



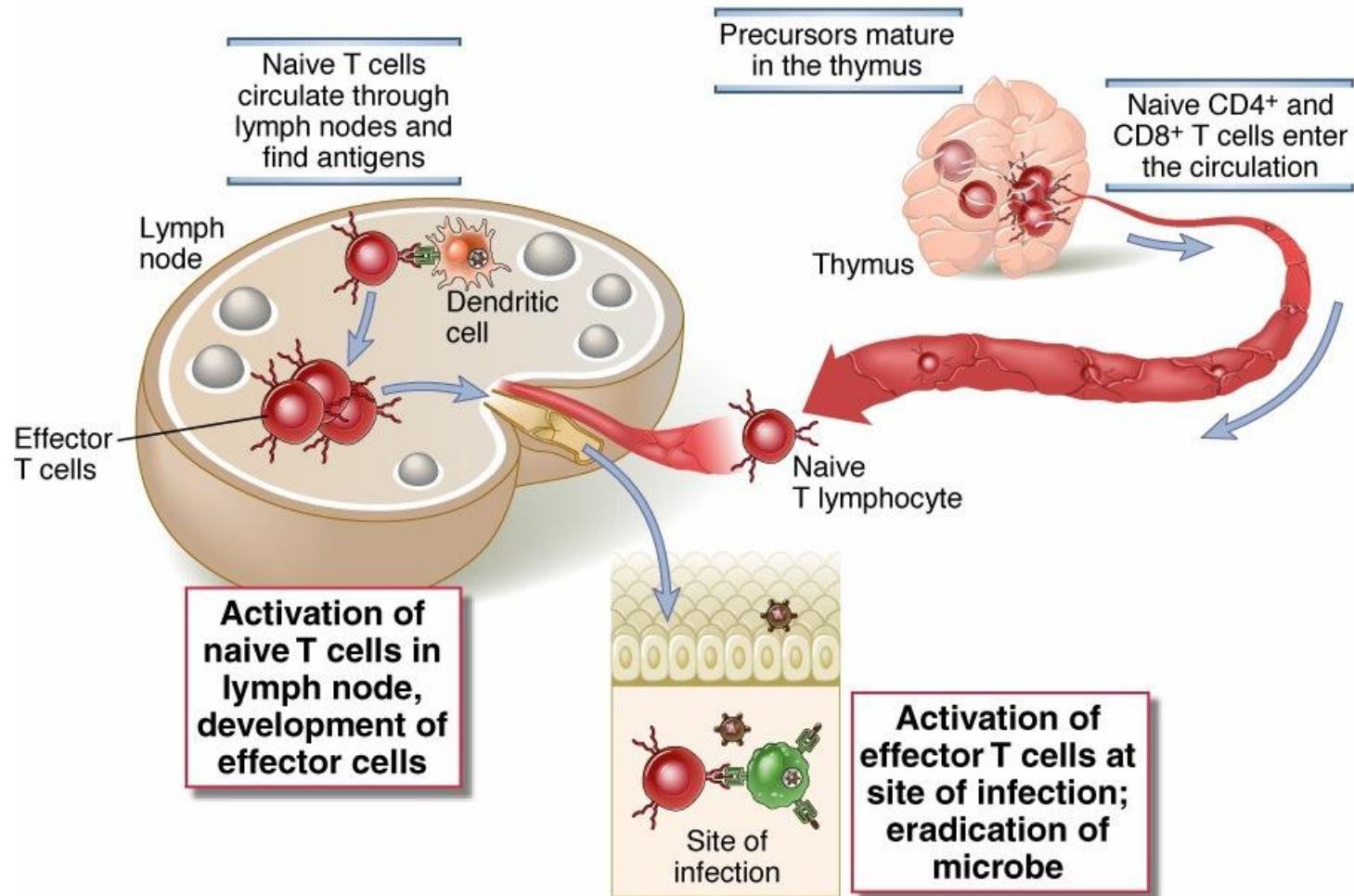
Células dendríticas y presentación de antígeno

Dr. Rodrigo Hoyos Bachilloglu
Instructor Adjunto

Departamento de Enfermedades Infecciosas e Inmunología
Pediátrica

Escuela de Medicina PUC

El ciclo vital del linfocito T



La dificultades para encontrar antígeno

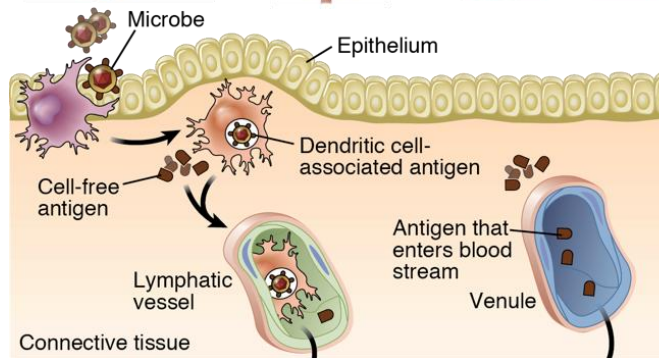
- Muy pocos linfocitos son específicos para un antígeno.
 - El sistema inmune reconoce 10^6 a 10^9 antígenos
 - Pocos linfocitos con el mismo receptor
- Los linfocitos deben encontrar antígenos que entran y residen en cualquier parte del organismo.
- Los linfocitos y los antígenos deben encontrarse en un sitio específico.

Captura del antígeno

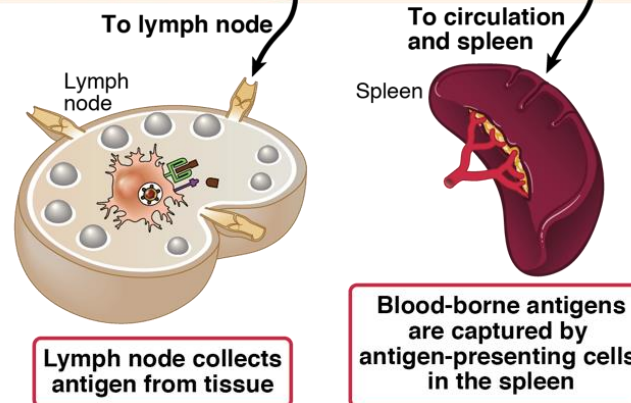
Sitios de entrada



Sitios de captura inicial



Sitios de colección y captura

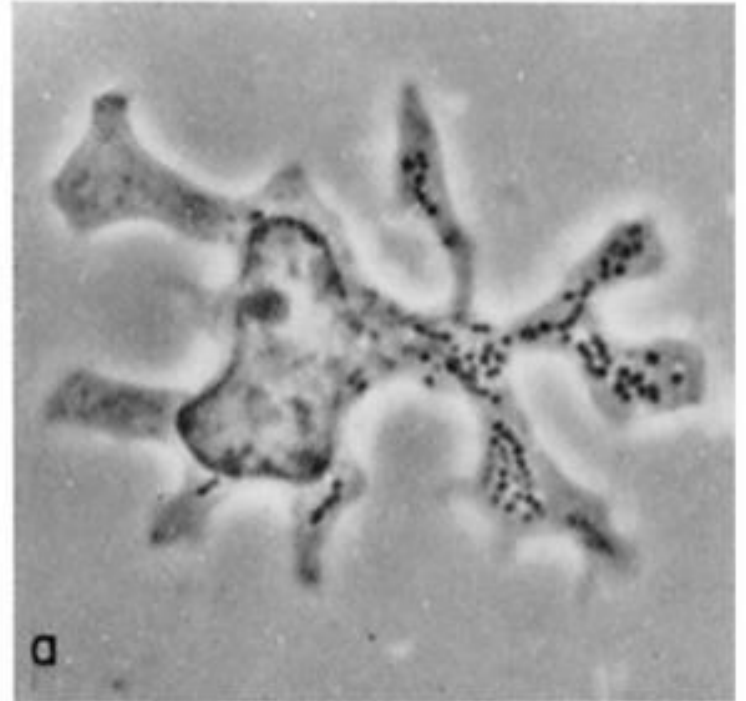


Células dendríticas en el sistema inmune

- Los linfocitos T y B detectan antígenos y montan la respuesta inmune adaptativa.
- Todas las células presentan antígeno a los linfocitos T por medio del MHC I.
- Algunas células presentan antígenos a los linfocitos T por medio del MHC II → Células presentadoras de antígeno.
 - Células dendríticas
 - Linfocitos B
 - Macrófagos

Células Dendríticas

- Células del sistema inmune mas eficientes en:
 - Patrullar el medio
 - Detectar patógenos
 - Migrar al linfonodo
 - Presentar antígeno
 - Vía clásica
 - Presentación cruzada

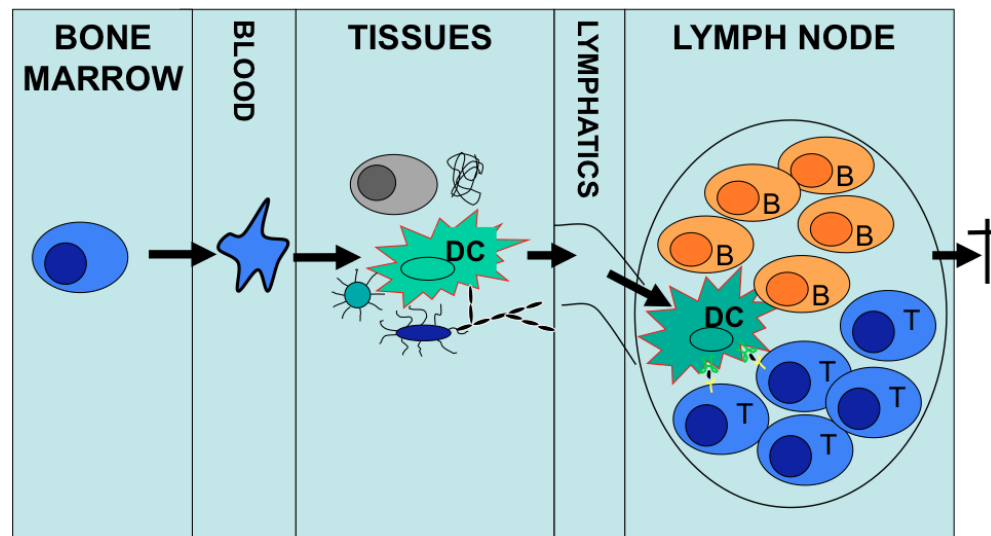


Subtipos de célula dendrítica

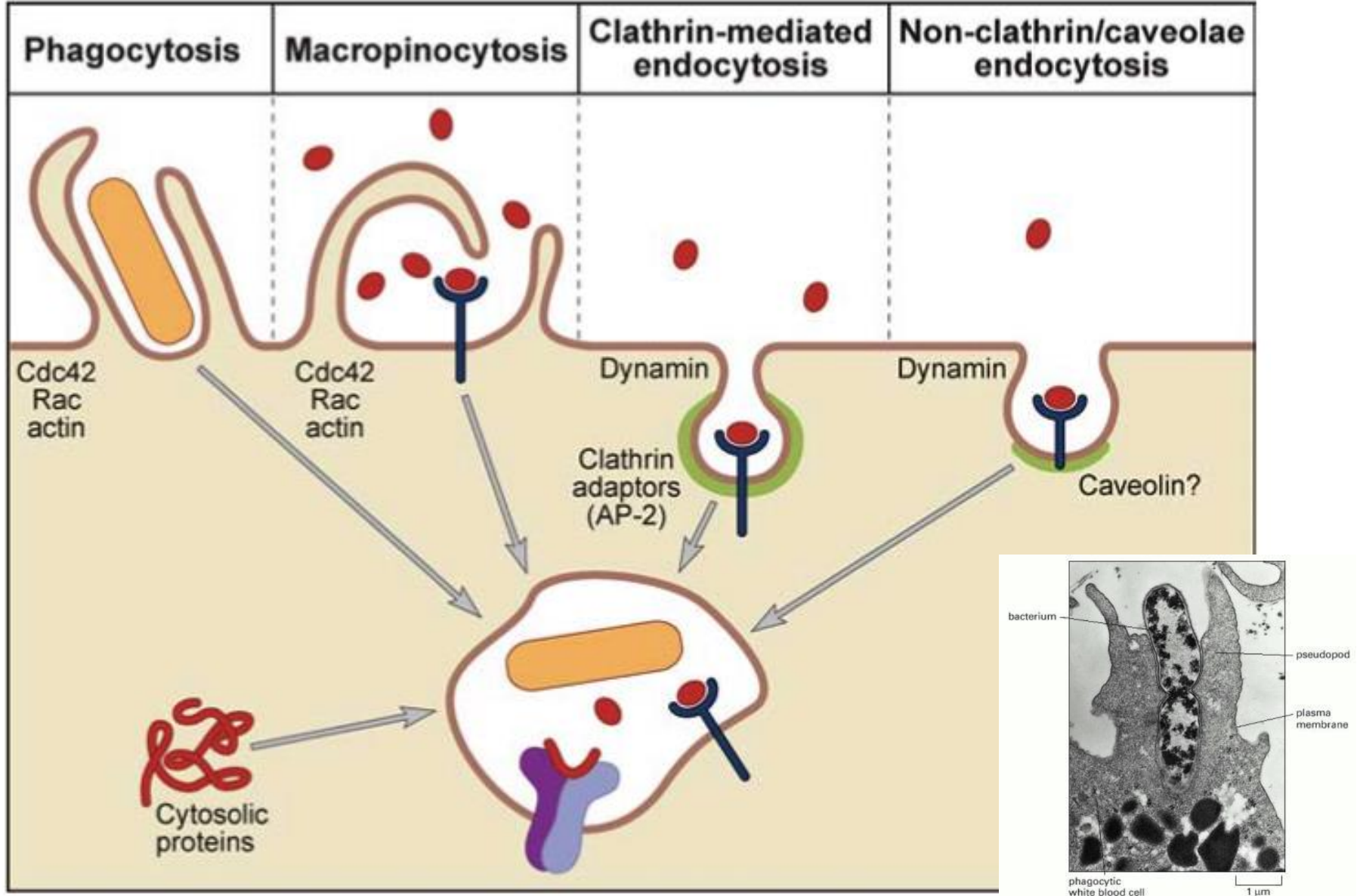
Feature	Classical (Conventional) DCs		Plasmacytoid DCs
	Major	Cross-Presenting	
Surface markers	BDCA-1 ⁺ CD1c ⁺ (human) CD11c ⁺ CD11b ⁺ (mice)	BDCA-3/CD141 ⁺ , CLEC9A ⁺ (human) CD11c ⁺ , CD8 ⁺ in thymus, CD103 ⁺ in peripheral tissues (mice)	BDCA-2/CD303 ⁺ (human) CD11c and CD11b low or negative B220 ⁺ (mice)
TLRs expressed	High levels of TLR 2, 3, 4, 5, 8, 9	TLR3, 11	High levels of TLR7, 9
Major cytokines produced	IL-12, IL-23, TNF, IL-6	IL-12, IL-23, TNF, IL-6	Type I IFN
Major postulated functions	Innate immunity: source of inflammatory cytokines Adaptive immunity: capture and presentation of antigens mostly to CD4 ⁺ T cells	Adaptive immunity: capture and cross- presentation of antigens to CD8 ⁺ T cells	Anti-viral immunity: early innate response; priming of anti-viral T cells

Funciones de las células dendríticas

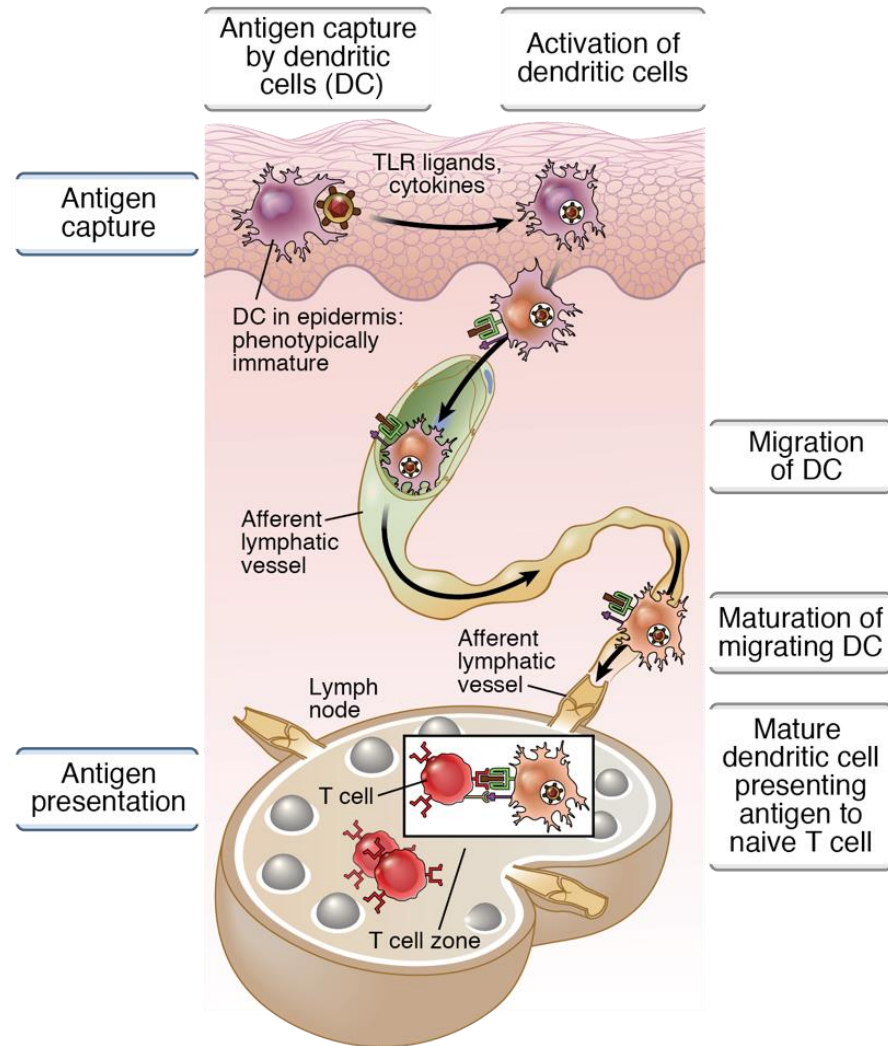
- Internalizar patógenos y otros antígenos
- Madurar luego de encontrarse con ciertos ligandos
- Migrar a los linfonodos
- Presentar antígenos procesados
- Estimular a las células T



Las células dendríticas captan antígeno por múltiples vías



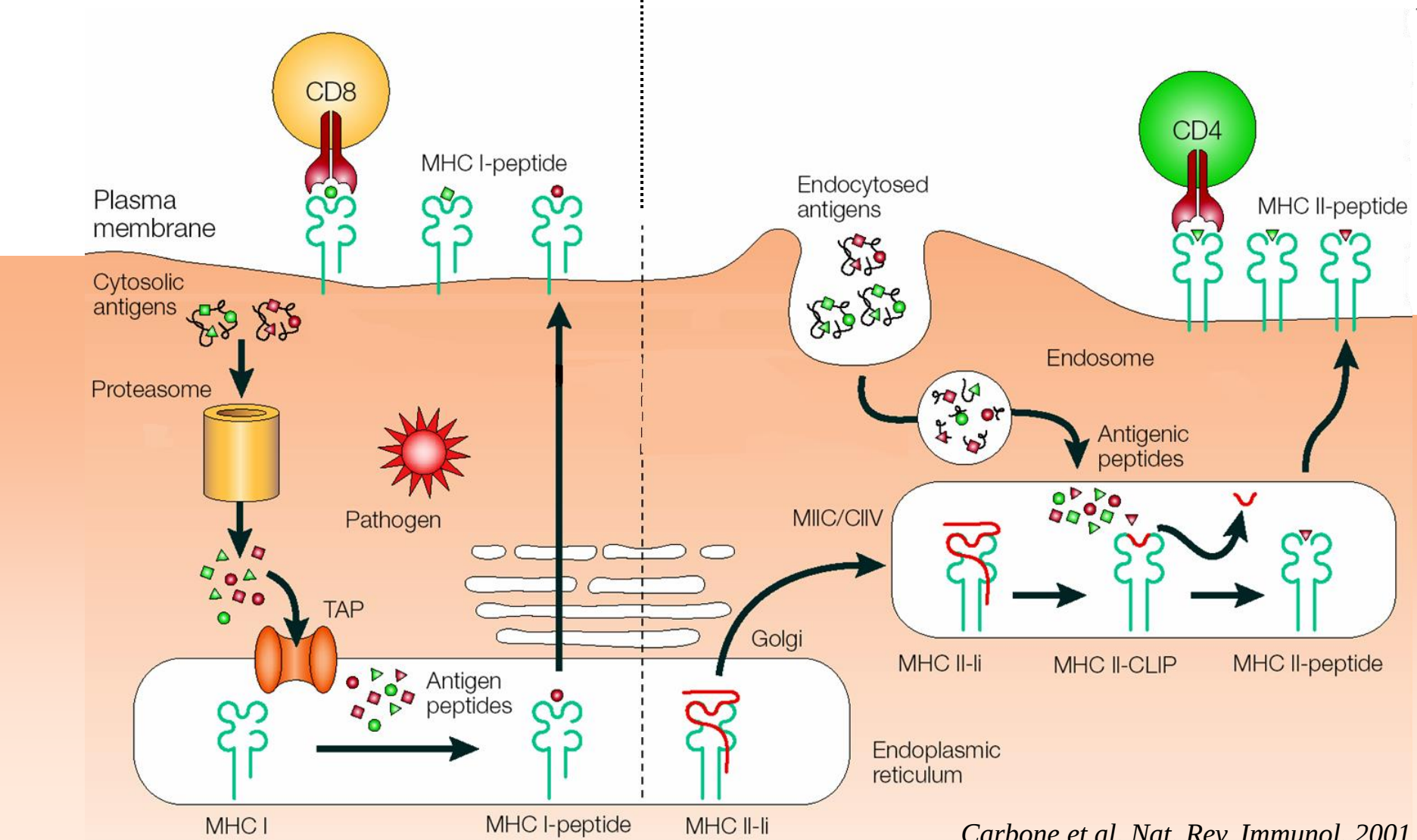
Las células dendríticas migran a los linfonodos a presentar antígeno



Las células dendríticas presentan antígeno en MHCI y MHCII

T CD8 reconocen
MHC I + péptido endógeno o citosólico

T CD4 reconocen
MHC II + péptido exógeno



Las células dendríticas son los más potentes estimuladores de los linfocitos T

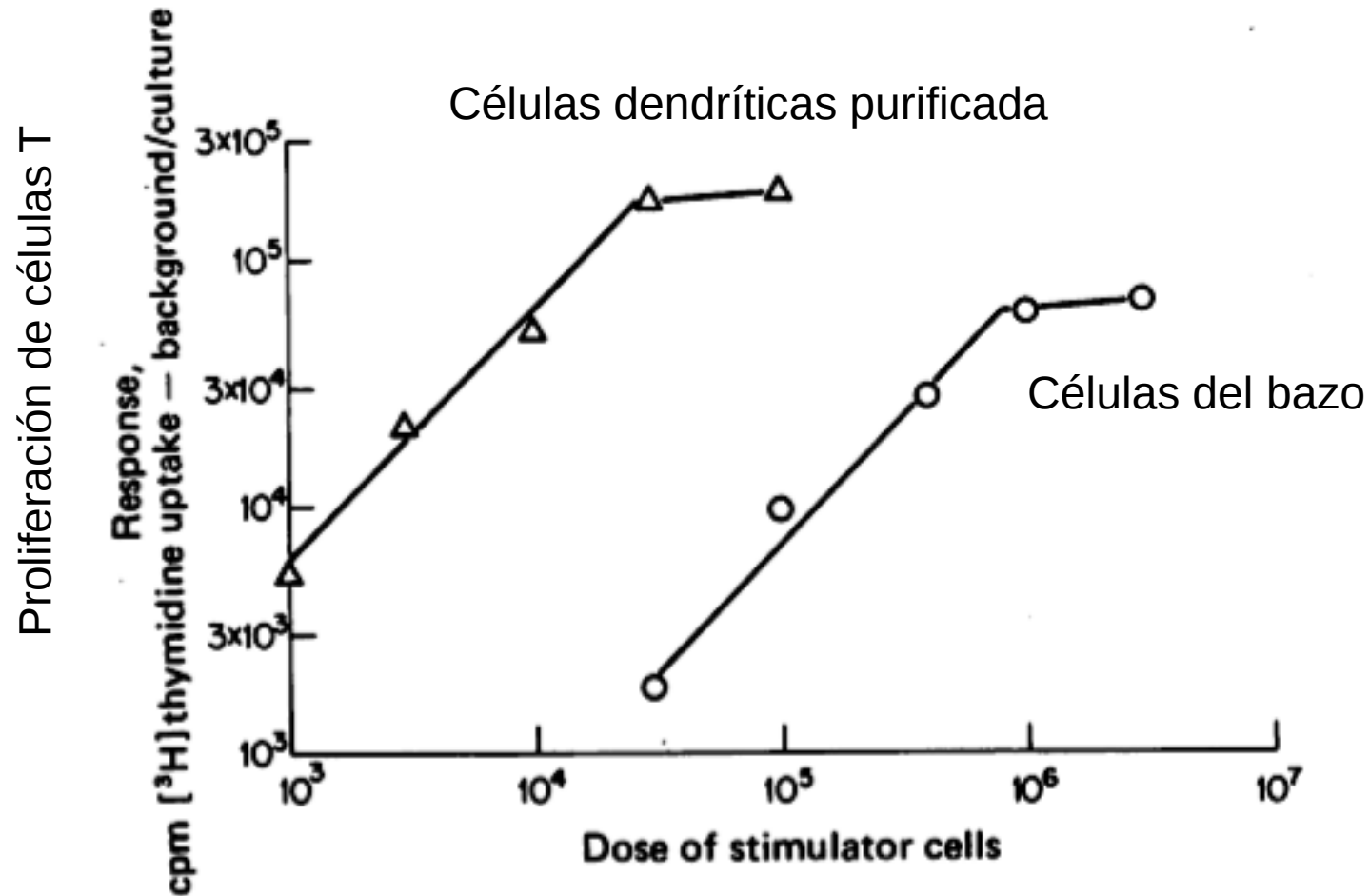
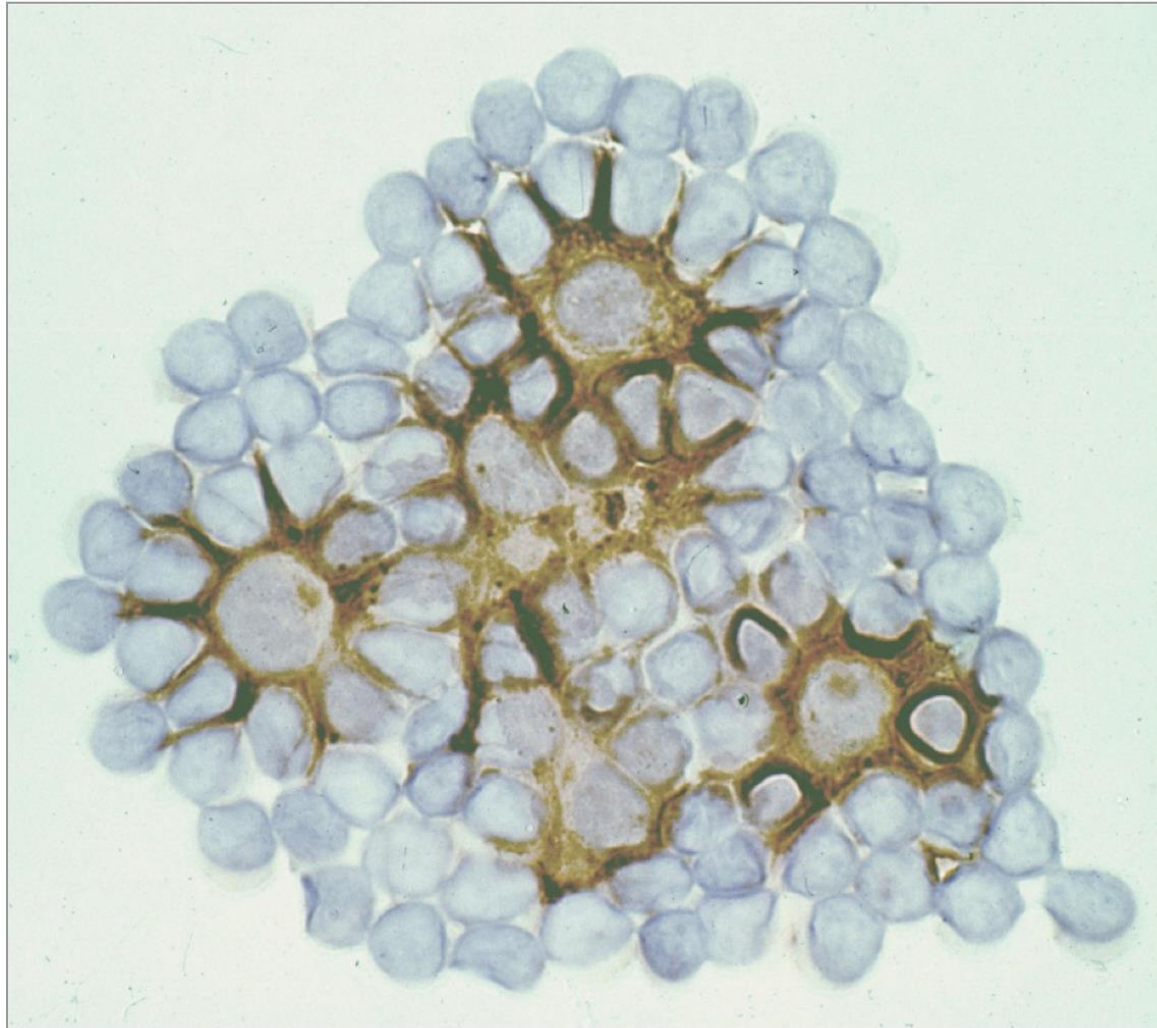


FIG. 2. Potency of purified DCs (Δ) vs. unfractionated spleen ($\circ$) in inducing an MLR. Responses (cpm of $[^3\text{H}]$ thymidine uptake - background/culture) were measured at various doses of stimulator cells, after 4 days of culture. Background was 5410 cpm.

Las células dendríticas activan los linfocitos en clusters y estimulan la expansión clonal

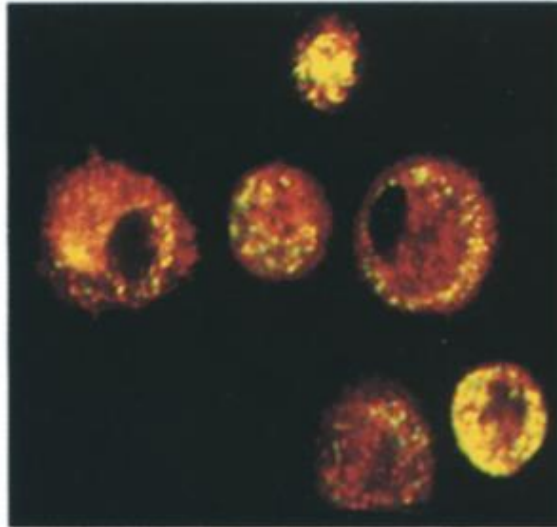
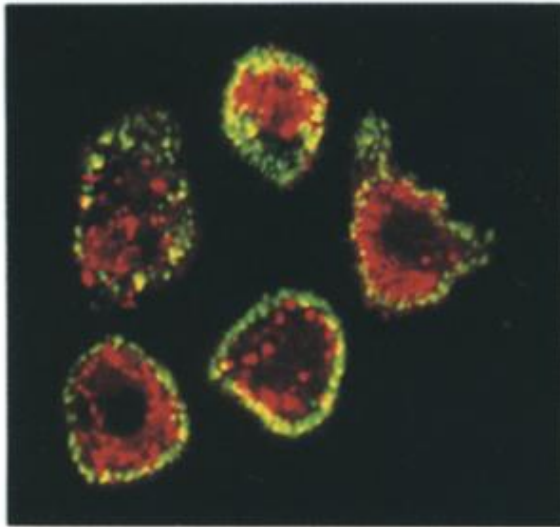
T cells DCs



Maduración de la célula dendrítica

2 minutos

30 minutos



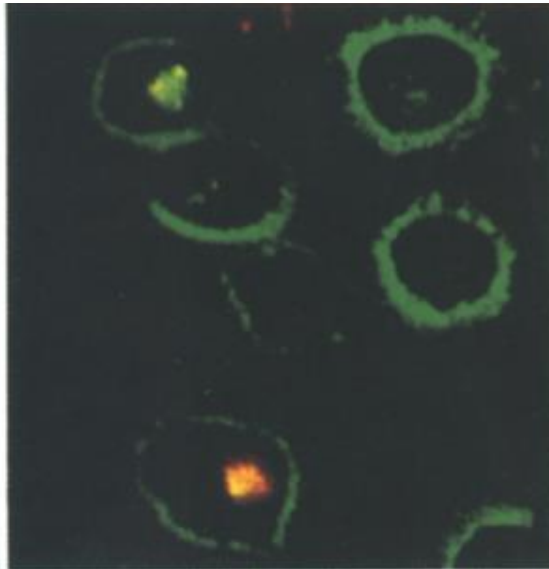
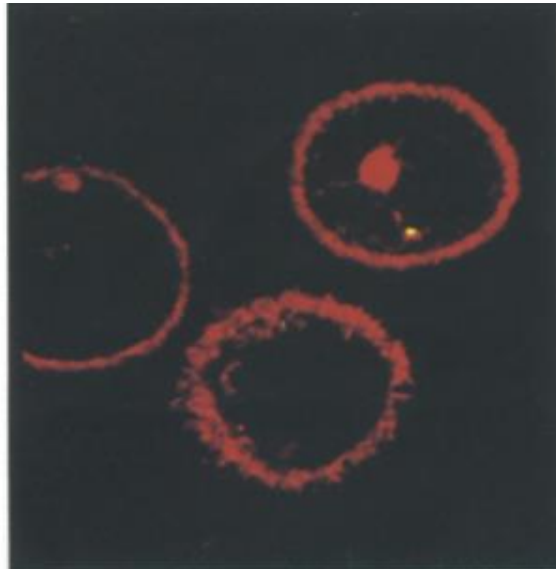
Célula dendrítica inmadura



MHCII



Antígeno



Célula dendrítica madura

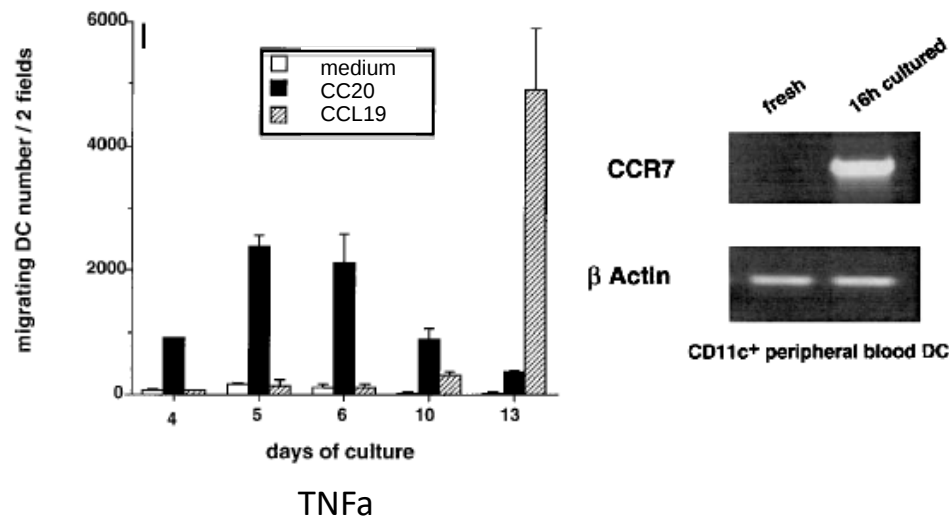
(TNF α x 40h)

**Cambio en su capacidad
fagocítica!**

Maduración y migración de las células dendríticas

Estímulo → Cambio en el receptor de citokinas → Migración

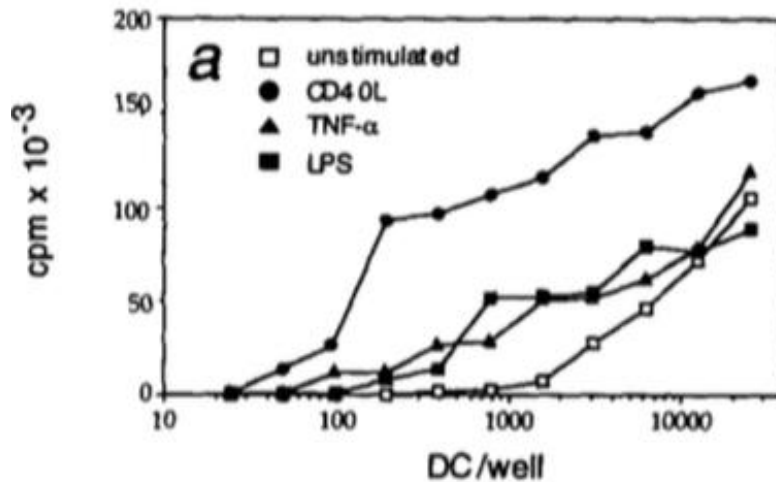
CCR6 → **CCR7**
CC20 CCL19



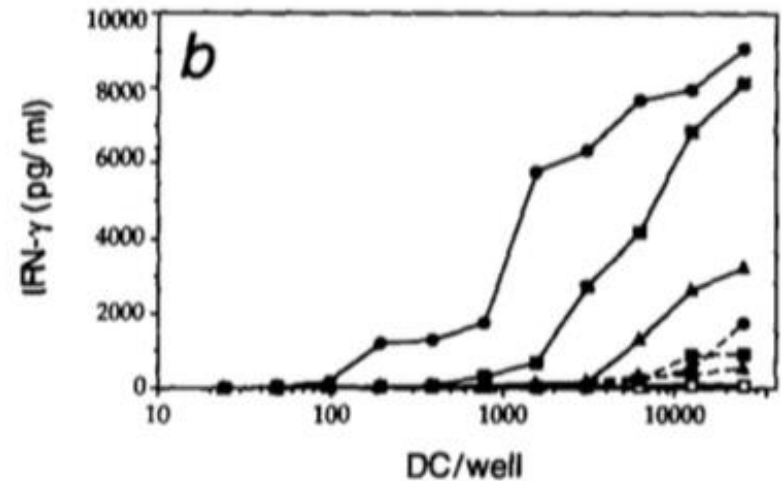
Las dendríticas inmaduras migran al sitio de daño en respuesta a CC20 y las maduras van al linfonodo en respuesta a CCL19

Las células dendríticas maduras son mejores activadores de los linfocitos T

Proliferación T



Producción de IFN γ



Cambios en la expresión de MHC, moléculas de adhesión en las dendríticas maduras

	DQ	ICAM-1	CD80	CD86
unstimulated	293	756	125	20
TNF- α	2060	1595	258	363
LPS	1634	1726	677	1605
CD40L	3461	5395	1100	2280

DCs from GM-CSF+IL-4-dependent cultures were stimulated as in Fig. 5 and analyzed after 48 h. The data show the median fluorescence intensity. The background (15–30) was subtracted. Comparable results were obtained in five separate experiments.

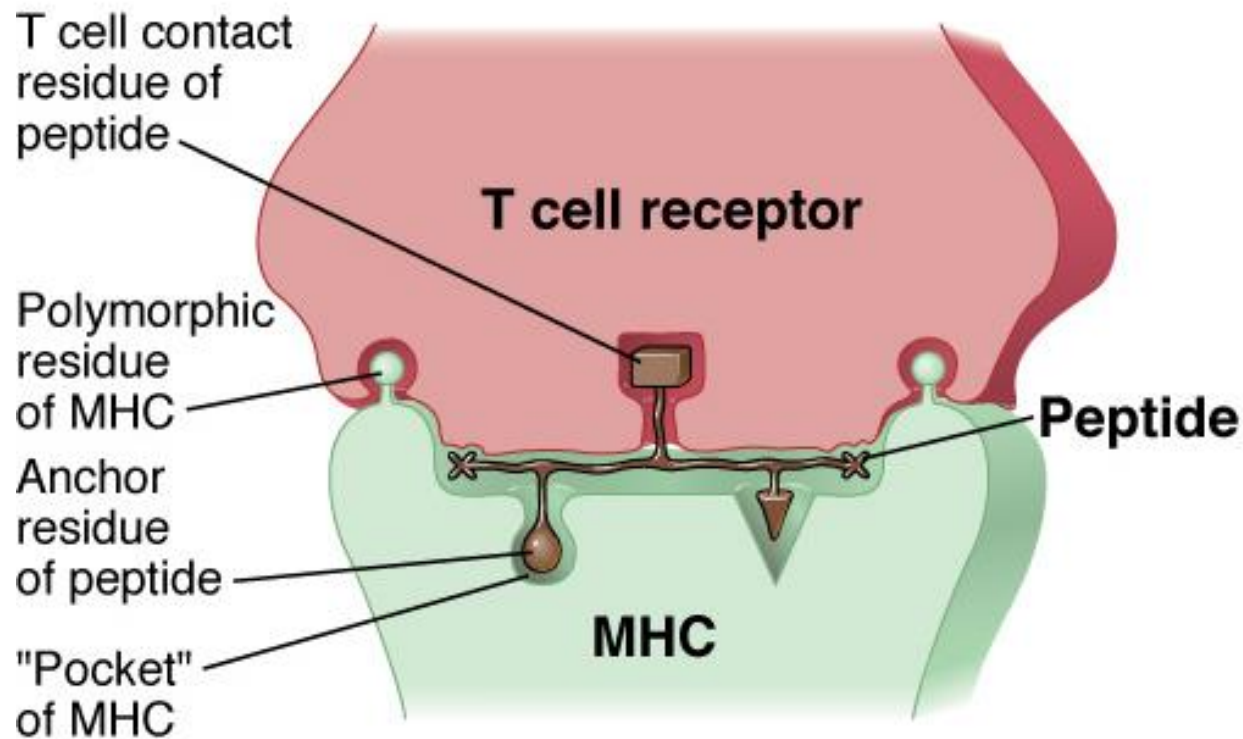
Efectos de la maduración de la célula dendrítica

- Disminución de la capacidad de captar antígeno
- Acidificación de la vía endocítica
- Activación de proteasas lisosomales
- Mayor procesamiento de antígeno
- Mayor expresión de MHC en superficie
- Mayor expresión de moléculas coestimuladoras
- Migración al linfonodo

¿Qué es lo que reconocen los linfocitos T?

- Los linfocitos T requieren del contacto con otras células para su función.
- No son capaces de reconocer antígenos libres en circulación.
- Los antígenos deben ser presentados en la superficie celular unidos a moléculas específicas.
 - MHC clase I
 - MHC clase II

Modelo del reconocimiento de un péptido unido al MHC



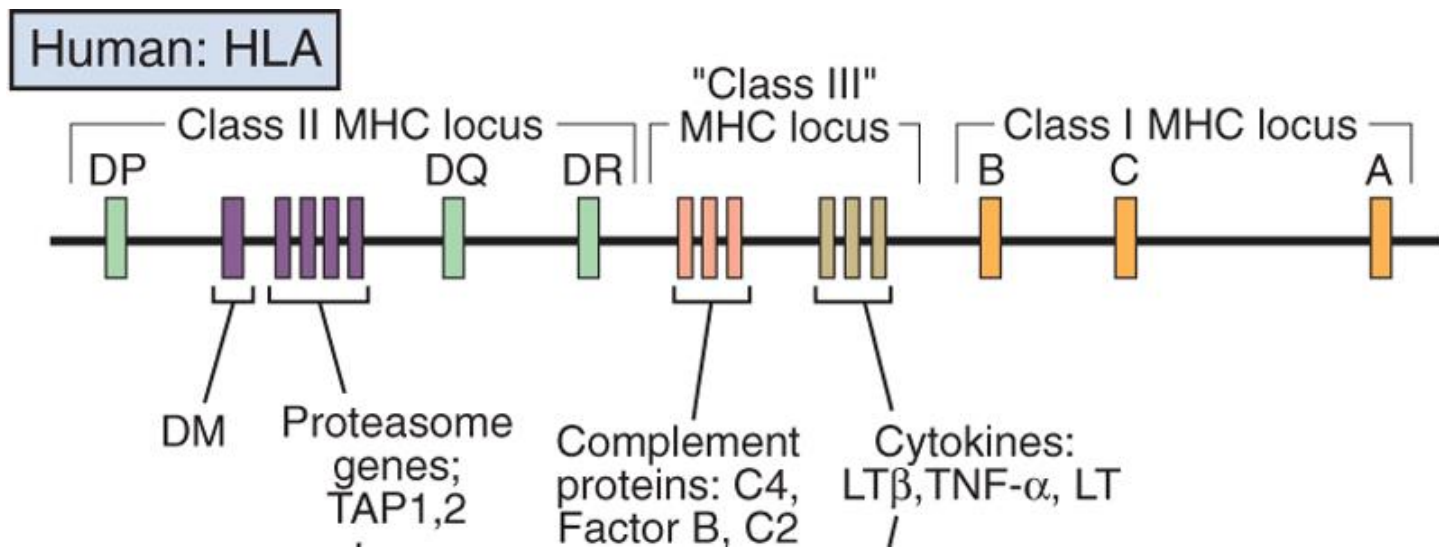
Los linfocitos T sólo reconocen antígenos proteicos presentados en la superficie celular

Complejo mayor de histocompatibilidad

- Gen más polimórfico conocido
 - Gran número de variantes en la población
 - Cada variante presenta sólo algunos péptidos
 - Cada variante es reconocida por sólo algunos linfocitos
- Su variabilidad asegura el reconocimiento de un gran número de antígenos.
- Individuos no relacionados expresan distintas moléculas del MHC.
 - Cada organismo reconoce péptidos ligeramente distintos
 - Los linfocitos de un organismo pueden reconocer y reaccionar frente al MHC de otro individuo

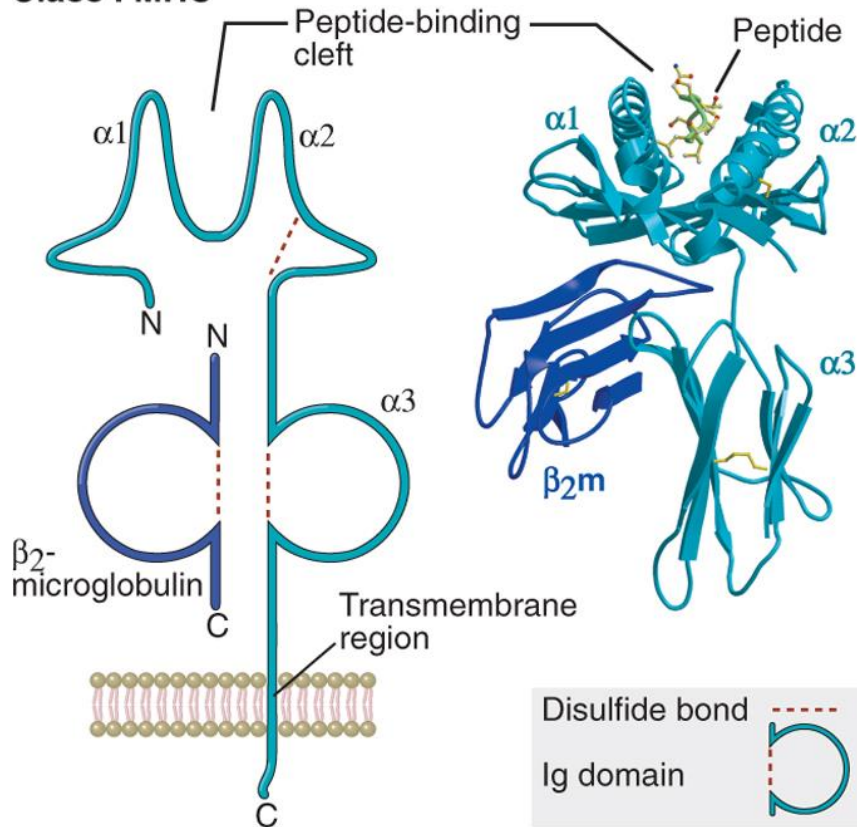
Genética del MHC

- Localizado en el brazo del cromosoma 6
- Se extiende por 3500kb o 4 CM
- Existen tres locus genéticos de MHC clase I
 - HLA-A, HLA-B y HLA-C
- Existen tres locus genéticos de MHC clase II
 - HLA-DP, HLA-DQ y HLA-DR
 - Dos genes para cada uno A y B



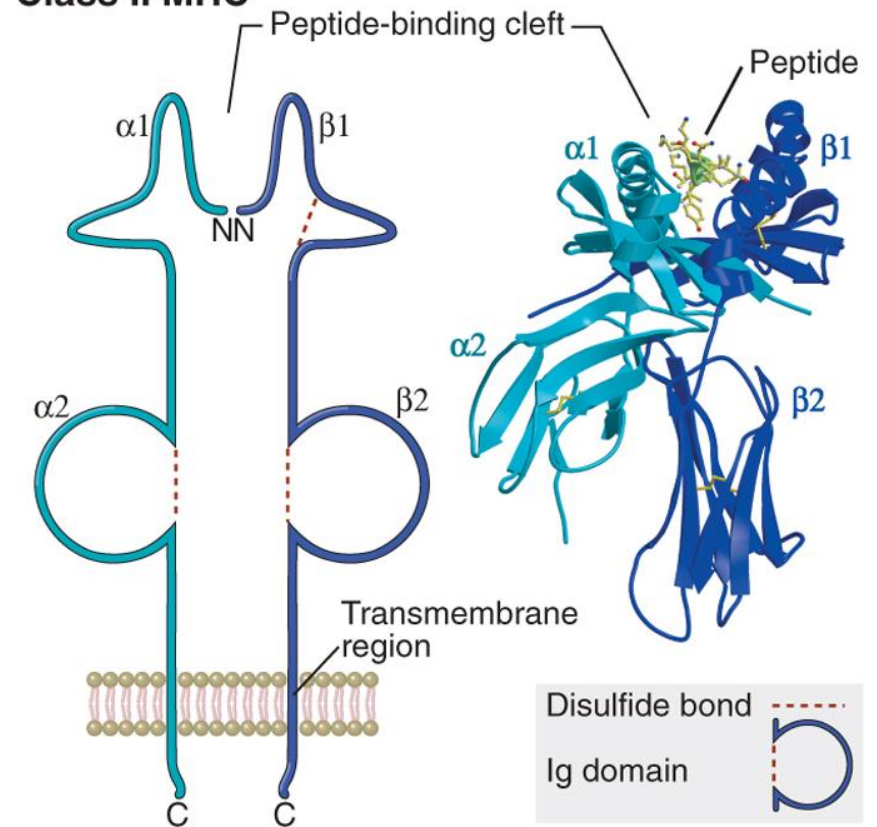
Estructura de los MHC

Class I MHC



© Elsevier, Abbas et al: Cellular and Molecular Immunology 6e - www.studentconsult.com

Class II MHC

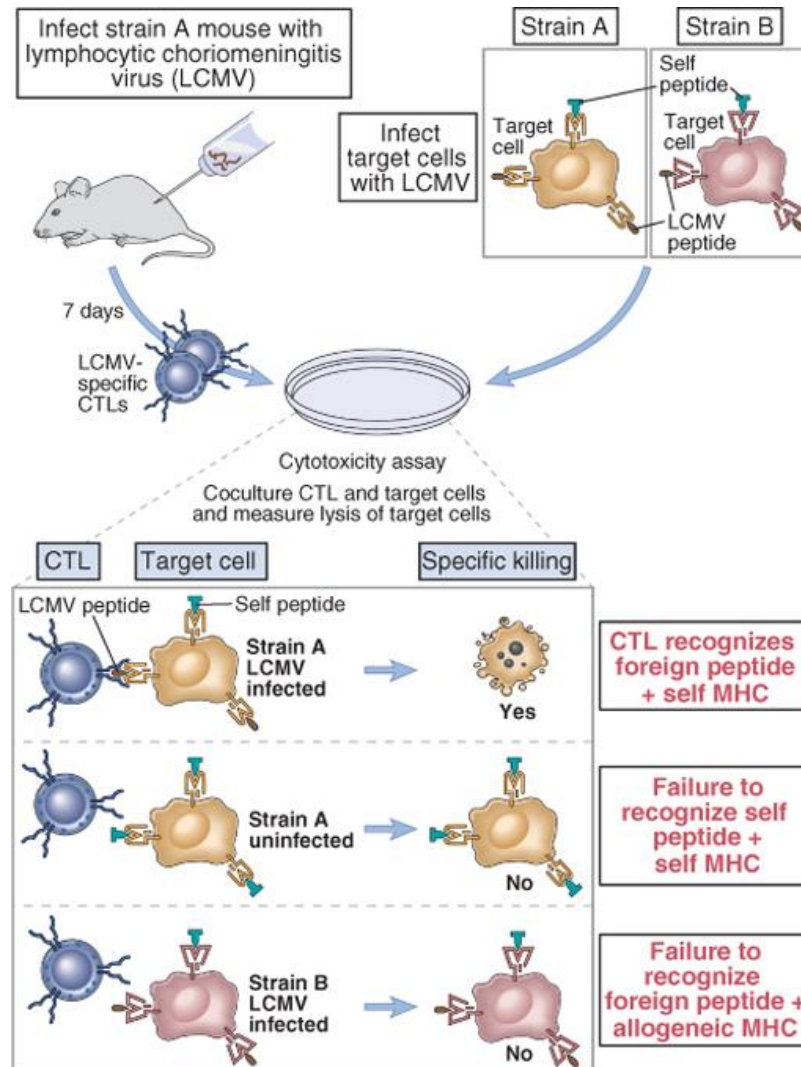


© Elsevier, Abbas et al: Cellular and Molecular Immunology 6e - www.studentconsult.com

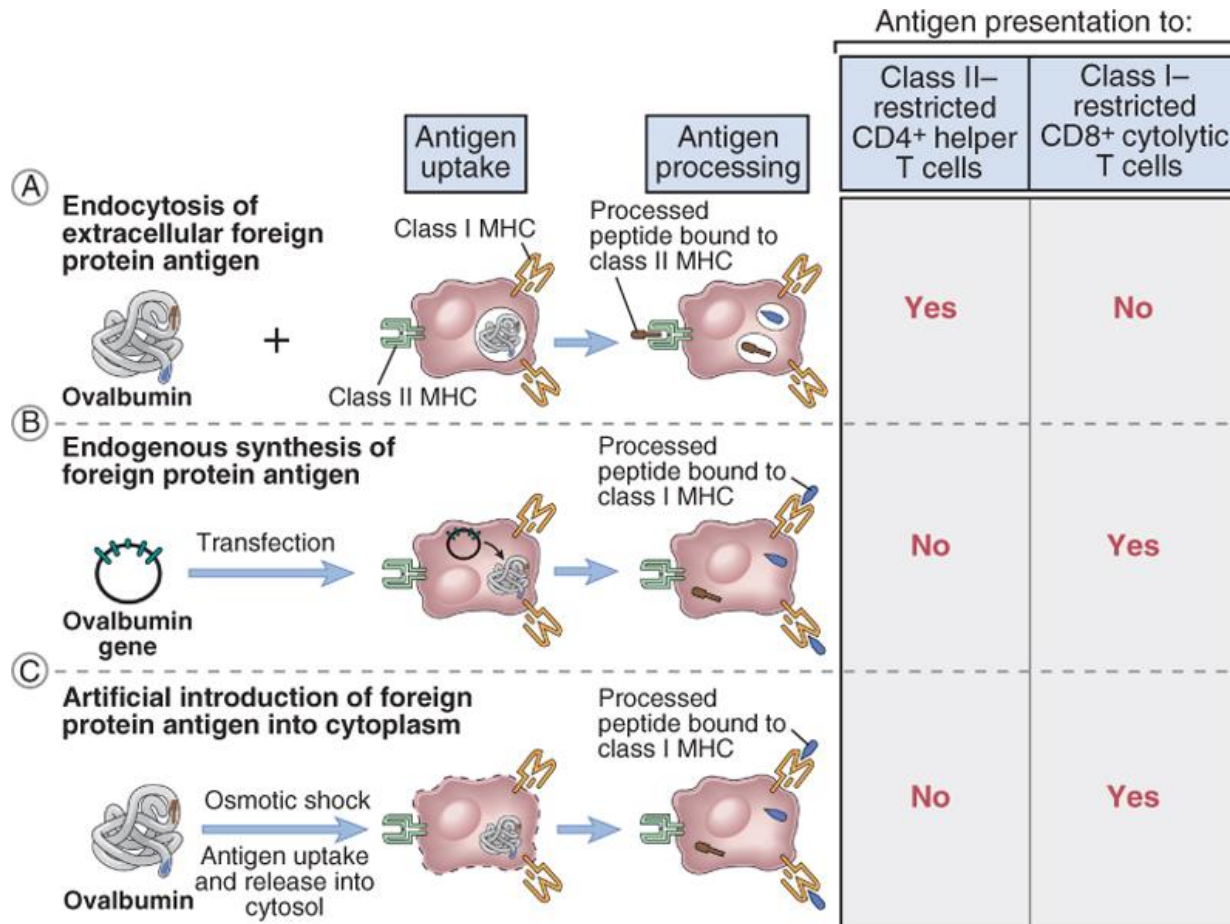
Características de las moléculas MHC

Feature	Class I MHC	Class II MHC
Polypeptide chains	α β_2 -microglobulin	α and β
Locations of polymorphic residues	$\alpha 1$ and $\alpha 2$ domains	$\alpha 1$ and $\beta 1$ domains
Binding site for T cell coreceptor	CD8 binds mainly to the $\alpha 3$ domain	CD4 binds to a pocket created by parts of $\alpha 2$ and $\beta 2$ domains
Size of peptide-binding cleft	Accommodates peptides of 8-11 residues	Accommodates peptides of 10-30 residues or more
Nomenclature		
Human	HLA-A, HLA-B, HLA-C	HLA-DR, HLA-DQ, HLA-DP
Mouse	H-2K, H-2D, H-2L	I-A, I-E

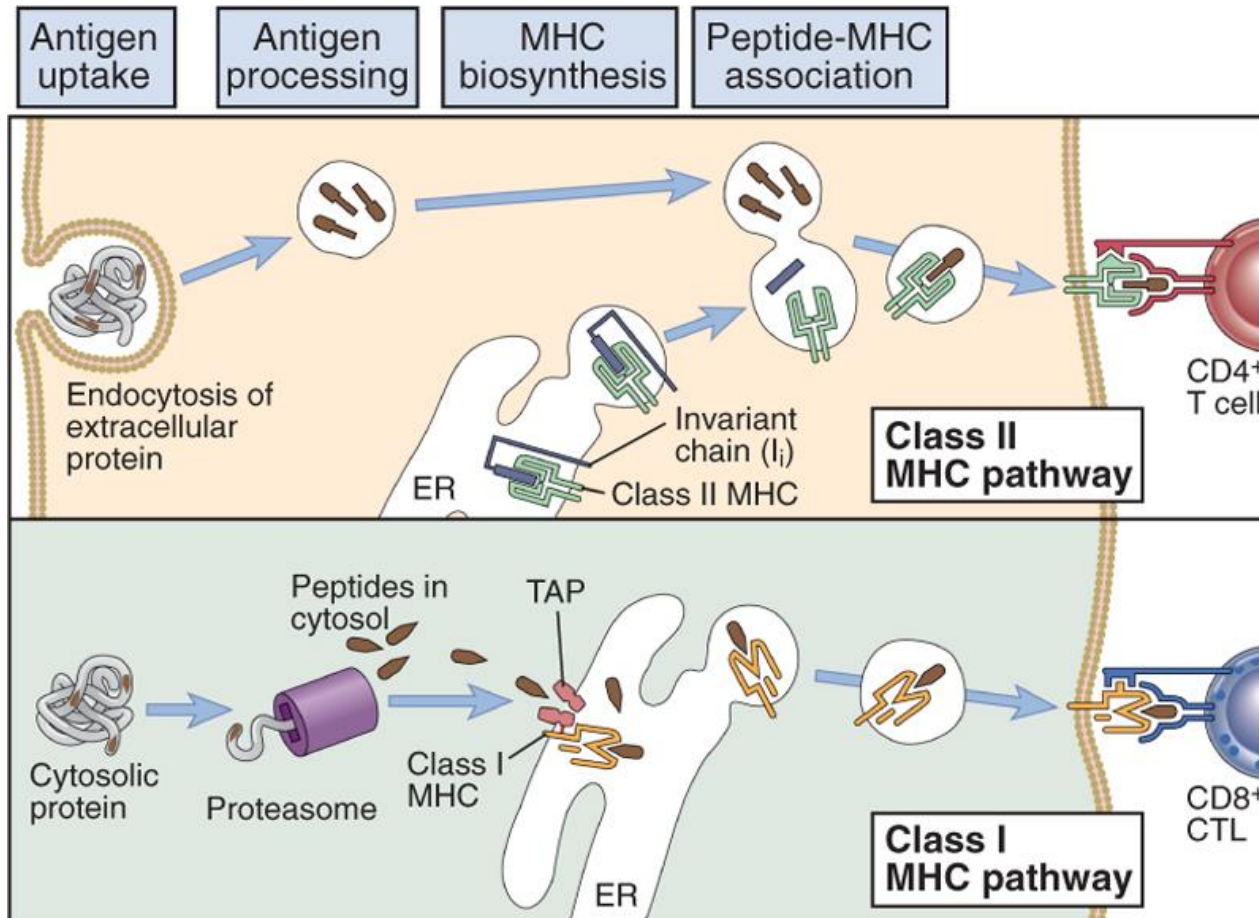
Restricción del reconocimiento de antígeno en MHC propio



Vías de presentación de antígeno



Vías de procesamiento y presentación del antígeno

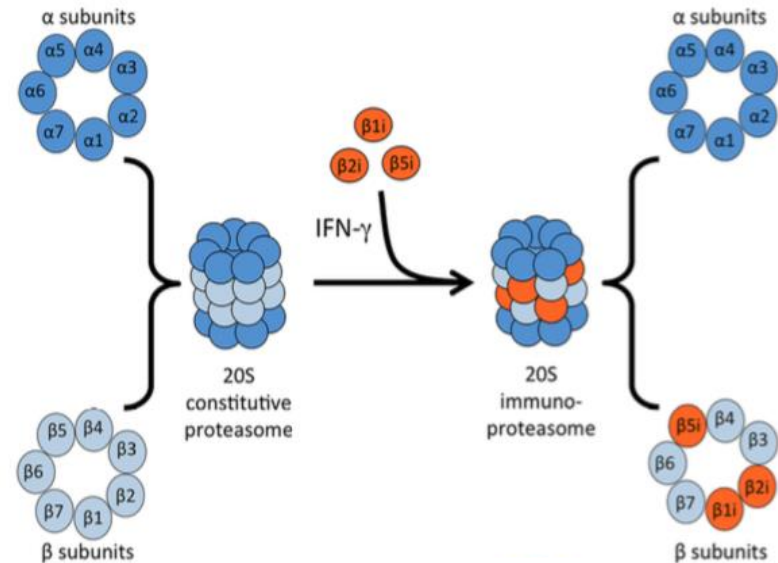


El inmunoproteasoma

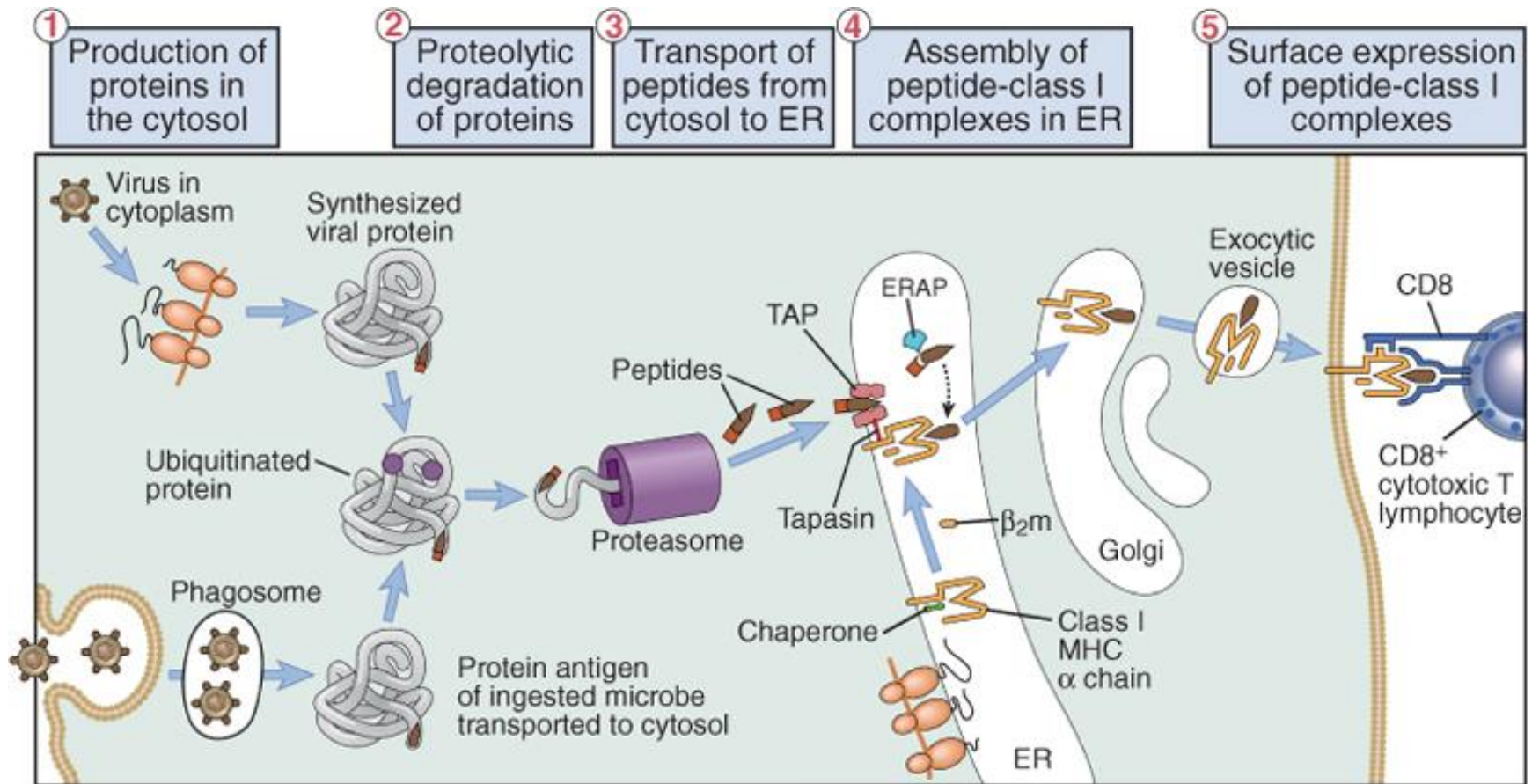
- Los proteasomas son complejos encargados de la degradación regulada de las proteínas.
- Tienen forma similar a un barril conformado por 4 anillos heptaméricos
 - Alfa (externos)
 - Beta (internos)
- La estimulación de las células con IFN γ o TNF α induce la expresión de subunidades beta codificadas en el MHC.

El inmunoproteasoma

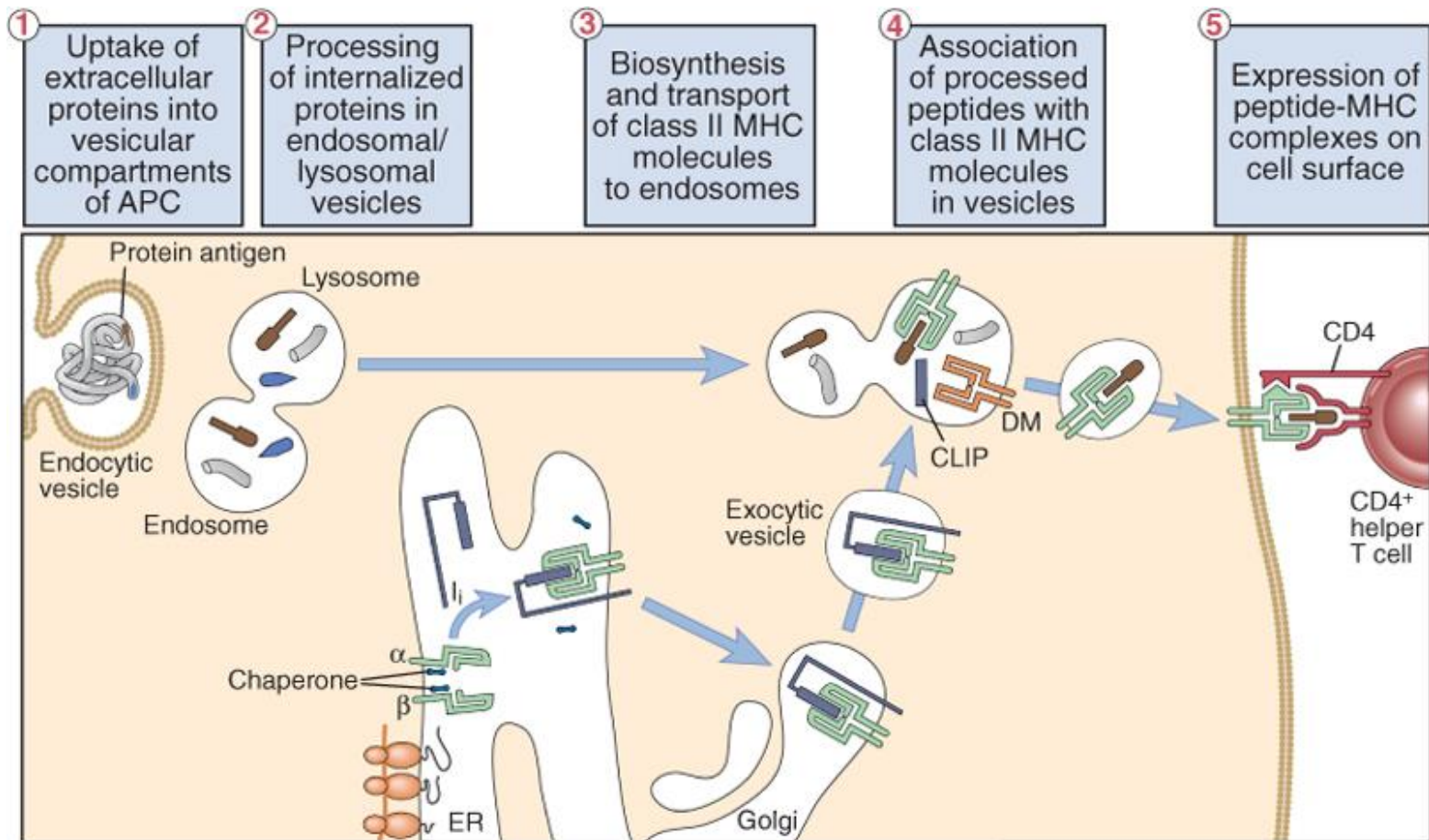
- La expresión de estas nuevas unidades:
 - cambia la especificidad del proteasoma.
 - Aá básicos o hidrofóbicos en el C terminal.
 - Aumenta la velocidad de procesamiento.



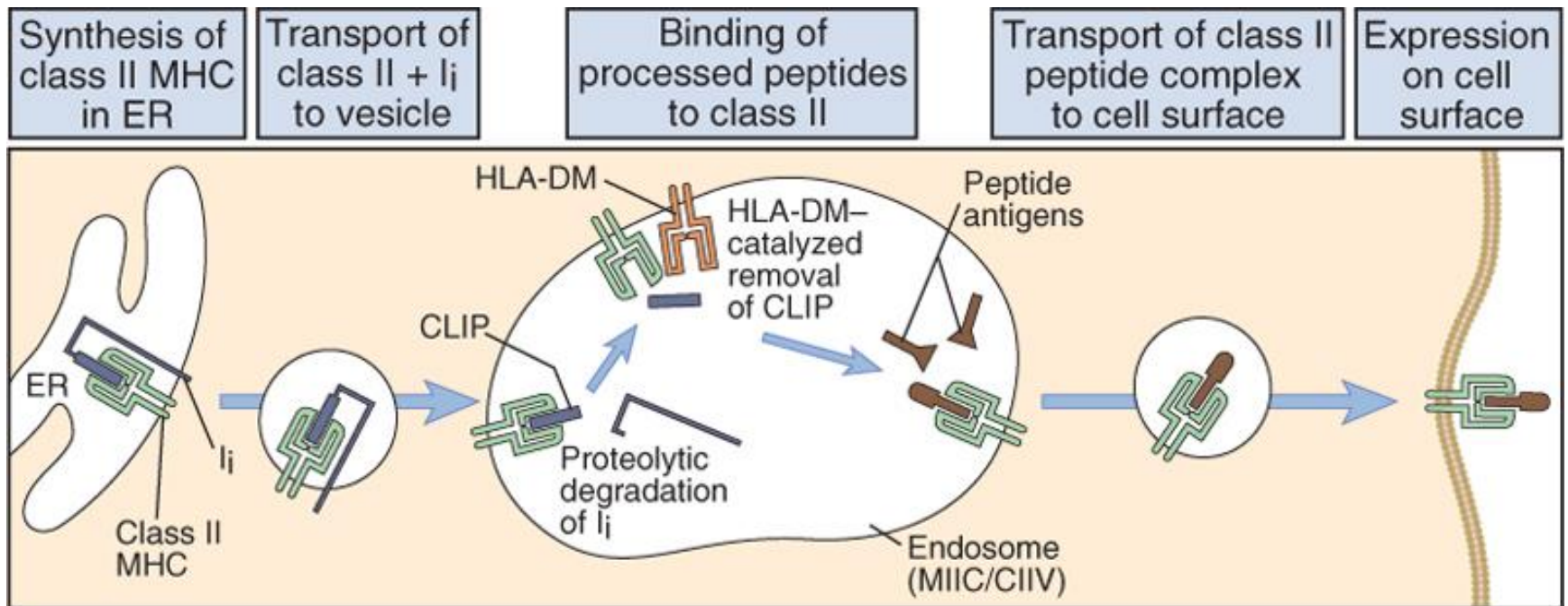
Vía del MHC clase I



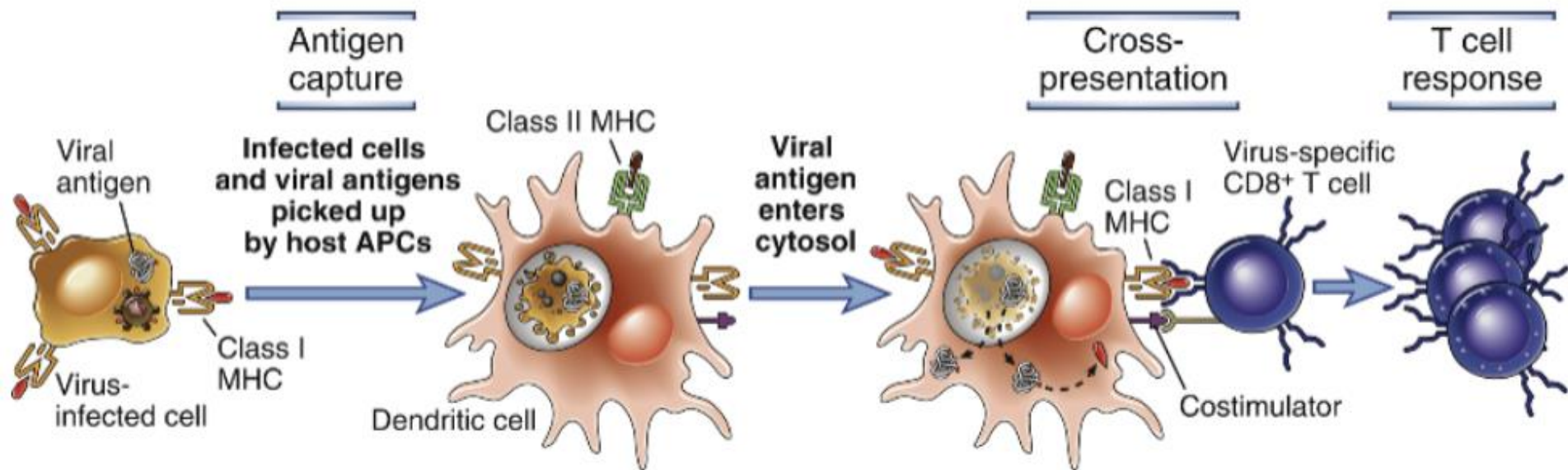
Vía del MHC clase II



Vía del MHC clase II



Presentación cruzada



Fenómeno limitado a las células dendríticas CD141⁺ en humanos

Comparación entre la vía del MHCI y MHCII

Característica	Vía MHC I	Vía MHC II
Composición del complejo	Cadena α , β_2 -microglobulina, péptido	Cadena α , cadena β , péptido
Células en que se expresa	Todas las células nucleadas	Células presentadoras de antígeno
Células a las que presenta	Linfocitos T CD8	Linfocitos T CD4
Fuente de proteínas	Proteínas citosólicas	Proteínas en endosomas
Enzimas responsables del procesamiento proteico	Proteasomas	Proteasas endosomales y lisosomales
Sitio de carga del MHC	ER	Vesículas
Moléculas adicionales involucradas	Chaperonas, TAP	Chaperonas, cadena invariante, HLA-DM

Conclusiones

- Las células dendríticas son fundamentales para la respuesta inmune.
- Existen distintos estados de maduración y funcionalidad de las células dendríticas.
- Los linfocitos T sólo reconocen antígeno en el contexto del MHC clase I o clase II.
- El procesamiento y presentación del antígeno varía entre la vía del MHC clase I y clase II.





Inmunidad Celular

Dr. Rodrigo Hoyos Bachilloglu

Instructor Adjunto

Departamento de Enfermedades Infecciosas e Inmunología
Pediátrica

Escuela de Medicina PUC