



ESCUELA DE  
MEDICINA  
U D S

NOMBRE: OLIVER FAUSTINO PAREDES MORATAYA

DOCENTE: Dr. GUILLERMO DEL SOLAR VILLAR

MATERIA: INMUNOLOGIA

SEMESTRE: 4

GRUPO: "A"

TURNO: MATUTINO

CARRERA: MEDICINA HUMANA

UNIVERSIDAD DEL SURESTE

La activación inicial de los linfocitos T vírgenes ocurre en los **órganos linfáticos secundarios**

- Ahí circulan normalmente y pueden encontrarse con los antígenos presentados por las células dendríticas maduras

**En el timo** se generan clones de linfocitos T, cada uno con una especificidad diferente, antes de la exposición al antígeno.

- Los linfocitos T vírgenes adquieren capacidades funcionales poderosas solo después de activarse.
- Esta activación de los linfocitos T vírgenes se produce en **los órganos linfáticos especializados**, donde se reúnen los linfocitos vírgenes y las APC

Los linfocitos T son guiados por la **red reticular de fibroblastos**, producido por las células reticulares fibroblásticas en la zona de linfocitos T de los órganos linfáticos.

El reconocimiento del antígeno da lugar a la generación de señales bioquímicas que detienen rápidamente a los linfocitos T: *estabiliza el contacto entre los linfocitos T y las APC que expresan el antígeno relevante, y permite iniciar la activación del linfocito T*

El reconocimiento del antígeno induce varias respuestas en los linfocitos T:

- la secreción de citosinas - dirigen la proliferación y diferenciación de los linfocitos T activados por el antígeno
- expansión clonal - aumentan por retroalimentación positiva.
- diferenciación de las células vírgenes en linfocitos efectores y memoria

Las células presentadoras de antígenos proporcionan los estímulos que guían la magnitud de la respuesta de los linfocitos T (moléculas de la superficie y citocinas secretadas)

- Los linfocitos T efectores reconocen antígenos en los **órganos linfáticos** o en los **tejidos periféricos extralinfáticos** y son responsables de la eliminación de microbios y lesión tisular.
- **Las células vírgenes** se activan en los órganos linfáticos
- **Las células efectoras diferenciadas** actúan en cualquier tejido .

Los linfocitos T efectores de la línea **CD4+** - secretan citocinas y expresan moléculas en la superficie celular que pueden activar a otras células inmunitarias:

- a) activan los macrófagos para que maten a los microbios fagocitados
- b) secretan citocinas que reclutan leucocitos y así estimulan la inflamación
- c) potencian las funciones de barrera de las mucosas
- d) permanecen en los órganos linfáticos y ayudan a los linfocitos B a diferenciarse en células que secretan anticuerpos.

Los linfocitos T citotóxicos **CD8 +** - matan a las células infectadas y antígenos asociados a la clase I del MHC, y también secretan citocinas

Los **linfocitos T memoria** - abundan en los tejidos mucosos y en la piel, así como en los órganos linfáticos. Responden al posterior encuentro con el antígeno y generan células efectoras nuevas, que eliminan el antígeno.

A medida que se elimina el antígeno, los linfocitos se ven privados de los estímulos para la supervivencia que proporcionan el antígeno, los coestimuladores y citosinas – **Apoptosis (90%)**

### **SEÑALES PARA LA ACTIVACIÓN DEL LINFOCITO T**

La proliferación de los linfocitos T y su diferenciación en células efectoras y memoria requieren el **reconocimiento del antígeno, coestimulación y citosinas**

#### **Reconocimiento del antígeno**

El **antígeno** siempre es la primera señal

Los linfocitos T CD4+ y CD8 + reconocen solo a **antígenos proteínicos**, la fuente natural de péptidos, o a sustancias químicas que modifican proteínas.

- moléculas de adhesión - estabilizan la interacción de los linfocitos T con la APC
- los correceptores - generan señales bioquímicas que actúan en concierto con las señales procedentes del complejo TCR
- coestimuladores

La activación de los linfocitos T vírgenes requiere el reconocimiento del antígeno presentado por las células dendríticas

- Su activación depende de los **coestimuladores**, que se expresan en gran cantidad en las células dendríticas.
  1. Las células dendríticas con antígenos migran a las zonas del linfocito T de los ganglios linfáticos de drenaje
  2. Muestran los péptidos antigénicos situados en las moléculas del MHC y también expresan coestimuladores.

Las células dendríticas presentan péptidos: antígenos proteínicos interiorizadas asociados a moléculas de la **clase II del MHC a los linfocitos T CD4+ vírgenes**, y **proteínas citosólicas y nucleares de la clase I del MHC a los linfocitos T CD8 +**

En la **inmunidad humoral** los linfocitos B presentan los antígenos a los linfocitos T cooperadores

En la **inmunidad celular**, los macrófagos presentan los antígenos a los linfocitos T CD4+ y estos responden, y casi todas las células nucleadas pueden presentar el antígeno a los CTL CD8 + y sufrir su efecto lítico

#### **Papel de la coestimulación en la activación del linfocito T**

La proliferación y la diferenciación de los linfocitos requieren señales proporcionadas por moléculas situadas en las APC, llamadas **coestimuladores**

- **Funcionan junto con el antígeno (señal 1) para estimular a los linfocitos T.** Sin la coestimulación, los linfocitos T que se encuentran con los antígenos no responden y mueren por apoptosis

### La familia de coestimuladores B7:CD28

Interviene el **receptor** de superficie del linfocito T llamado **CD28**, que se une a las moléculas **coestimuladoras B7-1 (CD80) y B7-2 (CD86)** expresadas en las APC activadas.

B7-1 y B7-2 son glucoproteínas integrales cada una con dos dominios extracelulares del tipo inmunoglobulina (Ig).

- El CD28 se expresa en más del 90% de los linfocitos T CD4+ y en el 50% de los linfocitos T CD8 +
- Los **coestimuladores B7** asegura que las respuestas del linfocito T se inicien solo cuando es necesario y se expresan en las APC: **células dendríticas, los macrófagos y los linfocitos B**

**¿Qué lo induce?** Productos microbianos que se unen a los receptores del tipo toll y citocinas como el interferón - $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) producidas durante las reacciones inmunitarias innatas a los microbios.

Los **linfocitos T CD4+ activados** aumentan la expresión de coestimuladores B7 en las APC por una vía que depende del **CD40**

- las **células dendríticas** maduras expresan las mayores cantidades de coestimuladores - estimuladores más potentes de los linfocitos T vírgenes.
- **B7-2** se expresa en baja cantidad rápidamente después de la activación de las APC, **B7-1** se induce horas o días después

**Adyuvantes** - son productos de microbios o simulan microbios. Estimular la expresión de coestimuladores en las APC.

Las APC inactivadas en los tejidos normales son capaces de presentar antígenos propios a los linfocitos T, pero expresan cantidades bajas de coestimuladores - no se activan y pueden volverse arreactivos

Las señales del **CD28** ayudan a promover la supervivencia, proliferación y diferenciación de los linfocitos T específicos.

- puede contribuir a la activación de la **cinasa JNK MAP** y amplificar la activación de la vía del **NF- $\kappa$ B** - mayor expresión de proteínas antiapoptóticas, la mayor actividad metabólica de los linfocitos T; la mayor proliferación de los linfocitos T; la producción de IL-2; y la diferenciación de los linfocitos T vírgenes en células efectoras y memoria.

Otro receptor para CD28 es **ICOS** – participa en la reacción que se produce en el centro germinal.

- ✓ Es necesario para el desarrollo y la activación de los linfocitos T cooperadores foliculares esenciales para la formación de los centros germinales y para la generación de linfocitos B

Los **receptores inhibidores** de la familia del CD28 son: **CTLA-4 y la PD-1**

Participan en el fenómeno de la tolerancia y las anomalías en su expresión o función producen **enfermedades autoinmunes**

El CD28 y el CTLA-4 son dos receptores que reconocen los mismos ligandos (B7), pero tienen efectos funcionales opuestos en la activación del linfocito T.

- a) El **CTLA-4** es de **afinidad alta** para B7, y se une al B7 presente en la APC cuando su **cantidad es baja** (como en las APC en reposo que presentan antígenos propios).
- b) El **CD28** tiene 20 a 50 veces **menos afinidad** y puede unirse a él cuando sus concentraciones **son altas** (microbios)

El grado de expresión de B7 en las APC — bajo con los antígenos propios, alto con los microbios— determina la unión relativa al CTLA-4 o el CD28, y determina si las respuestas **se terminan (por la unión del CTLA-4) o se inician (por las señales del CD28)**

- **CD28:B7** es la más importante para iniciar las respuestas de los linfocitos T mediante la activación de los linfocitos T vírgenes
- **ICOS:ligando de ICOS** - respuestas de anticuerpos dependientes del linfocito T cooperador
- **CTLA-4:B7** inhiben la activación inicial de los linfocitos T en los órganos linfáticos secundarios
- **PD1 :ligando de PD** inhiben la activación de las células efectoras, especialmente en los tejidos periféricos.

#### Otras vías coestimuladoras

#### **CD2 y las integrinas**

Pertenecen a la gran superfamilia del receptor para el factor de necrosis tumoral (TNFR) y sus ligandos - estimulan e inhiben a los linfocitos T

Participan en el desarrollo, mantenimiento y funciones de los linfocitos efectoras.

- OX40 (CD 134) es un miembro de la familia del TNFR expresado en los linfocitos T CD4+ y CD8 + activados - mantener la supervivencia celular y las respuestas
- 4-1BB (CD137), que también se expresa en los linfocitos T activados. (estimulación y supresión)
- CD27, se expresan en los linfocitos T memoria

La interacción del CD40L en los linfocitos T con el CD40 en las APC **aumenta las respuestas** de los linfocitos T

El ligando para el **CD40 (CD40L)** (superfamilia del TNF) se expresa sobre todo en los linfocitos T activados, y el **CD40** (superfamilia del TNFR) expresado en los linfocitos B, los macrófagos y las células dendríticas.

Los **linfocitos T cooperadores** activados expresan el **CD40L**, que se une al **CD40** en la APC: aumentar su expresión de B7 y la secreción de citocinas como la IL-12, que promueven la diferenciación del linfocito T

#### Bloqueo terapéutico de los coestimuladores

**CTLA-4-Ig**, se une a B7-1 y B7-2 y **bloquea la interacción B7:CD28**.

- Es un tratamiento aprobado para la **artritis reumatoide y el rechazo del trasplante**

### RESPUESTAS FUNCIONALES DE LOS LINFOCITOS T

Las primeras respuestas de los linfocitos T abarcan:

- **Cambios en la expresión de varias moléculas de superficie** (citocinas y receptores)
- Proliferación de las células específicas, dirigida en parte por las citocinas secretadas
- Diferenciación de las células activadas en células efectoras y memoria.

#### Cambios en las moléculas de superficie durante la activación del linfocito T

Tras el inicio de la activación y la unión de coestimuladores, hay cambios característicos en la expresión de varias moléculas de superficie en los linfocitos T, que se han definido mejor en los linfocitos cooperadores CD4+

Algunas de las moléculas son las siguientes:

CD69	Al cabo de unas horas, los linfocitos T aumentan la expresión de CD69. Esta proteína se une al receptor para la 1 -fosfato de esfingosina llamado <b>S1 PR1</b> , y reduce su expresión en la superficie - media la salida de los linfocitos T de los órganos linfáticos
CD25 (IL-2Ra).	Capacita a los linfocitos T activados para responder a la citocina promotora del crecimiento IL-2.
Ligando para el CD40 ( <b>CD40L</b> , CD154).	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 24 a 48 h del reconocimiento del antígeno – expresión mayor</li> <li>• Capacita a los linfocitos T activados para mediar sus funciones efectoras clave, que son ayudar a los macrófagos y a los linfocitos B</li> <li>• Activa las células dendríticas para que se conviertan en mejores APC</li> </ul>
CTLA-4 (CD152).	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 24 a 48 h del reconocimiento</li> <li>• miembro de la familia del CD28</li> <li>• como inhibidor de la activación del linfocito T y, así, como un regulador de la respuesta</li> </ul>
Moléculas de adhesión y receptores para quimiocinas	<p>Durante activación:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• linfocitos T reducen la expresión de moléculas que les conducen a los órganos linfáticos (selectina L [CD62L] y el receptor para quimiocinas CCR7)</li> <li>• Aumentan moléculas para migración a los lugares periféricos de infección y lesión tisular (integrinas LFA-1 y VLA-4, los ligandos para las selectinas E y P y receptores para quimiocinas).</li> <li>• Aumenta la expresión del CD44, un receptor para hialuronano. CD44 + ligando - retener a los linfocitos T efectoras en los lugares de infección y lesión tisular</li> </ul>

Si hay menor expresión de S1PR1, los linfocitos T activados se retienen en los órganos linfáticos el tiempo suficiente para recibir las señales que inician su proliferación y diferenciación en células efectoras y memoria. Tras la división celular, disminuye la expresión del CD69, los linfocitos T activados vuelven a expresar cantidades elevadas del S1 PR1 y, por tanto, las células efectoras y memoria pueden salir de los órganos linfáticos

### Las citocinas en las respuestas inmunitarias adaptativas

Las citocinas desempeñan una función crucial en la **inmunidad adaptativa**.

- Los linfocitos T cooperadores CD4+ producen la mayor cantidad y variedad de citosinas.

Las citocinas participan en la **proliferación y diferenciación de los linfocitos T y B** estimuladas por el antígeno y en las funciones efectoras de los linfocitos T.

- La mayoría actúan sobre las células que las producen (acción **autocrina**) o sobre las células próximas (acción **paracrina**).

### **Secreción de IL-2 y expresión del receptor para la IL-2**

La interleucina 2 (IL-2) es un **factor de crecimiento, supervivencia y diferenciación** para los linfocitos T

- Induce las respuestas de los linfocitos T y en el control de las respuestas inmunitarias

La producen sobre todo los linfocitos **T CD4+**

1. La activación estimula transcripción del gen IL2, y la síntesis y secreción de la proteína.
2. La producción de IL-2 comienza de 1 a 2 h después del reconocimiento del antígeno, con un máximo a las 8 a 12 h aproximadamente y una declinación a las 24 h.
3. Se secreta IL-2 en la sinapsis formada entre el linfocito T y la APC
4. Los receptores en los linfocitos T localizan la sinapsis
5. Los receptores se expresan de forma **transitoria** en la activación de los linfocitos T **vírgenes y efectores**; los **linfocitos T reguladores siempre** expresan receptores para la IL-2 de alta afinidad

El receptor para la IL-2 (IL-2R) consta de tres proteínas: **IL-2R $\alpha$  (CD25), IL-2/15R(3 (CD122) y  $\gamma$ -c (CD132)**.

- Solo IL-2R $\alpha$  es exclusiva del IL-2R.

Los linfocitos **T CD4+** reguladores expresan el complejo IL-2R completo- responden a la citosina. El estímulo crónico del linfocito T lleva al desprendimiento de IL-2R $\alpha$ , y el aumento de la concentración sérica de IL-2R $\alpha$  circulante se usa en la clínica como **marcador** de un fuerte estímulo antigénico (p. ej., rechazo agudo de un órgano trasplantado).

### **FUNCIONES**

- a) Estimula la supervivencia, proliferación y diferenciación de los linfocitos T activados por el antígeno.
  - Induce la proteína antiapoptótica Bcl-2.
  - Estimula la progresión del ciclo celular y alivia un bloqueo mediante la degradación del inhibidor del ciclo celular p27.
  - aumenta la producción de citocinas efectoras, como el IFN-  $\gamma$  y la IL-4
- b) Es necesaria para la supervivencia y función de los linfocitos T reguladores, que suprimen las respuestas inmunitarias contra antígenos propios y otros antígenos

c) estimula la proliferación y la diferenciación de los linfocitos N K y los linfocitos B

### Expansión clonal de los linfocitos T

La proliferación está mediada por: **señales** del receptor para el antígeno, los **coestimuladores** y **factores de crecimiento** autocrinos,( IL-2).

Las células que reconocen el antígeno producen **IL-2** y responden de forma preferente a ella, lo que asegura que sean los únicos que proliferen más.

- ✓ Hay incremento del tamaño de los clones específicos frente al antígeno - **expansión clonal**, a partir de linfocitos vírgenes específicos frente al antígeno.

**Antes** de la exposición al antígeno, la presencia de linfocitos **T vírgenes** específicos frente a cualquier antígeno es de **1 en 105 a 106 linfocitos**.

**Después** de la exposición al antígeno microbiano, la cifra de linfocitos **T CD8 +** específicos puede aumentar hasta 1 de cada 3 linfocitos T CD8 +, y el número de linfocitos **CD4+** específicos aumenta hasta 1 de cada 100 CD4+

### Diferenciación de los linfocitos T activados en linfocitos efectores

Gran parte de células estimuladas por el antígeno se diferencia en **células efectoras**.

- Las células efectoras **CD4+** expresan moléculas de superficie y secretan citocinas que activan (linfocitos B, macrófagos y células dendríticas).
- linfocitos **T vírgenes CD4+** producen sobre todo IL-2 al activarse
- Los linfocitos **CD8 +** efectores son citotóxicos y matan a las células infectadas.

### Desarrollo de linfocitos T memoria

Las respuestas inmunitarias mediadas por los linfocitos T frente a un antígeno dan lugar a linfocitos T memoria específicos frente a ese antígeno

- El éxito de la **vacunación** se atribuye en gran parte a la capacidad de generar células memoria tras la exposición inicial al antígeno.
- La expresión del factor de transcripción **T-bet** dirige la diferenciación hacia los linfocitos efectores en las poblaciones CD4+ y CD8 +, mientras que **Blimp-1**, los linfocitos memoria.

### Propiedades de los linfocitos T memoria

1. Capacidad de sobrevivir en un estado quiescente después de que se ha eliminado el antígeno
2. montar respuestas mayores y potenciadas a los antígenos que los linfocitos vírgenes.

### Características responsables de estas propiedades.

Los **linfocitos memoria** expresan mayores cantidades de proteínas antiapoptóticas, que pueden ser responsables de su prolongada supervivencia.



- Los **linfocitos T vírgenes** viven durante semanas o meses y son reemplazados por células maduras que se desarrollan en el timo

En los sujetos mayores de 50 años, la mitad o más de los linfocitos T circulantes pueden ser linfocitos memoria.

- Las **proteínas antiapoptóticas** que promueven la supervivencia de los linfocitos memoria son **Bcl-2 y Bcl-XL**, - impiden la liberación del citocromo c de la mitocondria y así bloquean la apoptosis inducida por una deficiencia de señales de supervivencia
1. **Los linfocitos memoria responden con mayor rapidez a la estimulación antigénica que los linfocitos vírgenes específicos frente al mismo antígeno.** En ratones, los linfocitos T vírgenes responden al antígeno en vivo en 5 a 7 días, y las células memoria responden en 1 a 3 días
  2. **El número de linfocitos T memoria específicos frente a cualquier antígeno es mayor que el número de células vírgenes específicas frente al mismo antígeno.** Las células que sobreviven del clon expandido son células memoria y suelen ser 10 a 100 veces más numerosas que el grupo de células vírgenes antes del encuentro con el antígeno.
  3. **Los linfocitos memoria son capaces de migrar a los tejidos periféricos y de responder a los antígenos en esos lugares.** Los linfocitos T vírgenes migran preferentemente a los órganos linfáticos secundarios, pero los linfocitos memoria pueden migrar a casi cualquier tejido. Los linfocitos T memoria dependen menos de la coestimulación que los linfocitos vírgenes (dependen de la presentación del antígeno por las células dendríticas maduras)
  4. **Las células memoria exhiben una proliferación lenta y su capacidad para autorrenovarse puede contribuir a la vida larga de este grupo de células.**
  5. **El mantenimiento de las células memoria depende de citocinas, pero no requiere el reconocimiento del antígeno.** La citocina más importante para el mantenimiento de los linfocitos T CD4+ y CD8 + memoria es la **IL-7**. La elevada expresión del receptor para la IL-7 (CD 127) es característica de los linfocitos T memoria. Los linfocitos T memoria CD8 + también dependen de la citocina **IL-15** para su supervivencia. En los seres humanos, la mayoría de los linfocitos T vírgenes expresan la isoforma de 200 kDa de CD45 llamada CD45RA y la mayoría de los linfocitos T memoria expresan una isoforma de 180 kDa llamada CD45RO

**Los linfocitos T memoria centrales** expresan el receptor para quimiocina **CCR7 y la selectina L**, y se alojan en los ganglios linfáticos. - producen respuestas proliferativas muy rápidas y generan muchas células efectoras al encontrarse con él.

**Los linfocitos T memoria efectoras**, **no expresan CCR7 ni la selectina L**, y se alojan en las mucosas - producen citocinas efectoras como el IFN- $\gamma$  y se convierten rápidamente en citotóxicos, pero no proliferan mucho. Responde rápidamente

### **DECLINACIÓN DE LAS RESPUESTAS DE LOS LINFOCITOS T**

La eliminación del antígeno lleva a la contracción de la respuesta del linfocito T - mantenimiento de la homeostasis en el sistema inmunitario.

A medida que se elimina el antígeno y la respuesta inmunitaria innata asociada a la exposición al antígeno desaparece, las señales que mantienen normalmente vivos y en proliferación a los

linfocitos activados ya no son activos. A medida que el grado de coestimulación y la cantidad de IL-2 disponible disminuyen, la cantidad de proteínas antiapoptóticas en las células se reduce.

Al mismo tiempo, la privación del factor de crecimiento activa detectores celulares del estrés (como la **proteína Bim con un solo BH3**), que activan la vía mitocondrial de la apoptosis

La mayoría de las células producidas por la activación mueren y la generación de células recién activadas declina, de manera que el grupo de linfocitos activados por el antígeno se contrae.