

Tema 08 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.

- Sinapsis **inductora** en zona de invasión. Concepto de primera, segunda y tercera señal.. Linfocitos T efectores TH1, TH2, TH17, Treg y Citotóxicos
- Extravasación en zona de invasión. Papel de moléculas de adhesión y quimiocinas en extravasación sobre endotelio activado.
- Sinapsis efectoras. TH1, TH2, TH17, Treg y CTL.
- Generación y características linfocitos T memoria provenientes de linfocitos T efectores TH1 , TH2 o TH17.
- Resumen clase

Linfocitos Citotóxicos (CTL) CD8+ efectoras:

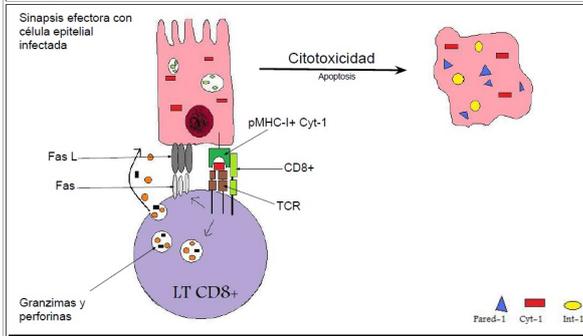
1. Estudio de como se forma sinapsis **EFECTORA** a partir de conjugados inespecíficos.
2. Funciones mediadas por formación de sinapsis efectoras
3. Funciones no mediadas por formación sinapsis efectoras sino por secreción paracrina de citocinas.
4. Generación de células T memoria sesgados para diferenciarse a células efectoras Th1 tras nuevo contacto con microorganismo

Primero se forman conjugados inespecíficos entre la célula diana (células epiteliales infectadas, macrófagos infectados, etc) que permiten que el complejo TCR:CD3:CD8 escrute complejos pMHC-I. Si se produce una interacción de alta afinidad, se produce el cambio de afinidad de LFA-1 y formación de sinapsis con movilización de citoesqueleto y liberación de mediadores citotóxicos [en la sinapsis](#). En esta ANIMACIÓN se aprecia mejor este punto. [En caso contrario los conjugados inespecíficos se deshacen](#).

ANIMACIÓN: [Formación de conjugados inespecíficos y específicos](#).

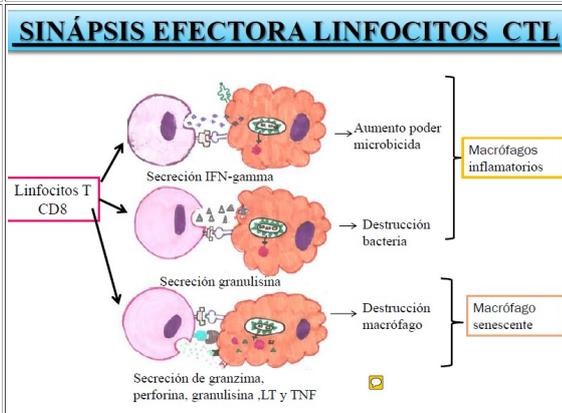
ANIMACIÓN: [Sinapsis inmunológica](#)

La **sinapsis inmunológica efectora** necesita estar formada durante tan sólo 30 minutos, en donde los linfocitos T citotóxicos proporcionana un golpe mortal a sus células diana. Por el contrario la sinapsis inductora dura varias horas ([Paul en contactos múltiples](#)). Las células T vírgenes activadas tardan varios días (normalmente 6) en convertirse en linfocitos T efectores (Linfocitos T citotóxicos o CTL) capaces de hacer la sinapsis efectora.



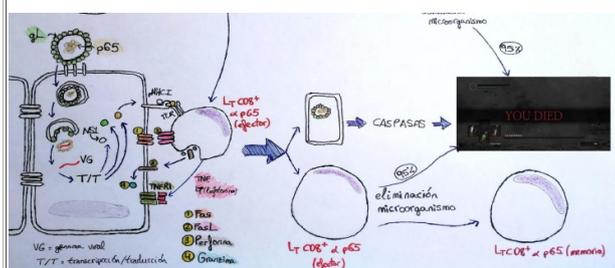
Aquí se aprecia el íntimo contacto que tiene el linfocito T con la célula diana. En este caso no está analizando la sinapsis entre un linfocito T CD8+ efector (CTL) y una célula diana, sino entre un linfocito T CD4+ vírgen y una célula dendrítica, pero el proceso es idéntico.

- [Secreción de granzimas y perforinas](#) en sinapsis inmunológica. las granzimas entran en el citoplasma de las células diana y activan un mecanismo de muerte celular programada mediante [activación de caspasas](#) por granzimas.
- El segundo mecanismo es la movilización de la proteína de membrana [Fas-L a la sinapsis en donde interactúan con Fas, expresada en células diana](#). La agregación de tres moléculas de Fas conduce a la activación de caspasas y la entrada de las células diana en apoptosis. ANIMACIÓN [FAS](#).
- Las moléculas Fas-Ligand (Ligando de Fas) se encuentran en vesículas, y sólo se movilizan a membrana en la sinapsis efectora. Ello tiene importancia porque la expresión de Fas no se limita a células infectadas, sino que se puede encontrar en otras células del organismo.
- Se ha implicado la interacción entre Fas y Fas-L en la fase de contracción de la respuesta inmune o en procesos de tolerancia, dado que ratones que no tienen Fas o Fas-L desarrollan un cuadro autoinmune.



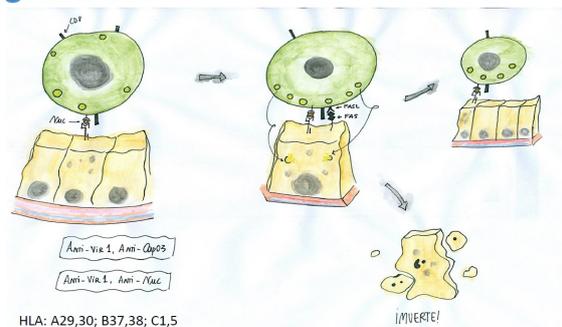
No es la citotoxicidad la única función de los linfocitos T CD8+ efectoras ya que hay células diana que son resistentes a la lisis por parte de células CTL. En este ejemplo, los macrófagos inflamatorios no mueren en la sinapsis inmunológica, pero sí lo hacen los senescentes, aún cuando ambos están infectados. Por otra parte los T C8+ efectoras son sorprendentemente capaces de lograr la destrucción de la bacteria intracelular sin matar al macrófago mediante la secreción de granzulinas. Aquí se aprecia como los linfocitos T CD8+ pueden realizar diferentes funciones además de matar, por ejemplo secretar interleuquinas o destruir la bacteria intracelular sin destruir la célula infectada mediante la secreción de [granzulina](#).

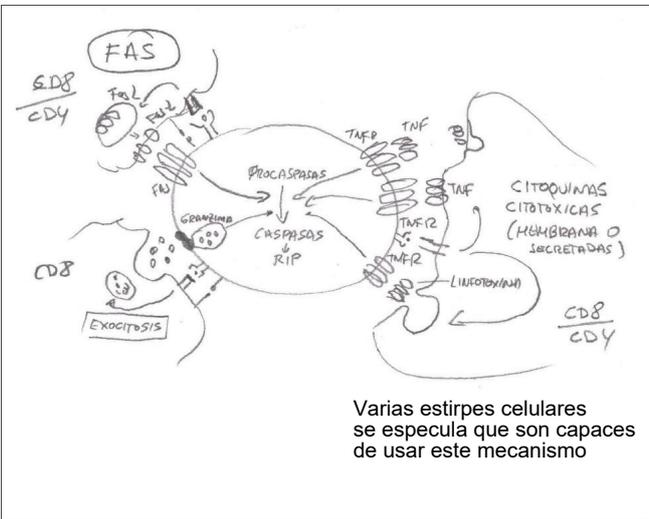
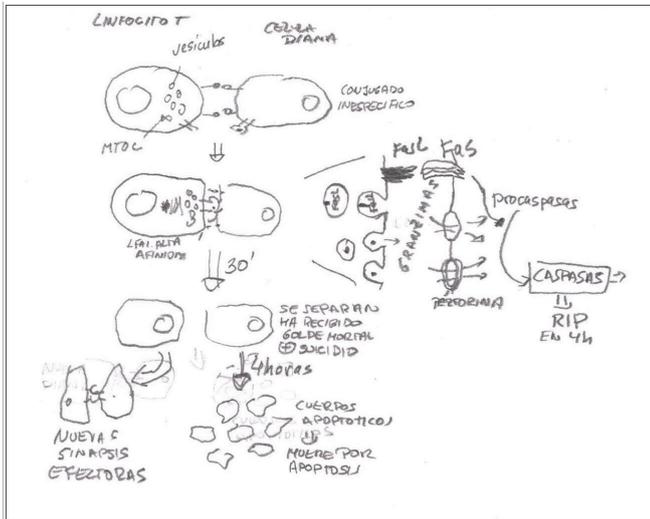
La función efectora de los linfocitos T CD8+ efectora va más allá de matar a las células susceptibles con las que hace sinapsis efectora. Los linfocitos T CD8+ secretan citoquinas, quimiocinas y proteínas antimicrobianas.



Se pueden generar T memoria después de que desaparezca la infección

Pregunta 6.03

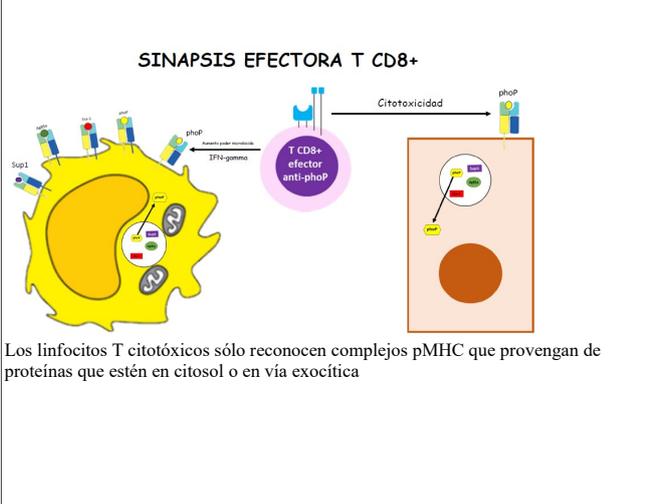
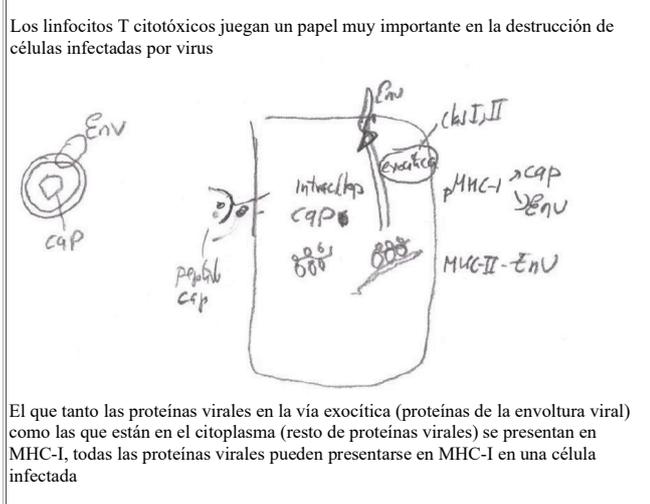
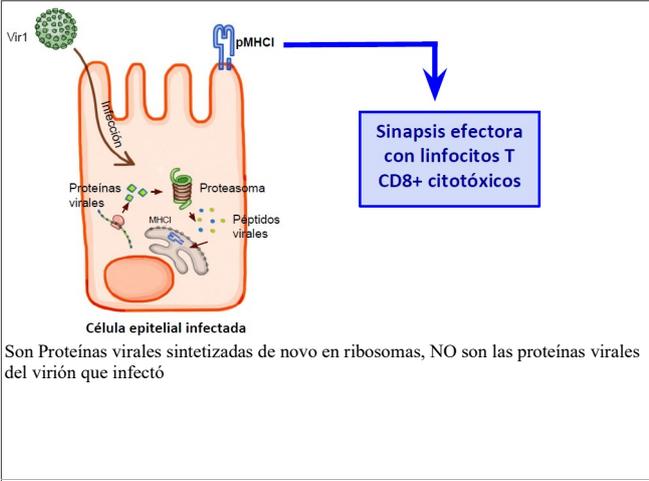
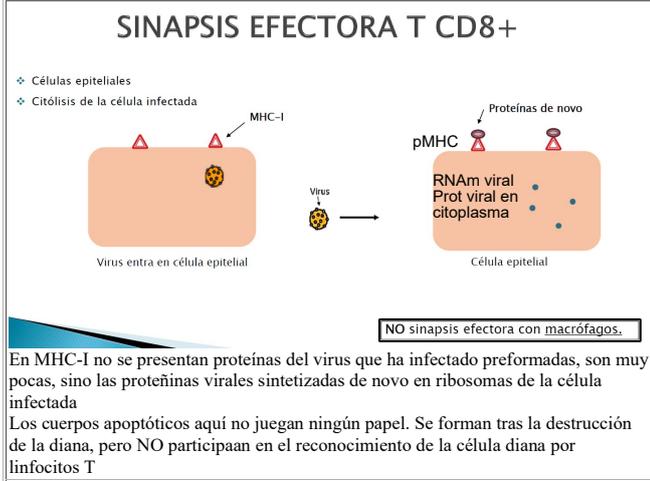


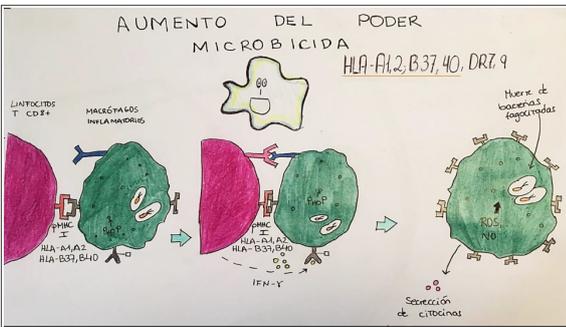
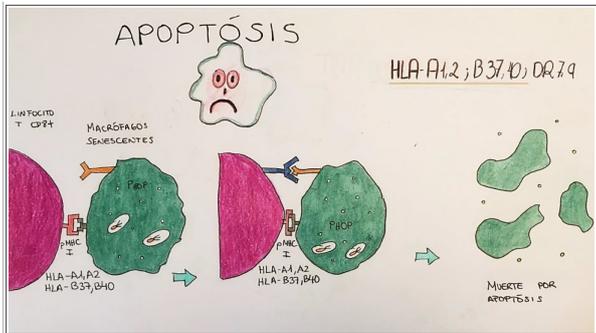


El paso de pre-CTL (T-CD8+ virgen) a CTL (linfocito T armado) dura unos 6 días y tiene lugar en ganglio linfático.
 El tiempo que un linfocito T armado (CTL) debe permanecer unido a una célula diana es de 30 minutos. En ese tiempo activa las caspasas y se dispara el proceso de muerte celular programada en la célula diana. El linfocito CD8+ efector (CTL) se despegue de la célula diana y hace una nueva sinapsis efectora sinapsis con una nueva célula diana

Hay diferentes mecanismos que pueden inducir la apoptosis de una célula con la que haya realizado una sinapsis efectora un linfocito T citotóxico gracias a la activación de caspasas:

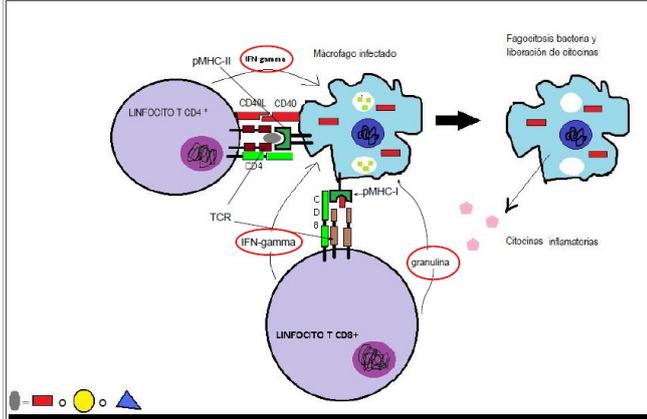
- Liberación de perforinas y granzimas (imagen situada a las 8:00)
- Agregación de Fas por interacción con Fas-L (imagen a las 11:00)
- Liberación de TNF y LT en la sinapsis que tras interaccionar con Receptores para TNF (TNFR1) y receptor LT (TNFR1), que interaccionan con el mismo receptor (imagen a las 2:00 y a las 4:00).
- Algunos linfocitos T CD4+ tienen la capacidad de matar a través de la secreción de Linfotóxina (LT) o TNF. Son linfocitos TH1 (ver más adelante).
- **No todas las células son igualmente susceptibles a la muerte por citotoxicidad.** Hay algunas células, comodendriticas y macrófagos, que son bastante resistentes.
 - Macrófagos inmunocompetentes son resistente
 - **Macrófagos senescentes son sensibles.**





También puede jugar un papel en la destrucción de bacterias intracelulares citosólicas o que tienen abundantes proteínas bacterianas (endotoxinas) en citosol ya que se forman cuerpos apoptóticos y las bacterias son capaces de invadir el citosol de **macrófagos**. Los **macrófagos SENESCENTES** (incapaces de contener a la bacteria en vesícula), pueden ser destruidos por linfocitos T citotóxicos (proteínas citoplásmicas). Ello permite que las bacterias dejen de estar en el interior de macrófagos senescentes, pasen al espacio extracelular y puedan ser de nuevo fagocitadas, pero ahora por **macrófagos jóvenes** que con cooperación T podrán destruir a la bacteria. Esta figura también pone de relieve que linfocitos citotóxicos (CTL) también secretan citocinas que juegan un papel en resolución de infección.

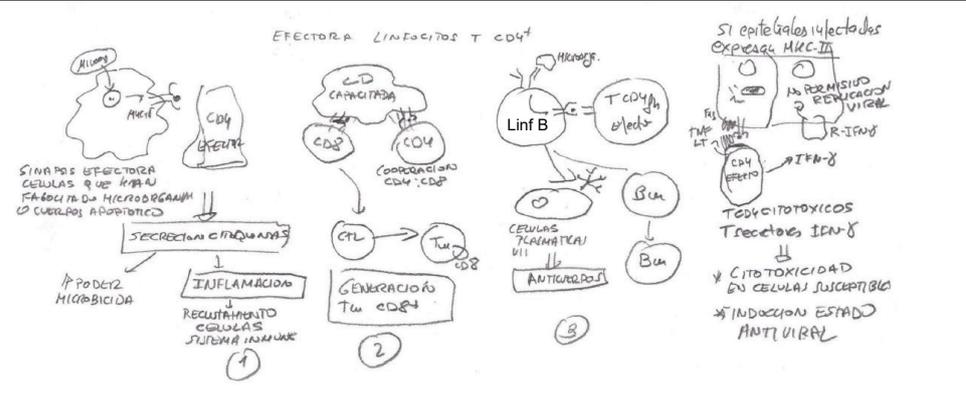
No todas las células son igualmente susceptibles a la lisis por CTL. Por ejemplo los **macrófagos inflamatorios** (que eliminan bacterias de crecimiento intravesicular con cooperación T) son resistentes a la lisis tras sinapsis con CD8 específicos. Sin embargo los **macrófagos senescentes** son sensibles a esa citotoxicidad. Aquí se aprecia como en la infección por bacterias de crecimiento intracelular, las células infectadas pueden ser reconocidas por linfocitos T CD8+ (entre otros linfocitos T) y secretan citocinas que aumentan poder microbicida de macrófagos, pudiendo ahora eliminar la bacteria de crecimiento intracelular.



	Anticuerpos	Linfocitos T CD4+ TH1 y Th17	Linfocitos T CD8+	Linfocitos T gamma,delta	Células NK	Neutrófilos
Bacteria extracelular	Facilitan la fagocitosis y activación de complemento	Th17 cooperan en el reclutamiento de neutrófilos	No juegan papel. No hay formación cuerpos apoptóticos ni células con proteínas microbianas en citoplasma	No juegan papel relevante	No juegan papel relevante	Matar eficientemente la bacteria si la logran fagocitar.
Macrófagos infectados no senescentes (inflamatorios)	Sin efecto. Pueden incluso favorecer infección macrófagos como vimos en Dengue	Reclutan neutrófilos y aumentan poder microbicida de macrófagos	Aumentan su poder microbicida. Granulinsina parece inducir destrucción bacterias fagocitadas Resistentes a lisis por CD8+ específicos	Aumentan poder microbicida macrófagos.	Producen IFN-gamma en respuesta a IL-12. Aumenta poder microbicida	
Macrófagos infectados senescentes	Sin efecto. Pueden incluso favorecer infección macrófagos como vimos en Dengue	Linfocitos TH1 específicos frente a proteínas en vesícula matan por Fas:FasL y secreción linfotoxinas	Sensibles a la lisis por CD8+ específicos frente a proteínas bacterianas presentes en citosol. Matan células infectadas por LT y Fas:FasL	Parecen matar estas células tras reconocimiento de ligandos no bien identificado	Pueden matar estas células senescentes.	

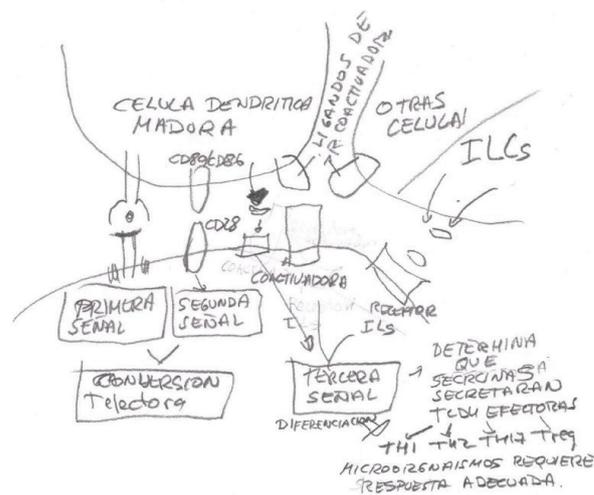
Existen diferentes subtipos (subsets) de células T efectoras CD4+ que cumplen diferentes funciones efectoras. Se suelen clasificar en Th1, TH2, TH17 y Treg. El que los linfocitos T CD4+ vírgenes al contactar con una célula dendrítica madura tome una u otra decisión (polarización) depende en gran manera del tipo de interleucina presente de manera mayoritaria durante la sinapsis **inductora**, que puede secretarse por célula dendríticas, macrófagos, ILCs o células epiteliales. A ello se denomina TERCERA SEÑAL.

- Los linfocitos T CD4+ efectoras pueden cumplir diferentes funciones:
1. Secreción de quimiocinas y linfocinas que inducen inflamación
 2. Secreción de linfocinas que impiden la infección viral
 3. La lisis de células infectadas (sólo de células que expresen MHC-II y sean sensibles a esta lisis)

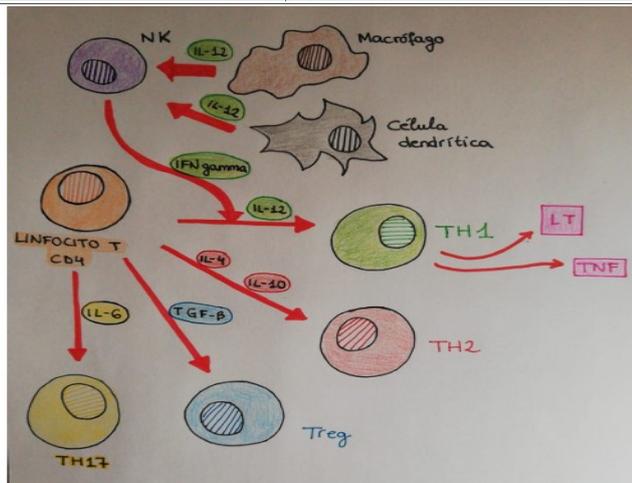


También los linfocitos T CD4+ efectoras cooperan con linfocitos B (permitiéndoles convertirse en células plasmáticas secretoras de inmunoglobulinas, y cooperar con linfocitos T CD8+ para convertirse en linfocitos citotóxicos y memoria (como ya vimos en el capítulo 7).

Las interleucinas que constituyen la tercera señal de la SINAPSIS INDUCTORA las producen células del sistema inmune innato presentes en la zona de invasión (células dendríticas, macrófagos, ILCs, células epiteliales, etc.) o que migran a ganglio linfático (células dendríticas y macrófagos). Por ello, debemos conocer qué células son capaces de producir cada una de estas citocinas que transmiten la TERCERA SEÑAL al linfocito T activado y en su caso poder manipularlas terapéuticamente.



Las interleucinas que constituyen la tercera señal la pueden secretar dendríticas u otras células como ILCs o epiteliales



Hay diferentes linfocitos T CD4+ efectores, que cumplen diferentes funciones e implicados en respuesta antimicrobiana y en autoinmunidad. Como se aprecia cada subpoblación de linfocitos T CD4+ efectores necesita ciertas señales en la sinapsis de inducción (tercera señal) y en la sinapsis efectora secretan diferentes citocinas y actúan en diferentes localizaciones y sobre diferentes dianas

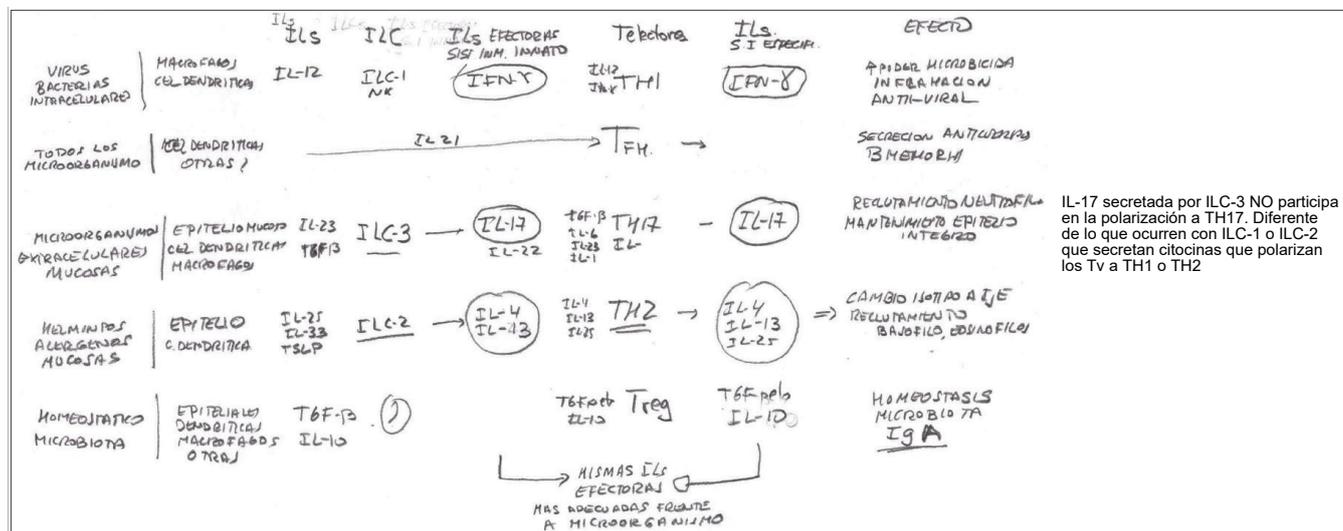
Hay que diferenciar claramente entre las interleucinas que actúan en la sinapsis inductora (tercera señal) y las que actúan en la zona de invasión tras la sinapsis efectora de linfocitos T CD4+ efectores. A unos se les llama **Factores de diferenciación** y a las otras **moléculas efectoras** (signature citocinas).

Las citoquinas diferenciadoras condicionan las citoquinas efectoras que son secretadas por los linfocitos T CD4+ efectores. Se han definido así SUBPOBLACIONES de linfocitos T efectores en función de las citocinas que secretan en la sinapsis efectora, que depende de las citocinas diferenciadoras presentes en la sinapsis inductora.

Parecería lógico que fueran las células dendríticas quienes produjeran estas citoquinas diferenciadoras pero ello no parece ser siempre el caso. Cada vez se da más importancia a dos tipos de células, las células epiteliales y estromales y unas células denominadas ILCs. Estas células ILCs son capaces de responder a interleucinas secretadas por células epiteliales, macrófagos, dendríticas, etc, que se ponen en contacto con el microorganismo, produciendo otras interleucinas que ya actúan sobre linfocitos T en la sinapsis inductora. Se desconoce como llegan estas células a ganglio o si imprimen en las células dendríticas unas características (citoquinas unidas a su membrana, etc) que les permite diferenciar a los linfocitos T CD4+ en diferentes células T CD4 (Th) efectoras.

Las células del sistema inmune innato que interactúan con microorganismos a través de PRRs localizadas en membrana o vesículas o citoplasma se activan, ganando funciones, como por ejemplo moverse a ganglio linfático transportando el antígeno. Los linfocitos T y B se convierten en efectoras si reconocen el antígeno a través del receptor de antígeno. Sin embargo también pueden ganar funciones efectoras (hacer algo que no hacen en homeostasis) cuando reciben señales de citoquinas.

	Se activan al reconocer por receptores presentes en membrana, citoplasma o vesícula que reconocen estructuras presentes en microorganismos, integras o procesadas, opsoninas o DAMPs	Se activan por estar expuestas a citoquinas frente a las que tienen receptores específicos (hormonas de acción local)	Células se activan al reconocer elementos propios que han sido modificados (cambio conformacional o fragmento) OPSONINAS o sólo presnetes en situaciones de estrés o peligro (DAMPs)	Ganancia de función.
ILCs y células NK	No suelen reconocer estructuras microbianas (aunque hay ejemplos de que sí lo hacen). Las células NK detectan pérdida de lo propio o moléculas de estrés..	<u>MUY IMPORTANTE</u>		<ul style="list-style-type: none"> • Secreción de citoquinas • Citotoxicidad (NK)
Linfocitos T	El receptor utilizado es el receptor de linfocito T alfa,beta que reconoce elemntos microbianos procesados y presentados por células en forma de complejos pMHC	<u>Dudoso, aunque puede que los linfocitos T memoria o linfocitos T gamma,delta</u>	NO	<ul style="list-style-type: none"> • Secreción de linfoquinas (citoquinas) •

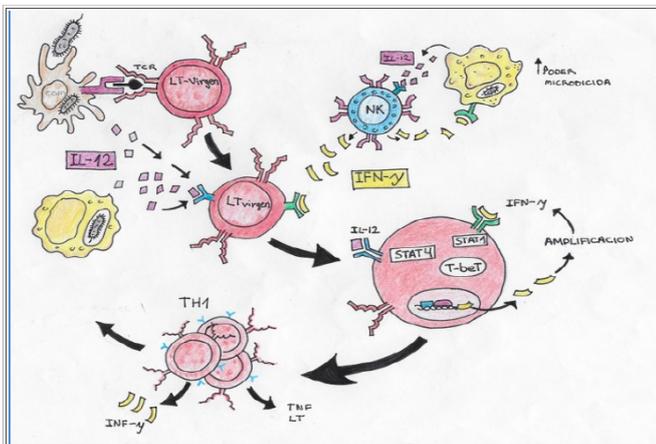


En esta figura se visualizan los elementos que participan en la POLARIZACIÓN de la respuesta inmune de linfocitos T CD4+.

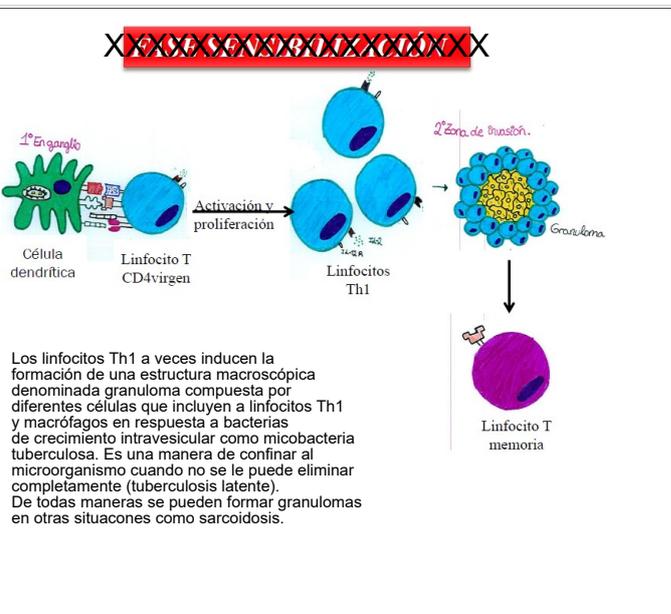
- 1.- Entrada de microorganismo o "insulto" (alergenos). Estos antígenos son detectados por:
- 2.- **SENSORES:** Son células que se ponen en contacto con estos antígenos por receptores PRR u otros por describir. Pueden ser tanto células centinela (macrófagos o células dendríticas) como células epiteliales. Estas células sensores secreta;
3. **CITOQUINAS DIFERENCIADORAS DE 1º SEÑAL** (citoquinas diferenciadoras). Las citoquinas secretadas actúan sobre otras células localizadas en tejidos o en ganglio (si se movilizan allí). Actúan sobre ILCs y otras células capaces de responder a citoquinas secretando otras **citoquinas con funciones efectoras**.
4. **Citoquinas secretadas por células ILC.** Además de facilitar una respuesta temprana, estas citoquinas funcionan como citoquinas diferenciadoras de segundo nivel, que intervienen en la polarización de linfocitos T vírgenes activados
- 5.- **Los linfocitos T polarizados secretan citoquinas efectoras** en la zona de invasión tras sinapsis efectora. Las **citoquinas secretadas son a veces idénticas a las secretadas previamente por células ILCs**. Pueden actuar sobre células del sistema inmune de manera directa o indirecta (los neutrófilos no tienen receptores para IL-17, pero IL-17 actúa sobre otras células con receptores para IL-17 y les hace secretar quimiocinas que reclutan y activan neutrófilos). En la figura se refleja como es el **Tipo de microorganismo** el que **condiciona** las **citoquinas diferenciadoras presentes en la sinapsis inductora**, y con ello, la subpoblación de linfocitos T CD4+ efectora que se genera en el órgano linfóide secundario. Los linfocitos T se convierten en células efectoras que secretan nuevas citoquinas efectoras (a veces coinciden con las inductoras/diferenciadoras), que cumplen diferentes funciones (IFN-gamma en Th1, IL4 en Th2, IL-6 en Th17o TGF-beta en Treg).

Población de linfocito T CD4+ efector	TH1	TH2	TH17	Treg	Tfh
Célula que reconoce el microorganismo y secreta primera interleucina	Macrófago	Célula epitelial	¿Célula epitelial?	¿Célula epitelial o células dendríticas CD103+?	¿Linfocito B?
Microorganismo o antígeno que induce la secreción de estas primeras interleucinas	Bacterias de crecimiento intracelular	Helminths, alérgenos	Bacterias de crecimiento extracelular, hongos	Bacterias presentes en la flora intestinal.	?
Primeras interleucinas secretadas por células sistema inmune y fuera de sistema inmune	IL-12	IL-25, IL-33, TSLP ¿IL-1, A.úrico (DAMP)?	IL-23 ¿IL-1?	TGF-beta	IL-21
Célula ILC que responde a estas interleucinas	Célula NK (ILC1)	ILC2	ILC3 o ILC17	?	?
Citocina secretada por ILC, por células dendríticas o por otras células no identificadas aún (Tercera señal)	IL-12, IFN-gamma ¿TNF?	IL-13, IL-5 IL-4 (basófilos?)	IL-22, TGF-beta, IL-6	TGF-beta	?
Célula sobre la que hace sinapsis inductora Tv	Célula dendrítica	célula dendrítica	célula dendrítica	?	Célula dendrítica. ¿Linfocito-B?
Interleucina secretada por linfocito T efector	IFN-gamma IL-2, LT (linfotóxina)	IL-4, IL-13, IL-5 IL-1, IL-6, IL-3, IL-10	IL-17 IL-21, IL-22, IL-26	TGF-beta IL-10	IL-21
Célula sobre la que hace sinapsis efectora	Macrófagos Linfocitos B	Linfocitos B, ¿macrófagos?	Macrófagos	?	Linfocitos B
Células que recluta por quimiocinas o sobre las que actúan citocinas de forma paracrina	Monocitos	eosinófilos, basófilos	neutrófilos	?	Células dendríticas, linfocitos T
Microorganismos sobre los que su función tiene una gran importancia	Bacterias de crecimiento intracelular (PRRs intracelulares) Coopera en producción de anticuerpos en infección de larga duración.	Helminths Cooperan en producción de anticuerpos si larga duración	bacterias de crecimiento extracelular y hongos PRRs de membrana citosólica y otros.	¿evitar reacción excesiva respuesta inmune?	Bacterias de crecimiento extracelular. Virus, parásitos, helmintos
Importancia en respuesta inmune anti-viral	Parece ser las responsables de la capacitación de células dendríticas	Sin papel aparente	No se conoce	Evitar reacción excesiva	Secreción de anticuerpos

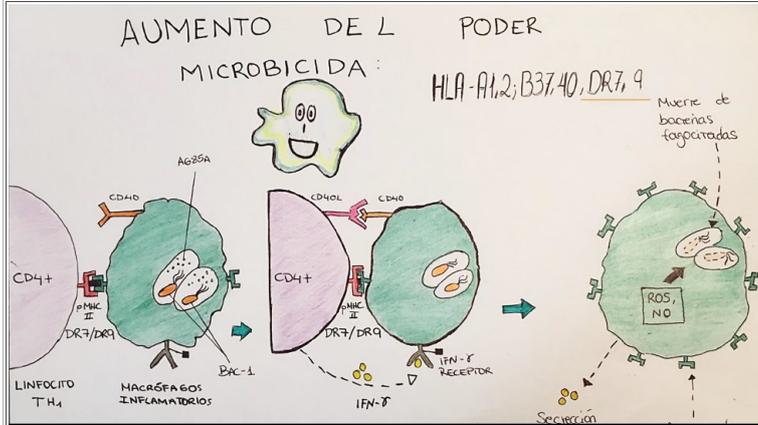
En esta tabla se intenta correlacionar el microorganismo con la respuesta T CD4 efectora. Los factores de diferenciación son las citoquinas secretadas por ILCs, epiteliales, macrófagos, etc. Las citoquinas efectoras son las secretadas por los linfocitos T CD4+ efectores. Además se intenta mostrar en la última columna las células accesorias aparentemente necesarias para que se generen las diferentes subpoblaciones.



En esta figura se pone de relieve la participación de las células NK (Un tipo de ILC) en la diferenciación de linfocitos Th1. Las células **NK reconocen la presencia de IL-12** (secretada por macrófagos que reconocen la presencia de bacterias o protozoos de crecimiento intracelular por medio de PRR) secretando IFN-gamma. Ambas citoquinas actúan sobre linfocitos T CD4+ en la sinapsis inductora y le hacen diferenciarse a linfocitos Th1



Los linfocitos Th1 a veces inducen la formación de una estructura macroscópica denominada granuloma compuesta por diferentes células que incluyen a linfocitos Th1 y macrófagos en respuesta a bacterias de crecimiento intravesicular como micobacteria tuberculosa. Es una manera de confinar al microorganismo cuando no se le puede eliminar completamente (tuberculosis latente). De todas maneras se pueden formar granulomas en otras situaciones como sarcoidosis.



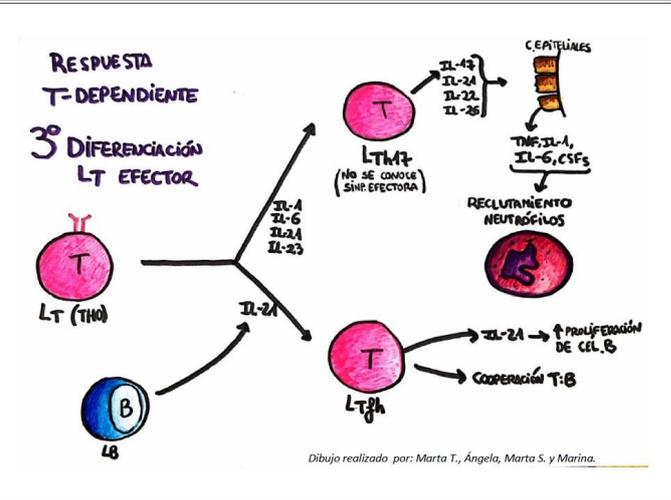
- El **Receptor de IFN-gamma**, que une el IFN-gamma secretado por linfocitos TH1 en la sinapsis efectora
- **CD40**, que intracciona con CD40L presente en la membrana de linfocitos TH1

FUNCIONES DE TH1

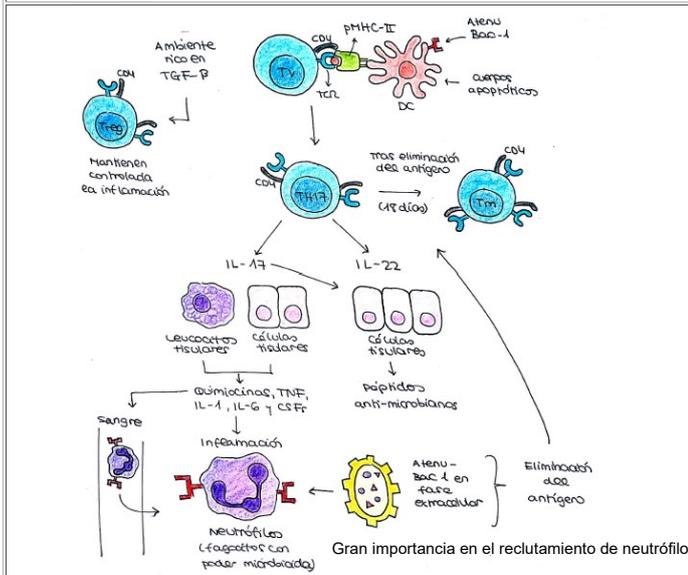
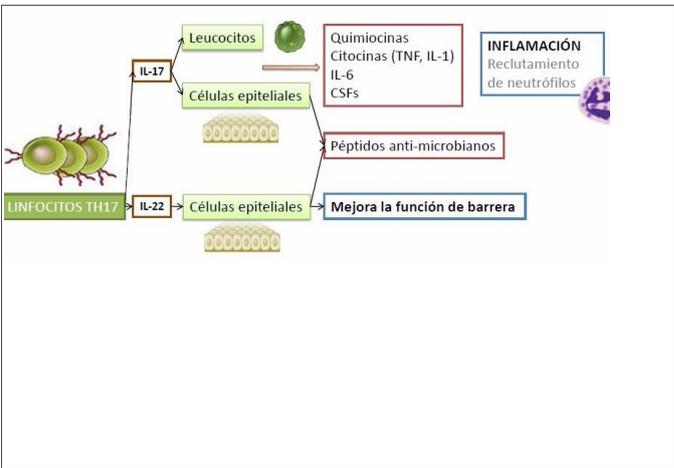
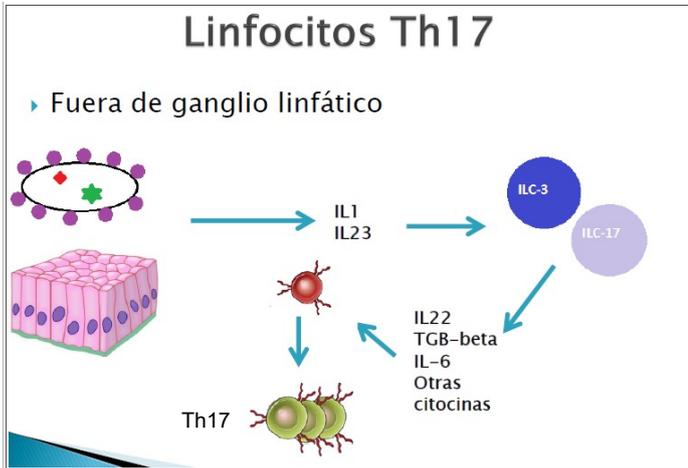
1. Capacitación de células dendríticas.
2. Sinapsis efectora con macrófagos → CITOKINAS
3. IFN gamma.
4. Matar células epiteliales o infectadas que expresen MHCII.

La polarización a linfocitos Th1 es importante para optimizar la respuesta inmune frente a bacterias de crecimiento intracelular y virus.

Los linfocitos T anti-Sars-Cov2 están polarizados a TH1 y Tfh. La secreción de IFN-gamma parece ser la citoquina más importante secretada por TH1 en infecciones virales por su efecto anti-viral



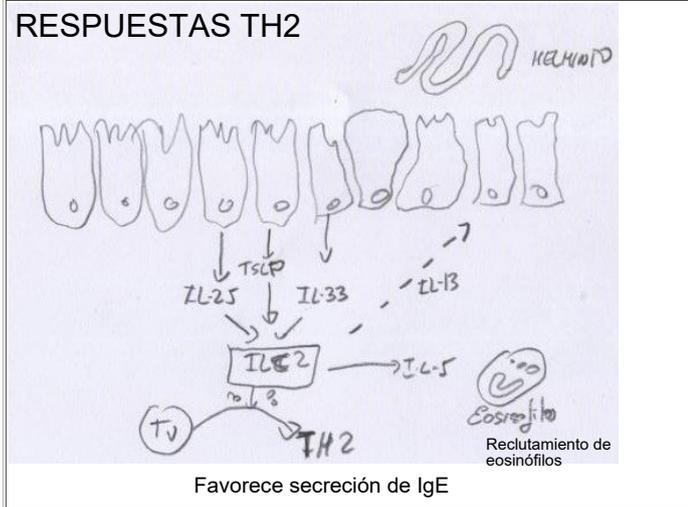
Dibujo realizado por: Marta T., Ángela, Marta S. y Marina.



SINAPSIS EFECTORA

Población de linfocito T CD4+ efector	TH1	TH17
Citocina secretada por ILC, por células dendríticas o por otras células no identificadas aún (Tercera señal)	IL-12, IFN-gamma, TNF?	IL-22, TGF-beta, IL-6
Célula sobre la que hace sinapsis inductora T _H	Célula dendrítica	Célula dendrítica
Interleucina secretada por linfocito T efector	IFN-gamma, IL-2, LT (infotoxina)	IL-17, IL-21, IL-22, IL-26
Célula sobre la que hace sinapsis efectora	Macrófagos	Macrófagos
Células que recluta por quimiocinas o sobre las que actúan citocinas de forma paracrina	Monocitos	Neutrófilos
Microorganismos sobre los que su función tiene una gran importancia	Bacterias de crecimiento intracelular (PRRs intracelulares)	bacterias de crecimiento extracelular y hongos PRRs de membrana citosólica y otros.

Diferencias entre la respuesta TH1 y TH17



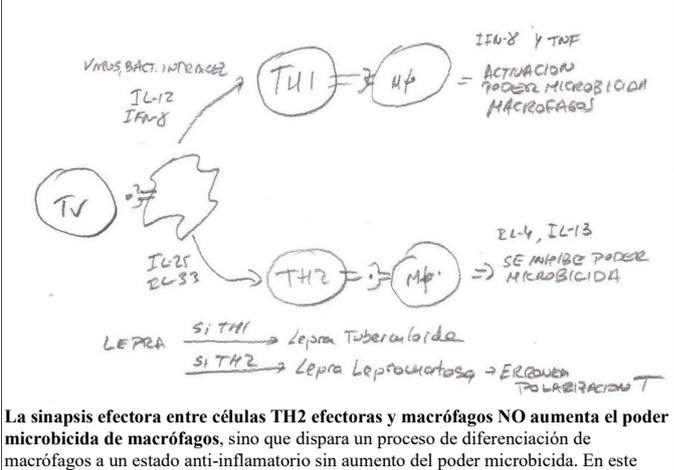
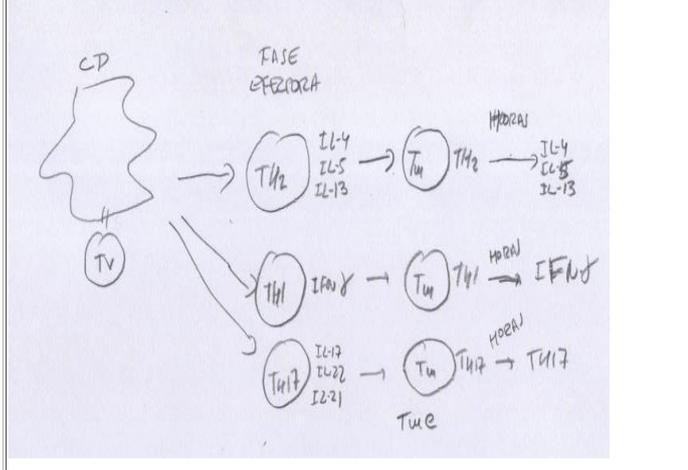
Esta figura proporciona una información adicional. Las células ILC que colaboran en la respuesta TH2 se denominan ILC2. Además señala que la naturaleza del microorganismo reconocido condiciona el tipo de respuesta T CD4+.

Los helmintos despiertan un respuesta TH2, ya que por señales no bien conocidas, hacen que las células epiteliales secreten IL-25 e IL-33, que actúan sobre ILC y les hace secretar IL-5 e IL-13, favoreciendo las terceras señales que favorecen la diferenciación a linfocitos TH2.

Recientemente se ha demostrado que las citocinas que constituyen la tercera señal no sólo la secretan las células dendríticas, sino otras células:

- 1.- Células epiteliales. En este caso secretan IL-25, IL-33 y TSLP
- 2.- Células linfocitos innatas (ILCs). NO son linfocitos, sino células del sistema inmune innato que responden a las citoquinas secretadas por células epiteliales y secretan nuevas citocinas (diferentes de las producidas por células epiteliales) que también forman parte de la tercera señal y de la diferenciación de linfocitos T CD4+ a células efectoras

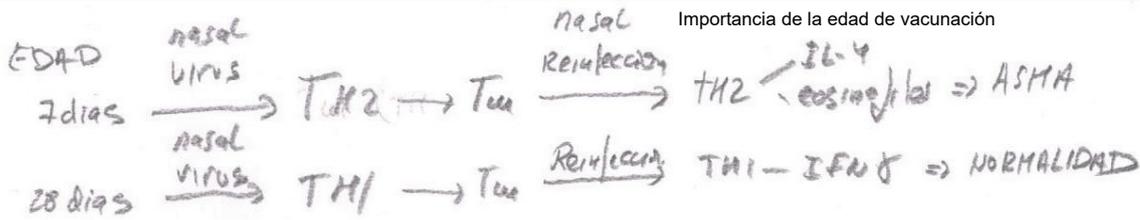
Como veremos en el capítulo 9 y 12, la respuesta polarizada a Th2 favorece la generación de células plasmáticas secretoras de IgE



La sinapsis efectora entre células TH2 efectoras y macrófagos NO aumenta el poder microbicida de macrófagos, sino que dispara un proceso de diferenciación de macrófagos a un estado anti-inflamatorio sin aumento del poder microbicida. En este

Los linfocitos Th efectores dan lugar a células memoria que están sesgadas para diferenciarse al mismo subtipo celular, lo que tiene una gran importancia en vacunas, que pretenden generar linfocitos T memoria polarizados.

caso se demuestra como pacientes o animales que responden al protozoo Leishmania o a la micobacteria leprae con una respuesta predominantemente TH2 hacen infecciones graves, dado que responde de una manera inadecuada y generan linfocitos T CD4+ efectores inadecuados.



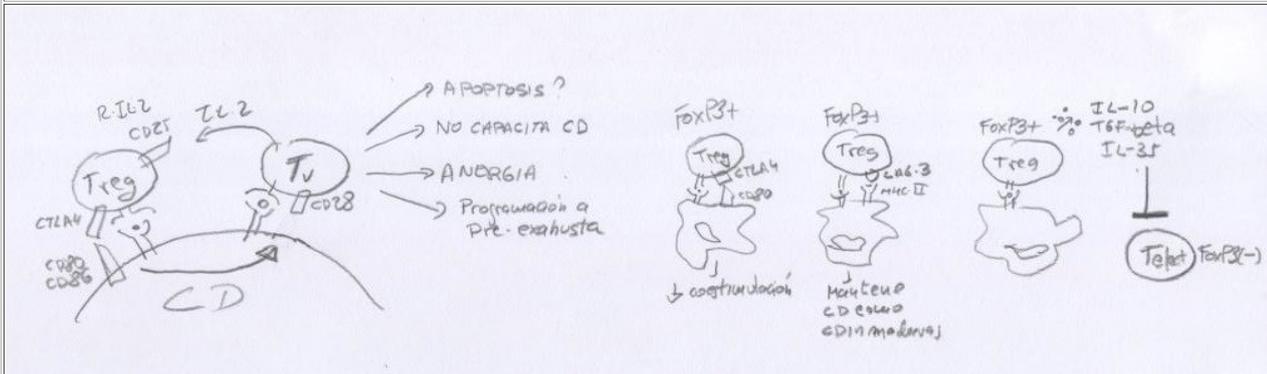
En la vacunación dependen factores como la edad, lo que puede tener importancia en vacuna. Se desconocen muchas cosas sobre qué determina que la respuesta preferente sea Th1 o Th2. En este caso se aprecia como la edad del animal tiene importancia. Aparentemente la respuesta Th2 aparece antes que la Th1, y puede ser la más importante en los primeros días de vida. Ello no se ha comprobado en humanos

	TH1	TH2	TH17
Aumento del poder microbicida. Función anti-viral	++++		
Degranulación de mastocitos, Peristalsis y secreción de moco, Activación de eosinófilos		++++	
Aumento de efecto barrera en epitelio mucoso, secreción de péptidos antibacterianos (defensinas) reclutamiento de neutrófilos			++++

Recordar que todavía no está claro como los linfocitos TH1 y TH2 llegan a ganglio y cooperan con linfocitos B. Según algunos autores son linfocitos pre-TH1 y pre-TH2 que aún no han salido de ganglio. Otros autores creen que deben volver a entrar en ganglio cuando la infección es persistente. De cualquier manera ambas poblaciones in vitro son capaces de cooperar con linfocitos B. La necesidad de que se produzca IL-12 para la diferenciación a linfocitos Th1 hace que únicamente las vacunas atenuadas sean capaces de producir suficiente cantidad de esa citocina, poniendo de relieve la importancia de los PRR citoplásmicos en la diferenciación de linfocitos T CD4+ a Th

	TNF-alfa	IL-6R	IL-1	IL12/23	IL-17A
Artritis reumatoide	Responde	Responde			
Gota	Responde	Responde			
Enfermedades inflamatorias sistema digestivo (cronh, colitis ulcerosa)	Responde				Perjudica
Psoriasis	Responde			Responde	Responde
Esclerosis Múltiple	Responde				
	Anti-TNF	Anti-IL-6R	Anti-IL-1	Anti-IL12/23	Anti-IL-17A

Casi todas las enfermedades autoinmunes responden al tratamiento con anticuerpos bloqueantes anti-TNF. Sin embargo la respuesta a otros anticuerpos bloqueantes que impiden la interacción entre diferentes interleucinas y su receptor tienen diferentes efectos en diferentes enfermedades autoinmunes. Ello sugiere que hay patologías en donde existen interleucinas efectoras que causan el cuadro clínico (IL-17A en psoriasis) o que protege de él (IL-17A en la enfermedad de Crohn)

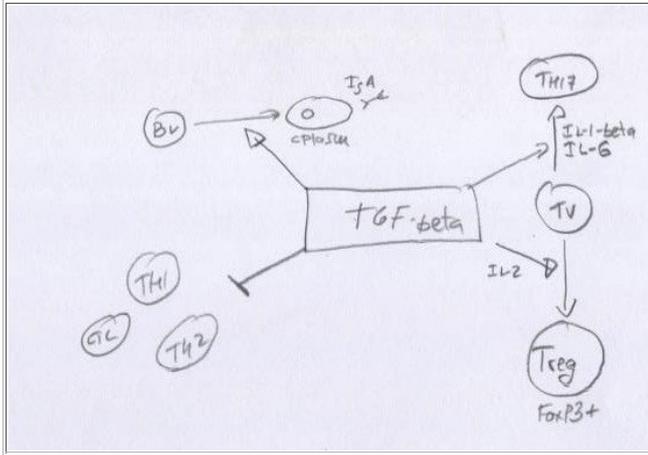


Aquí se aprecia como es capaz de inibir la función de células dendríticas

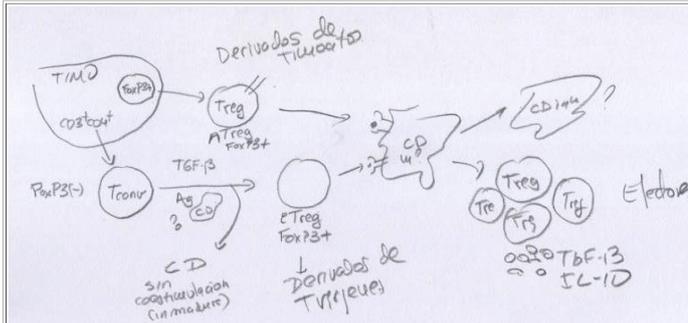
¿CÓMO PUEDEN LLEGAR INTERLEUCINAS DIFERENCIADORAS A GANGLIO LINFÁTICO, QUE ES DÓNDE SE PRODUCE LA SINAPSIS INDUCTORA ENTRE T_v Y CÉLULAS DENDRÍTICAS?

Es un poco difícil de entender como afectan las citoquinas producidas en tejidos a la sinapsis inductora que se produce en ganglio. Una posibilidad es que las células dendríticas queden "marcadas" en la zona de invasión y que cuando lleguen a la zona de inducción sólo puedan polarizar hacia un determinada célula efectora. Por ejemplo si la maduración de dendríticas se hace en un entorno rico en VitA, la célula T efectora no sólo sea capaz de instruir hacia donde debe dirigirse la célula efectora (mucosa digestiva), sino instruir y programar la polarización

Es un motivo de investigación. Algunos científicos consideran que las interleuquinas diferenciadoras "marcan" a las células dendríticas, haciéndolas ahora capaces de favorecer una respuesta acorde a las señales que recibió en la zona de invasión, aprovechando por ejemplo la presencia de VitA (alimentación) o de vitamina D (piel expuesta al sol)



La secreción de TGF-beta e IL-10 (citoquinas inmunosupresoras) son capaces de inhibir la función tanto de linfocitos T efectores como de células dendríticas. Su papel en la secreción de anticuerpos está más debatida. Los linfocitos Treg también parecen ser capaces de inhibir la función de linfocitos T efectores por diferentes mecanismos aún no bien delimitados. Aunque TGF-beta es una citoquina anti-inflamatoria, juega en ocasiones papeles activadores, dado que favorece la diferenciación a TH17 si hay IL6 o favoreciendo la secreción de IgA en mucosa.



En esta gráfica se aprecia como la generación de iTreg requiere TGF-beta y tal vez IL-2. Estas células iTreg secretan TGF-beta. Existen otras subpoblaciones que secretan TGF-beta que no expresan FoxP3 y se denominan Tr3.

La función de los linfocitos T reguladores es probablemente inhibir respuestas inmunes frente a microbiota (bacterias presentes en mucosas). Sin embargo deben tener otras funciones, algunas de las cuales se muestran en esta imagen

1. Prevención de autoinmunidad
2. Papel en el desarrollo de infecciones crónicas, si bien no está claro si son la causa de esa cronicidad o un mecanismo de controlar una excesiva inflamación en condiciones en los que no se logra erradicar al microorganismo y una excesiva inflamación puede conducir a la muerte del paciente o del animal infectado.

Los linfocitos Treg tienen dos orígenes. Los nTreg se han generado en timo y desde su salida de timo expresan el factor de transcripción FoxP3, que identifica a estas células Treg. Los denominados iTreg se generan a partir de linfocitos T CD4+ convencionales en presencia de TGF-beta. No se conoce si ambas poblaciones tienen distinto repertorio (capacidad de reconocer antígenos diferentes)

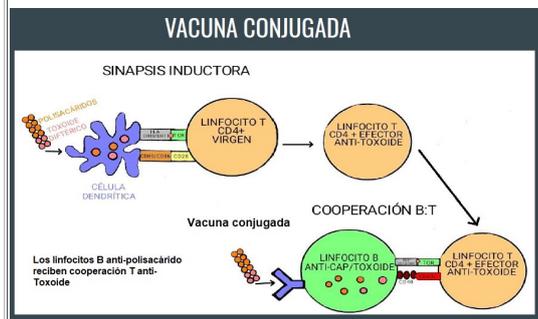
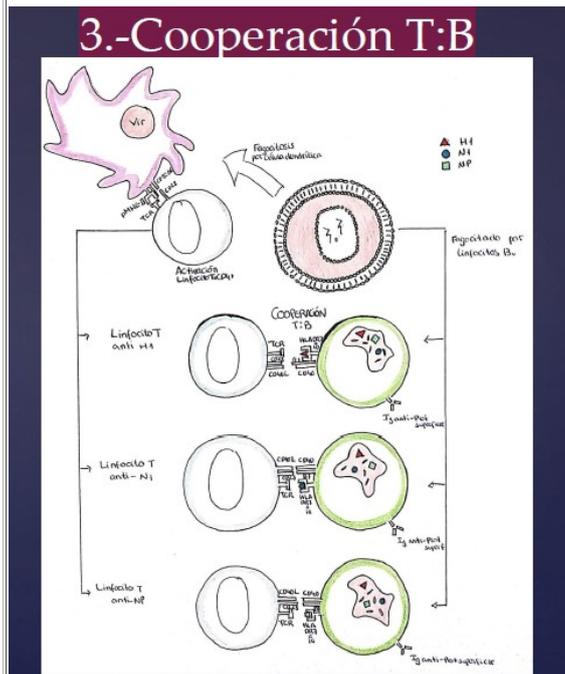
COOPERACIÓN T:B!!!!!!!!!!

Linfocitos B funcionan como células presentadoras de antígeno

- No Tienen receptores tipo lectina, por lo que no tienen capacidad de endocitosis o fagocitosis mediada por receptores de inmunidad innata
- No tienen micropinocitosis o macropinocitosis
- Los receptores Fc-gamma y los receptores de complemento NO están implicados en fagocitosis, sino en señalización (ver más adelante)
- Endocitan, procesan y presentan antígenos que hayan sido unidos de manera específica por la Inmunoglobulina de membrana (Receptor de antígeno de linfocito B) Por ello son células presentadoras de antígeno específicas. Naturalmente no hacen presentación cruzada y no internalizan cuerpos apoptóticos a no ser que reconozcan proteínas en su membrana por la inmunoglobulina de membrana

El concepto de que el mismo antígeno sea reconocido por linfocitos T y B no es fácil de comprender si no se considera antígeno en diferentes formas

- Microorganismo (tanto linfocitos T y B son específicos frente al mismo microorganismo, pero pueden reconocer estructuras diferentes)
- Proteína: Ambas son específicos frente a la proteína, pero reconocen diferentes epítopos



Un ejemplo clásico es el modelo de Hapteno-carrier, El antígeno (complejo antigénico) es el conjunto de ambas estructuras, dado que el hapteno (estructura no proteica de pequeño tamaño) puede ser reconocido por linfocitos B, pero como no es proteico, son los linfocitos T anti-carrier (proteína a la que esta el hapteno unido de manera covalente) los que cooperan con los linfocitos B anti-hapteno.

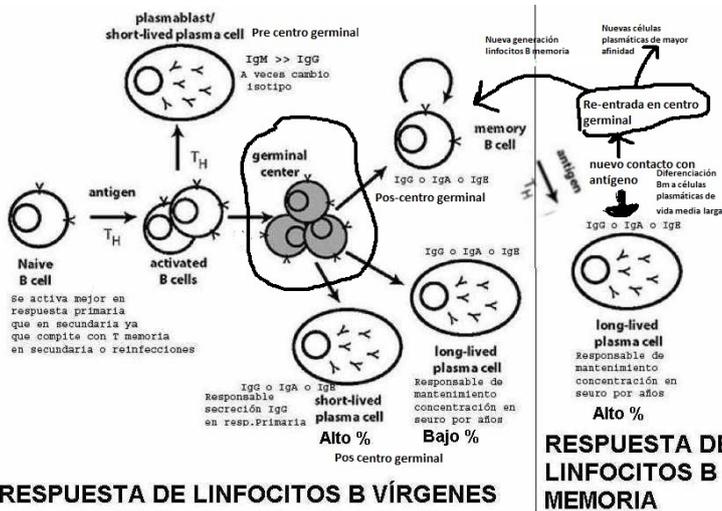
Lo relevante es tener siempre en cuenta qué ha endocitado de manera específica el linfocito B al reconocerlo a través de su inmunoglobulina de membrana

- La endocitosis del antígeno unido a la IgM o IgD de membrana de los linfocitos B foliculares hace que el antígeno se transporte a vesículas. Aunque el linfocito B no es una célula fagocítica, si puede procesar el antígeno presente en vesícula. Lo hace de una manera similar a como lo hacen células dendríticas

- Complejo antigénico : Virus de la Hepatitis B
 - o Linfocito B endocita virus entero (anti-HBsAg)
 - o Proteínas en vesícula (HBsAg, HBeAg y Pol)
 - o Puede presentar complejos pMHC-II de cualquier proteína viral en pMHC-II.
 - o Puede recibir cooperación de linfocitos T anti-HBsAg, Anti-HBeAg o anti-Pol.

- Ello hace que se generen péptidos del antígeno en las vesículas de los linfocitos B específicos frente a él. Estos péptidos pueden ser presentados en moléculas MHC-II (pMHC-II) en la membrana de células B específicas frente al antígeno
- En esa zona de contacto, se puede producir una sinapsis efectora entre los linfocitos B específicos frente al antígeno (que expresan complejos pMHC-II en donde el péptido proviene del antígeno) y los linfocitos T específicos frente al complejo pMHC-II que exprese en membrana ese linfocito B. Ello conduce a la secreción de citoquinas y al contacto entre CD40L (presente en T_H y CD40 (presente en la membrana de linfocitos B).
- La activación (proliferación y diferenciación) de linfocitos B vírgenes requieren dos señales en una respuesta T-independiente

- Complejo antigénico: Proteína HBcAg
 - Linfocito B es anti-HBcAg
 - Endocita sólo HBcAg
 - Presente únicamente complejos pMHC de HBcAg
 - Sólo recibe cooperación de de linfocitos T anti-HBcAg



Esta gráfica la desarrollaremos en el Tema 9

RESPUESTA DE LINFOCITOS B VÍRGENES

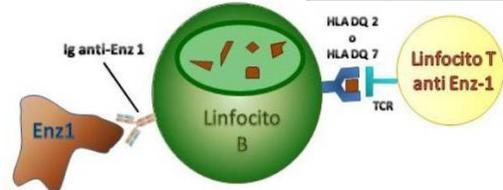
RESPUESTA DE LINFOCITOS B MEMORIA

Los linfocitos B foliculares que han recibido cooperación T pueden formar **centros germinales**, de donde se generan tanto células plasmáticas como linfocitos B memoria. [Tanto los linfocitos B memoria como las células plasmáticas post-centro germinal tienen una mayor afinidad por el antígeno, al aparecer mutaciones puntuales](#)

SINAPSIS EFECTORA

- Paciente tipaje HLA-A3,11; B13,14; DR3,4 y DQ2,7.

Tabla 4	Alelos HLA-DR	Alelos HLA-DQ
Prot M serot. 1	Ninguno	DQ4, DC5
Int-1	Todos menos DR7	DQ8
Enz-1	Ninguno	Todos menos DQ6
Exo-1	Todos menos DR3	Todos menos DQ2

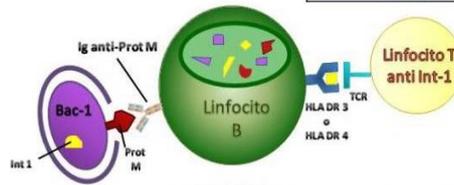


Cuando el antígeno es una proteína, como por ejemplo Enz-1, los linfocitos B anti-Enz-1 endocitan Enz-1, la procesan a péptidos y la presentan en moléculas MHC-II en la que los péptidos se puedan enclavar, en este caso DQ2 o DQ7

Los péptidos de las proteínas internalizadas siempre se presentan en MHC-II porque nunca son capaces de salir de vesícula, donde son procesados y enclavados en MHC-II del linfocito B específico.

- Paciente tipaje HLA-A3,11; B13,14; DR3,4 y DQ2,7.

Tabla 4	Alelos HLA-DR	Alelos HLA-DQ
Prot M serot. 1	Ninguno	DQ4, DC5
Int-1	Todos menos DR7	DQ8
Enz-1	Ninguno	Todos menos DQ6
Exo-1	Todos menos DR3	Todos menos DQ2



Es importante diferenciar lo que un linfocito B reconoce y lo que presenta a linfocitos T. No tiene por qué ser idéntico aunque sí que deben formar parte del mismo complejo antigénico

Un linfocito B anti-Prot M puede recibir cooperación de un linfocitos T anti-Int.

- Linfocitos B anti-ProtM : Linfocitos T CD4+ anti-Int1

Cuando se fagocita un complejo multimolecular, como una bacteria o un virus, los linfocitos B que reconocen una estructura de superficie (en este caso protM, aunque podría ser un polisacárido) endocitaría TODA LA BACTERIA, no sólo ProtM, y generaría péptidos de todas las proteínas bacterianas. Los péptidos de todas esas proteínas no propias que se enclavaran en los alelos MHC-II del linfocito B podrían ser reconocidos por linfocitos T, que los reconocerían en forma de complejos pMHC-II. Así se MULTIPLICAN las posibilidades de recibir cooperación T y de convertirse en células memoria o en células seretoras de Ac. En este caso los linfocitos B anti-protM reciben cooperación de linfocitos T anti-Int1. No pueden recibir cooperación de linfocitos T anti-ProtM porque ninguno de los péptidos de prtM, en este problema, se pueden unir a los alelos MHC-II presentes en este individuo

Este concepto de **hapteno-carrier** se utiliza en vacunas en donde se pretende obtener anticuerpos contra Hidratos de Carbono de la cápsula de bacterias. Se unen de manera covalente el oligosacárido que se repite de manera masiva a lo largo de la cápsula a una proteína carrier, en este caso toxoide (el antígeno es el complejo polisacárido-toxoide). Los linfocitos B anti-polisacárido reciben cooperación de linfocitos T que reconocen complejos pMHC-II en donde el péptido proviene del toxoide, y también es específico contra el complejo antigénico hapteno-carrier [Animación en flash](#)

En este ejemplo se pone de manifiesto la importancia de que los epítomos reconocido por los linfocitos B y T formen parte de un antígeno multimolecular. En este caso el objetivo es lograr la conversión de una molécula NO inmunogénica en inmunogénica (capaz de inducir producción de anticuerpos). Un hapteno de linfocitos B es una molécula no propia sin epítomos repetidos y que carece de componente proteico (por ello no puede despertar ni una respuesta T-independiente ni T-dependiente). Hay linfocitos B capaces de interactuar con el hapteno, pero no pueden recibir cooperación T, y por ello no se diferencian ni a células plasmáticas ni a células B memoria (por ello se considera no inmunogénico). Si el hapteno se une a una proteína "portadora" no propia de forma covalente, los linfocitos B anti-hapteno endocitarán el antígeno multimolecular hapteno-portador y podrán recibir cooperación de linfocitos T anti-portador. Si el hapteno y el portador se administran de forma no conjugada los linfocitos B anti-hapteno NO endocitarán la proteína "portadora" y no habrá cooperación T:B y no conversión a células secretoras de anticuerpos ni a células B memoria.

Cuerpos apoptóticos de donante que expresan MHC-I y MHC-II en membrana	Cuerpos apoptóticos	Alelos MHC-I o MHC-II no propios	anti-alelos no propios	Alelos MHC-I o MHC-II no propios	Contra los alelos no propios que generen péptidos capaces de enclavarse en alelos MHC-II del individuo respondedor (propios).	Anticuerpos anti-alelos del donante no compartidos. (no presentes en el receptor)
Gluten-transglutaminasa (Gluten -TG)	Gluten-TG	Transglutaminasa (Ag propio en donde hay B autorreactivas pero no T-autorreactivas)	Transglutaminasa (propio)	Gluten (no propio)	Gluten	Auto-anticuerpos anti-transglutaminasa.
Micoplasma-glicolípido	Micoplasma-glicolípido (lo arranca de la membrana)	Glicolípido (Ag propio en donde hay B autorreactivas)	Glicolípido (propio)	Proteínas del micoplasma	Anti-micoplasma. Contra proteínas del micoplasma que generen péptidos capaces de enclavarse en alelos MHC-II del paciente infectado por micoplasma.	Auto-anticuerpos contra glicolípidos presentes en la membrana del eritrocito. Anemia hemolítica.
Penicilina-eritrocito Penicilina-proteína propia Prot-1	Penicilina-eritrocito Penicilina-proteína propia Prot-1	Penicilina	anti-penicilina	Proteína Prot-1 modificada por Penicilina. Propio modificado, péptido no presente en timo	anti-Prot-1 modificada. Se activan si péptido que contiene penicilina se enclava en alelos MHC-II del paciente	Anticuerpos anti-penicilina aún cuando penicilina NO es una proteína.