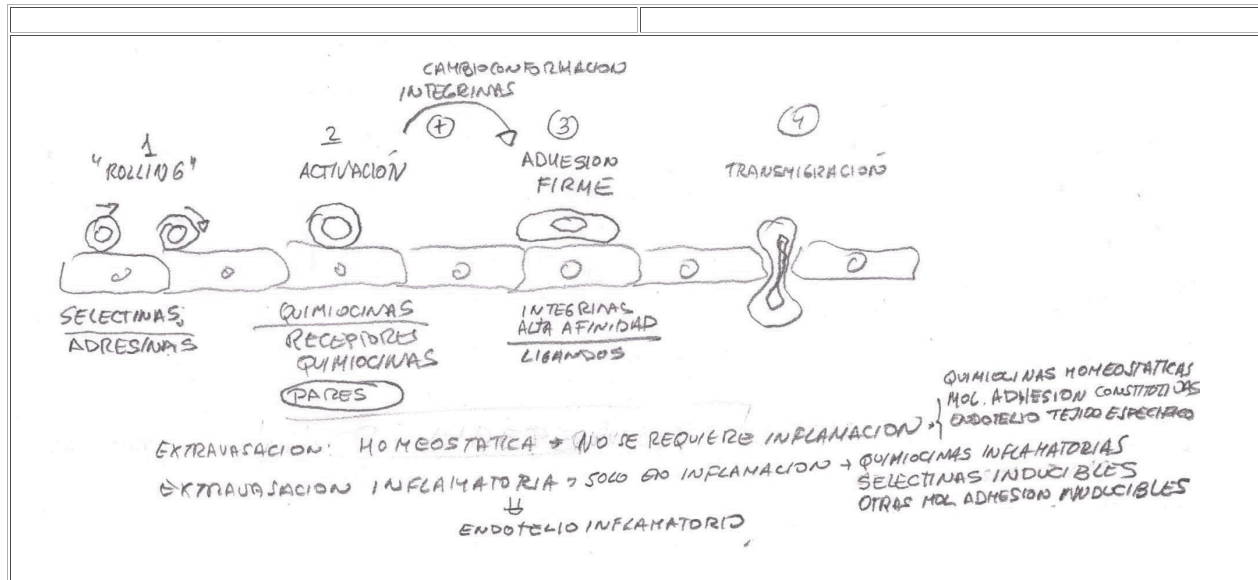


**Tema 07 ACTIVACIÓN Y FUNCIONES EFECTORAS DE LINFOCITOS T .**

Zona de contacto con microorganismo de elementos sistema inmune innato. Células dendríticas son las que presentan el antígeno a linfocitos T vírgenes. Recirculación de células sistema inmune en sangre y linfa. Zona De inducción de respuesta inmune específica. Mecanismos que influyen en diferenciación linfocitos T a células efectoras. Fase de expansión y contracción de la respuesta inmune. Células T memoria; origen y características funcionales.

- Extravasación en zona de invasión. Papel de moléculas de adhesión y quimiocinas en extravasación sobre endotelio activado
- Zona de inducción repuesta inmune específica. Organos linfoides secundario. Recirculación linfoide. Papel de moléculas de adhesión y quimiocinas en extravasación sobre endotelio HEV.
- Activación de linfocitos T vírgenes CD4+. Sinapsis inductora. Concepto de primera (TCR:CD3:CD4) y segunda señal (CD28).
- Activación de linfocitos T CD8+ vírgenes. Sinapsis inductora. Concepto de presentación cruzada de antígeno por células dendríticas maduras y de capacitación de células dendríticas maduras por linfocitos T CD4+ efectores.



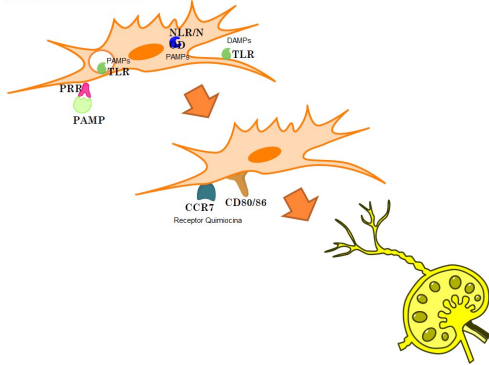
	EXTRAVASACIÓN HOMEOSTÁTICA EN ÓRGANOS LINFOIDES SECUNDARIOS (HEV)			
	ROLLING L-Selectina Peripheral Node Adresin (sulfated and fucosylated glycoprotein)	ACTIVACIÓN CCL1 (quimiocina): CCR7 (receptor)	ADHESIÓN LFA-1 (integrin) ICAM-1 (Superfamilia Inmunoglobulinas)	TRANSMIGRACION
Linfocito B vírgen o B memoria	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ
Linfocitoa T vírgen o T memoria central	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ
Monocitos y neutrófilos	SÍ	NO CCR7 <b>negativas</b>	NO	NO
T efector (armado) o T memoria efector	NO (L-selectin <b>negativas</b> )	NO	NO	NO

	Llegan a ganglio linfático por extravasación sangre	Llegan a ganglio linfático por circulación linfática
Microorganismos	NO	SÍ
Células dendríticas, macrófagos, Tme	NO	SÍ
Linfocitos vírgenes o memoria (Tmc, Bm)	SÍ	SÍ
Neutrófilos, eosinófilos, basófilos	NO se pueden encontrar en ganglio No adecuada combinación quimiocinas/receptor quimiocinas	NO se pueden encontrar en ganglio

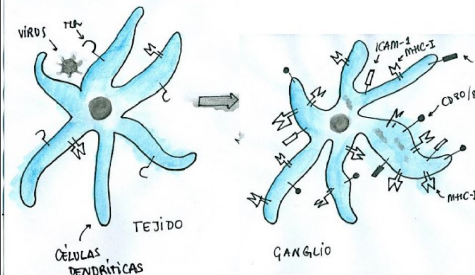
	Estructura	Nombre	Distribución Tisular	Ligando
<b>Selectinas</b> Sus ligandos se denominan adresinas No es exhaustivo, faltan L-selectinas. Faltan otros miembros <a href="#">superfamilia lectinas</a> implicadas en adhesión. Participan en extravasación, no en sinapsis inductora o efectora	1 Cadena	L-Selectina (CD62L)	Tv, Tm, neutrófilos, monocitos, eosinófilos	Glúcidos, GlyCam-1, CD34, MadCam-1
		P-selectina (CD62P)	Endotelio activado y plaquetas	Glúcidos, PSGL-1
		E-Selectina (CD62E)	Endotelio activado	Glucidos
<b>Adresinas.</b> Son ligandos de Selectinas. Estas selectinas reconocen los glúcidos de estas glicoproteínas. Participan en extravasación, no en sinapsis inductora o efectora	1 Cadena	CD34	Endotelio	L-selectina
		GlyCam-1	HEV (órganos linfocides secundarios)	L-selectina
		MadCam-1	Venas de mucosas	L-selectina e integrina alfa4,beta7
<b>Integrinas.</b> Son heterodimeros que <a href="#">pueden cambiar afinidad tras sufrir un cambio conformacional</a> . Son las moléculas que permiten extravasación y formación de sinapsis inductora o efectora.	2 cadenas	LFA-1 (CD11a/CD18)	Monocitos, T, neutrófilos, deendriticas, macrófagos	ICAMs /Suoerf-Ig)
		CR3 (CD11b/CD18)	Neutrófilos, monocitos, macrófagos	C3bi, ICAM-1, Fibrinógeno
		CR4 (CD11c/CD18)	DENDRÍTICAS, Linfocitos, monocitos, macrófagos	iC3b
		VLA-4 (CD49d/CD29)	Linfocitos, monocitos, macrófagos	VCAM-1, Fibronectina
		LPAM-1 alfa4,beta7	Linfocitos que se extravasan en mucosas	MadCam (adresina)
		AlfaE/beta7	Linfocitos intraepiteliales	E-cadherina
<b>Superfamilia de las Inmunoglobulinas</b> Compuesta por proteínas en el que al menos un dominio de la proteína pliegue como los dominios tipo inmunoglobulinas. No sufren reordenamientos y por ello la secuencia de cada miembro es única y común en todas las células que lo expresan. Participan en extravasación, sinapsis inductora y efectora y formación de conjugados inespecíficos.	1 Cadena	CD2	Células T	LFA-3 (integrinas)
		ICAM-1 (CD54)	endotelio inflamatorio, linfocitos, dendríticas	LFA-1, CR3 (integrinas)
		ICAM-3 (CD50)	Linfocitos T	DC-SIGN (lectina)
		LFA-3 (CD58)	Linfocitos, macrófagos, dendríticas	CD2 (superfamilia Ig)
		VCAM-1 (CD106)	endotelio activado	VLA-4 (integrina)

**I.- Maduración de células dendríticas.** Es un paso esencial para que exista activación de linfocitos T CD4+ o T CD8+ vírgenes. Esta maduración de células dendríticas requiere la presencia de un microorganismo, aunque a veces el daño celular también puede producir la maduración de células dendríticas (hipoxia del órgano trasplantado).

### INTERACCIÓN MICROORGANISMO – CÉLULA DENDRÍTICA



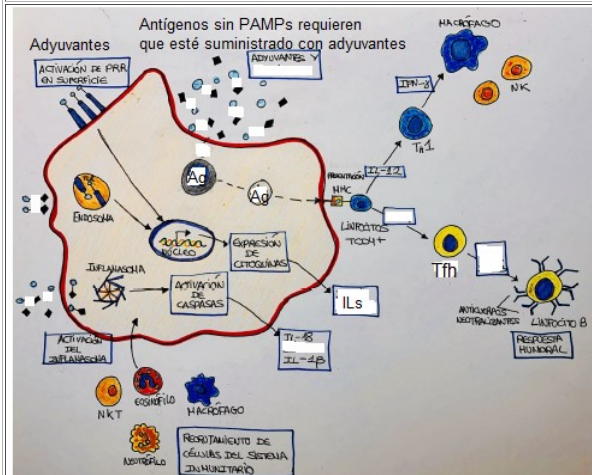
La activación de linfocitos T CD4+ vírgenes requiere la formación de una sinapsis inductora con células dendríticas maduras, que se hayan activado a través de receptores de inmunidad innata presentes en [membrana, vesículas o citoplasma](#).



Esta necesidad de activación es tan importante que en vacunas en que se usan microorganismos no replicativos (inactivados) o subunidades, se necesita introducir **adyuvantes** que induzcan la maduración de células dendríticas para poder ver respuesta inmune.

Las células dendríticas inmaduras presentes en tejido cuando reconocen PAMPs a través de receptores PRR (TLR) se movilizan a ganglio linfático y comienzan a expresar moléculas coestimuladoras, cuya transcripción se inicia tras el contacto con el microorganismos.

- El receptor de quimiocina CCR7. Le facilita su llegada a Ganglio linfático
- CD80 (B7.1) y CD86 (B7.2). Ligandos de CD28
- Otras moléculas de adhesión y secreción de IL-12



Para lograr la activación del sistema inmune se necesita que célula dendrítica madure. Cuando se inmuniza con antígenos que no inducen la maduración de células dendríticas hay que añadir a la inmunización **adyuvantes**, que son reconocidas por células dendríticas y que inducen su maduración. Juegan un papel muy importante en vacunas con microorganismos inactivados o de subunidades. Los adyuvantes se consideran "señales de peligro", y hacen madurar a las células dendríticas al interactuar con TLR u otros PRR identificados o sin identificar aún.

Este proceso está implicado en intentar evitar la respuesta inmune frente a componentes inócuos, como por ejemplo alimentos.

Si la célula dendrítica no ha madurado, los linfocitos T no ganan funciones efectoras.

A esas células dendríticas inmaduras se las denomina tolerogénicas, ya que pueden **llegar a ganglios en forma inmadura**, haciendo que el linfocito T tolere esos complejo pMHC con los que reacciona con alta afinidad, pero que no se active y gane funciones efectoras.

Ello puede ocurrir con alimentos, pólenes, etc que son fagocitados por células dendríticas inmaduras. Expresarían complejos pMHC no vistos en timo y que podrían ser reconocidos por linfocitos T con alta afinidad ya que no están presentes en timo (con una frecuencia de 1/50000). Sin embargo ello no conduce a la activación de esos linfocitos T. Toleran esos complejos pMHC.

También podría ocurrir si la célula dendrítica endocita proteínas propias presentes en el espacio extracelular de un tejido pero que no estaban presentes en timo. Tampoco se activarían esos linfocitos T autorreactivos ya que no habría madura

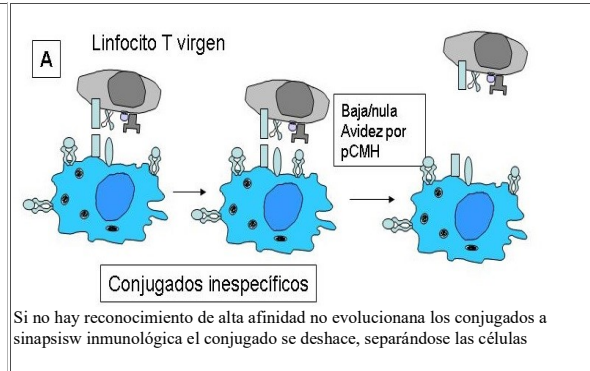
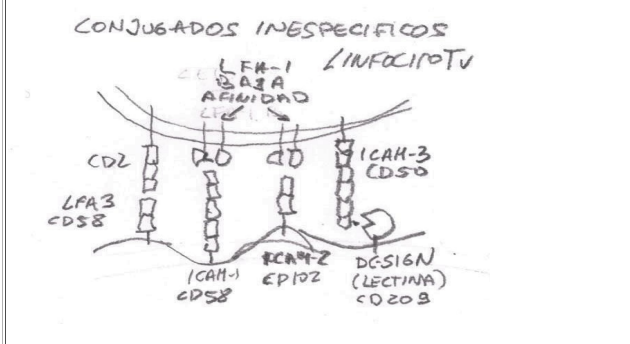
Heterogeneidad de las células dendríticas. Aunque es un tema muy complejo, debemos tener presente que hay al menos tres tipos de células dendríticas:

- Las presentes en tejidos y en órganos linfoides secundarios. Hay investigadores que separan ambas poblaciones dado que hay células dendríticas que parecen esperar la llegada del microorganismo por circulación linfática
- Las que provienen de monocitos que han contactado con PAMPs y se convierten en células dendríticas en zona de invasión. Estas células dendríticas (inflamatorias) migran a órganos linfoides secundarios
- Las denominadas **células dendríticas plasmocitoides**. Tienen sólo TLR en vesículas. **No parecen jugar un papel relevante en presentación antigénica a linfocitos T. Su función más relevante es producir IFN-tipo I.** Estas células dendríticas tienen gran importancia en la respuesta antiviral

### Sinapsis Inductora de Linfocitos T CD4+ Vírgenes. Se suele decir en varios estadios. [ANIMACIÓN RESPUESTA INMUNE](#)

1. Formación de conjugados inespecíficos con **células dendríticas maduras**. En estos conjugados no juega un papel el Receptor de antígeno de linfocito T
2. Formación de Conjugados Específicos y de la sinapsis inmunológica. En estos conjugados juega un papel decisivo el cambio de afinidad de la **integrina LFA-1 del linfocito T vírgen** secundaria al reconocimiento del complejo pMHC-II por el TCR (receptor de antígeno) y el correceptor CD4.
3. La **interacción entre CD28** (presente en la membrana de linfocitos T vírgenes) y **CD80/CD86** en la membrana de células dendríticas maduras es esencial para lograr la correcta activación de linfocitos T y su conversión en célula efectora (capaz de secretar citocinas y de expresar moléculas de membrana de activación). El papel de CD28 es tan importante que las células que expresan su ligando (CD80/CD86) se consideran células con capacidad coestimuladora o accesoria.
4. Los linfocitos T CD4+ activados crecen gracias a la secreción de citocinas proliferativas, entre ellas la más importante **IL-2 (Fase de expansión)**. Durante su crecimiento y ganancia de función quedan secuestrado en ganglio linfático
5. Pasados 4-6 días los linfocitos que han proliferado se convierten en efectores, abandonan el ganglio linfático por circulación linfática y pasan a sangre
6. Los linfocitos T efectores son capaces de extravasarse en endotelio activado o inflamatorio, usando unas quimiocinas diferentes de las de otras células mieloides.
7. Tras extravasarse en la zona de invasión, ejecutan su función efectora, que como veremos es variada ya que hay varias subpoblaciones de linfocitos T CD4+ efectores (TH1, TH2, TH17, Treg). Para ello realizan **sinapsis efectora** con células diana (macrófagos) y actúan de **forma paracrina** sobre otras células del sistema inmune a través de la secreción de citocinas.
8. Tras eliminarse la infección, la mayoría de los linfocitos T mueren (**Fase de contracción de la respuesta inmune**), pero algunos se convierten en células memoria
9. Estas células T memoria tienen una mayor densidad de moléculas de adhesión, son capaces de extravasarse en endotelio no activado y tras realizar una sinapsis inductora ganan funciones efectoras en tan sólo dos días (T memoria central) ou horas (T memoria efectores), lo que le permite responder rápidamente a re-infecciones.

### 1.- Formación de conjugados inespecíficos.

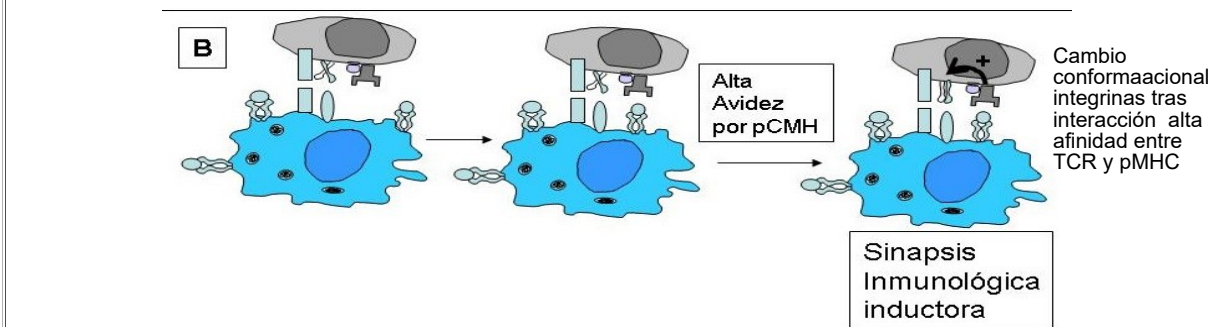


Importancia proteínas superfamilia inmunoglobulinas y tipo lectinas. El papel de LFA-1 es discutible dado que está en su estado de baja afinidad. Participan diferentes moléculas adhesión. No participa TCR (receptor de antígeno de linfocito T)  
DC-SIGN pertenece a la superfamilia de las lectinas, pero se une a ICAM-3 además de unirse al virus HIV.

La formación de conjugados inespecíficos facilita que el receptor de antígeno escrute la membrana de la célula dendrítica madura buscando el complejo pMHC-II con el que pueda interactuar con alta afinidad. Si no ocurre los conjugados se deshacen. Si hay reconocimiento específico, se forma la sinapsis inmunológica debido al **cambio de afinidad experimentado por LFA-1 y dependiente de las señales transmitidas por el complejo CD4:TCR:CD3 tras reconocer el complejo pMHC-II específico**  
Modelo de [Paul en contactos múltiples](#)

### 2.- Formación de conjugados específicos. SINAPSIS INDUCTORA

Cambio afinidad integrinas tras interacción TCR con pMHC de alta afinidad/avidéz.



La interacción de alta afinidad entre el TCR del linfocito T virgen y el complejo pMHC en la membrana de una célula dendrítica madura genera sinapsis INDUCTORAS en ganglio linfático ESTABLES y que permiten la activación de linfocitos T específicos.

Importancia del cambio de afinidad de integrinas. Aparece por la alta afinidad entre el TCR y el complejo pMHC el cambio de afinidad de las integrinas es consecuencia de la interacción entre TCR y un complejo pMHC presente en la célula dendrítica MADURA.

Un complejo pMHC que NO está en timo y lo presenta una célula dendrítica madura. Ello puede ocurrir:

Cuando el péptido es NO propio y está presente en un microorganismo. Cumple las dos condiciones, no está en Timo y lo presenta una célula dendrítica Madura

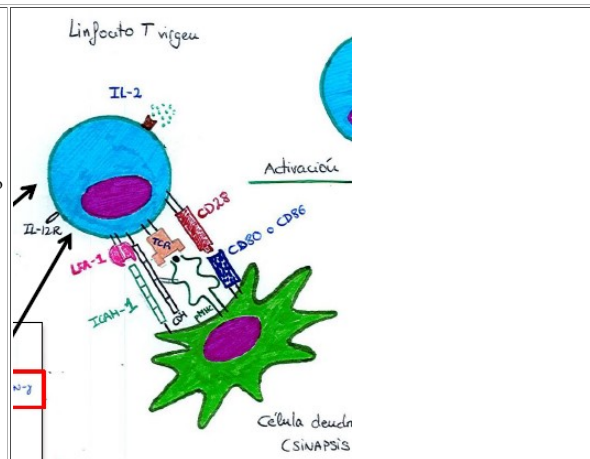
1. Cuando el alelo es no propio (transplante de órganos). El alelo HLA no propio (aloantígeno) se presenta en célula dendrítica madura (por la anoxia que ocurre durante la extracción y reimplantación entre otras causas no bien conocidas)
2. Si se reconoce un complejo pMHC-II sobre una célula dendrítica inmadura el linfocito T virgen NO se convierte en célula efectora aunque haya reconocido el complejo pMHC-II con alta afinidad. Ello puede ocurrir al presentar péptidos de proteínas contenidas en alimentos o frente a proteínas propias no presentes en timo

### 3.- TERCERO Coestimulación de la célula T activada a través de la interacción CD28:CD80/CD86.

Para Ganancia ciudad efectora se requiere interacción CD28 con CD80/CD86. Las señales transmitidas por CD28 se denominan **segunda señal** para la activación de linfocitos T CD4+ vírgenes.

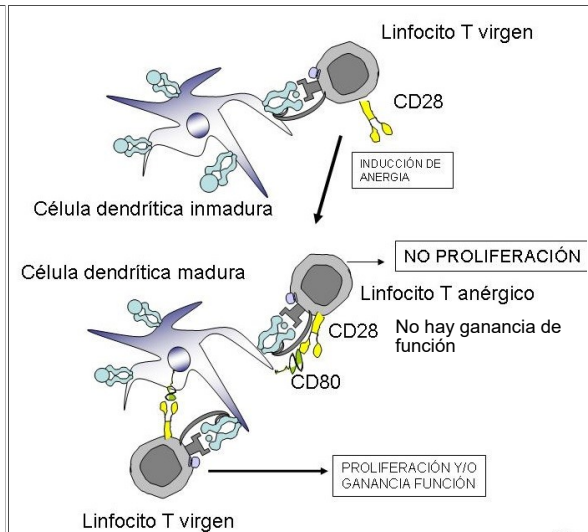
Las únicas células capaces de activar linfocitos T CD4+ o T CD8+ vírgenes son las células dendríticas maduras, ya que expresan (probablemente junto a otras señales) las moléculas CD80 y CD86 (también denominados B7.1 y B7.2), y ello permite al linfocito T virgen activarse

- Los alimentos o pólenes no suelen inducir la maduración de células dendríticas, y por ello NO suelen desencadenar una respuesta inume, excepto en algunos pacientes por causas todavía no bien definidas. Lo estudiaremos en el capítulo de hipersensibilidades
- No todos los antígenos propios se encuentran en timo, y por ello frente a ellos no puede haber selección negativa (tolerancia central). La necesidad de madurar las células dendríticas puede ser un segundo mecanismo de control (tolerancia periférica) para evitar autoinmunidad.



Durante una infección, junto al reconocimiento de PAMPs, se producen DAMPs y citocinas que pueden hacer madurar células dendríticas. Estas células dendríticas podrían no sólo presentar complejos pMHC del microorganismo sino complejos pMHC provenientes de proteínas propias no presentes en timo o de proteínas de alimentos. Ello podría generar la activación de linfocitos T autoreactivos o que reconozcan alimentos. Para ello se ha desarrollado un mecanismo denominado **anergia**, por el que los linfocitos T vírgenes que reconocen un complejo pMHC con alta afinidad en una célula dendrítica inmadura quedan adormecidas e incapaces de activarse aunque reconozcan el complejo pMHC específico en una célula dendrítica madura (durante una infección). Este proceso de entrada en anergia puede ser muy útil para evitar además de no responder a alimentos, no responder a elementos propios (pMHC en donde el péptido es propio) cuando la selección negativa no ha sido completamente eficaz durante una infección.

Este hecho es tan importante que si los linfocitos T CD4+ vírgenes reconocen un complejo pMHC-II con alta afinidad en una célula dendrítica inmadura o en un macrófago (células que también expresan moléculas MHC-II), los linfocitos T entran en un estado de **anergia** que impide su activación. Este proceso probablemente se haya desarrollado para evitar reaccionar frente a **proteínas de alimentos** y para evitar **autoinmunidad**.

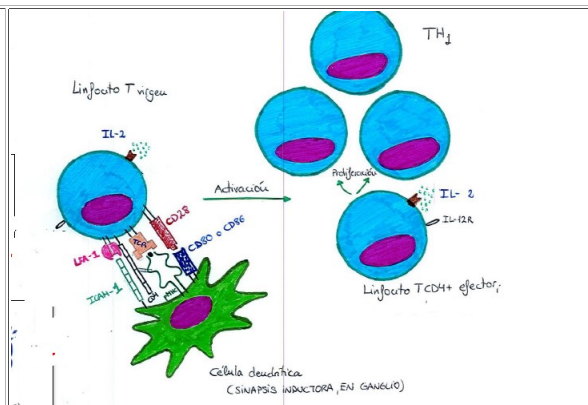


LOS LINFOCITOS T VÍRGENES PARA ACTIVARSE NECESITAN INTERACCIONAR CON:

**4. CUARTO Fase de expansión.** Los linfocitos T que han recibido primera y segunda señal (TCR y CD28) secretan IL-2 y otras interleucinas implicadas en su proliferación (expansión) autocrina)

El reconocimiento de complejos pMHC en la membrana de células dendrítica madura conduce a proliferación de linfocitos T con producción de linfocitos T efectores de idéntica especificidad antigénica (duplicación de exones VDJ y VJ fieles en mitosis). Se generan así linfocitos T armados capaces de ejecutar funciones efectoras al reconocer complejo pMHC-II en otras células que no sean células dendríticas.

El receptor de interleucina 2 (IL-2) está en **varios estados de afinidad**. La activación óptima de linfocitos T **induce la expresión de un alto número de receptores de IL-2 de alta afinidad** que permite la expansión de linfocitos T efectores



**5. QUINTO La proliferación de linfocitos T activados se realiza en ganglio linfático.**

Durante unos días se continúan reclutando nuevos linfocitos T vírgenes específicos frente al antígeno transportado a ganglio linfático, siendo su eficacia extrema (no quedan linfocitos T específicos circulando). Cuando las células T se han convertido en efectoras abandonan el ganglio pasando a sangre.

Las células T vírgenes específicas frente al antígeno transportado por la célula dendrítica madura quedan secuestradas en ganglio (no continúan recirculando) y proliferan hasta que ganan funciones efectoras, momento en el que abandonan el ganglio linfático y llegan a través de circulación linfática a sangre.

Como ya ha quedado desarrollado la regulación del Receptor para SP1 juega un papel en este proceso.

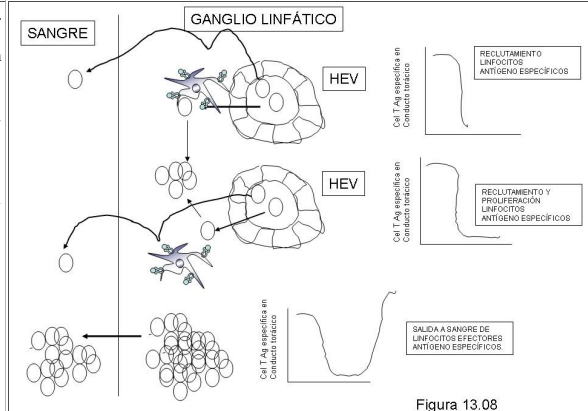


Figura 13.08

**6.-SEXTO** Los linfocitos T efectores se extravasaban en endotelio inflamatorio usando unas **quimiocinas diferentes de las de neutrófilos**. Ello hace que no suelen coexistir en un tejido inflamado linfocitos T efectores y neutrófilos.

Las células T memoria también son capaces de extravasarse en endotelio inflamatorio, pero NO los linfocitos T vírgenes. Los linfocitos T efectores tienen receptores para moléculas de adhesión y quimiocinas adecuadas para extravasarse en endotelio inflamatorio, pero NO pueden atravesar HEV (carecen de moléculas de adhesión y quimiocinas adecuadas). Los linfocitos T memoria central pueden atravesar el endotelio HEV, mientras que los linfocitos T memoria-efectores son capaces de atravesar el endotelio no inflamatorio presente en tejidos (como piel). Tantos linfocitos T vírgenes como T efectores atraviesan un endotelio. Sin embargo hay grandes diferencias, ya que utilizan diferentes quimiocinas (homeostáticas las presentes en HEV e inducibles por la inflamación en el endotelio inflamado).

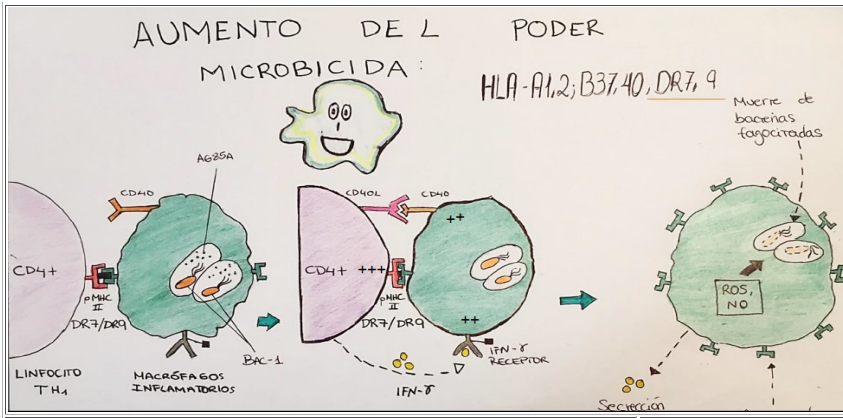
**7. SÉPTIMO** Los linfocitos T efectores que llegan a tejido hacen **sinapsis efectora** con macrófagos o modula la acción de otras células de forma paracrina

**Sinapsis efectora en zona de invasión.** En este caso los linfocitos T efectores CD4+ cooperan con macrófagos para aumentar su función microbicida.

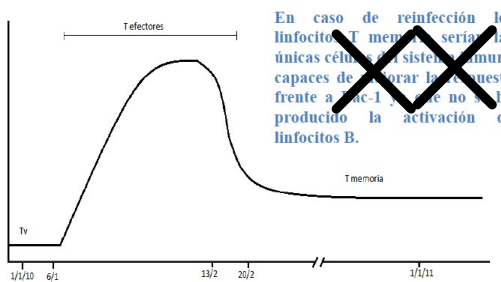
**Acción paracrina:**

Activación paracrina a través de secreción de citocinas (en este caso TNF y LT) que aumentan el poder microbicida de neutrófilos con los que no pueden hacer sinapsis efectora por carecer de moléculas MHC-II.

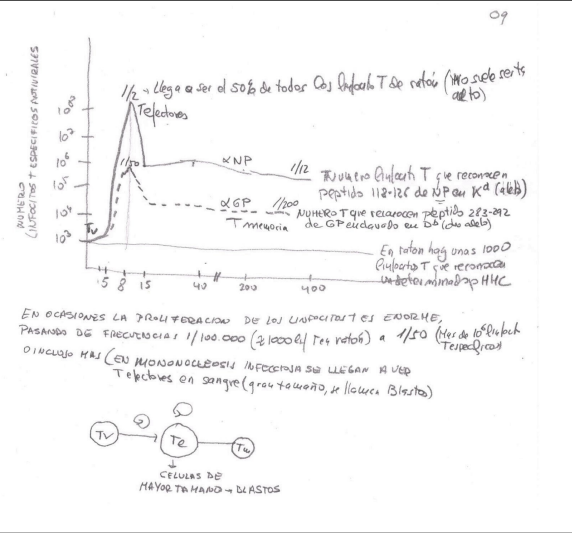




**8 OCTAVO. FASE DE CONTRACCIÓN.** - Tras eliminarse el antígeno se produce una fase de contracción de la respuesta inmune en donde la mayor parte de los linfocitos T efectores mueren por apoptosis. Quedan unos linfocitos T supervivientes que se denominan **células memoria**, con la misma especificidad antigénica de los linfocitos de los que proceden, de larga vida media y presentes en una mayor frecuencia que antes del contacto

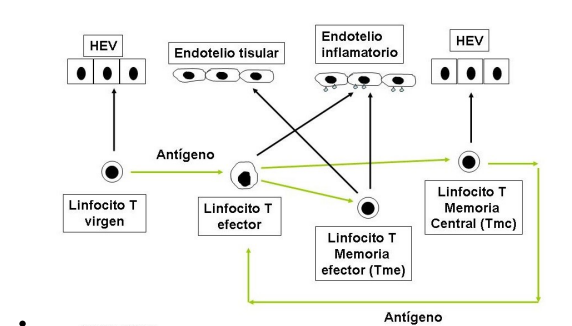
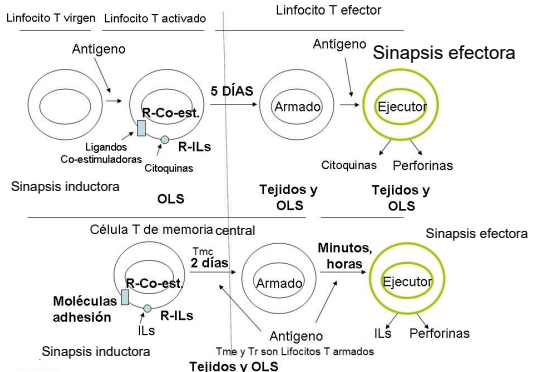


Esta gráfica tiene algunos errores dado que la frecuencia de linfocitos T vírgenes con receptores con alta afinidad por un complejo pMHC nunca es 0. La imagen de la derecha lo expresa con mayor precisión. En la imagen de la derecha no se refleja el alelo MHC en donde los péptidos virales se enclavan, lo que hubiera sido aconsejable.



**9. NOVENO. GENERACIÓN DE LINFOCITOS MEMORIA.** Estas células T memoria tienen una mayor densidad de moléculas de adhesión, son capaces de extravasarse en endotelio no activado/inflamatorio en tejidos (T memoria efectores) y tras realizar una sinapsis inductora ganan funciones efectoras en tan sólo dos días o menos, lo que le permite responder rápidamente a re-infecciones.

Linfocitos T efectores tienen más moléculas de adhesión en membrana que les permiten extravasarse en endotelio inflamatorio y realizar sinapsis inductoras y efectoras con mayor facilidad. Además ganan funciones efectoras con mayor rapidez que linfocitos T vírgenes. Como se aprecia los linfocitos T memoria son **HETEROGÉNEOS**



Se denomina linfocito T armado a los linfocitos T que han ganado funciones efectoras (tras sinapsis inductora) y que para ejecutar esa función tienen que realizar una nueva sinapsis efectora. Por ello provienen:

- De linfocitos T vírgenes (tras 6 días de maduración)
- De linfocitos T memoria central. Deben hacer una nueva sinapsis inductora con células presentadoras de antígeno en órganos linfoides secundarios. Tardan en convertirse en T efectoras tan sólo 2-3 días.
- Linfocito T memoria efector o residente. Se pueden considerar linfocitos T armados que no requieren un proceso de maduración, pueden ejecutar funciones efectoras en cuanto hagan sinapsis efectora. No necesitan aparentemente hacer nueva sinapsis inductora. Si la hacen con una células presentadora de antígeno MHC-II es una sinapsis efectora, no inductora

- La expresión moléculas de adhesión en linfocitos T memoria les permiten alcanzar alta afinidad por complejos pMHC propios, que no son capaces de activar linfocitos T vírgenes. En este caso se intenta justificar el desarrollo de autoinmunidad por mimetismo antigénico. Un complejo pMHC en donde el péptido es bacteriano se parece a un complejo pMHC con péptido propio. Los linfocitos T vírgenes autorreactivos no son capaces de ganar función efectora con el complejo pMHC propio. Sin embargo los linfocitos T memoria anti pMHC (péptido de origen bacteriano), dan reacción cruzada con pMHC propio y por la presencia de moléculas de adhesión, logran hacer una sinapsis efectora que induce autoinmunidad e inflamación, dado que no puede eliminarse el antígeno propio.

En esta figura se representa un resumen de la recirculación de linfocitos T.

- \* Los linfocitos T vírgenes sólo son capaces de extravasarse en ganglio linfático atravesando el endotelio venoso alto (HEV) presente en esta localización. También puede atravesar endotelio análogo en placas de Peyer.
- \* Los linfocitos T efectores generados en ganglios linfáticos sólo pueden atravesar endotelio inflamatorio.
- \* Los linfocitos T memoria son capaces de atravesar tanto el endotelio HEV (en su proceso de recirculación por ganglios linfáticos), como el endotelio de tejidos no inflamatorio, como el endotelio inflamatorio. Estudios realizados en los últimos diez años sugieren no todos los linfocitos T memoria son capaces de atravesar todo tipo de endotelio, sino que algunos linfocitos T memoria se extravasaban sobre todo a través de endotelio HEV (linfocitos T memoria centrales) mientras que otros son capaces de extravasarse atravesando endotelio de tejidos inflados o no inflamados.

T vírgenes	sangre>ganglio>linfa>sangre
Tm central	sangre>ganglio>linfa>sangre. Efectora en dos días

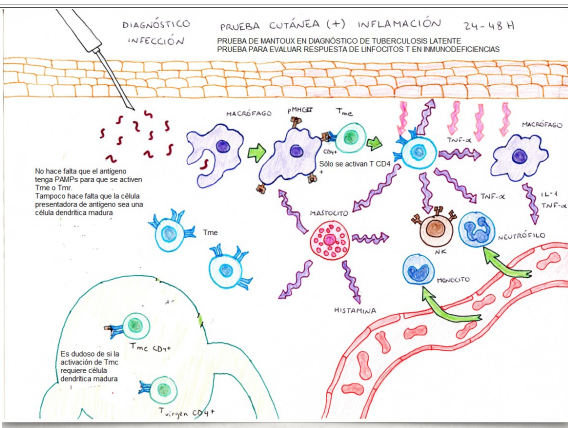
Tm efector	sangre> <b>tejido no inflamado</b> >linfa>ganglio>sangre. Ya efectora
Tm residente	sangre> <b>tejido no inflamado</b> ..... No recirculan. Efectora

Los pacientes que han tenido contacto con un antígeno (por ejemplo micobacteria tuberculosis generan linfocitos T memoria que se extravasan en vénulas de piel no-inflamada. Si se inyecta una proteína de esa bacteria, hacen una sinapsis efectora con células presentadoras y se produce inflamación a las 24-48 horas. En este caso es una sinapsis inductora/efectora tienen lugar de manera simultánea.

Como sabemos, hay **dos tipos de células T memoria**, unas que recirculan por circulación linfática (**linfocitos T memoria centrales**) y otros que están en tejidos al poder extravasarse en endotelio no inflamatorio (**Linfocitos T memoria efector**). Los linfocitos T memoria efectores (y residentes) son semejantes a las células plasmáticas de vida media larga que analizaremos en el próximo tema y son capaces de contener al microorganismo en la zona de invasión.

Linfocitos T memoria efectores están presentes en el espacio extracelular y pueden activarse en los tejidos y NO en ganglio linfático. Por ello la inflamación aparece a las 24 horas de ponerse en contacto con el antígeno. Los linfocitos Tme han sufrido cambios epigenéticos que hacen que se conviertan en armados (efectores) en unas pocas horas y no requieren sinapsis inductora..

Los linfocitos T pueden reconocer complejos pMC en donde el péptido proviene de proteínas humanas (es propio) pero ha sido modificado por un hapteno, generando un péptido (y por tanto un complejo pMHC) NO visto en timo. Estos haptenos son componentes no proteicos (por ejemplo níquel), no propios y que pueden hacer enlaces covalentes con proteínas humanas. Los vamos a denominar **Haptenos-T**, frente a los haptenos-B, que son antígenos reconocidos por el BCR del linfocito B pero que no pueden inducir la diferenciación a célula plasmática o B memoria al no ser una proteína y no poder recibir cooperación T (capítulo 9)  
 Los haptenos son capaces de ser reconocidos como peligrosos, activando inflamasoma, aunque no se conoce bien como lo hacen (motivo de intensa investigación).



El que ello ocurra con antígenos que carecen de PAMPs (tuberculina que es una proteína) sugiere que los linfocitos Tme pueden hacer sinapsis efectora con cualquier célula (por ejemplo macrófago que hayan internalizado el antígeno) sin necesidad de que sea células dendríticas maduras.  
 En esta imagen también aparecen los Tme que no juegan un papel en la inflamación que aparece a las 24-48 horas, ya que no llegan hasta zona de invasión hasta los 3 días.

	Primera línea de defensa	Segunda línea de defensa
Elementos más importantes	Anticuerpos (IgA y/o IgG) Tem (T memoria efectores) y Tmr (T memoria residentes)	B memoria T memoria central
Localización de estos elementos importantes	Zona de invasión (lámina propia de mucosas, luz de aparatos y sistemas)	Órganos linfoides secundarios
Cinética de la respuesta	Inmediata	Retrasada, LOs Bm y Tmc responden ganan funciones efectoras más rápidamente que los linfocitos Tv o Bv pero no se diferencian a plasmáticas o los T efectores provenientes de Tmc no llegan a zona de invasión hasta pasados 3-4 días
Nueva generación de linfocitos memoria	Limitada	Importante, dado que los linfocitos Bm y Tmc que reconocen su antígeno proliferan de manera clonal, generando numerosas células efectoras y nuevos linfocitos T y B memoria. Los anticuerpos secretados por las plasmáticas provenientes de Bm pueden llegar a diferentes órganos y tejidos (sistema mucoso común)

	Linfocito T	Célula que procesa el antígeno y presenta complejos pMHC	Moléculas de interés
<b>Sinapsis inductora</b>	Linfocitos T vírgenes	<b>Sólo Células dendríticas maduras (CD80/CD86) positivas.</b> Evita auto-reactividad dado que células dendríticas están en timo y son tolerantes a complejos pMHC en donde el péptido es propio expresado por células dendríticas inmaduras.	TCR:pMHC (+ co-receptor) CD28/CD80(CD86) Moléculas de adhesión Cambio de afinidad de integrinas
<b>Sinapsis efectora</b>	Linfocitos T efectores	Cualquier célula infectada por virus (zona de invasión) Macrófagos (zona de invasión) Linfocitos B (zona de inducción).	TCR:pMHC (+ co-receptor) Moléculas de adhesión Cambio de afinidad de integrinas
<b>Sinapsis inductora linfocitos T memoria</b>	T memoria	Células dendríticas maduras ¿Macrófagos activados? ¿Linfocitos B activados? Probable dado que células T memoria se activan en piel con proteínas que aparentemente carecen de PAMPs (prueba de la tuberculina) y que no inducen maduración en dendríticas.	TCR:pMHC (+ co-receptor) ¿¿¿¿¿CD28/CD80(CD86)????? Moléculas de adhesión Cambio de afinidad de integrinas
	T memoria Central	Células dendríticas, probablemente dendríticas maduras	Probablemente no necesario CD28:CD80/CD86
	T memoria efectores T memoria Residentes	No necesario que sea célula dendrítica madura, puede hacerlo con macrófagos que han fagocitado microorganismo o con células epiteliales infectadas	No participa CD28:CD80/CD86

	En células dendríticas maduras no infectadas	Replicación del microorganismo en vesículas (bacterias, protozoos)	Células infectadas por virus con membrana
Origen de péptidos microbianos presentados en complejos pMHC-II	De todas las proteínas presentes en microorganismo <b>fagocitado</b>	De todas las proteínas presentes en vesículas endocíticas (bacterias)	De proteínas en <b>vesículas exocíticas</b> (proteínas de envoltura viral)
Consecuencias de sinapsis y reconocimiento pMHC-II	Maduración de CD4 virgen/Th a CD4+ efector (Th efector)	Aumento poder microbicida de macrófago. A veces <b>no</b> es necesario este aumento para eliminar microorganismo (bacteria de crecimiento extracelular, virus), y otras veces <b>sí</b> (bacterias de crecimiento intracelular)	Secreción de citocinas Citotoxicidad de la célula infectadas si CD4+ efector tiene capacidad citotóxica (Th1?, en investigación)

EXTRAVASACIÓN	Endotelio tejidos reposo	Endotelio tejidos inflamatorio	HEV ganglio linfático	Endotelio Mucosas Sistema Digestivo
Monocitos, Células dendríticas, pre-mastocitos	SÍ	NO	NO	NO

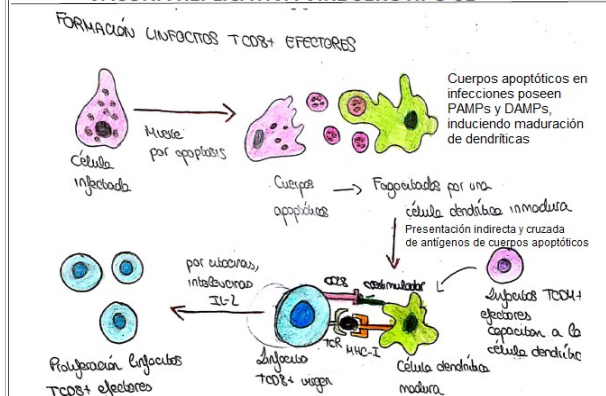
Monocitos, neutrófilos, células NK, eosinófilos, basófilos	NO	SÍ	NO	SÍ
Linfocitos T y B vírgenes	NO	NO	SÍ	
Linfocitos T efectores	NO	SÍ	NO	SÍ
Células plasmáticas	NO	NO (en autoinmunidad a veces)	NO	SÍ (IgA)
Linfocitos T <u>memoria</u> Linfocito T memoria central	NO	NO / SÍ (DUDOSO)	SÍ	¿NO?
tejidos) Linfocito T memoria efector (Tresidente en	SÍ (DTH)	SÍ	NO	¿SÍ?
Linfocitos T memoria globalmente	SÍ (memoria efector)	SÍ	SÍ (memoria central)	SÍ ( NO BIEN DEFINIDO)
Linfocitos B memoria	NO	NO	SÍ	¿NO?

### Sinapsis Inductora de Linfocitos T CD8+ Vírgenes. Se suele decir en varios estadios

- Formación de conjugados inespecíficos con células dendríticas maduras.** En estos conjugados no juega un papel el Receptor de antígeno de linfocito T. Proceso idéntico al descrito para la activación de linfocitos T CD4+ vírgenes
- Formación de Conjugados Específicos entre linfocitos T CD8+ y células dendríticas maduras (sinapsis inmunológica).** En estos conjugados juega un papel decisivo el cambio de afinidad de la integral LFA-1 del linfocito T vírgen secundaria al reconocimiento del complejo pMHC-I por el TCR (receptor de antígeno) y el correceptor CD8.
- NUEVA. Presentación simultánea de complejos pMHC-II y pMHC-I (presentación cruzada) en la membrana de la célula dendrítica madura.** La presentación de complejos pMHC-I en la membrana de células dendríticas es un reto para estas células dado que la mayoría de los microorganismos no infectan células dendríticas y por ello sus proteínas se encuentran en vesículas (tras la endocitosis inducida por su interacción con PRRs) y no se presentarían en complejos pMHC-I sino pMHC-II. Sin embargo las células dendríticas maduras tienen la capacidad de realizar un proceso denominado **presentación cruzada de antígenos exógenos**. Ello consiste en que son capaces de expulsar de vesículas a citoplasma proteínas de microorganismos que han sido endocitados como **cuerpos apoptóticos** (restos de células que han muerto por apoptosis inducida por la infección del microorganismo). Estas células dendríticas expresan simultáneamente complejos pMHC-II (procesamiento de proteínas microbianas en vesículas) y complejos pMHC-I (tras realizar presentación cruzada)
- Diferente a CD4+. Recepción de señales Co-estimuladoras necesarias para ganancia función linfocitos T CD8+ vírgenes.** La interacción entre CD28 (presente en la membrana de linfocitos T vírgenes) y CD80/CD86 en la membrana de células dendríticas maduras es imprescindible para la activación de linfocitos T CD4+ vírgenes, pero es más controvertido en el caso de los linfocitos T CD8+ vírgenes. Sólo un 50% de los linfocitos T CD8+ expresan la molécula CD28, por lo que otras moléculas co-estimuladoras presentes en la membrana de linfocitos T CD8+ vírgenes pueden jugar un papel también importante en esta co-estimulación. Sin embargo, para la correcta activación de linfocitos T CD8+ vírgenes, la sinapsis inductora debe hacerse sobre células dendríticas maduras, tal y como ocurre con linfocitos T CD4+ vírgenes.
- NUEVA. Cooperación linfocitos T CD4+ efectores.** Se ha descrito como en algunas ocasiones no se generan linfocitos T CD8+ efectores o linfocitos T memoria frente a infecciones virales en ausencia de linfocitos T CD4+ específicos contra el mismo virus que COOPERAN en la activación de linfocitos T CD8+ vírgenes. Los linfocitos T CD4+ efectores capacitan/licencian a la célula dendrítica para activar linfocitos T CD8+ vírgenes y proporcionan IL-2 muy relevante para diferenciación a célula efectora de linfocitos T CD8+ activados.
- NUEVA.** Las células dendríticas maduras deben sufrir un proceso de **CAPACITACIÓN/LICENCIA** para ser capaces de proporcionar las señales
- Los linfocitos T CD8+ activados crecen gracias a la secreción de citocinas proliferativas, entre ellas la más importante IL-2 (Fase de expansión). Durante su crecimiento y ganancia de función quedan secuestrado en ganglio linfático
- Pasados 4-6 días los linfocitos que han proliferado se convierten en efectores, abandonan el ganglio linfático por circulación linfática y pasan a sangre. En este caso adquieren capacidad citolítica, sintetizando unos gránulos citolíticos que contienen perforina y granzimas. Además sintetizan el ligando de Fas (Fas-L) que queda secuestrado en vesículas.
- Los linfocitos T citotóxicos efectores son capaces de extravasarse en endotelio activado o inflamatorio, usando unas quimiocinas diferentes de las de otras células mieloides.
- Tras extravasarse en la zona de invasión, ejecutan su función efectora, Para ello realizan sinapsis efectora con células epiteliales (citotoxicidad de células diana), macrófagos (destruyen macrófagos senescentes) y actúan de forma paracrina sobre otras células del sistema inmune a través de la secreción de citocinas.
- Tras eliminarse la infección, la mayoría de los linfocitos T mueren (Fase de contracción de la respuesta inmune), pero algunos se convierten en células memoria
- Estas células T memoria tienen una mayor densidad de moléculas de adhesión, son capaces de extravasarse en endotelio no activado y tras realizar una sinapsis inductora ganan funciones efectoras en tan sólo dos días ( menos tiempo si Tefectores o Tresidentes), lo que le permite responder rápidamente a re-infecciones.

Concepto de apoptosis.

#### VACUNA REPLICATIVA VIR1 SEROTIPO 01



La apoptosis de células infectadas la provocan virus y algunas bacterias de crecimiento intracelular (intravesicular o intracitoplásmico)

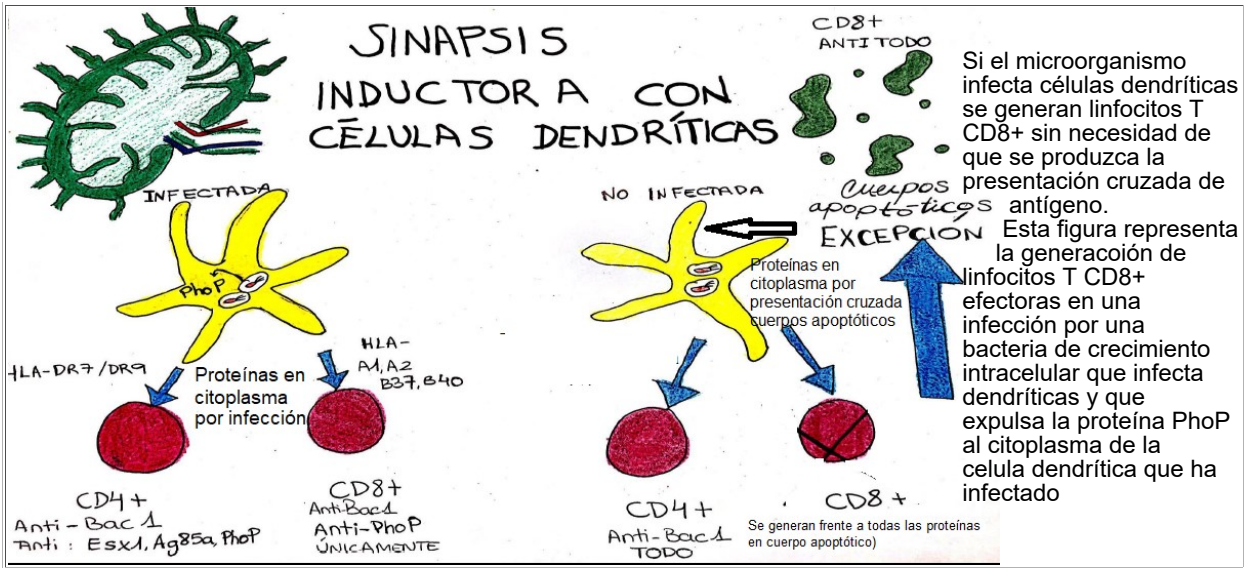
LAS CÉLULAS DENDRÍTICAS NO SE SUELEN INFECTAR POR VIRUS. Ello hace que no tengan proteínas virales en citoplasma, sino que tienen que endocitar un cuerpo apoptótico (también llamado remanente celular) e inyectar a citoplasma proteínas virales (presentación cruzada). **Sólo son capaces de hacerlo células dendríticas.**

Recordar que el microorganismo debe inducir la apoptosis de una célula epitelial, macrófago, estromal, etc para que se produzca presentación antigénica cruzada, en donde las proteínas presenes en el cuerpo apoptótico son expulsadas a citoplasma, degradados por proteosoma y los péptidos fgnerados presentados en MHC-I. En esta figura a los cuerpos apoptóticos les denomina remanentes celulares. Por ello NO se generan linfocitos T CD8+ efectores en vacunas inactivadas (de microorganismos muertos que no pueden infectar células).

Este fenómeno de presentación cruzada también tiene importancia en la activación de linfocitos T CD8+ vírgenes anti-tumorales, en donde el antígeno tumoral está presente en células epiteliales.

Resumen de los modos en que una célula dendrítica puede captar el antígeno, procesarlo y presentarlo en MHC-I o MHC-II





SINAPSIS INDUCTORA CON CÉLULAS DENDRÍTICAS NO INFECTADAS: CUERPOS APOPTÓTICOS

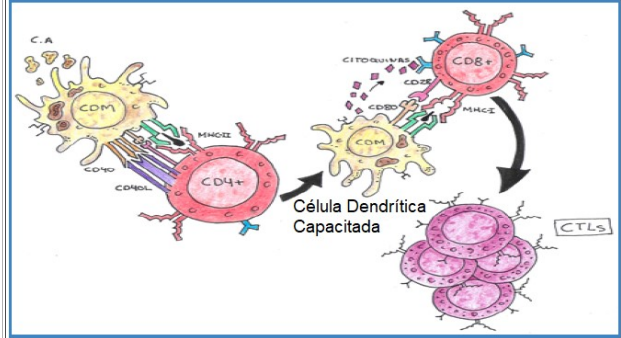
	SINAPSIS INDUCTORA CON TV	CD4+	CD8+	ESPECIFICIDAD ANTIGÉNICA CD4+	ESPECIFICIDAD ANTIGÉNICA CD8+
<b>DENDRÍTICAS INFECTADAS</b>	SÍ	SÍ	SÍ	Anti-Bac1 Anti-Esx-1 Anti-Ag85a	Anti-Bac1 Anti-phoP
<b>DENDRÍTICAS NO INFECTADAS</b>	SÍ	SÍ (presentación indirecta)	SÍ (presentación cruzada)	Anti-Bac1 Anti-phoP Anti-Esx-1 Anti-Ag85a	Anti-Bac1 Anti-phoP Anti-Esx-1 Anti-Ag85a

	Presentación en MHC-II	Presentación en MHC-I
Virus íntegro o proteínas virales	SÍ (Vía exógena)	NO
Remanentes celulares de células infectadas <small>otra forma de denominar a cuerpos apoptóticos</small>	SÍ (Vía exógena o <u>presentación indirecta</u> )	SÍ ( <u>Presentación cruzada</u> )

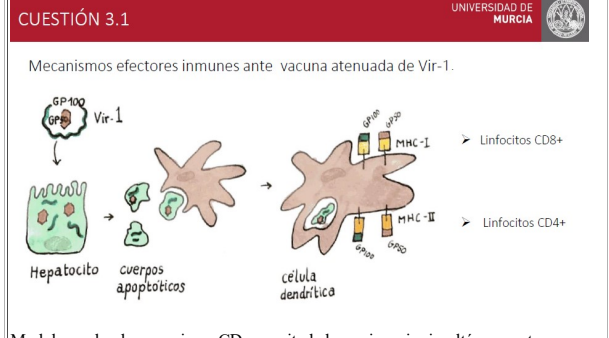
La autofagia la veremos en el capítulo de respuesta a infecciones por bacterias de crecimiento intracitoplasmico. Un esquema de este proceso se puede ver [aquí](#).

	Células dendríticas inmaduras	células dendríticas maduras	Macrófagos	Otras células del sistema inmune o células epiteliales
Células capaces de realizar presentación cruzada	NO	SÍ	NO	NO

Las únicas células capaces de realizar la presentación cruzada son las células dendríticas maduras, y probablemente sólo las que hayan sido capacitadas/licenciadas por linfocitos T CD4+ (ver más adelante)



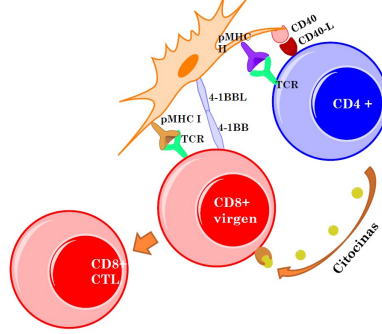
Modelo en donde la sinapsis de células dendríticas con T CD4+ y T CD8+ no se da al mismo tiempo.



Modelo en donde una misma CD capacitada hace sinapsis simultáneamente con CD4 y CD8



ACTIVACIÓN DE LINFOCITOS T CD8+



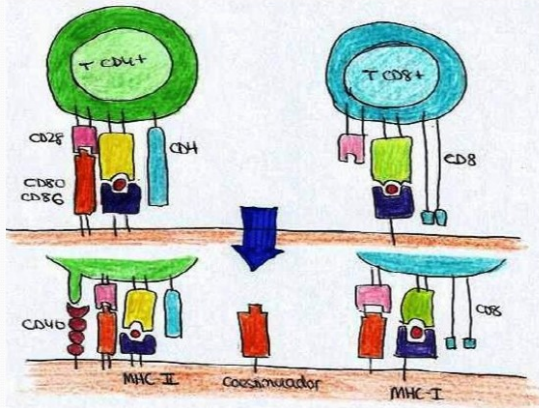
El modelo presentado en la gráfica de la izquierda es el modelo más aceptado en la actualidad, donde los linfocitos T CD4+ efectores capacitan a la célula dendrítica madura (mediante la inducción, por ejemplo, de la expresión de 4-1BLL) y la convierte en una célula capaz de provocar la ganancia de función de linfocitos T CD8+ vírgenes sobre una célula dendrítica madura que ha realizado la presentación cruzada del antígeno y preseta simultáneamente complejos pMHC-I y pMHC-II del microorganismo. En esta ANIMACIÓN se resalta la secuencia en el tiempo de este proceso donde las primeras células que contactan con la célula dendrítica que ha realizado la presentación cruzada de antígeno es el linfocitos T CD4+ efector y luego, tras la capacitación de la célula dendrítica, se realiza la sinapsis inductora con linfocitos T CD8+ vírgenes que se convierten en efectores. Este hecho también se resalta en esta [figura del Kuby](#). Esta animación destaca el hecho de que durante la sinapsis inductora (que dura horas), no sólo el linfocito T virgen se activa, sino que la célula dendrítica madura recibe también señales del linfocito T activado que le hacen potenciar su capacidad co-estimuladora mediante la expresión de moléculas de activación (en este caso CD40). Ello hace que la interacción entre la célula dendrítica madura y la célula T virgen sea muy compleja y muchas moléculas puedan jugar un papel durante la sinapsis inductora.

Los virus que no requieren cooperación de linfocitos T CD4+ es más importante para generar Tm que Tefectoras (CTL). Los virus que no requieren cooperación de linfocitos T CD4+ puede que infecten células dendríticas. Aunque eso pudiera parecer bueno a la hora de activar Tv CD8+, la infección perjudica la función de las células dendríticas, y a veces estos virus hacen infecciones crónicas.

Infecciones en donde se ha demostrado necesidad de cooperación T CD4+ para la generación de **linfocitos Tm CD8+**

Inmunización o Microorganismo	Necesidad de cooperación T DC4+	Posible mecanismo
Respuesta en trasplante de órganos a aloantígenos	<b>SÍ</b>	Producción de IL-2
Enfermedad injerto contra huésped en trasplante de Médula ósea	<b>SÍ</b>	
vacuna virus de Vaccinia (replicativa)	<b>SÍ</b>	
Listeria (bacteria de crecimiento intracelular)	<b>SÍ</b>	
Virus de la Gripe, Adenovirus, Herpes simple, LCMV	<b>SÍ</b>	
Células dendríticas que han cargado péptidos desde el exterior (in vitro)	<b>SÍ</b>	
Microorganismos que infectan células dendríticas	NO	

CAPACITACIÓN DE CÉLULAS DENDRÍTICA

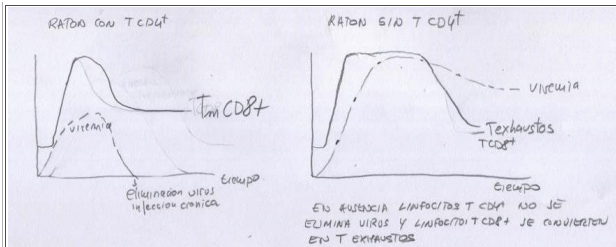


Hay dos modelos, probablemente no mutuamente excluyentes, que intentar caracterizar molecularmente la cooperación T-CD4 con linfocitos T-CD8+, en donde NO hay sinapsis efectora entre ellos

- Producción de citocinas por parte de los linfocitos T CD4+. Se ha demostrado que IL2 es necesaria para la adquisición de citotoxicidad, aunque su papel en generación de memoria está más discutido.
- Capacitación de las células dendríticas por parte de linfocitos T CD4+, permitiendo así que estas células dendríticas (capacitadas o licenciadas) sean ahora capaces de activar linfocitos T CD8+ vírgenes. Ello se logra haciendo que la célula dendrítica adquiera nuevas moléculas de membrana (coestimulador) o secreta determinadas citoquinas. Es un tema de investigación

Experimento que pone de relieve como los ratones que no tienen Linfocitos T CD4+ pueden generar linfocitos T CD8+ antimicrobianos (por maduración de células dendríticas y presentación cruzada del contenido de cuerpos apoptóticos). Sin embargo estos linfocitos T CD8+ sin ayuda de CD4+ (helpless) no se convierten en linfocitos Tm. Todo este proceso es complejo y es motivo de intensa investigación.

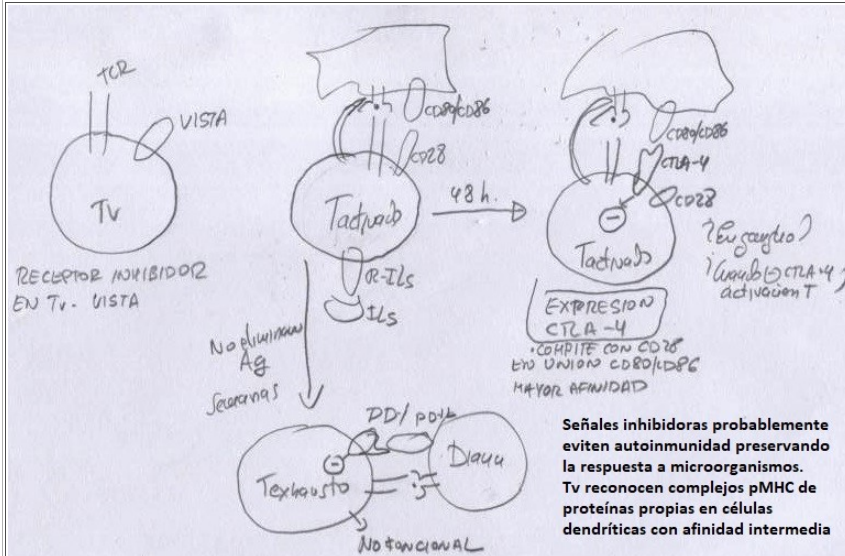
	En células dendríticas no infectadas	En células infectadas por bacterias de crecimiento intracelular	En células infectadas por virus
Origen de péptidos micobianos presentados en complejos pMHC-I	De todas las proteínas presentes en cuerpos apoptóticos. En principio <a href="#">todas las presentes en citoplasma y vesículas endocíticas y exocíticas de célula en apoptosis</a>	De las proteínas presentes en <a href="#">citoplasma de célula infectada</a>	Proteínas presentes en citoplasma de células infectadas
Consecuencias de sinapsis y reconocimiento pMHC-I	Maduración de CD8 virgen/precitotóxico a CD8+ citotóxico (efector)	Son factores de virulencia que permiten supervivencia de bacteria en interior de célula fagocítica <a href="#">Destrucción de la célula infectada</a> <a href="#">Secreción de citocinas</a>	Proteínas de envoltura en virus con membrana (vacuolas exocíticas) Destrucción de la célula infectada



La Figura de la izquierda muestra como en ratones normales, que tienen linfocitos T CD4+ y T CD8+ son capaces de controlar una infección viral.

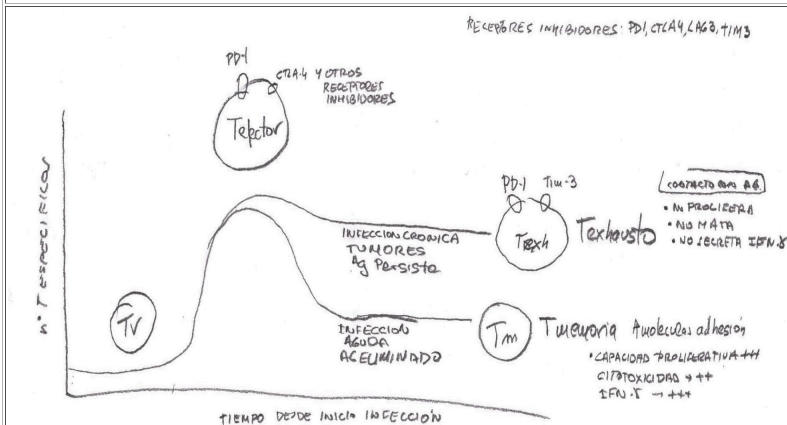
Sin embargo los ratones deficientes en linfocitos T CD4+ no son capaces de controlar la misma infección viral. La respuesta de linfocitos T CD8+ en ausencia de cooperación T CD4+ es poco duradera. Ello está en relación con la necesidad de cooperación T CD4 para generar linfocitos T citotóxicos y linfocitos T CD8+ memoria. También se han descrito alteraciones en la generación de T memoria en ausencia de cooperación de linfocitos T CD4+.

**RECEPTORES INHIBIDORES EN LINFOCITOS T. PROBABLE PAPEL EN EVITAR AUTOINMUNIDAD**



Señales inhibitorias probablemente eviten autoinmunidad preservando la respuesta a microorganismos. Tv reconocen complejos pMHC de proteínas propias en células dendríticas con afinidad intermedia

Tanto los linfocitos T vírgenes (Vista) como los T recientemente activados (CTLA-4) como los linfocitos T efectores en una situación en la que no eliminan el antígeno (PD-1) expresan receptores inhibidores que tras su interacción con el ligando es capaz de transmitir señales inhibitorias que modulan las señales transmitidas por el TCR, moléculas co-activadoras o receptores de interleucinas. Aparentemente el receptor inhibidor VISTA se expresa en Tv y puede jugar un papel en la no activación de linfocitos T con células dendríticas propias cuyos complejos pMHC reconoce con afinidad intermedia. Los otros dos receptores inhibidores, CTLA-4 y PD-1 juegan un papel muy importante en la escasa respuesta efectora frente a tumores y la moderna inmunoterapia oncológica evita con anticuerpos anti-CTLA-4 y anti-PD-1 bloqueantes que transmitan señales negativas al no poder contactar con su ligando. La aparición de autoinmunidad en estos pacientes tratados con anticuerpos que impiden la función de estos receptores inhibidores destaca el papel de estos receptores inhibidores en limitar las consecuencias patológicas de una inevitable autorreactividad de linfocitos T. CTLA-4 es un receptor Inhibidor que se expresa en membrana a los pocos días de la activación de linfocitos T (24-48 horas). Al unirse a CD80 y CD86 con mucha mayor afinidad que CD28 impide la transmisión de señales por CD28, y con ello limita la activación de linfocitos T, sin impedir una respuesta adecuada. PD-1 se expresa en linfocitos T activados y en linfocitos T exhaustos, transmitiendo señales inhibitorias que limitan su función efectora.



Intensa investigación en este campo

Los T memoria NO expresan receptores coinhibidores como PD-1 o Tim-3.

En otras ocasiones los microorganismos no se eliminan, generándose infecciones crónicas. En estos casos no se llegan a generar linfocitos T memoria, dado que el antígeno persiste. Los linfocitos T CD8+ se convierten en células T "exhaustas", que no son capaces de hacer adecuadas sinapsis efectoras. Expresan en membrana una serie de receptores Inhibidores, distintos de los de células NK, que NO reconocen MHC-I, sino ligandos presentes en células infectadas o células cancerosas. Se especula que este mecanismo intenta impedir una inflamación excesiva y no útil en la eliminación del microorganismo.

Los linfocitos T exhaustos pueden "reactivarse". Es una de las líneas de investigación más relevantes en el campo del tratamiento de pacientes cancerosos con anticuerpos que bloquean estas señales inhibitorias en linfocitos T.

Estos receptores inhibidores (IR) presentes en linfocitos T NO se expresan únicamente en linfocitos T exhaustos, sino en linfocitos Tm o linfocitos T efectores o en proliferación. Aparentemente los linfocitos T se parecen más de lo que creíamos a células NK en relación a la existencia de señales positivas y negativas que modulan la respuesta. Como ya os he dicho es un campo de intensa investigación y de enorme aplicación en INMUNOTERAPIA ONCOLÓGICA

Los linfocitos T activados expresan en su membrana varios receptores co-activadores y varios co-inhibidores. En función de cuál de estas señales sea más fuerte, el linfocito T podrá o no ejecutar sus funciones efectoras de manera adecuada.

Esta figura también refleja un hecho que comentaremos en la siguiente clase cuando hablemos de la sinapsis efectora, y es que hay moléculas co-inhibidoras que sirven para controlar la respuesta inune no sea excesiva. En esta gráfica se ve un [diagrama más](#)

Es estás describiendo decenas de receptores presentes en linfocitos T activados que bien transmiten señales activadoras tras su unión a ligandos, o bien transmiten señales inhibitorias. Es un tema apasionante y enormemente complejo. La idea es que una respuesta inflamatoria excesiva no es adecuada, y por ello debe controlarse

sencillo de participación de múltiples moléculas y de las citocinas secretadas por células dendríticas o linfocitos T durante sinapsis. Como veremos algunas de estas moléculas son dianas terapéuticas para intentar estimular respuesta inmune frente a infecciones crónicas o tumores, en donde la respuesta inmune es ineficaz. con receptores inhibidores. En el capítulo 18 mencionaremos las moléculas objeto de intervención terapéutica.

	Infección por virus	Infección bacterias extracelulares	Infección bacterias intravasculares	Vacunas Vivas atenuadas de virus	Vacunas inactivadas o de subunidades
Presencia cuerpos apoptóticos	SÍ	NO	A veces	SÍ	NO
¿Presentación cruzada de antígenos microbianos?	SÍ	NO	A veces	SÍ	NO
¿Generación linfocitos T CD8+ efectores?	SÍ	NO	A veces	SÍ	NO
¿Generación de linfocitos T CD8+ memoria?	SÍ	NO	A veces	SÍ	NO
¿Protección de reinfección por existencia Tem o rápida aparición linfocitos T CD8+ efectores?	SÍ	NO	A veces	SÍ	NO

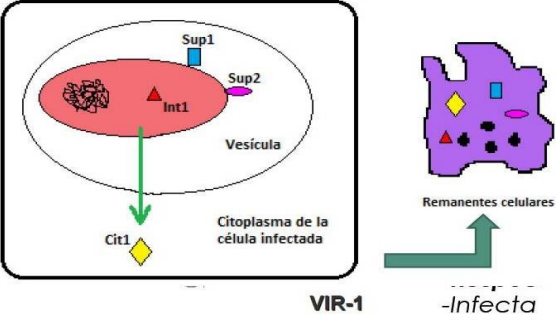
	En células dendríticas no infectadas	En células infectadas por bacterias de crecimiento intracelular	En células infectadas por virus
Origen de péptidos microbianos presentados en complejos pMHC-I	De todas las proteínas presentes en cuerpos apoptóticos. En principio <a href="#">todas las presentes en citoplasma y vesículas endocíticas y exocíticas de célula en apoptosis</a>	De las proteínas presentes en <a href="#">citoplasma de célula infectada</a> Son factores de virulencia que permiten supervivencia de bacteria en interior de célula fagocítica	Proteínas presentes en citoplasma de células infectadas Proteínas de envoltura en virus con membrana (vacuolas exocíticas)
Consecuencias de sinapsis y reconocimiento pMHC-I	Maduración de CD8 virgen/precitotóxico a CD8+ citotóxico (efector)	<a href="#">Destrucción de la célula infectada</a> <a href="#">Secreción de citocinas</a>	Destrucción de la célula infectada

Ejemplo de **reconocimiento por linfocitos T CD8+ vírgenes y efectores** de antígenos presentes en la superficie (sup1 y sup2) o en su interior (int1) de una bacteria de crecimiento intravascular que inyecta una proteína al citoplasma de la célula infectada para lograr sobrevivir en vesícula. Las células infectadas que mueren por consecuencia de la infección generan cuerpos apoptóticos que contienen las cuatro proteínas bacterianas. Por ello se generan linfocitos T CD8+ efectores frente a las cuatro proteínas virales. Sin embargo sólo los linfocitos T anti-cit1 pueden hacer una sinapsis efectora sobre las células infectadas, porque sólo los péptidos de cit1 se generan en citoplasma y se expresan como complejos pMHC-I.

**Características de Proteínas inmunodominantes**

En los remanentes celulares se encuentran todas las proteínas microbianas, tanto las que están en vesícula como las que están en citoplasma. Por ello se generarán linfocitos T efectores anti:


1. Anti-Cit1
2. Anti-Sup1
3. Anti-sup2
4. Anti-Int1




Sólo los linfocitos T anti-Cit1 serán útiles, dado que el resto de proteínas microbianas en células infectadas. Sólo Cyt1 se encuentra en citoplasma y por tanto podrá ser presentados en forma de complejos pMHC-I en la célula infectada.

Todo el resto de linfocitos T CD8+ citotóxicos formados (anti-Sup1, anti-Sup2 y anti-Int1) no juegan en principio ningún papel. Serán reconocidos por linfocitos T CD4+ en la membrana de macrófagos infectados (expresan MHC-II) y pueden intervenir en su [destrucción o en el aumento de su poder microbicida](#).


HLA	HLA-A	HLA-B	HLA-DR	HLA-DQ
-A31,32	Sup1	B39, B40		
-B39,40	Sup2	A31, A32		DQ3, DQ6
-DR8,9	Int1	B40		
-DQ3,6	Cit1	A31, A32		DQ3



I: [Sup1, Sup2, Int1]  
II: [Sup2, Int1]



I: [Cit1]



I: [Cit1]  
II: [Sup2]

	Virus con o sin membrana		
Generación cuerpos apoptóticos en células infectadas	SÍ		
Proteínas presentes en cuerpos apoptóticos	Todas las proteínas virales		
Presentación por células dendríticas de complejos pMHC-II con péptidos virales tras endocitosis del virus	Sí, de todas las proteínas virales		
Presentación por células dendríticas de complejos pMHC-I con péptidos virales tras endocitosis del virus que NO infectan células dendríticas	No o Poco eficaz		
Presentación por células dendríticas de complejos pMHC-II con péptidos virales tras endocitosis de cuerpos apoptóticos (presentación indirecta)	Sí, de todas las proteínas virales		
Presentación por células dendríticas de complejos pMHC-I con péptidos virales tras endocitosis de cuerpos apoptóticos (presentación cruzada)	Sí, de todas las proteínas virales		
<b>No hay diferencias en la presentación de proteínas virales por células dendríticas maduras de virus con o sin membrana. La diferencia está en las proteínas virales reconocidas en complejos pMHC-I en células infectadas por virus con membrana o sin membrana.</b>			
	Proteínas sintetizadas en ribosomas citosólico en citoplasma	Proteínas en ribosomas de retículo endoplásmico	Presentación como pMHC-I o pMHC-II
Células infectadas con Virus sin membrana	Todas	NINGUNA	MHC-I
Células infectadas con virus con membrana	Proteínas NO localizadas en envoltura	Proteínas de envoltura/membrana	Proteínas envoltura en MHC-I y MHC-II Resto proteínas en MHC-I únicamente.



	Linfocito T	Célula que procesa el antígeno y presenta complejos pMHC	Moléculas de interés
<b>Sinapsis inductora</b>	Linfocitos T vírgenes	<b>Sólo Células dendríticas maduras (CD80/CD86) positivas.</b> Evita auto-reactividad dado que células dendríticas están en timo y son tolerantes a complejos pMHC en donde el péptido es propio expresado por células dendríticas inmaduras.	TCR:pMHC (+ co-receptor) CD28/CD80(CD86) Moléculas de adhesión Cambio de afinidad de integrinas
<b>Sinapsis efectora</b>	Linfocitos T efectores	Cualquier célula infectada por virus (zona de invasión) Macrófagos (zona de invasión) Linfocitos B (zona de inducción).	TCR:pMHC (+ co-receptor) Moléculas de adhesión Cambio de afinidad de integrinas
<b>Sinapsis inductora linfocitos T memoria</b>	T memoria	Células dendríticas maduras ¿Macrófagos activados? ¿Linfocitos B activados?. Probable dado que células T memoria se activan en piel con proteínas que aparentemente carecen de PAMPs (prueba de la tuberculina) y que no inducen maduración en dendríticas.	TCR:pMHC (+ co-receptor) <i>iiii;CD28/CD80(CD86)??????</i> Moléculas de adhesión Cambio de afinidad de integrinas
	T memoria Central	Células dendríticas, probablemente dendríticas maduras	Probablemente no necesario CD28:CD80/CD86
	T memoria efectores T memoria Residentes	No necesario que sea célula dendrítica madura, puede hacerlo con macrófagos que han fagocitado microorganismo o con células epiteliales infectadas	No participa CD28:CD80/CD86