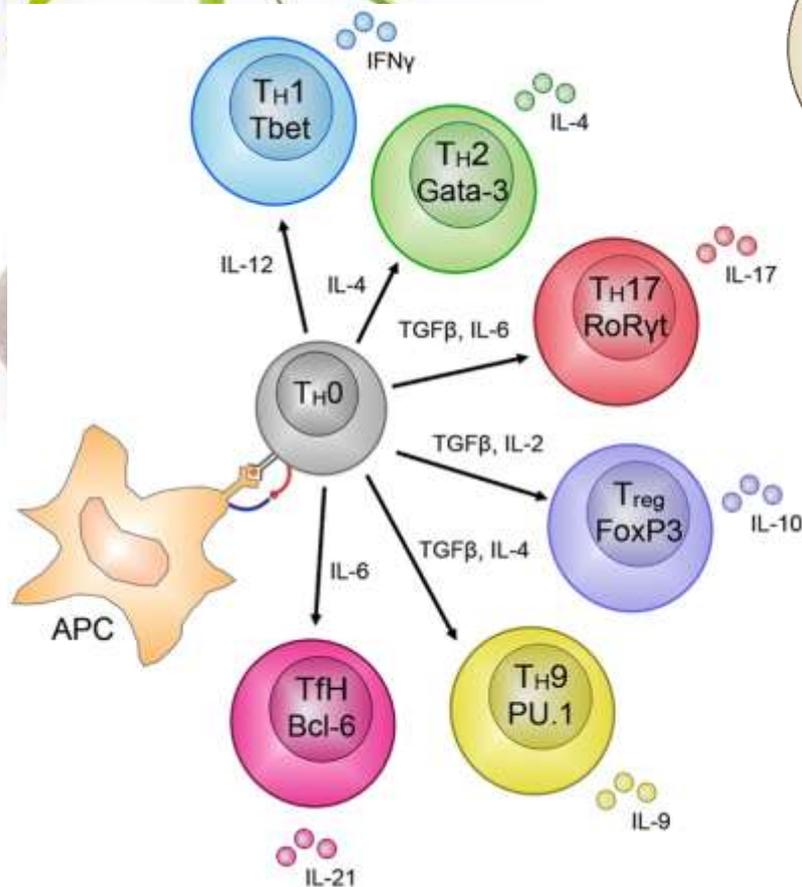
- Elementos clave en la maduración y diferenciación de los linfocitos
- Involucradas en el tráfico de células efectoras y de memoria

## Expresión diferencial de receptores de quimiocinas



# Células T efectoras

## Polarización de la respuesta



Nature Reviews | Immunology

Células T CD4:

- Dicotomía  $Th1/Th2$  es insuficiente para explicar la variedad de la respuesta efectora



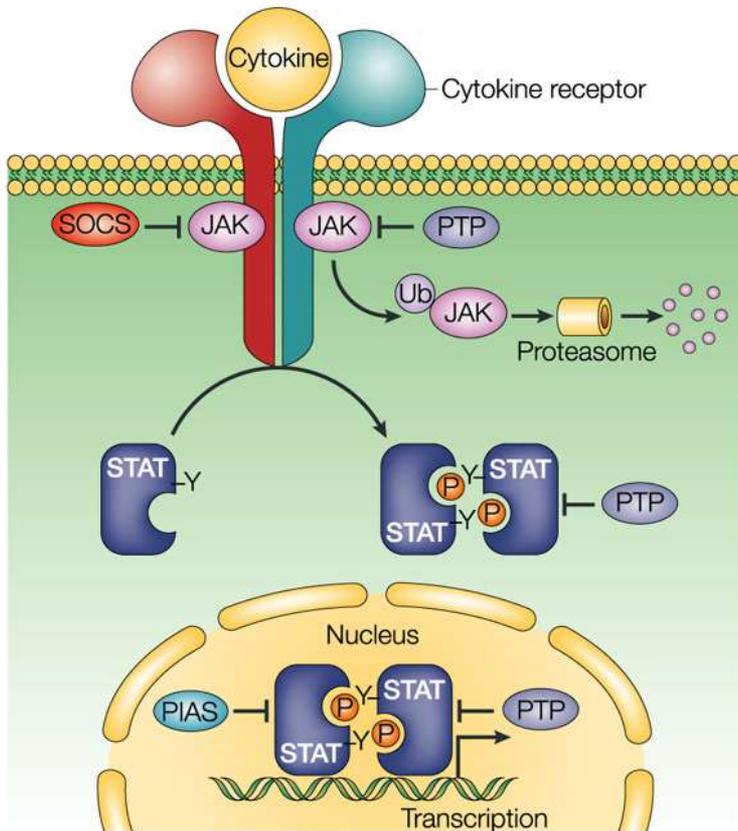
# Interleucinas: Propiedades generales

- 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 está relacionada con activación de factores activadores de la transcripción llamados STAT (6 miembros)



# Señalización mediada por citocinas

## Cytokine produced by:

IL-2: T cells and DCs

IL-4: T cells, NKT cells, eosinophils and mast cells

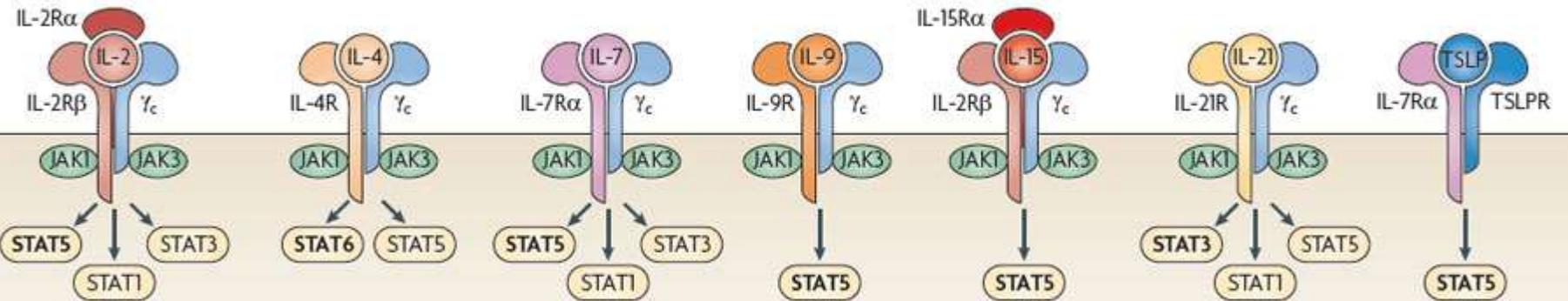
IL-7: stromal cells, epithelial cells and fibroblasts

IL-9: T cells

IL-15: monocytes, DCs and epithelial cells

IL-21: CD4<sup>+</sup> T cells and NKT cells

TSLP: stromal cells, epithelial cells, fibroblasts, mast cells and basophils



## Receptor expressed by:

T cells, B cells and NK cells

T cells, B cells, NK cells, mast cells and basophils

T cells, pre-B cells and DCs

T cells, mast cells, epithelial cells and eosinophils

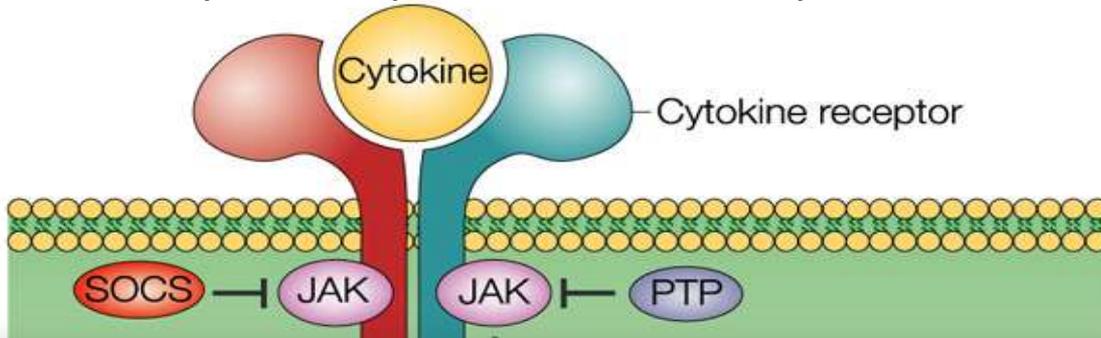
T cells and NK cells

T cells, B cells, NK cells and DCs

T cells, B cells, DCs, NKT cells and mast cells

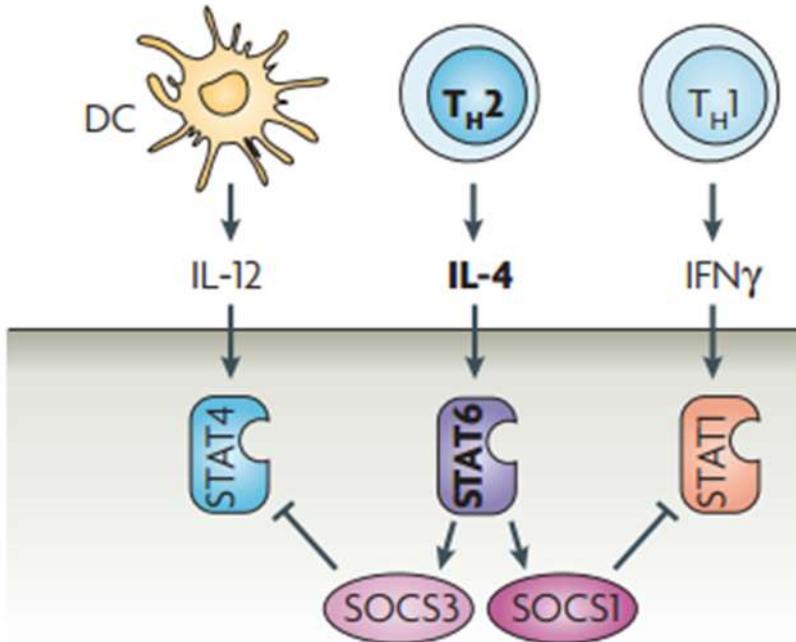
Nature Reviews | Immunology

- Participan en la polarización de la respuesta inmune

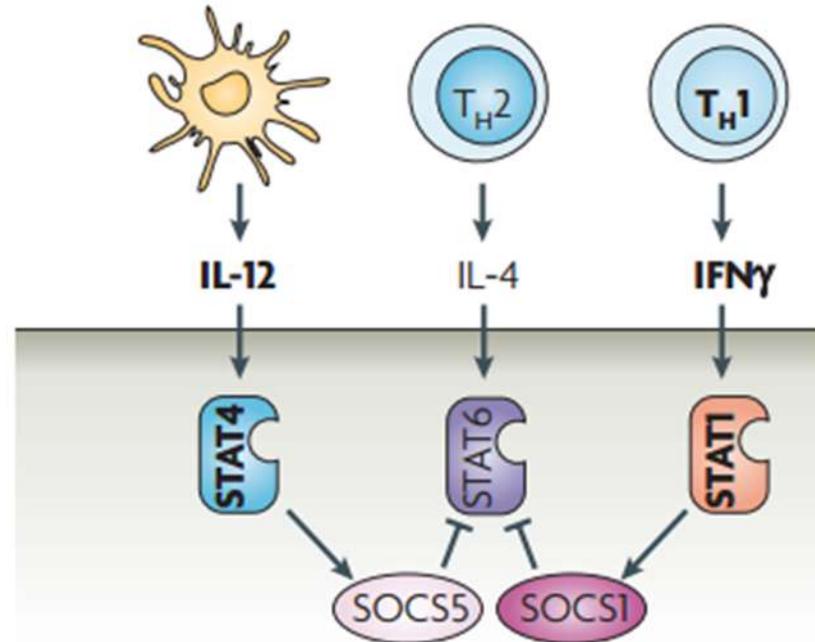


# Control de las señales dependientes de citocinas

**Ba** Supresión de  $T_H1$  cells by  $T_H2$  cells



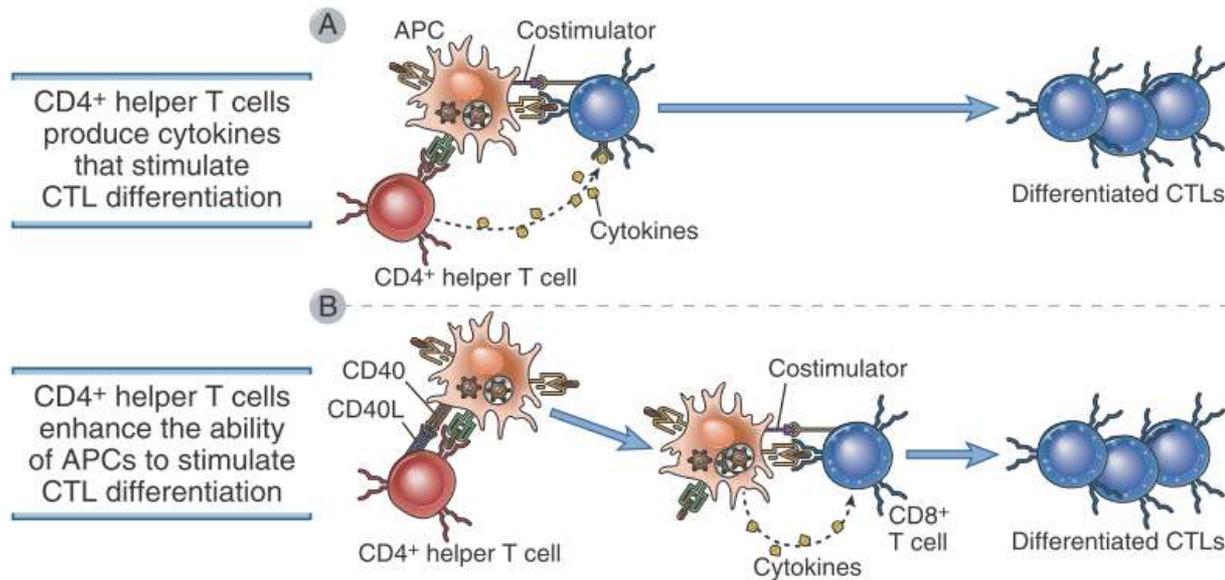
**Bb** Supresión de  $T_H2$  cells by  $T_H1$  cells



# Diferenciación de linfocitos CD8

## Linfocitos T citotóxicos (CTL)

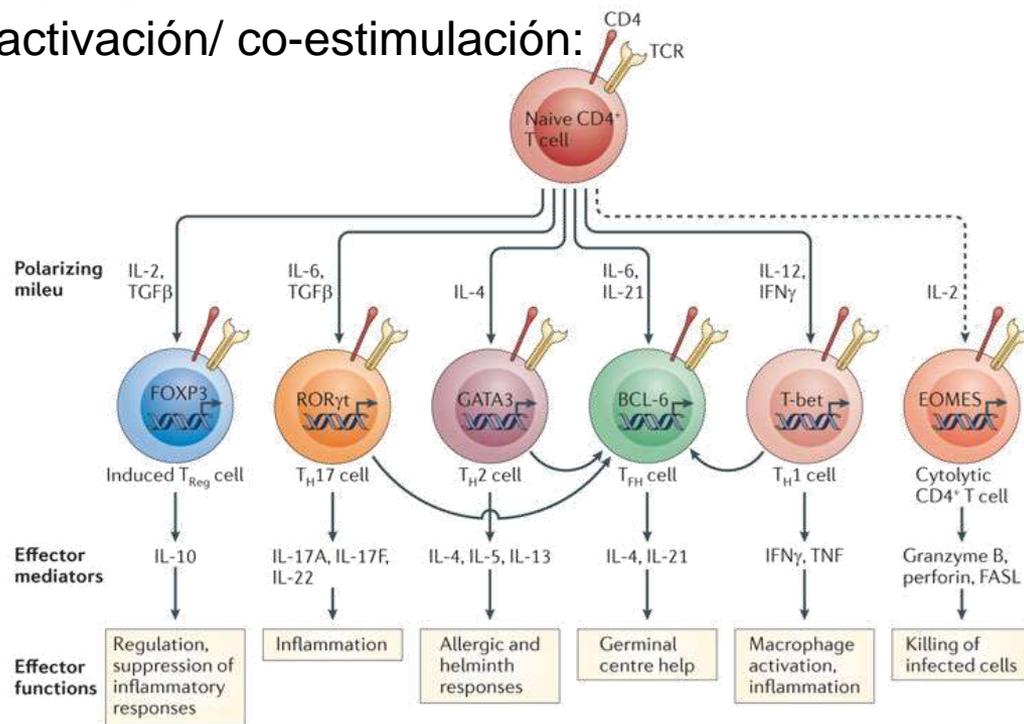
- Requiere de la participación de células T CD4
- Secreción de citocinas que actúan:
  - Directamente sobre CTL
  - Células dendríticas



# Diferenciación funcional de linfocitos TCD4

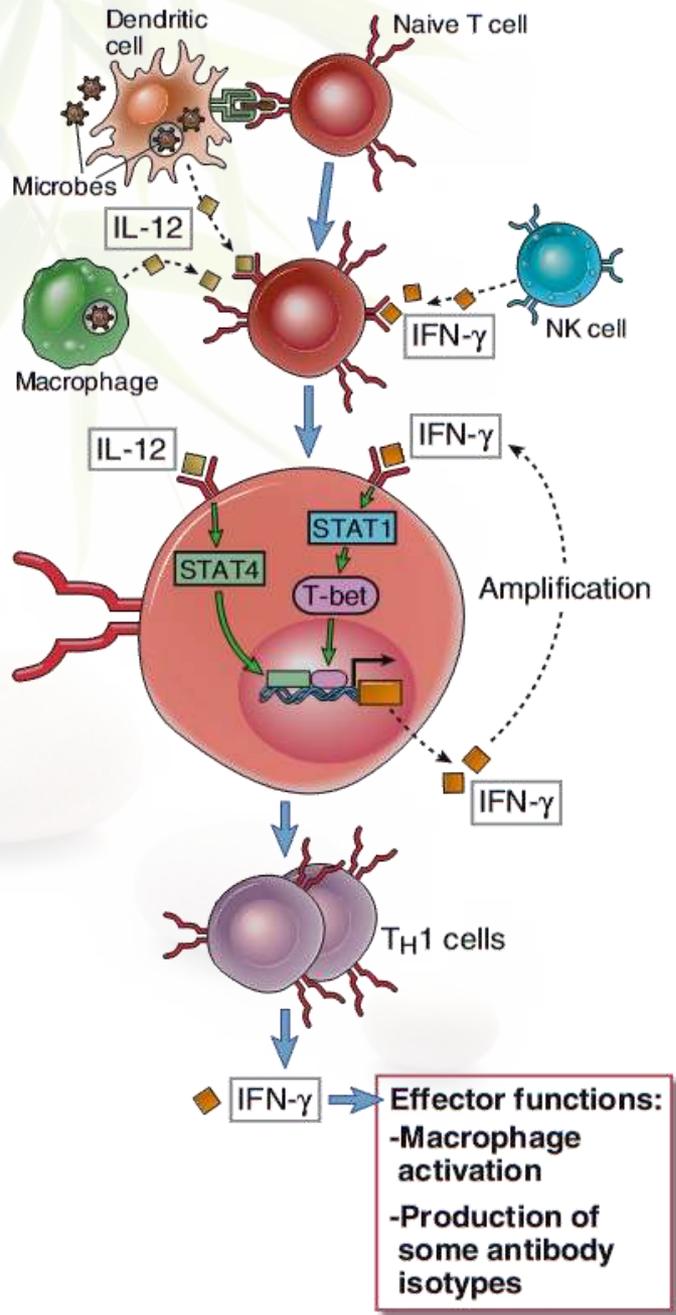
Polarización de la respuesta inmune depende de:

- Características del patógeno
- Microambiente de citocinas
- Fuerza de la señal del TCR
- Características de activación/ co-estimulación:



Nature Reviews | Immunology

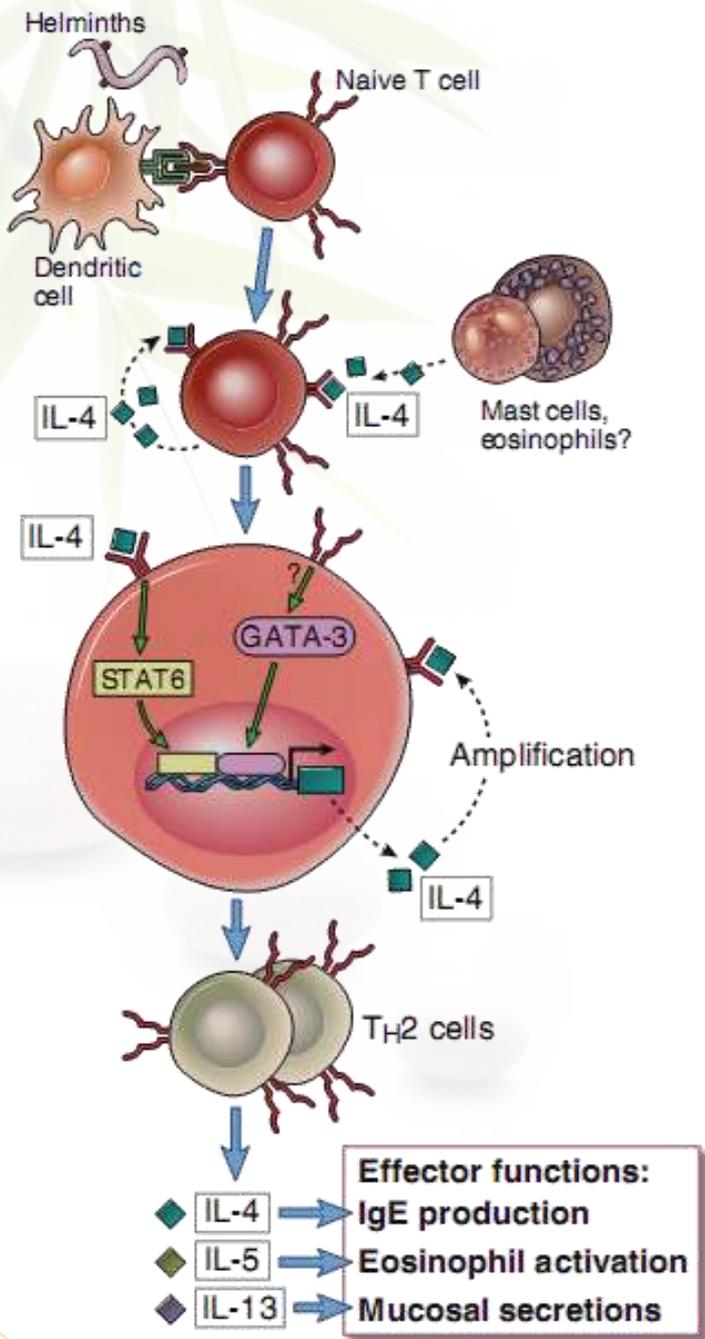
# Diferenciación Th1



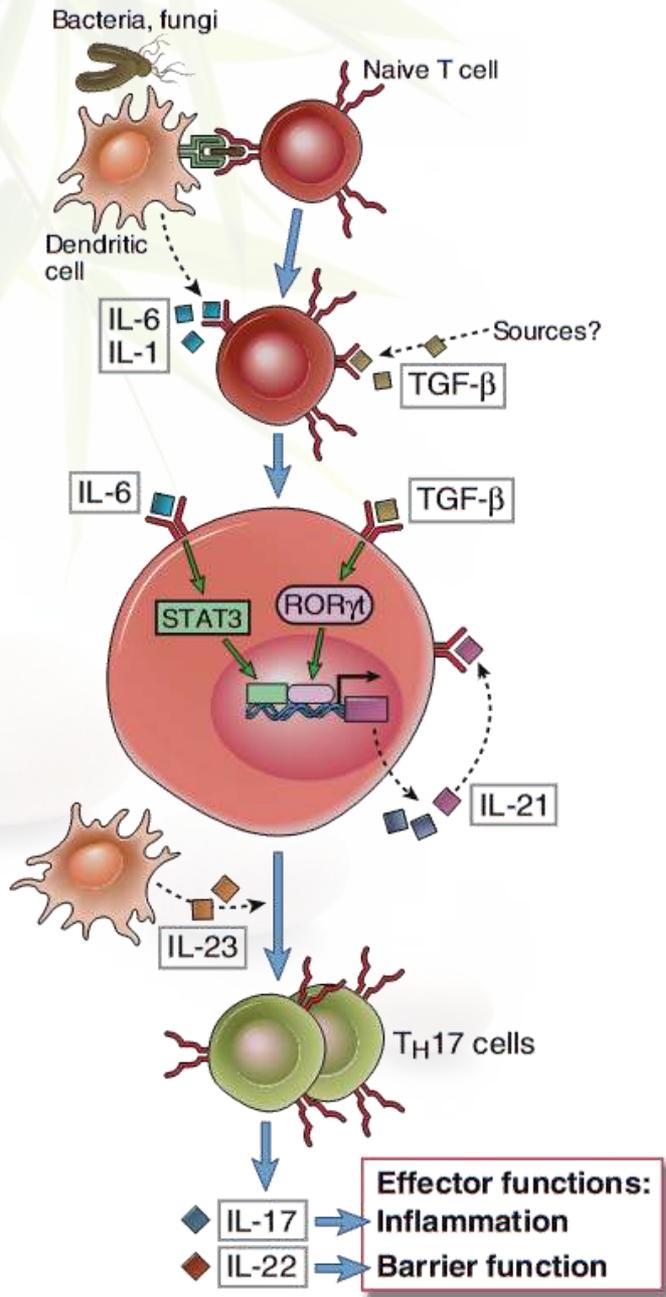
- Mediada por las citocinas IL-12 e IFN- $\gamma$
- Respuesta a microorganismos que inducen activación de CD, macrófagos y células NK
- Activación de los factores de transcripción:
  - T-bet, STAT1 y STAT4

# Diferenciación Th2

- Es estimulada por IL-4 en respuesta a helmintos y alergenosen
- Activación de los factores de transcripción:
  - STAT6 y GATA-3

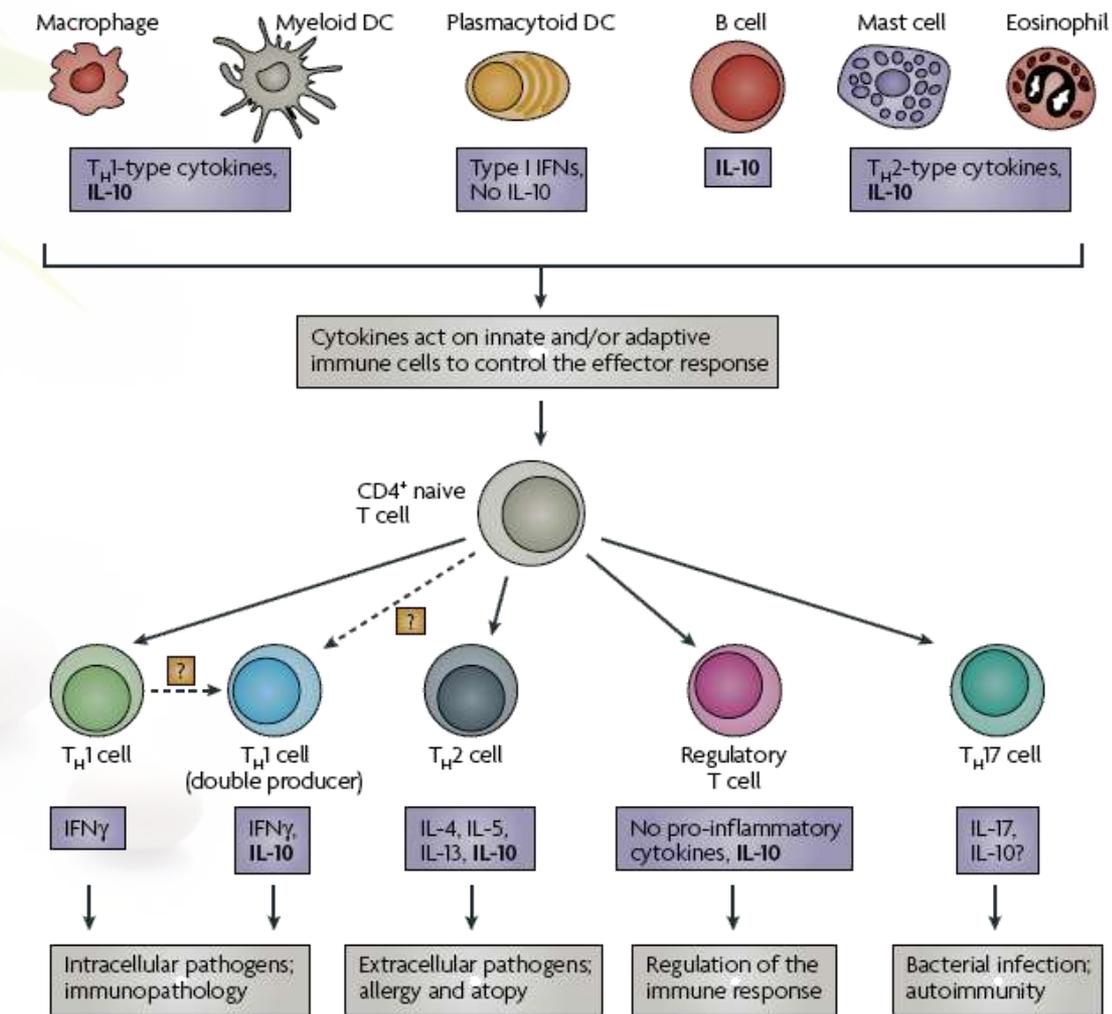


# Diferenciación Th17

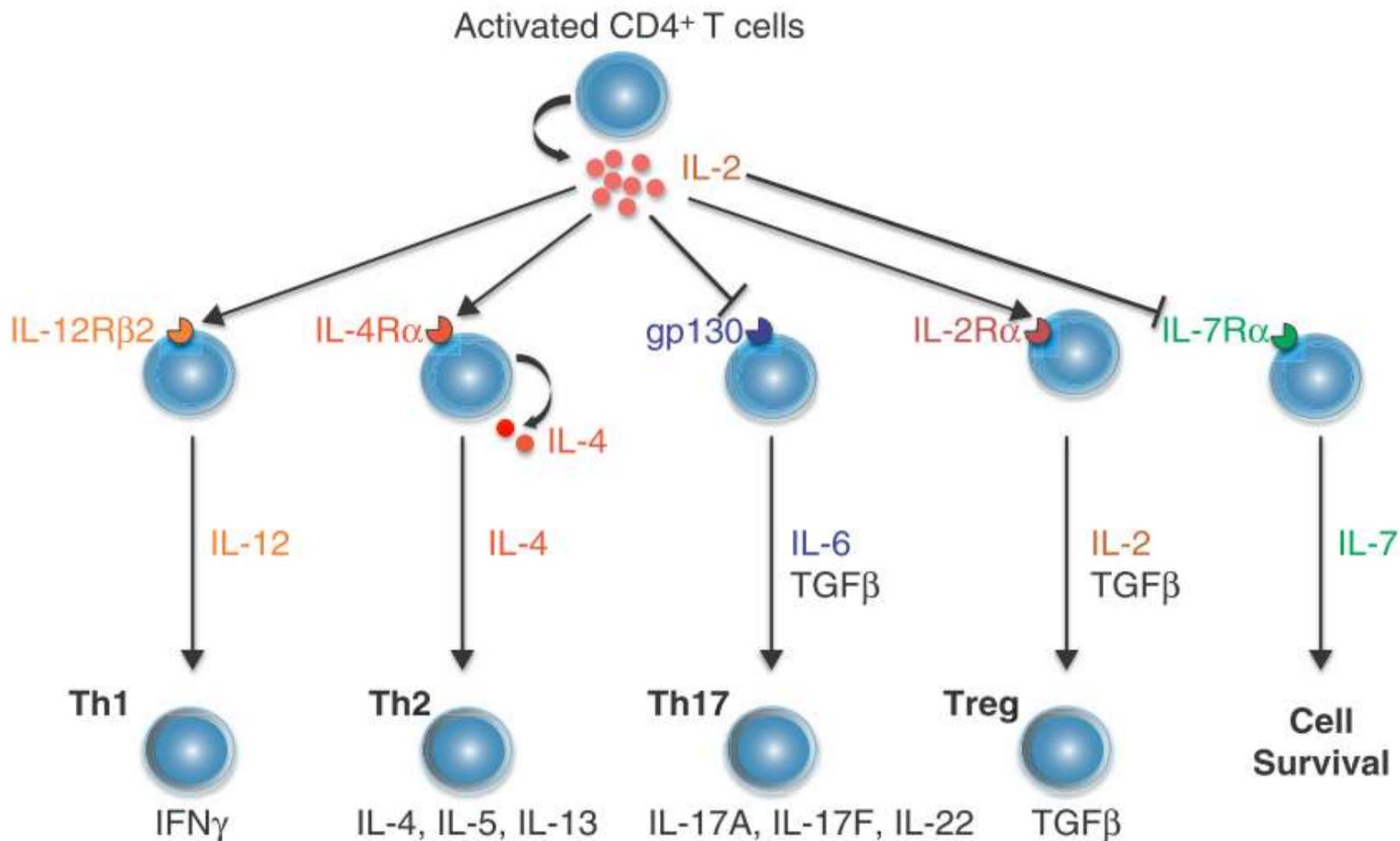


- Es estimulada por citocinas proinflamatorias
  - IL-6, IL-1 e IL-23
- Respuesta a bacterias y hongos
- Depende de los factores de transcripción:
  - STAT3 y RORγt

# Diferenciación funcional de linfocitos TCD4



# Diferenciación funcional de linfocitos TCD4

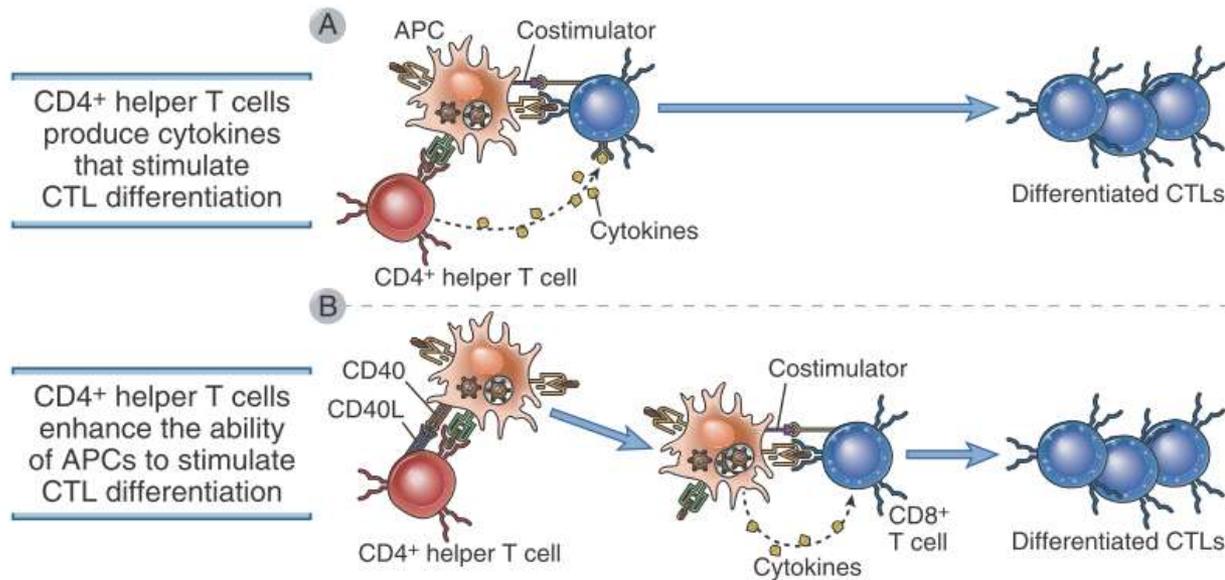


Current Opinion in Immunology

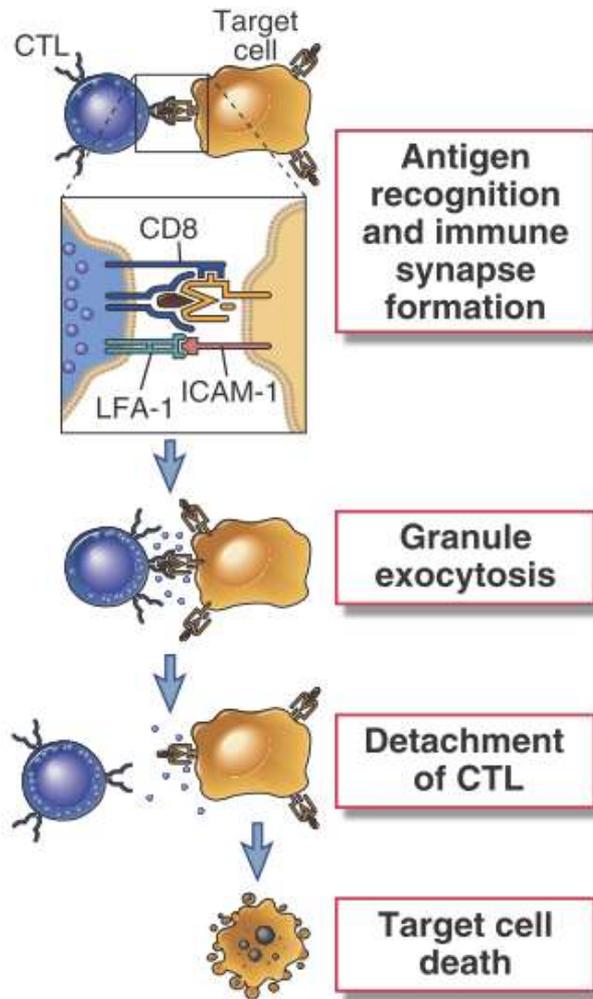
# Diferenciación de linfocitos CD8

## Linfocitos T citotóxicos (CTL)

- Requiere de la participación de células T CD4
- Secreción de citocinas que actúan:
  - Directamente sobre CTL
  - Células dendríticas



# Respuesta de células T CD8

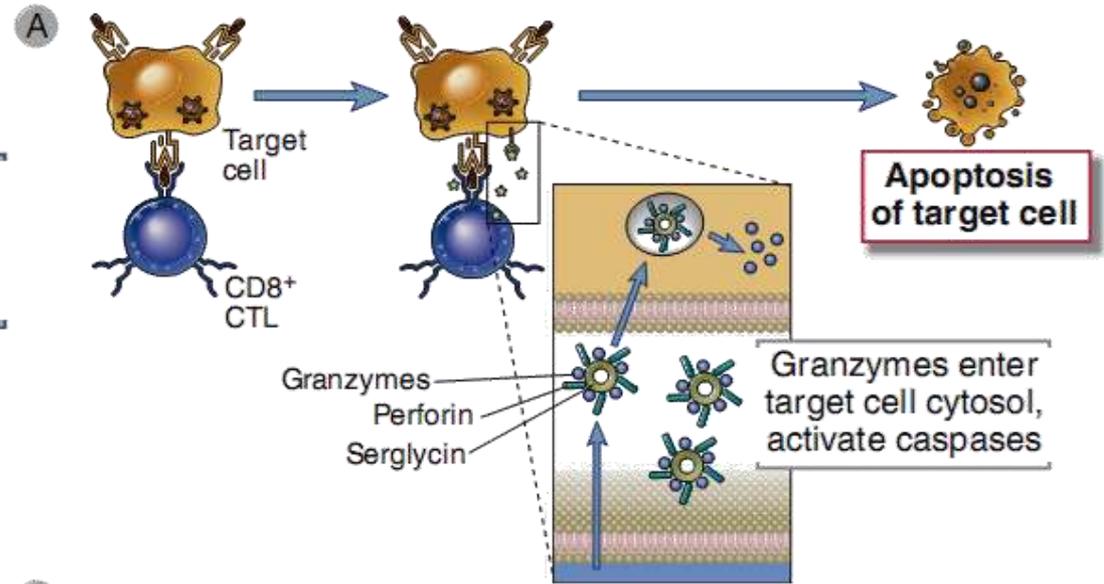


- Los linfocitos CTL CD8 eliminan microbios intracelulares, principalmente mediante la destrucción de la célula diana
- La destrucción de las células infectadas por los CTL puede ser una de las causas de lesión tisular en algunas enfermedades.

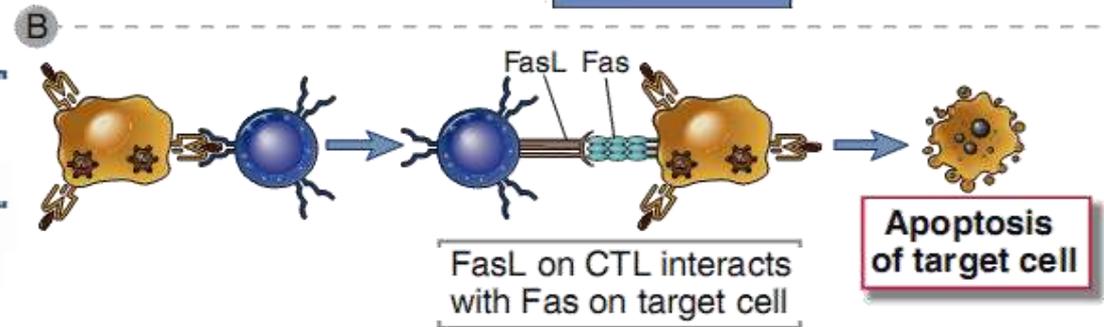


# Función de CTL

Perforin/  
granzyme-  
mediated  
cell killing



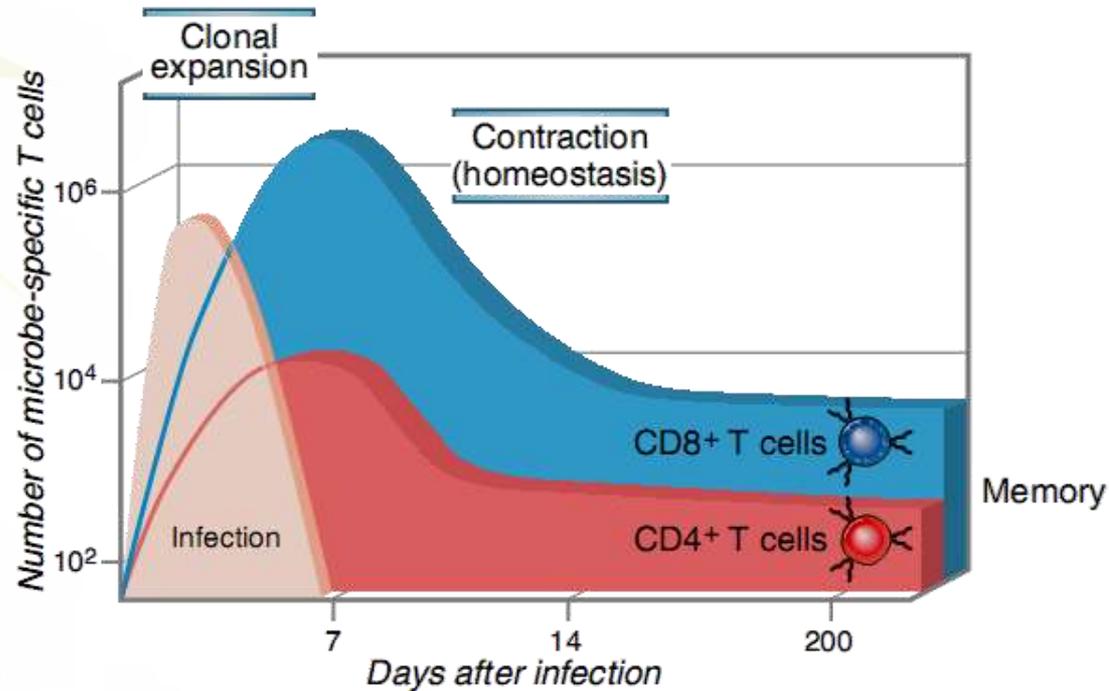
Fas/Fas L-  
mediated  
cell killing



- Destrucción de células blanco
- Mecanismos citolíticos y no citolíticos

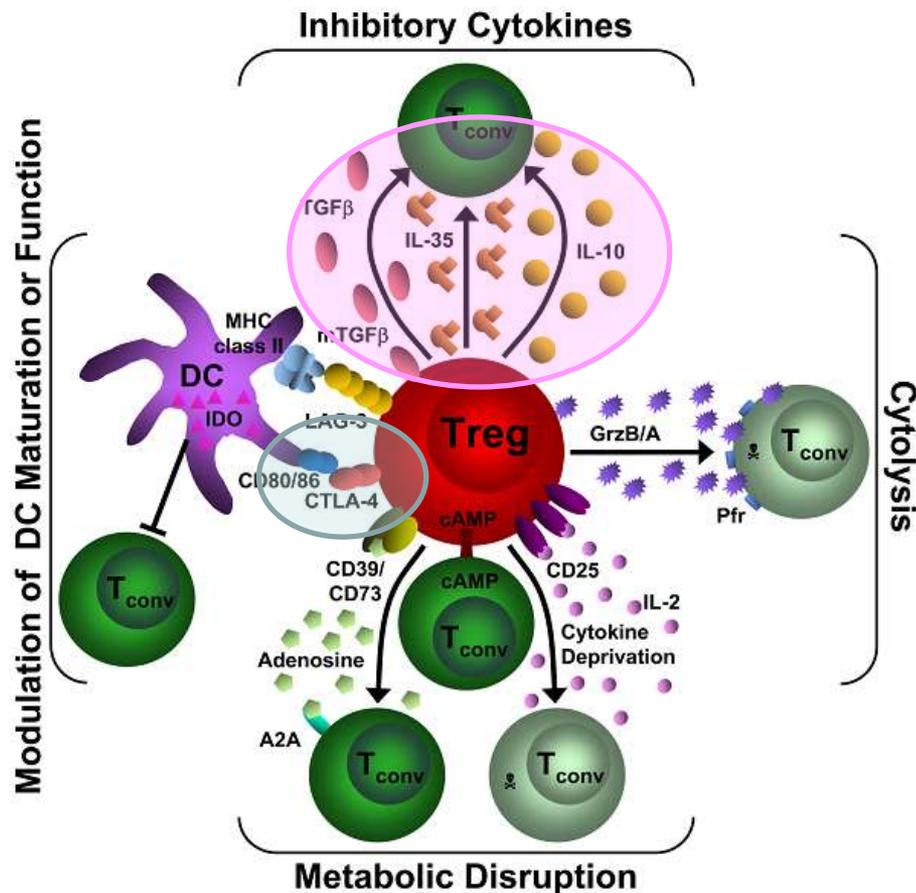


# Cese de la respuesta inmune



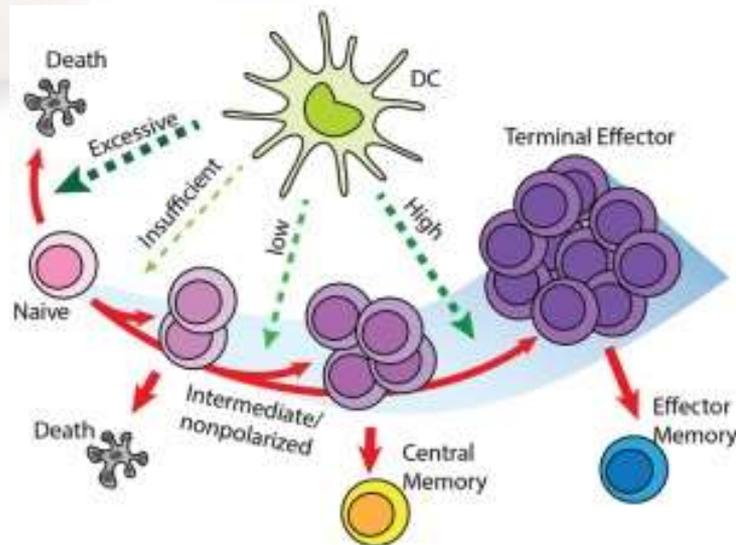
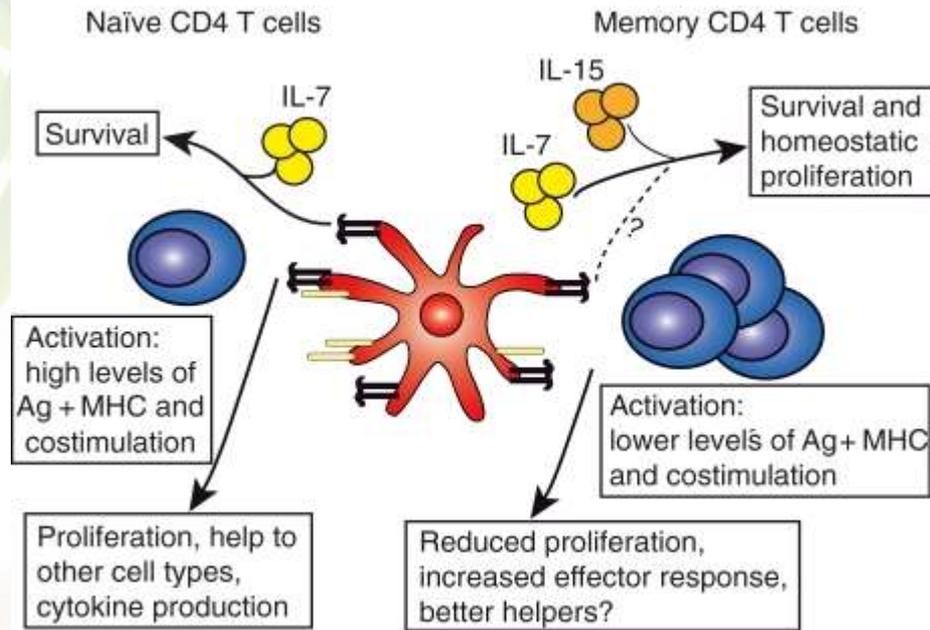
- Muerte por apoptosis
- Mecanismos supresores: Células T reguladoras
- Generación de células de memoria

# Células Treg



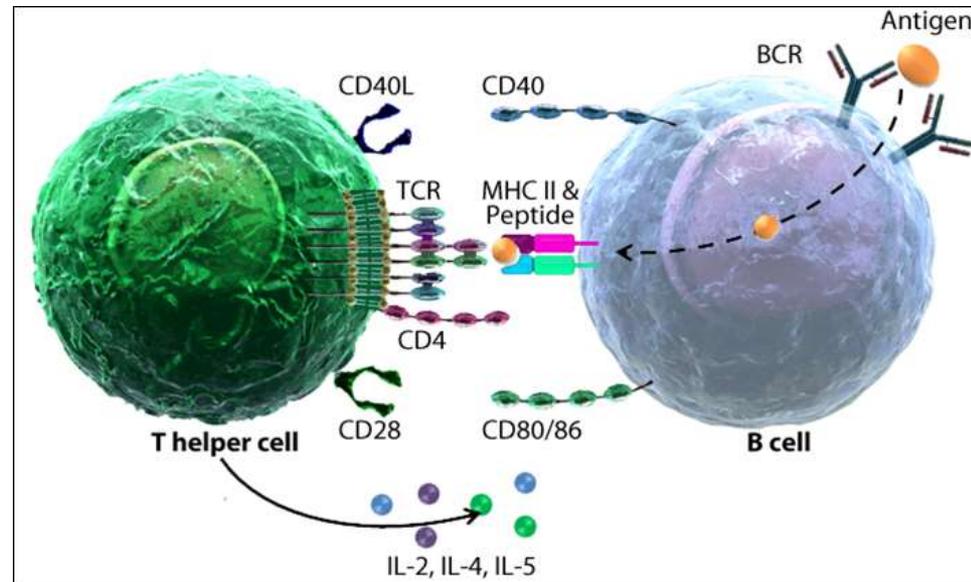
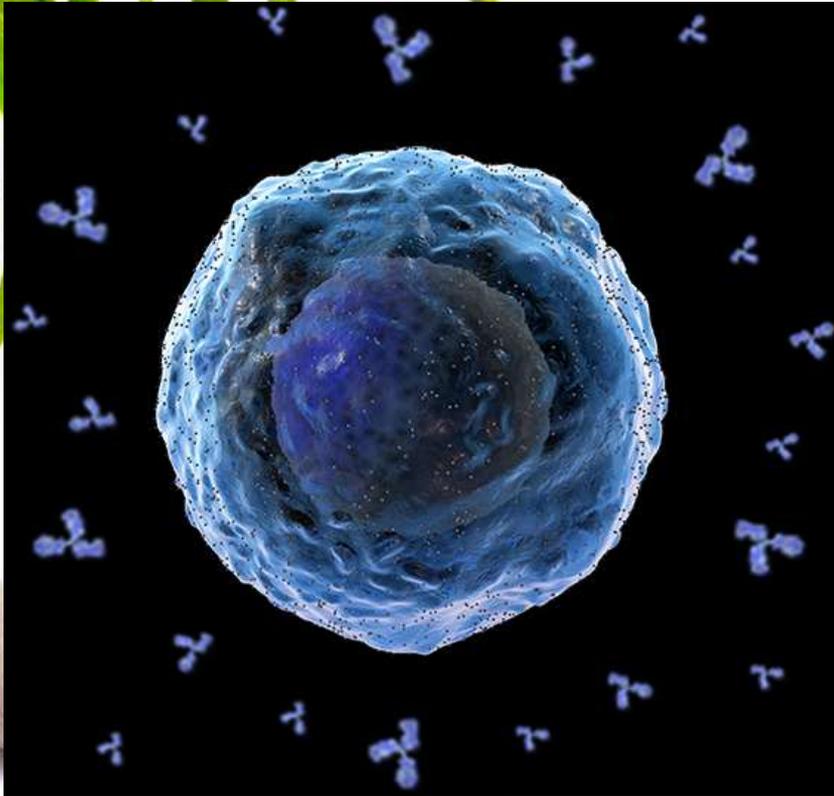
- Definidas fundamentalmente como CD4+CD25+ FoxP3+
- Poblaciones de células Treg naturales e inducidas (funciones solapadas?)
- Las naturales se desarrollan en el Timo e ingresan a los tejidos periféricos
- Células Tr 1 (IL-10) y TH3 (TGF-β), generadas a partir de células T vírgenes en la periferia (estimuladas por CDs)
- CD8+ Treg secretan TGF-β, CD8+ γδ
- γδ CD4+ producen IL-10, TGF-β
- NKT producen IL-10

# Células de memoria

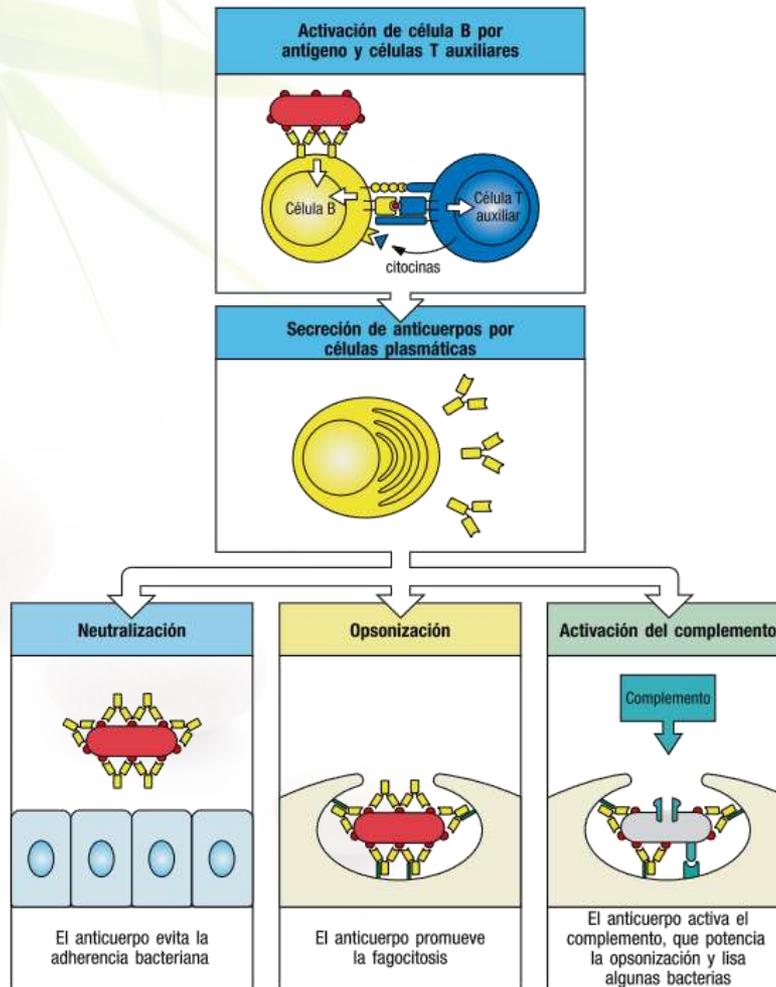


- Respuesta rápida y eficiente en un segundo encuentro
- Generación: División celular asimétrica
- Dependen de IL-15 (homeostasis) e IL-7 (sobrevida)
- Dos subtipos ppales:
  - Células T de memoria Central (se alojan en órganos linfoides), CCR7+
  - Células T de memoria efectora (se alojan en el tejido donde ocurrió el desafío antigénico y tejidos que corresponden a puertas de entrada)

# Inmunidad humoral



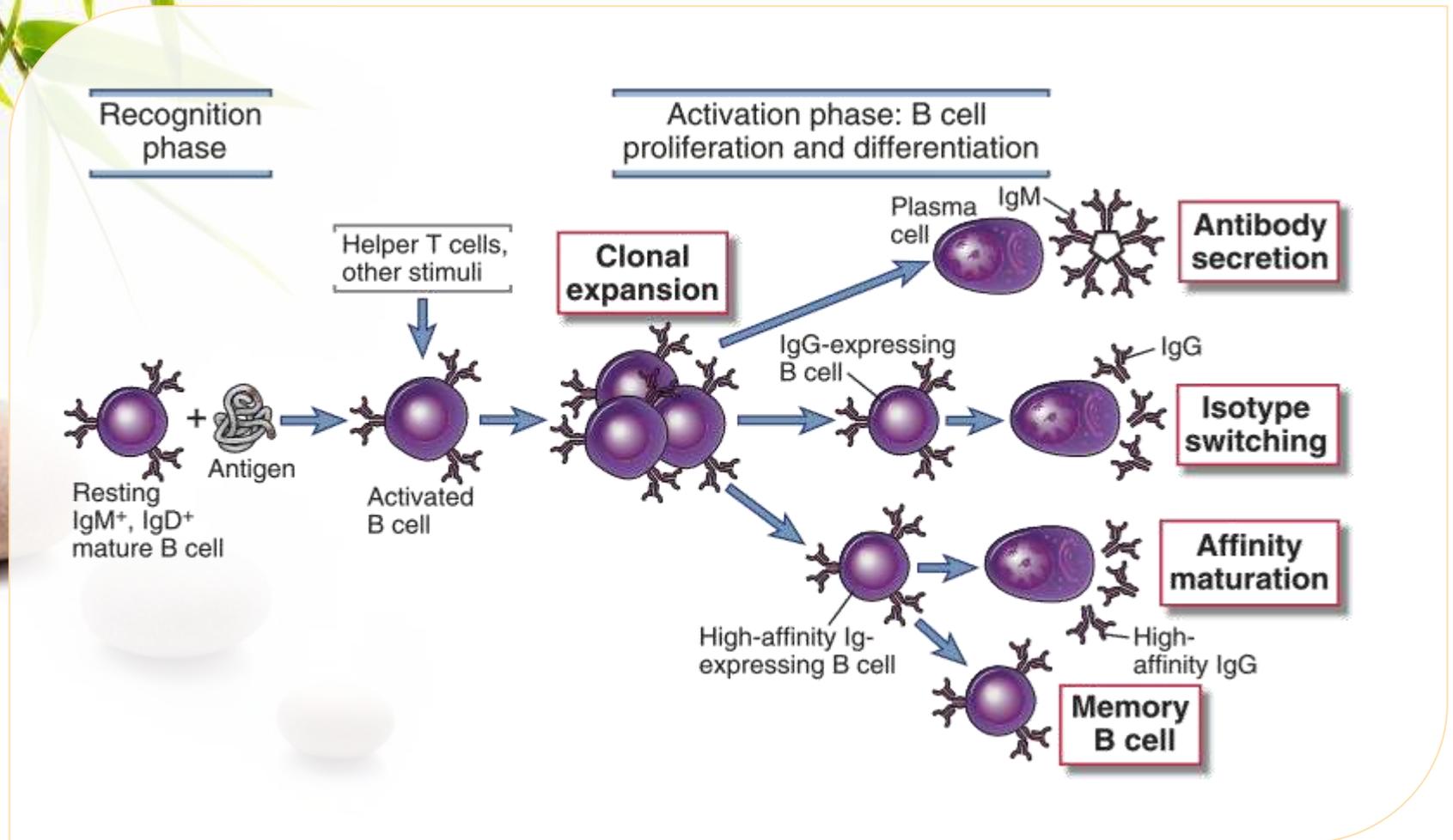
# Células B y anticuerpos como mediadores de la respuesta humoral



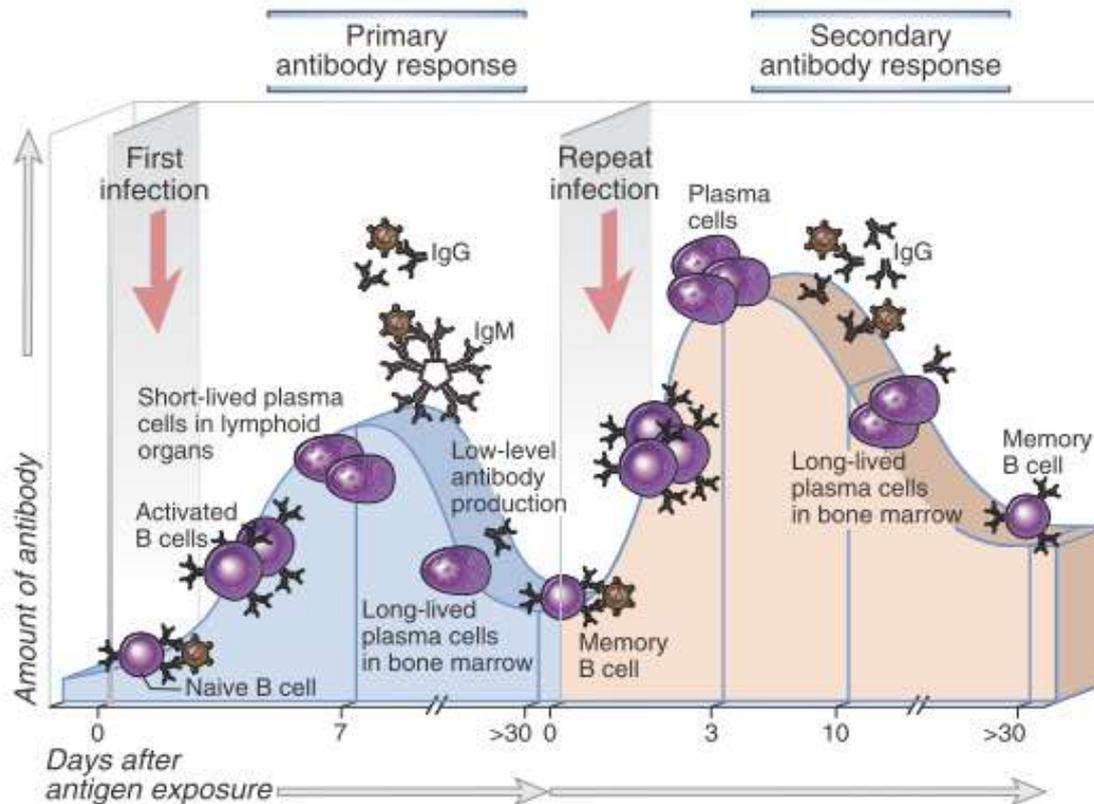
- Las señales provenientes del antígeno unido y de la célula T cooperadora inducen a la célula B para que prolifere y se diferencie en célula plasmática que secreta anticuerpos específicos
- Los anticuerpos protegen al hospedador contra infecciones de tres modos principales: neutralizando, oponizando y activando el complemento



# Fases de la respuesta inmunitaria humoral



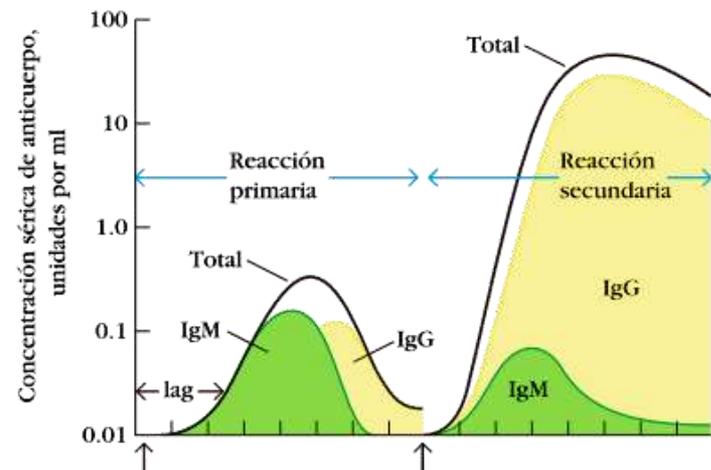
# Respuesta inmune humoral



- Este fenómeno es la piedra angular de la vacunación

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

# Tipos de respuestas humorales



**CUADRO 11-4**

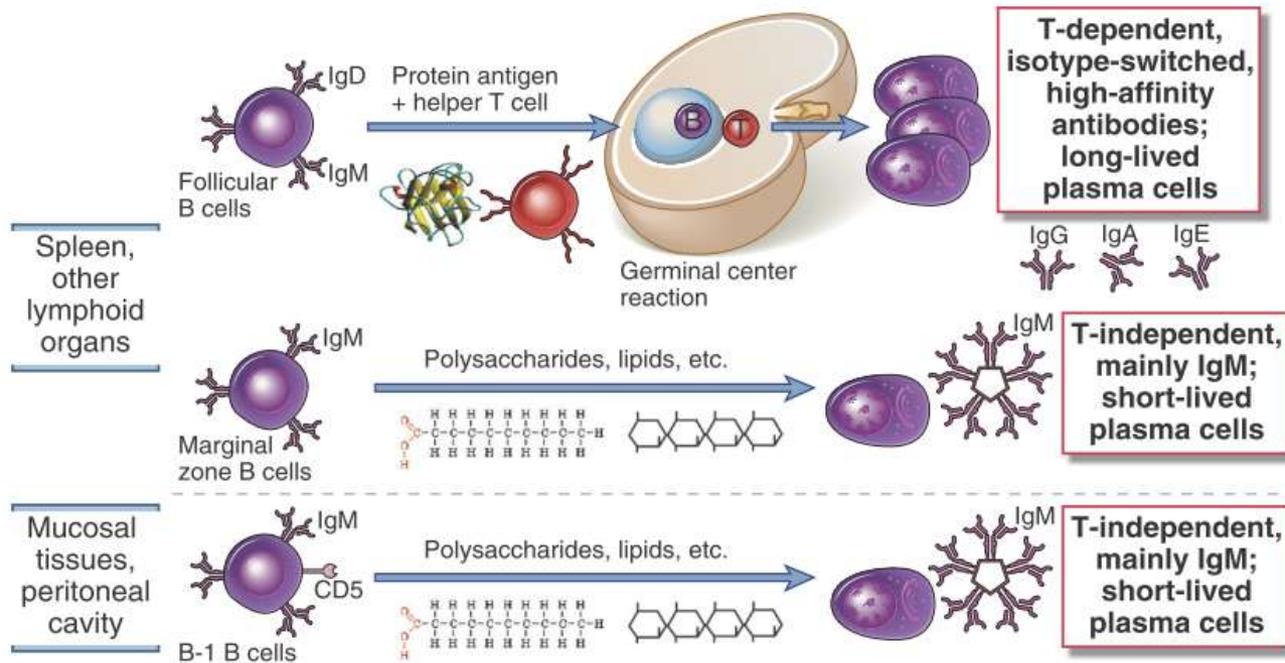
Comparación de las reacciones de anticuerpos primaria y secundaria

Propiedad	Reacción primaria	Reacción secundaria
Célula B que reacciona	Célula B virgen	Célula B de memoria
Período de atraso después de administrar antígeno	Por lo general 4-7 días	Por lo general 1-3 días
Tiempo para la reacción máxima	7-10 días	3-5 días
Magnitud de la reacción máxima de anticuerpo	Varía según sea el antígeno	Por lo regular 100 a 1 000 veces más alta que la reacción primaria
Isotipo producido	Predomina IgM pronto en la reacción	Predomina IgG
Antígenos	Dependiente e independiente del timo	Dependiente del timo
Afinidad de anticuerpo	Más baja	Más alta

Este fenómeno es la piedra angular de la vacunación



# Diferentes subgrupos de células B

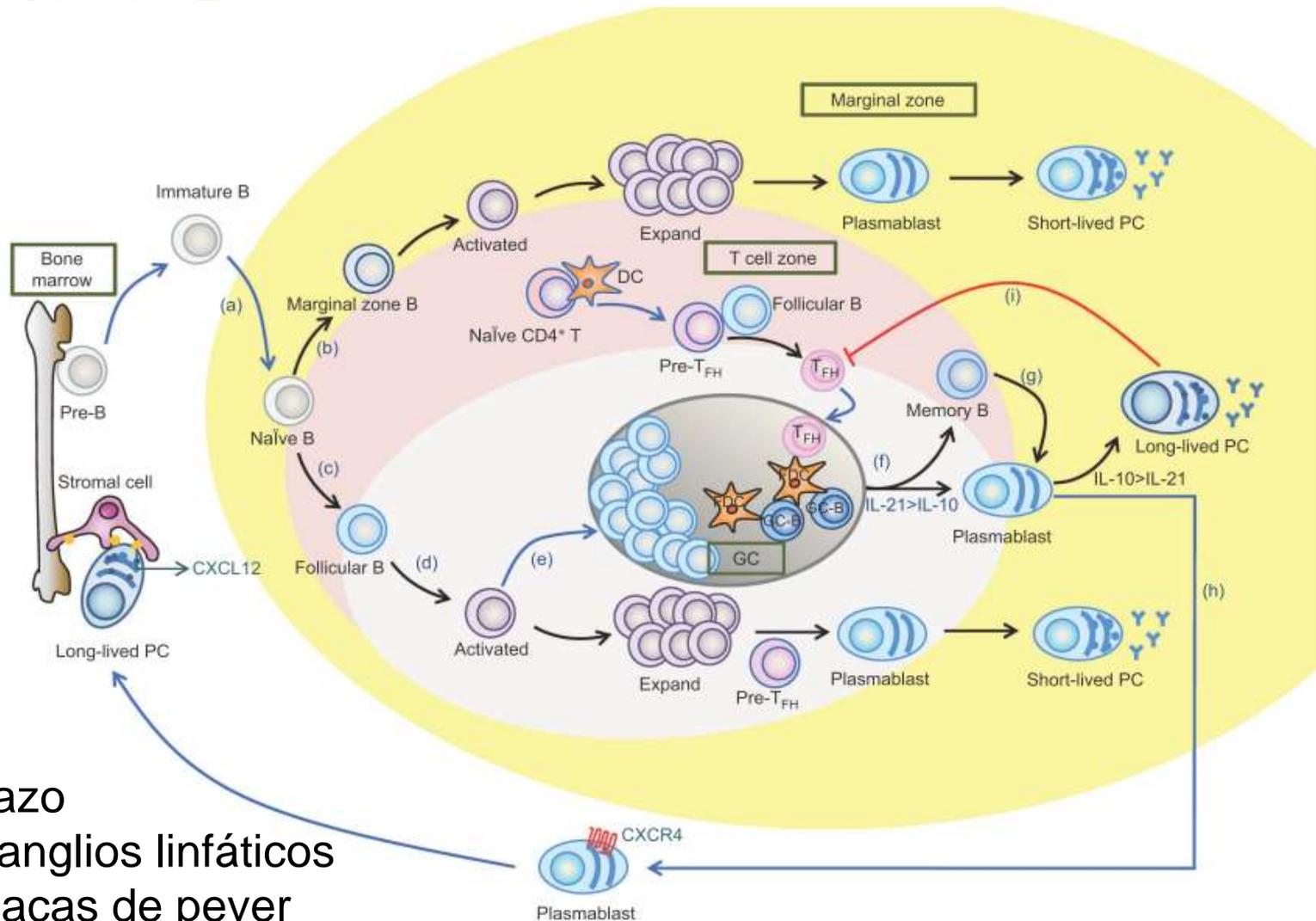


**CUADRO 11-2**

Propiedades de antígenos dependientes e independientes del timo

Propiedad	Antígenos TD	ANTÍGENOS TI	
		Tipo 1	Tipo 2
Naturaleza química	Proteína soluble	Componentes de la pared celular bacteriana (p. ej., LPS)	Antígenos proteicos poliméricos; polisacáridos capsulares
Reacción humoral			
Cambio de isotipo	Sí	No	Limitada
Maduración de afinidad	Sí	No	No
Memoria inmunitaria	Sí	No	No
Activación policlonal	No	Sí (dosis altas)	No

# ¿Dónde ocurre la activación de células B?



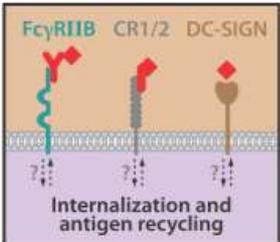
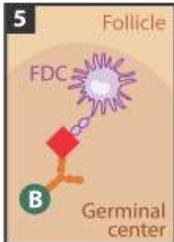
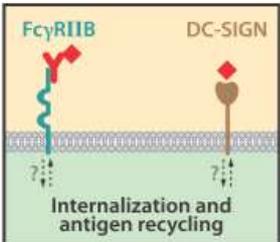
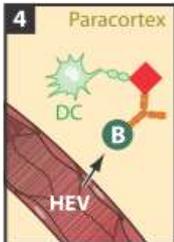
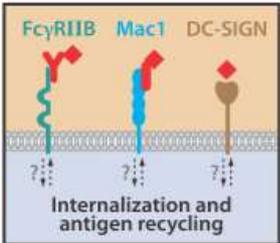
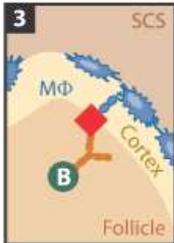
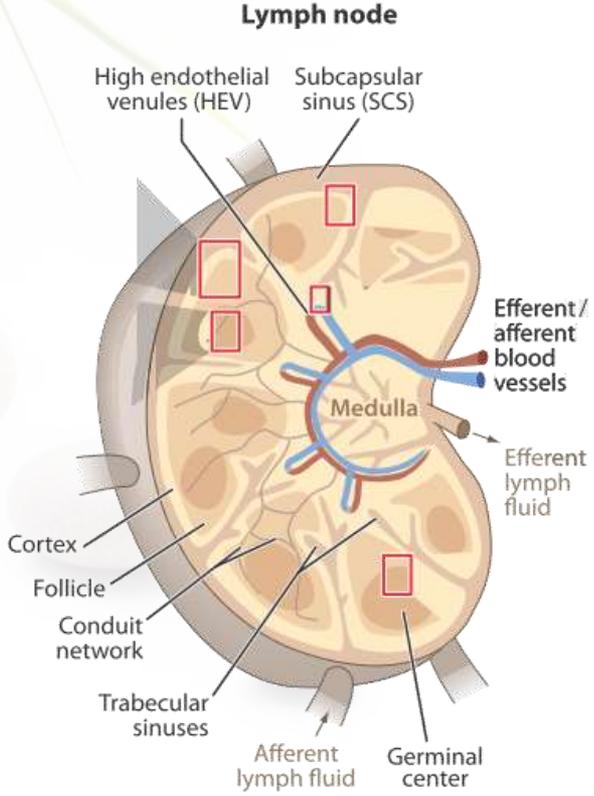
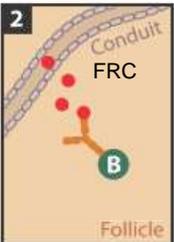
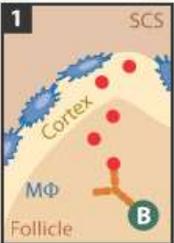
- Bazo
- Ganglios linfáticos
- Placas de peyer

# Captura de antígenos

## Ganglios linfáticos

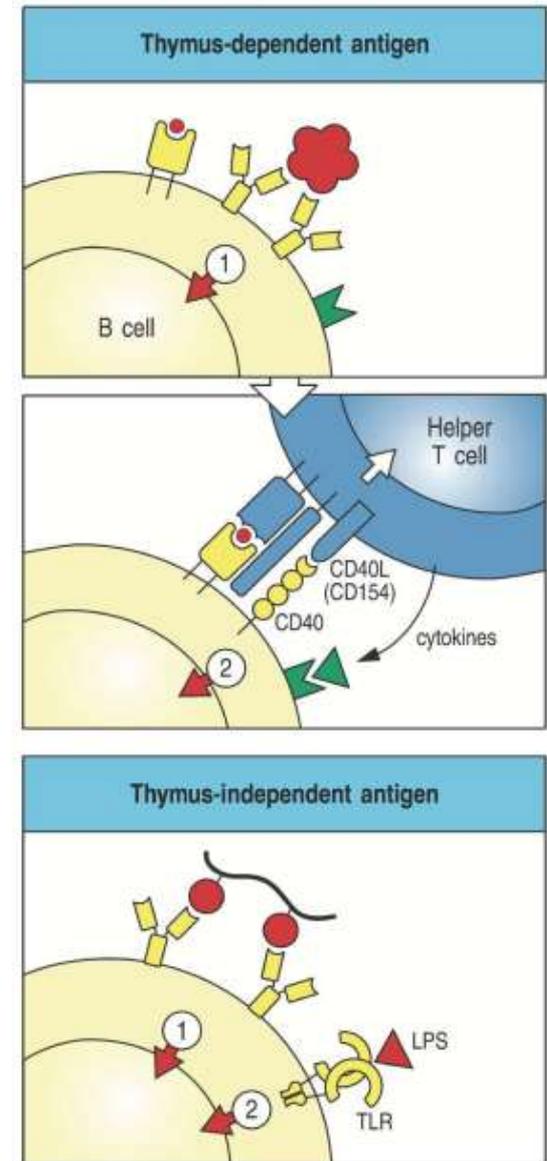
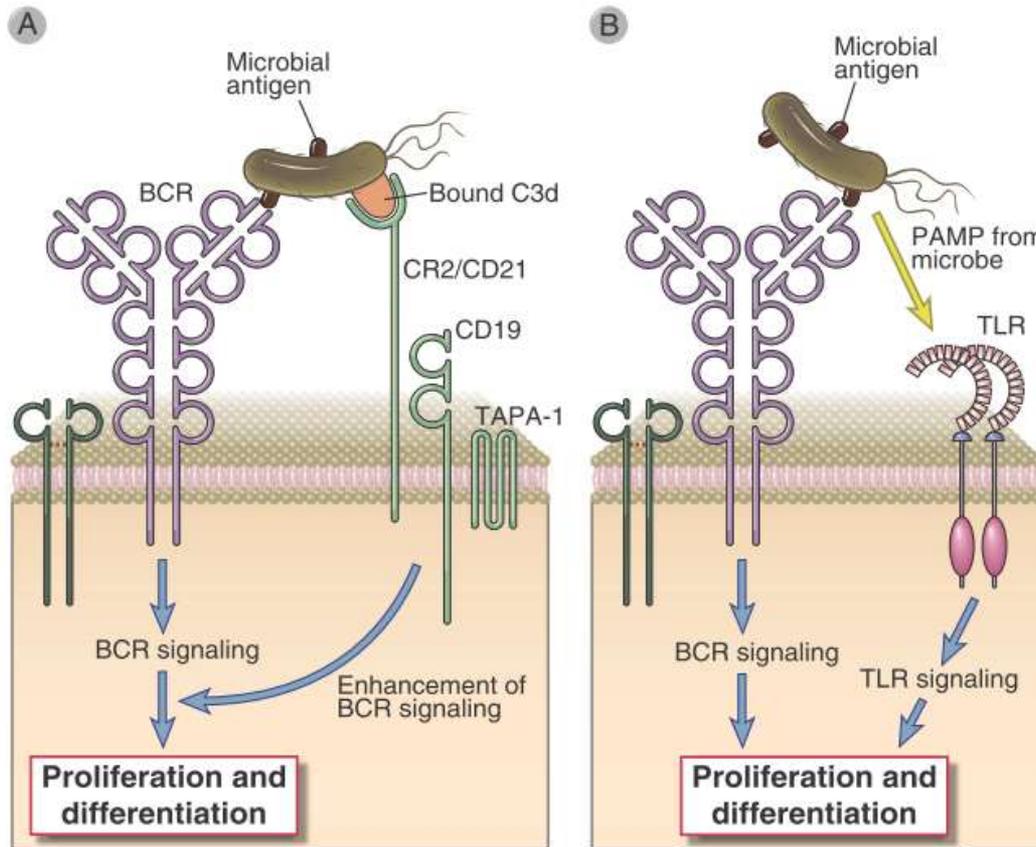
Small antigen (<70 kDa)

Larger antigen (>70 kDa)

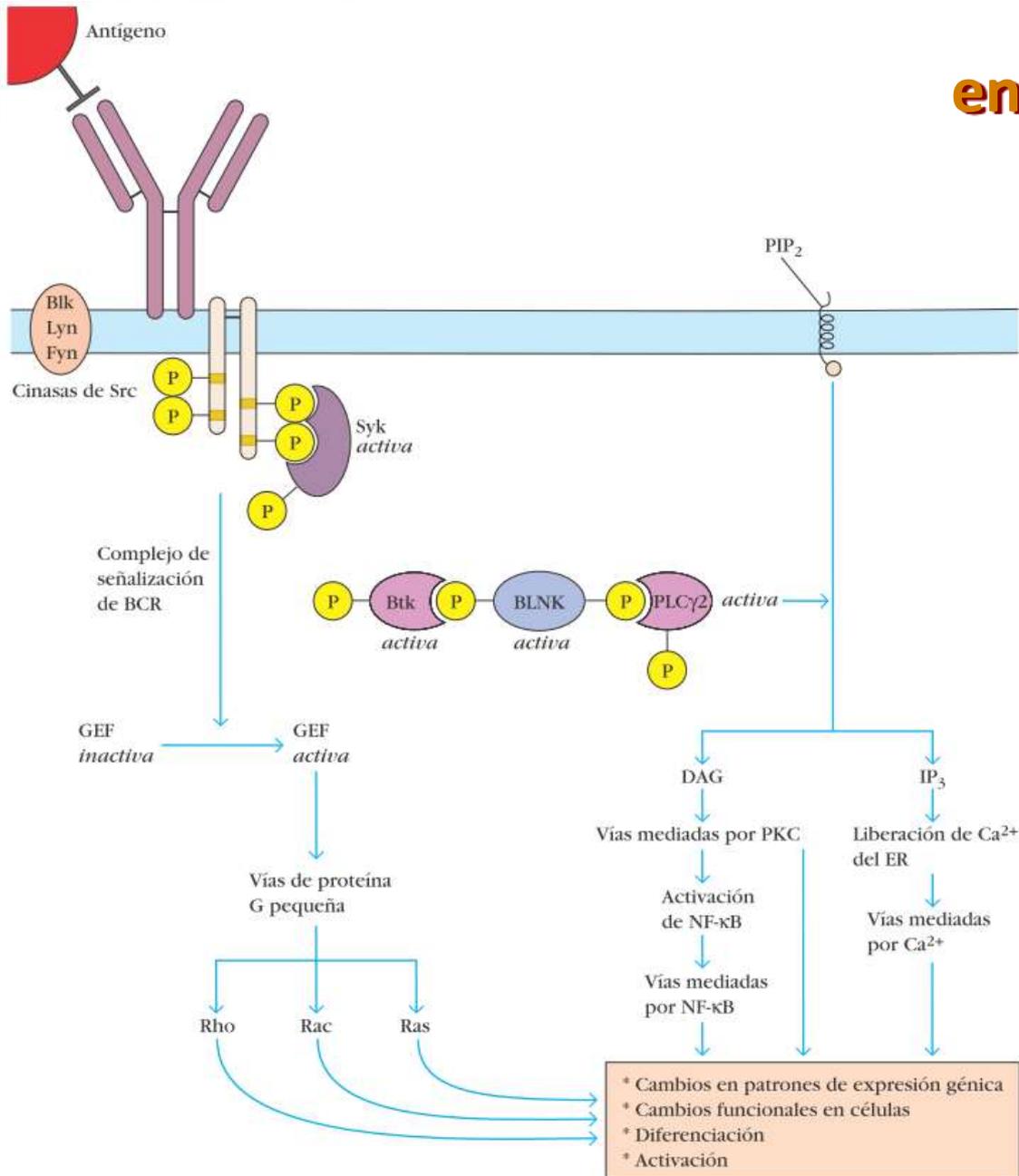


Cell surface receptors

# ¡Consecuencias del entrecruzamiento con el BCR!



# ¡Consecuencias del entrecruzamiento con el BCR!

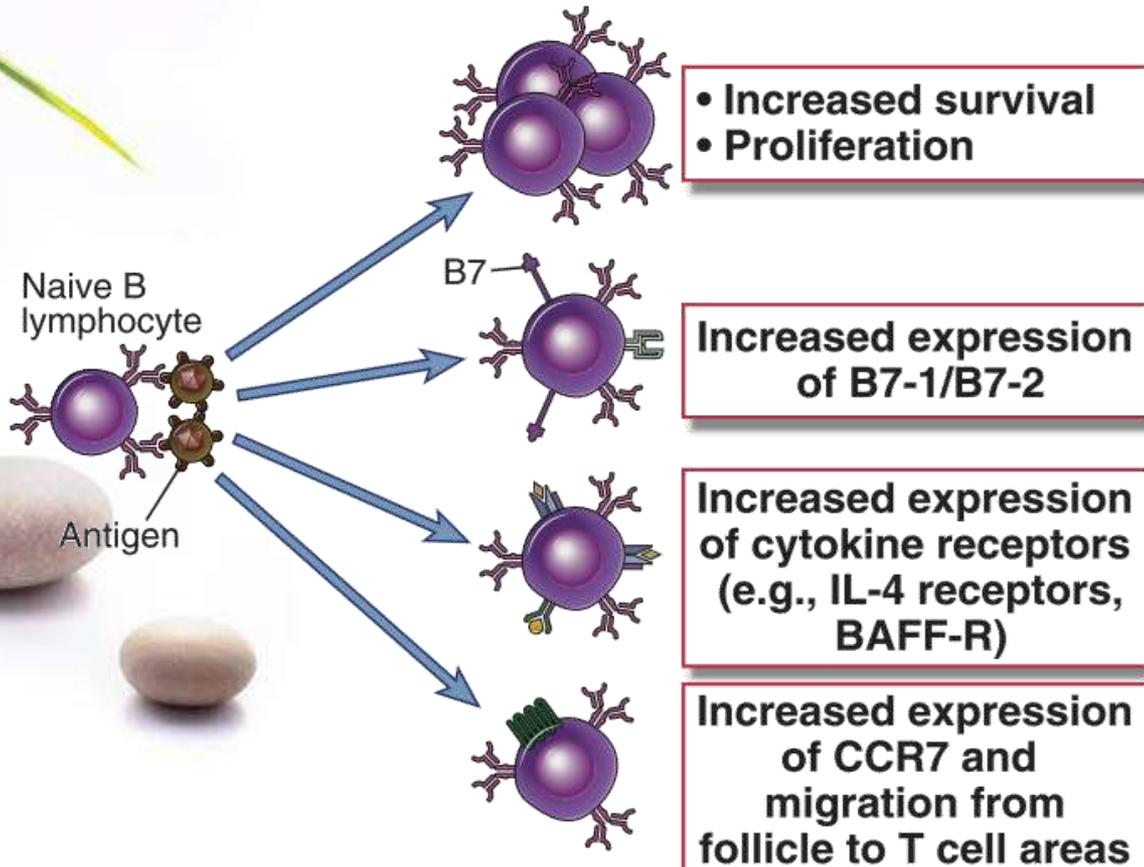


# ¡Consecuencias del entrecruzamiento con el BCR!

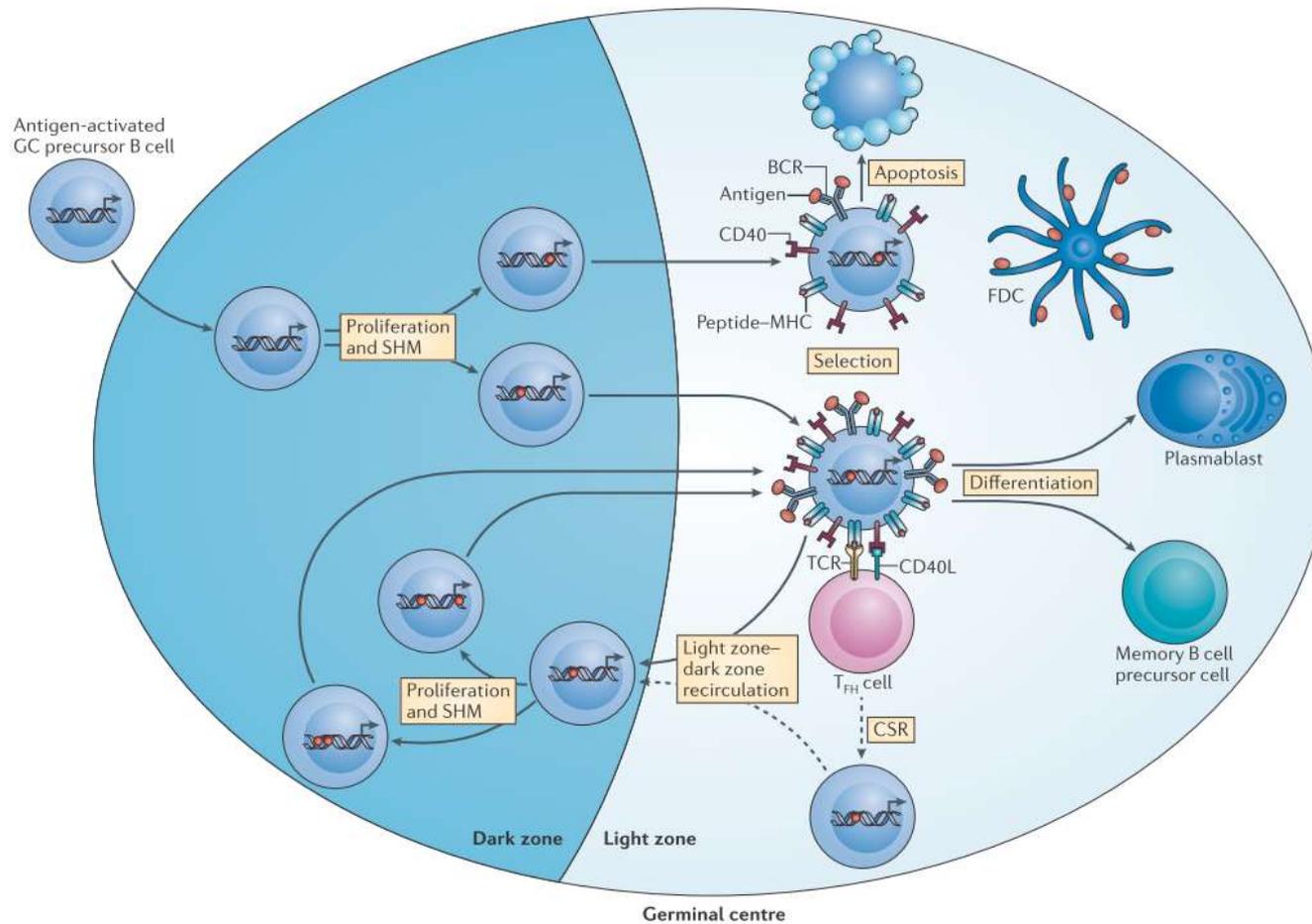
Antigen binding to and cross-linking of membrane Ig

Activation of B lymphocytes

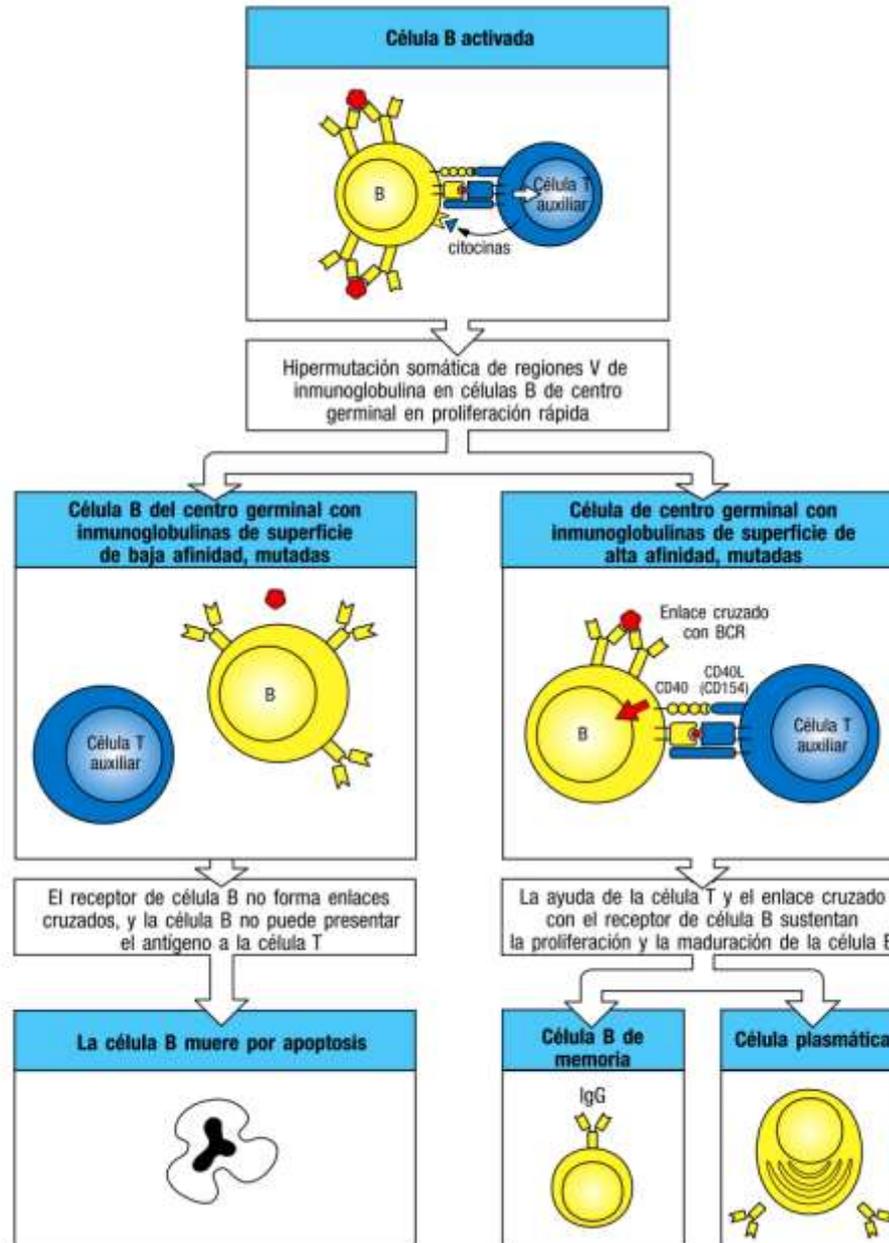
Changes in B cells



# La reacción en el centro germinal



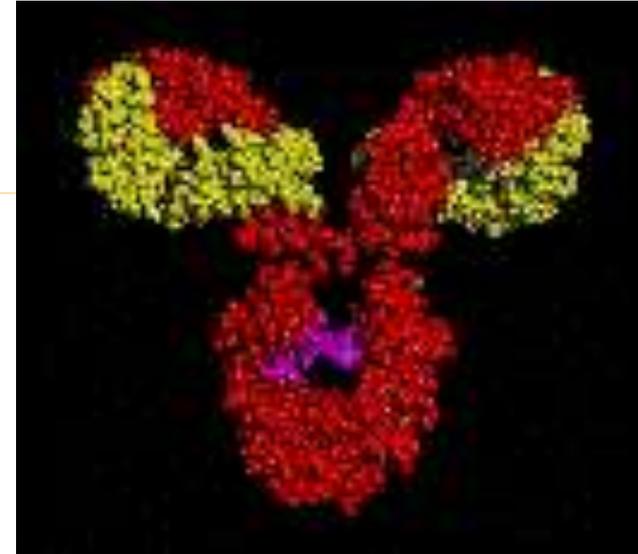
# ¡El producto final!



# Respuesta humoral

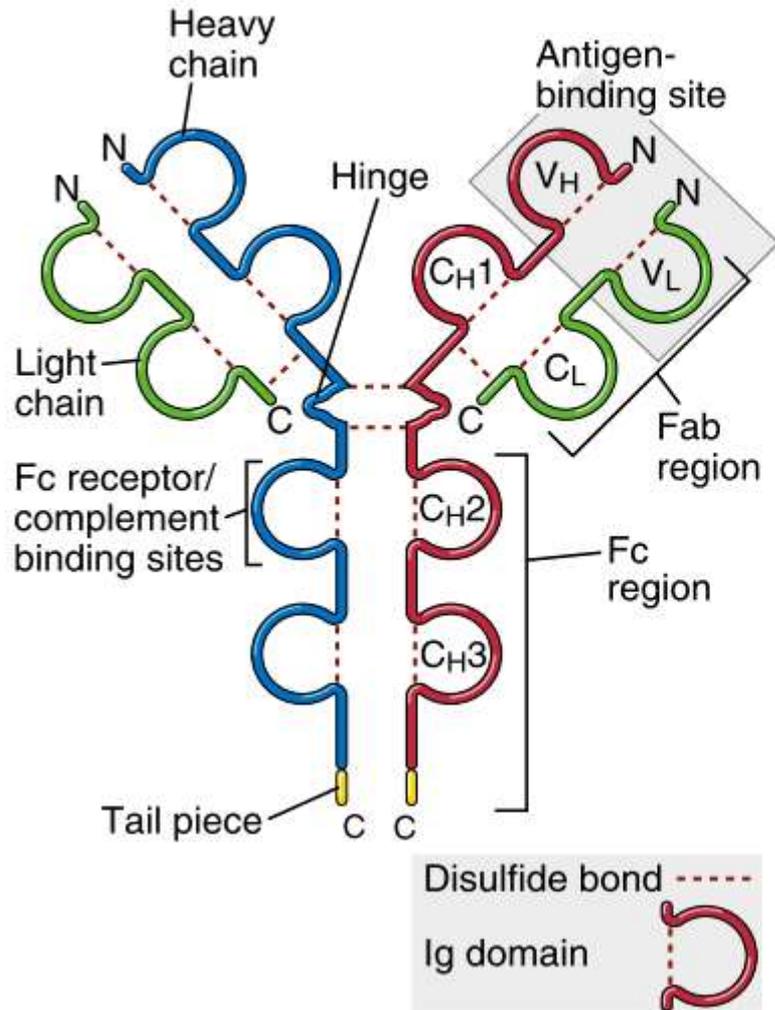
## *Inmunoglobulinas*

- 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

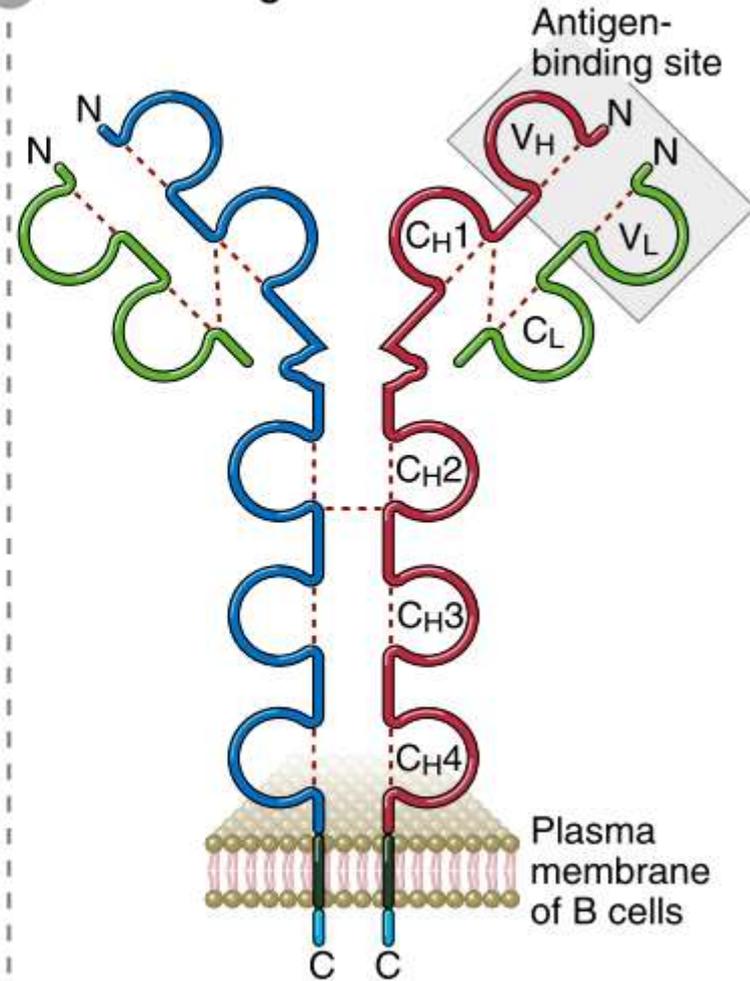


# Inmunoglobulinas: ESTRUCTURA

## A Secreted IgG

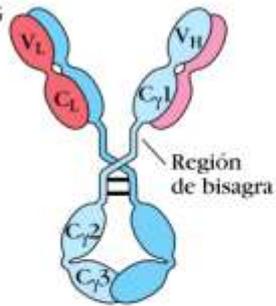


## B Membrane IgM

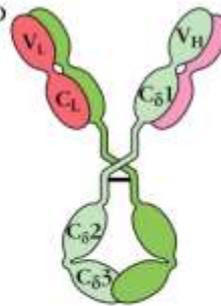


# ¡Diversas clases de inmunoglobulinas!

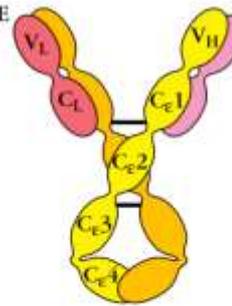
a) IgG



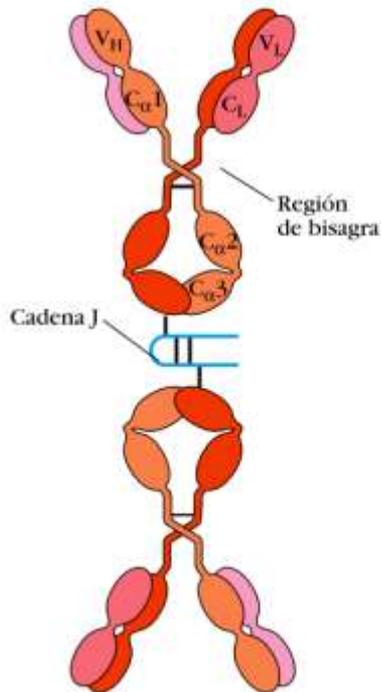
b) IgD



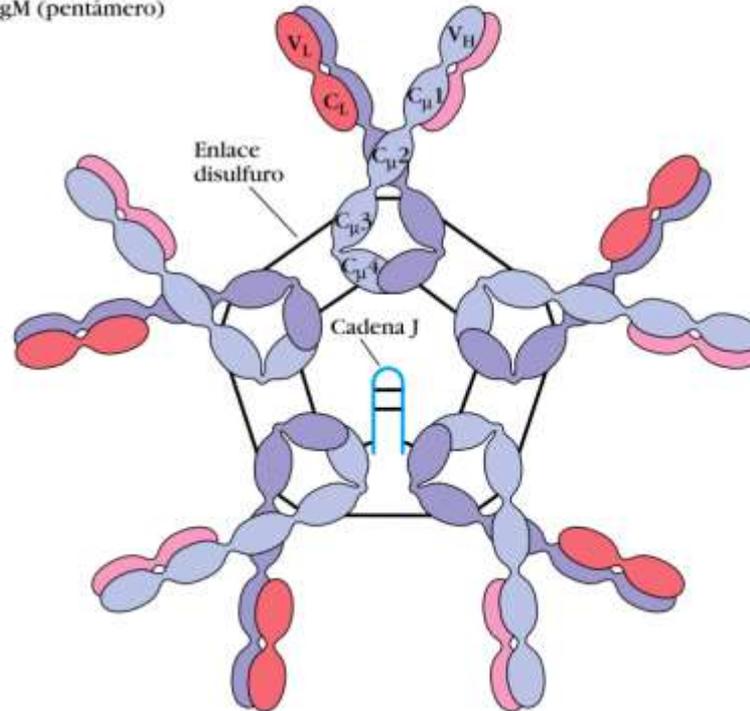
c) IgE



d) IgA (dímero)



e) IgM (pentámero)

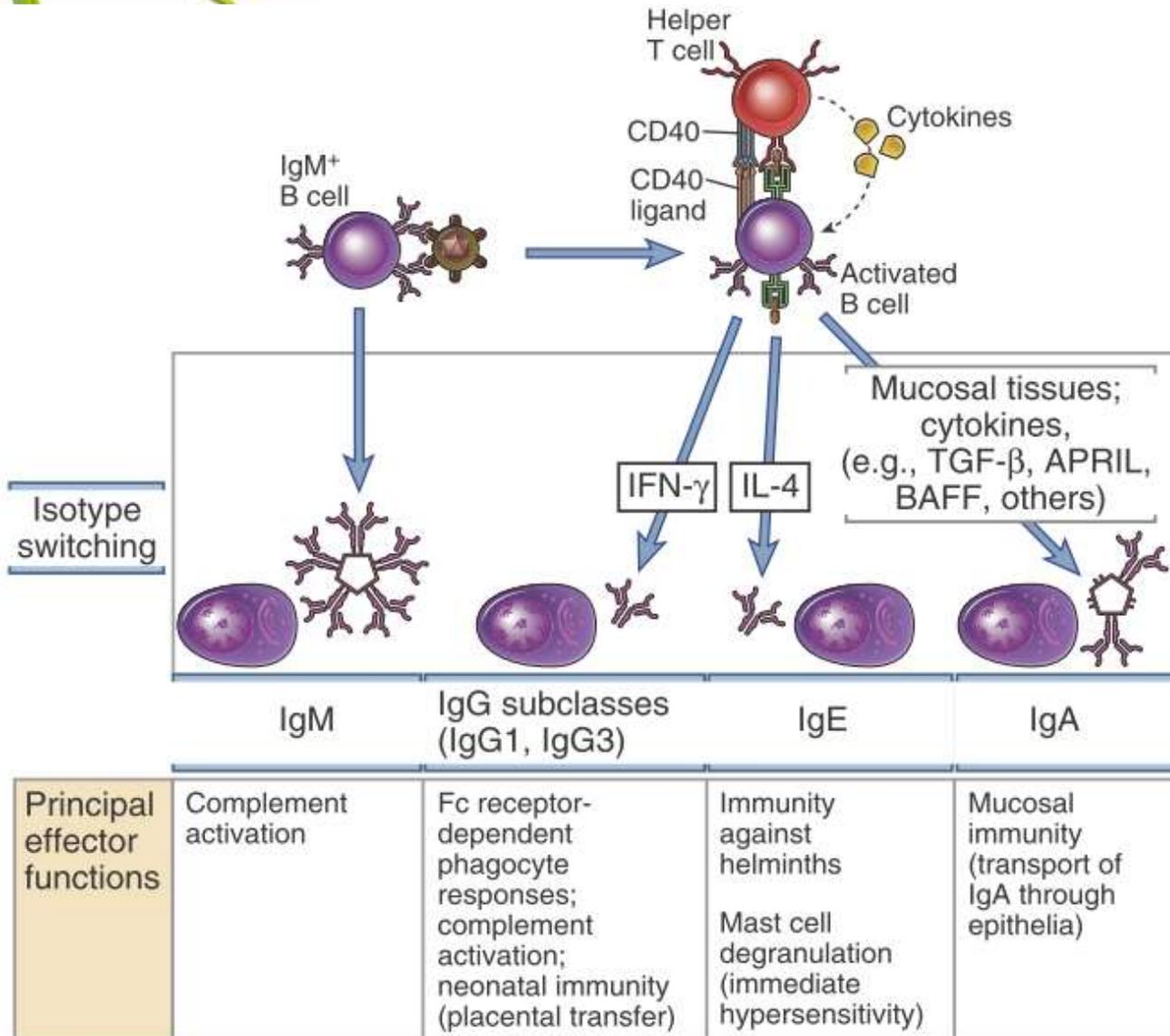


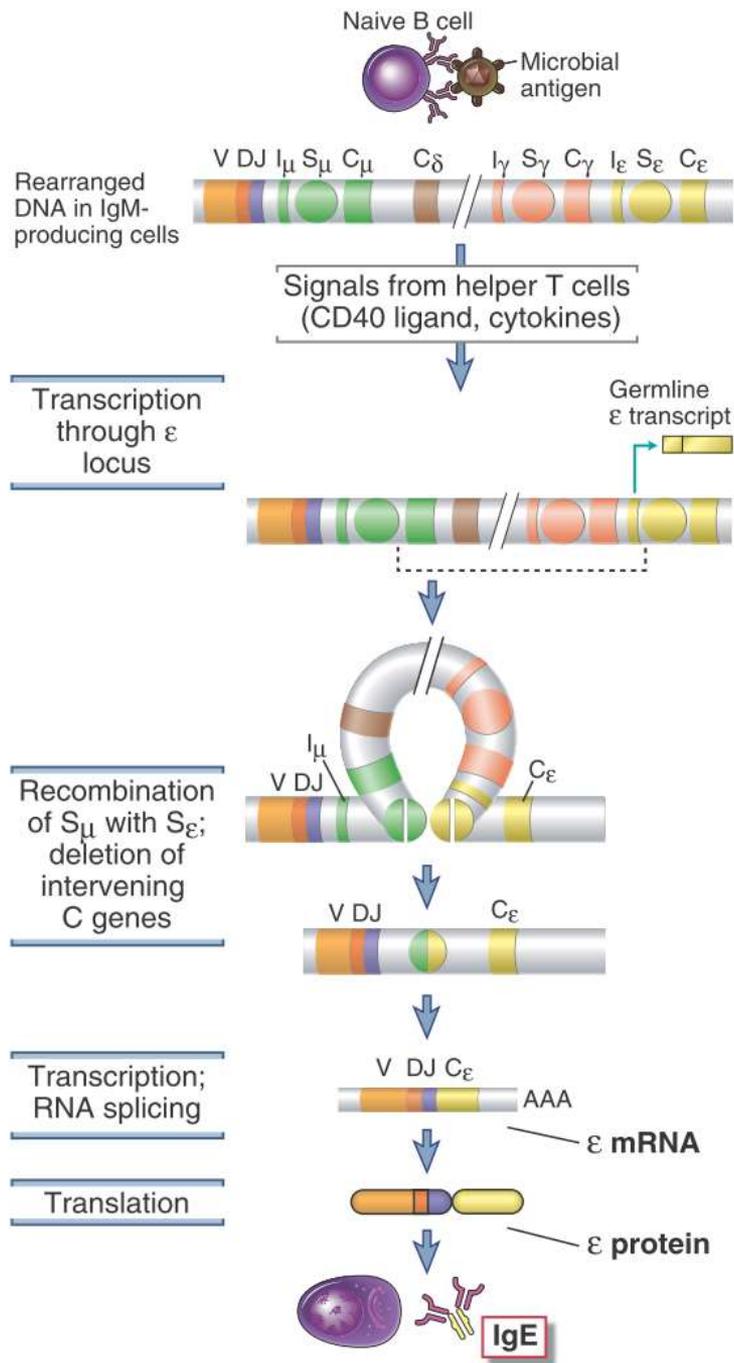
# Inmunoglobulinas:

## *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

# ¡El switching condicionado por el microambiente!





# Inmunoglobulinas:

## *Cambio de isotipo*

Enzimas requeridas:

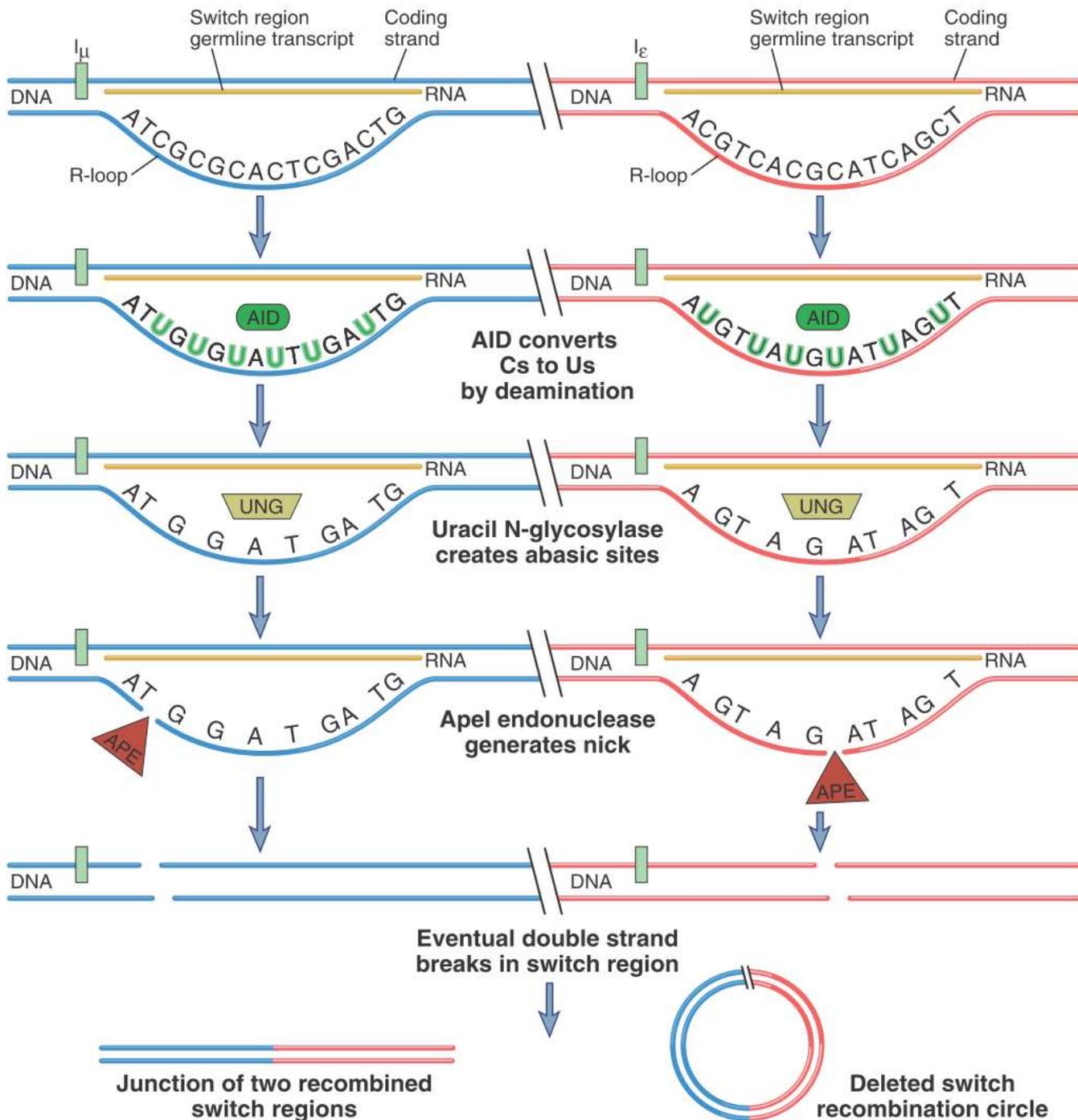
- ✿ AID: Deaminasa inducida por activación
- ✿ UNG: urasil N-glicosilasa
- ✿ APE: endonucleasa

Ig:

# Cambio de isotipo

Enzimas requeridas:

- 🦋 AID: Deaminasa inducida por activación
- 🦋 UNG: uracil N-glicosilasa
- 🦋 APE: endonucleasa

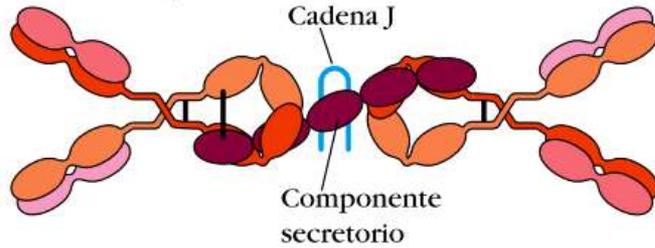


# ¡Funcionalidad de las diversas clases de inmunoglobulinas!

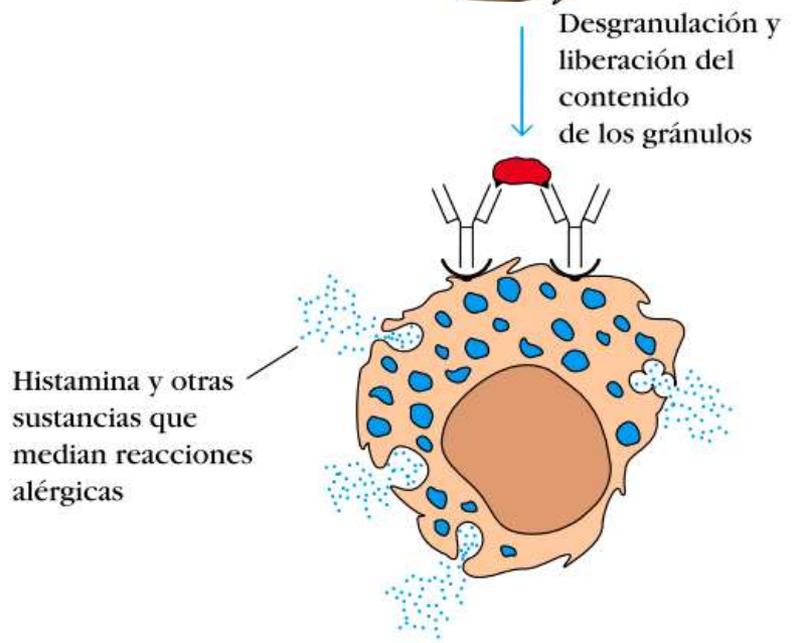
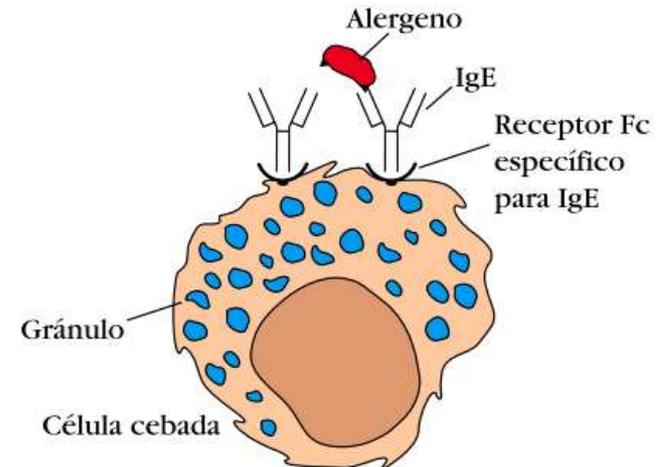
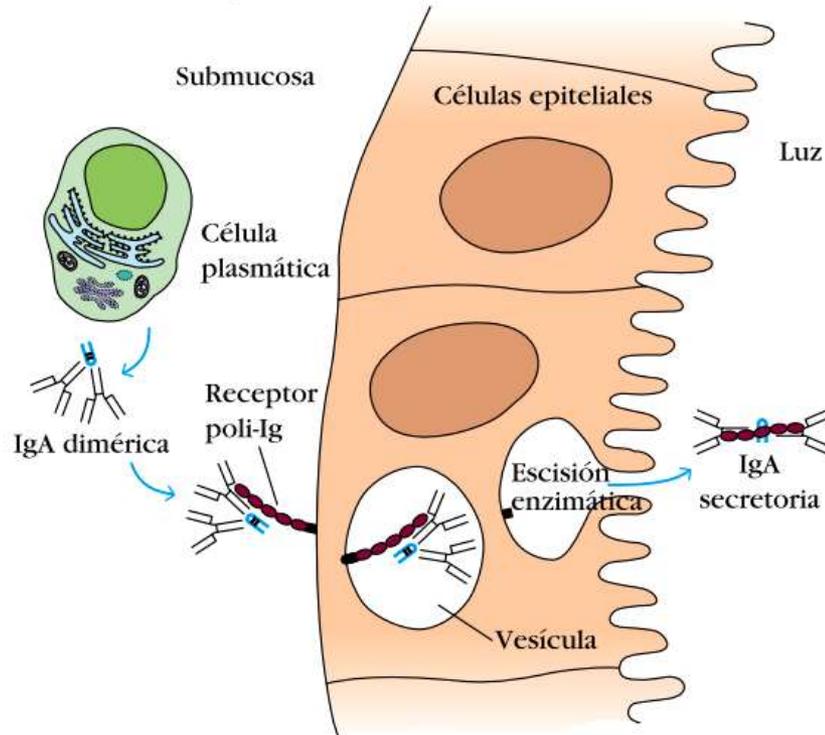
Actividad funcional	IgM	IgD	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4	IgA	IgE
Neutralización	+	-	++	++	++	++	++	-
Opsonización	+	-	+++	*	++	+	+	-
Sensibilización para muerte por linfocitos NK	-	-	++	-	++	-	-	-
Sensibilización de células cebadas	-	-	+	-	+	-	-	+++
Activa el sistema de complemento	+++	-	++	+	+++	-	+	-
Distribución	IgM	IgD	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4	IgA	IgE
Transporte a través del epitelio	+	-	-	-	-	-	+++ (dímero)	-
Transporte a través de la placenta	-	-	+++	+	++	+/-	-	-
Difusión hacia sitios extravasculares	+/-	-	+++	+++	+++	+++	++ (monómero)	+
Concentración sérica media (mg ml <sup>-1</sup> )	1.5	0.04	9	3	1	0.5	2.1	3 × 10 <sup>-5</sup>

# ¡Particularidades de la IgA e IgE!

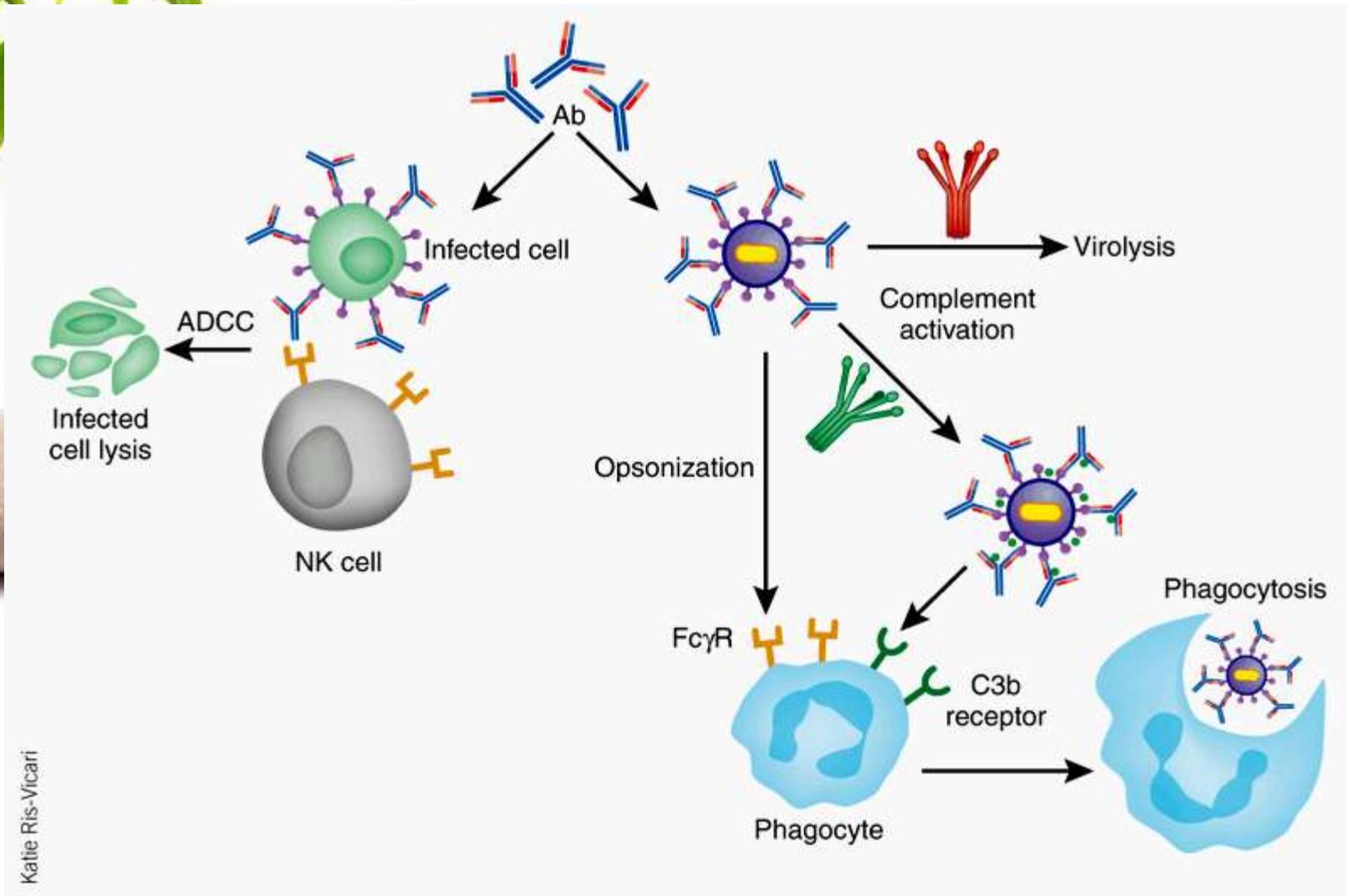
a) Estructura de la IgA secretoria

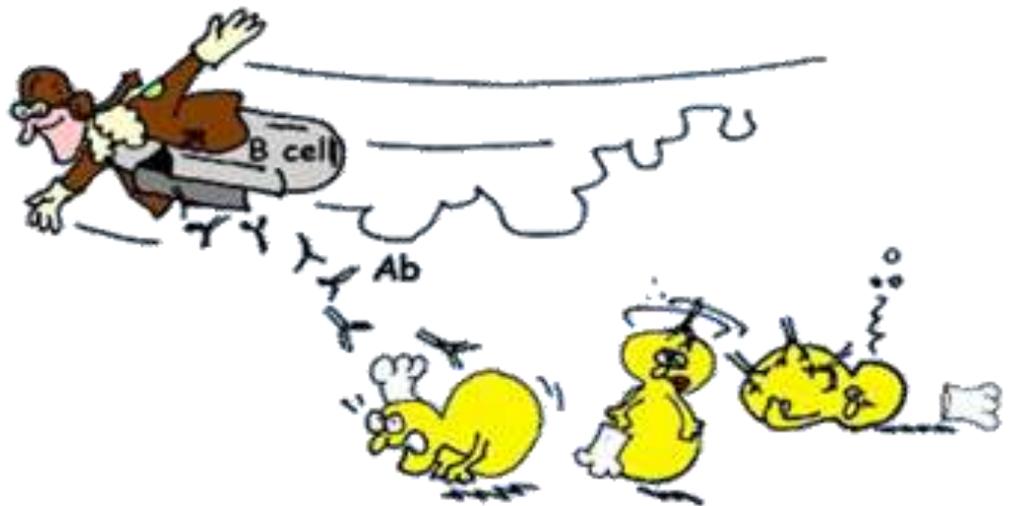
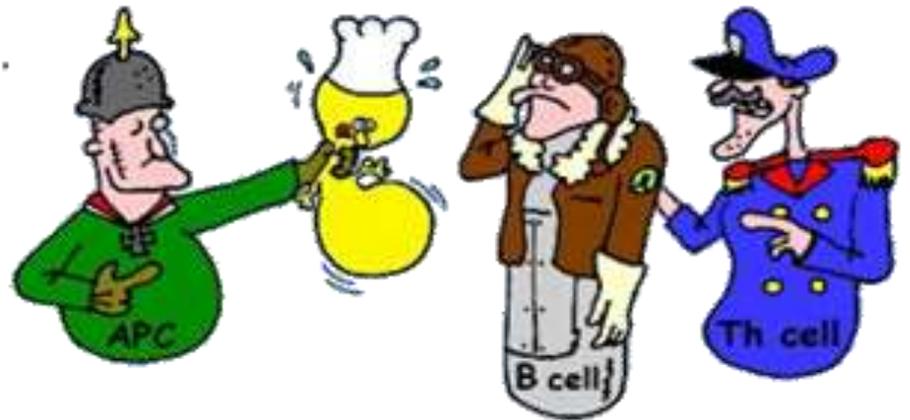


b) Formación de IgA secretoria



# ¡Principales mecanismos de acción de los anticuerpos!





**That's All Folks**