



Respuesta inmune y regulación

Desarrollo de los linfocitos

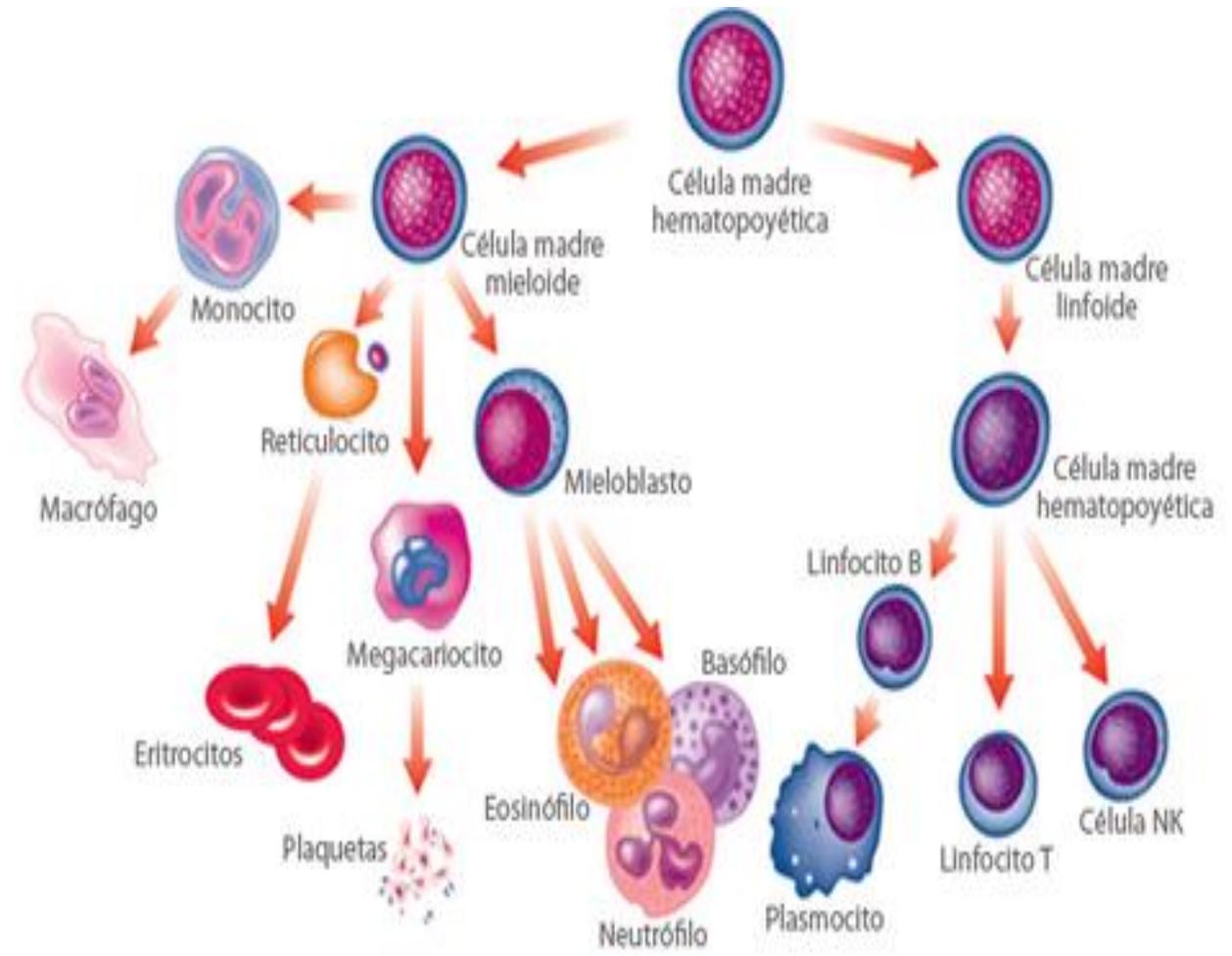


- **Ocurren en los órganos linfáticos centrales. Mediante varios fenómenos:**
 - **Compromiso de las células progenitoras hacia el linaje B o T**
 - **Reorganización de los genes de los receptores de antígeno y expresión de las proteínas de los receptores de antígeno**
 - **Fenómeno de selección**
 - **Proliferación de células progenitoras e inmaduras en fases tempranas del desarrollo (asegura las reservas)**
 - **Diferenciación de los linfocitos B o T hacia subpoblaciones diferenciadas funcional y fenotípicamente**

Compromiso de las células progenitoras hacia el linaje B o T



- La maduración de linfocitos B comienza en m.o e hígado fetal, donde las células del hígado dan principalmente el tipo de linfocito, mientras que las de la medula ósea dan la mayoría de linfocitos circulantes

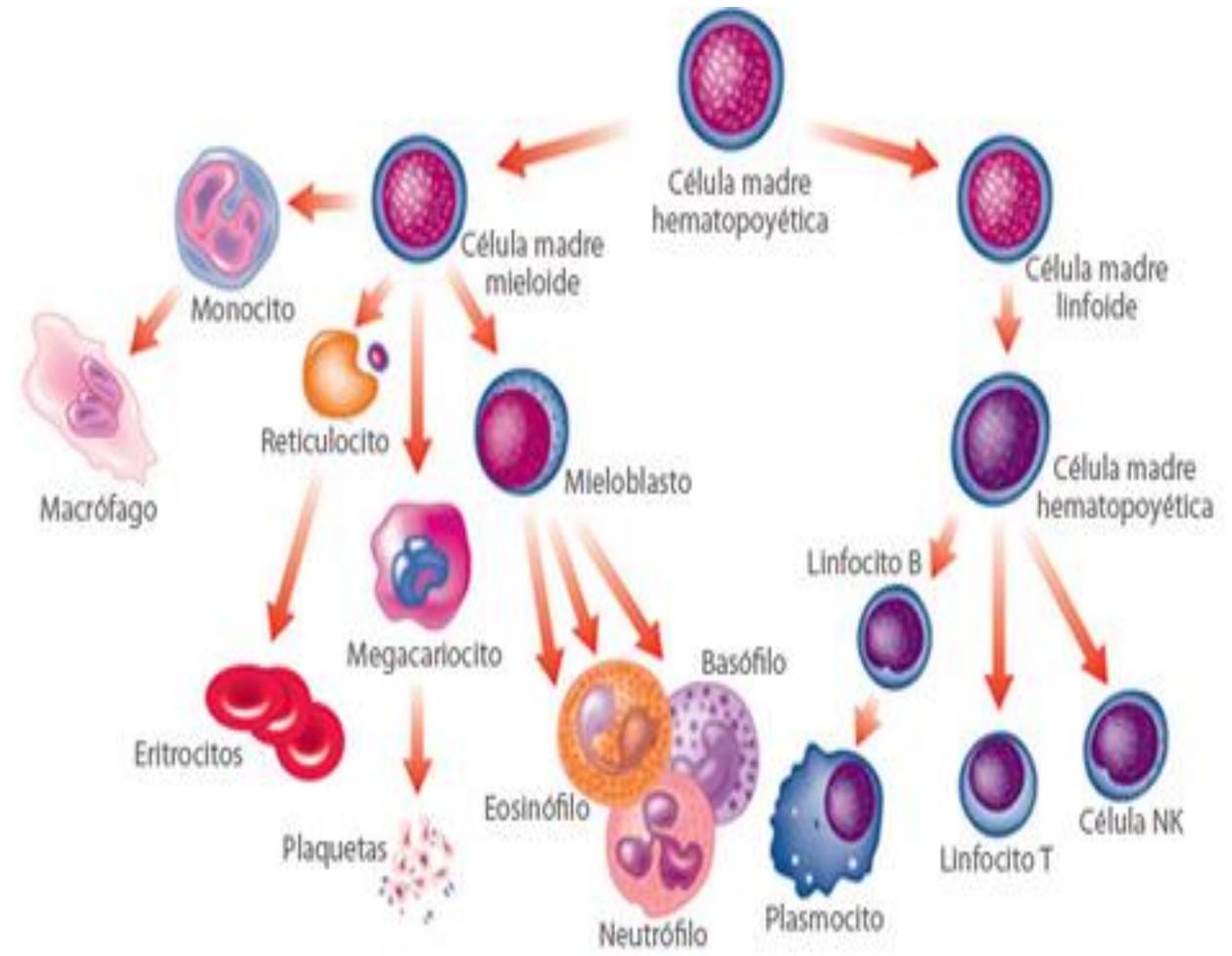


Compromiso de las células progenitoras hacia el linaje B o T

CBO

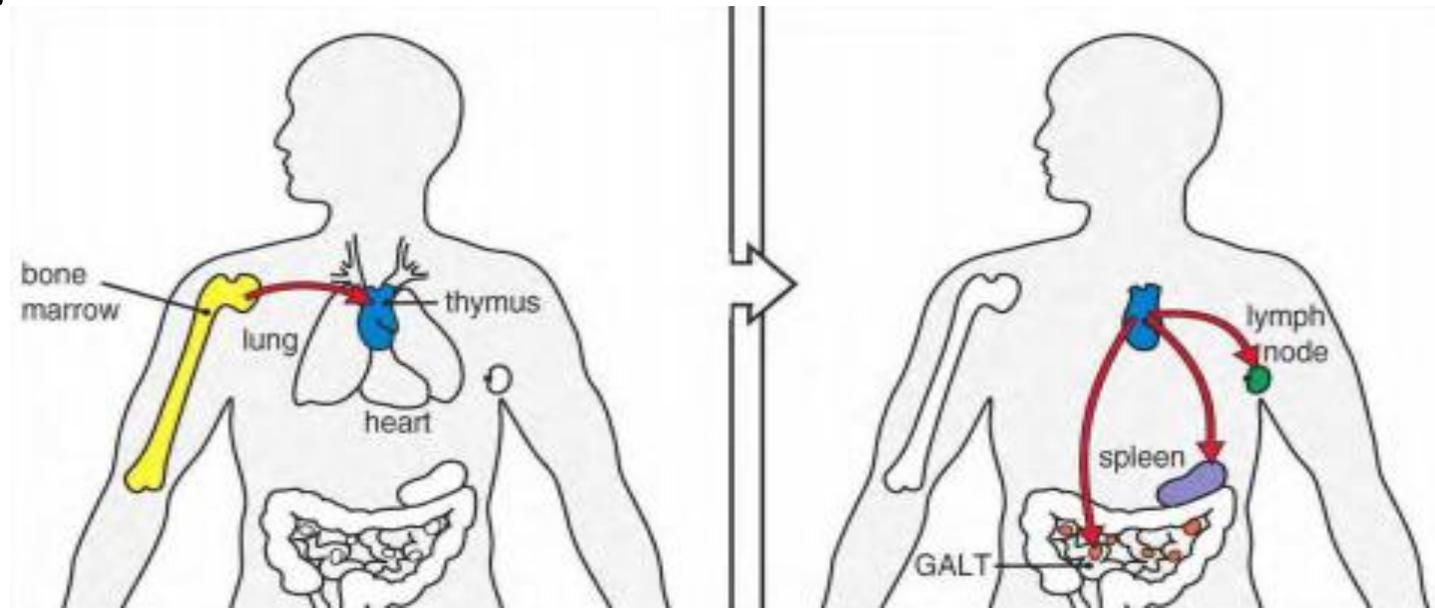
Educamos Diferente

- La proliferación y diferenciación de progenitores es estimulada por la IL7, esta es producida en el estroma de la medula ósea y el timo.



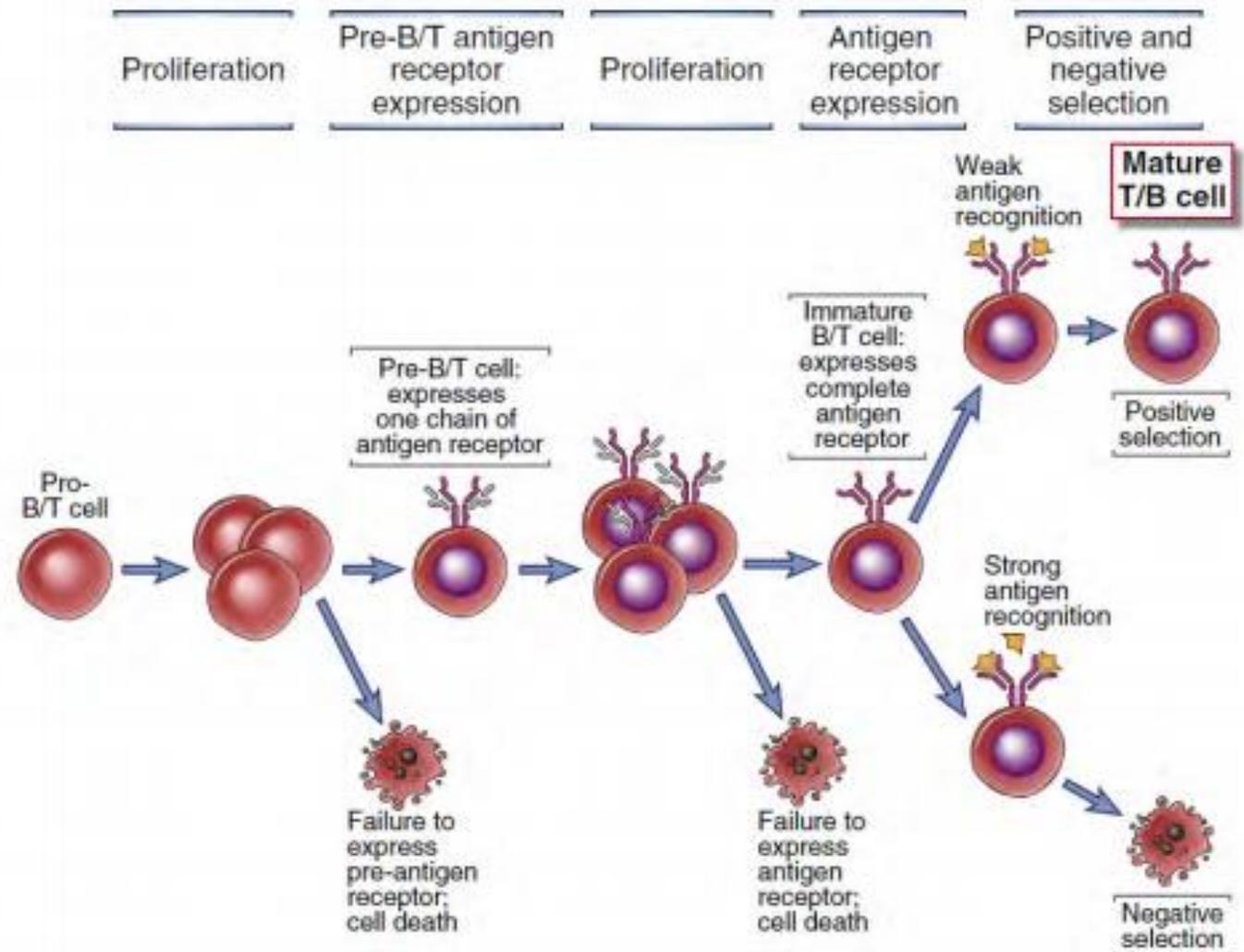
Reorganización y expresión de las proteínas de los receptores de antígeno

- Los genes del receptor de antígenos se producen en el LB inmaduro en la medula ósea y en el LT inmaduro en el timo
- Por lo que el receptor de antígenos se expresa antes de su encuentro con el antígeno.



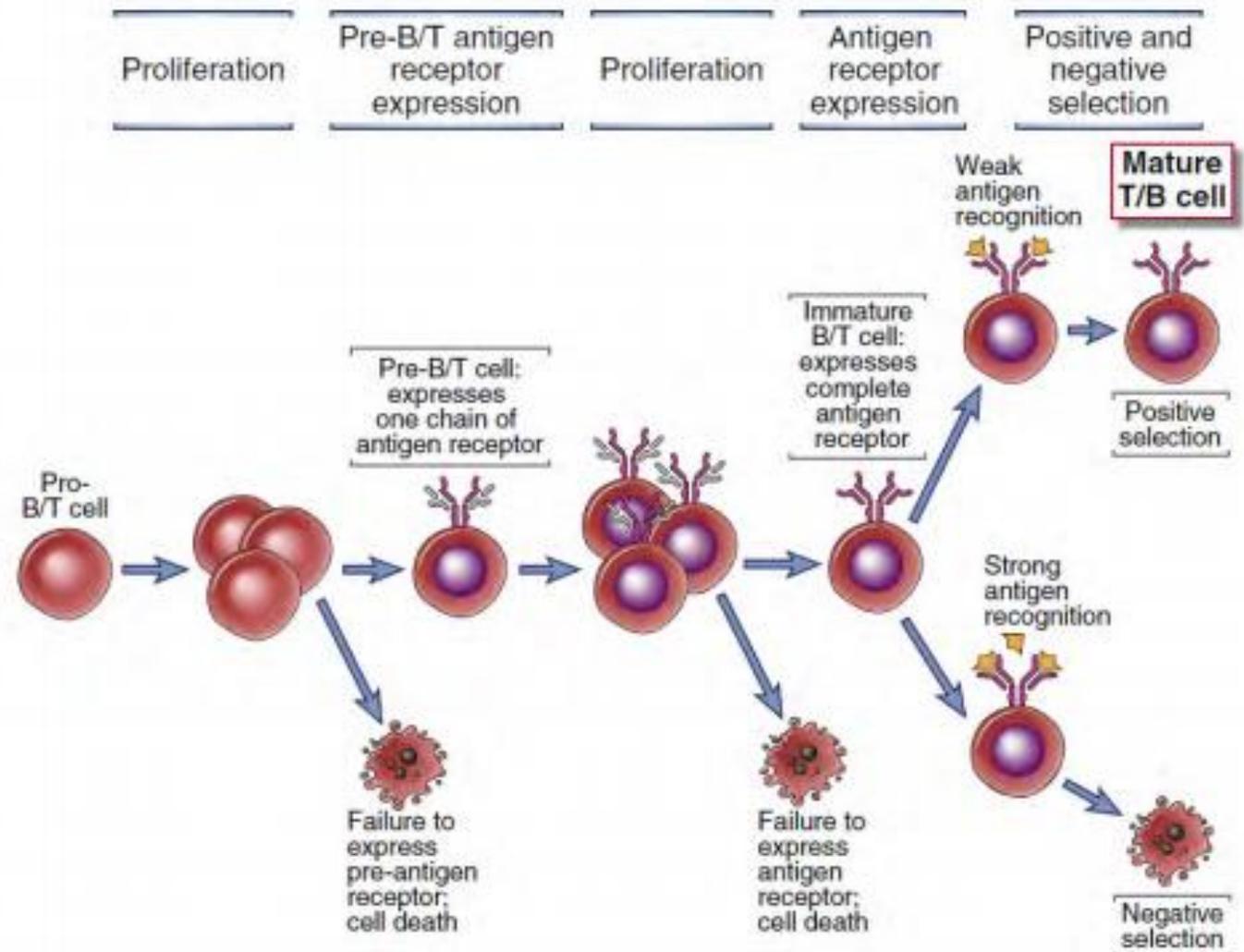
Fenómeno de selección

- solo maduran aquellos linfocitos que presentan receptores funcionales y con especificidad útil
- Cuando no se expresan los prereceptores de antígenos, las células experimentan apoptosis.
- Los prereceptores proporcionan señales de supervivencia, proliferación y maduración, cuando es verificado el prereceptor los linfocitos siguen desarrollándose y expresan el receptor de antígeno completo, siguiendo inmaduros.



Fenómeno de selección

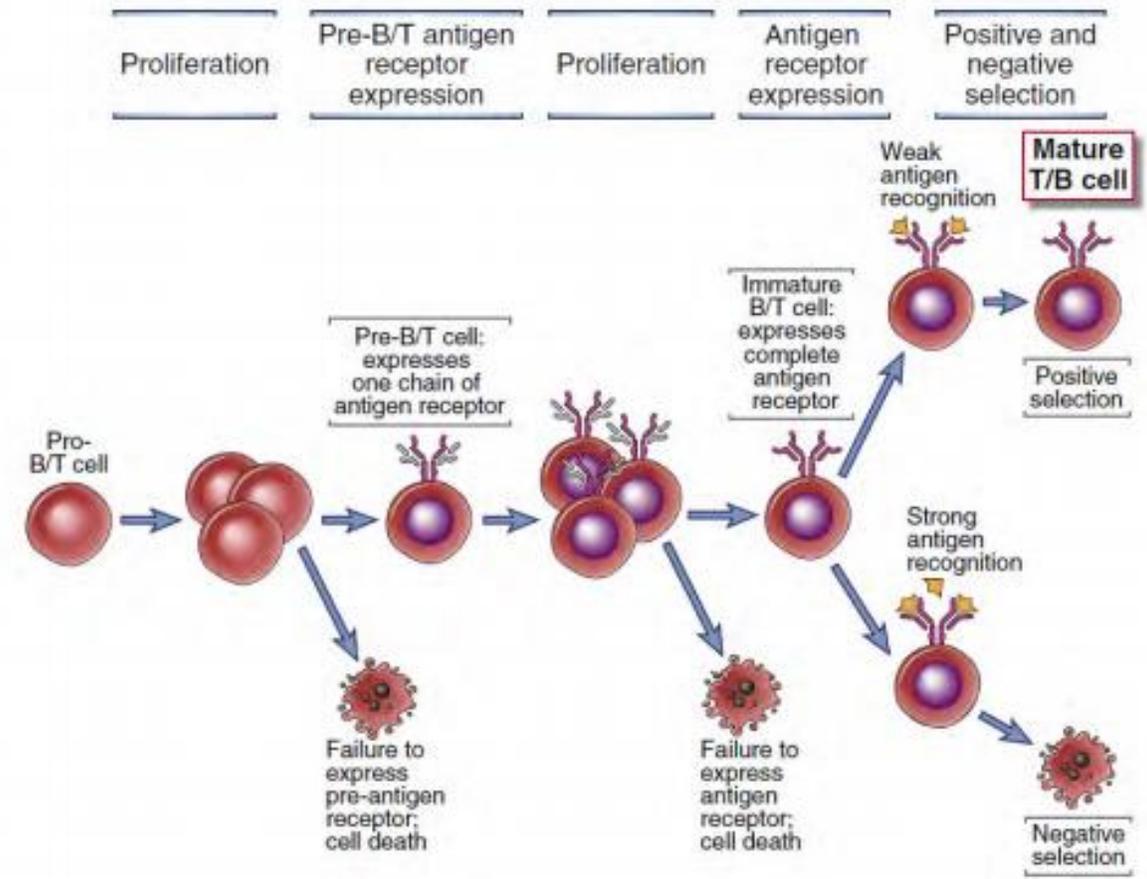
- En esta fase se da una selección negativa de los linfocitos que reconocen estructuras propias y una selección positiva de los receptores útiles.
- En los LT, la selección positiva asegura la maduración de los LT que se unen débilmente a moléculas MHC propias, para cuando estén maduras reconozcan péptidos extraños presentados por las mismas MHC de las presentadoras de antígenos en los tejidos periféricos.



Diferenciación de los linfocitos B o T

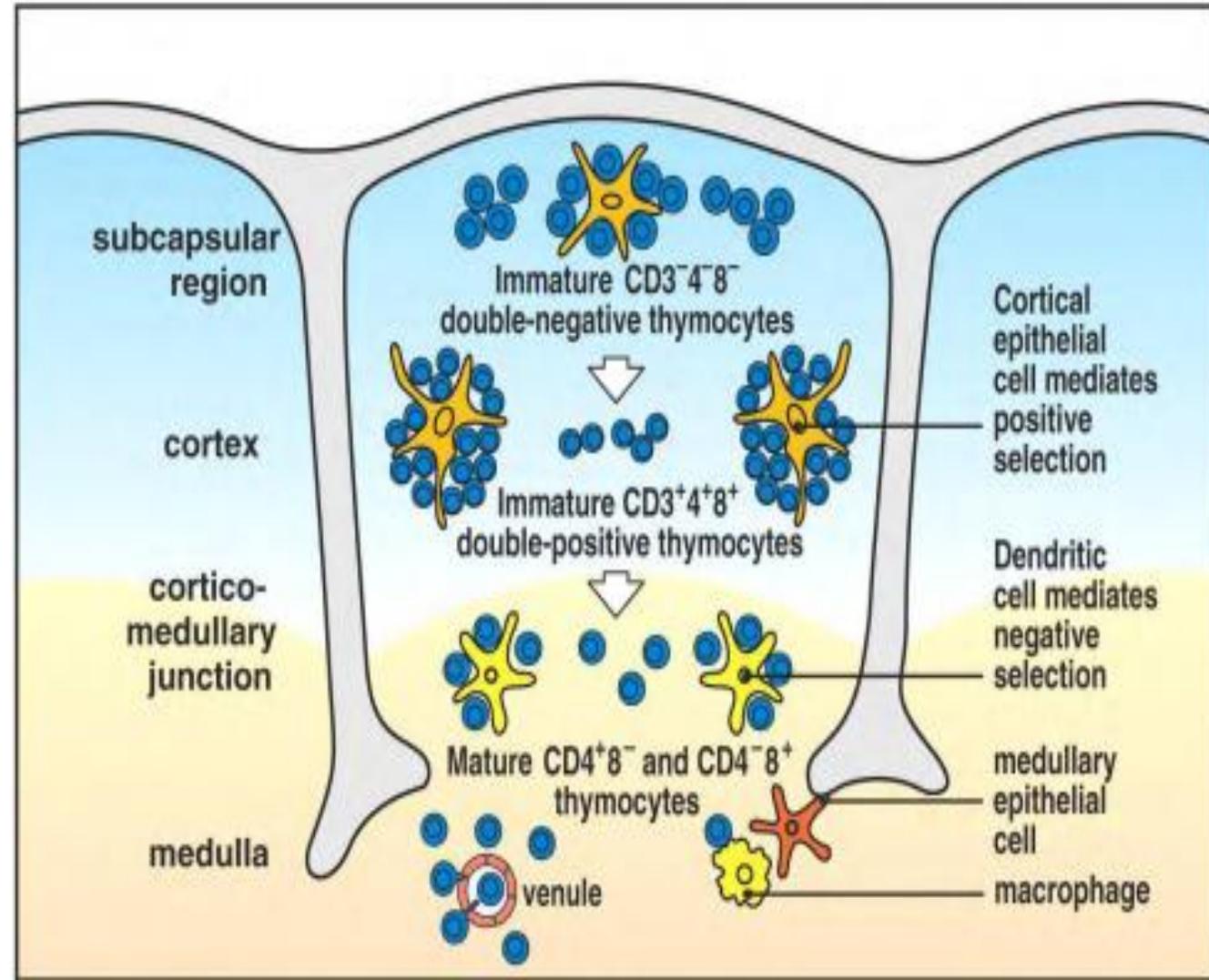


- LT se diferencian en CD4 (MHCII) y CD8 (MHCI)
- LB se diferencian en LB foliculares



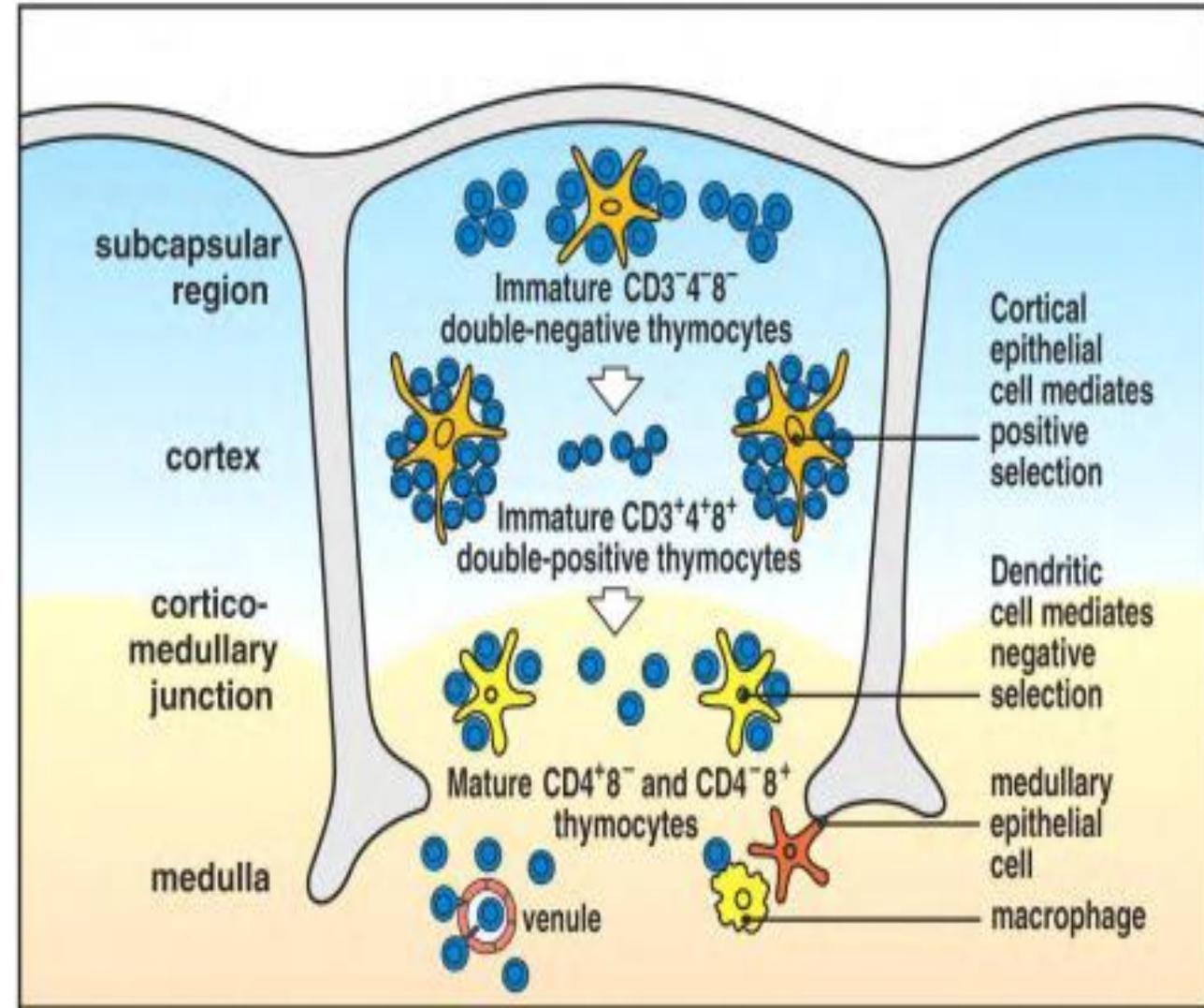
Linfopoyesis T

- la maduración de los LT supone la recombinación secuencial y expresión de genes del TCR
- Timo es el principal punto de maduración
- Los LT en el timo reciben el nombre de timocitos, los más inmaduros no expresan TCR ni correceptores CD4 y CD8
- Estos se encuentran en el seno subcapsular y en la región cortical del timo



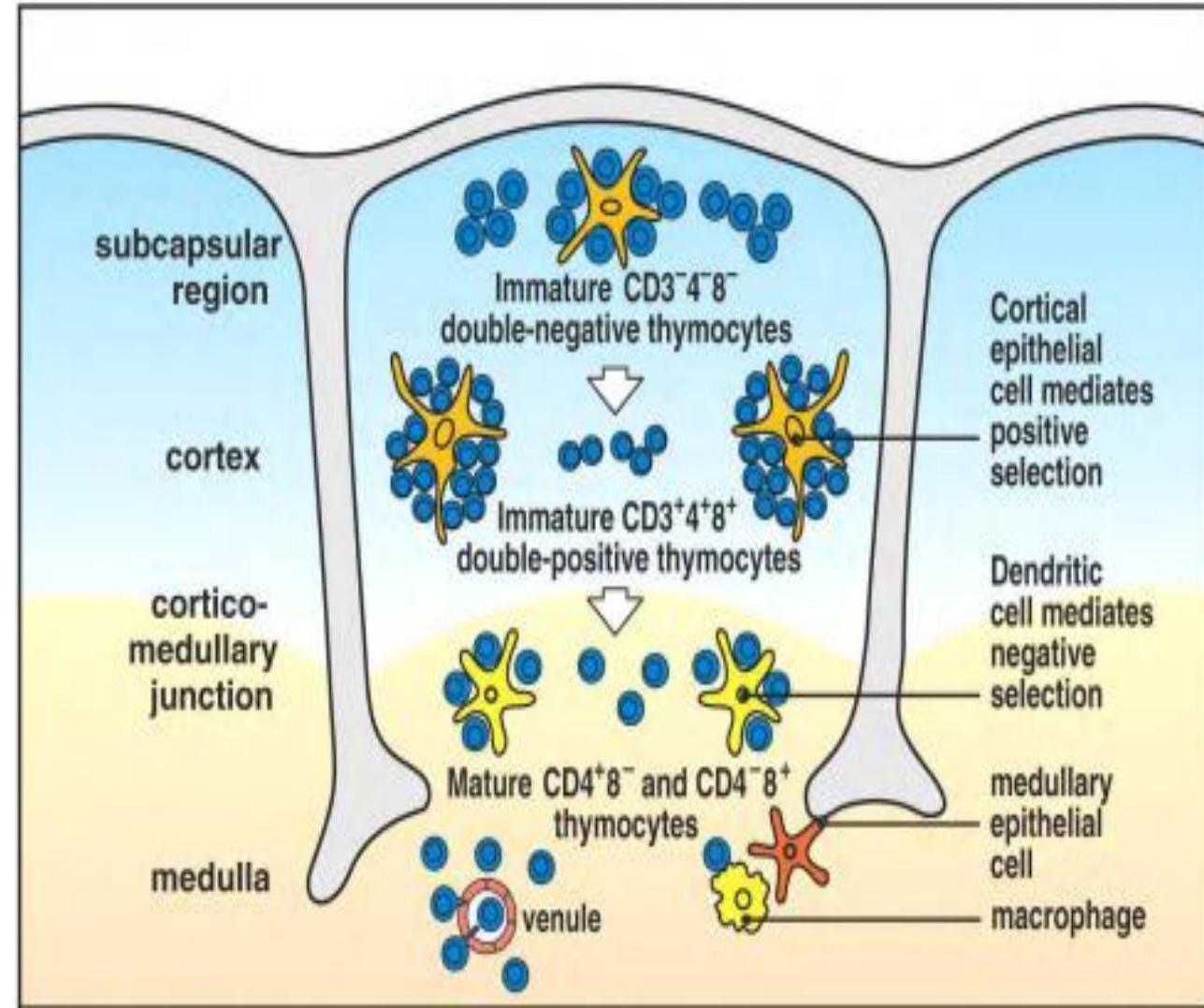
Linfopoyesis T

- El timocitos va migrando hacia la corteza donde ocurre la mayoría de la maduración.
- En la corteza van a expresar los TCR y comienzan a madurar para convertirse en CD4 restringidos por MHC II o CD8 restringidos por MHC I



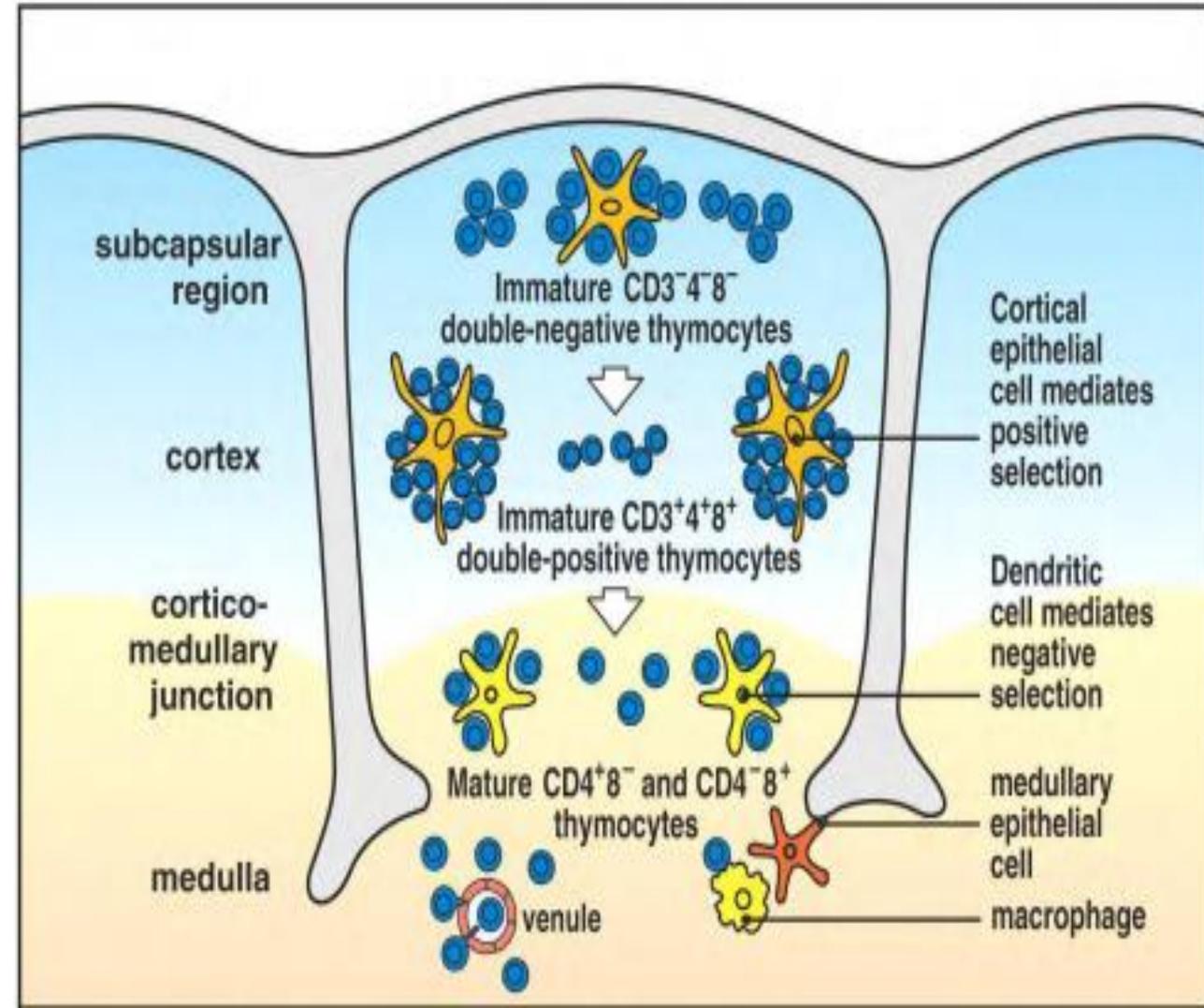
Linfopoyesis T

- Otras células importantes para la maduración son las del estroma tímico, que secretan citoquinas y quimioquinas (**IL-7**: es un factor de crecimiento linfopoyético, **CCL25** (quimioquina) y **CCR9** (su receptor)
- **CCL21, CCL19** (quimioquinas) y **CCR7** (su receptor): median el movimiento de los LT dentro del Timo desde la corteza a la médula



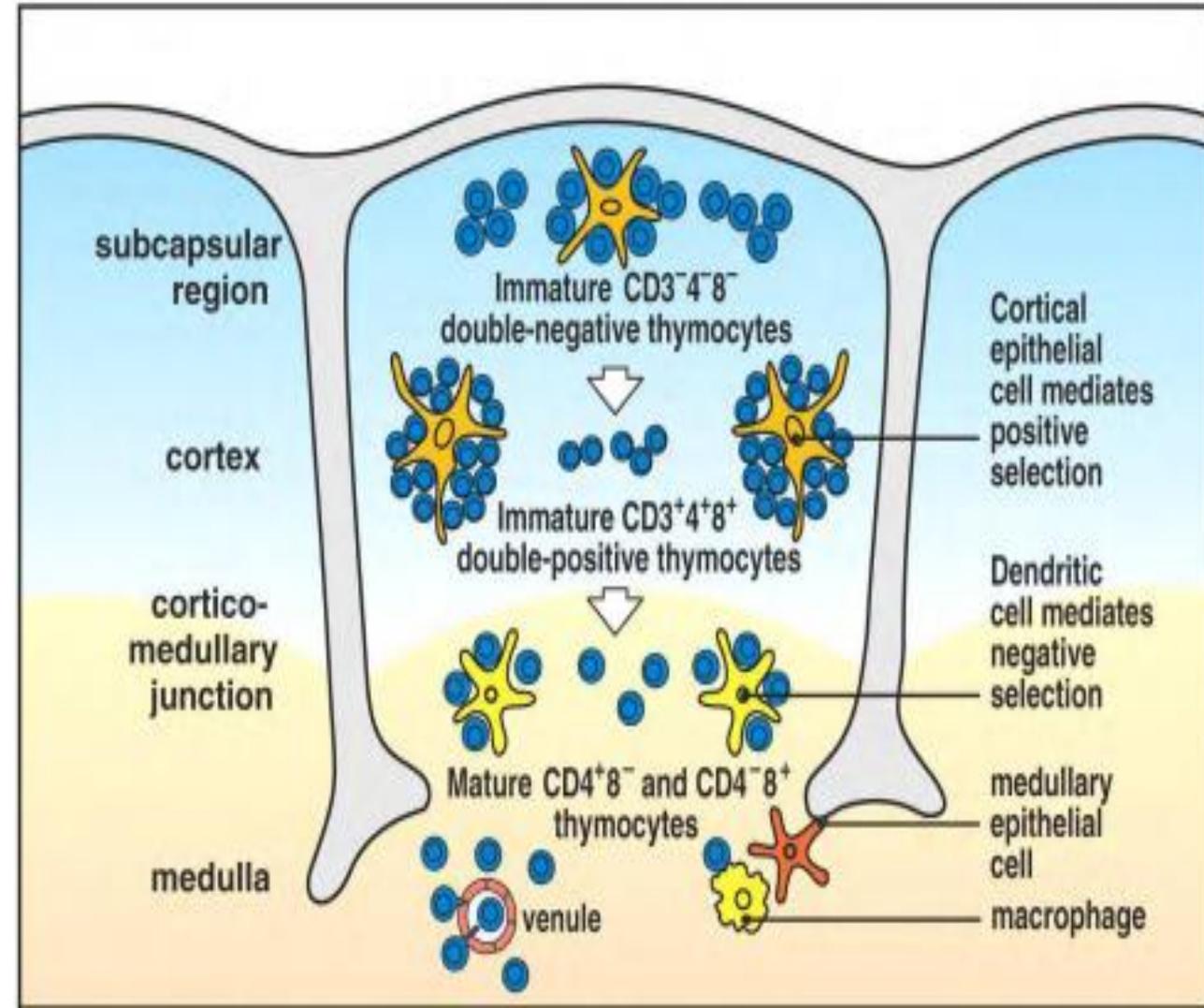
Etapas de la linfopoyesis T

- comienza como célula linfoide progenitora
- Llega al timo, como timocito con doble negatividad (Pro-T y Pre-T) ya que no expresa TCR ni CD4 y CD8
- Los **Linfocitos con doble negatividad**, se ubican en la zona más periférica de la corteza del timo
- expresan proteínas **Rag-1 y Rag-2** para realizar el reordenamiento de genes del TCR
- Si se produce recombinación del gen de la cadena β del TCR los Pro-T pasan a llamarse Pre-T ya que expresan el **pre-TCR** que, media la supervivencia de los linfocitos doble negativos



Etapas de la linfopoyesis T

- Luego los timocitos expresan CD4 y CD8, denominándose timocitos o linfocitos con doble positividad o doble positivos
- **Linfocitos con doble positividad**, Se ubican en la unión corticomedular del Timo, **expresan TCR** (hay dos tipos $\alpha\beta$, que es el más común y $\gamma\delta$), **CD4 y CD8**; y a este nivel se produce la **selección negativa y positiva** de los LT
- Los linfocitos que superan el proceso de selección se convierten en linfocitos con una positividad o positivo simples, es decir con CD4 o CD8



Etapas de la linfopoyesis T



- **CD4: van a poder producir citosinas frente a antígenos y expresar moléculas efectoras (como CD40) para cooperar con LB y macrófagos**
- **Los CD8 producen moléculas para matar células**
- **Luego de la medula tímica, los linfocitos salen como linfocitos T maduro (Naive) hacia los órganos linfoides secundarios para entrar en contacto con el antígeno, expresando el TCR y CD4 o CD8.**

Procesos de selección en la maduración de los LT



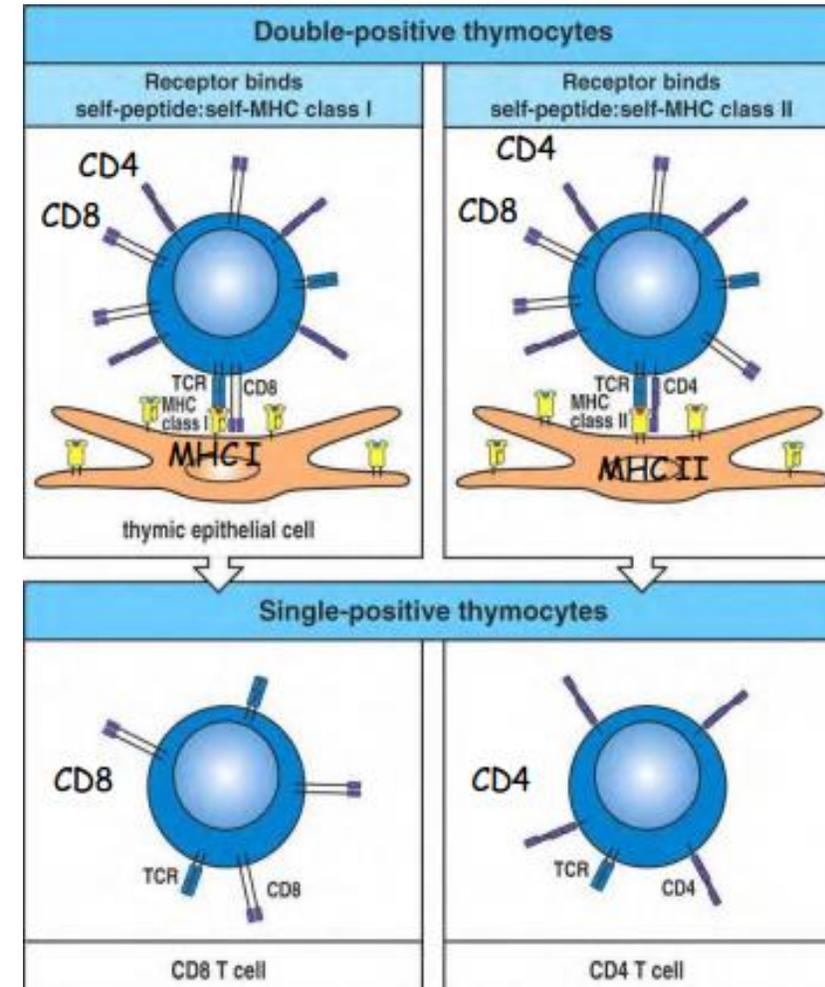
- **Selección Negativa:**
 - o Se produce por **elevada afinidad del TCR por antígenos propios.**
 - o Genera muerte por apoptosis

- **Muerte por abandono:**
 - o Se produce por **nula afinidad del TCR por antígenos propios.**
 - o Genera muerte por apoptosis

Procesos de selección en la maduración de los LT



- **Selección positiva:**
 - o Se produce por una **leve afinidad del TCR por antígenos propios.**
 - o Permite la supervivencia del linfocito.
 - o Determina si un linfocito será CD4 o CD8:
 - Los linfocitos cuyos TCR reconozcan antígenos unidos a MHC de clase I se diferenciarán a CD8.
 - Los linfocitos cuyos TCR reconozcan antígenos unidos a MHC de clase II se diferenciarán a CD4



Linfopoyesis B



- Principales fenómenos de maduración: recombinación y expresión
- La mayoría de LB se originan en la medula ósea que inicialmente no expresan Ig
- Luego se convierten en LB inmaduros que expresan IgM unidas a la membrana y van a madurar al bazo, donde los LB foliculares expresan IgM e IgD en su superficie
- En el bazo además adquieren la capacidad de recircular e invadir los tejidos linfoides periféricos

Etapas de la linfopoyesis B



- **linfocito Pro-B**

- estas no producen Ig y expresan en su superficie CD19 y CD10
- Expresan RAG-1 y 2, y también la enzima Tdt para realizar la recombinación de genes de la Ig (VDJ) de la cadena pesada

Etapas de la linfopoyesis B



- **linfocito Pro-B**
- Al hacer la reorganización la célula pasa a ser un **linfocito Pre-B**, estos realizan el reordenamiento de la cadena liviana
- también expresa RAG-1 y 2 pero en menor medida, realiza el reordenamiento (VJ) de la cadena liviana
- expresan el **receptor pre-BCR**, que regulan la recombinación VDJ

Etapas de la linfopoyesis B



- **linfocito Pro-B**
- Produciendo así un IgM completa y pasando a **linfocito inmaduro**, en esta etapa se produce la **selección negativa** de los linfocitos B **mediada por el BCR**
- si reconocen antígenos propios con elevada afinidad pueden editar el receptor o morir por apoptosis. Por el contrario sí reconocen antígenos propios con baja afinidad se proporcionan señales que mantienen al linfocito vivo.

Etapas de la linfopoyesis B



- **linfocito Pro-B**
- En este caso abandonan la médula ósea y se dirigen al bazo para completar su maduración.
- Los linfocitos B maduros que aún no encontraron el antígeno **coexpresan IgM e IgD en la membrana**
- En esta etapa se produce la **selección positiva**, donde la **afinidad del BCR** por el antígeno propio determina una diferenciación en LB folicular o LB marginal

Etapas de la linfopoyesis B



- **linfocito Pro-B**
- El reconocimiento del antígeno (no propio) en los órganos linfoides secundarios lleva a la proliferación (forman centros germinales) y diferenciación del linfocito B maduro a célula plasmática o células B memoria, dando lugar a la inmunidad humoral.

Maduración del linfocito B



- Primero es **Independiente del Antígeno (Médula ósea)**: donde se generan los receptores antigénicos mediante el re arregló de genes de Ig y se dan las selecciones positiva y negativa
- Secundariamente es **Dependiente del antígeno no propio (Órganos linfoides periféricos)** diferenciándose a **plasmocitos y células B memoria**.

Presentación de antígenos



- Los LT se encargan de la defensa y la activación de macrófagos, LB, NK
- Para estas funciones el LT requiere de células presentadoras de antígenos, las cuales poseen proteínas especializadas los MHC
- Los LT y sus receptores son específicos frente al antígeno unido al MHC propio.
- Los MHC I presentan a los LT CD8 y los MHCII presentan a los LT CD4.
- Las moléculas MHC de clase I cargan péptidos más pequeños que los que cargan las MHC de clase II

MHC I



- Se expresa en todas las células nucleadas, formado por una cadena α codificada por el MHC y una cadena $\beta 2$ microglobulina, no codificada por el MHC
- Los segmentos $\alpha 1$ y $\alpha 2$, interactúan para formar la hendidura de unión a los péptidos (sitio de reconocimiento)
- El segmento $\alpha 3$ se une a las CD8
- solo las moléculas de MHC cargadas con el antígeno se expresan en la superficie celular

MHCII



- Se expresa en DC, macrófagos, LB y el resto de células de la inmunidad innata.
- Compuesta por una cadena α y otra β , codificadas por genes MHC. El punto de unión a CD4 es un segmento de la cadena β 2 del MHC II

Interacción péptido – MHC



- Cada MHC une a un péptido a la vez en su hendidura, pero pueden ser varios péptidos los que pueden unirse, compartiendo características estructurales
- La interacción es saturable con velocidad de disociación lenta, lo que permite que los complejos MHC-antígeno, permanezcan durante el tiempo suficiente en la superficie de las células para asegurar la interacción con el LT específico
- La distinción entre los péptidos propios y no propios la lleva a cabo el TCR

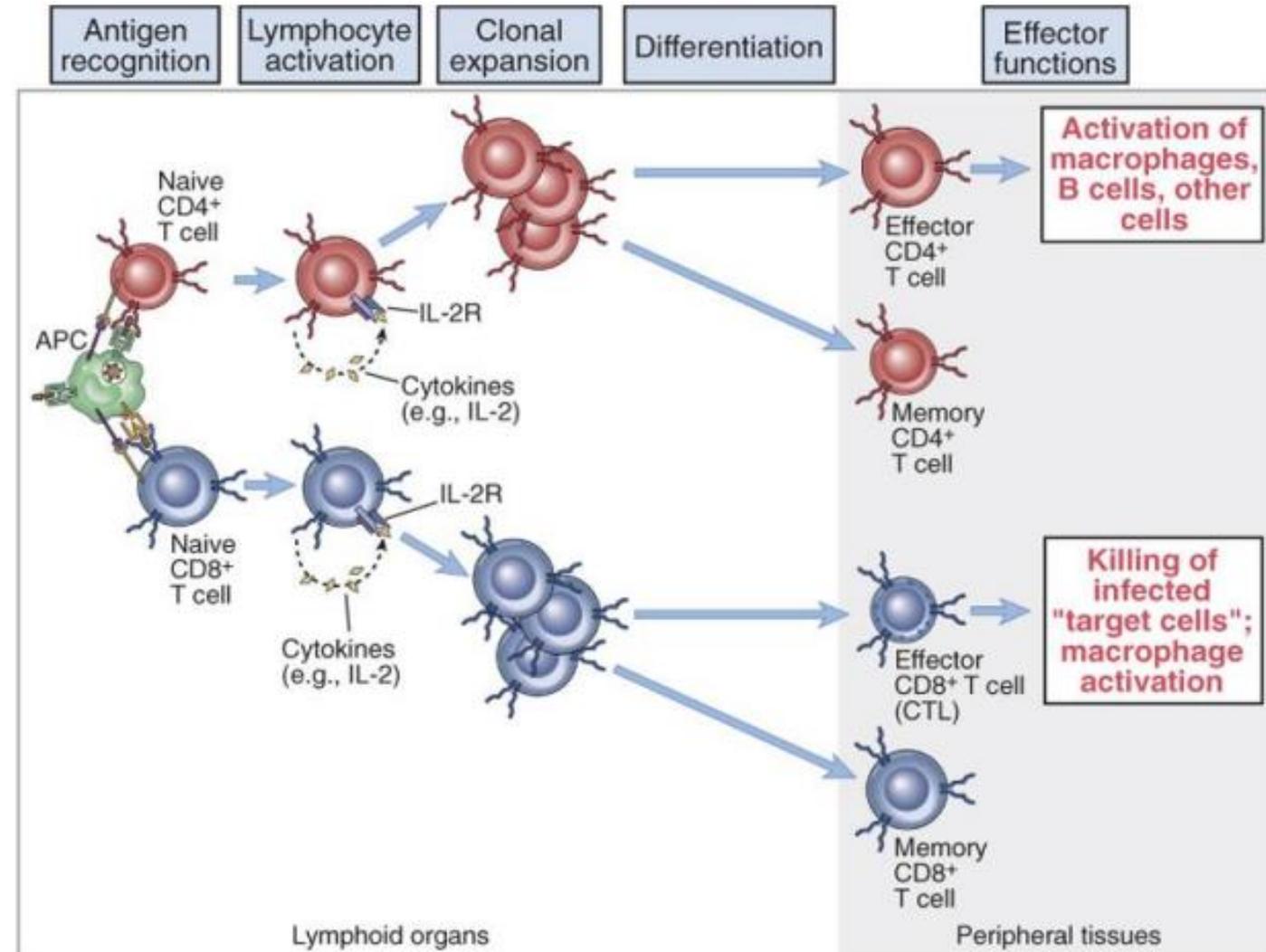
Presentación de antígenos a los LT



- La respuesta inmune adaptativa es más específica que la innata, ya que reconoce pequeñas secuencias de AA.

Etapas de la activación linfocitaria

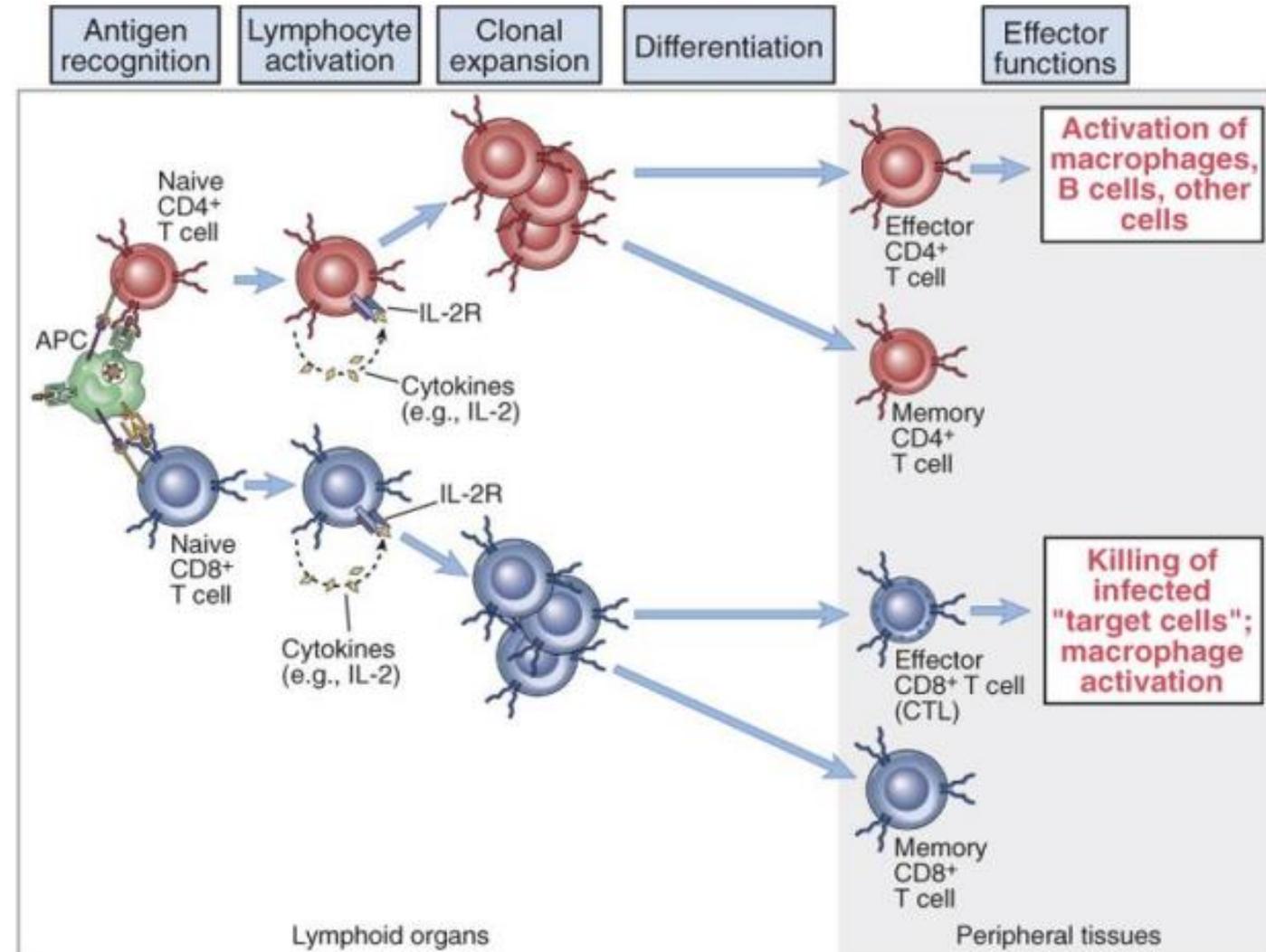
- Activación del linfocito T virgen (CD4 o CD8), a través de la presentación de antígeno por medio de las APC
- La principal APC y la que tiene el rol activador es la célula dendrítica (DC).
- Luego de la activación los linfocitos T maduros van a la periferia, donde en la etapa efectora los macrófagos y linfocitos B son los principales APC



Etapas de la activación linfocitaria

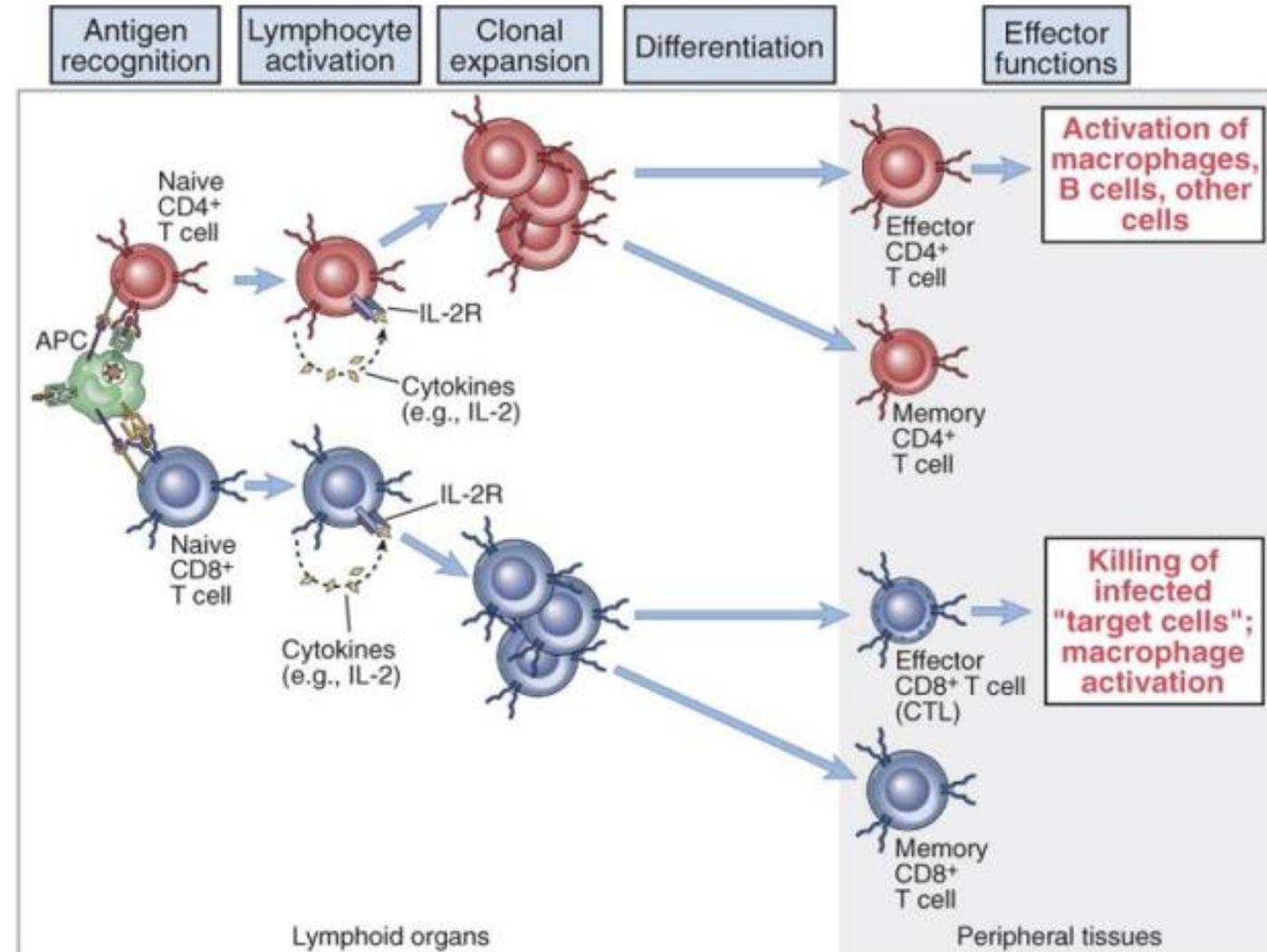


- La activación de los linfocitos T se da por medio de células dendríticas y del complejo de histocompatibilidad mayor (MHC)
- Al activarse los LT viajan a los tejidos periféricos para atacar patógenos, también ayudan a los linfocitos B a aumentar su respuesta generando el cambio de clase de Ig para dar mayor especificidad y especialidad.



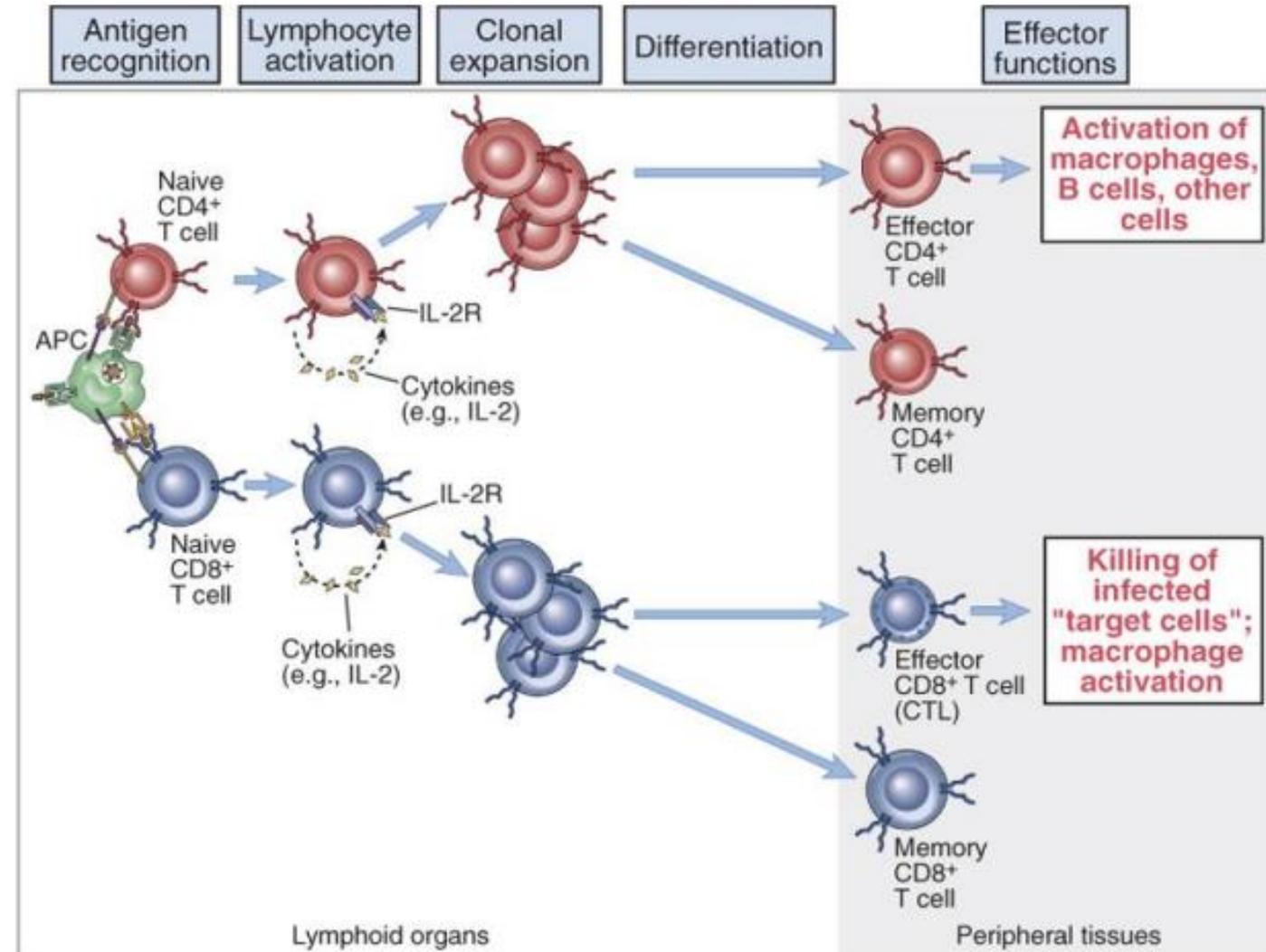
Etapas de la activación linfocitaria

- Los linfocitos T CD4 se unen al MHC II y van a los tejidos donde los macrófagos le presentan patógenos y estos activan a los macrófagos, linfocitos B y otras células, para destruir a los patógenos
- Los linfocitos T CD8 se unen a MHC I y matan a las células infectadas.



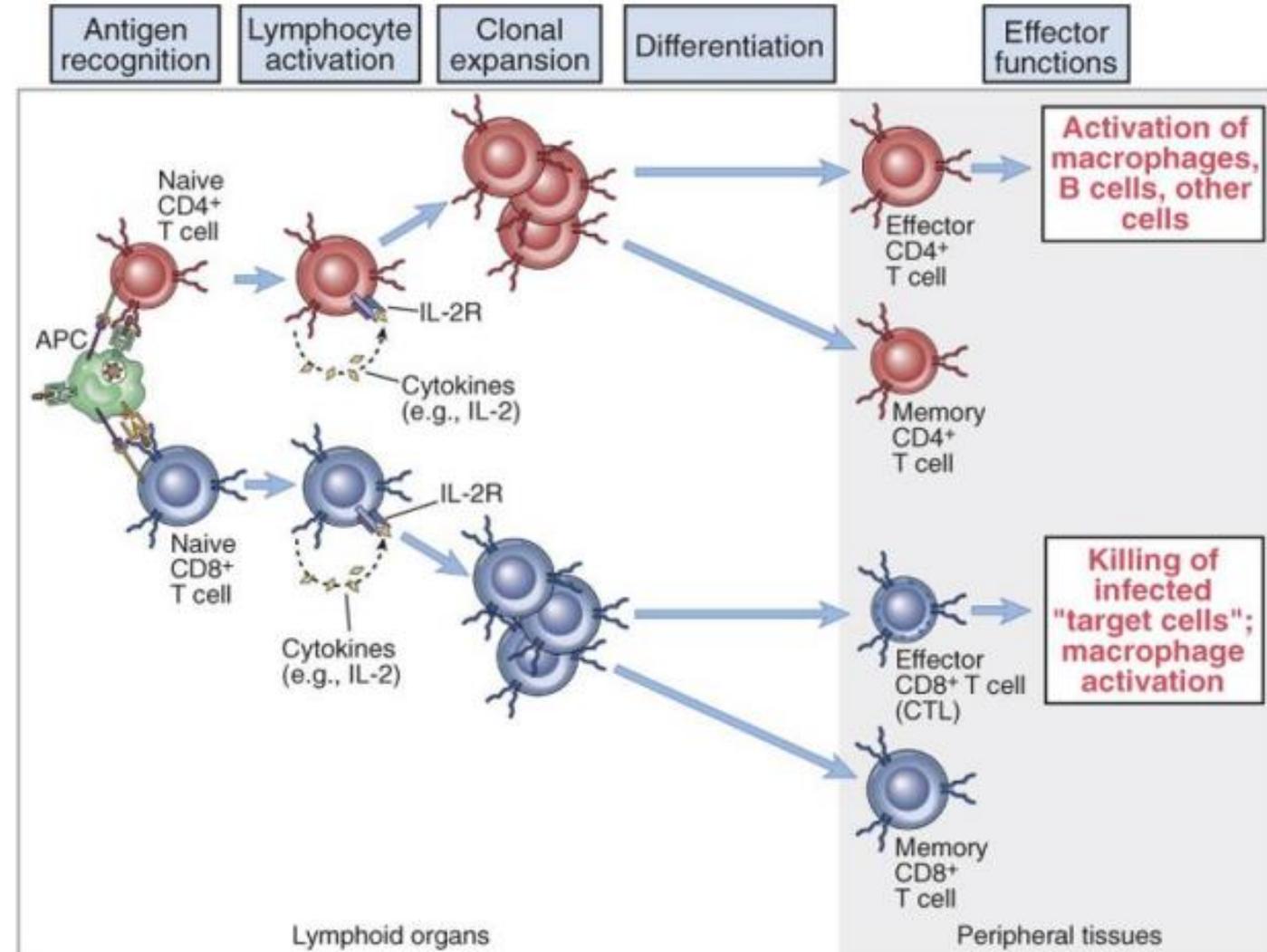
Etapas de la activación linfocitaria

- Las APC deben digerir al antígeno (proteína) para poder ser presentada a los LT, el TCR reconoce un péptido procesado a partir de una proteína por la APC. Es decir, los APC's aportan el MHC y la capacidad de procesar el antígeno.



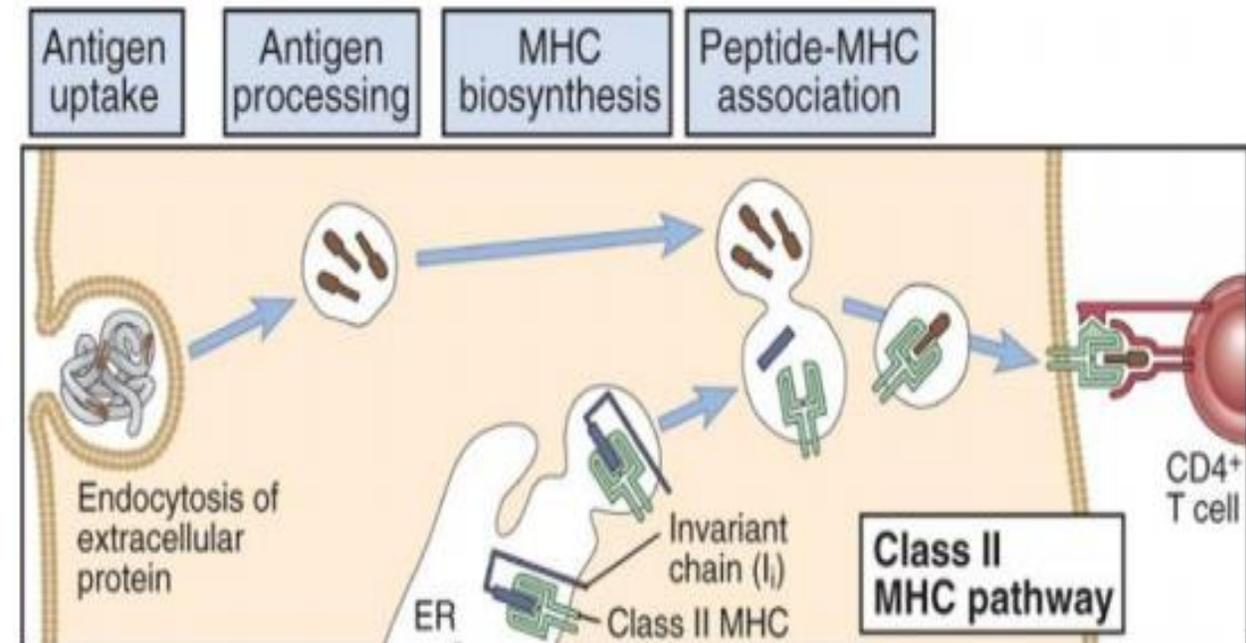
Vías de presentación de antígenos

- Los antígenos endógenos se presentan a los T CD8 en el MHC I
- Los antígenos exógenos se presentan a los T CD4 en el MHC II
- Los antígenos exógenos pueden presentarse en el MHC I (cross-presentación).
- Los antígenos endógenos pueden presentarse en el MHC II (autofagia)



Vías intracelulares del procesamiento de antígenos

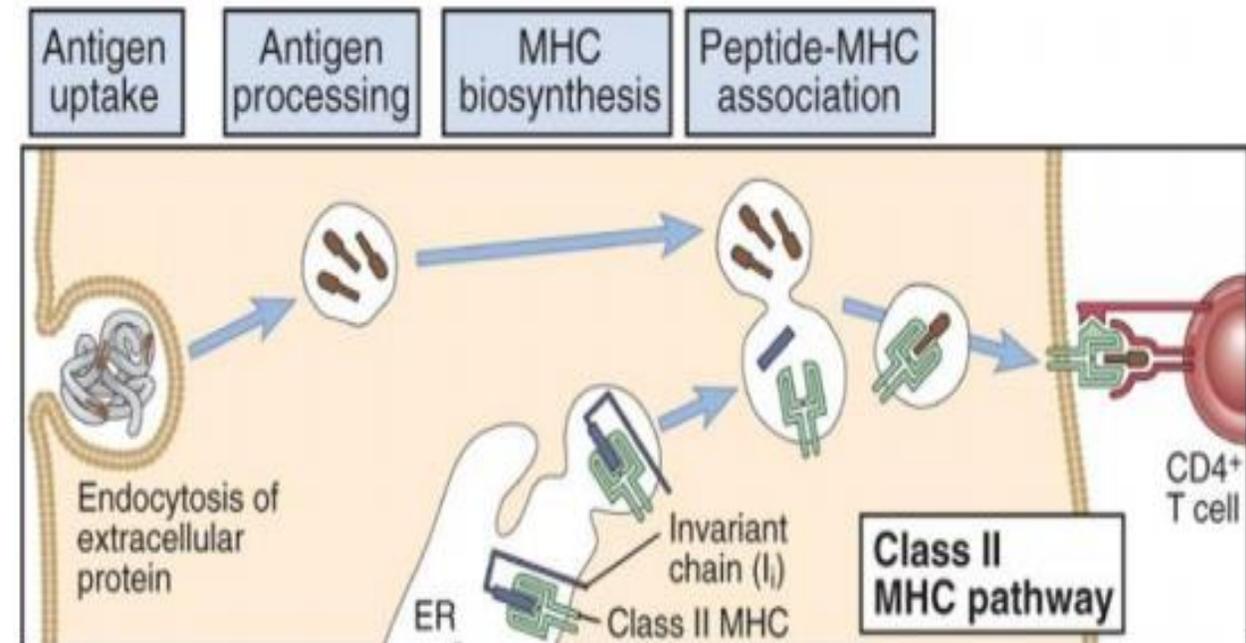
- **MHC clase II**
- procesan antígenos exógenos
- captación e internalización del péptido o proteína por la APC y se forma un endosoma
- En el endosoma se produce la unión entre el péptido y el MHC II
- Los patógenos van a ser internalizados en vesículas por endocitosis
- Luego van a entrar al lisosoma donde actúan enzimas con pH ácido



Vías intracelulares del procesamiento de antígenos

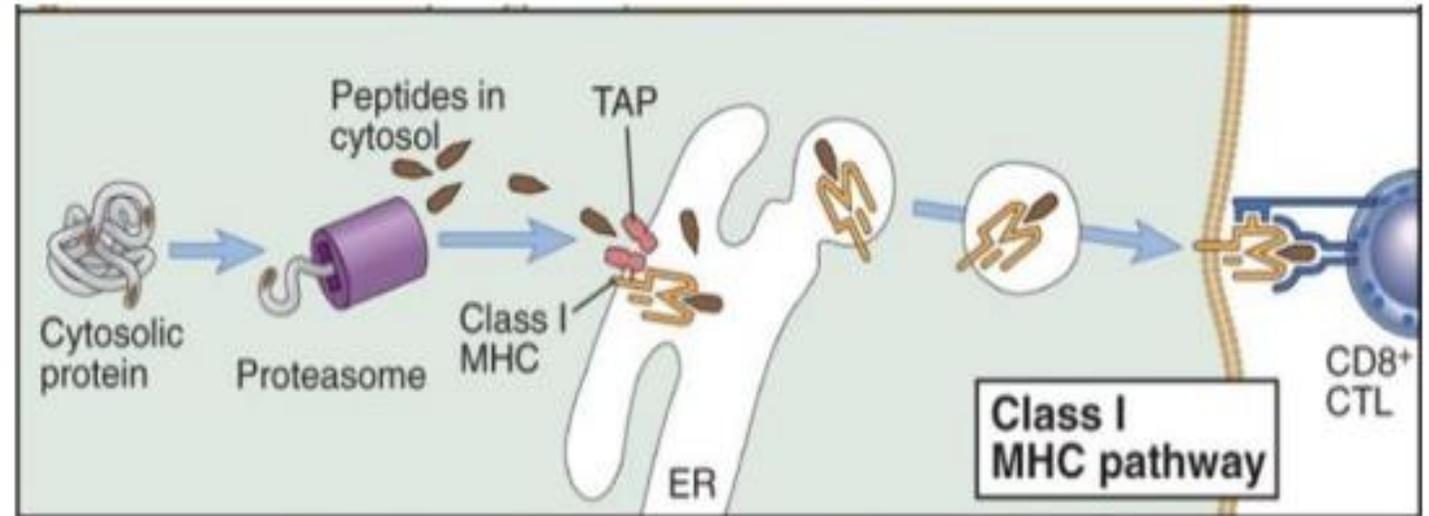


- En el RER se sintetizan continuamente moléculas de MHC, las cuales son sellada por las proteínas Li y CLIP, este complejo va al Golgi y luego sale en Endosomas que se van a juntar con los lisosomas (que degradaron al antígeno)
- Al juntarse en el endolisosoma el pH ácido va a romper a Li y cargar en MHC a los péptidos (antígenos)



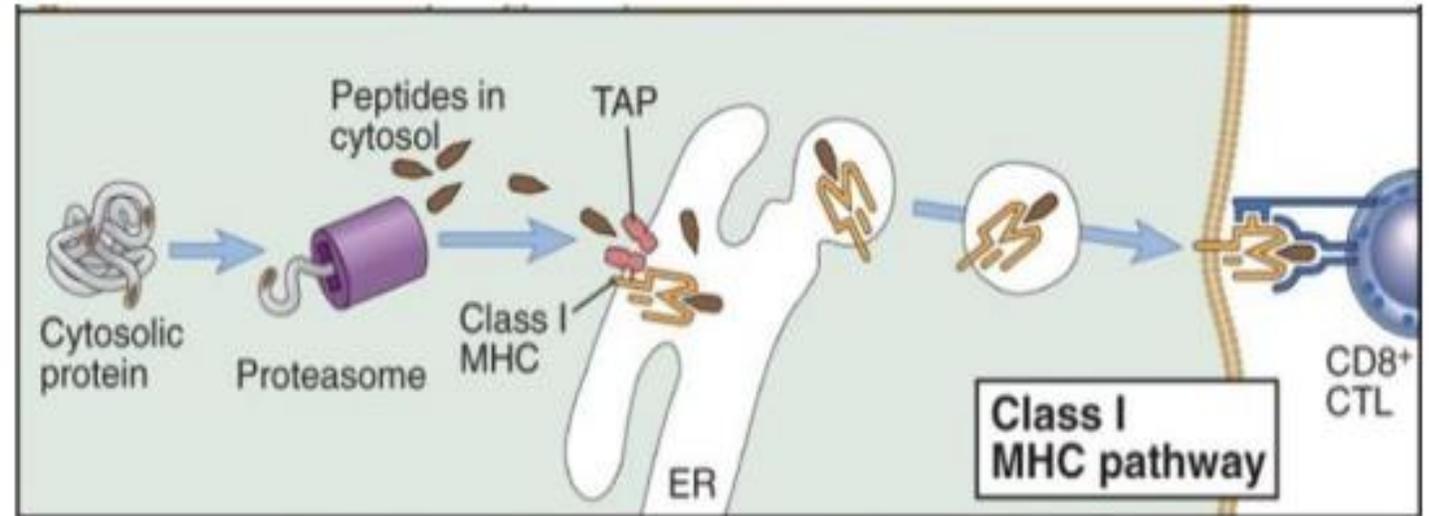
Vías intracelulares del procesamiento de antígenos

- **MHC clase I:**
- procesan antígenos endógenos
- al ingresar a la célula van a ser marcados por ubiquitina (marcador de proteínas extrañas, viejas o que se deben eliminar).
- Al ser ubiquitinadas las proteínas van al proteosoma y se degradan



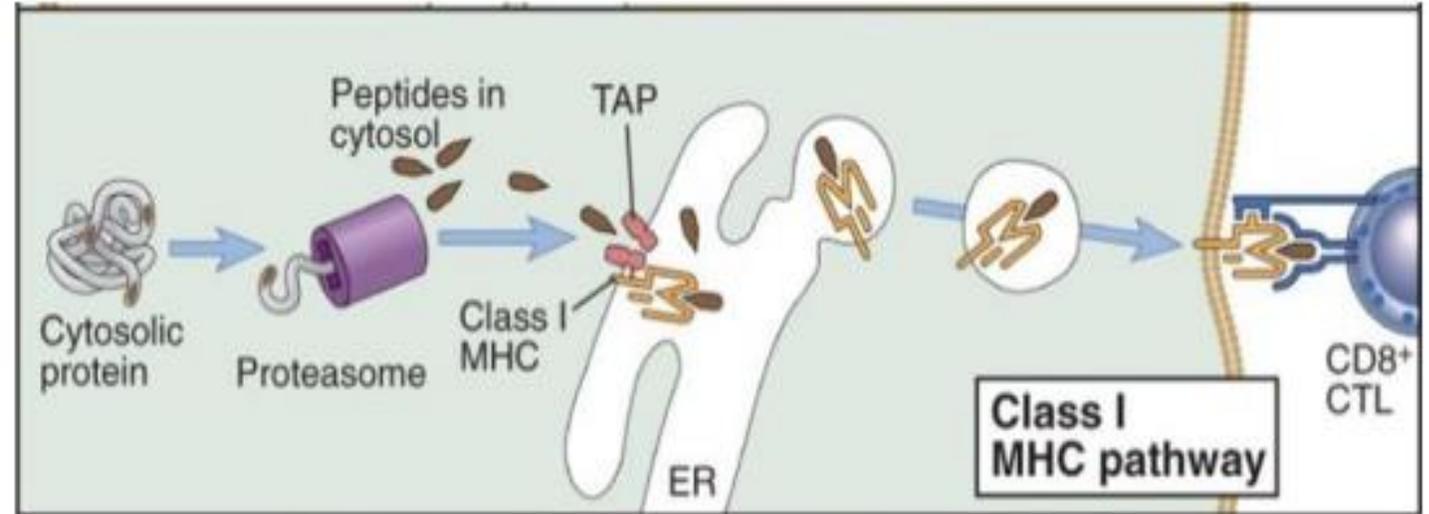
Vías intracelulares del procesamiento de antígenos

- frente a situaciones de peligro se genera el inmunoproteosoma, este posee subunidades que cortan a los péptidos de diferente manera haciendo que queden de 6 a 10 AA, dejando a lo AA reconocidos por MHC I en los extremos.



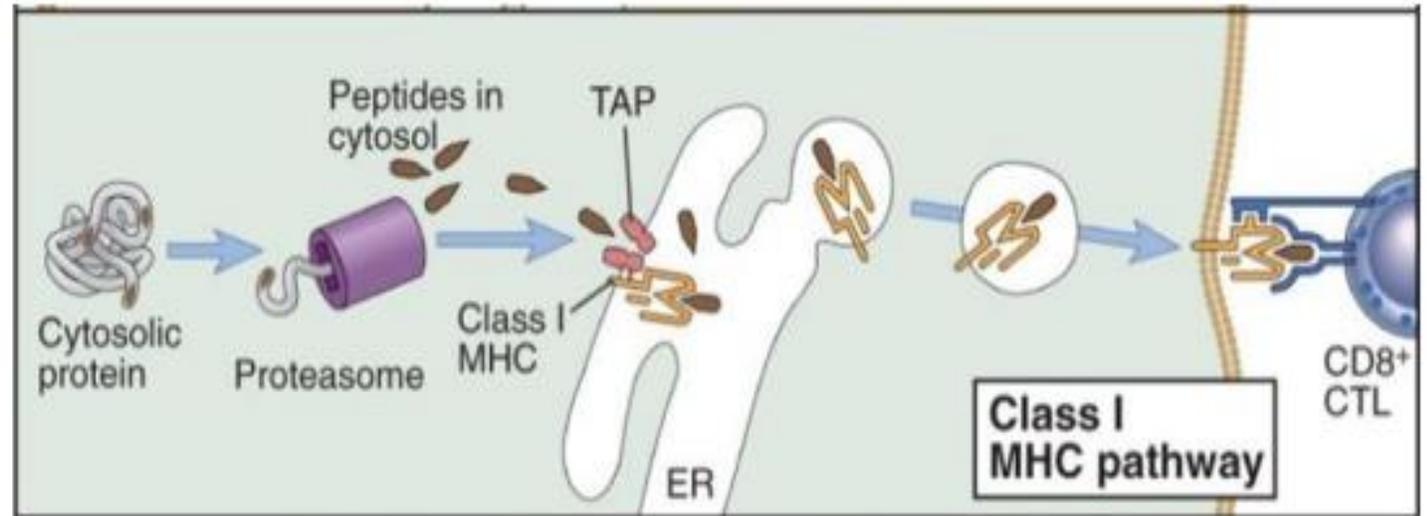
Vías intracelulares del procesamiento de antígenos

- Al degradarse estos péptidos van a entrar al RER por medio de la proteína TAP.
- En el RER los péptidos son colocados sobre MHC (la cual es formada por chaperonas como calnequina y calreticulina) por la Tapsina



Vías intracelulares del procesamiento de antígenos

- **Diferentes virus interfieren con el complejo cargador de MHC I**
- US6 es una proteína que interfiere en TAP haciendo que no entren los péptidos al RER
- E19 no deja que la tapsina cargue al péptido al MHC.



Cross presentación



- Presentan antígenos exógenos a CD8
- Permite que una DC pueda activar a un LT CD8 aun sin estar infectada por un virus, que produce péptidos endógenos
- Cuando una DC no está infectada, debe traer la célula infectada hasta el LT, los antígenos exógenos se fagocitan y las vesículas se unen a los lisosomas, donde son degradados y llevados al citosol donde siguen la otra vía endógena

Cross presentación



- permite la presentación de antígenos exógenos con MHC I (como por ejemplo partículas virales dentro de una célula fagocitada y **permite captar péptidos exógenos que se escaparon de los fagosomas**)
- Esta vía es muy importante en la inmunidad anti viral, la anti tumoral y la tolerancia a lo propio
- **Es fundamental que las vesículas endosomales donde se rompen los péptidos conviertan su pH en neutro (como el del citosol)**
- esto es posible a través de los balances que hacen la V-ADPasa (acidifica) y la NOX2 (alcaliniza)

Autofagia



- Antígenos citosólicos son presentados en MHC II, este mecanismo que se da en condiciones fisiológicas (normales), para degradar proteínas citosolicas viejas, células tumorales muertas, etc
- Es una vía en la cual se **captan péptidos presentes en el citosol** y se forma un **autofagosoma** para que pueda entrar en la **vía de presentación del MHC II**
- Las proteínas a degradar van a ser rodeadas por membranas de autofagia (autofagosomas) en el RER y unidas al MHC II

Activación linfocitaria



- Se produce en los órganos linfoides secundarios
- Antígenos presentados por células dendríticas maduras sobre moléculas del MHC de clase I o II
- si los antígenos se asocian a los TCR, las DC se activan y expresan co estimuladores (ejemplo: B7)
- Los **linfocitos efectores** se dirigen al sitio de infección
- **Cuando disminuyen los niveles de patógenos, los LT efectores comienzan a morir por apoptosis**
- **células memoria**

Etapas de la activación de los LT



- **Presentación antigénica**
- citosinas y quimioquinas, inducen la proliferación o **expansión clonal**
- IL-2 (CD25) induce **Diferenciación** a células memoria
- y a Efectores (CD4 cooperadores o CD8 citotóxicos)

Señales para activar los LT



- MHC unido al antígeno procesado (este se va a unir al TCR y al correceptor CD4 o CD8)
- Moléculas Co-estimuladoras como B-7, ICAM-1, DP-1L (inhibidor)
- IL-12 (estimula la diferenciación de los LT)

Moléculas co-estimuladoras



- permiten generar la sinapsis inmunológica
- estabiliza la interacción LT con la APC
- En ausencia de coestimulación, los LT mueren por apoptosis

Expresión en APC	Receptor en LT	Efecto en la activación
B7	CD28	Estimula
B7	CTLA-4	Inhibe
PD-1L	PD-1	Inhibe
ICAM-1	LFA-1	Estimula
CD40 (es un receptor)	CD40L (es un ligando)	Estimula

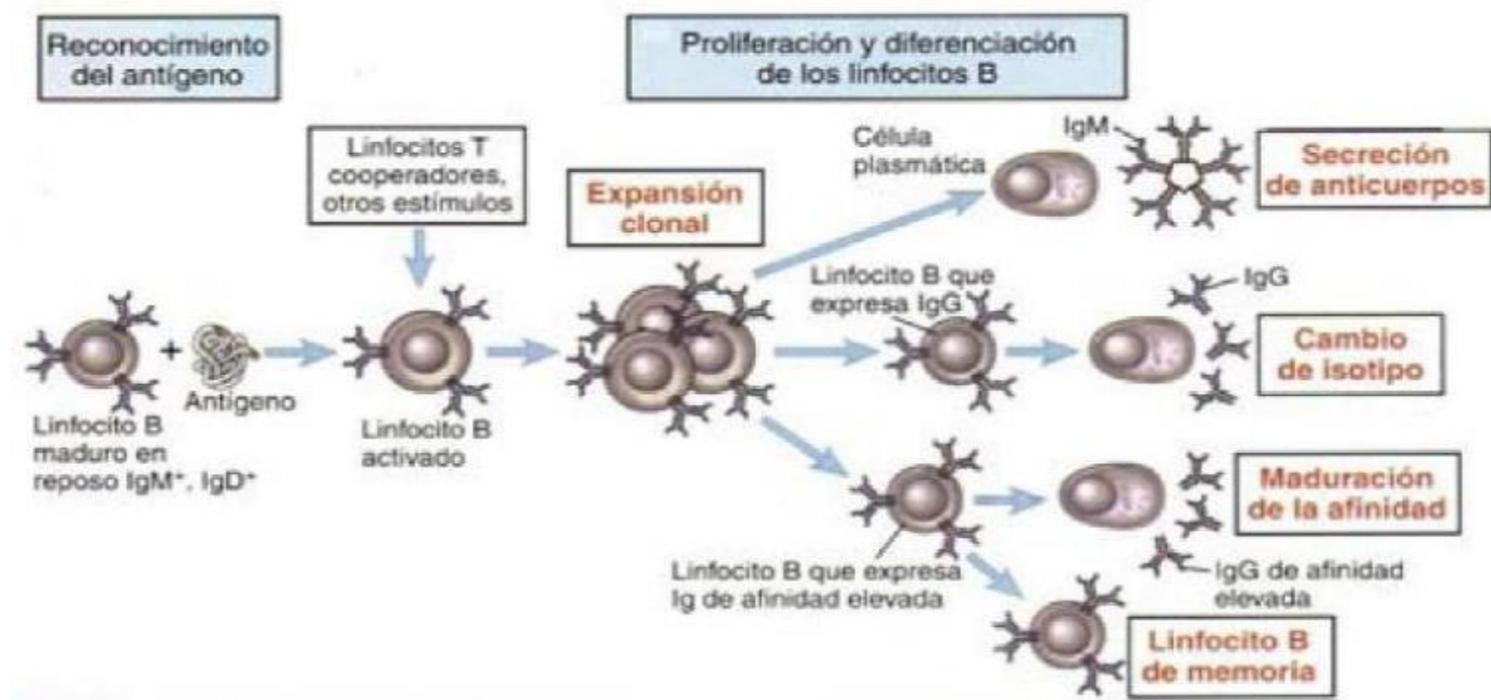
Activación de los linfocitos B



- La respuesta inmunitaria se inicia al reconocer los antígenos específicos por los LB, el antígeno se une al IgM o IgD del LB virgen y lo activa

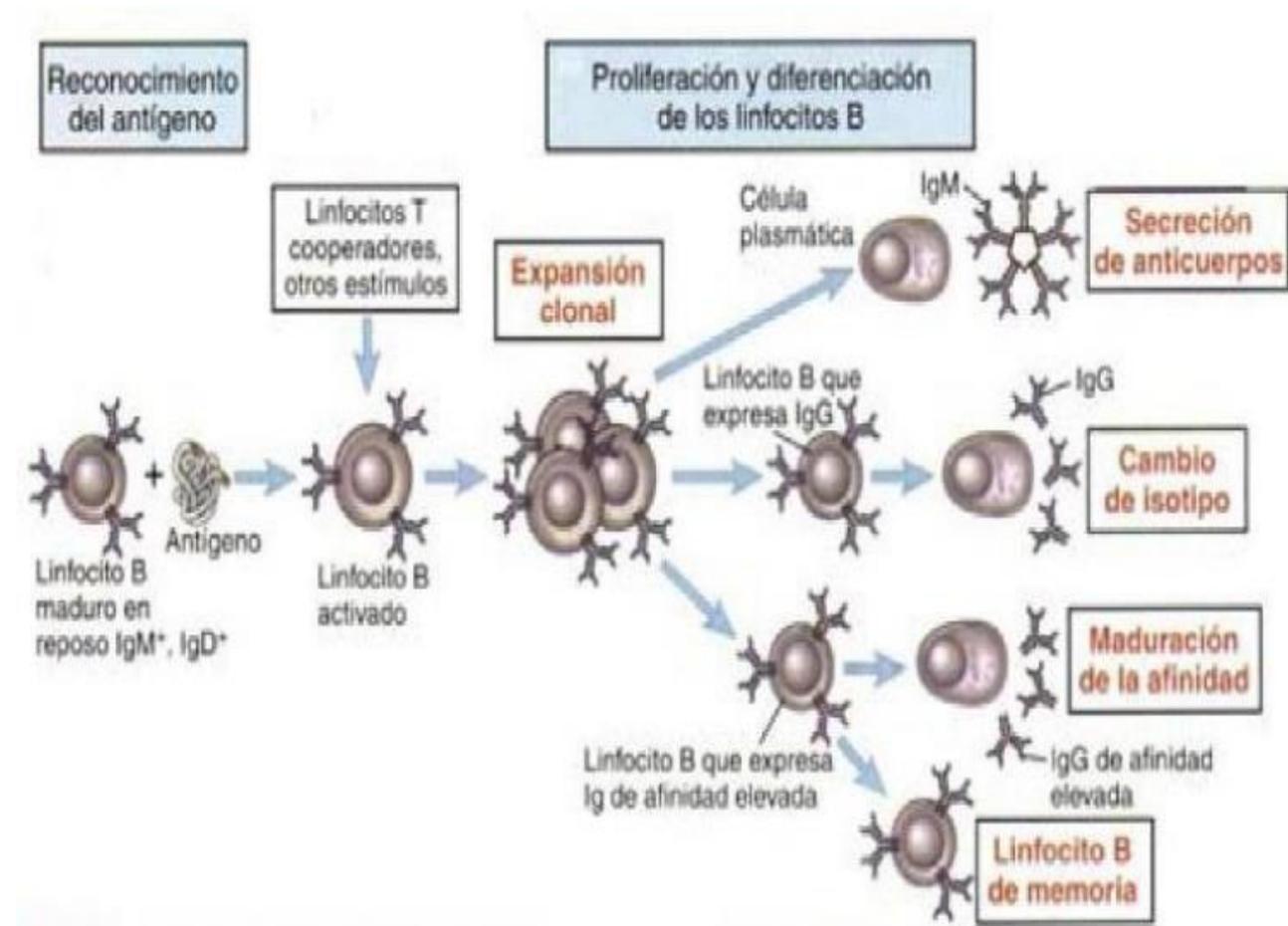
Etapas de la activación de los LB

- Etapas de la activación de los LB
- LB no requieren de una APC para reconocer el antígeno
- pueden reconocer Ag presentados por APC



Etapas de la activación de los LB

- El antígeno se va a unir al **BCR**, el cual está **compuesto por una Ig (IgM o IgD)** y las proteínas asociadas **Ig α e Ig β** (que van a presentar un ITAM)
- activación de **ITAM**
- **aumento de factores de transcripción (NF- κ B y AP-1)**
- Estos factores van a estimular la activación del LB



Migración de los LT y los LB cuando se activan



- linfocitos T cooperadores aumentan la expresión del receptor CXCR5, el cual capta el ligando CXCL13 producido por las DC foliculares y permite su migración hacia el folículo
- Los linfocitos B, disminuyen la expresión de CXCR5 que normalmente tienen, y comienzan a expresar CCR7, el cual los dirige a la zona T del ganglio linfático, para que se produzca la cooperación T-B

Interacción T-B



- Primero el LB le presentará el antígeno, unido al MHC II, al LT
- A continuación el LT mediante el CD40L (presente en su membrana, que interactúa con el receptor CD40 presente en los LB) y citoquinas promueve la proliferación y diferenciación de los LB
- Induce la formación de **focos de linfocitos extrafoliculares y centros germinales de linfocitos foliculares**

Respuestas primarias y secundarias



- **Respuesta primaria:** se debe a la activación de los LB vírgenes.
- **Respuesta secundaria:** se deben a la diferenciación de una un LB memoria a un LB efector, genera una respuesta mucho más rápida y de mayores proporciones.

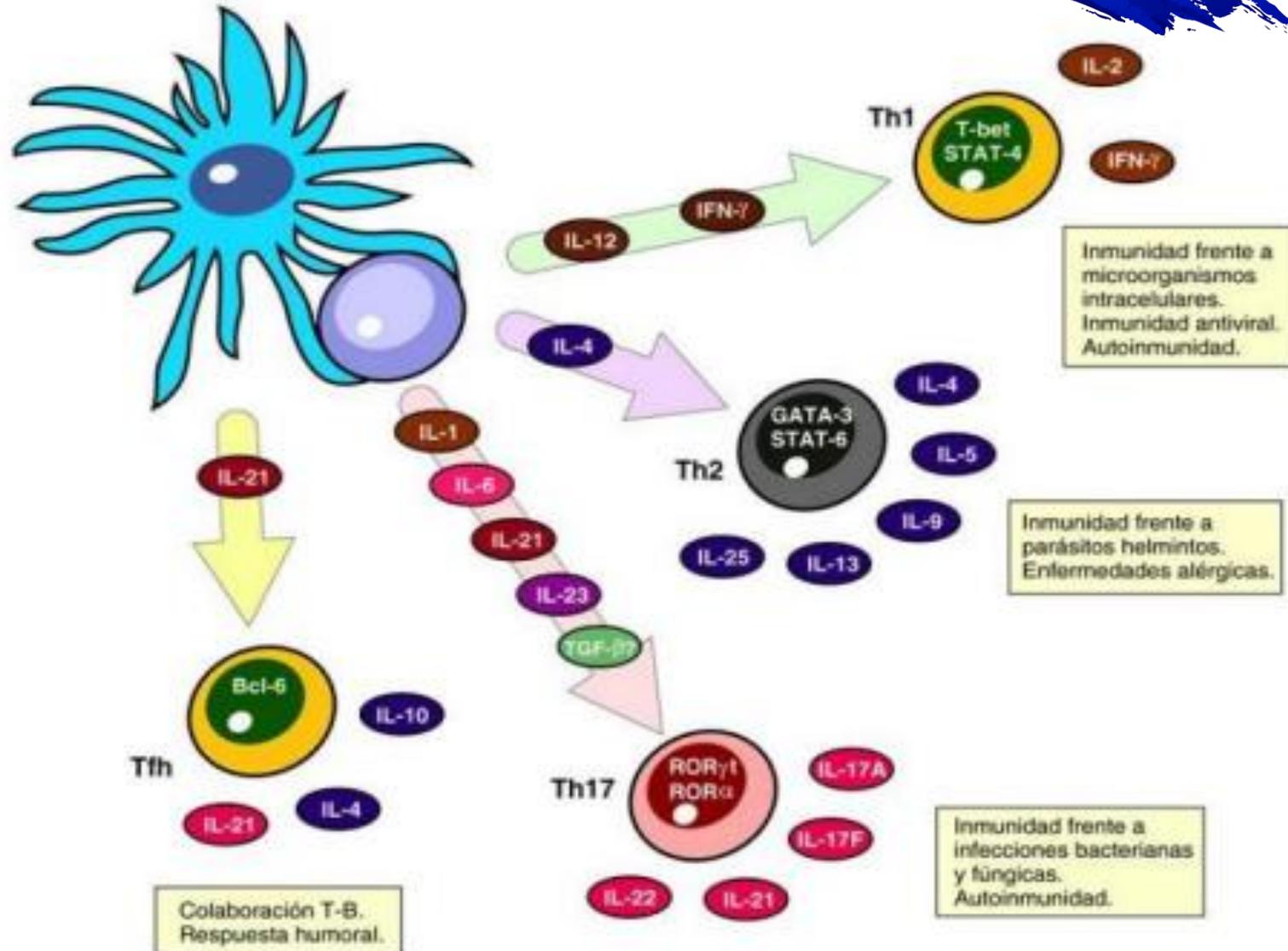
Respuesta inmune efectora celular

CBO

Educamos Diferente

• LT CD4

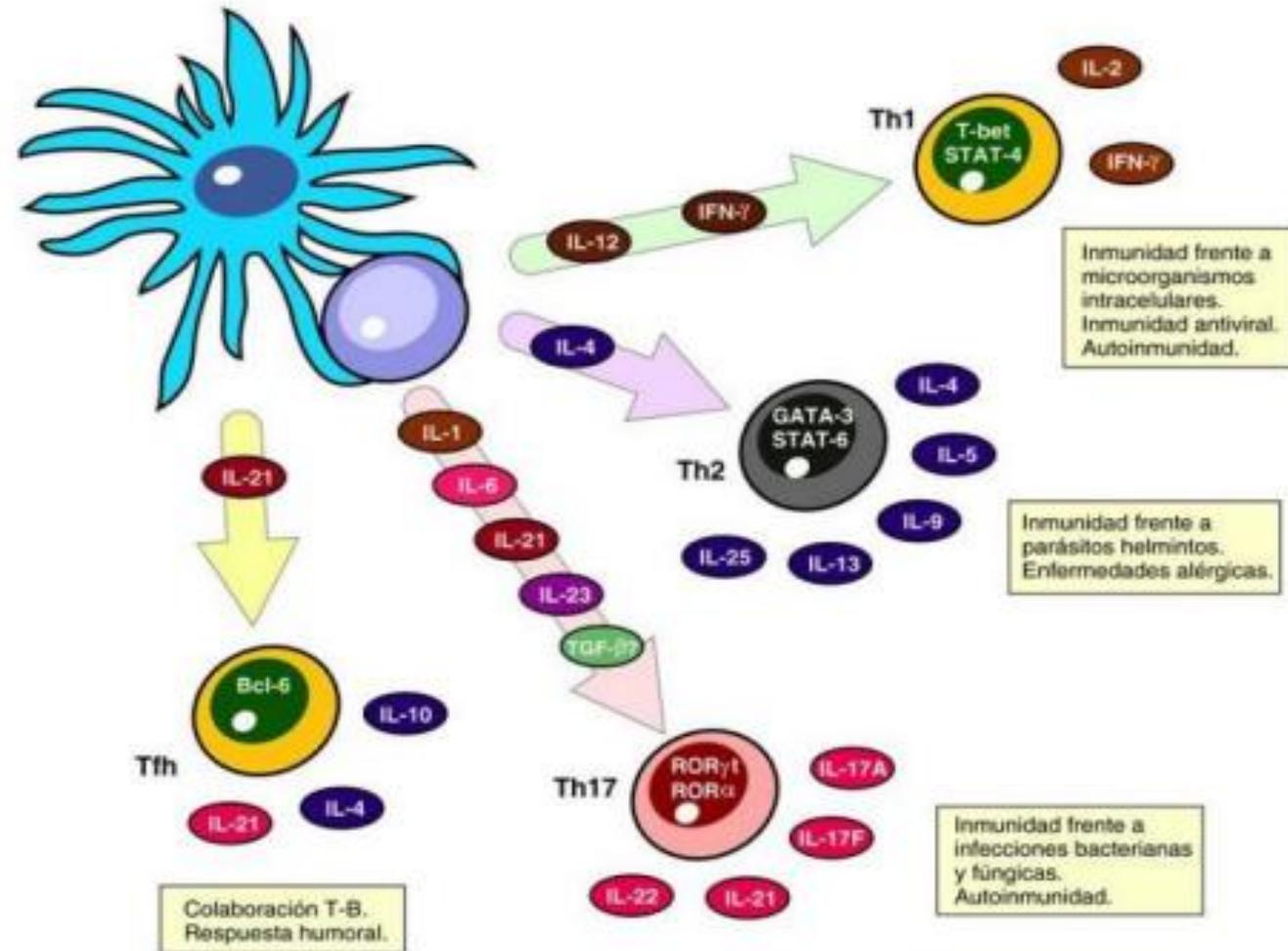
- determinan que leucocitos serán reclutados.
- Th1 activan fagocitos
- Th2 eosinófilos, estimula la producción de IgE
- respuesta a microorganismos extracelulares esta mediada por Th17



Respuesta inmune efectora celular



- Las **células dendríticas decodifican la información produciendo citoquinas** que permiten diferenciar a los LT CD4+ en diferentes perfiles funcionales
- Los distintos tipos de linfocitos expresan distintos receptores, por lo cual migran a diferentes sitios, según el microorganismo que produzca la lesión.
- Llegan al sitio de infección, se produce la inflamación inmunitaria y aumenta la producción de citoquinas



Funciones de los distintos tipos de CD4



- **Th1**

- **activar los macrófagos**
- **producción de INF- γ** (el cual va a estimular la síntesis de factores de transcripción en el macrófago como NF-kB y AP-1, que estimulan enzimas lisosomales y radicales libres que destruyen los microorganismos en el fagosoma)
- expresión de **CD40L**
- **producen IL-2**
- **factor de crecimiento de los Th1**
- **IL-3 y GM-CSF**
- median la inflamación granulomatosa de la tuberculosis

Respuesta inmune efectora celular



- **Th2**

- **reacciones mediadas por la IgE**
- **activan eosinófilos**
- **producen IL-4**, induce la respuesta de IgE
- **producen IL-5**, que promueve el crecimiento, la diferenciación y la activación de eosinófilos
- **producen IL-13**, que interviene en la inflamación alérgica, la activación alternativa del macrófago y la secreción de moco por las células respiratorias

Respuesta inmune efectora celular



- **Th17**

- **reclutamiento de neutrófilos**
- **eliminación de bacterias extracelulares y hongos**
- **Producen IL-17**, reclutamiento de neutrófilos
- **producen IL-22**, mantienen la integridad epitelial
- **IL-21**, generación de linfocitos T cooperadores

Respuesta inmune efectora celular



- **Tfh**
 - participando en la **cooperación T-B** para la generación de anticuerpos
- **Treg:** Generan inmunosupresión

Respuesta inmune efectora celular



- **LT CD8**
 - La **activación se da** con dos señales (**TCR/Ag-MHC I Y CD28/B7**)(pero es débil)
 - **activación completa mediante** colaboración de las células T CD4+, **CD40L/CD40** (estimula la acción de las DC (APC) y **Citoquinas como IL-2** (estimulan la activación de los LT CD8)
 - **Liberación de granzimas y perforinas**

Respuesta inmune efectora celular



- **LT CD8**
 - utiliza el **Sistema FasL/Fas**
 - en el que el LT produce FasL, el cual se va a unir al receptor de la célula infectada Fas, activando la vía de las caspasas que produce apoptosis
 - producir **citoquinas pro-inflamatorias**, como **INF- γ** (estimula a los macrófagos) y **TNF- α**

Respuesta inmune efectora celular



Tipo de LT CD4	Citoquinas que estimulan su diferenciación	Factores de transcripción que se estimulan	Citoquinas producidas
Th1	IL-12, INF- γ	T-bet	INF- γ e IL-2
Th2	IL-4	GATA-3	IL-4, IL-5, IL-13, IL-9 e IL-25
Th17	IL-6, TGF- β	ROR γ t	IL-17, IL-21, IL-22
Tfh (helper folicular)	IL-21	Bcl-6	IL-10, IL-4, IL-21
Treg	TGF- β	FOXP3	TGF- β , IL-10

Respuesta inmune efectora humoral



- **Neutralización de toxinas y microorganismos:**
 - Los anticuerpos se unen a **estructuras microbianas** (impiden la **internalización** de virus y bacterias a las células)
 - pueden actuar mediante **efectos alostéricos** (provocan la liberación de energía del patógeno, produciendo su inactivación)

Respuesta inmune efectora humoral



- **Opsonización y fagocitosis**

- Los **receptores Fc de los fagocitos** permiten la ingestión y destrucción de patógenos
- Producción de **citoquinas, mediadores pro-inflamatorios, especies reactivas del oxígeno y enzimas hidrolíticas**

- La **opsonización** es cuando los anticuerpos se encuentran unidos a la superficie de los patógenos, “marcándolos” para ser fagocitados.

- Las anticuerpos más usados en cumplir esta función son las **IgG**. Los **receptores más importantes para esta función son los gamma**

Respuesta inmune efectora humoral



- **Citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC):**
 - Los receptores Fc (CD16) activan las células Natural Killer
 - Se produce Perforinas, granzimas e INF- γ .
 - El anticuerpo que se reconoce es generalmente IgG.

Respuesta inmune efectora humoral



- **Sensibilización de Mastocitos, Basófilos y eosinófilos**
 - **Participan en la eliminación de helmintos, mediante la acción de la (proteína principal básica)**
 - **IgG, IgE e IgA cubren los helmintos, que al unirse con los receptores Fc producen la desgranulación de los eosinófilos y liberación de (PPB)**
 - **Los Mastocitos producen mediadores que dan broncoconstricción y aumento de la motilidad local**
 - **Tanto en la ADCC como en la sensibilización de mastocitos, basófilos y eosinófilos, la especificidad de cual patógeno atacar está dada por el anticuerpo pegado a su membrana y no al antígeno.**

Regulación de la respuesta inmune: tolerancia inmunitaria.



- Se define como la falta de respuesta frente a un antígeno inducida por la exposición previa a dicho antígeno.

- **Tolerancia central**
- **Tolerancia periférica**

Tolerancia central

- Linfocitos maduros no reconocen antígenos propios presentes en el timo o medula ósea
- La interacción de linfocitos inmaduros con antígenos propios, genera la muerte de los linfocitos (apoptosis)
- En el caso de los LB, en vez de morir pueden modificar sus receptores para no reconocer antígenos propios (edición de receptor)
- En el caso de los LT CD4, se pueden diferenciar en Treg (LT reguladores) que migran a la periferia e impiden las reacciones frente a antígenos propios

Tolerancia periférica

- en caso de que linfocitos maduros reconozcan antígenos propios en la periferia, estos son inducidos a la apoptosis, suprimidos por Treg o pueden quedar anérgicos
- La **supresión de los LT autorreactivos** por los LT reguladores, se debe a que los Treg presentan elevadas concentraciones del receptor IL-2 (CD25). Su función y supervivencia depende de TGB- β y IL-2; y de la coestimulación CD28-B7.

Tolerancia periférica

- El factor de transcripción FoxP3 es crítico para el desarrollo de Treg, estos controlan la respuesta inmunitaria mediante la secreción de inmunosupresores como IL-10 (inhibe función de macrófagos y DC).
- **La eliminación de los LT por apoptosis**
- Cuando la respuesta linfocitaria es normal se generan proteínas antiapoptóticas Bcl-2 que favorecen la supervivencia
- en caso de reconocer antígenos propios sin coestimulación se generan las proteínas apoptóticas Bim, que activa proteínas que llevan a la muerte celular.



Tolerancia de los LT

- selección negativa
- moléculas cuya función en la autotolerancia es reconocida son CTLA-4 y PD-1.
- La primera compete con CD28 por los co estimuladores B7, proporcionando señales inhibitorias a los LT.
- La PD-1 reconoce dos ligandos de las APC, llevando a la inactivación de LT.

Tolerancia de los LB

- Los LB pueden expresar Rag1 y Rag2 para cambiar la cadena ligera de Ig, adquiriendo una nueva especificidad (**edición del receptor**). Si la edición del receptor no elimina la autorreactividad, los LB sufren apoptosis.
- Si los LB anergicos entran en contacto con LT CD4 que expresa FasL, mueren ya que los LB expresan Fas