

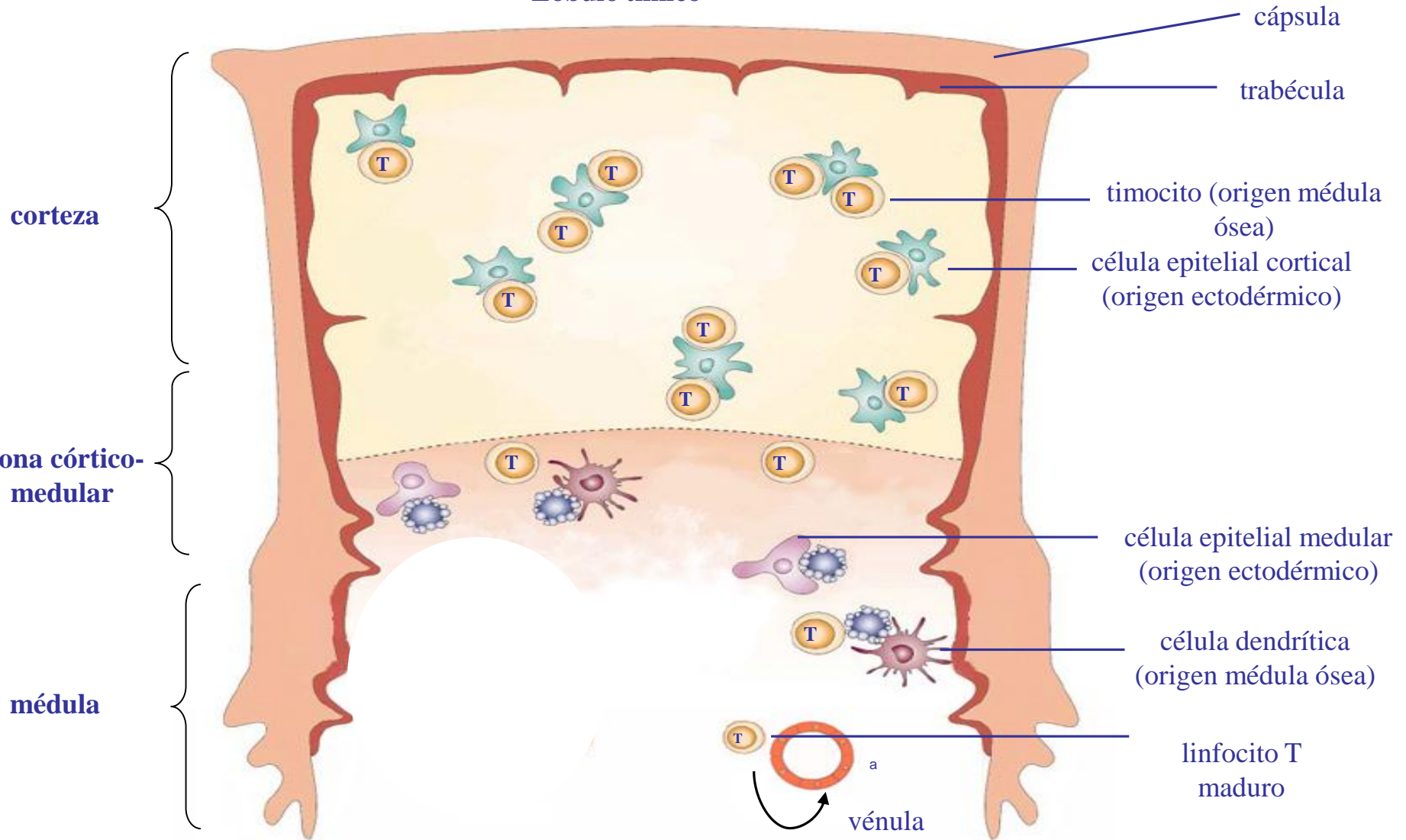
# **SEMINARIO 4**

## **2019**

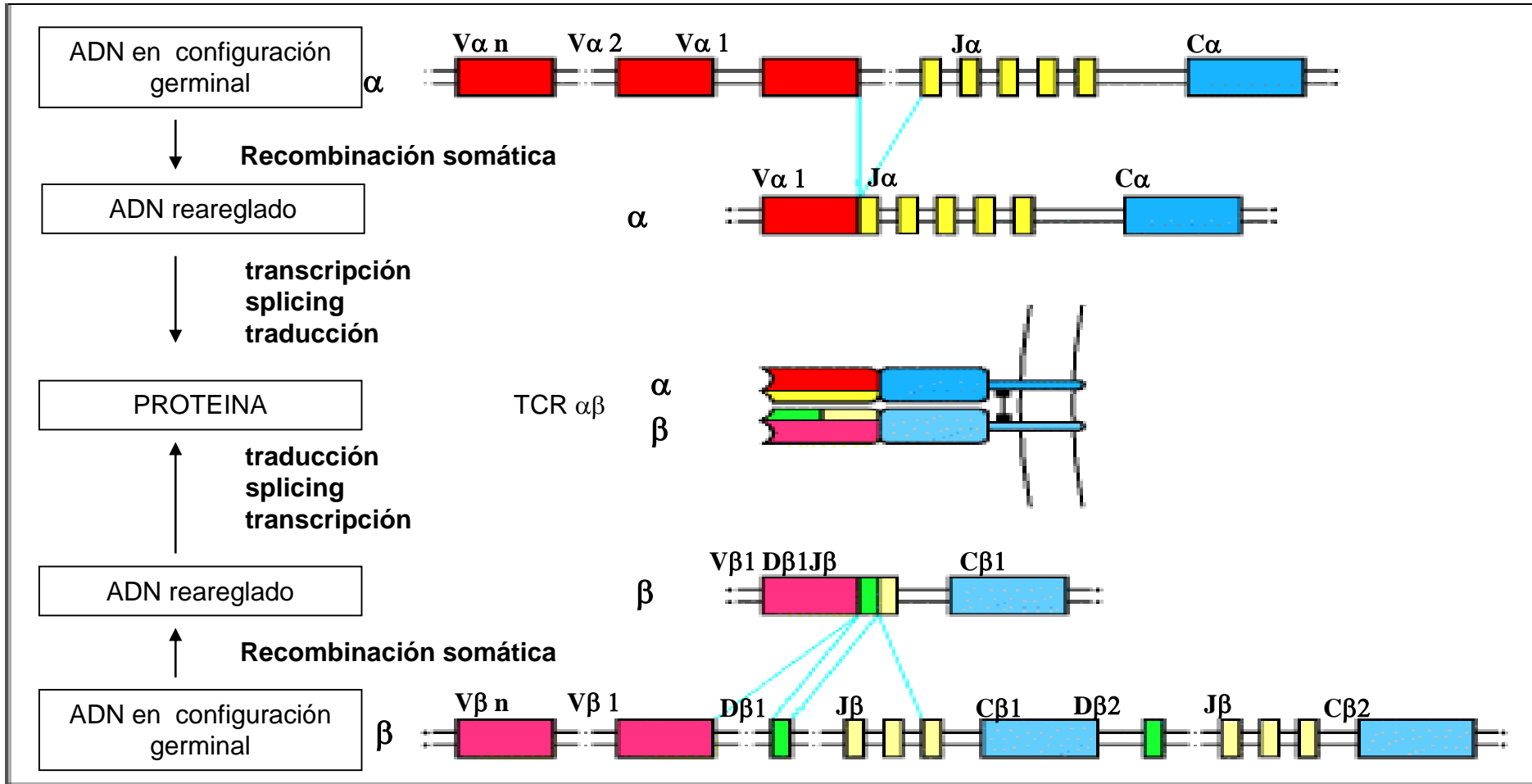
**Ontogenia, activación y perfiles en la  
respuesta T**

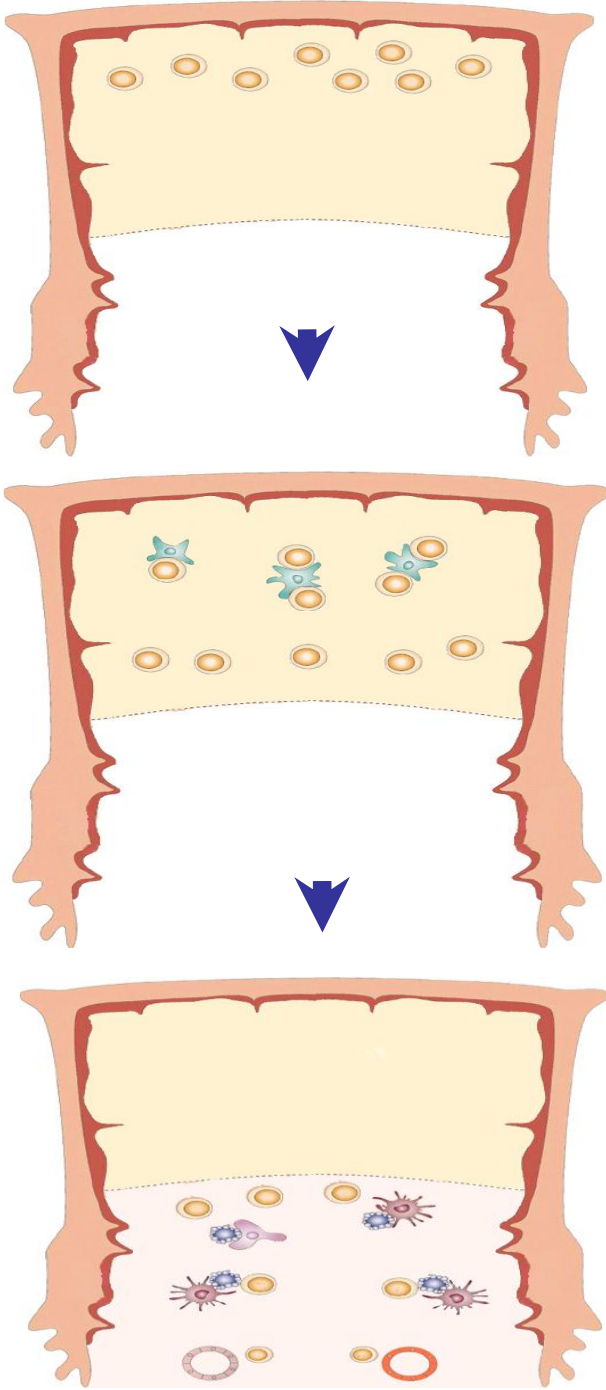
# Ontogenia T

## Lóbulo tímico



# Los timocitos generan su receptor antigénico (TCR) durante la ontogenia, mediante el proceso de recombinación somática.





### Estadio Doble Negativo (DN)

Timocitos CD4<sup>+</sup>CD8<sup>-</sup> (DN). Alta proliferación celular.

Comienzan los rearreglos de los genes de la cadena  $\beta$  de TCR.

La cadena  $\beta$  rearreglada se asocia con la cadena  $\alpha$  sustituta constituyendo el preTCR. Las células realizan unos ciclos de proliferación.

Comienzan los rearreglos de la cadena  $\alpha$  del TCR y se induce la expresión de CD4 y CD8 (DP).

Posteriormente se asocian las cadenas  $\alpha$  y  $\beta$  rearregladas constituyendo el TCR.

### Estadio Doble Positivo (DP)

#### SELECCIÓN TIMICA

**Se requiere un íntimo contacto entre los TCR de los timocitos y los complejos péptido propio-MHC propia expresados por las células epiteliales, macrófagos y células dendríticas presentes en el timo.**

Los timocitos cuyos TCRs no logren interactuar con las MHC del individuo morirán por apoptosis.

Los timocitos capaces de interactuar con las MHC del individuo, recibirán señales a través de sus TCRs que, dependiendo de su intensidad, podrán llevarlos a destinos opuestos: sobrevivir y diferenciarse o morir por apoptosis.

La **selección positiva**, nos asegura que continúen madurando aquellos timocitos capaces de interactuar en forma apropiada con las MHC del individuo. La selección positiva es clave, además, en la diferenciación de células DP a SP.

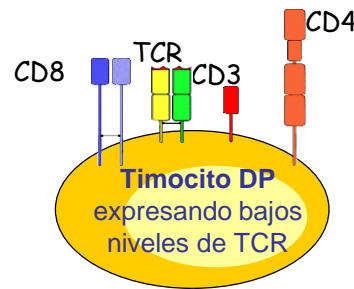
No todas las células seleccionadas positivamente alcanzan la madurez ya que pueden morir más tarde como consecuencia de la **selección negativa**. Durante este proceso, mueren por apoptosis los timocitos que reciben señales muy intensas a través del TCR. La señal recibida por el timocito se interpreta como "inapropiada" y la célula muere ya que es considerada peligrosa.

### Estadio Simple Positivo (SP)

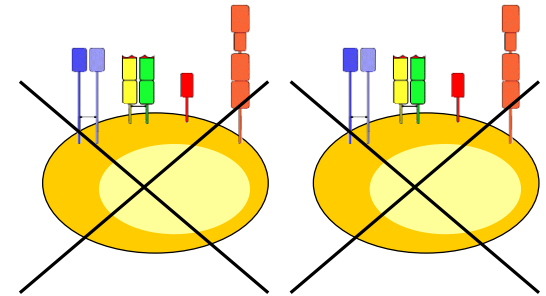
Los timocitos que superan estos mecanismos de inducción de tolerancia central, emigran del timo como células T maduras, simples positivas, autorestrictas.

# SELECCIÓN TIMICA: Inducción de tolerancia central de los linfocitos T.

Se requiere un íntimo contacto entre los TCR de los timocitos y los complejos péptido propio-MHC expresados por las células epiteliales, macrófagos y células dendríticas presentes en el timo.



Ausencia de señal a través del TCR.

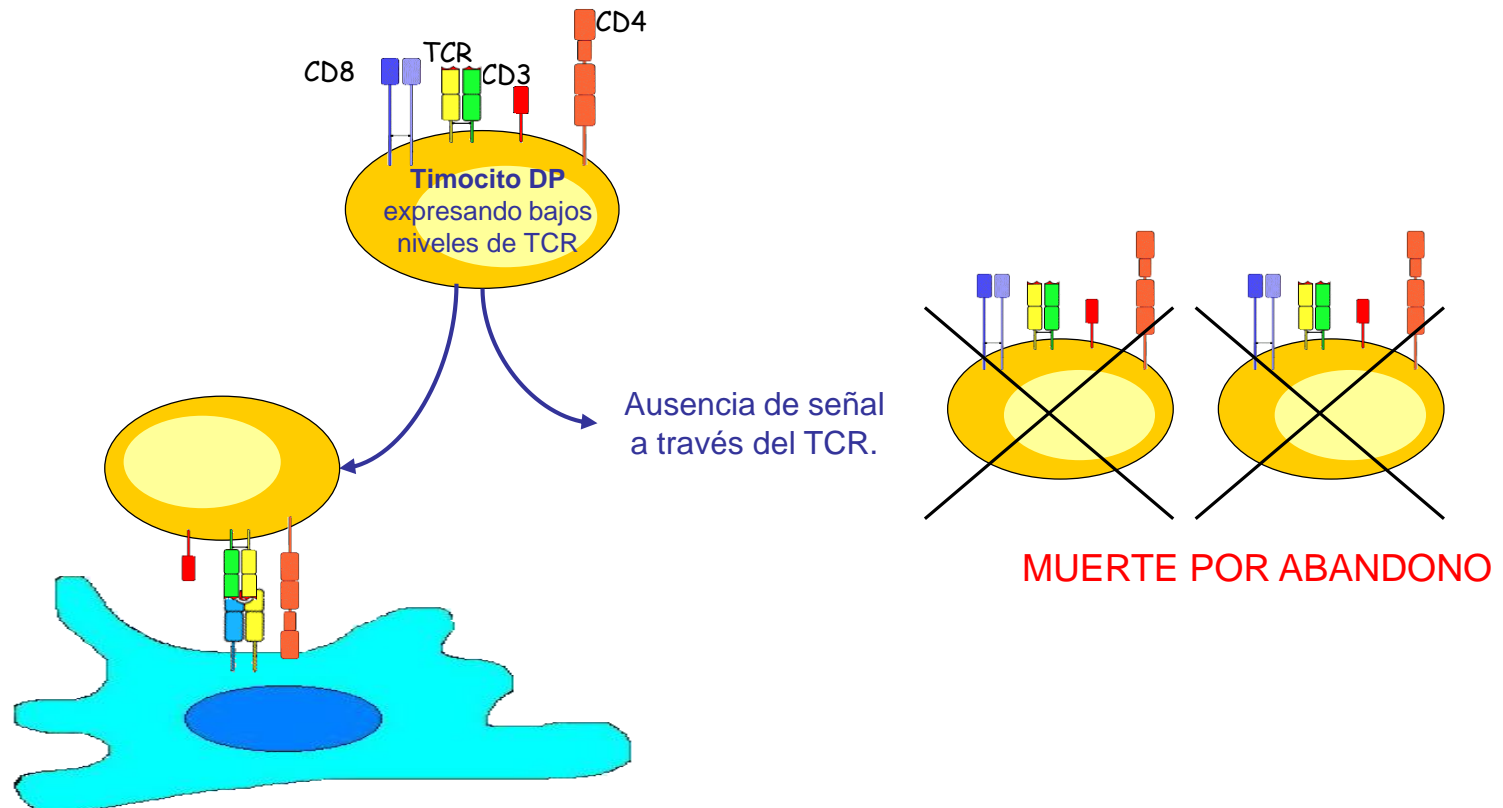


**MUERTE POR ABANDONO**

Los timocitos cuyos TCRs no logren interactuar con las MHC del individuo morirán por apoptosis.

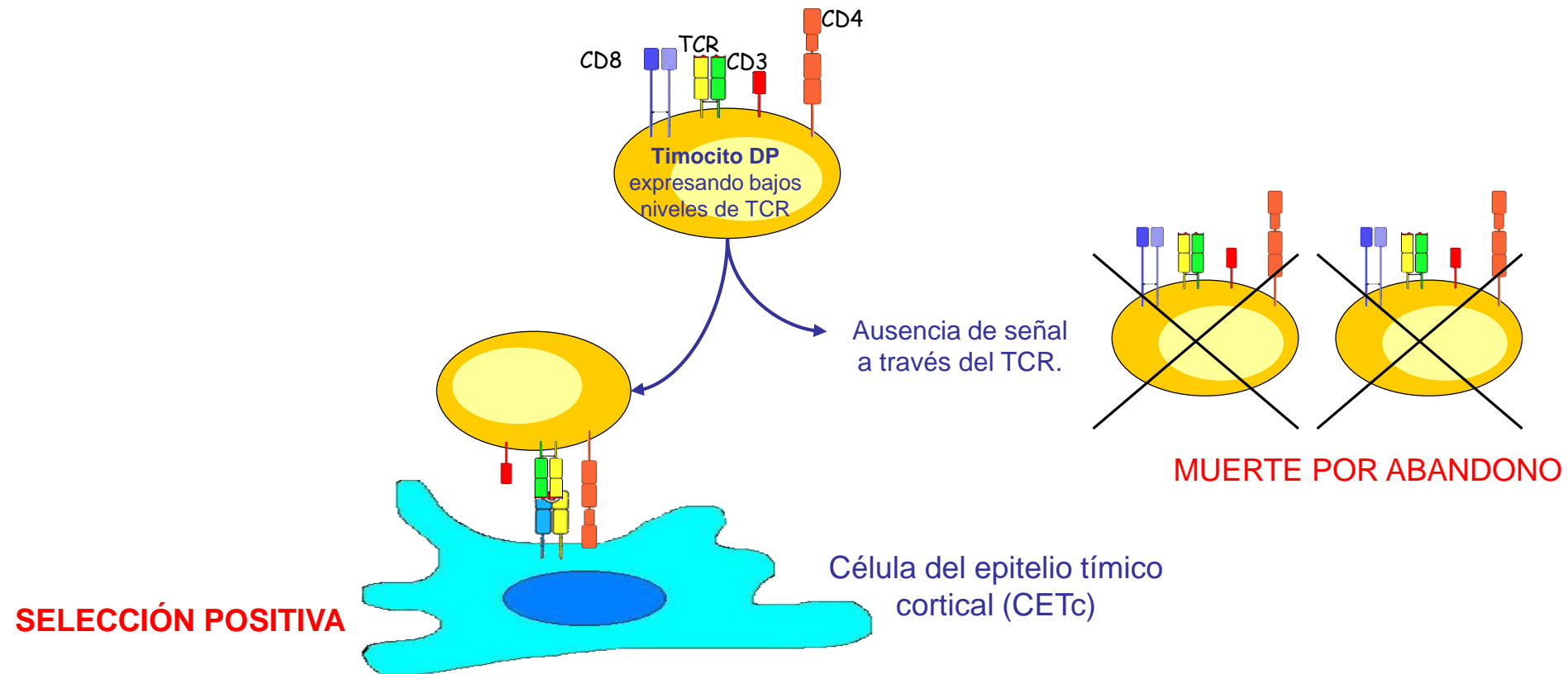
# SELECCIÓN TIMICA: Inducción de tolerancia central de los linfocitos T.

Se requiere un íntimo contacto entre los TCR de los timocitos y los complejos péptido propio-MHC expresados por las células epiteliales, macrófagos y células dendríticas presentes en el timo.



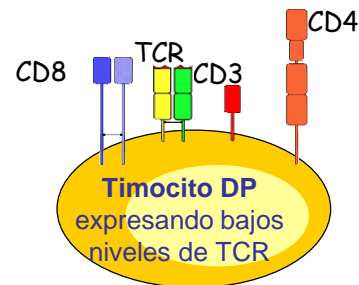
- Los timocitos capaces de interactuar con las MHC del individuo, recibirán señales a través de sus TCRs.
- La intensidad de la señal recibida puede llevar al timocito a destinos opuestos: sobrevivir y diferenciarse (SELECCIÓN POSITIVA) o morir por apoptosis (SELECCIÓN NEGATIVA).

# SELECCIÓN TIMICA: Inducción de tolerancia central de linfocitos T.

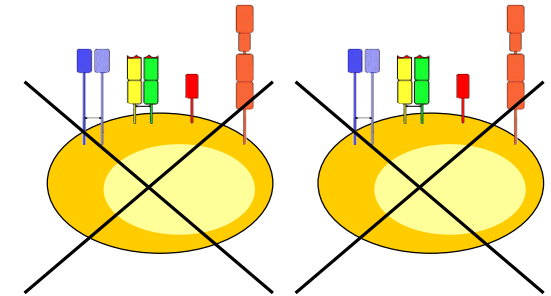


- Ocurre en la zona cortical del timo sobre CETc.
- Sobreviven los timocitos que, al interaccionar con los complejos péptido-MHC del individuo, perciben señales de baja intensidad a través del TCR. Las CETc pueden procesar proteínas de una forma única y de esa forma generar complejos péptido-MHC que, al ser reconocidas por el TCR, inducen señales de baja intensidad.
- Si se reconoce MHC de clase I se diferenciará a TCD8+. Si se reconoce MHC de clase II se diferenciará a TCD4+.
- No todas las células seleccionadas positivamente alcanzan la madurez ya que pueden morir más tarde como consecuencia de la **selección negativa**

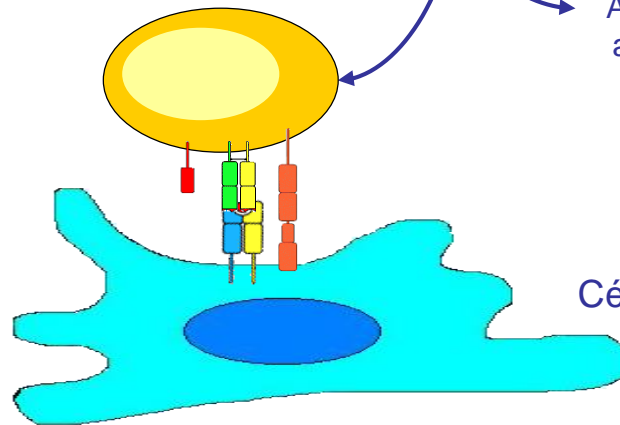
# SELECCIÓN TIMICA: Inducción de tolerancia central de linfocitos T.



Ausencia de señal a través del TCR.



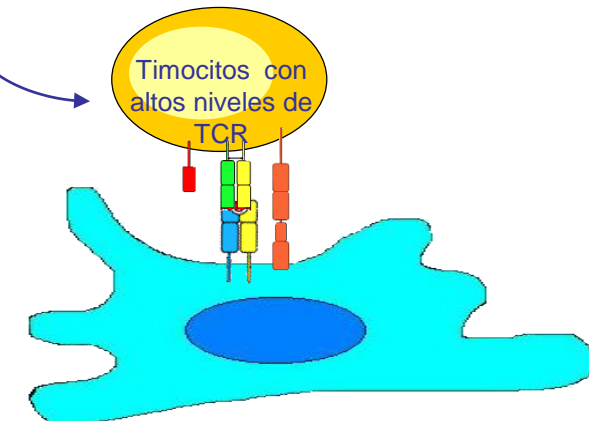
**MUERTE POR ABANDONO**



Célula del epitelio tímico cortical (CETc)

## SELECCIÓN NEGATIVA

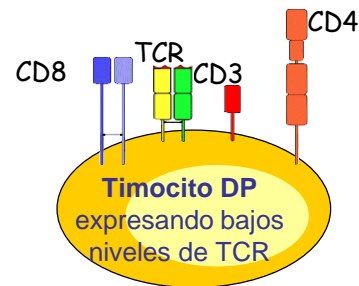
- Ocurre en la médula tímica sobre CETm o CPA. Las CETm expresan el factor de transcripción AIRE, que les permite expresar numerosos antígenos tejido específicos.
- Mueren por apoptosis los timocitos que reciben señales muy intensas a través del TCR luego de interactuar con los complejos péptido propio-MHC. La célula muere ya que es considerada peligrosa (auto-reactiva)



Célula del epitelio tímico medular (CETm) o CPA

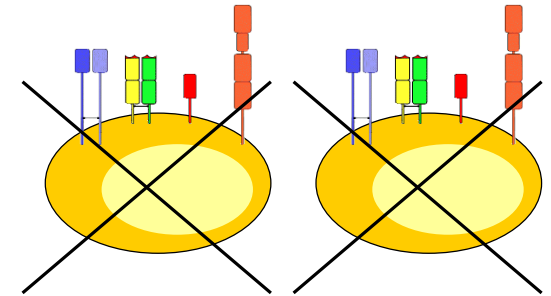


# SELECCIÓN TIMICA: Inducción de tolerancia central de linfocitos T.

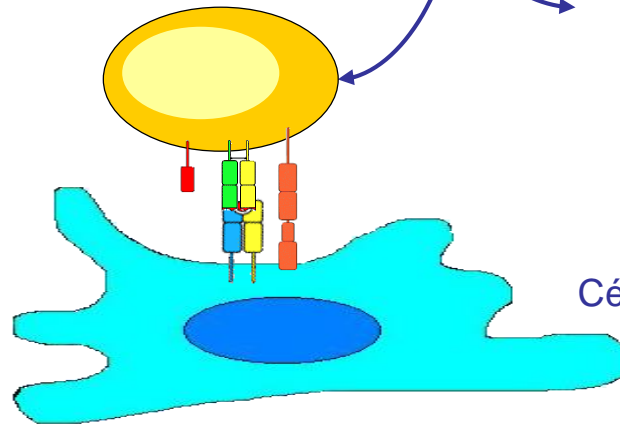


**Timocito DP**  
expresando bajos  
niveles de TCR

Ausencia de  
señal a través  
del TCR.



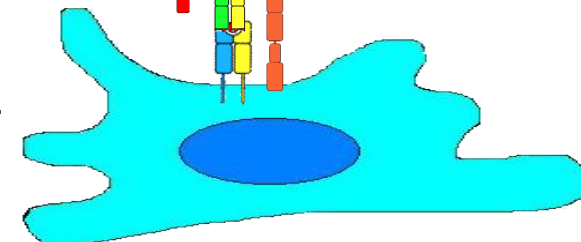
**MUERTE POR ABANDONO**



**Célula del epitelio tímico  
cortical (CETc)**

**SELECCIÓN NEGATIVA**

Timocitos con  
altos niveles de  
TCR



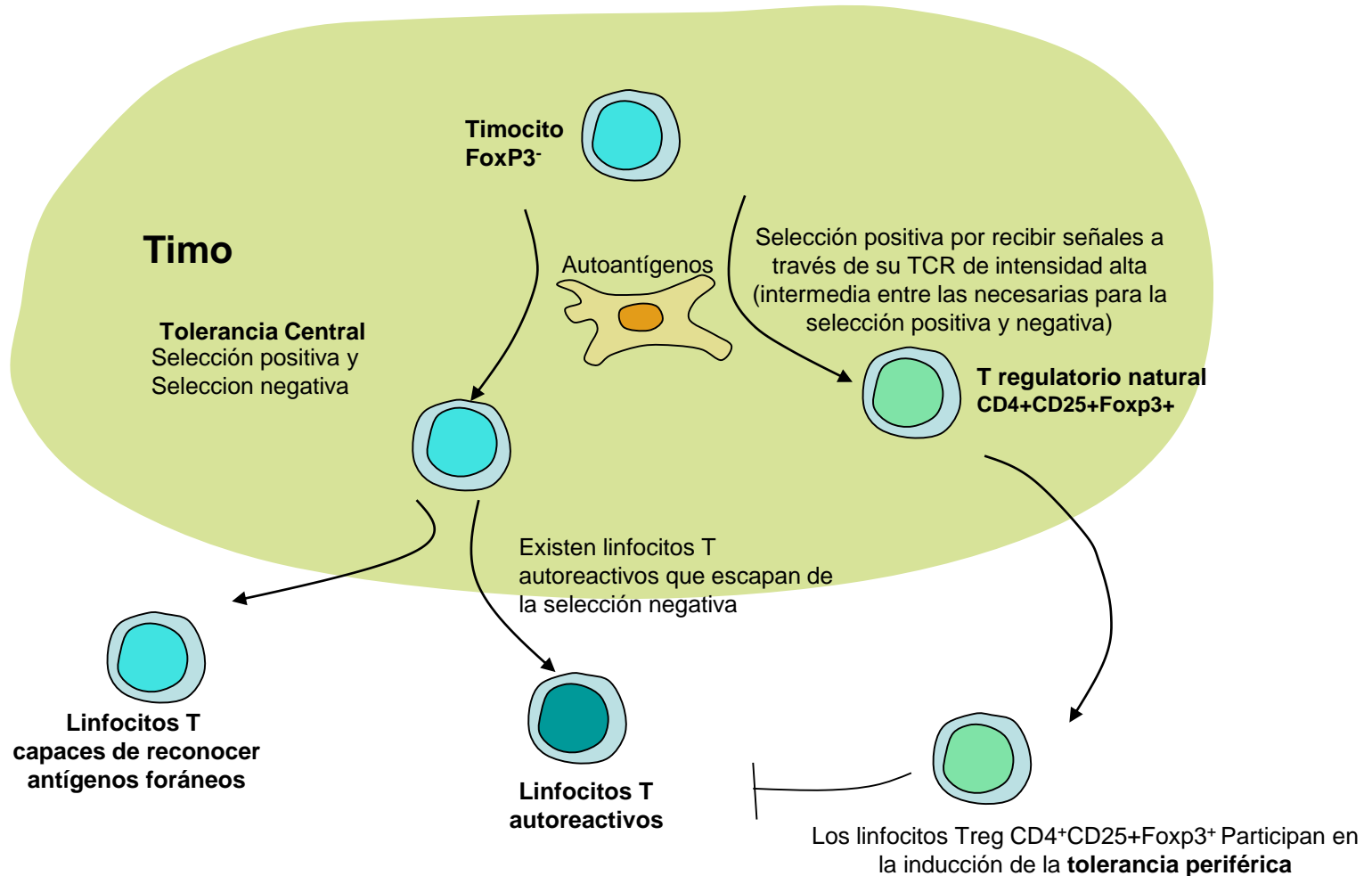
**Célula del epitelio tímico  
medular (CETm) o CPA**

**SELECCIÓN POSITIVA**

Emigran del timo linfocitos T autorestrictos, simples positivos ( $CD4^+$  o  $CD8^+$ ).

Como no todas las proteínas propias pueden expresarse por las células del epitelio tímico para participar de la selección negativa, emigran del timo algunos linfocitos autoreactivos que deben ser controlados en la periferia.

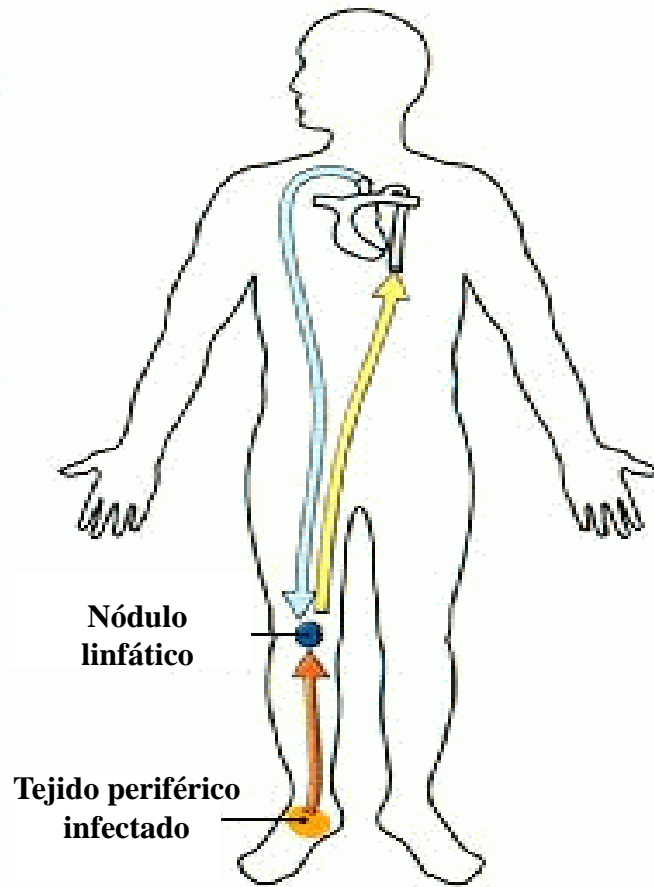
A diferencia de lo que hemos visto para el común de los linfocitos T, los **linfocitos T regulatorios naturales (CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup>)** son seleccionados por reconocer antígenos propios y recibir a través de sus TCRs una intensidad de señal alta (pero que no llega a inducir la selección negativa).



# Órganos linfáticos secundarios: el sitio de encuentro de los linfocitos maduros vírgenes con el antígeno

**Linfocitos vírgenes ingresan a los nódulos linfáticos desde el torrente sanguíneo**

**Linfocitos y linfa retornan a la sangre vía ducto torácico**



**Los antígenos presentes en el foco infeccioso llegan al nódulo linfático a través de los vasos linfáticos**

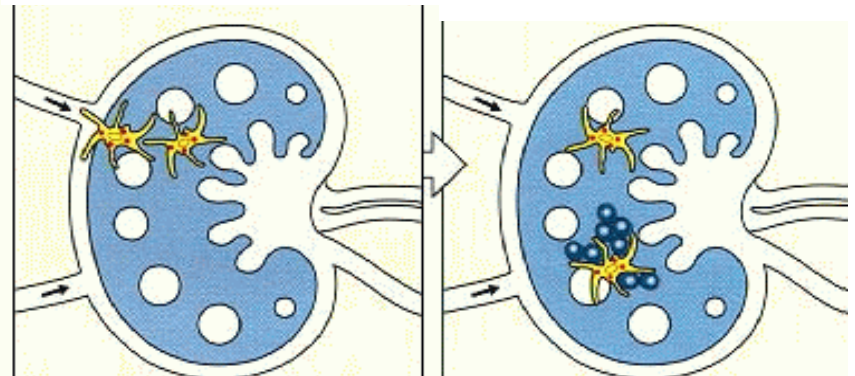
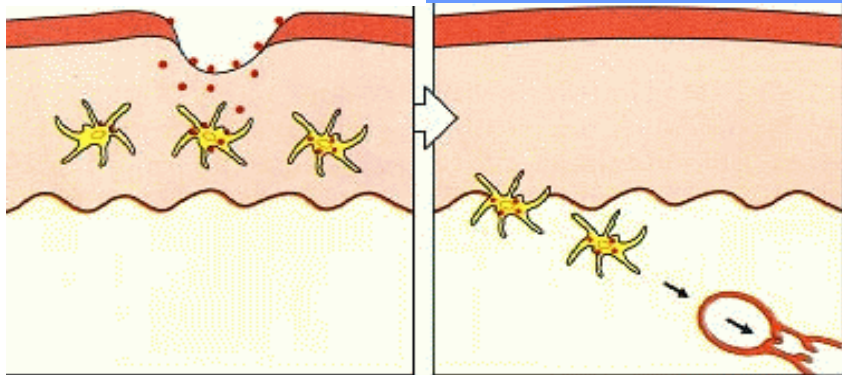
## Las células dendríticas son quienes presentan el antígeno a los linfocitos T vírgenes en los órganos linfáticos secundarios

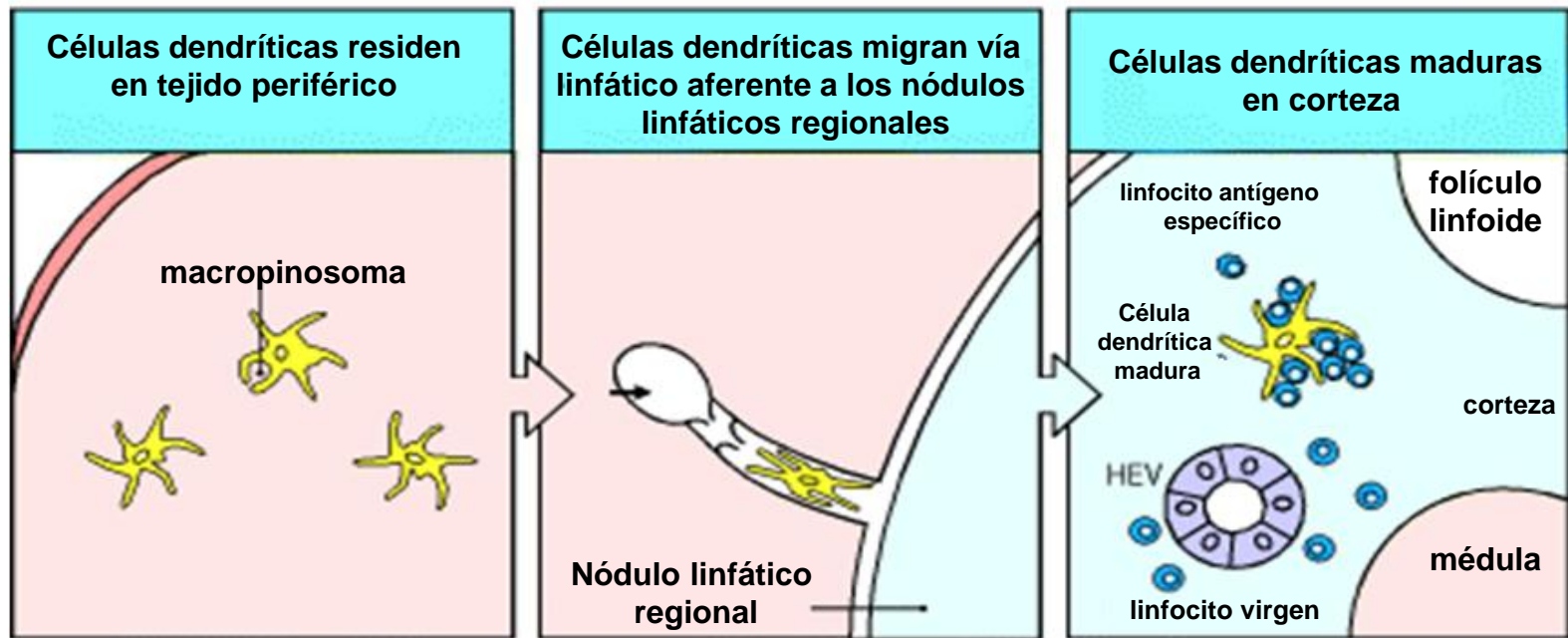
Captación del antígeno por las células de langerhans de la piel

Las células de langerhans migran al ganglio

Las células dendríticas ingresan al ganglio por los vasos linfáticos aferentes

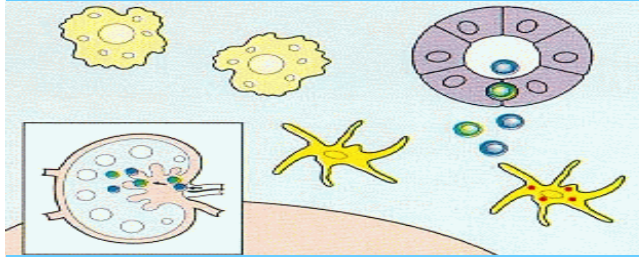
Las células dendríticas maduras activan a los linfocitos T .



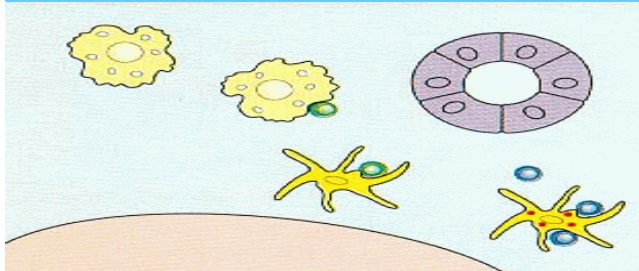


En los órganos linfáticos secundarios se produce la activación de los linfocitos vírgenes.

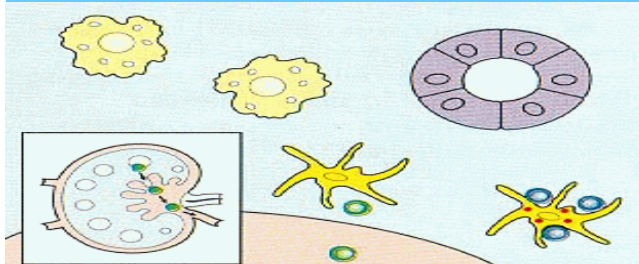
**Las células T vírgenes ingresan al ganglio a través de las HEV.**



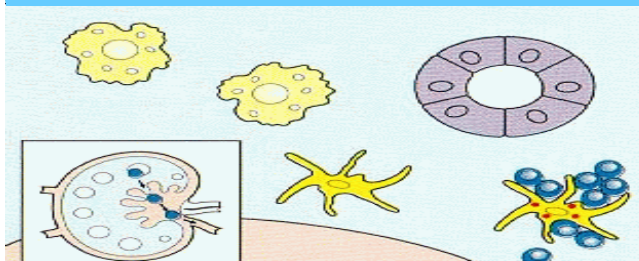
**Las células T monitorean el Ag presentado por células dendríticas.**



**Las células T que no encuentran el Ag específico abandonan el ganglio.**



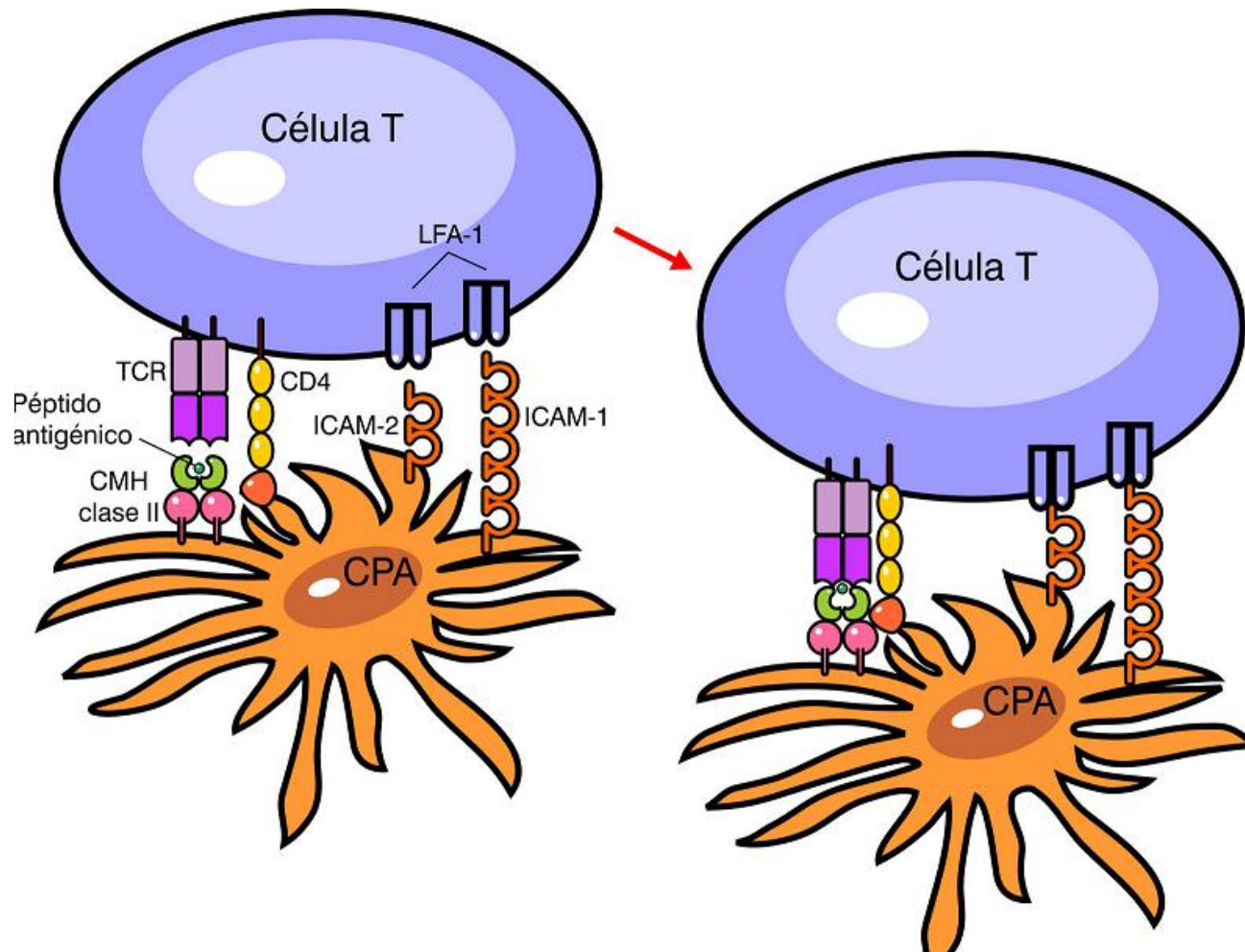
**Las células T específicas para el Ag proliferan y se diferencian a células T efectoras.**



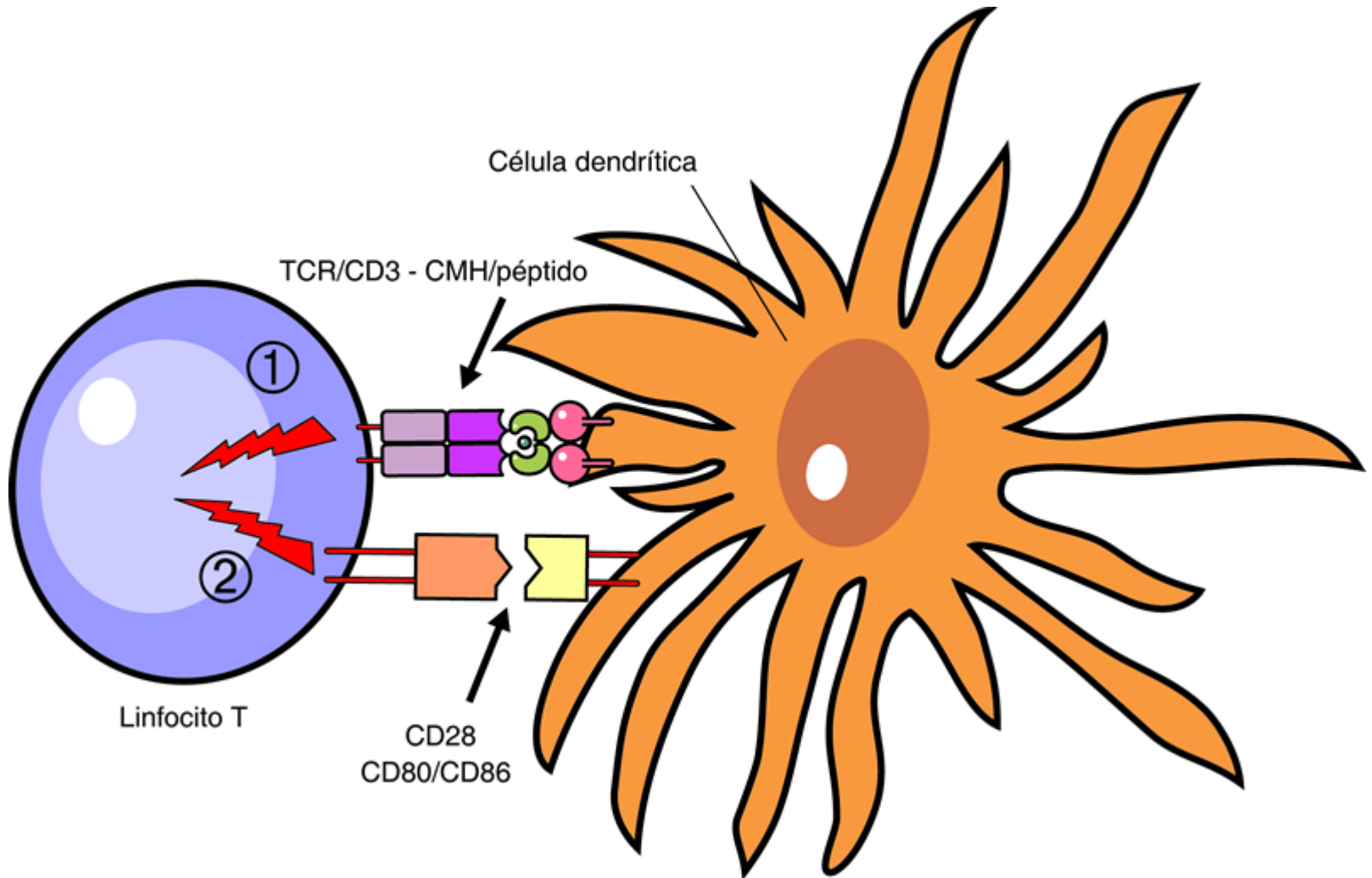
Expansión clonal: una célula T naive activada producirá, en el término de 5-8 días, una progenia aproximada de 10.000 células hijas (14-20 divisiones celulares)



## Interacción temprana de la célula T virgen con la célula dendrítica

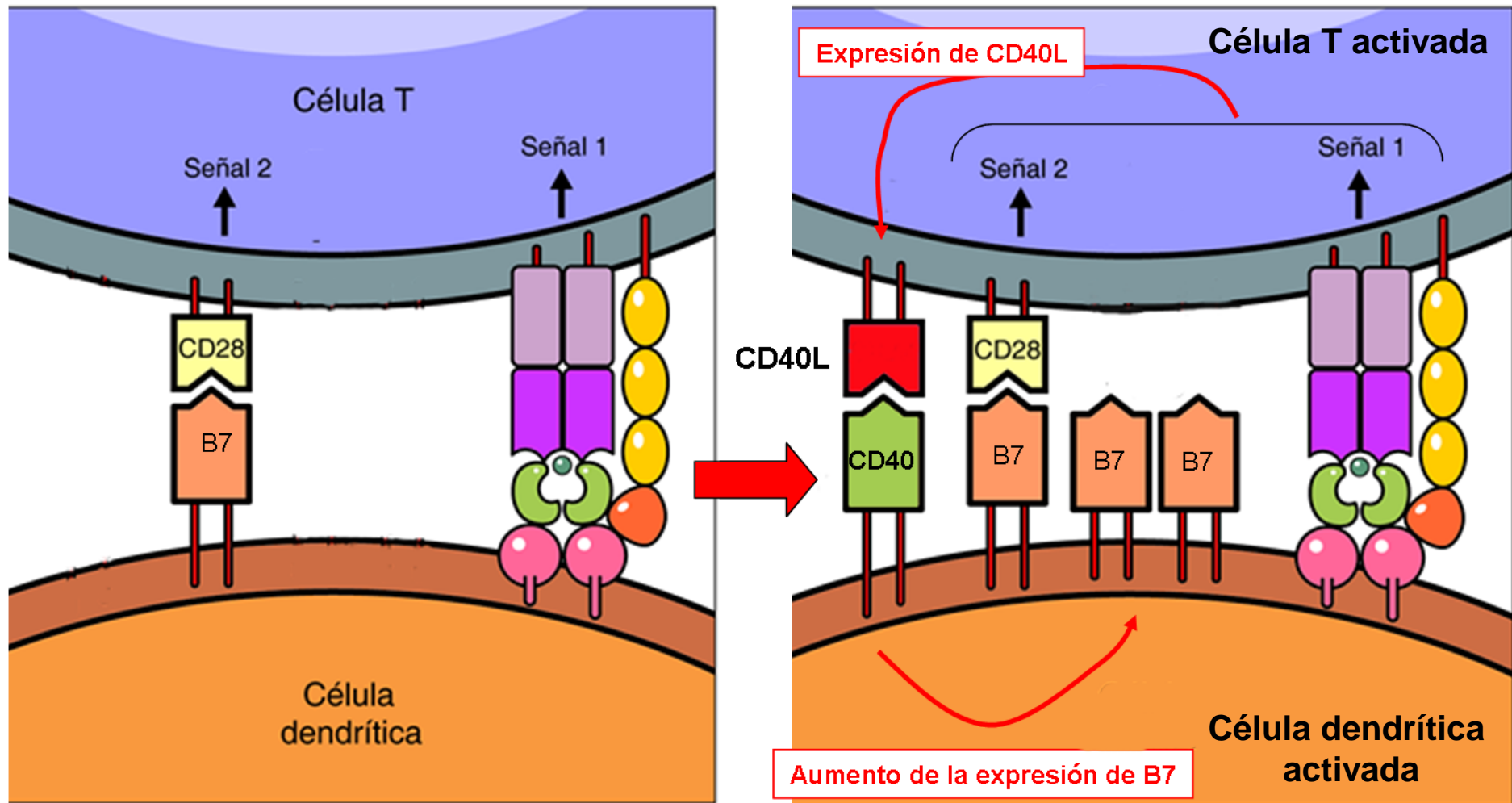


# Señales 1 y 2 en la activación del linfocito T virgen



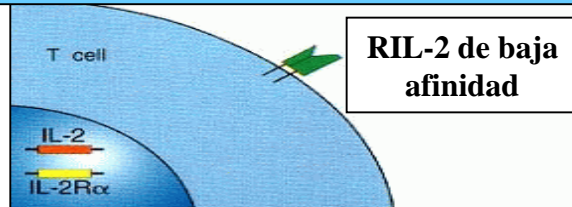


El linfocito T virgen y la célula dendrítica se activan recíprocamente en los órganos linfáticos secundarios.

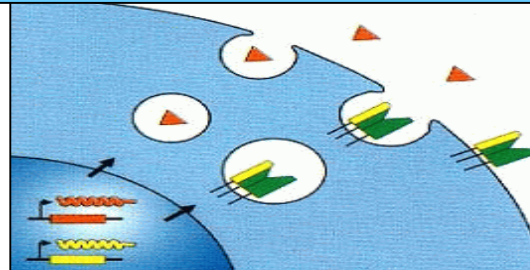


# Papel de la IL-2 en la expansión clonal T

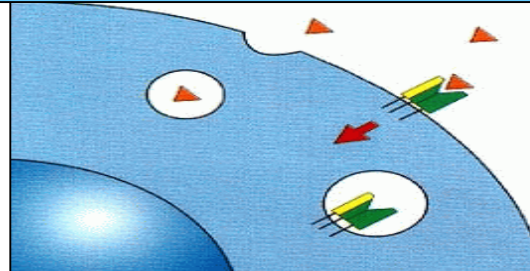
Las células T no-activadas sólo expresan el receptor IL-2 de baja afinidad (cadena  $\gamma$  y  $\beta$  del RIL-2 )



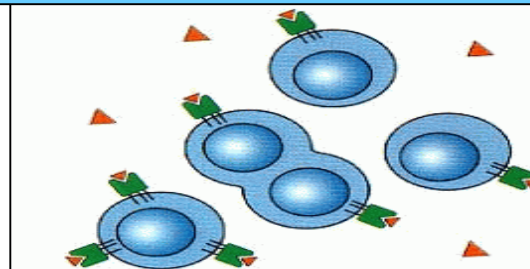
Las T activadas expresan RIL-2 de alta afinidad (cadenas  $\alpha$ ,  $\gamma$  y  $\beta$ ) y secretan IL-2



La unión IL-2/RIL-2 dispara una señal en la célula T

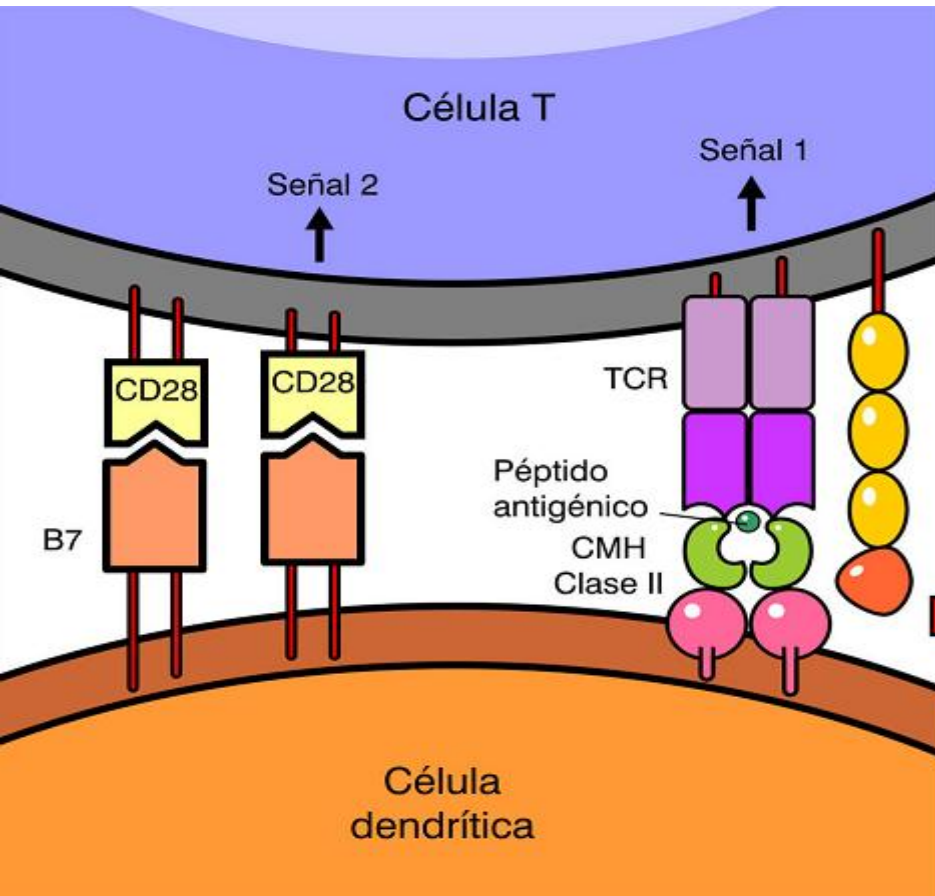


IL-2 induce la proliferación de la célula T

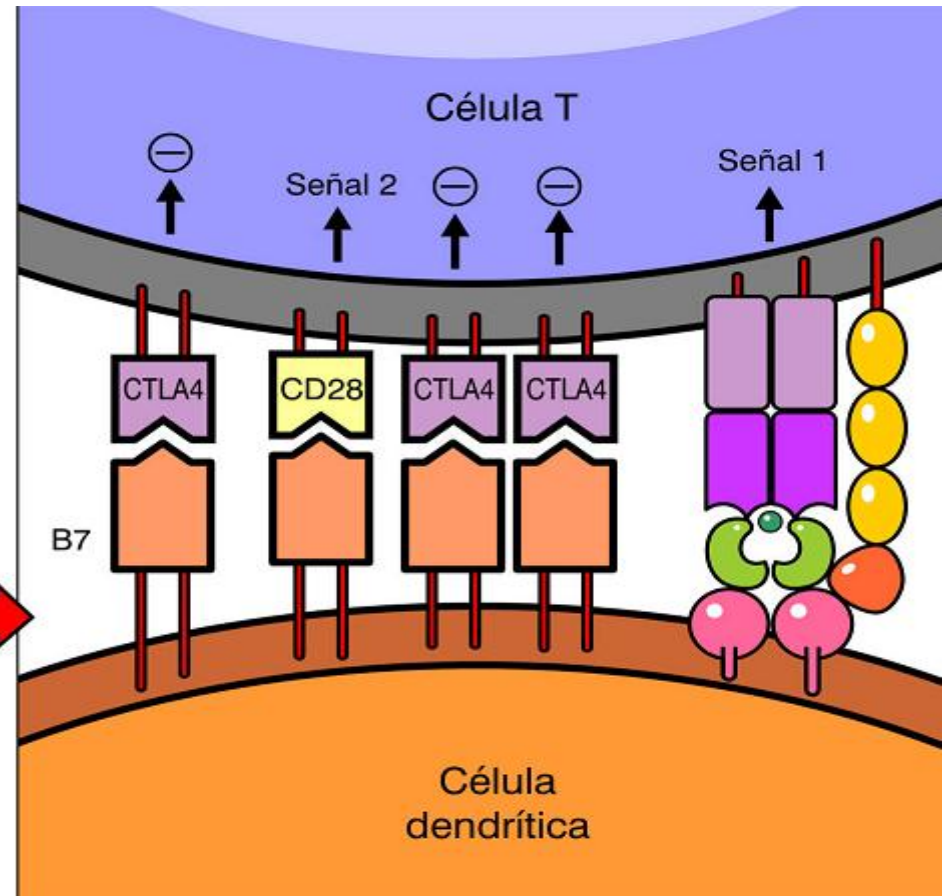


# Señales 1 y 2 en la activación del linfocito T virgen y control de la expansión clonal por la molécula CTLA-4

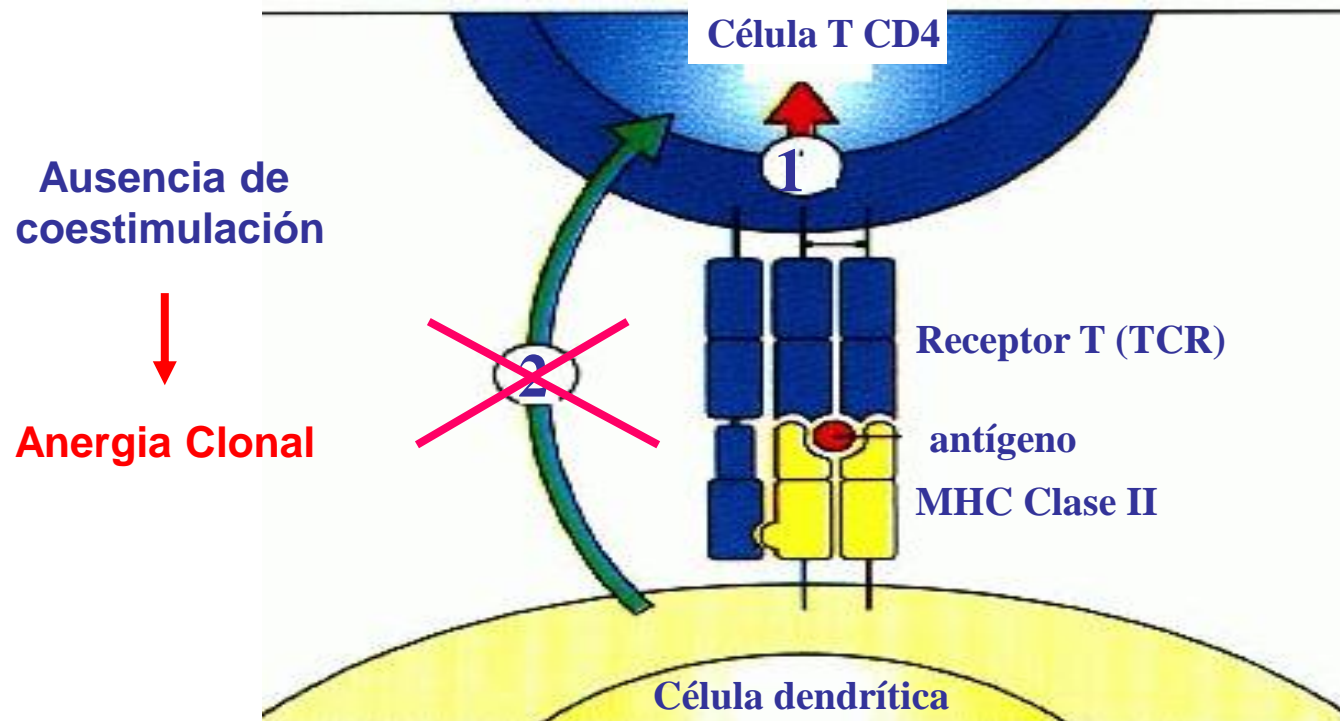
El entrecruzamiento de CD28 origina la segunda señal de activación para el linfocito T virgen e induce la expresión de CTLA-4.



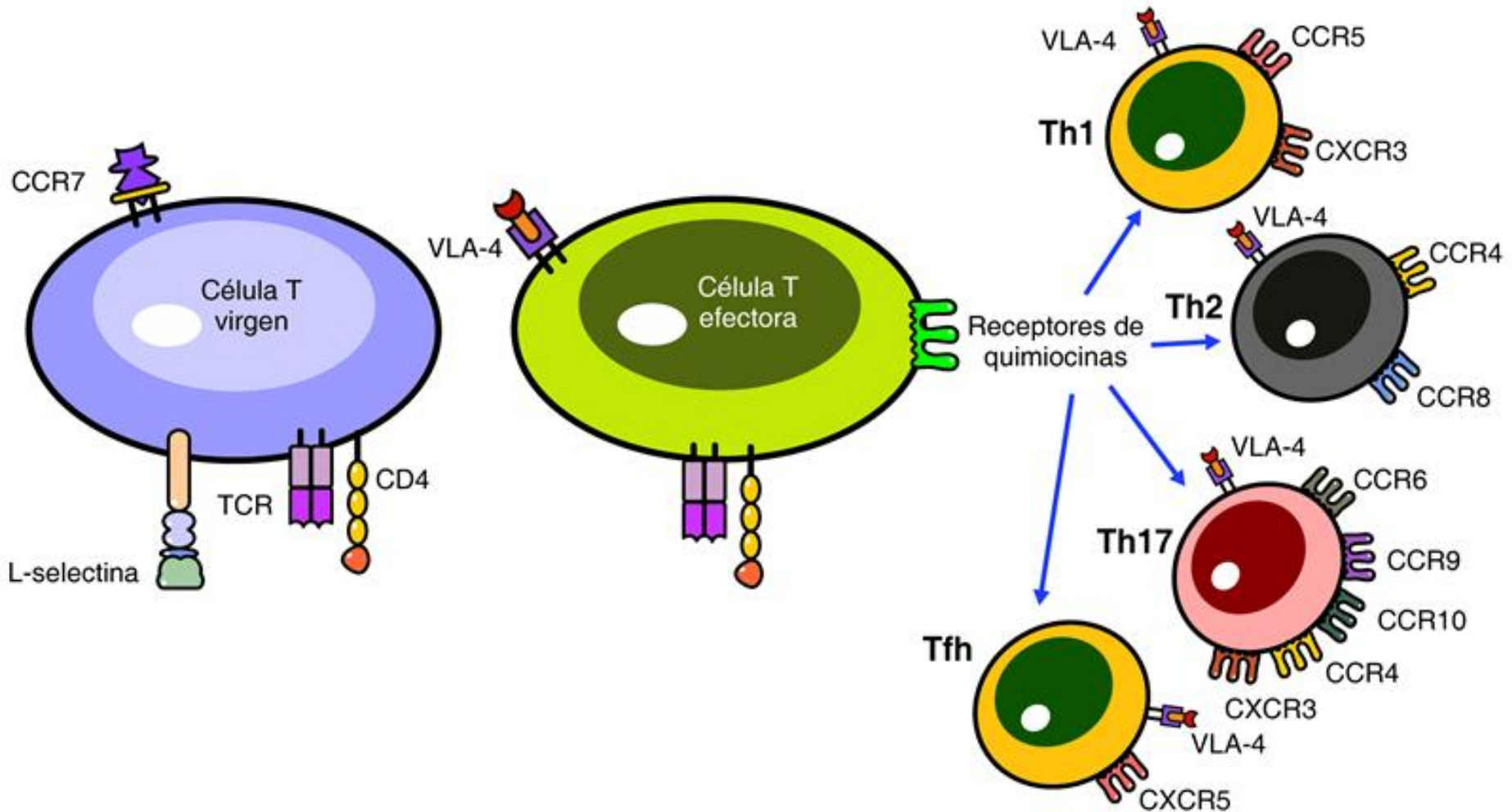
CTLA-4 se une a B7 con mayor afinidad que CD28 originándose una señal inhibitoria para la célula T.



## Ausencia de coestimulación e inducción de anergia clonal

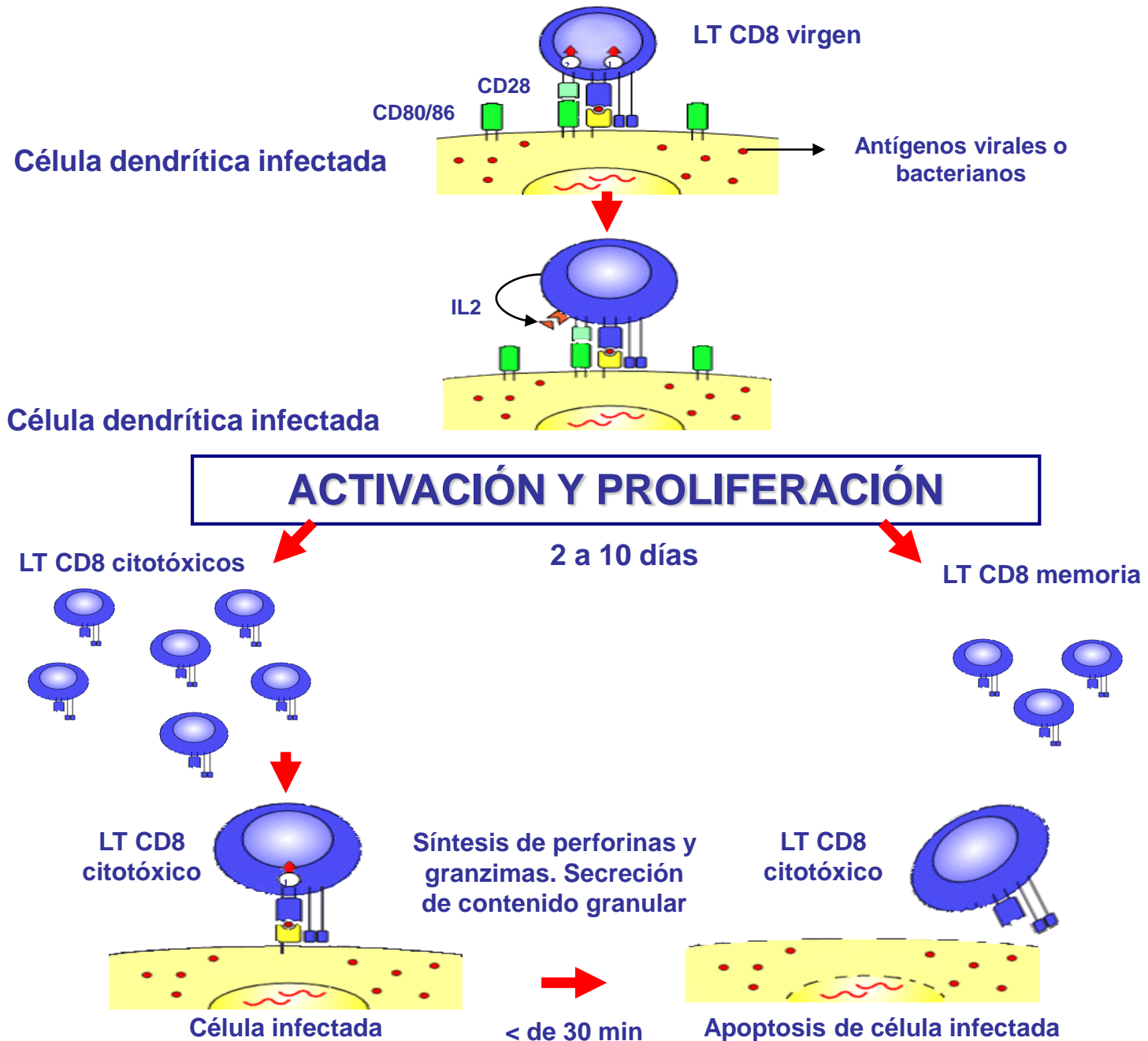


**El patrón de moléculas de adhesión y receptores de quimiocinas cambia al activarse la célula T: ello determina su particular patrón de migración**

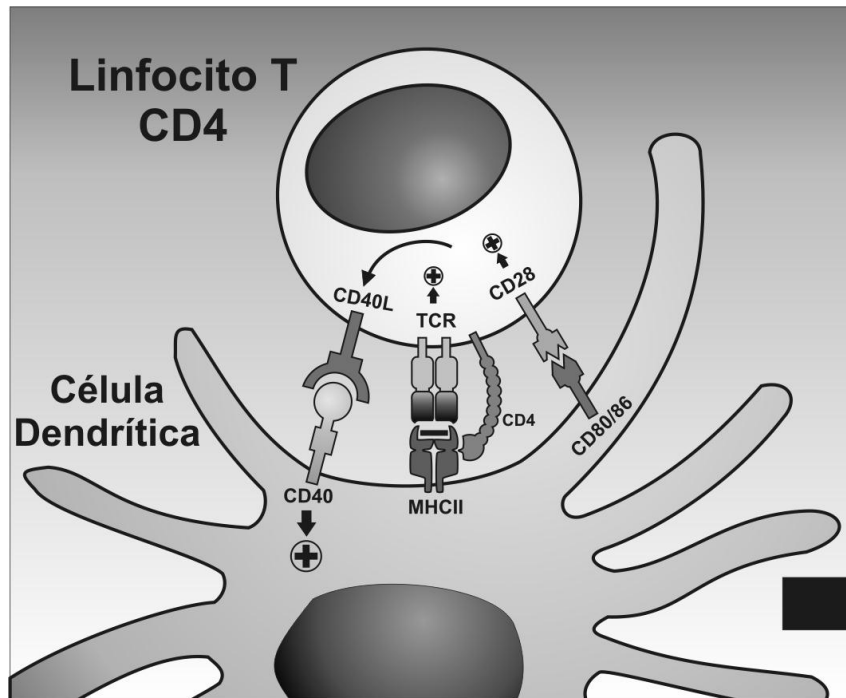




# Los linfocitos T CD8<sup>+</sup> se diferencian a células citotóxicas

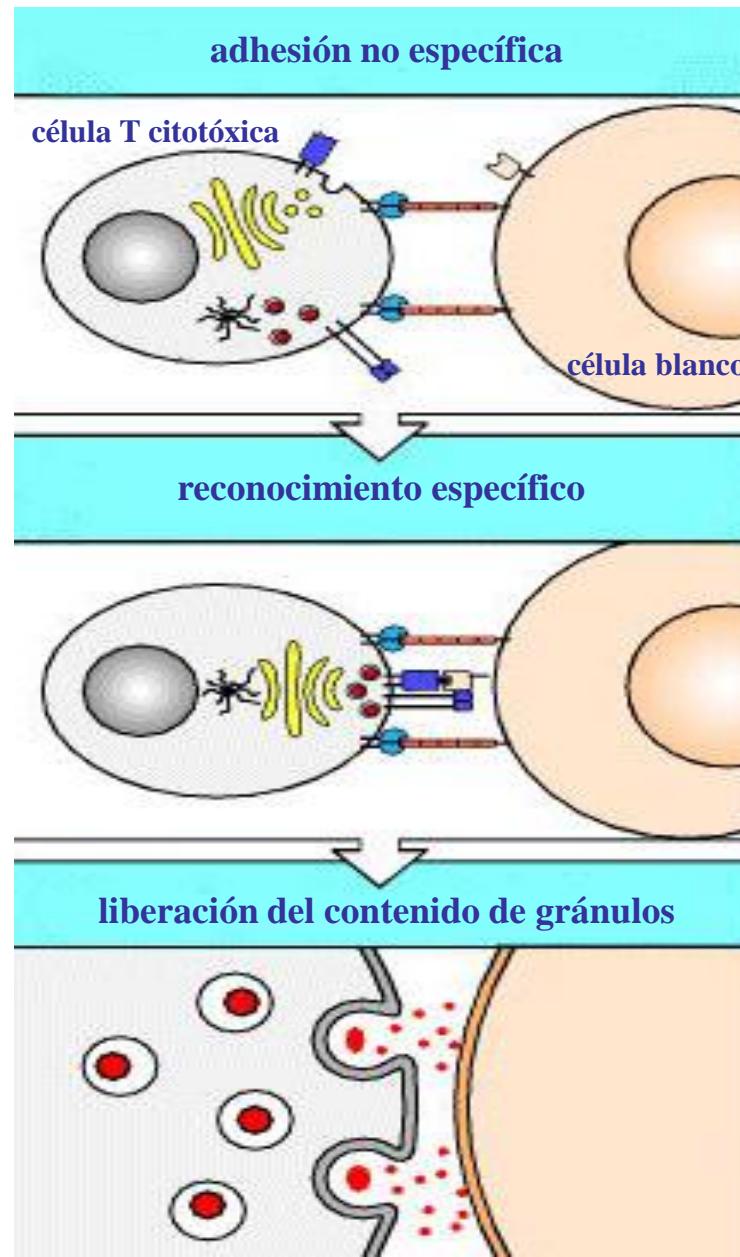


# Colaboración de los linfocitos T CD4 en la activación de los linfocitos T CD8

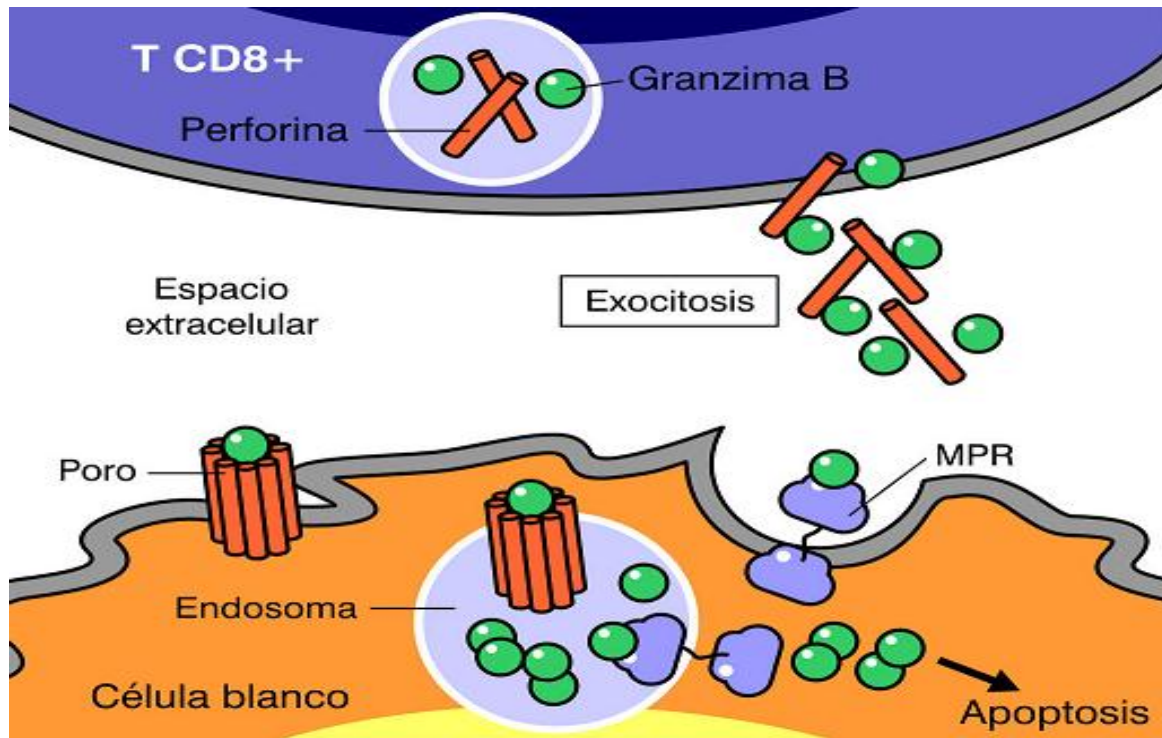
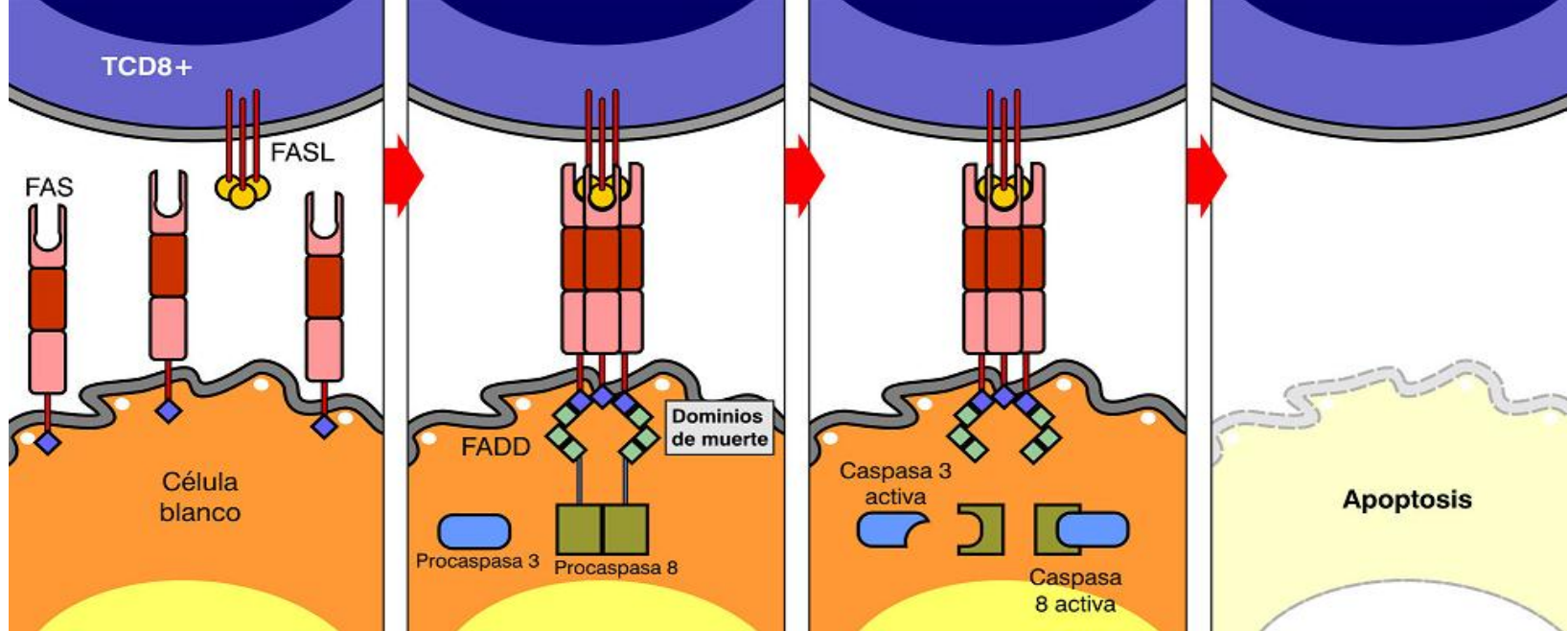


La interacción CD40-CD40L incrementa la expresión de moléculas CD80/CD86 (moléculas de B7) sobre la célula dendrítica.

# Activación de linfocitos T CD8<sup>+</sup> citotóxicos en tejidos periféricos

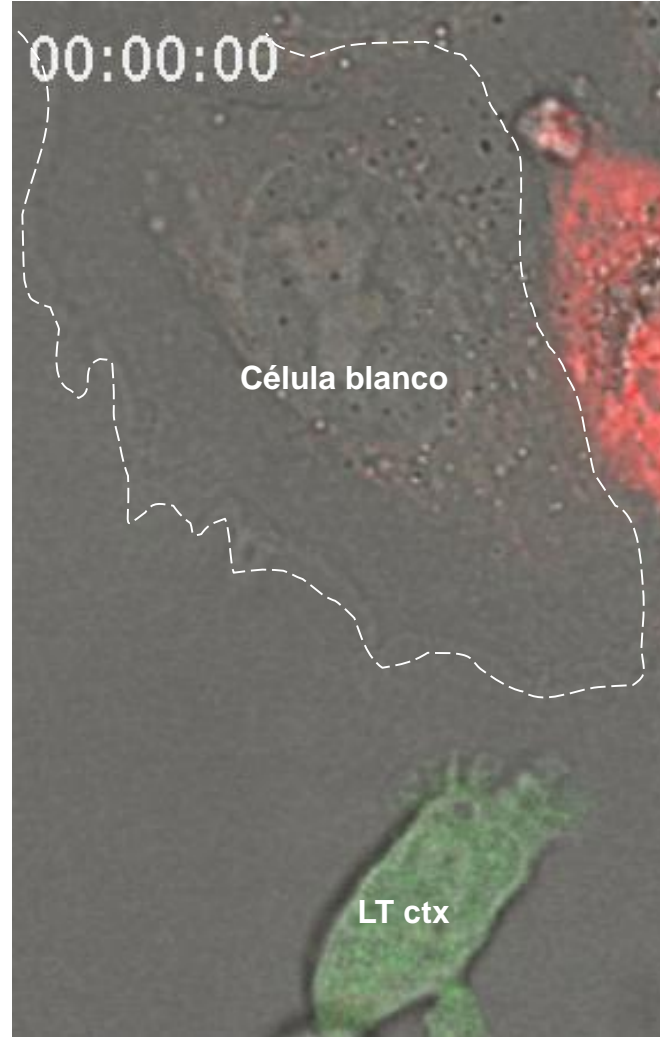






**Las células T CD8+ median dos funciones: citotoxicidad y producción de IFN- $\gamma$ . La citotoxicidad T involucra dos mecanismos.**

Los linfocitos T CD8 citotóxicos son capaces de inducir la apoptosis de la célula blanco que esté presentando el complejo péptido-MHC específico.

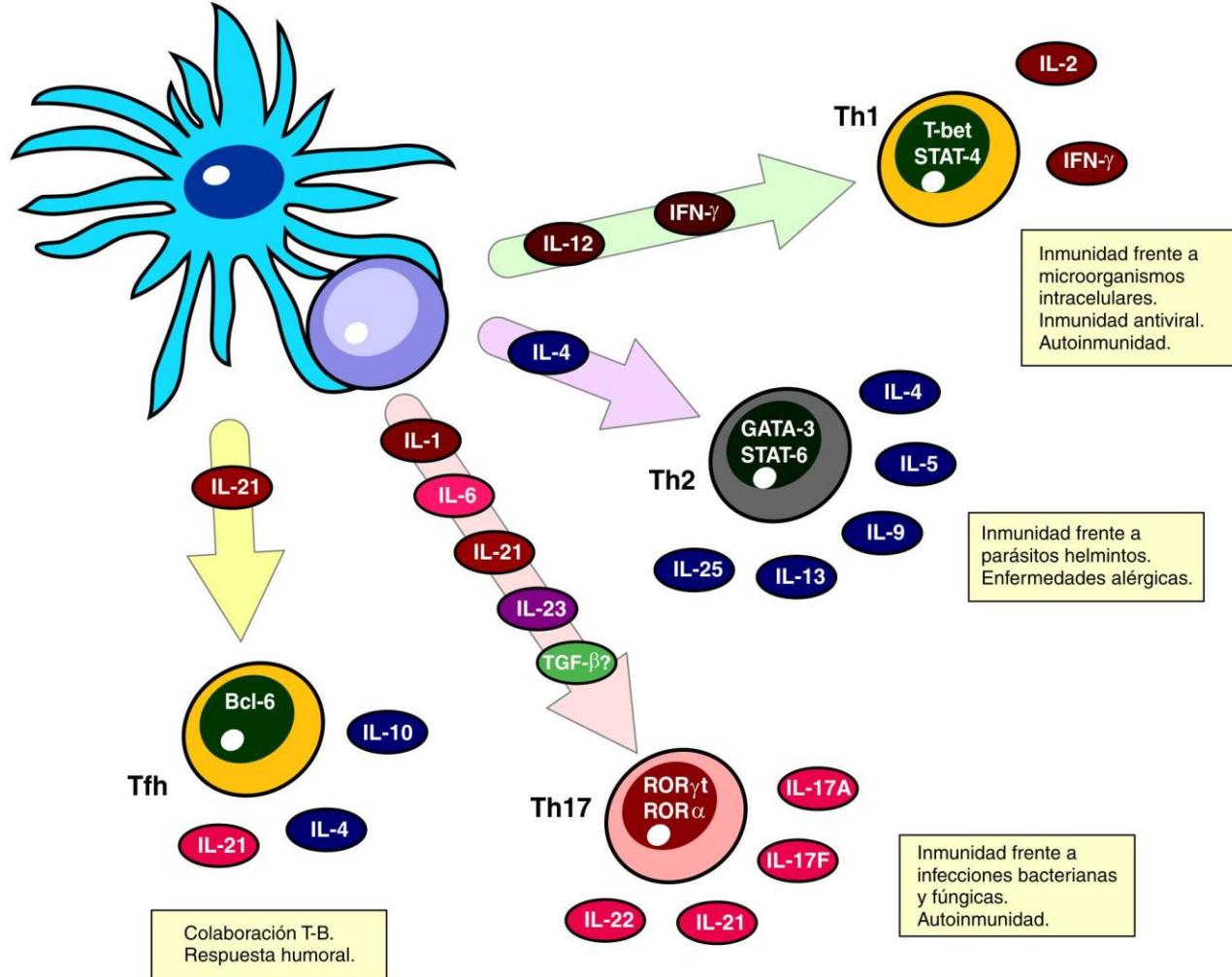


Video tomado de Blood. 2013;121(14):2659.

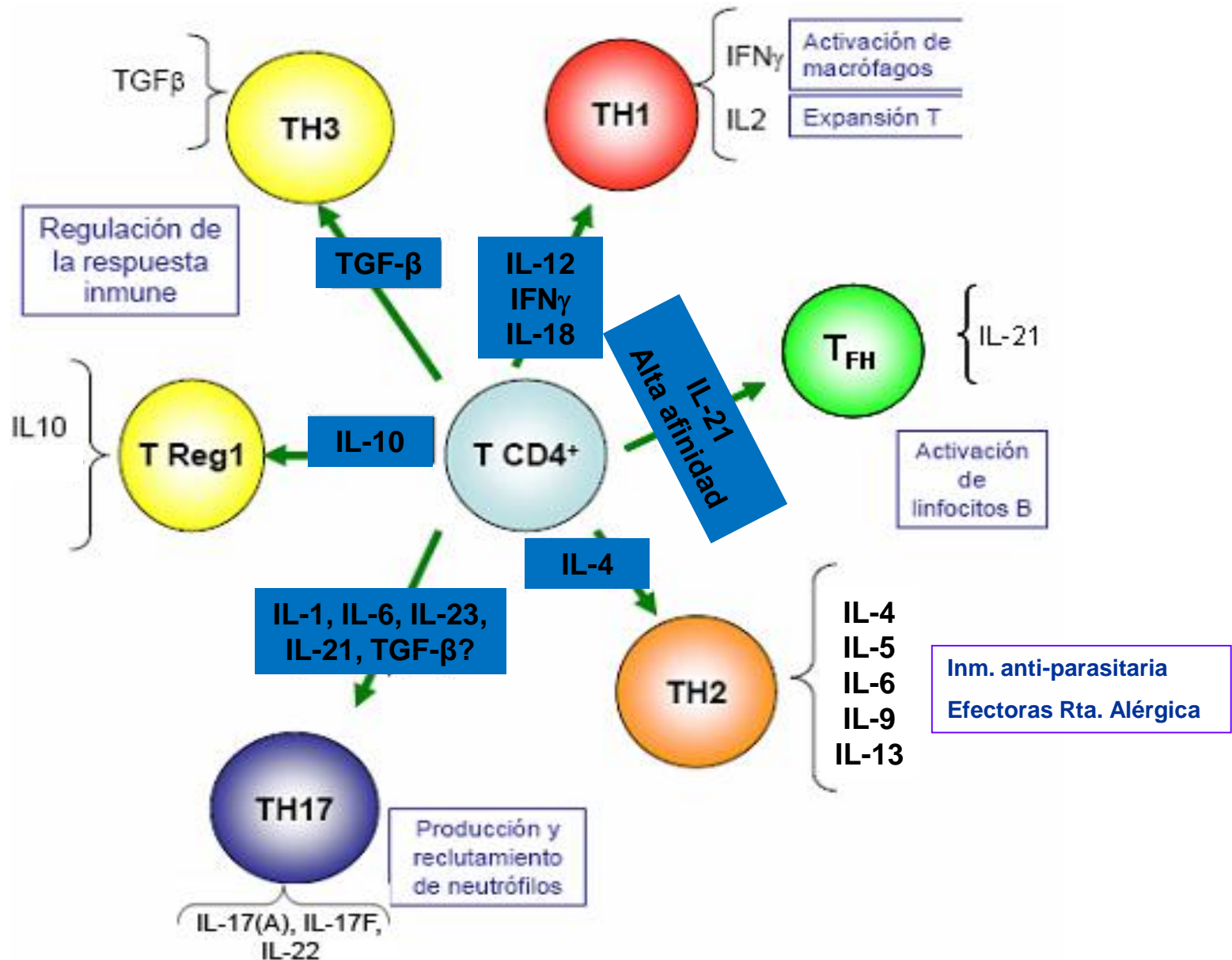
Linfocito T ctx  
Células apoptóticas

# Plasticidad en la respuesta T CD4<sup>+</sup>: citocinas y factores de transcripción involucrados en la diferenciación de los diferentes perfiles que asumen las células T CD4<sup>+</sup>.

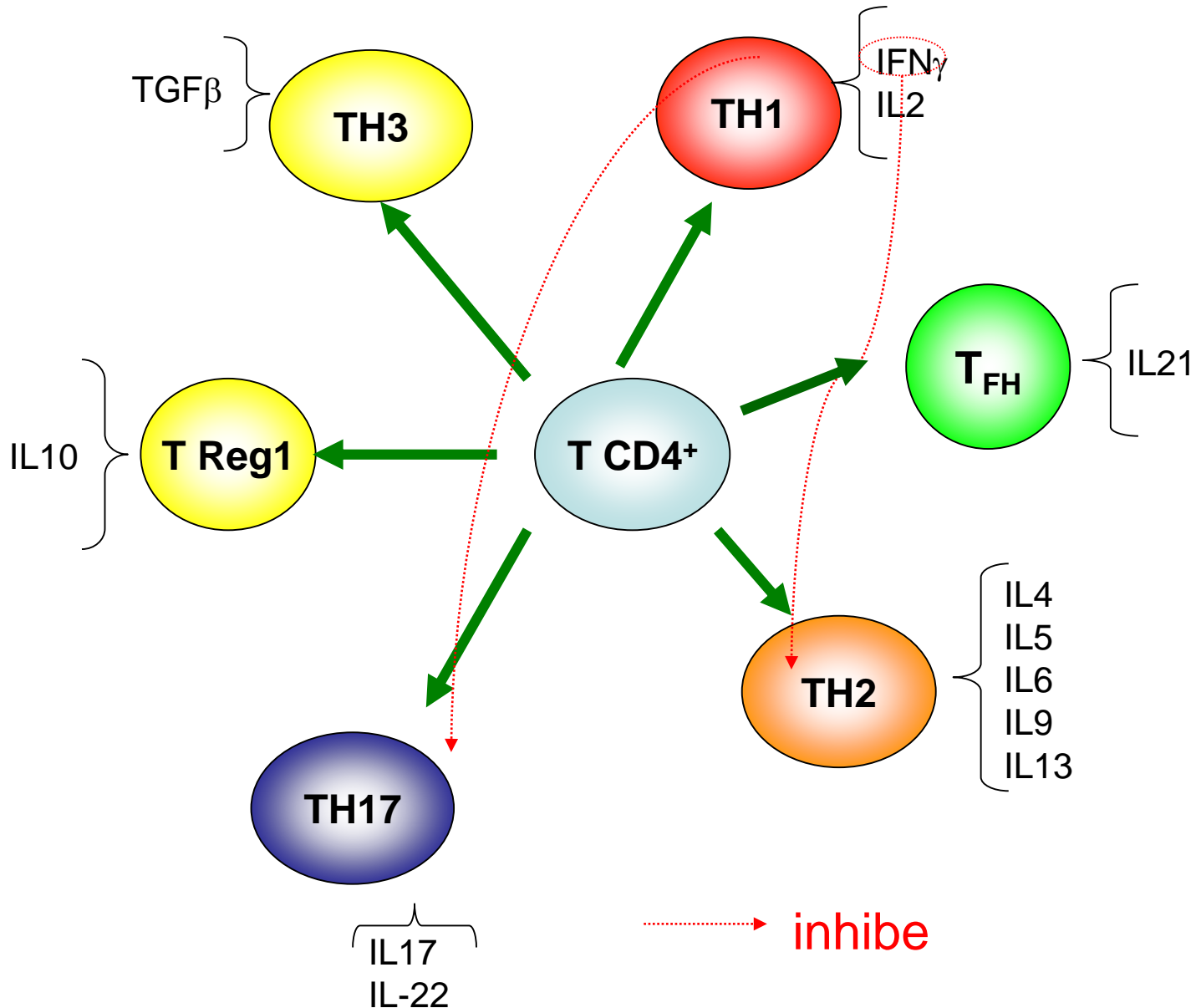
## Papel protagonista de las células dendríticas



# Plasticidad en la respuesta T CD4<sup>+</sup>: cada perfil T efector produce un patrón de citoquinas particular

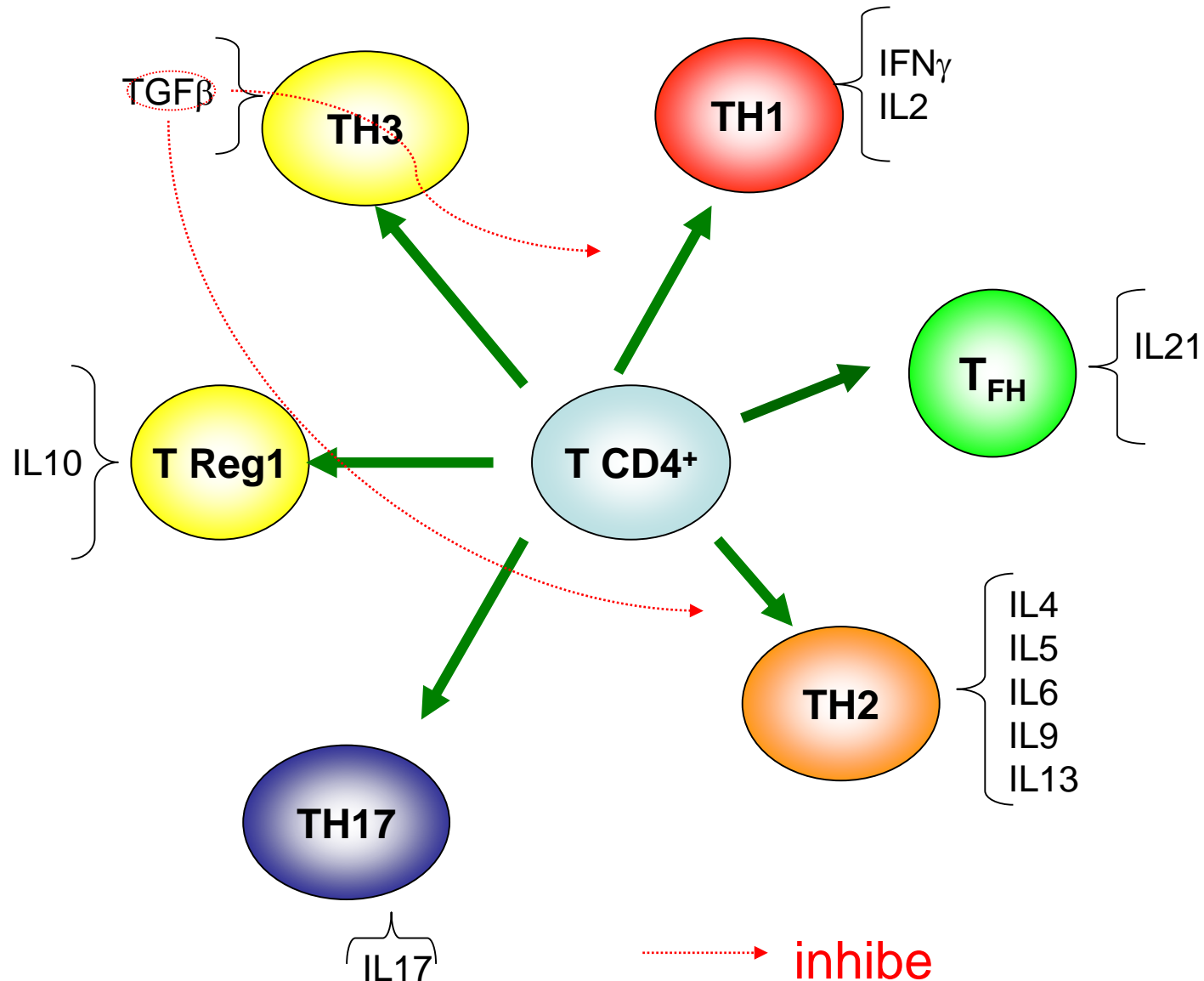


**Citoquinas producidas por un tipo de linfocito T efector suele inhibir la diferenciación de los linfocitos T CD4<sup>+</sup> hacia otros perfiles.**

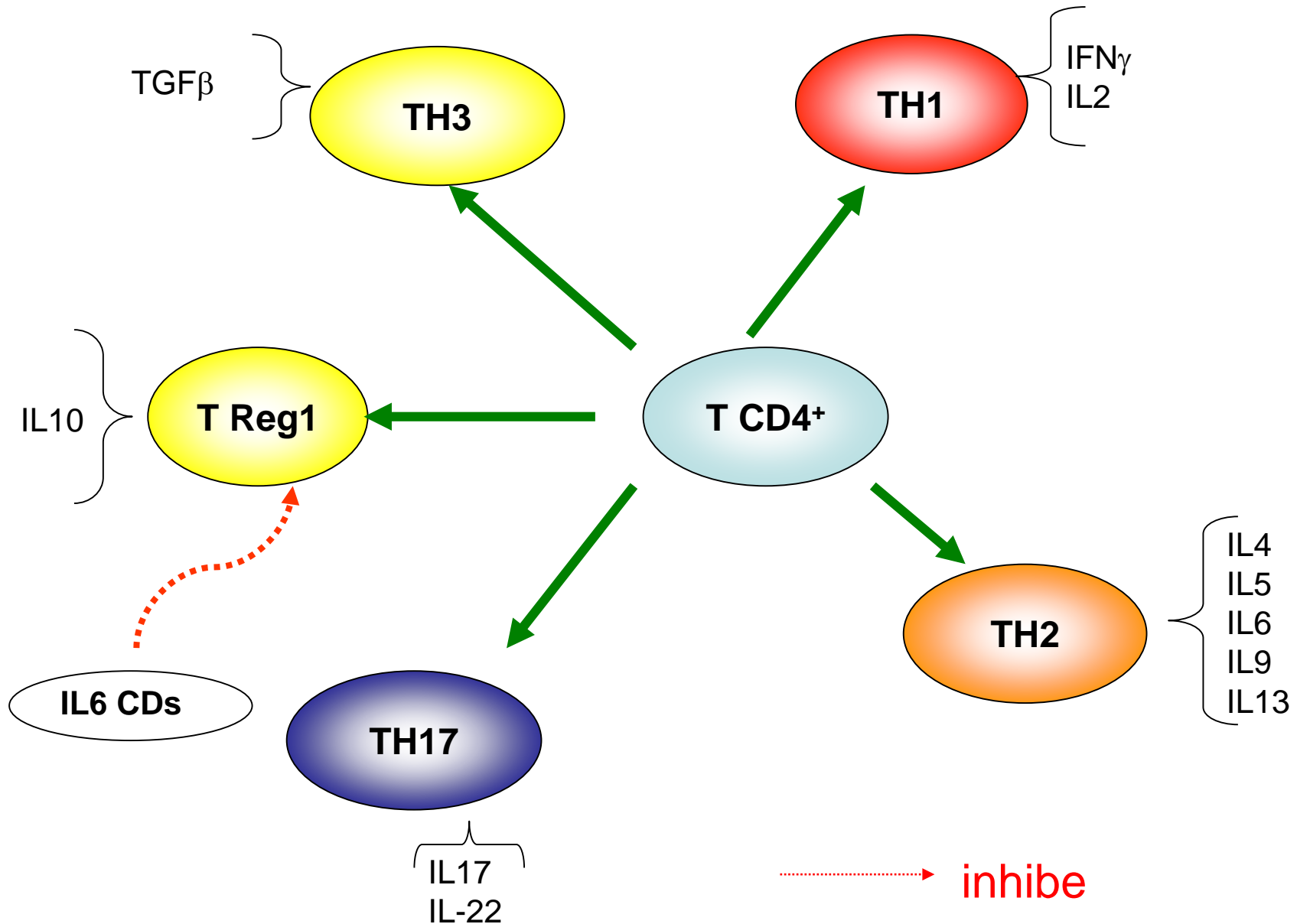




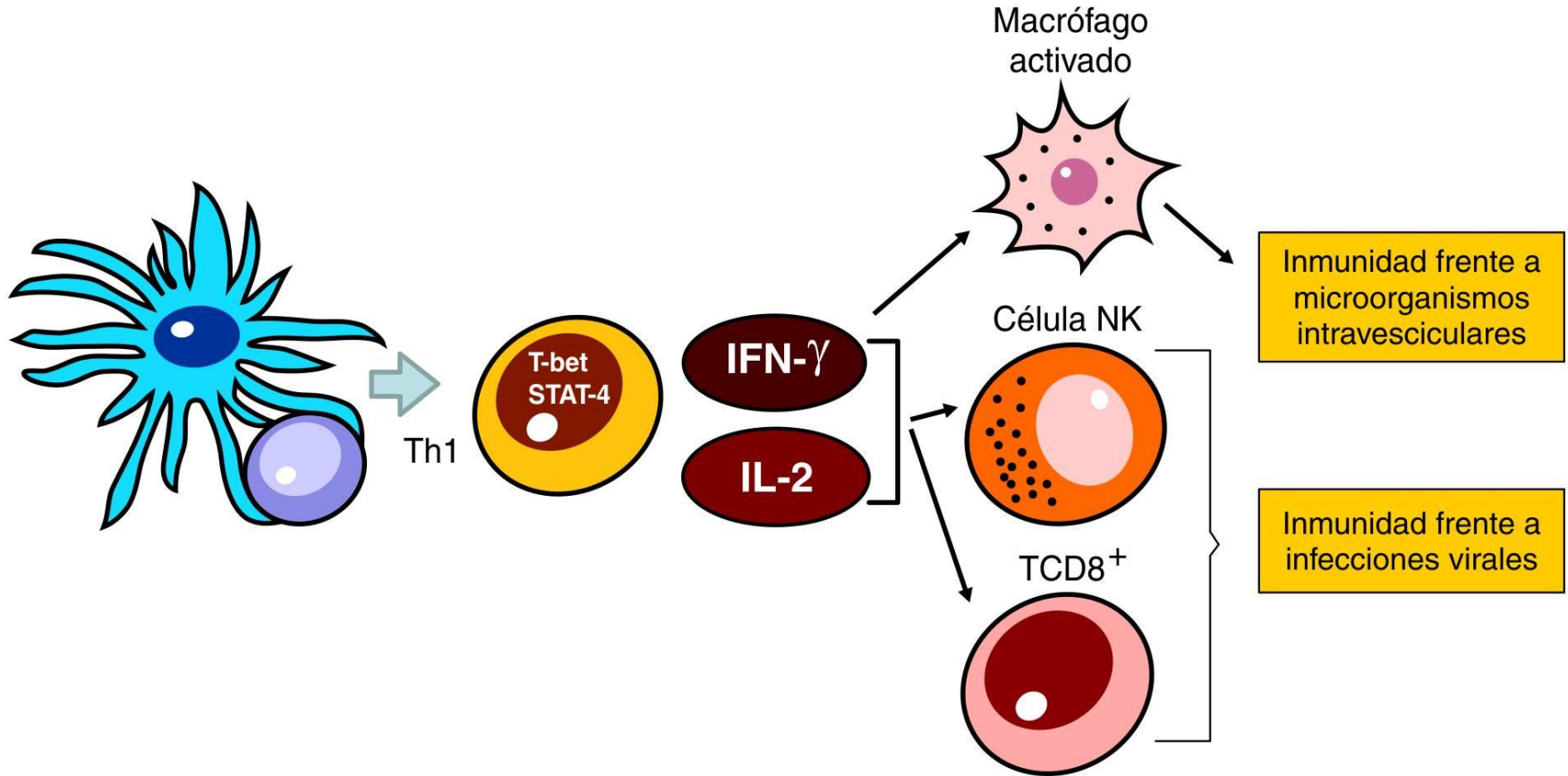
**Citoquinas producidas por un tipo de linfocito T efector suele inhibir la diferenciación de los linfocitos T CD4<sup>+</sup> hacia otros perfiles.**



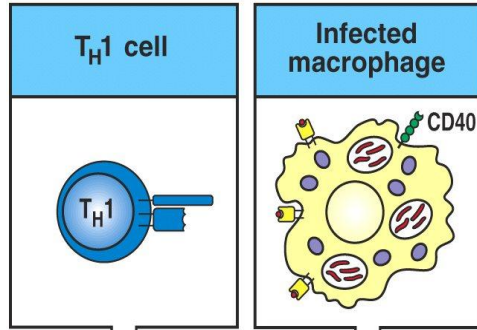
**Citoquinas producidas por un tipo de linfocito T efector suele inhibir la diferenciación de los linfocitos T CD4<sup>+</sup> hacia otros perfiles.**



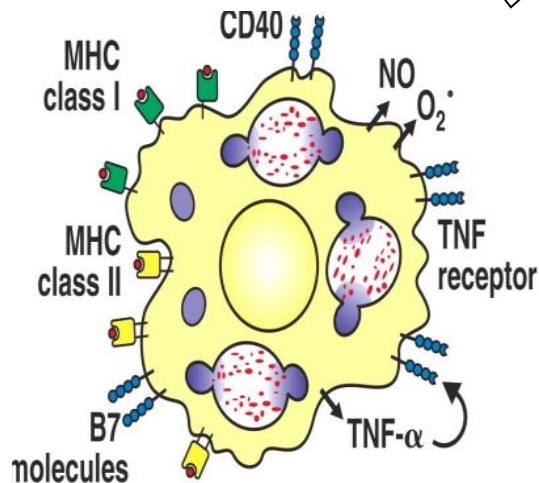
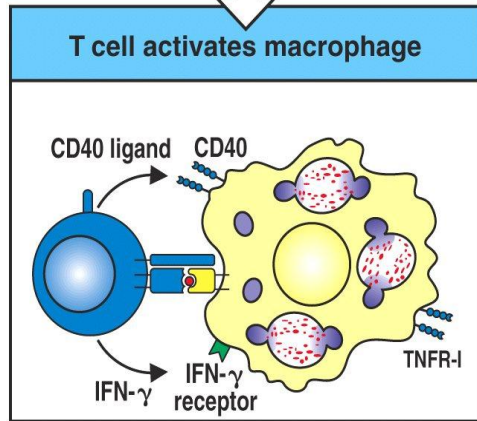
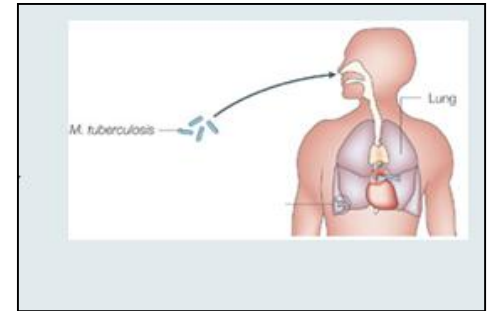
# Funciones mediadas por las células TH1: inmunidad frente a microorganismos intravesiculares y virus. Autoinmunidad



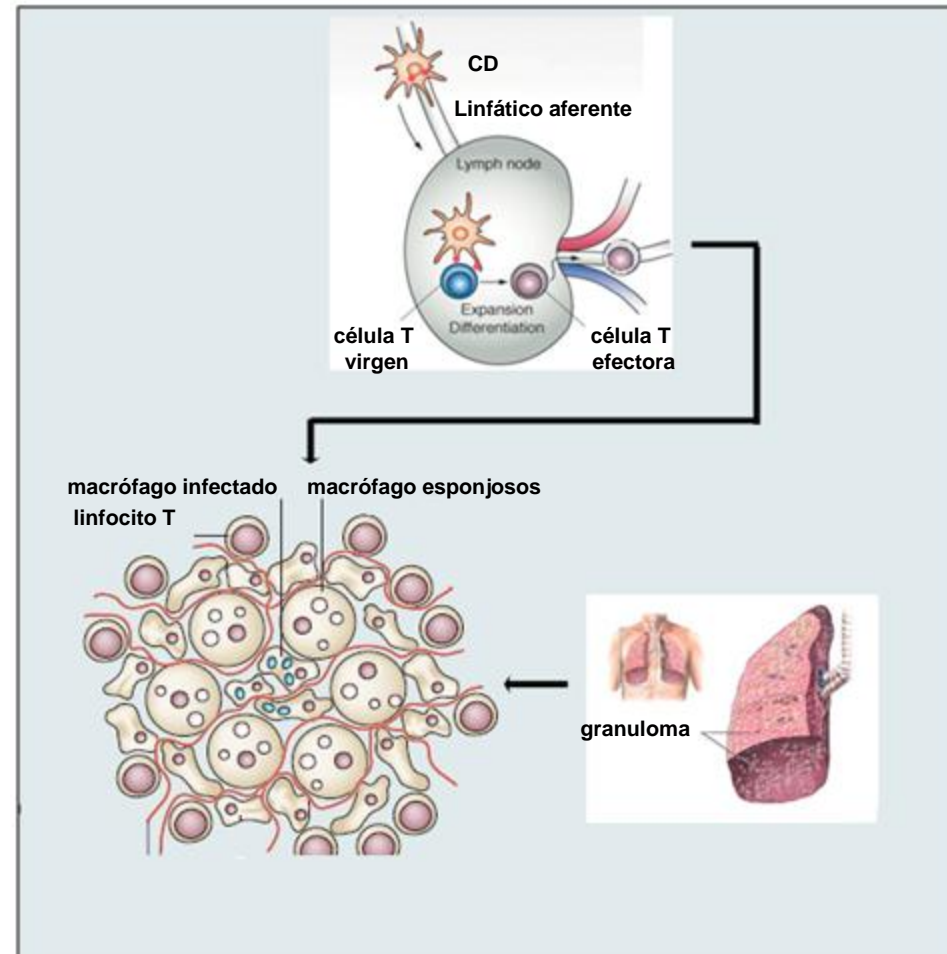




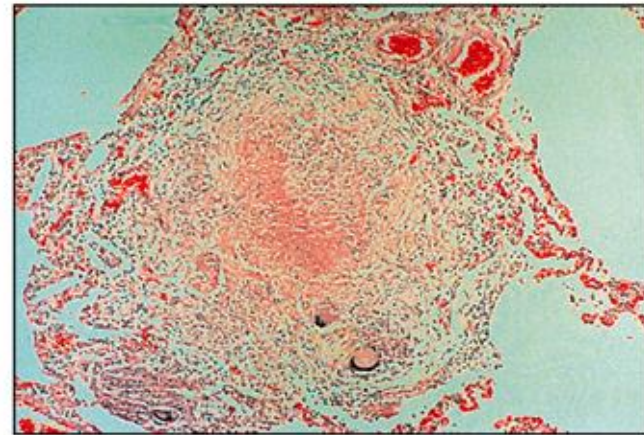
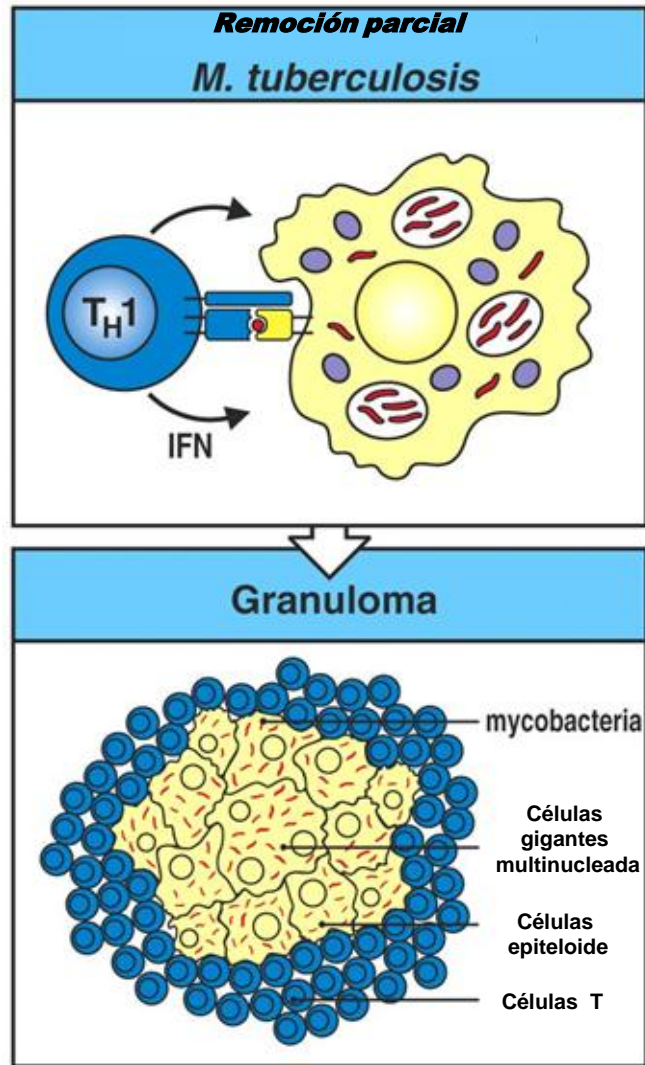
Los linfocitos TH1 activan macrófagos infectados con bacterias que proliferan en sus vesículas intracelulares como las micobacterias



**Macrófago activado**

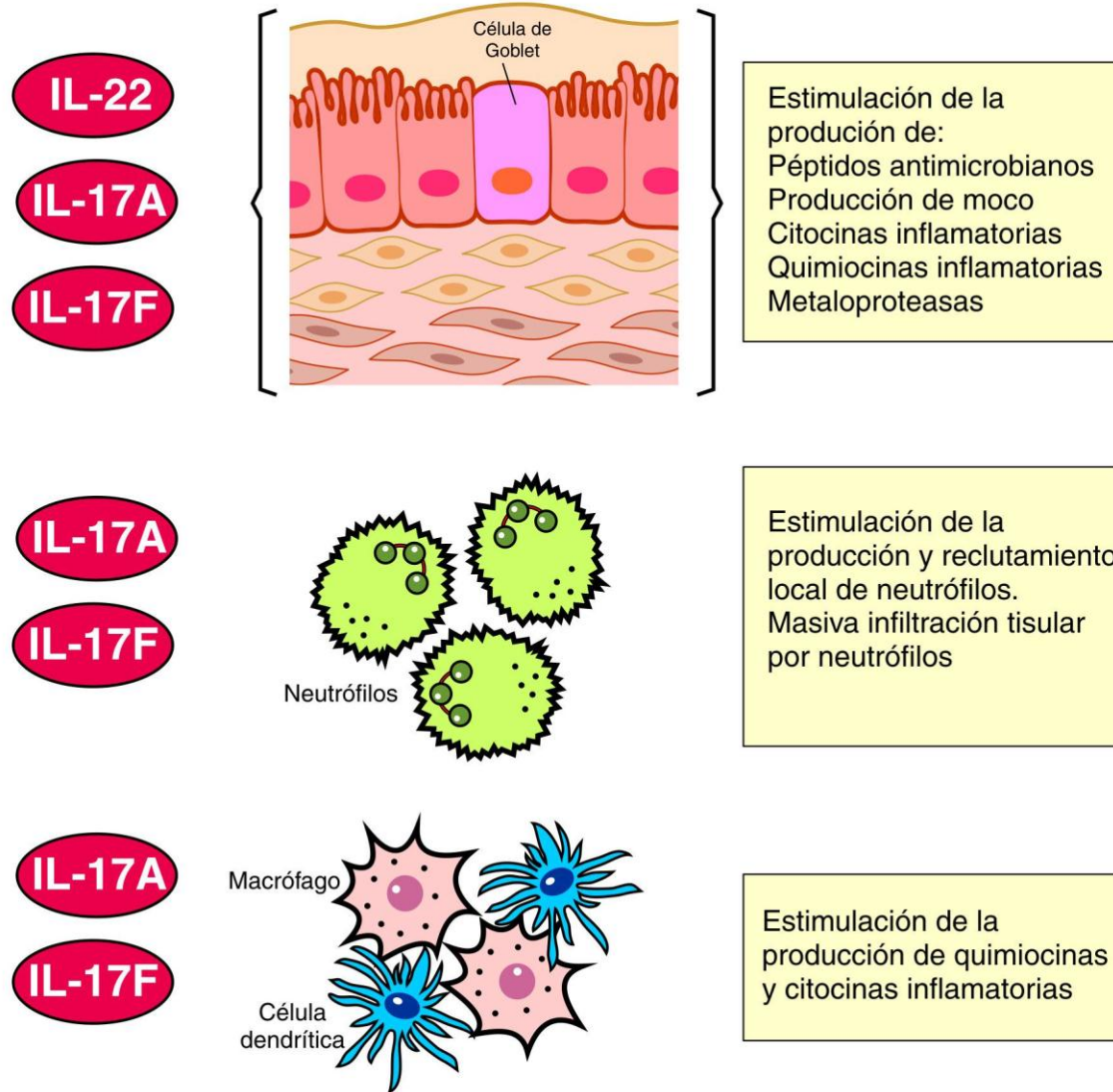


## Formación del GRANULOMA

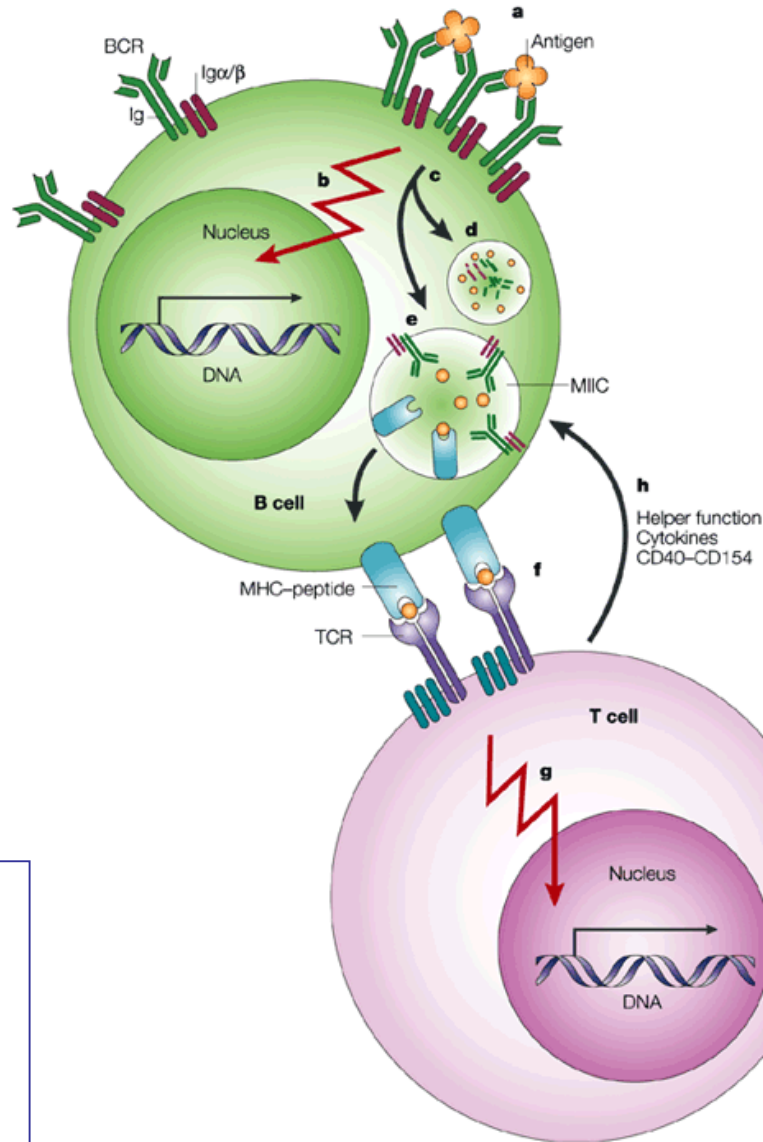


Los granulomas se forman a fin de contener la infección por patógenos que no logran ser eliminados

# Funciones mediadas por las células TH17: inmunidad frente a ciertas bacterias extracelulares y hongos. Autoinmunidad.



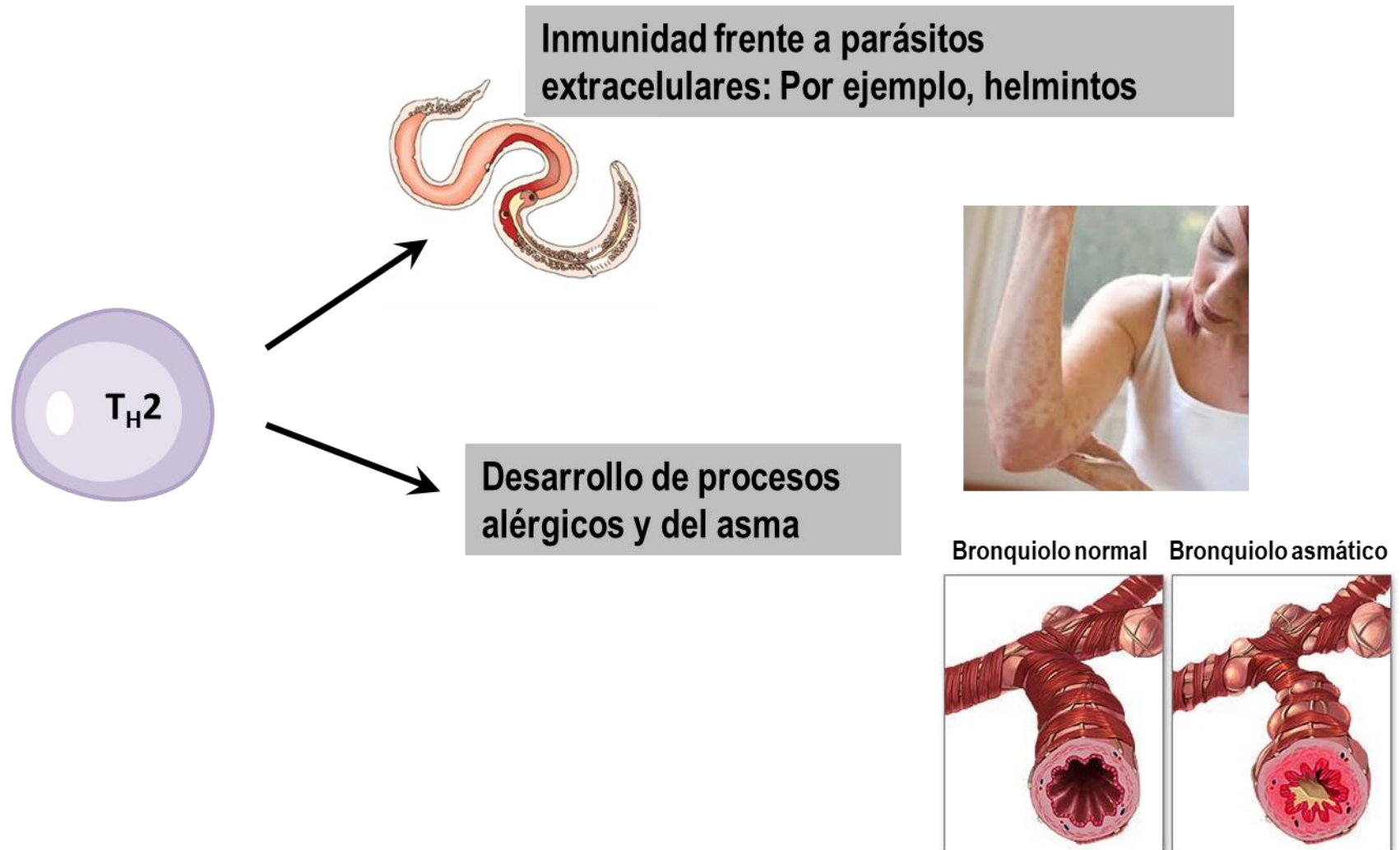
# Los linfocitos $T_{FH}$ cooperan con los linfocitos B otorgándoles la segunda señal de activación



Los linfocitos  $T_{FH}$  activan a los linfocitos B que expresan el complejo péptido-MHC específico para que puedan diferenciarse a células productoras de anticuerpos.

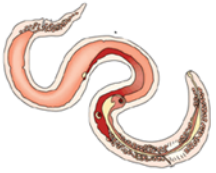


# Mecanismos efectoros mediados por los linfocitos $T_H2$

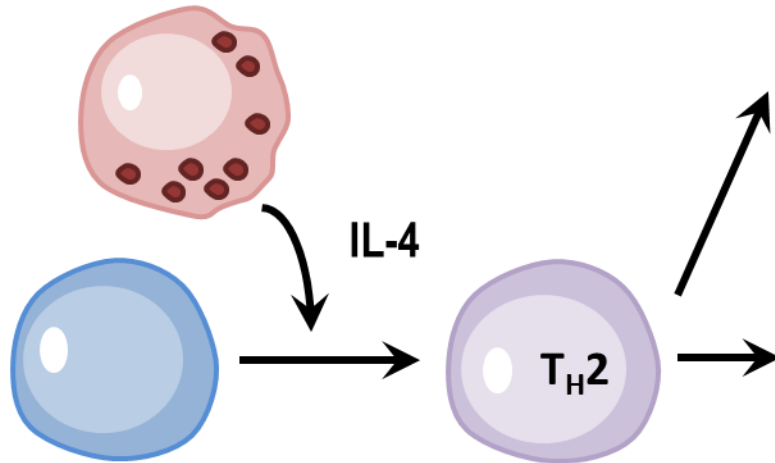


# Mecanismos efectores mediados por los linfocitos $T_H2$ : Respuesta antiparasitaria

Helmintos



Glucanos, lipoproteínas, proteasas y ribonucleasas de los parásitos estimulan a los mastocitos, basófilos y células NKT a producir IL-4

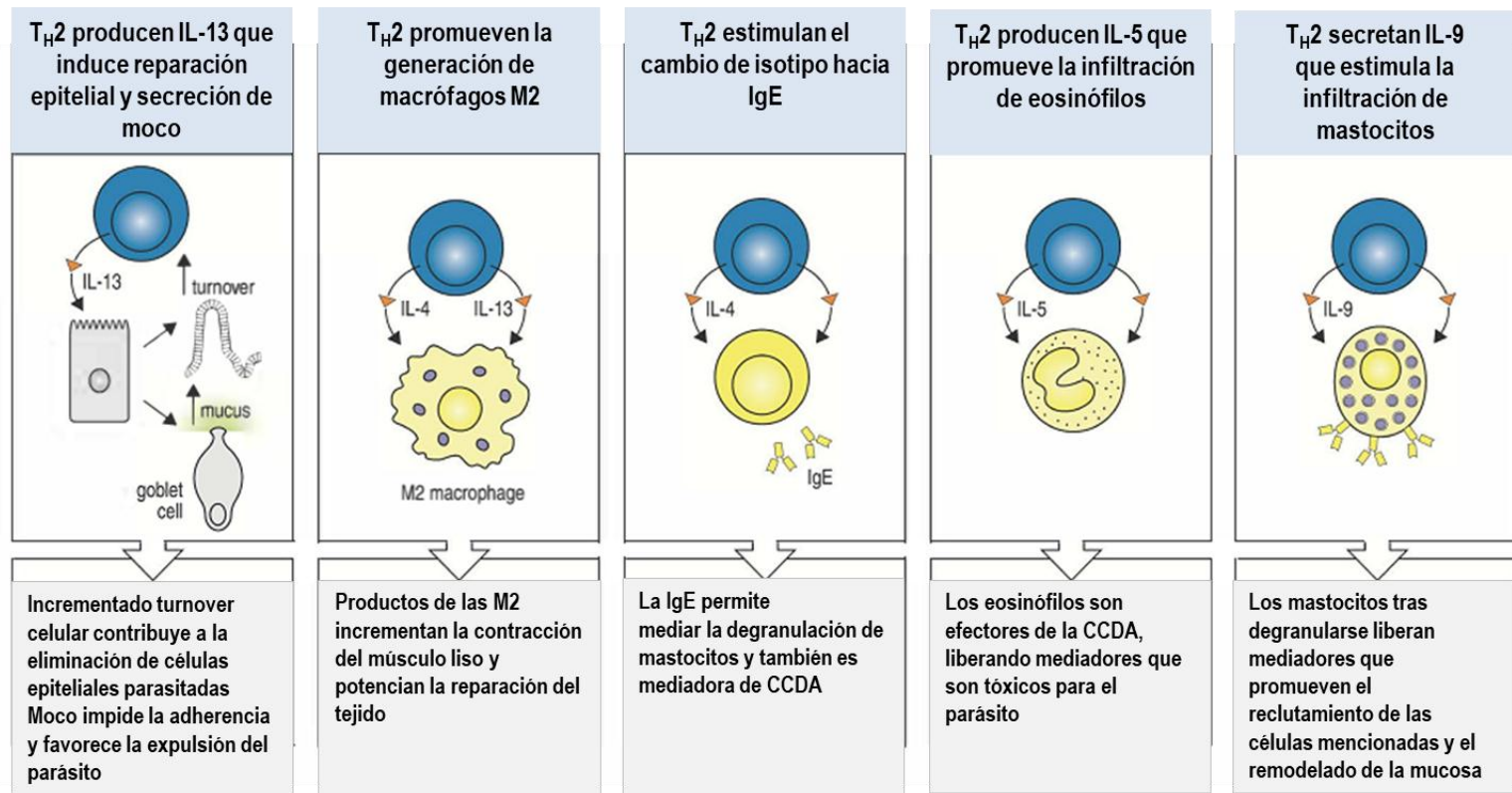


- Dentro del ganglio linfático, estimulan a que las células B activadas por el parásito sufran cambio de isotipo hacia IgE
- En el tejido periférico:
  - promueven la degranulación de mastocitos
  - estimulan las secreciones mucosas
  - estimulan el peristaltismo



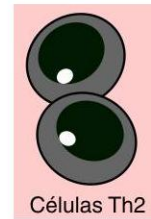
Promueven la expulsión del parásito

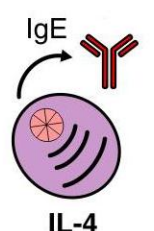

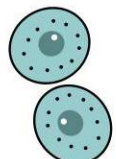
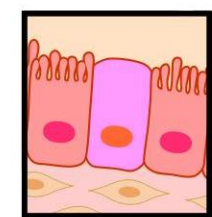
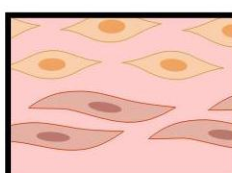
# Mecanismos efectores de las células $T_H2$ frente a infecciones por helmintos





# Mecanismos efectores mediados por los linfocitos T<sub>H</sub>2: desarrollo de procesos alérgicos y de asma



IL-4	IL-5	IL-9	IL-4/IL-9/IL-13	IL-4/IL-13
<b>Promoción del switch de isotipo a IgE</b> 	<b>Eosinofilia</b> 	<b>Mastocitosis</b> 	<b>Estimulación de la producción de moco</b> 	<b>Hiperreactividad bronquial</b> <b>Remodelación de la vía aérea</b> 

# Células T regulatorias

- Regulan la actividad de clones T autoreactivos en periferia
- Limitan el daño colateral de tejidos, asociado a respuestas inflamatorias intensas frente a microorganismos patogénicos y a la flora comensal
- Células T regulatorias naturales e inducibles

# Células T regulatorias

