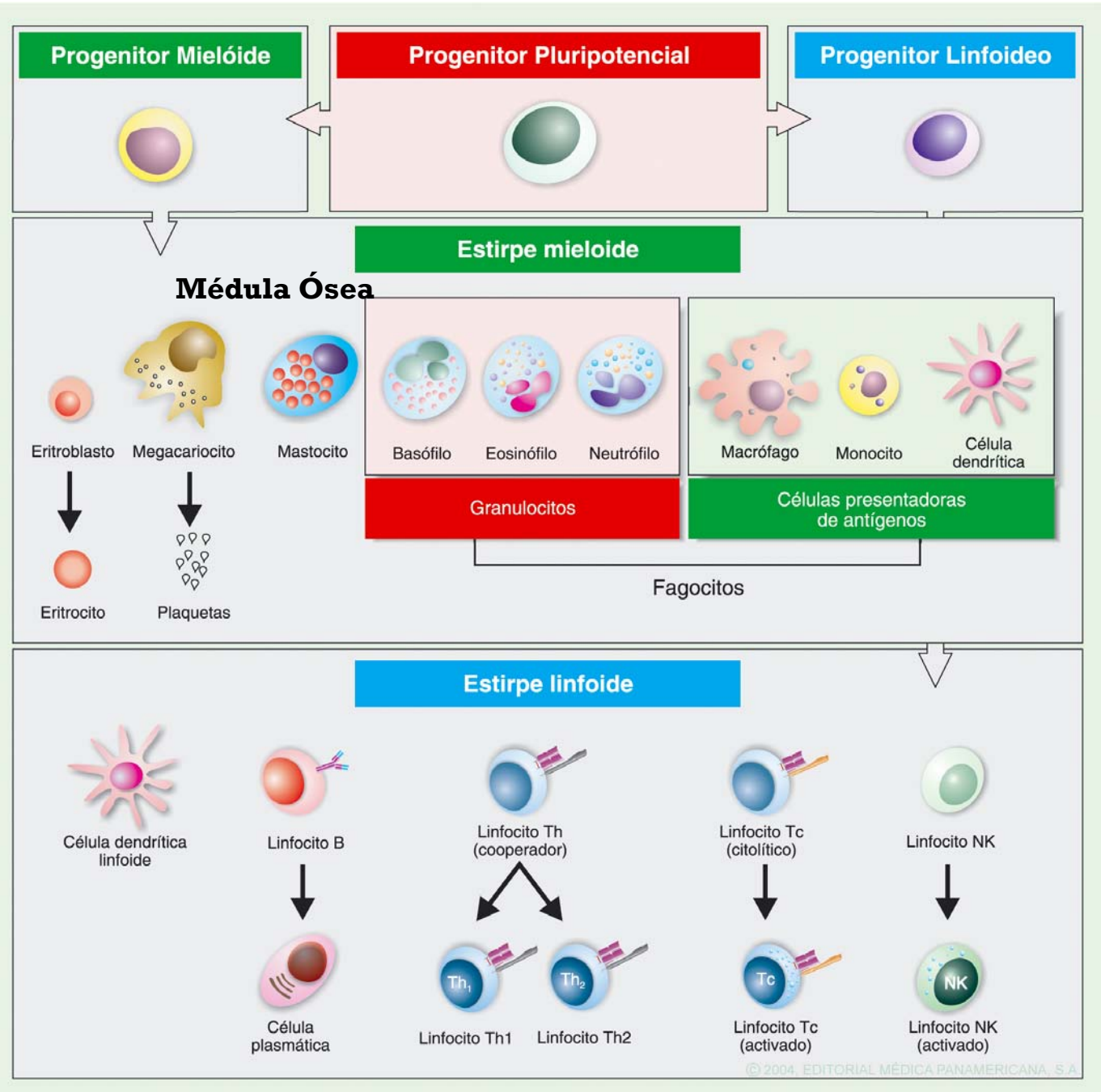


Parte II

Células y Moléculas del sistema inmune

Tema 2. Células del sistema inmune

Hematopoyesis



Fagocitos mononucleares

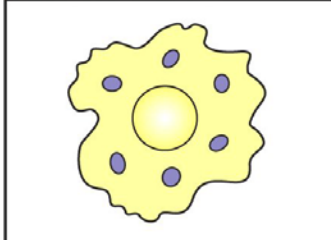
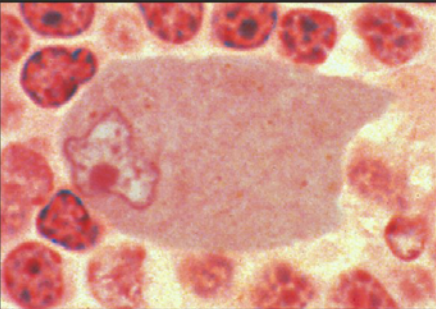
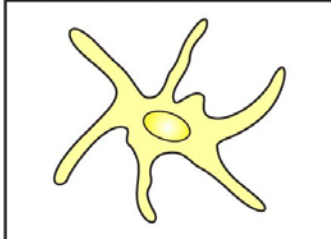

Cell		Activated function
Macrophage 		Phagocytosis and activation of bactericidal mechanisms Antigen presentation
Dendritic cell 		Antigen uptake in peripheral sites Antigen presentation in lymph nodes

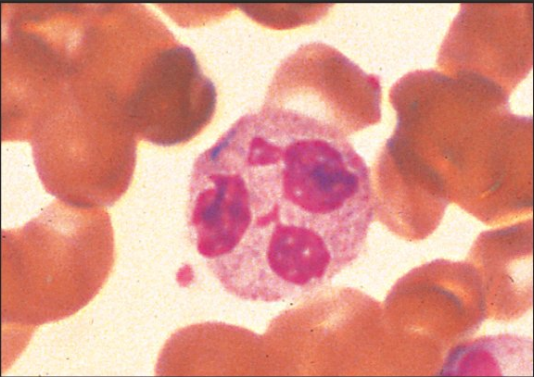
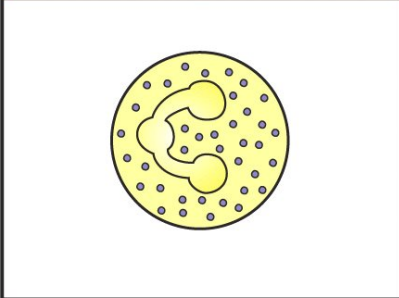
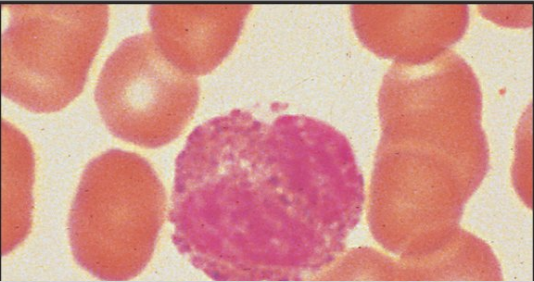
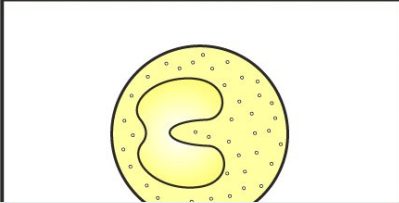
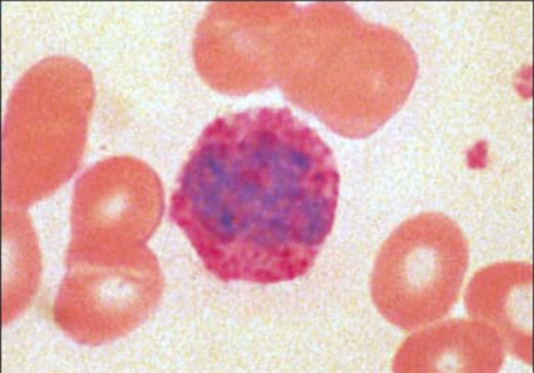
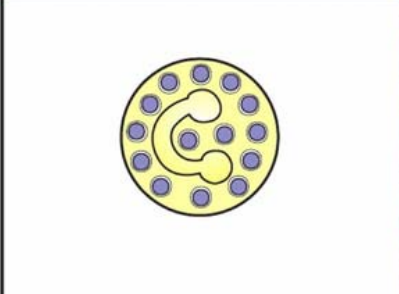
Figure 1-4 part 1 of 3 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

- Factores secretados por macrófagos activados**
- Interleuquinas IL-1, IL-6
 - Proteínas del complemento
 - Enzimas hidrolíticos
 - IFN- α
 - TNF- α

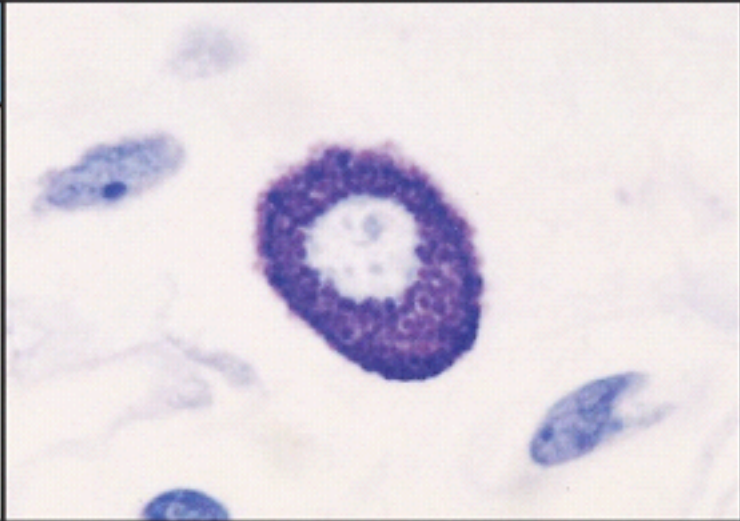
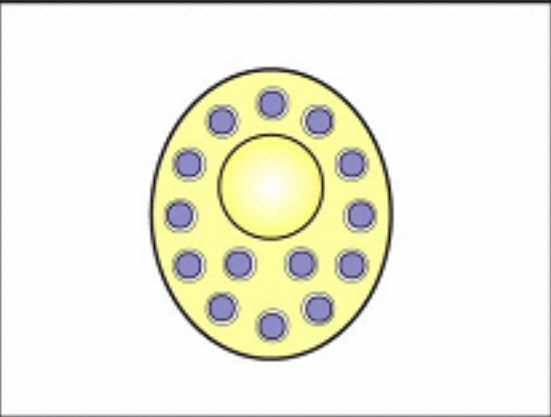
- Función que promueven**
- Inflamación, fiebre, eliminación de patógenos
 - Estado antiviral de la célula
 - Mata células tumorales

Tema 2. Células del sistema inmune

Granulocitos

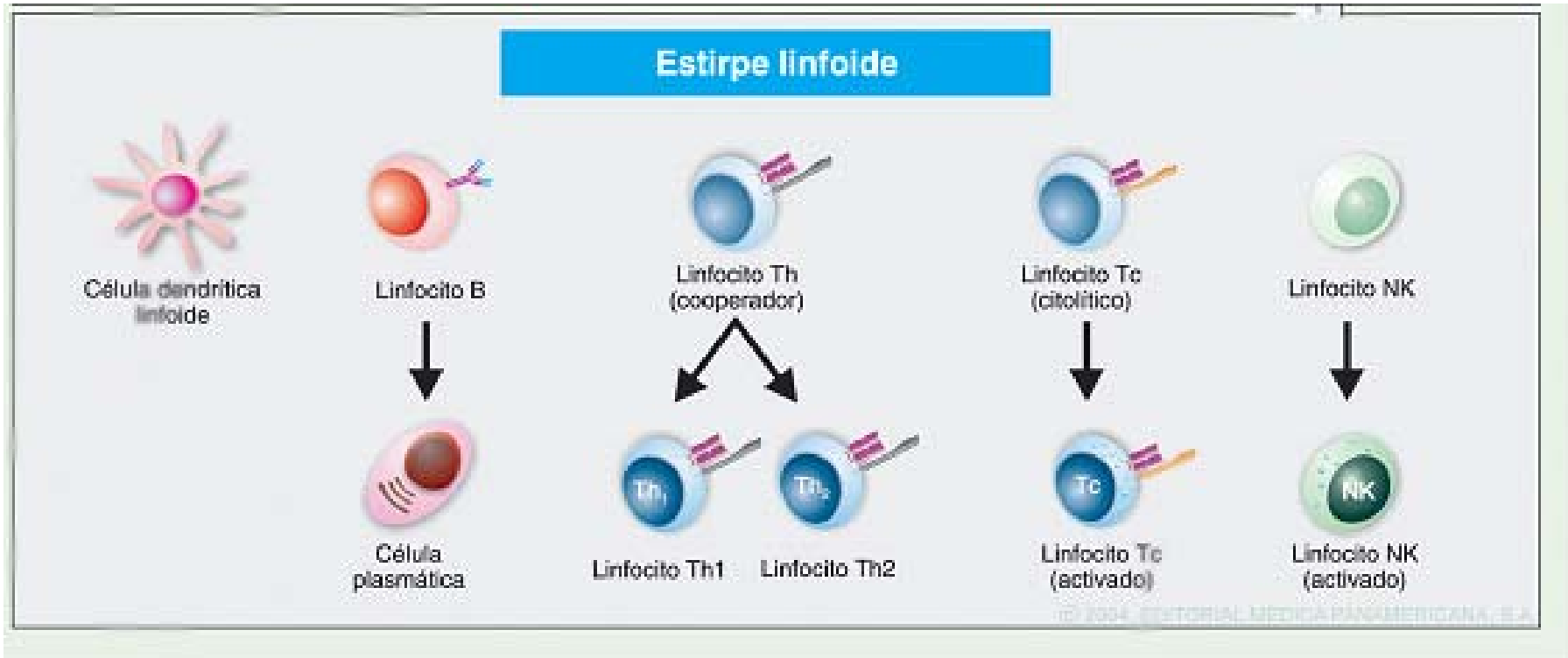
Cell		Activated function
Neutrophil		Phagocytosis and activation of bactericidal mechanisms
		
Eosinophil		Killing of antibody-coated parasites
		
Basophil		Unknown
		

Mastocitos

Mast cell	 A light micrograph showing several mast cells. The most prominent one is in the center, featuring a large, dark purple, granular cytoplasm and a pale, eccentric nucleus. Other smaller, less distinct cells are visible in the background.	<p>Release of granules containing histamine and other active agents</p>
 A schematic diagram of a mast cell. It is an oval-shaped cell with a yellow cytoplasm. A central yellow nucleus is surrounded by a ring of small blue granules. The outer boundary of the cell is also marked with small blue granules.		

Organizan inflamaciones de emergencia

Células linfoides



Los linfocitos B tienen receptores específicos de antígenos.

Los linfocitos T tienen receptores específicos de antígenos asociados a MHC

Los linfocitos NK (natural killer) tienen receptores innatos capaces de detectar células infectadas por virus, por ausencia de MHC clase I.

Tema 2. Células del sistema inmune

Células presentadoras de antígeno profesionales

Las células dendríticas, los fagocitos mononucleares y los linfocitos B son presentadoras de antígenos profesionales porque pueden expresar moléculas MHC clase II.

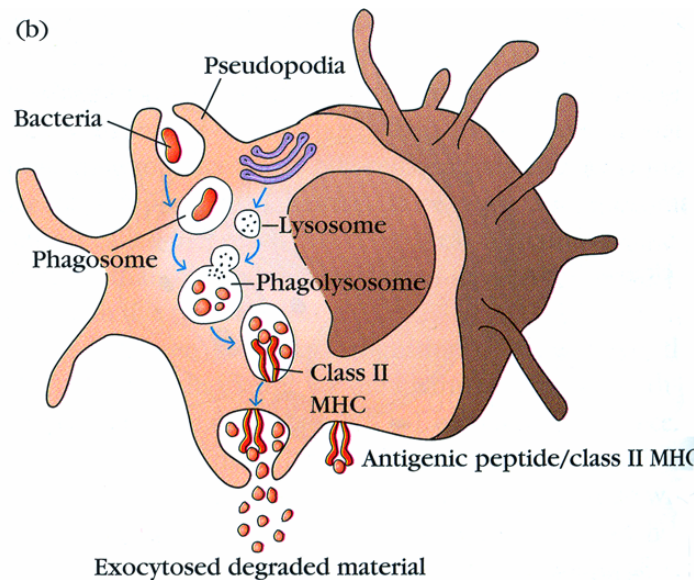
Todas las células nucleadas expresan MHC clase I, por lo que son susceptibles de presentar péptidos a los linfocitos Tc al ser infectadas.

Las MHC clase II presentan péptidos a los linfocitos Th (cooperadores).

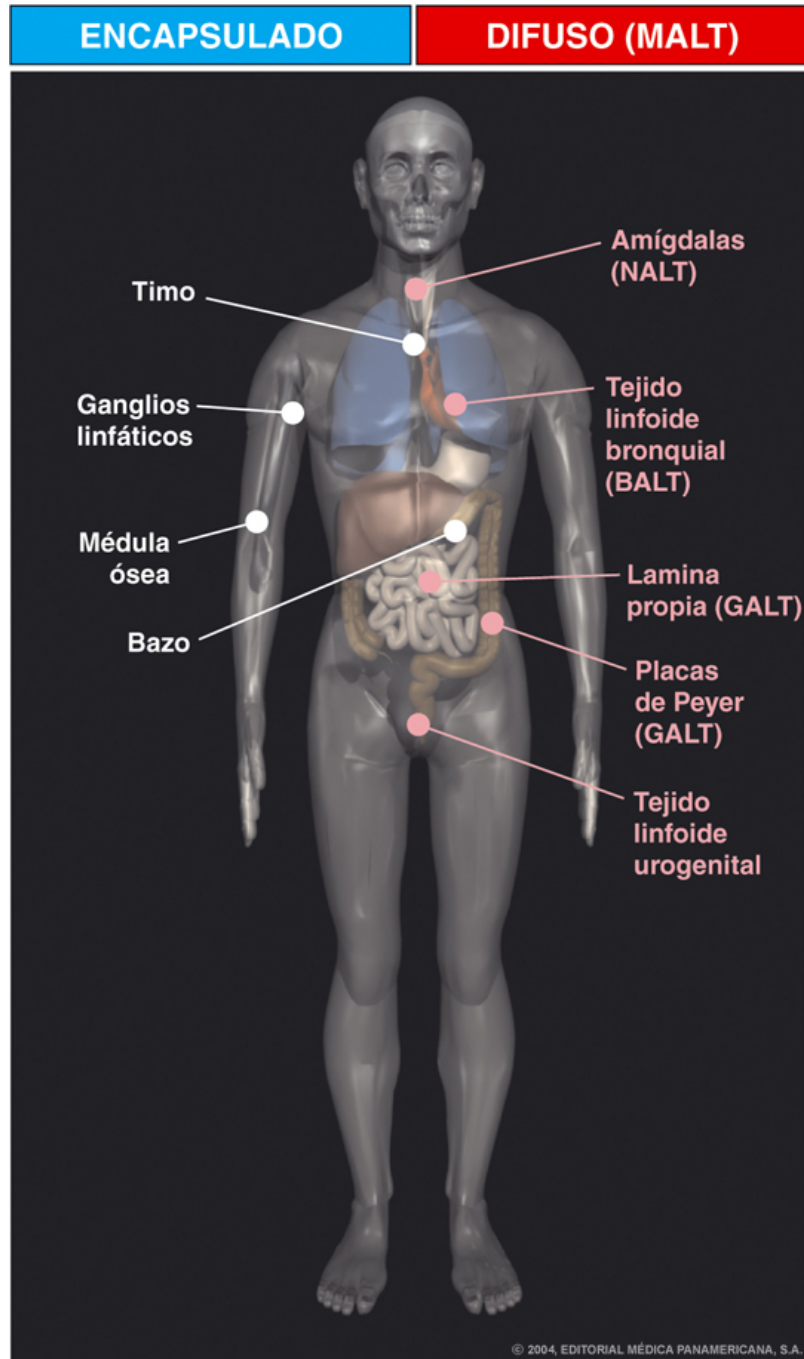
Las profesionales tienen una gran capacidad para captar antígenos del medio por fagocitosis.

Se localizan en tejidos de captación (piel, mucosas) y presentación (ganglios, bazo y timo) de antígenos

Macrófago degradando y presentando antígenos



Tema 3. Órganos y tejidos del sistema inmune



Órganos linfoides

Primarios o centrales

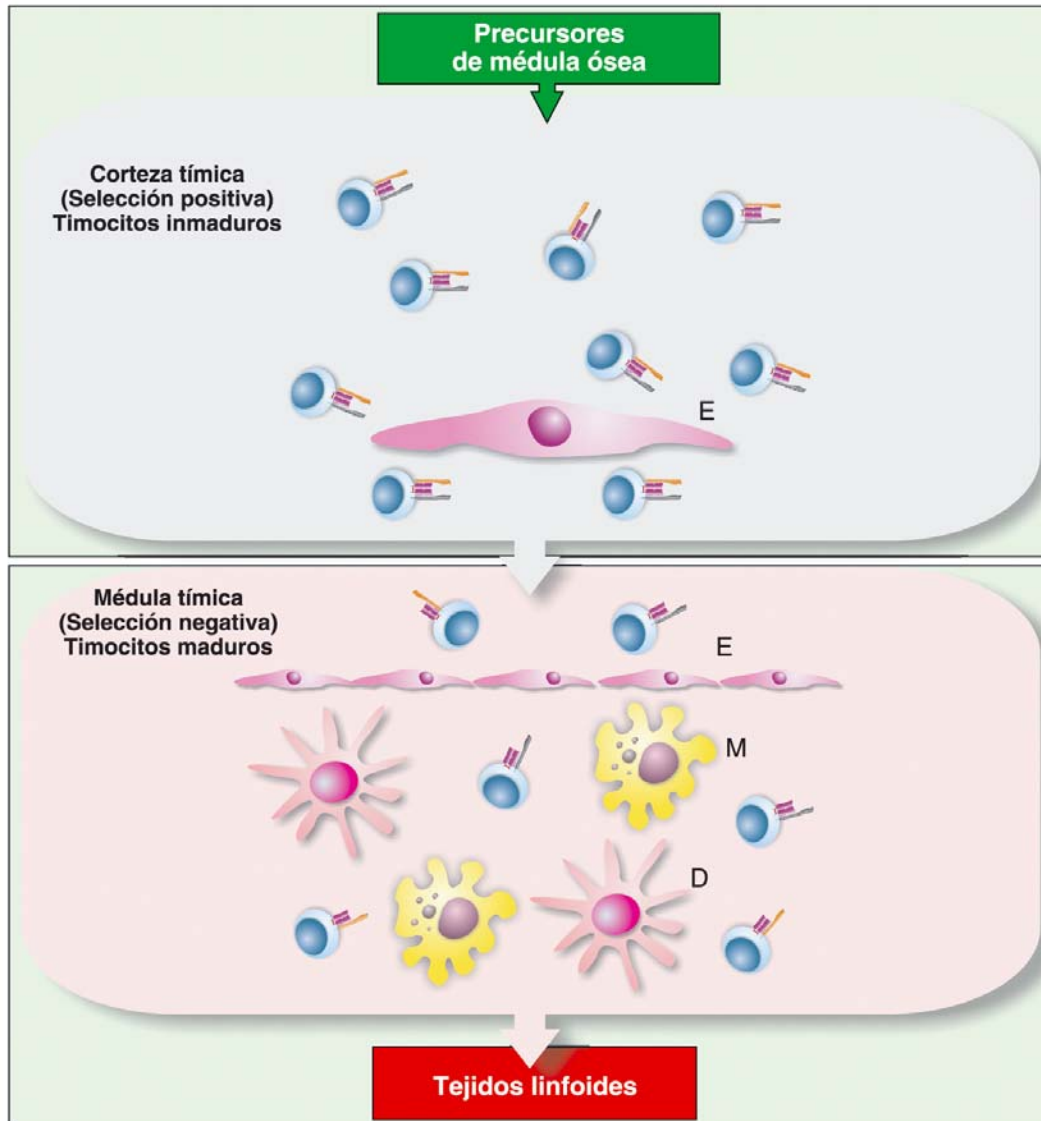
- **Timo**
- **Médula ósea**

Secundarios o periféricos

- **Bazo**
- **Gánglios linfáticos**
- **MALT (tejidos linfoides asociados a mucosas)**

Tema 3. Órganos y tejidos del sistema inmune

Órganos linfoides primarios



Son los lugares donde se generan los linfocitos T y B inmunocompetentes:

Médula ósea: produce linfocitos T y B. Sólo los B maduran allí.

Timo: Lugar de maduración de los linfocitos T

Maduración de los linfocitos T en el timo. Los linfocitos se filtran a través de una malla de células epiteliales (E). En la médula se unirán a macrófagos (M) y células dendríticas (D).

Tema 3. Órganos y tejidos del sistema inmune

Órganos linfoides secundarios

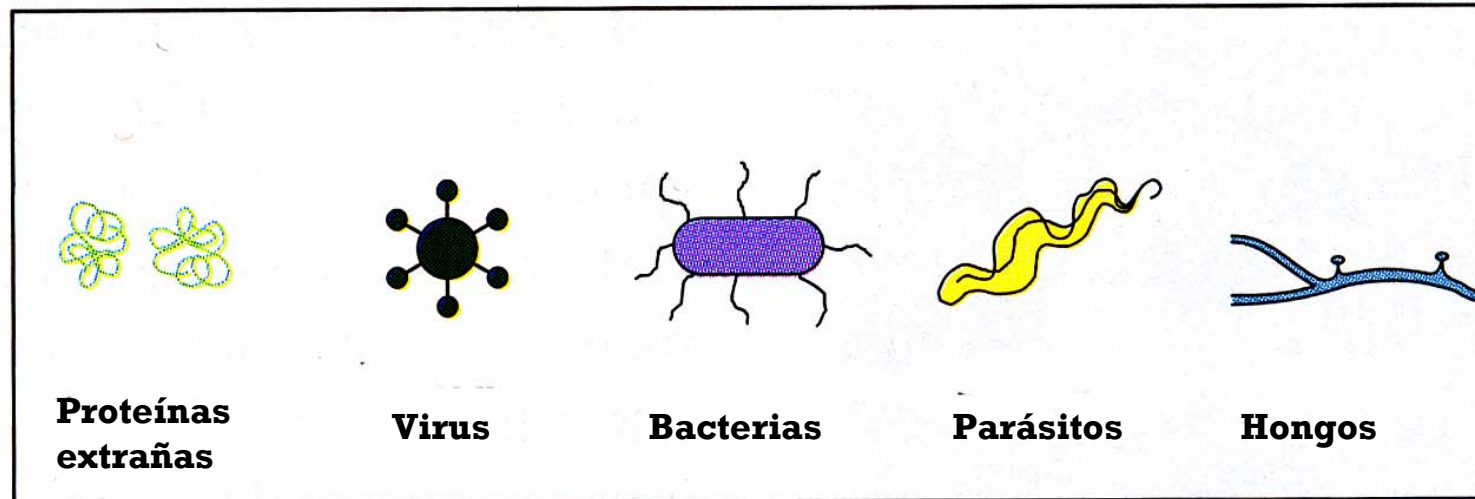
Son lugares de interacción entre los linfocitos y los antígenos.

Especializados en atrapar células dendríticas y macrófagos que llevan antígenos, para iniciar respuestas inmunes adquiridas.



Tema 4. Antígenos

Antígenos



Es un antígeno todo compuesto que puede ser reconocido por el receptor inmunoglobulina de los linfocitos B o que acompañado a una molécula de MHC es reconocido por el receptor TCR de los linfocitos T.

Propiedades de los antígenos

Inmunogenicidad: habilidad para inducir una respuesta inmune.

célula B + Ag → B_{efectora} + B_{memoria}

célula T + Ag-MHC → T_{efectora} + T_{memoria}

Antigenicidad: habilidad para combinarse específicamente con anticuerpos y receptores de linfocitos T y B.

Propiedades que determinan inmunogenicidad:

1. Moléculas extrañas
2. Tamaño molecular
3. Composición química y complejidad
4. Susceptibilidad de ser procesados y presentados por MHC(CD1)

Propiedades de los antígenos

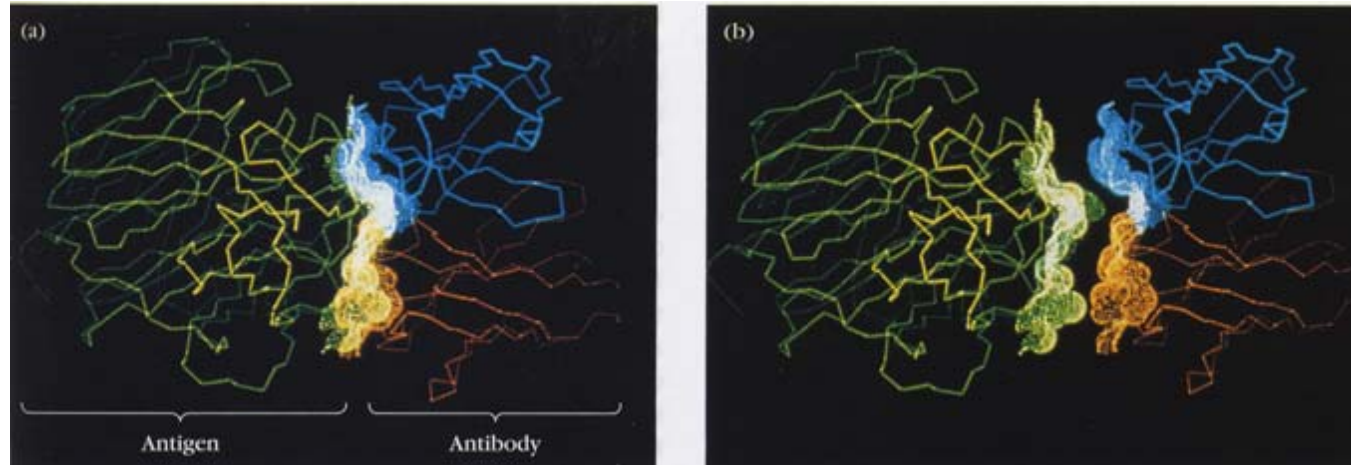
El sistema biológico contribuye a la inmunogenicidad:

1. Genotipo del receptor.
2. Dosis
3. Ruta de administración
4. Administración de sustancias adyuvantes

Tema 4. Antígenos

Epítopo o Determinante Antigénico

Epítopo de linfocitos B: accesibles en la molécula plegada. Grupos químicos complementarios al anticuerpo, secuenciales o no.



Epítopo de linfocitos T: péptidos, derivados de la ruptura (procesamiento) del antígeno, unidos a moléculas del MHC. Grupos químicos secuenciales que pueden encontrarse en cualquier parte de la molécula.

*** Los patrones de reconocimiento son distintos en la respuesta inmune innata y en la adquirida.**

Tema 4. Antígenos

Haptenos

Los **haptenos** son moléculas orgánicas pequeñas que son antigénicas pero no inmunogénicas.

El acoplamiento químico de un hapteno a una proteína (*carrier*) lo hace inmunogénico.

Mitógenos

Compuestos que estimulan la proliferación de los linfocitos T y B, cualquiera que sea su origen clonal.

Superantígenos

Los superantígenos son antígenos que no requieren un procesamiento celular, ni presentación por moléculas MHC para estimular los linfocitos T.

Son glicoproteínas que reconocen regiones laterales de los receptores de linfocitos T y de las MHC clase II.

Los producen ciertos micoplasmas, virus y bacterias.

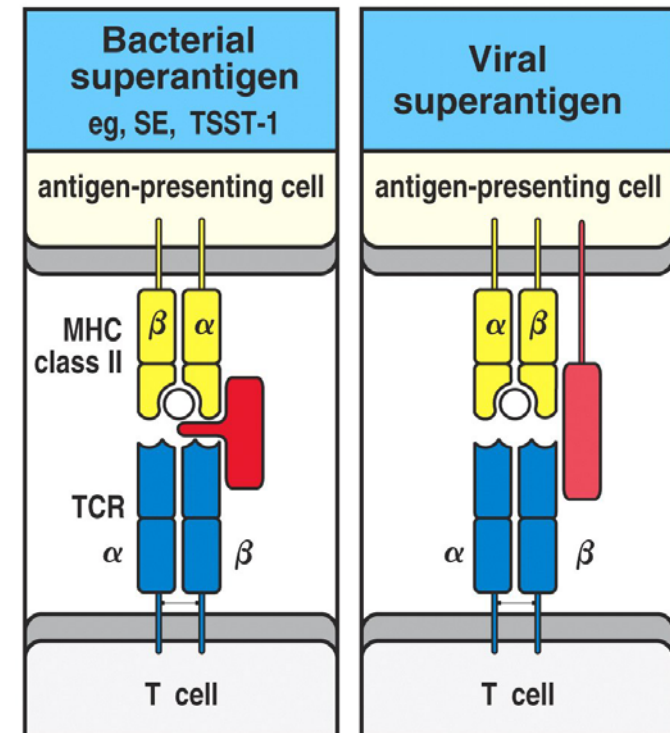


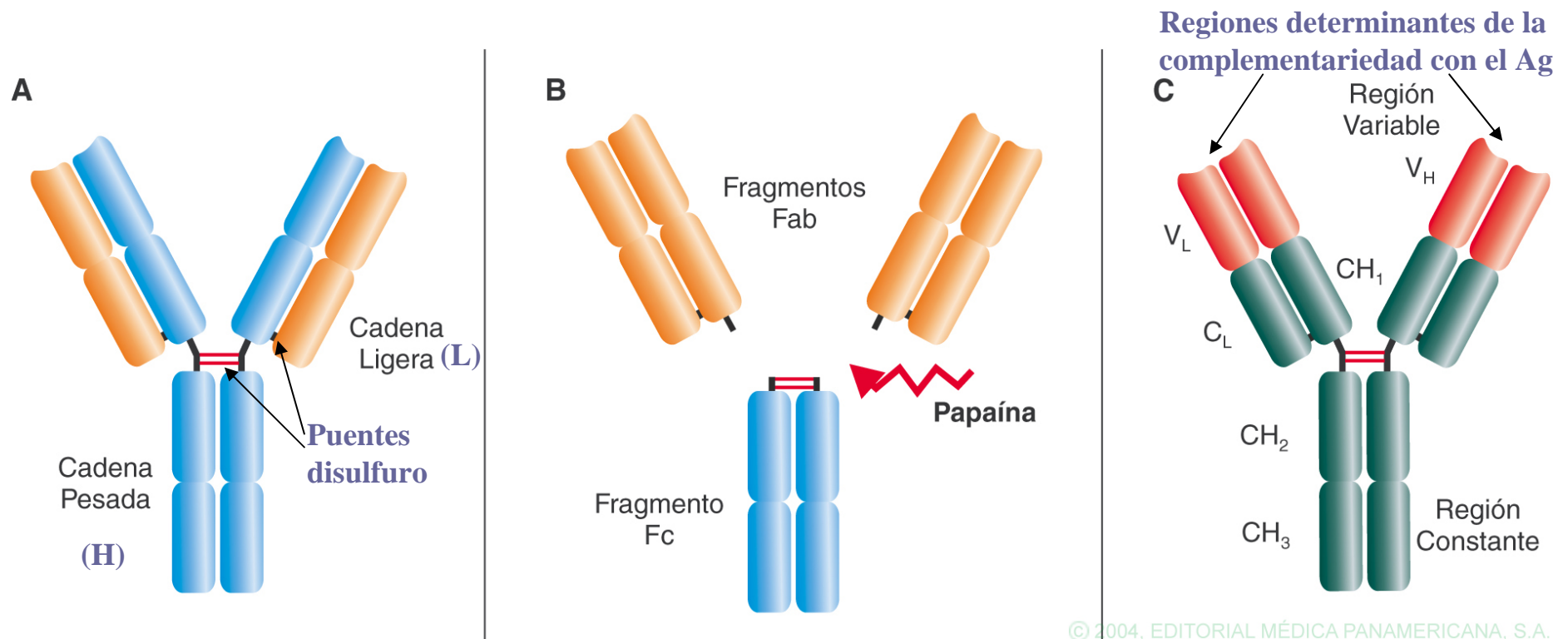
Figure 5-19 part 1 of 2 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Tema 5. Anticuerpos

Estructura de las inmunoglobulinas

Son glicoproteínas secretadas o unidas a la membrana plasmática de los linfocitos B.

Están compuestas por dos cadenas pesadas (H) iguales y dos ligeras (L) iguales, formando dos heterodímeros unidos por puentes disulfuro.

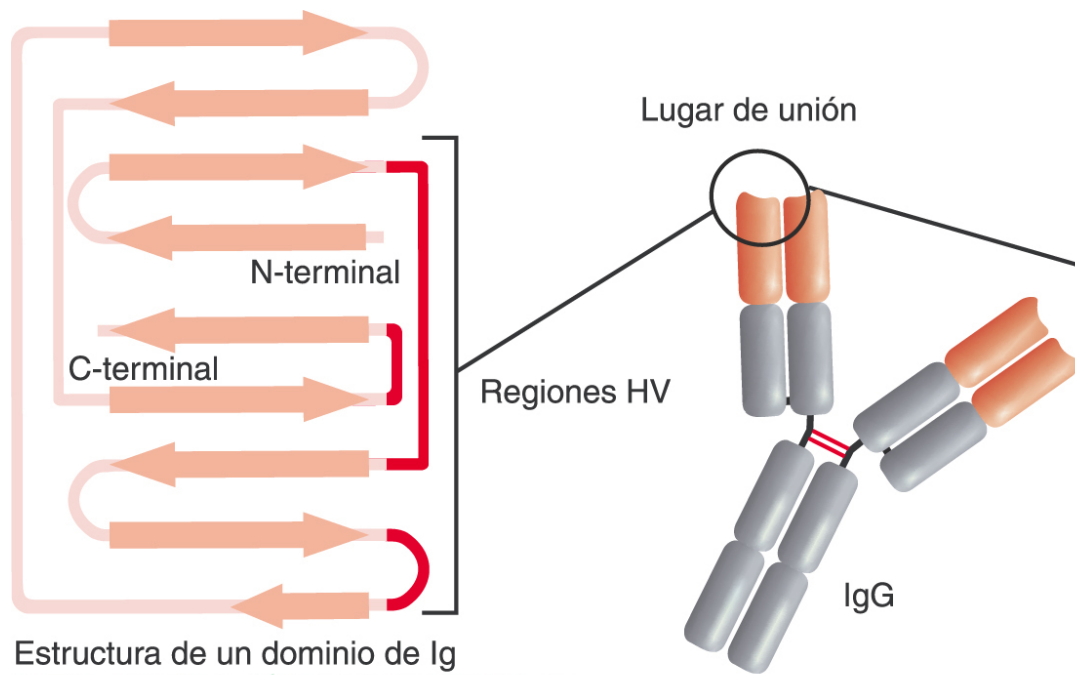


© 2004, EDITORIAL MÉDICA PANAMERICANA, S.A.

Extructura primaria de una inmunoglobulina

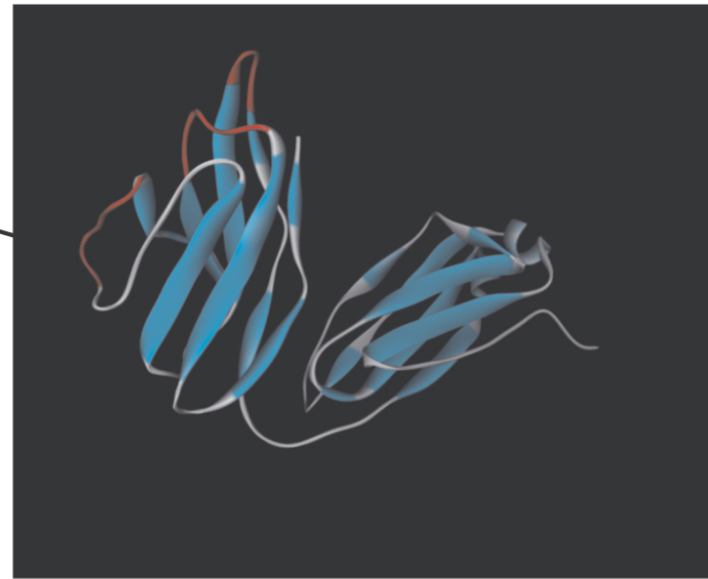
Plegamiento de Ig

El plegamiento característico de las inmunoglobulinas se encuentra en muchas otras proteínas



Estructura de un dominio de Ig
© 2004, EDITORIAL MÉDICA PANAMERICANA, S.A.

Sandwich de 2 hojas β en antiparalelo



Estructura tridimensional de un dominio de Ig

Las **regiones hipervariables** (sitio de unión del Ag) corresponden a lazos que unen las hojas β . Hay 3 en cada cadena H y 3 en cada L.

Tema 5. Anticuerpos

Clases de las inmunoglobulinas

Existen pequeñas variaciones en la secuencia de las regiones constantes que implican cambios en tamaño, carga o solubilidad.

Tipos de cadenas:

- 2 tipos de L (κ y λ) y subtipos según la especie
- 5 tipos de H (μ , δ , γ , ϵ y α) que generan las 5 clases: IgM, IgD, IgG, IgE y IgA, respectivamente. IgA y IgG tienen subclases (2 y 4 respectivamente). En total hay 9 isotipos que tendrán uno de los dos tipos de cadenas ligeras.

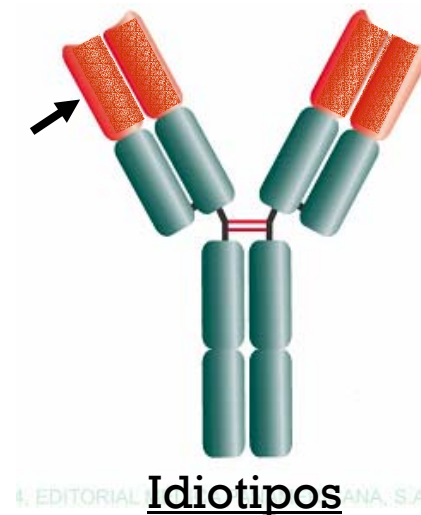
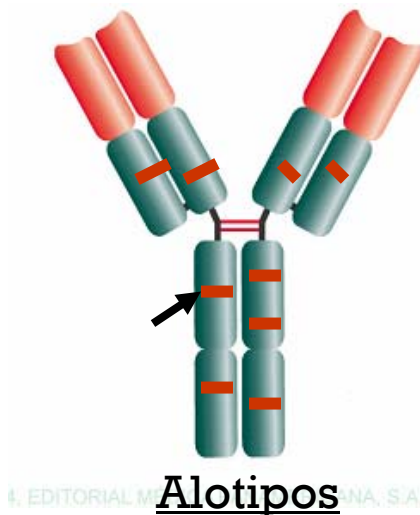
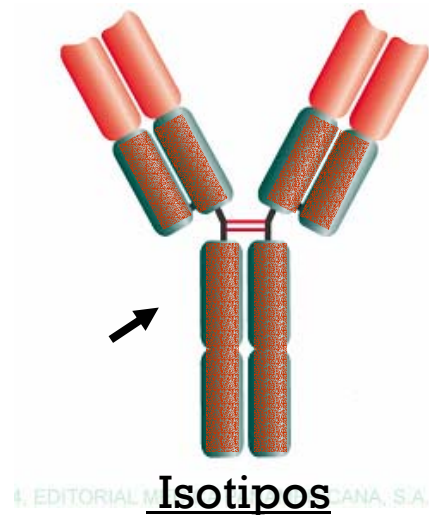


Las cinco clases y sus subclases se pueden expresar o bien como Ig secretadas (sIg), o bien como Ig unidas a membrana (mIg). En cada caso cambiará la secuencia del dominio C-term de H.

Variantes antigénicas de las inmunoglobulinas

Las propias inmunoglobulinas pueden comportarse como inmunógenos. En función del lugar donde se localice el epítipo tenemos tres grandes categorías de variantes antigénicas:

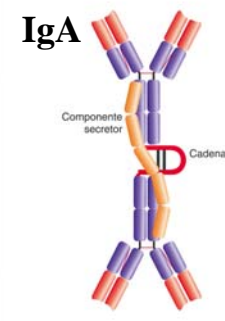
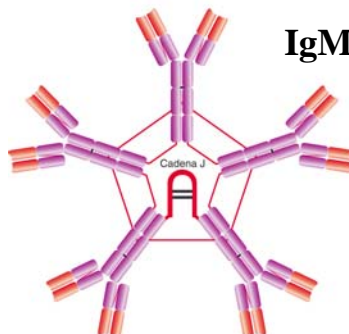
- **Isotipos**. Definidos por las regiones constantes. Genes comunes a todos los individuos de una especie.
- **Alotipos**. Pequeños cambios en las secuencias de regiones constantes dentro de los individuos de una especie. Variantes alélicas.
- **Idiotipos**. Definidos por las secuencias únicas de las regiones variables. Colección propia de cada individuo.



Clases y subclases de las Ig

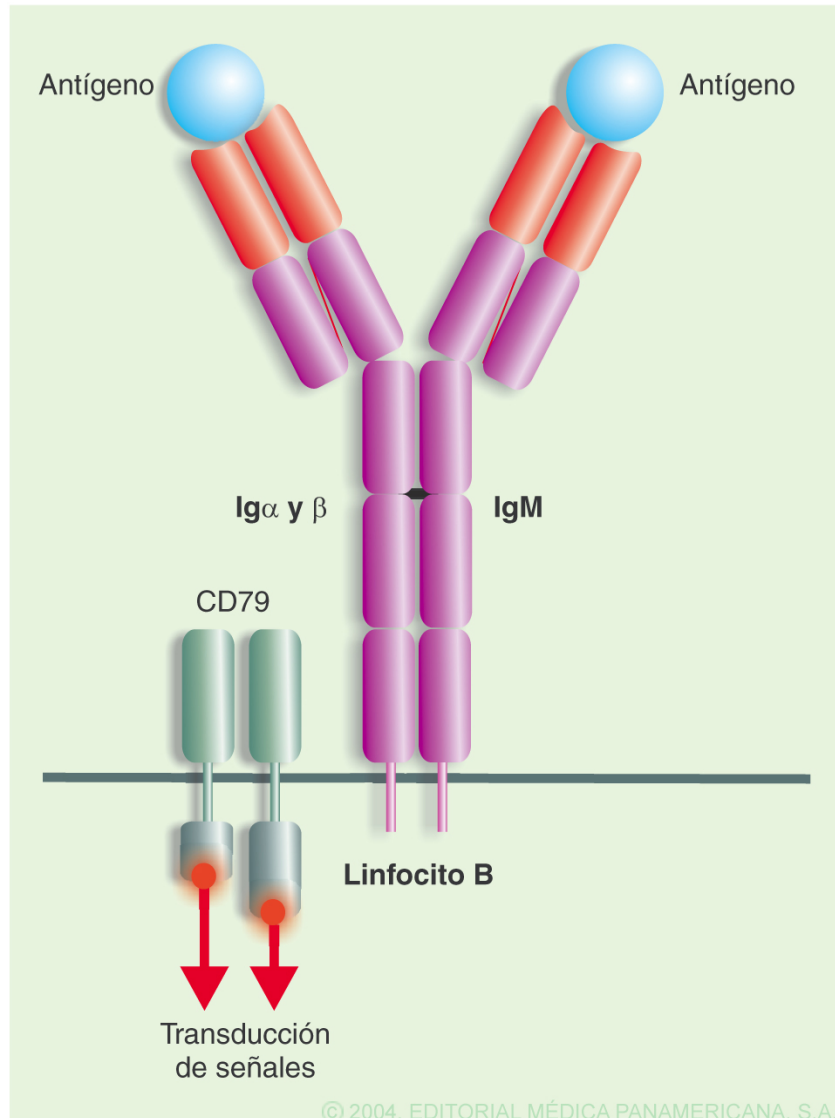
Anticuerpo	Subclase	Estructura	Función principal
IgA	IgA1	Monómero	Inmunidad de mucosas
	IgA2	Dímero (con J)	
IgD		Monómero	Desconocida
IgE		Monómero	Muy potente actividad biológica Mediatiza reacciones de hipersensibilidad inmediata
IgG	IgG1	Monómero	Respuesta secundaria a patógenos
	IgG2		
	IgG3		
	IgG4		
IgM		Monómero Pentámero con cadena J	Respuesta primaria a patógenos Receptor de células B

Las formas solubles de IgM y de IgA pueden formar polímeros.



Tema 5. Anticuerpos

El receptor de membrana de los linfocitos B (BCR)



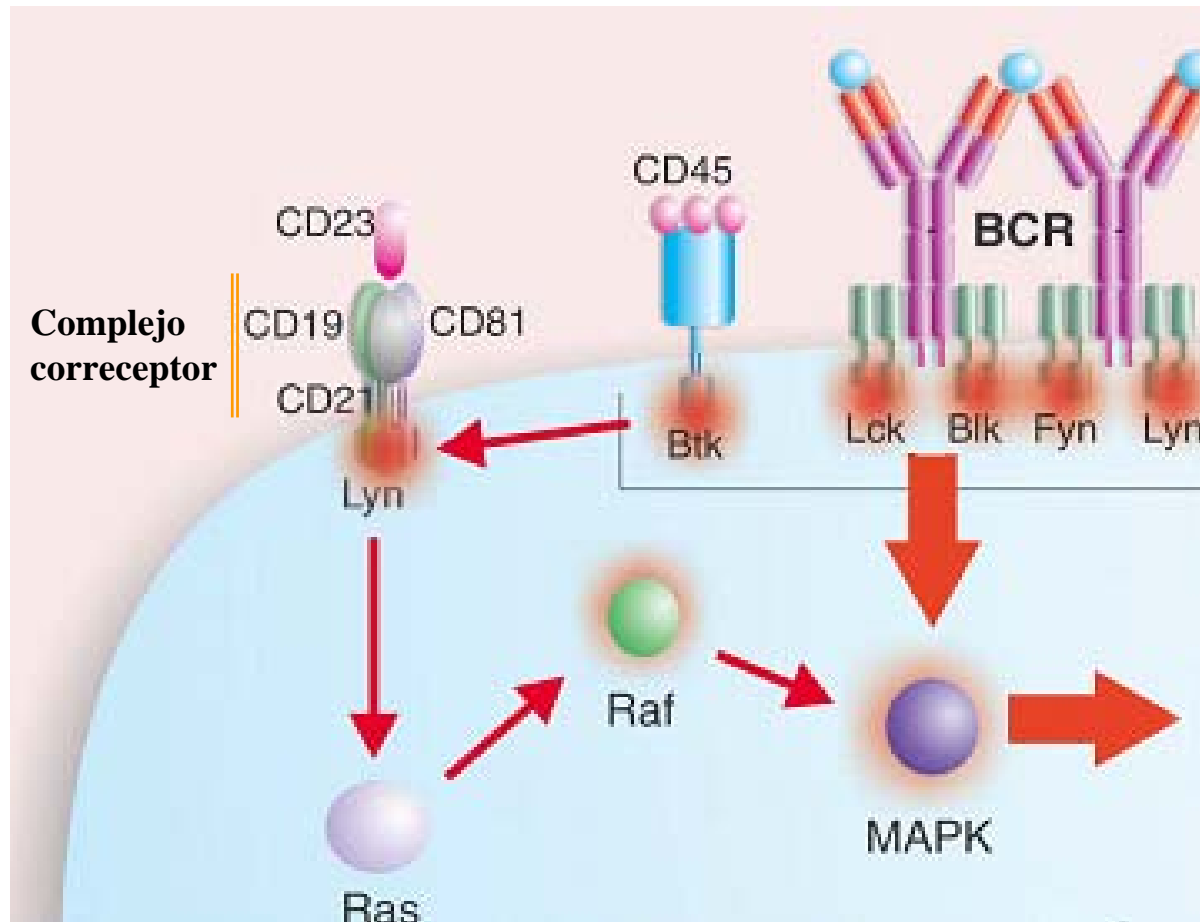
Es un complejo de proteínas transmembrana compuesto por mIg y heterodímeros $Ig\alpha/Ig\beta$.

El heterodímero $Ig\alpha/Ig\beta$ está unido por puentes disulfuro y tiene largas colas citosólicas que permiten la transducción de señales

Tema 5. Anticuerpos

El complejo correceptor de BCR

Son moléculas accesorias de membrana que cooperan en la activación de los linfocitos B. Reconoce fragmentos del componente 3 del complemento.



Tema 5. Anticuerpos

Receptores celulares para las inmunoglobulinas (FcR)

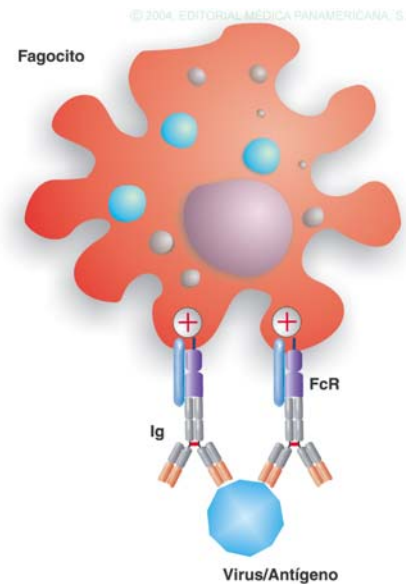
Distintos leucocitos expresan en su membrana proteínas capaces de unir Ig por la región constante. Se llaman FcR (Ej. Fc γ R unen IgG).

Generalmente esa unión solo puede darse cuando la Ig lleva unido el antígeno.

En ocasiones tienen una gran afinidad por la Ig, generando células *armadas* de inmunoglobulinas que no llevan antígeno.

Los FcR poseen colas citoplásmicas implicadas en la transducción de señales. La señal dependerá del isotipo de inmunoglobulina y del tipo de célula que expresa el receptor.

Siempre hace falta que se dé un entrecruzamiento de receptores para que se puedan iniciar procesos de señalización.



Tema 6. Interacciones antígeno-anticuerpo

Interacciones antígeno-anticuerpo

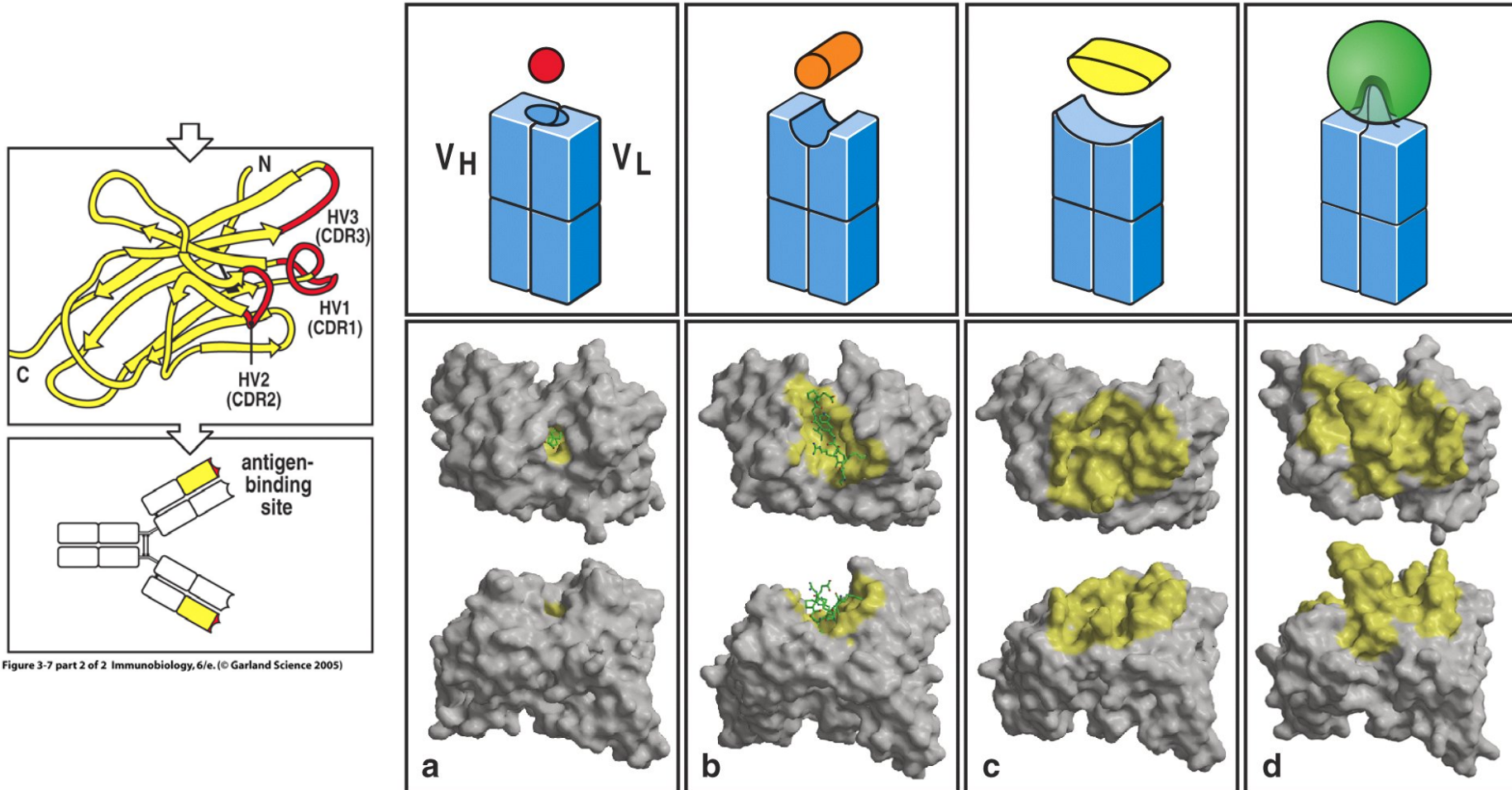


Figure 3-7 part 2 of 2 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Figure 3-8 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Tema 6. Interacciones antígeno-anticuerpo

Interacciones antígeno-anticuerpo

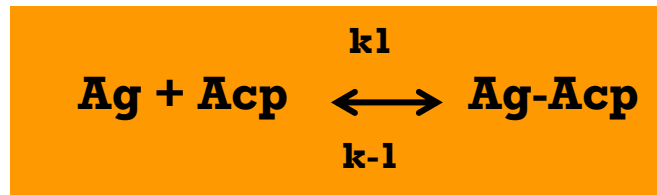
Las fuerzas que unen el antígeno con el anticuerpo son enlaces no covalentes que requieren una estrecha proximidad de los grupos interactuantes.

Anticuerpo-Antígeno	Enlace	Origen
	<p>De Hidrógeno</p>	<p>Iones de hidrógeno compartidos entre distintos grupos crean cargas parciales opuestas.</p>
	<p>Electrostáticos</p>	<p>Atracción entre cargas opuestas.</p>
	<p>De van der Waals</p>	<p>Fluctuaciones en las nubes de electrones alrededor de moléculas, enfrentan átomos vecinos polarizados.</p>
	<p>Hidrofóbicos</p>	<p>Grupos hidrofóbicos repelen el agua y tienden a agruparse para excluirla. Esta atracción también incluye fuerzas de van der Waals.</p>

Tema 6. Interacciones antígeno-anticuerpo

Cinética de las reacciones antígeno-anticuerpo

AFINIDAD: medida cuantitativa de la fuerza de unión del epítipo con el sitio de unión del antígeno en el anticuerpo.



$$K_a = \frac{[\text{Ag-Acp}]}{[\text{Ag}] [\text{Acp}]}$$

$k1/k-1$ es la constante de asociación (K_a) y $1/K_a$ es la constante de disociación (K_d).

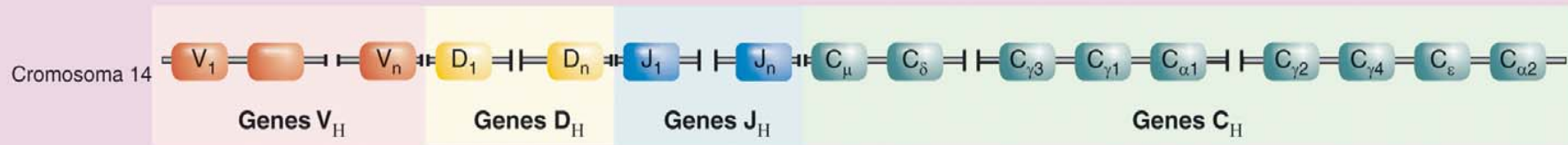
La afinidad de un sitio de unión no siempre refleja la verdadera fuerza de interacción Ag-Acp. Puede haber más de un sitio de interacción entre el antígeno y el anticuerpo. Ej antígenos que son polímeros de un monómero. En esos casos la fuerza de unión es cooperativa.

AVIDEZ: medida de la fuerza del conjunto de interacciones entre un Ag y sus Acp en un sistema biológico. Puede compensar afinidades bajas.

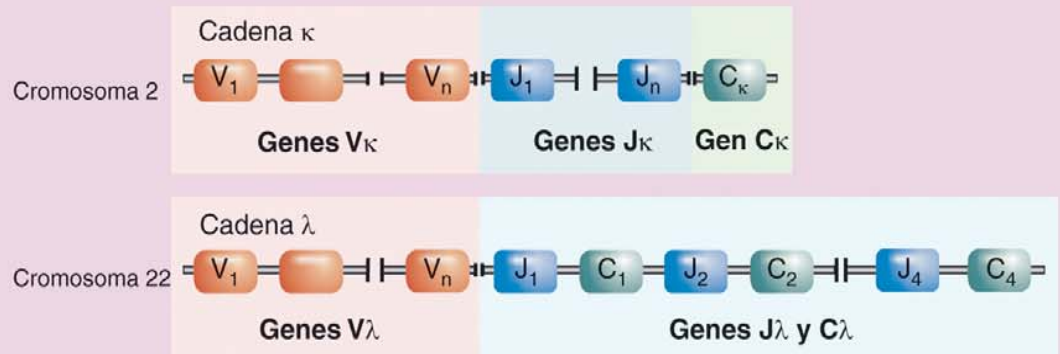
Tema 7. Organización y expresión de los genes de inmunoglobulinas

Organización multigénica de los genes de las Ig en la línea germinal

CADENAS PESADAS



CADENAS LIGERAS



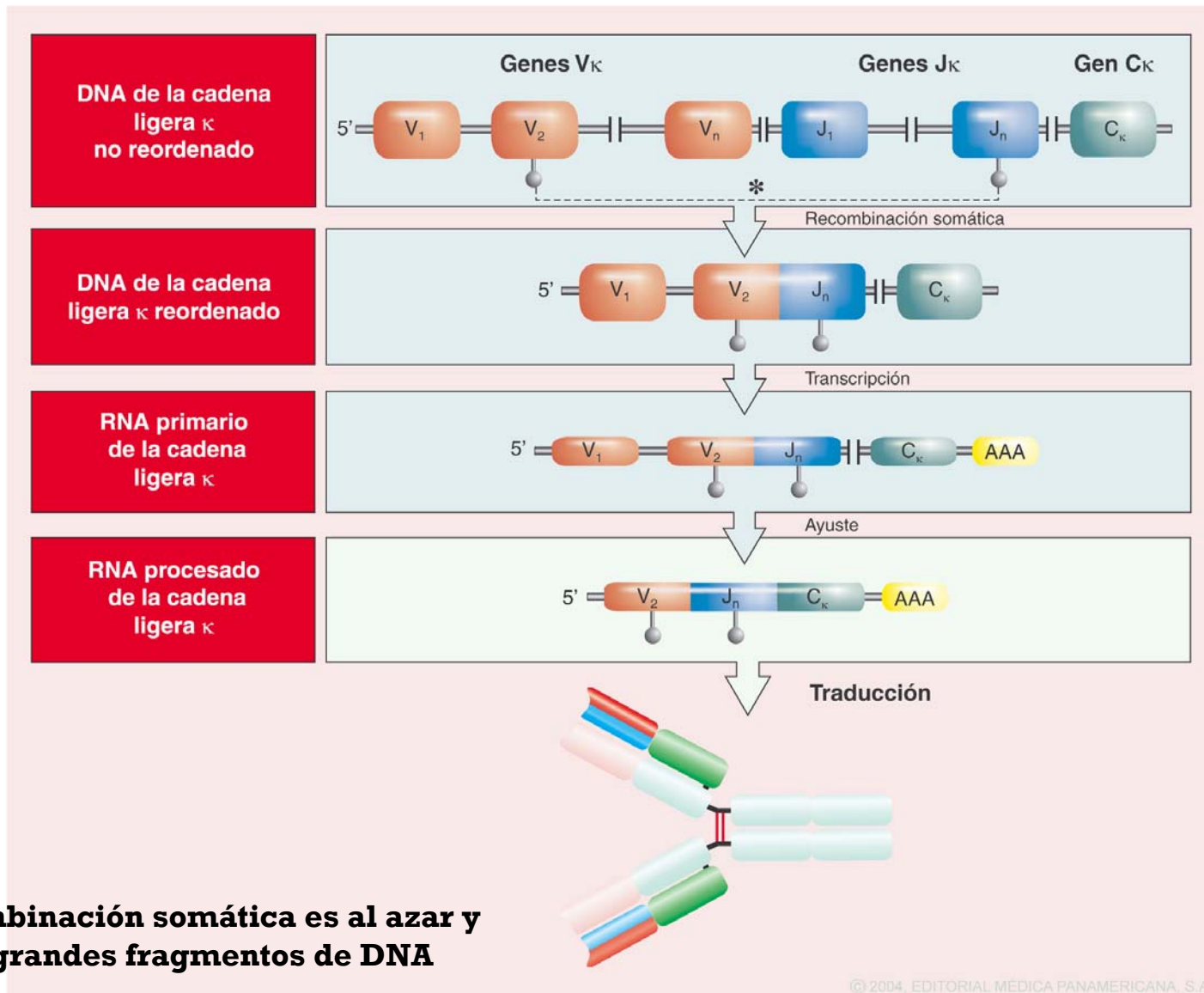
CADENAS	SEGMENTOS				DIVERSIDAD POTENCIAL
	V	D	J	C	
H	50	30	6	(9)	9000
κ	40	-	5	1	200
λ	30	-	3	3	270

© 2004, EDITORIAL MEDICA PANAMERICANA, S.A.

Organización de los genes de las inmunoglobulinas en humanos.

Tema 7. Organización y expresión de los genes de inmunoglobulinas

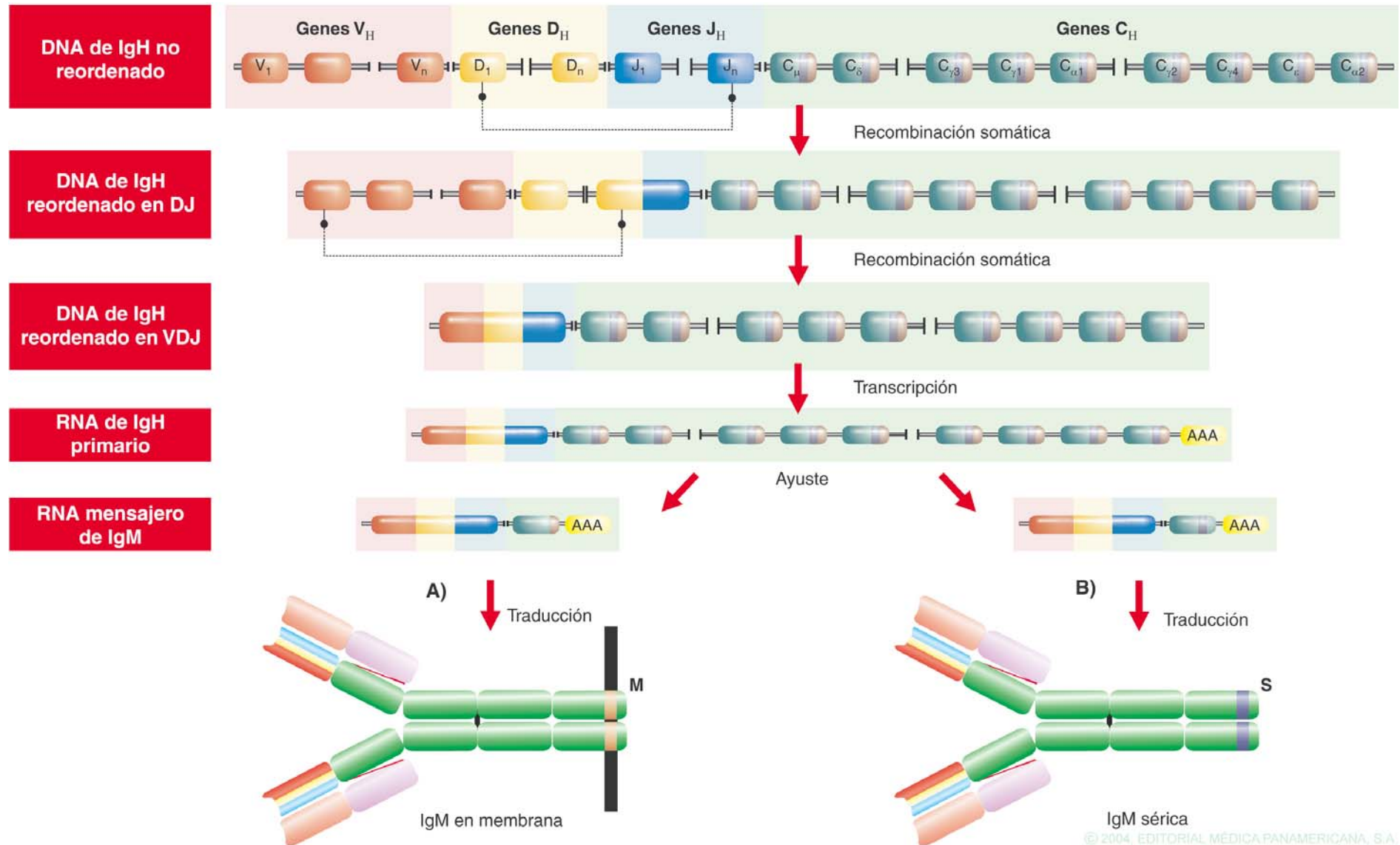
Reordenamiento, transcripción y traducción de una cadena ligera



La recombinación somática es al azar y elimina grandes fragmentos de DNA

Tema 7. Organización y expresión de los genes de inmunoglobulinas

Reordenamiento, transcripción y traducción de una cadena pesada



Tema 7. Organización y expresión de los genes de inmunoglobulinas

Mecanismo de las reordenaciones de la región variable

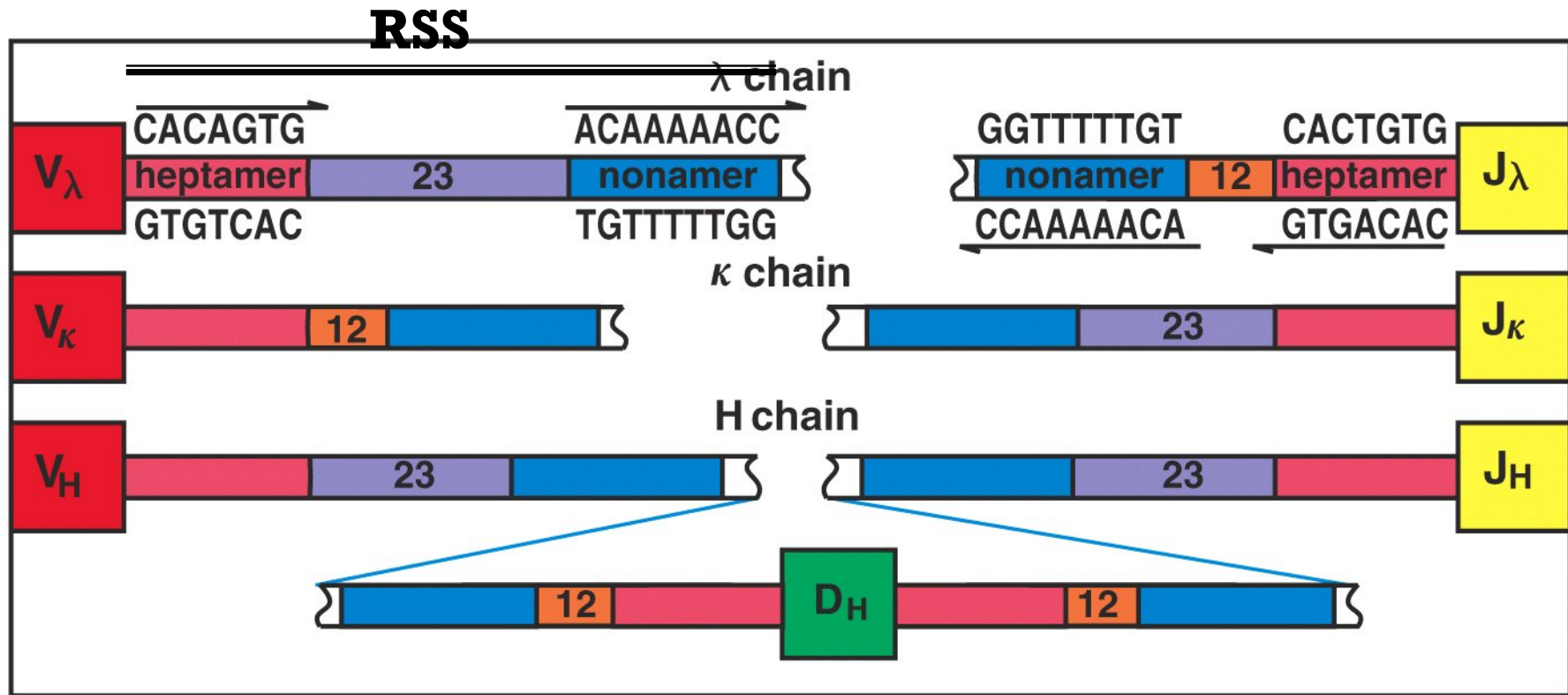


Figure 4-5 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Secuencias conservadas, denominadas **RSS (Secuencias Señal de Recombinación)**, flanquean los segmentos del gen que codifican las regiones variables. Las RSS contienen un heptámero palindrómico y un nonámero. Las secuencias espaciadoras siempre son de unas 12 o de unas 23 bp (1 ó 2 vueltas de la hélice de DNA).

Tema 7. Organización y expresión de los genes de inmunoglobulinas

Mecanismo de las reordenaciones de la región variable

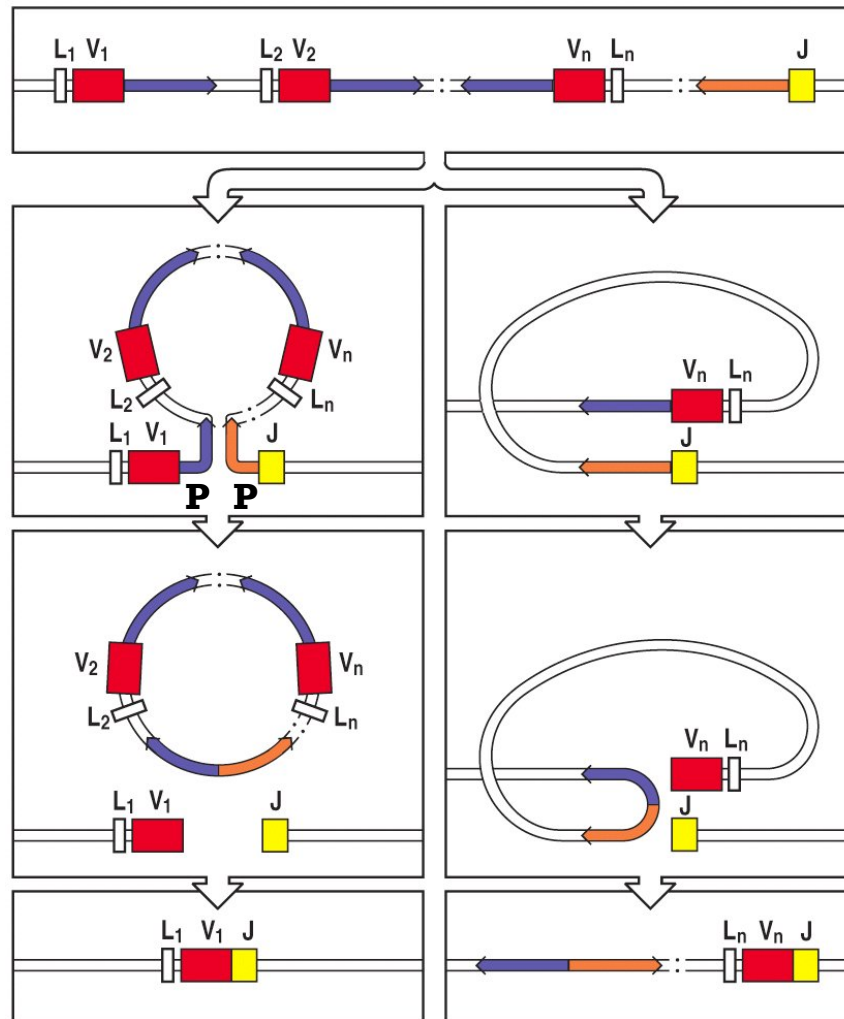


Figure 4-6 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Igual orientación

Orientación opuesta

L codifica la secuencia señal

Uno de los segmentos génicos de la región variable se une por recombinación a uno de los segmentos J.

La recombinación siempre se da entre un RSS con espaciador de 12 bp y otro de 23 bp.

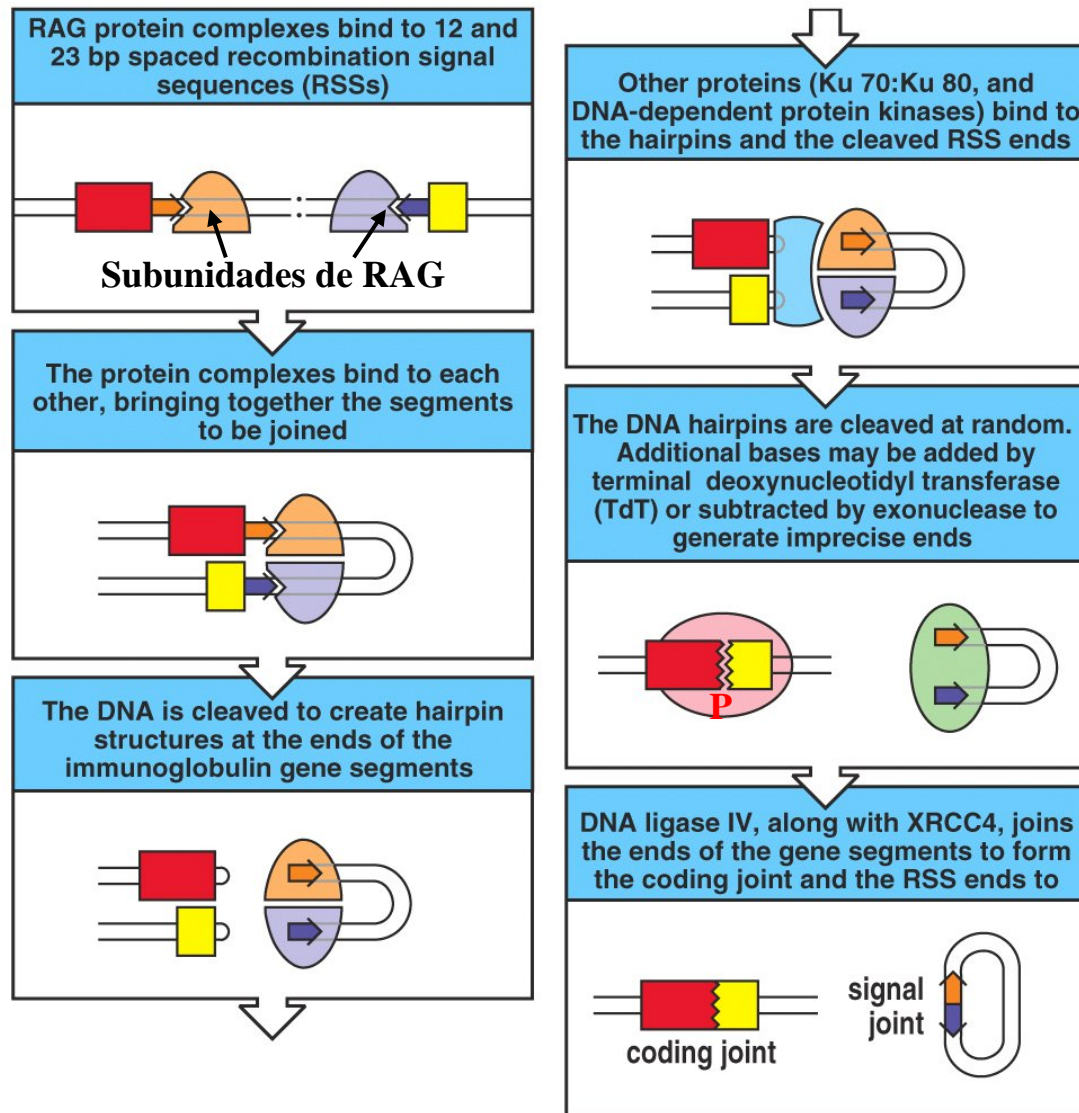
La yuxtaposición de los RSS implica la eliminación del DNA intermedio.

Proceso catalizado por enzimas recombinasas.

En el caso de las cadenas pesadas primero se da una recombinación que une segmentos D con un J y luego otra que une un segmento V.

Tema 7. Organización y expresión de los genes de inmunoglobulinas

Mecanismo de las reordenaciones de la región variable



La recombinación está catalizada por las **recombinasas RAG (*recombination Activating Genes*).**

Con ellas colaboran otras proteínas, como la **TdT (*Terminal deoxynucleotidyl Transferasa*).**

Los **nucleótidos P forman parte de los RSS y son arrastrados al azar al empalmar los segmentos.**

No todas las reordenaciones son productivas. Hay exclusión alélica

Figure 4-7 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Tema 7. Organización y expresión de los genes de inmunoglobulinas

Correlación entre las reordenaciones génicas y la diferenciación de las células B

	Stem cell	Early pro-B cell	Late pro-B cell	Large pre-B cell	Small pre-B cell	Immature B cell	Mature B cell
H-chain genes	Germline	D-J rearranging	V-DJ rearranging	VDJ rearranged	VDJ rearranged	VDJ rearranged	VDJ rearranged
L-chain genes	Germline	Germline	Germline	Germline	V-J rearranging	VJ rearranged	VJ rearranged
Surface Ig	Absent	Absent	Absent	μ chain transiently at surface as part of pre-B-cell receptor. Mainly intracellular	Intracellular μ chain	IgM expressed on cell surface	IgD and IgM made from alternatively spliced H-chain transcripts

Figure 7-6 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

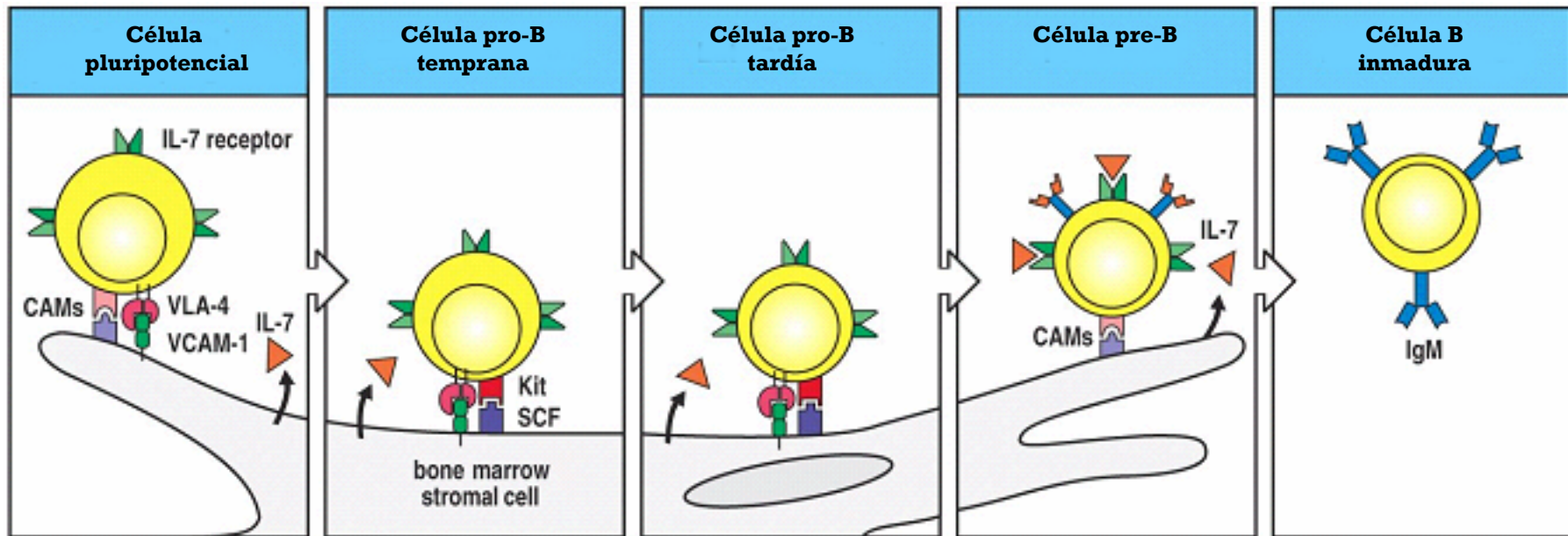
Eliminación de las células autorreactivas

Cada linfocito B expresa un único BCR.

El complejo pre-BCR no tiene cadenas L maduras. Sondea si se ha ensamblado una Ig funcional, para permitir la exclusión alélica

Las IgD e IgM de una célula B tienen la misma especificidad antigénica aunque cambia la parte constante de la cadena pesada

Diferenciación de los linfocitos B



La maduración de linfocitos B tiene lugar en la médula ósea.

Para que tenga lugar es fundamental la interacción con las células del estroma y con las citoquinas que éstas liberan al medio.

Tema 7. Organización y expresión de los genes de inmunoglobulinas

Eliminación de las células autorreactivas

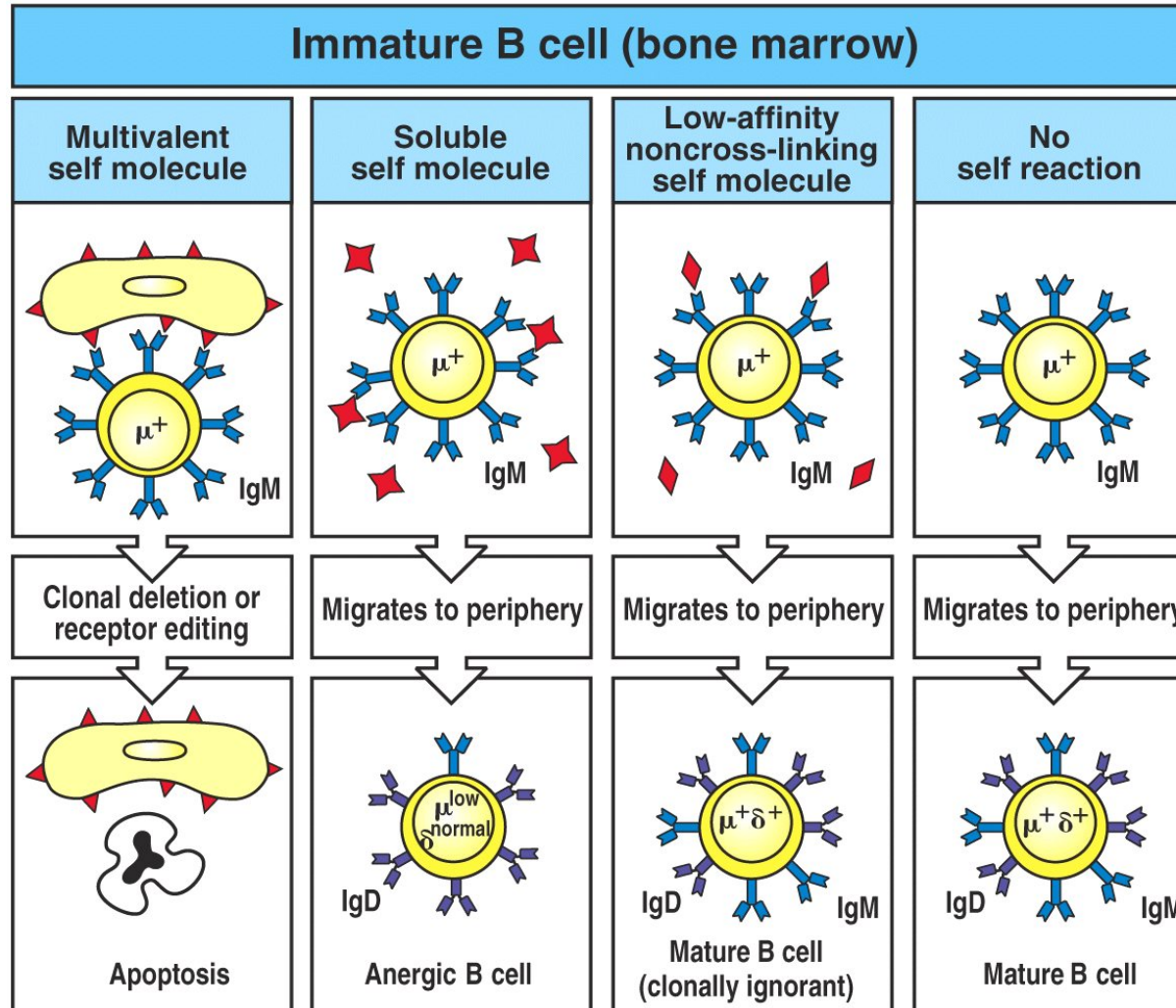


Figure 7-26 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Hay dos mecanismos implicados en la generación de tolerancia a lo propio:

1. Con antígenos propios multivalentes: eliminación por apoptosis
2. Con antígenos propios solubles: inactivación del linfocito B por anergia (la célula no puede ser activada por su antígeno).

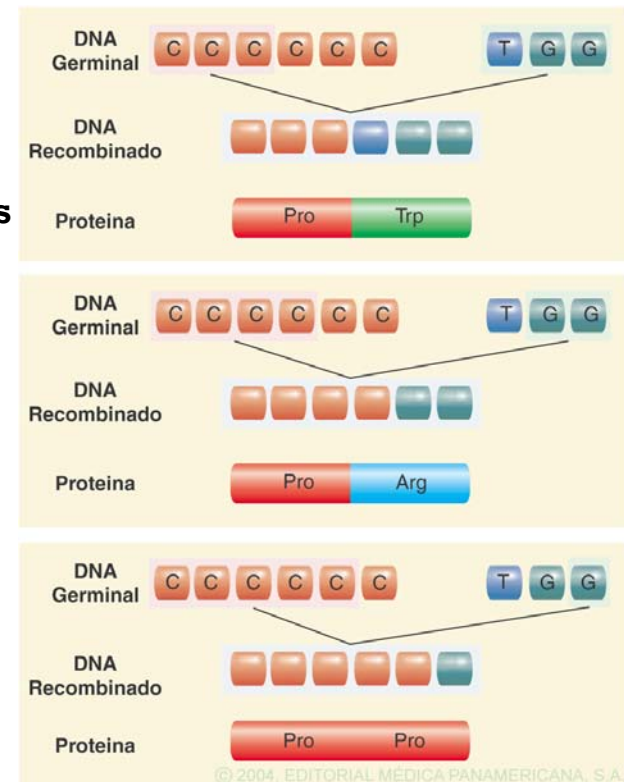
Una célula B clonalmente ignorante no se podrá activar mientras el autoantígeno se mantenga a bajas concentraciones.

Tema 7. Organización y expresión de los genes de inmunoglobulinas

Mecanismos responsables de la diversidad de anticuerpos

1. **Existencia de múltiples segmentos en los genes de la línea germinal**
2. **Enlace combinatorio V- (D)-J**
3. **Imprecisión en la recombinación somática**
 1. **Adición de nucleótidos en la región P***
 2. **Adición de nucleótidos en la región N***
4. **Hipermutación somática** (en VJ y en VDJ) de las regiones variables. En los órganos linfoides secundarios.
5. **Asociación combinatoria de las cadenas H y L**

* Los nucleótidos arrastrados durante la recombinación somática entre las regiones VDJ, se llaman nucleótidos P. Además, solo en cadenas H, tiene lugar la adición extra y aleatoria de unos pocos nucleótidos en las uniones VD y DJ por acción de la enzima TdT. Estos se llaman nucleótidos N.



Imprecisión en la recombinación genera diversidad en la secuencia de las cadenas

Tema 8. MHC: Complejo Principal de Histocompatibilidad

Complejo Principal de Histocompatibilidad (MHC)

Son moléculas presentadoras de antígenos

Implicadas en el reconocimiento intercelular y en la discriminación entre propio y extraño.

El repertorio de estas moléculas determina la susceptibilidad a enfermedades y el desarrollo de enfermedades autoinmunes en cada individuo.



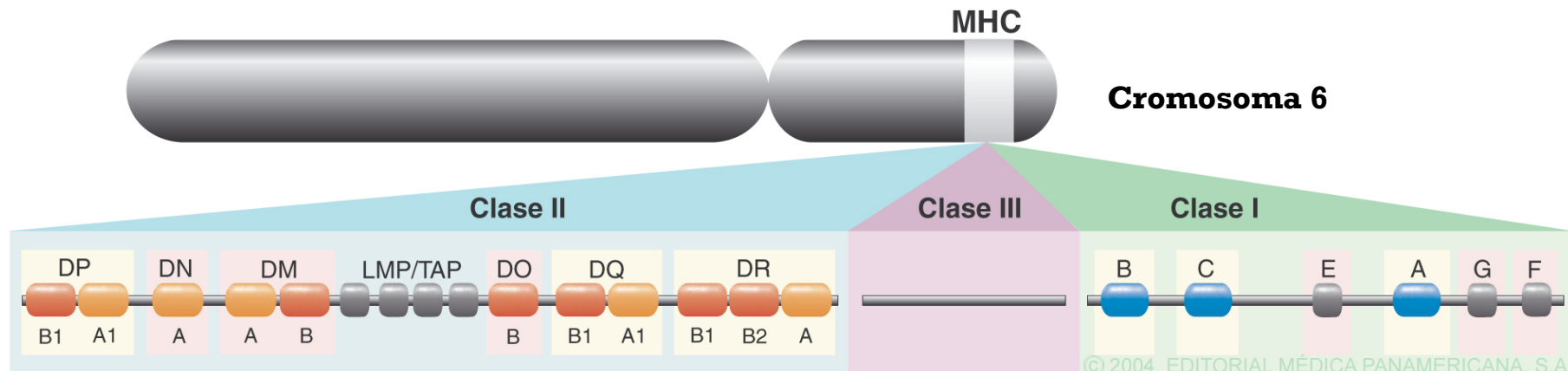
Tema 8. MHC: Complejo Principal de Histocompatibilidad

Organización general y genética del MHC

Conjunto de genes que codifican 3 clases de moléculas:

- **Genes de Clase I:** Codifican glicoproteínas que se expresan en la superficie de casi todas las células nucleadas. Su principal función es presentar antígenos peptídicos a linfocitos T_C.
- **Genes de Clase II:** Codifican glicoproteínas que se expresan primariamente en la superficie de células presentadoras de antígenos (macrófagos, células dendríticas y células B). Su función es presentar antígenos peptídicos a linfocitos T_H.
- **Genes de Clase III:** Codifican proteínas secretadas, componentes del complemento e implicadas en la inflamación (ej: TNF).

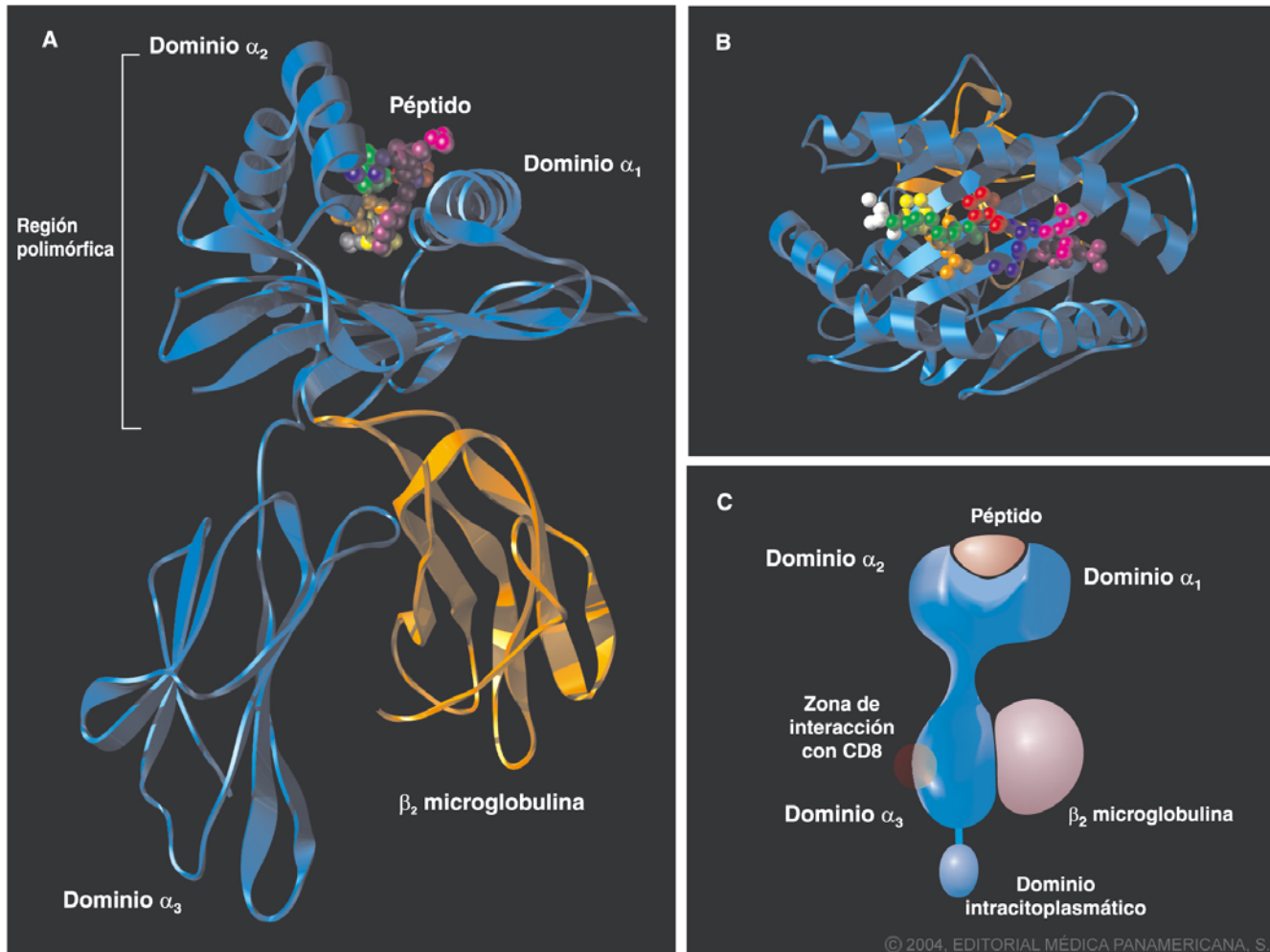
Estos genes son muy polimórficos y están juntos, por lo que se heredan ligados. La colección de cada alelo se denomina **haplotipo**. En una misma célula se expresan los dos haplotipos.



Mapa genético del MHC humano. Denominado Sistema HLA.

Tema 8. MHC: Complejo Principal de Histocompatibilidad

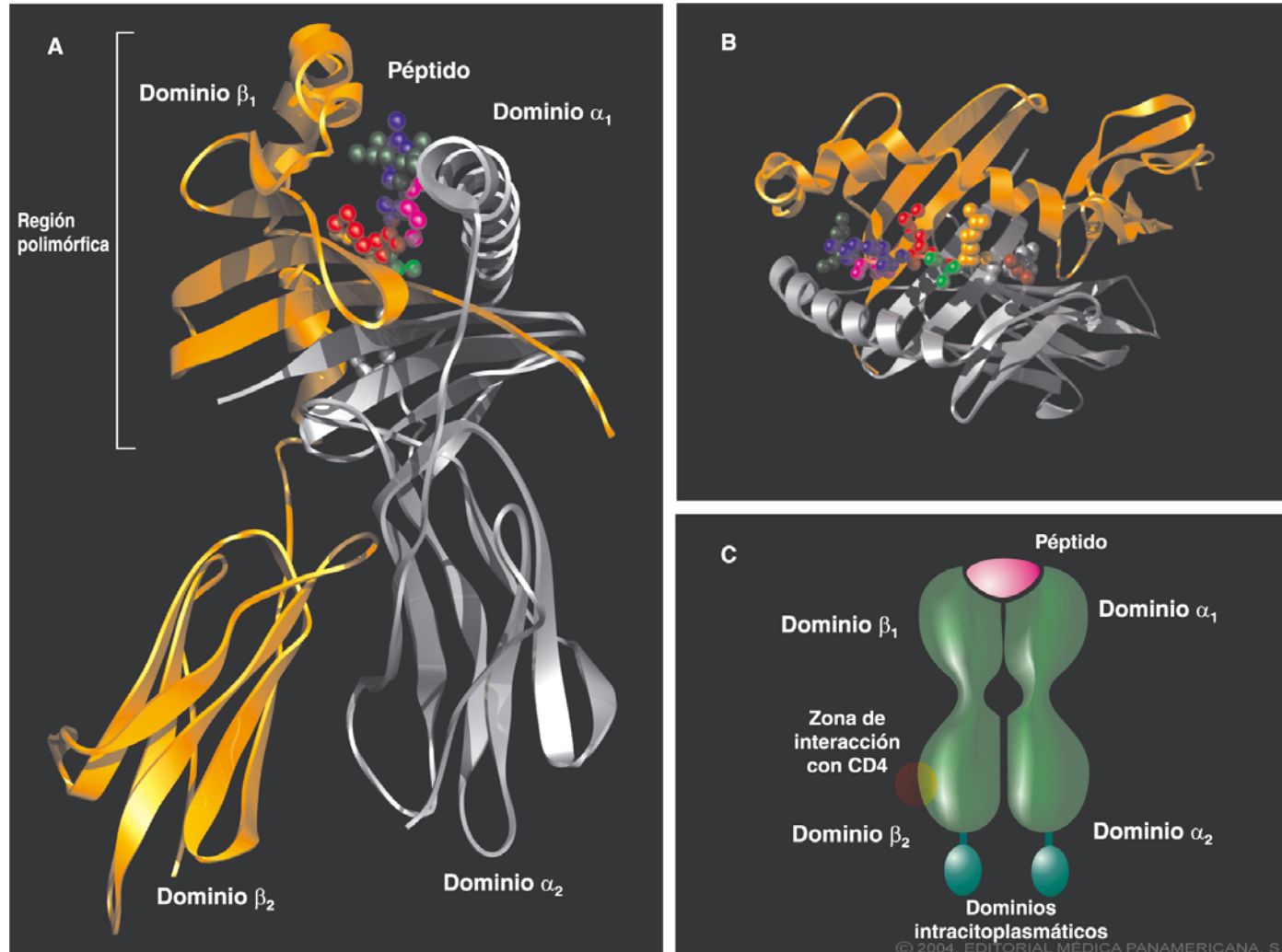
Moléculas de histocompatibilidad de clase I



Estructura de las moléculas de histocompatibilidad de clase I. Compuestas por dos cadenas: α que es transmembrana y β de menor tamaño y secretada. Los dominios α_1 y α_2 forman el sitio de unión del péptido. Constituyen la región polimórfica de la molécula. El dominio α_3 interactúa con una molécula de membrana (CD8) presente en las T_C .

Tema 8. MHC: Complejo Principal de Histocompatibilidad

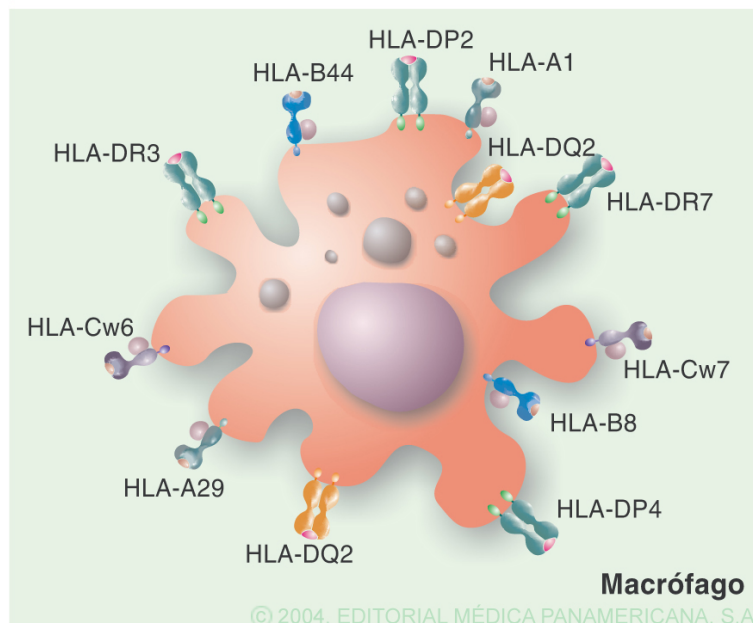
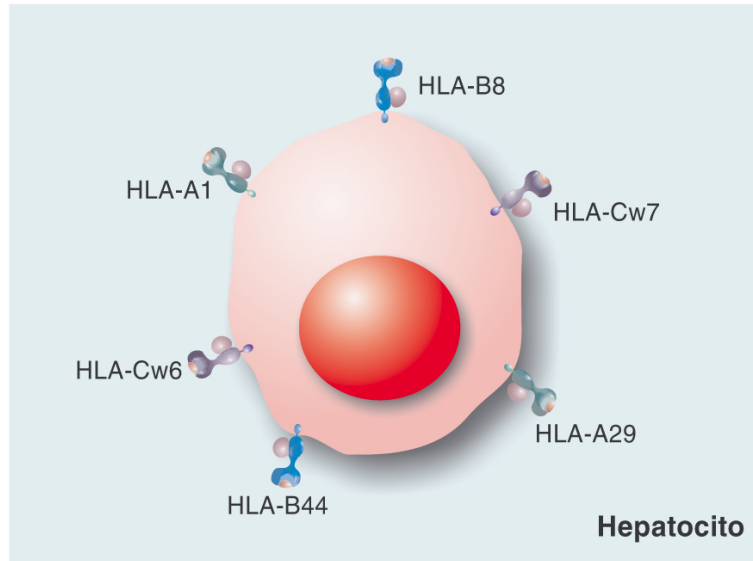
Moléculas de histocompatibilidad de clase II



Estructura de las moléculas de histocompatibilidad de clase II. Constituidas por dos cadenas (α y β) con segmentos transmembrana. El sitio de unión de péptidos se forma con los dominios 1 de ambas cadenas.

Tema 8. MHC: Complejo Principal de Histocompatibilidad

Influencia del MHC sobre la respuesta inmune



Una misma célula puede expresar simultáneamente tres versiones de moléculas de Clase I (HLA-A, -B y -C) y de Clase II (HLA-DR, DQ, DP). De ellas existen distintas variantes en cada célula (unas de origen materno y otras paterno).

En el ejemplo, hepatocito y macrófago son del mismo individuo. El hepatocito solo tiene Clase I y el macrófago Clase I y Clase II.

Cada variante de molécula MHC presenta distintos péptidos. El polimorfismo asegura que cualquier tipo de péptido pueda ser unido. Pero constituye un problema en el trasplante de órganos.

Determinados haplotipos están más vinculados con enfermedades autoinmunes y alergias.

Tema 9. Procesamiento y presentación del antígeno

Restricción de las células T por el haplotipo propio

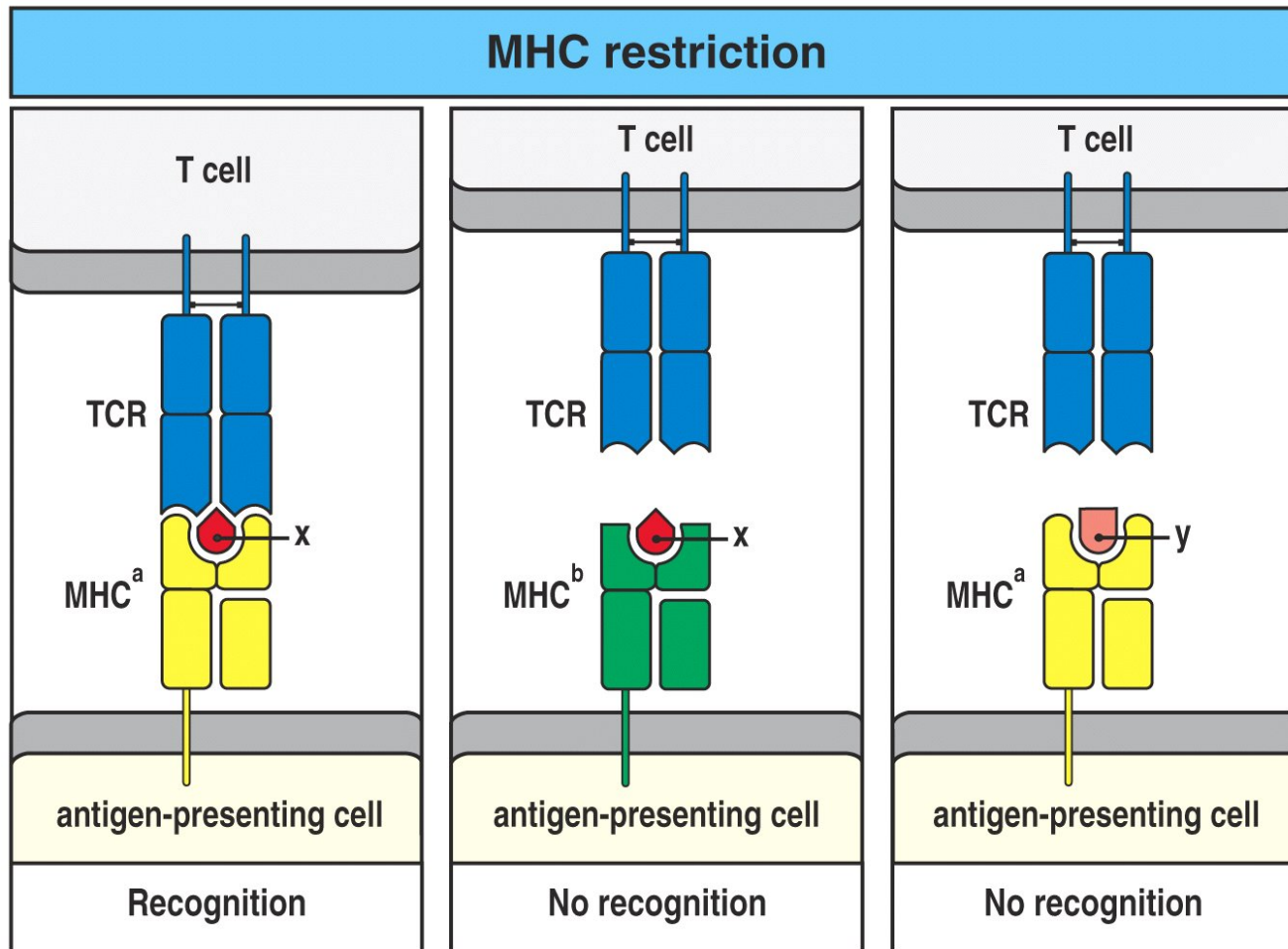


Figure 5-17 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Los linfocitos T, solo reconocen antígenos cuando se los presenta una MHC propia

Tema 9. Procesamiento y presentación del antígeno

Papel de las células presentadoras de antígeno

La mayoría de las células nucleadas pueden presentar antígenos con MHC clase I

La presentación de antígenos con MHC clase II está restringida a las denominadas Células Presentadoras de Antígenos profesionales (APC).

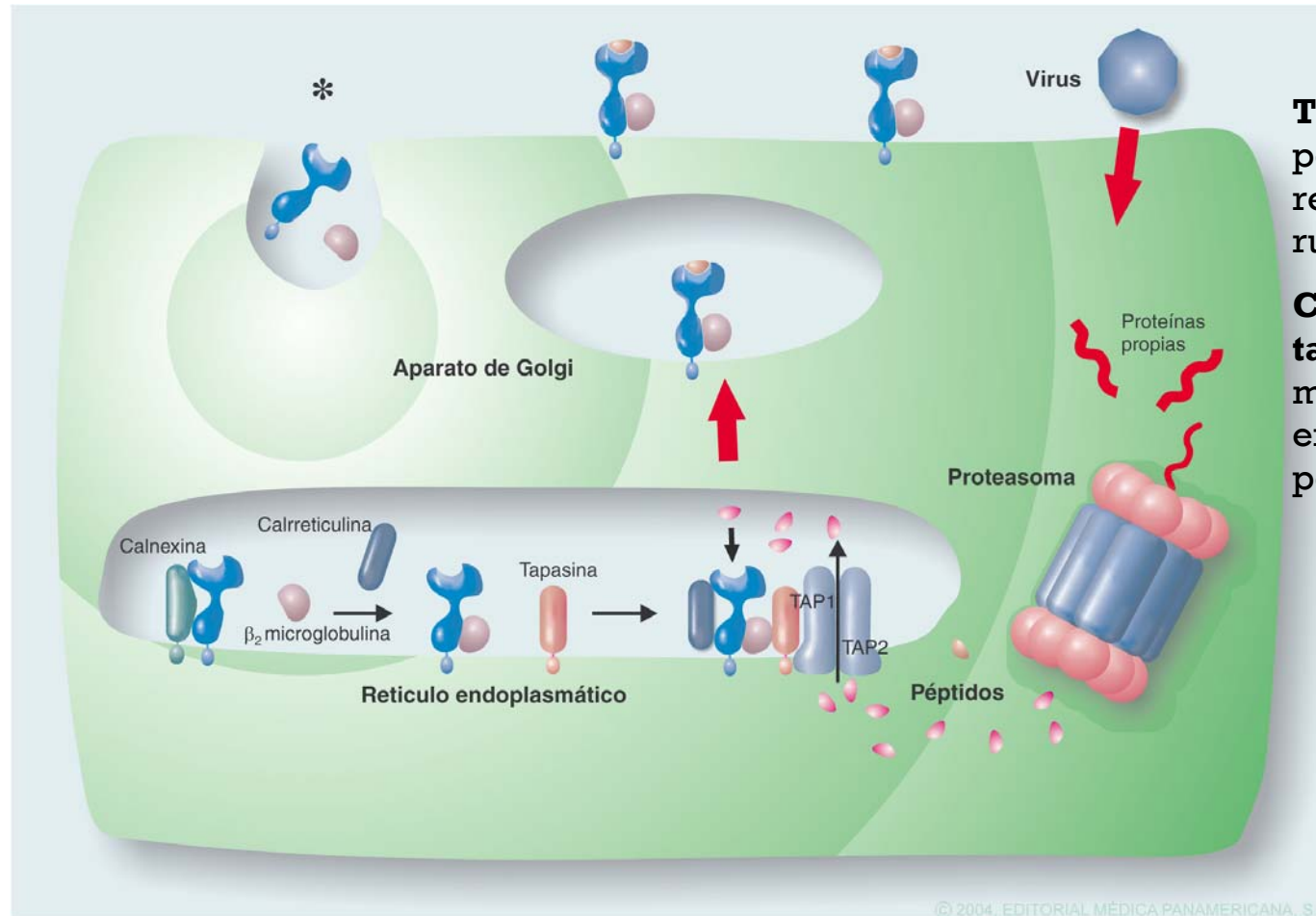
Hay tres tipos de APCs :

1. Células dendríticas,
2. Macrófagos. Se activan por fagocitosis del antígeno.
3. Linfocitos B.

Muchas células T responden a superantígenos (antígenos que estimulan una respuesta primaria de células T sin ser procesados ni unidos a MHC)

Tema 9. Procesamiento y presentación del antígeno

Ruta citosólica de procesamiento del antígeno



TAP: transportador de los péptidos al interior del retículo endoplasmático rugoso

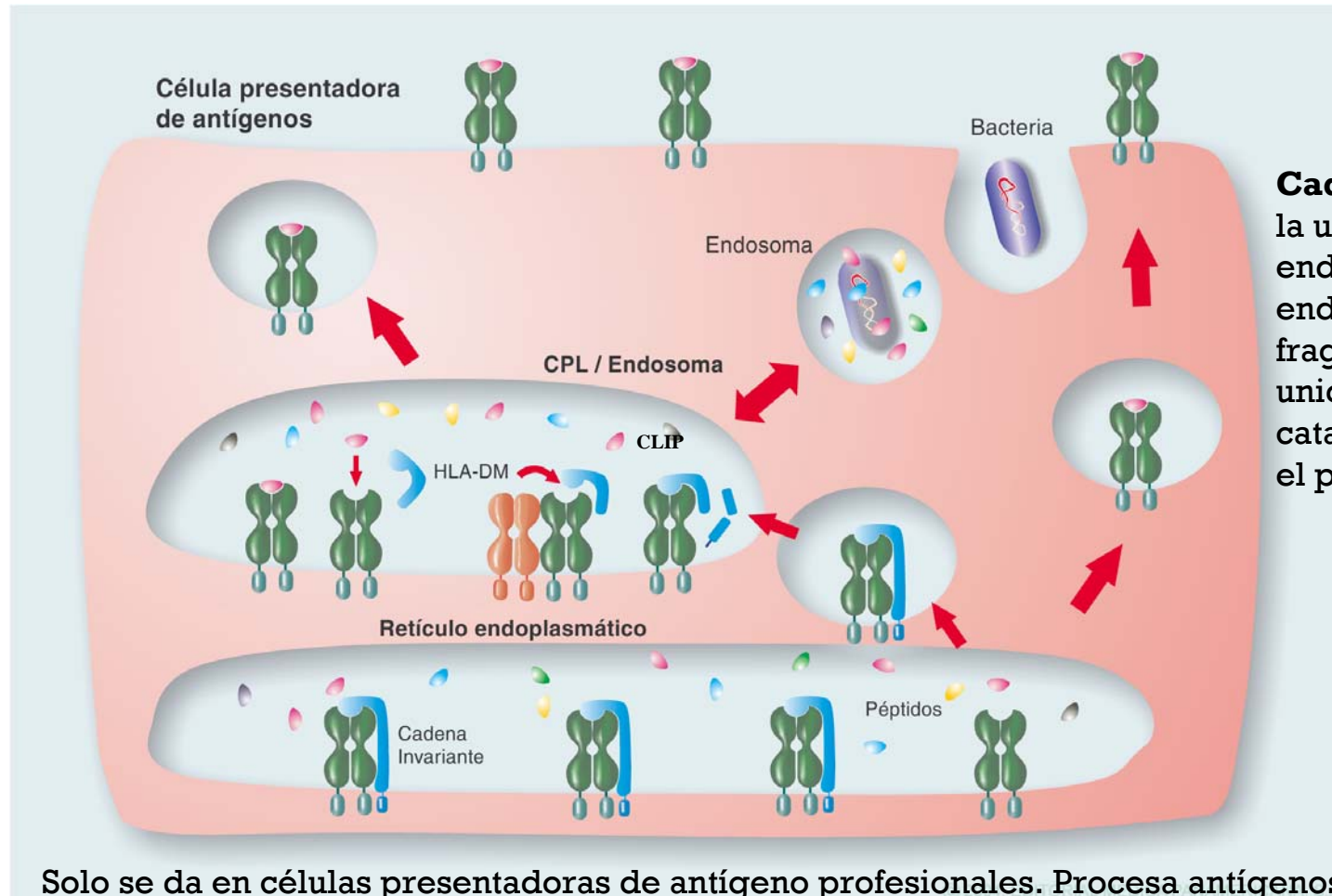
Calnexina, calreticulina y tapasina: carabinas moleculares que colaboran en el ensamblado del péptido y la MHC I.

Se utiliza para procesar antígenos endógenos presentados por MHC Clase I. Tiene lugar en todas las células nucleadas. Es la misma vía utilizada para el normal recambio de proteínas.

* Las MHC que pierden el péptido son degradadas enseguida

Tema 9. Procesamiento y presentación del antígeno

Ruta endocítica de procesamiento del antígeno

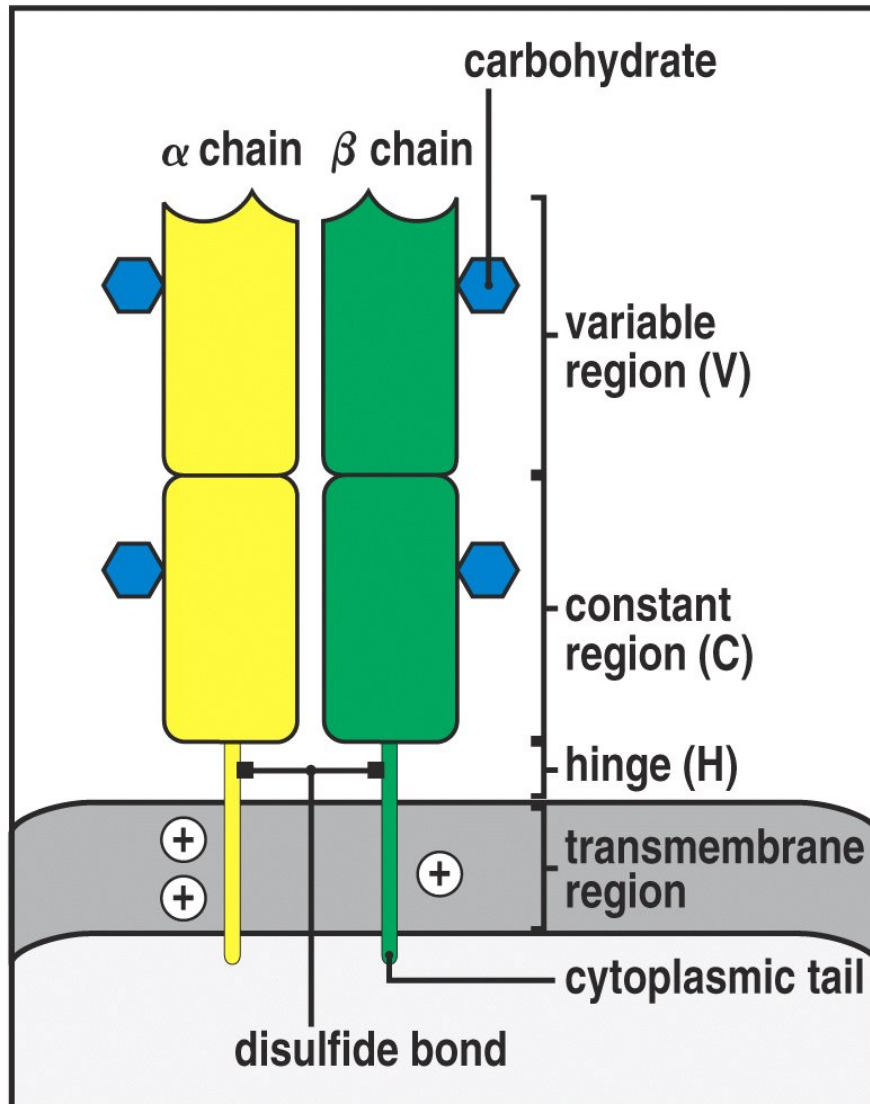


Cadena invariante: impide la unión de péptidos endógenos (en el retículo endoplasmático). Un fragmento (**CLIP**) sigue unido hasta que **HLA-DM** cataliza el intercambio con el péptido.

Solo se da en células presentadoras de antígeno profesionales. Procesa antígenos presentados por MHC Clase II. Los antígenos entran en la célula por endocitosis o fagocitosis y van pasando por compartimentos de acidez creciente: endosomas tempranos, compartimento de carga de péptidos (CPL).

Tema 10. Moléculas de superficie de los linfocitos T

Estructura de los receptores de linfocitos T (TCR)



Los TCR son heterodímeros $\alpha\beta$ ó $\gamma\delta$ de cadenas transmembrana. Las porciones extracelulares consisten en dos dominios semejantes a los V y C de las inmunoglobulinas.

Figure 3-12 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Tema 10. Moléculas de superficie de los linfocitos T

Organización y reordenación de los genes del TCR

Organización en la línea germinal de los loci α y β del TCR humano. L (secuencia señal); V (variable); J (secuencia de unión); D (diversidad); C (constante). No se muestra el exón que codifica las regiones transmembrana y citosólica que es único para cada C.

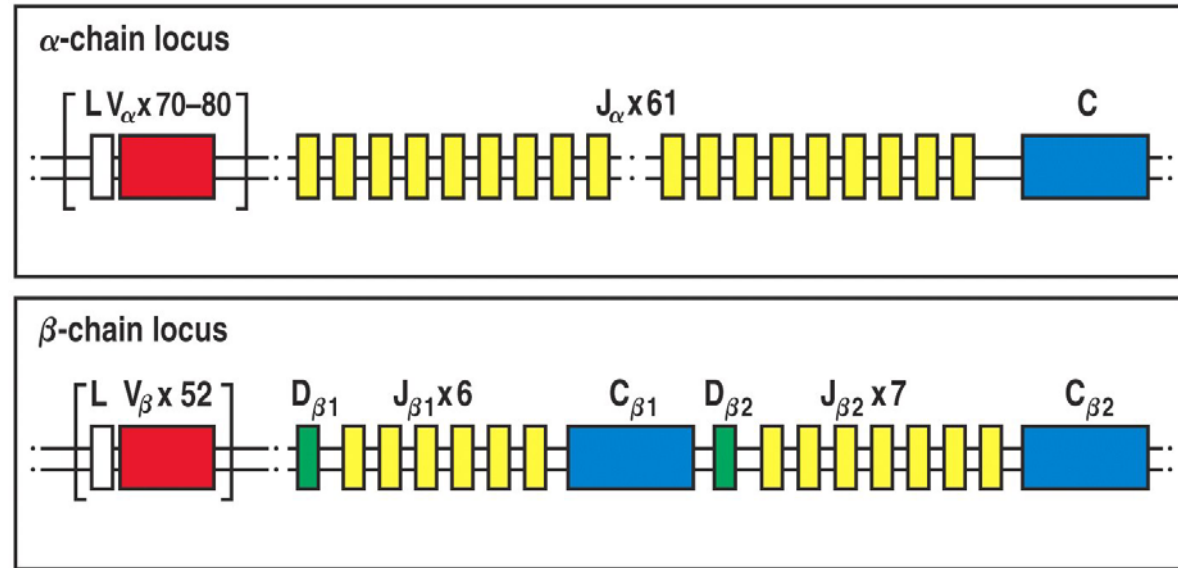


Figure 4-11 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

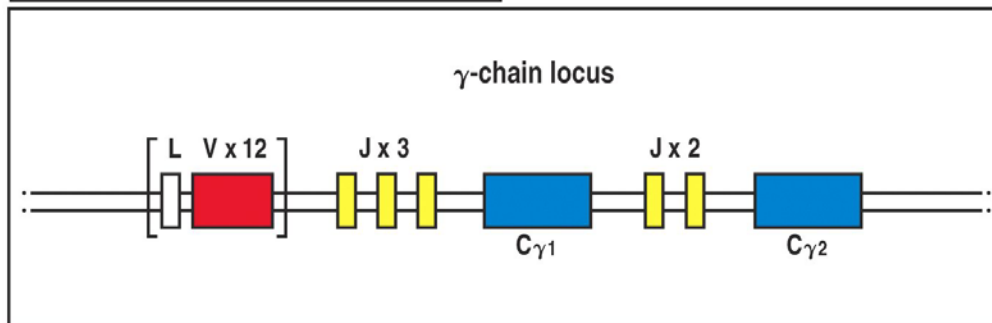
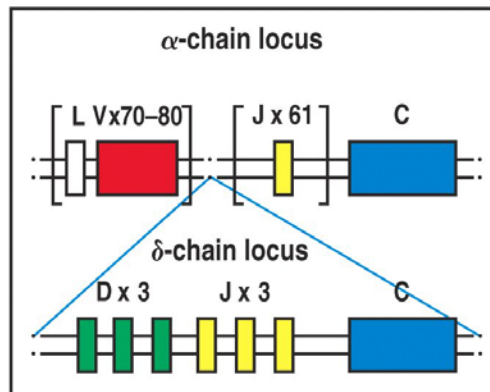


Figure 4-15 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Organización de los loci δ y γ del TCR humano. El locus δ se encuentra dentro del locus α . Una serie de segmentos V $_{\delta}$ se encuentran entre los V $_{\alpha}$ y 5 son compartidos.

Tema 10. Moléculas de superficie de los linfocitos T

Organización y reordenación de los genes del TCR

La diversidad de TCR se genera de la misma manera que la diversidad de las inmunoglobulinas pero sin la hipermutación somática

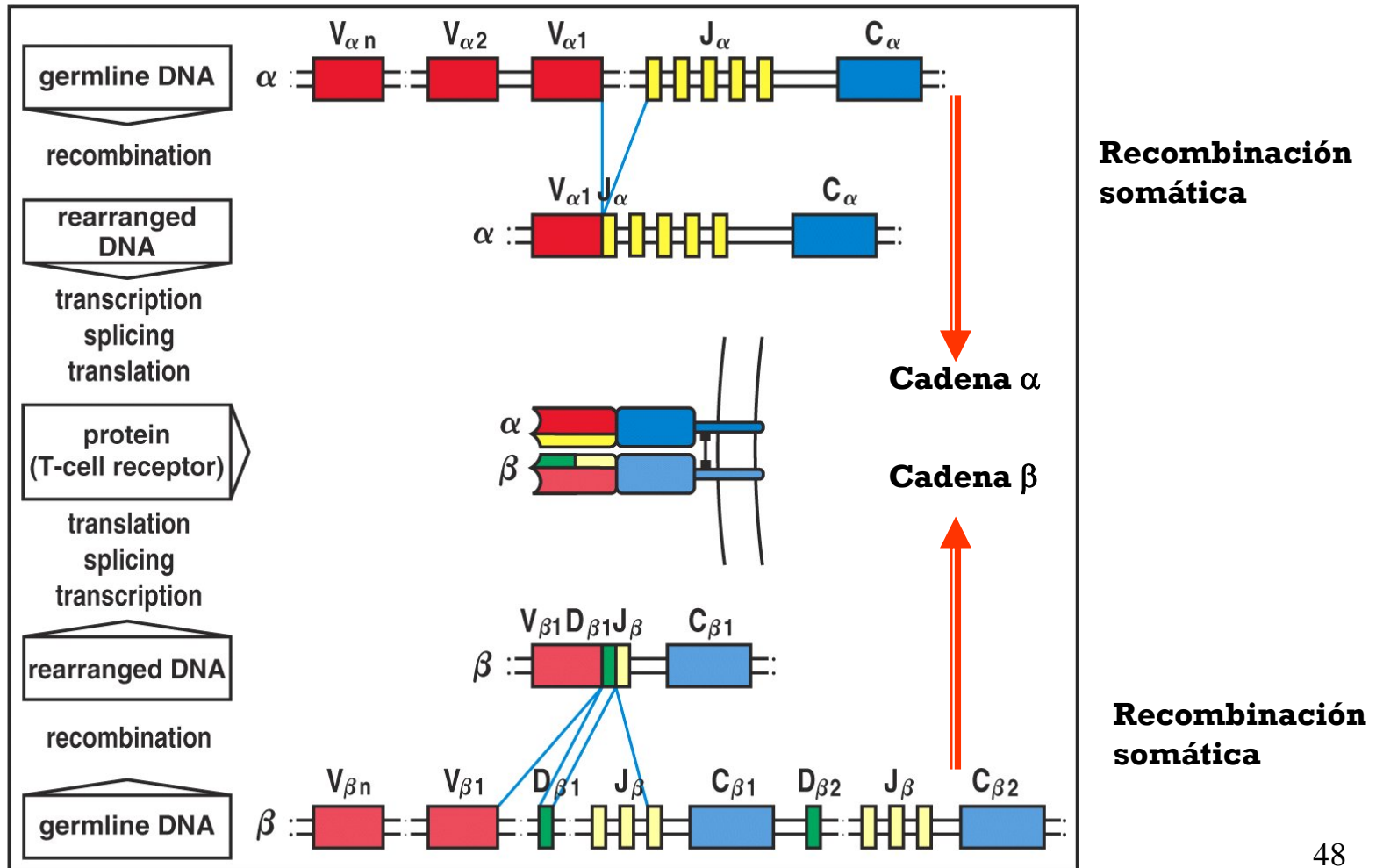


Figure 4-12 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Tema 10. Moléculas de superficie de los linfocitos T

Factores de diversidad de los TCR comparados con los de las inmunoglobulinas

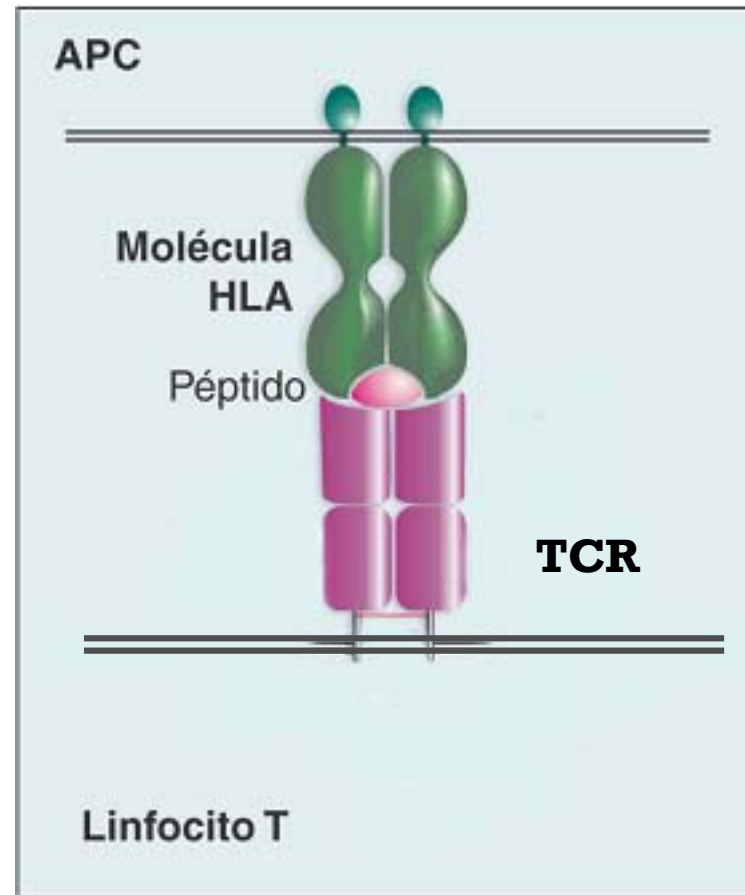
Element	Immunoglobulin		$\alpha:\beta$ T-cell receptors	
	H	$\kappa+\lambda$	β	α
Variable segments (V)	40	70	52	~70
Diversity segments (D)	25	0	2	0
D segments read in three frames	rarely	–	often	–
Joining segments (J)	6	5(κ) 4(λ)	13	61
Joints with N- and P-nucleotides	2	50% of joints	2	1
Number of V gene pairs	1.9 x 10 ⁶		5.8 x 10 ⁶	
Junctional diversity	~3 x 10 ⁷		~2 x 10 ¹¹	
Total diversity	~5 x 10 ¹³		~10 ¹⁸	

Figure 4-13 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

En las Ig además se añade la hipermutación somática como otra fuente de diversidad (no está incluida en el cuadro).

Tema 10. Moléculas de superficie de los linfocitos T

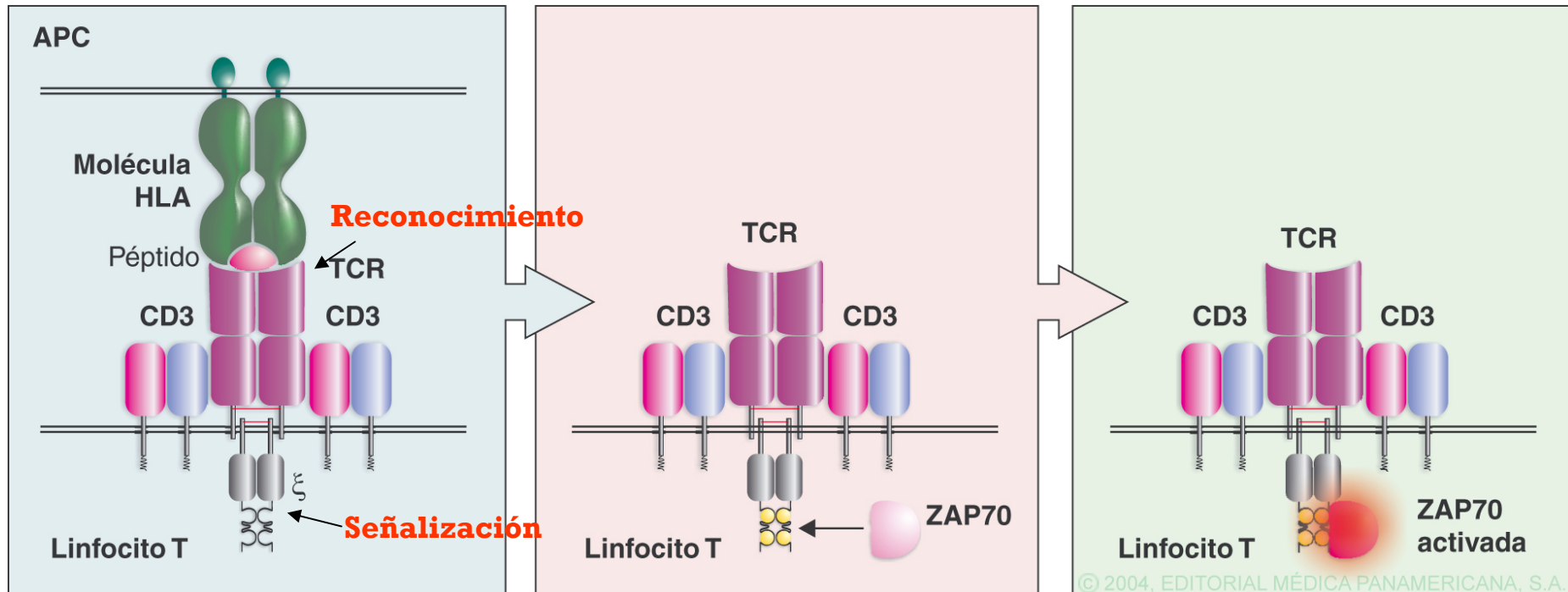
La interacción ternaria TCR-antígeno-MHC



El TCR reconoce un complejo constituido por el péptido antigénico y la MHC propia

Tema 10. Moléculas de superficie de los linfocitos T

Complejo receptor de los linfocitos T (TCR-CD3)



Las cadenas del TCR se dedican al reconocimiento de fragmentos de antígenos y son variables (diferentes en cada clon de linfocito T). El resto de cadenas del complejo receptor es invariable y su función es la transducción de señales: las cadenas CD3 y el dímero de las ζ (zeta) transmiten la información al interior celular a través de sus motivos con tirosinas (ITAM) que una vez fosforiladas reclutan quinasas a la membrana, como ZAP70.

Las cadenas ζ se asocian a otras proteínas, como el receptor de Fc de los linfocitos NK.

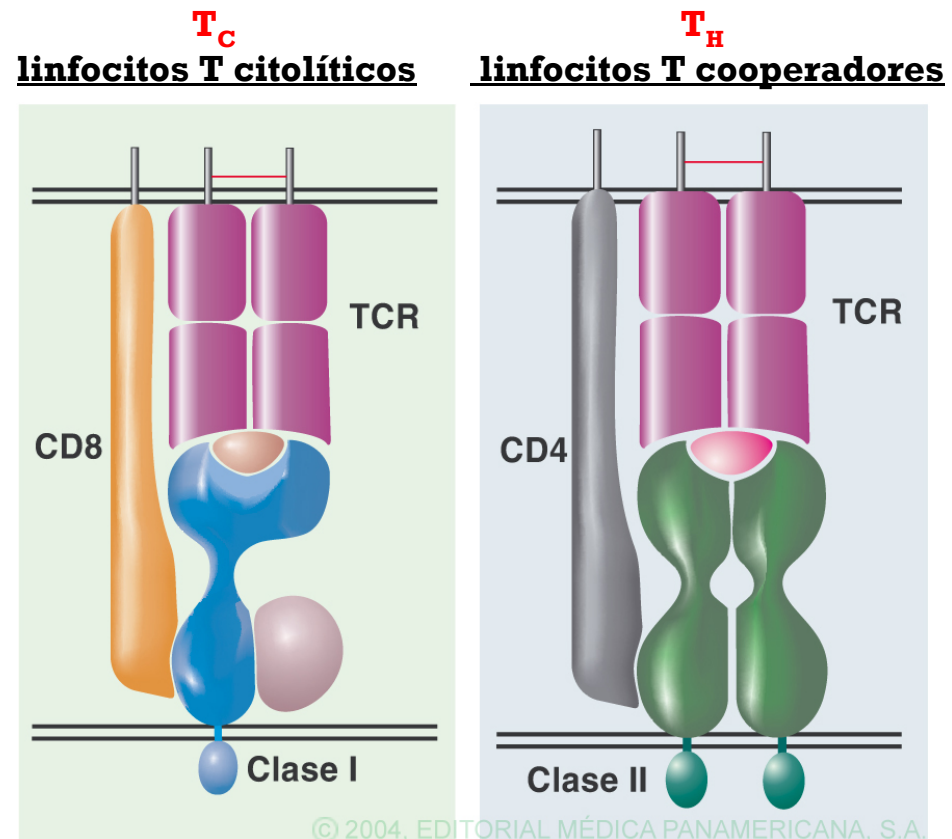
Tema 10. Moléculas de superficie de los linfocitos T

Correceptores CD4 y CD8

Los linfocitos $T_{\alpha\beta}$ se pueden separar en dos subpoblaciones, según expresen los correceptores CD4 y CD8. Estas moléculas también transmiten señales de activación o inhibición. Según la molécula de membrana expresada tendrán funciones distintas.

T_H (linfocitos T cooperadores)
expresan CD4 y reconocen antígenos unidos a MHC clase II. Interaccionan con linfocitos B o T y fagocitos. Se clasifican en dos subtipos según las citoquinas que producen.

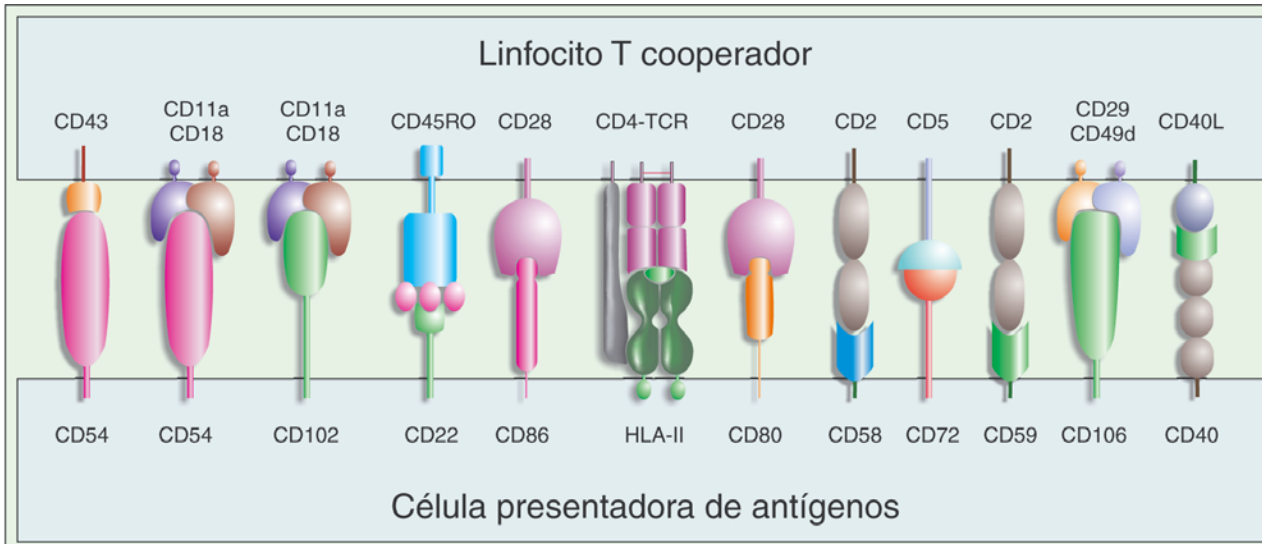
T_C (linfocitos T citolíticos)
expresan CD8 y reconocen antígenos unidos a MHC clase I



* Hay un grupo de linfocitos $T_{\alpha\beta}$ $CD4^+$ y $CD8^+$ que reconocen lípidos presentados sobre moléculas CD1 que lisarán la molécula diana.

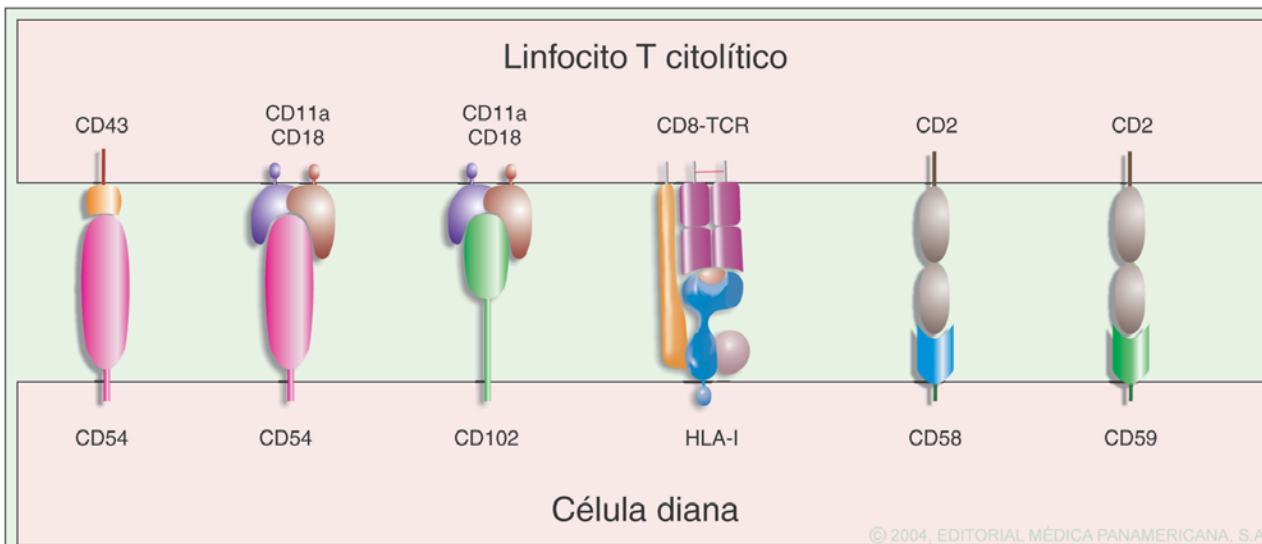
Tema 10. Moléculas de superficie de los linfocitos T

Otras moléculas accesorias de membrana



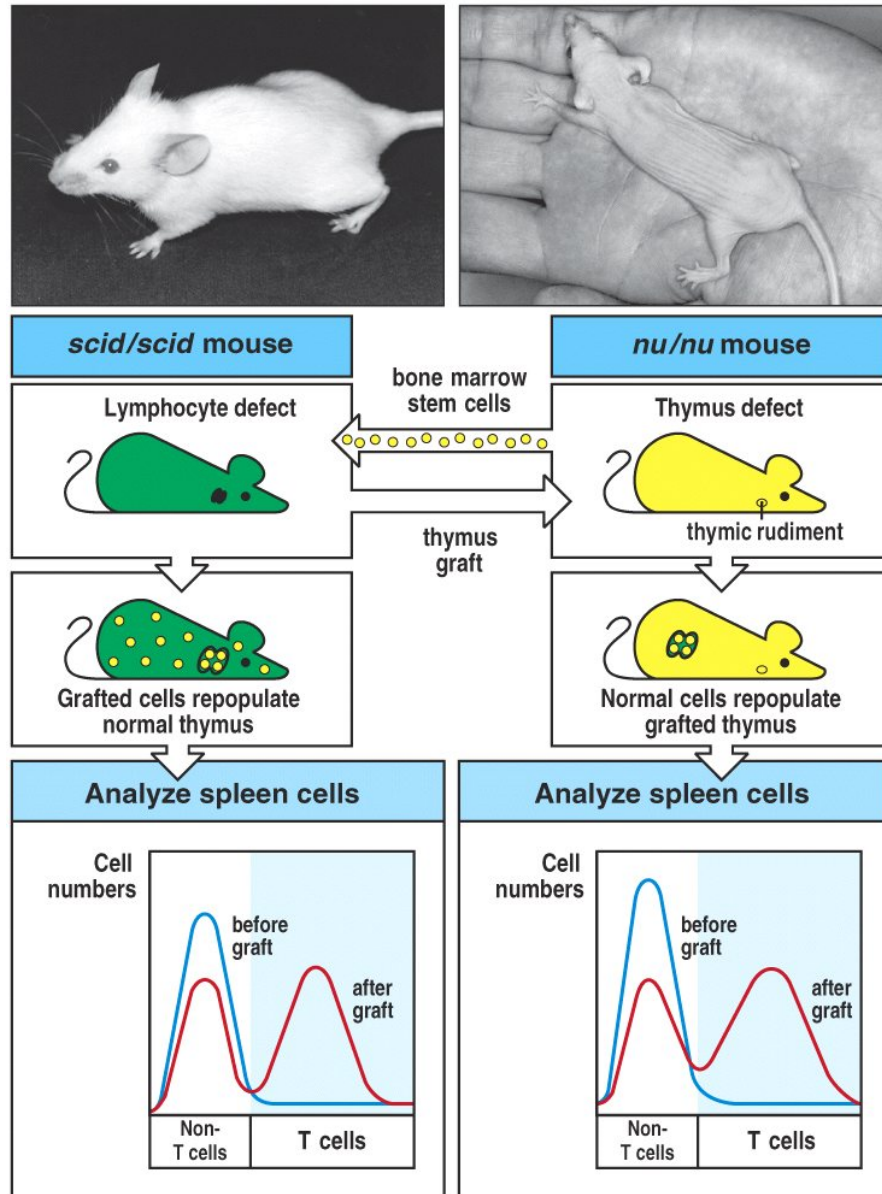
Moléculas accesorias de los dos tipos principales de linfocitos T $\alpha\beta$ en estado de reposo. Solo se representan las mejor conocidas.

Las moléculas accesorias también transmiten señales de activación o inhibición.



Tema 11. Maduración, activación y diferenciación de las células T

Maduración de las células T



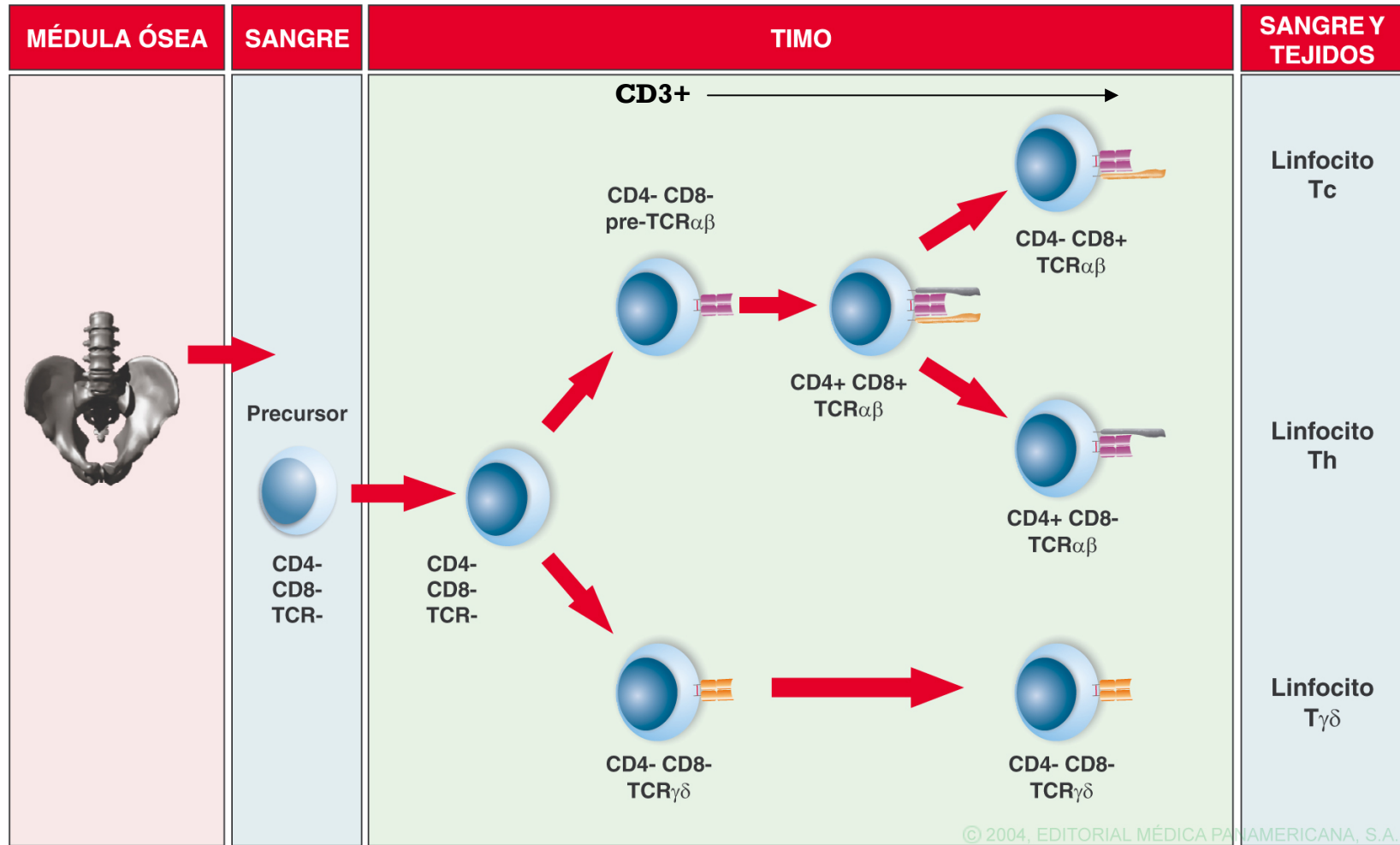
El timo es crítico para la maduración de los linfocitos T generados en la médula ósea

Los ratones scid tienen una mutación que impide la maduración de linfocitos (células madre normales se desarrollarán correctamente en estos ratones). Los ratones con la mutación nude (nu) no pueden desarrollar el epitelio cortical del timo (si se les injerta un timo podrán generar células T).

Figure 7-10 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Tema 11. Maduración, activación y diferenciación de las células T

Maduración de las células T



Del timo saldrán linfocitos maduros vírgenes que serán distribuidos por la circulación hasta tejidos linfoides secundarios para encontrar su complejo péptido-MHC específico.

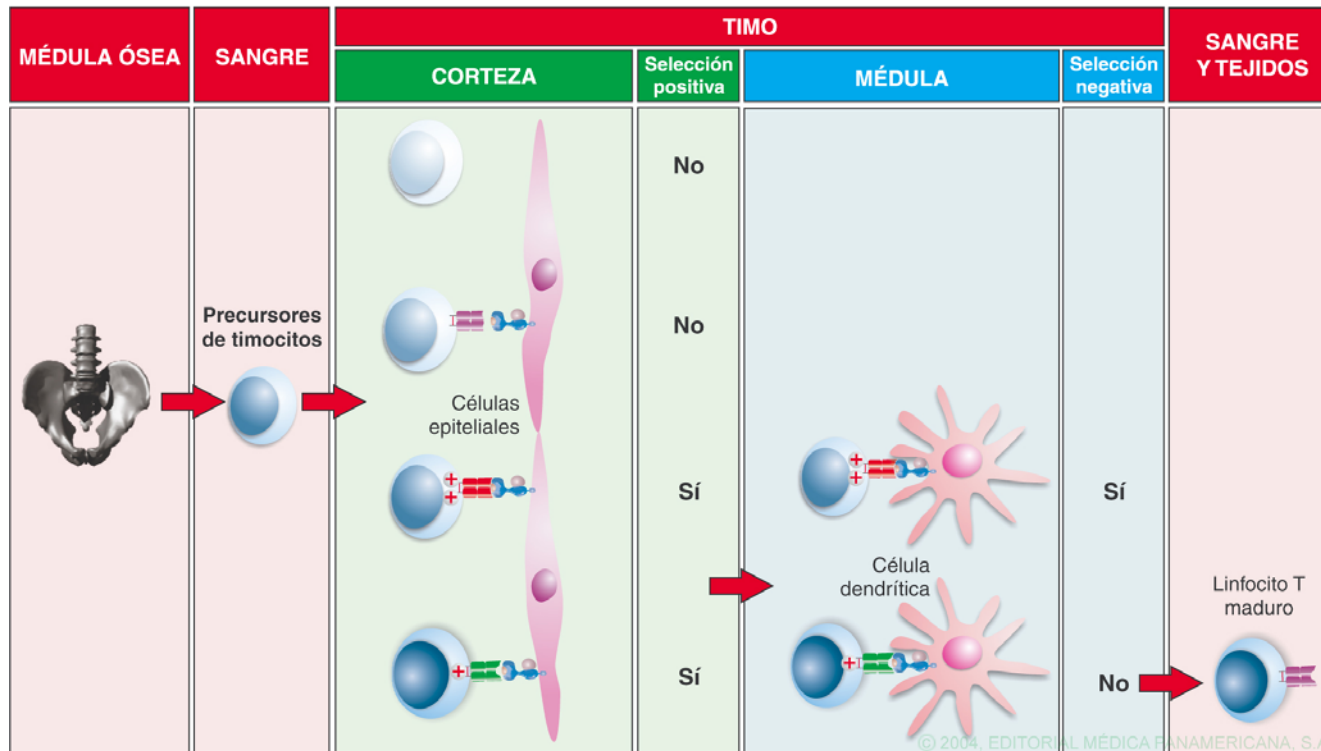
Tema 11. Maduración, activación y diferenciación de las células T

Selección tímica positiva y negativa

El gran repertorio de linfocitos T maduros generado solo reconoce antígenos extraños combinados con MHC propias. Para ello deben sufrir un doble proceso de selección.

La **selección positiva** permite la supervivencia solo de las células T cuyos TCR reconocen MHC propias (presentes en las células epiteliales de la corteza del timo).

La **selección negativa** elimina células T que reaccionan fuertemente con MHC propias y con MHC+péptidos propios. Se genera la autotolerancia.



Las células que no superan los procesos de selección son eliminadas por apoptosis.

Tema 11. Maduración, activación y diferenciación de las células T

Selección tímica positiva

Está controlada por interacción con las células epiteliales tímicas

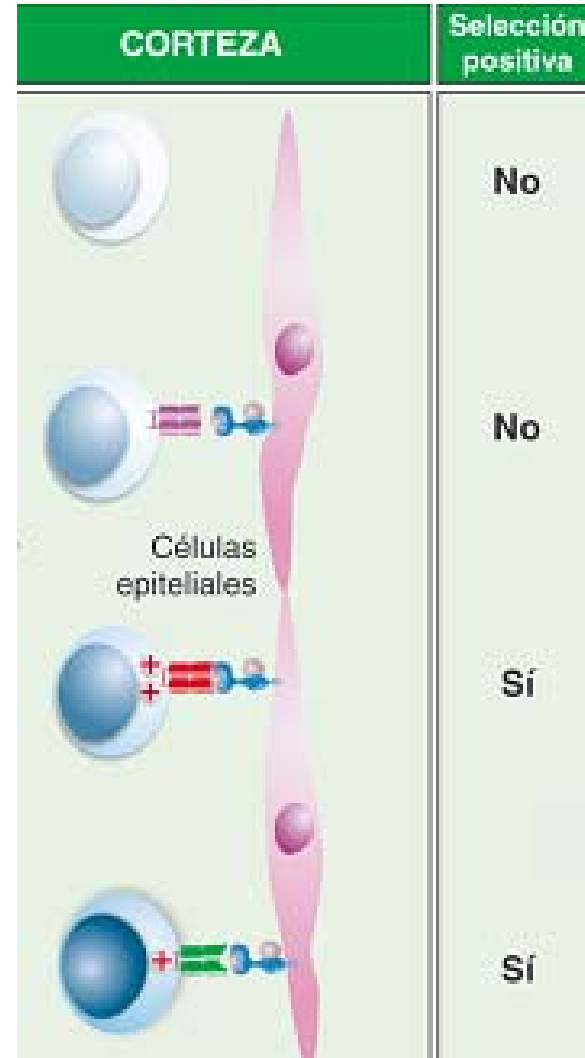
Solo los timocitos cuyo receptor interacciona con MHC propias pueden sobrevivir y madurar

Todos los timocitos están programados para morir y sobreviven los que son rescatados (señales enviadas por células epiteliales de la corteza del timo) al interactuar con las MHC y moléculas accesorias

Los timocitos con baja afinidad por las MHC no son rescatados

La selección positiva coordina la expresión de CD4 o CD8 con la especificidad del TCR y las potenciales funciones efectoras

Los timocitos cuyo TCR tiene afinidad por MHC clase I dejan de expresar CD4 y conservan CD8. Los afines por MHC clase II dejan de expresar CD8 y conservan CD4



Tema 11. Maduración, activación y diferenciación de las células T

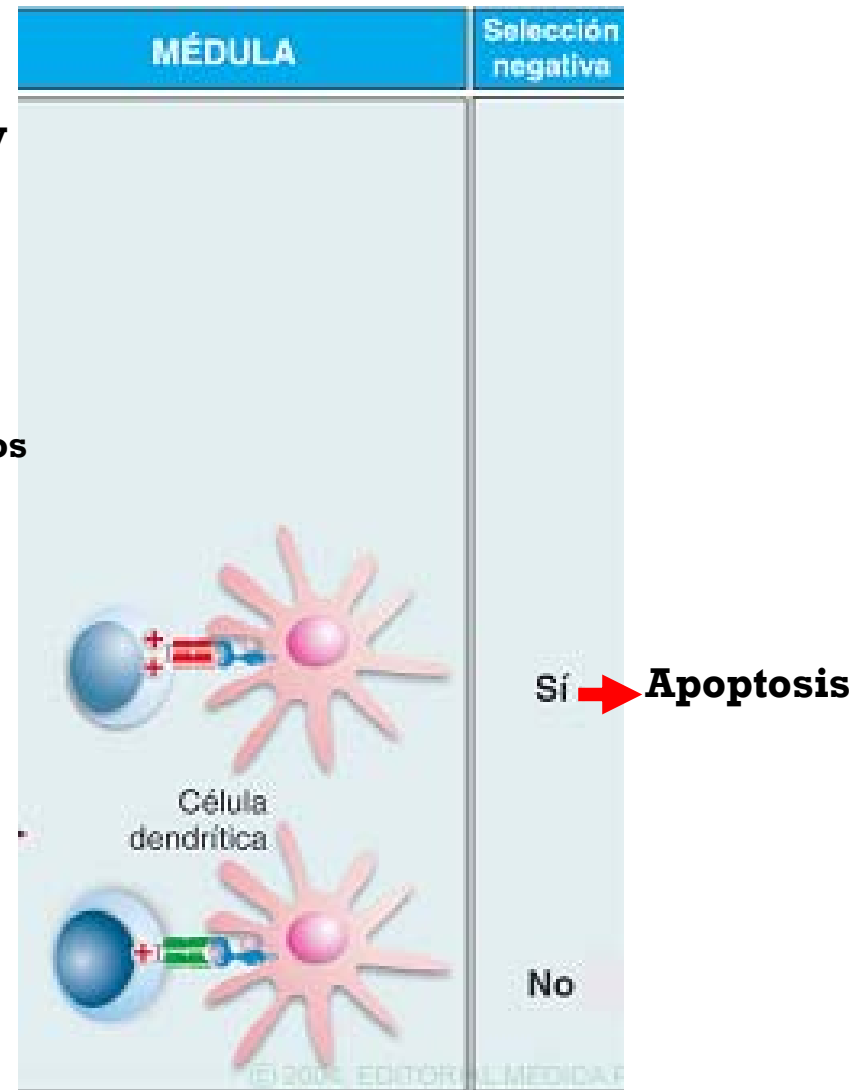
Selección tímica negativa

Tiene lugar en la médula tímica y se debe a señales procedentes de células presentadoras (macrófagos y células dendríticas) que **presentan péptidos propios** en las MHC.

Entre los timocitos rescatados hay algunos que son muy afines a péptidos de proteínas propias. Son seleccionados para sufrir apoptosis.

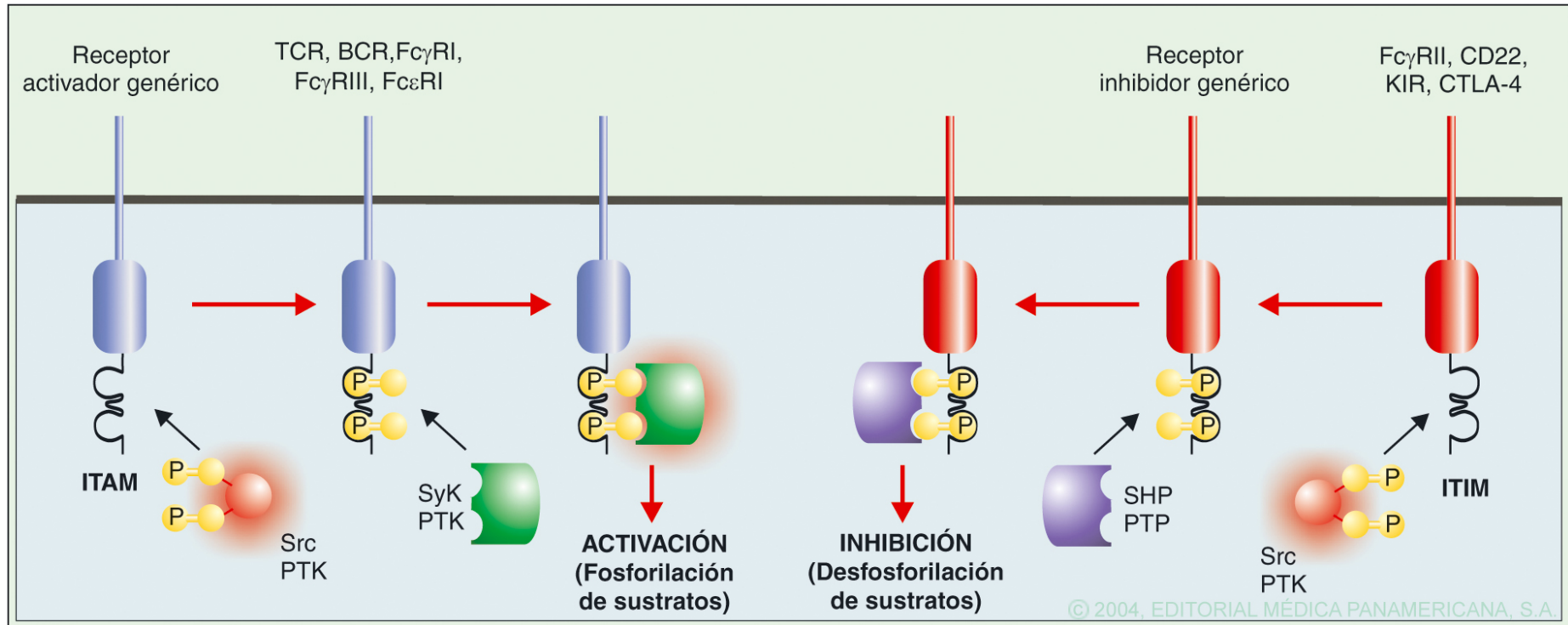
El resultado final es que solo sobreviven los timocitos que tienen una afinidad media hacia las MHC propias y no son autorreactivos: **se genera la auto-tolerancia.**

La selección de los timocitos $\gamma\delta$ es independiente de las MHC.



Tema 11. Maduración, activación y diferenciación de las células T

Activación de linfocitos : rutas de señalización intracelular y de activación génica



La activación de linfocitos supone la integración de señales negativas y positivas transmitidas por receptores que llevan secuencias conservadas ITAM e ITIM en su parte citoplásmica. Las **ITAM** (Immunoreceptor Tyrosine-based Activation Motive) al fosforilarse reclutan quinasas activadoras (Syk PTK, Zap70). Las fosfo-**ITIM** (Immunoreceptor Tyrosine-based Inhibition Motive) reclutan fosfatasa inhibitoras (SHP PTP). Las moléculas de membrana se agregan o entrecruzan al reconocer a su ligando, fosforilandose sus ITAM o ITIM, generalmente por tirosina quinasas de la familia de Src (Lck, Blk, Fyn, Lyn). Las Tyr-quinasas y las Tyr-fosfatasa reclutadas por ITAM e ITIM respectivamente, compiten por los mismos sustratos. Según que prevalezca la célula se activará o se inhibirá.

Tema 11. Maduración, activación y diferenciación de las células T

Activación de linfocitos T: rutas de señalización intracelular y de activación génica

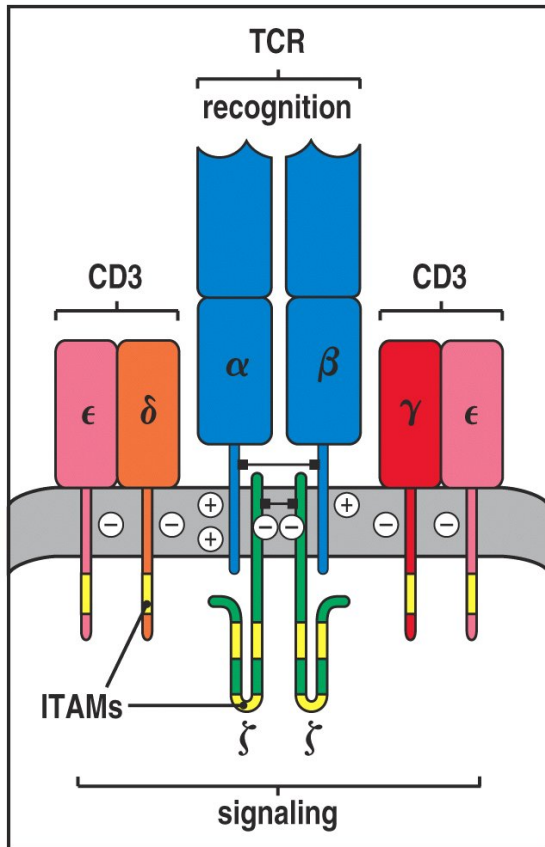


Figure 6-9 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

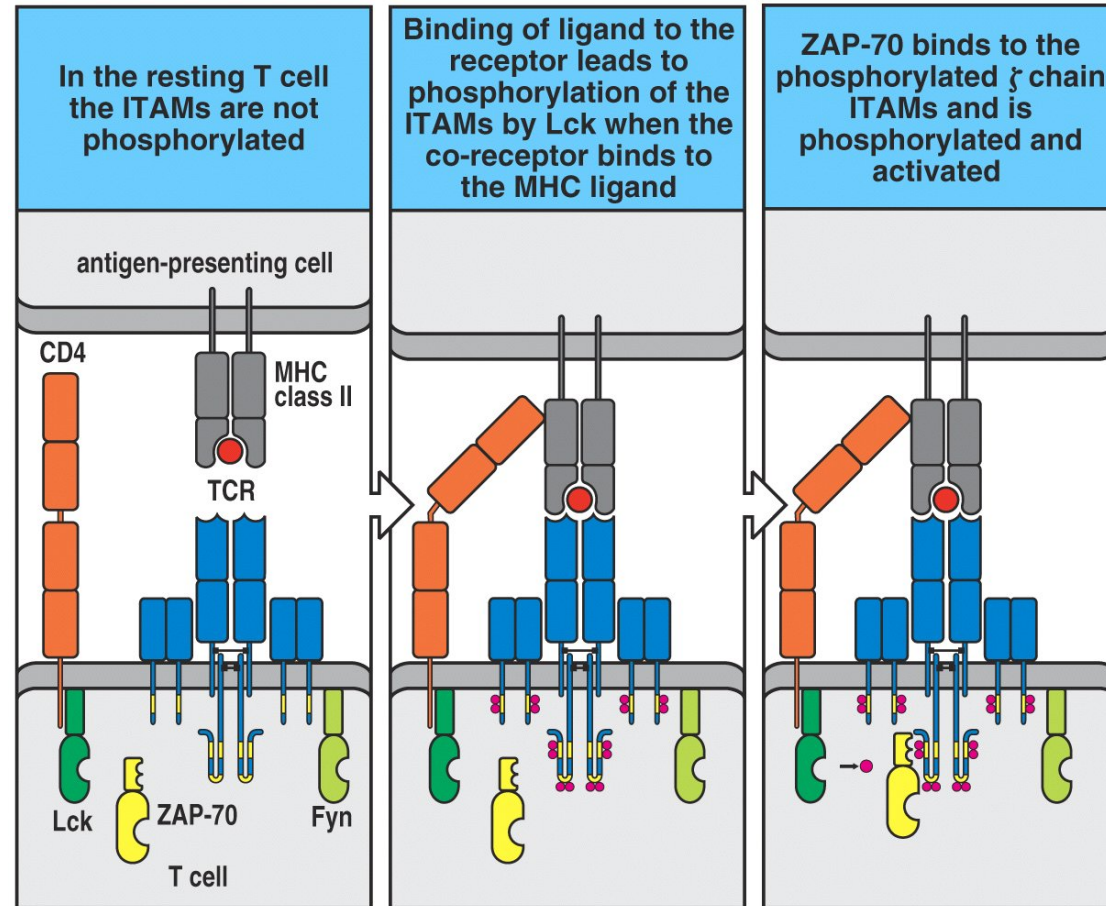


Figure 6-12 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

La señalización se inicia cuando se agrupan receptor y co-receptor (CD4).

Tema 11. Maduración, activación y diferenciación de las células T

Activación de linfocitos T: rutas de señalización intracelular

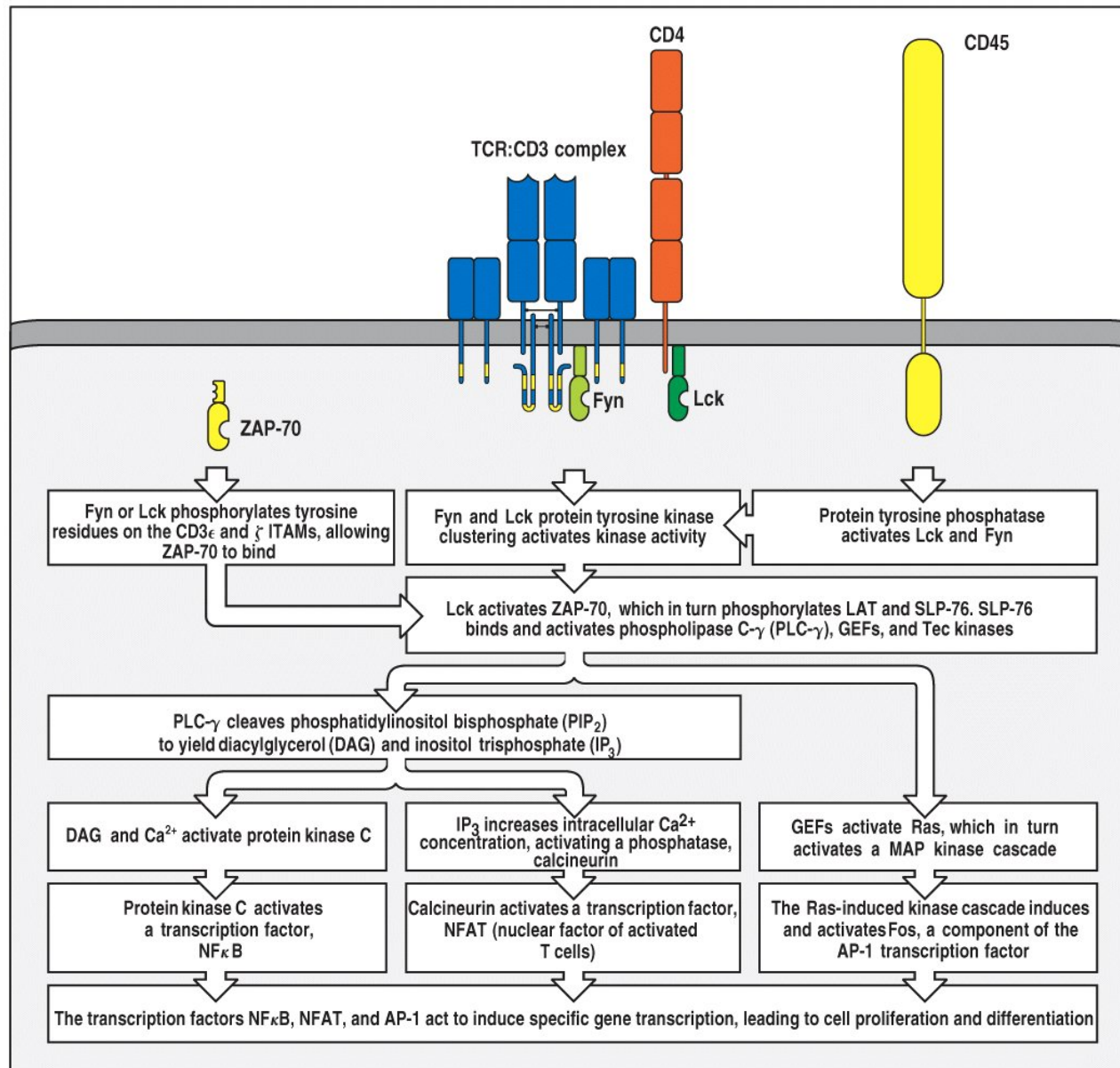
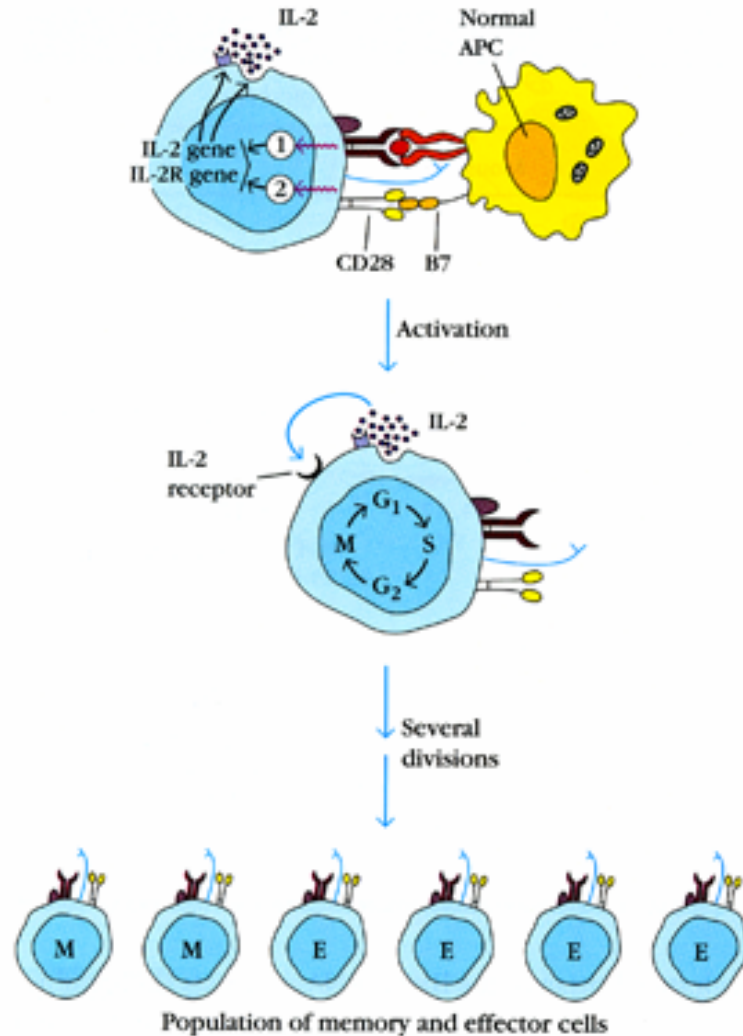


Figure 6-16 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Tema 11. Maduración, activación y diferenciación de las células T

Activación de linfocitos T

La tarea principal de los linfocitos T es reconocer fragmentos de antígenos y elaborar respuestas efectoras predeterminadas (sintetizar citoquinas, o perforinas...). Para ello se deben activar: el reconocimiento molecular que se produce en el exterior de la célula se transforma, en su interior, en una respuesta concreta (inducción de ciertos genes).



Los linfocitos T maduros y vírgenes van pasando por los tejidos linfoides secundarios. Allí hay macrófagos y células dendríticas que les presentan péptidos extraños.

Para su activación la célula T recibe una señal estimuladora (1) por interacción con el antígeno unido a MHC II y una señal coestimuladora (2) no específica de antígeno. Ej. miembros de B7 se unen a CD28. Esto estimula la expresión de IL-2 y de su receptor que activará el linfocito (activación autocrina) a proliferar.

Tras la activación los linfocitos proliferan y se diferencian en células memoria y en células efectoras.

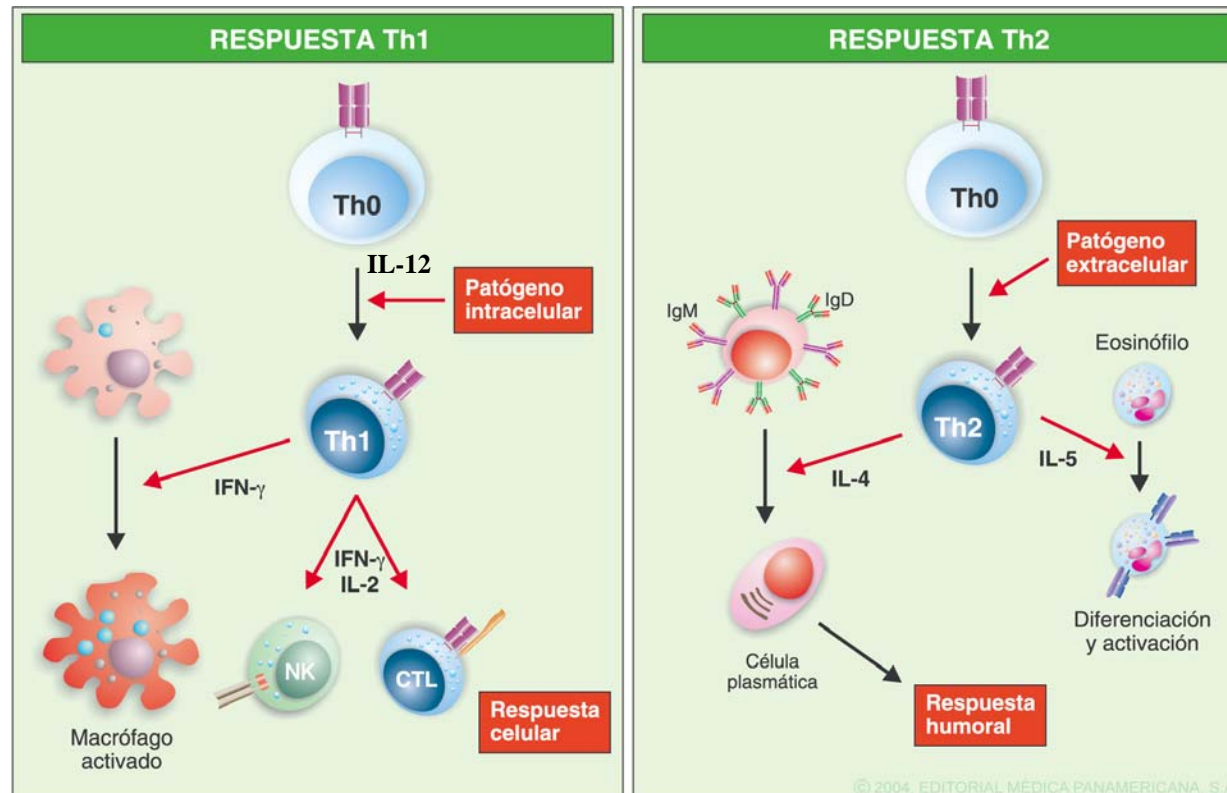
ANERGIA: no hay respuesta por falta de señales co-estimuladoras

Tema 11. Maduración, activación y diferenciación de las células T

Diferenciación de los linfocitos T_H: Efectoras CD4⁺

Tras el primer reconocimiento antigénico, la célula prolifera (estado Th0 de diferenciación) y sintetiza citoquinas comunes a todos los Th. La diferenciación genera dos subpoblaciones que se distinguen por las citoquinas que secretan:

- La **respuesta Th1** parece desencadenarse preferentemente con antígenos intracelulares. Liberan INF γ , IL-2 y TNF- β . Promueven la hipersensibilidad retardada y la activación de linfocitos T_C
- La **respuesta Th2** parece dirigida a patógenos extracelulares: activa células B para la secreción de anticuerpos IgG4 (neutraliza virus), IgE (desgranula mastocitos) e induce eosinófilos.



Tema 11. Maduración, activación y diferenciación de las células T

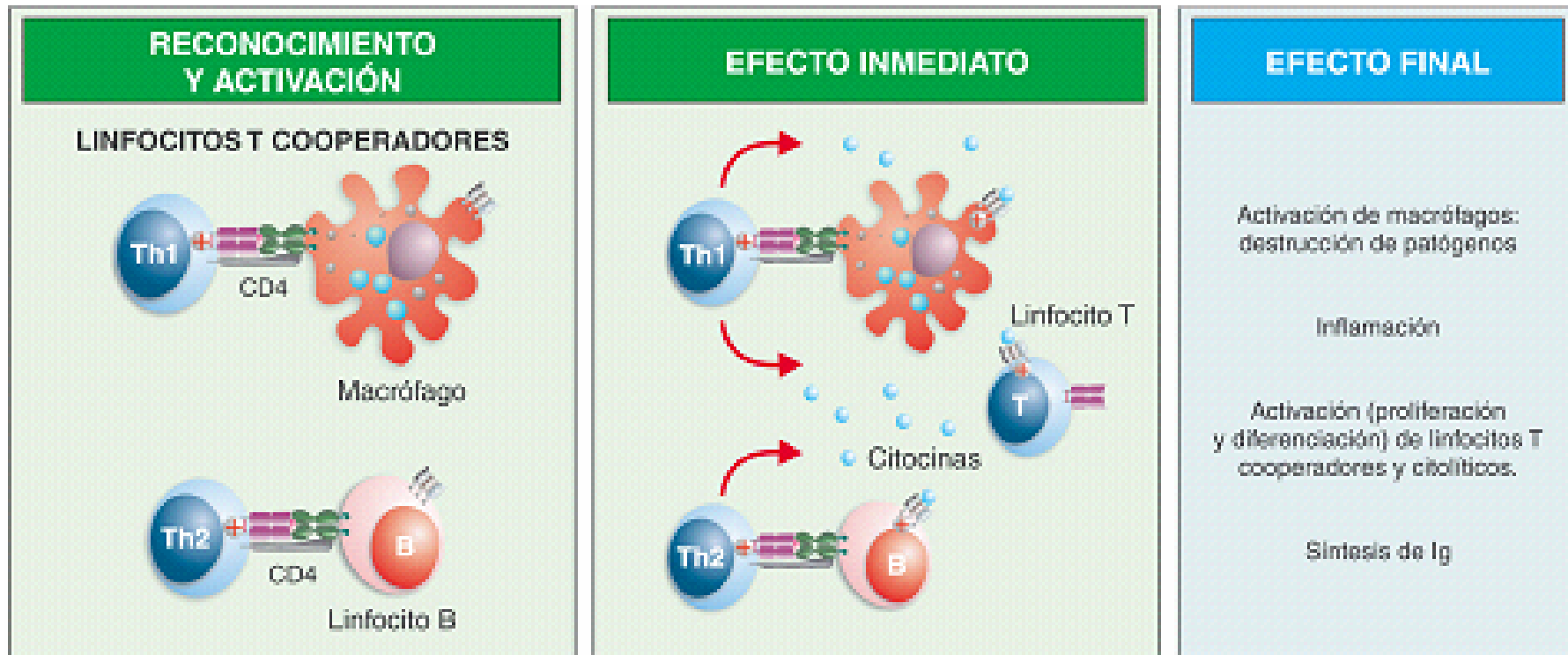
Activación de linfocitos T_H

Los linfocitos cooperadores solo pueden recibir señales co-estimuladoras de las células presentadoras de antígenos profesionales (macrófagos, dendríticas o linfocitos B).

La decisión del tipo de Th efectora está en función del primer encuentro con el patógeno (tipo, dosis, sitio, citoquinas innatas).

La respuesta efectora consiste en la activación de distintas células:

- Los Th1 activan macrófagos, NK y linfocitos Tc
- Los Th2 activan linfocitos B y eosinófilos

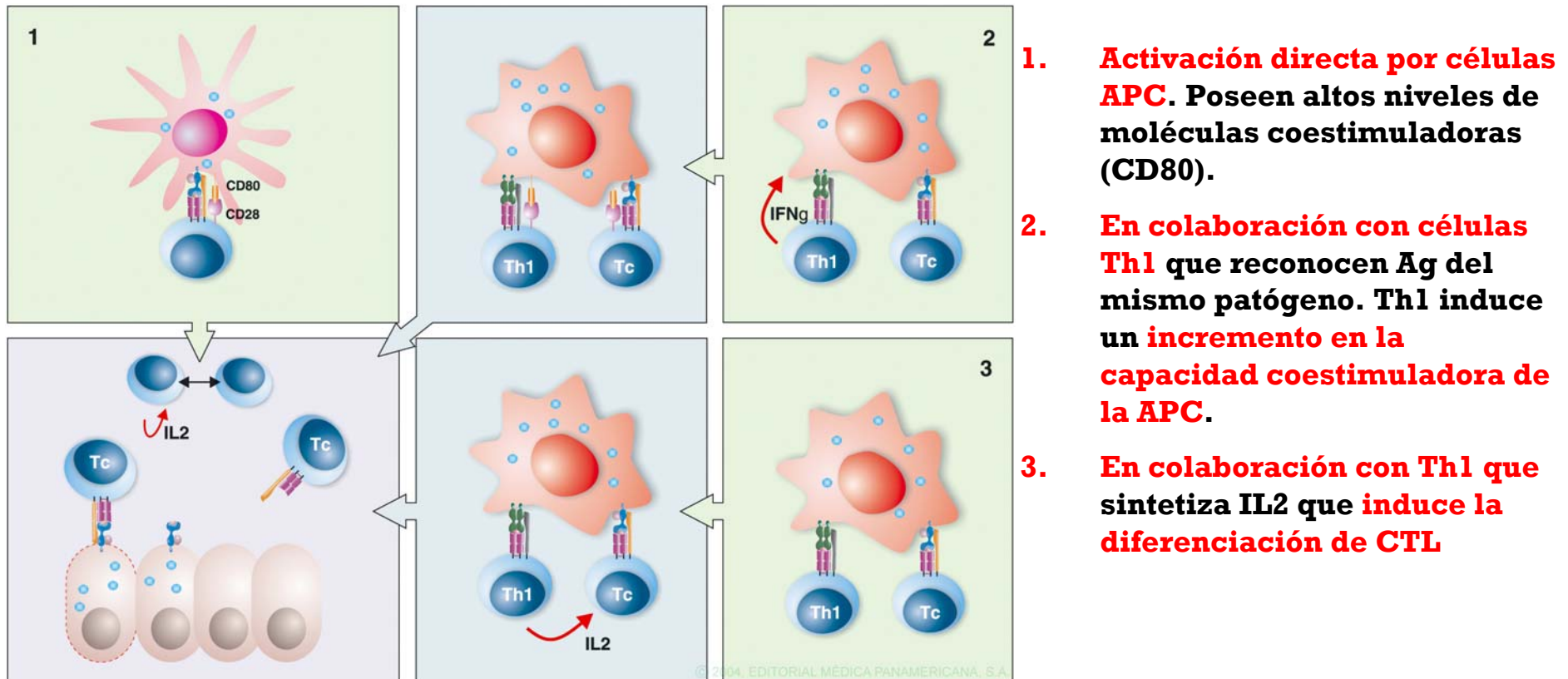


Tema 11. Maduración, activación y diferenciación de las células T

Activación de linfocitos T_C

La gran mayoría de los linfocitos T CD8⁺ que se diferencian a células efectoras cumplen una función citolítica, eliminando células infectadas por patógenos.

Su co-estimulación puede ocurrir de tres formas distintas:



1. **Activación directa por células APC.** Poseen altos niveles de moléculas coestimuladoras (CD80).
2. **En colaboración con células Th1** que reconocen Ag del mismo patógeno. Th1 induce un **incremento en la capacidad coestimuladora de la APC.**
3. **En colaboración con Th1** que sintetiza IL2 que **induce la diferenciación de CTL**

En todos los casos IL2 inducirá la proliferación y diferenciación de CTL