

# Asignatura Inmunología

## Seminario 3

### Introducción a la Inmunidad Adaptativa

**Año: 2020**

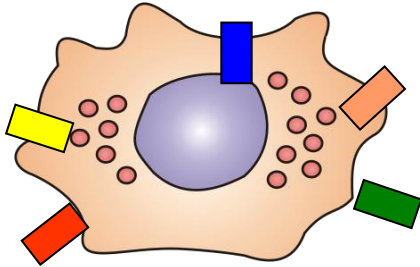


*Universidad de Buenos Aires  
Facultad de Medicina*

# Receptores y estrategias de reconocimiento de la inmunidad innata y adaptativa

## INMUNIDAD INNATA

RRPs

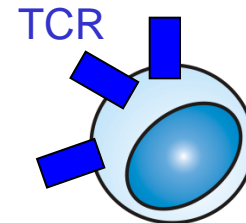


Macrófagos, polimorfonucleares, células dendríticas, endotelio, epitelios, células de la inmunidad adaptativa.

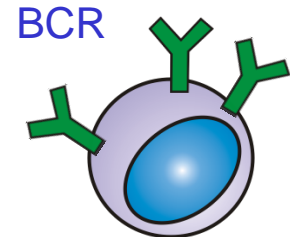
Reconocen **PAMPS**  
y **DAMPS**

## INMUNIDAD ADAPTATIVA

Receptores antigénicos



Linfocito T



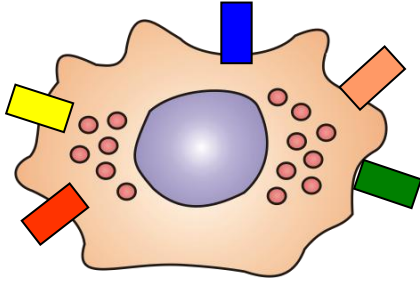
Linfocito B

Reconocen **antígenos**:  
*Moléculas capaces de ser reconocidas por el receptor B o T*

# Receptores y estrategias de reconocimiento de la inmunidad innata y adaptativa

## INMUNIDAD INNATA

RRPs

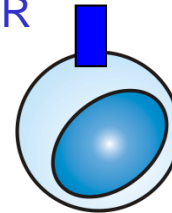


Una misma célula puede tener varios RRP diferentes

## INMUNIDAD ADAPTATIVA

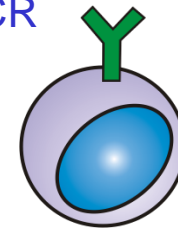
Receptores antigénicos

TCR



Linfocito T

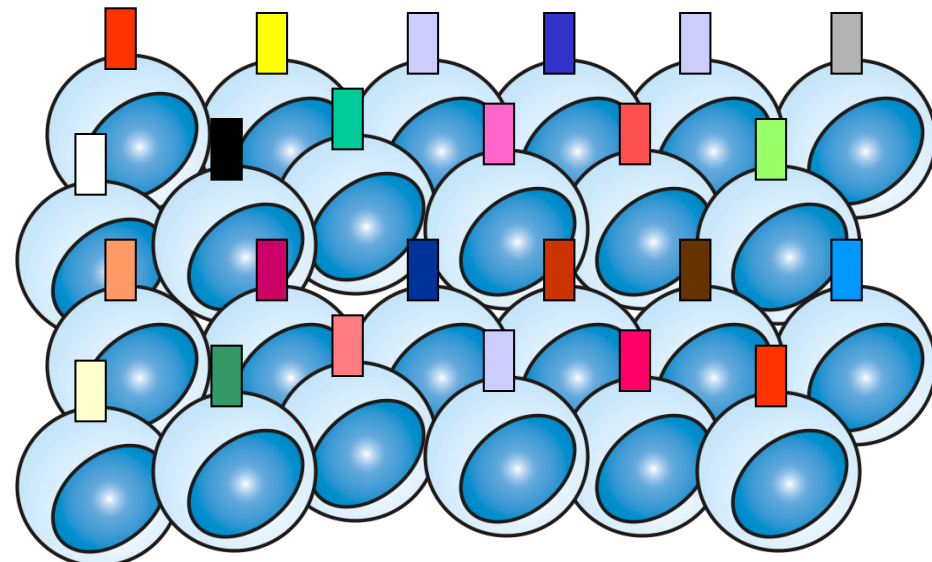
BCR



Linfocito B

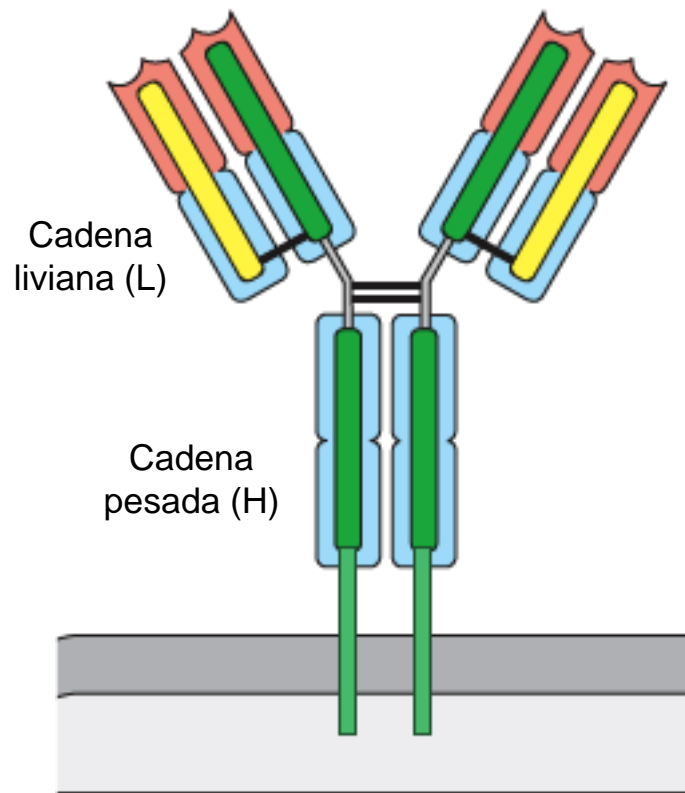
Cada linfocito expresa un solo tipo de receptor antigénico.

Repertorio



# Estructura esquemática de los receptores antigénicos

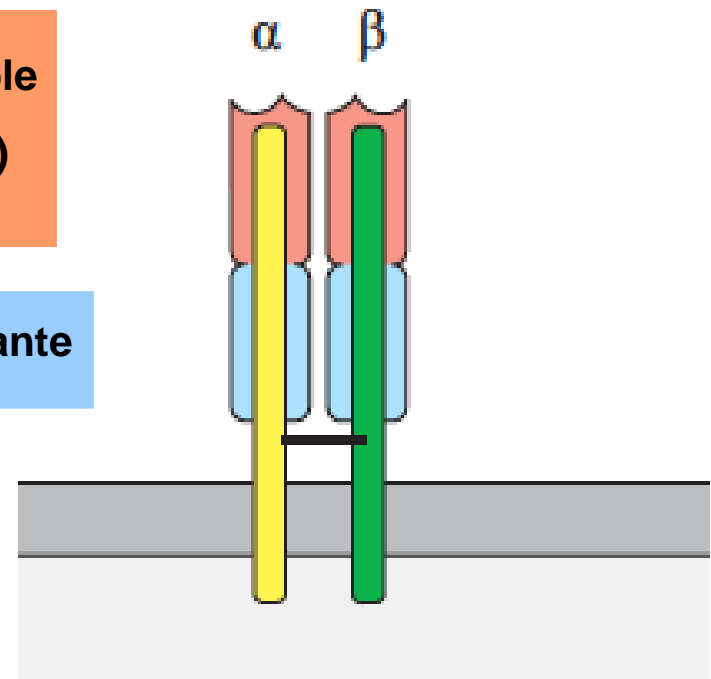
**Molécula de inmunoglobulina que  
forma parte del BCR**



**Región variable  
(unión al Ag)**

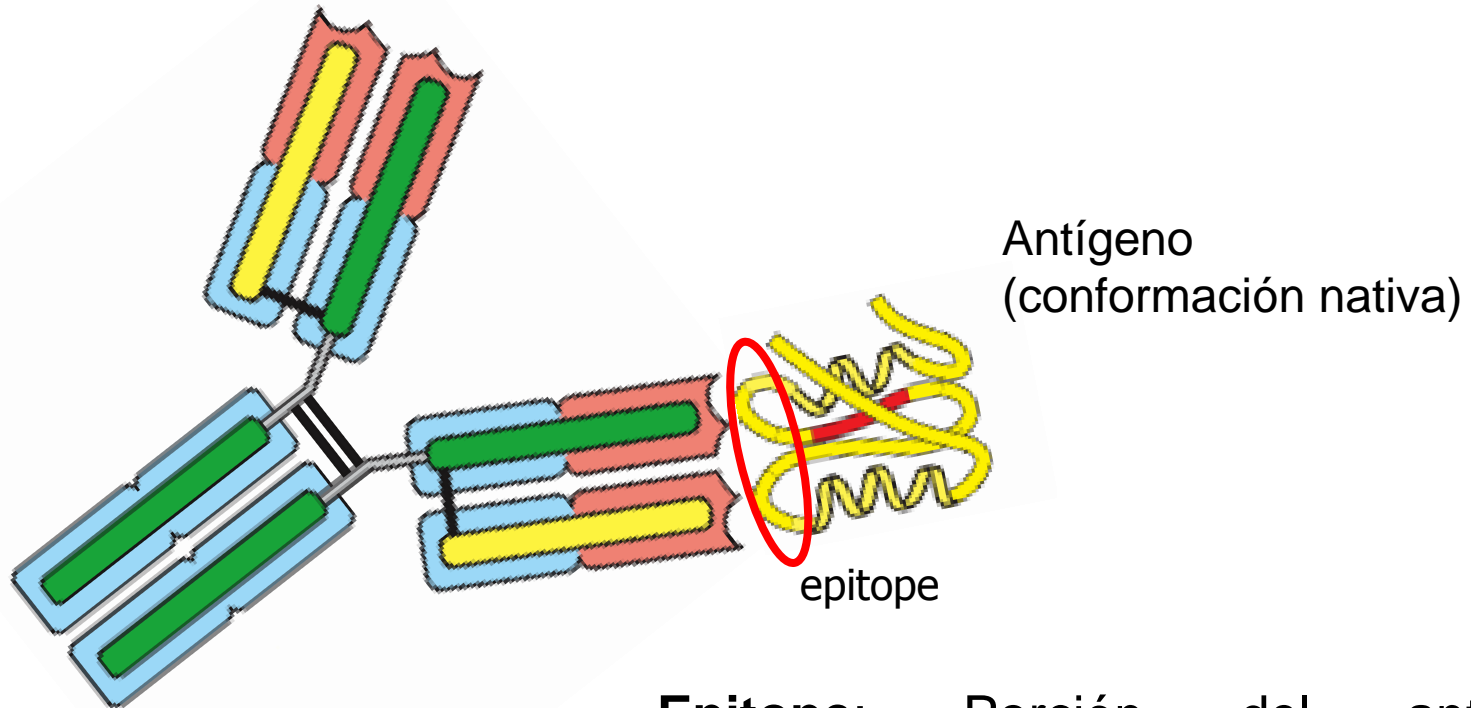
**Región constante**

**TCR**



# Reconocimiento de antígenos por receptores antigénicos (inmunidad adaptativa)

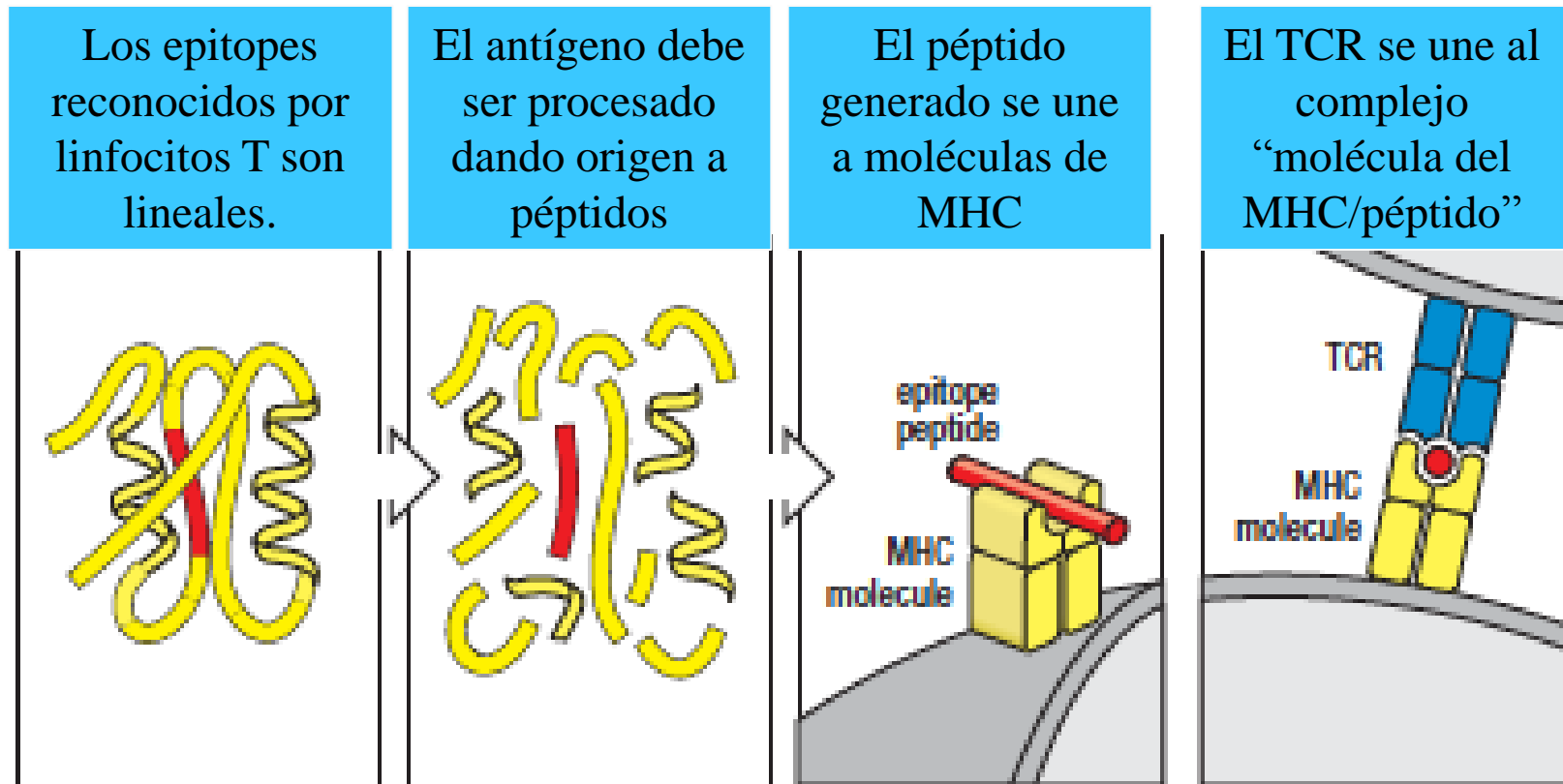
Los linfocitos B, a través del **BCR** reconocen al antígeno en conformación nativa



**Epitope:** Porción del antígeno reconocida por el receptor antigénico.

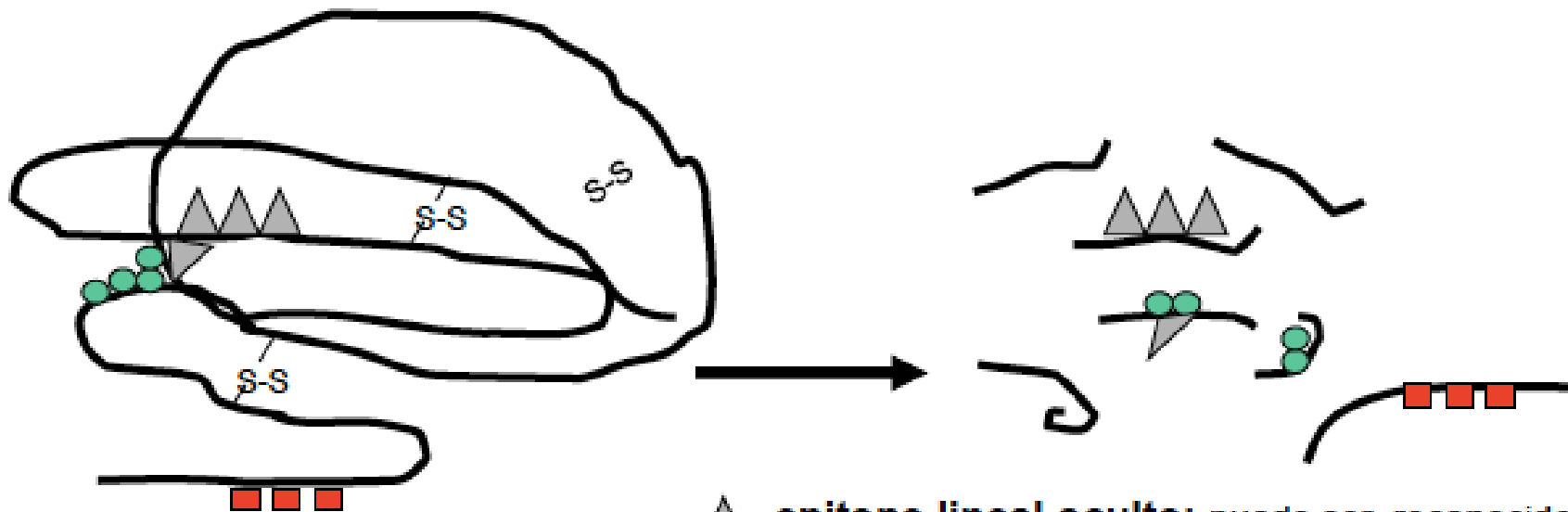
# Reconocimiento de antígenos por receptores antigénicos (inmunidad adaptativa)

Los linfocitos T, a través del **TCR** reconocen al antígeno procesado y presentado en las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH).



# Existen distintos tipos de epitopes.

1- **Epitope conformacional:** presente en la proteína nativa. Sólo reconocido por el BCR

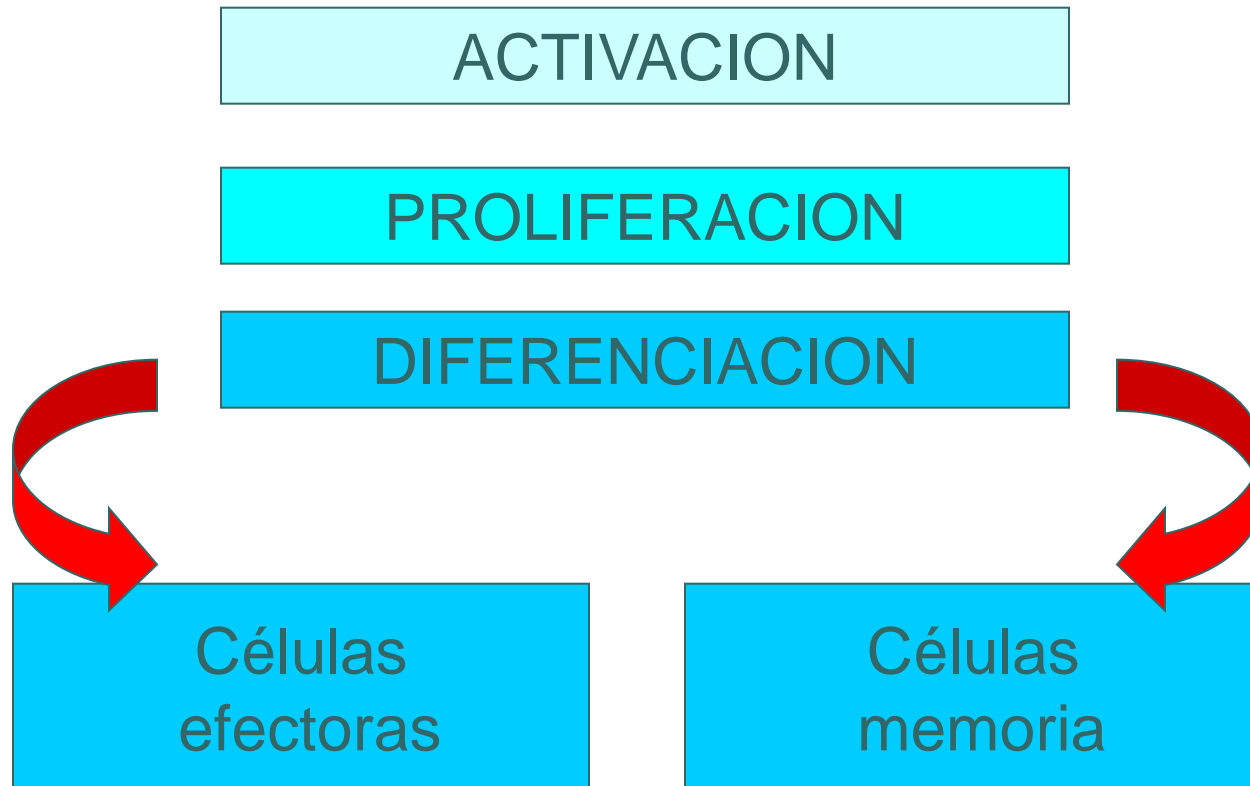


2- **Epitope lineal:**

▲ **epitope lineal oculto:** puede ser reconocido por el BCR (si la molécula se denaturalizó) y por el TCR.

■ **epitope lineal no oculto:** puede ser reconocido por el BCR y el TCR.

**Luego de reconocer al antígeno, los linfocitos B y T deben activarse, proliferar y diferenciarse, antes de adquirir funciones efectoras.**

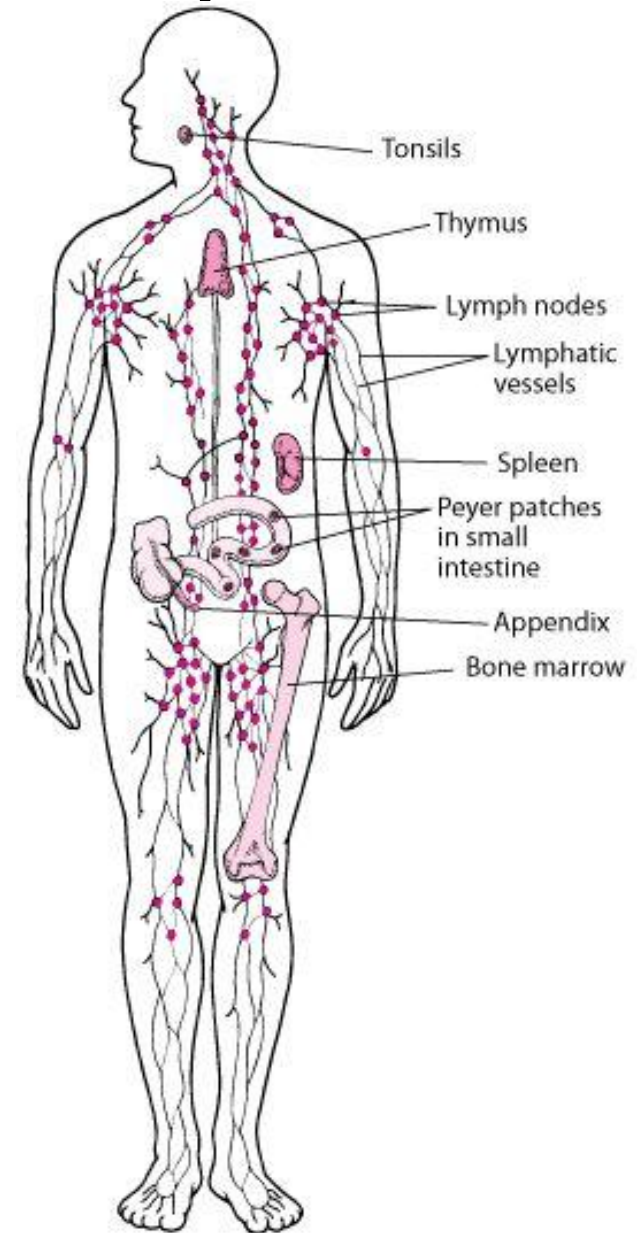


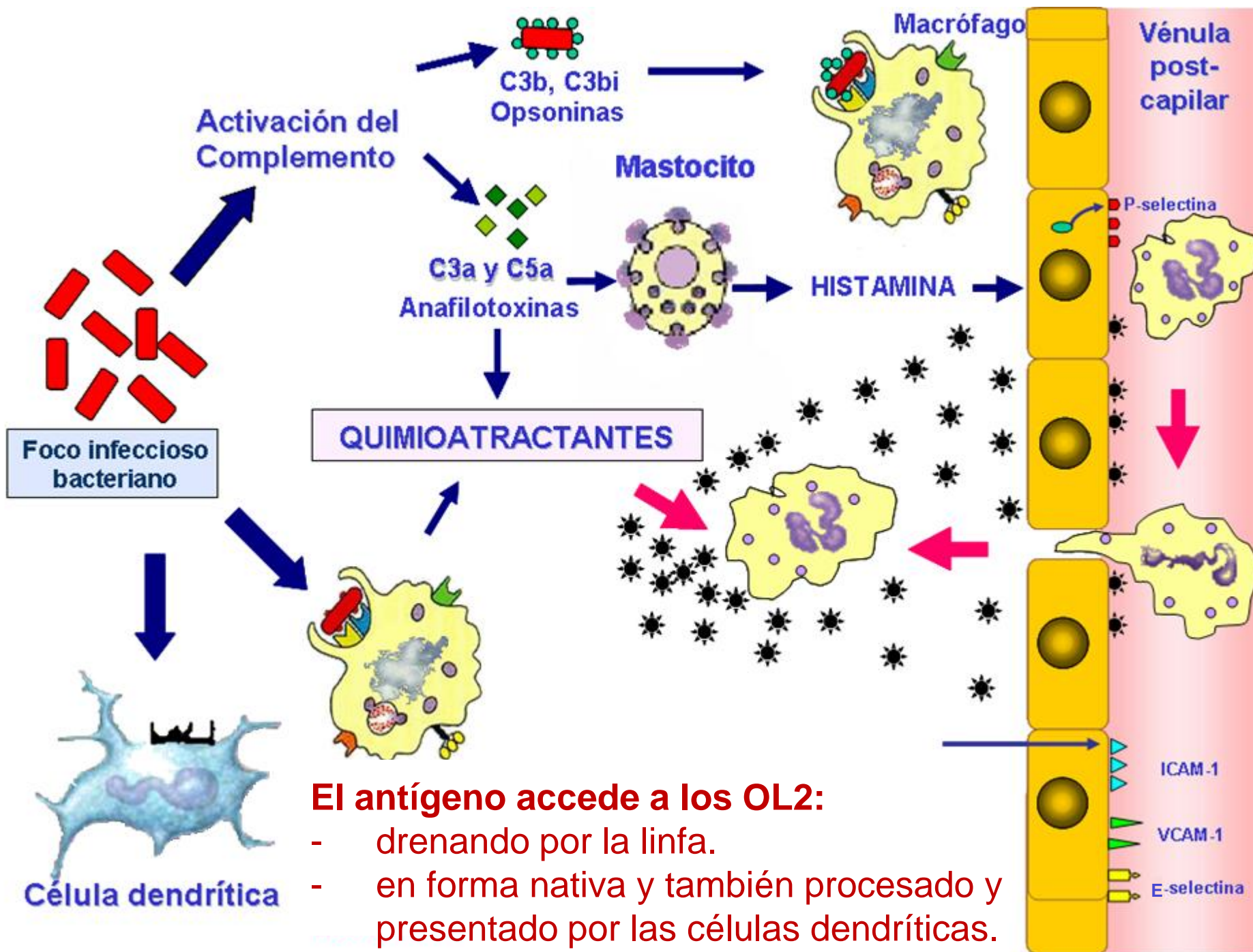


# Inicio de la respuesta inmune adaptativa

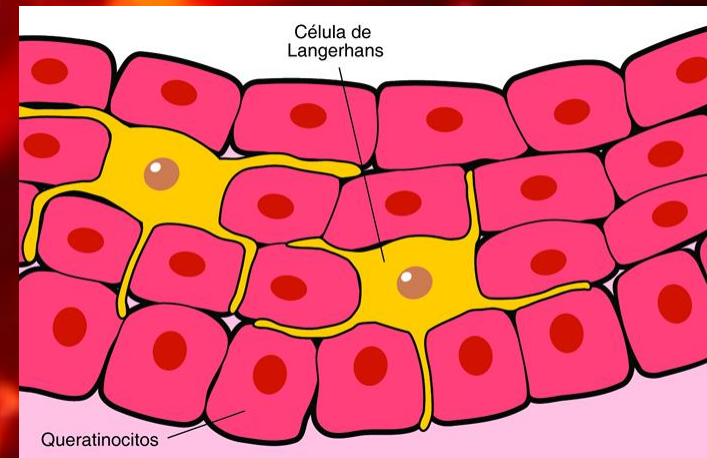
Si bien las infecciones suelen ocurrir en cualquier tejido del organismo, **el inicio de la respuesta inmune adaptativa ocurre en los órganos linfáticos secundarios (OLS).**

- **¿ Cómo llega el antígeno al OLS?**



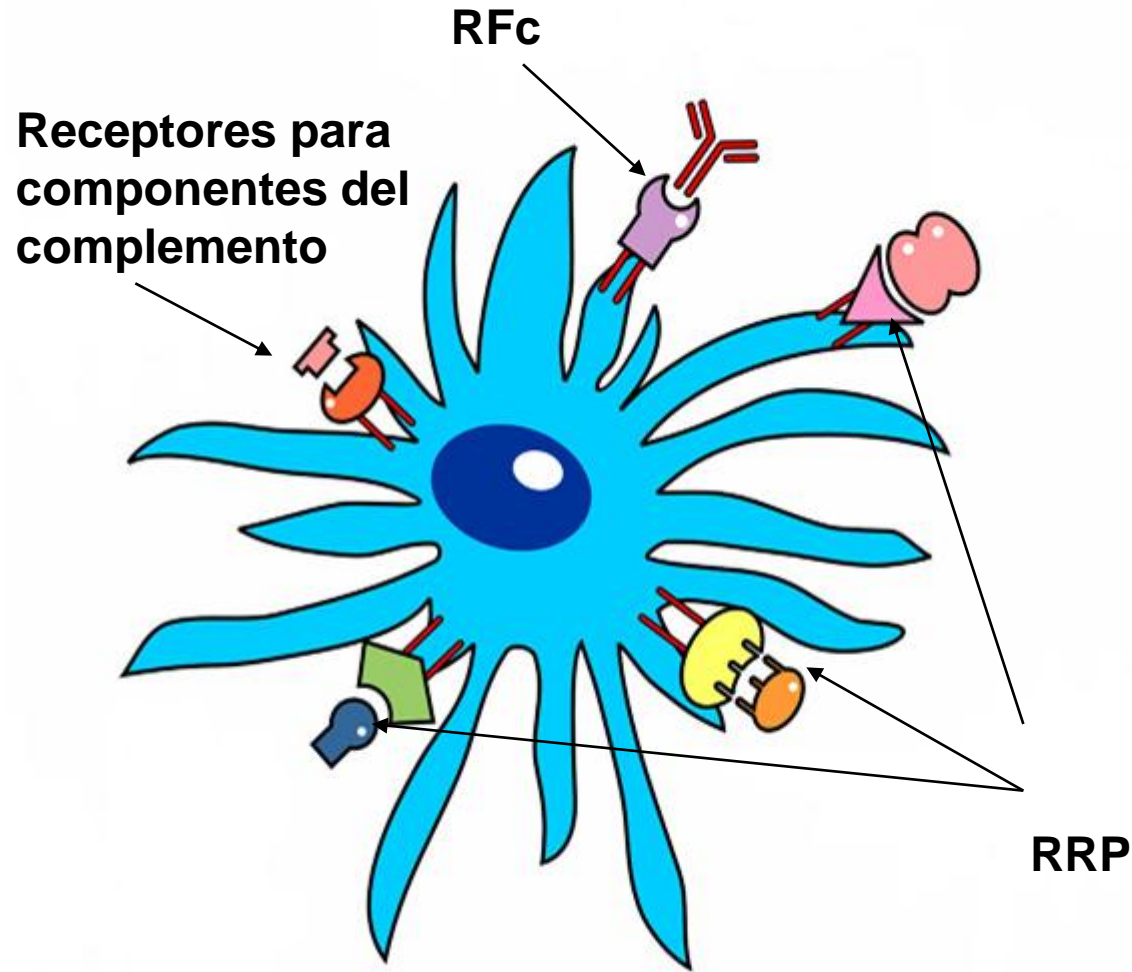


# Distribución de células dendríticas en epidermis

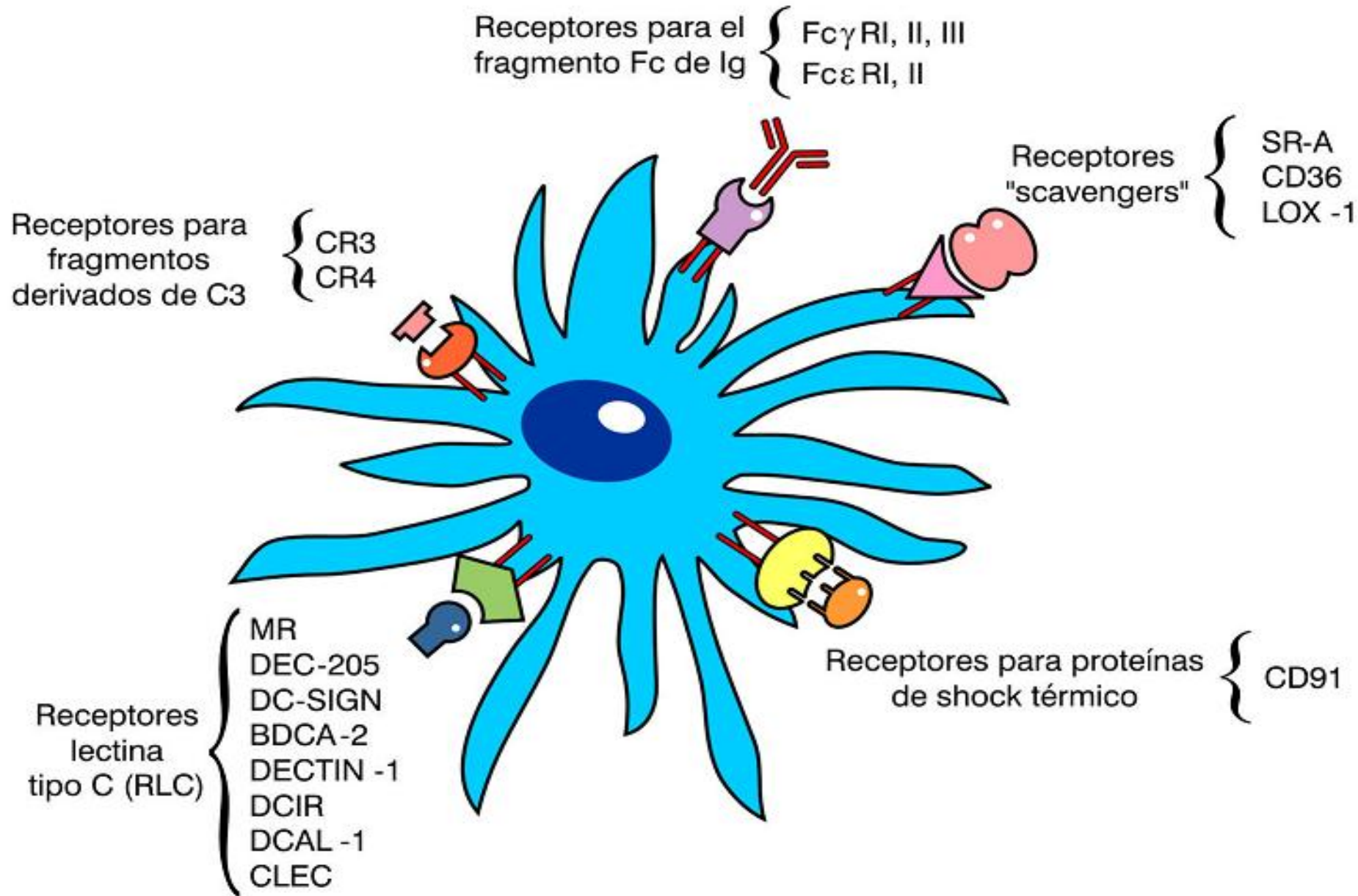




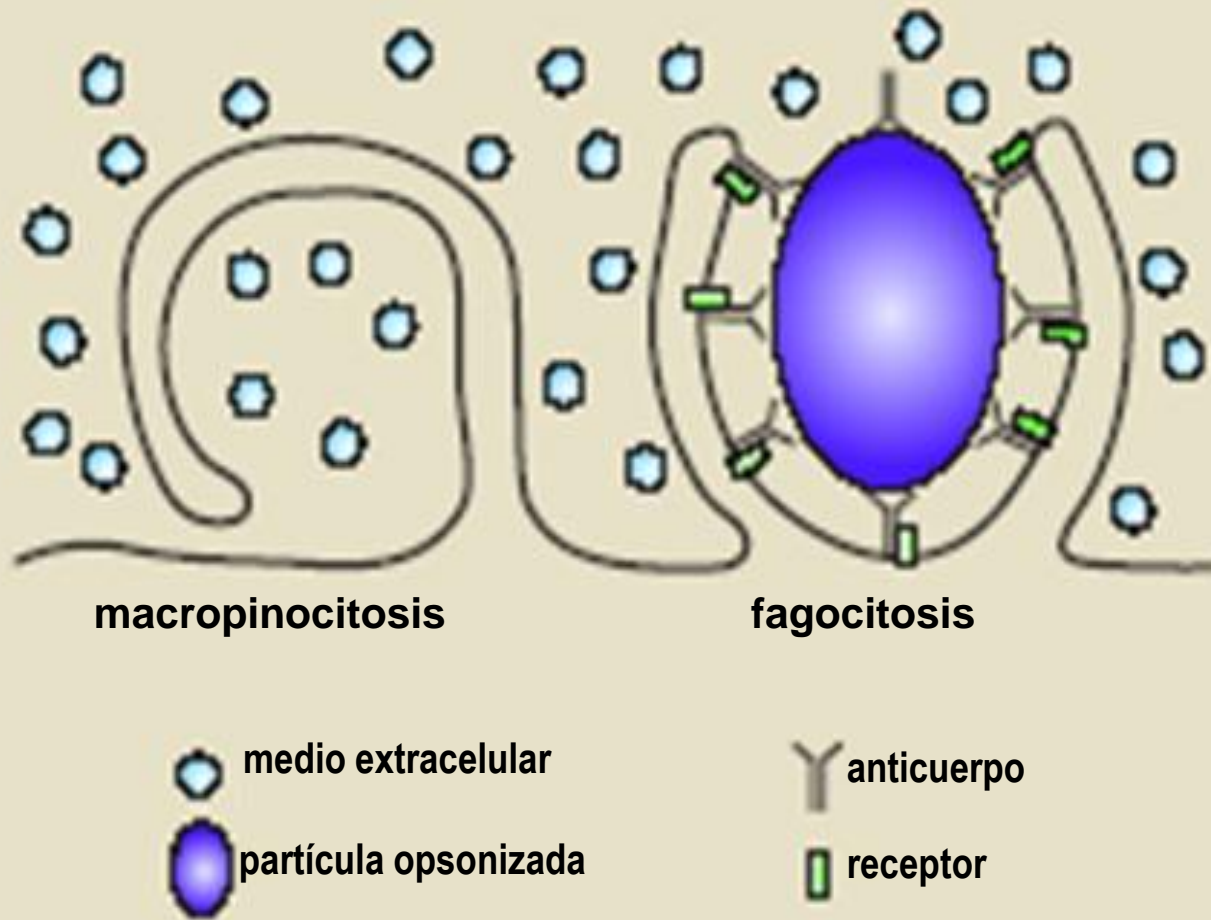
# Mecanismos de reconocimiento de las células dendríticas: RRP y receptores para opsoninas



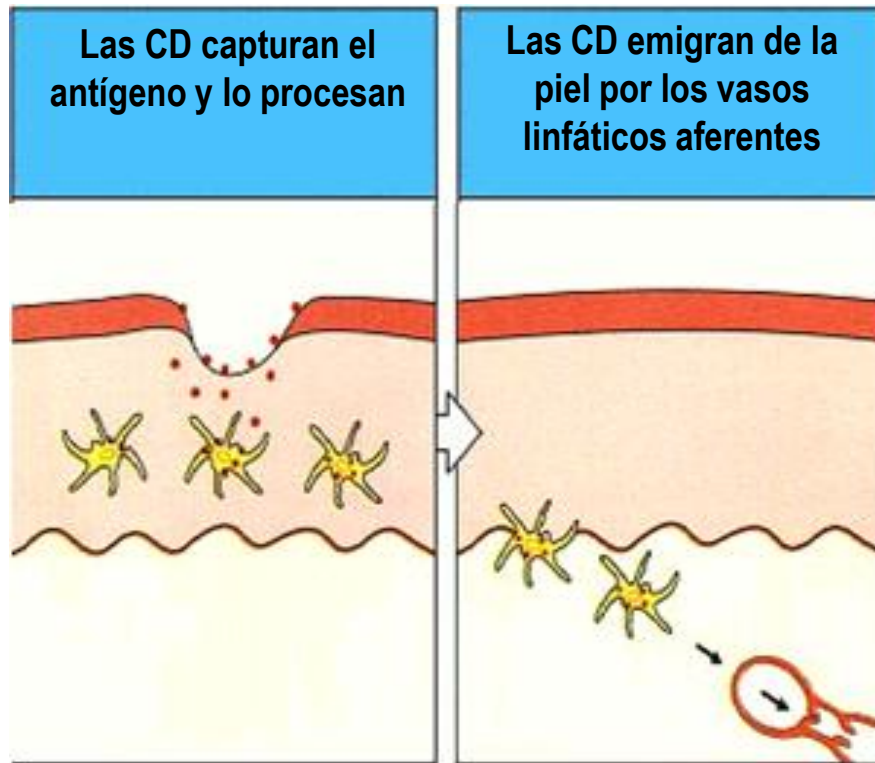
# Receptores que median la endocitosis de microorganismos por las células dendríticas (CDs)



# Un segundo mecanismo de endocitosis que no requiere de la presencia de receptores: macropinocitosis

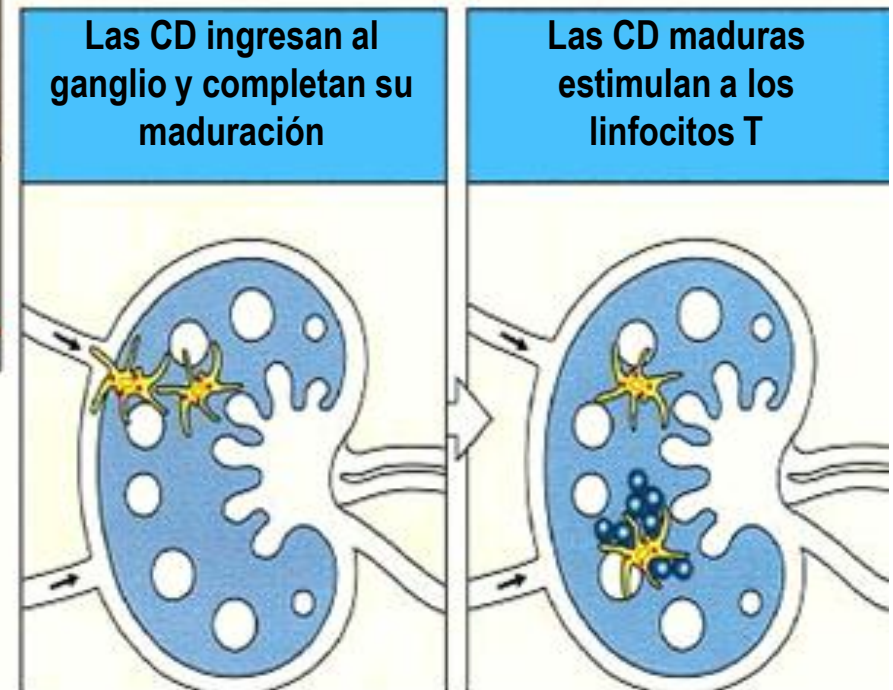


# Células dendríticas e inicio de la respuesta inmune adaptativa en OLS



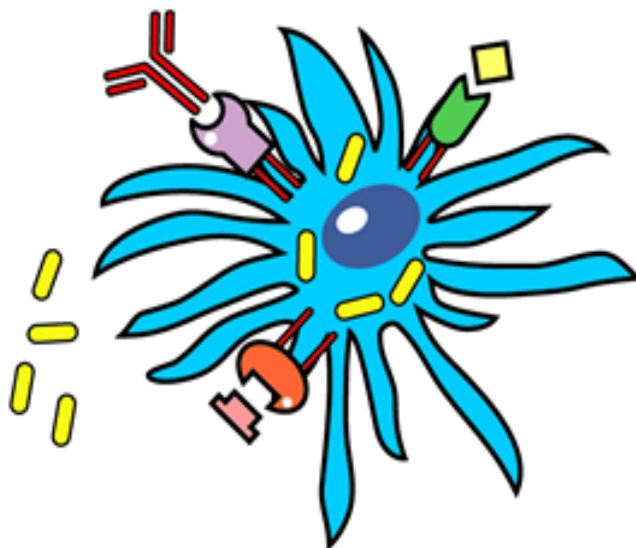
**Las células dendríticas capturan el antígeno, lo procesan y migran desde la periferia al ganglio por vía aferente linfática**

**Las células dendríticas maduras presentan el antígeno a los linfocitos T y los activan**

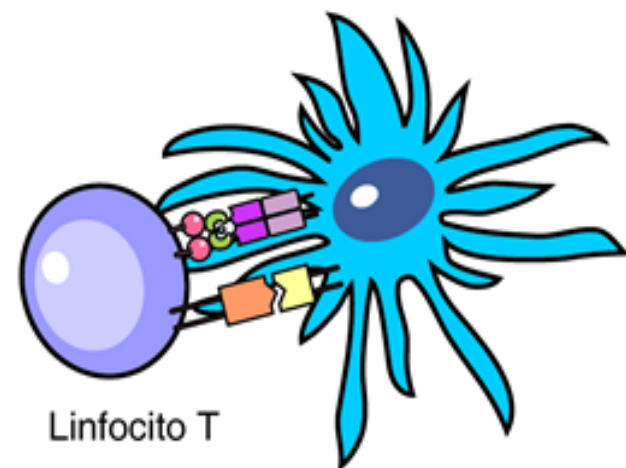




## Células dendríticas inmaduras y maduras



**INMADURAS**



**MADURAS**

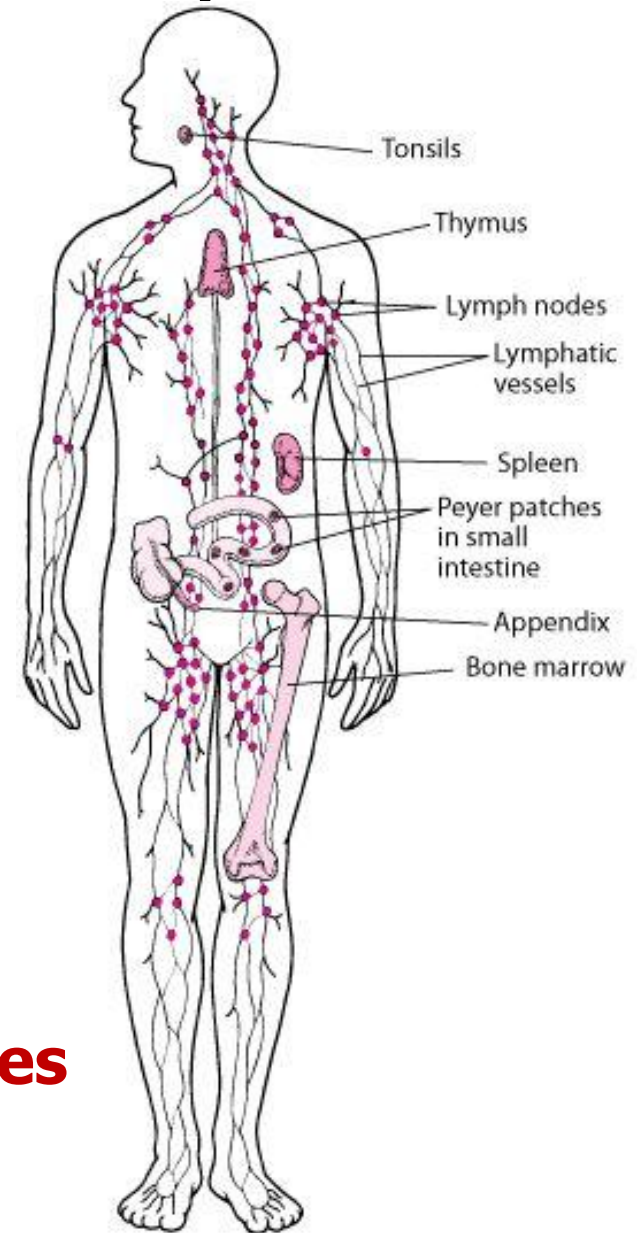
Ubicación	Tejidos periféricos	Órganos linfáticos secundarios
Capacidad endocítica	Alta	Baja
Capacidad de procesamiento	Alta	Baja
Moléculas coestimuladoras y de clase I y II del CMH	Expresión baja	Expresión alta
Capacidad de presentar antígenos a linfocitos T vírgenes	Baja	Alta
Expresión de CCR7	Baja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



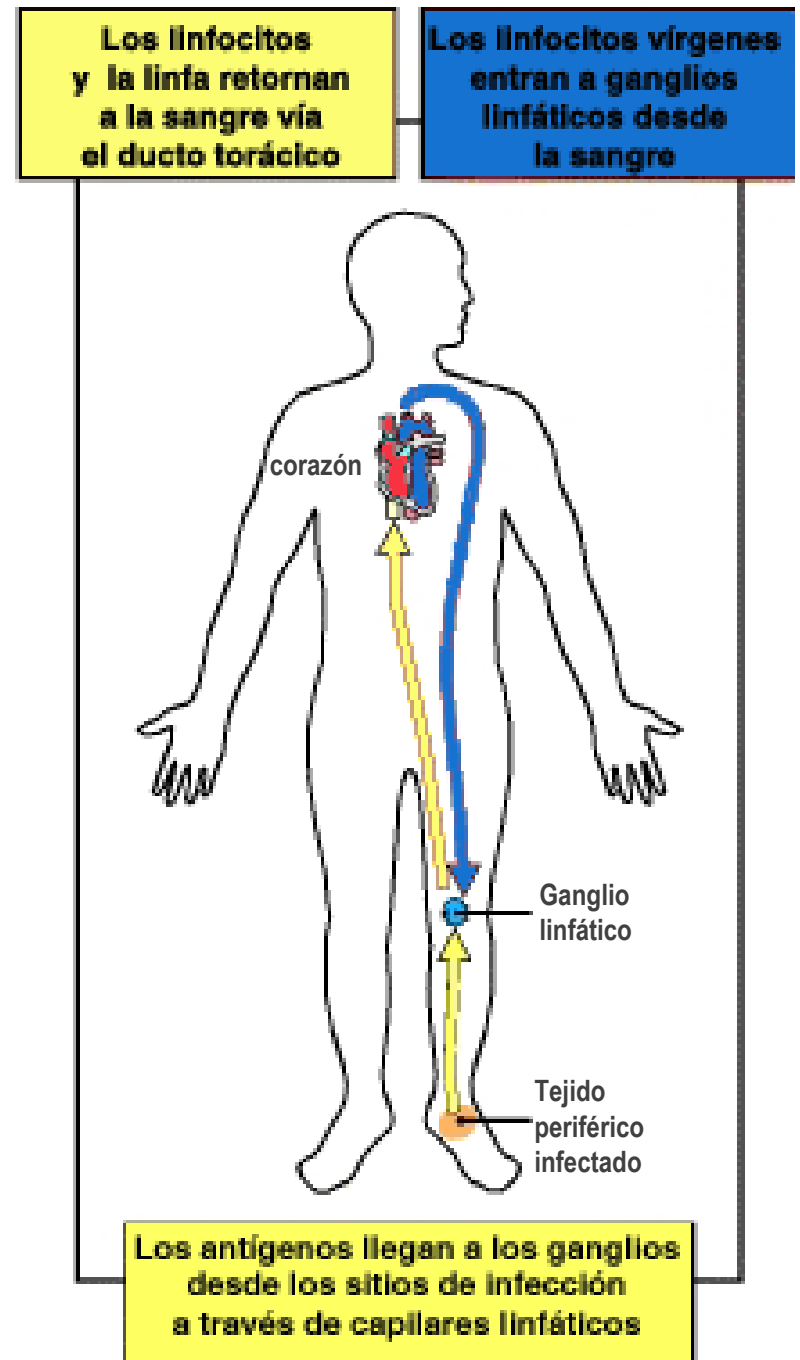
# Inicio de la respuesta inmune adaptativa

Si bien las infecciones suelen ocurrir en cualquier tejido del organismo, **el inicio de la respuesta inmune adaptativa ocurre en los órganos linfáticos secundarios (OLS).**

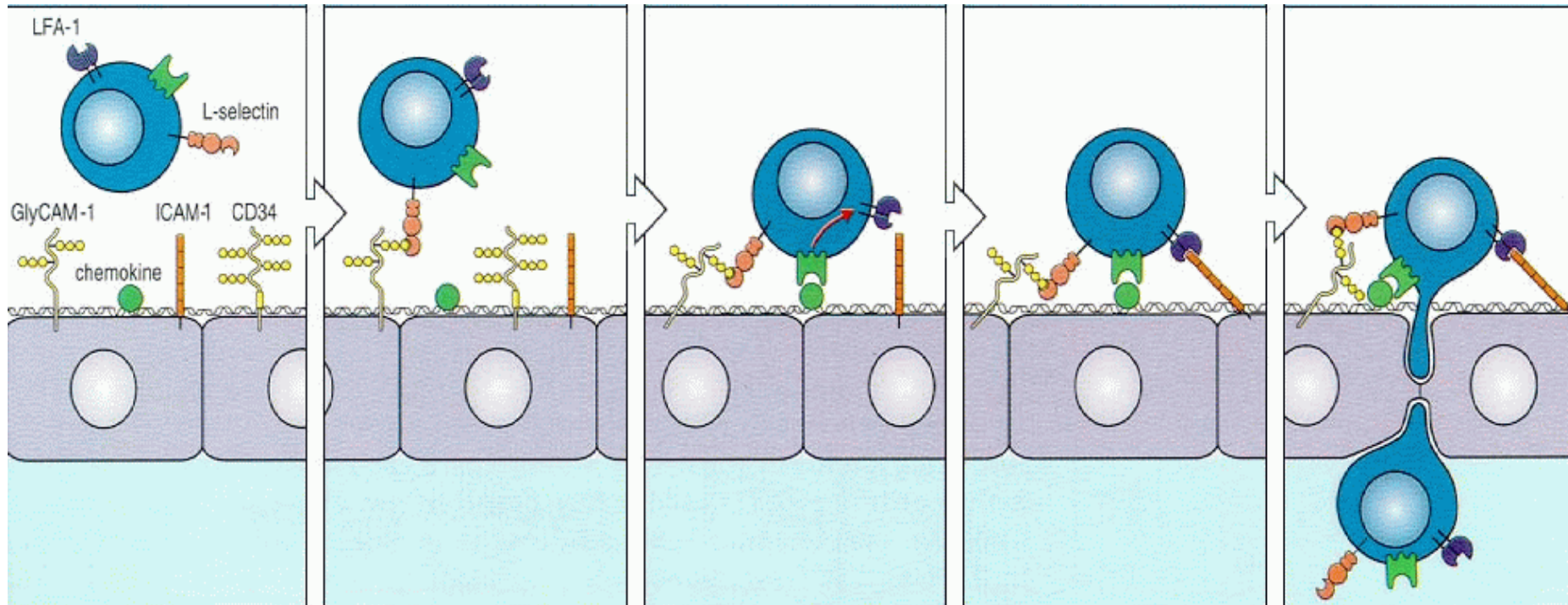
- **¿Cómo llega el antígeno al OLS?**
- **¿Cómo llegan los linfocitos vírgenes a los OLS?**



**El encuentro entre los linfocitos vírgenes y su antígeno específico se produce en los OLS.**



# "Homing" de linfocitos de T y B naive a OLS



**Linfocitos ingresarán a través de las HEV a los ganglios linfáticos**

**Rolling: mediado por la interacción de L-selectina con las sialomucinas CD34 y GlyCAM-1**

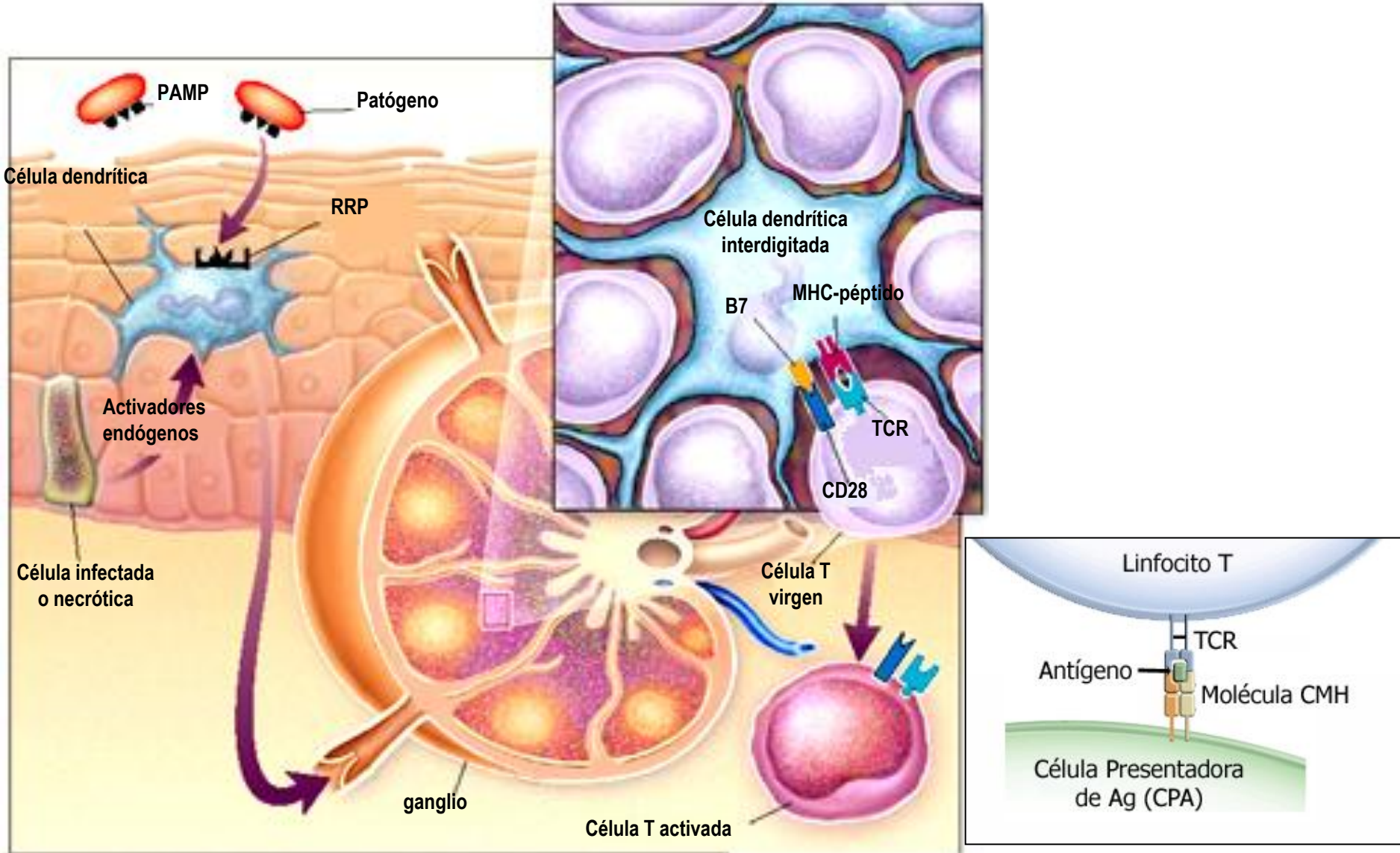
**La interacción de CCL19/CCL21 con CCR7 conduce a un incremento en la afinidad de LFA-1 por ICAM-1**

**La integrina LFA-1 interactúa con alta afinidad con ICAM-1: adherencia estable**

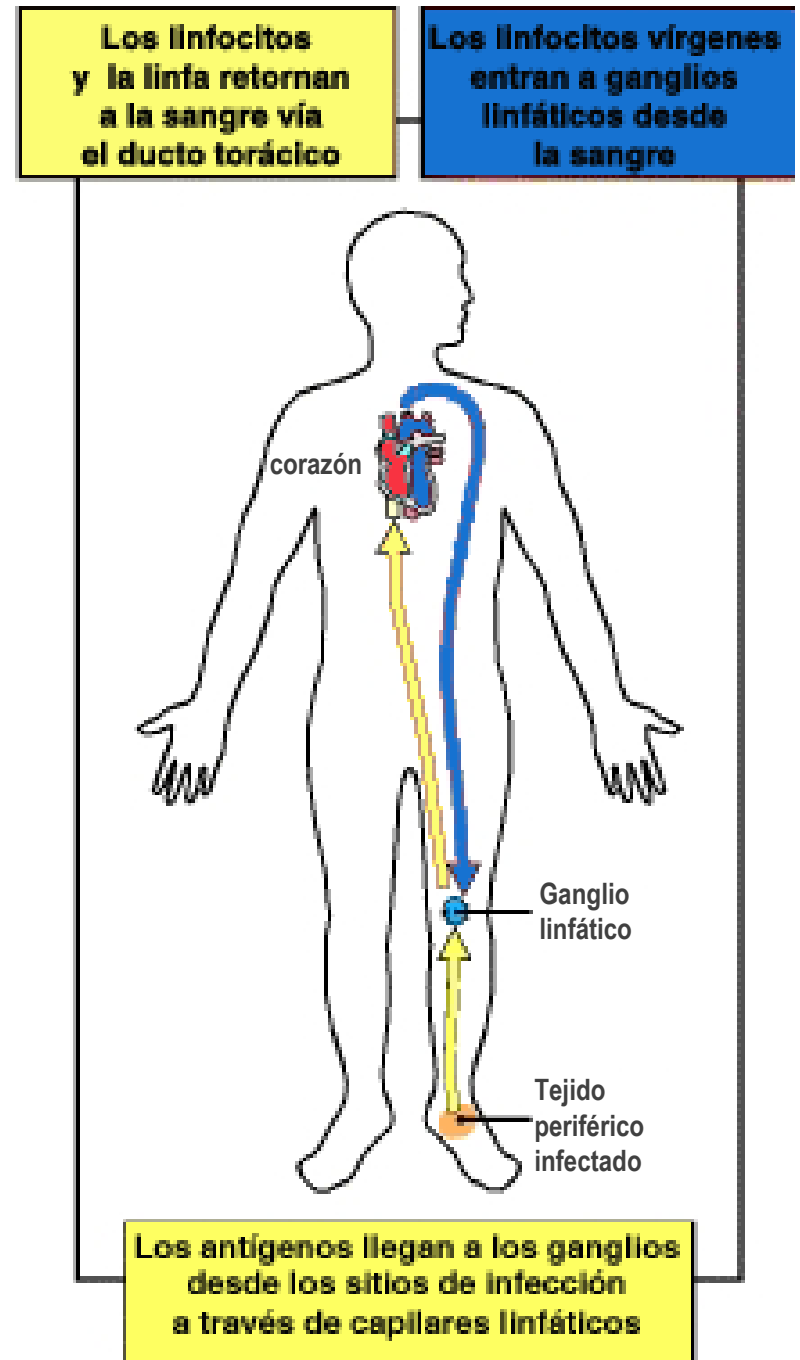
**Diapédesis: el linfocito ingresa al ganglio linfático**

**¿Cómo reconocen a los antígenos los  
linfocitos T?**

**El linfocito T sólo puede reconocer antígenos (péptidos antigénicos) que sean presentados por una molécula del CMH en la superficie de una CPA**



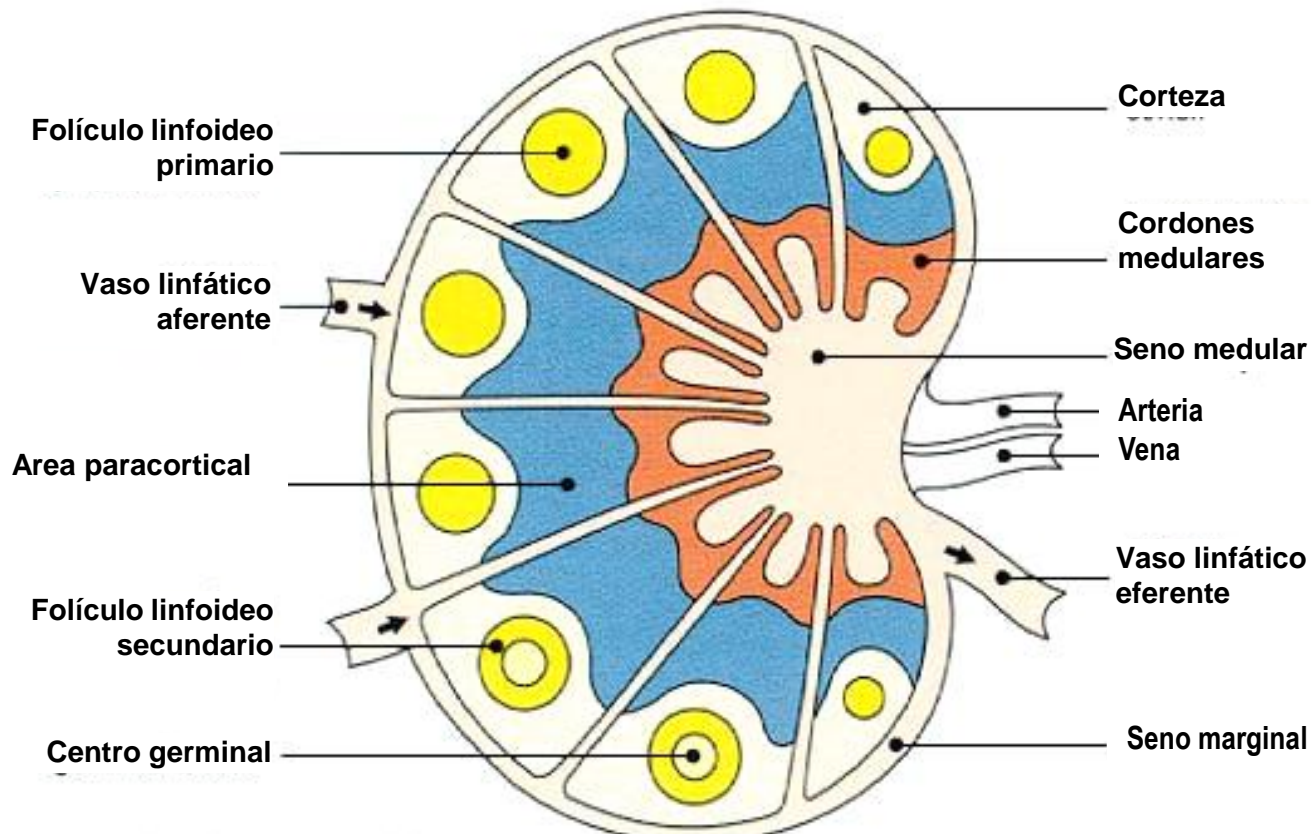
**El encuentro entre las células dendríticas y los linfocitos T vírgenes se produce en los OLS**





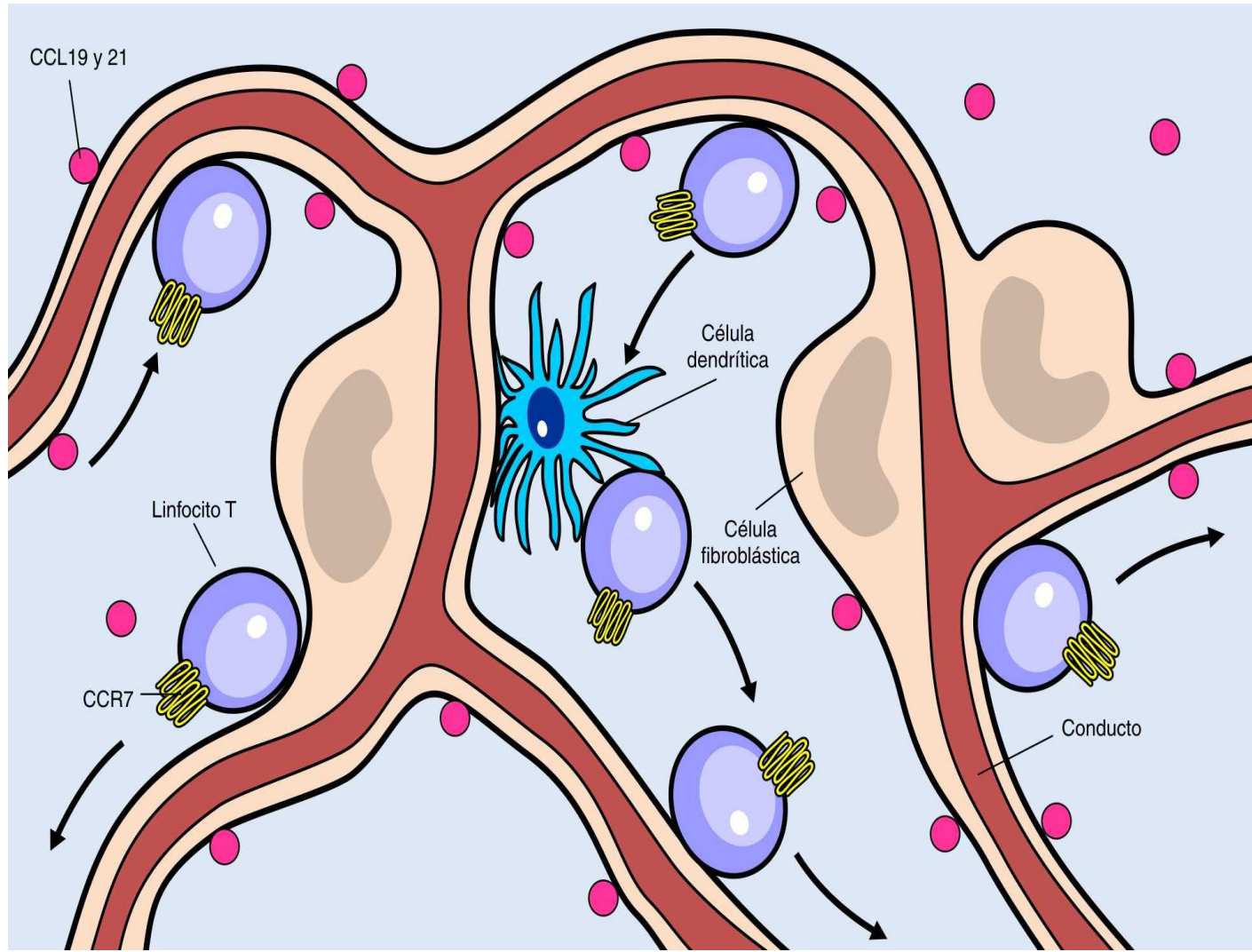
# Una primera aproximación a la estructura de los ganglios linfáticos

## Ganglio linfático



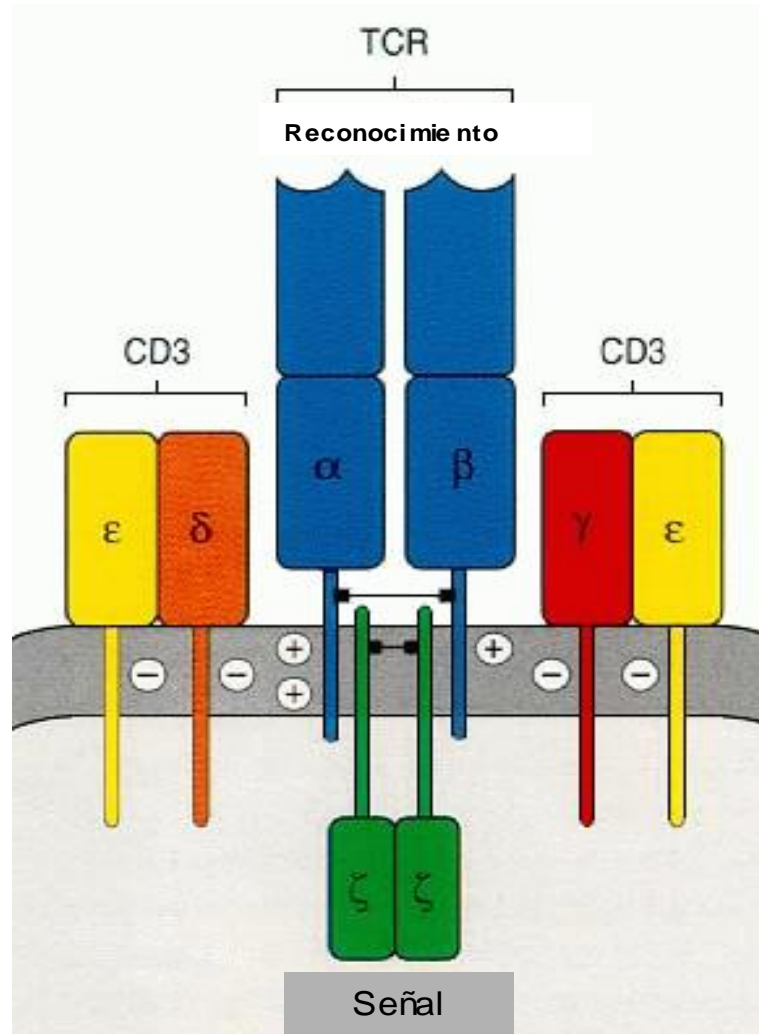
# Conductos fibroreticulares:

**Facilitan la interacción entre células dendríticas y linfocitos T vírgenes en la zona paracortical de los ganglios**

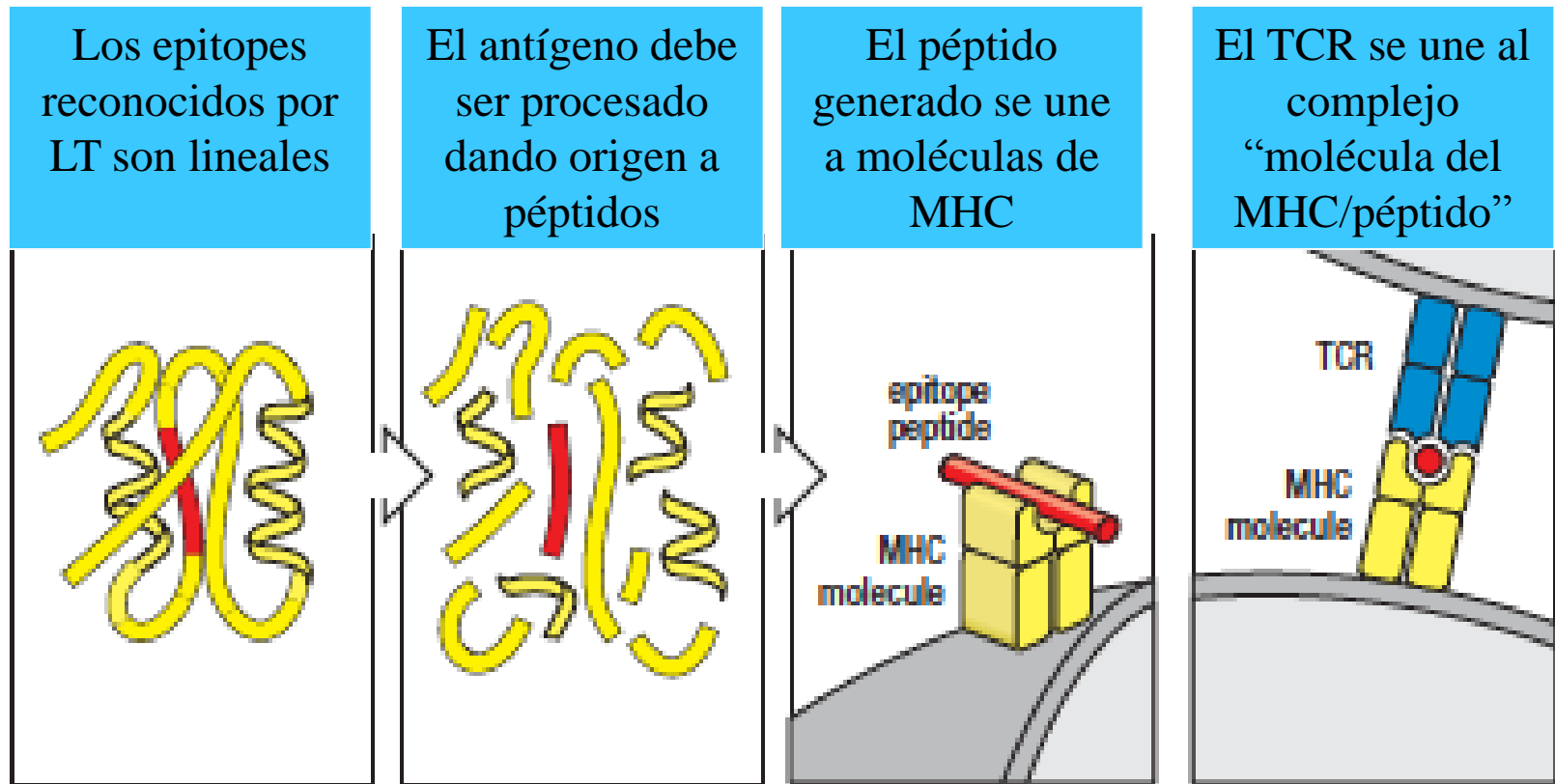




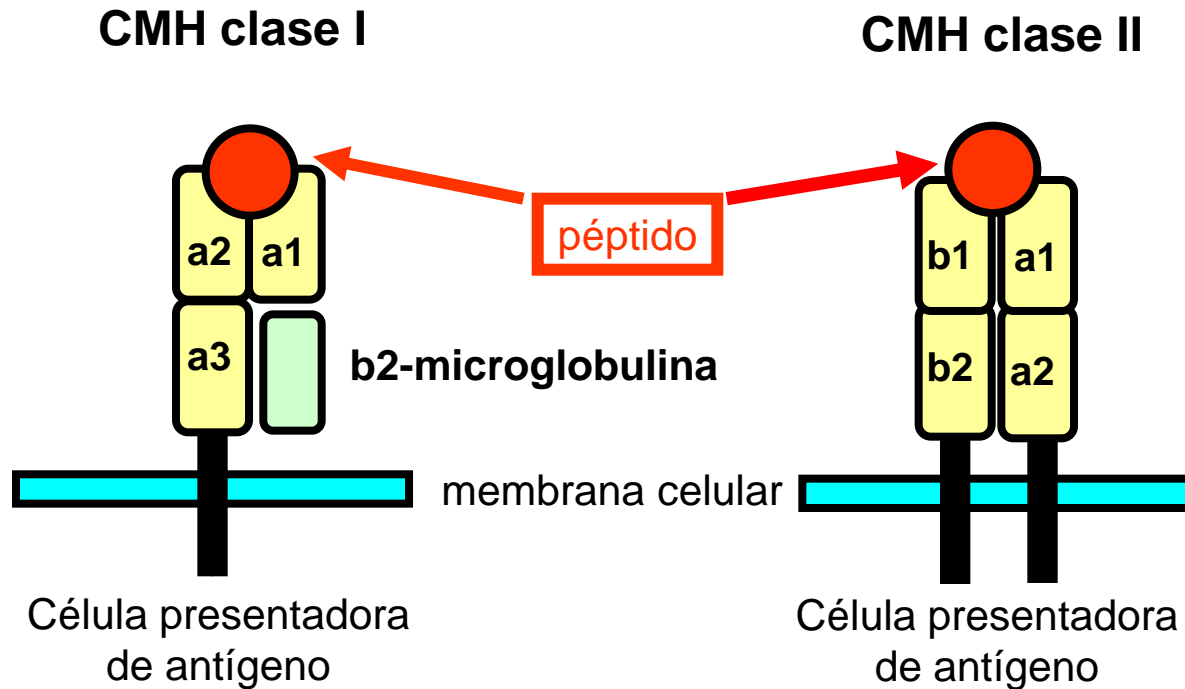
# RECEPTOR PARA EL ANTÍGENO DEL LINFOCITO T (TCR)



# El TCR reconoce un péptido presentado en el contexto de las moléculas del Complejo Mayor de Histocompatibilidad

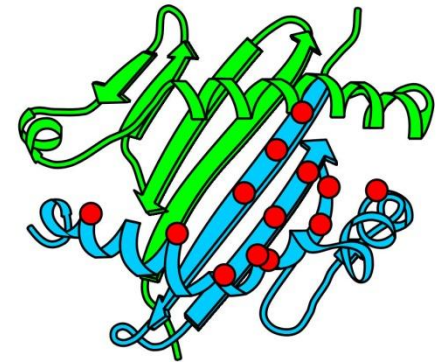
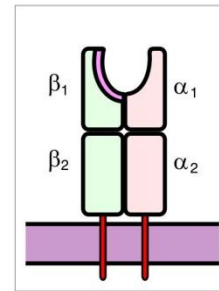
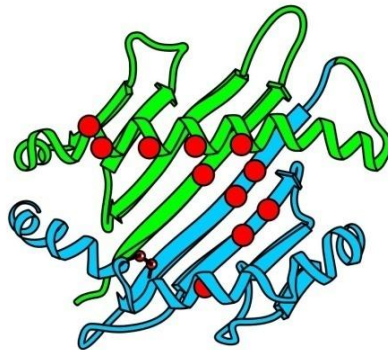
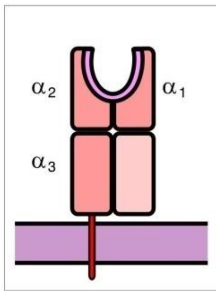


# Moléculas de histocompatibilidad (CMH=MHC=HLA)



# Moléculas de histocompatibilidad (CMH=MHC=HLA)

- Cada molécula del MHC es capaz de unir un conjunto de diferentes péptidos (uno por vez).
- Los péptidos se unen a un surco presente en las moléculas del MHC, a través de residuos de anclaje estructuralmente relacionados



La **función de las moléculas del MHC** es unir péptidos derivados del procesamiento de proteínas y exponerlos en la superficie celular para el reconocimiento por parte de los linfocitos T específicos.



Los péptidos generados a partir de un antígeno microbiano se unirán a las diferentes **moléculas del MHC** con diferentes afinidades. Esto determinará la **eficiencia de la respuesta inmune** y, consecuentemente, la susceptibilidad a infecciones



### **Activación de la RI adaptativa:**

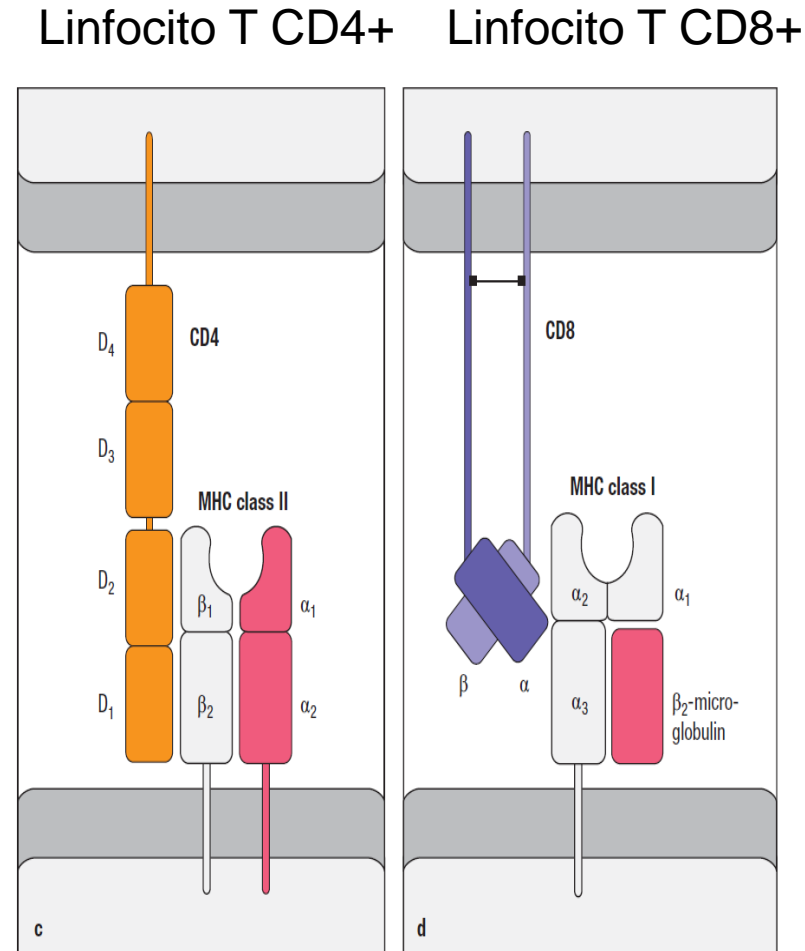
- Linfocitos T CD8 citotóxicos
- Linfocitos T CD4 colaboradores



**Eliminación  
del patógeno**

# Las moléculas CD4 y CD8 son co-receptores de los linfocitos T.

- Los co-receptores CD4 y CD8 expresados en la superficie de los linfocitos T contactan directamente con las moléculas MHC de clase II y clase I respectivamente y son indispensables para lograr una efectiva señalización a través del TCR.



**El MHC determina los péptidos presentados a los linfocitos T, y por lo tanto, la respuesta.**



Estrategia genética para  
incrementar el número de  
moléculas MHC expresadas en la  
población y en los individuos:

**Poligenismo**

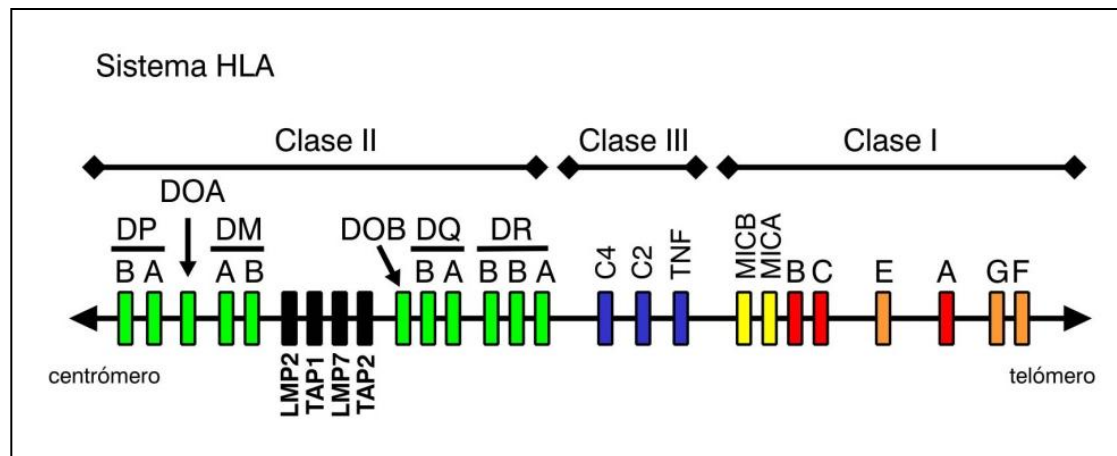
**Polimorfismo**

**Codominancia**

# Poligenismo de las moléculas de MHC

Para cada MHC clase I y MHC clase II, existe **más de un gen**, lo que permite que cada individuo posea un conjunto de moléculas del MHC, cada una capaz de unir un conjunto de péptidos diferentes (uno por vez).

## Estructura génica del CMH humano





# Polimorfismo de las moléculas del MHC

Cada locus del MHC posee gran cantidad de alelos (a nivel poblacional)

Numbers of HLA Alleles	
HLA Class I Alleles	11,100
HLA Class II Alleles	3,920
HLA Alleles	15,020
Other non-HLA Alleles	177
Number of Confidential Alleles	6

HLA Class I							
Gene	A	B	C	E	F	G	
Alleles	3,492	4,358	3,111	21	22	53	
Proteins	2,480	3,221	2,196	8	4	18	
Nulls	158	137	115	1	0	2	

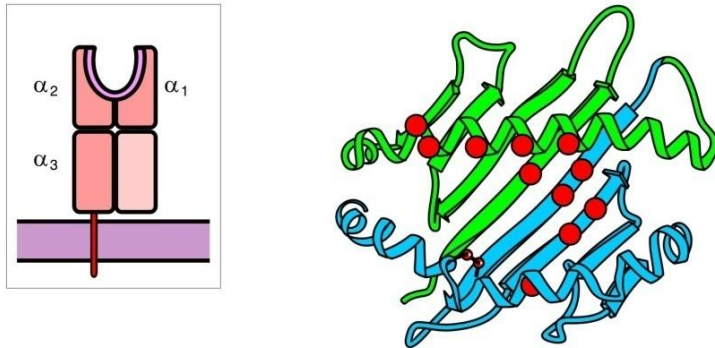
HLA Class II											
Gene	DRA	DRB	DQA1	DQB1	DPA1	DPB1	DPB2	DMA	DMB	DOA	DOB
Alleles	7	2,135	73	940	43	671	6	7	13	12	13
Proteins	2	1,569	33	647	21	552	0	4	7	3	5
Nulls	0	56	1	25	0	18	0	0	0	1	0

Como consecuencia del gran polimorfismo poblacional, la mayoría de los individuos somos heterocigotas para los loci del MHC

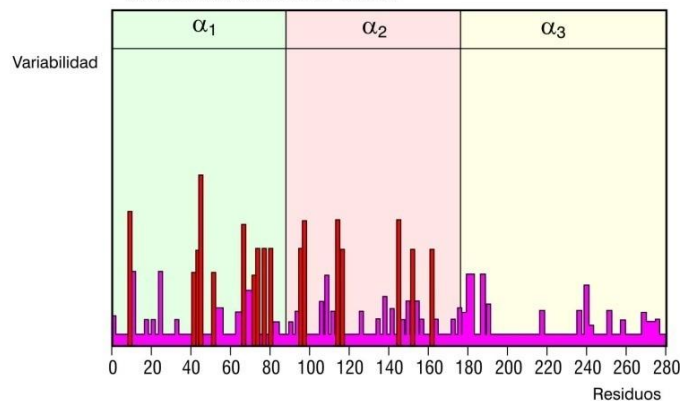
# Moléculas de histocompatibilidad

El **polimorfismo** se manifiesta principalmente en las regiones de la moléculas del MHC que forman el surco de unión a los péptidos

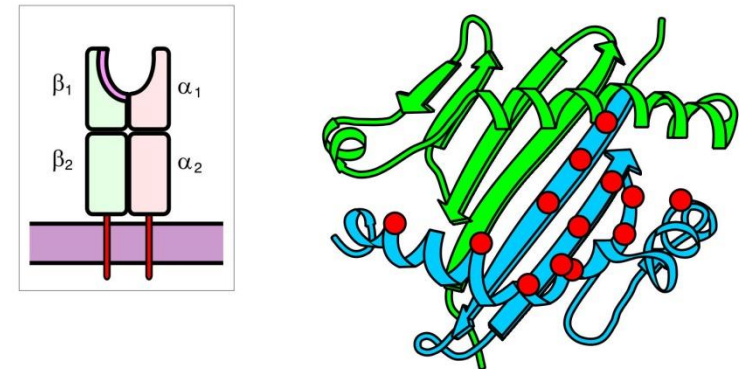
## MHC I



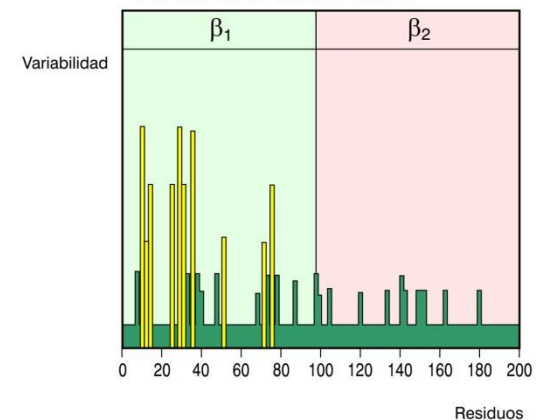
Variabilidad de la MHC clase I



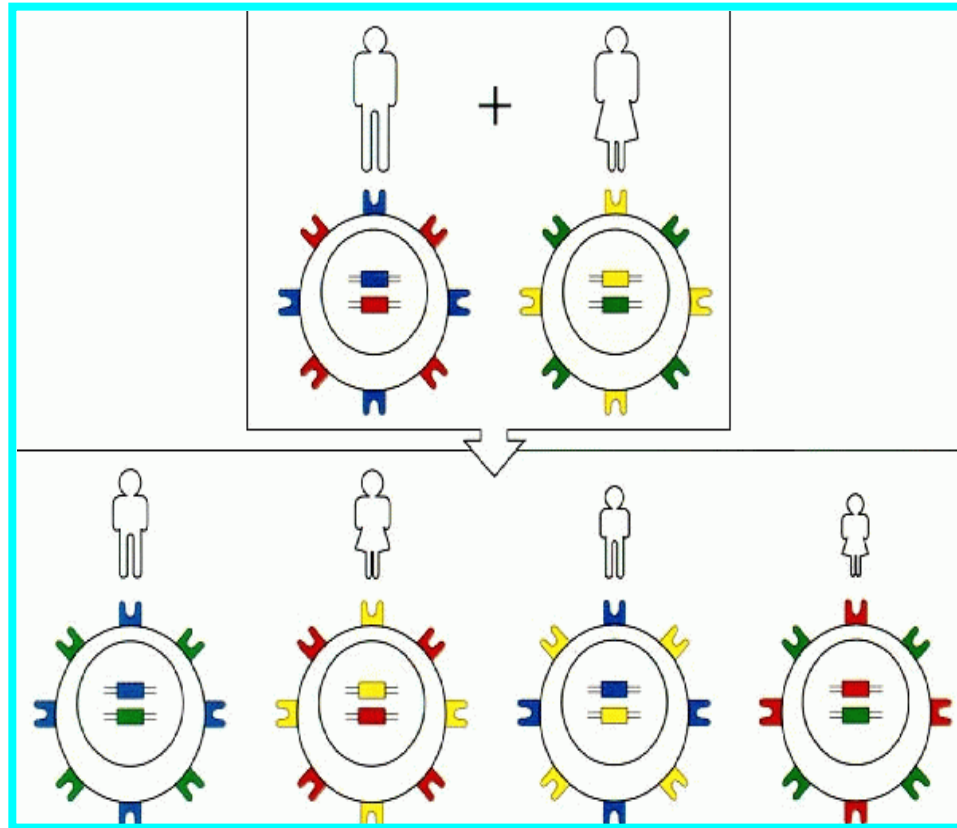
## MHC II



Variabilidad de la MHC clase II



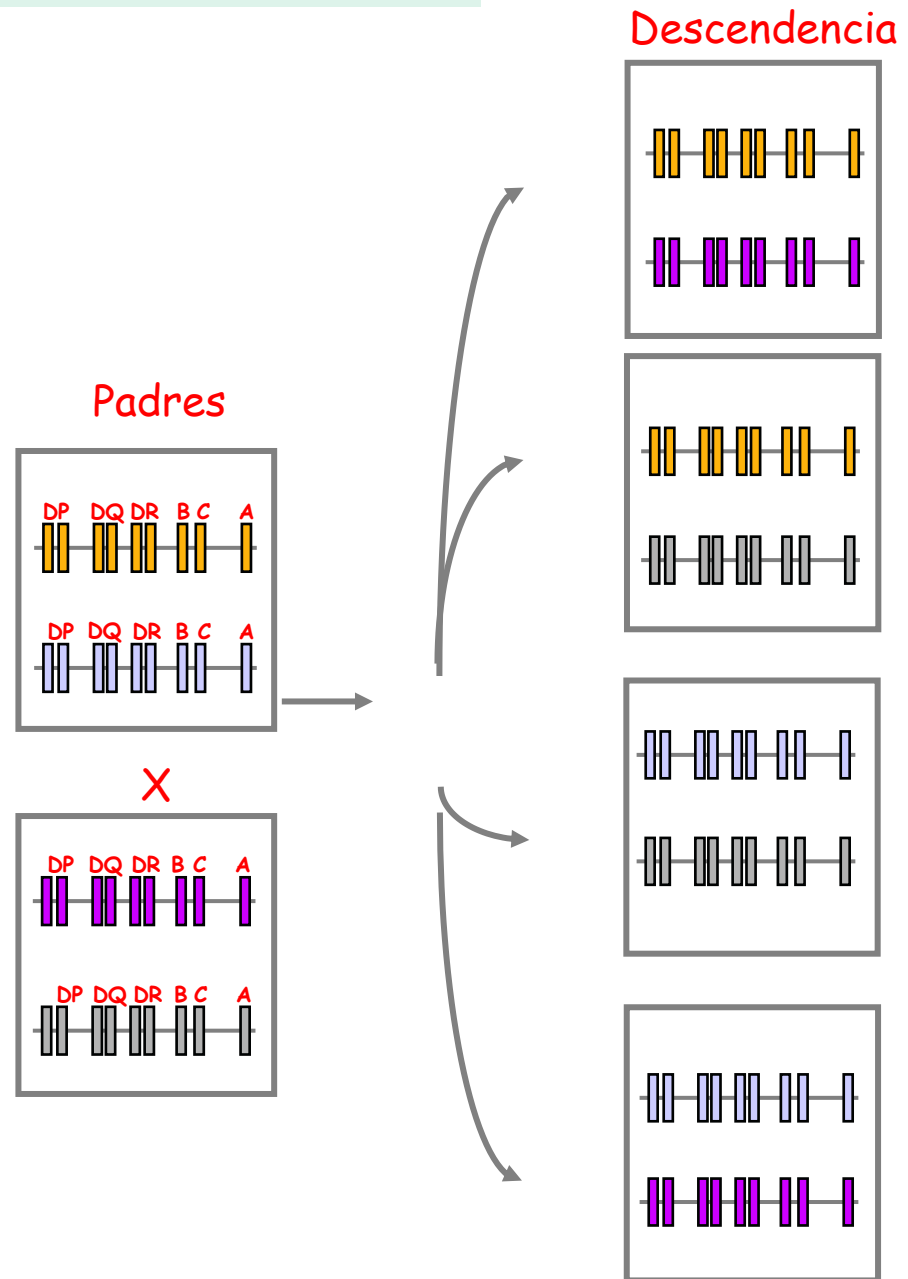
# Heterocigosis y co-dominancia



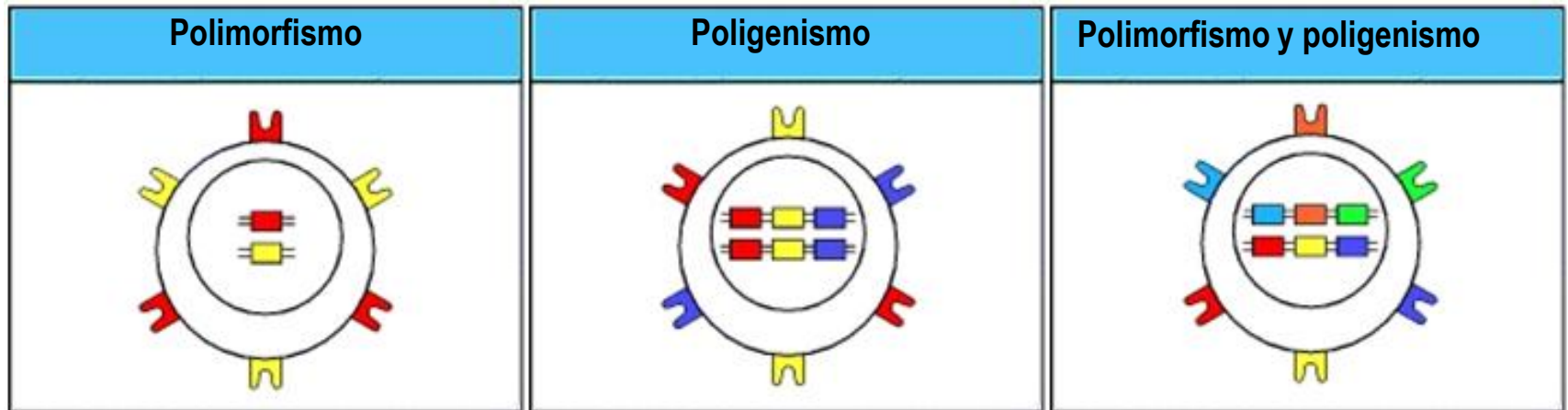
# Herencia de haplotipos de MHC

## Haplotipo del MHC:

la combinación de alelos de los diferentes genes del MHC presentes en un cromosoma.



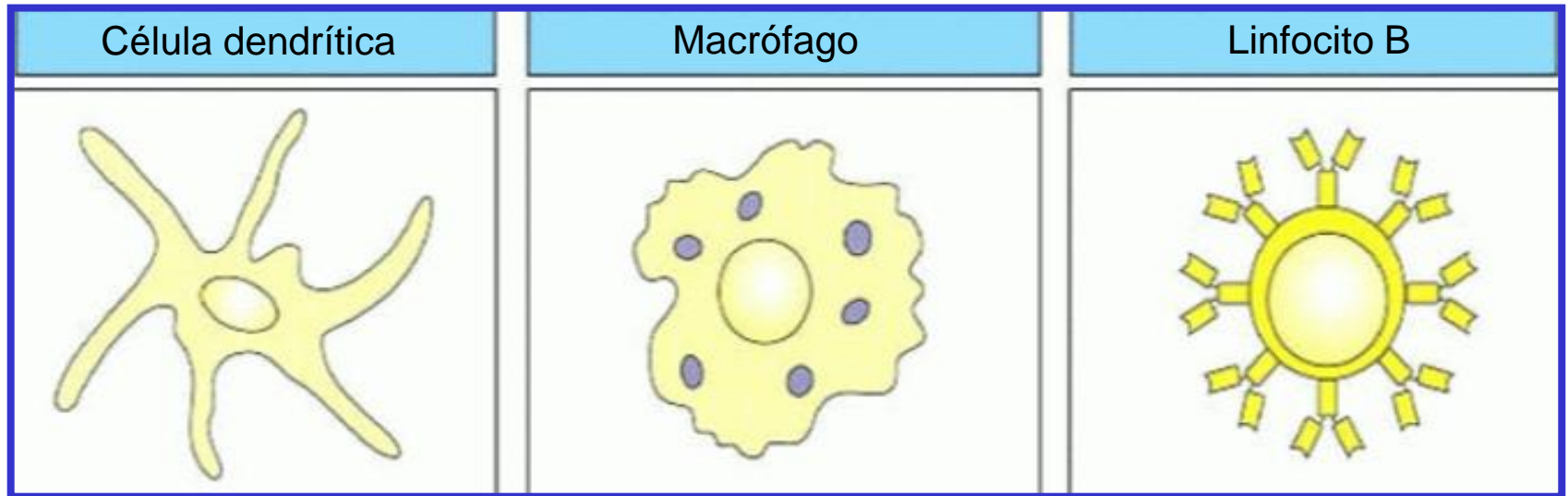
**Poligenismo** (individual), **polimorfismo** (poblacional),  
**heterocigosis** (individual) y **codominancia**  
contribuyen a la diversidad de moléculas expresadas  
por un individuo



# Expresión de moléculas del MHC de clase I y de clase II




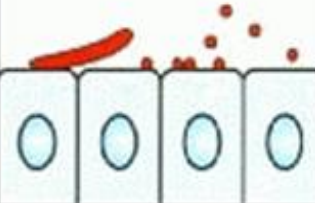
Todas las células del organismo, excepto eritrocitos y sinciciotrofoblasto, expresan moléculas CMH clase I

Células dendríticas, macrófagos y linfocitos B expresan moléculas CMH clase II (se las conoce como CPA profesionales)



La expresión de moléculas CMH clase II puede ser inducida en células epiteliales y endoteliales, entre otras.

# Patógenos y sitios de multiplicación

Sitio de infección	Intracelular		Extracelular	
	citoplasmático	vesicular	espacio intersticial, sangre, linfa	superficie epitelial
				
Organismo	Virus Chlamydia spp. Rickettsia spp. Listeria monocytogenes Protozoa	Mycobacteria Salmonella typhimurium Leishmania spp. Listeria spp. Trypanosoma spp. Legionella pneumophila Cryptococcus neoformans Histoplasma Yersinia pestis	Virus Bacteria Protozoa Fungi Helmintos	Neisseria gonorrhoeae Helmintos Mycoplasma Streptococcus pneumoniae Vibrio cholerae Escherichia spp. Candida albicans Helicobacter pylori

# **Vías de procesamiento del antígeno**

- \* VIA ENDOGENA O BIOSINTETICA**

- \* VIA EXOGENA O ENDOCITICA**

- \* VIA DE PRESENTACION CRUZADA EN  
MHC I**

- \* VIA DE PRESENTACION CRUZADA EN  
MHC II**



# Vías de procesamiento y presentación antigénica clásicas

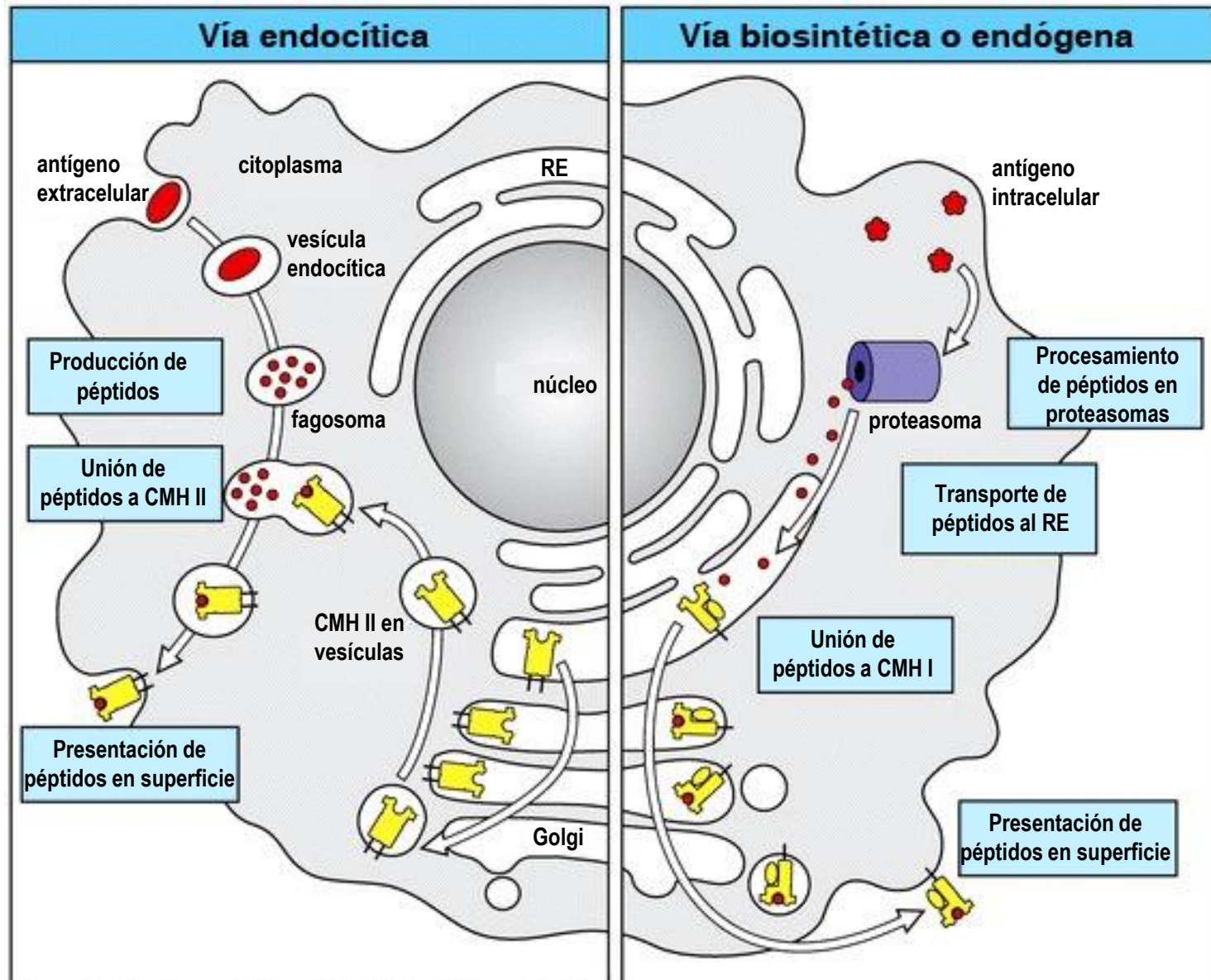
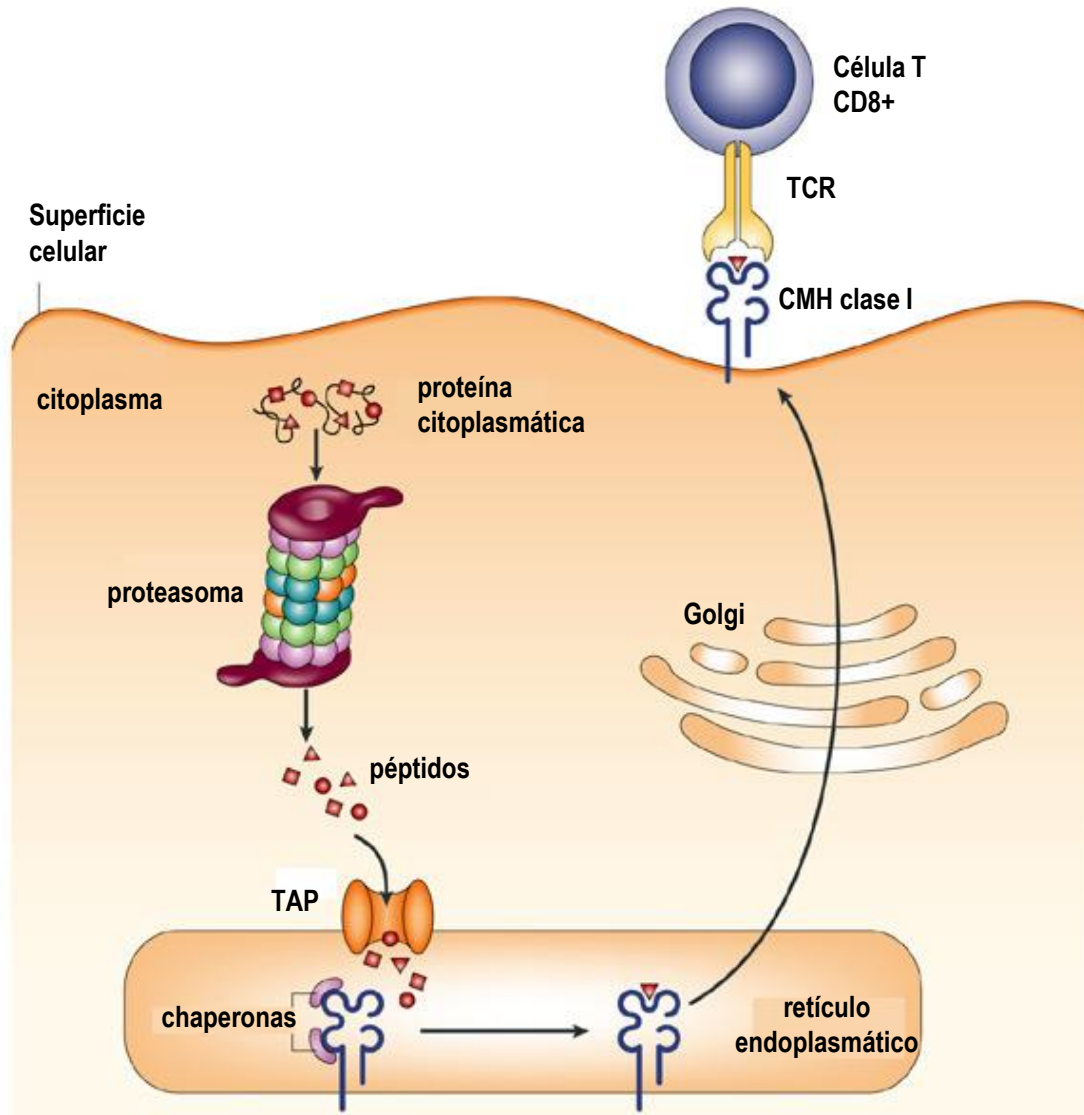
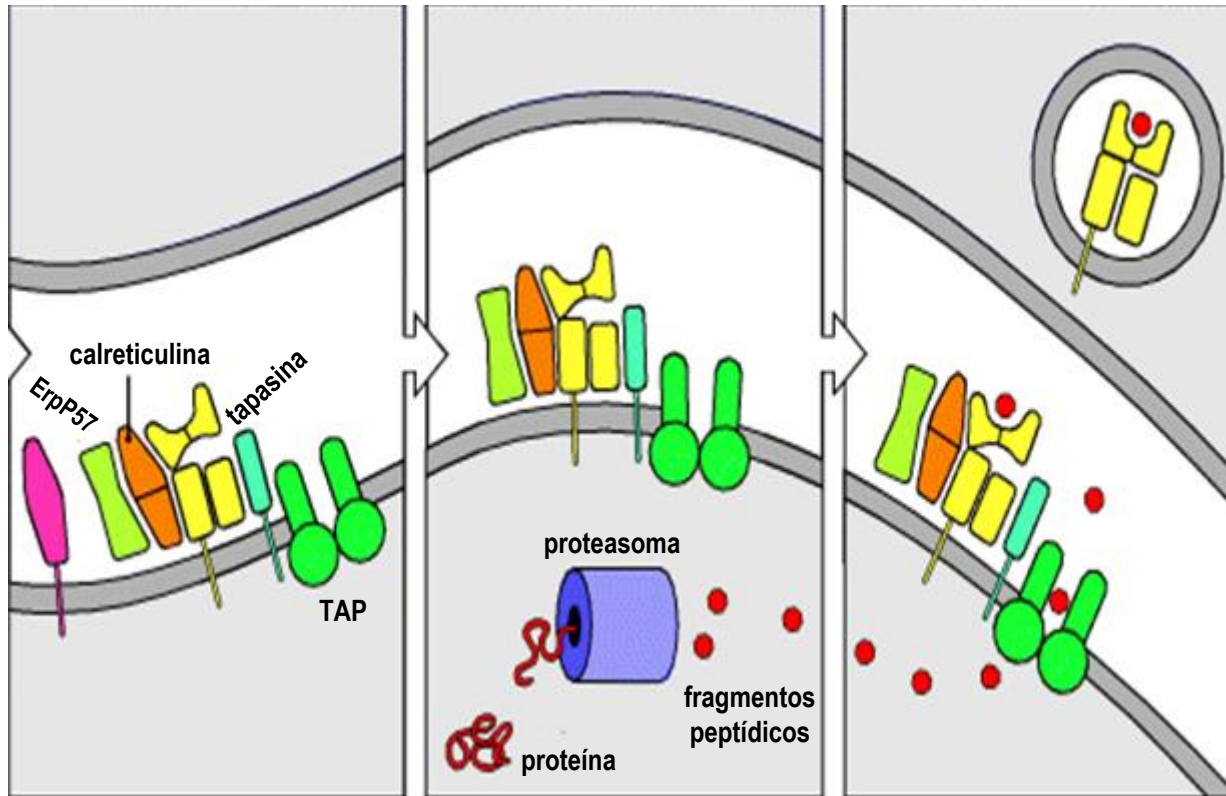


Figure 3-19 The Immune System, 2/e (© Garland Science 2005)

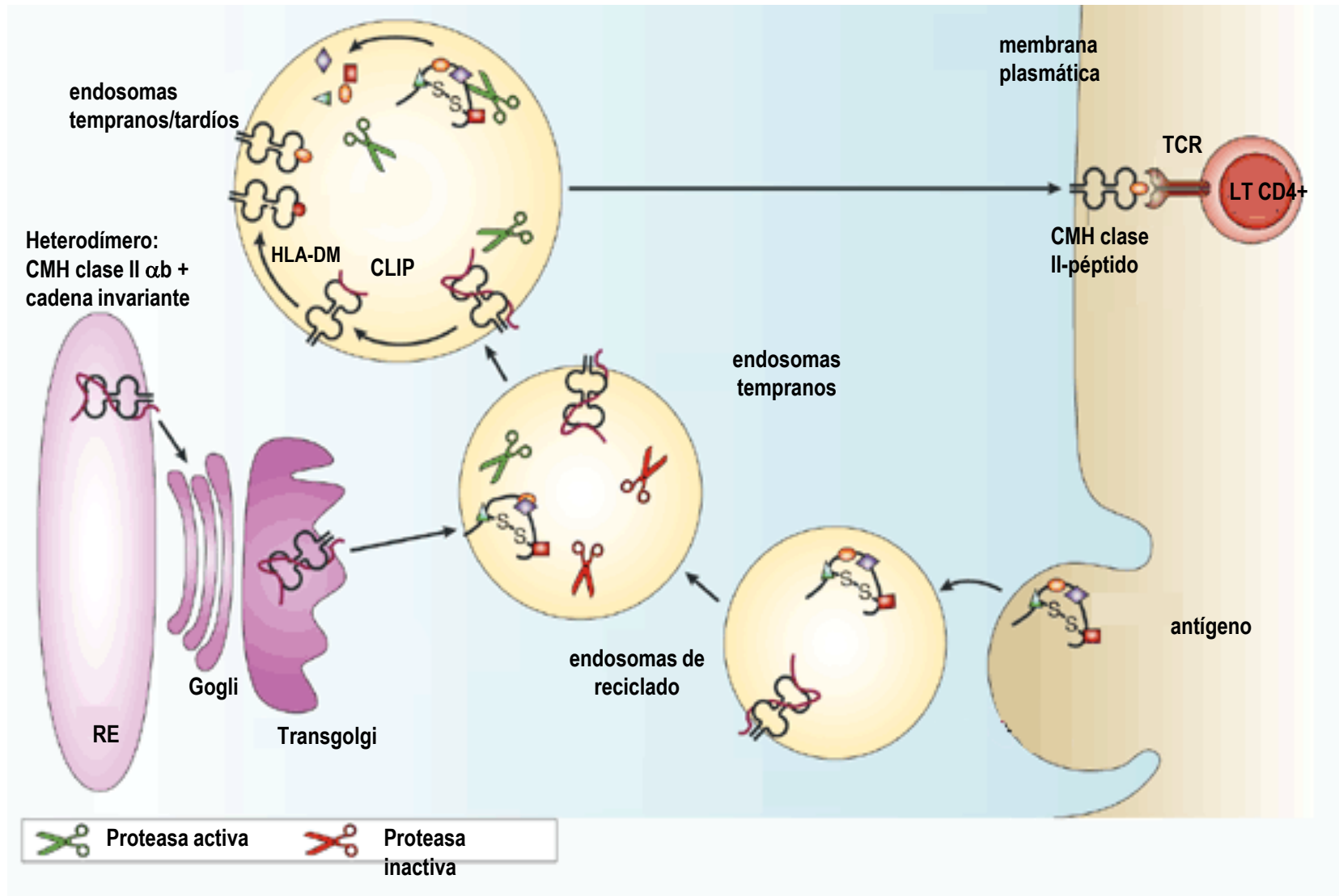
# Vía endógena o biosintética



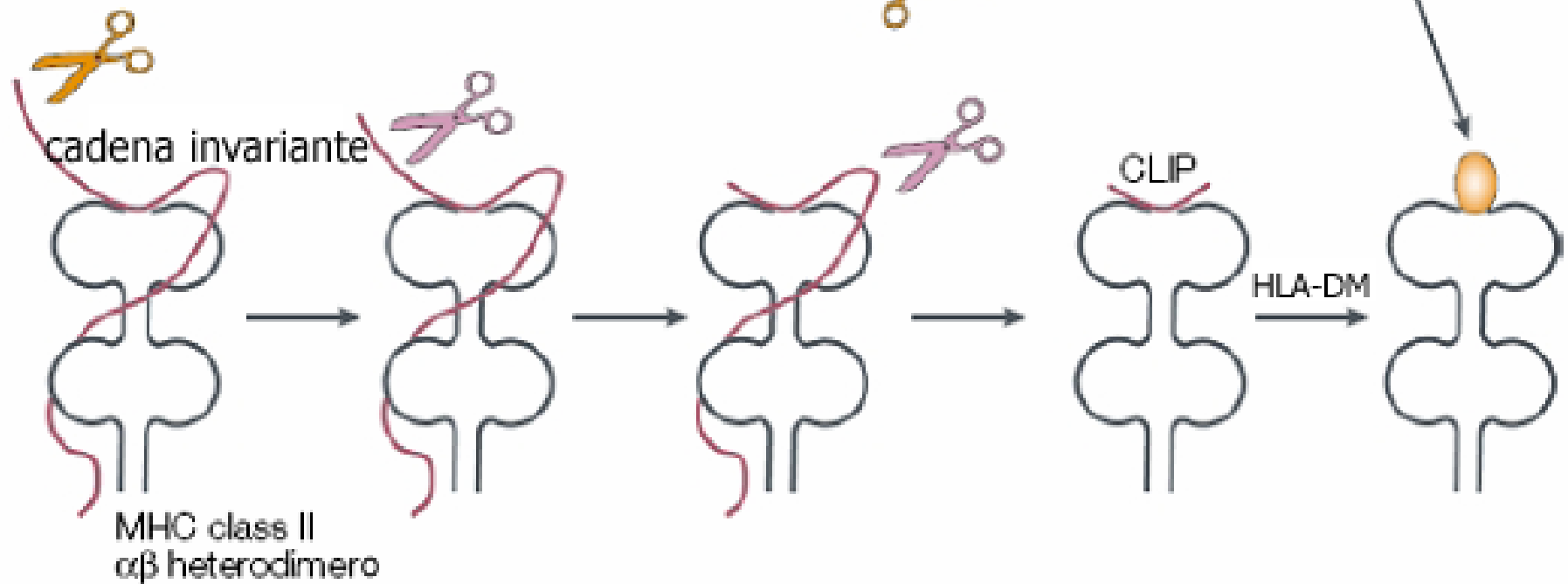
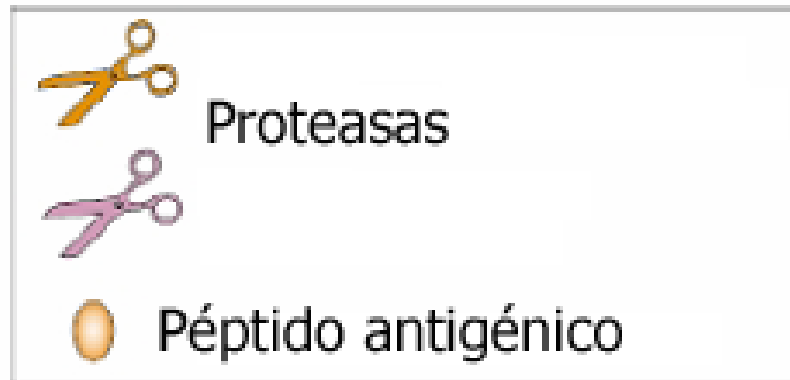
# Vía endógena o biosintética



# Vía exógena o endocítica de procesamiento y presentación antigénica

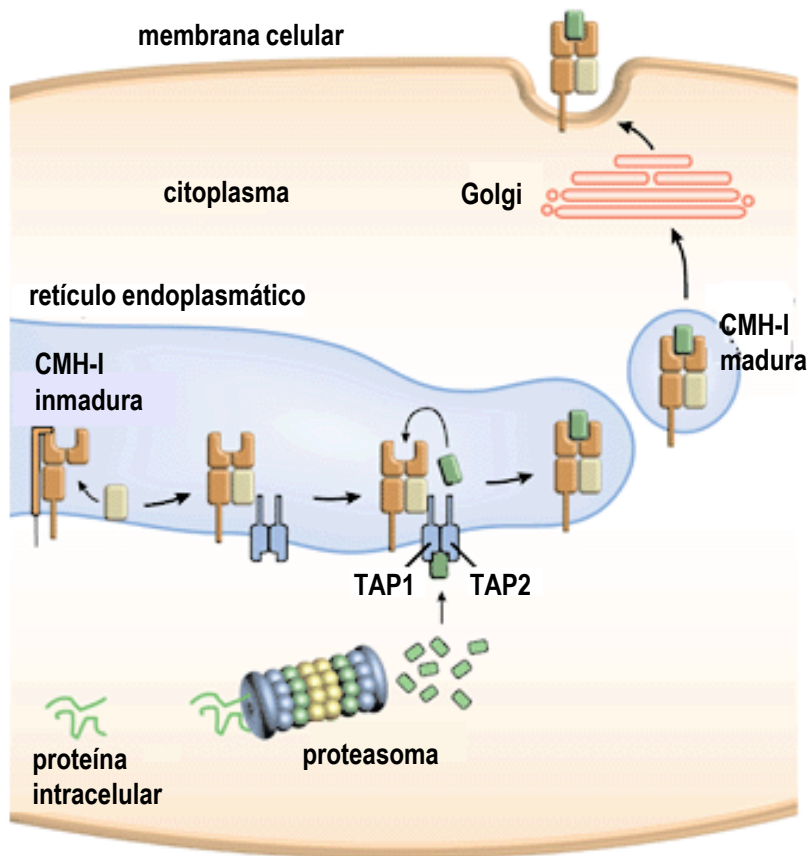


# Degradación de la cadena invariante

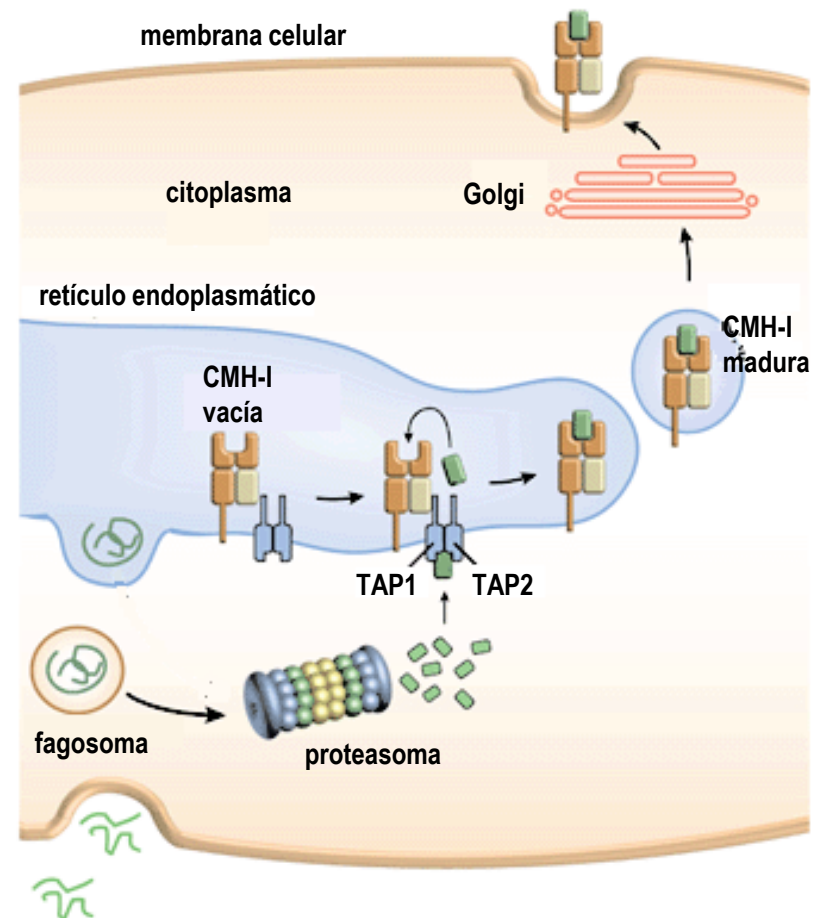


# Antígenos endocitados pueden ser presentados también asociados a moléculas de clase I

## Vía biosintética



## Vía de presentación cruzada en CMH-I



# Presentación cruzada de antígenos en CMH-II

## AUTOFAGIA

» Proceso por el cual la célula:

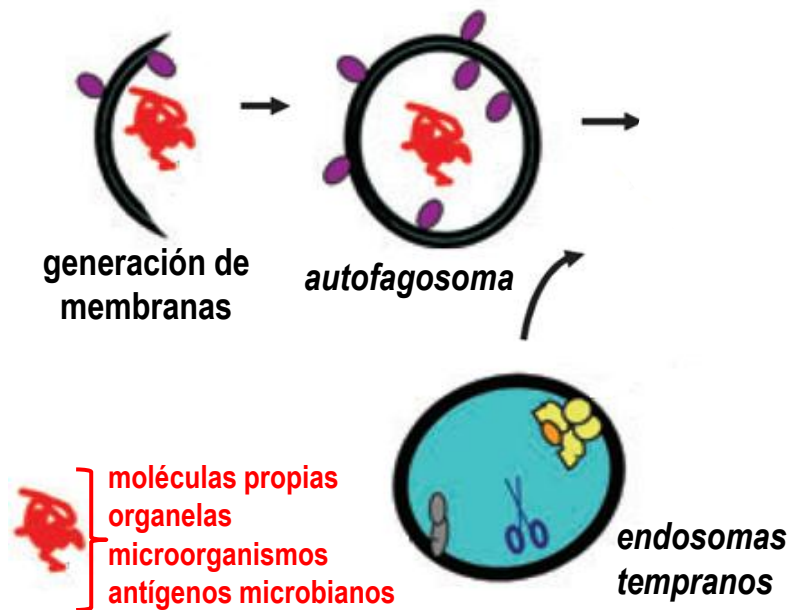
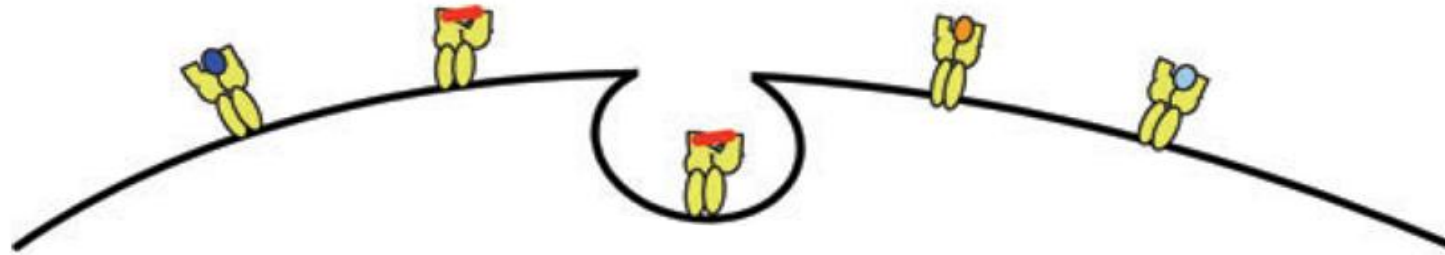
- recicla nutrientes
- degrada constituyentes citosólicos (organelas, agregados moleculares)
- limita la replicación de patógenos.

» Los componentes citoplasmáticos son englobados en vesículas denominadas: ***autofagosomas***.

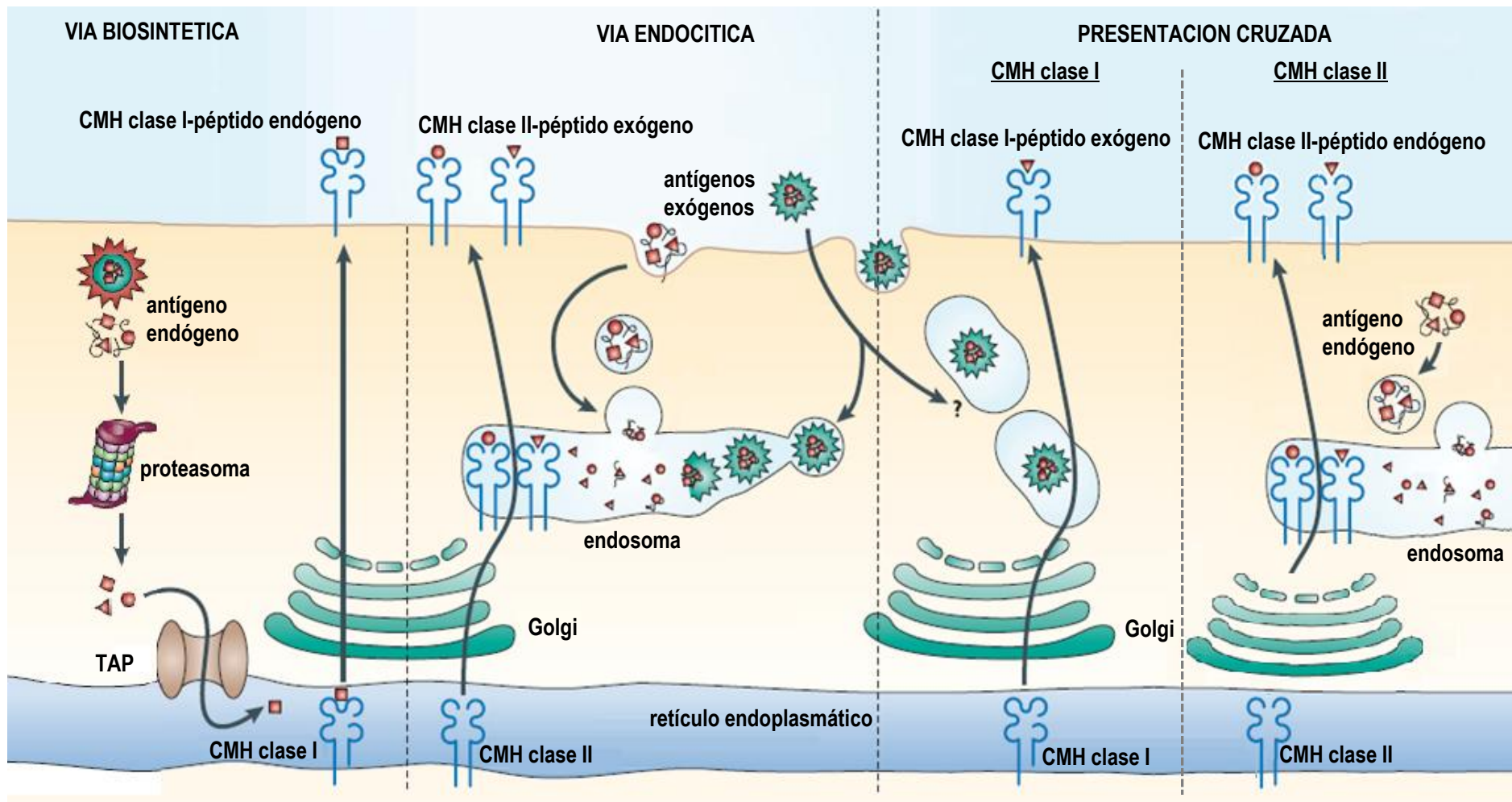
» El ***autofagosoma*** puede fusionarse con ***endosomas*** o ***lisosomas***.



# Presentación cruzada de antígenos en CMH-II: AUTOFAGIA

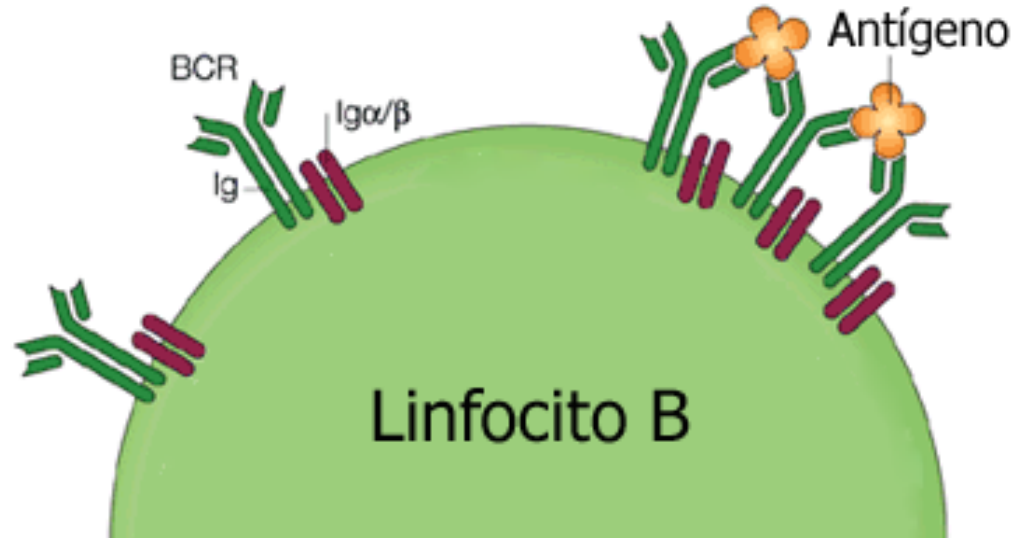


# Resumen de las vías de procesamiento y presentación antigénica de antígenos proteicos

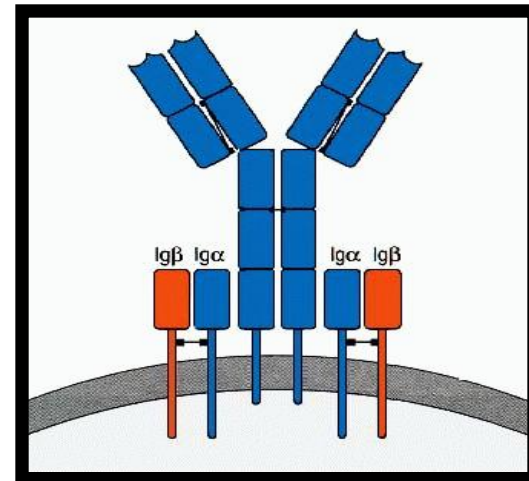


**¿Cómo reconocen a los antígenos los  
linfocitos B?**

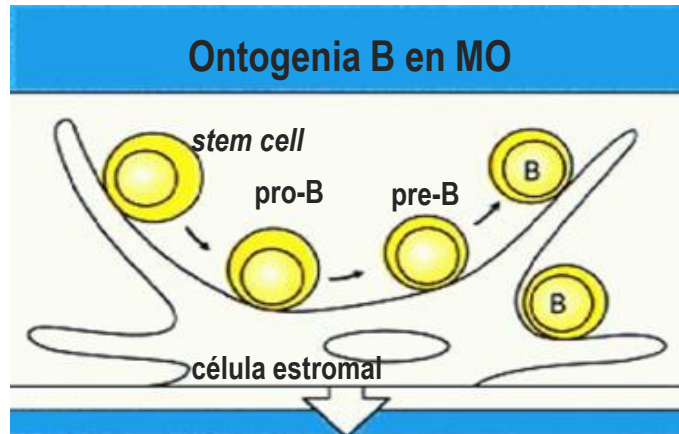
El linfocito B reconoce al antígeno en su estado nativo



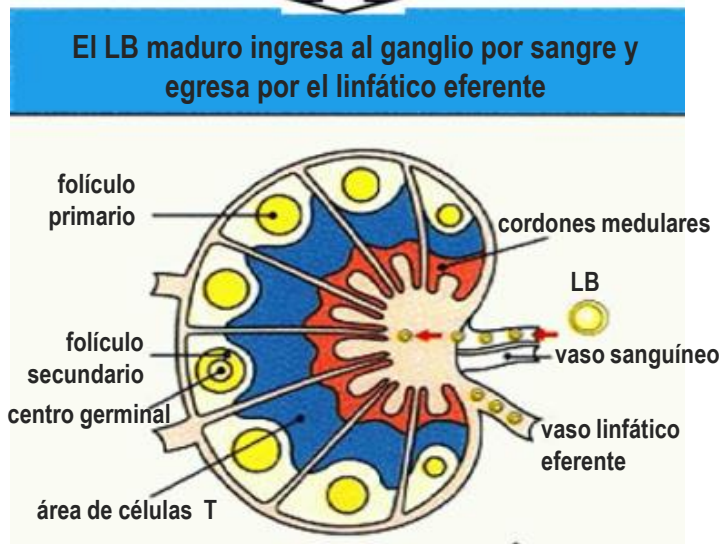
El reconocimiento está  
mediado por la  
inmunoglobulina que forma  
parte del BCR



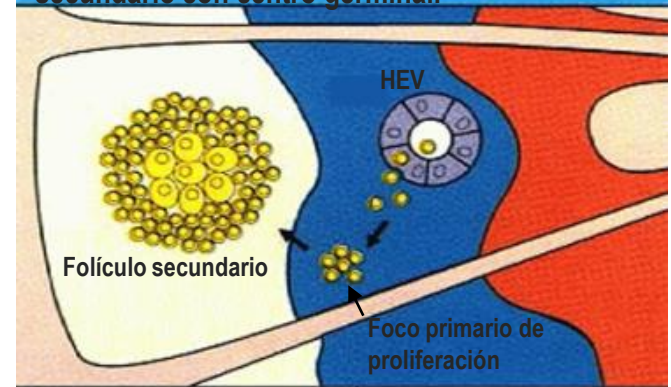
# Ciclo de vida del linfocito B (LB)



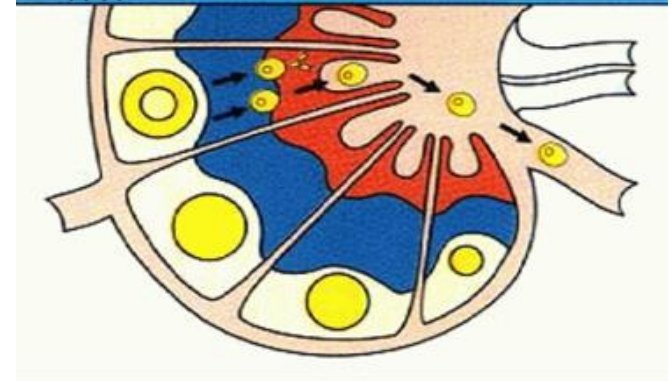
**BAZO**  
LB transicionales  
Maduración completa



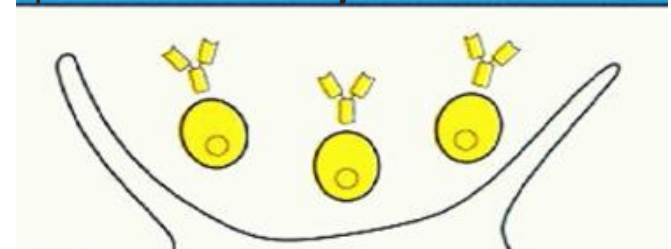
El LB que encuentra el Ag forma el foco primario de proliferación. Algunas células proliferantes migran al folículo primario formando un folículo secundario con centro germinal.



El plasmoblasto migra a los cordones medulares y se diferencia a plasmocito o deja el ganglio linfático.



El plasmoblasto migrante se diferencia a plasmocito, principalmente en la médula ósea, pero también en otros tejidos.



# INMUNIDAD

## INNATA

- Respuesta inmediata
- Componentes presentes previo a la infección
- Reconoce un número acotado de motivos moleculares conservados (PAMPs/DAMPs) empleando RRP
- No es clonal
- No es más eficiente ante subsecuentes exposiciones al mismo organismo: No genera memoria

## ADAPTATIVA

- En una primoinfección existe un lapso de tiempo entre la exposición y la respuesta
- Los linfocitos reconocen gran diversidad de epitopes moleculares empleando un amplio repertorio de receptores antigénicos (TCR y BCR)
- Es clonal
- Genera memoria inmunológica



**Interacción**

*Gracias*