

UNIVERSIDAD DEL SURESTE

MEDICINA HUMANA

INMUNOLOGÍA

ELENA GUADALUPE MALDONADO FERNANDEZ

4 A

Dr. JESUS EDUARDO CRUZ DOMINGUEZ

13/11/2023

DIFERENCIACIÓN Y FUNCIONES DE LOS LINFOCITOS T EFECTORES CD8+

La diferenciación de los linfocitos T CD8+ en CTL efectores implica la adquisición de la maquinaria necesaria para matar a las células diana. La célula infectada o tumoral que muere por la acción del CTL suele llamarse célula diana.

Los CTL diferenciados son capaces de secretar citocinas, sobre todo INF γ y que activan los fagocitos.

En los acontecimientos moleculares que tienen lugar en la diferenciación de los CTL participa la transcripción de genes que codifican estas moléculas efectoras. Dos factores de transcripción que son necesarios para este programa de expresión de genes nuevos son T-bet y la eomesodermina, que tiene una estructura similar a la de T-bet. T-bet y la eomesodermina contribuyen al elevado grado de expresión de la perforina, las granzimas y algunas citocinas, especialmente el interferon γ .

Naturaleza del antígeno y las células presentadoras de antígenos para la activación de los linfocitos T CD8+

La activación de los linfocitos CD8+ vírgenes, empieza mejor si los antígenos los presentan las células dendríticas. La vía de la clase I del MHC de presentación del antígeno a los linfocitos T CD8+ exige que los antígenos proteínicos estén presente en el citosol de las células infectadas de modo que estas proteínas puedan degradarse en los proteosomas y puedan entrar en el retículo endoplasmático a través del transporte de TAP. Las proteínas procedentes de un virus que infecta a un tipo de célula específico como los hepatocitos pueden acceder al citosol y a proteosomas de estas células pero no a los de la mayoría de las células presentadoras de antígeno (APC), dado que estas APC no están infectadas por el virus y no sintetizan en su interior el antígeno vírico.

El sistema inmunitario se enfrenta a este problema mediante el proceso, células dendríticas especializadas ingieren células infectadas, células tumorales o proteínas expresadas por ellas, transfieren los antígenos para que entren en la vía de presentación del antígeno de la clase I del MHC para su reconocimiento por los linfocitos CD8+.

Solo algunos subgrupos de células dendríticas realizan la presentación cruzada de forma eficiente y, por lo tanto, estos subgrupos de células dendríticas son cruciales para la activación del linfocito T CD8+ vírgenes.

Las células dendríticas correspondientes especializadas en la presentación cruzada en los tejidos humanos expresan cantidades altas del CD141, también conocido como BDCA-3. Además las células dendríticas plasmocitoides pueden presentar también de forma cruzada proteínas derivadas de virus sanguíneos a los linfocitos T CD8+ vírgenes en el bazo.

Además de presentar antígenos en forma de complejos péptido-MHC, las células dendríticas proporcionan también probablemente una coestimulación a través de las moléculas B7 u otras.

Función de los linfocitos T cooperadores

La activación completa de los linfocitos T CD8+ vírgenes y su diferenciación en CTL funcionales y linfocitos memoria pueden requerir la participación de los linfocitos T cooperadores CD4+.

Los linfocitos T cooperadores son activados por el antígeno presentado en las moléculas de la clase II del MHC y los coestimuladores B7 expresados en las células dendríticas.

Los linfocitos T cooperadores pueden promover la activación del linfocito T CD8+ memoria que para la diferenciación de los linfocitos T CD8+ vírgenes. Promueven la activación del linfocito T CD8+ por varios mecanismos:

- Los linfocitos T cooperadores pueden secretar citocinas que estimulan la diferenciación de los linfocitos T CD8+.
- Los linfocitos T cooperadores activados expresan el ligando del CD40, que puede unirse al CD40 en las células dendríticas cargadas con el antígeno. Esta interacción activa a las APC para que sean más eficientes estimulando la diferenciación de los linfocitos T CD8+.

Función de las citocinas

Varias citocinas contribuyen a la diferenciación de los linfocitos T CD8+ en CTL y linfocitos de memoria.

- La IL-2 promueve la proliferación y diferenciación de los linfocitos T CD8+ en CTL y linfocitos de memoria.
- La IL-12 y los IFN del tipo I estimulan la diferenciación de los linfocitos T CD8+ vírgenes en CTL efectores.
- La IL-15 es importante para la supervivencia de los linfocitos CD8+ memoria.
- La IL-21 producida por los linfocitos T CD4+ activados interviene en la inducción del linfocito T CD8+ memoria e impide el agotamiento del linfocito T CD8+.

Inhibición de las respuestas del linfocito T CD8+: la idea del agotamiento del linfocito T

En algunas infecciones víricas crónicas, pueden iniciarse respuestas de linfocitos T CD8+ pero se extinguen de forma gradual, un fenómeno que se denomina agotamiento.

El término agotamiento se utiliza cuando se señala una respuesta efectora, que se desarrolla pero se clausura de una forma activa, al contrario, la tolerancia cuando los linfocitos no evolucionan a linfocitos efectores. Este fenómeno se describió por primera vez en una infección vírica crónica en ratones.

Funciones efectoras de los linfocitos T citotóxicos CD8+

Los CTL CD8+ eliminan a los microbios intracelulares principalmente matando a las células infectadas, los linfocitos T CD8+ secretan IFN γ y así contribuyen a la activación clásica del macrófago en la defensa del anfitrión y en las reacciones de hipersensibilidad.

Mecanismos de citotoxicidad mediada por los CTL

La muerte provocada por los CTL implica el reconocimiento de las células diana y la producción de proteínas que inducen la muerte celular, el proceso de inducción de muerte de las dianas mediado por los CTL consiste en el reconocimiento del antígeno, la activación de las CTL, la realización del golpe mortal que mata a las células diana y la liberación de los CTL.

Reconocimiento del antígeno y activación de los CTL

El CTL se une a la célula diana y reacciona con ella usando su receptor para el antígeno, el correceptor (CD8) y las moléculas de adhesión. Para ser reconocidas de un modo eficiente por los CTL, las células diana deben de expresar moléculas de la clase I de MHC unidas a un péptido.

Inducción de la muerte de las células diana por los CTL

A los pocos minutos de que el receptor para el antígeno de un CTL reconozca a su antígeno en una célula diana, el CTL libera proteínas del gránulo en la célula diana que conducen a la muerte apoptótica de la célula diana. La muerte de la célula diana se produce durante 2 a 6 horas siguientes al reconocimiento del antígeno y produce incluso aunque el CTL se desprenda. El principal mecanismo de la muerte de la célula diana mediada por el CTL es la liberación de proteínas citotóxicas almacenadas en los gránulos citoplásmicos en la célula diana, lo que desencadena la apoptosis de la célula diana. Las principales proteínas citotóxicas en los gránulos del CTL y de los linfocitos NK son las granzimas y la perforina. Las granzimas puede activar caspasas que inducen la muerte celular. La perforina es una molécula perturbadora de la membrana que es homóloga a la proteína del complemento C9. La serglicina, sirve para ensamblar un complejo que contiene granzimas y perforina. La principal función de la perforina es facilitar la liberación de las granzimas en el citosol de la célula diana.

Producción de citocinas por los linfocitos T efectoras CD8+

Los linfocitos T CD8+ producen la citocina activador a del macrófago IFN γ . La producción de esta citocina es otra similitud entre los linfocitos T CD8+ y los linfocitos TH1.

Funciones de los CTL CD8+ en la defensa del anfitrión

En las infecciones por microbios intracelulares, la actividad mortal de los CTL es importante para erradicar el reservorio de la infección.