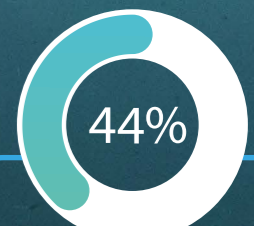


Respuesta inmune adaptativa celular

Producto patentado



INMUNOMODULADOR
100% NATURAL



MENOS DE MORTALIDAD TOTAL.
Comprobado en más de 50 centros de mar.



MENOS DE MORTALIDAD POR SRS.



www.futerpenol.com

Las células T son elementos clave de la inmunidad adaptativa celular en los peces y, al igual que en mamíferos, se producen en el timo. Sin embargo, observaciones recientes sugieren que el intestino de los teleosteos podría ser considerado como el principal sitio de producción de células T en peces adultos, mientras que en las branquias estas células estarían más comprometidas como efectores/colaboradoras. De esta manera, las células T tendrían un rol importante en la inmunidad de mucosas.

Receptores y co-receptores de células T

La activación de este tipo de células se inicia con el reconocimiento del complejo antígeno-complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) por parte del receptor de células T (TCR). Sin embargo, todos los TCR tienen una cola citoplásmica corta, por lo tanto deben asociarse con CD3, un complejo de proteínas transmembrana con dominios intracelulares que contienen el motivo de activación inmunorreceptor basado en tirosina (ITAM).

No obstante, estas interacciones no son suficientes para activar completamente las células T, ya que se requieren señales co-estimuladoras adicionales que son proporcionadas por la interacción entre CD28, un factor co-estimulador expresado en células T, y CD80 y CD86 expresados en las células presentadoras de antígeno (APC). Al contrario, la unión de CD80 y CD86 a CTLA4, un potente regulador negativo, ejerce un efecto inhibitor en la activación de células T (Figura 1).

Las Th expresan moléculas del CD4 que interactúan con péptidos presentados a través del MHC de clase II (MHC-II) y, cuando se activan, liberan citocinas que regulan la respuesta inducida por el antígeno. En peces se ha descrito CD4-1 y CD4-2, y los salmónidos cuentan con moléculas CD4-2A y CD4-2B. Los CTL expresan moléculas de CD8 implicadas en la interacción con el MHC de clase I (MHC-I) y secretan proteínas citotóxicas como perforinas y granzimas que inducen apoptosis de células infectadas (Figura 2). En peces, la molécula CD8 se ha descrito como un homodímero formado de dos cadenas α (CD8 α) o un heterodímero formado a partir de una cadena α y una cadena β (CD8 $\alpha\beta$).

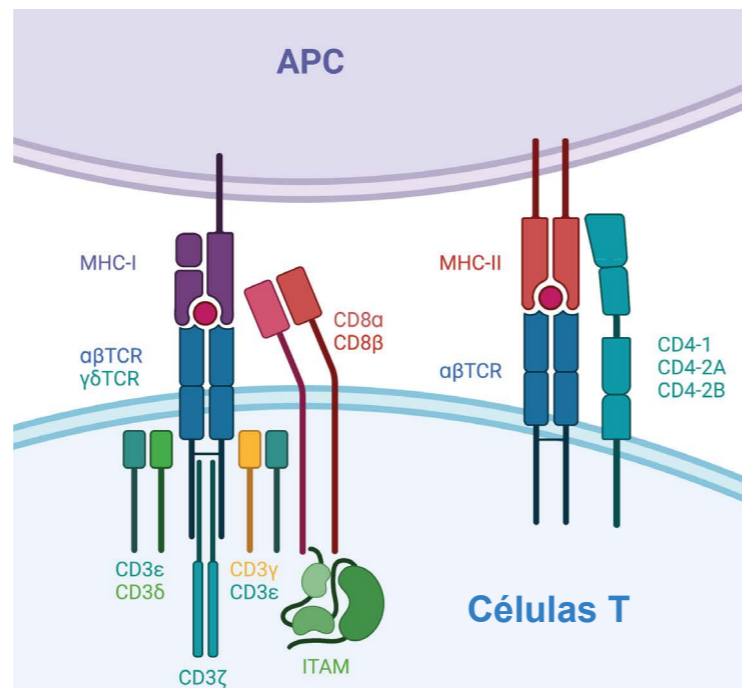
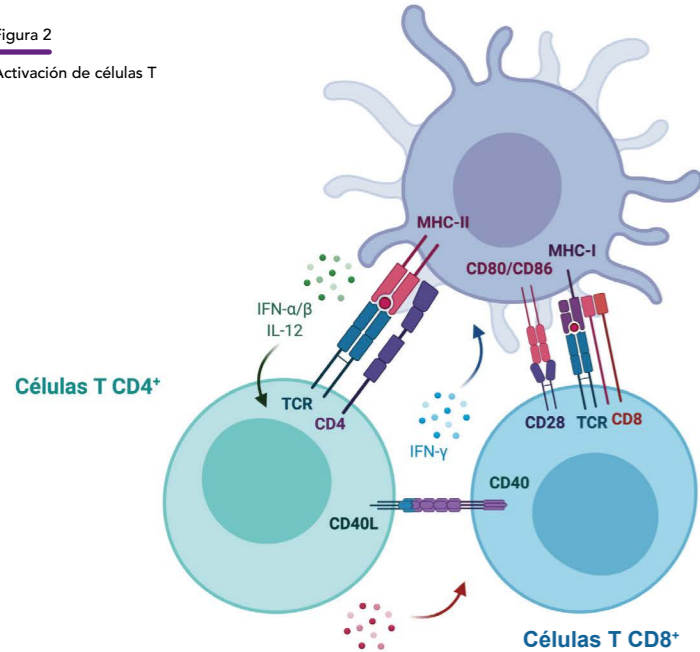


Figura 1
Receptores y co-receptores de células T

Dependiendo de los receptores expresados en la superficie celular junto con el TCR, los peces presentan dos clases de células T: los que muestran $\alpha\beta$ -TCR y los que muestran $\gamma\delta$ -TCR (Figura 1). La mayoría de estas células contienen $\alpha\beta$ -TCR, no obstante las células $\gamma\delta$ -TCR representan entre el 8 y 20% del total de linfocitos en diferentes tejidos del pez cebra. Al mismo tiempo, las células T se clasifican en dos poblaciones según su función: células T citotóxicas (CTL) y células T colaboradoras (Th) (Figura 2).

Figura 2
Activación de células T

Células dendríticas (APC)

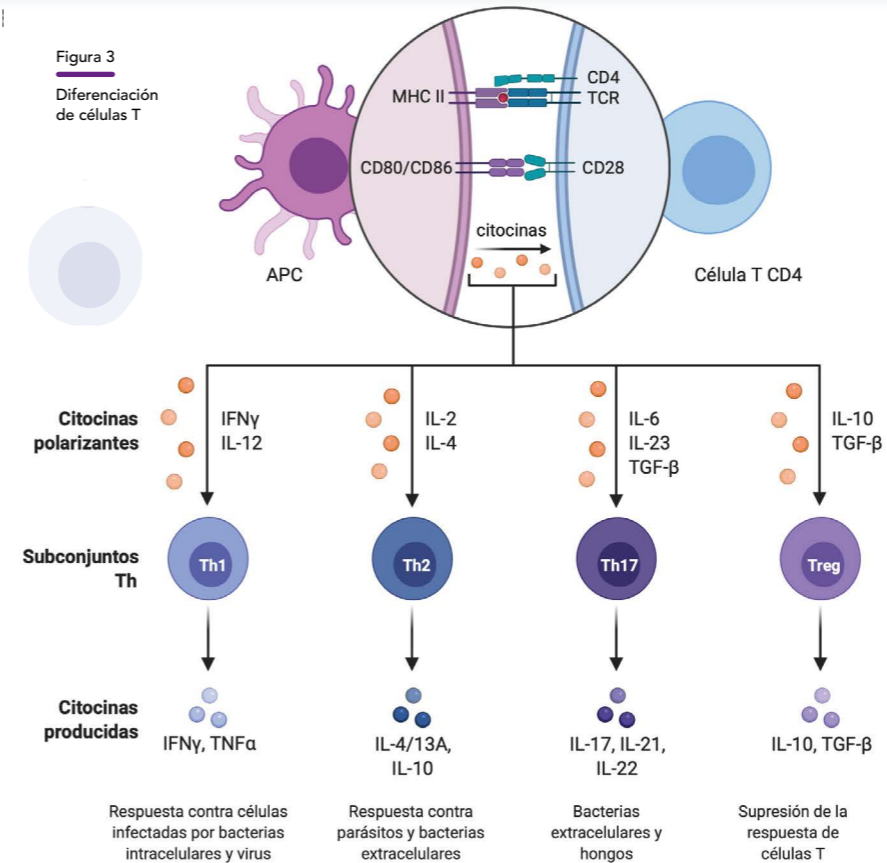


Respuesta efectora de las células T

Las Th CD4⁺ se pueden diferenciar en poblaciones Th1, Th2, Th17 y células T reguladoras (Tregs), que desempeñan diferentes funciones en la respuesta inmune. Sobre la base de las citocinas documentadas en peces y utilizando el paradigma de mamíferos, se puede plantear el ambiente de citocinas esperado en la diferenciación de las células T CD4⁺. De esta manera, la IL-12 promueve la diferenciación de células CD4⁺ en células Th1 para eliminar patógenos intracelulares, p.e. bacterias intracelulares y virus. Las citocinas IL-2, IL-4, IL-13A, IL-10 promueven la diferenciación de células Th2 en respuesta a bacterias y parásitos extracelulares. Las citocinas IL-6, IL-23 y TGF β promueven la diferenciación de células Th17 para la respuesta contra bacterias, hongos y respuesta autoinmune, mientras que IL-10 y TGF- β promueven la diferenciación de Tregs o células T supresoras, las cuales regulan la respuesta anti-inflamatoria y preservan la tolerancia inmune (Figura 3).

Las CTL CD8⁺ matan a las células infectadas mediante vías secretoras y no secretoras, pero ambas vías inducen apoptosis. La vía secretora libera perforina y granzimas, las que, conjuntamente, inducen apoptosis (Figura 4). Células T CD8⁺ de la carpa tratadas con concanamina A, inhibe parcialmente, y de manera dependiente de la dosis, la actividad de las CTL CD8⁺. Las granzimas también han sido identificadas en varias especies de peces y tienen una estructura primaria similar a la de los mamíferos.

Figura 3
Diferenciación de células T



La vía no secretora implica la participación de receptores de muerte de células diana ubicados en la superficie celular de las células T citotóxicas (Fas), resultando en la apoptosis dependiente de caspasa (Figura 4). Esta vía no ha sido estudiada tan ampliamente en peces, pero la proteína FasL fue identificada en el bagre de canal, tilapia y dorada. La proteína FasL recombinante de la platija japonesa induce apoptosis en una línea celular de la misma especie, demostrando que los peces poseen un sistema de ligando Fas similar al de los mamíferos.

Además, los peces tienen células T de memoria, identificadas por la modulación de IL-10 de las respuestas de las poblaciones de CD8 y CD4, pero se necesita más investigación para dilucidar mejor las características funcionales de las células T. En esta línea, la sub-óptima respuesta inmune mediada por células T observada frente a bacterias intracelulares como *Piscirickettsia salmonis* o *Renibacterium salmoninarum* y las vacunas disponibles para su respectivo control en salmónidos cultivados, podría asociarse con una limitada activación, expansión y memoria inmunológica de CTL específicos.

Figura 4
Mecanismos de acción citotóxica de células T

