

# **Asignatura Inmunología**

**Seminario 3**

**Introducción a la Inmunidad Adaptativa**

**Año: 2020**

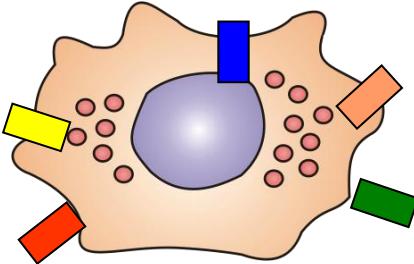


***Universidad de Buenos Aires  
Facultad de Medicina***

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

## INMUNIDAD INNATA

RRPs

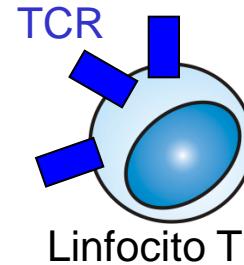


Macrófagos, polimorfonucleares, células dendríticas, endotelio, epitelios, células de la inmunidad adaptativa.

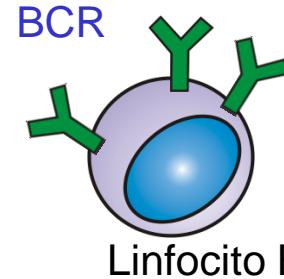
→ Reconocen **PAMPS** y **DAMPS**

## INMUNIDAD ADAPTATIVA

### Receptores antigenicos



Linfocito T



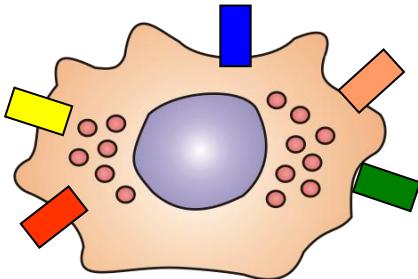
Linfocito B

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

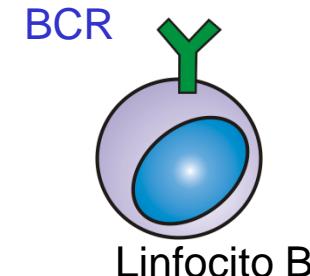
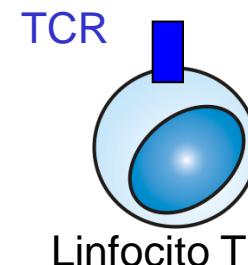
RRPs



Una misma célula puede tener varios RRPs diferentes

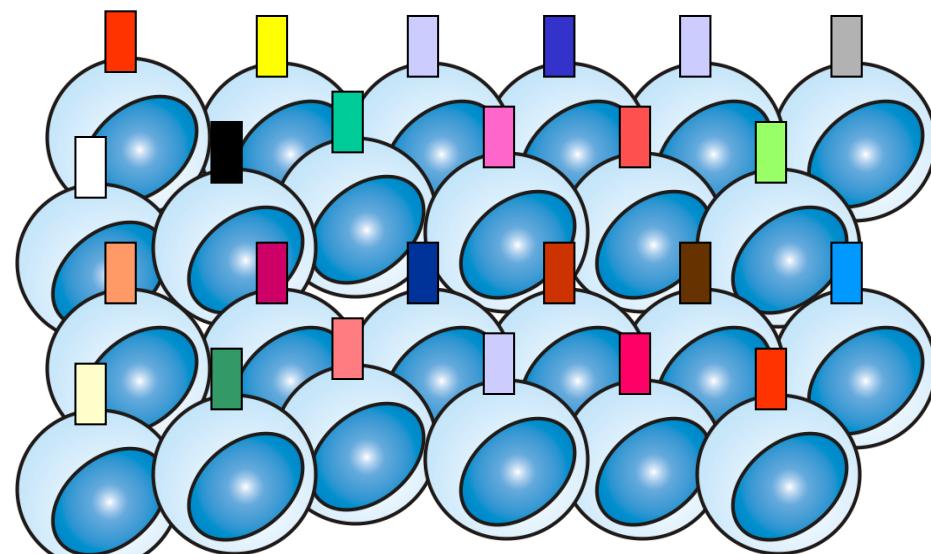
INMUNIDAD  
ADAPTATIVA

Receptores antigenicos



Cada linfocito expresa un solo tipo de receptor antigenico.

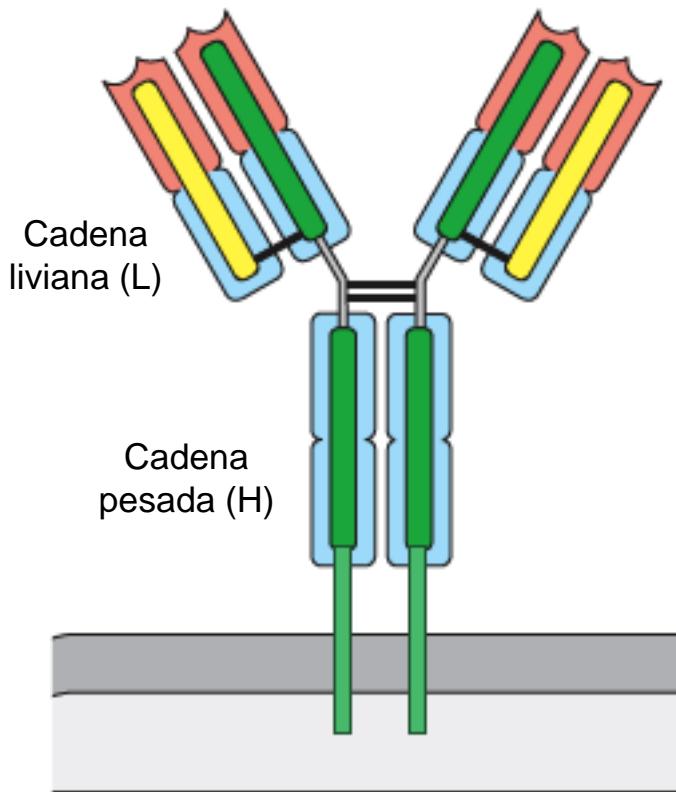
Repertorio



# Estructura esquemática de los receptores antigenicos

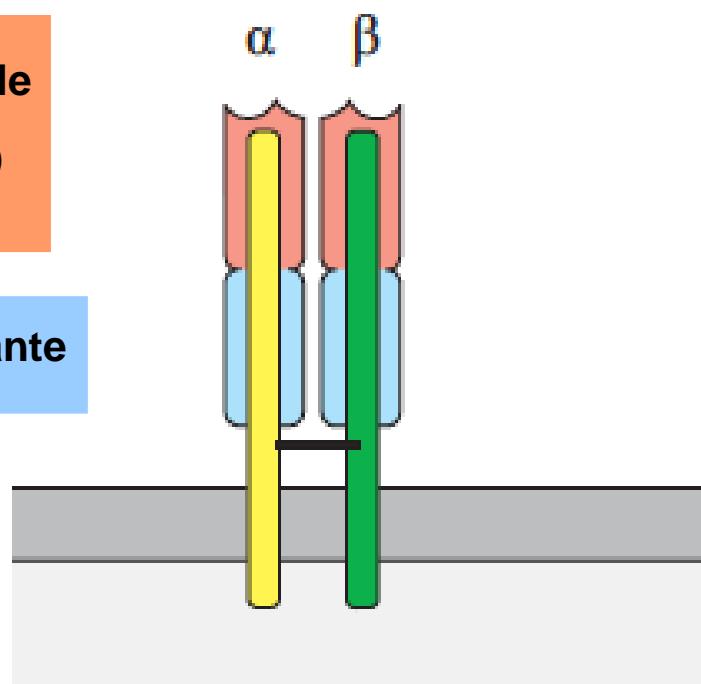
Molécula de inmunoglobulina que forma parte del BCR

TCR



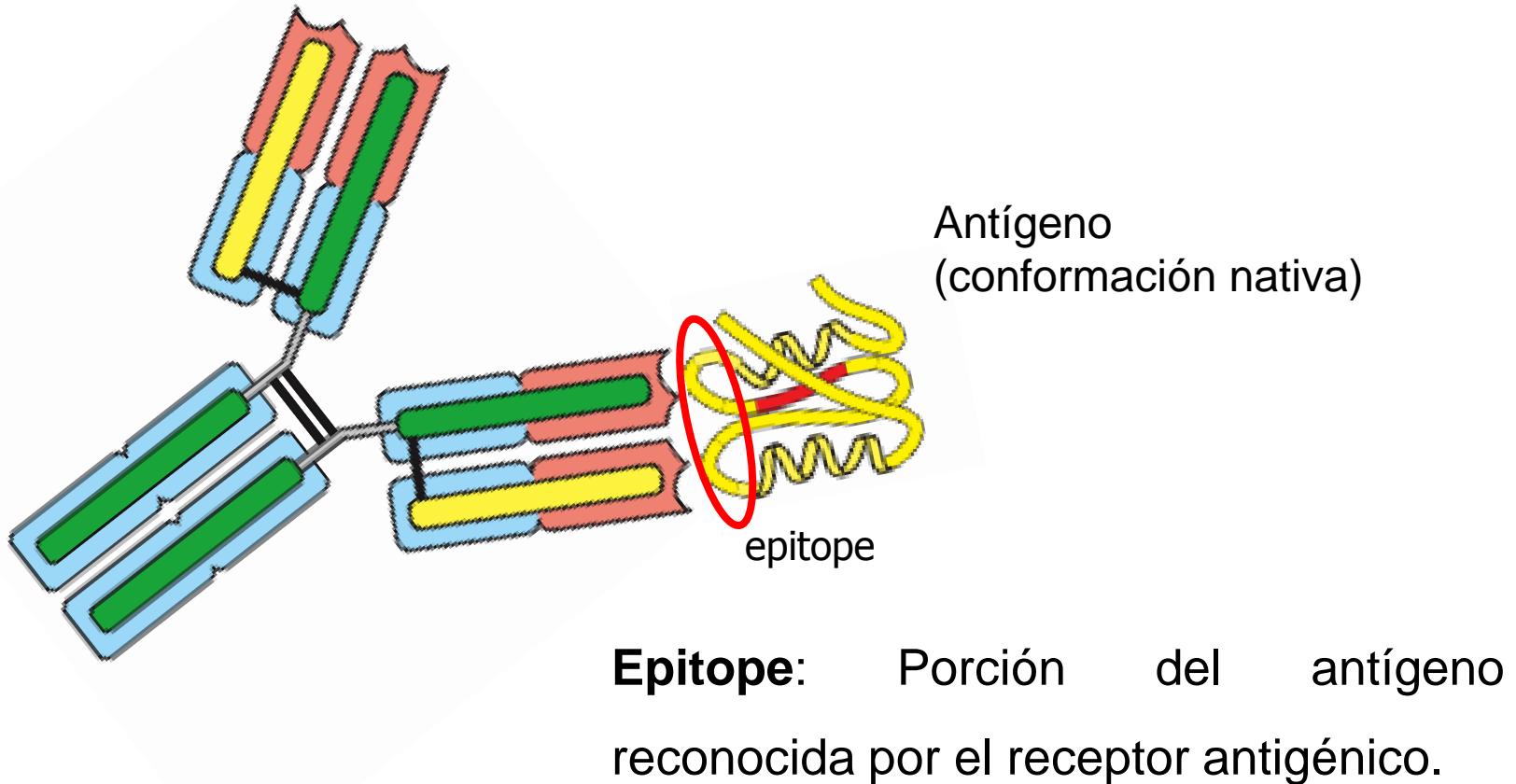
Región variable  
(unión al Ag)

Región constante



# Reconocimiento de antígenos por receptores antigénicos (inmunidad adaptativa)

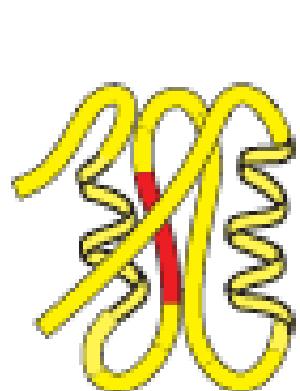
Los linfocitos B, a través del **BCR** reconocen al antígeno en conformación nativa



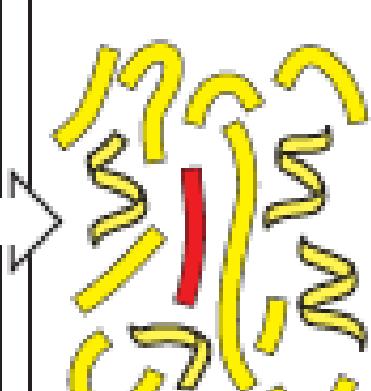
# Reconocimiento de antígenos por receptores antigenicos (inmunidad adaptativa)

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

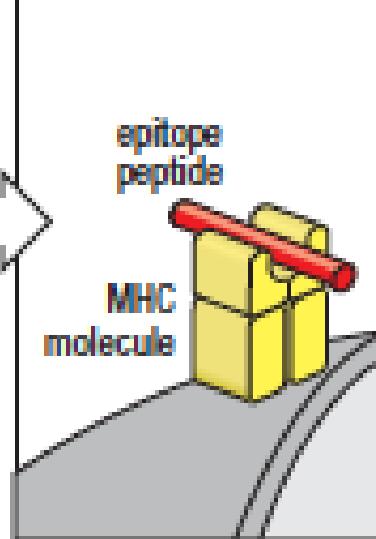
Los epitopes reconocidos por linfocitos T son lineales.



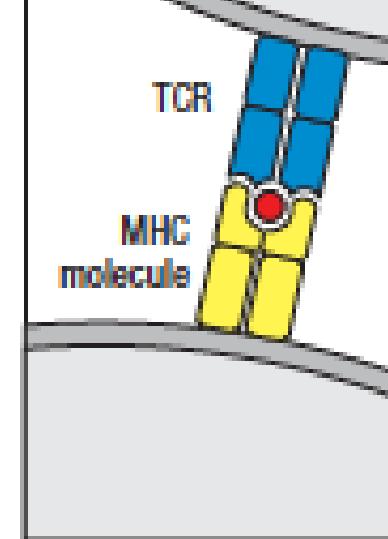
El antígeno debe ser procesado dando origen a péptidos



El péptido generado se une a moléculas de MHC

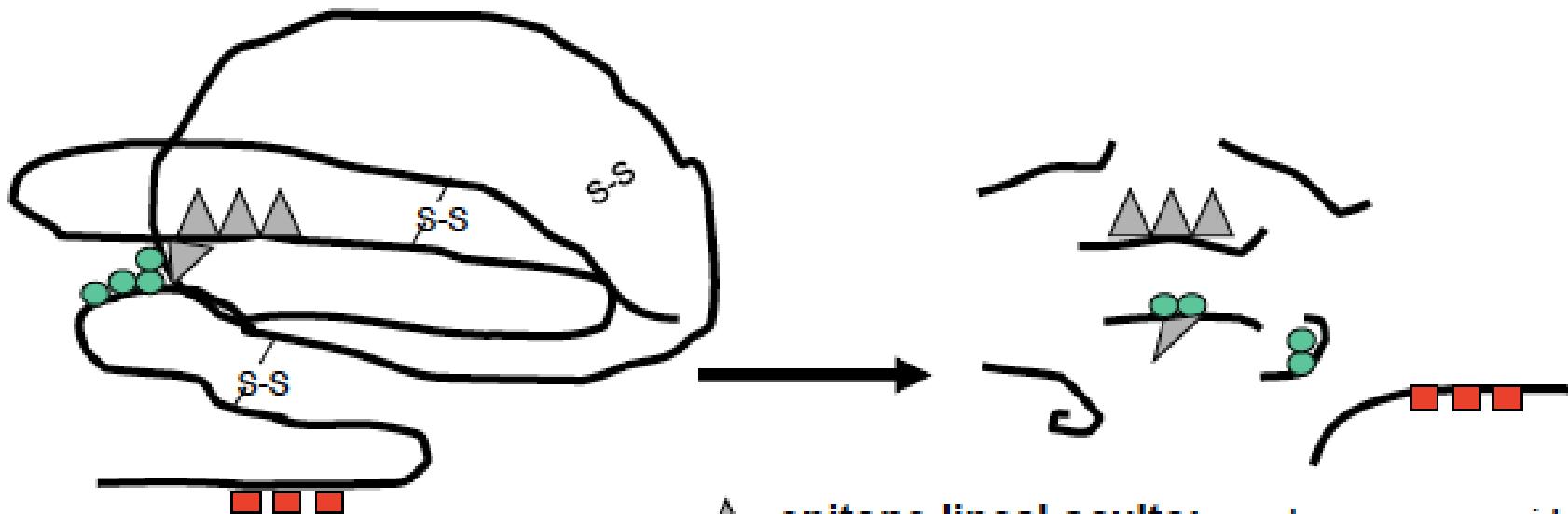


El TCR se une al complejo “molécula del MHC/péptido”



# Existen distintos tipos de epitopes.

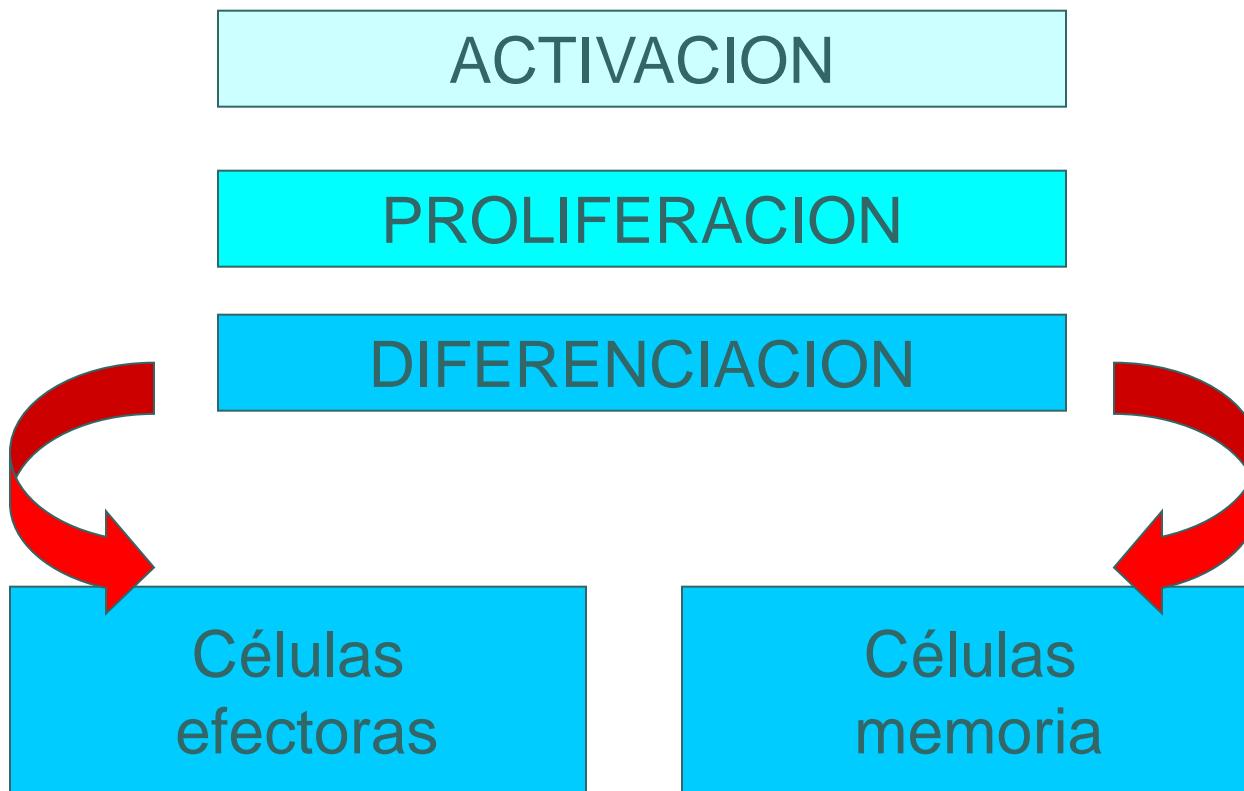
1- **Epitope conformacional:** presente en la proteína nativa. Sólo reconocido por el BCR



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.

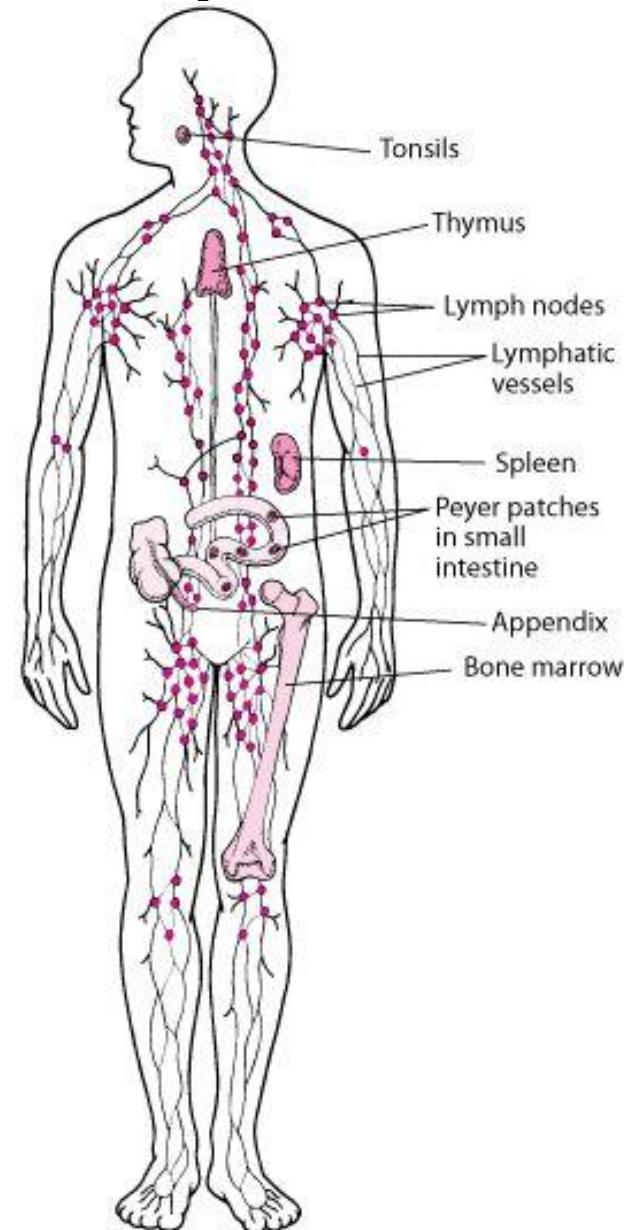
**Luego de reconocer al antígeno, los linfocitos B y T deben activarse, proliferar y diferenciarse, antes de adquirir funciones efectoras.**

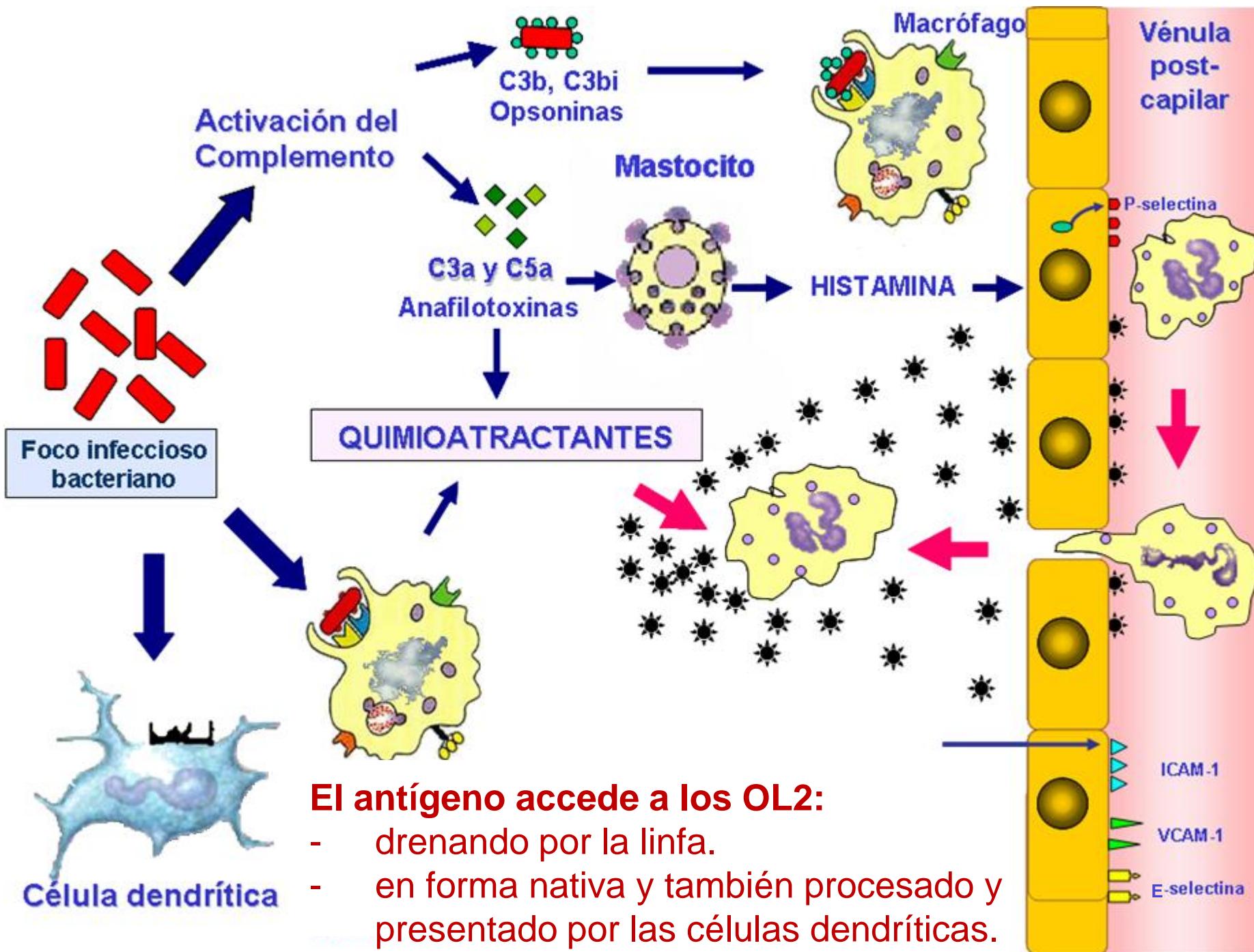


# Inicio de la respuesta inmune adaptativa

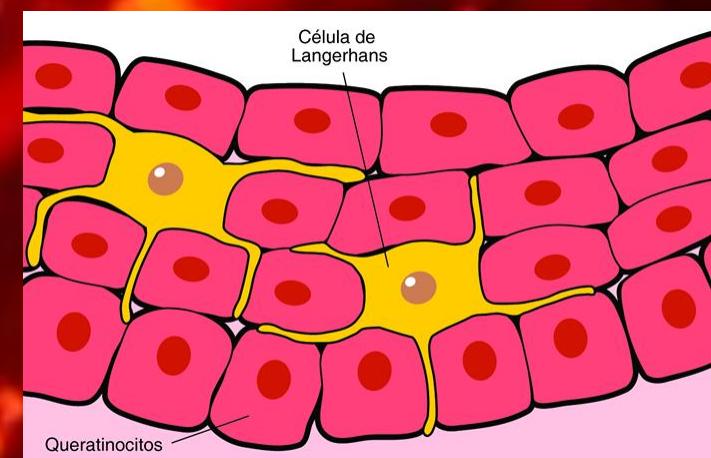
Si bien las infecciones suelen ocurrir en cualquier tejido del organismo, el **inicio de la respuesta inmune adaptativa ocurre en los órganos linfáticos secundarios (OLS).**

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

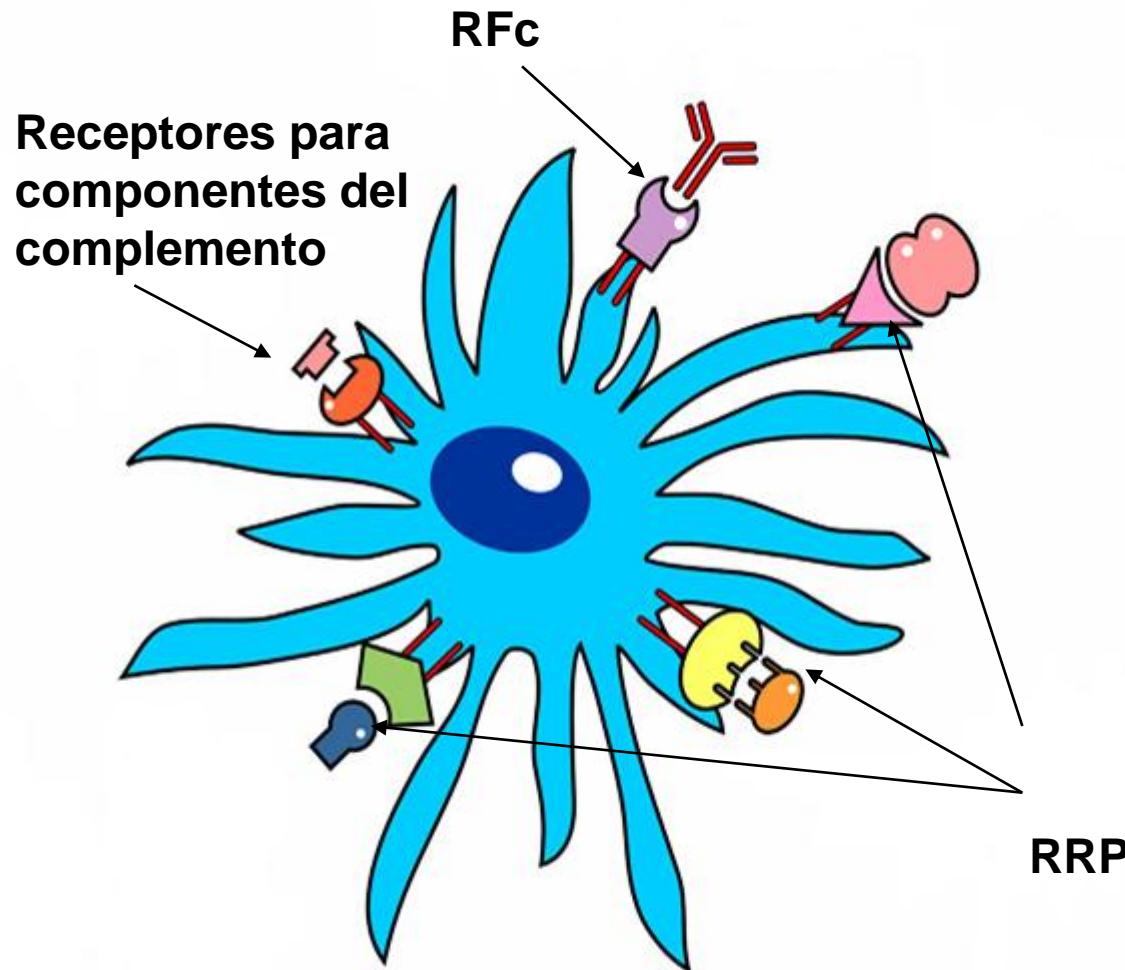




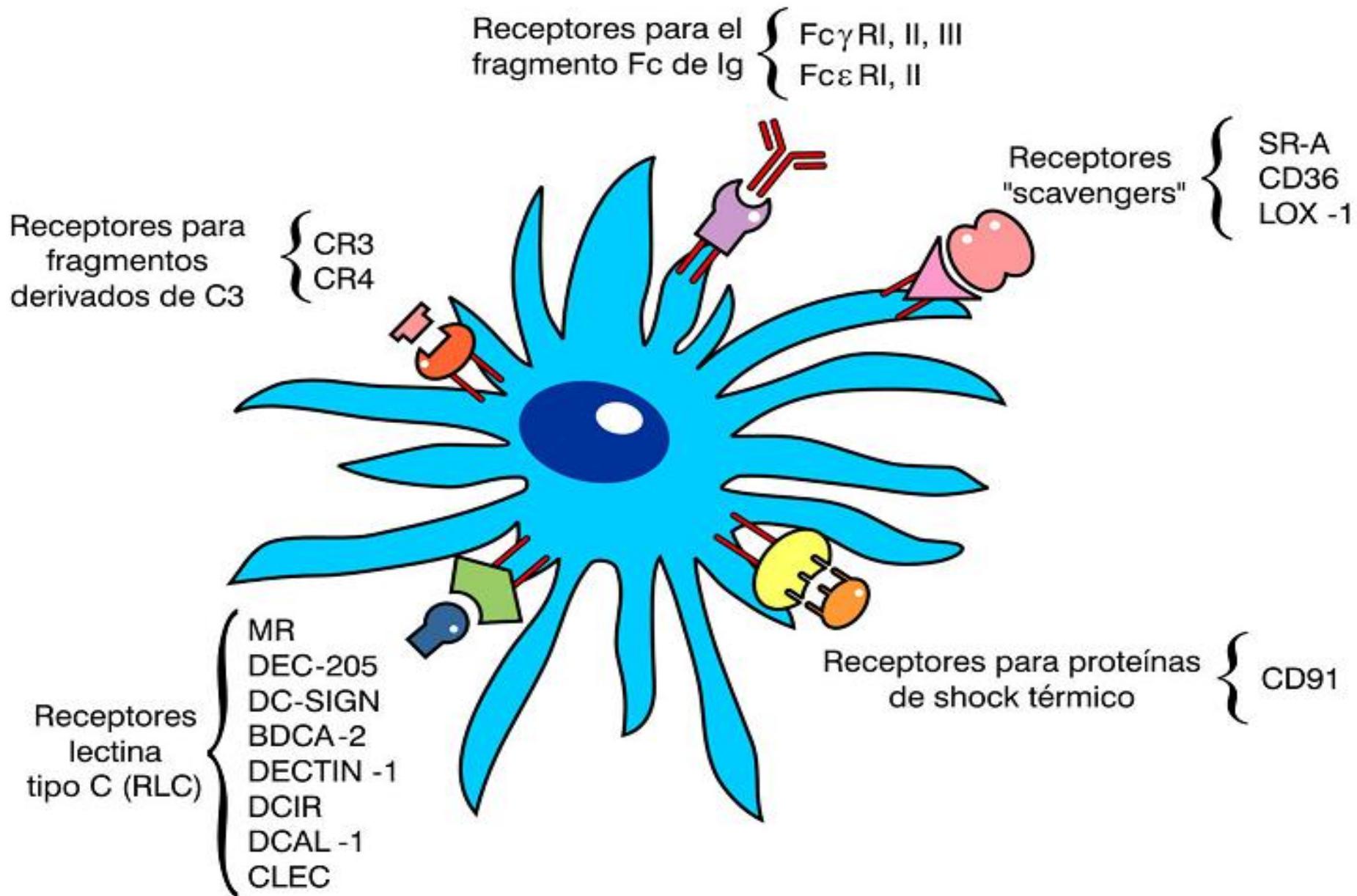
# Distribución de células dendríticas en epidermis



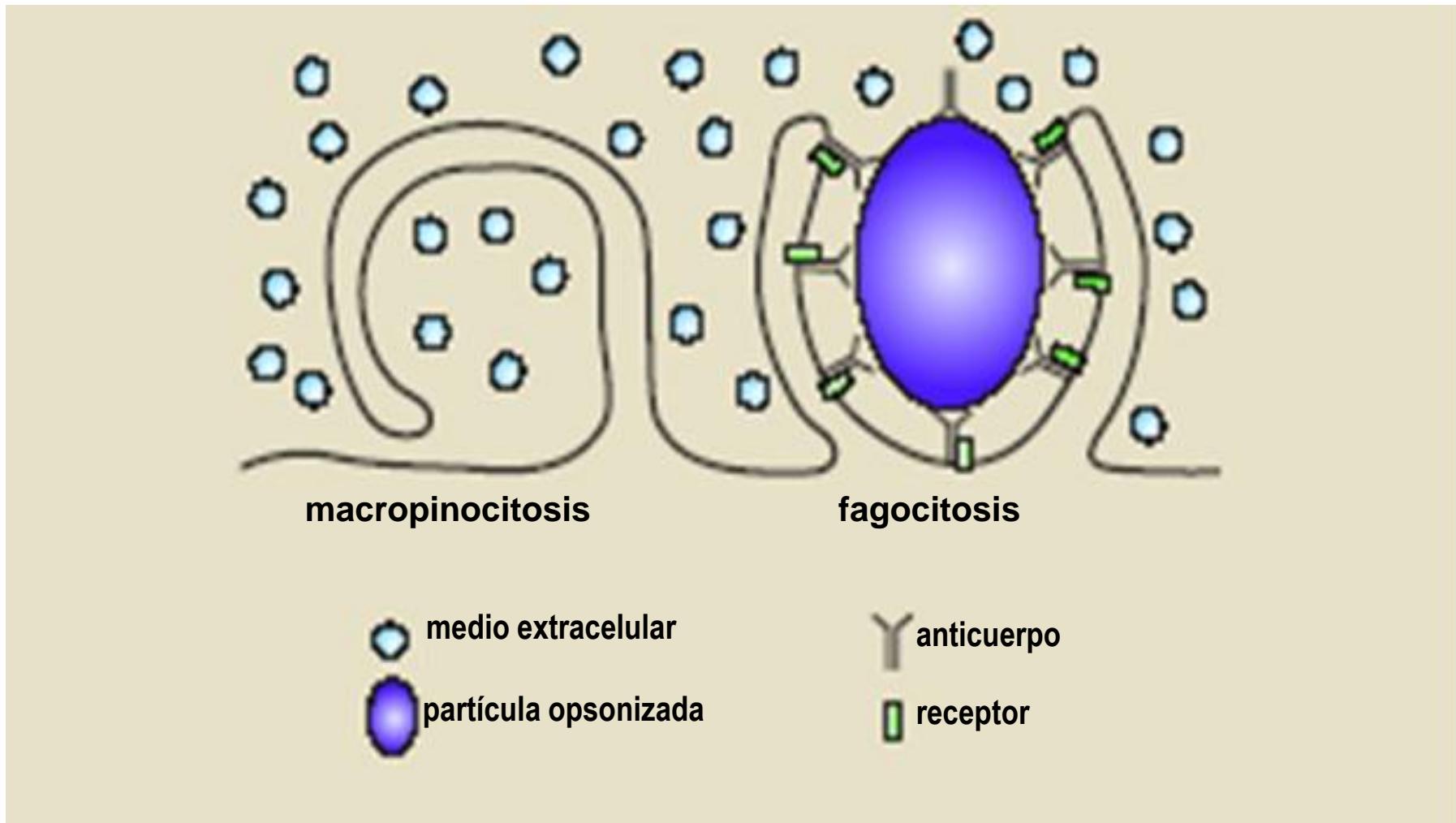
# Mecanismos de reconocimiento de las células dendríticas: RRP y receptores para opsoninas



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

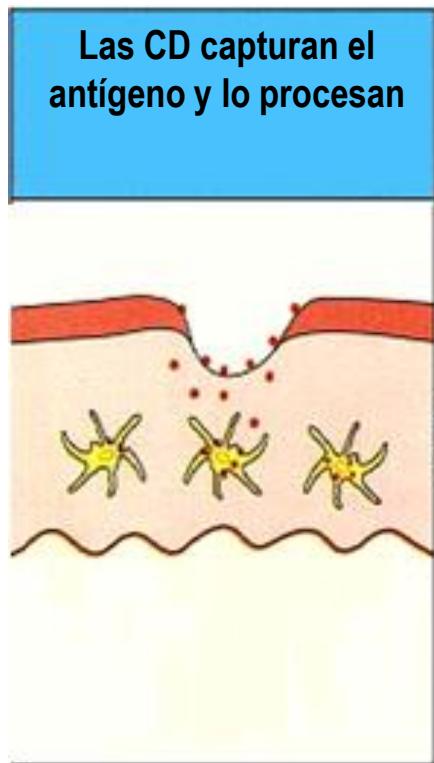


## **Un segundo mecanismo de endocitosis que no requiere de la presencia de receptores: macropinocitosis**

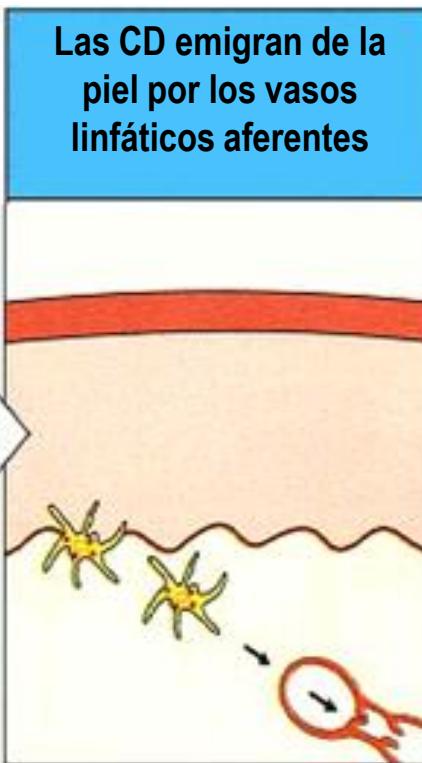


# Células dendríticas e inicio de la respuesta inmune adaptativa en OLS

Las CD capturan el antígeno y lo procesan

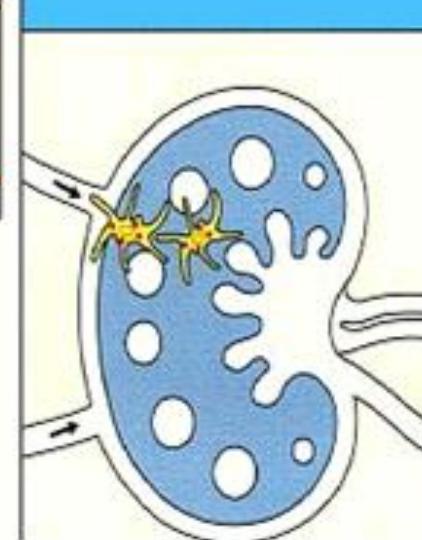


Las CD emigran de la piel por los vasos linfáticos aferentes

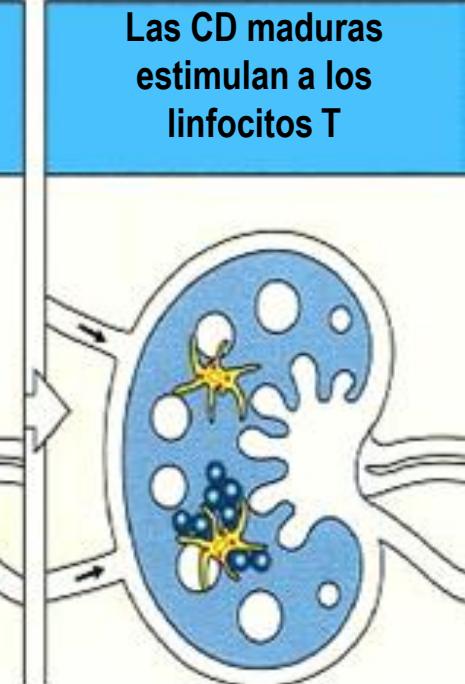


Las células dendríticas capturan el antígeno, lo procesan y migran desde la periferia al ganglio por vía aferente linfática

Las CD ingresan al ganglio y completan su maduración

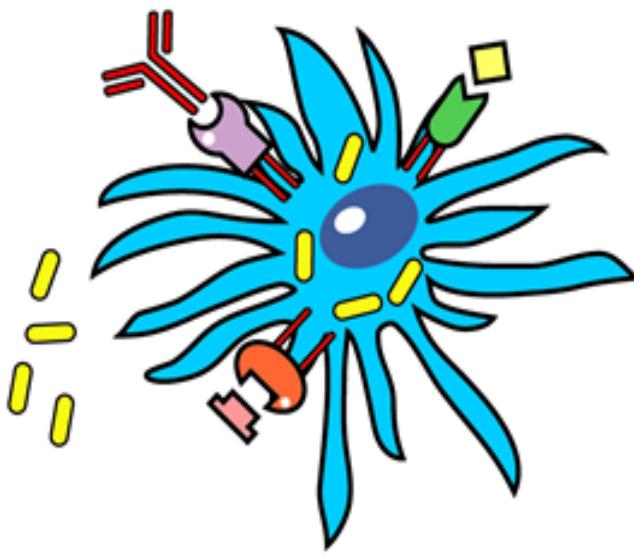


Las CD maduras estimulan a los linfocitos T

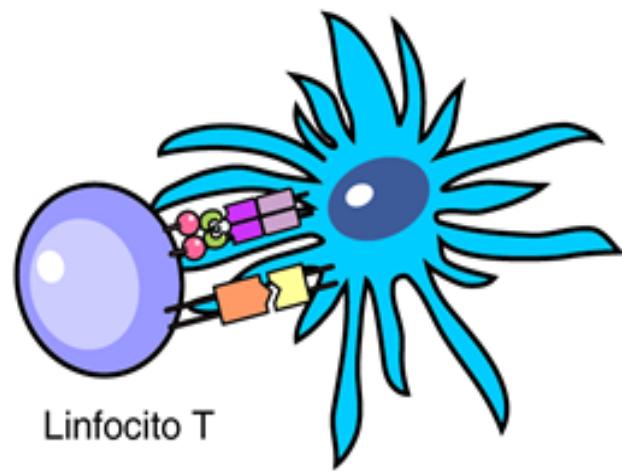


Las células dendríticas maduras presentan el antígeno a los linfocitos T y los activan

## Células dendríticas inmaduras y maduras



INMADURAS



Linfocito T

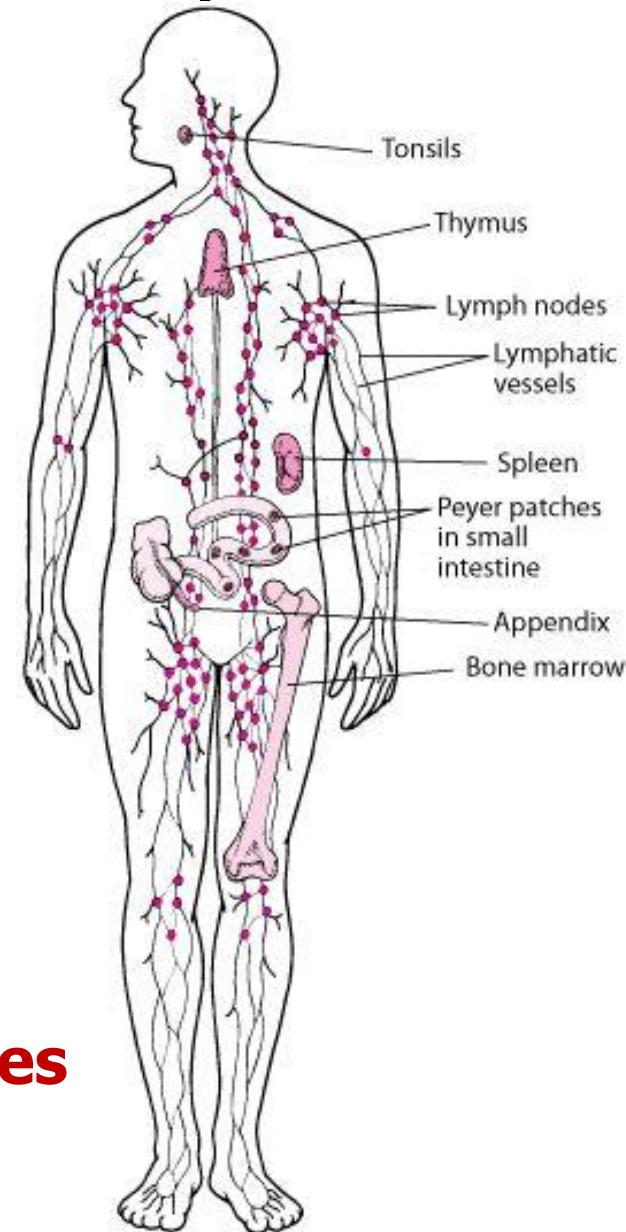
MADURAS

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).**

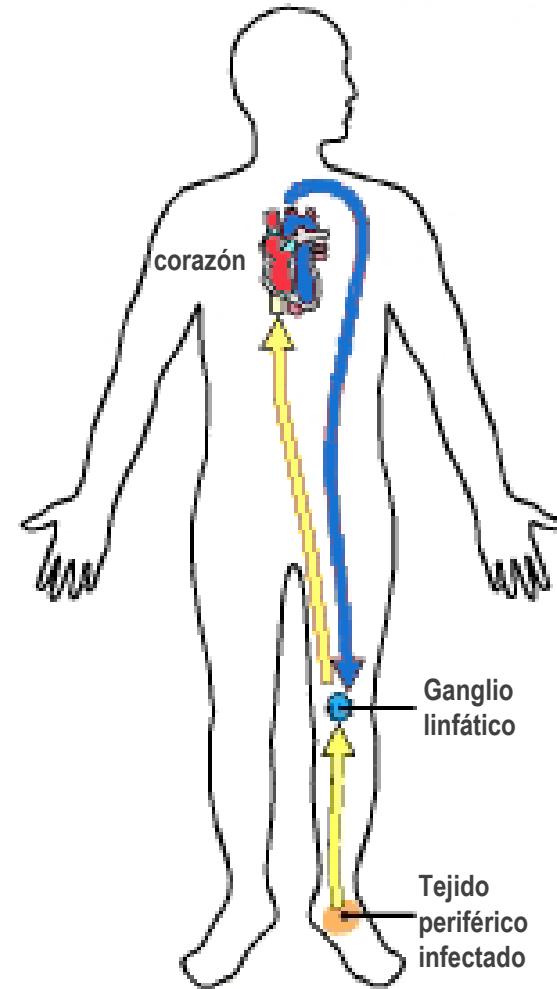
- **¿Cómo llega el antígeno al OLS?**
- **¿Cómo llegan los linfocitos vírgenes a los OLS?**



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

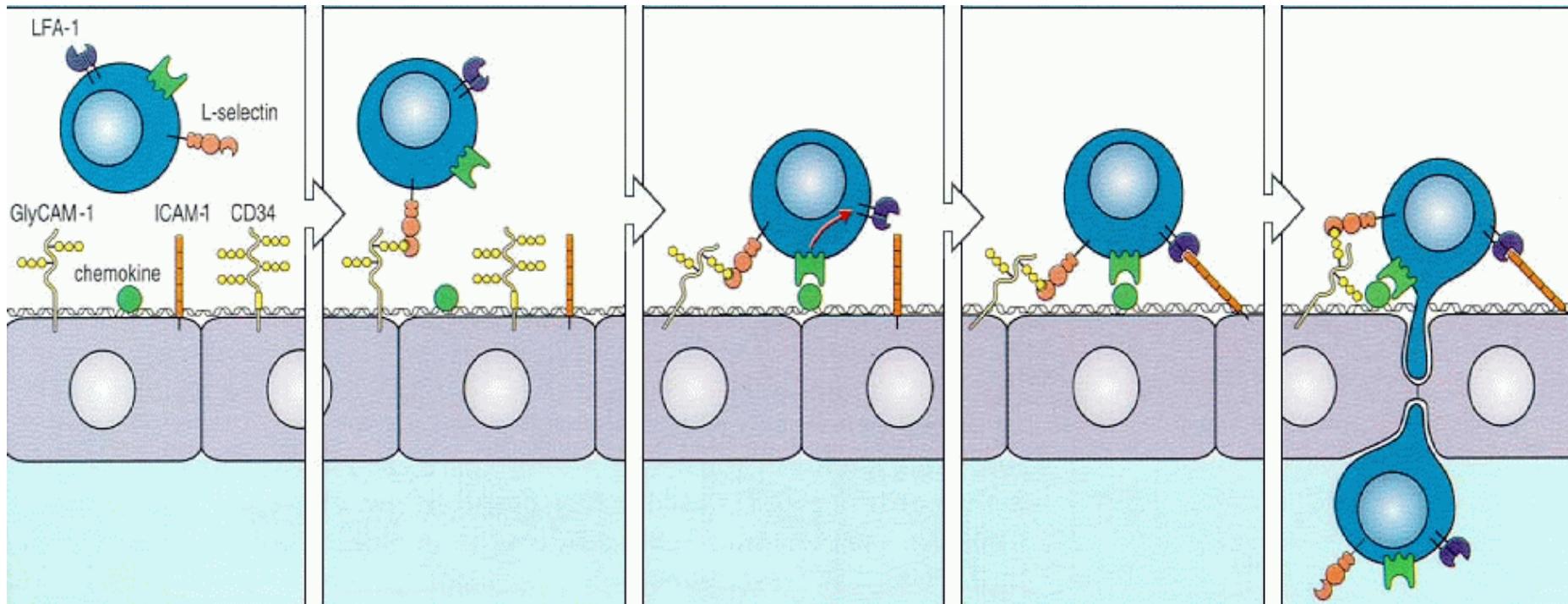
Los linfocitos y la linfa retornan a la sangre vía el ducto torácico

Los linfocitos vírgenes entran a ganglios linfáticos desde la sangre



Los抗原 llegan a los ganglios desde los sitios de infección a través de capilares linfáticos

# “Homing” de linfocitos de T y B naïve 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

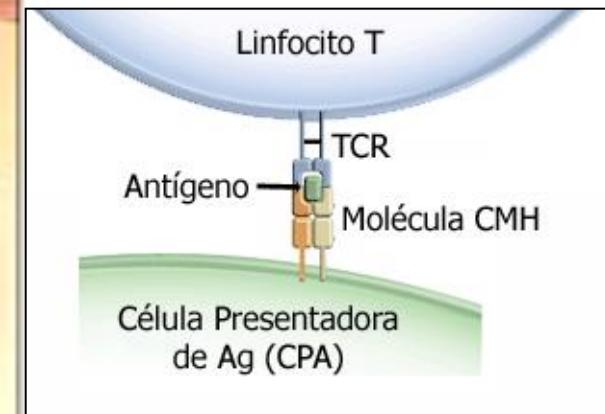
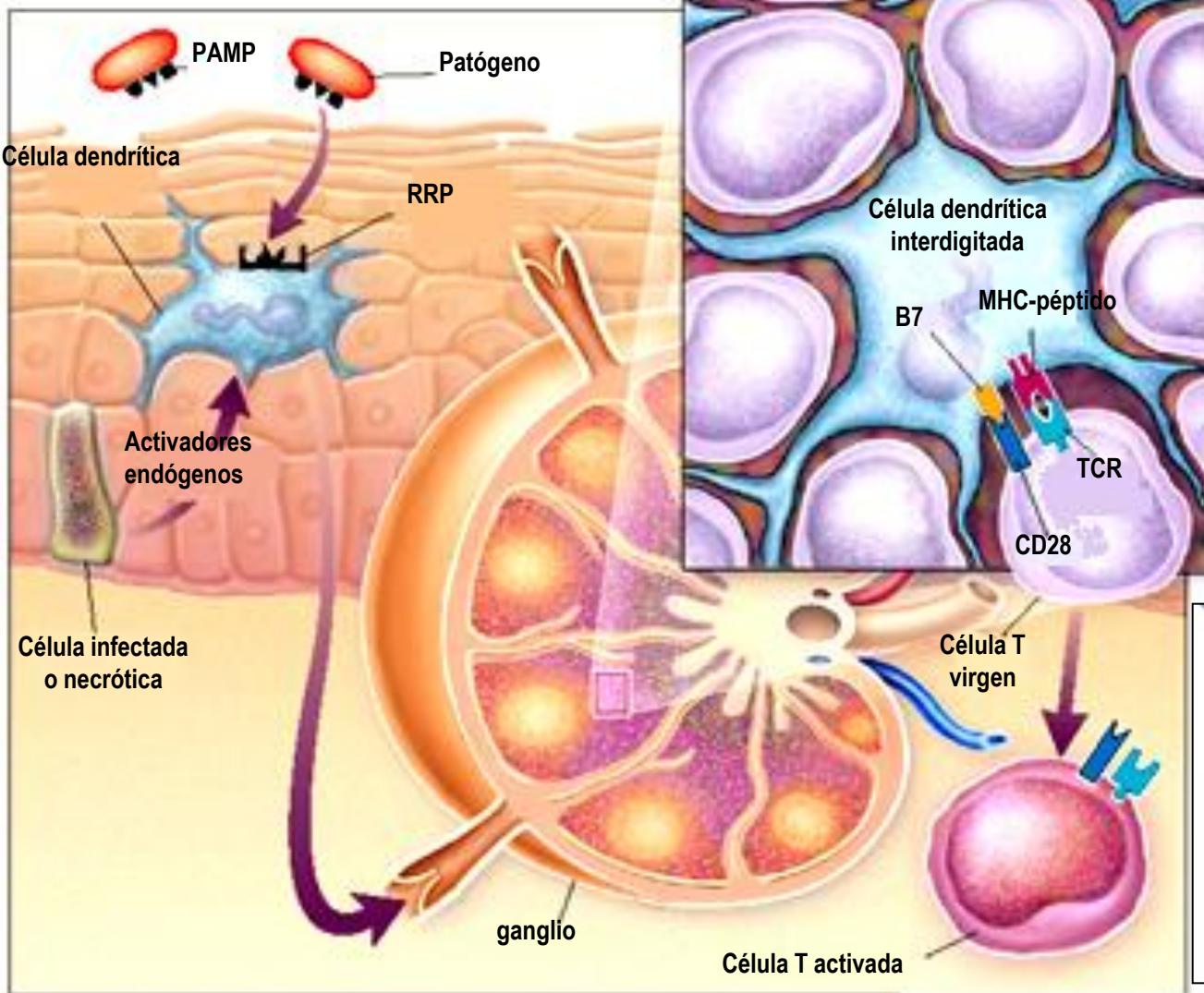
La interacción de  
CCL19/CCL21 con  
CCR7 conduce a un  
incremento en la  
afinidad de LFA-1  
por ICAM-1

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

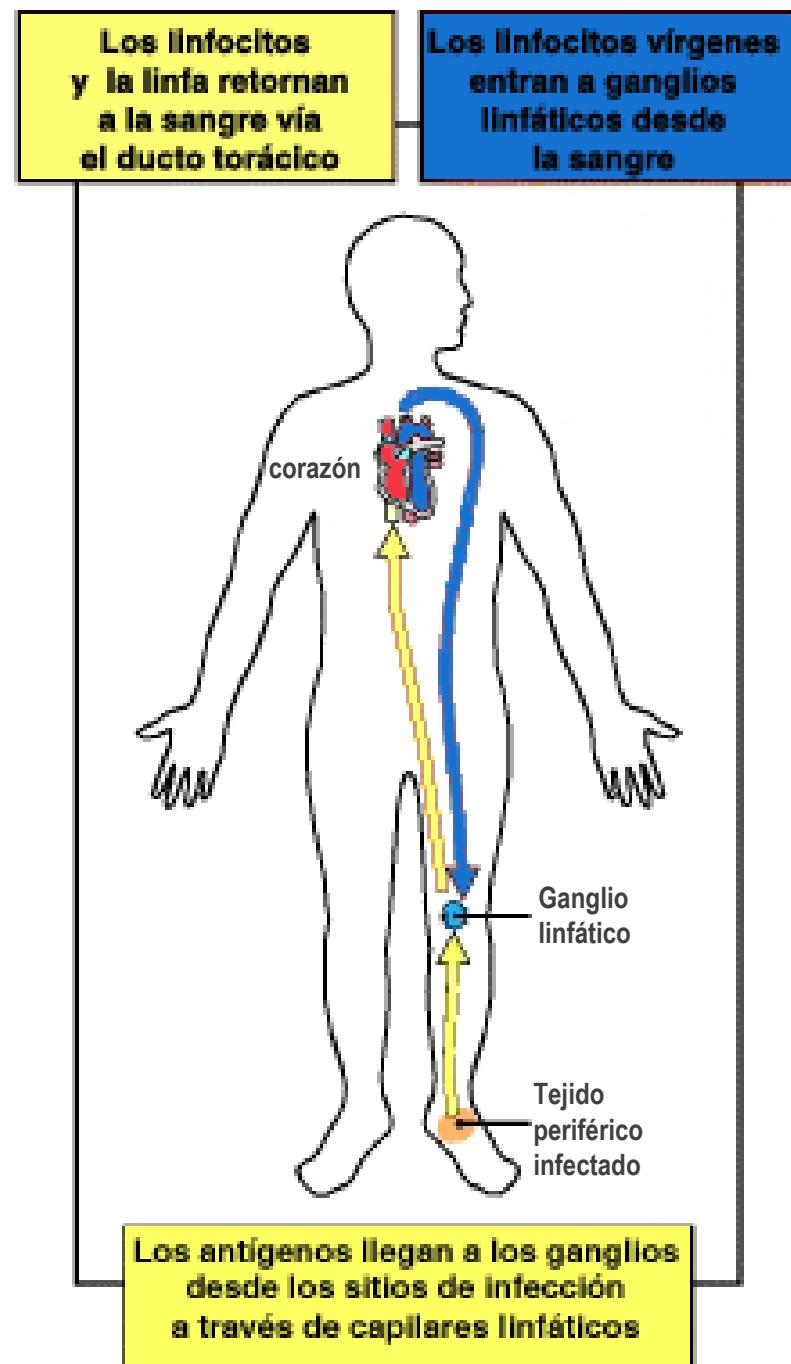
Diapédesis: el  
linfocito ingresa al  
ganglio linfático

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

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

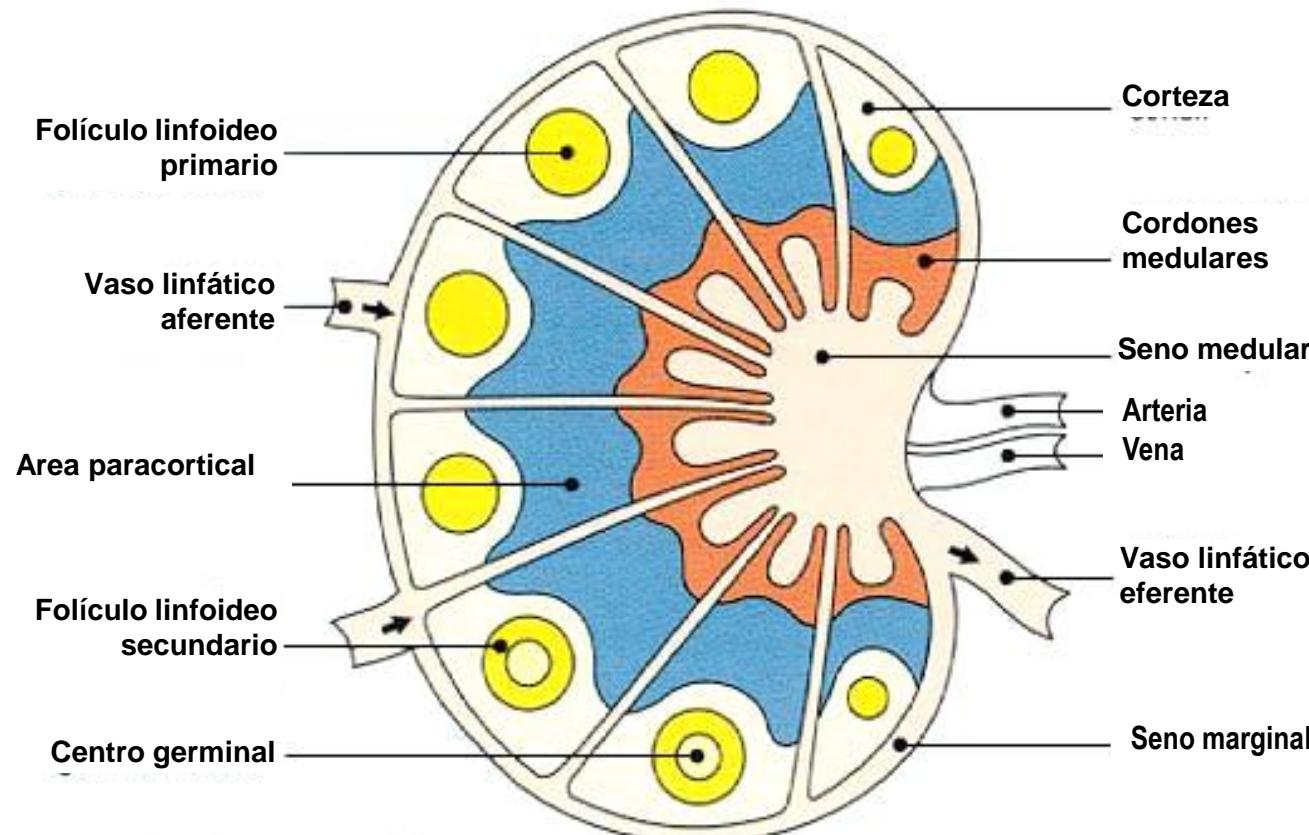


El encuentro entre las células dendríticas y los linfocitos T vírgenes se produce en los OLS



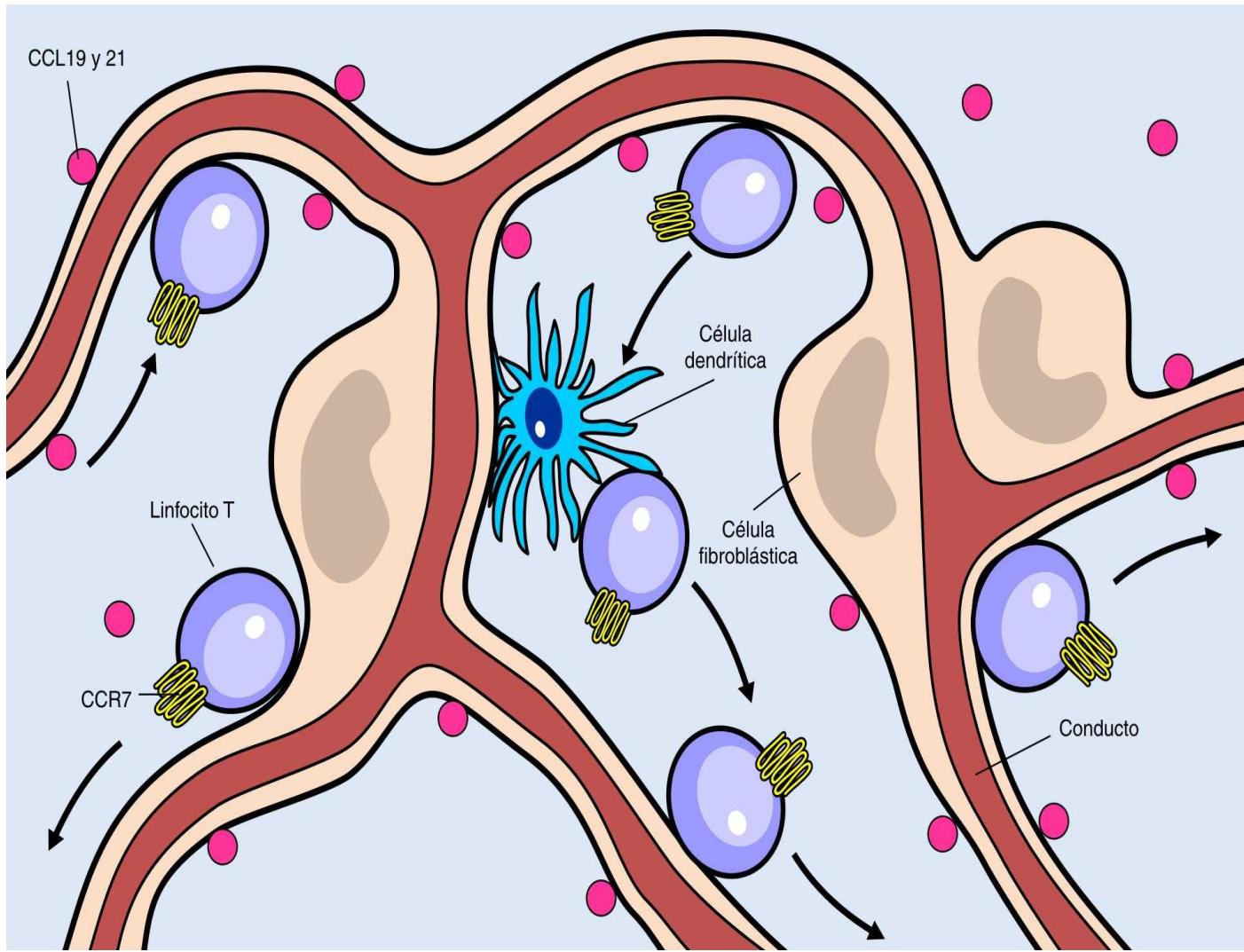
# Una primera aproximación a la estructura de los ganglios linfáticos

## Ganglio linfático

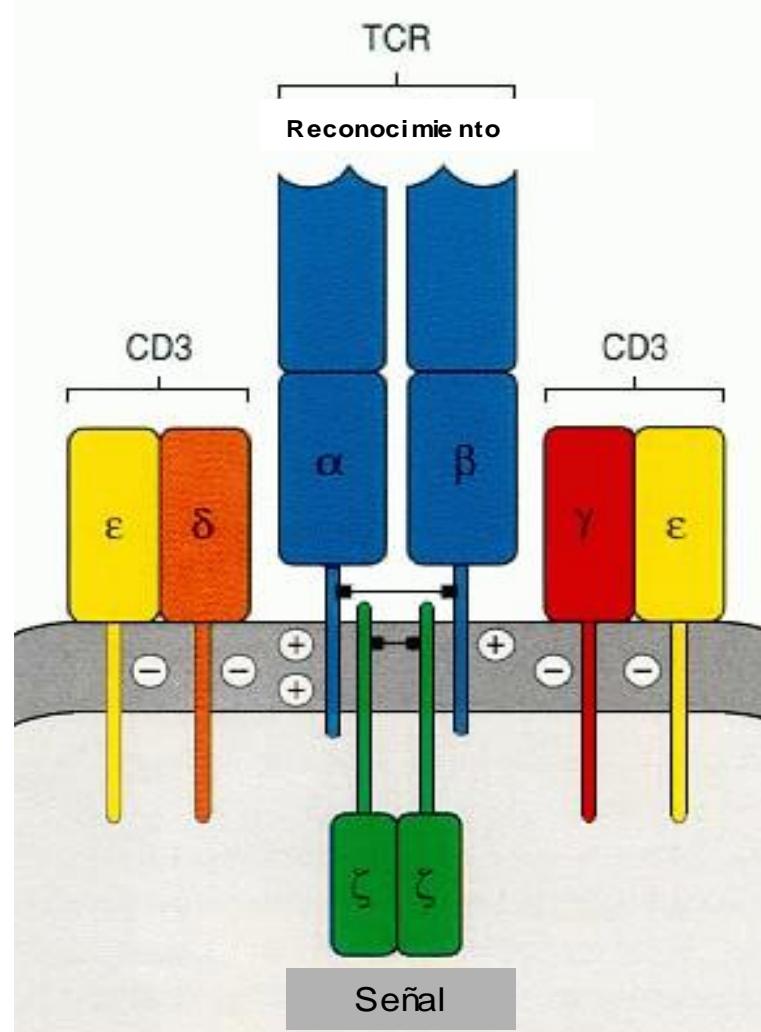


# Conductos fibroreticulares:

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

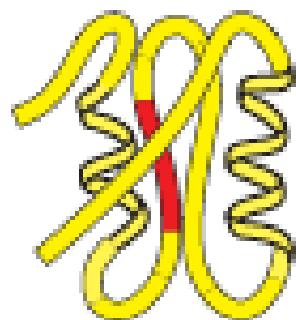


# RECEPTOR PARA EL ANTÍGENO DEL LINFOCITO T (TCR)

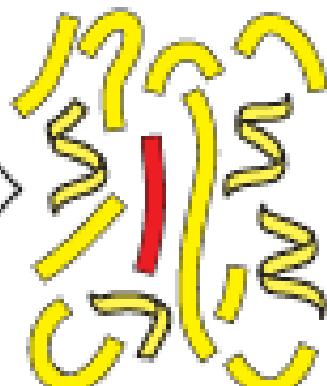


# El TCR reconoce un péptido presentado en el contexto de las moléculas del Complejo Mayor de Histocompatibilidad

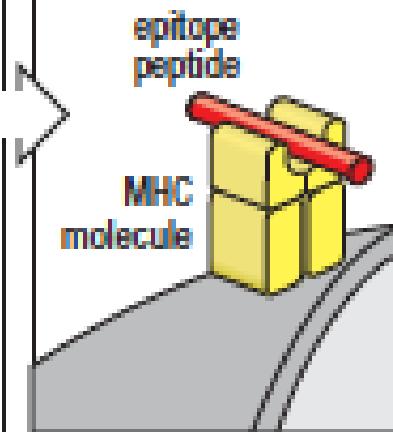
Los epitopes reconocidos por LT son lineales



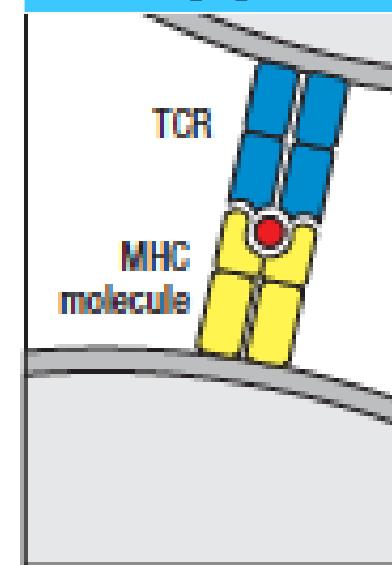
El antígeno debe ser procesado dando origen a péptidos



El péptido generado se une a moléculas de MHC

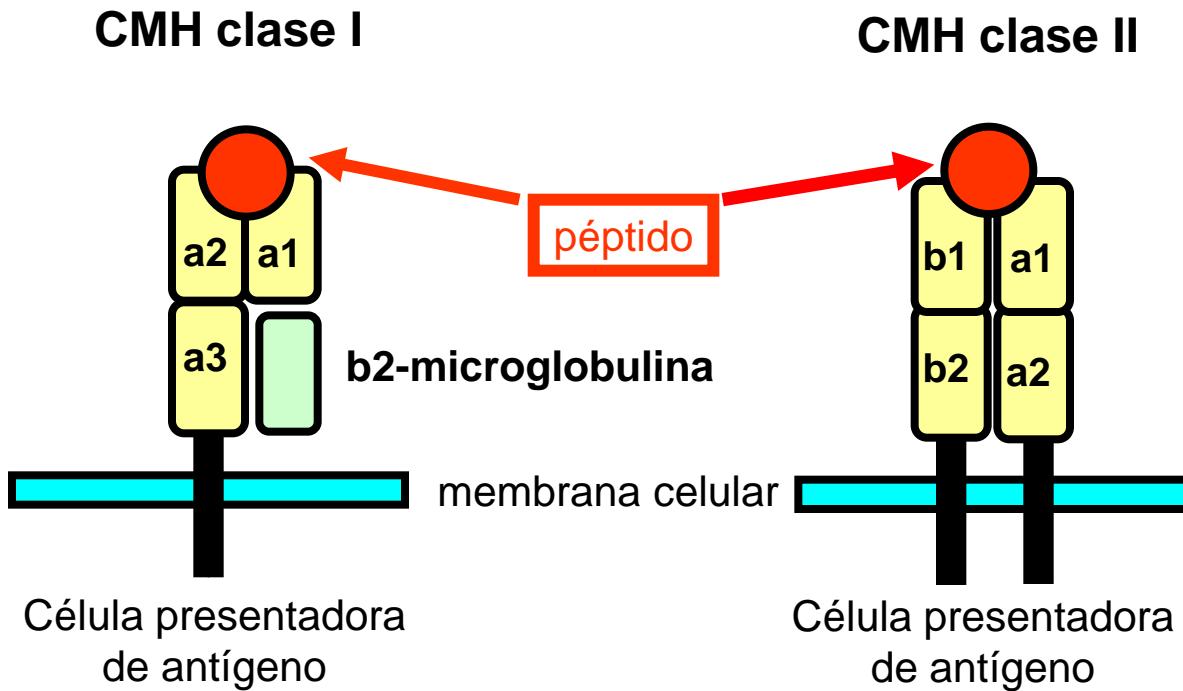


El TCR se une al complejo “molécula del MHC/péptido”



# Moléculas de histocompatibilidad

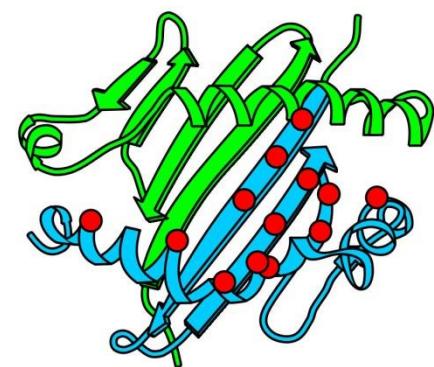
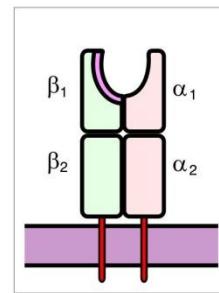
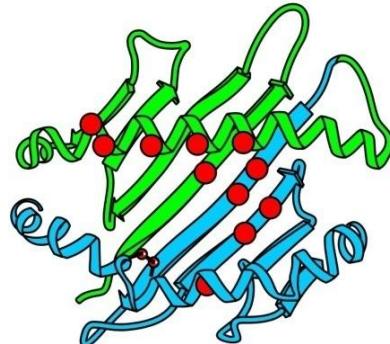
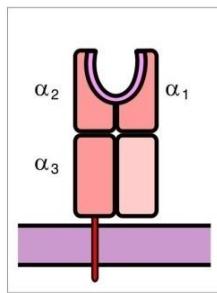
(CMH=MHC=HLA)



# 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:**

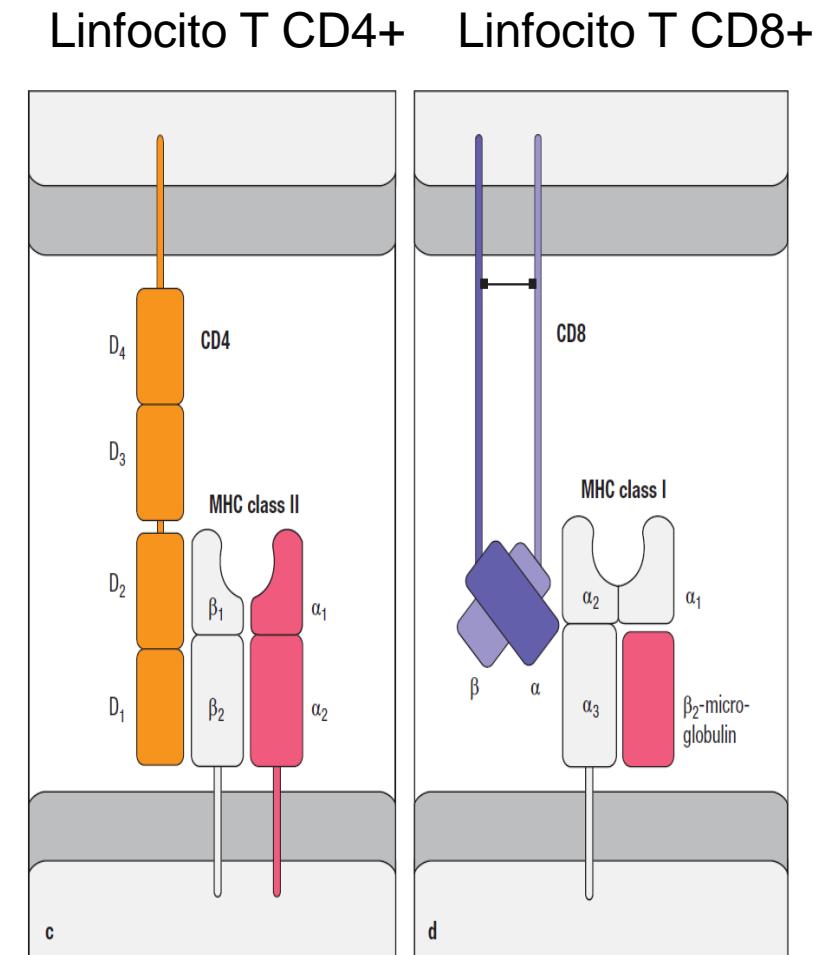
- Linfocitos T CD8 citotóxicos
- Linfocitos T CD4 colaboradores



**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.**



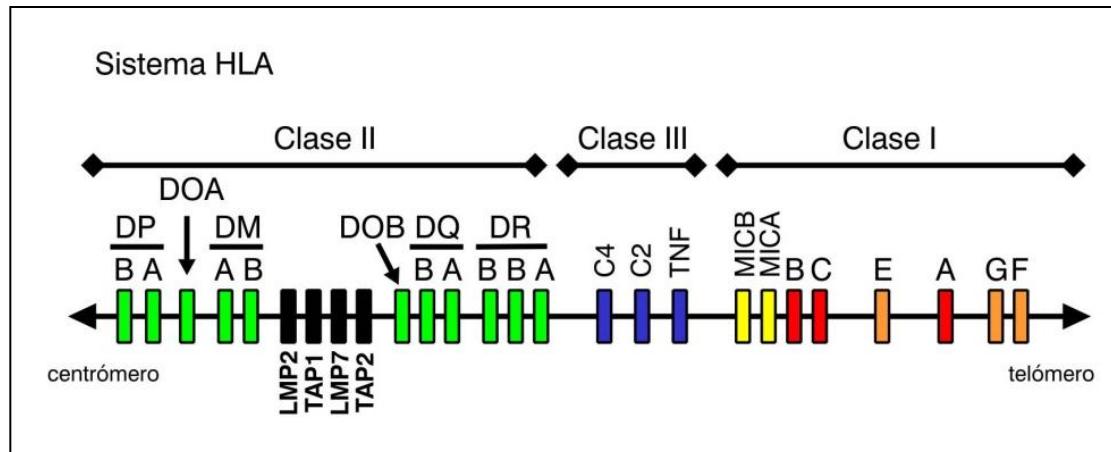
Estrategia genética para incrementar el número de moléculas MHC expresadas en la población y en los individuos:

{ **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	

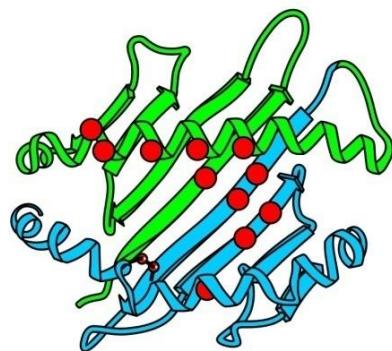
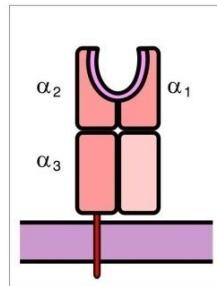
HLA Class II											
Gene	DRA	DRB	DQA1	DQB1	DPA1	DPB1	DPB2	DMA	DMB	DOA	DOB
Alleles	7	2,135	73	940	43	671	6	7	13	12	13
Proteins	2	1,569	33	647	21	552	0	4	7	3	5
Nulls	0	56	1	25	0	18	0	0	0	1	0

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

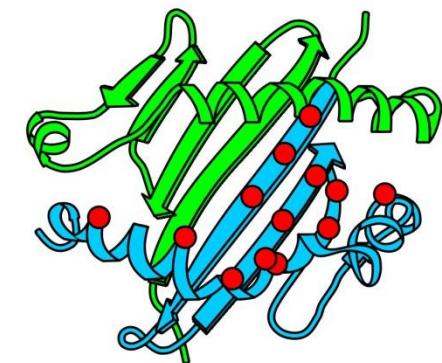
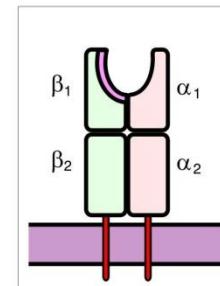
# Moléculas de histocompatibilidad

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

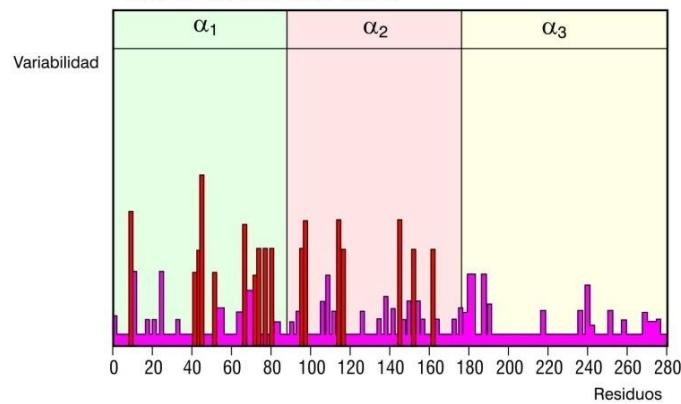
MHC I



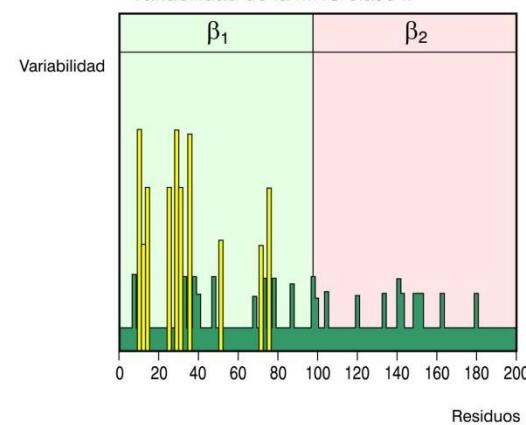
MHC II



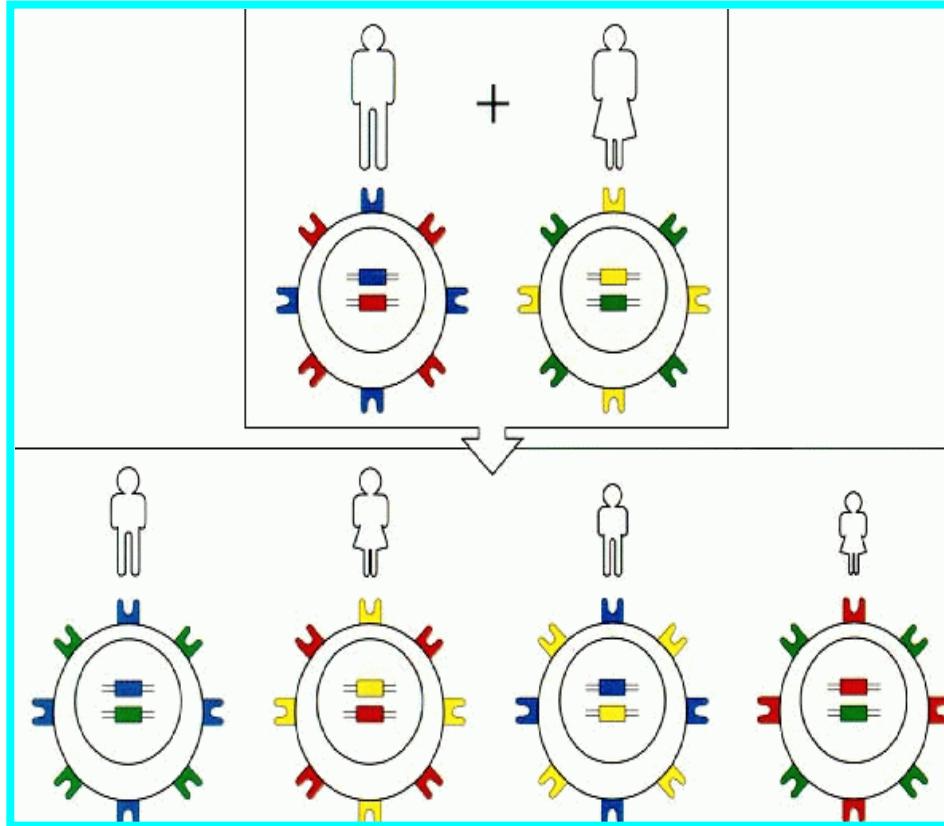
Variabilidad de la MHC clase I



Variabilidad de la MHC clase II



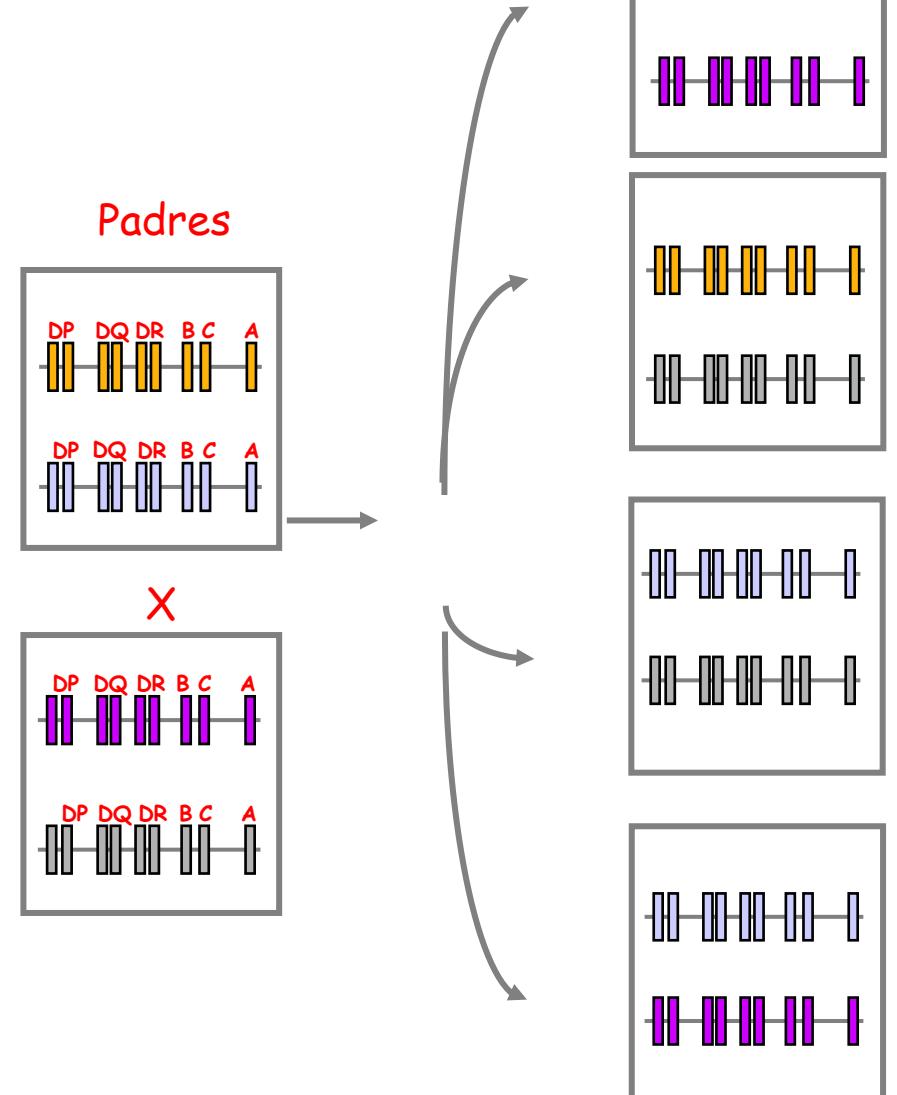
# Heterocigosis y co-dominancia



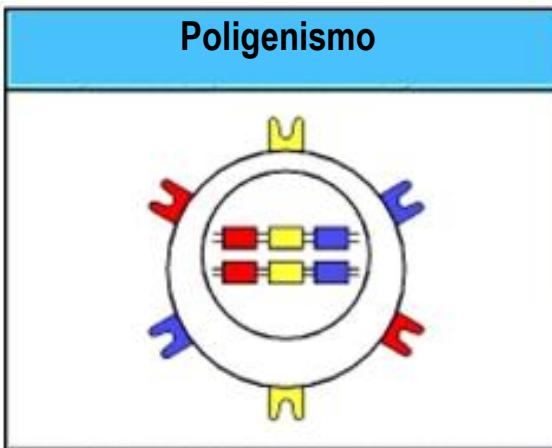
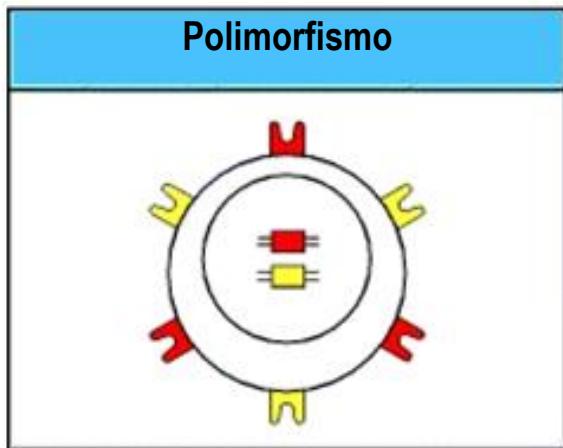
# Herencia de haplotipos de MHC

## Haplótipo del MHC:

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



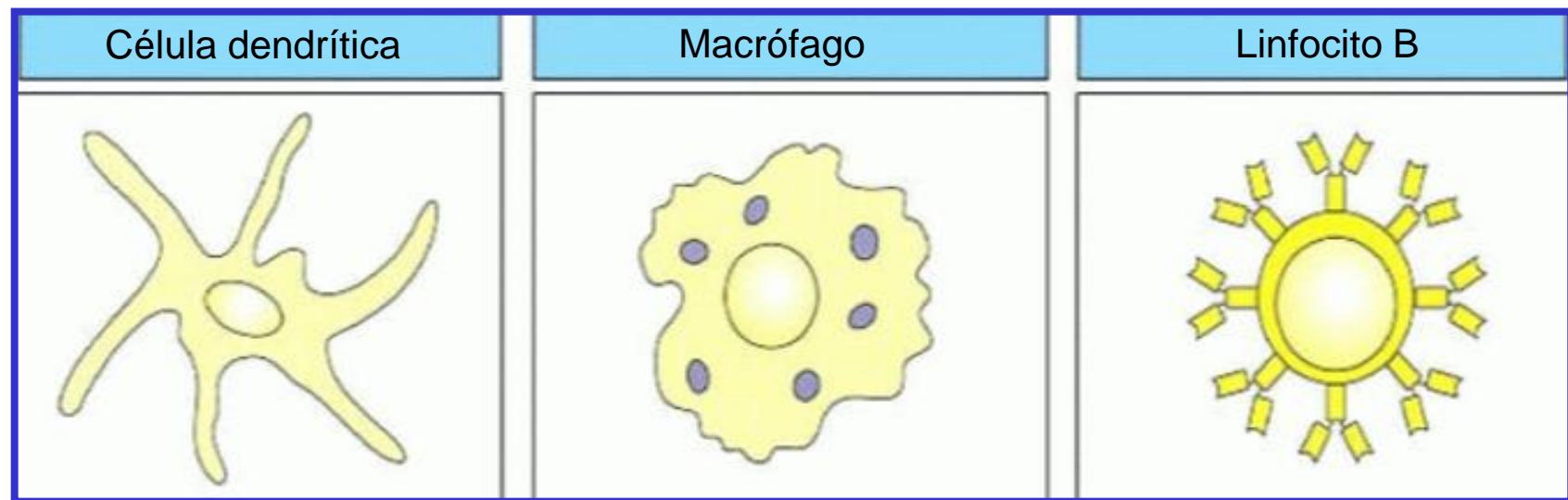
**Poligenismo** (individual), **polimorfismo** (poblacional),  
**heterocigosis** (individual) y **codominancia**  
contribuyen a la diversidad de moléculas expresadas  
por un individuo



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

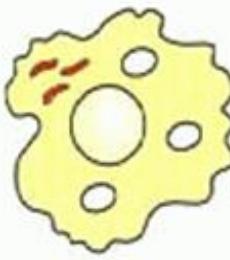
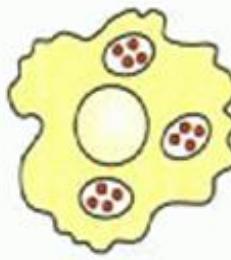
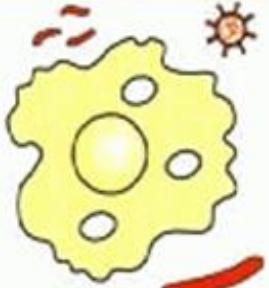
Todas las células del organismo, excepto eritrocitos y sinciciotrofoblasto, expresan moléculas CMH clase I

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 

# **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 antigenica clásicas

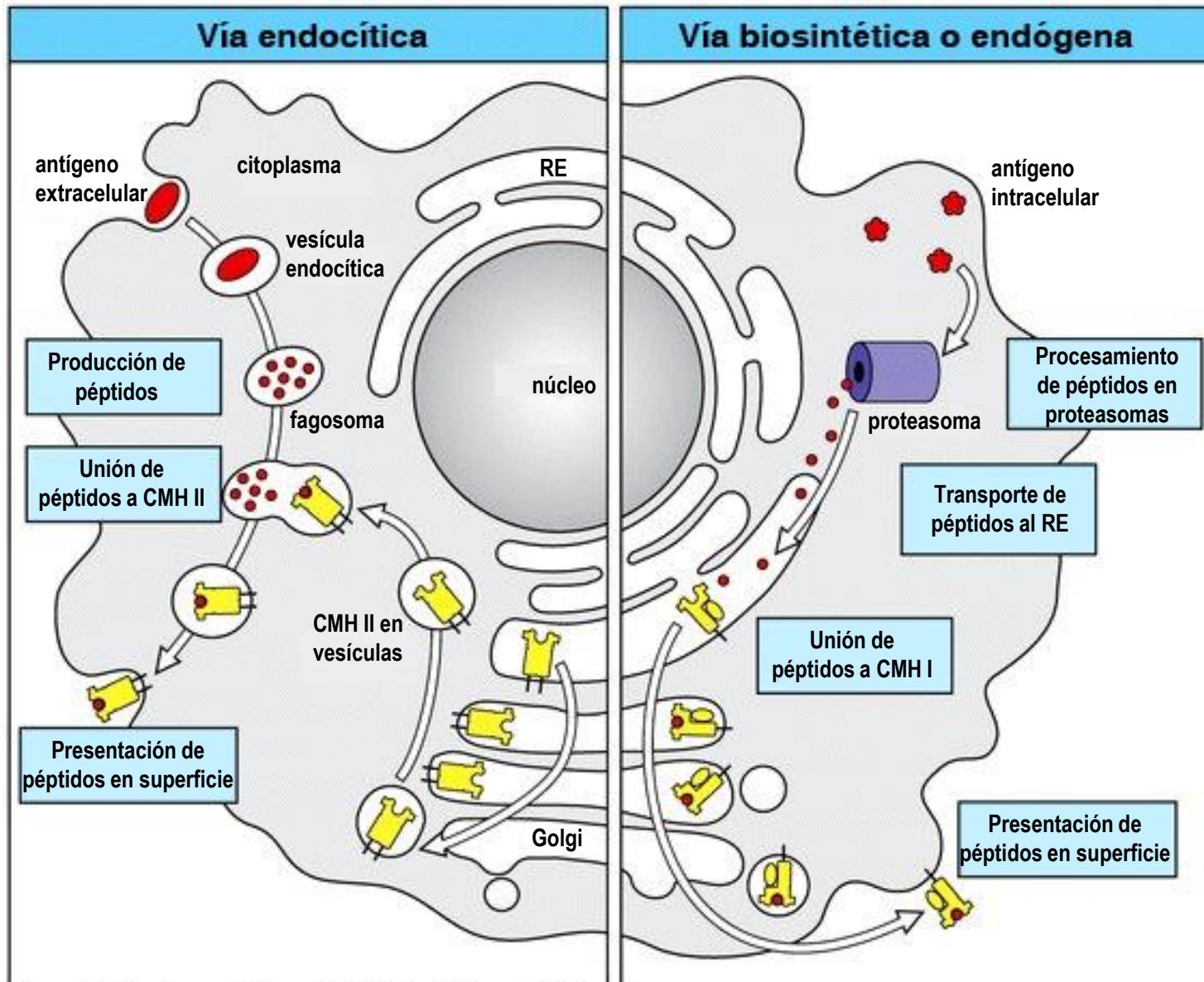
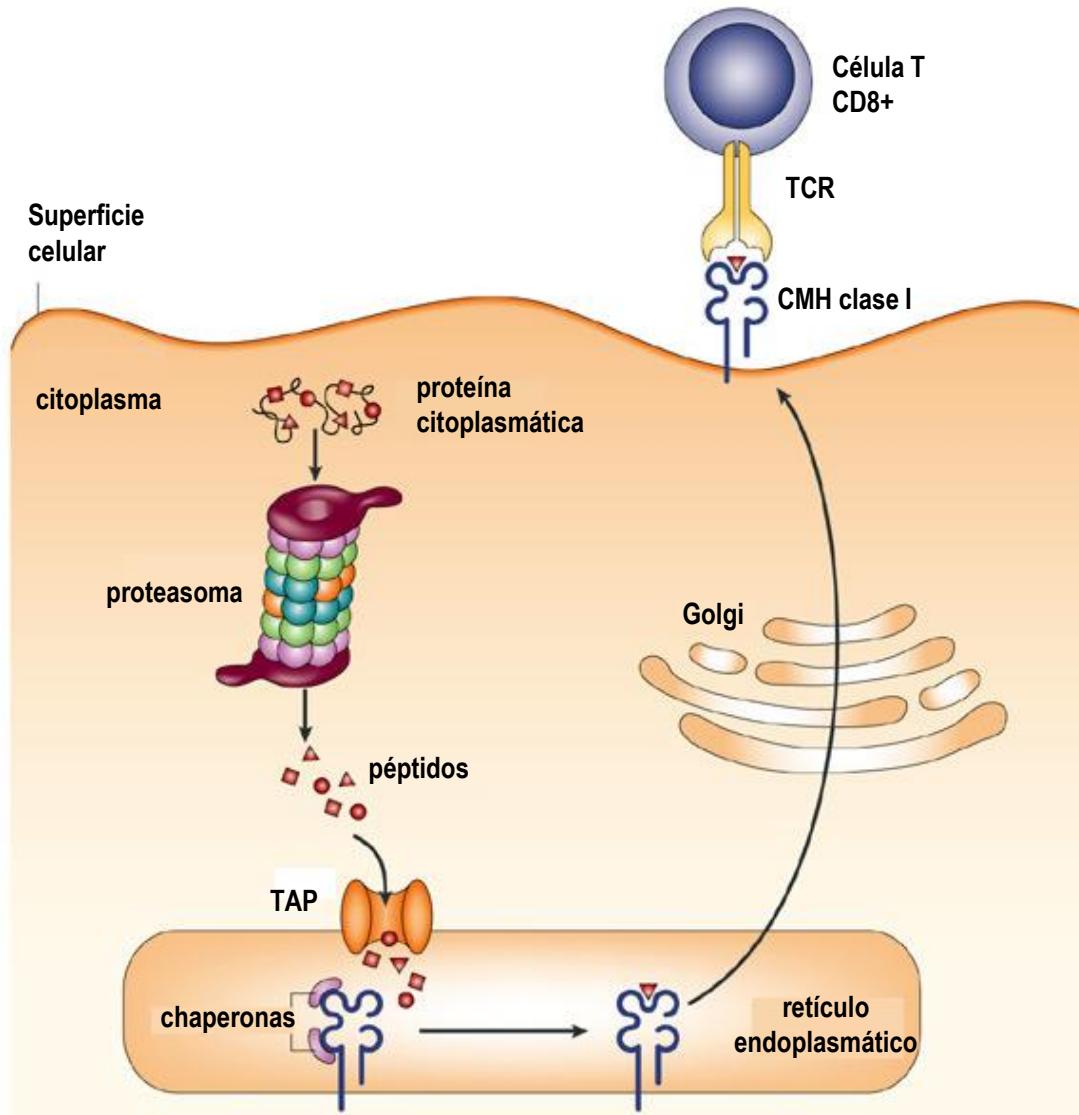
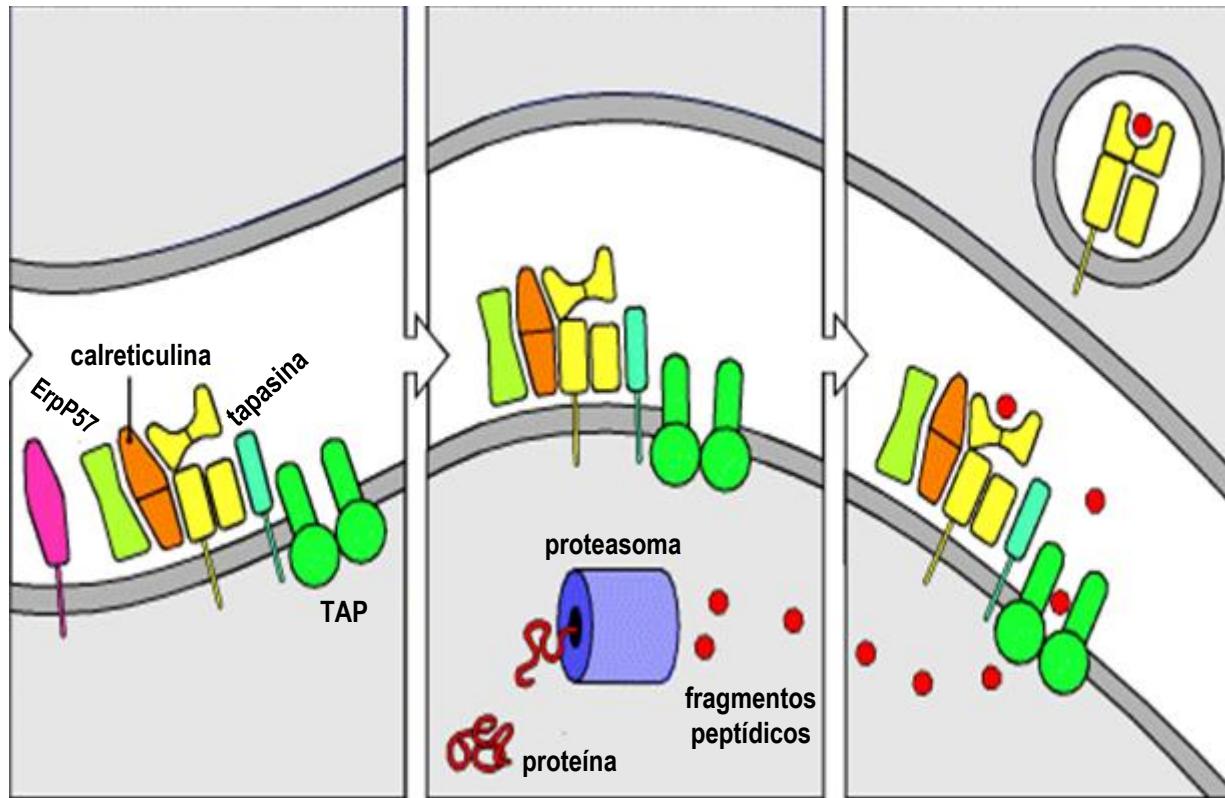


Figure 3-19 The Immune System, 2/e (© Garland Science 2005)

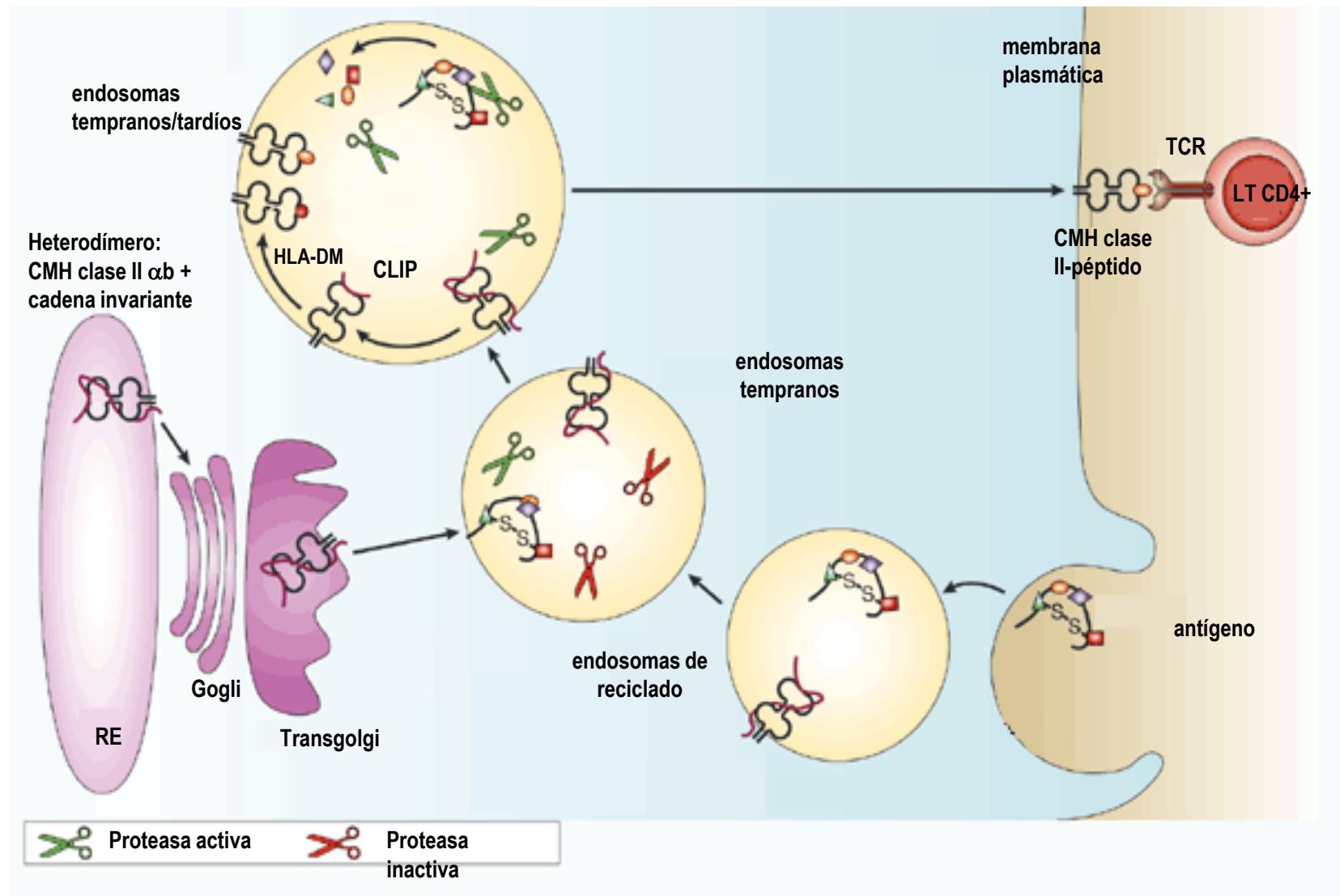
# Vía endógena o biosintética



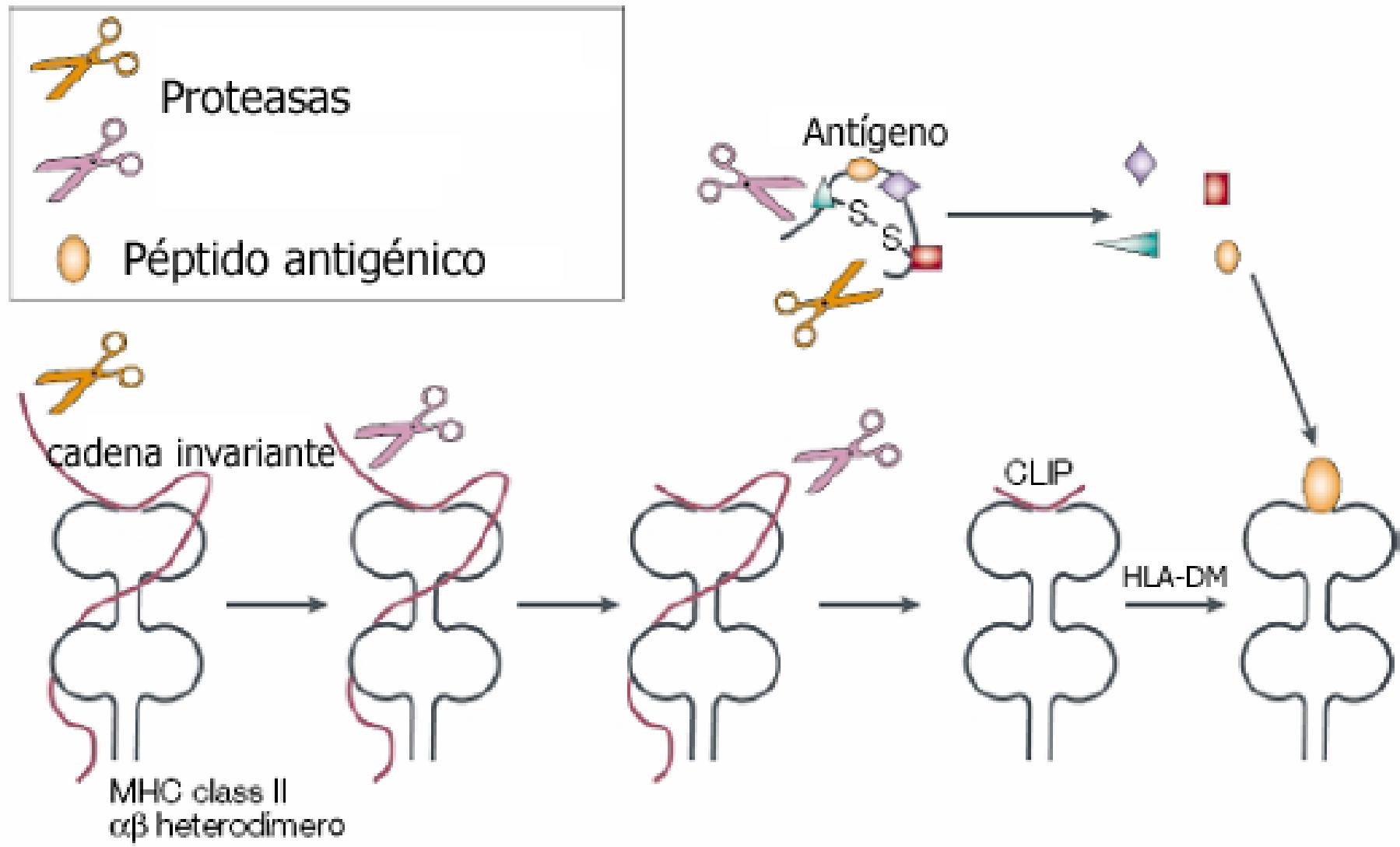
# Vía endógena o biosintética



# Vía exógena o endocítica de procesamiento y presentación antigenica

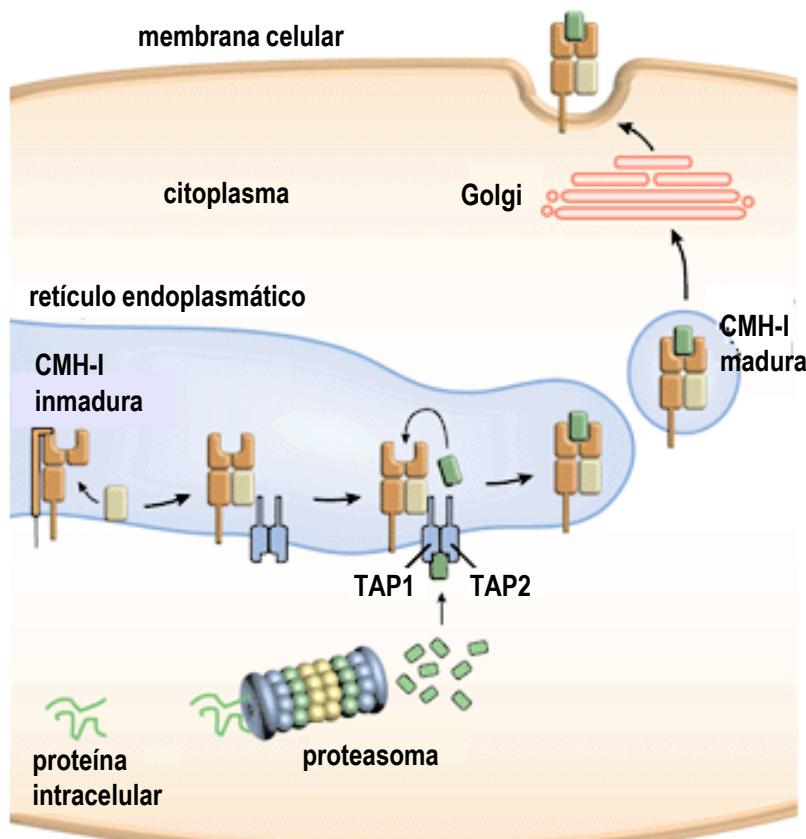


# Degradación de la cadena invariante

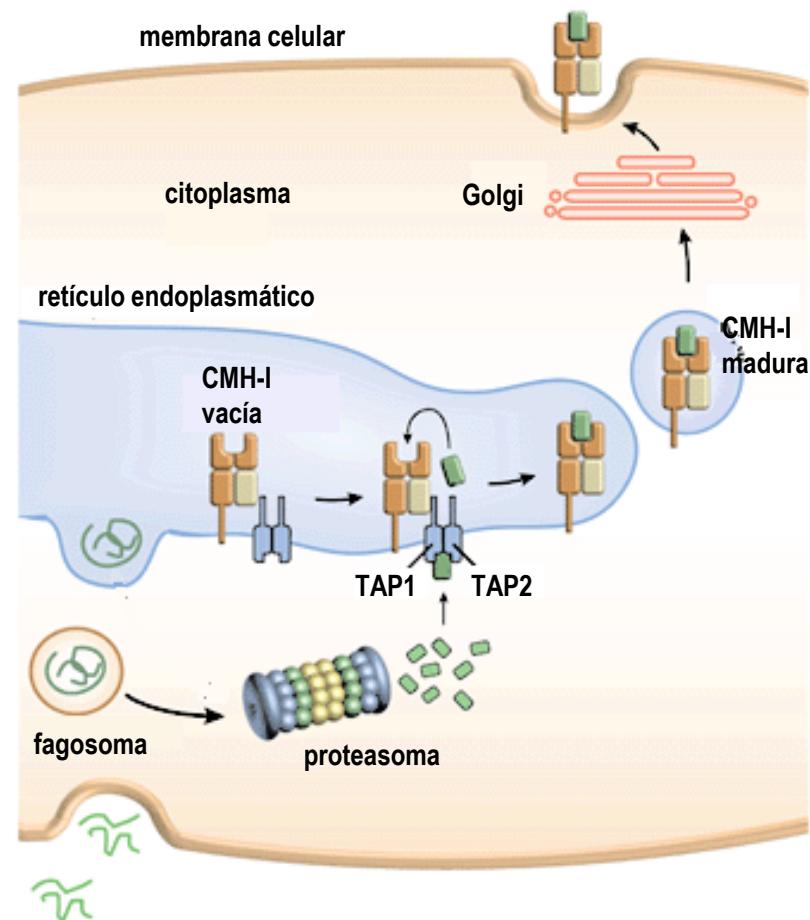


# Antígenos endocitados pueden ser presentados también asociados a moléculas de clase I

## Vía biosintética



## Vía de presentación cruzada en CMH-I



# Presentación cruzada de antígenos en CMH-II

## AUTOFAGIA

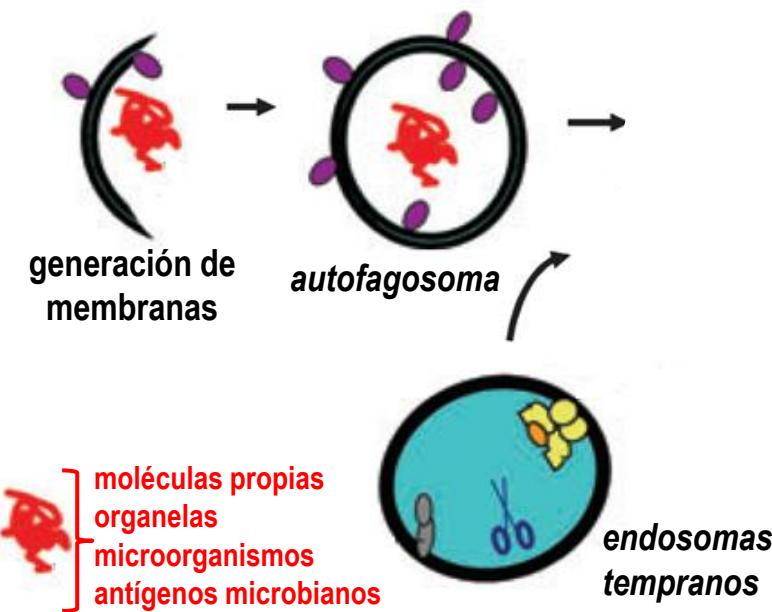
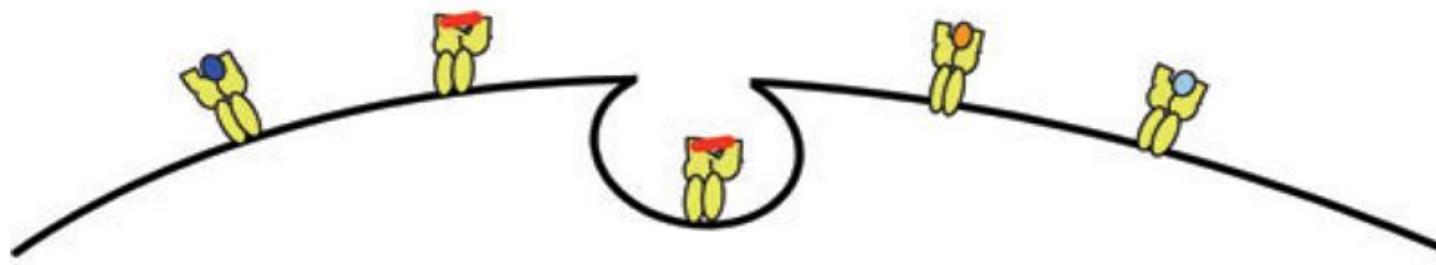
» Proceso por el cual la célula:

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

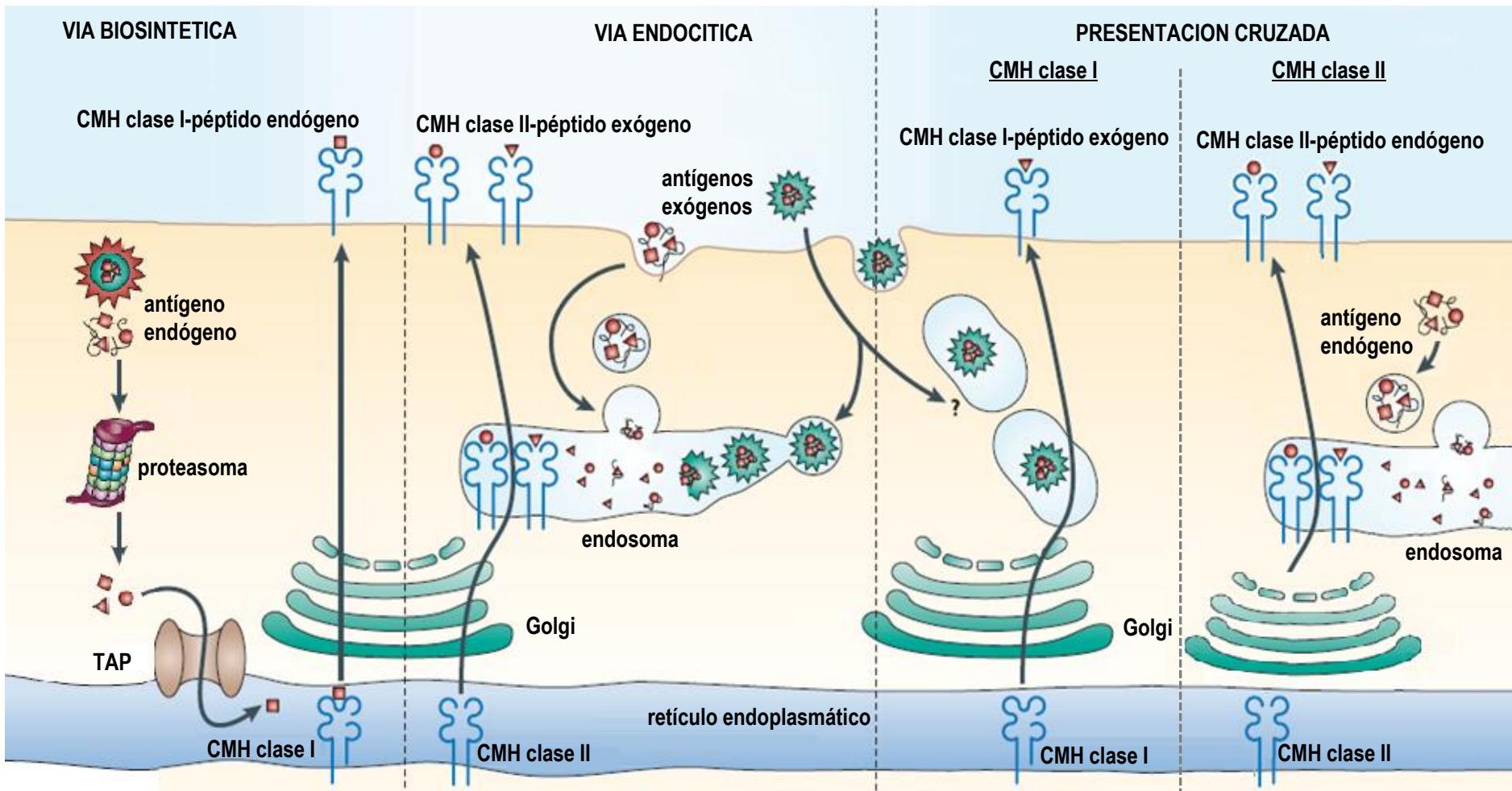
» Los componentes citoplasmáticos son englobados en vesículas denominadas: ***autofagosomas***.

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

# Presentación cruzada de antígenos en CMH-II: AUTOFAGIA

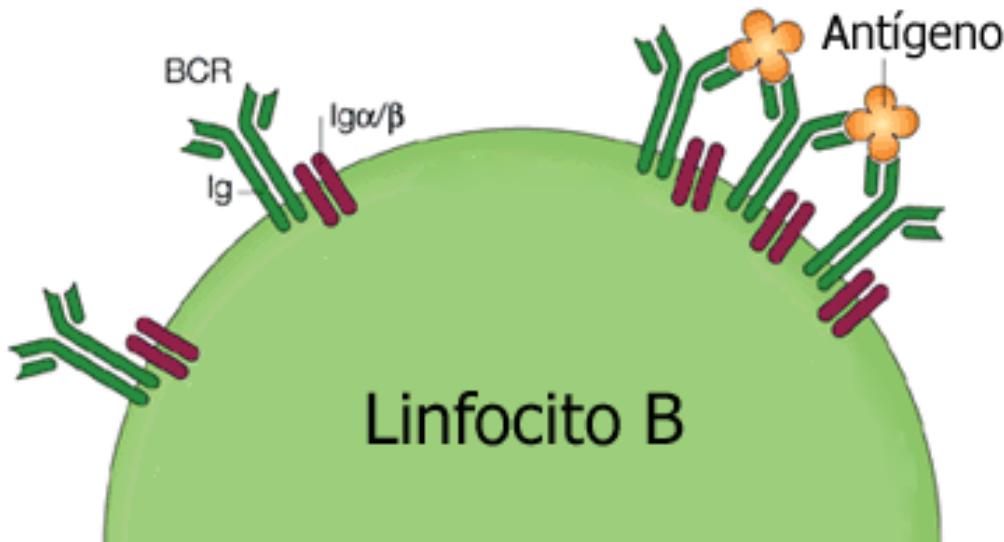


# Resumen de las vías de procesamiento y presentación antigenica de antígenos proteicos

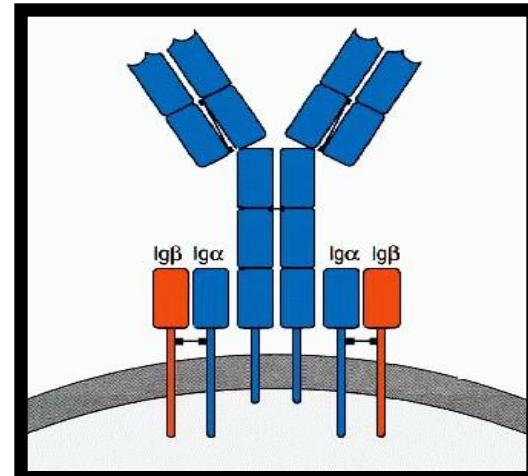


**¿Cómo reconocen a los antígenos los  
linfocitos B?**

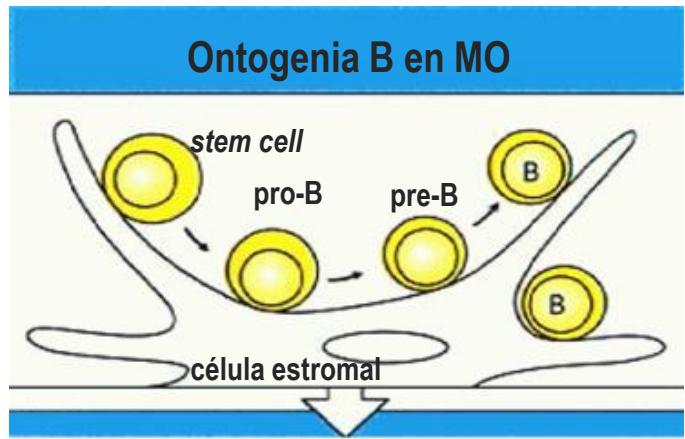
# El linfocito B reconoce al antígeno en su estado nativo



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

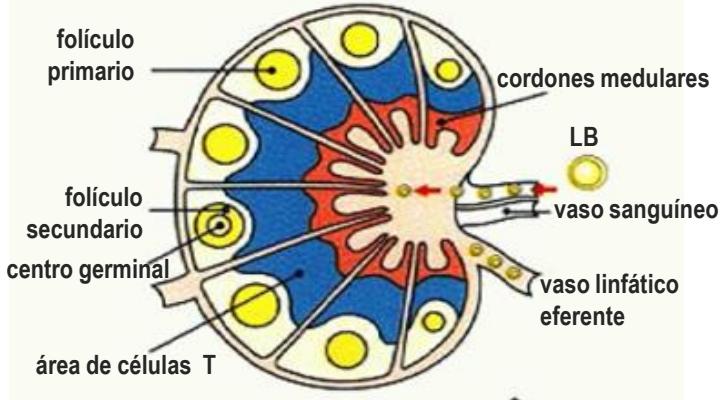


# Ciclo de vida del linfocito B (LB)

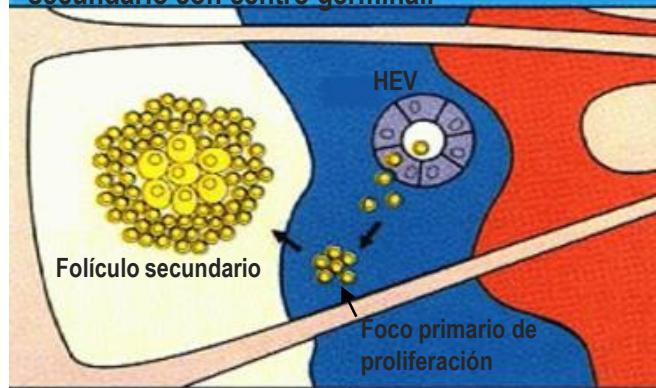


BAZO  
LB transicionales  
Maduración completa

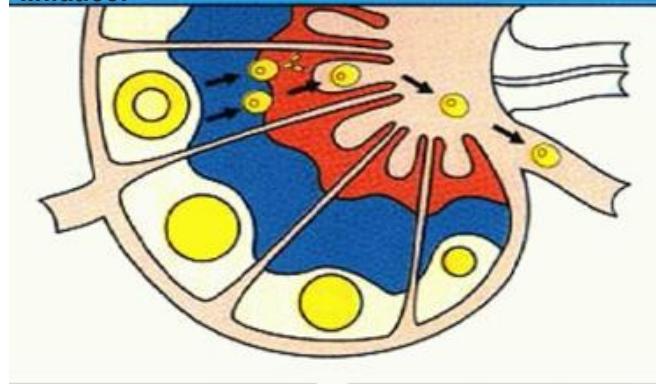
El LB maduro ingresa al ganglio por sangre y egresa por el linfático eferente



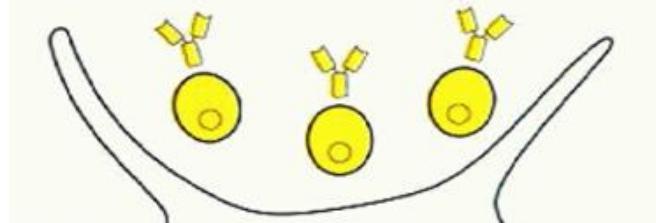
El LB que encuentra el Ag forma el foco primario de proliferación. Algunas células proliferantes migran al folículo primario formando un folículo secundario con centro germinal.



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*