

## **ACTIVACIÓN DE LINFOCITOS Y RESPUESTAS INMUNES EFECTORES**

**Dra. Mercedes López**

### **RESPUESTA INMUNE HUMORAL**

La rama humoral del sistema inmune adaptativo está diseñada para eliminar a patógenos extracelulares y evitar la diseminación de los intracelulares aprovechando que estos últimos se transmiten de célula a célula a través de los fluidos extracelulares.

En la mayor parte de los casos, la eliminación efectiva del microbio, suele deberse a la inducción de las funciones efectoras de los anticuerpos, que dependen de la porción constante de las cadenas pesadas:

Las funciones efectoras de los anticuerpos pueden enumerarse de la siguiente manera:

1. Activación del complemento por la ruta clásica, que puede conducir a lisis del patógeno
2. Quimiotaxis de fagocitos y otras células
3. Opsonización
4. Citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC)
5. Lisis celular directa mediante el complejo de ataque de membrana (CAM)

En la respuesta humoral podemos distinguir dos fases: la de inducción de la producción de anticuerpos, y la fase efectora, en la que dichos anticuerpos, directamente, o más a menudo indirectamente, eliminan al patógeno.

### **INMUNOGLOBULINAS DE MEMBRANA Y COMPLEJO RECEPTOR DE CÉLULAS B**

El receptor de reconocimiento de los linfocitos B (**BCR**) está formado por el anticuerpo que éste es capaz de secretar, pero en vez de ser secretado, se inserta en la membrana plasmática, exponiendo su porción de reconocimiento de antígeno hacia el extracelular (Fig. N° 1).

En las distintas fases de maduración de los linfocitos B, existen distintas clases de anticuerpos que se expresan en la superficie y dependen de que clase de anticuerpo el linfocito B este secretando. Un concepto importante, es que cada linfocito B puede cambiar la clase de anticuerpo que produce durante el curso de una respuesta inmune, y que esto dependerá, de que función efectora se necesite en un momento dado, pero SIEMPRE mantendrá su misma especificidad por el antígeno.

Ahora bien, el BCR no sólo esta formado por este anticuerpo de membrana, sino que va acompañada de otras moléculas, formando el denominado complejo receptor de células B (BCR). Dicho complejo está formado, además, por dos moléculas que permiten que la señal inducida por el reconocimiento, sea enviada al interior de la célula, denominadas Ig  $\alpha$  -Ig  $\beta$ . Otra molécula que acompaña a este receptor, se denomina CD21.

Cuando un antígeno se une a este complejo, se inicia una serie de eventos en el citoplasma que finalmente conducen a la activación de la célula B. La activación de los linfocitos B lleva a una serie de eventos que incluyen proliferación, migración hacia las regiones paracorticales de los ganglios linfáticos, diferenciación hacia células plasmáticas y células de memoria y finalmente secreción de anticuerpos.

## **ACTIVACION DE LOS LINFOCITOS B**

Antes de entrar en detalles de cómo se activan y proliferan y diferencian los linfocitos B hasta que producen y secretan anticuerpos, vamos a dar una idea general del proceso, ampliando un poco el esquema ya visto en la introducción.

Un linfocito T Helper virgen entra en contacto con una célula dendrítica en el ganglio linfático, que le presenta un antígeno asociado a su MHC-II, ello provoca la activación y proliferación clonal del linfocito T Helper.

Por otro lado, la célula B virgen o de memoria, en el interior del folículo linfoide, reconoce al antígeno nativo, pero interaccionando con otro epitopo diferente al que reconoció el Linfocito T Helper, lo internaliza y procesa, presentando algunos de los péptidos resultantes en sus moléculas MHC-II.

Ambas células migran una hacia la otra y se activan mutuamente. Esta activación provee señales para que el linfocito B pueda cambiar la clase de anticuerpos que es capaz de secretar y se diferencia a células plasmática secretora de anticuerpos.

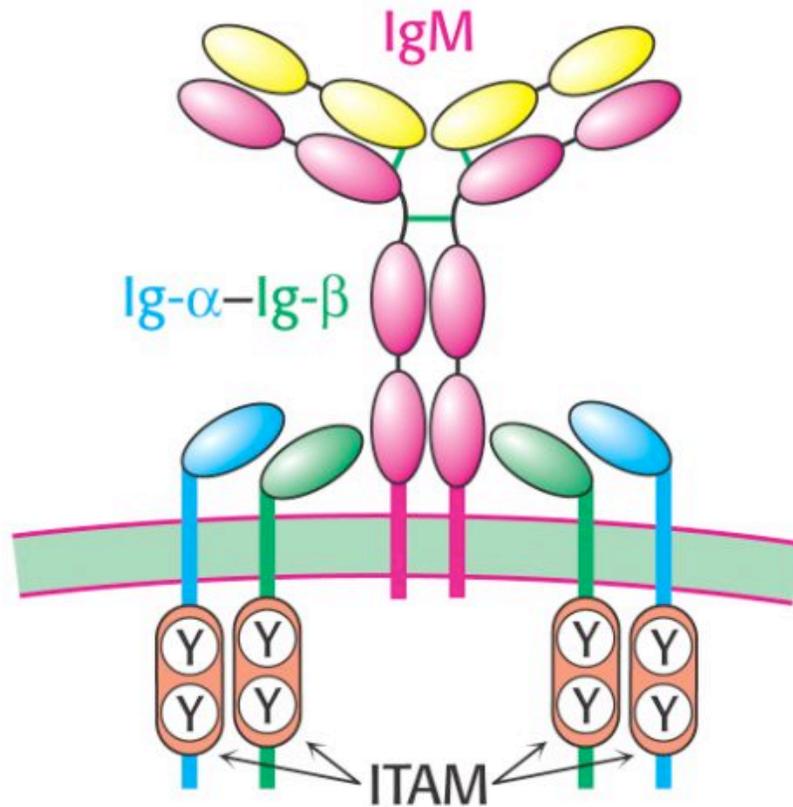


Figura N° 1

### Complejo Receptor de Células B

La mayoría de estas células permanecen en el ganglio o viajan a médula ósea a producir anticuerpos y estos salen a circulación para realizar sus funciones efectoras.

La célula B puede funcionar como célula presentadora de antígeno (APC) para la TH. El linfocito TH y el linfocito B, por medio de sus respectivos receptores específicos, reconocen **epitopos** diferentes del mismo antígeno o complejo antigénico original.

La interacción que se produce entre el linfocito B y el linfocito T helper (TH) se basa en la capacidad del Linfocito B de presentarle antígeno al LTH que lo reconoce a través de su receptor TCR.

Las señales generadas van a provocar que el linfocito B sufra una serie de notables cambios. El LTH además de entregar estas señales es capaz de secretar proteínas llamadas citoquinas que ayudan al linfocito B a “decidir” que clase de anticuerpo va a ser secretado. Como resultado de estas interacciones el linfocito B prolifera y se diferencia a dos tipos celulares células plasmáticas secretoras de anticuerpos y células de memoria.

### **FUNCIONES EFECTORAS DE LOS ANTICUERPOS:**

Existen cinco clases de anticuerpos que difieren en la zona constantes de las cadenas pesadas de cada anticuerpo. Estas clases, no sólo pueden diferenciarse en estructura, sino también en su capacidad para realizar distintas funciones efectoras:

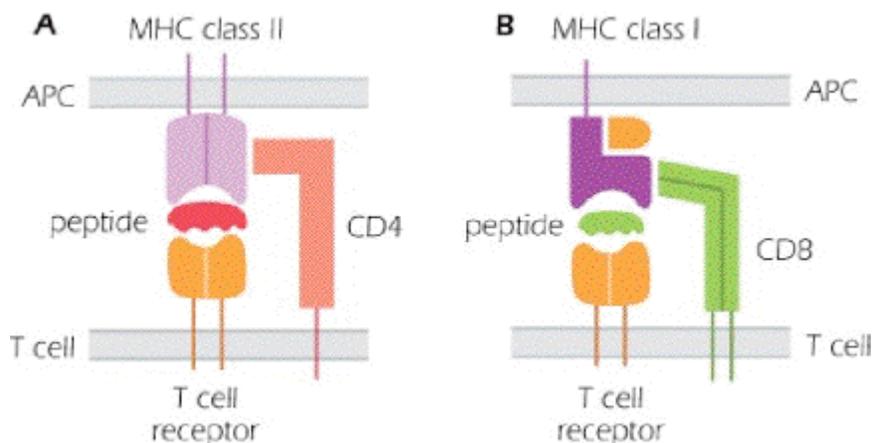
1. Inmunoglobulina M (IgM): Es el anticuerpo de la respuesta primaria por excelencia y es el mejor de anticuerpo para la activación del complemento y por ende para generar respuestas inflamatorias.
2. Inmunoglobulina G (IgG): Este anticuerpo se produce en las respuestas inmunes secundarias, es eficaz en la activación del complemento, promueve la opsonización
3. Inmunoglobulina A (IgA): Este anticuerpo es el principal en las mucosas y neutrolizante por excelencia
4. Inmunoglobulina E (IgE): Este anticuerpo se asocia a las respuestas antiparasitarias y alérgicas.
5. Inmunoglobulina D (IgD): En condiciones normales este anticuerpo no es secretado y se encuentra en la membrana de los linfocitos B vírgenes.

### **RESPUESTAS INMUNES CELULARES**

#### **Receptor de células T (TCR)**

El receptor de células T reconoce antígenos asociados al complejo MHC, este reconocimiento desencadena la activación del linfocito T lo que lleva a la proliferación y diferenciación de las células T a células efectoras, y células de memoria. El TCR esta

formado por dos cadenas polipéptidas  $\alpha$  y  $\beta$ , similares a las cadenas pesadas de los anticuerpos, es decir con una zona variable que corresponde a la zona de reconocimiento y una zona constante que corresponde a la zona que se ancla en la membrana plasmática. Además, de estas dos cadenas el TCR consta de una molécula denominada CD3 que ayuda a la transducción de la señal al intracelular (Figura N° 2).



**Figura N° 2**

### **Estructura del receptor de linfocitos T**

La activación de células T maduras periféricas se inicia con la interacción entre el TCR y un péptido antigénico enclavado en la hendidura del MHC (Figura N° 3). Esta interacción se ve potenciada por la presencia de correceptores y otras moléculas de membrana, que funcionan para fortalecer la interacción TCR-péptido-MHC, y para permitir que la señal activadora generada por el reconocimiento sea enviada al interior de la célula T. Ello desencadena la proliferación clonal y diferenciación en dos subpoblaciones, una de T efectoras y otra de T de memoria.

### **ACTIVACIÓN DE LOS LINFOCITOS T**

La activación y expansión clonal de T es un acontecimiento central en la producción de las respuestas inmunes específicas (tanto la humoral como la celular). Se trata de un proceso complejo que en los últimos años está siendo paulatinamente

desentrañado. Antes de entrar en detalles, podemos resumirlo para tener una idea general:

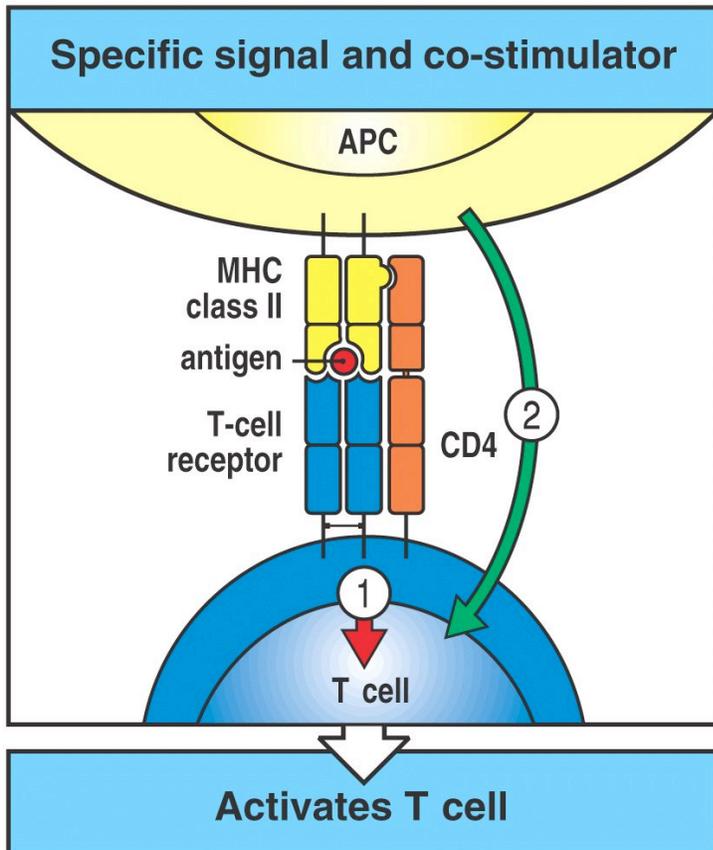


Figure 8-10 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

### Figura N° 3

#### La activación del LT requiere de dos señales

La activación se inicia cuando el linfocito T interacciona, a través de su complejo TCR-CD3, con el antígeno enclavado en el surco de MHC de una célula presentadora. En esta interacción inicial, y en la señal que se va a producir, participan, además, moléculas accesorias, como el correceptor CD4 o CD8.

Esta interacción inicial "dispara" una compleja cascada de acontecimientos bioquímicos, entre los que se cuentan la síntesis de la IL-2 y el de su receptor.

La secreción autocrina de IL-2 por parte de los linfocitos T hace que éstos proliferen y se diferencien en dos subpoblaciones: una de células efectoras y las T de memoria.

Para que ocurra es NECESARIO que además se desplieguen señales coestimuladoras. Si tales señales químicas no se suministran al tiempo en que se está produciendo la interacción específica TCR-péptido-MHC, se induce un estado de incapacidad de respuesta inmune que se denomina anergia, que se manifiesta en tolerancia inmunológica hacia el estímulo antigénico.

### **La segunda señal: La señal coestimuladora:**

Además de las señales suministradas a partir del contacto entre el complejo TCR-CD3 con el péptido-MHC, la activación del linfocito T requiere una señal adicional, denominada coestimuladora, que esta dada por el contacto entre la molécula B7 de la célula presentadora y la CD28 del linfocito T.

La interacción entre CD28 y B7 ejerce un efecto complementaria e INDISPENSABLE sobre la señal transmitida desde el complejo TCR-CD3, de modo que aumenta la producción de IL-2 y la proliferación de linfocitos T.

### **RECIRCULACIÓN LINFOCITARIA**

Los linfocitos T vírgenes recirculan continuamente entre la sangre y la linfa. Poseen la capacidad de extravasarse desde la corriente sanguínea hasta alguno de los órganos linfoides secundarios. En estos órganos establecen contactos cada día con muchas células presentadoras de antígeno. De esta manera, aumenta la probabilidad de que un linfocito T encuentre la combinación adecuada de péptido:MHC para la que están preparados sus receptores TCR.

Cuando una célula T virgen se encuentra en la paracorteza del ganglio con una APC que le muestra la combinación adecuada de péptido:MHC, deja de migrar, y se embarca en los pasos que le conducirán a ser activada y a producir un clon de linfocitos T "armados" efectores.

La producción de T efectoras tarda varios días en producirse, al cabo de los cuales dichas células "armadas" salen del órgano linfoide secundario para emigrar a los sitios de infección, donde ejercerán los efectos pertinentes.

Veamos en un poco de más detalle las interacciones celulares que conducen eventualmente a la activación del linfocito T:

Cuando las células T emigran a la paracorteza del ganglio, se van uniendo transitoriamente con las células dendríticas (CD). Esta unión inicial es inespecífica permite que el linfocito T "escrute" grandes números de moléculas MHC de la APC, en busca de la combinación adecuada péptido:MHC.

Si no encuentra esa combinación específica, la célula T se despegas de la CD y sigue su camino, interaccionando con otras APCs. Al cabo de unos días, si no ha encontrado el pertinente péptido antigénico enclavado en el surco de MHC, abandona el ganglio vía linfático eferente.

Si el linfocito T encuentra su combinación péptido:MHC, la señalización a través del complejo TCR-CD3 induce una estabilización del contacto entre ambas que puede prolongarse (hasta varios días), de modo que da tiempo a que el linfocito T se active y prolifere hasta diferenciarse en un clon de células T armadas efectoras.

## **Linfocitos T efectoras**

Las células T efectoras pueden ser de dos tipos funcionales diferentes:

1. Linfocitos T citotóxicos LTCD8+
2. Linfocitos T Helper LTCD4+

## **Respuestas celulares efectoras**

Actualmente se tiende a considerar como "inmunidad mediada por células" cualquier respuesta contra microorganismos o tumores en la que los anticuerpos jueguen un papel subordinado o secundario.

Las células TH desempeñan papeles esenciales en la inmunidad celular:

Determinan la especificidad de la respuesta inmune, intervienen en la selección de los mecanismos efectoras destinados a eliminar al patógeno; ayudan a la proliferación de las células efectoras adecuadas; mejoran las funciones de fagocitos y otras células efectoras.

Las células TCD8+ o citotóxicas (LTC) una vez activadas ponen en marcha mecanismos tóxicos que les permiten eliminar a las células blanco. Estos mecanismos tóxicos dependen de un estrecho contacto entre el LTC y su célula blanco en lo que se ha denominado el “beso de la muerte”.