

Materia Inmunología

Seminario 4

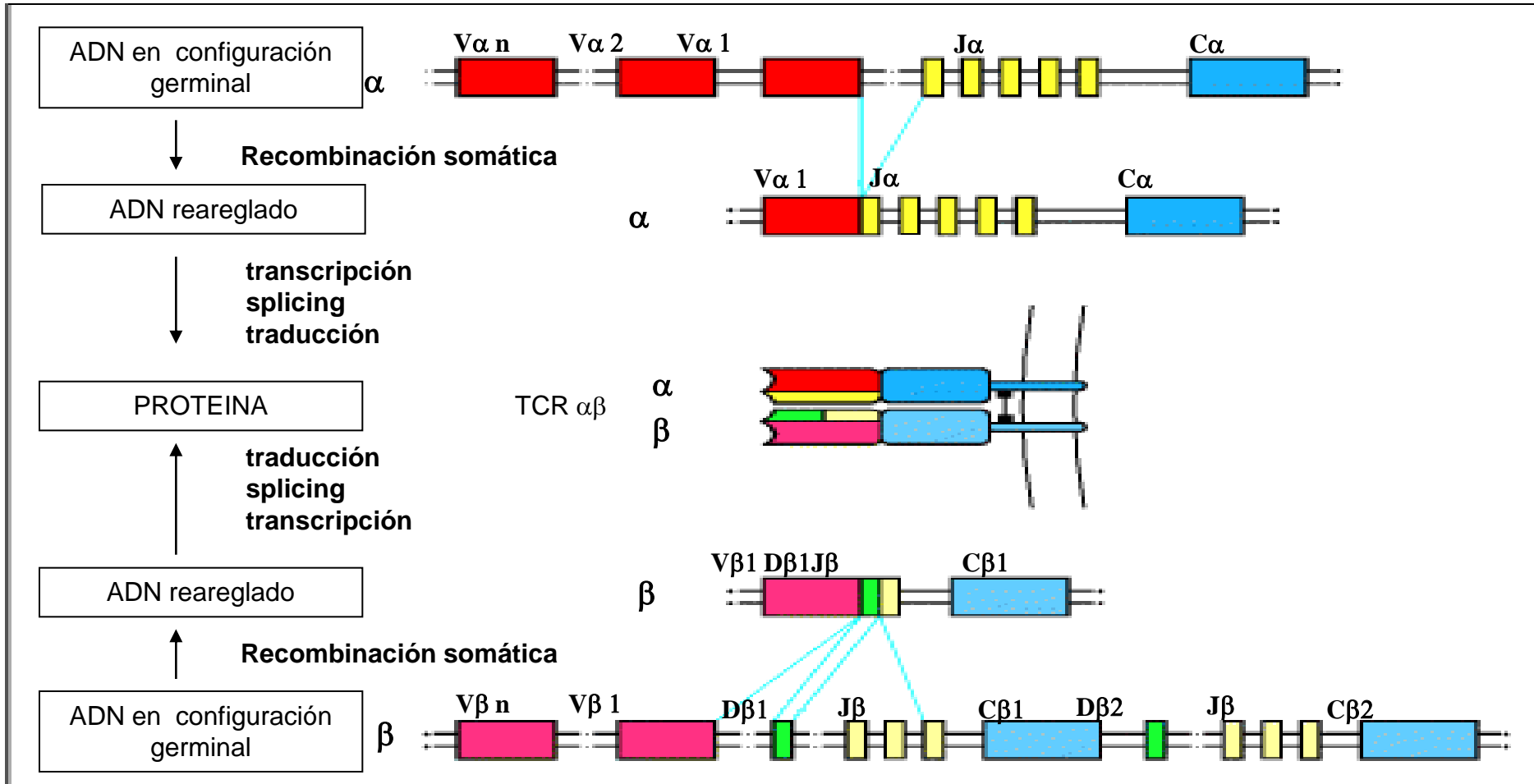
Linfocitos T: Ontogenia, activación, perfiles en la respuesta T y memoria inmunológica

Año: 2020



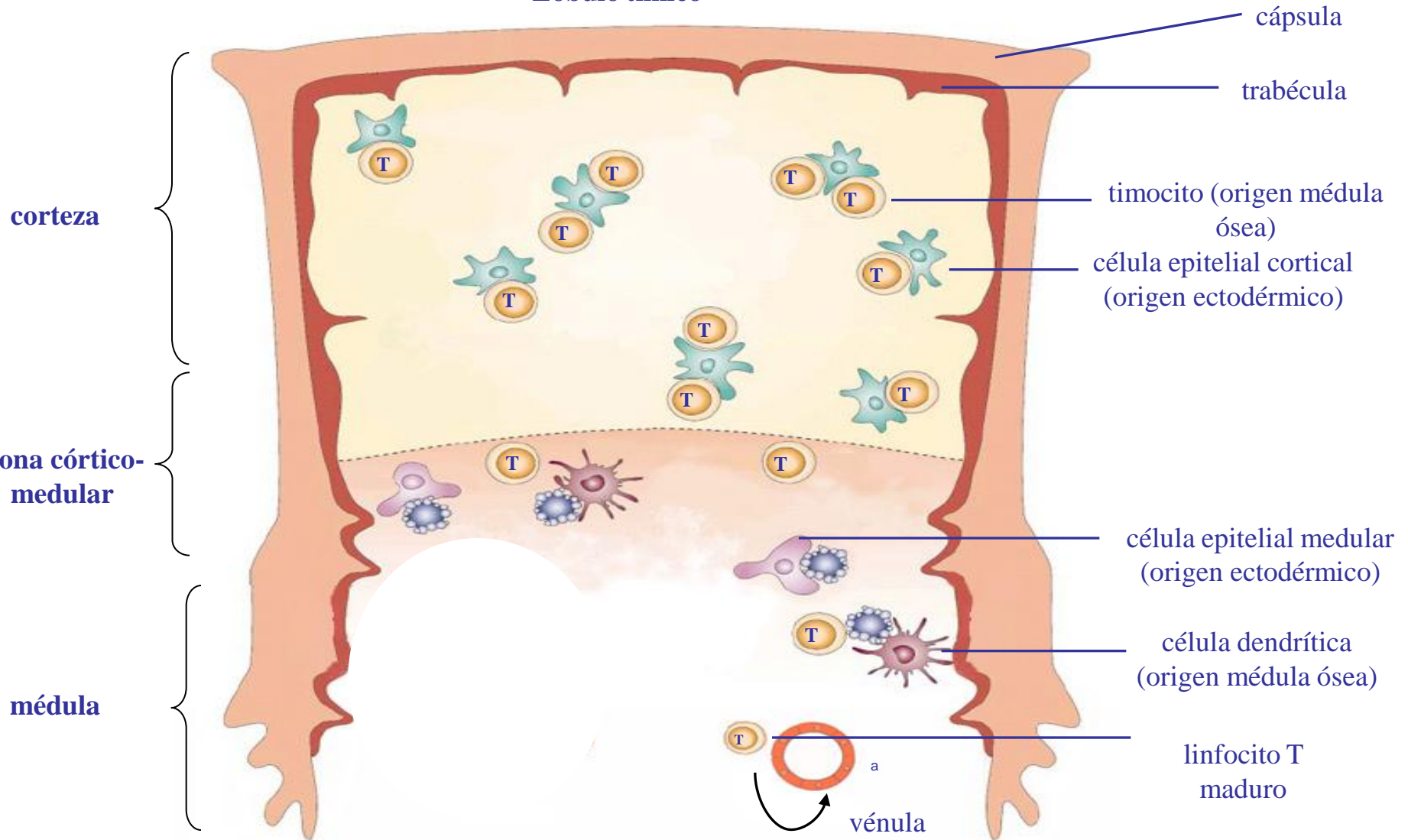
*Universidad de Buenos Aires
Facultad de Medicina*

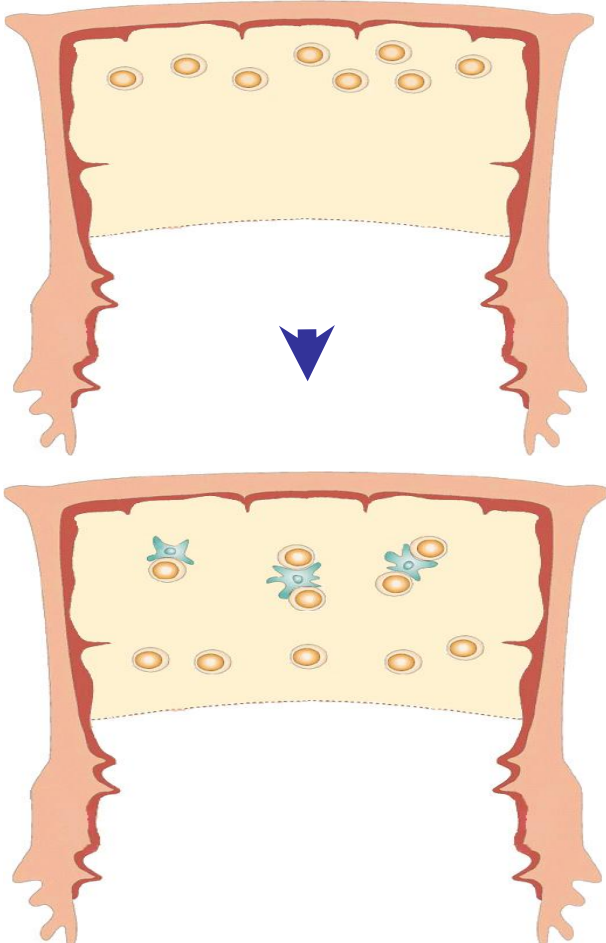
Los linfocitos T generan su receptor antigénico (TCR) durante la ontogenia, mediante el proceso de recombinación somática.



Ontogenia T

Lóbulo tímico





**Estadio
Doble
Negativo
(DN)**

**Estadio
Doble
Positivo
(DP)**

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 β es la primera que se rearregla. Luego, la cadena β rearreglada se asocia con una cadena α sustituta y ambas se expresan en la membrana constituyendo el preTCR. Las células realizan unos ciclos de proliferación.

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

Posteriormente se asocian las cadenas α y β rearregladas constituyendo el TCR.

SELECCIÓN TÍMICA
(Inducción de tolerancia central T)

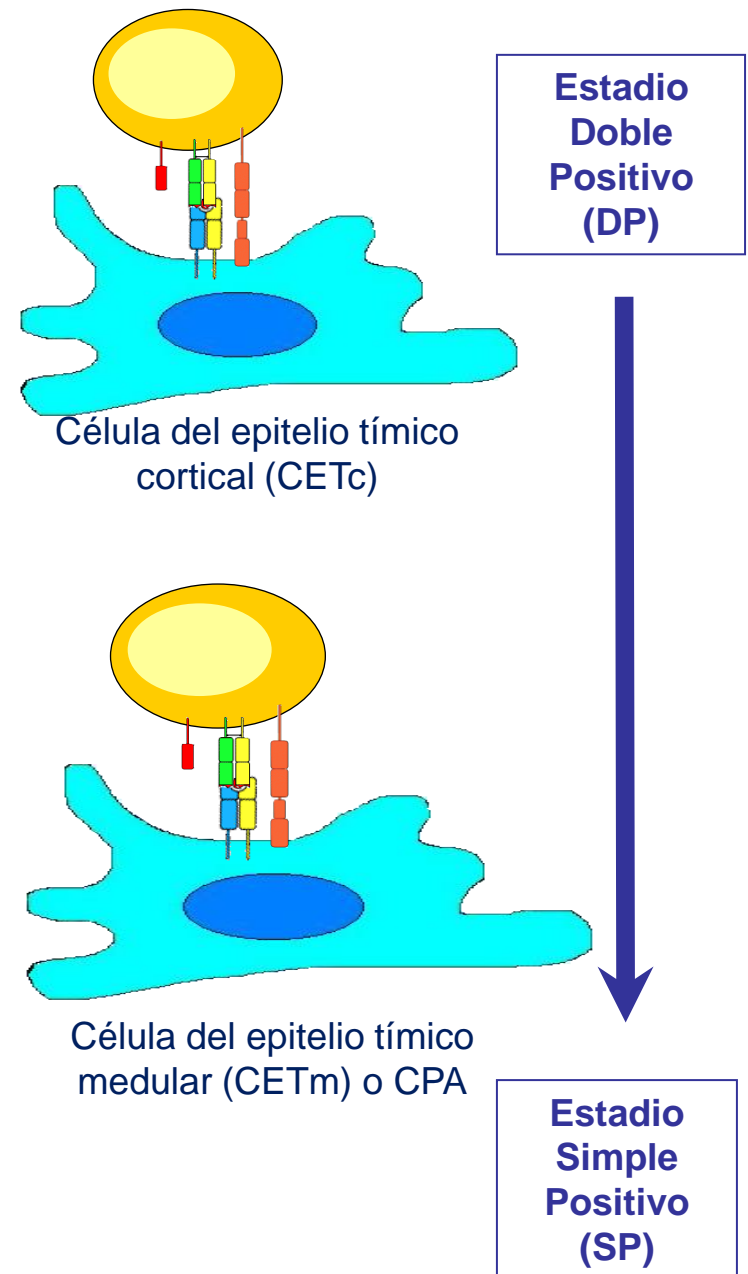
SELECCIÓN TÍMICA

(Inducción de tolerancia central T)

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

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.

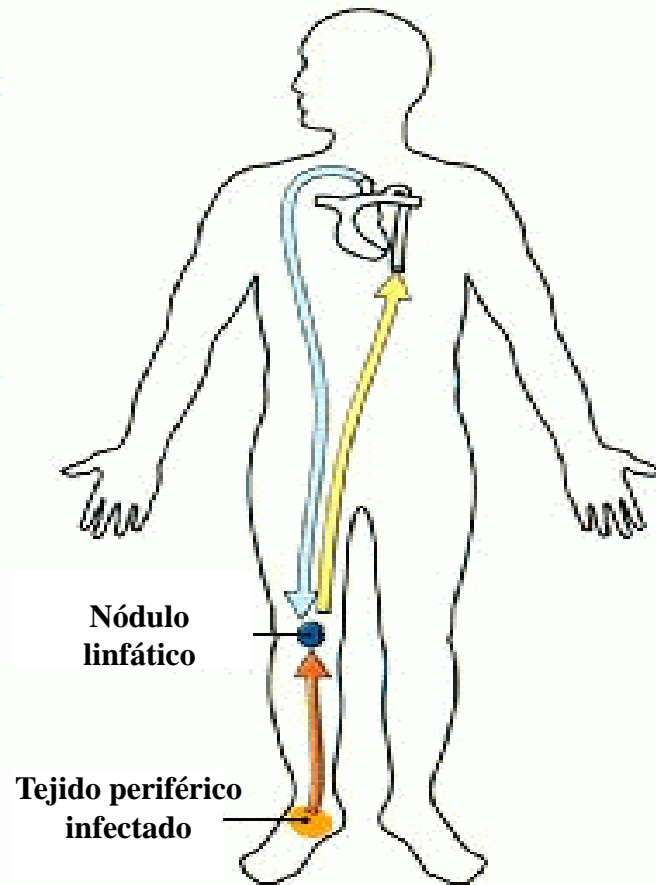
3) Los timocitos que, habiendo sido seleccionados positivamente, sobreviven a la selección negativa, emigran del timo como células T maduras, simples positivas y autorestrictas (capaces de reconocer en el marco de las MHC que expresa el individuo).



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

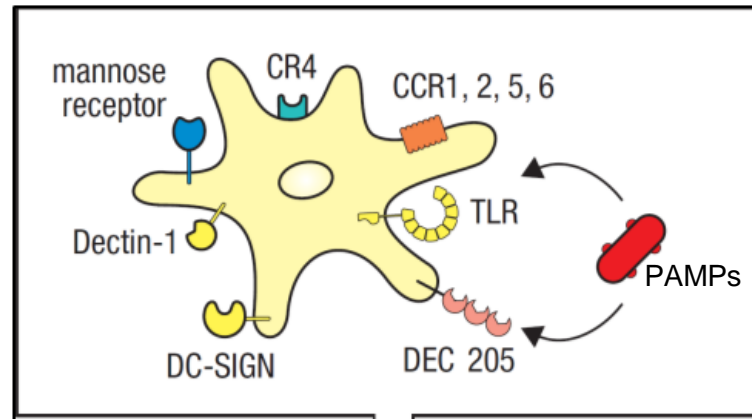
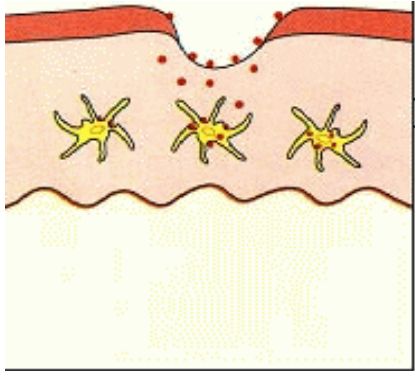
Linfocitos vírgenes ingresan a los nódulos linfáticos desde el torrente sanguíneo

Linfocitos y linfa retornan a la sangre vía ducto torácico

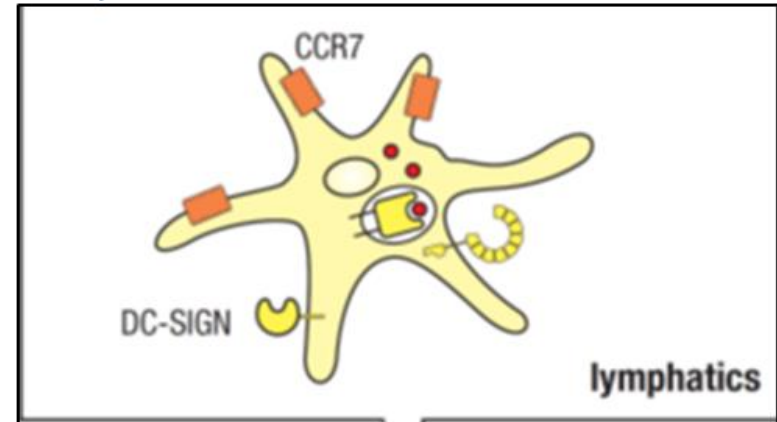
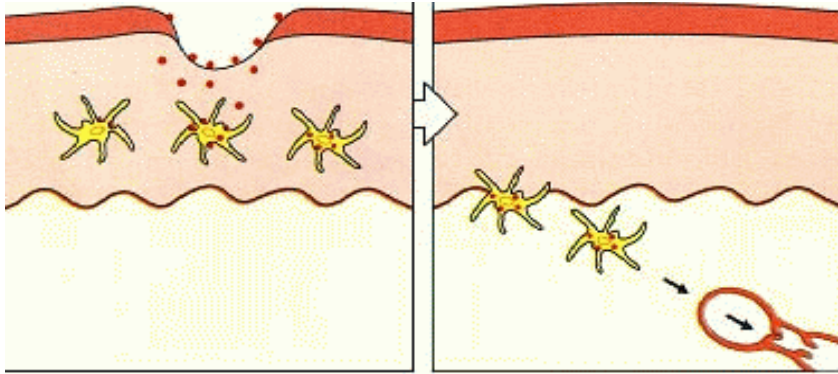


Los antígenos presentes en el foco infeccioso llegan al nódulo linfático a través de los vasos linfáticos

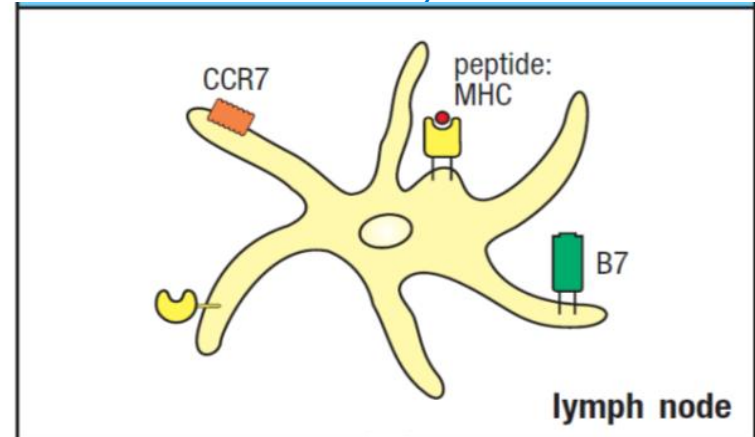
1. Las células dendríticas presentes en los tejidos periféricos se activan por PAMPs, DAMPs y citoquinas proinflamatorias.

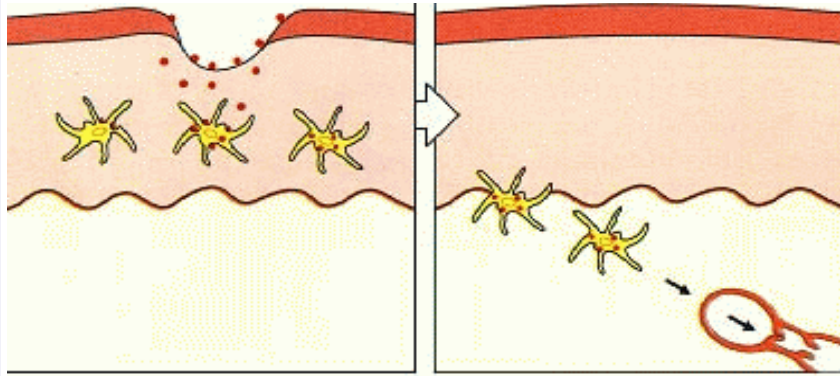


2. La activación de las células dendríticas induce la expresión de CCR7 e incrementa su capacidad de procesamiento.



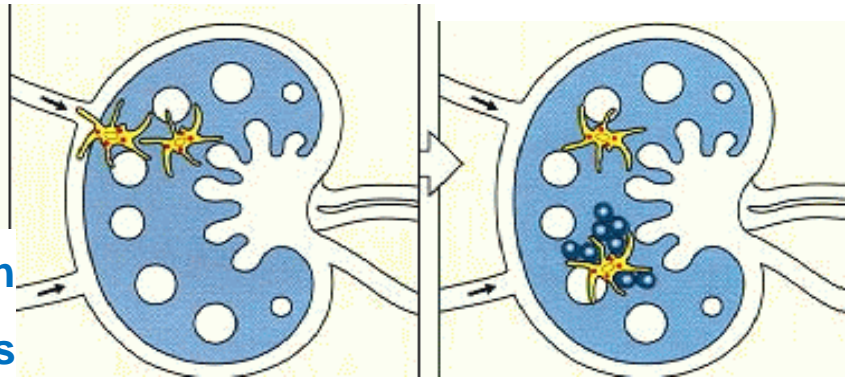
3. La célula dendrítica migra guiada por el CCR7 e incrementa la expresión de moléculas del CMH y coestimuladoras.



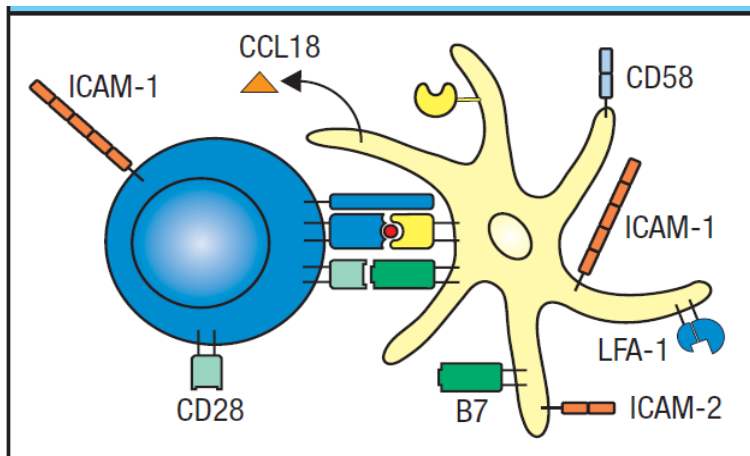


Las células dendríticas ingresan al ganglio por los vasos linfáticos aferentes

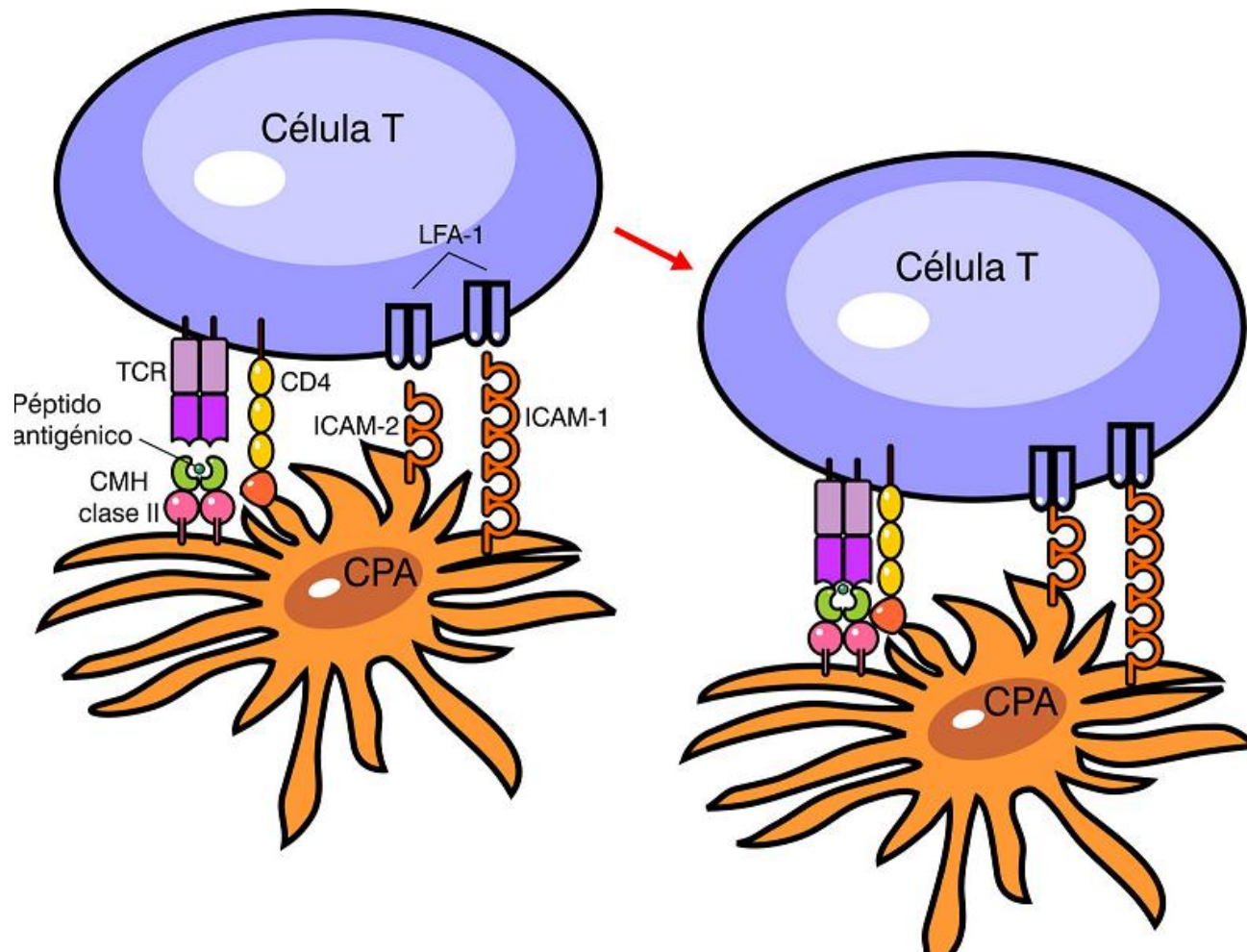
Las células dendríticas maduras activan a los linfocitos T .



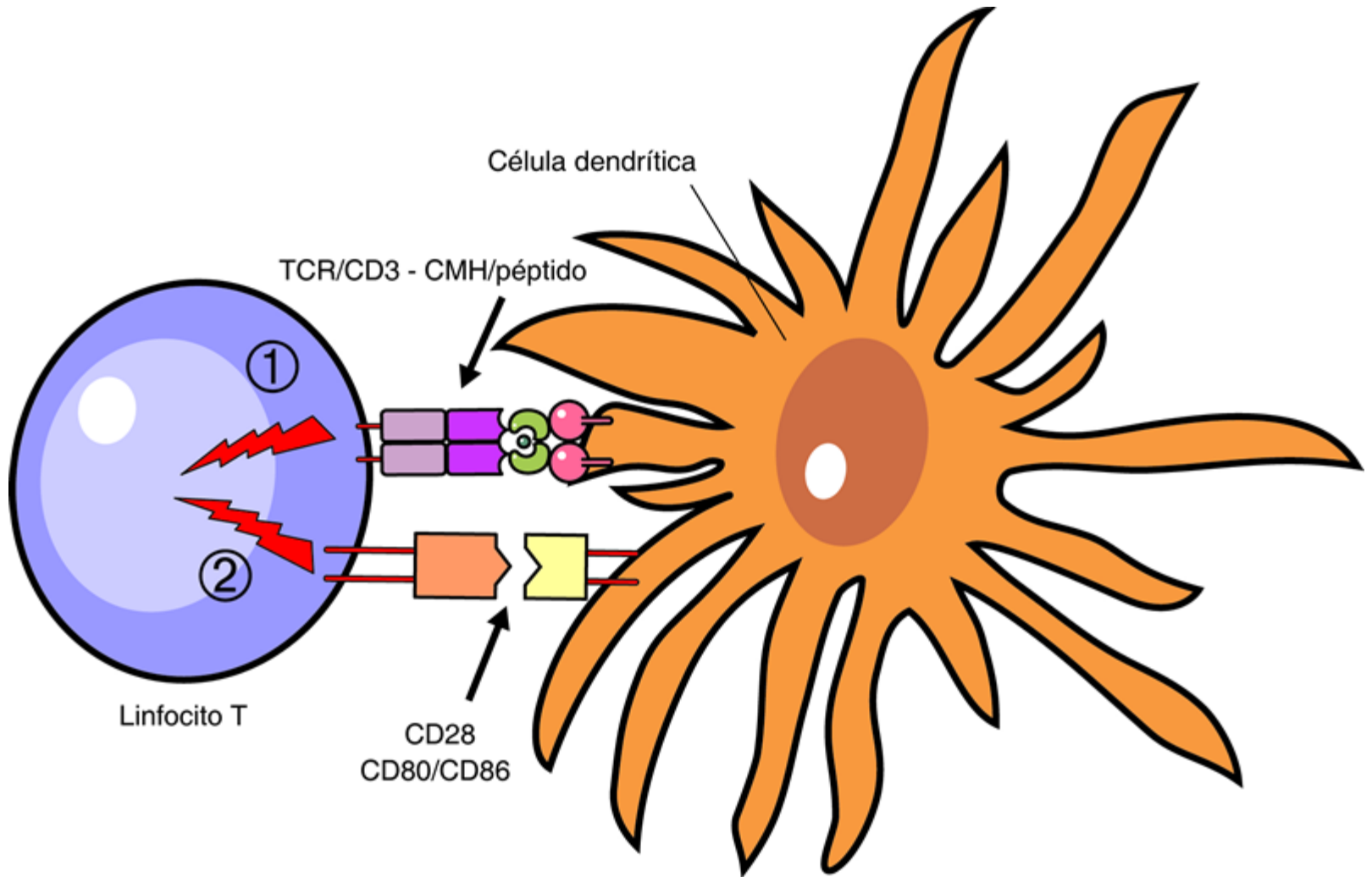
4. Las células dendríticas presentes en las áreas T de los órganos linfoides activan a los linfocitos T vírgenes.



Interacción temprana de la célula T virgen con la célula dendrítica

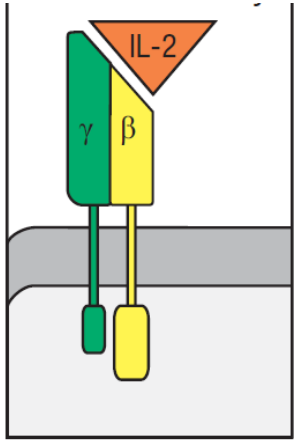


Señales 1 y 2 en la activación del linfocito T virgen

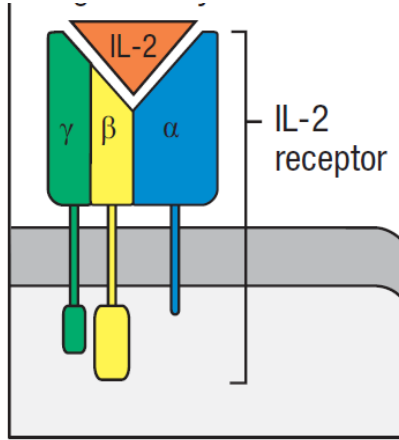


Los linfocitos T vírgenes activados comienzan a producir IL-2 y expresan el receptor de alta afinidad para la citoquina.

Linfocito T virgen
(receptor de IL-2 de baja afinidad)

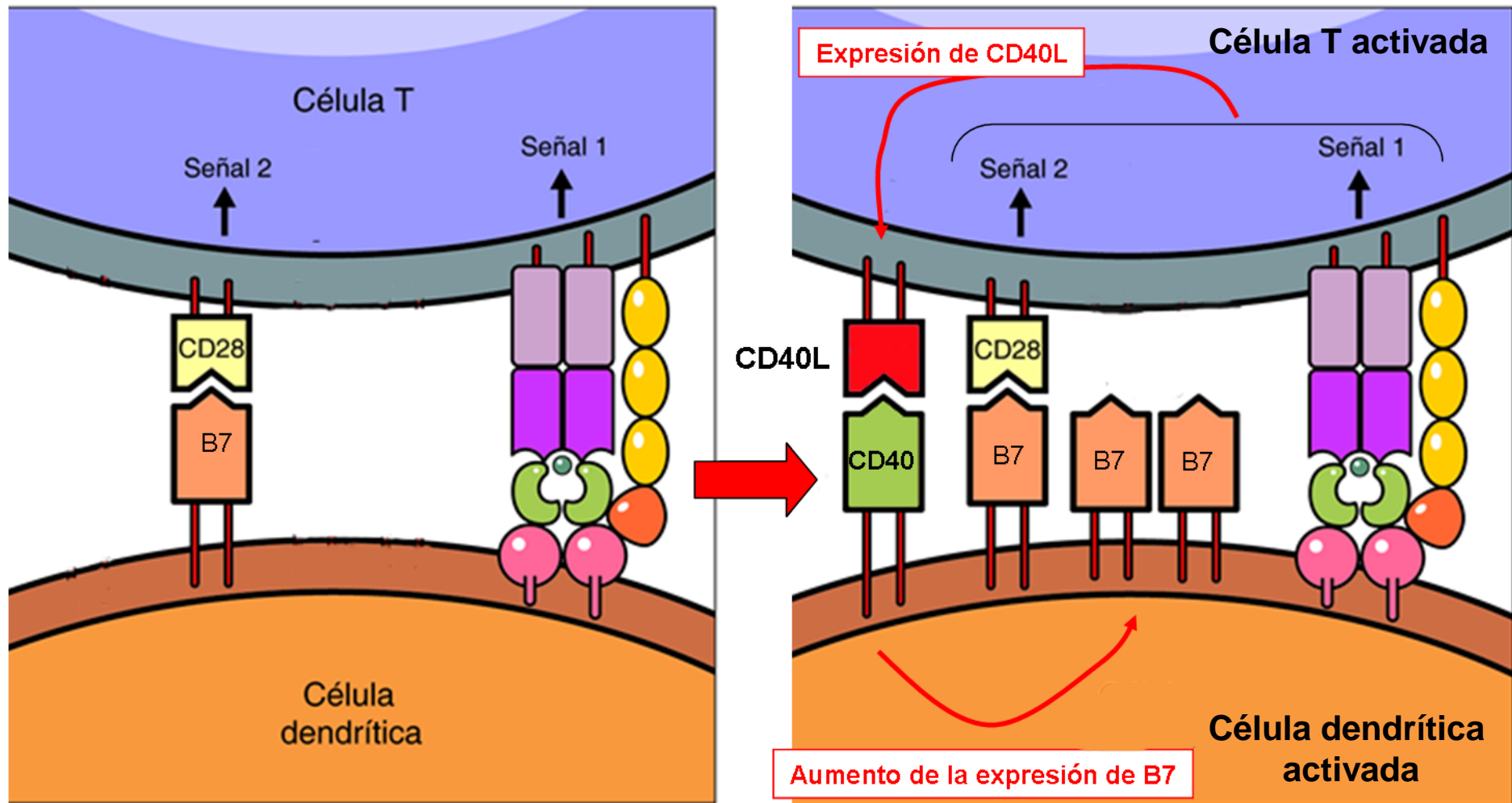


Linfocito T activado
(receptor de IL-2 de alta afinidad)



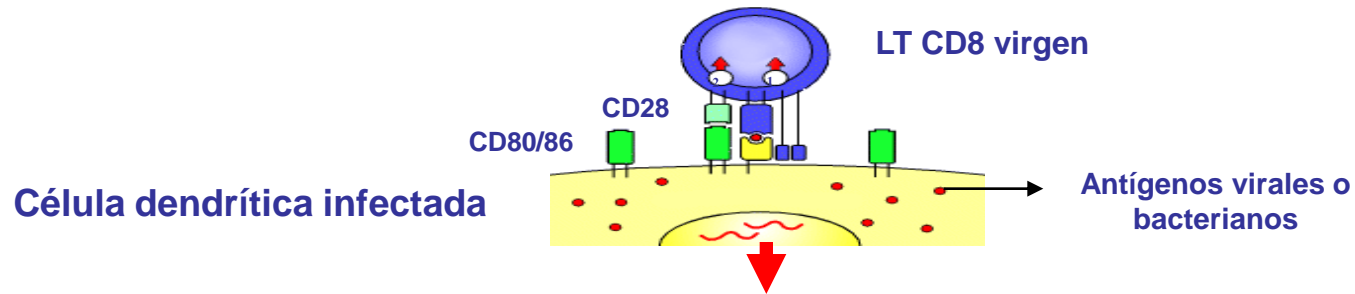
Expansión clonal: una célula T virgen activada producirá, en el término de 5-8 días, una progenie aproximada de 10.000 células hijas (14-20 divisiones celulares)

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



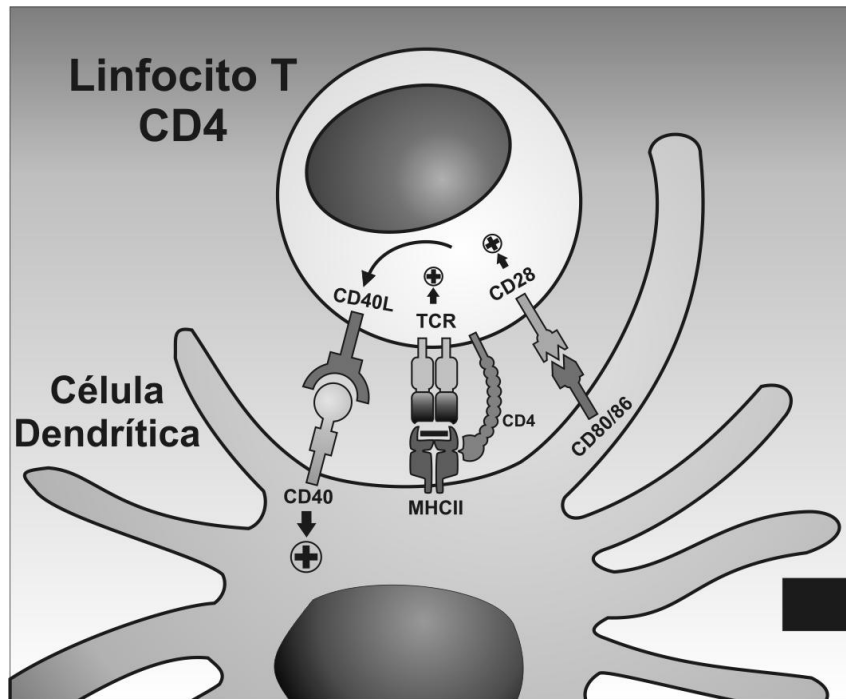
* A las moléculas CD80 y CD86 se las conoce también como moléculas B7

Activación de los linfocitos T CD8⁺ vírgenes.



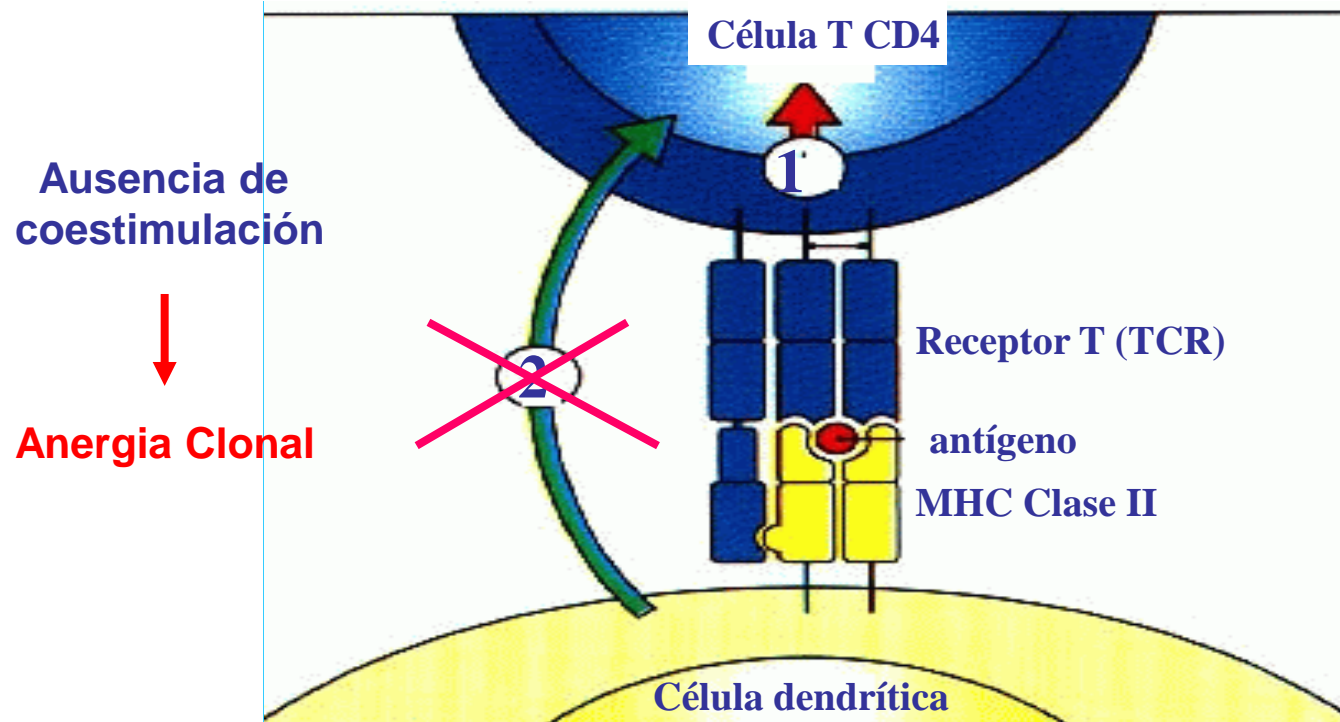
Los linfocitos T CD8⁺ vírgenes, en comparación a los linfocitos T CD4 vírgenes, requieren un tenor más alto de moléculas co-estimulatorias para poder activarse correctamente.

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

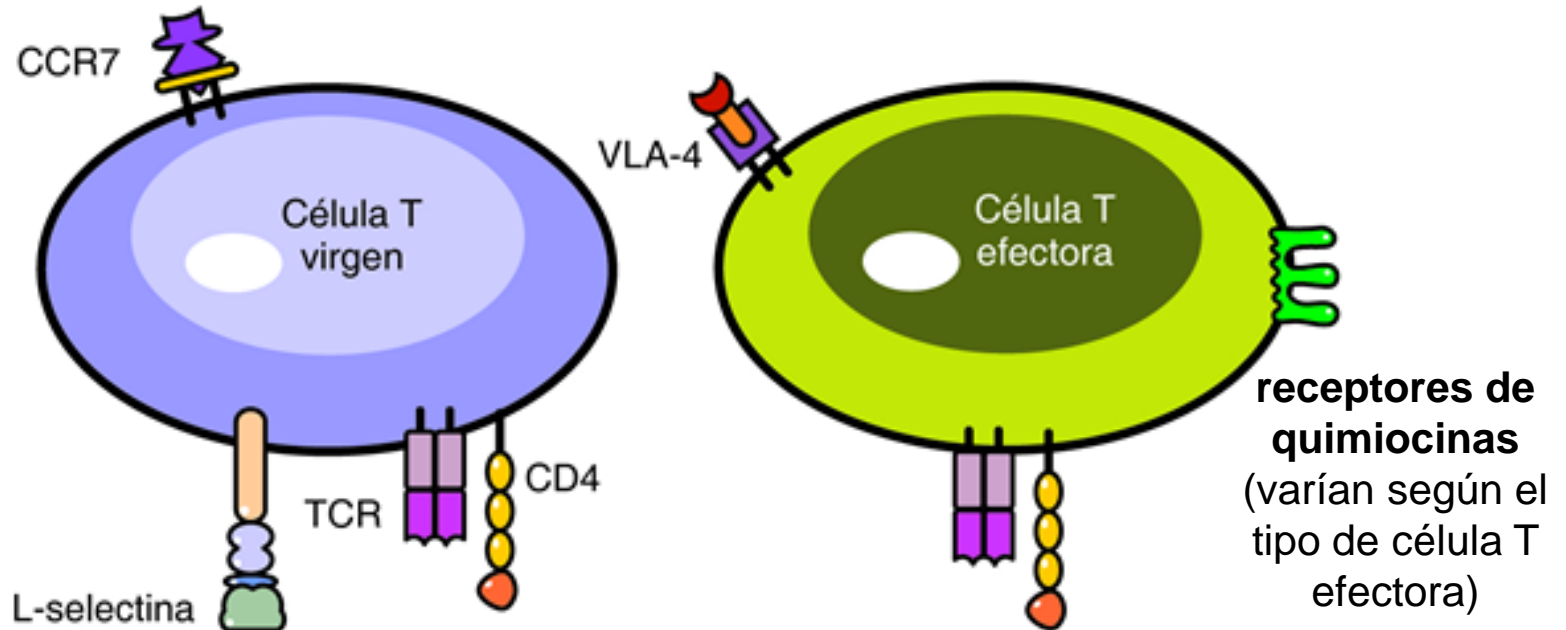


La interacción CD40-CD40L incrementa la expresión de moléculas CD80/CD86 (moléculas de B7) sobre la célula dendrítica.

Ausencia de coestimulación e inducción de anergia clonal

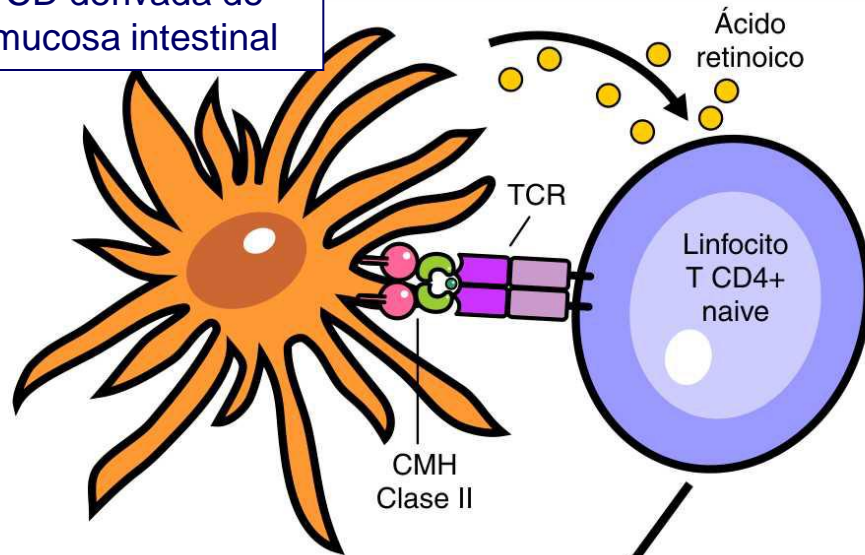


El patrón de moléculas de adhesión y receptores de quimiocinas cambia al activarse la célula T: ello determina su particular patrón de migración



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

CD derivada de mucosa intestinal



Linfocito T efector TM_E

CCR9

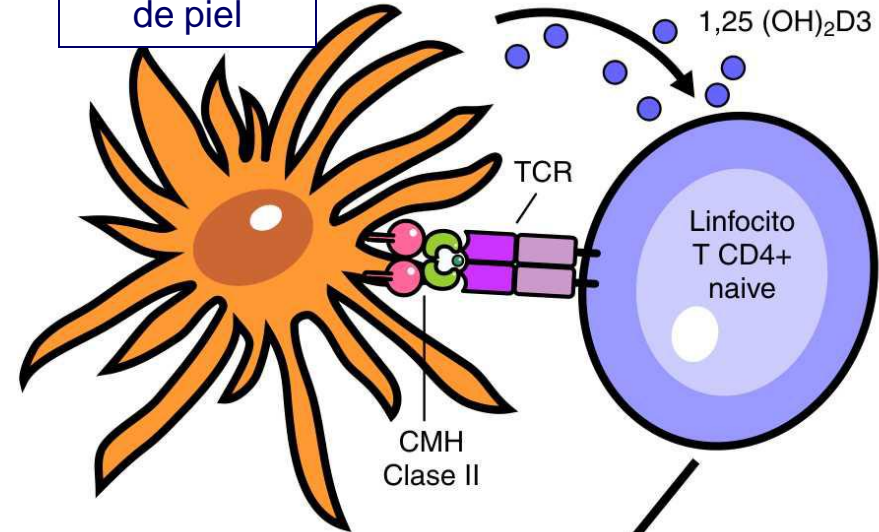
$\alpha 4\beta 7$

CCL25

Homing a mucosa del intestino delgado

MadCAM-1

CD derivada de piel



Linfocito T efector TM_E

CCR4

CLA

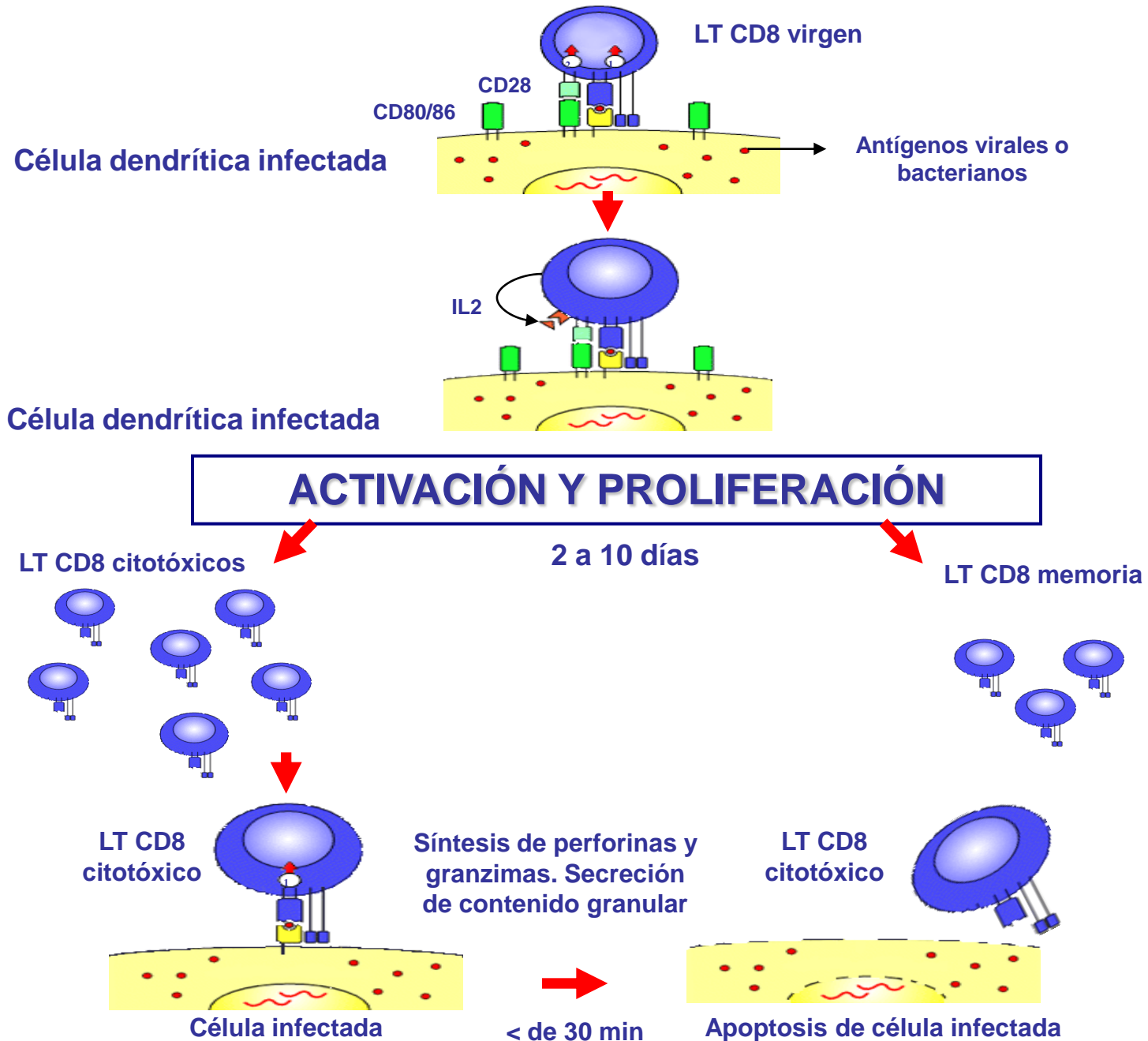
CCL17

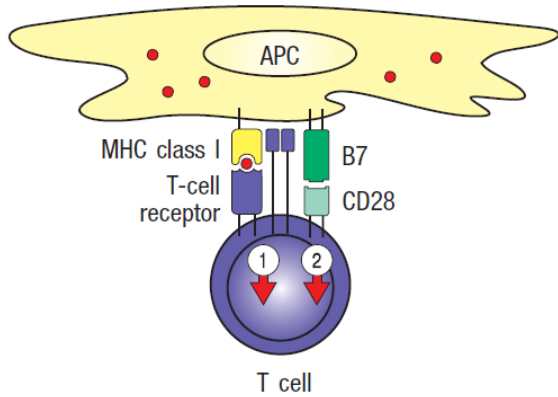
E-selectina

Homing a piel

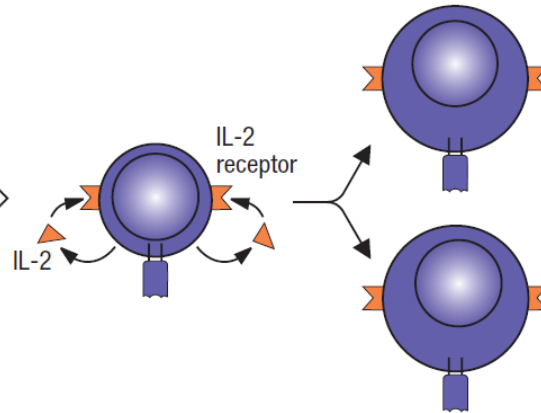
VCAM1

Los linfocitos T CD8⁺ vírgenes se diferencian a células citotóxicas

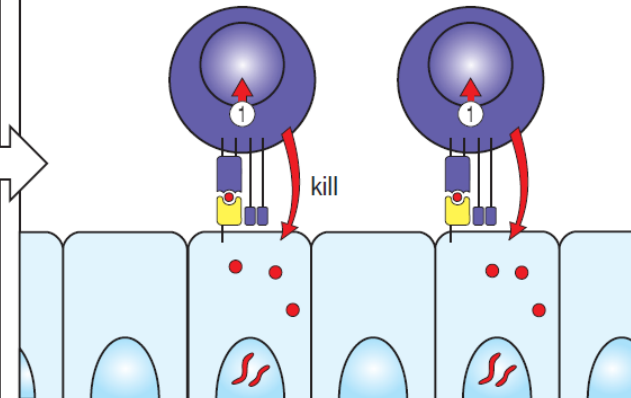




Activación

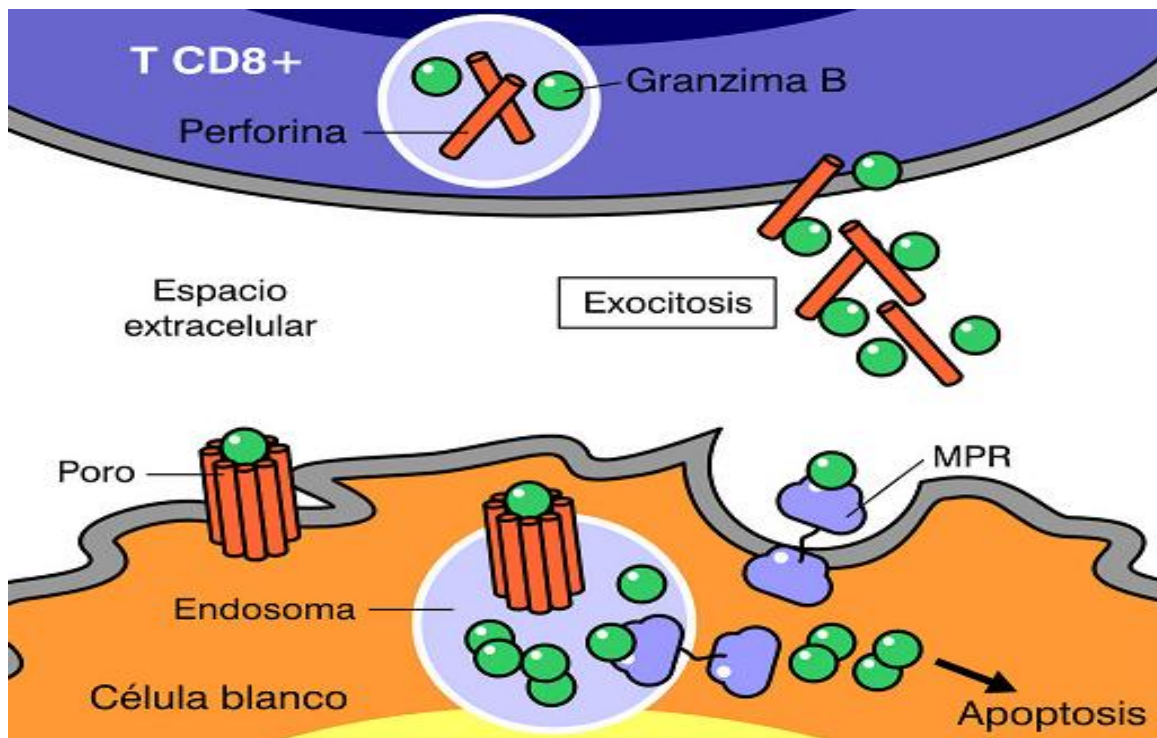
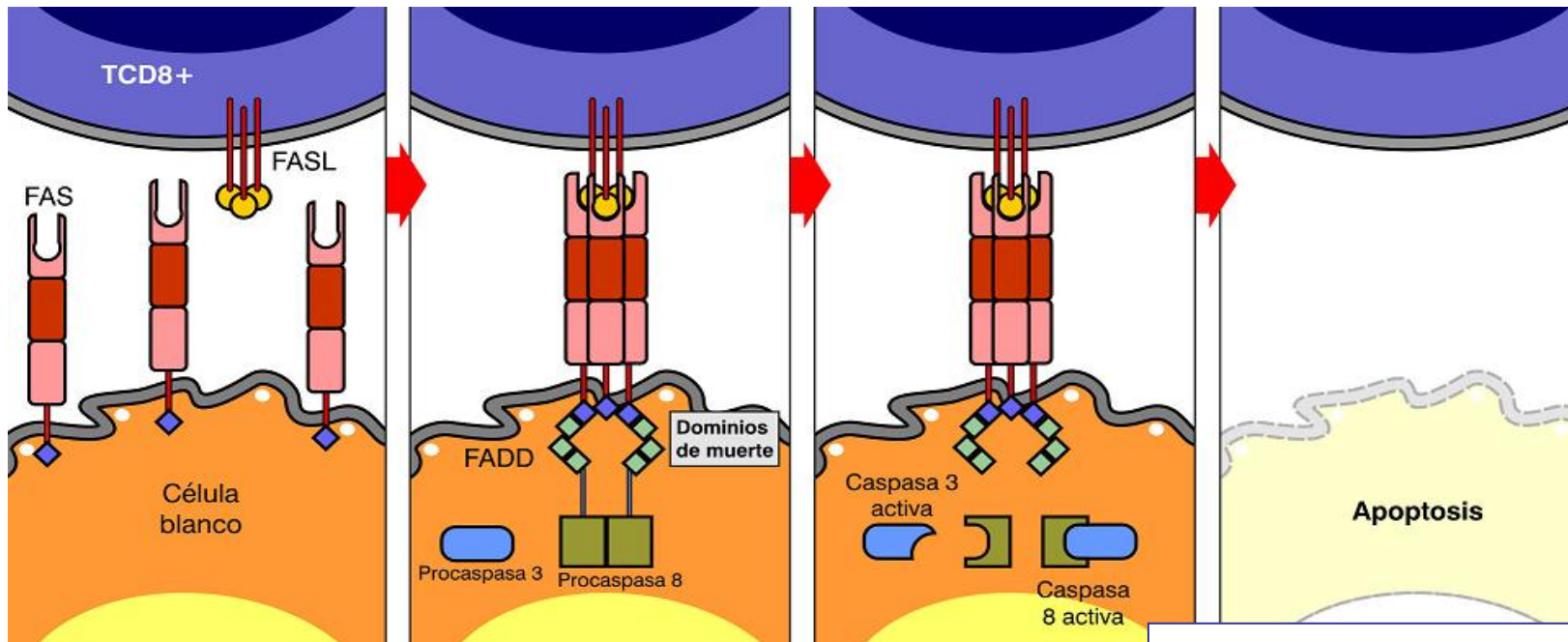


Proliferación y diferenciación



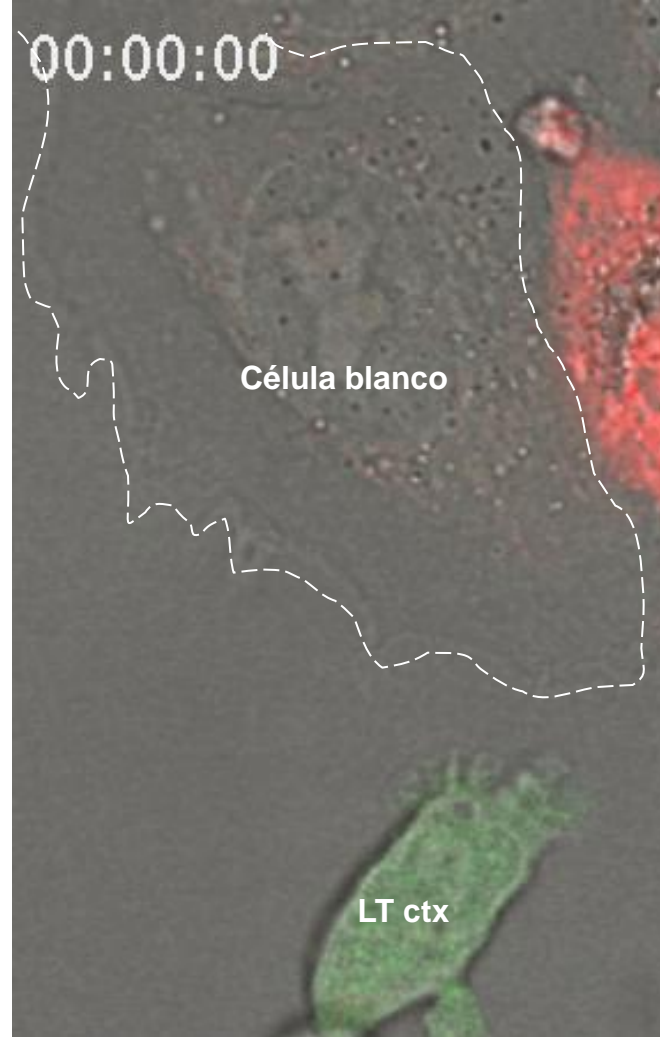
Función efectora

Los **linfocitos T CD8⁺ 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- γ .

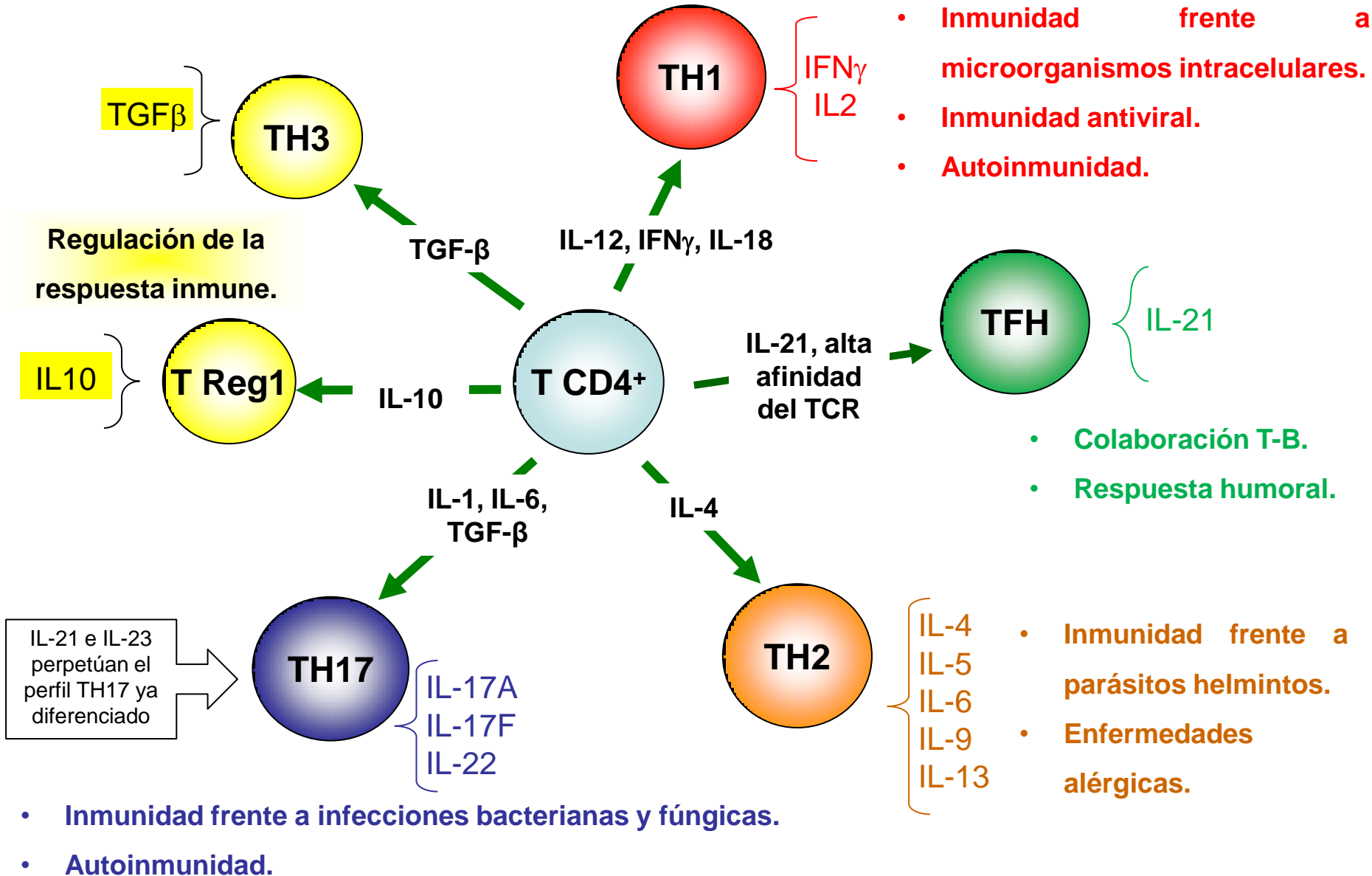
Los linfocitos T CD8 citotóxicos son capaces de inducir la apoptosis de la célula blanco que esté presentando el complejo péptido-MHC específico.



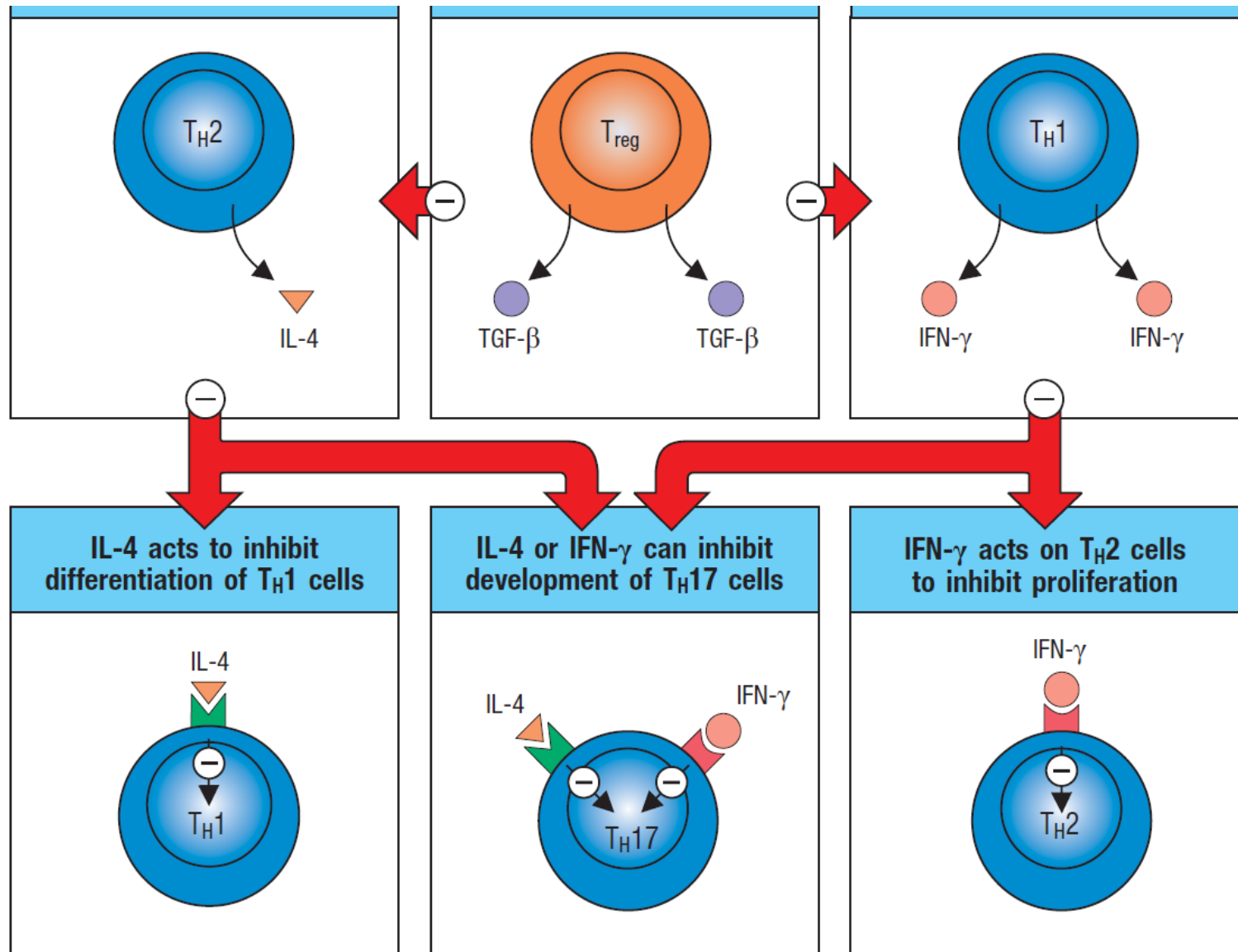
Video tomado de Blood. 2013;121(14):2659.

Linfocito T ctx
Células apoptóticas

Plasticidad en la respuesta T CD4⁺: cada perfil T efector produce un patrón de citoquinas particular.

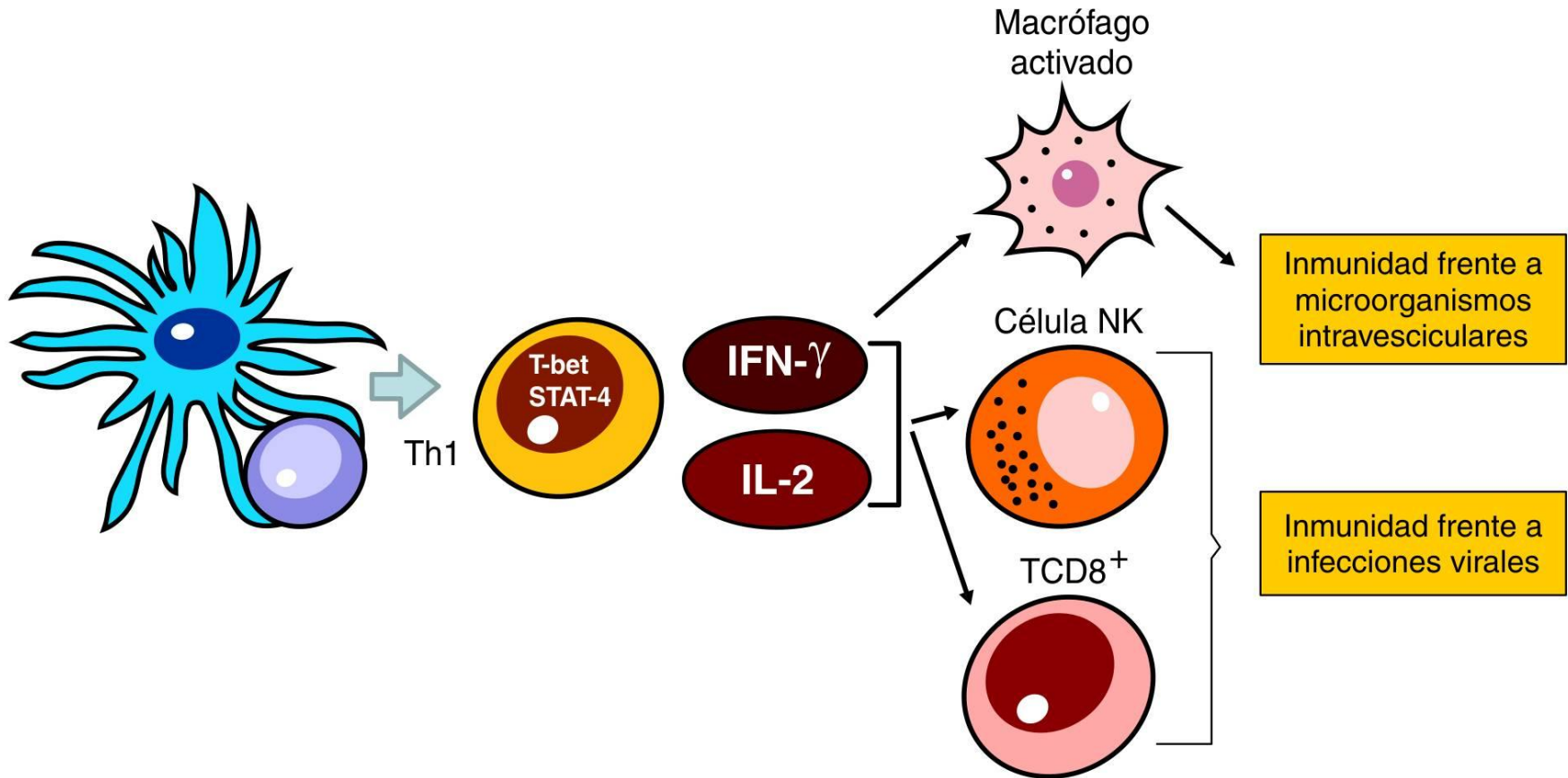


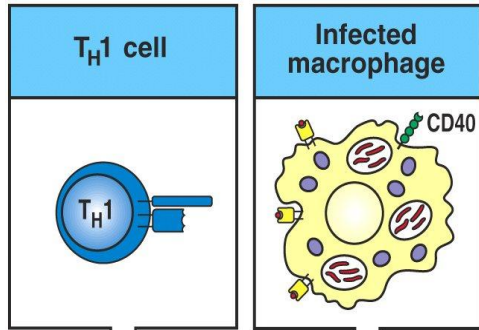
Las citoquinas producidas por un tipo de linfocito T efector pueden inhibir la diferenciación de los linfocitos T CD4⁺ hacia otros perfiles.



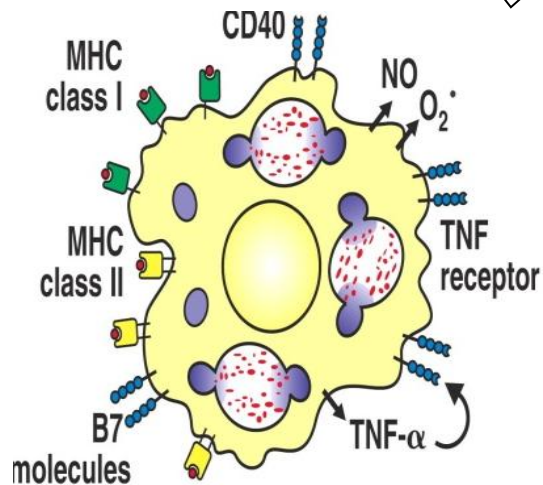
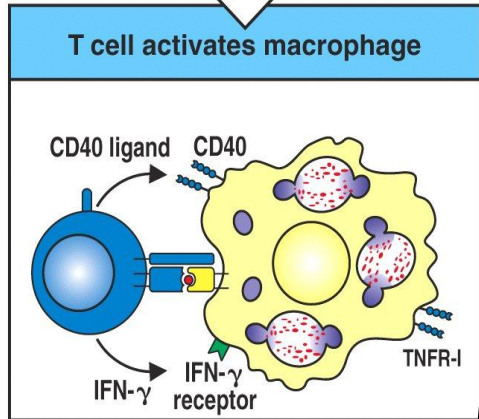
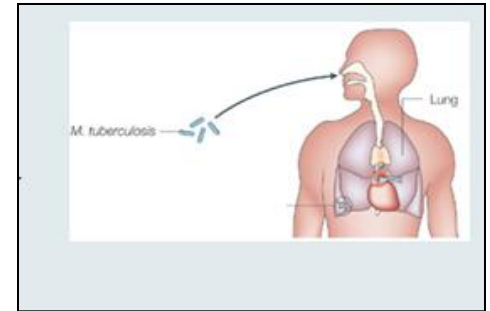
Funciones mediadas por las células TH1:

- Inmunidad frente a microorganismos intravesiculares y virus.
- Autoinmunidad

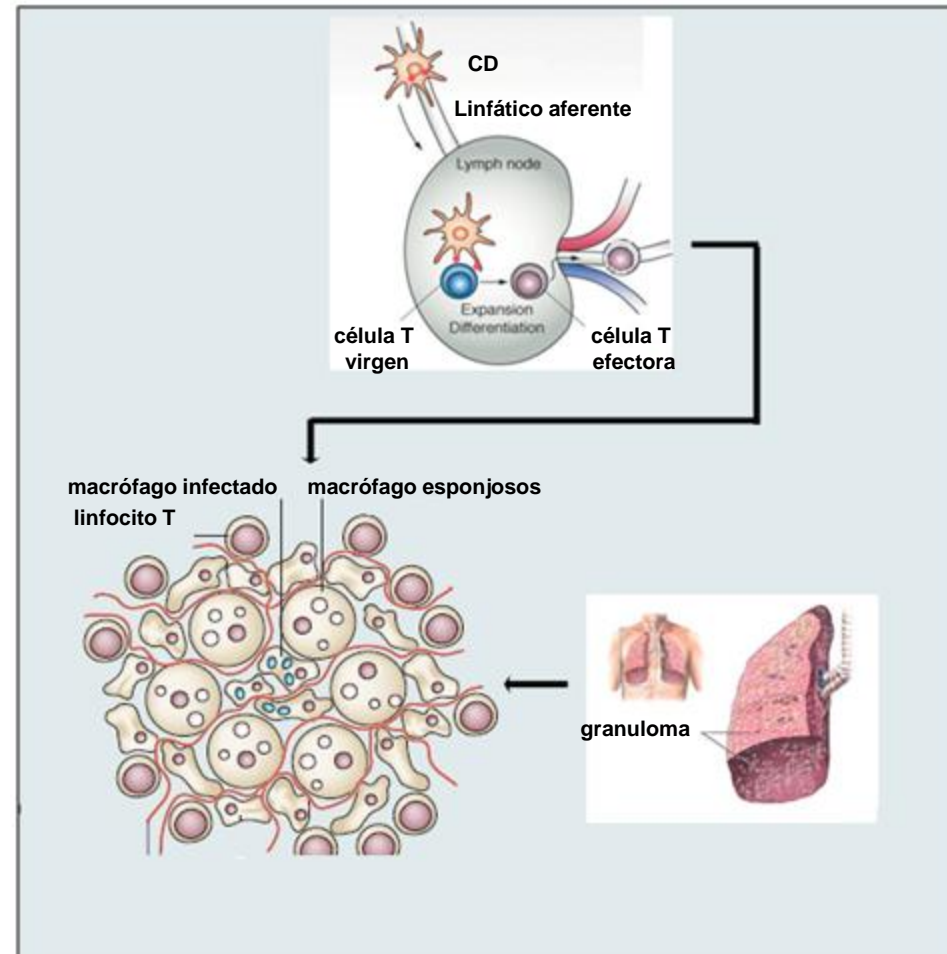
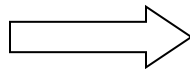




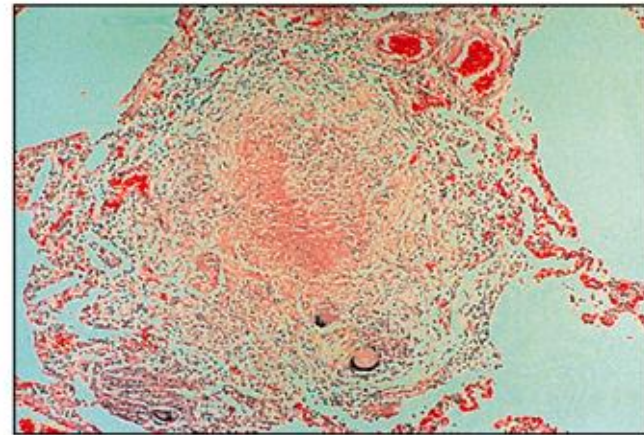
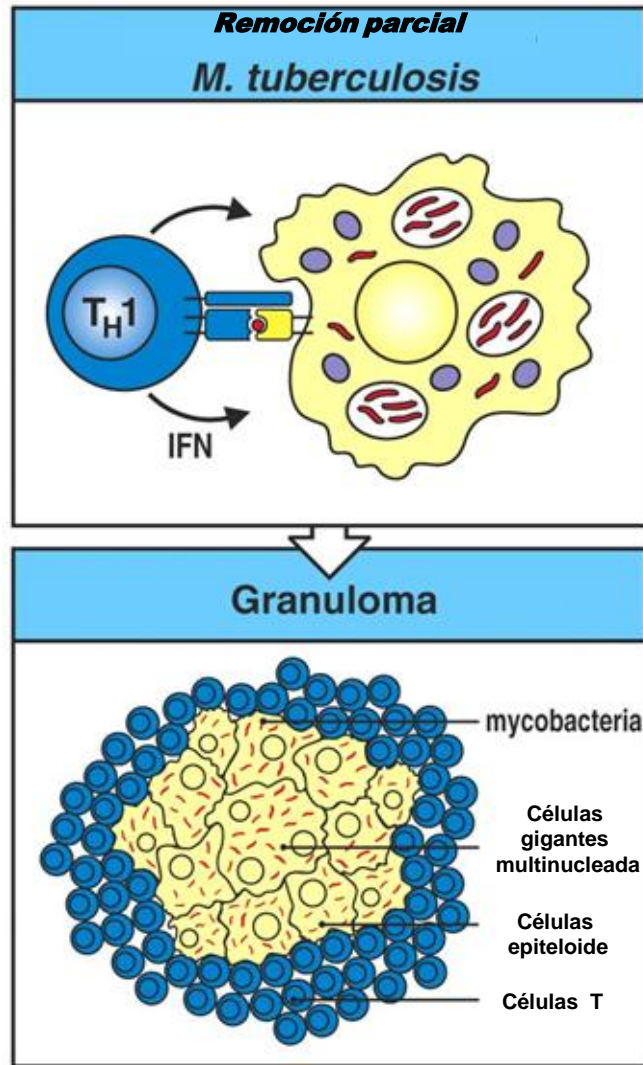
Los linfocitos TH1 activan macrófagos infectados con bacterias que proliferan en sus vesículas intracelulares como las micobacterias



Macrófago activado



Formación del GRANULOMA



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

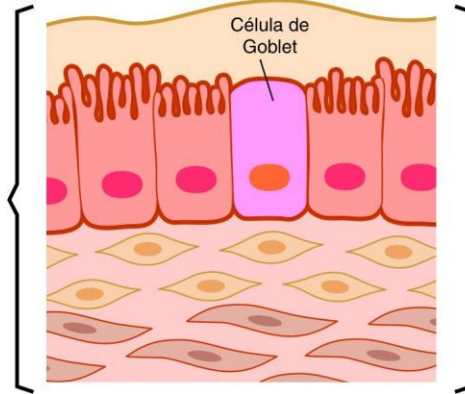
Funciones mediadas por las células TH17

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

IL-22

IL-17A

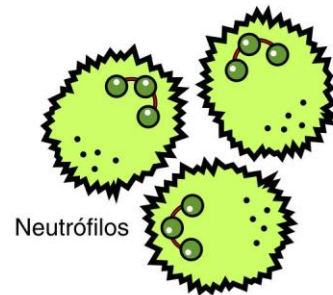
IL-17F



Estimulación de la producción de:
Péptidos antimicrobianos
Producción de moco
Citocinas inflamatorias
Quimioquinas inflamatorias
Metaloproteasas

IL-17A

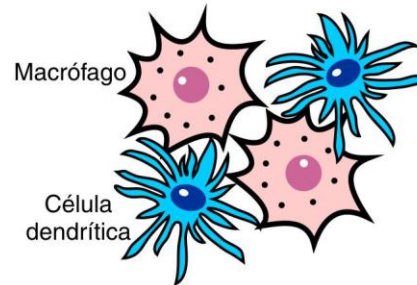
IL-17F



Estimulación de la producción y reclutamiento local de neutrófilos.
Masiva infiltración tisular por neutrófilos

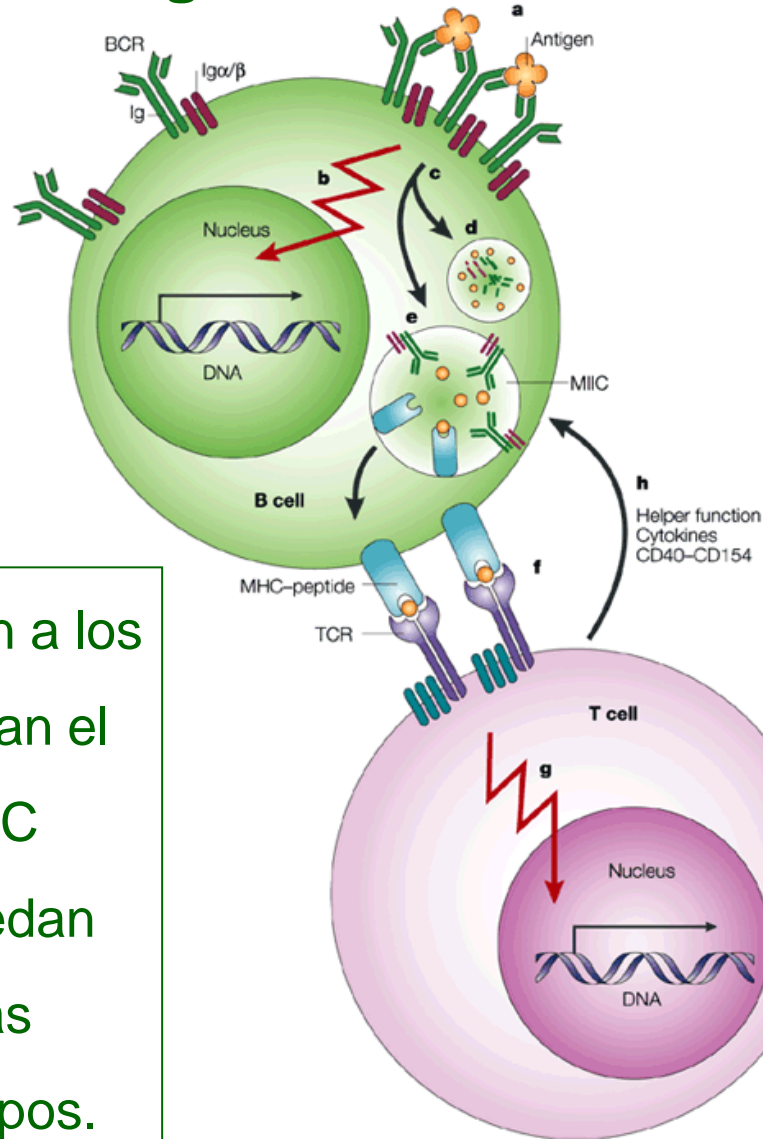
IL-17A

IL-17F



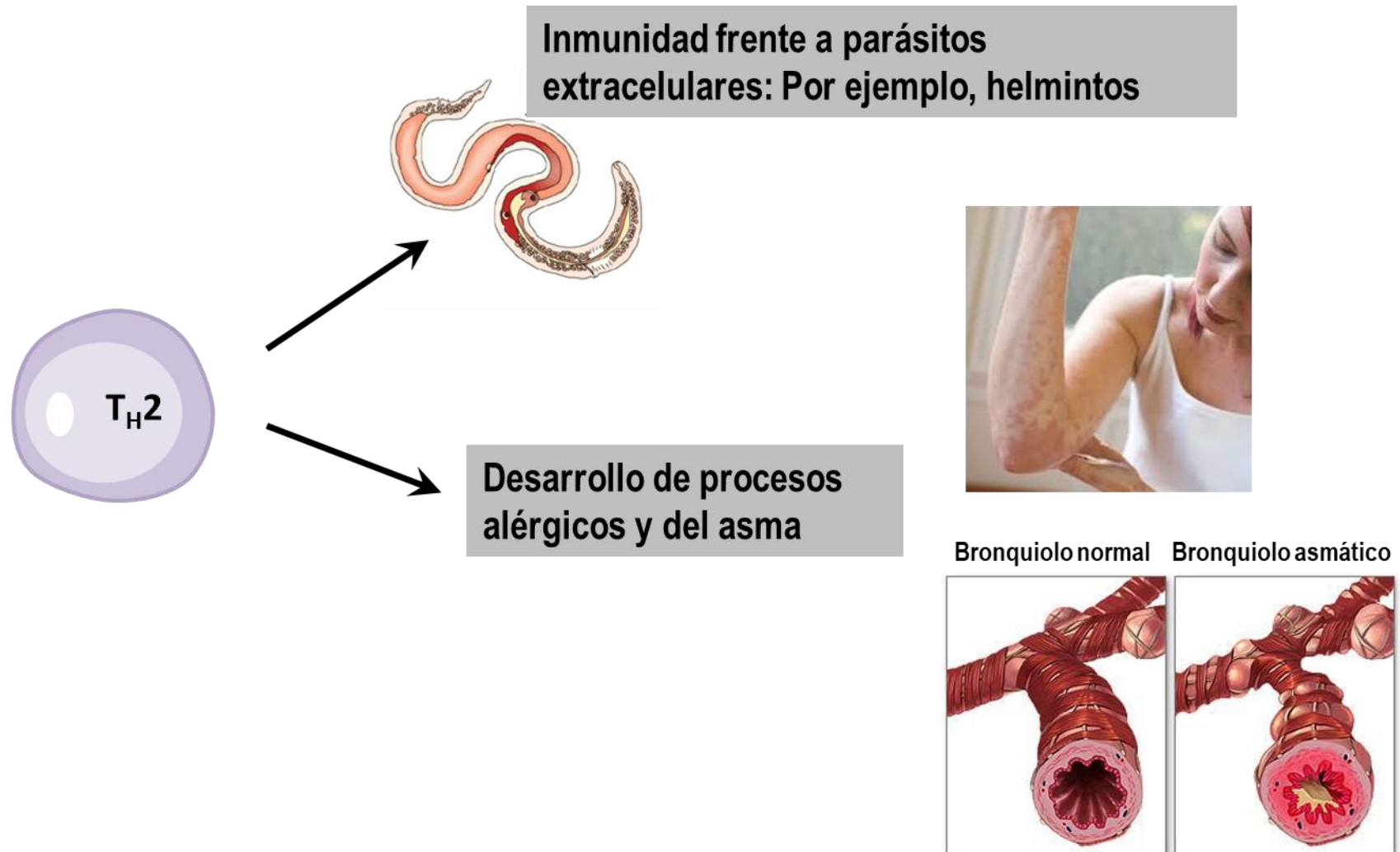
Estimulación de la producción de quimioquinas y citocinas inflamatorias

Los linfocitos T_{FH} cooperan con los linfocitos B otorgándoles la segunda señal de activación



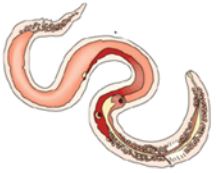
Los linfocitos T_{FH} activan a los linfocitos B que expresan el complejo péptido-MHC específico para que puedan diferenciarse a células productoras de anticuerpos.

Mecanismos efectoros mediados por los linfocitos T_H2

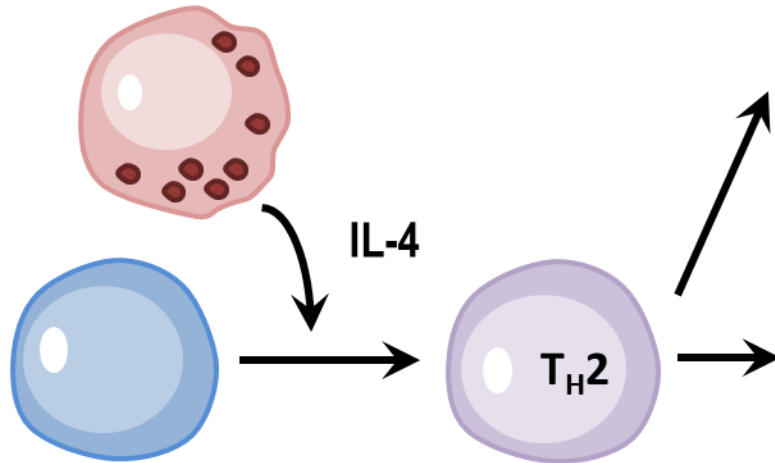


Mecanismos efectores mediados por los linfocitos T_H2 : Respuesta antiparasitaria

Helmintos



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

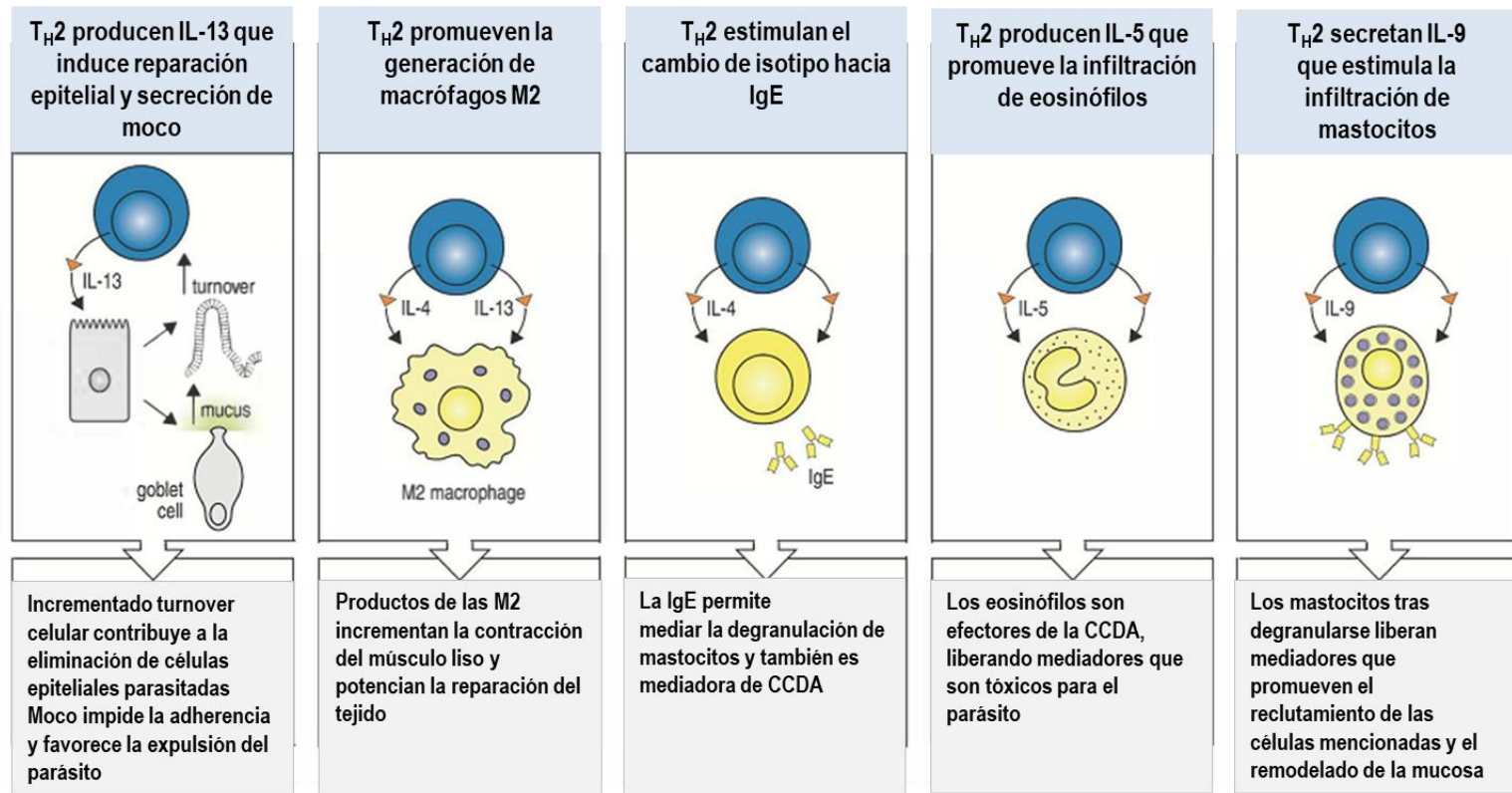


- Dentro del ganglio linfático, estimulan a que las células B activadas por el parásito sufran cambio de isotipo hacia IgE
- En el tejido periférico:
 - promueven la degranulación de mastocitos
 - estimulan las secreciones mucosas
 - estimulan el peristaltismo

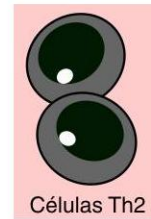


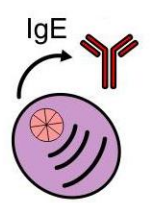

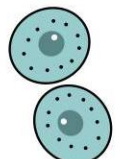
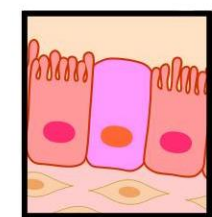
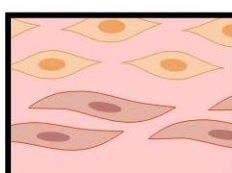
Promueven la expulsión del parásito

Mecanismos efectores de las células T_H2 frente a infecciones por helmintos



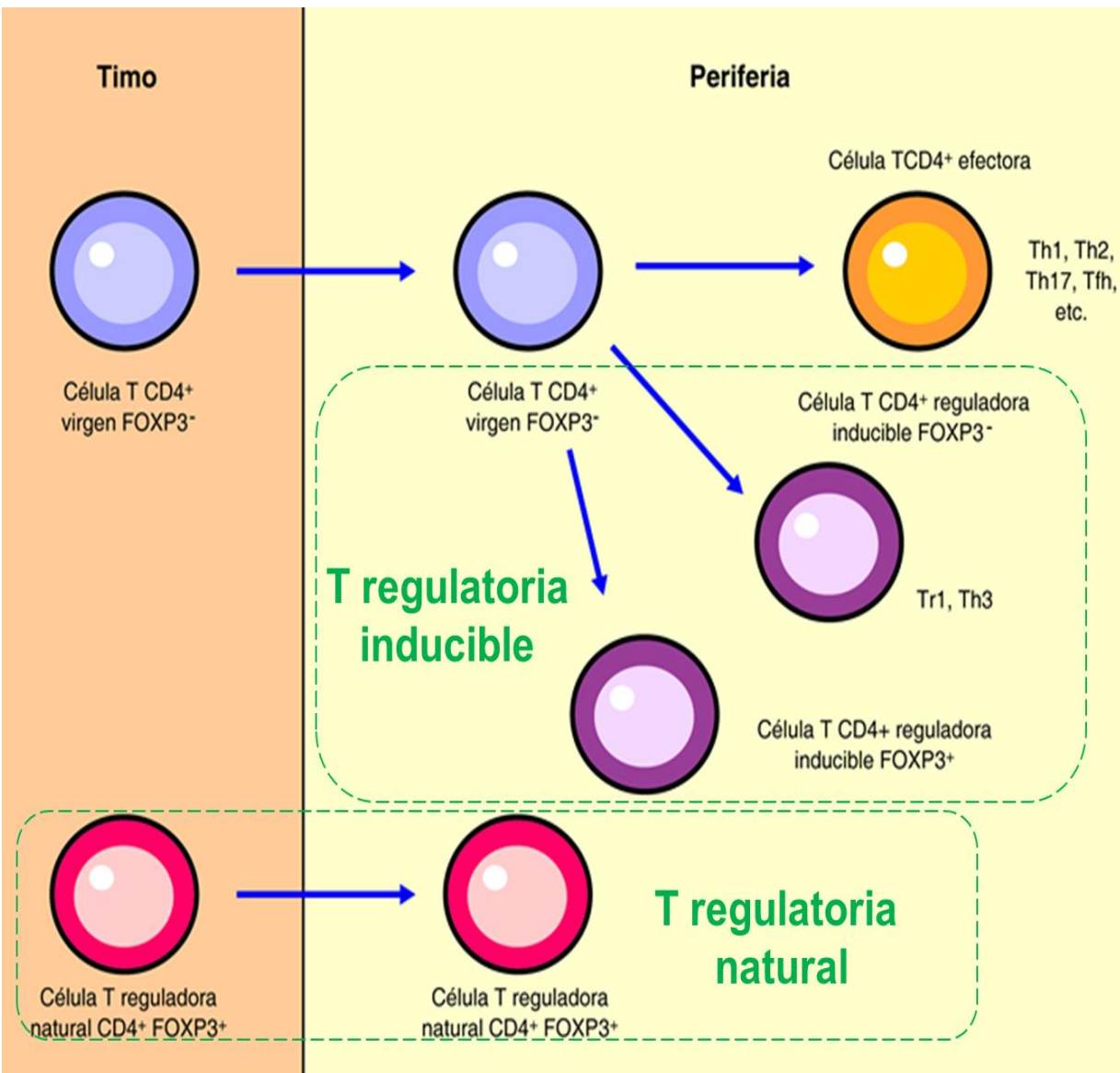
Mecanismos efectores mediados por los linfocitos T_H2: desarrollo de procesos alérgicos y de asma



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

Funciones mediadas por las células T regulatorias

- Pueden ser células T regulatorias naturales o inducibles

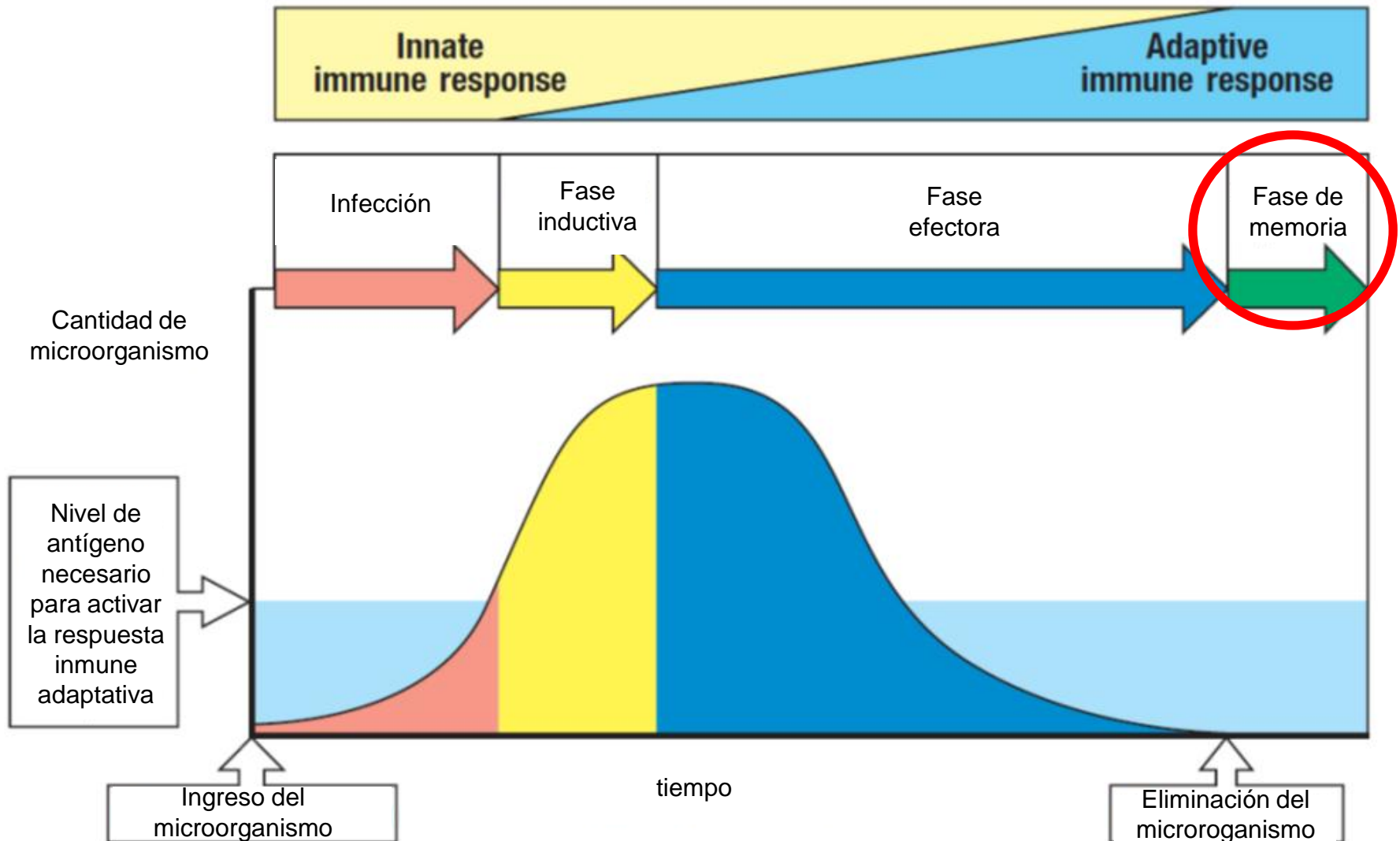


- Las **células T reg naturales** emigran del timo con capacidad regulatoria.
- Las **células T reg inducibles**, emigran del timo como linfocitos T CD4 vírgenes y adquieren su capacidad regulatoria en los órganos linfáticos secundarios por acción de IL-10 o TGF- β y/o por acción de CDs tolerogénicas.

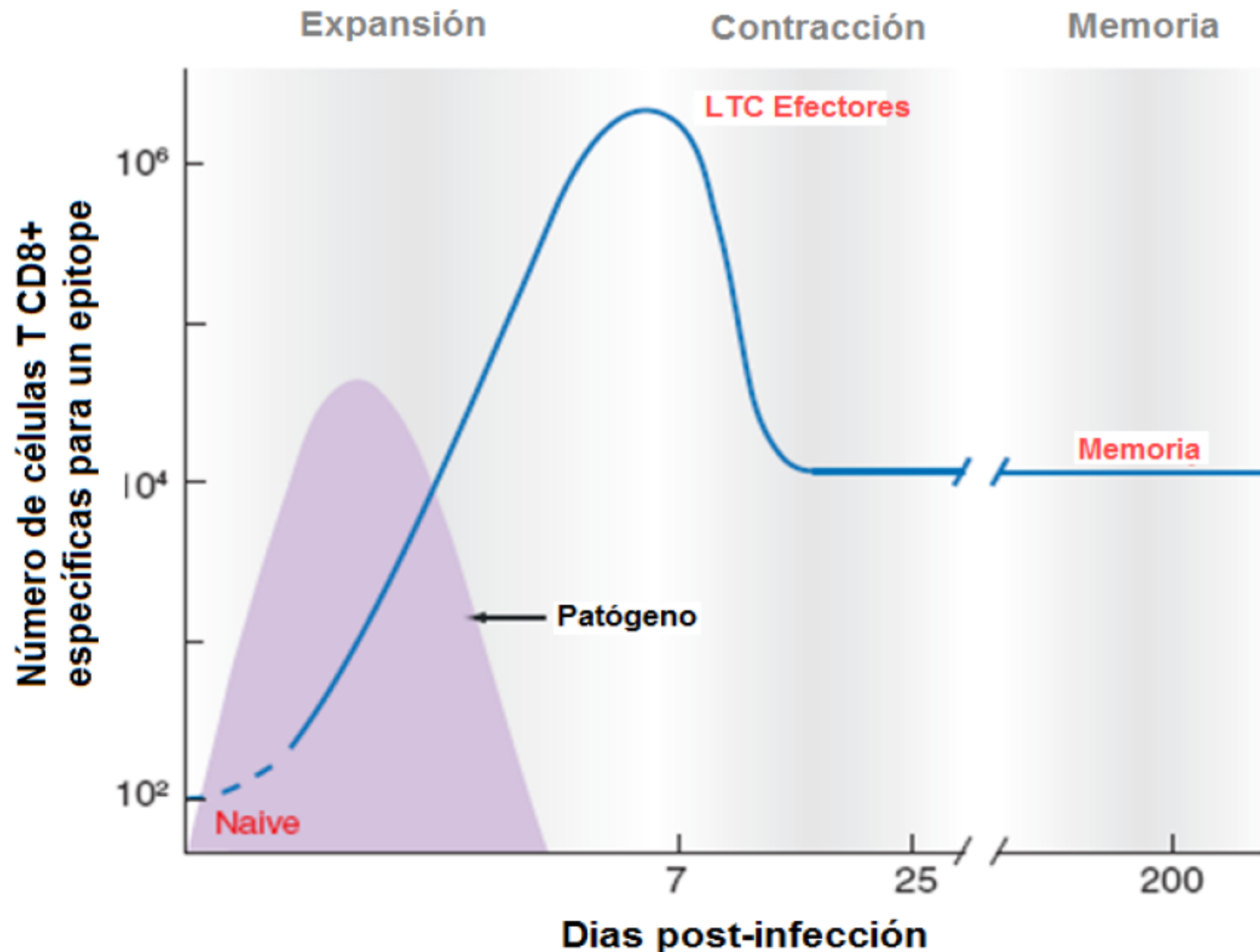
Funciones mediadas por las células T regulatorias

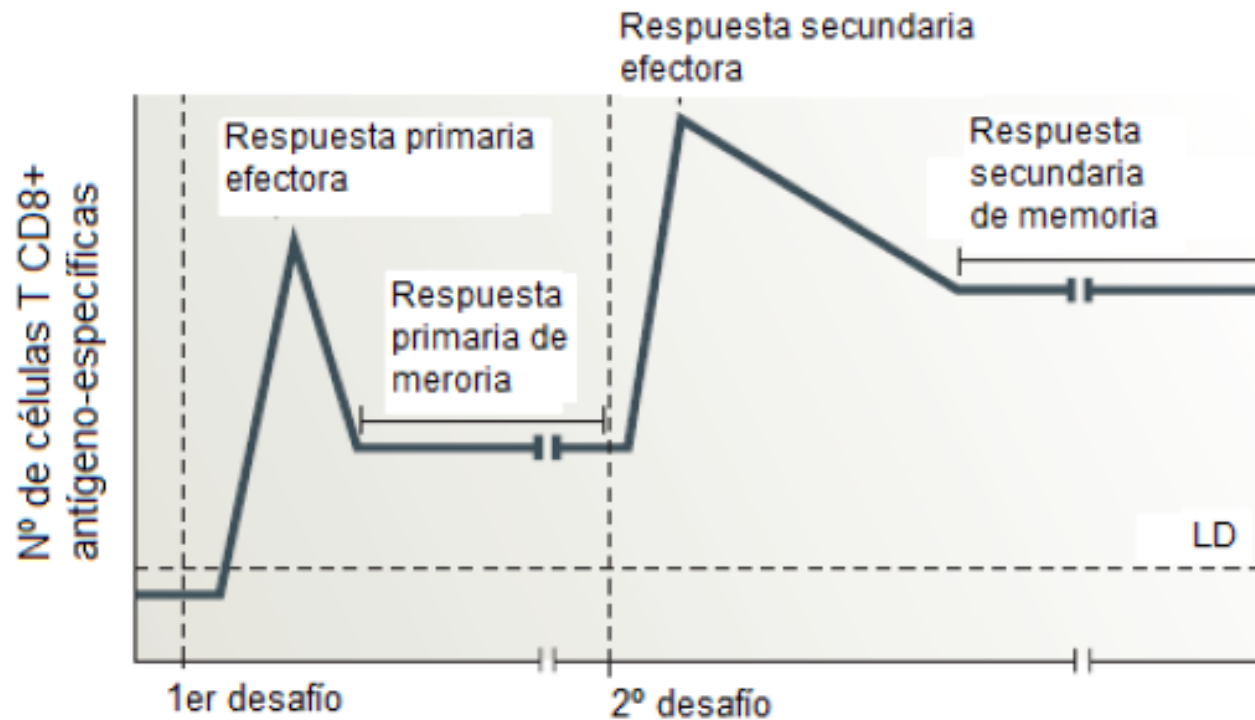
- Pueden ser células **T regulatorias naturales** o **inducibles**
- Regulan la actividad de clones T autoreactivos en periferia.
- Limitan el daño colateral de tejidos, asociado a respuestas inflamatorias intensas frente a microorganismos patogénicos y a la flora comensal.

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+)

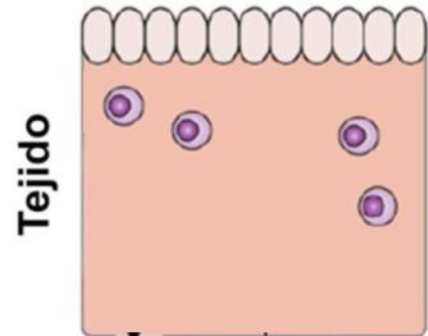
Las células T_{MC} recirculan ya que reexpresan CCR7 y así ingresan a ganglios a través de vasos linfáticos aferentes y salen luego por vasos linfáticos eferentes y por ducto torácico acceden a la circulación.

- **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

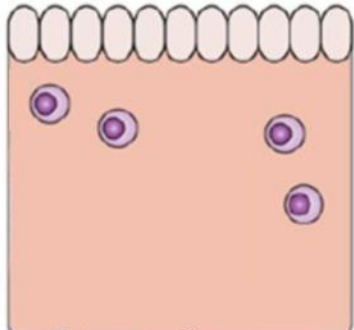


Una vez generada la respuesta de memoria T, las rTME pueden alojarse en los tejidos periféricos.

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

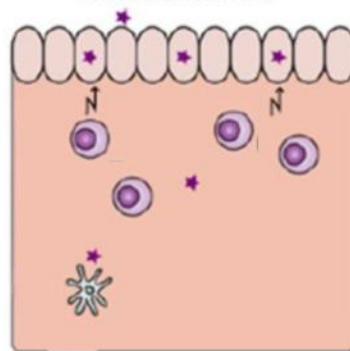
Activación de las células T de memoria y dinámica de la respuesta T de memoria frente a una re-infección.

No infectado

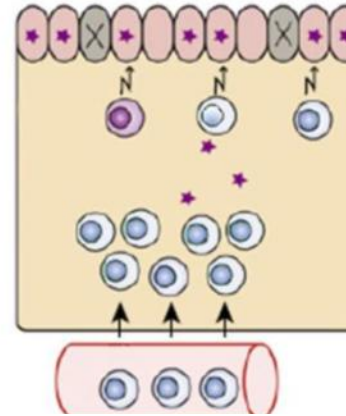


Infectado

Inmediato



Temprano

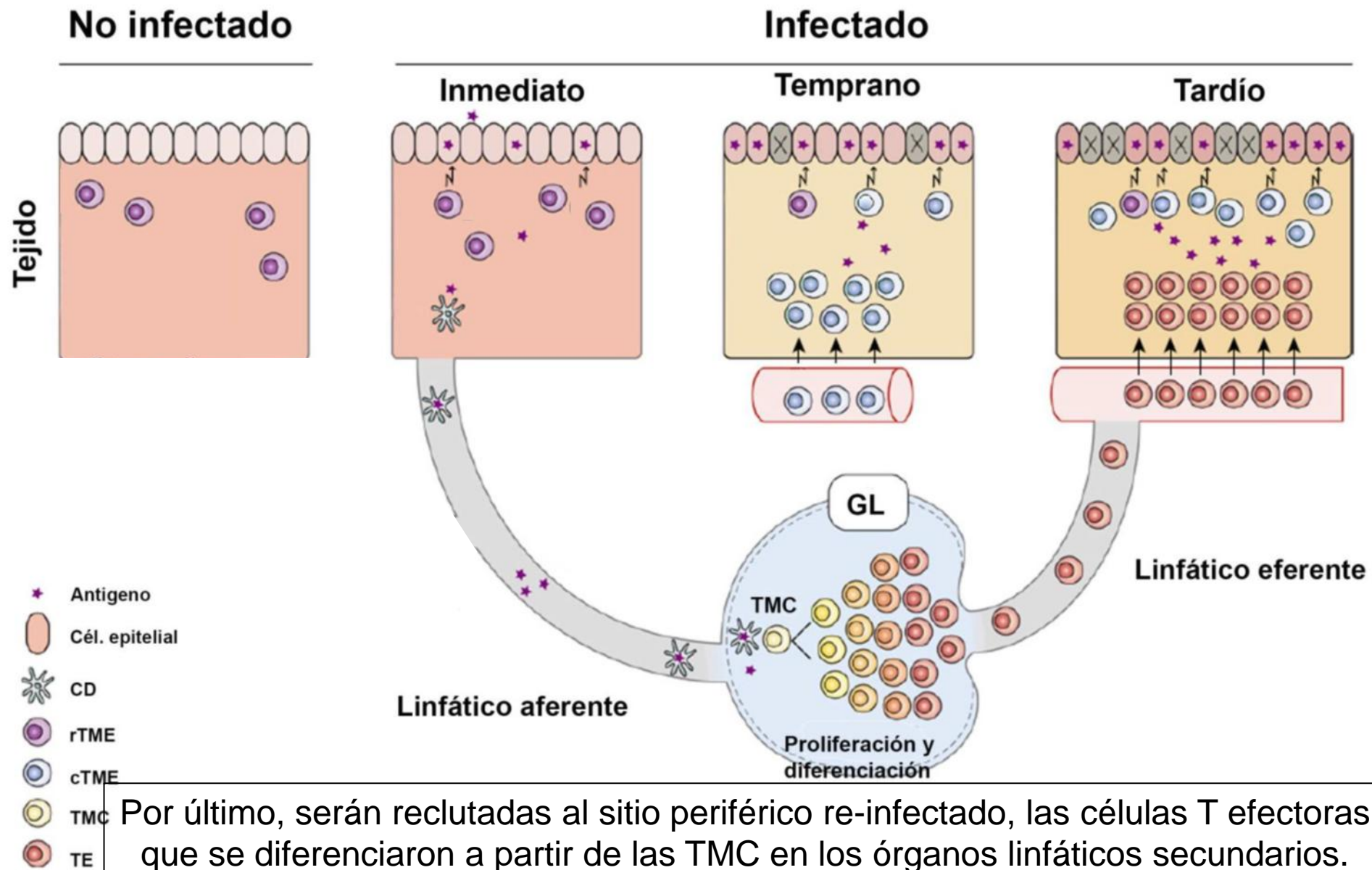


Linfático aferente

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.

- * 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.



Gracias