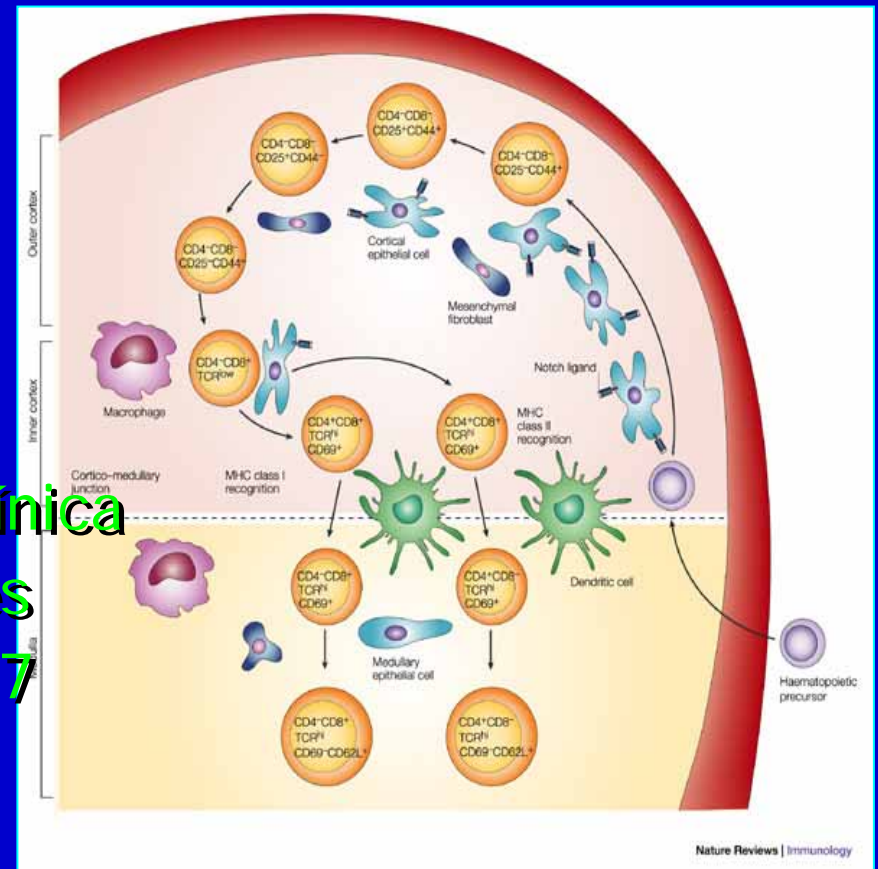


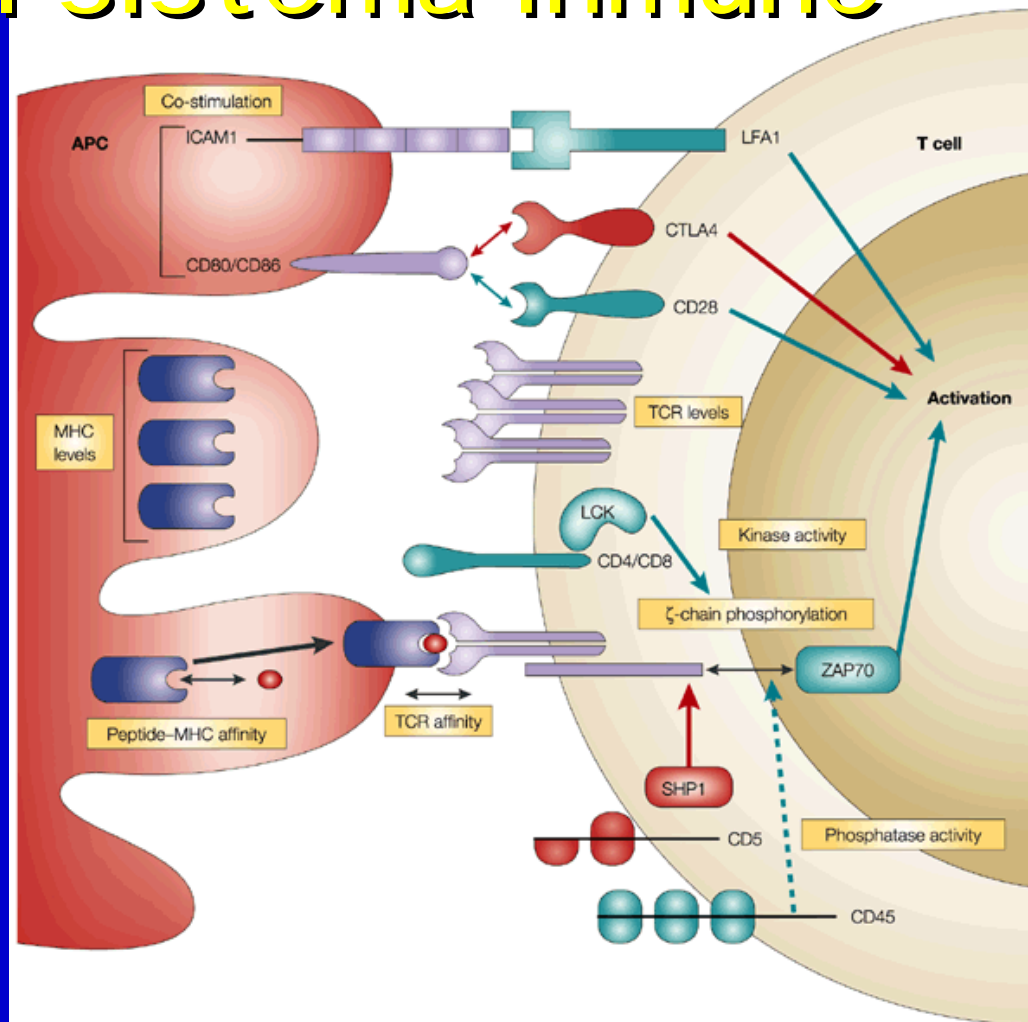
Ontogenia y órganos del sistema inmune

Siham Salmen Halabi
Instituto de Inmunología Clínica
Universidad de Los Andes
Curso de Post-grado 2007



Funciones del sistema inmune

- Responder frente a los agentes extraños, con alta especificidad (respetando la integridad de los tejidos propios) y preservando la 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 mecanismos complejos de regulación del desarrollo de los linfocitos
 - Asegurar un repertorio de células capaces de reconocer a todos los Ag extraños presentes en la naturaleza
 - Asegurar que el sistema inmune reconozca como propio a los Ag del individuo (**TOLERANCIA**)
 - Asegurar que los linfocitos salgan a la periferia con las herramientas básicas para enfrentarse a los Ag extraños

Ontogenias de linfocitos

- Elementos que participan
 - Célula progenitora pluripotencial
 - Microambientes adecuados
 - Mediadores solubles
 - Interacción entre las células linfoides y elementos del microambiente

Elementos del sistema inmune

- Células linfoides:
 - Linfocitos T
 - CD4+
 - CD8+
 - Células NK (natural killer o asesinas naturales)
 - Linfocitos B
- Células mieloides:
 - Células dendríticas
 - Monocitos/macrófagos
 - Polimorfonucleares

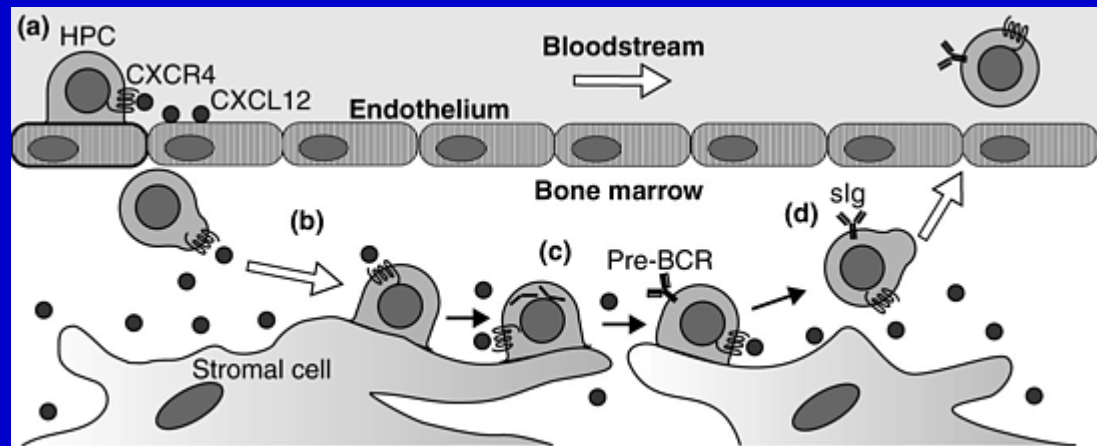
Órganos del sistema inmune

- Órganos primarios
 - Timo
 - Médula ósea
 - Epitelio intestinal
- Órganos secundarios
 - Ganglios y amígdalas
 - Bazo
 - MALT

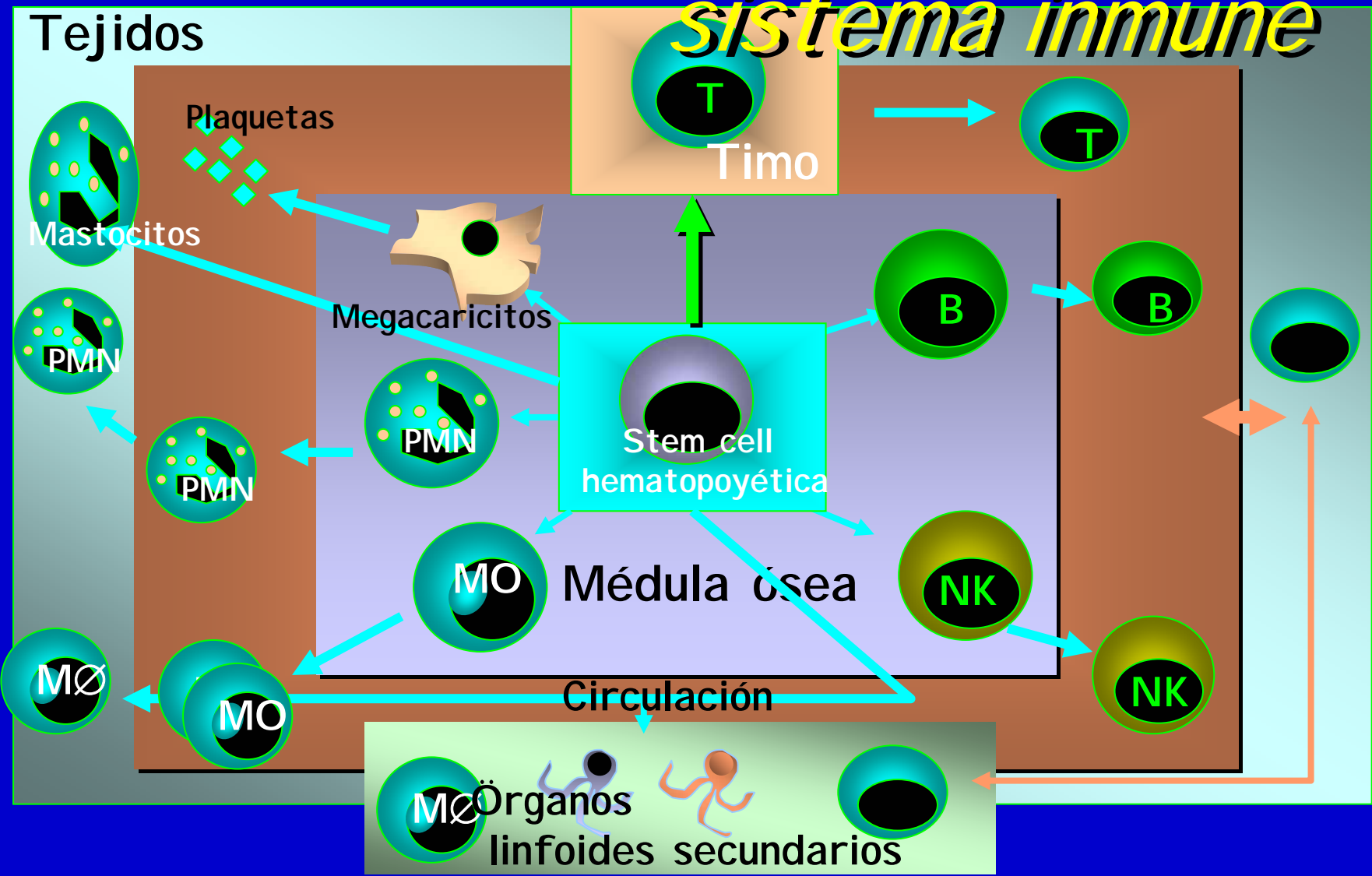
Órganos primarios y ontogenia

Ontogenia de linfocitos

- Células hematopoyéticas (HSC):
 - Se alojan en la médula ósea
 - Fenotípicamente son identificadas por expresar CD34
 - Actividad de la telomerasa y autorenovación



Origen de las células del sistema inmune



Desarrollo de los granulocitos y monocitos

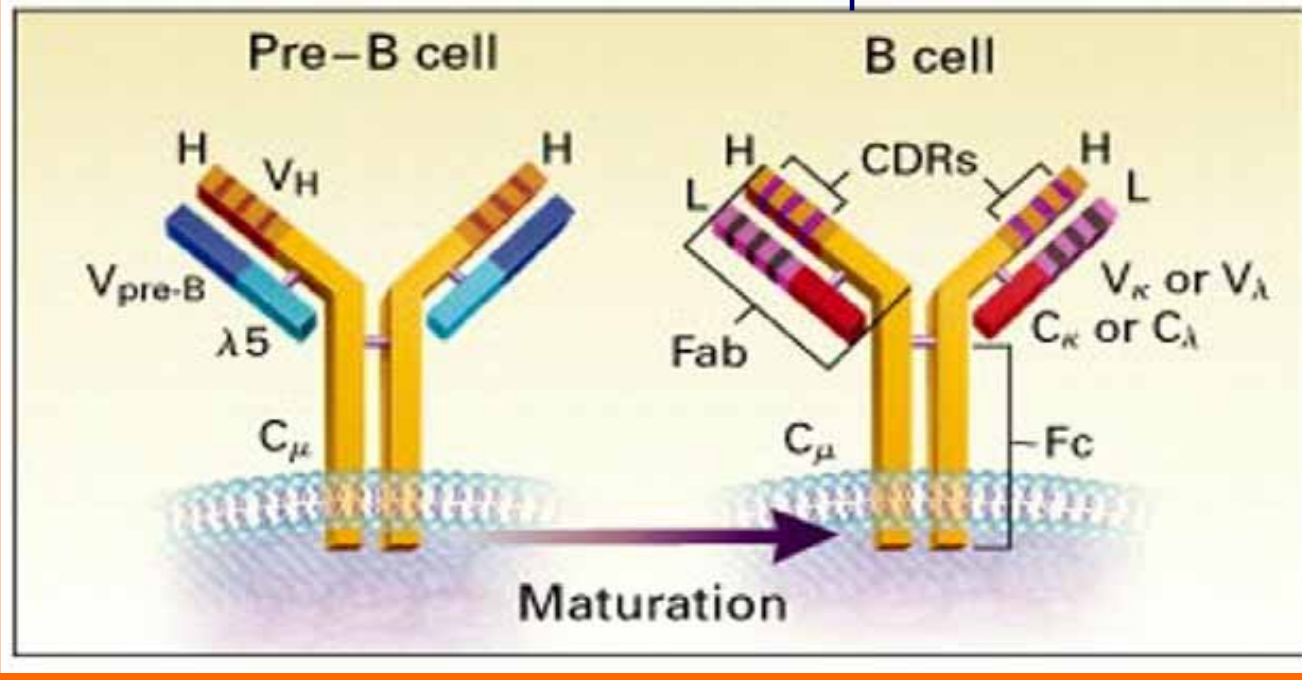


Factores solubles involucrados: IL-1, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, TGF- β y CSF

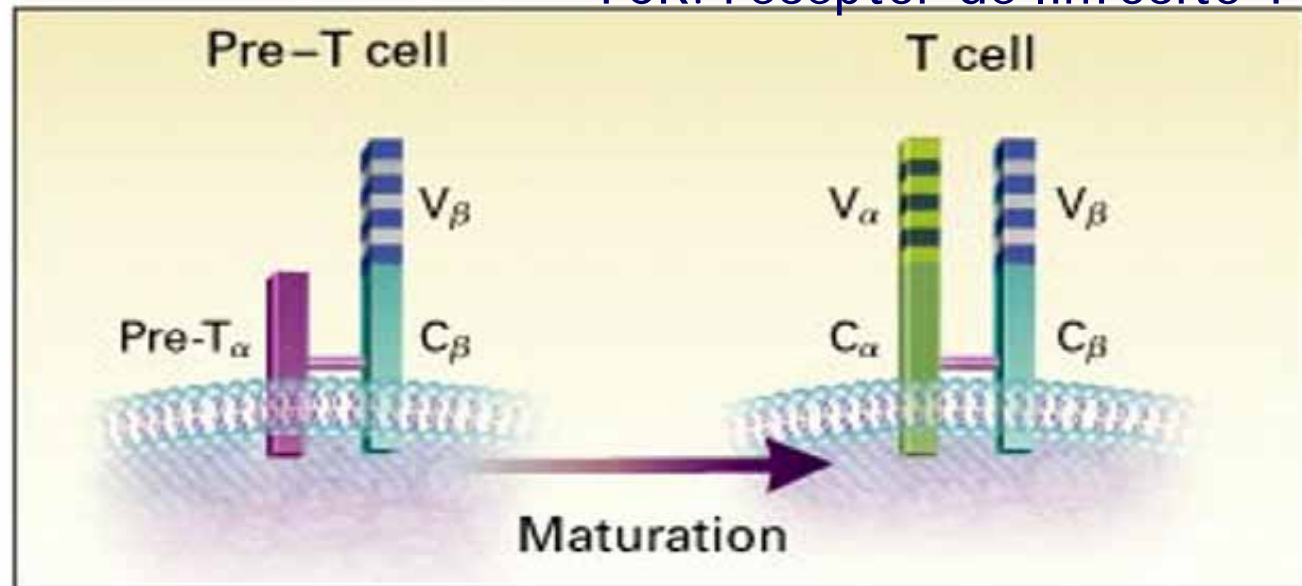
Ontogenia de los linfocitos

- El desarrollo de los linfocitos depende de tres procesos básicos:
 - Migración y proliferación
 - Diferenciación: adquisición de fenotipos maduros
 - Selección del repertorio: células específicas contra antígenos (Ag) extraños y restringidas por las moléculas de histocompatibilidad (MHC) propias.

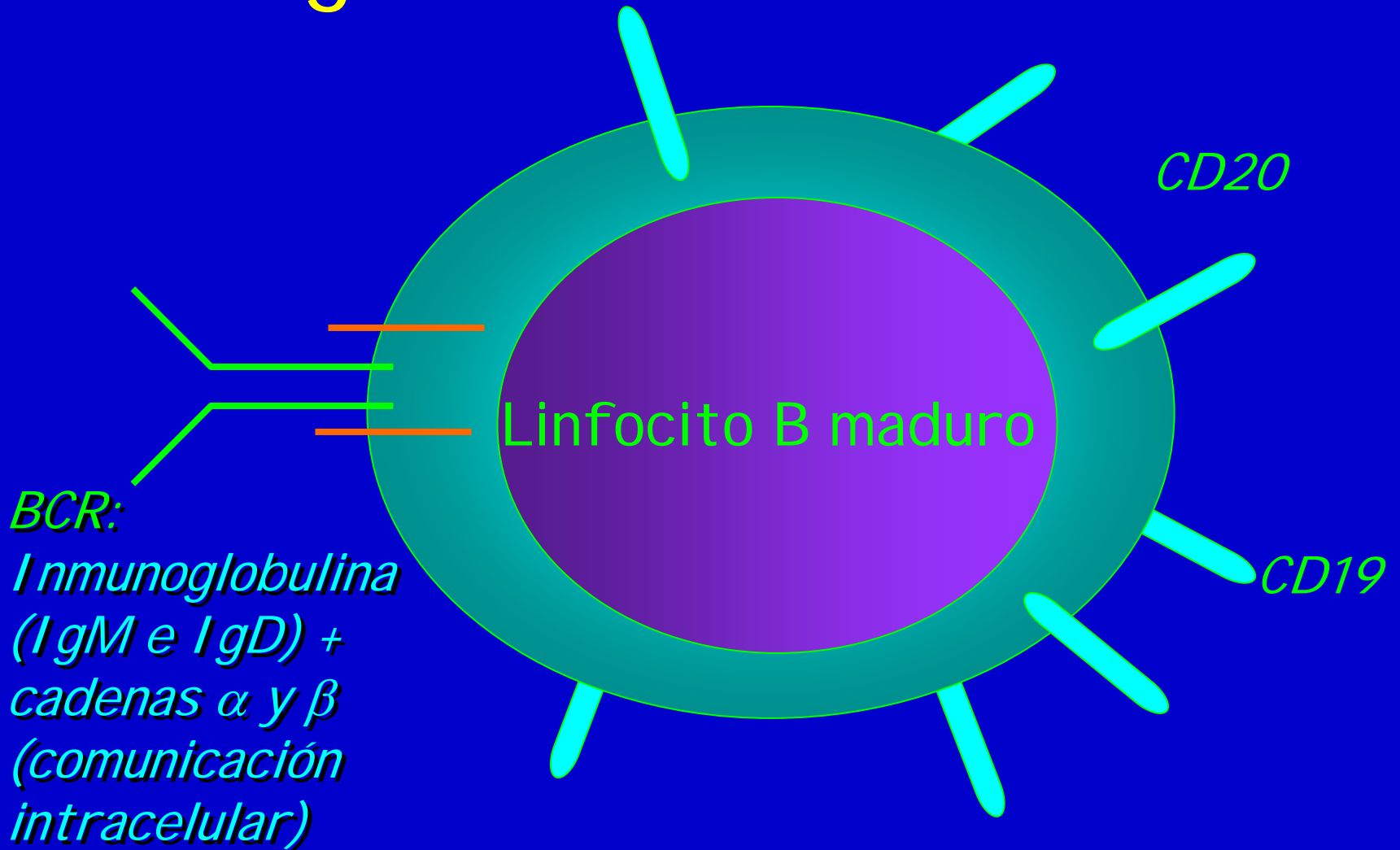
BCR: receptor de linfocito B



TCR: receptor de linfocito T

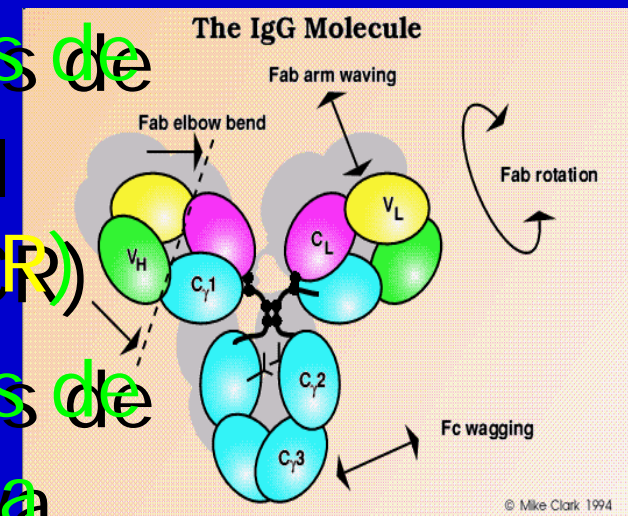


Ontogenia de los linfocitos B



Ontogenia de linfocitos B

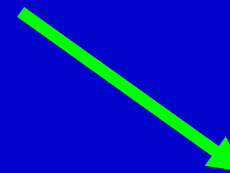
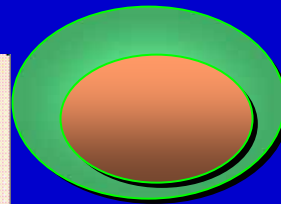
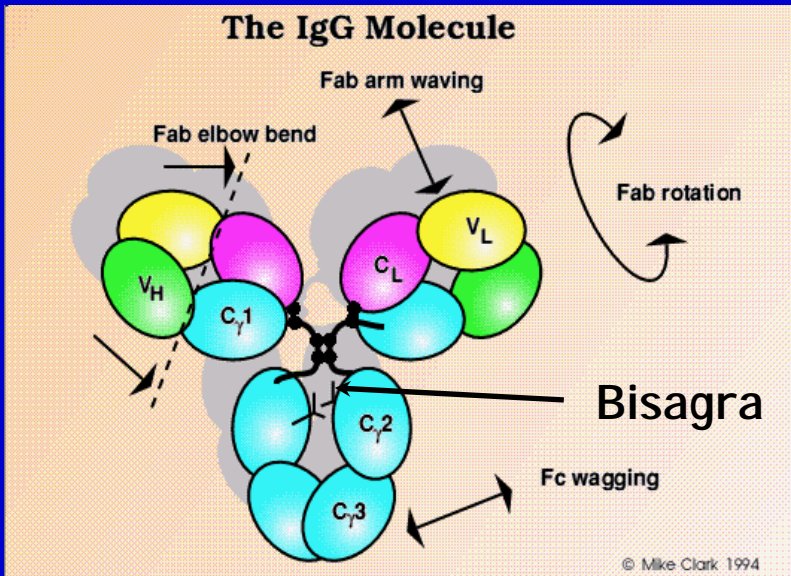
- Su desarrollo se inicia en el hígado fetal 8-9 semanas y luego continúa en la médula ósea
- El repertorio de células se genera por recombinaciones de segmentos de los genes del receptor de linfocito B (BCR)
- Están sujetos a mecanismos de selección positiva y negativa



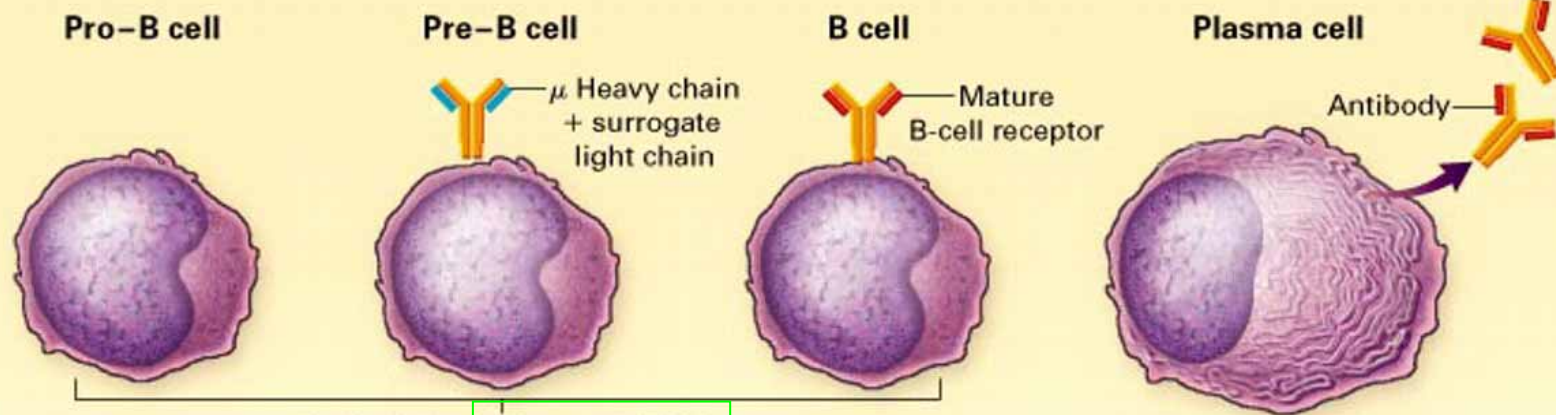
Ontogenia de Linfocitos B

Estadío I (pro-B):

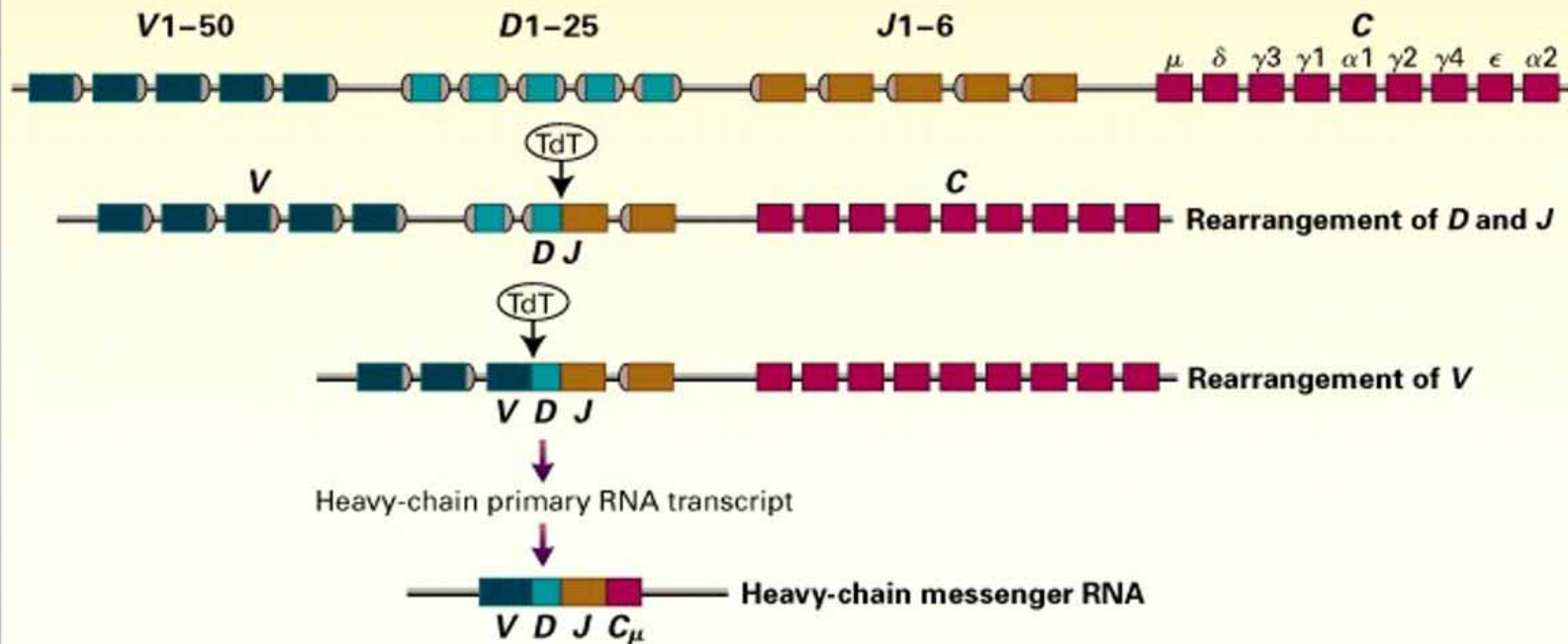
Reordenamiento genético de las cadenas pesadas las inmunoglobulinas Ig μ



IL-7r
IL-3r



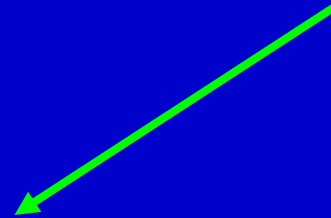
Immunoglobulin gene rearrangement



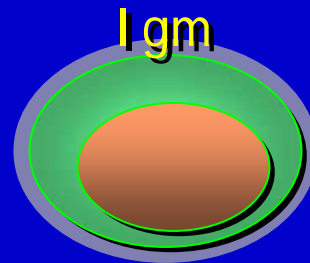
Ontogenia de Linfocitos B

Estadío II (pre-B):

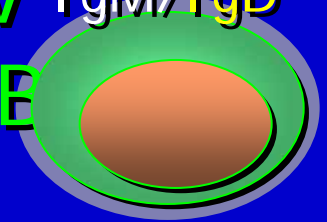
Reordenamiento genético de las cadenas livianas Ig



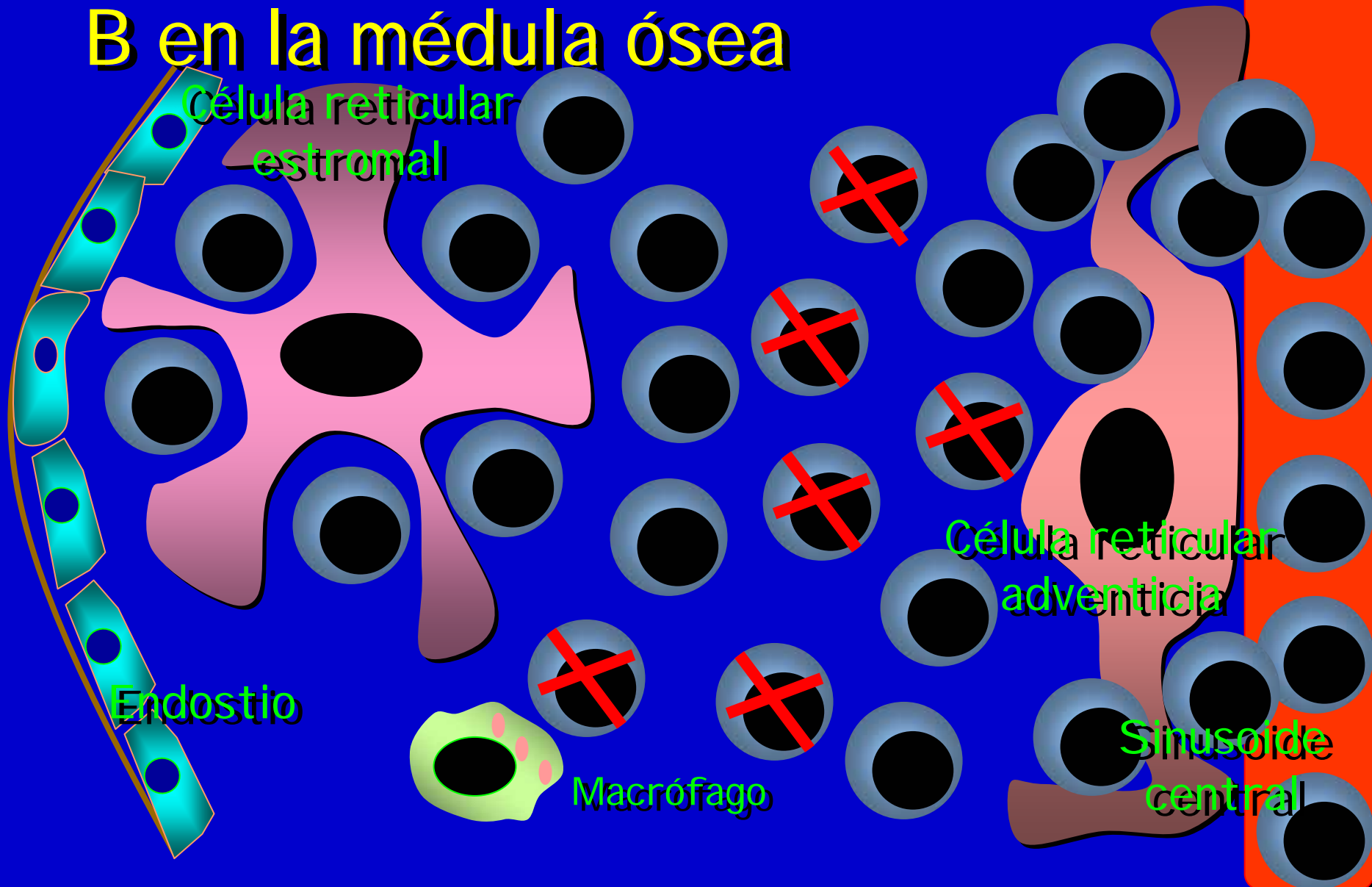
Estadío III (linfocito B inmaduro):



Estadío IV (linfocito B maduro):



Diferenciación de los Linfocitos B en la médula ósea



Célula reticular estromal

Célula reticular adventicia

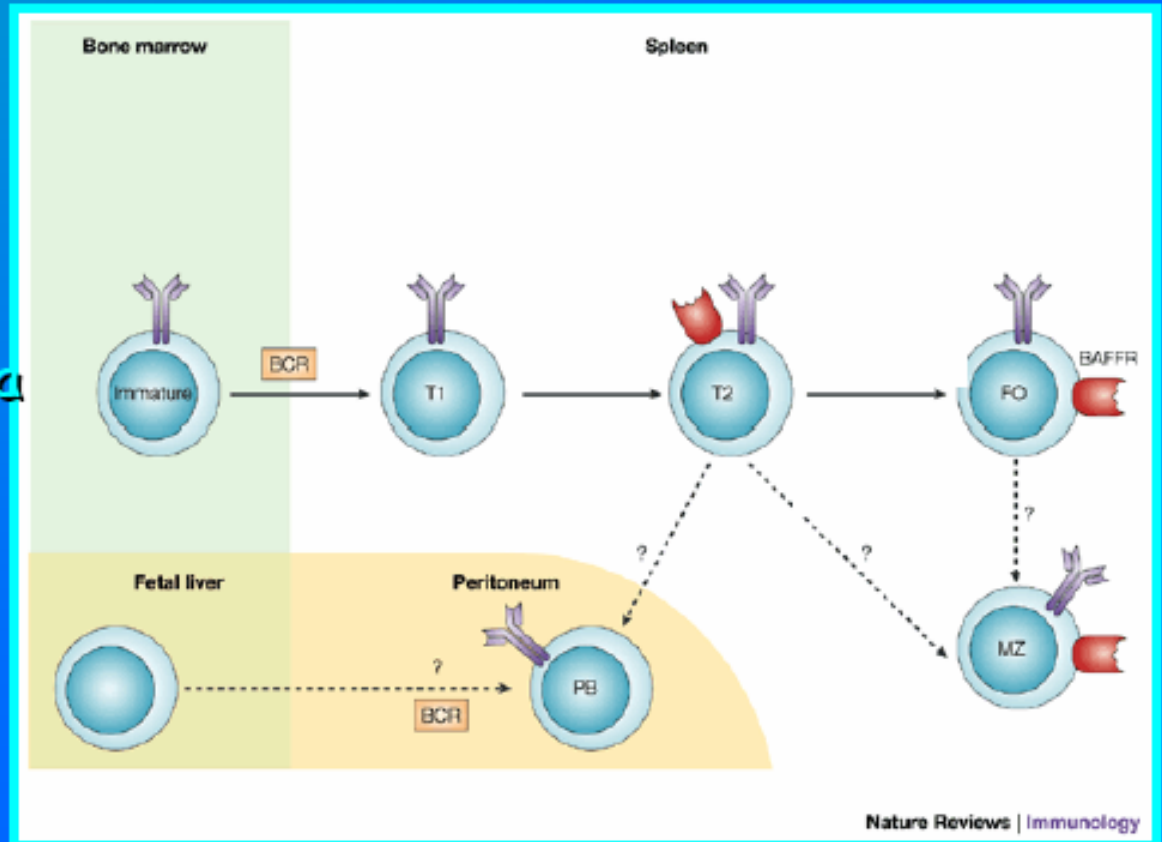
Endostio

Macrófago

Sinusoide central

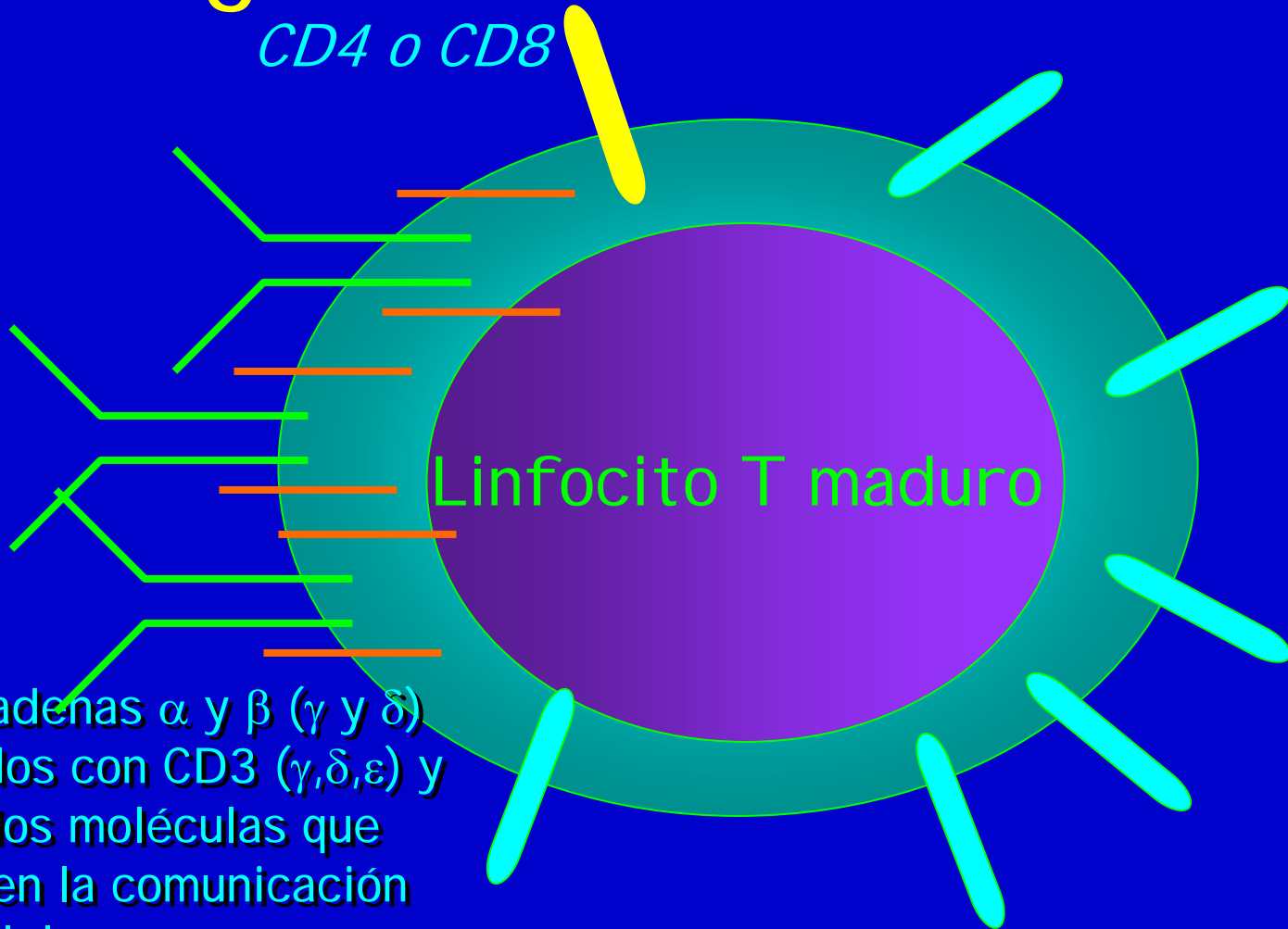
Maduración final de los linfocitos B ocurre en la periferia

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



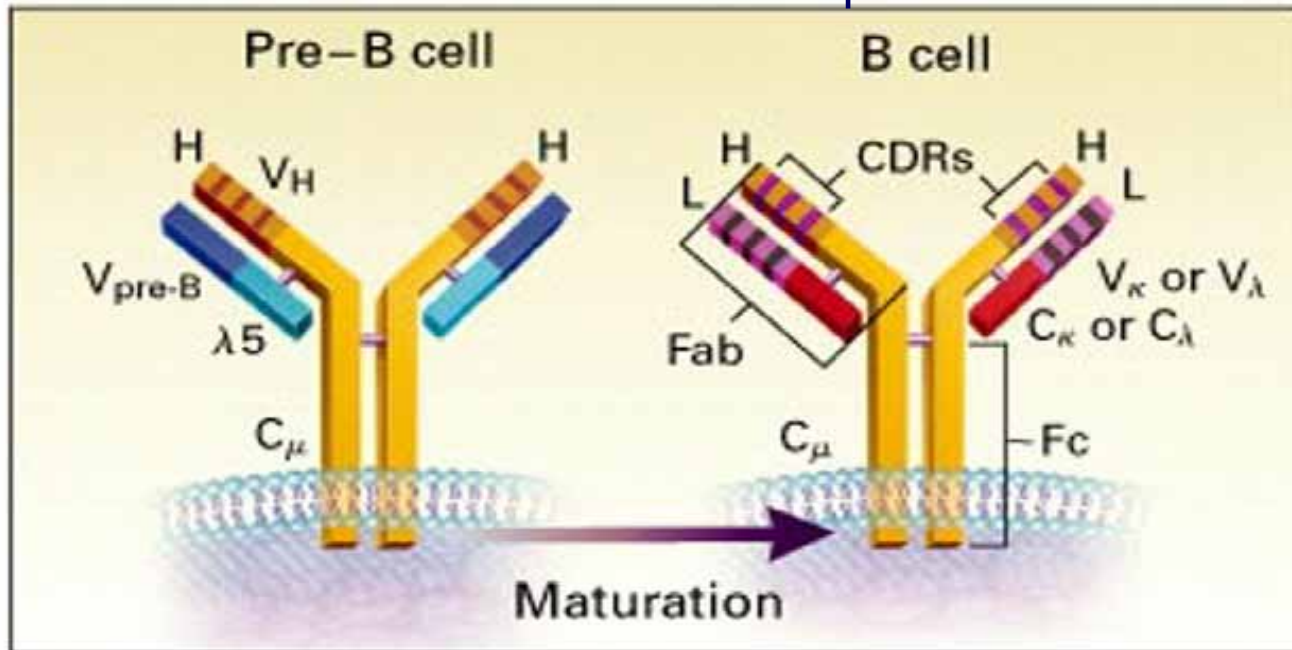
Ontogenia de los linfocitos T

CD4 o CD8

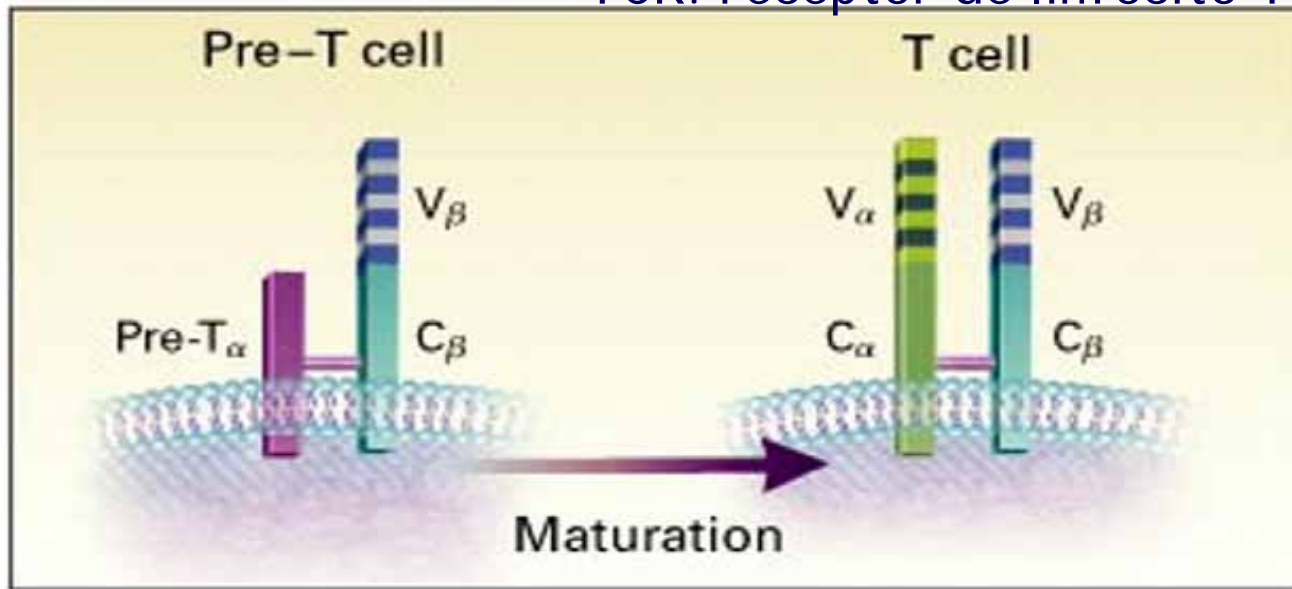


TCR: cadenas α y β (γ y δ) asociados con CD3 (γ, δ, ϵ) y otras dos moléculas que permiten la comunicación intracelular

BCR: receptor de linfocito B



TCR: receptor de linfocito T



Ontogenia de linfocitos T

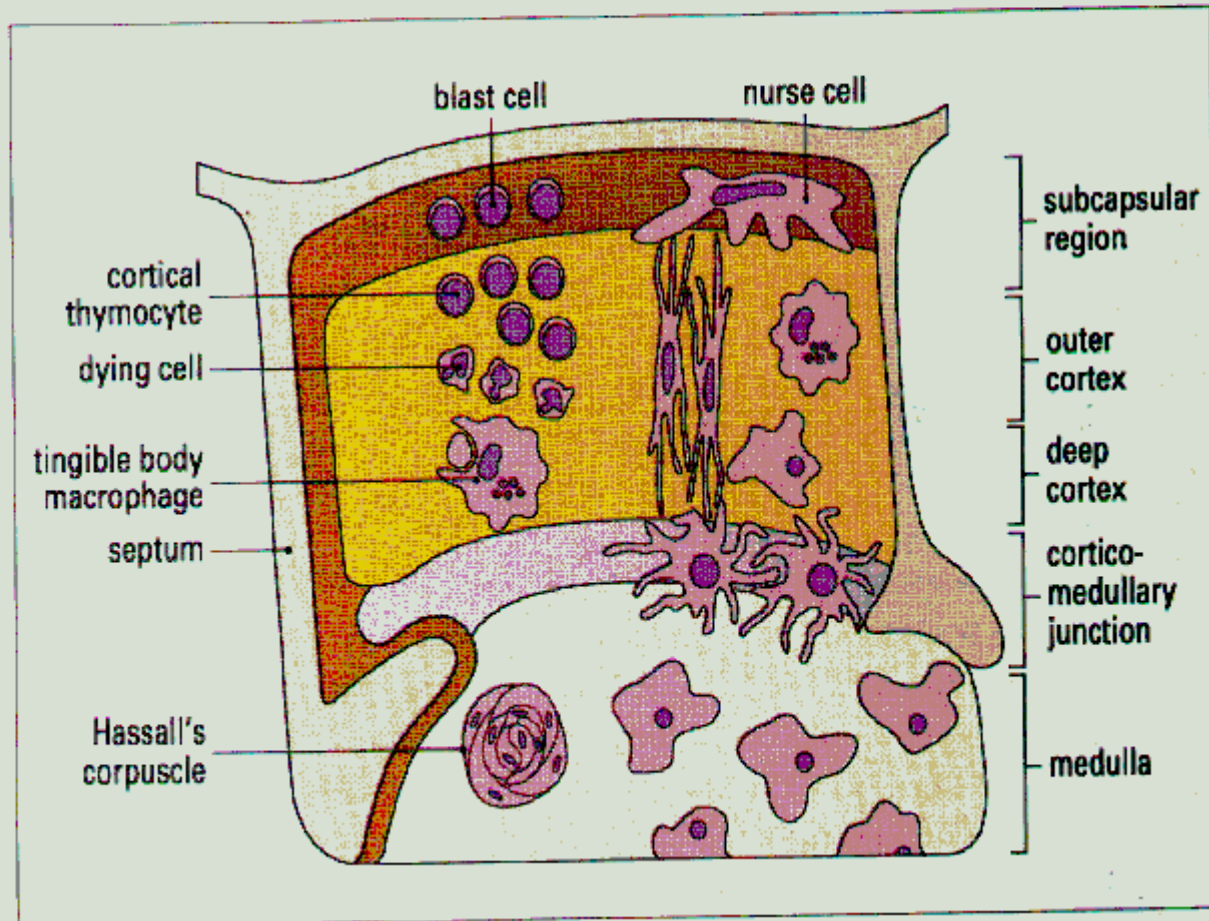
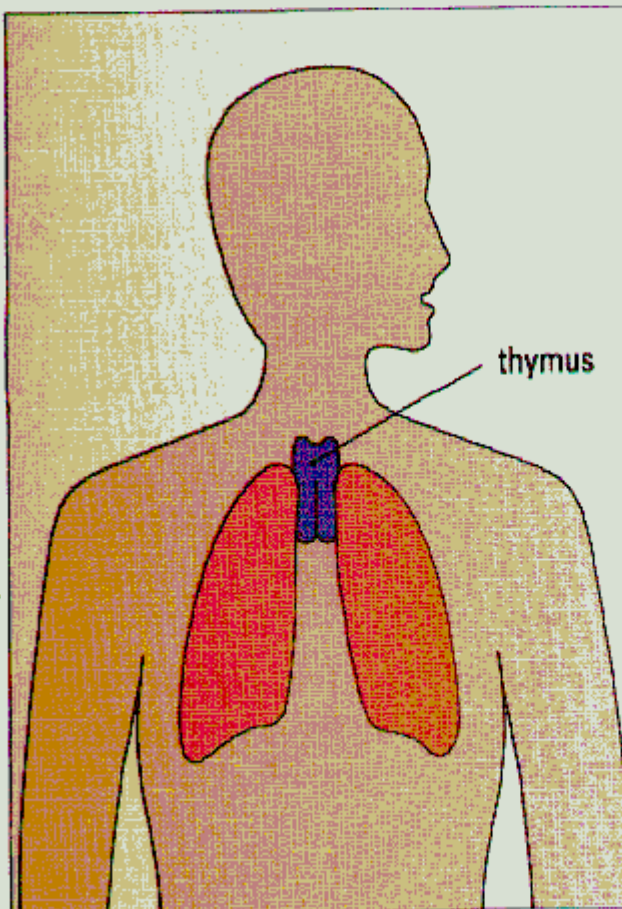
- Durante la ontogenia de linfocitos T se toman las siguientes decisiones:
 - Comisionar hacia el linaje linfoide y decidir hacia linfocito T o B
 - Reordenamiento del TCR
 - Escoger entre $\text{TCR}_{\gamma\delta}$ o $\text{TCR}_{\alpha\beta}$
 - Selección positiva y negativa
 - Escoger entre CD4 o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

Ontogenia de linfocitos T

- Se desarrollan en el timo
- Están sujetos a mecanismos de selección positiva y negativa
- El repertorio de células se genera por recombinaciones de segmentos de genes del TCR

Timo y ontogenia de linfocitos T

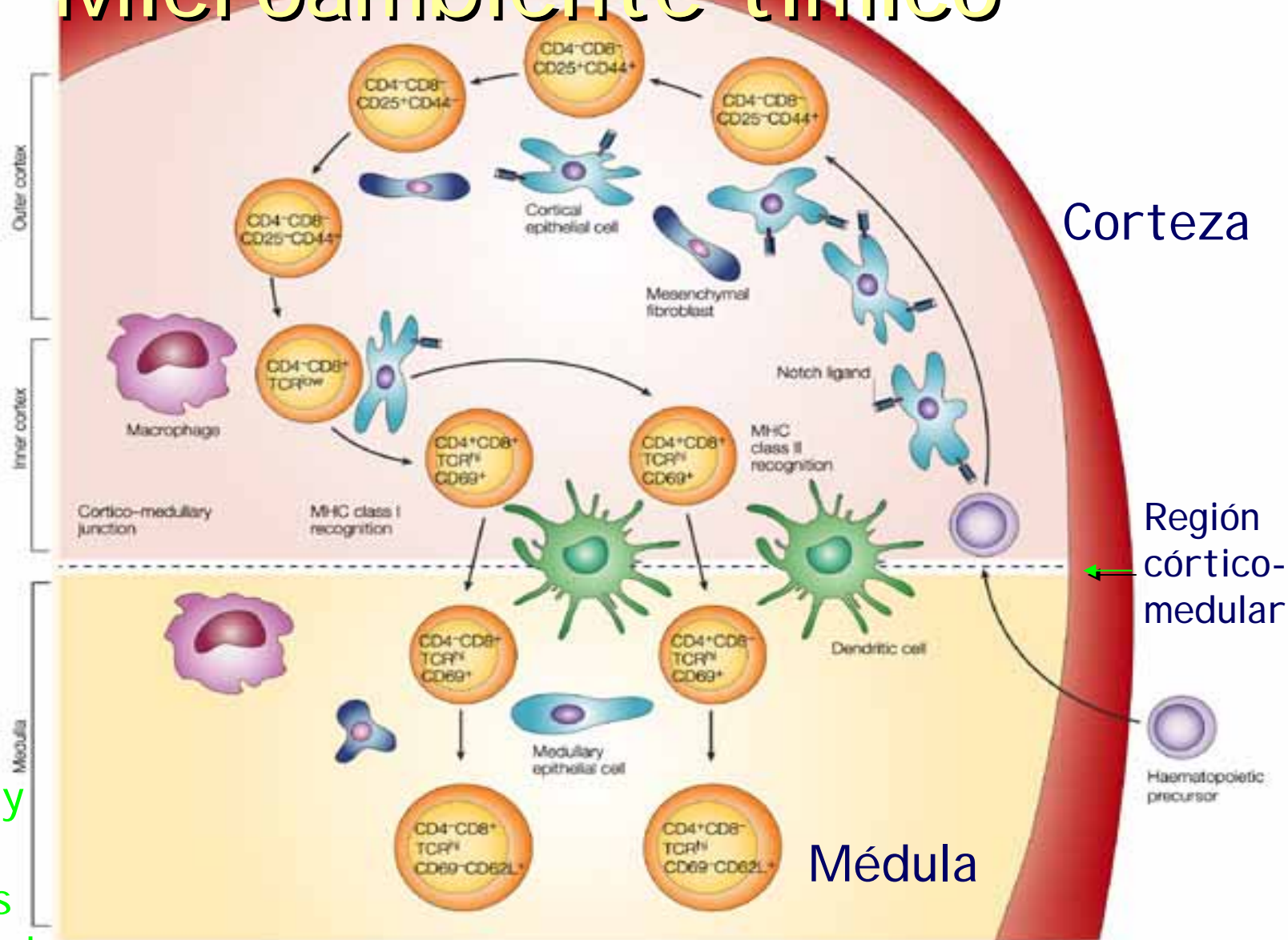
Position and structure of the thymus



Ontogenia de linfocitos T

- En el timo ocurre la maduración de linfocitos T
- El desarrollo de los linfocitos T genera dos subpoblaciones
 - Linfocitos T CD4+
 - Linfocitos T CD8+

Microambiente tímico



Células
epiteliales
corticales

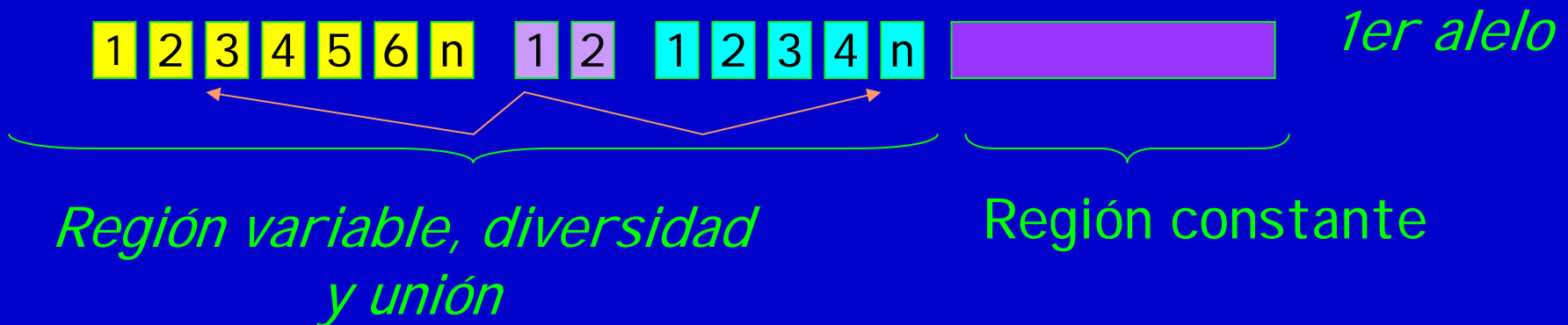
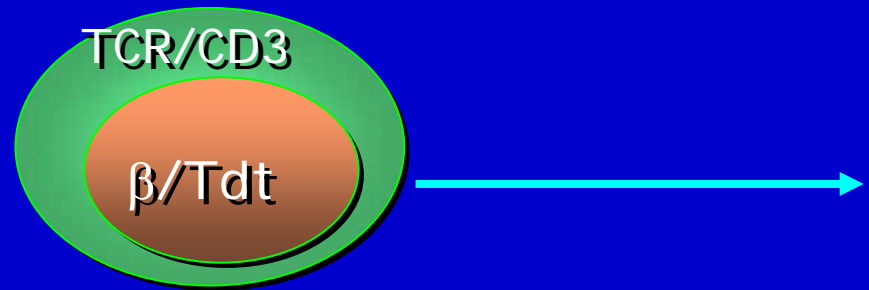
Células
epiteliales
medulares y
células
dendríticas
interdigitantes

Ontogenia de Linfocitos T

Estadío I (timocito temprano):

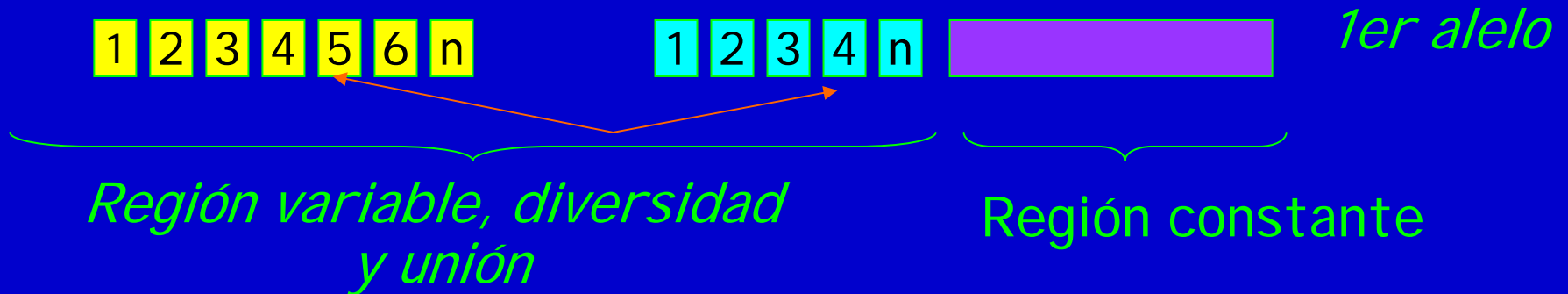
Reordenamiento de la Cadena β del TCR (receptor del linfocito T)
Doble negativos (DN)

proT a preT

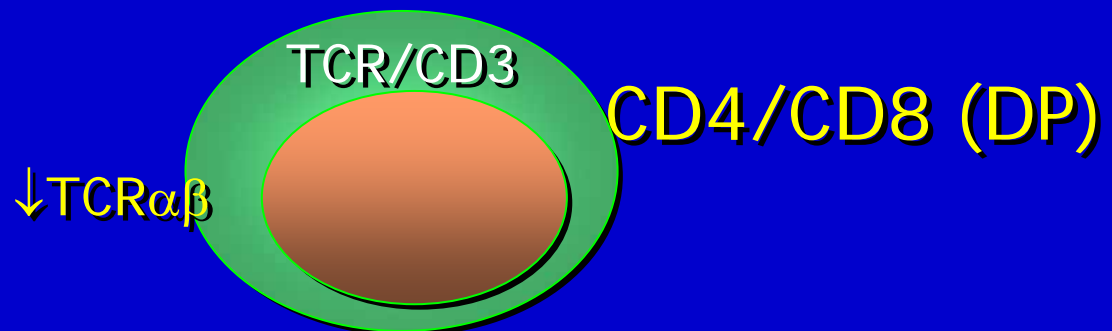


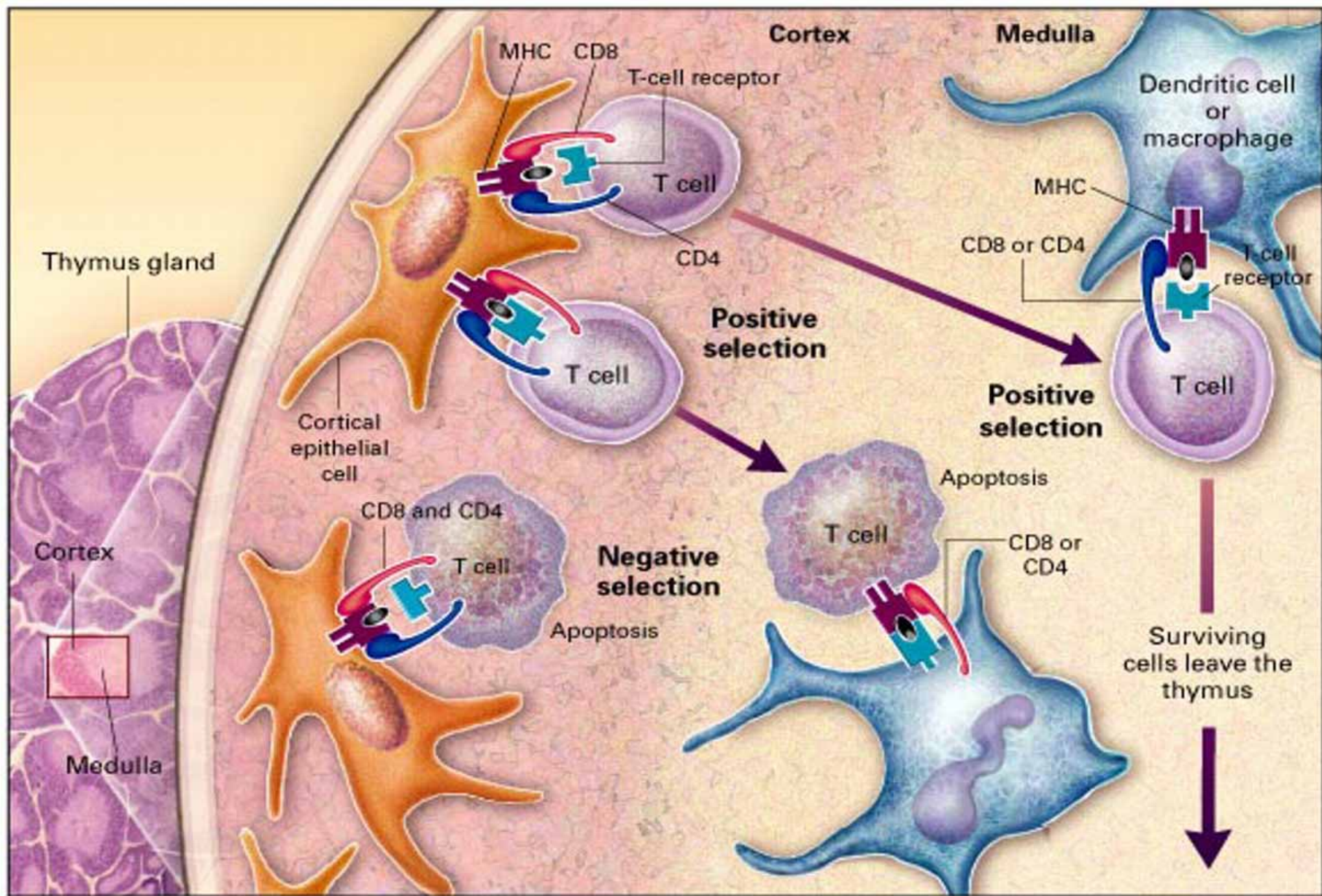
Ontogenia de Linfocitos T

Reordenamiento de la Cadena α del TCR (receptor del linfocito T) Doble negativos (DN)



Estadío II (timocito intermedio o común):



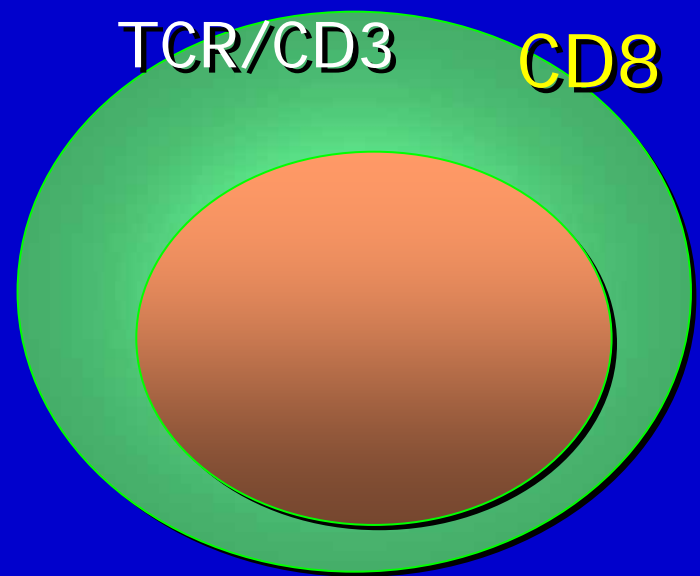
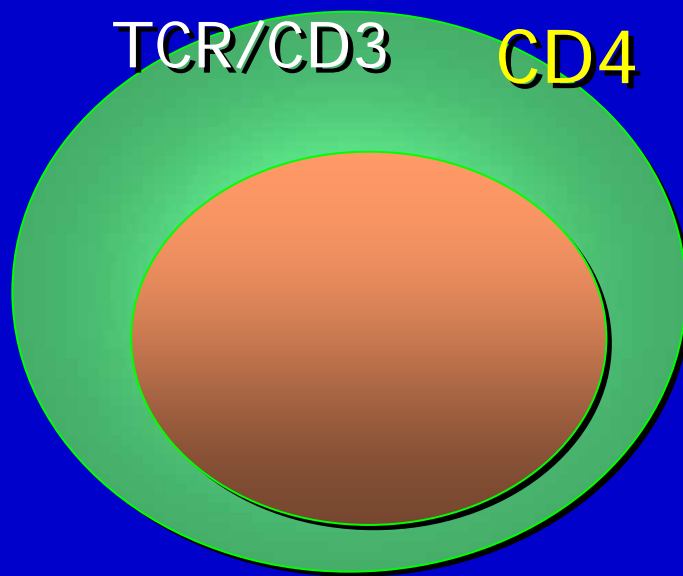


Ontogenia de Linfocitos T

Estadío III (linfocito T maduro):

MHC-II

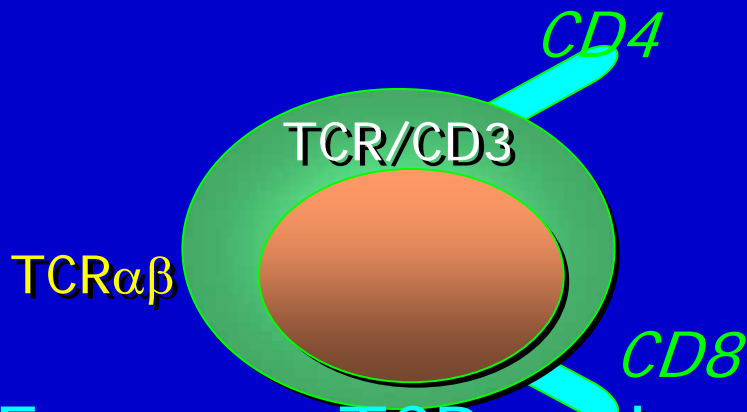
MCH-I



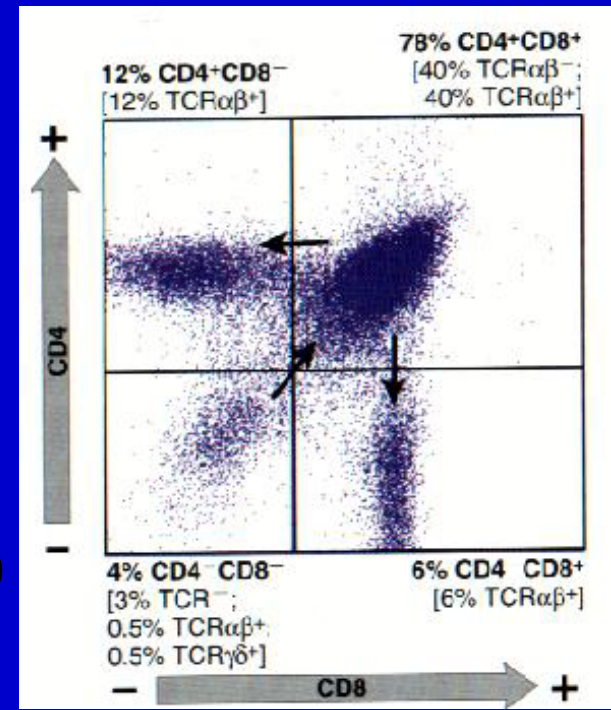
\uparrow TCR $\alpha\beta$

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



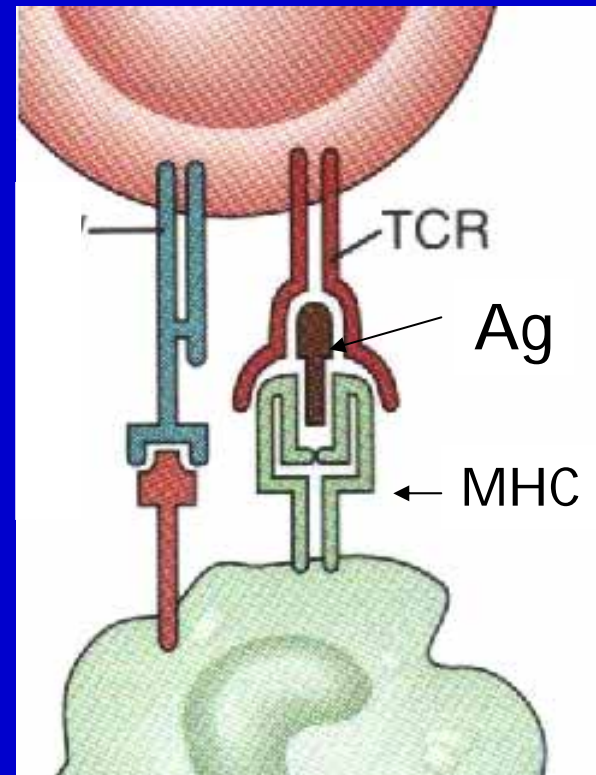
Ontogenia de linfocitos T

- 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

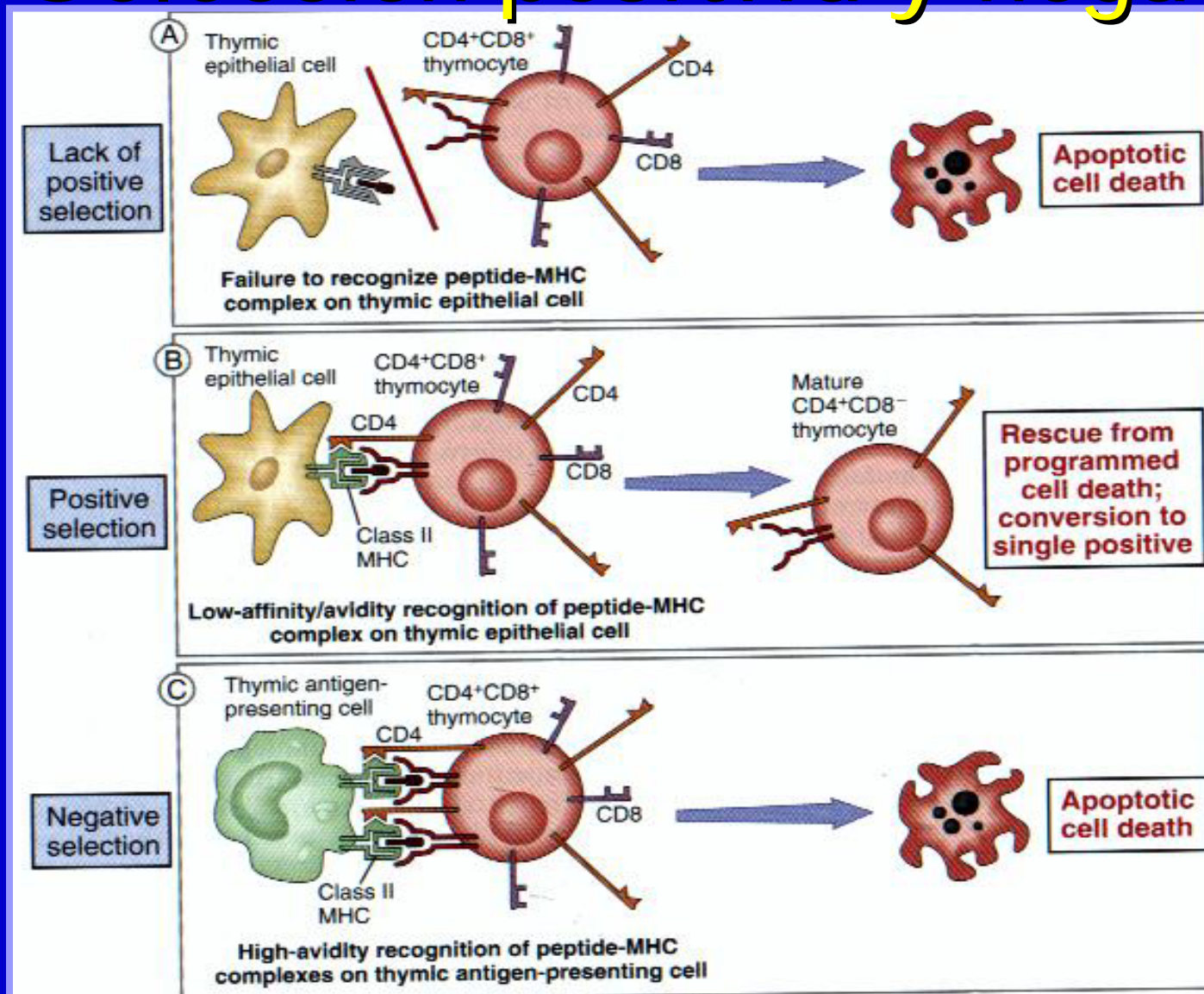
Ontogenia de Linfocitos T

Control de
calidad:

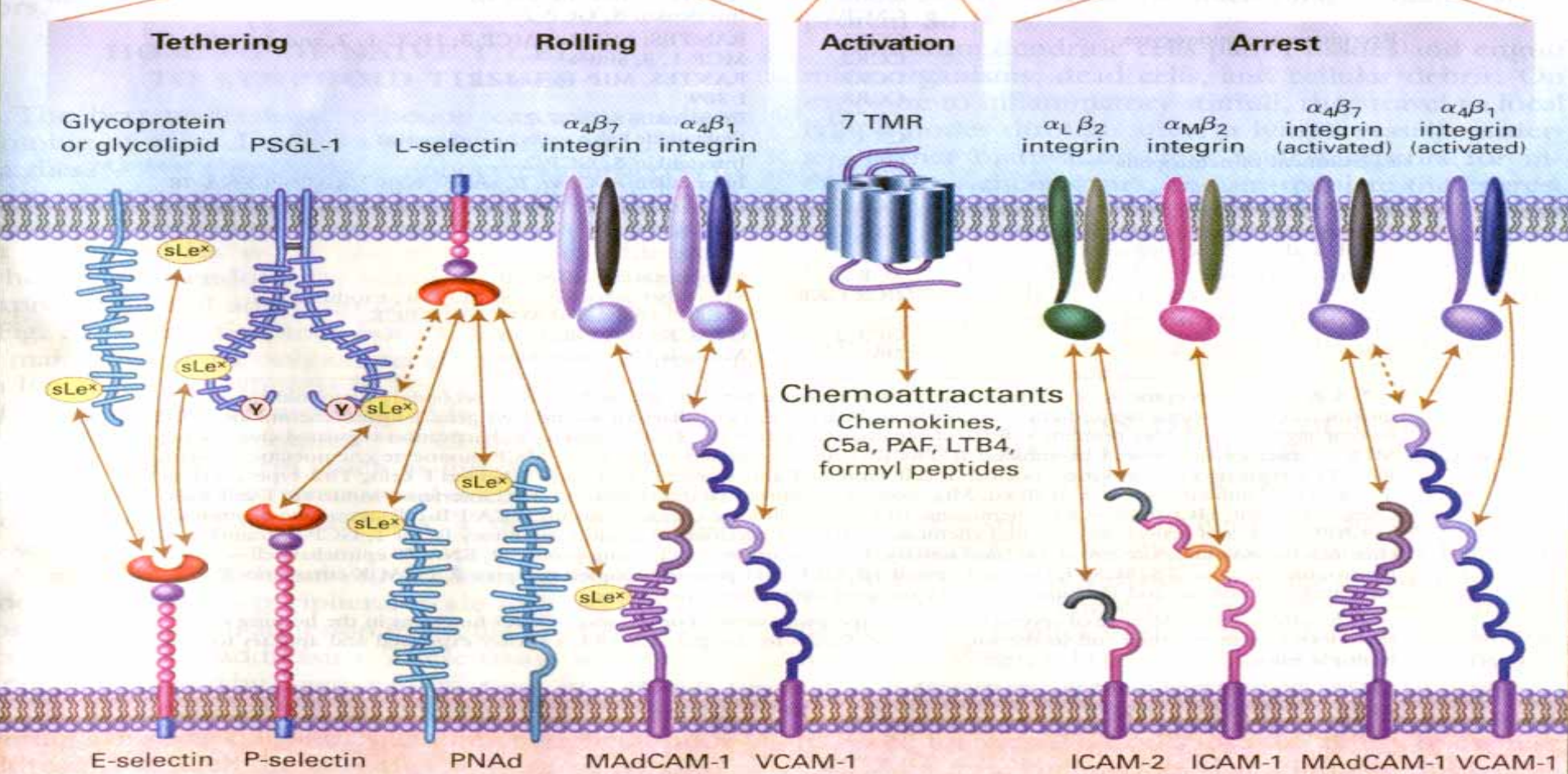
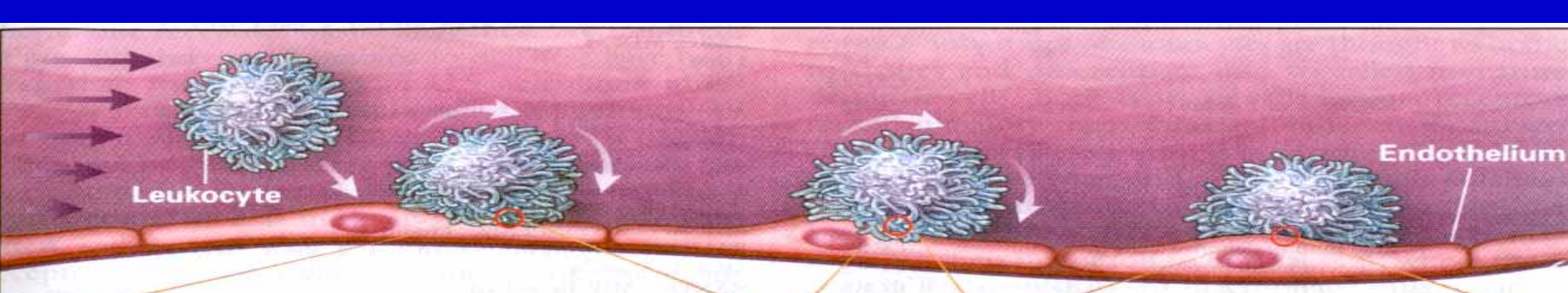
Capaz de interactuar
con MHC propia (base
de toda respuesta
inmunológica) y de
esta manera reconoce
los antígenos
presentados



Ontogenia de Linfocitos T: Selección positiva y negativa



Muerte o
anergia

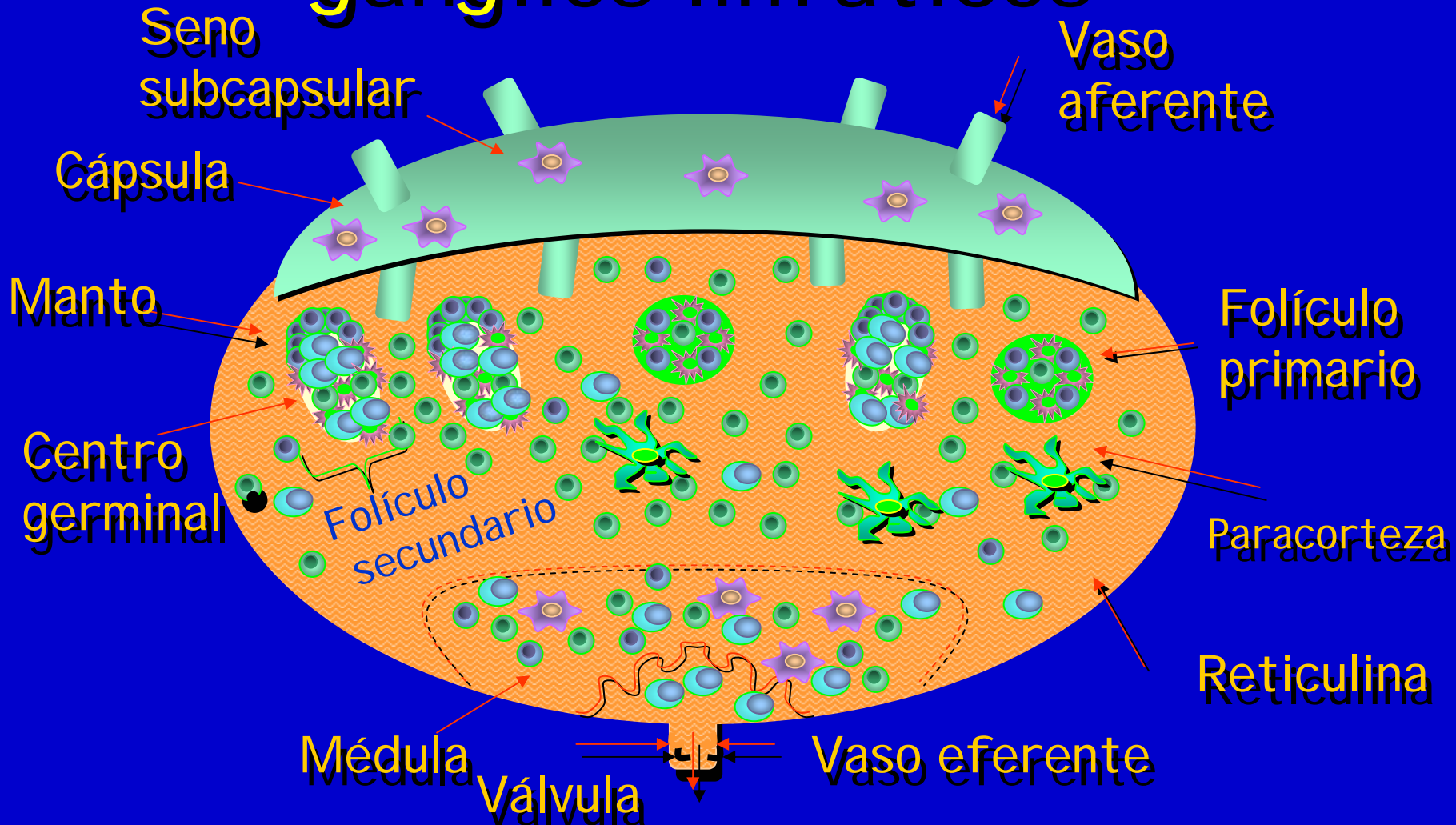


Órganos secundarios y maduración final de los linfocitos

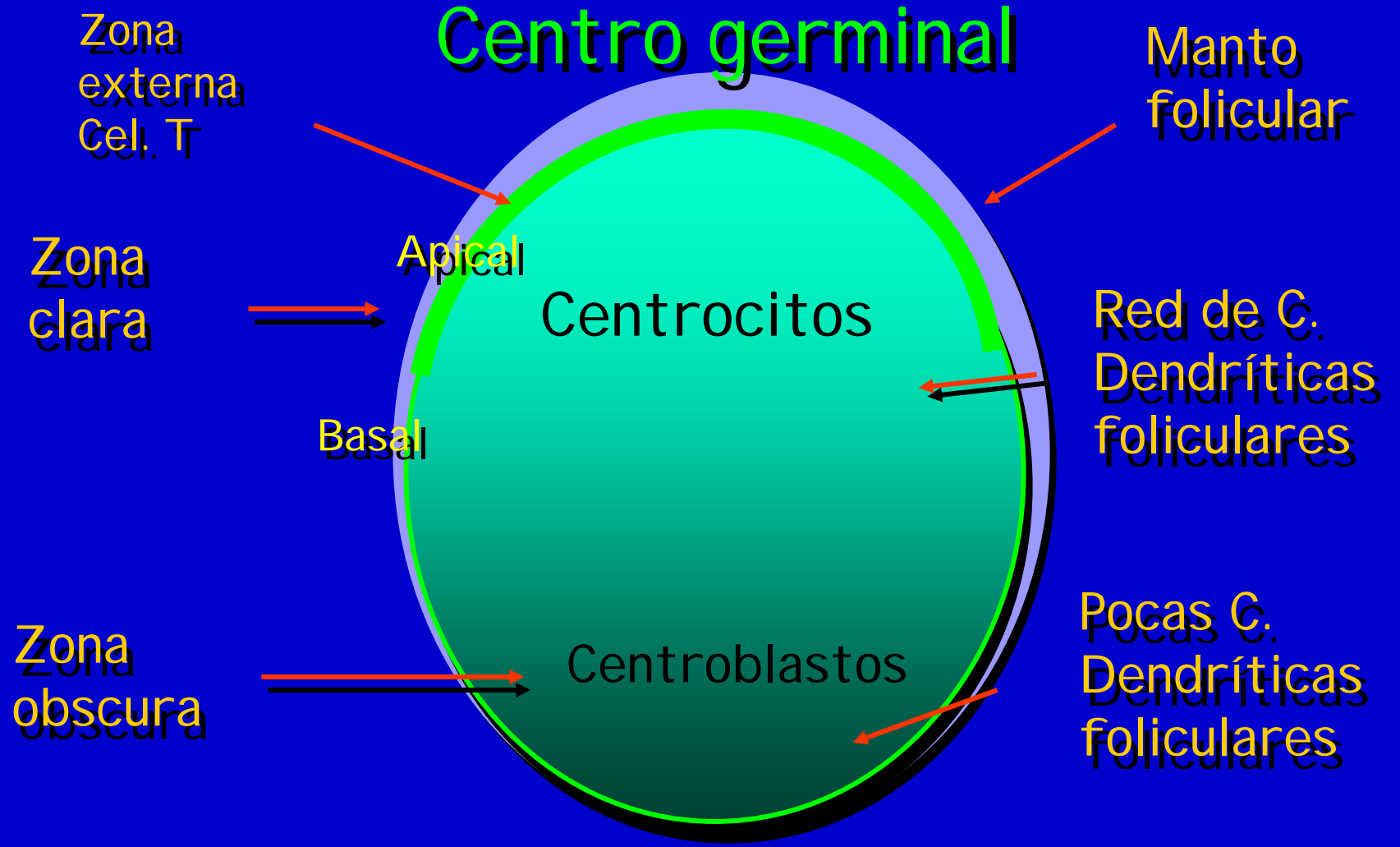
Órganos secundarios

- 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"

Órganos secundarios: ganglios linfáticos



Órganos secundarios: Folículo secundario



Germinal center

Follicular dendritic cells

Mantle zone

Small resting B cells

Dark zone

Basal light zone

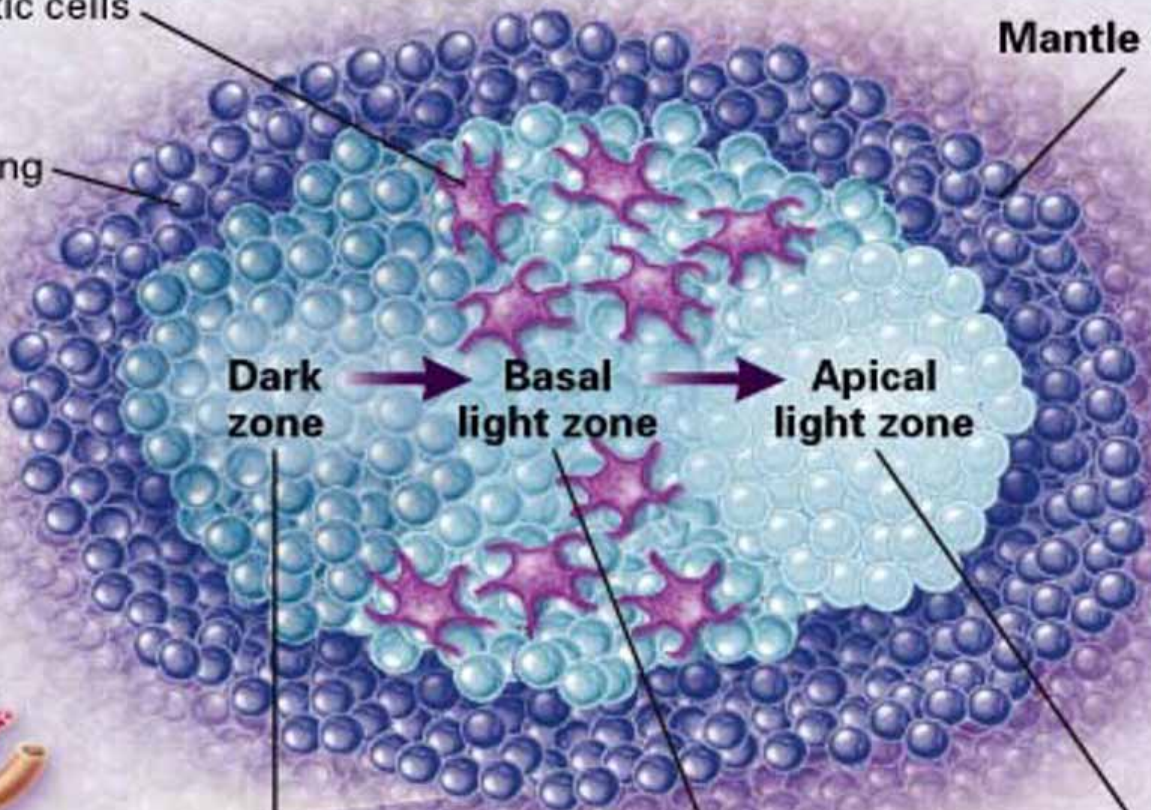
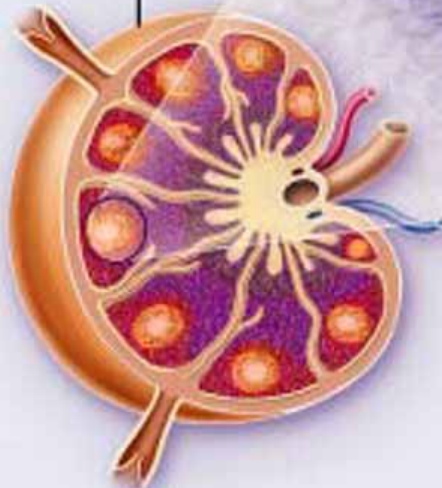
Apical light zone

Lymph node

Proliferation of B cells and somatic hypermutation

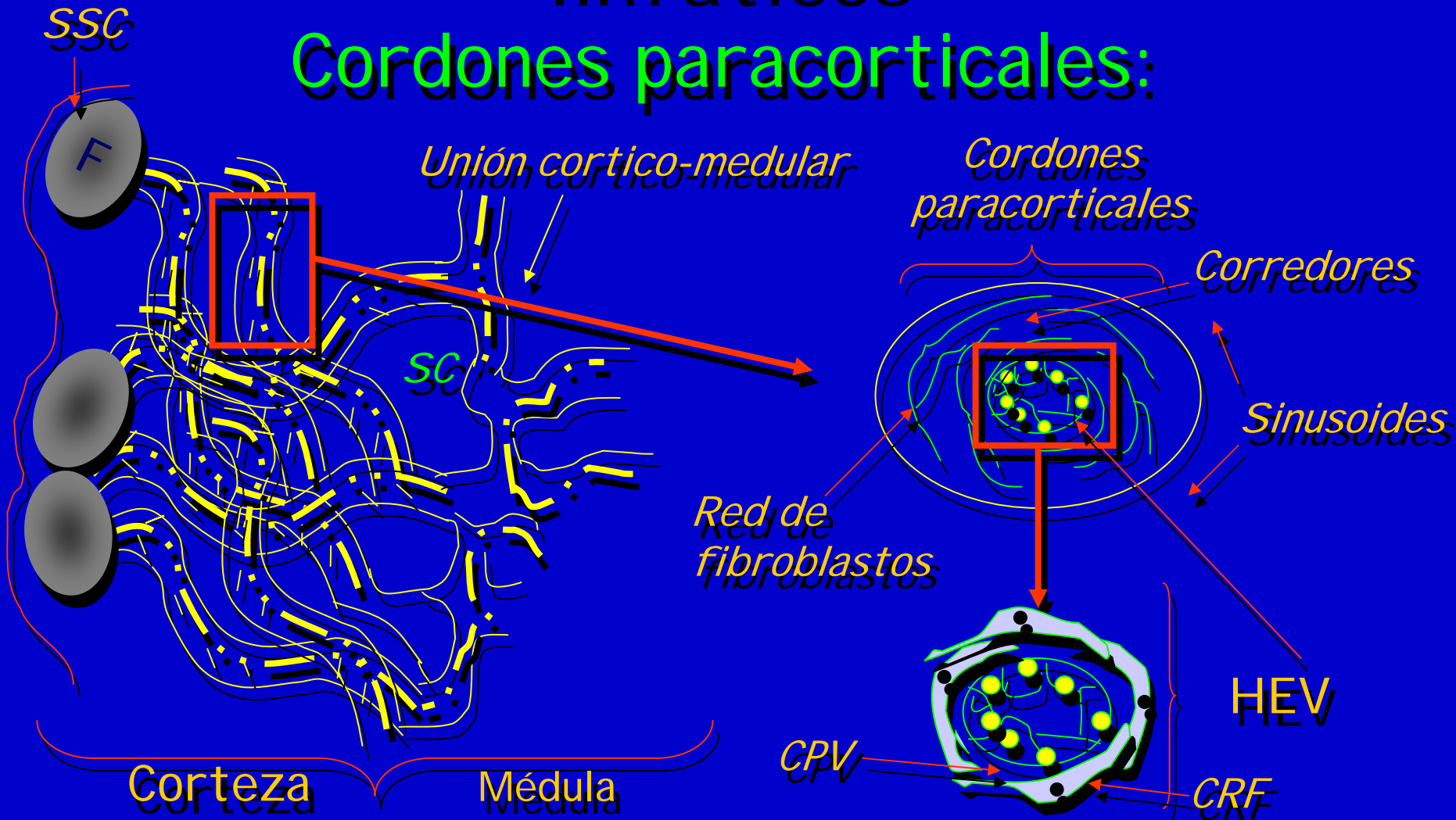
Positive selection for binding to antigen on follicular dendritic cells

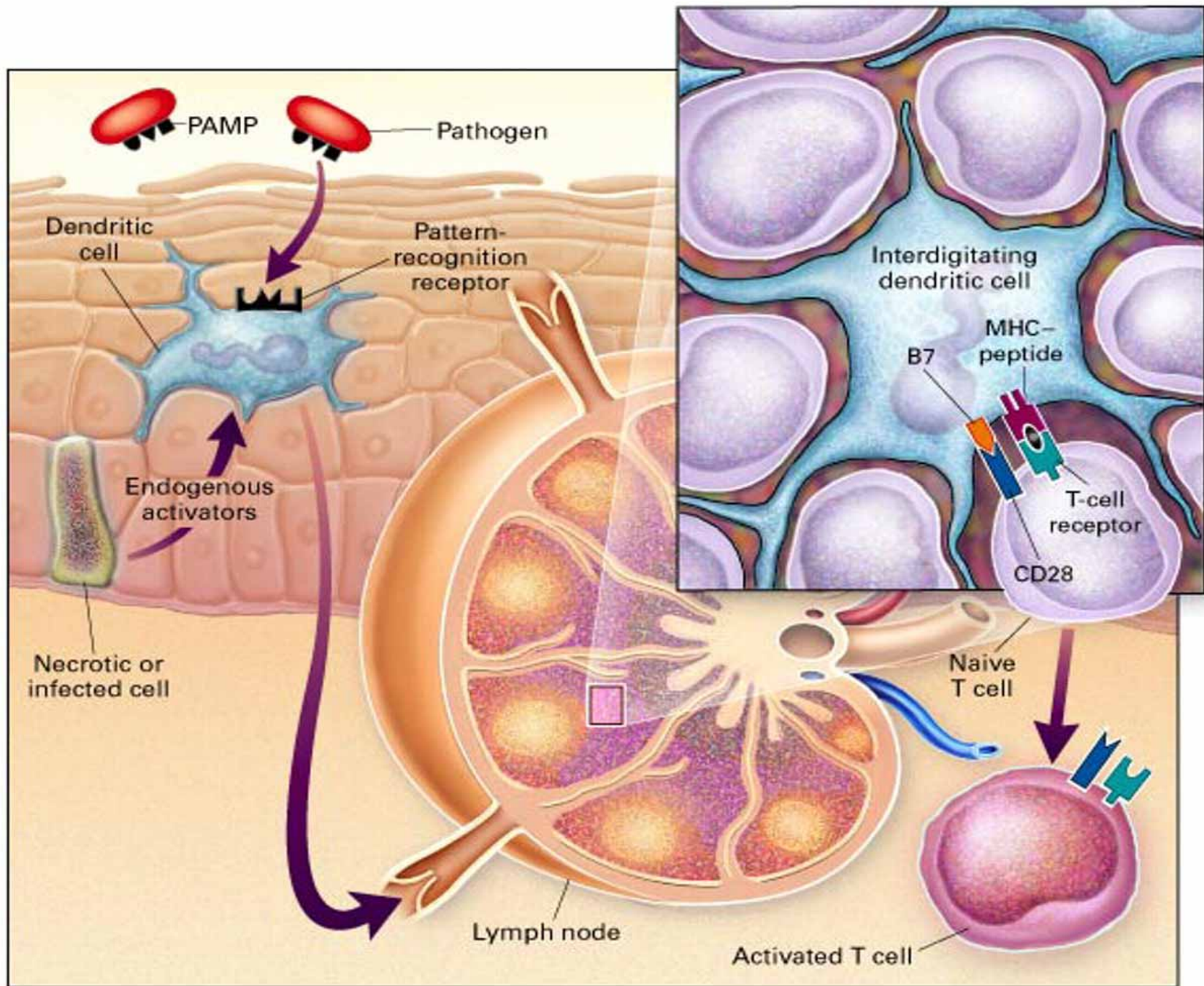
Generation of memory cells and plasma-cell precursors and class switching

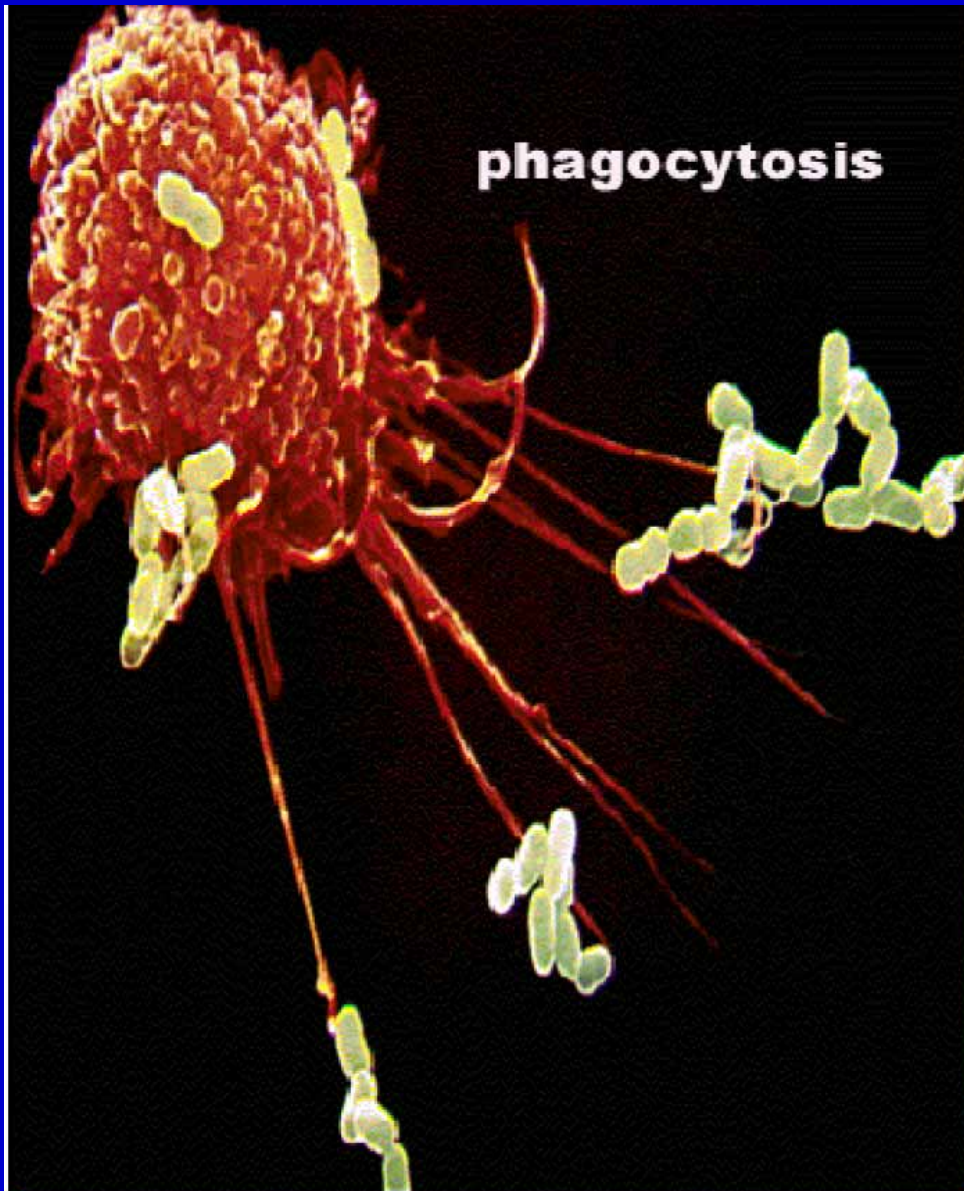


Órganos secundarios: ganglios linfáticos

Cordones paracorticales:







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