



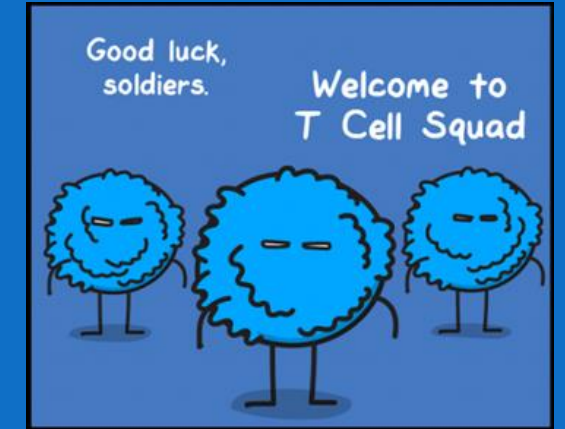
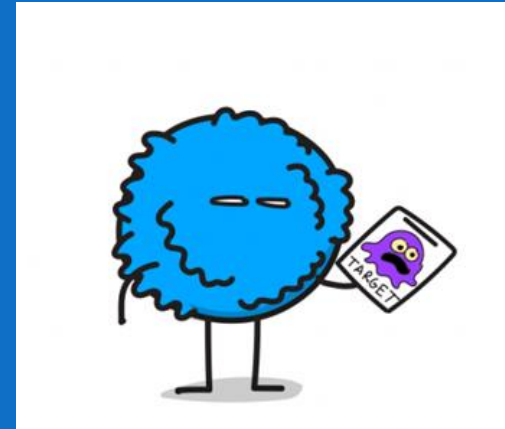
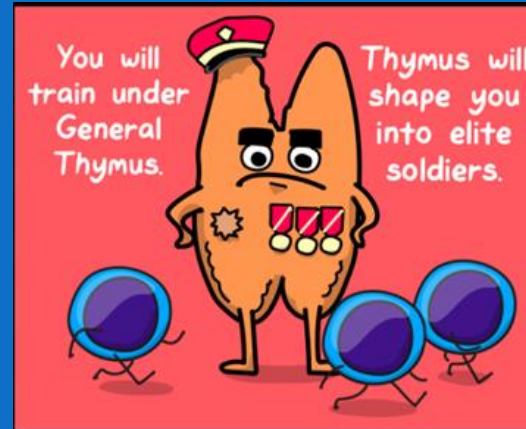
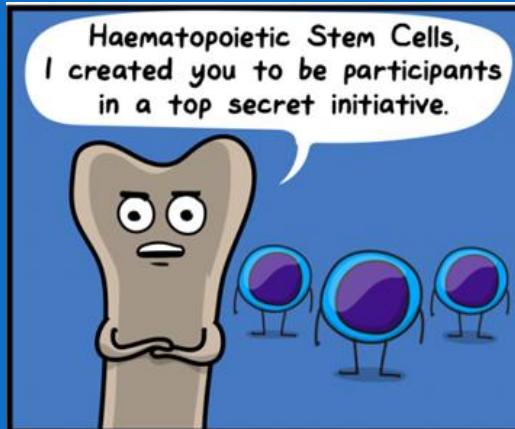
MEDICINA  
UNIVERSIDAD DE LOS ANDES  
MÉRIDA VENEZUELA



ula  
Instituto  
de Inmunología  
Clínica Idic

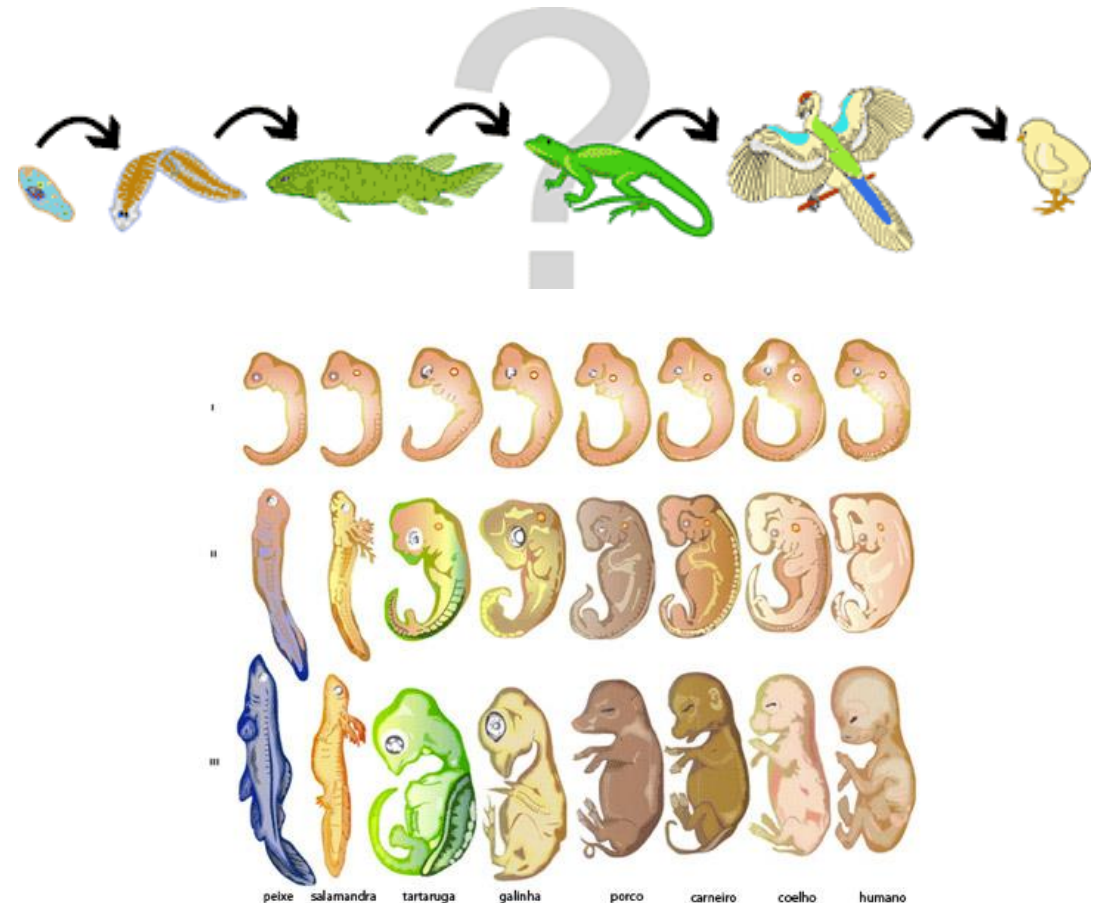
# ONTOGENIA DEL SISTEMA INMUNOLÓGICO

PROF. JUAN CARLOS GABALDÓN FIGUEIRA



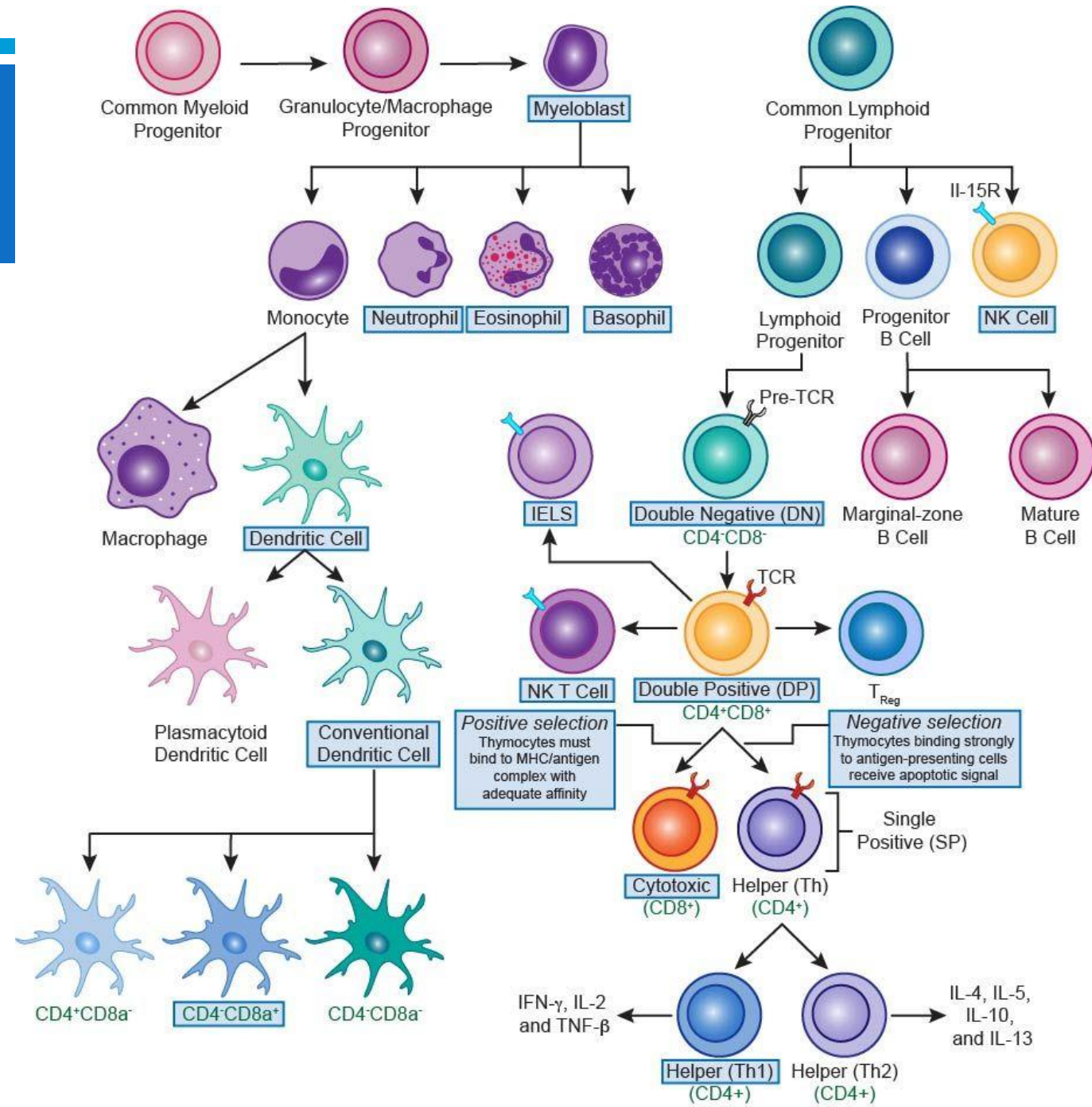
# ONTOGENIA EN INMUNOLOGÍA

- **Ontogenia** *ontos* (ὄντος): ser o ente, *gêneia* (γένεια): Desarrollo del individuo, referido en especial al período embrionario.
- Es el proceso de desarrollo y maduración de las líneas celulares.
- Ocurre en la médula ósea (Linfocitos B, NK (?) y serie mieloide).
- Ocurre en el timo para los linfocitos T.
- Da como resultado células maduras, naive.

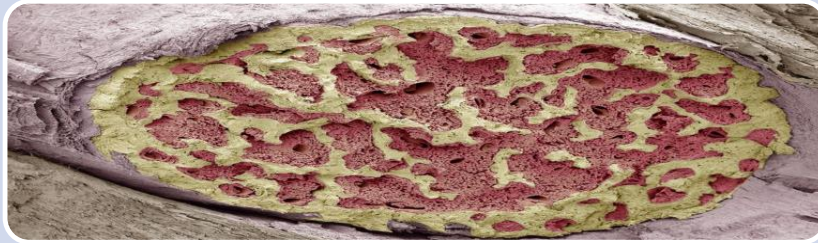


# LAS CÉLULAS DE LA RESPUESTA INMUNE

- Todas las células del sistema inmunológico provienen de un precursor común (HSC).
- Son originadas en la médula ósea.
- Pueden madurar en distintos tejidos.
- Se dividen en una rama mieloide y otra linfoide.



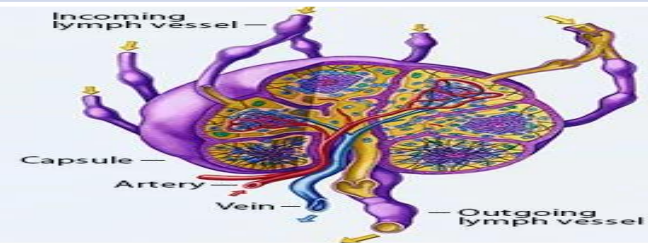
# LOS ÓRGANOS LINFOIDES



## Generadores

Expresión primaria de receptores.  
Maduración, fenotípica y funcional

Timo, médula ósea, hígado fetal (B1, T  
 $\gamma\delta$ )

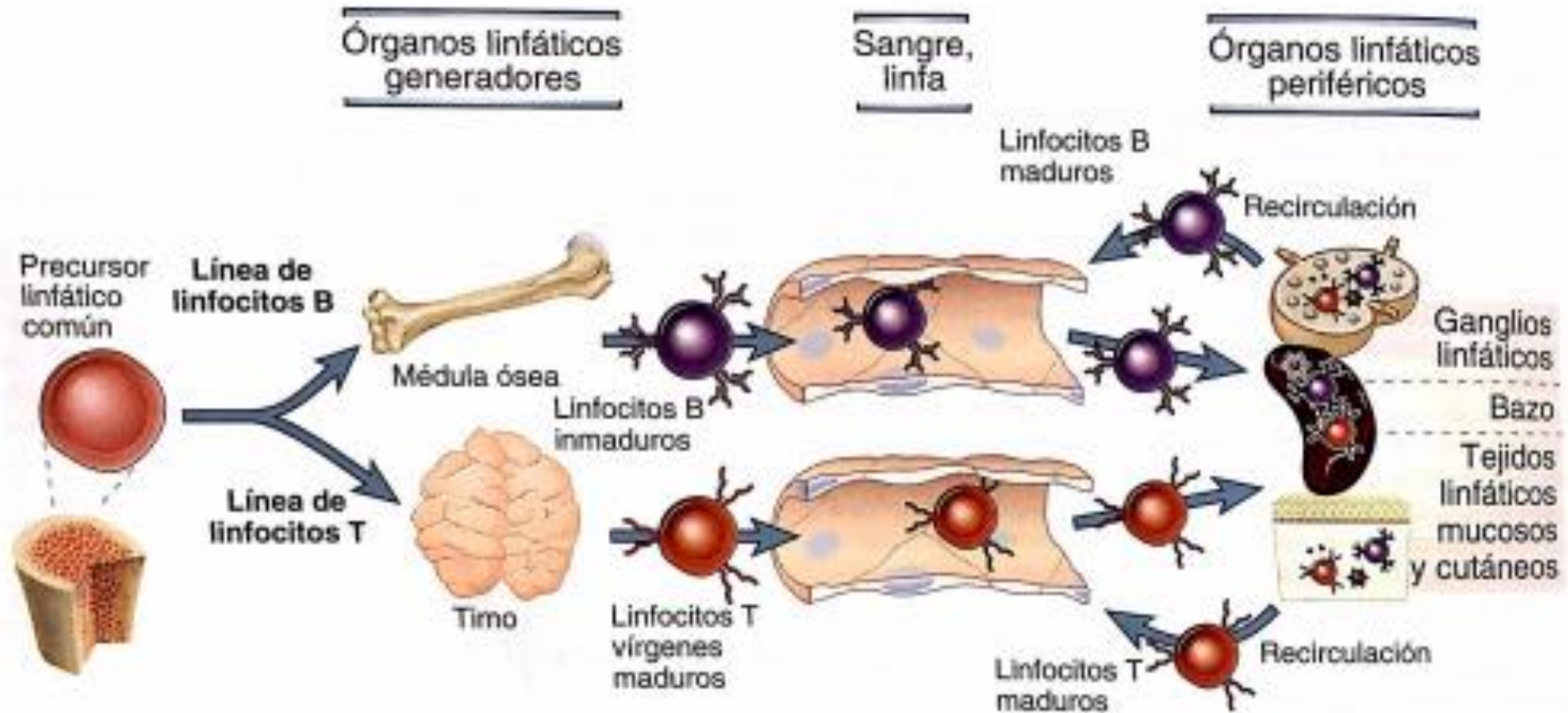


## Periféricos

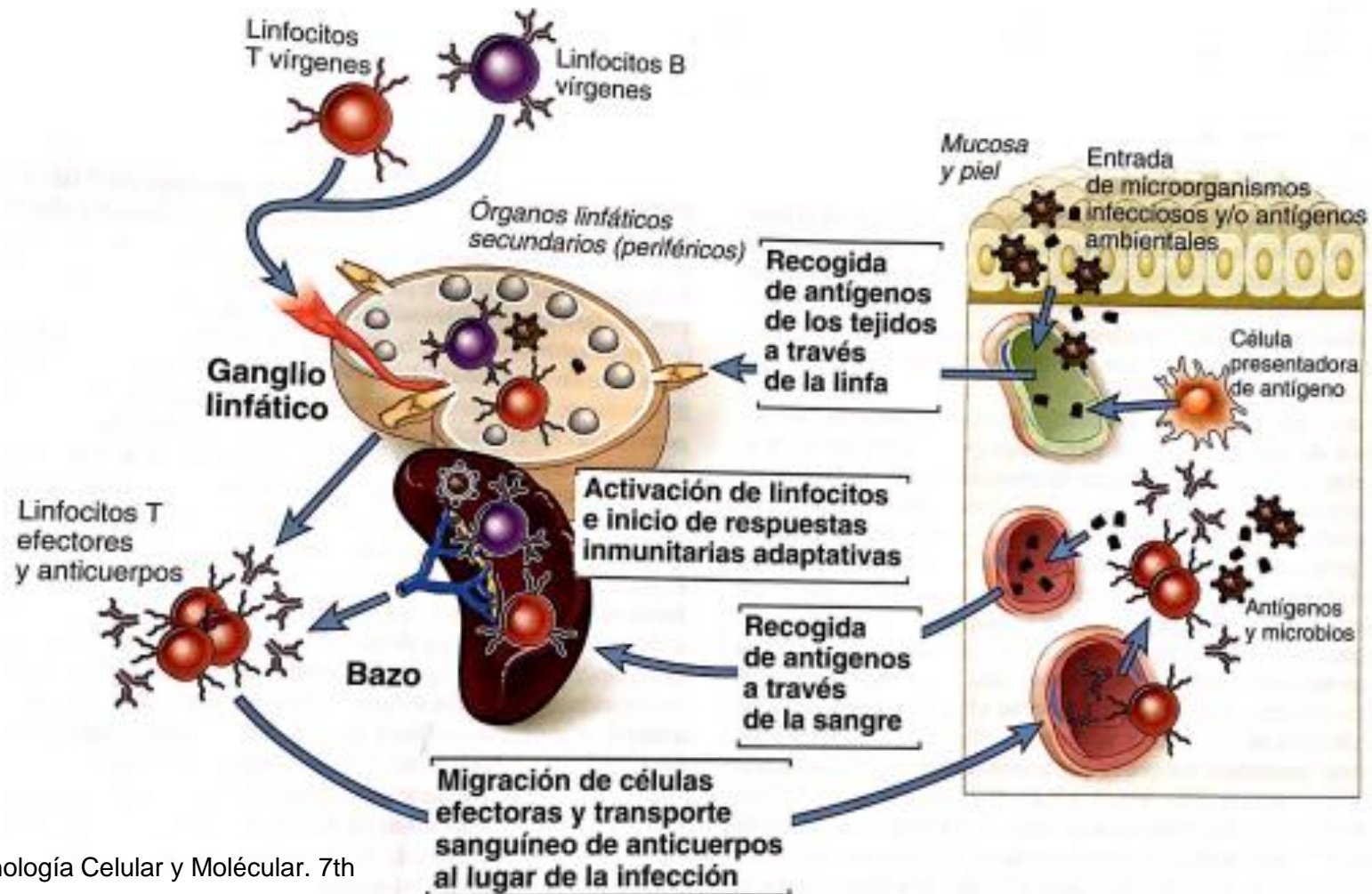
Exposición al antígeno, inicio y  
desarrollo de respuesta inmune.

Bazo, ganglios linfáticos, MALT, etc.

# LOS ÓRGANOS LINFOIDES

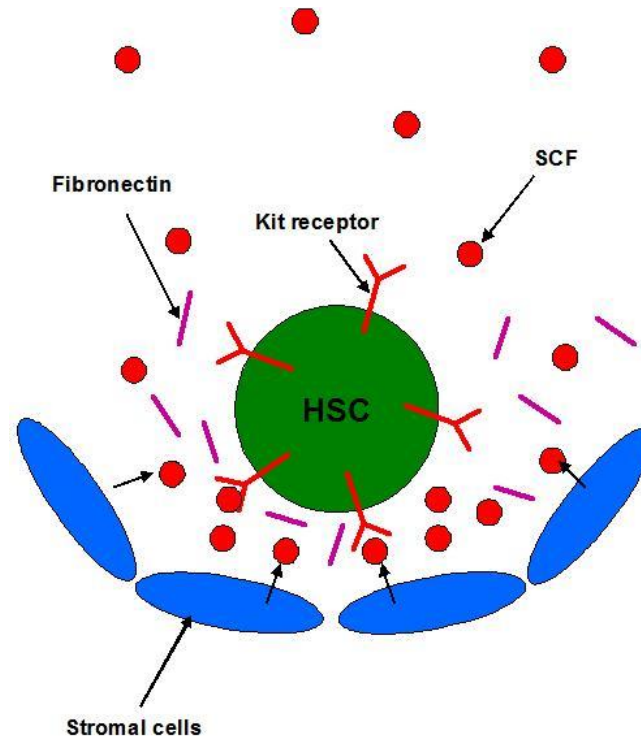


# LOS ÓRGANOS LINFOIDES



# LA CÉLULA MADRE HEMATOPOYÉTICA (HSC)

- Células pluripotenciales con la capacidad de autorrenovarse.
- Usualmente en estado de quiescencia.
- No expresan marcadores celulares maduros.
- **Expresan c-kit y CD34.**
- **CD133 marcador humano.**
- Tienen una baja tasa metabólica.
- Hipoxia
- Sometidas a poco estrés oxidativo.
- Habitan en nichos especiales en la médula ósea.



## Adult Murine Stem Cell Markers Lineage<sup>-</sup> cKit<sup>+</sup> Sca1<sup>+</sup>

<p>Long term stem cell (quiescent)</p>	<p>CD150<sup>hi</sup> CD48<sup>-</sup> CD41<sup>-</sup> Rho123<sup>lo</sup> CD34<sup>lo</sup> Flt3R<sup>-</sup> CD49<sup>lo</sup> CD244<sup>-</sup> CD229<sup>-</sup></p>	<p>CD150<sup>+</sup> Platelet biased Stem Cells CD48<sup>-</sup> Vwf<sup>+</sup></p>
<p>Intermediate term stem cell</p>	<p>Rho123<sup>lo</sup> CD34<sup>lo</sup> Flt3R<sup>-</sup> CD150<sup>lo</sup> CD49<sup>hi</sup></p>	<p>CD150<sup>+</sup> Myeloid biased Stem Cells CD48<sup>-</sup> CD41<sup>+</sup></p>
<p>Short term stem cell</p>	<p>CD34<sup>hi</sup> Flt3R<sup>+/+</sup> Rho123<sup>hi</sup> CD150<sup>-</sup></p>	<p>Lymphoid Myeloid Stem Cells CD150<sup>-</sup> CD34<sup>+</sup> Flt3R<sup>+</sup></p> <p>Flt3R<sup>+</sup> CD27<sup>+</sup></p>

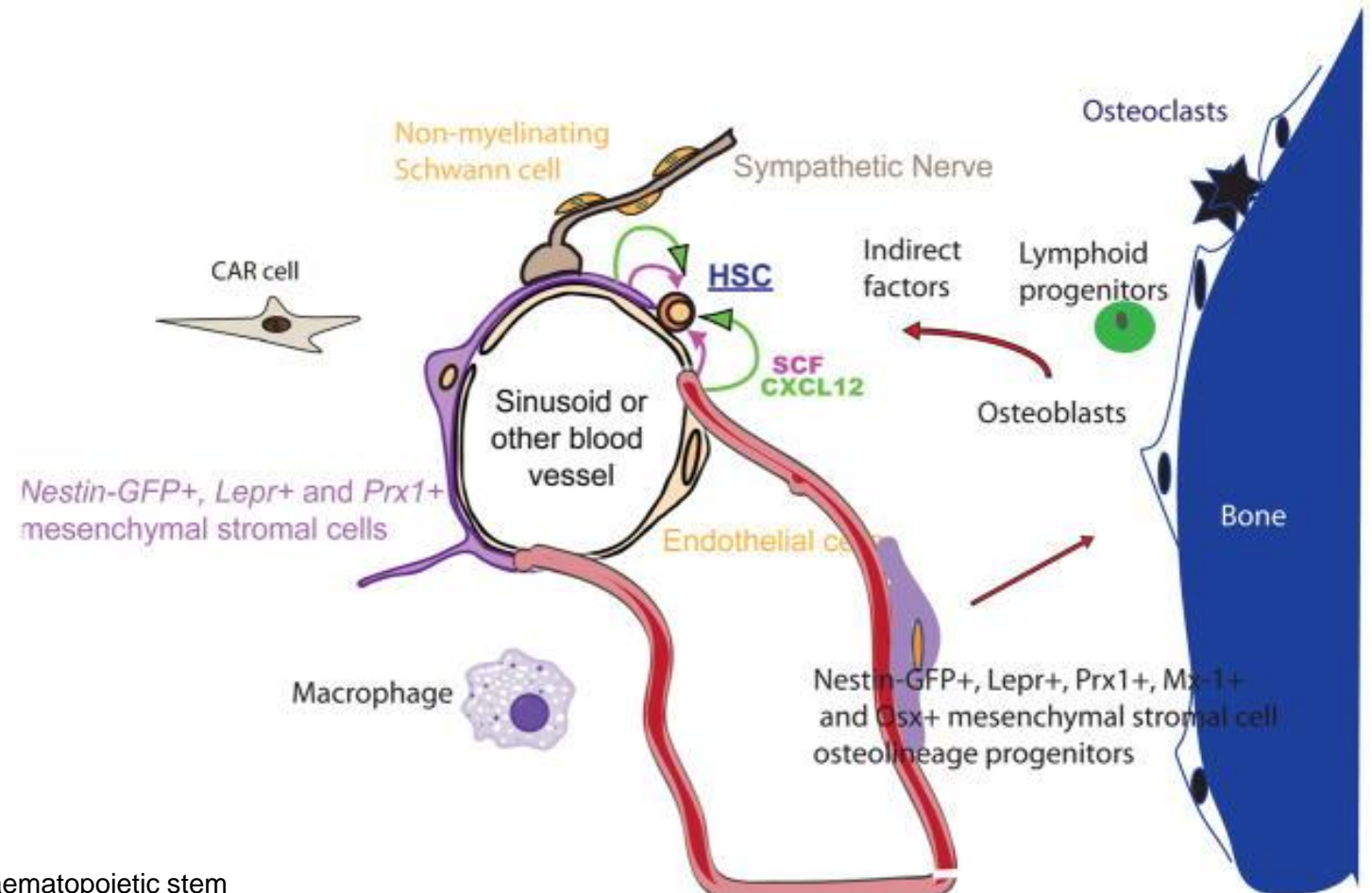
Ng, Ashley P., and Warren S. Alexander. "Haematopoietic stem cells: past, present and future." *Cell death discovery* 3 (2017): 17002.

Horn PA, Tesch H, Staib P, Kube D, Diehl V, Voliotis D (February 1999). "Expression of AC133, a novel hematopoietic precursor antigen, on acute myeloid leukemia cells". *Blood*. **93** (4): 1435–7

Imagen tomada de: Ludachris55 - Own work, Public Domain, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=6944912>

# EL NICHOS DE LA HSC

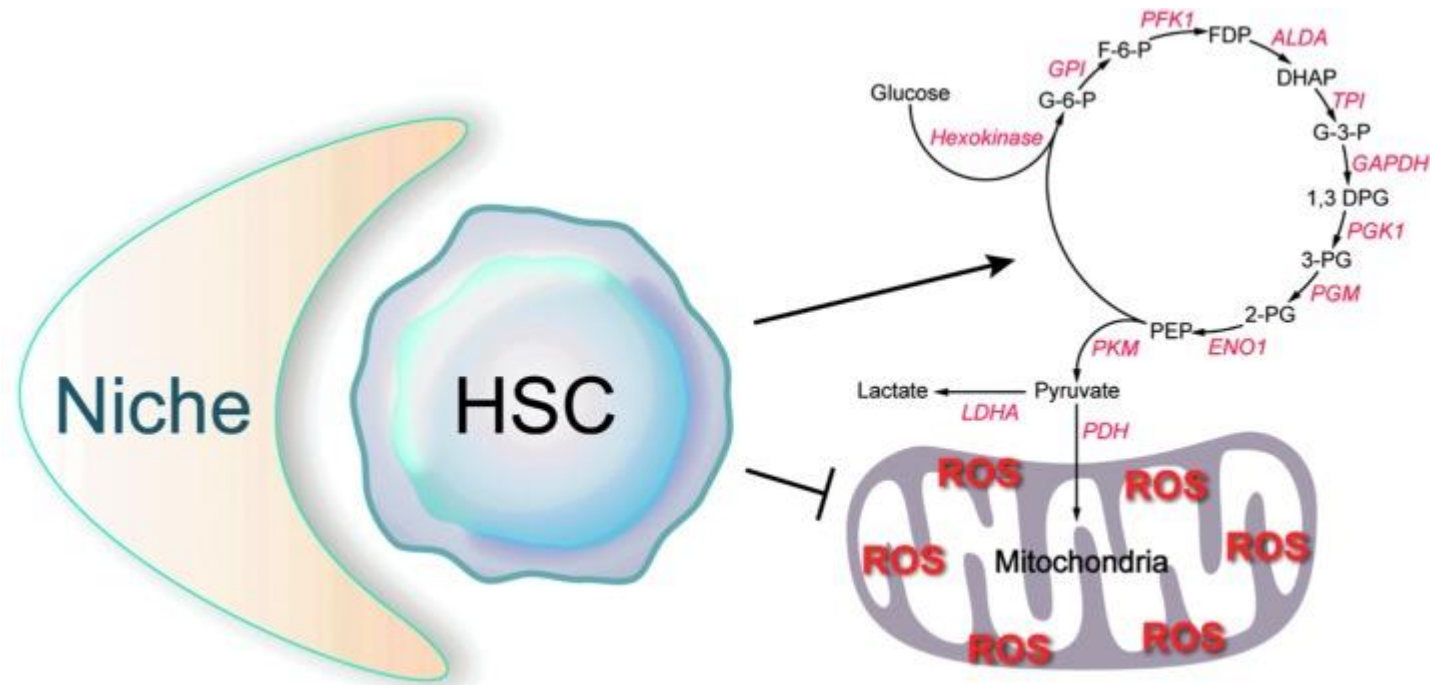
- Microambientes donde se desarrollan las HSC en la médula ósea.
- Formadas por células estromales y endoteliales, nerviosas y otras.
- Producen SCF, E-selectina y CXCL12. (adhesión y desarrollo).
- **CXCL12 es expresado por células CAR, vital para mantenimiento en MO.**
- Se ubican en el endostio cerca de los sinusoides medulares.
- Los osteoblastos regulan indirectamente la maduración y forman nichos de poblaciones comprometidas.





# METABOLISMO DE LA HSC

- La médula ósea es un tejido hipóxico.
- Las HSC utilizan predominantemente la glicólisis anaerobia para obtener ATP.
- Poco consumo de O<sub>2</sub>
- Tienen niveles de ATP y mitocondrias mas bajas que otras poblaciones.
- ATG5/7 promueven mitofagia.
- Menor producción de ROS.
- Consumo de O<sub>2</sub> aumenta al diferenciarse.
- Las HSC expresan Hif-1 $\alpha$ , que puede motivar el metabolismo anaeróbico.
- El rol de la hipoxia en la regulación de la HSC es controversial.



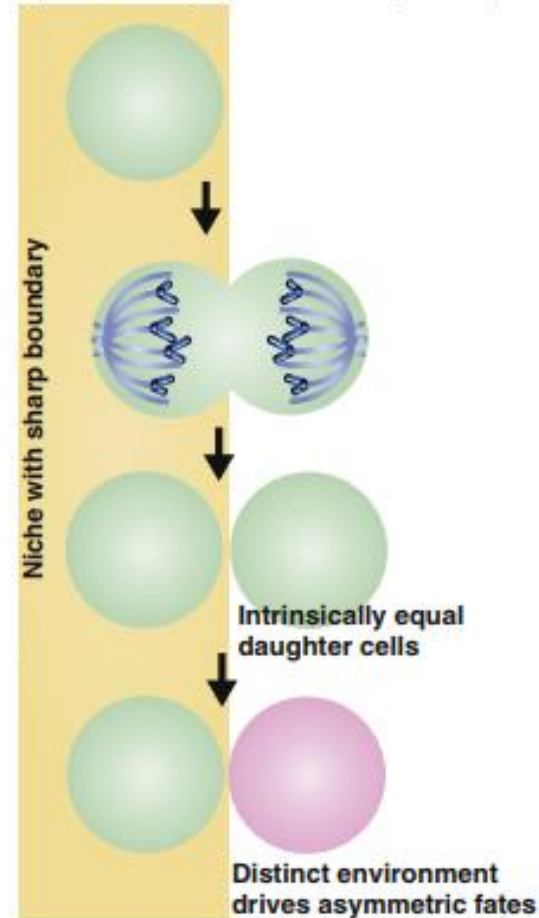
Zhang, Cheng Cheng, and Hesham A. Sadek. "Hypoxia and metabolic properties of hematopoietic stem cells." *Antioxidants & redox signaling* 20.12 (2014): 1891-1901.

Gomez-Puerto, Maria Catalina, et al. "Autophagy Proteins ATG5 and ATG7 Are Essential for the Maintenance of Human CD34+ Hematopoietic Stem-Progenitor Cells." *Stem Cells* 34.6 (2016): 1651-1663.

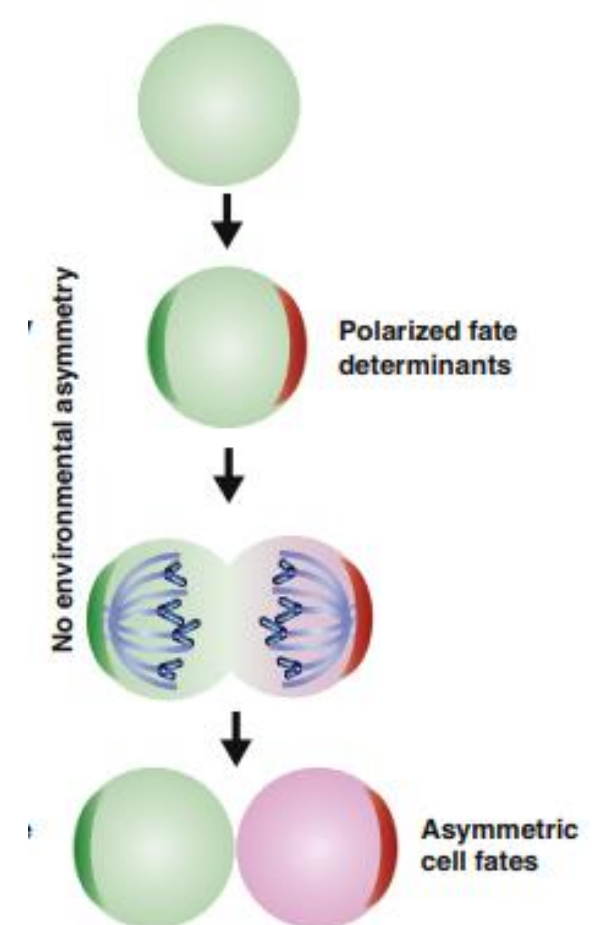
# DIVISIÓN CELULAR ASIMÉTRICA DE LA HSC

- Al dividirse, la HSC genera dos células idénticas que luego se diferencian.
- El huso mitótico es perpendicular al nicho.
- Una célula es igual a la madre y permanece asociada al nicho.
- La otra se aleja del nicho y comienza un proceso de diferenciación individual.
- El proceso permite la auto-renovación y diferenciación de la HSC.

(a) Driven only by extrinsic asymmetry



(b) Driven only by intrinsic asymmetry

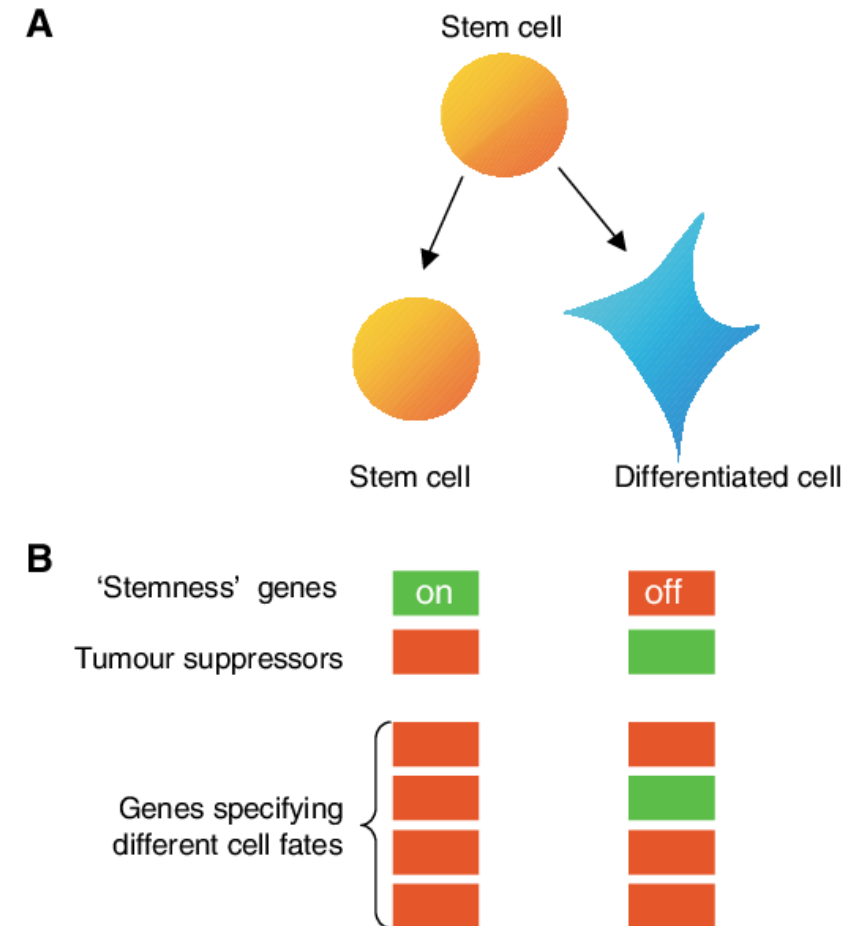


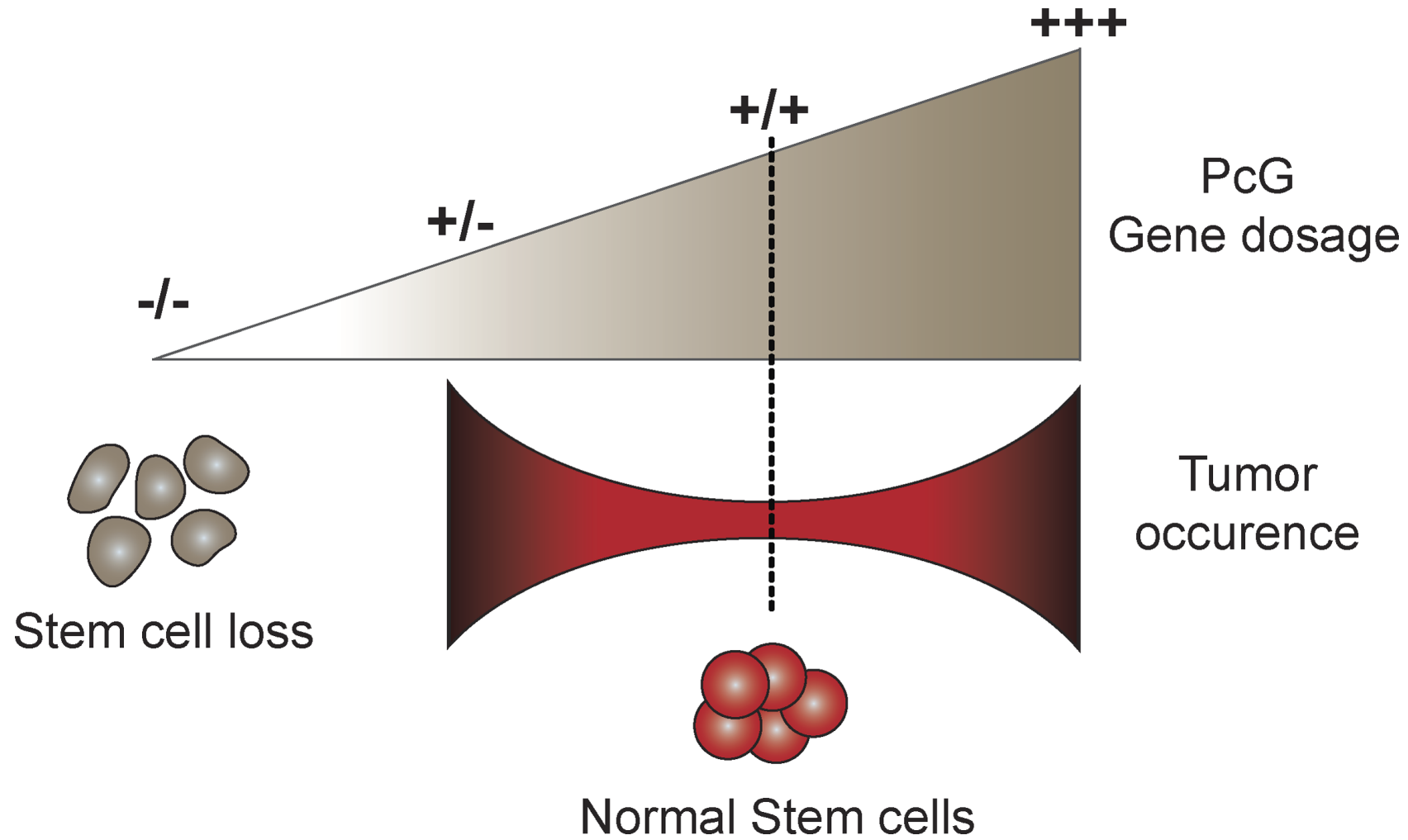
# ROL DE COMPLEJOS POLYCOMB

- Son proteínas de regulación epigenética.
- Complejos PRC1/2
- Metilan ciertas histonas inactivando genes relacionados con la diferenciación de las HSC.
- Mantienen a la HSC en estado de quiescencia.
- Bmi1 (PRC1) bloquea la diferenciación al linaje B.
- Ezh1/2 (PRC2) son vitales para mantener un número normal de HSC en la MO.

Ringrose, Leonie, and Renato Paro. "Polycomb/Trithorax response elements and epigenetic memory of cell identity." *Development* 134.2 (2007): 223-232.

Takamatsu-Ichihara, Emi, and Issay Kitabayashi. "The roles of Polycomb group proteins in hematopoietic stem cells and hematological malignancies." *International journal of hematology* 103.6 (2016): 634-642.

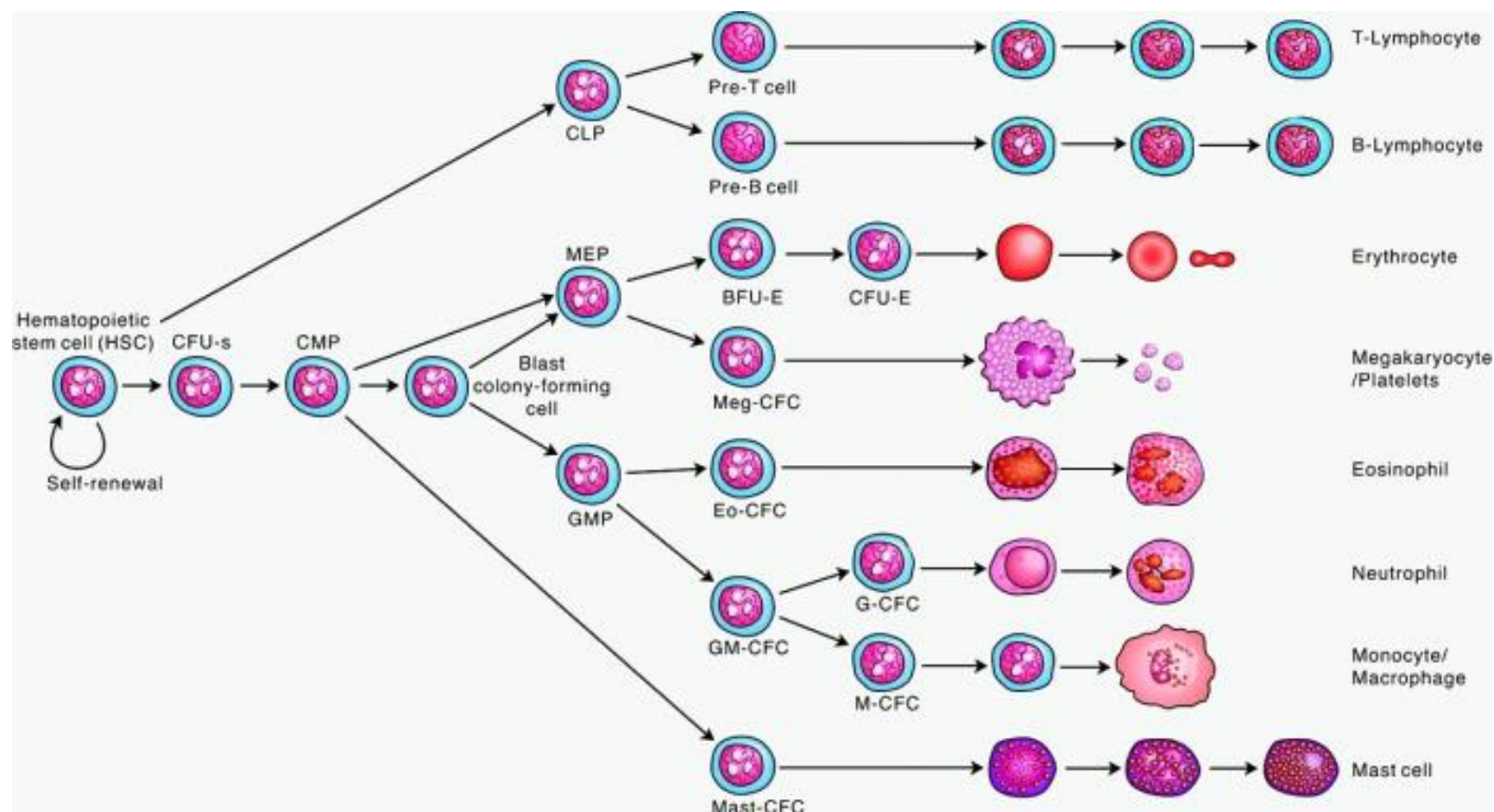




# ONTOGENIA DE LA SERIE LINFOIDE

La HSC inicialmente debe diferenciarse hacia un CMP o un CLP.

- El CLP originará la estirpe linfóide (T, B, NK, NKT)
- El CMP dará origen a toda la línea mieloide.
- POU (SPI) e Ikaros (IKZF1) son los principales factores de transcripción involucrados en este paso.

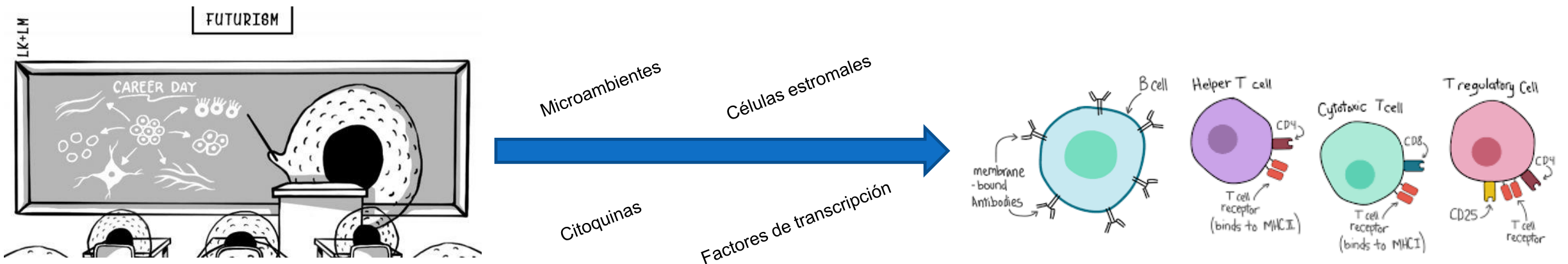


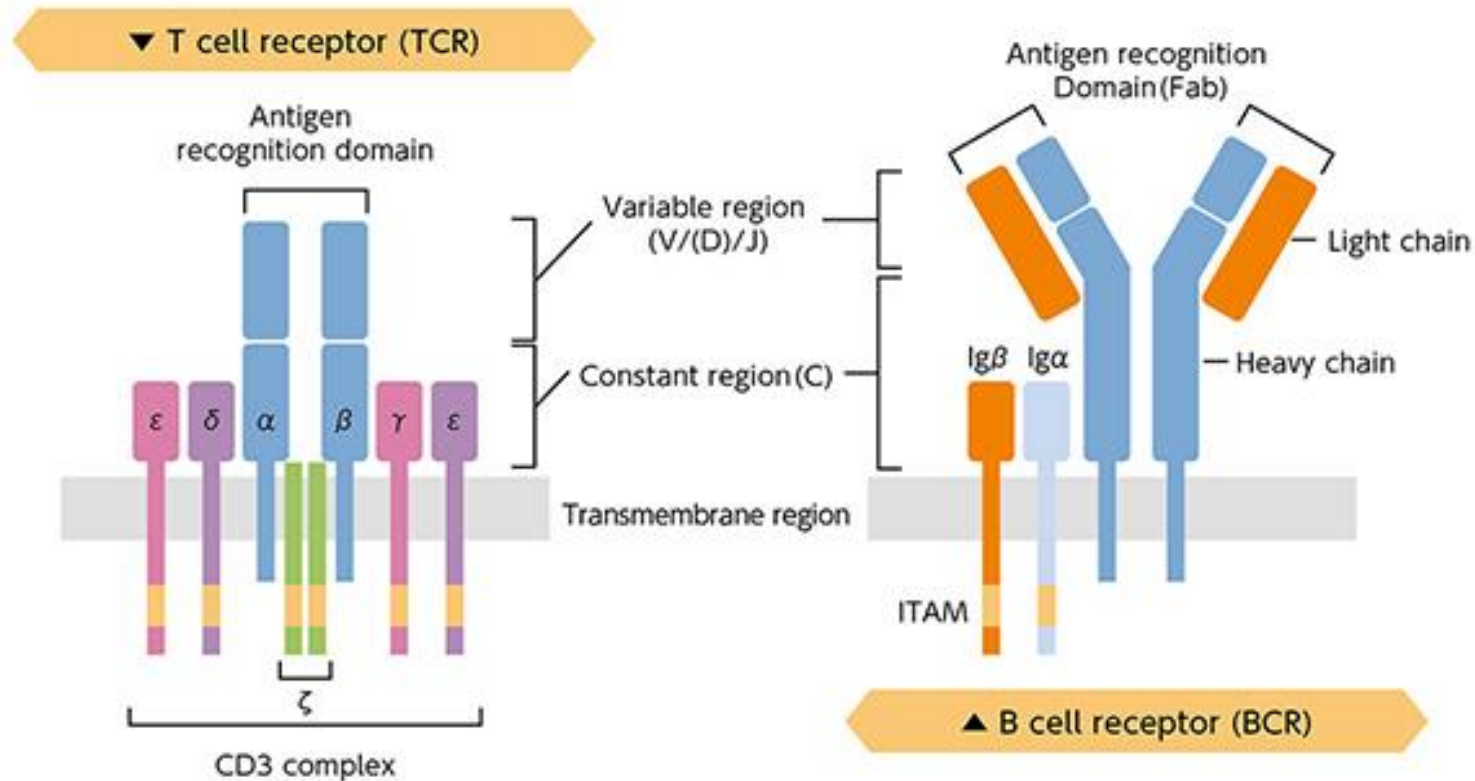
# ONTOGENIA DE LOS LINFOCITOS

Es un proceso complejo que busca garantizar el desarrollo de linfocitos funcionales.

La funcionalidad depende de que los receptores sean capaces de:

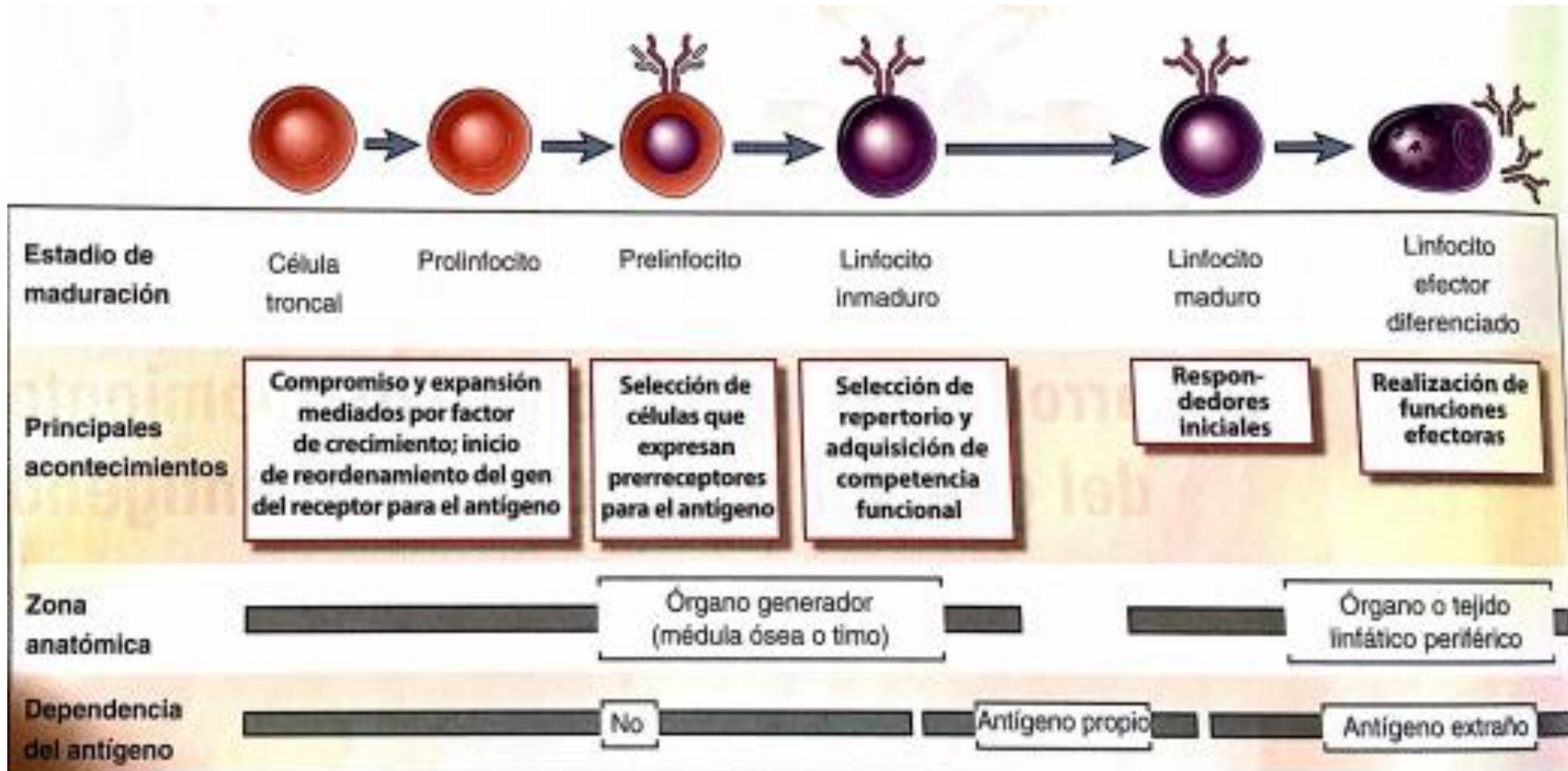
- Reconocer antígenos extraños.
- No reaccionar a antígenos propios.
- Permitir la comunicación de las células.



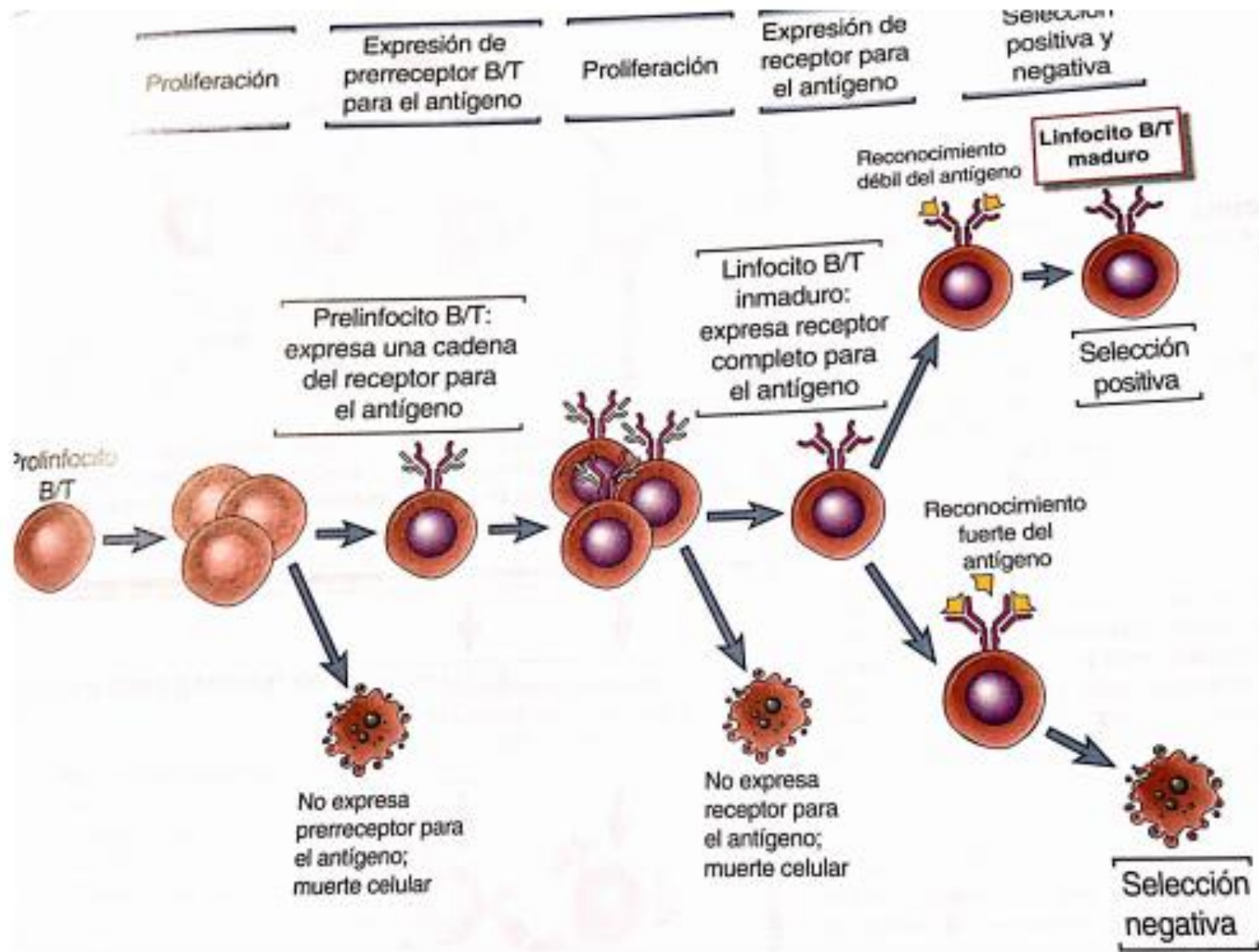


(Figure 1) The structure of TCR/BCR

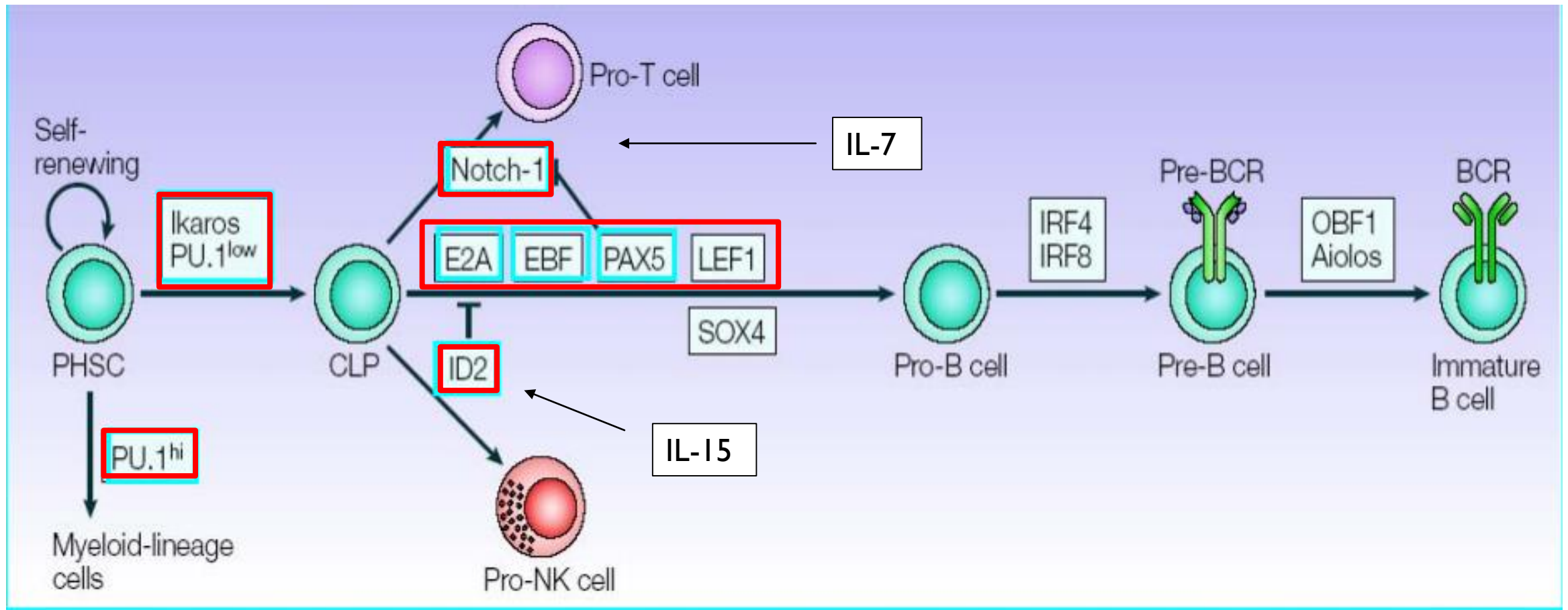
TCR is composed of  $\alpha$  chain and  $\beta$  chain, or  $\delta$  chain and  $\gamma$  chain. Each TCR has variable region (V/D/J) and constant region (C). Variable region has three complementarity determining region (CDRs): CDR1 and CDR2 which recognize MHC, and CDR3 which recognizes and binds antigen. The TCR and CD3 molecules together form the TCR complex and generate the intracellular signals. BCR or immunoglobulin is composed of immunoglobulin-heavy chain (IgHC) and immunoglobulin-light chain (IgLC). There are five different isotypes for IgHC: IgA, IgD, IgE, IgG and IgM, while IgLC is classified into IgL and IgK. Fab region on heavy and light chains recognizes and binds antigen. Similar to TCR, BCR form the BCR complex with  $Ig\alpha\beta$  for generating the intracellular signals.



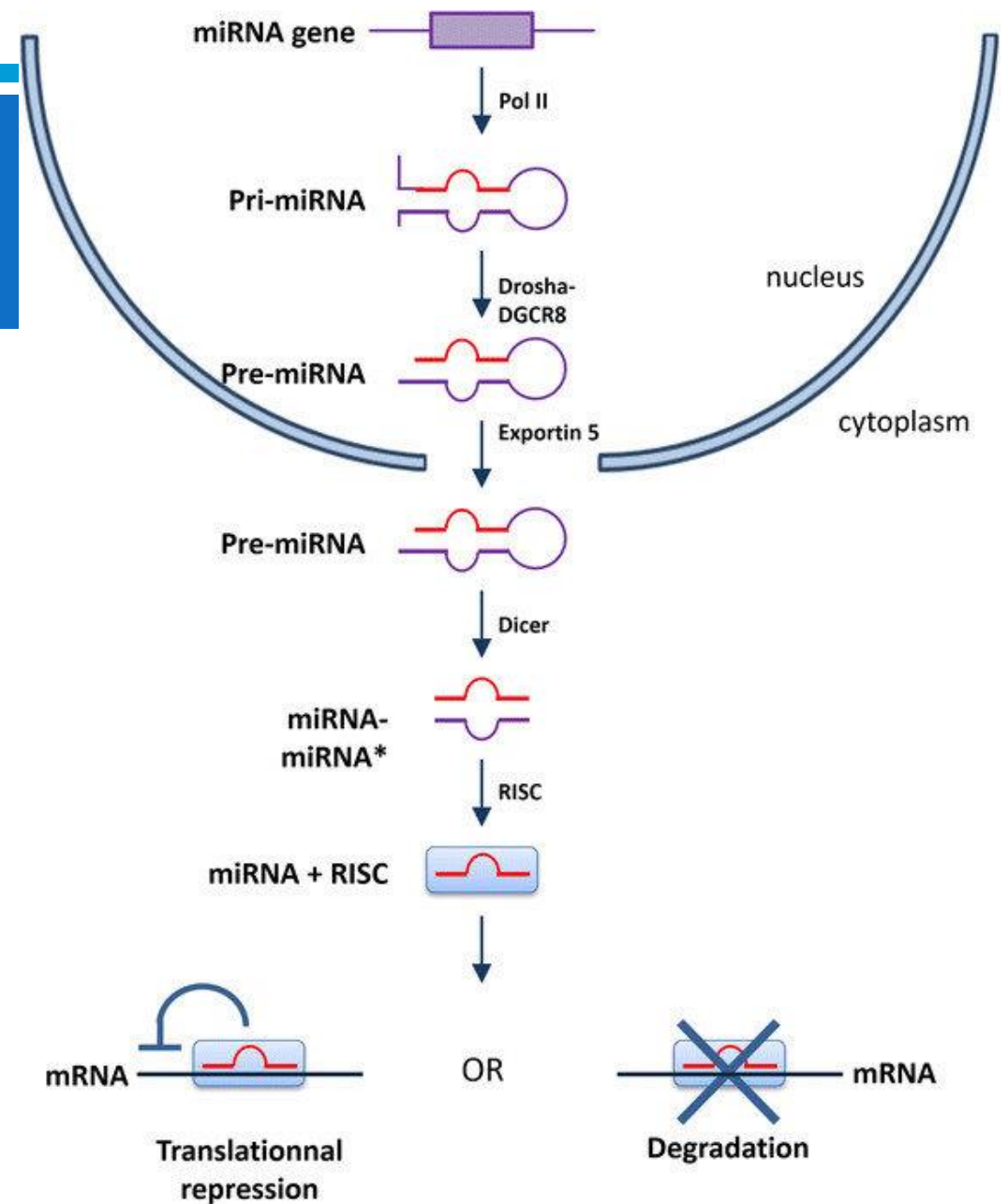
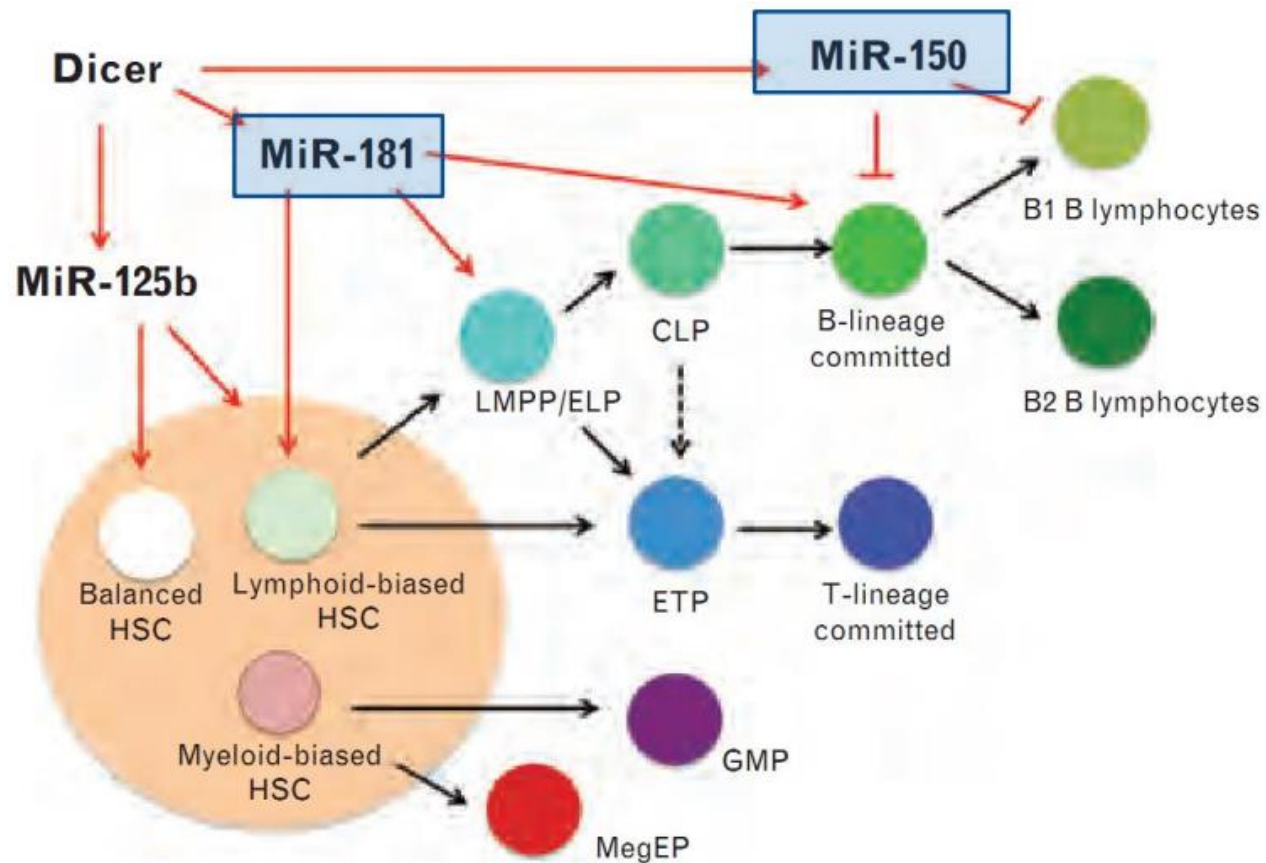




# ONTOGENIA DE LOS LINFOCITOS



# ROL DE LOS MICRO-ARN



Devaux, Yvan, et al. "MicroRNAs: new biomarkers and therapeutic targets after cardiac arrest?." *Critical care* 19.1 (2015): 54.

*Immunological Reviews* 2013Vol. 253: 53–64

# ONTOGENIA DEL LINFOCITO T

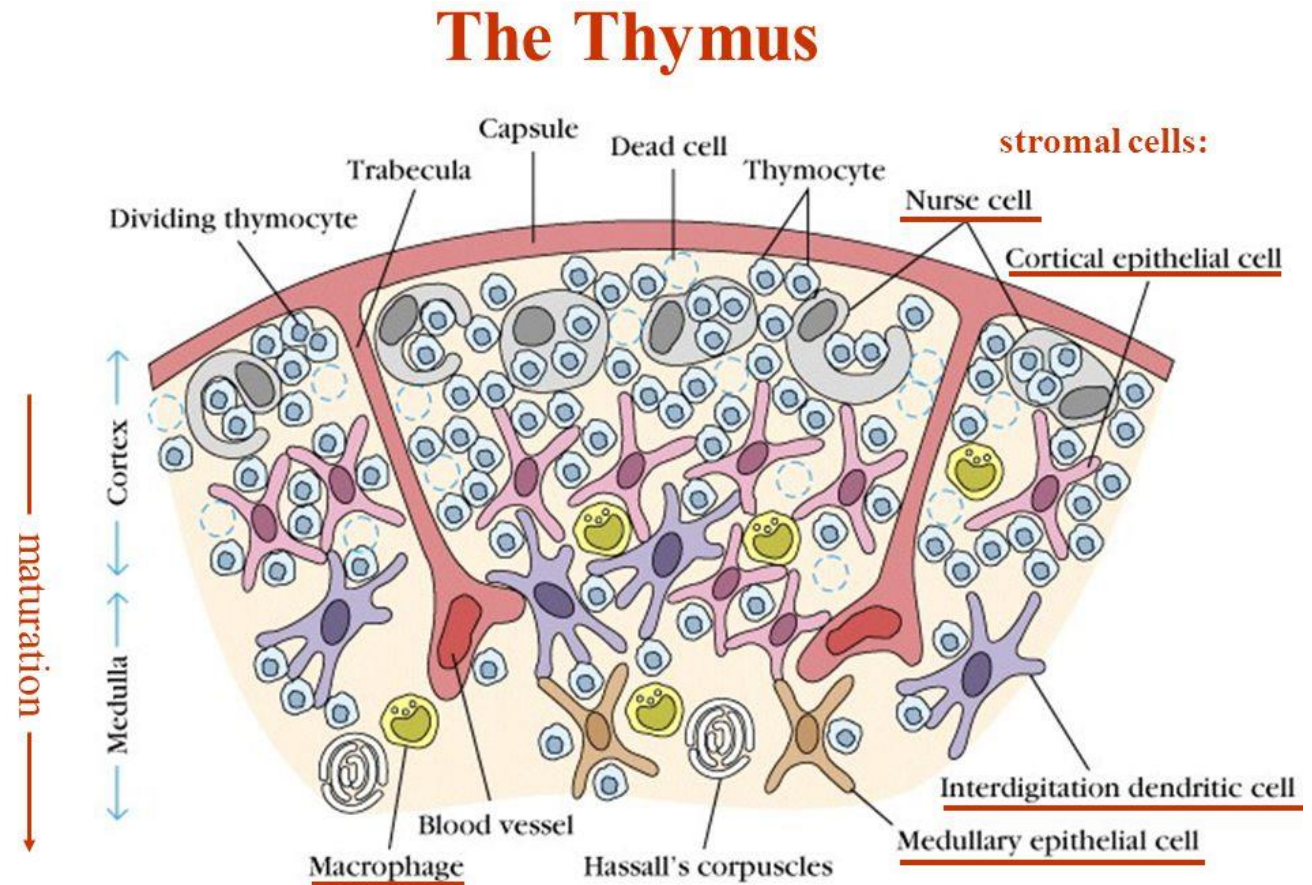


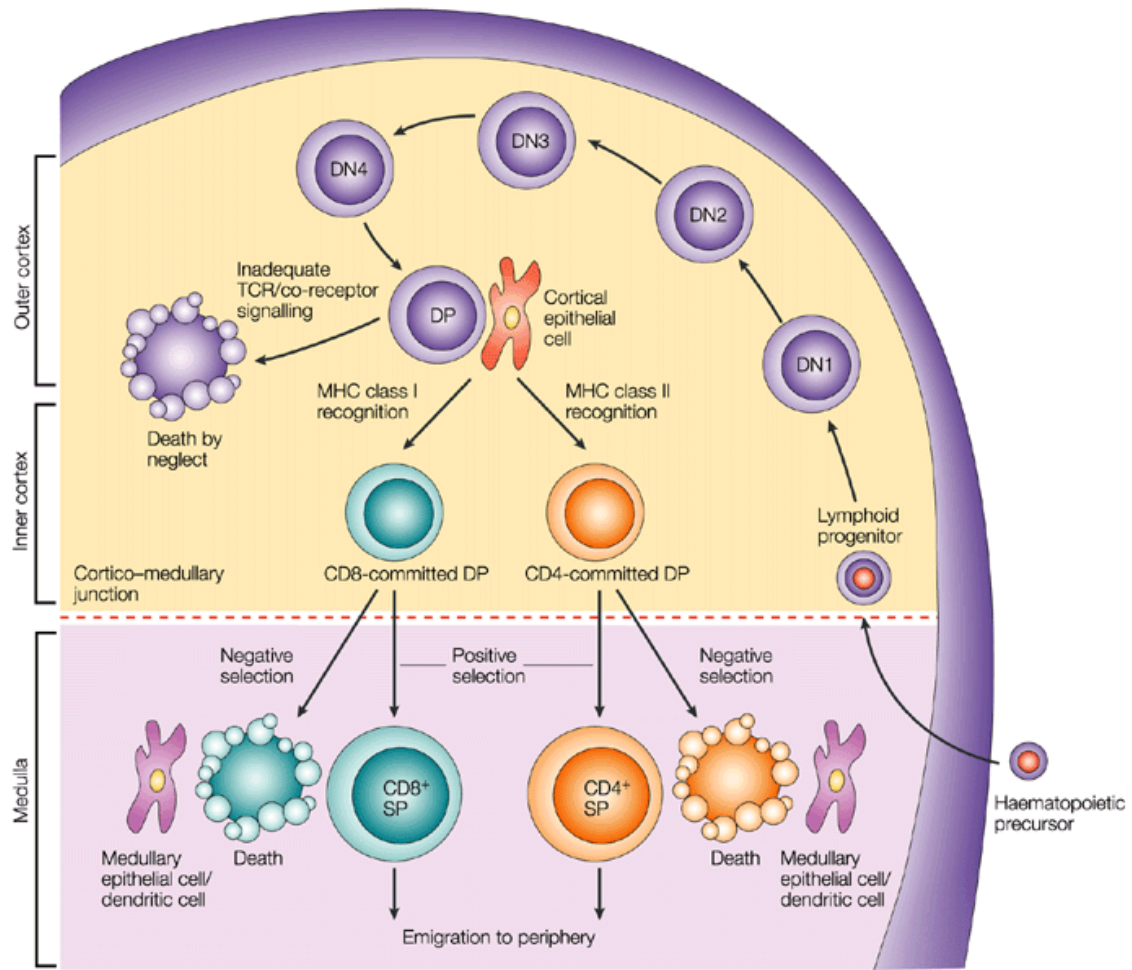
Estadio de maduración	Célula troncal	Pro-T	Pre-T	Doble positividad	Una sola positividad (linfocito T inmaduro)	Linfocito T maduro virgen
<b>Proliferación</b>	█		█			
<b>Expresión de RAG</b>			█	█		
<b>Expresión de TdT</b>		█				
<b>ADN y ARN de TCR</b>	ADN sin recombinar (en línea germinal)	ADN sin recombinar (en línea germinal)	Gen de cadena $\beta$ recombinado [V(D)J-C]; ARNm de cadena $\beta$	Genes de cadenas $\beta$ y $\alpha$ recombinados [V(D)J-C]; ARNm de cadenas $\beta$ y $\alpha$	Genes de cadenas $\beta$ y $\alpha$ recombinados [V(D)J-C]; ARNm de cadenas $\beta$ y $\alpha$	Genes de cadenas $\beta$ y $\alpha$ recombinados [V(D)J-C]; ARNm de cadenas $\beta$ y $\alpha$
<b>Expresión del TCR</b>	Ninguna	Ninguna	Receptor de pre-T (cadena $\beta/\alpha$ pre-T)	TCR $\alpha\beta$ de membrana	TCR $\alpha\beta$ de membrana	TCR $\alpha\beta$ de membrana
<b>Marcadores de superficie</b>	$c-kit^+$ CD44 <sup>+</sup> CD25 <sup>-</sup>	$c-kit^+$ CD44 <sup>+</sup> CD25 <sup>+</sup>	$c-kit^+$ CD44 <sup>-</sup> CD25 <sup>+</sup>	CD4 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> TCR/CD3 <sup>bajo</sup>	CD4 <sup>+</sup> CD8 <sup>-</sup> o CD4 <sup>-</sup> CD8 <sup>+</sup> TCR/CD3 <sup>alto</sup>	CD4 <sup>+</sup> CD8 <sup>-</sup> o CD4 <sup>-</sup> CD8 <sup>+</sup> TCR/CD3 <sup>alto</sup>
<b>Zona anatómica</b>	Médula ósea	Timo				Periferia
<b>Respuesta al antígeno</b>	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Selección positiva y negativa		Activación (proliferación y diferenciación)

**FIGURA 8-19 Estadios de maduración del linfocito T.** Se ilustran los acontecimientos correspondientes a cada estadio de maduración del linfocito T a partir de una célula troncal de la médula ósea hasta llegar a un T linfocito maduro. Se han usado varios marcadores de superficie, además de los mostrados para definir diferentes estadios de maduración del linfocito T.

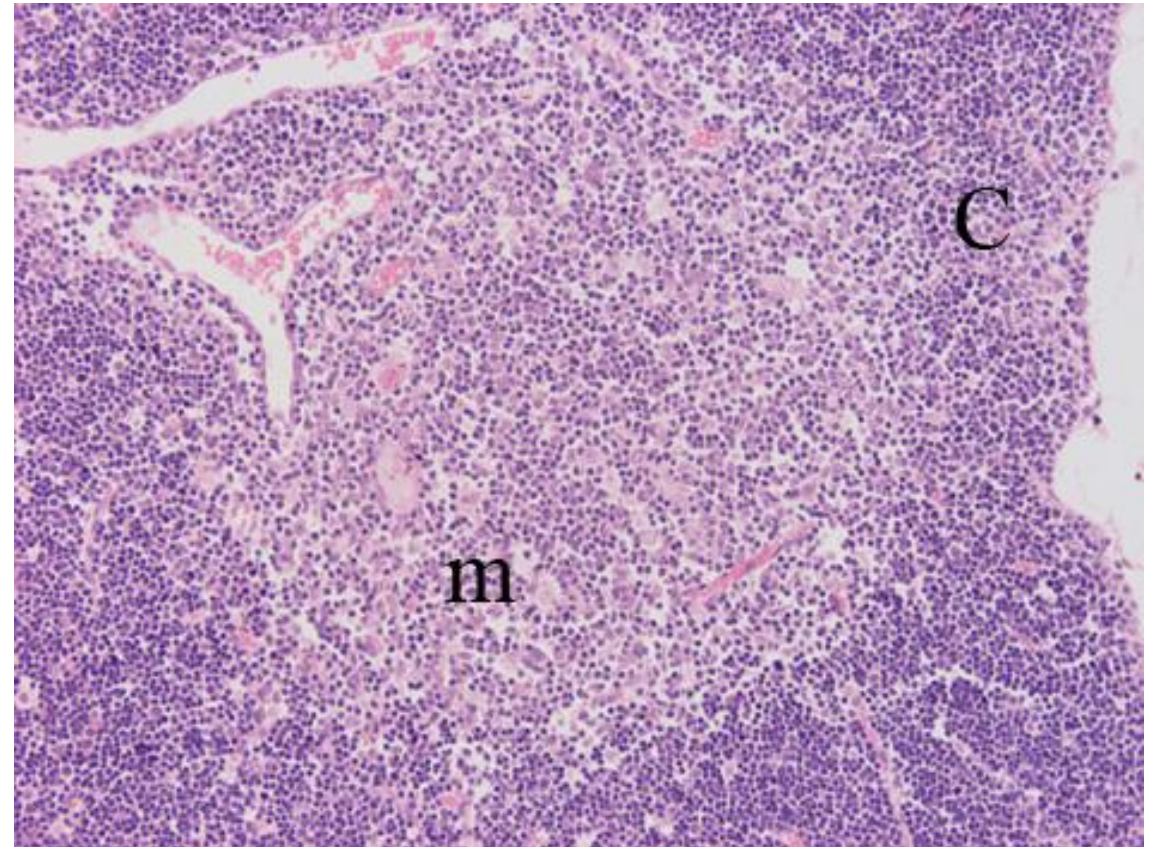
# ROL DEL TIMO Y SU MICROAMBIENTE

- El CLP rápidamente viaja al timo por la interacción **CCL25-CCR9**.
- Avanza de la corteza a la médula, interactuando con los distintos elementos.
- Las células estromales tímicas producen IL-7 y expresan el ligando de Notch-1.
- Las células dendríticas tímicas expresan MHC-I y MHC-II.
- En su paso de la corteza a la médula el 95% de los timocitos serán destruidos.





Nature Reviews | Immunology



Germain, Ronald N. "T-cell development and the CD4-CD8 lineage decision." *Nature reviews immunology* 2.5 (2002): 309.

El timo: Estructura histológica. Universidad Complutense. Madrid. Recuperado desde <https://veterinaria.ucm.es/el-timo> el 10/01/19

# COMPROMISO DEL CLP AL LINAJE T

- Los linfocitos que llegan al timo se conocen como timocitos.
- **Inicialmente no expresan el complejo TCR/CD3 ni moléculas CD4 ni C8.**
- **Se conocen como doble negativos (DN) Pro-T.**
- La interacción entre Notch-1 y su ligando activa factores de transcripción como GATA3 que permiten la expresión de los genes del TCR.

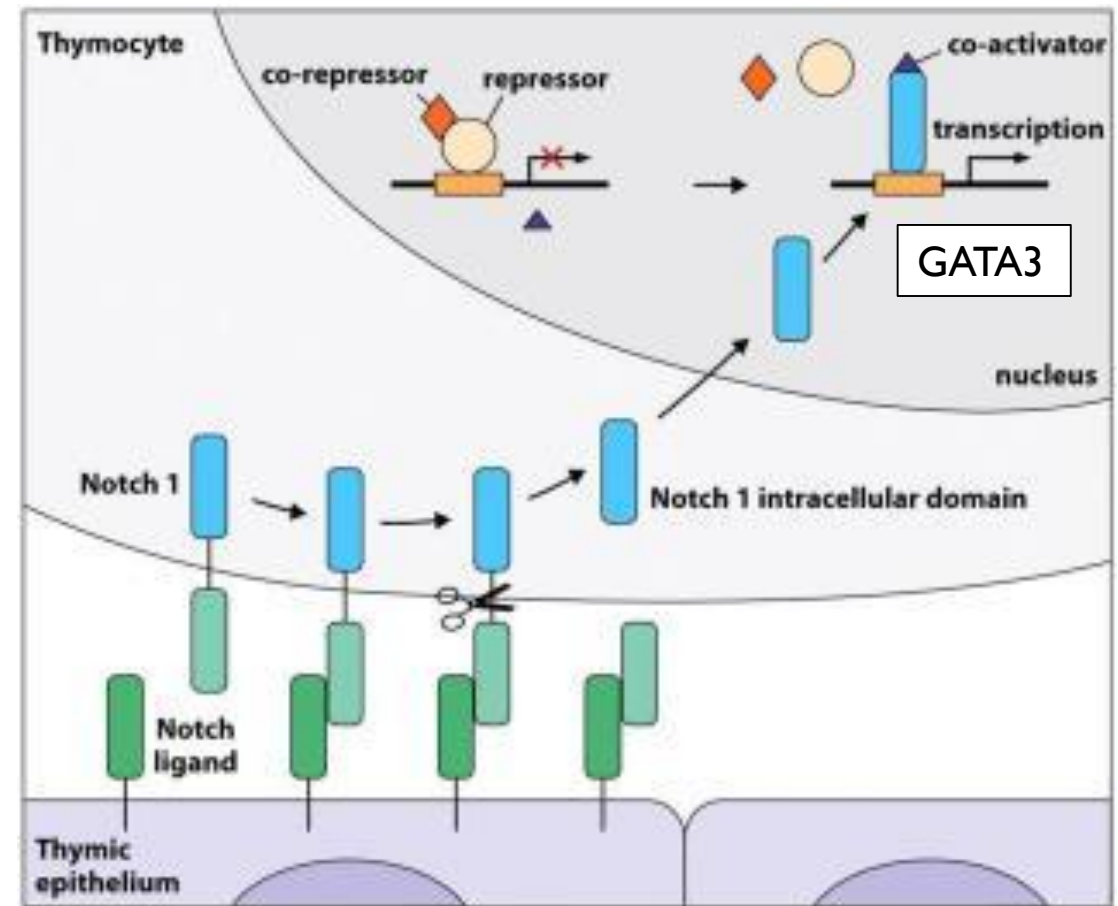
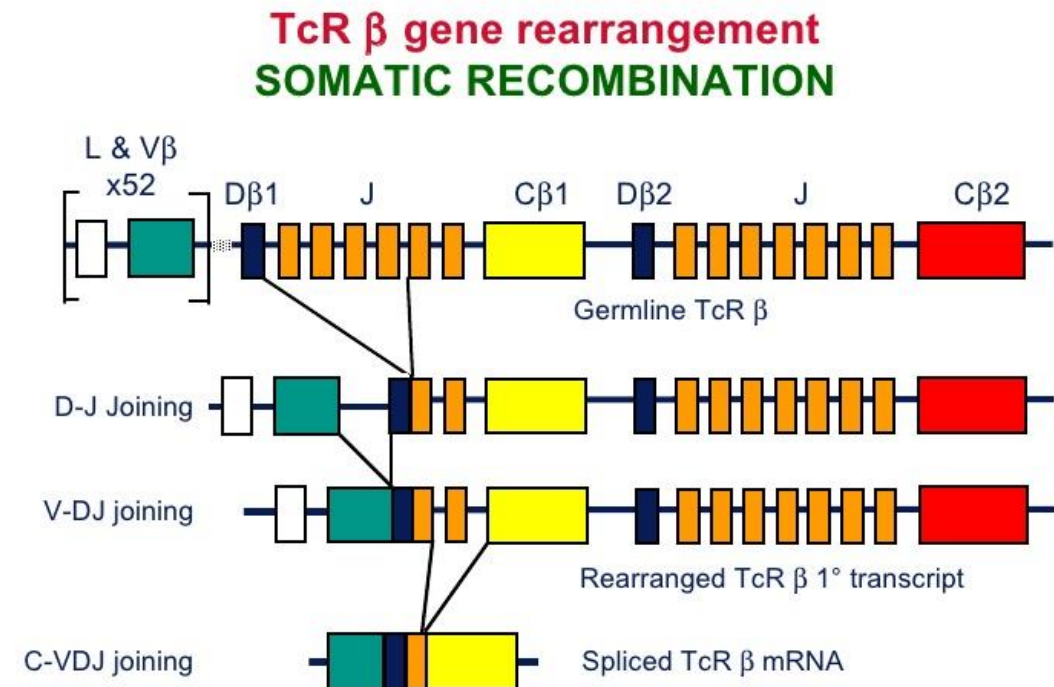


Figure 7.6 The Immune System, 3rd ed. (© Garland Science 2009)

# DESARROLLO DEL TIMOCITO DOBLE NEGATIVO

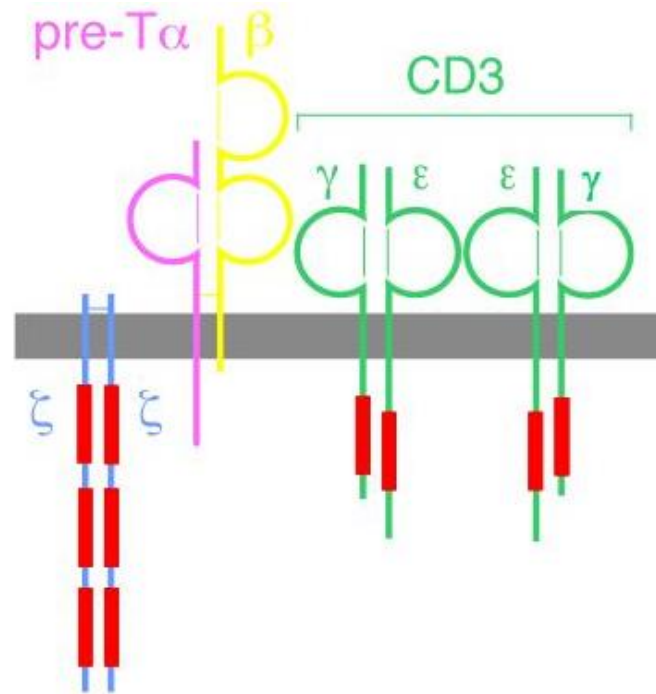
- **Notch 1** induce la recombinación **V(D)J** del gen de la cadena  $\beta$  del **TCR**, ubicada en el **cromosoma 7**, al inducir expresión de **RAG1/2**.
- La recombinación **V(D)J** permite ensamblar múltiples secuencias pequeñas diferentes de ADN de manera aleatoria para generar una nueva secuencia para la porción variable de la cadena  $\beta$ .
- Esta secuencia variable se ensambla con el gen de la porción constante.
- Si el proceso genera una secuencia dentro del marco de lectura adecuado, se genera una cadena  $\beta$  funcional.





# DESARROLLO DEL TIMOCITO DOBLE NEGATIVO

- La recombinación exitosa de la cadena  $\beta$  induce la expresión de una cadena invariable pre-T  $\alpha$ .
- El complejo pre-T  $\alpha$  – cadena  $\beta$  forma el Pre-TCR, que se expresa en la membrana junto a las proteínas de CD3.
- La expresión del Pre-TCR lleva a la formación del timocito Pre-T y provoca varios fenómenos.



Proliferación y  
sobrevida

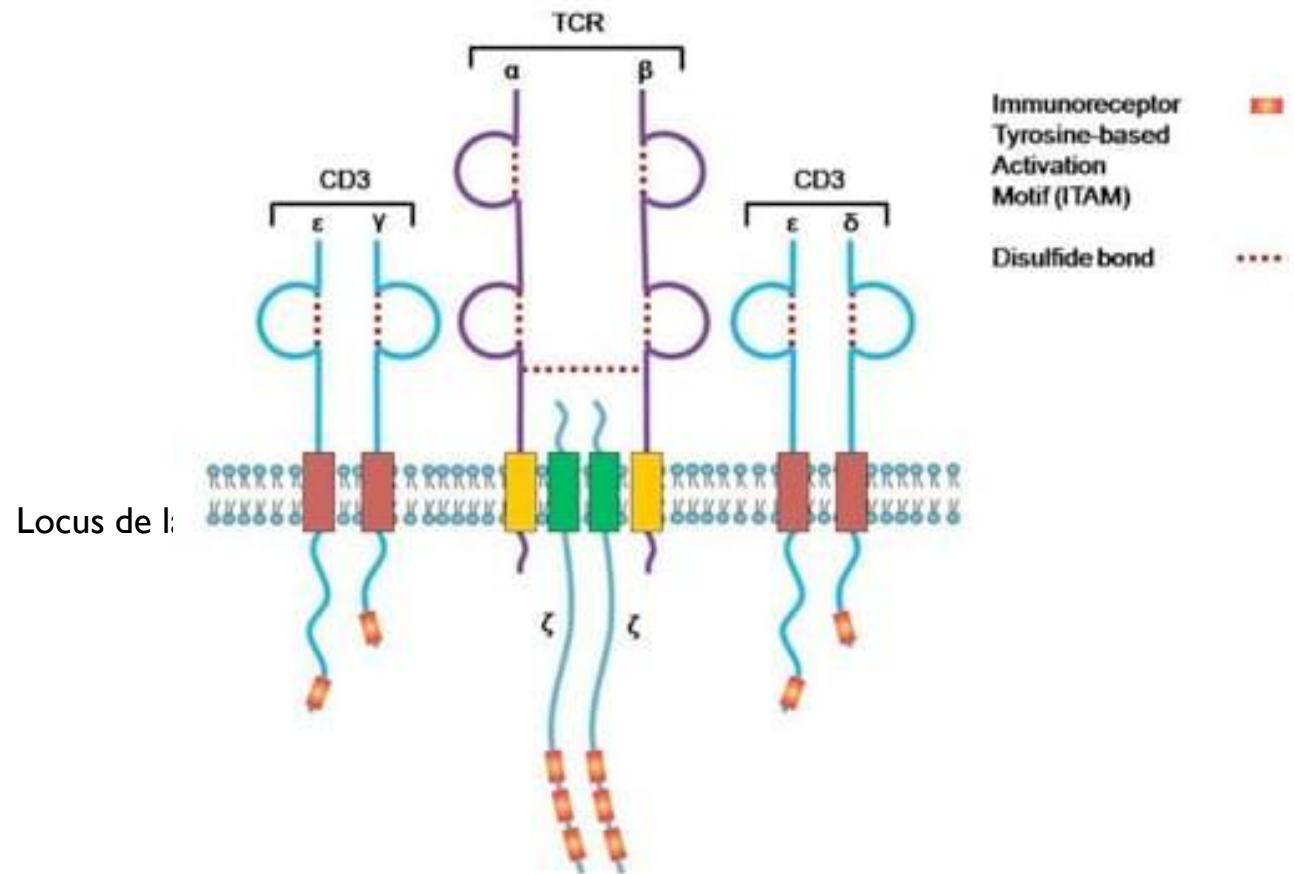
Recombinación  
cadena  $\alpha$

Exclusión alélica

Expresión CD4 y  
CD8

# DESARROLLO DEL LINFOCITO DOBLE POSITIVO

- La expresión del Pre-TCR induce el reordenamiento de la cadena  $\alpha$ .
- Si alguno de los dos alelos ubicados en cada uno de los cromosomas 14 se reordena de forma efectiva, se expresa una cadena  $\alpha$  funcional junto a la  $\beta$ , y el complejo CD3, formando el TCR maduro.
- La cadena  $\alpha$  no sufre exclusión alélica.
- La expresión de la cadena  $\alpha$  impide la expresión de una cadena  $\delta$ .
- **Simultáneo al TCR, se expresan los complejos CD4 y CD8.**
- Se dejan de expresar RAG1/2.



# MADURACIÓN RESTRINGIDA POR EL MHC

- El TCR reconoce antígenos presentados a través de moléculas .
- Las presentadoras de antígenos (MHC)
- La recombinación genera aleatoriamente TCRs con distintas especificidades.
- Algunos no reconocen el MHC.
- Otros lo reconocen con excesiva avidéz.
- Todos los antígenos asociados a los MHC tímicos, son propios.
- Los únicos TCR útiles son los que reconocen las moléculas del MHC, pero que no lo hacen con mucha avidéz.

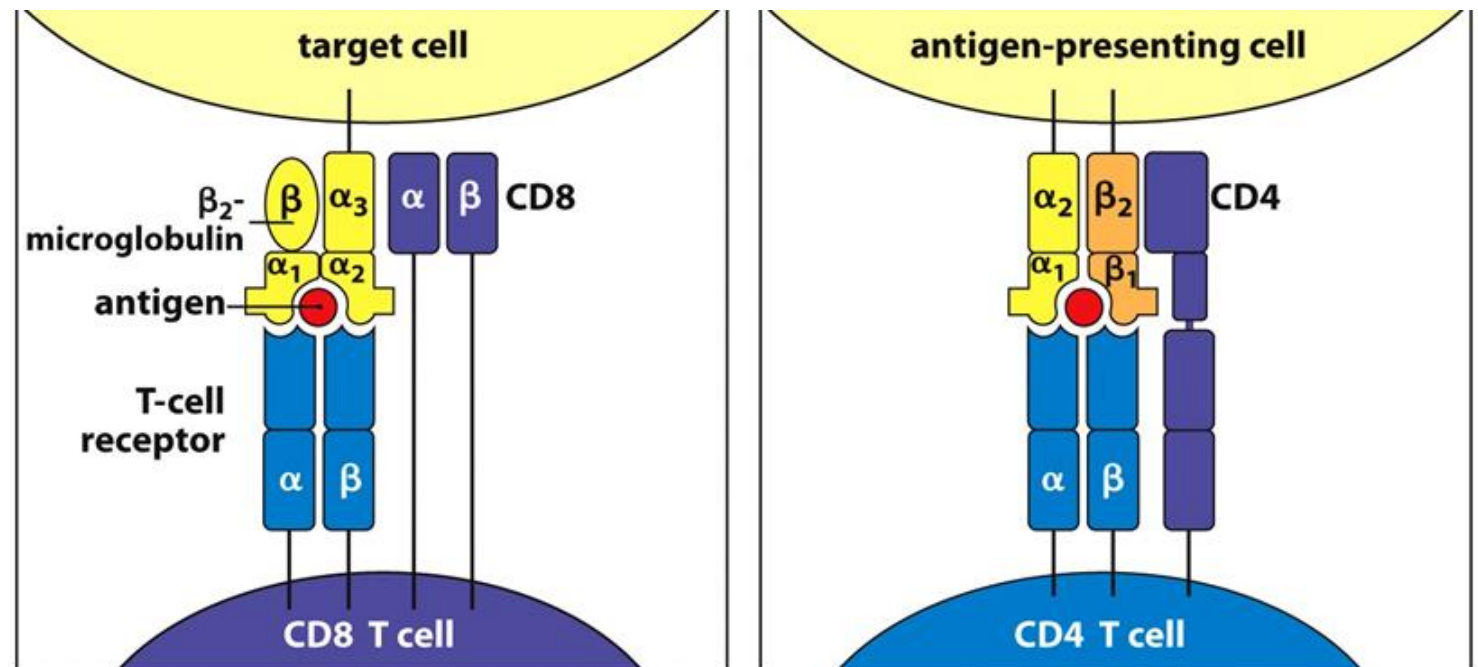
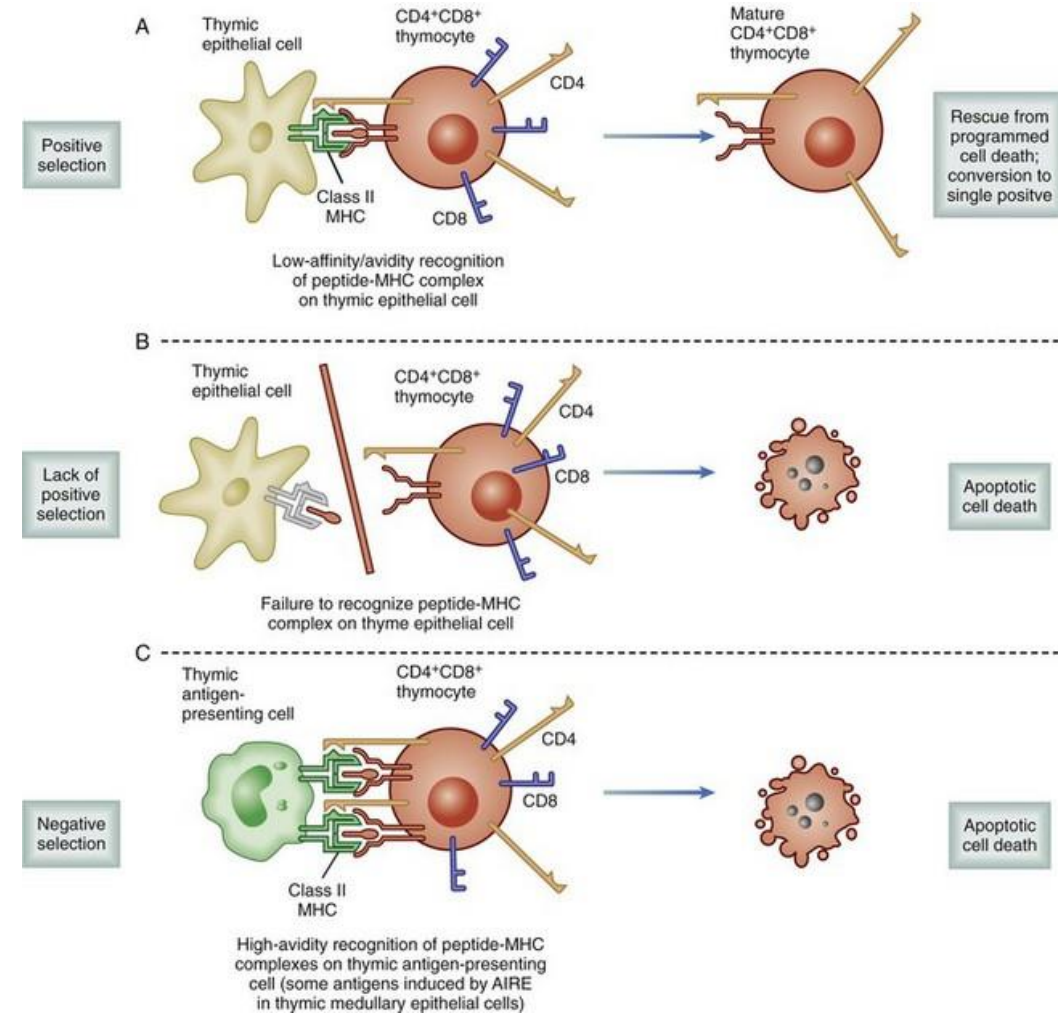


Figure 5.14 The Immune System, 3ed. (© Garland Science 2009)

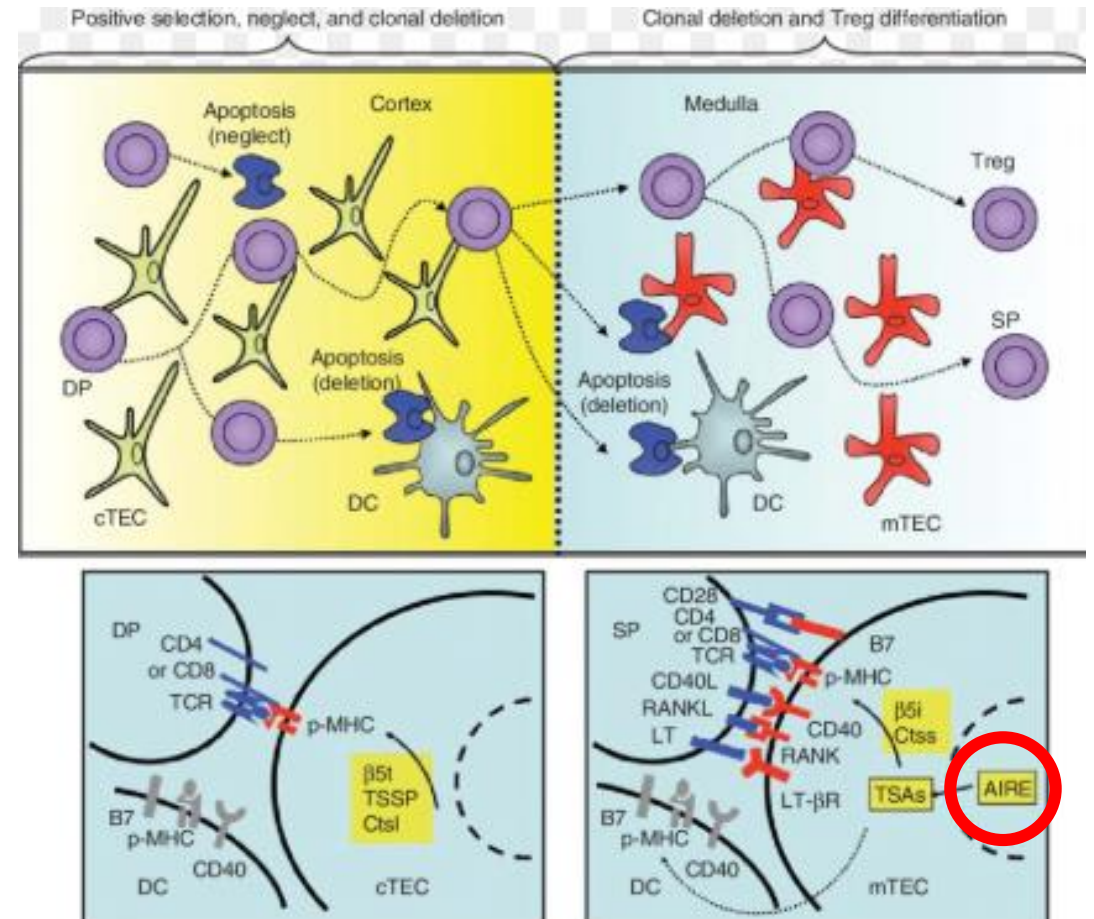
# MADURACIÓN RESTRINGIDA POR EL MHC

- Los linfocitos que no reconocen los MHC-I/II no reciben señales tróficas y sufren muerte por descuido.
- Los linfocitos que reconocen los MHC-I/II con afez baja, reciben señales tróficas que inducen su supervivencia: **Selección positiva**.
- Los linfocitos que reconocen los MHC-I/II con mucha afez, reciben señales pro-apoptóticas: **Selección negativa**.
- **Afinidad intermedia: Treg.**



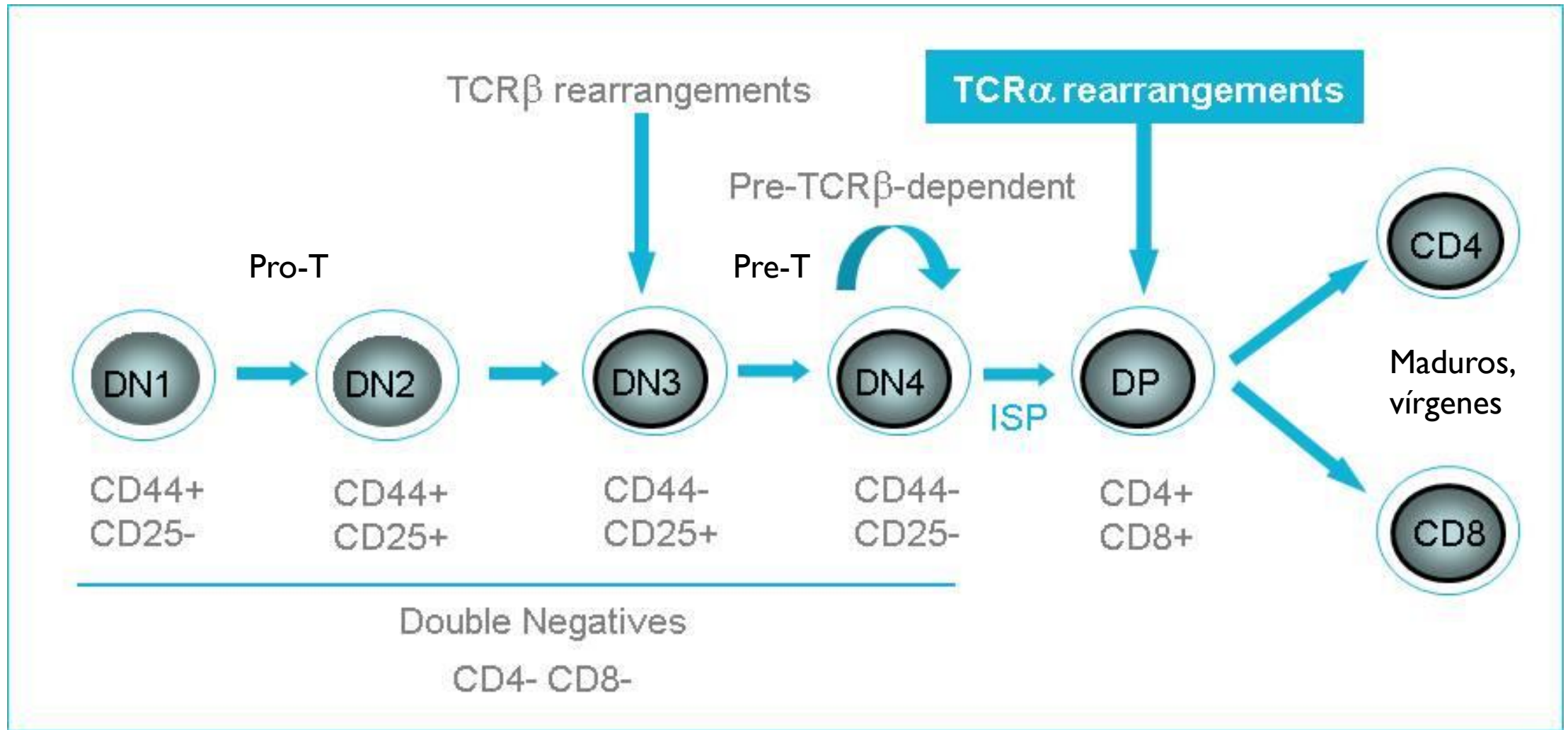
# MADURACIÓN RESTRINGIDA POR EL MHC

- Las cTEC se encargan de la selección positiva.
- Las mTEC expresan **AIRE\*** y llevan a cabo la regulación negativa.
- Las células que reconozcan los MHC-I se tornan CD4-/CD8+
- Las que reconocen MHC-II se tornan CD4+/CD8-
- **Modelo Instructivo:** la recepción de la señal a través de un correceptor “apaga” al otro.
- **Modelo Estocástico:** Predisposición genética por uno de los dos correceptores.
- El linfocito T “single positive” se considera maduro y virgen. Viaja a los tejidos periféricos.



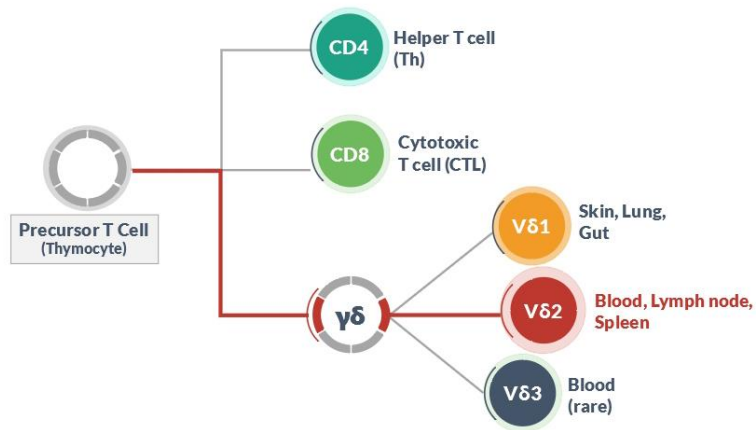
Abbas A, Lichtman A, Pillai S. Inmunología Celular y Molecular. 7th ed: Elsevier; 2011.

Xing, Yan, and Kristin A. Hogquist. "T-cell tolerance: central and peripheral." *Cold Spring Harbor perspectives in biology* 4.6 (2012): a006957.



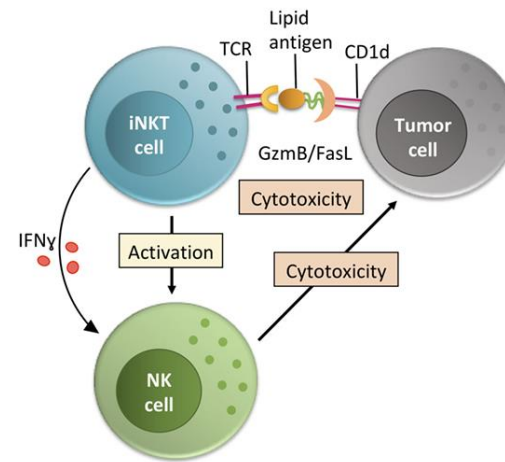
# DESARROLLO DE OTROS LINFOCITOS T

**Linfocitos T $\gamma\delta$ :** Reordenamiento de cadenas  $\gamma$  o  $\delta$ , antes de la  $\beta$ . Menor diversidad. Desarrollo generalmente a partir de hígado fetal.

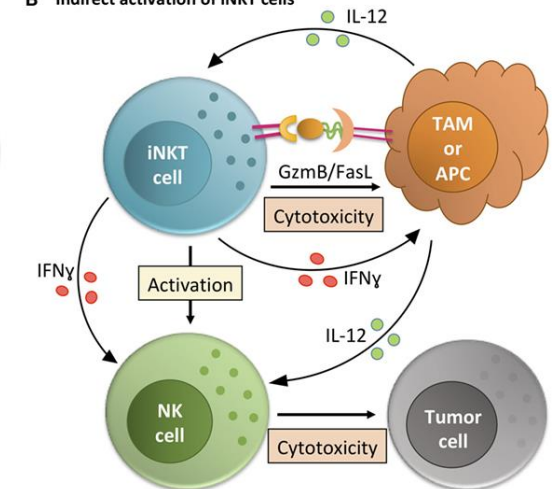


**Linfocitos NKT: TCR $\alpha\beta$  de variedad limitada, restringido por moléculas CDI asociadas a lípidos.** Expresan CD16 y CD56. Respuesta ante micobacterias y tumores.

A Direct activation of iNKT cells



B Indirect activation of iNKT cells



Las NKT puede destruir células tumorales, APCs inmunosupresoras y activar a las NK residentes.

Abbas A, Lichtman A, Pillai S. Inmunología Celular y Molecular. 7th ed: Elsevier; 2011.

Wolf, Benjamin J., Jiyoung Elizabeth Choi, and Mark A. Exley. "Novel Approaches to exploiting invariant NKT Cells in Cancer immunotherapy." *Frontiers in immunology* 9 (2018): 384.

# ONTOGENIA DEL LINFOCITO B



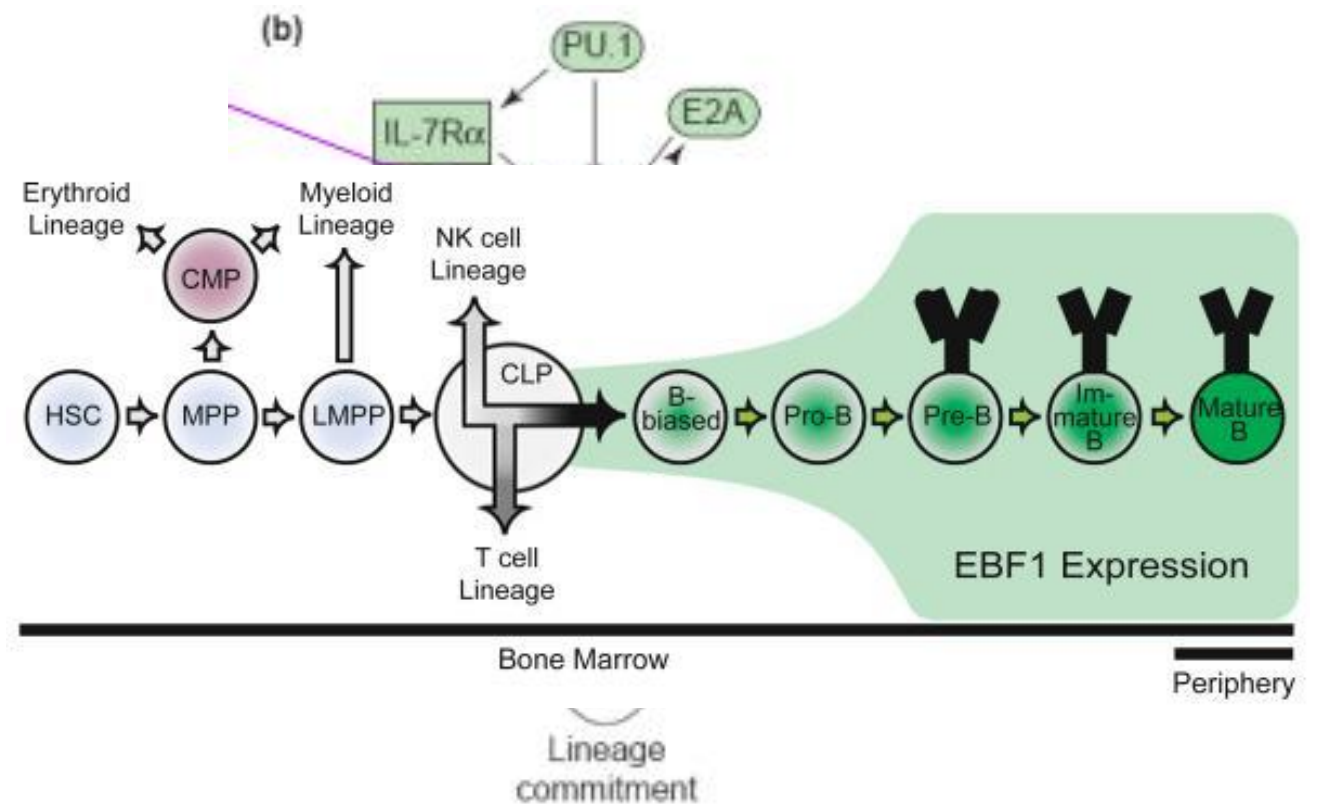
Estadio de maduración	Célula troncal	Pro-B	Pre-B	B inmaduro	B maduro
<b>Proliferación</b>	[Barra]			[Barra]	
<b>Expresión de RAG</b>		[Barra]		[Barra]	
<b>Expresión de TdT</b>		[Barra]			
<b>ADN y ARN de Ig</b>	ADN sin recombinar (línea germinal)	ADN sin recombinar (línea germinal)	Gen de cadena H recombinado (VDJ); ARNm de $\mu$	Gen de cadena H recombinado (VDJ), gen $\kappa$ o $\lambda$ recombinado (VJ); ARNm de $\mu$ o $\kappa$ o $\lambda$	Corte y empalme alternativo de ARN de VDJ-C (transcripto primario), para formar ARNm de C $\mu$ y C $\delta$
<b>Expresión de Ig</b>	Ninguna	Ninguna	$\mu$ citoplásmica y prerreceptor B asociado a $\mu$	IgM de membrana ( $\mu$ + cadena ligera $\kappa$ o $\lambda$ )	IgM e IgD de membrana
<b>Marcadores de superficie</b>	CD43 <sup>+</sup>	CD43 <sup>+</sup> CD19 <sup>+</sup> CD10 <sup>+</sup>	B220 <sup>lo</sup> CD43 <sup>+</sup>	IgM <sup>lo</sup> CD43 <sup>-</sup>	IgM <sup>hi</sup>
<b>Zona anatómica</b>	[Barra: Médula ósea]			[Barra: Periferia]	
<b>Respuesta al antígeno</b>	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Selección negativa (eliminación), edición del receptor	Activación (proliferación y diferenciación)

**FIGURA 8-14 Estadios de maduración del linfocito B.** Se ilustran los acontecimientos correspondientes a cada estadio de maduración del linfocito B a partir de la célula troncal de la médula ósea hasta un linfocito B maduro. Se han usado varios marcadores de superficie, además de los mostrados, para definir diferentes estadios de la maduración del linfocito B.



# COMPROMISO DEL CLP AL LINAJE B

- La maduración del linfocito B ocurre en Mo y bazo (adultos).
- Bajos niveles de PU.1 junto a la cascada E2A-EBF1-PAX5 comprometen al linfocito a un linaje B al bloquear a Notch-1.
- EBF1 favorece la expresión de múltiples genes ligados al desarrollo del linfocito B, así como de Pax5.
- Pax 5 es el que determina el compromiso al linaje B.
- Pax5 bloquea expresión de genes que comprometen a otros linajes.
- Pax5 favorece la demetilación de las histonas del locus del gen de la Igh y favorece expresión de RAG1/2.
- La sobreactivación de Pax5 es común en células de Reed-Sternberg y otros linfomas



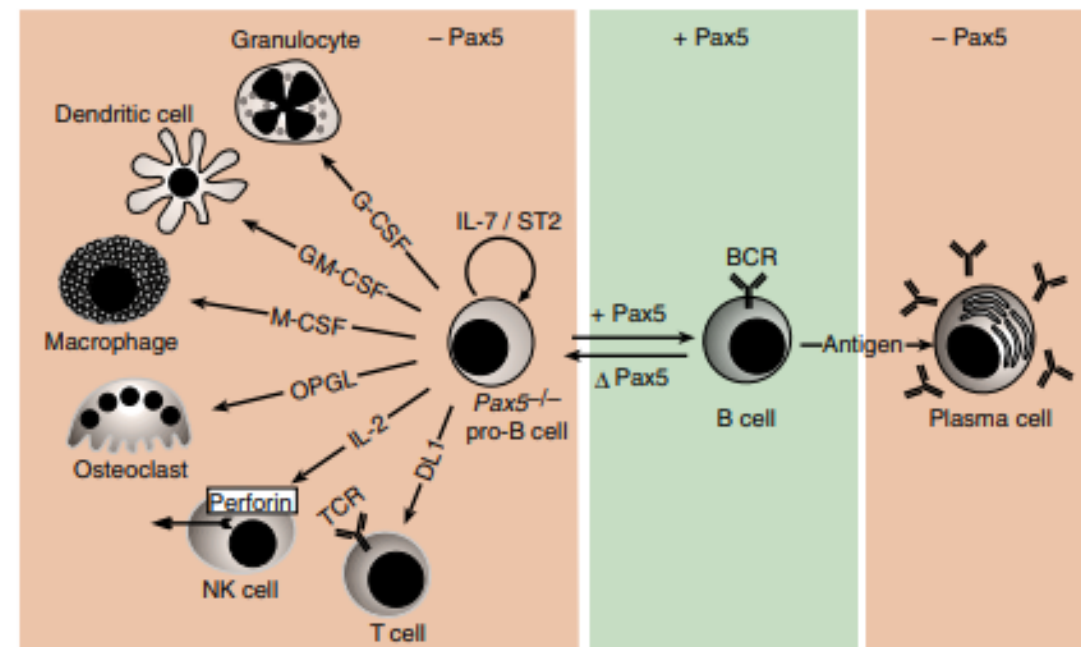
Hagman, James, Julita Ramírez, and Kara Lukin. "B lymphocyte lineage specification, commitment and epigenetic control of transcription by early B cell factor 1." *Epigenetic regulation of lymphocyte development*. Springer, Berlin, Heidelberg, 2011. 17-38.

Hagman et al *Trends Immunol* 2005; 26:455, *Current Opinion in Immunology* 2010, 22:177–184, Cedar et al *Nat Rev Immunol* 2011

# ROL DE PAX5

Function in:				
Genes repressed by Pax5 in B cells	<i>Ccl3</i> (MIP-1 $\alpha$ ; S)	<i>Ccl9</i> (MIP-1 $\gamma$ ; S)	<i>Ccr2</i> (R)	Adhesion Migration
	<i>Ccr5</i> (R)	<i>Itgal</i> (LFA-1; R)	<i>Cd47</i> (IAP; R)	
	<i>Tspan7</i> (Tm4sf2; R)	<i>Emb</i> (Embigin; R)	<i>Vav3</i> (ST)	
	<i>Igf2</i> (S)	<b><i>Fit3</i></b> (Flk2; R)	<i>Ly6a</i> (Sca1; R)	Progenitors
	<i>Tnfrsf11</i> (OPGL; S)	<b><i>Csf1r</i></b> (M-CSFR; R)	<i>Lilrb4</i> (Gp49b; R)	Myeloid cells
<i>Cd33</i> (Siglec-3; R)	<i>Ramp1</i> (CGRP-R; R)	<i>Fcer1g</i> (FcR- $\gamma$ ; R)		
<i>Grap2</i> (Mona; ST)	<i>Lat2</i> (NTAL; ST)	<i>Lmo2</i> (TF)		
T cells	<b><i>Notch1</i></b> (R, TF)	<i>Tcrd</i> (R)	<i>Cd28</i> (R)	
	<i>Grap2</i> (Mona; ST)	<i>Ppp3ca</i> (CnA- $\alpha$ ; ST)	<i>Lck</i> (ST)	
	<i>Satb1</i> (TF)			
Plasma cells	<i>Igj</i> (J-chain; S)	<i>Sdc1</i> (CD138; R)	<i>Prdm1</i> (Blimp1; TF)	
Activated genes	<b><i>Cd19</i></b> (R)	<b><i>Cr2</i></b> (CD21; R)	<b><i>Fcer2a</i></b> (CD23; R)	B cells
	<b><i>Cd40</i></b> (R)	<b><i>Cd72</i></b> (R)	<b><i>Cd79a</i></b> (I $\gamma$ $\alpha$ ; R)	
	<b><i>Blnk</i></b> (SLP65; ST)	<b><i>Ebf1</i></b> (TF)	<b><i>Lef1</i></b> (TF)	
	<b><i>C2ta</i></b> (CIITA; TF)	<b><i>Aicda</i></b> (AID)		

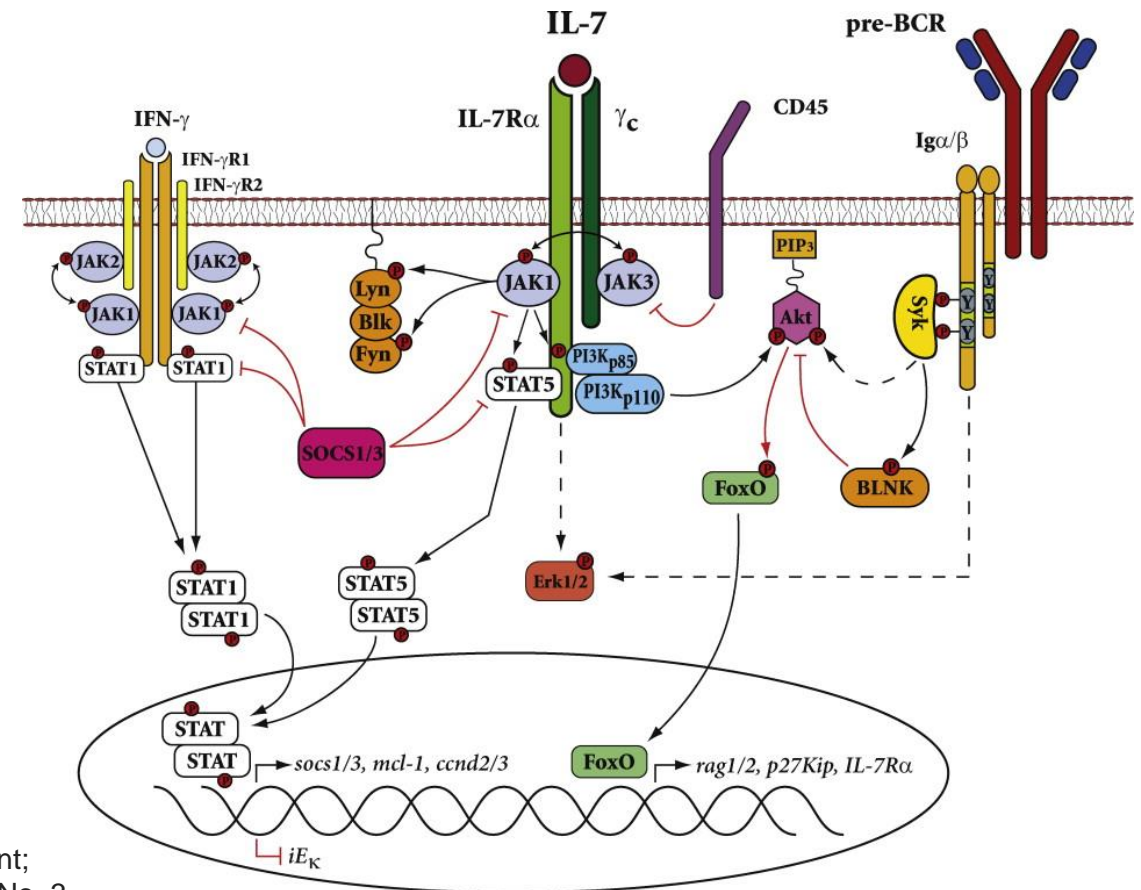
**Figure 3** Pax5-dependent gene expression. The Pax5-repressed genes were identified by cDNA microarray comparisons of wild-type and *Pax5*<sup>-/-</sup> pro-B cells<sup>40</sup> and are grouped according to their expression and function in different hematopoietic cell types. Proteins encoded by each gene are indicated in parentheses. Genes activated by Pax5 were identified by candidate gene approaches<sup>11,36-38,47</sup> or conditional mutagenesis<sup>45,49</sup>. Boldface indicates genes that have thus far been characterized as direct targets of Pax5. Underlining indicate genes that are under Pax5 control only in mature B cells. R, cell surface receptor; S, secreted protein; ST, intracellular signal transducer; TF, transcription factor or coactivator.



**Figure 2** B cell lineage commitment by Pax5. The uncommitted *Pax5*<sup>-/-</sup> pro-B cells are able to differentiate into several hematopoietic cell types either *in vitro* in the presence of the indicated cytokines or *in vivo* after transplantation into recipient mice. Conditional *Pax5* deletion ( $\Delta$  Pax5) results in retrodifferentiation of B lymphocytes to an uncommitted progenitor cell stage. OPGL, osteoprotegerin ligand (also known as RANKL or TRANCE); ST2, stromal ST2 cells; TCR, T cell receptor.

# ROL DE LA IL7

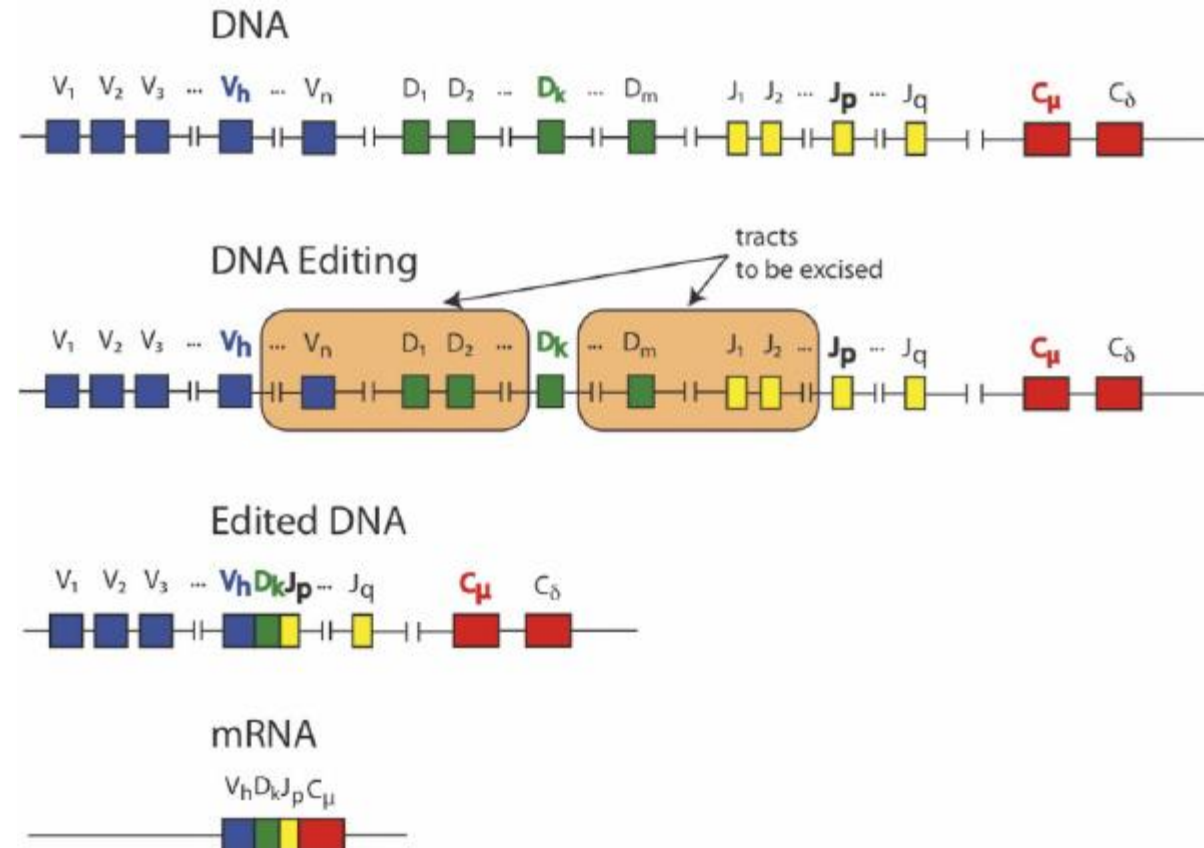
- IL7 juega un rol central en el desarrollo de linfocitos B en la etapa postnatal, pero no en la prenatal\*.
- La cascada de activación de IL7R $\alpha$  favorece de forma indirecta la expresión de EBF1 y Pax5.
- La IL7 fomenta la expresión de FOXO1, un FT que contribuye a la maduración del linfocito B.
- Los niveles muy altos de IL7 detienen el desarrollo del linfocito B.
- La cascada de señalización de IL7 también contribuye a la proliferación y supervivencia celular en etapas posteriores de la maduración del linfocito B.



Corfe, Steven A., and Christopher J. Paige. "The many roles of IL-7 in B cell development; mediator of survival, proliferation and differentiation." *Seminars in immunology*. Vol. 24. No. 3. Academic Press, 2012.

# EL LINFOCITO PRO-B

- La expresión de Pax5 y FOXO1 favorece la expresión de las RAG1/2.
- Se inicia la recombinación en el locus de la IgH, en el cromosoma 14.
- Post-transcripcionalmente se elimina el ARNm por detrás del segmento C $\mu$ .
- El linfocito Pro-B no expresa ninguna Ig de superficie, pero sí CD19 y CD10.



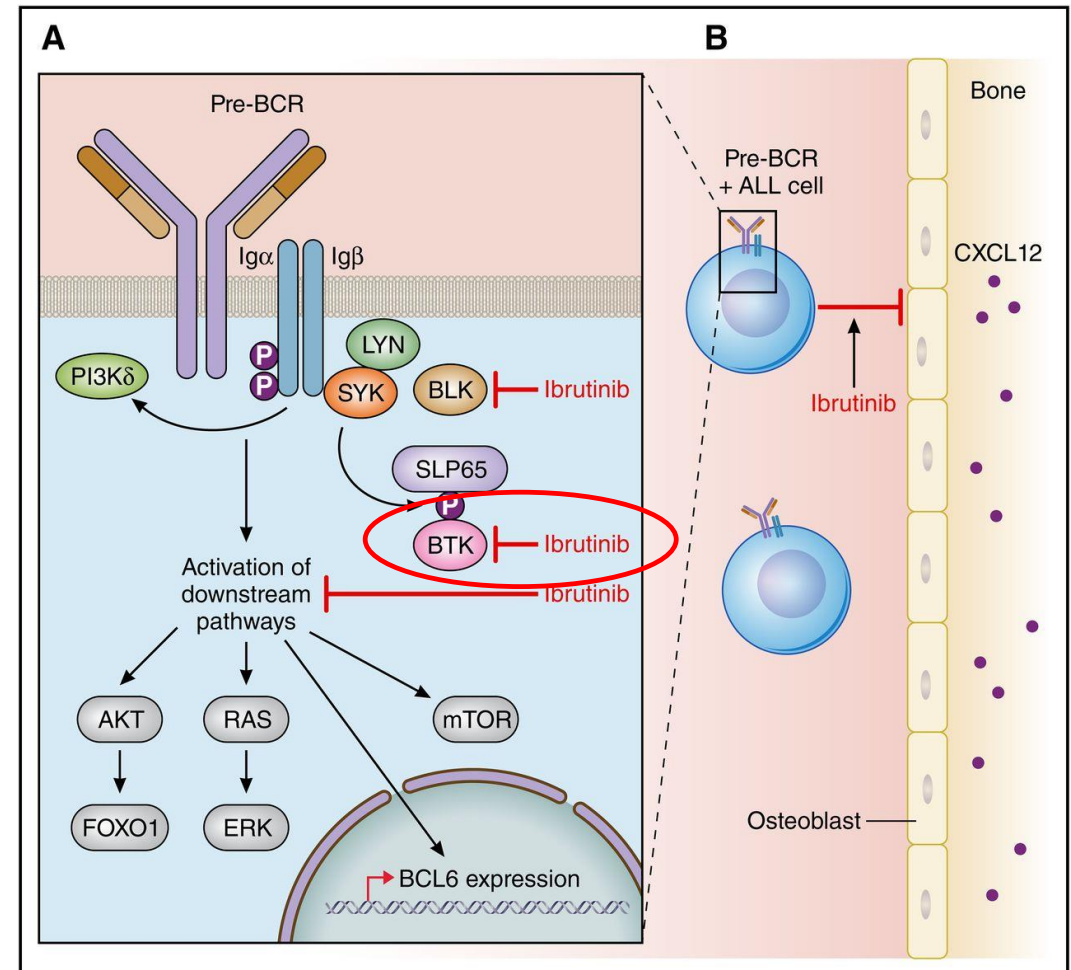
# EL LINFOCITO PRE-B

- Si se genera un ARNm IgH  $\mu$  dentro del marco de lectura la proteína se expresa en la superficie asociada al pre-B  $\lambda 5$  y pre-BV, que forman el Pre-BCR.
- Asociado al Pre-BCR se encuentra CD79  $\alpha/\beta$  (Ig  $\alpha/\beta$ ).
- El Pre-BCR media señales tróficas, de proliferación.
- El Pre-BCR media la exclusión alélica de la IgH  $\mu$  no recombinada y la recombinación de las cadenas  $\kappa$  y  $\lambda$ .

Abbas A, Lichtman A, Pillai S. Inmunología Celular y Molecular. 7th ed: Elsevier; 2011.

Iacobucci, Ilaria. "Targeting precursor BCR signaling in ALL." *Blood* 129.9 (2017): 1062-1064.

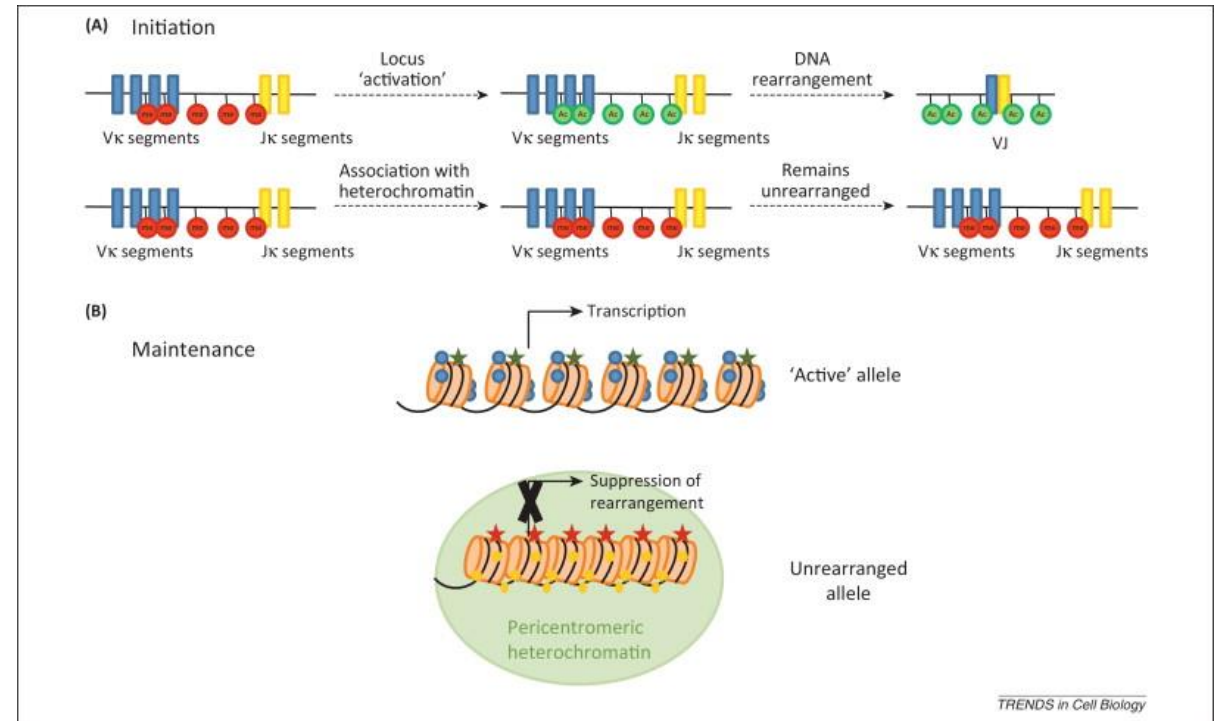
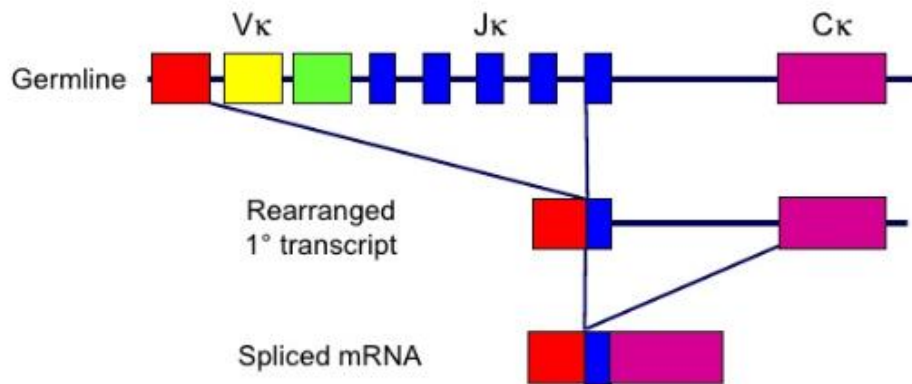
Waheed, Md Oli. "Investigation of the molecular mechanisms that determine signal strength from B-cell antigen receptors (BCRs) of the IgM and IgD isotypes and the affinity of chronic lymphocytic leukemia derived BCRs." (2018).



# EL LINFOCITO PRE-B

El reordenamiento inicial es el de la cadena  $\kappa$ , si ninguno de sus dos alelos genera un marco de lectura adecuado se reordena la  $\lambda$ . Un linfocito B no puede expresar ambas (exclusión de isotipo de cadena ligera)

## Ig light chain gene rearrangement by somatic recombination

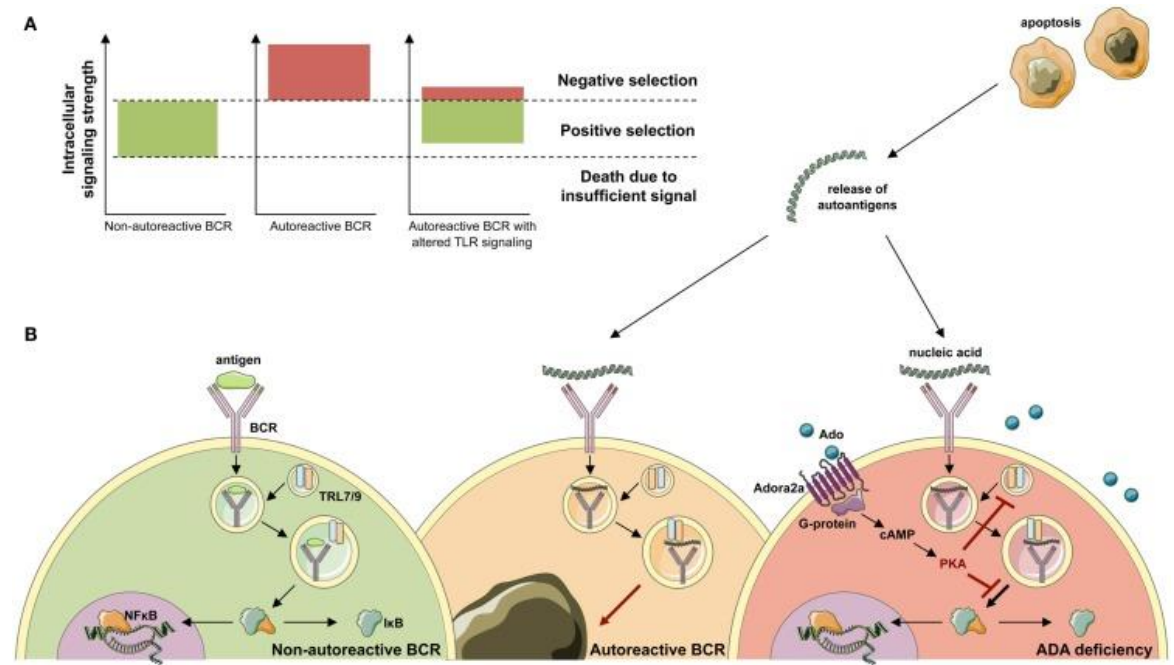


The Molecular Genetics of Immunoglobulins. Dr. Collin R.A Hewitt. University of Leicester. Recuperado desde <https://www.slideshare.net/rajud521/the-molecular-genetics-of-immunoglobulins> el 11/01/19

Magklara, Angeliki, and Stavros Lomvardas. "Stochastic gene expression in mammals: lessons from olfaction." *Trends in cell biology* 23.9 (2013): 449-456.

# EL LINFOCITO B INMADURO

- El reordenamiento de una cadena  $\kappa$  o  $\lambda$ , permite su ensamblaje junto a la IgH  $\mu$ , lo que constituye el BCR.
- **El BCR del linfocito B inmaduro es una IgM.**
- Si se forma un BCR funcional el linfocito recibe señales de supervivencia (**selección positiva**) y se inhiben las RAG1/2.
- Si se forma un BCR de muy fuerte afinidad, se puede reordenar el segundo alelo de la cadena  $\kappa$  o los de la  $\lambda$  (**edición del receptor**).
- Si se genera otro BCR autorreactivo o fuera del marco de lectura, el linfocito muere (**selección negativa**)



El metabolismo anormal de las purinas puede reducir la intensidad de las señales que inducen la selección negativa y permitir la supervivencia de linfocitos B autorreactivos (productores de ANA).

# EL LINFOCITO B MADURO

- Los linfocitos inmaduros originados en la MO pueden migrar al bazo y se conocen como linfocitos B-B2.
- La mayor parte de estos se convertirán en linfocitos B foliculares.
- **El linfocito B folicular expresa IgM e IgD en su superficie y se considera maduro.**
- La expresión de IgD es posible por la edición post-transcripcional del ARNm de la IgH.
- **Un grupo de linfocitos B-B2 forma los linfocitos B de zona marginal (bazo y ganglios) que producen IgM secretora y son menos variables.**
- **Los linfocitos producidos en el hígado fetal forman los B-1 que pueden producir IgM secretora y dan origen a algunos plasmocitos productores de IgA.**

**Coexpression of IgD and IgM is regulated by RNA processing.**

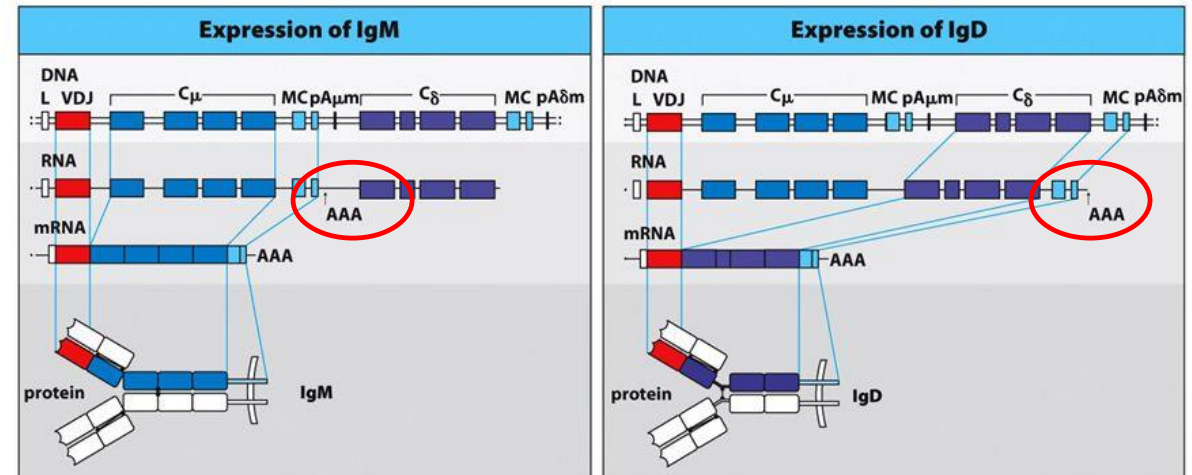
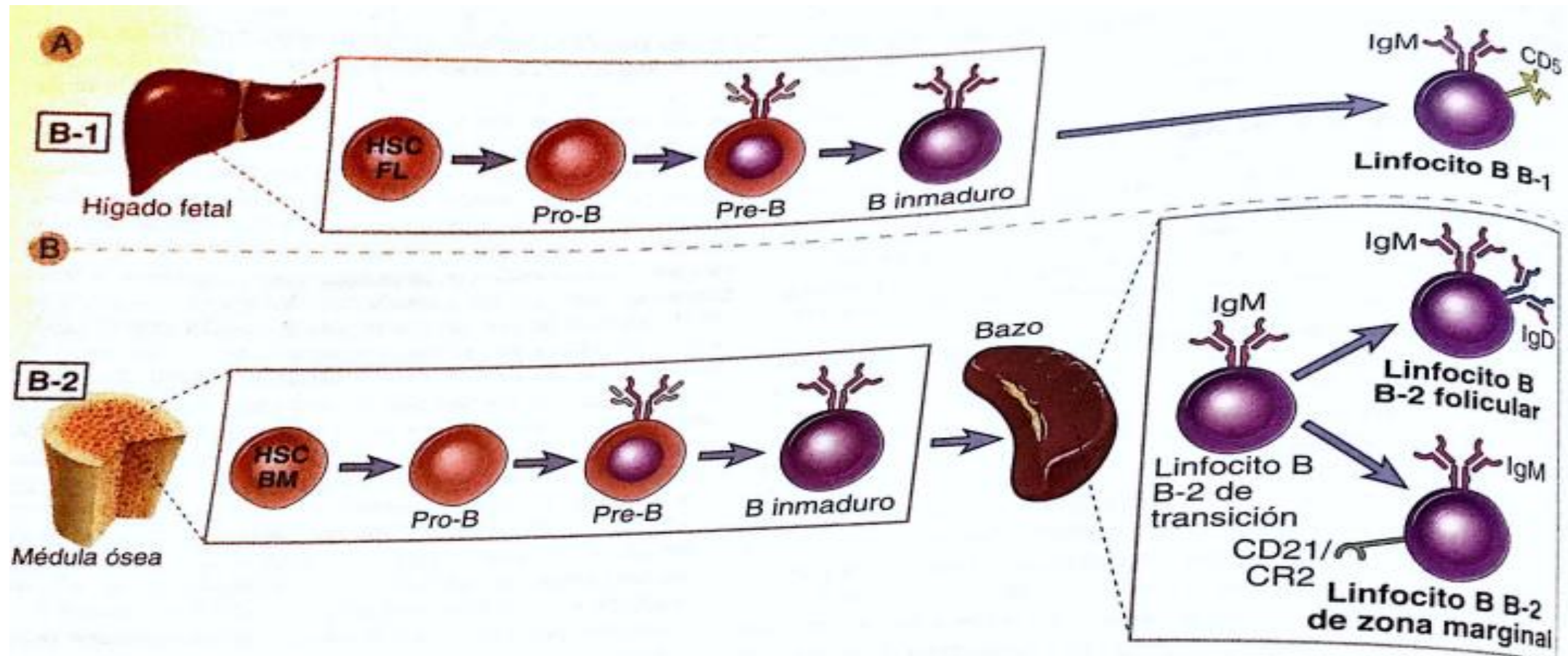


Figure 4.23 The Immune System, 3ed. (© Garland Science 2009)



# EL LINFOCITO B MADURO



# LA DIFERENCIACIÓN PODRÍA NO SER TAN DEFINITIVA

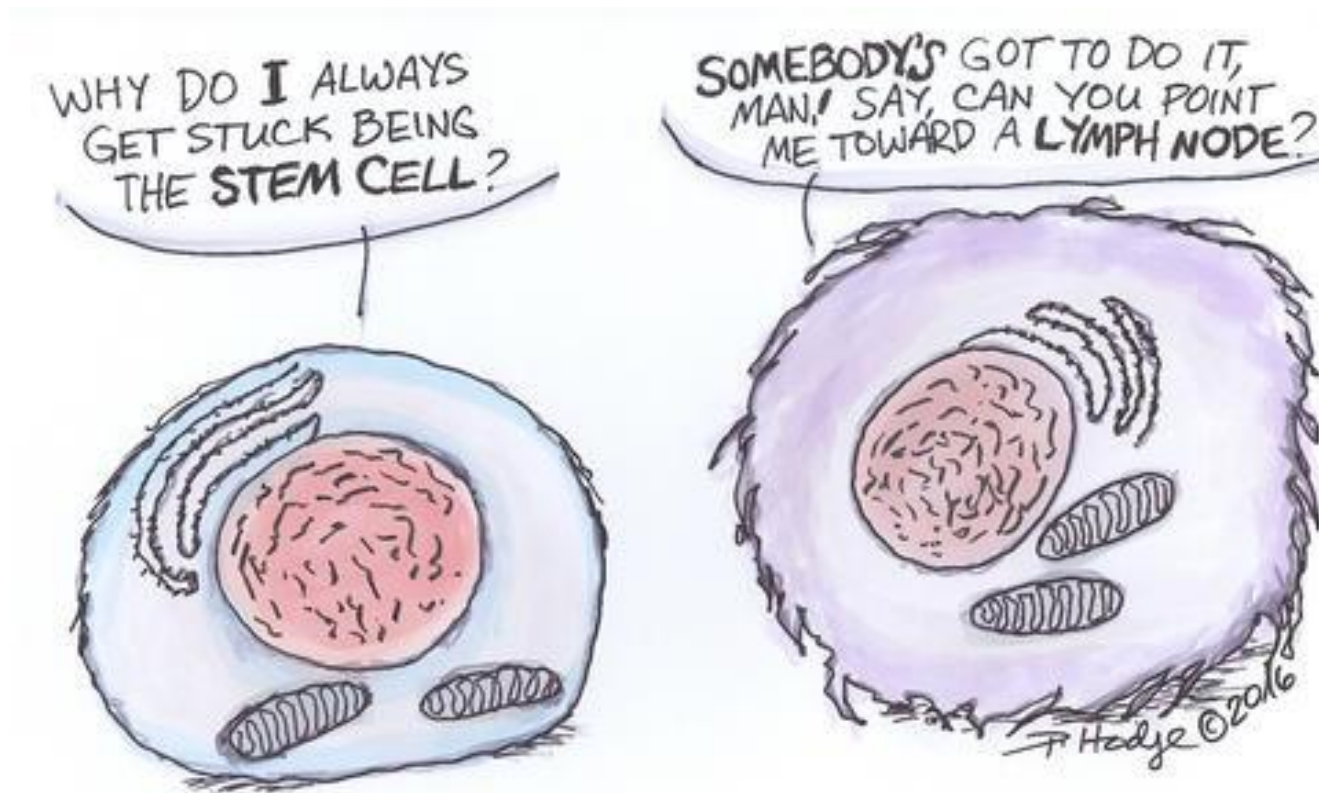
## Metabolic heterogeneity underlies reciprocal fates of T<sub>H</sub>17 cell stemness and plasticity

Peer W. F. Karmaus<sup>1</sup>, Xiang Chen<sup>2</sup>, Seon Ah Lim<sup>1</sup>, Andrés A. Herrada<sup>1</sup>, Thanh-Long M. Nguyen<sup>1</sup>, Beisi Xu<sup>2</sup>, Yogesh Dhungana<sup>1</sup>, Sherri Rankin<sup>1</sup>, Wenan Chen<sup>2</sup>, Celeste Rosencrance<sup>2</sup>, Kai Yang<sup>1</sup>, Yiping Fan<sup>2</sup>, Yong Cheng<sup>3</sup>, John Easton<sup>2</sup>, Geoffrey Neale<sup>4</sup>, Peter Vogel<sup>5</sup> & Hongbo Chi<sup>1\*</sup>

3 JANUARY 2019 | VOL 565 | NATURE | 101

- Algunas células maduras conservan ciertas características de células madre.
- Esto les puede permitir pasar a un estadio de menor diferenciación, o una forma madura distinta ante ciertas señales metabólicas.
- Ciertas poblaciones de linfocitos Th17 pro-inflamatorios maduros pueden diferenciarse a fenotipos productores de IFN- $\gamma$  y que expresan Tbet. (similares a Th1)
  - El proceso parece estar mediado por ciertos sensores metabólicos.
- Para lograr este cambio, las Th17 (y quizás otras poblaciones) puedan conservar propiedades de célula madre.

# Gracias



juancgabaldon@gmail.com