



Inmunidad Celular

Dr. Rodrigo Hoyos Bachilloglu

Instructor Adjunto

Departamento de Enfermedades Infecciosas e Inmunología
Pediátrica

Escuela de Medicina PUC

El ciclo vital del linfocito T

Sus precursores maduran en el timo



Células CD4+ y CD8+ naïve entran en circulación



Las células T naïve circulan por los linfonodos y encuentran su antígeno



Los linfocitos T son activados y se diferencian en células efectoras y de memoria

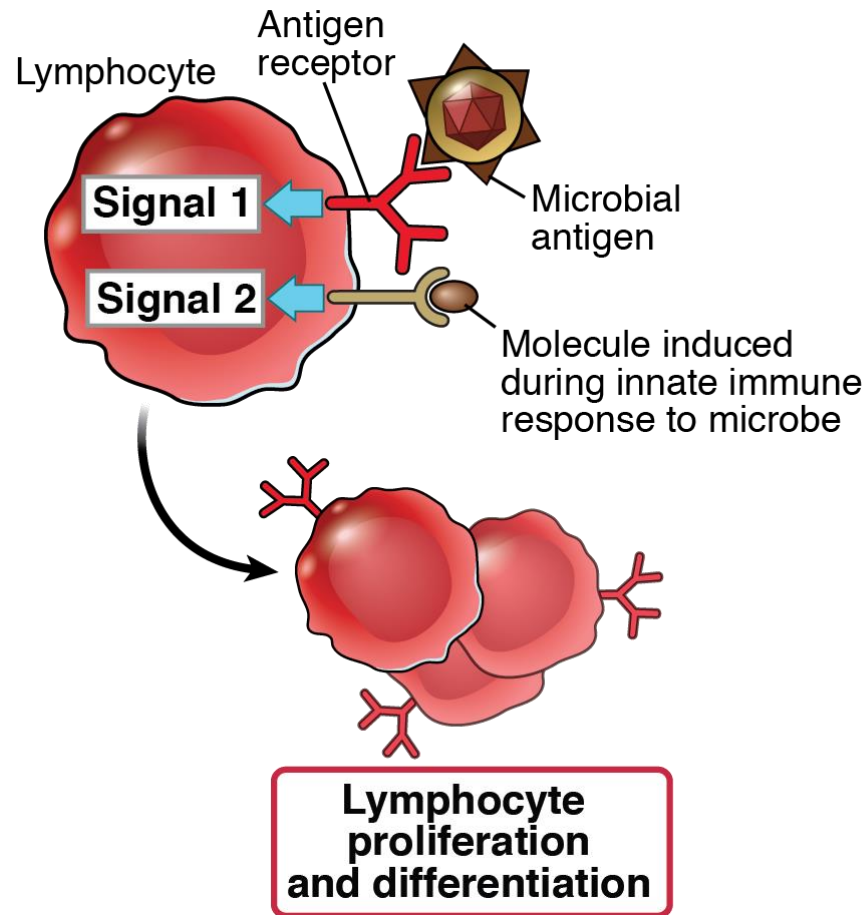


Los linfocitos efectores migran a los sitios de infección



La infección es eliminada

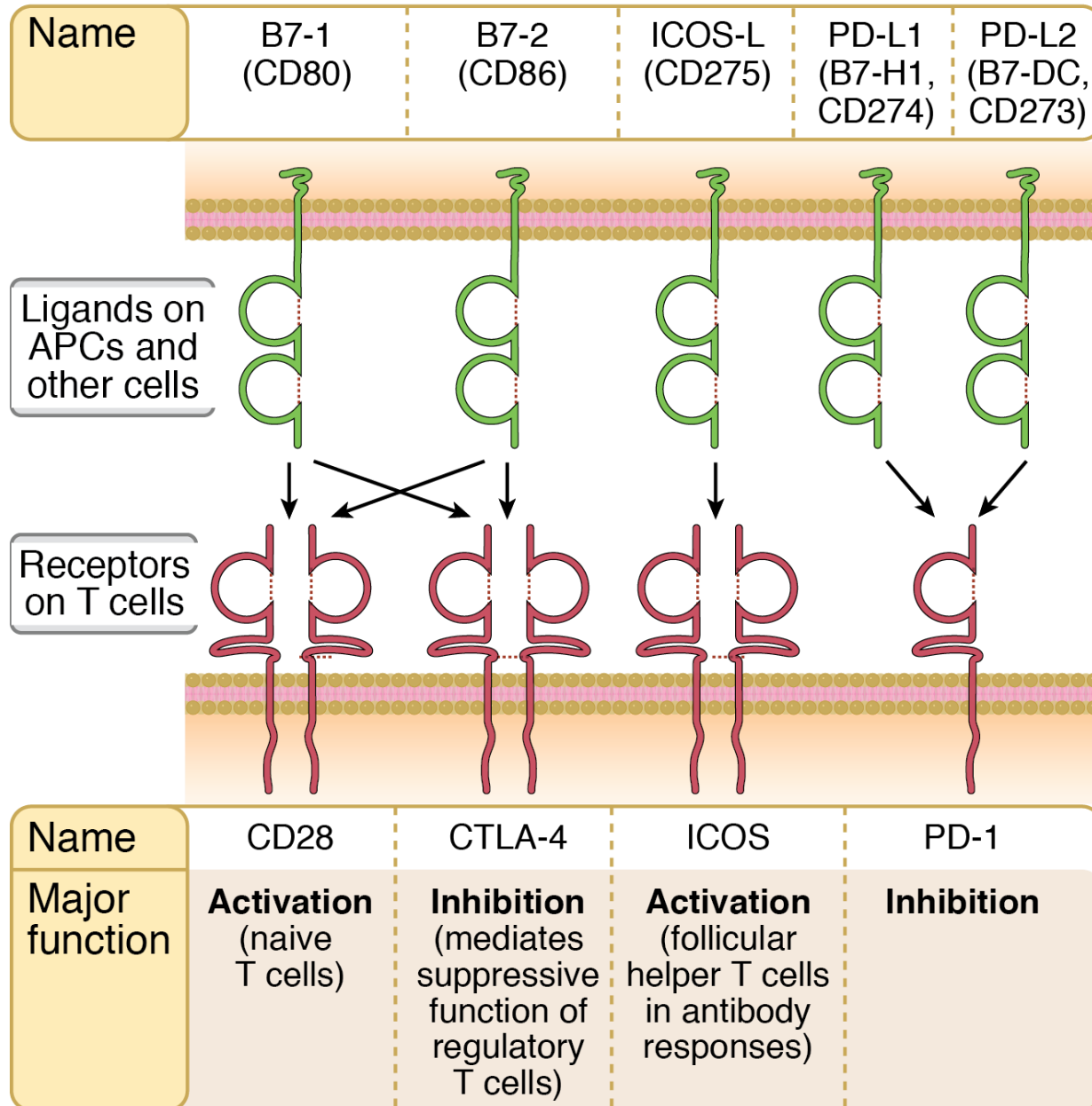
Modelo de dos señales en la activación de los linfocitos



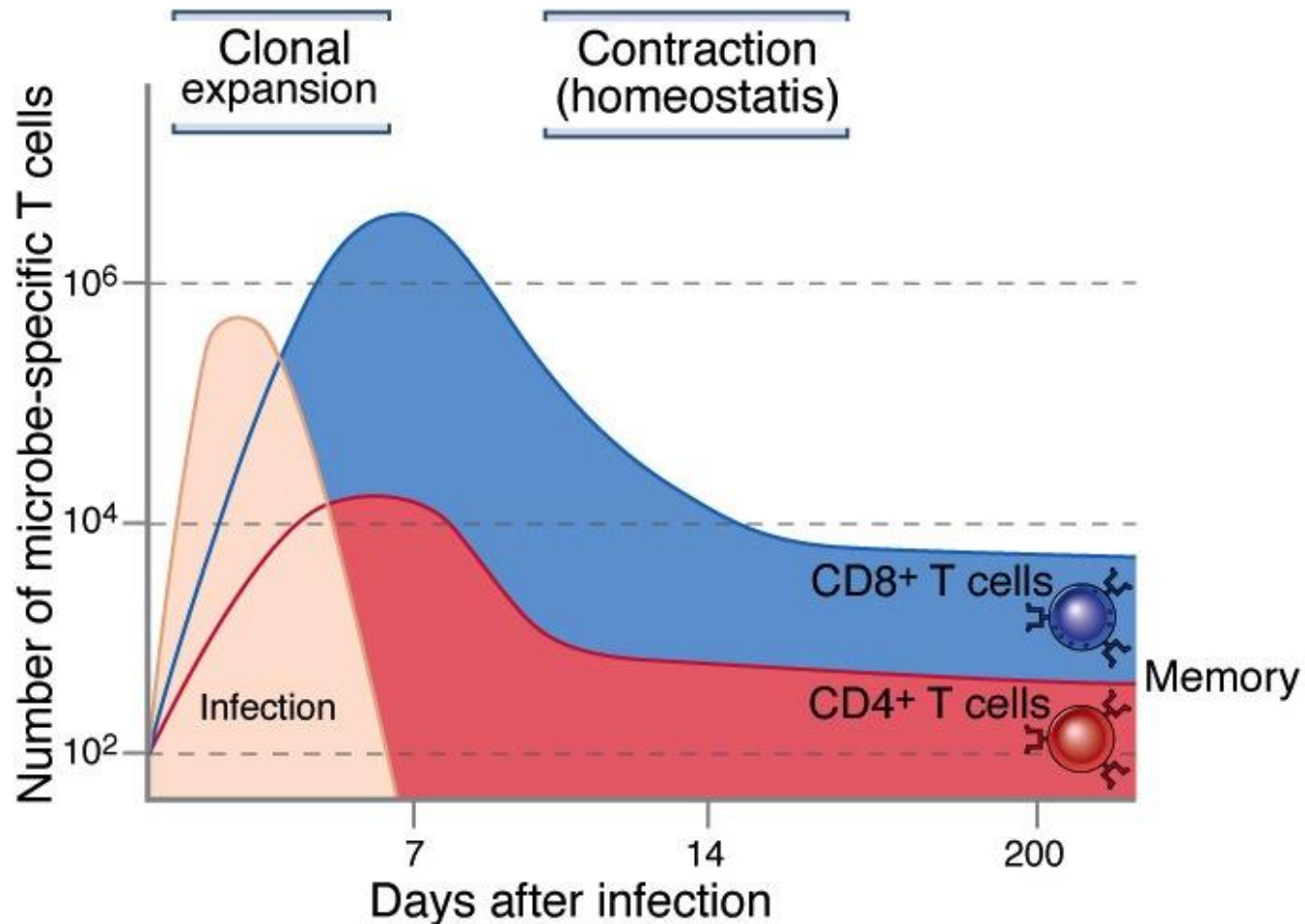
Co-estimulación

- Necesaria para iniciar la respuesta celular.
 - Activación de los linfocitos T naïve
- Asegura que las células T respondan a agentes dañinos.
- Balance entre moléculas estimulantes e inhibitorias.
 - Blanco para el desarrollo de fármacos.

Moléculas co-estimuladoras/inhibitorias

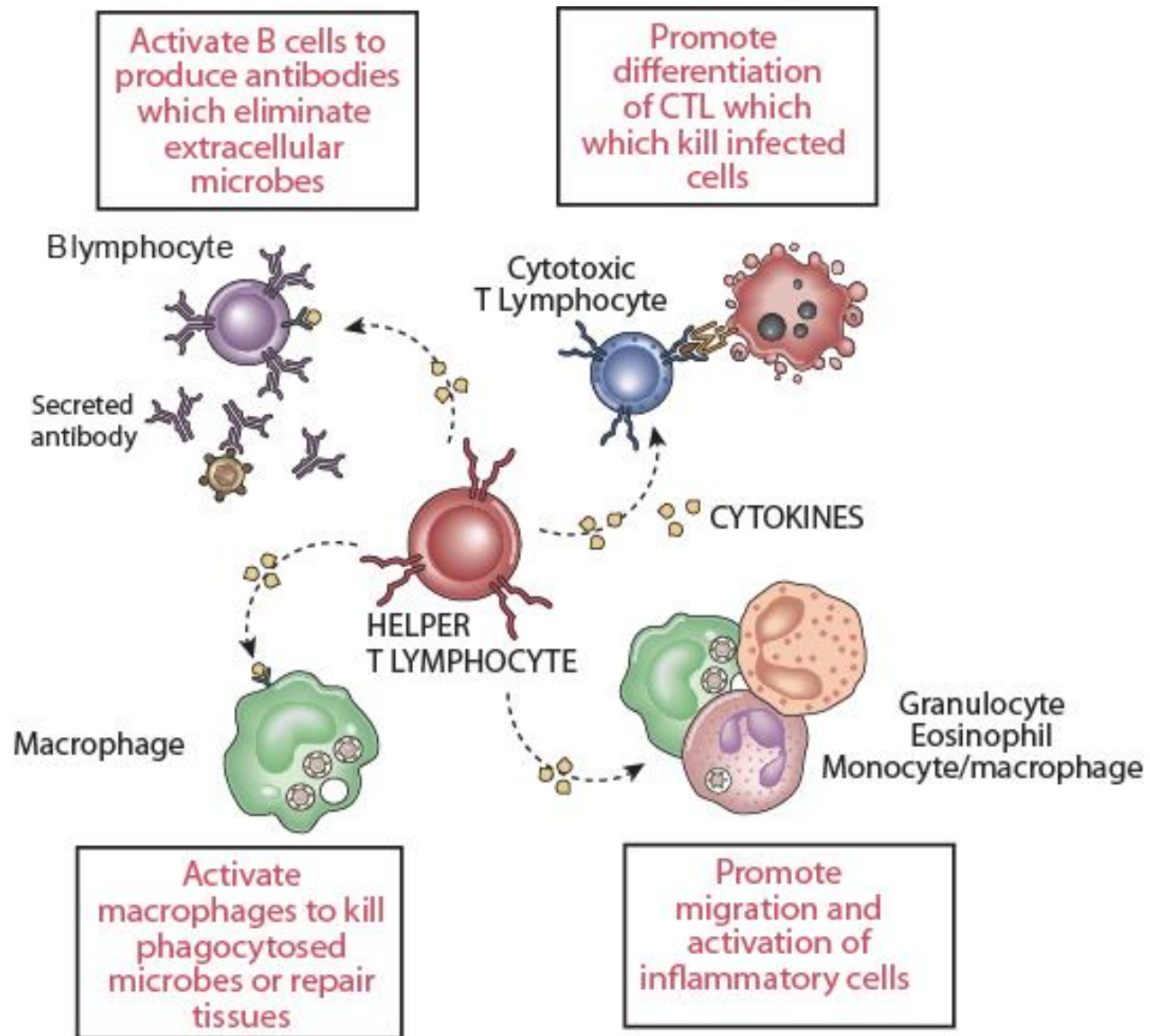


Proliferación y contracción de los linfocitos T

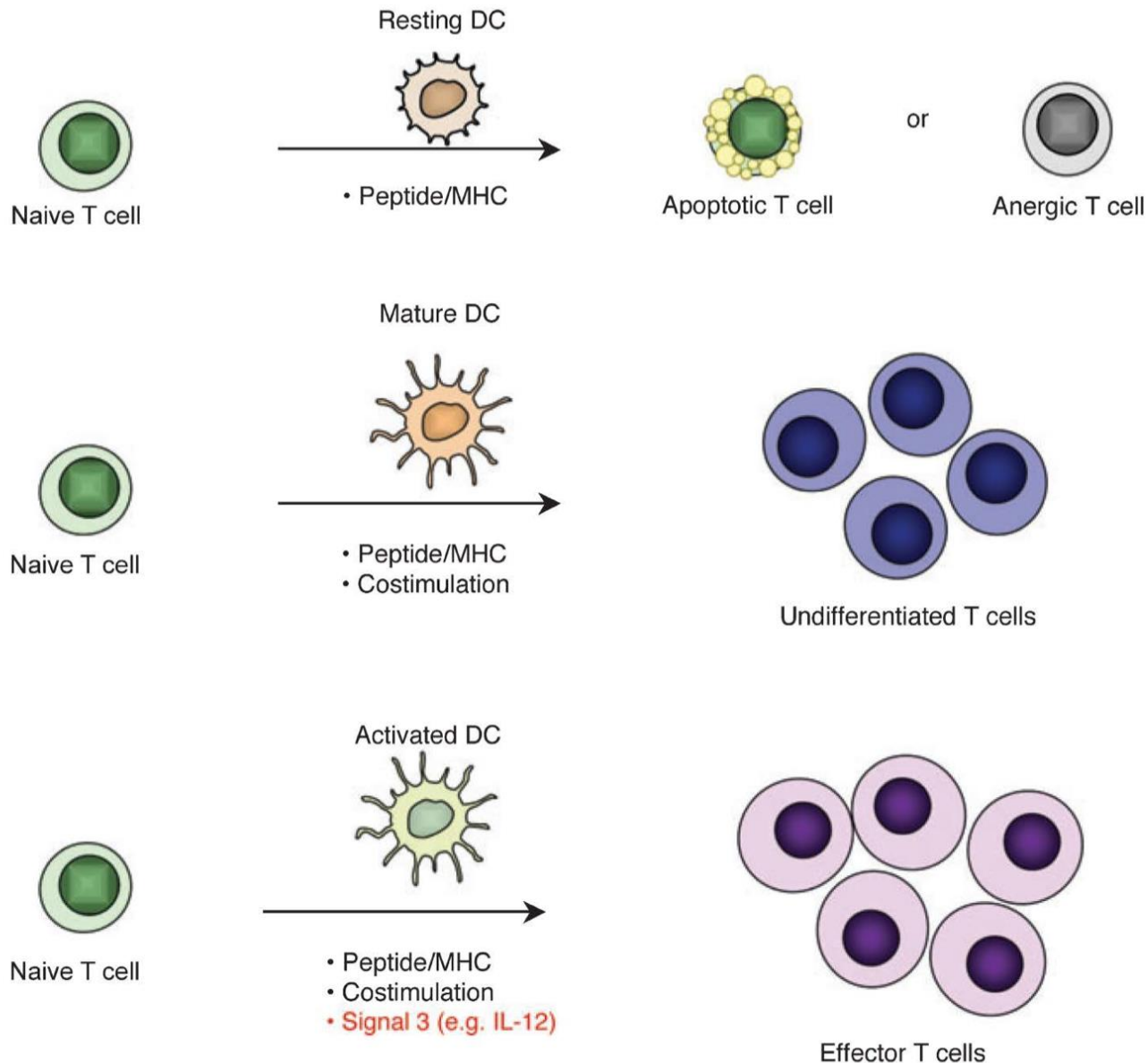


La expansión de los linfocitos activados es dependiente de la secreción autocrina de IL-2

Funciones de los linfocitos T activados



El destino del linfocito T activado depende del estado de activación de la célula dendrítica



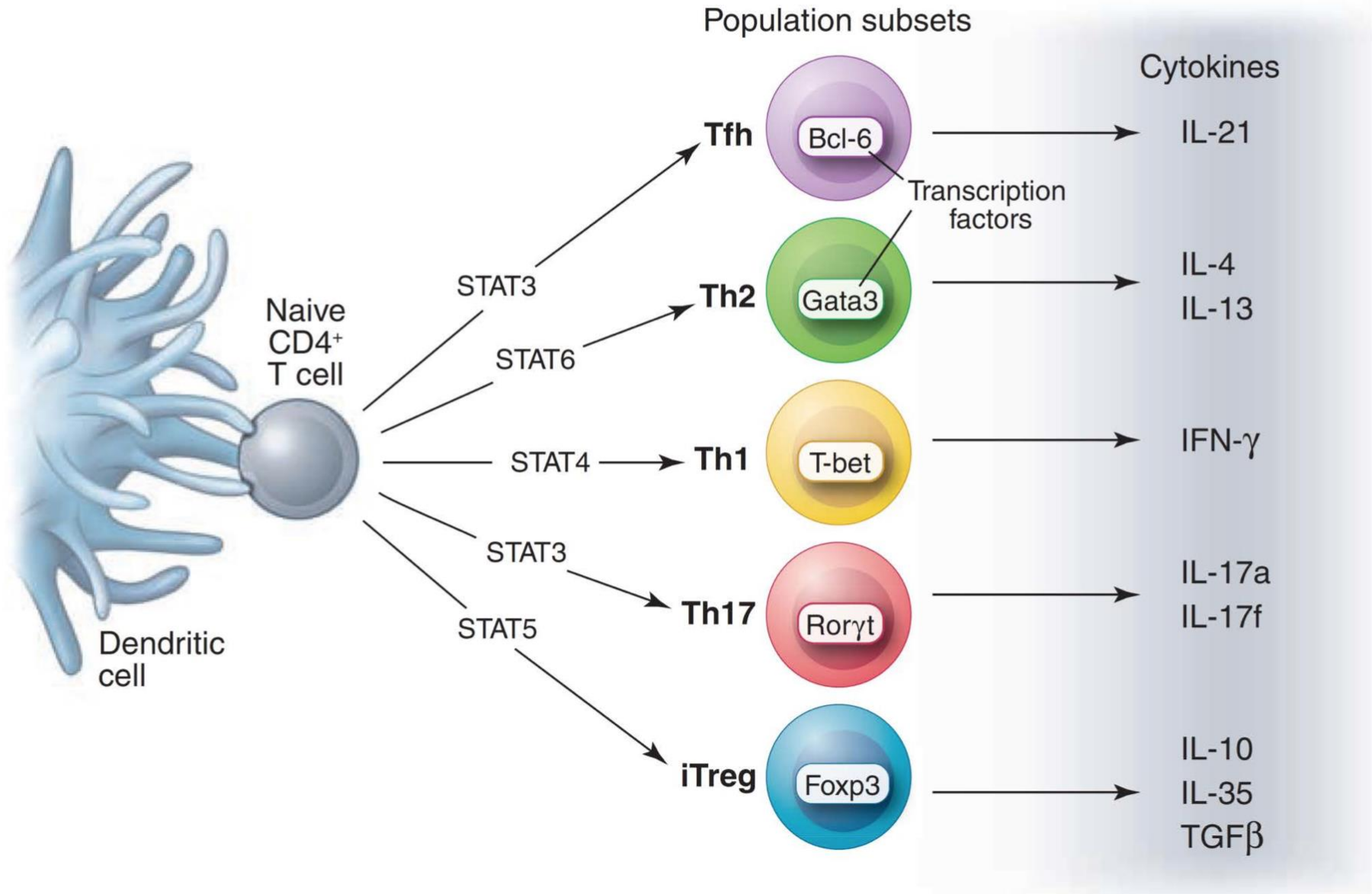
Subpoblaciones de linfocitos T

- Poblaciones de linfocitos CD4+ que producen un set de citoquinas
 - Restringido
 - No redundante
- Caracterizadas por factores de transcripción específicos
- Tienen distintas funciones, patrones de migración y roles durante la respuesta inmune.

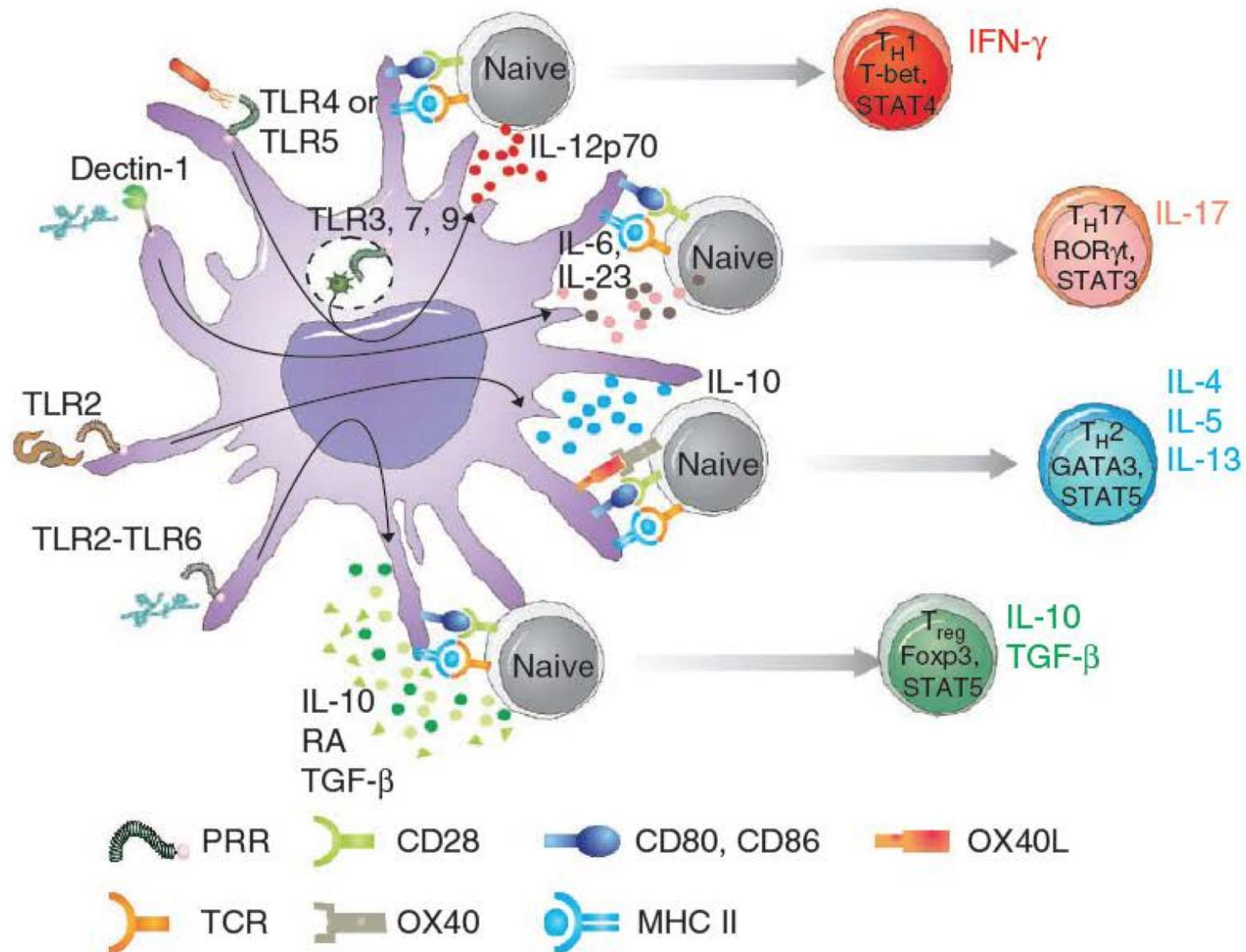
Subpoblaciones de linfocitos CD4+

- Distintas subpoblaciones se originan desde los mismos CD4 naïve.
- Las citoquinas producidas en el sitio de presentación de antígeno inducen la diferenciación en distintas subpoblaciones.
- Cada subpoblación es inducida por el tipo de patógeno que va a atacar.
- El programa de diferenciación depende de factores de transcripción específicos.
- La actividad transcripcional de las citoquinas específicas de cada subset se acompaña de modificaciones epigenéticas de los locus de otras citoquinas.

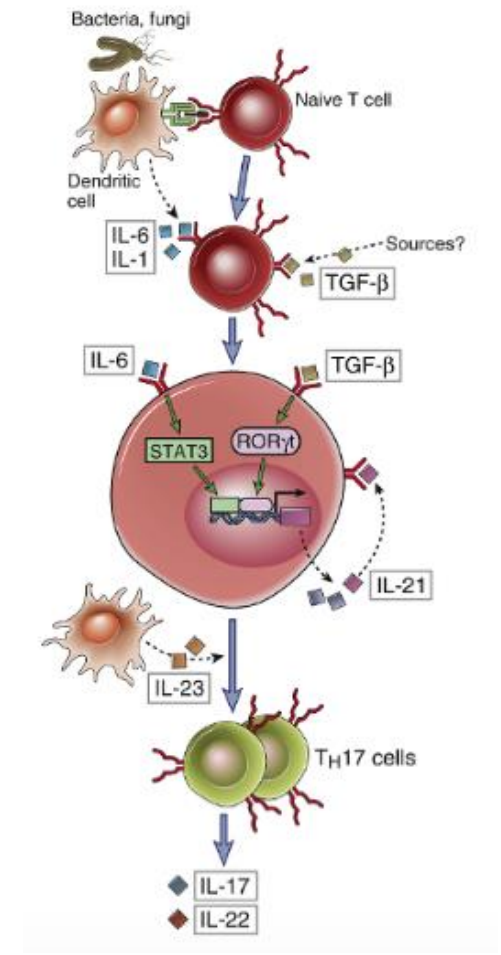
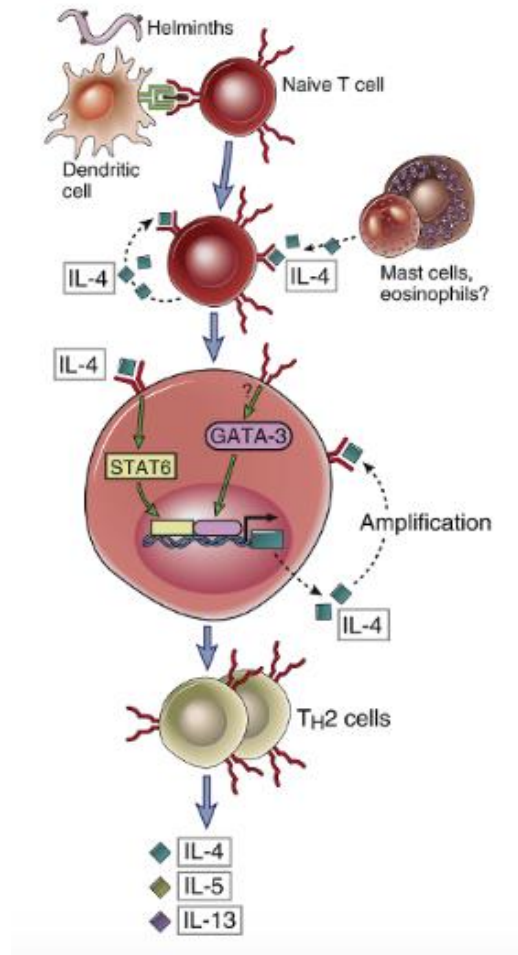
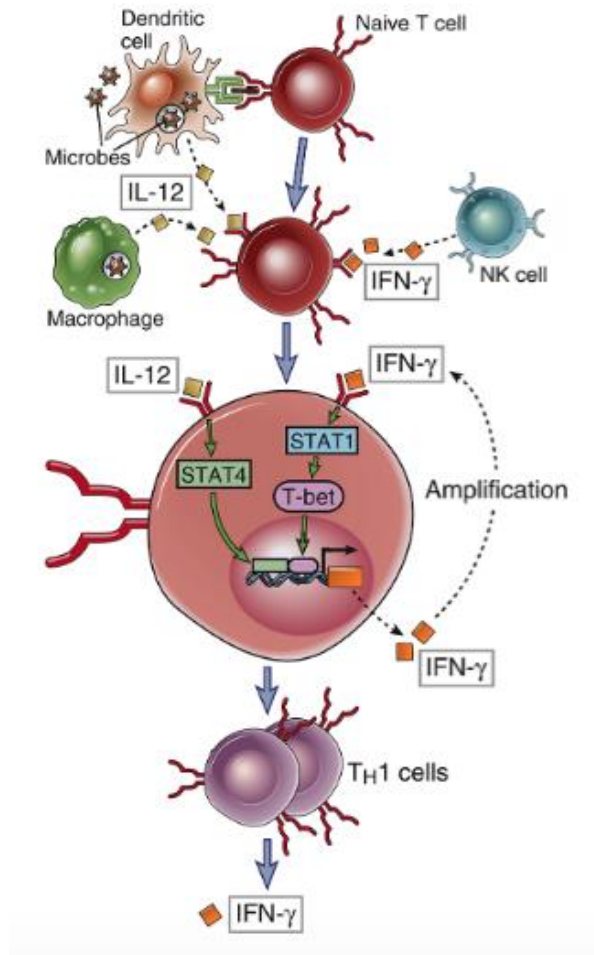
La célula dendrítica madura puede dirigir la diferenciación de los T CD4 hacia distintas subpoblaciones



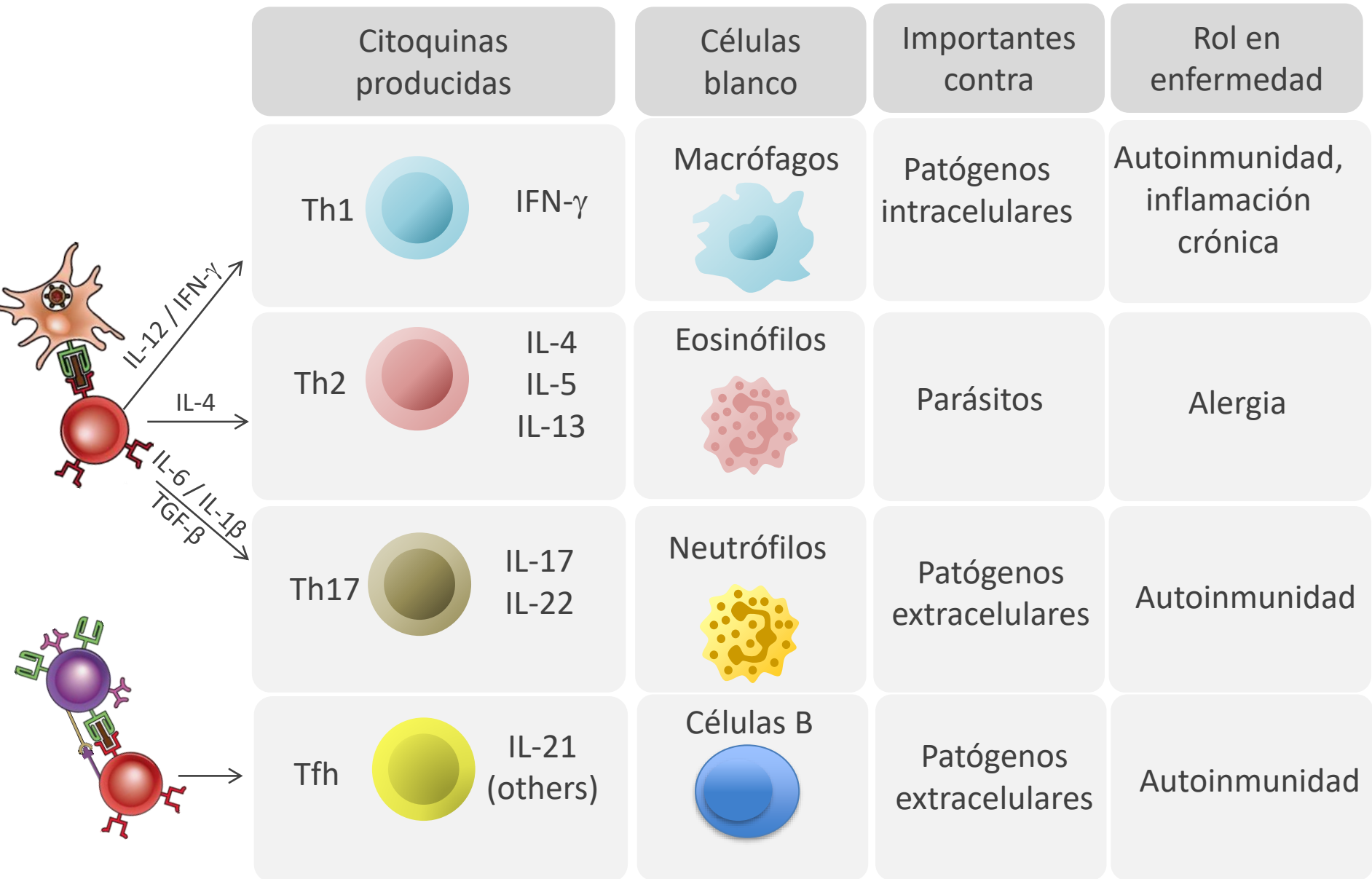
La diferenciación hacia las distintas subpoblaciones depende de las señales 2 y 3



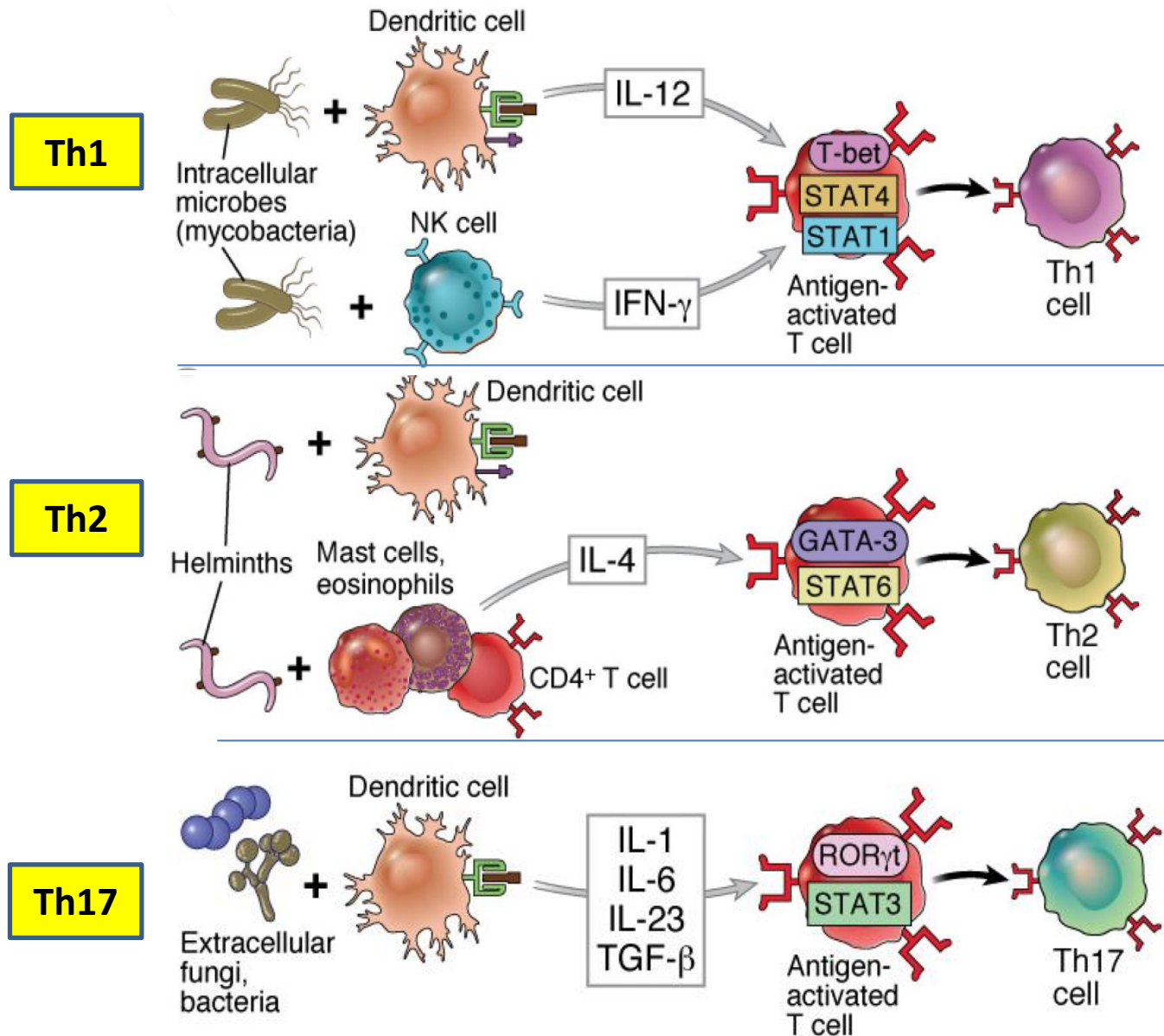
Inducción de los distintos subsets de células CD4



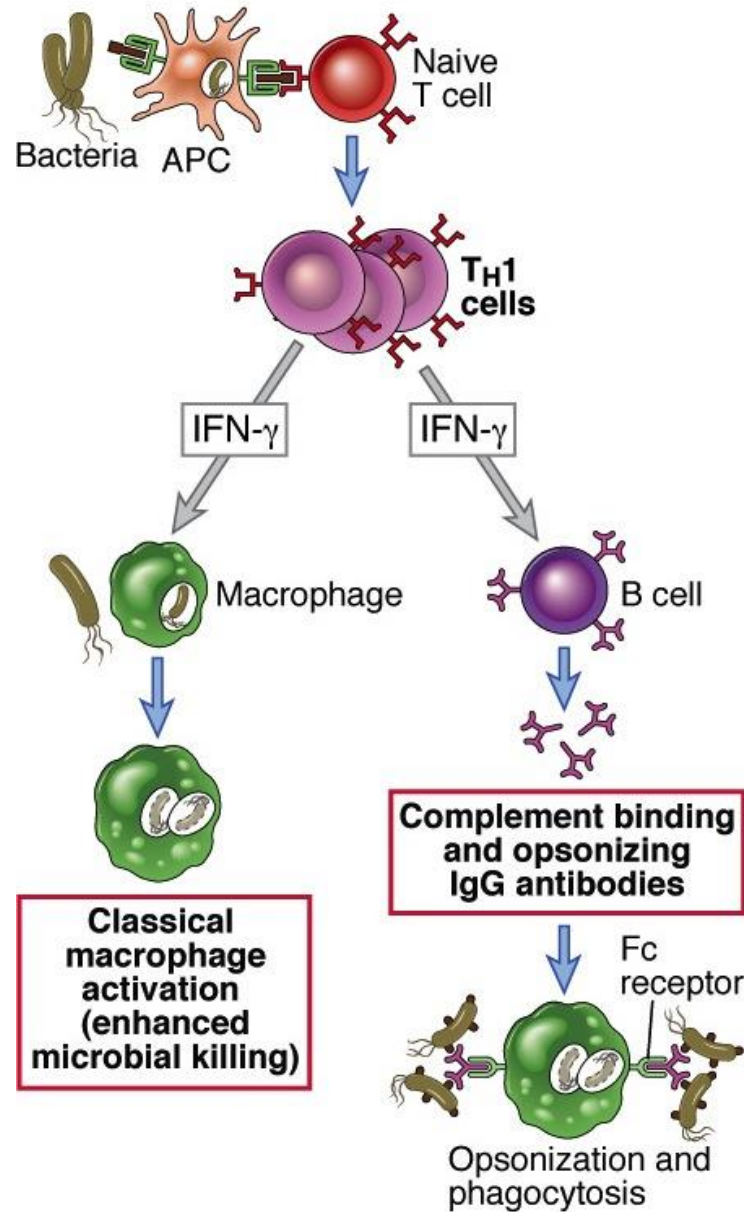
Subpoblaciones de linfocitos T CD4



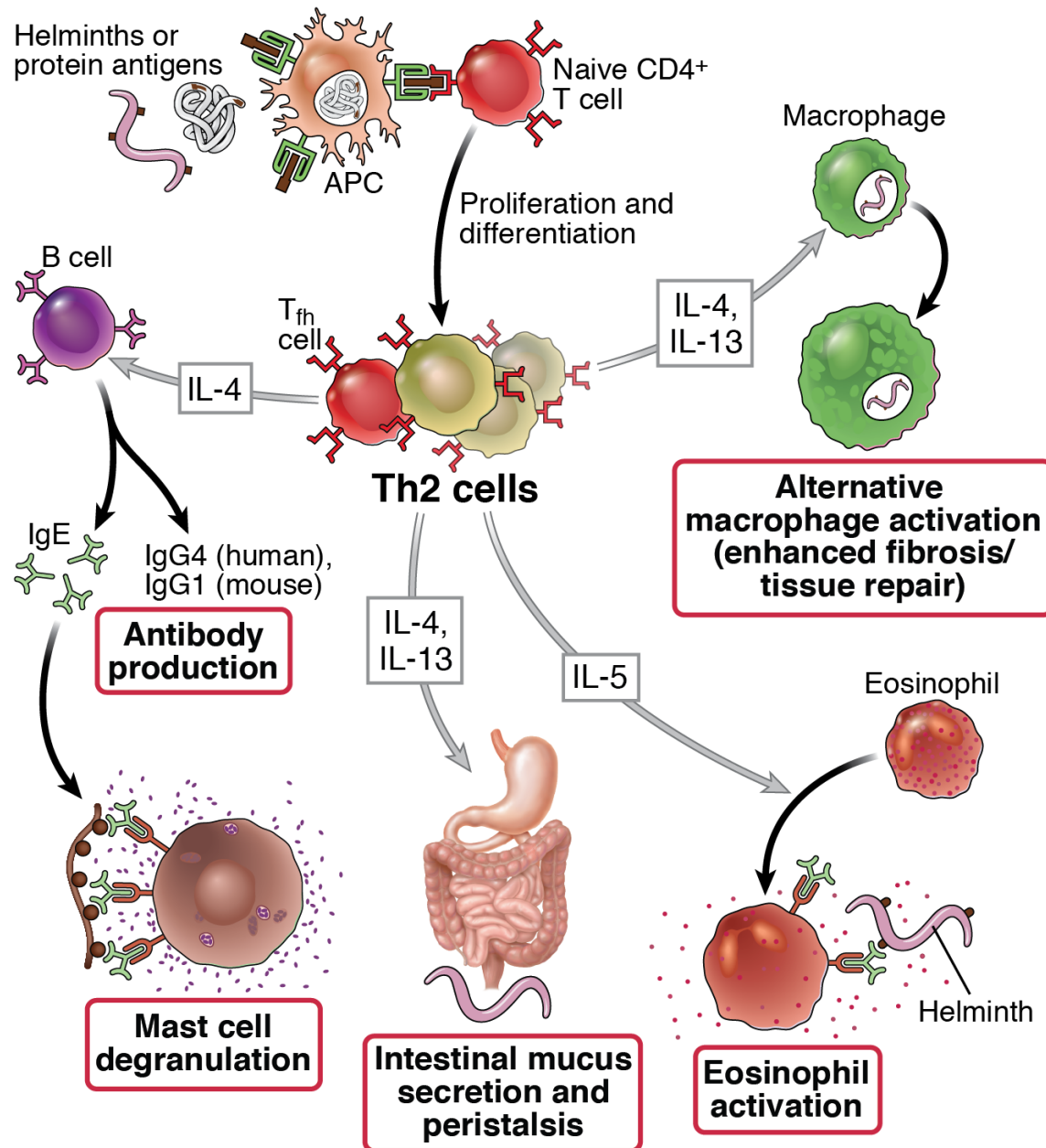
Los microbios inducen el subset de células CD4 necesario para su control para su control



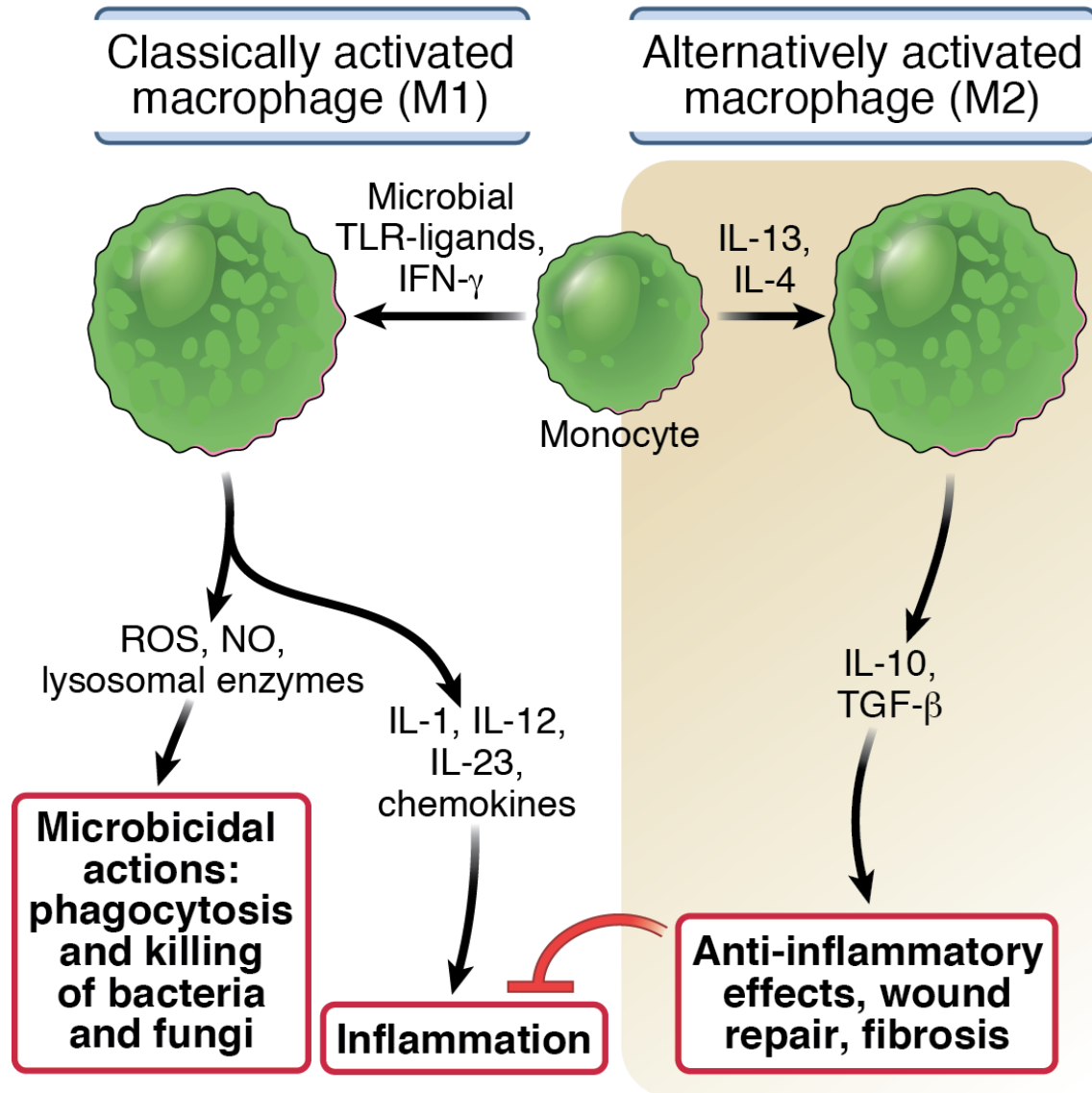
Funciones efectoras de los Th1



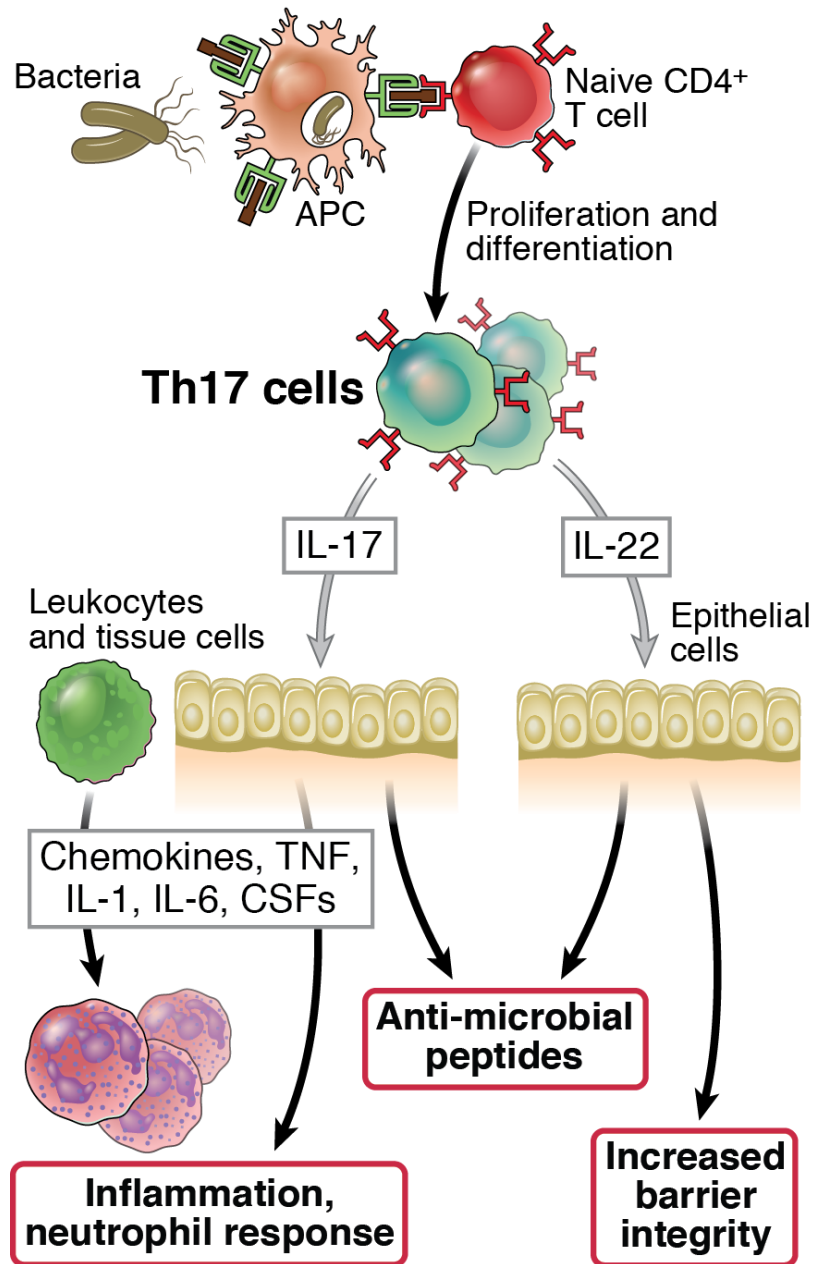
Funciones efectoras de los Th2



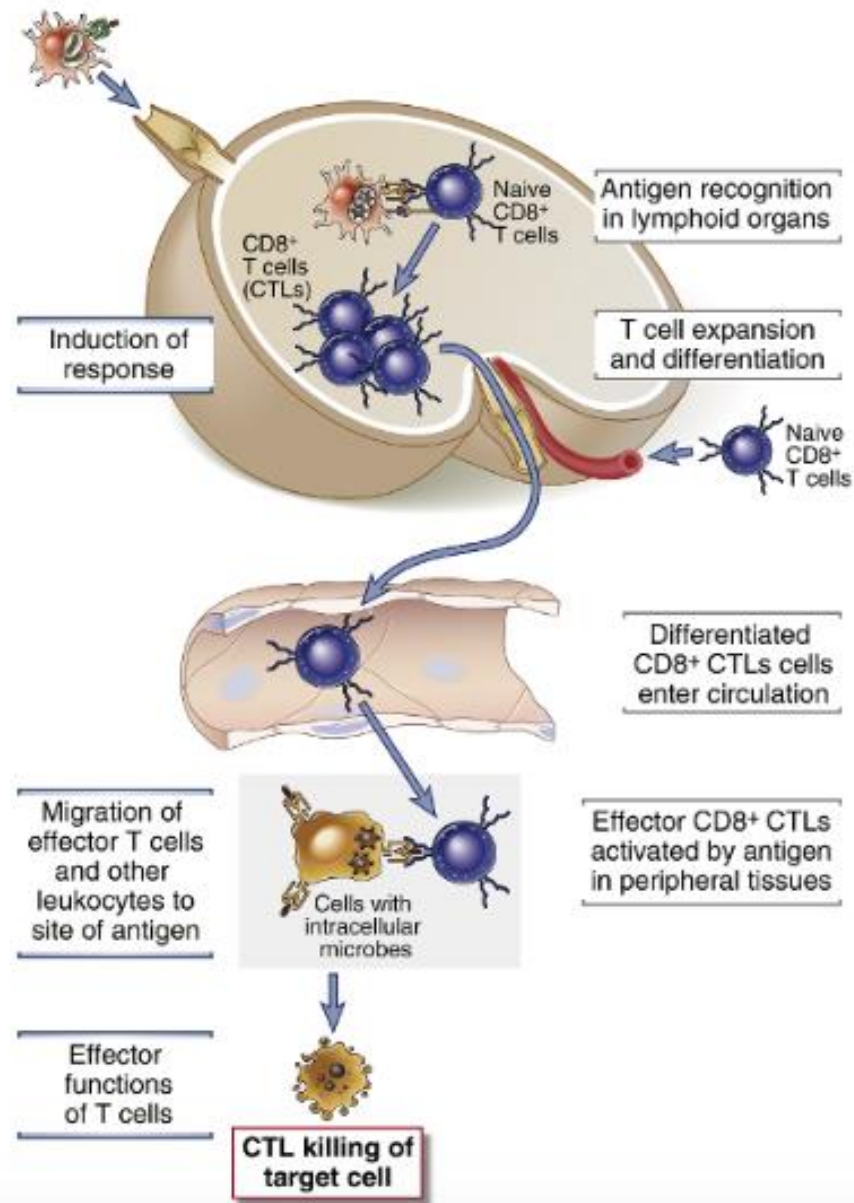
Vías de activación de los macrófagos



Funciones efectoras de los Th17

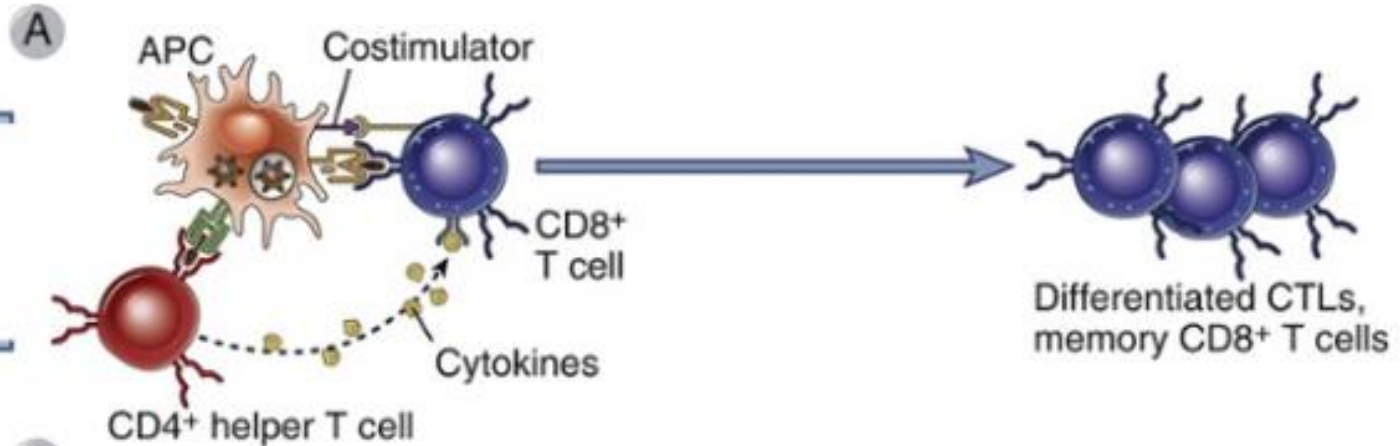


Activación y función de los linfocitos CD8

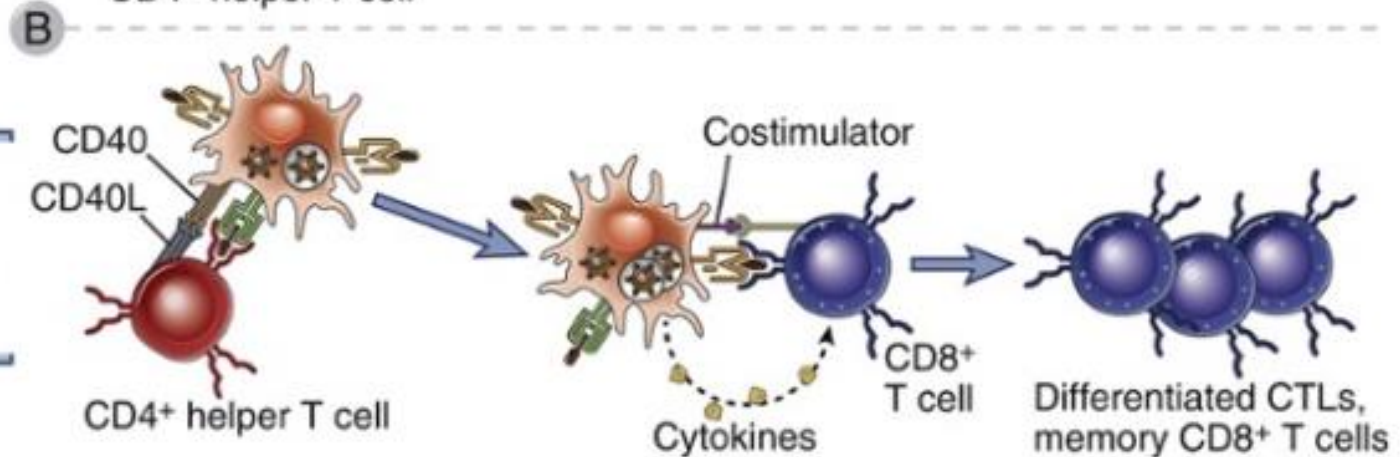


Rol de los linfocitos CD4 en la activación de los linfocitos CD8

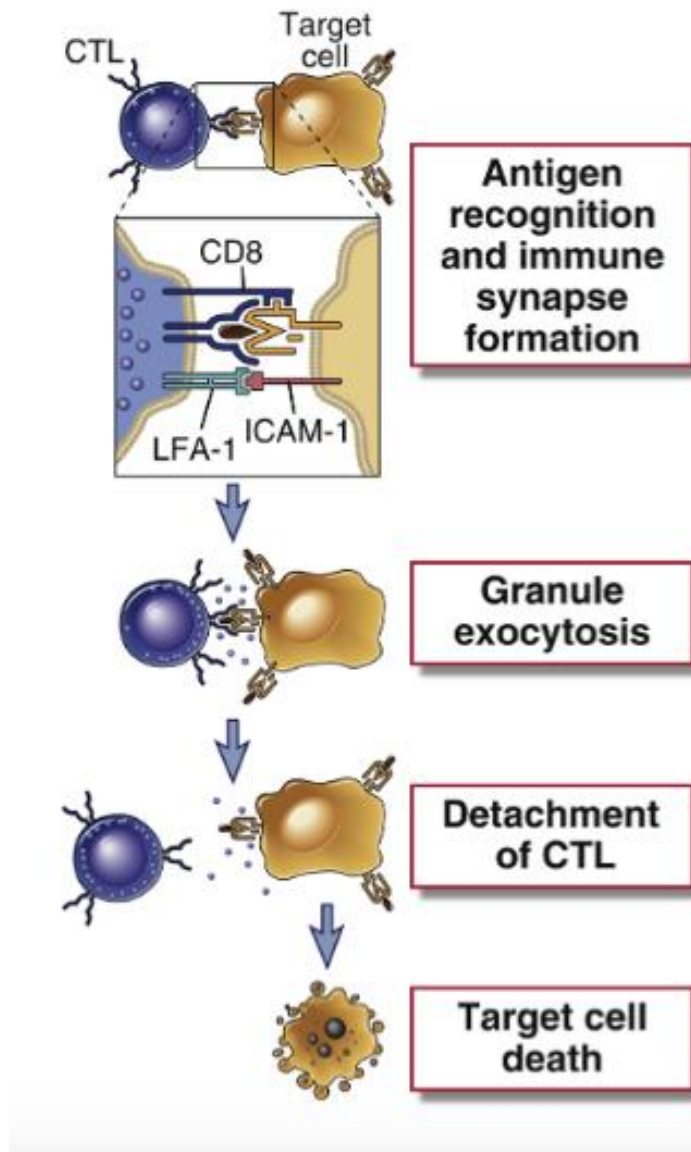
CD4⁺ helper T cells produce cytokines that stimulate CTL differentiation



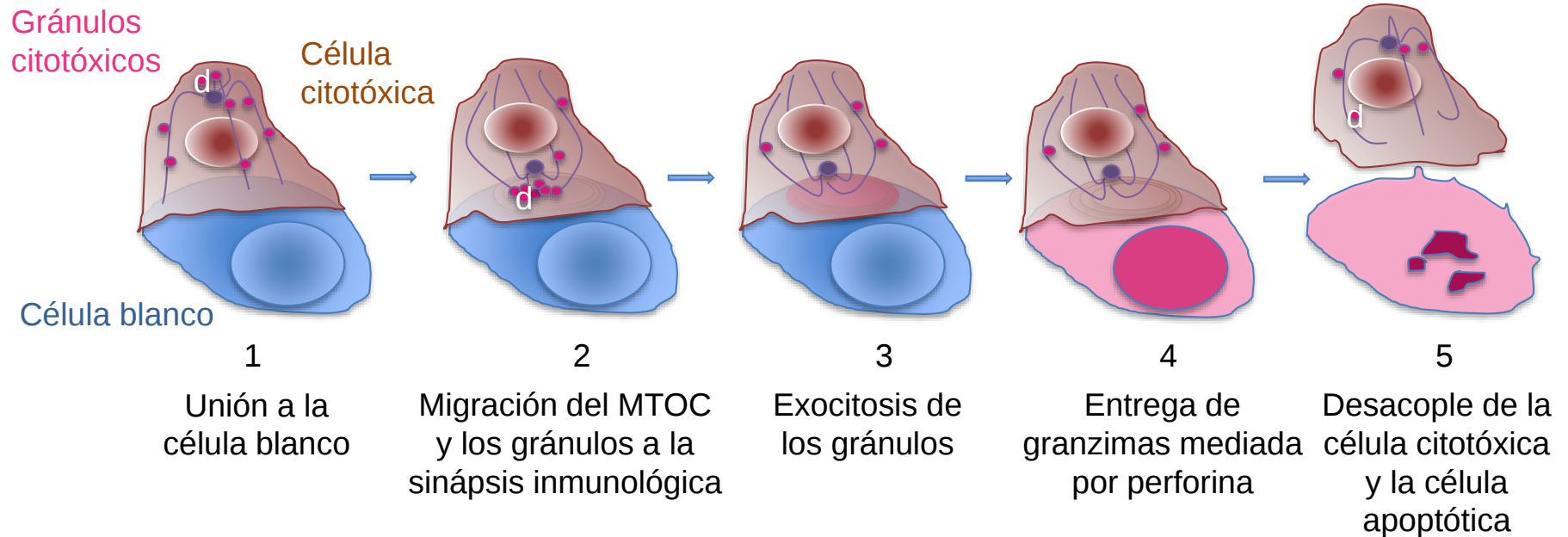
CD4⁺ helper T cells enhance the ability of APCs to stimulate CTL differentiation



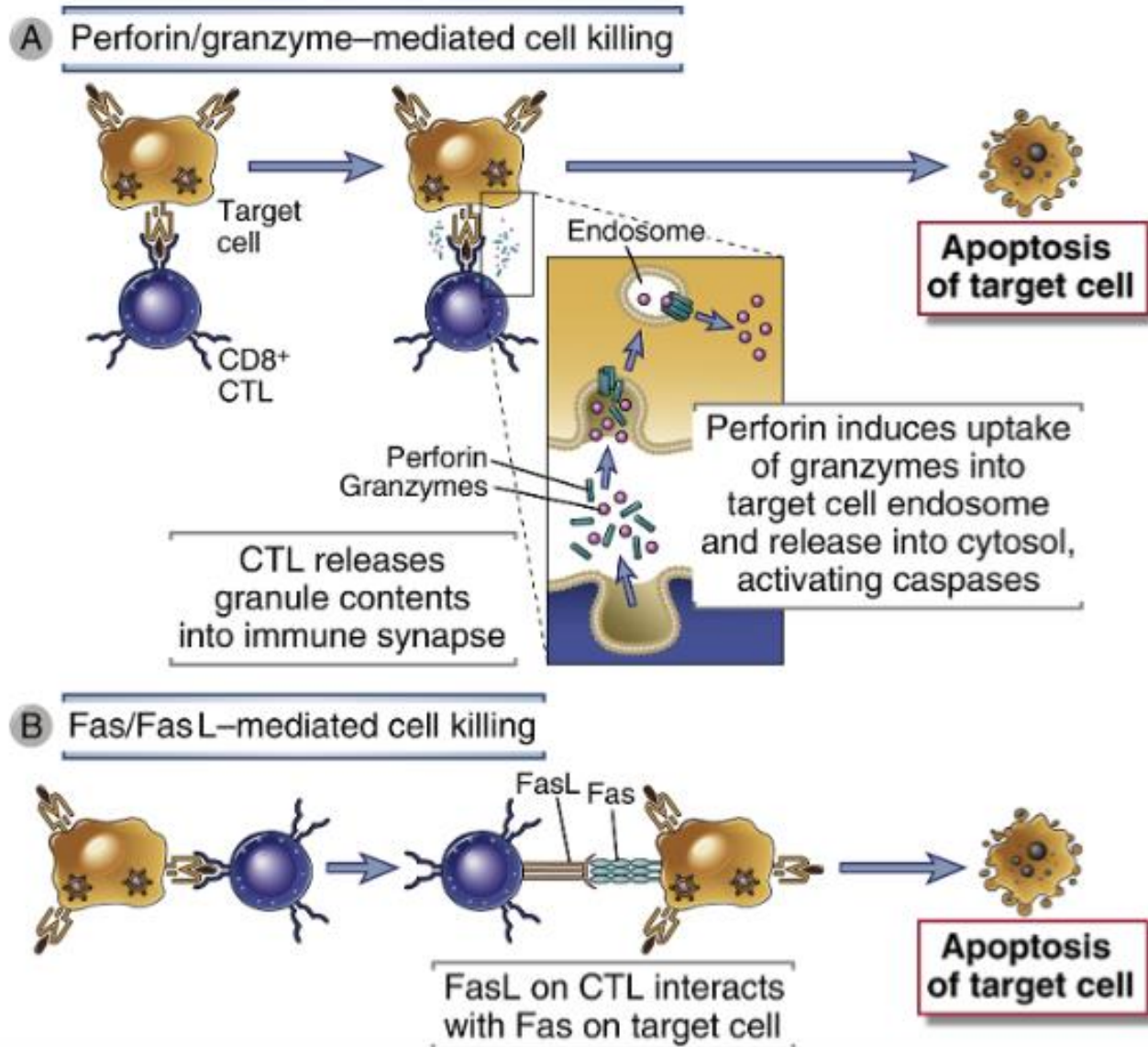
Etapas en la activación de los linfocitos CD8



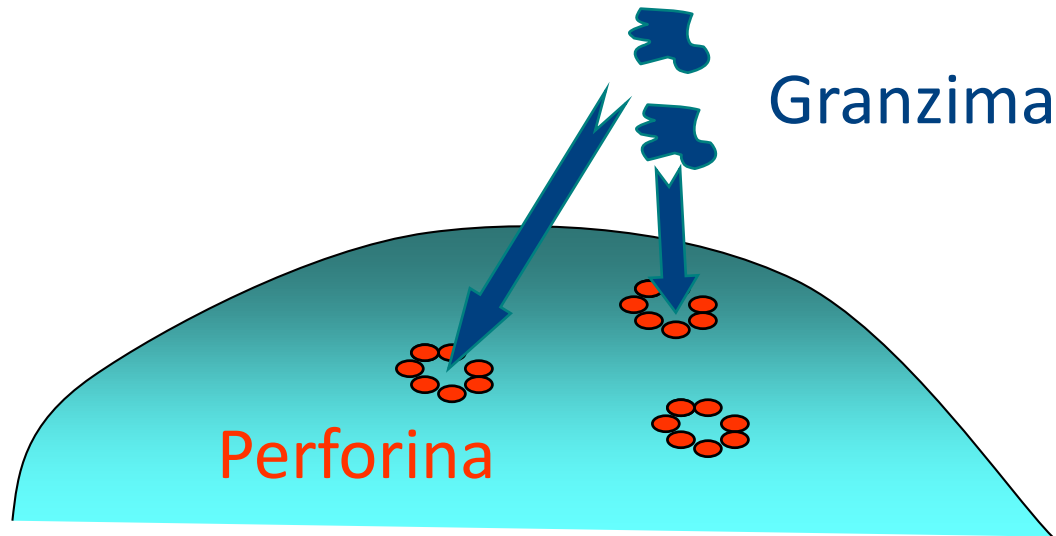
Eliminación de células infectadas por medio de la exocitosis a la sinápsis inmunológica



Mecanismos citotóxicos de las células CD8



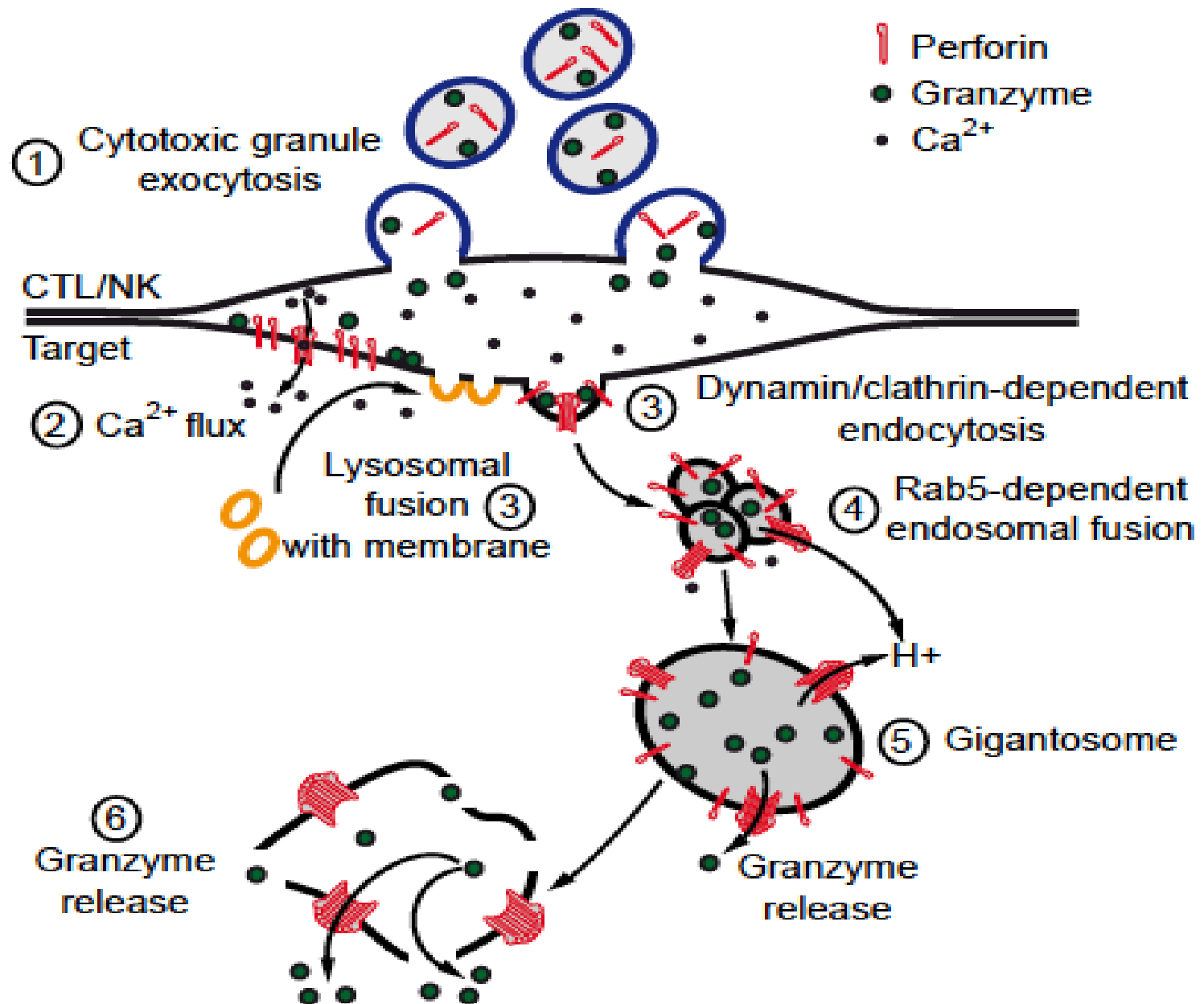
Modelo clásico de acción de la perforina



Este modelo predice que las granzimas difunde rápidamente por el citosol desde la membrana plasmática

Hoy sabemos que las granzimas pasan por los endosomas.

Modelo actual de la acción de la perforina



¿Cómo se protegen las células citotóxicas del contenido de sus gránulos?

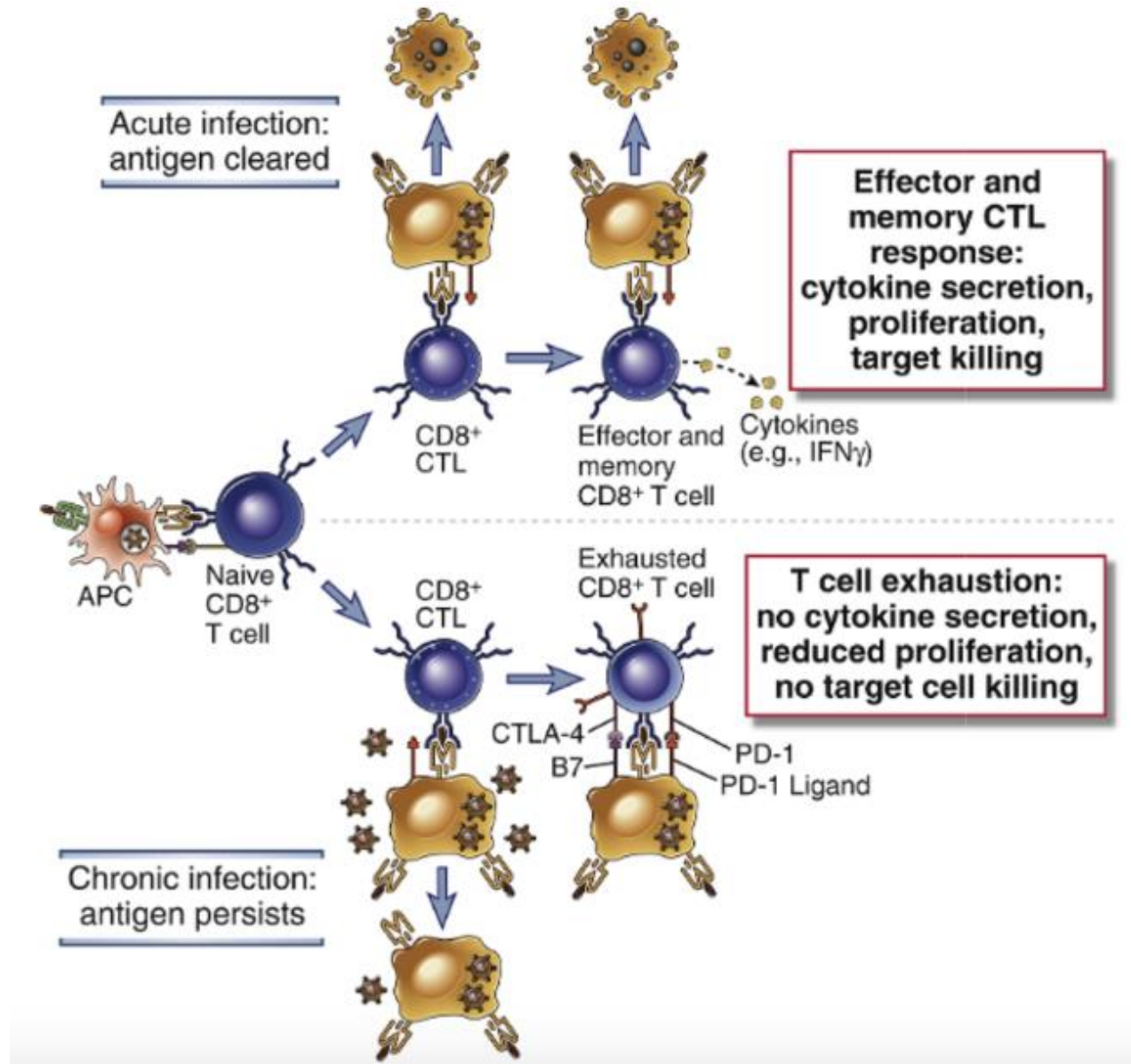
Durante la biosíntesis y el almacenamiento:

- Las granzimas y la perforina se sintetizan como proenzimas
 - Activadas dentro de los gránulos por la catepsina C
- La perforina se transporta rápidamente al gránulo desde el RE
- Las granzimas y la perforina son inactivas al pH ácido del gránulo
- Los gránulos citotóxicos tienen un quelante del calcio (calreticulina)
- Las células citotóxicas expresan inhibidores de las granzimas

Después de la liberación a la sinápsis inmunológica:

- La catepsina B, una proteína de membrana lisosomal, es externalizada durante la exocitosis
- La catepsina B corta e inactiva a la perforina

Agotamiento de la respuesta CD8



Conclusiones

- La respuesta inmune celular es rama importante de la inmunidad.
- Las distintas subpoblaciones de linfocitos CD4 cumplen funciones específicas y son identificables por las citoquinas que liberan.
- La respuesta citotóxica mediada por los linfocitos CD8 elimina células infectadas/dañanas, pero es agotable.





Inmunidad Celular

Dr. Rodrigo Hoyos Bachilloglu

Instructor Adjunto

Departamento de Enfermedades Infecciosas e Inmunología
Pediátrica

Escuela de Medicina PUC