

## SEMINARIO 3

1. Procesamiento y Presentación Antigénica
2. Complejo Mayor de Histocompatibilidad (CMH)
3. Tráfico Linfocitario

# Procesamiento y Presentación Antigénica

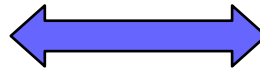
Objetivos de aprendizaje:

- Conocer las cualidades de la célula dendrítica mieloide
- Comprender su importancia para la activación de los linfocitos T



**PATÓGENOS**

**factores de virulencia**



**HOSPEDADOR**

**Sistema inmune**



**PRIMERA LÍNEA DE DEFENSA**

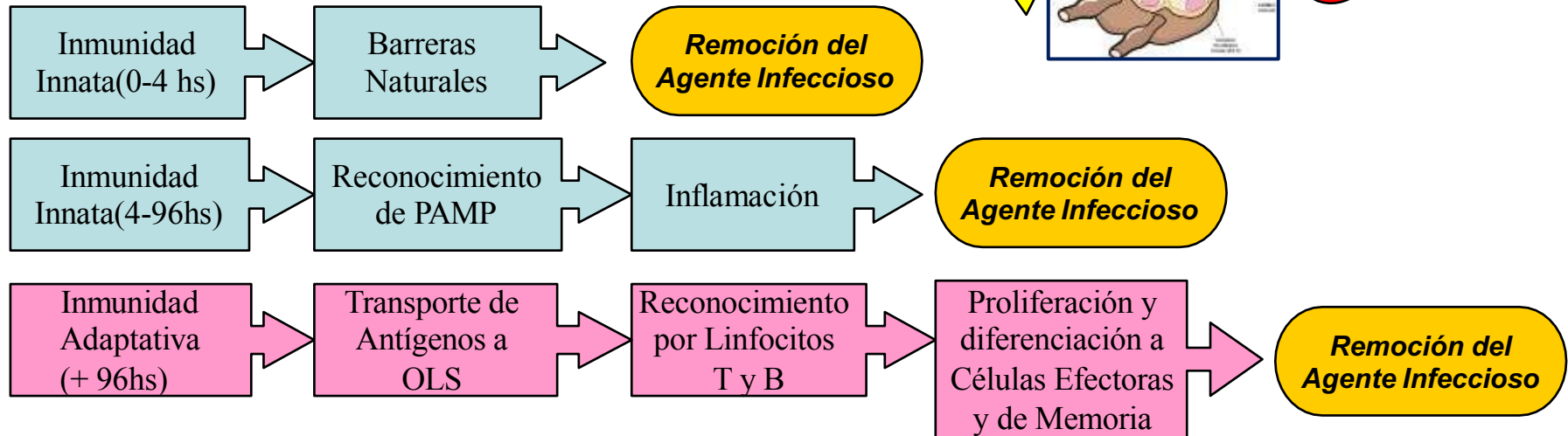
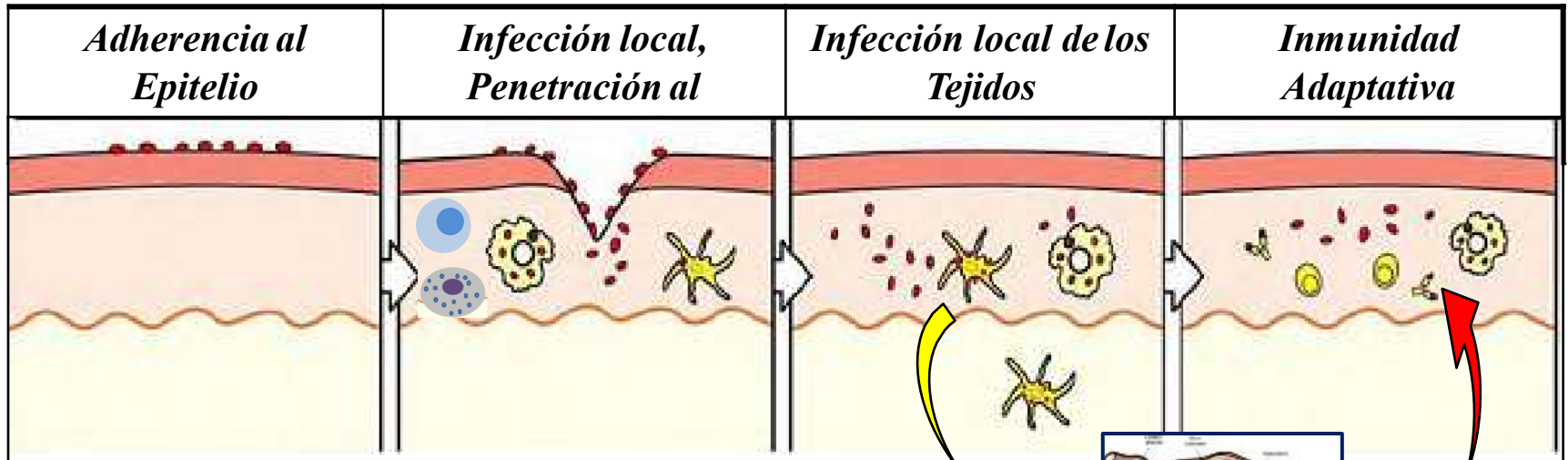
**Inmunidad innata**



**SEGUNDA LÍNEA DE DEFENSA**

**Inmunidad adaptativa**

# Cinética de la respuesta inmune







## The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2011



Photo: Mosimann for Balzan

Bruce A. Beutler



Photo: Mosimann for Balzan

Jules A. Hoffmann

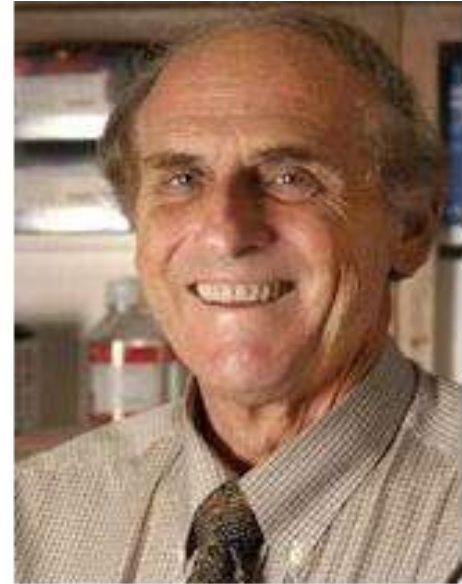


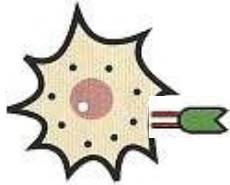
Photo: Rockefeller University Press

Ralph M. Steinman

The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2011 was divided, one half jointly to Bruce A. Beutler and Jules A. Hoffmann "for their discoveries concerning the activation of innate immunity" and the other half to Ralph M. Steinman "for his discovery of the dendritic cell and its role in adaptive immunity".

# INMUNIDAD INNATA

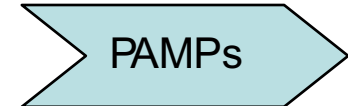
**TIPO CELULAR**



**MOLÉCULAS INVOLUCRADAS**

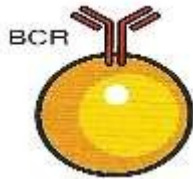


**FUNCIÓN**

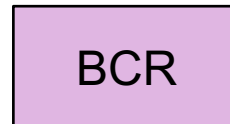


# INMUNIDAD ADAPTATIVA

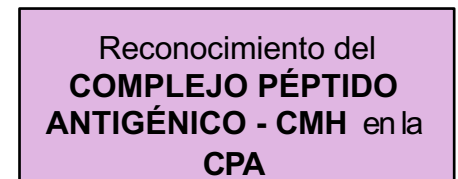
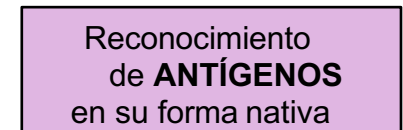
**TIPO CELULAR**



**MOLÉCULAS INVOLUCRADAS**



**FUNCIÓN**



# Células Presentadoras de Antígenos (CPA)

*Todas aquellas células que procesan proteínas antigénicas y presentan los péptidos derivados a través de moléculas de clase I del CMH a los LT CD 8+ y a través de moléculas de clase II del CMH a los LT CD 4+.*

## **La mayoría de las células del organismo se comportan como CPA**

- cuentan con una “maquinaria proteolítica” adecuada para procesar proteínas
- sólo expresan constitutivamente ***moléculas de clase I del CMH***
- presentan péptidos antigénicos a los LT CD 8+ efectores

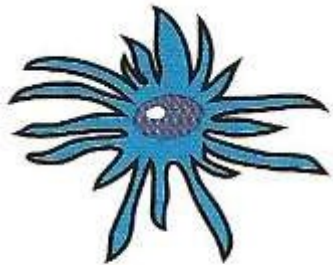


**INMUNIDAD ANTIVIRAL**

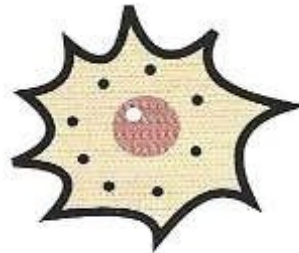
# Células Presentadoras de Antígenos Profesionales

*Células con capacidad de presentar péptidos antigénicos a través de moléculas de clase II del CMH a los LT CD 4+. Además de presentar antígenos a través de moléculas de clase I del CMH a los LT CD 8+.*

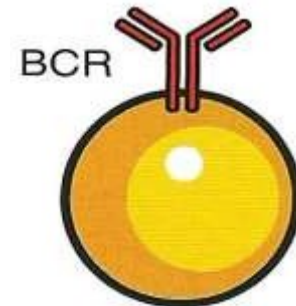
Se comportan como CPA profesionales:



Célula  
dendrítica



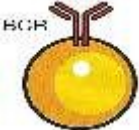


Macrófago



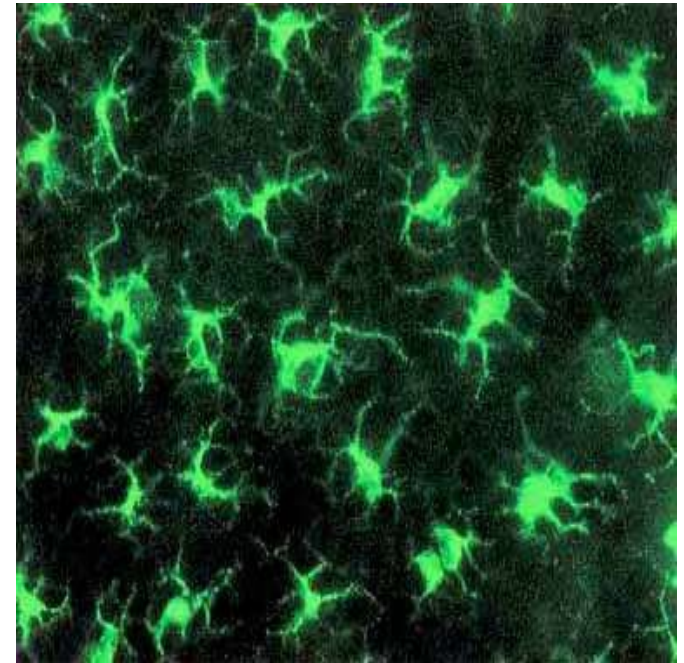
Linfocito B

# Células Presentadoras de Antígenos Profesionales (CPA)

Tipo celular	Actividad endocítica	Propiedades Migratorias	Expresión de moléculas CMH II Y CD80/CD86	Función como CPA
<b>Células dendríticas</b> 	Muy Alta (CD inmaduras)	Desde el tejido inflamado al ganglio linfático drenante	Baja (CD inmaduras)  Muy Alta (CD maduras)	<b>Activación de LT virgen e inicio de la Respuesta Inmune 1°</b> <u>Activación de LT efectores y de memoria e induce la Respuesta Inmune 2°</u>
<b>Macrófagos</b> 	Alta	Permanecen en el tejido inflamado	Baja (macrófagos no estimulados)  Alta (macrófagos activados)	Activación de <b>LT efectores y de memoria</b> e inducción de la <b>Respuesta Inmune 2°</b> .
<b>Linfocitos B</b> 	Media	No suelen encontrarse en el tejido inflamado	Baja (LB no estimulados)  Alta (LB activados)	<b>Cooperación LT – LB</b> (LT helper folicular) en OLS

# Células Dendríticas Convencionales o Mieloides

- Son CPA profesionales que pertenecen a la Inmunidad Innata.
- Representan el 1% de las células mononucleares
- Están presentes en los OLP y OLS, en sangre y diferentes órganos
- Son producidas en la MO a partir de progenitores mieloides y linfoides.  
Proliferación de precursores presentes en piel
- Presentan 2 estadios.  $\left\{ \begin{array}{l} \text{CD inmadura} \\ \text{CD madura} \end{array} \right.$

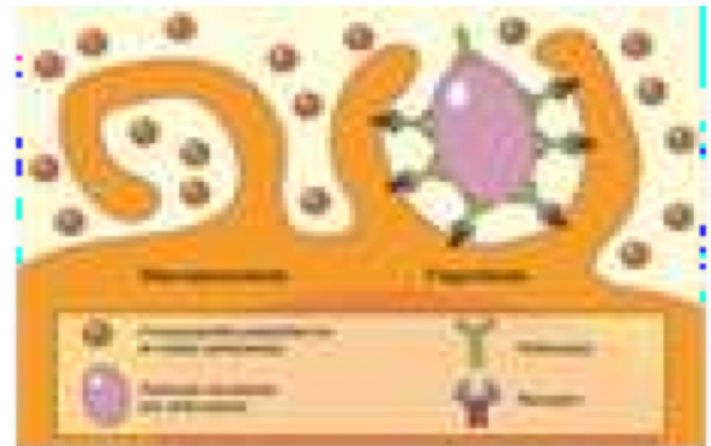
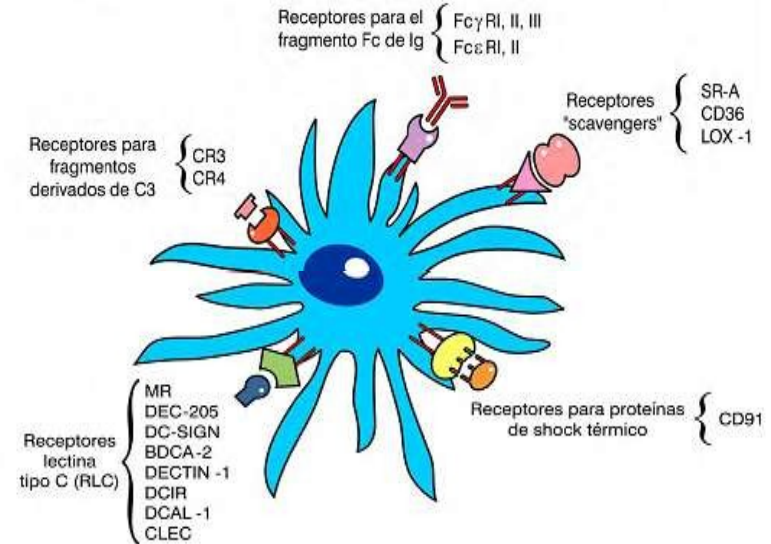




# Células Dendríticas Inmaduras

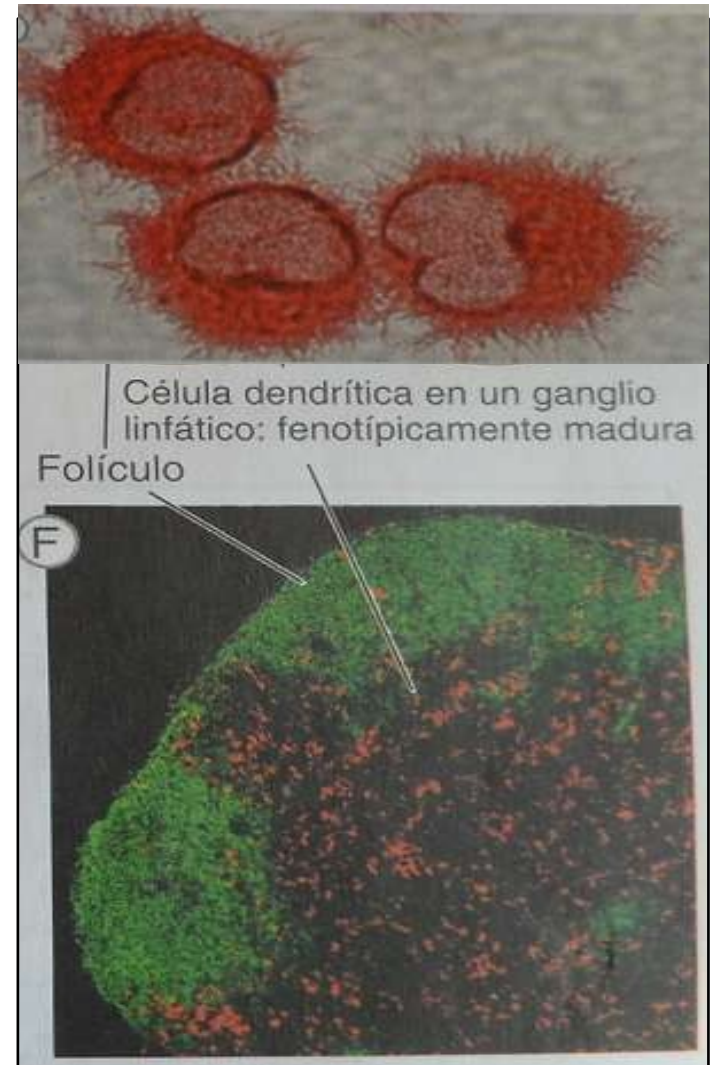
- Se ubican en los tejidos periféricos
- Expresan una extraordinaria capacidad endocítica que le permiten capturar antígenos mediante 2 de mecanismos:
  - *Endocitosis mediada por receptores*
  - *Macropinocitosis*
- Muestran una alta capacidad de procesar los antígenos endocitados.

Endocitosis mediada por receptores en células dendríticas



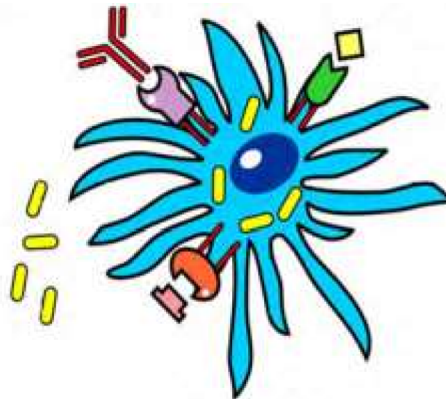
# Células Dendríticas Maduras

- ✓ Migran y se ubican en los órganos linfáticos secundarios.
- ✓ Disminuyen marcadamente su capacidad endocítica.
- ✓ Incrementan la expresión de complejos péptido antigénico/molécula de clase II del CMH y de moléculas coestimulatorias.
- ✓ Son las únicas CPA capaces de activar a los LT vírgenes e iniciar la respuesta inmune adaptativa.

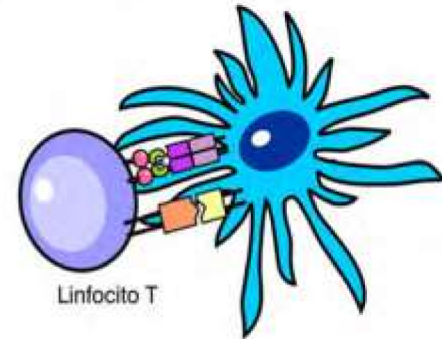




# Células Dendríticas (CD)



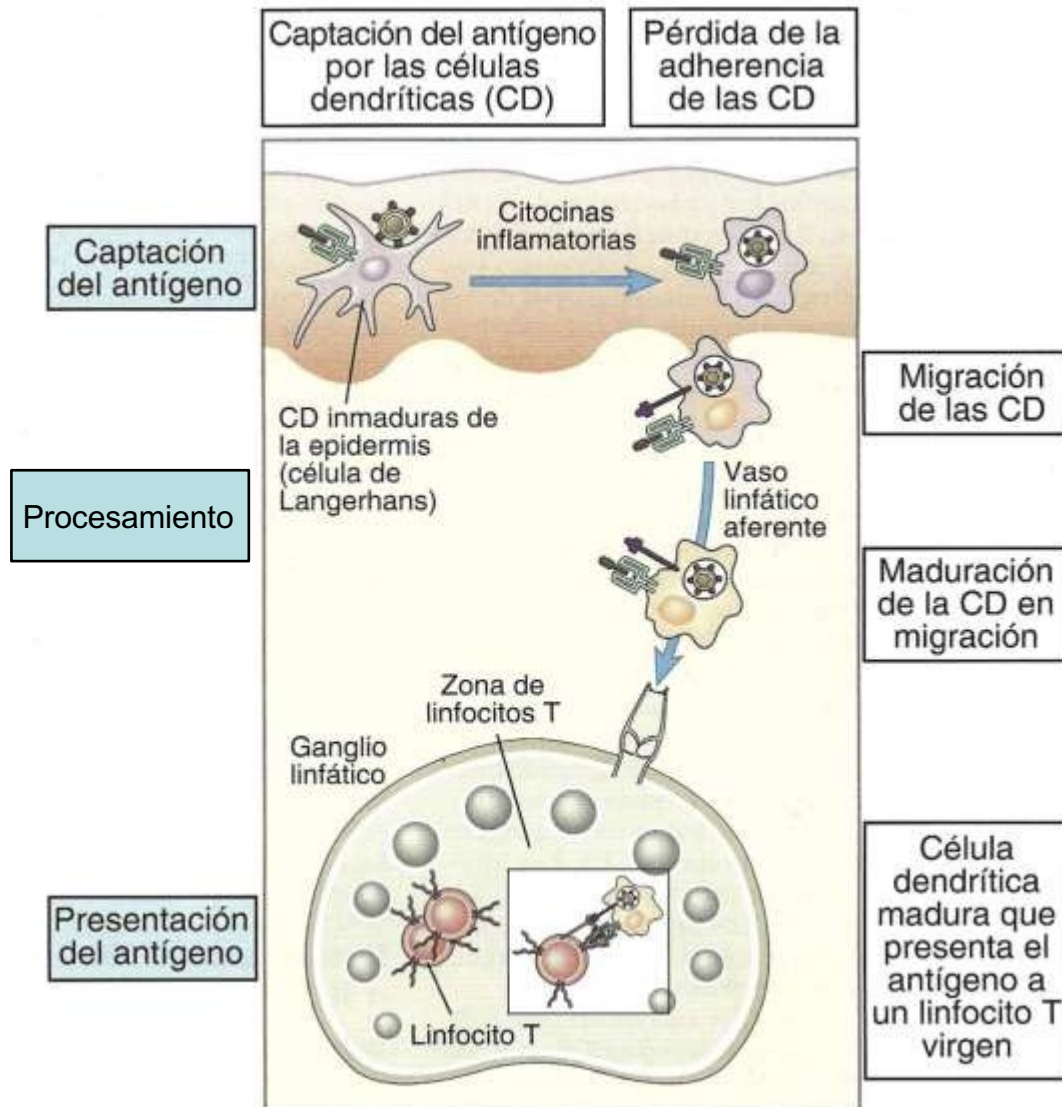
**INMADURAS**



**MADURAS**

Ubicación	Tejidos periféricos	Órganos linfáticos secundarios
Capacidad endocítica	Alta	Baja
Capacidad de procesamiento	Alta	Baja
Moléculas coestimuladoras y del CMH de clase I y II	Expresión baja	Expresión alta
Capacidad de presentar antígenos a linfocitos T naïve	Baja	Alta
Expresión de CCR7	Baja	Alta

# Activación, migración a los órganos linfáticos drenantes y maduración de las CD



# Procesamiento Antigénico

Proceso que :

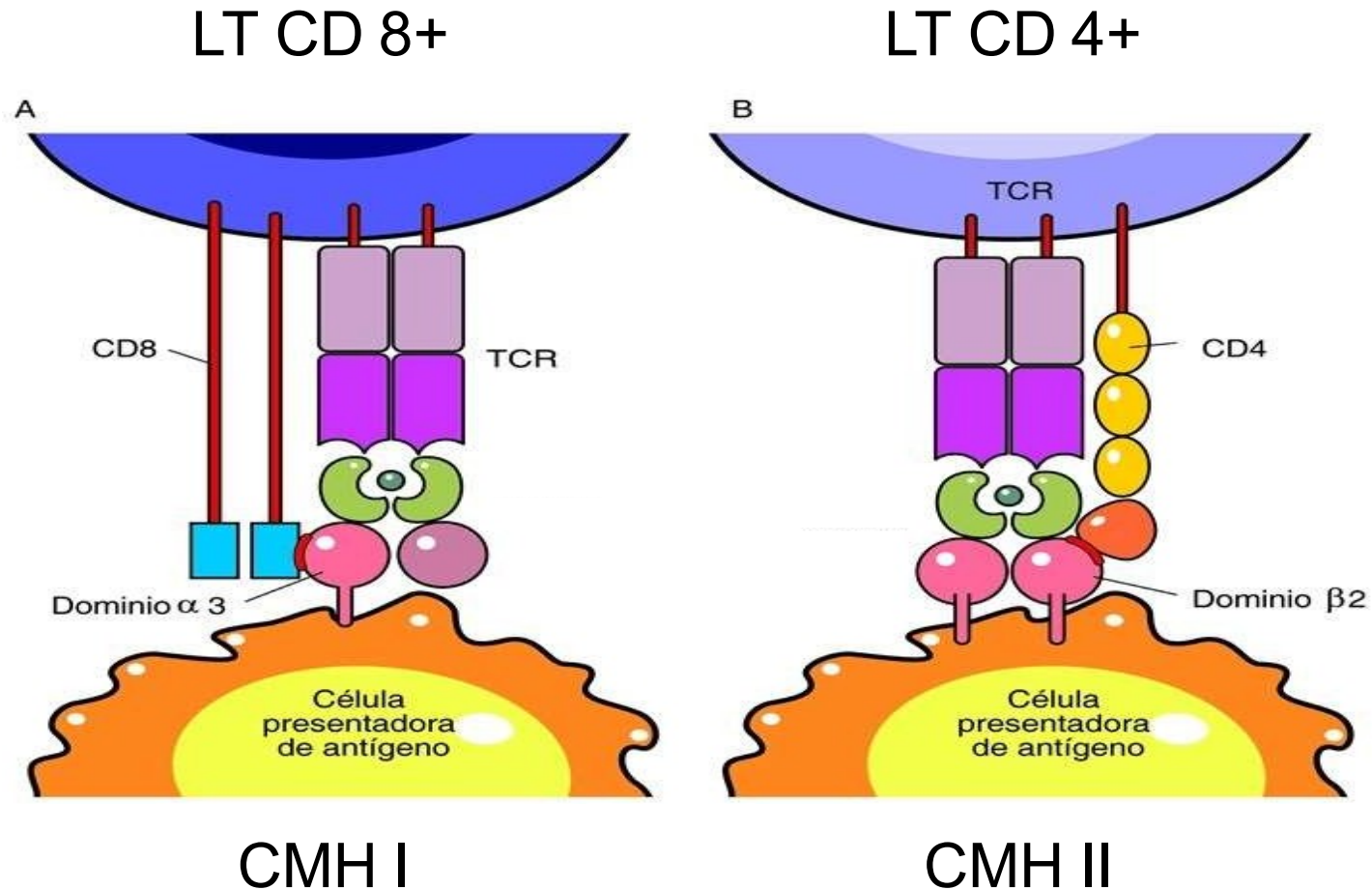
- Se requiere para la activación de los LT
- Involucra la acción de proteasas
- Requiere que los péptidos se asocien a moléculas del CMH
- Requiere que estos complejos péptidos ag./moléculas CMH se expresen en la superficie celular
- Ocurre en las CPA

# Complejo Mayor de Histocompatibilidad (CMH)

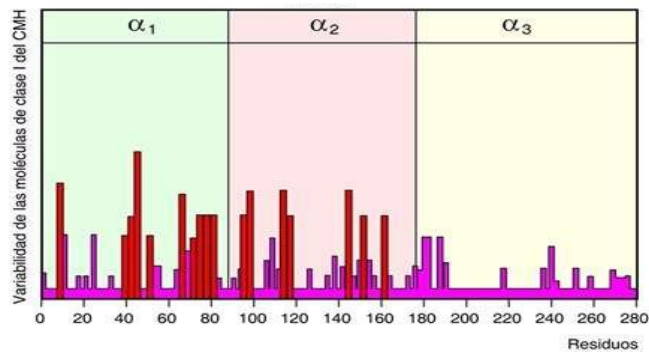
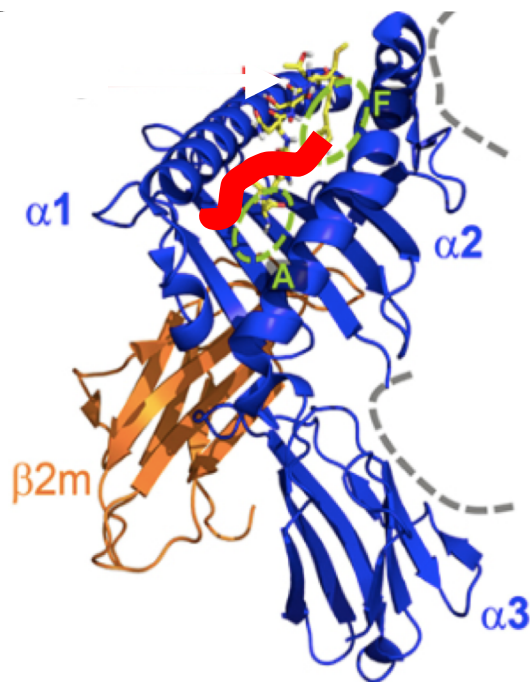
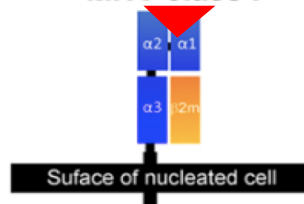
## Objetivos del aprendizaje:

- Comprender las cualidades que lo definen: poligenismo, polimorfismo y codominancia.
- Conocer su principal rol en la presentación de péptidos.
- Asociar su función con la predisposición a enfermedades.

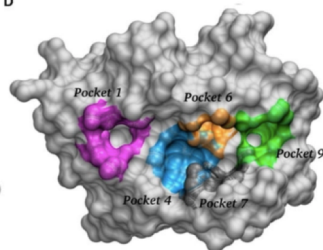
# Interacción de Linfocitos T con moléculas del CMH



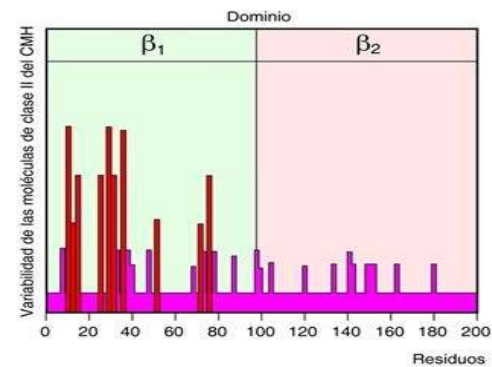
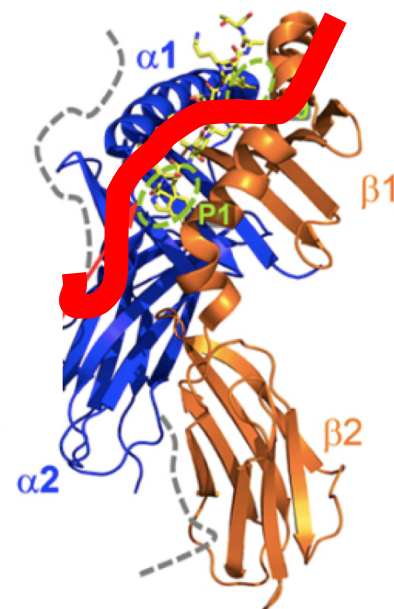
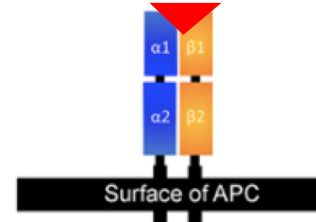
## MHC class I



D



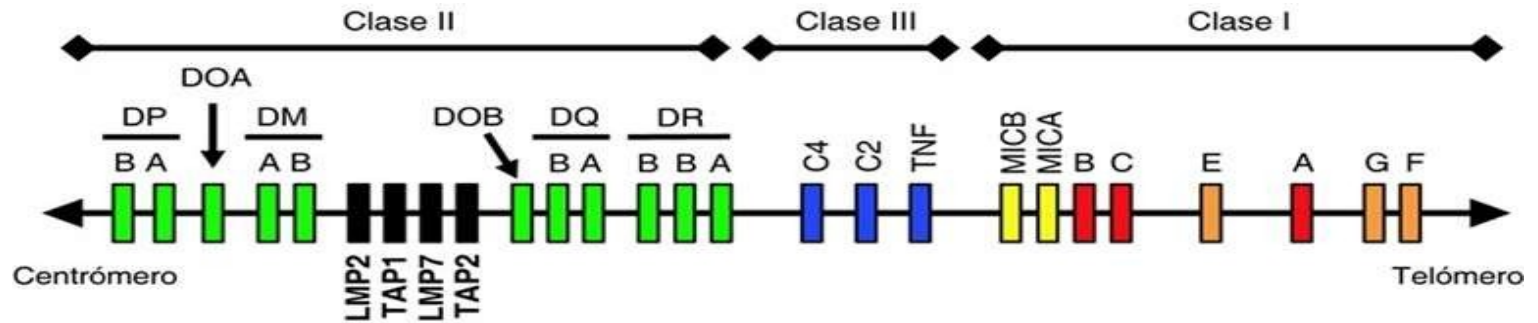
## MHC class II



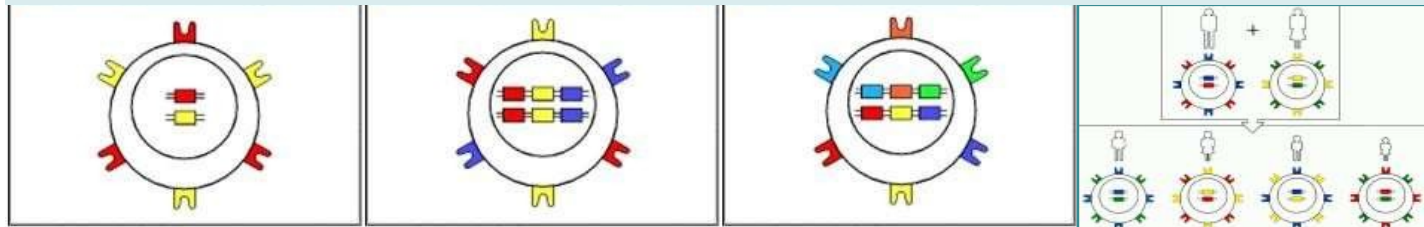


# Estructura Génica del CMH

## Cromosoma 6

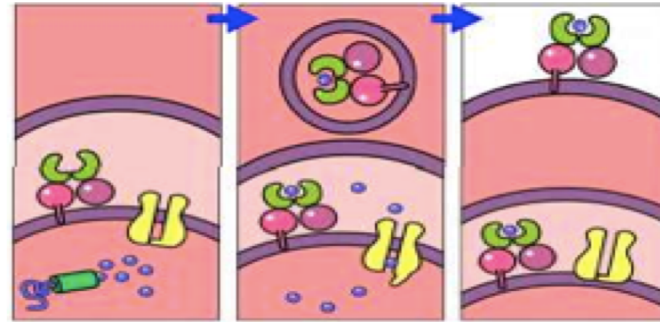


### POLIGENISMO – POLIMORFISMO – CODOMINANCIA

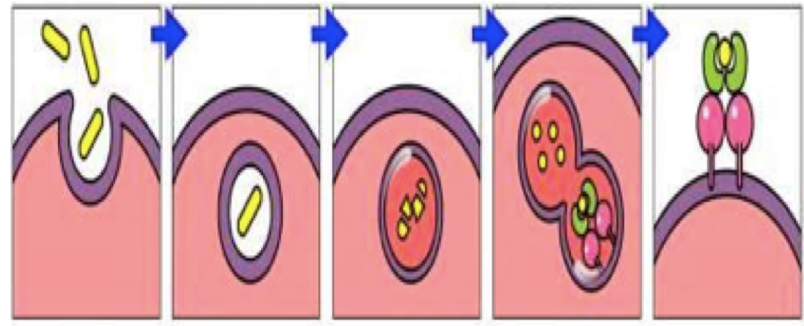


# Biología del procesamiento y presentación de antígenos proteicos

## 1) *Vía Endógena o Biosintética*



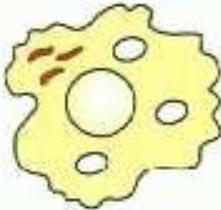
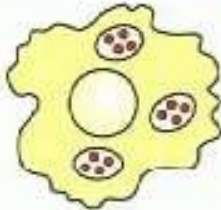


## 2) *Vía Exógena o Endocítica*



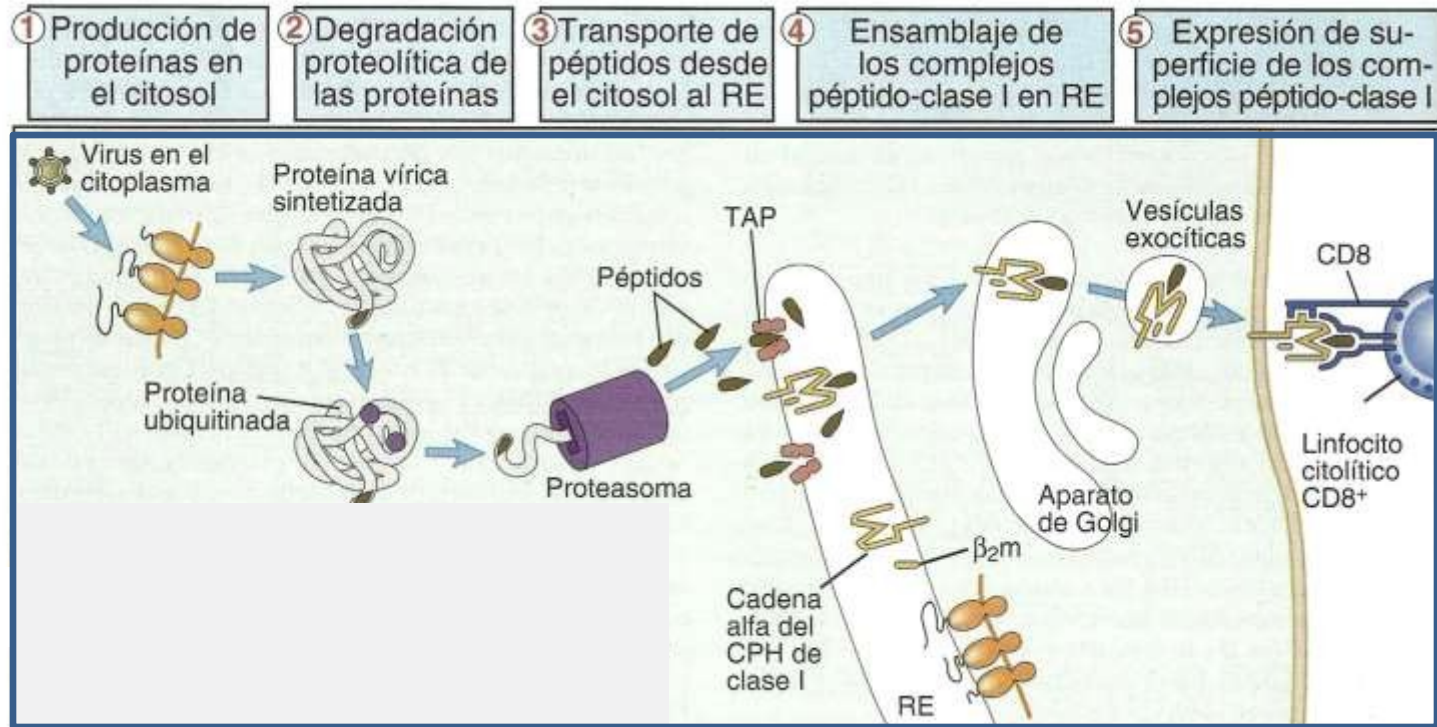
## 3) *Vía Cruzada*



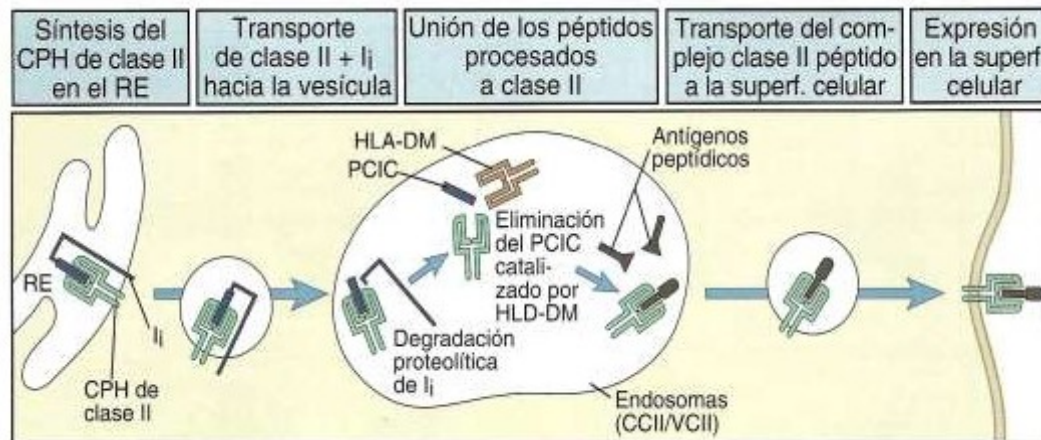
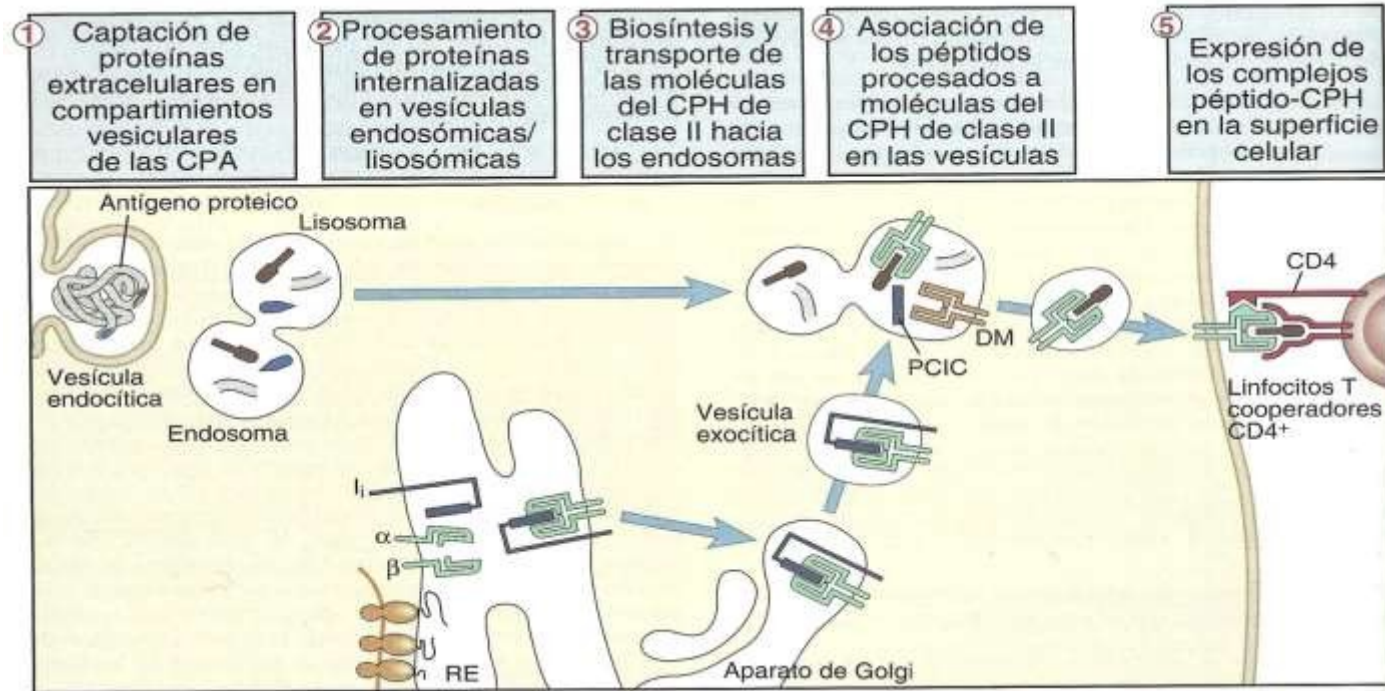
# Patógenos y Nichos

Site of infection	Intracellular		Extracellular	
	Cytoplasmic	Vesicular	Interstitial spaces blood, lymph	Epithelial surfaces
				
Organisms	Viruses <i>Chlamydia</i> spp. <i>Rickettsia</i> spp. <i>Listeria</i> <i>monocytogenes</i> Protozoa	Mycobacteria <i>Salmonella</i> <i>typhimurium</i> <i>Leishmania</i> spp. <i>Listeria</i> spp. <i>Trypanosoma</i> spp. <i>Legionella</i> <i>pneumophila</i> <i>Cryptococcus</i> <i>neoformans</i> <i>Histoplasma</i> <i>Yersinia pestis</i>	Viruses Bacteria Protozoa Fungi Worms	<i>Neisseria</i> <i>gonorrhoeae</i> Worms Mycoplasma <i>Streptococcus</i> <i>pneumoniae</i> <i>Vibrio cholerae</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Candida</i> <i>albicans</i> <i>Helicobacter</i> <i>pylori</i>

# Vía Endógena o Biosintética



# Vía Exógena o Endocítica

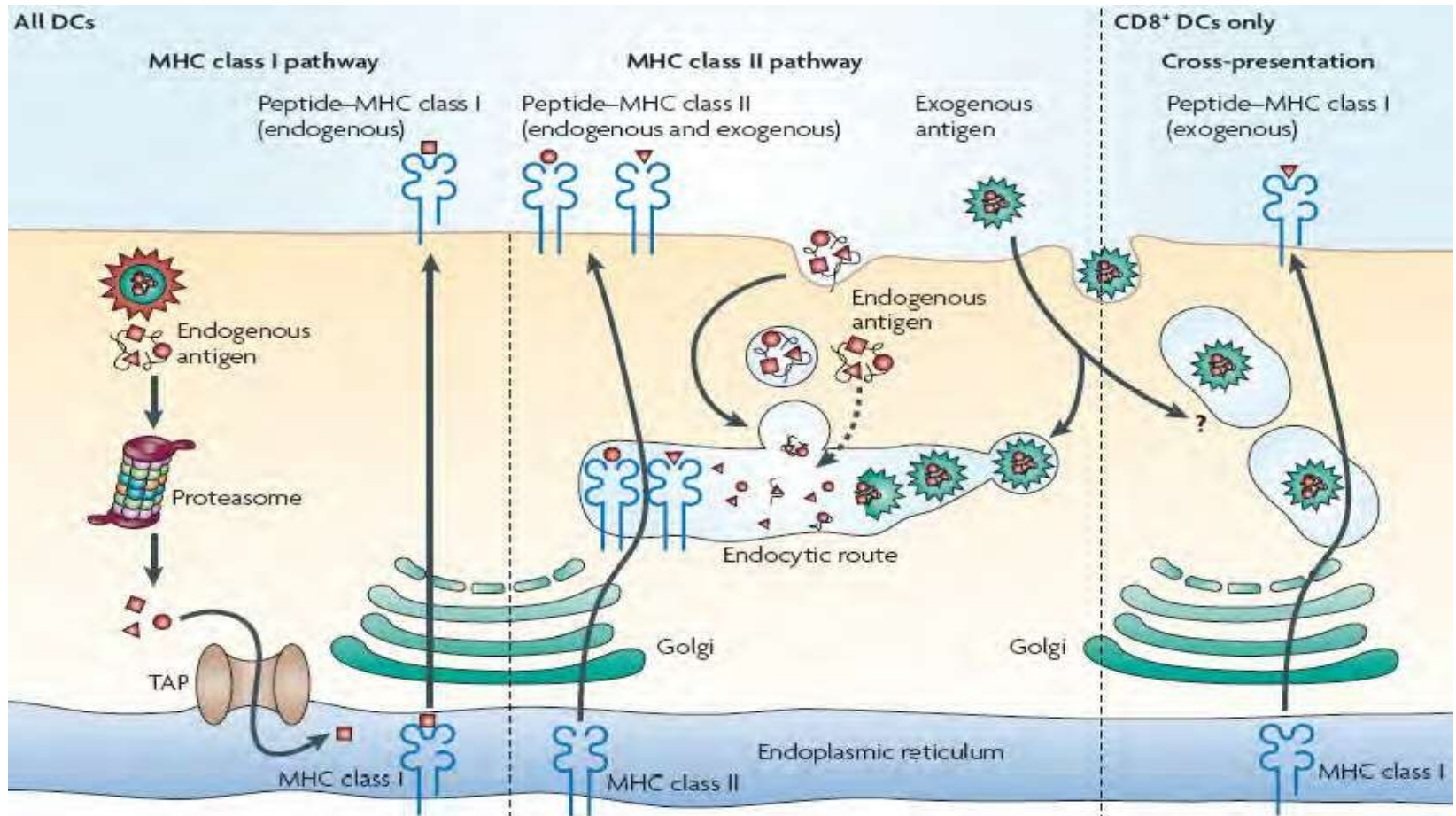


# Características comparativas

<b>Características</b>	<b><i>Vía Endógena o Biosintética</i></b>	<b><i>Vía Exógena o Endocítica</i></b>
<b>Composición del complejo péptido-CMH</b>	Péptido + CMH I ( $\alpha$ y $\beta_2$ microglobulina)	Péptido + CMH II (Cadenas $\alpha$ y $\beta$ )
<b>Tipos de CPA</b>	Todas las células nucleadas	CD, macrófagos, LB
<b>LT sensibles</b>	LT CD 8+	LT CD 4+
<b>Origen de los antígenos proteicos</b>	Proteínas citosólicas	Proteínas extracelulares o de membrana
<b>Enzimas responsables de la generación del péptido</b>	Proteasoma	Conjunto de Proteasas (catepsinas)
<b>Lugar de carga del péptido en el CPH</b>	Retículo endoplásmico Rugoso	Endosoma



# Vías Cruzadas de Presentación



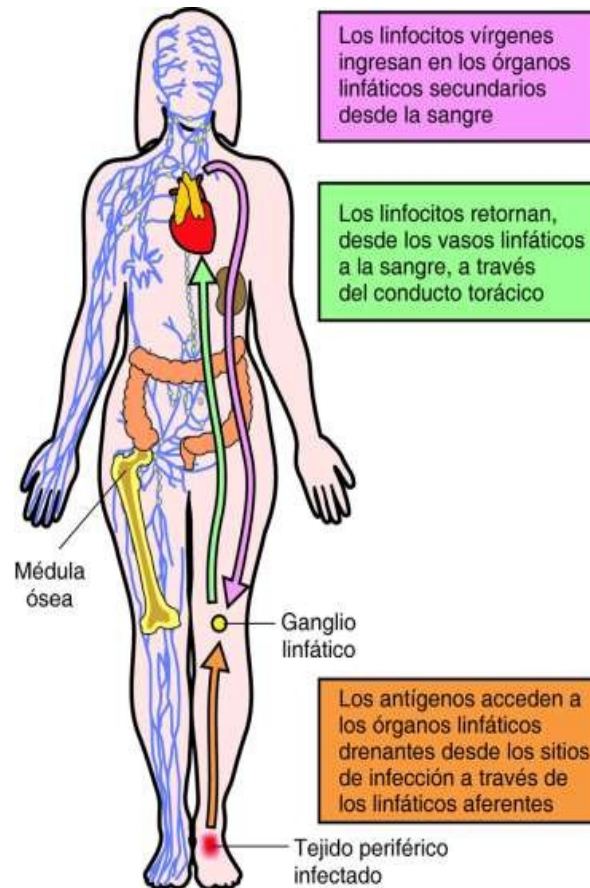
# Tráfico Linfocitario

Objetivos del aprendizaje:

- Entender al sistema inmune como una unidad funcional
- Conocer los patrones definidos de circulación linfocitaria
- Conocer las etapas de la cascada de extravasación linfocitaria

# Tráfico de linfocitos vírgenes y Transporte del antígeno al ganglio linfático

Inicio de la respuesta inmune adaptativa en los OLS



## Asentamiento o *Homing*

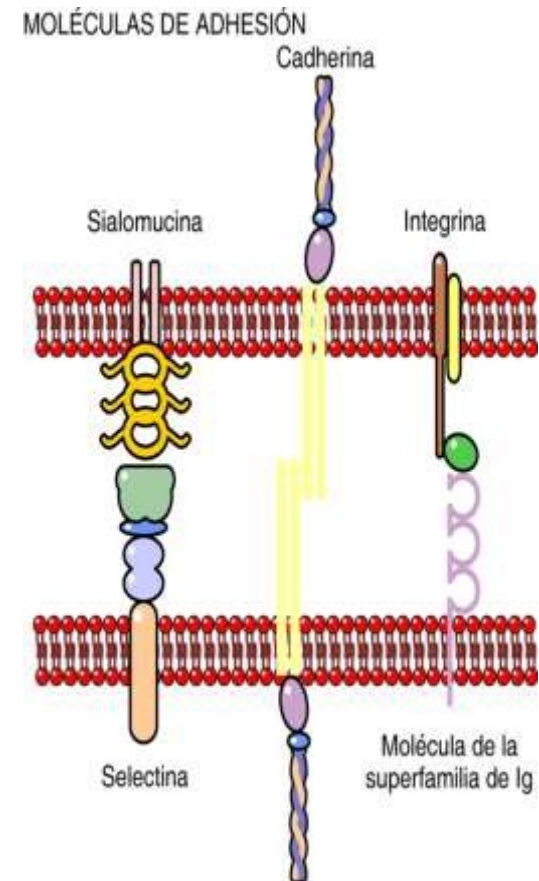
Es el proceso de migración celular hacia un sitio específico que esta determinado por el patrón de expresión de moléculas de adhesión y de receptores de quimiocinas en el linfocito y la expresión de sus contrarreceptores y quimiocinas en los distintos tejidos.

¿ Qué son las moléculas de adhesión y las quimiocinas?



# Moléculas de adhesión

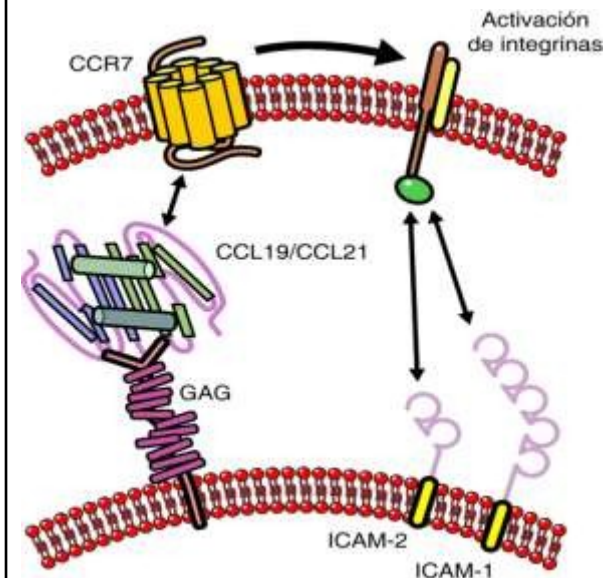
- Moléculas que se expresan en la superficie celular.
- Median dos tipos de interacciones: célula-célula y célula-matriz extracelular.
- Se reconocen 5 Familias:
  - **SELECTINAS:** P-selectina, E-selectina y L-selectina.
  - **SIALOMUCINAS:** PSGL1, GlyCAM-1, MadCAM-1, CD34, CD44.
  - **INTEGRINAS:** >20 integrinas diferentes. Mac-1, LFA-1, VLA-4,
  - **MOLECULAS DE LA SUPERFLIA DE Ig:** ICAM 1,2 y 3, VCAM 1, PCAM 1.
  - **CADHERINAS**
- Presentan interacciones homotipicas o heterotipicas.



# Quimiocinas

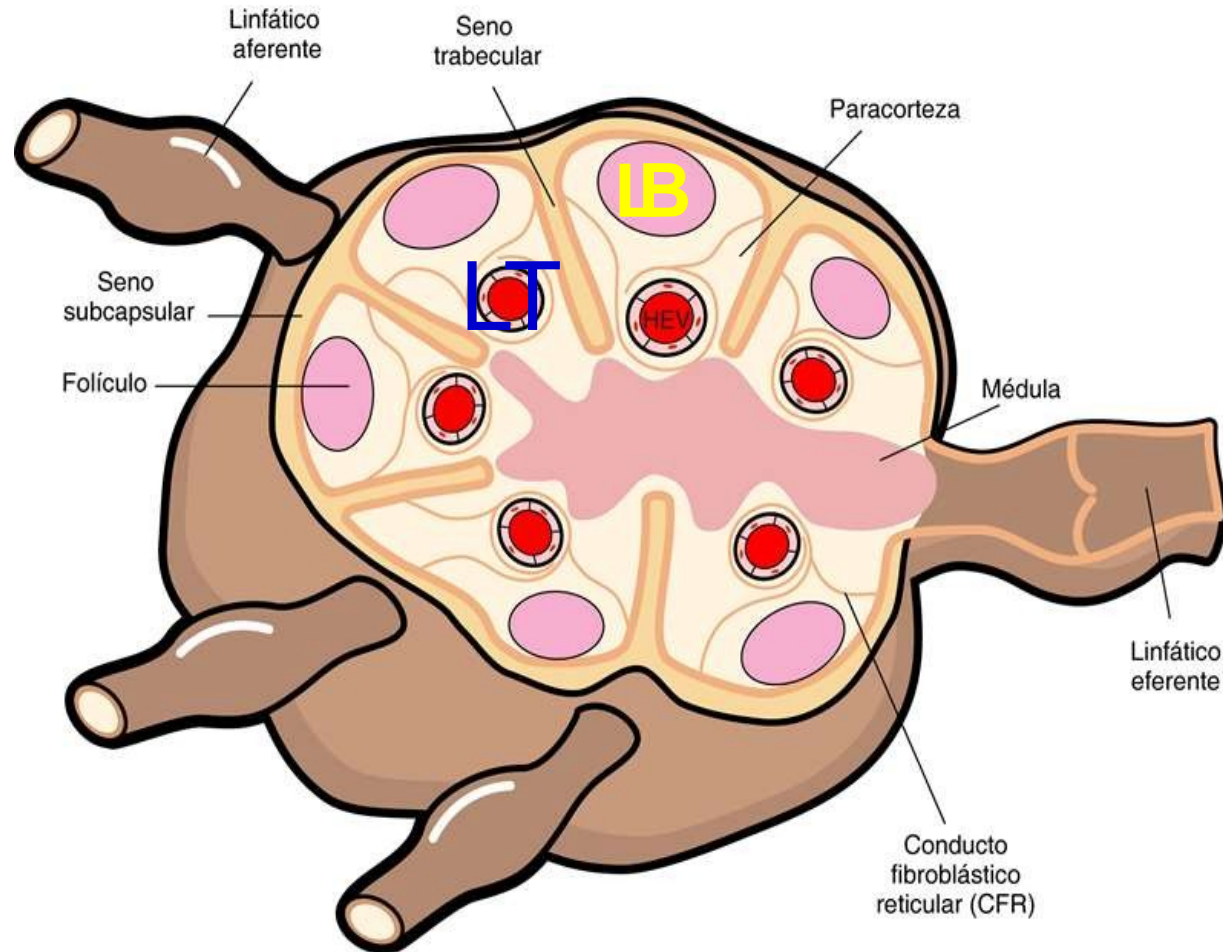
- Representan una superfamilia de citoquinas pequeñas (8-14KDa).
- Están relacionadas estructuralmente.
- Se sintetizan en forma constitutiva (CCL19 y CCL21) o en condiciones inflamatorias (CXCL8).
- **Función:**
  - 1) Dirigen la migración celular en función de un creciente gradiente de concentración hacia sitios anatómicos donde desempeñan sus funciones.
  - 2) Median el aumento de la afinidad de las integrinas por sus ligandos.
- Se conocen cerca de 50 quimiocinas y cerca de 20 receptores para quimiocinas.
- Se clasifican en 4 Familias: CXC, C-C, CXC3 y C.

Quimiocinas y activación de integrinas en la extravasación de linfocito virgen.

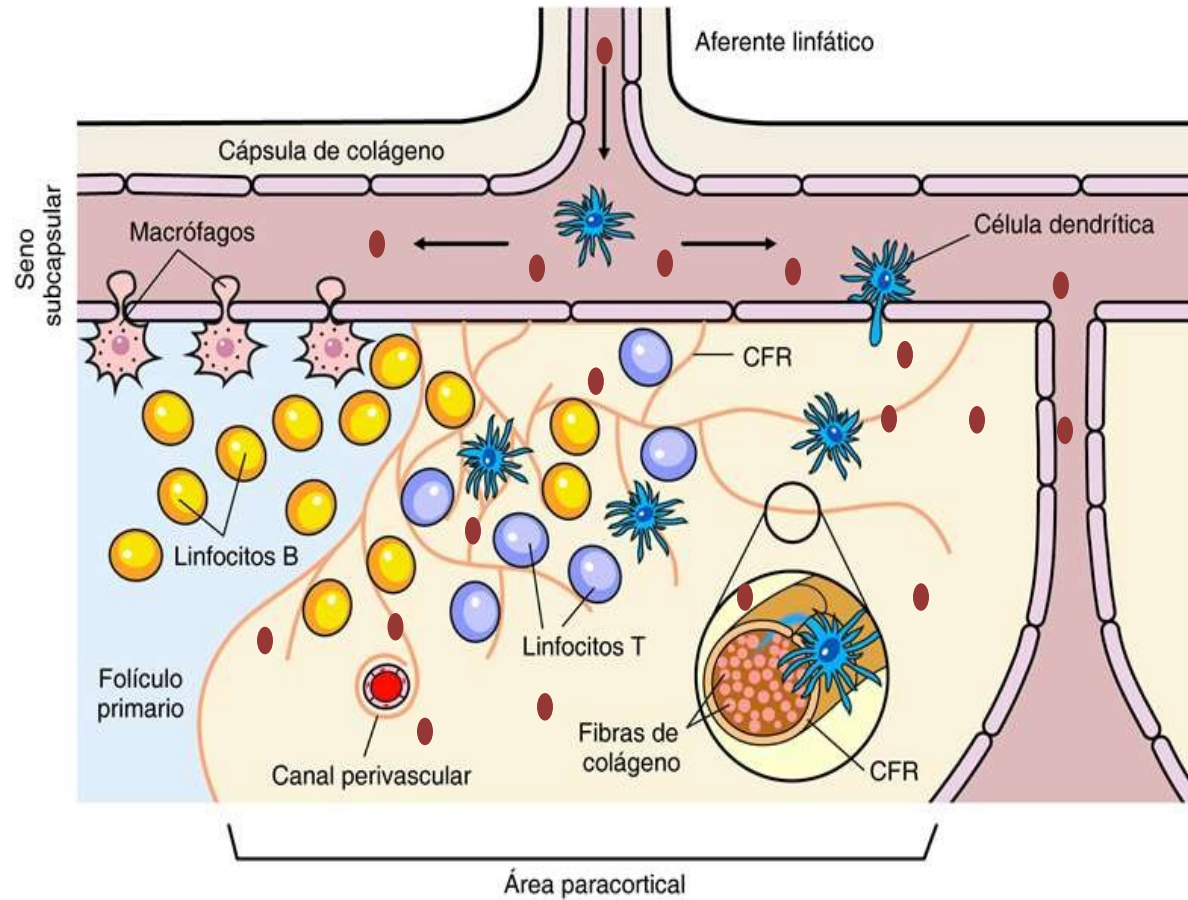




# Organización Anatómica de los Ganglios Linfáticos





# Acceso de los Antígenos contenidos en la Linfa a los Folículos Primarios y a la Zona T del Ganglio Linfático



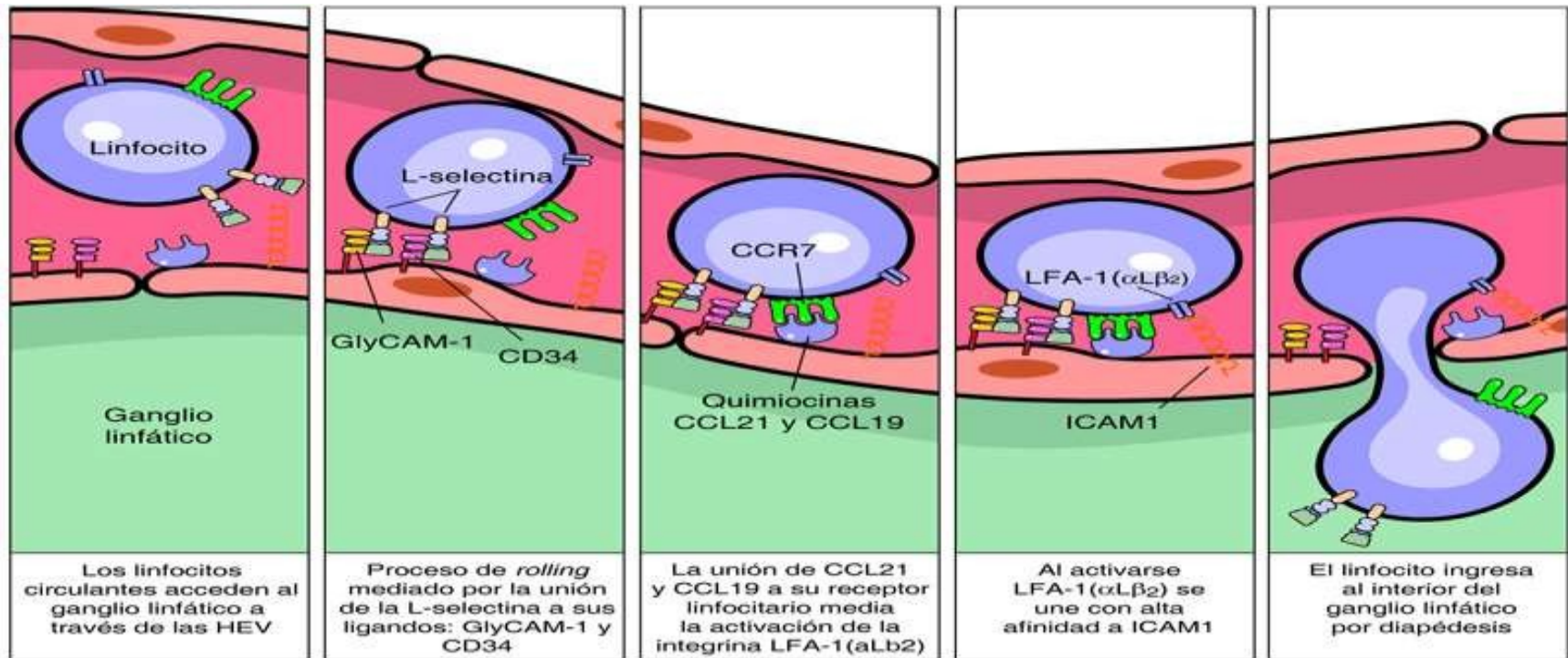


# Linfocitos T vírgenes

- Circulan por el torrente sanguíneo e ingresan en los OLS a través de las vénulas de endotelio alto (HEV).
- Las HEV son vénulas poscapilares que presentan características propias:
  - tienen un endotelio alto especializado.
  - expresan adresinas vasculares (sialomucinas) que constituyen los determinantes reconocidos por la L-selectina presentes en los LTV.
  - según su localización las HEV expresan diferentes adresinas:
    - ganglios linfáticos expresan GlyCAM-1 y CD34. placas de Peyer y ganglios mesentéricos expresan MadCAM-1.
  - están presentes en todos los OLS, a excepción del bazo.
  - se ubican en el área paracortical de los OLS.

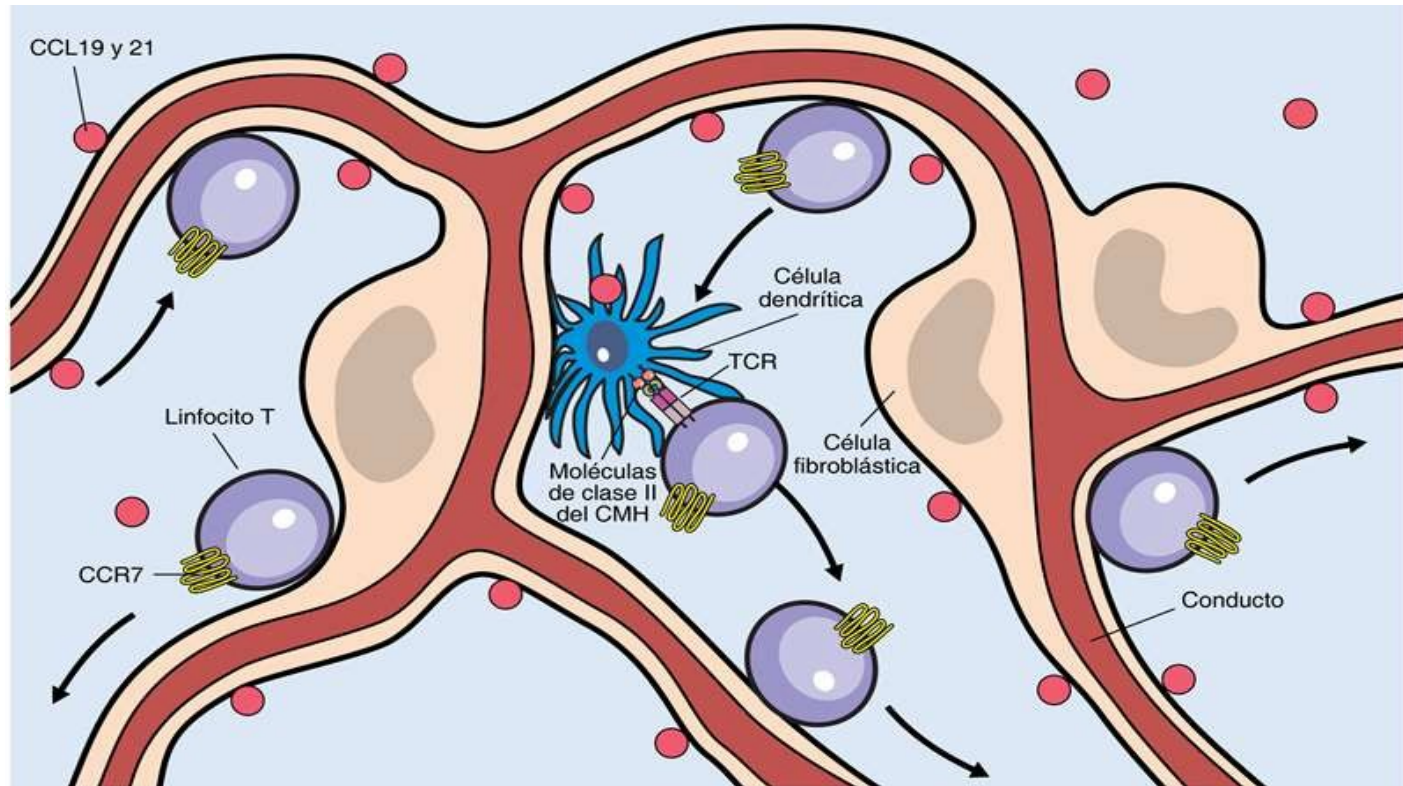
	HEV en OLS	vénula normal
		
endotelio	plano	alto y ancho
lámina basal	delgada	grueso

# Cascada de Extravasación Linfocitaria



Secuencias	Rodamiento	Activación de Integrinas	Adherencia Estable	Diapédesis y Transmigración
<b>Ganglio Linfáticos</b>	L-selectina - CD34/GlyCAM-1	CCR7 - CCL19/CCL21	LFA 1 – ICAM 1y2	LFA 1 – ICAM 1y 2 PECAM 1- PECAM 1 CD99- CD99
<b>Ganglios Mesentéricos Placas de Peyer</b>	L-selectina - MadCAM 1 α4β7 – MadCAM 1	CCR7 - CCL19/CCL21	LFA 1 – ICAM 1y2 α4β7 – MadCAM 1	JAMs – LFA 1 JAMs - JAMs

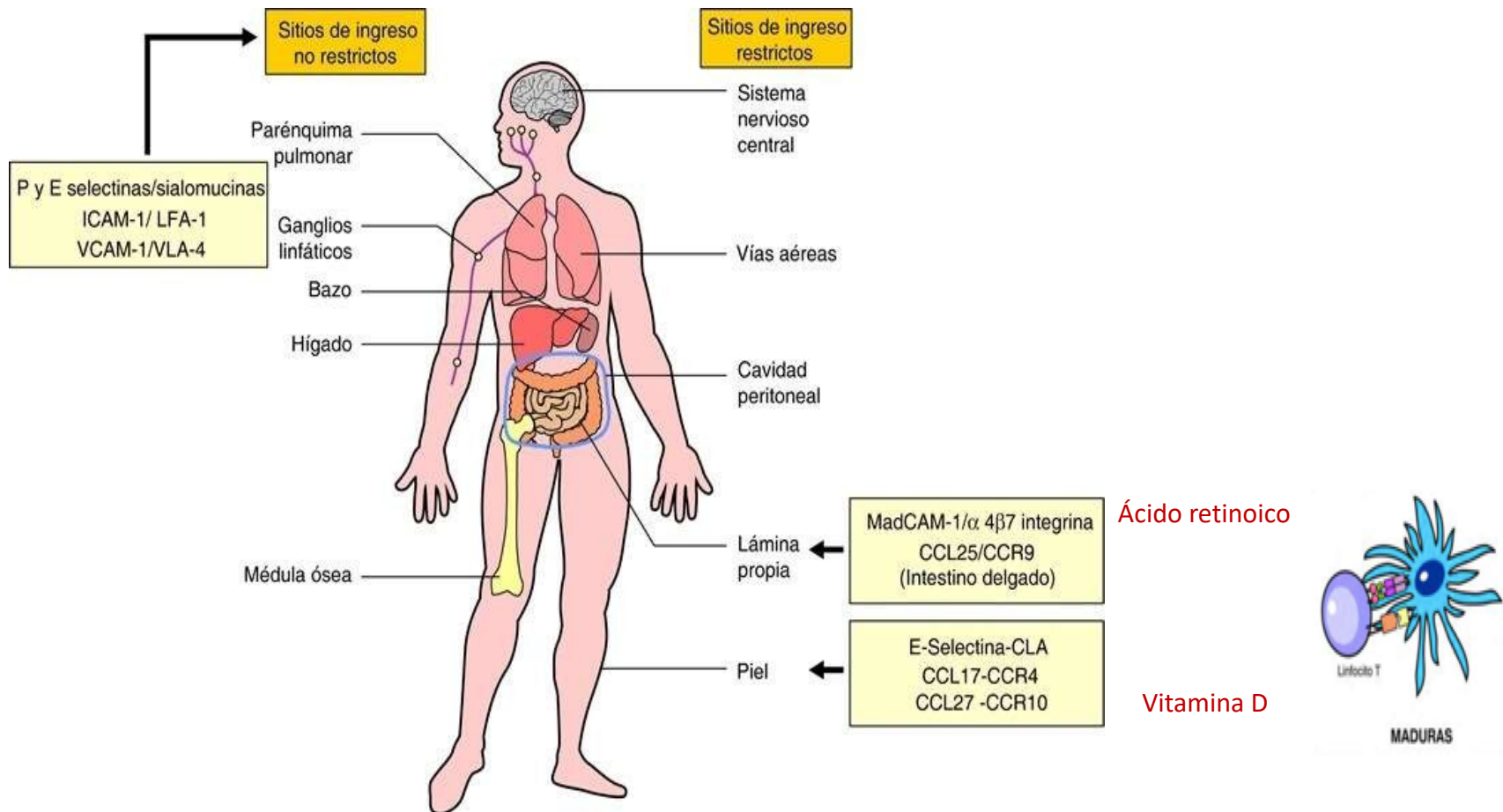
# Migración de linfocito en el área paracortical del ganglio linfático



Interacción entre Linfocito	–	Célula Dendrítica
CCR7	-	CCL19 y 21
LFA	-	ICAM 1 y 2

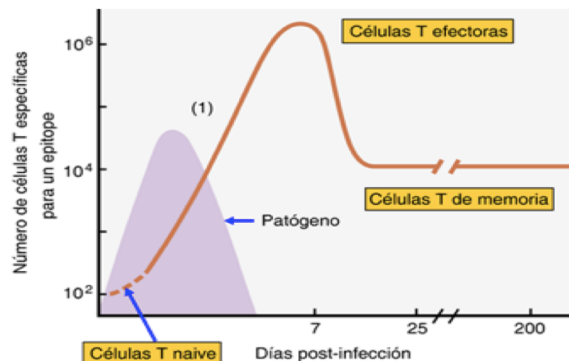


# Migración de los Linfocitos T efectores

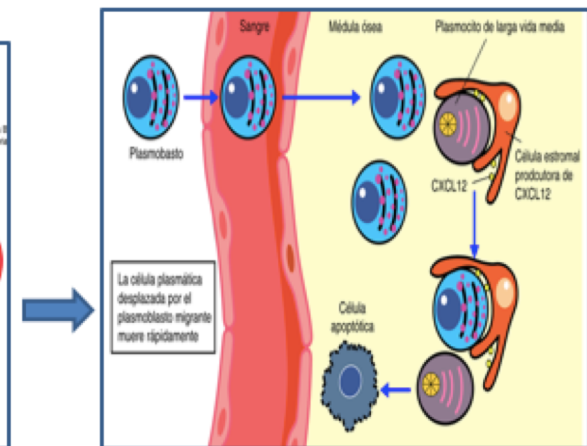
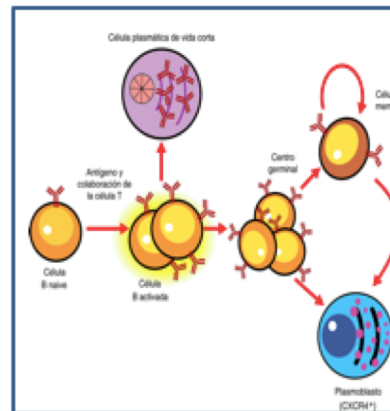
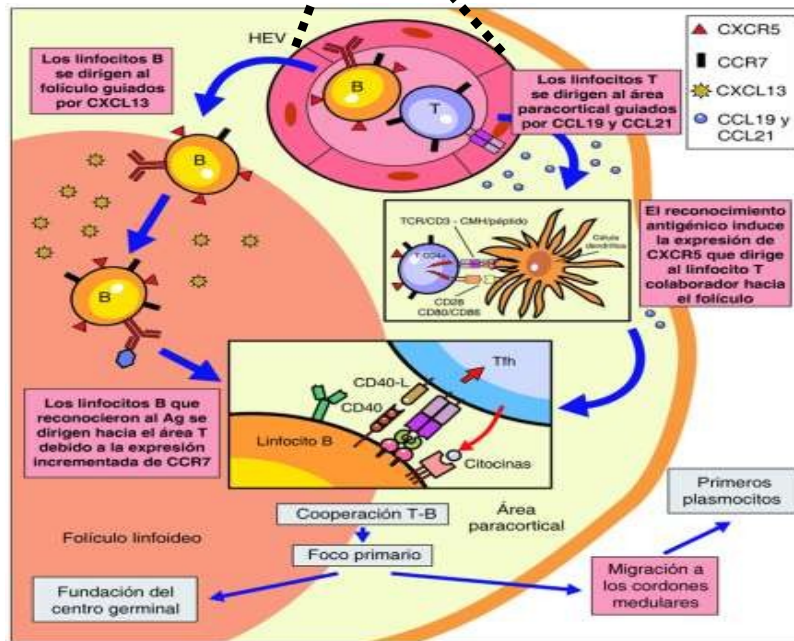
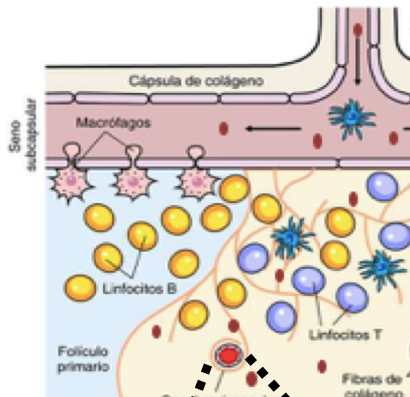


# Linfocitos T de memoria

- Abandonan el ganglio linfático para luego extravasarse según patrones migratorios particulares.
- Se clasifican en:
  - ✓ **Células T de memoria centrales ( $T_{MC}$ ):** carecen de funciones efectoras inmediatas pero pueden adquirirlas rápidamente ante la reestimulación antigénica. Mantienen expresión de **L-selectina** y **CCR7** que le permite acceder a los OLS.
  - ✓ **Células T de memoria efectoras ( $T_{ME}$ ):** ejercen funciones efectoras inmediatas. Están polarizadas en diferentes perfiles (Th1, Th2, Th17, Treg). Residen en diferentes tejidos o recirculan por OLS. Son de vida media más prolongada que las células T efectoras.



# Asentamiento de Linfocitos B2 en los OLS



# Linfocitos B activados en tejidos linfoides asociados a mucosas

