



**Joshua Daniel Mazariegos Pérez**

**Dr. Rosvani Margine Morales Irecta**

**Cuadro de linfocito T**

**Inmunología**

PASIÓN POR EDUCAR

**Grado: 4°**

**Grupo: C**

Comitán de Domínguez Chiapas a 27 de abril de 2023.

# Linfocitos T

## Breve introducción.

### Complejo TCR-Antígeno-MHC

La presencia de MHC modifica la maduración de células T progenitoras en el timo y la activación de células T maduras en la periferia. La población de células T en la periferia se ve reducida durante la maduración por un proceso de selección que solo permite que maduren células T restringidas al MHC y no reactivadas a lo propio. En etapas finales de la maduración, se generan subpoblaciones  $CD4^+$  y  $CD8^+$ , estas muestran restricción a MHC II y MHC I.

La activación de células T maduras se inicia con la activación e interacción del receptor de células T (TCR- $\alpha\beta$ ) con un péptido antigénico exhibiendo en el surco de la molécula MHC. Para aumentar su especificidad se requiere interacción con coreceptores y moléculas de membranas accesorias que refuerzan la interacción TCR-antígeno-MHC y traducen la señal activadora.

## Timo y maduración

### Células T progenitoras

Migran de los sitios iniciales de la hematopoyesis al timo, a las ocho semanas o nueve del embarazo en seres humanos. Las células T incluyen reordenamiento de los genes de TCR de la línea germinal y expresión de diversos marcadores de membrana.

### Timo

En el timo, las células T en desarrollo se conocen como timocitos, proliferan y se diferencian que generan subpoblaciones. El timo, tiene un papel central en la biología de la célula T. Es el sitio de origen y diversificación, donde se configuran en un repertorio eficaz de células T primarias por dos procesos.

### Selección (+)

Permite la supervivencia solo de aquellas células T restringidas al MHC propio. Tiene a su cargo la creación de un repertorio de células T restringidas al MHC propio.

### Selección (-)

Elimina las células T que reaccionan demasiado intensamente con el MHC propio o con MHC propio más péptidos propios. Factor importante, para generación que tolera lo propio.

### Ligando NOTCH

Es posible de inducir el desarrollo de células T en ausencia de fragmentos tímicos, se cultivan células madres de la médula ósea sobre una línea celular estromal que expresan un ligando para el receptor de membrana de células T llamado NOTCH. Varios líneas de evidencia habían sugerido el requisito de que estuviera presente la vía de señalización mediada por NOTCH para el desarrollo de células T *in vitro*.

El desarrollo de células madre hematopoyéticas (HSC) sobre células estromales que expresan ligando NOTCH ocurre el desarrollo de células madre multipotentes para convertirse en linaje T. La expresión de una proteína NOTCH, puede redirigir una célula B potencial hacia el linaje T, y se establece firmemente a NOTCH como una proteína clave en la especificación del linaje T.

### RAB-1 y RAB-2

Células T no expresan los marcadores de superficies que identifican a las células T, como el receptor de célula T, el complejo CD3 o los coreceptores CD4 y CD8. Estas células progenitoras aún no reordenan sus genes de TCR y no expresan las proteínas, como RAB-1 y RAB-2, que requieren para su reordenamiento.

### DN

En un momento temprano del desarrollo los timocitos carecen de  $CD4^+$  y  $CD8^+$  detectables. Se denominan doblemente negativos (DN). Las células T DN pueden agruparse en cuatro subconjuntos (DN1-4) caracterizados por la presencia o ausencia de moléculas de superficies. Células T de  $CD4^+$  y  $CD8^+$ , como c-Kit, el receptor de factor de crecimiento de células madre;  $CD44$ , una molécula de adhesión; y  $CD25$ , la cadena  $\alpha$  del receptor de IL-2.

Células que ingresan en el timo - células DN1 - son capaces de dar origen a todos los subconjuntos de células T y son fenotípicamente c-Kit<sup>+</sup>,  $CD44^{high}$  y  $CD25^-$ . Una vez que las células DN1 encuentran el ambiente tímico comienzan a proliferar y a expresar  $CD25$ , con lo que se convierten en c-Kit<sup>+</sup>,  $CD44^{high}$  y  $CD25^+$ . Estas células se denominan células DN2.

Durante la fase DN2 comienza el reordenamiento de los genes para las cadenas TCR  $\gamma$  y  $\beta$ . El locus TCR  $\alpha$  no se reordena.

A medida que la célula pasa a DN3, la expresión tanto de c-Kit como de  $CD44$  se disminuye y avanzan los reordenamientos de TCR  $\gamma$  y TCR  $\beta$ . Las células destinadas a convertirse en células T  $\gamma\delta$  divergen en la transición entre DN2 y DN3 y se transcriben en células T  $\gamma\delta$  maduras con pocos cambios en su fenotipo.

La mayoría de las células DN2 está destinada a dar origen a células T  $\alpha\beta$ , y al asumir el fenotipo DN3 (c-Kit<sup>+</sup>,  $CD44^-$  y  $CD25^+$ ) las células detienen su proliferación.

# Linfocitos T

## Timo y maduración

DN	En el citoplasma de células DN3 detectan productos proteínicos de los reordenamientos de TCR $\beta$ . Las cadenas $\beta$ recién sintetizadas se combinan con una $\mu$ coproteína de 53kDa conocido como pre-T $\alpha$ cadena y se unen al grupo CD3 para formar un complejo llamado receptor de células pre-T o pre-TCR.
Pre-TCR	La formación del pre-TCR activa una vía de transducción de señales la cual tiene varias consecuencias; indica que una célula efectúa un reordenamiento productivo de cadena $\beta$ de TCR y señala su proliferación y maduración adicionales; suprime el reordenamiento adicional de los genes de cadena $\beta$ de TCR, lo que tiene como resultado la exclusión alélica; torna a la célula promiscua para el reordenamiento de la cadena $\alpha$ del receptor de célula T (TCR); induce una progresión del desarrollo al estado CD4 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> doblemente positivo.
DN4	Una vez se completa el reordenamiento de la cadena $\beta$ , las células DN3 pasan con rapidez a DN4 la concentración de CD25 cae, y se expresan correceptores CD4 y CD8. Esta etapa de células doblemente positivas (DP) es un período de rápida proliferación. Pero el reordenamiento de los genes de la cadena $\alpha$ del TCR a un no ha ocurrido en este momento.
Cadena $\alpha$ del TCR	El reordenamiento no se inicia sino hasta que los timocitos doblemente positivos dejan de proliferar y aumenta la concentración de proteína Rb-2.
Complejo TCR $\alpha\beta$ -CD3	Se expresan cuando se desarrollan o expresen CD2 y el receptor de células T $\alpha\beta$ . Los timocitos doblemente positivos que expresan el complejo TCR $\alpha\beta$ -CD3 y sobreviven a la selección tímica se convierten en timocitos CD4 <sup>+</sup> unipositivos o timocitos CD8 <sup>+</sup> unipositivos inmaduros. Estas células unipositivas sufren una selección negativa adicional y migran de la corteza a la médula, en donde pasan del timo al sistema circulatorio.
Selección (+)	Los timocitos que llevan receptores capaces de unir moléculas MHC propias, lo que tiene como resultado restricción a MHC. Las células que fracasan se eliminan dentro del timo por apoptosis. Se lleva a cabo en la región cortical del timo e incluye la interacción de timocitos inmaduros con células epiteliales corticales. Células cuyos receptores no son capaces de unir moléculas MHC no interactúan con células epiteliales tímicas y en consecuencia no reciben la señal protectora, lo cual propicia apoptosis. Durante esta selección no dejan de expresarse las proteínas Rb-1, Rb-2 y TdT necesarias para el reordenamiento y modificación génica. Cada uno de los timocitos inmaduros en una clona que expresa una cadena $\beta$ determinada tiene la oportunidad de reordenar diferentes genes de cadena $\alpha$ y a continuación los TCR resultantes se seleccionan para el reconocimiento de MHC propio. Se seleccionan para sobrevivir células cuyo heterodímero $\alpha\beta$ de TCR reconoce una molécula MHC propia.
Selección (-)	Elimina timocitos que aportan receptores de alta afinidad por moléculas MHC propias solas o por antígeno propio presentado por MHC propio, lo que causa autoalejanencia. Los timocitos sobrevivientes a la selección (+) incluye células cuyos receptores de alta y baja afinidades por antígenos propio presentado por moléculas propias. Los timocitos de alta afinidad son eliminados durante la selección (-) por una interacción de células del estrato tímico. Los células dendríticas y MCF que llevan moléculas MHC-1 y 2 interactúan con timocitos de alta afinidad.
Activación, Diferenciación y Población	
Activación de células T	Es iniciada por la interacción del complejo TCR-CD3 con un péptido antigénico procesado unido a una molécula MHC clase I (cél. CD8 <sup>+</sup> ) o clase II (cél. CD4 <sup>+</sup> ) en la superficie de una célula presentadora de antígeno. Requiere también la interacción dinámica de múltiples moléculas de membrana; Señal 1, la inicial, que se genera por la interacción de un péptido antigénico con el complejo TCR-CD3; la señal 2, que es aportada sobre todo por las interacciones entre CD28 en las células T y miembros de la familia B7 en células presentadoras de antígenos.
Diferenciación	Las células CD4 <sup>+</sup> y CD8 <sup>+</sup> salen del timo y pasan a la circulación como células en reposo en la etapa G0 del ciclo celular. Hay casi el doble de las células T CD4 <sup>+</sup> en la periferia. Las células T que no encuentran un antígeno (cél. T vírgenes) se caracterizan por cromatina condensada, muy poco citoplasma y escasa actividad transcripcional. Las células vírgenes circulan de manera continua entre los sistemas linfáticos y sanguíneos. En la recirculación, residen en tejidos linfáticos secundarios. Se estima que cada célula T vírgen circula de la sangre a los ganglios linfáticos y repite el ciclo cada 12 a 24 horas.

# Linfocitos T

## Población

### Generalidades.

Cuando una célula T vírgen reconoce un complejo de antígeno y MHC en una CPA o célula blanco apropiada, dentro linfocitos se activa y provoca una reacción primaria. 48 horas después de la activación, la célula T vírgen crece hasta convertirse en un blastocisto y comienza a experimentar ciclos repetidos de división celular.

La activación depende de una señal inducida por la inclusión del complejo TCR y una señal coestimuladora inducida por CD28-B7. Estas señales estimulan la entrada de la célula T en la fase G1 en el ciclo celular y al mismo tiempo provocan la transcripción del gen para IL-2 y la cadena  $\alpha$  del receptor de IL-2 de alta afinidad (CD25). La secreción de IL-2 y su unión subsecuente al receptor de IL-2 de alta afinidad inducen a la célula T vírgen activada a proliferar y diferenciarse. Las células T activadas de este modo se diferencian en poblaciones de células T de memoria o efectoras.

### Células T efectoras.

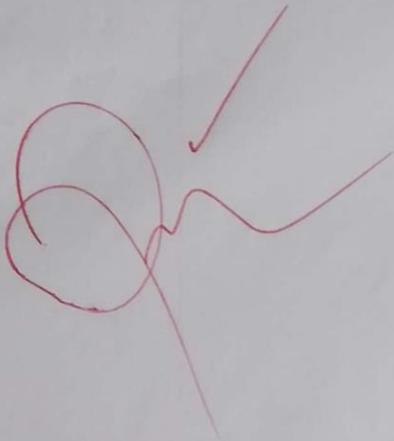
Hevan a cabo funciones especializadas, como secreción de citoquinas y ayuda a células B (Cél.  $T_H$  CD4<sup>+</sup> activadas) y actividad citotóxica destructiva (CTL CD8<sup>+</sup>).

### Células T efectoras CD4<sup>+</sup>

Forman dos subpoblaciones que se distinguen por los grupos distintos de citoquinas que secretan.  
• Subconjunto  $T_H1$ , secreta IL-2, IFN- $\gamma$  y TNF- $\beta$ , tiene a su cargo las funciones habituales mediadas por células, como la hipersensibilidad de tipo tardío y la activación de linfocitos T citotóxicos.  
• Subconjunto  $T_H2$ , secreta IL-4, IL-5, IL-6 e IL-10, funciona con mayor eficacia como colaborador para la activación de células B.

### Células T de memoria

Procede de células T vírgenes (después de encontrar antígeno) y de células efectoras (después de la activación y diferenciación antigénicas). Son células latentes generadas por antígenos, por lo general de vida prolongada, que responde con reactividad muy elevada a un contacto ulterior con el mismo antígeno y ocasiona una reacción secundaria.





**Joshua Daniel Mazariegos Pérez**

**Dr. Rosvani Margine Morales Irecta**

**Cuadro comparativo de la clasificación  
de inmunoglobinas**

PASIÓN POR EDUCAR

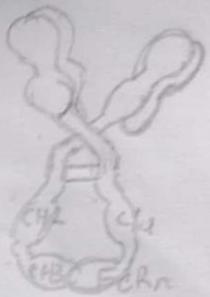
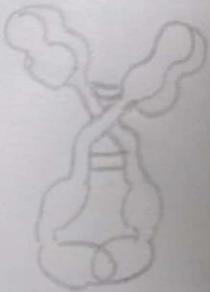
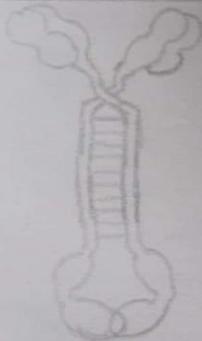
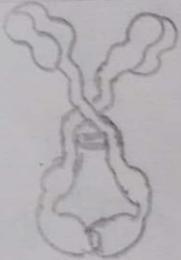
**Inmunología**

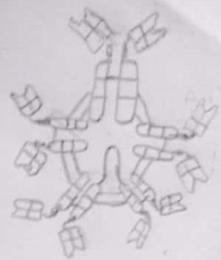
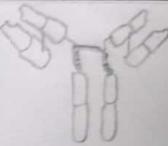
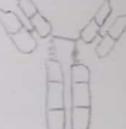
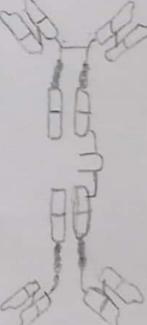
**Grado: 4°**

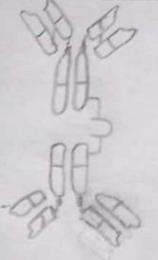
**Grupo: C**

Comitán de Domínguez Chiapas a 27 de abril de 2023.

1

Clase y Subclase de Ig	Cadena Pesada	Niveles Serológicos Normales	Mecanismo	Ejemplo Patológico	Dibujo
IgG1	$\gamma 1$ (cadena 1)	9 mg/ml <sup>-1</sup> (media en adultos)	Aparecen para activar la vía clásica del complemento de una manera eficaz (++) . Inducen una fagocitosis con más afinidad (+++) . Cuentan con una citotoxicidad mediada por Ac menos eficaz (+) . Atraviesa la placenta . Es la más abundante . Se inducen en respuesta a antígenos proteicos	La IgG1 se puede ver disminuida en la enfermedad de Crohn.	
IgG2	$\gamma 2$	3 mg/ml <sup>-1</sup> (media en adultos)	Aparecen para activar el complemento con menor eficacia (+) . Pueden o no inducir la fagocitosis (+) . Citotoxicidad mediada por Ac más eficaz (+++) . Se asocian con anticuerpos polisacáridos	La IgG2 se ve aumentada en la enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa.	
IgG3	$\gamma 3$	1 mg/ml <sup>-1</sup> (media en adultos)	Aparecen para activar el complemento con mayor eficacia (+++) . Inducen de manera muy efectiva la fagocitosis (++) . Citotoxicidad mediada por Ac menos eficaz (+) . Se inducen en respuestas a antígenos proteicos . Capaces de atravesar la placenta .	En pacientes con VIH, se ha demostrado que los IgG3 se presentan y resultan ser más efectivos para neutralizar el virus.	
IgG4	$\gamma 4$	0.5 mg/ml <sup>-1</sup> (media en adultos)	Aparecen para activar el complemento de manera no tan eficaz (+) . Inducen la fagocitosis con baja afinidad (+) . Citotoxicidad mediada por Ac mucha eficacia (++) . Se asocian con antígenos polisacáridos	En pacientes con pénfigo vulgar, una enfermedad ampollosa mucocutánea . Los IgG4 se encuentran presentes ya que van contra la desmogleína 3 .	

Clase y Subclase de Ig	Cadena Pesada	Niveles Serológicas Normales	Mecanismo	Ejemplo Patológico	Dibujo
IgM	$\mu$ (Mu)	$1.5 \text{ mg/ml}^{-1}$ (Medio en adultos)	Se presenta para la activación del complemento de manera eficaz, aun más que las IgG's (+). El primer en combatir una nueva infección. Primera inmunoglobulina que sintetiza el neonato por sí mismo, y la primera en aparecer durante la respuesta primaria. Posee mayor capacidad para unirse a virus o células completas y aglutinación.	Cuando se presenta el virus del COVID-19, el SARS-CoV-2 por primera vez en un organismo que no ha tenido la enfermedad, se presentara en niveles altos la IgM, por ser el anticuerpo que responde al virus, una respuesta primaria.	
IgD	$\delta$ (Delta)	$0.03 \text{ mg/ml}^{-1}$ (medio en adultos)	Puede reaccionar con proteínas bacterianas específicas, la unión de estas proteínas bacterianas a la región constante de IgD da como resultado la estimulación y activación de las células B. Tiene una afinidad a la unión de receptores Fc de MCF y Sgocitos (+). Se conoce muy poco su mecanismo.	Cuando se presenta la <i>Monaxella catarrhalis</i> en la circulación, la IgD circulante puede reaccionar a esta.	
IgE	$\epsilon$ (Epsilon)	$5 \times 10^{-5} \text{ mg/ml}^{-1}$ (media en adultos)	Presenta su mecanismo en la hipersensibilidad y reacciones alérgicas, además, presenta una actividad contra parásitos. Contiene una afinidad altísima a FcER1 expresados en mastocitos, basófilos, células de Langerhans y eosinófilos. Regula al alza la expresión de FcER en estas células.	En el síndrome de hiper-IgE, presenta una inmunodeficiencia primaria en que se puede notar niveles de IgE por encima de niveles normales, así como el aumento de los niveles de eosinófilos circulantes.	
IgA1	$\alpha 1$	$3.0 \text{ mg/ml}^{-1}$ (media en adultos)	Se presenta para la activación de la vía alternativa del complemento (+). Se presenta una unión a receptores Fc de MCF y de Sgocitos (+). Niveles más altos en las superficies mucosas y en secreciones, incluida saliva y la leche materna. Se manifiesta hasta un 50% de la proteína en el cabito. Tiene una sensibilidad mayor a las proteasas bacterianas.	Se ha detectado la presencia de IgA1 y 2 en: • Poliomielitis • Neisseria Gonorrhoe • Vibrio Cholerae	

Clase y Subclase de Ig	Cadena Pesada	Niveles Serológicos Normales	Mecanismo	Ejemplo Patológico	Dibujo.
Ig A2	$\alpha 2$	0.5 mg/ml <sup>-1</sup> (media en adultos)	Presenta una unión a receptores Fc de macrófagos y de poligocitos (+). Predomina en muchas secreciones mucosas, como en el tracto genital. Fundamental para proteger las superficies mucosas, de toxinas, virus y bacterias mediante la neutralización directa o la prevención de la unión a la superficie mucosa.	( )	

## **Bibliografía.**

- Kindt, T. J., Goldsby, R. A., Osborne, B. A., & Martínez, R. P. (2007). *Inmunología de Kuby*. McGraw-Hill Education.
- Murphy, K. (2009). *INMUNOBIOLOGIA DE JANEWAY*. McGraw-Hill Education. Ed. Séptima.