

# Ontogenia y órganos del sistema inmune

Siham Salmen Halabi

Instituto de Inmunología Clínica (Idic-ULA)

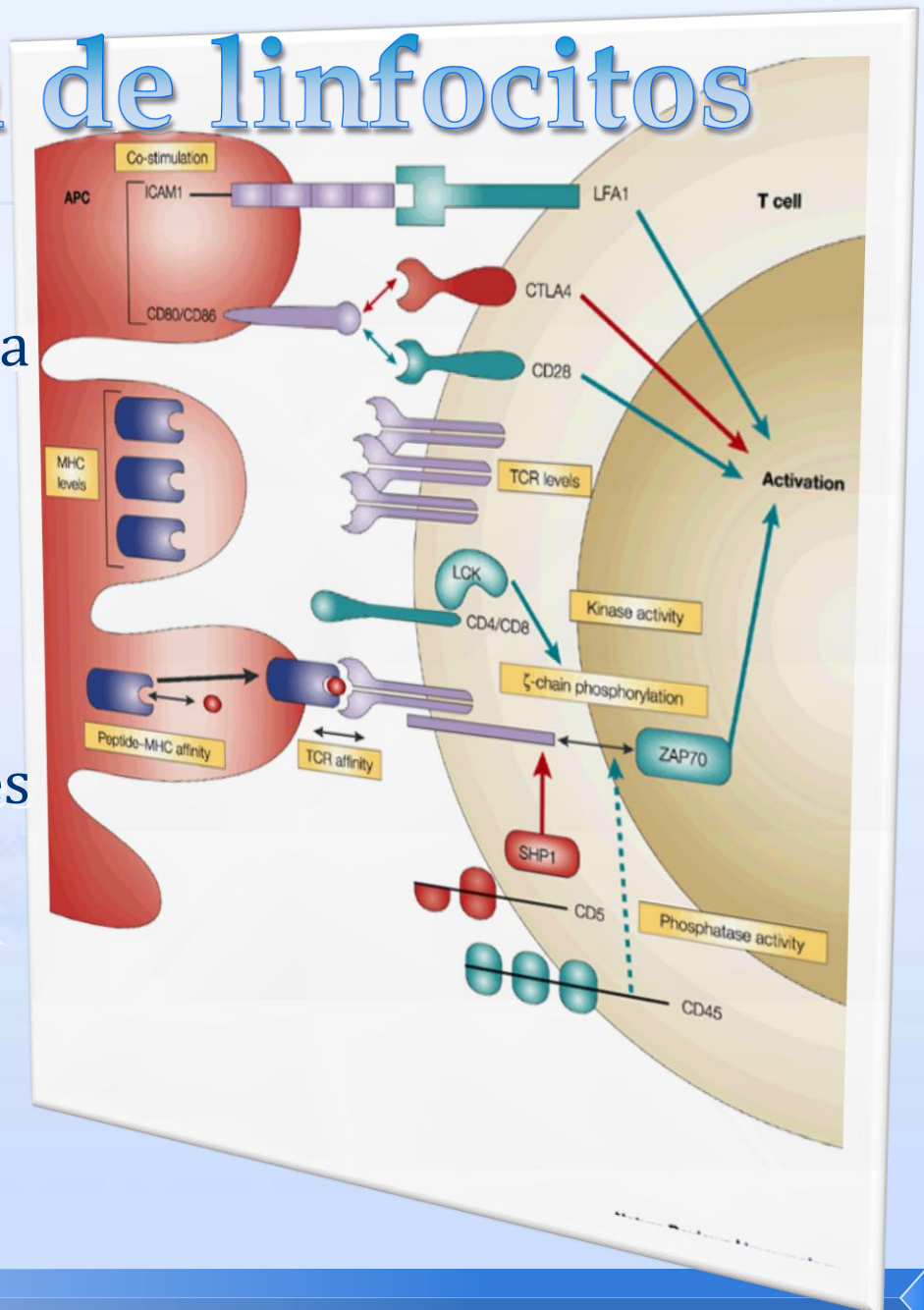
2009

# Ontogenia de linfocitos

Linfocitos son las únicas células del cuerpo con una alta diversidad de receptores, capaces de reconocer a una amplia variedad de antígenos

Diversidad generada durante el desarrollo

Responder frente a los agentes extraños, con alta especificidad y respetando la integridad de los tejidos propios (tolerancia)



# “La inmunidad efectiva requiere de un balance entre la defensa contra los Ag extraños y la no respuesta contra los antígenos propios”

## \* Preguntas a responder:

- \* ¿A partir de que célula se generan los diferentes linajes?
- \* ¿Donde maduran las células linfoides?
- \* ¿Que factores median este proceso?
- \* ¿Cuales son las decisiones que deben tomar los linfocitos?
- \* ¿Que factores condicionan la decisión hacia los diferentes linajes?





# Ontogenia de linfocitos

- \* ¿Cuál es la razón de la existencia de finos mecanismos de regulación del desarrollo de los linfocitos?
  - \* Asegurarse de contar con el repertorio de células capaces de reconocer a todos los Ag extraños presentes en la naturaleza
  - \* Asegurarse que el sistema inmune reconozca como propio a los Ag del individuo (**TOLERANCIA**)
  - \* Asegurarse que los linfocitos migren hacia la periferia con las herramientas básicas para enfrentarse a los Ag extraños



# Ontogenia de linfocitos

- \* ¿Cuál es la razón de la existencia de mecanismos finos de regulación del desarrollo de los linfocitos?
  - \* Asegurarse que el receptor antigénico (BCR, TCR) sea útil (selección positiva) y los receptores potencialmente peligrosos y autorreactivos sean eliminados (selección negativa)
  - \* Asegurarse que los linfocitos puedan comunicarse con las células presentadoras de antígeno (aquellos que no lo hacen sufren muerte por negligencia)

# Ontogénias de linfocitos

---

- ✿ Elementos que participan
  - ✿ Célula progenitora pluripotencial
  - ✿ Mediadores solubles
  - ✿ Interacción entre las células linfoides con elementos del microambiente

# Elementos del sistema inmune

- ✿ Microambiente dado por los órganos linfoides primarios y secundarios
- ✿ MHC-I y MHC-II
  - ✿ Moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad de clase I y II
- ✿ Receptor de linfocitos T (TCR)
- ✿ Receptor de linfocitos B (BCR)
- ✿ Mediadores solubles (Ej. Interleukinas)



# Órganos del sistema inmune

## \* Órganos primarios

\* Timo

\* Médula ósea

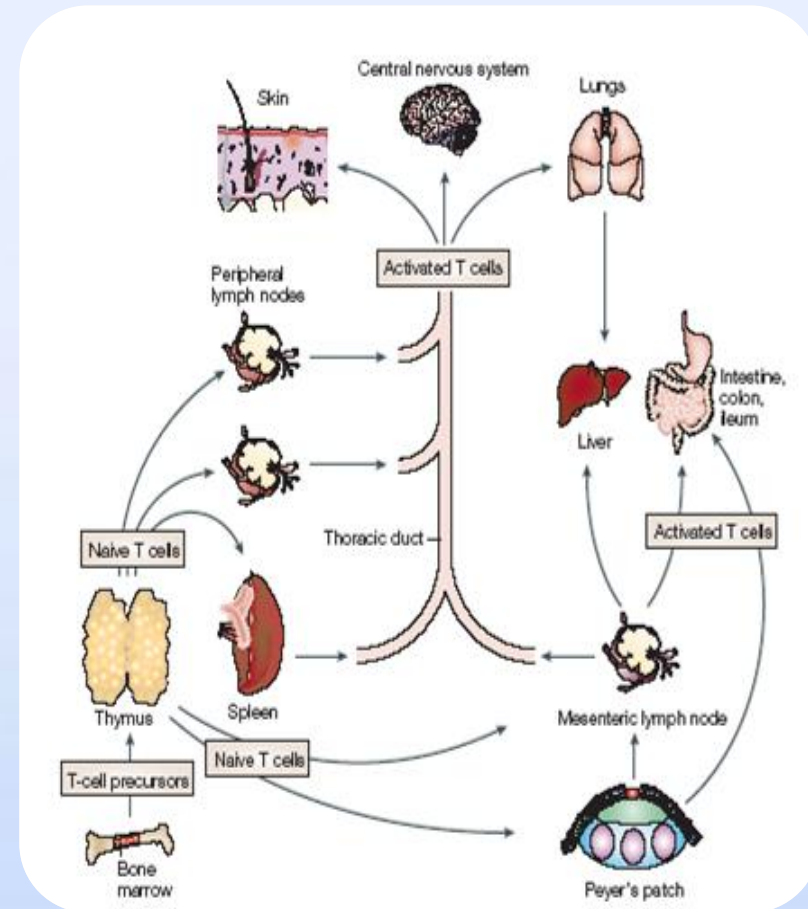
\* Epitelio intestinal

## \* Órganos secundarios

\* Ganglios y amígdalas

\* Bazo

\* MALT



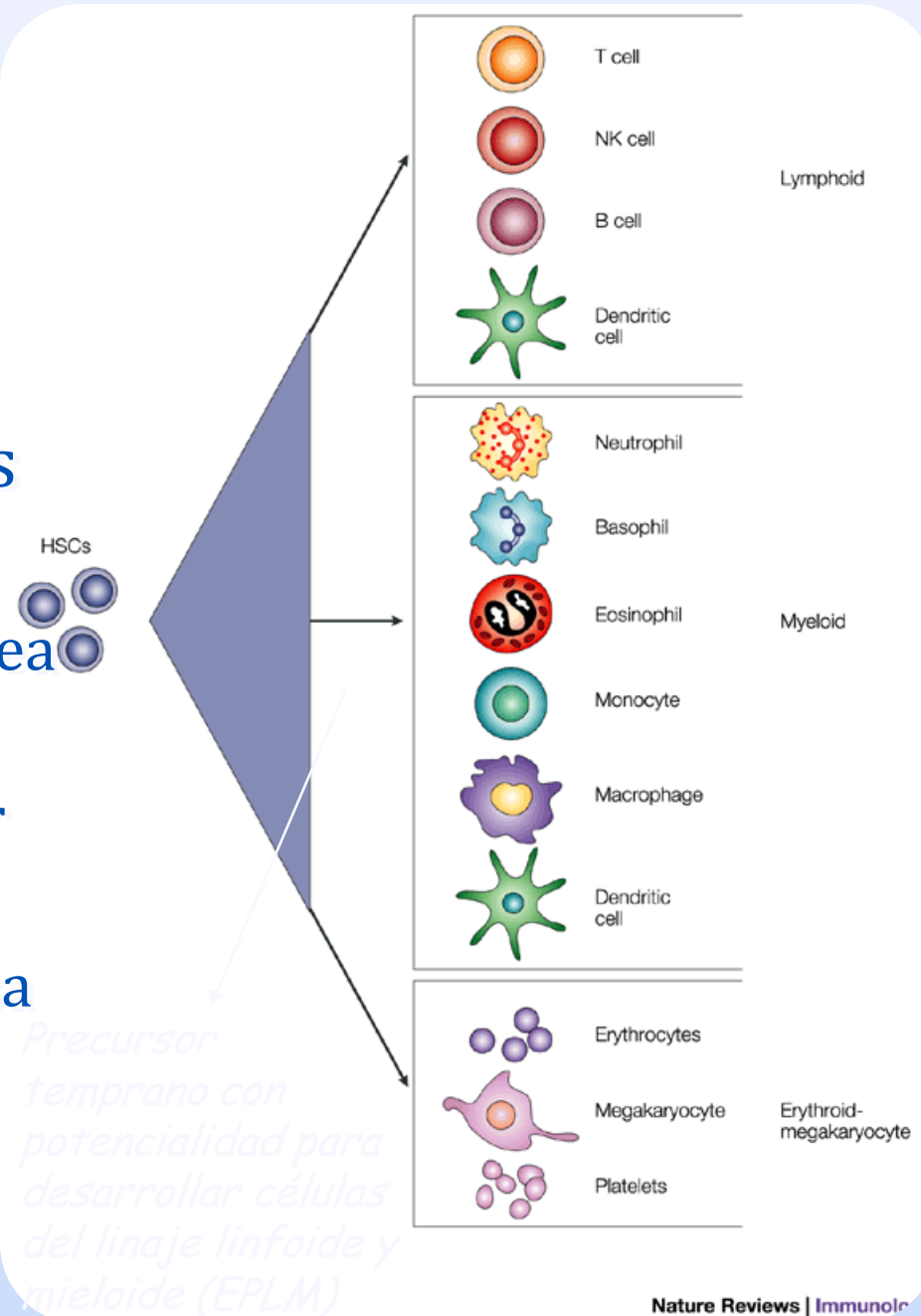
# Órganos primarios y ontogenia



# Ontogenia de linfocitos

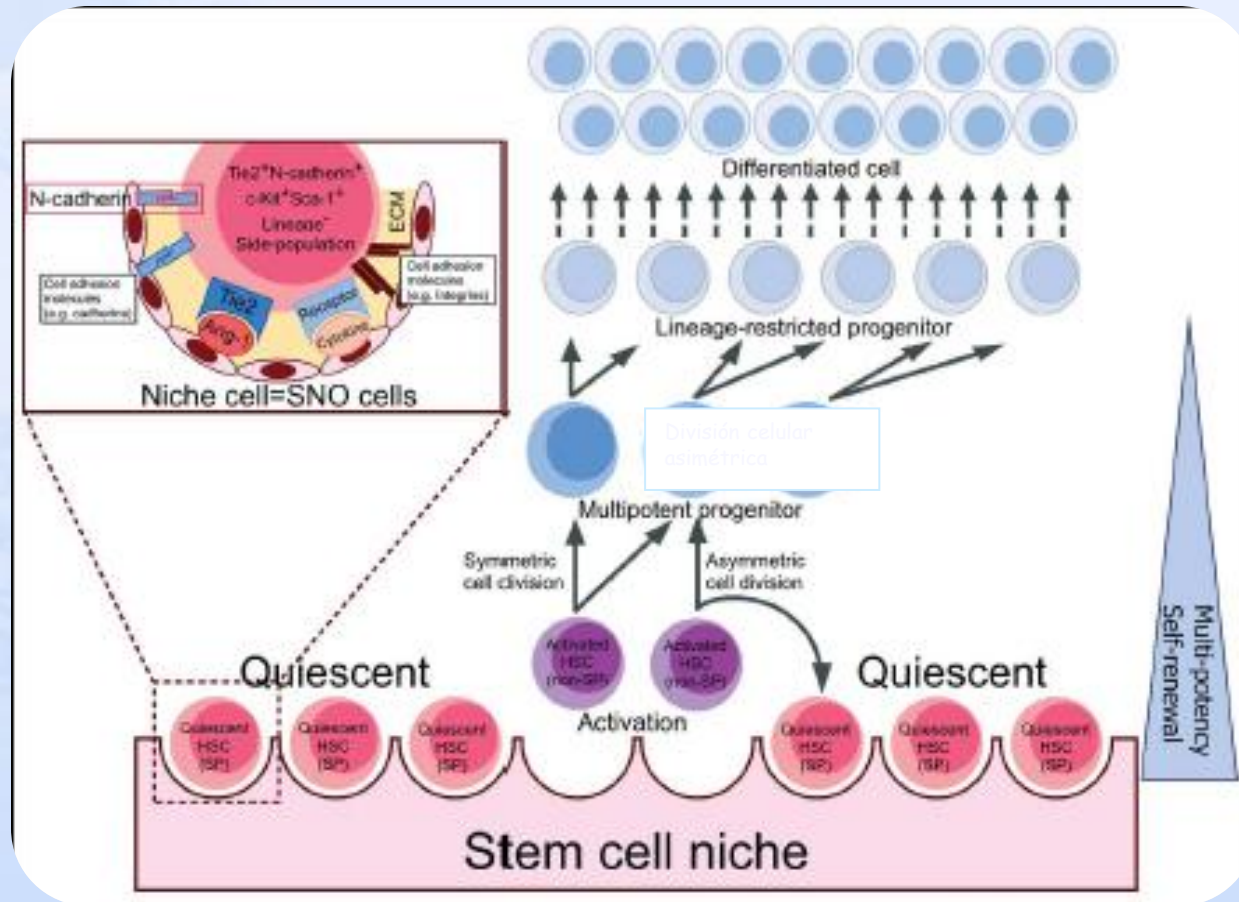
## \* Células hematopoyéticas (HSC):

- \* Se alojan en la médula ósea
- \* Fenotípicamente son reconocidas por expresar CD34
- \* Actividad de la telomerasa y autorenovación





# Ontogenia: ORIGEN DE LAS HSCs



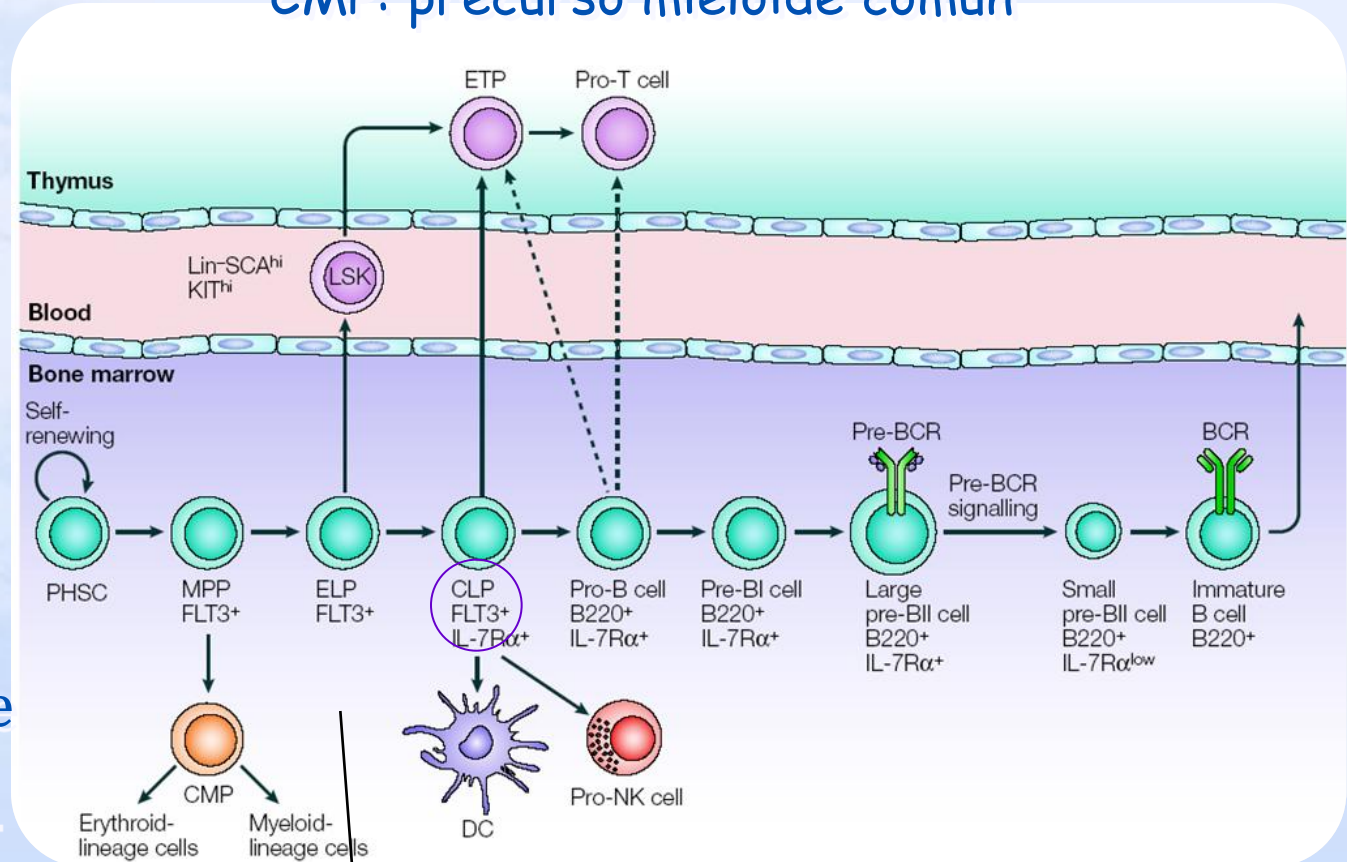
Stem cell niche

# Ontogenia de linfocitos

CLP: precursor linfoide común  
CMP: precursor mioide común

Primer paso:  
Progenitor multipotencial origina el linaje linfoide y mioide

En ciertos estadios de maduración puede revertirse el desarrollo de un linaje celular

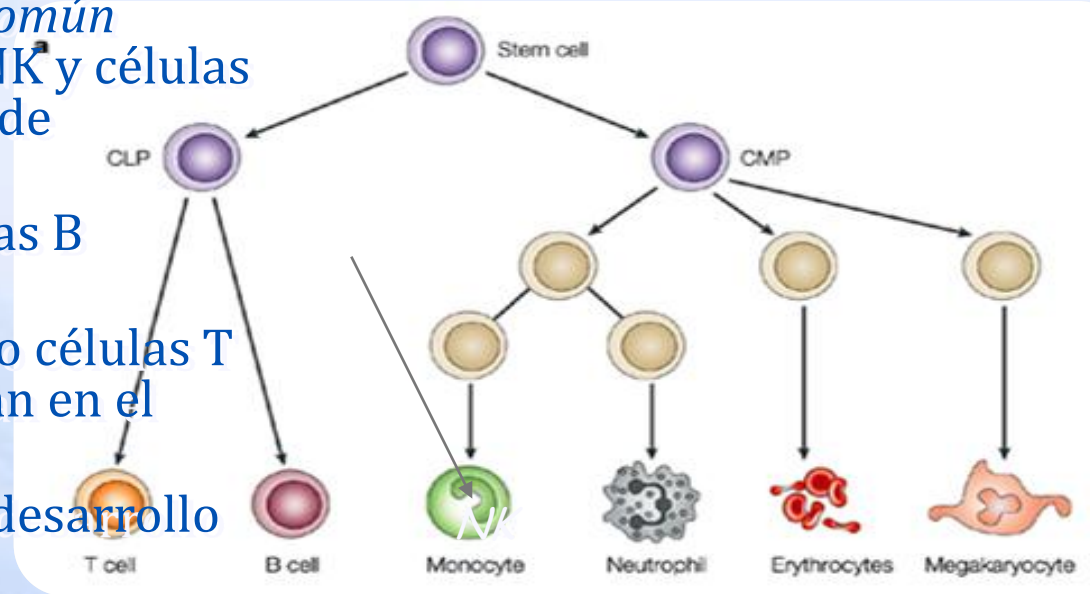


Comienza a expresar Rag (recombinasas)

# Ontogenia: SERIE LINFOIDE

Los linfocitos T, B y NK se originan de un precursor

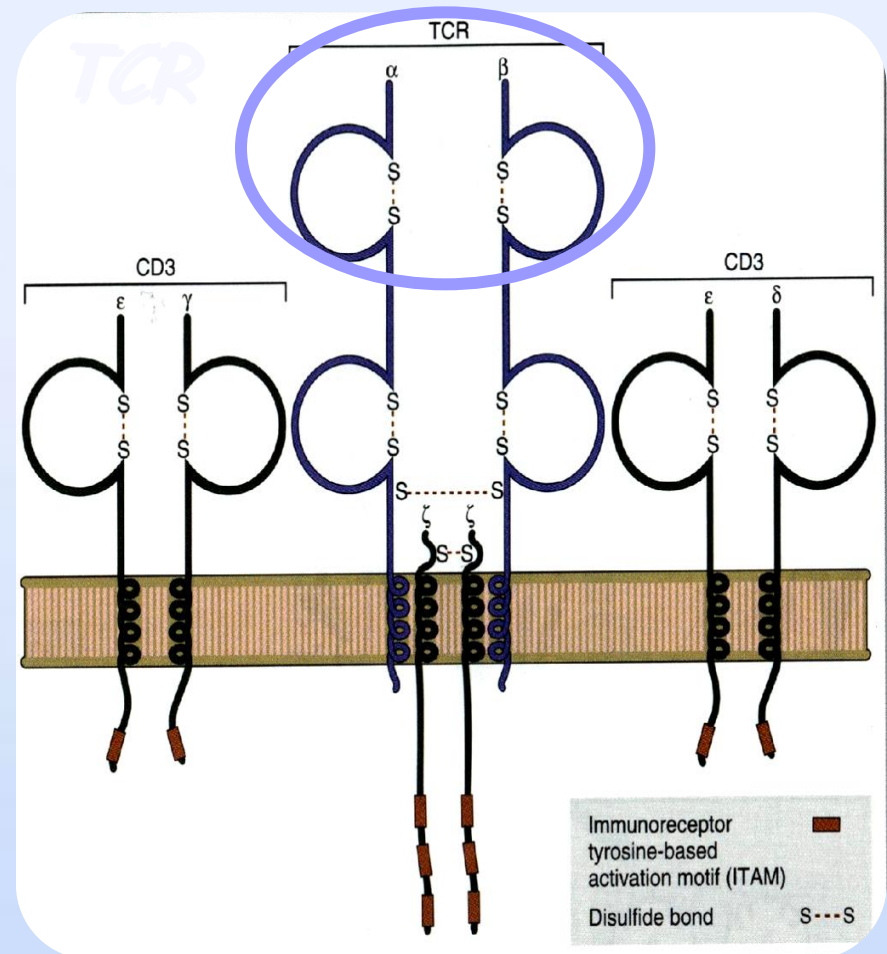
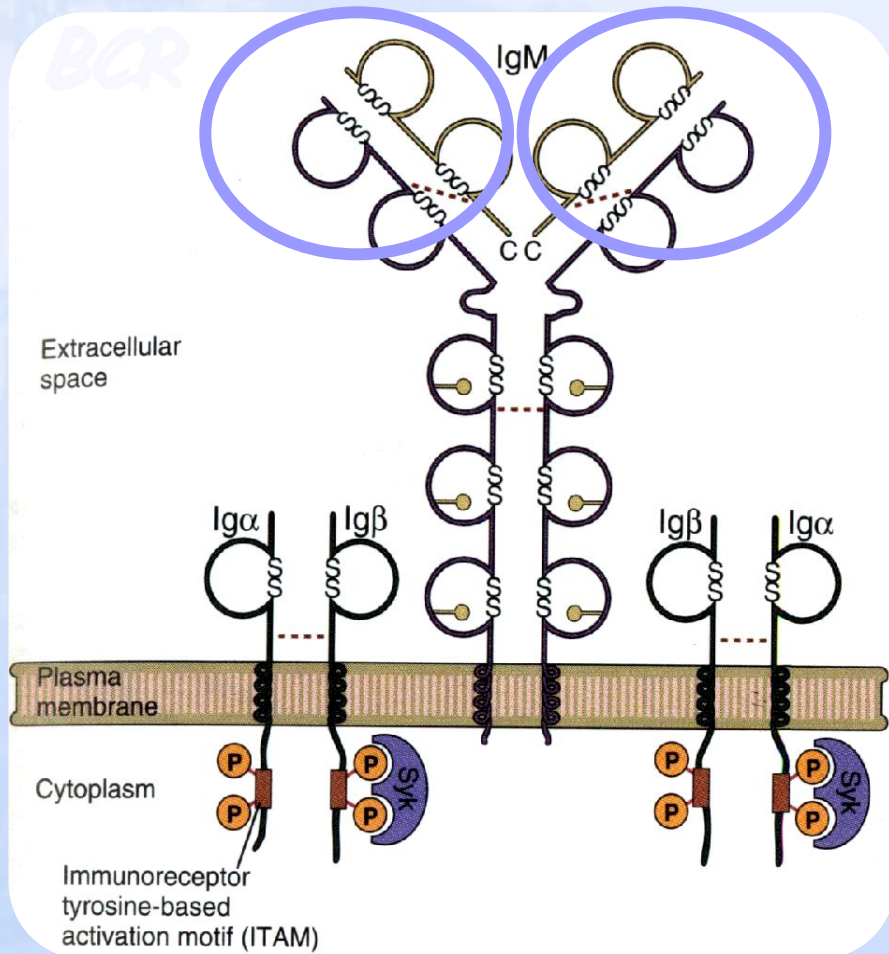
- \* El primer evento es ubicarse en estadio *precursor linfoide común (CLP)*, dará origen a: T, B, NK y células dendríticas de origen linfoide (plasmocitoides)
- \* Destinados a originar células B permanecen en la **MO**
- \* Destinados a madurar como células T egresan de la MO y se ubican en el **timo**
- \* **IL-7** indispensable para el desarrollo de linfocitos T y B
- \* Mientras **IL-15** es requerida para el desarrollo de NK



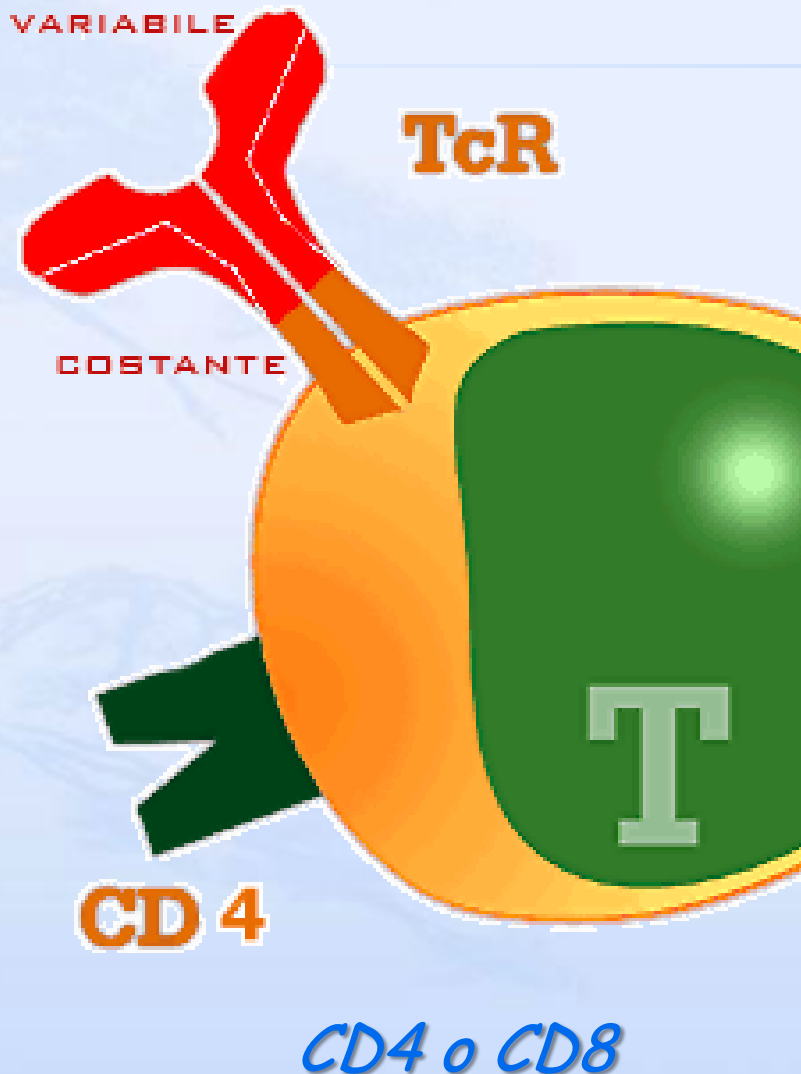


# Uno de los objetivos fundamentales de la ontogenia:

## Generación del receptor antigénico funcional en linfocitos B (BCR) Y T (TCR)



# Ontogenia de los linfocitos T



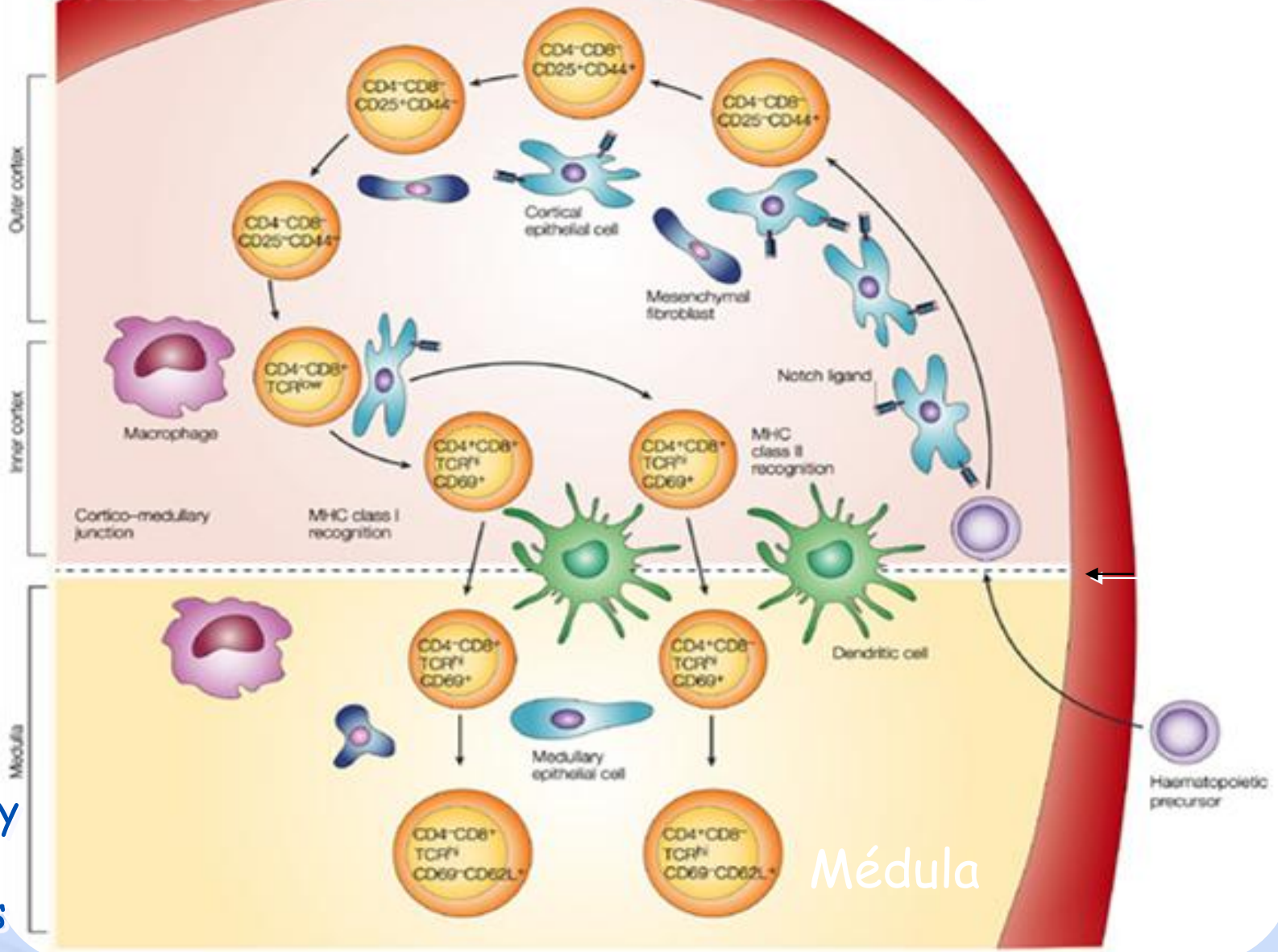
TCR: cadenas  $\alpha$  y  $\beta$   
( $\gamma$  y  $\delta$ ) asociados  
con CD3 ( $\gamma, \delta, \epsilon$ , y  $\zeta\zeta$ )  
Moléculas que  
permiten la  
comunicación  
intracelular

# 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 positiva y negativa
  - \* Escoger entre CD4 o CD8



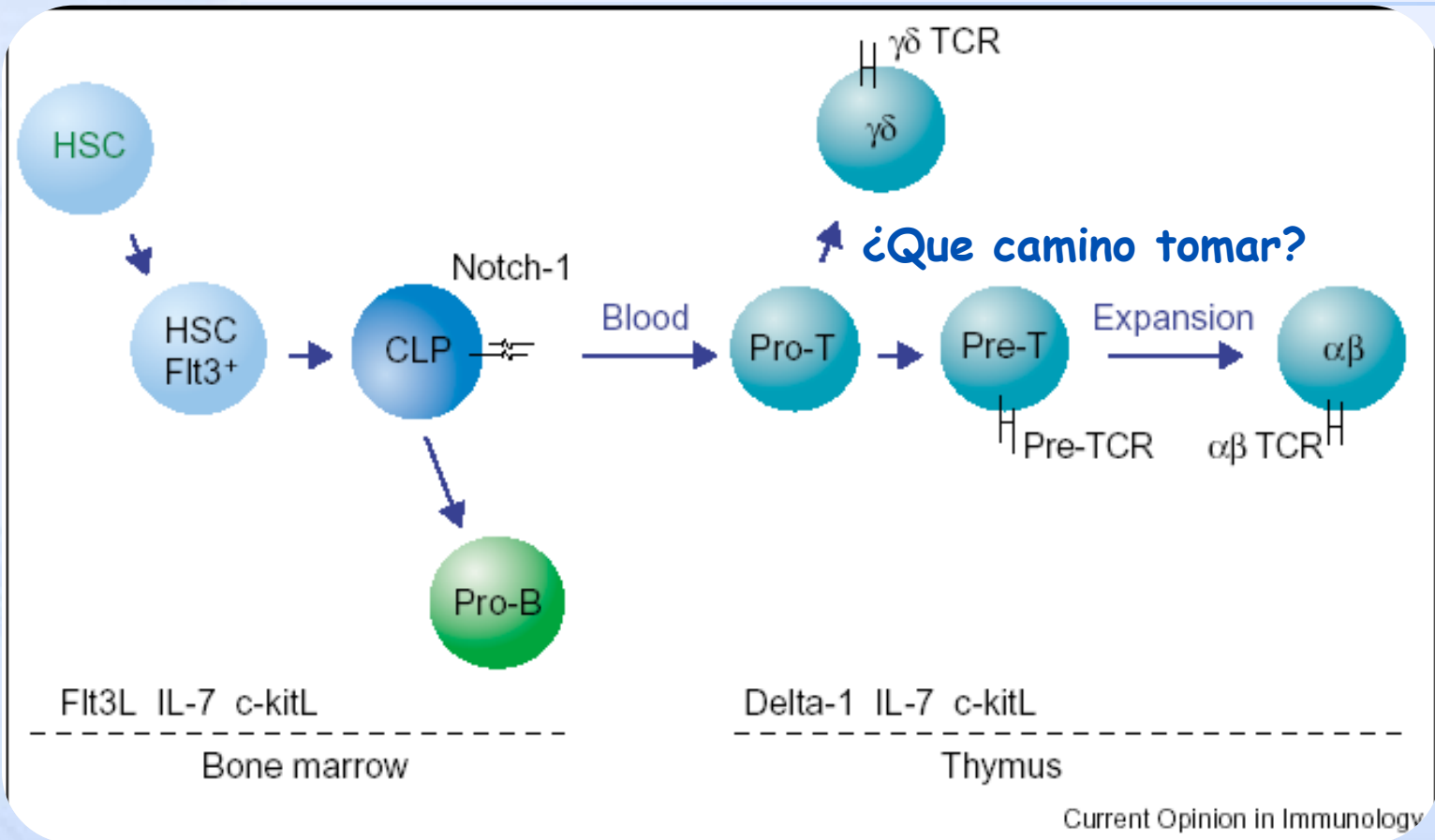
# Microambiente tímico



Células  
epiteliales  
corticales

Células  
epiteliales  
medulares y  
células  
dendríticas

# Ontogenia: SERIE LINFOIDE



Current Opinion in Immunology

Current Opinion in Immunology

Bone marrow

Thymus

Flt3L IL-7 c-kitL

Delta-1 IL-7 c-kitL

# Ontogenia de Linfocitos T

## ✿ Decisión $T\gamma\delta$ vrs $T\alpha\beta$

### ✿ Células $T\gamma\delta$

- ✿ Comienzan a desarrollarse primero que los precursores de linfocitos  $T\alpha\beta$
- ✿ Sin embargo, predomina desarrollo de  $T\alpha\beta$
- ✿ Su desarrollo en el timo es inhibido por la expresión del pre-TCR
- ✿ Emigran del timo, para ubicarse en las barreras epiteliales, donde culminan su desarrollo



# Ontogenia de Linfocitos T

Timocito temprano:

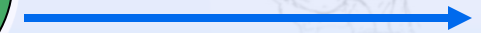
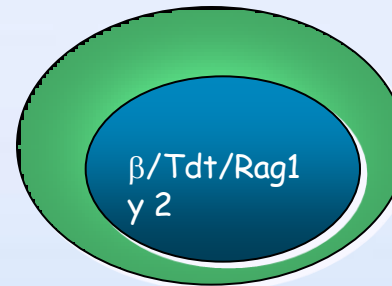
Pro-T:

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

Doble negativo (DN=CD4-/CD8-)



© Jorge Carneiro  
© 1998 CILIBRA



Mediado por Recombinasas 1 y 2 (Rag1 y 2)



1er alelo

Familia de genes de la región variable, diversidad y unión

Región constante

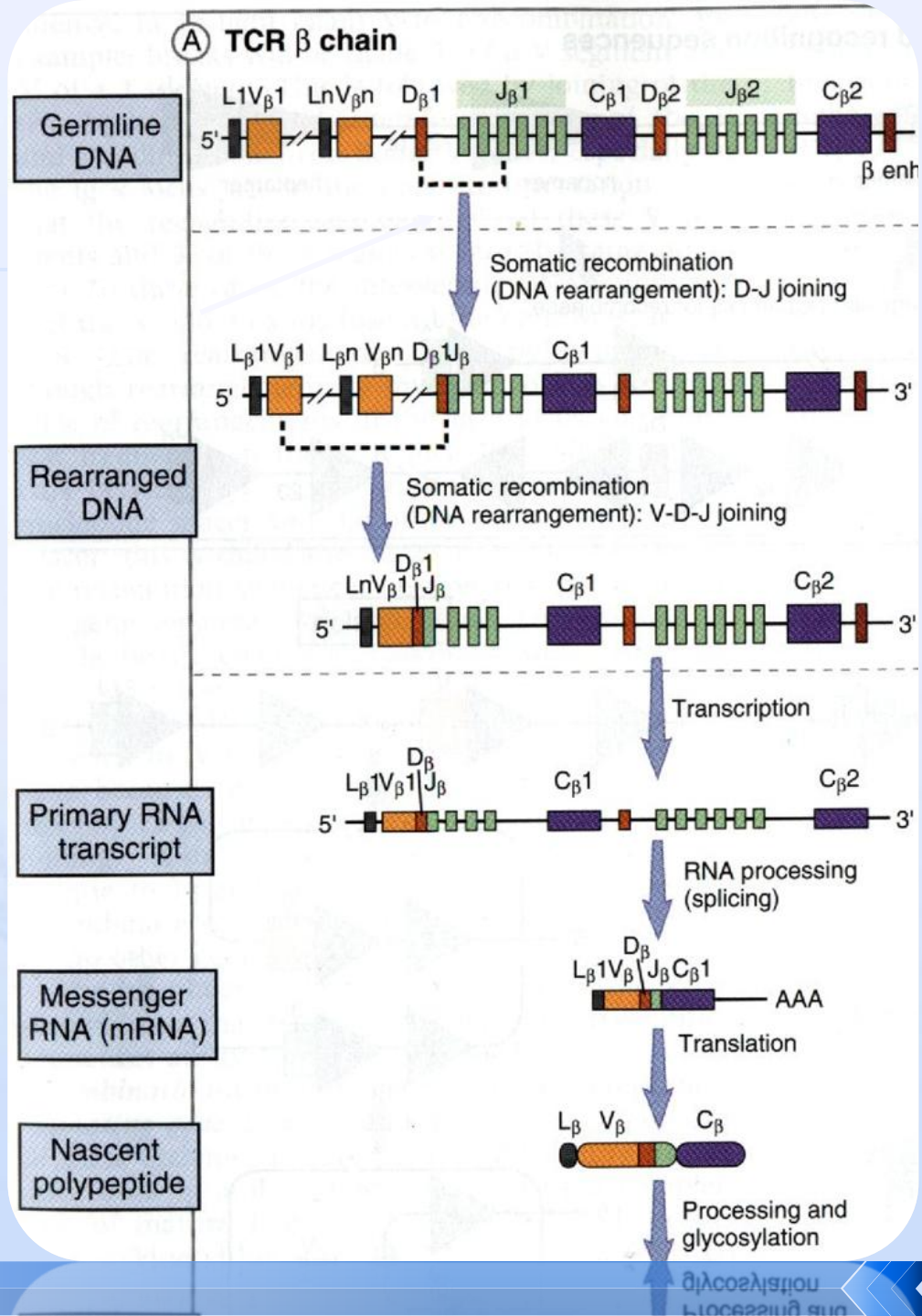


# Reordenamiento de los genes que codifican para la cadena $\beta$

Dos alelos:

el reordenamiento exitoso de uno de ellos inhibe el

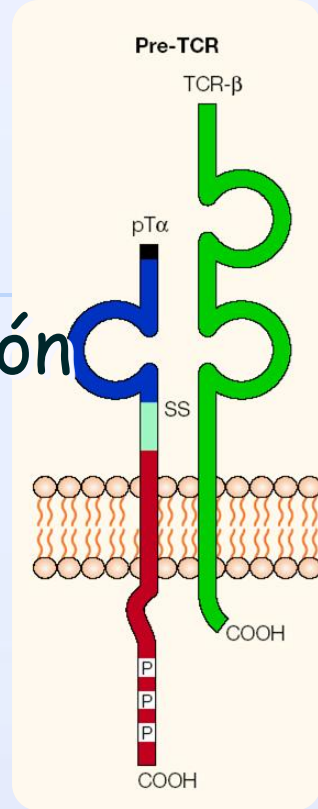
reordenamiento del otro: **EXCLUSIÓN ALÉLICA**



# Ontogenia de Linfocitos T

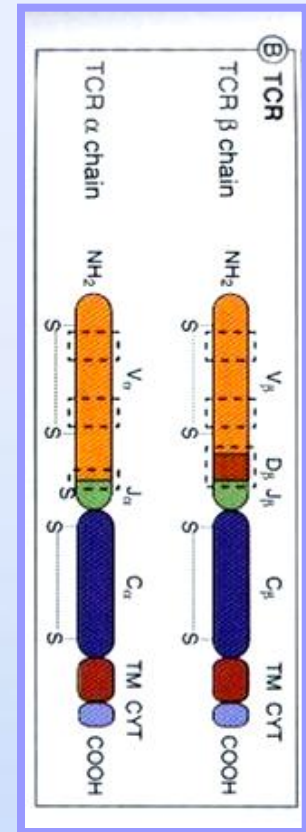
Pre-T: expresión de la cadena  $\beta$  y formación de pre-TCR

La expresión del pre-TCR determina (cadena  $\beta$  + pT $\alpha$ ): reordenamiento de la cadena  $\alpha$  del TCR (receptor del linfocito T) Doble negativos (DN=CD4-/CD8-)



# Ontogenia de linfocitos

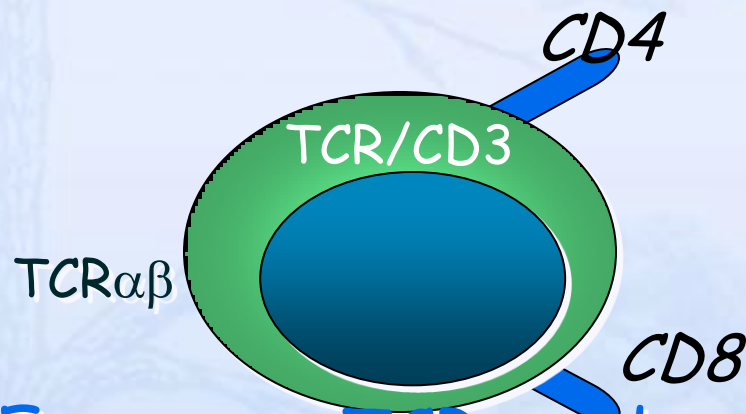
- \* Mecanismos involucrados en la generación de la diversidad
  - \* Diversidad en las posibilidades de combinación
    - \* Familias de genes V, D y J
    - \* Combinaciones entre las cadenas  $\beta$  y  $\alpha$  (en el caso de linfocitos T) o pesadas y livianas (en el caso de linfocitos B)
    - \* Mediado por las Recombinasas (Rag1 y Rag2)
  - \* Diversidad en los sitios de unión de los genes mediado por la enzima deoxirribonucleotil transferasa terminal o TdT



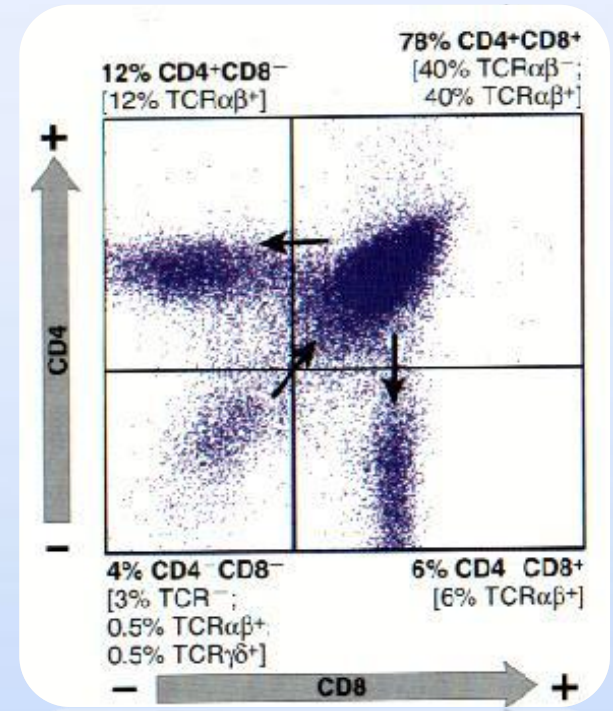


# Ontogenia de Linfocitos T

Timocito doble positivo (DP):



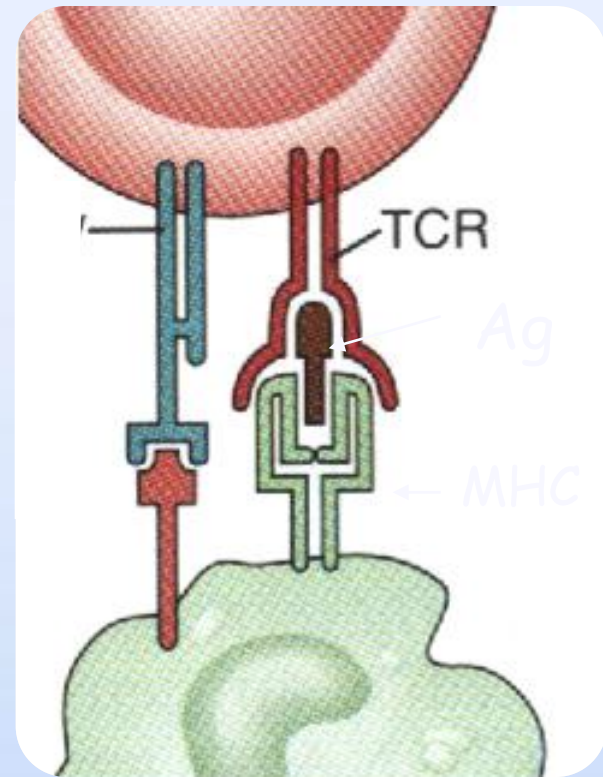
Expresan TCR y además CD4 y CD8 (Doble Positivas) en la superficie: da paso a los mecanismos de selección positiva y negativa y se define el fenotipo





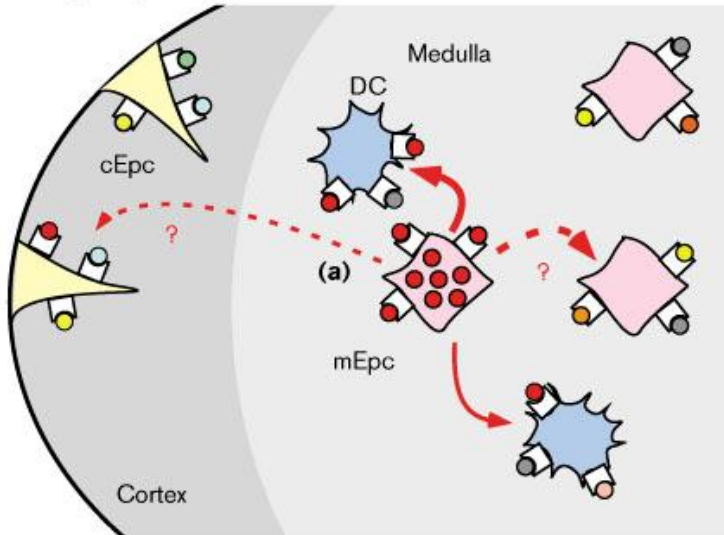
# Ontogenia de Linfocitos T

Control de calidad:  
Capaz de interactuar  
con MHC propia (base  
de toda respuesta  
inmune) y de esta  
manera reconoce los  
antígenos presentados

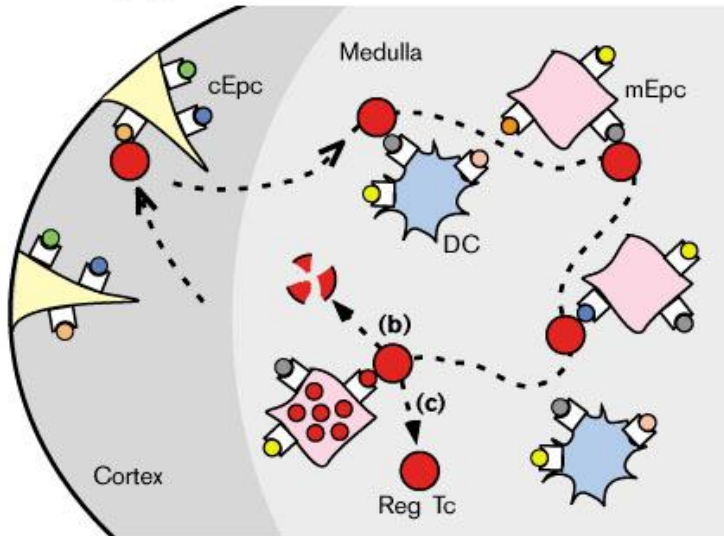


# Ontogenia de linfocitos T: CÉLULAS DEL ESTROMA TÍMICO

## Antigen spreading



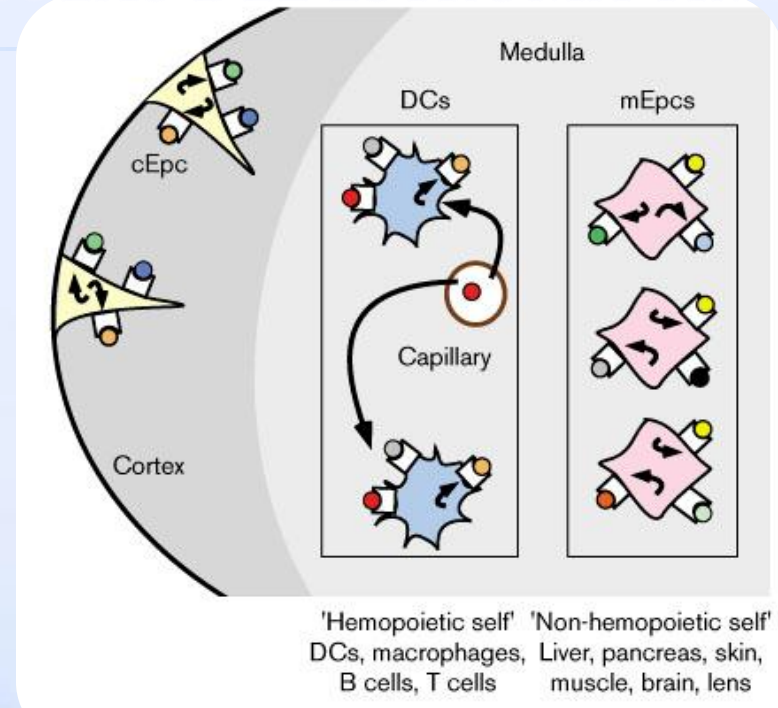
## Scanning by T cells



Current Opinion in Immunology

Current Opinion in Immunology

Klein et al. Curr Opin Immunol 2000; 12:179



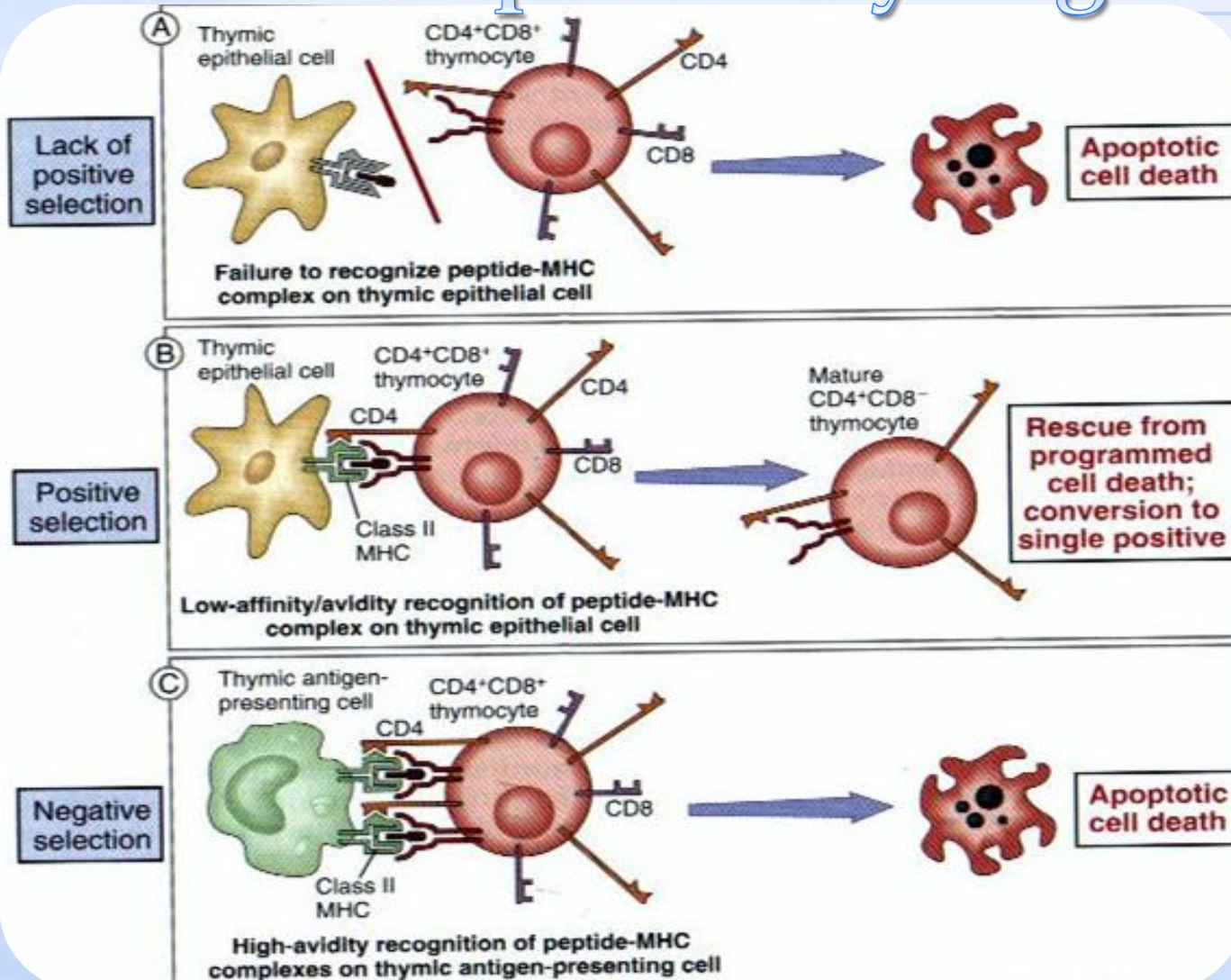
'Hemopoietic self'  
DCs, macrophages,  
B cells, T cells

Current Opinion in Immunology

Current Opinion in Immunology

- Tienen la capacidad de expresar diversas proteínas de los tejidos periféricos por vía endógena presentarlos a los timocitos y transferirlas a las DCs.
- Otra vía las DC traen Ag periféricos)

# Ontogenia de Linfocitos T: Selección positiva y negativa

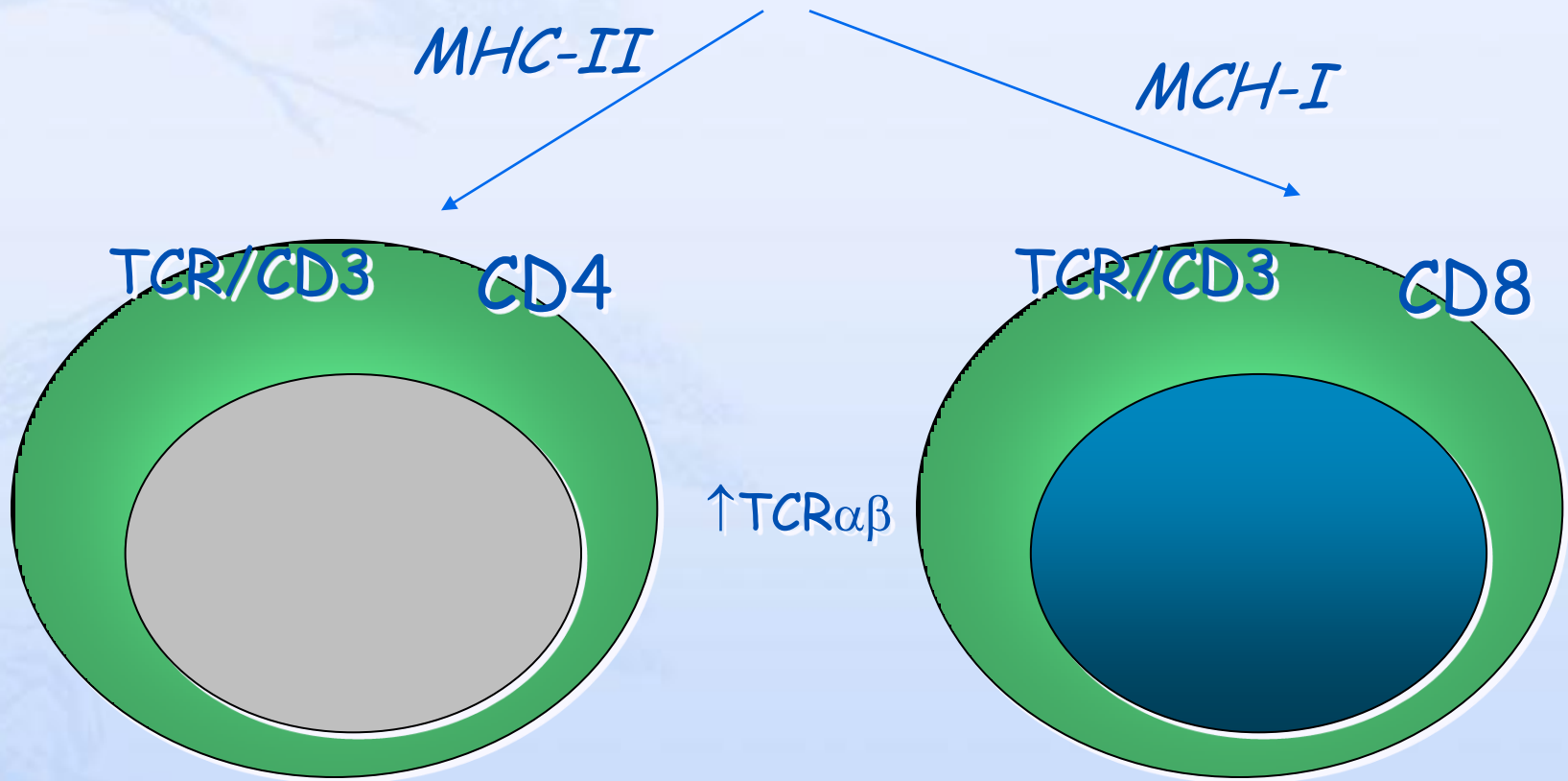


Muerte o  
anergia



# Ontogenia de Linfocitos T

Linfocito T maduro:

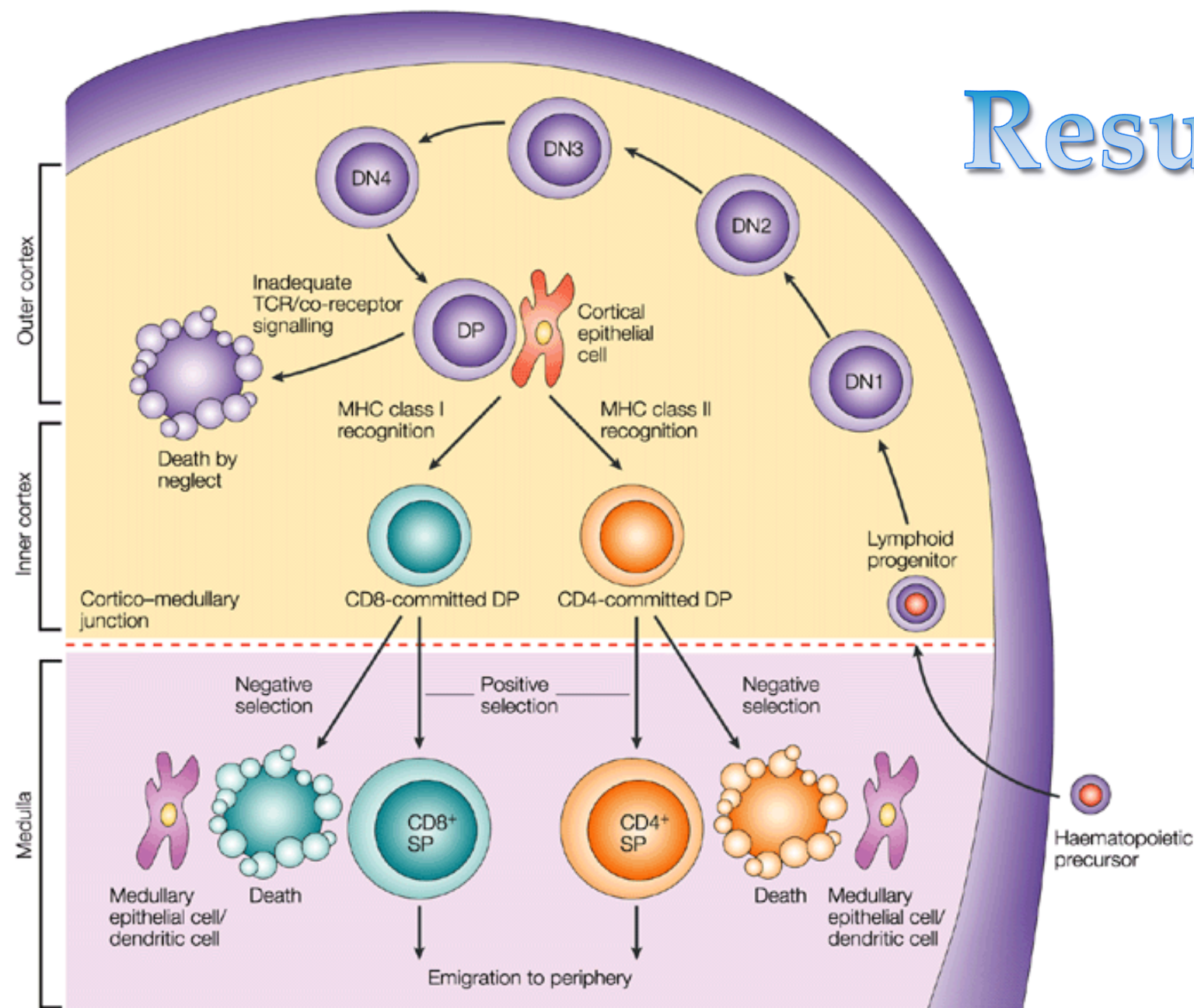




# Ontogenia de linfocitos T

- \* Selección positiva (rescate de la apoptosis):
  - \* TCR tenga baja afinidad por los Ag propios
  - \* Células epiteliales tímicas
- \* Selección negativa:
  - \* TCR con alta afinidad por el Ag propio o incapaz de interactuar con MHC (I y II)
  - \* Corteza profunda, unión córtico-medular y médula
  - \* Células interdigitantes

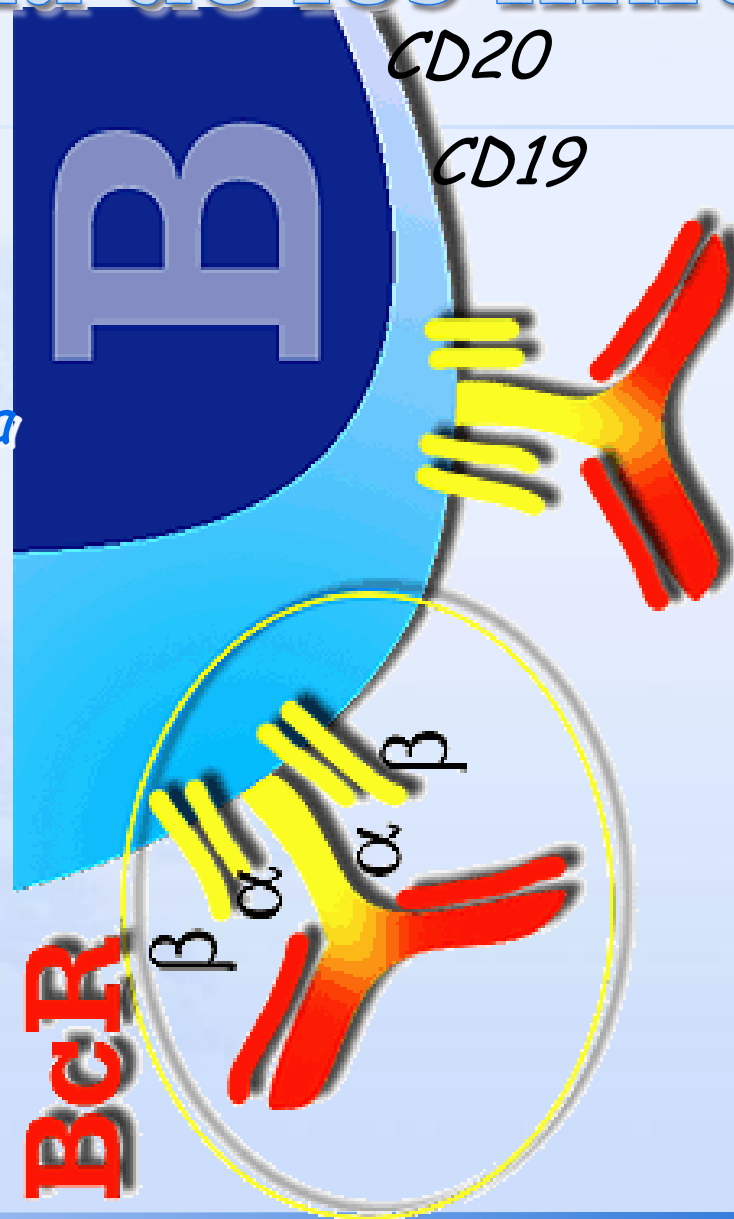
# Resumen



# Ontogenia de los linfocitos B

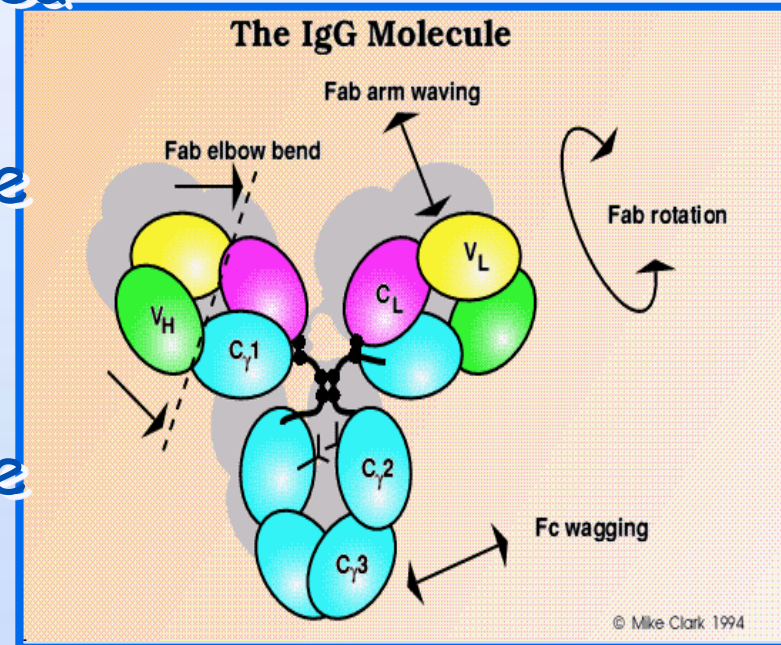
**BCR:**

*Inmunoglobulina  
(IgM e IgD) +  
cadenas  $\alpha$  y  $\beta$   
(comunicación  
intracelular)*



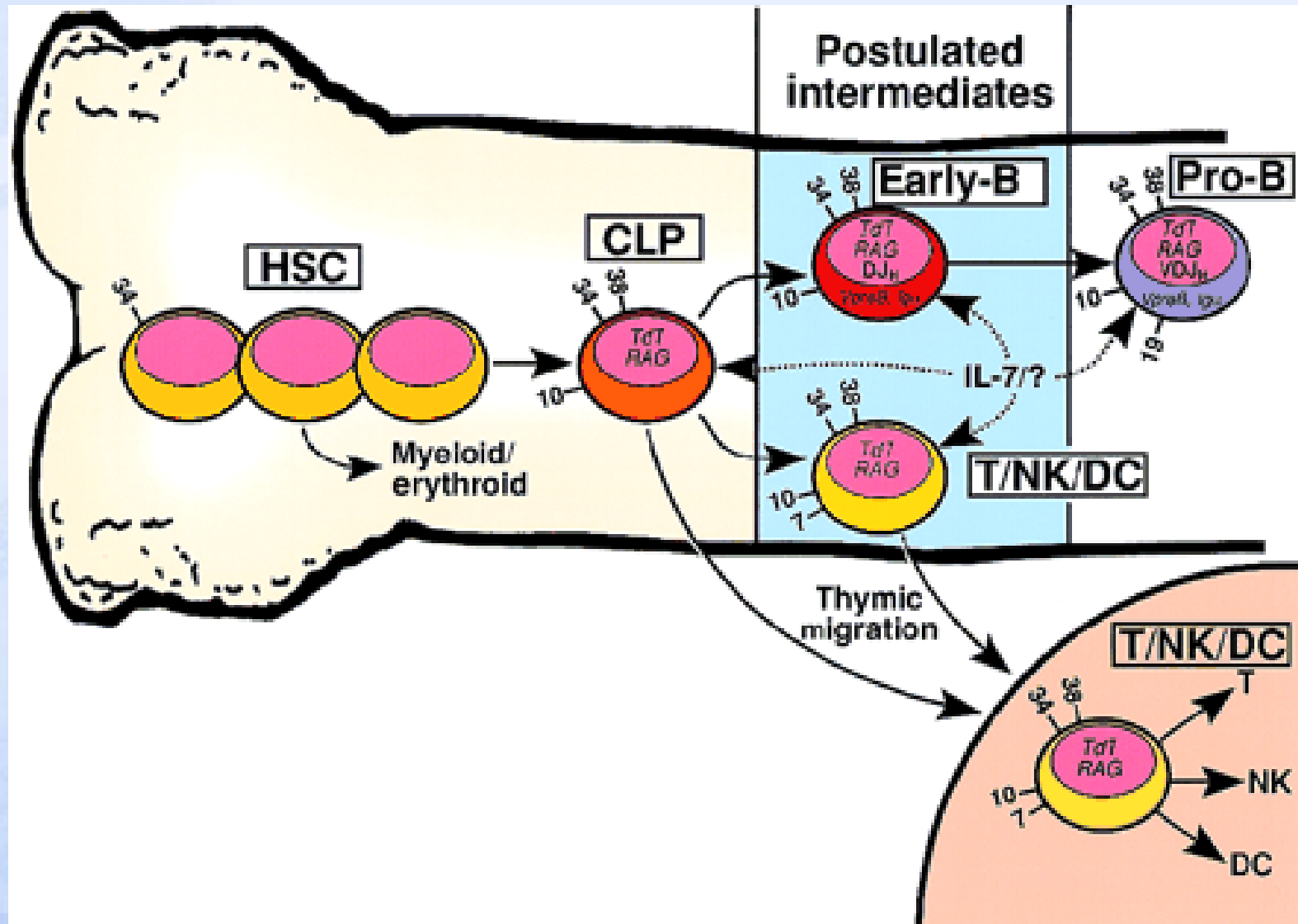
# Ontogenia de linfocitos B

- Su desarrollo se inicia en el hígado fetal 8<sup>va</sup>-9<sup>na</sup> semana y luego continúa en la médula ósea
- El repertorio de células se genera por recombinaciones de segmentos de los genes del receptor de linfocito B (BCR)
- Están sujetos a mecanismos de selección positiva y negativa





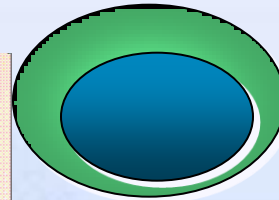
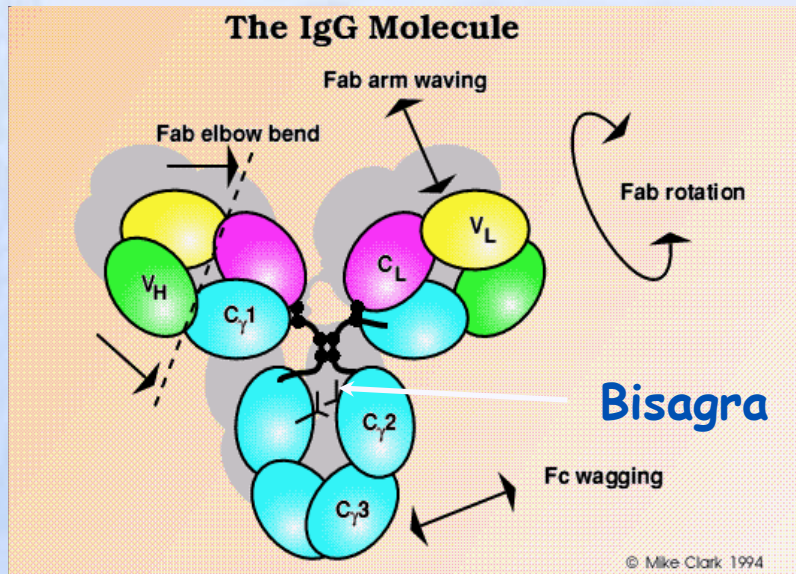
# Ontogenia: LINFOCITOS B



# Ontogenia de Linfocitos B

pro-B:

Reordenamiento genético de la cadena pesada de las inmunoglobulinas : cadena  $\mu$

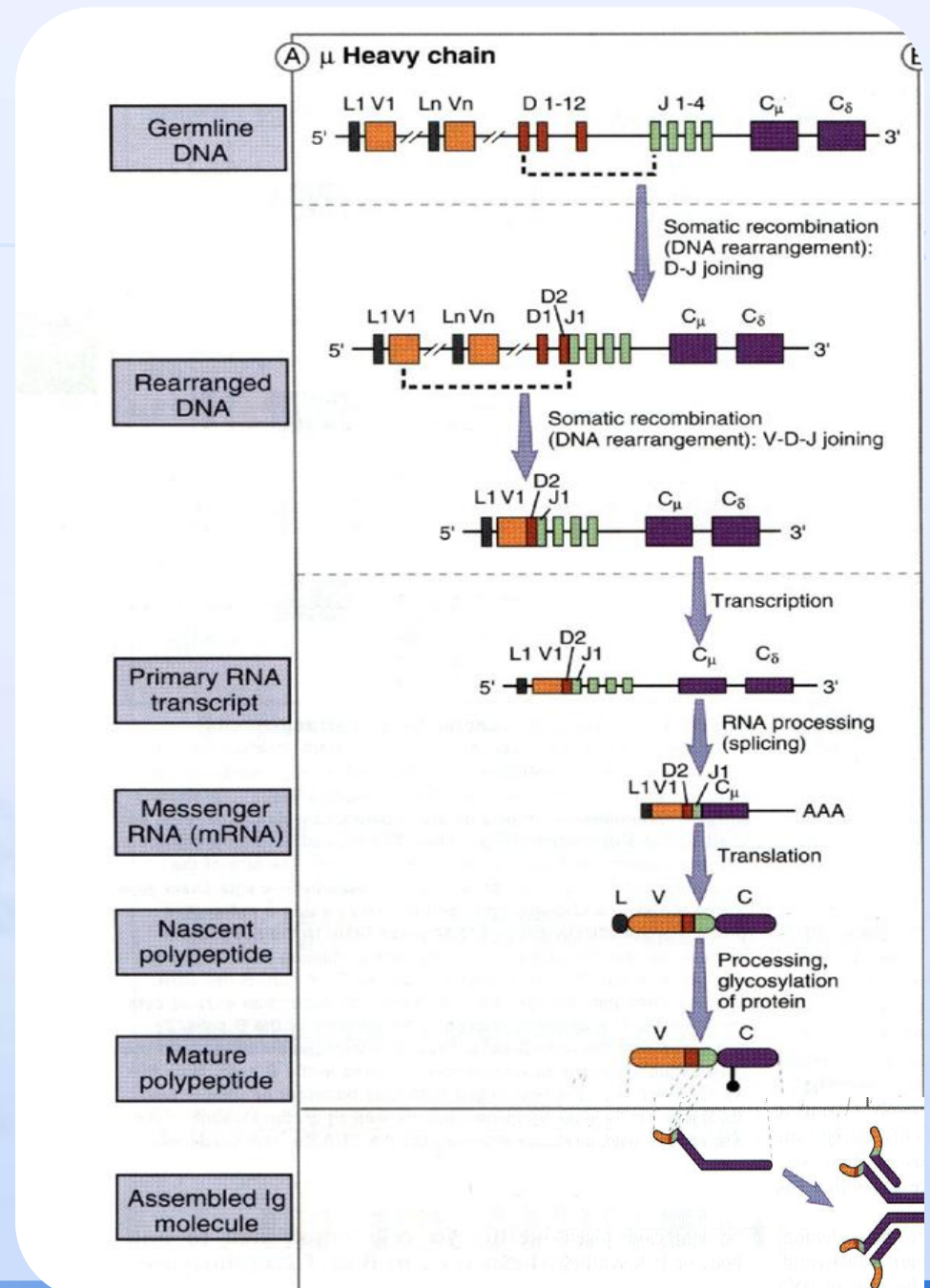


IL-7R  
IL-3R

# Reordenamiento de los genes que codifican para las inmunoglobulinas

Dos alelos:

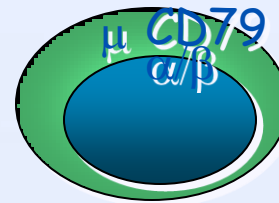
el reordenamiento exitoso de uno de ellos inhibe el reordenamiento del otro: **EXCLUSIÓN ALÉLICA**



# Ontogenia de Linfocitos B

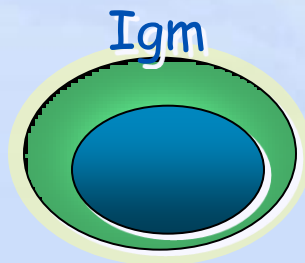
## pre-B:

-Expresión de la cadena pesada de la Ig ( $\mu$ ), en el citoplasma y membrana (pre-BCR) asociado con las cadenas sustitutivas



Las señales del pre-BCR median la exclusión alélica del locus de la cadena pesada  
-Reordenamiento genético de las cadenas livianas Ig

Linfocito B inmaduro:

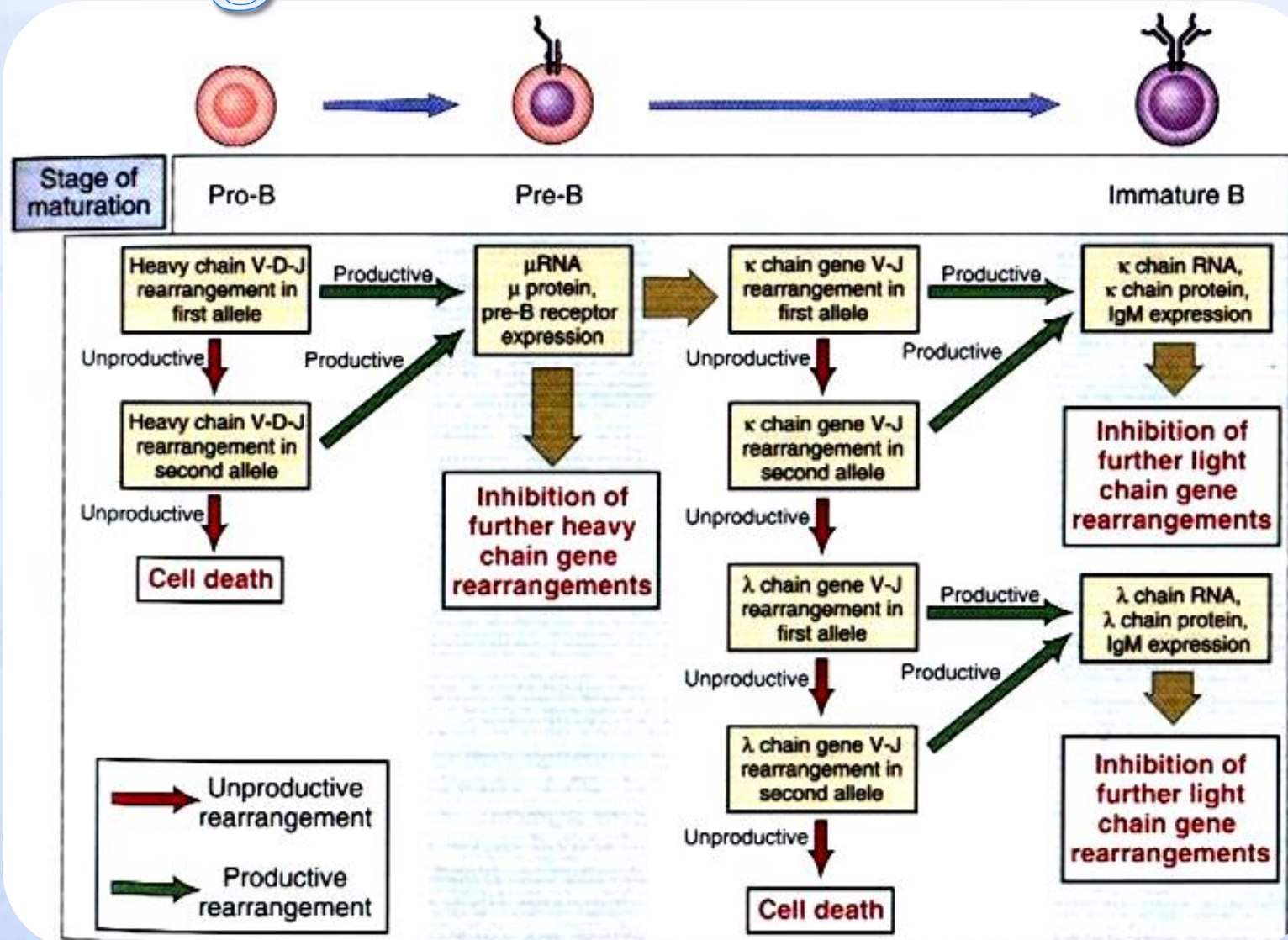


Linfocito B IgM/IgD maduro:





# Ontogenia de Linfocitos B



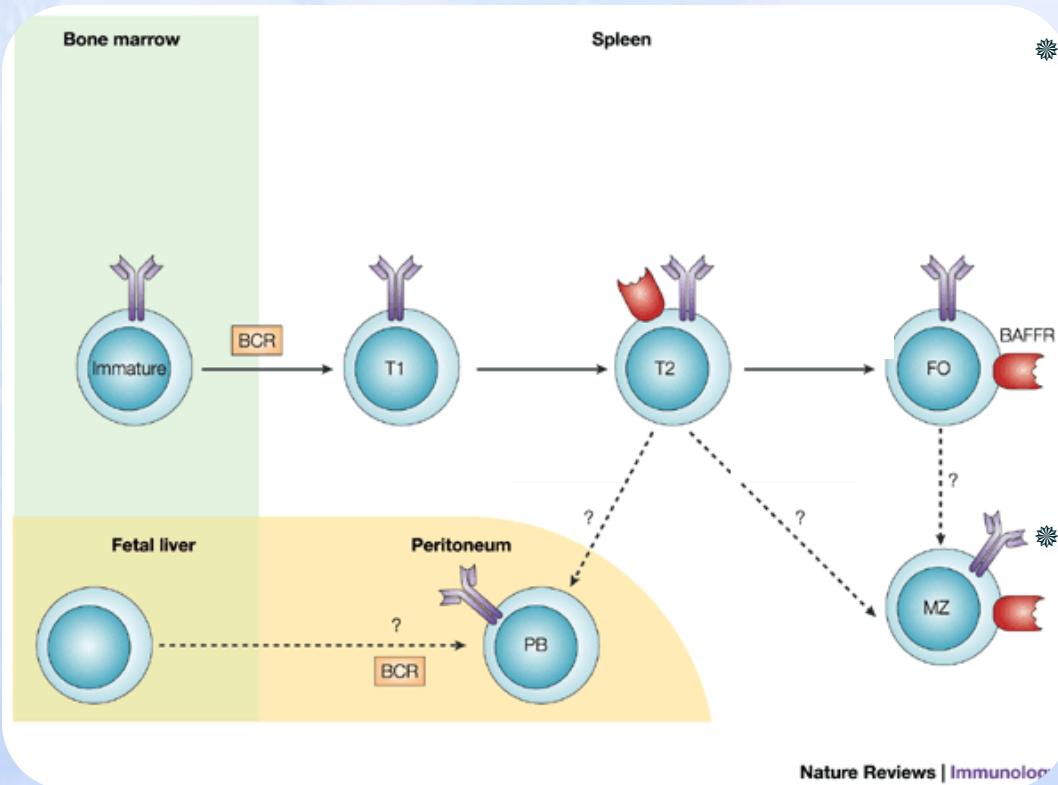
rearrangement  
Productive

Cell death

rearrangements

# Ontogenia: LINFOCITO B

- ✿ Emigran de la MO
- Tres poblaciones: Foliculares, Zona marginal y peritoneales



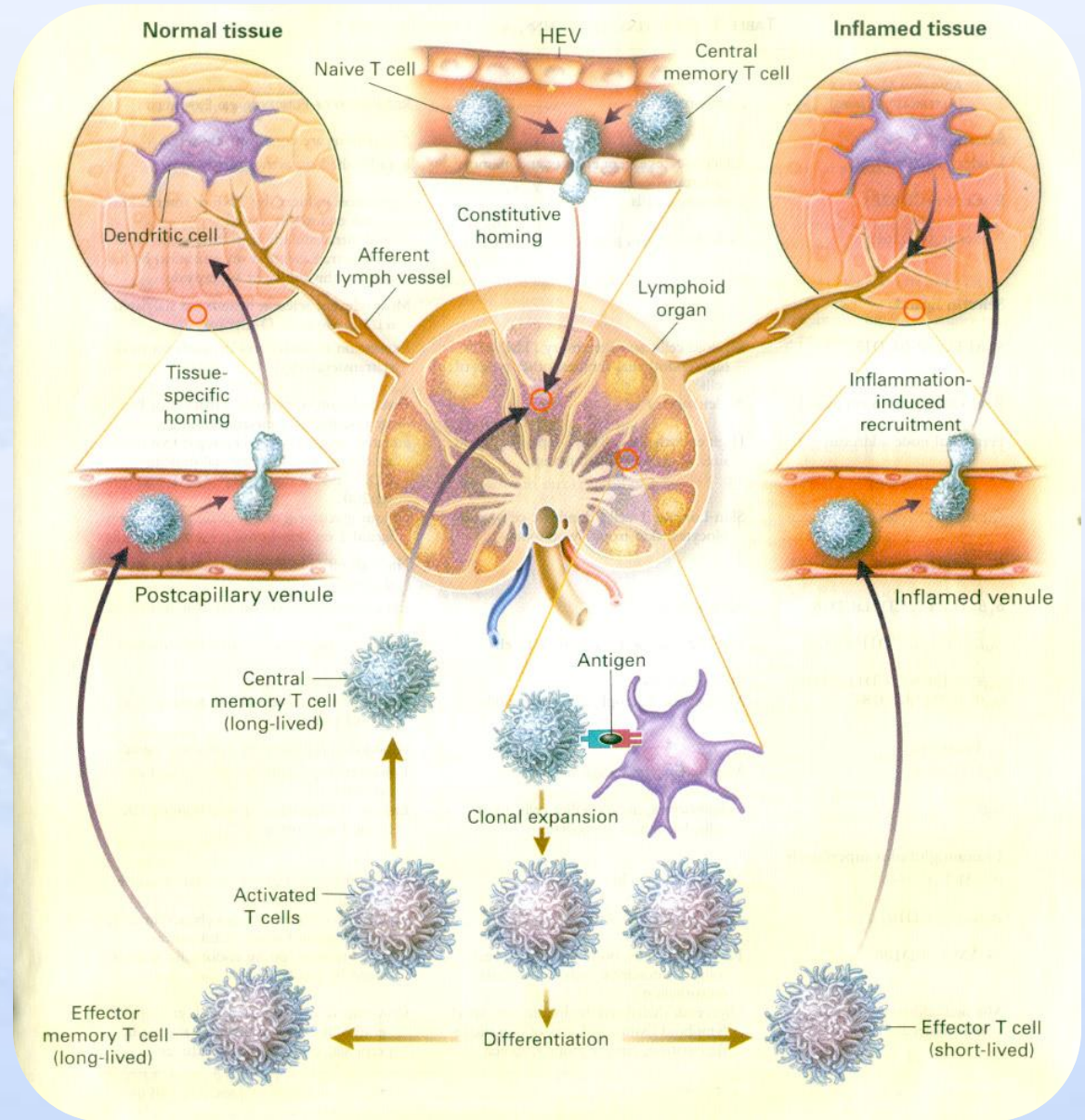
## B-1:

- ✿ CD5+
- ✿ Ubicadas preferencialmente en cavidad peritoneal
- ✿ Potencialmente autorreactivas
- ✿ No son eliminadas por antígenos propios

## B-2

- ✿ Predominan en la periferia
- ✿ CD5-

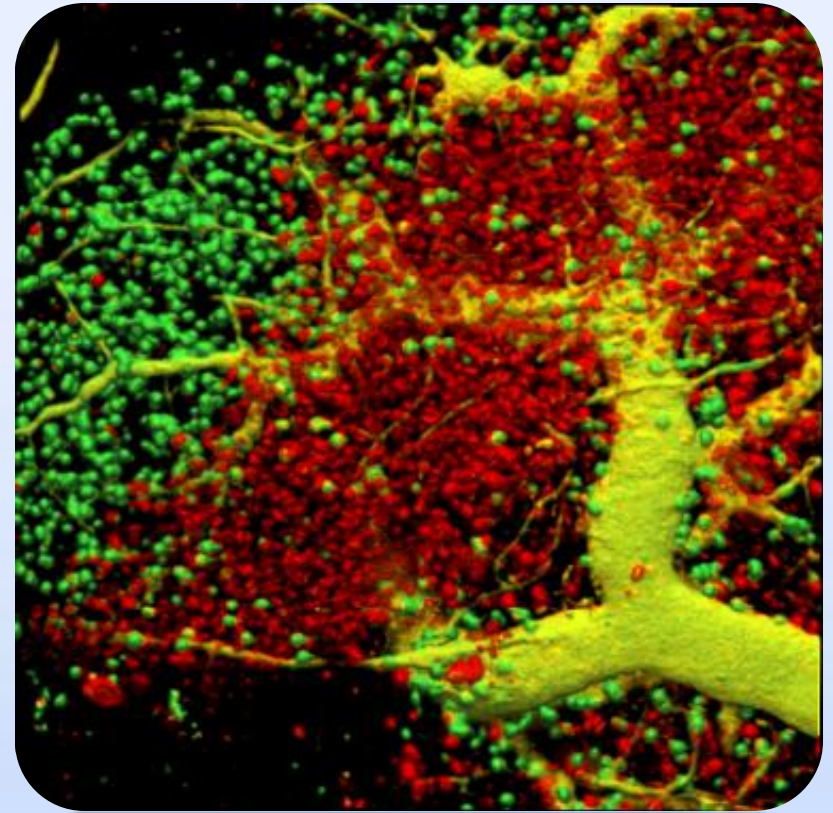
*¿Que eventos regulan la migración y alojamiento dentro de un tejido o de un tejido a otro?*





# Recirculación y alojamiento de los leucocitos: ¿De qué depende?

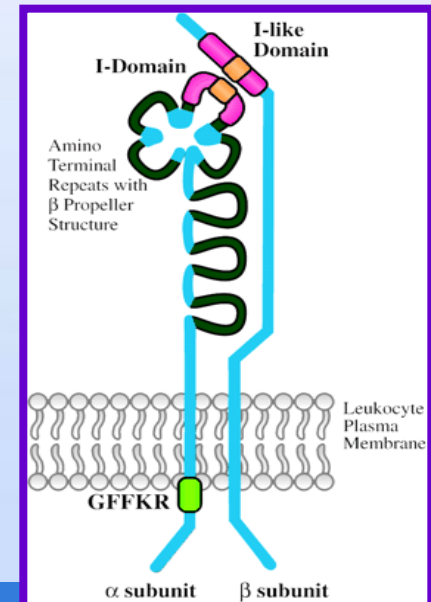
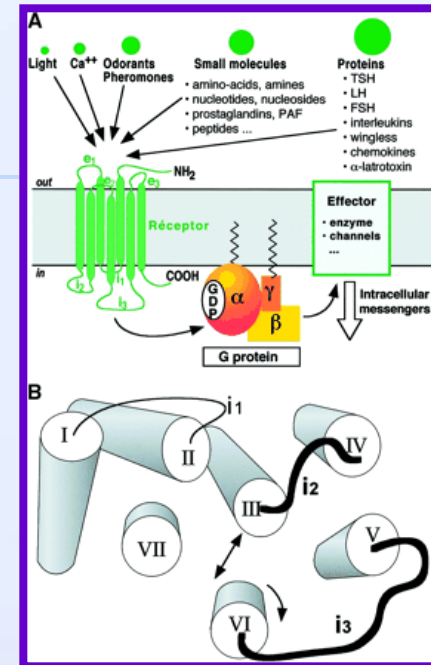
- \* Qué determina esta distribución y tráfico diferencial?
  - \* Expresión y activación diferencial de receptores de quimiocinas y de integrinas
- \* Interacciones entre las células endoteliales, la matriz extracelular, quemokinas y las moléculas de adhesión



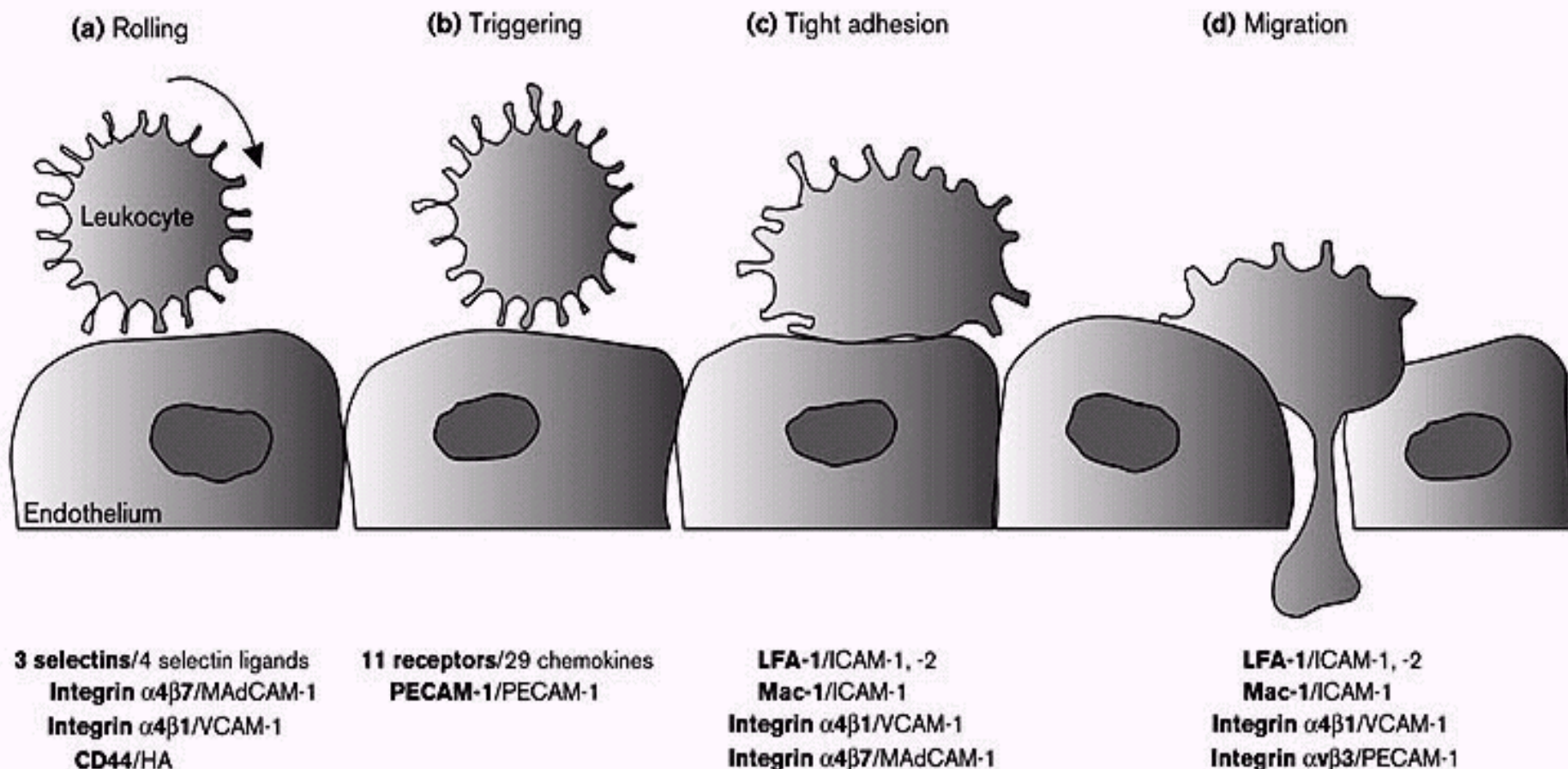


# Migración de leucocitos: ELEMENTOS QUE PARTICIPAN

- \* Quemokinas y sus receptores
  - \* Interleukinas con capacidad quimiotáctica
- \* Integrinas
- \* Cadherinas
- \* Selectinas
- \* ICAM

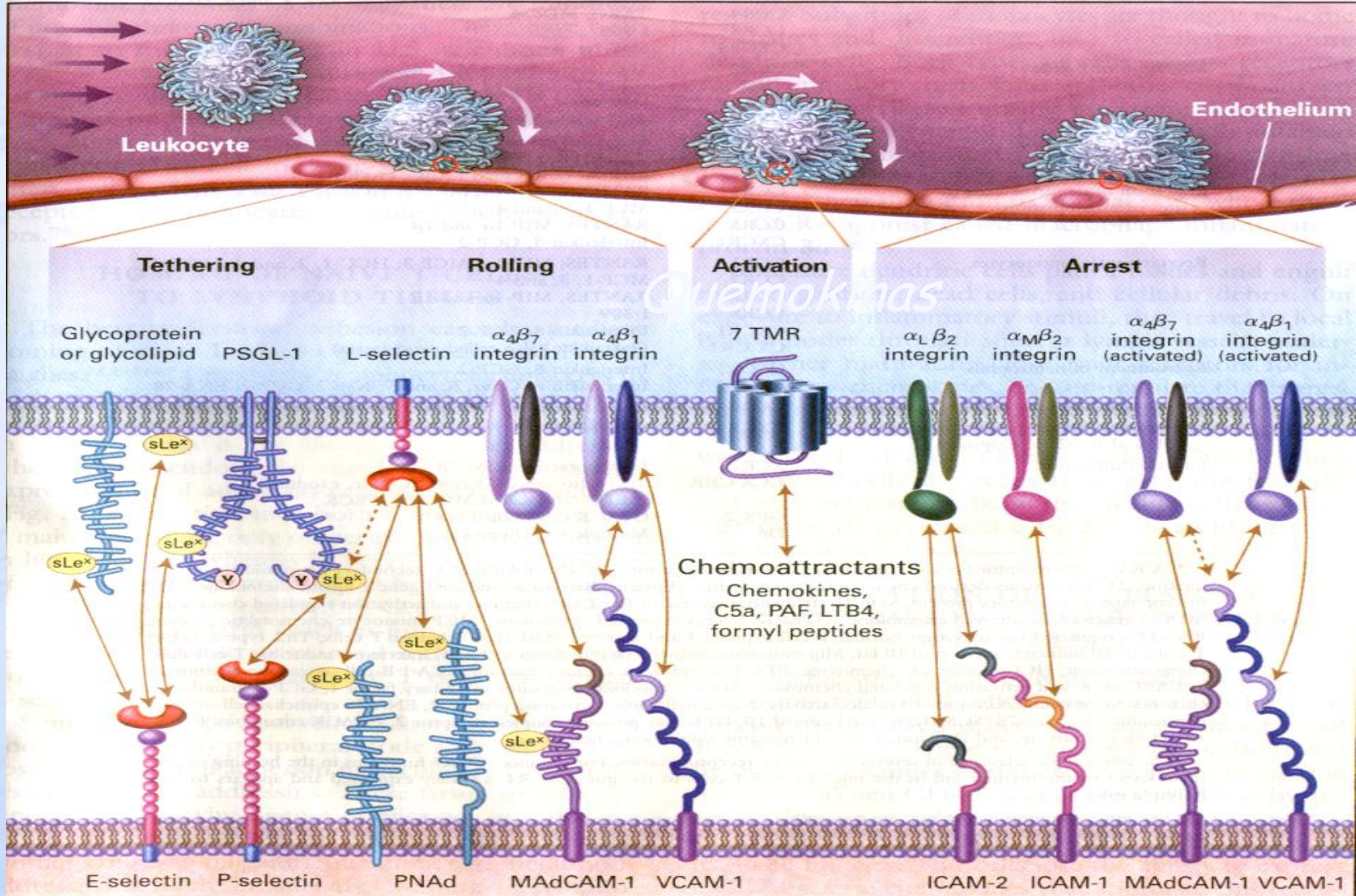


# Una vez maduras las células migran a través de las vénulas endoteliales altas hacia los órganos linfoides secundarios





# Recirculación de linfocitos



*Chemokinas*

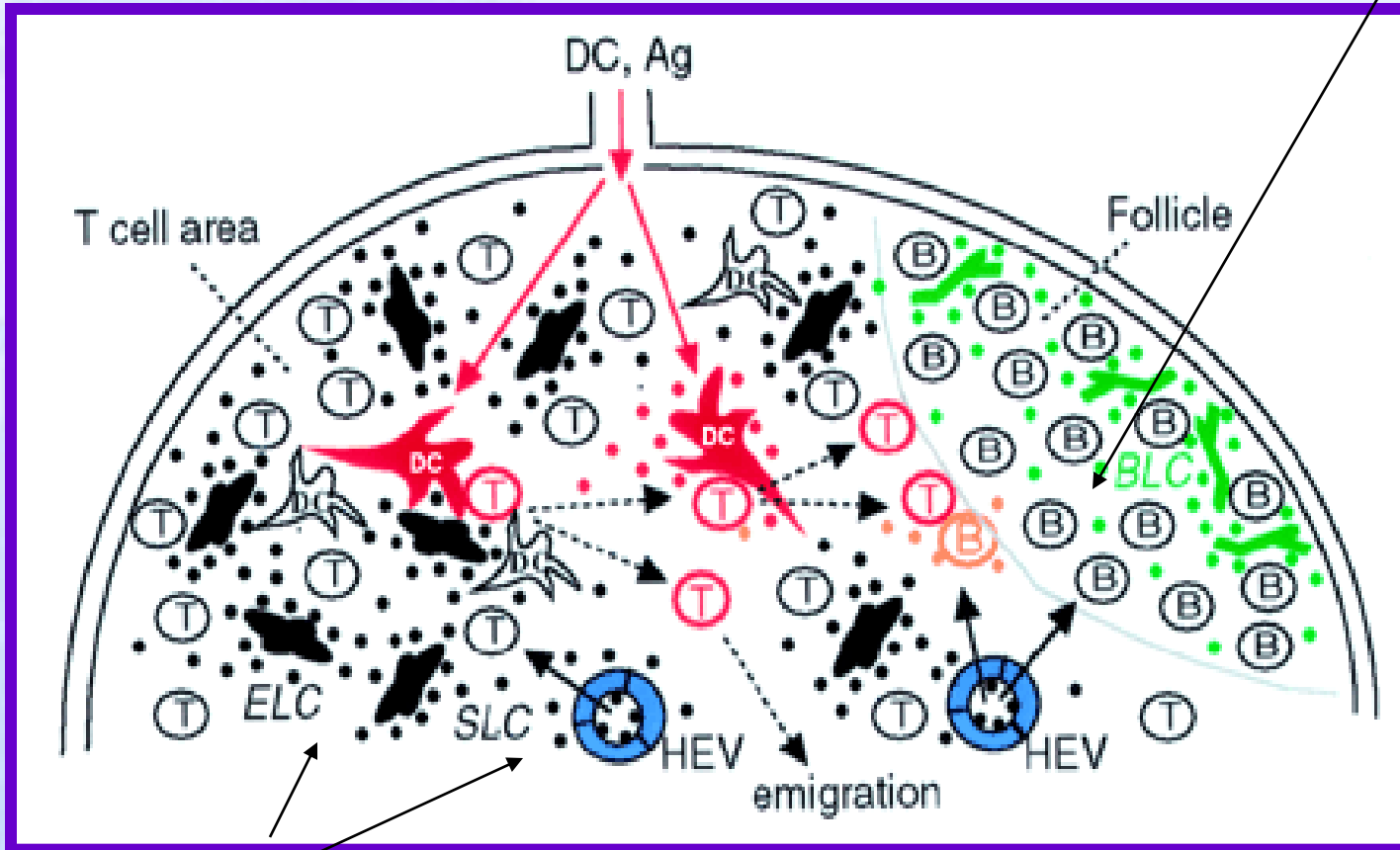
*Selectinas*

*Integrinas/ICAM*



# Migración celular: QUEMOKINAS

CXCR5: expresado sobre Th, permitir interacción con células B

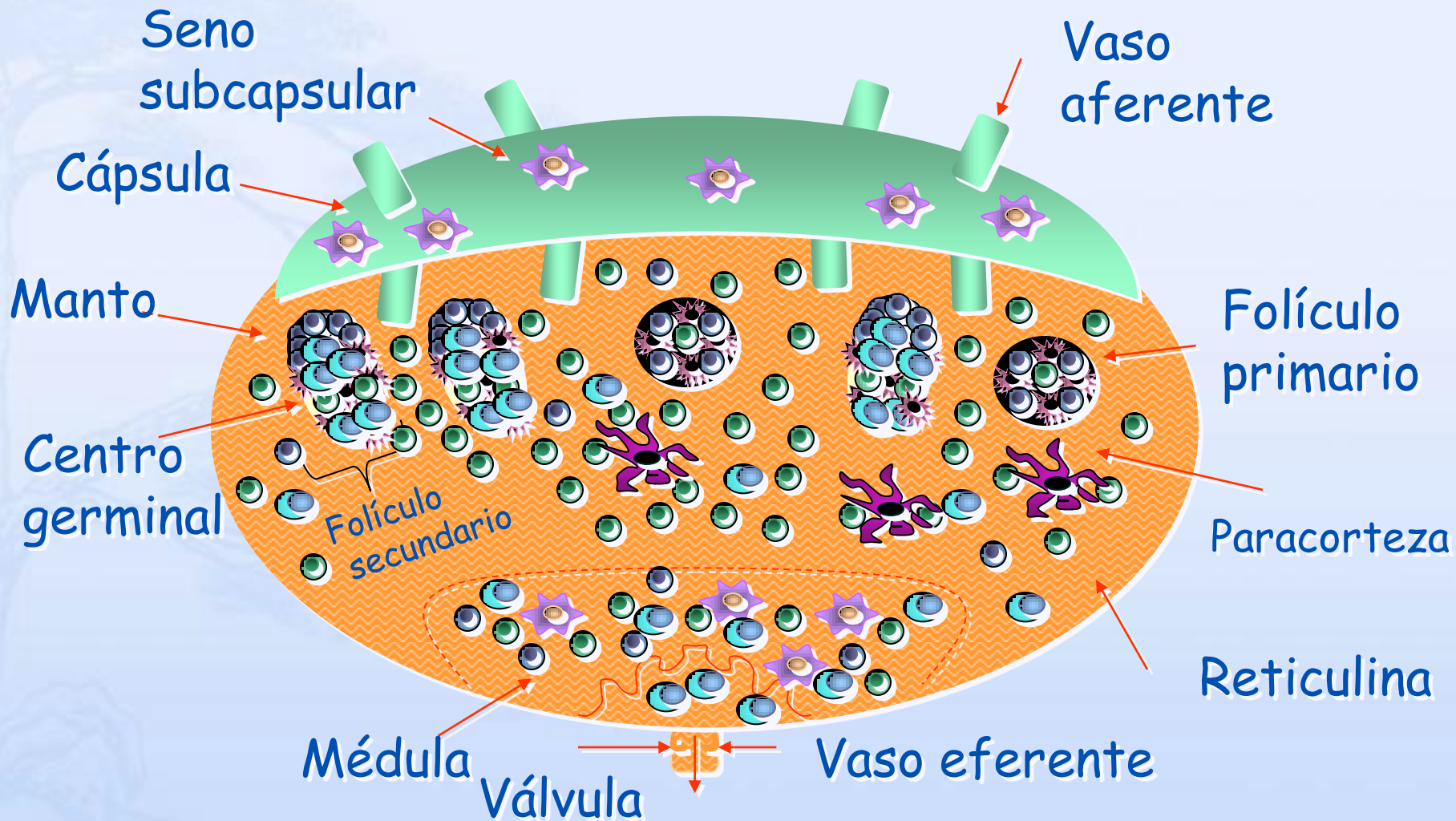


CCR7:  
Expresado sobre los linfocitos T  
"naive" y DC maduras

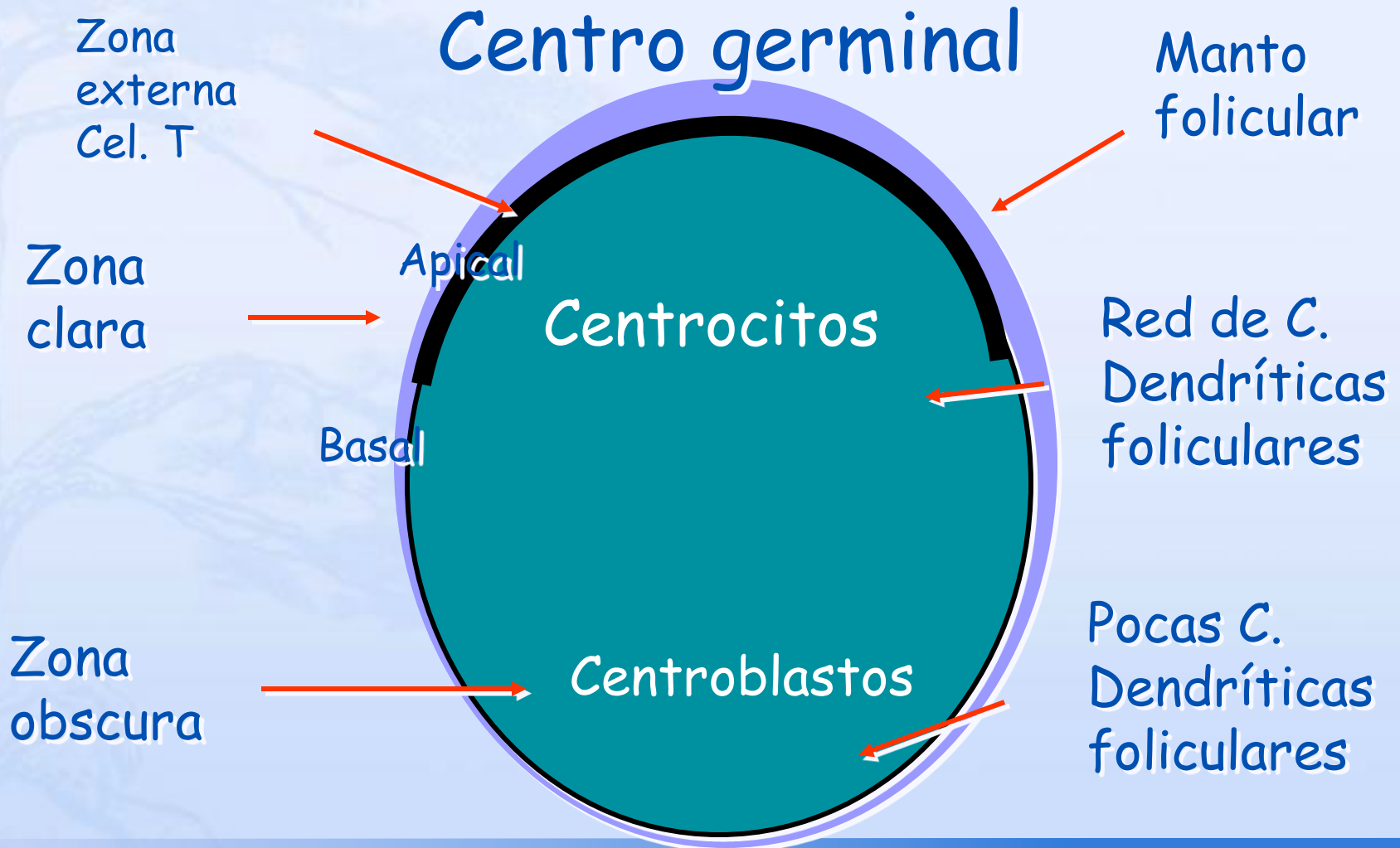
•Durante la activación inicial los linfocitos pierden el receptor CCR7 y adquieren otros, lo que le permite salir hacia los tejidos inflamados

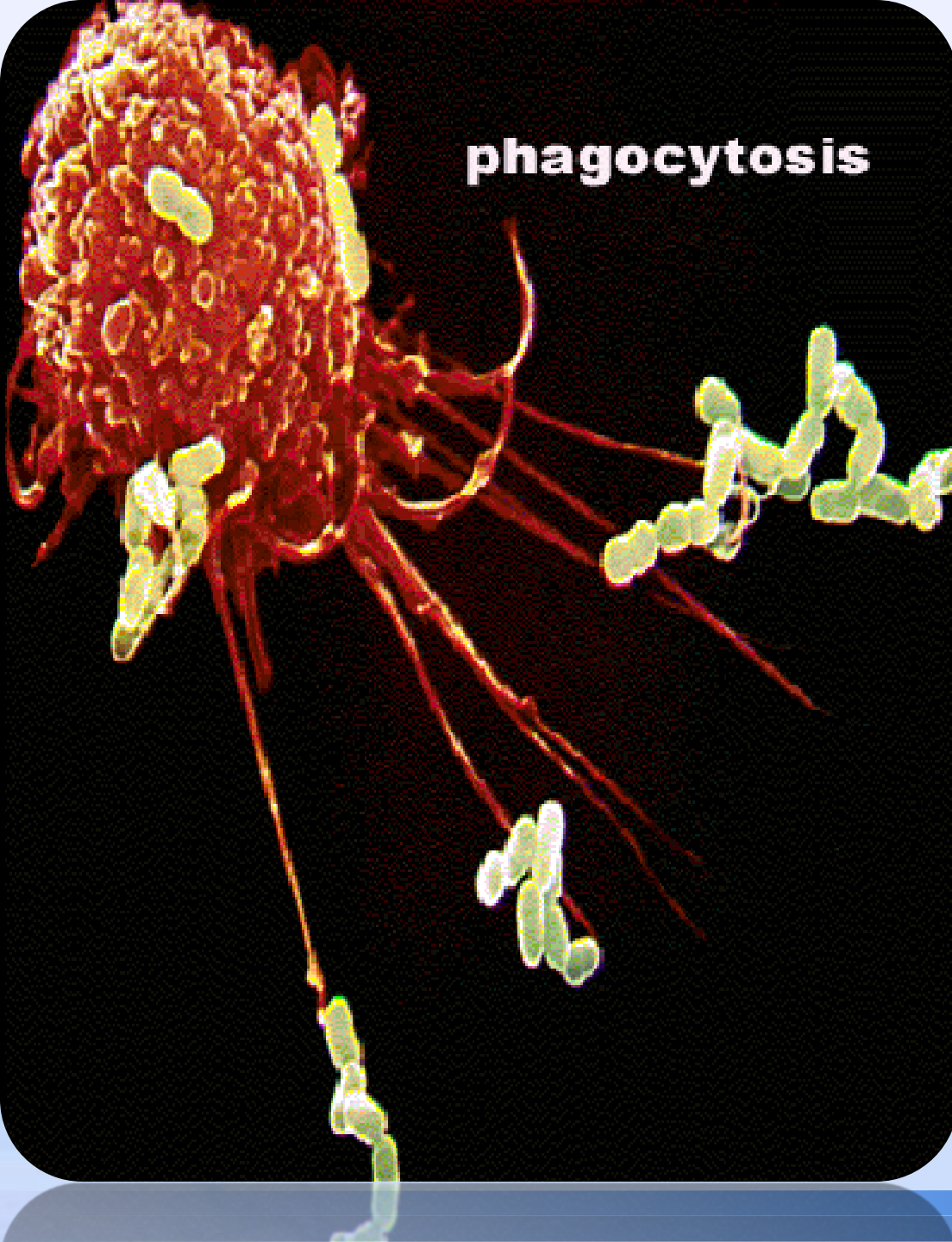


# Órganos secundarios: nódulos linfáticos, sitio de activación de la respuesta inmune



# Órganos secundarios: Folículo secundario





**phagocytosis**

**Todo el proceso de ontogenia permite a los linfocitos estar preparados para reconocer de manera específica a los antígenos extraños**