

# Materia Inmunología

## Seminario 4

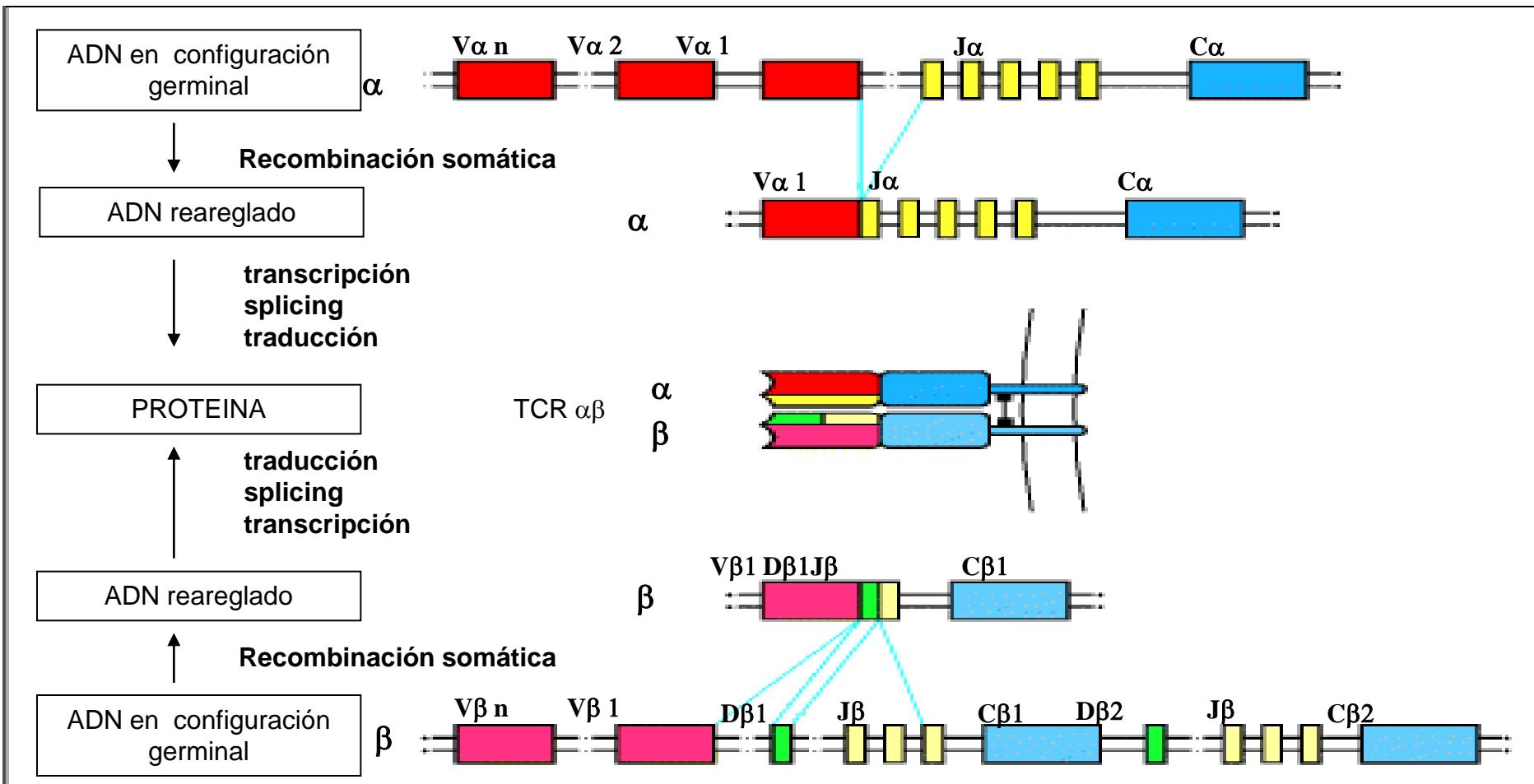
**Linfocitos T:  
Ontogenia, activación, perfiles en  
la respuesta T y memoria  
inmunológica**

**Año: 2020**



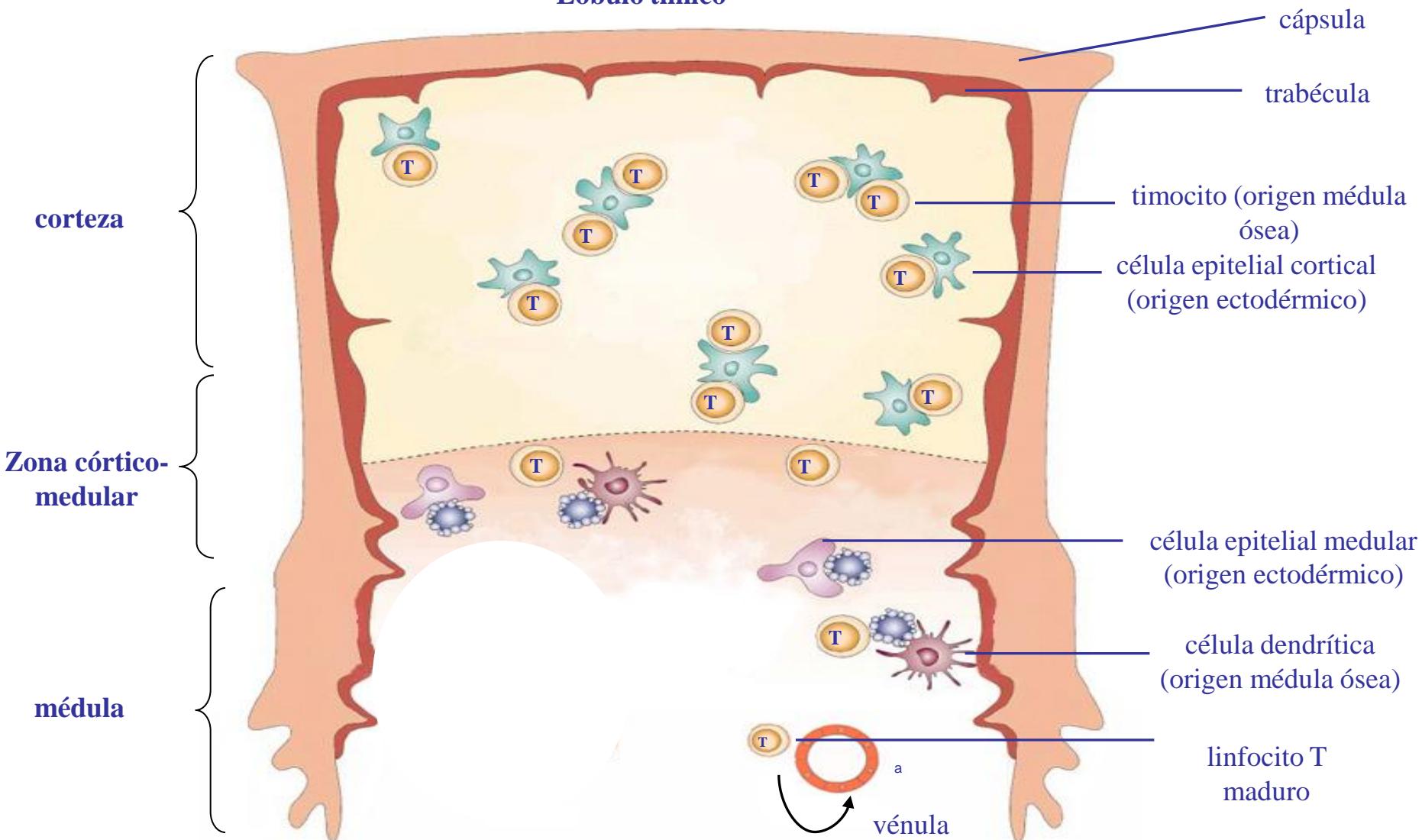
***Universidad de Buenos Aires  
Facultad de Medicina***

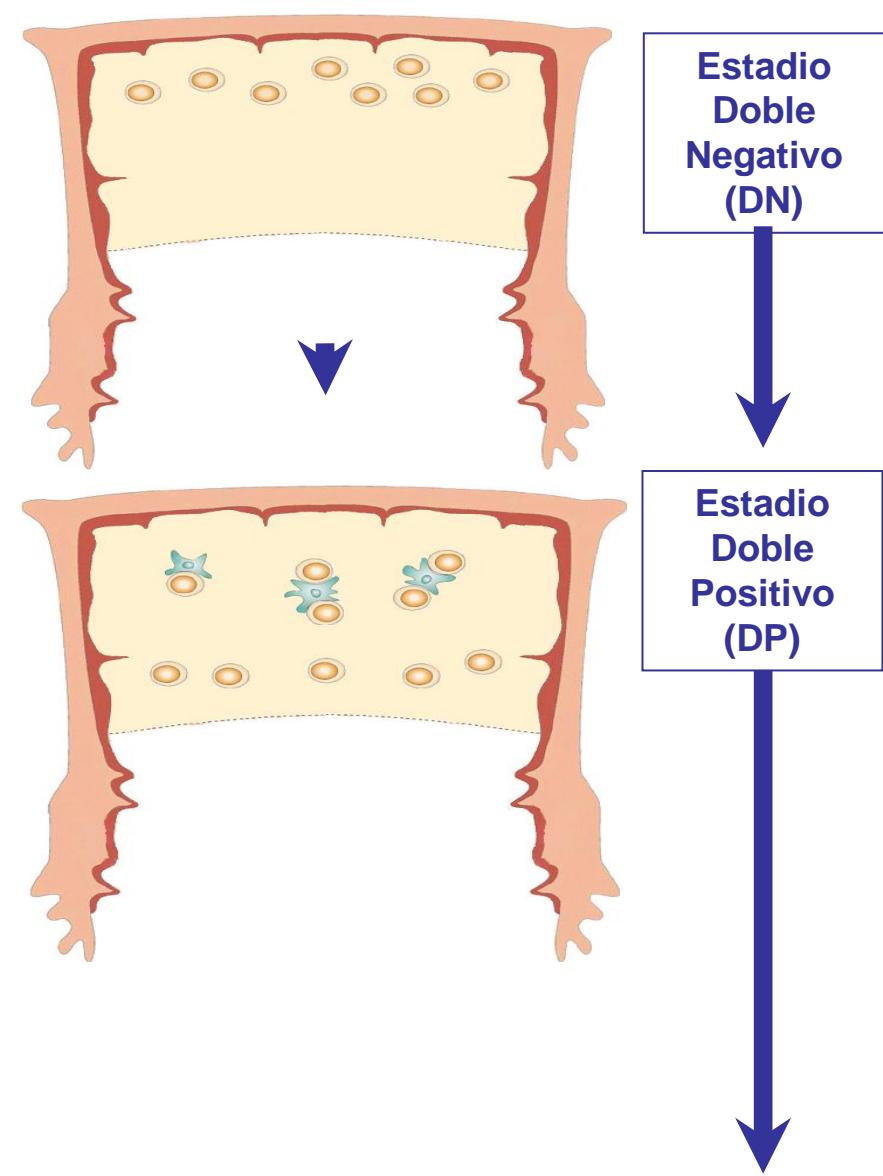
# Los linfocitos T generan su receptor antigénico (TCR) durante la ontogenia, mediante el proceso de recombinación somática.



# Ontogenia T

## Lóbulo tímico





Timocitos CD4-CD8- (DN). Alta proliferación celular. Se define el linaje T $\alpha\beta$  o T $\gamma\delta$ .

**Generación del TCR $\alpha\beta$ :** La cadena  $\beta$  es la primera que se rearregla. Luego, la cadena  $\beta$  rearreglada se asocia con una cadena  $\alpha$  sustituta y ambas se expresan en la membrana constituyendo el preTCR. Las células realizan unos ciclos de proliferación.

Comienzan los rearreglos de la cadena  $\alpha$  del TCR y se induce la expresión de CD4 y CD8 (estadio DP).

Posteriormente se asocian las cadenas  $\alpha$  y  $\beta$  rearregladas constituyendo el TCR.

## SELECCIÓN TÍMICA

(Inducción de tolerancia central T)

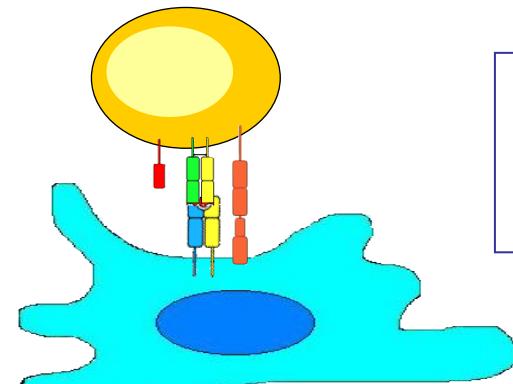
## SELECCIÓN TÍMICA

### (Inducción de tolerancia central T)

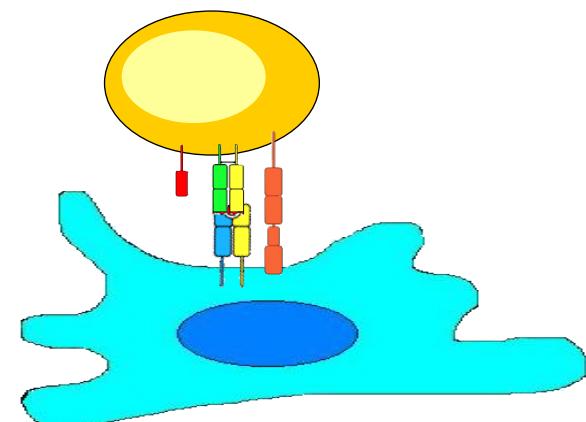
1) **SELECCIÓN POSITIVA:** sobreviven solo aquellos timocitos capaces de interaccionar con las MHC que expresa el individuo. Además, este proceso define si el timocito será CD4<sup>+</sup> o CD8<sup>+</sup>.

2) **SELECCIÓN NEGATIVA:** Durante este proceso, mueren por apoptosis la mayoría de los timocitos autoreactivos, los cuales reciben señales muy intensas a través del TCR por reconocer péptidos propios en el marco de las MHC que expresan las CETm, macrófagos y células dendríticas presentes en la médula tímica.

3) Los timocitos que, habiendo sido seleccionados positivamente, sobreviven a la selección negativa, emigran del timo como células T maduras, simples positivas y autorestrictas (capaces de reconocer en el marco de las MHC que expresa el individuo).



Célula del epitelio tímico cortical (CETc)



Célula del epitelio tímico medular (CETm) o CPA

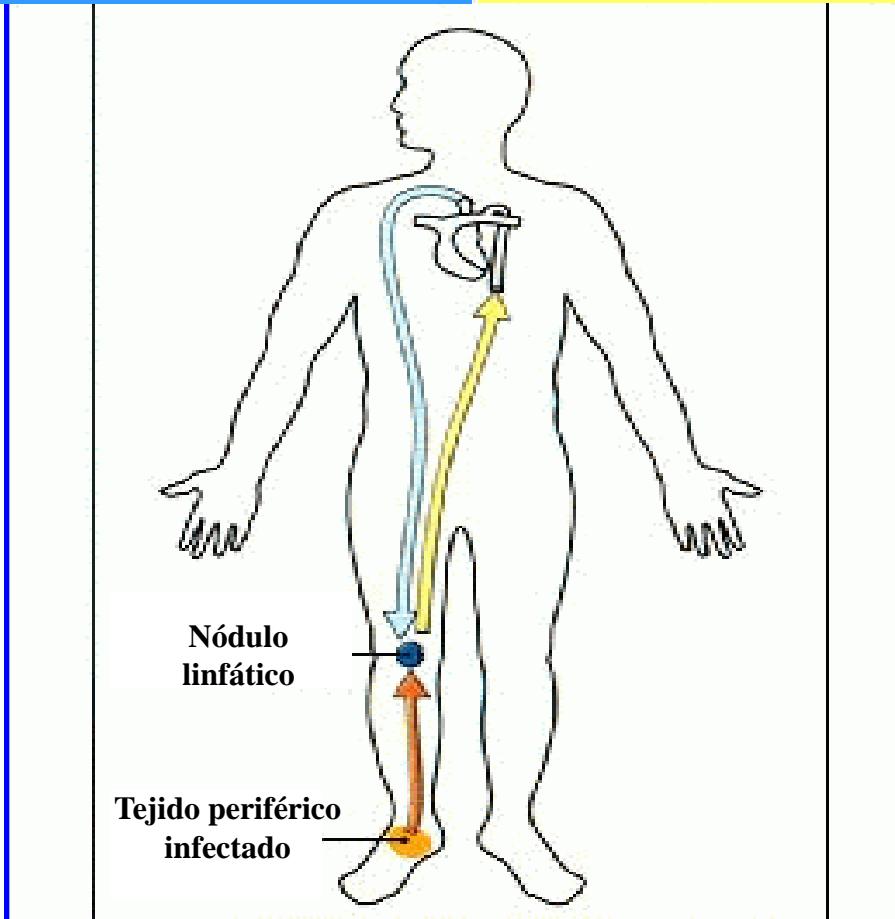
Estadio  
Doble  
Positivo  
(DP)

Estadio  
Simple  
Positivo  
(SP)

# Órganos linfáticos secundarios: el sitio de encuentro de los linfocitos maduros vírgenes con el antígeno

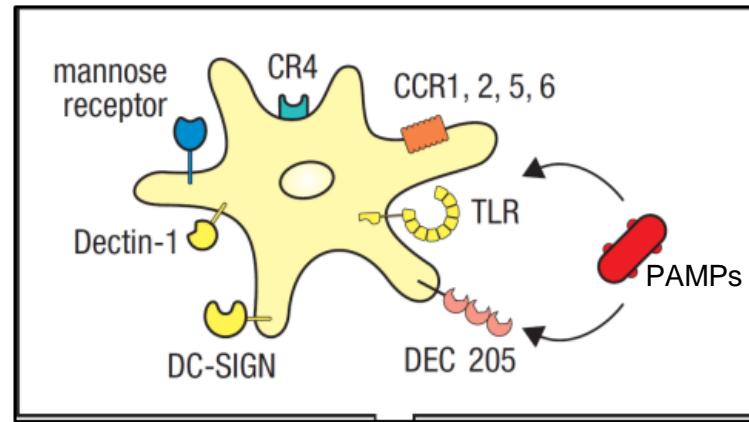
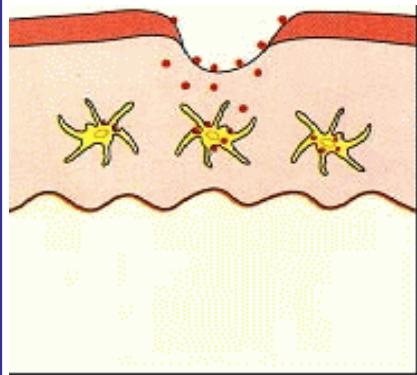
Linfocitos vírgenes ingresan a los nódulos linfáticos desde el torrente sanguíneo

Linfocitos y linfa retornan a la sangre vía ducto torácico

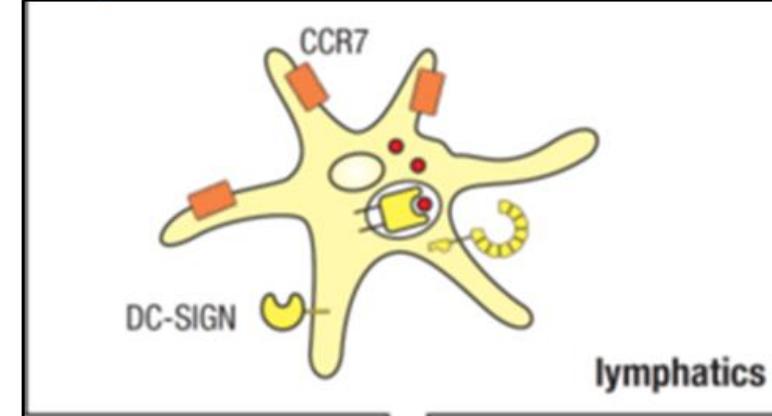
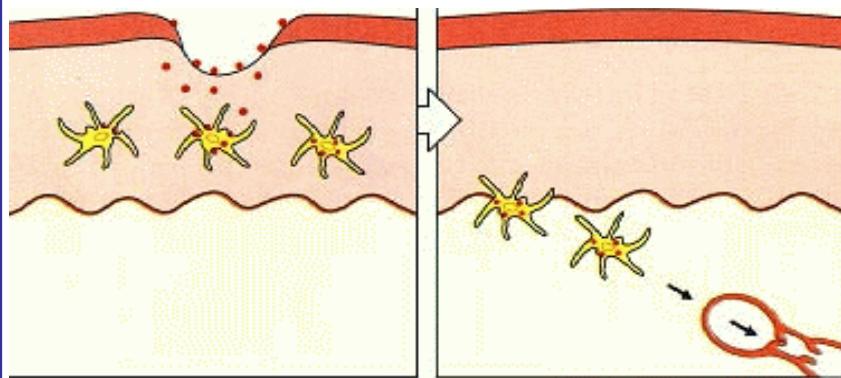


Los antígenos presentes en el foco infeccioso llegan al nódulo linfático a través de los vasos linfáticos

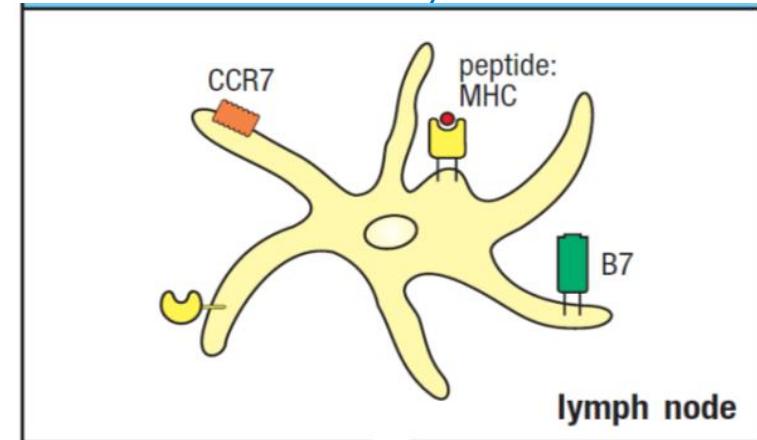
1. Las células dendríticas presentes en los tejidos periféricos se activan por PAMPs, DAMPs y citoquinas proinflamatorias.

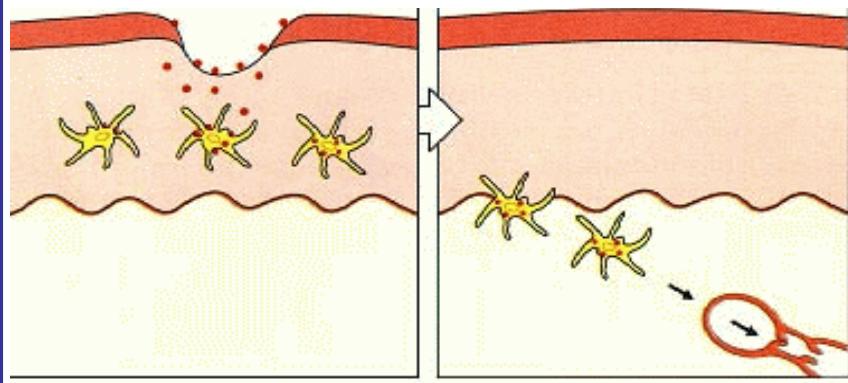


2. La activación de las células dendríticas induce la expresión de CCR7 e incrementa su capacidad de procesamiento.

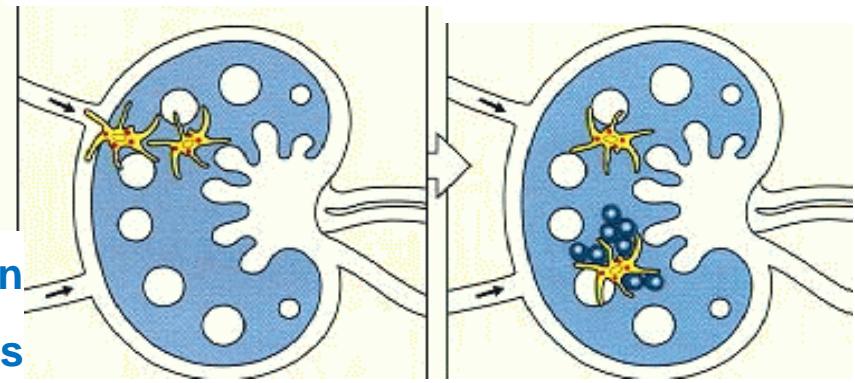


3. La célula dendrítica migra guiada por el CCR7 e incrementa la expresión de moléculas del CMH y coestimulatorias.



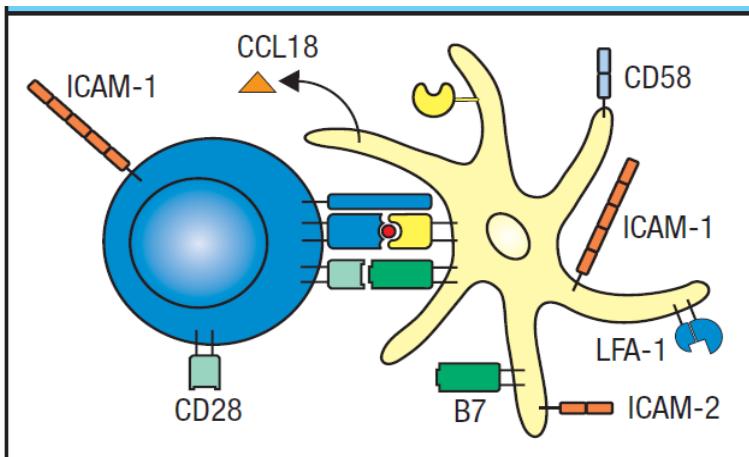


Las células dendríticas ingresan al ganglio por los vasos linfáticos aferentes



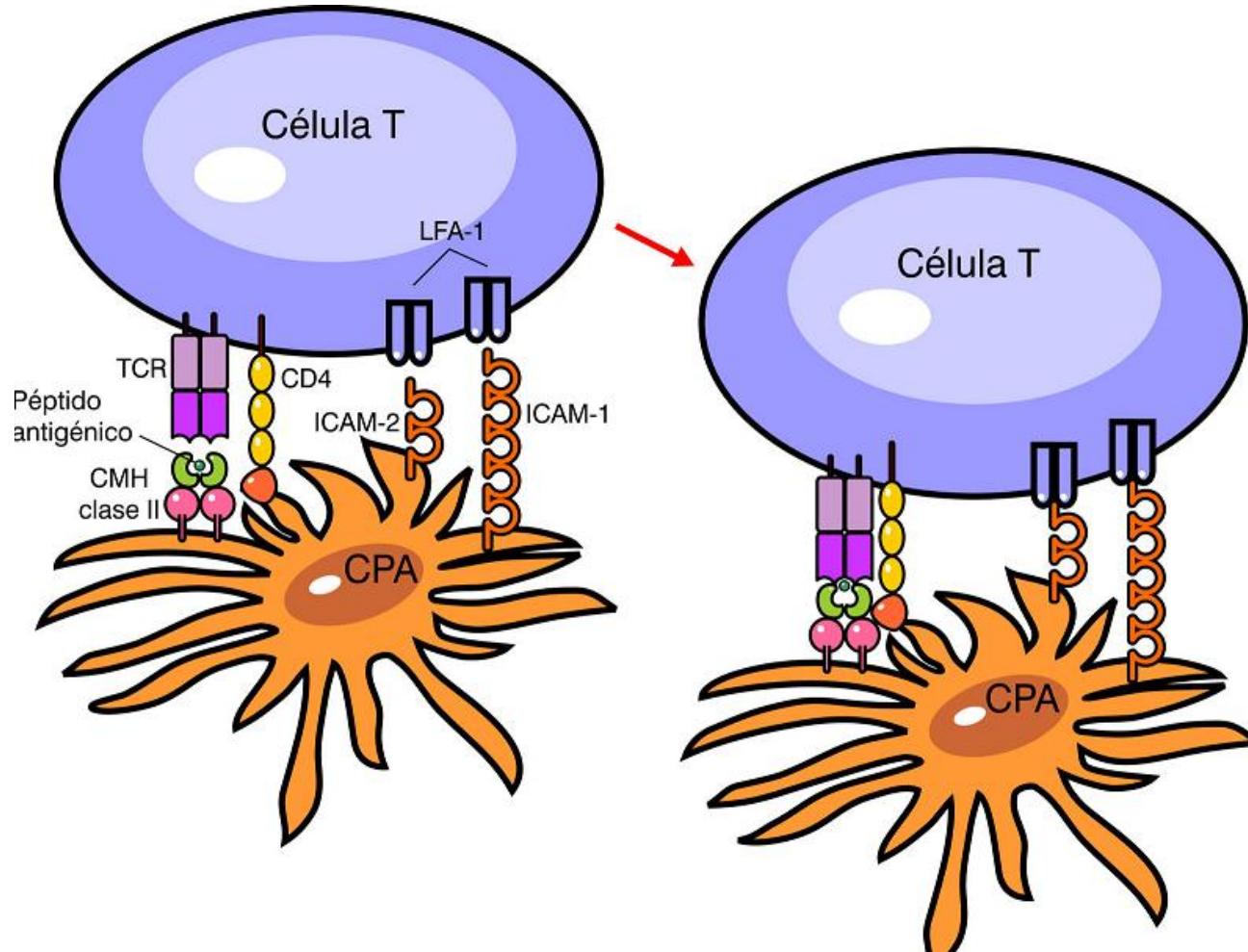
Las células dendríticas maduras activan a los linfocitos T.

#### 4. Las células dendríticas presentes en las áreas T de los órganos linfoideos activan a los linfocitos T vírgenes.

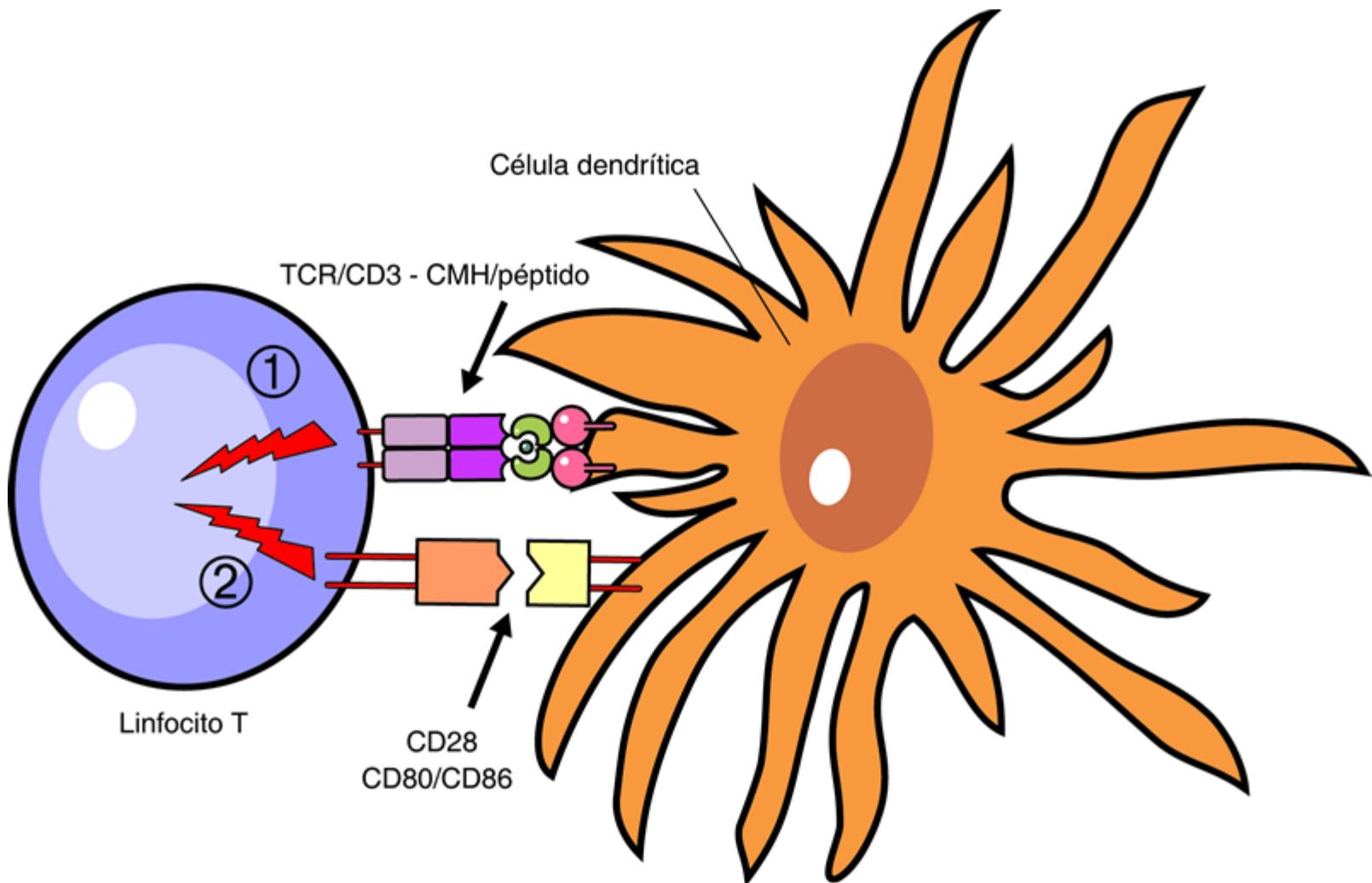


# Interacción temprana de la célula

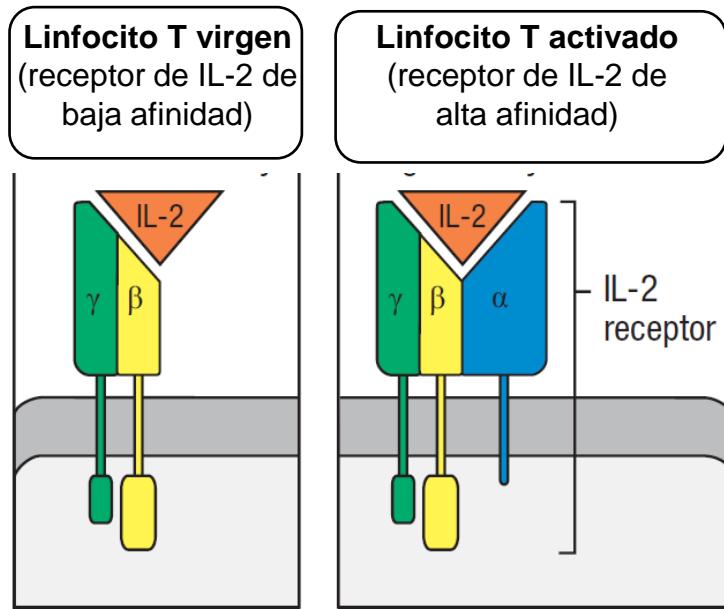
## T virgen con la célula dendrítica



# Señales 1 y 2 en la activación del linfocito T virgen

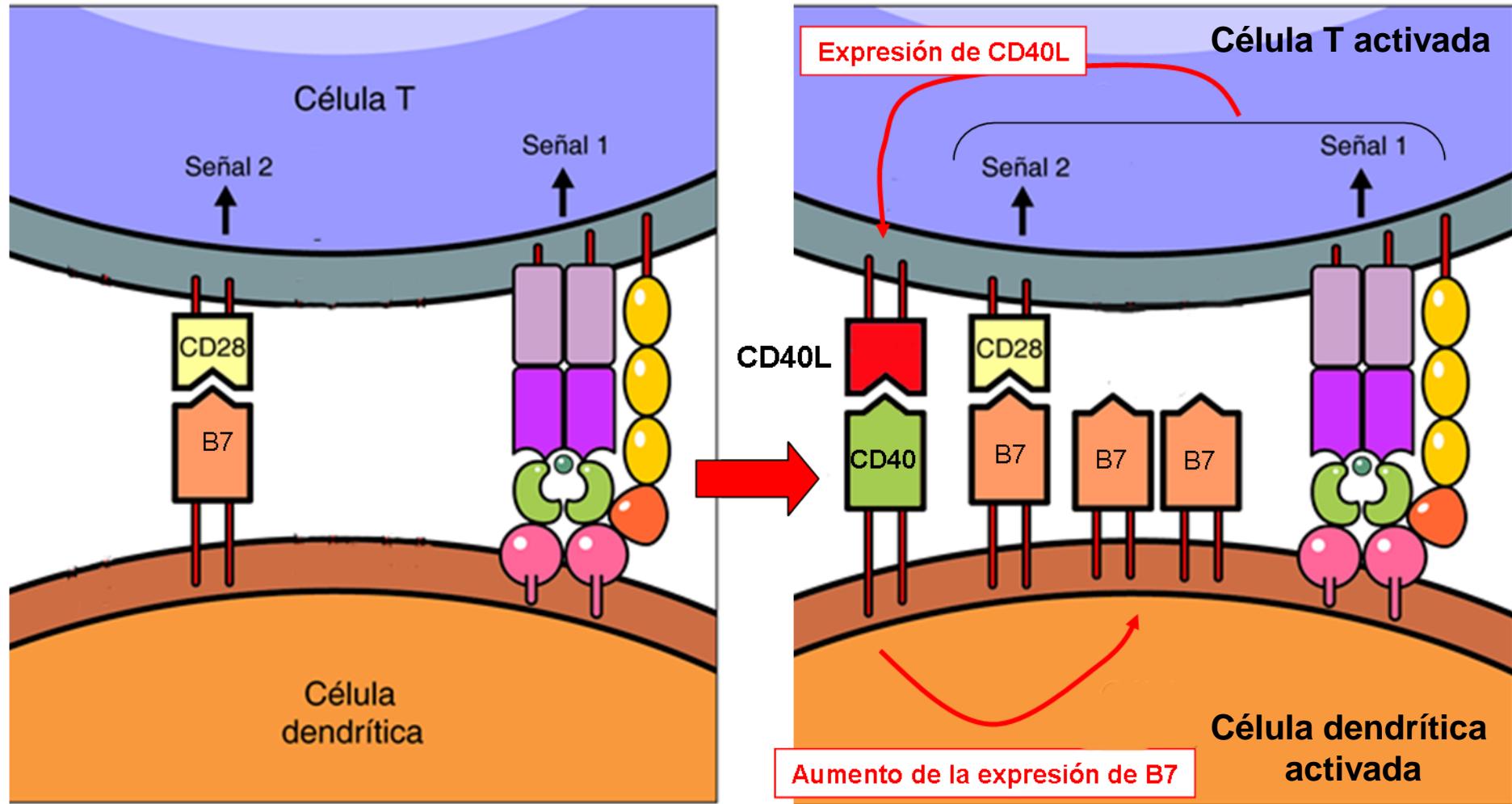


**Los linfocitos T vírgenes activados comienzan a producir IL-2 y expresan el receptor de alta afinidad para la citoquina.**



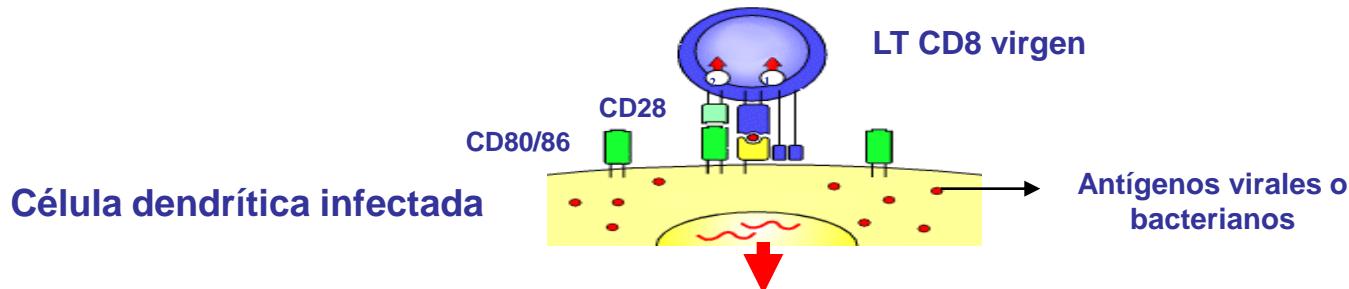
**Expansión clonal:** una célula T virgen activada producirá, en el término de 5-8 días, una progenie aproximada de 10.000 células hijas (14-20 divisiones celulares)

## El linfocito T virgen y la célula dendrítica se activan recíprocamente en los órganos linfáticos secundarios.



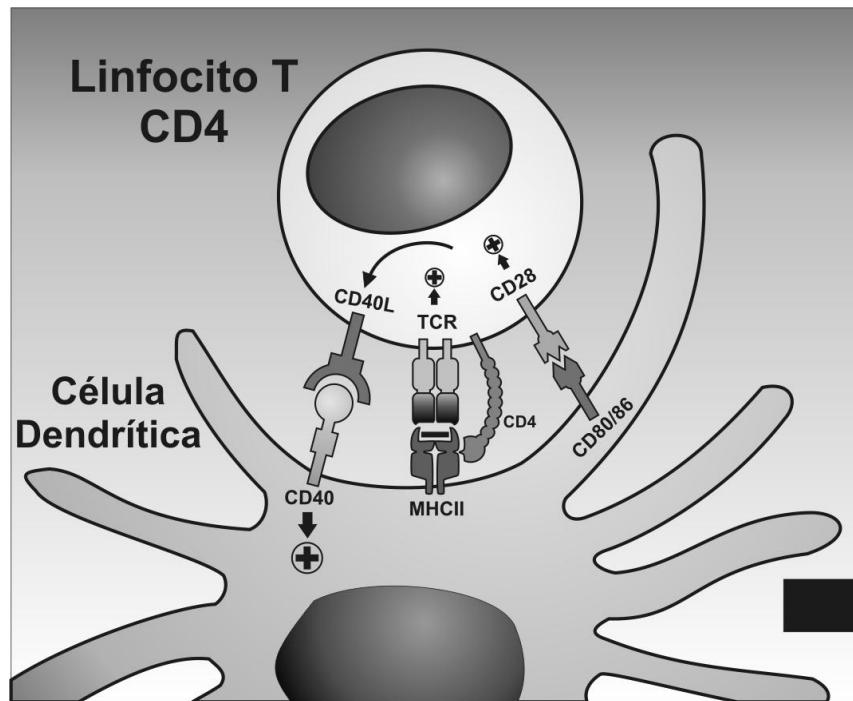
\* A las moléculas CD80 y CD86 se las conoce también como moléculas B7

# Activación de los linfocitos T CD8<sup>+</sup> vírgenes.



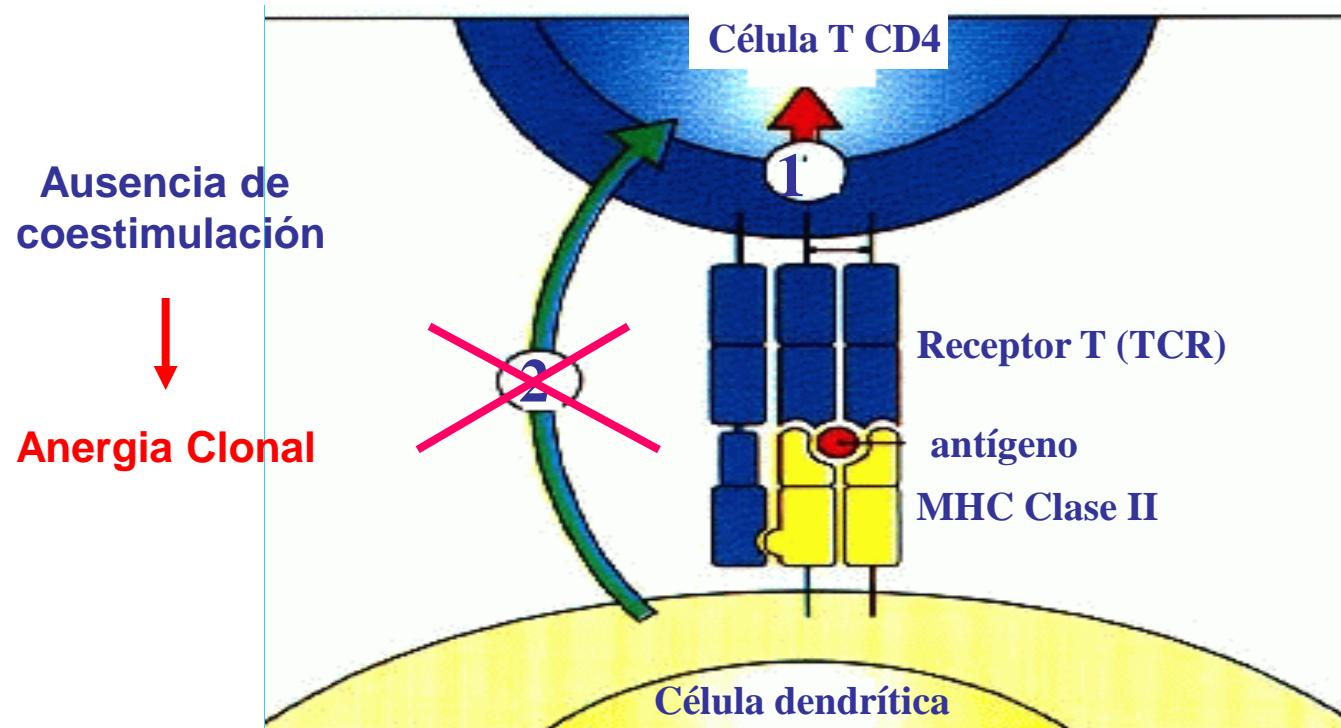
**Los linfocitos T CD8<sup>+</sup> vírgenes, en comparación a los linfocitos T CD4 vírgenes, requieren un tenor más alto de moléculas co-estimulatorias para poder activarse correctamente.**

# Colaboración de los linfocitos T CD4 en la activación de los linfocitos T CD8

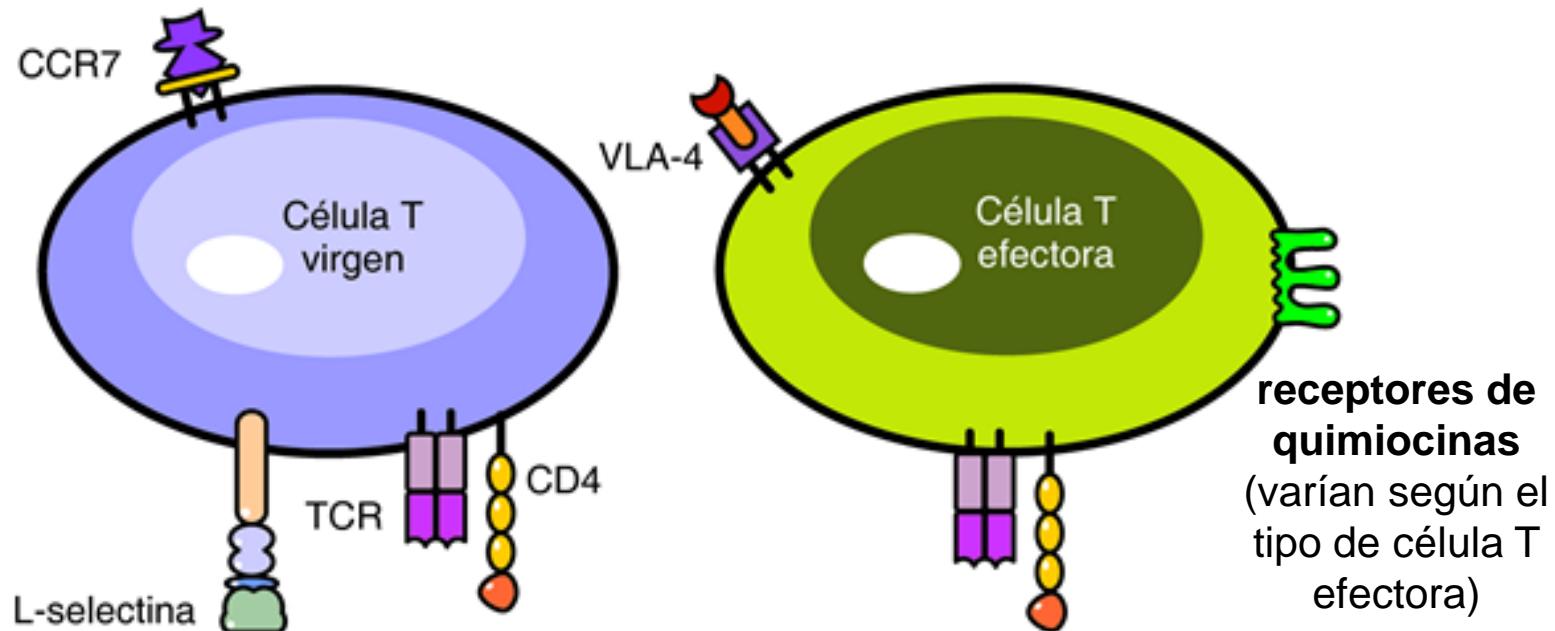


La interacción CD40-CD40L incrementa la expresión de moléculas CD80/CD86 (moléculas de B7) sobre la célula dendrítica.

# Ausencia de coestimulación e inducción de anergia clonal

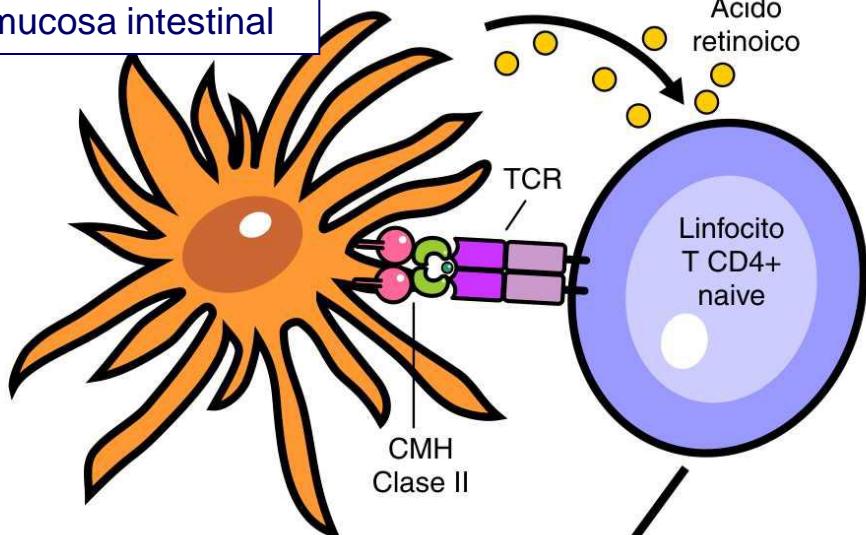


# El patrón de moléculas de adhesión y receptores de quimiocinas cambia al activarse la célula T: ello determina su particular patrón de migración

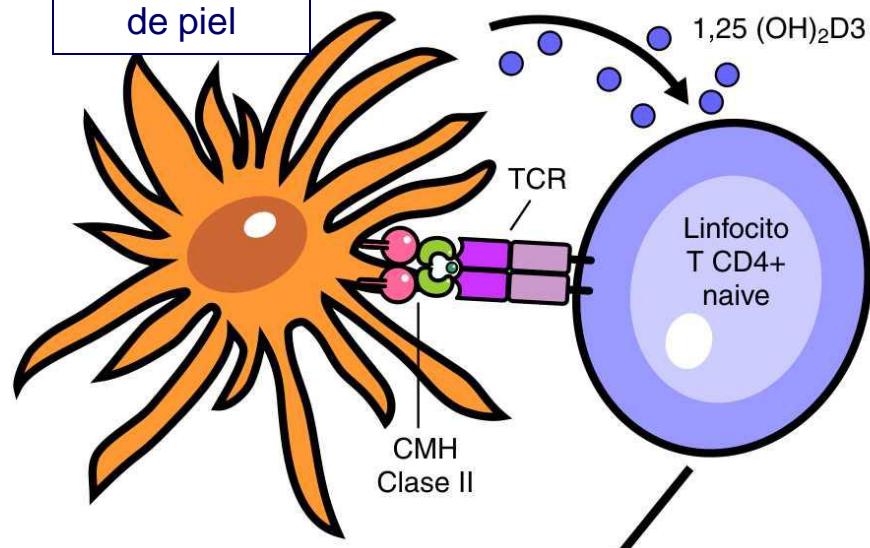


# Las CD “imprimen” en los LT efectores un perfil de asentamiento característico

CD derivada de mucosa intestinal



CD derivada de piel



CCR9

$\alpha 4\beta 7$

Linfocito T efector TM<sub>E</sub>

CCL25

MadCAM-1

Homing a mucosa del intestino delgado

CCR4

CLA

Linfocito T efector TM<sub>E</sub>

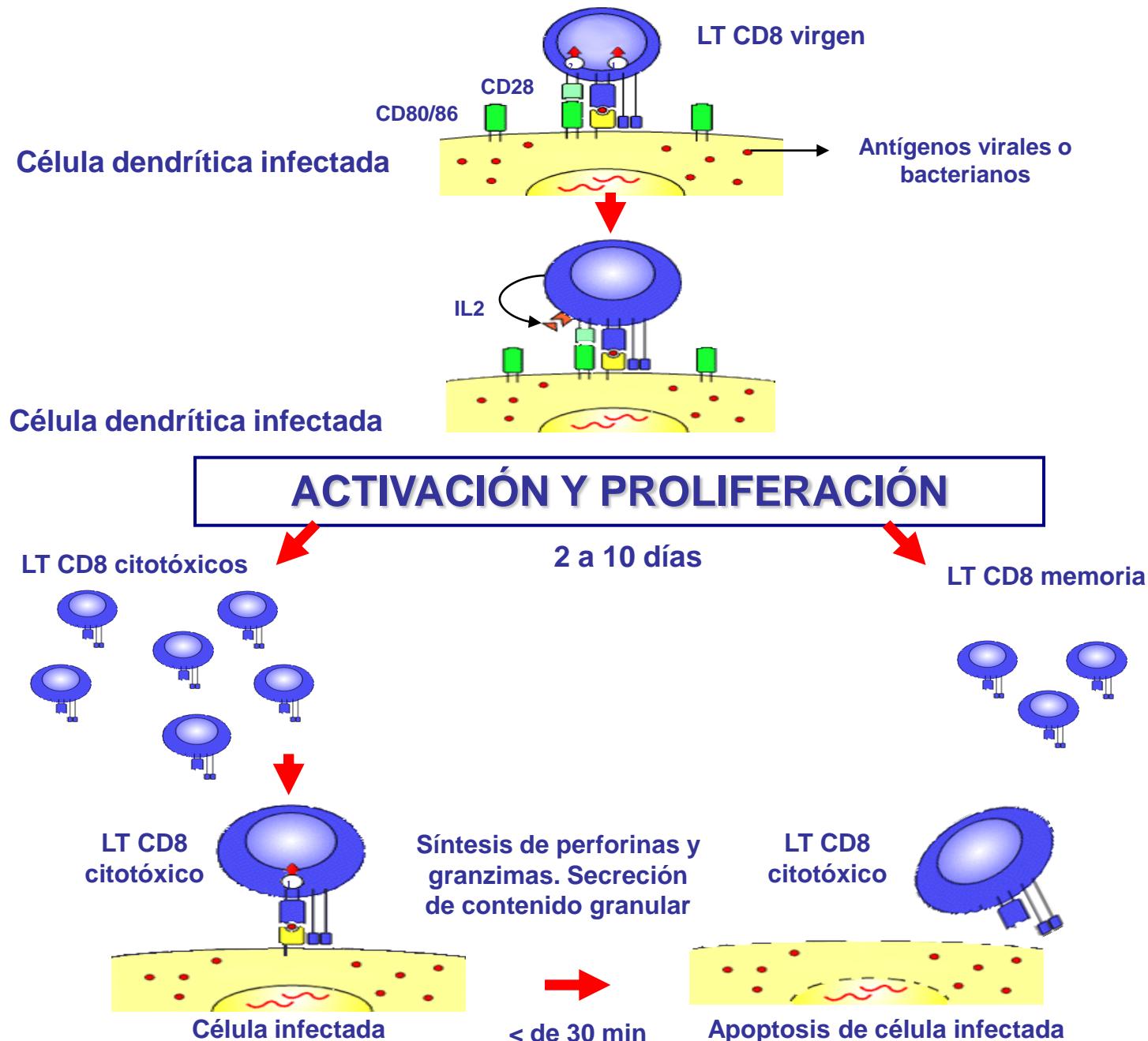
CCL17

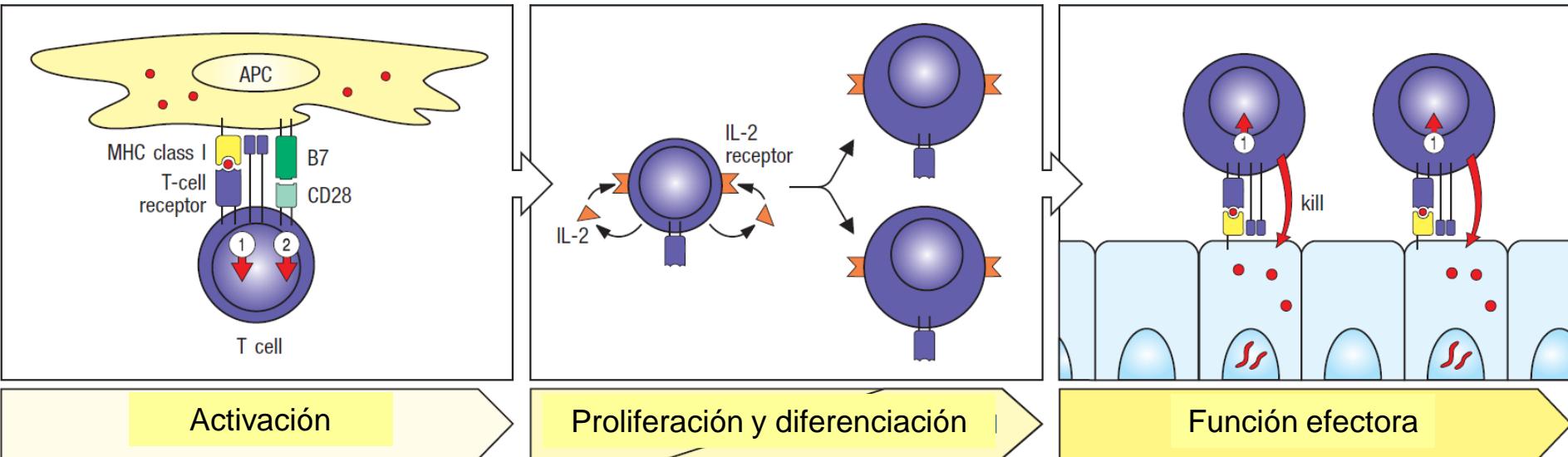
E-selectina

Homing a piel

VCAM1

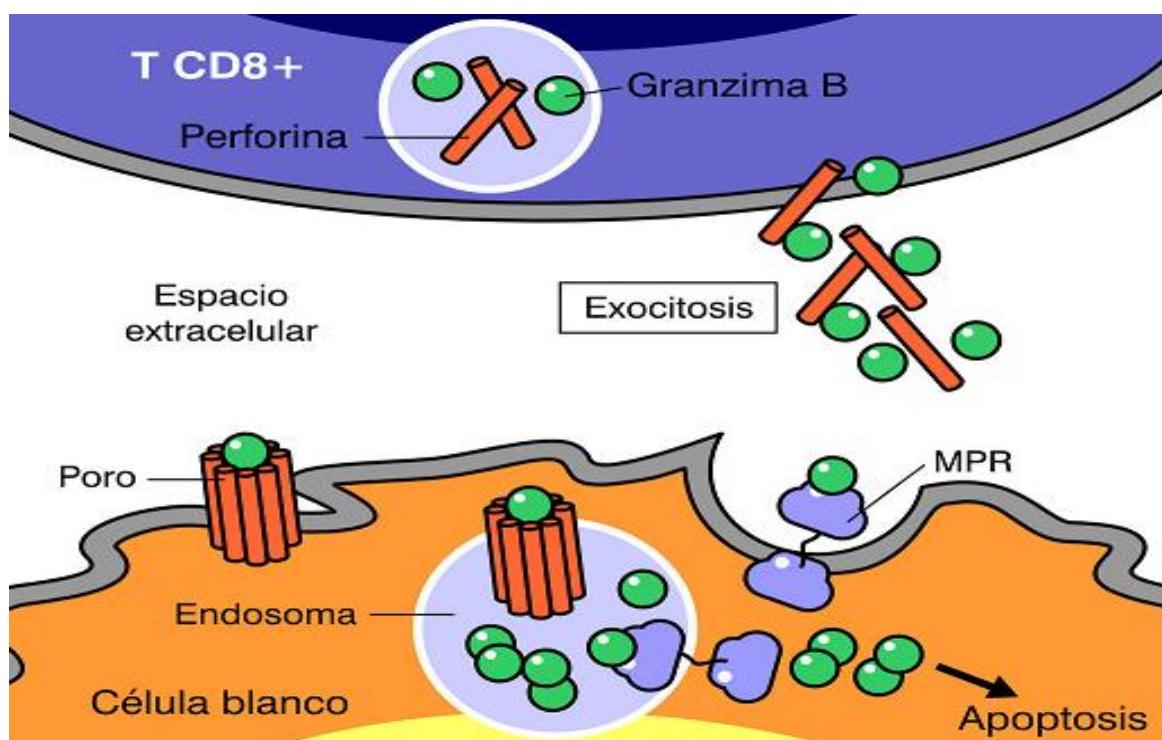
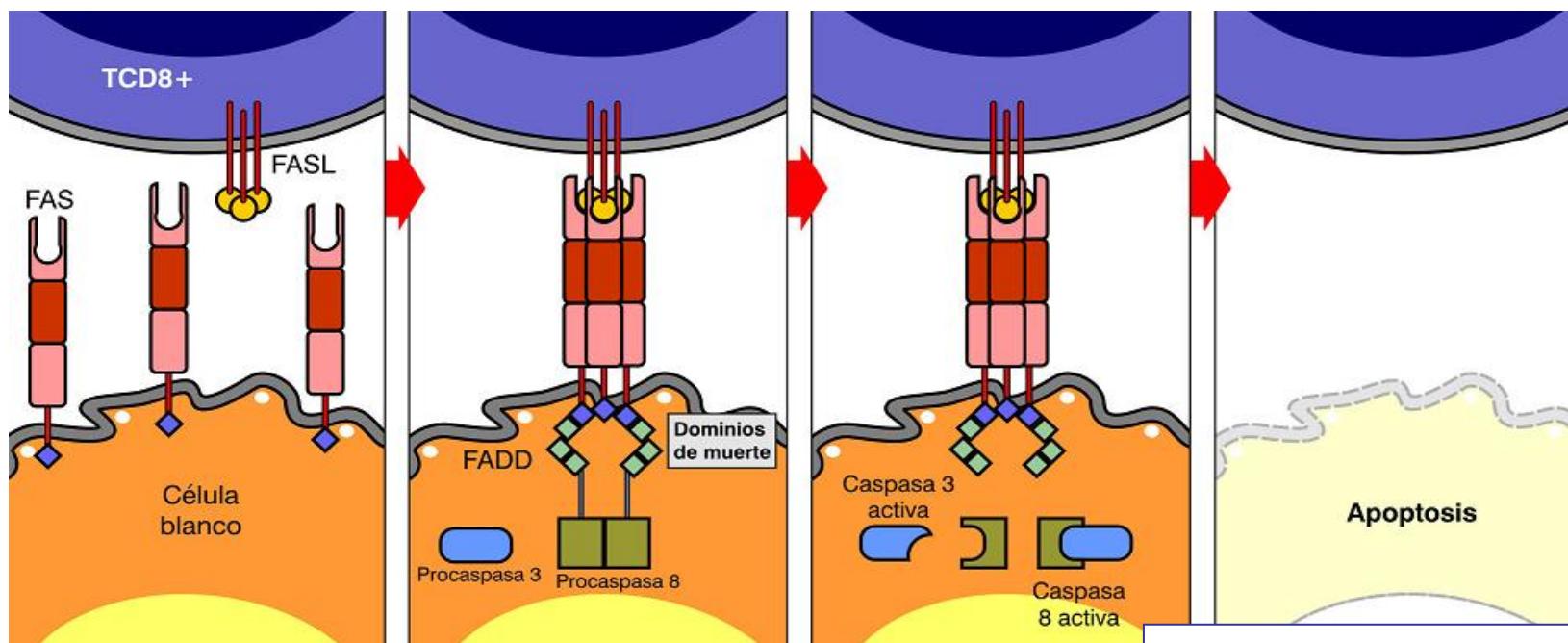
# Los linfocitos T CD8<sup>+</sup> vírgenes se diferencian a células citotóxicas





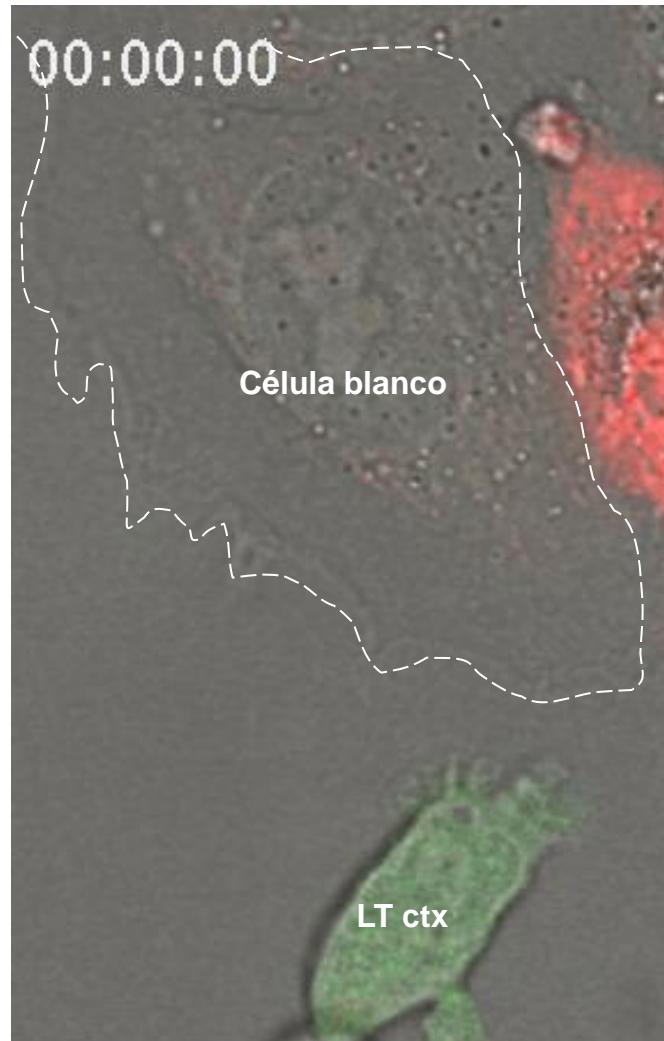
## Los linfocitos T CD8<sup>+</sup>

**citotóxicos (células efectoras)**  
 se activan en los **tejidos periféricos** luego de reconocer el complejo péptido-MHC  
**(señal 1 de activación)**



**Las células T CD8 citotóxicas median dos funciones: citotoxicidad (mecanismo secretorio y no secretorio) y producción de citoquinas pro-inflamatorias, principalmente IFN- $\gamma$ .**

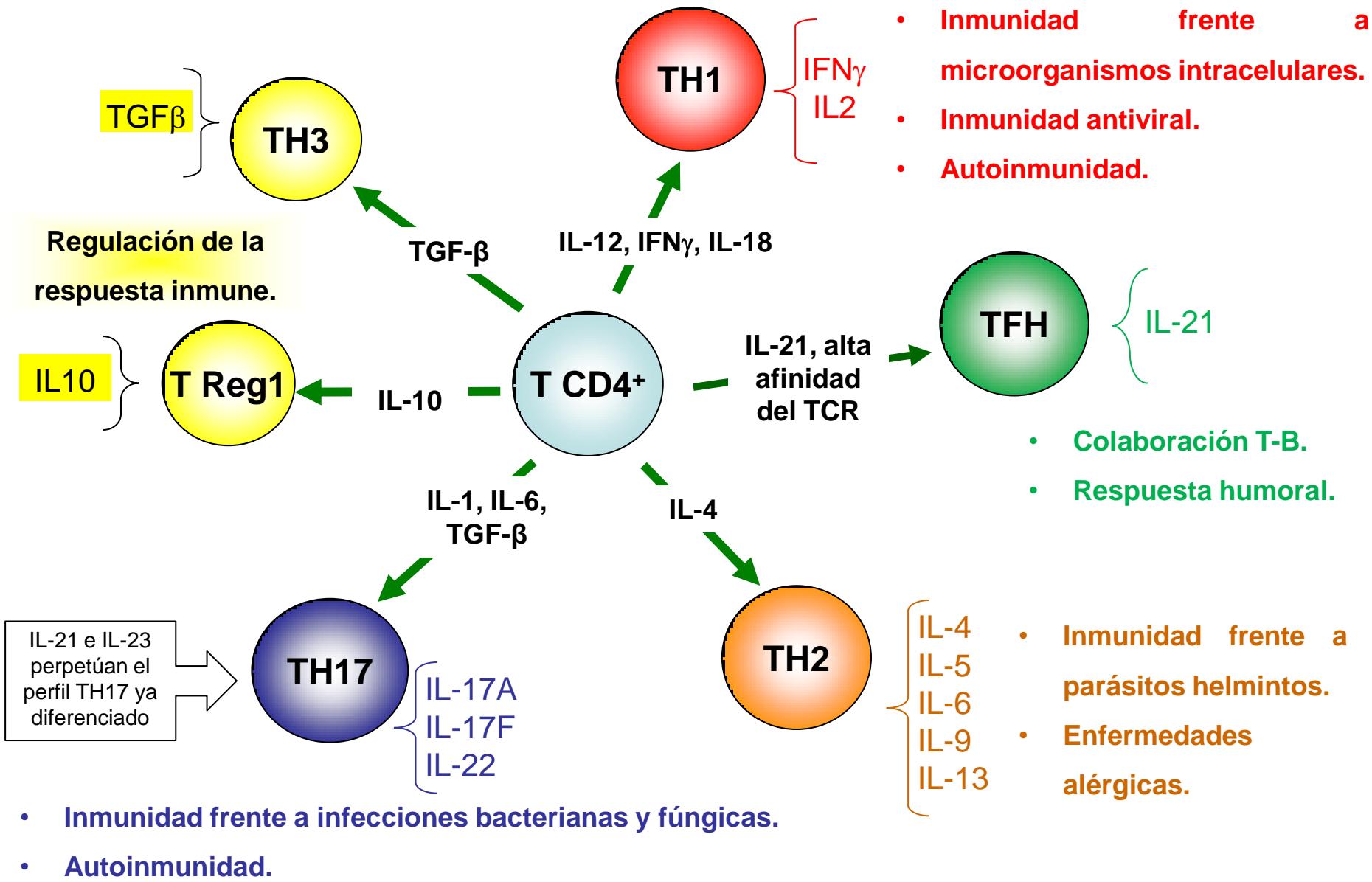
Los linfocitos T CD8 citotóxicos son capaces de inducir la apoptosis de la célula blanco que esté presentando el complejo péptido-MHC específico.



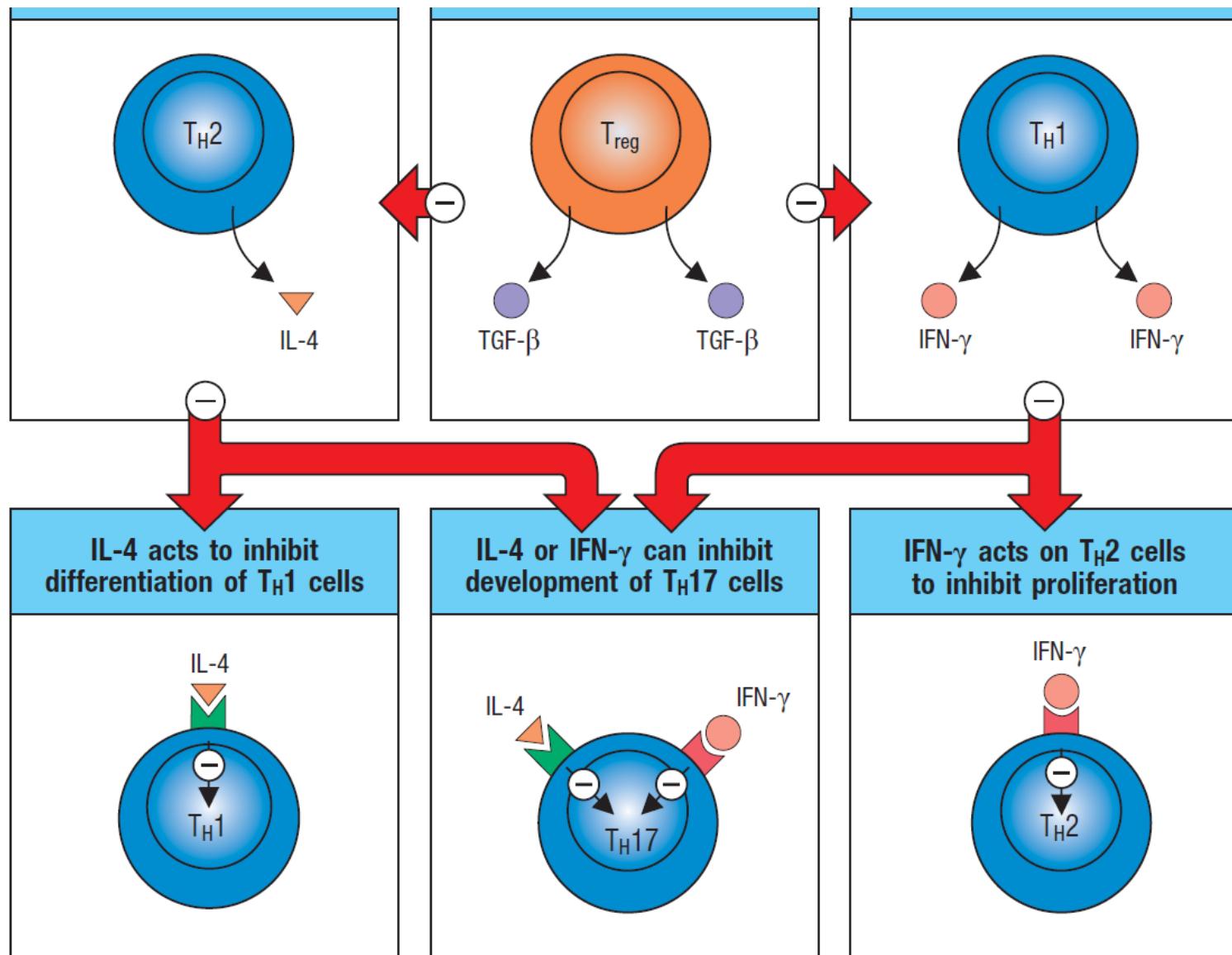
Video tomado de Blood. 2013;121(14):2659.

Linfocito T ctx  
Células apoptóticas

**Plasticidad en la respuesta T CD4<sup>+</sup>:** cada perfil T efector produce un patrón de citoquinas particular.

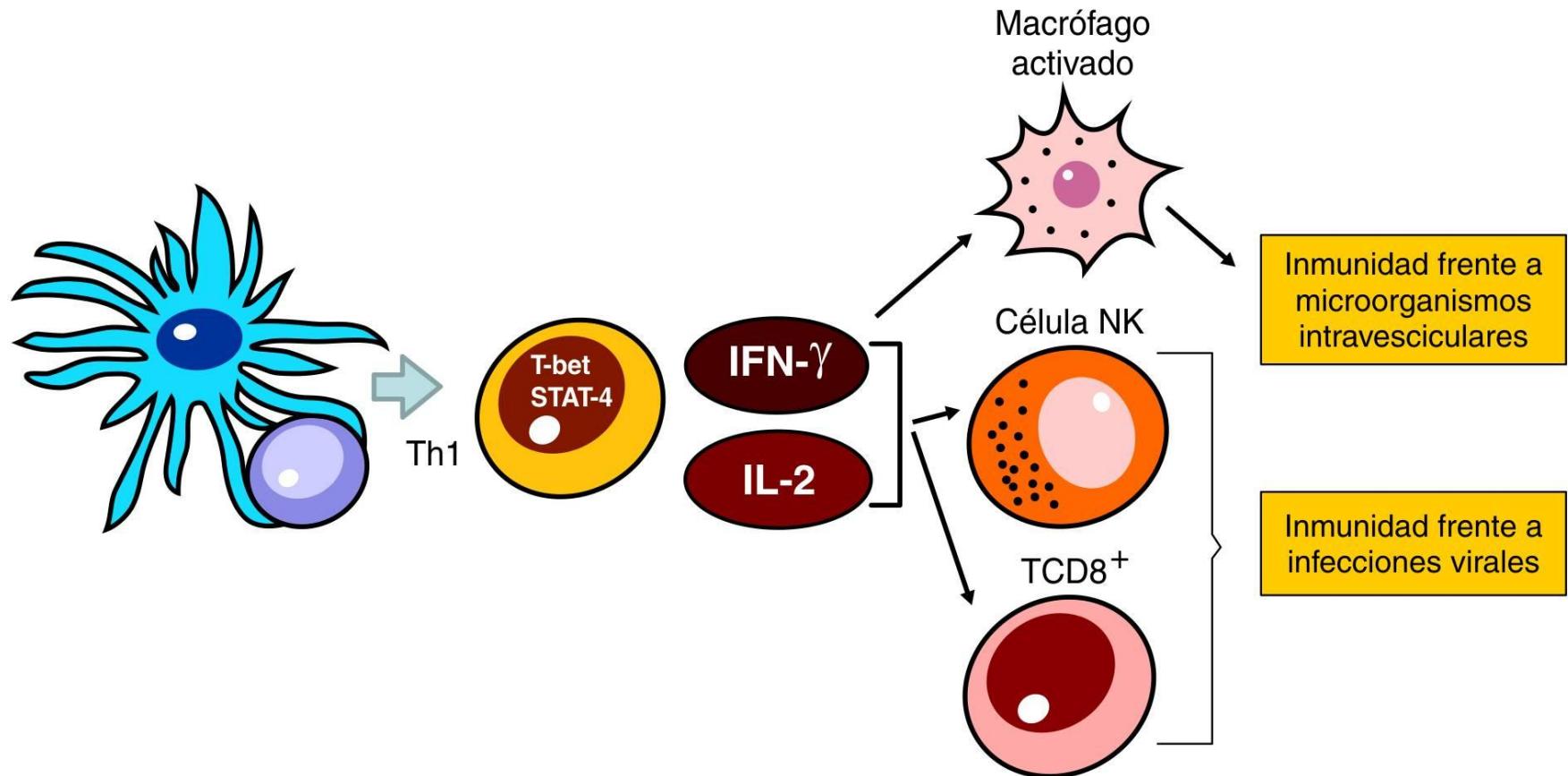


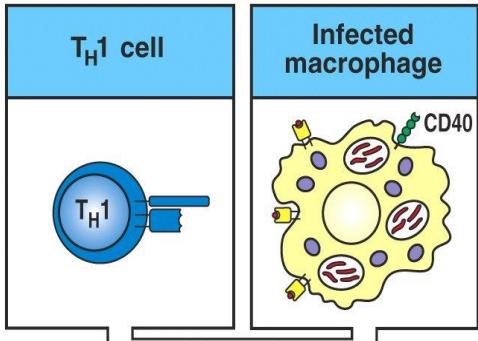
# Las citoquinas producidas por un tipo de linfocito T efector pueden inhibir la diferenciación de los linfocitos T CD4<sup>+</sup> hacia otros perfiles.



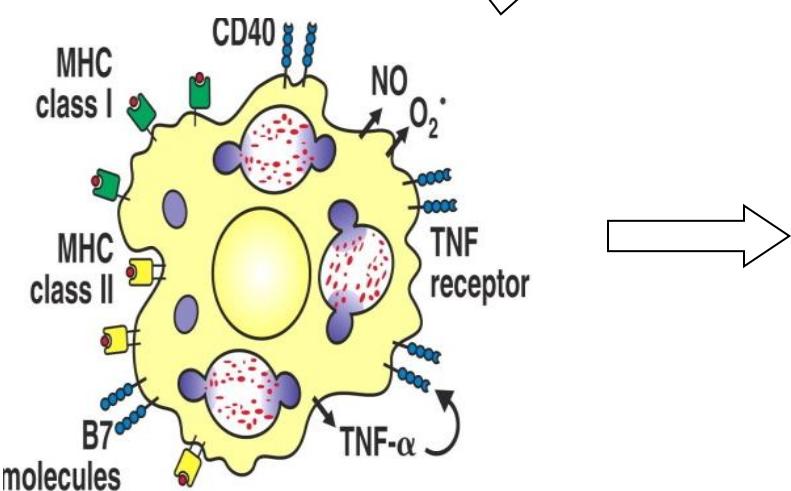
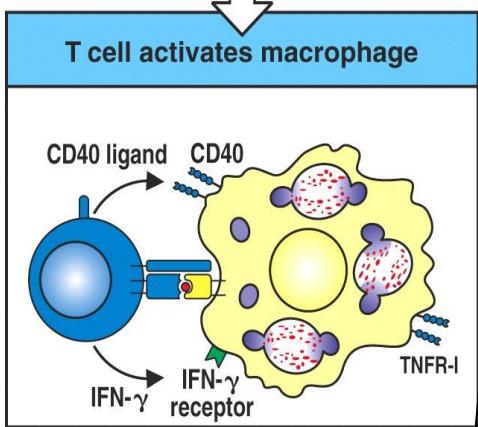
# Funciones mediadas por las células TH1:

- Inmunidad frente a microorganismos intravesiculares y virus.
- Autoinmunidad

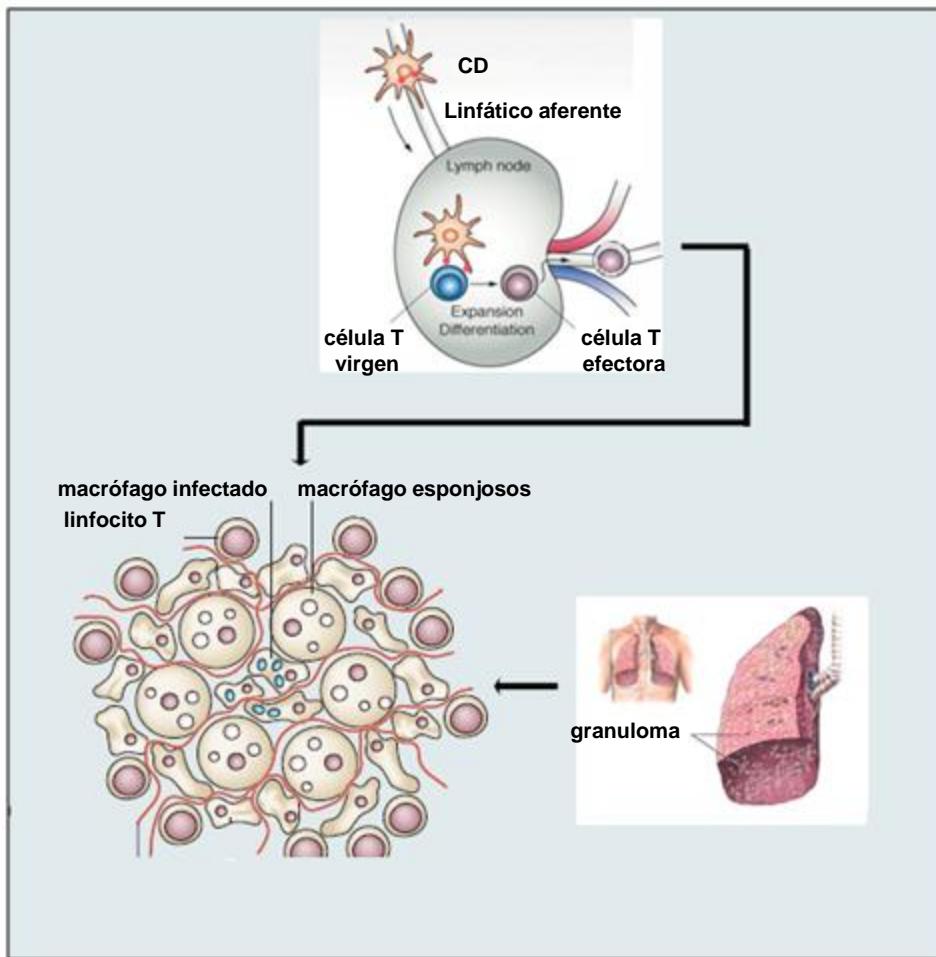
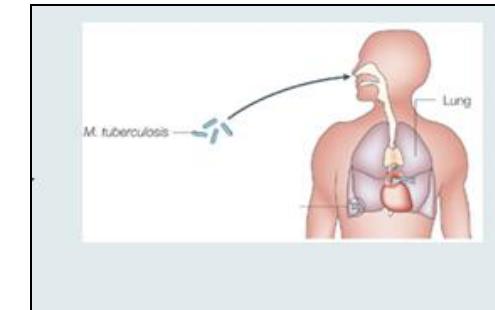




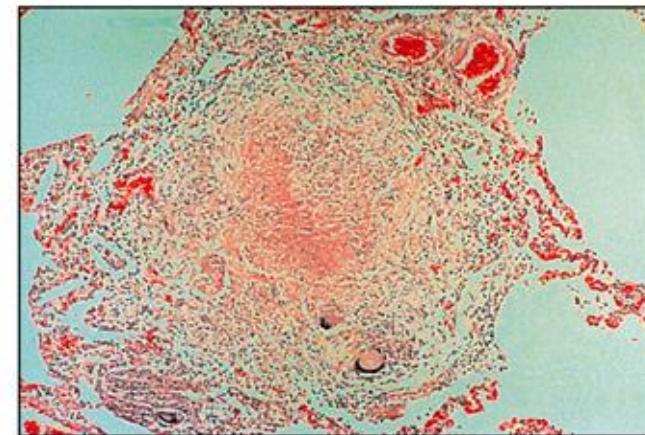
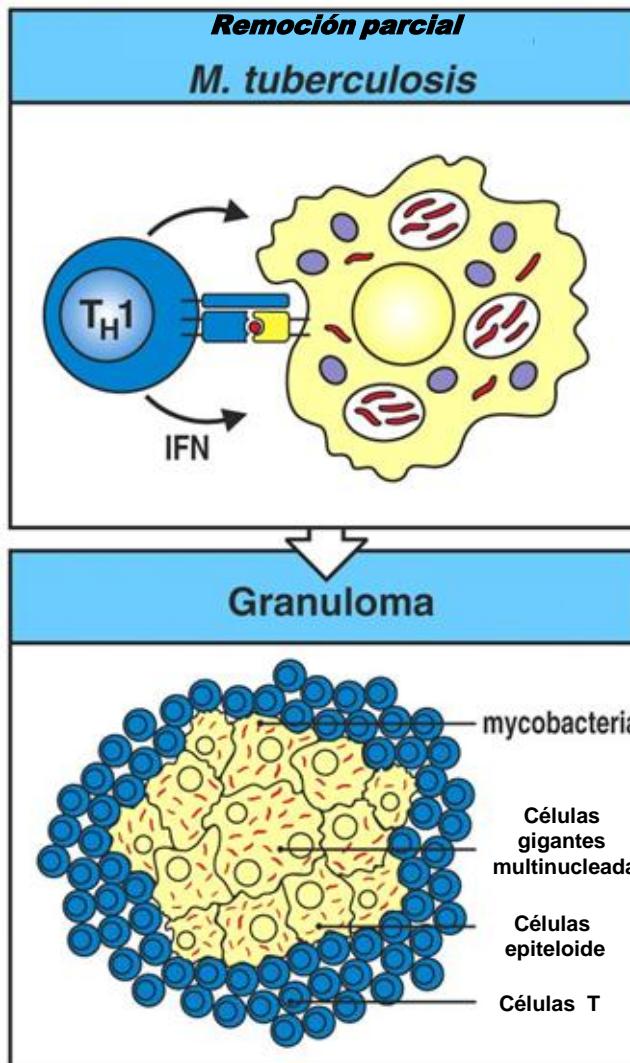
**Los linfocitos TH1 activan macrófagos infectados con bacterias que proliferan en sus vesículas intracelulares como las micobacterias**



**Macrófago activado**



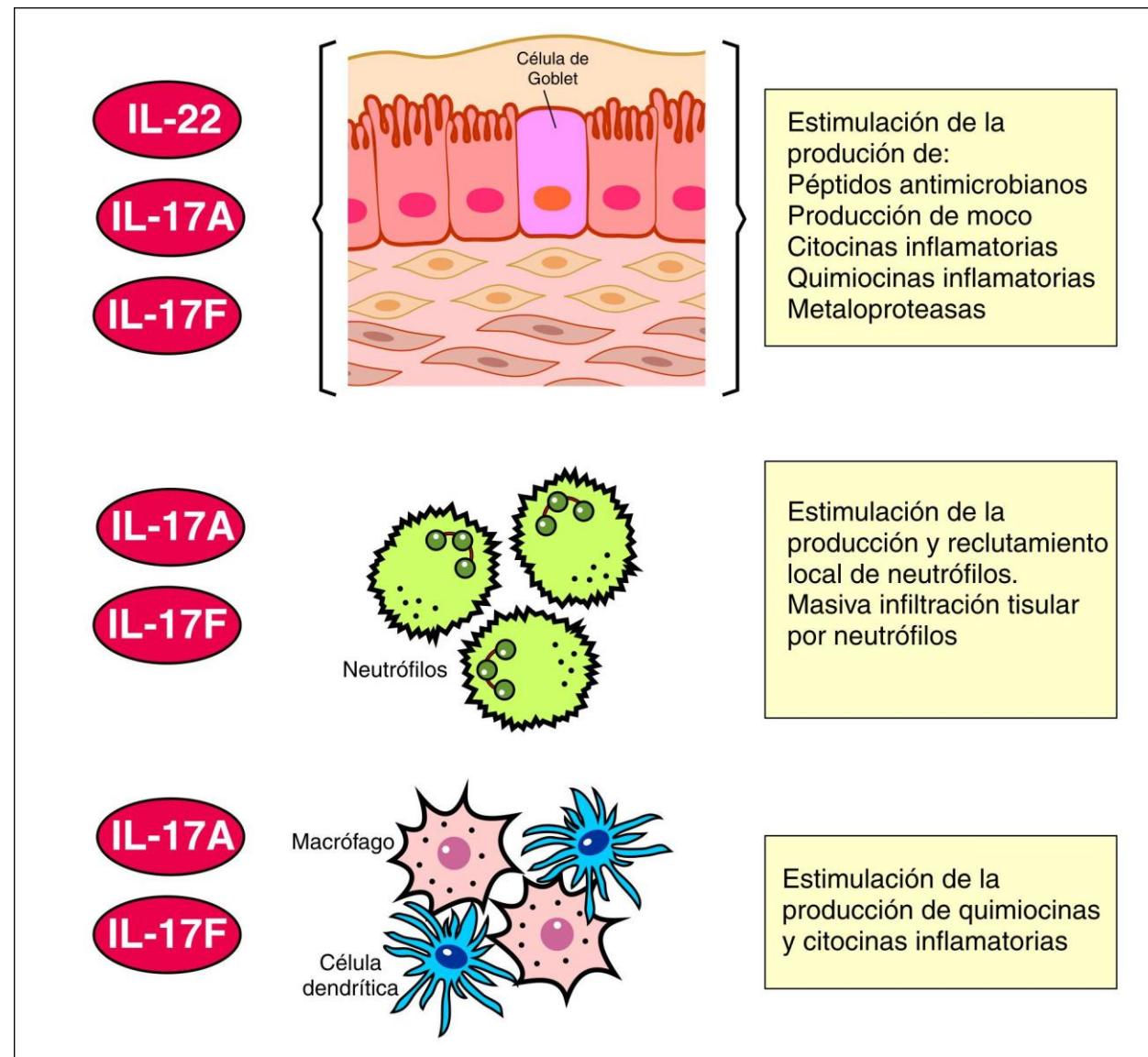
# Formación del GRANULOMA



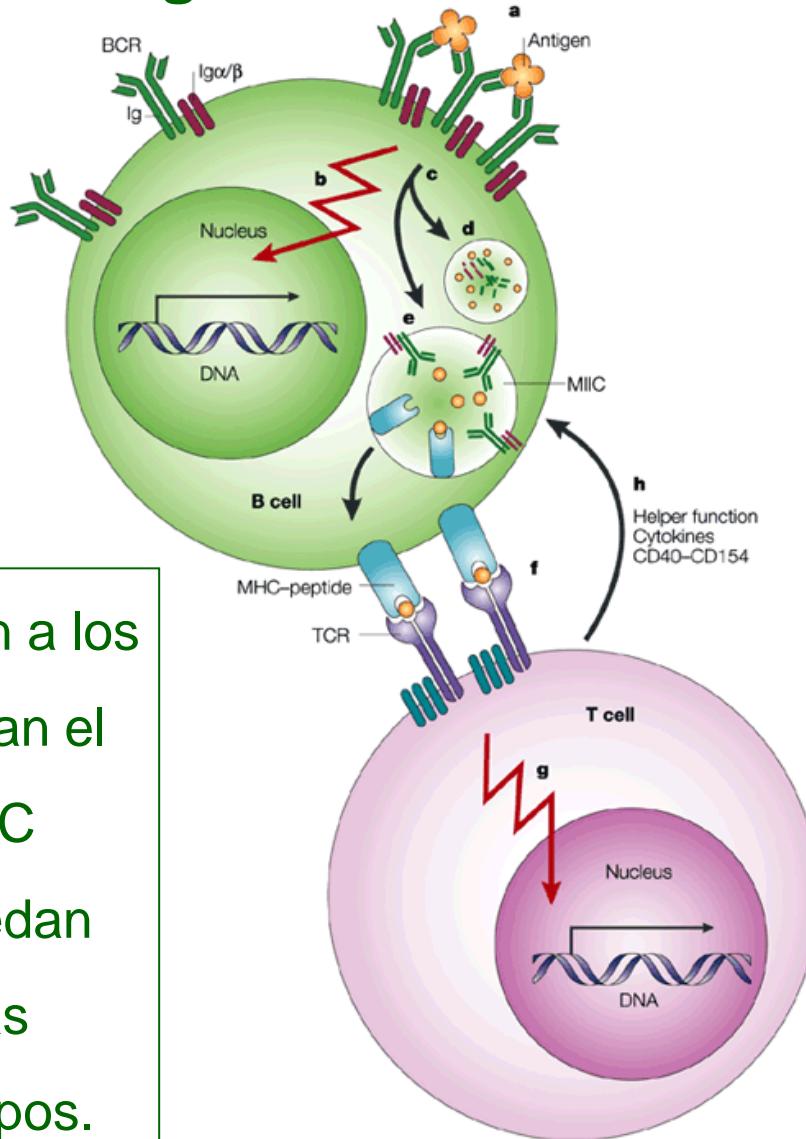
**Los granulomas se forman a fin de contener la infección por patógenos que no logran ser eliminados**

# Funciones mediadas por las células TH17

- Inmunidad frente a ciertas bacterias extracelulares y hongos.
- Autoinmunidad.
- Participan en la homeostasis de la mucosa gastrointestinal.

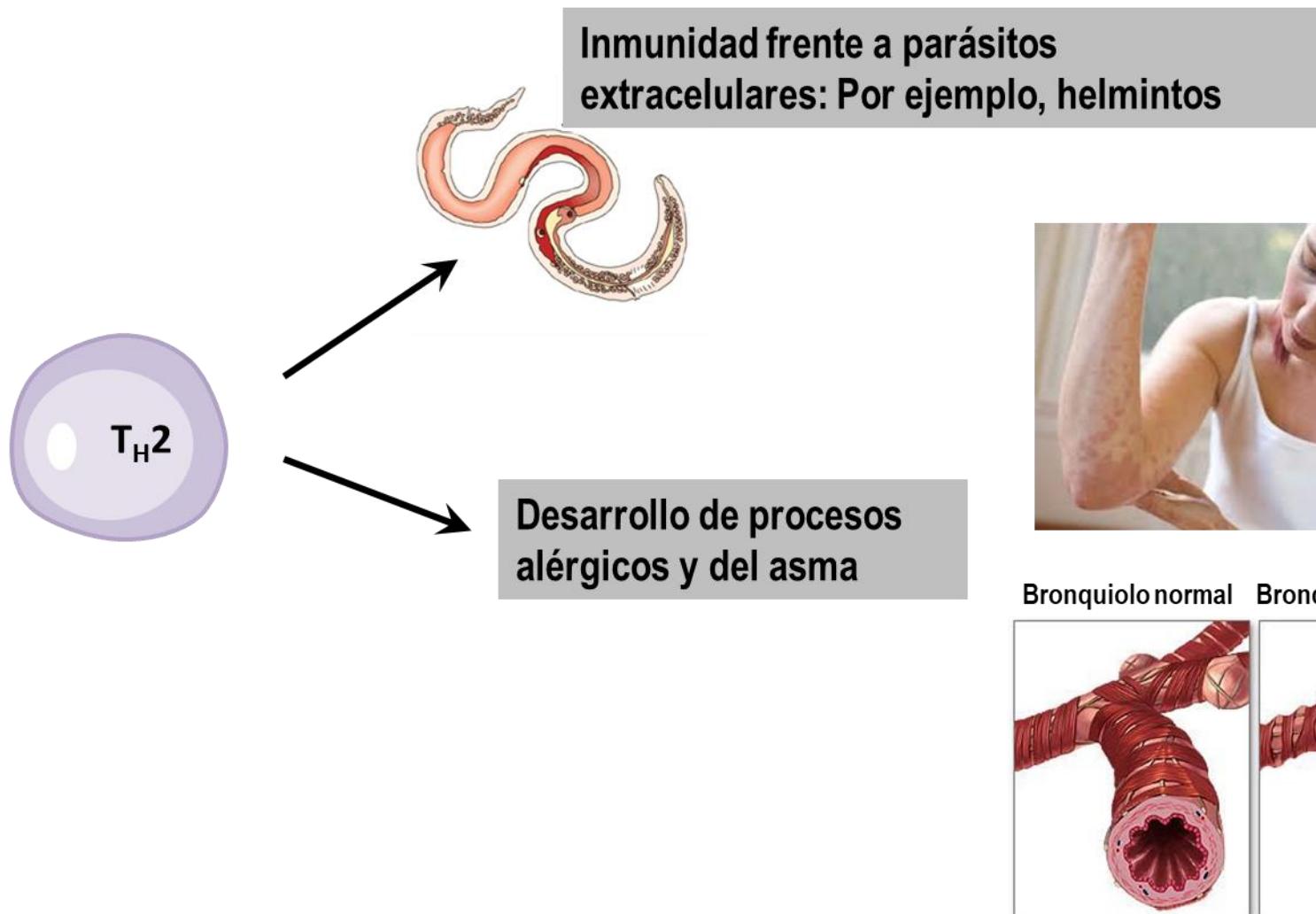


# Los linfocitos T<sub>FH</sub> cooperan con los linfocitos B otorgándoles la segunda señal de activación



**Los linfocitos T<sub>FH</sub> activan a los linfocitos B que expresan el complejo péptido-MHC específico para que puedan diferenciarse a células productoras de anticuerpos.**

# Mecanismos efectores mediados por los linfocitos T<sub>H</sub>2

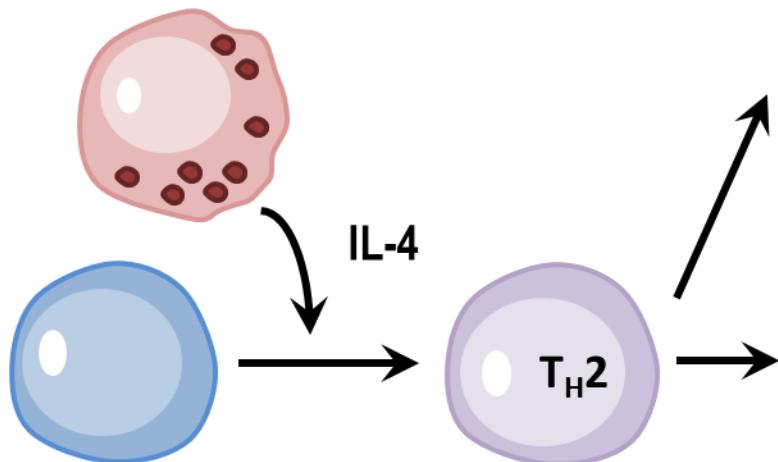


# Mecanismos efectores mediados por los linfocitos T<sub>H</sub>2: Respuesta antiparasitaria

Helmintos



Glucanos, lipoproteínas, proteasas y ribonucleasas de los parásitos estimulan a los mastocitos, basófilos y células NKT a producir IL-4

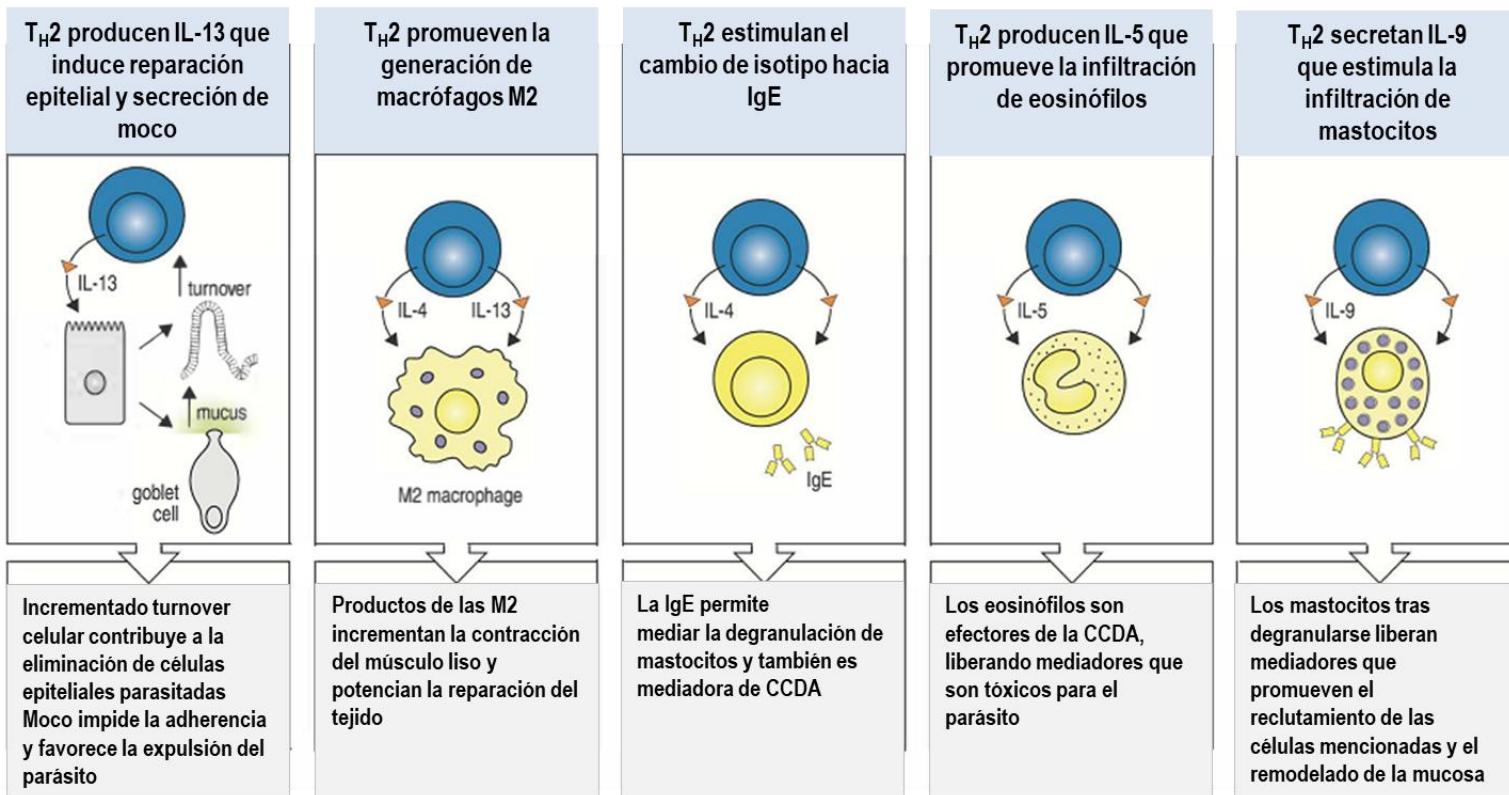


- Dentro del ganglio linfático, estimulan a que las células B activadas por el parásito sufran cambio de isotipo hacia IgE
- En el tejido periférico:
  - promueven la degranulación de mastocitos
  - estimulan las secreciones mucosas
  - estimulan el peristaltismo

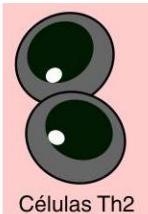


Promueven la expulsión del parásito

# Mecanismos efectores de las células T<sub>H</sub>2 frente a infecciones por helmintos



# Mecanismos efectores mediados por los linfocitos T<sub>H</sub>2: desarrollo de procesos alérgicos y de asma

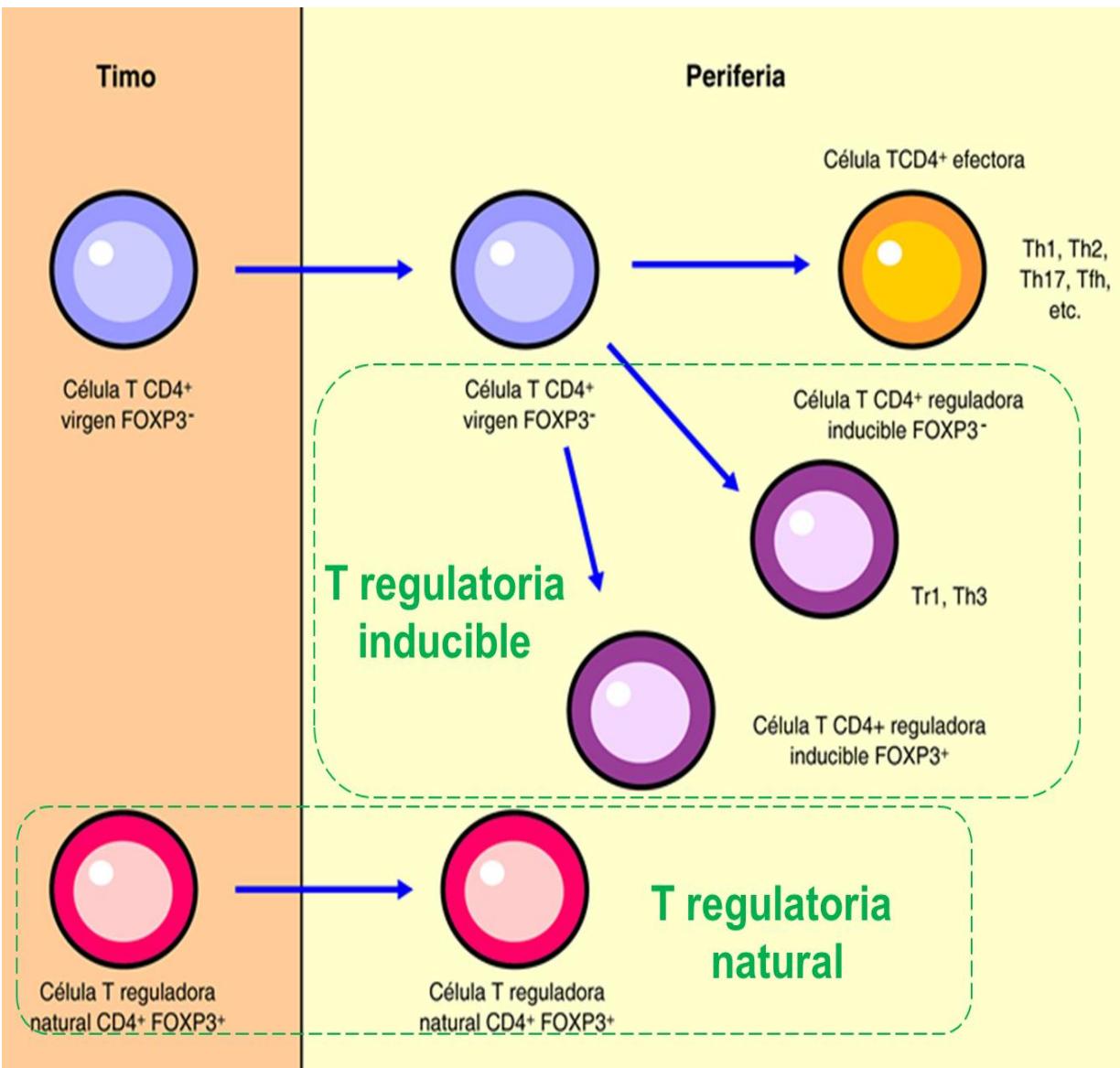


IL-4	IL-5	IL-9	IL-4/IL-9/IL-13	IL-4/IL-13
<b>Promoción del switch de isotipo a IgE</b>   IL-4	<b>Eosinofilia</b>  	<b>Mastocitos</b>  	<b>Estimulación de la producción de moco</b>  	<b>Hiper-reactividad bronquial</b> <b>Remodelación de la vía aérea</b>  

# Funciones mediadas por las células T

## regulatorias

- Pueden ser células T **regulatorias naturales o inducibles**



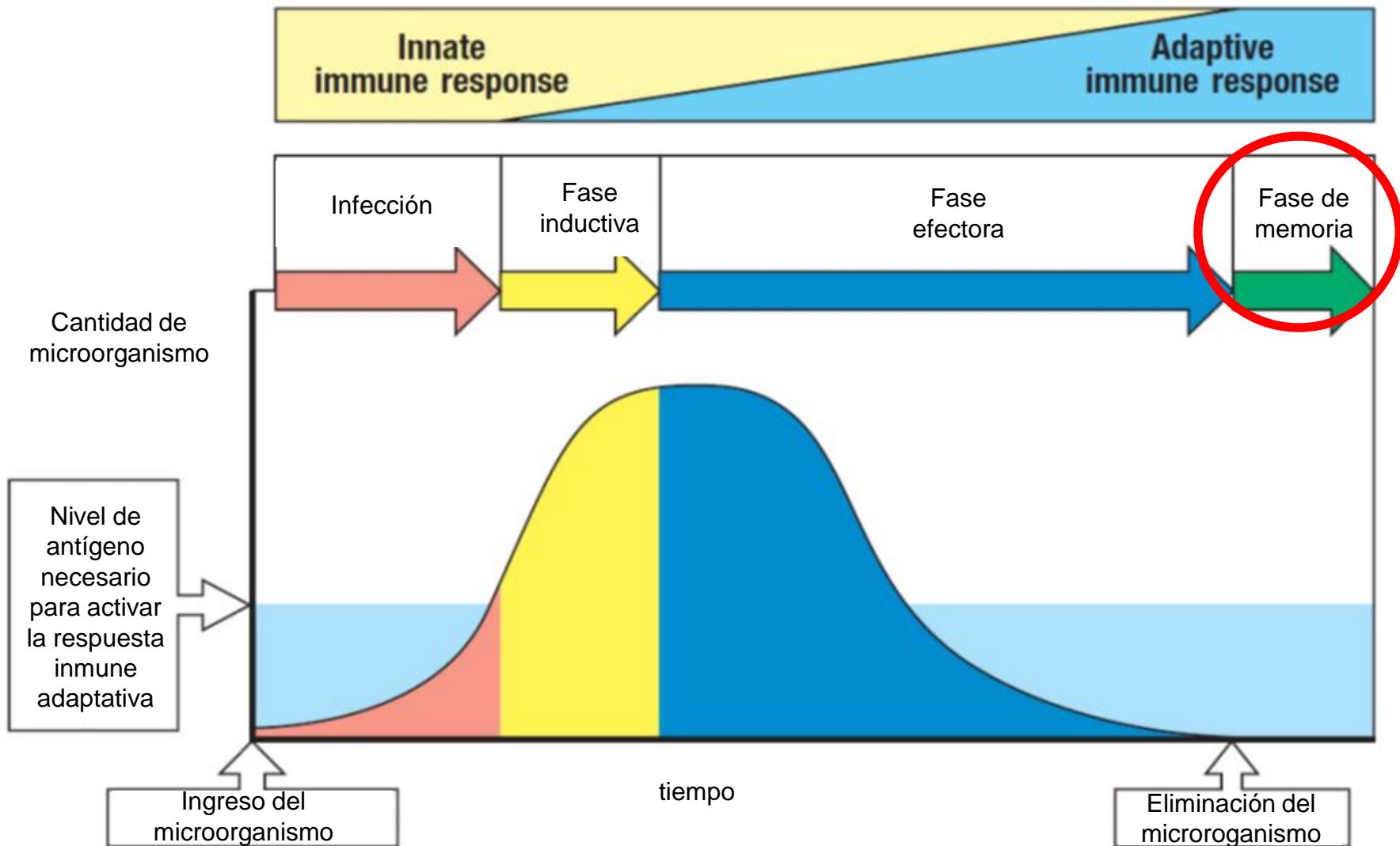
- Las **células T reg naturales** emigran del timo con capacidad regulatoria.
- Las **células T reg inducibles**, emigran del timo como linfocitos T CD4 vírgenes y adquieren su capacidad regulatoria en los órganos linfáticos secundarios por acción de IL-10 o TGF-β y/o por acción de CDs tolerogénicas.

# Funciones mediadas por las células T

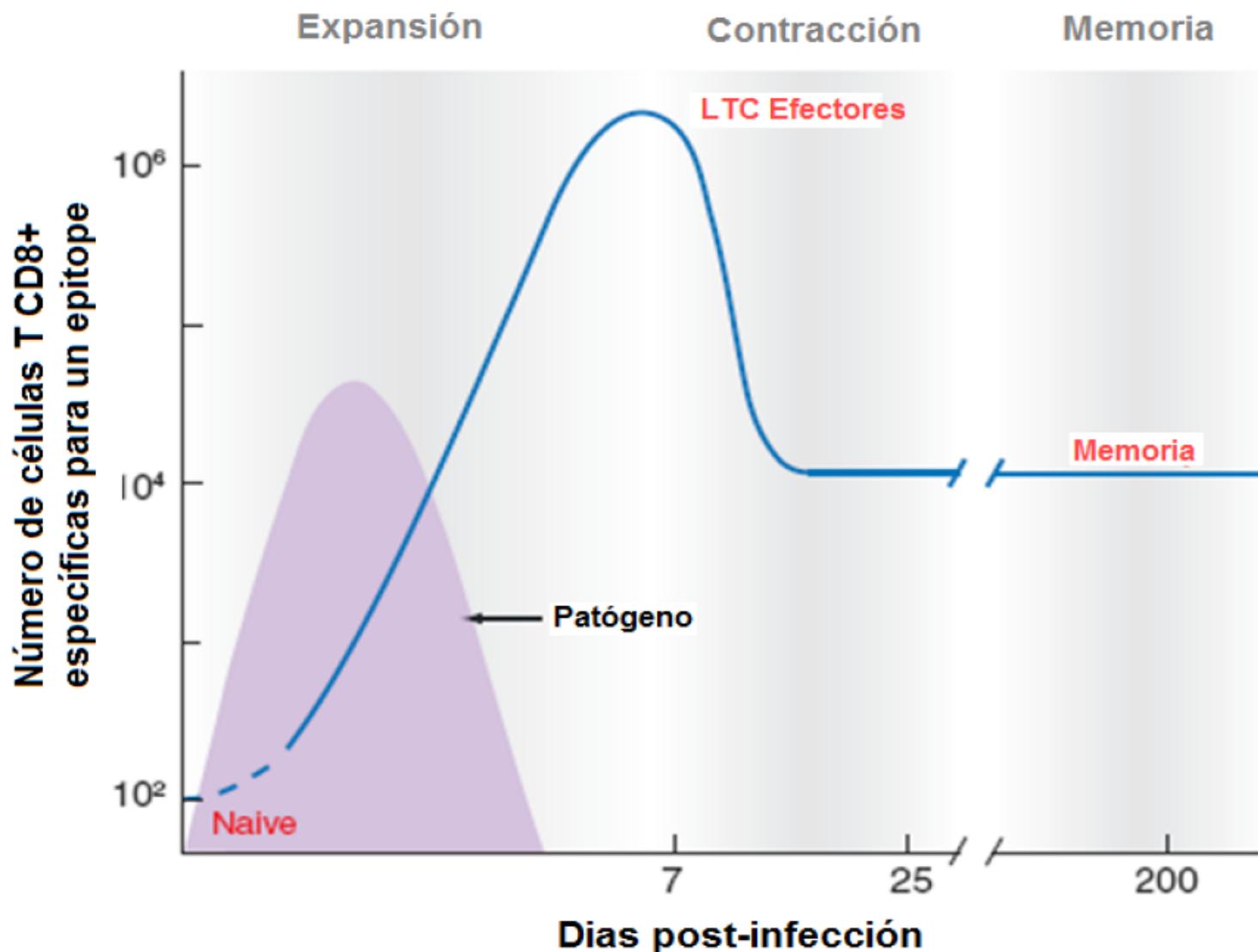
## regulatorias

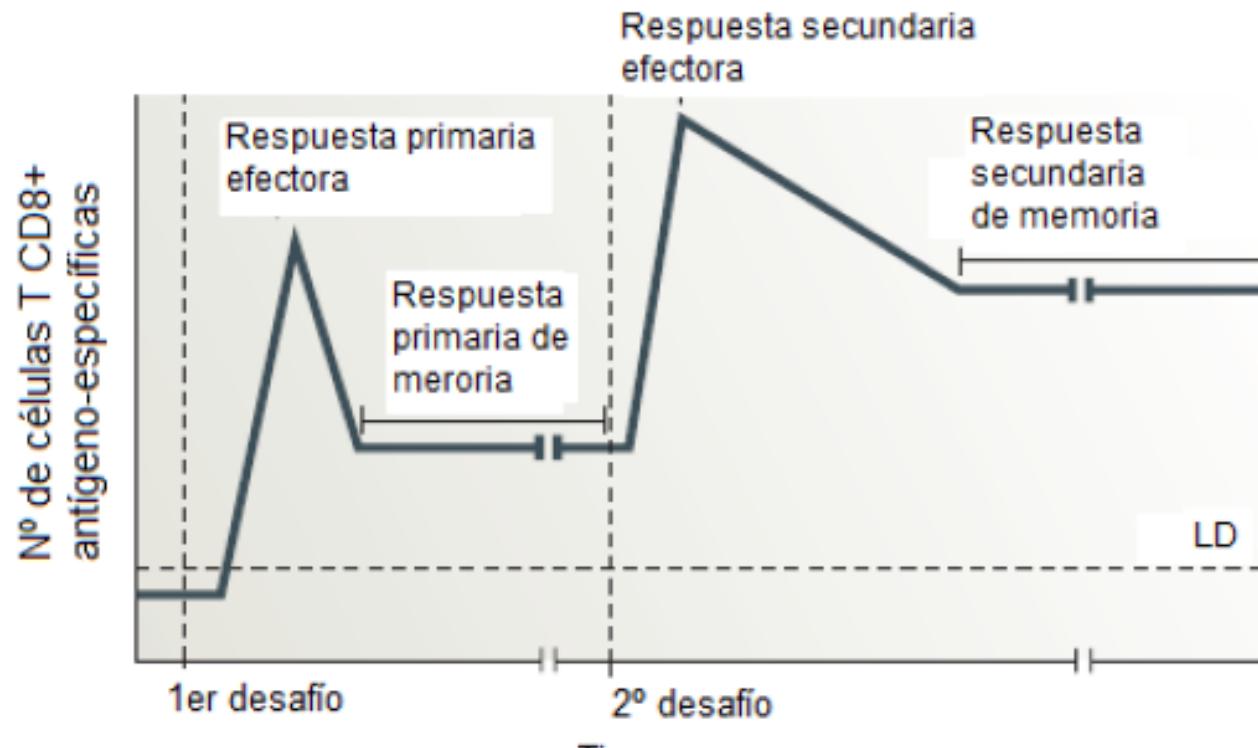
- Pueden ser células T **regulatorias naturales o inducibles**
- Regulan la actividad de clones T autoreactivos en periferia.
- Limitan el daño colateral de tejidos, asociado a respuestas inflamatorias intensas frente a microorganismos patogénicos y a la flora comensal.

# Etapas de una respuesta inmune frente a una primo-infección aguda que puede ser controlada por el sistema inmune adaptativo.



# Generación de memoria T





## Las células T de memoria pueden activarse y proliferar:

- En respuesta a la **estimulación por el antígeno** presentado por CPA profesionales (para CD4+) y CPA profesionales y no profesionales (para CD8+)
- En respuesta a la **estimulación por citoquinas** como IL-18, IL-12 e interferones de tipo I producidas en respuesta a infecciones por otros microorganismos
- En respuesta a **citoquinas homeostáticas** (IL-7 e IL-15) provistas por células estromales. Es decir, aún en ausencia de Ag pueden persistir por proliferación homeostática.

# La memoria T se sustenta en dos poblaciones.

- **Células T de memoria centrales  $T_{MC}$  (CCR7+, L-selectina+)**

Las células  $T_{MC}$  recirculan ya que reexpresan CCR7 y así ingresan a ganglios a través de vasos linfáticos aferentes y salen luego por vasos linfáticos eferentes y por ducto torácico acceden a la circulación.

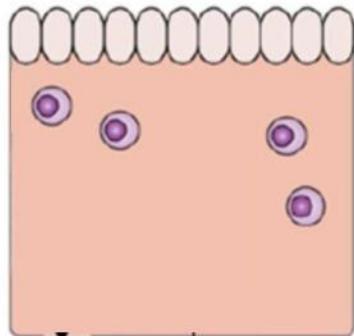
- **Células T de memoria efectoras  $cT_{ME}$  (CCR7-, L-selectina- con receptores de homing que les permiten ingresar a distintos tejidos periféricos).**

Las  $cT_{ME}$  poseen un patrón de migración parecido al de las células efectoras. Algunas pueden formar poblaciones estables en ciertos tejidos y son llamadas **Células T de memoria efectoras residentes;  $rT_{ME}$**  (expresan moléculas de adhesión que determinan su persistencia en el tejido). Un ejemplo lo constituyen los linfocitos CD8 $\alpha\beta$  intraepiteliales.

# Activación de las células T de memoria y dinámica de la respuesta T de memoria frente a una re-infección.

## No infectado

Tejido

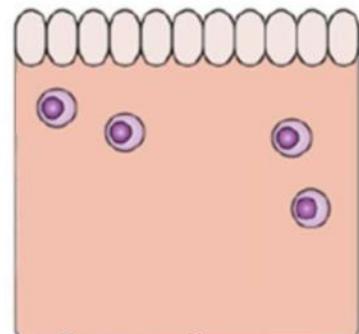


Una vez generada la respuesta de memoria T, las rTME pueden alojarse en los tejidos periféricos.

- \* Antígeno
- Cél. epitelial
- CD
- rTME
- cTME
- TMC
- TE

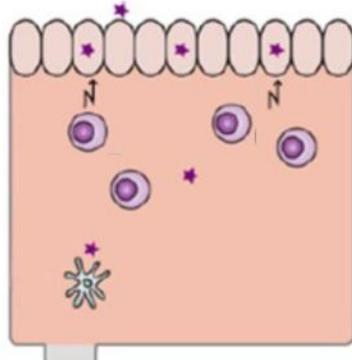
# Activación de las células T de memoria y dinámica de la respuesta T de memoria frente a una re-infección.

## No infectado

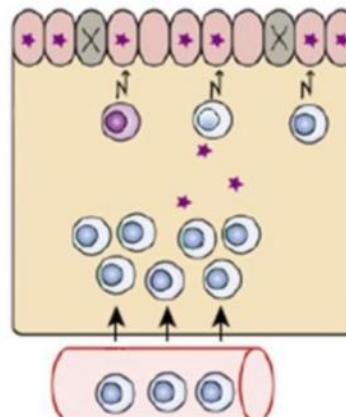


## Infectado

### Inmediato



### Temprano



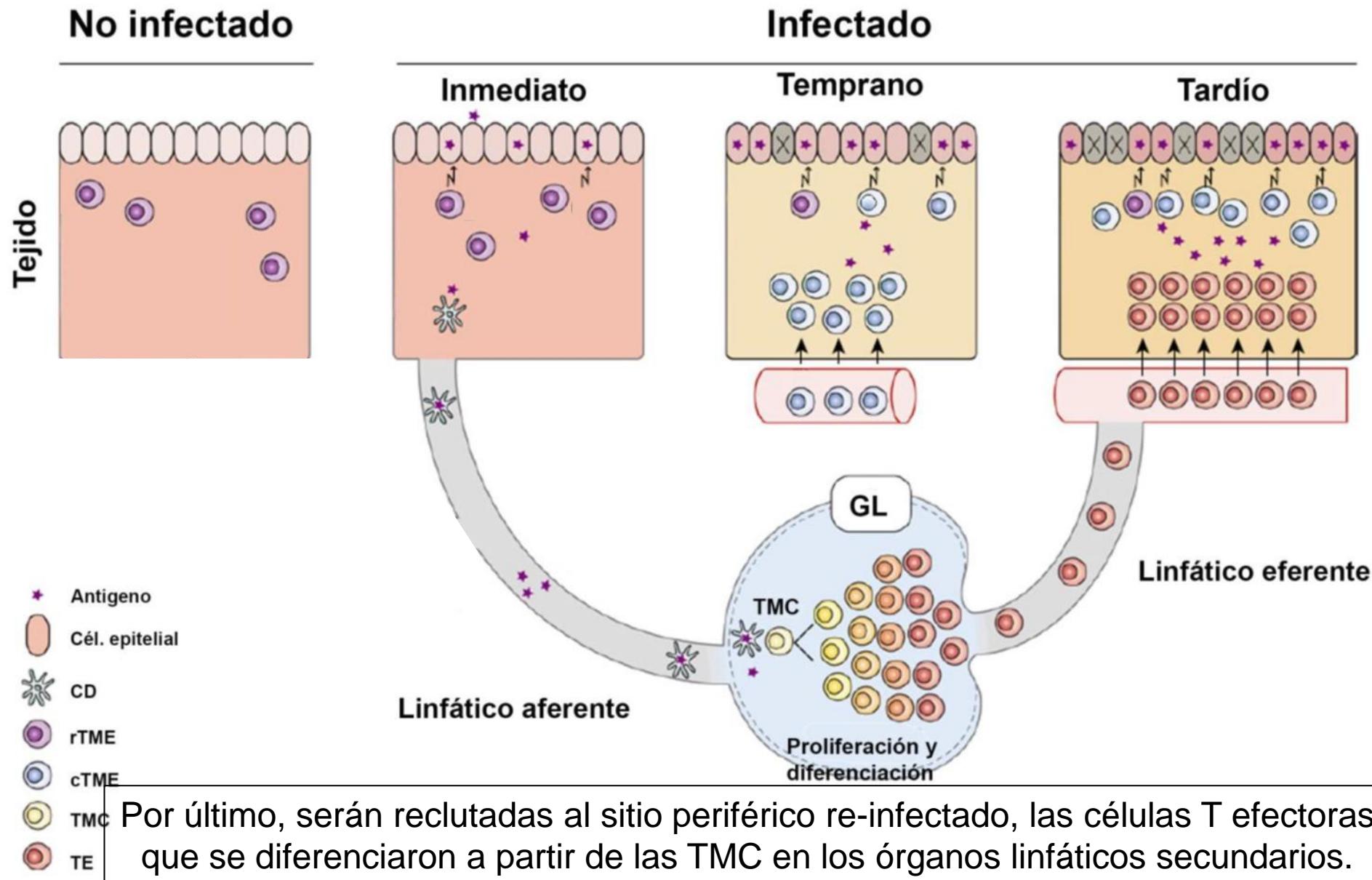
Frente a una re-infección, las primeras en responder serán las rTME alojadas en el tejido. Simultáneamente, las células dendríticas se activarán al detectar los PAMPs y migrarán hacia los órganos linfáticos. Luego serán reclutadas al sitio las cTME desde circulación.

Tejido

- \* Antígeno
- Cél. epitelial
- ★ CD
- rTME
- cTME
- TMC
- TE

Linfático aferente

# Activación de las células T de memoria y dinámica de la respuesta T de memoria frente a una re-infección.



*Gracias*