

INMUNOLOGÍA

Profesor: Ignacio J. Molina, 1º

Curso: 23/24

Aitana Ybot Fernández

Anotación:

Mi recomendación es que antes de empezar a estudiar (Ignacio lo repite mucho en sus clases) os miréis en YouTube un conjunto de vídeos “píldoras inmunológicas”. Os dejo un QR para que accedáis directamente.



TEMA 1: INTRODUCCIÓN

El **sistema inmunitario** es el “órgano” encargado de **discriminar lo propio de lo extraño**, y actuar en consecuencia, reaccionando ante lo extraño. Las enfermedades autoinmunes (actúan contra el sistema inmunitario) las sufren en su mayoría mujeres.

La respuesta inmunitaria es un continuo **balance** entre señales pro- y anti- (proinflamatorias-antiinflamatorias, proapoptóticas-antiapoptóticas). Si hay un defecto en la reacción del sistema inmune hay una **inmunodeficiencia**, pero si tenemos una respuesta exagerada podemos presentar una **hipersensibilidad** o alergia, por eso tenemos que tener un equilibrio.

La respuesta inmune consta de:

1. **Iniciadores**: elementos que detectan el antígeno y generan la respuesta.
2. **Mediadores**: los anticuerpos (Ac).
3. **Efectores**: sistema que complementa y finaliza la respuesta, porque los anticuerpos no son respondedores.

“La respuesta inmunitaria es única y debemos tratarla en conjunto”.

Podemos clasificar las **respuestas inmunitarias (IR)** según los **mediadores**:

- Respuesta inmunitaria **específica**: sabemos a que nos enfrentamos.
 - o Respuesta inmunitaria **primaria**: primer contacto, nos defendemos con respuesta lenta.
 - o Respuesta inmunitaria **secundaria**: tras un segundo (o siguiente) contacto, ya sabemos como enfrentarnos a el, tenemos células de memoria, es una respuesta rápida.
- Respuesta inmunitaria **inespecífica**: sabemos que hay un agente extraño/patógeno, pero **no sabemos como o con** que actuar contra el, actúa de forma **estandarizada**. *Ejemplo: un linfocito que reconoce virus A, SOLO responde a este y no a otro.*

Dependiendo de los **mecanismos efectores** que utilicemos se clasifican en: respuesta inmunitaria **humoral** o **celular**.

La **célula presentadora de antígenos (APC)** tiene el **complejo humoral de histocompatibilidad** que **SIEMPRE** tiene que tener un péptido alojado en su interior, *la gruta tiene que estar llena*.

- Si no hay infección habrá un **péptido propio**, por lo que **no hay respuesta inmunitaria**.
- Si tenemos una respuesta ante este péptido propio, será una **enfermedad autoinmune**.
- Si presentamos el péptido a una célula adecuada y lo identifica como **no propio**, generara respuesta inmunitaria.

En este proceso, también participan las **moléculas accesorias**, necesarias para realzar la respuesta. Una célula presentadora de antígenos presenta el péptido a una **célula T colaboradora** que ayuda en múltiples tareas:

- A los **linfocitos B** a producir anticuerpos.
- A las **células NK**.
- A las **células de inmunidad específica**.
- Actúa sobre **médula ósea**.
- Participa **promoviendo la respuesta inflamatoria**...

Desde el punto de vista inmunitario, la **inflamación** es **CLAVE** para el desarrollo de la enfermedad. La que manda en esta transmisión de información es la **célula presentadora de antígenos a la célula T**. La transmisión de esta información requiere **contacto** y **tiempo**. El contacto también se establece entre células fagocíticas y patógenos.

HISTORIA DE LA INMUNOLOGÍA

Dentro de este campo, podemos destacar una serie de personajes ilustres, que son considerados grandes **pioneros de la inmunología**:

- **Edward Jenner**: fue un médico inglés que vivía en un pueblo en el que había mucha **viruela**. Se dio cuenta de que la **gente que trabajaba con las vacas no tenía viruela**, y que las vacas sufrían una **enfermedad similar a la viruela (vacuna)**. Llegó a la conclusión de que la gente que trabajaba con las vacas tenía contacto con las pústulas de animales enfermos y esto **inmunizaba** de alguna manera a los trabajadores.
14 de mayo de 1796, Edward llevó a un niño con viruela para comprobar si era cierta la supuesta inmunidad que se obtenía de las vacas, le puso en contacto con estas pústulas de los animales y el niño superó la viruela y se inmunizó, a este proceso le llamaron como la enfermedad, **VACUNA**.
- **Lady Mary Montagu**: vivía en Constantinopla (la actual Estambul, Turquía), allí no había viruela y ella se dio cuenta de que esta población era **inmune a la enfermedad** porque en Turquía se producía un proceso de **variolización**, que consistía en que una **persona sana ingiriera las pústulas** de los enfermos de viruela creando resistencia a la enfermedad, confiriendo protección a los sanos. Quiso llevar a cabo este procedimiento en Inglaterra, donde si había mucha viruela, pero no se lo permitieron.
- **Louis Pasteur**: era un químico, acuñado como **padre de la microbiología**. Trabajaba con la **peste aviar**, que enfermaba y mataba a todos los **pollos** en la época. Haciendo experimentos realizaron un **cultivo infectado** de peste aviar, este cultivo se les administró a los pollos, pero les hizo enfermar, por lo que determinaron que **no les inmunizaba**. Dejaron olvidado ese cultivo durante todo el verano sobre la mesa, y al llegar se lo administraron a los pollos (después de tres meses al aire), estos pollos no solo **no se murieron**, sino que **se inmunizaron**. Por lo que llegaron a la conclusión de que la **atenuación de virulencia del cultivo** generó un **virus atenuado** por lo que introducía la enfermedad en los pollos, pero **generándoles inmunidad y no haciéndoles enfermar**. Había testado este cultivo en conejos y también los había inmunizado, pero un día un niño de 9 años fue el **primer paciente** al que le introdujeron este cultivo, consiguieron que se inmunizara.
- **Javier Balmis e Isabel Zendal (1804)**: eran médico y enfermera; en el siglo 19 observaron que había mucha **viruela** en España y en sus colonias. Estaban muriendo muchos niños, para inmunizar a la población realizaban un proceso de **varioloización**. Querían poner en practica este proceso en las colonias españolas de **América del sur**, pero para eso tenía que ir un enfermo en barco hasta América sin superar la enfermedad, como el viaje era tan largo necesitaban que siempre hubiera alguien enfermo que fuera contagiando a los demás. El experimento consistió en montar en un **barco a 20 huérfanos** y en principio sólo **uno** tenía viruela, fueron realizando el proceso de variolización uno a uno todos los niños, para que al llegar a América aun continuase este proceso virulento y poder conseguir la inmunización.

Gracias a este experimento, la viruela fue la primera enfermedad erradicada, en 1980, tras dos años sin ningún caso. En el año 2011 se erradico el virus de la **peste bovina**, las dos únicas enfermedades erradicadas. La **vacunación es esencial para erradicar** enfermedades. El **sarampión**, estaba casi erradicado, pero ha vuelto a haber casos por niños sin vacunar.
- **Jonas E. Salk**: fue el descubridor de la **vacuna de la polio**.
- **Katalin Karikó y Andrew Weissman**: fueron los desarrolladores de las **vacunas de ARNmensajero**, lo que fue clave para la vacuna del **Covid**.

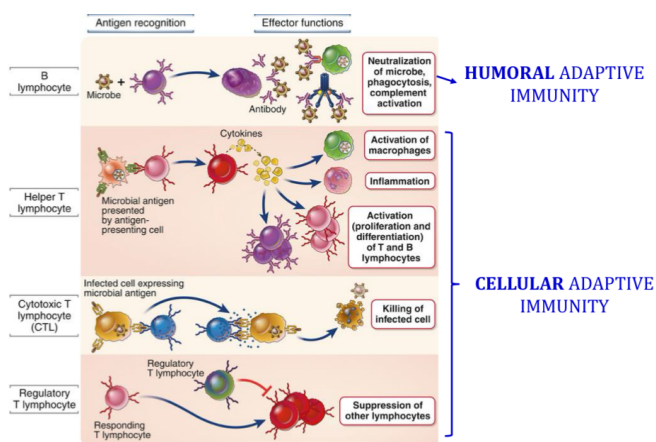
TEMA 2: CÉLULAS Y ÓRGANOS QUE COMPONEN EL SISTEMA INMUNITARIO

De acuerdo a lo que nombramos en el tema 1; podemos clasificar la respuesta inmune en:

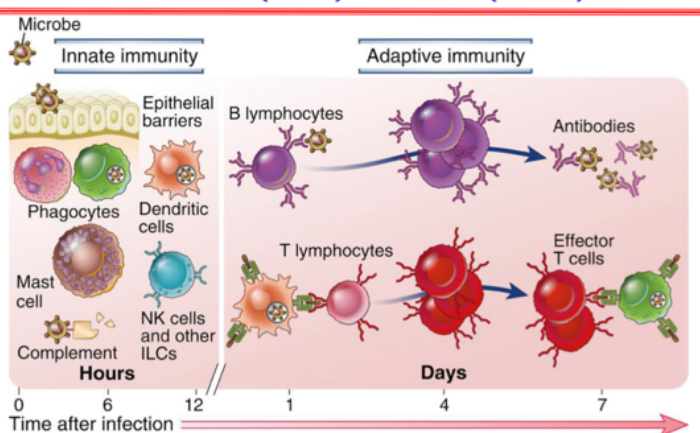
- Dependiendo de el **antígeno de reconocimiento**:
 - Respuesta inmune **inespecífica**, innata o natural.
 - Respuesta inmune **específica**, adquirida o adaptativa.
 - Respuesta inmunitaria primaria.
 - Respuesta inmunitaria secundaria.
- Dependiendo del **mecanismo efector** de la respuesta:
 - Humoral.
 - Cellular.

En la **respuesta inmunitaria específica** van a responder muy pocos **linfocitos**, solo aquellos que tengan en su **membrana receptores** para dicho patógeno concreto. Las características de la respuesta inmune serán diferentes según como se desarrolle (por primera, segunda o tercera vez), la **respuesta específica primaria** tarda mas tiempo en desarrollarse por eso en un **primer contacto** actúa primero la **respuesta inmune inespecífica** mientras se desarrolla la **respuesta inmune específica primaria**.

La respuesta específica secundaria es la creación de **células memoria**, *ejemplo: células memoria del COVID no son longevas, por eso no nos aseguran protección y se recomienda la vacunación anual*. Cuando **vacunamos** no tratamos de evitar la enfermedad sino hacerla **mas leve** y generar esas **células memoria** para que cuando entremos en contacto con el patógeno, podamos **responder de forma rápida** (respuesta específica secundaria) ante él.

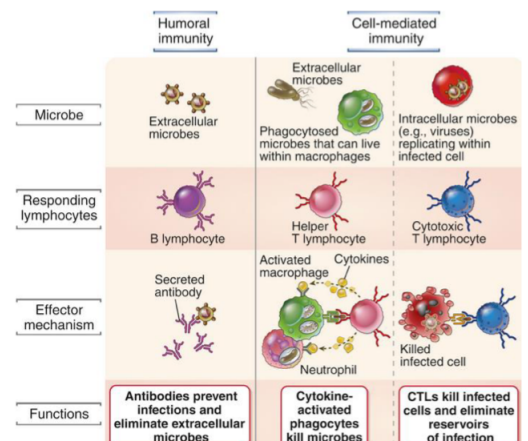


KINETICS OF NON-SPECIFIC (INNATE) AND ADAPTIVE (SPECIFIC) IMMUNITY



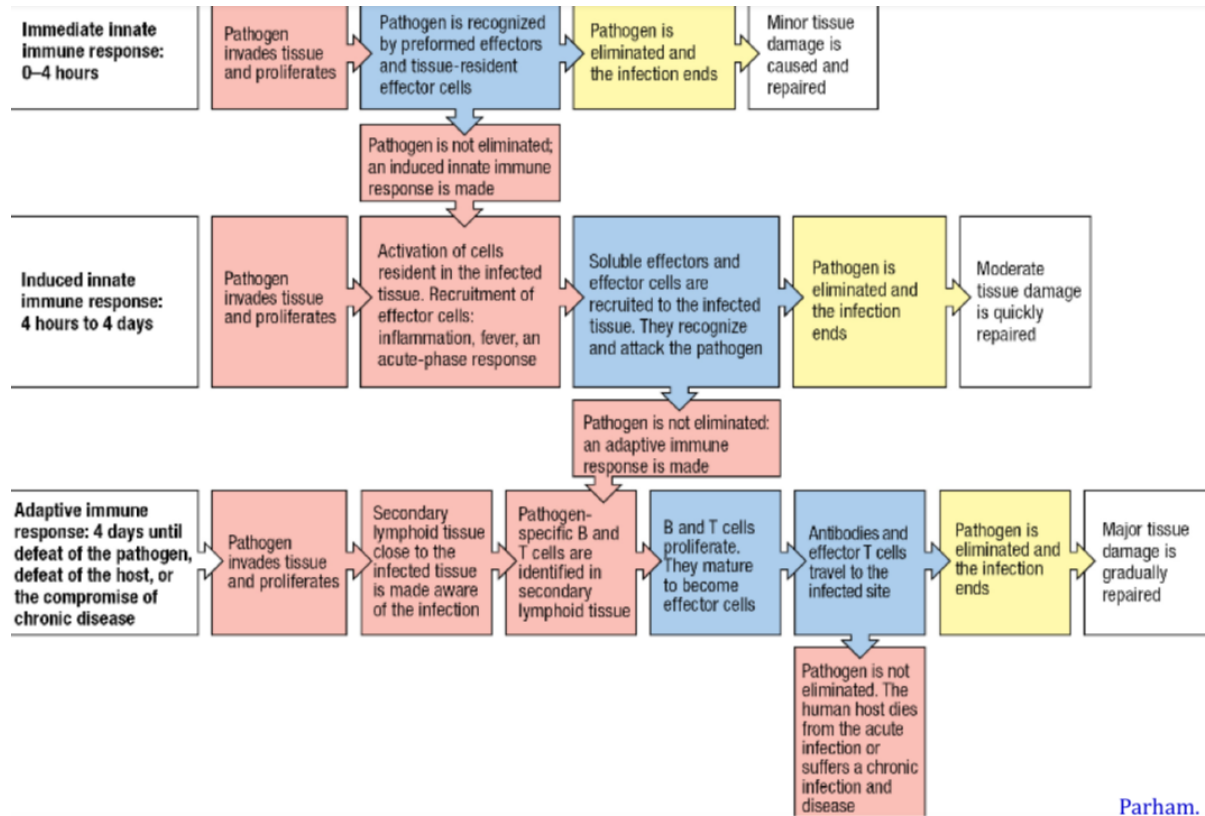
En los **mecanismos efectores** nos encontramos:

- Respuesta **humoral**; son factores solubles, **linfocitos B** que **reconocen al antígeno** y ponen en marcha funciones **efectoras**; neutralizando al microbio, fagocitosis o complemento de activación.
- Respuesta **celular**; esta respuesta está protagonizada por los **linfocitos T colaboradores** (células T, linfocitos T helper) que protagonizan el primer paso en el que un **antígeno** es presentado a una **célula presentadora de antígenos** y esta libera **citoquinas** (o citocinas) que desencadenan:
 - La **activación de los macrófagos**.
 - Inicia el mecanismo de **inflamación**.



- Activa la **proliferación o diferenciación de los linfocitos T o B**.

En esta **respuesta celular** tiene lugar la **expresión de antígenos del patógeno por parte de las células infectadas** que son **eliminadas** por los **linfocitos T citotóxicos (CTL)**. Después se realiza la **suspensión** de la activación de linfocitos para que **no se produzca una respuesta excesiva que genere hipersensibilidad o alergia** (una vez eliminados los patógenos) esto es gracias a los **linfocitos T reguladores**.



RESPUESTA INMUNITARIA ESPECÍFICA:

1. Inicia con el **receptor de reconocimiento de antígeno** y la activación de los **linfocitos** que lo reconocen. En situación de reposo solo algunos linfocitos poseen esta capacidad.
2. **Proliferación de linfocitos** capaces de responder a este antígeno.
3. **Diferenciación en células plasmáticas**: las que producen anticuerpos y las células infectadas.
4. Una vez **eliminado el peligro** hay que **suprimir** esa **respuesta**, si hay respuesta y no hay peligro pueden destruir a los tejidos sanos. Por lo tanto, las **células B** son **eliminadas** por **apoptosis**.
5. Como **producto** de la **respuesta específica** quedan **células memoria** en poca cantidad pero que duran mucho tiempo.

Las **células plasmáticas de larga vida NO** son células de memorias, estas células viven mucho más tiempo y siguen produciendo anticuerpos, solo afectan a las **células B**, porque **SOLO PRODUCEN ANTICUERPOS**. En el avance de la respuesta el linfocito B puede ver al antígeno no procesado mientras que a las células T hay que presentarles al antígeno procesado, sino no lo reconocen.

La **respuesta específica** es generada por **linfocitos** mientras que **basófilos, neutrófilos** pueden actuar en respuesta **específica e inespecífica**. La **respuesta inmune específica primaria** es relativamente ineficaz ya que es lenta, pero genera inmunidad (células de memoria).

CÉLULAS INMUNITARIAS INESPECÍFICAS

Estas células desarrollan **respuesta inespecífica**, las tenemos de forma **natural**, células NK, sirven como **barrera** mientras los **linfocitos se están especificando**, células T y B están montando el sistema específico. La **respuesta inmunitaria inespecífica** es muy **importante** porque mientras se prepara la respuesta inmunitaria específica es necesario combatir contra los antígenos para que no nos arrolle la proliferación incontrolada de la bacteria provocando una **asepsia**.

El **reconocimiento del patógeno** es posible por los **receptores para inmunidad inespecífica**. **NO HAY MEMORIA EN RESPUESTA INMUNITARIA INESPECÍFICA**.

La **respuesta innata, inespecífica o natural se caracteriza** por:

- Es la **primera barrera** de defensa de patógenos, en primera instancia tenemos la **piel y las mucosas**, limita la entrada de patógenos. Por eso las heridas cuando se infectan son un peligro porque traspasan esa barrera, o los pacientes grandes quemados, tienen esa primera barrera muy débil.
- Sus **componentes** están **presentes** en el organismo **antes** de que se produzca la infección.
- No tiene un **sistema selectivo** de reconocimiento de antígenos.
- El **reconocimiento de patógenos** es posible por los **receptores** y las estructuras de reconocimiento molecular que son muy comunes en estos patógenos (**PAMP**).
- Este sistema **no genera memoria** como el específico. Por lo tanto, una nueva infección puede ser contraída de la misma forma que otra contra la que ya atacamos.

Elementos que participan en la **respuesta inespecífica**:

1. Diferente susceptibilidad a enfermedades según la especie:

Hay diferencias según la **susceptibilidad o sensibilidad de cada especie a determinados patógenos**
ejemplo: un perro no contrae las mismas enfermedades que los humanos, esto es porque:

- Los **virus** necesitan unirse a un **receptor** para introducirse en la célula, si faltan esos **receptores de unión**; el virus no puede ser introducido en la célula y no podrá replicarse, cada especie cambia esos receptores de unión.
- Diferencias de **temperatura**: hay **patógenos** cuya **temperatura óptima de replicación es 37 grados** (podrían hacerlo en los humanos), pero hay otros que lo hacen mejor a bajas/altas temperaturas. Por eso la **fiebre** es un **mecanismo de defensa** que **evita la proliferación** de patógenos.
- Falta de factores **nutricionales** en el organismo infectado: si un patógeno necesita para sobrevivir un **nutriente del que nosotros no disponemos**, no podrá replicarse en nuestro organismo y se va a eliminar. Por eso a cada especie nos afectan virus diferentes, porque también disponemos de diferentes nutrientes.
- Falta de **toxinas microbianas (esporas)**.

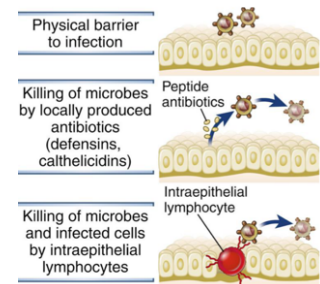
2. Barreras anatómicas:

Hay elementos barrera en las **mucosas** que evitan la llegada de patógenos, hay elementos de respuesta mediante las cuales se pueden **controlar las infecciones**. Hay **péptidos antimicrobianos** en la piel, *ejemplo: la **soriasina** es un péptido de la piel que es eficaz contra *S. aureus*.*

Órgano o tejido	Mecanismos innatos que protegen la piel/epitelio
Piel	Péptidos antimicrobianos, ácidos grasos en el sebo
Boca y canal alimentario superior	Enzimas, péptidos antimicrobianos y barrido de la superficie por el flujo direccional del líquido hacia el estómago
Estómago	pH bajo, enzimas digestivas, sales biliares, péptidos antimicrobianos, flujo de fluido hacia el intestino
Intestino delgado	Enzimas digestivas, péptidos antimicrobianos, flujo de fluidos hacia el intestino grueso
Intestino grueso	La microbiota intestinal normal compite con los microbios invasores, el líquido/las heces expulsadas del recto
Vías respiratorias y pulmones	Los cilios barren el moco hacia afuera, la tos, los estornudos expulsan el moco, los macrófagos en los alvéolos de los pulmones
Tracto urogenital	Lavado por orina y mucosidad, pH bajo, péptidos antimicrobianos y proteínas
Glándulas salivales, lagrimales y mamas	Lavado por secreciones y mucosidad, péptidos antimicrobianos y proteínas

3. Barrera fisiológica:

En la **mucosa gastroduodenal** nos encontramos con la **microbiota** que es fundamental, hay una relación directa entre el estado de la microbiota y la salud. Se hacen trasplante de microbiota (trasplante de heces), va mucho más allá de una simple ocupación del tejido epitelial, por lo que hay que tener cuidado con los **antibióticos**, que pueden atentar contra la microbiota.



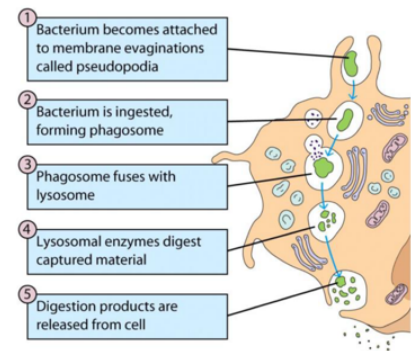
4. Fagocitosis:

En este mecanismo, como células importantes en el control de entrada de patógenos tenemos a los **macrófagos** que realizan **fagocitosis**. La **célula fagocítica invagina** al patógeno en una vacuola a la que le añade **componentes lisosomales**, formando un **fagolisosoma** que procesa al patógeno, se elimina mediante **exocitosis**. La mayoría de las **células fagocíticas** tienen la **capacidad de presentación de antígeno**.

La fagocitosis se pone en marcha por un **reconocimiento ligando-receptor**. El macrófago no solo fagocita, sino que se produce una **señal de activación** que lleva a la activación del macrófago y de la fagocitosis.

Como **consecuencias de la fagocitosis** tenemos:

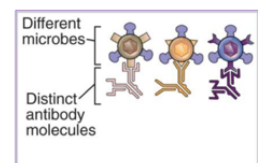
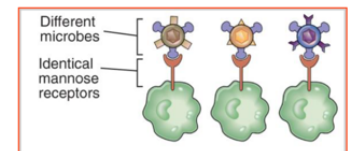
- La **destrucción y degradación** del patógeno.
- La **activación** de los macrófagos.
- La **mediación de la respuesta** gracias a receptores.



5. Células del sistema innato:

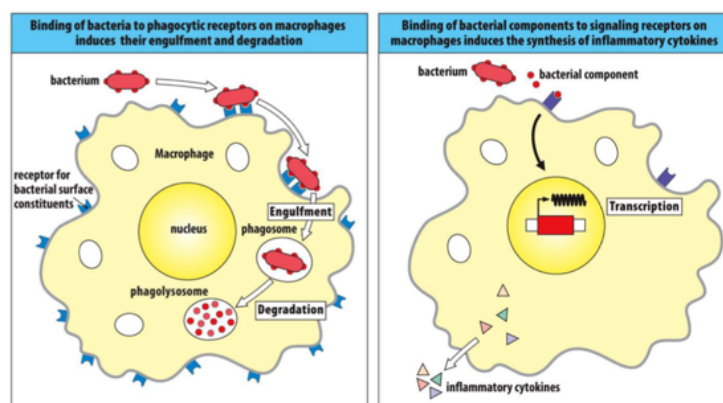
Estas células liberan elementos (gránulos) para luchar contra patógenos.

- **Neutrófilos**
- **Macrófagos**
- **Células dendríticas:** encargadas de presentar en antígeno a las células T, que tienen un sitio limitado de entre 12-18aa, por lo que tendrán que fragmentar al patógeno si quieren presentarlo. También son **capaces de secretar citoquinas, interferones...**
- **Células Natural Killer:** son las únicas células que **no necesitan una señal de activación**, sino al revés, sino queremos que nos maten debemos mandar **señales inhibitorias**. Son células muy **efectivas** en **eliminar células tumorales o infectadas por virus**.
- **Basófilos, eosinófilos, mastocitos:** luchan contra parásitos.
- **ILC** (células linfoides innatas), hay tres tipos de estas células, una para cada función.



6. Citoquinas, quimiocinas e interferones.

7. Inflamación.



RESPUESTA INMUNE MEDIADA POR RECEPTORES:

Diferencias entre **receptores inespecíficos y específicos**:

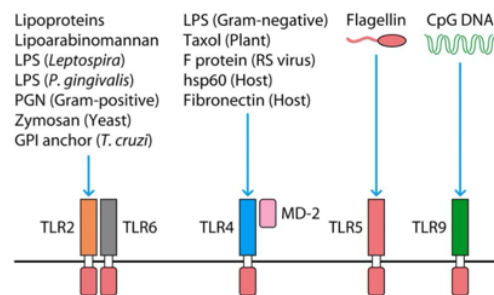
- Los **receptores inespecíficos reconocen patrones** o estructuras presentes en muchos patógenos, **PAMP**.
- Mientras que la **respuesta específica** está asociados a los **detalles estructurales de un patógeno concreto** (antígenos). **Un receptor reconoce un antígeno concreto y solo uno.**

PAMP (receptores de reconocimiento de patrones):

Los PAMP son **esenciales en las células procariotas**, ejemplo de su efecto es la **flagelina**, proteína asociada a las prolongaciones de las bacterias, cualquier bacteria que tenga flagelo será reconocida por estos PAMP **TLR5** de flagelina, abarcando un amplio espectro de bacterias. Un patrón molecular asociado a patógeno será reconocido por los receptores inespecíficos.

Como **características generales de los PAMP**:

- **Conservan las secuencias de las procariotas.**
- **No** están presentes en **eucariotas**.
- Tienen **funciones esenciales en procariotas** (tienen baja tasa de mutación).
- Son reconocidos por los **receptores de reconocimiento de patrones (PRR)**



RECEPTORES TLR:

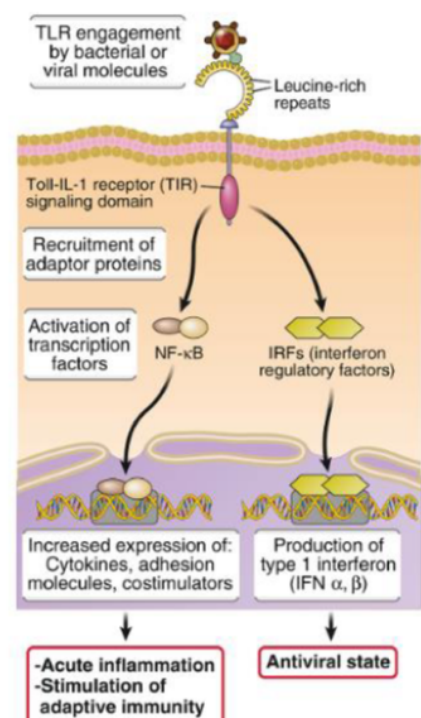
Los **TLR (Toll-like receptors)** son receptores de la familia de los PRR (no son receptores TOLL pero tienen estructura similar) que están **expresados en muchas células** involucradas en la **respuesta inmune inespecífica** y serán capaces de detectar **PAMP**. Cada **receptor TLR reconoce, selecciona y detecta patrones moleculares**.

Todo el **reconocimiento** esta **basado en la detección de patrones con funciones importantes**, son **selectivos**, pero **no específicos**.

La **activación del sistema inmunitario no es al azar**, es necesario que se medie esa **interacción ligando-receptor** que **emite una señal**, sin esa interacción no puede haber señal.

TLR reconoce a la **bacteria** a través de **PAMP**, tendrá una **zona de recepción de señal** en el **dominio intracitoplasmático** que va a ser **capaz de transmitir la señal**, hay que **informa al núcleo** de lo que está pasando fuera (la detección), esa modificación de los patrones de genes es una respuesta. La señal se envía desde el exterior celular (hemos entrado en contacto con una bacteria) hasta el núcleo para que este tome decisiones, **responda**.

La interacción **TLR-bacteria** va a transmitir el **reclutamiento de proteínas** que **inducen los factores de transcripción** que son los responsables que una vez trasladadas al núcleo, **inician la transcripción del gen**.



En el caso de la imagen, **NF- κ B** es el **factor de transcripción** que actúa, es el mas importante. Este **mecanismo NF- κ B** hace varias cosas al mismo tiempo:

- **Promueve inflamación aguda.**
- Emite **señales** que activan **respuesta inespecífica**.
- **Induce producción de citocinas, moléculas de adhesión...**
- En esta célula también se **secretarán interferones (elementos clave en el mantenimiento del estado antiviral, elementos esenciales en las respuestas antivirales)** gracias a los **NF- κ B**.

En el **COVID** uno de los elementos de mala señal (evolución negativa de la enfermedad) es la **deficiencia en la producción de interferones tipo 1** que son claves para la respuesta viral.

OTROS RECEPTORES DE INMUNIDAD INESPECÍFICA

Tenemos **otros receptores**, a parte de los TLR:

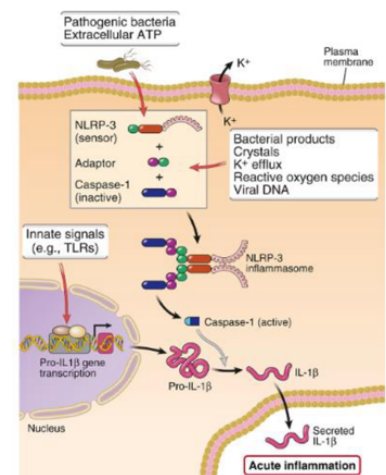
- **Receptores** que pueden producir **especies reactivas del oxígeno** y del **hidrogeno**; los que producen la **muerte del patógeno una vez fagocitado**. El patógeno es **internalizado** en una **vacuola/fagosoma** a la que tenemos que añadirle componentes lisosomales (fagolisosoma) para destruir la bacteria mediante un **golpe oxidativo**.
- **Receptores para factores del complemento**; tienen participación en **respuesta inespecífica**, para que los factores del complemento disparen la respuesta inespecífica necesitamos receptores.
- **Receptores de citocinas**: hay factores solubles que estimulan la respuesta, la citocina es un factor soluble; llega a la membrana de la célula y se **une a un receptor específico**, este **receptor** emite **una señal** que da como **resultado respuestas para múltiples mecanismos** dependiendo de la citocina: reparación tisular o fibrosis, eliminación de células apoptóticas que **inducen la fagocitosis** ayudando a aceleración del proceso inflamatorio...
- **Receptores IgG**.
- **Receptores carroñeros (RS)** se encargan de **eliminar restos celulares de células propias**. Sirven para mediar una interacción entre células muertas.

INFLAMASOMA:

Mecanismos para desarrollo de la inflamación en la respuesta inespecífica, promueve de forma muy potente y eficaz la respuesta inflamatoria. Es un **trímero** entre la unión de:

- Un **receptor de inmunidad inespecífica**, en este caso es **NLRP3**, que actúa como **sensor** y es responsable del **reconocimiento** de la bacteria dentro del PAMP. Por si solo este receptor no actúa, por eso conforma el trímero.
- **Proteína adaptadora**.
- **Procaspasa-1 inactivas**: enzimas que van a inducir la **muerte celular programada**.

NLRP3 se une a la proteína adaptadora y reconoce al patógeno, **procaspasa-1** se activa y produce la secreción de **interleuquina 1 beta (IL1 beta)**, es una **citocina proinflamatoria** esencial para llevar a cabo la **inflamación aguda** ya que activa a todas las células encargadas de esta acción.



CARACTERÍSTICAS DE LOS RECEPTORES DE INMUNIDAD ESPECÍFICA:

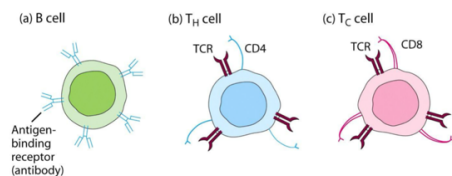
1. **Clonalidad:** cada linfocito va a tener en su membrana **receptores específicos** diferentes (3-4 aminoácidos diferentes) que **reconozcan virus concretos**.

Clon: grupo de células (muy pocas) que por casualidad tienen el **mismo receptor**, se consideran **idénticas** y pertenecen al mismo grupo, clon.

Una vez **reconocido el antígeno**, se van a **activar** y van a **proliferar**, generando clones. Queremos el mayor número de células que puedan reconocer el **virus concreto** contra el que atacamos. Los **receptores clonotípicos** son los que definen a ese clon, son típico de ese **clon de linfocitos** específico que detecta ese **antígeno concreto**. Al **reconocimiento le siguen la activación, expansión, proliferación y diferenciación**.

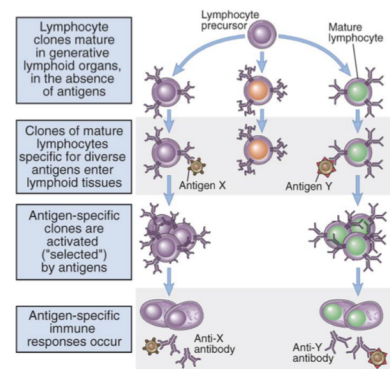
“En el caso de que entremos en contacto con antígeno X, solo los que tengan receptores de ese antígeno X se pondrá en marcha, pero queremos fabricar la mayor cantidad de células que ataquen a ese virus para aumentar la efectividad de este ataque inmunitario”.

Hemos creado células que reconocen a ese antígeno concreto, los **linfocitos** que se **activan** requieren una **reestructuración** de su **citoarquitectura**. **UN CLON DE LINFOCITOS RECONOCE UN SOLO ANTÍGENO CONCRETO, es una respuesta clonal.**



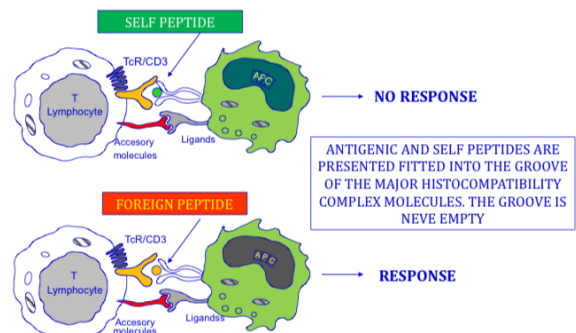
2. **Diversidad:** la **clonalidad implica diversidad**, porque hay muchos **antígenos** (el número tiende a infinitos) conocidos o no, y para eso tendríamos que tener un número de **clones** diferentes que también tienda a infinito para defenderse de esos antígenos infinitos.

La **diversidad de la respuesta inmunitaria específica** se consigue mediante unos **mecanismos moleculares aleatorios e imprecisos** que generan muchos linfocitos que portan en sus membranas receptores para antígenos conocidos y por conocer. Si aparece un virus ante el que no tenemos clones nos enfermamos o incluso morimos.



El sistema inmunitario **es inconstructivista**, no aprende, tenemos que tener mecanismos prereformados ante este mecanismo aleatorio que funciona tan bien. El **repertorio** es la cantidad de receptores que tenemos ante los antígenos, si falta un receptor en los linfocitos tenemos un agujero/falta en el repertorio. La **generación de un receptor** ante un antígeno desconocido es pura **casualidad**.

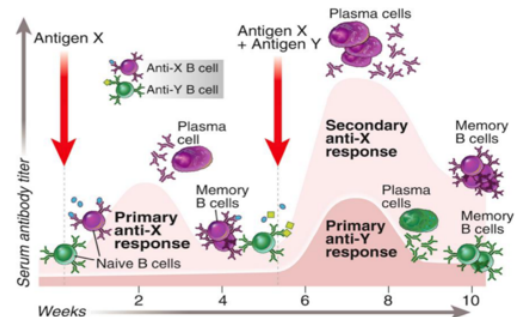
3. **Reconocimiento de lo propio y lo extraño:** el sistema inmunitario funciona tan bien, aunque actúe de forma aleatoria, porque su **objetivo es diferenciar lo propio de lo extraño**, si tiene receptores de lo propio nos genera **autoinmunidad**, por lo que estos receptores antes de salir serán eliminados ya que sino lucharían contra lo propio. La **mayoría de las células T (timocitos) serán eliminados** por tener **receptores de reconocimiento de lo propio**, serán reemplazados por la médula.



4. **Generación de las células memoria (memoria inmunológica):** que determina la **respuesta primaria y secundaria**. En el caso de que las células del sistema inmunitario (células vírgenes) entren en contacto con el antígeno se va a producir una **activación y generará una respuesta lenta, escasa e**

insuficiente, la primera vez que entramos en contacto con el antígeno la respuesta es ineficaz. Pero al entrar en contacto con el antígeno por segunda vez, esta respuesta es más rápida y potente, tenemos la **capacidad de eliminar al antígeno de forma eficaz**. Se **monta respuesta secundaria** gracias a las **células memorias** generadas tras la repuesta primaria (algunas son más longevas que otras) que permanecen y guardan la información, tienen mecanismos de activación mas eficaces que las de los linfocitos vírgenes, ya que ha inducido los cambios correspondientes para responder de manera optima al antígeno.

Ejemplo: si le aplico a un individuo un antígeno X tenemos una respuesta primaria al antígeno X, si después le aplico antígeno Y + antígeno X obtendríamos una respuesta primaria al antígeno Y + respuesta secundaria para antígeno X. Con la vacuna triple vírica se ponen en marcha tres clones para la defensa, la simultaneidad de la aparición de los antígenos no condiciona las demás respuestas.



GENERACIÓN DE CÉLULAS MEMORIA

1. Reconocimiento del antígeno: las células T necesitan que las células presentadoras de antígeno les presenten el antígeno procesado previamente.

2. Activación

3. Proliferación o expansión del clon.

4. Diferenciación.

5. Células efectoras que **frenan** la respuesta una vez se combate contra el antígeno, finalizada la respuesta, **eliminan** todas las células usadas para ello a excepción de las células **plasmáticas de memoria**; que permanecen **fabricando anticuerpos** y en un momento dado pueden **reexpandirse** si fuera necesario. No es lo mismo que las células plasmáticas de larga vida.

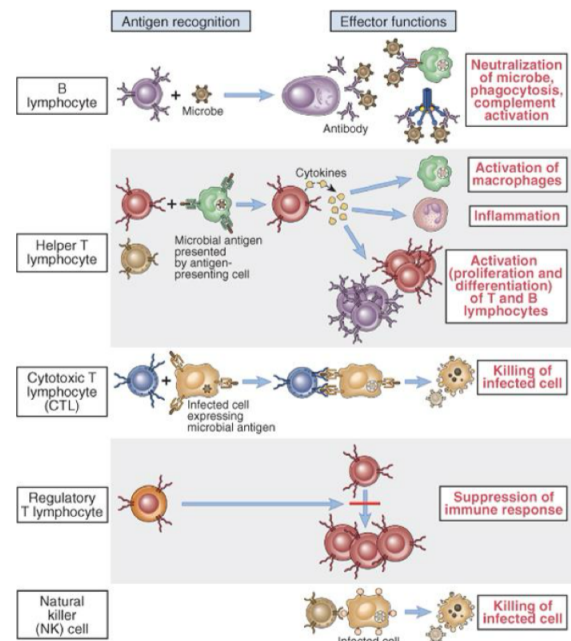
RESPUESTA ESPECÍFICA HUMORAL Y CELULAR:

- **Respuesta inmunitaria humoral específica:** esta mediada por **linfocitos B** capaces de segregar anticuerpos que **no son efectores** de la respuesta inmunitaria sino **mediadores**.
- **Respuesta inmunitaria celular específica:**
 - o **Respuesta frente antígenos extracelulares:** mayoritariamente **bacterias** reconocidas por **células T colaboradoras** que **activan** otras células del sistema inmunitario y van a destruirlas.
 - o **Respuesta frente a antígenos intracelulares:** mayoritariamente **virus**, reconocidos por **células T citotóxicas**, el virus entra en la célula usando un receptor, una vez dentro se replica y emite **señales**, el **linfocito T citotóxico** mata a la célula infectada y así consigue eliminar al virus.

En la **respuesta específica** actúan las siguientes células:

- **Linfocitos B.**
- Las **células plasmáticas** son las que **producen anticuerpos**, son muy diferentes a las células B, aunque son linfocitos B diferenciados, estas células están **en reposo** normalmente.
- Las **células T colaboradoras** son las **encargadas de organizar la respuesta inmunitaria**, estarán silenciadas o en reposo hasta que detectan las **citocinas** y se activan. Las **citocinas** las

- liberan células para activar el sistema de respuesta inmune y ayudando a la producción de anticuerpos. Evitan hipersensibilidad.
- Las **células T citotóxicas o citolíticas**, tienen capacidad de **matar**, están en reposo hasta que se activan por las citocinas liberadas por las células T colaboradoras. Las células T citotóxicas en reposo son totalmente distintas a cuando están activas. Necesitan estar sostenidas por **citocinas producidas por las células T colaboradoras** para destruir la célula infectada.
 - Las **células T reguladoras negativas**, son **supresoras** ya que actúan **limitando la respuesta inmunitaria**, para que **NO** se produzca **hipersensibilidad**. Estas células son **controladoras**, **evitan expresión excesiva de actividad inmunitaria** ya que la respuesta inmunitaria no controlada es un peligro para los tejidos sanos.

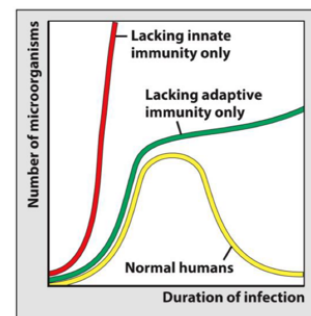


En la **respuesta inespecífica** actúan:

- **Células natural killer** (esenciales para destruir células tumorales y células infectadas por virus).

Explicación de la gráfica: normalidad=línea amarilla

- Si hay un **defecto de inmunidad específica** (línea verde): inicialmente esta controlada y se descontrola por cuestiones de tiempo; al principio la respuesta inespecífica puede controlar los antígenos, pero si la respuesta específica no actúa surgen los fallos, solo pueden controlar la proliferación de la bacteria/virus inicialmente, pero necesita una respuesta específica.
- Si hay un **defecto en la inmunidad inespecífica** (línea roja): fallan los mecanismos de respuesta inespecífica se descontrola la proliferación desde el inicio, la respuesta inmunitaria inespecífica no se desarrolla y no le da tiempo a la respuesta específica a organizarse.



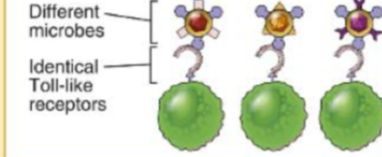
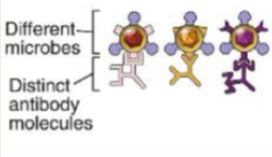
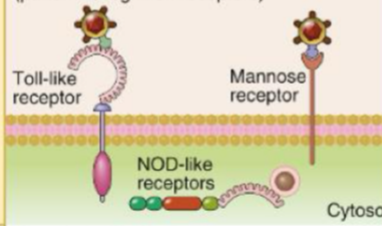
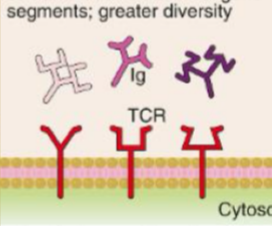
INMUNIDAD ACTIVA Y PASIVA

La **diferencia entre la inmunidad activa y pasiva** radica en la forma de adquirir esa inmunidad:

- **Inmunidad activa:** iniciamos nosotros mismos una respuesta, surge cuando hemos sido **vacunados** o hemos **superado una enfermedad**.
- **Inmunidad pasiva:** nos inyectan un **suero hiperinmune** (de personas o animales inmunocompetentes que sobreproducen determinados anticuerpos contra la infección) que nos protege de manera pasiva de la infección. Estas son armas accesorias contra las infecciones, **no generan memoria porque los anticuerpos no son de producción propia**.

Diferencia entre interleucinas y citocinas: es una diferencia muy sutil, las citocinas son sustancias solubles que favorecen la comunicación intercelular, mientras que las interleucinas son sustancias que

favorecen la comunicación celular de linfocitos, podemos considerarlas un subtipo de citocinas. También hay quimiocinas.

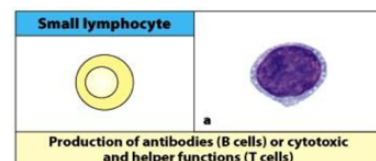
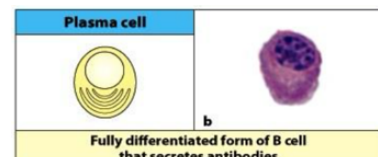
	Innate immunity	Adaptive immunity
Specificity	For structures shared by classes of microbes (pathogen-associated molecular patterns) or damaged cells (damage-associated molecular patterns) 	For structural detail of microbial molecules (antigens); may recognize nonmicrobial antigens 
Receptors	Encoded in germline; limited diversity (pattern recognition receptors) 	Encoded by genes produced by somatic recombination of gene segments; greater diversity 
Distribution of receptors	Nonclonal: identical receptors on all cells of the same lineage	Clonal: clones of lymphocytes with distinct specificities express different receptors
Discrimination of normal self and nonself	Yes; healthy host cells are not recognized, or they may express molecules that prevent innate immune reactions	Yes; based on selection against self-reactive lymphocytes; may be imperfect (giving rise to autoimmunity)

CÉLULAS DEL SISTEMA INMUNITARIO

Linfocitos:

Células responsables de **respuesta inmunitaria específica**. Las células plasmáticas, aunque aparentemente tienen una morfología muy diferente, son linfocitos B que han reconocido el antígeno, se han activado, se han diferenciado y están produciendo anticuerpos. Diferencias notables entre linfocito en reposo y activado.

Linfocito en reposo tiene núcleo grande y citoplasma pequeño, ya que no está haciendo ninguna función, pero el núcleo guarda mucha información porque la célula tiene funciones especializadas, cuando la célula se activa sucede al revés, el citoplasma pasa a ser grande y el núcleo pequeño.



Dentro de ellos tenemos **subtipos**:

a. **Linfocitos T**: según la molécula que este presente en su membrana, tenemos:

- i. **Linfocitos T CD4+**: llevan en su membrana una molécula CD4, tienen funciones colaboradoras o reguladoras negativas, dependiendo del subtipo, son los **linfocitos T colaboradores** que son responsables de **regulación negativa** del sistema inmunitario (supresoras). Tenemos muchas subpoblaciones con diferentes funciones:

1. **Th1**: regulan funciones celulares.
2. **Th2**: regulan producción de anticuerpos, regulan la reacción alérgica.
3. **Th17**: potentes efectoras de la respuesta celular.
4. **Treg**
5. **ThFC**
6. **Th9**

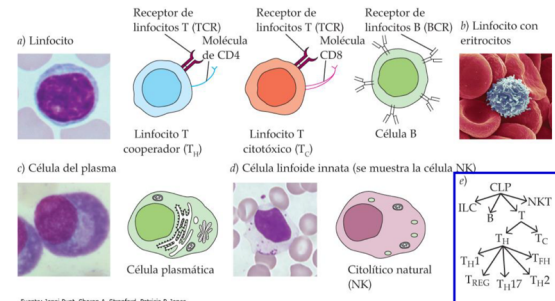
7. Th22

8. Células T colaboradoras del folículo.

- ii. **Linfocitos T CD8+**: llevan en su membrana una molécula **CD8**. Tienen funciones **citotóxicas**. Son **linfocitos T citotóxicos**.

b. **Linfocitos B**: productores de anticuerpos, respuesta inmunitaria específica humoral.

El nombre obedece a **requisitos de maduración**. Primero se descubrieron linfocitos B porque se identificó que, en las **aves**, estas células necesitaban madurar en una estructura que es la **bolsa de Fabrizio**. Pero en humanos no tenemos esta estructura, en nosotros se **producen y maduran en la médula**, sin embargo, los linfocitos T tienen origen en la médula, pero su maduración y selección se produce en el **timo**, son **células T o timo-dependientes**.



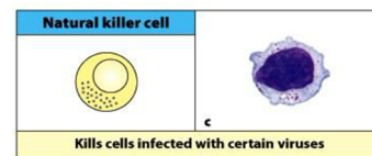
Cell lineages deriving from the Common Lymphocyte Precursor

Todas las células del sistema inmunitario se producen en la médula, todas las células tienen origen hematopoyético.

Durante las primeras fases del desarrollo fetal hay otros órganos hematopoyéticos, el **primer órgano** en el **desarrollo hematopoyético** va a ser el **saco vitelino** y en la **etapa fetal** será el **hígado** (en menor medida el bazo). A partir del **nacimiento** los órganos hematopoyéticos van a residir en la **médula ósea** (sobre todo de huesos largos o planos como los de la cadera, el fémur, esternón, cráneo...)

Células NK:

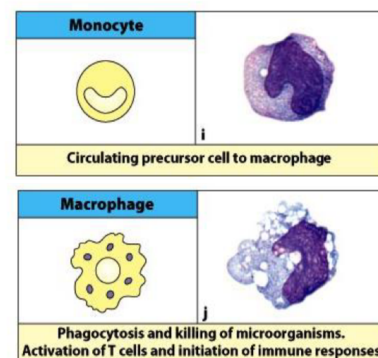
Células que están espontáneamente listas para **matar**, no tenemos que activarlas. Van a proceder a matar a la célula diana, a no ser que reciban una señal negativa. Son células que poseen granulación (en rojo), estos gránulos tienen compuestos **citotóxicos (perforina y grancina)** mediante los cuales una célula NK puede matar a una célula diana.

**Monocitos:**

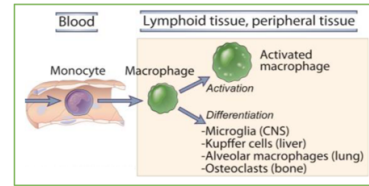
Células **presentadoras de antígenos** que están en la **sangre**, cuando migran a los tejidos, pasan a ser **macrófagos**. A su vez, en los tejidos estas células logran un gran grado de especificidad componiendo una estirpe celular completamente diferente, *por ejemplo: los osteoclastos, las células de la glia... son macrófagos muy diferenciados que poseen características muy diferentes pero que surgen a partir de monocitos, que se diferencian en macrófagos y posteriormente en células específicas.*

Estas células están en circulación periférica como derivados de la médula; cuando salen de la sangre y van a los tejidos, si se activan, pueden pasar dos cosas:

- Si sufre una **activación** obtenemos un macrófago activado que fagocita y procesa el antígeno (trocearlo) para presentarlos en el **CMH** (Complejo Mayor de Histocompatibilidad) a la **célula T**; **célula T siempre necesita que le procesen y le presenten al antígeno en el contexto del CMH**, en la gruta del CMH hay sitio para un péptido de 11-18aa. Procesa una proteína antigénica grande en pequeños péptidos para que la célula T lo reconozca.



- Células macrofágicas pueden **diferenciarse** de forma muy específica en los tejidos en los que residen, alcanzando un grado alto de diferenciación:
 - o Células de la microglia.
 - o Macrófagos alveolares del pulmón.
 - o Osteoclastos del hueso.

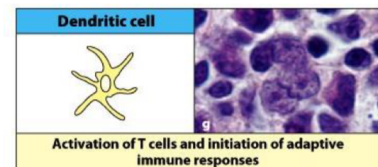


Todos son mocitos que salieron a los tejidos se diferenciaron muy notablemente, esto es necesario para que realicen sus funciones.

Células dendríticas del sistema inmunitario:

Tienen una morfología que nos recuerda a las células dendríticas del SNC, por eso se llaman igual. Son las **presentadoras de antígeno** y lo hacen de manera muy eficaz (mas que los macrófagos). Macrófago y célula dendrítica:

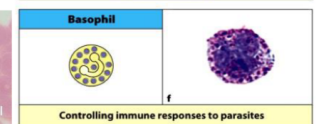
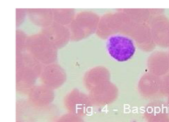
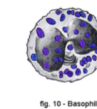
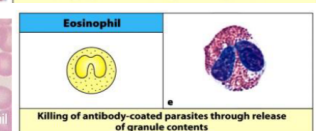
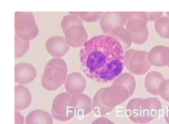
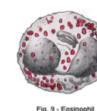
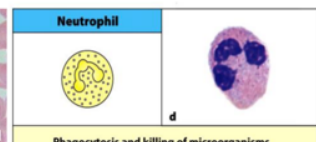
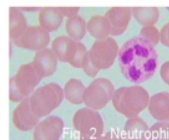
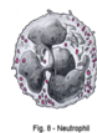
1. **Captan al antígeno completo de manera inespecífica; reconociendo los PAMP** (patrones moleculares asociados a patógenos).
2. Lo reconocen de forma **específico**.
3. Lo procesan.
4. Lo presentan a células T generando una **respuesta específica**.



Presentación, captación, y procesamiento son mecanismos **inespecíficos**, pero finalizan con la **respuesta** que es **específica** (y el **reconocimiento**).

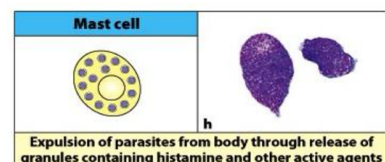
Células polimorfonucleares: (parece que hay varios núcleos, pero es uno con varios lóbulos)

- **Eosinófilos:** tiñen con colorantes ácidos, eosina.
- **Basófilos:** se tiñen con colorantes básicos.
- **Neutrófilos:** son las células inmunitarias mas abundantes, pertenecen a la inmunidad inespecífica, estos van a **fagocitar** y a **liberar sustancias antimicrobianas** provocando la citotoxicidad de muchos patógenos de manera específica. Se llaman neutrófilos porque se tiñen con colorantes neutros. Estas células son esenciales para formar **respuesta ante parásitos**.



El problema es que una respuesta inadecuada de este tipo de células es su contribución en las respuestas alérgicas.

- **Mastocitos** son células similares, con la diferencia de que están especializados en los tejidos, aunque ayudan a la **respuesta alérgica**, su función principal es la **eliminación de parásitos**. Lo que sucede con la reacción alérgica es que estas células tienen en el citoplasma gránulos con **serotonina e histamina**, cuando algo produce la liberación de estos gránulos, tenemos la



respuesta alérgica. Los mediadores de estos gránulos son eficaces para la defensa contra parásitos.

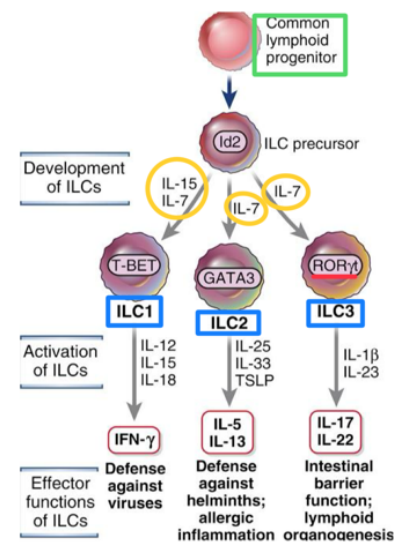
Células ILC (células linfoides innatas): respuesta inespecífica

Tienen 3 grandes subpoblaciones, estas se corresponden, dentro del compartimento innato, con las TH de la inmunidad específica.

- **ILC1:** funciones similares a TH1
- **ILC2:** funciones similares a TH2
- **ILC3:** funciones similares a TH1

Son células que **proceden del progenitor linfoide**, es decir, en un momento dado estuvieron a punto de convertirse en linfocitos, pero derivaron hacia células innatas linfoides.

Están formadas por tres grandes poblaciones (ILC1, ILC2, ILC3), que se diferencian hacia un tipo u otro dependiendo del entorno en el que se encuentre el precursor que procede del progenitor linfoide común:



- Si esta en un entorno con **interleucinas 7 y 15**, esta deriva a diferenciación **ILC1** que activan el factor de transcripción **T-BET**. Estas células producen **IL11, IL18, IL21 y gamma interferón** que nos lleva a la defensa contra virus (esta función también es realizada por las TH1).
- Si esta en un entorno con solo **IL7**, que activan el factor de transcripción **GATA3**, lo que nos lleva a la diferenciación de **ILC2**, que produce la activación de **IL25, IL33 y TSLP** (son **alarminas** que nos llevan a la defensa inmediata contra el asma).
- Si el precursor linfocitario activa el factor de transcripción **ROR gamma t** se va a diferenciar hacia **ILC3**, que producen **IL17, IL22** (típicas también de la población linfocitaria TH17) funcionan en la defensa de patógenos extracelulares (barrera intestinal...).

La diferenciación celular está influenciada también por el **factor de transcripción** que este activo (**GATA3, T-BET, ROR gamma t**). Los estímulos que diferencian la célula son sinergias, varias cosas que se dan a la vez.

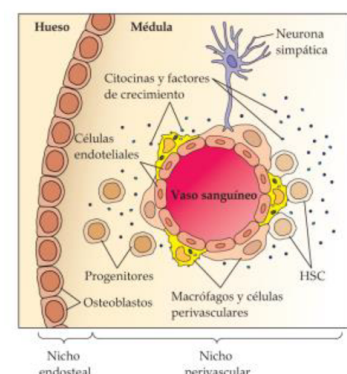
ÓRGANOS HEMATOPOYÉTICOS

Los **órganos hematopoyéticos van cambiando** a lo largo de la vida, durante la juventud la médula de los huesos largos juega un papel importante pero poco a poco la actividad hematopoyética de estos declina dejando como responsables a los **huesos planos** (de la cadera).

No toda la médula tiene células troncales hematopoyéticas (progenitor troncal hematopoyético), estas van a estar en determinados **nichos**, nos las encontramos en: 1/10.000. Sujetas a una **regulación** muy importante por parte de **citocinas** y señales.

Las células hematopoyéticas tienen su origen en la célula troncal hematopoyética (progenitor troncal hematopoyético). Este progenitor cuando se divide va a sufrir la **división asimétrica**, no va a dar lugar a dos células iguales, esta célula hija puede ser:

- **Progenitor linfocitario común.**

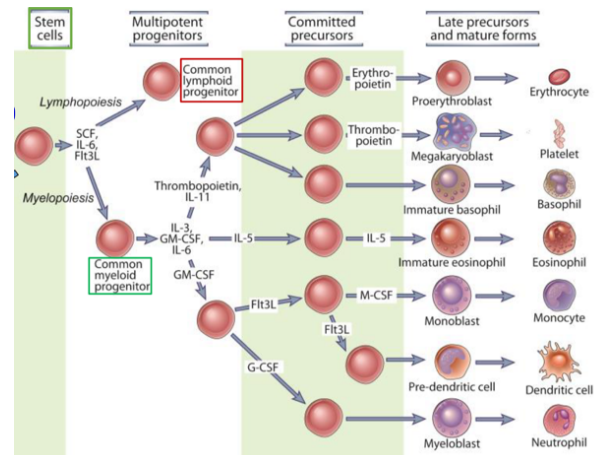


- Progenitor mieloide común.

Dentro de la diferenciación de la médula, según vamos hacia delante no es un proceso reversible. Cuando la célula se diferencia a progenitor linfóide, este progenitor da lugar a múltiples células (células T, células B) pero nunca podrá dar células de la estirpe mieloide, y viceversa con el progenitor mieloide.

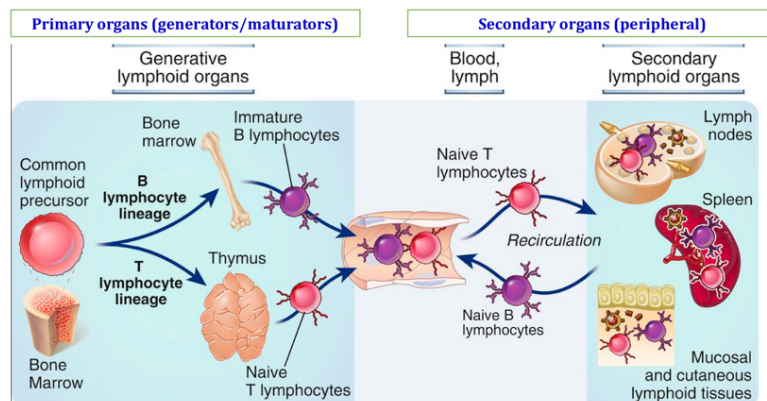
Dependiendo de las señales que lleguen a la médula, tendremos una diferenciación u otra. Esto está muy determinado según los **factores solubles de la médula**. La presencia de el factor **estimulador de colonias granulocíticas macrófagos (GM-CSF)** que dará lugar a neutrófilos. Si hay **IL5** produciremos **eosinófilos**.

La **eritropoyetina** va a ser fundamental a la hora de diferenciar la producción de la **estirpe roja**, dependiendo si estamos en un entorno con **bajo oxígeno, en la altura**, estos elementos favorecerán la producción de glóbulos rojos. La diferenciación está finamente regulada.



Las NK y las células ILC proceden de los progenitores linfoides.

Los **CD (Cluster of Differentiation)** son moléculas que en algún momento se van a expresar en los **leucocitos**, son **marcadores de superficie** que nos ayudan a determinar patologías. **CD2** por ejemplo es una molécula de adhesión expresada en células T o sus precursores.

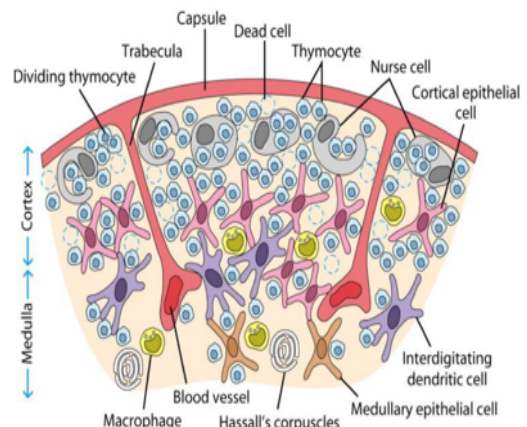


ÓRGANOS PRIMARIOS:

En los que las células del sistema inmunitario se generan o maduran. Son la **médula ósea y el timo**

Timo:

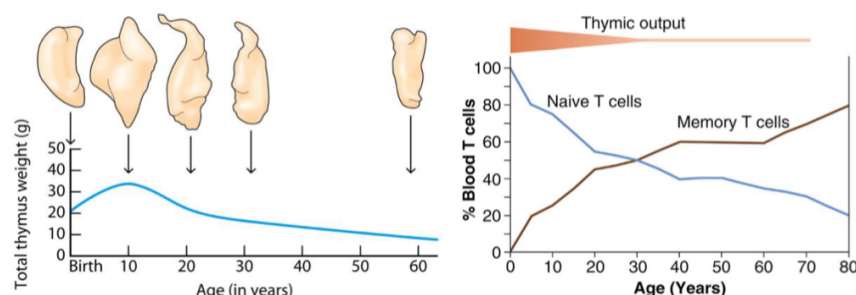
En el timo vamos a **seleccionar y eliminar células inmunitarias**. En este órgano hay dos zonas diferenciadas: **corteza y médula**, donde se van a producir las **interacciones celulares** entre los timocitos (células en formación) y las células que nos van a presentar a los péptidos propios (autoantígenos).



La mayoría de los timocitos (**90-95%**) **van a morir**; ya que tenemos mecanismos muy estrictos de selección de células no autoreactivas, lo importante es que **no escapen células autoreactivas** porque provocaría enfermedades autoinmunes.

El timo es un órgano **retroesternal**, por delante del corazón. Va a tener una función que va a ir **declinando con la edad**, en los primeros años es un órgano muy grande (en niños) y luego va disminuyendo. En los niños es mejor no irradiar el tórax ya que como el timo es muy prominente se ve **sombra tímica** que evita la visión de los demás órganos. También disminuye su parénquima con los años. La timopoyesis (generación de linfocitos T) es muy activa en la infancia y va declinando, por lo que con la edad no hace tanta falta esta acción tan potente del timo, disminuye también el número de células que salen de él, **disminuye** la proporción de **células vírgenes y aumenta** la proporción de **células memoria**. El **proceso de inmunosenescencia** es el que nos explica porque las personas mayores **no pueden desarrollar una respuesta inmunitaria potente y eficaz**. Con la edad se producen dos procesos:

- **Disminución de células vírgenes.**
- **Activación latente** (preactivación) de las pocas células que hay, generando una respuesta ineficaz.



Por eso las **personas mayores** son de **riesgo** para muchas enfermedades, por eso vamos a vacunarlas anualmente, porque además los virus mutan entonces queremos actualizar estas vacunas. Lo que queremos prevenir son las complicaciones (o minimizarlas) no la infección, queremos evitar la enfermedad de forma grave. La mortalidad de la **gripe** es de 2.000-15.000 pacientes al año en España.

MUERTE CELULAR DE TIMOCITOS:

La **muerte celular** que se produce en el timo está **controlada**, existen varios **mecanismos que la promueven y otros que la impiden**, hay varios mecanismos de muerte, la muerte celular no programada es la **necrosis**, dentro de las **muertes celulares programadas** tenemos:

- **Apoptosis:** la célula destinada a morir en lugar de producir estallido de toda la célula, esta se va **conformando en pequeños cuerpos apoptóticos** que no estallan, sino que se degrada su ADN genómico (compactación de cromatina) y los cuerpos apoptóticos son **fagocitados por macrófagos (y células con capacidad fagocítica)**.

Así evitamos el estallido celular y la liberación de **componentes intracelulares inflamatorios**, por eso cuando se produce **necrosis** se produce un proceso **inflamatorio** brutal, porque se liberan estos componentes en vez de cuerpos apoptóticos rodeados por membrana. Si la necrosis sucediera en el timo no sabríamos diferenciar las células que deben ser eliminadas de las que no.

Además de evitar la liberación de componentes intracelulares potencialmente inflamatorios, se regula esa muerte celular generando un **balance** entre **señales proapoptóticas y antiapoptóticas**, dependiendo de que señales prevalezcan se producirá la muerte o no.

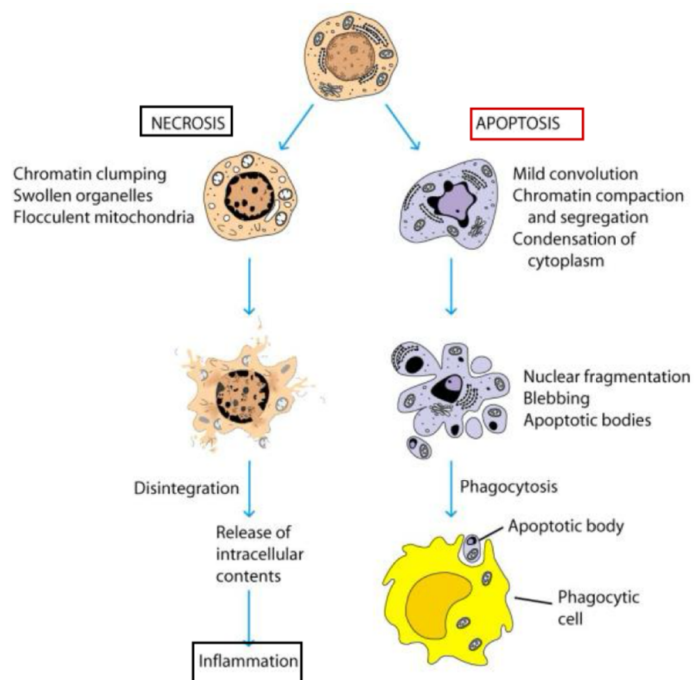
El producto del **gen BCL2** es un gen **antiapoptótico**, **BAX** tiene un componente de **bloqueo de BCL2**, si BAX prevalece sobre BCL2, la célula muere. BCLXL previene la apoptosis, mientras que BCLXS se opone a BCLXL.

La apoptosis se lleva a cabo por a activación en cascada de las **caspasas** (efectores). Este mecanismo de apoptosis es importante para **terminar la respuesta inmunitaria** una vez finalizada la función de las células activadas, eliminado el antígeno. Pasamos de entorno antiapoptótico a entorno proapoptótico, porque las células B dejan de emitir señales antiapoptóticas.

- **Piroptosis**: es un mecanismo muy importante en las bacterias intracelulares, es típica de los **macrófagos**. Este mecanismo se activa porque es uno de los mecanismos efectores relacionado con **inflammasoma**, este puede reconocer al patógeno por el trómero produciendo:
 - c. **Activación de interleuquina 1** y producción de inflamación
 - d. **Induce piroptosis.**

Muere el macrófago infectado con la bacteria con este mecanismo, pero a su vez mueren las bacterias intracelulares.

- **Netosis**: esta asociada a la muerte de los **neutrófilos**, estas células van extendiendo una **red** o trampa que implica la muerte su muerte, pero lanza la red de fibras y atrapa a la bacteria.

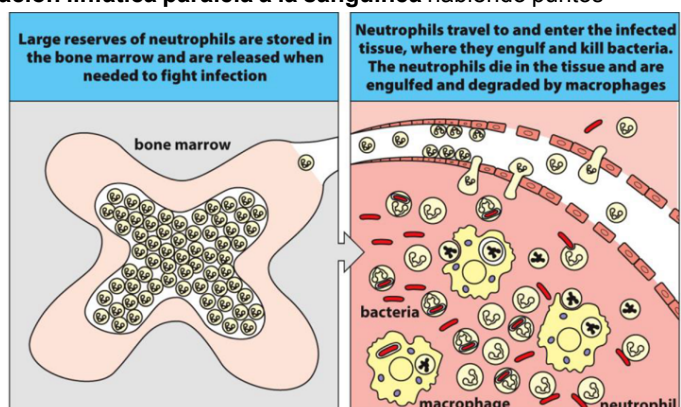


ÓRGANOS SECUNDARIOS:

En los que las células del sistema inmunitario se almacenan y son en los que se inicia la respuesta inmunitaria específica. Son el **bazo**, **ganglios linfáticos**, **mucosas de tejidos**.

Ganglios linfáticos:

Están distribuidos en el organismo, hay una **circulación linfática paralela a la sanguínea** habiendo puntos de contacto entre ambas. Los linfocitos van a estar continuamente circulando en circulación linfática, los linfocitos viven y desarrollan su respuesta inmunitaria específica en los órganos secundarios, por lo tanto, es necesario que estos estén siempre circulando de un ganglio a otro hasta que finalmente llegan a un ganglio y las **células presentadoras de antígenos** les den antígenos hasta que encuentran para el antígeno que son específicos. Este órgano es de suma importancia.



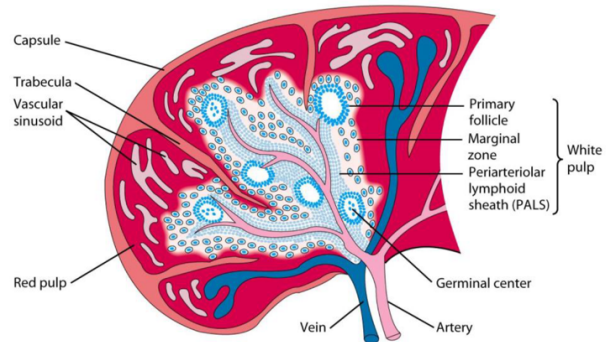
Si las células del sistema inmunitario se dispusieran juntas formarían el órgano mas grande (aproximadamente 1200g). La minoría de las células linfáticas están en la **circulación sanguínea** y la mayoría en **medula ósea y sistema linfático**. Neutrófilos y leucocitos son almacenados en la medula ósea, en caso de una infección pueden ser reclutados hasta desarrollar la inflamación. La mayoría de los **linfocitos** está en **ganglios linfáticos**, también hay células inmunitarias en piel e intestino.

En el caso de **infección** vamos a movilizar células almacenadas en sistema linfático, la mayoría de polimorfonucleares estarán en medula, a la médula llegarán estímulos de aviso de infección para que libere a los neutrófilos. La respuesta inflamatoria es un elemento clave de la **repuesta inespecifica**.

Bazo:

Es un órgano con dos áreas diferenciadas.

- **Pulpa roja** con células rojas que pueden ser eliminadas con el envejecimiento
- **Pulpa blanca** (zona interna) viven los linfocitos y dentro tendremos estructuras diferenciadas.
 - o **Laminas linfoides periarteriales**, laminas de células que se disponen paralela a las arteriolas del bazo, son de **linfocitos T**.
 - o **Folículos linfoides** tendremos **linfocitos B**.
 - o **Centros germinales** son muy parecidos a folículos primarios, pero en los que está ocurriendo una **respuesta**, hay linfocitos que han reconocido un antígeno, pero son las mismas estructuras y células.



La **estructura** de los ganglios linfáticos es similar a la del bazo, hay **corteza, paracorteza y médula**.

- **Células B** están en **folículos** en la corteza formando círculos.
- **Células T** están formando **laminas** en la **paracorteza** del ganglio.

Al **ganglio linfático** van a **llegar dos tipos de circulación** linfática y sanguínea; llegarán vasos linfáticos aferente y saldrán eferentes pudiendo arrastrar así a los **antígenos** de la vecindad del ganglio linfático, que van a ser recogidos y arrastrados al ganglio linfático porque este a parte de circulación sanguínea tendrá circulación linfática. Hay **múltiples vasos linfáticos aferentes** pero un **único vaso linfático eferente**.

Hay dos mecanismos:

- **Arrastra de manera pasiva al antígeno** que se haya encontrado hasta el ganglio. Quién procesa al antígeno son las células presentadoras de antígenos que están en el ganglio.
- Este antígeno es **arrastrado por células presentadoras de antígenos** y lo internalizan, lo llevan al ganglio (si tenemos una infección), cuando llega al ganglio lo presentan hasta que es reconocido por un linfocito.

Órganos primarios maduración y generación, **órganos secundarios** darán la respuesta. Respuesta inmunitaria específica ocurre siempre en **órganos secundarios**.

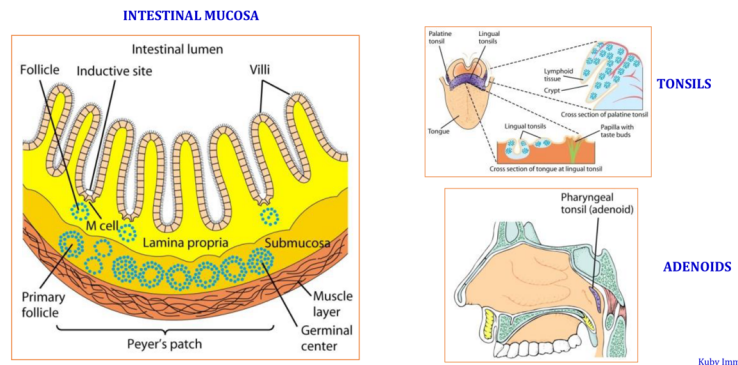
Órganos secundarios nos encontraremos en la **mucosa del intestino y de la boca**.

- En la **boca: amígdalas y adenoides** son órganos secundarios. Por lo tanto, al hacer diagnóstico comprobamos estos órganos secundarios para detectar un síntoma desatado por una infección, si hay inflamación o pus en esta zona, está ocurriendo una respuesta inmunitaria. Se ven porque se está produciendo una proliferación de células secundarias.

- En la **mucosa intestinal**: tenemos una respuesta muy potente con las **células M** en la **lámina propia** y en la **submucosa** tendremos **foliculos primarios**, son una zona de respuesta al antígeno.

Las células M (morfología diferente a células epiteliales) son las que **captan el antígeno**, son muy **permeables** a la captación y el paso del antígeno desde el lumen a la submucosa y así es fácil para el **ataque** posterior de **macrófagos** (y células inmunitarias), que proceden a su **captación y presentación**. Los foliculos linfáticos tienen mucha **IgA**. Este paso de antígenos por las células M se da para alcanzar una zona que llamamos **Placa de Peyer** que esta en los foliculos para montar una respuesta inmunitaria.

- En el caso de la **piel** pasa similar: las **células presentadoras de antígenos** captan estos antígenos y tienen capacidad de presentarlo, van al ganglio y allí montan la respuesta.



ANTÍGENOS:

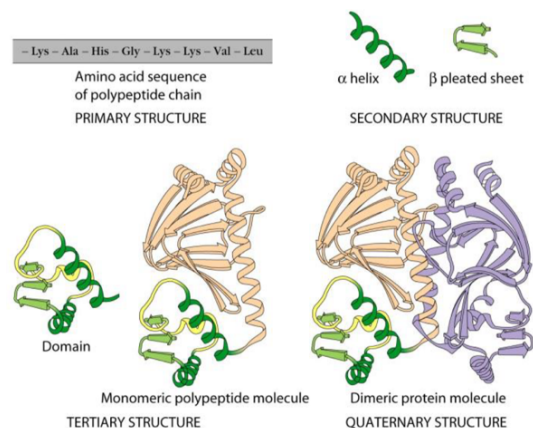
Sustancia que puede disparar una respuesta inmunitaria que puede activar linfocitos B o T y puede tener varios determinantes antígenicos.

Los factores que contribuyen a la **inmunogenicidad** (potencia de la respuesta):

- **Diferencias de la estructura**, cuanto mas diferencia mayor capacidad de ser detectado, esto se denomina antigenicidad.
- **Tamaño molecular**, células pequeñas son poco inmunógenas, pueden ser muy antigénicas.
- **Composición química y heterogenicidad** del antígeno, diferente respuesta ante un fosfolipido y una proteína.
- **Susceptibilidad de los mecanismos de procesamiento y presentación**. Al antígeno hay que captarlo, introducirlo en la gruta y enseñarlo, si el péptido es muy grande no es presentado.

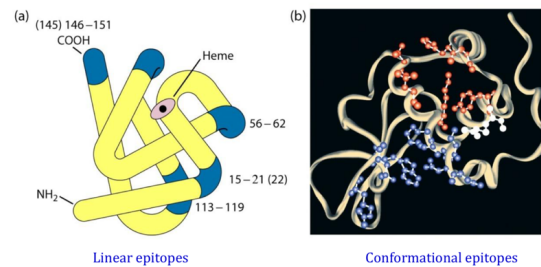
Los antígenos (sobre todo los proteicos) tienen conformación primaria, secundaria o terciaria dependiendo de la proteína, dentro de un antígeno nos vamos a encontrar diferentes determinantes antígenicos, un linfocito T puede reconocer 11-18aa, habrá zonas inmunógenas y zonas que no, las zonas inmunógenas son las que denominamos como **determinantes antígenicos o epítomos**.

Cuando el **linfocito T** reconozca esta estructura conformada por cinco determinantes antígenicos con estructuras diferentes, pondrá en marcha cinco respuestas inmunógenas diferentes. Lo que las células T reconoce son los determinantes antígenicos. Si producimos una desnaturalización, convirtiendo el **epítomo** en una **estructura lineal**, ya **no es reconocido por el linfocito T**.



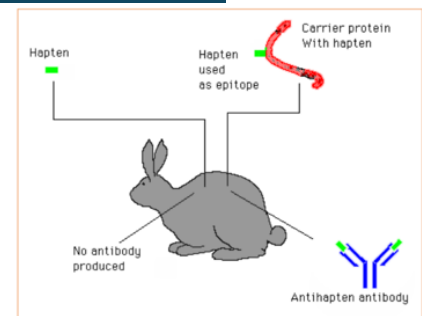
NEOANTÍGENOS:

Importantes para explicar patologías autoinmunes. Si esta proteína es parcialmente **degradada**, y **rompe el doblaje**, se crea un determinante antigénico nuevo que no reconoce tu organismo. El receptor T necesita ver siempre al antígeno procesado y encajado en MHC.



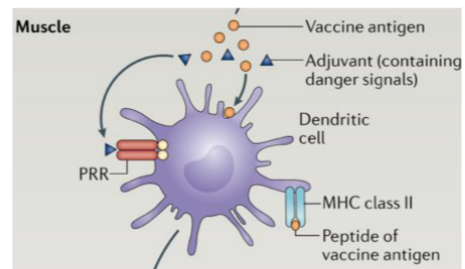
HAPTENOS

Sustancias antigénicas, pero no inmunogénicas, normalmente son sustancias de pequeño tamaño, capaces de generar una respuesta inmunitaria pero no son capaces de dispararla por si solos, son tan pequeños que no pueden hacerlo. Para que lo hagan hay que **conjugarse el hapteno con una proteína transportadora**, teniendo el **conjunto hapteno-transportador** lo inyectamos y así podremos generar anticuerpos contra el hapteno, contra la proteína y contra el conjunto hapteno-transportador. Ya esta en desuso.



ADYUVANTES

Sustancias que **estimulan la respuesta inmunitaria de forma inespecífica**, es un proceso muy importante en algunas **vacunas**, por ejemplo, con vacunas de su unidad de proteína recombinante, que en si misma es **poco inmunógena** (no tiene gran capacidad de generar respuesta), aunque es segura, para solucionarlo administramos esta **vacuna junto con un adyuvante** que tiene capacidad de disparar la respuesta inmunitaria. El adyuvante contiene **señales de peligro**, los adyuvantes interaccionan con receptores TLR, entonces cuando la célula dendrítica detecta la señal de peligro a través de los patrones que detectan antígenos, en el caso de TLR reconoce adyuvante que genera la respuesta y aumenta el reclutamiento de células inmunitarias en la zona de administración. Las células presentadoras de antígeno estarán sobreestimuladas y son capaces de presentarse de forma mucho mas eficaz, esto es fundamental en muchas vacunas. Los adyuvantes se usan de hace mucho tiempo, pero no se conocía exactamente su efecto.



Hay tres **tipos de adyuvantes**:

- **Inmunomoduladores (IM)**: análogos de ARN, flagelina... sustancias reconocidas por los TLR, potencian la activación de las células involucradas potenciando la respuesta inmunitaria.
- **Partículas formuladas (PF)**: sales de aluminio, emulsiones...
- **Combinación de ambas (C)**.

Los **dominios y las regiones no son lo mismo**; las **regiones** son de la **estructura proteica lineal** mientras que los **dominios** se refieren a la **estructura tridimensional en el espacio**.

En las **cadenas ligeras** el **dominio globular variable** es el producto de los genes variables, en el caso de **cadenas pesadas** el **dominio globular variable** es a consecuencia de la comunicación de los genes variables mas los de **diversidad** que se añaden al final en una posición estratégica, esto es lo que **multiplica la capacidad de reconocimiento de antígenos**.

En la **cadena pesada**; entre dominio constante uno y dos hay una región que permite que la inmunoglobulina se mueva como una bisagra, abrir-cerrar, esta será la **región bisagra** (hinge).

La inmunoglobulina a la hora de **reconocer al antígeno** o montar la respuesta inmunitaria, va a tener dos partes:

- **Fragmento de unión al antígeno (FAB)**,
- **Fragmento constante y cristalizante (FC)**. La capacidad biológica de cada tipo de ig dependerá de la región FC. La actividad biológica de cada uno de los 5 tipos dependerá del FC de las cadenas pesadas.

TIPOS DE CADENAS

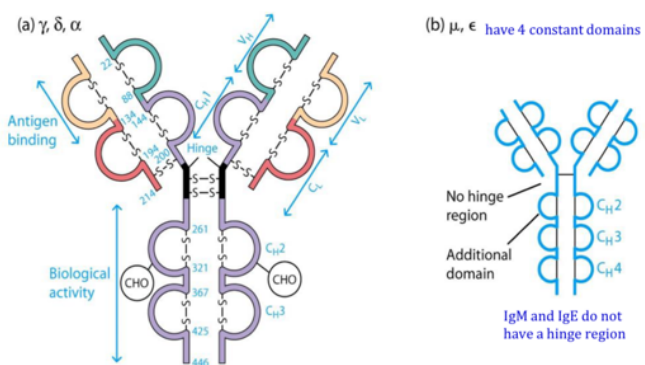
- Cadenas ligeras (2): **Kappa y Lambda**.
- Cadenas pesadas (5): **Alfa (IgA), Gamma (IgG), Épsilon (IgE), Delta (IgD), Mu (IgM)**.

La utilización de una de las **cadenas pesadas** dará lugar a un **isotipo de inmunoglobulinas diferentes**. Las **cadenas ligeras no tendrán que ver con la definición de la inmunoglobulina**, pueden ser IgM, IgG, IgA, IgD, IgE, y **aparearse indistintamente** con Kappa o Lambda, *ejemplo: puede haber IgM Kappa*.

En el caso de las **cadenas ligeras** nos encontramos con **dominio globular variable en el espacio** (coincide con la codificación de los genes variables), **una región de unión y dominio constante**.

Las **cadenas pesadas** tendrán dominio globular variable, una región de unión, región bisagra y tres dominios globulares constantes 1, 2 y 3. Esto se refiere a cadenas **alfa, gamma, delta**.

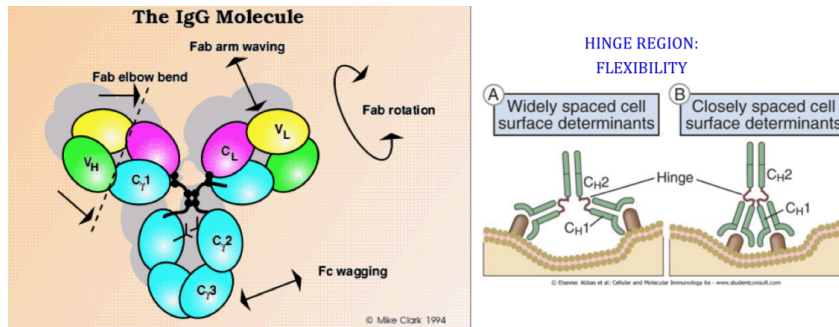
Las cadenas **Mu** y **Épsilon** tienen **cuatro dominios globulares en el espacio** y **no tienen región bisagra**, y tiene gran importancia estructural según los dominios que tengan.



MOVIMIENTO DE INMUNOGLOBULINA

Cadena ligera y cadena pesada van a tener **movimiento** y flexibilidad para ser capaces de **atrapar al antígeno**. Hay **cuatro posibles movimientos para la inmunoglobulina**:

- **FAB**: movimiento de **codo, movilidad y rotación** (de su fragmento de unión al antígeno).
- **FC**: movimiento **pendular**.



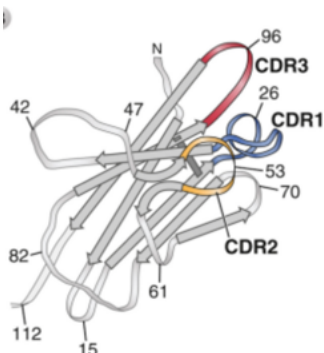
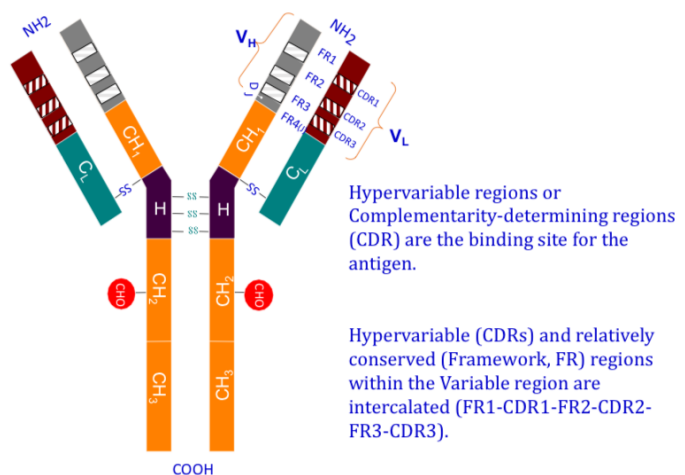
La inmunoglobulina está formada por cuatro cadenas iguales dos a dos unidas entre si, el antígeno se une a un **brazo**, le queda otro libre, que puede unirse a otro antígeno, pero debe ser idéntico, los **determinantes antigénicos o epitopos** deben ser **iguales** para ambas uniones.

La **fortaleza de unión** (avidez) de la inmunoglobulina a su determinante antígeno es importante porque debe soportar fluidos, fuerzas electrostáticas... Tiene **mayor avidez** si esta unida con ambos brazos al determinante antígeno. Las reacciones cruzadas de los anticuerpos suceden cuando dos antígenos comparten epitopos y reaccionan contra un mismo antígeno. Estos determinantes antigénicos pueden estar muy **separados** entre si, la **región bisagra** me permite que los brazos **se abran o se cierran** si están muy próximos entre si. La región constante es la que confiere a la inmunoglobulina características diferentes.

REGIONES HIPERVARIABLES:

Dentro de la **región variable** tenemos zonas mas variables y menos, la variabilidad esta concentrada, no está distribuida de forma homogénea.

- **FR1 (Framework 1):** región inicial que sirve de **marco** para el dominio, **relativamente conservada** (casi todos los aminoácidos son iguales)
- **Región de determinantes antigénicos (CDR1):** sirve de complementariedad para determinantes antígenicos, es **hipervariable**. Y le siguen en ese orden:
 - **FR2:** relativamente conservada.
 - **CDR2:** hipervariable.
 - **FR3:** relativamente conservada.
 - **CDR3:** hipervariable



La **región de diversidad** introduce sus **productos** en la región variable y **multiplica la probabilidad de generar anticuerpos**. En el caso de las **cadenas ligeras** no hay regiones **D**, por lo que será igual excepto por los productos.

Si miramos la estructura de inmunoglobulina tiene dominios globulares en el espacio **formadas por hojas beta antiparalelas**. Hay una parte de la inmunoglobulina que **protruye** del dominio globular, cada **protrusión** son las **zonas hipervariables (CDR)**, por eso necesitamos regiones marco (FR) para **CDR** que desde aquí se van a unir **al antígeno**. El antígeno puede

contactar a la cadena pesada o a la ligera, si mantengo en una inmunoglobulina la cadena pesada, pero modifico la cadena ligera voy a **cambiar la especificidad** del antígeno porque se generan al azar. Si cambio la especificidad, cambio las características de unión al antígeno.

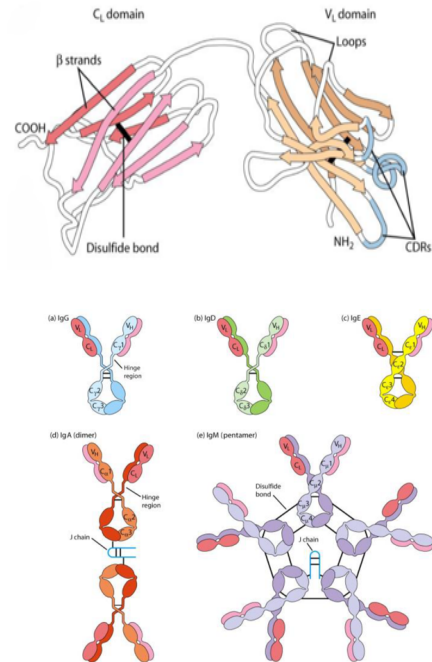
Cuando **plegamos** todo vemos que **CDR1** (aa26) esta muy **próximo** a **CDR2** (aa53) y **CDR3** (aa96), por eso necesitamos verlo en el **espacio**. Se generan carbohidratos entre las cadenas, es una glicoproteína porque las inmunoglobulinas están moderadamente **glicosiladas**.

Los dos brazos de la inmunoglobulina pueden unirse gracias a la flexibilidad que le aporta la región bisagra y los movimientos de FAB y FC. Cada brazo se unirá a un epítopo. Hay una distancia entre epítopos, pero no puede ser muy grande porque sino los anticuerpos no van a llegar.

Dependiendo del tipo de unión varía la fortaleza, la **unión del anticuerpo-antígeno** es unión no covalente que se puede **unión** o **disociar** según la **constante de disociación**, no es lo mismo la disociación que la **avidez (fuerza global de unión de anticuerpo-antígeno)**, *ejemplo: dos inmunoglobulinas iguales con misma afinidad ante un antígeno tendrán diferente avidez si los determinantes antígenicos están próximos o separados, o si se une con un solo brazo o con los dos*, la IgM tiene gran avidez. La **avidez** esta influenciada por la **afinidad de unión**, por la **valencia** (numero de uniones) y por las **estructuras del antígeno**.

La **inmunoglobulina** suele ser un **monómero**, con **cadena pesada + ligera**, en IgG, E, D. Pero la **IgA** puede ser un **dímero**, mientras que **IgM** puede tener forma **pentamérica** (5 moléculas de IgM) unidas por una **cadena J** que sirve para **unir** las 5 moléculas de IgM y las **dos** cadenas de **IgA**, la **región J** (región de unión entre región constante y variable) **no es lo mismo que la cadena J** (proteína que mantiene la estructura dimérica o pentamérica).

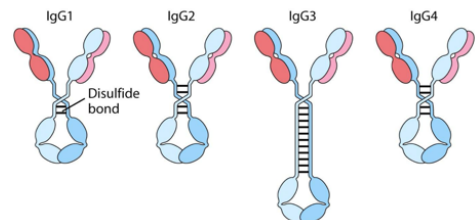
IgA va a estar especializada en **secreciones** y nos la encontramos siempre de forma **dimérica**, si la vemos con MET veremos el pentámero formado por IgM.



ISOTIPOS DE INMUNOGLOBULINAS

Hay 5 **isotipos** de inmunoglobulinas (**IgM, IgA, IgD, IgG**), pero hay subclases.

- **Subclases de IgG:** hay 4 genes constantes diferentes y cada uno codificara una subclase; estas tendrán estructura diferente según para el gen constante que codifican, serán diferencias sutiles.
 - a. gen constante gamma 1 codifica **IgG1**.
 - b. gen constante gamma 2 codifica **IgG2**.
 - c. gen constante gamma 3 codifica **IgG3**, tiene una estructura con puentes disulfuro.
 - d. gen constante gamma 4 codifica **IgG4**.



ACTIVIDAD BIOLÓGICA DE IG

- Todas las inmunoglobulinas tienen un **peso molecular** similar, menos IgM que es mas grande ya que es un pentámero y puede llegar a 900kDa, normalmente rondan **150kDa**.

- Las **proporciones** de inmunoglobulinas son diferentes, la mas abundante es **IgG1**, la menos abundante es la **IgE**.
- La **vida media de los anticuerpos** (tiempo que pasa para que se degrade la proteína), la **IgG1** es bastante estable, con una vida media de aproximadamente **23 días**, **IgG3** tiene aproximadamente **8 días**, y las **IgE** tienen aproximadamente 2 días de vida media. Por lo que, los cambios entre las estructuras de las inmunoglobulinas tienen repercusión en su funcionalidad.
- Los **anticuerpos no son efectores, no matan**, necesitan poner en marcha **organismos efectores**, aquí entra el **complemento**, pero no todas las inmunoglobulinas son capaces de activar el complemento; solo las **IgG e IgM** pueden usar al **complemento**.
- No todas las Ig cruzan la **placenta**, durante la etapa fetal el feto tiene un sistema inmunitario en formación, pero la madre solo puede darle **IgG**, porque es la única que tiene una región constante que le permite el paso. En cambio, la **IgA** estará presente en **secreciones**, es la que está especializada y su **región constante** le permite este paso.

Las **propiedades funcionales están directamente relacionadas con la región constante de la cadena pesada**.

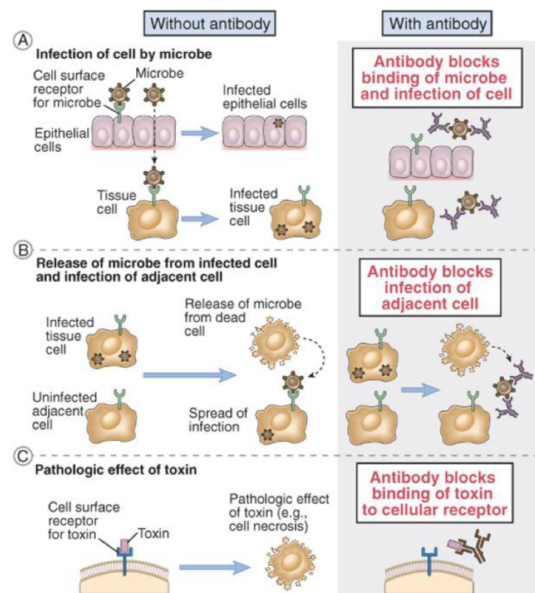
Reconocemos a los tipos celulares según el tipo de inmunoglobulinas que hay en su membrana, la **IgE** es responsable de reacciones alérgicas porque va a producir desgranulación. Se encontraron proteínas con capacidad de precipitar otras sustancias (**precipitinas**), otras tenían capacidad de aglutinar (**aglutininas**) y otras de neutralizar (**antitoxinas**).

FUNCIONES DE IG

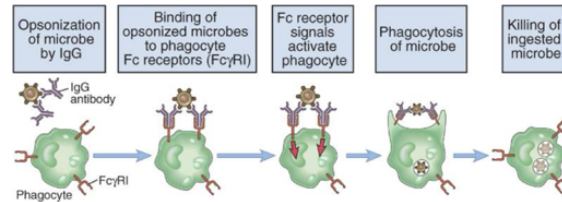
- **Neutralización** de bacterias, virus y toxinas; unión a las membranas. Los virus necesitan unirse a un receptor de membrana para entrar en la célula y poder dividirse, son parásitos intracelulares. El **virus** se introduce en la célula porque se une a una molécula de la expresada en la membrana, se produce la **internalización**, la molécula tira del virus hacia dentro, si el virus no contacta con el receptor no se divide porque no se introduce en la célula.
Con las **toxinas** pasa igual (bacterias que no ejercen su función patogénica, sino que segregan toxinas que son la que actúan), si cubro esta toxina con anticuerpos, no la dejo entrar en la célula.

Para **matar al virus** tengo que internalizarlo en **fagocito**, la célula fagocítica tiene un receptor específico que se une **IgG** (receptor FC gamma). Vamos a tener **tres tipos de receptores FC**: Para **IgA** tenemos receptor alfa, para la **IgE** tenemos receptor epsilon.

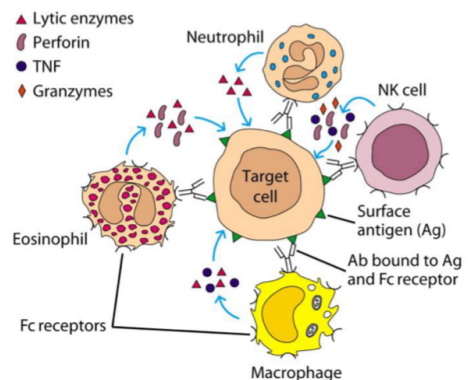
Receptor **FC** del neonato facilita la transmisión de **IgG** de la madre porque en la placenta se expresa ese receptor concreto. Estas proteínas de transmisión se organizan en dominios globulares en el espacio; no tienen homología entre si (ni bioquímicas ni funcionales), a estas moléculas se les considera de la **familia de las inmunoglobulinas por organización globular** (típico de receptores **FC** y **Poly IgReceptor**).



- **Opsonización y fagocitosis** de antígenos (unión a los receptores FC) es muy importante porque para **eliminar al virus** necesito que la **región constante** de este **anticuerpo** se una al **receptor FC** que esta presente en la superficie de muchos fagocitos, cuando se produce la unión **receptor FC-IgG** el receptor tira del complejo y lo introduce en el fagocito formando el **fagosoma**, le añade componentes fagolisosomales formando **fagolisosoma** y elimina antígeno. Sirve para eliminar a un antígeno pequeño.



- **Activación del complemento** que nos dará 3 grandes funciones: lisis, fagocitosis e inflamación.
- **Citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC)**: se utiliza cuando queremos eliminar una **célula de mayor tamaño**. Reconoce los **antígenos tumorales** expresados en la superficie celular a través de **anticuerpos** y los **receptores FC** son los que se unen y van a disparar diferentes funciones según la célula en la que estén; los **macrófagos** no solo fagocitan, son capaces de liberar gránulos citotóxicos que destruyen a la célula tumoral. La **célula NK** que tiene receptores FC cuando se une a estos receptores libera **perforina y granzima** que son elementos **citotóxicos** muy importantes.

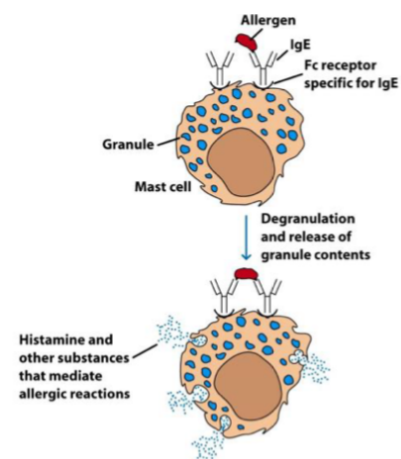


La unión de la **región FC** de la **inmunoglobulina** con el **receptor FC** va a disparar una función que dependerá del tipo de célula a la que se una. Esto se llama **citotoxicidad celular dependiente del anticuerpo**, se ha tenido que producir una **unión de anticuerpo-célula tumoral**, en este caso la respuesta inmunitaria específica e inespecífica actúan juntas.

REACCIÓN ALÉRGICA MEDIADA POR IgE:

La **reacción** se produce por la **unión IgE-alérgeno**; alérgeno se une a la IgE, pero esta está muy próxima al receptor específico de IgE del mastocito, cuando el **mastocito/basófilo** (previamente sensibilizado) contacta con el **alérgeno**, dispara una **señal liberando el contenido de los gránulos** del mastocito que están llenos de **histamina**, lo que provoca una **respuesta inmediata**.

Por eso se administran **antihistamínicos** para el bloqueo de esta **histamina**.



TRANSFERENCIA PASIVA DE ANTICUERPOS

La **madre** durante el **embarazo** le da **IgG al bebé** a través de la **placenta**, que solo tiene receptor neonatal **FC gamma (de IgG)**. La IgG que le ha transmitido la madre se va degradando (dura 23 días), a partir de los 3-4 meses de vida desaparece por completo esta IgG, por lo que en este periodo se produce la **inmunodeficiencia transitoria del recién nacido**.

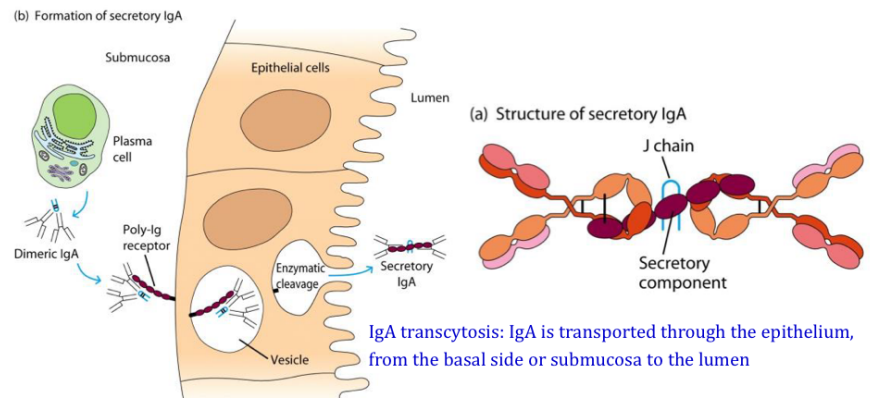
IgA está presente en **secreciones** y **sangre**. Pero tiene que estar en forma de **dímero + cadena J + pieza secretora**.

Esta pieza secretora se obtiene por el paso de la IgA desde la submucosa al lumen al pasar por las **células epiteliales** que expresan **Poly Ig Receptor**

con capacidad de **unión a la IgA**, este receptor es digerido (digestión parcial enzimática) al traspasar la célula epitelial quedándose a la salida en forma de pieza secretora, esta le permite la **migración a las secreciones**, y tiene función de **protección de la IgA**.

La **IgA** también pasa al bebe desde la madre mediante la **leche materna**; llega al bebe por el tubo digestivo para llegar al intestino y ser absorbida, esta **IgA no se degrada en el estómago** porque la **pieza secretora** que le hemos añadido permite **transcitosis** y **protección** durante el tránsito gástrico.

Para que la IgA esté en secreciones; tiene que ser **dimérica**, tener la **cadena corta** y tener la **pieza secretora**.



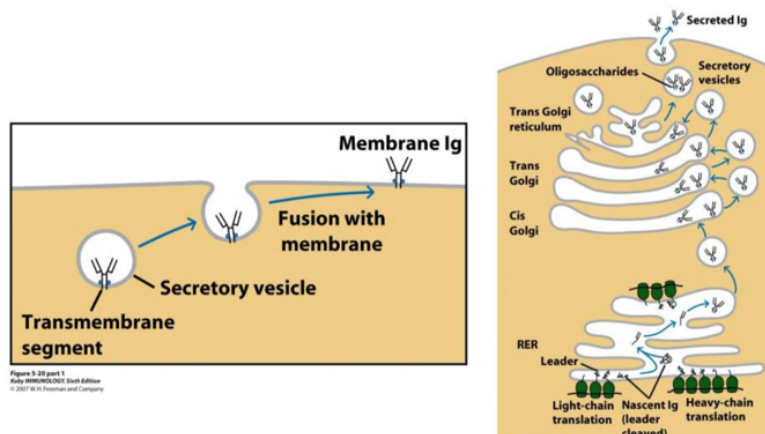
RECOMBINACIÓN DE IG

La función de la **IgD** ha sido un misterio mucho tiempo y se ha descubierto hace poco, sabemos que tiene tres grandes funciones:

- **Favorece** el paso de **maduración de linfocitos B**, su diferenciación, es esencial para el ultimo paso de maduración, en el paso de célula B inmadura a madura. Es una función crítica.
- **Regula a la IgM**: controla células productoras de IgM, tanto por la autoreactividad como para evitar la generación de **anergia** (falta de respuesta de linfocitos productores de IgM).
- **Ayudar a la IgA** para la inmunidad de las **mucosas**.

SÍNTESIS DE IG

A la hora de la síntesis de inmunoglobulinas (cadena pesada y ligera), estas proteínas son sintetizadas en el retículo y a este nivel van a unirse los **integrantes** de ambas cadenas, primero se une una cadena pesada y cadena ligera y posteriormente se unen otra cadena ligera y otra cadena pesada. Para salir del retículo, ir hasta Golgi donde se produce el procesamiento, elección de azúcares y **glicosilarse**, sale a **superficie** mediante **vesículas secretoras**, o bien es secretada para su uso



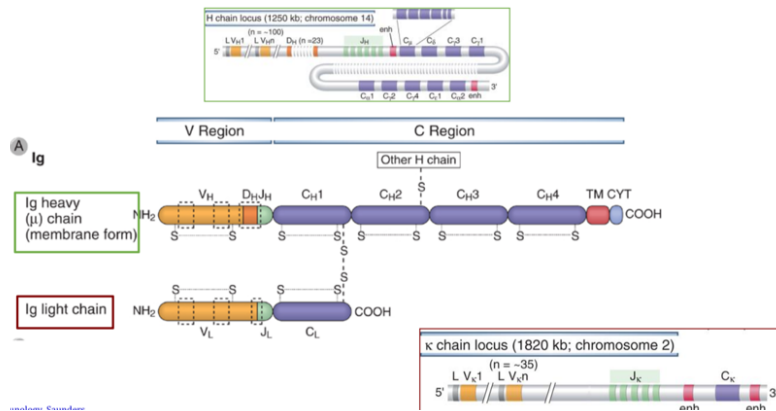
CONTROL GENÉTICO DE IG Y GENERACIÓN DE DIVERSIDAD

Esto nos lleva a la **generación de diversidad**; si hay millones de antígenos diferentes, tenemos que tener millones de inmunoglobulinas diferentes. Puesto que una inmunoglobulina se une a un antígeno y SOLO a un antígeno.

Los **genes que codifican a las inmunoglobulinas** están en partes del genoma diferentes (cadena Landa en cromosoma 22, la Kappa en el 2 y los genes de la cadena pesada en el 14). A lo largo del genoma nos encontramos dispuestos (en dirección 5'-3') **genes** que van a codificar para la región variable de la cadena pesada (no muchos), a continuación, nos encontraremos otra región con los **genes de**

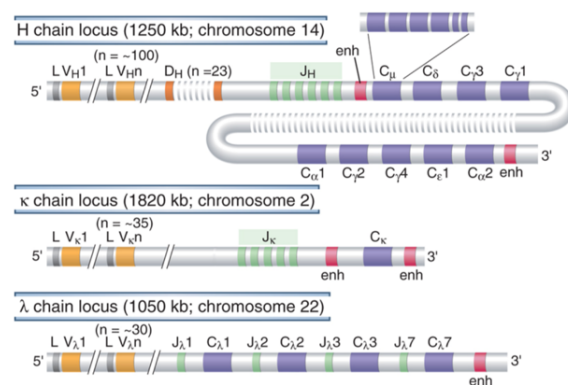
diversidad, después genes que codifican para la **región de unión** (J1, J2...) y finalmente los genes de la región constante (constante mu, constante delta, constante gamma 1, 2, 3, 4, constante alfa 1, 2, constante épsilon) **9 genes constantes para 9 subclases de inmunoglobulinas**. En el caso de la cadena kappa no habrá región que codifiquen genes, nos encontraremos genes variables (Vkappa 1, 2, 3, 4...) que se continúan con los genes de unión (landaJ1, 2, 3...).

Los genes estarán **separados entre si** y en algún punto tendrán que acercarse, porque la estructura proteica de inmunoglobulinas.



Cadena pesada: habrá región variable, la región de diversidad pegada a la región variable, la región de unión, seguido de los dominios globulares en el espacio.

- IgM tendrá 4 dominios globulares en el espacio, en lugar de 3 como la IgD.
- **Cadena ligera** no hay regiones D: hay un primer dominio globular de región variable, región de unión, región constante.



RECOMBINACIÓN DE CADENA LIGERA

Los genes responsables de la codificación están alejados entre si y cada uno de ellos va a codificar para diferentes proteínas. El ADN tiene que unirse para transcribir una proteína que se lee unida.

1. Cualquier **gen V** va a unirse a cualquier **gen J** (separados entre sí).
2. Mediante el **azar** se produce un **corte y un empalme** del ADN, este es el **fenómeno/proceso de aproximación física** para formar un **segmento reordenado VJ** eliminando la zona intermedia.
3. Este segmento reordenado VJ será **transcrito** a nivel de **ARN**, el **gen constante NO se recombina**, el segmento reordenado dará lugar, mediante procesamiento de ARN, a un **transcrito VJC**.

4. El **transcrito VDJ** tiene una secuencia líder y **cola de PoliA** (elemento distintivo de ARNm). Esto es traducido a proteínas conservando inicialmente la secuencia líder que se transcribe a un péptido líder VJC.
5. Finalmente, a este polipéptido inicial le **quitamos el péptido líder** y se **procesa** adecuadamente.

Tienen que estar pegados permaneciendo el cuadro de lectura, no se puede haber introducido un gen de parada.

RECOMBINACIÓN DE CADENA PESADA

En el caso de las cadenas pesadas pasará igual; pero con un paso intermedio adicional, porque tenemos genes D.

En lugar de remorderán un segmento VJ, tendremos un estamento VDJ, tendremos los genes variables en la zona 5' del locus de genes de inmunoglobulinas, a continuación, estarán los genes D, genes de unión, genes constantes.

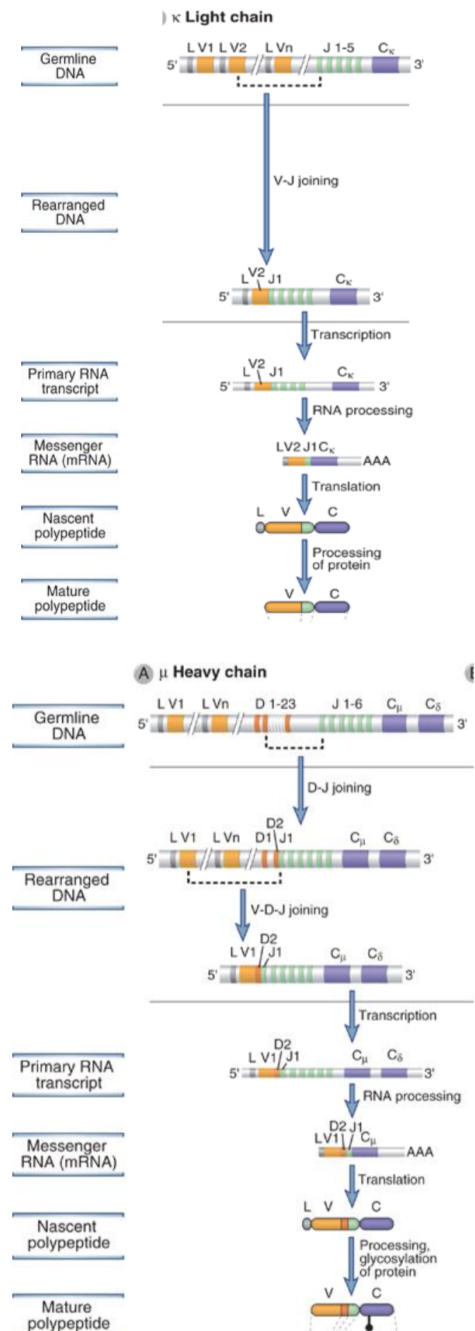
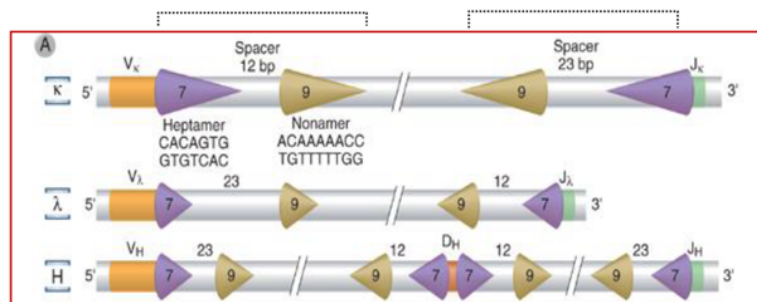
Habrà una recombinación en dos pasos;

1. La **primera recombinación será DJ**, cualquier gen D se recombina con cualquier gen J, para dar lugar a un segmento reordenado DJ.
2. En la **segunda** este segmento DJ se recombinará con cualquiera de los genes variables, dando un **segmento reordenado VDJ**, este segmento será transcrito a ARNm. El gen constante no se recombina, sino que es utilizado para el procesamiento de ARN. ARNm con secuencia líder VDJ, gen constante y cola de poliA. Nos dará **segmento VDJ con región C**. Que continua hacia ARNm, polipéptido naciente, y proteína madura.

Si **comparamos las dos cadenas** los procesos son idénticos **excepto** por la **recombinación** que en las cadenas ligeras es en un **paso** y en las pesadas es en **dos pasos**, esto **genera diversidad**.

Los genes de las inmunoglobulinas han cambiado, los **linfocitos son los únicos genes en los de que ADN genómico no es el mismo**, ha habido una recombinación de aproximación física y pérdida de ADN.

Los genes se tienen que diferenciar entre V y J, por lo que los **genes J tendrán una señal de unión** y los **V otra**. Los genes V tendrán la señal al final y los genes J la tienen al inicio, esta señal es la **señal específica de recombinación (RSS)** que es un heptámero (7pdb), un espaciador (12pdb) y un nonámero (9pdb).



Es decir, la **secuencia de los genes V por detrás será hectámero, espaciador, nonámero, mientras que la secuencia del principio de los genes J será, al contrario; nonámero, espaciador, hectámero.**

La diferencia es que, **si espaciador del gen V es de 12pdb, el de los genes J será de 23pdb, y viceversa.**

Respetamos esta regla porque el ADN es una doble hélice (va girando), 12 pares de bases es una vuelta a la hélice y 23pdb son dos vueltas, aunque no se sabe porque es tan crítico, pero corresponde a las vueltas de la hélice y espacialmente es muy relevante.

El hectámero es un **palíndromo** (da igual leerlo en una dirección o en otra), pero el **nonámero hay que darle la vuelta (invertir la lectura).**

En las cadenas pesadas tendremos la **excepción de los genes D** tendrán **señal en ambos lados** porque tendrán **recombinación en los ambos sentidos** (por delante y por detrás) y coordinado con los genes que van a unirse.

Resumen recombinación de genes: *

1. **Aproximación física entre genes V y J.**
2. Corte en las **señales específicas de recombinación (RSS)**, estas señales sirven de dianas para las enzimas que cortan, **RAG1 y RAG2 (endonucleasas de restricción)**. Van a cortar en zonas específicas para favorecer la unión VJ.
3. Una vez cortado el ADN se forma una **horquilla/muñon** porque el siguiente paso tarda un tiempo, si el ADN se queda abierto se puede abrir.
4. Para abrir el ADN se usa **exonucleasa** (Artemis, ADN pk).
5. Se hace una **reparación** de la zona de unión con **TDG** y unimos las hebras con **ADN ligasa**.

Elementos que regulan la transcripción de los genes inmunoglobulina:

- **Promotores**
- **Amplificadores (enhancer)**
- **Silenciadores**
- **Factores de transcripción**

Los **promotores** que están en la **línea germinal por delante de los genes V**; cuando se produce la **recombinación** el promotor de V2, que se va a recombinar con J5 para formar V2J5, sirve como **promotor para el segmento reordenado y para todo el complejo**. Necesitamos el amplificador porque el gen constante se quedará alejado, para transcribir con eficacia toda la cadena.

DIVERSIDAD ANTIGÉNICA DE IG

Mediante 4 mecanismos:

- **Unión combinatorial VDJ:** cuantas combinaciones posibles diferentes tenemos combinando al azar los genes V con los D y los J, en el caso de las cadenas pesadas: $46 \times 23 \times 6 = 6.348$ combinaciones diferentes. Pero la inmunoglobulina también tiene cadenas ligeras, usando el ejemplo de la cadena Kappa: $36 \times 5 \times 1 = 180$. Dando como mínimo 2 millones de combinaciones diferentes combinando la cadena pesada y la ligera.
- **Imprecisión de uniones:**
- **Proceso de reparación de hebras.**
- **Adición de nucleótidos.**
- **Hipermutación somática.**

En el caso de las **cadena pesadas** hay 46-48 genes variables, 23 genes de diversidad, 6 genes de unión, 9 genes constantes (uno por cada isotipo). En la **cadena Kappa** hay 36 genes variables, 5 genes de unión y 1 constante.

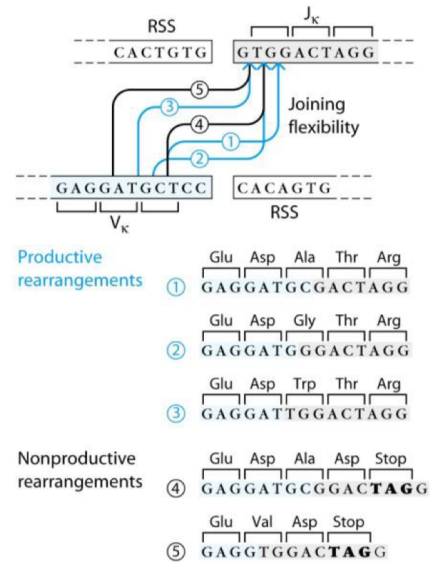
Mecanismos de imprecisión de uniones:

Si en un sitio estratégico cambiamos un **Aa hidrofóbico por otro hidrofílico** vamos a cambiar totalmente las propiedades de unión de la cadena.

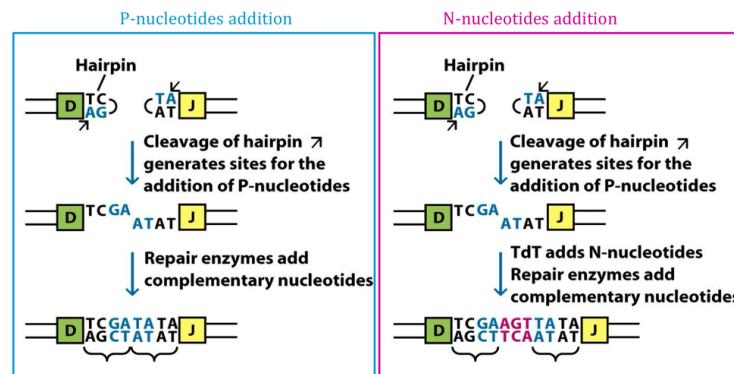
La unión 3 nos demuestra que **cambiando un nucleótido, cambio el aminoácido**, los cortes no son precisos.

Las uniones 4 y 5 nos lleva a un codón de parada, es decir, la imprecisión de las uniones puede acabar mal, pero las veces que **sale bien multiplica las probabilidades de formación de anticuerpos**.

El mecanismo de reparación conlleva la apertura de la horquilla con una exonucleasa para abrir ADN, tengo que reparar el fragmento de ADN añadiendo a la hebra complementaria porque me falta un fragmento, hay que añadir los nucleótidos que faltan esto lo realiza la **TDT**. Si añado los nucleótidos de 3 en 3 no afecta tanto, pero si introduzco 1 nucleótido cambio todo el sentido de lectura y codifico para aminoácidos totalmente diferentes, generamos diversidad.



- **Adición de P-nucleótidos:** exonucleasa abre la hebra de ADN y genero una hebra complementaria añadiendo los nucleotidos y **recuperando la complementariedad** de bases.
- **Adición de N-nucleótidos:** exonucleasa abre la hebra de ADN y genero añade nucleótidos de mas (no múltiplo de 3) y **cambia el marco de lectura** modificando toda la codificación de aminoácidos, **generamos diversidad**. Puede generar un codon de parada, pero también produce diversidad, es un proceso de reparación impreciso.



Como consecuencia de las combinaciones, las imprecisiones y las adiciones de nucleótidos como mínimo tenemos **10¹⁰ inmunoglobulinas**.

El **proceso de reordenación de ADN va en paralelo al proceso de maduración celular**. La célula troncal hematopoyética es la menos diferenciada, puede dar lugar a cualquier célula del tejido hematopoyético, el primer paso de diferenciación de esta célula troncal:

- **Estirpe linfóide:** puede ser célula B o célula T.
- **Estirpe mieloide.**

Una vez elegido este primer paso, después del primer reordenamiento no podrá volver atrás y cambiar de estirpe.

Cuando se produce el primer reordenamiento de las inmunoglobulinas DJ, luego DJ pasa de ser una célula **proB**, que al reordenar VDJ pasa a ser una célula **preB**, que pasa a ser una **célula B inmadura** (solo expresa IgM) cuando reordena la cadena ligera. Cuando expresa IgM e IgD pasa a ser una **célula B madura**. Esa célula se activa se diferencia hacia células plasmáticas, no puede ir hacia atrás.

La respuesta primaria siempre va a ser IgM, la secundaria ya puede ser cualquiera de las demás, generalmente IgG que es la mas abundante.

No damos un paso adelante en procesos de maduración celular si previamente no se ha producido la maduración molecular, es un requisito previo para que el progenitor linfoide común se convierta en una célula proB tiene que haber ocurrido antes reordenamiento DJ.

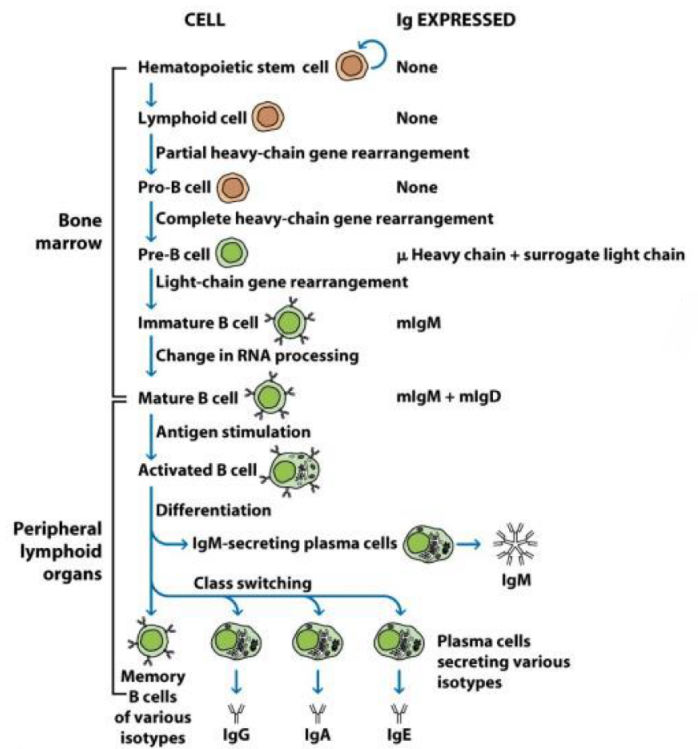


Figure 5-1

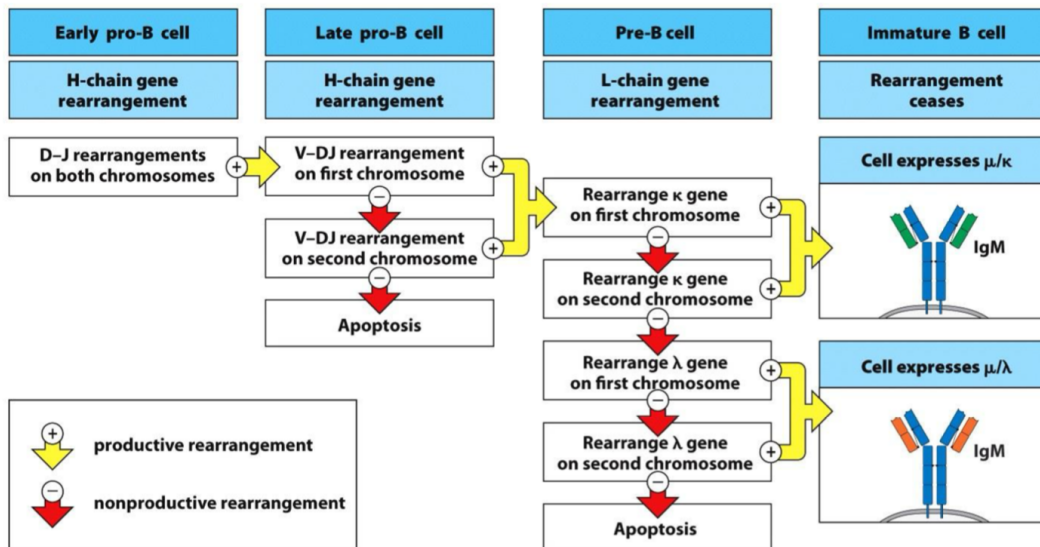
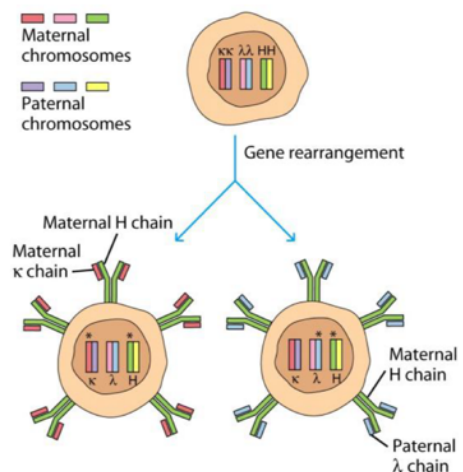


Figure 6.16 The Immune System, 3ed. (© Garland Science 2009)

En función de la expresión de marcadores en la superficie celular, vamos a poder identificar en que punto del estadio de diferenciación está (ejemplo una célula que muestra $CD43^+$ es una célula bastante inmadura).

Además de reordenar el ADN, los **linfocitos** van a realizar la **exclusión alélica**, de cada gen se van a expresar 2 copias de un gen. Pero para las inmunoglobulinas no se pueden expresar los dos genes porque sino la **clonalidad de la respuesta inmunitaria se acabaría**, lo que hay que hacer es expresar solo un alelo de las dos copias, vamos a expresar un reordenamiento **dando lugar a un tipo de inmunoglobulinas**. Si quiero generar un clon de linfocitos que reconociesen un alelo.



Exclusión alelica: mecanismo mediante el cual nos aseguramos de que solo se va a expresar uno de los dos alelos. Uno se reordenará antes que el otro, en el momento en el que uno de ellos se reordena antes **emite una señal inhibitoria** para la reordenación de los siguientes. Cuando se produce el primer reordenamiento, no se producen mas. Válido para cadena pesada y ligera, mediante este proceso **expresamos el producto de un solo alelo**. Siempre iniciamos realizando un reordenamiento.

Si el reordenamiento de la cadena pesada ha sido exitoso, vamos a reordenar la **cadena ligera**, empezamos por la cadena **Kappa** y si no funcionan vamos con los de la cadena **Lambda**. Una cadena mu Kappa no será igual que el de la cadena mu Lambda, no porque uno sea mejor que otro sino porque tiene una complementariedad antigénica diferente.

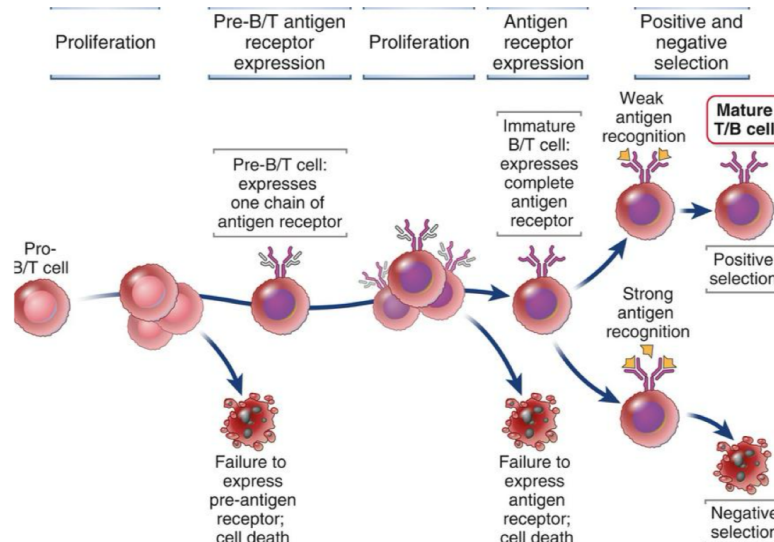
PUNTOS DE CONTROL DE MADURACIÓN DE CÉLULAS B:

Habrá **múltiples puntos de control** para generar la diferenciación de las células.

- **Primer punto de control:** si llegamos a la reordenación y esta célula no expresa los genes de la cadena pesada del primer reordenamiento, muere por apoptosis y si se expresan continua.
- **Siguiente punto de control** depende de si se han reordenado adecuadamente los genes de la cadena ligera.
- El **ultimo** paso de diferenciación esta promovido por la coexpresión de IgM + IgD.

Esto es al azar puede **no salir bien**; que **no se expresen los genes** o que genere receptores que reconozca nuestras propias moléculas, **autoinmunidad**. No podemos permitir que salgan de los órganos de maduración ninguna célula potencialmente reactiva.

En las **células T** no hay segunda oportunidad, si hay un error se muere. Pero en el caso de las **células B** hay una segunda oportunidad, tenemos el **proceso de edición del receptor** corrigiendo el error cometido. Si se produce un receptor que no es autorreactivo vamos a dejar que la célula complete su proceso de maduración, pero si la célula es potencialmente autoreactiva no puede salir. La segunda oportunidad consiste en la **retención de la célula** en la **medula** y la **inducción de un reordenamiento** subsiguiente de las cadenas ligera (hay 4 alelos diferentes), cambia la reactividad si cambiamos la cadena ligera. Esto es una ventaja de las células B sobre las células T que no tienen este proceso.

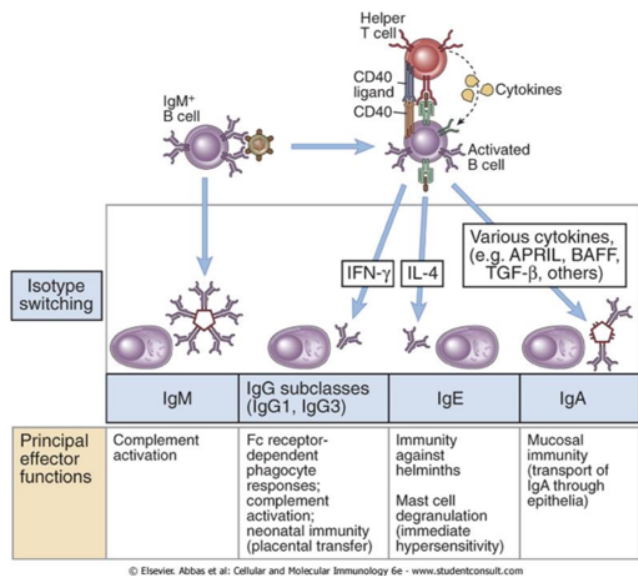


Las **células B** maduras y en reposo expresan **IgM** y **IgD**, esta coexpresión es un paso crítico en el último paso de la maduración de las células B. Un linfocito reconoce dos isotipos de inmunoglobulinas, produce **reordenamiento VDJ**, los genes **constantes** no se recombinan **para poder cambiar el isotipo en la respuesta inmunitaria** (si se recombinase generaría una IgM no sería posible cambiar su isotipo), el segmento reordenado VDJ, mediante el procesamiento ARN, puede cambiar de isotipo (usando el gen constante **mu** o **delta**), pero el segmento reordenado VDJ es exactamente el mismo por lo que reconocerá al mismo antígeno.

RESPUESTA INMUNE DE CÉLULAS B:

Un **antígeno** es reconocido por una **célula virgen** (IgM o IgD) provocando la **activación** (ayudado por las células T colaboradoras en el caso de los antígenos proteicos) y **estimulación** de esta célula virgen que se activa y prolifera, los **primeros anticuerpos generados son IgM** (son los que ya teníamos disponible), en las fases iniciales de la respuesta primaria tenemos una producción de IgM, si estamos en una respuesta secundaria lo normal es que se cambia el isotipo y no producimos IgM sino que para activar una respuesta secundaria IgA (si queremos establecer una defensa en las mucosas o secreciones), IgG (la inmunoglobulina pase al feto). Según la función que queramos generaremos una inmunoglobulina diferente cambiando el isotipo.

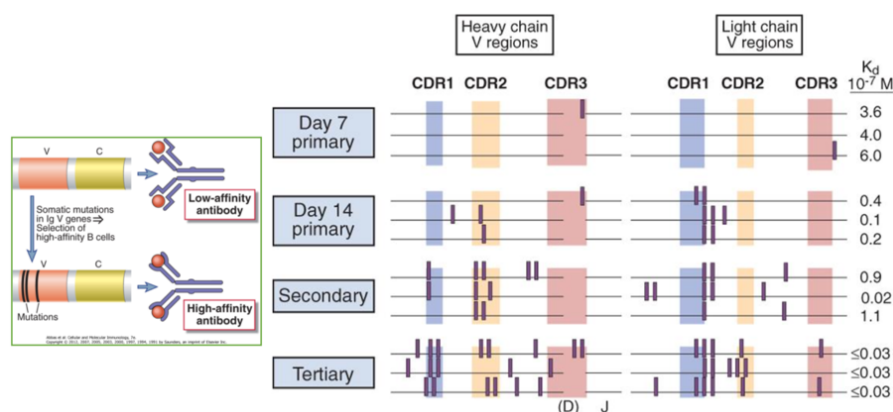
Habrà una **maduración de la actividad** mediante la que iremos **generando anticuerpos cada vez mas afines por el antígeno**, **células B memoria** y **células B de larga vida** después de finalizar esta respuesta, la generación de células memoria es esencial.



Va a haber tres **tipos de cambio**:

- **Maduración de la afinidad:** la IgM es la primera en entrar en contacto con el antígeno, conforme vamos encontrándonos con el antígeno se generan mutaciones que van modificando la afinidad.

Ejemplo: inmunizamos un animal y generamos múltiples anticuerpos monoclonales (aislar células B individuales y ponerlas a producir anticuerpos), las inmunoglobulinas producidas son iguales (anticuerpos monoclonales), comparamos los clones y deberían ser iguales.

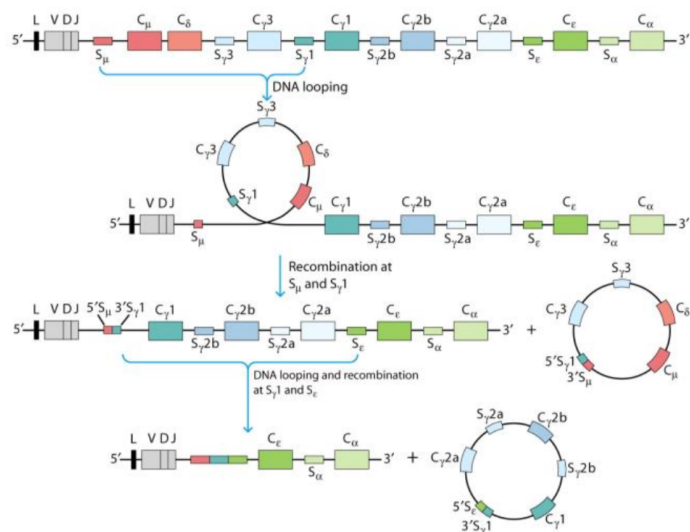


- A los 7 días de la inmunización:** no hay muchos cambios ni en la cadena pesada ni en la cadena ligera. También medimos la afinidad según una **constante de disociación (Kd)**.
- A los 14 días de la inmunización:** hay más cambios de aminoácidos con respecto a la secuencia patrón (mutaciones), tanto en cadenas pesadas como en ligeras. Ahora la constante de disociación es mejor (menos disociado). Se generan mutaciones del ADN de forma espontánea.
- Le inmunizamos por segunda vez** (respuesta secundaria): hay mas mutaciones, con una constante de afinidad diferente, aún alguna mejor y otras peor.

- d. Le **inmunizamos por tercera vez**: mutaciones mas frecuentes y los anticuerpos generados son sustancialmente mas afines. Quiero generar una célula B memoria con alta afinidad, por eso vacunamos y administramos varias dosis, para generar afinidad terciaria.
- **Cambio de isotipo**: típico de **respuestas secundarias o respuestas primarias que se prolongan en el tiempo**, va a ocurrir porque es necesario que las inmunoglobulinas se creen para las zonas que son específicas y reciben colaboración de células T colaboradoras, estas células T colaboradoras van a ordenar la función de la célula B: **interactuando con la célula B** (a través de receptores **CD40**, **CD40 ligando** esta interacción es una orden a la **célula B para cambiar el isotipo**) y **secreta citocinas** (según cual produzca el isotipo generado por la célula B será uno u otro). Por lo tanto, la **célula T colaboradora controla el cambio del isotipo de la célula B**.
 - o Una mutación en **CD40 ligando** produce **síndrome de hiper IgM con deficit de IgE** (sus células B no cambian el isotipo porque las células T no expresan CD40 ligando) tipo 1, es una inmunodeficiencia y los niños suelen morir. Interleuquina 4 es un producto importante para el cambio de isotipo.
 - o Una mutación en **CD40** también produciría **síndrome de hiper IgM con déficit de IgE** tipo 2 esta vez.
 - o Mutación en **AID** también produce **síndrome de hiper IgM con déficit de IgE** tipo 3.

Este proceso se produce porque delante de cada gen constante (excepto delta) tenemos una secuencia (S mu o gamma) que señala la transcripción de ARN. La **respuesta primaria es IgM** porque el **segmento mu es el más próximo a VDJ**, si **queremos IgG** tenemos que **aproximar el segmento gamma al segmento reordenado VDJ**, se producirá **recombinación de cambio de clase** que produce una aproximación constante cambiar la producción de IgM por **IgG** (o **IgE** si aproximamos el gen constante **épsilon**).

Si el cambio de isotipo ha sido de IgM a IgA no podría cambiar otra vez el isotipo porque ya se ha producido un corte, pero si no implica el corte de la región si que podría mover a cambiar. La enzima **AID** es importante en este **proceso de cambio de clase** y también en el proceso de **maduración de la afinidad**.

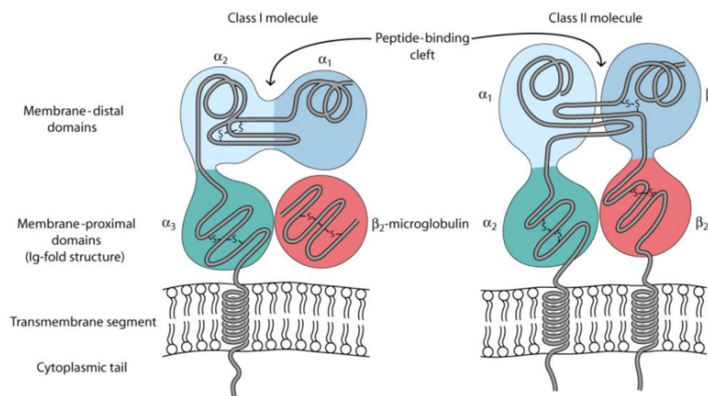


- **Cambio de inmunoglobulina anclada a la membrana a inmunoglobulina secretada**: la **inmunoglobulina de superficie** son receptores de las células B para el reconocimiento del antígeno y pondrá en marcha la respuesta; cuando se encuentra con el antígeno, la célula se activa y secreta anticuerpos idénticos al receptor que reconoció al patógeno. Las **inmunoglobulinas ancladas a la superficie** tienen una región de 20aa altamente **hidrofóbicos** y por eso su tendencia es la de anclarse a la membrana. En el caso de las **inmunoglobulinas secretadas no se transcribe esa porción hidrofóbica** y por eso es altamente hidrofílica, en vez de hidrofóbica, por eso su tendencia es a salir. **Algunas inmunoglobulinas transcriben estas zonas y otras no según la región transmembrana** (exon transmembrana, segmento reordenado VDJ) que codificará para esta zona, en las que se codifica la región transmembrana la inmunoglobulina será de membrana. Cada exon da lugar a un dominio globular en el espacio.

TEMA 3.2: COMPLEJO MAYOR DE HISTOCOMPATIBILIDAD (MHC)

En los humanos **HLA** (antígenos leucocitarios) es el **complejo mayor de histocompatibilidad**, regulan el rechazo a trasplantes de órganos, pero esta no es su función principal. Este complejo se encarga de la **presentación de antígenos**, hay **dos tipos de moléculas de histocompatibilidad**:

- **Clase 1:** expresadas en todas las células nucleares. Compuestas por una **cadena pesada (alfa)** y una cadena ligera. La cadena pesada/alfa muy polimórfica está organizada en dominios globulares, constituida por un dominio alfa 1, alfa 2 y alfa 3.

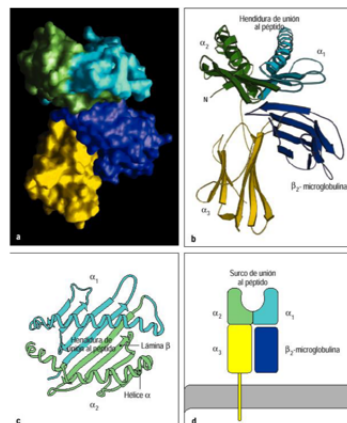


Hay una molécula asociada a la cadena alfa 3 pero no unida sino asociada (sin efecto transmembrana), la cadena alfa es una cadena polimórfica con múltiples combinaciones de cadenas pesadas, **beta-2 microglobulinas** (unida a cadena mas pequeña). Entre **alfa 1 y alfa 2** se crea una **oquedad/gruta** que será usado para la presentación del péptido al complejo para presentárselo a la **célula T**. Las cadenas alfa hélice conforman las paredes de la gruta mientras que las hojas beta antiparalelas forman el suelo.

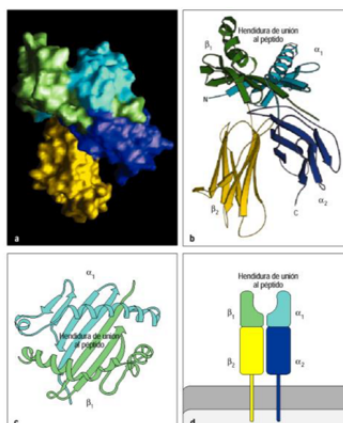
- **Clase 2:** expresión reducida, restringida a células presentadoras de antígenos. Presentes en poca medida en células T activadas, si tienen función células B, células dendríticas, macrófagos, células epiteliales...

En las moléculas de clase 2 nos encontraremos dos moléculas muy parecidas, normalmente polimórficas, con una **cadena alfa** y una **beta**, ambas tienen dos dominios globulares (**alfa 1, alfa 2, beta 1, beta 2**), **dominio alfa 1 y dominio beta 1** se entrelazan para formar la **gruta de presentación de antígeno**. Alfa 1 y alfa 2 tendrán alfa hélices y hojas beta antiparalelas, las hojas beta de alfa 1 y alfa 2 conforman el suelo de la gruta y las hojas alfa hélices formaran las paredes de la gruta. El dominio alfa 3 de la cadena alfa del CMH tienen solo tienen hojas beta.

HLA CLASS I



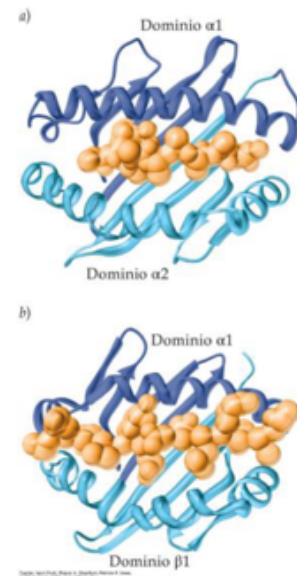
HLA CLASS II



Si superponemos la gruta de clase 1 y la de clase 2 son iguales, en estructura y tamaño, aunque su función será diferente. Los antígenos **intracitoplasmáticos** (virus) son presentados por **clase 1** y **extracitoplasmáticos** (bacterias) **clase 2**. El péptido se encaja en el centro de la gruta en clase 1 (será pequeño y protuye un poco) mientras que en clase 2 el péptido estará mas extendido y aplanado por lo que entendemos que los péptidos son diferentes entre clase 1 (será mas pequeño, aproximadamente 11 aa) y el péptido de clase 2 (puede llegar hasta 18 aa). Los péptidos se encajan de forma diferente, aunque las grutas sean iguales.

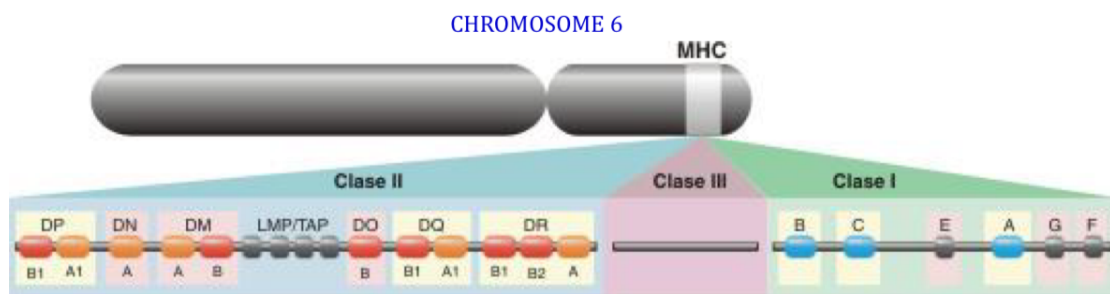
El péptido de clase 1 esta anclado por residuos que están al final del péptido pero intermedio no hay nada, el péptido de clase 2 tiene múltiples puntos de anclaje.

TABLE 8-2 Peptide binding by class I and class II MHC molecules		
	Class I molecules	Class II molecules
Peptide-binding domain	$\alpha 1/\alpha 2$	$\alpha 1/\beta 1$
Nature of peptide-binding cleft	Closed at both ends	Open at both ends
General size of bound peptides	8–10 amino acids	13–18 amino acids
Peptide motifs involved in binding to MHC molecule	Anchor residues at both ends of peptide; generally hydrophobic carboxyl-terminal anchor	Anchor residues distributed along the length of the peptide
Nature of bound peptide	Extended structure in which both ends interact with MHC cleft but middle arches up away from MHC molecule	Extended structure that is held at a constant elevation above the floor of MHC cleft



ORGANIZACIÓN GENÉTICA

Estos **genes** en humanos estarán en el **brazo corto del cromosoma 6**, estos genes en humanos se llaman **HLA**. Los CMH es el nombre genérico; **HLA** el concreto del **humano** y H2 son los del ratón (en el cromosoma 17). Cada especie tiene CMH organizado de forma similar pero nombrados y localizados en sitios diferentes.



En el brazo corto del cromosoma 6 hay un locus con los genes de clase 1 y otro locus con genes de clase 2, entre medias hay genes de clase 3 (genes del complemento, genes de citocinas...) pero no tienen nada que ver con el CMH.

- **Locus de clase 1** hay 3 genes diferentes que codifican moléculas diferentes:
 - o genes que codifican **HLAA**.
 - o genes que codifican **HLAB**.
 - o genes que codifican **HLAC**.

Son los genes clásicos del complejo, son altamente polimórficos, presentadores de antígenos... En este locus también hay HLAE, HLAG, HLAH son estructuralmente similares, pero no son

polimórficos y tienen funciones diferentes. Las moléculas de clase 1 están conformadas por una cadena del CMH y beta 2-microglobulinas (que se codifica en el cromosoma 18).

- Locus de clase 2 están codificados por:
 - **HLADR.**
 - **HLADQ.**
 - **HLADP.**

Estas moléculas están conformadas por dos moléculas: alfa y beta, dentro del locus tendremos de cada gen su versión alfa y beta (HLADR alfa y beta, HLADQ alfa y beta, HLADP alfa y beta), necesitamos dos genes para cada molécula. En este locus (clase 2) también hay **antígenos de histocompatibilidad NO clásicos**, tienen la estructura, pero no son polimórficos y tienen una función diferente (HLADM, HLADO, HLADN), además tendremos genes transportadores que tendrán función importante en el mecanismo de presentación de clase 1.

Cada exon codifica para un dominio en el espacio: por ejemplo, el gen HLAA estará constituido por exon alfa 1, alfa 2, alfa 3, transmembrana y citoplasmático. **Cada uno de los genes del CMH** (gruta de clase 1 cadena alfa, gruta de clase 2 cadena alfa y beta) va a estar organizado en genes que cuando son transcritos en ARNm dará lugar a un dominio en el espacio que tendrá funciones diferentes. Estos genes están **localizados todos juntos en un locus** del cromosoma 6.

Los antígenos de clase 1 están expresados en todas las células nucleadas mientras que los de **clase 2 están expresados en células que tienen funciones asociadas a la presentación de antígenos.**

En realidad, tenemos **2 antígenos HLAA, 2 HLAB, 2 HLAC (materno y paterno), por lo que no tenemos 3 antígenos de clase 1 sino 6 (3 maternos y 3 paternos).**

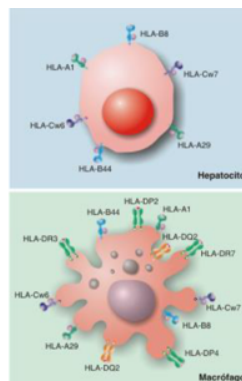
EXPRESIÓN DE MHC

Hepatocito: antes de hacer un trasplante hay que comprobar el **HLA** del hígado. En este caso tenemos:

- HLAA1, HLAA29 a los antígenos los nombramos igual.
- HLAB8, HLAB44.
- HLACW6, HLACW7.

Mientras que, podemos ver que el macrófago **expresa las mismas moléculas de clase 1 que el hepatocito**, porque las moléculas de clase 1 se expresan igual en todas las células, pero a parte el macrófago expresa las células de clase 2:

- HLADR3, HLADR7, HLADP4, HLADP2, HLADQ2...



Class I
Expressed on ALL nucleated cells

Class II
Expressed on:

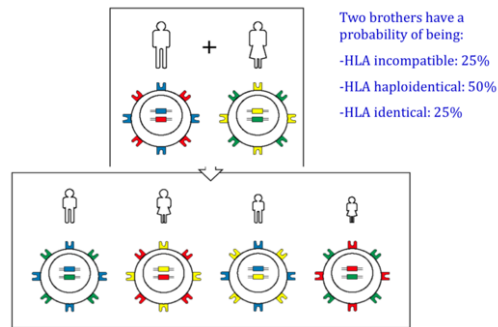
- Macrophages and monocytes
- B cells
- Dendritic cells
- Activated T lymphocytes

Este solo tiene un tipo de **HLADQ2** porque en este caso es **homocigótico** para HLADQ (padre y madre tienen el mismo alelo HLADQ). **Tendrá 6 antígenos diferentes de clase 1 y 5 de clase 2** (homocigota).

Los **genes HLA se expresan** de forma **codominante**; tienen la misma fuerza genética los alelos maternos y paternos. Además **HLA** son los antígenos **mas polimórficos** de todo el genoma humano, estos genes se **heredan en bloque**, no hay herencia segregada, o bien toda la zona codificante es materna o paterna, por lo tanto, los **haplotipos** posibles del cruce entre los padres serían:

- **25% HLA haplotípico, hermanos compatibles.**
- **50% HLA haploidentico.**
- **25% HLA incompatible.**

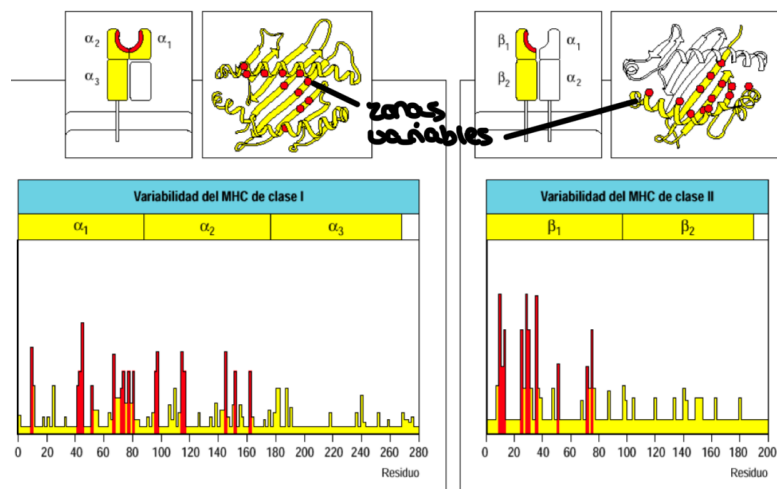
Haplotipo: grupo de genes que se heredan juntos, no segregados, como una unidad. Y que están localizados en uno de los dos cromosomas (materno o paterno).



Muy de vez en cuando ocurre un **fenómeno de recombinación** en la que la mitad de un alelo materno se recombina con la mitad de otro alelo materno para dar un nuevo alelo materno, generando mas diversidad (aumentando el polimorfismo). Aquí no se heredarían en bloque, no sería haplotipo. La **combinación no es totalmente aleatoria**, algunos antígenos están sobreexpresados en poblaciones concretas, *ejemplo 40% de europeos son HLAA*.

En caso de HLADRalfa no tiene polimorfismo, pero si en HLADRbeta. Este es el origen de la dificultad para encontrar un donante adecuado ante trasplantes, hay millones de combinaciones posibles, es difícil encontrar dos personas compatibles.

El **polimorfismo** es fundamental para la especie, necesitamos presentar el antígeno de forma adecuada, en términos de eficacia tenemos que ser polimórficos en cuestión de grutas, tenemos que tener grutas diferentes. Todas las diferencias se congregan en puntos concretos, no están en sitios al azar, están localizados en los puntos de contacto del péptido con el antígeno; habrá polimorfismos sobre todo en el suelo y en las paredes de la gruta, encajará el péptido o no dependiendo de este polimorfismo.



Una madre en el parto del segundo hijo tiene anticuerpos de histocompatibilidad ante anticuerpos que no son suyos, hay un intercambio de sangre muy intenso que da lugar a que células de la madre vayan al niño y células del niño van a la madre, en el caso del niño la mitad de los genes son de la madre y la otra mitad del padre, pero se produce una tolerancia ante los antígenos extraños, pero exponen a la madre y se podían observar mediante serología.

En el caso del gen HLA-A es más difícil tener haplotipo porque hay mas variedad, para la cadena alfa y la cadena beta habrá genes diferentes. La **nomenclatura** de los **genes humanos** hay que nombrarlos según el catálogo del WHO (el gen humano va siempre en itálica y mayúscula).

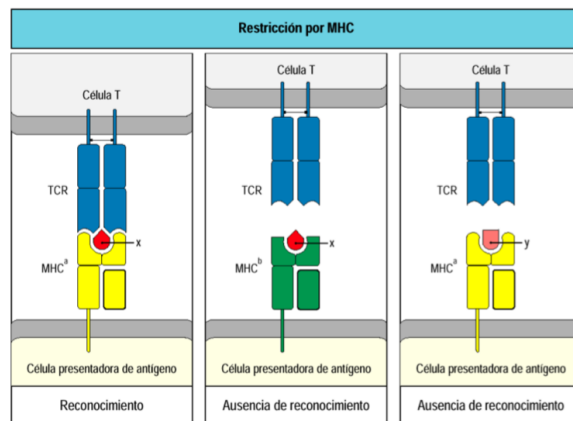
HLA-associated risk factors for autoimmune disease				
Disease	HLA allotype	Frequency (%)		Relative risk
		Patients	Controls	
Ankylosing spondylitis	B27	> 95	9	> 150
Birdshot chorioretinopathy	A29	> 95	4	> 50
Narcolepsy	DQ6	> 95	33	> 40
Celiac disease	DQ2 and DQ8	95	28	30
Type 1 diabetes	DQ2 and DQ8	81	23	14
Subacute thyroiditis	B35	70	14	14
Multiple sclerosis	DQ6	86	33	12
Rheumatoid arthritis	DR4	81	33	9
Juvenile rheumatoid arthritis	DR8	38	7	8
Psoriasis vulgaris	Cw6	87	33	7
Addison's disease	DR3	69	27	5
Graves' disease	DR3	65	27	4
Myasthenia gravis	DR3	50	27	2
Type 1 diabetes	DQ6	< 0.1	33	0.02

La importancia de estos **genes polimórficos** radica en su **relación con enfermedades**, la presencia de enfermedades se relaciona con determinadas HLA, hay enfermedades inmunes que, si tienes un haplotipo HLA determinado eres más propenso a sufrir una enfermedad concreta, no son la causa, pero sí un gran **factor de riesgo**. *Ejemplo: el 95% de los enfermos con Espondilitis Anquilosante tienen B27+, hay un 5% de pacientes con B27+ que no tienen la enfermedad. Casi todos los enfermos celíacos son DQ2 o DQ8 (diabéticos también).*

RESTRICCIÓN DE LA RESPUESTA INMUNITARIA:

Las células T reconocen al antígeno en el contexto de sus **propias moléculas HLA** (las mismas moléculas HLA tienen que expresarse en células presentadoras y reconocedoras). Para que se produzca una **respuesta inmunitaria eficiente**, las moléculas HLA que presentan el antígeno tienen que ser las mismas que las moléculas HLA que hay en las células que reconocen al antígeno.

- Si el péptido antigénico (X) es presentado a la célula T correcta (con receptor para esta célula), con células de histocompatibilidad son las mismas, entonces hay respuesta.
- Si al mismo receptor le enseñamos un péptido antigénico (X) diferente, no va a haber respuesta.
- Si al mismo receptor (que reconoce al péptido X) le enseñamos un péptido antigénico diferente (Y), no hay respuesta.



Por lo tanto, para que haya una **respuesta inmunitaria eficiente** las **células presentadoras de antígeno** **tiene que tener las mismas moléculas de histocompatibilidad que las células respondedoras**, y sino no hay respuesta.

TRASPLANTES:

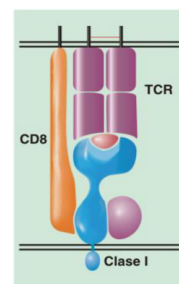
No debería haber respuesta porque el 90-95% de células no se equivocan, pero 5% de las células cometen un error respecto a la conformación espacial del complejo HLA-péptido, **alorreconocimiento**. Cuando tenemos un reconocimiento entre células hay una **alorespuesta**, las células rechazan a células incompatibles.

El **rechazo** consiste en una **destrucción de la nefrona** (en el caso del trasplante de riñón), destrucción del **parenquima** noble por parte de las células T. La única explicación posible es que se produce un error conformacional; cuando una célula con HLA extraño presenta un péptido propio a una célula T, esa célula T se confunde y entiende que ese péptido propio está siendo presentado en el contexto de HLA propio+péptido antigénico. El hecho de presentar un péptido propio en el contexto de MHC extraño, MHC extraño + péptido propio hacen que un pequeño porcentaje de células interprete que lo que en realidad se presenta es un MHC propio y un péptido antigénico, se invierte. Este alorreconocimiento aun no se entiende por completo. Los trasplantes son una paradoja porque lo que sucede es la confusión del 5% de las células, estas son las responsables del rechazo.

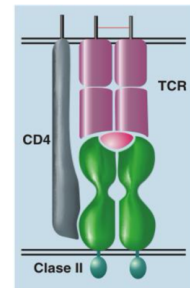
PROCESAMIENTO Y PRESENTACION DE ANTÍGENOS:

Las células **CD8** siempre reconocen el antígeno cuando es presentado por **clase 1** (no hay excepciones), mientras que las células **CD4** reconocen el antígeno cuando es presentado por **clase 2**.

Clase 2 (**bacterias, extracitoplasmáticos**) presentan el antígeno a células **CD4** (colaboradoras), clase 1 (**virus, intracitoplasmáticos**) presentan el antígeno a **CD8** (helpers/reguladoras).



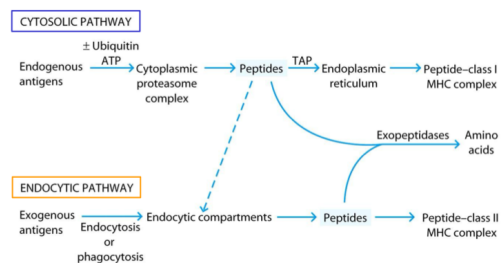
CD8⁺ T lymphocytes (cytotoxic) recognize antigen in the context of HLA-CLASS I



CD4⁺ T lymphocytes (helpers/regulators) recognize antigen in the context of HLA-CLASS II

Vías principales de presentación y procesamiento de antígeno:

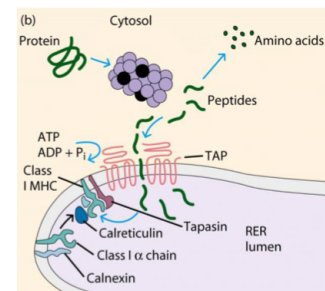
- La **vía citosólica** pretende presentar antígenos endógenos a **Clase 1**, a través del proteasoma.
- La **vía endocítica** mete los antígenos que están fuera por endocitosis, metiéndolos en un compartimiento endocítico y presentándolos a **Clase 2**.
- **Presentación cruzada:** usa ambas vías.



VÍA INTRACITOPLASMÁTICA/CITOSOLICA

El antígeno pasa por el **proteasoma** (su misión es el reciclaje de proteínas del citoplasma).

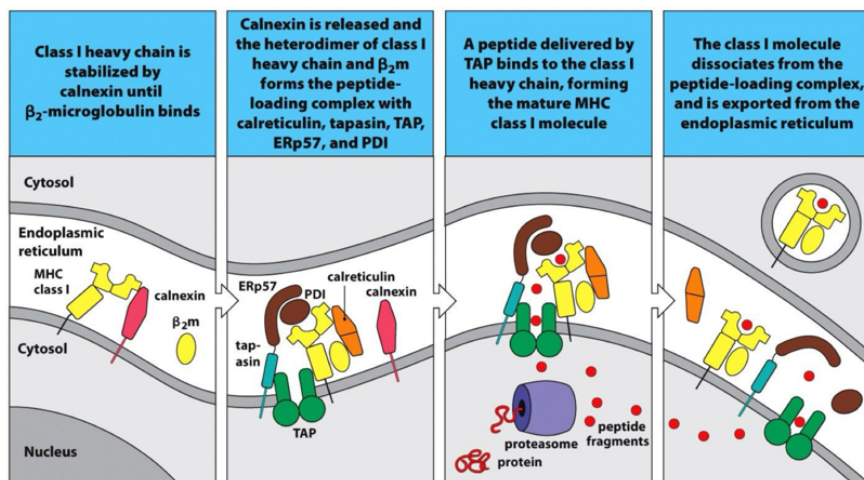
Las proteínas del citoplasma se unen a **ubiquitina** que las lleva hasta el proteasoma, que es un cilindro hueco que degrada proteínas propias senescentes o proteínas virales, recicla las proteínas en aminoácidos o péptidos que no llegan a ser degradados en aminoácidos individuales; si no hay infección son **péptidos endógenos**, si hay infección serán **antigénicos**. Estos péptidos los queremos cargar en la gruta de moléculas del complejo principal de histocompatibilidad clase 1, pero estas se están sintetizando en el retículo y esto pasa en el citoplasma por lo que hay que atravesar una membrana por lo que necesitamos transportadores. **TAP1** y **TAP2** (genes transportadores) forman un **canal** por el que entran **péptidos formados en la degradación en el proteasoma**. Estos péptidos antigenicos se cargan en la gruta de CMH, esta **gruta siempre está llena** porque sino el **complejo es inestable**, por eso es tan importante el reconocimiento, siempre habrá algo en esa gruta lo que habrá que **determinar es si es propio o extraño**.



	Cytosolic pathogens	Intravesicular pathogens	Extracellular pathogens and toxins
Degraded in	Cytosol	Endocytic vesicles (low pH)	Endocytic vesicles (low pH)
Peptides bind to	MHC class I	MHC class II	MHC class II
Presented to	Effector CD8 T cells	Effector CD4 T cells	Effector CD4 T cells
Effect on presenting cell	Cell death	Activation to kill intravesicular bacteria and parasites	Activation of B cells to secrete Ig to eliminate extracellular bacteria/toxins

Se sintetizan las moléculas de clase 1 (cadena alfa) pero aun no hay **beta-2-microglobulina**, por lo que el complejo no es estable, para hacerlo estable unimos la **Calnexina** con la cadena alfa.

Cuando están unidas cadena alfa y beta 2- Microglobulina se separa la Calnexina. La **Calreticulina** y **Tapnesina** ayudan a la carga del péptido arrastrando a las moléculas del CMH a la proximidad de los canales.

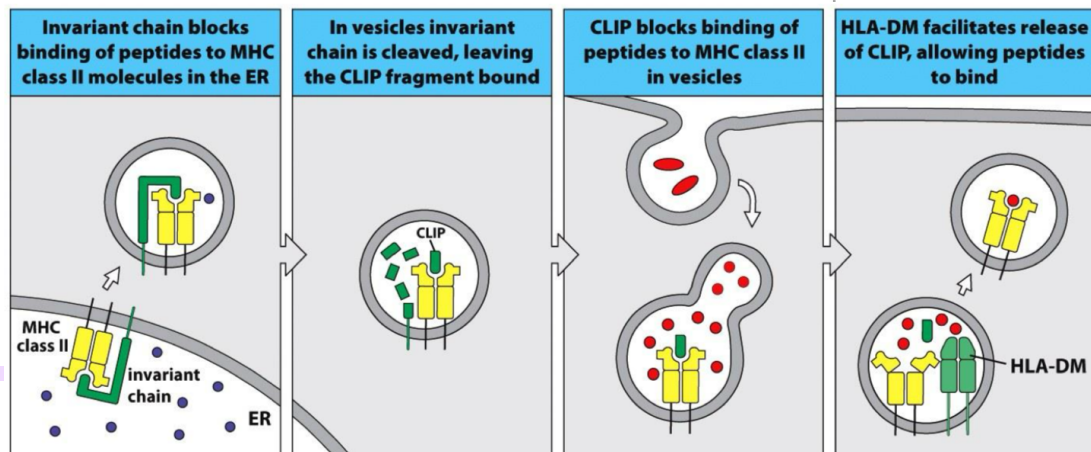
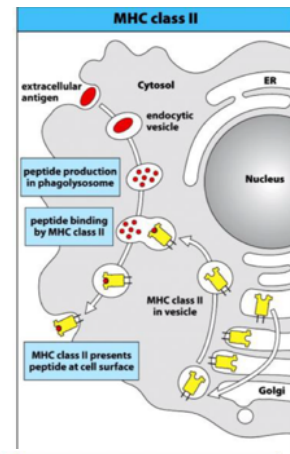


VÍA ENDOCÍTICA

Los antígenos extracelulares se meten en una **vesícula endocítica** (fagosoma) donde los vamos a degradarlos añadiéndoles componentes lisosomales (fagolisosoma) y cargamos el péptido. La molécula de clase 2 que sale del **retículo sin tener el péptido cargado**.

Es una diferencia con respecto a clase 1, que en el retículo se sintetiza cadena alfa y cadena beta, y si nadie ocupa la gruta es un complejo inestable, por eso entra la **cadena invariante** se introduce y se **exporta**, la cadena invariante esta asociada a las cadenas alfa y beta de clase 2, pero la cadena invariante mimetiza a acción del péptido propio o antigenico al introducirse en la gruta, la cadena invariante forma el **péptido clip** (la parte de cadena invariante que esta introducido en la gruta de clase 2), cuando se digiere la cadena invariante se corta el sobrante y ahora si que estabiliza clase 2.

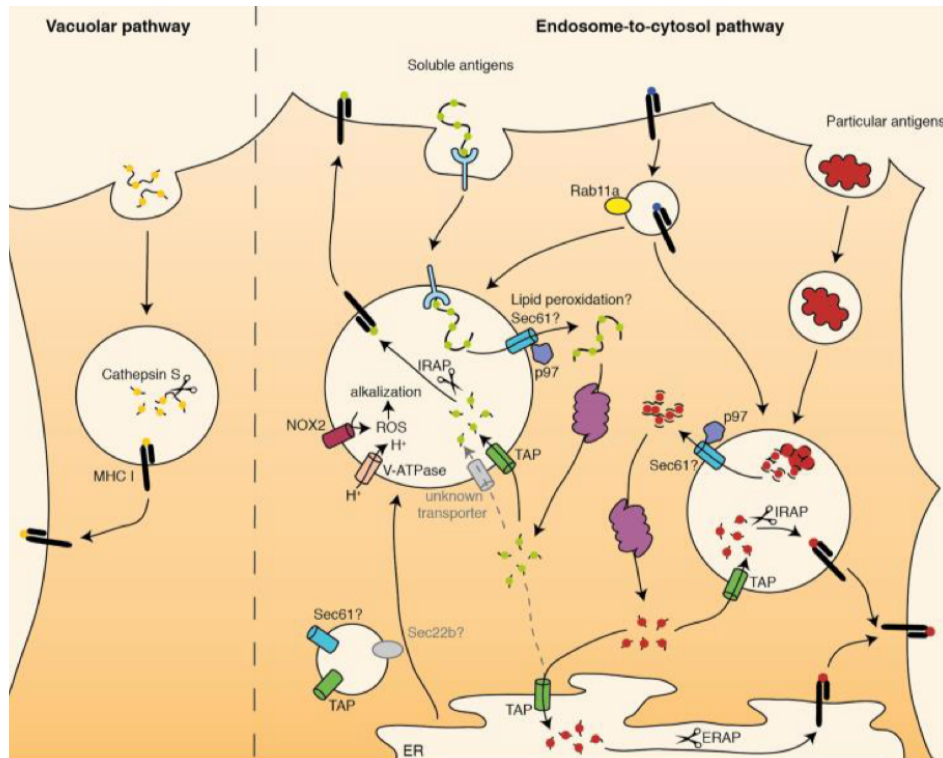
Pero queremos sacar este péptido clip para meter el péptido antigenico o propio, esta salida del péptido clip de la gruta de clase 2 la realiza las vesículas **HLADM** (molécula de histocompatibilidad no clásica que saca el péptido de la gruta) y mete en su lugar un péptido propio o antigenico y sale la molécula de clase 2 cortada en vesículas. Esto tiene lugar fuera del retículo.



PRESENTACIÓN CRUZADA

Es la tercera vía de presentación, se inicia como vía **endocítica** y se desvía para presentar la molécula por clase 1 favoreciendo la respuesta a virus y tumores.

Se va a montar una respuesta inmunitaria cuando la **célula presentadora de antígeno** presenta un **péptido antigénico** a la **célula T**, antes la célula presentadora de antígeno tendría que haberse infectado con virus, el problema es que la gran mayoría de células presentadoras de antígenos no se infectan con virus (excepción VIH), si la proteína viral no está dentro del citoplasma de la célula presentadora de antígeno no podemos presentarlo a la célula citotóxica, que son las que responden al virus.



Ejemplo: me pongo vacuna del COVID y hay respuesta porque hay una tercera vía de presentación que genera una presentación cruzada.

Antígenos que han entrado por la vía exógena/endocítica, lo normal sería presentarlos por clase 2, pero esta presentación clase 2 no va a generar una respuesta antivírica, esto lo hacen las células citotóxicas por lo que habrá que meter el péptido viral en la molécula de clase 1 para obtener respuesta.

La célula presentadora de antígenos no se infecta por el virus, pero si lo fagocita dentro de una vesícula, lo que ocurre es que determinadas poblaciones de **células presentadoras de antígenos** (dendríticas) van a tener este proceso de presentación cruzada; se inicia la entrada con la vía endocítica (clase 2) y luego se cruza a la clase 1. Que puede darse de dos maneras:

- **Vía vacuolar:** entra el virus/proteínas en una vacuola y la Calnexina hace el proceso de derivación a clase 1.
- **Vía endosómica:** se produce cuando hay muchos antígenos, la introducción del antígeno en la célula presentadora de antígenos hay muchas vacuolas que se pueden romper, dejando al péptido libre en el citosol, y a partir de ahí los péptidos van directos a clase 1.

Esta presentación cruzada es **fundamental para respuesta antivírica y tumoral**. Hay que sensibilizar células citotóxicas con antígenos presentados por clase 1 que les induzcan la muerte.

Es el proceso por el cual, antígenos internalizados por clase 2 son desviados para ir a cargarse dentro de la molécula de histocompatibilidad de clase 1, favoreciendo que las células citotóxicas reconozcan que células están infectando y montar una respuesta eficiente.

Resumen presentaciones:

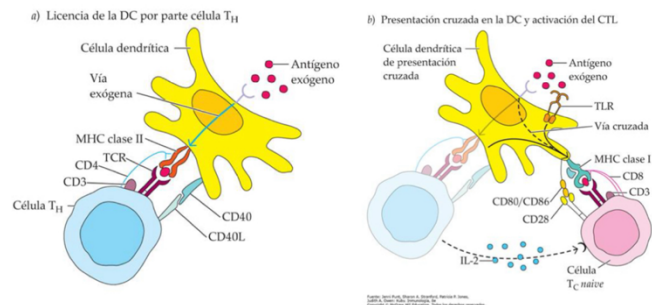
- Las respuestas inmunes contra virus y tumores requieren la captación del antígeno por las DC y su transporte a los órganos secundarios. Sin embargo, la mayoría de los virus no infectan a DC. La presentación cruzada es la vía por la cual los antígenos extracelulares se presentan a las células CD8.

- Las células dendríticas captan el antígeno y lo presentan a través de moléculas de Clase II a las células CD4+ (figura a).

- Estas células CD4 activadas actúan como un "puente" para ayudar en la activación de las células CTL secretando IL2 y en la "licencia" de la célula dendrítica. Se inducen receptores TLR Y moléculas CD80/86.

- Las células dendríticas autorizadas desvían el antígeno exógeno a moléculas de Clase I (figura b).

Células respondedoras son siempre CD8.



PRESENTACION DE ANTÍGENOS DIFERENTES A PROTEÍNAS:

Presentamos los **antígenos no proteicos** (sobre todo los **fosfolípidos** son muy antigénicos) a través de las **moléculas de histocompatibilidad no clásicas** (no polimórficas), en este caso usamos CD1 que es casi igual que la molécula de clase 1.

Esto se traduce en que la **gruta de CD1 es diferente**, mucho **más profunda**, permite la **presentación de antígenos completos sin procesamiento**, permite un contacto mayor. El cambio fundamental en CD1 y moléculas de histocompatibilidad tiene que ver con las diferencias entre grutas, la mayor profundidad permite la presentación de antígenos lipídicos y fosfolipídicos profunda en vez de la **presentación lineal** que se da en Clase 1 y clase 2 (proteínas). Es muy importante desde el punto de vista funcional.

Clase 1 y clase 2 se forman al mismo tiempo, pero la cadena invariante se mete en la gruta de clase 2 impide que los péptidos que irían presentados por clase 1 se cambien accidentalmente a clase 2, por eso necesitamos la presentación cruzada.

Feature	Significance	
Broad specificity	Many different peptides can bind to the same MHC molecule	
Each MHC molecule displays one peptide at a time	Each T cell responds to a single peptide bound to an MHC molecule	
MHC molecules bind only peptides	MHC-restricted T cells respond mainly to protein antigens	 Proteins → Peptides
Peptides are acquired during intracellular assembly	Class I and class II MHC molecules display peptides from different cellular compartments	 Peptide in endocytic vesicle → Class II MHC
Stable surface expression of MHC molecule requires bound peptide	Only peptide-loaded MHC molecules are expressed on the cell surface for recognition by T cells	 β2-microglobulin + α + Peptide → Class I MHC
Very slow off-rate	MHC molecule displays bound peptide for long enough to be located by T cell	 "Empty" MHC molecule + Peptide → MHC molecule with bound peptide

TEMA 4: RECEPTOR DE CELULAS T PARA ANTÍGENOS (TCR)

SIMILITUDES ENTRE INMUNOGLOBULINAS Y TCR:

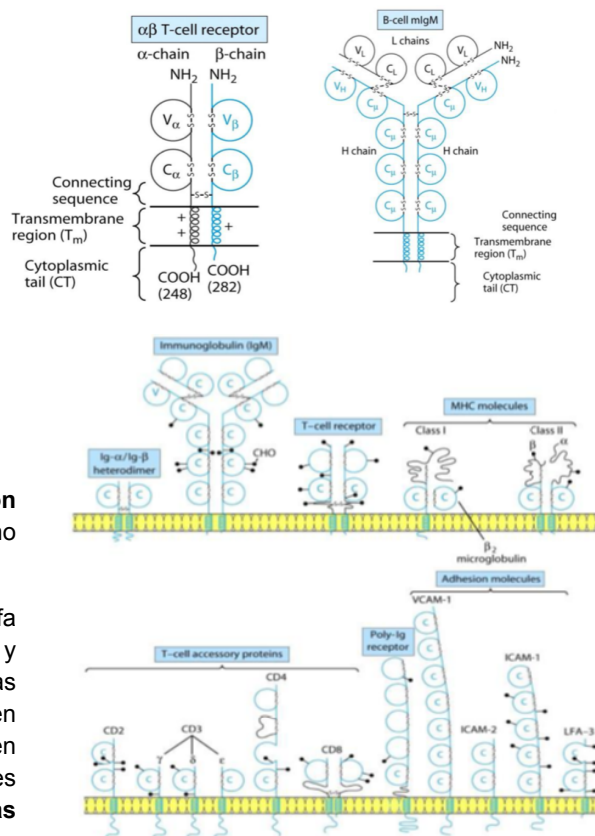
Los **TCR** están constituidos por dos cadenas similares entre si unidas, tanto **cadena alfa** como **cadena beta** del receptor tienen un dominio globular **variable** y un dominio globular **constante**, su estructura esta sostenida por **puentes disulfuro intracatenarios**. La **superfamilia de las inmunoglobulinas** esta conformada por:

- Receptor TCR.
- Inmunoglobulinas.
- NHC
- Moléculas de histocompatibilidad.
- Moléculas accesorias
- Moléculas de adhesión....

Lo que todas tienen en común es la **organización del dominio globular en el espacio**, no comparten homología en estructura.

El receptor T esta formado por cadena alfa (variable y constante) y cadena beta (variable y constante) son altamente **polimórficas**, formadas al **azar**, con tamaño similar. Están organizadas en hojas beta antiparalela y el dominio variable tienen regiones que **protuyen** (regiones hipervariables dentro de región variable), hay **muchas equivalencias con las inmunoglobulinas**.

La función del receptor es reconocer el péptido, este péptido tiene que estar encajado en la gruta CMHC para ser presentado a células T, interactúa con región variable de cadena alfa y beta que emiten las protusiones y son las que contactan con el antígeno (**regiones de complementariedad de determinantes antígenicos**).



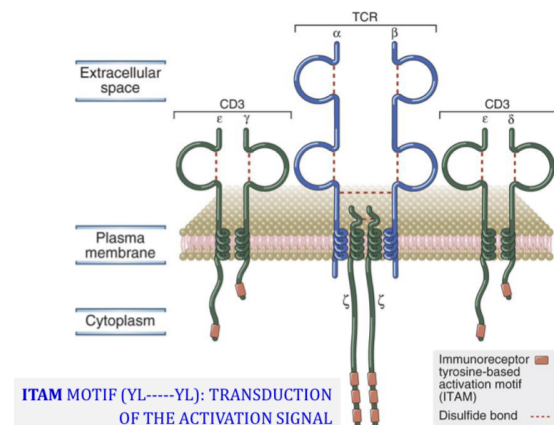
COMPLEJO MOLECULAR TCR-CD3:

TCR está formado por:

- **Alfa**
- **Beta**

CD3 está formado por las proteínas homólogas:

- **Gamma**
- **Delta**



- Épsilon
- Ceta (Z)

Las cadenas alfa y beta tienen el **tallo intracitoplasmático** muy corto, por lo que es baja la probabilidad de interacción para transmitir información, el TCR es el responsable de reconocer el antígeno en las células T, hay **enviar una señal a la célula T** para que responda; es un **reconocimiento y transmisión/transducción** de señales para **activar a la célula**, hay que informar al núcleo para expresar los genes determinados. Si el **tallo de las moléculas es corto**, la **transmisión de señales es más difícil**.

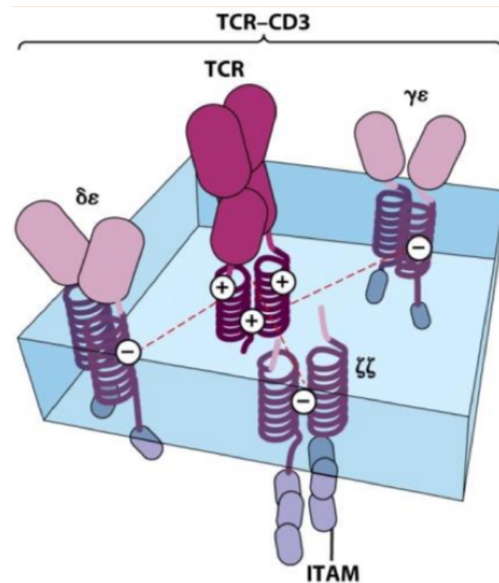
Hay que **informar al núcleo para expresar** determinados **genes** según las **necesidades de la célula**, alguien tiene que transmitir esa información, en este caso lo realiza el **complejo molecular CD3** que está relacionado con las cadenas alfa y beta.

La cadena épsilon forma heterodímeros (gama épsilon y delta epsilon). Hay una cuarta **cadena, Z**, tiene un tallo intracitoplasmático muy largo y un **tallo extracitoplasmático muy corto**, esta cadena tiene **función intracelular** gracias a su tallo largo, se relaciona con otras proteínas para transmitir la señal hasta el núcleo.

Para la transmisión de la señal, se necesita la expresión de todas las cadenas porque el complejo está muy relacionado entre sí, en el humano si falla una cadena hay problemas, pero el complejo funciona, **complejo TCR-CD3**. En el ratón si falta una cadena, no funciona el complejo.

Si detectamos la molécula de la superficie, detectamos el todo el complejo asociado a ella.

Las moléculas **TCR** están en posición **central** y tiene cargas **positivas**, las moléculas de **CD3** tienen carga **negativa**, TCR atrae a CD3, formando el complejo que está asociado por **fuerzas electrostáticas**.



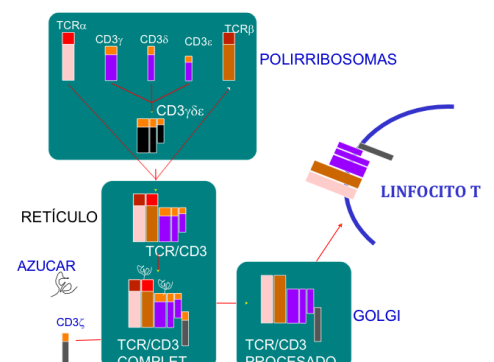
MONTAJE Y EXPRESIÓN DE MEMBRANA DE LAS CADENAS TCR/CD3:

La **cola intracitoplasmática del complejo** tiene una **peculiaridad**, la secuencia de **Tirosina-Leucina-XX-Tirosina-Leucina** (siendo XX cualquier aminoácido) lo vamos a encontrar en determinadas zonas de CD3, hay tres aminoácidos que se pueden **fosforilar** (**tirosina, serina, treonina**), lo que determina el patrón de activación-reposo no depende de la fosforilación-desfosforilación, a veces si va asociado pero a no siempre, lo que cambia es el patrón de activación (hay proteínas que están siempre fosforiladas y lo que cambia es el lugar de fosforilación, no la fosforilación en sí). En el caso de **CD3** cuando tiene residuos de tirosina desfosforilados señala que podemos fosforilarlos para completar la **señal de activación**.

A la secuencia **Tirosina-Leucina-XX-Tirosina-Leucina** es lo que conocemos como **motivo ITAM**, es clave en el **mecanismo de transmisión de la señal de activación**.

Gamma, delta y épsilon tienen motivos ITAM (transmiten activación), pero Z tiene tres por cadena (6), por lo que **Z va a ser muy importante a la hora de la transmisión de la señal de activación**.

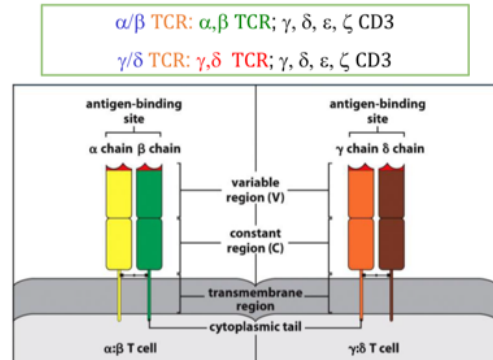
Estas cadenas se van a **sintetizar en el retículo**, migran al **Golgi** para procesarse y van a salir juntas a la superficie (similar a inmunoglobulinas). Ocurre en la mayoría de las células periféricas (receptor para el antígeno formado por cadenas alfa y beta).



TIPOS DE RECEPTORES DE CÉLULAS T:

Tenemos dos receptores de células T para el antígeno (son muy similares pero codificados por genes diferentes, conforman dos formas diferentes de respuesta al antígeno), por lo tanto:

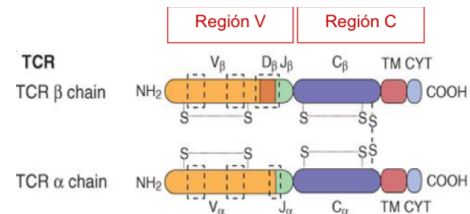
- **Receptor alfa/beta TCR:** esta codificada por genes alfa y beta de TCR y gamma, delta, épsilon y ceta de CD3. Es el que normalmente portan las células T; células con gran repertorio de genes TCR la mayoría en células periféricas (CD4 y CD8) que reconocen péptido presentado por CMHC, tienen una **gran restricción MHC**.
- **Receptor gamma/delta TCR:** esta codificada por genes gamma y delta de TCR y gamma, delta, épsilon y ceta de CD3. Las células que portan gamma/delta son diferentes, en la circulación periférica las células T son muy minoritarias, pero en la **mucosa intestinal** son las mas numerosas. Tienen un repertorio de genes TCR menor, la mayoría no son ni CD4+ ni CD8+ sino doble negativas, CD4- y CD8-. Las **células gamma/delta no son CD4+, son CD8 o dobles negativas**. No hay restricción de MHC porque no es quien presenta, tiene mecanismo de prestación diferente, *por ejemplo, reconoce fosfolípidos, CD1 presenta*. También son buenas reconociendo **micobacterias**, las células gamma/delta **tienen porciones muy especializadas**.



ORGANIZACIÓN GENÓMICA DE TCR:

Los **genes TCR** tienen una **organización genética similar a las inmunoglobulinas**:

- Cadena alfa y delta en cromosoma 14.
- Cadena beta y gamma en cromosoma 7. Las **cadenas alfa y gamma tendrán genes VJC** (no hay D, igual que en las cadenas ligeras de las inmunoglobulinas).
- Las **delta y beta tendrán VDJC**.

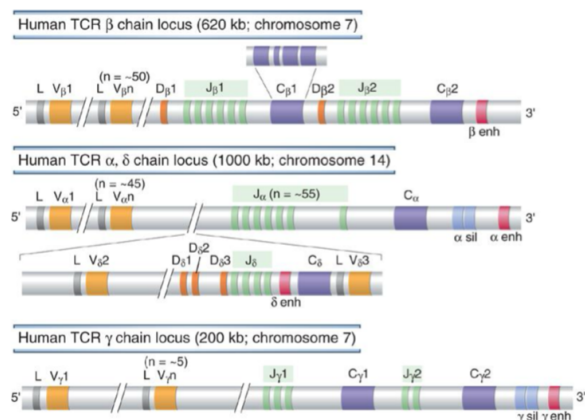


En los TCR el **dominio globular de la cadena beta (VDJC)** tendrá:

- Región variable (**V**).
- Región **D**, al final del dominio V.
- Cadena **J**.
- Región constante (**C**).

Y en la **cadena alfa (VJC)** habrá:

- Región variable (**V**).
- Cadena **J**.
- Región constante (**C**).
- Además, hay una zona de complementariedad de determinantes antigenicos (1, 2, 3).

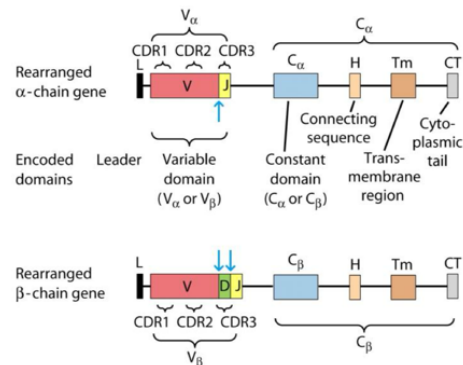


En los genes de la cadena **alfa y gamma** nos encontraremos; **V alfa** (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7), **J alfa** (1, 2, 3, 4) y **C**, en la cadena **beta y delta** tendremos; **V beta** (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7), **D beta** (VD1, D2, D3, D4, D5), **J beta** (1, 2, 3, 4) y **C**.

La ubicación de los genes delta es muy importante, el **locus delta** estará entre los genes variables de alfa y la unión alfa, si se produce un reordenamiento productivo de la cadena alfa, los genes delta se pierden, se corta ese bucle, nos pasará igual que en las inmunoglobulinas, generaremos receptor de la misma manera. Esto nos explica la incompatibilidad de la expresión simultánea de alfa/beta y gamma/delta, las células son alfa/beta o gamma/delta.

Para generar un segmento reordenado V alfa J alfa, cualquier gen V se une a cualquier gen J:

- Aproximación física.
- Formación del bucle.
- Corte, se lleva a cabo por **RAG1** y **RAG2** (como recombinación). Los pacientes sin **RAG1** y/o **RAG2** no tienen ni células B ni células T, porque no ha habido recombinación, nos da lugar a **inmunodeficiencia combinada grave**.
- Empalme



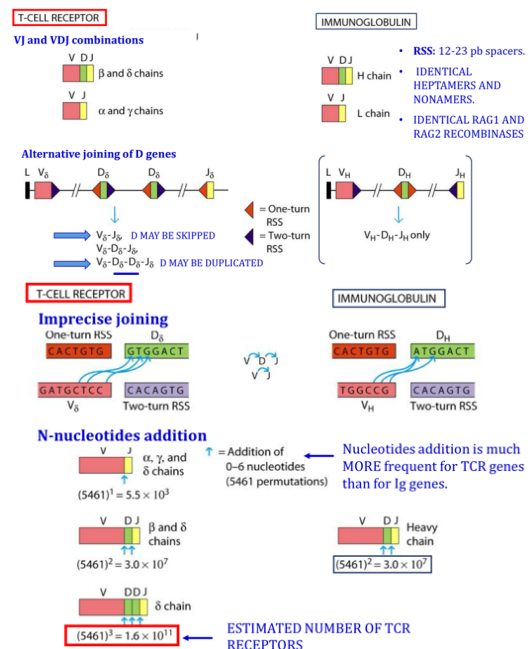
IMPORTANTE: si hay un reordenamiento productivo entre V alfa y J alfa, como el locus delta esta en medio, se pierde.

Dentro de las secciones variables también hay dominios de complementariedad de determinantes antígenicos. Habrá regiones relativamente conservadas hipervariables.

GENERACIÓN DE DIVERSIDAD EN EL TCR:

La diversidad del TCR se genera a través de los siguientes mecanismos:

- **Unión combinatorial** de VJ y VDJ, todas las posibilidades de cadena alfa y todas las posibilidades de cadena beta, son **recombinaciones al azar**, cada una va por su lado. Sucede igual que en las inmunoglobulinas.
- **Unión alternativa de los segmentos D.**
- **Imprecisión en las uniones:** dependiendo del lugar donde se haga el corte-empalme se desplaza al TCR.
- **Adición de nucleótidos:** es muy frecuente en TCR, aumenta la posibilidad de generar receptores, aumentando la diversidad de TCR en comparación con las inmunoglobulinas.
- **Células T NO hay maduración de la afinidad**, es la primera diferencia con inmunoglobulinas.
- En el caso de la cadena gamma podemos tener **asociación combinatorial de los fragmentos D**. En las inmunoglobulinas se cumple siempre el orden VDJ o VJ, pero en TCR, se producen **uniones D alternativas**, podemos tener VDJ, VDDJ, VJ (falta D)... las uniones alternativas radican en la **imprecisión** de estos genes D, esta recombinación la realizan gracias a las **señales específicas** de recombinación, **hectámero-espaciador-nonámero y nonámero-espaciador-hectámero**, respetando la señal 12-23, son las mismas señales y reglas que en la inmunoglobulina. La recombinación de los genes de TCR es igual que en las inmunoglobulinas, pero con diferentes genes.



TEMA 5: (T13) DIFERENCIACIÓN Y MADURACIÓN DE LAS CÉLULAS T EN EL TIMO. CÉLULAS REGULADORAS. GENERACIÓN DE TOLERANCIA A NIVEL CENTRAL (Teresa)

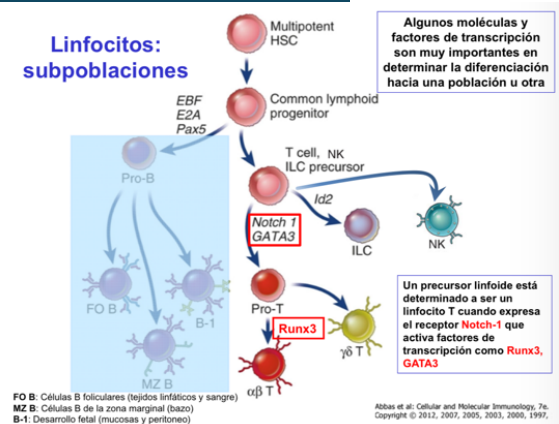
- **Selección positiva:** el TCR reconoce al péptido con su parte variable reordenada y al MHC.
- **Selección negativa:** los linfocitos reconocen nuestros propios antígenos y derivan apoptosis.

DIFERENCIACIÓN LINFOCITOS T:

La **célula multipotente** (autorregeneradora) da lugar a un progenitor común linfóide que dan lugar al linfocito T o B.

Si se sigue el camino de la derecha la diferenciación puede ser hacia; **célula T, NK e ILC**.

En el timo se emite una señal mediante el factor de transcripción **Notch 1** y el progenitor linfóide T se transforma en linfocito T muy inmaduro, se activa el factor de transcripción **Runx3** que favorece su desarrollo como **Linfocito T maduro**. Una vez se elige un camino de diferenciación, **no es un proceso reversible**.

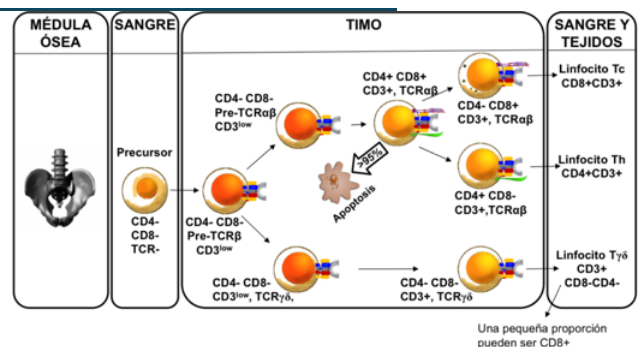


El **progenitor prolifera**, lo primero es un **pre-TCR**, en este punto se chequea su funcionamiento, muere si no funciona, si funciona comienza a reordenarse la cadena alfa, si se produce correctamente tenemos un TCR con su parte variable formada. A partir de aquí tenemos un reconocimiento de TCR que puede llevar a cabo selección positiva o negativa según el tipo de reconocimiento (fuerte o débil).

ESTADIOS CELULARES EN EL DESARROLLO TÍMICO:

- **Dobles negativos:** no expresan ni CD4 ni CD8.
- **Dobles positivos:** expresan CD4+ y CD8+.
- **Positivos simples** (o positivos sencillos): expresan CD4 ó CD8 (colaboradoras o citotóxicas).

Según la señalización que reciba pasa a un estadio u otro. Los dobles positivos se dan en el timo.



ORGANIZACIÓN CELULAR EN EL TIMO:

En la **corteza** del timo tenemos **células epiteliales corticales**, algún macrófago y **células T muy inmaduras**. Hay una **unión corticomedular** con **células epiteliales medulares**, células dendríticas, macrófagos, y los **corpúsculos de Hassall** (células dendríticas y epiteliales con función desconocida).

Para que el timo cito mature es necesario el microambiente del timo (no podemos madurar a un timocito in vitro porque no podemos generar ese microambiente) imprescindible para generar linfocito T.

Necesitamos:

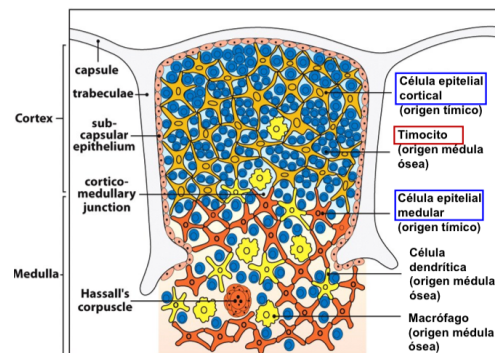
- **Células epiteliales corticales y medulares** que expresan **Notch1**.
- Muchas moléculas HLA de clase 1 y 2.
- Citocinas.
- Quimioquinas (IL-7): citocinas que atraen células a un sitio determinado.
- Señales de los fibroblastos.

Las **células epiteliales** tienen forma **estrellada** y **contactan** unas con otras a través de sus múltiples **prolongaciones**. En la corteza se hallan la mayoría de los timocitos (85-90%) que corresponden a linfocitos T inmaduros, así como algunos macrófagos dispersos. La médula contiene escasos timocitos, que corresponden ya a linfocitos T casi maduros (~5%) así como a células dendríticas, a macrófagos y unas estructuras concéntricas de macrófagos y células epiteliales, los corpúsculos de Hassall.

MADURACIÓN INTRATÍMICA

Es muy importante el microambiente tímico, se producirán interacciones entre los timocitos y las células tímicas que son necesarias para la maduración y la selección de los linfocitos T:

- Los **timocitos** expresan **notch1** en superficie que interacciona con su ligando en la superficie de las **células epiteliales corticales** (cTEC) y las **epiteliales medulares** (mTEC) tímicas.
- Las moléculas **HLA de clase I y II** expresadas por las células tímicas son fundamentales para la **selección del repertorio de linfocitos T**.
- Las **células del estroma tímico producen citoquinas** que estimulan la **proliferación** de timocitos y el **tránsito a través de la corteza y la médula**, ej. *IL-7, CCL25, CCL21 y CCL19*, y otras sustancias como la *timosina-alfa* y la *esfingosina-1P*.
- Los **fibroblastos** producen **componentes de la matriz extracelular** que concentran citoquinas y sirven también para dirigir a los timocitos desde la corteza a la médula.



SELECCIÓN EN EL TIMO DEL REPERTORIO DE CÉLULAS T

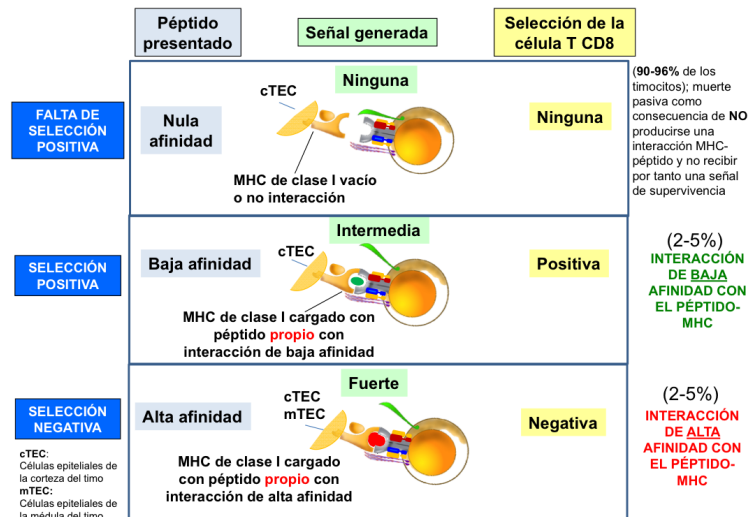
Una vez que el timocito tiene su TCR reordenado sufre la selección:

- **Selección positiva:** asegura la restricción por MHC (asegura que se reconozcan las moléculas del MHC propias). Se va a dar en la **corteza** tímica.
- **Selección negativa:** genera (asegura) **tolerancia a nivel central**. Se va a dar principalmente en la **médula**, pero puede darse en la corteza tímica.

PAPEL DE LA AFINIDAD DEL TCR POR EL PÉPTIDO EN LA SELECCIÓN EN EL TIMO:

En el timo siempre hay péptidos propios. Según el tipo de presentación tendremos:

- **Muerte por abandono:** 90-96% de timocitos mueren mediante este proceso porque no se le da una señal positiva, **no reconocen HLA**, falta de selección positiva, **no hay afinidad**.
- Cuando presentamos un **péptido propio de baja afinidad** a la molécula de la corteza del timo, y este genera una **señal de afinidad intermedia**, dándole al linfocito una **señal de vida**. Es un linfocito doble positivo, **selección positiva**.
- Cuando presentamos un **péptido propio de alta afinidad** da una **interacción fuerte**, se produce la **muerte**. **Selección negativa**.



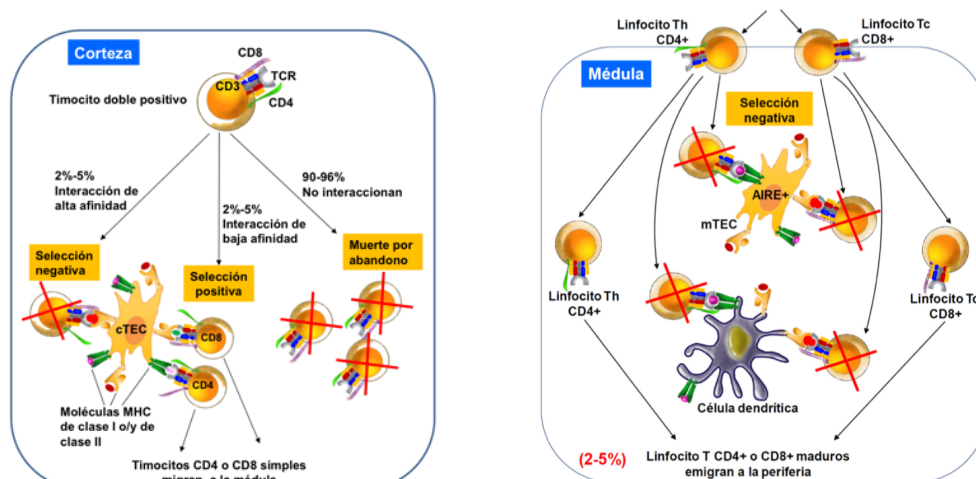
SELECCIÓN POSITIVA Y NEGATIVA DE LOS TIMOCITOS:

- **Selección positiva:** Permite la supervivencia de aquellas células que son capaces de reconocer moléculas MHC propias, y que reaccionan con baja afinidad (débilmente) con el complejo MHC-péptido propio. Se da en la corteza comienza con los timocitos DP.

- Si el reconocimiento se realiza a través de péptidos presentados por moléculas MHC de **clase I**, las células DP (CD4+/CD8+) maduran a **CD8**.
- Se realiza a través de péptidos presentados por moléculas MHC de **clase II**, las células DP (CD4+/CD8+) maduran a **CD4**

- **Selección negativa:** se da tanto en la corteza como en la médula. En la médula elimina las células T que reaccionan con demasiada intensidad (alta afinidad) con moléculas MHC propias o con complejos MHC- péptido propio. Muy importante la proteína AIRE (for autoimmune regulator), Individuos con mutaciones en AIRE desarrollan cuadros autoinmunes (poliendocrinopatías autoinmunes).

Repertorio de células T auto-tolerantes y restringidas por el MHC propio.



TOLERANCIA CENTRAL Y PERIFÉRICA:

En la médula los timocitos entran siendo **simples positivos, CD4 o CD8**, si no reconocen a péptidos propios pasan a sangre. En la **selección negativa** las células epiteliales de la médula presentan una proteína **AIRE**, hacen que se expresen muchos genes del genoma por corto periodo de tiempo que no tienen función en el timo, para detectar si las células los reconocen o no, si reconocen genes diferentes, mueren. Esta proteína es muy importante para que podamos ser tolerantes a nuestros propios genes.

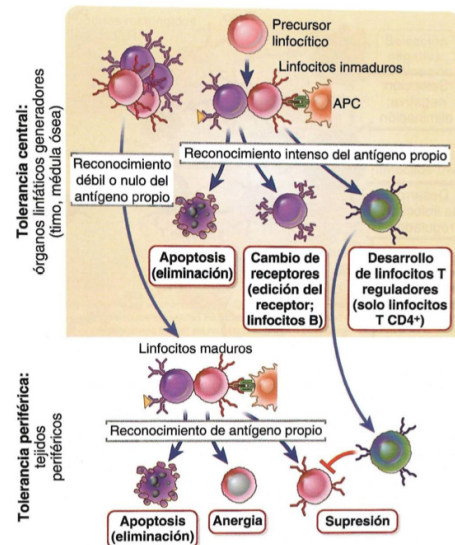
Los linfocitos T y B sufren proceso de:

- **Tolerancia central:** impiden que las células autorreactivas salgan de los órganos.
- **Tolerancia periférica:** eliminan a las células autorreactivas que se han escapado.

Los mecanismos que utilizan son:

- Apoptosis.
- Supresión: frenan la respuesta inmunitaria.
- Anergia: se reconoce el antígeno y se dispara la primera señal, pero la segunda señal no se da porque interaccionan **CD8** y molécula **B7**.

Es mas importante la respuesta de las células T.

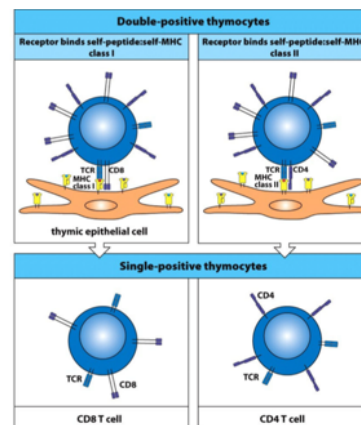


MICROAMBIENTE DEL TIMO Y DESARROLLO DE TIMOCITOS

Los timocitos en diferentes estadios del desarrollo se encuentran en distintas partes del timo.

- **Células epiteliales corticales:** presentan péptidos de una forma peculiar. **Timoproteasoma**, una **cathepsina L**.
- **Células epiteliales medulares:** presentan gran cantidad de péptidos de antígenos de tejidos extratímicos. **AIRE** determina la expresión de estos antígenos periféricos.

Los timocitos son guiados por quimiocinas, el progenitor entra por la unión corticomedular, va sufriendo los reordenamientos hasta llegar a ser **doble positivo**. En el momento de doble positivo las células epiteliales corticales van a sufrir selección positiva (primero se hace la positiva y luego la negativa).



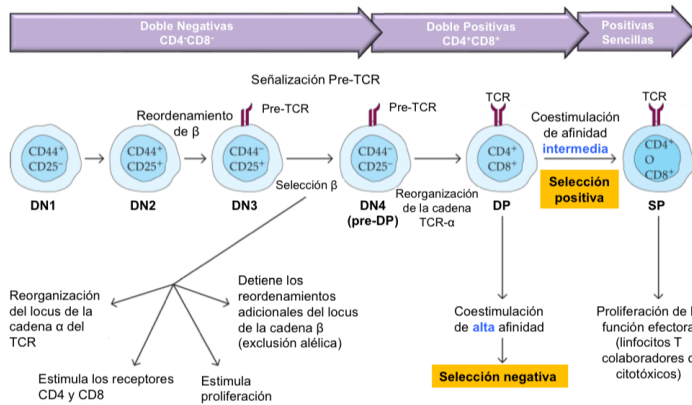
- Si el reconocimiento se realiza a través de péptidos presentados por moléculas MHC de **clase I**, las células DP (CD4+/CD8+) maduran a **CD8**.
- Se realiza a través de péptidos presentados por moléculas MHC de **clase II**, las células DP (CD4+/CD8+) maduran a **CD4**.

CD25: cadena alfa del receptor de linfocitos T reguladores CD4+.

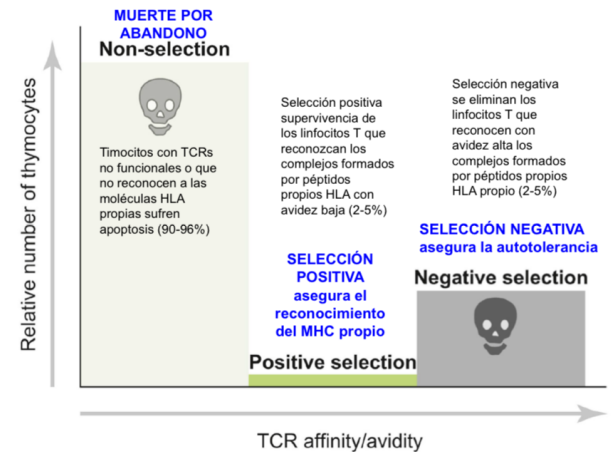
LA SELECCIÓN POSITIVA DETERMINA LA ESPECIFICIDAD DEL CO-RECEPTOR:

Más de un 95% de timocitos van a morir en el timo, de una forma controlada, por apoptosis (necrosis no).

RESUMEN DE LOS ESTADIOS EN LA MADURACIÓN DE LAS CÉLULAS T EN EL TIMO



Los timocitos van a sufrir uno de los tres siguientes procesos celulares:

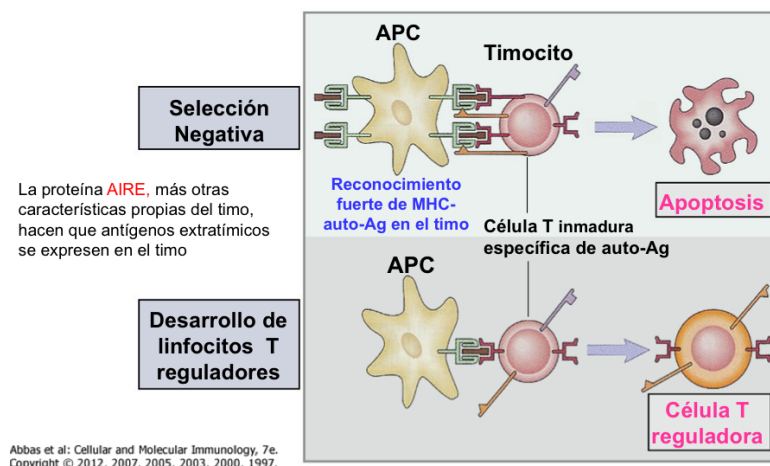


CÉLULAS T REGULADORAS:

Nacen en el timo, son inhibitorias, ayudan al control de la respuesta. El reconocimiento de los péptidos propios por los linfocitos T inmaduros en el timo puede llevar a la muerte de las células (selección negativa) o al desarrollo de los linfocitos T reguladores.

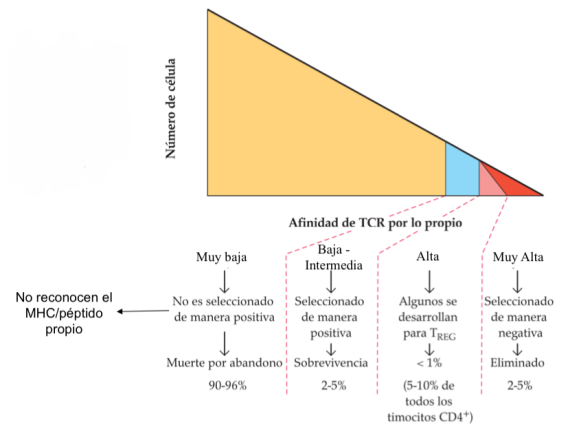
- Tiene la capacidad única de **inhibir las respuestas inmunitarias**.
- Pueden ser células **TREG naturales**, cuando surgen durante la maduración en el timo a partir de células que reconocen proteínas propias con alta afinidad (células autorreactivas).
- Pero inducirse en el sitio de una respuesta inmunitaria en una forma dependiente del antígeno (células **TREG inducidas o periféricas**).
- Los linfocitos T reguladores se identifican por la presencia de **CD4** y **CD25** en sus superficies, así como por la expresión del factor de transcripción interno **FoxP3**.
- Los linfocitos TREG inhiben las respuestas autorreactivas y desempeñan un papel en la limitación de las respuestas normales de los linfocitos T ante los patógenos.

Asociación entre el destino de los timocitos y la afinidad de su TCR por los complejos de MHC/péptido propios que encuentran en el timo.



CÉLULAS NKT

- No están restringidas por MHC ni reconocen péptidos presentados por las moléculas MHC clásicas.
- Expresan **TCR $\alpha\beta$** e interaccionan con **CD1**.
- Tienen marcadores de superficie propios de las **células T (CD3)** y **NK (CD16, CD56)**, por lo que se denominan NKT.
- El TCR **reconoce antígenos lipídicos presentados por CD1**.
- La molécula CD1 es similar a las moléculas HLA de clase I: cadena pesada unida a la $\beta 2m$.
- Muchos linfocitos NKT tienen TCR $\alpha\beta$ invariante, por lo que se consideran de la inmunidad innata.
- Nacen en el timo.



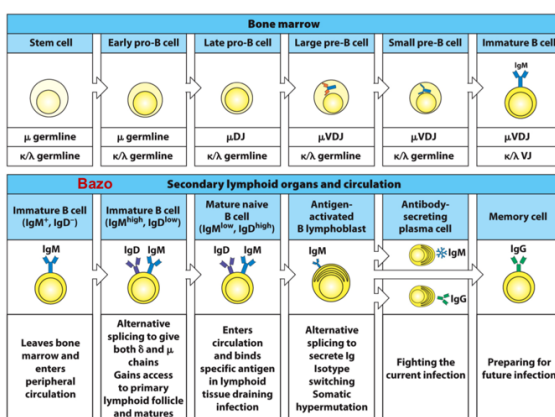
CÉLULAS B TRANSICIONALES:

La célula pre-B expresa IgM:

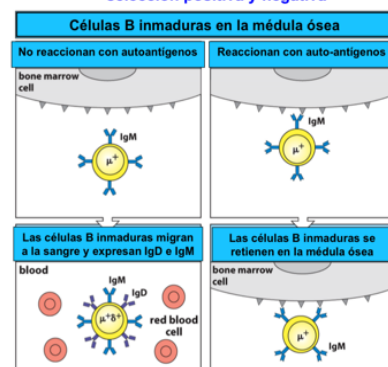
- **IgM no autorreactiva:** sale de la médula como célula pre-B y llega al ganglio para completar la maduración y expresar **IgD**.
- **IgM autorreactiva:** no permite la salida de la célula, se la retiene para darle una **segunda oportunidad** con la edición del receptor (de cadenas ligeras). Según como sea el reordenamiento:
 - o **Reordenamiento productivo y no autorreactivo:** a la célula rescatada se le permite abandonar la célula.
 - o **Reordenamiento no productivo o autorreactivo:** la célula entra en **apoptosis**.

Las **células B** también están sujetas a muerte por abandono y selección positiva y negativa.

LAS CÉLULAS B DEBEN MIGRAR AL BAZO PARA COMPLETAR SU MADURACIÓN



Las células B también están sujetas a la muerte por abandono, selección positiva y negativa



Son **células B** que salen de la **médula ósea** y sufren un **último estadio de maduración en el bazo**. En el bazo se pueden someter a otro **proceso de selección negativa y positiva**.

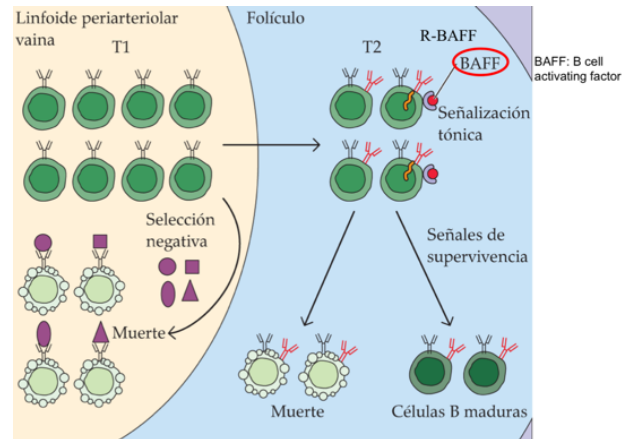
Las **células B transicionales** se someten a **selección negativa y positiva en el bazo** (órgano secundario). Las **células B transicional T1** que **reconocen el antígeno**, incluido el antígeno propio, con alta afinidad en el bazo, se **eliminan mediante selección negativa** y nunca llegan a los folículos esplénicos.

Esas **células B T1** que **escapan a la selección negativa** entran en los folículos y se **diferencian en células B T2**. En los folículos, sus **BCR** emiten tónicamente una **señal de supervivencia estimulante**, ya sea sin unirse a un **ligando** o por **interacciones con moléculas desconocidas**.

Las **células B T2** que han **recibido esta señal** de supervivencia regulan hacia arriba sus receptores **BAFF** y **se unen a BAFF**, lo que también **contribuye a la supervivencia**.

La supervivencia debida a estos dos conjuntos de señales constituye una selección positiva. Esas células B T2 que no reciben estas señales estimulantes mueren en el bazo.

La selección de antígenos se muestra como formas violetas; las células B T1 y B T2 son verdes. Las células de color verde claro representan las células muertas que se seleccionaron negativamente o la selección positiva fallida.



MECANISMOS DE TRANSDUCCIÓN DE SEÑALES APOPTÓTICAS

Tenemos dos vías para la señalización:

- **Vía extrínseca:** se produce interacción **FAS-FAS ligando**. Las moléculas FAS tienen en su interior un **tallo intracitoplasmático. Dominio de muerte FADD**:
 - o Corta y actúa la **Caspasa-8** (primero inactiva y luego se activa), **Caspasa-9** y por último la **Caspasa-3** que mata.
- **Vía intrínseca:** se unen **MHC-TCR**. Llegan señales a la mitocondria y se movilizan elementos **ROS** y activan a las caspasas:
 - o **Caspasa-9**, **Caspasa-3** que induce a **apoptosis**.

Los mecanismos reguladores de apoptosis son:

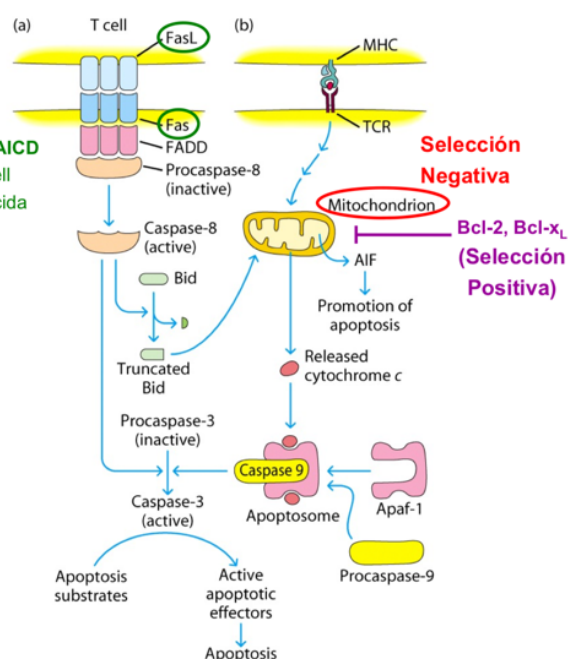
- Señales proapoptóticas **Fas-FasL**.
- Señales antiapoptóticas **Bcl-2**, **Bcl-xL**.

MECANISMOS DE TRANSDUCCIÓN DE SEÑALES APOPTÓTICAS

Células T activadas: **AICD** (activation-induced cell death) – muerte inducida por activación

MECANISMOS REGULADORES:

- Señales proapoptóticas (Fas-FasL)
- Señales antiapoptóticas (Bcl-2, Bcl-xL)



TEMA 6: SISTEMA DEL COMPLEMENTO

Características generales del sistema del complemento:

- Está formado por muchas proteínas plasmáticas (30-50).
- **Sintetizado** por **hepatocitos, macrófagos y células epiteliales**.
- Los componentes del complemento se sintetizan como **proenzimas inactivas (inmunógenos)**.
- Con **activación en cascada**.
- Hay un poderoso **paso de amplificación (C3a)**; porque se activan muchas moléculas.
- El **complemento** se puede **activar** a través de tres vías:
 - o **Clásica** (Anticuerpo-dependiente). Fue la primera que descubrimos.
 - o **Alternativa** (independiente de Anticuerpos).
 - o **Lectinas** (independiente de Anticuerpos).
- Es el principal mecanismo **efector** de la **respuesta inmune humoral**.
- Desempeña papeles clave en la **respuesta inmune no específica**; donde cae, actúa.
- Se une **covalentemente a los microorganismos** y permite su eliminación directa o indirecta.
- **Funciones**: Participa en varios procesos, tales como:
 1. **Lisis celular**: después de formar el poro.
 2. **Opsonización del antígeno**: cuando un patógeno une **factores del complemento** y aumenta opsonina y fagocitosis.
 3. **Activación de la respuesta inflamatoria**: liberan una sustancia que activa mastocitos, quimiotaxis...
 4. **Aclaramiento de inmunocomplejos**: forman unión antígeno-anticuerpo.
- Está sujeto a una **estricta regulación** por parte de **proteínas reguladoras** que inhiben la activación del complemento (para que no actúe contra nuestras células, lisa la célula/patógeno donde cae).

Se produce una proteólisis secuencial de proteínas que adquieren actividad enzimática (zimógenos).

- Al "unirse a la acción", muchos **factores del complemento** son **escindidos** (divididos/fragmentados) **proteolíticamente**, por **serin-proteasas**, en dos fragmentos "a" y "b".
- Los **fragmentos "b"**, normalmente más **grandes**, se unen al complejo molecular en formación o quedan unidos a la membrana.
- Las **opsoninas** al unirse adquieren **capacidad enzimática** para actuar sobre el siguiente componente: **convertasas** (son las que se quedan en la membrana).
- Los fragmentos "a", mas **pequeños**, migran y sirven como **agentes quimiotácticos** o ayudan a la desgranulación, son **anafilotoxinas**.

VÍAS DE ACTIVACIÓN

- La vía clásica es **antígeno-anticuerpo** necesita unión a anticuerpo, esta vía **empieza por el factor C1 y terminan por C9**.
- La **vía de la leptina**: (la leptina más común es la **manosa**) se une a las leptinas de la superficie. Van por orden (C1-C9), con algunas excepciones.
- La **vía alternativa**: igual que la vía clásica, pero comienza un poco más adelante.

Estas tres vías **confluyen** en el **factor de amplificación C3b**, a partir de aquí las tres vías son idénticas y forman un **poro, complejo de ataque a la membrana (MAC)**. Donde caen estos factores **lisan** patógenos o nuestras células (si no tuviéramos proteínas reguladoras). Hay dos convertasas muy importantes **C3** y **C5**. Las tres vías son complementarias.

VÍA CLÁSICA

Excepciones de la vía clásica:

- **C1**: es el inicio.
- **C4**: va antes que **C2** y **C3** (en vía clásica y de lectinas).
- En **C2** el fragmento pequeño es "b" y el grande "a" (a diferencia de todos los demás), el pequeño siempre es el que cae en la membrana (por eso C2a forma convertasa de C3).

Funciona en **cascada**:

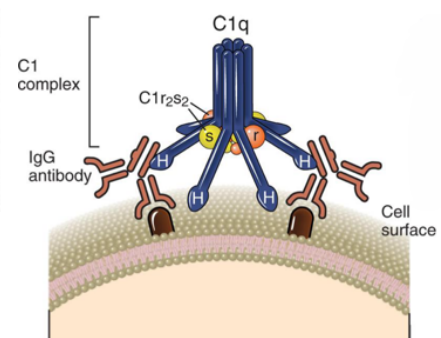
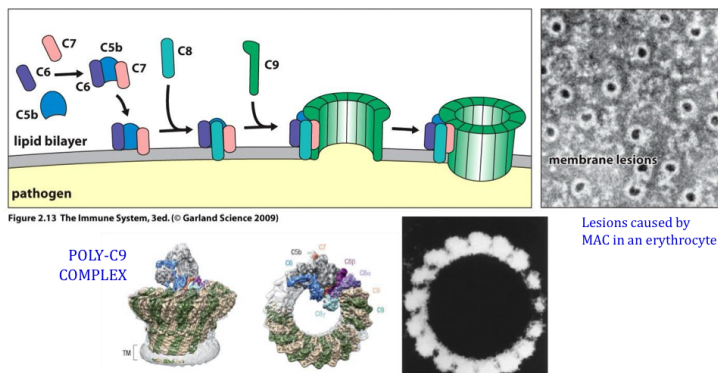
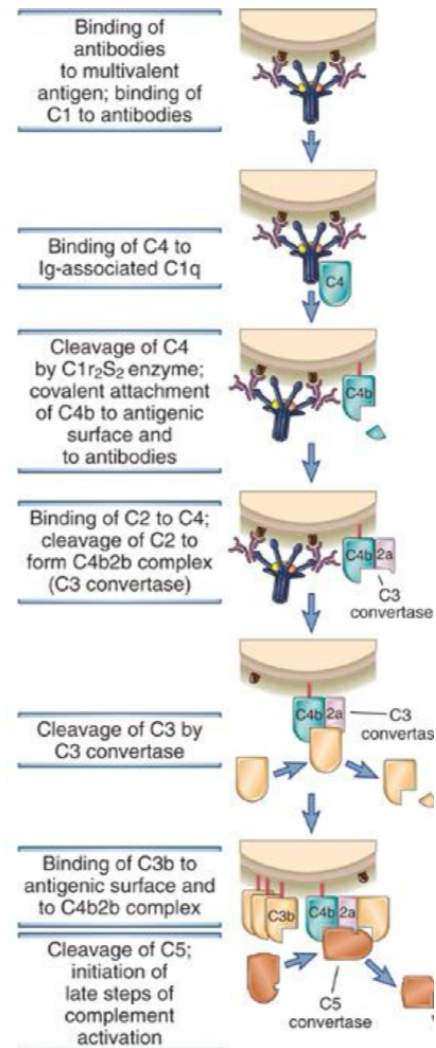
1. Se activa mediante la **unión del anticuerpo a la superficie de patógeno** activando al **factor 1 del complemento (C1)**.
2. Ese **factor 1**, que ahora es una **enzima, C1**, **actúa sobre C4** y lo **escinde** en un fragmento grande (que se une covalentemente a la membrana) y otro pequeño, que tiene poca función (C4a).
3. **C2** y **C4** son escindidos por **C1**, por lo que tendríamos **C4b** y **C2a** que conforman la enzima **convertasa C3 (complejo C4b2a)**.
4. **Convertasa C3 escinde a C3**, se rompe en muchas moléculas; un **C3b grande** y **C3a pequeño**, soluble (no se une a la membrana) con **acciones muy importantes**. Se genera **amplificación** por la rotura en pequeños fragmentos de C3a.
5. **C3b** se **une a C4b2a** (convertasa de C3) formando la **Convertasa de C5 (complejo C4b2a3b)**: que escinde **C5** en **C5a** y **C5b**.

C3b además de unirse a la **convertasa C5**, se une **covalentemente a la membrana**, y actúa como **opsonina** (por eso está en la membrana para actuar como opsonina).

A partir de aquí, TODAS LAS VÍAS SON IGUALES.

6. **C5b** se une a **C6** y **C7** activan al **C8**, la unión de todas produce la activación de muchas moléculas de **C9** que perforan la membrana formando un poro, **complejo de ataque a la membrana (MAC)**. Estos poros perforan la membrana sacando el contenido de la célula y produciendo su muerte, este proceso se denomina **MAC**. El proceso va en cascada, si falla una proteína el complejo de ataque no podrá desencadenarse.

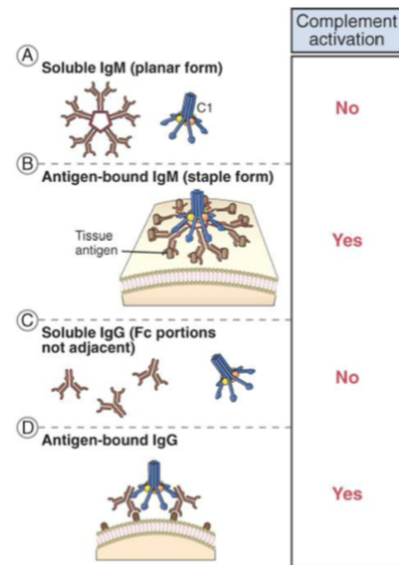
Esta vía es una **contribución en la respuesta secundaria**, hay anticuerpos, por lo que no puede ser de la vía primaria (los anticuerpos tardan varios días en generarse tras el contacto con el patógeno).



El complejo C1 es el iniciador de la vía clásica; formado por **C1q** que forma polímeros que se abren dando prolongaciones que se unen a los anticuerpos, con **C1rs** unidos (**serin-proteasas**). C1 actúa como serin-proteasa, fragmentando a **C4** y luego al **C2**. Es la serin-proteasa mas activa.

Los anticuerpos que mejor fijan complemento son **IgM** e **IgG**. Esto sucede porque:

- La **IgM** tiene forma plana, pero al unirse al antígeno sufre un **cambio conformacional** generando una **forma en grapa**, pudiendo activar al complemento, es la mejor para esta función. **Tiene cuatro dominios globulares en el espacio**, por lo que tiene dos sitios de unión al complemento pudiendo disparar la cascada de activación con una sola IgM.
- La **IgG** es monomérica, por eso necesitamos mínimo **2 moléculas de IgG** unidas al antígeno para que **sufran un cambio conformacional** y así poder **activar al complemento**. La IgG puede unir una cabeza de Fc porque tiene solo un sitio de unión por lo que tiene que haber **dos IgG muy próximas entre si** como para disparar la cascada de activación.



Para activar la cascada necesitamos o 2 IgG muy próximas o 1 IgM unida a antígeno.

VÍA ALTERNATIVA

La vía alternativa tiene componentes diferentes:

- Empieza con **C3b cayendo a la membrana**.
- **Factor B**
- **Factor D**
- **Properdina**

1. Inicia en **C3** que sufre **hidrólisis** en el suero de forma espontánea. C3b se **inactiva muy rápido**, siempre que no esté unido a la membrana del microorganismo de forma **covalente**.

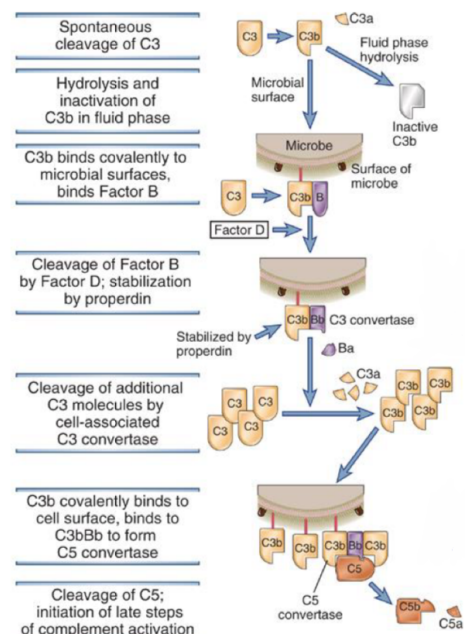
2. El **Factor B** se une a **C3b** y lo **fragmenta**. El C3b puede unirse a un microorganismo y actuar como **opsonina**, o unirse a la **convertasa de C3**.

3. **Factor D** fragmenta al **Factor B**, generando **C3bBb**, **convertasa C3** (es diferente a la de la vía clásica).

4. La **convertasa C3** rompe muchas moléculas de C3 en **C3a** y **C3b**, estas C3 tienen un **enlace tioester interno** que se puede **romper por hidrólisis** separándose en **C3a** y **C3b**, **C3b** se activa al unirse a la membrana. **C3b** puede unirse a la **superficie** actuando como **opsonina** o se puede unir a la **Convertasa de C5**.

5. La **convertasa de C5 (C3bBb3b)** fragmenta C5.

A partir de aquí es el proceso idéntico a las demás vías.

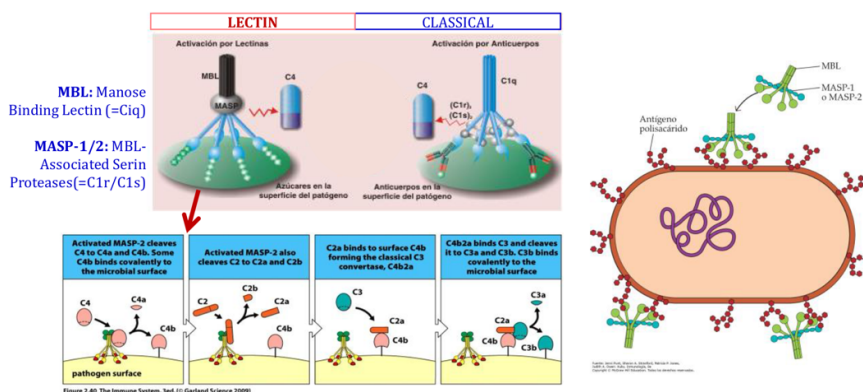


VÍA DE LAS LECITINAS

Es muy similar a la **vía clásica**, pero esta vía **inicia en C4**:

1. En vez de tener unión a anticuerpos tiene unión a lectinas, la mas frecuente es la **manosa**, por eso tenemos **MBL** (Manose Binding Lectin, tiene la misma forma que C1q) que se une a leptinas.
2. Su **serin-proteasa es MASP-1 y 2** que escinde al **C4** en **C4a** y **C4b**, la **C4b** se une covalentemente a la membrana de microorganismos.
3. La **MASP-1 y 2** también escinde C2 en C2a y C2b, se forma la **Convertasa C3** (idéntica a la de la vía clásica, **C4b2a**).
4. **Convertasa de C3 (C4b2a)** escinde C3 en C3a y C3b, la **C3b se une a la membrana**.
5. Tendremos por tanto **C3b** que se **une a C4b2a (convertasa de C3)** formando la **Convertasa de C5 (C4b2a3b)**: que escinde **C5** en C5a y C5b

A partir de aquí todo será **común en las tres vías** que convergen en el punto de rotura de **C3b**.

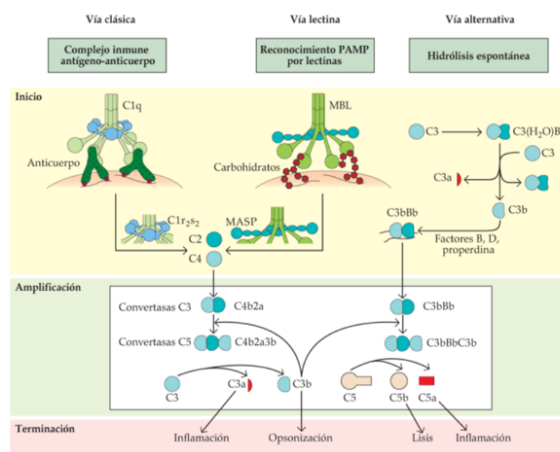


C3b COMO MEDIADOR

C3b es un **complejo de ataque**, un factor de amplificación. **C3b** lisa la **membrana** sobre la que ha caído, si no es inactivado, por eso es tan importante la **regulación**. **C3b** es **factor de activación** de las **celulas B**, actúa en las tres vías de activación promoviendo:

- **Inflamación.**
- **Opsonización.**
- **Lisis.**

Los fragmentos pequeños "a" importantes son **C3a**, **C4a** y **C5a**, son **anafilotoxinas**, desgranulan a los mastocitos, son **quimioquinas** (tengo una sustancia mediante la que atraigo a otros compuestos).



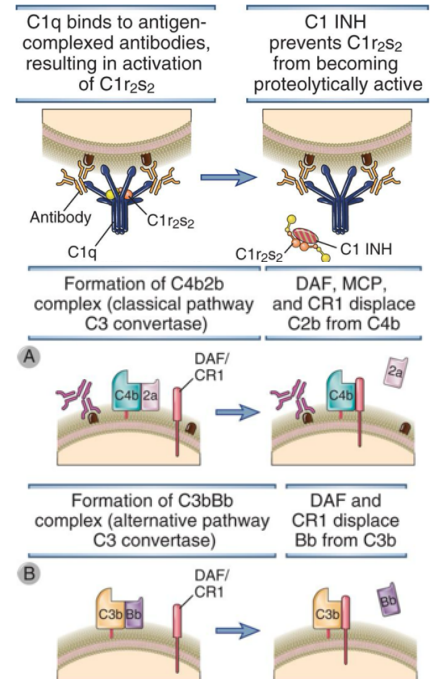
Anafilaxis: liberación de sustancias vasoactivas, los **mastocitos** pueden producir la **vasodilatación**, si se produce en todo el organismo puede producir **shock anafiláctico**. Una de las sustancias que potencian la actividad de los mastocitos son **C3a** y **C5a** (por eso son **anafilotoxinas**).

REGULACIÓN DEL COMPLEMENTO

El **complemento** es un sistema **muy potente** en términos efectores, puede ejercer un **daño** en los tejidos si la actividad no se controla, por eso debe tener **mecanismos reguladores**.

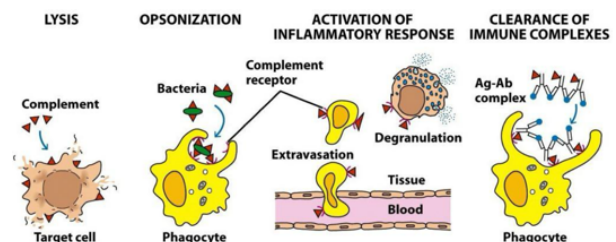
Mecanismos reguladores: factores solubles y factores de membrana (antígenos). La activación del sistema del complemento está regulada desde la activación del C1 hasta el C9.

- El primer paso de regulación es el **inhibidor de C1**, inhibe la actividad de la vía clásica, ya que el C1 no actúa en las demás vías. El C1 se une a dos sitios de unión, para que el C1 se active necesita que al menos **dos de sus 6 brazos se unan a un sitio de unión Fc** de las inmunoglobulinas. El inhibidor de C1 se va a introducir en la interacción **bloqueando el disparo** de activación del complemento.
- **Inhibición de la Convertasa de C3:** la **convertasa de C3 (C4b2a)** está unida durante un cierto tiempo, es importante porque puede escindir hasta 100 C3. Pero si esta mucho tiempo actuando, se produce mucha **amplificación**, por eso tenemos el **DAF** para **disociar la Convertasa de C3**. Se introduce entre medias y disocia la unión de **C4b2a** de manera temprana generando menos C3a y C3b para **evitar la amplificación**.
- En el **complejo de ataque a la membrana (MAC)** también vamos a tener elementos que **regulan de forma negativa** la actividad del complemento. **CD59** es una molécula que **inhibe la polimerización de C9**, este C9 es esencial en el paso final de la formación del MAC; se polimerizan 16-18 moléculas de C9 para la formación del poro para lisar la bacteria, pero sin C9 no hay poro y por lo tanto no se puede lisar. **Regulan de manera negativa al complemento para evitar actividad incontrolada de este.**



FUNCIONES DEL COMPLEMENTO

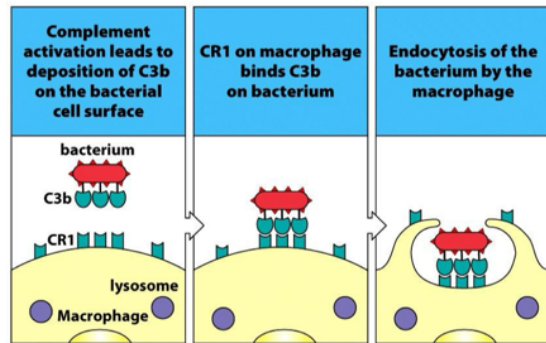
- **Opsonización.**
- **Promoción de la respuesta inflamatoria.**
- **Lisis.**
- **Aclaramiento de inmunocomplejos.**



OPSONIZACIÓN

La opsonización es la promoción de la fagocitosis, hay dos formas de opsonización:

- **Respuesta específica:** las células fagocitadas reconocen la cola Fc de inmunoglobulinas cuando esta unida al antígeno y se unen al **receptor Fc**, favoreciendo la **fagocitosis**. La unión al Fc implica la finalización de una **respuesta específica**. El reconocimiento por receptores Fc implica que previamente el patógeno ha sido recubierto por anticuerpos (por eso respuesta específica).
- **Respuesta innata:** C3b generado en el complemento favorece la **opsonización**; porque **C3b** puede **unirse a la pared de la bacteria**. El **macrófago** tiene un **receptor para C3b (CR1 CD35)**, cuando se une el **receptor de la célula fagocítica + C3b unido al patógeno**, se produce **fagocitosis** del patógeno. Ocurre **mediado por receptor, interacción unión ligando-receptor**. Este C3b se genera en el bucle y no deriva a la cascada.



INFLAMACIÓN

Los **factores pequeños "a"** del complemento serán clave para la **respuesta inflamatoria** de la **respuesta inespecífica**, evita la muerte del paciente. En la inflamación actúan las **anafilotoxinas** C3a, C4a, C5a.

LISIS CELULAR

Un virus cubierto de **anticuerpos** está vivo, los anticuerpos no matan, necesita un complejo que efectúe la respuesta, el complemento activado sirve como efector y puede eliminar al virus.

Virus + anticuerpo + complemento= MUERTE

ACLARAMIENTO DE INMUNOCOMPLEJOS

Se forman complejos **antígeno-anticuerpo** (C3b). Múltiples anticuerpos se unen a múltiples antígenos, formándose redes a las que denominamos **inmunocomplejo**.

El problema es que son complejos muy **grandes y pesados** y pueden **depositarse en algunas estructuras**, como el **riñón**; *cuando entra la sangre en el riñón la presión aumenta en relación con la circulación periférica y destruyen a la nefrona*. Para evitar la destrucción de la nefrona contamos con la actividad del **eritrocito**, que expresa **CR1** (igual que las células fagocíticas) que es **receptor de C3b**, al unirse **forman un inmunocomplejo**, y el eritrocito hace de **transportista**. Pasa por el **hígado/bazo** donde los **macrófagos** van a reconocer **C3b** favoreciendo la fagocitosis del antígeno **internalizando este inmunocomplejo**, el eritrocito tras soltar el C3b sigue transitando con normalidad.

ENFERMEDADES DEL COMPLEMENTO

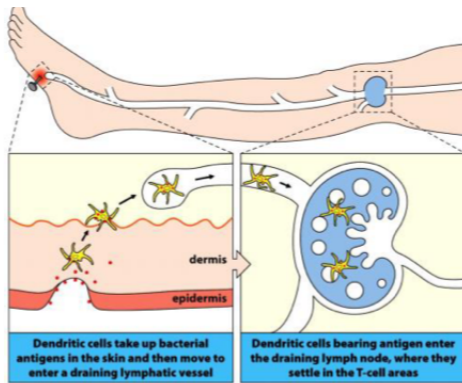
Patologías por déficit del complemento:

- **Variantes patogénicas (mutaciones)** que como resultado **evitan la activación del complemento**, dependiendo del factor afectado.
 - o Si **falla C3b** no vamos a poder hacer el **aclaramiento de inmunocomplejos**.
 - o **Defecto de C3**: enfermedad muy poco frecuente, es la mas grave ya que el C3 actúa en las tres vías, es el que genera el efecto amplificador, tiene un papel central en el complemento.
 - o **Defectos en C4 y C2** no son tan graves ya que no afectan a la vía alternativa.
 - o **Defecto en Properdina** solo afecta a la vía alternativa.
 - o **Mutaciones en factores finales del complejo de ataque a la membrana**: los pacientes tendrán múltiples infecciones por meningococos, hay que vacunarles con otros cocos para potenciar otras ramas de la inmunidad para compensar el déficit.
- **Mutaciones en mecanismos reguladores, los inhibidores del complemento**:
 - o **Mutación en C1**: es frecuente, produce una enfermedad, **angioedema hereditario**, el paciente sufre un edema generalizado.
 - o **Defectos en mecanismos reguladores de etapas finales del complejo de ataque a la membrana, defectos en DAF/CD59**, nos lleva a pacientes que sufren **hemoglobinuria paroxística nocturna**; por la mañana orina sangre, por sobreactivación del sistema del complemento afecta a células con membrana celular mas fina, eritrocito tiene una membrana muy fina que se rompe depositando los eritrocitos en los vasos sanguíneos, produce vasculitis, disminuye la cantidad de eritrocitos, acaba con la vida del paciente. **Tratamiento con bloqueantes de C5**.



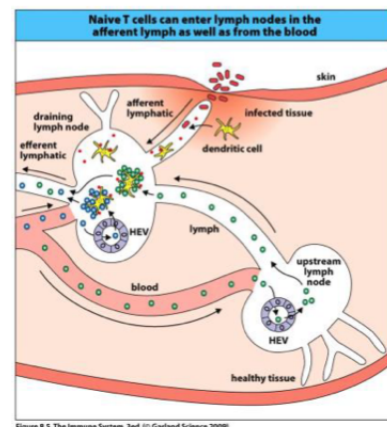
TEMA 7: ACTIVACIÓN CELULAR

La **activación celular** es muy importante porque las células inmunitarias van a estar en ganglios y tejidos, pero también estarán en reposo, por eso cuando las **células inmunitarias específicas reconocen al antígeno se activan**, esta activación es clave para montar respuesta inmunitaria específica que ocurre en **órganos secundarios**. Si hay **infección en la piel** habrá células dendríticas y fagocíticas que captan el antígeno y lo llevan al ganglio linfático donde se desarrolla la **respuesta inmunitaria específica**. Hay una circulación, las células dendríticas o la linfa captan el antígeno y lo llevan al ganglio linfático donde se produce la presentación del antígeno, hasta que una **célula lo reconoce**, esa célula es la que responde. Se produce un proceso de activación y las células activadas van a salir del ganglio ya activadas y van a ir al sitio de infección.



Circulating, unstimulated T cells enter into the lymph nodes through blood or lymphatic circulations. They will find there their specific antigen, which will be recognized after presentation by APCs. Upon antigen encounter, they will undergo activation, proliferation and differentiation, and will leave the lymph node as effector cells.

Dendritic cells take up antigens in the tissues and migrate to the secondary lymphoid organs, where they will present the antigen to unstimulated T cells.

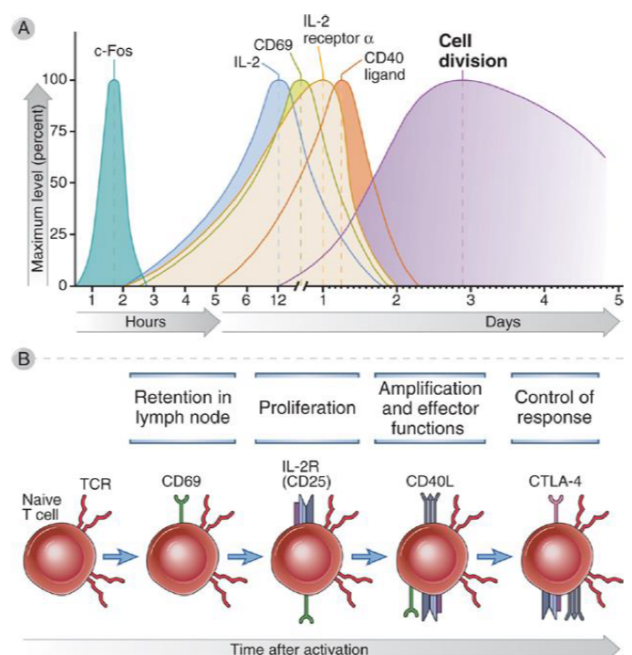


CIRCULACIÓN DE CÉLULAS DEL SISTEMA INMUNITARIO

Hay una **segunda fase de expansión clonal**, porque cuando presentamos al antígeno hay pocos clones, necesitamos **generar muchas células para montar una respuesta efectiva**. Se produce una diferenciación:

- **Células CD8** se convierten en **células citolíticas**, con **capacidad de matar**.
- **Células CD4** se convierten en **células colaboradoras efectoras**, **produciendo citocinas**.
- **Células D** se convierten en **células plasmáticas**, producen **anticuerpos**.

La respuesta inmunitaria específica por lo tanto se compone de: un proceso de **reconocimiento del antígeno, activación, proliferación, diferenciación y funciones efectoras**. Los genes se expresan siguiendo un orden temporal:



- **Eventos inmediatos (aproximadamente 1h):** primero es inducir la generación de un gen, protooncogenes como **c-Fos** (a nivel molecular), después se reprime porque da paso a otros genes.
- **Eventos tempranos (aproximadamente 6-7h):** como la inducción del gen de la **IL-2**, sin ella no hay proliferación de **células T**, hay que **inducir la expresión el receptor de la IL-2**. Tenemos también **c-69** (primera molécula de activación de superficie), y el ligando **CD40**. Estos elementos aparecen y van desapareciendo según va evolucionando la respuesta.
- **Eventos tardíos** (pueden tardar 3-4 semanas después de haber estado en contacto con el antígeno) en este grupo tenemos antígenos **VLA** (very late antigen).

Se activa porque enviamos una señal al núcleo para montar una respuesta y la información viaja desde la **superficie celular hasta el núcleo, proceso largo** en el que hay **reconocimiento ligando-receptor**. Hay muchos mediadores que producen el **reclutamiento de proteínas adaptadoras** que producen una **activación de segundos mensajeros** y del complemento.

La activación va a depender del **patrón de fosforilación** de las proteínas; **serina, treonina y tiroxina**.

- **Enzimas tirosinquinazas:** favorecen la unión de grupos fosfato a los residuos de tirosina de manera selectiva, **fosforilan tirosina**.
- **Serintirosinquinazas** harán lo mismo con la serina y treonina. La activación de la proteína nos llevará a la actividad de su función, **fosforilan serina y treonina**.
- Enzimas con efecto contrario, **fosfatasas**, que **desfosforilan** estas proteínas.

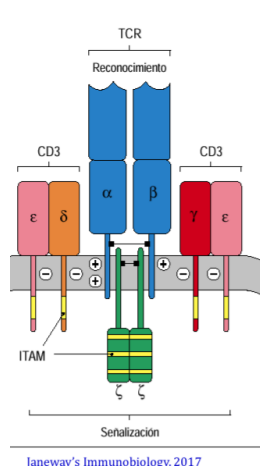
El acoplamiento de un receptor celular-ligando o bien de una molécula soluble (citocina)-receptor, siempre va a dar como **resultado el reclutamiento para la iniciación de la cascada de activación** hasta que la información llega al núcleo y va a los genes para activar la respuesta.

MEDIACIÓN CON EL COMPLEJO TCR-CD3

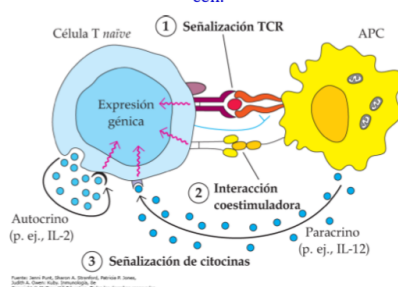
TCR (cadena alfa y beta) tiene una **cola intracitoplasmática muy corta** siendo muy difícil la transmisión de la señal, esto nos lleva a la asociación del **TCR a CD3**. Los motivos ITAM (formados por Tirosina-Leucina-XX-Tirosina-Leucina) están en este CD3. La fosforilación de tirosina en los motivos ITAM es lo que produce la activación de la célula T.

Cuando la célula presentadora de antígenos presenta el antígeno a la célula T y este es reconocido por TCR.

- Se transmite una **primera señal** que es necesaria pero no suficiente (**TCR-CD3**).
- Se necesita una **segunda señal** que esta **mediada** por las **moléculas accesorias**, sobre todo la interacción formada por la molécula **B7** (**CD80, CD86** de la familia B7) y su **ligando CD28** (de la superficie de la célula T), esto emite la señal cortico-reguladora que es crítica para completar el **proceso de activación**.



TCR-CD3 Complex:
The TCR recognizes its specific antigen and the CD3 associated complex transmits the activation signal to the interior of the cell.



Costimulatory/accessory molecules are also **essential** to complete T cell activation

Una **célula presentada por clase II** tiene que tener una molécula **CD4**, célula presentada por **clase I** tiene que tener una molécula **CD8**, **SIN EXCEPCIONES**.

CD4 y **CD8** tienen asociada a su **cola** una **tirosinquinasa**, **P53-Lck** (pesa 56 kD). **P59-Fyn** (pesa 59kD) y **P53-Lck** forman parte de la misma familia y son homólogas. Cuando se produce la interacción del péptido antigénico-TCR todo el complejo se aproximan en un contacto estrecho, **CD4** se pega al complejo. **CD4** esta interactuando y enganchando el dominio más cercano a la membrana (en este caso alfa 2), **CD4** tiene una función de adhesión de las dos células porque la **interacción** es muy **débil** y por eso necesitan que **CD4** sujete. **CD4** se aproxima al **CD3**, se engancha a **Clase 2 II** sujeta la interacción **TCR-Clase II** la vez que se asocia a **CD3**, cercando una **"unión de grapa"**.

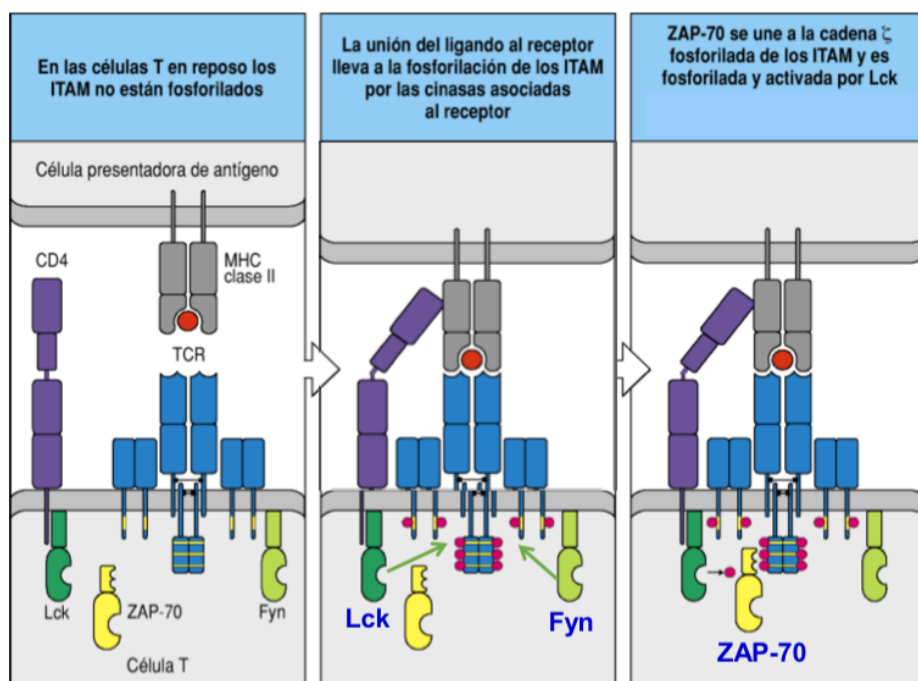
CD4 arrastra consigo al **P53-Lck** que es una tirosinquinasa, las tirosinas están en los **motivos ITAM**. Por lo tanto, cuando **P56** es arrastrada a la proximidad de **CD3**, va a quedarse fosforilando los **motivos ITAM que tiene próximos**. De forma similar **P59-Fyn** también contribuye, pero **Lck** es mas relevante.

P56-Lck y **Fyn** están siempre fosforiladas; pero cuando está en reposo **P56-Lck** tiene fosforilada una **tirosina final**, esta fosforilación de la ultima tirosina hace que el **dominio catalítico se pliegue sobre sí mismo** y al plegarse hace que **P56-Lck esté inactiva**. Cuando se aproximan todos los compuestos, la tirosina final se **desfosforila** abriendo el **dominio catalítico**, lo que produce que se **autofosforile una proteína central** y este proceso produce la **activación de P56-Lck**.

Resumen: P56-Lck SIEMPRE está fosforilada, pero dependiendo de si está fosforilada su tirosina final o la proteína central, P56-Lck estará activo o no.

Una vez fosforilados los residuos de tiroosina, tenemos que **comprobar esta fosforilación**, la proteína **ZAP-70** (pesa 70kD), **ZAP-70** se va a **acoplar a CD3** como un muelle, **SOLO si los motivos ITAM están fosforilados, si NO están fosforilados ZAP-70 no se une a CD3**.

Por lo tanto, la molécula **CD4** estabiliza la interacción de la molécula-TCR y permite que **P53-Lck** fosforile a todos los motivos **ITAM** de su proximidad.



SINAPSIS INMUNOLÓGICA *

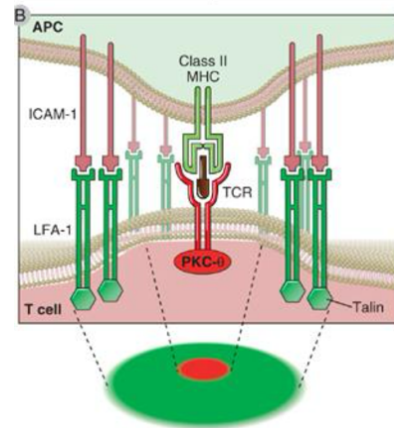
La **sinapsis inmunológica** es la interacción entre la **célula presentadora de antígenos** y la **célula respondedora**.

CD4 no tiene mucha potencia como molécula de adhesión, lo único que hace es **estabilizar la interacción**, pero **no puede mantener unidas a las células**, como tiene que transcurrir cierto tiempo para la transmisión de la señal hay que mantener la unión necesitamos **células de adhesión**, que tienen la **capacidad de formar este conjugado y mantenerlo unido**. La función principal de CD4 es estabilizar la interacción TCR-MHC II y potenciar la señalización.

La **distribución de las moléculas de adhesión no es aleatoria**, están en el **centro de la unión**. Cuando se produce el **contacto entre las células** se produce una **remodelación** de ambas, estas moléculas TCR se reordenan y se van a unas **balsas lipídicas** (flotando) de **fosfolípidos** de membrana.

Las **moléculas TCR-MHC** ocupan una posición **central** y las **moléculas de adhesión están alrededor**, formando un **doble círculo**, al que denominamos **donuts**.

Esta estructura se ve muy bien con **microscopía con focal** (rojo=proteína asociada a TCR, verde=proteína asociada a moléculas de adhesión).



Esta **estructura es muy importante** para asegurarnos una **correcta adhesión de ambas células y una correcta estructura para disparar la señal de activación**. Con la activación celular queremos activarlas correctamente (en tiempo e intensidad), con activarlas mal no nos vale. Hay que mantener un **equilibrio**.

Ejemplo: enfermos con inmunodeficiencia con defecto en la formación de la sinapsis inmunológica (Síndrome de Wiskott-Aldrich), no transmiten una señal de activación correcta, no dan una respuesta.

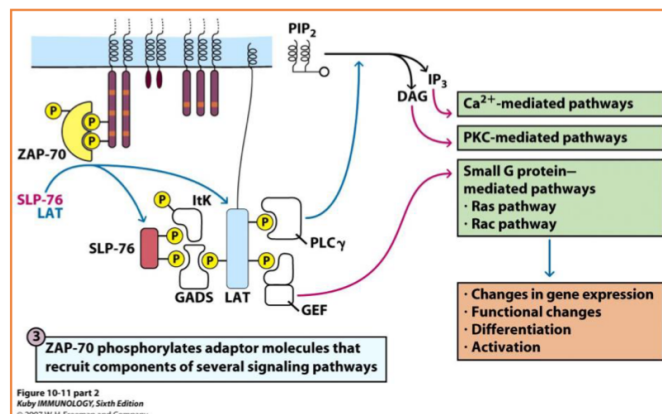
ACTIVACIÓN MEDIADA POR TCR

Cuando se produce la **interacción ZAP-70-CD3**, **ZAP-70 activa la cascada de activación** mediante al menos tres vías, que se van a poner en marcha transmitiendo señales, ZAP 70 recluta **proteínas adaptadoras**, pero la distancia entre superficie y el núcleo es muy grande por lo que tiene que hacerlo como una carrera de relevos:

- **ZAP-70 recluta a SLP-76 y LAT**, estas transmiten la señal de activación a las demás.

En la superficie tenemos **fosfolípidos de membrana**, nos lleva a la **movilización de los depósitos de calcio**, la **activación de la Proteína Kinasa C (PKC)** enzima relevante para inducir **fosforilación** de Serina y Treonina. Produciéndose una activación en cascada:

- Vía **mediada por Calcio**.
- Vía **PKC gamma**.

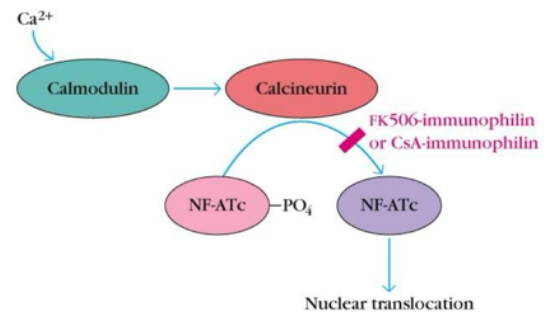


- Vía de las **proteínas Ras y Rac**.

Cuando las **tres vías confluyen** se produce una **activación celular eficiente** produciendo **cambios funcionales** de los patrones de expresión de genes, diferenciación y activación. Muchas vías de **señalización de activación intracelular** se activan tras el reconocimiento de antígenos.

MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS INMUNOSUPRESORES

El **calcio** actúa sobre la **Calmodulina**, que a su vez va a actuar sobre la **Calcineurina** que **desfosforila NF-AT**, factor de transcripción muy relevante. Este **NF-AT se trastoca al núcleo** y **activa la señal** de activación de genes.



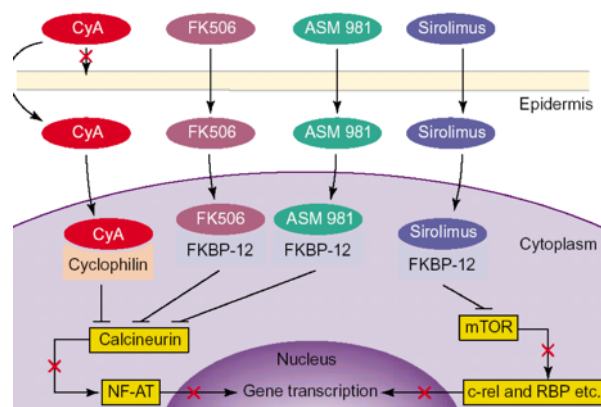
Esto nos interesa porque tenemos **dos inmunosupresores** que se unen a las **imunofilinas** (FK506-immunofilina y CsA-immunofilina, proteínas intracitoplasmáticas con actividad fosfatasa) y forman un **complejo inmunosupresor-imunofilina**. Este complejo **bloquea la actividad fosfatasa**

de la calcineurina, por tanto, **previene la activación y translocación nuclear de NF-AT**, que no llega al promotor y no induce la producción de genes. Estos son pasos críticos para la activación de las células T.

Enfermos trasplantados son tratados con este tipo de inmunosupresores, el problema de los trasplantados es que suprimimos TODA la respuesta inmune por lo que está más débil ante infecciones.

NF-ATc en el citoplasma está fosforilado y por tanto **no cruza la barrera del núcleo**, para cruzarla tiene que **desfosforilarse, ser activo**.

Hay varios compuestos que **cruzan la barrera del núcleo**, esto es importante para el tratamiento de inmunodeprimidos, podemos actuar sobre una vía o sobre varias dependiendo del medicamento: *Pimecrolimus* (ASM981) y *Tacrolimus* (FK506) tienen mecanismos similares a los de la ciclosporina A, *Sirolimus* actúa a través de una vía diferente. La rapamicina (sirolimus) es un análogo de FK506, pero en lugar de bloquear la calcineurina, detiene las células T activadas en la fase del ciclo celular G1, inhibiendo así la proliferación celular.

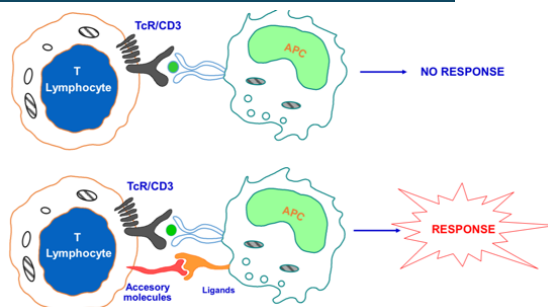


MOLÉCULAS ACCESORIAS DE CÉLULAS T

Su función es **esencial**. En la unión del linfocito-célula respondedora hay dos **señales** de activación emitidas:

- **Primera** (TCR-CD3).
- **Segunda** (molécula accesoria-ligando).

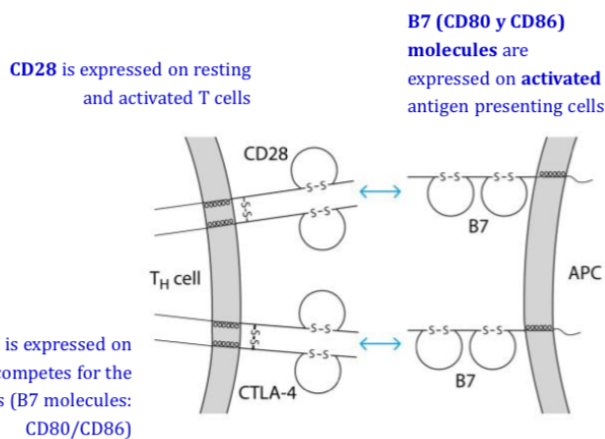
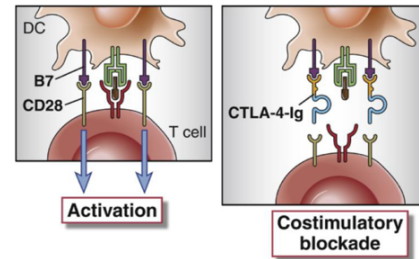
No se produce la respuesta si no se emiten ambas señales.



Estas moléculas son **necesarias** porque la interacción **MHC-TCR** es de muy **baja afinidad**, sin las **moléculas accesorias** no podríamos mantener la unión y por tanto **no se podría desarrollar la cascada de activación**.

Tipos de moléculas accesorias:

- **Moléculas de adhesión:** función de **estabilizar la unión** formando **conjugados** manteniendo la **unión** el tiempo suficiente para que se de la cascada de activación. **CD2**, **LFA1** son moléculas de adhesión muy potentes se unen a su ligando; **CD58**, **ICAM-1** respectivamente. Sería la **segunda señal** de activación.
- **Moléculas coestimuladoras:** la interacción mas importante es **CD28-CD80** o **CD86** que son **moléculas de la familia B7** esto trasmite una **primera señal** coestimuladora, es necesaria para no suficiente.



La **primera señal** que se trasmite por interacción **MHC-TCR** es importante pero la **segunda** (CD28-B7) es esencial, esto permite que tengamos **mecanismos reguladores**.

CTLA4 compete con **CD28** por **B7**, porque tienen el **mismo ligando**, modula la respuesta o disminuye la activación. *Pacientes de **cáncer** (tratados con inmunoterapia) queremos bloquear CTLA4 para que no interfiera con B7, para quitarle los frenos a la respuesta inmunitaria.*

REGULACION DE LA RESPUESTA INMUNE POR MOLÉCULAS ACCESORIAS

Las interacciones mandarán señales:

- **Señales positivas:** las mandan **CD28** y **ICOS**.
- **Señales negativas:** las mandan **CTLA-4** y **PD-1**.

Células T cuando interactúa **TCR** con las dos señales, se produce la activación. Cuando el **CTLA-4** se une a **B7** **bloquea la señal corticoreguladora**, trasmite **señales negativas** y las manda durante el periodo de **infección**, si dura mucho tiempo produce **cansancio inmunitario**. *Ejemplo: en pacientes con VIH (infección crónica) tenían un numero razonable de células T, pero no mejoran, esas células T estan, pero habían agotado sus energías.* Para conseguir un **efecto funcional**, el objetivo es inducir una función, dependiendo del tipo de células será diferente. Además de las **señales** y la **organización de la respuesta**, tenemos la **generación de células memoria** después de una respuesta específica, para evitar volvernos a infectar.

CÉLULAS MEMORIA

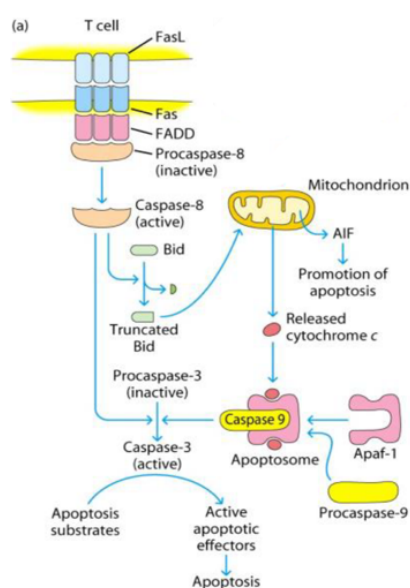
Hay muchas **diferencias entre células vírgenes y células memoria**. Las células memoria se van a generar como consecuencia de la respuesta inmunitaria una vez **eliminado el antígeno**, hace **apoptosis** y generamos **células memoria**.

Pero no tenemos un marcador que nos diferencie a las células memoria y células vírgenes, por eso hay que hacer fenotipado de las moléculas de superficie de la célula, por eso recurrimos a CD45 que tiene muchas isoformas, dependiendo de el conjunto de la expresión de estas moléculas podemos determinar si estamos ante células memoria o no.

El curso natural de la respuesta inmunitaria es el reconocimiento del antígeno, activación células T, expansión del clon (proliferación), diferenciación, eliminación del antígeno y apoptosis de las células que han actuado.

Necesitamos recurrir al mecanismo de apoptosis (**AICD; activación-induced cell death**) que se puede inducir por varias vías:

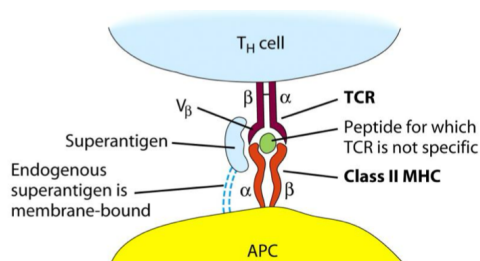
- **Vía efectora:** Fas se une a **Fas-ligando** dispara **cascada de activación** que **activa las procaspasas** que **cortan el ADN** y como resultado produce la **muerte celular programada**.
- **Vía mitocondrial:** las **células T activadas** van a recibir **señales proapoptóticas y señales antiapoptóticas**; las señales **antiapoptóticas** le llegan en forma de **citocinas** segregada por **células T colaboradoras**. Pero cuando la célula T colaboradora detecta que **no hay antígeno** deja de emitir **señales antiapoptóticas**, a la célula T activada sólo le llegan **señales proapoptóticas** y se muere.



SUPERANTÍGENOS

Son antígenos **relevantes**, que en lugar de unirse al **TCR por dentro** de la gruta, lo hacen por **fuera de la gruta**, este **superantígeno se une a Clase 2 MHC** (NO PUEDE HACERSE CON CLASE 1) y a la **cadena beta del TCR por fuera**.

Podemos agrupar a los receptores por homología en 20 familias. Estos **superantígenos se unen a la región V beta** (región variable) del receptor **estimulando** a TODAS las células de determinada familia. Suelen ser **toxinas secretadas por virus (endógeno)** o **exotoxinas secretadas por bacterias (exógeno)**.



*Ejemplos: **SEC1** estimula todas las células de la familia V beta 12, cuando se estimulan todas estas células nos encontramos con millones de células que secretan muchas citocinas, produciendo una **tormenta de citocinas** (liberación masiva) con efectos devastadores. La toxina **TSST1** produce el **síndrome del tampax/choque séptico**, se llama síndrome del tampax porque el tampax puede favorecer el desarrollo de una bacteria que prolifera y secreta esta toxina.*

*CÉLULAS T BYSTANDAR **

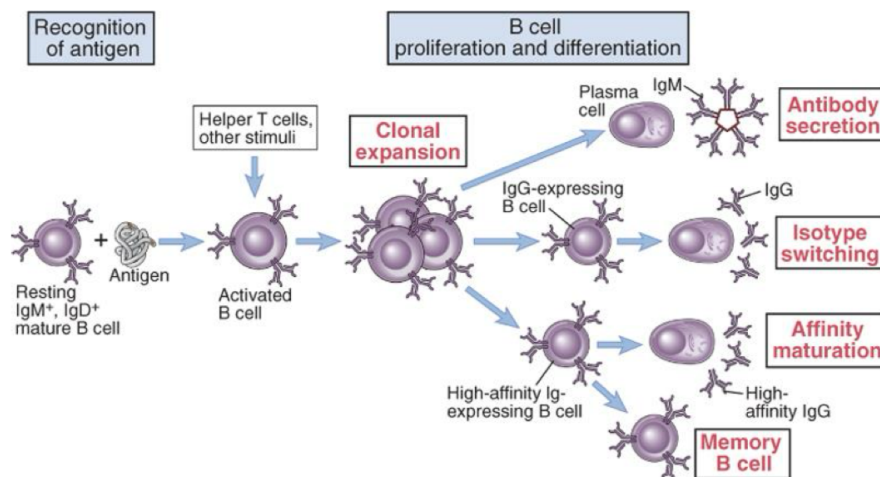
Son células T que se **estimulan con un mecanismo** de activación peculiar, lo hacen de forma **independiente del TCR**, en general se da cuando hay un **entorno altamente inflamatorio**. Las células T se **activan** como si fueran células de la **inmunidad inespecífica**, a partir del **TLR**. Se produce un **cruce** porque son células específicas, pero aquí se activan por receptores de la inmunidad inespecífica.

Dependiendo del tipo de enfermedad que produce el **entorno inflamatorio** pueden actuar de forma positiva o negativa:

- Si el entorno inflamatorio es producido por **infección viral**, la **activación** de células T bystander produce una **mejora sustancial**. Ejemplo: **factor determinante para la supervivencia al COVID**; si se te activaban las células T bystander no te morías y si **no se activaban te morías**.
- Si el entorno inflamatorio es producido por **enfermedad autoinmune**, la activación de las células T bystander **empeora la situación**. Ejemplo: la enfermedad de Synovium produce la activación de **células T bystander** que van a producir daños en articulaciones.

ACTIVACIÓN DE CÉLULAS B

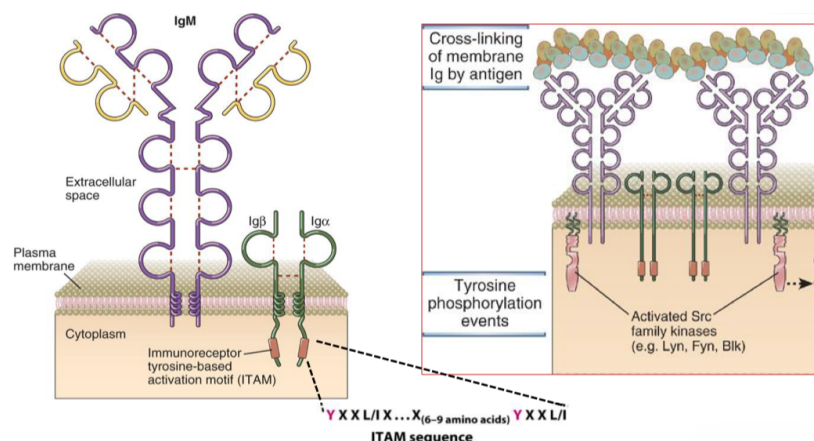
Las **células B maduras y en reposo** expresan **IgM** (respuesta primaria) e **IgD**, entran en contacto con el antígeno, comienza el proceso de activación, reciben ayuda de las células T, **proceso de expansión clonal, diferenciación, secreción de anticuerpos, cambio de isotipo, maduración de la afinidad y generación de células B memoria**.



ESTRUCTURA DE LOS RECEPTORES DE CÉLULAS B

El receptor de las células B para el antígeno esta formado por: **receptor propiamente dicho** (Inmunoglobulina de superficie) + **complejo asociado (Ig alfa e Ig beta)**, podemos tener correceptor.

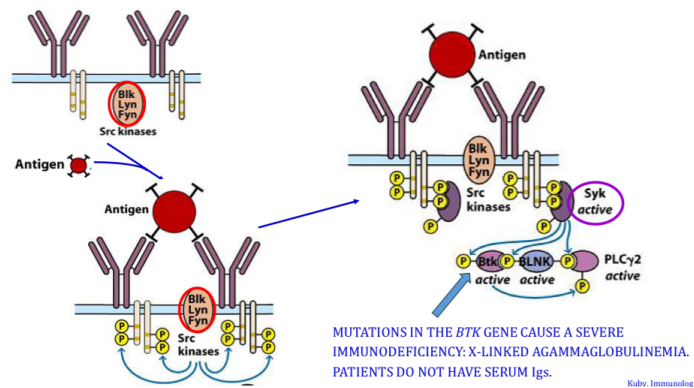
A los receptores de células B para el antígeno (**inmunoglobulina de superficie**) les pasa lo mismo que a las cadenas alfa y beta del TCR, tienen **tallos intracitoplasmáticos muy cortos con motivos ITAM** (Tirosina-Leucina-XX-Tirosina-Leucina), y aunque son las responsables de interactuar con el antígeno **no transmiten la señal**, para eso tenemos dos



moléculas asociadas **Ig alfa** e **Ig beta** (NO SON INMUNOGLOBULINAS) que transmiten la **señal de activación**.

El antígeno se **entrecruza**, Lyn/Blk/Fyn **fosforilan los motivos ITAM** de las moléculas Ig alfa y beta, **Syk comprueba** que se produce esta fosforilación (hace la función que hacía ZAP-70 en células T), si están fosforilados emite señal de activación.

Si se produce **mutación de Blk** (MUY IMPORTANTE) no pueden emitir señal de activación, no tienen inmunoglobulinas, tienen **agammaglobulinemia asociada al cr X**, antes se llamaba síndrome de Bruton.

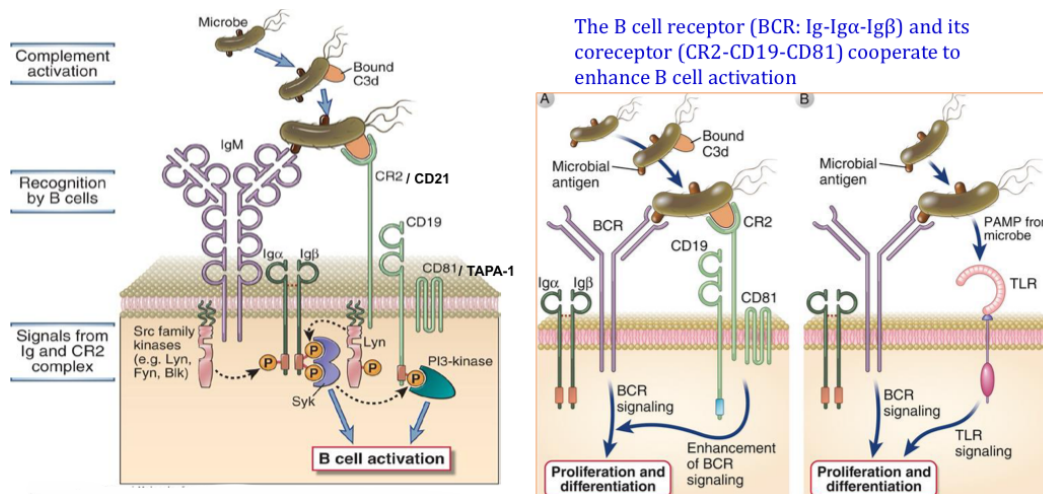


Hay múltiples vías que convergen en el núcleo para transmitir adecuadamente la señal.

CORRECEPTOR DE CÉLULAS B

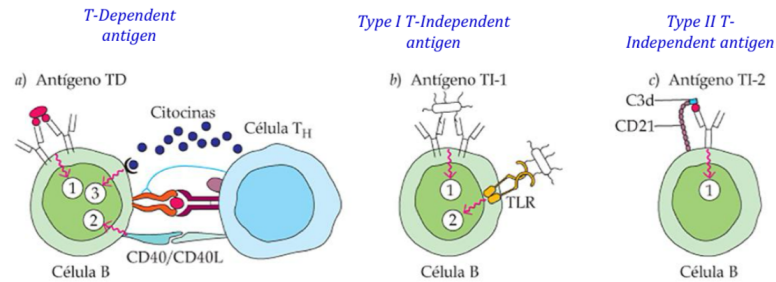
Estas moléculas van a **multiplicar la eficiencia de la transmisión de la señal** del receptor, funciona como un **amplificador**. En ausencia del correceptor necesitarías unas 10.000 Ig de superficie unidas al antígeno de manera simultánea como para que la señal sea lo suficientemente potente para llegar al núcleo, pero con el correceptor valdría con que 100 moléculas se unan al antígeno para que la señal llegue de manera poderosa al núcleo. El correceptor es muy relevante para transmitir una **señal potente al núcleo**.

Queremos **destruir al antígeno lo antes posible**, si el reconocimiento se puede realizar con menos cantidad de moléculas es más eficiente porque se logrará en menor tiempo.



CÉLULAS T-DEPENDIENTES E INDEPENDIENTES

Casi todos los antígenos proteicos requieren lo que hemos estado viendo hasta ahora, son **antígenos T dependientes**, pero tenemos **antígenos T independientes** que no requieren células T para completar su activación.



La **célula B** dispara su primera señal a través del receptor, pero necesita una **segunda señal disparada por CD40 CD40-ligando**. La **segunda señal de las Células T es CD28-B7**, son T-dependientes.

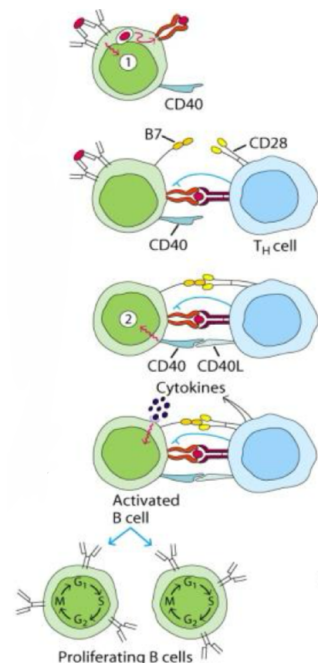
Los **antígenos T independientes no necesitan la segunda señal**, disparan señal una **señal muy potente** y mimetiza la segunda señal. Hay dos tipos de antígenos T independientes:

- **Tipo 1: lipopolisacaridos de membrana**, disparan la señal independiente a las células T, un lipopolisacrido puede cubrir toda la superficie haciendo que se generen las dos señales. Pero el problema es no hay maduración de actividad, no hay cambio de isotipo, hay poca memoria inmológica.
- **Tipo 2: polisacáridos capsulares**.

SECUENCIA DE RESPUESTA DE CÉLULA B A CÉLULA T-INDEPENDIENTE DE ANTÍGENO

1. Célula B reconoce al antígeno por las **inmunoglobulinas de superficie**.
2. Cuando se **activa** genera la **primera señal de activación** y expresa **B7**.
3. Célula T colaboradora interactúa con Célula B mediante **CD28-B7**, cuando la célula T recibe esta señal, se activa, y como consecuencia la célula T expresa el **ligando de CD40** (en reposo no lo presenta), generando la **segunda señal** de activación. Este mecanismo permite que la señal solo se genere cuando la célula T ha recibido la señal de activación.
4. **CD40 ligando** (de célula T) interactúa con **CD40** (de célula B) emitiendo la **segunda señal**, con ayuda de las **citocinas** se **completa la activación**.

Las dos células se necesitan mutuamente, es necesario el contacto físico entre ellas mediante moléculas de adhesión.



RESPUESTA DE CÉLULAS B A CELULAS T-DEPENDIENTES DE ANTÍGENOS

La **célula B** se va a activar en el **folículo** y en el **ganglio**, la **respuesta inmunitaria específica** se produce **SOLO** en los **órganos secundarios**. Las **células T** en las **laminas periarteriolares** del bazo.

1. Fuera del folículo la **célula dendrítica** encuentra una **célula T colaboradora** y se **activa**, al mismo tiempo el **antígeno** entra en el **folículo** y lo reconoce, teniendo el **primer proceso de activación**.

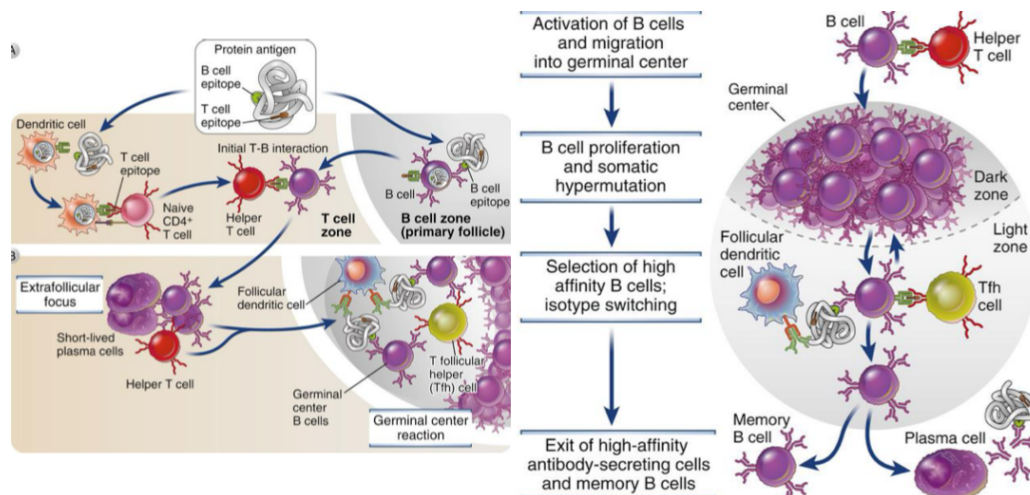
2. La **célula B sale del folículo** para interactuar con las **células T**, interactúa con la célula T y la ayuda. La célula B produce la **reacción extrafolicular**, produce **anticuerpos fuera del folículo**. Aquí se inicia la producción de **IgM** y para generar los cambios de isotipo.

3. Una vez estimulada **vuelve al folículo** completando la **reacción de producción de anticuerpos**. Dentro del folículo ocurre en **cambio de isotipo**, la **maduración de afinidad**, **generación de células memoria** y **células plasmáticas de larga vida**.

La célula B inicialmente está dentro del folículo, reconoce al antígeno, sale del folículo se reacciona con la célula T, y cuando está estimulada vuelve al folículo y completa los procesos que hemos visto.

CENTRO GERMINAL

Las **células T foliculares** están muy especializadas en **ayudar a las células B del folículo**, genera células **plasmáticas de memoria**. La maduración de la afinidad se produce por la **selección de linfocitos B** en los **centros germinales**. Los cambios de la respuesta se dan durante la respuesta humoral a células T-dependientes de antígenos.

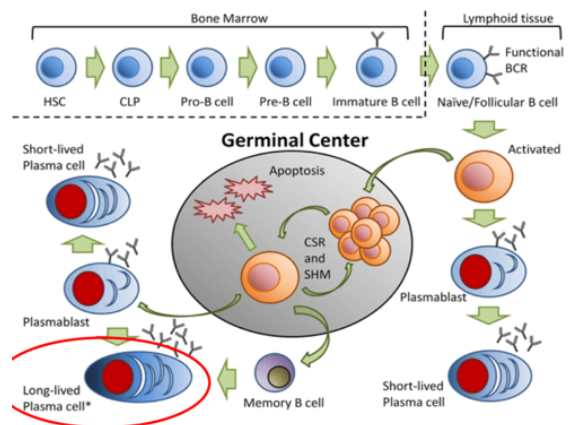


CÉLULAS PLASMÁTICAS DE LARGA VIDA

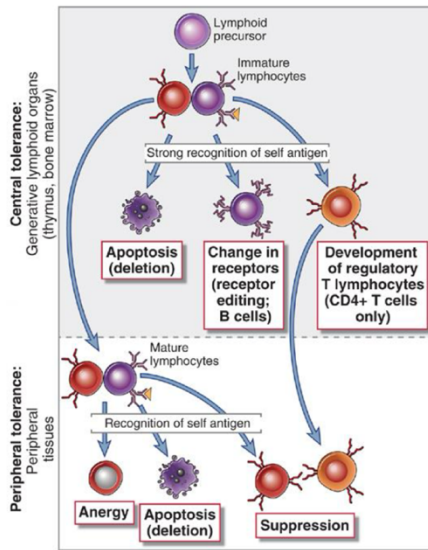
Las células plasmáticas de larga vida se generan en una reacción en el folículo del **centro germinal**. En el tejido linfóide se generan células plasmáticas de corta vida.

No son células memoria, son células que intrínsecamente necesitamos mantener vivas (sino se mueren), estas células plasmáticas de larga vida están en la **médula ósea**, no están en los ganglios ni la periferia. **No son intrínsecamente de larga vida**, reciben continuamente **señales antiapoptóticas**, por eso decimos que **hay que mantenerlas en un estado metabólico adecuado, sino se morirían**. El medio ambiente es crítico también. Se necesitan señales intrínsecas y extrínsecas para mantenerlas.

Tienen un **transcriptoma** (genes) inicial diferente y **pueden producir anticuerpos neutralizantes**, algunas producen anticuerpos de por vida (enfermedades que se pasan solo una vez en la vida).



TEMA 8: INMUNOSUPRESIÓN Y TOLERANCIA



La **inmunosupresión** y la **tolerancia** influyen en el control de la **respuesta** y de la **autoinmunidad**.

Los mecanismos de inmunosupresión se caracterizan por un **sistema de tolerancia central** (mecanismos de destrucción de células potencialmente reactivas) y otro de **tolerancia periférica**.

Las células B tienen edición de receptores para células potencialmente autoreactivas (queda retenida en la médula) y las células T no.

TOLERANCIA CENTRAL DE LINFOCITOS T

Sistema de tolerancia central con el que **destruimos** células **potencialmente autoreactivas**, generadas en las reordenaciones.

Este mecanismo se emplea en la **selección tímica** donde se **eliminan los receptores autorreactivos** con mecanismos de **selección positiva** que luego dan lugar a selección negativa. Eliminamos las células con **receptor potencialmente autorreactivo**.

Diferencia de células T y B:

Edición del receptor: en las **células T** si el **reordenamiento da un receptor autoreactivo** esa célula no migra al ganglio linfático, sino que se **induce su muerte por apoptosis**, mientras que el ultimo paso de **maduración de célula B** se produce en el **ganglio** donde la célula B queda retenida si tuviera un receptor potencialmente reactivo, dando paso al proceso de **edición de receptores** si se produce un reconocimiento fuerte de antígeno propios.

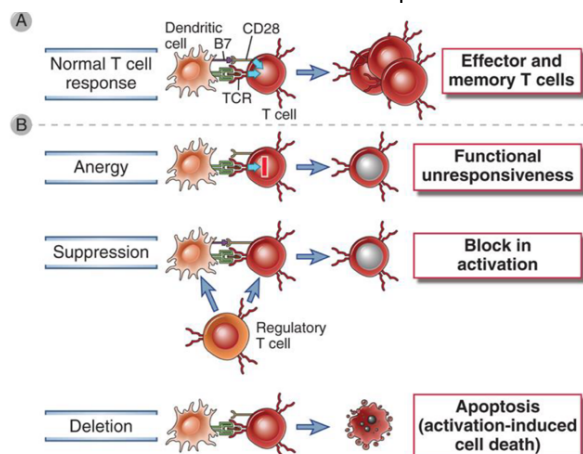
Por lo que las **células B con reconocimiento fuerte de antígenos propios tendrían otra oportunidad y las T ninguna**.

TOLERANCIA PERIFÉRICA DE LINFOCITOS T

Además de los mecanismos de tolerancia central tenemos mecanismos de tolerancia periférica. Estos mecanismos aseguran que las células periféricas **NO** son autorreactivas, hay tres grandes mecanismos:

- **Anergia.**
- **Actividad de las células supresoras, reguladoras.**
- **Inducción de apoptosis.**

En el **timo** por selección negativa eliminamos las células potencialmente autorreactivas, además producimos **células T reguladoras** que **modulen negativamente la intensidad de la respuesta** a nivel **periférico**.



El **GEN AIRE** es importante en el mecanismo de regulación de la autoinmunidad, participa en mecanismos de selección negativa. AIRE presenta péptidos a las **células en maduración y elimina las autorreactivas**.

Si no se produce el proceso mediado por el gen AIRE (presentación de péptidos propios de los tejidos) vamos a tener mutación en el gen (*APECED*); desarrollan **síndrome autoinmune poliendocrino tipo 1**, tiene mucha autoinmunidad, como el gen no funciona, no se generan las células autorreactivas a nivel central.

ANERGIA DE LINFOCITOS T

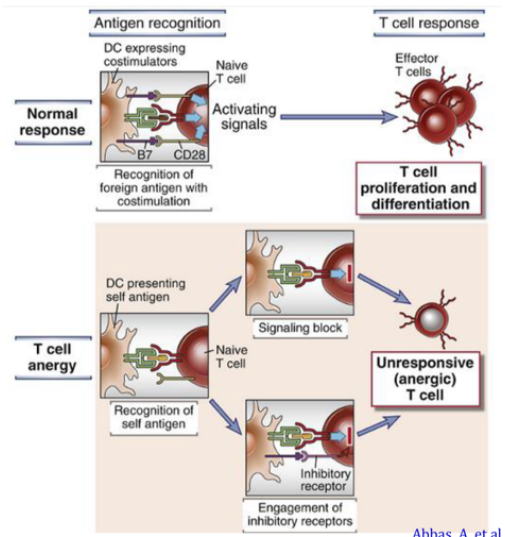
Mecanismo de mantenimiento de tolerancia periférica induciendo el estado de no respuesta permanente.

Para que las células T se activen necesitan una **primera señal** (MHC-Péptido TCR), y una **segunda señal coestimuladora** (CD28-B7) para la activación.

Las **células dendríticas** (presentadoras de antígenos) no expresan B7 a no ser que se hayan activado fagocitando al antígeno, es decir, una célula dendrítica en reposo **NO expresa ligando de CD28** (NO CD80, CD86) al interactuar con célula T. Si **no expresa CD28** estará presentando un **péptido propio** y no uno extraño. Si tengo una unión célula T-célula dendrítica y dispara la **primera señal y NO la segunda**, quiere decir que **no se ha expresado ligando de CD28 y por tanto lo que reconoce la célula T es un péptido propio**, es una célula potencialmente reactiva.

- Cuando se produce la **primera señal, pero no la segunda**, la célula presentadora de antígenos envía una señal a la célula T que induce un **estado de no respuesta permanente**. No mata a la célula, pero no la deja responder (**anergia**).

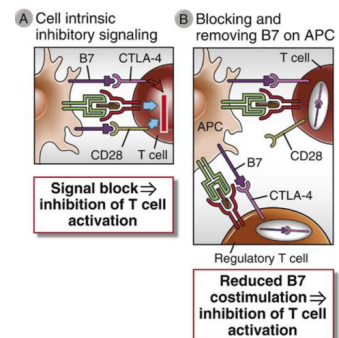
La diferencia entre inducir anergia y apoptosis es la **intensidad de la interacción**.



CTLA-4 COMO INHIBIDOR DE CÉLULAS T

Si todo va bien; se emiten primera y segunda señal, pero se de una **interacción que no tiene un freno** podemos acabar generando una **respuesta excesiva**. Esto lo **controlamos con CTLA-4** (compite por B7 con CD28), de tal manera que si se produce **interacción CTLA-4-B7 no se emite la segunda señal** porque no se produce la interacción CD28-B7, así estamos **frenando la respuesta y además la interacción CTLA-4-B7 emite señales negativas** a la célula T.

Podemos evitar así el agotamiento del sistema inmunitario en enfermos de VIH.



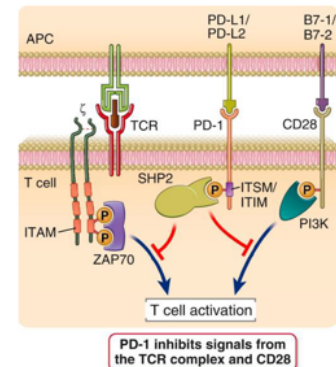
MECANISMO INHIBIDOR DE PD-1

Está mediado por **PD-1** y su ligando, la interacción envía una **señal negativa**, el receptor tiene un **motivo ITIM**, este receptor cuando se fosforila envía una señal inhibitoria.

Tengo tres posibilidades de bloquear vías negativas, son **inhibidores de los puntos de control** (immune checkpoints) **de intensidad del sistema inmunitario**:

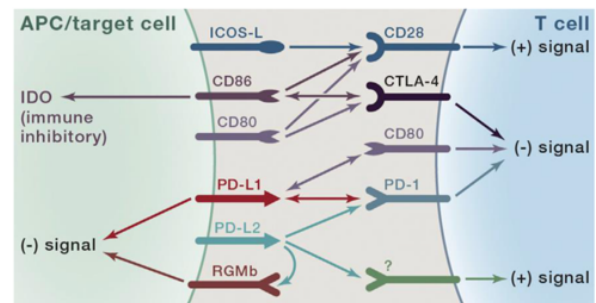
- **Si bloqueo PD-1:** emito señales negativas.
- **Si bloqueo CTLA-4:** bloqueo la señal negativa.
- **Si bloqueo PD-L:** evito desarrollo de señal negativa.

*Ejemplo: estamos conduciendo, con **pie derecho en CD28**, que tiene dos **ligandos**; **acelerador y freno**, pie derecho se une a los dos. Cuando sistema inmunitario funciona bien, funciona porque pie derecho esta interactuando con el acelerador (CD80), si alguien mueve esa interacción, el acelerador deja de acelerar y el coche se va **parando**. Pero CD28 también puede unirse al freno bloqueando el acelerador. La **inmunoterapia** evita que el pie derecho se una al freno, hay situaciones en las que no queremos controlar la respuesta.*



No se puede usar inmunoterapia con cualquier enfermo, hay que tener en cuenta el mecanismo de actuación natural que tiene el paciente.

Cuando tengo una **interacción ligando-receptor**, puedo bloquear cualquiera de los dos y no se emite la señal. Si tengo señales que se emiten por **PD-1-PDL-1** puedo **bloquear** con un anticuerpo monoclonal cualquiera de los dos teniendo el mismo resultado, **evitar que se transmitan señales negativas**. Funciona en tratamiento con inmunoterapia para tumores.



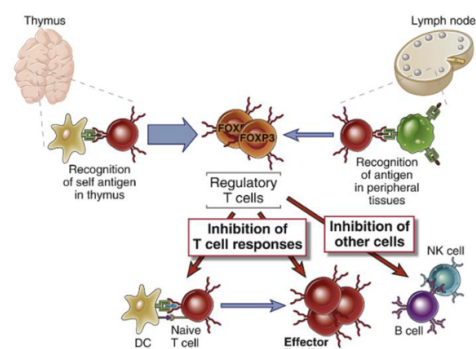
INMUNOTERAPIA DEL CÁNCER

En **linfomas** de células B se usa un **ataque directo con anticuerpos monoclonales anti-CD20 y anti-CD19**, así el **anticuerpo recubre** la célula que expresa CD19 o CD20 y las destruye, se destruyen células tumorales, pero también células sanas, el objetivo es modular la respuesta inmunitaria.

REGULACIÓN CENTRAL DE CÉLULAS T

Las células reguladoras se desarrollan a nivel central, tienen la capacidad de controlar la intensidad de la respuesta. El factor de transcripción **Foxp3** induce a las células reguladoras. **Mutación en Foxp3 causa síndrome de IPEX ligado al cromosoma X**, nos ilustra la importancia de las células T reguladoras.

Estas células T supresoras las podemos generar a nivel central y a partir de una célula CD4. El **fenotipo** de la **célula T reguladora central** es **CD25+, CD4+, Foxp3**.

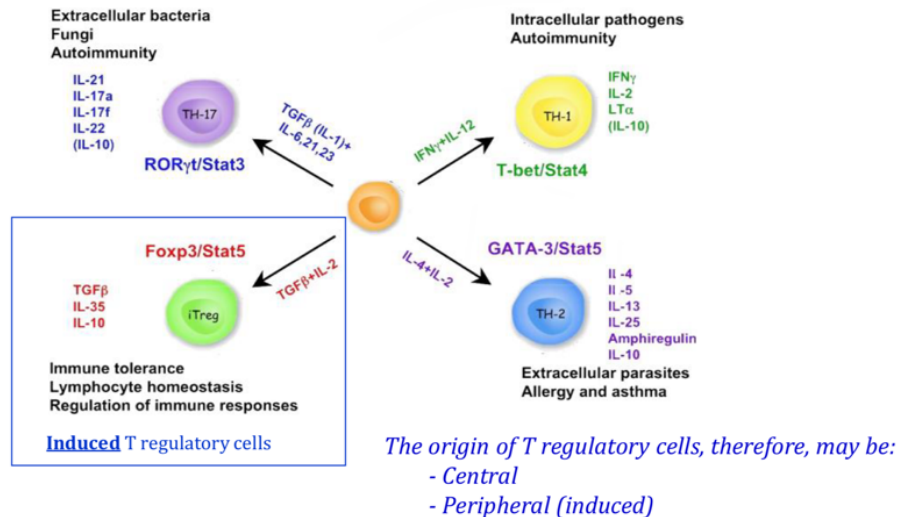


GENERACIÓN Y FUNCIÓN DE CÉLULAS T REGULADORAS INDUCIDAS

Una célula CD4 puede polarizarse a diferente función dependiendo de los estímulos que reciba.

Pueden diferenciar hacia generación de células T reguladoras, son células inducidas, no salió del timo siendo célula reguladora, sino que se diferenció en la periferia.

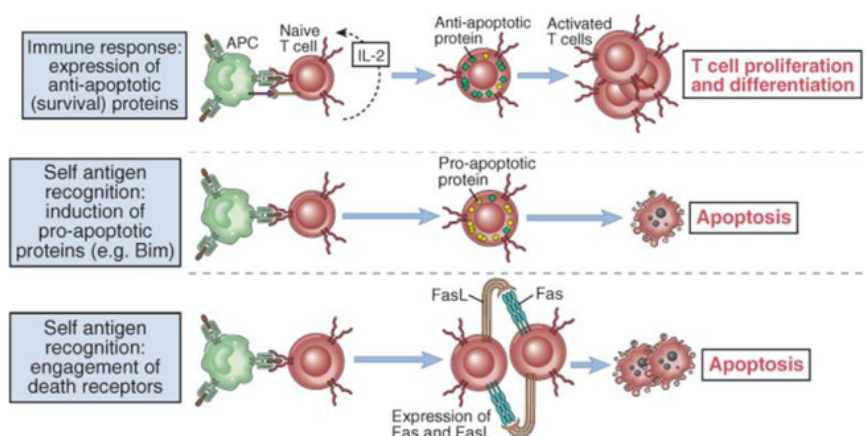
Las células T reguladoras pueden ser de **origen central** (reguladoras) o **inducidas** (generadas en periferia).



TERCER MECANISMO DE TOLERANCIA PERIFÉRICA, APOPTOSIS

La Apoptosis puede ser **inducida** como consecuencia de recibir señales proapoptóticas. En este caso el reconocimiento de lo propio con alta intensidad recibe **señales proapoptóticas**, pero no recibe señales antiapoptóticas y por eso muere.

Hay dos maneras de inducción de muerte: **Apoptosis** (vía mitocondrial) y **Fas-Fas ligando** (vía de los receptores).



TOLERANCIA CENTRAL DE CÉLULAS B

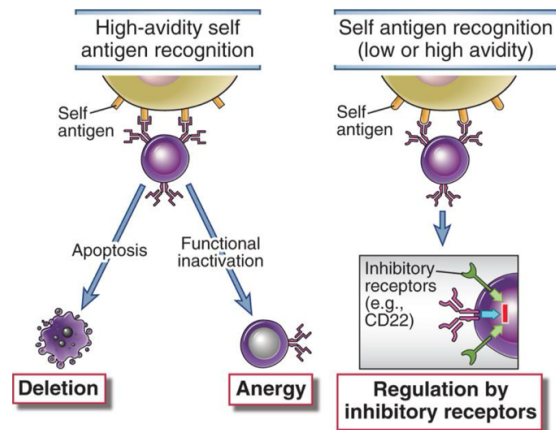
Células B pueden recuperar algunas células que fueron condenadas como autoreactivas mediante la **edición del receptor** (tolerancia central), si genera un receptor que ya no es autoinmune.

Pueden sufrir **anergia** cuando tenemos una **interacción inadecuada** (bloqueo del receptor, poca expresión del receptor), la detección no está tan clara porque no hay CD28-B7.

TOLERANCIA PERIFÉRICA DE CÉLULAS B

El reconocimiento de alta afinidad por la célula B tiene dos posibilidades:

- Si el reconocimiento del péptido propio es **muy intenso, inducción de apoptosis**.
- Si el reconocimiento del péptido propio **no está tan claro**, las señales no son suficientemente potentes para apoptosis, se induce el **estado de no respuesta permanente, anergia**.

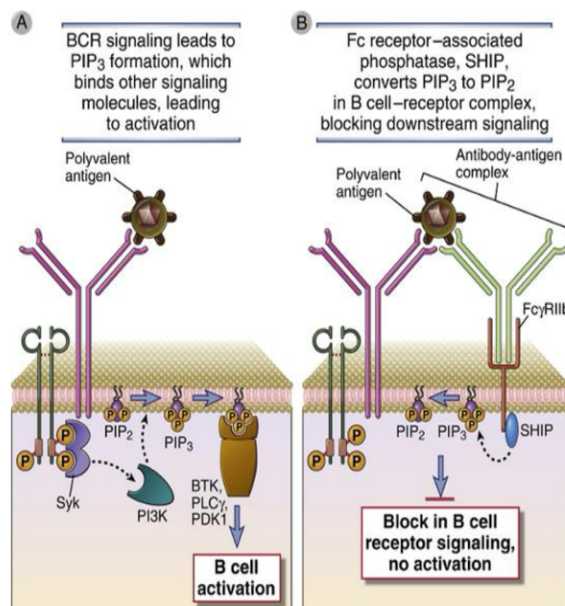


RECEPTORES INHIBIDORES DE LOS PUNTOS DE CONTROL DE LAS CÉLULAS B

- **CD22**
- **Receptores Fc.**

Son moléculas que envían **señales negativas** para evitar que la respuesta de las células B sea excesiva. También hay señales negativas mediadas por los **receptores Fc**; capturan del antígeno, hacen **acomplamiento de inmunoglobulina-Fc**, envían **señales de freno de intensidad**, evitan expresión excesiva.

Regulation of B cell activation by the FcγRIIB receptor (important for ending humoral responses)



TEMA 9: RESPUESTA INFLAMATORIA

Vamos a distinguir en dos grandes tipos de respuesta inflamatoria, la diferencia principal reside en la **duración**, pero no es la única diferencia:

- **Aguda:** corta duración, exudado de líquidos y proteínas plasmáticas, acumulación de neutrófilos (células de la inmunidad innata, pero dará paso a respuesta inmunitaria específica que cambiará las especies celulares de respuesta).
- **Crónica:** reacción duradera (semanas, incluso años), linfocitos y macrófagos. Se produce:
 - o Destrucción y posterior reparación de tejidos.
 - o **Proliferación vascular.**
 - o **Fibrosis:** reparación de tejido afectado.
 - o **Granulomas:** encapsulación del contenido del patógeno recubierto por una corona de histiocitos, macrófagos. Ni se propaga la infección ni se puede eliminar. Por eso su eliminación es quirúrgica.

En el transcurso del tiempo van a ir cambiando los elementos de respuesta porque damos paso a la **respuesta inmunitaria específica**.

SIGNOS LOCALES DE INFLAMACIÓN

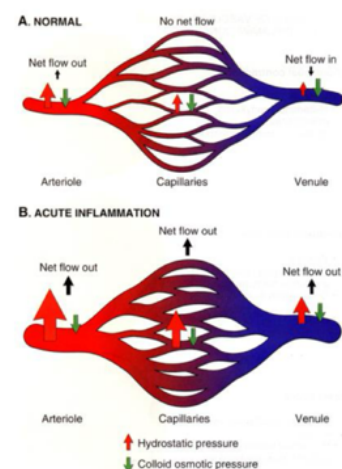
Audio Cornelio Celso estableció los cuatro primeros pilares de la inflamación:

- Calor.
- Rubor.
- Tumor.
- Dolor.
- Impotencia funcional (lo estableció **Galeno**): *por ejemplo: si se produce una inflamación en una articulación pierde la funcionalidad.*

CAMBIOS EN LOS VASOS SANGUÍNEOS DURANTE INFLAMACIÓN AGUDA

En una situación normal (con intercambio constante de fluidos) la **presión oncótica** que se establece a ambos lados de los capilares sanguíneos hace que se cree un equilibrio de flujo, **flujo neutro**.

Durante el **proceso inflamatorio** vamos a **modificar la estructura y calibre de vasos sanguíneos** para favorecer la salida de sangre, células, elementos plasmáticos... Cuando hay una respuesta inflamatoria hay un reclutamiento de células de los tejidos hacia el punto de infección. En situaciones normales no hay muchas células inmunitarias en los tejidos.

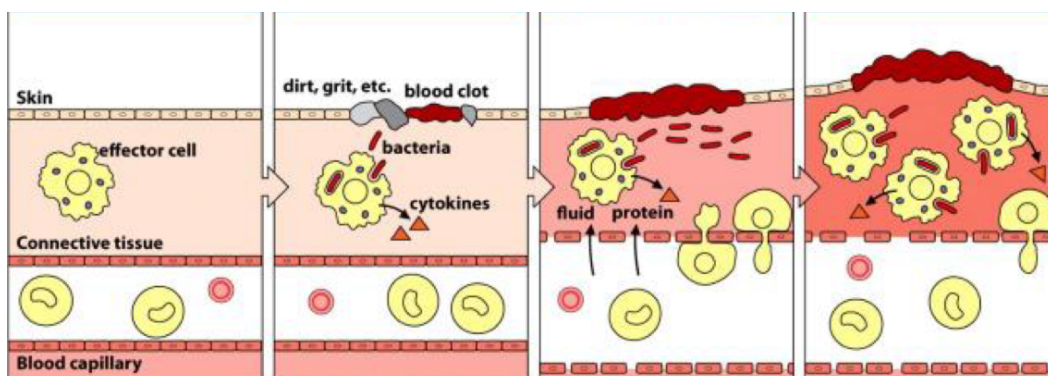


INICIO DE LA RESPUESTA INFLAMATORIA

Como **consecuencia** del **aumento de tamaño del capilar**, las células endoteliales se separan; para favorecer el paso de las células inmunitarias de la sangre a los tejidos, acumulando células, proteínas en fase aguda... consiguiendo así **eliminar la infección**.

Fases iniciales de inflamación	Células involucradas	Moléculas involucradas	Efectos
Liberación de mediadores (solubles)	Mastocitos Células residentes y efectoras	Mediadores de la inflamación	Vascular Quimiotácticas Activadores
Llegada de moléculas y linfocitos desde la sangre al sitio de inflamación	Células endoteliales Leucocitos	Adhesión molecular Quimiocinas	Local Sistémico

- Una **herida superficial** facilita la entrada de una bacteria, que activa a la célula efectora y secreta citocinas.
- La **vasodilatación** y el **aumento de la permeabilidad vascular** permiten la salida del fluido, proteínas y células de la inflamación, produciendo la entrada de estas al tejido.
- El **tejido infectado se inflama** provocando; **enrojecimiento, calor, sudoración y dolor**.



MEDIADORES DE INFLAMACIÓN

Hay que mantener el **balance pro-anti** para eso necesitamos **mediadores de la inflamación**, que serán un grupo heterogéneo de **proteínas**:

- **Factores del complemento.**
- **Péptidos antimicrobianos.**
- **Histamina** y otras sustancias que activen mastocitos y basófilos.
- **Lípidos: prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos.**

- **Bradicinina**, producida después de la activación del factor de Hageman.
- **Fibrinopéptidos**, producidos por el sistema de coagulación.
- **Plasmina**, producida por el sistema fibrinolítico.
- **Quimiocinas**.
- **Citoquinas** proinflamatorias.

FUNCIÓN DE LOS FACTORES DEL COMPLEMENTO EN LA RESPUESTA INFLAMATORIA

Inflammatory response

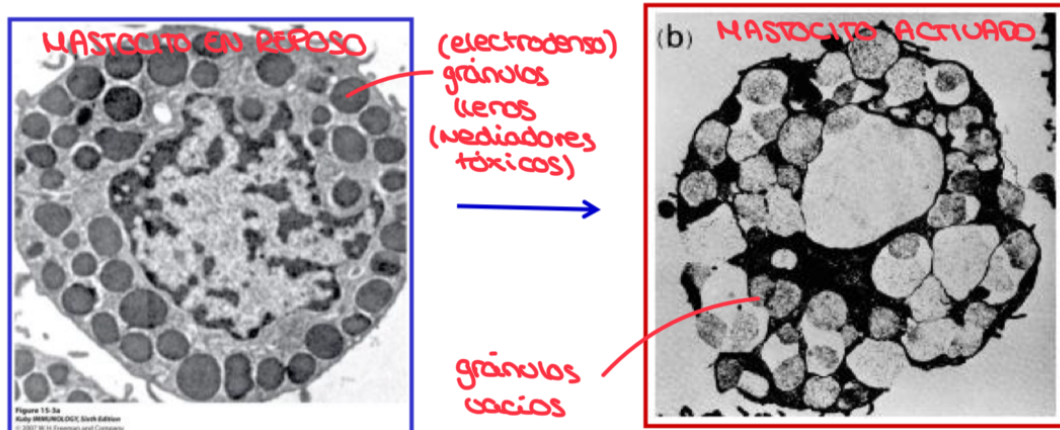
Degranulation of mast cells and basophils[†]
 Degranulation of eosinophils (*libera Histamina*)
 Extravasation and chemotaxis of leukocytes at inflammatory site
 Aggregation of platelets
 Inhibition of monocyte/macrophage migration and induction
 of their spreading
 Release of neutrophils from bone marrow
 Release of hydrolytic enzymes from neutrophils
 Increased expression of complement receptors
 type 1 and 3 (CR1 and CR3) on neutrophils

→ amplificación
 C3a, C4a, and C5a (**anaphylatoxins**)
 C3a, **C5a**
 C3a, **C5a**, C5b67
 C3a, C5a
 Bb
~~C3c~~
 C5a
 C5a

MASTOCITOS

Tienen **origen medular** (proceden de CD4), pero **maduran** y **viven** en **tejido conjuntivo**, no son células circulantes.

Tienen **gránulos** formados fundamentalmente por **histamina**, la **desgranulación de mastocitos y basófilos desencadena la liberación de histamina** y otros **mediadores vasoactivos** (aumenta la contracción del músculo liso y la permeabilidad vascular, por eso relacionamos **mastocitos** con **alergia**). Están localizados en la piel, sobre todo en las mucosas. C3a, C4a, C5a son anafilatoxinas porque cuando se unen a los receptores de membrana de mastocitos producen estimulación e inducen la desgranulación.



En esos gránulos tenemos tres **tipos de mediadores**:

- **Mediadores preformados**: están presentes en el **mastocito en reposo**; son enzimas y mediadores tóxicos, sobre todo **histamina** y **heparina** (destrucción de parásitos, aumento de permeabilidad vascular para reclutamiento celular).

- **Preformados y de Novo (mix):** mastocitos que tienen mediadores preformados, pero también sintetizan de Novo. Nos encontramos citocinas; **TNF α** (citocina proinflamatoria muy importante), IL-4, IL-13...
- **Mediadores de Novo:** sintetizados cuando el mastocito es activado; **leucotrienos** (muy importantes en respuesta inflamatoria).

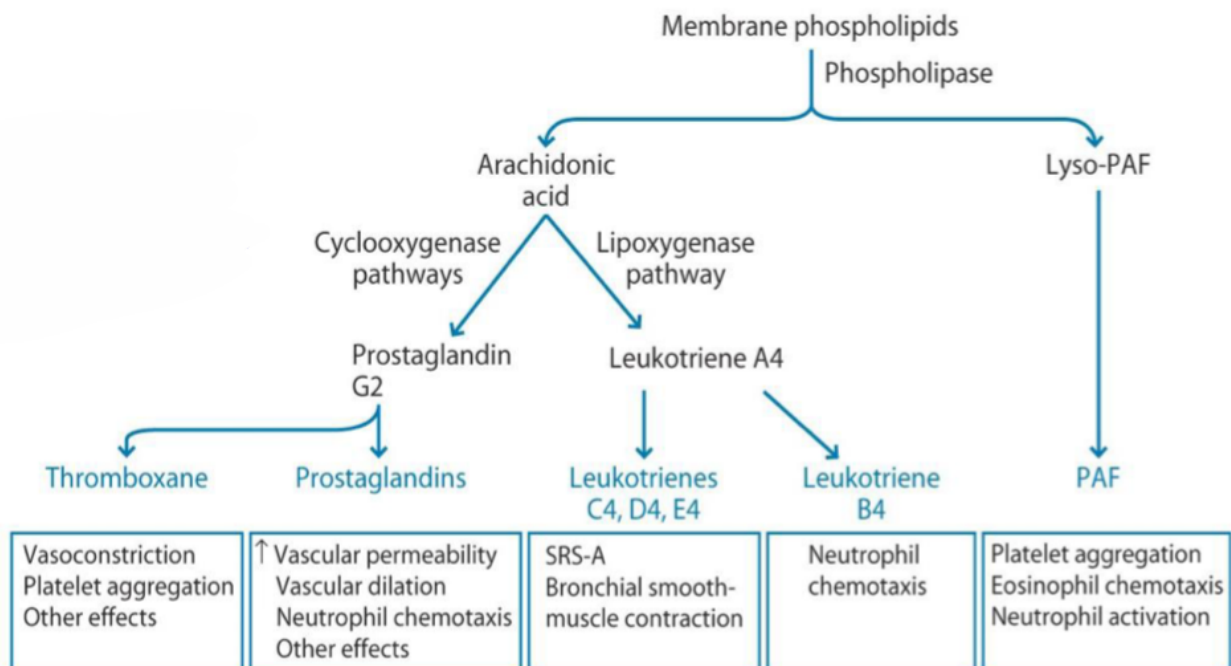
DEGRADACIÓN DE LA MEMBRANA DE FOSFOLÍPIDOS Y LA INFLAMACIÓN

Fosfolípidos de membrana son muy importantes para promover la **inflamación**. Cuando activamos membrana de fosfolípidos por las **fosfolipasas**, vamos a desencadenar dos vías:

- **Conversión del ácido araquidónico:**
 - o Vía de la **COX** (da lugar a **prostaglandinas** y **tromboxanos**). La COX es diana de fármacos AINE, ejemplo: *Ibuprofeno*.
 - o Vía de la **lipooxigenasa** (da lugar a **leucotrienos**). **Leucotrienos** son muy importantes en el asma; producen **contracción del músculo liso bronquial** cerrando el conducto, sensación de ahogo, hay inhibidores de Leucotrienos.
- **Conversión a PAF** (Factor Activador de Plaquetas): generando agregación plaquetaria, quimiotaxis de eosinófilos, activación de neutrófilos.

La inflamación se pondrá en marcha cuando se active la producción de plaquetas por la coagulación. Si hay daño en vasos sanguíneos, se pone en marcha **cascada de coagulación** liberando **fibropéptidos** que tienen un efecto de **aumento de permeabilización vascular**, **quimiotaxis de neutrófilos**.

La inflamación duele porque hay una liberación de **Bradiquinina** que induce dolor.



MEDIADORES DE INFLAMACIÓN QUE PROMUEVEN QUIMIOTAXIS Y ACTIVACIÓN DE NEUTRÓFILOS EN EL SITIO DE INFLAMACIÓN

- El **interferón γ** es la citocina mas importante en los macrófagos.
- **TNF- α , IL-1, IL-6** citocinas proinflamatorias mas potentes

- **IL-8** es una quimiocina muy relevante.

Los **neutrófilos** están **almacenados** en la **médula ósea**, cuando se produce la inflamación hay que atraerlos al foco inflamatorio; se liberan mediadores que llegarán a la medula, un **mediador producido de forma local tendrá efecto sistémico**.

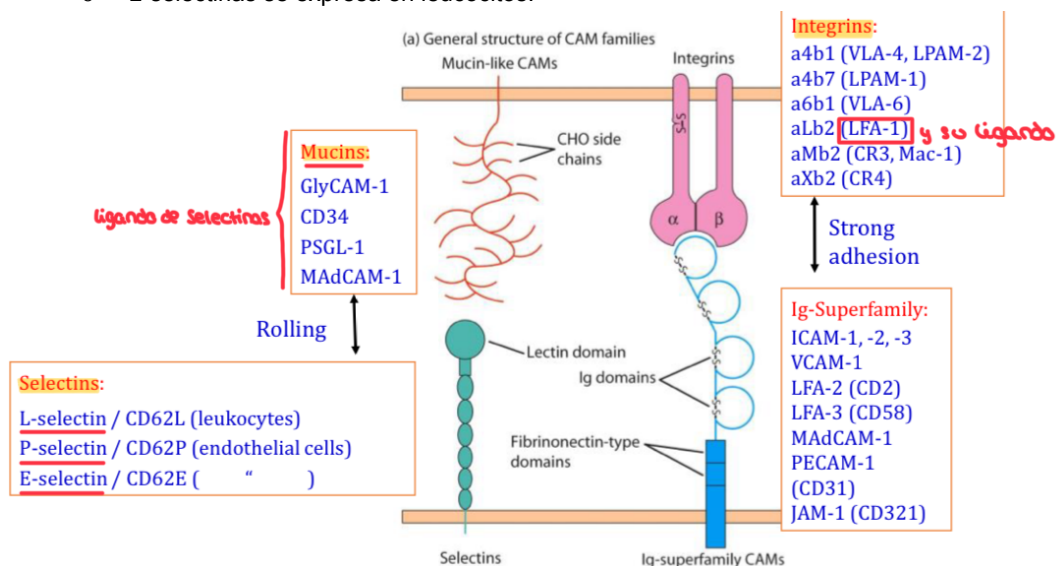
Agent	Function stimulated
Leukotriene B₄	Chemoattractant, enhances adherence to endothelial cells, activates degranulation and NADPH oxidase activity
Complement fragment C5a	Chemoattractant, induces degranulation and adherence
Platelet activating factor	Induces aggregation and adherence, chemoattractant degranulation
Histamine	Concentration-dependent changes in chemotaxis priming, degranulation
Interferon γ	Increases antibody-dependent cytotoxicity, priming
Granulocyte-CSF	Increases antibody-dependent cytotoxicity, priming; enhances phagocytosis; stimulates maturation within bone marrow
Granulocyte-macrophage CSF	Priming, stimulates maturation within bone marrow
Tumor necrosis factor-α	Chemoattractant, priming, enhances phagocytosis and antibody-dependent cytotoxicity
Interleukin-8 (IL-8)	Chemoattractant, induces degranulation and NADPH oxidase activity
f-Met-Leu-Phe	Chemoattractant, induces aggregation, degranulation, and NADPH oxidase activity
Fibrinogen	Primes neutrophil IL-8 synthesis in response to f-Met-Leu-Phe and LTB ₄

PROCESO DE RODAMIENTO

Las células del centro del torrente circulatorio van a mucha velocidad, mientras que las células más próximas a la pared tienen menor velocidad (por el roce). Las células del endotelio se activan y secretan **citocinas**; que favorecen que las células circulantes se adhieran a las paredes, a medida que van rozando más, van perdiendo velocidad y acaban rodando por el endotelio hasta que se **detienen**, produciendo una unión suave (mediada por moléculas) y posteriormente una unión fuerte (mediada por moléculas), finalmente se produce la **migración transendotelial**, y finaliza el **proceso de rodamiento**.

La mediación de las uniones se produce por **moléculas de adhesión celular** (CAMs):

- **Moléculas de adhesión débil:** selectinas interactúan con su ligando, que son proteínas de tipo mucinas.
 - o L-selectinas se expresa en leucocitos.



- P-selectina se expresa en plaquetas.
- E-selectina se expresan en endotelio.
- **Moléculas de adhesión fuerte:** integrina (LFA-1) con ligando de integrina, esta unión integrina-ligando es la que permite el anclaje de las células.

Una vez realizados las uniones anteriores hay que sacar a la célula del endotelio para llevarla al espacio tisular, se produce la **unión factor soluble-receptor de factor soluble de la célula**. Las células del sistema inmunitario migran a **favor de un gradiente de quimioquinas** (citocina con capacidad **quimioatrayente**, su propiedad es favorecer la quimiotaxis) porque la zona con mayor concentración de quimioquinas es la zona de inflamación. Los receptores de quimioquinas son muy importantes, son los que favorecen el movimiento de los neutrófilos.

Los **receptores de quimioquinas**, la peculiaridad de este tipo de receptor es que entra-sale 7 veces de la membrana, en estos giros es donde se va a unir las quimioquinas. Los que expresan las células inmunitarias son de dos tipos:

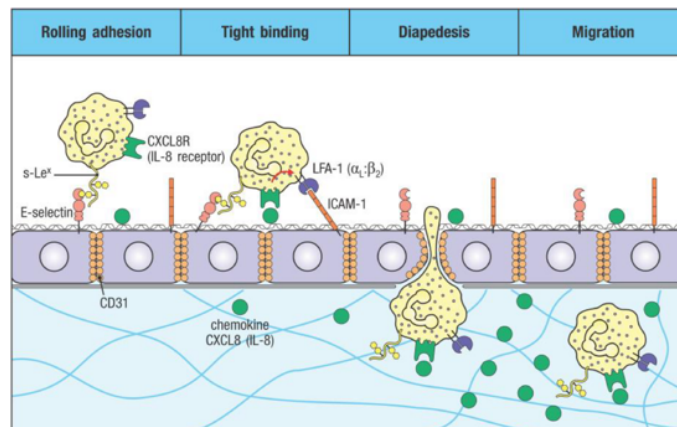
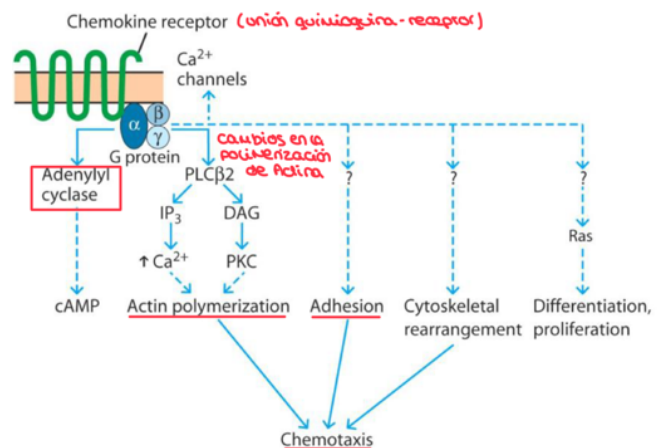
- **CC:** citocina-citocina.
- **CXCR:** citocina-elemento intermedio-citocina.

RECLUTAMIENTO Y EXTRAVASACION DE LEUCOCITOS (neutrófilos y linfocitos)

Cuando el endotelio se inflama, aumenta de tamaño, y aumenta la expresión de moléculas adhesión para favorecer el cambio conformacional y aumentar la afinidad.

1. **Rodamiento.**
2. **Activación.**
3. **Adhesión débil:** **E-selectina**-ligando de selectina (CD31) que va frenando a la célula. Se repite el proceso hasta que se consigue parar la célula.
4. **Adhesión fuerte:** necesitamos la participación de **integrinas**-ligando de integrina generando una adhesión fuerte, se produce un cambio conformacional de la integrina aumentando la afinidad de la unión.
5. **Diapédesis:** **quimioquinas** (producidas por marófago) cruzan el endotelio (transporte pasivo) se unen al receptor de quimioquinas produciendo el internamiento de la célula, quimiotaxis.
6. **Migración endotelial:** extravasacion mediada por quimioquinas-ligando de quimioquinas.

Conforme pasa el tiempo la inflamación aguda da paso a inflamación crónica; cuyas células tienen que ser **linfocitos** (paso de respuesta inespecífica a específica).



VENULAS ENDOTELIALES ALTAS (high endothelial venules-HEV)

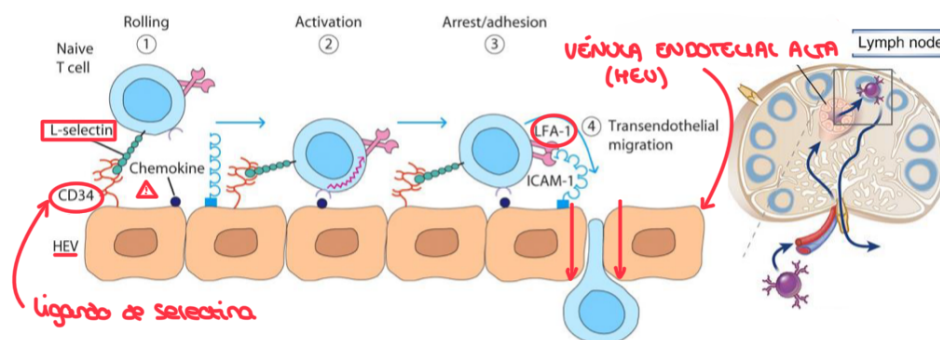
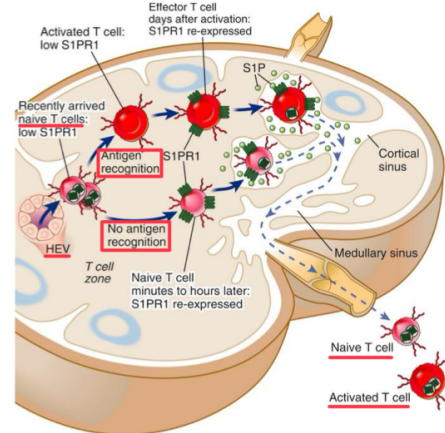
La **respuesta inmunitaria específica** ocurre en los **órganos secundarios** (ganglios linfáticos). Esta extravasación de los **linfocitos** que llegan al ganglio ocurre por las **venulas endoteliales altas (HEV)** donde tiene lugar el mismo proceso (rodamiento, adhesión, diapéresis y extravasación) que ha ocurrido en el endotelio. Pero las moléculas involucradas son diferentes, según el tejido en el que estemos habrá diferente afinidad, en este caso: **L-selectina** uniéndose a **CD34** (ligando de selectina), la quimioquina (producida por macrófagos) unida a integrina (LFA-1) hace dos cosas:

- **Cambia la afinidad de LFA-1**, pasa de ser de baja afinidad a ser de alta afinidad.
- **Activa el proceso de diapéresis**.

Las HEV son postcapilares especializadas en la extravasación en órganos secundarios. Las distinguimos bien porque tienen estructura diferente a las venulas normales.

1. **Célula T vírgenes** llegan a las HEV y entra en el ganglio.
2. Algunas células vírgenes **reconocen al antígeno y se activan**.
3. Salen del ganglio a circulación general para dirigirse al **foco inflamatorio**.

Del ganglio salen tanto **células activadas** como **células vírgenes** (si en el ganglio no había ningún antígeno para el que fueran específicas). En este proceso es clave la **recirculación de los linfocitos** a través de las venulas postcapilares.



El linfocito en reposo expresa muy pocos receptores de quimiocinas (sobre todo CXCR4) pero una vez activado adquiere múltiples receptores de quimiocinas.

REGULACIÓN DE LA INFLAMACIÓN

Equilibrio entre citocinas **pro y antiinflamatorias**, si prevalecen las anti no se produce la inflamación y si prevalecen las pro tendremos proceso de inflamación.

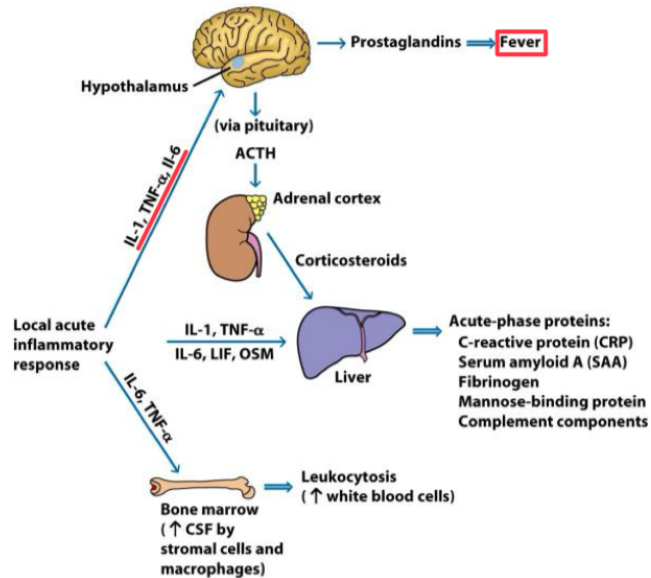
Las tres **citocinas** mas importantes con **capacidad inflamatoria** son:

- **TNF- α**
- **IL-6**
- **IL-1**

Y sus funciones son:

- Actúan sobre el hipotálamo e inducen aumento de temperatura (fiebre).

- Aumentan síntesis de proteínas en fase aguda.
- Aumentan permeabilidad vascular (favoreciendo extravasación).
- Incrementan la expresión de moléculas de adhesión.
- Inducen proliferación de fibroblastos.
- Inducen producción de quimioquina: sobre todo **IL-8 que es quimioquina más importante, favorece la diapéresis.**
- Activan células T y B.
- IL-6 contribuye en la producción de inmunoglobulinas.

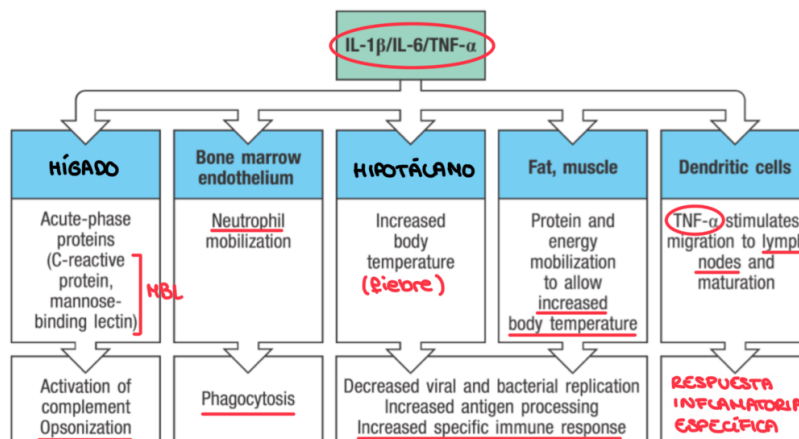


Todas las funciones al final convergen en el aumento del estado inflamatorio. Hay citocinas pro y antiinflamatorias. Las **citoquinas antiinflamatorias** (regulación negativa) mas potentes son:

- **IL-10**
- **TGF- β** (puede ser pro o antiinflamatorio)
- **IL-13**

Los mediadores de la inflamación producidos de forma local también van a actuar de manera sistémica. IL-1 actúa sobre hipotálamo induciendo producción de **prostaglandinas** y la **fiebre** (es una consecuencia de la producción de IL-1, para alterar la proliferación de patógenos).

IL-6, IL-1 Y TNF-alfa actúan sobre el **hígado** que **activa** a las **proteínas de fase aguda**, que a su vez ponen en marcha las primeras fases de **respuesta inmunitaria inespecífica**. El hígado es el principal productor de **proteínas de fase aguda**. Las **interleuquinas** llegan a la **médula ósea** que le señalan el tipo de células inmunitarias que tiene que producir. Un **estímulo y respuesta local**, en la que se producen **mediadores locales**, genera un efecto sistémico por la migración de las proteínas de fase aguda.



PROTEINAS DE FASE AGUDA

Para la respuesta inmediata, son muy rápidas, se sintetizan en el hígado:

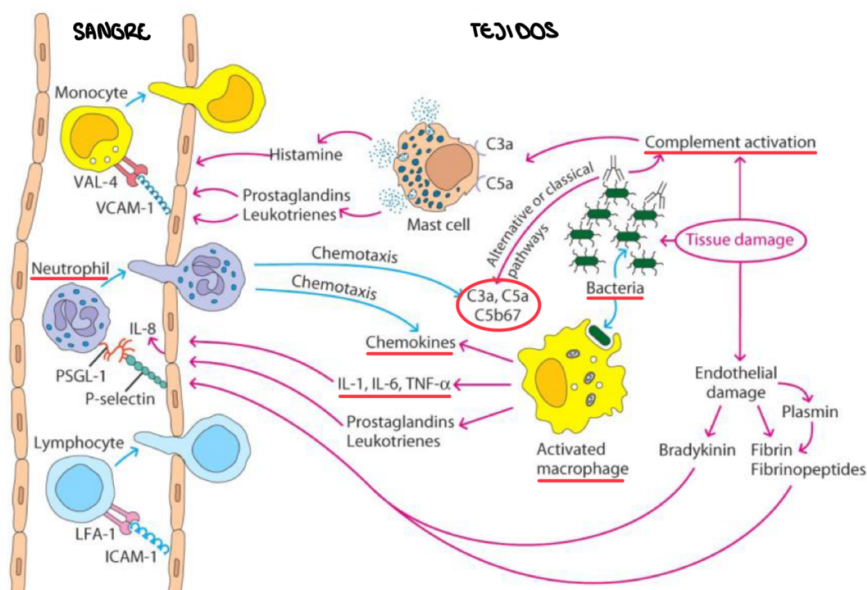
- **Proteína C reactiva (PCR):** se une a **fosfatidilcolina** de superficie bacteriana y actúa como una **opsonina**, favorece **fagocitosis** por parte de macrófagos. **Indicador de la inflamación**, es una proteína de **fase aguda**.
- **Proteína de unión a Manosa (MBL):** favorece disparo de la **vía de las lectinas** de la activación del complemento, y la fagocitosis.

Cuando estamos enfermos hay una **inflamación del SNC** produce una alteración neurológica. *Ejemplo: enfermos de sida con células de la glia (CD4+) afectadas pueden sufrir "demencia del sida".*

TNF es el **factor de necrosis tumoral**, destruye tumores; los enfermos tumorales tendrán gran **acúmulo de TNF**, este **acúmulo** les produce **síndrome paraneoplásico**, **caquexia** extrema (estado de extrema desnutrición).

Como en la **respuesta inflamatoria** (fiebre) hay un **aumento del TNF** que **moviliza los depósitos de grasa** para mantener el gasto energético que supone este proceso y por eso se **adelgaza** cuando estamos enfermos (disminuye el apetito y además la acumulación del TNF moviliza depósitos de grasa, haciéndonos adelgazar).

La imagen muestra el efecto dual del encuentro con el antígeno que tiene un macrófago; ingiere por fagocitosis y activa la respuesta. En respuesta a los patógenos, los macrófagos en el sitio inflamatorio utilizan diferentes receptores para inducir la fagocitosis y la producción de citocinas inflamatorias.



MECANISMO DE FAGOCITOSIS ANTIMICROBIANA

El macrófago secreta productos para facilitar la eliminación del patógeno:

ACTIVACIÓN Y FUNCIÓN DE LOS MACRÓFAGOS

En caso de persistencia del agente etiológico, se desencadena la **inflamación crónica**, sus principales citocinas son el **TNF-alfa** y el **gamma-interferón**.

Class of mechanism	Macrophage products	Neutrophil products
Acidification	pH≈3.5–4.0, bacteriostatic or bactericidal	
Toxic oxygen-derived products	Superoxide O_2^- , hydrogen peroxide H_2O_2 , singlet oxygen 1O_2 , hydroxyl radical $^{\bullet}OH$, hypohalite OCI^- <i>Gas oxígeno</i>	
Toxic nitrogen oxides	Nitric oxide NO	
Antimicrobial peptides	Cathelicidin, macrophage elastase-derived peptide	α -Defensins (HNP1–4), β -defensin HBD4, cathelicidin, azurocidin, bacterial permeability inducing protein (BPI), lactoferricin
Enzymes	Lysozyme : digests cell walls of some Gram-positive bacteria Acid hydrolases (e.g. elastase and other proteases): break down ingested microbes	
Competitors		Lactoferrin (sequesters Fe^{2+}), vitamin B_{12} -binding protein

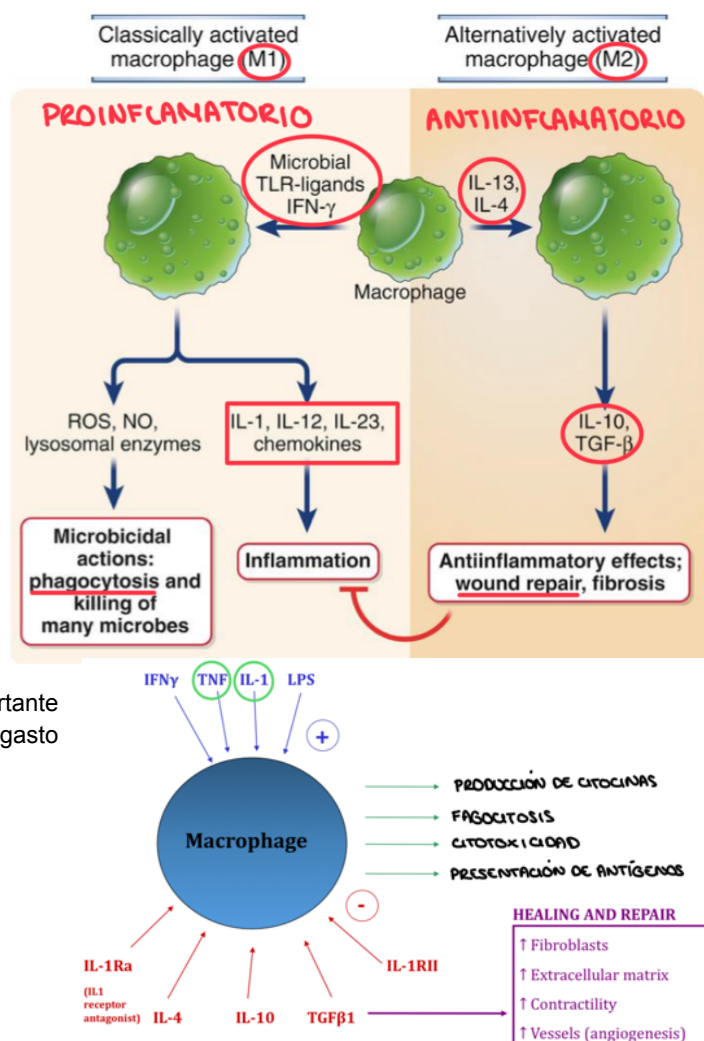
Los **macrófagos** pueden ser de dos tipos:

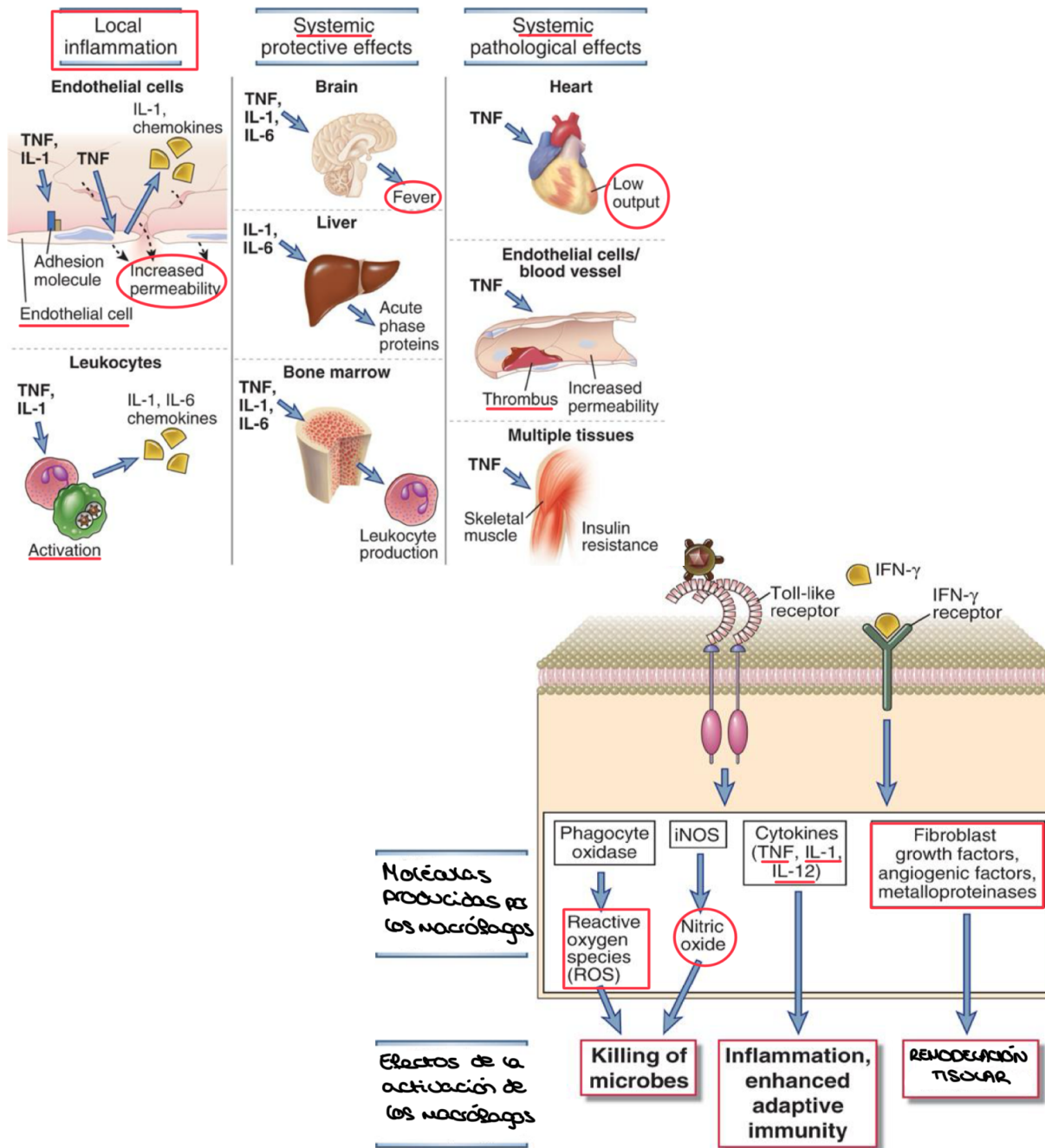
- **M1**: macrófago clásico, presenta al antígeno y elimina el patógeno.
- **M2**: **macrófago reparador**, involucrados en **cicatrización** y reparación del tejido. Se diferencia gracias al entorno antiinflamatorio tras la eliminación del antígeno. Segregan IL-10 y TGF-beta.

Pueden polarizarse a uno u otro según las citocinas que tengamos en el entorno, esta polarización es reversible. Los macrófagos son grandes **productores de citocinas**.

En el sitio de inflamación tenemos IL-1delta que interactúa con macrófago que va a producir TNF-alfa, IL-6, receptores de quimioquinas (para reclutar macrófagos y linfocitos), IL-12. Esto induce el estado de inflamación y polariza al macrófago hacia M1.

Inflamasoma activa IL-1 y la convierte en **IL-1beta activada**. TNF-alfa tiene papel importante tanto a nivel local como sistémico; disminuye gasto cardíaco y posibilidad de trombos.





¿Qué ratón tiene TNF-alfa mutado?

El ratón con TNF-alfa mutado no tiene movilización de las grasas por lo que su organismo no se defiende del tumor, pero tampoco le da aspecto de enfermo, mientras que el ratón caquéctico tiene TNF-alfa y su organismo se está defendiendo del tumor. Respuesta: el de abajo es el ratón con TNF-alfa mutado.



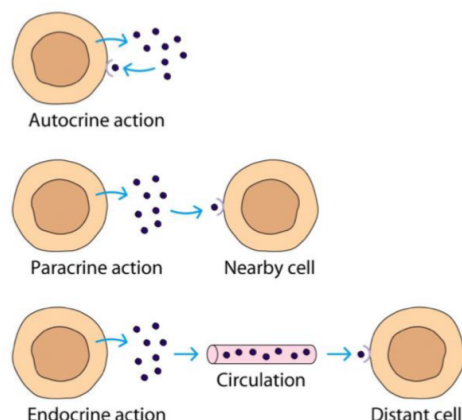
TEMA 10: CITOCINAS

Estímulo sobre una **célula productora de citocinas**, responde con producción de **citocinas** que tienen que interactuar con la **célula diana** a través de un **receptor**. No hay interacción al azar, es necesaria interacción **ligando-receptor** que se engancha a un receptor de las células dianas que dispara una señal de activación que se traduce en un efecto biológico en la célula diana (cumplimiento de sus funciones).

INDUCCIÓN Y FUNCIONES

Las citocinas tienen varios efectos:

- **Autocrino:** célula productora es diana de la citocina producida por ella misma para mantener la estimulación. *Por ejemplo, por células CD4+ que producen IL-2 necesaria para la proliferación de CD4.*
- **Paracrino:** mecanismo más común, célula productora de citocina produce citocinas que tienen acción en una célula que está en la vecindad.
- **Endocrino:** citocinas actúan a distancia, *ejemplo: producción de un foco inflamatorio, citocinas llegan a la médula y producen movilización de la célula.*



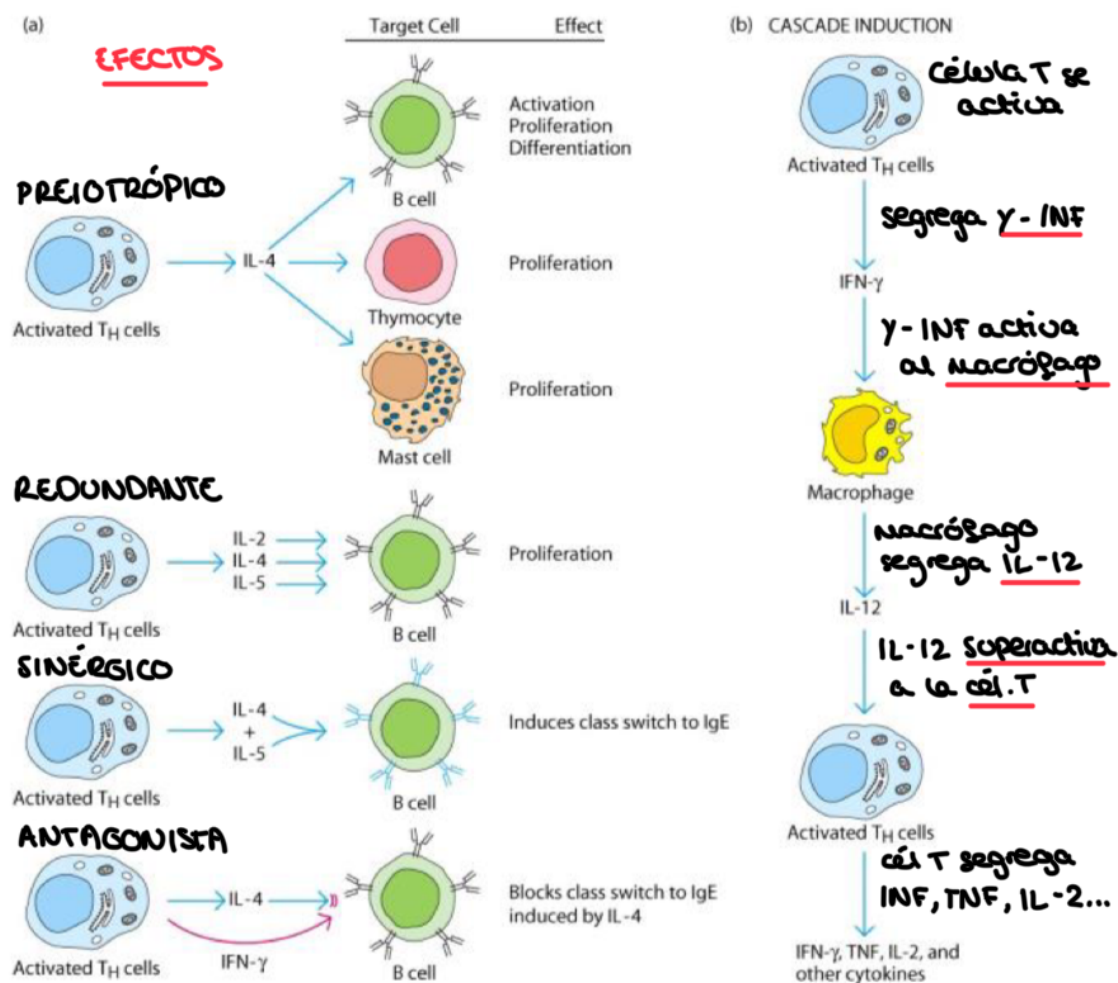
Efectos de las citocinas:

- **Preiotrópicos:** una misma citocina tiene efectos importantes en varias células. *Por ejemplo: IL-4 que es crítica en células B. Pero IL-4 además tiene papel importante en timocitos y mastocitos.*
- **Redundantes:** diferentes citocinas con efectos similares sobre las mismas células. *Por ejemplo: IL-4 es fundamental en células B, pero IL-5 e IL-2 pueden tener efectos muy parecidos a IL-4 sobre células B.*
- **Sinérgicos:** combinación de citocinas que ejercen un efecto conjunto sobre una célula. *Por ejemplo: el cambio de isotipo de inmunoglobulinas depende de la señal CD40-CD40 ligando y de el "cóctel" de citocinas producidas, si no se producen las citocinas, no cambia de isotipo la inmunoglobulina.*
- **Antagónicos:** citocinas con efectos opuestos cuyo balance final es el que determina el estado de respuesta de las células inmunitarias. *Por ejemplo: balance de señales pro y antiinflamatorias. IL-4 favorece el cambio de isotipo a IgE y el gamma-Interferón bloquea el cambio de isotipo a IgE.*

Las citocinas funcionan en cascada, generando un **efecto multiplicador** de la intensidad de la respuesta (ejemplo en el esquema-resumen). Las citocinas tienen un efecto sobre la inmunidad específica (IL-2, IL-4, IL-5, γ -INF)

La interacción antígeno-célula presentadora activa células T colaboradoras; juegan un papel central en la amplificación de respuesta inmunitaria con la producción de citocinas que se dirigen a hematopoyesis, promueven inflamación, funciones de células T y B, generación de respuesta inmunitaria específica...

Todo parte de la presentación del antígeno a la célula T colaboradora que comienza a secretar citocinas, por eso se le denomina "director de orquesta" a la célula T colaboradora.



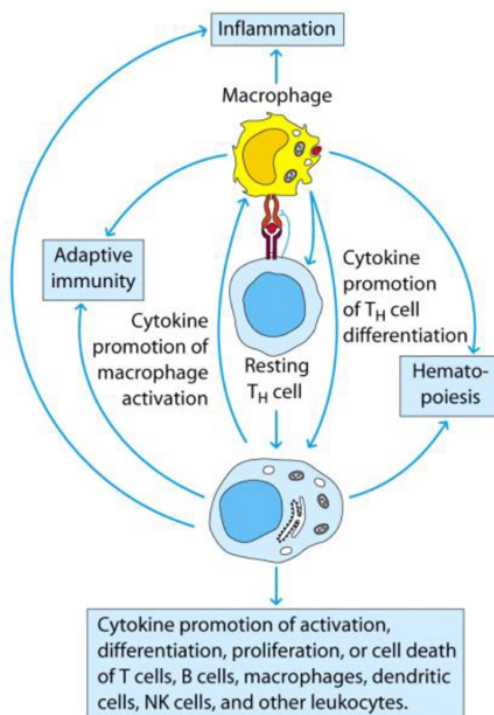
Entre las **funciones** de las citocinas encontramos:

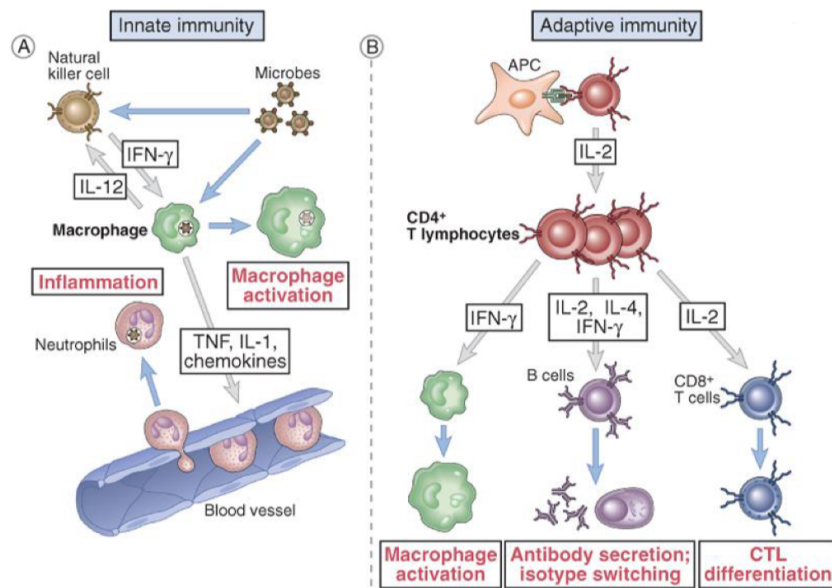
- **Inflamación y regulación de la inmunidad inespecífica.**
- Regulación de la **inmunidad específica.**
- **Hematopoyesis.**

En la **inmunidad inespecífica**: la cascada de activación genera **superactivación** del **macrófago** (IL-12) y **células NK** (γ -INF), que produce citocinas que contribuyen a la activación de la repuesta específica.

En la **inmunidad específica**: la activación viene determinada por la interacción célula presentadora de antígenos-célula T colaboradora que desencadena la producción de IL-2 que activa a linfocitos B colaboradores que producen citocinas (las que actúan en la superactivación).

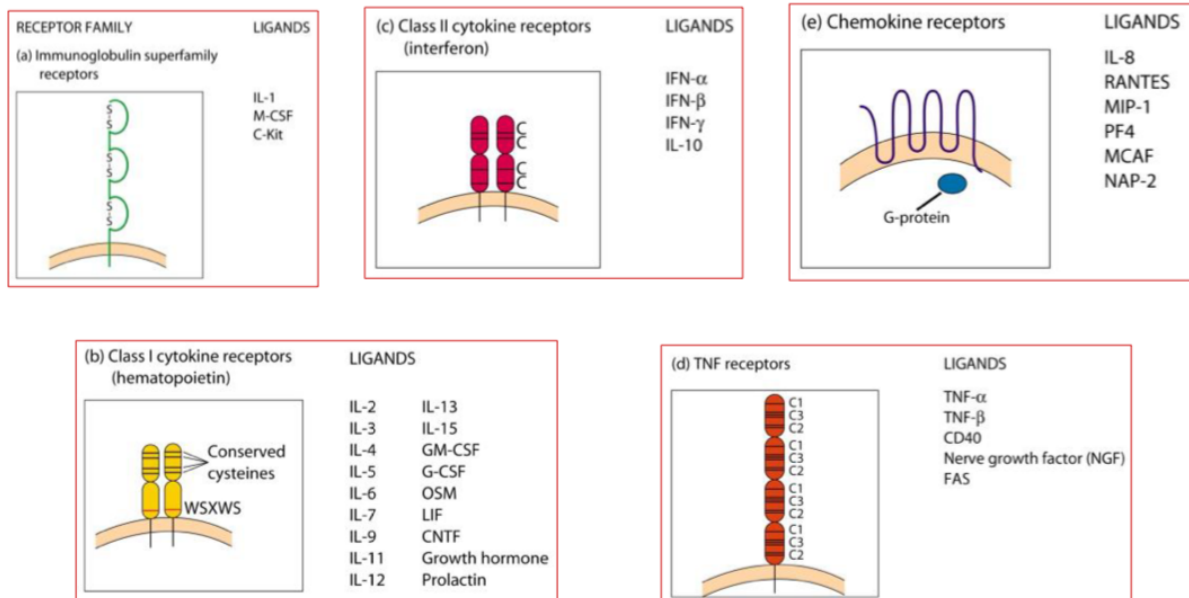
Algunas citocinas tienen función específica e inespecífica, esto genera **interconexiones** (redes de activación celular) para la **cooperación entre respuestas**.





FAMILIA DE RECEPTORES:

- **Receptores de la superfamilia de las inmunoglobulinas:** comparten dominio globular en el espacio.
- **Receptores de citocinas tipo I y tipo II:** son homólogos, pero con diferentes cisteínas. Son la familia más común. Une citocinas.
- **Receptores de quimioquinas:** entran y salen varias veces por la membrana, une quimioquinas; IL-8 es la principal.
- **Receptores de la familia del TNF:** α , β , CD40...

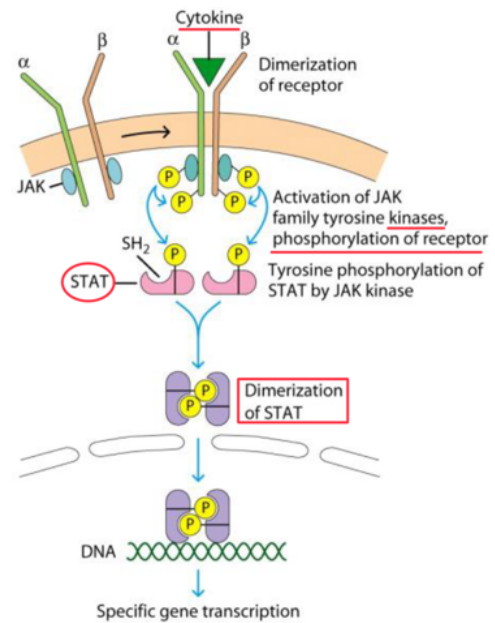


Estas familias de receptores tienen zonas comunes; proteínas multiméricas donde una zona es constante en una familia de receptores y una subunidad es específica del receptor concreto para la unión de una citocina. Por ejemplo, con los receptores de citocina de clase I: gp130 está presente en receptores de IL-6, IL-11... o la cadena γ del receptor de la IL-2 (IL-2 tiene tres cadenas: α , β , γ) que está presente también en

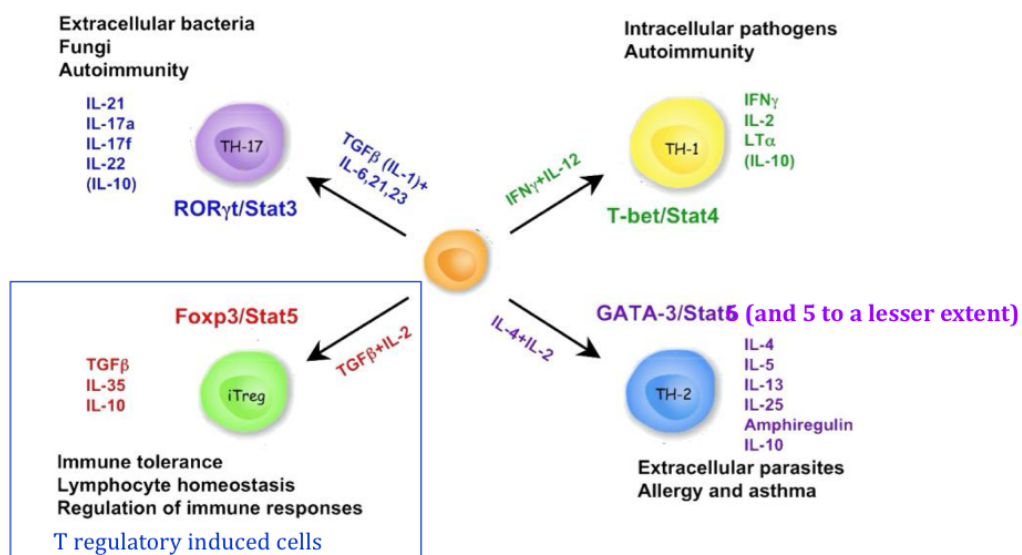
IL-5, IL-9, IL-4; por lo tanto, mutaciones en el receptor de la cadena γ producen una *Immunodeficiencia combinada grave ligada al cromosoma X* (afecta a citocinas con funciones claves en muchos linajes celulares).

El modelo de transducción de señales mediado por receptores de citocinas de clase I y II es:

1. Citocina se acopla a las cadenas del receptor produciendo la **fosforilación de residuos de las cadenas**.
2. La activación de las **quinasas** que fosforilan las cadenas del receptor también fosforilan al **receptor STAT** (está en el citoplasma de forma monomérica) que se **dimeriza** y se trasloca al núcleo.
3. **STAT fosforilado, dimérico y trastocado en el núcleo** dispara la señal de activación.



POLARIZACIÓN DEL CD4 EN SUBPOBLACIONES DE CÉLULAS T*

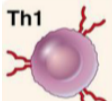
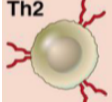
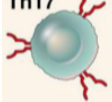
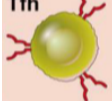


En el centro tenemos una **Célula T colaboradora 0** (célula T CD4 en reposo, nunca se ha especializado), cuando se le presenta un antígeno se diferenciará según su entorno (generado según el patógeno):

- **Célula TH1:** en su entorno hay **IL-12 + INF- γ** , se diferencia a célula TH1 que produce IL-2, INF- γ ... para activar células de la **respuesta contra patógenos intracelulares**, respuestas exageradas **generan autoinmunidad**. Activa a los macrófagos porque nos interesa su función de secreción de citocinas y quimiocinas, multiplica la intensidad de la respuesta.
- **Células TH2:** en su entorno hay **IL-4 + IL-2**, produce **GATA-3 y Stat6** que inducen a **células TH2** que producen muchas citocinas diferentes a las de Clase 1. Actúan en la respuesta contra **parásitos extracelulares**, respuestas exageradas **generan reacciones alérgicas y asma**.
- **Células iReg (reguladoras inducidas):** son células que van a ser polarizadas cuando están en la periferia (no salen del Timo siendo células T reguladoras), en su entorno hay **TGF- β + IL-2**, produce **Foxp3 y Stat5** que induce células T reguladoras. Si no hay células T reguladoras se produce autoinmunidad, la respuesta tiende a ser excesiva.

- **Células TH-17:** en su entorno hay **TGF- β + IL-1, IL-6, IL-21, IL-23**, produce **ROR γ t y Stat3** que inducen a **células TH17** que producen citocinas. Fundamental en las **respuestas extracelulares (bacterias y hongos)**, respuestas exageradas generan mucha **autoinmunidad**.

En el momento en que la **célula T colaboradora se polariza con un determinado linaje** produce solo citocinas pertenecientes a ese linaje. La polarización hacia un linaje inhibe la polarización hacia otro linaje para concentrar los recursos (si se activa TH1 se inactiva la polarización hacia TH2).

Effector T cells	Defining cytokines	Principal target cells	Major immune reactions	Host defense	Role in disease
Th1 	IFN- γ	Macrophages 	Macrophage activation	Intracellular pathogens	Autoimmunity; chronic inflammation
Th2 	IL-4 IL-5 IL-13	Eosinophils 	Eosinophil and mast cell activation; alternative macrophage activation	Helminths	Allergy
Th17 	IL-17 IL-22	Neutrophils 	Neutrophil recruitment and activation	Extracellular bacteria and fungi	Autoimmunity; inflammation
Tfh 	IL-21 (and IFN- γ or IL-4)	B cells 	Antibody production	Extracellular pathogens	Autoimmunity (autoantibodies)

Hay unas nuevas poblaciones con funciones importantes:

- **Células TH19:** involucrada en eliminación de parásitos y alergia.
- **Células TH22:** involucrada en inflamación.
- **Células T colaboradoras foliculares (THF):** actúan en el centro germinal para producir anticuerpos.

LINFOCITOS TH1

Linfocitos TH1 van a generarse con la interacción de células vírgenes (APC), produciendo **γ -INF + IL-12** que actúan sobre la célula T provocando un efecto **amplificador** y la inducción de **Stat1 y Stat4** que polarizan a células TH1 que secretan **TNF-a, TNF-b, GM-CSF, IL-3**.

Funciones de las células TH1:

- Activación de los **macrófagos clásicos**.
- Inducción del cambio de **isotipo** hacia anticuerpos **IgG**; involucrado de **opsonización y complemento de activación**.
- Activación de **células T citotóxicas**.

LINFOCITOS TH2

El entorno desencadena la polarización a TH2, la presentación en este caso es entre la célula APC y **helminto/proteína de antígeno (parásito)**. La célula presentadora de antígeno responde a un elemento

diferente por lo que se secretan citocinas diferentes, inducción de factores de transcripción Stat6 y GATA3. TH2 producen IL-4, IL-5, IL-13. H

Funciones de células TH2:

- Activación de **Macrófagos tipo M2** (reparación de tejidos), las citocinas son las que polarizan al macrófago.
- Producción de **IgG4**, clave en mecanismos de eliminación de parásitos.
- Desgranulación de mastocitos (participación en la respuesta alérgica).
- Secreción de moco intestinal y movilización peristáltica.
- Activación de **eosinófilos**.

LINFOCITOS TH17

Son mas potentes que los TH1, reaccionan con **bacterias u hongos**, se producen IL que activan **ROR γ t** y **Stat3**.

MODULACIÓN DE LA ACTIVIDAD DE CITOCINAS EN LA MÉDULA

La **médula esta regulada por citocinas**, sobre todo **IL-3 y IL-5** porque controlan la producción de determinadas células. Se produjeron en otro órgano, pero llegan a la médula e informan de lo que sucede y que hay que secretar para desarrollar la respuesta (*mirar tabla*).

Podemos usar **anticuerpos monoclonales** para bloquear receptores de citocinas e inhibir su activación y por tanto su efecto. Por ejemplo: si bloqueo TNF- α bloqueo la principal citocina proinflamatoria actué y promueva la respuesta inflamatoria.

Hematopoietic growth factor	Sites of production	Main functions
ERITROPOYETINA	Kidney, liver	Producción de eritrocitos
G-CSF	Endothelial cells, fibroblasts, macrophages	Neutrophil production
TRONBOPOYETINA	Liver, kidney	Producción de plaquetas
M-CSF	Fibroblasts, endothelial cells, macrophages	Macrophage and osteoclast production
SCF/c-kit ligand	Bone marrow stromal cells, constitutively	Stem cell, progenitor cells survival/division; mast cell differentiation
Flt-3 ligand	Fibroblasts, endothelial cells	Early progenitor cell expansion; pre-B cells
GM-CSF	T cells (T _H 1 and T _H 2), macrophages, mast cells	Macrophage, granulocyte production; dendritic cell maturation and activation
IL-3	T cells (T _H 1 and T _H 2), macrophages	Stem cells and myeloid progenitor cell growth; mast cells
IL-5	Activated helper, T cells—T _H 2 response only	Eosinophil production; murine B-cell growth
IL-6	Activated T cells, monocytes, fibroblasts, endothelial cells	Progenitor-cell stimulation; platelet production; immunoglobulin production in B cells
IL-7	Bone marrow and lymphoid stromal cells	T-cell survival
IL-11	Bone marrow stromal cells and IL-1-stimulated fibroblasts	Growth factor for megakaryocytes

G-CSF, granulocyte colony-stimulating factor; GM-CSF, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor; IL, interleukin; M-CSF, macrophage colony-stimulating factor; SCF, stem cell factor. Adapted from D. Thomas and A. Lopez, 2001, *Encyclopedia of Life Sciences: Haematopoietic growth factors*, Nature Publishing Group.

TEMA 11: CITOTOXICIDAD

Importancia de la relación CD8+ con TH1:

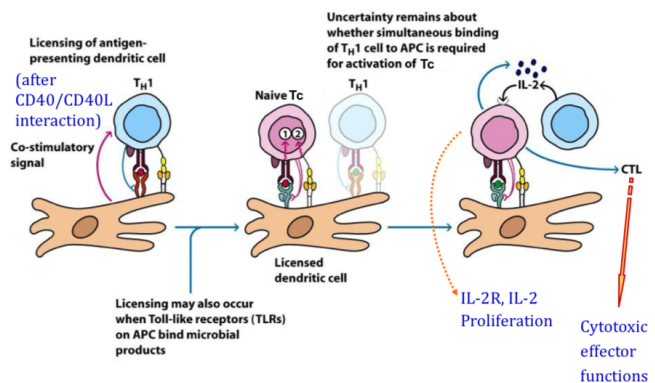
Célula dendrítica va a presentar el antígeno a través del Fc, reconoce al TCR y envía la primera señal, la segunda señal también es necesaria (para la expresión de la molécula de la familia B7).

La diferencia entre células dendríticas en reposo y activadas es que las **en reposo no expresa ligando de CD28: CD80, CD86**, por lo tanto, cuando los expresan es porque han adquirido la "licencia" para presentar (está activada, licenciada) que es capaz de mandar a la célula virgen las dos señales. Tiene que haber una **doble puesta en marcha**:

- **Células CD4** que es la que **produce la citocina TH1** necesarias para que la célula CD8 complete su función activadora.
- **Células CD8** que es la que va a matar.

Una vez activada, la célula TH1 va a secretar **IL-2** (mantener proliferación de cualquier célula T). Esta **célula T citotóxica en reposo**, cuando se activa es capaz de diferenciarse en **célula citolítica** (célula T CD8 citotóxica diferenciada y dispuesta para matar), **CTL**.

Podemos completar podemos completar la activación porque la célula presentadora de antígeno expresa el ligando de CD28 SÓLO cuando se ha activado (activación directa por fagocitosis o interacción CD40-CD40 ligando). Esto es en el caso de las células virgenes.



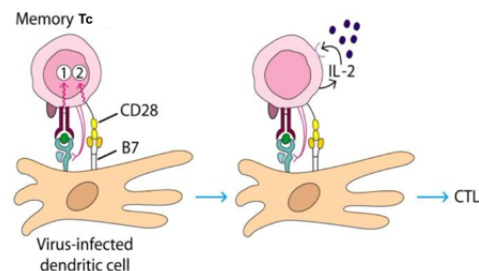
PROLIFERACIÓN DE CÉLULAS T MEMORIA (TC)

Células memoria tienen mayor capacidad de montar respuesta y matar, por lo tanto, pueden **NO necesitar colaboración de células CD4**. La célula memoria es capaz de generar de forma **autocrina su propia IL-2** y no necesita a CD4, ocurre con las células memoria no con las células vírgenes.

La célula citolítica (memoria) puede destruir a la célula diana sin necesidad de coestimulación, porque ya está lo suficientemente diferenciada y activada, **no necesita una segunda señal**.

Diferencias entre células vírgenes y células citolíticas:

- Las células vírgenes necesitan a las células CD4 y la **coestimulación** (segunda señal). Cuando la célula se ha diferenciado (célula citolítica) no necesita esto.
- Células vírgenes expresan pocas moléculas de adhesión y las citolíticas las expresan muchas porque tienen que mantener la unión con el conjugado para inducir su muerte.
- Los diferentes tipos de células T son atraídos hacia diferentes localizaciones anatómicas (patrón de recirculación).
- Células T citotóxicas efectoras (CTL) expresan gran variedad de moléculas efectoras.



LISIS MEDIADA POR CTL

Vamos a tener dos vías para inducir apoptosis:

Vía mitocondrial: (Granzimas-perforinas) vía intrínseca

1. Célula citolítica (con gránulos en su citoplasma) reconoce a la célula diana.
2. **Formación del conjugado** (después de 1 minuto) gracias a las **moléculas de adhesión** de la CTL.
3. **Gránulos** de CTL se sitúan en el polo de contacto con la célula diana, **reordenación del citoplasma de CTL** (6 minutos después).
4. Liberación de los gránulos (con perforina y granzima) produciendo una **perforación de la célula diana** e inducción a **apoptosis** (tarda 30-40 minutos).
 - a. **Perforina** se **polimeriza** y forma un **poro**.
 - b. **Granzima** se introduce por el poro y **activa las vías de apoptosis**.
5. **Disociación de CTL-célula diana**. CTL va a buscar otra célula diana.

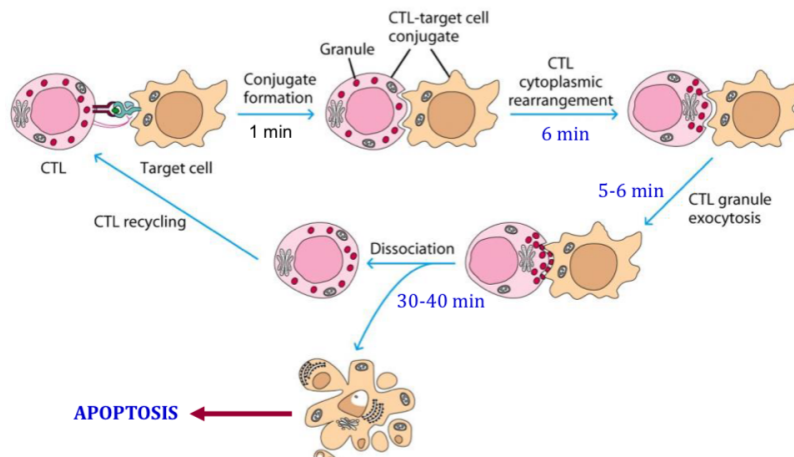
Vía de receptores: (Fas-FasLigando) vía extrínseca

- INF- γ , Linfotoxinas.
- Caspasa iniciadoras: 8,9
- Caspasa efectora: 3 ("la que mata").

El balance entre proteínas antiapoptóticas y proapoptóticas tiene que estar regulado:

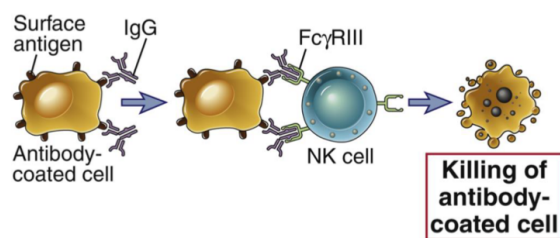
- Proapoptóticas: Fas-FasL, Bax.
- Antiapoptóticas: Bcl-2, Bcl-xL.

Estos mecanismos pueden producir **agotamiento del sistema inmunitario** (por estimulación crónica del SI), lo revertimos mediante anticuerpos monoclonales frente a puntos de control; bloqueando CTLA-4 o PD-1, PDLA1 (bloquear mecanismos que mandan señales negativas).



CITOTOXICIDAD CELULAR DEPENDIENTE DE ANTICUERPO

Recubrimiento de las células diana por anticuerpos, que con su región Fc contactan con receptores Fc de células citolíticas (NK) disparando activación y muerte celular. Inicio de la respuesta es específica (requiere anticuerpos) pero la inducción de muerte es inespecífica (interacción Fc del Ac-Fc de CTL).



TEMA 12.1: RECEPTORES DE INMUNIDAD INNATA

Estos receptores PRR reconocen PAMP, patrones moleculares asociados a patógenos. Hay una interacción ligando-receptor. Hay dos tipos:

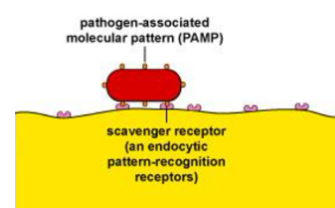
- **Receptores solubles:** receptores del complemento, MBL, Proteína C reactiva (PCR importante en fase aguda, induce opsonización en inmunidad innata).
- **Receptores de membrana:** RS (Scavenger Receptor), TLR, NODs.

El macrófago fagocita y se activa gracias a los dos tipos de receptores de la inmunidad inespecífica:

- **Receptores endocíticos:** MBL, RS. Son los responsables de inducir fagocitosis.
- **Receptores de señalización:** reconocen al patógeno y transmite señales de activación. Tenemos TLR (de membrana, reconocen PAMP), NOD (intracelular, favorecen respuesta inflamatoria).

RECEPTORES RS

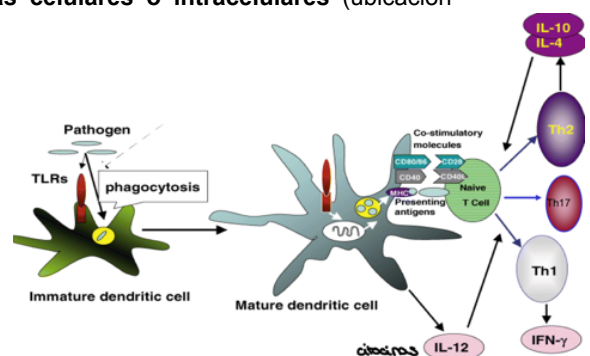
- Varias clases de receptores de membrana (A a L) con **poca homología**
- Reconocen **LDL (lipoproteínas de baja densidad)** y **polianiones modificados**.
- Eliminan estructuras ajenas o alteradas y senescentes (sustancias nocivas o degradadas).
- Se expresan en **células fagocíticas** (principalmente **macrófagos**).
- Inducen la **eliminación de patógenos por fagocitosis o endocitosis**.
- Papel importante en el desarrollo de la **aterosclerosis** y otras enfermedades inflamatorias.
- Los receptores carroñeros también pueden mediar en la **fagocitosis y muerte bacteriana**.



RECEPTORES TLR

- Ampliamente expresados en **leucocitos** y otros tipos de células.
- Puede expresarse en diferentes lugares: **membranas celulares o intracelulares** (ubicación citosólica o endosomas).
- Cada TLR reconoce PAMP diferentes.
- Pueden estar dentro de la célula, en vesículas que en su interior tienen patógeno.
- Son elementos de inmunidad inespecífica, y modulan genes que regulan la respuesta inflamatoria específica.
- Activan las células transduciendo la señal al núcleo a través de una cascada con múltiples proteínas adaptadoras.
- Participan en la regulación de la respuesta inmune adaptativa activando (autorizando) células dendríticas

Esto induce la producción de **interferón-1** es muy importante para el mantenimiento del **estado antiviral**.



RECEPTORES NLR

Los NLR (NOD-like receptors) son sensores intracelulares.

Subfamily	Examples	Typical domain structure	Activating stimuli	Function
NLRA	NLRA		IFN- γ	Class II MHC expression
NLRB	NAIP		Flagellin	Inflammasome generation of active IL-1 and IL-18; pyroptosis (with NLRC4)
NLRC	NOD1, NOD2, NLRC3-5		DAP (NOD1)	NF- κ B activation
			MDP (NOD2)	NF- κ B activation, autophagy, type I interferon production
			Flagellin, type III secretion system (NLRC4)	Inflammasome generation of active IL-1 and IL-18; pyroptosis
NLRP	NLRPs 1-10		Extracellular ATP, alum, asbestos, bacterial toxins, silica, ROS, reduced cytosolic K ⁺ (NLRP3)	Inflammasome generation of active IL-1 and IL-18; pyroptosis
			Lipopeptides (NLRP7)	

NLRP3 actúan como sensor formando un trímero (caspasa inactiva y proteína adaptadora), es el inflamasoma. Cuando reconoce al patógeno activan a la caspasa, que activa en IL-1, esencial para mantener inflamación, inflamasoma induce a producción de IL-1. Hay mas tipos de inflamasoma.

Puede provocar inflamación aguda o muerte celular por piroptosis (típica de macrófagos y consecuencia directa de la inflamación por inflamasoma).

TEMA 12.2: RECEPTORES DE CÉLULAS NK

Las células NK son muy diferentes. No necesitan ser activadas; inducen la muerte de la célula diana, a no ser que le digan lo contrario.

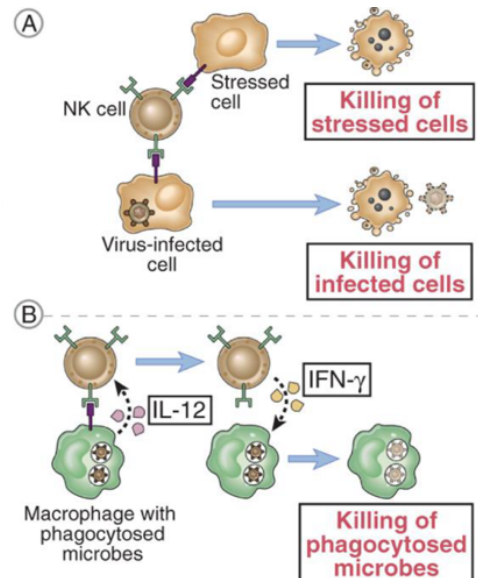
Cualquier encuentro célula diana-NK va a producir la muerte de la célula diana, por lo tanto, si se encuentra con una célula propia debemos **mandar señales inhibitorias**.

Funciones de células NK:

- **Destrucción de células tumorales y células infectadas a por virus.**
- **Producción de citocinas; INF- γ .**

En una **respuesta antiviral** tenemos:

1. Inducción de producción de citocinas (**IL-12, INF y TNF- α**) que promueven la **inflamación**.
2. Activación de NK, inducción de mecanismos de muerte de células diana.
3. Activación d células T citotóxicas, las que toman el control y generan la respuesta antiviral.



Functional differences between NK and T lymphocytes		
Characteristic	NK	T lymphocytes
Activation (time)	Immediate	Delayed
Recognition type	Non-specific	Specific
Clonal response	NO	Yes
Memory	NO	Yes

La inducción de citotoxicidad va a ser la misma en NK y en TH1:

- **Perforinas/granzimas.**
- **Fas/FasLigando.**

La célula NK produce INF, que activa al macrófago que responde secretando IL-12 que es una de las principales citocinas activadoras de NK, sobreactivación.

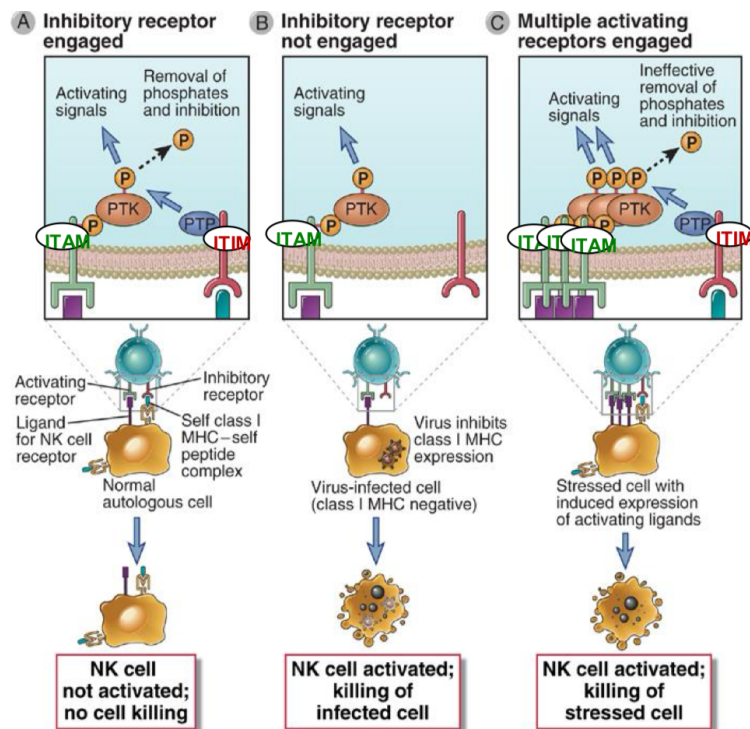
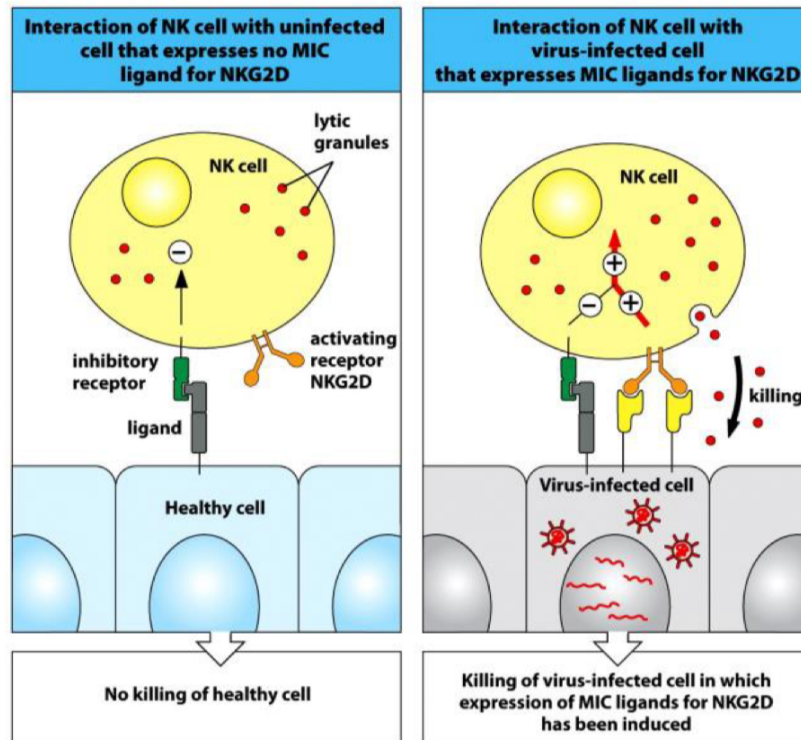
RECEPTORES DE CÉLULAS NK

Células NK activadas van a ser las que maten a las células diana. Hay dos receptores ligando-receptor que **contraponen señales para reconocer lo propio**:

- **Receptores activadores-ligando:** cuando NK se encuentra con una célula diana y unen sus receptores activadores para enviar señales de muerte. Tienen en su tallo intracitoplasmático

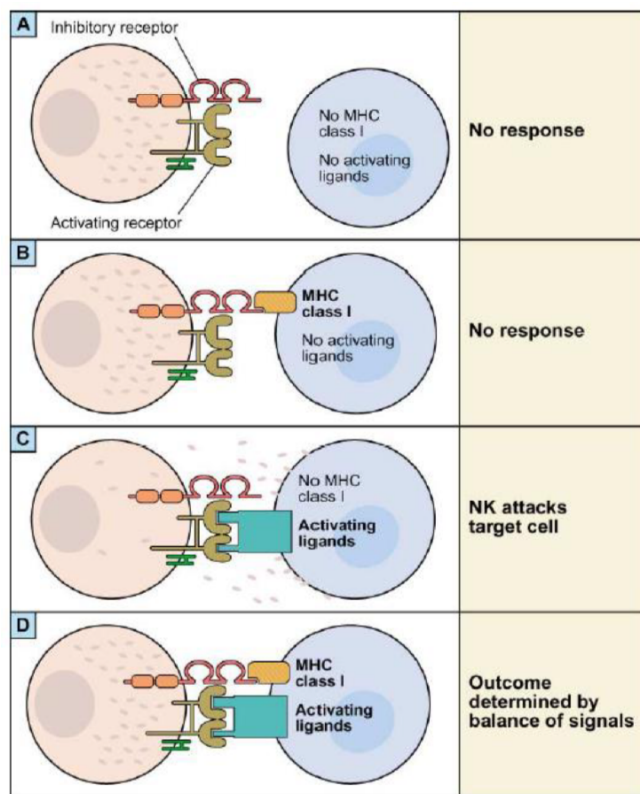
motivos ITAM (Tirosina-Leucina-XX-Tirosina-Leucina) que necesita tirosinquinasa (PTK) para fosforilar.

- **Receptores inhibidores**-ligando: células NK interactúan con el HLA para que detecte que es una célula propia, se contrapone con receptor activador de célula diana. Tiene en su tallo intracitoplasmático motivos ITIM que necesitan Fosfatasa (PTP) para desfosforilar. Como se envían ambas señales, se contraponen y se determina que estamos ante células propias.



En el caso de **células tumorales**, se produce pérdida de HLA, Pueden darse cuatro circunstancias en el reconocimiento de células tumorales:

- Reconocimiento interacción receptor inhibidor-activador y sus ligandos: **no hay muerte**.
- Si la célula tumoral interactúa con la célula NK y se produce contacto con receptores activadores, pero **no con receptores inhibidores**, muerte de la célula tumoral (señales positivas no contrarrestada con señales negativas, célula ha perdido el ligando inhibidor).
- Si la **célula tumoral no pierde lo propio**, cuando interactúa con la célula NK se producen señales activadoras e inhibidoras, depende de cual de las dos señales sea mas fuerte se produce muerte o no.
- La célula tumoral puede **apagar la expresión de señales activadoras**, la célula NK no va a matar a esa célula porque no se mandan señales de ningún tipo, mecanismo de escape de células tumorales, **no habrá muerte**.



RECEPTORES ACTIVADORES

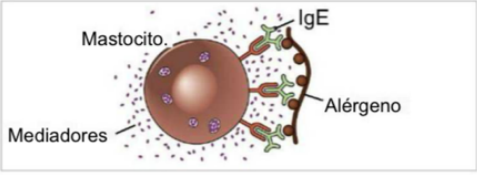
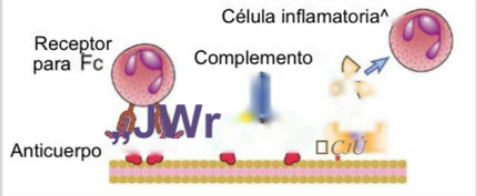
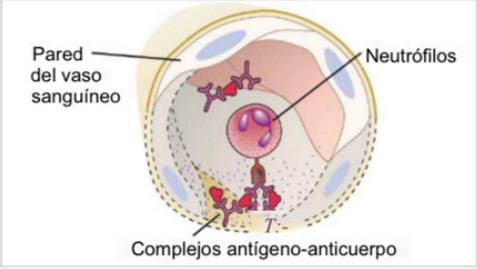
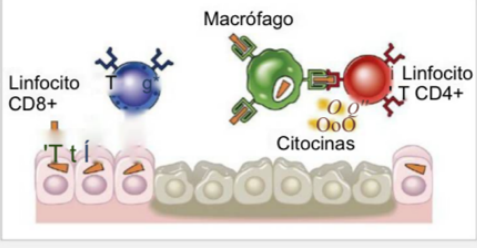
Tienen cola intracitoplasmática muy corta, igual que en los linfocitos, no transmiten señales intracitoplasmáticas por sí solos, necesitan a DAP12 para transmitir la señal de activación al núcleo.

FAMILIAS DE RECEPTORES QUE TIENEN INTEGRANTES ACTIVADORES E INHIBIDORES

- **KIR**: tienen una estructura de inmunoglobulinas.
 - o **Receptores activadores**: tienen una cola intracitoplasmática corta y necesitan DAP-12 o DAP-10.
 - o **Receptores inhibidores**: tienen una cola intracitoplasmática larga y pueden mandar la señal inhibidora por sí solos.
- **CD94/NKG2**: motivos ITAM y ITIM.
 - o CD94 es la cadena común.
 - o NKG2 es una cadena variable (inhibidor o activador según su tallo intracitoplasmático).
 - NKG2A: manda señales inhibidoras, tiene cola intracitoplasmática larga.
 - NKG2C: manda señales activadoras, tienen cola intracitoplasmática corta, necesitan a una proteína adaptadora con motivos ITAM.

TEMA 13: HIPERSENSIBILIDAD

Los alérgenos son proteínas que pueden generar una respuesta inmune en nuestro organismo. El **estado de homeostasis del sistema inmunitario es un balance entre respuestas apropiadas e inapropiadas** (falta de respuesta conlleva una inmunodeficiencia, señales excesivas nos llevan a hipersensibilidad y autoinmunidad).

Tipo de hipersensibilidad	Mecanismos inmunitarios patológicos	Mecanismos de lesión tisular y enfermedad
Hipersensibilidad inmediata (tipo I)	Linfocitos Th2, anticuerpos IgE, mastocitos y eosinófilos 	Mediadores derivados del mastocito (aminas vasoactivas, mediadores lipídicos, citocinas) Inflamación mediada por citocinas (eosinófilos, neutrófilos)
Enfermedades mediadas por anticuerpos (tipo II)	Anticuerpos IgG e IgM contra antígenos de la superficie celular o la matriz extracelular 	Reclutamiento mediado por complemento y receptor, y activación de leucocitos (neutrófilos, macrófagos) Opsonización y fagocitosis de células Anomalías de la función celular; p. ej., señales del receptor hormonal
Enfermedades mediadas por inmunocomplejos (tipo III)	Inmunocomplejos de antígenos circulantes y anticuerpos IgM o IgG depositados en la membrana basal vascular 	Reclutamiento y activación de leucocitos mediados por el complemento y el receptor para el dominio Fc
Enfermedades mediadas por el linfocito T (tipo IV)	1. Linfocitos T CD4⁺ (inflamación mediada por citocinas) 2. LTC CD8⁺ (citólisis mediada por linfocitos T) 	1. Activación del macrófago, inflamación mediada por citocinas 2. Lisis directa de célula diana, inflamación mediada por citocinas

Hay cuatro tipos de reacciones de hipersensibilidad clasificadas según Coombs (1970):

- **Tipo 1:** hipersensibilidad **inmediata**, esta mediada por **IgE**, provoca una reacción alérgica, anafiláctica que tiene que ver con la liberación de gránulos de histamina. El origen es una respuesta excesiva de TH2.

- **Tipo 2:** mediada por anticuerpos diferentes a IgE (sobre todo **IgG**), **requiere sensibilización previa**, el efecto se produce por la activación del complemento o citotoxicidad inducida por anticuerpos. Produce opsonización.
- **Tipo 3:** mediada por una ineficaz eliminación de **inmunocomplejos**, se producen muchos o no somos capaces de eliminarlos y se acumulan. Muchas enfermedades autoinmunes.
- **Tipo 4:** hipersensibilidad **retardada**, mediada por **células**.

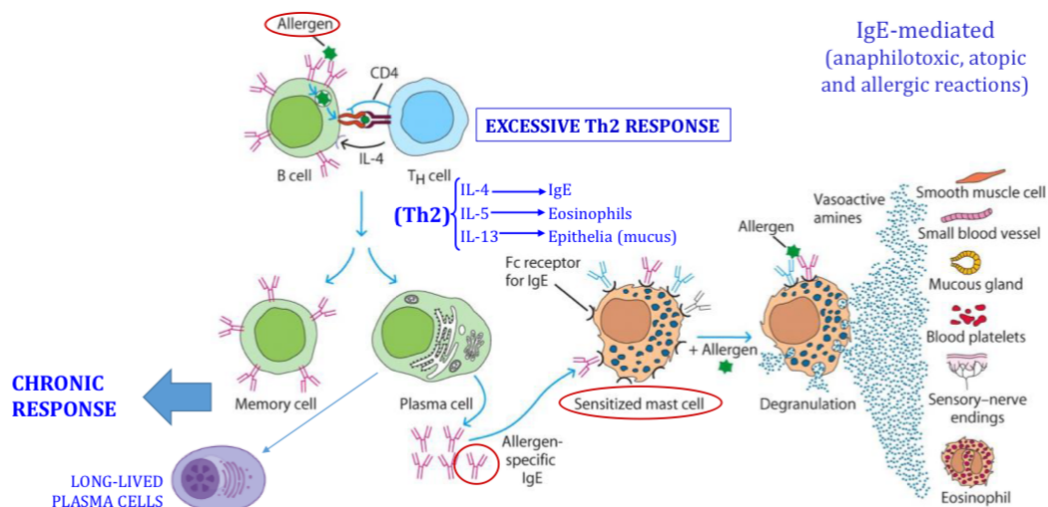
TIPO I:

Produce anticuerpos IgE por una activación excesiva de una respuesta con células TH2, esto me llave a la liberación de todos los gránulos basoactivos (mastocitos, eosinófilos...).

Célula B tiene en su membrana anticuerpos que reconocen a un alérgeno, si la célula T colaboradora se polariza en exceso hacia TH2 produciendo IL-4 que favorece producción de IgE, IL-5, IL-13 que afectan a epitelios (mucosas, piel). Como consecuencia se produce una célula plasmática productora de IgE, células memoria y células plasmáticas de larga vida (por eso hay alérgicos que lo son todo el año y no solo en primavera).

Célula plasmática produce mucho IgE que se une al receptor Fc épsilon del mastocito, IgE se une a la membrana del mastocito, pasa a ser un **mastocito sensibilizado/armado**. Cuando el mastocito se une a alérgeno se liberan los componentes, **desgranulación**.

El origen de la alergia es una sobreproducción de TH2, se trata con antihistamínicos para bloquear los receptores no la causa como tal (la terapia desensibilizante es mas compleja y costosa).



ALÉRGENOS TIPO I:

- Alérgenos ambientales comunes.
- **Proteínas glicosiladas** o compuestos químicos asociados, de bajo peso molecular y solubles.
- Exposición repetida, dosis bajas.
- No se desencadena **respuesta innata**.
- Se induce respuesta con Th2.
- Deberíamos producir IgG, pero se produce IgE entonces se desencadena la **reacción alérgica**.

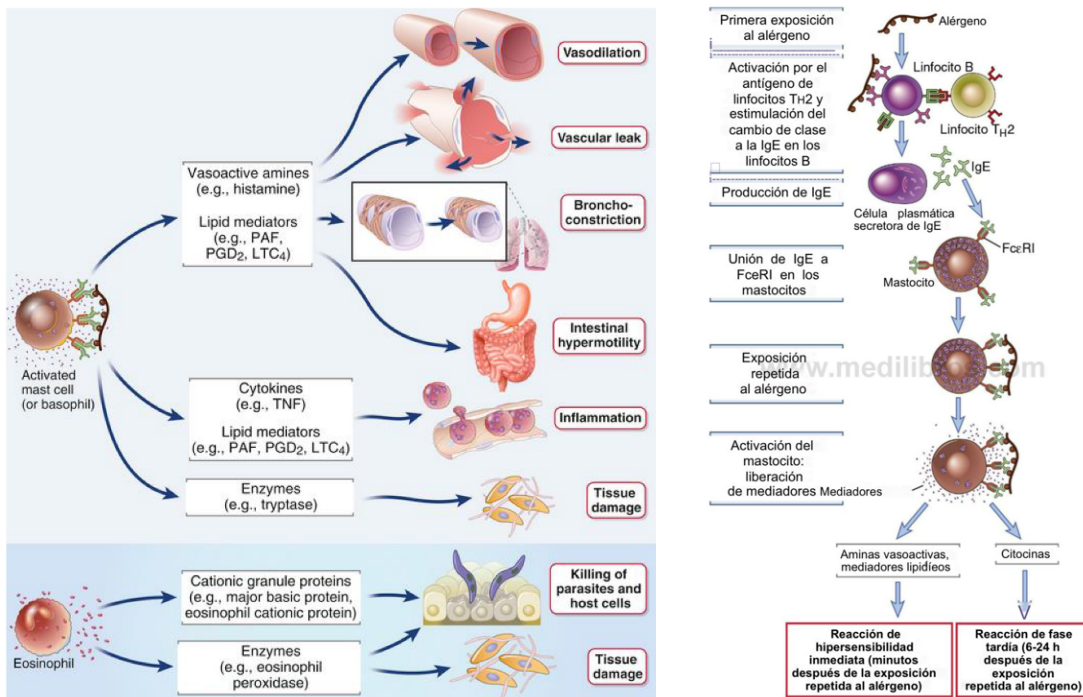
Tenemos esta reacción por una señal de activación mediada por el receptor Fc ϵ para la IgE, es receptor de alta afinidad.

El alérgeno se cruza con las Ig ancladas en la superficie de los receptores Fc (mastocito armado cubierto de IgE). Se **fosforilan** los **motivos ITAM** y se dispara la **señal de activación**. Nos lleva a:

- Liberación de los gránulos.
- Dilatación vascular.
- Vasoconstricción del músculo liso.
- Prostaglandinas y citocinas tienen resultado similar.

Como resultado se produce la **transcripción de estos genes**. Receptor de alta afinidad con cadenas muy eficientes en la transmisión y el disparo de señal de activación.

Hay dos dianas para los fármacos; receptores de histamina y leucotrienos.



Mediadores hipersensibilidad de respuesta primaria: serotonina, histamina...

Mediadores hipersensibilidad de repuesta secundaria: leucotrienos, prostaglandinas...

La activación de **células T foliculares colaboradoras** son las dirigen y polarizan a la célula T hacia fenotipo **TH2** (esta es la clave de la reacción alérgica), la IgE producida y mediada por IL-4 principal. Unión IgE a receptores Fc del mastocito, pasa a **mastocito armado**. Si viene un alérgeno lo detecta este mastocito, se une a el y desencadena la reacción.

- **Fase inmediata:** muy rápida, vasodilatación, liberación de líquidos al espacio extravascular, produce acumulación de líquidos creando un habóm.
- **Fase tardía:** decae el volumen sanguíneo.

¿Por qué la alergia es una enfermedad del mundo occidental?

El entorno: vehículos diésel liberan partículas que afectan a los epitelios haciéndolos más sensibles.

Hipótesis de la higiene postula que la higiene excesiva elimina encuentros antigenicos en el sistema inmunitario que nos lleva a desarrollo de alergias por polarización excesiva a TH2. Las alergias **no ocurren desde el nacimiento**, si desde temprana edad, se "han hecho" alérgicos.

ASMA:

El asma es una reacción de hipersensibilidad tipo 1. Activación excesiva de TH2, gran producción de IL-4 que favorece la producción de IgE que se une a la membrana de mastocitos. Produciendo broncoconstricción que genera dificultad respiratoria.

Hay tres citocinas importantes: **alarminas (IL-25, IL-33, TSLP)** generan una señal de peligro, actúan sobre células linfoides innatas, que producen lo mismo que las TH2 (IL-4, IL-13, IL-5). Se daña el epitelio, las alarminas polarizan a las células innatas hacia ILC2 que producen citocinas que facilitan el desarrollo del asma. Entorno polarizado hacia TH2 que genera la producción excesiva de IgE. Mientras mas polarizado a TH2 estemos mas peligrosos son los síntomas.

Elementos clave en desarrollos del asma:

- **Alarminas: IL-25, IL-33, TSLP.**
- **Citocinas de TH2: IL-4, IL-5, IL-13.**

La atopia es una predisposición a una respuesta inmune contra diversos antígenos y alérgenos que conduce a la diferenciación de CD4+ Th2 y a la sobreproducción de inmunoglobulina E (IgE). La consecuencia clínica es una mayor propensión a reacciones de hipersensibilidad.

Las reacciones pueden ser **locales o sistémicas**: reacción grave y sistémica=**anafilaxis** (penicilina, picadura de avispa). Se trata en primera instancia con adrenalina que produce vasoconstricción que recupera la integridad del vaso.

- Hay **factores genéticos predisponentes** (no causales): Genes polimorficos asociados al desarrollo del asma.
- **Microbiota** tiene asociación con el desarrollo del asma (por afectación de epitelios).
- Drogas de control de síntomas. Antihistamínicos: bloquean receptores de histamina, no la histamina en si. Corticoides.
- Vamos a bloquear de forma estable con los fármacos monoclonales (**TEZEPELUMAB-ANTI TSLP**) el desarrollo de la reacción.

VACUNAS DE ALERGIA

Es una terapia desensibilizante para restaurar la tolerancia del alérgeno, para:

- **Generar células supresoras.**
- **Redirigir la polarización, cambiamos de TH2 a TH1.**

Indicador de eficacia en inmunoterapia: disminución de IgE y aumento de IgG4.

TIPO II:

Mediada por anticuerpos que no son IgE, IgG sobre todo. Se producen anticuerpos ante alguna estructura propia y la recubren disparando:

- **Citotoxicidad celular dependientes de anticuerpos.**
- **Activación del complemento** o la formación de **inmunocomplejos**.

Responsable de provocar enfermedades autoinmunes relacionados con el bloqueo de liberación de hormonas (ejemplo: tiroides).

Miastenia grave: producción de autoanticuerpos frente a receptor de acetilcolina, la acetilcolina produce contracción de fibras musculares, si se bloquea el receptor de Ach no permiten la contracción muscular. Se produce miastenia (no tiene tono muscular), producida por anticuerpos bloqueantes (hipersensibilidad tipo 2).

Hay una variante de esa hipersensibilidad, que la denominamos como **hipersensibilidad tipo 2B/tipo 5**, pero en lugar de ser **anticuerpos** antagonistas son **agonistas**, en lugar de bloquear al **receptor lo estimulan**, inducen la actividad del receptor.

Enfermedad de Graves-Basedow: es hipersensibilidad tipo 2B. Los anticuerpos frente al receptor de la TSH (hormona estimulante del tiroides), en lugar de bloquearlo, se unen a él y reproducen la actividad de la TSH y producen otras hormonas tiroideas. Son enfermos hipertiroides.

Eritroblastosis fetal: se produce por una incompatibilidad Rh madre-hijo en el canal del parto, madre Rh- y niño Rh+, madre produce anticuerpos anti-Rh, ese primer parto no será problemático pero el segundo sí. Se puede prevenir la exposición inyectándole a la madre suero antiRh.

TIPO III:

Esta **mediada por inmunocomplejos**, tiene la misma causa; producción de anticuerpos ante un autoantígeno. Tenemos activación del complemento y formación de inmunocomplejos. Hay que eliminar/aclarar inmunocomplejos, si no son eliminados se acumulan, produciendo:

- Reacción aguda.
- Enfermedad del suero: reacción sistémica, inyectamos suero porque se produce una acumulación.

TIPO IV:

Hipersensibilidad tipo IV, celular o retardada (DTH). Reacción celular mantenida en el tiempo, respuesta excesiva de TH1 por bacterias intracelulares (micobacterias), hongos, parásitos intracelulares. Ejemplo: tuberculosis, lepra, difteria... Generan una **producción excesiva de células TH1** que son las que montan la respuesta, producción de **granuloma**, citocinas que nos lleva a una reacción retardada y mantenida en el tiempo, como citocinas activadoras tenemos **TNF** y **γ-interferón**. Producida por:

- Elementos ambientales: metales, tintes de pelo...
- Metales de contacto: el nickel es el metal más alergénico.

TEMA 14: AUTOINMUNIDAD

Son enfermedades producidas por el reconocimiento de antígenos propios. El principal factor de riesgo para sufrir enfermedades autoinmunes es ser mujer (por las hormonas).

CAUSAS

1. Mecanismos relacionados con el fallo de la tolerancia:
 - a. Fallo a nivel central (mutación en AIRE o Foxp3).
 - b. Fallo a nivel periférico (elementos que dan como resultado una respuesta anormal), fallos en:
 - i. Células T reguladoras.
 - ii. Citocinas antiinflamatorias.
 - iii. Apoptosis.
 - iv. Inducción de anergia.
2. Mecanismos relacionados con antígenos, relación enfermedades infecciosas-autoinmunidad.
 - a. Antígenos crípticos.
 - b. Mimetismo molecular.
 - c. Cambios inducidos por drogas.
 - d. Super antígenos y activadores policlonales (EBV, LPS).
3. Mecanismos relacionados con el procesamiento y presentación de antígenos.
 - a. Amplificación de determinantes (amplificación de epitopos).
 - b. Expresión anormal de antígenos MHC de Clase II.
 - c. Anomalías en la estructura de antígenos de Clase II.

Hay predisposición de sexo para desarrollar enfermedades autoinmunes, pero también tienen que ver HLA, genes, hormonas, estrés, microbiota...

ENFERMEDADES AUTOINMUNES SISTÉMICAS O ESPECÍFICAS

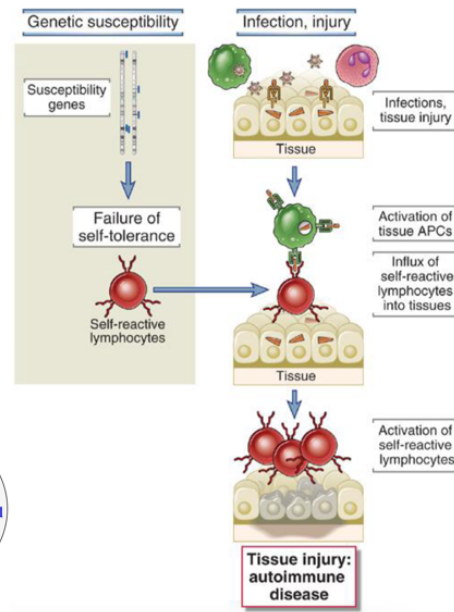
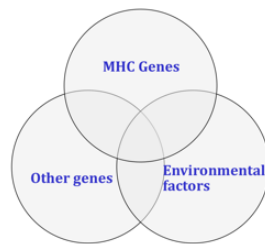
- Enfermedades autoinmune **sistémicas**: la mas representativa de este grupo es el *Lupus sistémico eritematoso*.
- Enfermedades autoinmunes **órgano-específico (local)**: la mas representativa de este grupo es la *Tiroiditis de Hashimoto*.

La mayoría de las enfermedades autoinmunes son mix entre sistémicas-locales, no suelen cursar solo como sistémicas o específicas, sino que hay diferentes grados, degradado entre manifestaciones.

PRINCIPALES FACTORES QUE CONTRIBUYEN AL DESARROLLO DE AUTOINMUNIDAD

En el desarrollo de enfermedades autoinmunes hay múltiples factores, hay polimorfismos/mutaciones en genes que nos lleva al fallo en auto tolerancia que causa un daño tisular que va a aumentando hasta establecerse una **enfermedad autoinmune**.

Favoreciendo la autoinmunidad tenemos: **genes MHC, factores ambientales y otros genes**, los tres están relacionados entre si, dependiendo de cuantos tengas de los tres determina el riesgo que tienes.



MECANISMOS RELACIONADOS CON EL PROCESAMIENTO Y PRESENTACIÓN DEL ANTÍGENO:

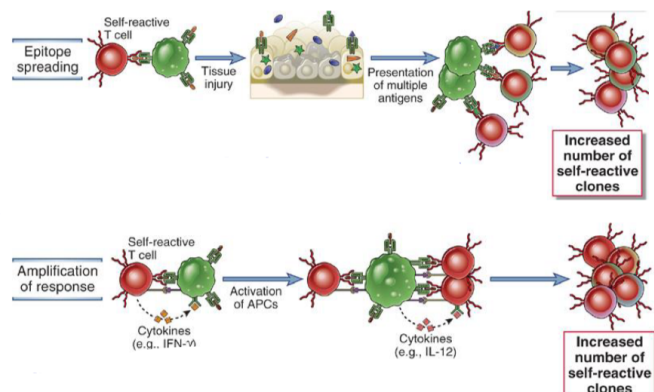
- **Antígenos crípticos:** en la selección de los clones a nivel central nos encontramos clones que no son autorreactivos, el problema viene cuando el antígeno sufre una modificación/alteración y a nivel periférico **cambia su conformación**.

Podemos tener un sitio inmunógeno inicialmente escondido (no se veía en la selección) que al cambiar la configuración sale a la luz siendo accesible para las células del sistema inmunitario. Antígeno críptico se ha abierto exponiendo una zona ante la que no habíamos generado tolerancia.

- **Mimetismo molecular:** similitud en los determinantes antígenicos de dos moléculas concretas.

Puede ocurrir que un microorganismo presente un mimetismo molecular con una molécula de un hospedador inmunocompetente. En tal caso, los anticuerpos producidos contra el microorganismo reaccionarían con la molécula del hospedador, originándole una enfermedad autoinmune.

Hay un artículo que postula el vínculo entre infección del **virus Epstein-Barr (mononucleosis)** y la **Esclerosis múltiple** (requisito para que se sufra esclerosis múltiple es haber tenido el virus Epstein-Barr). Hay muchas asociaciones similares entre virus y enfermedades.



- **Amplificación de epítomos:** cuando se produce el ataque frente al tejido se produce un daño tisular (generación de clones reactivos), estos clones son muy potentes y con la destrucción del tejido se exponen estructuras propias que no habían estado expuestas antes. Amplificación del efecto pernicioso de la enfermedad.

MICROBIOTA

Las disbiosis (alteraciones de la microbiota) por culpa de una inflamación gastrointestinal pueden tener efectos sobre las enfermedades autoinmunes, ya que la disbiosis favorece:

- Aumento las células TH17.
- Multiplicación de epitopos.
- Amplificación de antígenos con mimetismos molecular.
- Aumento de células TH1.
- Disminución de células reguladoras, IL-10.

Disbiosis promueve entorno proinflamatorio, que contribuye al desarrollo de las enfermedades autoinmunes, es un factor muy importante a tener en cuenta.

ASOCIACIÓN DE HLA Y ENFERMEDADES

Genes: la frecuencia de alelos HLA los hermanos tienen 25% compatibles, 25% incompatibles, 50% compatible 1 alelo. Los hermanos que comparten los alelos suelen ser los afectados con enfermedades autoinmunes, hay una relación HLA-enfermedad. *Ejemplo: relación entre HLA27 y espondilitis anquilosante, relación DQ2, DQ8 y celiaquía.*

Hay polimorfismos que provocan autoinmunidad mutaciones que eliminan la función: *mutación en AIRE genera alteración en mecanismos de selección, mutaciones en Fas-Fas ligando genera fallos en apoptosis (da lugar a enfermedad similar al lupus), en Foxp3 genera mutaciones en iPEX, mutaciones de CTLA-4 genera diabetes tipo 1...*

Hay veces que no se produce un bloqueo sino una actividad excesiva de una molécula: *mutaciones de TLR7 llevan a una actividad excesiva que genera el desarrollo de lupus.*

INDUCCIÓN DE ENFERMEDADES AUTOINMUNES

La cronicidad de este proceso va expandiendo de forma incontrolada la autoinmunidad.

Tres tipos de mecanismo de daño autoinmune:

- **Generación de autoanticuerpos:** los más normales son los anticuerpos antinucleares (ANA).
 - o Lisis del complemento: *ejemplo: anemia hemolítica.*
 - o Interacción con células receptoras.
 - o Inmunocomplejos tóxicos.
 - o Disparo de citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos.
- **Linfocitos T:**
 - o CD4 se polarizan hacia TH1 y TH17, generan citocinas altamente inflamatorias.
 - o CD8 causan directamente el daño.
- **Inespecíficos:**
 - o Reclutamiento de células innatas que destruyen articulaciones.

Ejemplos de enfermedades autoinmunes causadas por hipersensibilidad:

- Hipersensibilidad tipo II: generadas por el acoplamiento de un anticuerpo-receptor y el bloqueo de su función, ejemplos: anemia hemolítica, púrpuras trombocitopénicas, miastenia gravis...

- Hipersensibilidad tipo III: por la generación de inmunocomplejos, *ejemplo: lupus*.
- Hipersensibilidad tipo IV: *diabetes: destrucción de islotes pancreáticos por las células CD8, esclerosis múltiple...*

MECANISMO AUTOINMUNE EN CELIAQUÍA

El gluten está contenido en cereales de trigo normalmente, se genera un péptido de 32aa que tiene un procesamiento inadecuado por la Transglutaminasa, esto es lo que es inmunógeno y causa el daño. No se recupera la tolerancia nunca. Asociamos dos factores: tener DQ2 o DQ8 y fallos en este sistema de la Transglutaminasa.

DIABETES TIPO I

Las células CTL (citotóxicas) van a destruir selectivamente los islotes células β pancreáticas productoras de insulina, una vez destruidas estas células no se regeneran. Por eso los enfermos diabéticos tipo I van a necesitar insulina de por vida porque las células productoras de insulina han sido destruidas.

ESCLEROSIS MÚLTIPLE

La inducción del daño/mecanismo patogénico está mediado por células citotóxicas; las células de la microglía (macrófagos) presentan antígenos a las células T que responden destruyendo las vainas de mielina, alterando las comunicaciones nerviosas.

ARTRITIS REUMATOIDE

Se produce una inducción de células TH17 que provocan la destrucción del cartílago e incluso del hueso.

TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES AUTOINMUNES

- Antiinflamatorios: NSAIDs, corticoides.
- Inmunsopresores.
- Plasmaféresis.
- Bloqueo por anticuerpos monoclonales e inhibición de vías de activación.
 - o Anticuerpos anti-IL-1, IL-6, TNF- α .
 - o Anakinra (antagonista del receptor IL-1, proteína recombinante).
- Citocinas reguladoras: IL-10, IL-4.
- Terapias experimentales y emergentes (terapias biológicas con anticuerpos monoclonales).
 - o Células CAR T para matar células propias (Células B productoras de anticuerpos).
 - o Vacuna reversa (terapia específica, selectiva, dirigida a las células causantes de autoinmunidad).

TEMA 15: INMUNODEFICIENCIAS

Podemos diferenciar entre:

- **Errores innatos del sistema inmunitario (inmunodeficiencias primarias).**
- **Inmunodeficiencias adquiridas o secundarias (la + relevante: SIDA).**

INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS

Síndromes y enfermedades cuyo origen es la mutación de un **gen NO redundante del sistema inmune**, y que se manifiesta por una incapacidad del sujeto para montar una respuesta inmune adecuada con manifestaciones clínicas graves. Tienen una baja incidencia (1:50.000-1:500.000, excepto la Inmunodeficiencia común variable y el déficit de IgA), la esperanza de vida es bastante pobre. Los tratamientos posibles:

- Curativo: Trasplante de médula ósea.
- Paliativo: Inmunoglobulinas sustitutivas, profilaxis antibiótica, tratamiento sintomático (esplenectomía; **manifestaciones autoinmunes**, etc.). Tratamiento cada tres semanas porque es la vida media de la IgG.

Características clínicas comunes:

- Infecciones de repetición.
- Infecciones oportunistas.
- Alteraciones del crecimiento
- Problemas autoinmunes
- Frecuente aparición a tumores
- Calendario de vacunación específico (no vacunas con patógenos atenuados).

Tipos de inmunodeficiencias primarias: hay 485 entidades clínicas diferentes.

- **Ligadas al cromosoma X:** *Agammaglobulinemia ligada al cromosoma X, Síndrome de Hiper-IgM con déficit de IgG, Síndrome linfoproliferativo ligado al cromosoma X, Inmunodeficiencia combinada severa, Enfermedad crónica granulomatosa, Síndrome de Wiskott-Adrich, Síndrome IPEX...*
- **Inmunodeficiencias autosómicas:** *Inmunodeficiencias combinadas severas, Enfermedad crónica granulomatosa, Deficiencia selectiva de IgA, Inmunodeficiencia común variable, Ataxia-Teleangiectasia, Deficiencias de Clase II, Clase I y genes transportadores, Deficiencias de fagocitos, Deficiencias de adhesión de leucocitos, Deficiencias del Sistema del Complemento.*

La diferencia está en que las inmunodeficiencias primarias ligadas al cromosoma X siempre nos encontramos un niño mientras que en las autosómicas pueden ser niños o niñas.

INMUNODEFICIENCIAS ADQUIRIDAS

Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA), estados que provocan inmunodeficiencias transitorias: Desnutrición, tratamientos médicos, etc.

CLASIFICACIÓN DE LAS IDP SEGÚN LA UNIÓN INTERNACIONAL DE SOCIEDADES DE INMUNOLOGÍA (en 2022)

- Inmunodeficiencias que afectan a la inmunidad celular y humoral.
- Inmunodeficiencias combinadas con o asociadas a características de síndromes.
- Deficiencias predominantemente de anticuerpos.
- Enfermedades por regulación alterada del sistema inmunitario.
- Defectos congénitos por déficit en el número o la función (o ambas) de los fagocitos.
- Defectos de la inmunidad innata.
- Enfermedades autoinflamatorias.
- Deficiencias del Complemento.
- Fallos en la médula ósea (2022).
- Fenocopias de IDP.

Engloban los 485 genes asociados a inmunodeficiencias. Los genes responsables de las inmunodeficiencias se han ido descubriendo entre 1990-actualidad, se descubren cada vez más.

SÍNDROME DE BRUTON (AGAMMAGLOBULINEMIA LIGADA AL CROMOSOMA X)

Inmunodeficiencia primaria frecuente. Aparece después de los 9-12 meses (Protección pasiva Igs maternas). La clínica cursa con **infecciones** piogénicas de **repetición** (H. influenzae; S. Pneumoniae; S. aureus), el uso de antibióticos lleva a lesiones anatómicas; *pulmón: EPOC, Bronquiectasias*. Estos pacientes tienen riesgo con las vacunas virales atenuadas.

Tienen baja la IgG, no tienen IgM ni IgA, las células B no respondedoras a estimulación, pero las células T normales. Mutaciones en el gen Btk (Tirosin kinasa de Bruton) ligado al cromosoma X.

Como peculiaridades de la enfermedad:

- Infección por enterovirus: Meningoencefalitis crónica
- Infección por Giardia lamblia: Diarrea, pérdida de peso
- El 35% de los pacientes presentan artritis en las grandes articulaciones

SÍNDROME DE HÍPER IgM CON DÉFICIT DE IgE

Inmunodeficiencia primaria. Una enfermedad típicamente de anticuerpos y a las células B no les afecta, defecto en el proceso del cambio de isotipo. Cualquier mutación en cualquier gen que participe en la cadena de cambio de isotipo genera una patología. Solo el tipo I está ligado al cromosoma X.

Aparece entre el 1er-2º año de vida. La clínica cursa con: otitis media; sinusitis; neumonía; amigdalitis (infecciones piogénicas recurrentes), coexiste Neutropenia, infección por pneumocistis carinii, hiperplasia linfóide. Enfermedades autoinmunes: anemia hemolítica / Trombocitopenia.

Los pacientes tienen IgG, IgA muy bajas o inexistentes, IgM muy aumentada, **células T normales** y células B aparentemente normales. Cambio de isotipo normal en células B transformadas con EBV al ser cultivadas en presencia de células T normales; o de estimulación con anticuerpos anti-CD40+ citoquinas (IL-4, IL-2, IL-10). El gen **CD40Ligando** (CD154) (HIGMI) está mutado. Otras variantes con similar clínica (HIGMII-VI). Hay muchas variantes de esta enfermedad; mutaciones en genes relacionados con el cambio de isotipo (tipos I-VI).

INMUNODEFICIENCIA COMBINADA GRAVE

Inmunodeficiencia primaria. Profunda alteración del desarrollo de las células T, con o sin alteración de la diferenciación de las células B, pero si están presentes no son funcionales.

Presentación clínica temprana; infecciones (respiratorias y gastrointestinales), **candidiasis ora**, diarrea persistente, **Rash del pañal**, ausencia de amígdalas (porque no hay células T, si se hace un trasplante aparecerán las amígdalas de nuevo porque habrá células inmunitarias), fallo en el desarrollo (desnutrición), infecciones por *P. carinii*, *aspergillus*. *Listeria*, *Legionela* y *Herpesvirus* suelen ser fatales.

Problemas adicionales: vacunaciones, GVHD (Graft versus-host disease) en caso de transfusión o trasplante.

ENFERMEDAD CRÓNICA GRANULOMATOSA

Inmunodeficiencia primaria. Enfermedad autosómica ligada al cromosoma X y los genes afectados son; **gp91phox**, *p47phox*, *p22phox*, *p67phox*. Se produce de forma normal la quimiotaxis, fagocitosis, degranulación, pero **no hay función antimicrobiana**.

La presentación clínica cursa con: linfadenitis recurrente, abscesos, niños bajos de peso, anémicos, complicaciones e infecciones gastrointestinales que pueden confundir con estenosis pilórica, alergias alimentarias o anemias ferropénicas. 40% de los casos neumonía por *S. aureus* (catalasa+). Otros: *E. Coli*; *Klebsiella*; *enterobacter*; *serratia*; *salmonella*; *Pseudomonas*. Habitualmente, el hemocultivo es negativo y hay que recurrir a biopsias. Se producen infecciones en la piel, linfadenopatía, esplenomegalia, granulomas. El tratamiento consiste en: profiláctico (Trimetoprim+Sulfametoxazol), antibióticos, tratamiento con **interferon-gamma + antibióticos**: efectivo en un 67% casos, además se realizan drenajes quirúrgicos de los abscesos.

DÉFICIT SELECTIVO DE IgA

Inmunodeficiencia primaria de las más frecuentes. Hay un fallo en la IgA que afecta a las mucosas y causa infecciones del tracto respiratorio, gastrointestinal, urogenital. Alta incidencia de enfermedades autoinmunes y tumores. La IgA bloquea la absorción intestinal de proteínas extrañas parcialmente digeridas, es potencialmente inmunógena. Esto provoca una mayor exposición a antígenos ambientales, favoreciendo la aparición de enfermedades autoinmunes y de alergias. La patología tiene una base molecular desconocida. La clínica de la enfermedad consiste en: infecciones recurrentes del tracto respiratorio alto, enfermos con infecciones de vías bajas suelen estar asociados a déficits selectivos de subclases de IgG (IgG2, IgG4).

- La mayoría de los pacientes con déficit de IgA acaban desarrollando anticuerpos anti-IgA.
- Posibilidad de que los anticuerpos anti-IgA provoquen una reacción anafiláctica en el caso de transfusiones sanguíneas. Procedimiento alternativo: Transfundir concentrado de hematíes extensivamente lavado.

INMUNODEFICIENCIA COMÚN VARIABLE

Inmunodeficiencia primaria de las más frecuentes. Es un grupo heterogéneo de síndromes, probablemente acoge también a patologías sin clasificar (cajón de sastre). Muchas veces el diagnóstico se realiza por exclusión. Hay causas moleculares; se han identificado muchos genes asociados.

Pacientes con: niveles reducidos de Inmunoglobulinas, especialmente **IgG**, deficientes respuestas de anticuerpos antígeno-específicas, infecciones recurrentes, los enfermos no tienen las características patológicas o los patrones de herencia familiar de ninguna otra inmunodeficiencia. Exclusión de otros síndromes con déficits de Igs bien definidos.

La presentación clínica se **detecta en la 2ª-3ª** década de la vida. Se presentan infecciones piogénicas o pulmonares de repetición, bronquiectasias-EPOC, es muy **importante realizar un diagnóstico precoz**. La **clínica muy heterogénea**; alta incidencia de tumores linfoproliferativos y gástricos. Las manifestaciones autoinmunes son la causa de morbilidad más importante, con defectos en la regulación del Sistema Inmunitario. Frecuentes manifestaciones gastrointestinales de causa autoinmune, otras manifestaciones autoinmunes en otros órganos. Causas monogénicas, multifactoriales y desconocidas.

OPCIONES TERAPÉUTICAS EN INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS

Preventivas

- Diagnóstico prenatal y aborto terapéutico.
- Diagnóstico prenatal para asistencia terapéutica postnatal (tipaje HLA, parto en condiciones estériles, etc).
- Diagnóstico de preimplantación con implantación selectiva de embriones no mutantes.

Trasplante

- De Médula ósea
 - Donante HLA idéntico relacionado (generalmente hermano)
 - Donante HLA haploidéntico relacionado (generalmente padre/madre)
- Células progenitoras de sangre periférica
- Células de cordón umbilical

Terapia enzimática sustitutiva (por ejemplo, en ADA)

- Transfusión con intercambio parcial (obsoleta, no usada hoy)
- PEG conjugado a ADA bovina intestinal

Terapia génica

- Sobre células periféricas cultivadas y expandidas
- Sobre células progenitoras CD34+

CONCLUSIÓN

Las IDP forman un complejo grupo de enfermedades humanas, con una clínica severa y que requieren un rápido diagnóstico e intervención terapéutica (aunque estas opciones son limitadas). La clínica, no obstante, es poco específica, lo que dificulta el diagnóstico. La dificultad del diagnóstico se incrementa por la baja incidencia de estas enfermedades. Además, la historia familiar es negativa en más del 50% de los casos. La base molecular es muy compleja. Unas veces, mutaciones en genes diferentes dan lugar a una enfermedad parecida. Por el contrario, otras veces mutaciones en el mismo gen dan lugar a enfermedades

distintas. El diagnóstico debe ser realizado por un centro de referencia. Es esencial que el pediatra conozca la existencia de estas enfermedades y por lo tanto piense en la posibilidad de que su paciente tenga una IDP y por tanto lo envíe lo antes posible a ese centro de referencia para estudio y tratamiento.

INMUNODEFICIENCIAS SECUNDARIAS

Son condiciones adquiridas, puede haber múltiples factores que lo provocan:

- Inmunodeficiencia primaria más frecuente.
 - o Drogas inmunosupresoras: corticosteroides, CsA...
 - o Drogas genotóxicas, radiación (cáncer).
- Inmunodeficiencias asociadas a estados de **desnutrición**.
- Inmunodeficiencias asociadas a otras patologías.
- Hipogammaglobulinemia adquirida.
- Sida.

El ejercicio físico moderado tiene un potenciador de la respuesta inmunitaria pero el ejercicio físico intenso produce una inmunodepresión.

SIDA

En 1981 fue descubierto por Gottlieb en homosexuales con **sarcoma de Kaposi** (asociado a inmunodeficiencia). Es causada por un retrovirus que fue identificado por Luc Montagnier en 1983, hasta ese momento se pensaba que los **retrovirus** no tenían capacidad de producir patología humana. La supervivencia y prevención de esta enfermedad ha mejorado notablemente.

Vía de transmisión del VIH:

- **Vía parenteral:** usuarios de drogas, transfusiones de sangre o derivados parenterales, instrumentos u objetos contaminados.
- **Vía sexual:** relación homosexual y heterosexual.
- **Transmisión vertical (madre-hijo):** transferencia de sangre en el canal del parto y leche materna.

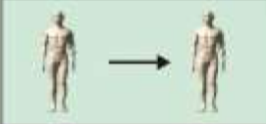
En la respuesta inmunitaria frente a VIH se produce una **disminución de células CD4** (hasta que el número desciende mucho y es incompatible con un desarrollo de la respuesta inmunitaria) y un aumento de copias del virus en el plasma.

Virus se une a receptor CD4 (primer receptor), unión al coreceptor de quimioquinas, CCR4 y CCR5 (segundo receptor necesario). Se produce la fusión de ambas membranas, liberación de ADN genómico y la **retrotranscriptasa** genera ADN de doble cadena, la **integrasa** integra el ADN viral al ADN genómico, **proteasas** procesan al virus, salida del brion, estas salidas de Briones van debilitando la membrana, hasta que mueren las células CD4 afectadas.

TRATAMIENTO DEL SIDA:

- Triple terapia o Targa: dos inhibidores de la transcriptasa inversa + un inhibidor de la proteasa.
- Doble terapia: dos inhibidores de la transcriptasa inversa.

TEMA 16: TRASPLANTES

TIPO DE INJERTO	DONANTE	RECEPTOR	EJEMPLOS	RESULTADO DEL INJERTO EN AUSENCIA DE TRATAMIENTO
Autotrasplante El propio receptor			Piel Médula ósea Sangre	Aceptado
Isotrasplante Gemelo univitelino			Médula ósea	Aceptado
Alotrasplante Individuo de la misma especie			Huesos Hígado Médula ósea Córnea Sangre Páncreas Corazón Pulmón Riñón	Aceptado (sitios inmunoprivilegiados) Rechazado en horas (Ac preformados) Rechazado en semanas (linfocitos T) Rechazado en meses (linfocitos T)
Xenotrasplante Individuo de otra especie			Corazón	Rechazado en minutos por Ac naturales y complemento

Alotrasplante: es lo más común, se establece entre individuos de la misma especie, pero genéticamente diferentes.

Según la localización de trasplante:

- Ortotópico: El órgano injertado se inserta en su localización anatómica.
- Heterotópico: El órgano se inserta en una localización distinta a la suya anatómica natural.

El **autotrasplante de piel** es totalmente aceptado (*foto superior*), pero con el **alotrasplante entre individuos incompatibles** se produce revascularización, infiltración celular, trombos, destrucción de vasos sanguíneos, necrosis de la zona y **rechazo** (*foto inferior*). Los trasplantes tienen memoria y especificidad, habrá respuesta primaria y secundaria.

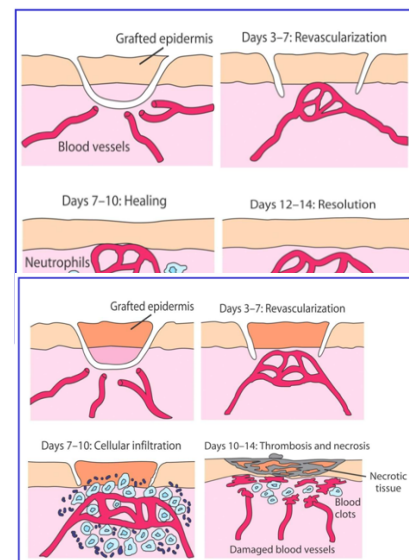
Antígenos involucrados en el rechazo de trasplantes:

- Grupos sanguíneos: AB0.
- Antígenos mayores de histocompatibilidad: HLA.
- Antígenos menores de histocompatibilidad (no se tiene en cuenta porque es muy difícil encontrar donantes).

La supervivencia de los trasplantes ha aumentado a lo largo de los años por la introducción de inmunosupresores, disminuye la posibilidad de generar rechazo a trasplantes.

Habrán tres tipos de rechazo:

- **Hiperagudo:** incompatibilidad por ejemplo de grupos sanguíneos, rechazo de endotelios. Receptor tiene anticuerpos contra el HLA del donante. Ocurre en cuestión de horas. Se caracteriza por una oclusión trombótica de los vasos del injerto, se debe a anticuerpos preformados o incompatibilidad de grupo sanguíneo. No se puede controlar con inmunosupresores.



Si se hace una transfusión de sangre total (introduciendo leucocitos) puedes introducir una sensibilización a los antígenos HLA, se puede hacer una prueba cruzada para evitarlo.

- **Agudo:** ocurre 2-3 semanas después del trasplante, se producen anticuerpos que generan un trombo destruyendo vasos sanguíneos, se puede controlar por inmunosupresor o con anticuerpos monoclonales.
- **Crónico:** se produce años después del trasplante, está mediado por células.

El problema de los trasplantes no es quirúrgico sino médico, porque hay que monitorizar a los pacientes y manejar la inmunosupresión.

Trasplantes de progenitores hematopoyéticos: es un trasplante **programado**, habrá que **trasplantar progenitores completamente compatibles**, se extraen mediante punción de la médula (cresta iliaca), se purifican las células CD34 y se trasplantan.

Inmunosupresores: anticuerpos que destruyan células T o B... Los receptores de donaciones de órganos deben tomar inmunosupresores **de por vida**.

LEGISLACIÓN DE TRASPLANTE

La Ley española sobre Trasplantes de 1979 establece la posibilidad de utilizar órganos humanos para fines terapéuticos a menos que el **donante hubiera expresado lo contrario (consentimiento presunto)**.

No obstante, en la práctica esta Ley se considera que es demasiado intrusa de la intimidad, por lo que se solicita la **autorización de la familia**. Algunos países europeos (Italia) han implantado este tipo de figura legal para aumentar la tasa de donaciones, aunque no han podido igualar nuestro sistema.

ESTABLECIMIENTO DEL DIAGNÓSTICO DE MUERTE ENCEFÁLICA

Antes de considerar a alguien como donante tienen que diagnosticar dos **electroencefalogramas planos**, realizados en condiciones de amplificación durante 30 minutos cada uno, y separados entre sí por un período mínimo de 6 horas (24 horas en el caso de procesos de etiología hipóxica-isquémica, por ejemplo: ahogamientos; período también mayor en el caso de niños), o la realización de otras pruebas diagnósticas (arteriografía cerebral de los 4 grandes vasos; estudios de perfusión; presión intracraneal; presión de perfusión intracraneal; etc.)

Certificación por **tres** médicos que NO vayan a intervenir en el trasplante (entre ellos, un neurólogo o neurocirujano y un responsable de la unidad en la que el paciente se encuentre hospitalizado).

A día de hoy la mayoría de los donantes son de accidentes cerebrovasculares y no por accidentes de tráfico. Desde el año 2014 el número de donantes en asistolia ha aumentado notablemente.

ELECCIÓN DE DONANTE

Hay que tener en cuenta los criterios de inclusión de donantes; los pacientes cuya muerte se produce por fallo irreversible del Sistema Nervioso Central de causa conocida, por ejemplo:

- Traumatismos craneo-encefálicos.
- Accidente vascular cerebral (hemorragia cerebral)
- Isquemia o anoxia cerebral (secundaria a parada cardíaca; asfixia, etc.)
- Tumores cerebrales primitivos no metastásicos.

Y los criterios de exclusión:

- Lesiones directas de los órganos (traumatismos directos).
- Edad (en proceso de modificación).
- Sepsis del donante.
- Neoplasias (con algunas excepciones).
- Enfermedad infecciosa conocida (VIH y otras).

Urgencia 0: lista de receptores que tienen mucha urgencia por donación, prioridad absoluta.



MANTENIMIENTO DEL DONANTE (TRAS DIAGNÓSTICO DE MUERTE ENCEFÁLICA)

El objetivo es el cambio en la orientación del tratamiento, para mantener los órganos que vayan a ser trasplantados en la mejor condición funcional posible. Esto incluye:

- Estado hemodinámico y balance hidroelectrolítico.
- Vigilancia de arritmias cardíacas.
- Control de la temperatura.
- Control del fallo general del sistema endocrino.
- Control de coagulopatías.
- Complicaciones infecciosas.
- Soporte ventilatorio.
- Correcta perfusión de órganos.
- Manejo intraoperatorio en la donación.

TEMA 17: TUMORES

Enfermedades moleculares que expresan **antígenos reconocidos por el sistema inmunológico**, pero la mayoría de los tumores suprimen las respuestas inmunitarias o son débilmente inmunogénicos, y las respuestas inmunitarias a menudo no logran prevenir el crecimiento de los tumores. No obstante, el sistema inmunológico puede estimularse terapéuticamente para matar tumores de forma eficaz.

Se produce una mutación en el ADN que provocan cambios en **mecanismos de control del ciclo celular** y la generación de tumores, sigue mutando constantemente. El tumor es benigno hasta que se produce la diseminación del tumor (metastasis).

Los protooncogenes son genes clave, regulan mecanismos celulares importantes:

- Proteínas esenciales en controlar el crecimiento.
- Factores de crecimiento.
- Receptores de factores de crecimiento.
- Transductores de señales.
- Factores intranucleares.
- Reguladores de la muerte celular programada

Protooncogen alterado genera oncogenes que son los que inducen al tumor, pueden ser:

- Oncogenes virales.
- Oncogenes celulares: que expresan proteínas hiperactivadas, alteradas cualitativamente, o alteraciones cuantitativas (amplificación génica) que da lugar a un aumento o disminución de los niveles de sus productos.

GENES ASOCIADOS AL DESARROLLO DEL CÁNCER

- Genes que inducen la proliferación celular – **ONCOGENES**: Los oncogenes son secuencias de ADN que codifican proteínas involucradas en la promoción del crecimiento y en la proliferación celular, como factores de transcripción, factores de crecimiento (y sus receptores), o moléculas de señalización intracelular.
- Genes que inhiben la proliferación celular excesiva – **GENES SUPRESORES DE TUMOR**: Los supresores de tumores actúan en condiciones normales como antioncogenes o inhibidores del crecimiento y la proliferación celular, convirtiéndose en agentes de transformación cuando no funcionan, como durante la reparación del ADN, o al bloquear la progresión a través de los puntos de control del ciclo celular.
- Genes que regulan la proliferación celular programada, inducen o bloquean la apoptosis – **ONCOGENES**: Cuando las secuencias de ADN involucradas en la apoptosis (o muerte celular programada) no funcionan correctamente, también pueden ayudar en la transformación celular fomentando la supervivencia y la proliferación de las células neoplásicas

RECONOCIMIENTO DE ANTÍGENOS TUMORALES POR CÉLULAS DEL SISTEMA INMUNE

Sabemos que son células tumorales porque empiezan a expresar neoantígenos que se une a una célula T y lo detectan. Los antígenos tumorales reconocidos por las células T humanas se dividen en uno de cuatro grupos según su fuente:

- Antígenos codificados por genes expresados exclusivamente por tumores, *ejemplo: genes virales*.
- Antígenos codificados por formas variantes de genes normales que están alterados por mutación.

- Los antígenos normalmente se expresan sólo en ciertas etapas del desarrollo.
- Antígenos que se sobreexpresan en tumores concretos (asociados al tumor).

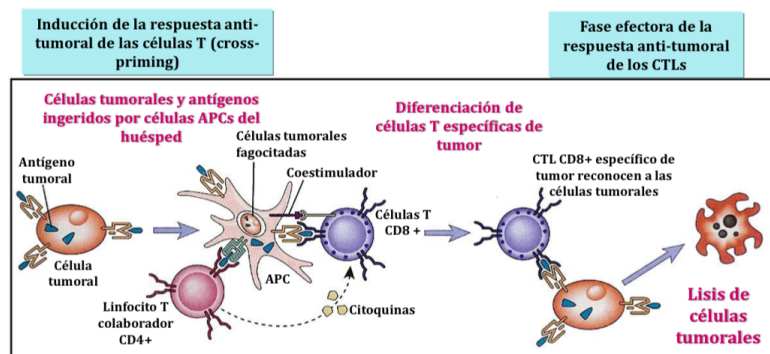
Los antígenos tumorales están asociados a mutación somática. Antígenos tumorales se expresan en células tumorales y son detectados por células CTL y NK.

PRINCIPALES MECANISMOS EFECTORES CONTRA TUMORES

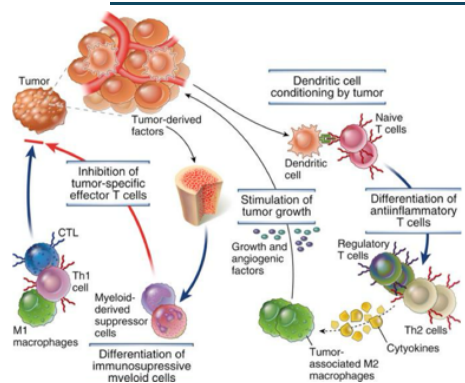
- Células T - linfocitos CD8+ citotóxicos - son los principales mecanismos de eliminación de las células tumorales. También con la producción de IFN- γ .
- Células NK: matan células tumorales con baja expresión de MHC clase I. Citotoxicidad dependiente de anticuerpo (ADCC) a través de receptores Fc (Fc γ RIII-CD16) a IgG.
- Anticuerpos: median la unión a antígenos tumorales y participan en ADCC.
- Células dendríticas: procesamiento de antígenos y presentación de antígenos tumorales a células T citotóxicas.
- Macrófagos: secreción de citoquinas y fagocitosis de células tumorales muertas, producción de enzimas lisosomales y especies reactivas de oxígeno, secreción de TNF.

Los macrófagos son capaces tanto de inhibir como de promover el crecimiento y la propagación de los tumores, dependiendo de su estado de activación (macrófagos M1 o M2).

Los antígenos tumorales son captados por las células dendríticas del huésped y las respuestas se inician en los órganos linfoides periféricos. Los CTL específicos del tumor migran de regreso al tumor y destruyen las células tumorales.



MECANISMOS DE ESCAPE DE LOS TUMORES AL SISTEMA INMUNITARIO



Los tumores utilizan varias estrategias para evadir el sistema inmunológico, incluida la acumulación de nuevas mutaciones, una señalización coestimuladora deficiente, la pérdida de la presentación del antígeno y la inhibición activa de las respuestas antitumorales locales (tumor se oculta).

INMUNOTERAPIA CONTRA EL CÁNCER

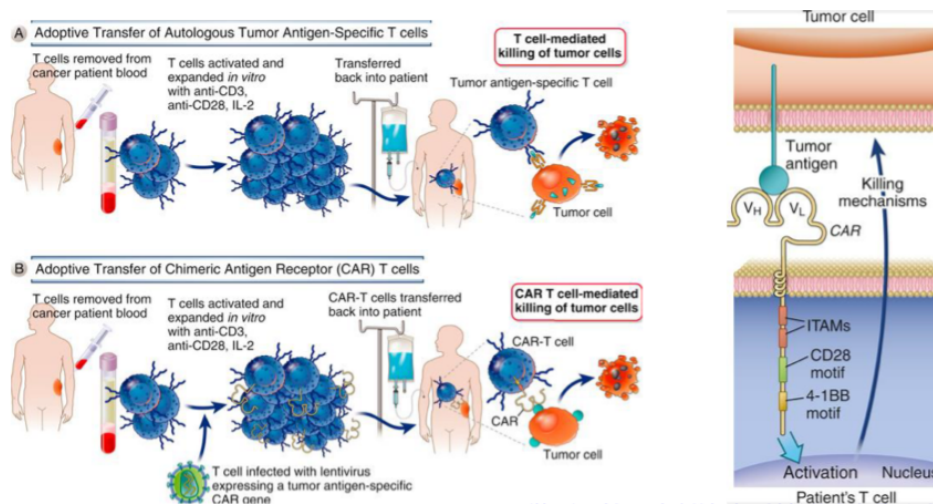
Inmunoterapia activa estimulando el sistema inmunitario:

- La manipulación de las señales co-estimuladoras puede aumentar la inmunidad
- El aumento de la actividad de las células presentadoras de antígeno puede modular la inmunidad tumoral.
- La terapia con citoquinas puede aumentar la respuesta inmunitaria a los tumores
- Estimulación del sistema inmunitario no específico – sustancias que estimulan la inflamación o activadores policlonales (BCG).

Inmunoterapia pasiva:

- Los anticuerpos monoclonales son efectivos para tratar algunos tumores.
- Terapia celular adoptiva (suministrando células T).

Terapia celular antitumoral: introducir células T propias del paciente previamente expandidas en laboratorio.



DETECCIÓN DE NEOANTÍGENOS TUMORALES QUE PROVOCAN RESPUESTAS DE CÉLULAS T

1. El ADN tumoral se purifica.
2. La secuenciación del exoma puede detectar mutaciones aleatorias en el genoma de las células cancerosas.
3. Se puede utilizar un algoritmo informático para determinar qué mutaciones se producen en las secuencias de aminoácidos que codifican péptidos que se unirían a los alelos del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) en ese paciente.
4. La validez de los supuestos péptidos neoantigénicos se puede probar mediante ensayos de la respuesta de las células T del paciente a estos péptidos *in vitro* o probando si los complejos multiméricos MHC-péptido pueden unirse a las células T.

Este enfoque se está utilizando para crear vacunas contra tumores personalizadas.

TEMA 18: CORONAVIRUS

Hay miles de coronavirus, pero solo **7 afectan a humanos**; 4 de ellos generan el 15-20% resfriados comunes y **3 de ellos causan patologías graves (SARS, MERS, COVID)**.

SARS-CoV-1 (2002-2003): 8.096 infectados. 30 países. Mortalidad: 774 (9,6%)

MERS (2012): 2.519 infectados. Mortalidad: 866 (35%)

SARS-CoV-2 (2019): 233.434.862 infectados. Mortalidad: 4.777.272 (2,04%)

Los aerosoles podrían ser el principal **mecanismo de transmisión** de la mayoría de los virus respiratorios, desde luego en el COVID lo es. Estos aerosoles permanecen suspendidos en el aire.

TIPOS DE RESPUESTA INMUNITARIA

- **Inmunidad innata o inespecífica:** activación inmediata; elementos preformados; primera línea de defensa. Capaz de contener la infección en algunas circunstancias. INF-tipo I y células NK son fundamentales para el desarrollo de esta respuesta.
- **Inmunidad específica:** más potente, pero tarda en ponerse en marcha.
 - o Anticuerpos (linfocitos B).
 - o Células (linfocitos T).

CICLOS DE INFECCIÓN/REPLICACIÓN DEL SARS-CoV-2

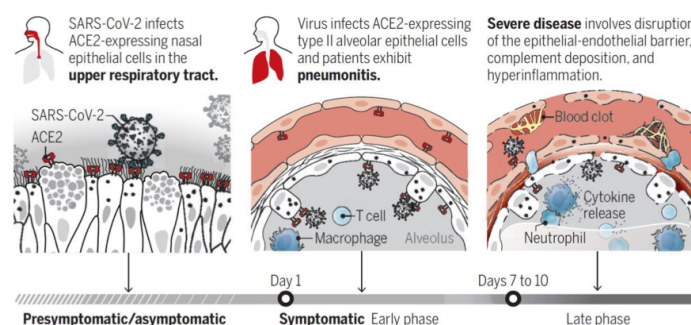
- Otros coronavirus (p.ej. SARS- CoV-1) también usan el mismo receptor (ACE2).
- ACE2 participa en la regulación de la tensión arterial.
- Se necesita una proteasa (TMPRS2) que rompe la espícula y permite la entrada.
- La expresión del receptor determina los órganos que serán afectados.

SARS-CoV 1 y 2 afectan de forma diferente porque **entre el primero y el segundo se ha producido una delección de 4 aminoácidos**, además de un corte por **Furina** que expone un motivo que se encontraba oculto, y que ahora puede ser, a su vez, cortado por **Neuropilina-1**.

Corte por furina + corte por neuropilina: alta infectividad y virulencia. Esto es lo que ha provocado esta diferenciación entre enfermedades. Lo que mata al paciente es la inflamación excesiva con alta representación de citocinas.

- Una baja producción de **INF-tipo I**.
- Alta producción de **citocinas, tormenta de citocinas**.

FASES DE LA INFECCIÓN:



FACTORES DE RIESGO

- Factores genéticos con genes relacionados con el INF o TLR.
- **Edad**, porque implica:
 - o Comorbilidad.
 - o Obesidad.
 - o Diabetes.
 - o Inmunosenescencia (pocas células vírgenes, muchas células memoria y poca capacidad de elaborar respuesta).
 - o Rotura de la coordinación.
- **Sexo**, se morían mas hombres:
 - o Mayor prevalencia de comorbilidad en hombres
 - o La progresión correlaciona con la masa corporal en hombres, pero no mujeres.
 - o Mayor aumento de citocinas y quimiocinas proinflamatorias en hombres (IL8; IL18)
 - o Mayor activación de células T en mujeres. Baja en hombres.
 - o La pobre activación de células T correlaciona con mortalidad en hombres, pero no en mujeres.
 - o La correlación de la progresión de la enfermedad se asocia en mujeres con la producción de citocinas innatas proinflamatorias (TNFS10 e IL15, sobre todo).
 - o Presencia frecuente de auto-anticuerpos frente a IFN tipo I en hombres, pero no en mujeres
 - o Rotura del equilibrio. Los hombres sufren sobre todo un desequilibrio por déficit de la inmunidad específica; las mujeres de la inespecífica.
- Ser niño/a es un factor protector.
- Déficit en Interferón tipo 1 (y en TLR7 asociado a INF tipo 1) es la causa individual mas notable de las muertes por COVID.

La gravedad de la enfermedad se asocia a:

- Respuesta tardía de **células T bystander**.
- **Inflamación sistémica**.
- Polimorfismos genéticos contribuyen a la mortalidad general.
- Múltiples y complejas alteraciones contribuyen al desarrollo de COVID-19 grave.
- La presencia de **autoanticuerpos frente a IFN-I** y alteraciones en su ruta de activación suponen la causa individual más importante asociada a gravedad (20% de las muertes).
- La gravedad de la enfermedad esta asociada a que la respuesta inmunitaria esta **desregulada**, caracterizada por una respuesta retardada (con respecto al inicio de la infección y pico viral) y defectuosa de IFN-I así como una **reacción hiperinflamatoria masiva** (más allá incluso de la tormenta de citocinas) que causa daños **tisulares masivos con carácter sistémico**.

VACUNAS DEL COVID

La inmunidad de las vacunas dura por lo menos un año. En términos de eficacia las mejores son las **vacunas de ARN**; son mas seguras, eficientes de inmunización y la flexibilidad, son vacunas sintéticas el inmunógeno se genera en cuestión de días.

