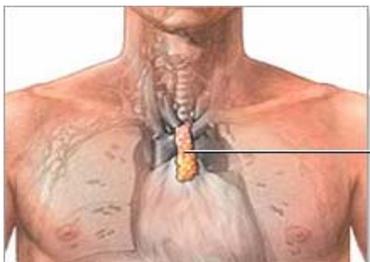
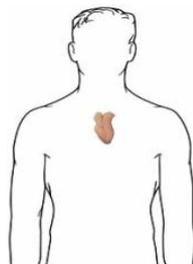


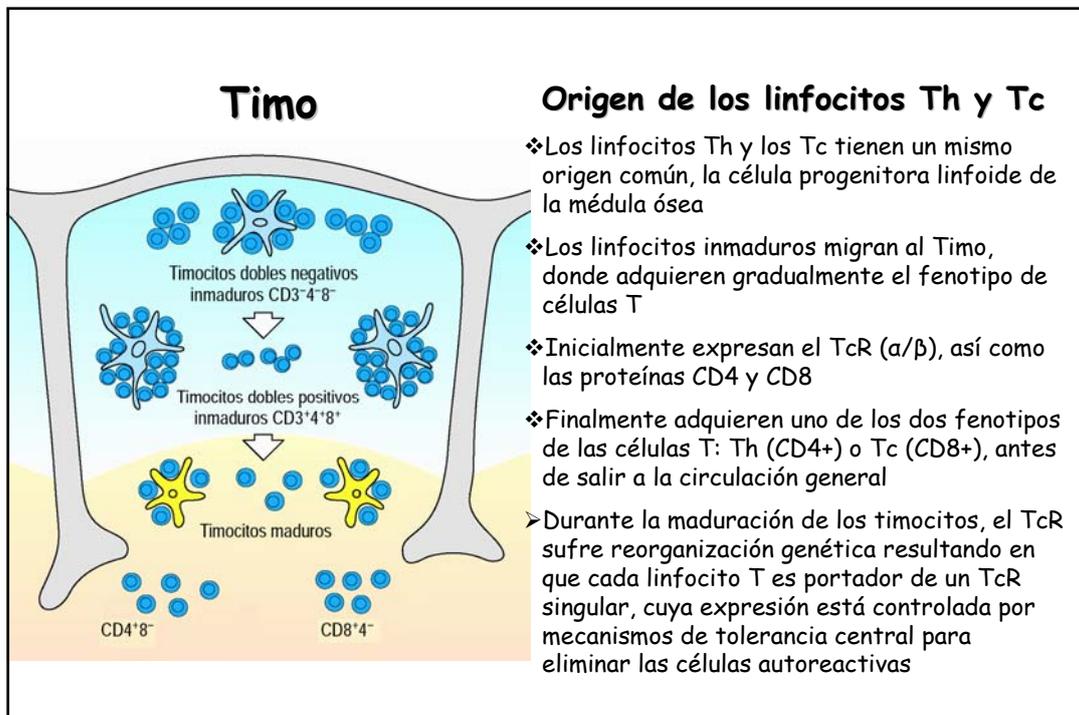
6. Integración de la respuesta inmune

El timo, lugar de formación de los linfocitos T

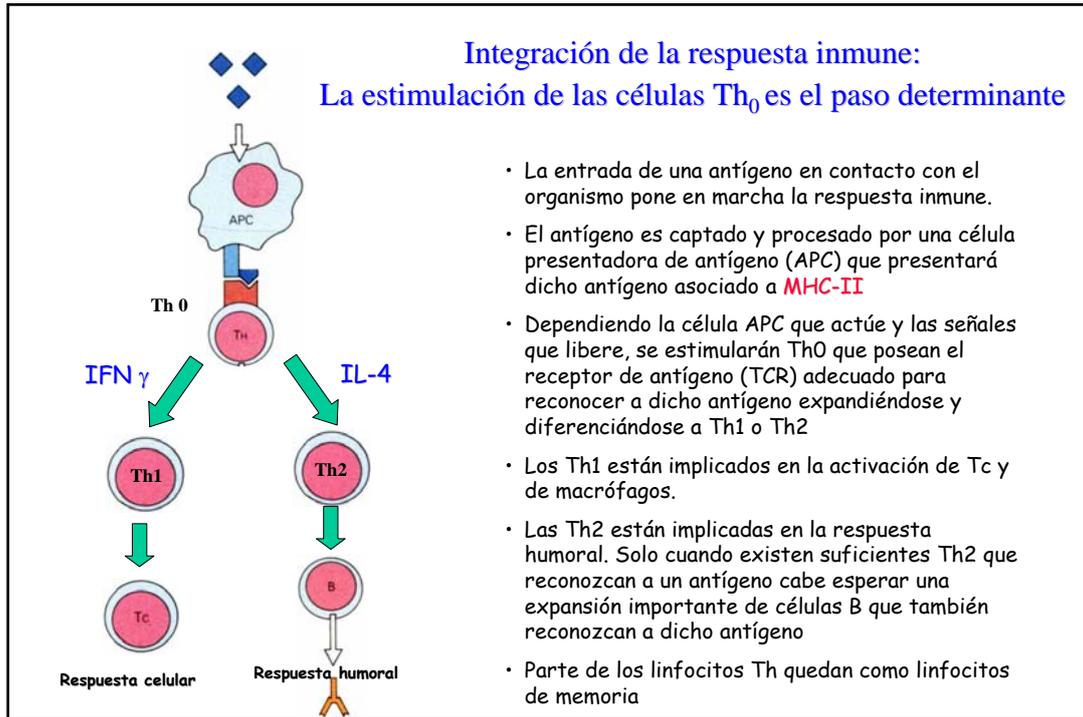


- ❖ El timo se localiza entre el corazón y el esternón.
- ❖ Es el lugar de maduración de los linfocitos T (Th y Tc) y determinante para un adecuado desarrollo de la inmunidad celular.
- ❖ El síndrome de *di George* es una enfermedad congénita que se manifiesta con una aplasia del timo. Los pacientes que la sufren presentan una inmunodeficiencia severa y carecen de respuesta celular

- ❖ El timo se atrofia con el paso del tiempo. La involución comienza en la infancia y su actividad va disminuyendo. En el hombre adulto solo pesa 10 gramos y es difícilmente identificable en ancianos pero continua teniendo funciones de estimulación del sistema inmune
- ❖ Esa gradual pérdida de función se asocia con una menor respuesta inmune en los ancianos, y con ello una mayor susceptibilidad a infecciones y a cáncer
- ❖ La timectomía en niños o en jóvenes se traduce en un descenso de las células T, pero no se traduce en una inmunodeficiencia de células T. Ello es debido al hecho de que durante la vida fetal se generaron suficientes células T, que sobreviven a lo largo de la vida del paciente (proliferación homeostásica). Hay evidencias de una senescencia prematura de la inmunidad T dependiente en estos pacientes.

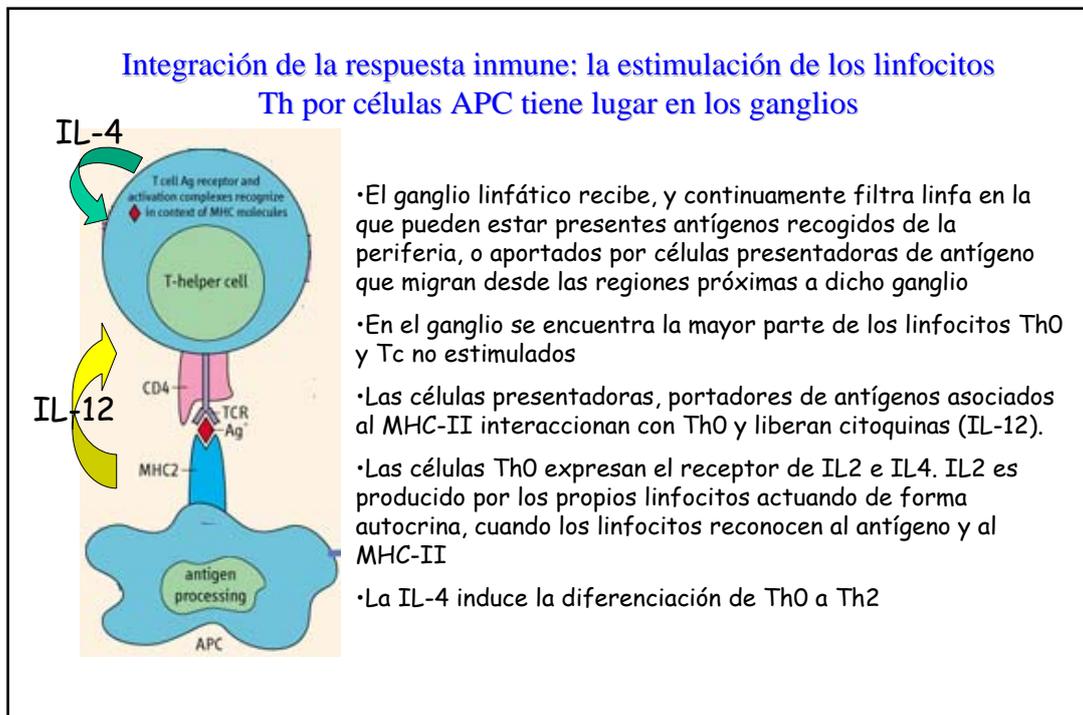


Integración de la respuesta inmune: La estimulación de las células Th₀ es el paso determinante

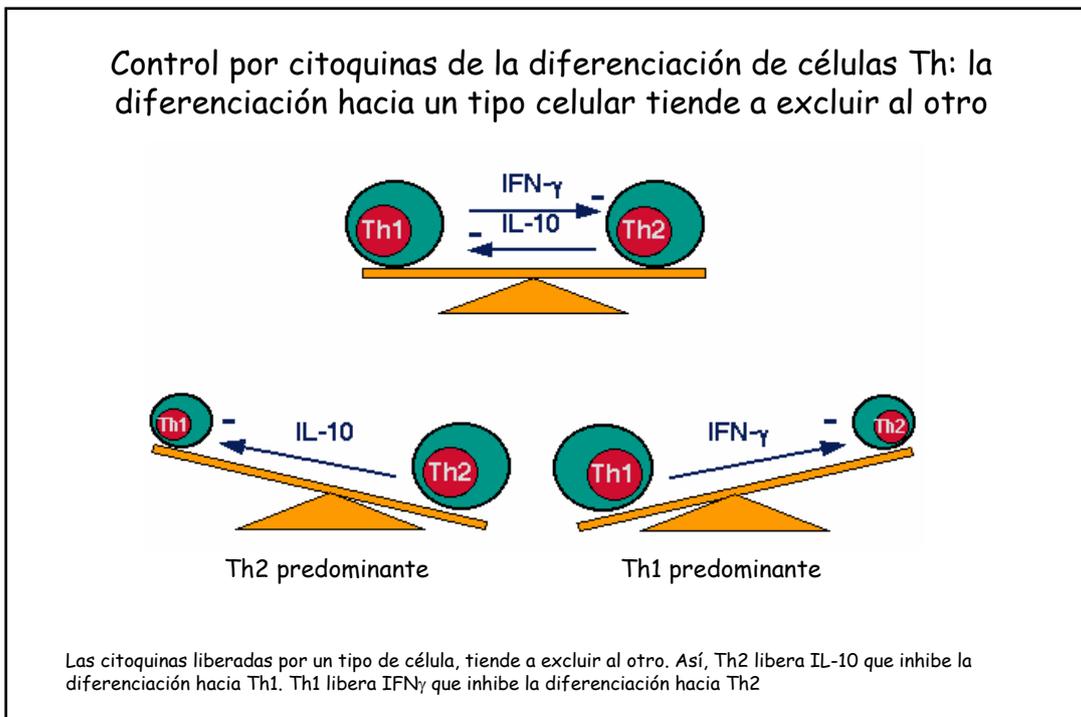
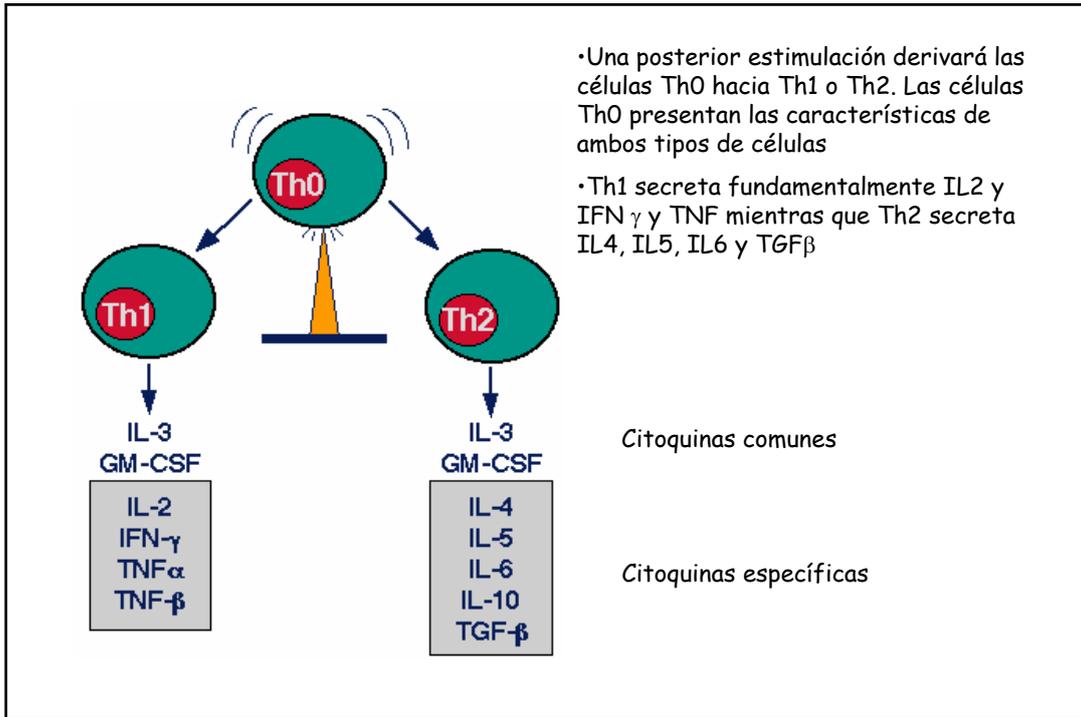


- La entrada de un antígeno en contacto con el organismo pone en marcha la respuesta inmune.
- El antígeno es captado y procesado por una célula presentadora de antígeno (APC) que presentará dicho antígeno asociado a **MHC-II**
- Dependiendo de la célula APC que actúe y las señales que libere, se estimularán Th₀ que posean el receptor de antígeno (TCR) adecuado para reconocer a dicho antígeno expandiéndose y diferenciándose a Th1 o Th2
- Los Th1 están implicados en la activación de Tc y de macrófagos.
- Las Th2 están implicadas en la respuesta humoral. Solo cuando existen suficientes Th2 que reconozcan a un antígeno cabe esperar una expansión importante de células B que también reconozcan a dicho antígeno
- Parte de los linfocitos Th quedan como linfocitos de memoria

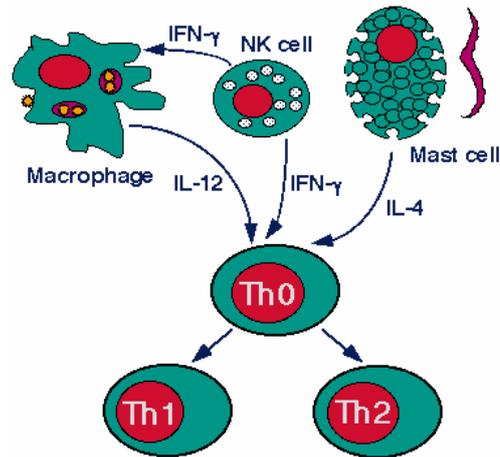
Integración de la respuesta inmune: la estimulación de los linfocitos Th por células APC tiene lugar en los ganglios



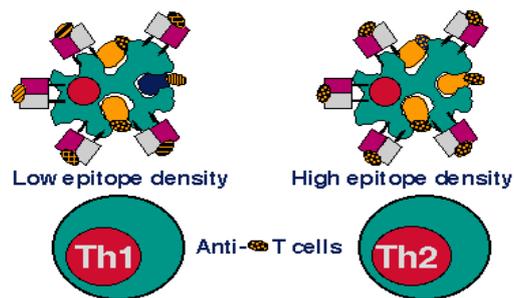
- El ganglio linfático recibe, y continuamente filtra linfa en la que pueden estar presentes antígenos recogidos de la periferia, o aportados por células presentadoras de antígeno que migran desde las regiones próximas a dicho ganglio
- En el ganglio se encuentra la mayor parte de los linfocitos Th₀ y Tc no estimulados
- Las células presentadoras, portadoras de antígenos asociados al MHC-II interactúan con Th₀ y liberan citoquinas (IL-12).
- Las células Th₀ expresan el receptor de IL2 e IL4. IL2 es producido por los propios linfocitos actuando de forma autocrina, cuando los linfocitos reconocen al antígeno y al MHC-II
- La IL-4 induce la diferenciación de Th₀ a Th2



- Las razones por las que la estimulación deriva a Th1 o Th2 no son conocidas con precisión, pero está claramente influenciado por algunos factores como el tipo de infección y la célula que presenta antígenos, y otras células implicadas en la respuesta inmune global. Así, antígenos intracelulares (antígenos virales) favorecen Th1, mientras que los extracelulares y solubles (antígenos bacteriales) favorecen Th2

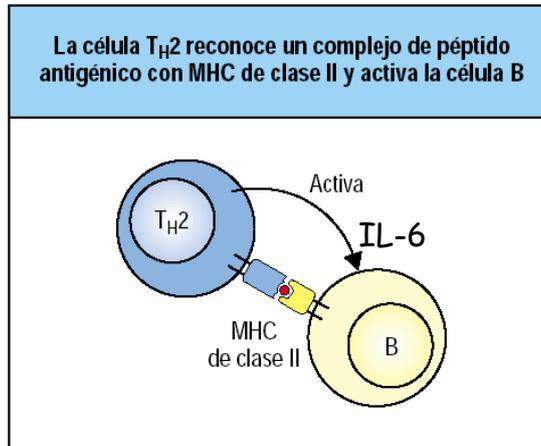


Factores que determinan la diferenciación de Th0 hacia los fenotipos Th1 o Th2



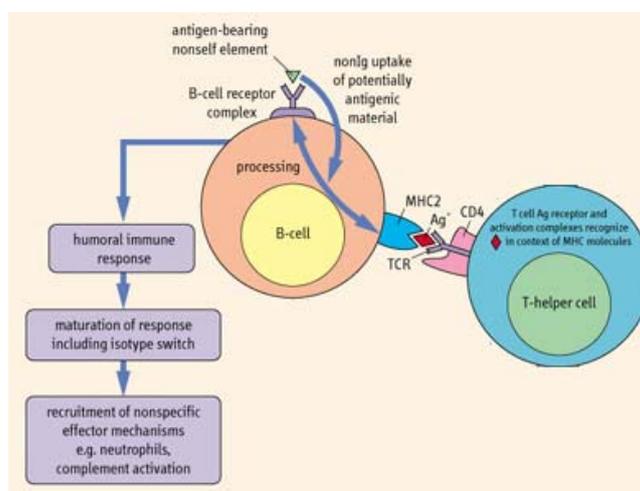
La **naturaleza del antígeno** y la **vía de administración** influye en la diferenciación hacia Th1 o Th2. Antígenos solubles, con un número elevado de epitopos (determinantes antigénicos), y administrados por vía parenteral, resultan en la predominancia de Th2 frente a Th1

Una visión simplificada de la activación de linfocitos B por Th₂



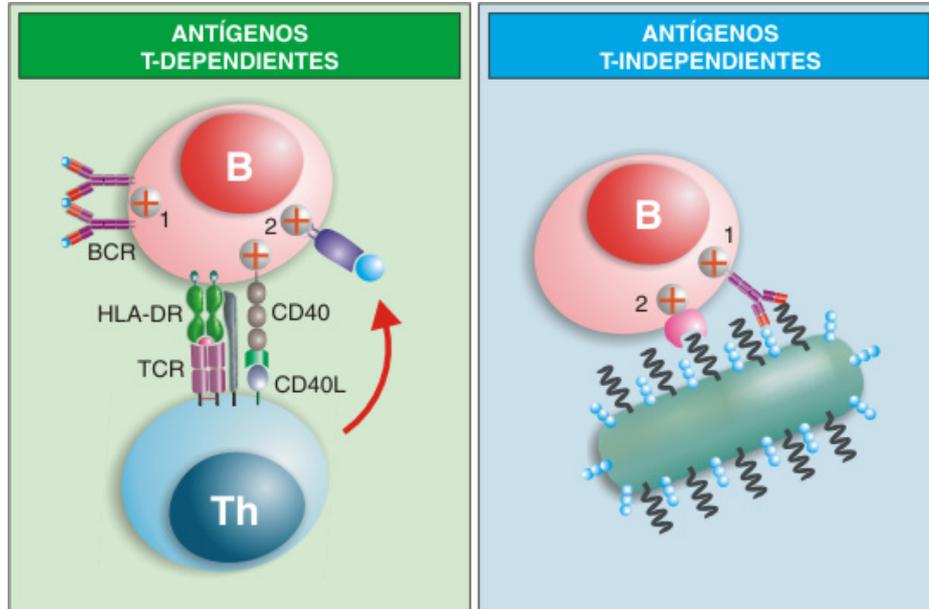
La activación de linfocitos B por un antígeno requiere por lo general, la existencia de Th₂ que las estimulen, además del hecho de que sea portadora de una Ig de membrana que reconozca al antígeno

Cómo ocurre la activación de los linfocitos B por las células Th₂?

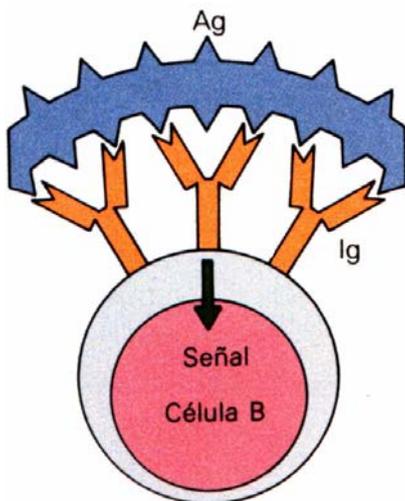


1. El linfocito B debe reconocer a un antígeno a través de su anticuerpo de membrana y lo internaliza
2. El antígeno se presenta por la célula B asociado a MHC-II a una célula Th₂ que debe reconocer también el antígeno a través de su TCR. Esta célula proviene de un clon que se expandió como resultado de una anterior activación por una célula presentadora
3. Además el linfocito B expresa el factor B7 co-estimulador
4. Liberación de citoquinas por Th₂ (IL-6) que estimulan a los linfocitos B
5. Los linfocitos B, que permanecen en el ganglio, se diferencian a células plasmáticas
6. Los que escapan a la circulación quedan en *stand-by* como células de memoria

La estimulación de células B requiere la participación de células Th2. Solo algunos antígenos (p. ej. los de la pared bacteriana) son capaces de estimular a células B, en ausencia de células T



Estimulación por superantígenos

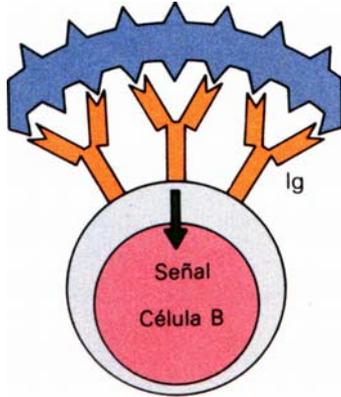


Dentro de los antígenos T-independientes, los superantígenos de pared bacteriana, son capaces de estimular a los linfocitos B a expandirse clonalmente, en ausencia de estímulo Th2.

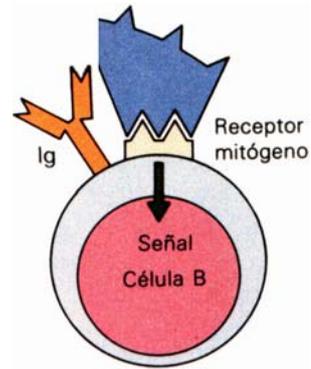
Posiblemente un mecanismo de este tipo, esté facilitando una respuesta más rápida contra el agente patógeno

Estimulación por antígenos T-independientes

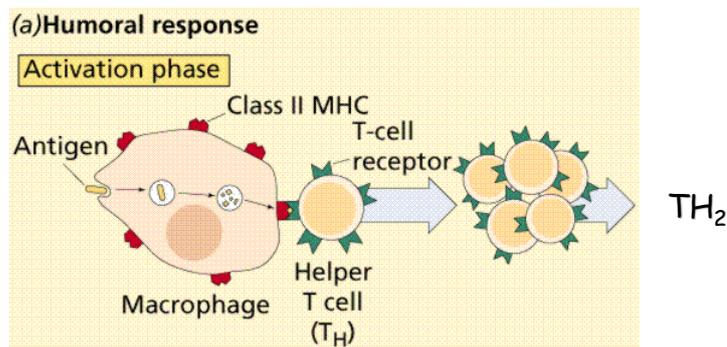
1) Entrecruzamiento de los receptores



2) Acción mitogénica

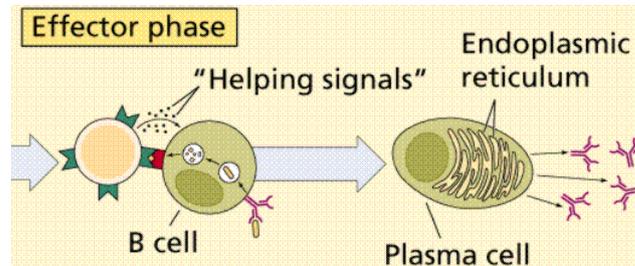


Visión global de la respuesta humoral frente a un antígeno (I)



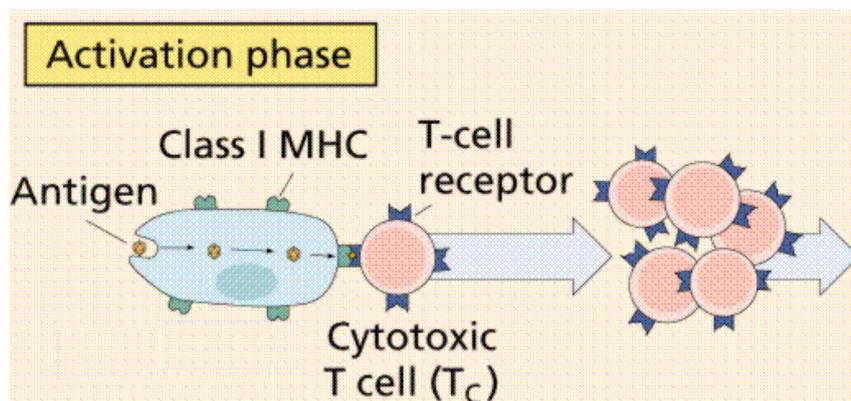
La entrada de un antígeno en el organismo, su captación y presentación por células especializadas a los TH0, resulta en una expansión clonal y diferenciación de los mismos hacia TH2.

Visión global de la respuesta humoral frente a un antígeno (II)

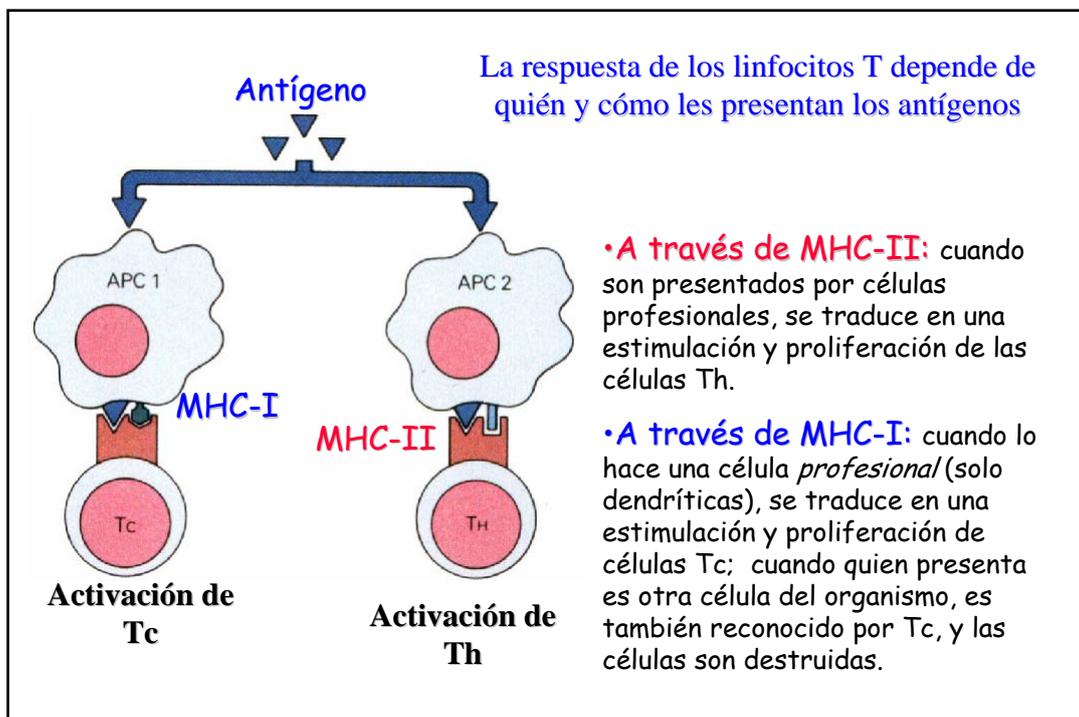
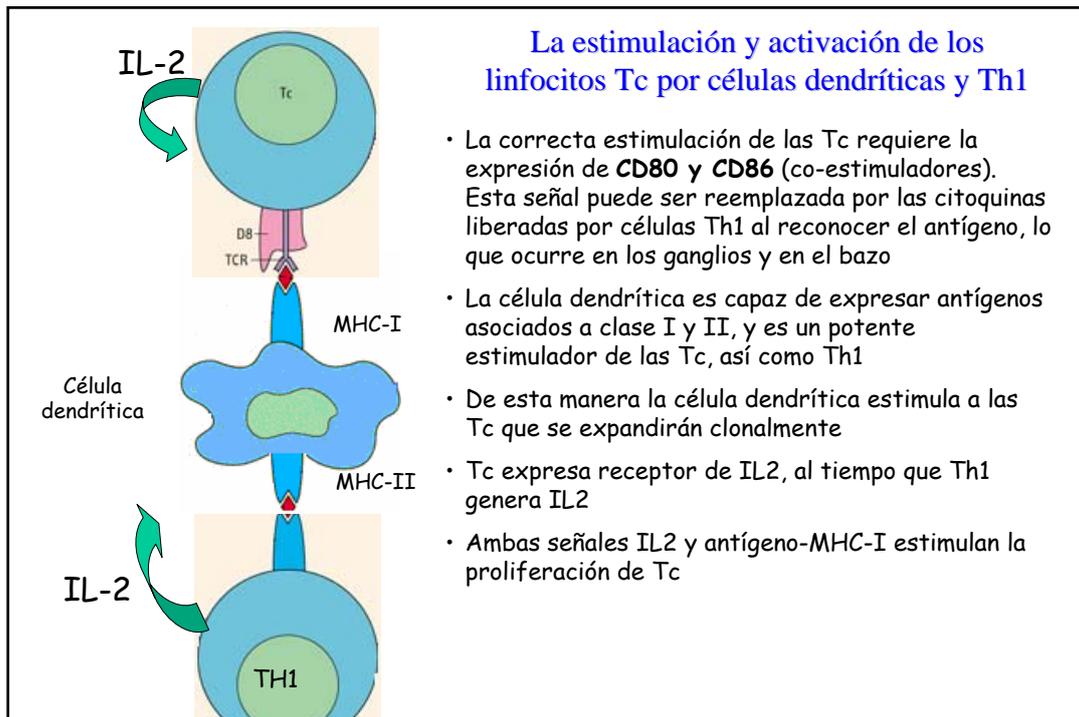


Cuando una célula B capta e internaliza un antígeno que ha reconocido a través de su anticuerpo de membrana, vuelve a presentarlo al exterior asociado a MHC-II. Si coincide con un TH2 que también reconoce a dicho antígeno, entonces se pone en marcha la estimulación de los linfocitos B, que se diferenciarán a células plasmáticas productoras de anticuerpos.

Respuesta celular: activación de Tc

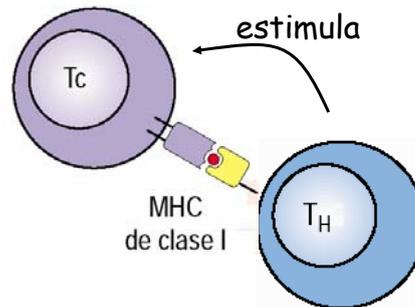
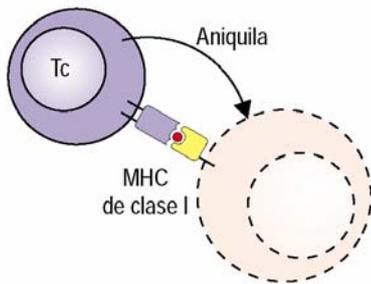


La captación, procesamiento y presentación de un antígeno por una célula presentadora profesional, asociada a MHC-I, resulta en la estimulación y expansión clonal de las células Tc. Esas células Tc, cuando reconozcan antígenos asociados a MHC-I pero presentados por células no-profesionales, las atacarán y destruirán.



Acciones mediadas a través del MHC-I (cualquier célula del organismo)

Las células T citotóxicas reconocen el complejo de péptido vírico con MHC de clase I y aniquilan la célula infectada



La respuesta inmunológica específica

