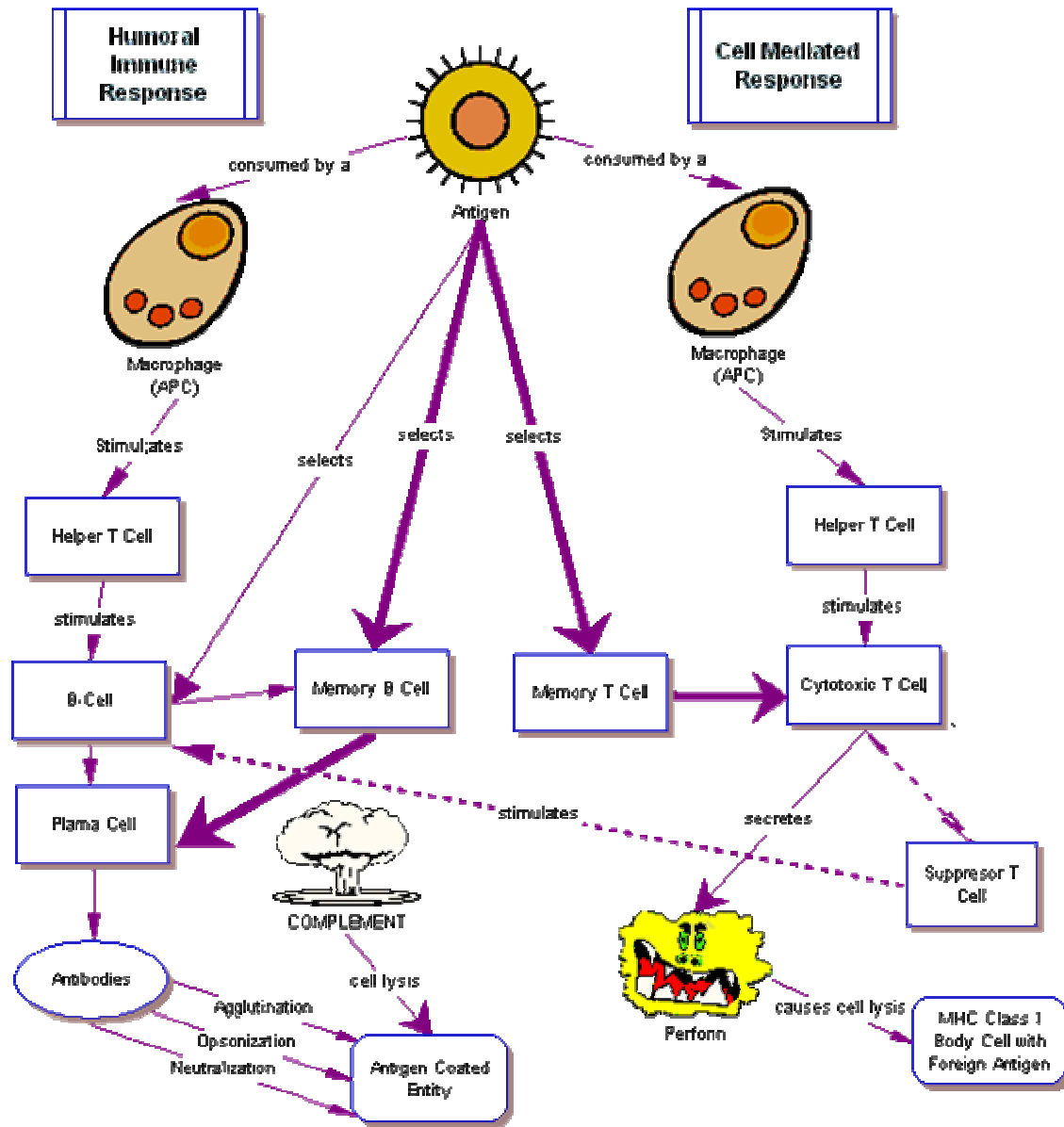


Inmunología Clínica 2010



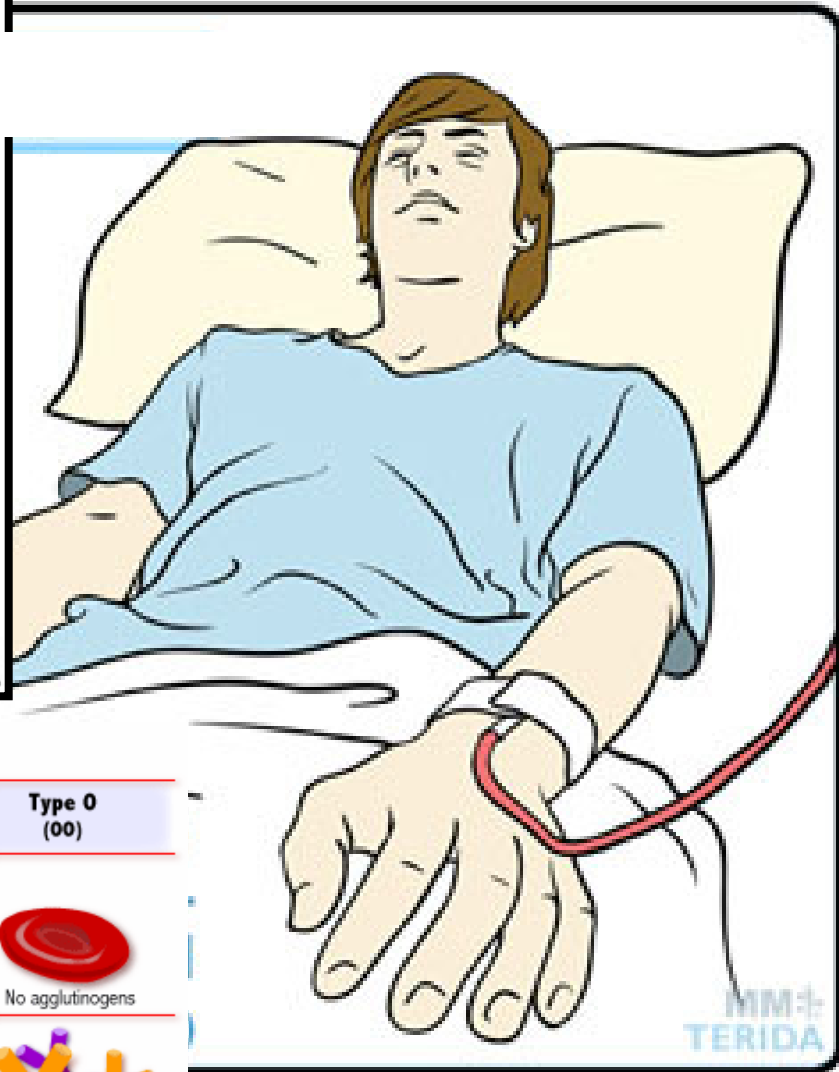
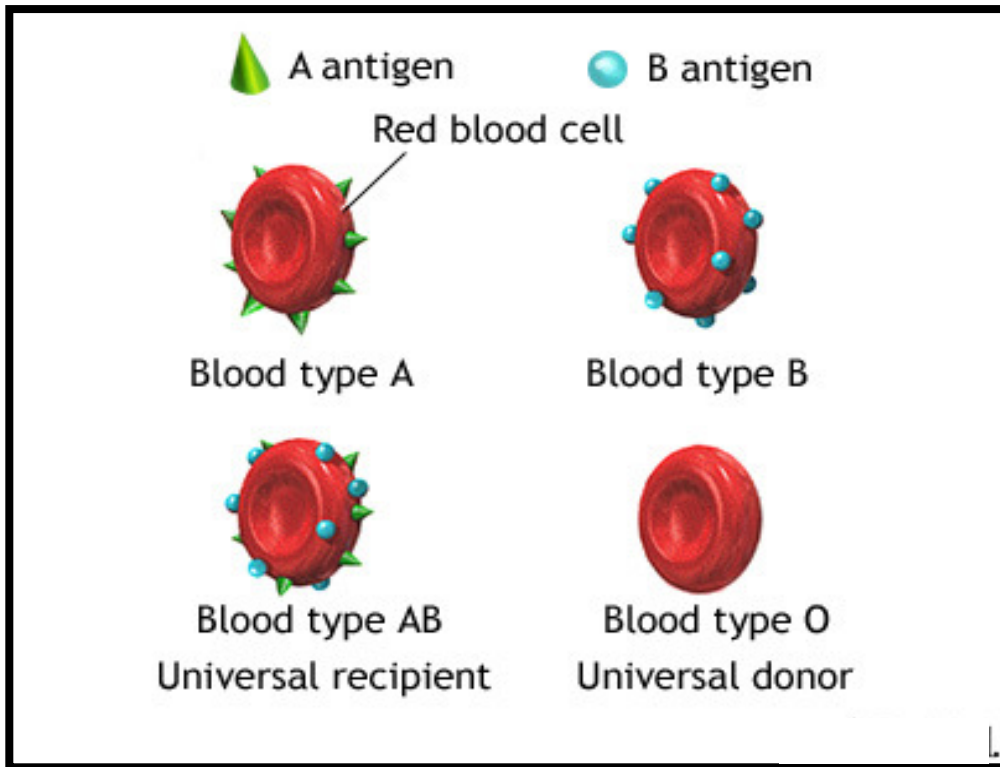
Bioq Graciela Svibel





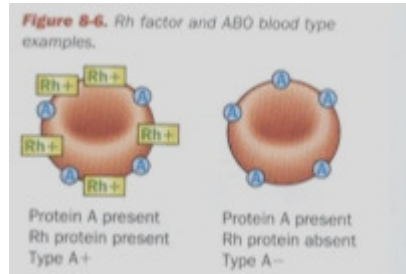


Antígenos / Inmunógenos



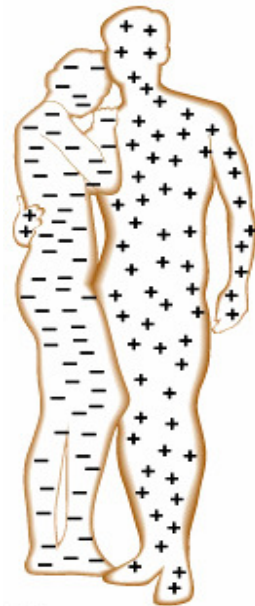
The ABO Blood System

Blood Type (genotype)	Type A (AA, AO)	Type B (BB, BO)	Type AB (AB)	Type O (OO)
Red Blood Cell Surface Proteins (phenotype)	A agglutinogens only	B agglutinogens only	A and B agglutinogens	No agglutinogens
Plasma Antibodies (phenotype)	b agglutinin only	a agglutinin only	NONE. No agglutinin	a and b agglutinin

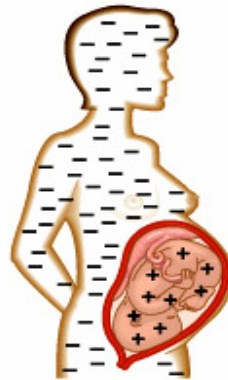


Gen Rh+ es dominante

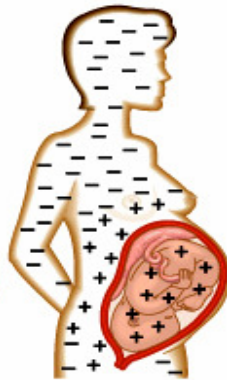
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. Permission required for reproduction or display.



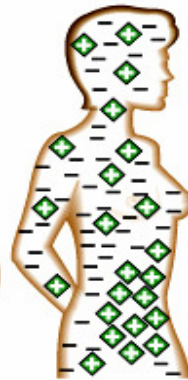
Rh-negative woman and Rh-positive man conceive a child



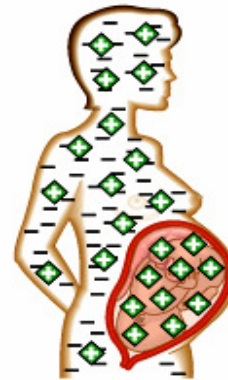
Rh-negative woman with Rh-positive fetus



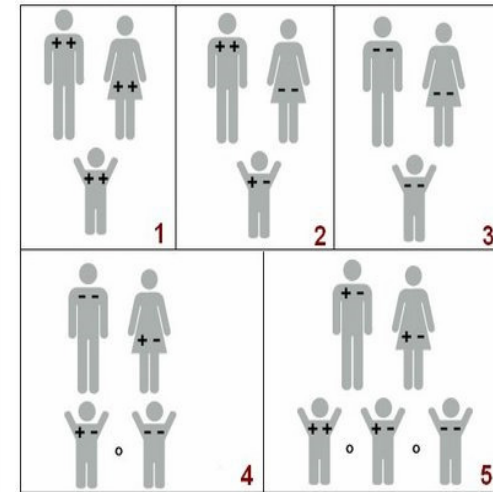
Cells from Rh-positive fetus enter woman's bloodstream

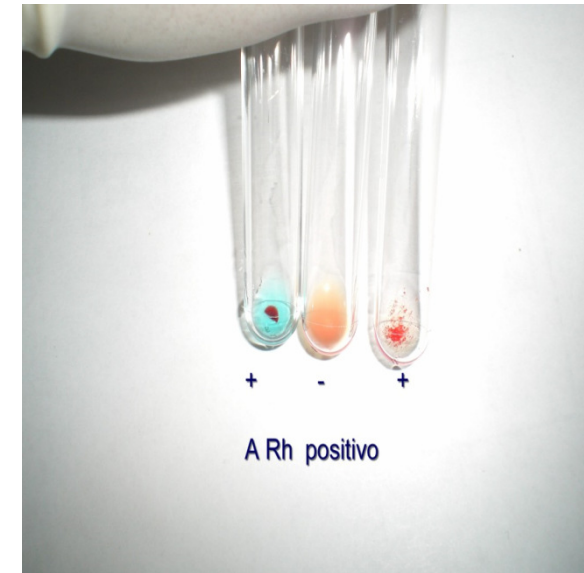
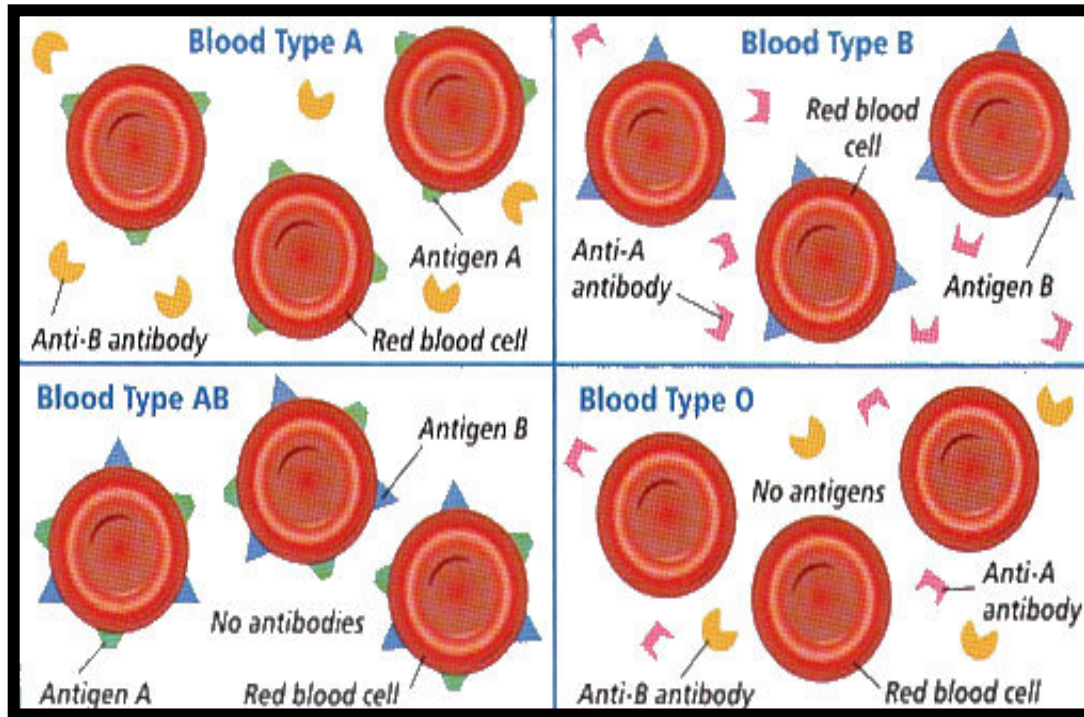


Woman becomes sensitized—antibodies (◊) form to fight Rh-positive blood cells



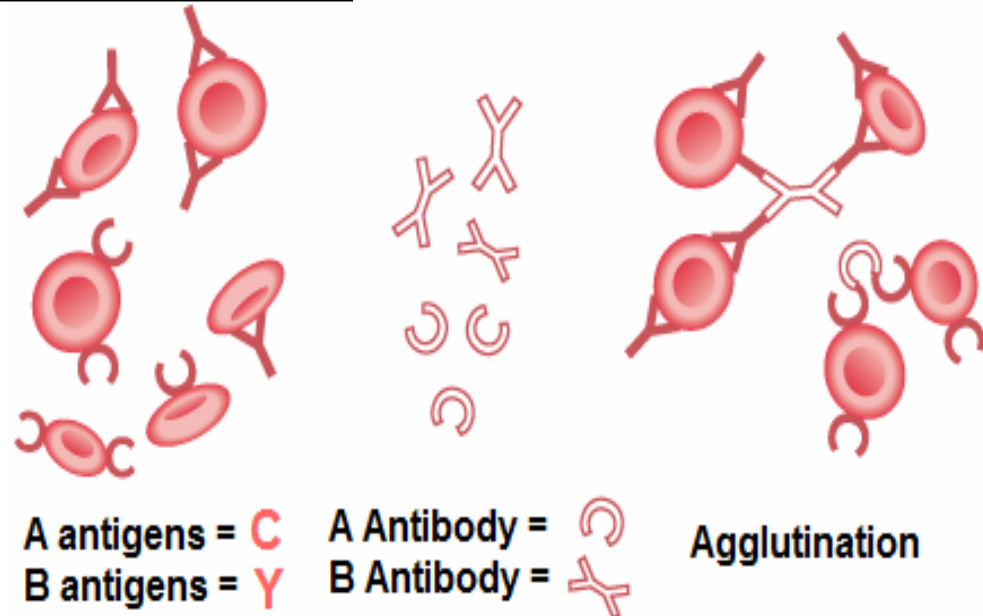
In the next Rh-positive pregnancy, maternal antibodies attack fetal red blood cells





AGLUTINACIÓN

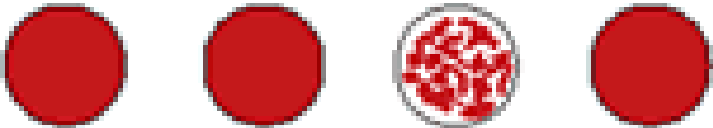
GRUPO	% POBLACION
O+	37
O-	6
A+	34
A-	6
B+	10
B-	2
AB+	4
AB-	1



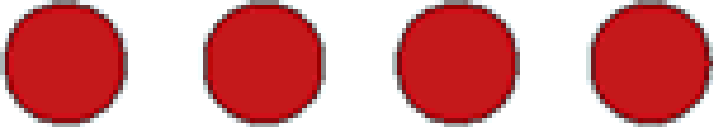
HOW TO READ YOUR RESULTS

BLOOD TYPE ANTI-A ANTI-B ANTI-D CONTROL

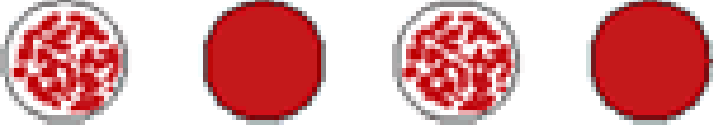
O-POSITIVE



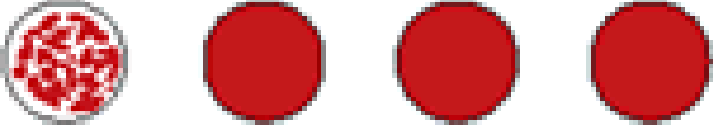
O-NEGATIVE



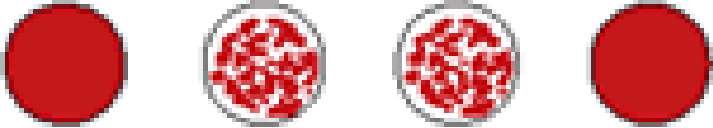
A-POSITIVE



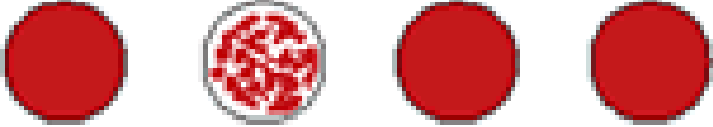
A-NEGATIVE



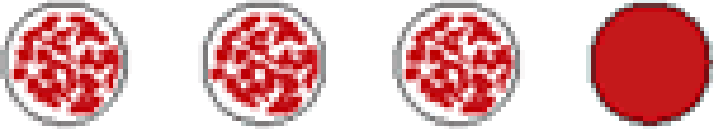
B-POSITIVE



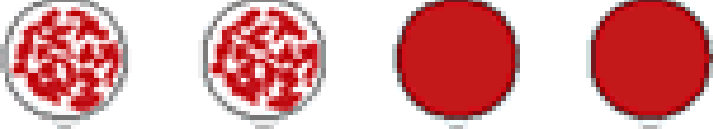
B-NEGATIVE



AB-POSITIVE

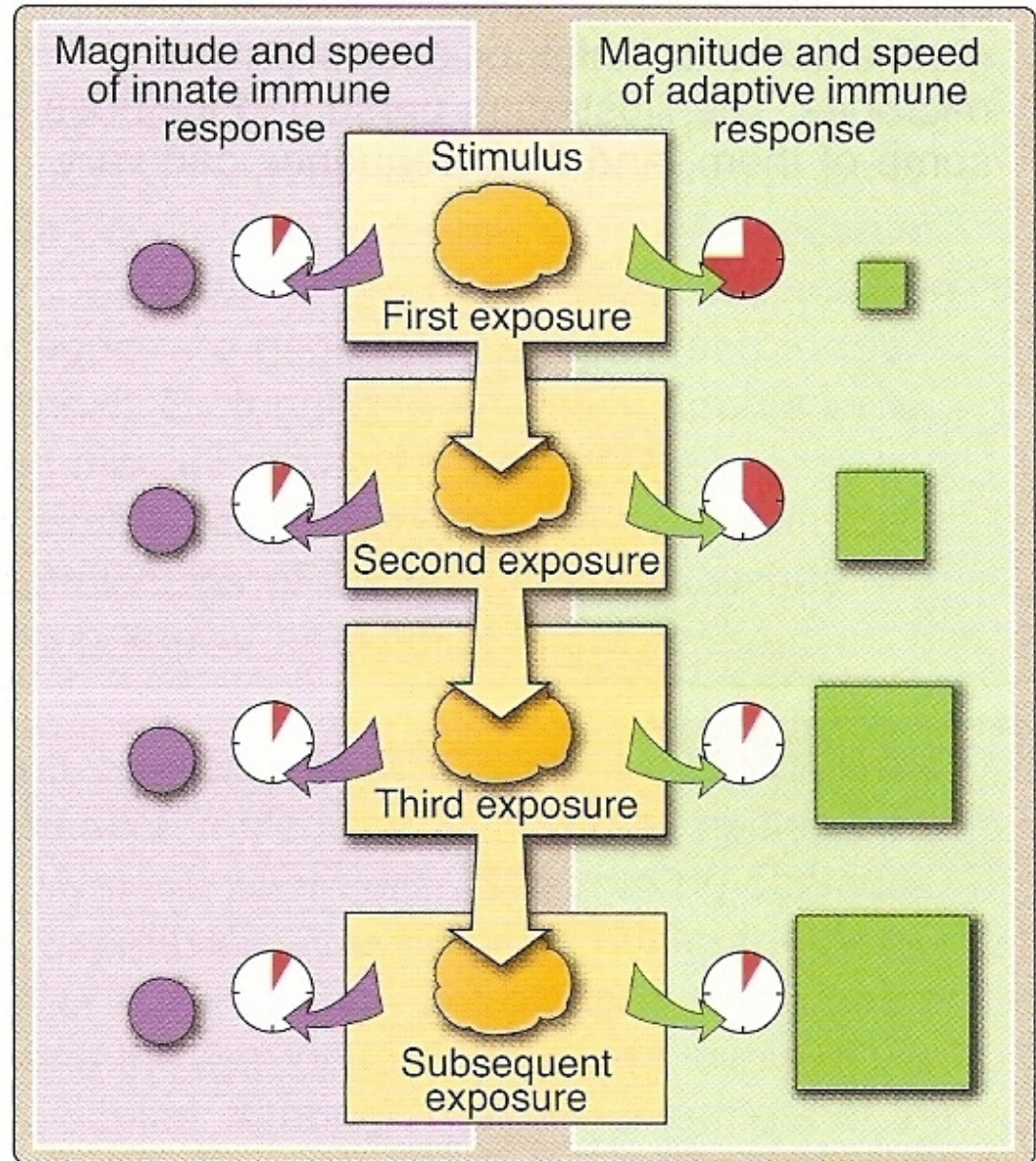
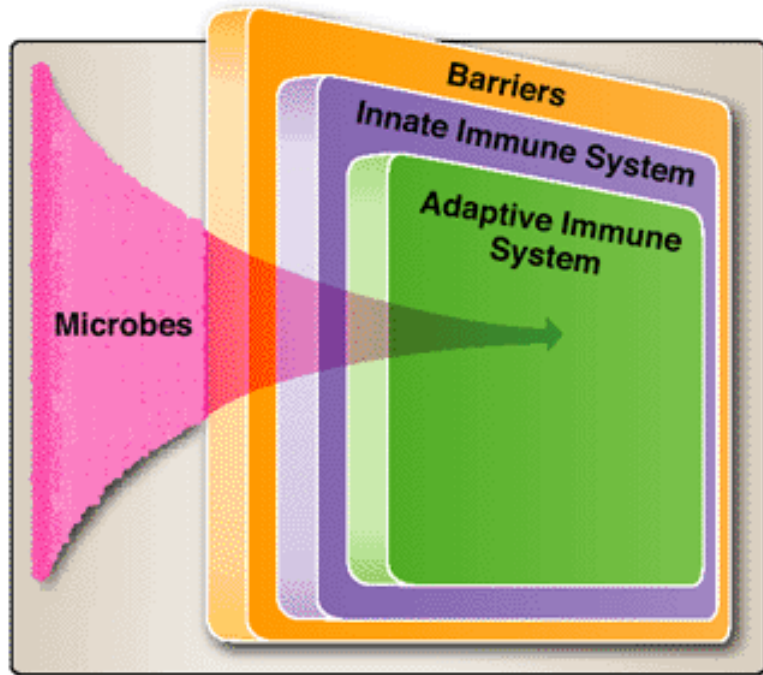


AB-NEGATIVE



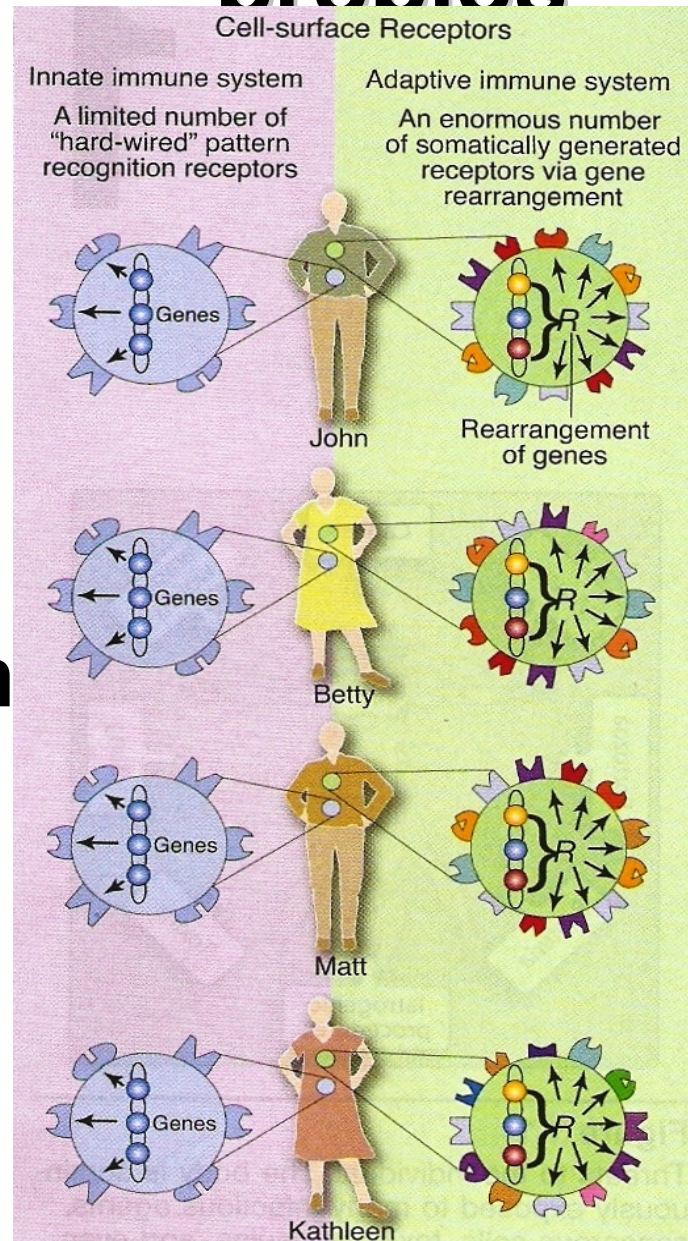
INVALID





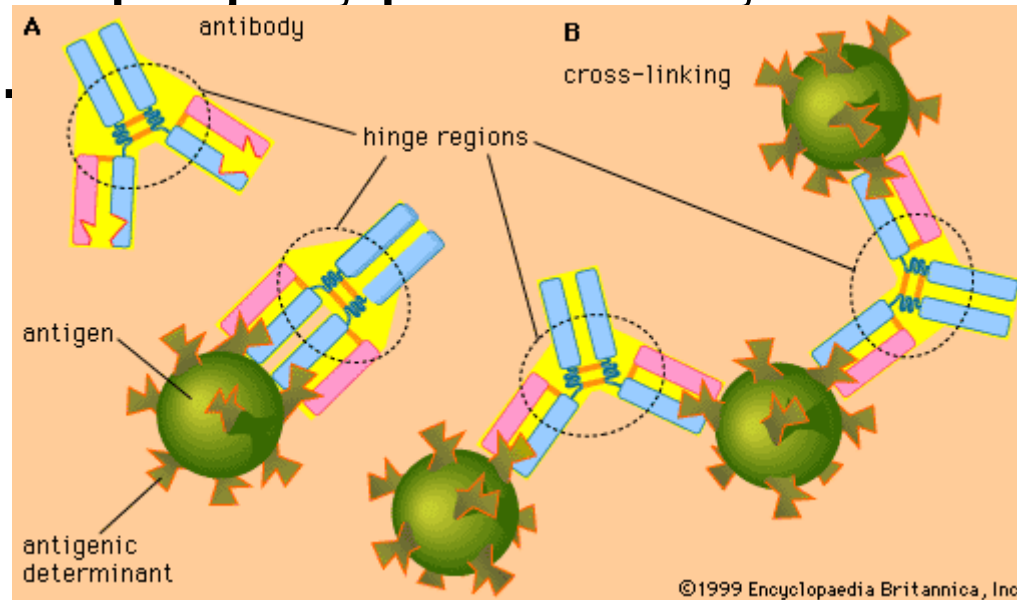
Reconocimiento de receptores no propios

PRR
SGR
Pattern
Somatically
Recognition
Generated
Receptors
Receptors



Antígenos (antibody generation)

- Moléculas, organismos o partes de las moléculas, reconocidas por el sistema inmune.....
- simples, complejas, proteínas, carbohidratos, sintéticas..



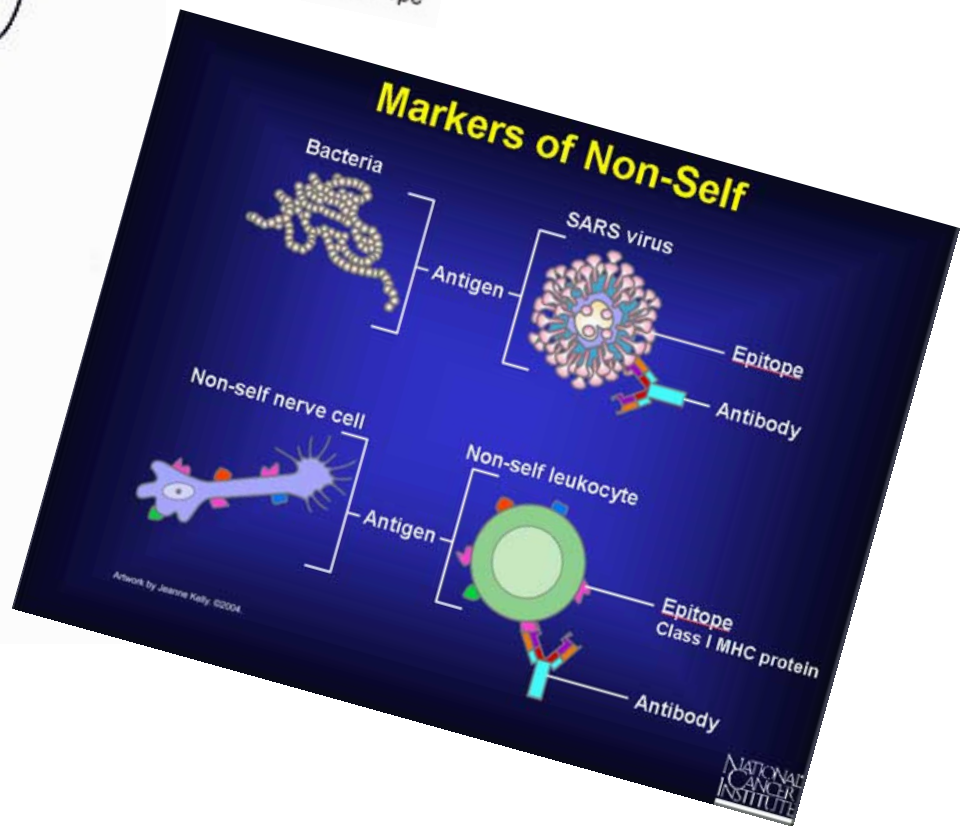
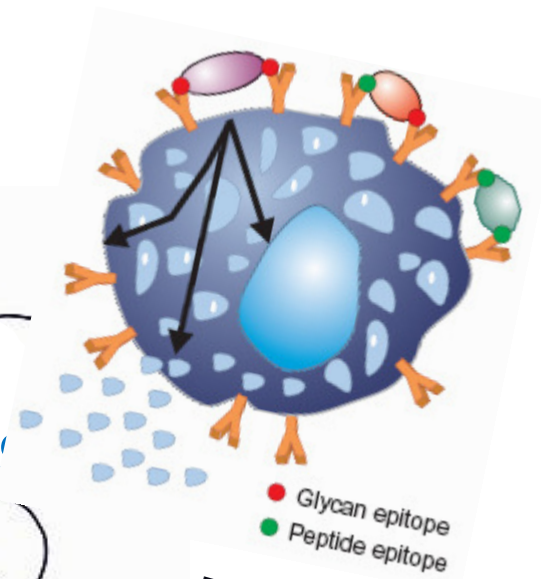


TOLERÓGENOS: son sustancias que por la forma molecular en que se encuentran no inducen respuesta.....

ALERGENOS: son sustancias en la mayoría de los casos inocuas, que inducen una respuesta de hipersensibilidad característica.....

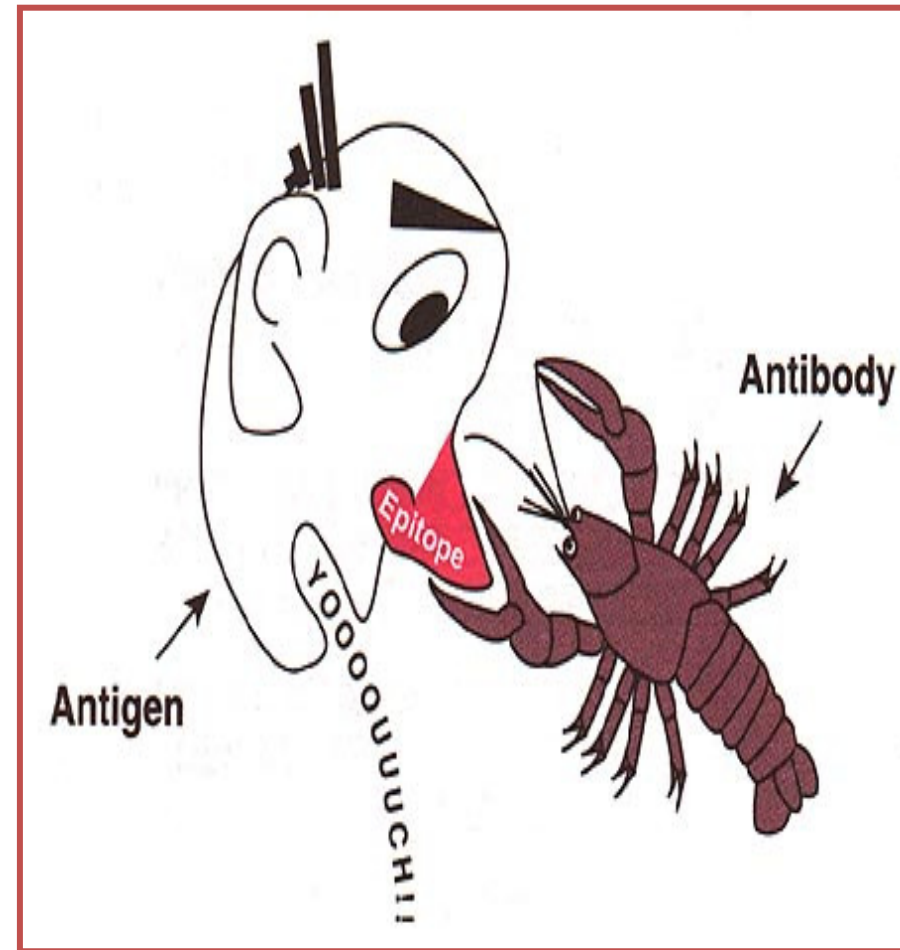


EPÍTOPOS O DETERMINANTE ANTIGÉNICOS

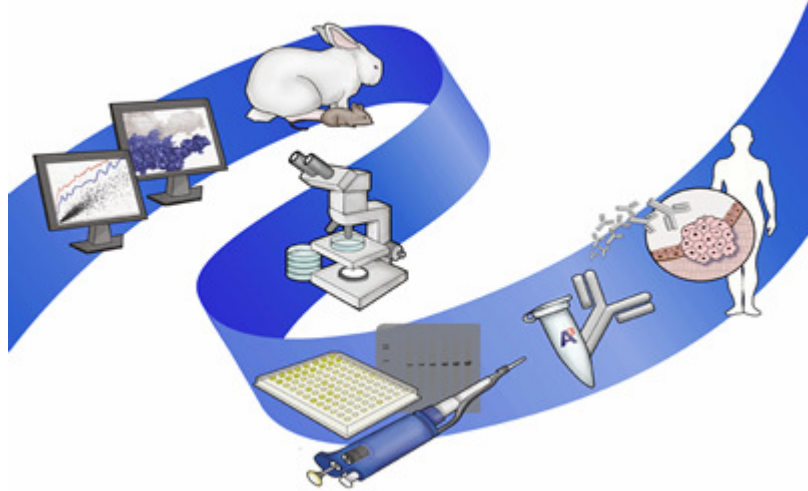


Especificidad antigénica

- Radica en los **determinantes antigénicos o epitopos**
- Los **haptenos** tienen especificidad antigénica pero no poder inmunógeno



Valencia antigénica



..el número de **determinantes antigénicos funcionales** que pueden unirse al anticuerpo.

Hapteno es UNIVALENTE.

Antígeno natural es POLIVALENTE...múltiples determinantes antigénicos se unen a diferentes moléculas de anticuerpos.



Epitopes -
 inmunológ
 activas del
 puede unir
 celular
 inmunogl
DETERM
ANTIG

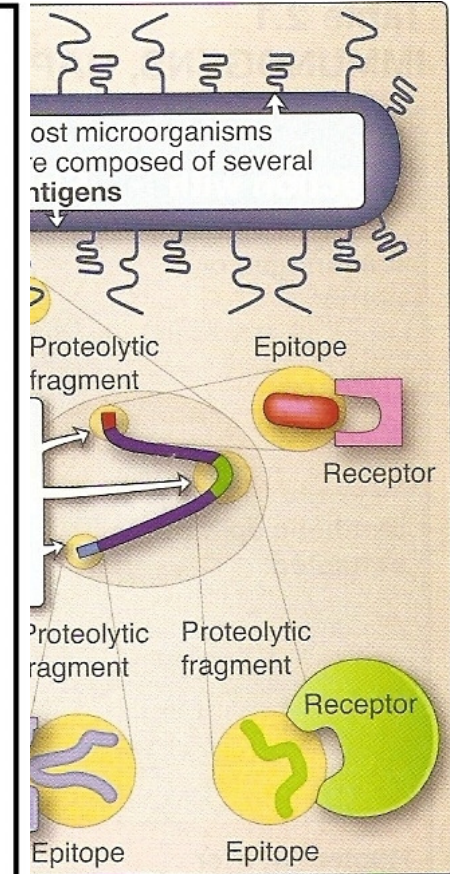
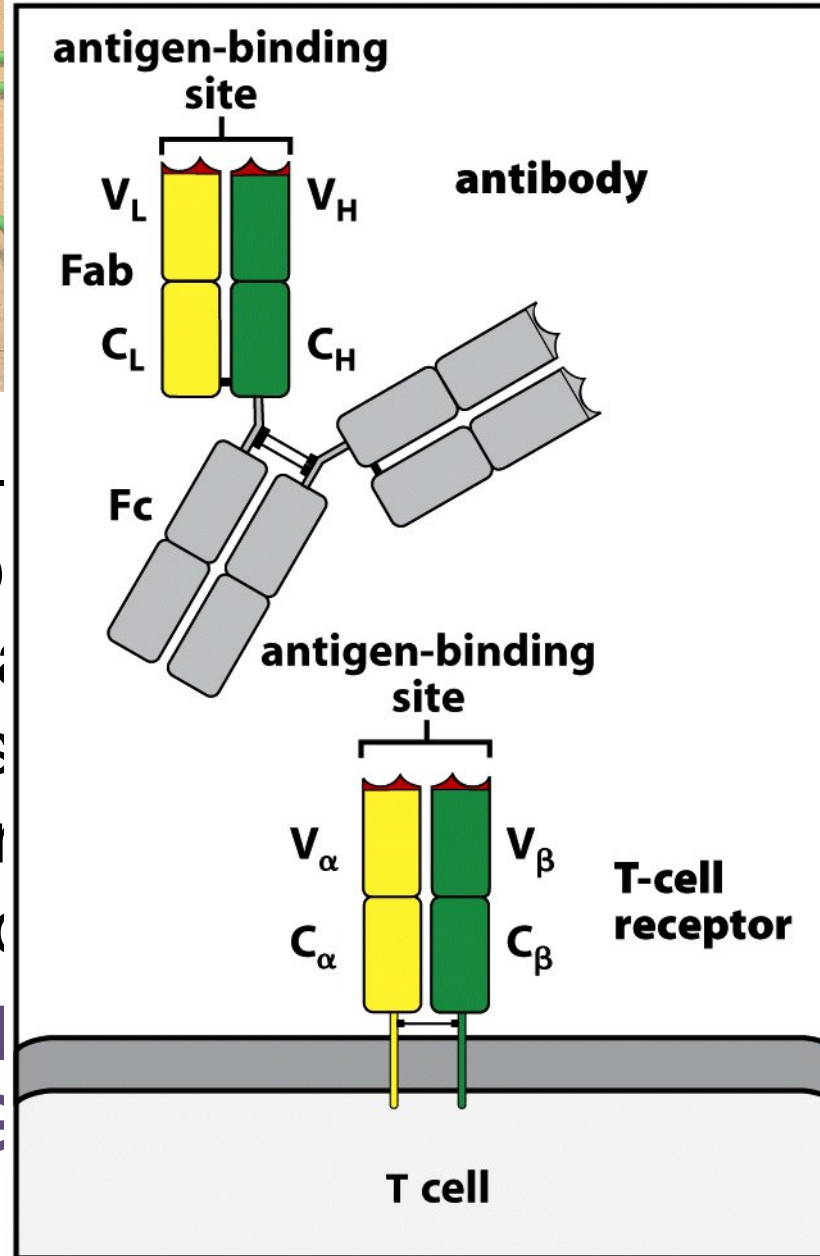
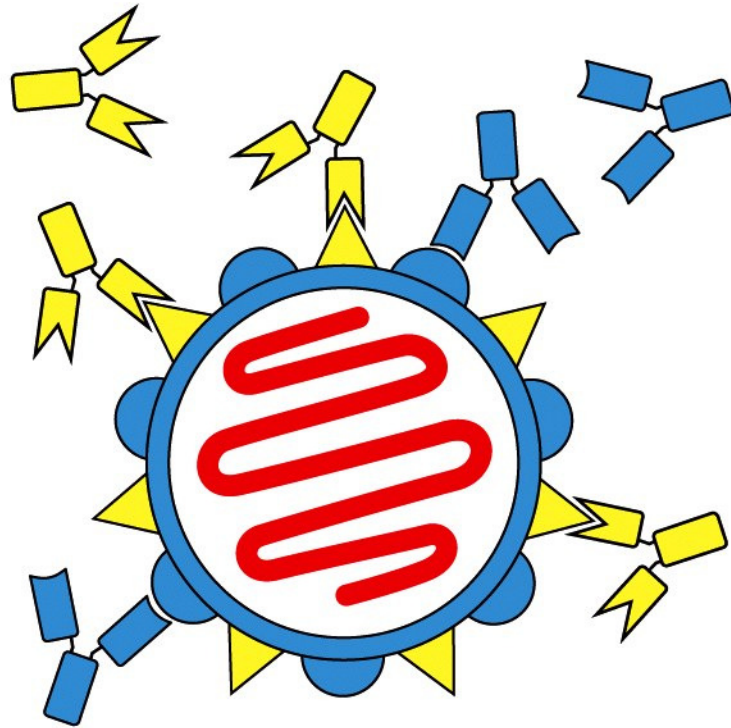


Figure 3-11 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

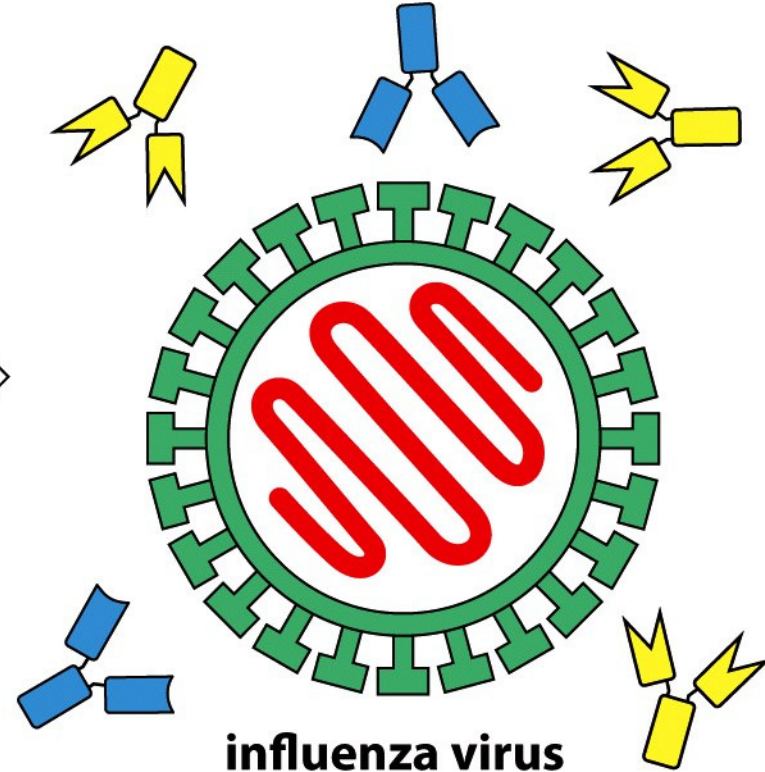
Especificidad epítipo-anticuerpo

Antibodies made during infection with measles virus bind to the virus and prevent reinfection with measles virus



measles virus

Antibodies made during infection with measles virus do not bind to influenza virus

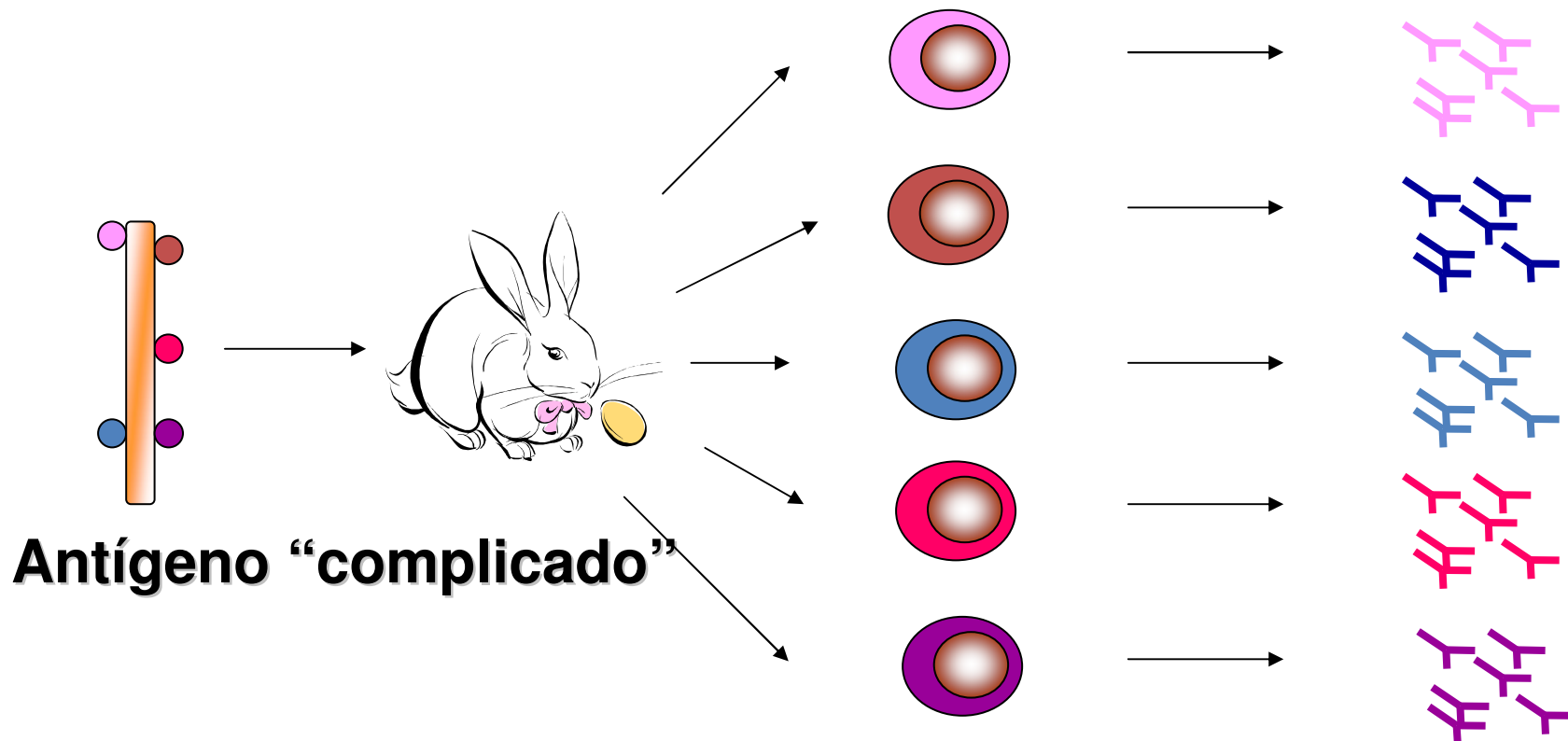


influenza virus

Figure 3.2 The Immune System, 3ed. (© Garland Science 2009)

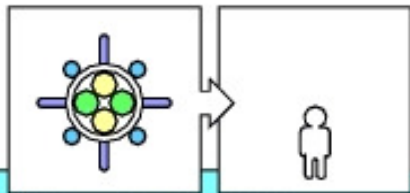
Cada **determinante antigénico de CÉLULA B** induce la producción de **UN** anticuerpo específico

Un antígeno “complicado” puede inducir la producción de múltiples.

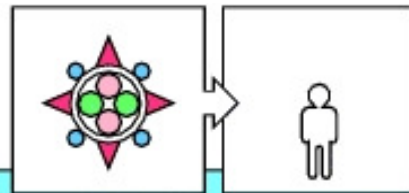
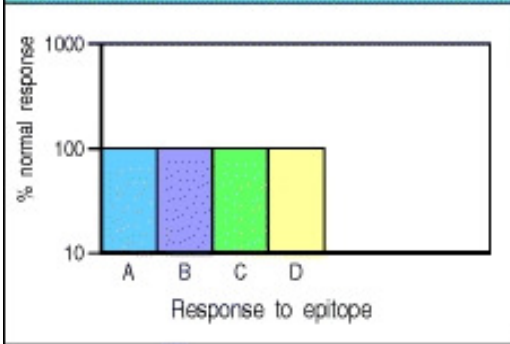




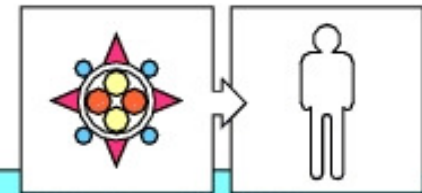
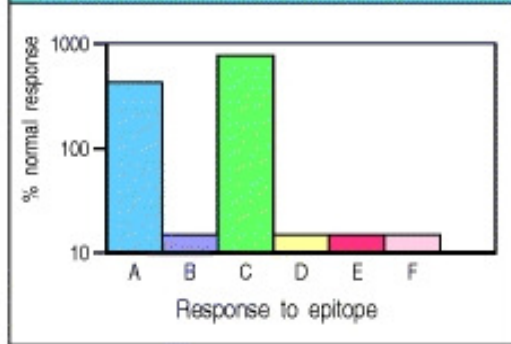
Respuesta inmune frente a antígenos complejos....



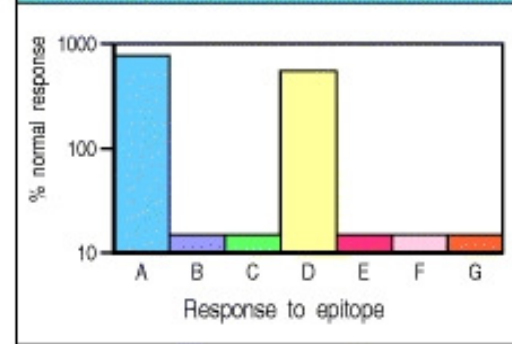
Individual at 2 years infected with influenza virus makes antibody to all epitopes present on the virus

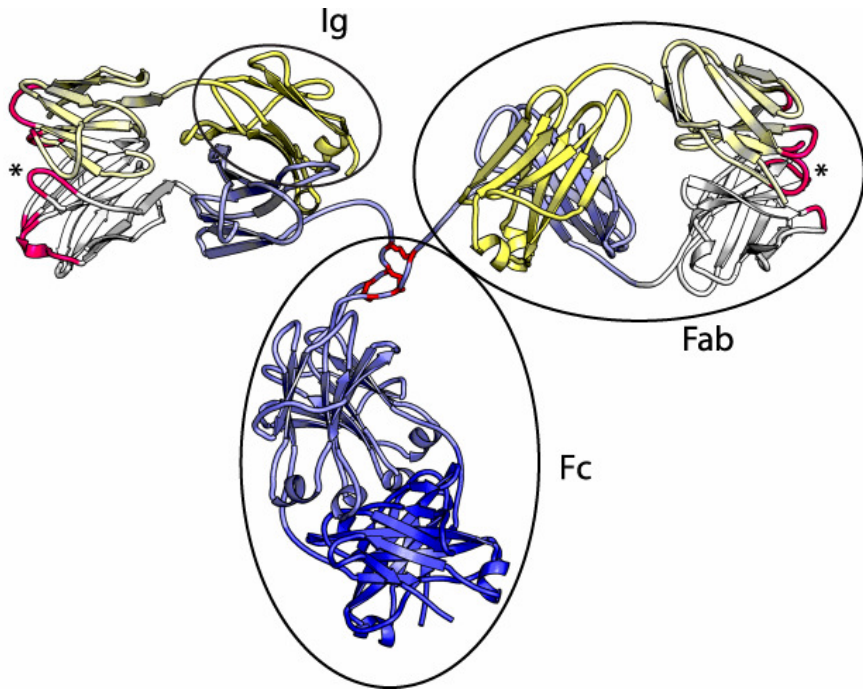


Same individual at 5 years infected with a variant influenza virus makes antibody only to the epitopes shared with the original virus

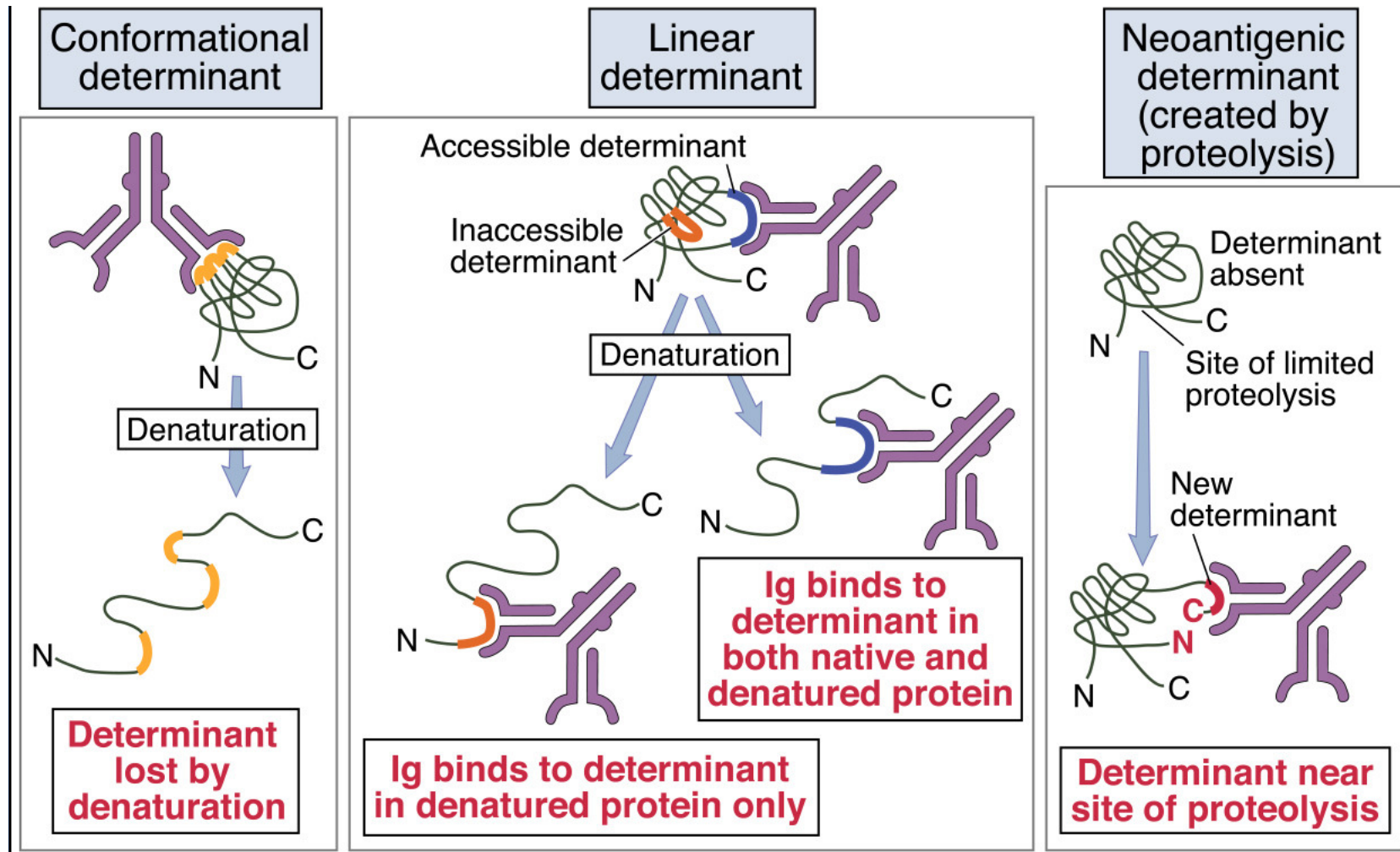


Same individual at 20 years infected with a new variant influenza virus makes antibody only to epitopes shared with original virus, not to epitopes shared with the variant encountered at age 5 years





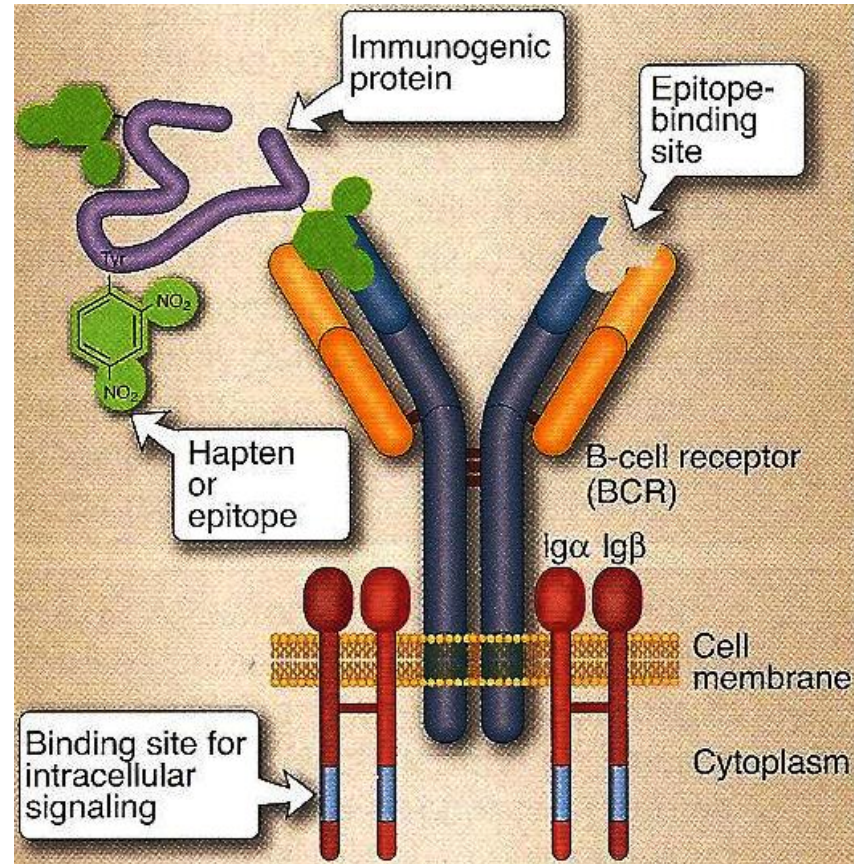
PROPIEDADES DE LOS DETERMINANTES ANTIGÉNICOS



Epitopes discontinuos

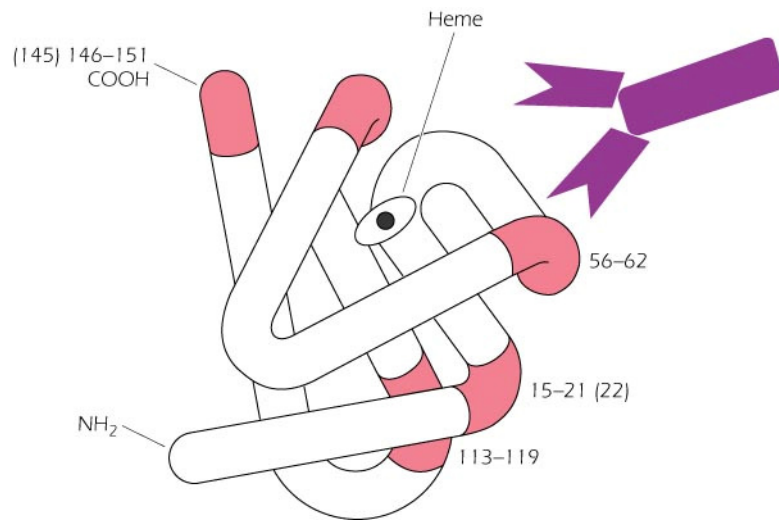


Epitopes continuos

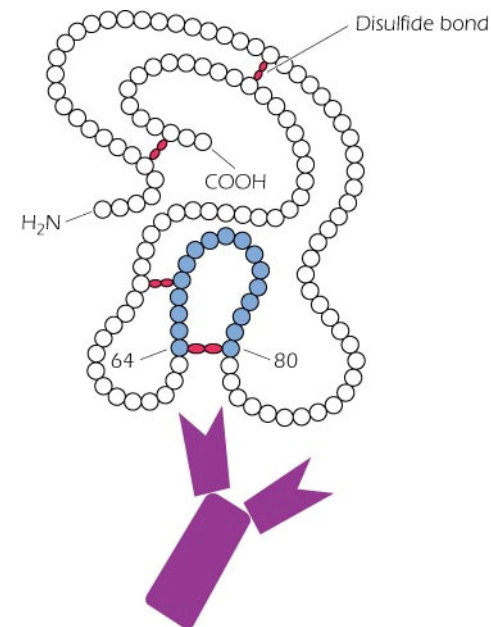


EPÍTOPES DE CÉLULAS B

LA CÉLULA B reconoce y se une al antígeno libre soluble. Los epítopes pueden ser LINEALES O DISCONTINUOS. Deben estar **ACCESIBLES**, sobre la superficie externa del ar



5 linear B cell epitopes
(sequential amino acids)



A conformational (discontinuous) B cell epitope (nonsequential amino acids)

~90% of epitopes in globular proteins are discontinuous
(Thornton et al. 1986; Berlow et al.)

Los anticuerpos libres o la inmunoglobulina del BCR reconocen proteínas nativas, mientras que el TCR reconoce péptidos específicos en el contexto del MHC.

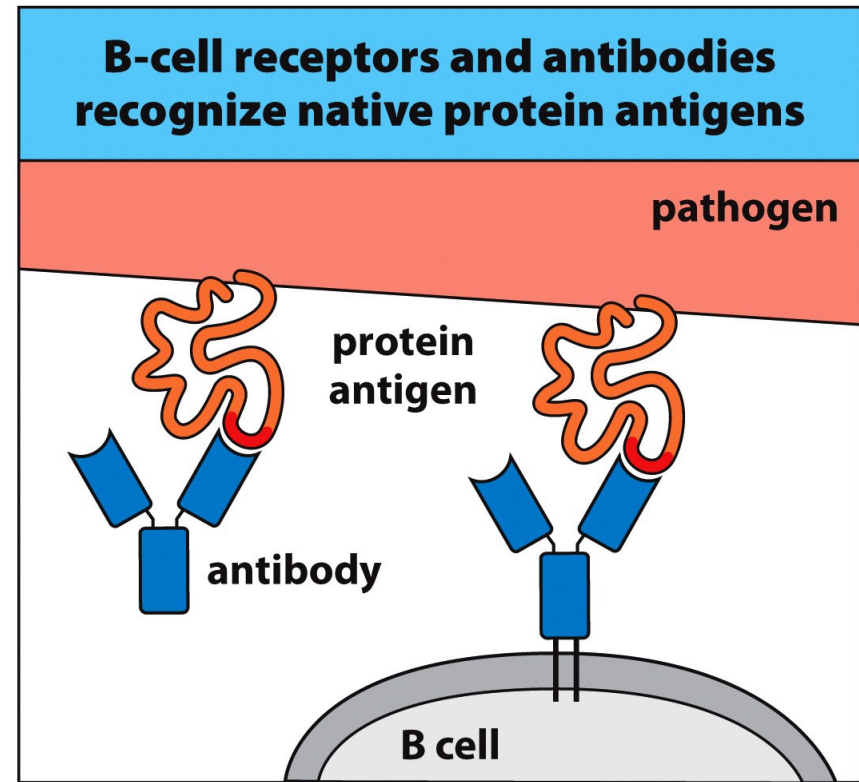


Figure 3.12 The Immune System, 3ed. (© Garland Science 2009)

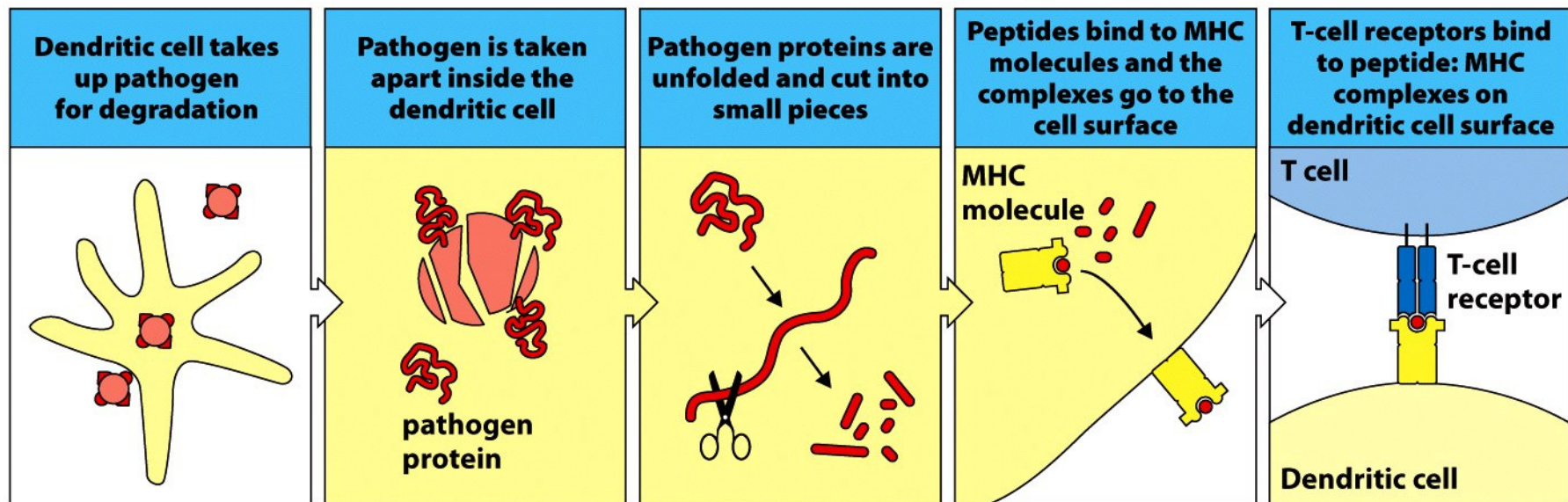
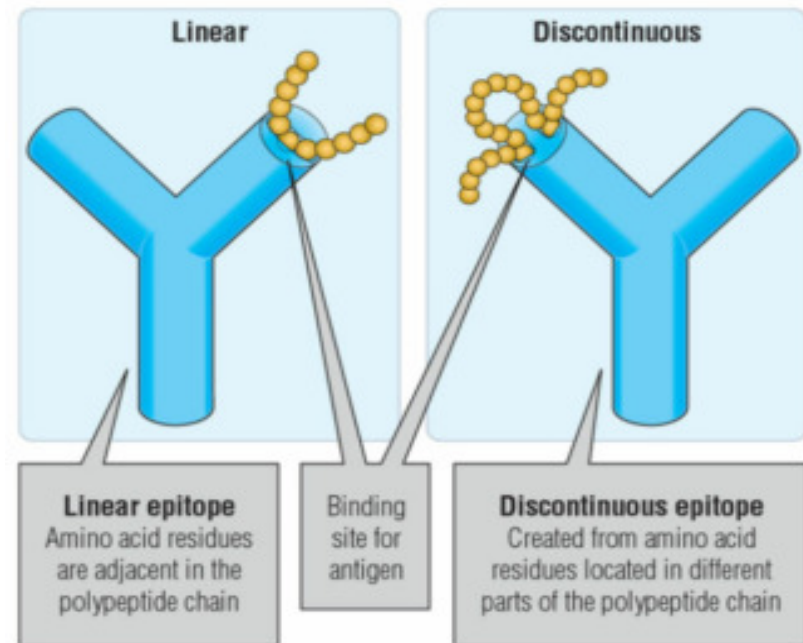
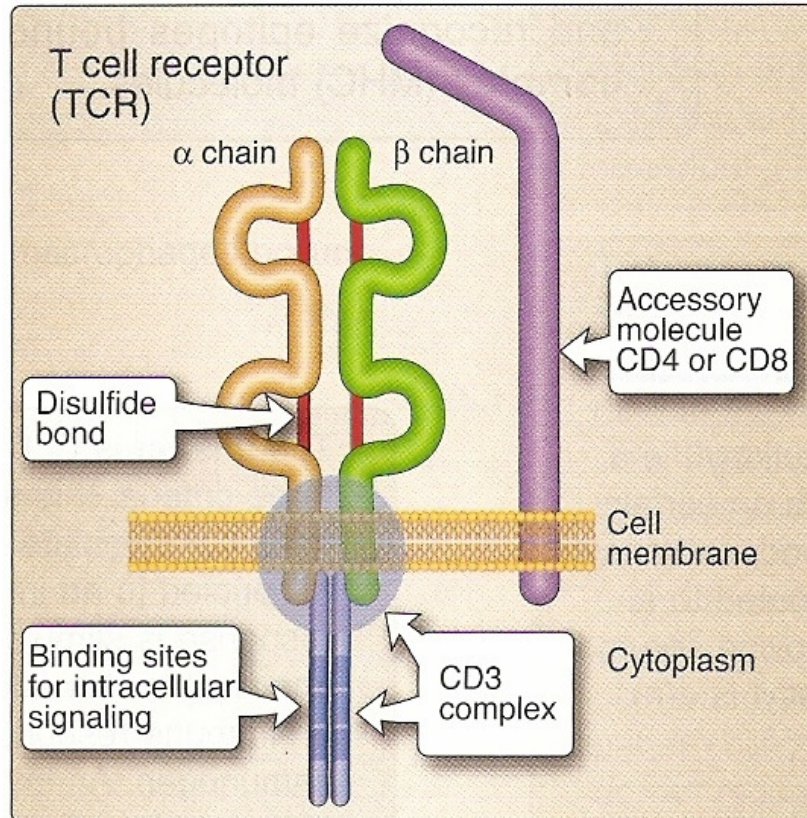


Figure 3.7 The Immune System, 3ed. (© Garland Science 2009)

Epitopes continuos



MHC- I y MHC-II

CD8+ T cells

CD4+ T cells

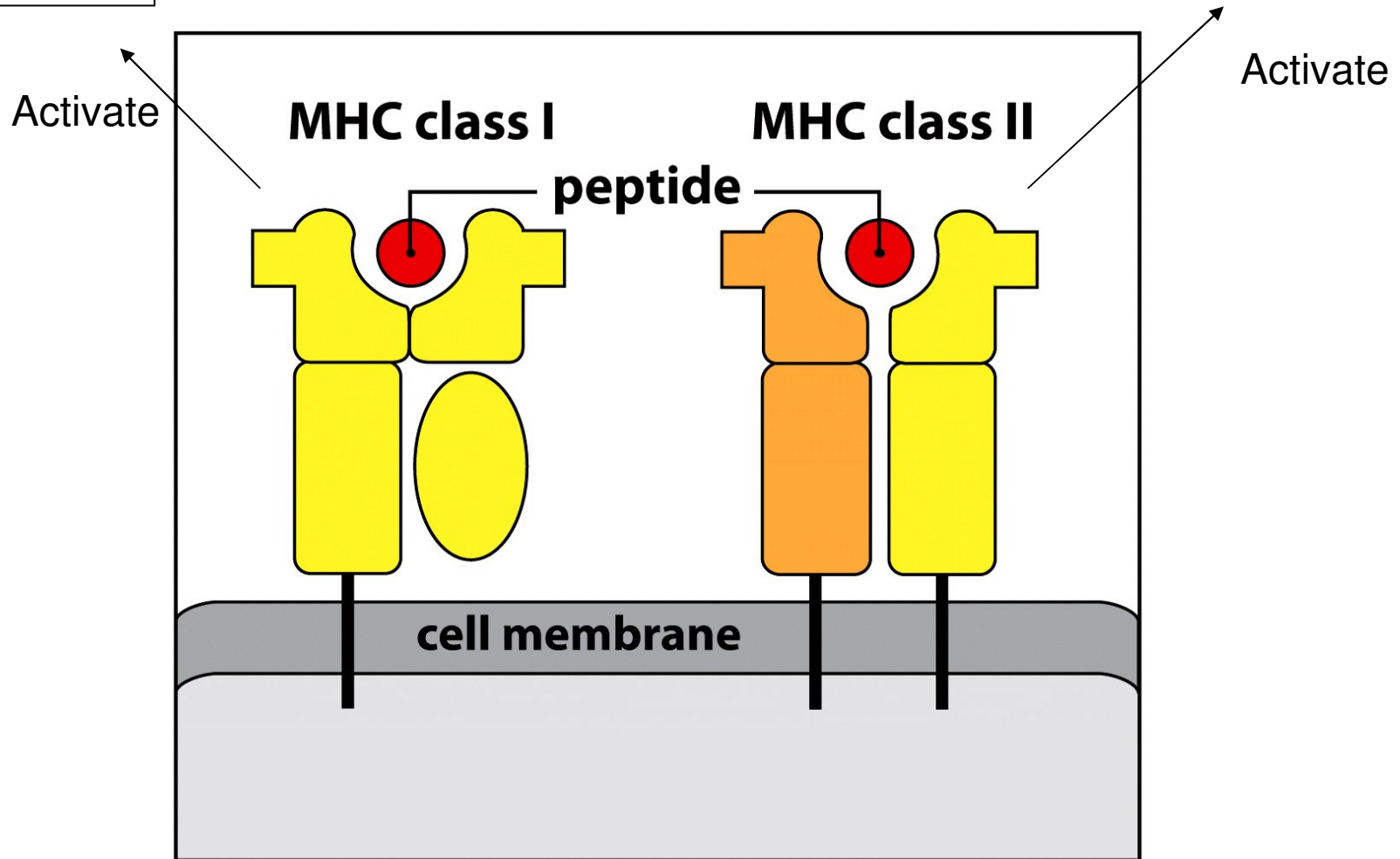


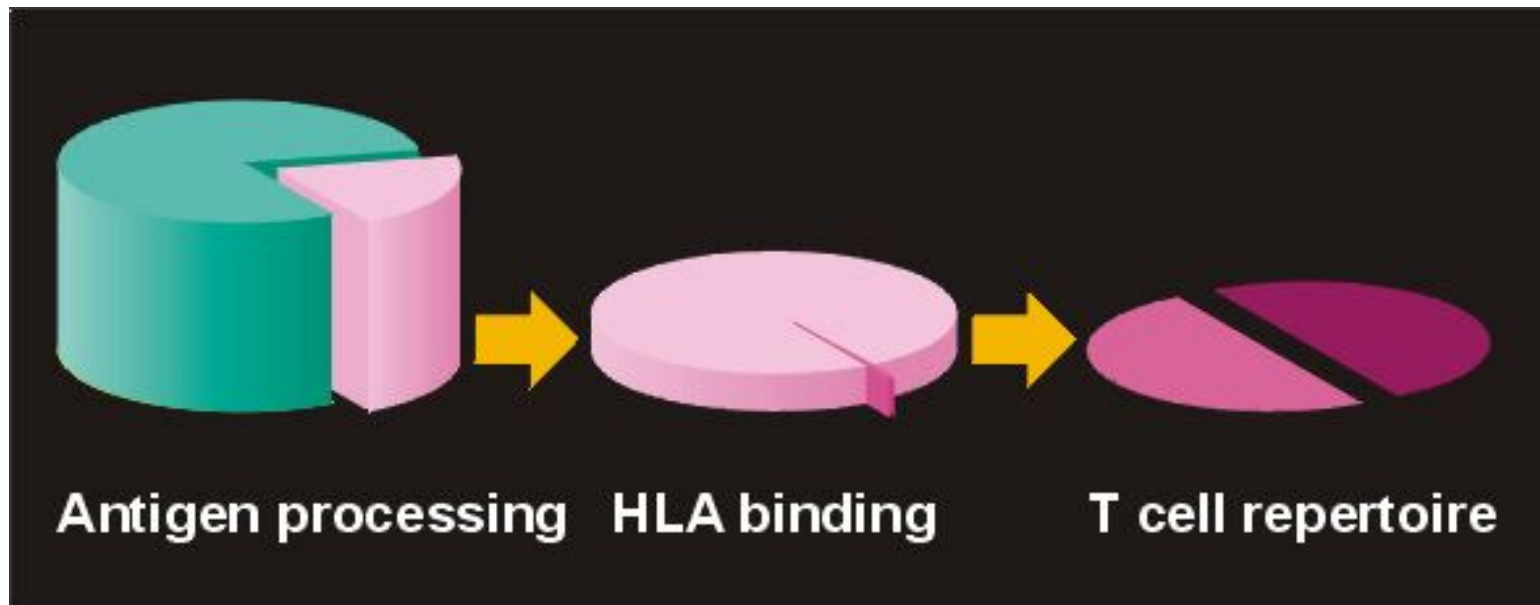
Figure 3.8 The Immune System, 3ed. (© Garland Science 2009)

Desde proteínas a inmunógenos

20% procesado

0.5% une a MHC

50% CTL responden

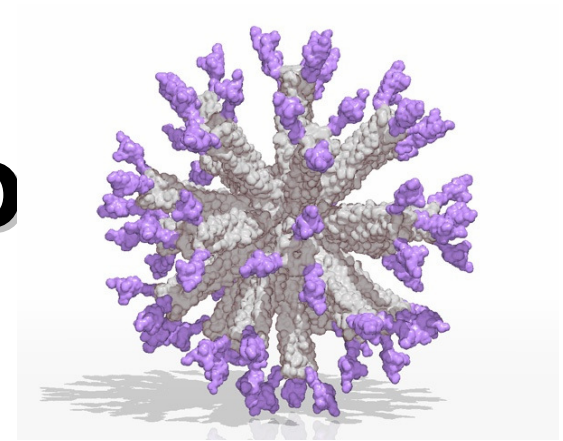


=> 1/2000 péptidos son inmunogénicos

COMPARACIÓN DE LOS ANTÍGENOS RECONOCIDOS POR CÉLULAS B Y T

Characteristic	B cells	T cells
Interaction with antigen	Involves binary complex of membrane Ig and Ag	Involves ternary complex of T-cell receptor, Ag, and MHC molecule
Binding of soluble antigen	Yes	No
Involvement of MHC molecules	None required	Required to display processed antigen
Chemical nature of antigens	Protein, polysaccharide, lipid	Mostly proteins, but some lipids and glycolipids presented on MHC-like molecules
Epitope properties	Accessible, hydrophilic, mobile peptides containing sequential or nonsequential amino acids	Internal linear peptides produced by processing of antigen and bound to MHC molecules

Inmunógeno



- **Contiene epitopes, que inducen respuesta inmune y son el blanco de la respuesta inmune.....**
- **NO TODOS LOS ANTÍGENOS SON INMUNOGÉNICOS.....**
- **Moléculas no inmunogénicas (HAPTENOS) pueden unirse a inmunógenos (CARRIER)**

Haptenos...

Se define como hapteno aquel grupo químico definido, de pequeño tamaño, que por sí mismo es incapaz de desencadenar una respuesta inmune (es decir, no es inmunógeno), pero que unido covalentemente a una molécula portadora se comporta como inmunógeno (llegando a constituir el único determinante inmunodominante del conjugado).

Haptenos....

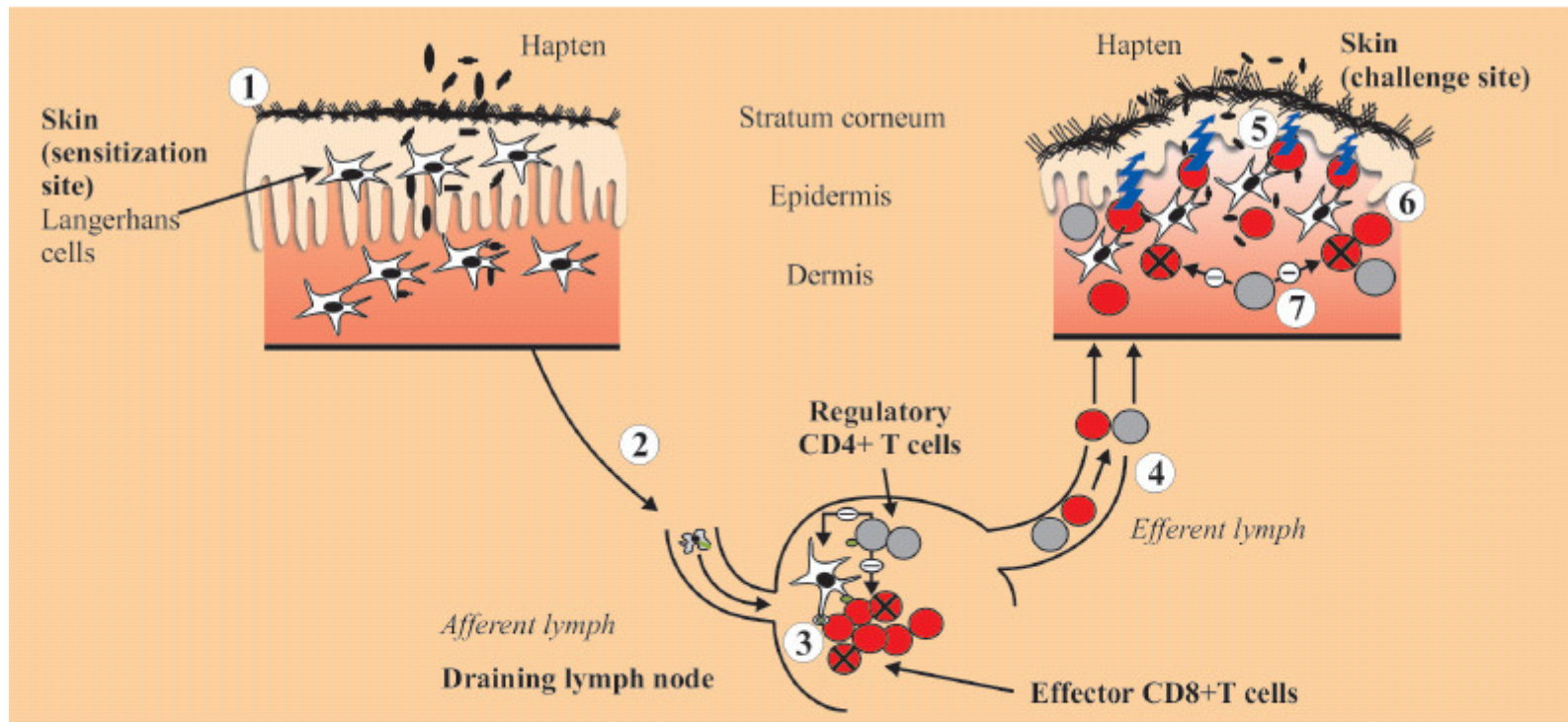
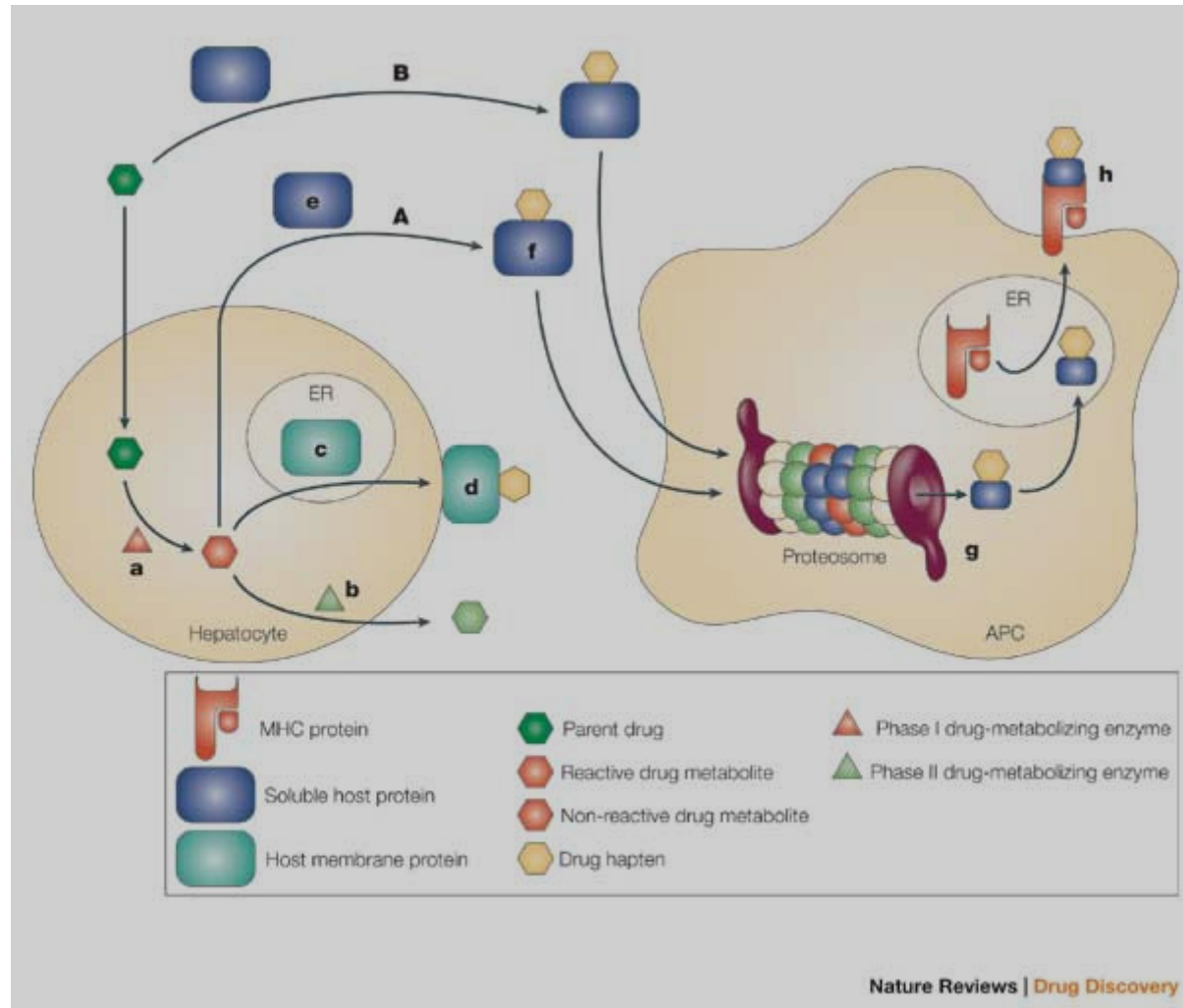


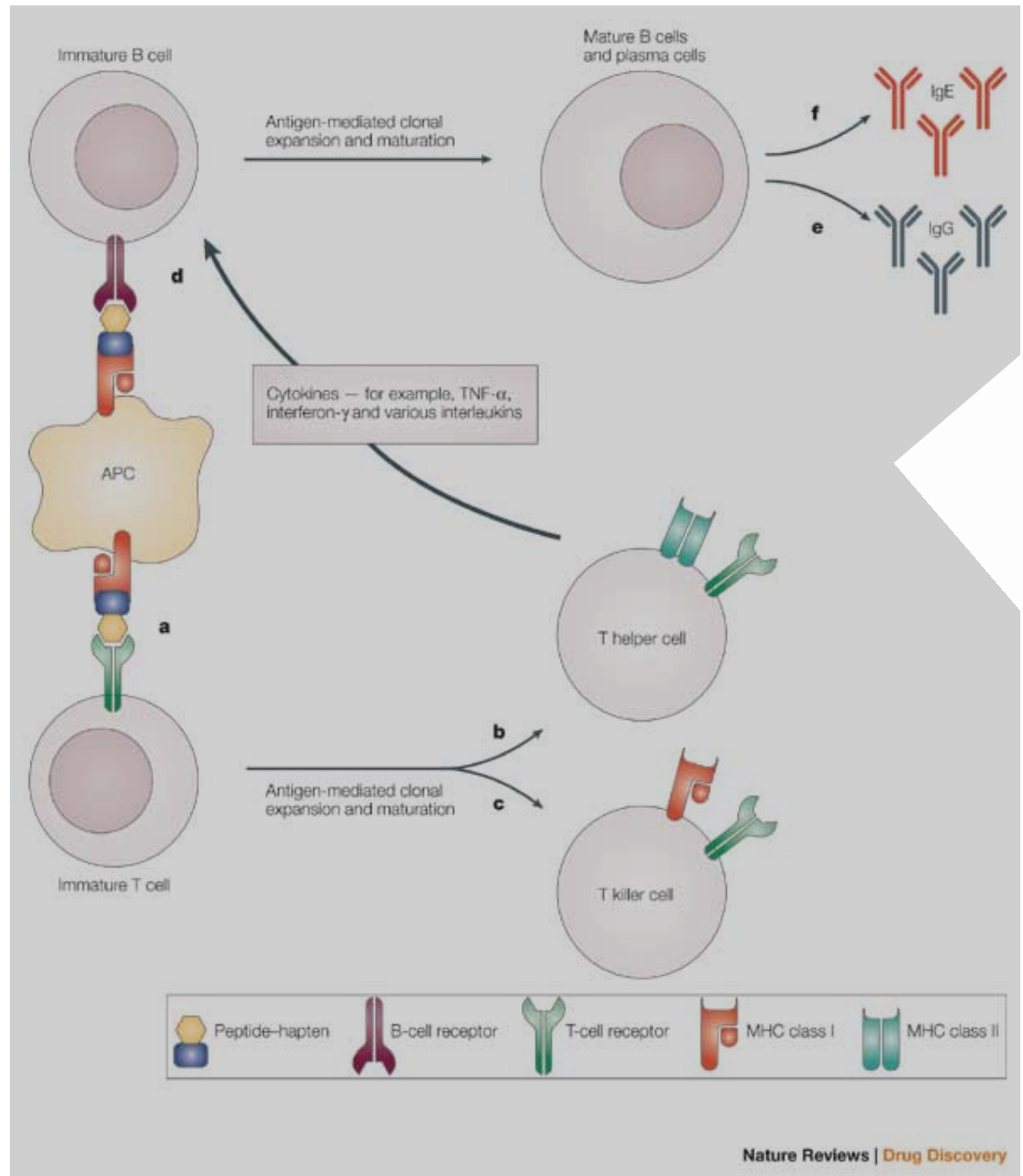
FIGURE 1: Pathophysiology of allergic contact dermatitis

Sensitization phase (afferent phase). Haptens penetrate the epidermis (step 1) and are uptaken by epidermal cells including skin DC which migrate to the draining lymph nodes (step 2) where they present haptened peptides to both CD8+ effector T cells and down-regulatory CD4+ T cells (step 3). Specific T cell precursors clonally expand in draining lymph nodes, recirculate via the blood and migrate to tissues including the skin (step 4).

Elicitation phase (challenge phase, efferent phase). When the same hapten is applied on the skin, it is uptaken by epidermal cells, including skin DC and keratinocytes (step 5) which present haptened peptides to specific T cells. Activation of CD8+ CTLs induces apoptosis of keratinocytes and production of cytokines and chemokines by skin resident cells (step 6). This leads to the recruitment of leucocytes from the blood to the skin. CD4+ T cells may block activation/expansion of CD8+ effectors in lymph nodes during sensitization and in the skin during the elicitation phase of CHS (step 3 and 7).

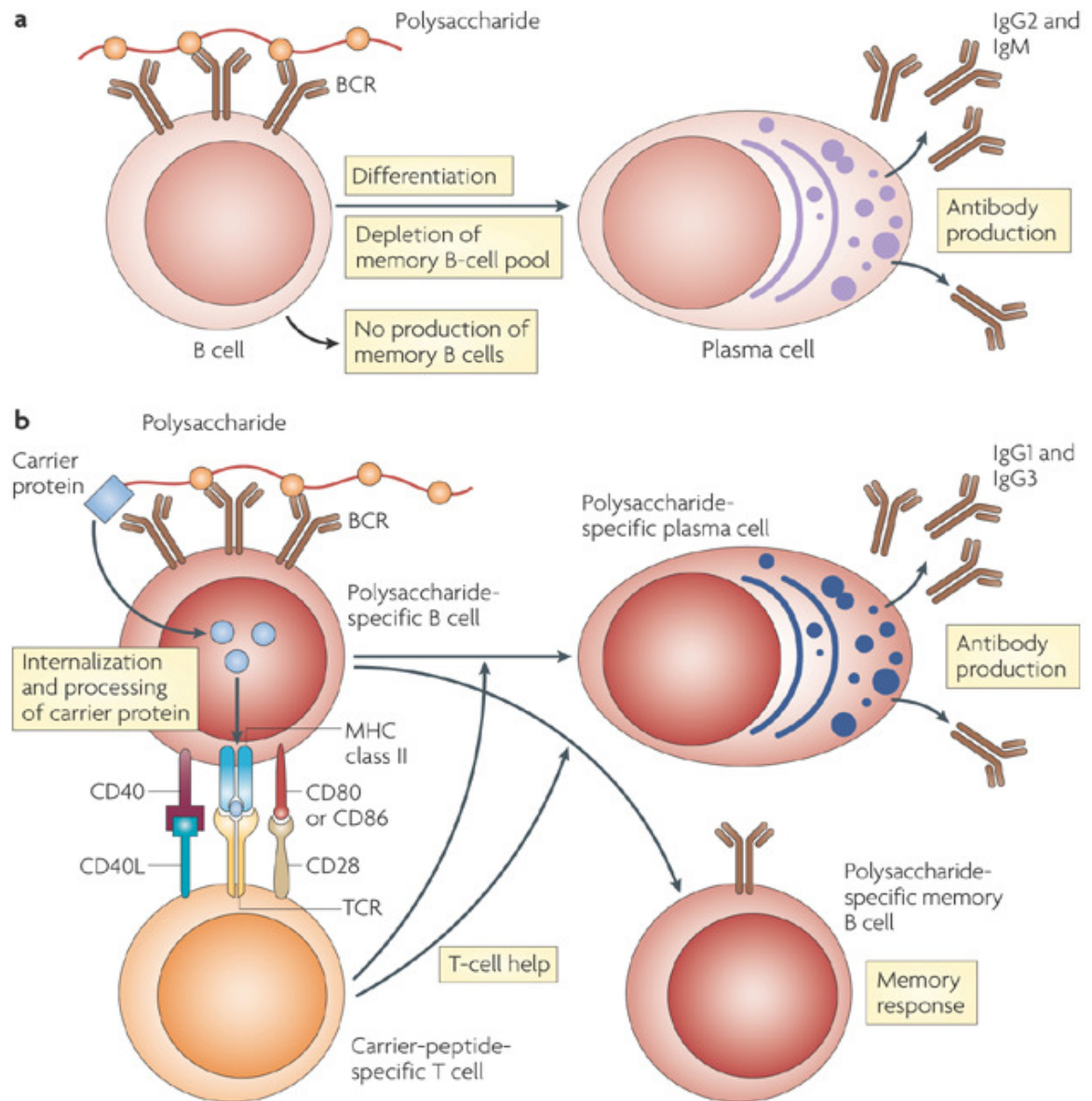
¿Qué pasa con las drogas?



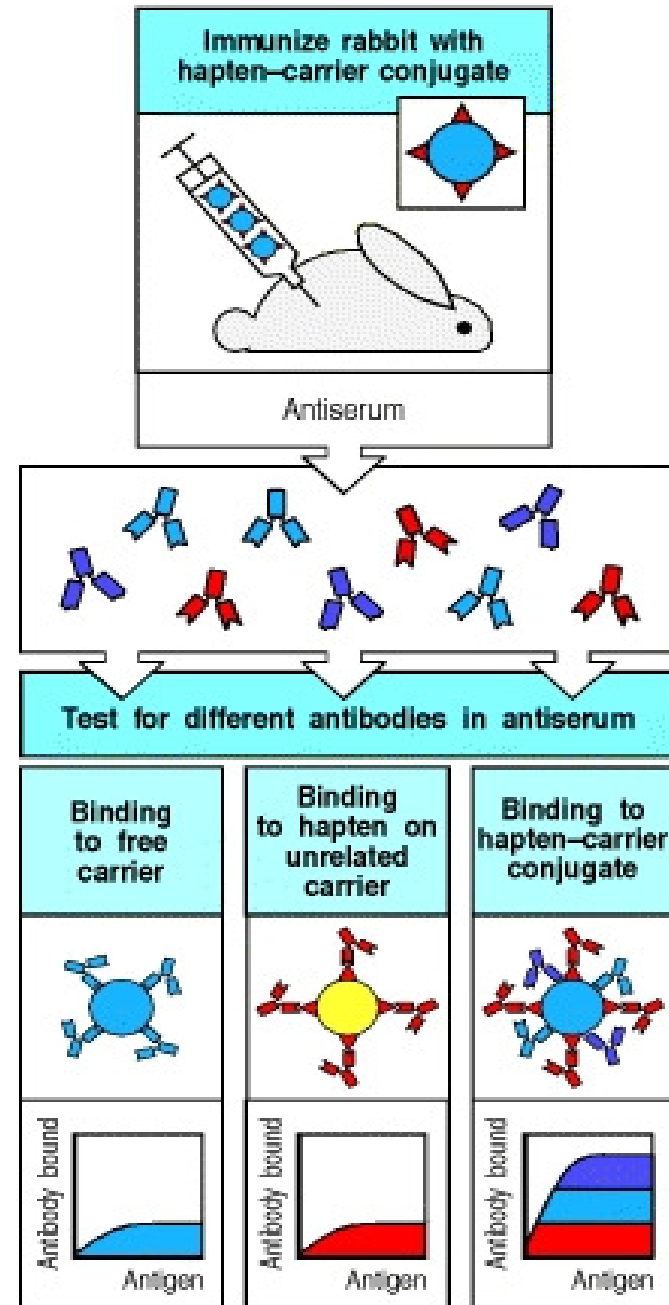


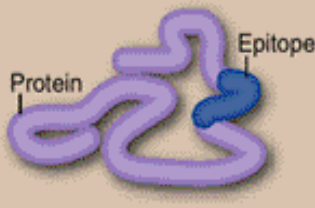
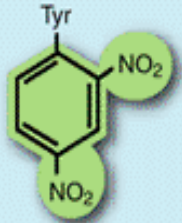
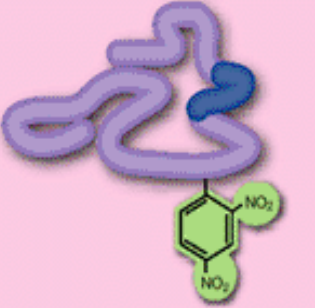
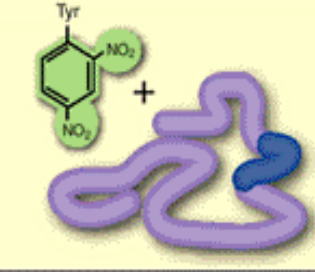
Aprovechamos la INMUNOGENICIDAD DE LAS PROTEÍNAS PARA MEJORAR LA RESPUESTA FRENTE A VACUNAS PS

The polysaccharide-encapsulated bacteria *Streptococcus pneumoniae* (pneumococcus), *Haemophilus influenzae* type b (Hib) and *Neisseria meningitidis* (meningococcus)



Inmunización con un conjugado hapteno – portador....

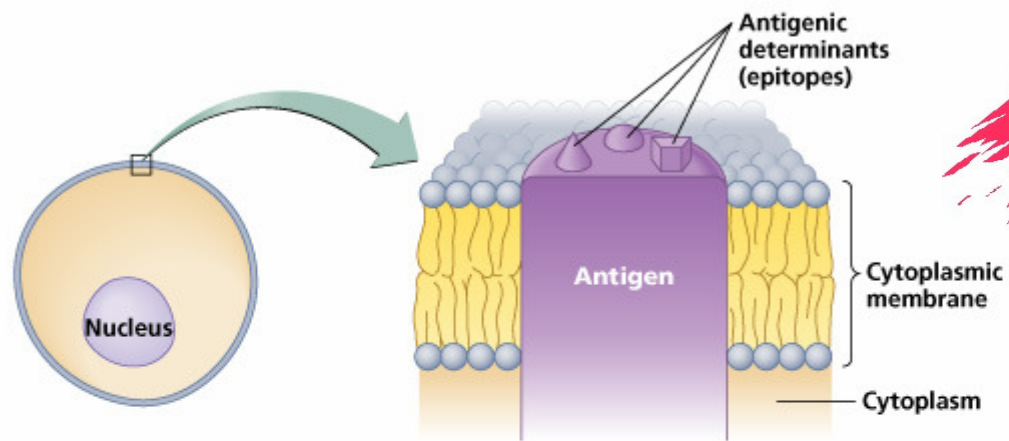


Administrar	Estructure	Respuesta al epitope	Respuesta al hapteno	Comentarios
Inmunógeno (carrier)		+		Protein stimulating production of immunologic reaction is immunogen
Hapteno sintético (epitope)			+	Molecule not able to stimulate production of immunologic reaction – is haptén
Conjugado hapteno - carrier		+	+	Haptén chem. bound to carrier stimulates immunologic reaction to both
Haptén , carrier no conjugado		+	-	Haptén and carrier not bound will not start immunologic reaction

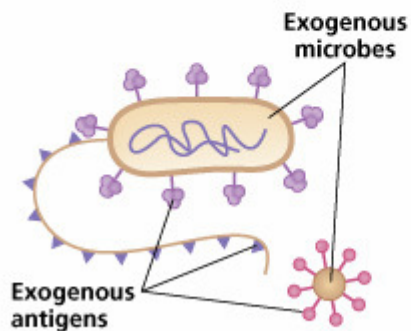


***De acuerdo a su
origen.....***

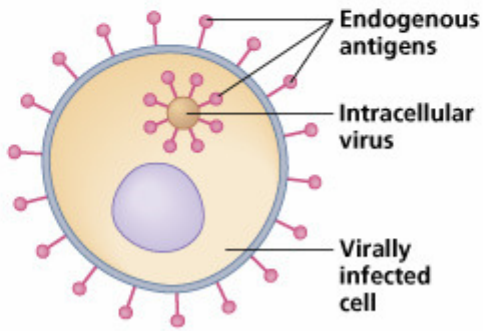
***Los antígenos pueden
ser.....***



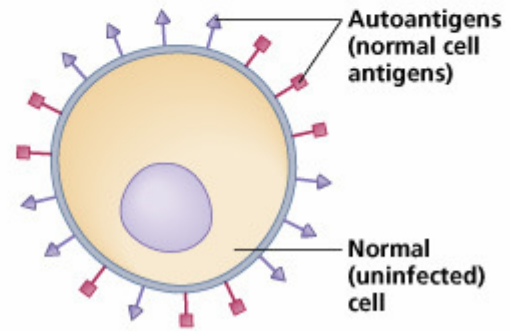
(a) Antigenic determinants



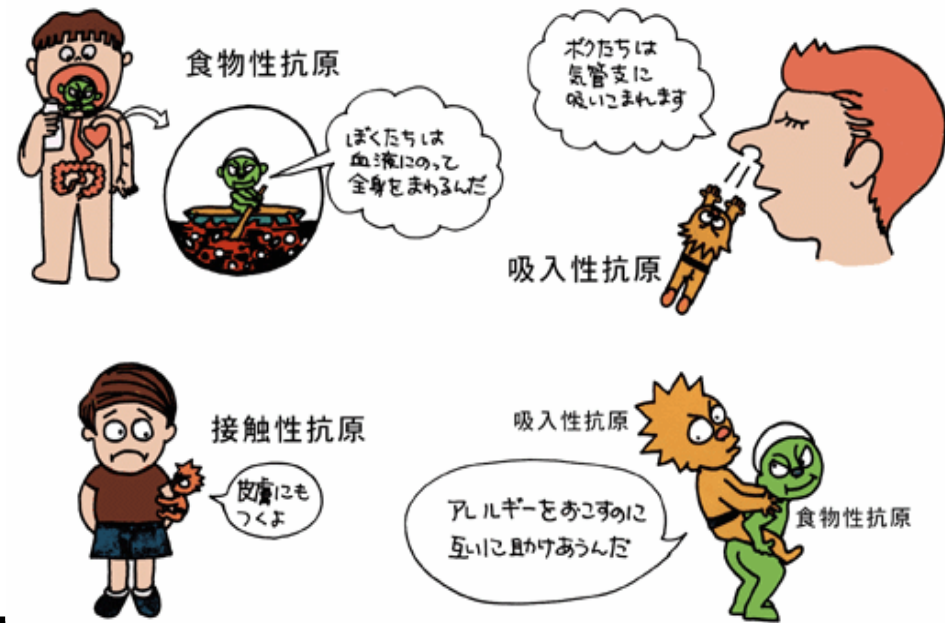
(b) Exogenous antigens



(c) Endogenous antigens



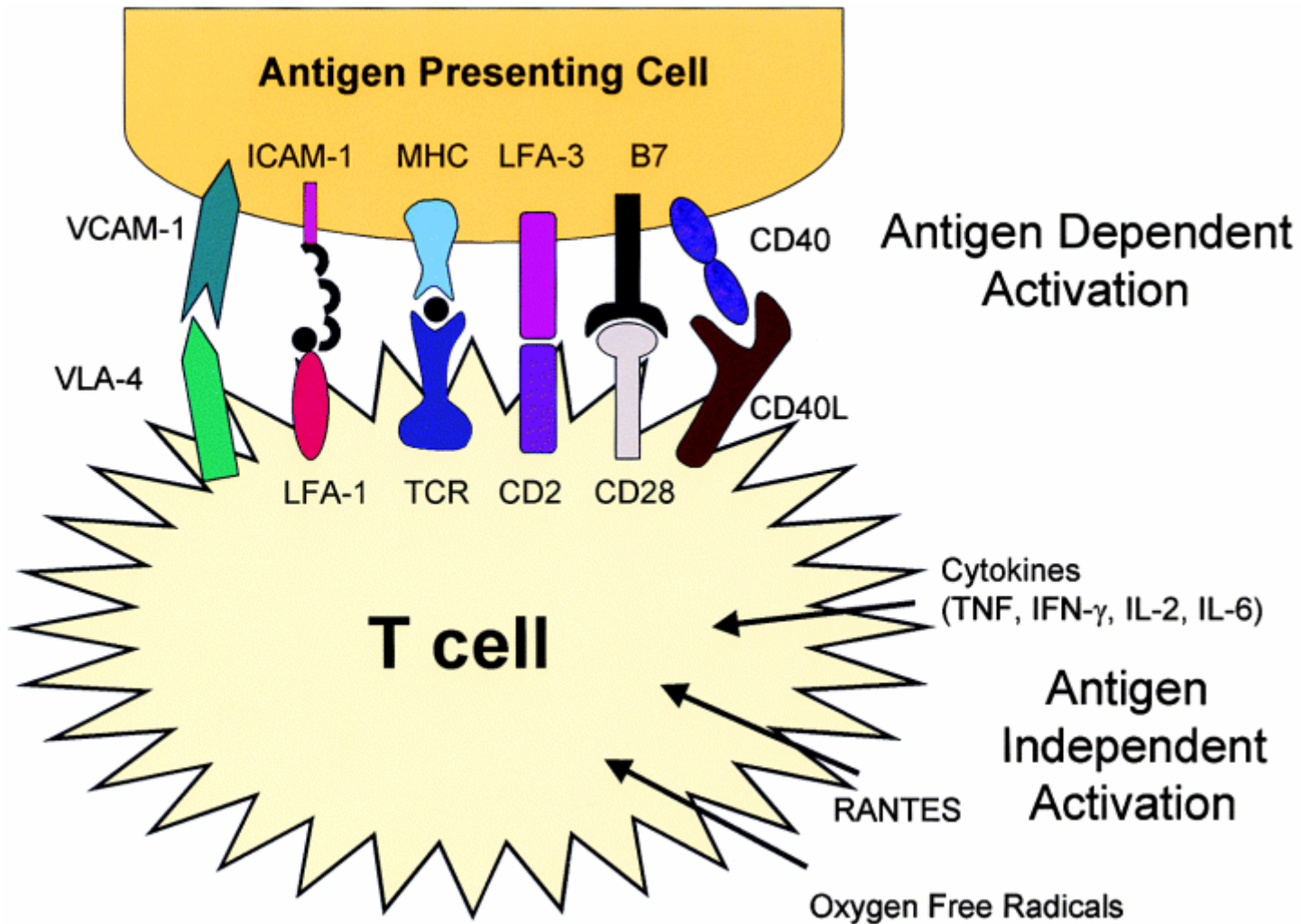
(d) Autoantigens



Exógenos...

Son aquellos que se encuentran en el exterior de una célula....

Pueden ser captados por una APC, procesados y presentados en el contexto de MHC II.....

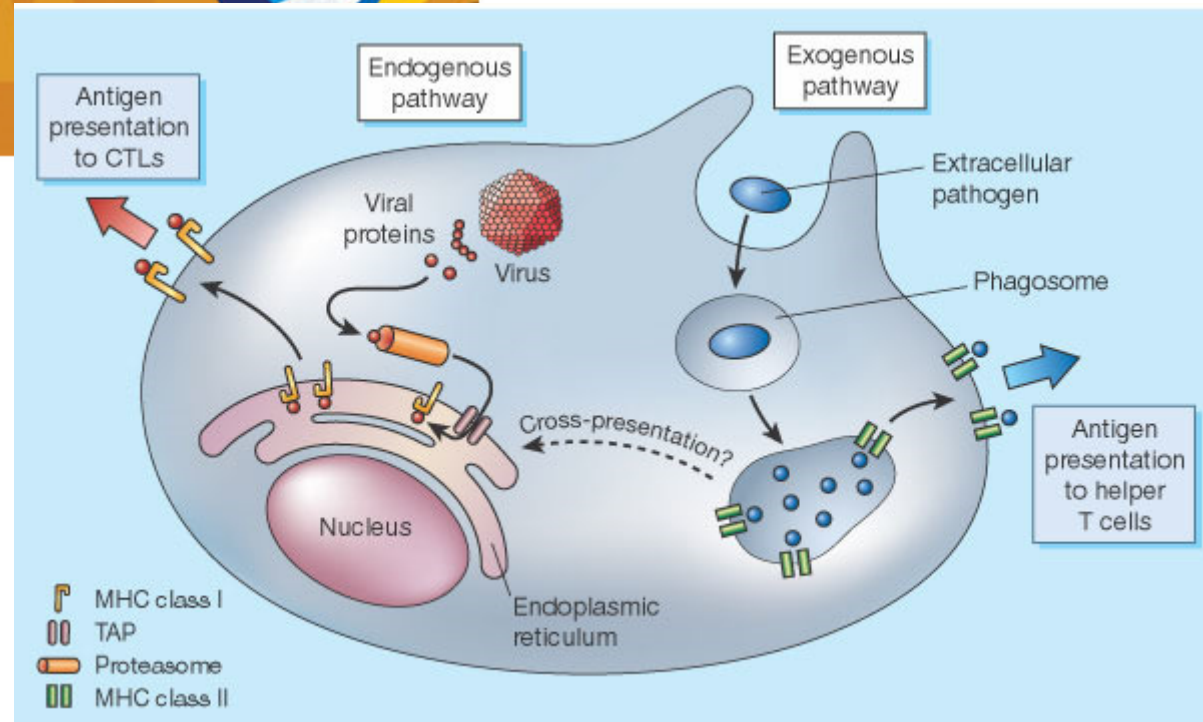




Endógenos.....

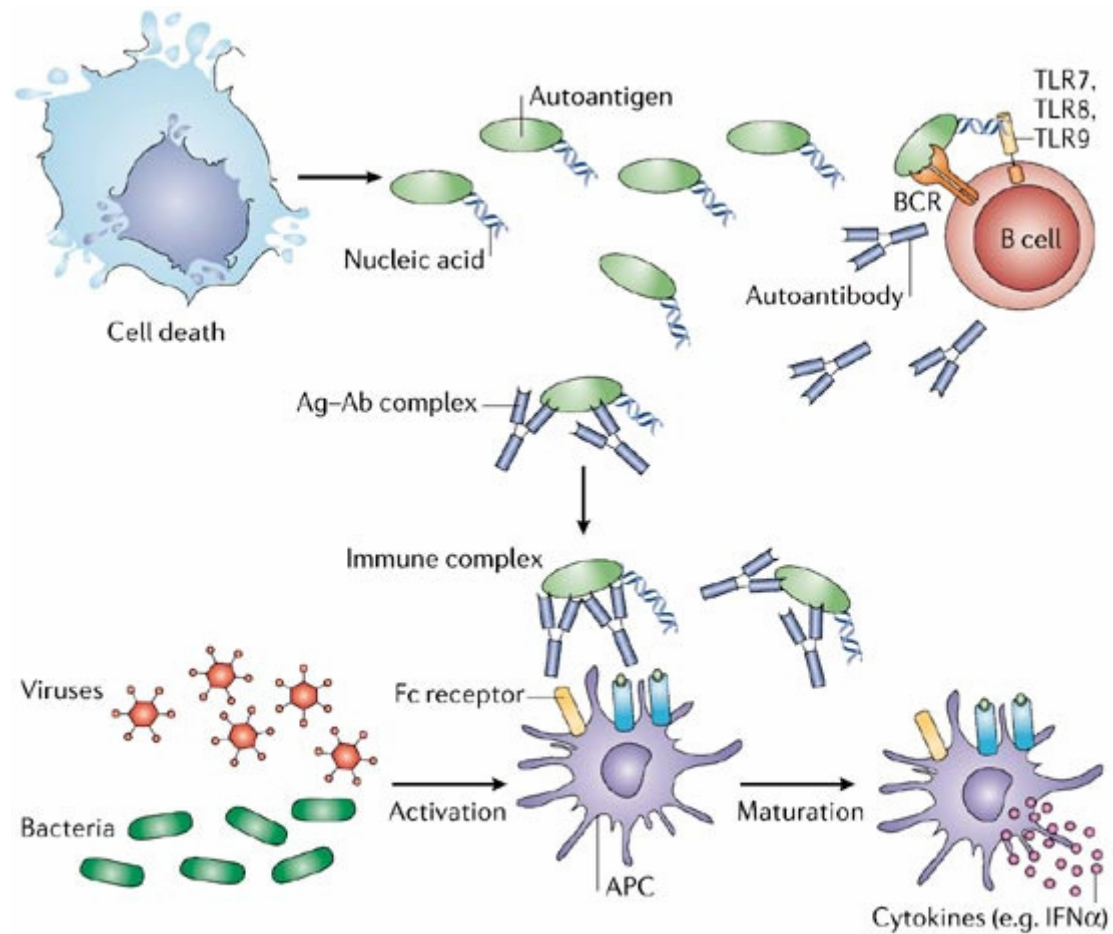
Son aquellos que son producto del metabolismo celular o que provienen de la presencia de microorganismos en el citoplasma celular.....

Una vez procesados pueden ser presentados en el contexto de MHC I /MHC II.....



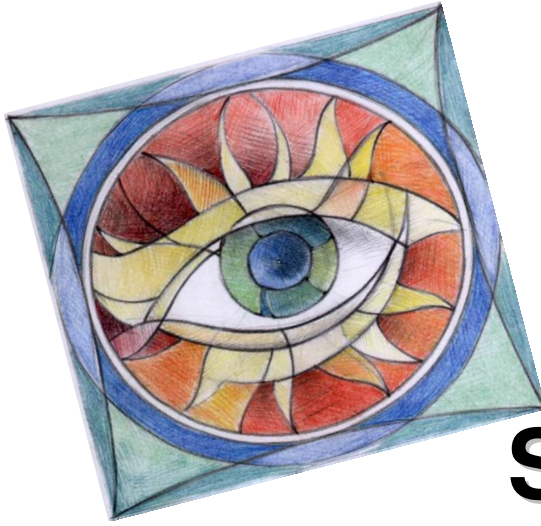
Autoantígenos.....

Proteínas normales o complejos proteicos que son reconocidos por el SI en pacientes que cursan algún trastorno autoinmune....

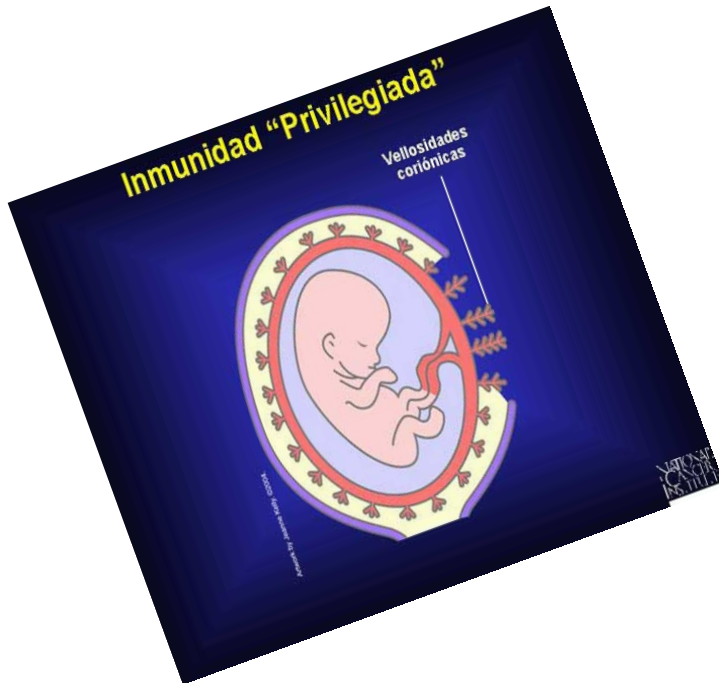
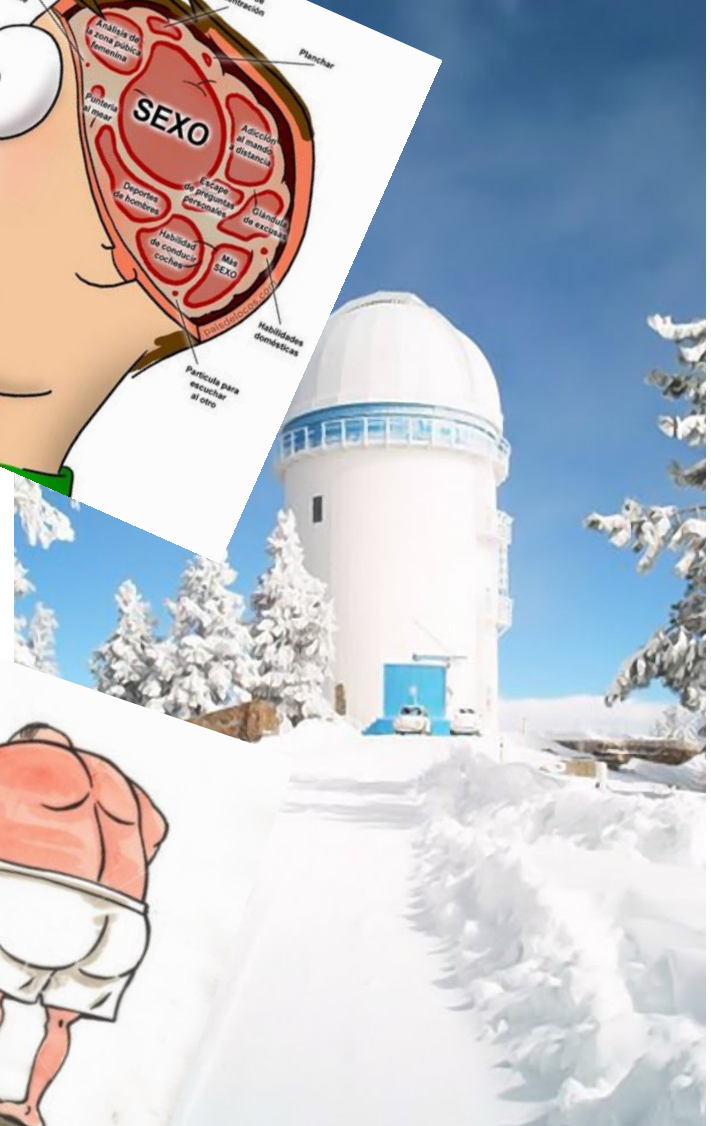
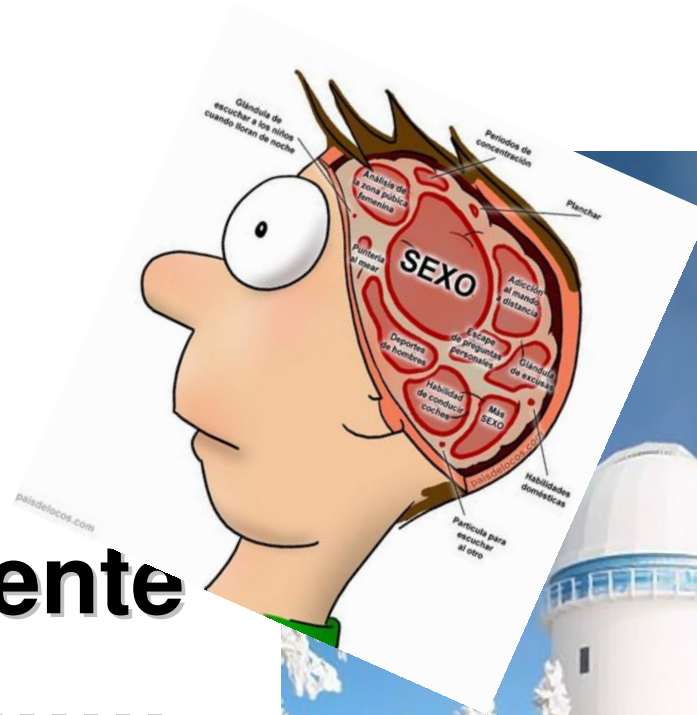


Copyright © 2006 Nature Publishing Group
 Nature Reviews | Genetics

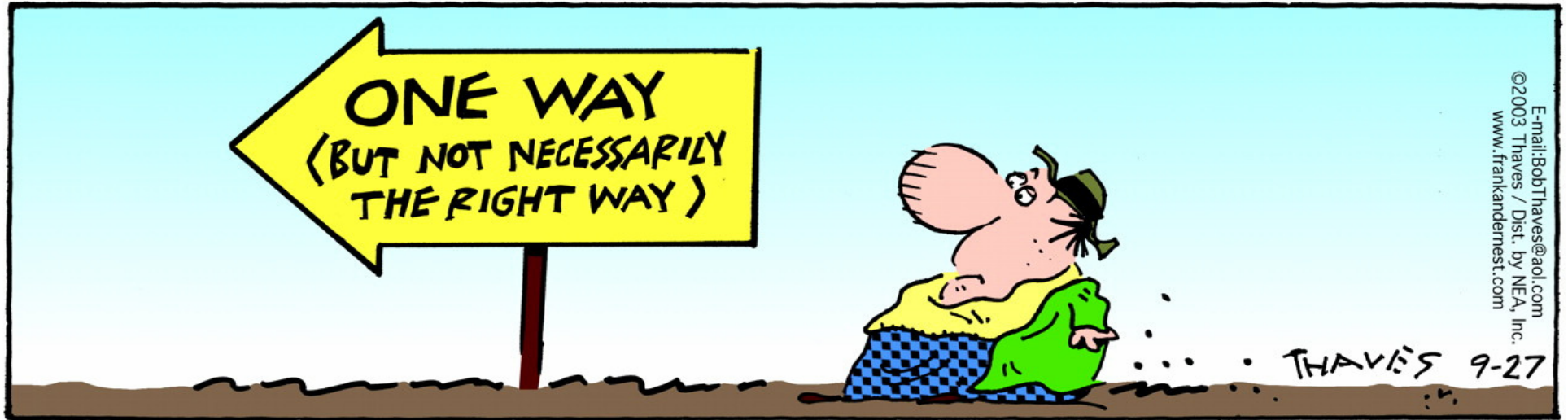
Autoantígenos y LES



Sitios inmunológicamente privilegiados.....



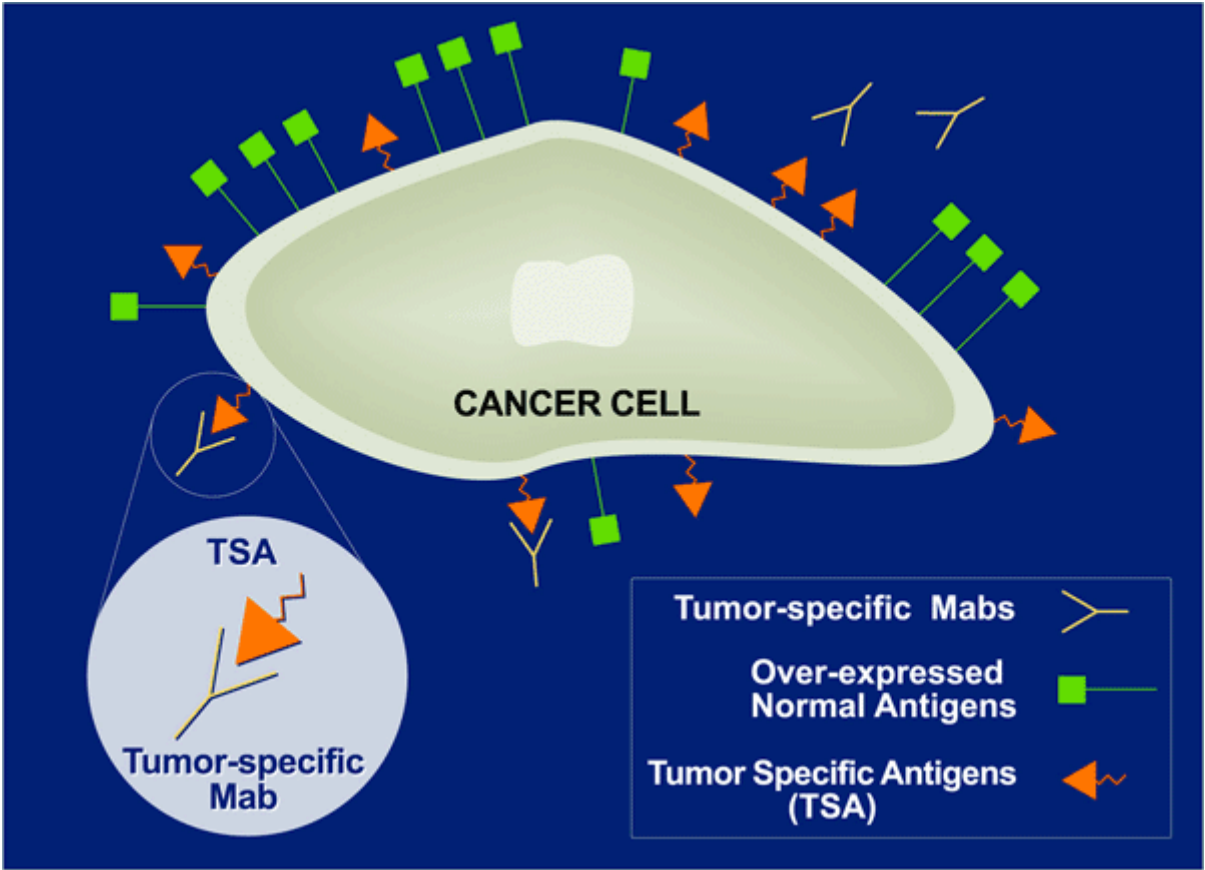
Frank and Ernest

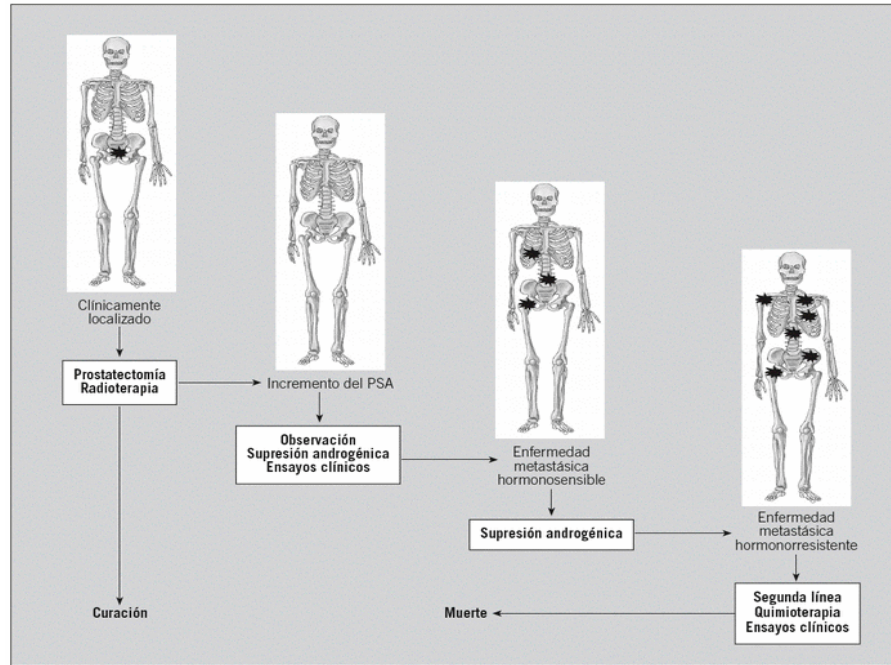


Reprinted by the Journal of Experimental Medicine with permission. All rights reserved.

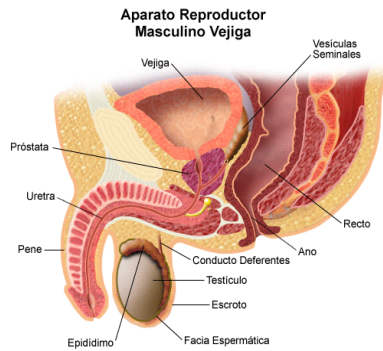
Antígenos Tumorales

Distintos antígenos que pueden ser expresados por células tumorales, ya sea específicos del tumor o asociados a él.....

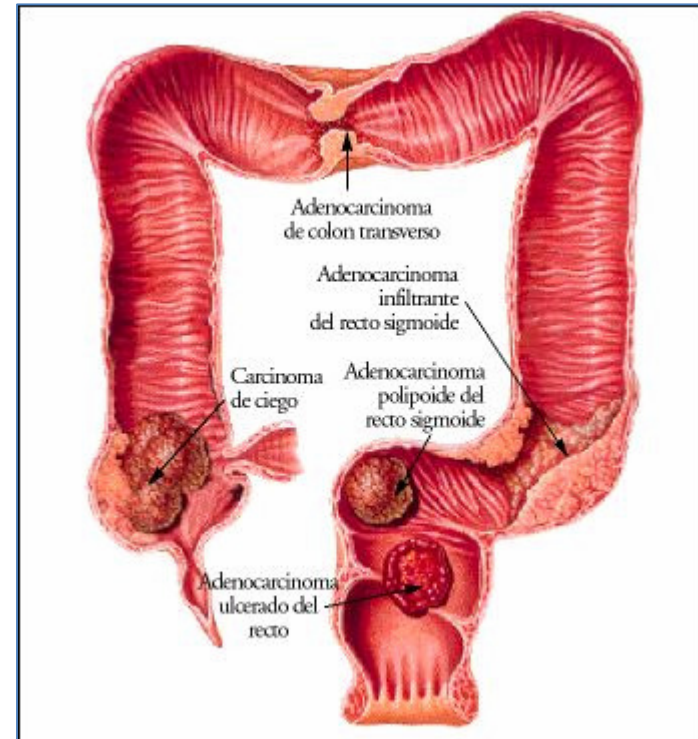




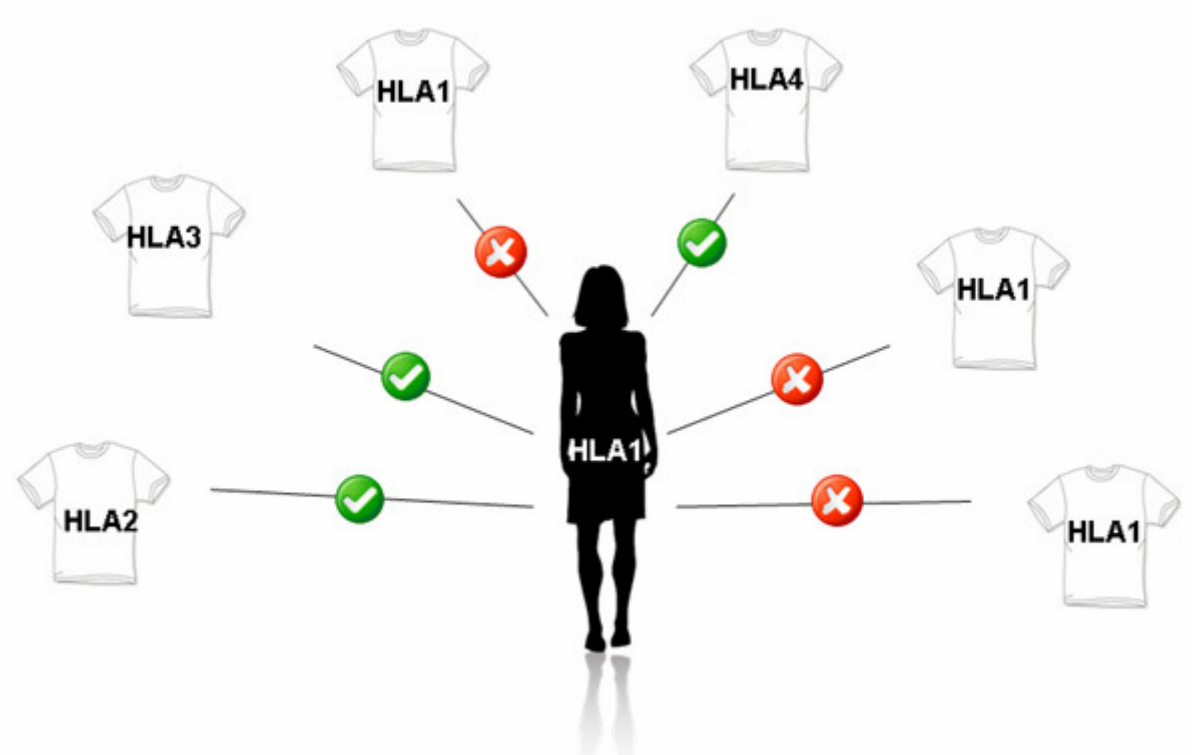
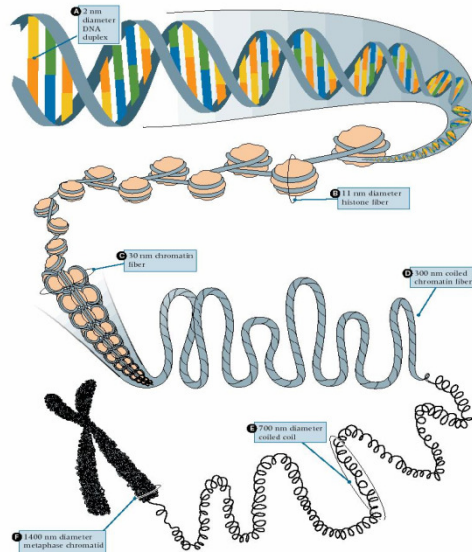
Antígeno Prostático Específico



Antígeno Carcinoembrionario

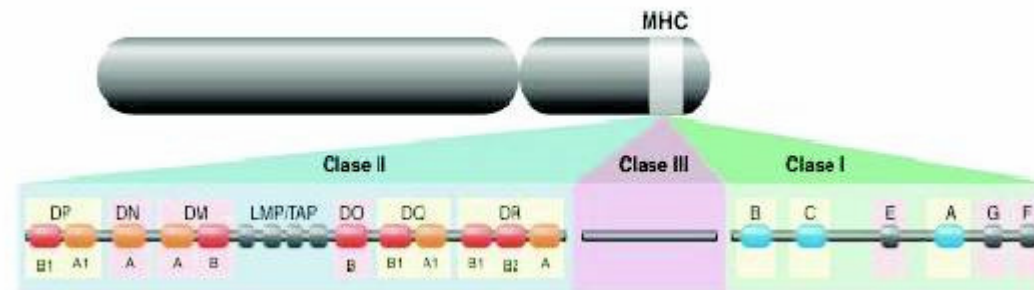
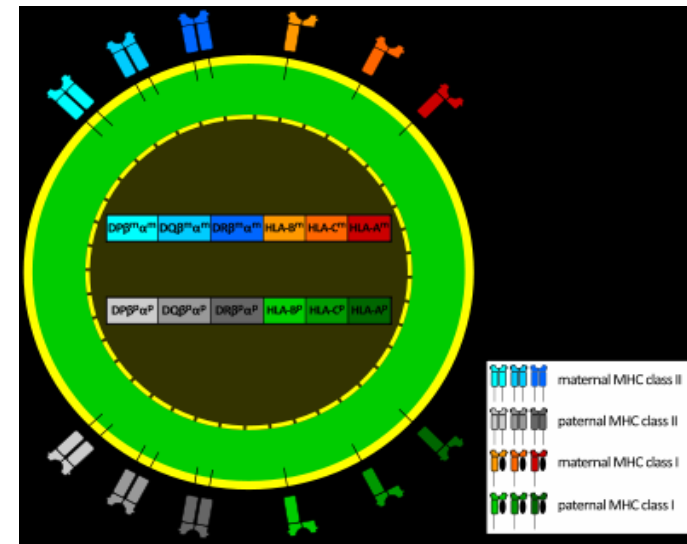
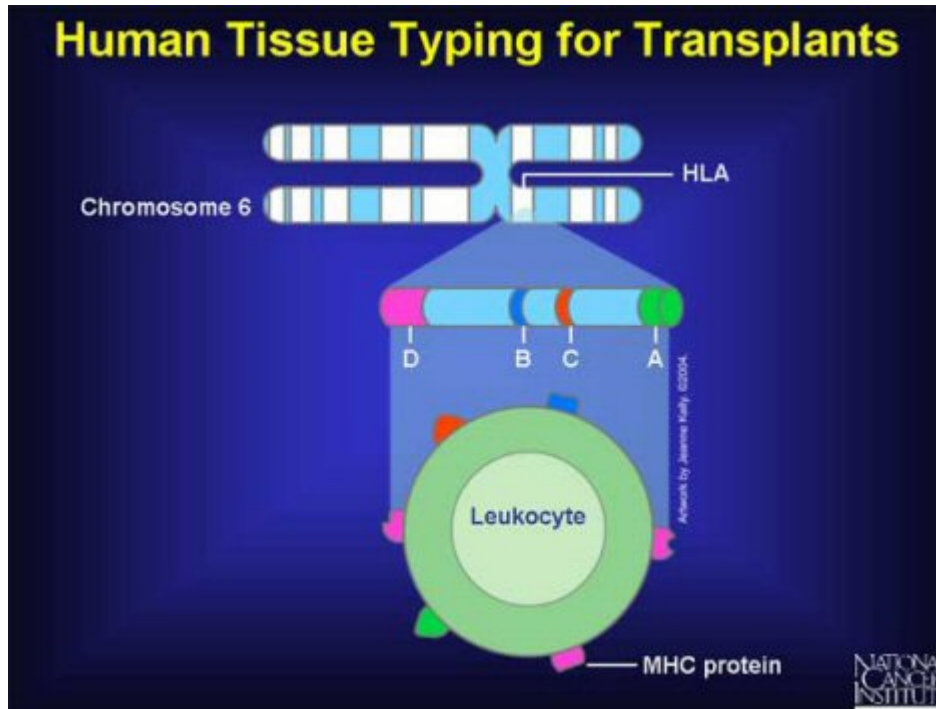


CA-199



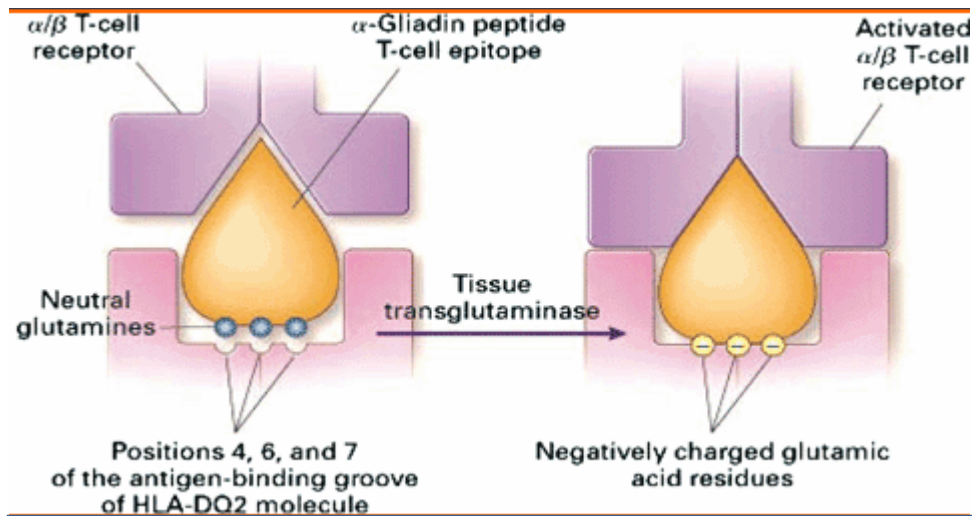
Antígenos Leucocitarios Humanos (HLA)

Human Tissue Typing for Transplants

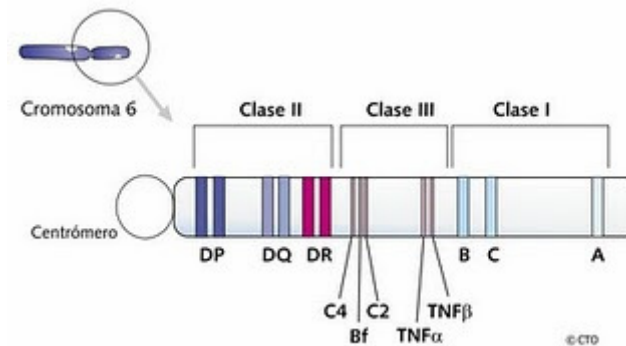


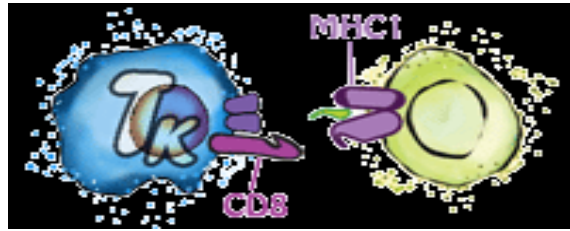
El **complejo mayor de histocompatibilidad (CMH o MHC**, acrónimo para el inglés *major histocompatibility complex*), o **complejo principal de histocompatibilidad**, es una familia de genes ubicados en el brazo corto del cromosoma 6 cuyos productos están implicados en la presentación de antígenos a los linfocitos T.

En humanos, los genes MHC conforman el denominado **sistema HLA** (por *human leukocyte antigen*), porque estas proteínas se descubrieron como antígenos en los leucocitos, que podían detectarse con anticuerpos. Los genes MHC son fundamentales en la defensa inmunológica del organismo frente a los patógenos, y por otro lado, constituyen la principal barrera al transplante de órganos y de células madre.



HLA EN ENFERMEDAD CELIACA....

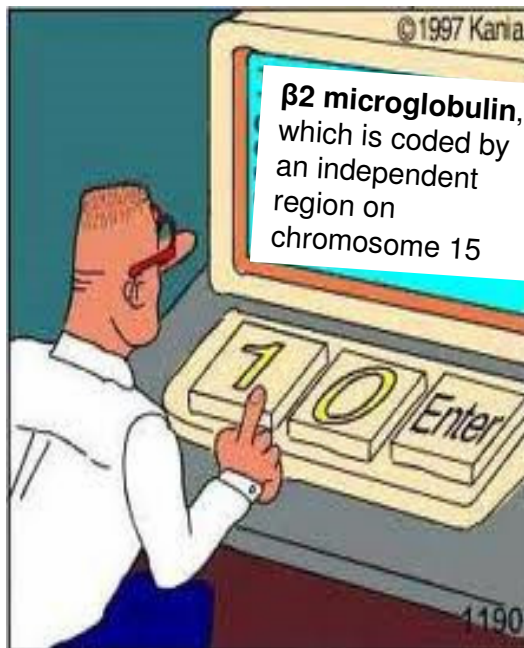




HLA I

"classic molecules", whose function consist in antigen presentation to the T8 lymphocytes: inside this group we find **HLA-A, HLA-B y HLA-C**.

"non classic molecules" (named also MHC class IB), with specialized functions: they do not present antigens to T lymphocytes, but they **interact with inhibitory receptors in NK cells; inside this group we find HLA-E, HLA-F, HLA-G**.

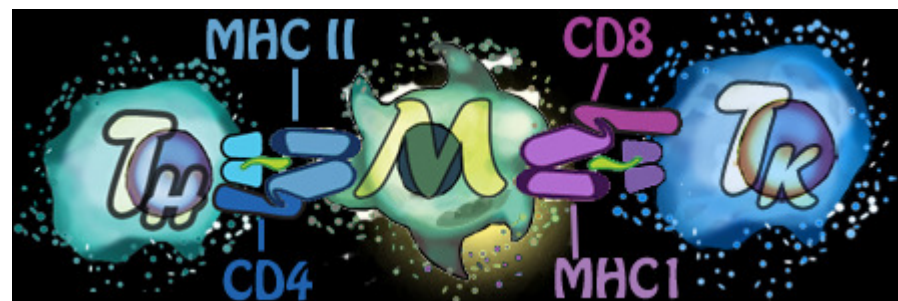


HLA II



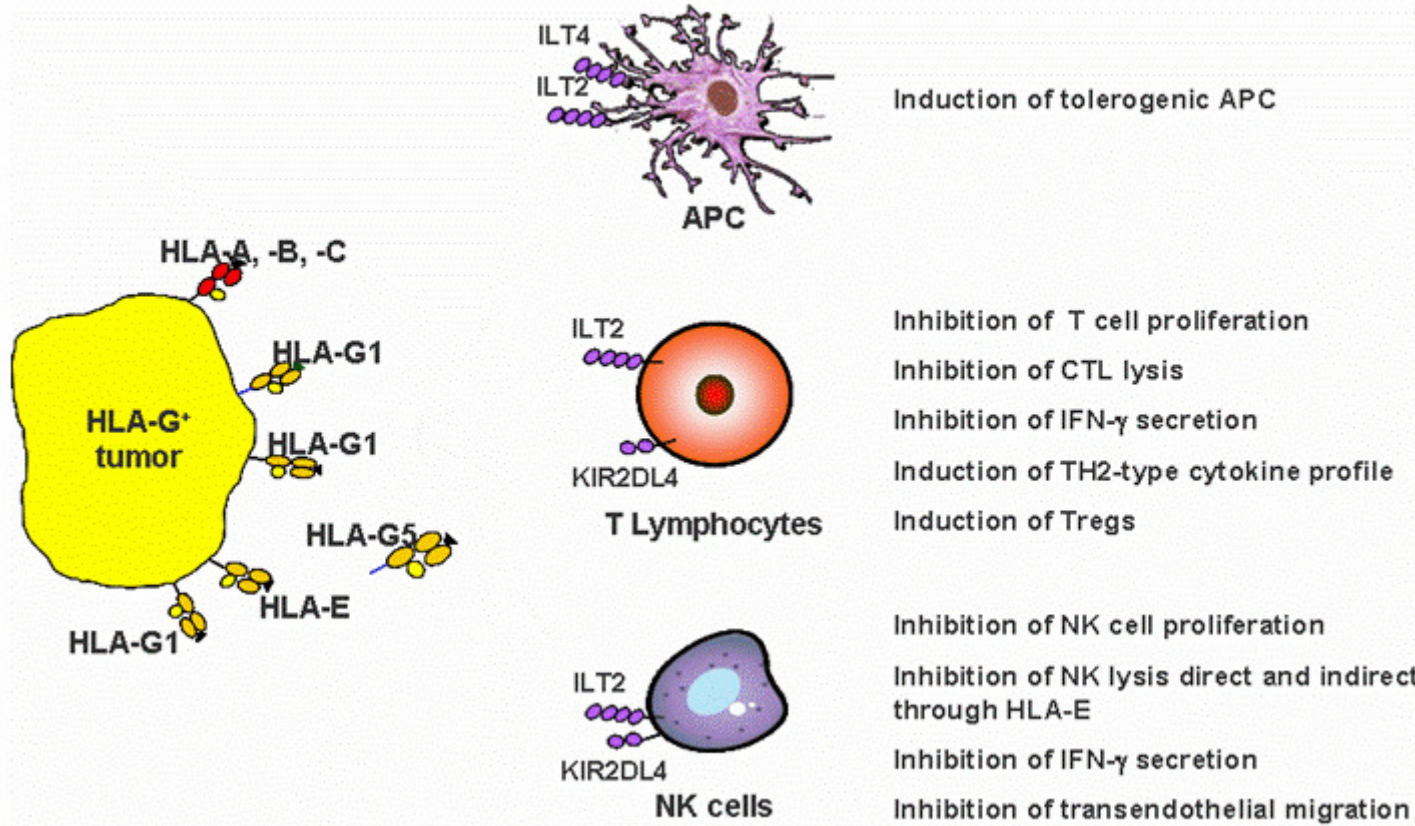
"**classic molecules**", presenting peptides to T4 lymphocytes; inside this group we find **HLA-DP, HLA-DQ, HLA-DR**;

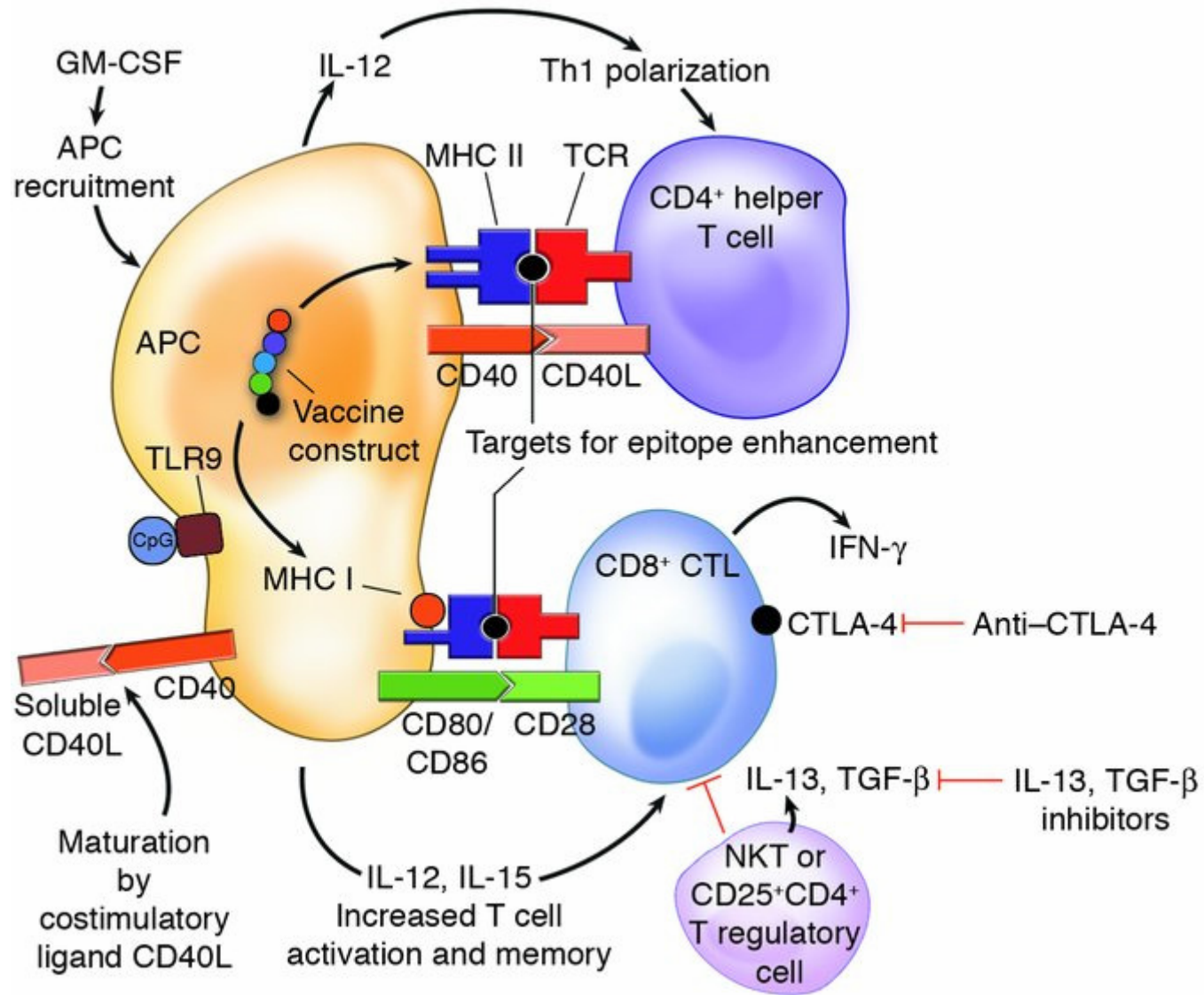
"**non classic molecules**", accessories, with intracellular functions (they are not exposed in the cellular membrane, but in internal membranes in lysosomes); normally, they load the antigenic peptides on the classic MHC-II molecules; in this group are included **HLA-DM and HLA-DO**.



HLA no clásicos.....

Figure 2 – HLA-G properties towards immune cells





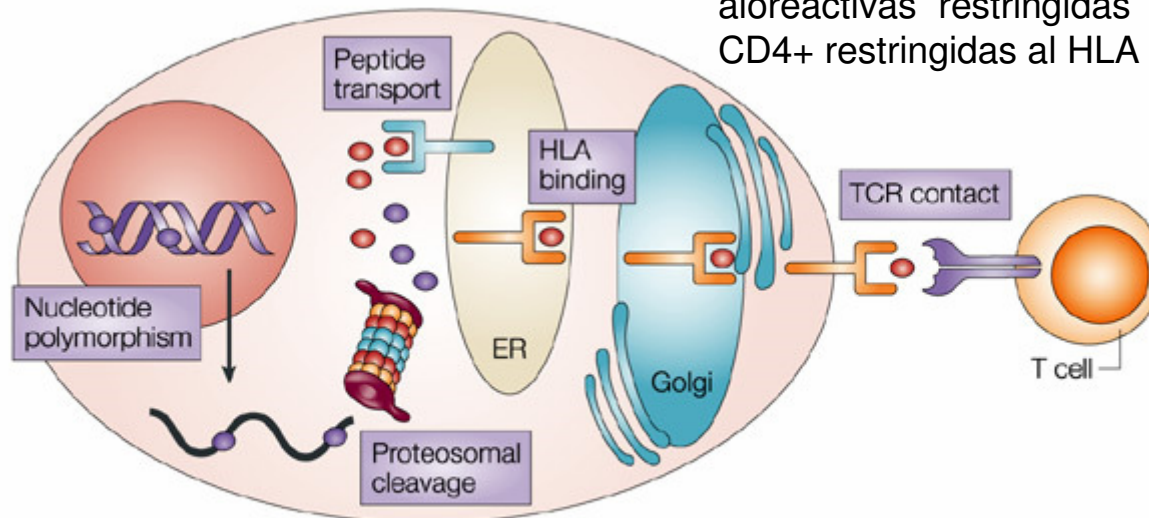
By Nancy Heim, Columbia University, and Brooke Grindlinger, *J. Clin. Invest.*

HLA menores....

Rechazo crónico de Tx....



Los **antígenos menores de histocompatibilidad** son péptidos propios derivados de proteínas polimórficas codificados por cromosomas ligados al sexo (cromosoma Y) o genes dialélicos autosómicos, heredados independientemente del locus HLA, los cuales son presentados en la superficie celular por las moléculas HLA y son reconocidos por células T CD8+ aloreactivas restringidas al HLA clase I o células T CD4+ restringidas al HLA clase II.



Propiedades



Carácter de no-propia: EXTRAÑO...

Ante todo, la molécula ha de ser reconocida como una molécula extraña, ajena al individuo.

- **Xenoantígenos** (heterólogo): de especies diferentes (Ej. animal y bacteria).
- **Aloantígenos** (homólogo): misma especie, pero de individuos distintos (Ej. transfusiones de sangre).
- **Singénico** (isólogo): individuos genéticamente iguales.
- **Autoantígenos** (autólogo): del mismo individuo, excepcionalmente pueden dar lugar a una respuesta inmunitaria (autoinmunidad).

Proceden de órganos inmunológicamente privilegiados (secuestrados respecto del sistema inmune) en las fases tempranas del desarrollo (p. ej., del esperma, tejido de la córnea).

.....moléculas evolutivamente conservadas (como el colágeno, el citocromo c) no son buenas inmunógenas.

Tamaño molecular

En general, se puede decir que, a mayor tamaño, mayor inmunogenicidad. Sustancias de unos 100.000 dalton (Da) suelen ser buenos inmunógenos, mientras que las de menos de 5.000-10.000 Da son malos inmunógenos.

Heterogeneidad en la composición química

A mayor heterogeneidad de composición química, mejor inmunogenicidad.

Los copolímeros sintéticos repetitivos de un solo aminoácido, o los polisacáridos a base de un solo azúcar son malos inmunógenos. La poli [glu-lys] requiere tener 30-40 kDa de p.m. para ser inmunogénica; pero el poli {[glu-lys]-tyr} sólo requiere 10 kDa; si al anterior copolímero lo volvemos más complejo añadiendo unidades de phe, ya sólo se necesitan tamaños moleculares de 4 kDa para desencadenar respuesta inmune. L

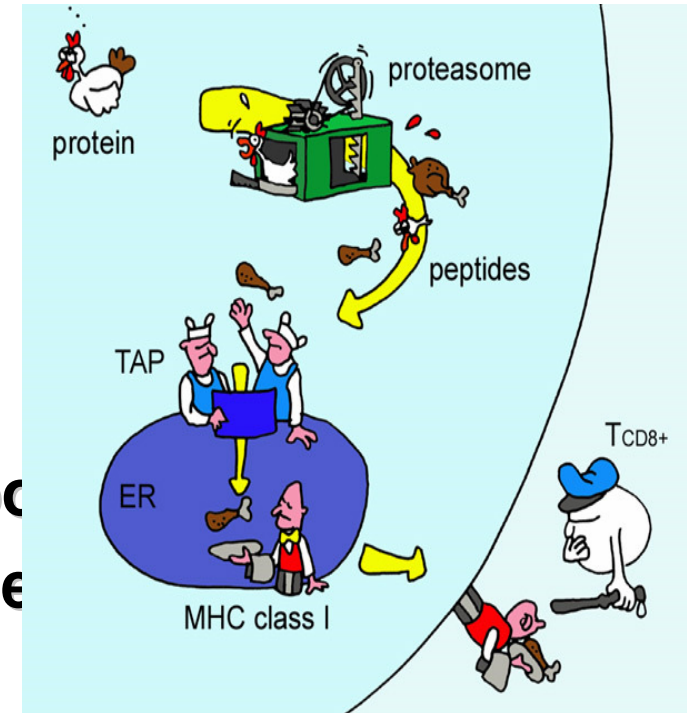
La complejidad química se expresa también en el hecho de que contribuye la estructura secundaria, terciaria y cuaternaria de las proteínas.

- Las proteínas son buenos inmunógenos.**
- Los polisacáridos son potencialmente inmunogénicos.**
- Los lípidos y los ácidos nucleicos son débiles o**



Degradabilidad

Sólo las moléculas degradables por el hospedador son buenas inmunógenas



Las moléculas no degradables no son buenas inmunógenas. Por ejemplo, los polímeros de D-aminoácidos no pueden ser degradados por los macrófagos (éstos no tienen enzimas hidrolíticas adecuadas), por lo que no pueden ser procesados y presentados a los linfocitos T_H .

En general, las moléculas grandes e insolubles son mejores inmunógenos, ya que son mejor fagocitadas y procesadas...





Factores del sistema biológico

Genotipo del receptor

La influencia del genotipo del hospedador se puede comprobar en experimentos usando razas puras de animales de laboratorio. Supongamos que disponemos de una raza pura A que induce altos niveles de Ac en respuesta a un determinado Ag, y otra raza B que produce bajos niveles de Ac ante ese mismo Ag. Los individuos de la F_1 procedentes del cruce de AxB exhiben niveles intermedios de Ac al ser enfrentados con el citado Ag.

Se comprobó que los genes que controlan la mayor o menor respuesta se codificaban en una zona concreta de un cromosoma, dentro del llamado complejo principal de histocompatibilidad (MHC).

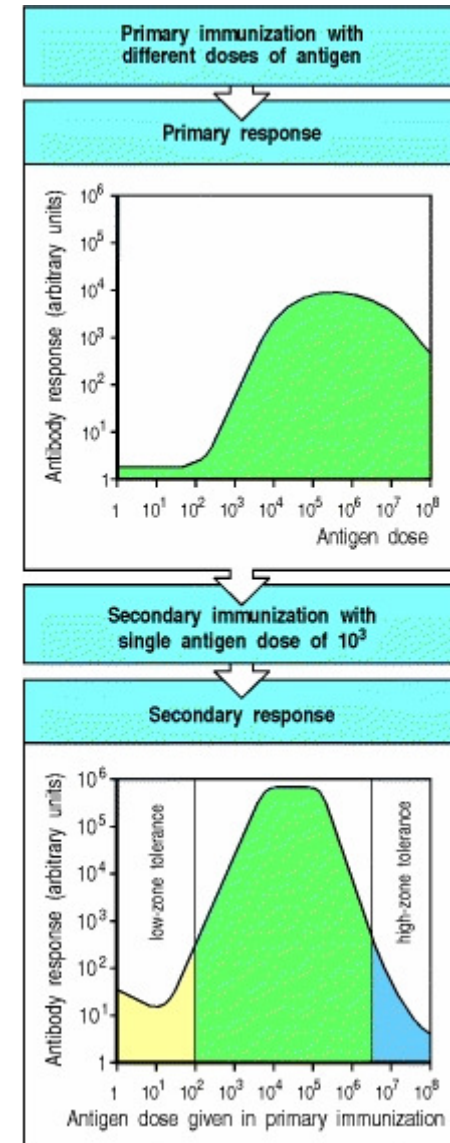
Las proteínas sintetizadas por dicho complejo MHC funcionan para presentar el Ag procesado a las células T, y juegan un papel esencial en determinar el grado de respuesta a cada antígeno.

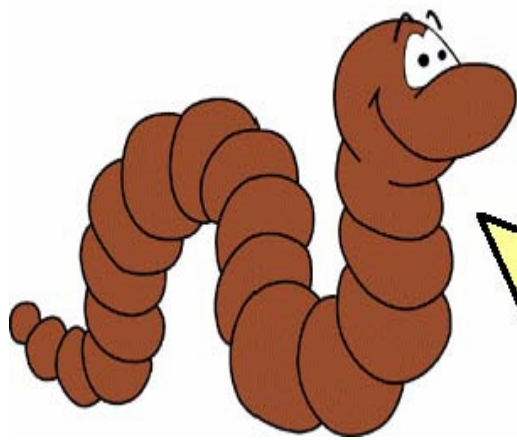
Aparte de la dotación de alelos del complejo MHC que cada individuo posee, existen otros genes que también influyen en el grado de respuesta inmune, como los que codifican el BCR, el TCR y los de citoquinas.

Dosis de administración del antígeno

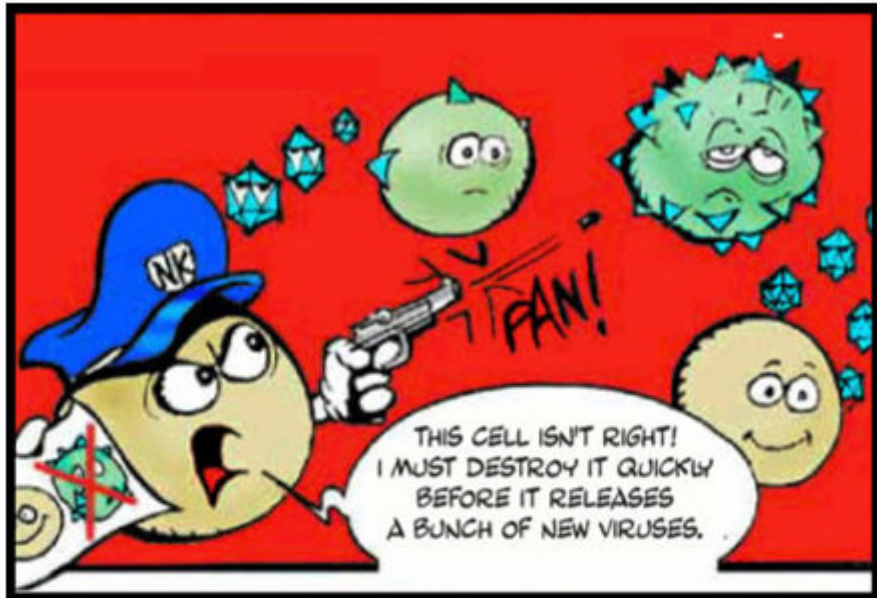
Dosis:

- ❑ Dosis muy bajas de Ag pueden no estimular a los linfocitos (falta de respuesta);
- ❑ Dosis demasiado altas pueden provocar un estado activo de tolerancia inmunológica, por el que los linfocitos entran en una situación de no respuesta. dosis adecuadas son capaces de estimulación.
- ❑ Un protocolo de dosis repetidas espaciadas a lo largo de varias semanas es mejor que una dosis única, porque provoca una mayor proliferación clonal de linfocitos T y B específicos.





Look after us
and we will
look after your
compostable
organics!



THIS CELL ISN'T RIGHT!
I MUST DESTROY IT QUICKLY
BEFORE IT RELEASES
A BUNCH OF NEW VIRUSES.

◀ A SENTRY DETECTS ABNORMAL CELLS AND DESTROYS THEM. ▶



Rutas de administración del antígeno: determinan a qué órgano linfático irá a parar el antígeno.

por vía oral se estimula sobre todo el MALT del tracto digestivo (pero al mismo tiempo se puede inducir tolerancia sistémica).

por vía parenteral:

- ✓ intravenosa: el antígeno podrá quedar retenido en el bazo.
- ✓ intradérmica subcutánea: el antígeno terminará en algún ganglio regional
- ✓ Intramuscular
- ✓ Intraperitoneal





Cutaneous immunization

Epidermal powder immunization
(DNA-coated gold particles or vaccine powders)

Liquid-jet injection
(Off-the-shelf vaccine formulations)

Topical application
(Adjuvant patches, colloidal carriers, ultrasound or microneedles)

Mucosal immunization

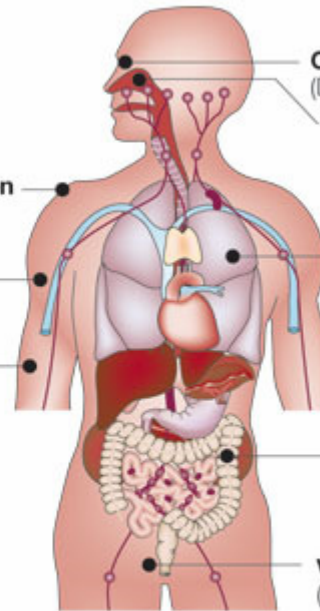
Ocular immunization
(Drops)

Nasal immunization
(Sprays and drops containing adjuvants plus liquid formulations, liposomes or microspheres)

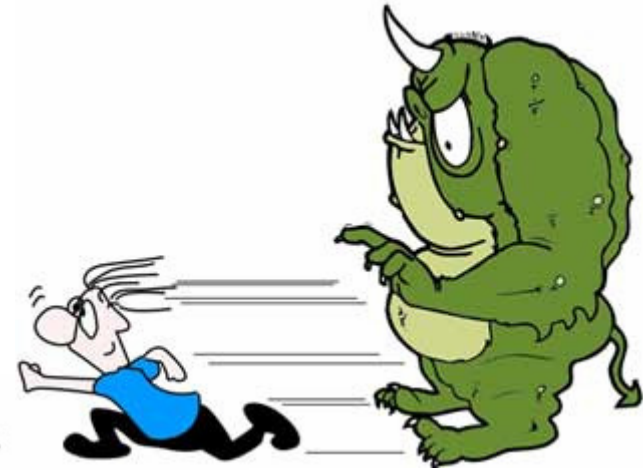
Pulmonary immunization
(Aerosols or powders)

Oral immunization
(Liquid formulations and pills containing adjuvants plus liposomes, microspheres or bacterial ghosts)

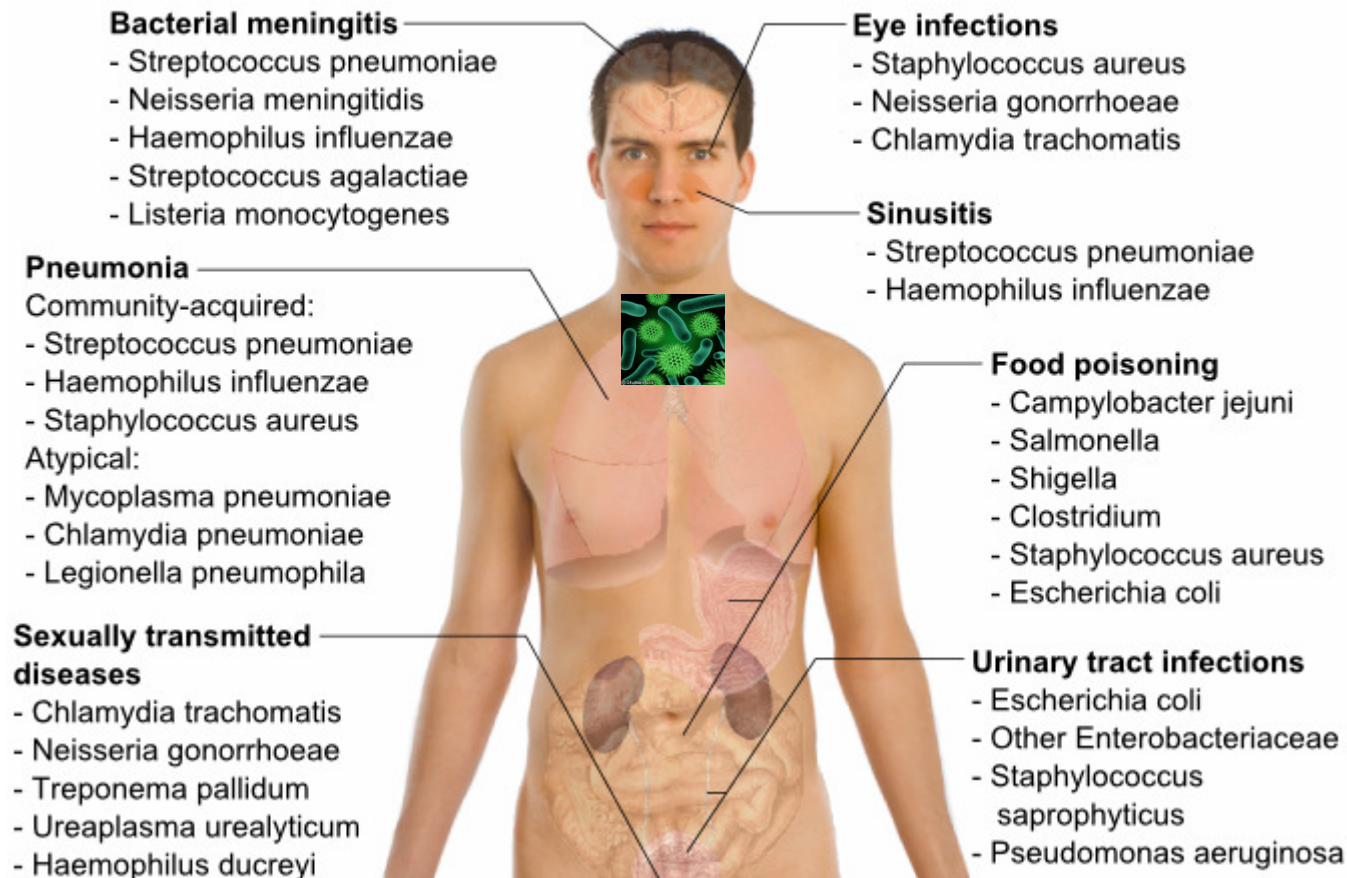
Vaginal or rectal immunization
(Creams containing adjuvants)



Microorganismos e infecciones



Simplistic overview of main Bacterial infections and involved species

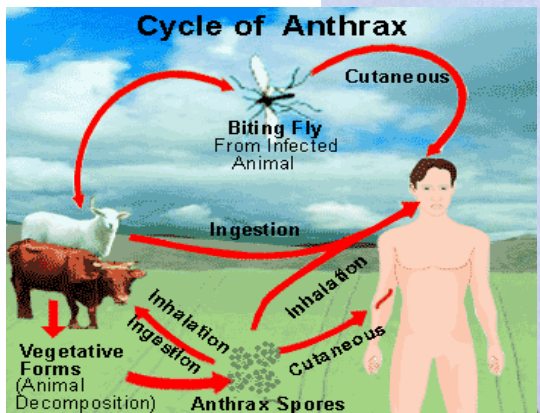
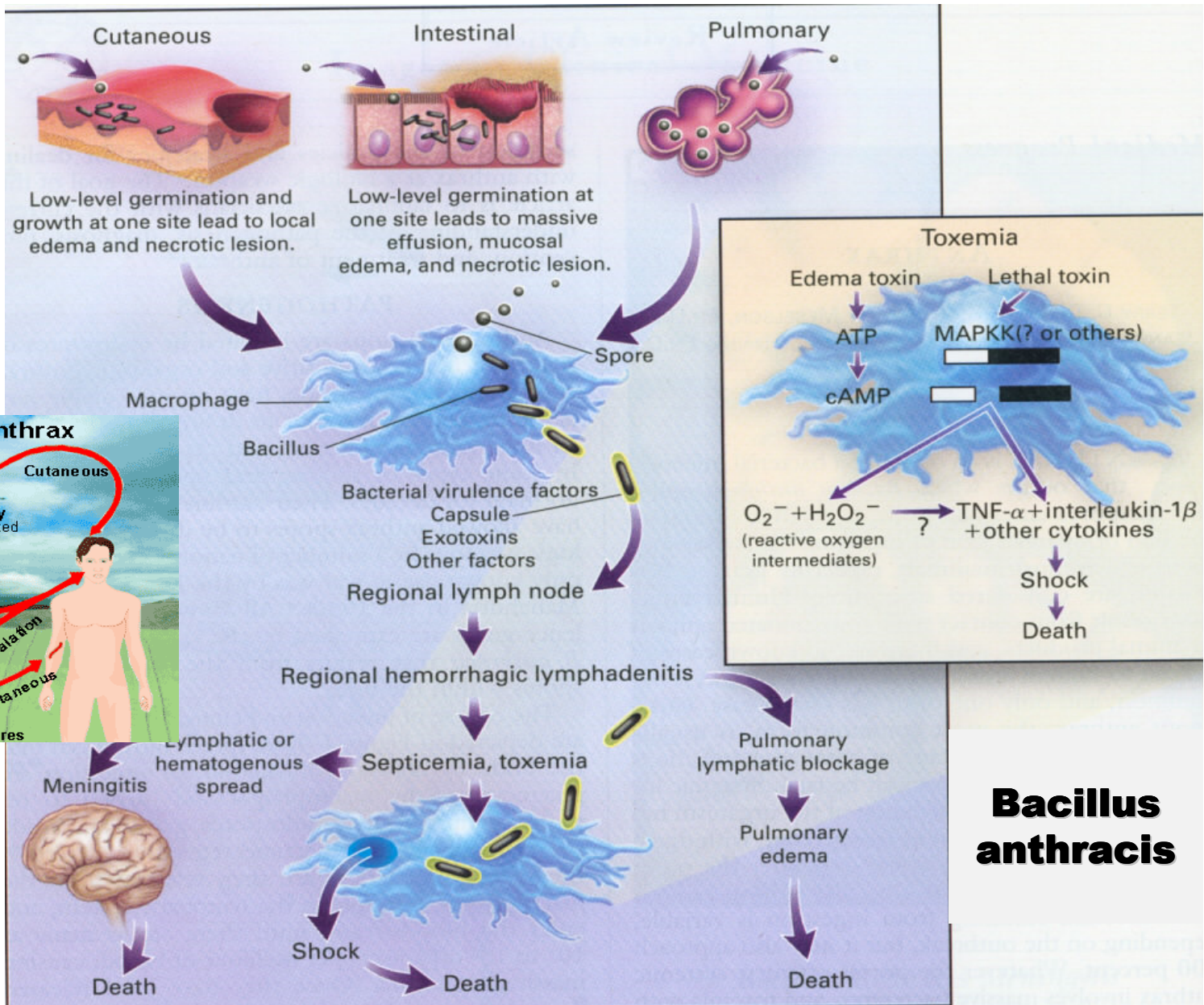


Routes of infection for pathogens			
Route of entry	Mode of transmission	Pathogen	Disease
Mucosal surfaces			
Airway	Inhaled droplets	Influenza virus <i>Neisseria meningitidis</i>	Influenza Meningococcal meningitis
Gastrointestinal tract	Contaminated water or food	<i>Salmonella typhi</i> Rotavirus	Typhoid fever Diarrhea
Reproductive tract	Physical contact	<i>Treponema pallidum</i>	Syphilis
External epithelia			
External surface	Physical contact	<i>Tinea pedis</i>	Athlete's foot
Wounds and abrasions	Minor skin abrasions Puncture wounds Handling infected animals	<i>Bacillus anthracis</i> <i>Clostridium tetani</i> <i>Pasteurella tularensis</i>	Anthrax Tetanus Tularemia
Insect bites	Mosquito bites (<i>Aedes aegypti</i>) Deer tick bites Mosquito bites (<i>Anopheles</i>)	Flavivirus <i>Borrelia burgdorferi</i> <i>Plasmodium</i> spp	Yellow fever Lyme disease Malaria



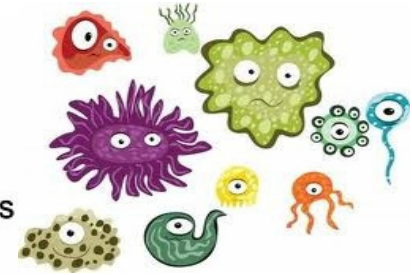
Intrinsic epithelial barriers to infection	
Mechanical	Epithelial cells joined by tight junctions Longitudinal flow of air or fluid across epithelium Movement of mucus by cilia
Chemical	Fatty acids (skin) Enzymes: lysozyme (saliva, sweat, tears), pepsin (gut) Low pH (stomach) Antibacterial peptides; defensins (skin, gut), cryptidins (intestine)
Microbiological	Normal flora compete for nutrients and attachment to epithelium and can produce antibacterial substances

¿Por dónde puede ingresar el patógeno???



Bacillus anthracis

Overview of Viral infections



Encephalitis/ meningitis

- JC virus
- Measles
- LCM virus
- Arbovirus
- Rabies

Common cold

- Rhinoviruses
- Parainfluenza virus
- Respiratory syncytial virus

Eye infections

- Herpes simplex virus
- Adenovirus
- Cytomegalovirus

Pharyngitis

- Adenovirus
- Epstein-Barr virus
- Cytomegalovirus

Gingivostomatitis

- Herpes simplex type 1

Parotitis

- Mumps virus

Pneumonia

- Influenza virus, Types A and B
- Parainfluenza virus
- Respiratory syncytial virus
- Adenovirus
- SARS coronavirus

Cardiovascular

- Coxsackie B virus

Hepatitis

- Hepatitis virus types A, B, C, D, E

Myelitis

- Poliovirus
- HTLV-I

Skin infections

- Varicella zoster virus
- Human herpesvirus 6
- Smallpox
- Molluscum contagiosum
- Human papillomavirus
- Parvovirus B19
- Rubella
- Measles
- Coxsackie A virus

Gastroenteritis

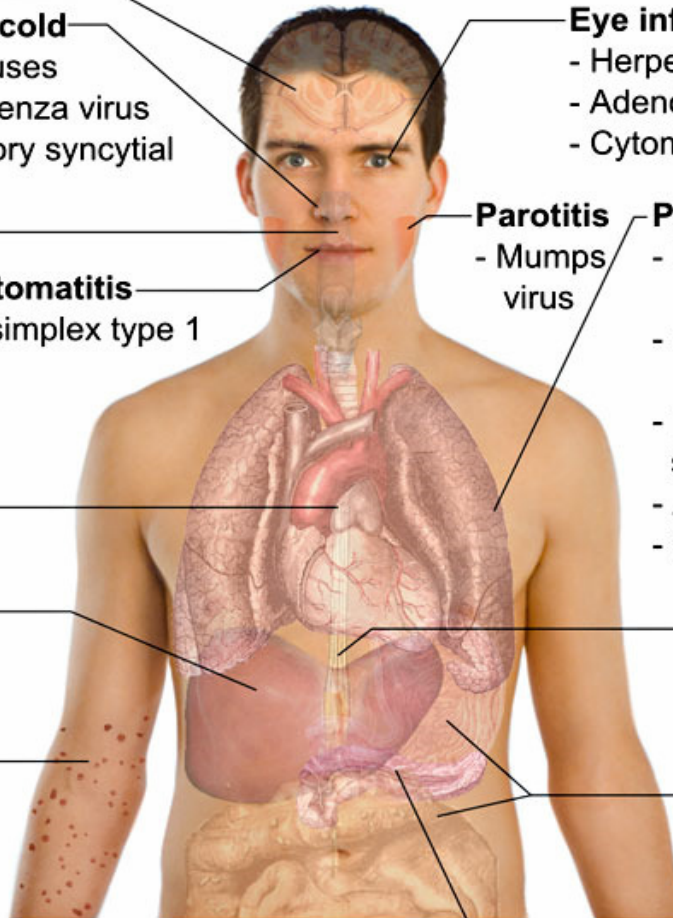
- Adenovirus
- Rotavirus
- Norovirus
- Astrovirus
- Coronavirus

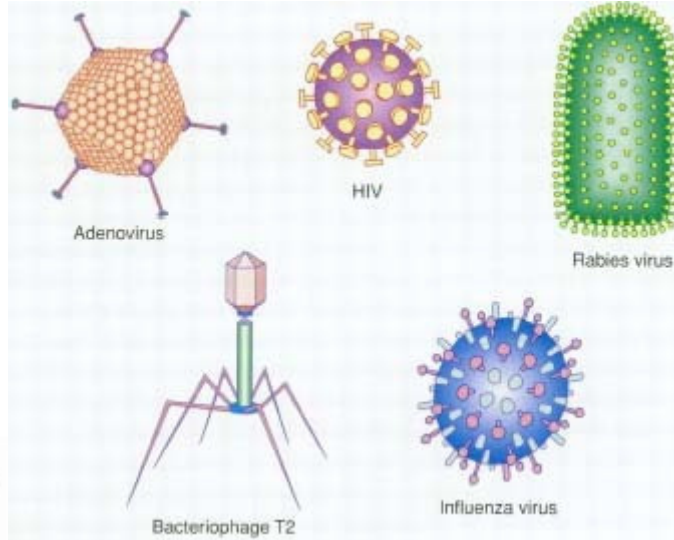
Sexually transmitted diseases

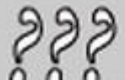
- Herpes simplex type 2
- Human papillomavirus
- HIV


Pancreatitis


- Coxsackie B virus







 Unknown
 "Community Acquired"

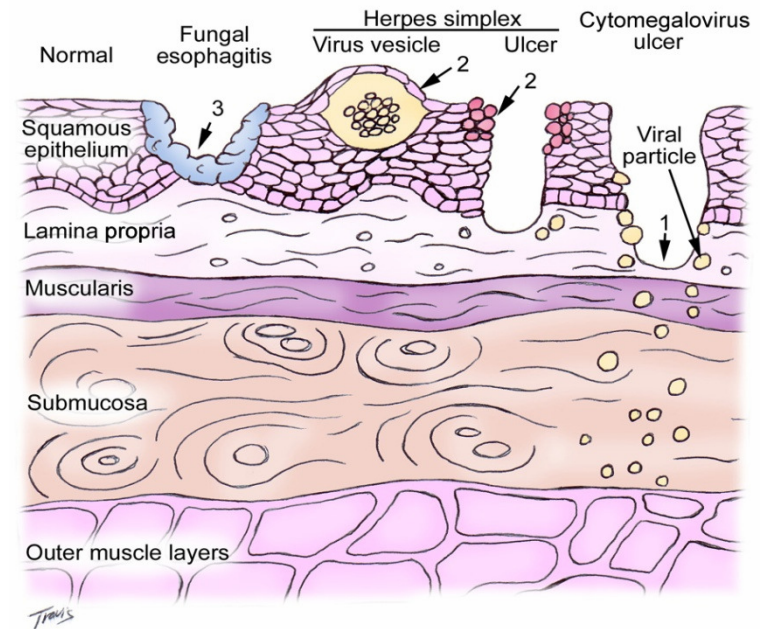

 Unprotected Sex


 Blood, Body Fluid Exposure

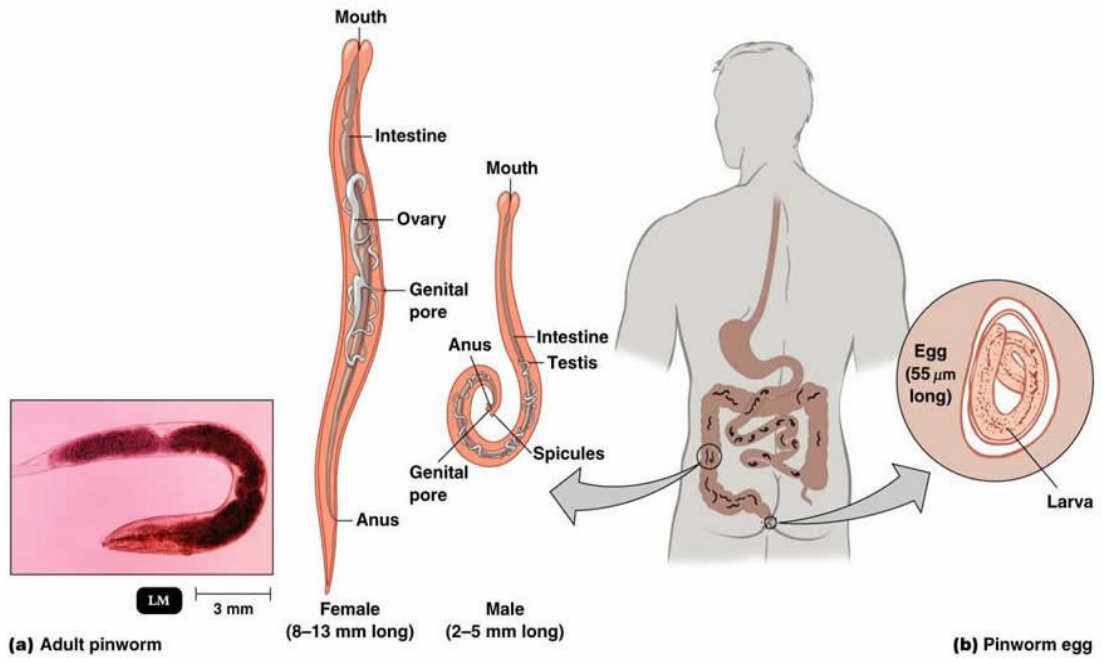
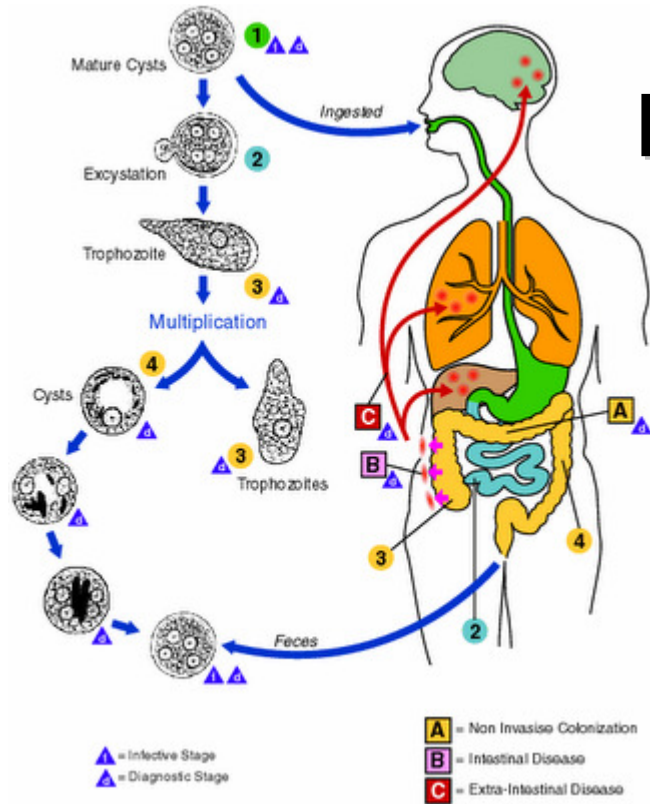

 IV Drug Use

Causes of Hepatitis C

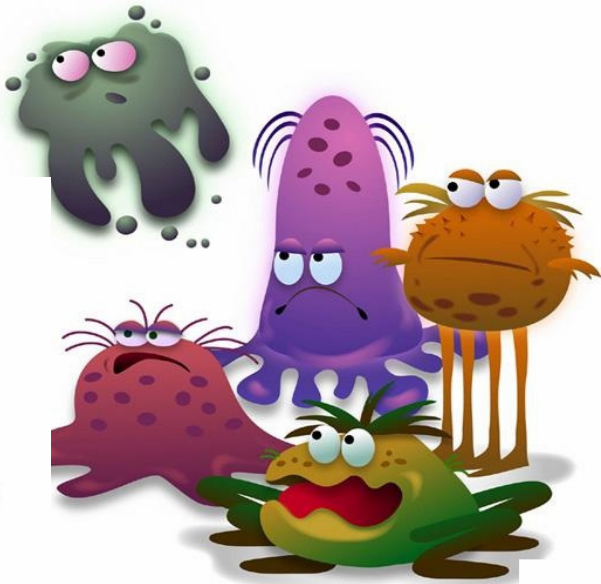
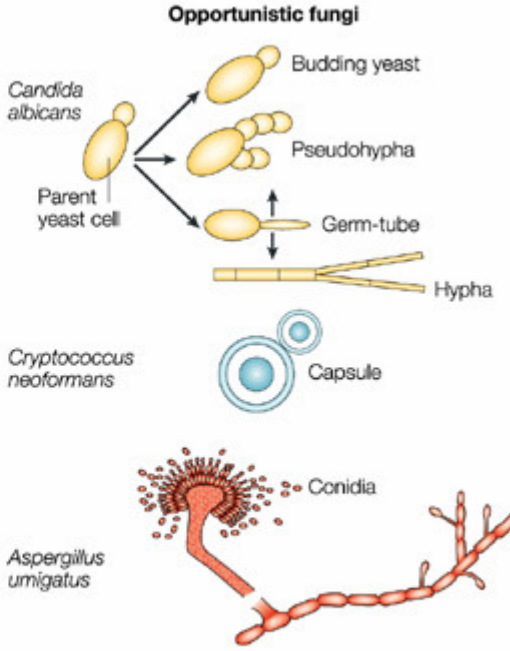
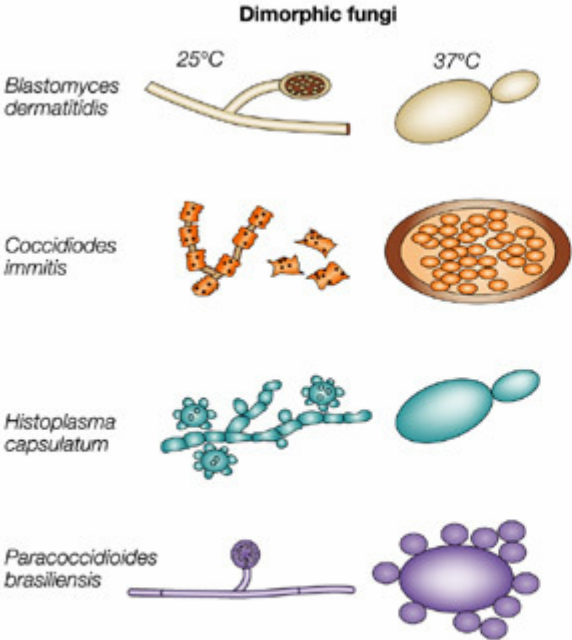
Esophagitis develops most often in immunocompromised patients.....



Parásitos.....



Hongos.....



Nature Reviews | Immunology





Aumentamos la inmunogenicidad con los ADYUVANTES

Adjuvant name	Composition	Mechanism of action
Incomplete Freund's adjuvant	Oil-in-water emulsion	Delayed release of antigen; enhanced uptake by macrophages
Complete Freund's adjuvant	Oil-in-water emulsion with dead mycobacteria	Delayed release of antigen; enhanced uptake by macrophages; induction of co-stimulators in macrophages
Freund's adjuvant with MDP	Oil-in-water emulsion with muramyl dipeptide (MDP), a constituent of mycobacteria	Similar to complete Freund's adjuvant
Alum (aluminum hydroxide)	Aluminum hydroxide gel	Delayed release of antigen; enhanced macrophage uptake
Alum plus <i>Bordetella pertussis</i>	Aluminum hydroxide gel with killed <i>B. pertussis</i>	Delayed release of antigen; enhanced uptake by macrophages; induction of co-stimulators
Immune stimulatory complexes (ISCOMs)	Matrix of Quil A containing viral proteins	Delivers antigen to cytosol; allows induction of cytotoxic T cells

Adyuvantes (coadyuvantes)

- **Los adyuvantes son sustancias que cuando se mezclan con un Ag y se inyectan con él, mejoran la inmunogenicidad de ese antígeno.**

Alúmina: sales insolubles de sulfato aluminico-potásico. Actúa mediante varios mecanismos:

precipita el antígeno. Al inyectarse va liberando el antígeno lentamente, con lo que se suministra un estímulo persistente (el Ag dura varios días en el lugar donde se inoculó). El Ag precipitado tiene mayor tamaño, por lo que puede ser fagocitado más fácilmente, y por lo tanto es presentado más efectivamente. Inducción de granulomas.

Adyuvantes de Freund: el adyuvante incompleto de Freund consiste en una solución acuosa con el Ag, junto con un aceite mineral y un agente dispersante (p. ej., el manoleato). El adyuvante completo de Freund es como el incompleto, pero incorpora una suspensión de *Mycobacterium* muertos por calor.

Ambas versiones liberan lentamente el Ag, con lo que se logra un estímulo persistente. El macrófago aumenta en su superficie el número de moléculas B7, lo que facilita su interacción con el receptor CD28 del linfocito T_H . Como veremos en otro capítulo, ello suministra la llamada señal coestimuladora, que potencia la interacción entre MHC (del macrófago), Ag procesado y TCR (de la célula T). Además, el completo es más potente porque suministra muramil-dipéptidos de la pared celular de las micobacterias: ello permite una buena activación de macrófagos, que liberan la citoquina IL-1, que a su vez activa a los linfocitos T_H . El completo induce igualmente mejor los granulomas. El granuloma es una infiltración celular, con una masa densa y rica en macrófagos, con lo que se mejora el procesamiento y presentación del Ag. Se provoca una buena liberación de IL-1 de los macrófagos, que activan a los linfocitos T_H .

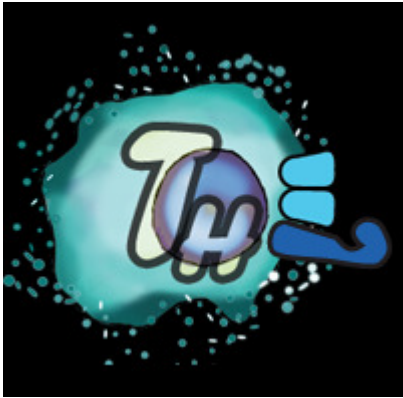
Polirribonucleótidos sintéticos: estimulan la proliferación inespecífica de linfocitos.

Lipopolisacárido bacteriano (LPS): igual efecto que el anterior.

Liposomas: el antígeno se encierra en liposomas o se une a la bicapa lipídica de este tipo de vesículas membranosas.

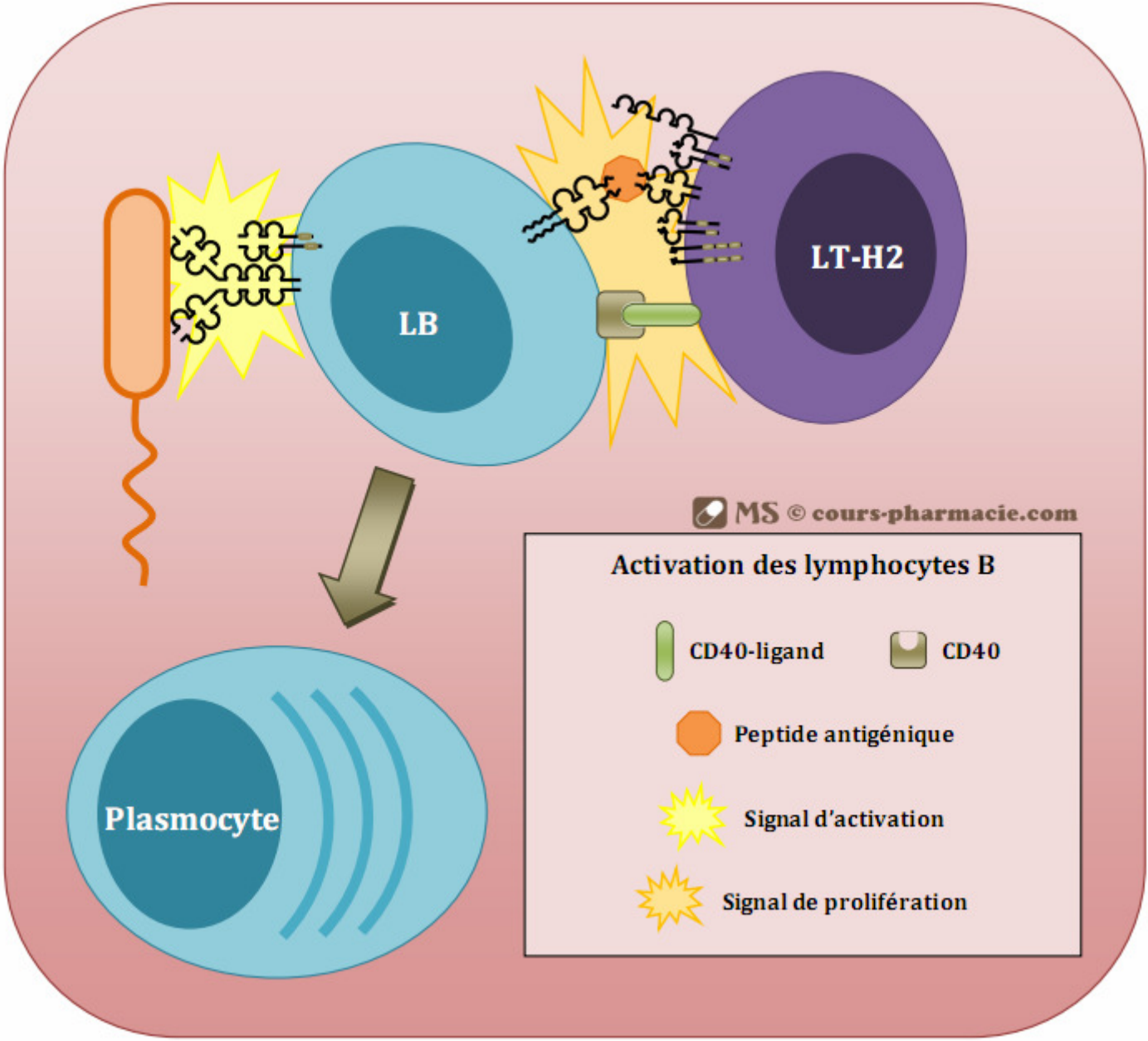


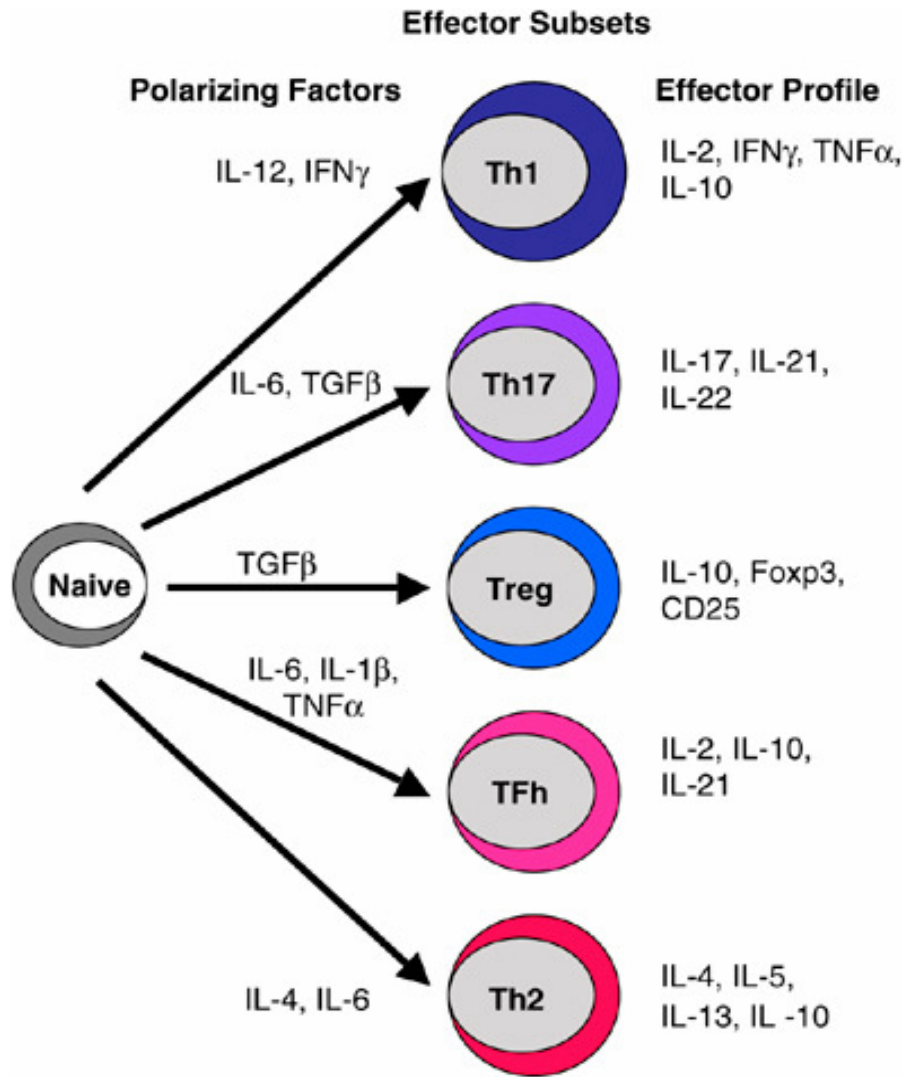
**Clasificación de los antígenos
según el tipo de respuesta que
inducen....**

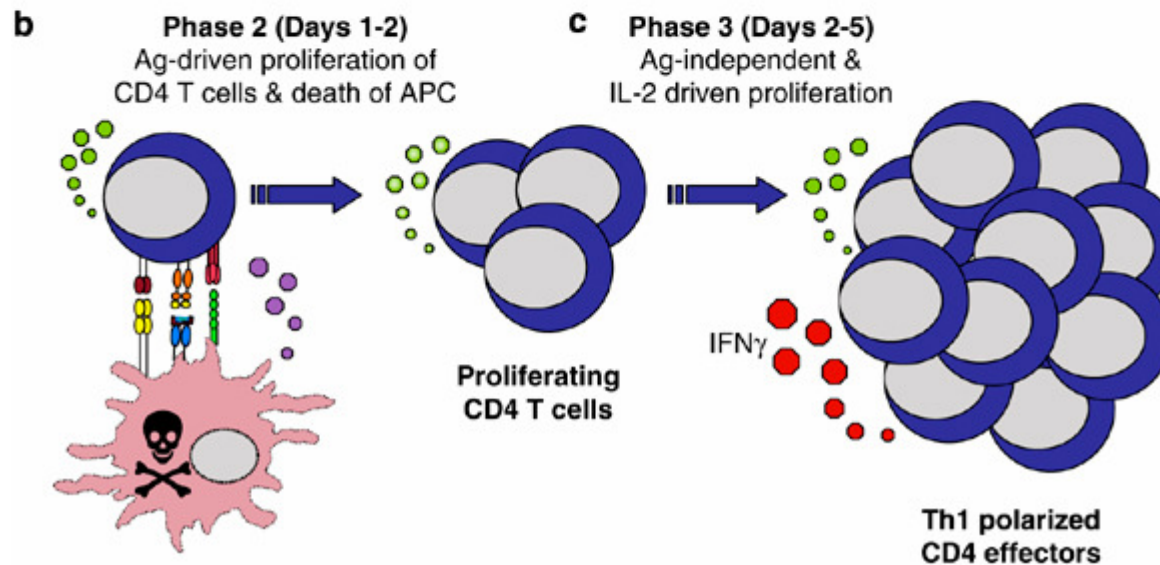
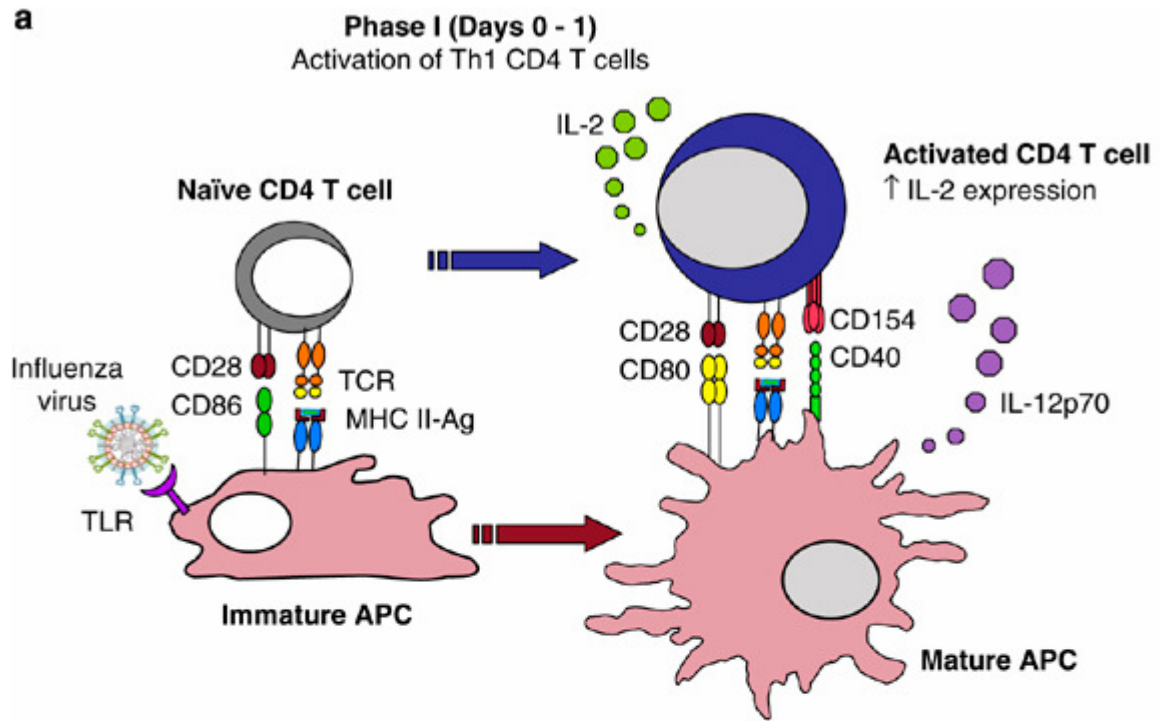


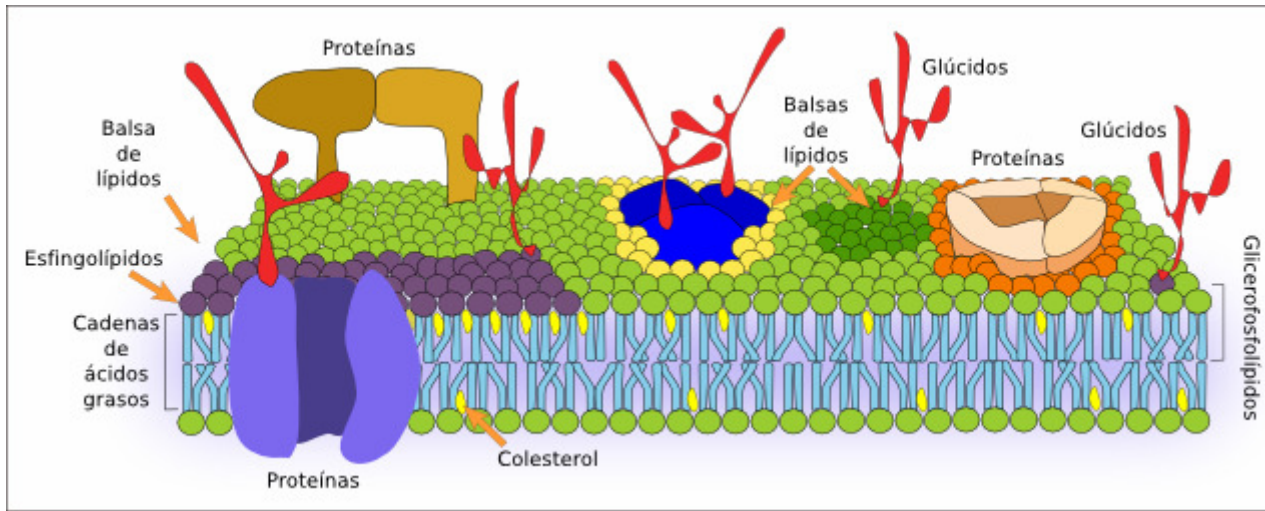
Antígenos T-dependientes



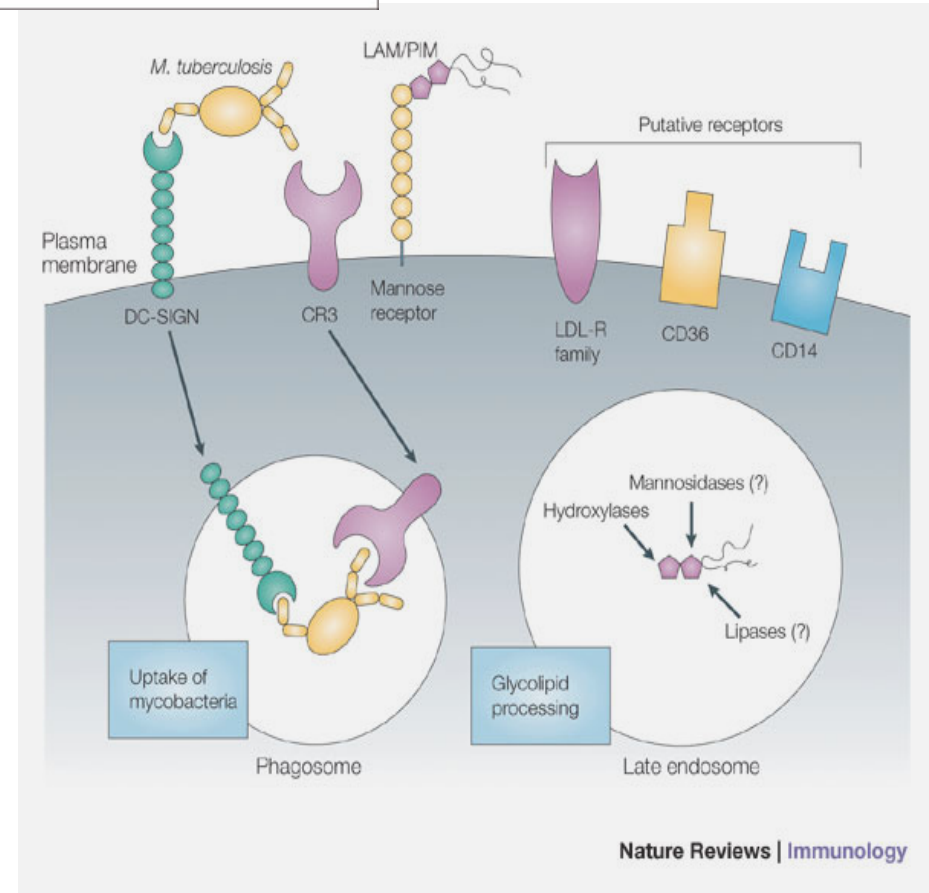








Antígenos lipídicos???



Antígenos lipídicos y CD1

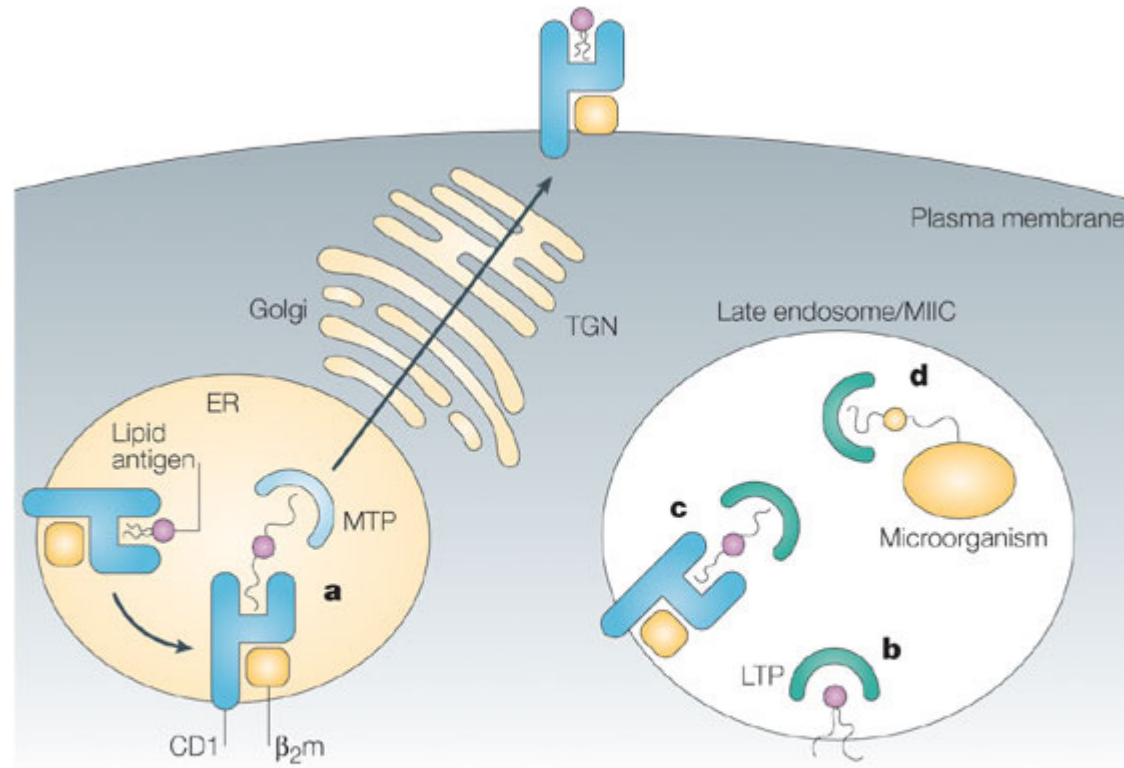




Table 1 | **CD1 restriction of lipid antigens**

Antigens	Origin	Restriction	References
TCR-$\alpha\beta$ T cells			
Mycolic acid	<i>M. tuberculosis</i>	CD1b	14
Glucose monomycolate	<i>M. tuberculosis</i>	CD1b	16
Lipoarabinomannan	<i>M. tuberculosis</i>	CD1b	16
Phosphatidylinositolmannoside	<i>M. tuberculosis</i>	CD1b	16
Diacylsulphoglycerolipid	<i>M. tuberculosis</i>	CD1b	20
Mannosyl- β -1-phosphomycoketide	<i>M. tuberculosis</i>	CD1c	21,22
Didehydroxymycobactin	<i>M. tuberculosis</i>	CD1a	37
Gangliosides GM1, GD1a, GD1b, GT1b, GQ1b	Self	CD1b	33,34
Sulphatide	Self	CD1a, CD1b, CD1c and CD1d*	8
Phosphoglycerolipids (PI, PE and PG)	Self/bacteria/plants	CD1a and CD1d*	36,42
Mannosyl- β 1-phosphodolichol	Self	CD1c	21
Pentamethyl-dihydrobenzofuran sulphonate	Chemical	CD1d [†]	39
TCR-$\gamma\delta$ T cells			
Unknown antigen on human APCs	Self	CD1c	101–103
iNKT cells			
α -Galactosylceramide	<i>A. mauritanus</i>	CD1d*	132
α -Galacturonosylceramide and α -glucuronosylceramide	<i>Sphingomonas</i> spp.	CD1d*	24,25
Phosphatidylinositoltetramannoside	<i>M. tuberculosis</i>	CD1d*	133
Isoglobotrihexosylceramide	Self	CD1d*	134
Ganglioside GD3	Self	CD1d [§]	35

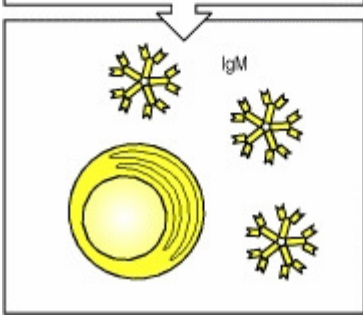
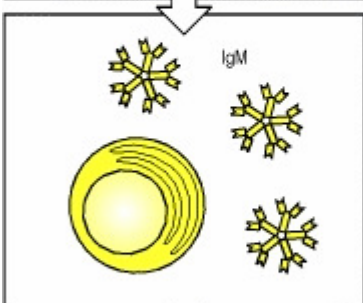
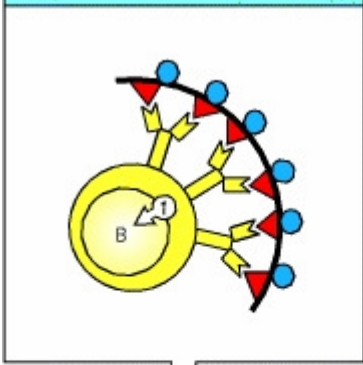
*Human and mouse. [†]Human only. [§]Mouse only. *A. mauritanus*, *Agelas mauritanus*; APC, antigen-presenting cell; iNKT, invariant natural killer T cell; *M. tuberculosis*, *Mycobacterium tuberculosis*; PE, phosphatidylethanolamine; PG, phosphatidylglycerol; PI, phosphatidylinositol; TCR, T-cell receptor.



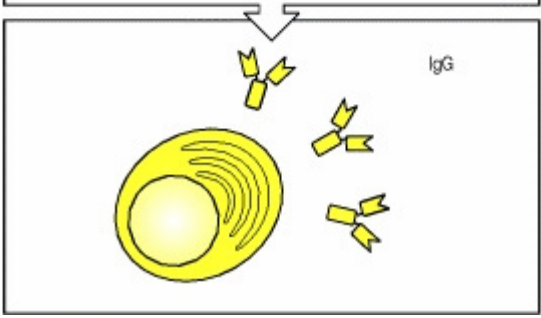
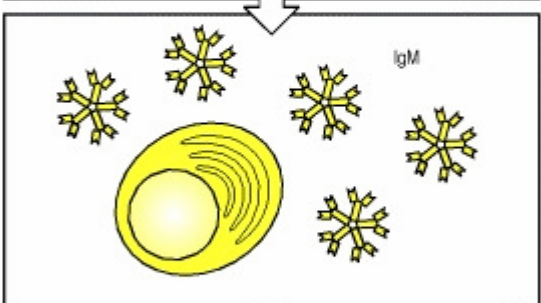
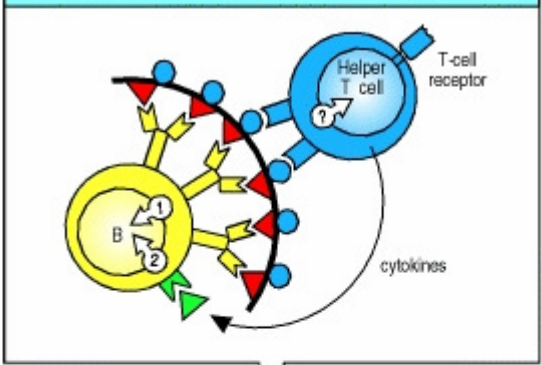
Antígenos T-independientes

	TD antigen	Ti-1 antigen	Ti-2 antigen
Antibody response in infants	Yes	Yes	No
Antibody production in congenitally athymic individual	No	Yes	Yes
Antibody response in absence of all T cells	No	Yes	No
Primes T cells	Yes	No	No
Polyclonal B-cell activation	No	Yes	No
Requires repeating epitopes	No	No	Yes
Examples of antigen	Diphtheria toxin Viral hemagglutinin Purified protein derivative (PPD) of <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Bacterial lipopolysaccharide <i>Brucella abortus</i>	Pneumococcal polysaccharide Salmonella polymerized flagellin Dextran Hapten-conjugated Ficoll (polysucrose)

Ti-2 antigens alone can signal B cells to produce antibody



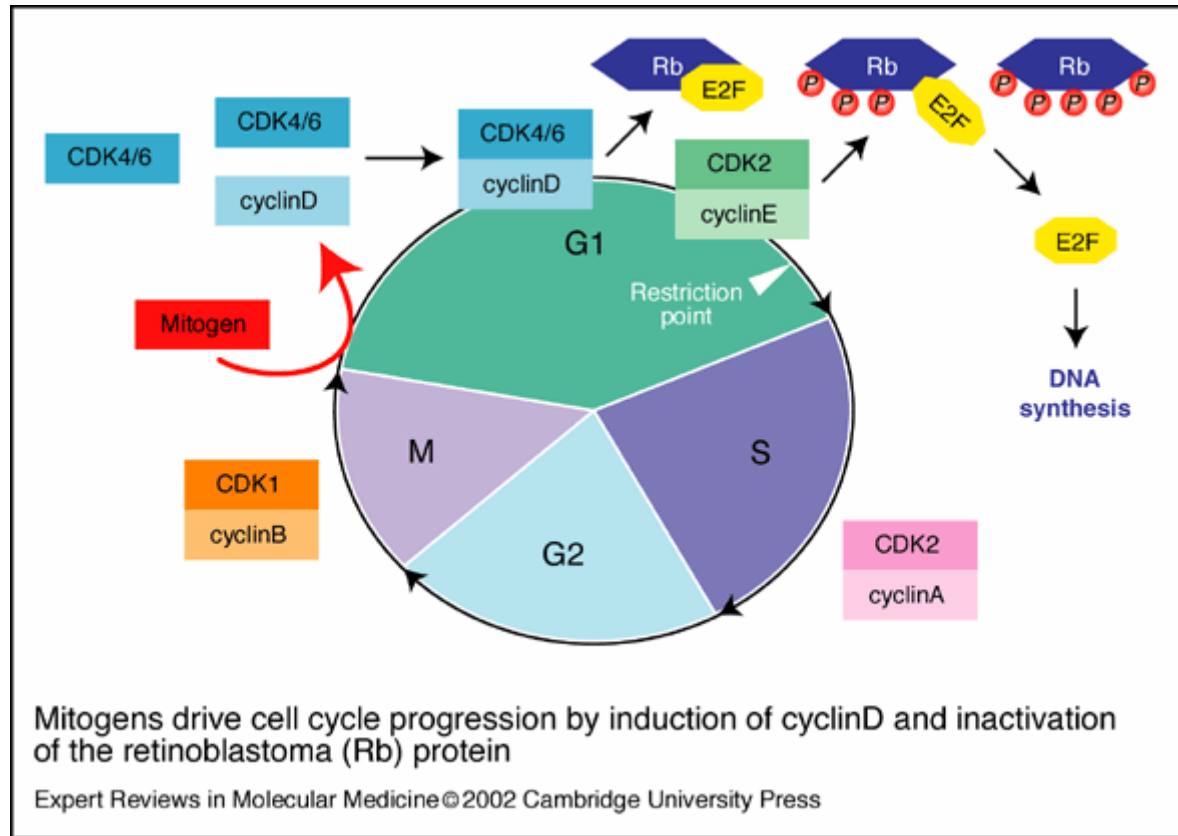
T cells release cytokines that augment production of antibody against Ti-2 antigen and induce isotype switching





Mitógenos.





Algunos mitógenos..

Nombre	Actúa sobre células T?	Actúa sobre células B?
phytohaemagglutinin (PHA)	Si	No
concanavalin A (conA)	Si	No
lipopolysaccharide (LPS)	No	Si
pokeweed mitogen (PWM)	Si	Si

Beans, such as green beans, red kidney beans and white kidney beans of the *Phaseolus vulgaris* species, contain a toxin known as phytohaemagglutinin. Consumption of these raw or undercooked beans may cause food poisoning with symptoms like nausea, vomiting and diarrhea within one to three hours. Research results have shown that heating of these beans to 80°C not only fails to destroy the phytohaemagglutinin but may even increase the toxicity. For safe consumption, soak the beans thoroughly and cook them well at boiling temperature to have the toxic substance destroyed.





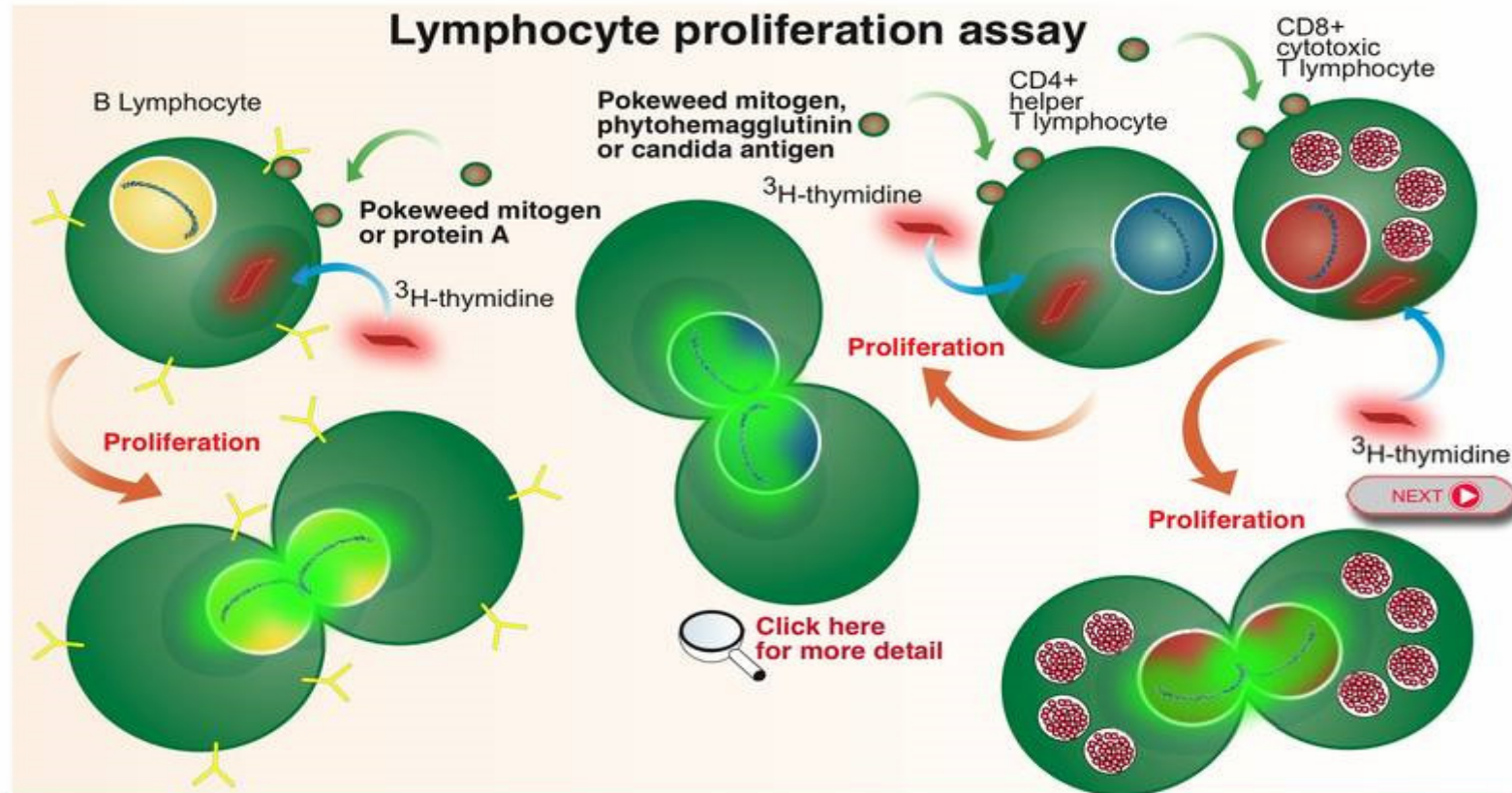
**Phytolacca americana
(PWM)**



PROPERTY OF GARDEN VOICES

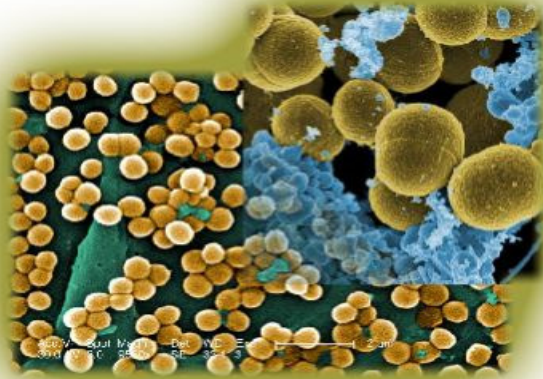


**Canavalia ensiformis
(ConA)**



Lymphocyte proliferation assays test the ability of lymphocytes to proliferate in response to various stimuli. Plant lectins such as pokeweed mitogen or phytohemagglutinin are carbohydrate binding proteins that bind to cell surface receptors and activate cells in an antigen independent manner (polyclonal activation). Pokeweed mitogen stimulates both B and T lymphocytes while phytohemagglutinin stimulates T lymphocytes. Protein A is a bacterial superantigen that binds to particular variable region of the B cell receptor and induces polyclonal activation and antibody secretion. Candida antigen is a recall antigen used to test cell-mediated immune responses. Cell proliferation is determined by incorporation of ^3H -thymidine into chromosomal DNA.

PA can be used to measure improvements in immunological function following antiretroviral therapy and to detect the presence of immune responses against specific opportunistic pathogens.



Compared to a normal antigen-induced T-cell response where 0.01-0.1% of the body's T-cells are activated, **SAGs are capable of activating up to 20% of the body's T-cells**. This causes a massive immune response that is not specific to any particular

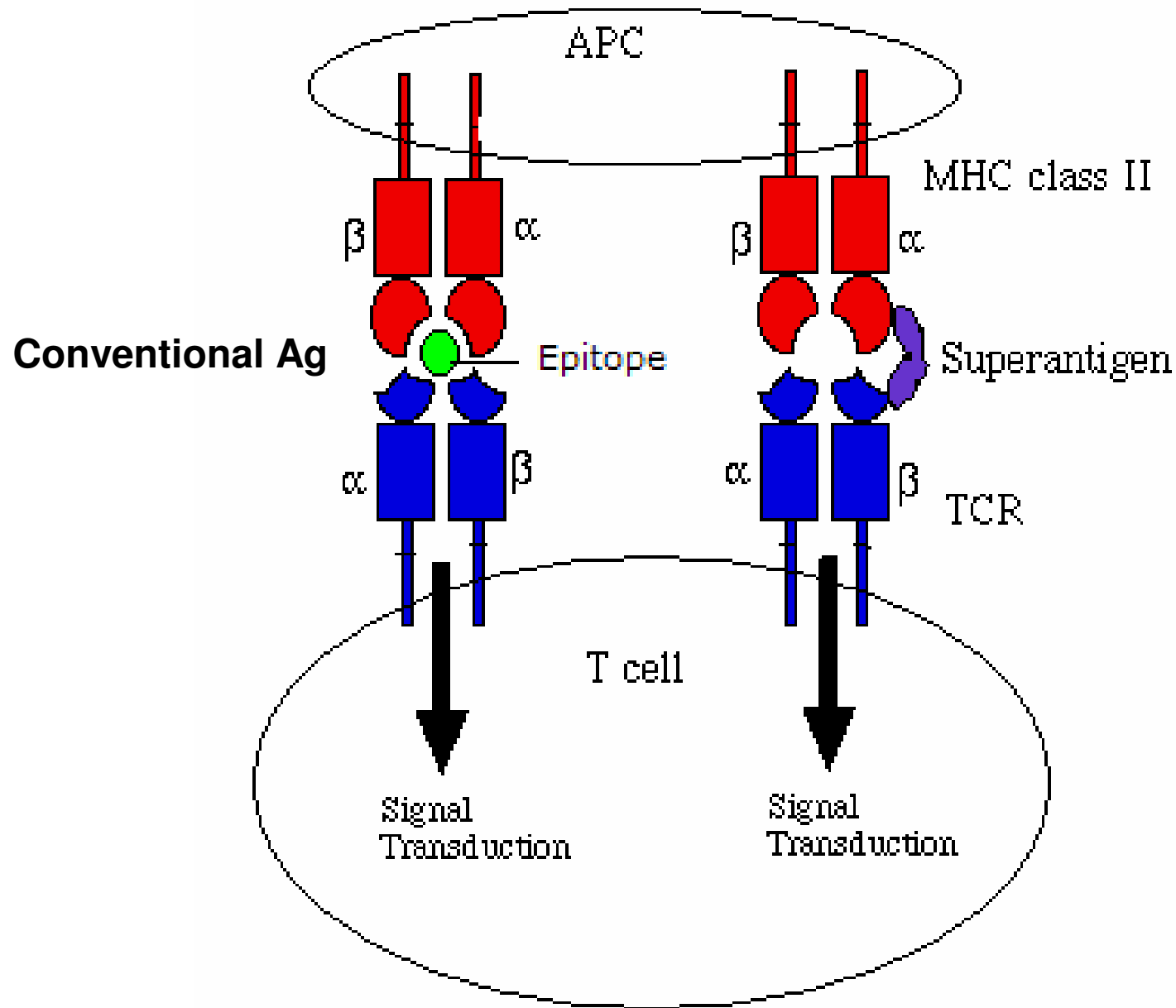
Superantígeno

S

El término de superantígenos (SAG) fue acuñado por White en 1989 para designar a un grupo de proteínas virales y toxinas bacterianas proteicas que presentan una gran capacidad para activar a linfocitos T policlonales, de los subtipos **CD4**, CD8 y algunos $\gamma\delta$, lo que finalmente determinaría un gran proceso inflamatorio.....

Clasificación de los SAgs

- I.- Endógenos: Virus de tumor mamario (ratón)
- II.- Exógenos:
 - a.- Estafilococo:
 - Enteroxina estafilocócica: A, B, C1, C2, C3, D, E
 - Toxina 1 del Síndrome del Shock Tóxico (TSST-1)
 - Toxina exfoliante
 - b.- Estreptococo:
 - Proteína M
 - c.- Mycoplasma artritidis:
 - Exotoxina pirogénica: A, B, C (Spes)
 - Mitógeno de Mycoplasma artritidis (MAM)
 - d.- Clost. Perfringens:
 - Enterotoxina
 - e.- Yersinia enterocolítica:
 - Mitógeno Yersinia Pseudotuberculosis
 - Exotoxina A ?
 - f.- Pseudomona:
 - Superantígeno de Micobacterium tuberculosis ?
 - g.- Micobacteria:
 - Superantígeno de Toxoplasma gondii
 - h.- Toxoplasma:
 - Superantígeno HIV (gp120, gp41, p24, p7, p6?)
 - i.- HIV:
 - Cápside
 - j.- Virus de rabia



Activación de células T

ANTÍGENO COMÚN

- a. Proteína procesada a péptidos
- b. Unión MHCII a estructuras especializadas (Ranuras)
- c. Complejo MHC II-Péptido expresado en APC.
- d. Unión a TCR: α y β
- e. Activación de TCD₄ y TCD₈
- f. Porcentaje de activación de células T: 0,1%.....

SUPERANTÍGENO

- a. Proteína completa
- b. Unión al MHC II fuera de ranuras
- c. Complejo MHC II-SAg expresado en APC.
- d. Unión a TCR: $V \beta$
- e. Activación de TCD₄
- f. Porcentaje de activación de células T: hasta 20%.....

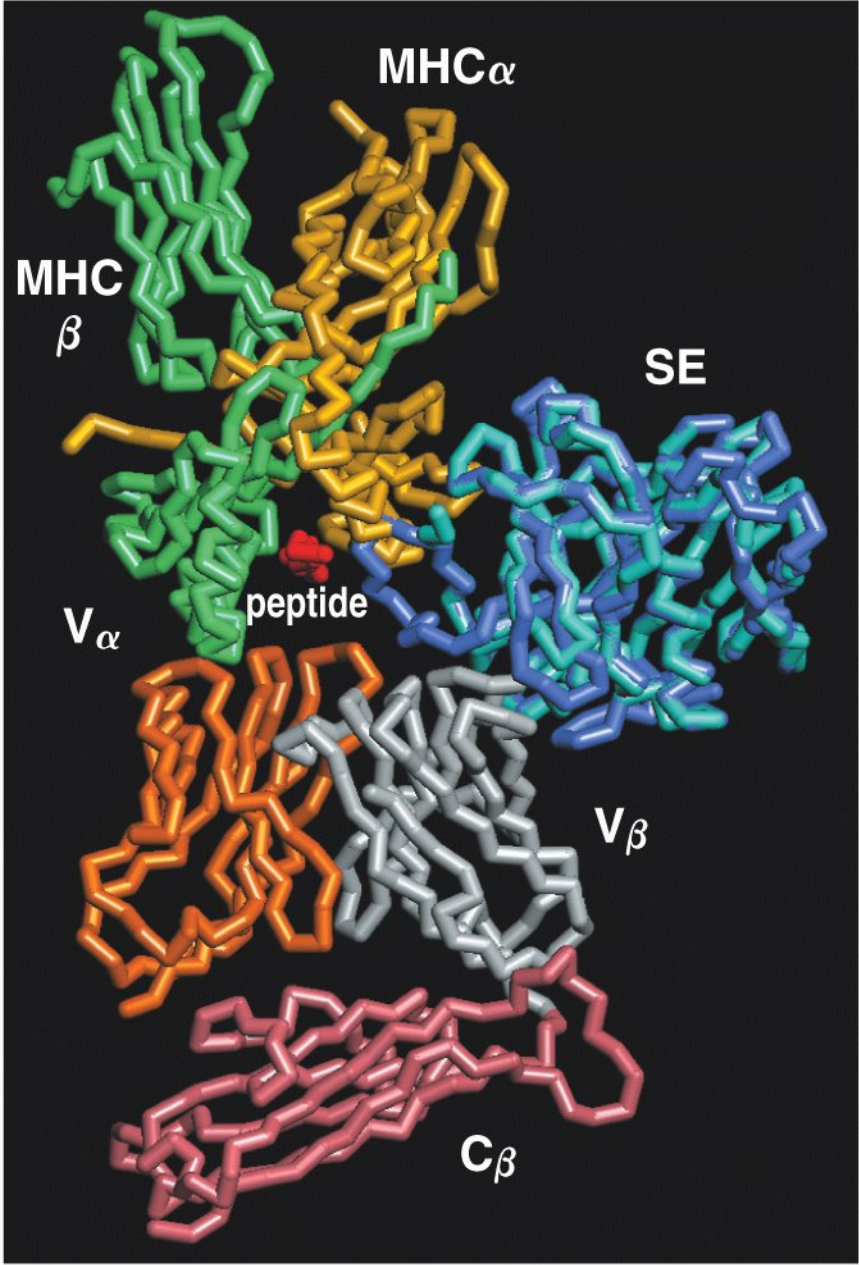
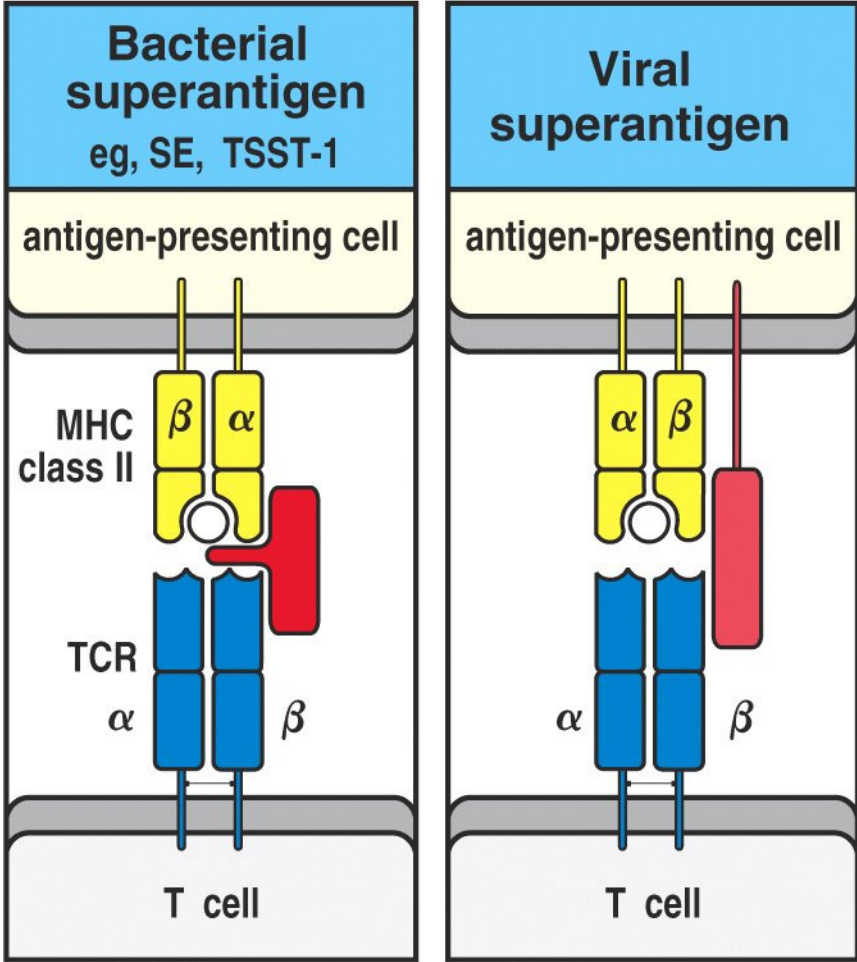


Figure 5-19 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

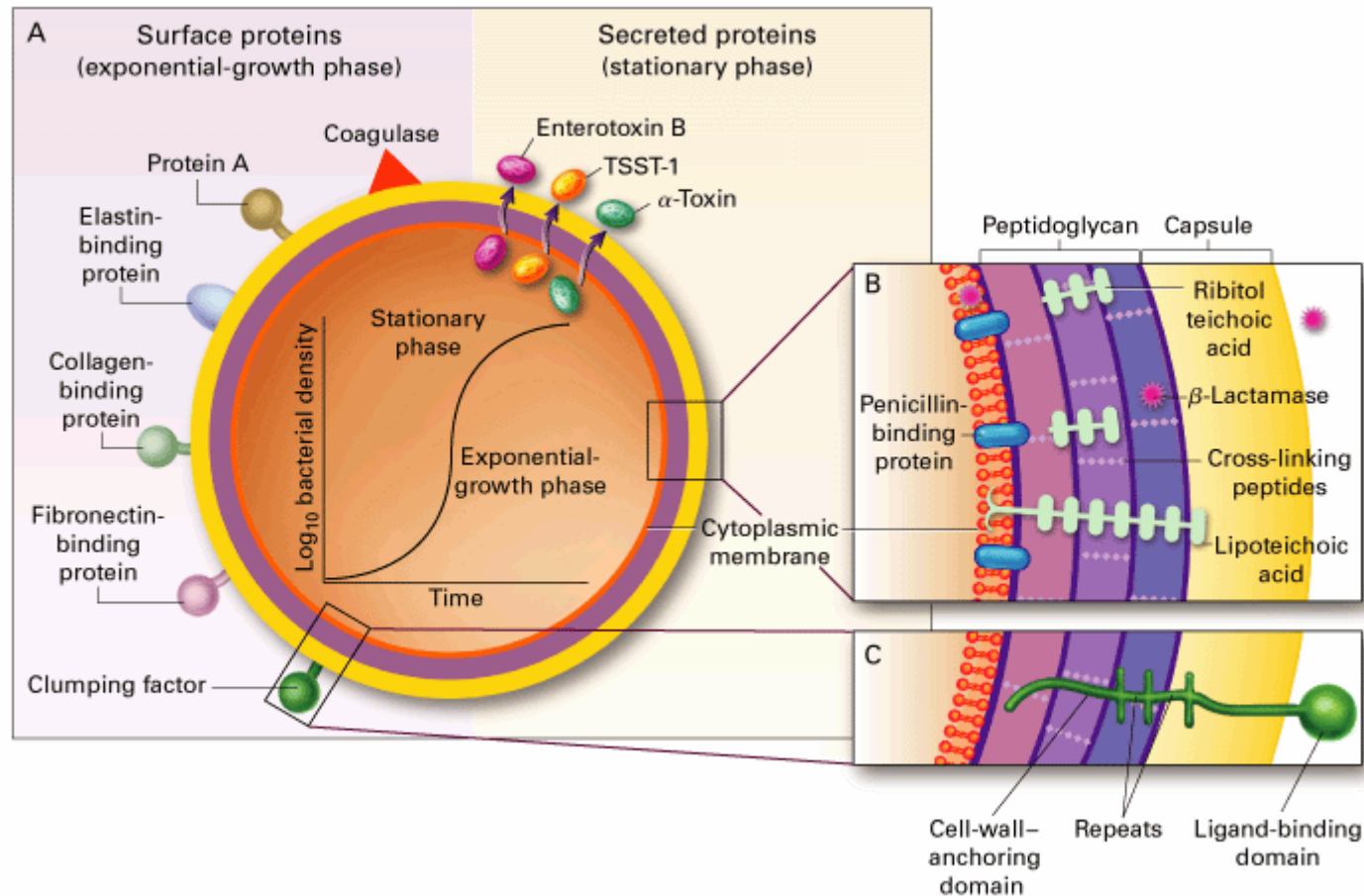
La acción de los SAg se realiza básicamente a través de tres mecanismos diferentes

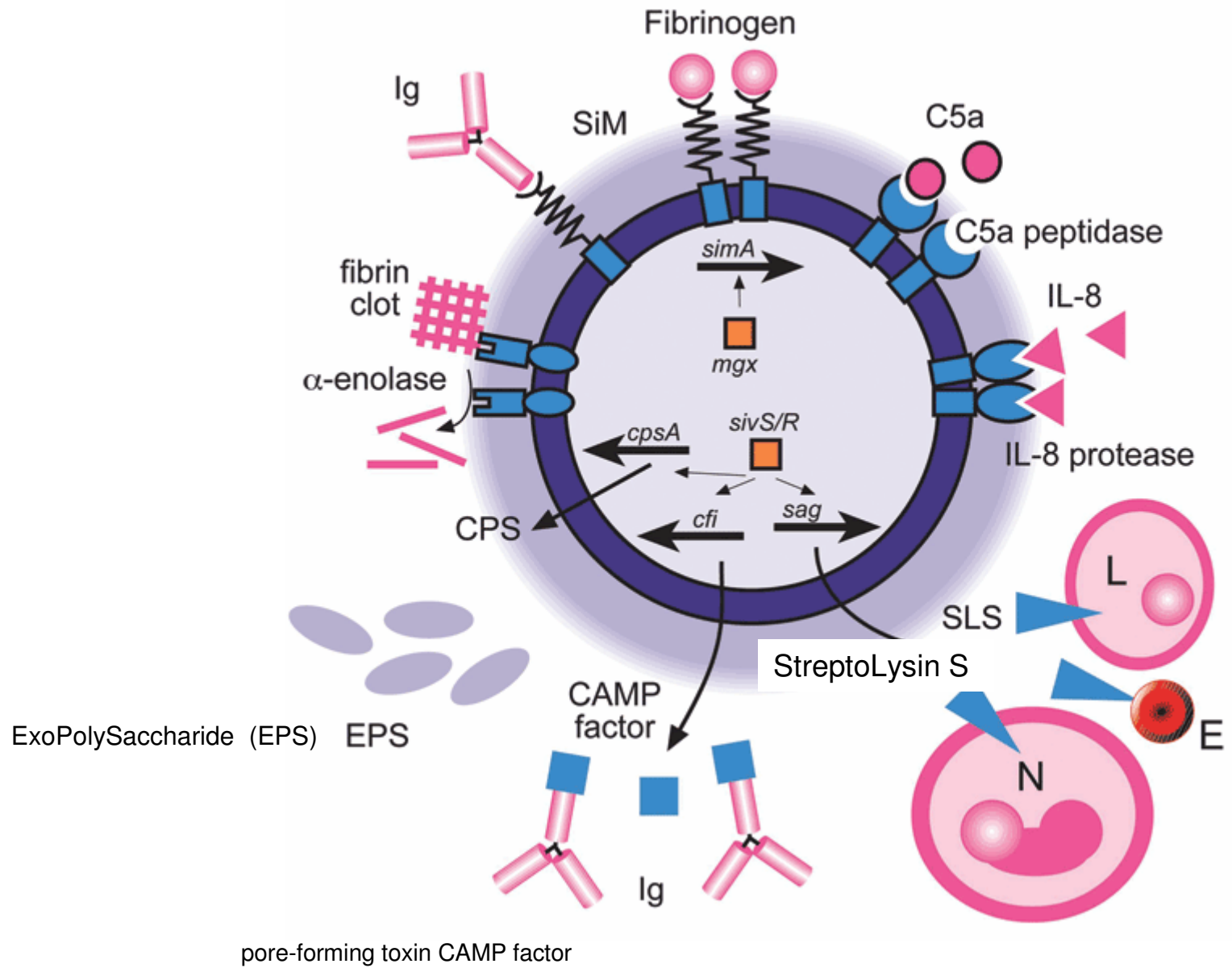
- Contribuyen a la producción de ciertas enfermedades estimulando exageradamente un cierto subtipo de LT, que a través de su función efectora se traducirá en los síntomas propios del exceso de IL-2 e INF- γ : **síndrome de shock tóxico**.
- Pueden estimular y activar LT que son autorreactivos y así inducir o exacerbar enfermedades autoinmunes, que es lo que ocurriría por ejemplo en la artritis reumatoidea;
- Pueden contribuir a la depleción de ciertos subtipos de LT V β , específicos, resultando en una severa
- reducción de linfocitos. Ej: infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH).

Patologías asociadas a SAgS.....

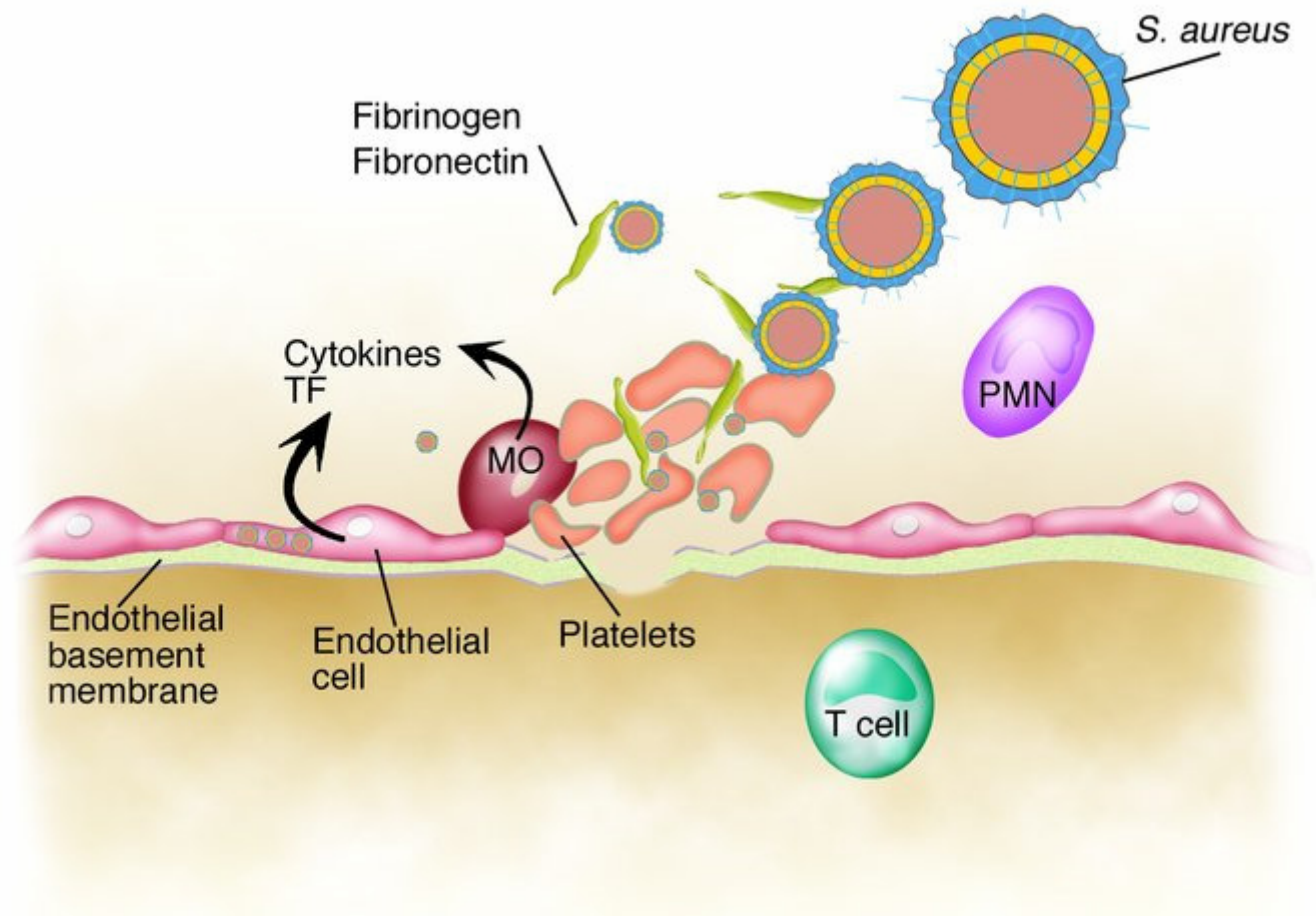
MICROORGANISM	SUPERANTÍGENO	POSIBLE ENFERMEDAD ASOCIADA
Estafilococo	Enterotoxina A, B, C, D, E (SEs) TSST-1	Intoxicación Alimentaria, Shock, Sind. Kawasaki. Síndrome Shock Tóxico.
Estreptococo	Toxina Exfoliante A y B Exotoxina pirogénica Proteína M Y. Mitógeno	Sínd. Dial Escaldada estafilocócica Fiebre escarlatina, shock. Fiebre reumática
Yersinia	Pseudotuberc. Activ. Superant. Y.	Fiebre Izumi, S. Kawasaki. ?
Pseudomona	Exotoxina A	?
Mycoplasma	M. Mycoplasma artritidis	Artritis, Shock.
Mycobacteria	Supernt. M. Tuberculosis	?
Toxoplasma	Superantig. T. Gondii	?

Staphylococcus : proteínas de membrana y secretadas





Pathogenic events resulting in endovascular disease.
Local inflammation activates the binding of fibronectin by ECs through vascular cell adhesion molecules; platelet activation is triggered by cytokines and tissue factor (TF) secreted by monocytes and ECs.
Fibronectin also mediates invasion of ECs by *S. aureus*, allowing for persistence and intracellular growth shielded from host defense.



Staphylococcus aureus

VIRULENCE

- a. Structural components:**
- i. Capsule: Present in some strains lacking bound coagulase
 - inhibits chemotaxis and phagocytosis
 - inhibits proliferation of mononuclear cells
 - facilitates adherence to foreign bodies

- ii. Peptidoglycan:
- Evokes production of IL-1 (endogenous pyrogen having endotoxin like activity) and opsonic antibodies by monocytes
 - Leukocyte chemoattractant

- iii. **Protein A: It is a surface protein covalently bound to the peptidoglycan layer**
- **Inhibits antibody mediated clearance by binding with IgG1, IgG2 and IgG4 Fc receptors**
 - **Leukocyte chemoattractant**
 - **Anticomplementary**

b. Toxins:

i. Exotoxins:

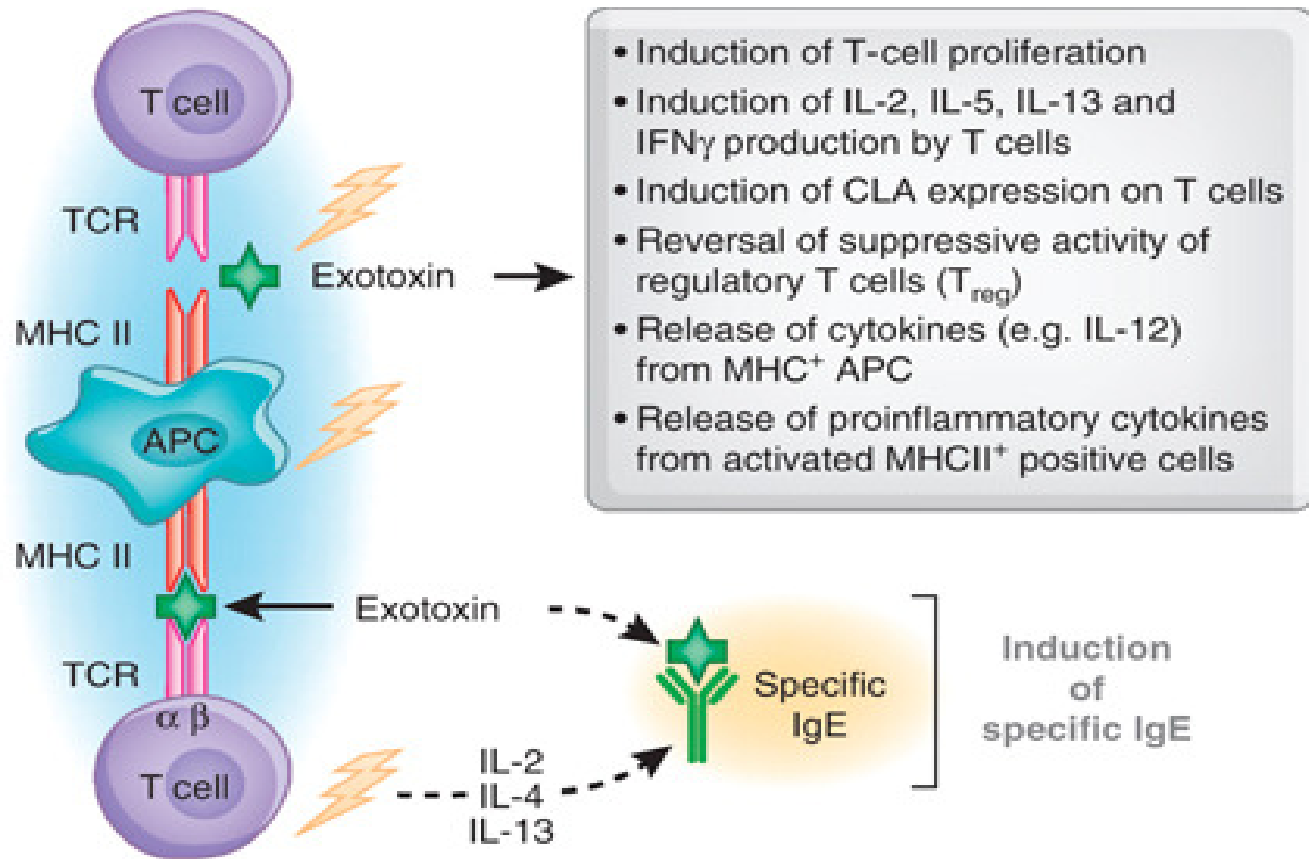
a. Enterotoxins (A to F) : staphylococcal food poisoning.

b. Toxic shock syndrome toxin-1 (TSST-1): produce leakage or cellular destruction of endothelial cells.

- ii. Leukocidins (P-V) : kills polymorphonuclear leukocytes and macrophages
- iii. Hemolysins (alpha, beta, gamma, delta): lyse erythrocytes
- iv. Exfoliative toxins (ETA, ETB): split the stratum corneum leading to separation and loss of most superficial layers of the epidermis

c. Enzymes:

- i. Catalase: catalyzes removal of hydrogen peroxide
- ii. Coagulase: converts fibrinogen to fibrin
- iii. Hyaluronidase: hydrolyzes hyaluronic acid in tissue, promoting the spread of staphylococci
- iv. Fibrinolysin: dissolve fibrin clots
- v. Lipases
- vi. Nucleases
- vii. Penicillinases
- viii. Phosphatases
- ix. Proteases

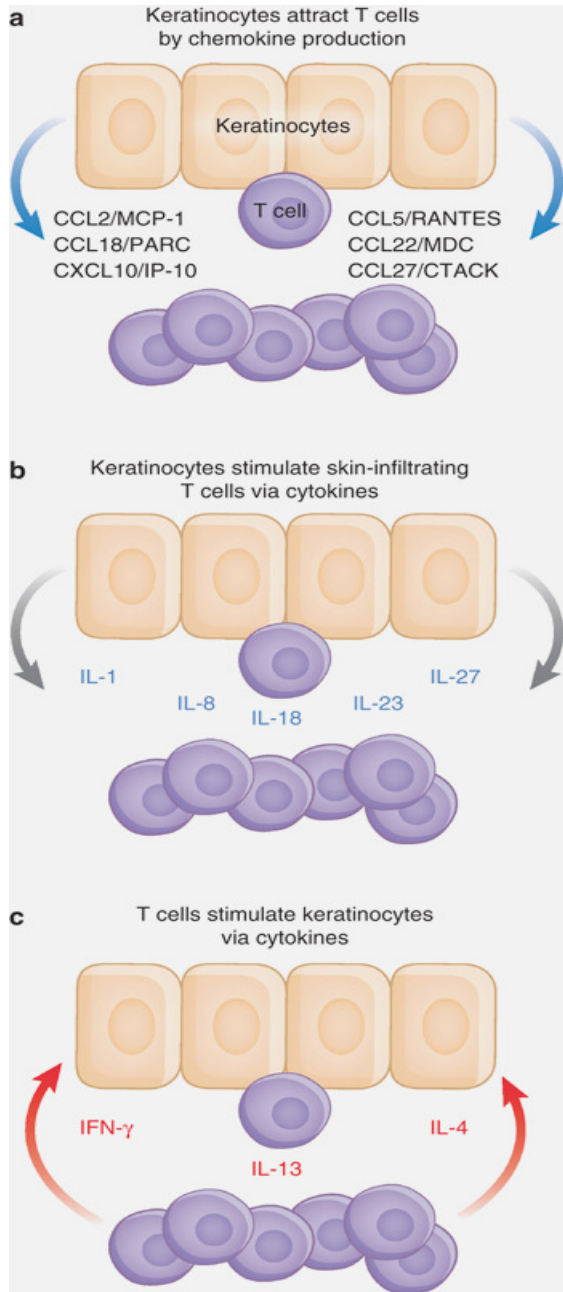


Staphylococcal exotoxins can function as superantigens as depicted on the upper part of the figure. In this way exotoxins induce strong effects on both T cells and antigen-presenting cells.

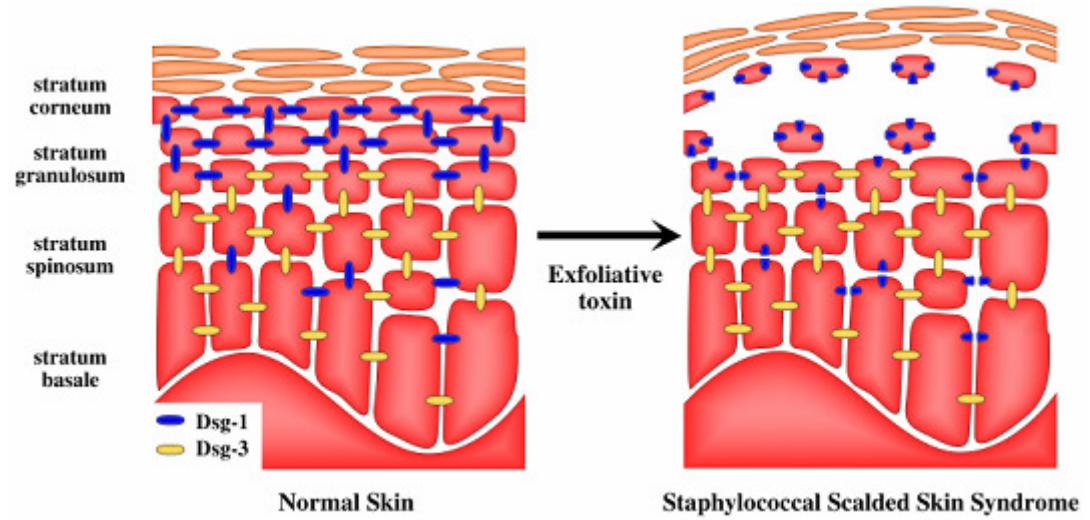
Exotoxins can also function as allergens in atopic dermatitis inducing specific IgE and specific Th2 responses.



Función de las exotoxinas del Staphylococcus

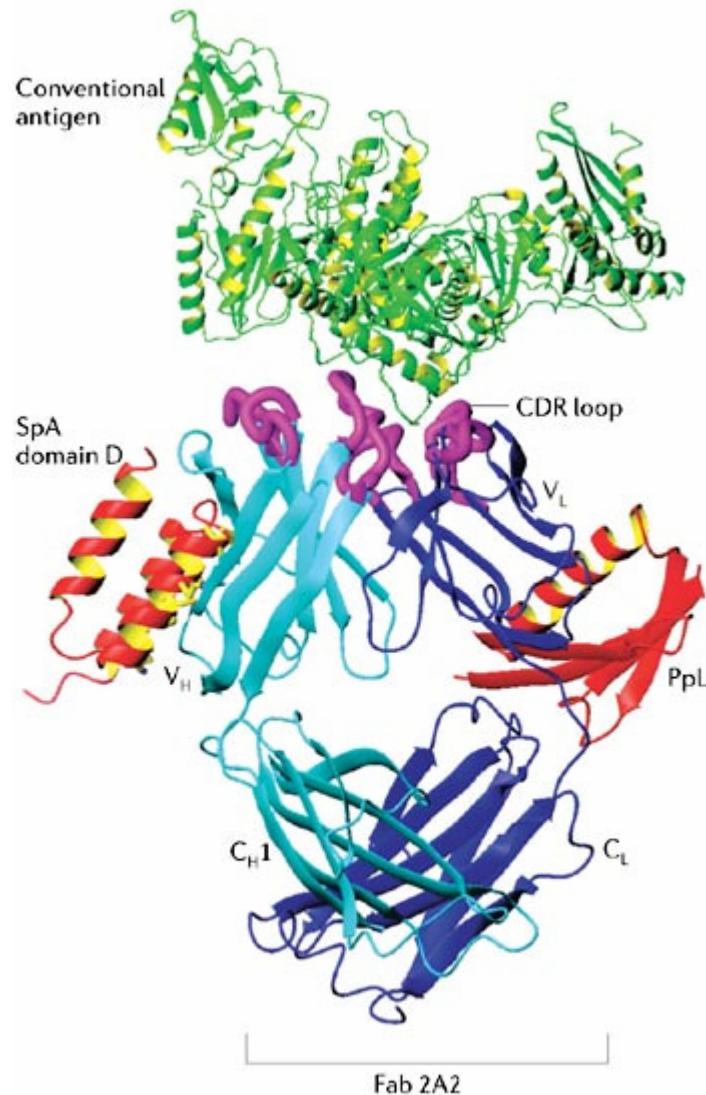


Exfoliative toxins (ETA, ETB): split the stratum corneum leading to separation and loss of most superficial layers of the epidermis



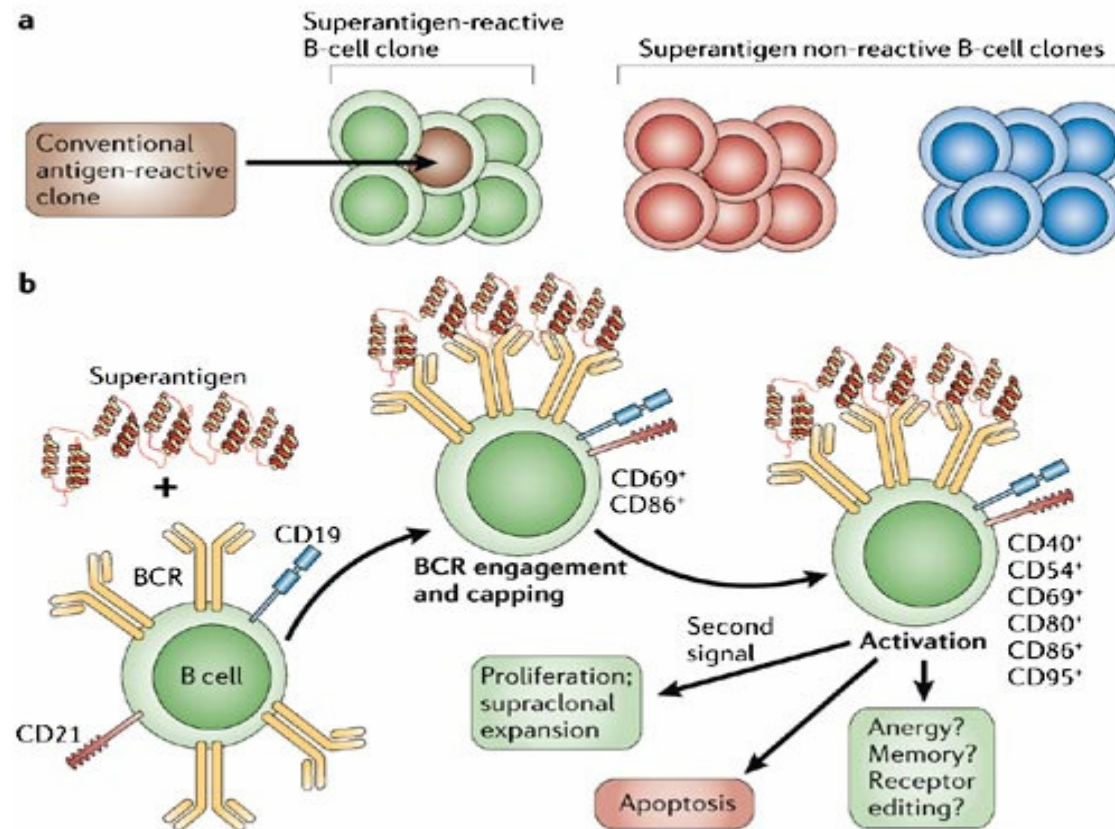
SAgs de células B

Superantigens bind outside this conventional binding site through conformational framework sites. Here, the Fab-mediated binding interactions of the B-cell superantigens, Staphylococcal protein A (SpA) and Peptostreptococcus magnus protein L (PpL), are compared with a conventional antigen.



- **B-cell superantigens (SAGs), unlike conventional antigens, bind to the Fab regions of immunoglobulin (Ig) molecules outside their complementarity-determining regions (CDRs).** These unconventional antigens can react with a substantial amount of a host's peripheral B-cell repertoire and serum Igs by virtue of their ability to interact with many members of an entire variable region heavy (V_H) or variable region light (V_L) gene family.
- Staphylococcal protein A (SpA) is the most-studied B-cell SAg. Although it had long been known that this microbial product binds to the Fc region of IgG, it became clear that SpA also binds, via an alternative site, to determinants outside the CDRs in the Fab region of Igs. SpA reacts with the Fabs of most V_H3^+ Igs, which are expressed on 30 to 60% of human peripheral B cells.
- **Other proteins defined as B-cell SAGs include human immunodeficiency virus (HIV) gp120, protein Fv (a human liver sialoprotein), protein L (a coat protein of *Peptostreptococcus magnus*), and staphylococcal enterotoxin D.**

Exposición de la célula B al SAg....



Los SAg inducen APOPTOSIS

.....

