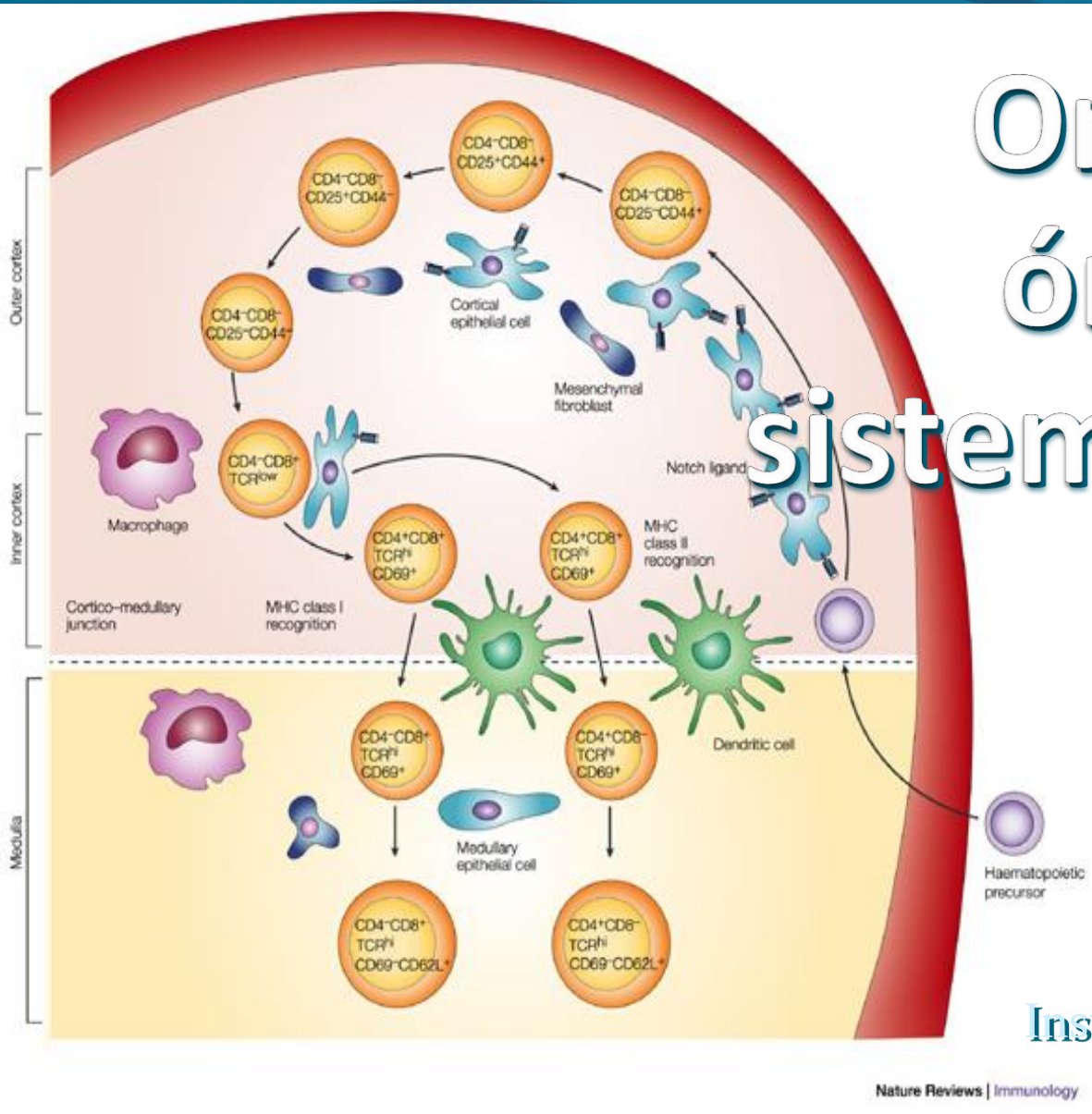


# Ontogenia y órganos del sistema inmune



Prof. Siham Salmen Halabi  
Instituto de Inmunología clínica  
Facultad de Medicina

Universidad de Los Andes, Idic-U LA  
Curso de Pre-grado 2015

# Órganos del sistema inmune

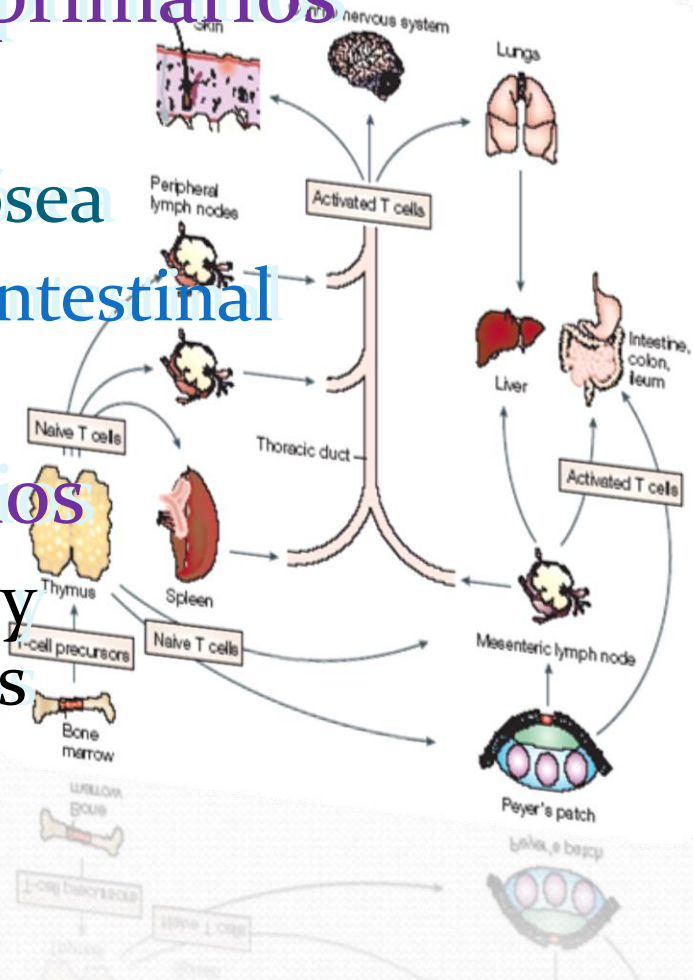
- Microambientes

- Órganos primarios

- Timo
- Médula ósea
- Epitelio intestinal

- Órganos secundarios

- Ganglios y amígdalas
- Bazo
- MALT



## Elementos de la respuesta inmune:

### Inmunidad innata:

**Células mieloides**  
(Células dendríticas, Monocitos/macrófagos, PMN, mastocitos)

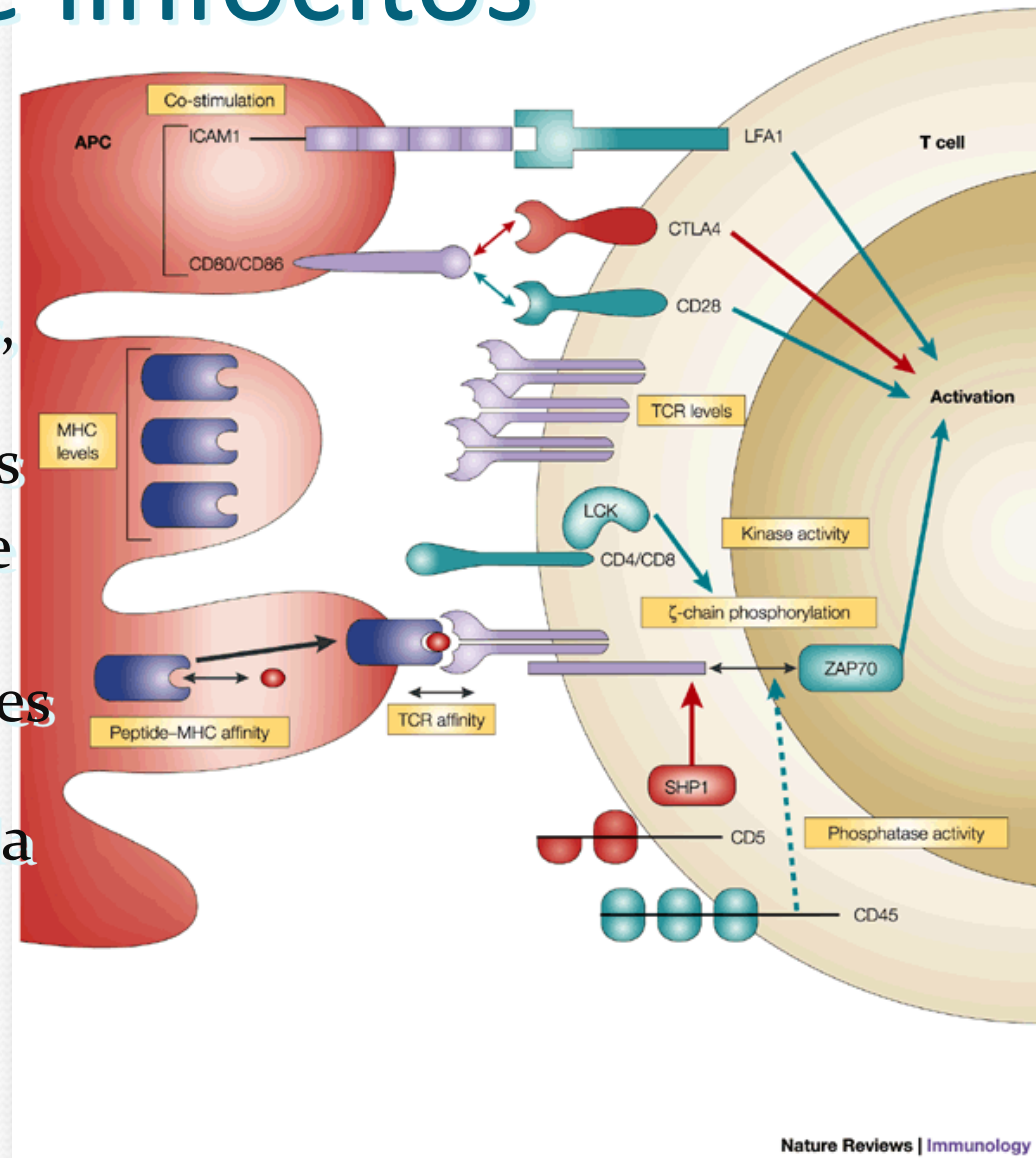
**Células linfoides** (células dendríticas plasmocitoides, NK, linfocitos  $T\gamma\delta$ ), linfocitos  $B_1$

### Inmunidad adaptativa

Linfocitos T (CD4, CD8, Treg, NKT) y B ( $B_2$ )

# 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** (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 qué 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?

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

- **¿Cuál es la razón de la existencia mecanismos de regulación del desarrollo de los linfocitos?**

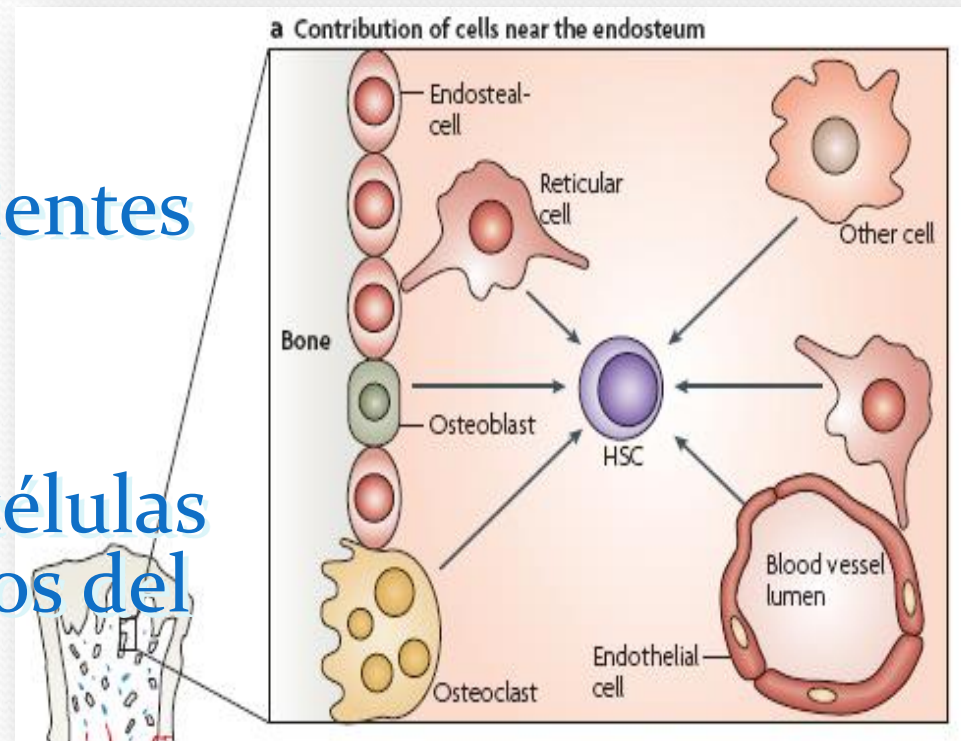


# Ontogenia de linfocitos

- ¿Cuál es la razón de la existencia de mecanismos de regulación del desarrollo de los linfocitos?
  - Asegurarse que los receptores antigénicos (BCR, TCR) sean útiles (selección positiva) y los receptores potencialmente peligrosos y autorreactivos sean eliminados (selección negativa)
  - Asegurarse que los linfocitos puedan comunicarse con las células accesorias (aquellos que no lo hacen sufren muerte por negligencia)

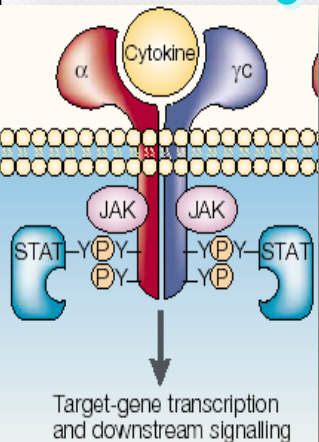
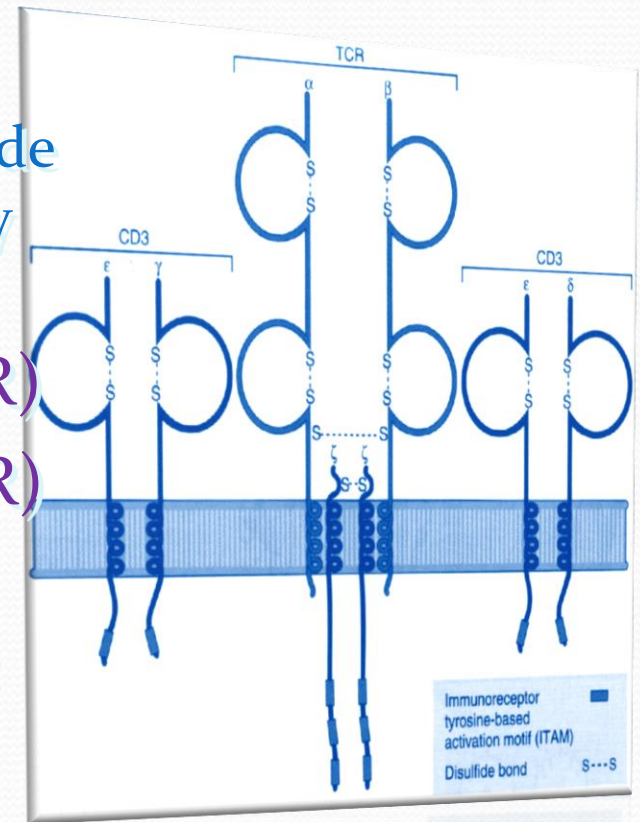
# Ontogénias de linfocitos

- Elementos que participan
  - Célula progenitora pluripotencial
  - Diferentes microambientes
  - Células de estromales
  - Mediadores solubles
  - Interacción entre las células linfoides con elementos del microambiente



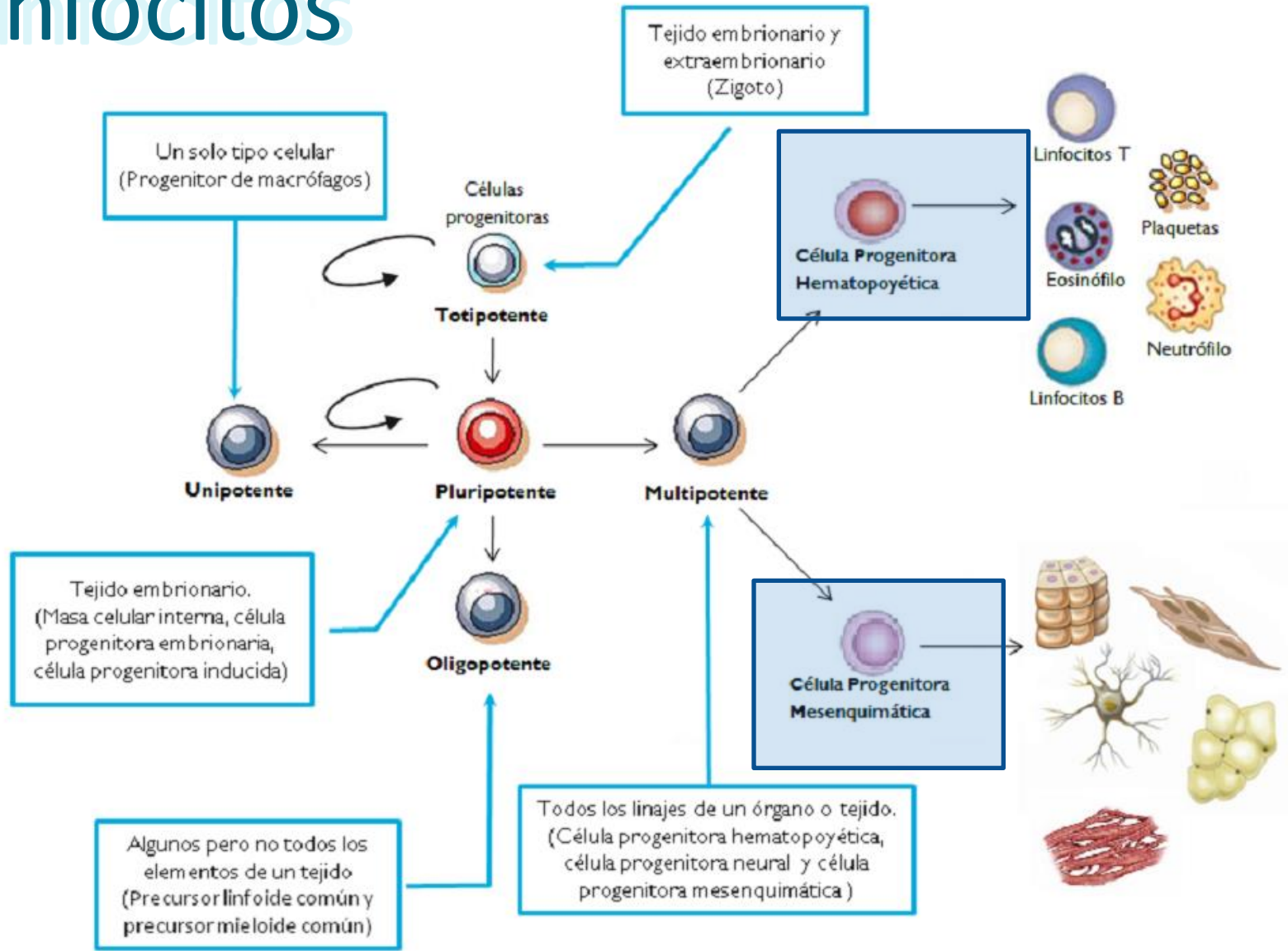
# Elementos del sistema inmune

- 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 y sus receptores (Ej. Interleukinas: IL-7/IL-7r, IL-15/IL15r)





# Ontogenia de linfocitos



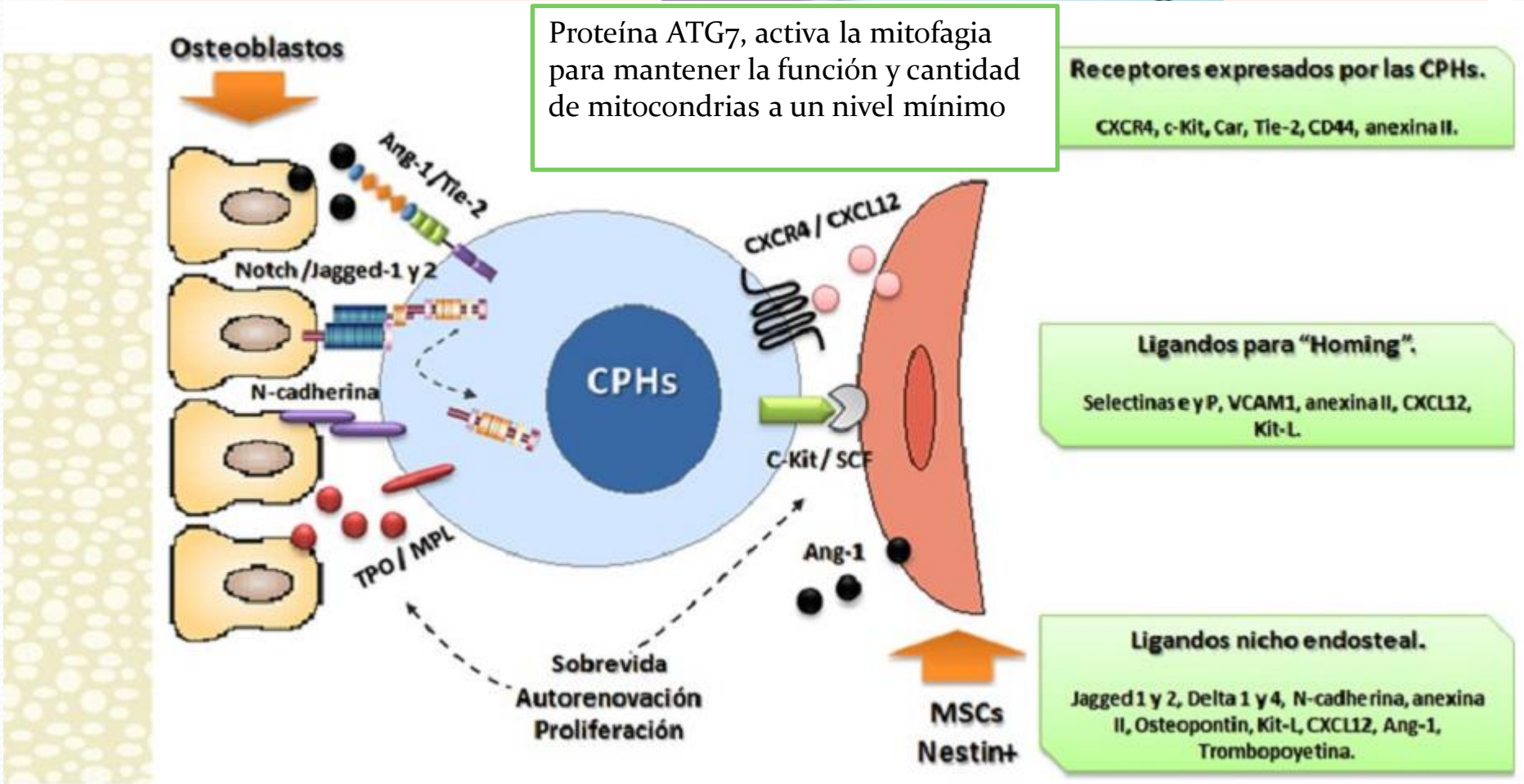
cid

id-aryocyte

*mieloide (EPLM)*

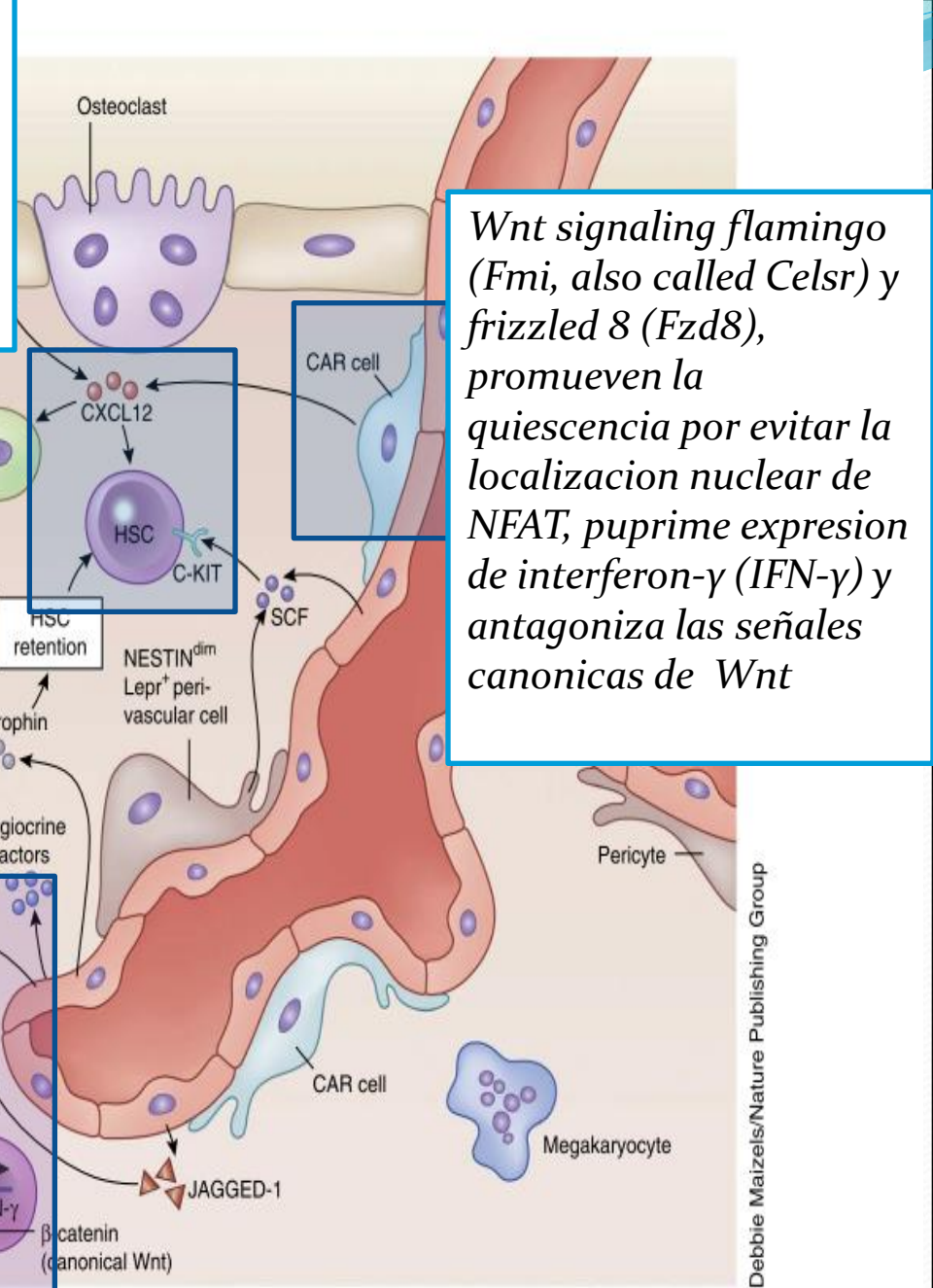
# Ontogenia: ORIGEN DE LAS HSCs

- Médula ósea



*Las células estromales perivasculares expresan altas cantidades de CXCL12, son denominadas CXCL12-abundant reticular (CAR) cells, ellas regulan HSC autorenovación, proliferación y tráfico.*

*Nat Med 20 AUGUST 2014*



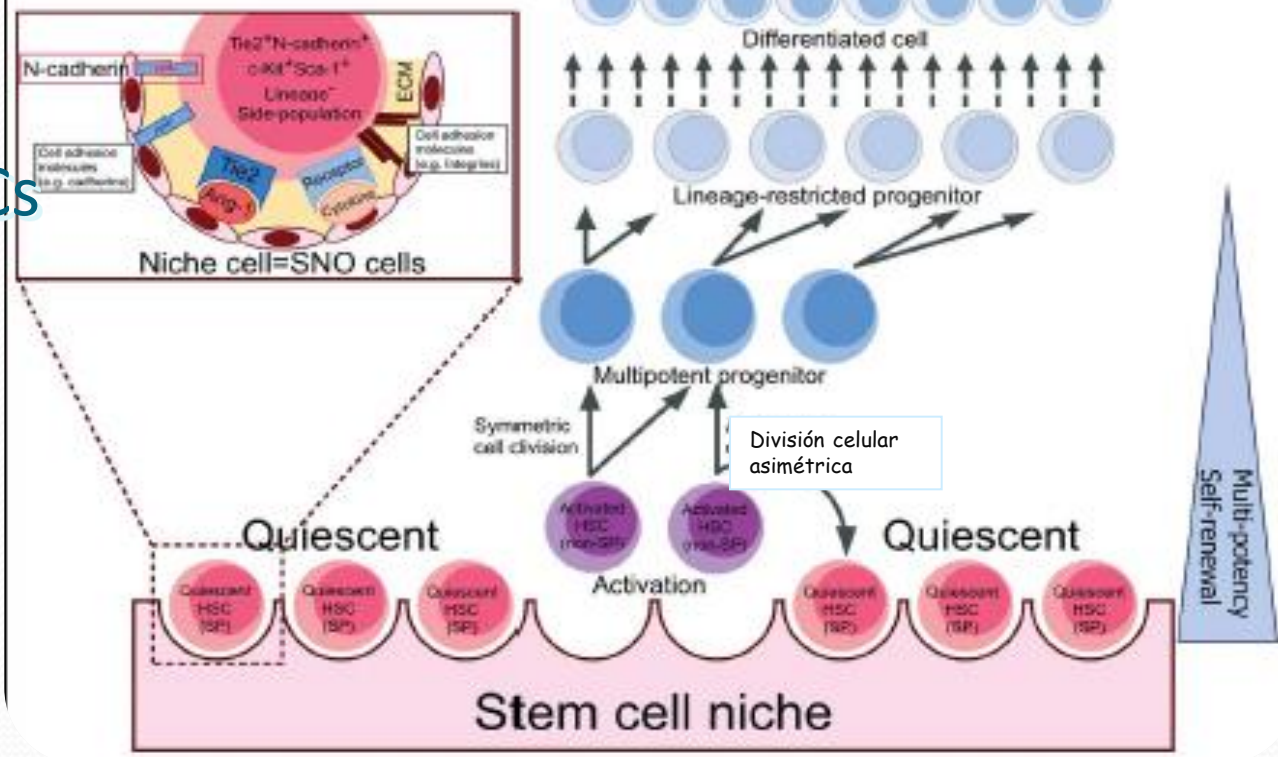
*Wnt signaling flamingo (Fmi, also called Celsr) y frizzled 8 (Fzd8), promueven la quiescencia por evitar la localización nuclear de NFAT, suprimen expresión de interferon-γ (IFN-γ) y antagoniza las señales canónicas de Wnt*

Debbie Maizels/Nature Publishing Group

a, Inc. All rights reserved.

# Ontogenia: ORIGEN DE LAS HSCs

Arresto en el ciclo celular y adhesión a los osteoblastos



Inicio de la diferenciación requiere de activación de c-Myc, pérdida de la expresión de N-caderina e integrinas

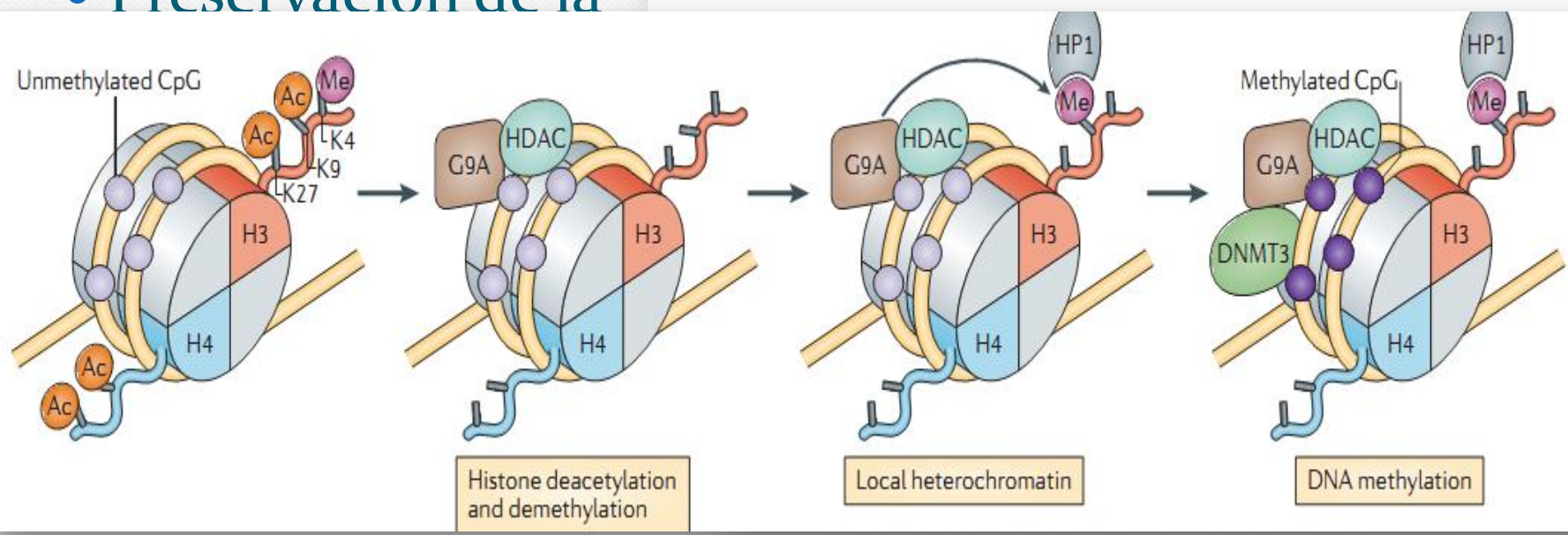
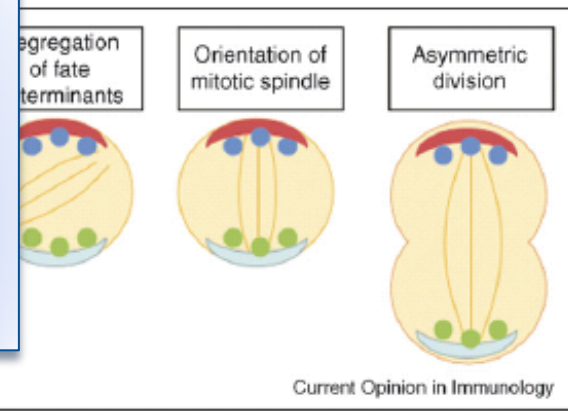
- Características de las HSCs en reposo
1. Protección contra el estrés
    - a) Regulación de radicales libre, actividad de aldehído deshidrogenasa
  2. Adhesión a los nichos
    - a) Bajo requerimiento de factores de crecimiento, inhibición de la apoptosis, enlentecimiento del ciclo celular y unión por N-cadherin a osteoblastos
  3. Hipoxia en los nichos: 1-6%

# Ontogenia: ORIGEN DE LAS HSCs

- “Stem cell”: División celular asimétrica, simétrica  
 autorenovación y simétrica comision
- Preservación de la

Ubicación del huso mitótico perpendicular al nicho, así asegurar que una de las hijas pierda el contacto con el nicho

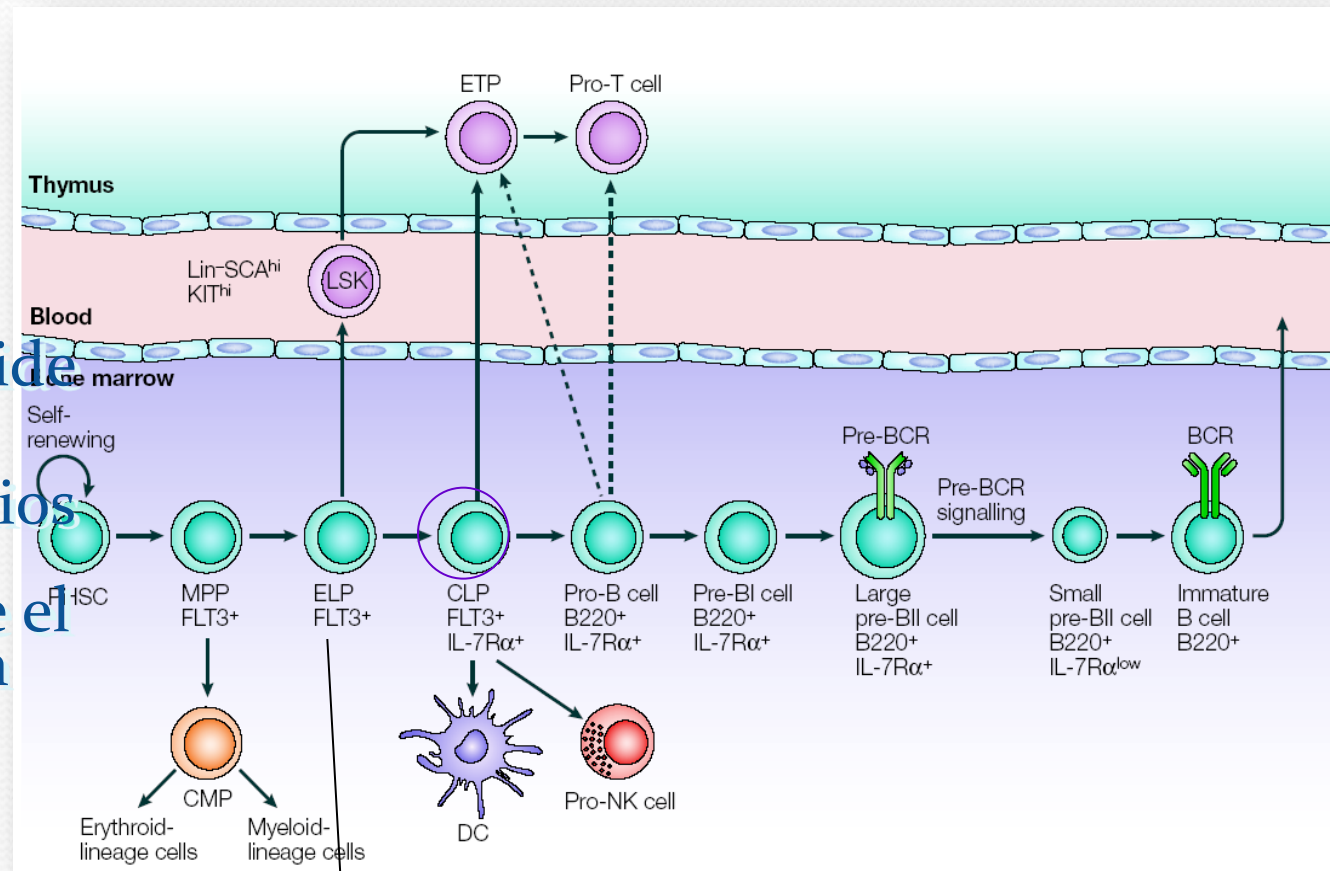
*El complejo represivo Polycomb (CRP) asociado con fenómenos de metilación metilación/demetilación del ADN y así reprimir genes asociados con la diferenciación*



# Ontogenia de linfocitos

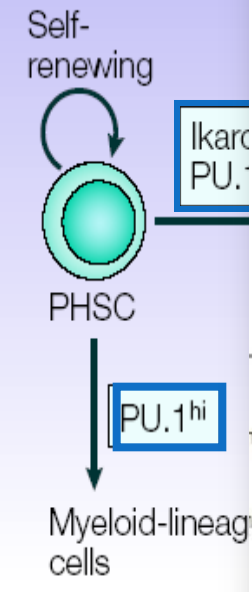
CLP: precursor linfoide común  
CMP: precursor mieloide común

- Primer paso: Progenitor multipotencial origina el linaje linfoide y mieloide
- En ciertos estadios de maduración puede revertirse el desarrollo de un linaje celular

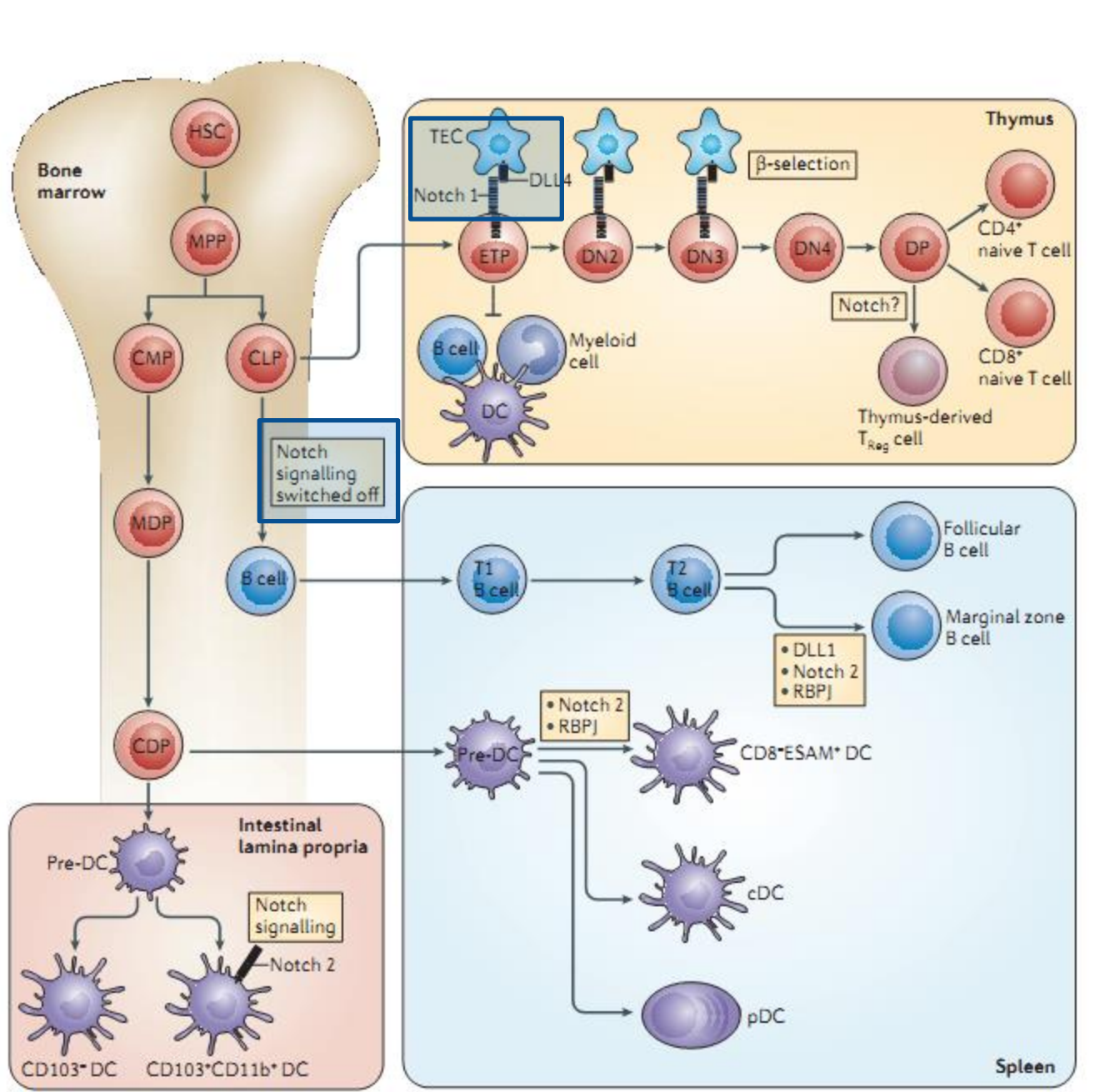


Comienza a expresar Rag (recombinasas)

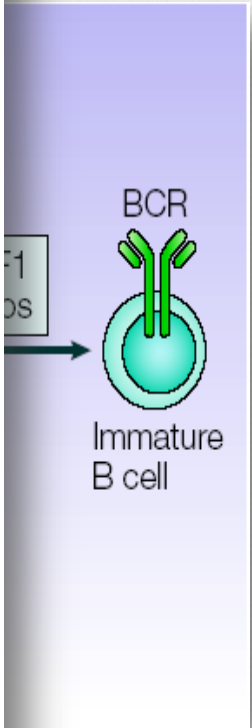
# Que e Linaje



# Factores involucrados en el desarrollo



# ón: S. B

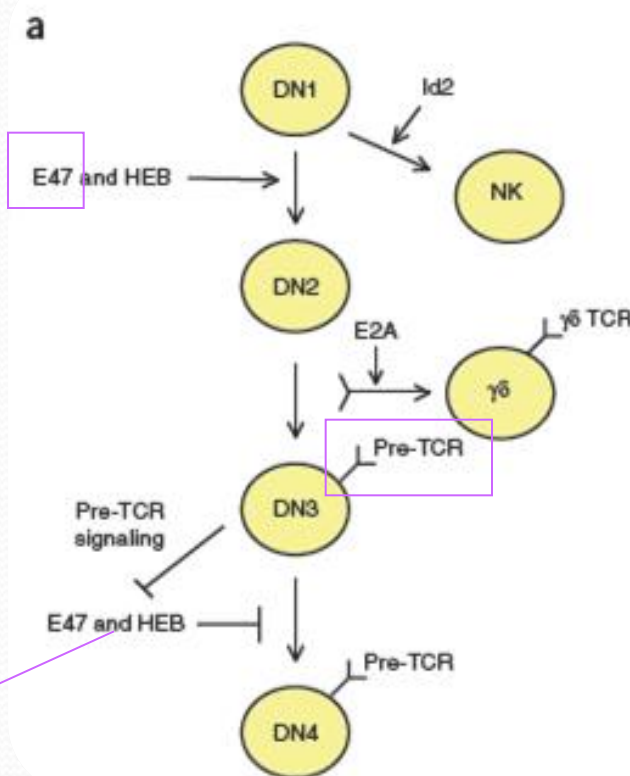
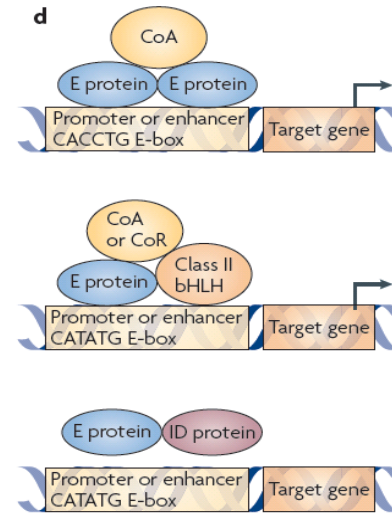
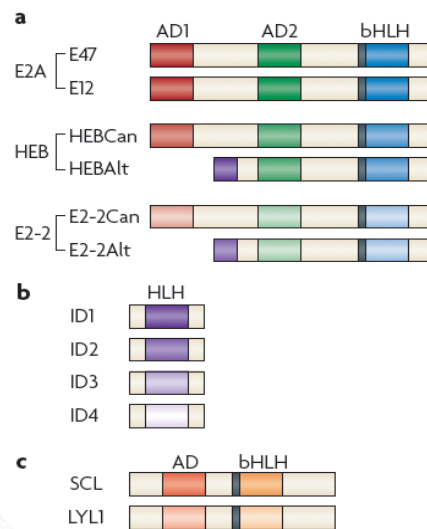


# Ontogenia:

## LINFOCITOS T Y PAPEL DE FACTORES DE TRANSCRIPCIÓN HLH (hélice-asa-hélice)

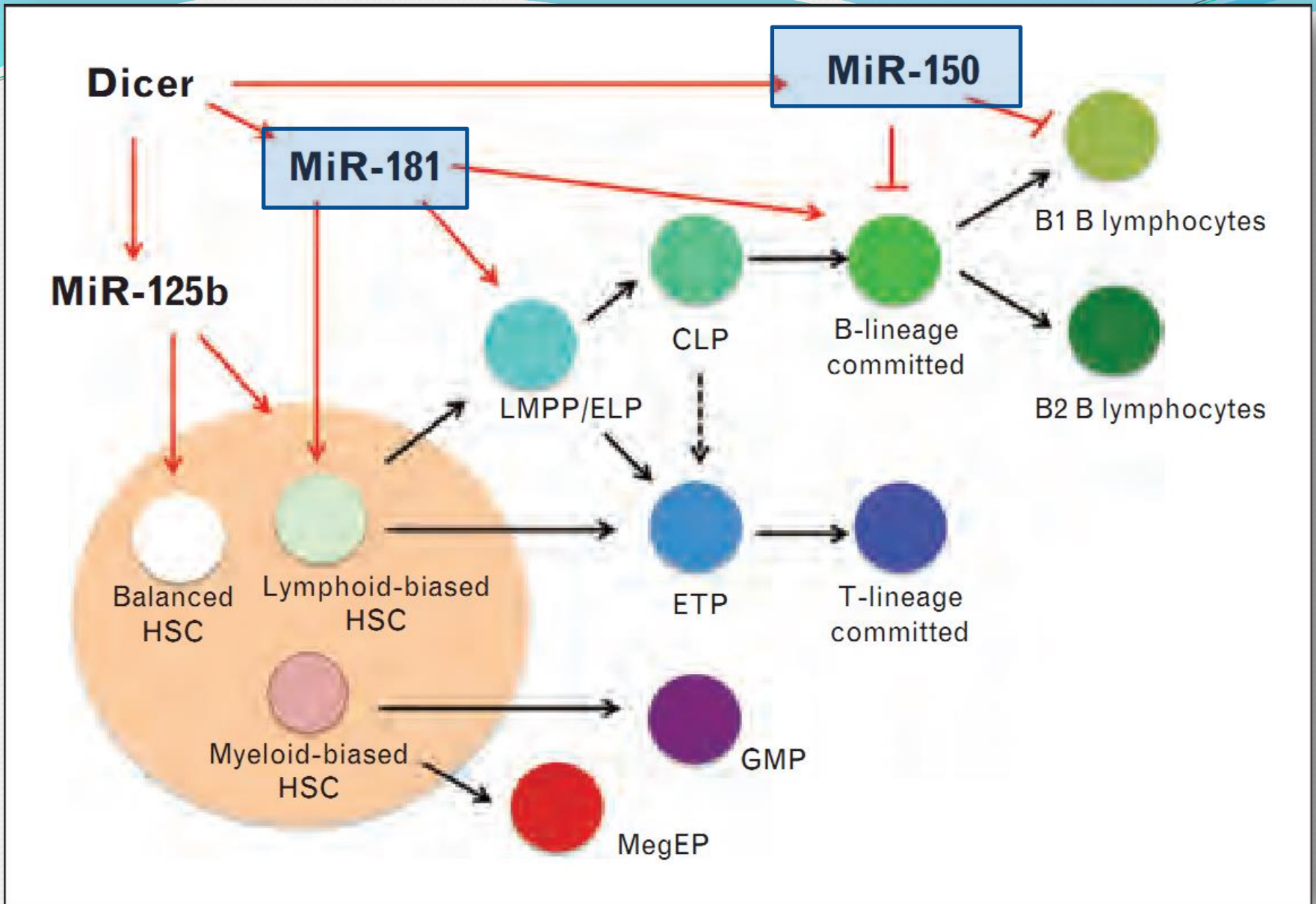
- E2A promueve el desarrollo de linfocitos B y  $TCR\gamma\delta$
- Id2 promueve el desarrollo de NK

*Suprime desarrollo de las DP, en ausencia de señales del pre-TCR*



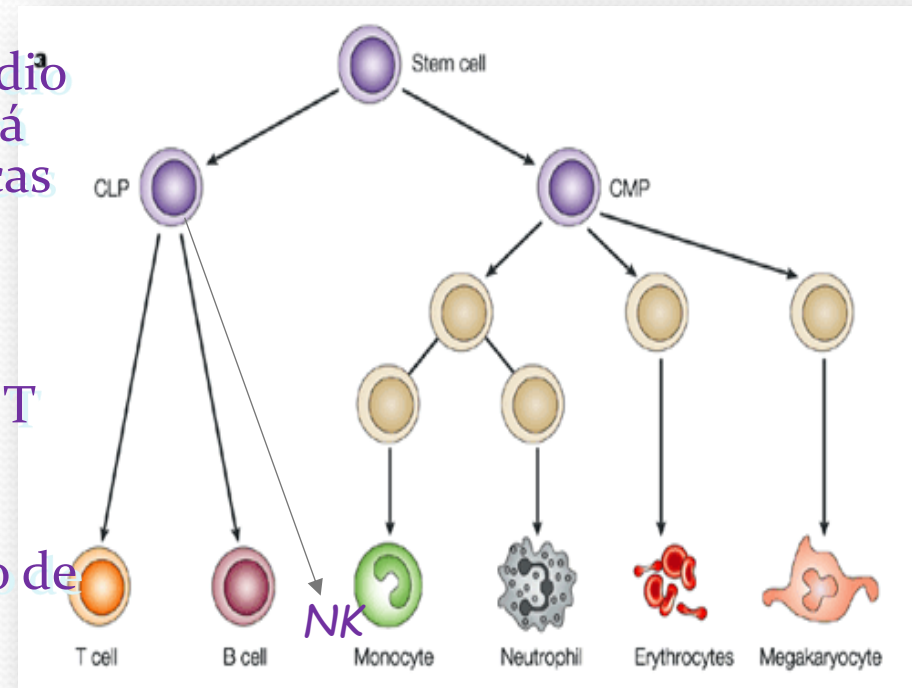
*Favorece el desarrollo de NKT*





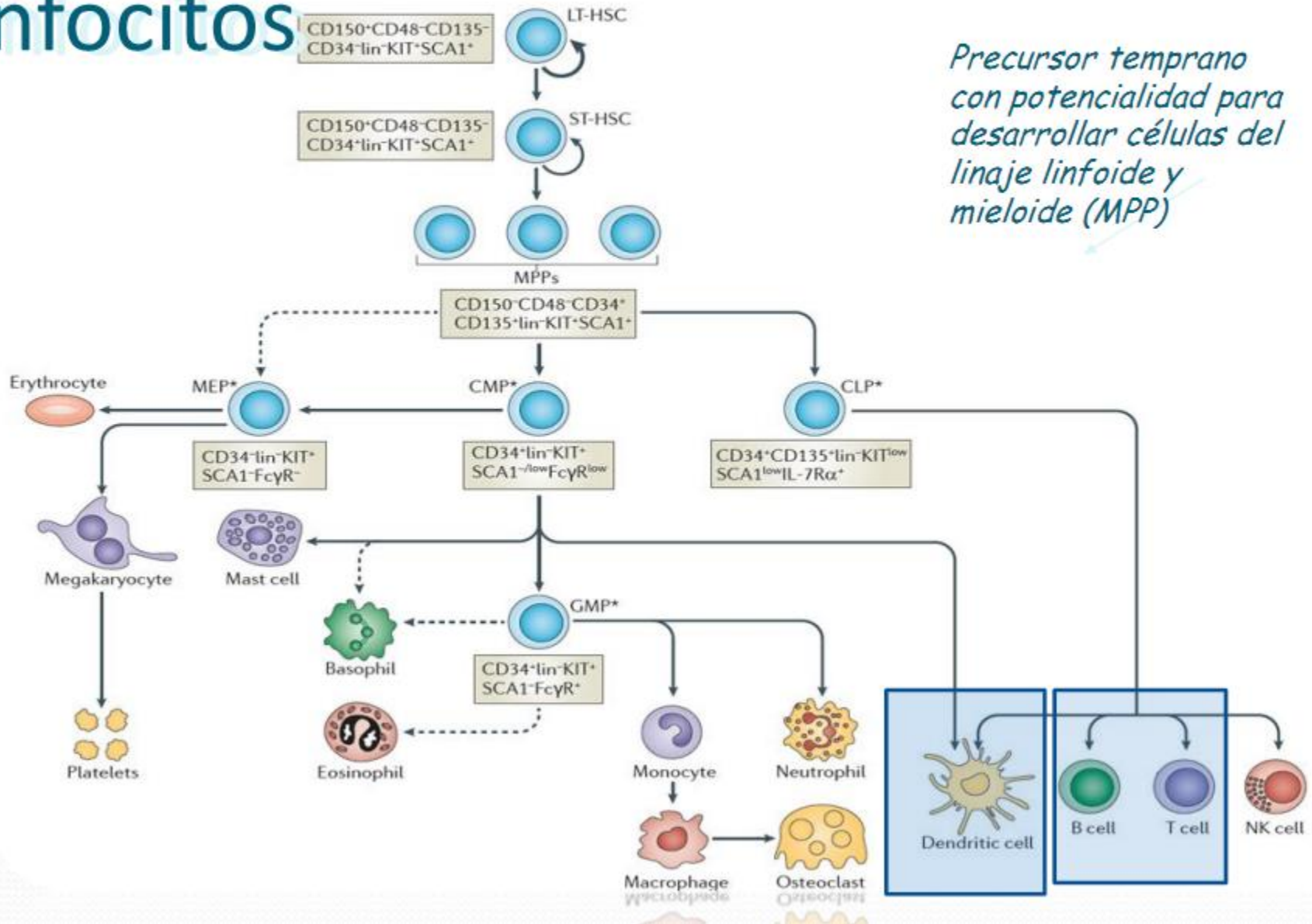
# Ontogenia: SERIE LINFOIDE

- 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



# Ontogenia de linfocitos

Nat Rev CB 12, 2011: 643



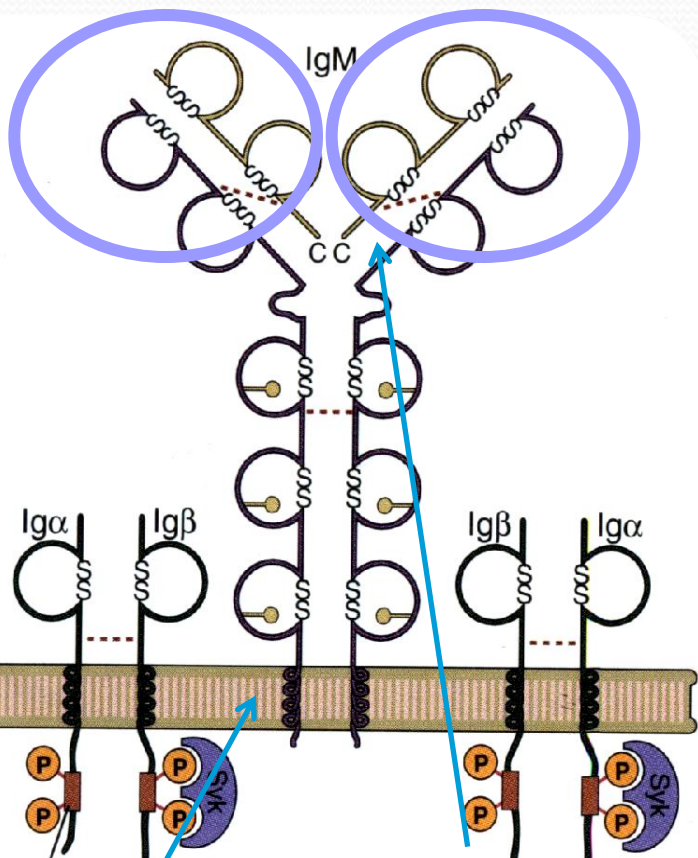
# Ontogenia de los linfocitos

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

# Uno de los objetivos fundamentales de la ontogenia:

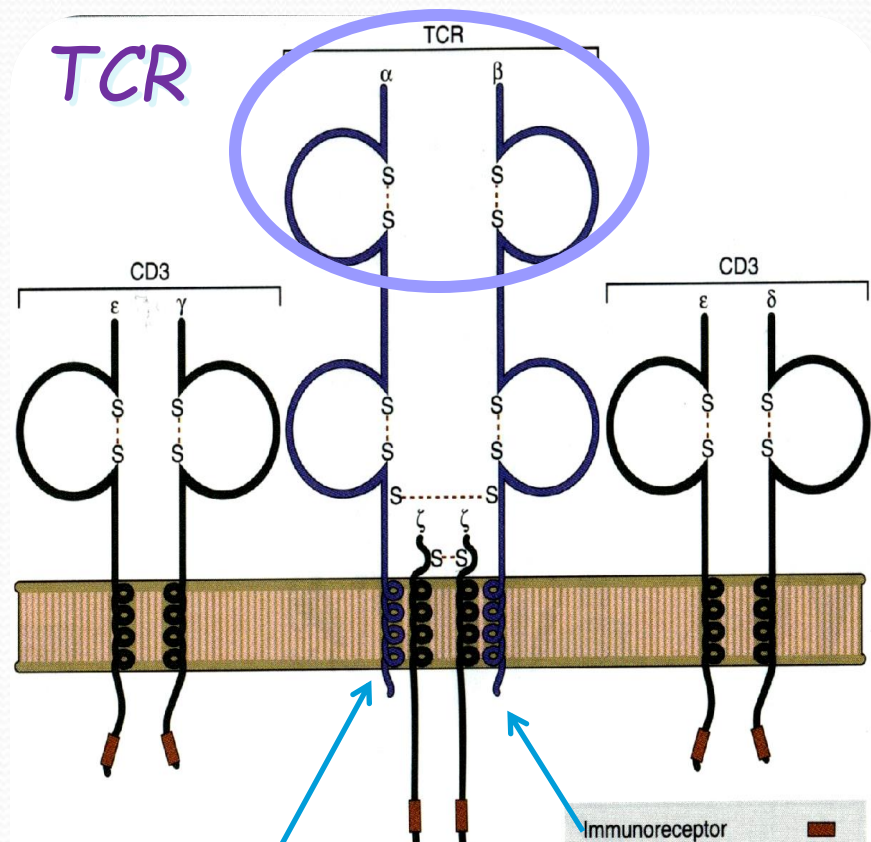
## Generación del receptor antigénico funcional en linfocitos B (BCR) Y T (TCR)

**BCR**



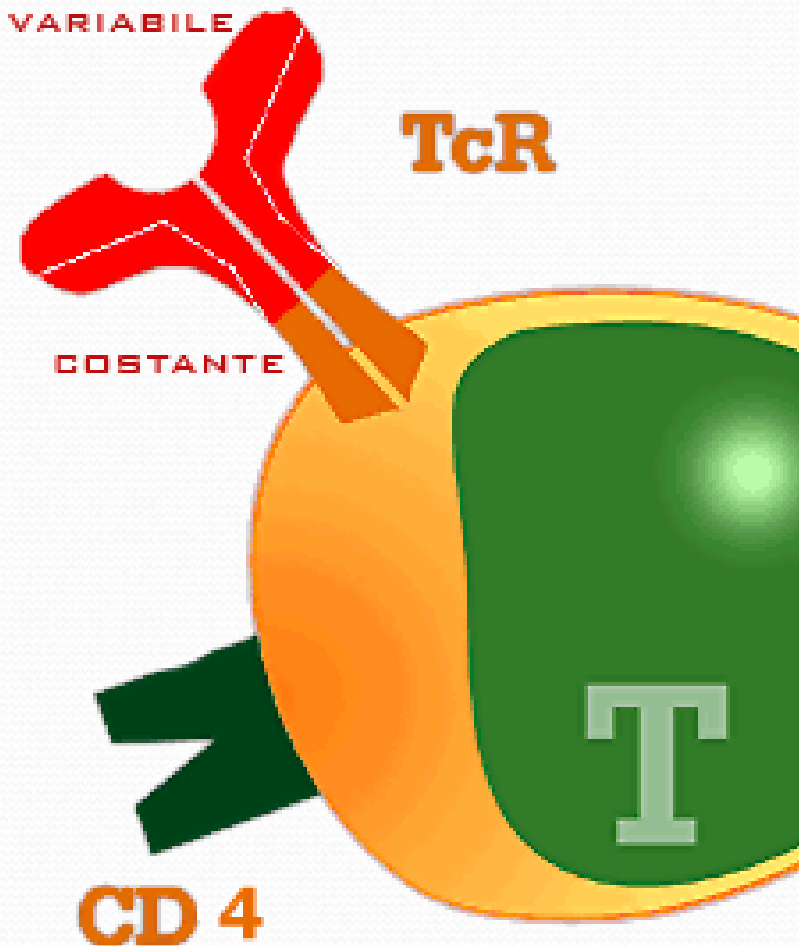
*Cadena pesada y cadena ligera*

**TCR**



*Cadena alfa y cadena beta*

# Ontogenia de los linfocitos T



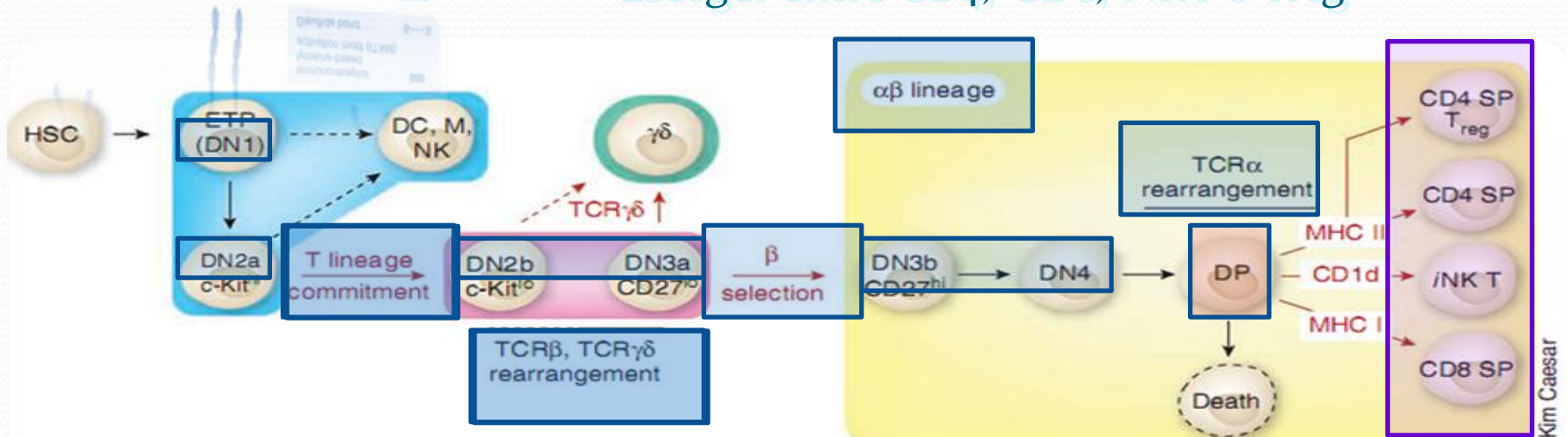
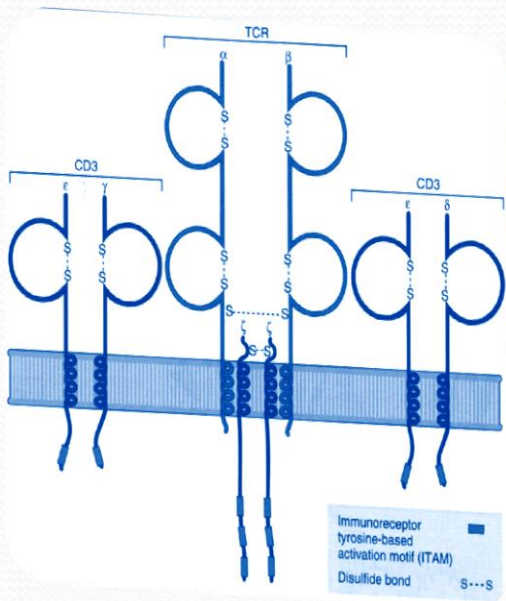
CD4 o CD8

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

# Ontogenia de linfocitos T

• Durante la ontogenia de linfocitos T se toman las siguientes decisiones:

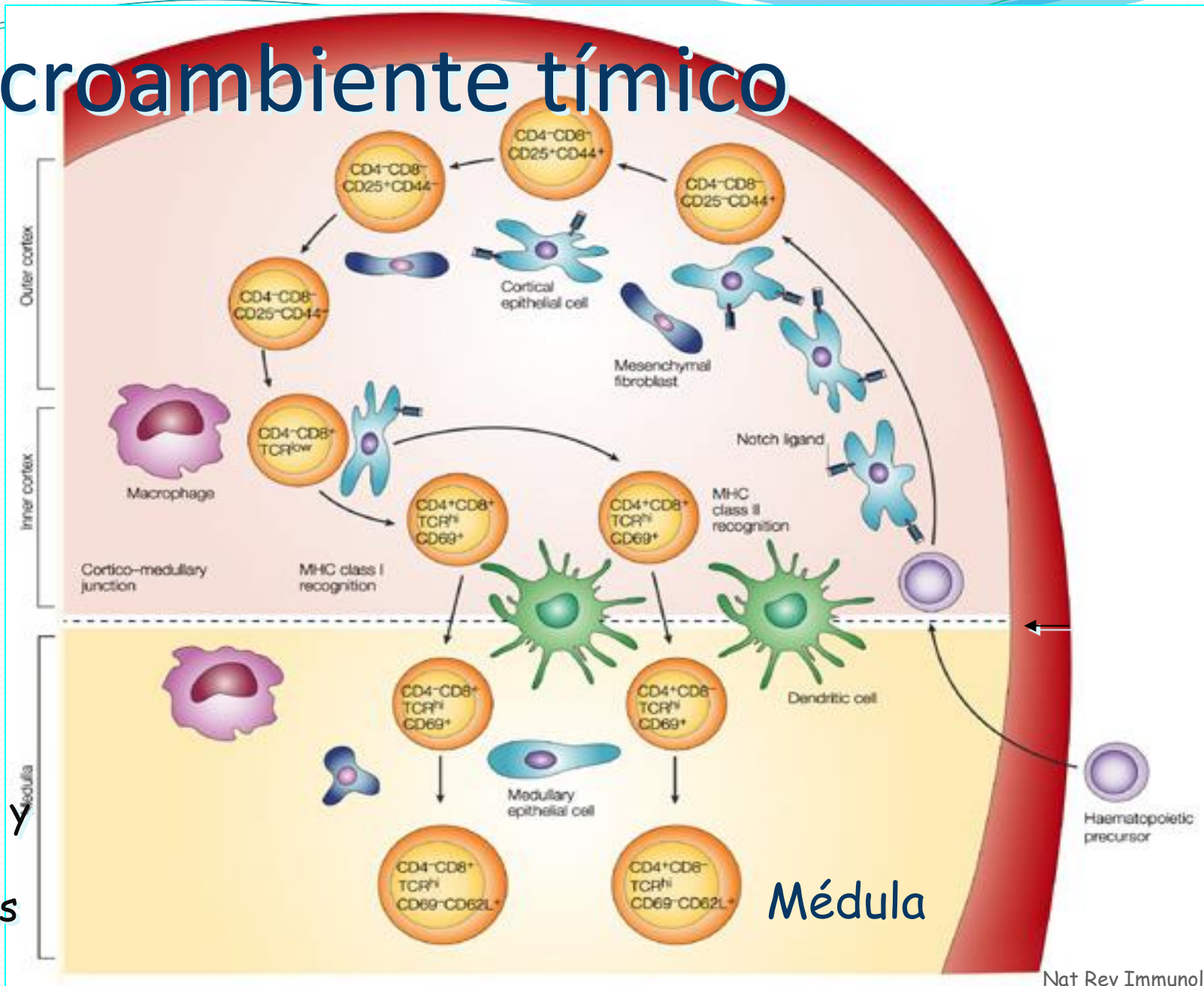
- Comisionar hacia el linaje linfoide y decidir hacia linfocito T o B
- Reordenamiento del TCR
- Escoger entre TCR $\gamma\delta$  o TCR $\alpha\beta$
- Selección de la cadena  $\beta$ ,  $\alpha$
- Selección positiva y negativa
- Escoger entre CD4, CD8, NKT o Treg



# Microambiente tímico

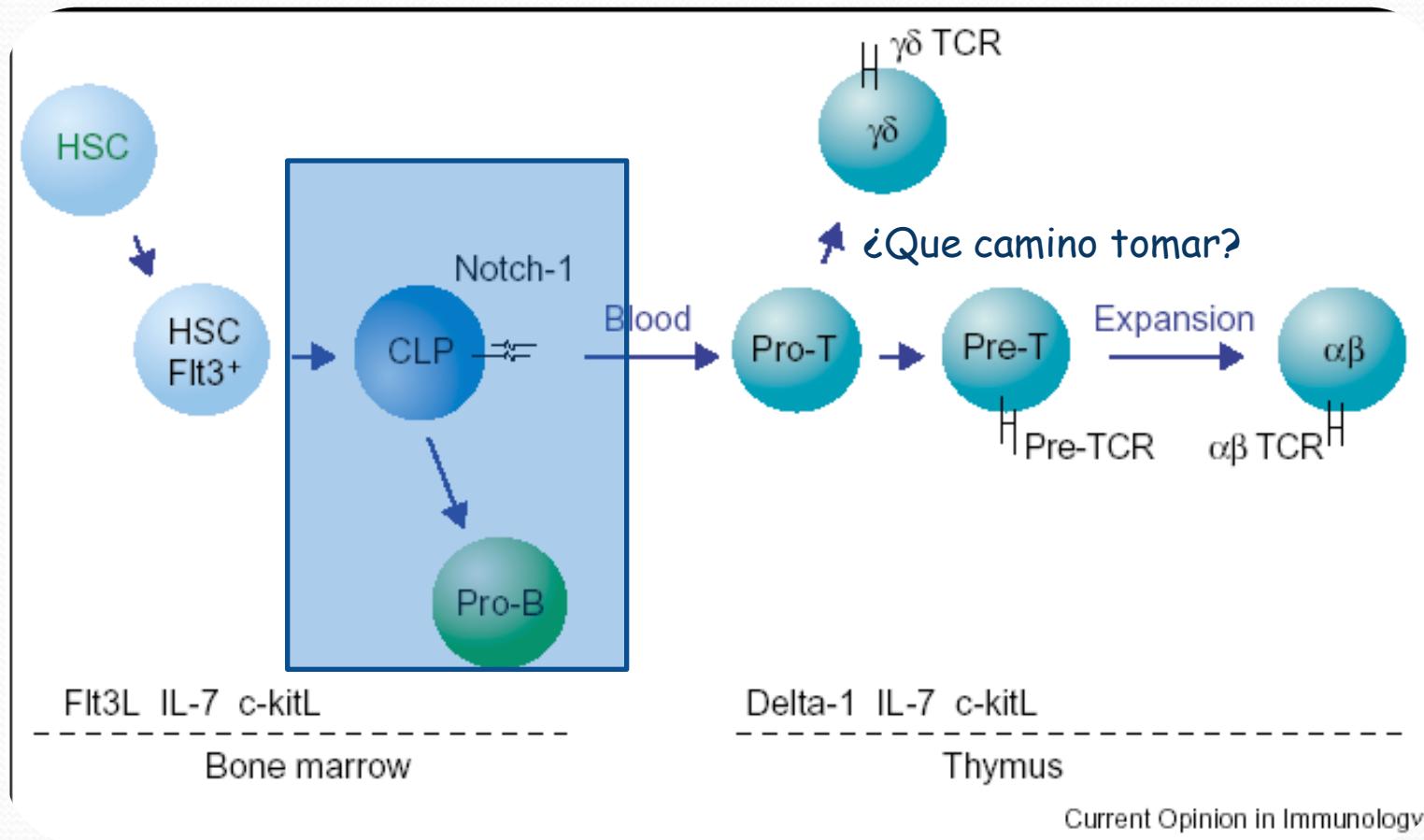
Células  
epiteliales  
corticales

Células  
epiteliales  
medulares y  
células  
dendríticas





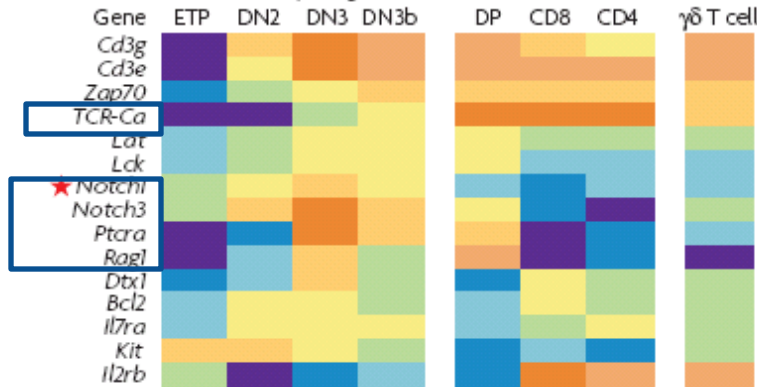
# Ontogenia: SERIE LINFOIDE



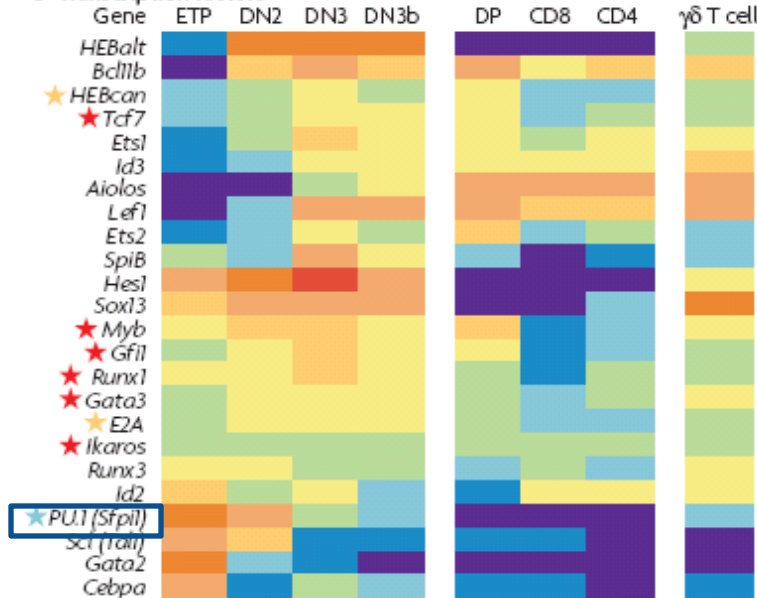
Ligando de Notch está presente en las células epiteliales corticales tímicas

# Genes que se encienden y apagan durante el desarrollo de los linfocitos T

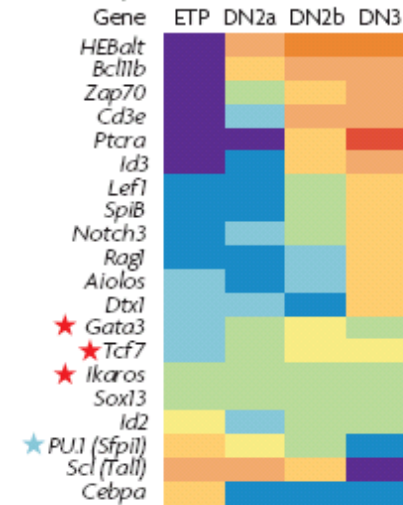
**a** Differentiation and receptor genes

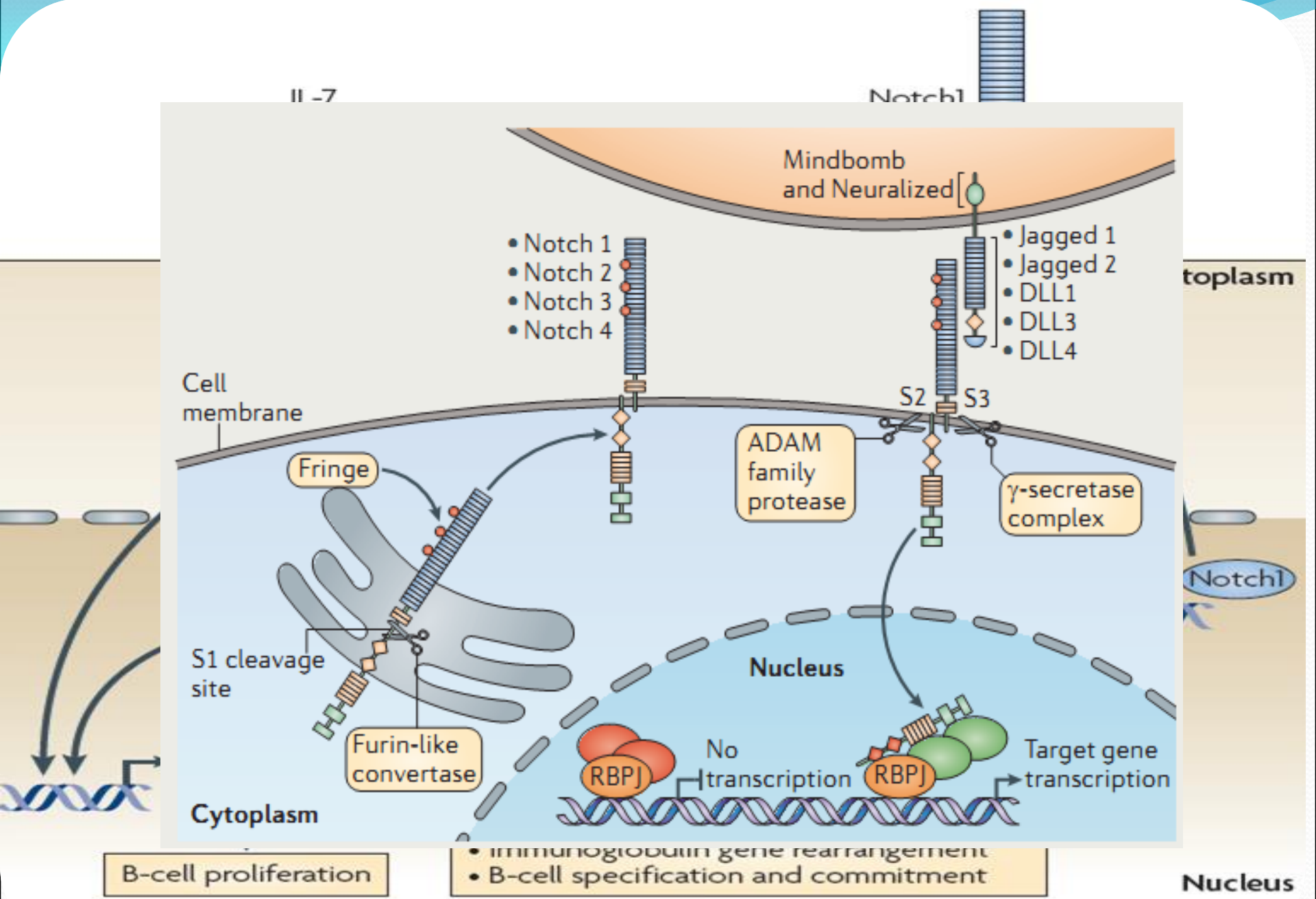


**b** Transcription factors



**c** Close-up, ETP to DN3



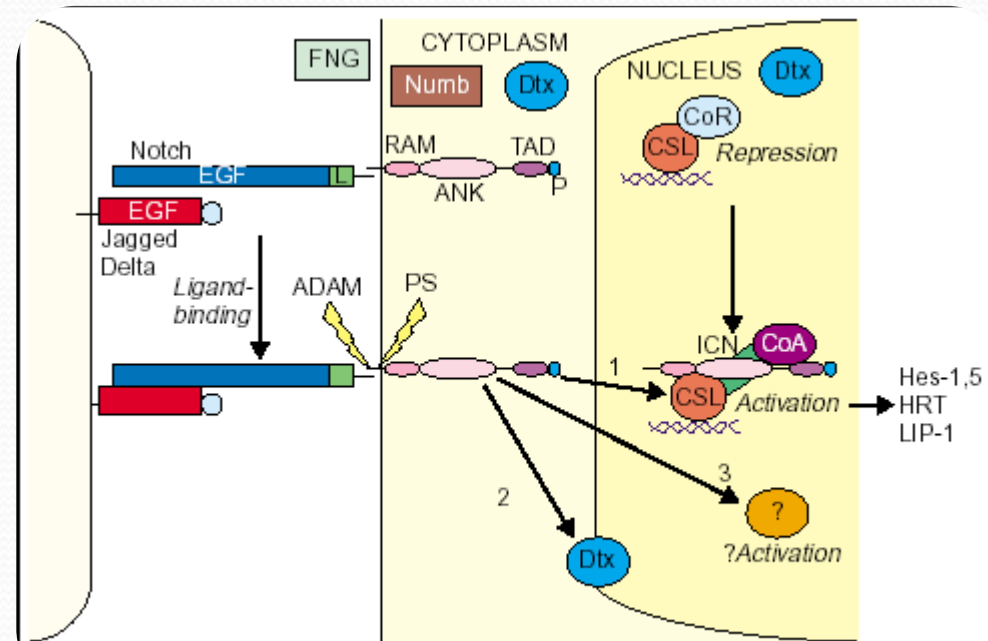


# Ontogenia: LINFOCITOS T

## Papel de Notch

- Ligando de Notch, DELTA-1/4 es expresado en la unión córtico-medular
  - Favorece desarrollo de  $T\alpha\beta$  sobre  $\gamma\delta$
- Notch bloquea EA2/Pax5 (importante en la inducción del desarrollo de linf B)

- Notch media ensamblaje del pre-TCR y sinergiza con él, en la selección de linfocitos TCR  $\beta$
- Pero luego es inhibido por el pre-TCR

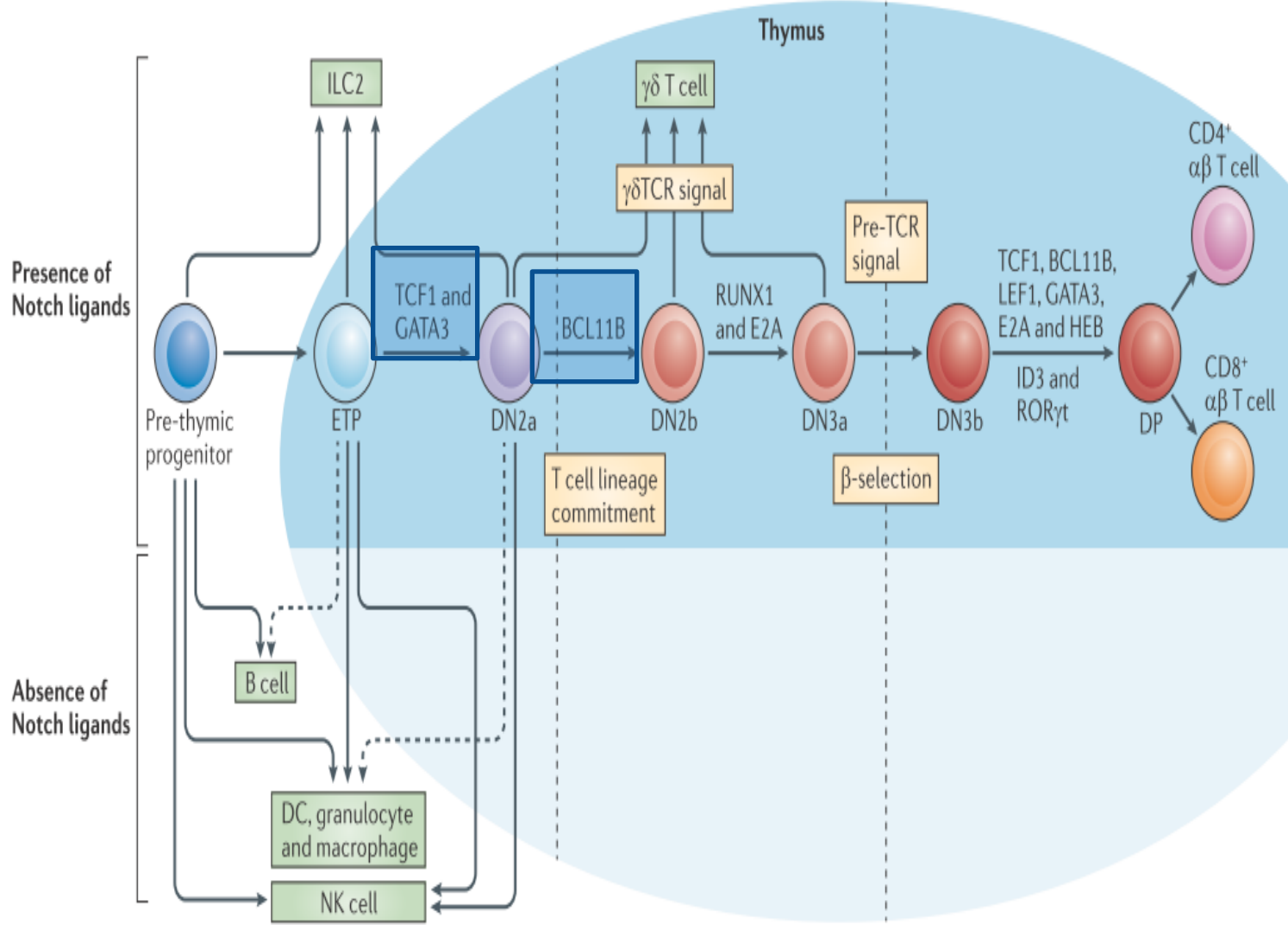


Cruciales de T cell Tcf7,

Gata  
por l  
Notc

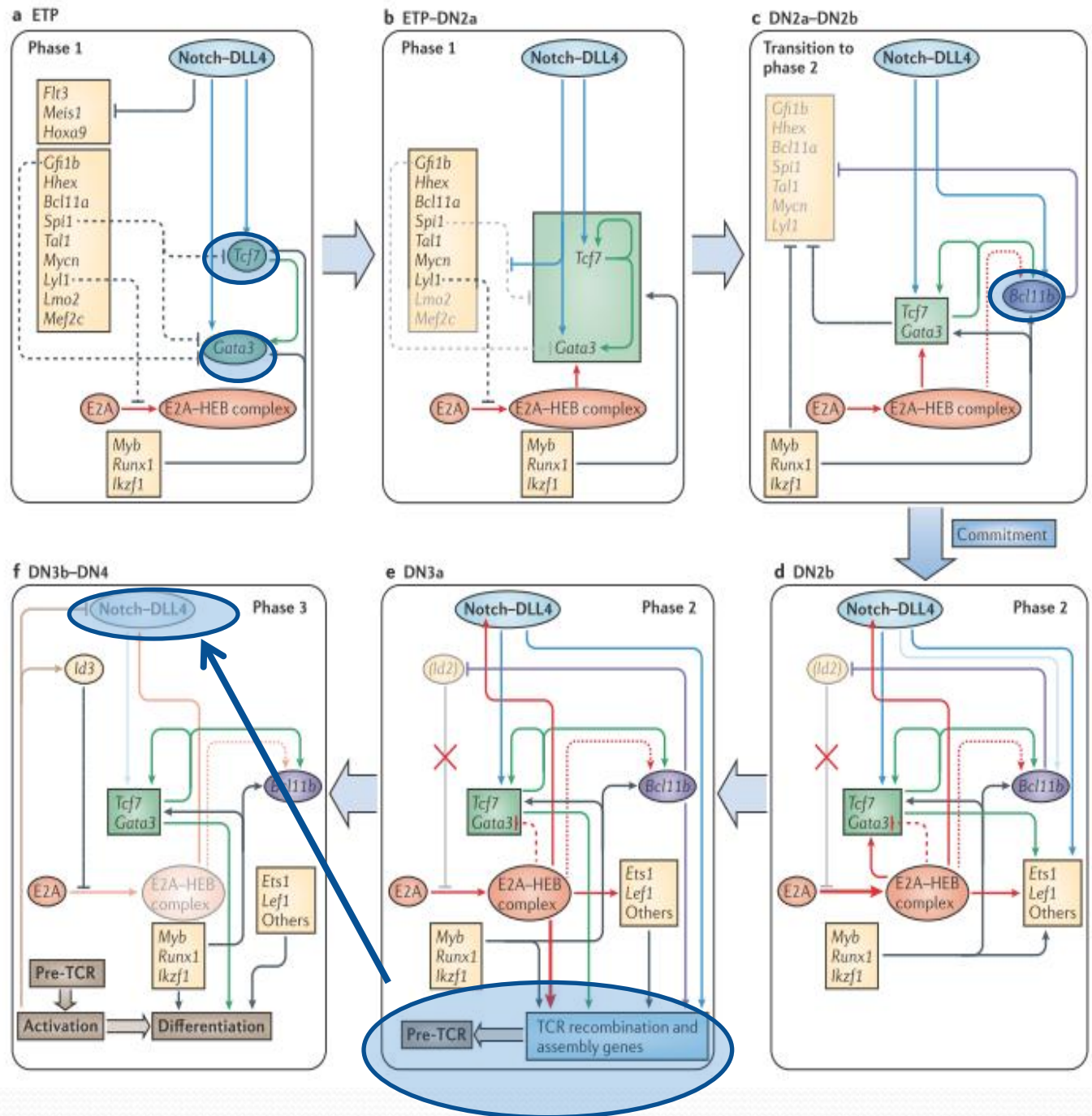
Dos  
fase

Notch di Señales a través del pre-TCR

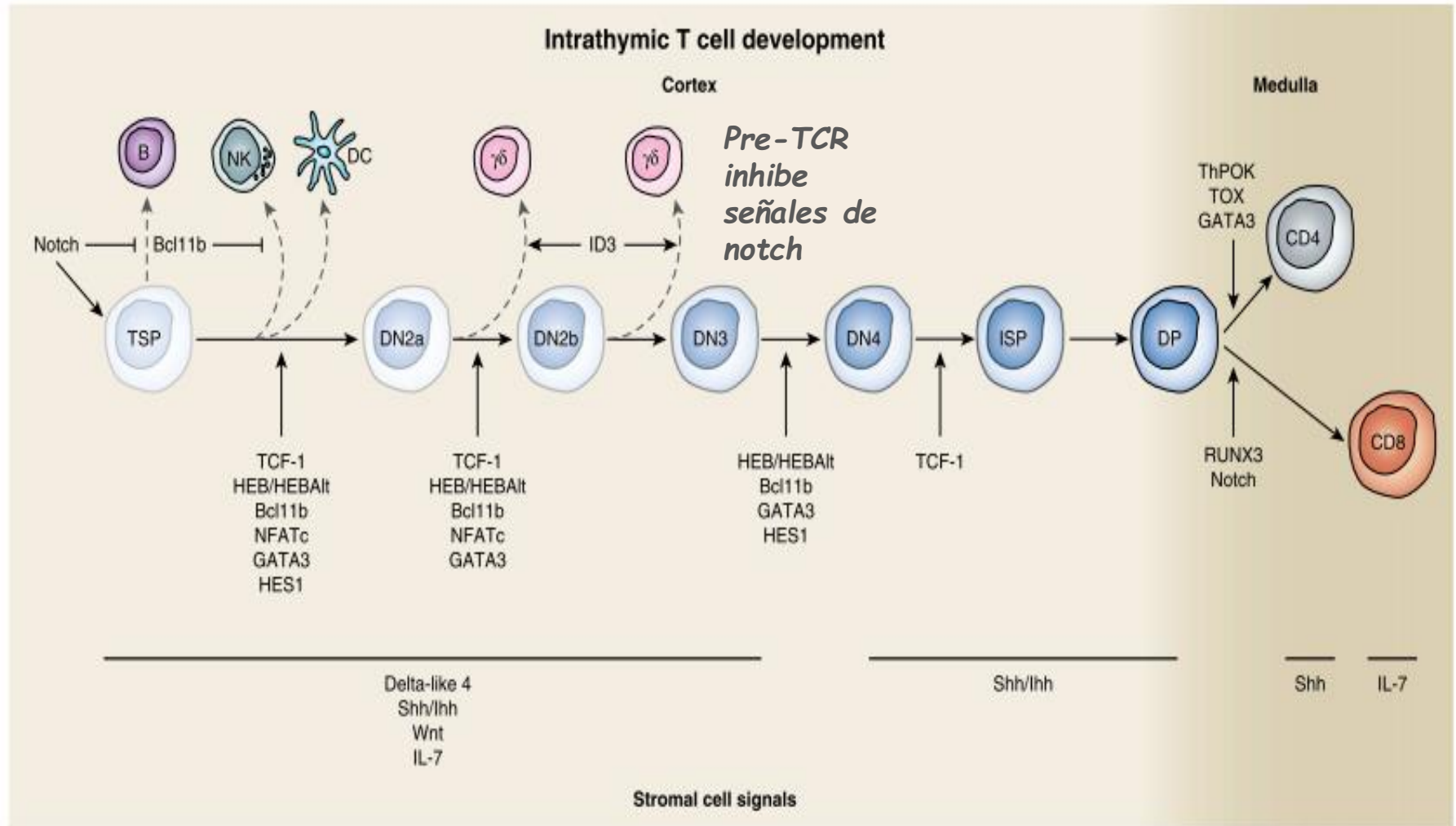


El puer  
2 y 1 es  
la fase  
con ay  
Tcf7 (c  
GATA3

*E* protein-dependent y Notch-dependiente incrementan la expresión de recombination activating gene 1 (*Rag1*), *Rag2*, *Ptcra*, terminal deoxynucleotidyl-transferase (*tdt*) y *Cd3e*.



# Resumen

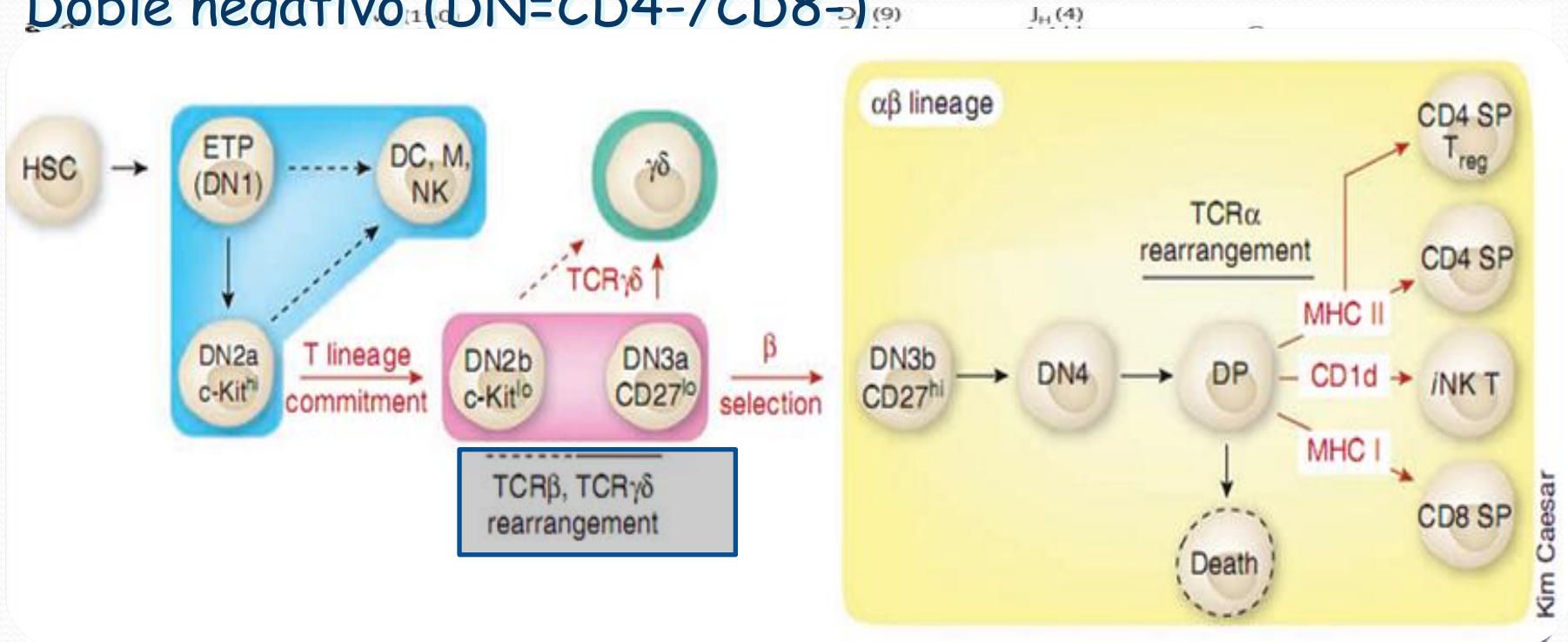
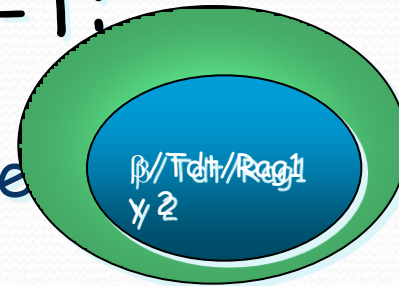


# Ontogenia de Linfocitos T

Timocito temprano: Pro-T:

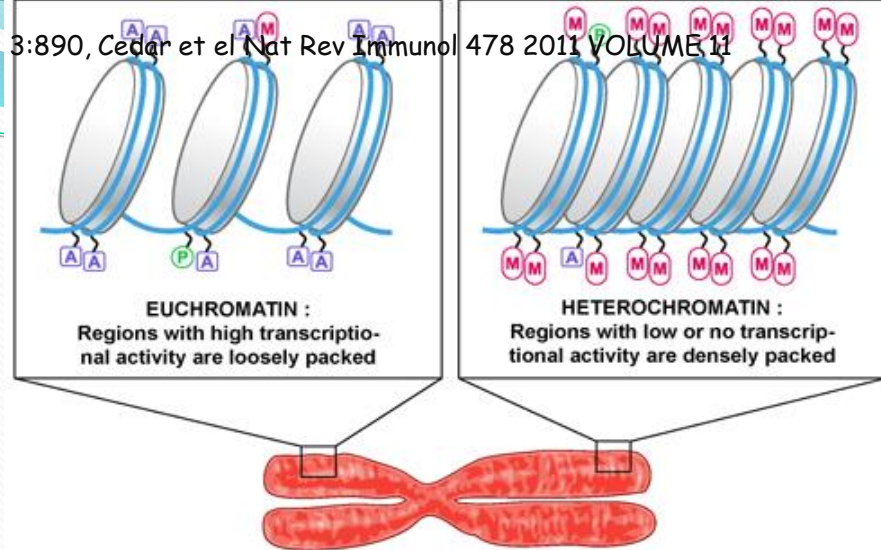
Reordenamiento de la Cadena  $\beta$  del TCR (receptor de linfocito T)

Doble negativo (DN=CD4-/CD8-)





# Ontogenia: REORDENAMIENTO DEL TCR Y BCR

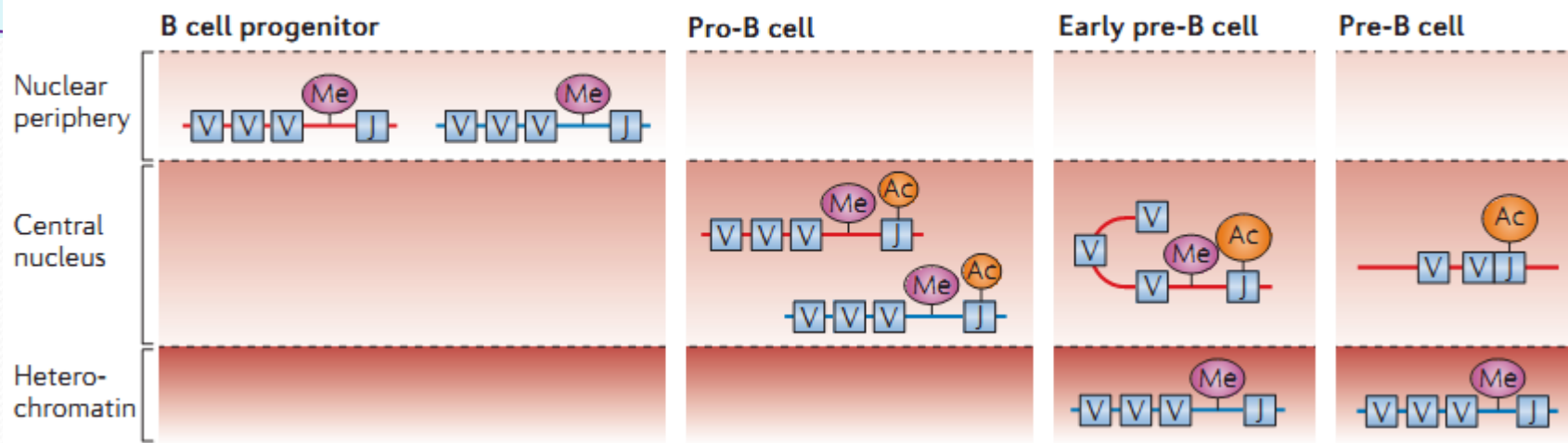


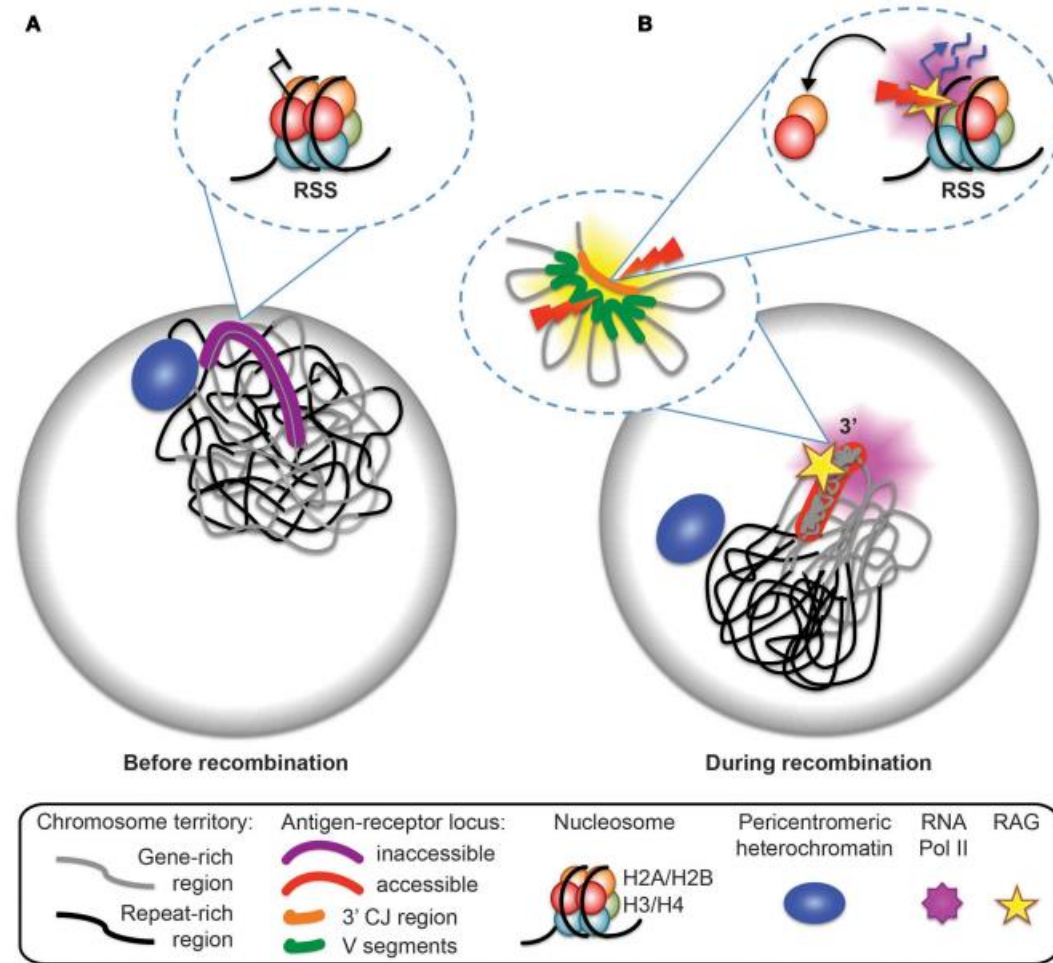
## Modificaciones de las histonas

- Acetilación: accesibilidad a la cromatina



- I





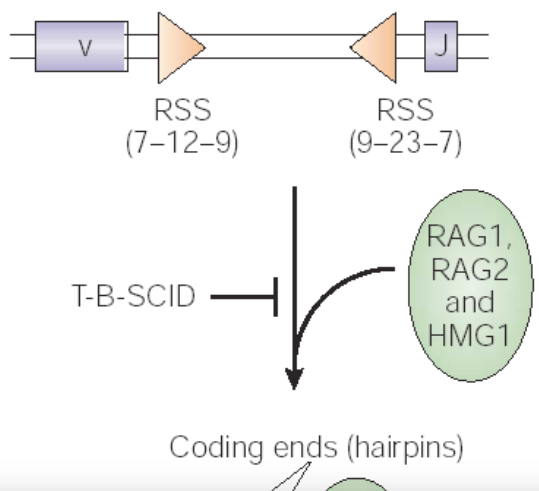
**FIGURE 5 | Model for antigen-receptor locus accessibility to the RAG complex at the time of recombination. (A)** In non-recombining cells, the antigen-receptor locus is inactive, decontracted, and stays within its chromosome territory. It is located at the nuclear periphery or close to pericentromeric heterochromatin (PCH). **(B)** At the time of recombination, the antigen-receptor locus leaves the vicinity of the

nuclear periphery or PCH, becomes contracted (forming internal loops), loops out from the repeat-rich core of the chromosome territory, and becomes accessible to the RAG machinery. Transcription dependent eviction of H2A/H2B dimers from the nucleosomes and the formation of hexamers provides a mechanism for RAG access at recombination signal sequences (RSS).

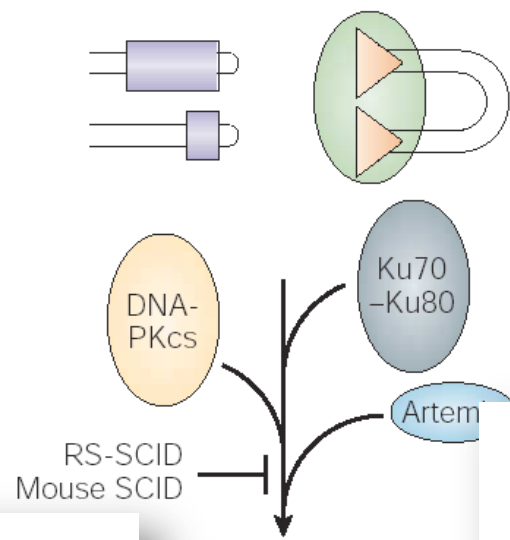
TdT añade nucleótidos a la unión V-D y D-J favoreciendo aun mas la diversidad (incrementa la diversidad de CDR3) o pérdida de nucleótidos

# Ontogenia: REORDENAMIENTO DEL TCR Y BCR

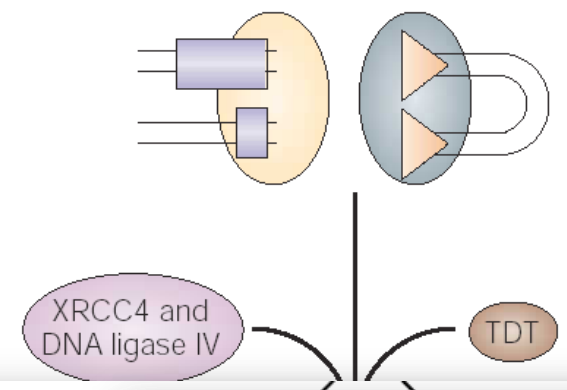
### a Initiation



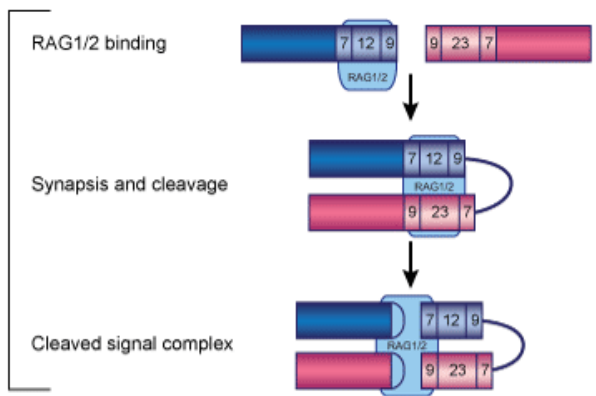
### b DNA-damage recognition and hairpin opening



### c DNA repair



Phase 1



Phase 2

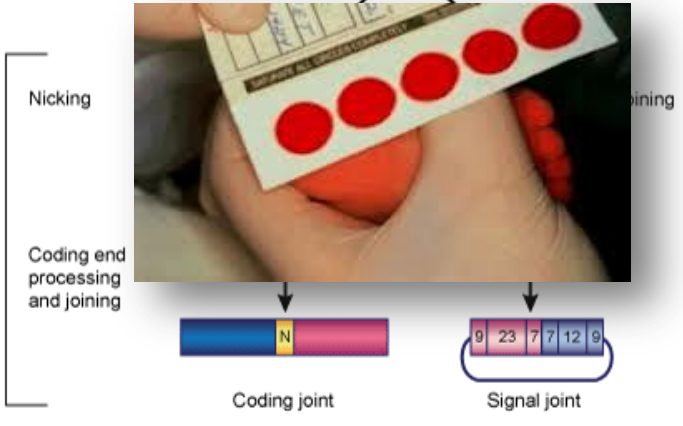
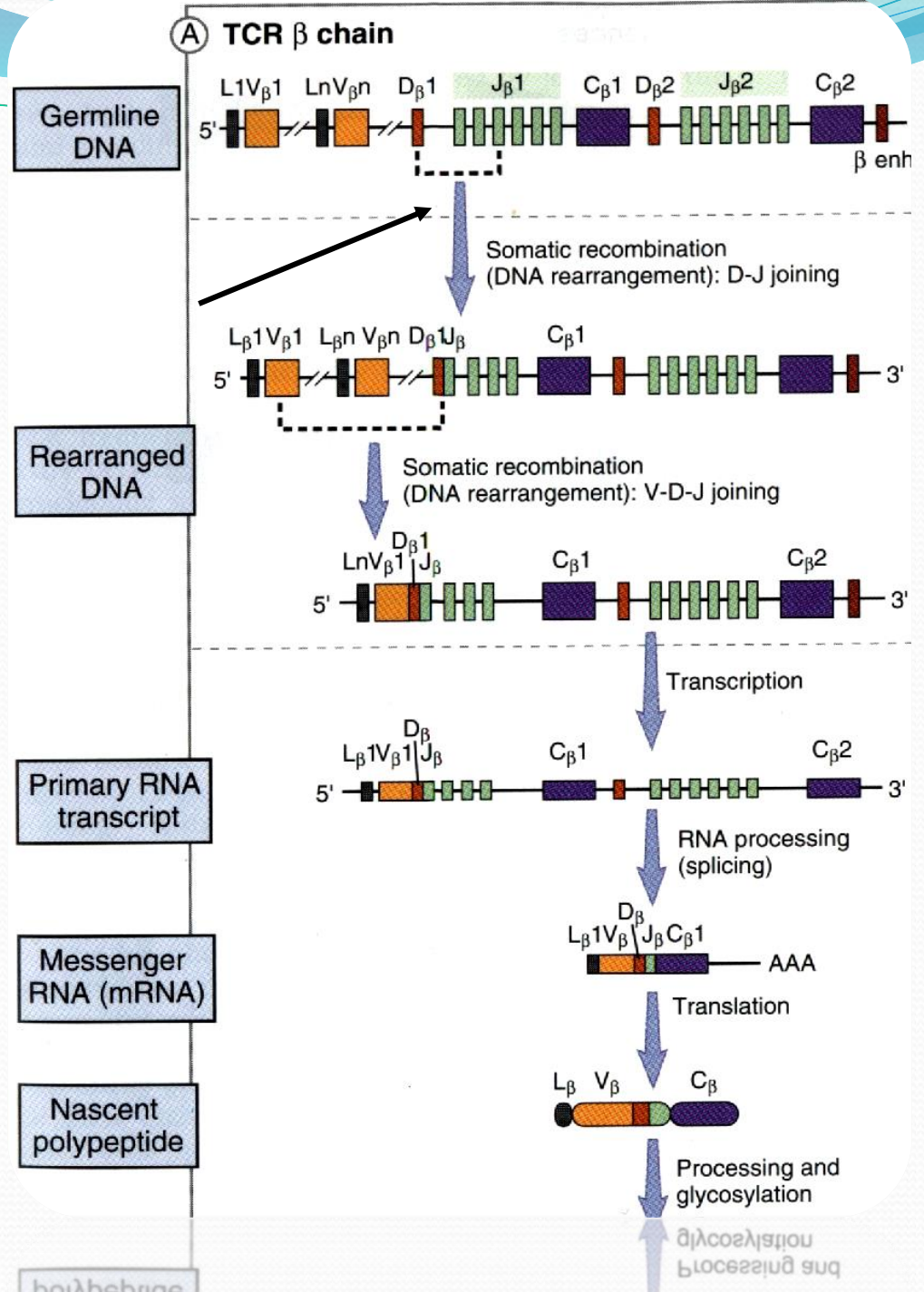


Figure 5. V(D)J Recombination. The two DNA coding segments to be joined are shown as dark blue and pink rectangles.

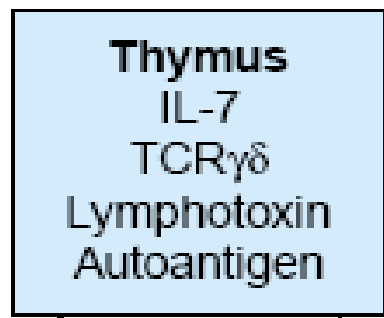
# Reordenamiento de los genes que codifican para la cadena $\beta$

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



# Ontogenia de Linfocitos T

Generation



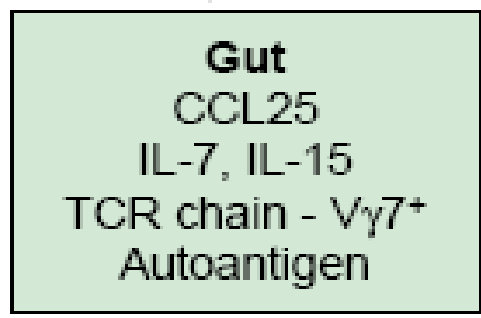
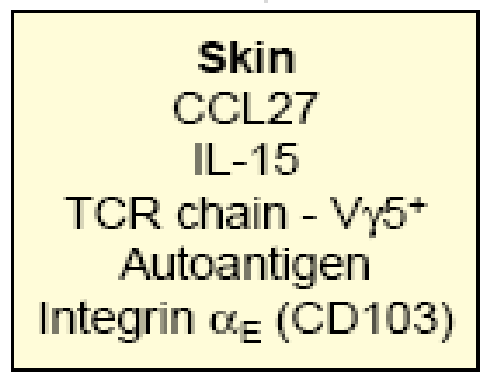
$\beta$   
→  
selection

Migration

CCR10

CCR9

Homing and expansion



Current Opinion in Immunology

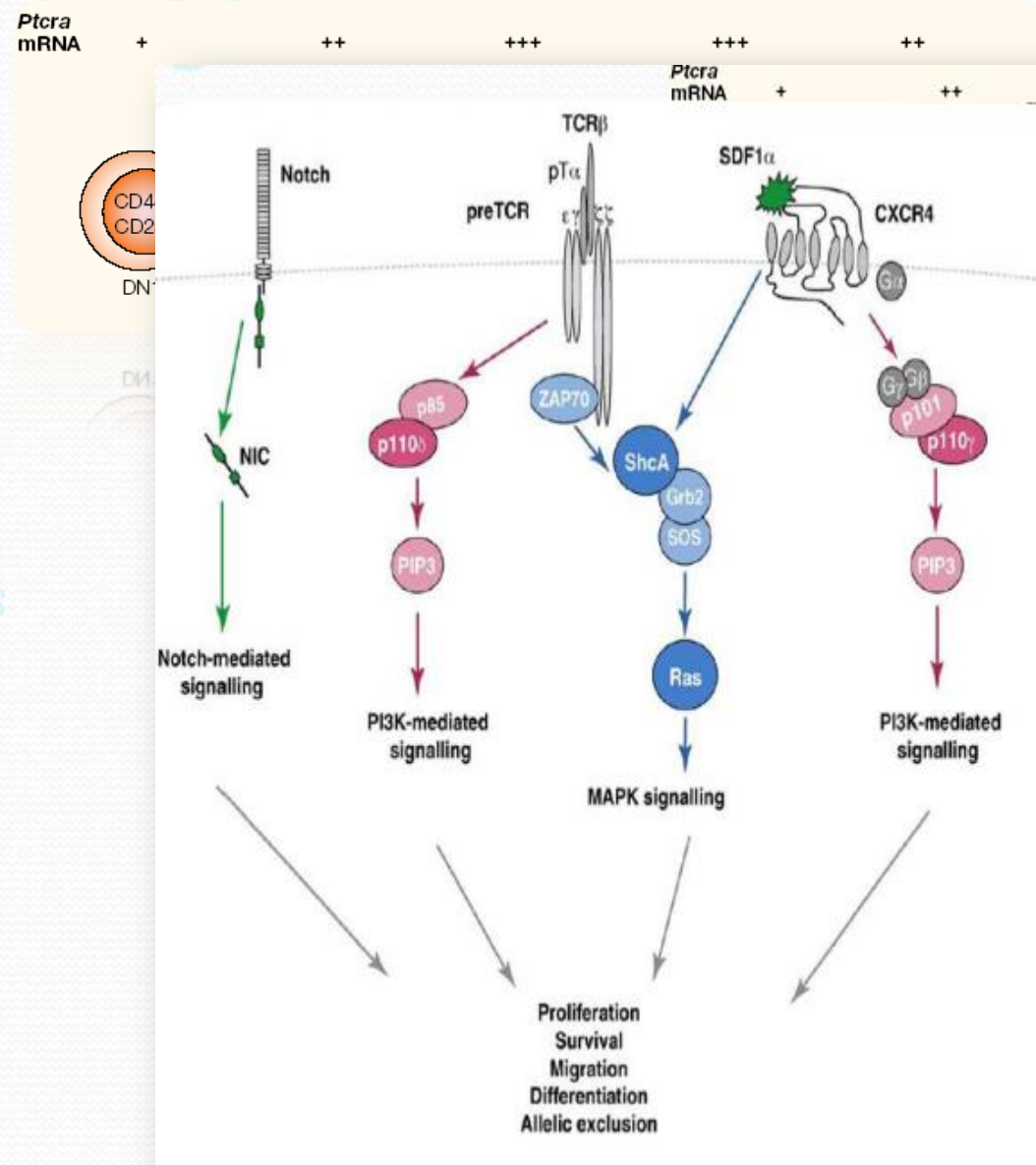
Current Opinion in Immunology

# Ontogenia: LINFOCITOS T

preTCR (cadena  $\beta$  recién reordenada + pTa (cadena alfa temporal o sustituta)) = Punto de control:

- Es expresado seguido al reordenamiento exitoso de TCR $\beta$ .
- Media señales debido a su localización constitutiva en microdominios de membrana ("rafts lipídicos"):

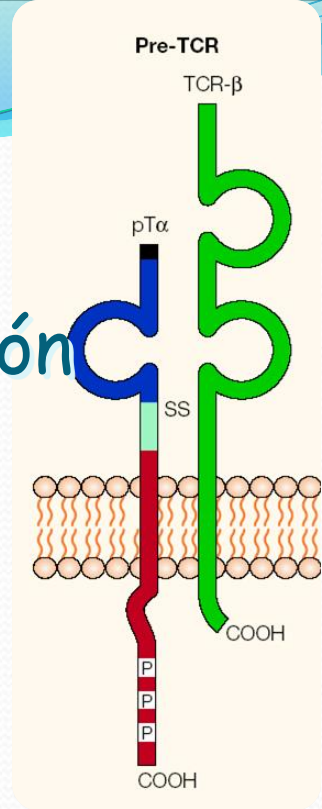
- Fosforilación y degradación de recombinasas (*RAG1* y *2*), asegura que no ocurra más reordenamiento de  $\beta$  (*exclusión alélica*)
- Favorece reordenamiento de la cadena  $\alpha$
- Proliferación y da paso a timocitos Doble Positivos (co-expresión de CD4 y CD8)



# 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-)



Igk



1er alelo

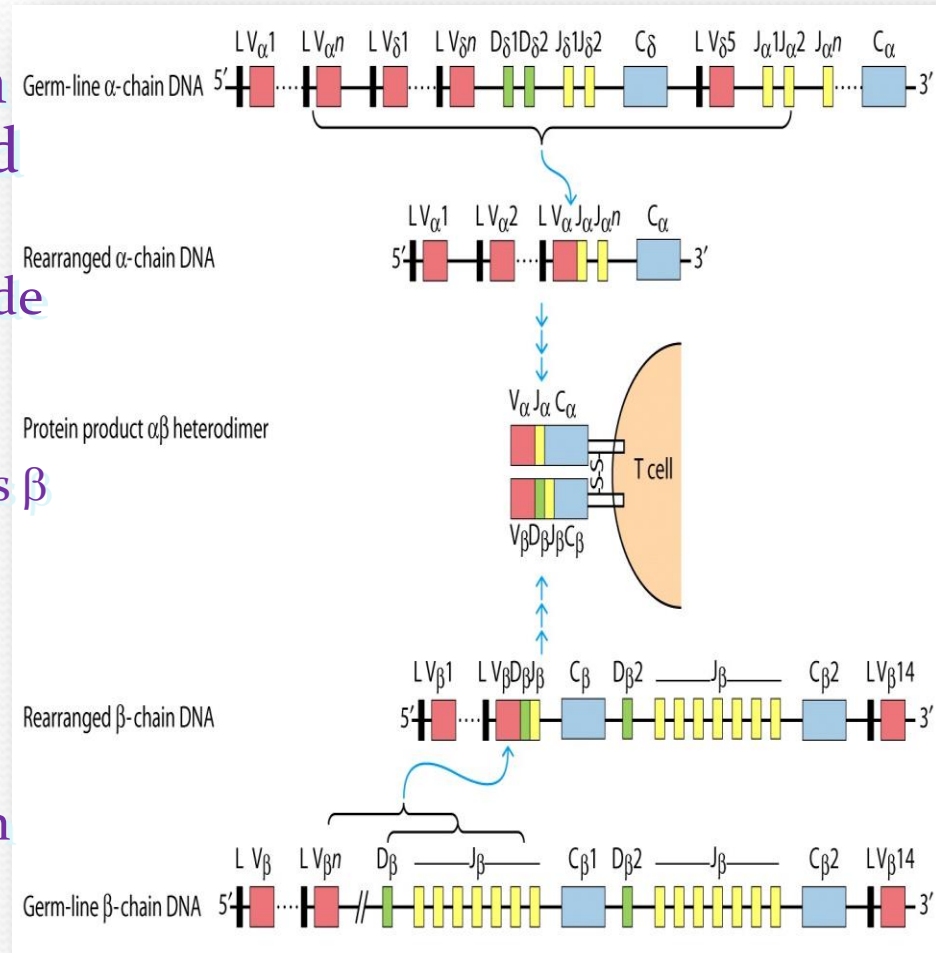
Región variable, diversidad y unión

Región constante

# Ontogenia de linfocitos

## Resumen

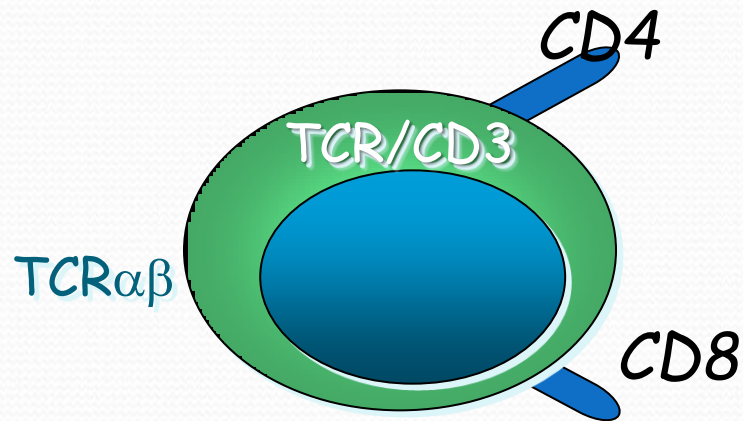
- Mecanismos involucrados en la generación de la diversidad (aproximadamente  $10^{11}$ )
  - Diversidad en las posibilidades de combinación
    - Familias de genes V, D y J
    - Combinaciones entre las cadenas  $\beta$  y  $\alpha$  (en el caso de linfocitos T) o pesadas y livianas (en el caso de linfocitos 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



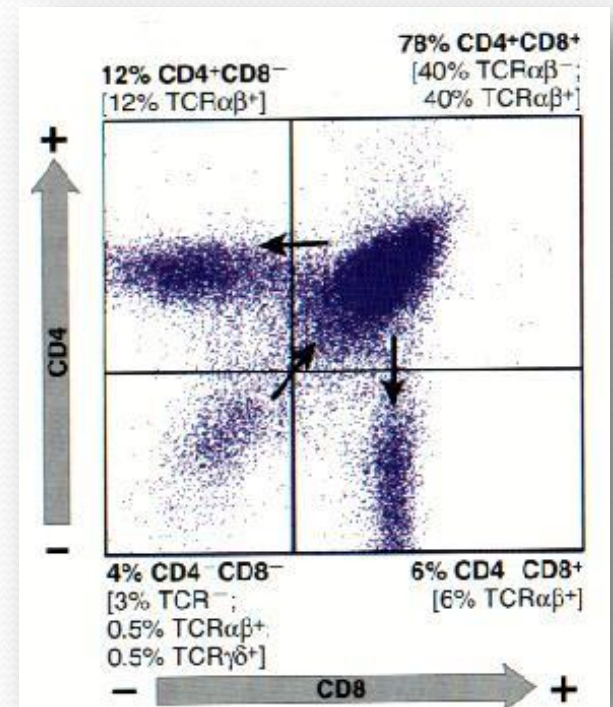


# Ontogenia de Linfocitos T

## Timocito doble positivo (DP):

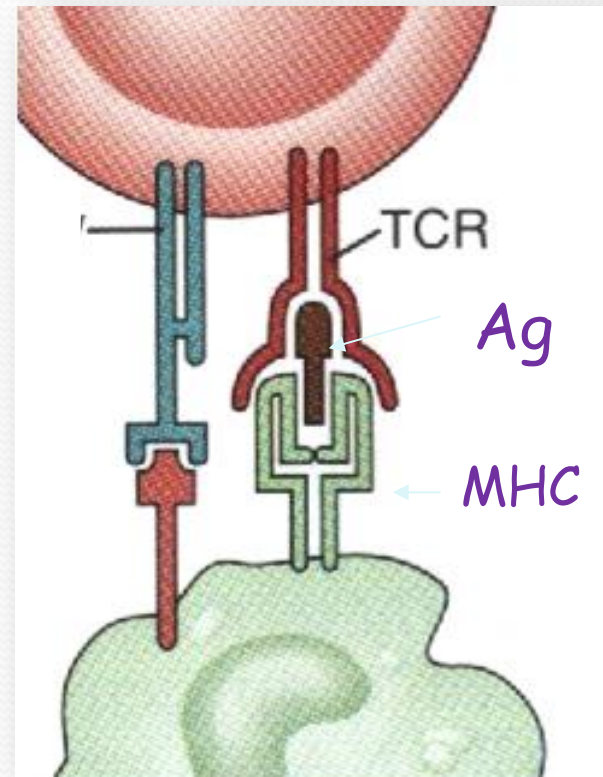


Expresan TCR y además CD4 y CD8 (Doble Positivas) en la superficie: da paso a los mecanismos de selección positiva y negativa y se define el fenotipo



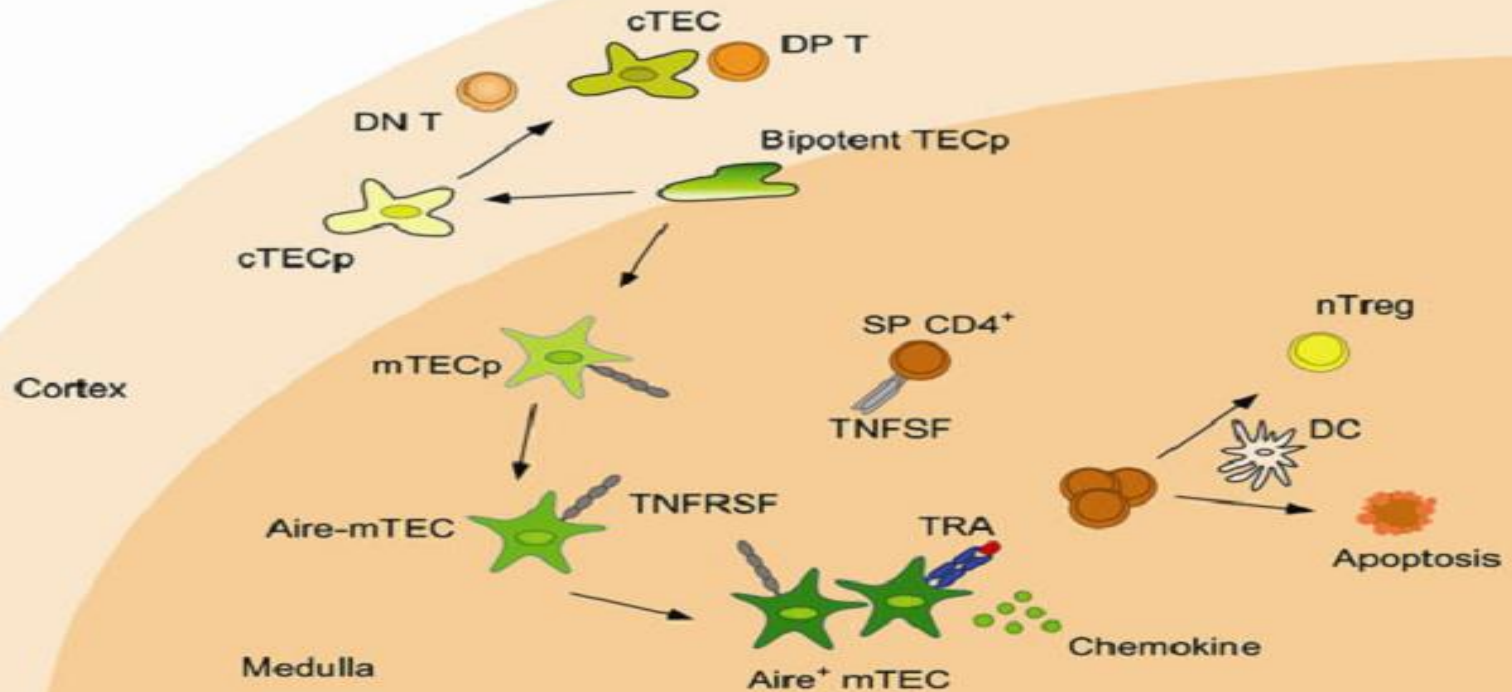
# Ontogenia de Linfocitos T

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

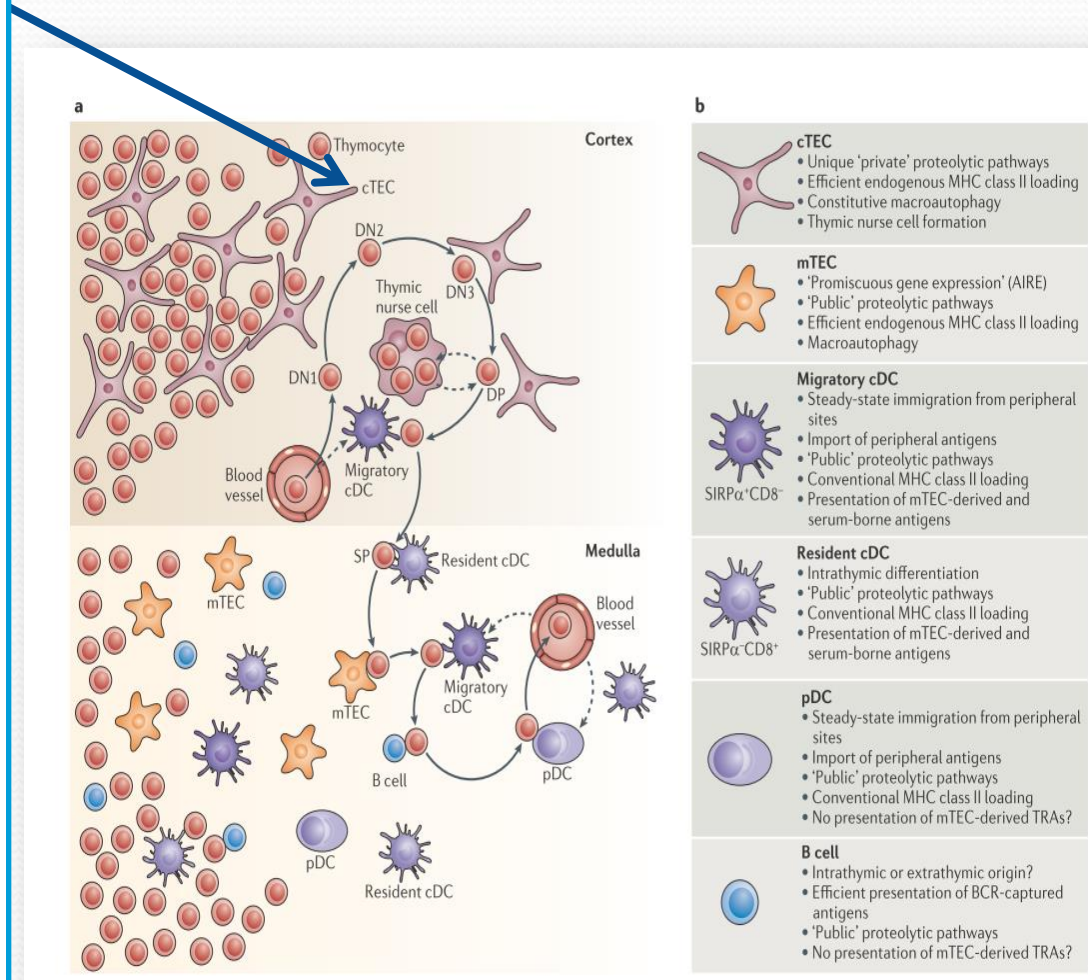
Shi YY, et al. *Sci China Life Sci* May (2013) Vol.56 No.5



# Células epiteliales tímicas corticales

- *cTECs expresan peptide-MHC únicos conocidos como: ligandome (pMHC ligandome)*
- *Proteasomas con  $\beta 5t$  denominados 'thymoproteasomes proteasomes, también se conoce como "housekeeping proteasomes" and "immunoproteasome"*
- *Ratones deficientes de thymoproteasomes, defecto en selección positiva de CD8 + T cells*
- *cTECs expresan lisosoma único: cathepsin L (also known as cathepsin L1) y thymus-specific serine protease (TSSP).*
- *Deficiencia, afecta selección de CD4 + T cells*
- *cTECs alta tasa de macroautofagia*

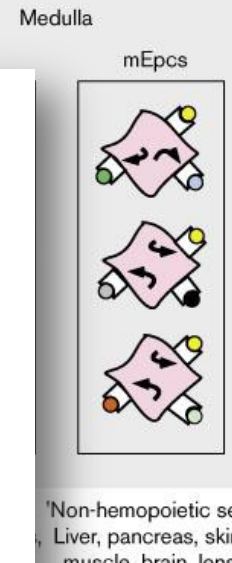
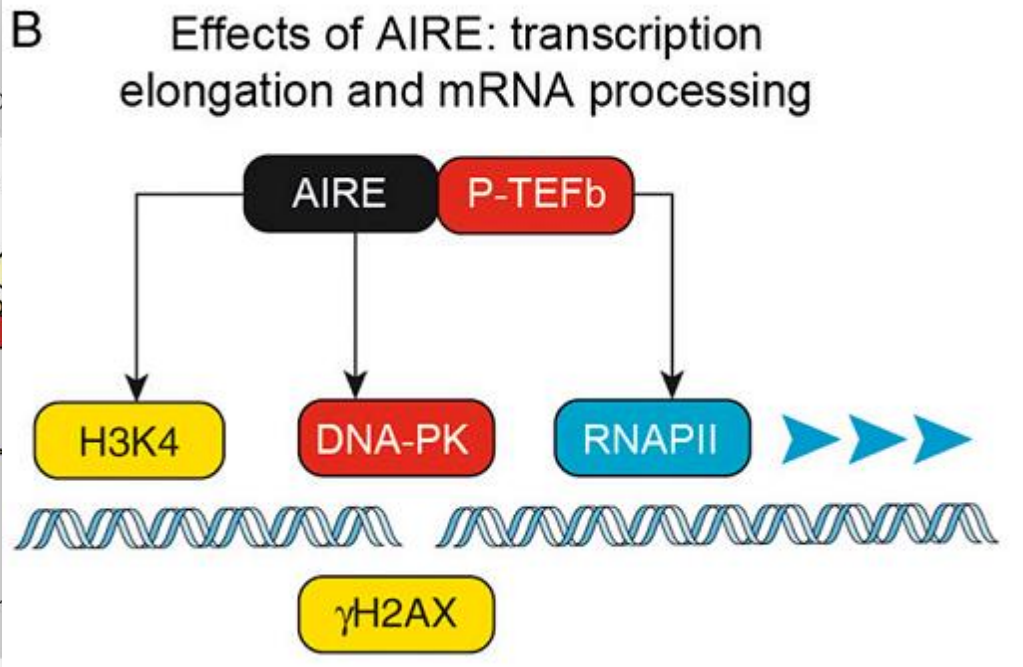
NATURE REVIEWS | IMMUNOLOGY  
VOLUME 14 | JUNE 2014 | 377



*AIRE es expresado en las mTECs, promueve unión de DNAPk y ARNpolIII, al ADN y es un factor de elongación*

# Origen de linfocitos T: DEL ESTROMA TÍMICO

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



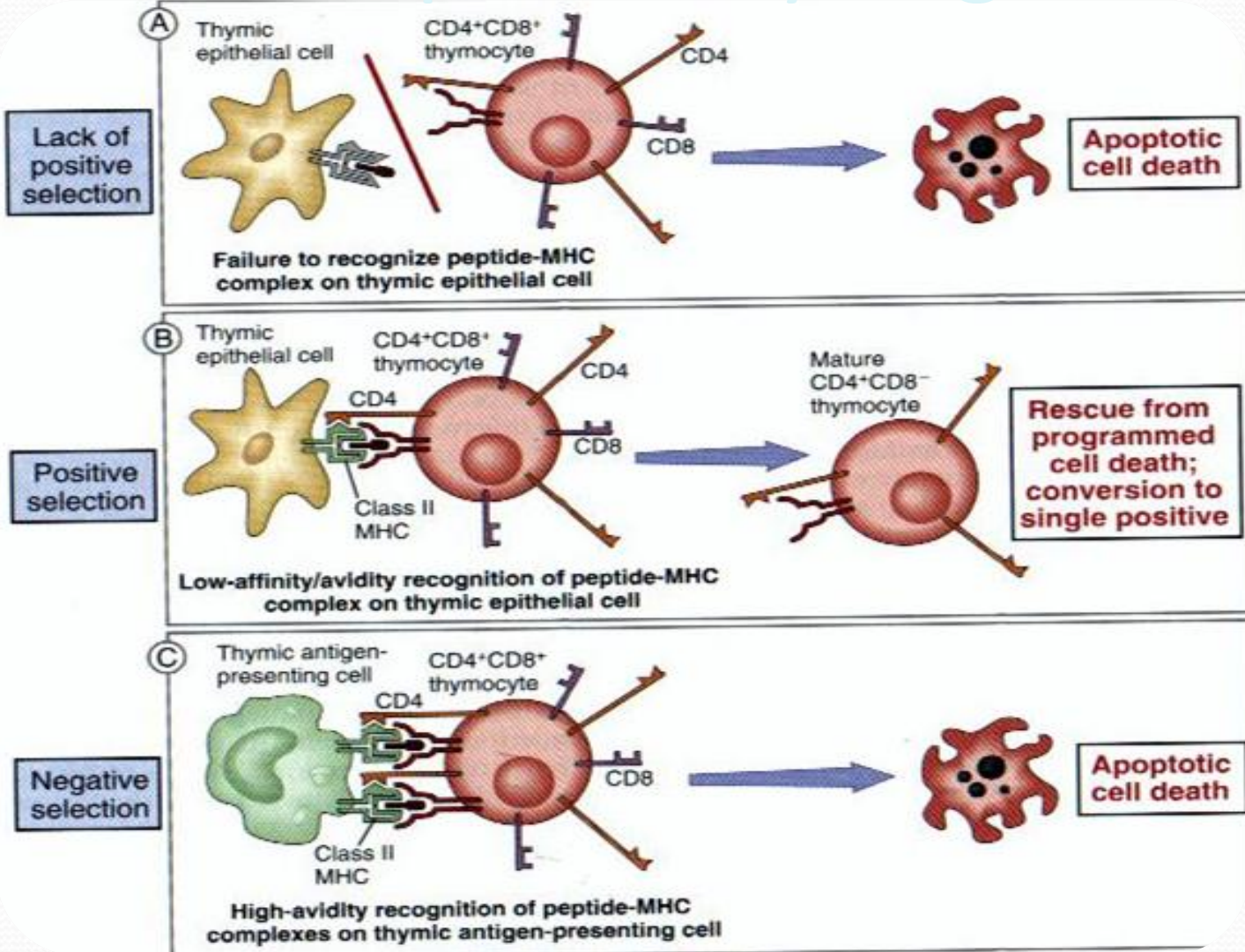
Tienen la capacidad de expresar diversas proteínas de los tejidos periféricos vía endógena= Mediado por **AIRE** (autoimmune regulator) que es un activador transcripcional expresado en TEC de la medula

asociadas a las ETC  
rollo de las células DN a DP  
lección positiva regulada por las

## 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

# Ontogenia de Linfocitos T: Selección positiva y negativa

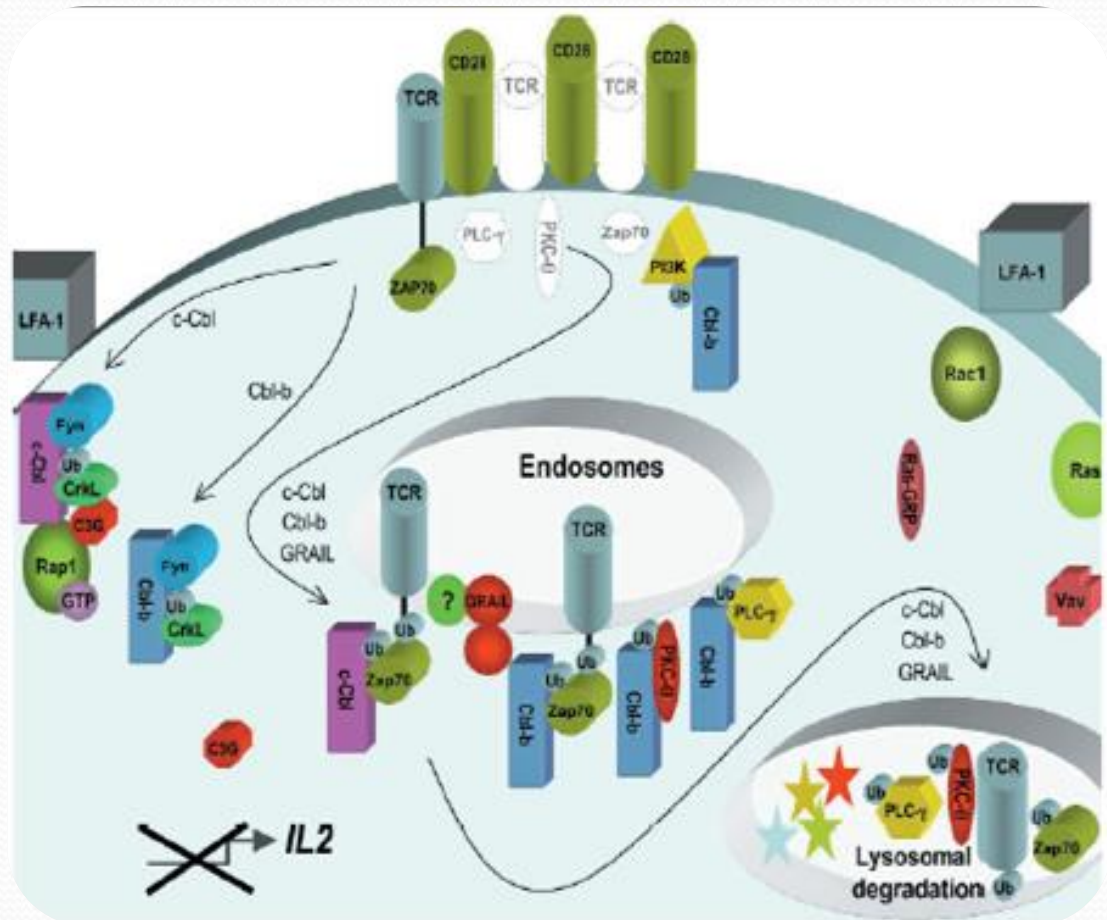


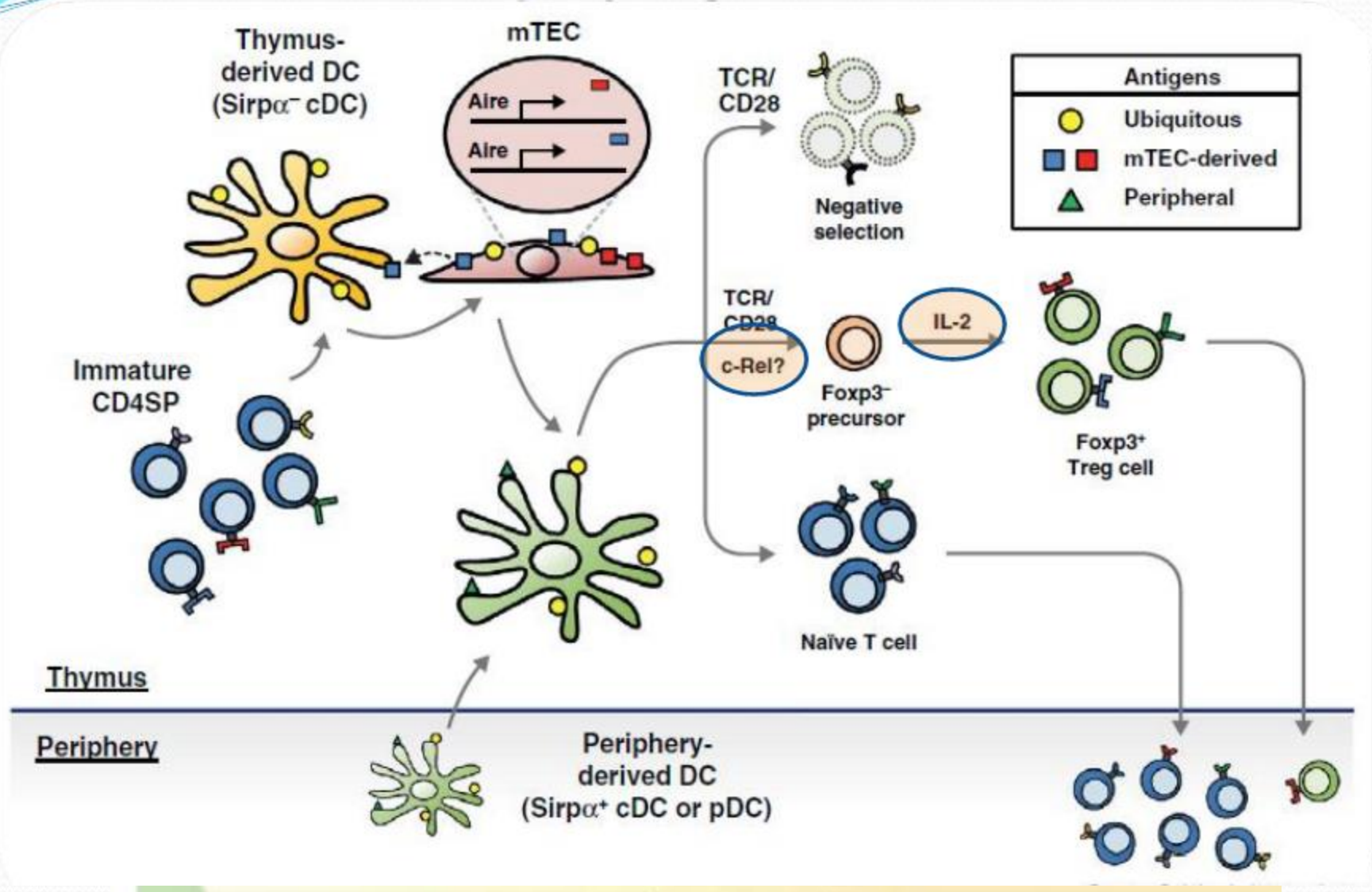
Muerte o anergia

complexes on thymic antigen-presenting cell  
High-avidity recognition of peptide-MHC

# Ontogenia: MECANISMOS DE SELECCIÓN

- Mecanismos involucrados en la anergia
  - Reciclaje acelerado del TCR, por ubiquitinación mediado por la fosforilación constitutiva de Cbl (ligasa de ubiquitina)
  - Proceso reversible

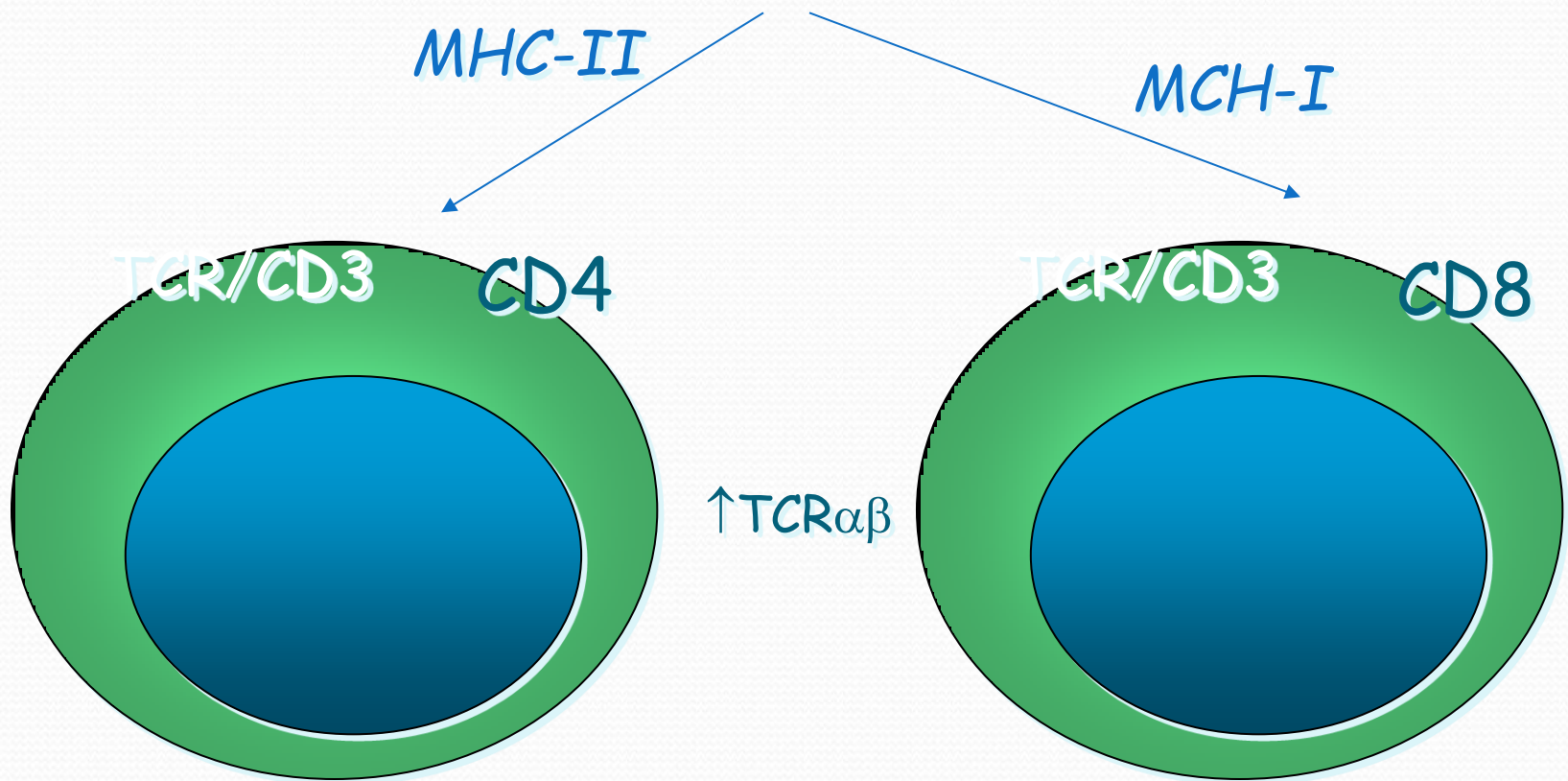






# Ontogenia de Linfocitos T

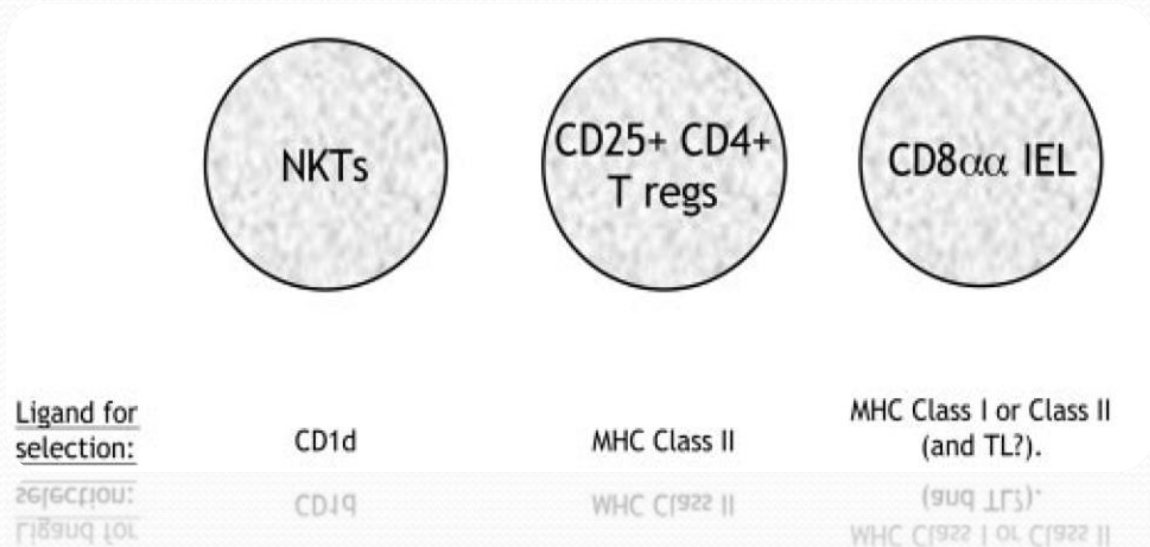
## Linfocito T maduro:

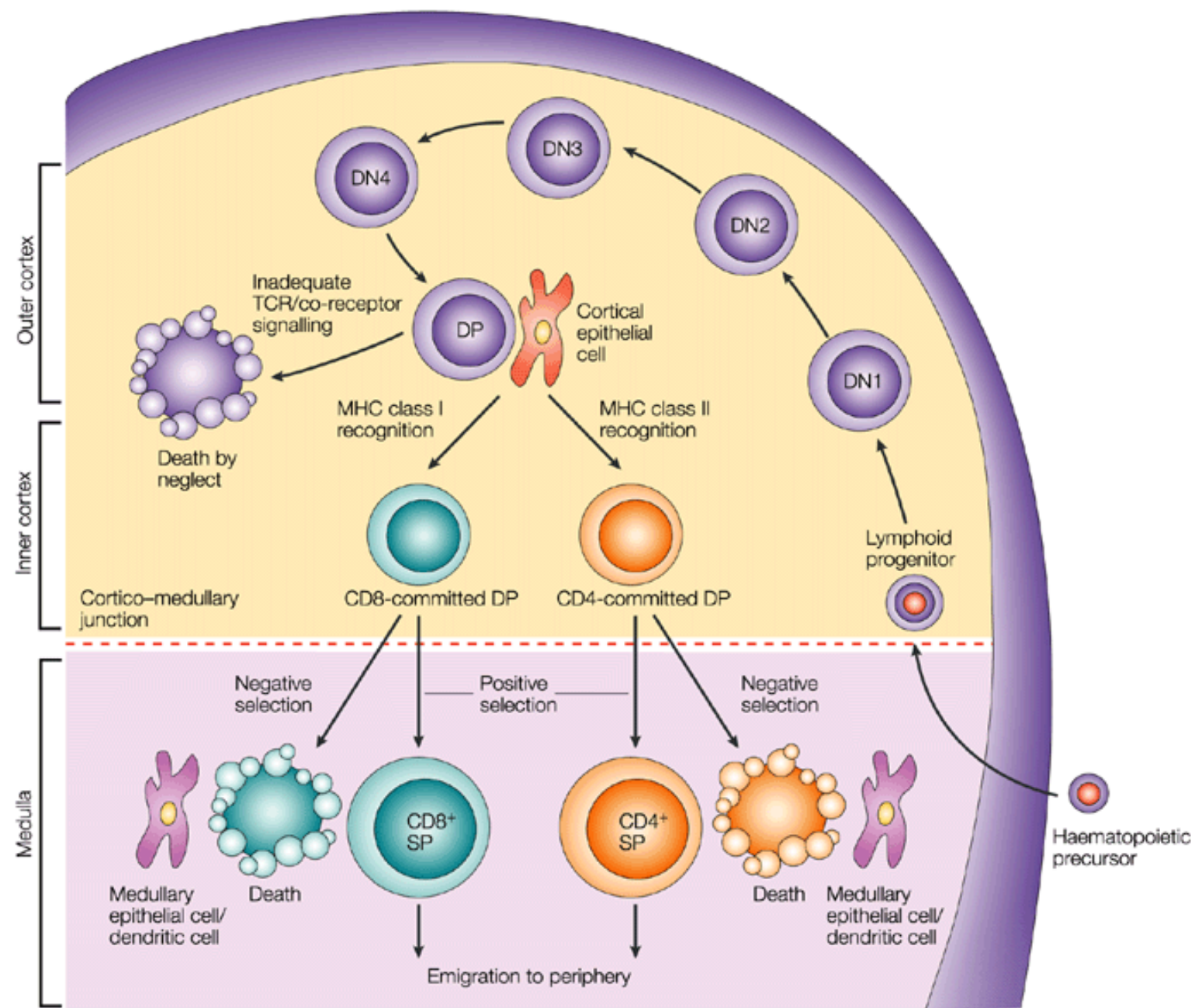


# Ontogenia de linfocitos: DESARROLLO DE CÉLULAS T REGULADORAS

- Selección positiva por agonista

*Tregs: específicas contra antígenos propios*  
*Su desarrollo depende: fuerza de la señal, tipo de célula del estroma tímico (cTEC??), moléculas accesoria (B-7, CD28), IL-2, expresión de FoxP3*

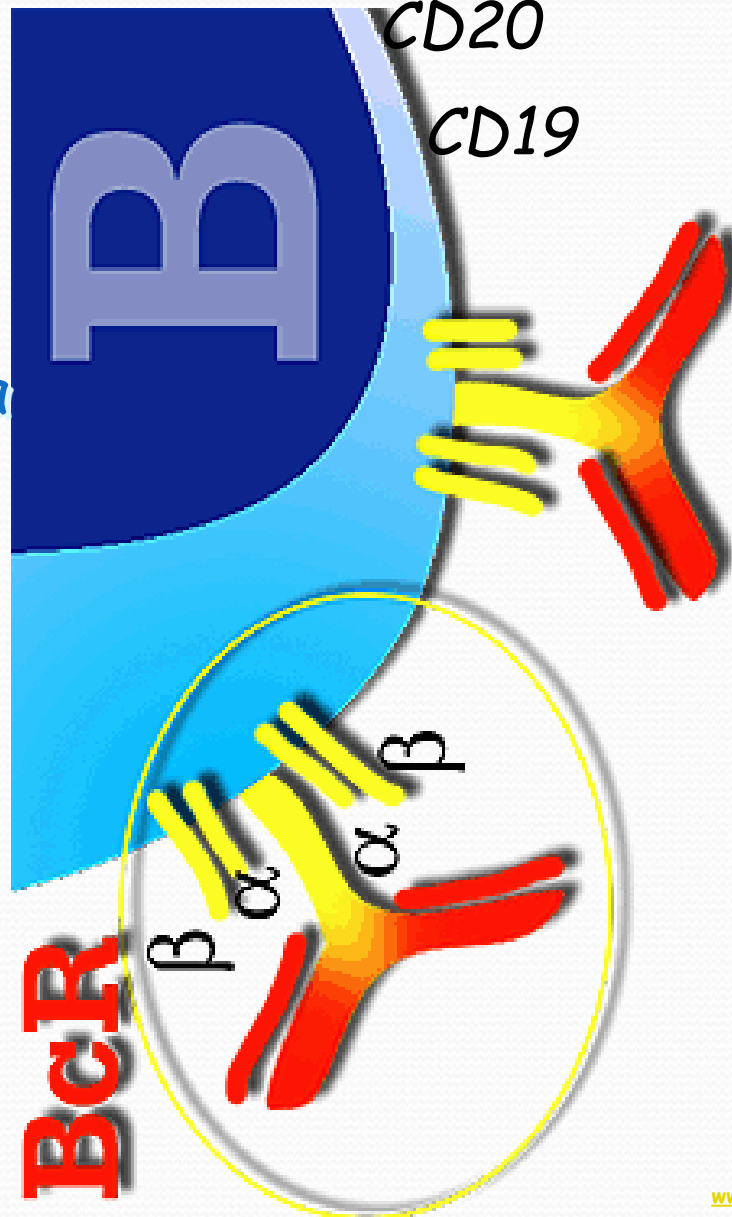




# Ontogenia de los linfocitos B

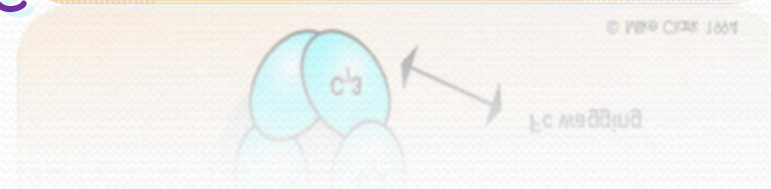
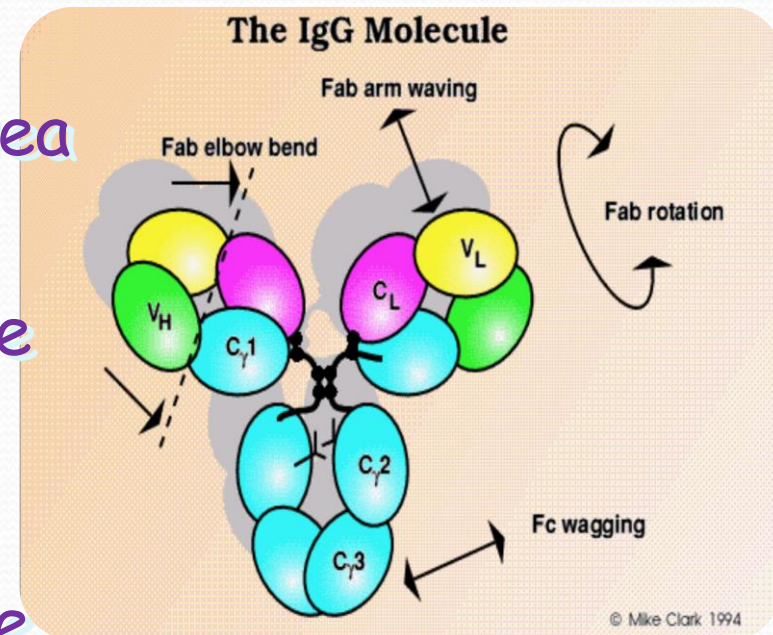
**BCR:**

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

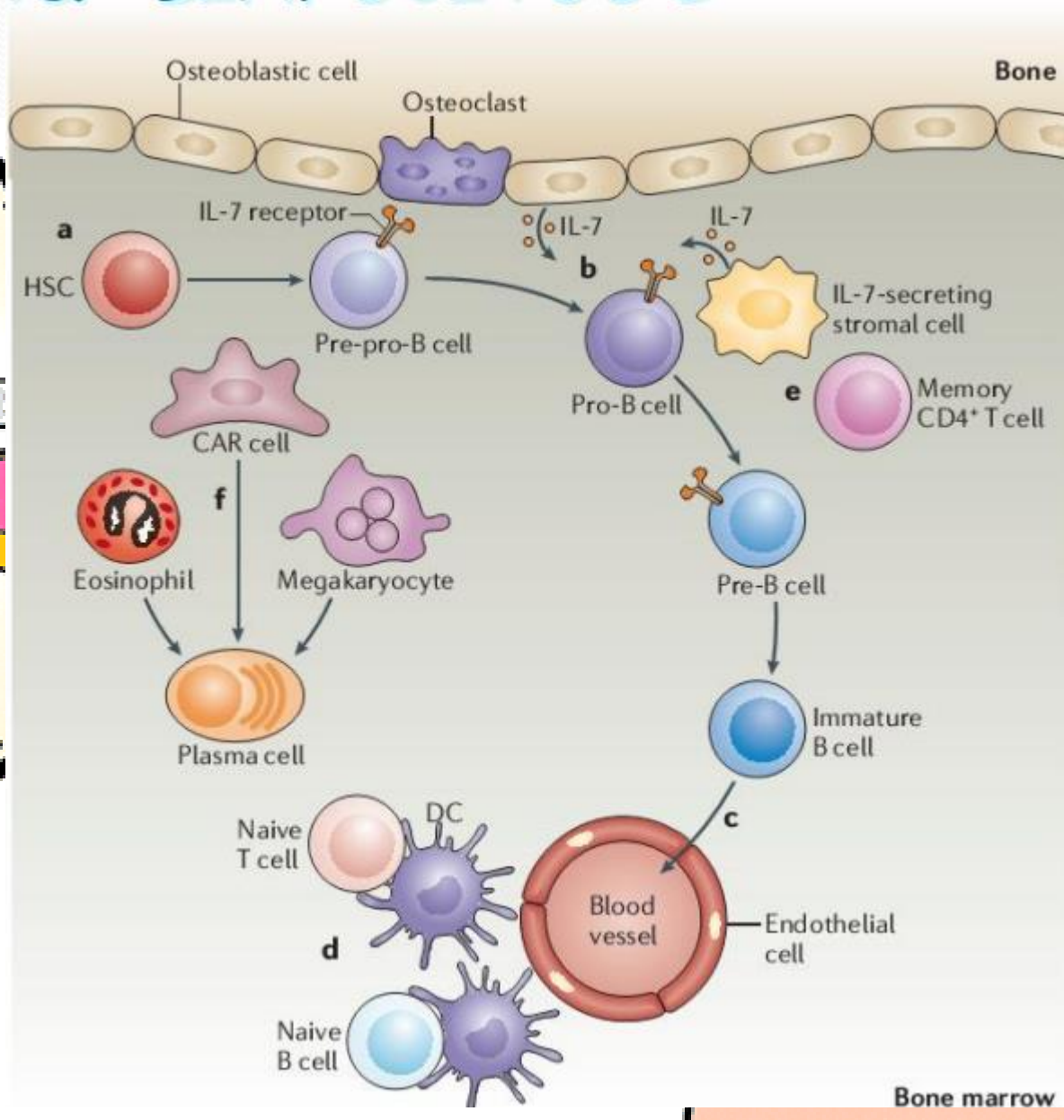
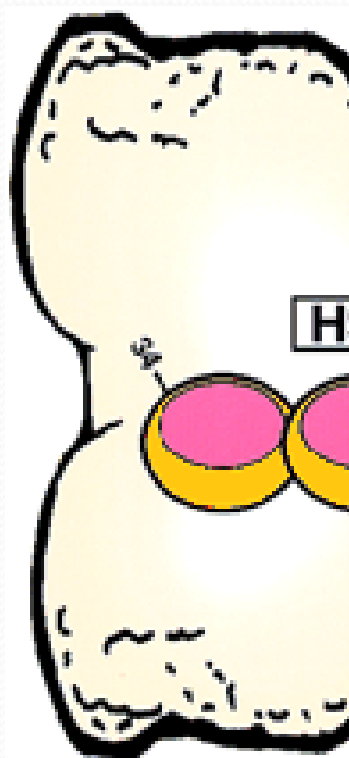


# Ontogenia de linfocitos B

- 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: I TNEOCTOS B



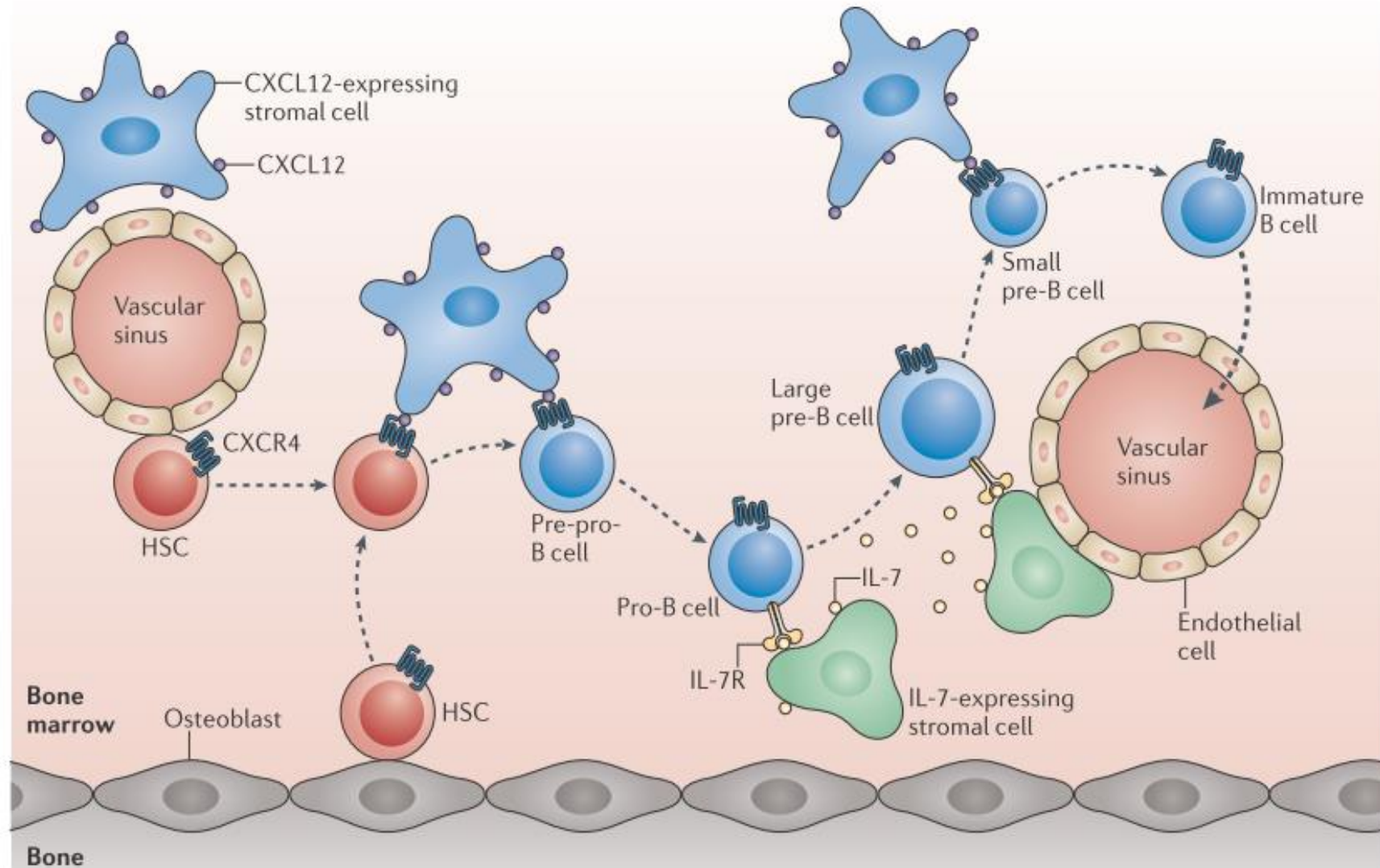
3

3

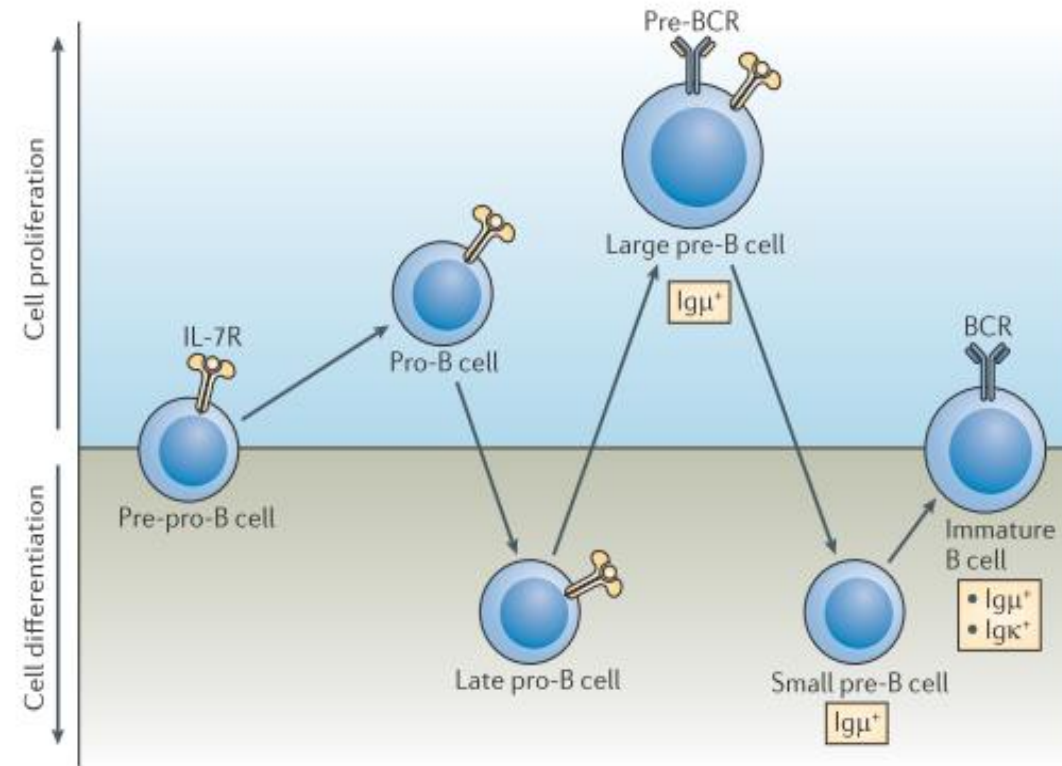
K

Bone marrow

# Ontogenia de linfocitos B



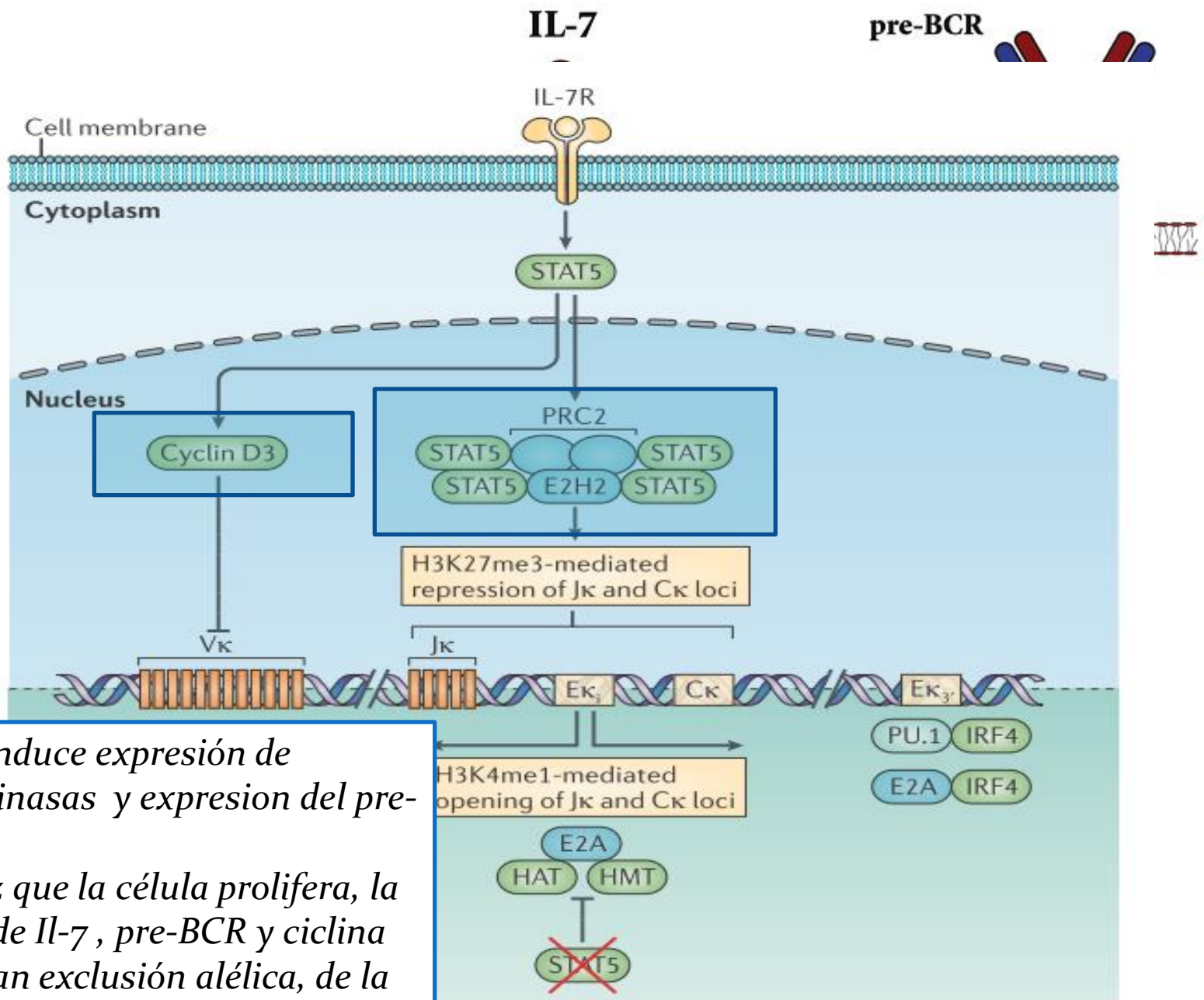
# Papel de la IL-7



- *En ratones knockout de IL-7 atenúa la linfopoyesis de B.*
- *Se cree que thymic stromal lymphopoietin (TSLP) receptor chain pudiera tener funciones redundante a la IL-7 y compensar la deficiencia de IL-7.*
- *Señales mediadas por IL-7, media activación de STAT5 y estimula transcripción de **cyclin D3**, requerida para proliferación tanto de pro- y pre-B cell*

NATURE REVIEWS | IMMUNOLOGY  
VOLUME 14 | FEBRUARY 2014 | 79





pre-BCR 

- *Foxo1*, induce expresión de recombinasas y expresión del pre-BCR
- Una vez que la célula prolifera, la acción de Il-7, pre-BCR y ciclina 3, median exclusión alélica, de la cadena pesada

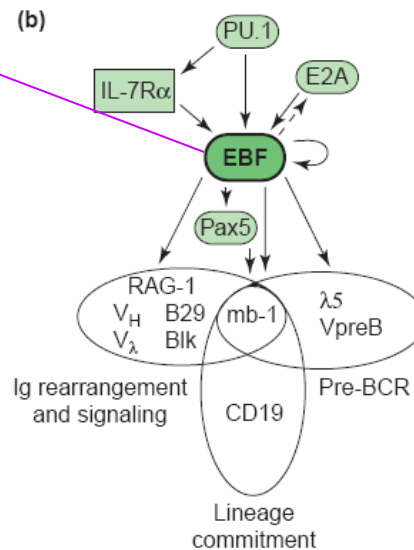
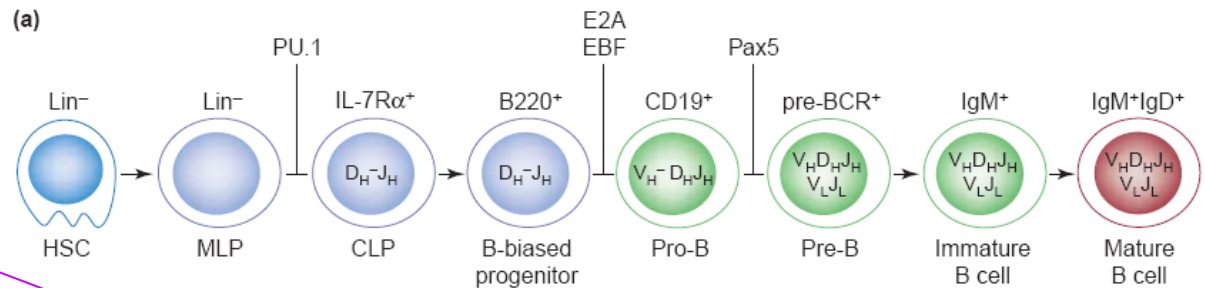
a multistep pathway. See text for detailed description.

as well as other signaling molecules that work with or inhibit IL-7R activation. Red lines denote inhibitory actions and dashed lines denote

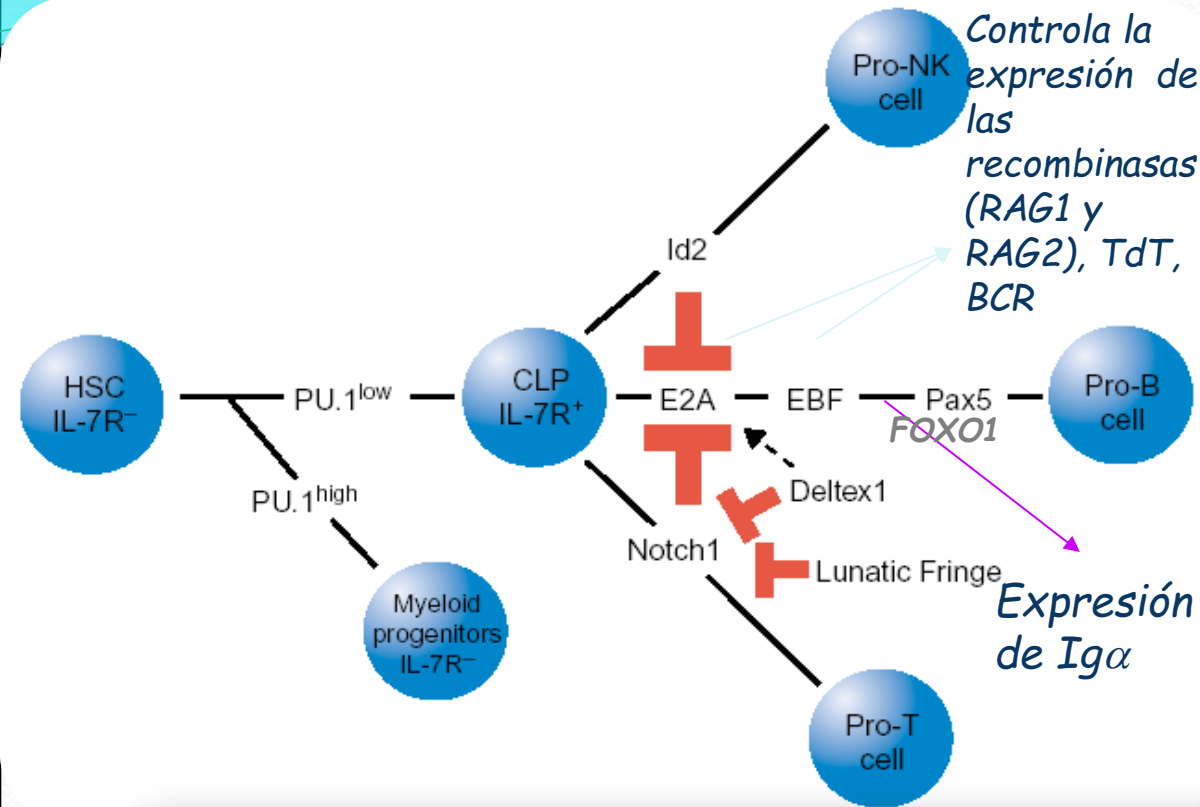
# Ontogenia de linfocitos B

*Ikaros y EBF1 (early B cell factor 1) media remodelamiento de los nucleasomas seguido por la monometilacion histone H<sub>3</sub> lysine 4 (H<sub>3</sub>K<sub>4</sub>) que se requieren para la entrada de factores de transcripción*

*Regula el acceso de la maquinaria de recombinación del DNA*

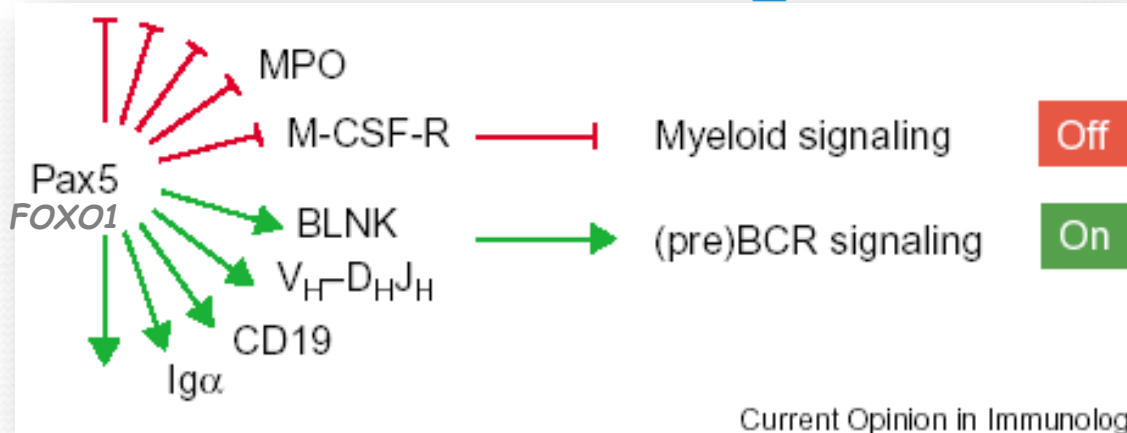


*EBF1, promueve la expresión de CD79*



o Pax5 juega un papel importante en comisionar el desarrollo hacia células B

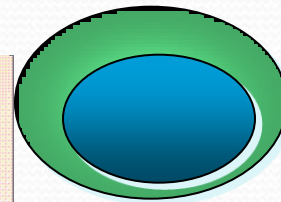
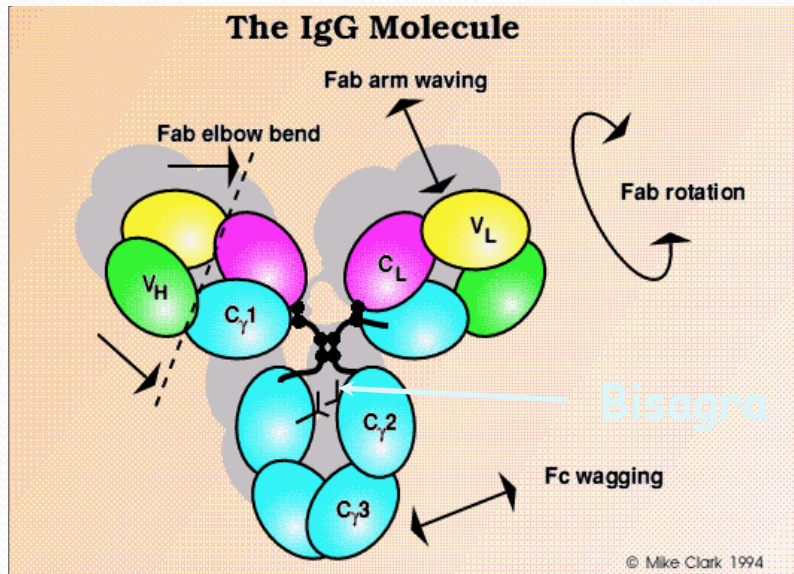
- Ratones *Pax5*<sup>-/-</sup> se arresta el desarrollo de los linfocito B (pro-B)
- Suprime expresión de M-CSFR y Notch-1
- o Media expresión de CD19
- o Requerido para el reordenamiento IgH
- o De los 32 genes inducidos por Pax5 , 15 son exclusivos de Linfocito B



# Ontogenia de Linfocitos B

pro-B:

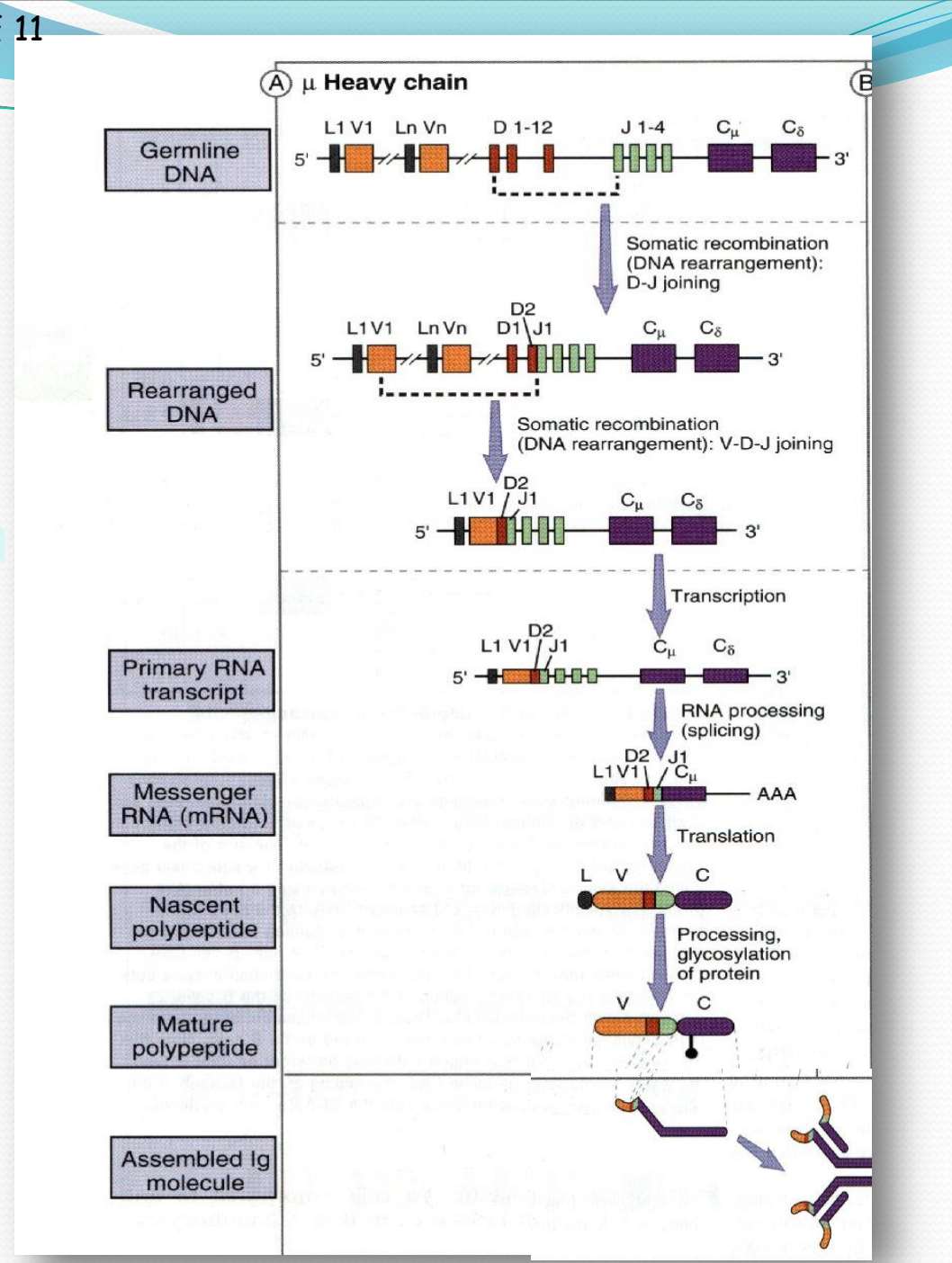
Reordenamiento genético de la cadena pesada de las inmunoglobulinas : cadena  $\mu$



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

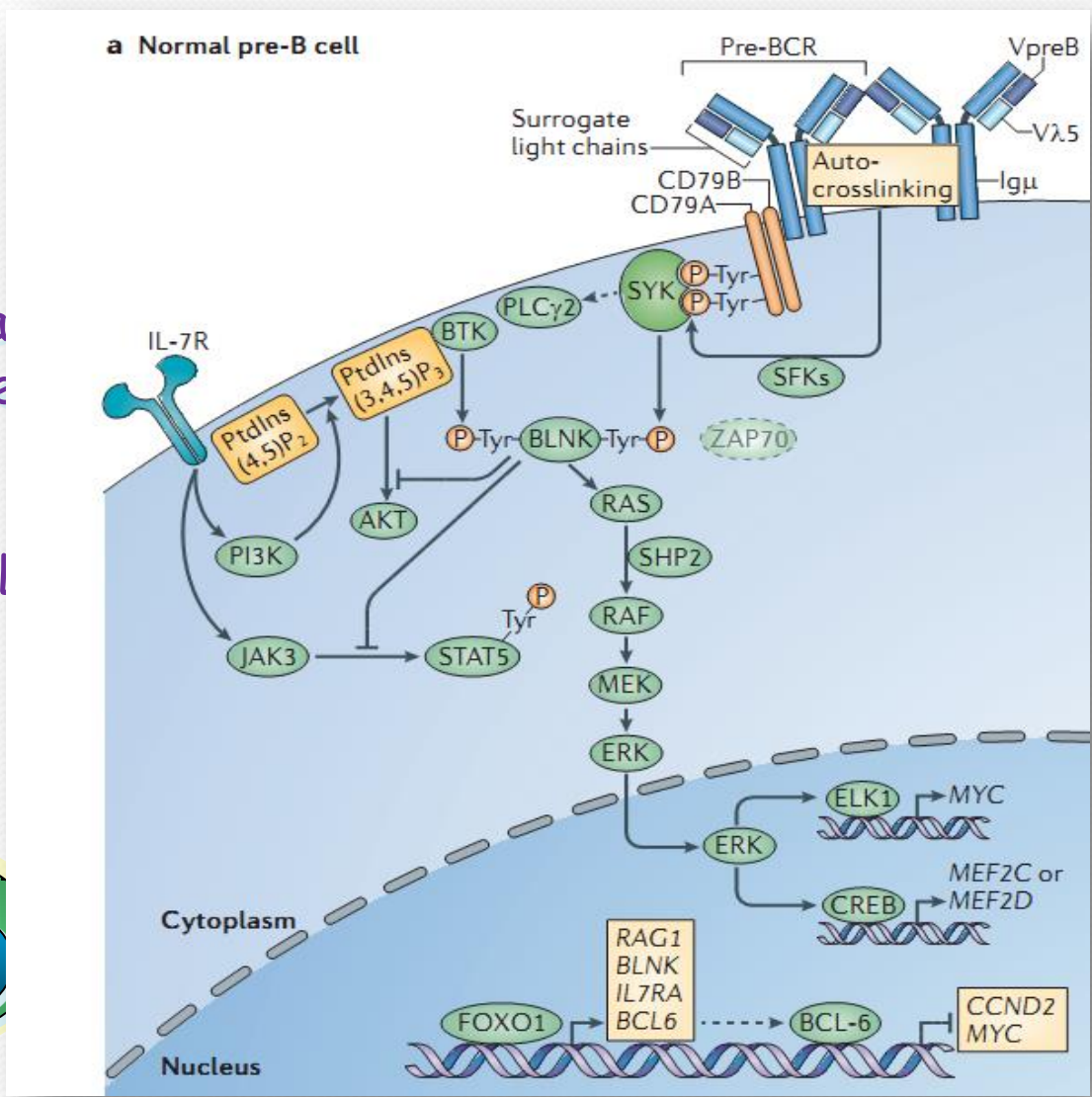
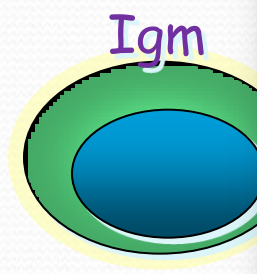


# Ontogenia de Linfocitos B

## pre-B:

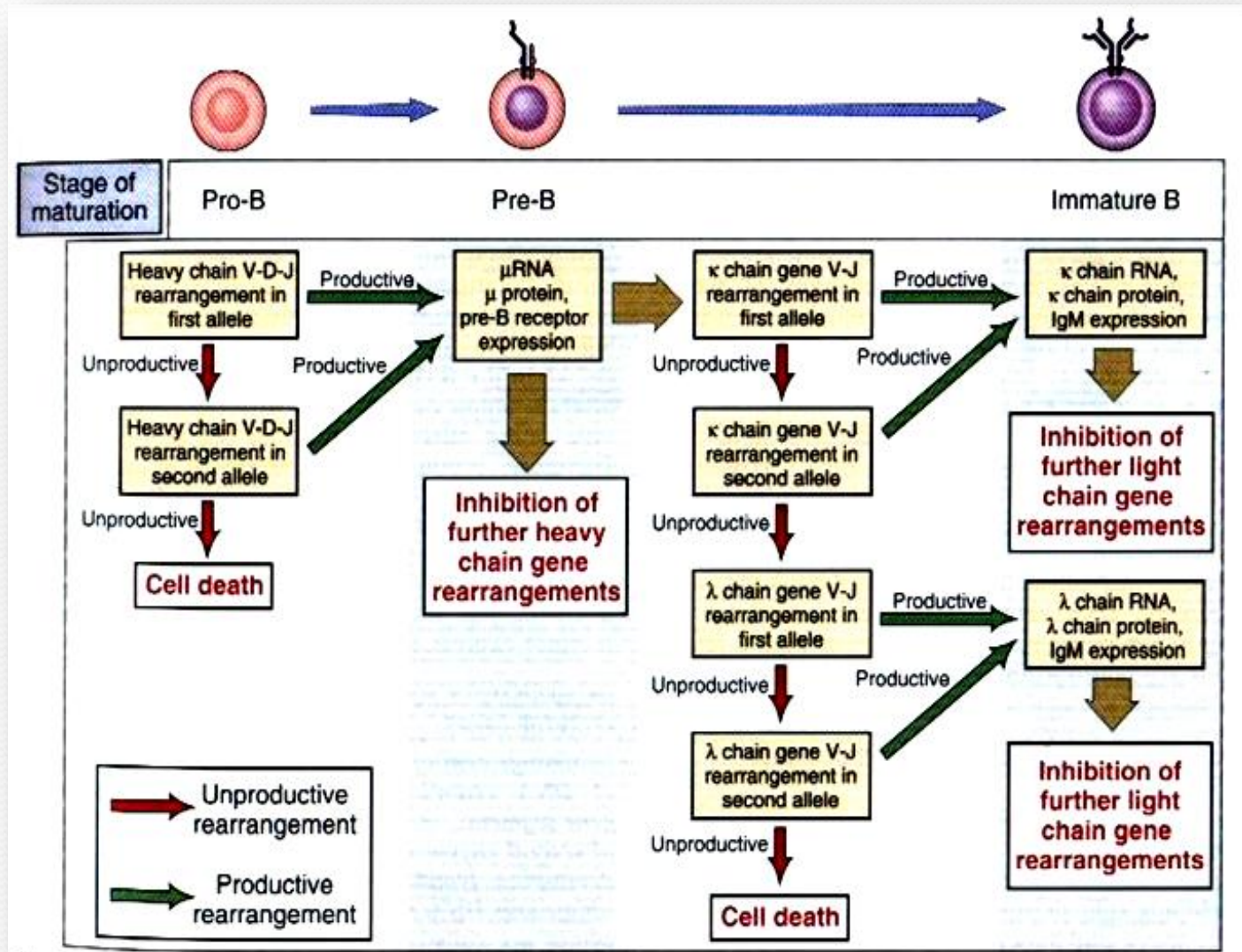
-Expresión de la cadena pesada de la Ig ( $\mu$ ), en el citoplasma y membrana (pre-BCR) asociado con cadenas sustitutivas (S) (VpreB y  $\lambda 5$ )

Linfocito B inmaduro:



# Ontogenia de Linfocitos B

- Cadena pesada  $\mu$
- Cadenas liviana:
  - $\kappa$
  - $\lambda$



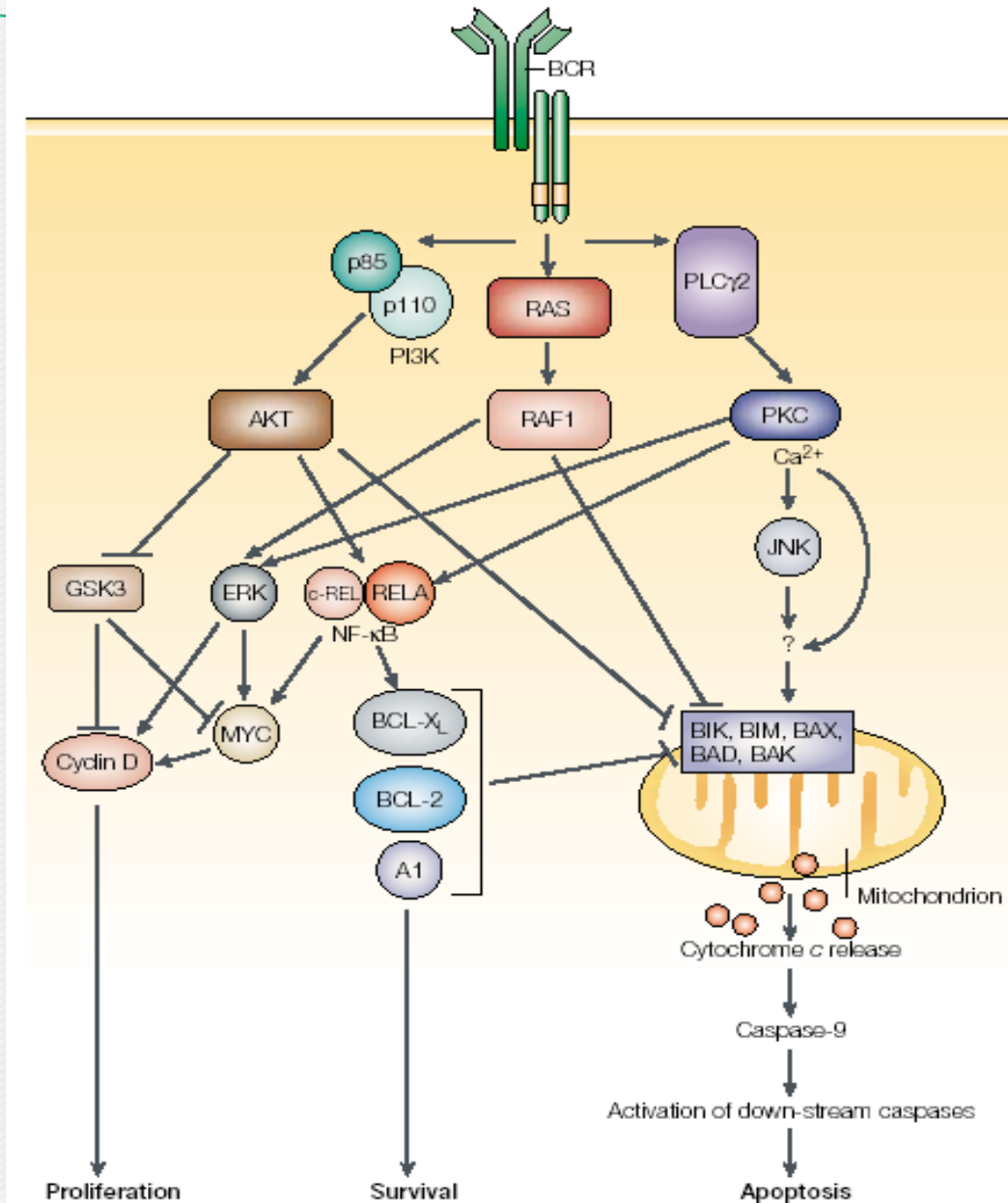
# Ontogenia:

LINFOCITOS, mecanismos de selección

Selección positiva

Selección negativa:

- Muerte
  - Anergia
  - Re-edición del BCR
- Escape de la selección negativa por cambio de la especificidad antigénica
- No es exclusivo de B, también se ha demostrado en T



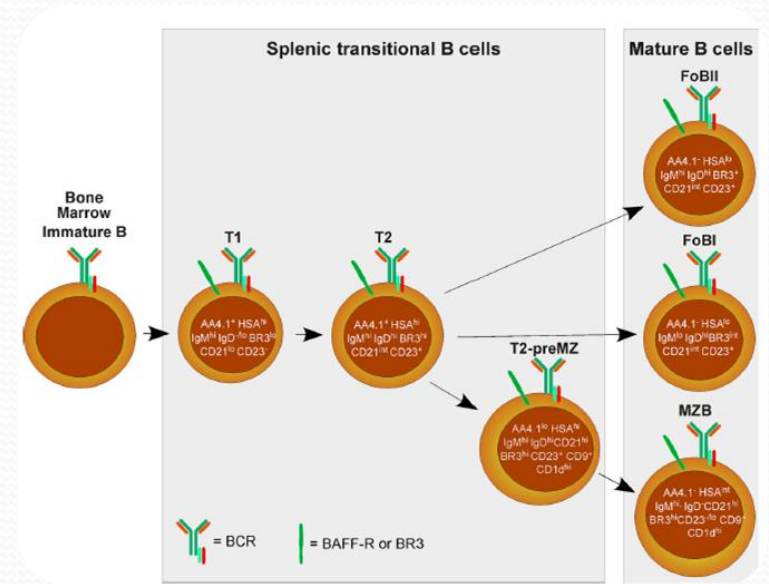
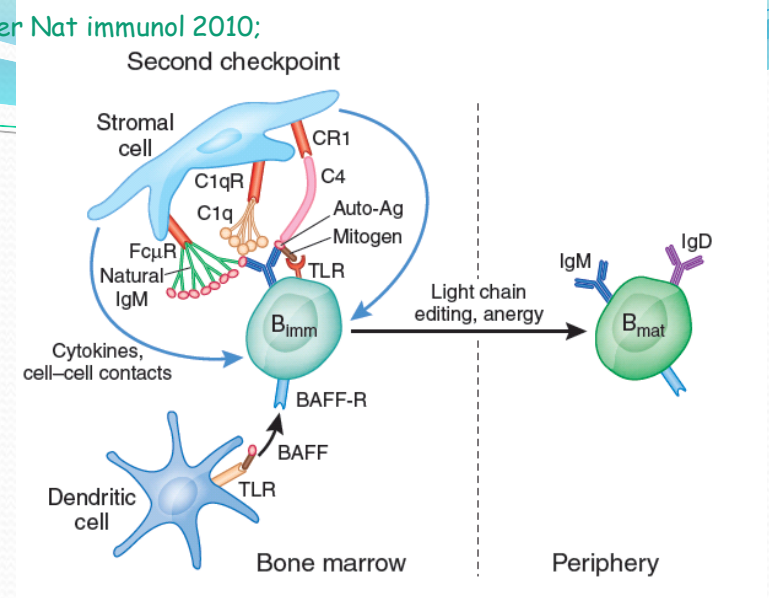


# Ontogenia: LINFOCITO B

▶ Emigran de la MO (ya evaluadas?: selección positiva)

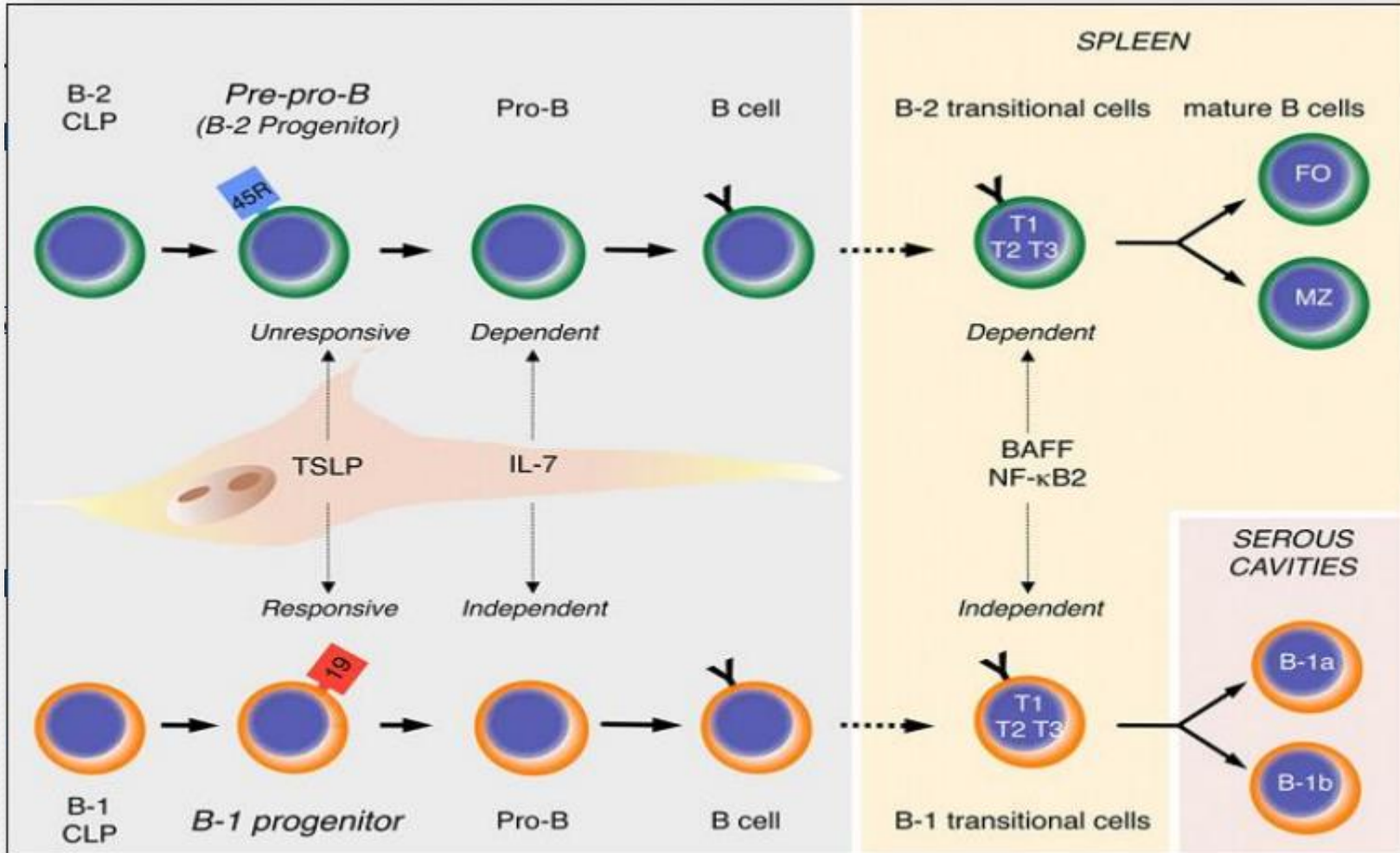
◦ Estadíos:

- T1: no expresa o tiene bajos niveles de IgD
  - Fase donde ocurre la selección negativa y la gran mayoría muere (autoreactivas) o re-editan BCR
  - Activación del BCR=apoptosis
- T2: entran y sobreviven en el bazo y co-expresan IgM/IgD, CD21, CD23



*T2 se hace mas resistente a la apoptosis*

# Ontogenia: LINFOCITO B



Los linfocitos B de MZ B son dependientes de las señales de myeloid differentiation primary response gene-88 (MyD88), IL-1 receptor-associated kinase 4 (IRAK4), y Toll-IL-1 receptor domain-containing adaptor protein (TIRAP), señales de TLR (TLRs, ej. TLR2, TLR4, ...)

- **Re-edición del BCR:**
  - A partir del reconocimiento de un antígeno propio, el BCR sufre endocitosis, lo que resulta en caída de la señalización de PI3K-AKT y re-expresión de **FOXO**, impulsado re-expresión de **RAG1** y **RAG2** y re-edición receptor.
  - Eje PI3K-AKT también está implicado en la inducción de anergia y/o delección clonal de las células B autorreactivas.

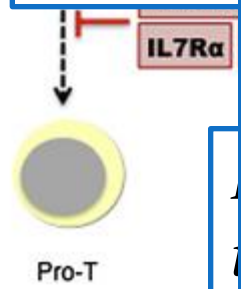
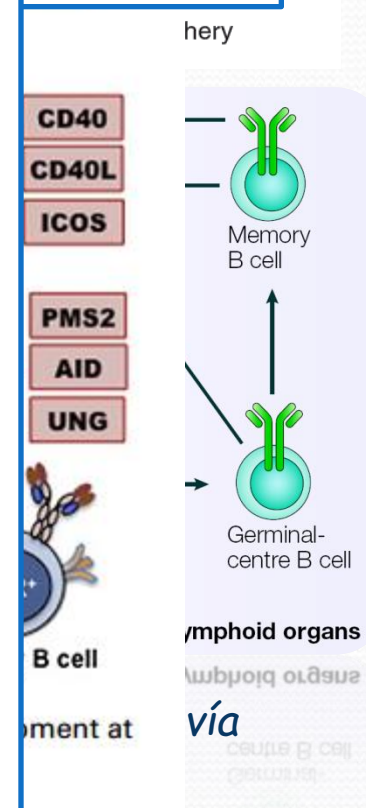


FIG 3. Genetic defects at different stages of B cell development



# Ontogenia de linfocitos B: Subpoblaciones en la periferia

- **B-1:**
  - CD5+
  - Ubicadas preferencialmente en cavidad peritoneal
  - Potencialmente autorreactivas
  - No son eliminadas por antígenos propios
- **B-2**
  - Predominan en la periferia
  - CD5-

Surface marker	Peripheral B cell subset					
	T1	T2	MR/B-2	B-1a	B-1b	MZ
IgM	+++	++	+	+++	+++	+++
IgD	+/-	+	+++	+/-	+/-	+/-
493/AA4.1	++	+	-	-	-	-
B220(6B2)	+	++	+++	+/+++	+/+++	++
CD21	+/-	+	++	+/-	+/-	+++
CD23	-	+	++	++/- <sup>a</sup>	++/- <sup>a</sup>	-
HSA(J11d/30F1)	+++	++	+	++	++	++
CD43	+/-	-	-	++/- <sup>a</sup>	++/- <sup>a</sup>	
CD5	-	-	-	+	-	-
CD11b/Mac-1	-	-	-	+ <sup>b</sup>	+ <sup>b</sup>	-

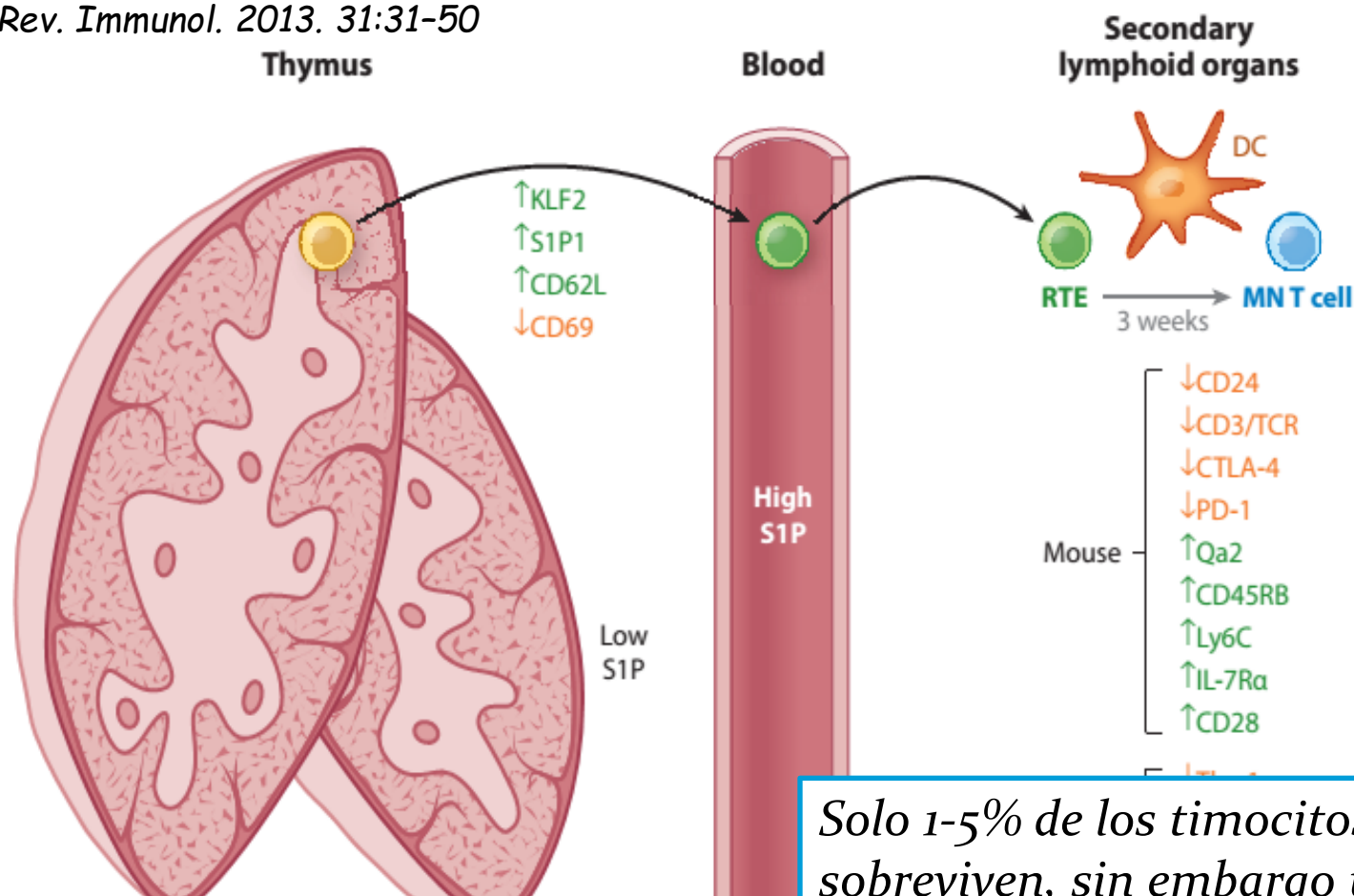
<sup>a</sup> part are ++ and part are -.

<sup>b</sup> Only in peritoneal cavity; B-1 cells are CD11b/Mac-1<sup>-</sup> in spleen.

T1, T2 = transitional (maturing) B cells.

MR = mature recirculating B cells.

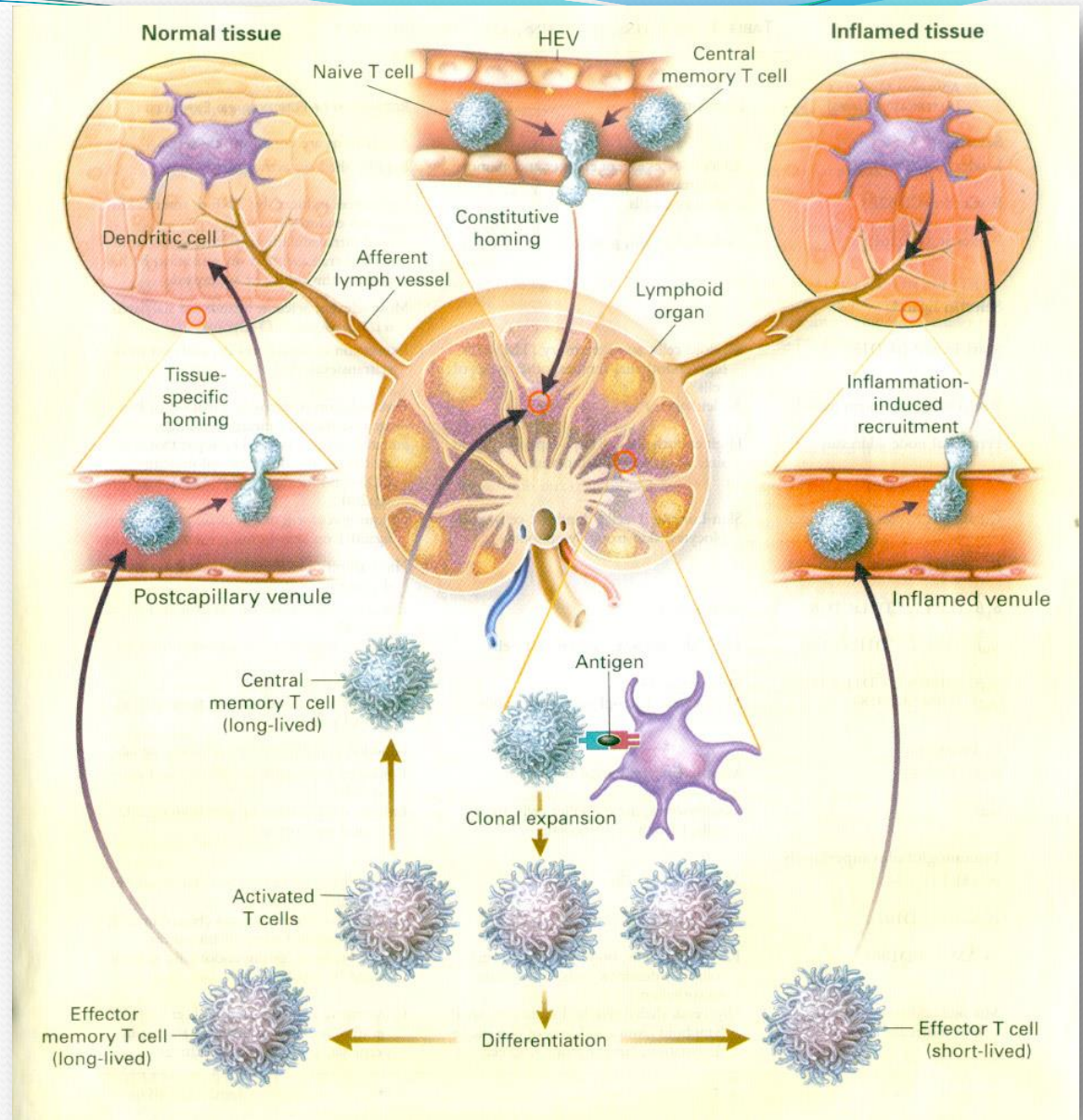
MZ = marginal zone B cells.



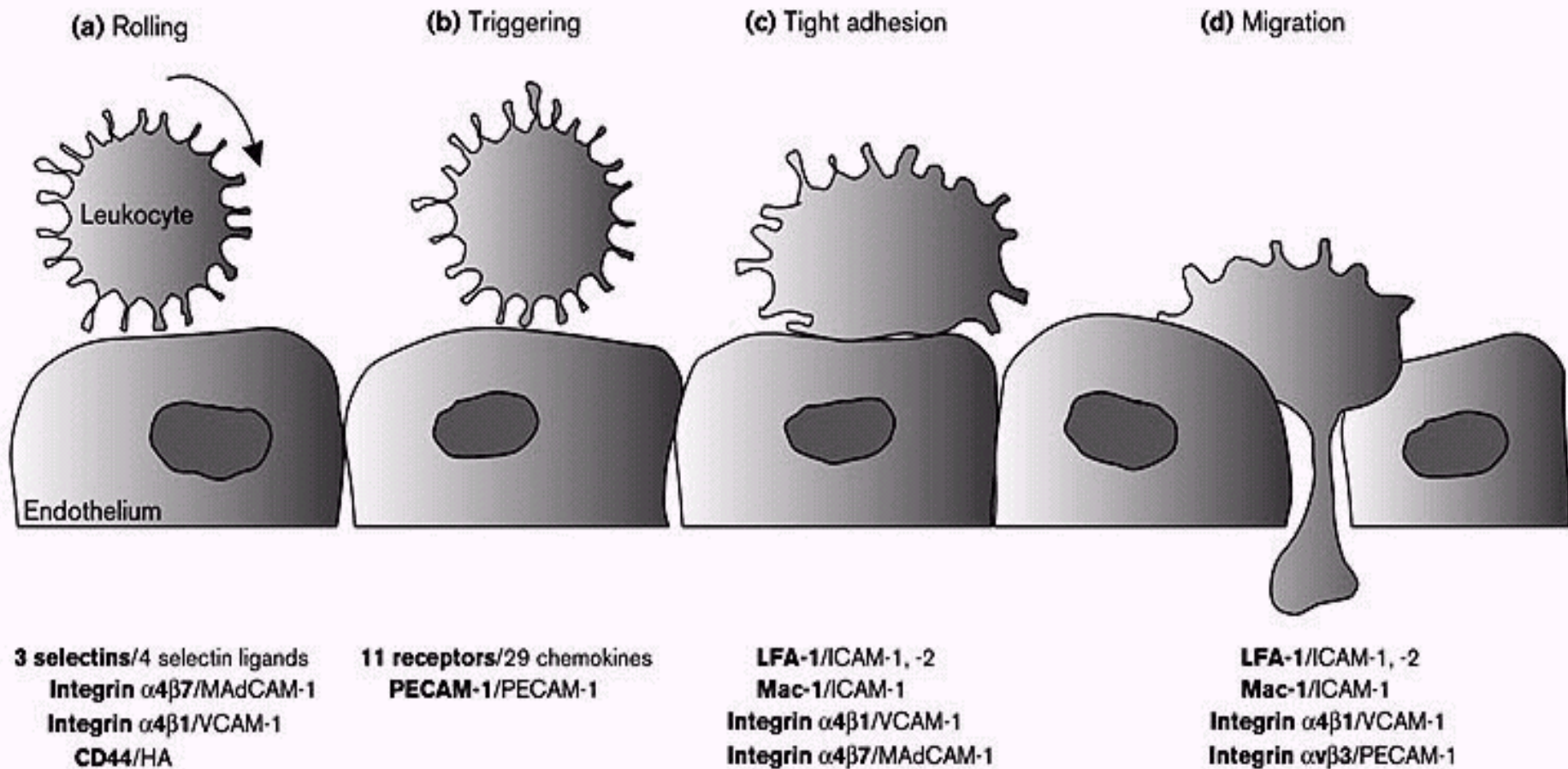
Se estima que la producción de RTE entre 20 - 25 años de edad es de  $1,7$  a  $17 \times 10^7$  diarios  
Las RTEs expresan CD31+ y la proteína tirosina quinasa 7 + (PTK7+) en células T  
En niños con Síndrome de Down se evidencia un número reducido de PTK7+

Solo 1-5% de los timocitos que sobreviven, sin embargo una vez que pasan la selección positiva, permanecen 2 días en el timo.  
Para ser liberados requieren incrementar la expresión de Kruppel-como factor de 2 (KLF2) un factor de transcripción que dirige la expresión de esfingosina-1-fosfato de receptor-1 (S1P1)

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



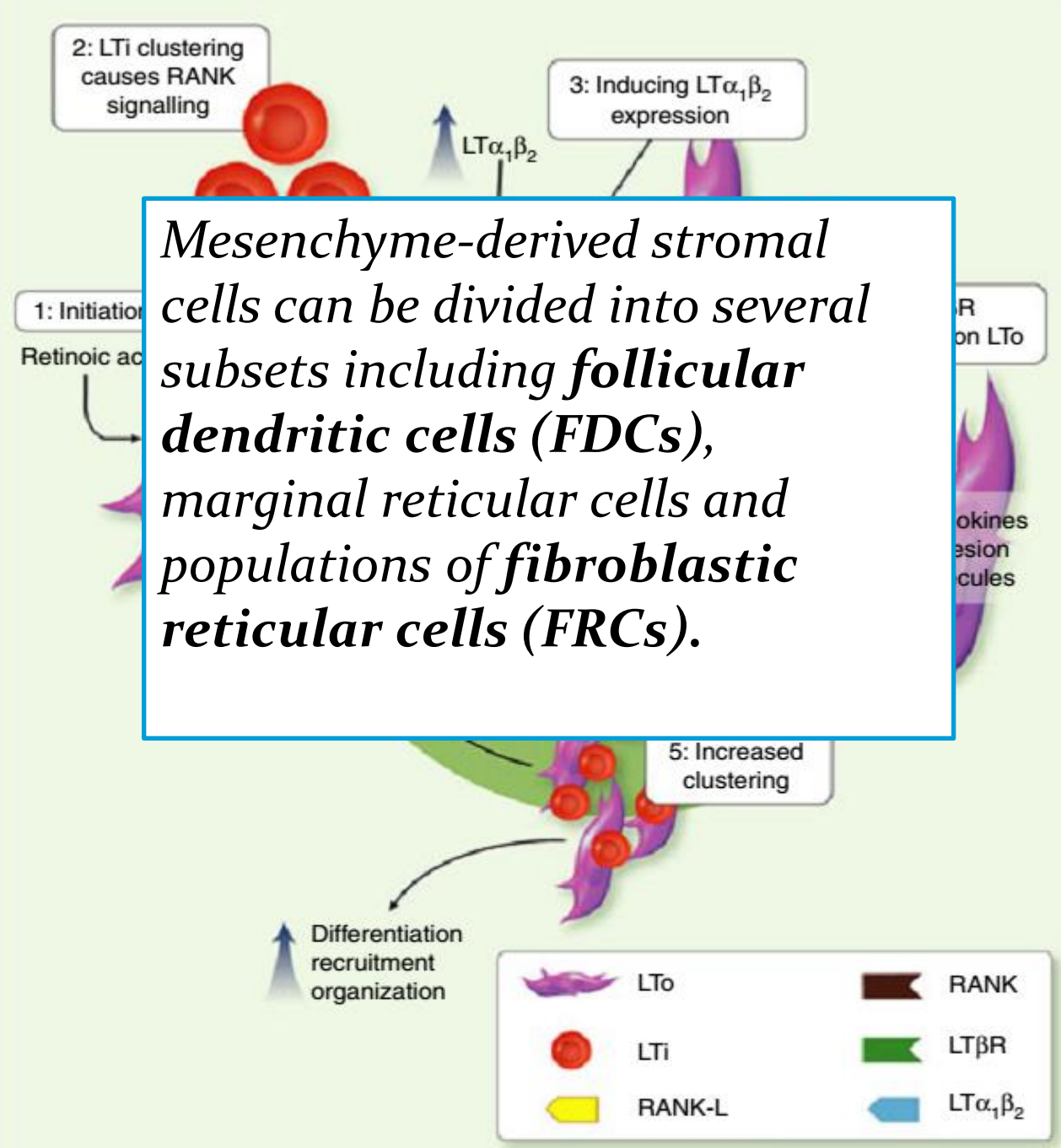
# Una vez maduras las células migran a través de las vénulas endoteliales altas hacia los órganos linfoides secundarios



# COLONIZACIÓN

Las Lti CXCR5+ son reclutadas a los LN en formación y en presencia de CXCL3 se activa receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B ligand (RANKL), e induce la expresión de linfotoxina  $\alpha_1\beta_2$  y del receptor de LT $\beta$ R sobre LT $\beta$ R induce a las células estromales a diferenciarse en Lto (organizadores del tejido linfóide) e incrementar expresión de CXCL13, CCL19 and CCL21) y moléculas de adhesión

linfoides. Favorece

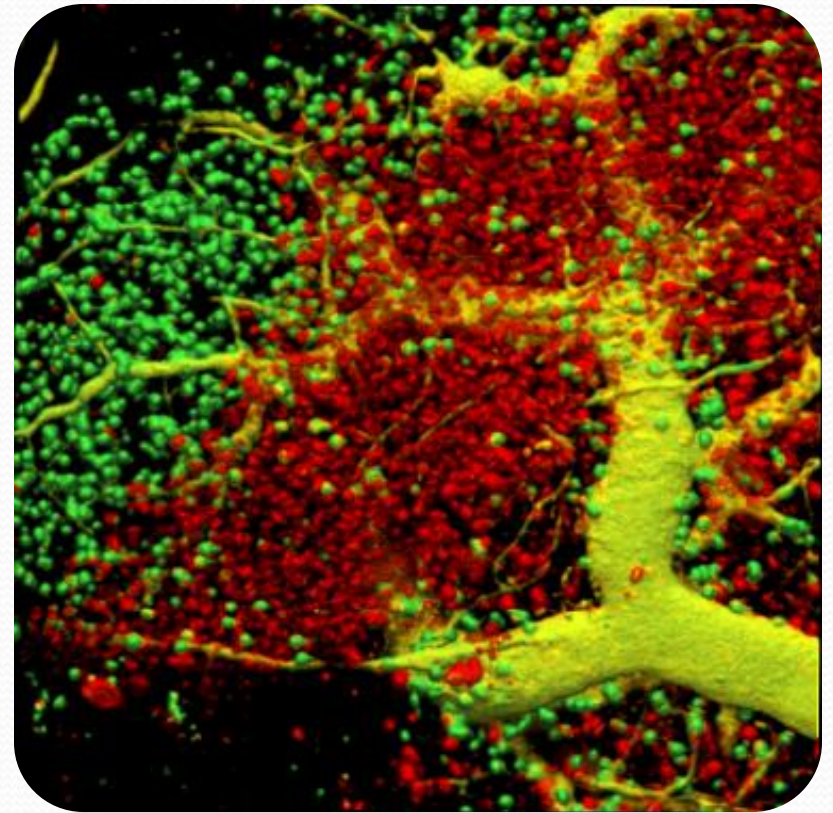


Mesenchyme-derived stromal cells can be divided into several subsets including **follicular dendritic cells (FDCs)**, **marginal reticular cells** and **populations of fibroblastic reticular cells (FRCs)**.



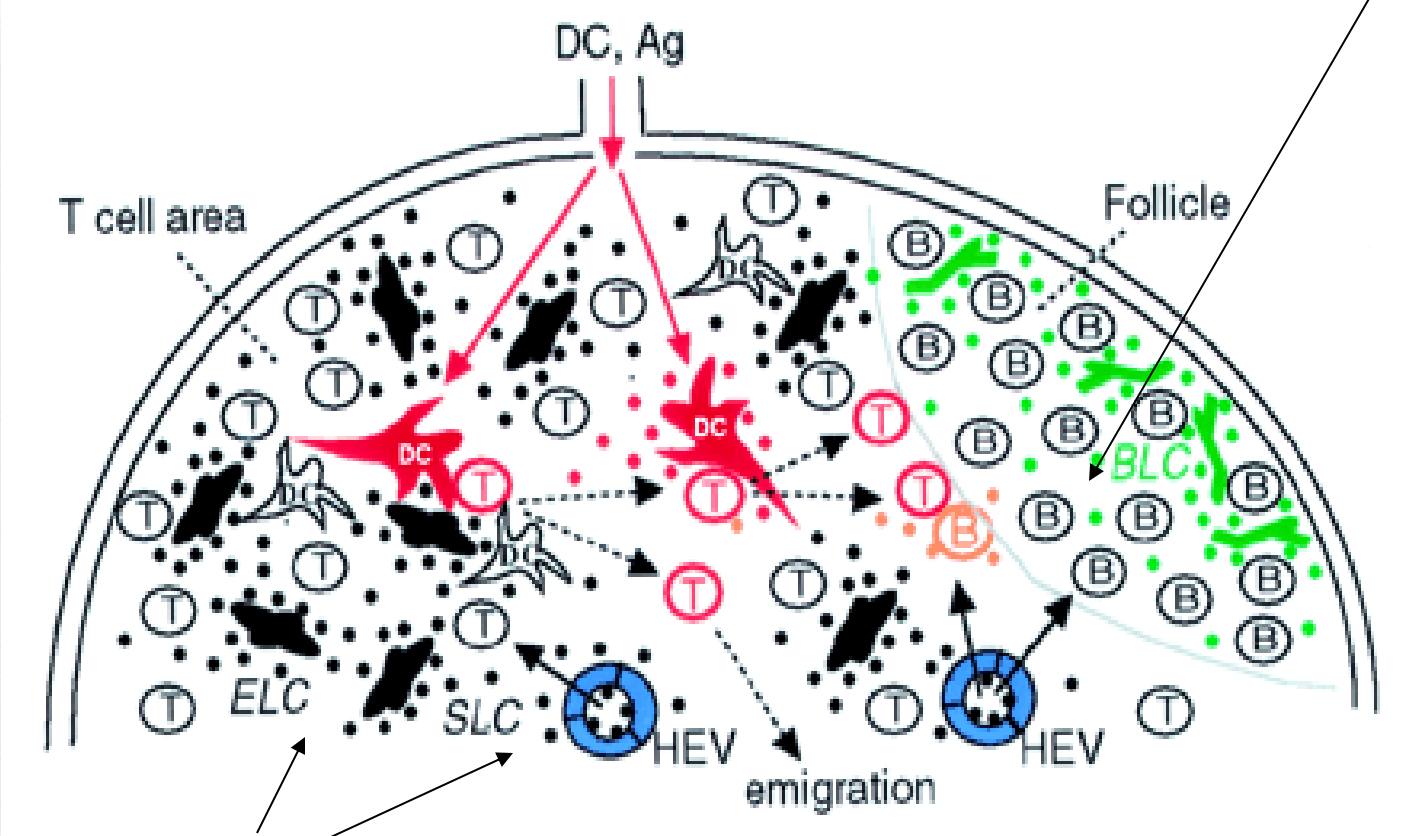
# Recirculación y alojamiento de los leucocitos: ¿De qué depende?

- 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 celular: QUEMOKINAS

CXCR5: expresado sobre Th, permitir interacción con células B

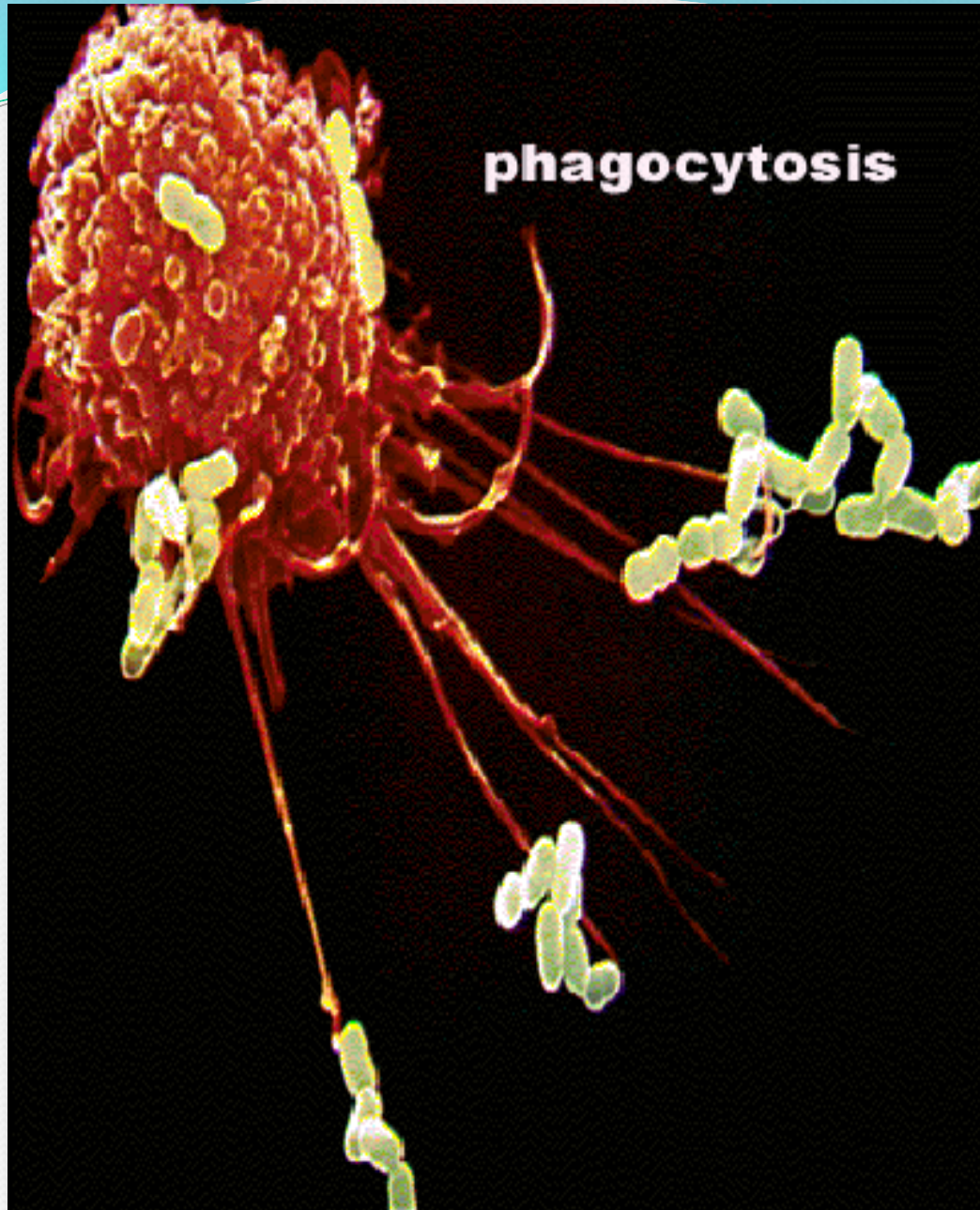


•Durante la activación inicial los linfocitos pierden el receptor CCR7 y adquieren otros, lo que le permite salir hacia los tejidos inflamados

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

# 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”



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