

INMUNIDAD ADAPTATIVA e INMUNOSENESCENCIA.

Dra. Ana María Di Lonardo

CELULAS INMUNOCOMPETENTES: LINFOCITOS T / B y sus subpoblaciones

Son las únicas células en el organismo capaces de reconocer distintos determinantes antigénicos. Se originan en la médula ósea.

Compuestos por distintos tipos celulares, los cuales difieren en sus marcadores de membrana (fenotipo), en los productos proteicos secretados (citoquinas) y en sus funciones

CELULAS PRESENTADORAS DE ANTIGENOS: Células Dendríticas, Macrófagos, Linfocitos B y Células Endoteliales Vasculares

RESPUESTA INMUNIDAD ADAPTATIVA CELULAR Y HUMORAL.

La respuesta inmune adaptativa es capaz de responder a una casi ilimitada cantidad de antígenos diferentes debido al amplio repertorio de especificidades que poseen sus Linfocitos B y sus Linfocitos T.

Relación de respuesta inmune innata con respuesta inmune adaptativa

La interacción del patógeno con células dendríticas, macrófagos, células NK y célula NKT Influencian el balance de citoquinas inicial de la respuesta inmune innata y determinan el desarrollo preferencial de células Th1 ó Th2.

RESTRICCIÓN DE LA RESPUESTA INMUNE POR EL COMPLEJO MAYOR DE HISTOCOMPATIBILIDAD MHC

El MHC está implicado en el reconocimiento del antígeno por los linfocitos T y restringe sus respuestas.

Los LT citotóxicos CD8+ ejercen su acción asociados a moléculas HLA de Clase I.

Los LT colaboradores o helpers CD4+ ejercen su acción asociados a moléculas HLA de Clase II. Las células presentadoras del antígeno al LT citotóxico o helper, lo hacen en el contexto de HLA Clase I o HLA Clase II, respectivamente.

CÉLULAS PRESENTADORAS DE ANTÍGENOS: MECANISMOS DE ACCIÓN- CAPTACIÓN- PRESENTACIÓN Y RESPUESTA Y POBLACIONES LINFOCITARIAS

Linfocitos T:

- a.- según rearreglos del TCR: $LT\alpha\beta$ o $LT\gamma\delta$.
- b.- según función: TCD4 colaborador y TCD8 citotóxico

Linfocitos TCD4+

- a. según patrón de citoquinas: **Th1:** IL2-IFN γ -TNF α ; **Th2:** IL4-IL5-IL9-IL10; **Th17:** IL6-IL17-TNF -IL22 y CXCL1
- b. según función: **Linfocitos Tregs:** CD4+CD25+Foxp3+CTLA4+

INMUNIDAD ADAPTATIVA e INMUNOSENESCENCIA.

Dra. Ana María Di Lonardo

Linfocitos B: LB1: B220^{low} IgM^{hi} CD23^{low/-} CD43⁺ IgD^{low} LB2: B220^{hi} IgM^{hi} CD23^{hi} CD43⁺ Ig^w

DETERMINACIÓN DEL PERFIL TH.

LA ADQUISICIÓN DEL PERFIL ESPECÍFICO DE LAS CÉLULAS Th (1, 2 y 17) tendría 2 fases:

1ª. De diferenciación/inducción: luego de la presentación del antígeno por el MHC II al TCR activando las vías de proliferación y supervivencia (la Mapk quinasa en particular)

2ª. De polarización: vinculada a citoquinas específicas combinadas en respuesta al patógeno activando receptores y produciendo aumento de la expresión de factores de transcripción específicos de linaje T (factor de Transcripción T-BET para Th1 y GATA3 para Th2).

El aumento de la acción de los factores de transcripción específicos produce la inhibición Epigenética de genes vinculados a los otros perfiles Th.

CELULAS DENDRITICAS Y CELULAS T:

Moléculas co-estimuladoras y co-inhibitorias. Las células dendríticas (DC) son fundamentales para mantener el intrincado equilibrio entre la inmunidad y la tolerancia para orquestar respuestas inmunes adaptativas. Siendo las más potentes células presentadoras de antígeno son capaces de educar a células T naïves hacia una amplia variedad de células efectoras que van desde la inmunogénica Thelper CD4⁺ y células T citotóxicas CD8⁺ a células T regulatorias tolerogénicas. La señal co-estimuladora puede promover la activación de las células T tras la presentación llevada a cabo por las células dendríticas cuando es transmitida por moléculas co-estimuladoras, o pueden atenuar las respuestas de células T cuando se transmite por las moléculas co-inhibitorias.

En organismos multicelulares el correcto funcionamiento del sistema inmune está garantizado por el balance entre: división celular, diferenciación, **inmunosenescencia** y muerte celular. Esta circunstancia está relacionada con el **acortamiento erosivo de los telómeros cromosómicos. Factores relacionados al acortamiento de los telómeros. Incluye factores genéticos, infecciones virales crónicas, defectos en la maquinaria de reparación celular, envejecimiento y stress.**

La declinación progresiva de la función inmune proviene del proceso natural de envejecimiento del sistema inmunitario y se denomina: **inmunosenescencia**.

La **INMUNOSENESCENCIA** se refiere a la disregulación o al remodelado del tejido por el envejecimiento celular. **El envejecimiento es un proceso fisiológico asociado a un proceso natural común a todos los seres vivos. El envejecimiento es un proceso evolutivo personal e intransferible, condicionado por variables extrínsecas de: sexo, raza, higiene, hábitos tóxicos, etc.** El proceso natural de envejecimiento del sistema

INMUNIDAD ADAPTATIVA e INMUNOSENESCENCIA.

Dra. Ana María Di Lonardo

inmunitario se manifiesta por la declinación progresiva de la función inmune. Declinación gradual de inmunidad innata y adaptativa (humoral y celular) y aumento de morbilidad por infecciones, autoinmunidad, cáncer y enfermedades degenerativas.

TEORÍAS SOBRE LA INMUNOSENESCENCIA.

GENÉTICAS: el gen Daf-2 es un factor de crecimiento insulínico tipo 1 o IGF-1 regula el desarrollo reproductivo, el envejecimiento y el estrés oxidativo; el gen DAF 16 está vinculado a la duración de la vida, a la inmunidad y la resistencia a enfermedades; genes FOXO -genotipo FOXO3A GG y las Sirtuinas co-factores de FOXO están vinculados a longevidad. Genes MHC (DR4)I y II; IL-2; CD28 están vinculados con senescencia.

NO GENÉTICAS: Radicales libres: lesionan ADN mitocondrial. Físicos, químicos, biológicos y ambientales: favorecen producción de radicales libres.

INMUNOLÓGICAS: la **Inmunosenescencia** responde a mecanismo desregulatorio intrínseco relacionado con la merma anatómico-patológica que padece el sistema inmunitario. Disminución de capacidad de autorenovación de células madre hematopoyéticas en médula ósea. **Involución crónica del TIMO** «reloj biológico» e inmunológico del envejecimiento. **Disregulación Inmune vinculada con la Edad:** Mecanismos que contribuyen a la disfunción inmune durante el envejecimiento y conducen a la disregulación del sistema y la respuesta inmune en el cual intervienen: 1. Desgaste y acortamiento telomérico, 2. Involución tímica, 3. Stress, daño en el DNA (radiación UV y ROS), liberación antigénica permanente. Infección viral y re-infección

EPIGENÉTICA: algunos de sus mecanismos están incluidos y asociados con el envejecimiento y las enfermedades producidas durante el mismo, ej: metilación del DNA, modificación de histonas, miRNAs, etc.

INMUNOSENESCENCIA: cambios en la INMUNIDAD INNATA

NEUTRÓFILOS: Incremento en la adhesión al endotelio. Disminución de capacidad quimiotáctica. Deterioro de capacidad fagocítica y microbicida.

MACRÓFAGOS: Menor capacidad de secreción de TNF (*Tumor Necrosis Factor*).

CÉLULAS NK: Aumento progresivo de células NK con fenotipo maduro. Deterioro de su capacidad citotóxica.

INMUNIDAD ADAPTATIVA e INMUNOSENESCENCIA.

Dra. Ana María Di Lonardo

INMUNOSENESCENCIA: cambios en la INMUNIDAD ADAPTATIVA.

INMUNIDAD HUMORAL (LINFOCITO B) : Disminución de la diversidad de su repertorio. Disminución de la actividad de sus receptores. Disminución de la producción de anticuerpos. Disminución afinidad de los anticuerpos.

INMUNIDAD CELULAR (LINFOCITO T):

Ámbito celular: Defecto en las vías de transducción de señales de los receptores.

Poblaciones celulares: Bajo número y frecuencia de linfocitos T CD8+ vírgenes (naíves o nativos) y alto número y frecuencia de linfocitos T CD8+ de memoria (teoría del agotamiento del reservorio de linfocitos nativos por el contacto prolongado de patógenos que provoca la conversión de los linfocitos T CD8 + vírgenes en linfocitos T CD8+ de memoria). Perfil de riesgo inmunitario (PRI): altas cifras de linfocitos T CD 8+ y bajas de T CD4+ (inversión del índice CD4+/CD8+). Incremento en el número de linfocitos T diferenciados disfuncionales que previamente estuvieron expuestas a antígenos (células efectoras y de memoria). Agotamiento del número de células capaces de reconocer y combatir nuevos antígenos (células vírgenes o nativas). Cambios relacionados con la edad en los subsets de LT memoria y naíves de TCD4 y TCD8, dependientes del microambiente, exposición a stress y otros eventos. En todos los casos hay reducción del subtipo naïve, incremento en la vida media y defecto en la respuesta inmune.

Ámbito funcional: Trastornos en la producción de citoquinas (aumento de IL-3, IL-4, IL-5 y aumento de IL-12, provocando menor proliferación celular y mayor resistencia a la apoptosis).

INFLAMACIÓN-ENVEJECIMIENTO: «*Inflamm-ageing*»

La Inflamación crónica de bajo grado típica del envejecimiento, parecería ser el factor biológico común responsable de la decadencia y la aparición de enfermedades en el anciano. Las principales enfermedades relacionadas con la edad comparten una patogenia inflamatoria común. Las complejas interacciones responsables del envejecimiento inflamatorio (*Inflamm-ageing*) su relación con la meta-inflamación y el rol de las células senescentes, la microbiota intestinal y la nutrición en la determinación de cuándo, dónde y cuánto este fenómeno produce impactos en el estado de salud durante la vida humana.

Inflamm-ageing: es un **estado inflamatorio crónico de bajo grado como resultado de un proceso multifactorial y sistémico** caracterizado por interacciones de numerosos mediadores moleculares ejemplificados por el **factor nuclear NF-kB el cual está en el**

INMUNIDAD ADAPTATIVA e INMUNOSENESCENCIA.

Dra. Ana María Di Lonardo

centro de la red inflamatoria envejecimiento. Su activación es inducida por: la disfunción mitocondrial, el estrés oxidativo, la activación de inflamosomas, la disminución de la limpieza autophagica. También por: activación de las respuestas innatas / inflamatorias por PAMP y DAMPS, elevada inducción de la vía de la insulina / IGF-1, la acetilación y O-glicosilación de componentes de la ruta de NF- κ B, y el **daño del ADN**.

Resulta de la **desviación de la respuesta de citoquinas tipo TH1 de las células T CD4+ (IL-2, TNF- α) a una respuesta tipo TH2 (IL-4, IL-6, IL-10)** en la edad avanzada, con el consiguiente incremento en las cifras de citoquinas proinflamatorias (IL-6, TNF- α , IL-1 β , IL-18, IL-8 e IL-2), todo ello contribuye a la desregulación de la respuesta inmunitaria mediada por células.

Se postula que puede ser causado por la estimulación crónica del sistema inmunitario innato, por la degradación de productos del metabolismo oxidativo, por la incapacidad parcial del sistema inmunitario envejecido para eliminar ciertos patógenos, o por los tres mecanismos.

La moderna teoría evolutiva del envejecimiento y su relación con el envejecido sistema inmune propone que: **los genes que confieren la ventaja selectiva en la vida temprana pueden tener efectos dañosos en la tardía conduciendo a un estado inflamatorio (inflamm.aging) que exacerba la progresión de enfermedades de la edad e incremento de la autoinmunidad.**

CONCLUSIONES: La población mayor aumenta cada día y la morbimortalidad se debe a enfermedades infecciosas y con cambios en la respuesta inmune propias del envejecimiento.

Si bien los mecanismos y las causas de los cambios no están totalmente claros hay 3 procesos que pueden explicar el fenómeno: **La involución tímica. El daño intrínseco celular y su maquinaria regulatoria. La estimulación antigénica crónica.**

De la comprensión adecuada de los factores mencionados se obtendrán estrategias dirigidas tanto a la prevención y seguimiento como a la inmunointervención en los adultos mayores.