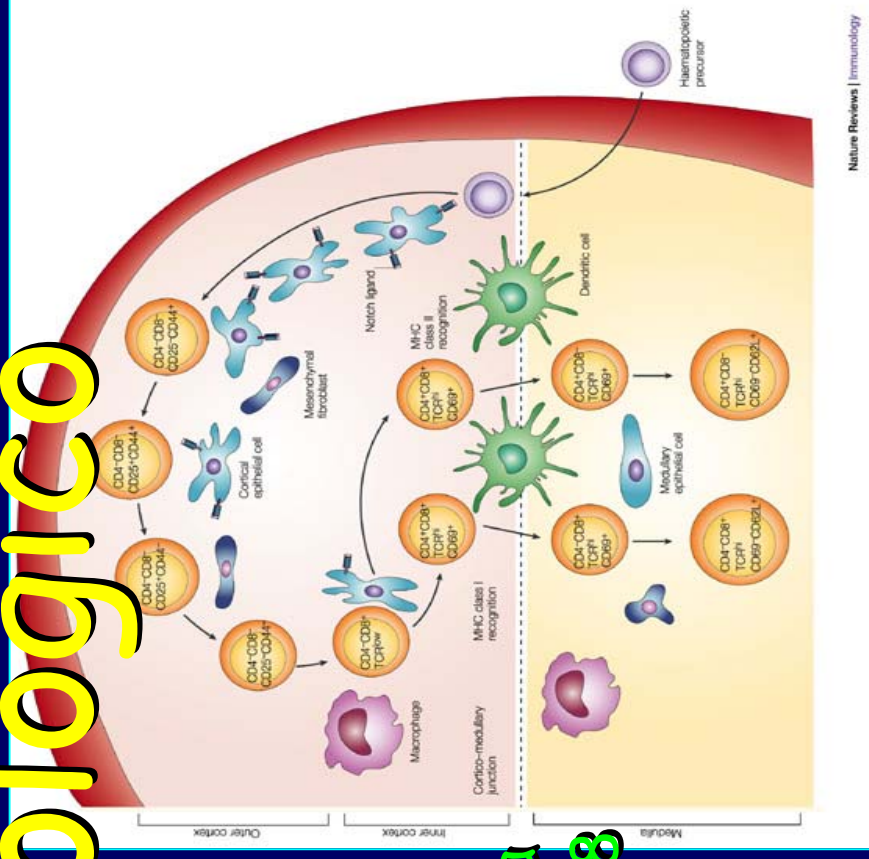


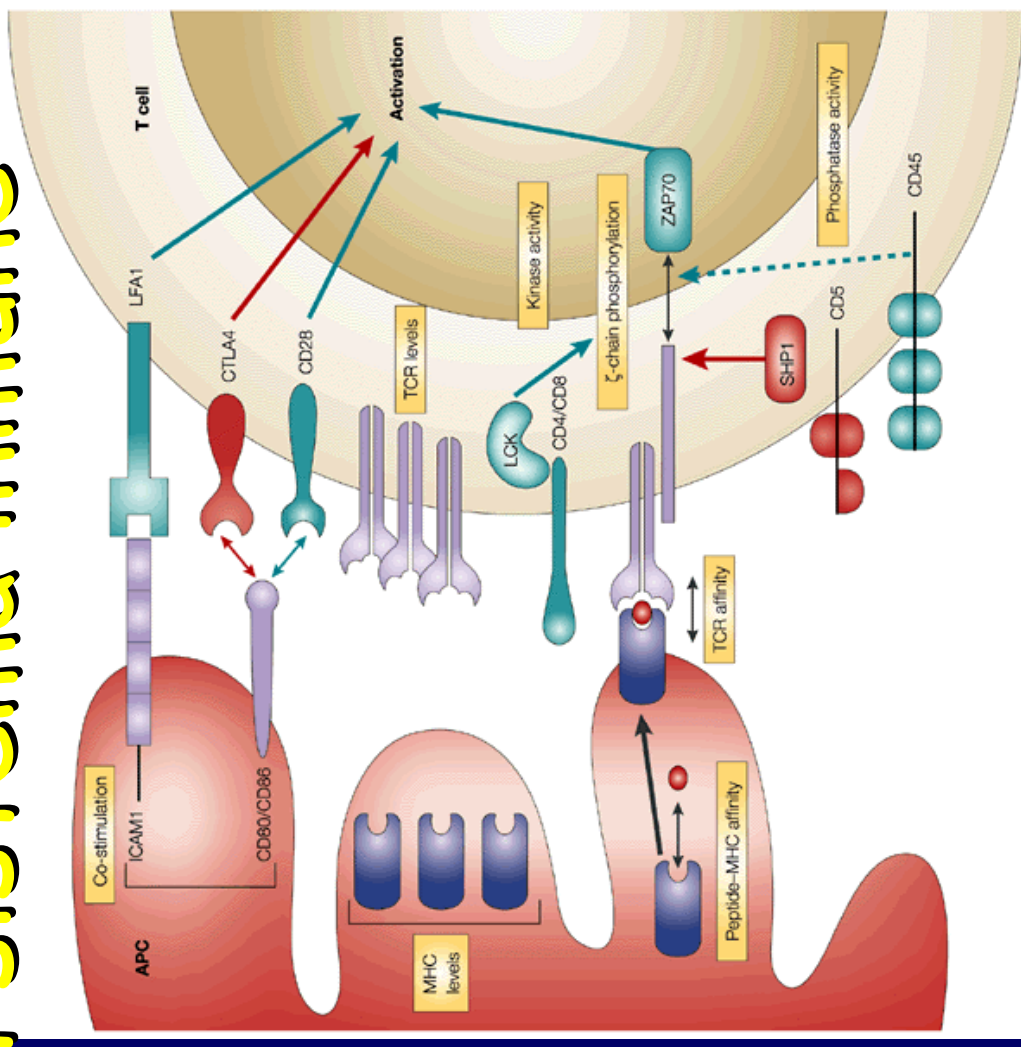
Ontogenia y órganos del sistema inmunológico

Luisa Barboza
Instituto de Inmunología
Curso de Post-grado 2008



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
 - Asegurarse de contar con el repertorio de células capaces de reconocer a todos los Ag extraños presentes en la naturaleza
 - Asegurarse que el sistema inmunológico reconozca como propio a los Ag del individuo (**TOLERANCIA**)
 - Asegurarse 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 inmunológico

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

Organos del sistema

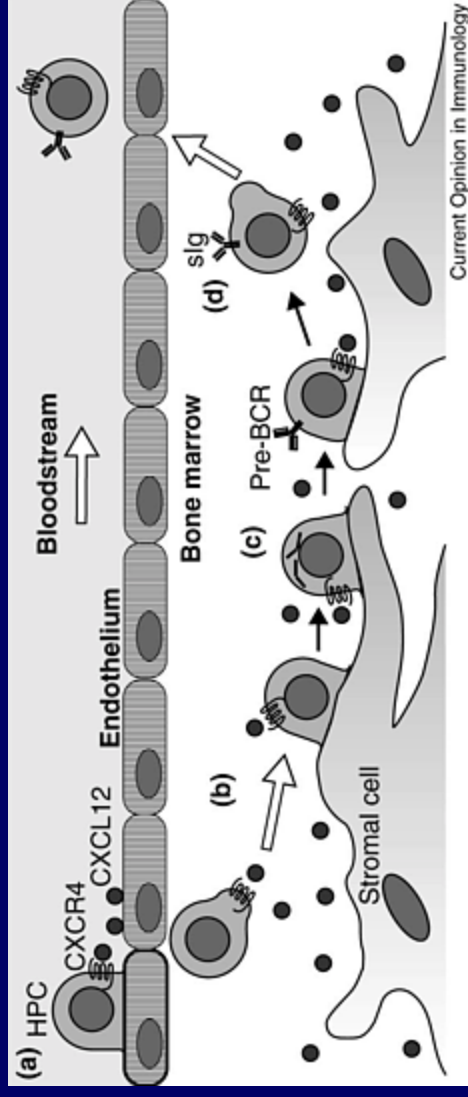
inmunológico

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

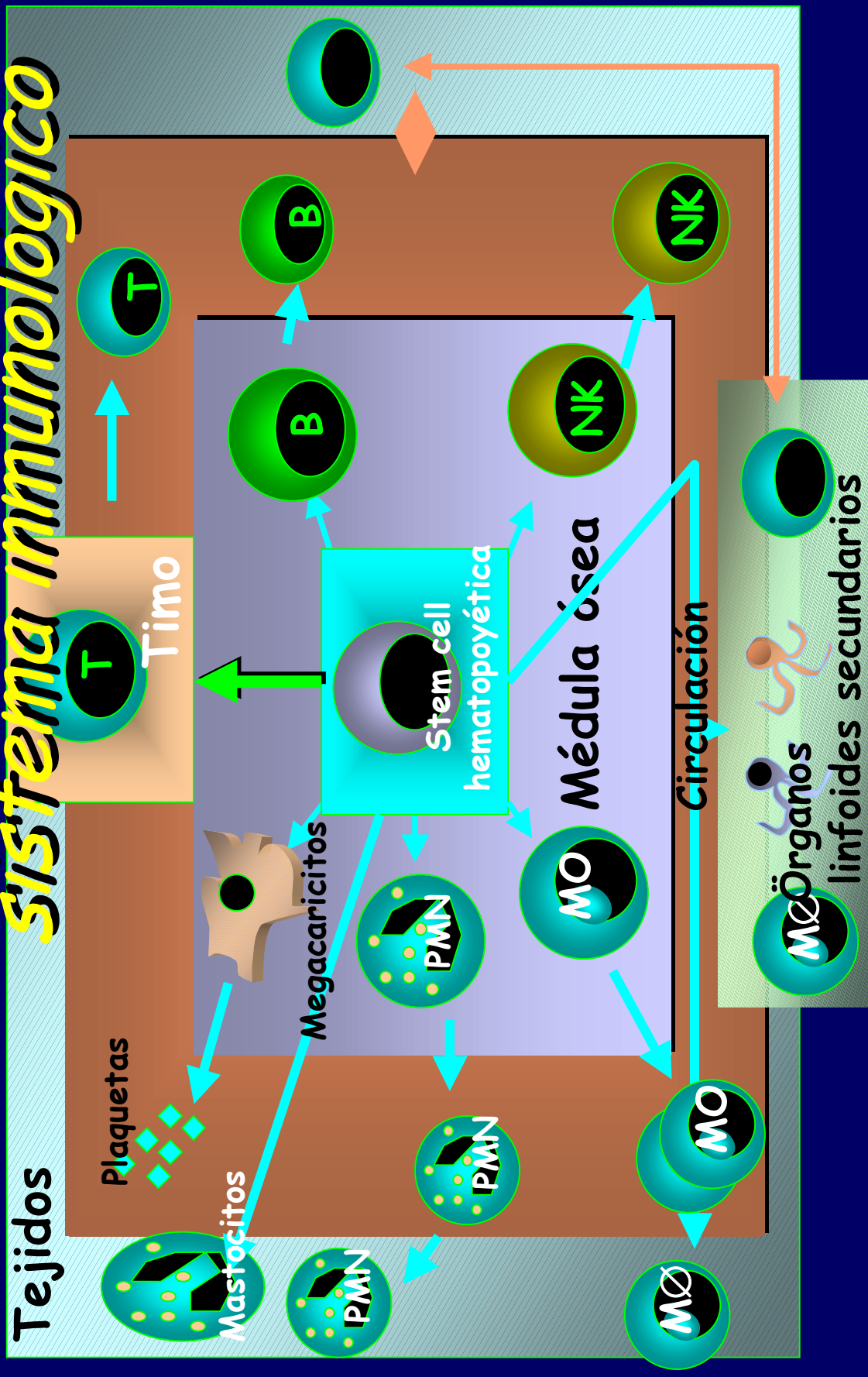
Órganos primarios y ontogenia

Ontogenia de linfocitos

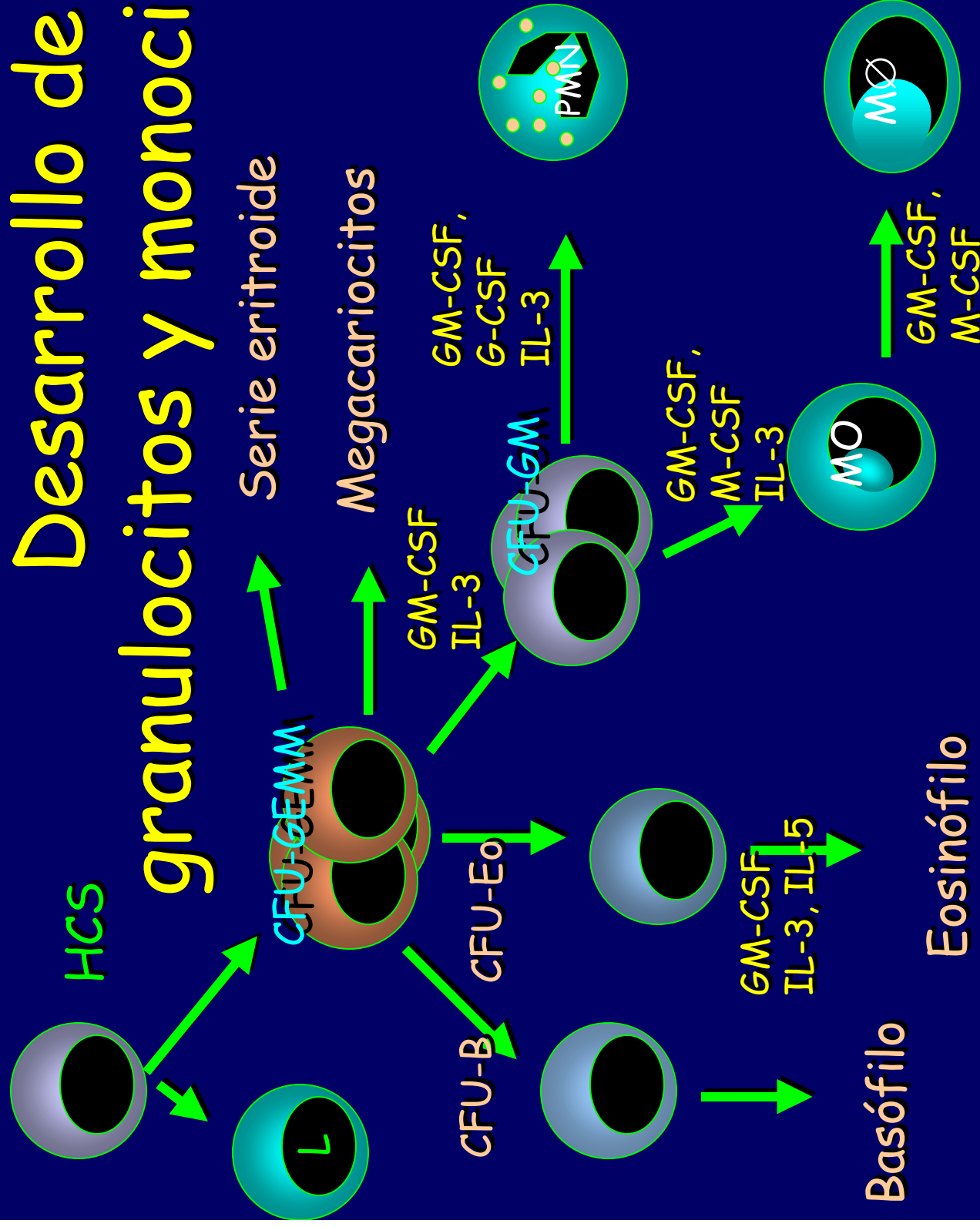
- Células hematopoyéticas (HSC):
 - Se alojan en la médula ósea
 - Actividad de la telomerasa y autorenovación



Origen de las células del sistema inmunológico



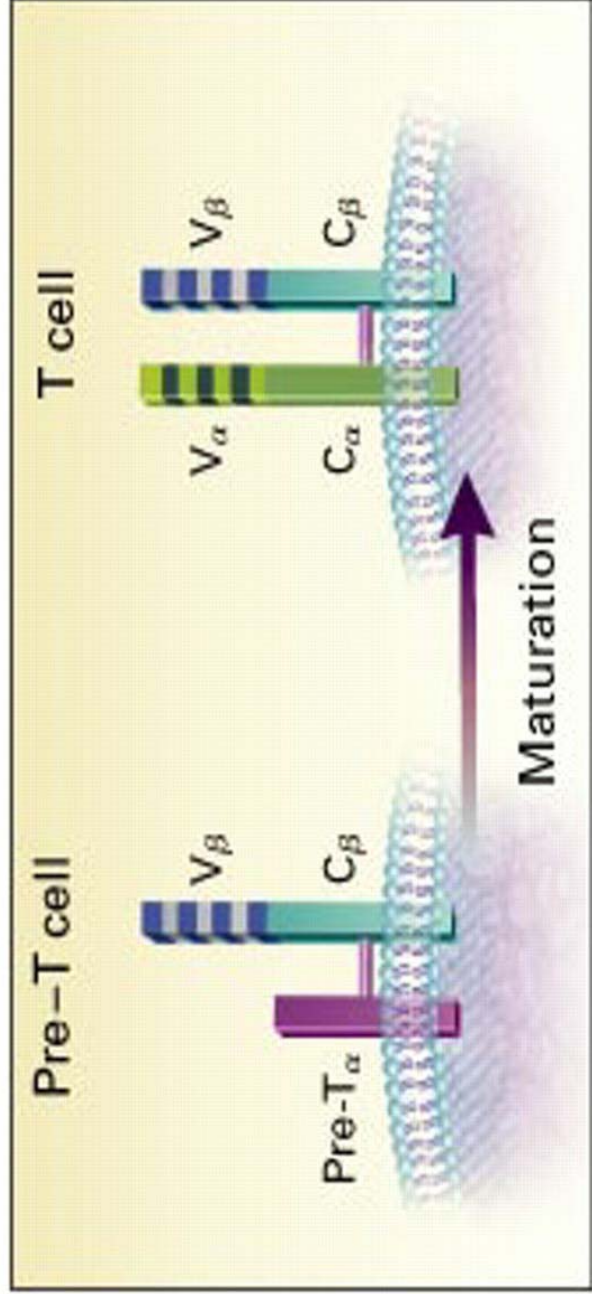
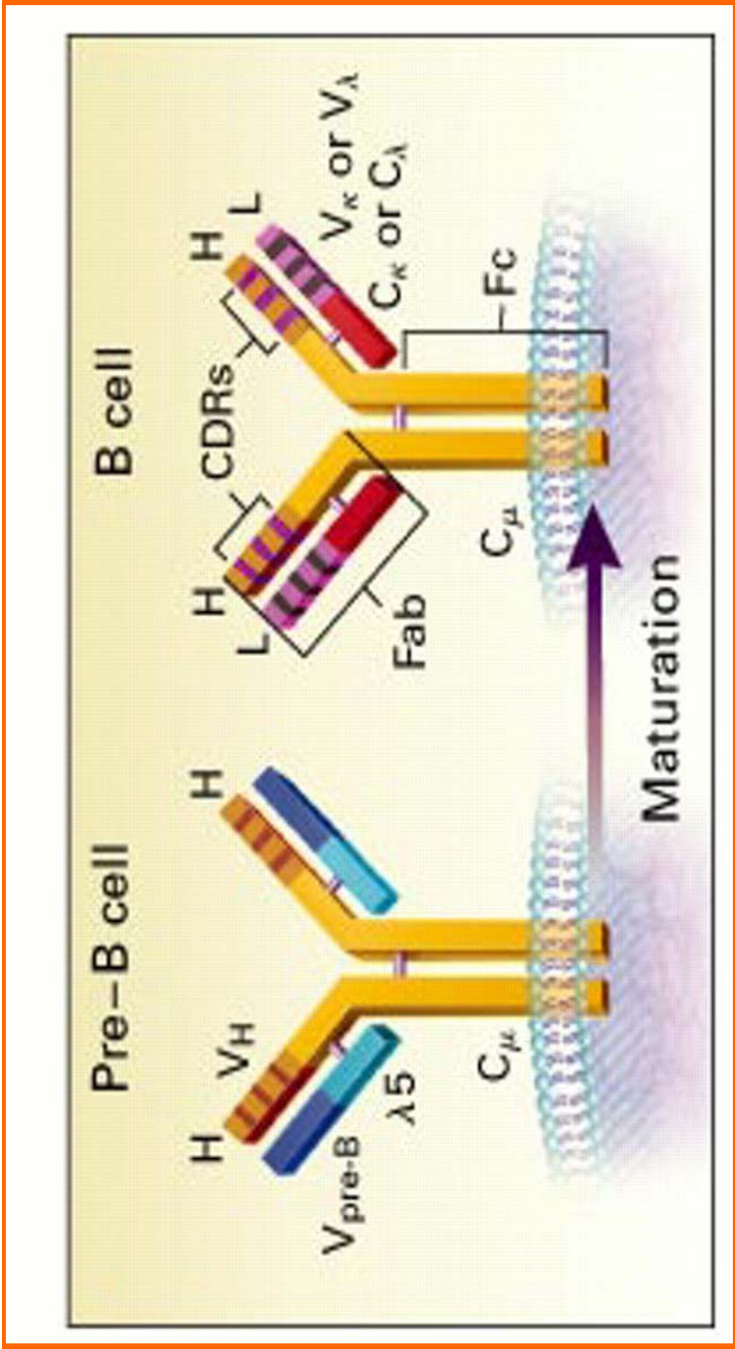
Desarrollo de los granulocitos y monocitos



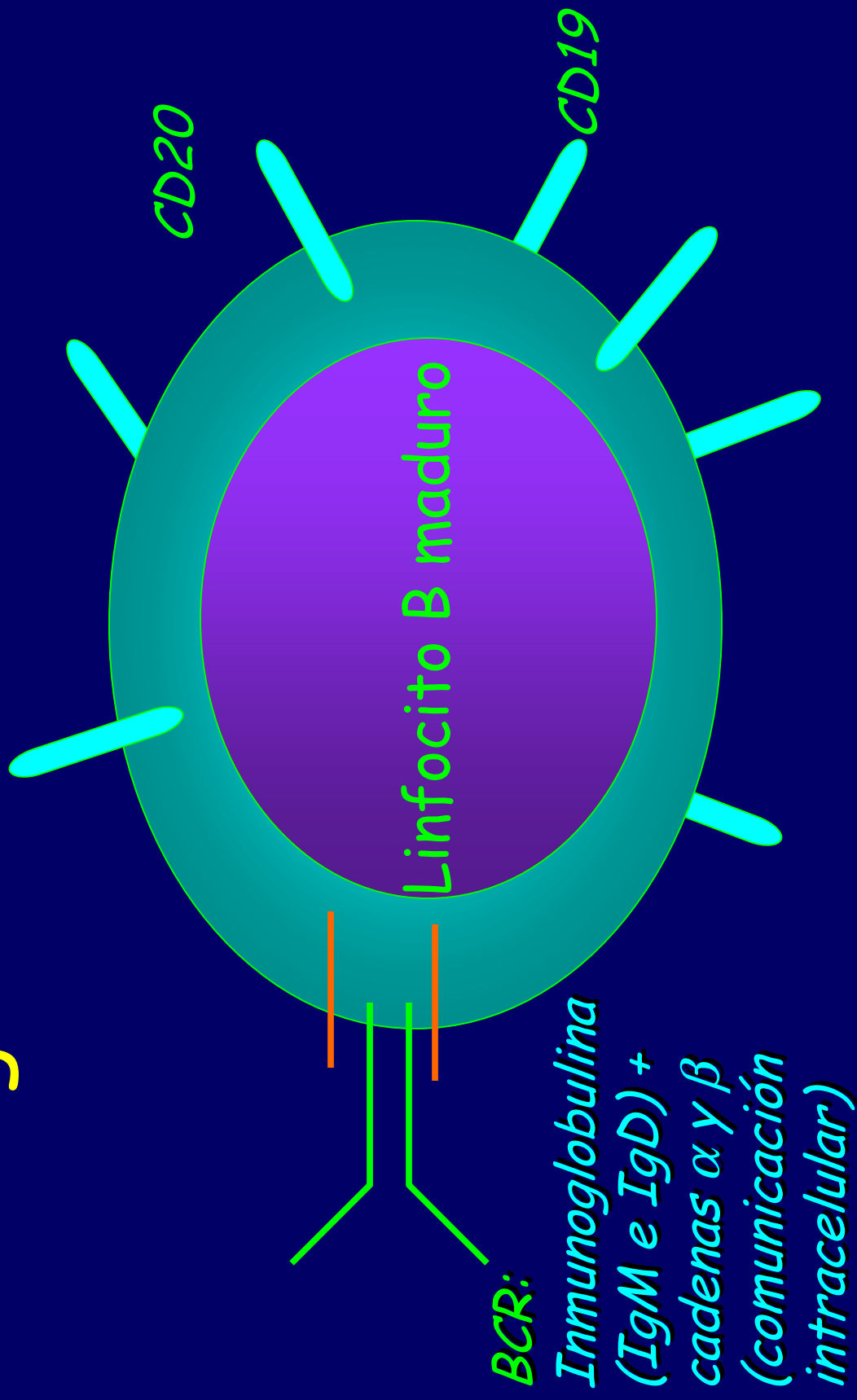
Factores solubles involucrados: IL-1, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, TGF-β y CSF

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.

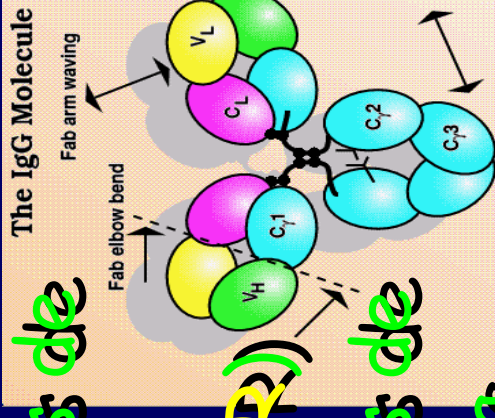


Ontogenia de los linfocitos B



Ontogenia de linfocitos B

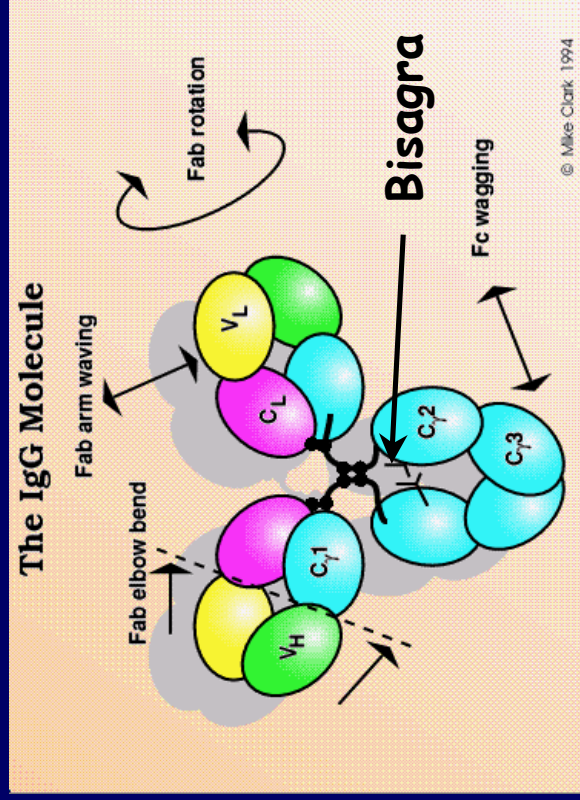
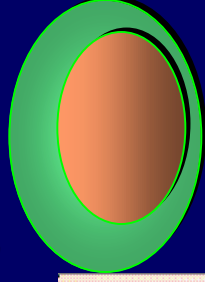
- Su desarrollo se inicia en el hígado fetal 8-9 semanas y luego continúa en la médula ósea
- El repertorio de células se genera por recombinaciones de segmentos de los genes del receptor de linfocito B (BCR)
- Están sujetos a mecanismos de selección positiva y negativa



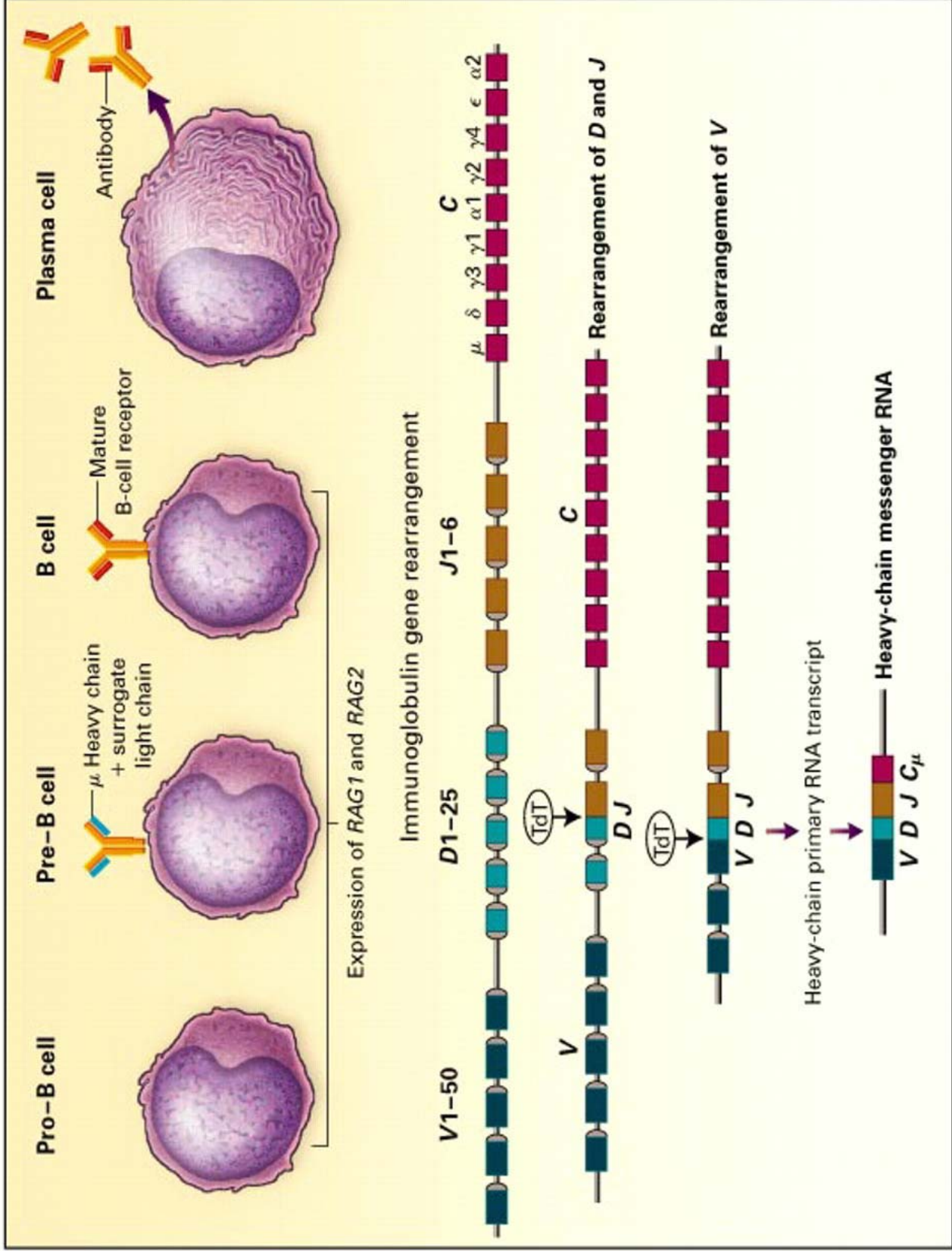
Ontogenia de Linfocitos B

Estadio I (pro-B):

Reordenamiento genético
de las cadenas pesadas las
inmunoglobulinas Igu



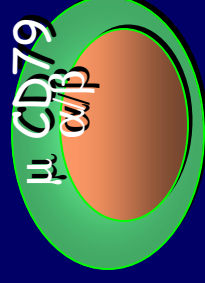
IL-7r
IL-3r



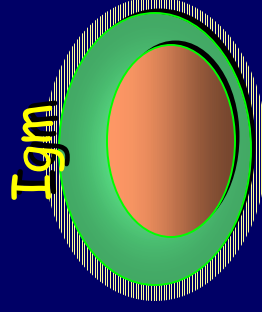
Ontogenia de Linfocitos B

Estadio II (pre-B):

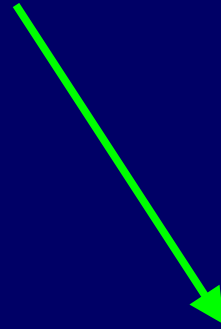
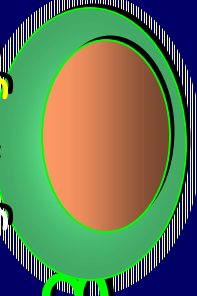
Reordenamiento genético de las cadenas livianas Ig



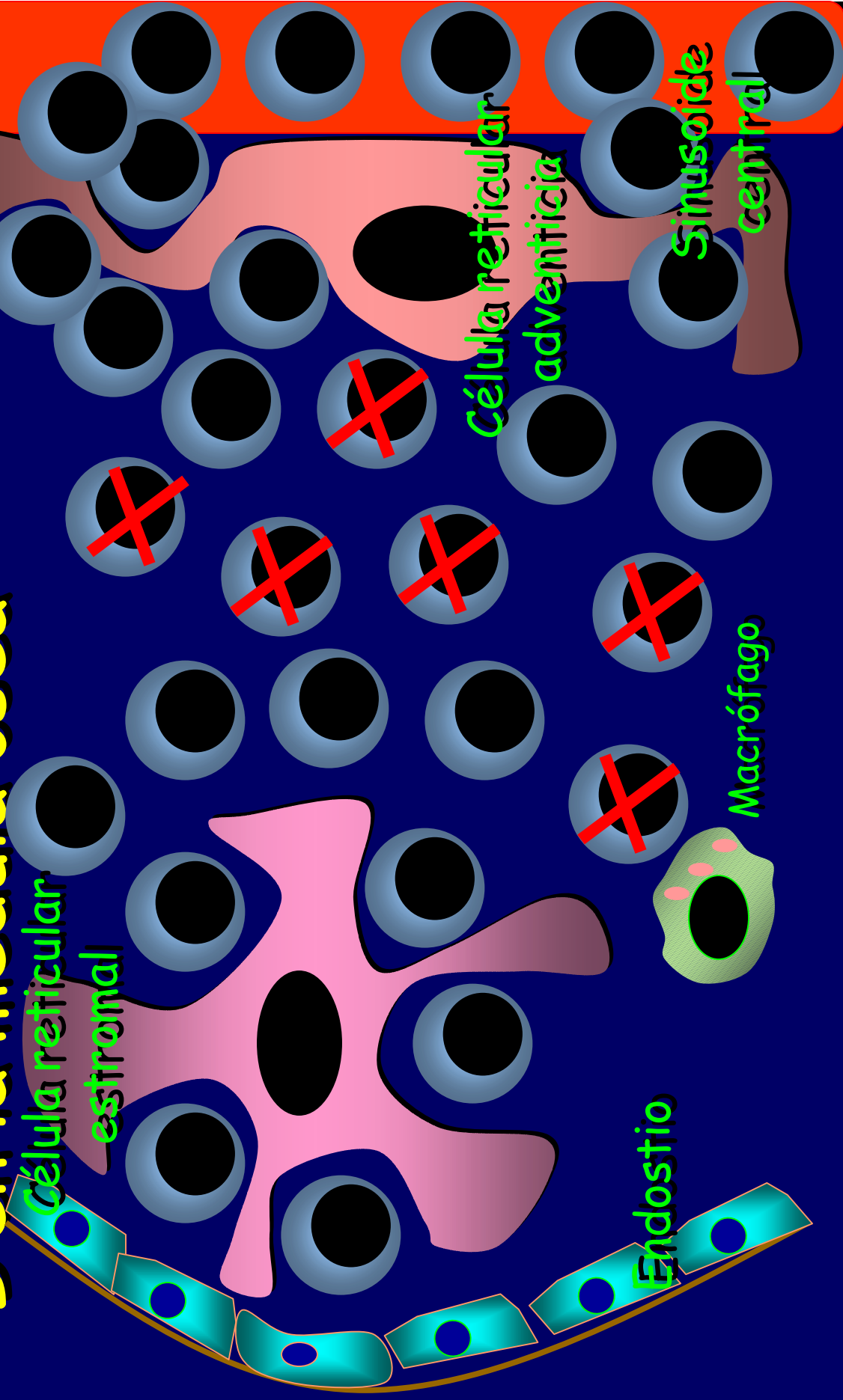
Estadio III (linfocito B inmaduro):



Estadio IV (linfocito B maduro):

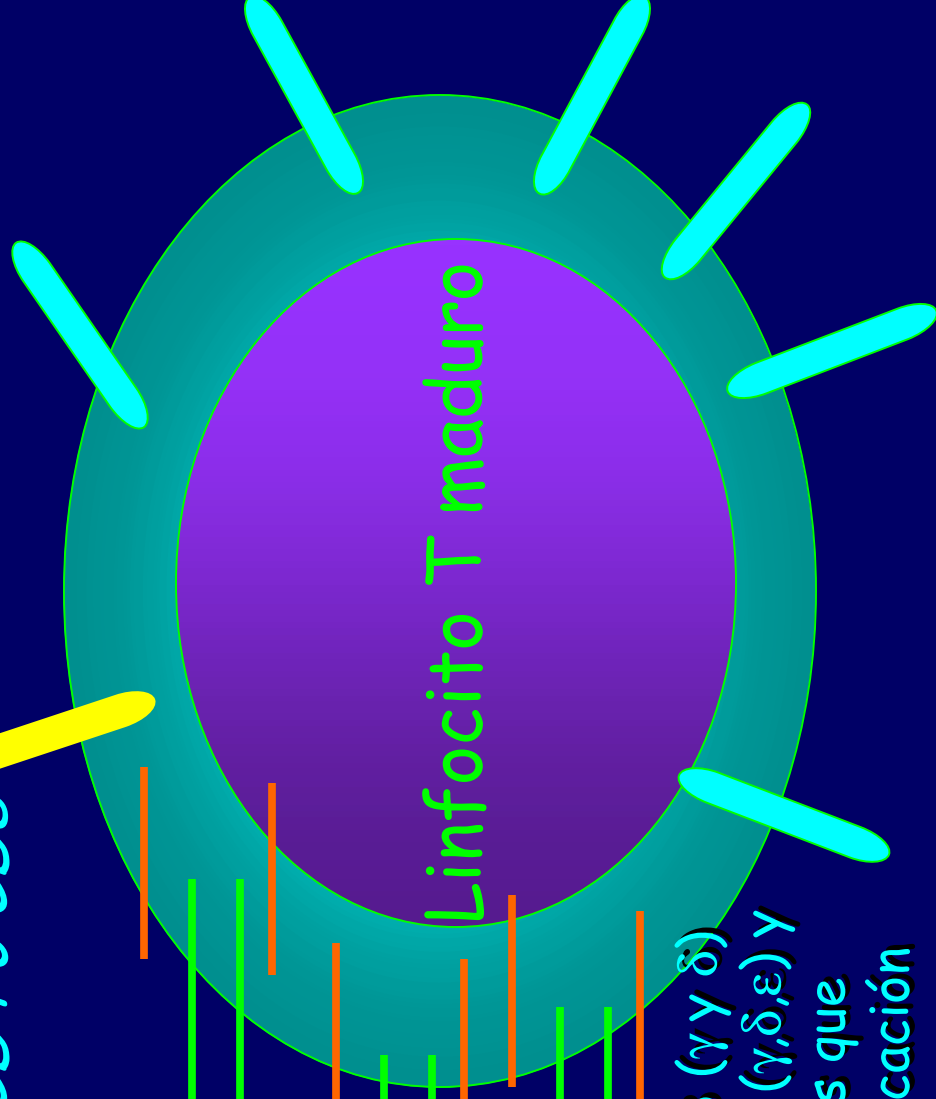


Diferenciación de los Linfocitos B en la médula ósea



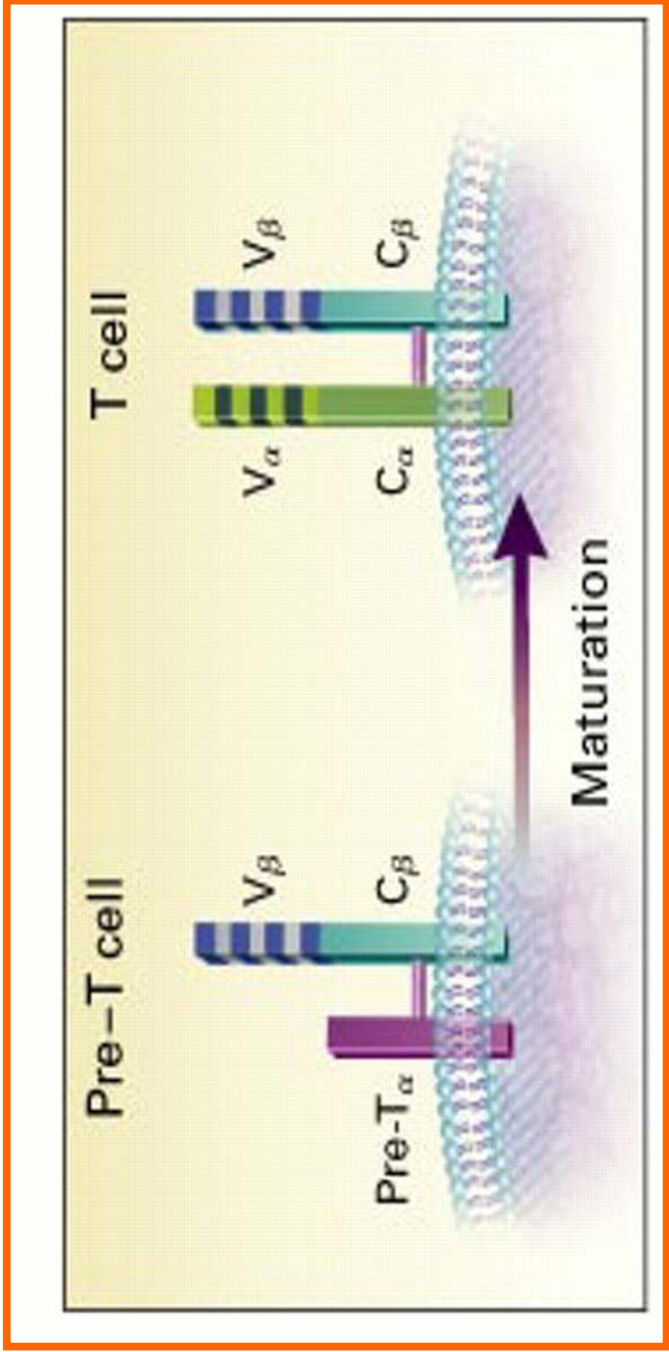
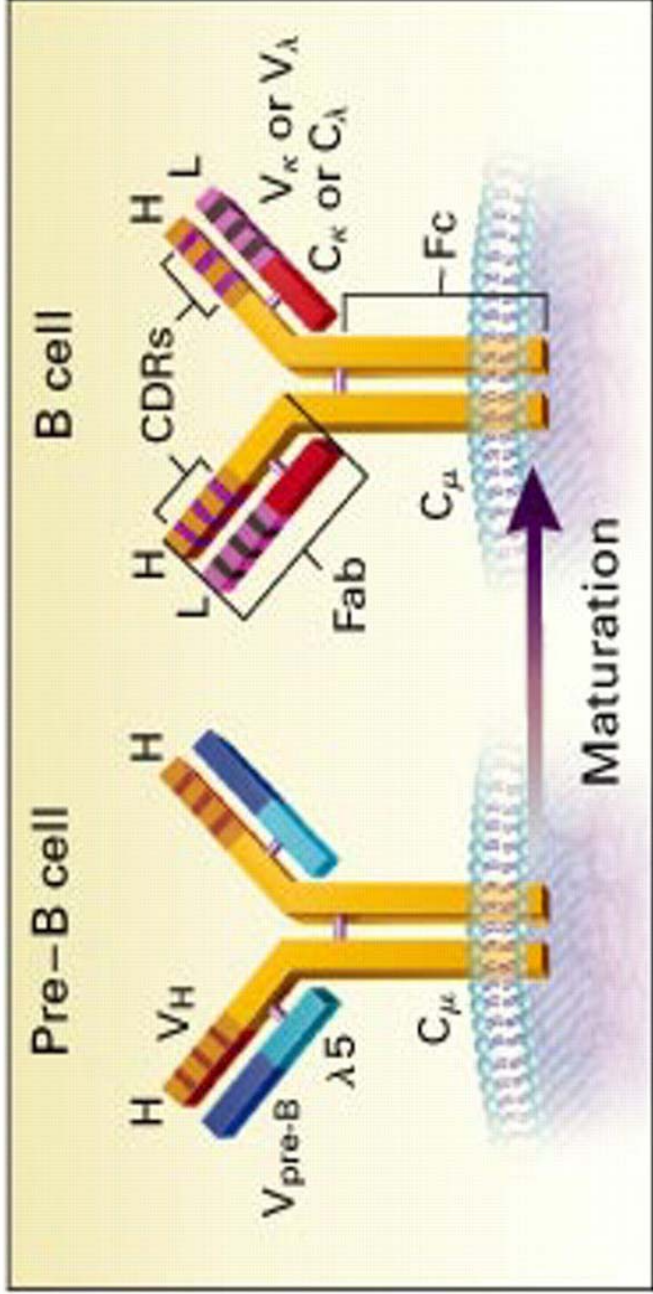
Ontogenia de los linfocitos T

CD4 o CD8



Linfocito T maduro

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



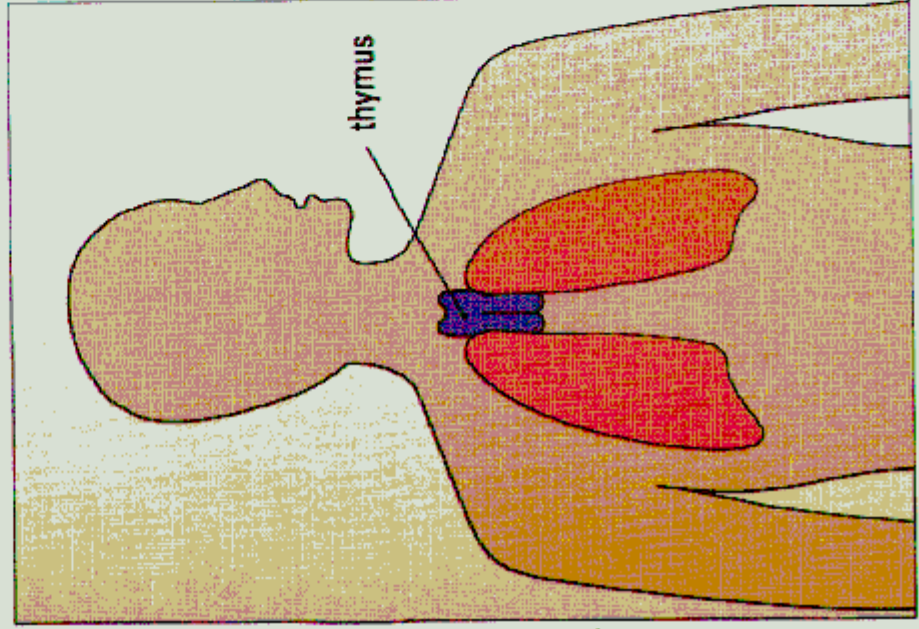
Ontogenia de linfocitos T

- 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 $TCR\gamma\delta$ o $TCR\alpha\beta$
 - Selección positiva y negativa
 - Escoger entre CD4 o CD8

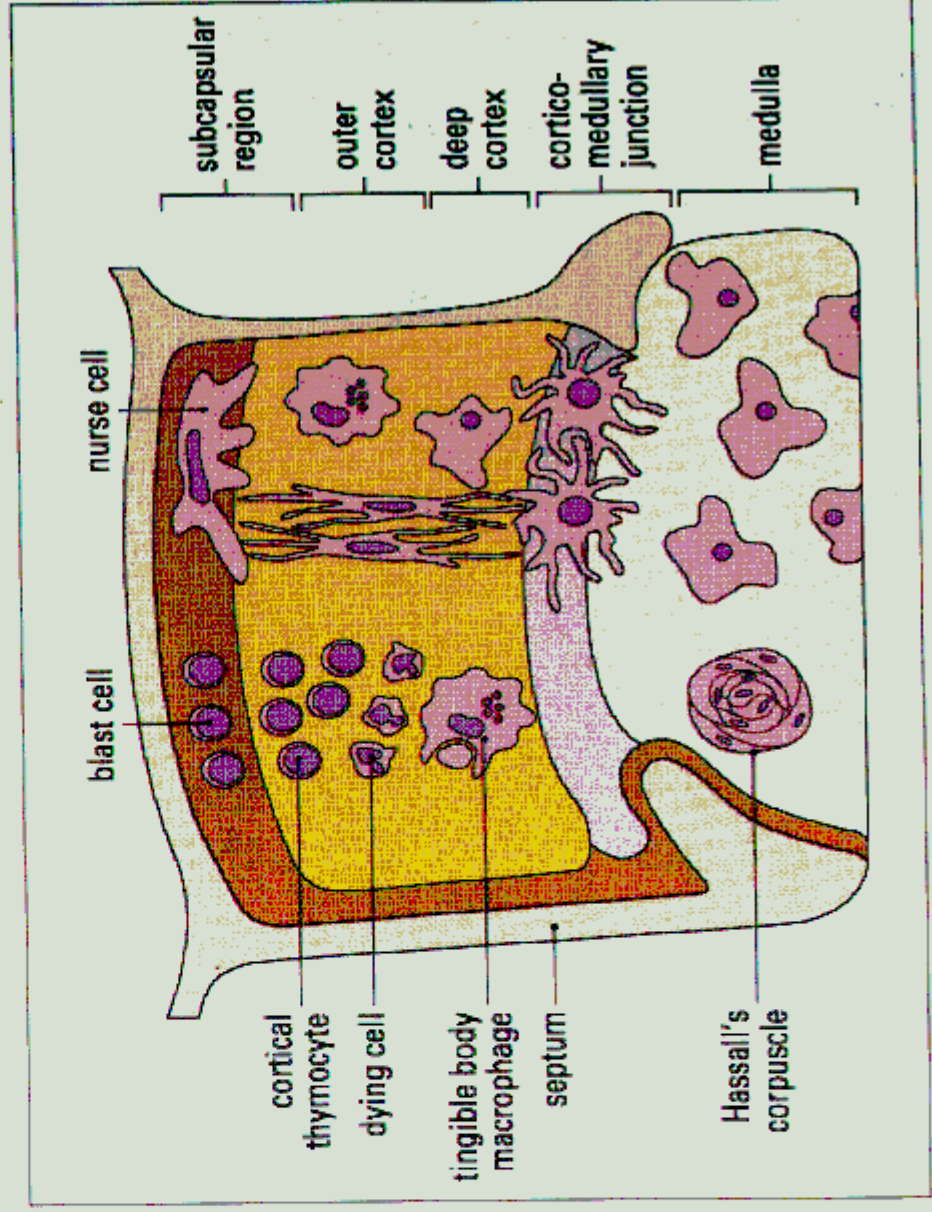
Ontogenia de linfocitos T

- 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



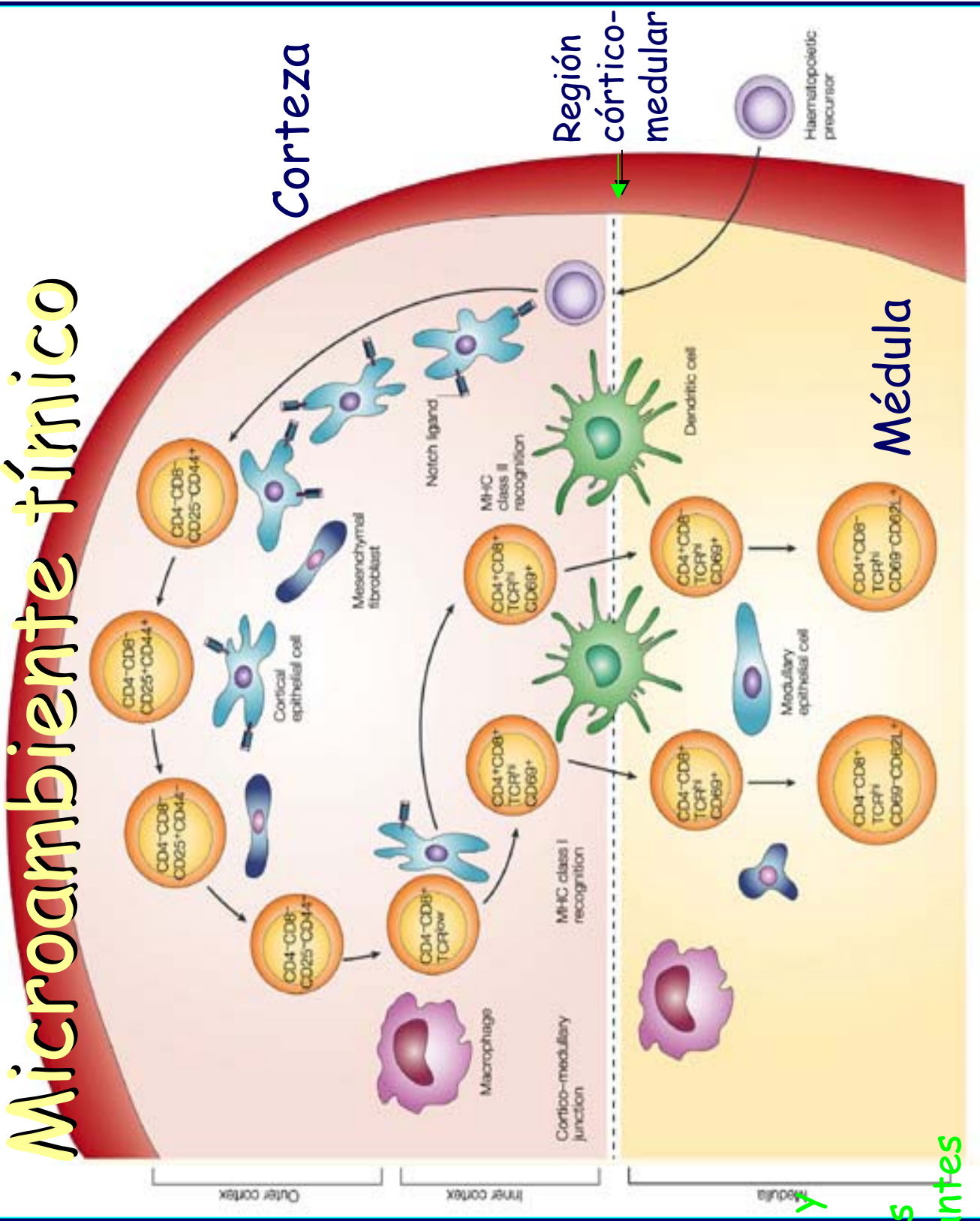
Position and structure of the thymus



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

Estadio I (timocito temprano):

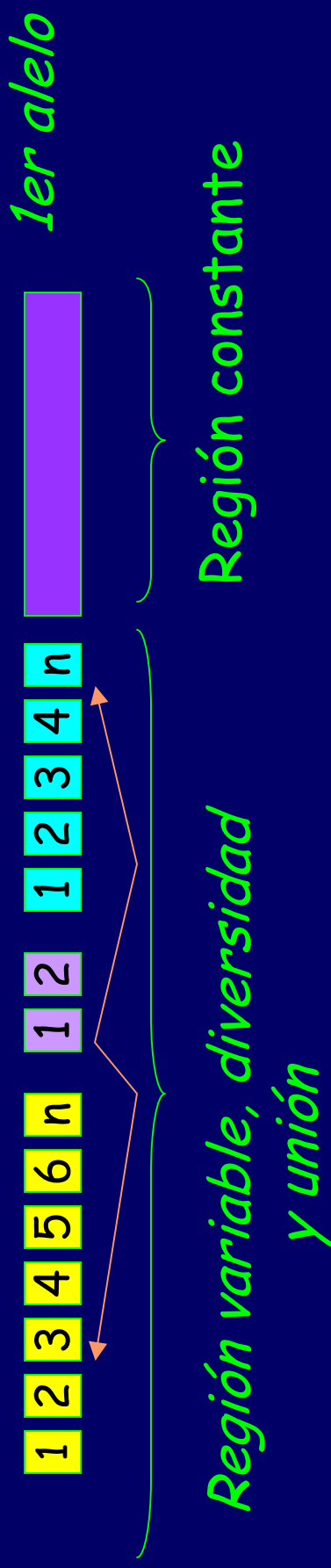
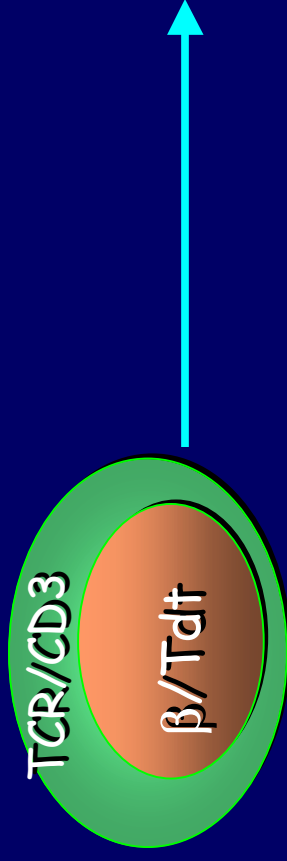
Reordenamiento de la

Cadena β del TCR

(receptor del linfocito T)

Doble negativos (DN)

proT a preT



Ontogenia de Linfocitos T

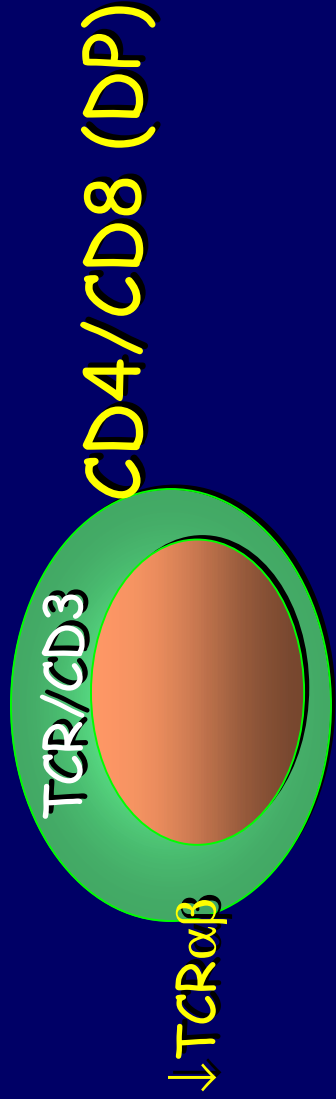
Reordenamiento de la Cadena α del TCR (receptor del linfocito T) Doble negativos (DN)

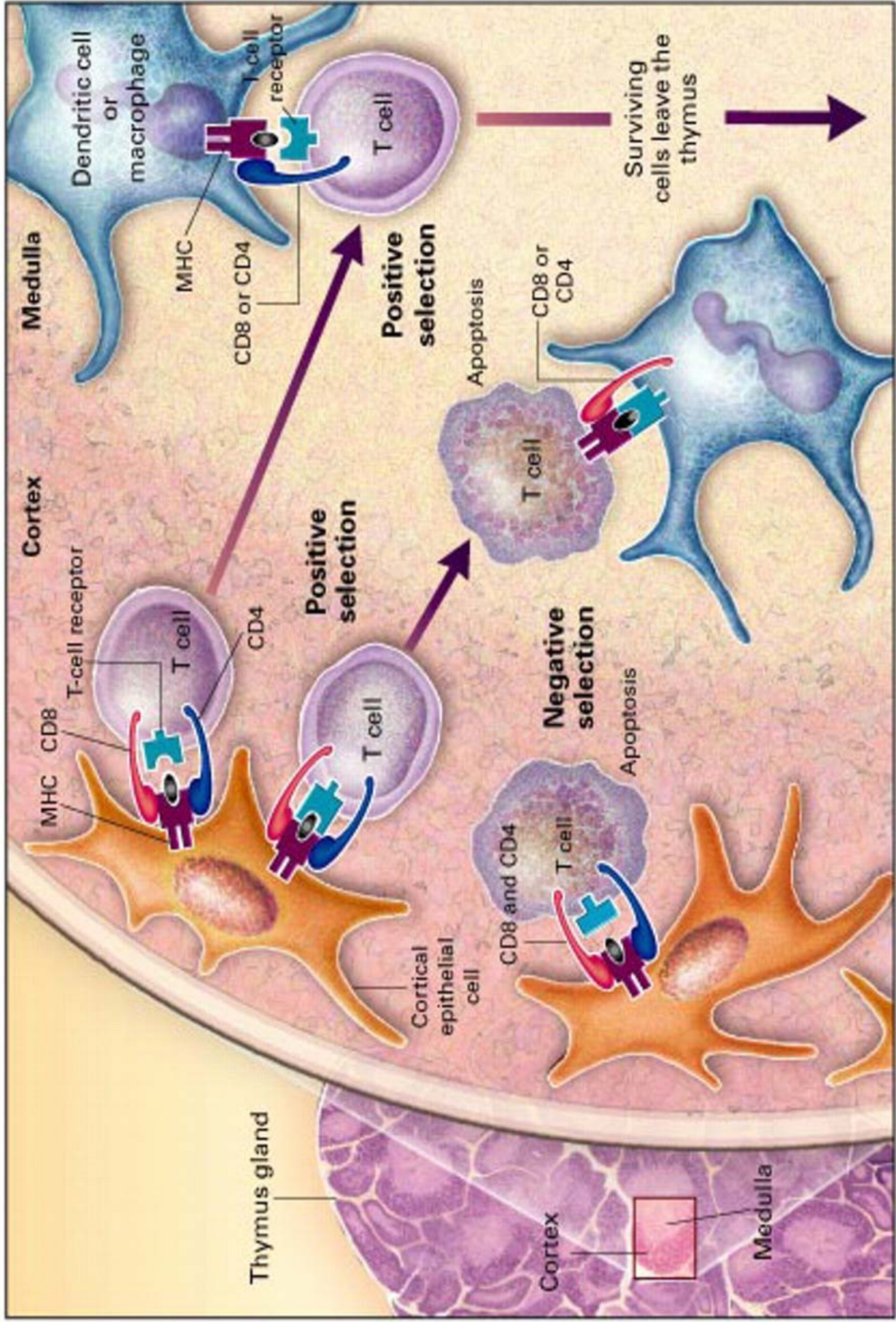


Región variable, diversidad y unión

Región constante

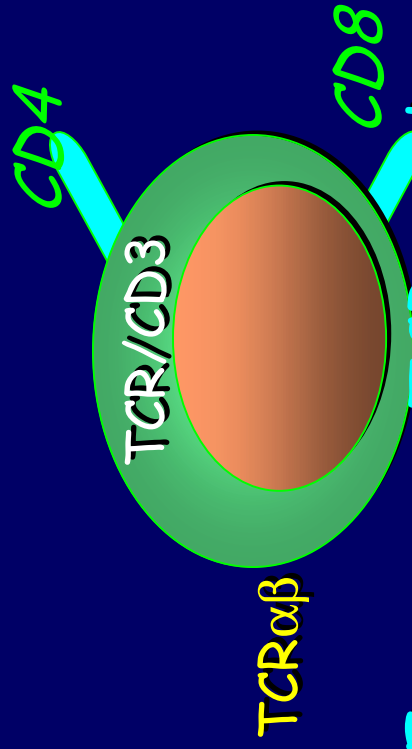
Estadío II (timocito intermedio o común):



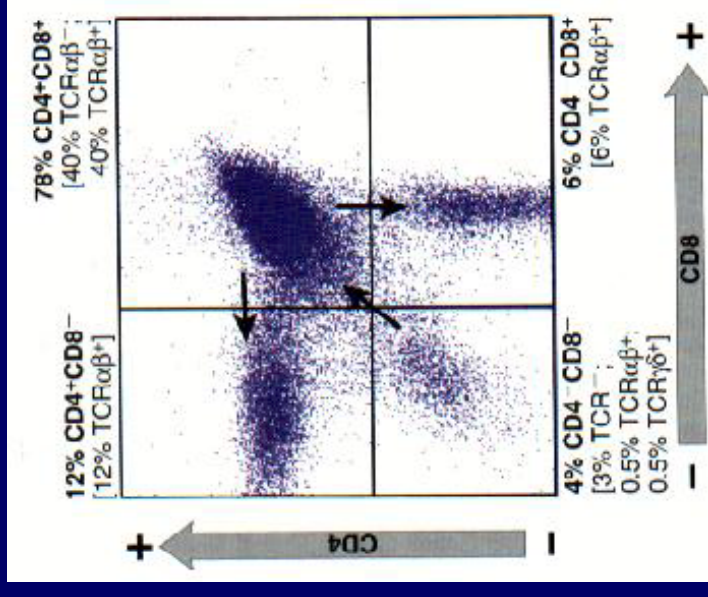


Ontogenia de Linfocitos T

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

Estadío IIII (linfocito T maduro):

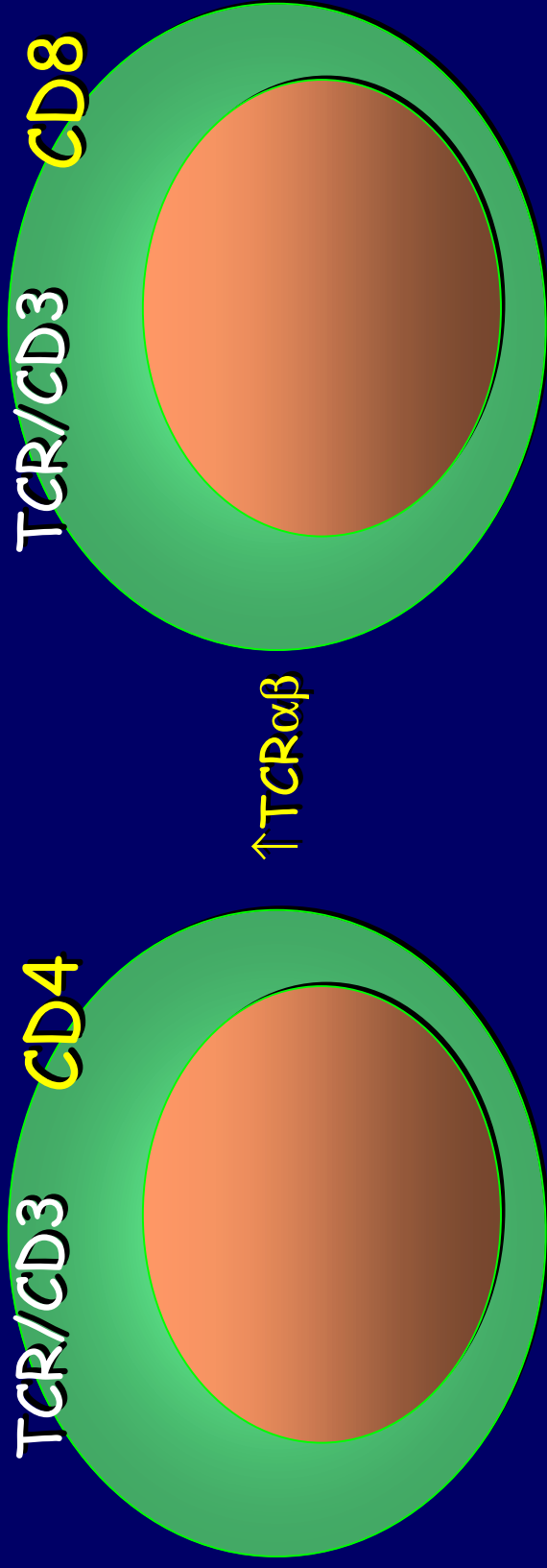
MHC-II

MHC-I

TCR/CD3 CD4

TCR/CD3 CD8

↑TCRαβ



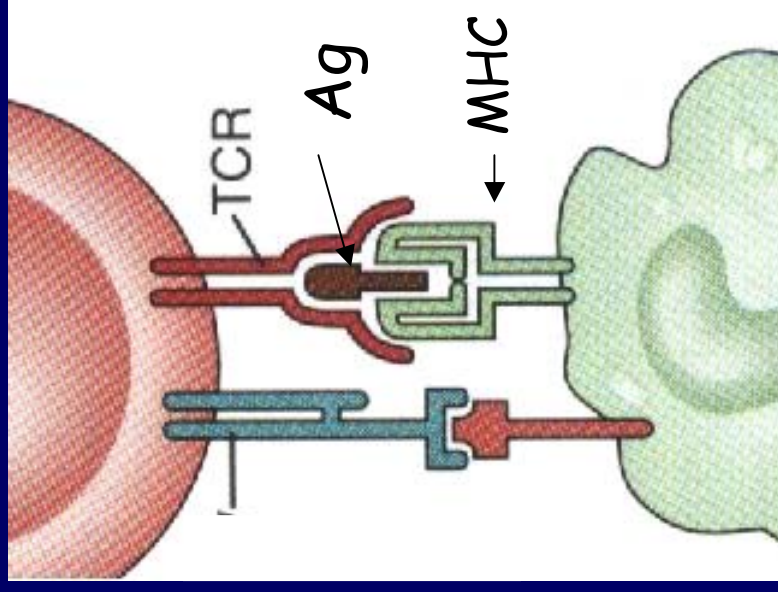
Ontogenia de linfocitos T

- 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

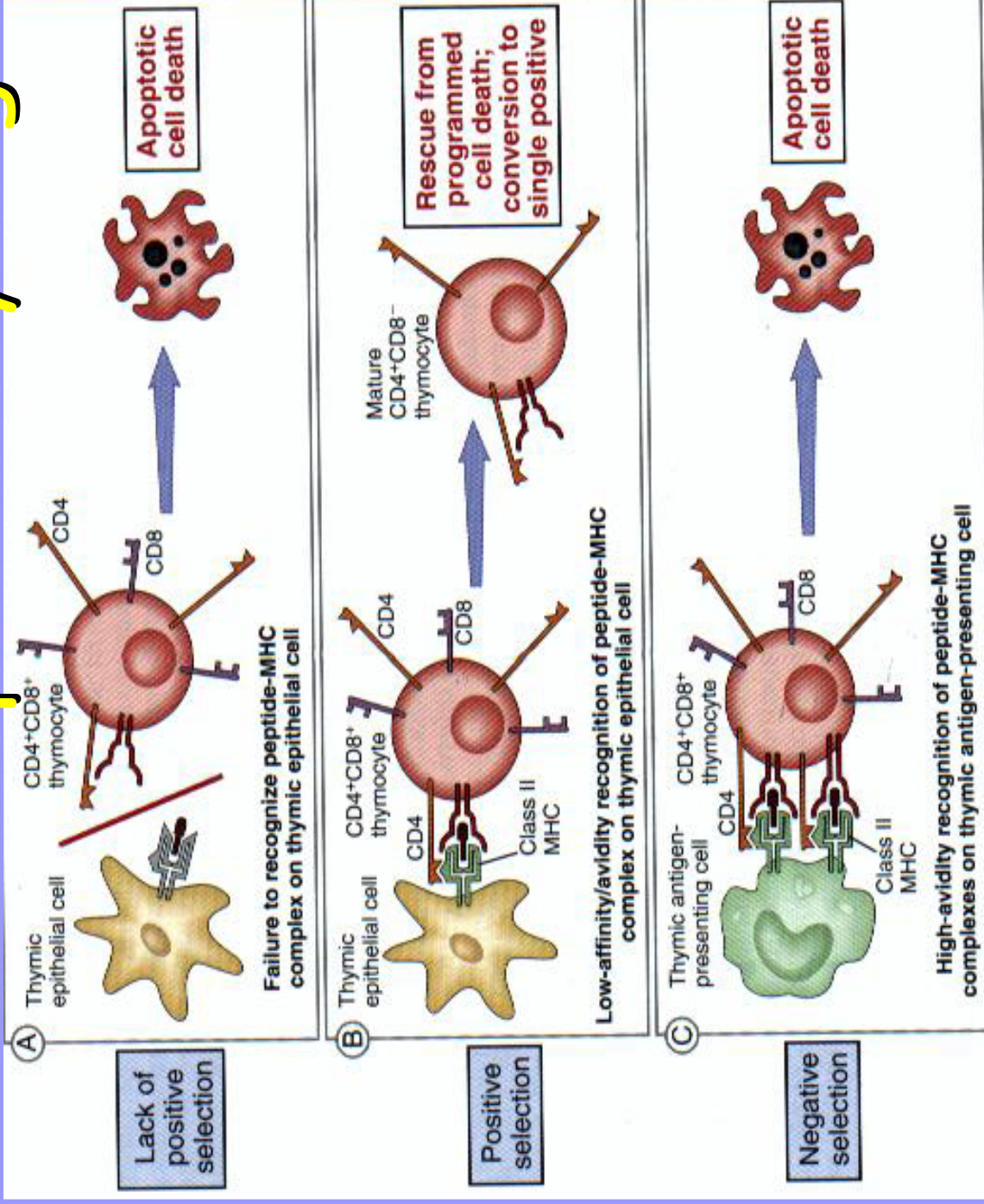
Ontogenia de Linfocitos T

Control de
calidad:

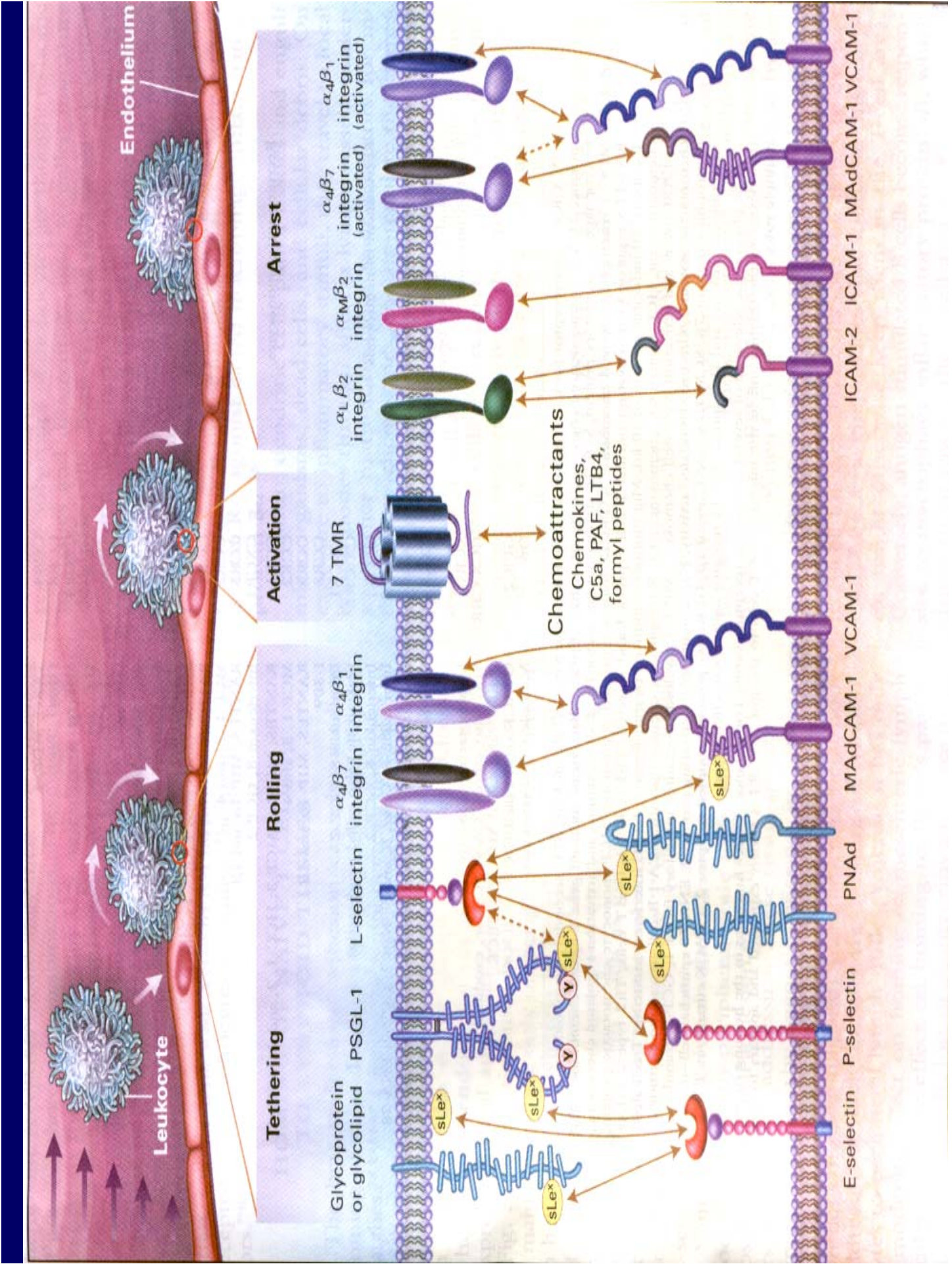
Capaz de interactuar
con MHC propia (base
de toda respuesta
inmunológica) y de
esta manera reconoce
los antígenos
presentados



Ontogenia de Linfocitos T: Selección positiva y negativa



Muerte o
anergia

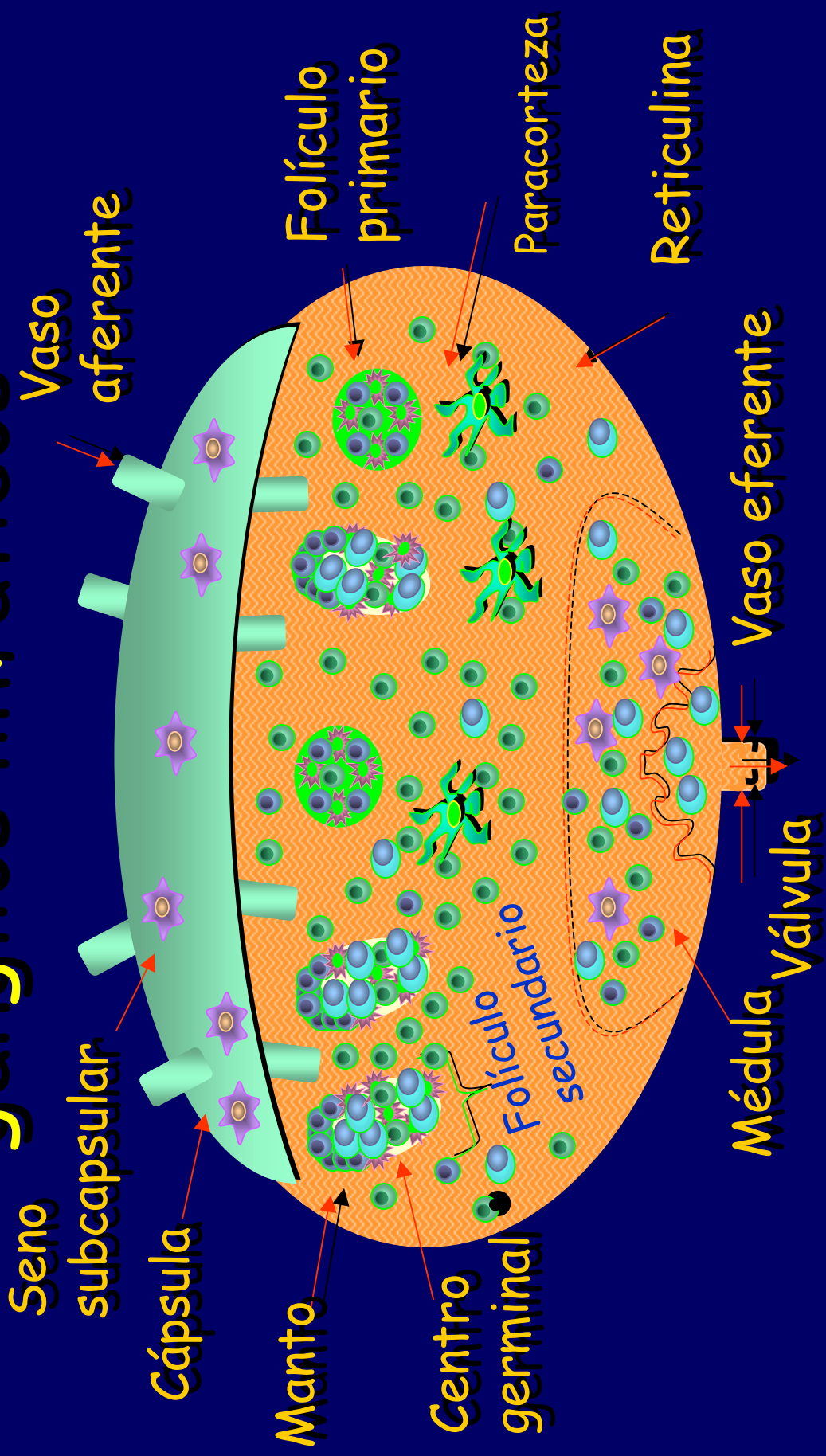


**Órganos secundarios y
maduración final de los
linfocitos**

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

Centro germinal

Zona externa
Cel. T

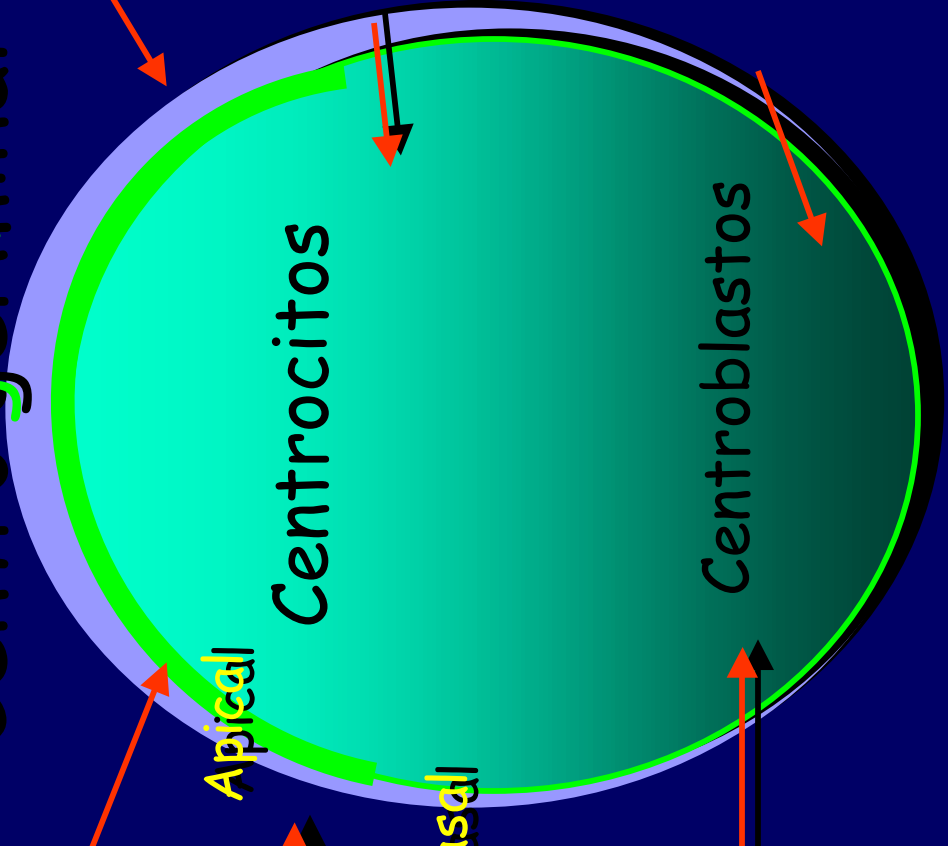
Zona clara

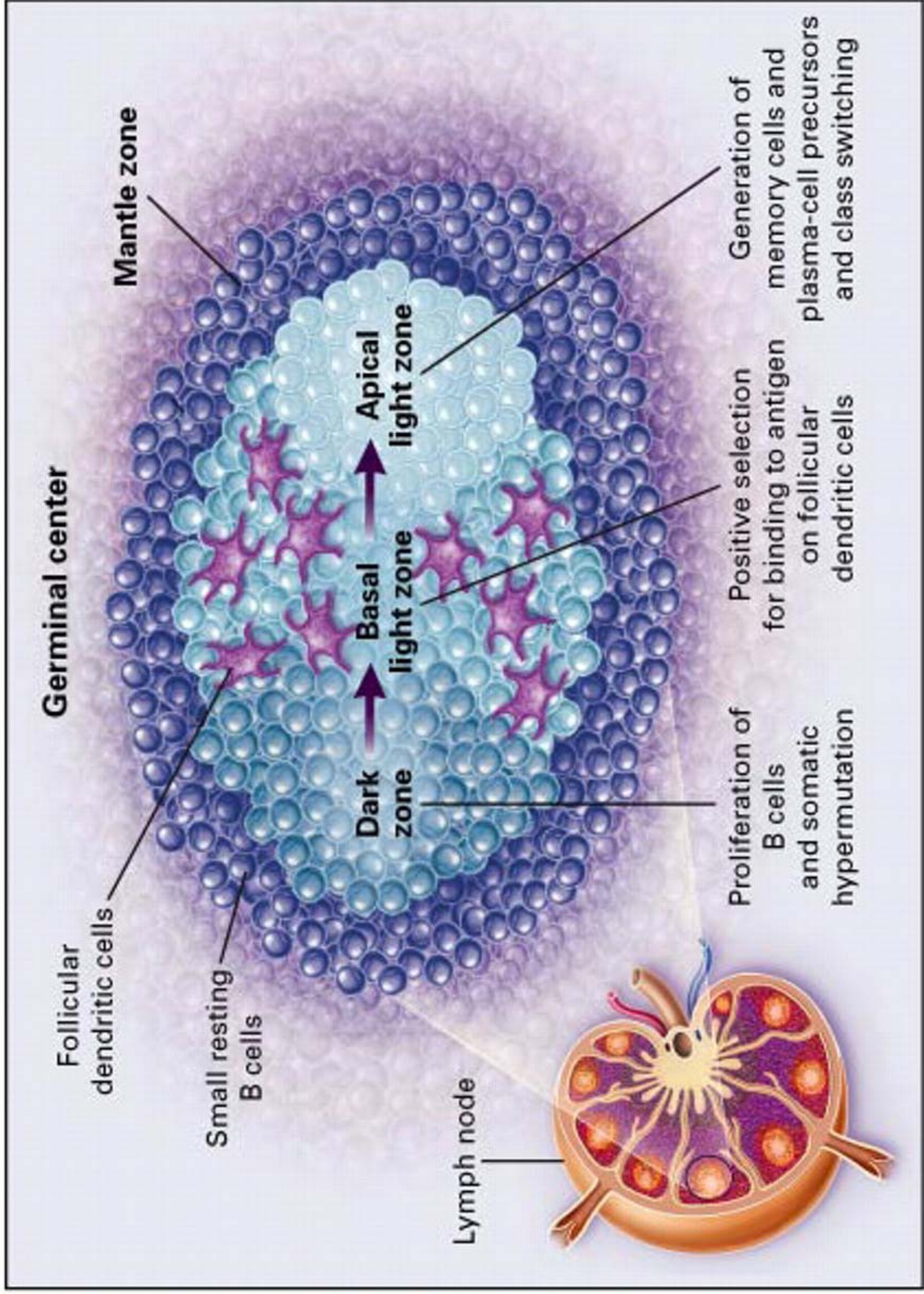
Zona oscura

Manto folicular

Red de C.
Dendríticas foliculares

Pocas C.
Dendríticas foliculares





Órganos secundarios: ganglios linfáticos

Cordones paracorticales:

