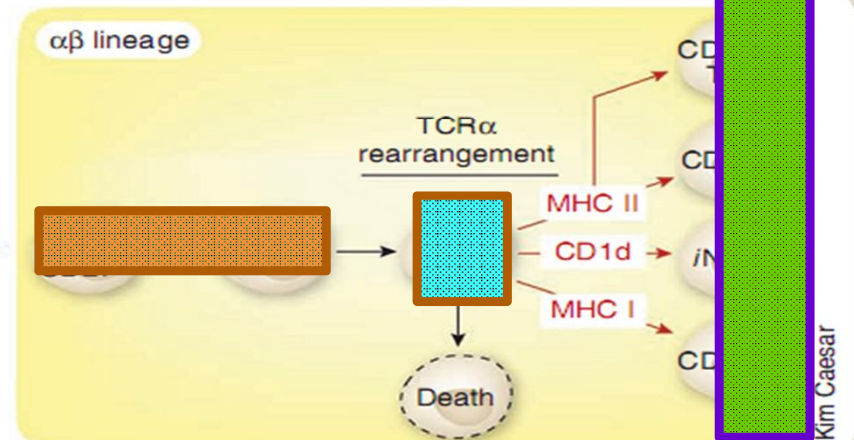
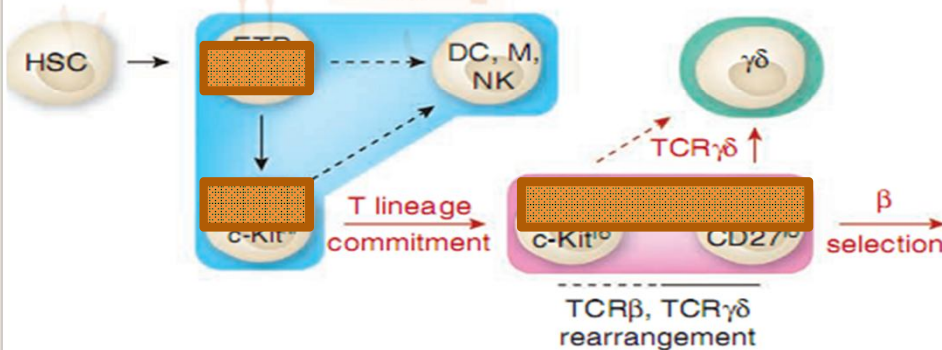
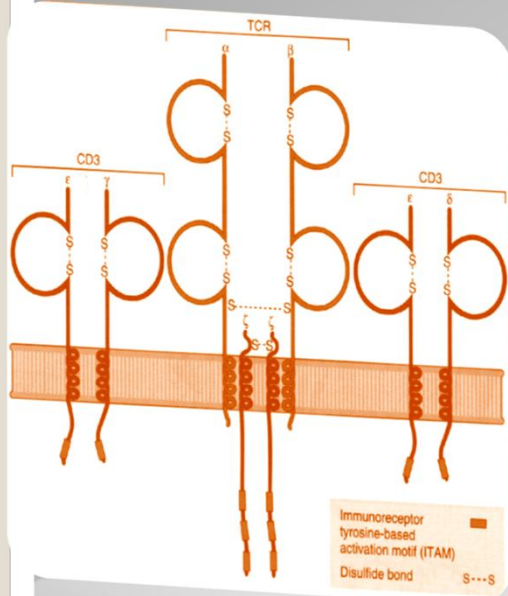


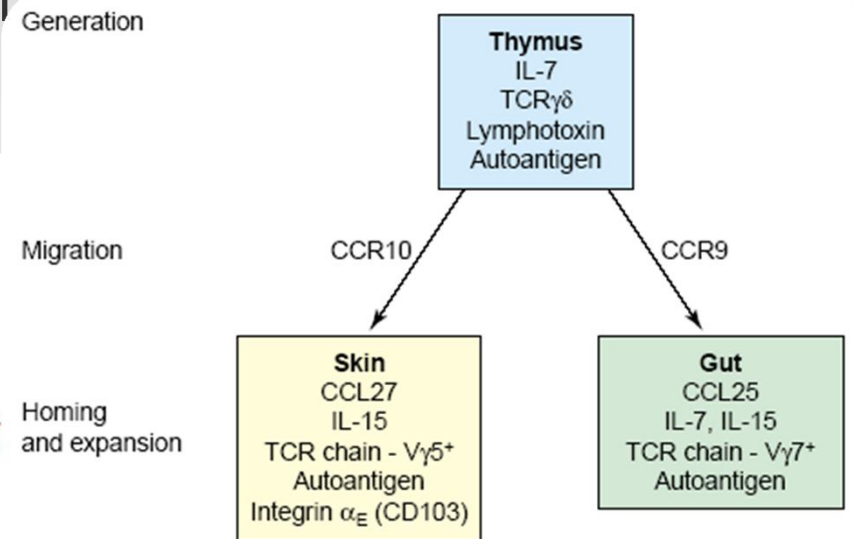
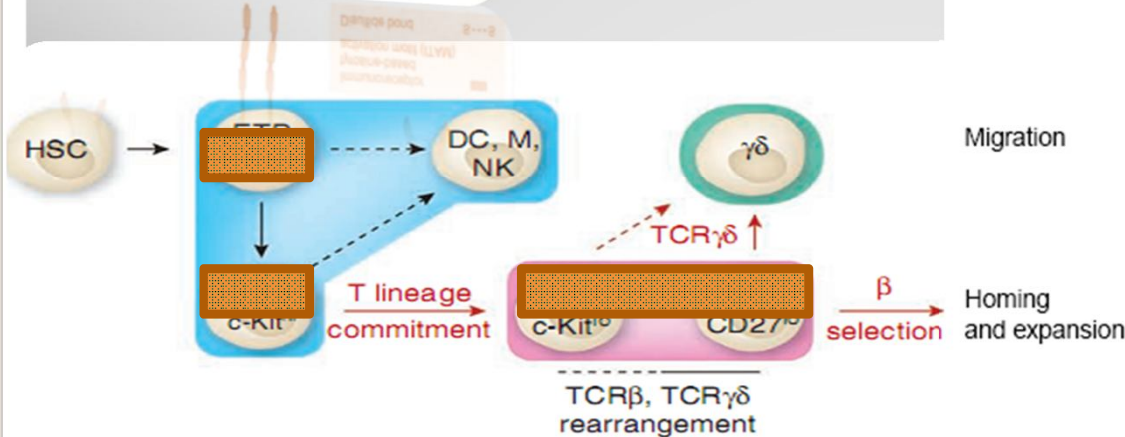
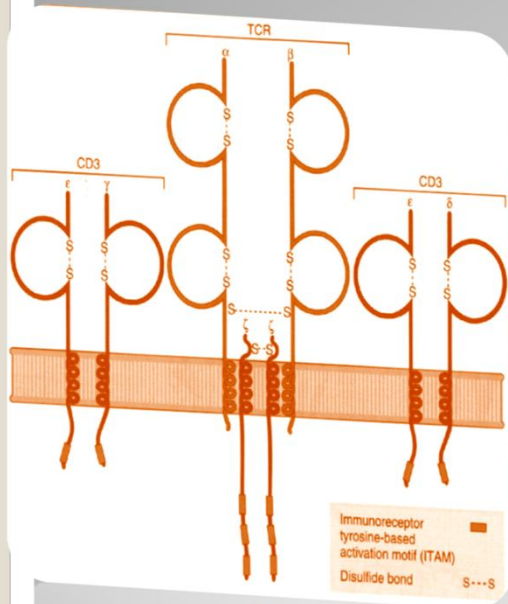
# Ontogenia de linfocitos T

- Durante la ontogenia de linfocitos T se toman las siguientes decisiones:
  - Comisionar hacia el linaje linfoide y decidir hacia linfocito T o B
  - Reordenamiento del TCR
  - Escoger entre  $\text{TCR}\gamma\delta$  o  $\text{TCR}\alpha\beta$
  - Selección de la cadena  $\beta$ ,  $\alpha$
  - Selección positiva y negativa
  - Escoger entre CD4, CD8, NKT o Treg



# Ontogenia de linfocitos T

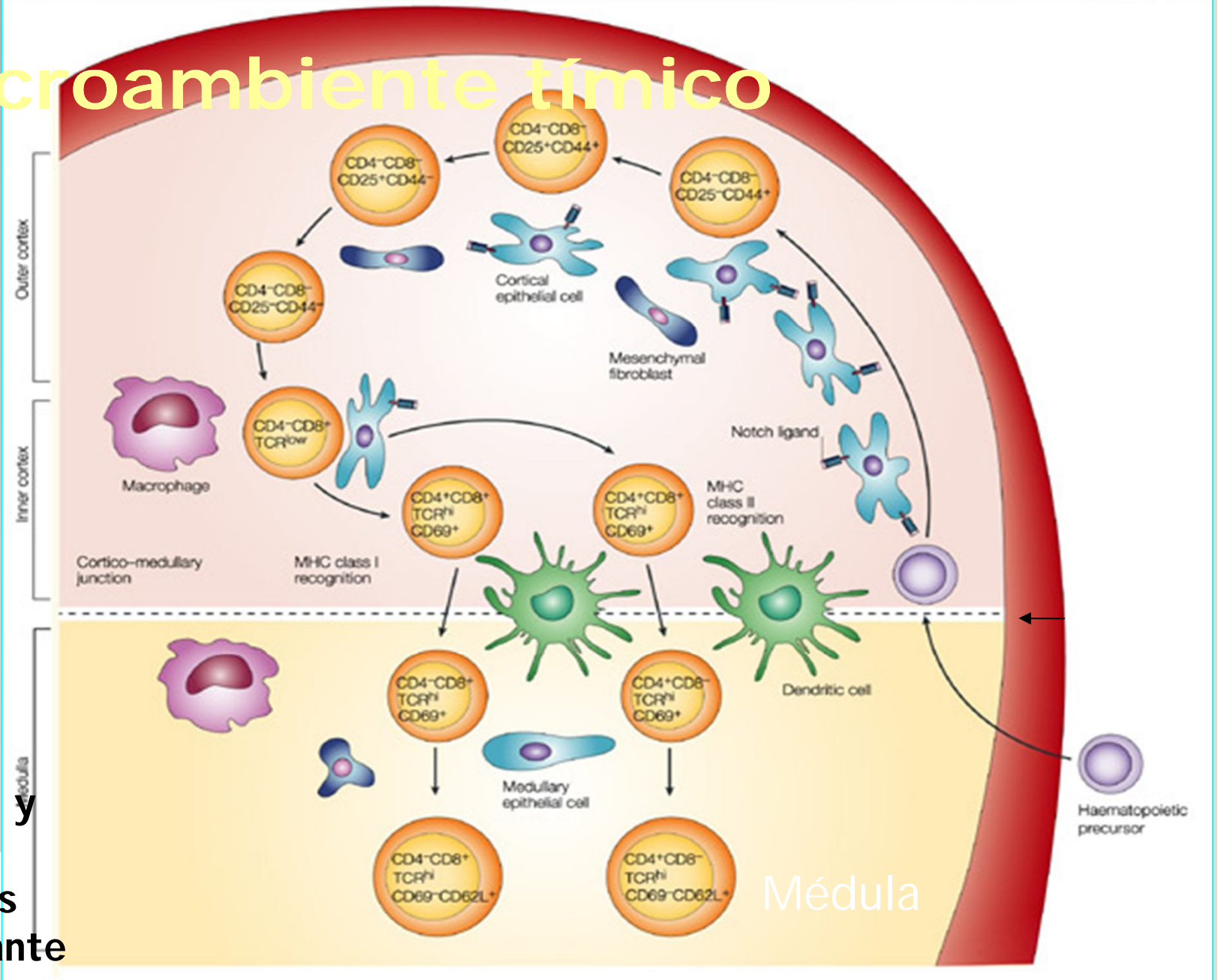
- Durante la ontogenia de linfocitos T se toman las siguientes decisiones:
  - Comisionar hacia el linaje linfoide y decidir hacia linfocito T o B
  - Reordenamiento del TCR
  - Escoger entre TCR $\gamma\delta$  o TCR $\alpha\beta$
  - Selección de la cadena  $\beta$ ,  $\alpha$
  - Selección de la cadena  $\delta$ ,  $\gamma$
  - Escoger



# Microambiente tímico

Células  
epiteliales  
corticales

Células  
epiteliales  
medulares y  
células  
dendríticas  
interdigitante



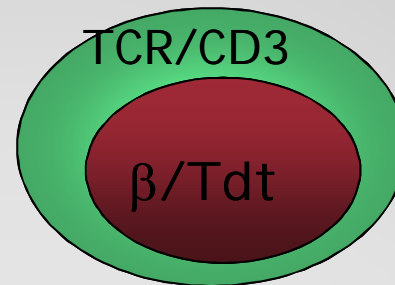
Médula

# Ontogenia de Linfocitos T

Estadío I (timocito temprano):

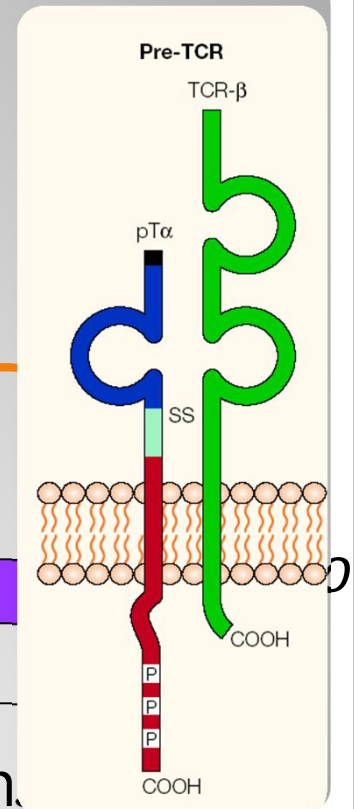
Reordenamiento de la Cadena  $\beta$  del TCR  
(receptor del linfocito T)  
Doble negativos (DN)

Pro-T a pre-T



*Región variable, diversidad y unión*

Región con.

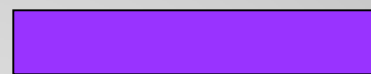


# Ontogenia de Linfocitos T

Reordenamiento de la Cadena  $\alpha$  del TCR  
(receptor del linfocito T) Doble negativos (DN)

1 2 3 4 5 6 n

1 2 3 4 n

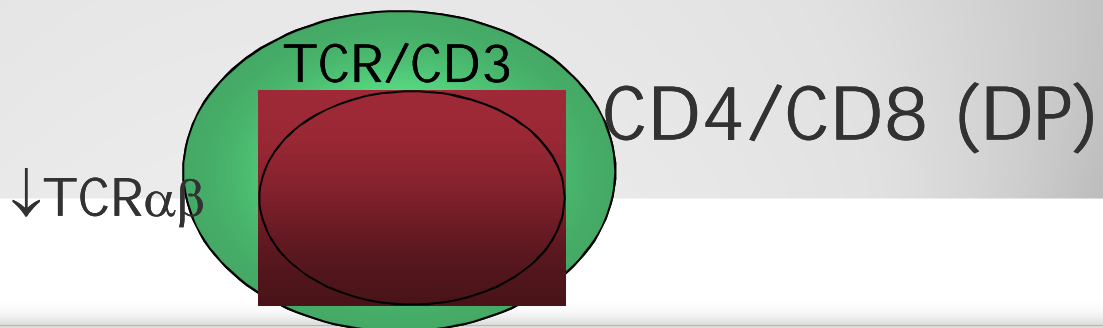


1er alelo

Región variable, diversidad  
y unión

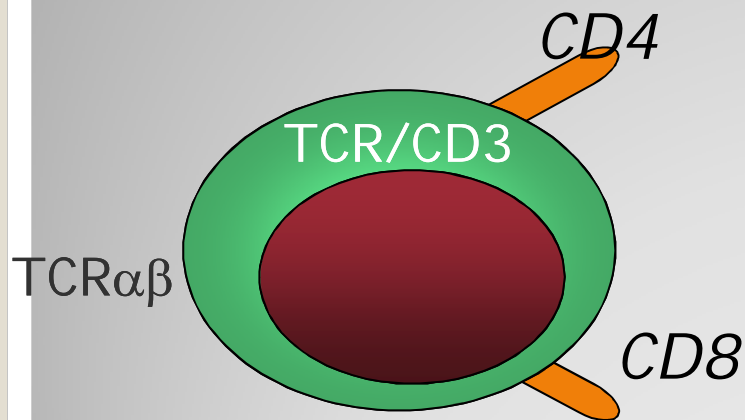
Región constante

Estadio II (timocito intermedio o común):

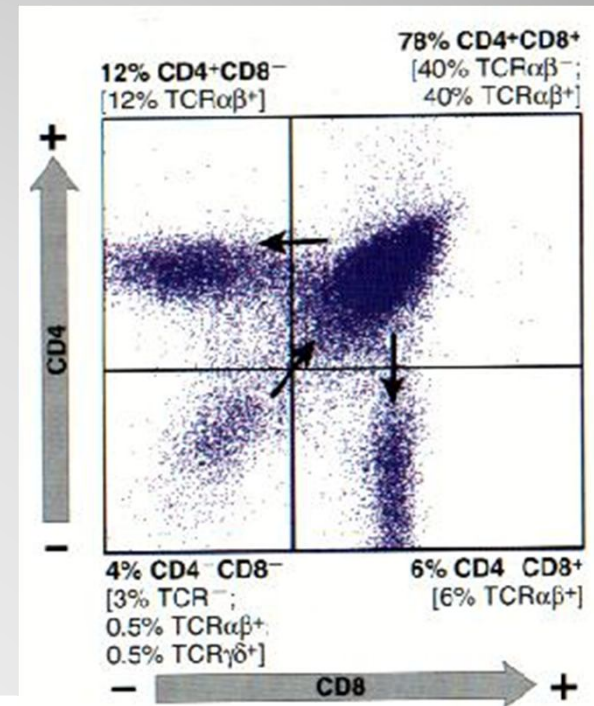


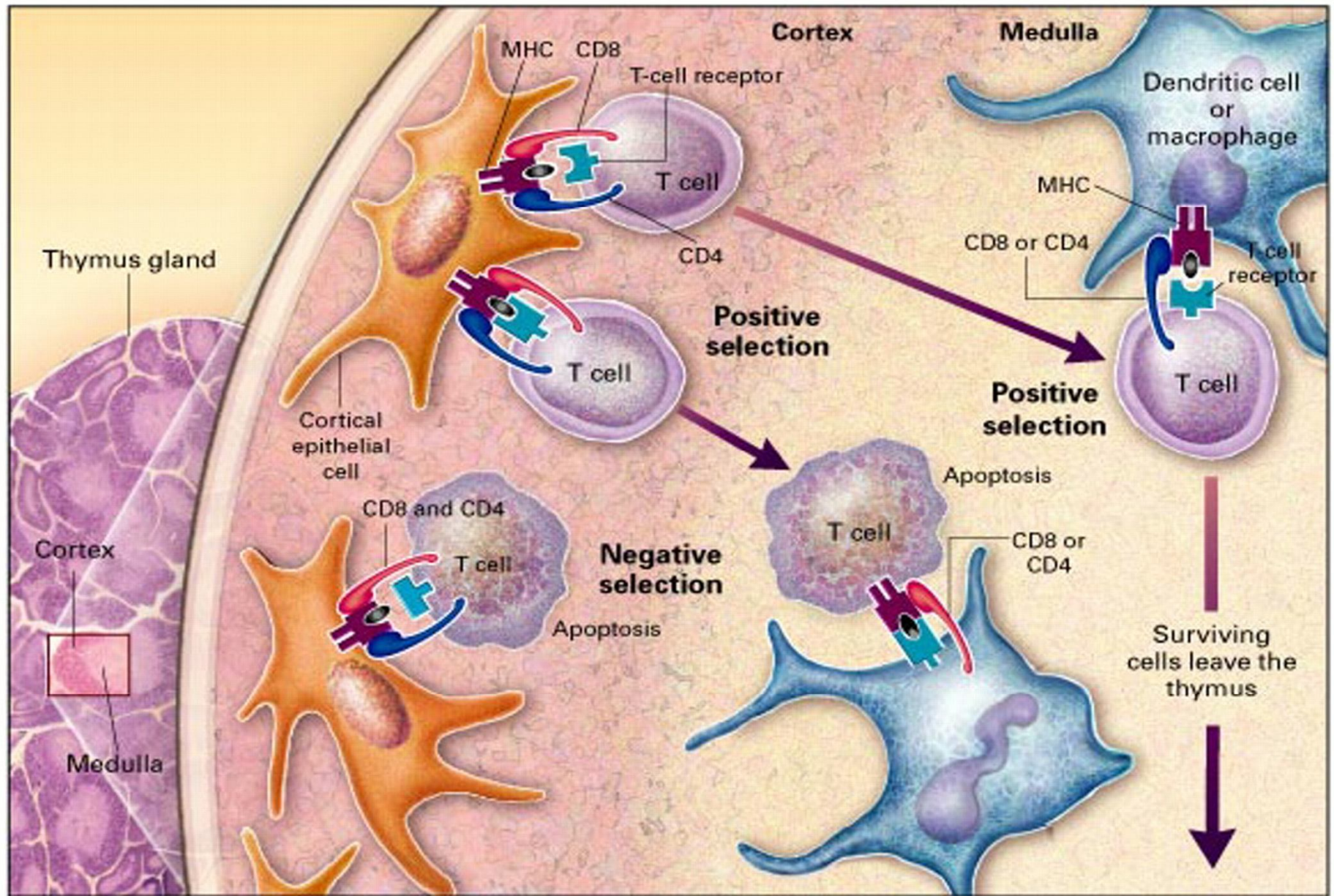
# Ontogenia de Linfocitos T

Timocito doble positivo:

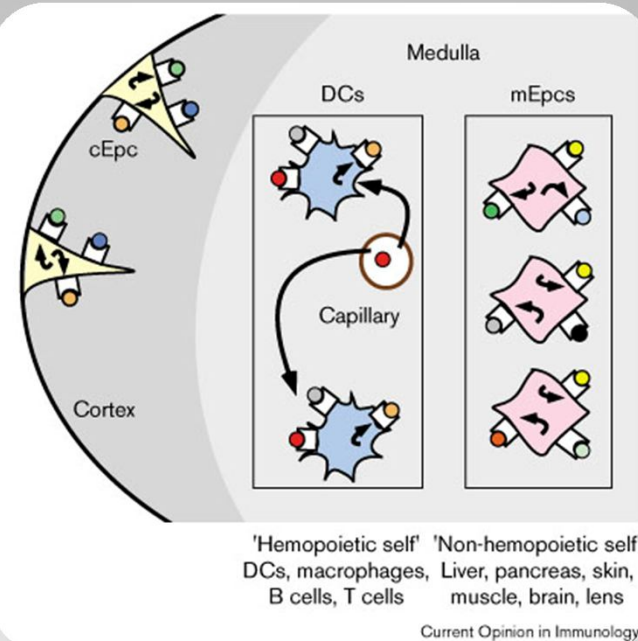
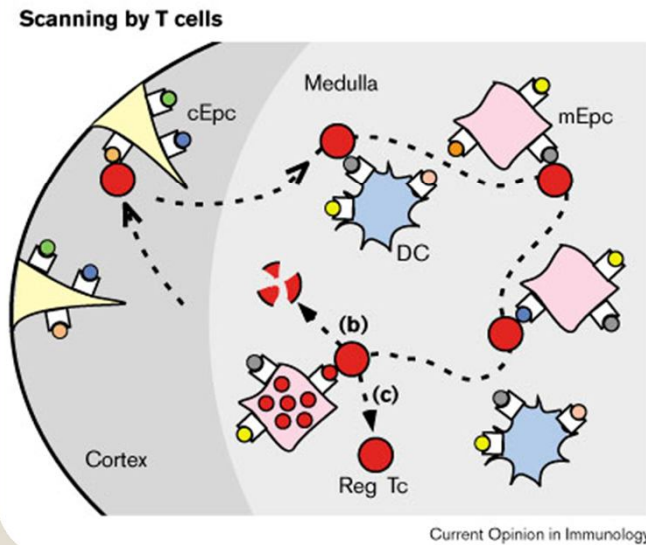
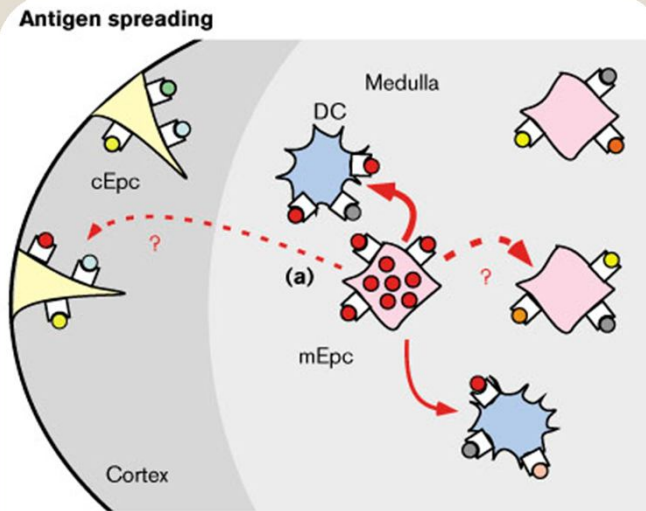


Expresan TCR y además CD4 y CD8 (DP) en la superficie: da paso a los mecanismos de selección positiva y negativa y se define el fenotipo





# Ontogenia de linfocitos T: CÉLULAS DEL ESTROMA TÍMICO



• Las DC expresan bajos niveles de **AIRE** y además tienen la capacidad transportar Ag propios directamente desde la periferia

Funciones asociadas a las ETC

Desarrollo de las células DN a DP

La selección positiva regulada por las cEpc

**Macroautofagia**

Luego migran hacia la región córtico-medular y la médula, maduran a SP

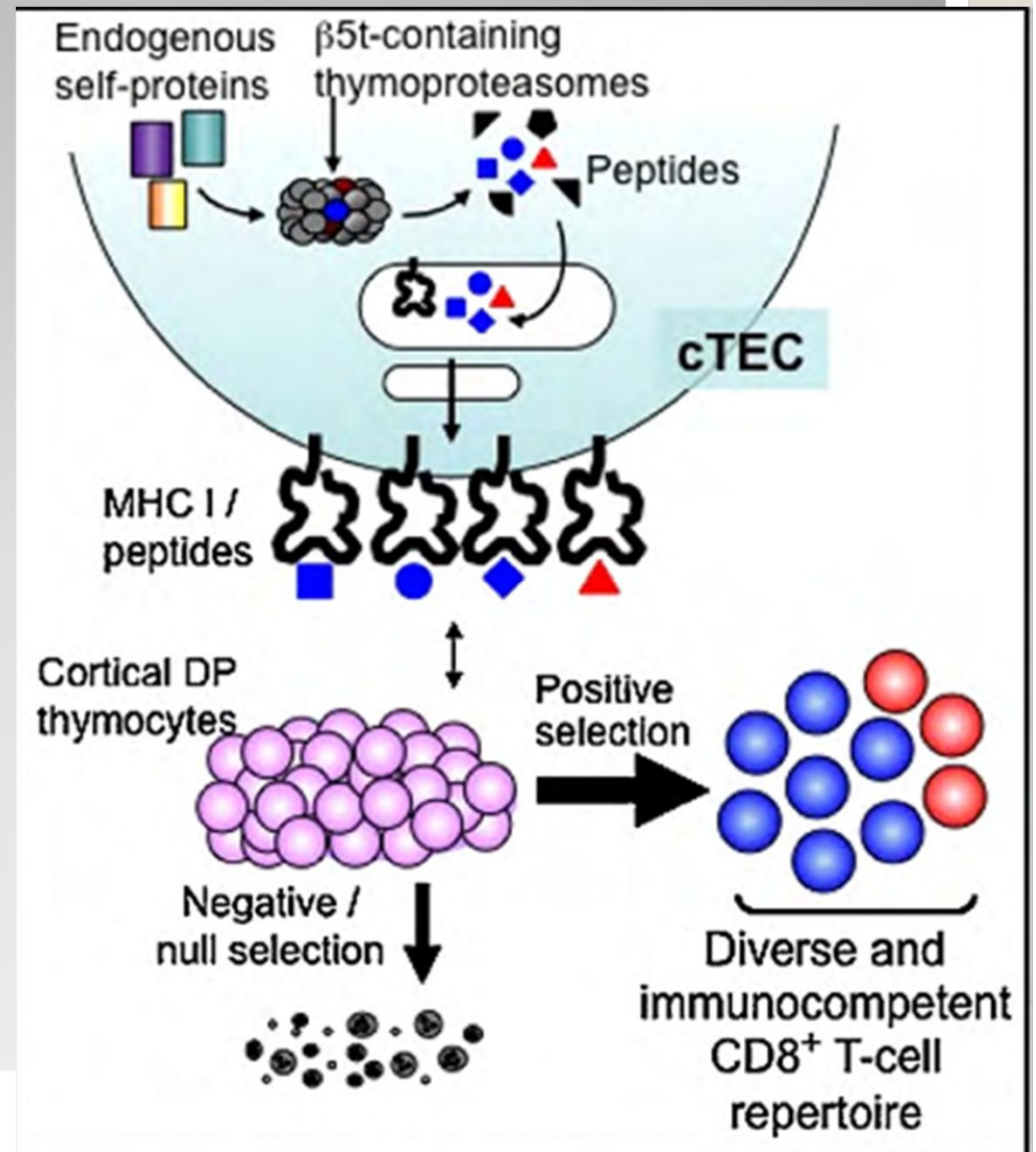
La tolerancia central, es mediada principalmente por las mETC y células dendríticas tímicas residentes del timo

Klein et al. Curr Opin Immunol 2005; 17:137  
 pin Immunol 2000; 12:179, Peter NRI 2007; , Klein  
 NRI 2009, 9:833



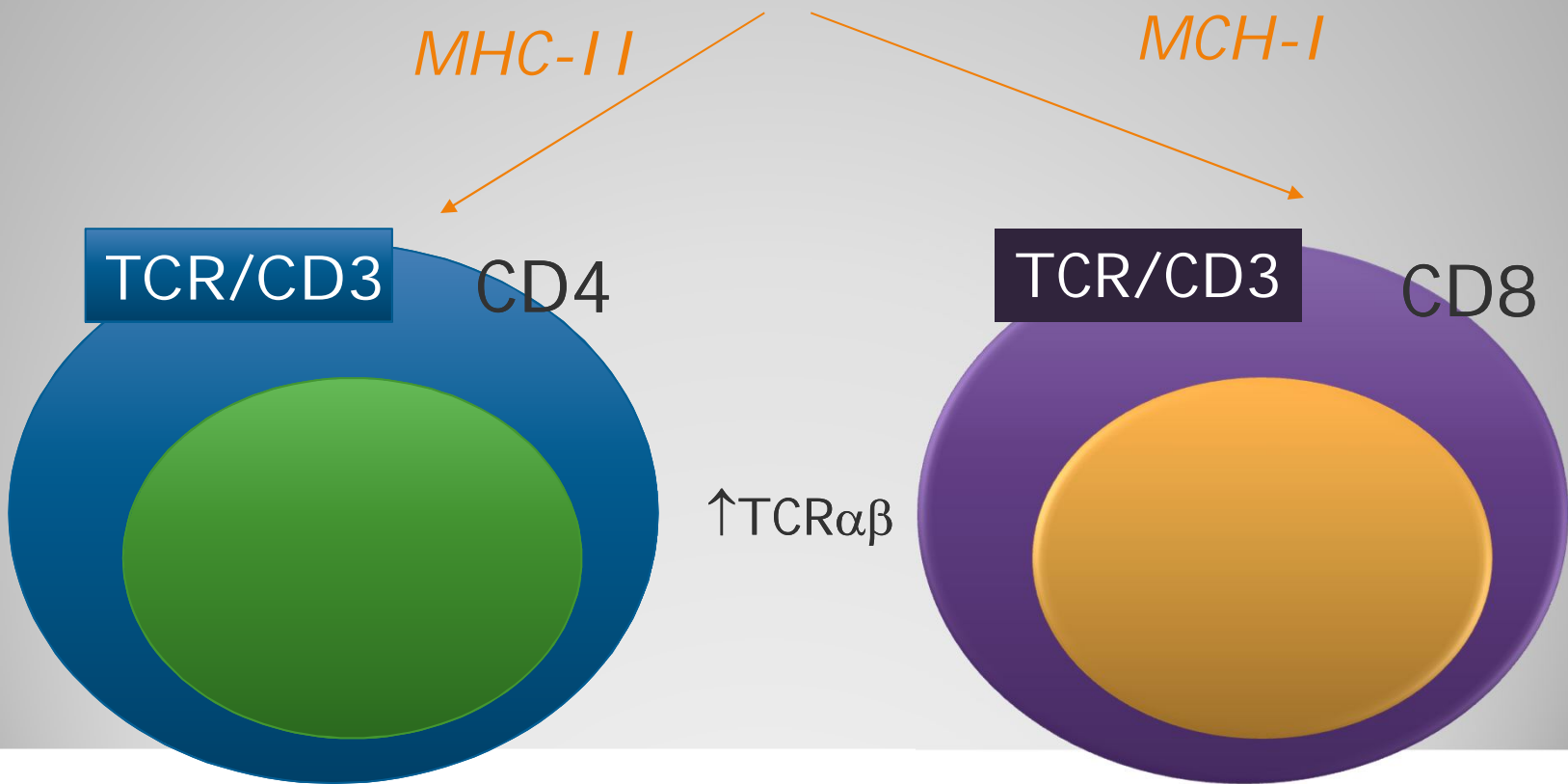
# Resumen

- cETC: macroautofagia
  - La selección positiva regulada por las cEpc
  - Selección positiva: evaluar TCR apropiadamente expresados
  - Timoproteosoma: supe de péptidos citoplasmáticos-MHC-I/CD8
  - Alta expresión de catepsin y serinproteasa timo-esprcifica, MHC-II/CD4
- mETC: AIRE/ macroautofagia
- CDm: transporte a Ag desde la periferia
  - La tolerancia central, es mediada principalmente por las mETC y *células dendríticas tímicas residentes del timo*



# Ontogenia de Linfocitos T

Estadío III (linfocito T maduro):



# *Ontogenia de linfocitos*

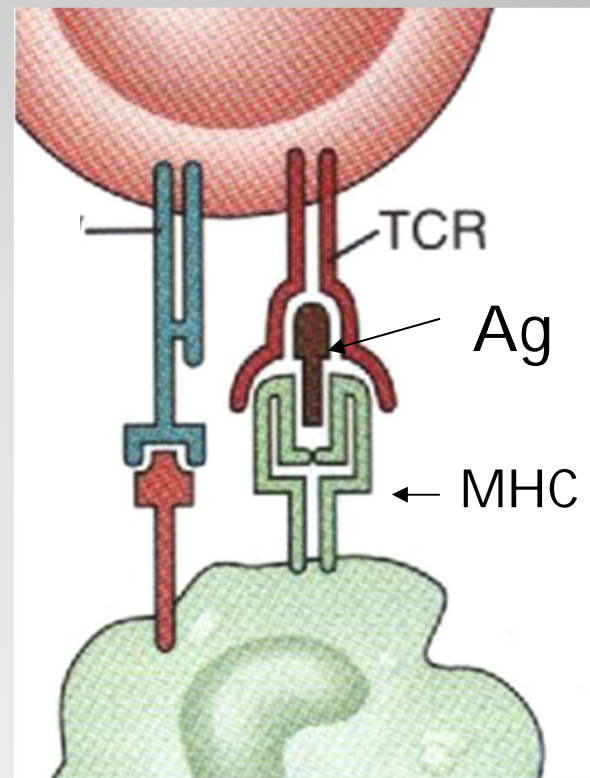
## *T*

- Selección positiva (rescate de la apoptosis):
  - TCR no reconozca a los Ag propios
- Selección negativa:
  - TCR con alta afinidad por el Ag propio
  - Corteza profunda, unión cortico-medular y medula
  - Células interdigitantes

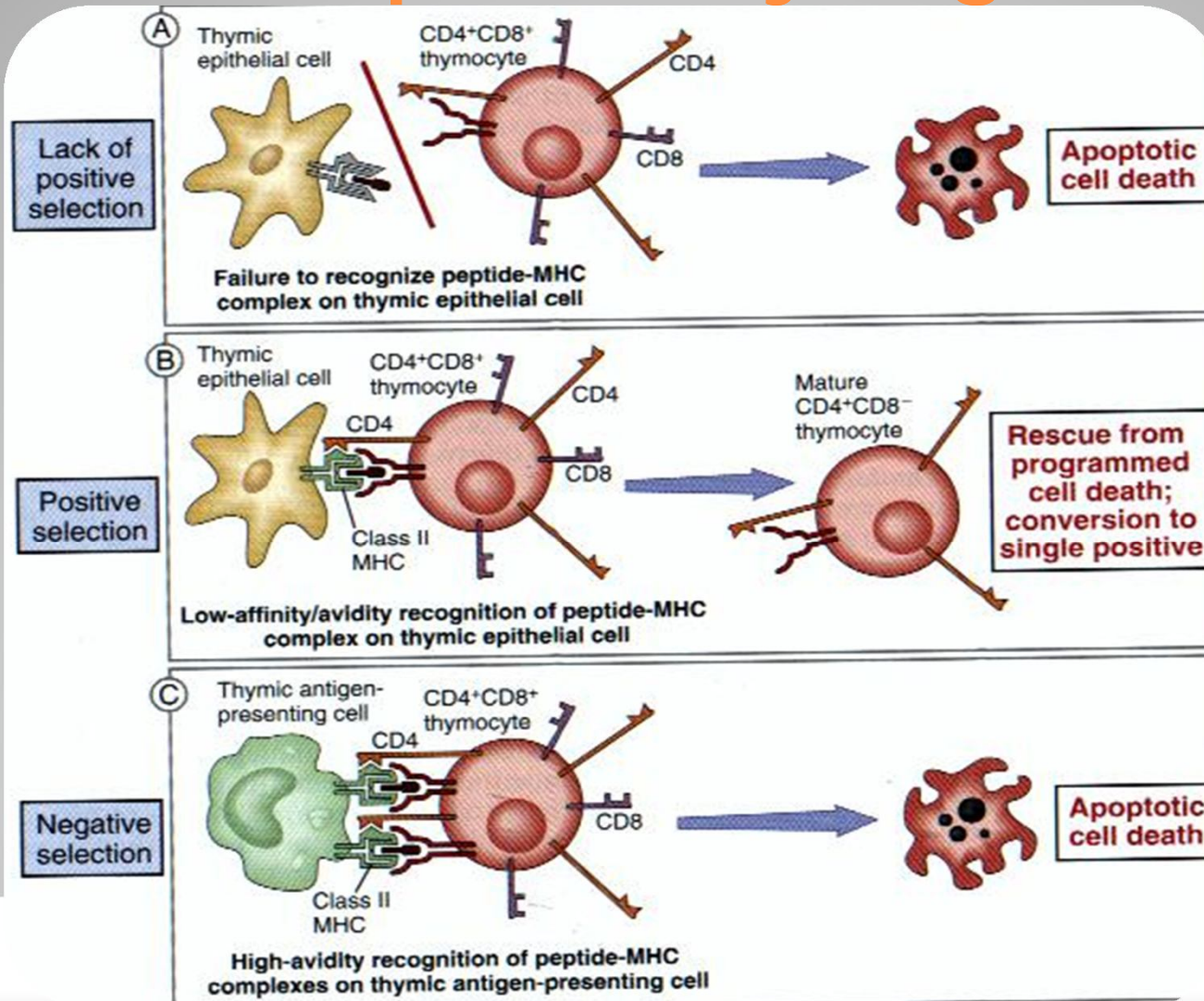
# Ontogenia de Linfocitos T

Control de calidad:

Capaz de interactuar con MHC propia (base de toda respuesta inmunológica) y de esta manera reconoce los antígenos presentados



# Ontogenia de Linfocitos T: Selección positiva y negativa

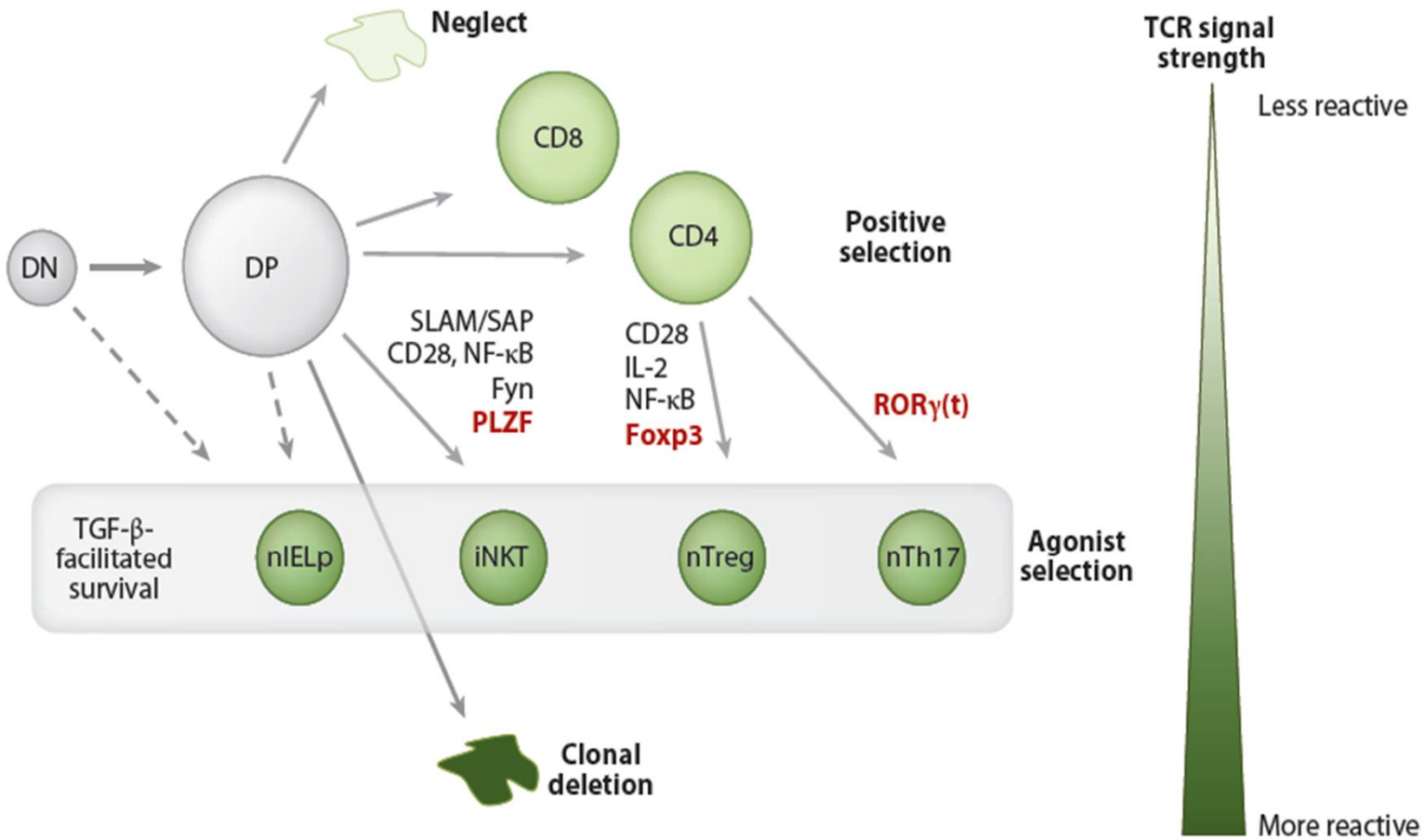


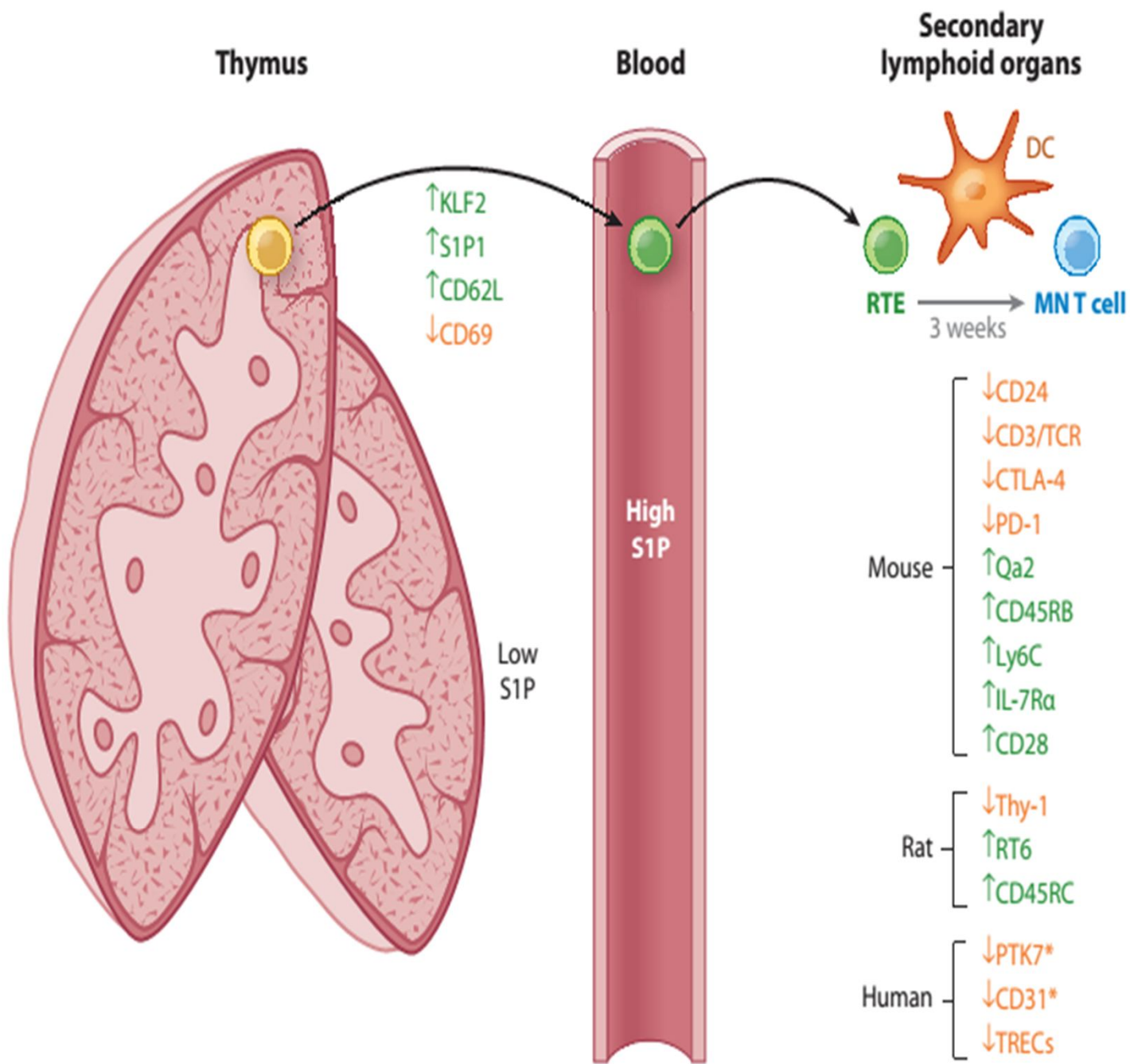
Muerte o  
anergia

# *Ontogenia de linfocitos T*

- *Selección negativa:*
  - *TCR con alta o muy baja (negligencia, no recibe señal de sobrevivencia) afinidad por el Ag (son CD24+)*
    - *90% mueren por negligencia*
    - *Muchos TCR se acoplan simultáneamente con su ligando y tiempo de unión al ligando?*
    - *Altas concentraciones de ligandos de alta afinidad*
    - *Mueren por apoptosis mediada por:*
      - *Fas, TNFR, CD30 (CD28 actúa como co-factor)*
  - *TCRs con alta afinidad pueden dar origen a células T reguladoras (CD4/CD25+)*

# Ontogenia de linfocitos T



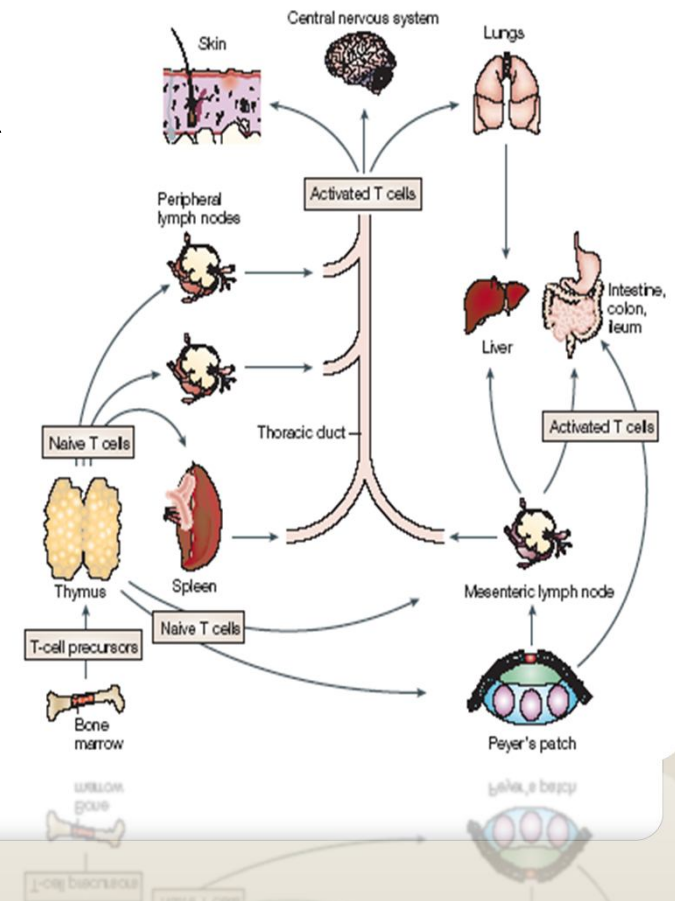




# Recirculación y alojamiento de los leucocitos

## Objetivos fundamentales de la recirculación y alojamiento:

- Balance en la distribución de linfocitos en los tejidos
- Selección de linfocitos Ag-específicos (órganos linfoides secundarios)
- Renovación continua de los microambientes
- Representantes en todo el cuerpo de linfocitos específicos para un determinado Ag
- Reclutamiento rápido a los sitios de inflamación



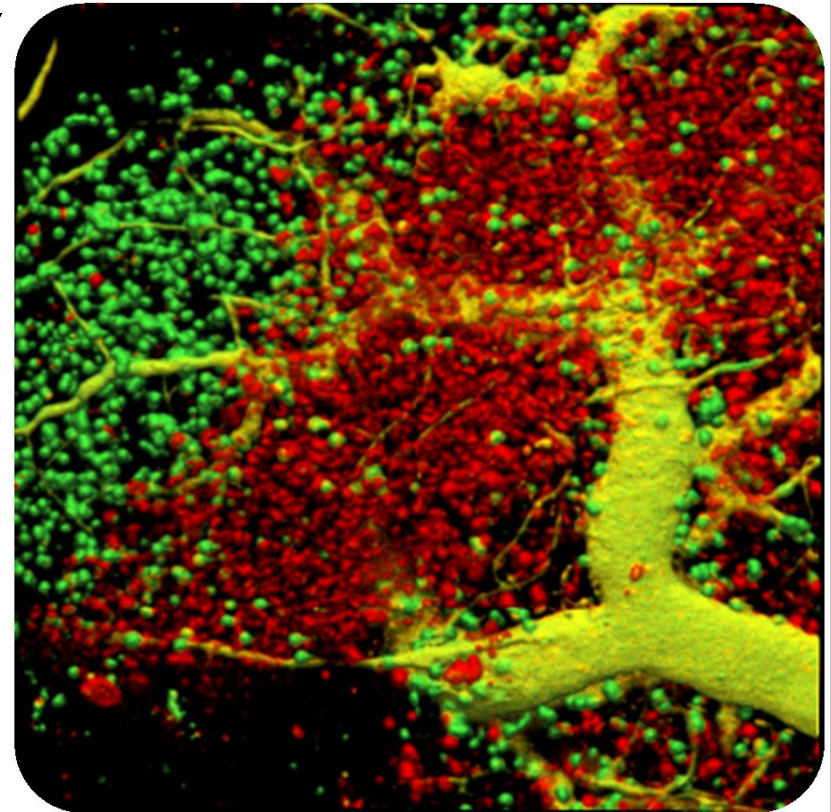
# *Recirculación y alojamiento de los leucocitos*

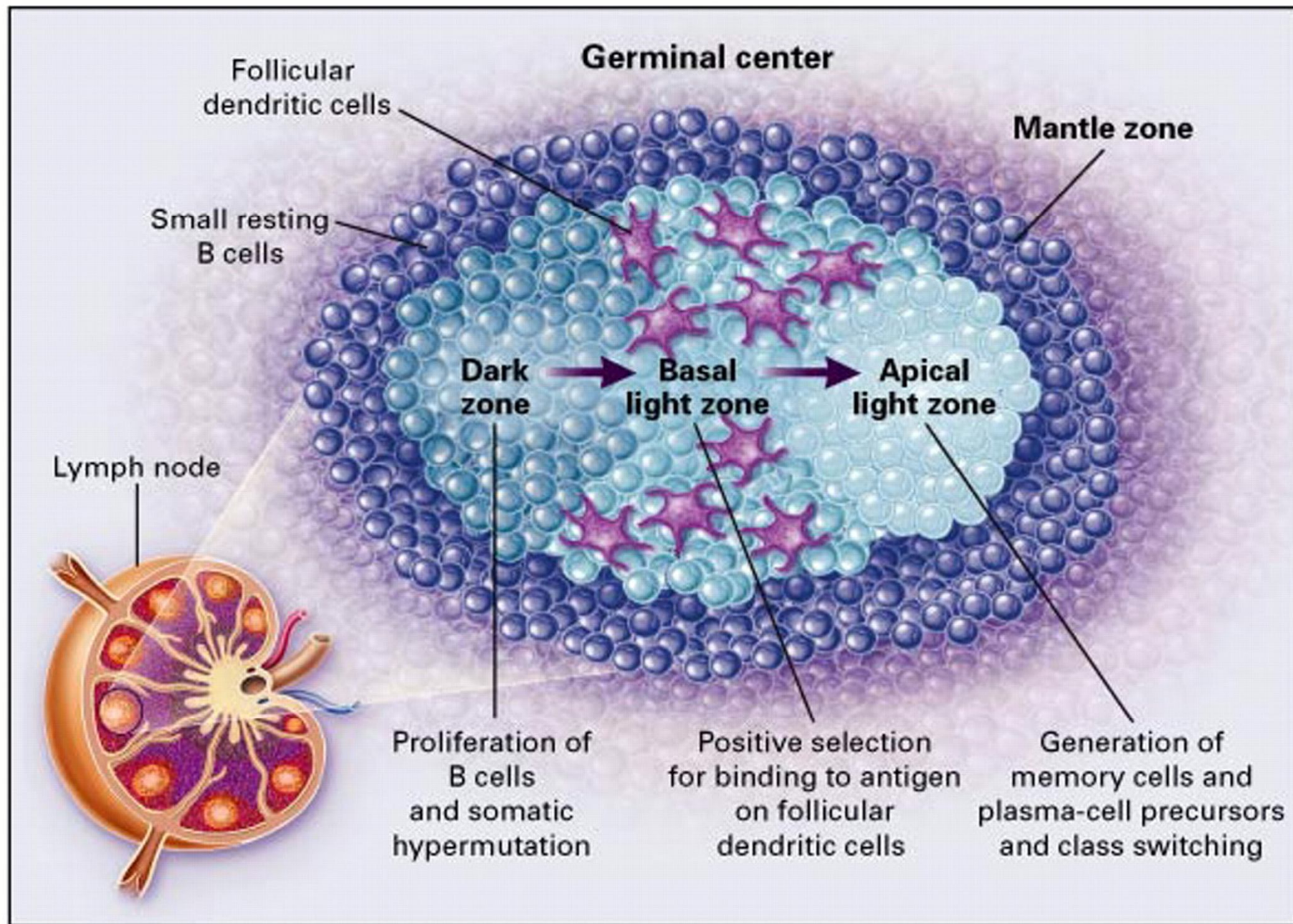
*Tráfico no es aleatorio*

*Qué determina la distribución y  
tráfico diferencial?*

*Expresión y activación diferencial  
de receptores de quimiocinas y de  
integrinas*

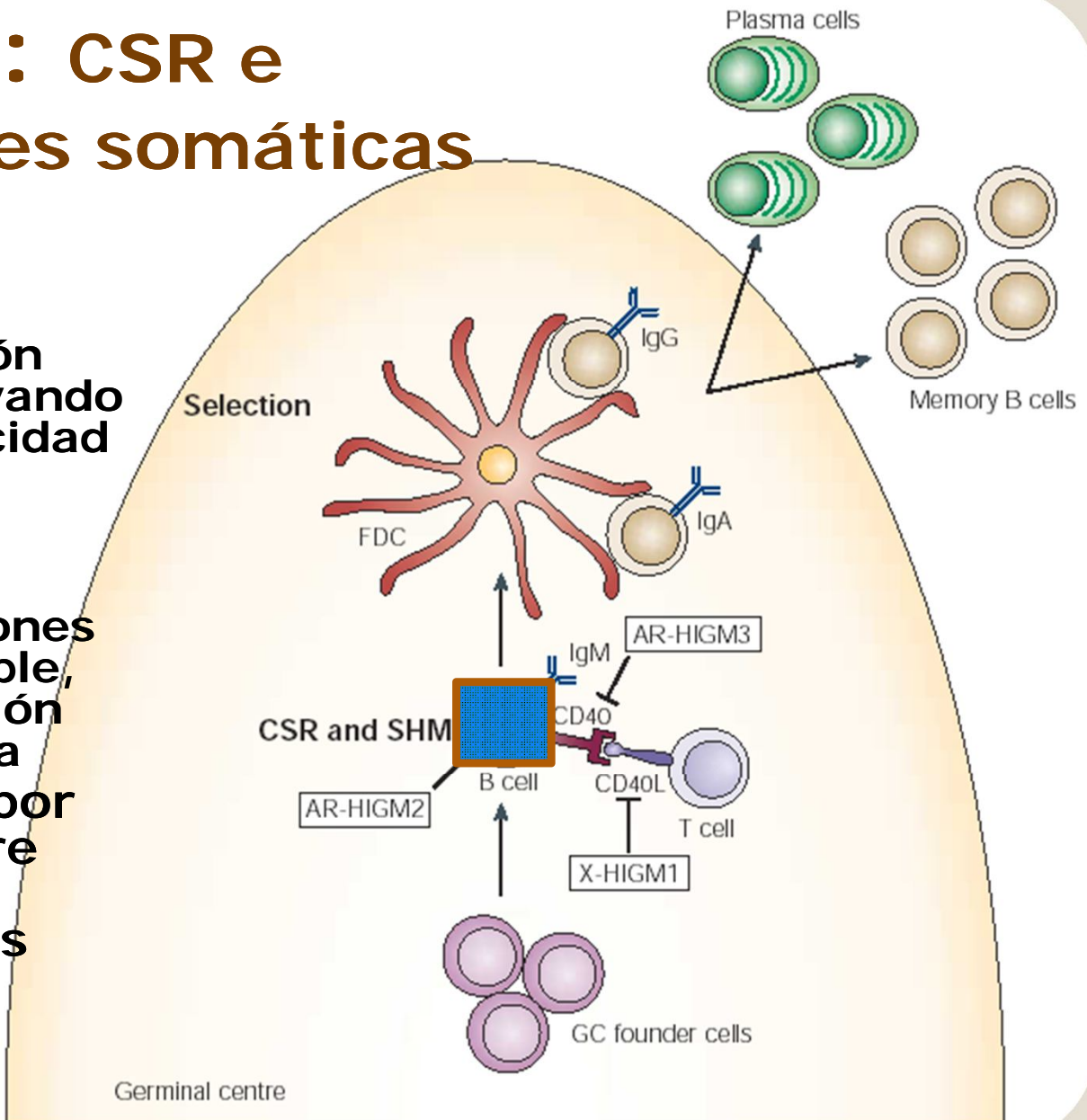
- *Células "naive" migración restringida a los órganos secundarios*
- *Células efectoras y de memoria pueden trasladarse a órganos linfoides y no linfoides (virtualmente a cualquier órgano)*
  - *Tendencia a ubicarse en el sitio original de su activación*





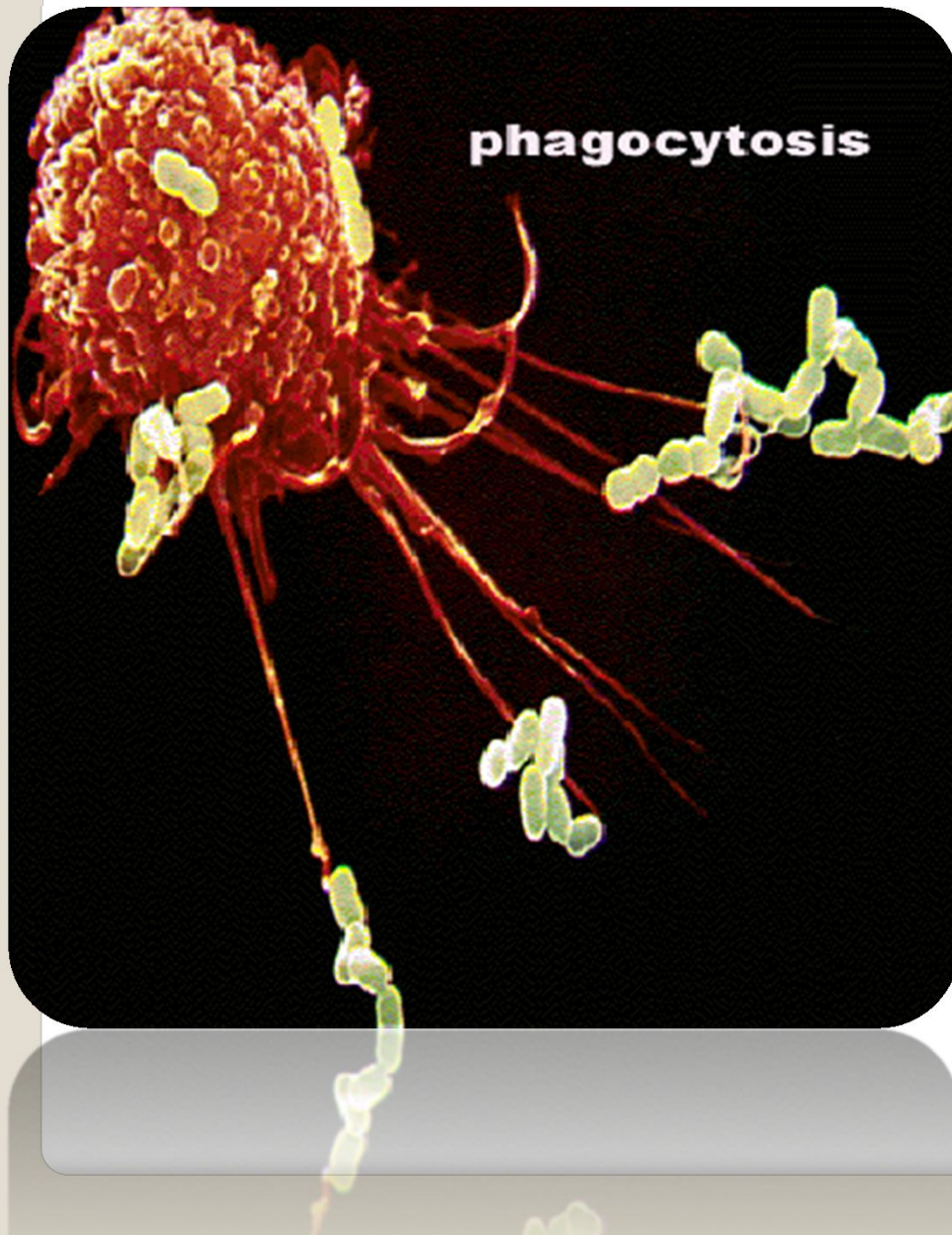
# Ontogenia: CSR e hipermutaciones somáticas

- ▶ Cambio de isotipo (CSR)
  - Cambio de la región constante conservando la misma especificidad antigénica
- ▶ Hipermutaciones somáticas:
  - Introduce mutaciones en la región variable, seguido de selección positiva o negativa
- ▶ Ambos activados por la interacción entre BCR/CD40 en los centros germinales



# Órganos secundarios y maduración final de los linfocitos

- *Función:*
  - *Facilitan el trabajo de los linfocitos*
  - *Sitios de encuentro entre células presentadoras de antígeno (APC) y linfocitos*
  - *Proveen el microambiente adecuado para la expansión de linfocitos T*
  - *Optimizan la activación de linfocitos B "naive"*



Todo el proceso de ontogenia, recirculación y alojamiento le permite a los linfocitos estar preparados para reconocer de manera específica a los antígenos extraños