

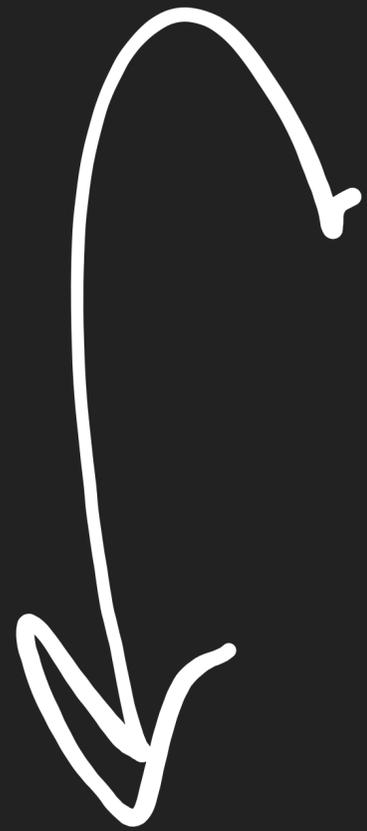


TEMA 2.3

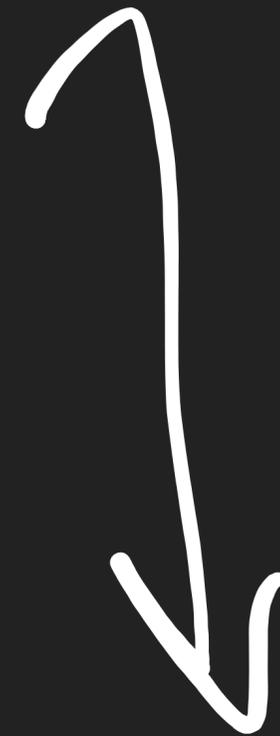
DRA. LIA LUNA VILLANUEVA

RESPUESTA INMUNE

INMUNIDAD ADQUIRIDA



HUMORAL

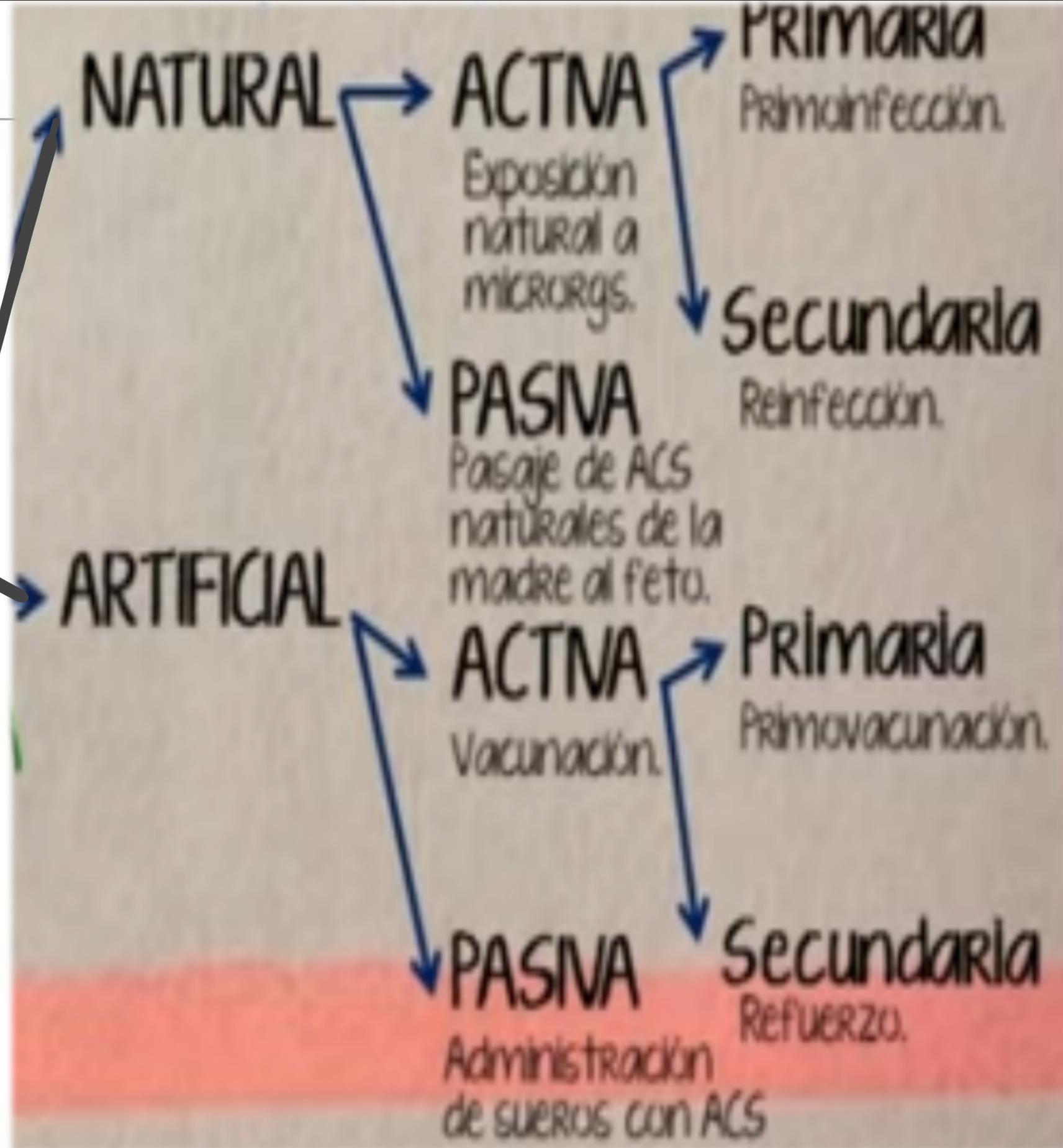


CELULAR

T
i
p
o
s



Adaptativa



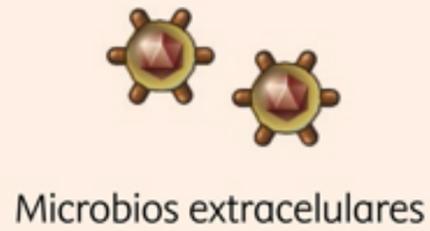
B

Inmunidad humoral

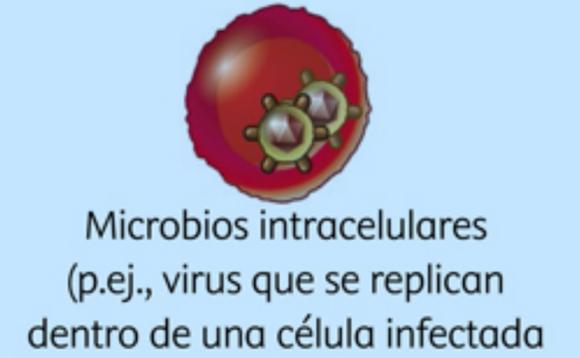
T

Inmunidad celular

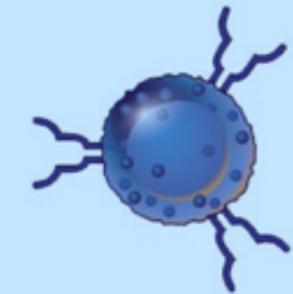
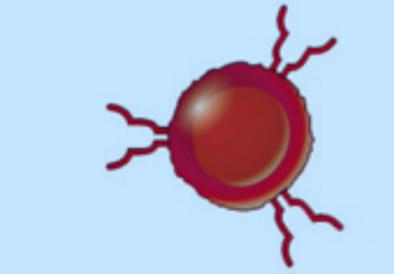
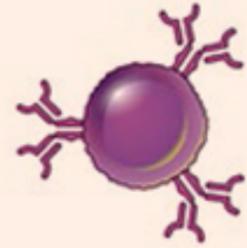
Microbio



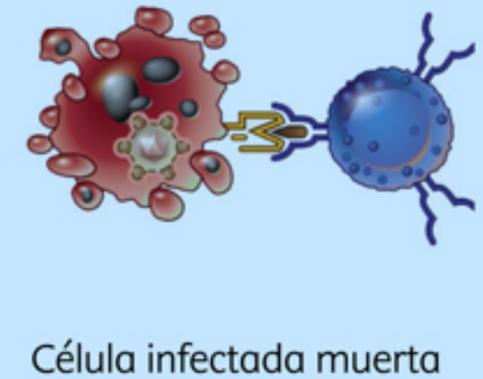
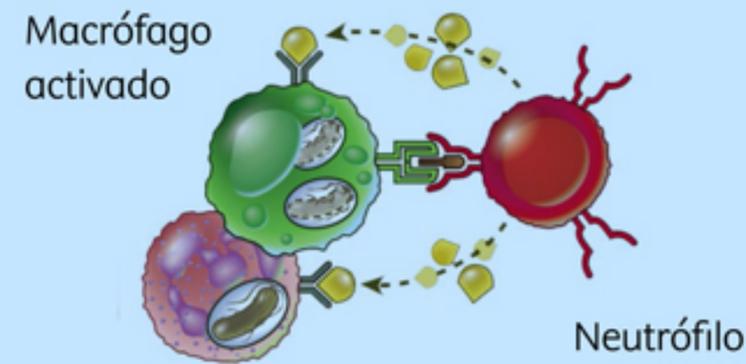
Microbios extracelulares



Linfocitos respondedores



Mecanismo efector



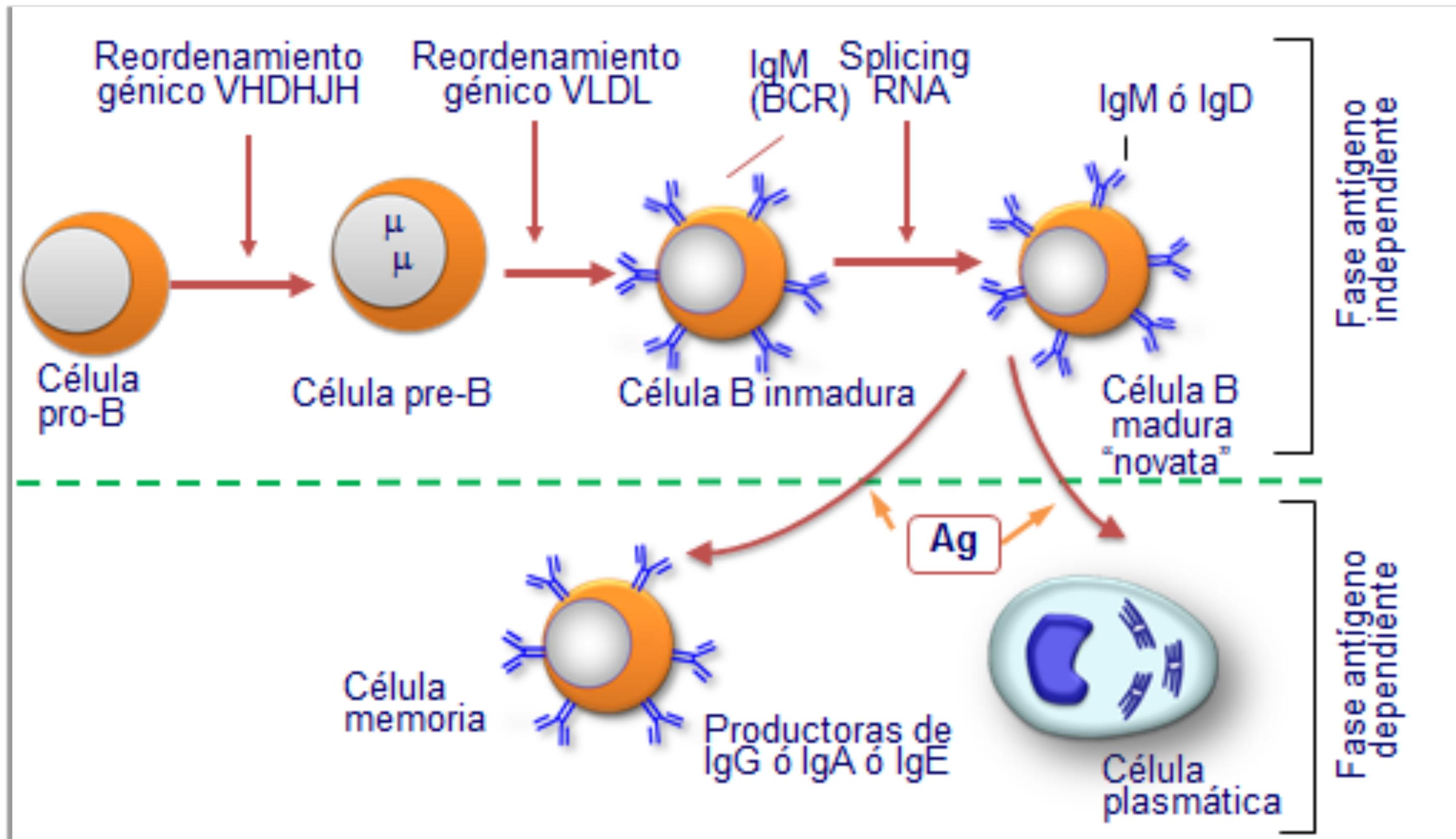
Funciones

Bloquea infecciones y elimina microbios extracelulares

Fagocitos activados matan a los microbios

Mata células infectadas y elimina reservorios de la infección

B

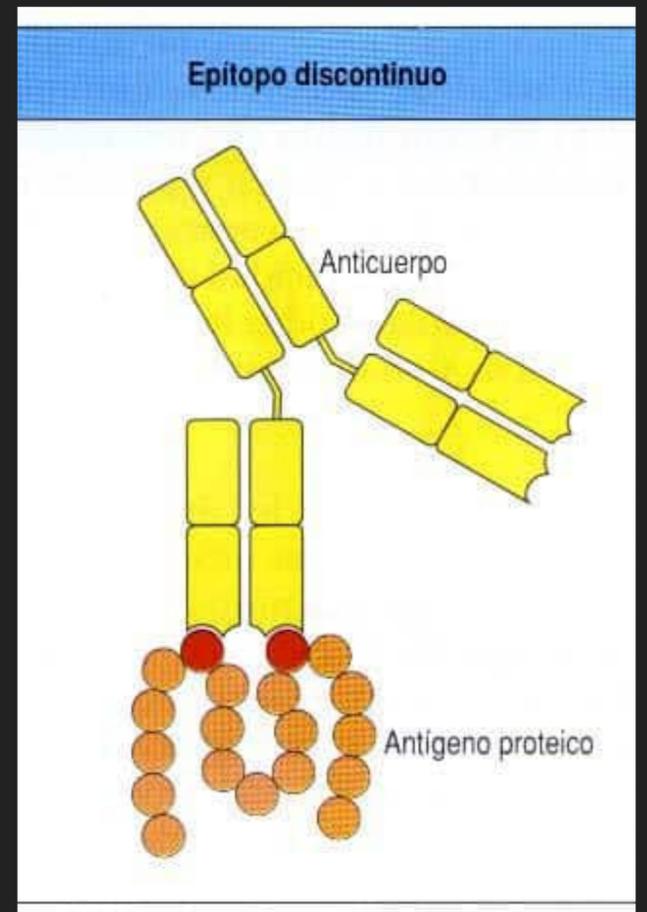
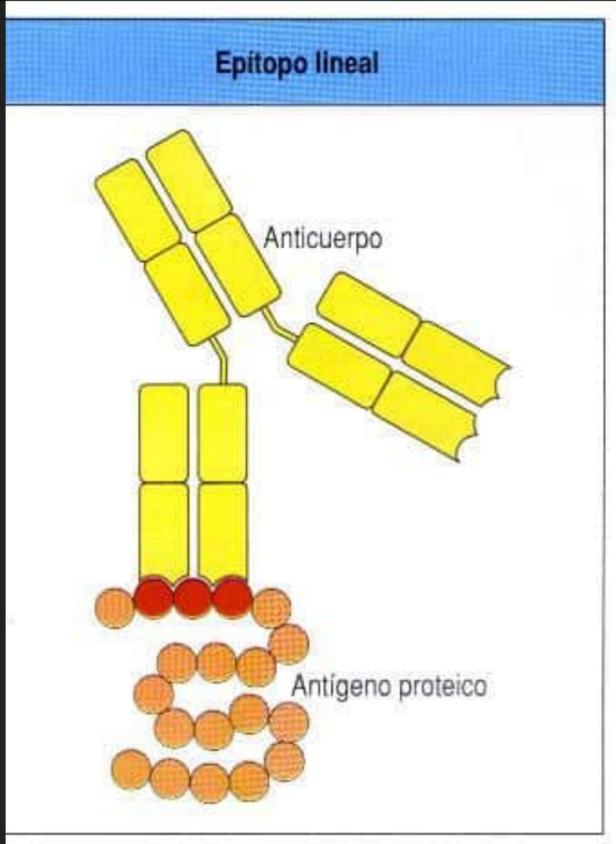
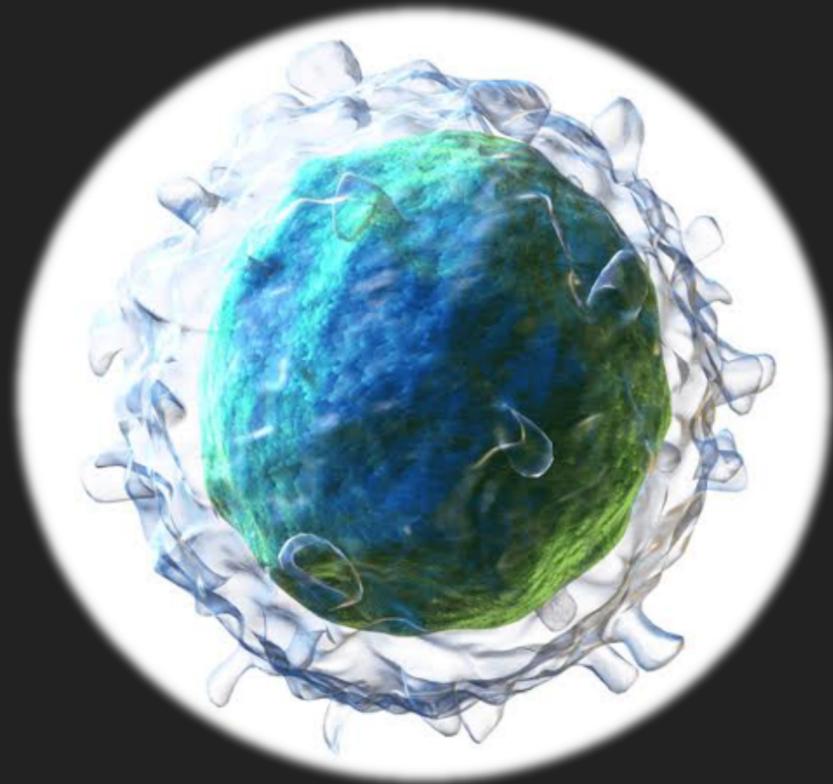
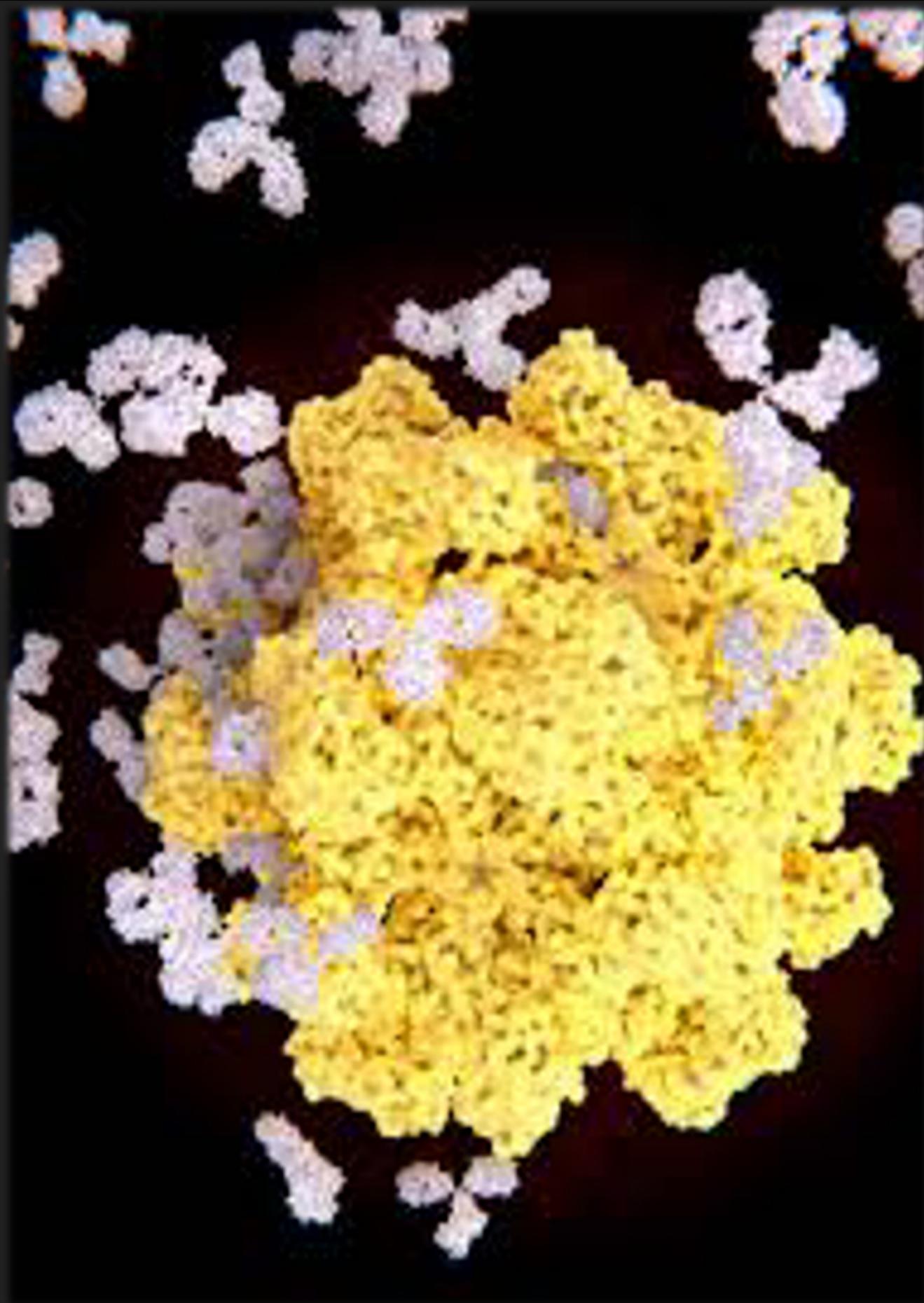


INMUNOGLOBULINAS—G—A—M—D—E

Características de las Igs

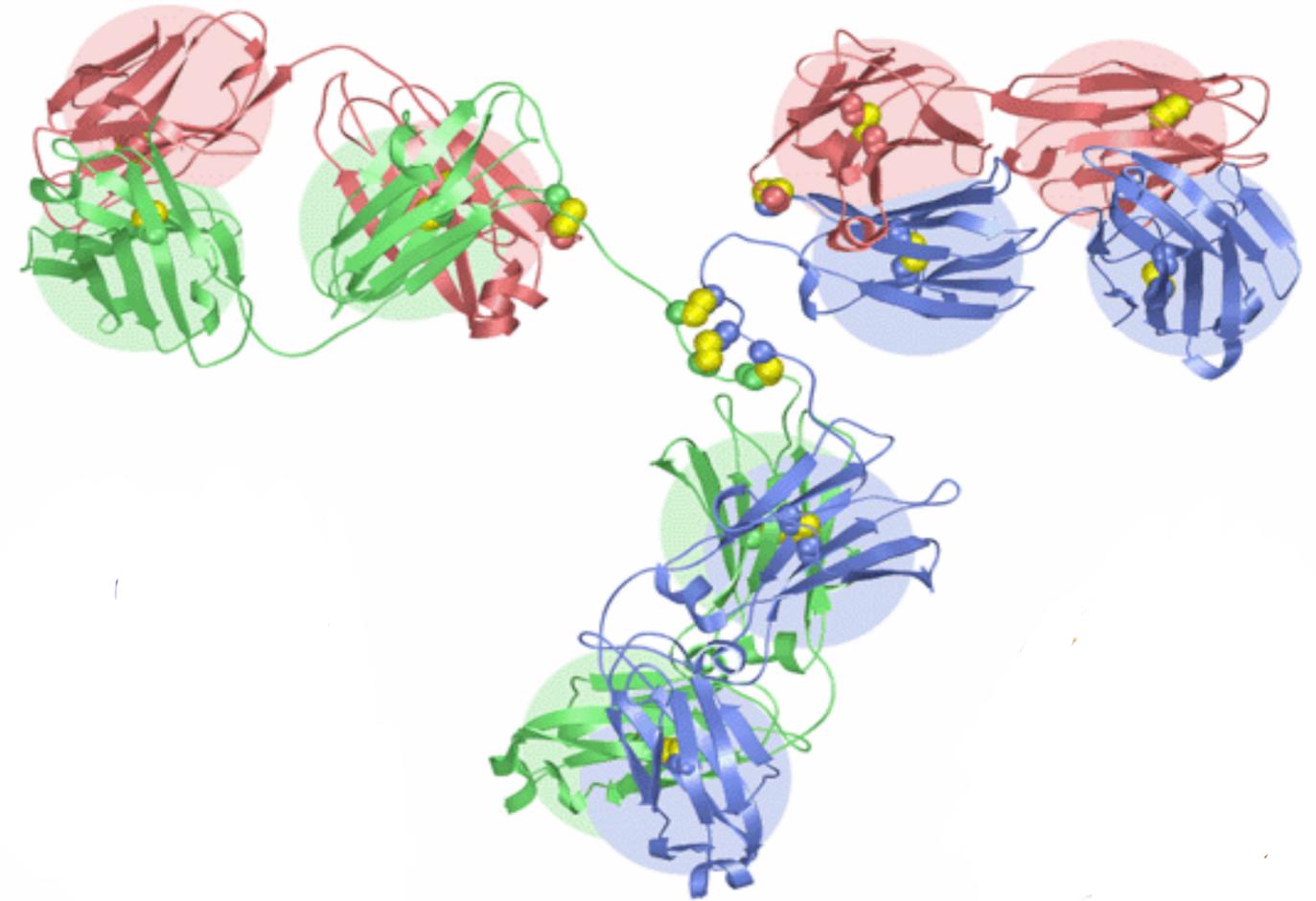
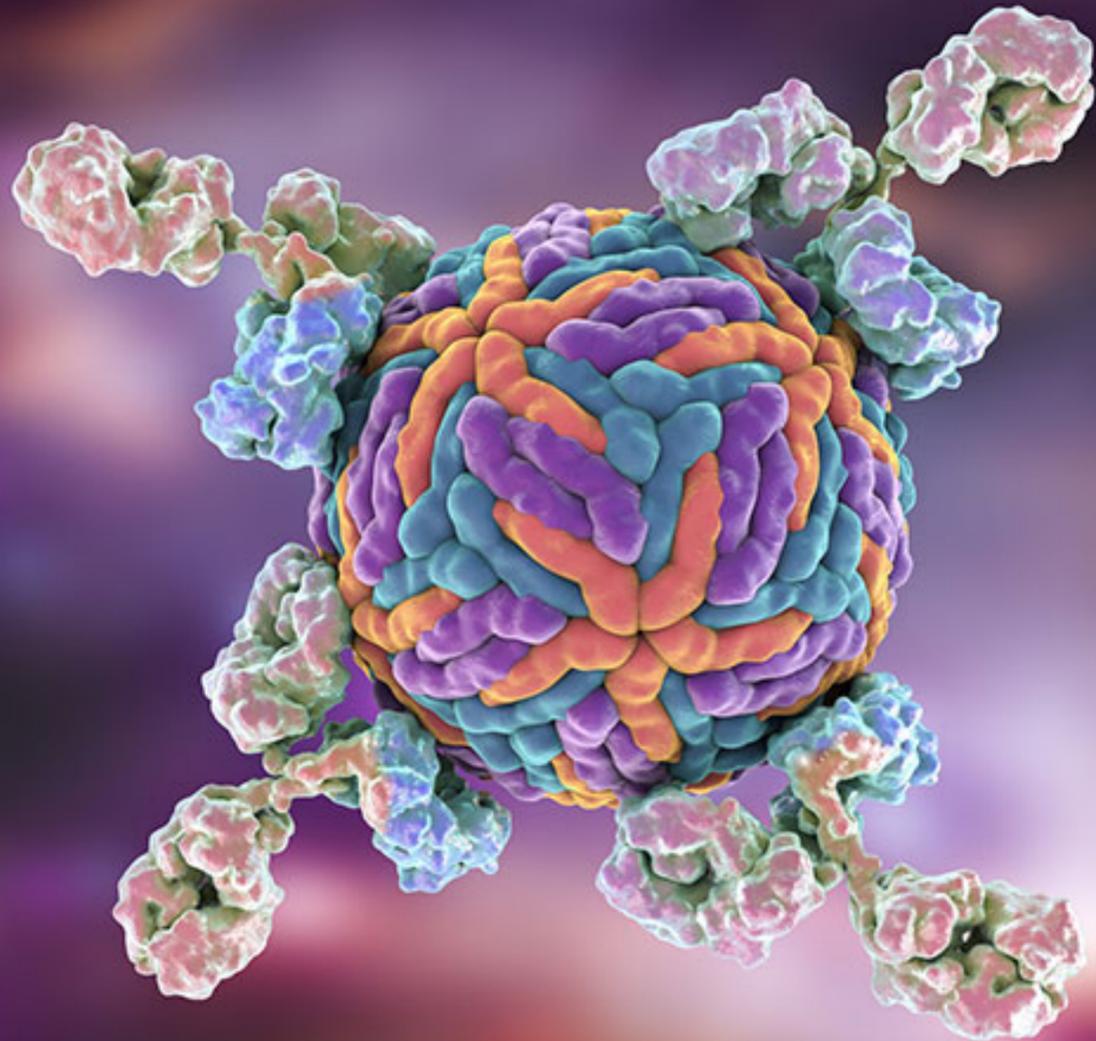
Clase	PM	Coefficiente* sedimentación	Velocidad Síntesis**	Vida media (días)	(%) Contenido Carbohidratos
IgG	150.000	6,5	28	30	2,5
<u>IgA</u>	160.000	7,7	10	8	10
IgM	900.000	19	7	10	11
IgD	180.000	7	0,016	0,4	10
IgE	280.000	8	0,0005	—	10

*(S), Unidad svedberg ** (mg/Kg/día)

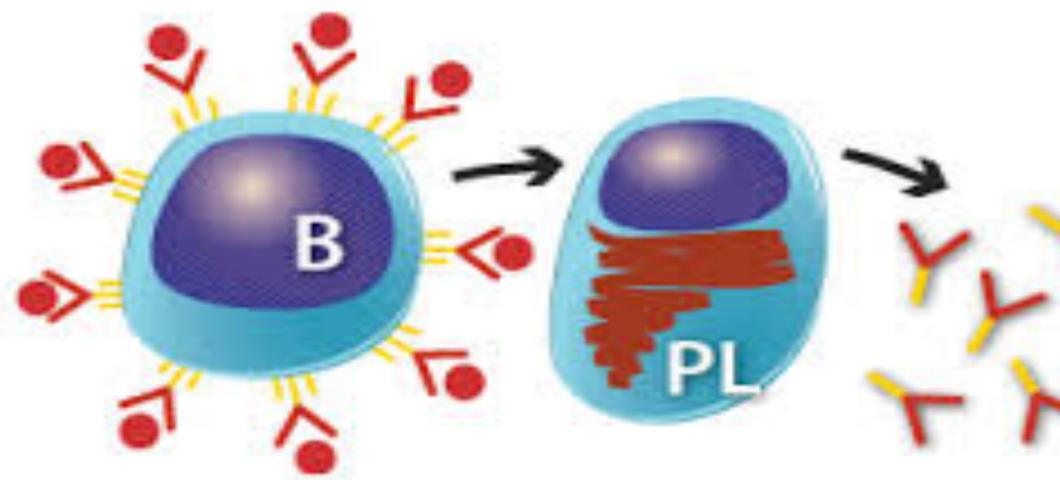


INMUNOGLOBULINAS o ANTICUERPOS

Y Ac.



Anticuerpo



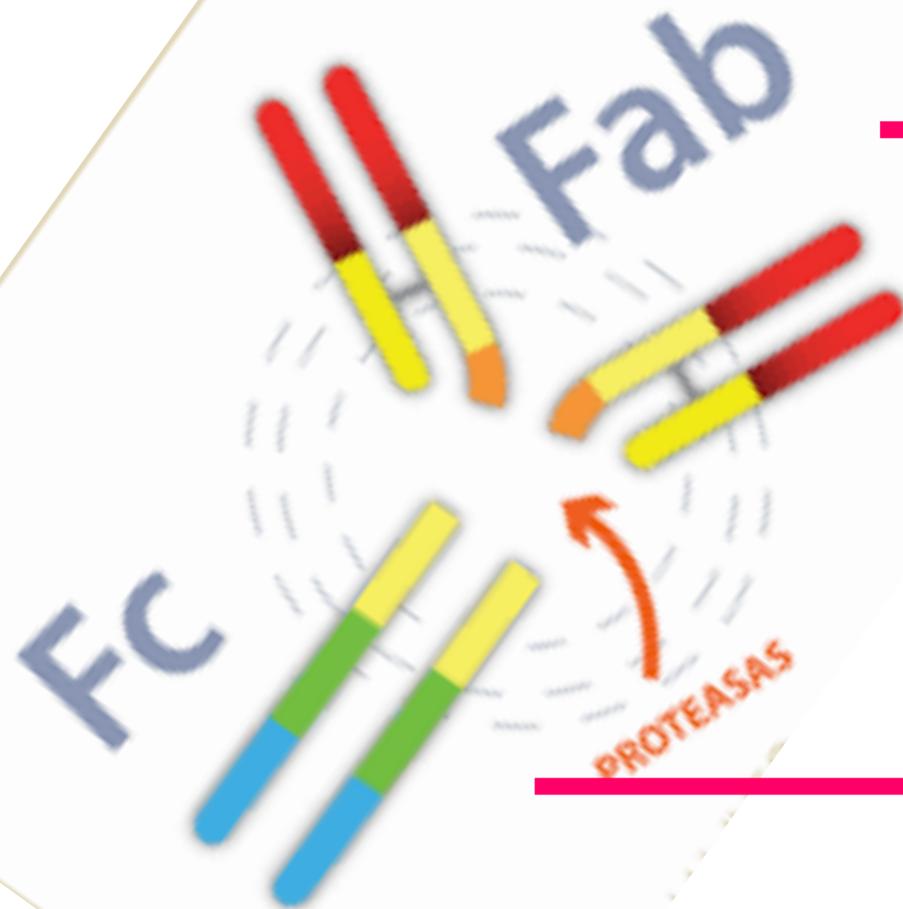
INMUNOGLOBULINA

▶ FRACCIÓN VARIABLE

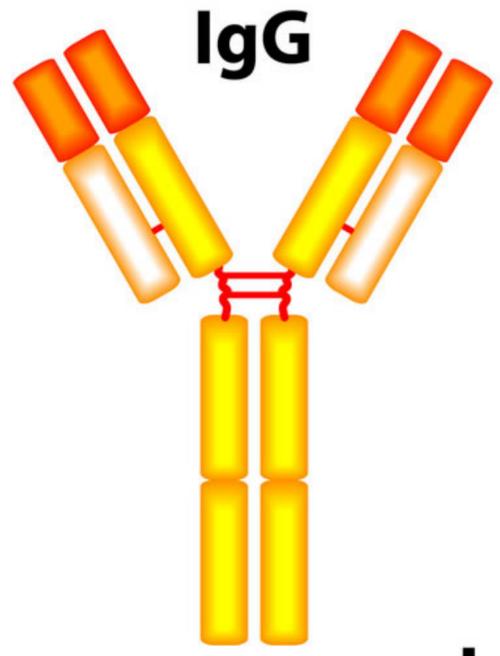
- ▶ Fijar antígenos extraños

▶ FRACCIÓN CONSTANTE

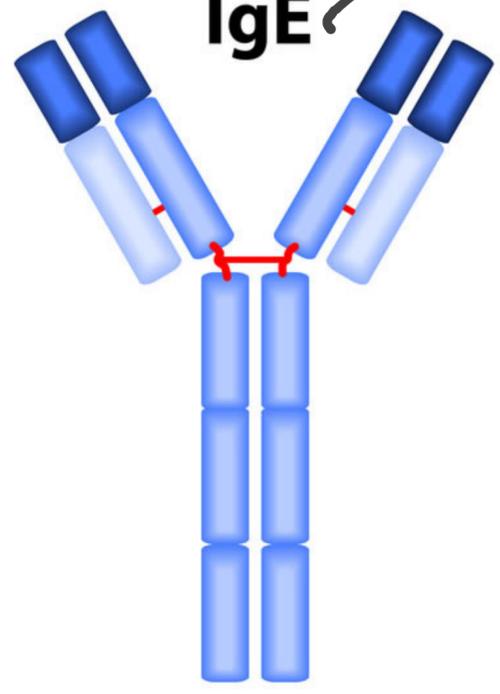
- ▶ Mediar funciones efectoras
- ▶ Neutralización



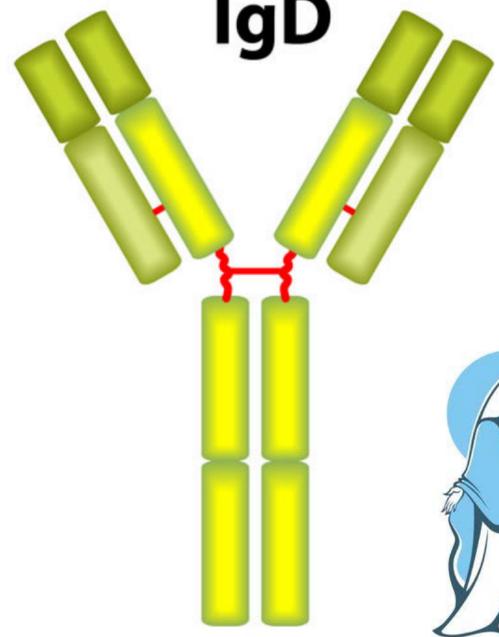
Placenta



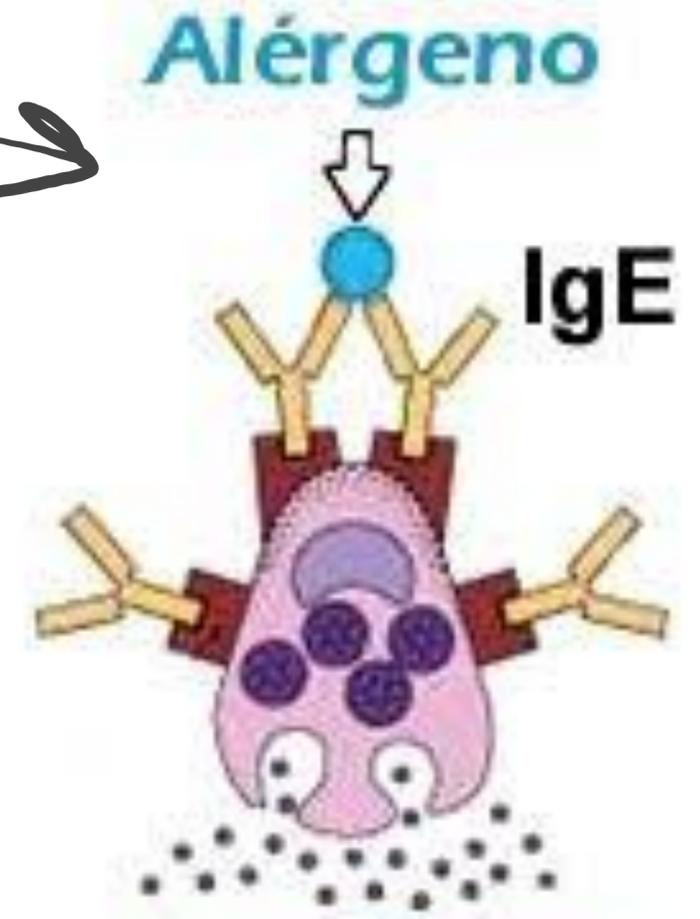
IgG



IgE



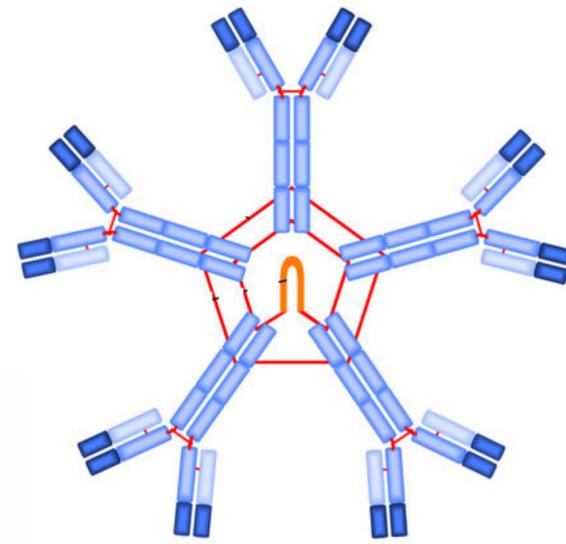
IgD



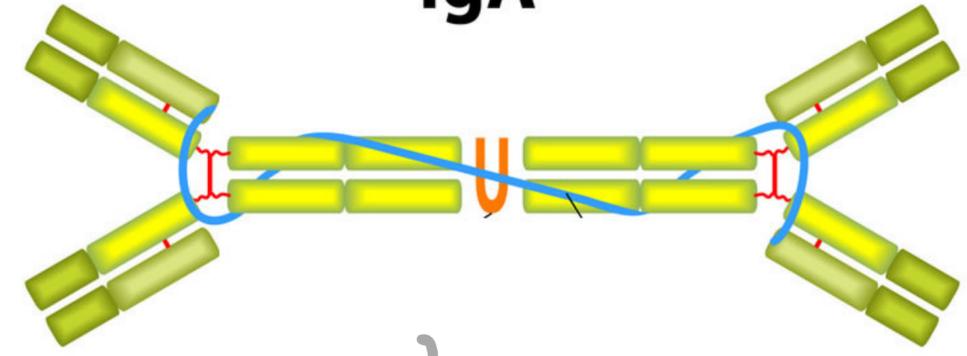
Histamina

Alergias

IgM



IgA



Mucosas



IgG

Respuesta
Secundaria

Opsonización
bacterias

Atraviesa
placenta

IgA

Secretora

Membranas
mucosas

IgM

Respuesta
primaria

IgE

Hipersensibi-
lidad

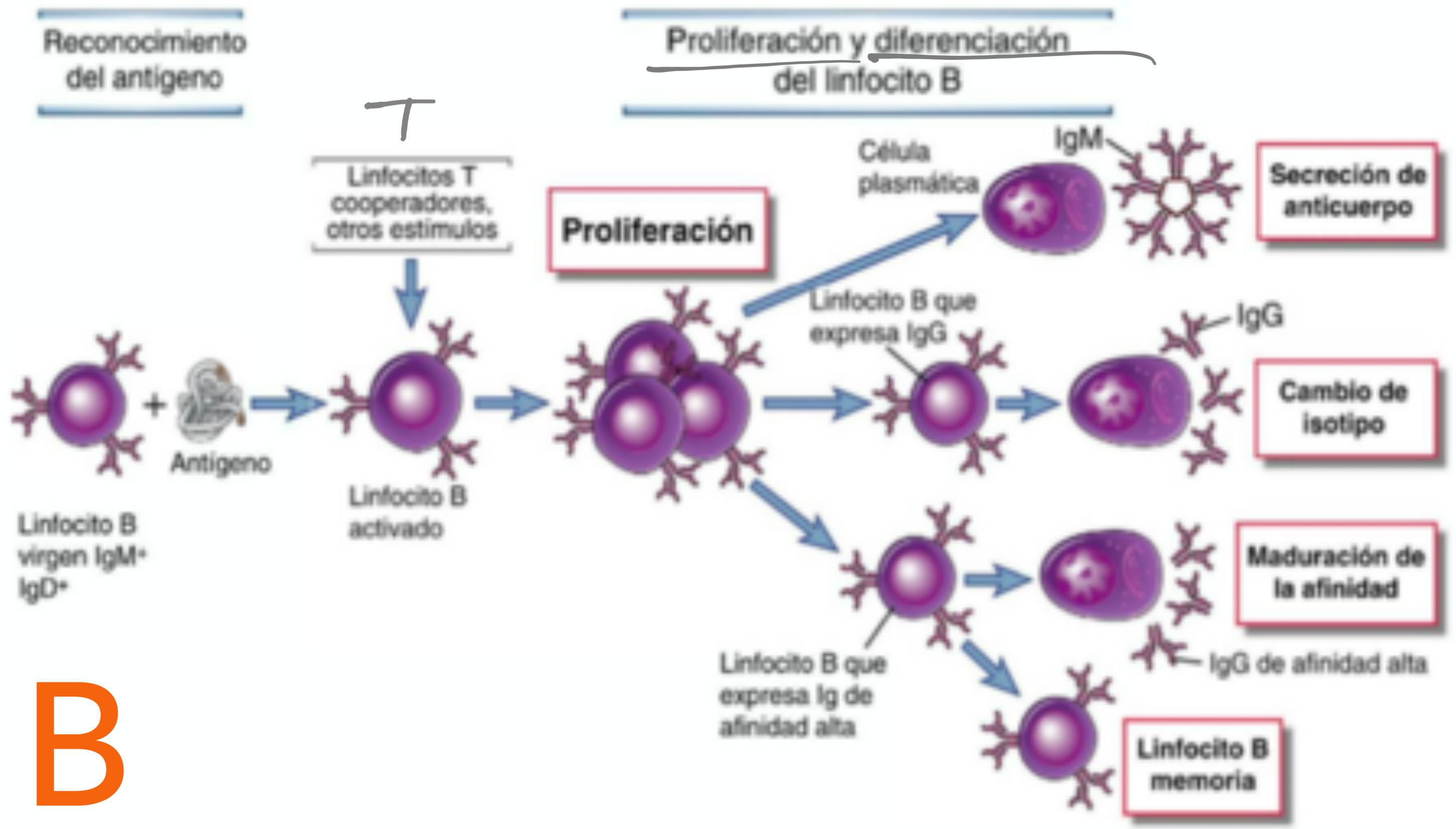
Alergias

Infecciones
por parásitos

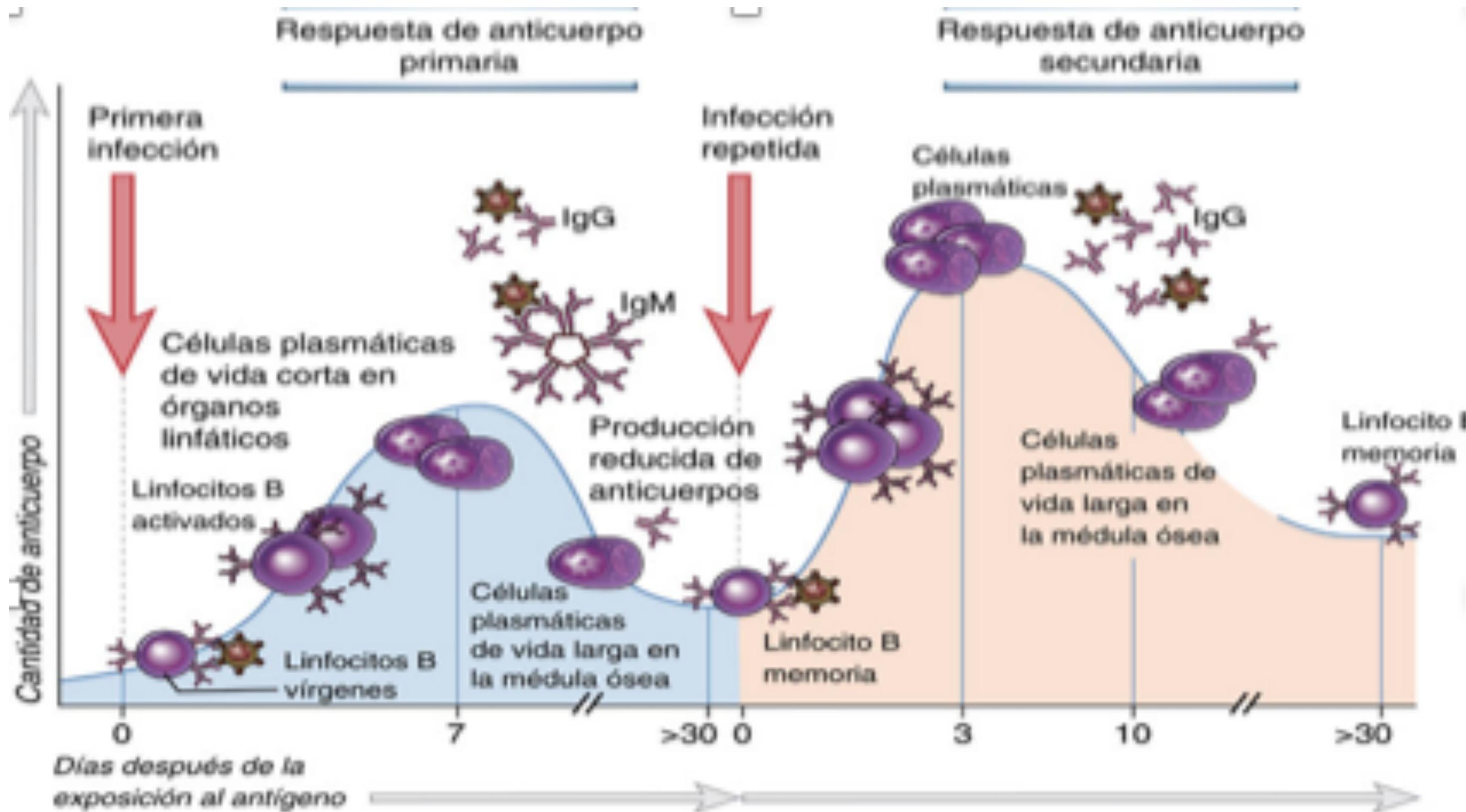
IgD

Superficie de
células B

Activación B



MEMORIA INMUNITARIA



EJEMPLO: INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS

- Déficit de IgA
- Inmunod. Común variable
- Agammaglobulinemia de Bruton

**INMUNODEFICIENCIAS
HUMORALES**

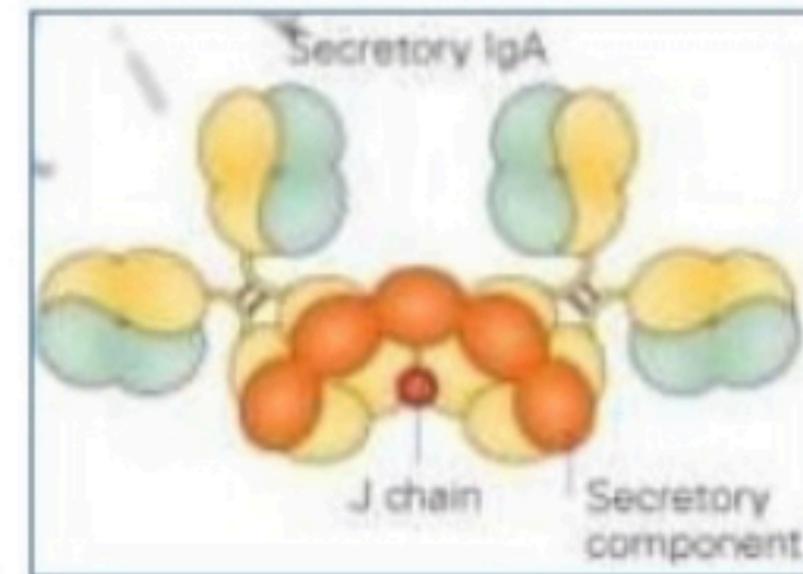
- Inmunod. Combinada grave
- Wiskott -Aldrich
- Ataxia telangiectasisa de Louis-Barr

**INMUNODEFICIENCIAS
MIXTAS (LINFOS Y AB)**

EJEMPLO: INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS

DEFICIENCIA SELECTIVA DE IGA

- IgA es la inmunoglobulina más abundante en las secreciones.
- La inmunodeficiencia primaria más común (1:600 nacidos vivos caucásicos).
- Descrita por primera vez en niños con ataxia-telangiectasia.
- Complicaciones:
 - Infecciones pulmonares.
 - Enfermedades alérgicas.
 - Enfermedades autoinmunes.
 - Enfermedades gastrointestinales.
 - Enfermedades malignas.



Enfermedades alérgicas:

- Pueden ser la primera o única manifestación.
- Presentes en un 25-50%.
- Las más comunes son:
 - Conjuntivitis alérgica.
 - Rinitis alérgica.
 - Urticaria.
 - Dermatitis atópica.
 - Alergia alimentaria.
 - Asma.

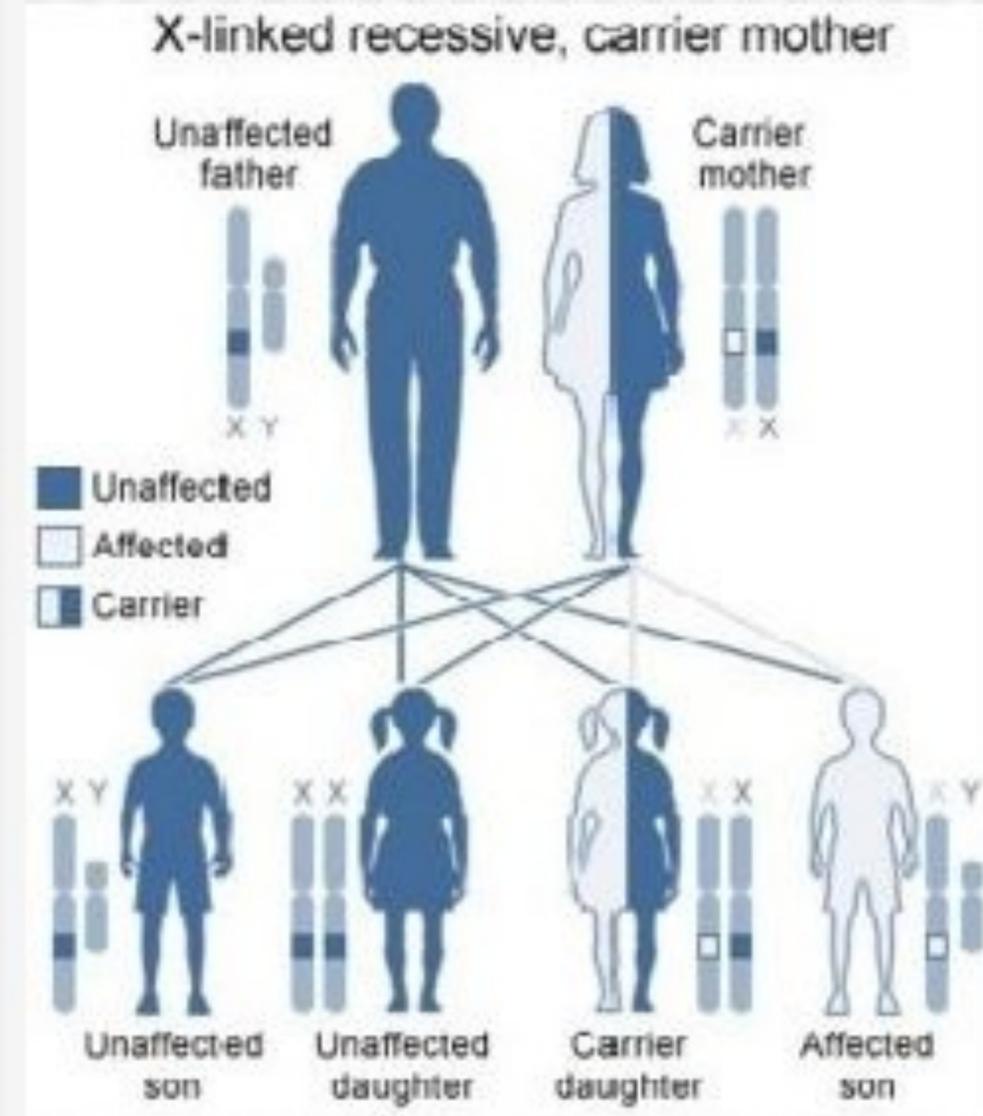


- **Autoinmunidad:**
 - Prevalencia varia de 5-30%.
 - 2da década de la vida.
 - Las principales son:
 - Purpura trombocitopénica idiopática.
 - Enfermedad de Graves.
 - Anemia hemolítica autoinmune.
 - Diabetes mellitus tipo 1.
 - Artritis reumatoide.
 - Tiroiditis.
 - Lupus eritematoso sistémico.
 - Enfermedad celíaca.

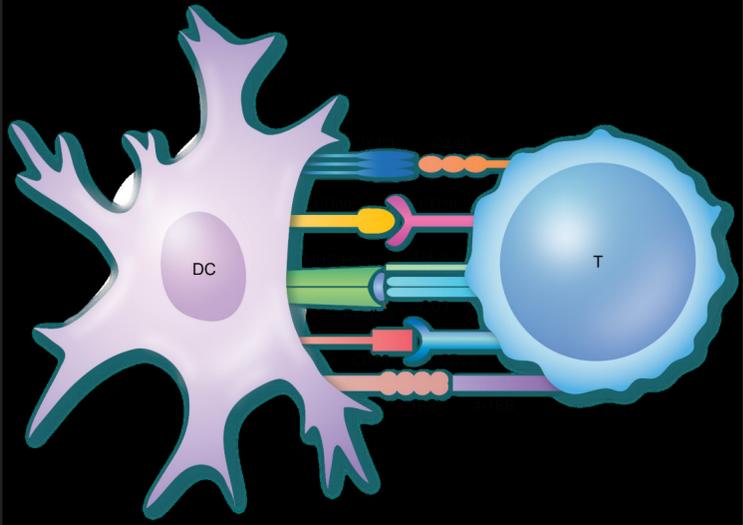


AGAMMAGOBULINEMIA O ENFERMEDAD DE BURTON

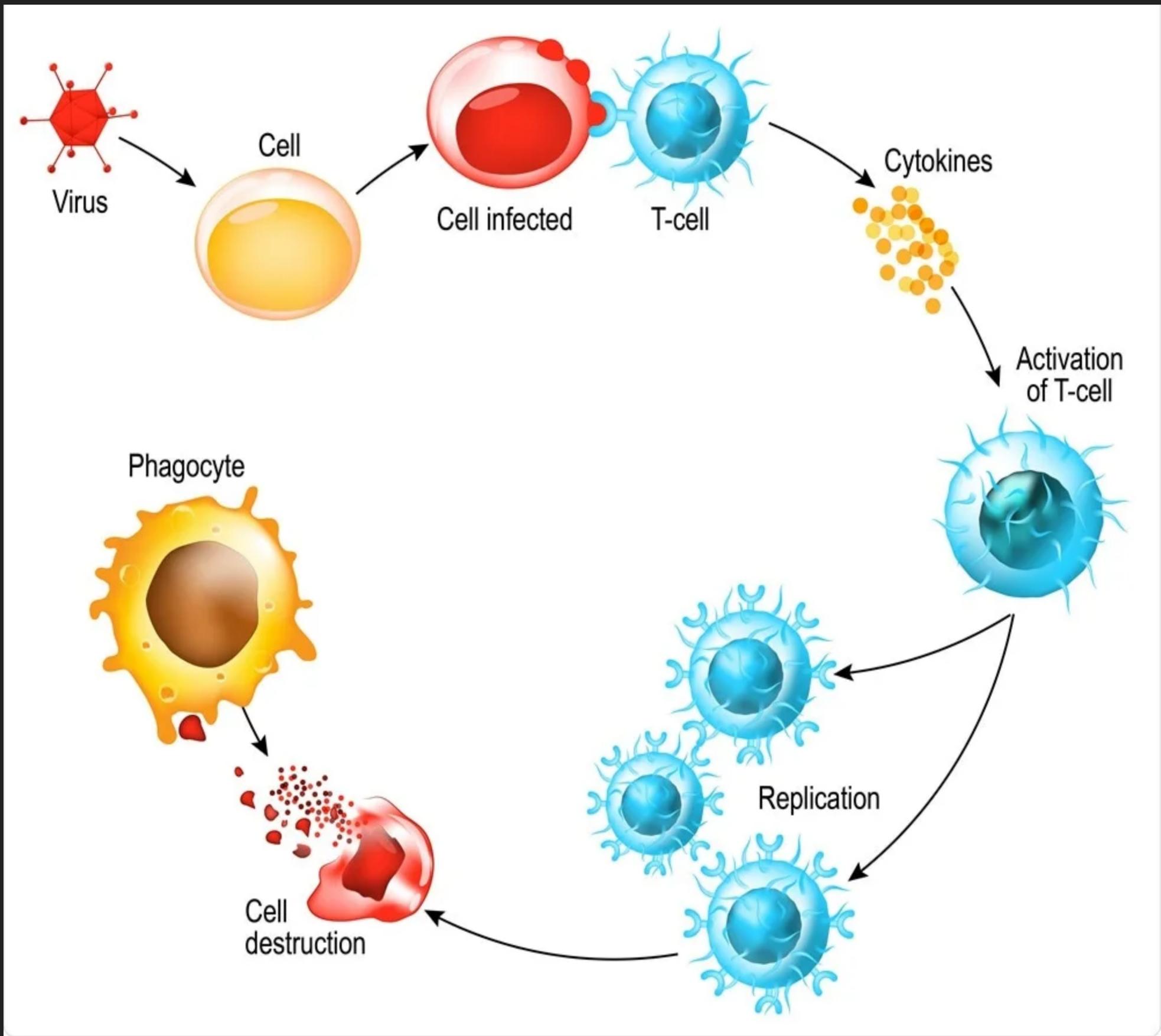
- Raro desorden genético ligado a X, solo lo padecen los varones
- Los pacientes no producen linfos B maduros, por lo que no producen Ac, desarrollando severas infecciones generalmente fatales.
- Aparece en la infancia temprana, con infecciones recurrentes, particularmente por bacterias extracelulares encapsuladas.
- Se trata con infusiones de anticuerpo (pool de sueros), lo que no restaura la función de B, pero es suficiente para reducir la severidad y el número de infecciones.



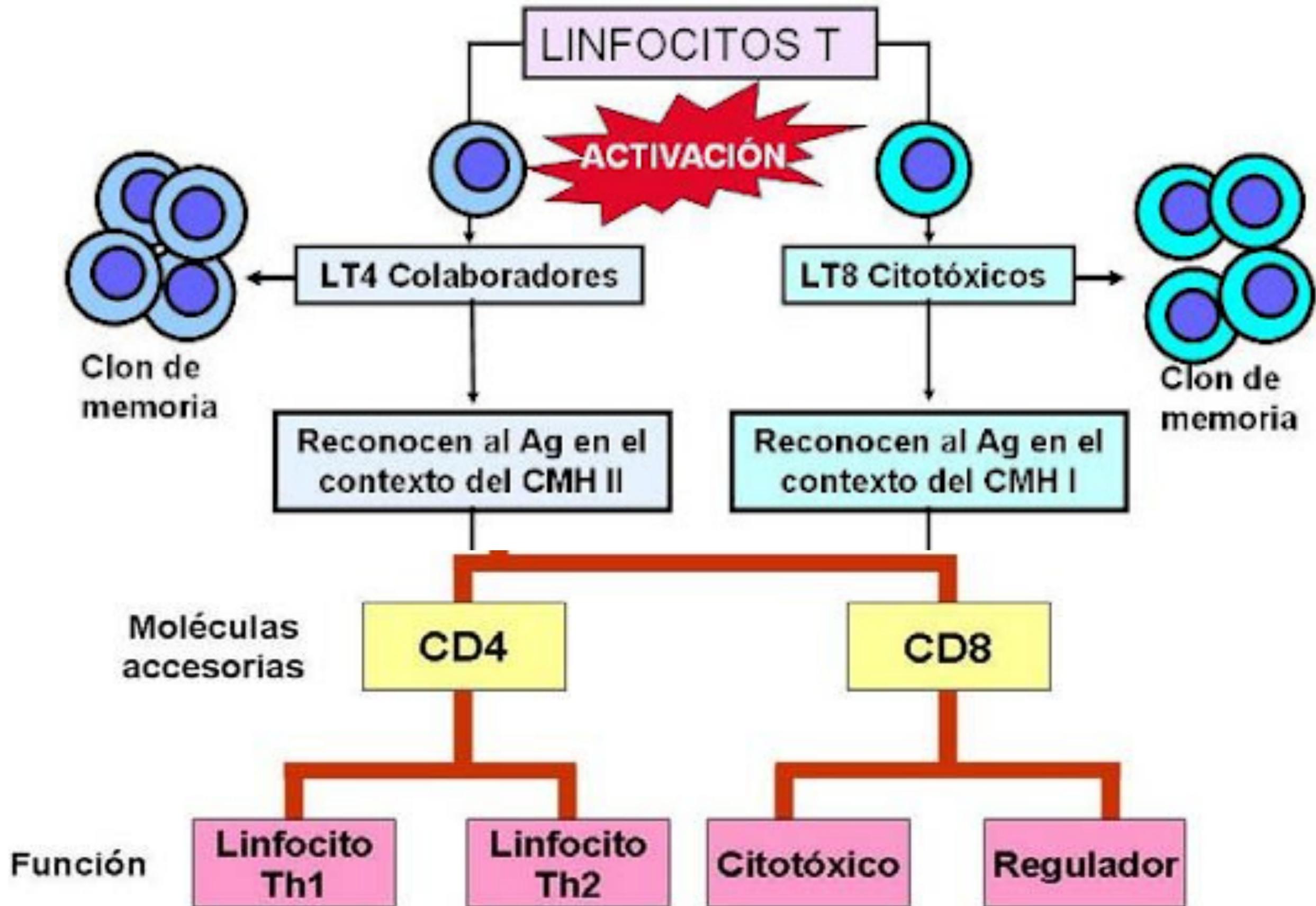
A
c
t
i
v
a
c
i
ó
n



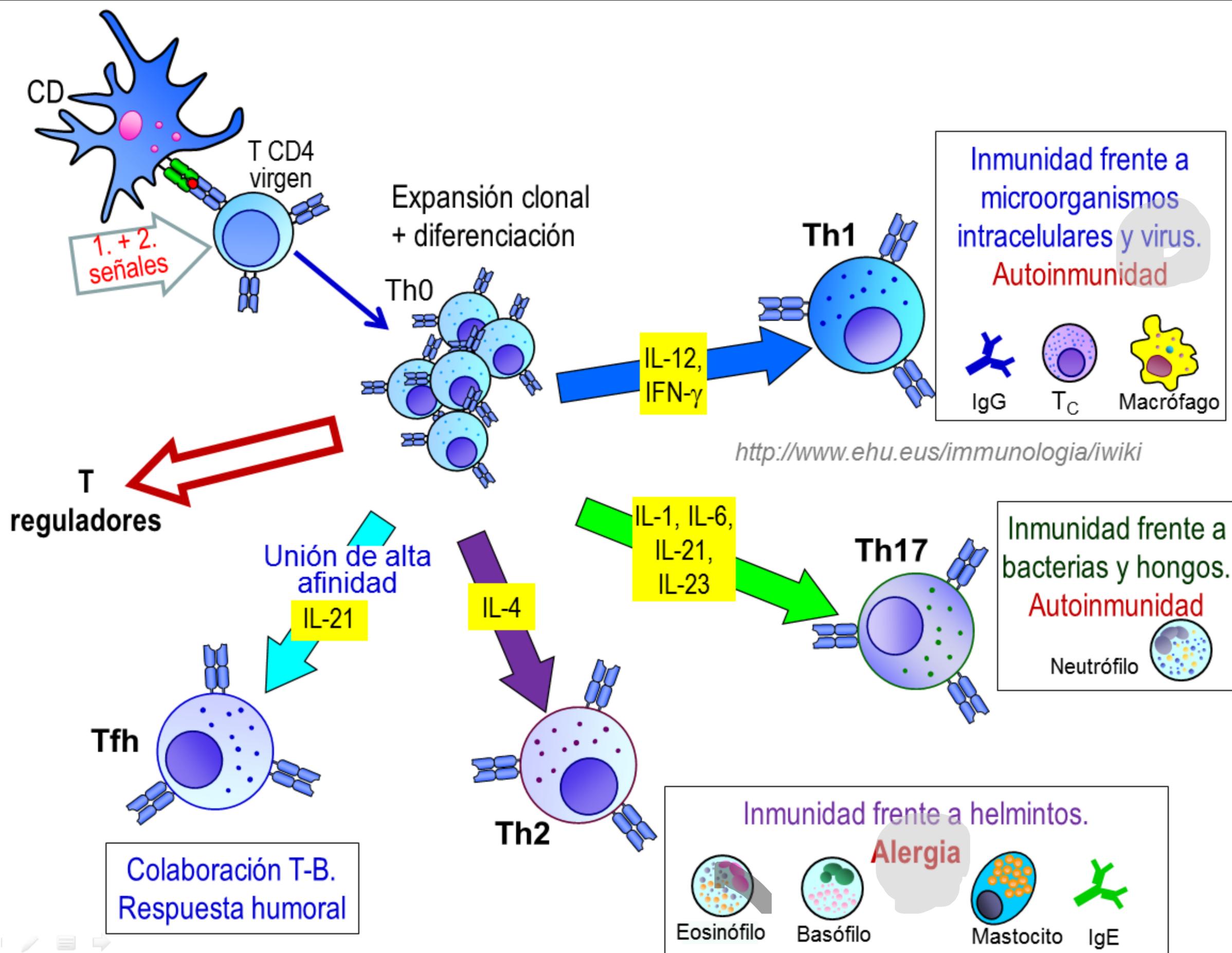
T



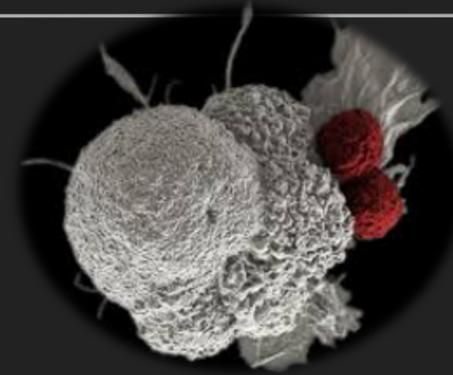
Diferenciación



Diferenciación



LINFOCITOS CD4+ — ACTIVADORES



1. Activación por 2 señales

1. TCR/CHM II
2. CD28/B7

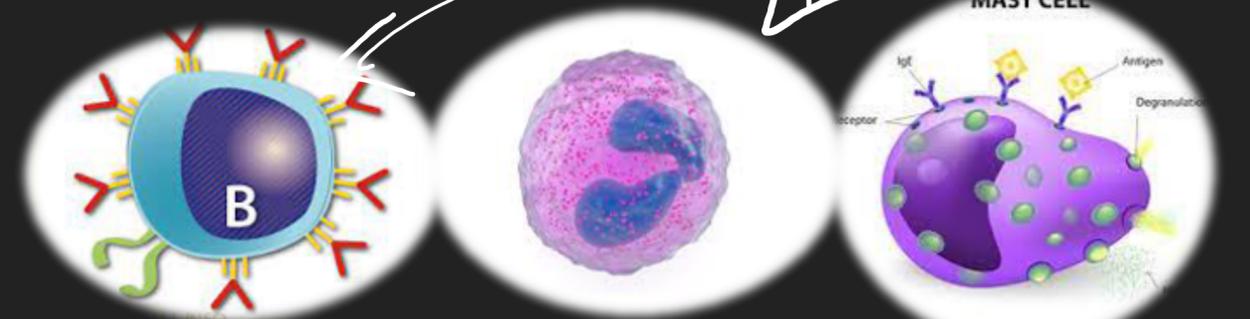
2. Expansión clonal

1. Secretan y expresan receptores.: IL-2
2. Proceso controlado

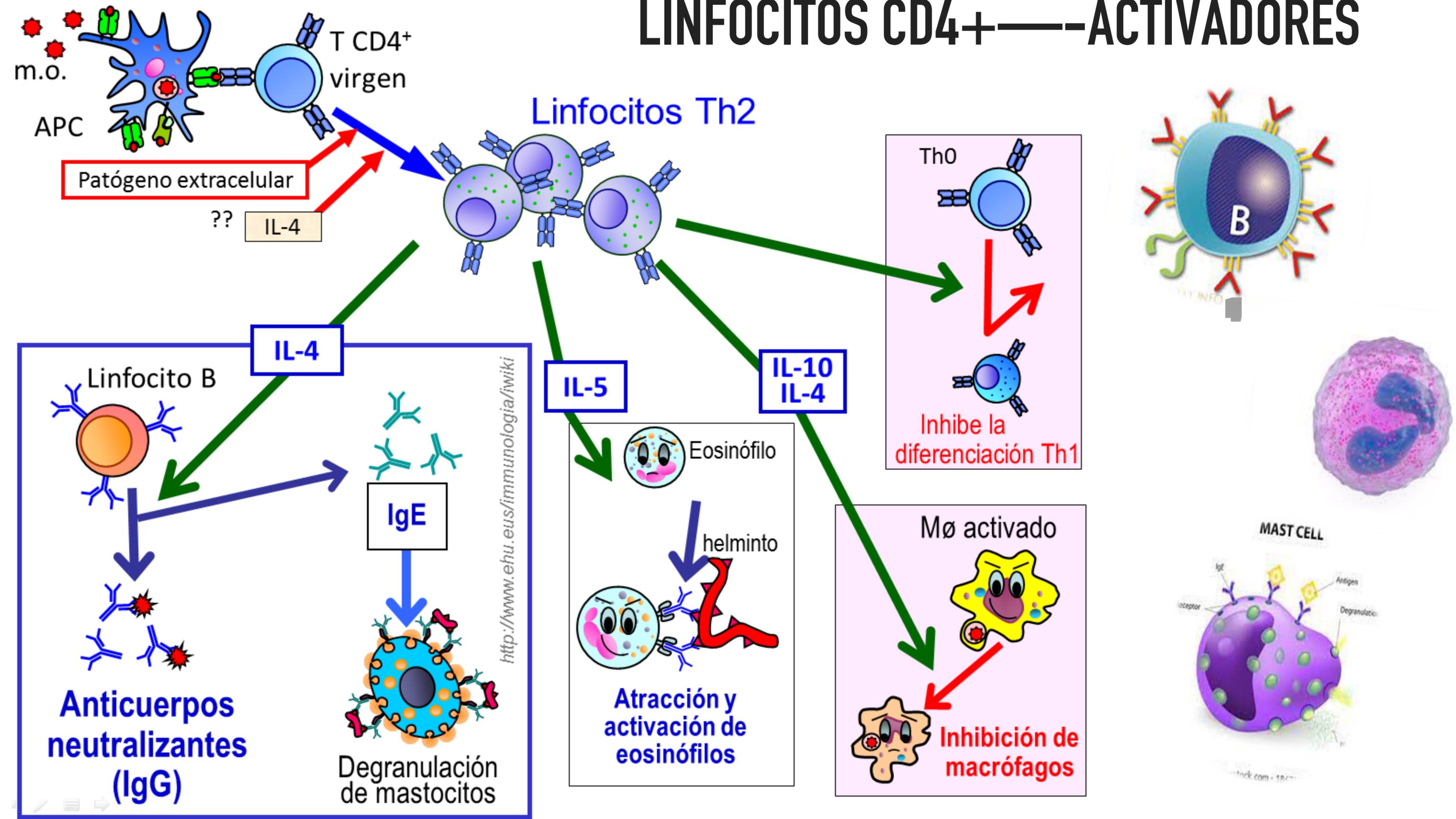
3. Diferenciación T helper

1. Th1, Th2, Th17

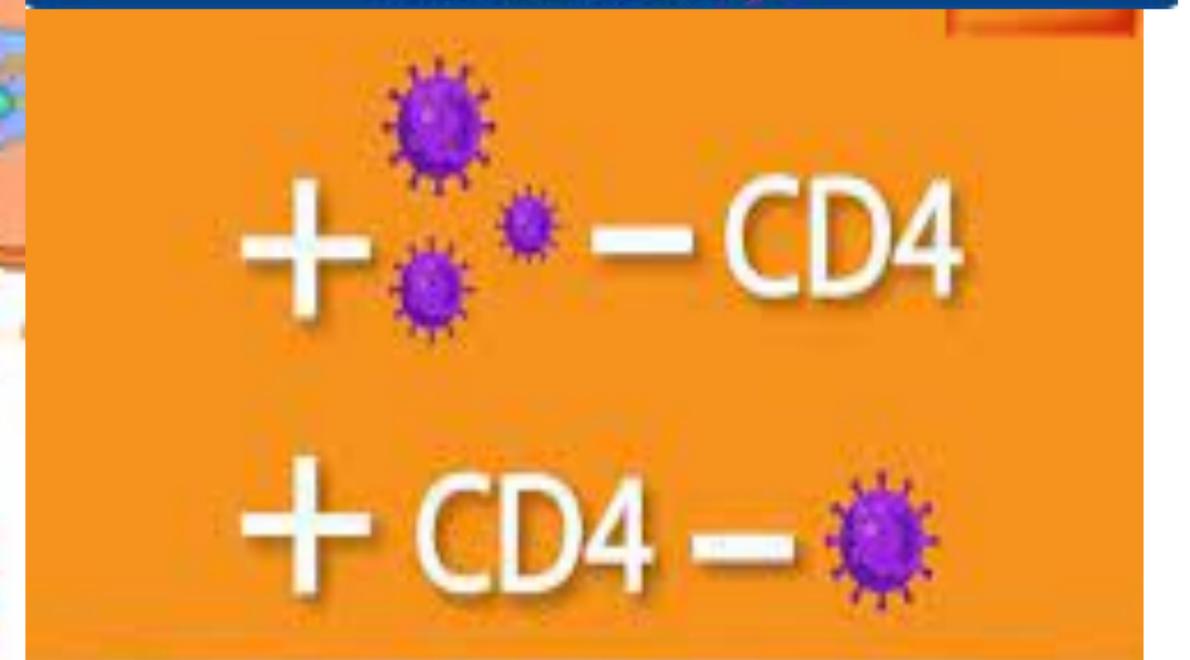
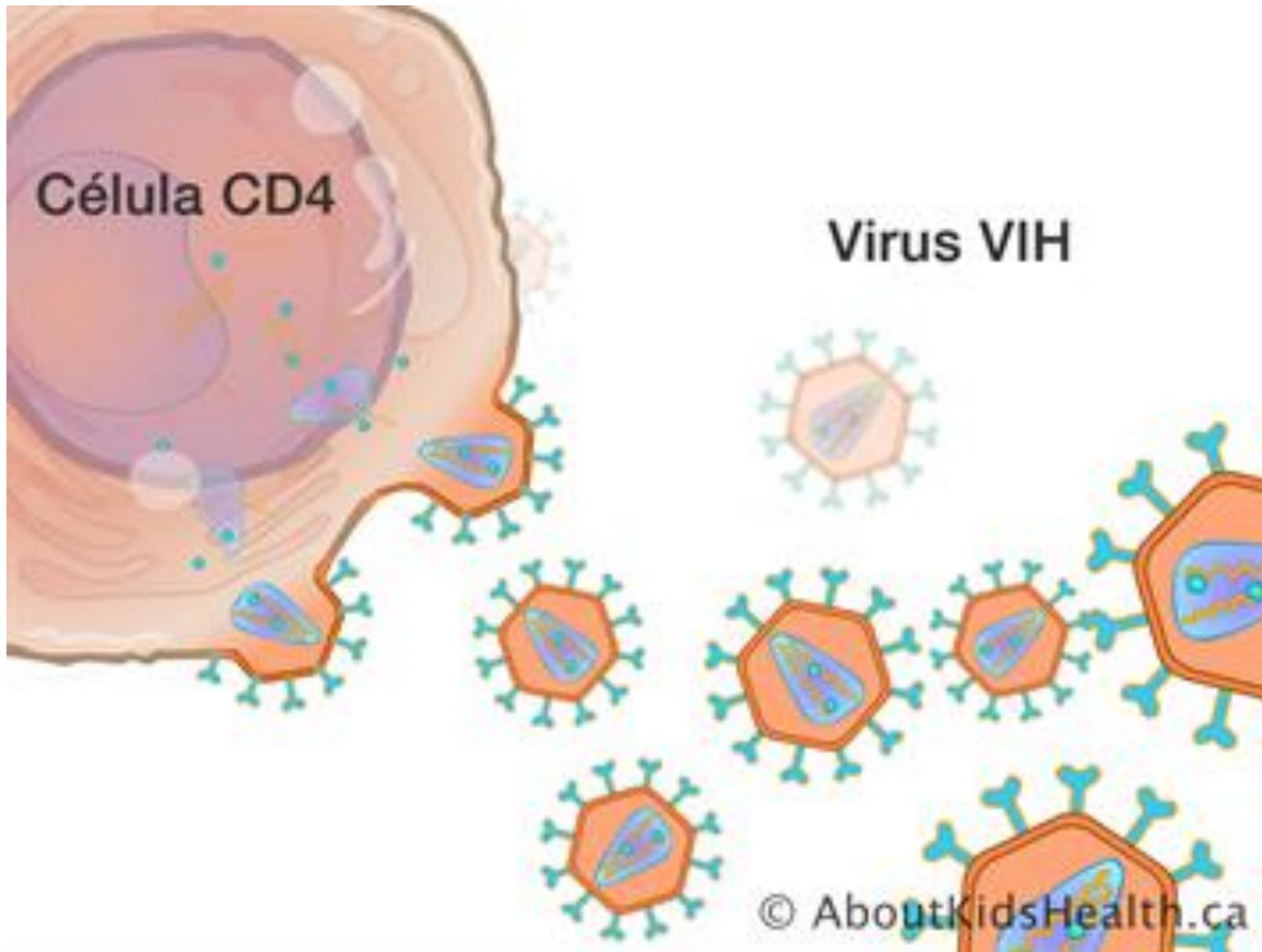
PERFIL	SE ACTIVA POR	SE INHIBE POR	SECRETAN	FUNCIONES	CÉLULAS EFECTORAS
LTh 1	IL12, IL18, IL23, IL17	IL4, IL10	IL2, IFN γ , TNF α y β	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Respuesta inflamatoria en los TP. ✓ Respuesta antiviral 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Macrófago activado ✓ LTc ✓ LNK
LTh 2	IL4, IL3	IFN gamma	IL5, IL6, IL9, IL10 e IL 13	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Estimular la producción de Acs. ✓ Respuesta anti bacteriana y anti parasitaria en ls TP. 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ LB ✓ Eosinófilos ✓ Mastocitos
LTh 17	IL6, TGB β , IL23		IL17 A y F	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Estimular procesos inflamatorios 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Neutrófilos

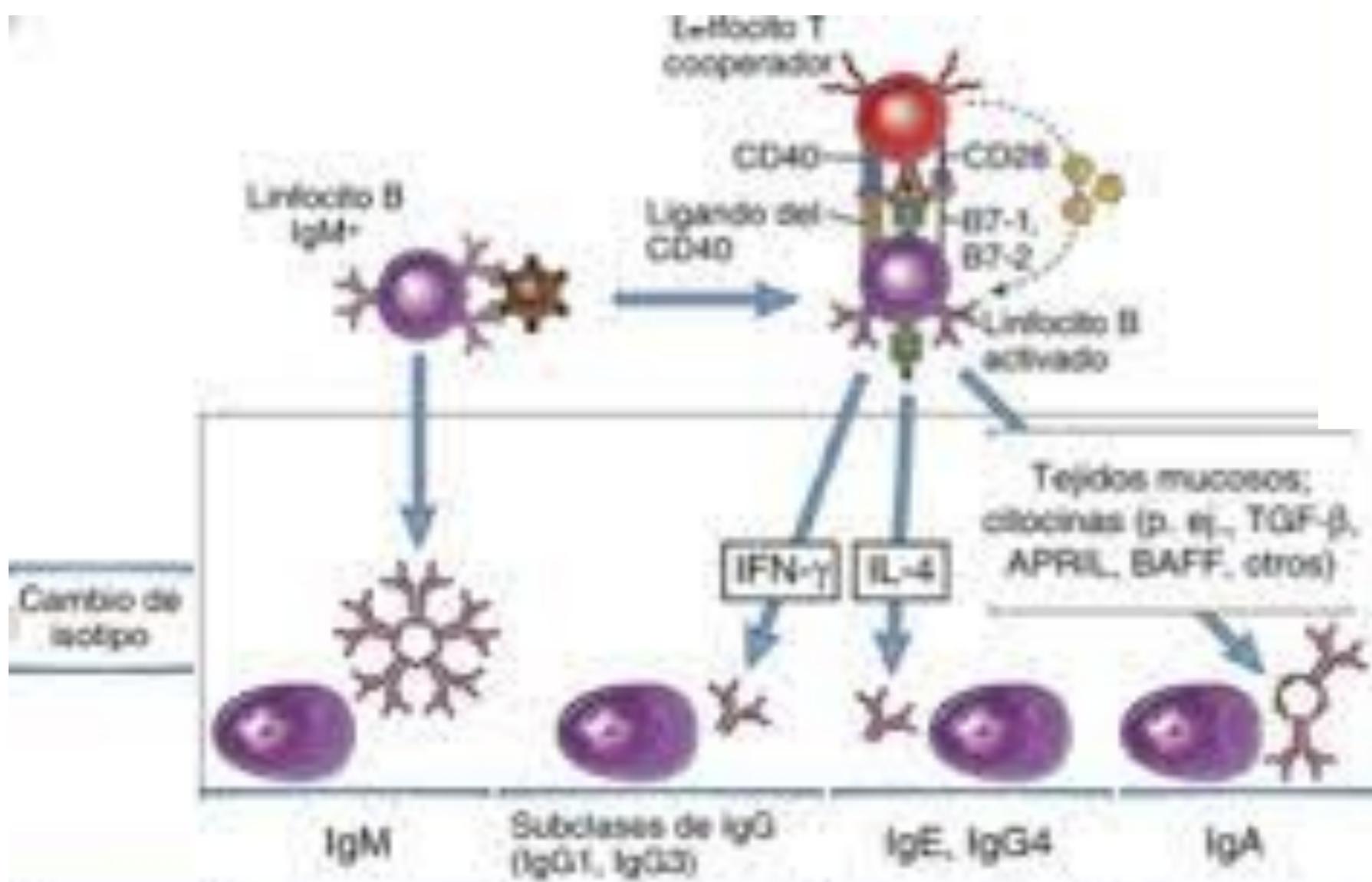
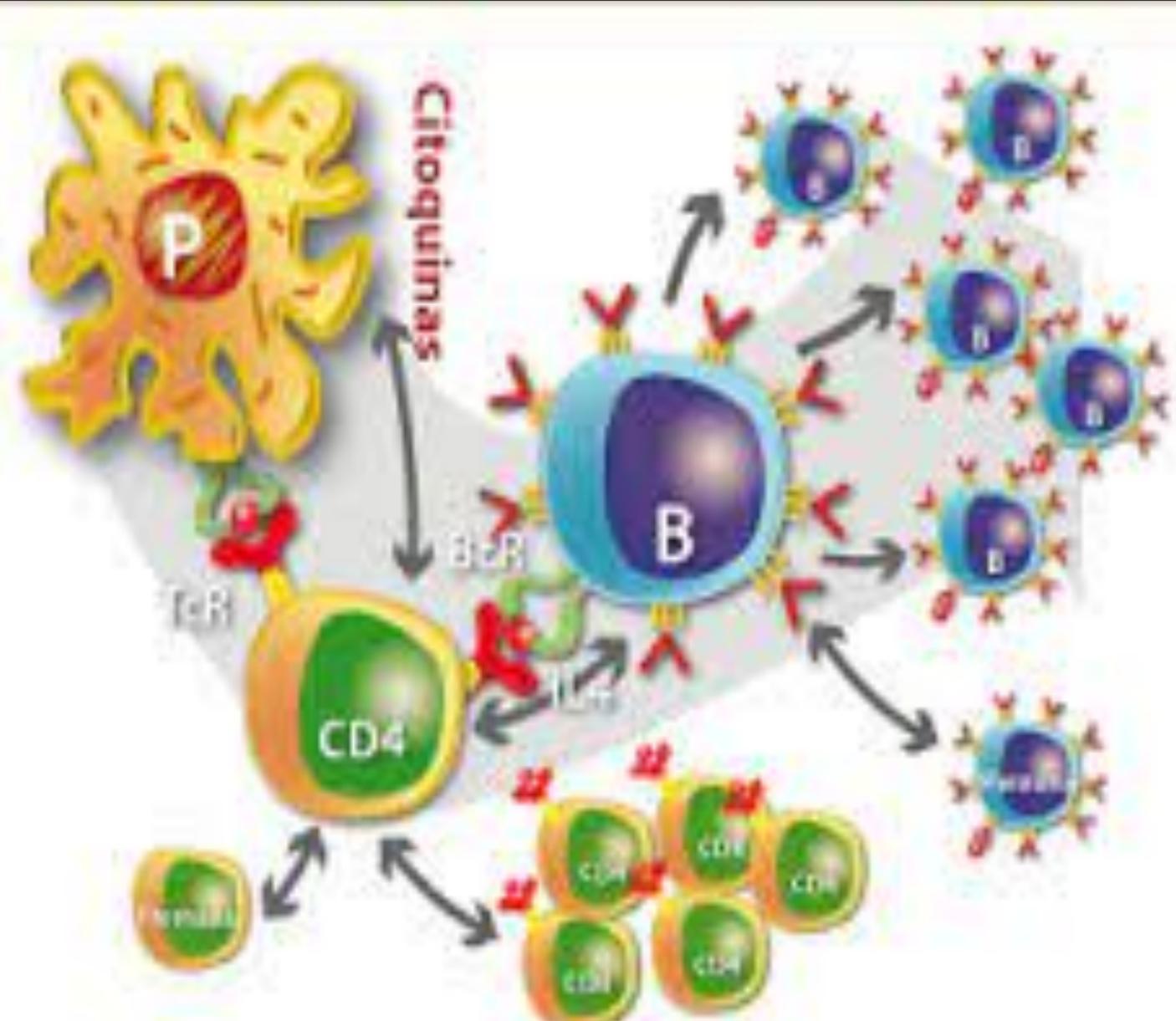


LINFOCITOS CD4+ — ACTIVADORES

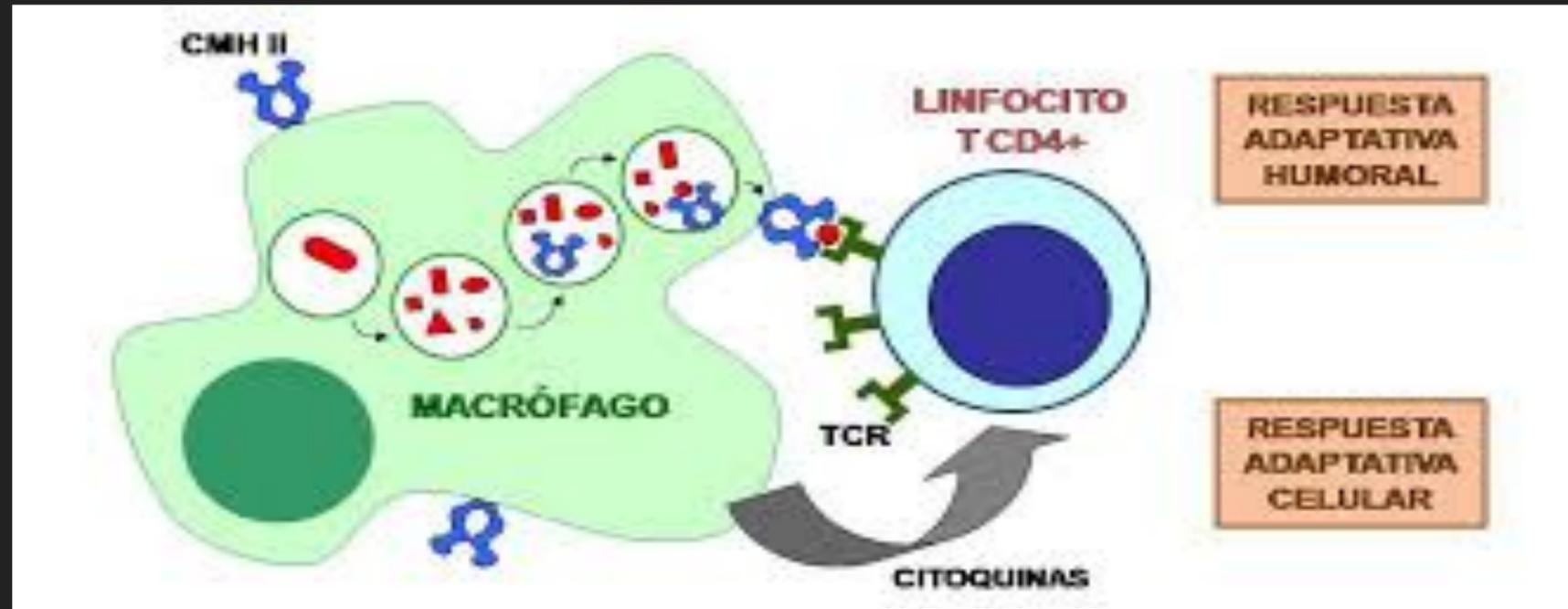


EJEMPLO



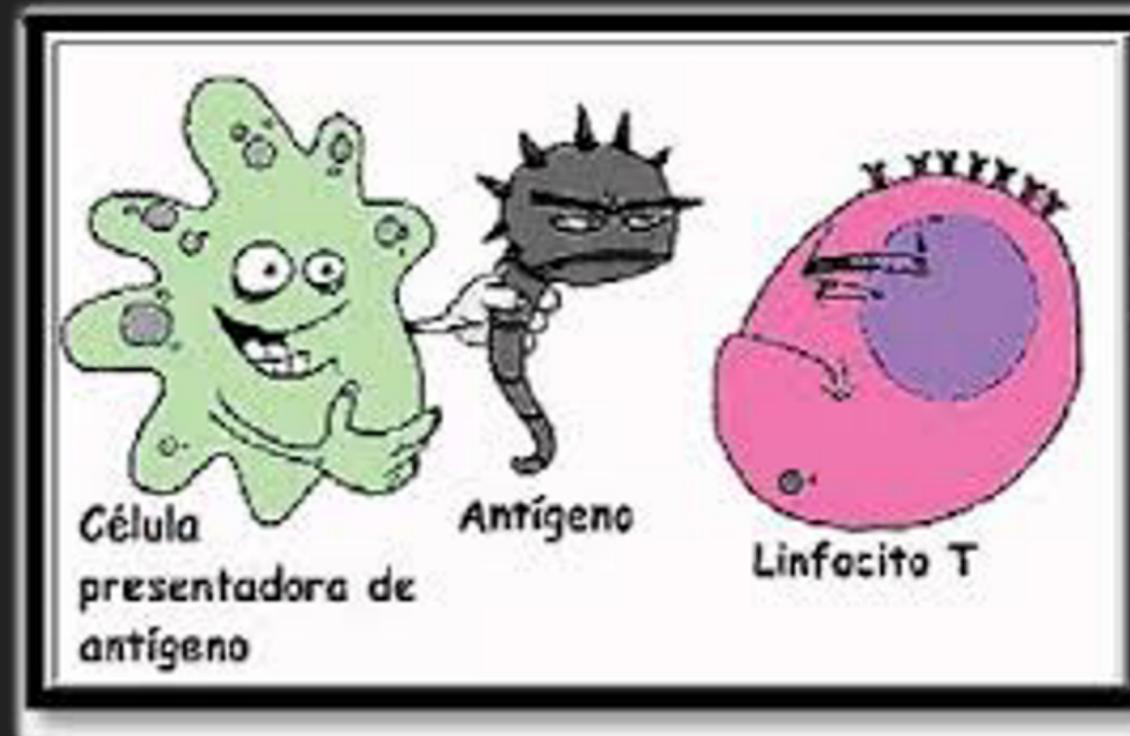


CMH

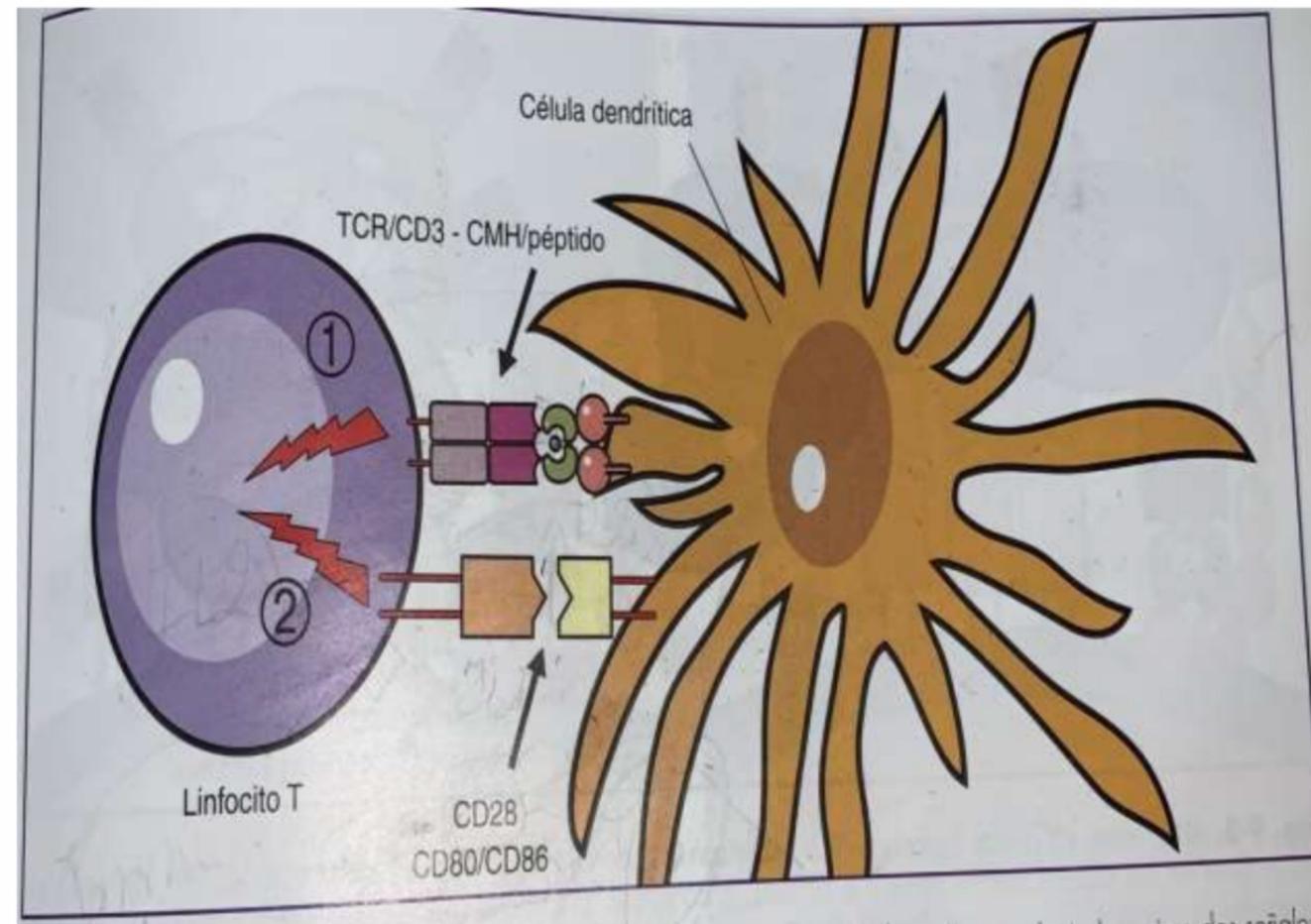
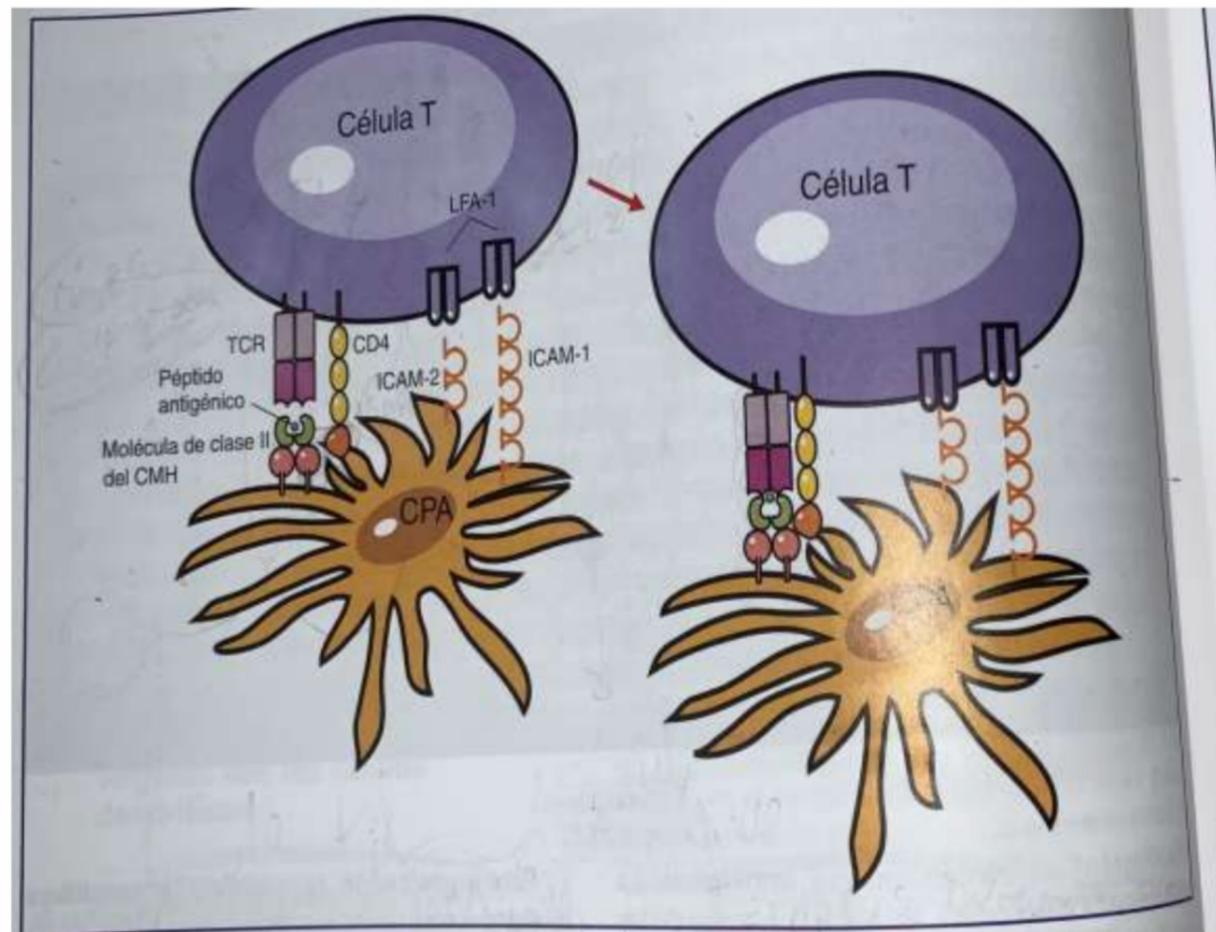


PROCESAMIENTO DE ANTÍGENOS

- ▶ Proceso por el cual se rompen grandes proteínas a pequeños péptidos, que son unidos al CMH y terminan expresándose en las superficies celulares
- ▶ Se da en el interior de las CÉLULAS PRESENTADORAS DE ANTÍGENO (CPA)
- ▶ Para activar LT



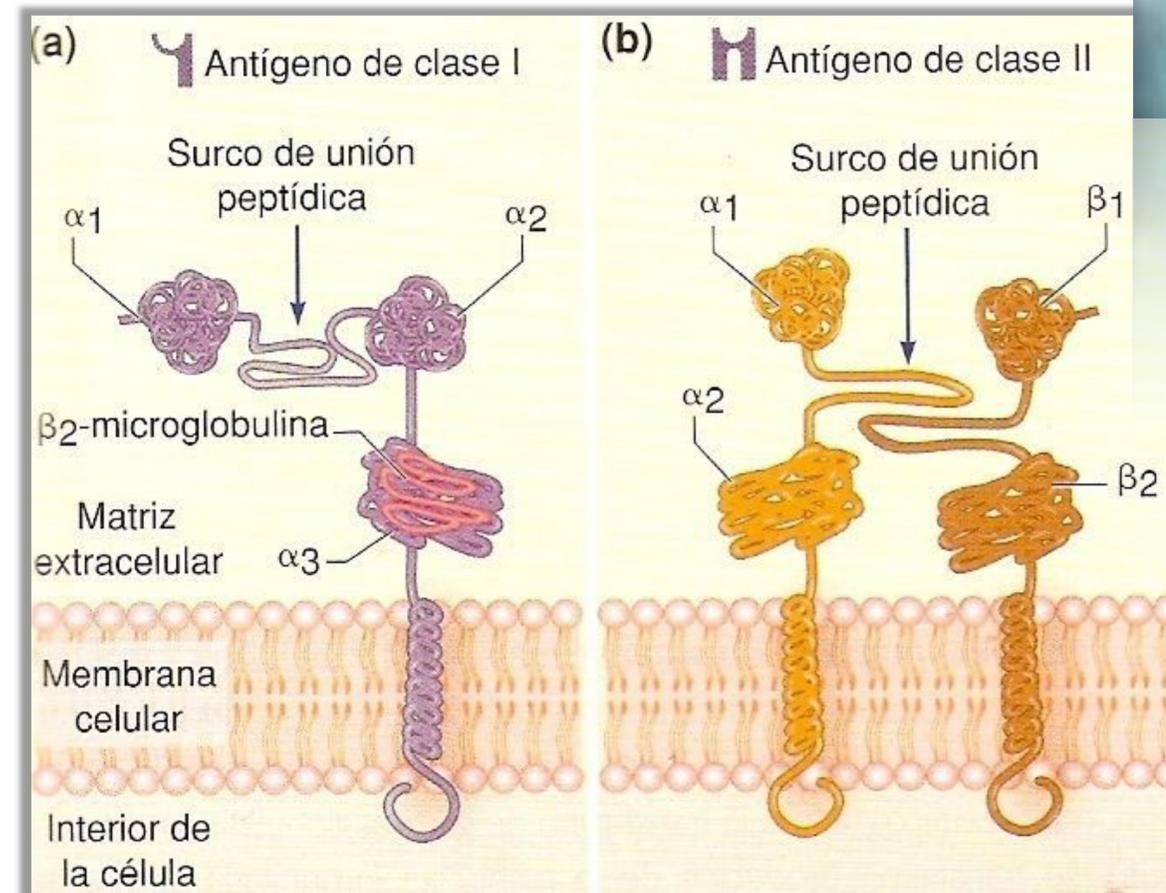
EXPANSIÓN CLONAL DE LINFOCITOS T

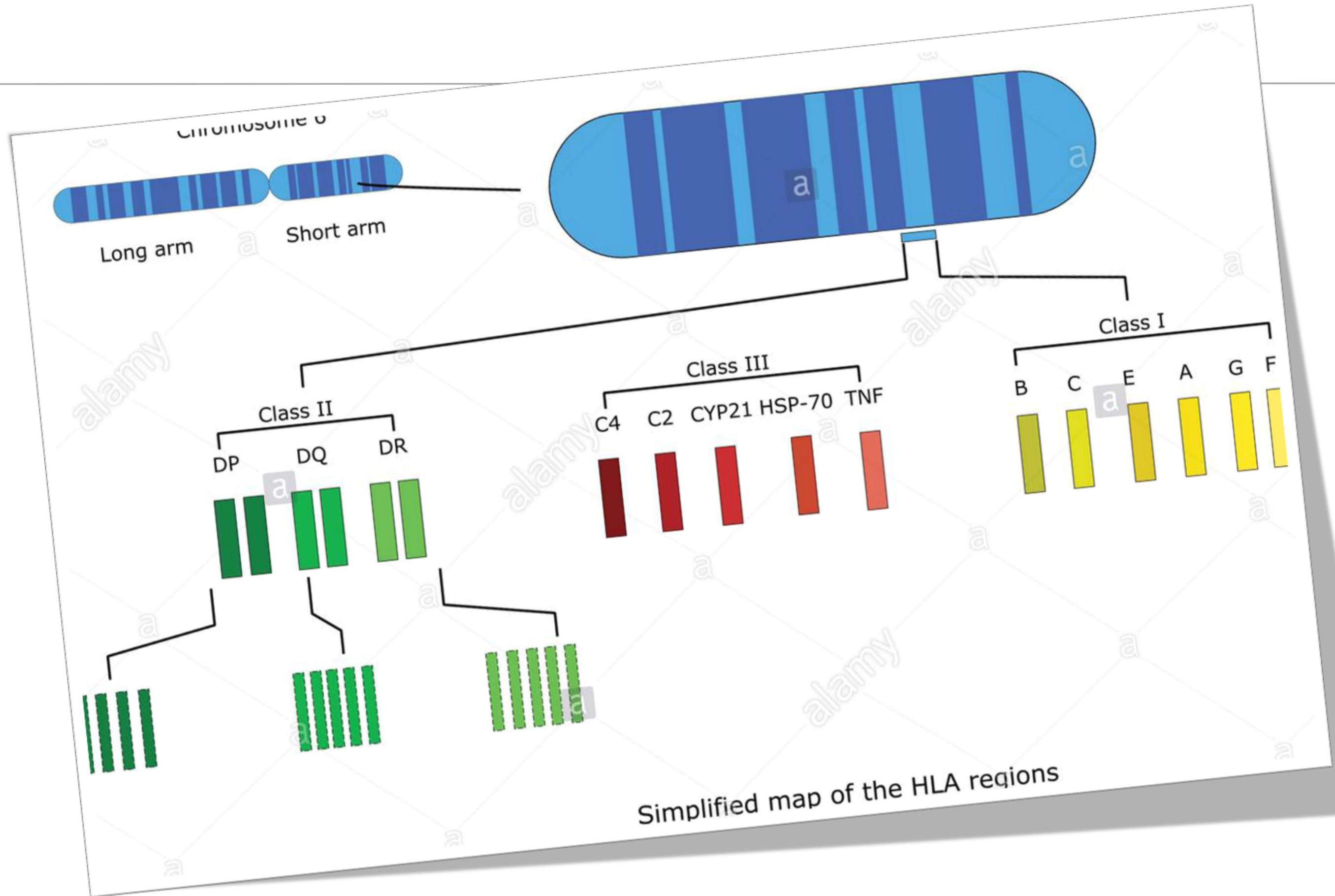


Fuente: Fainboim 6ta edición

COMPLEJO MAYOR DE HISTOCOMPATIBILIDAD (CMH) HUMAN LEUCOCYTE ANTIGEN (HLA)

- ▶ Conjunto de 200 GENES, codifican glucoproteínas de membrana
- ▶ **Cromosoma 6**
- ▶ CARACTERÍSTICAS:
 - ▶ Poligénico, polimórfico y codominante
 - ▶ **SUPERVIVENCIA**
 - ▶ **HISTOCOMPATIBILIDAD**
- ▶ Hay 3 clases CMH
 - ▶ I, II, III
 - ▶ Presentación de antígenos





TIPOS CMH

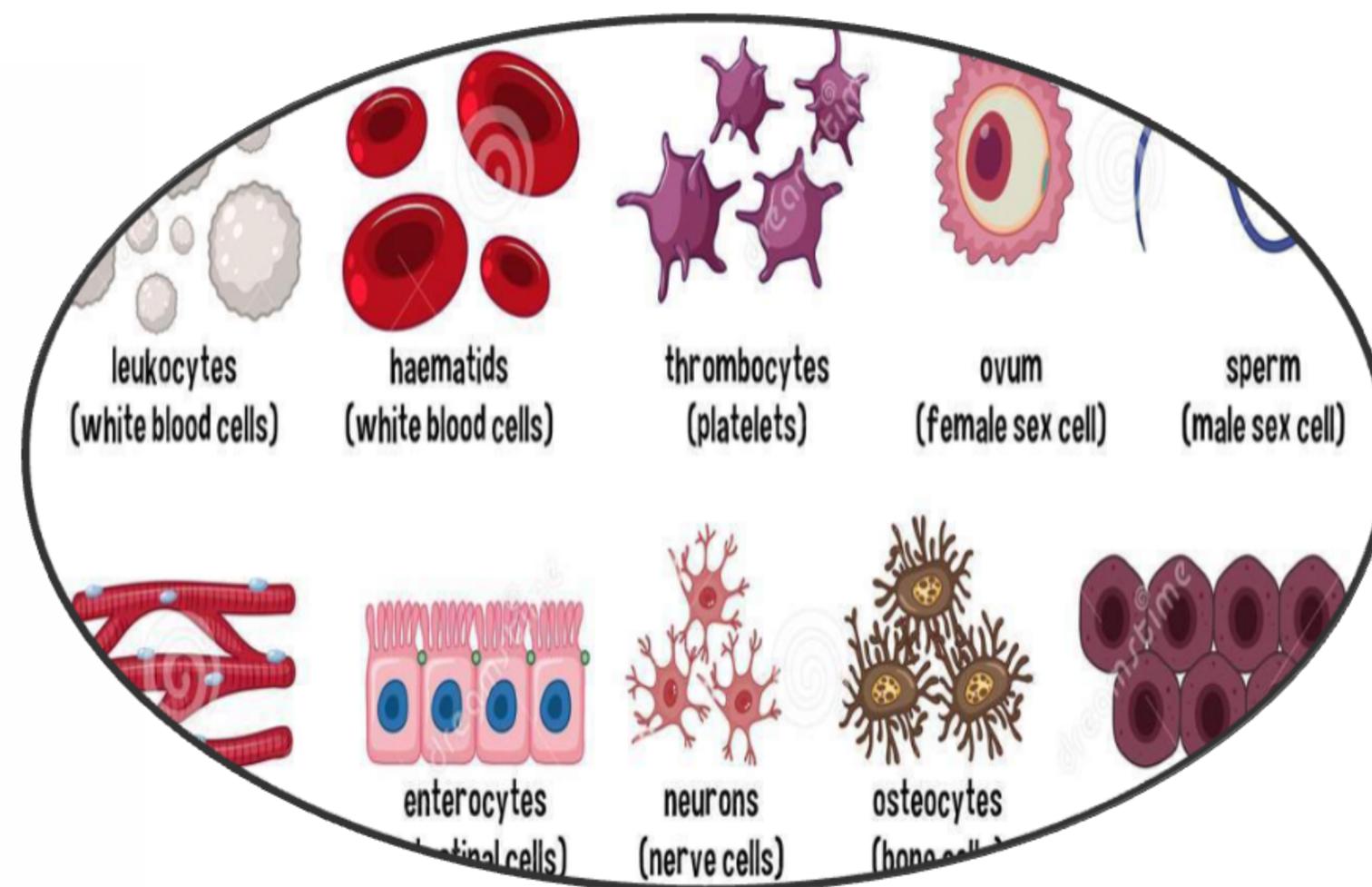
- Tipo I: HLA- A, HBLA- B, HBLA- C

- Toda la celularidad

- Excepción: Eritrocitos, sinciciotrofoblastos, neuronas

- Tipo II: HLA DR, HBLA DP, HLA DQ

- Linfocitos B, Nk, células dendríticas, monocitos y macrófagos, precursores eritroides, epitelio tímico, entre otros.



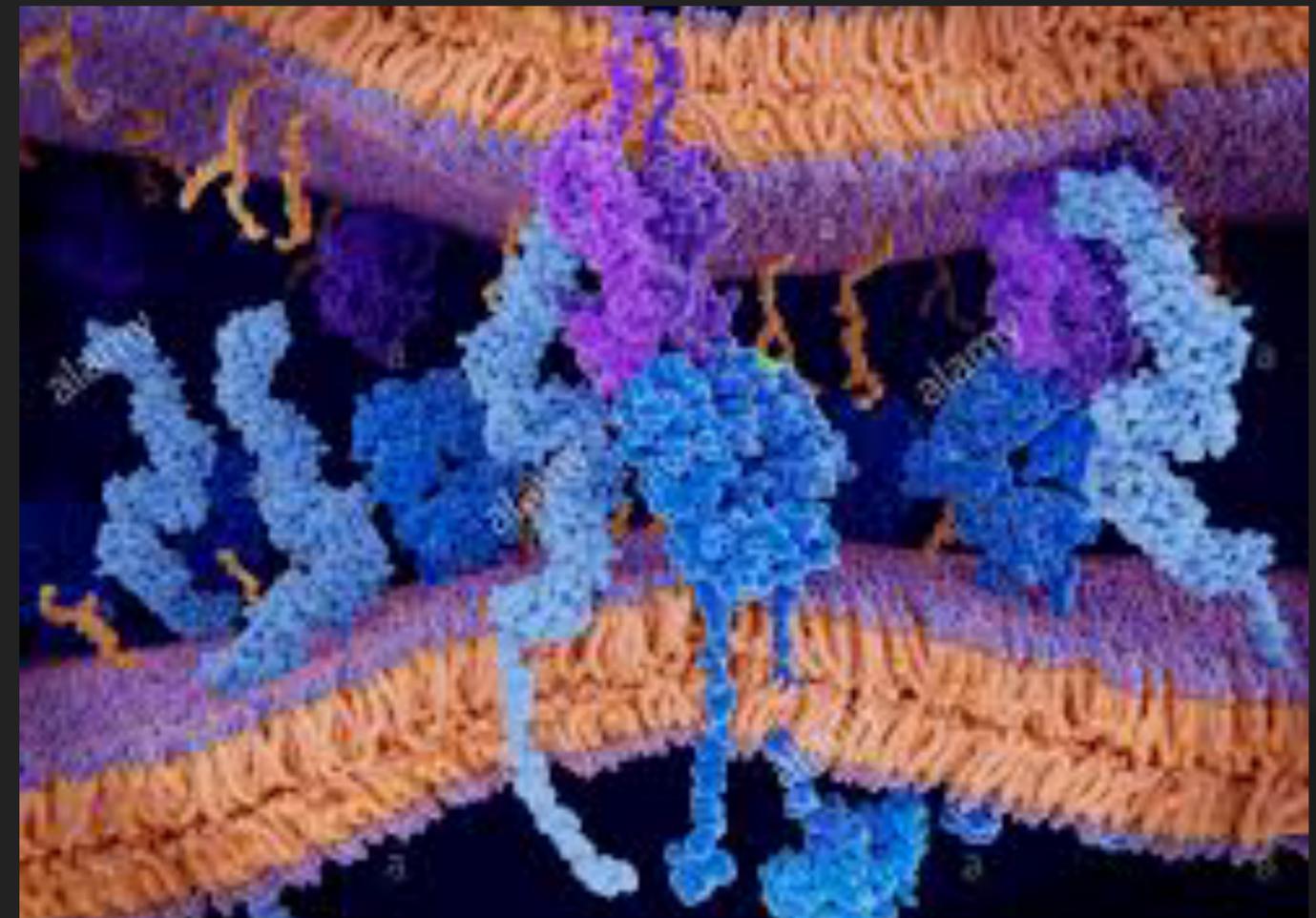
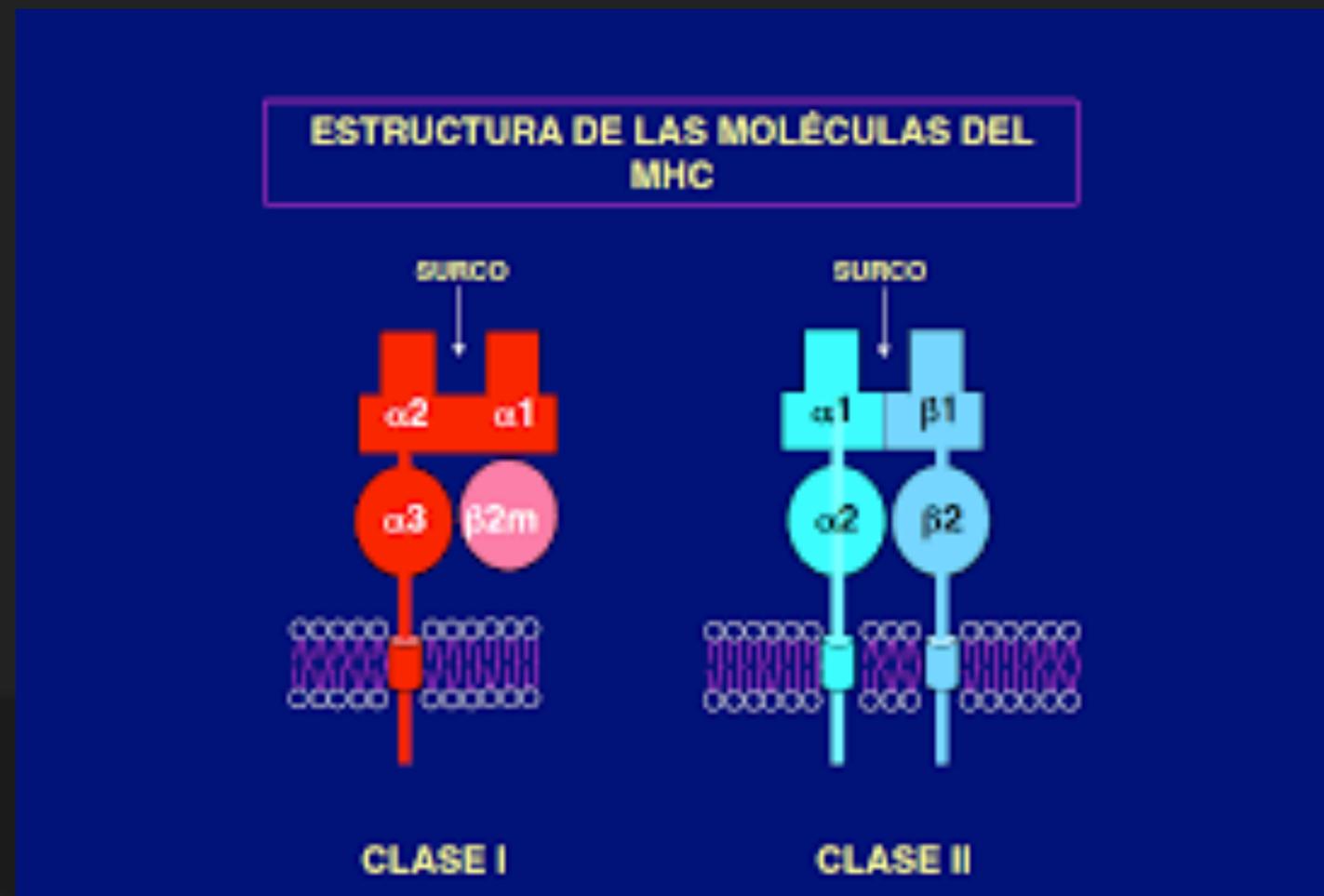
CÉLULAS CON CAPACIDAD ENDOCÍTICA Y/O FAGOCÍTICA, ADEMÁS DE LOS LINFOCITOS T ACTIVADOS

DIFERENCIAS

CMH I	CMH II
Se encuentran en la membrana de todas las células del organismo.	Se encuentran solo en la membrana de las CPAp.
En su sitio de unión a péptido se une un péptido endógeno.	En su sitio de unión a péptido se une un péptido exógeno.
Tiene afinidad por el correceptor CD8.	Tiene afinidad por el correceptor CD4.
Intervienen en la presentación de AGS a los LT CD8+.	Intervienen en la presentación de AGS a los LT CD4+.

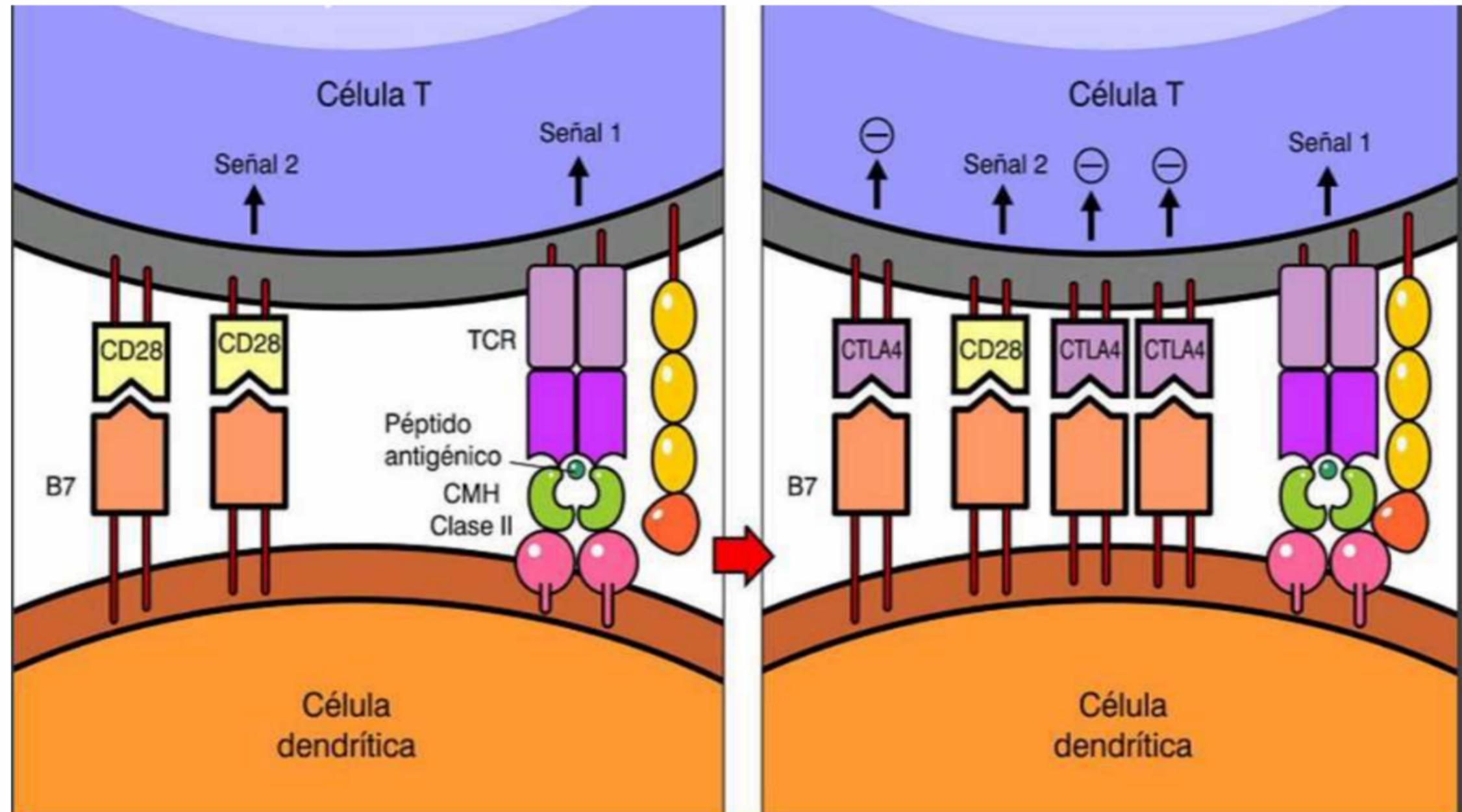
ESTRUCTURA CHM

- ▶ Forman parte de la familia de las inmunoglobulinas
- ▶ CMH -- 4 dímeros extra celulares que se pliegan formando un SURCO DE UNIÓN al antígeno peptídico ---RECEPTOR TCR del linfocito---RESPUESTA INMUNITARIA

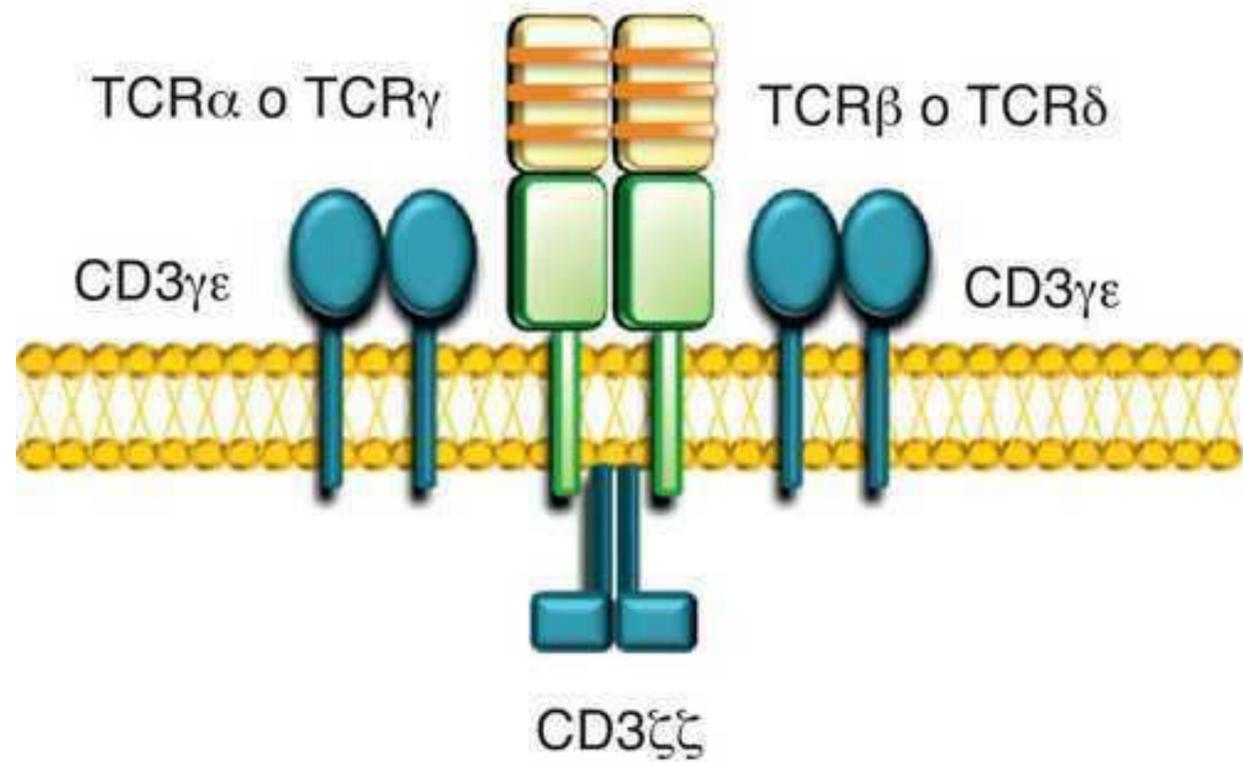


SEÑALIZACIÓN

CTLA-4 en el control de la expansión clonal T



DIFERENCIA DE RECEPTORES TCR Y BCR

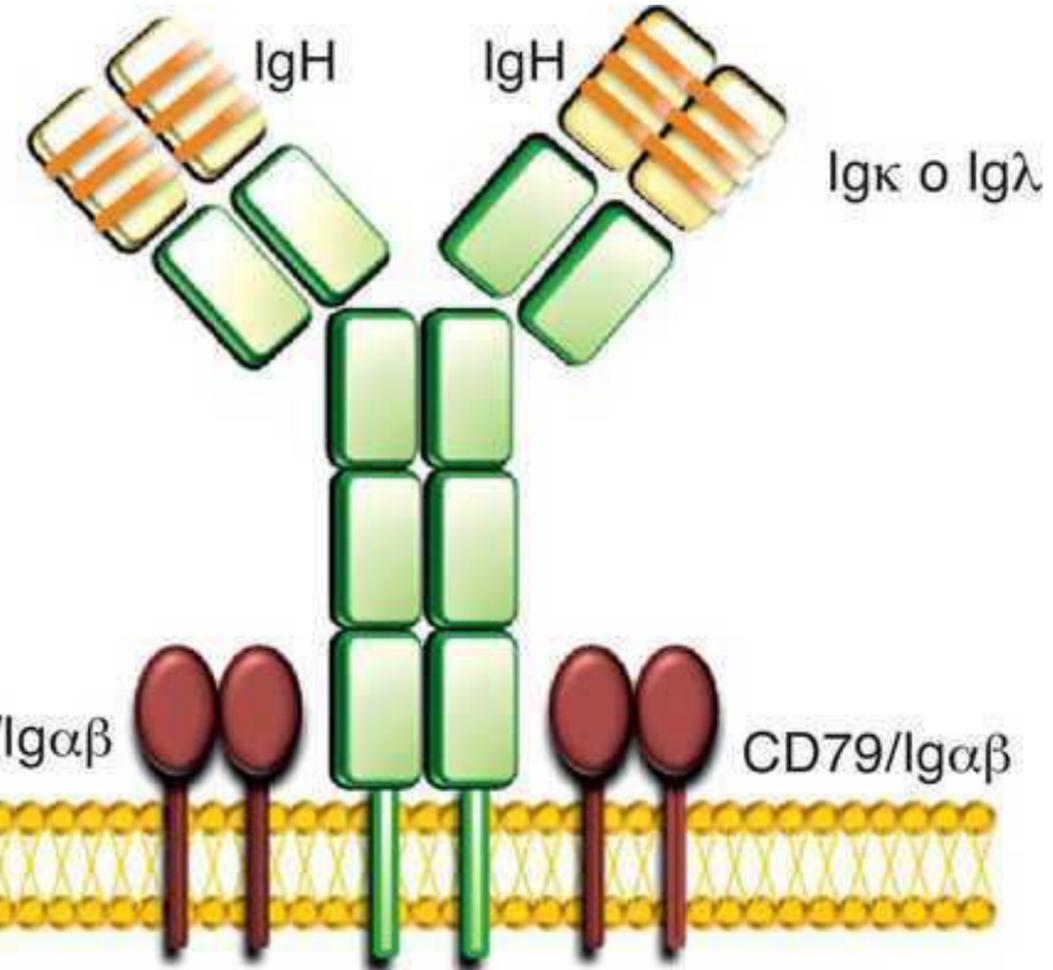


LT

Igκ o Igλ

CD79/Igαβ

CD79/Igαβ

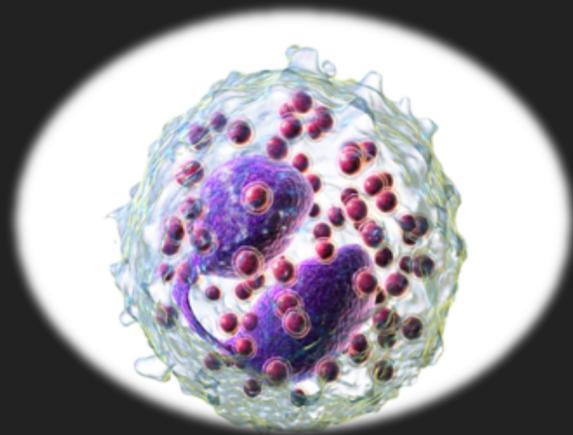


LB

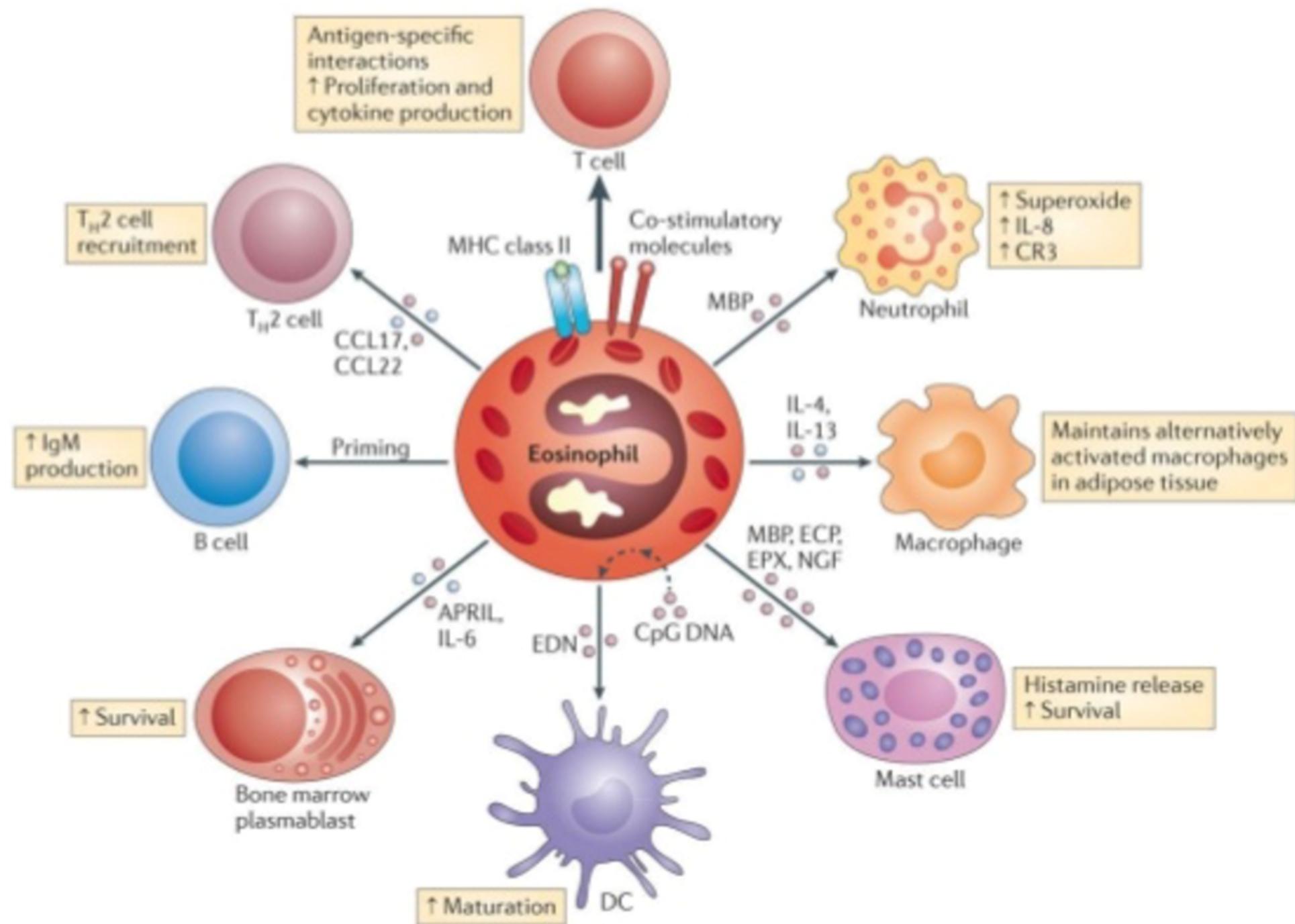
DIFERENCIAS

- ✓ La diferencia fundamental (más importante) entre ambos receptores es que **el BCR puede interactuar con su antígeno específico, y reconocerlo, en su forma nativa**; y en cambio, el TCR necesita que su antígeno específico haya sido procesado y se encuentre presentado en moléculas del CMH para poder interactuar con el y reconocerlo.





EOSINÓFILOS



EJEMPLO

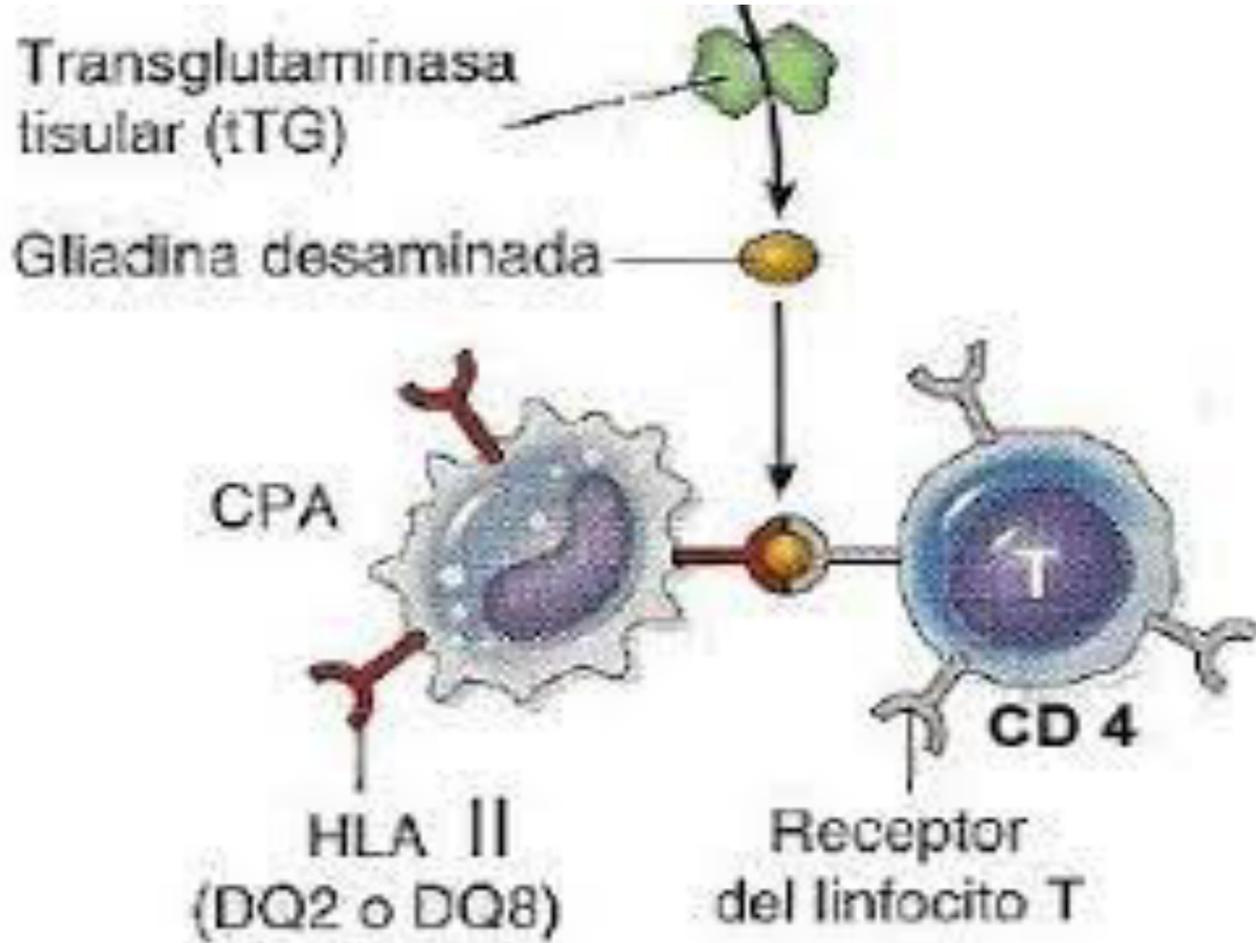
Enfermedad celíaca

Predisposición genética: **HLA-DQ2**, DQ8

→ **cromosoma 6**

Intolerancia al **gluten** — descompuesto a —→ **gliadina**
(factor tóxico)

Generación de **autoanticuerpos contra la transglutaminasa (IgA)**



Manifestaciones: diarrea, pérdida ponderal, distensión abdominal, esteatorrea

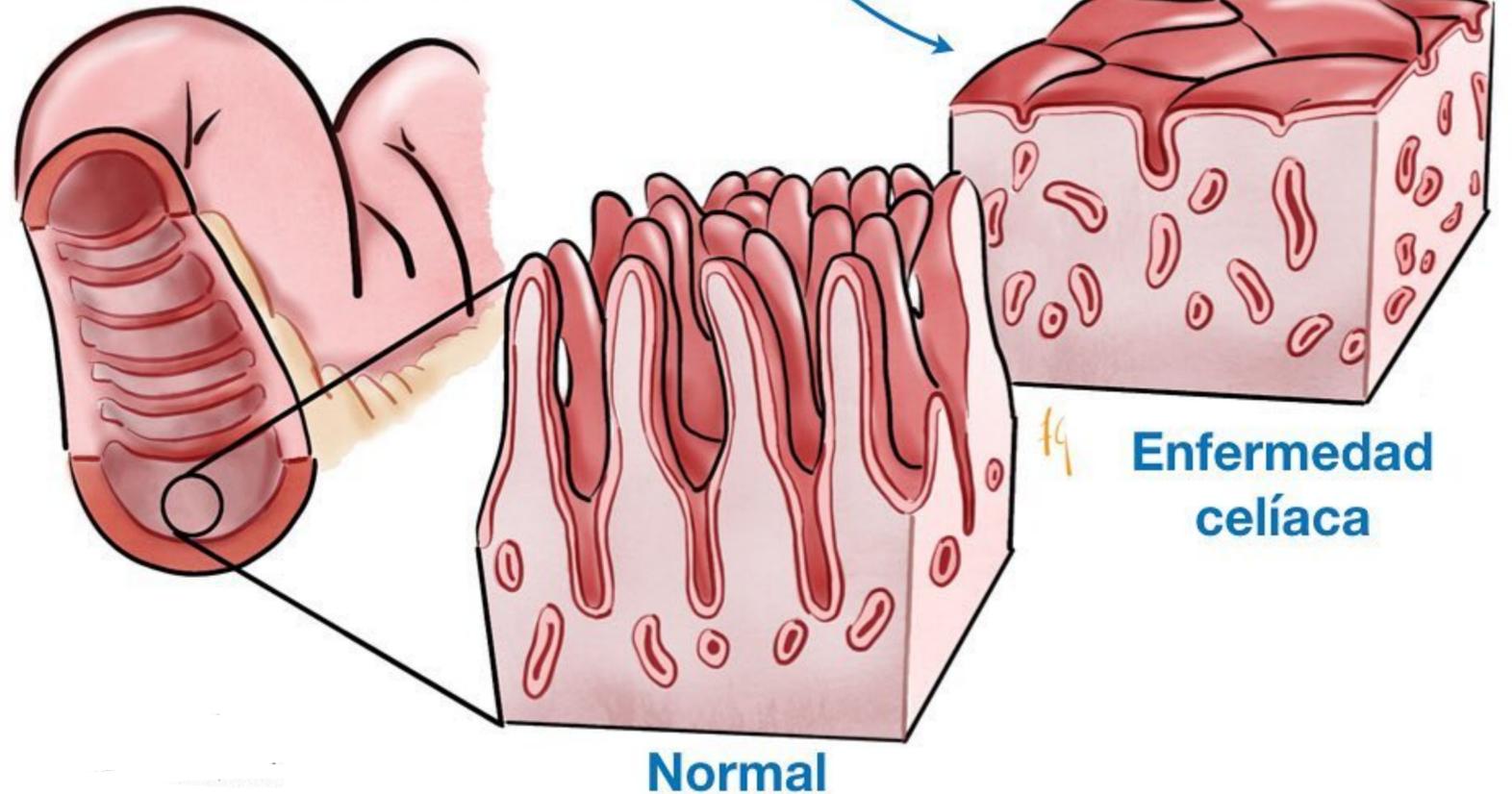
se puede **complicar** con **linfoma intestinal de células T**

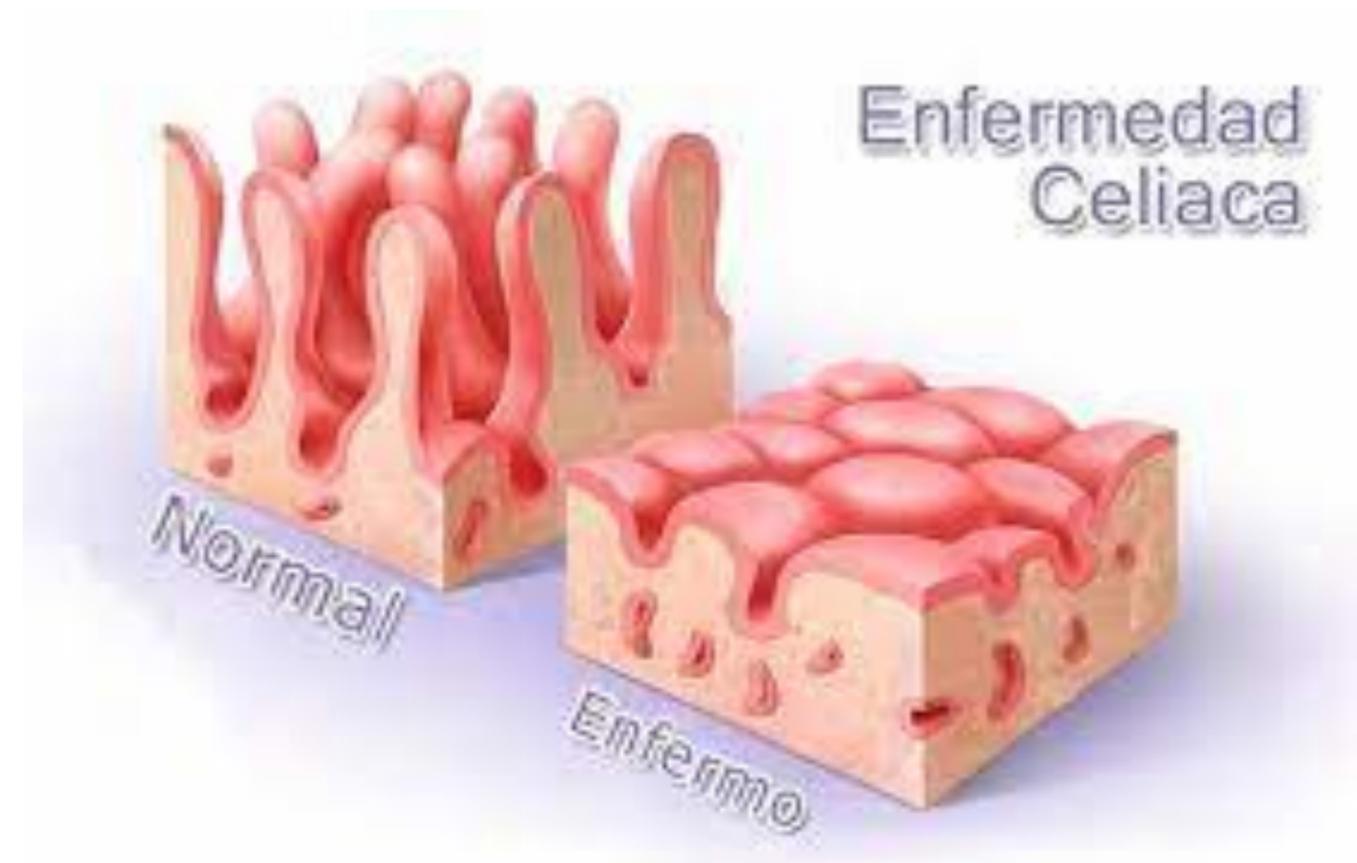
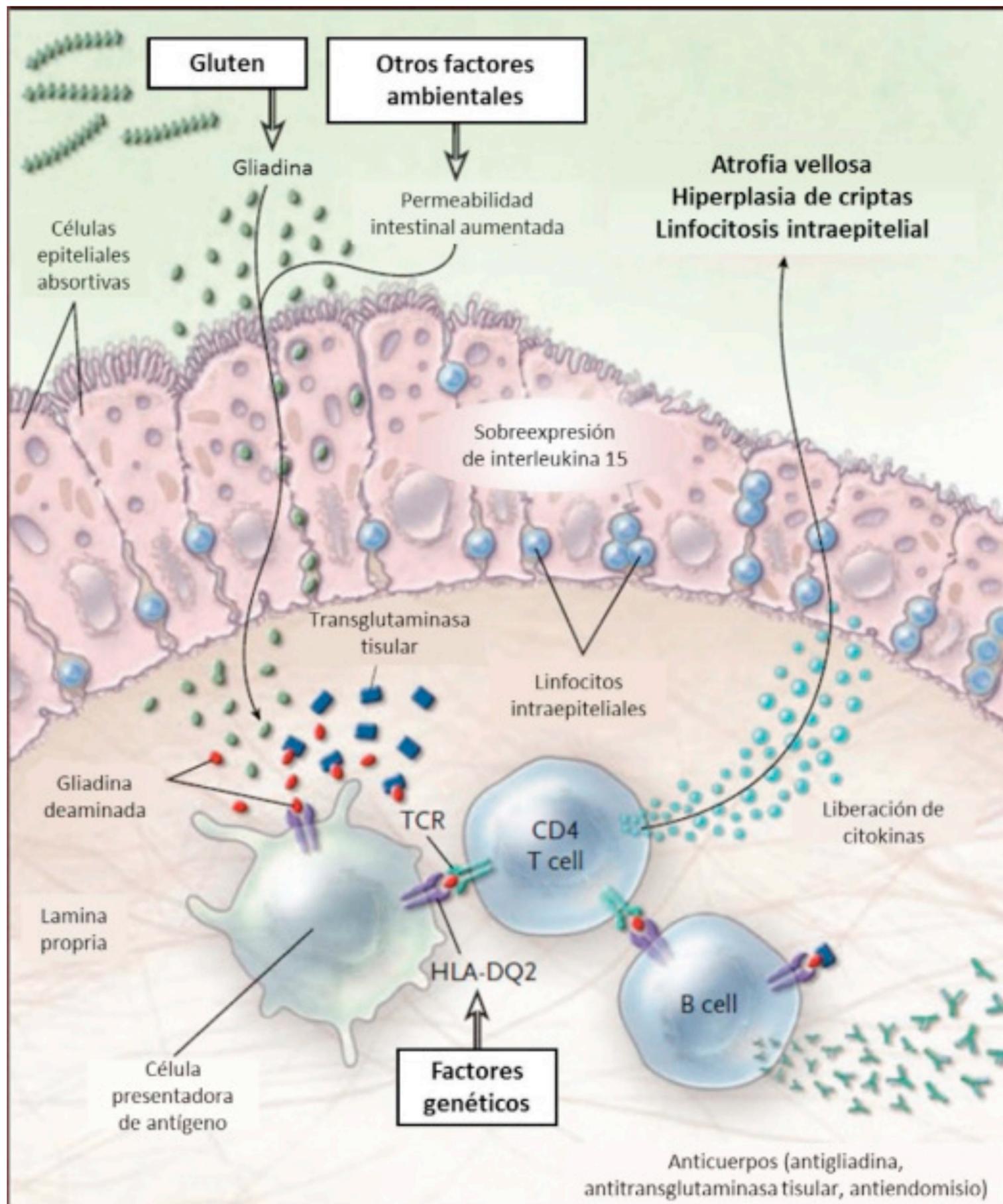
Diagnóstico: determinación de anticuerpos IgA, biopsia de unión duodeno-yeyunal **confirma**

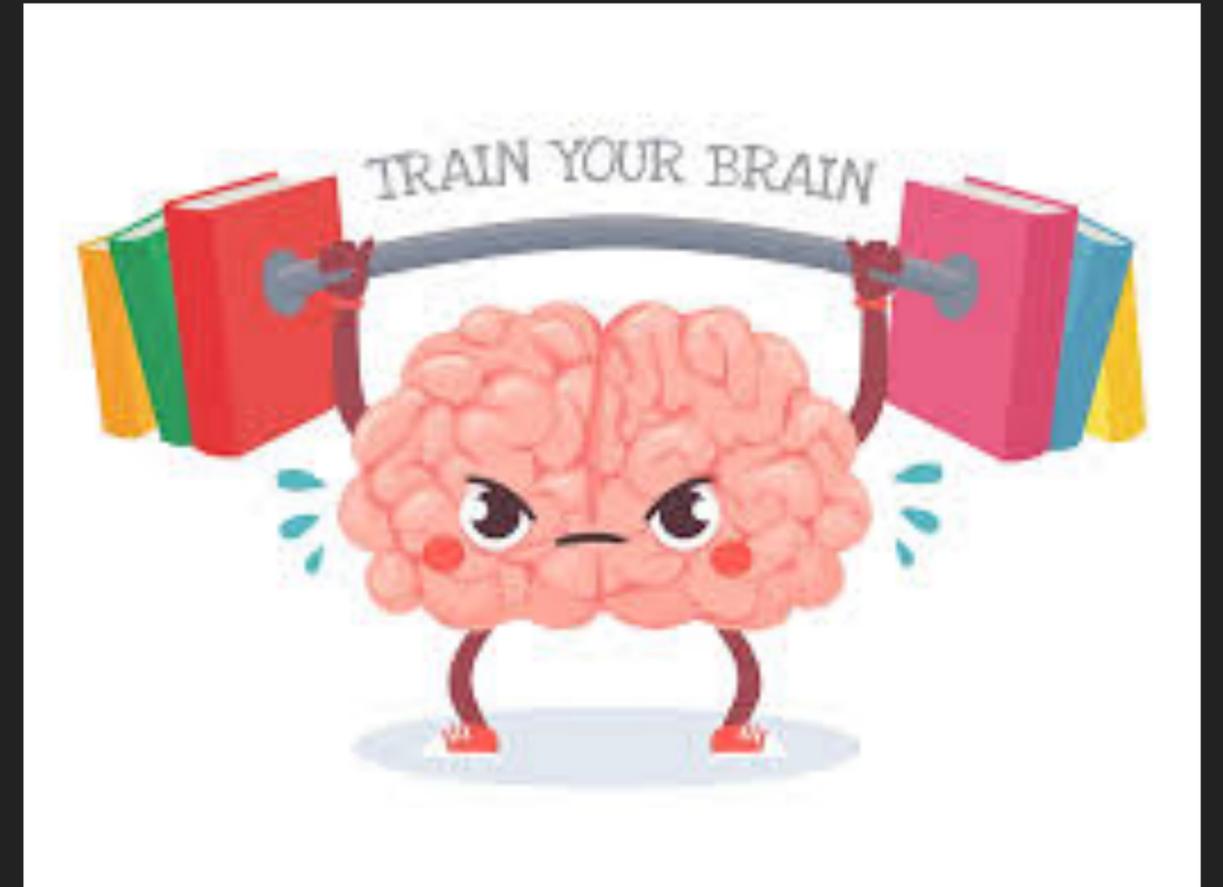
Tratamiento: dieta libre de gluten

↓
Refractario (síntomas persisten 6-12 meses a pesar de dieta): **corticoides**

Intestino delgado







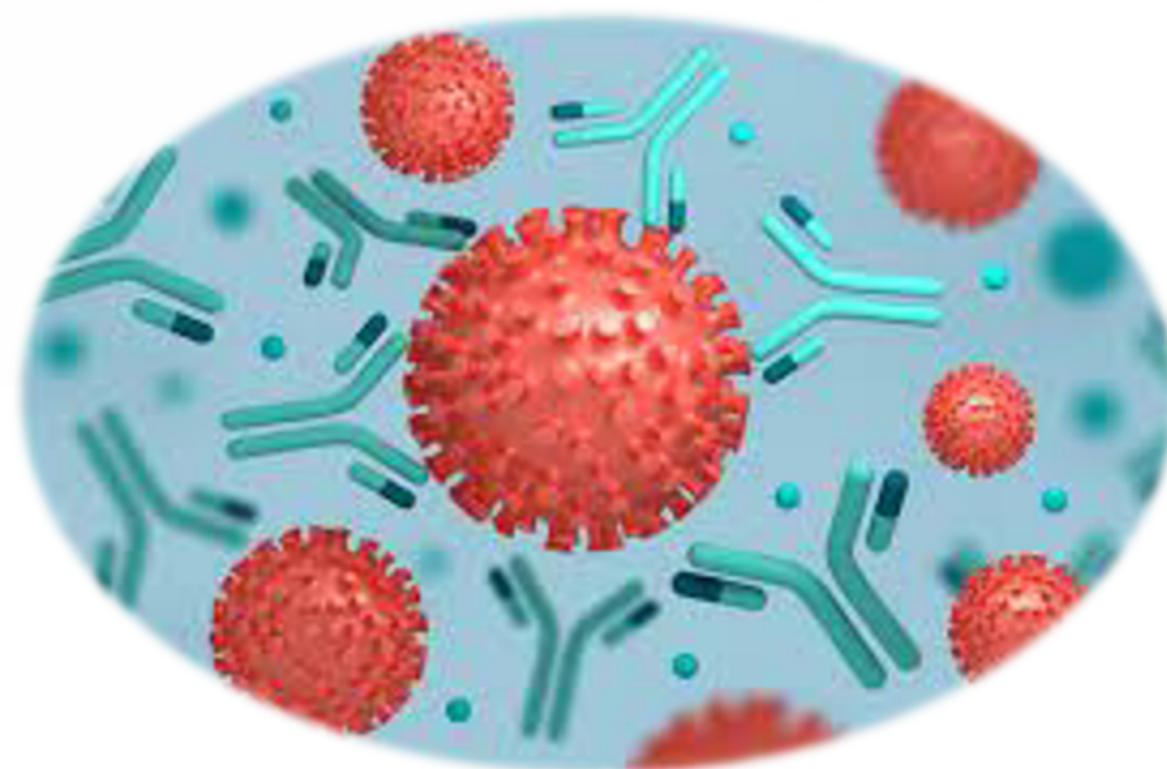
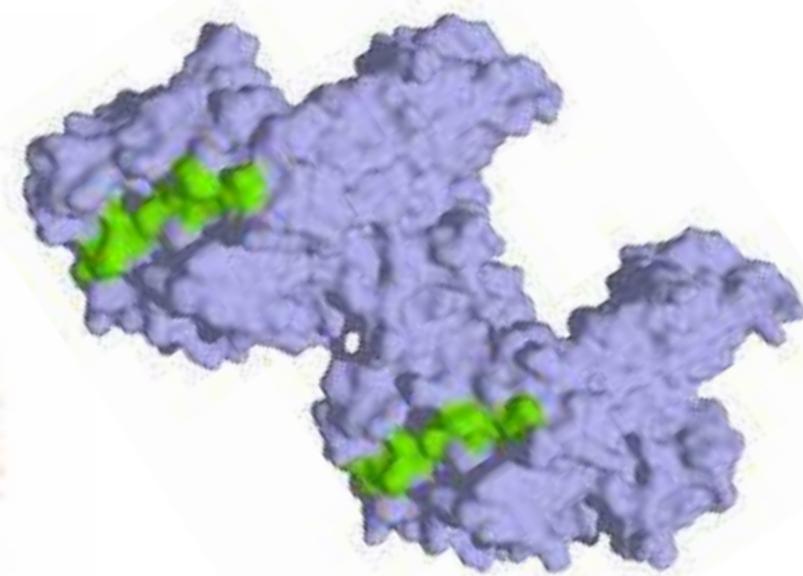
CONCEPTOS

-
- ▶ **Inmunogenicidad:** capacidad de inducir una respuesta inmune específica, humoral y/o celular. En este sentido, antígeno sería sinónimo de inmunógeno.
 - ▶ **Alergenicidad:** capacidad de inducir algún tipo de respuesta alérgica. Los alergenicos son inmunógenos que tienden a activar ciertos tipos de respuestas humorales o celulares que dan síntomas de alergia

-
- ▶ El sistema inmune reconoce moléculas de los microorganismos, pero no todos los tipos de moléculas tienen la misma capacidad inmunogénica:
 - ▶ Las más inmunogénicas son las **proteínas**
 - ▶ Los hidratos de carbono poseen menor capacidad inmunogénica
 - ▶ los lípidos y los ácidos nucleicos sólo son inmunogénicos cuando van unidos a proteínas o a carbohidratos.
 - ▶ Los **epitopos o determinantes antigénicos** son cada uno de los sitios discretos de una macromolécula que son reconocidos individualmente por un anticuerpo específico o por un TCR específico



Epítopes
(determinantes
antigénicos)



ACTIVACIÓN LINFOCITARIA DE SUPERANTÍGENOS

- ▶ A diferencia de los antígenos convencionales, se unen directamente a la zona lateral de la cadena B del TCR, que es muy poco polimórfica.
- ▶ Estimulan de modo **inespecífico** hasta el 20% del total de los linfocitos periféricos
- ▶ Citocinas e interleucinas **masivamente**
- ▶ SHOCK TÓXICO ESTAFILOCÓCICO

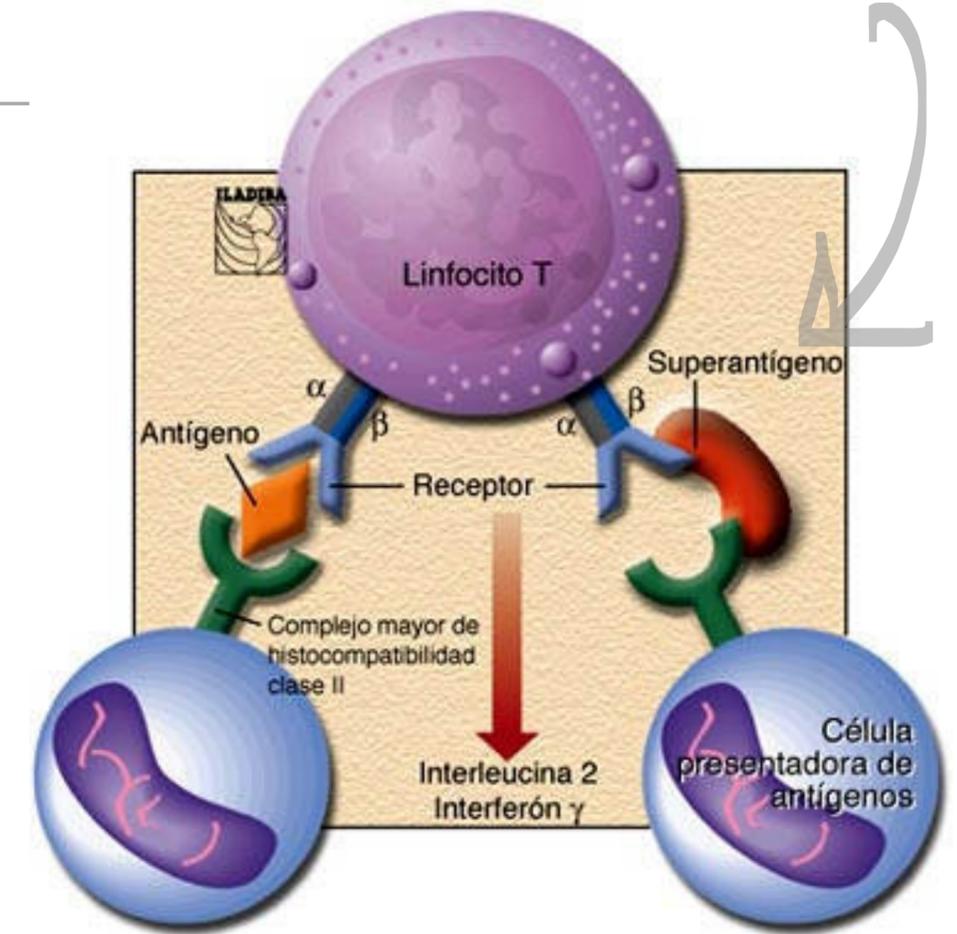


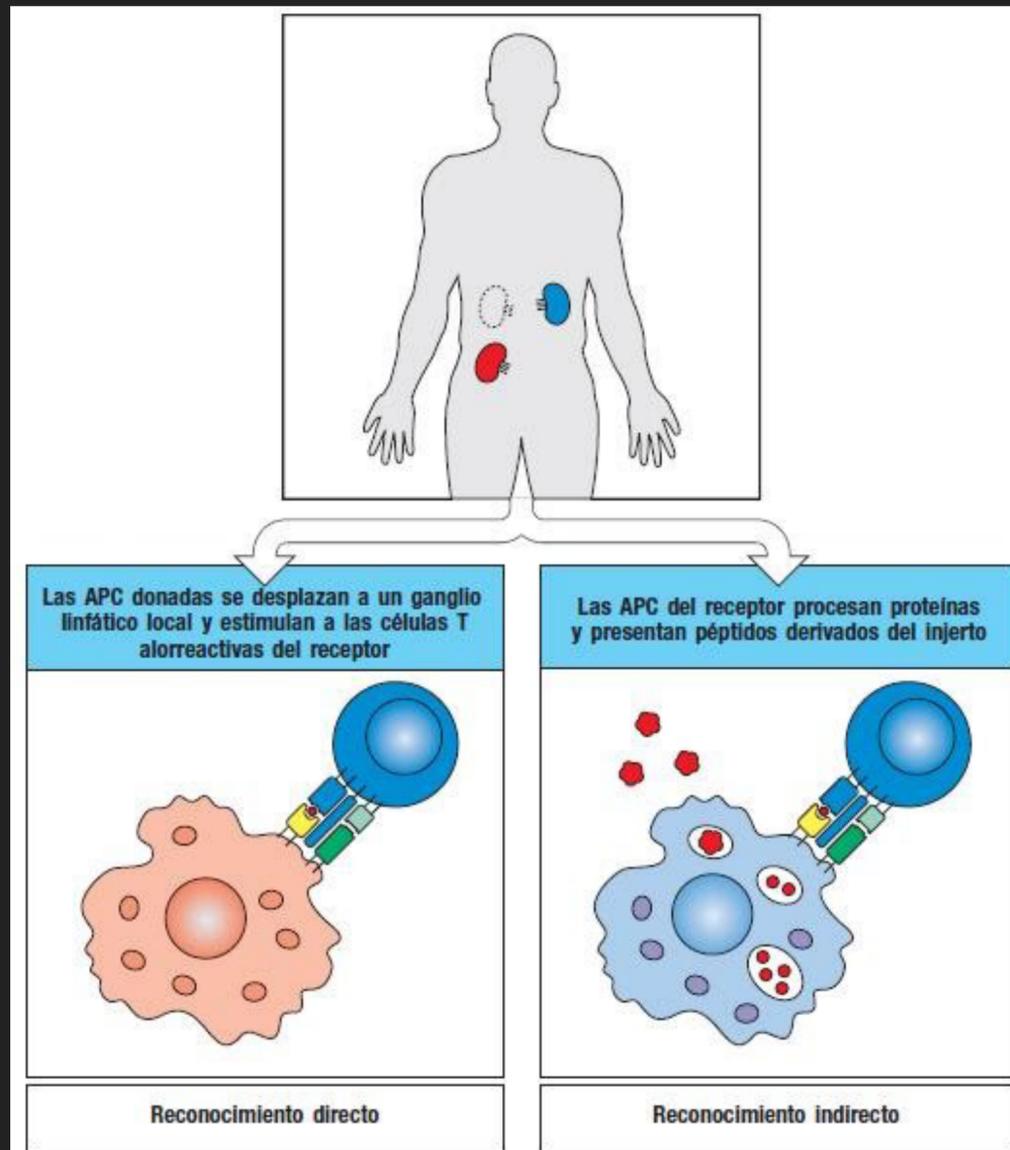
Tabla I: Clasificación de superantígenos

I.- Endógenos: II.- Exógenos:	Virus de tumor mamario (ratón)
a.- Estafilococo:	-Enteroxina estafilocócica: A, B, C1, C2, C3, D, E -Toxina 1 del Síndrome del Shock Tóxico (TSST-1) -Toxina exfoliante
b.- Estreptococo:	-Proteína M -Exotoxina pirogénica: A, B, C (Spe)
c.- Mycoplasma artritidis d.- Clost. Perfringens e.- Yersinia enterocolitica f.- Pseudomona g.- Micobacteria h.- Toxoplasma i.- HIV j.- Virus de rabia	-Mitógeno de Mycoplasma artritidis (MAM) -Enterotoxina -Mitógeno Yersinia Pseudotuberculosis -Exotoxina A ? -Superantígeno de Micobacterium tuberculosis ? -Superantígeno de Toxoplasma gondii -Superantígeno HIV (gp120, gp41, p24, p7, p6?) -Cápside

Tabla II: Diferencias en la activación de las células T por antígenos comunes y superantígenos

ANTÍGENO COMÚN	SUPERANTÍGENO
a. Proteína procesada a péptidos	a. Proteína completa
b. Unión MHCII a estructuras especializadas (Ranuras)	b. Unión al MHC II fuera de ranuras
c. Complejo MHC II-Péptido expresado en célula presentadora de antígenos	c. Complejo MHC II-superantígeno expresado en células presentadora de antígenos.
d. Unión a TCR: alfa y beta	d. Unión a TCR: V beta
e. Activación de células T: CD4 y CD8	e. Activación de célula T: CD4
f. Porcentaje de activación de células T: 0,1%	f. Porcentaje de activ. cel T: hasta 20%

ALORREACTIVIDAD



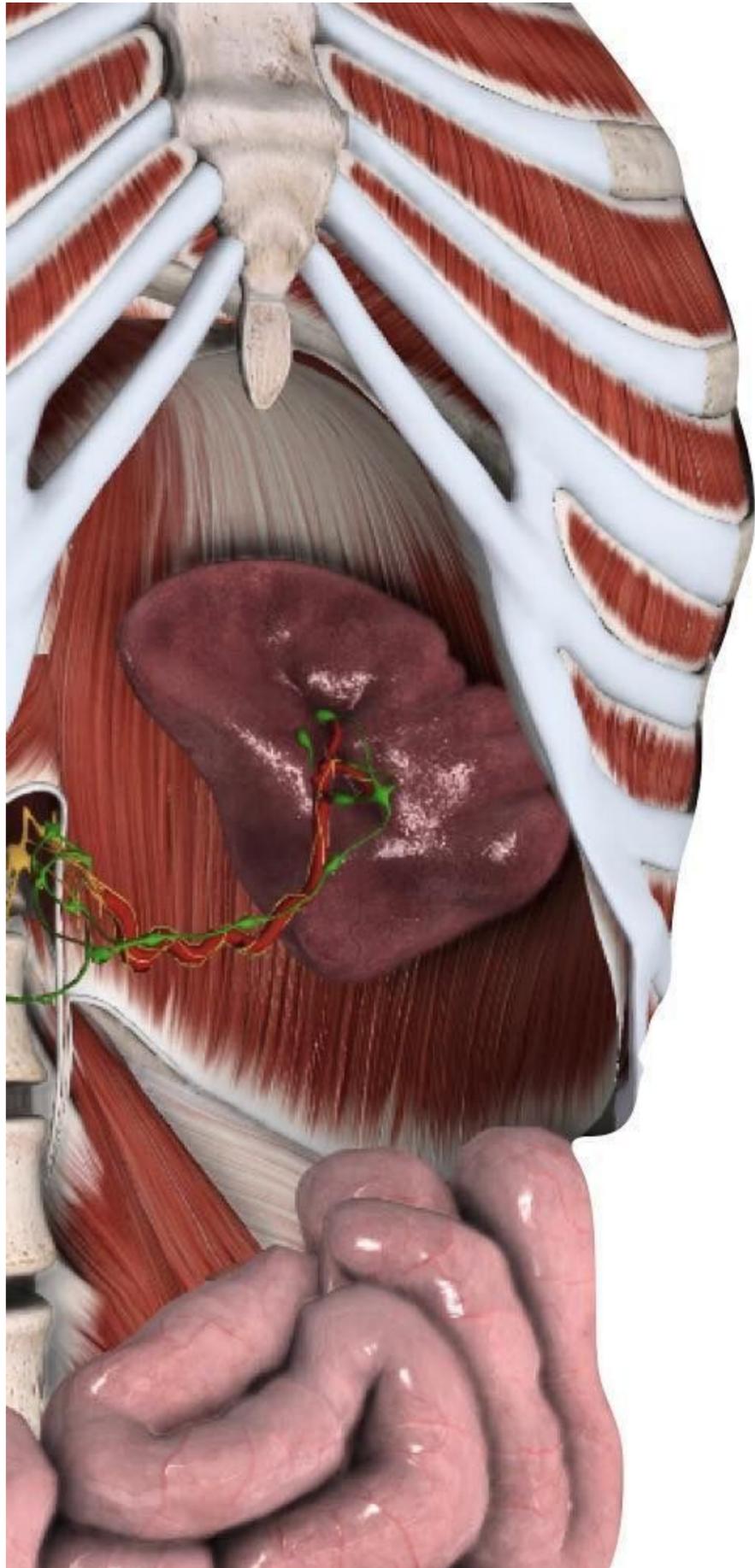
- ▶ Una gran proporción de LT de un individuo reconocen, sin necesidad de inmunización previa, las moléculas CPH alopécicas distintas a las propias (de un individuo genéticamente distinto dentro de la misma especie)
 - ▶ Rechazo de órganos
 - ▶ Enfermedad del injerto

EJEMPLO

ANEMIA HEMOLÍTICA POR ANTICUERPOS

CALIENTES v.s FRÍOS

CALIENTES	CRITERIOS	FRÍOS
<ul style="list-style-type: none">• Idiopática (50%)• Enf. Autoinmunes (LES, Sjögren, AR y PAN)• Neoplasias hemáticas (LLC, LH, MM y LNH)	ETIOLOGÍA	Enfermedad por crioaglutininas <ul style="list-style-type: none">• Enfermedades: (M. pneumoniae, VEB, CMV y VIH)• Medicamentos: (Alfa-metildopa y Nitrofurantoina)
Anticuerpos IgG	INMUNOLÓGICO	Anticuerpos IgM
Positivo a 22°C	COOMBS DIR.	Positivo a 37°C
1ª línea: Metilprednisolona 2ª línea: Ciclosporina Ultima línea: Esplenectomía	TRATAMIENTO	1ª línea: Metilprednisolona 2ª línea: Ciclosporina Ultima línea: Esplenectomía
<i>Extra</i> vascular	HEMÓLISIS	<i>Intra</i> vascular
HEMOGLOBINA < 8	TRANSFUNDIR	HEMOGLOBINA < 8



Microorganismos encapsulados

“**YES**, **Some Killers Have Pretty Nice Shiny Capsules**”

Yersinia pestis

E. coli

Streptococcus grupo B

Streptococcus pneumoniae

Klebsiella pneumoniae

Haemophilus influenzae tipo B

Pseudomonas aeruginosa

Neisseria meningitidis

Salmonella typhi

Cryptococcus neoformans

➤ Único patógeno fúngico encapsulado

Tip: los pacientes con esplenectomía son más susceptibles a infección por encapsulados

