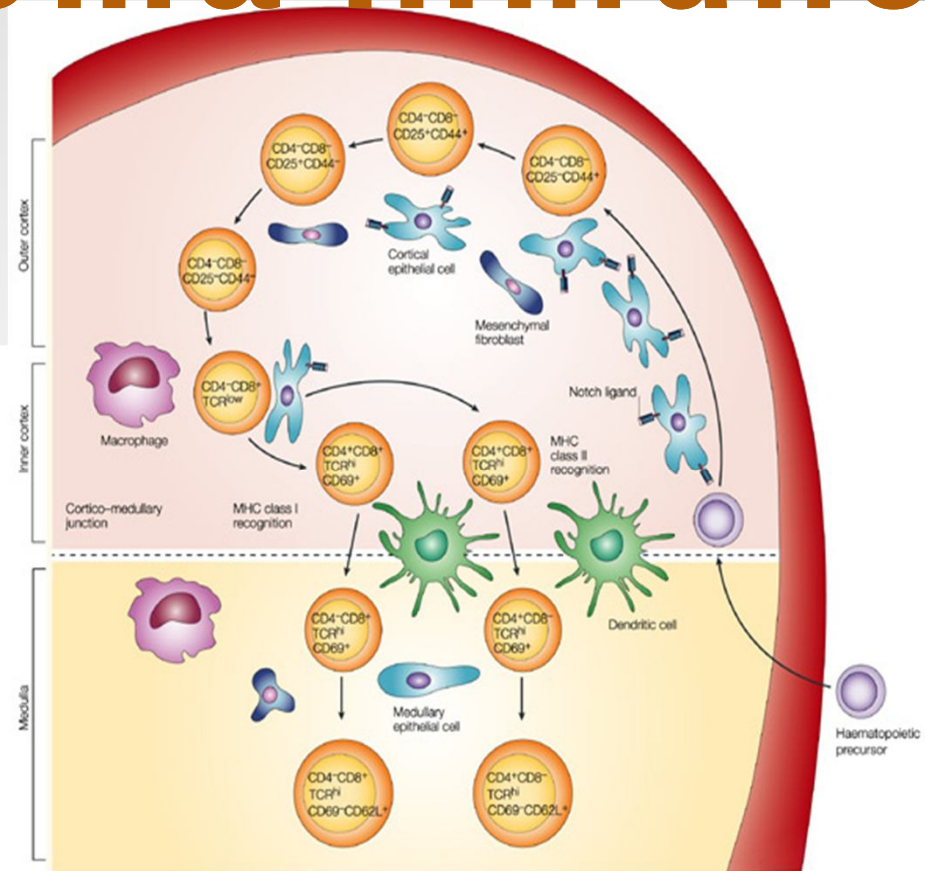
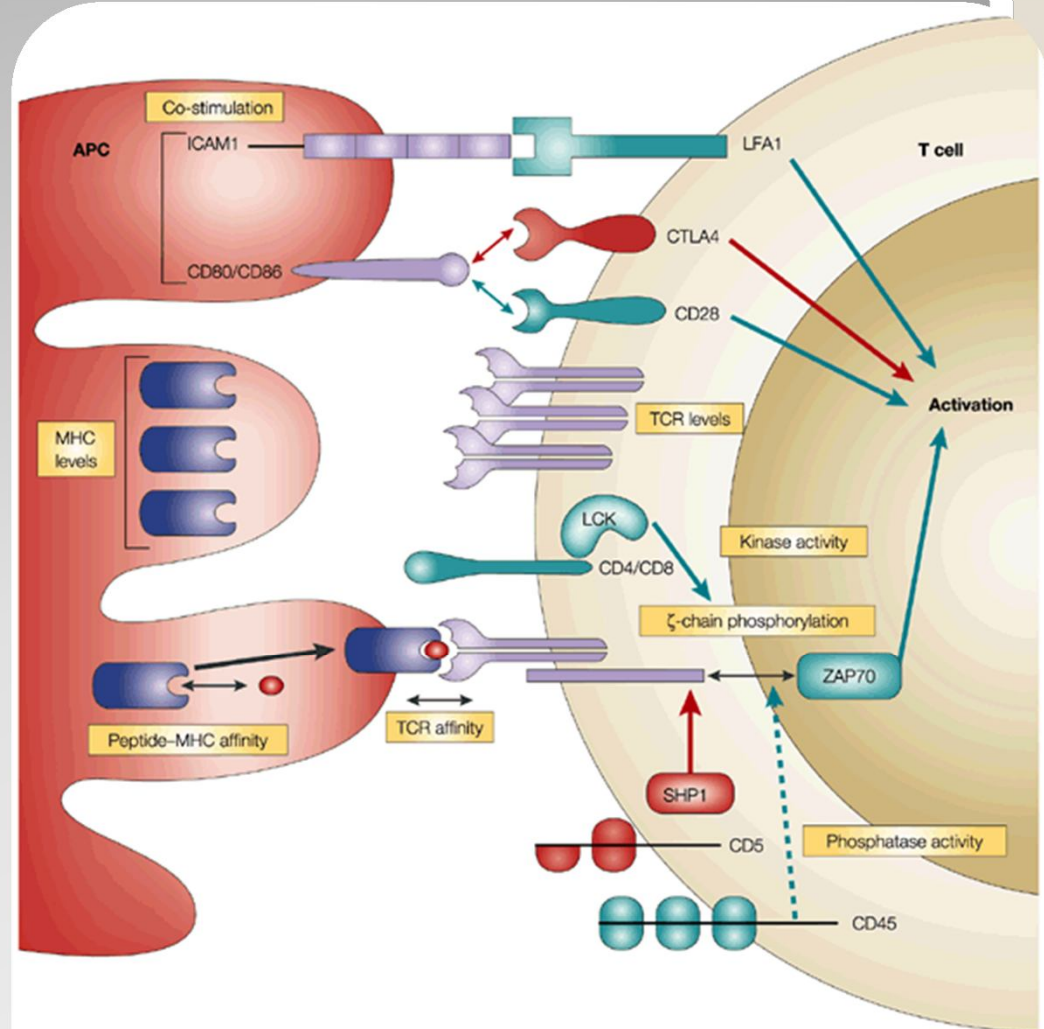


Ontogenia y órganos del sistema inmune

Siham Salmen Halabi
Instituto de Inmunología
Clínica
Curso de Post-grado 2014



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



Funciones del sistema inmune

- 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?

“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 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 inmune 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**

Ontogenia de linfocitos

Ontogenias de linfocitos

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

Órganos del sistema inmune

- Microambientes

- Órganos primarios

- Timo

- Médula ósea

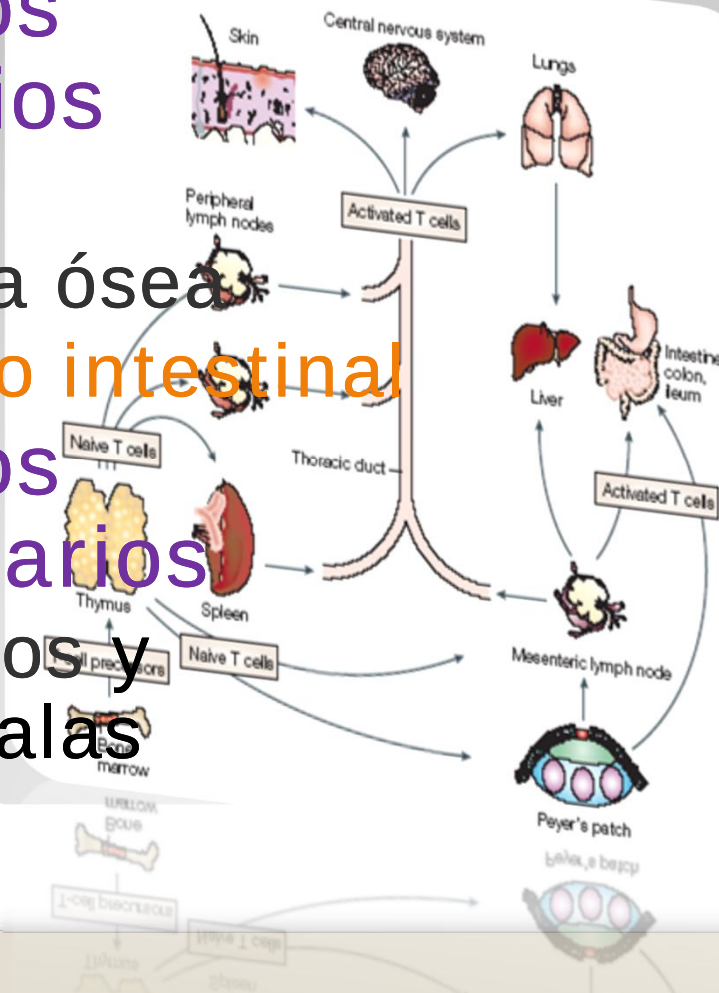
- Epitelio intestinal

- 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 B1

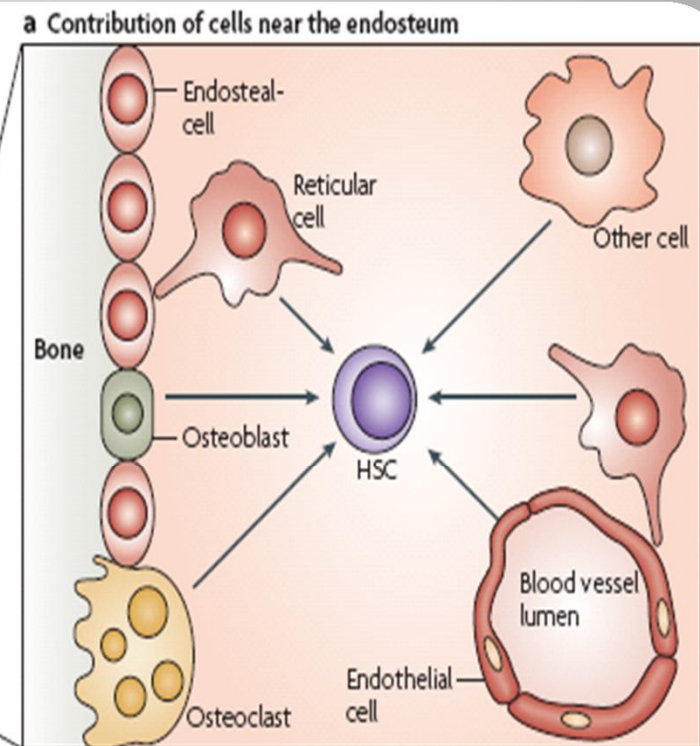
Inmunidad adaptativa

Linfocitos T (CD4, CD8, Treg, NKT) y B (B2)

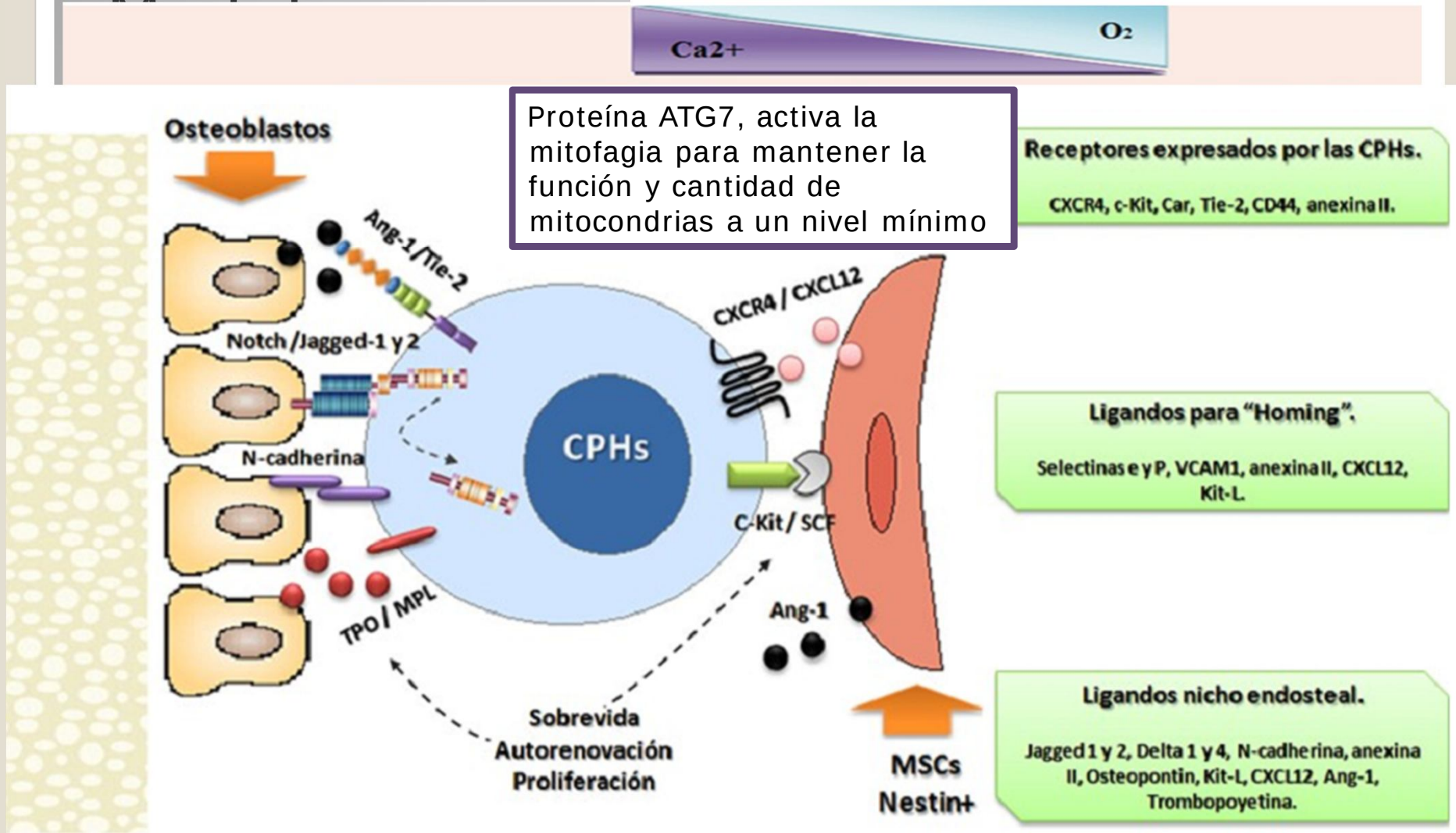
Órganos primarios y ontogenia

Ontogenia: ORIGEN DE LAS HSCs

- Médula ósea
 - Nicho: combinación de HCS y células del estroma, median señales extrínsecas que mantienen a las HCS.
 - Sitios de contacto cel-cel, cel-ECM, concentración variable de citokinas y factores de crecimiento
 - Endostio
 - Formado por osteoblastos y osteoclasto
 - ECM: colágeno, elastina (estructurales); fibronectina y laminina, proteoglicanos (especializadas)

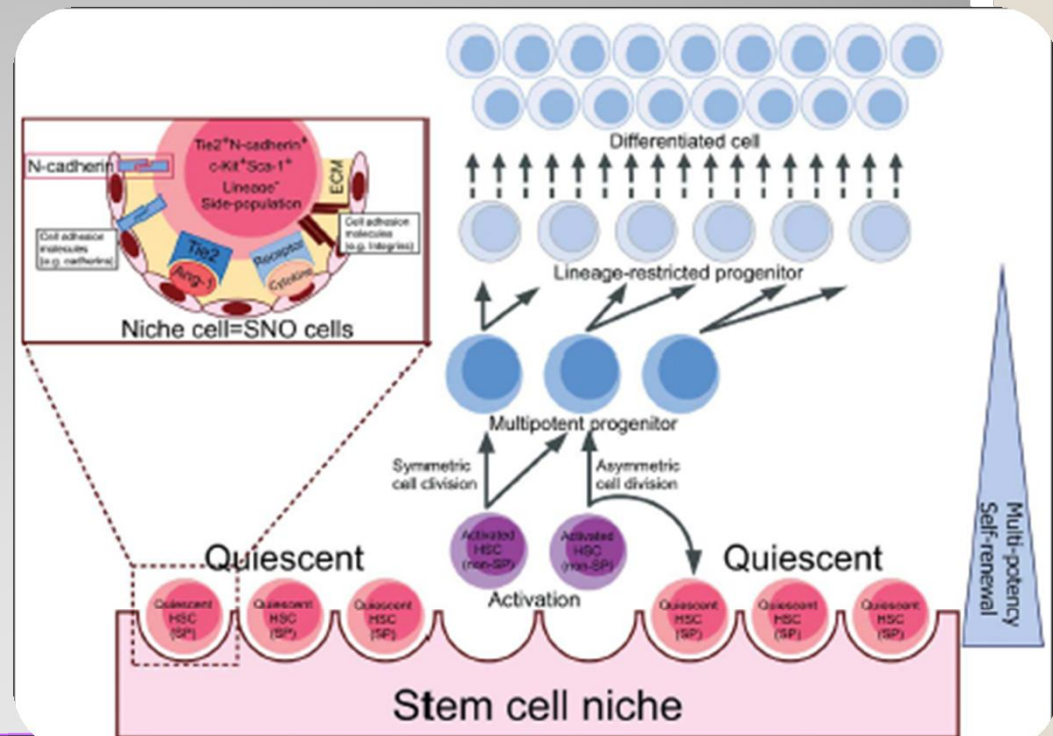


Ontogenia: ORIGEN DE LAS HSCs



Ontogenia: ORIGEN DE LAS HSCs

Arresto en el ciclo celular y adhesión a los osteoblastos



Características de las HSCs en reposo

1. Protección contra el estrés
 1. Regulación de radicales libre, actividad de aldehído deshidrogenasa
2. Adhesión a los nichos
 1. Bajo requerimiento de factores de crecimiento, inhibición de la apoptosis, enlentecimiento del ciclo celular (tie, y p21) y unión por N-cadherin a osteoblastos
3. Hipoxia en los nichos (1-6%)

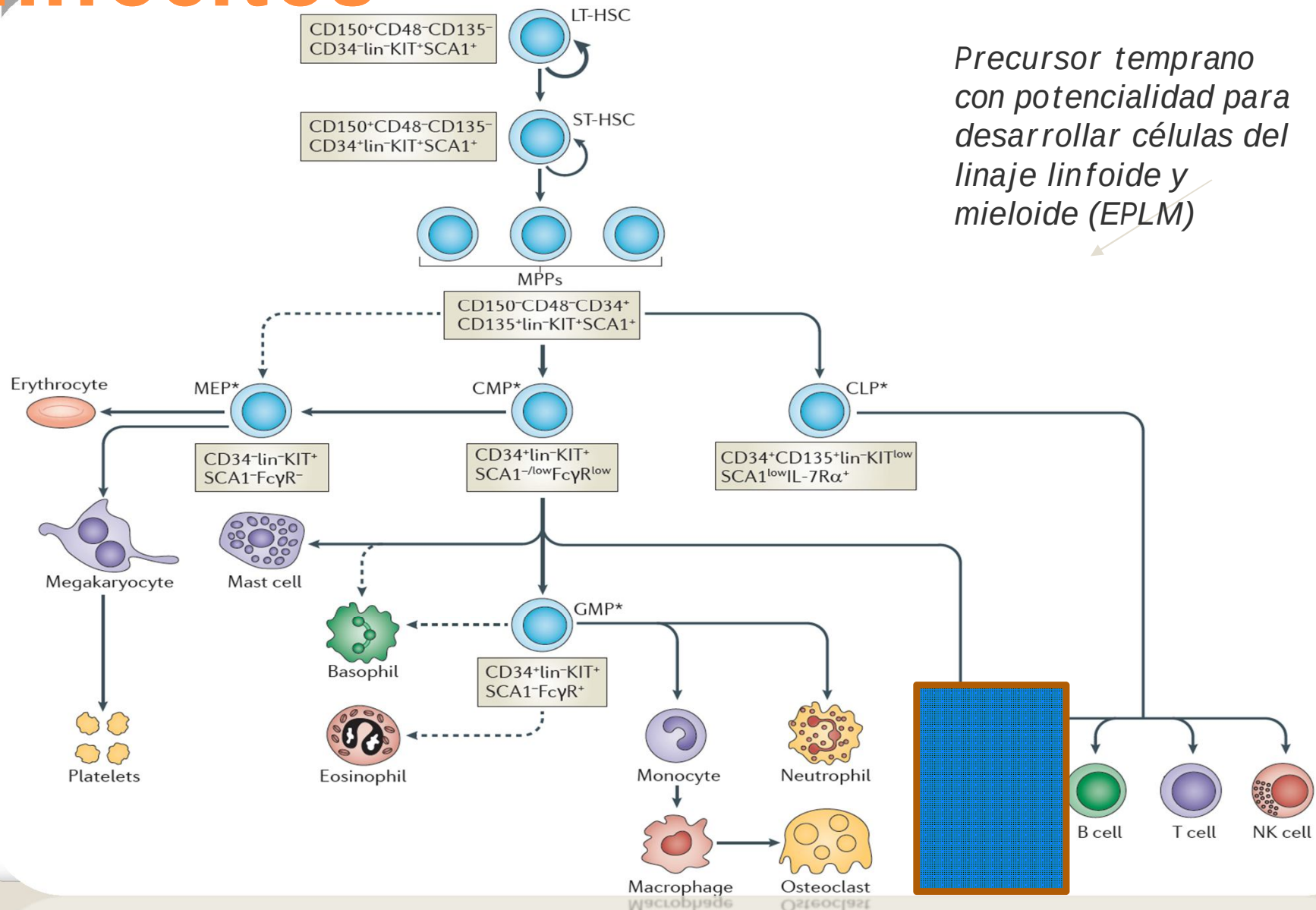
Asymmetric division



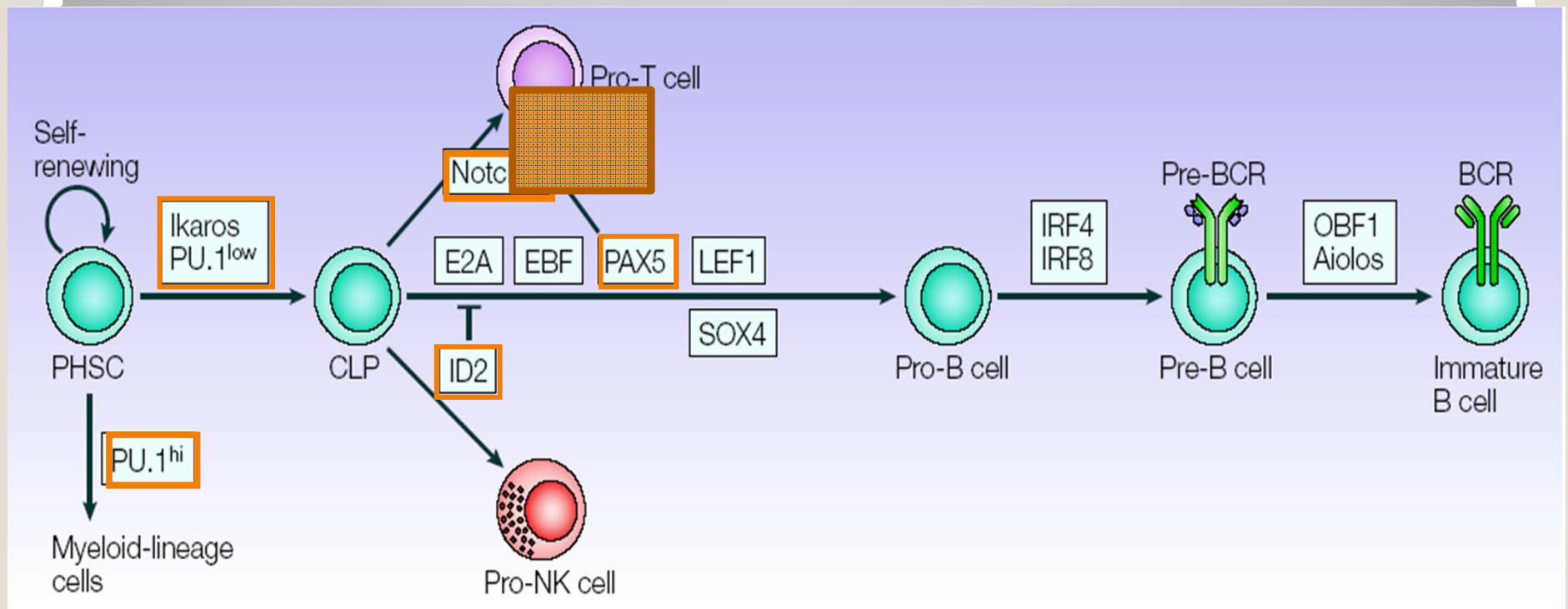
Opinion in Immunology

Ontogenia de linfocitos

Nat Rev CB 12, 2011: **643**

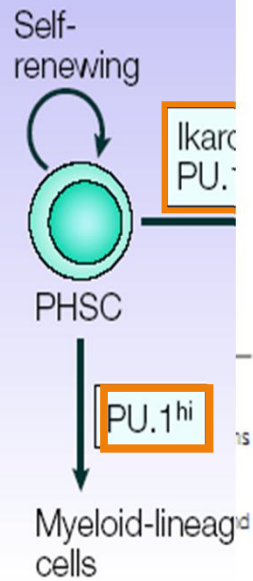


Que elementos contribuyen con la decisión: Linaje mieloide vs. linfocito o Linfocito T vs. B

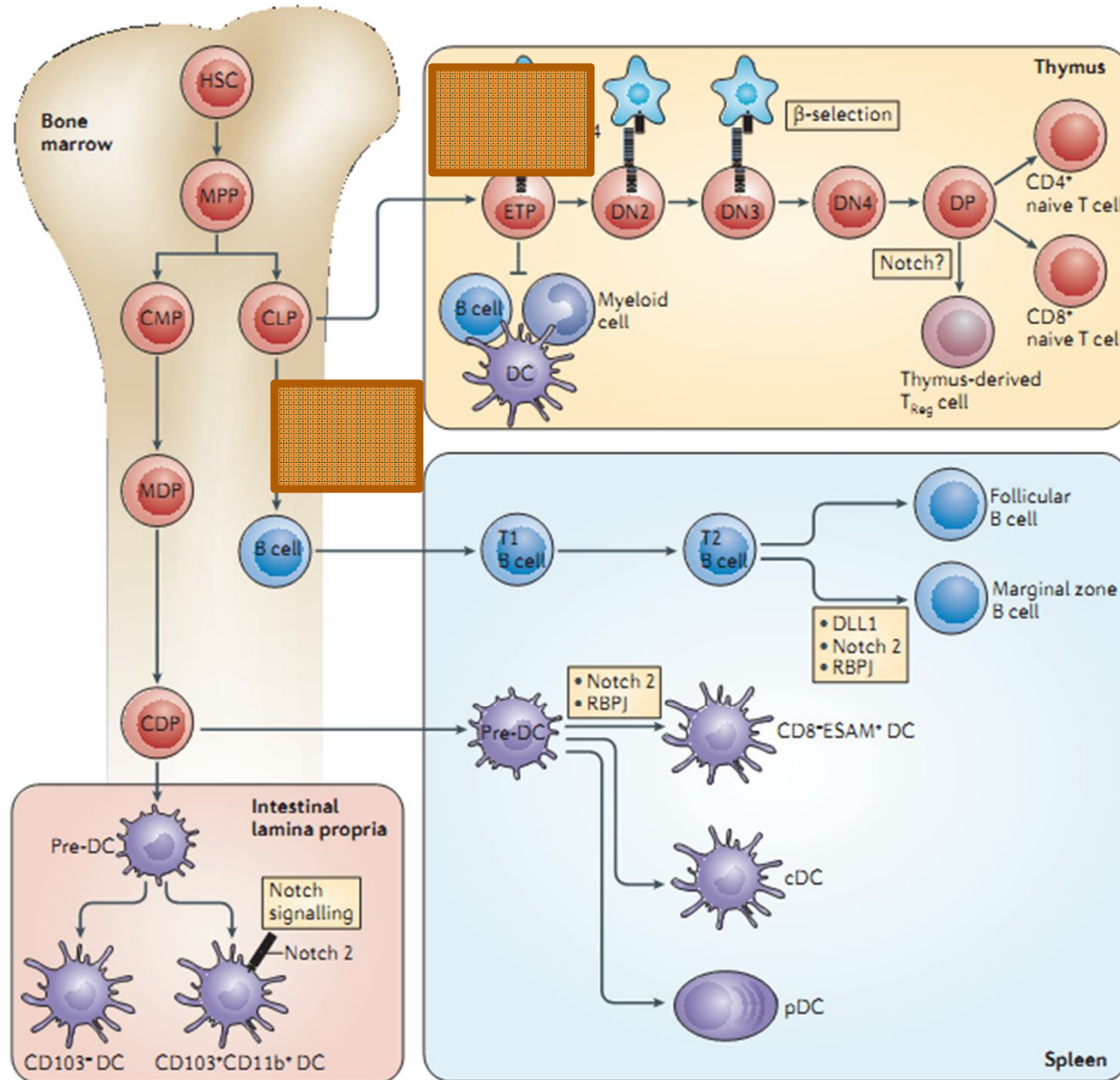


Factores de transcripción involucrados en el desarrollo

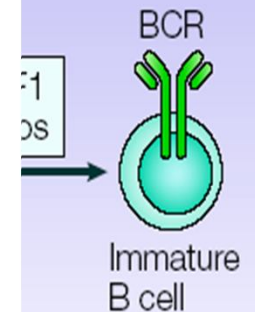
Que
decisi
o Lin



Factores
involucra
desarrollo

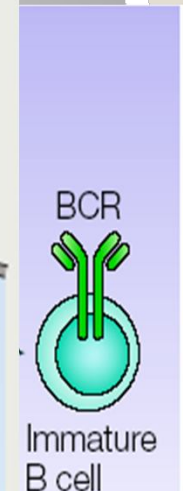
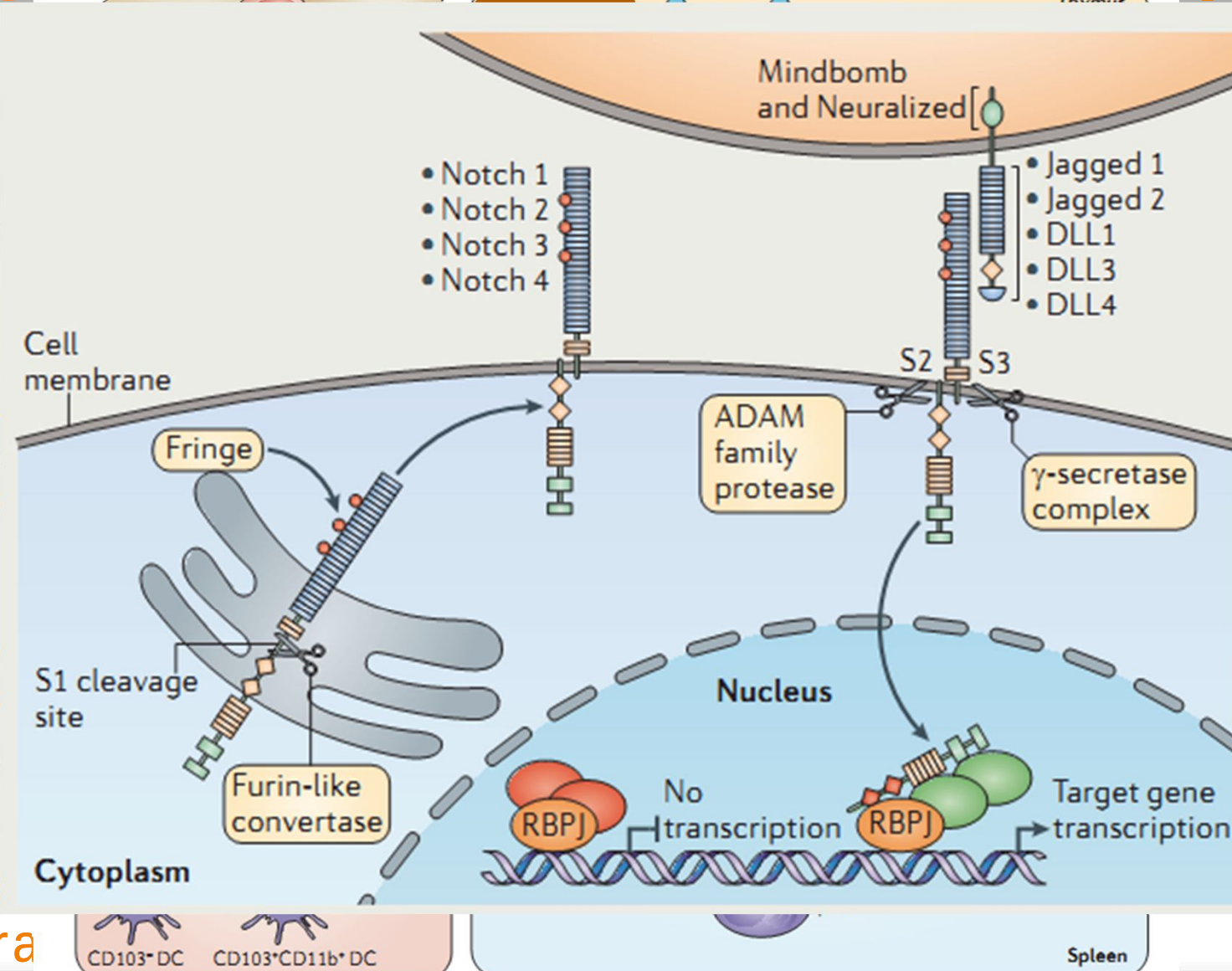
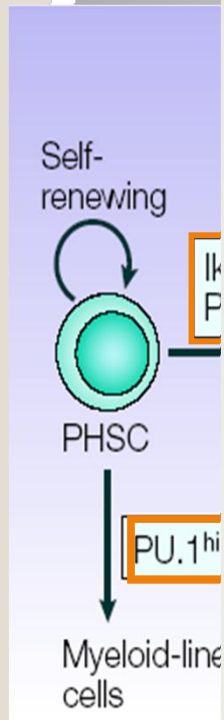


a
side



Que
dec
o Li

a
le



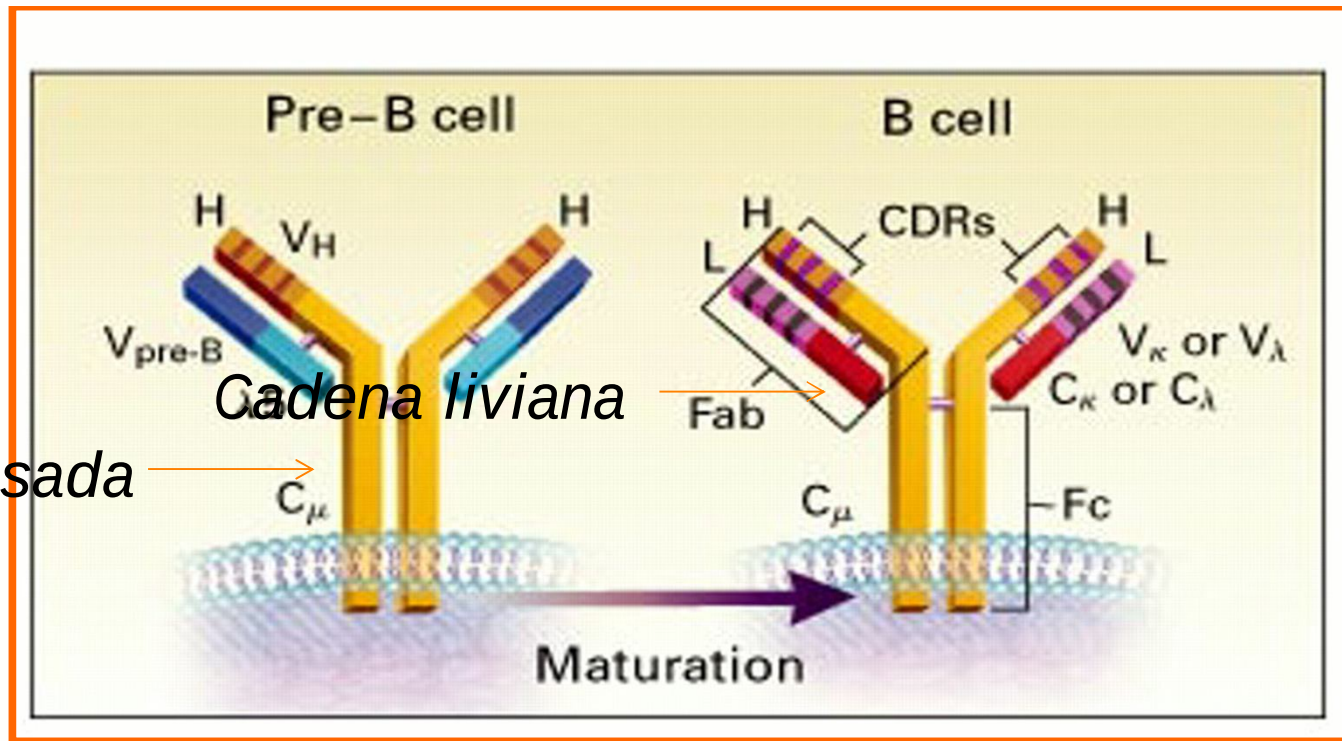
Factore
involucra
desarrollo

- 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

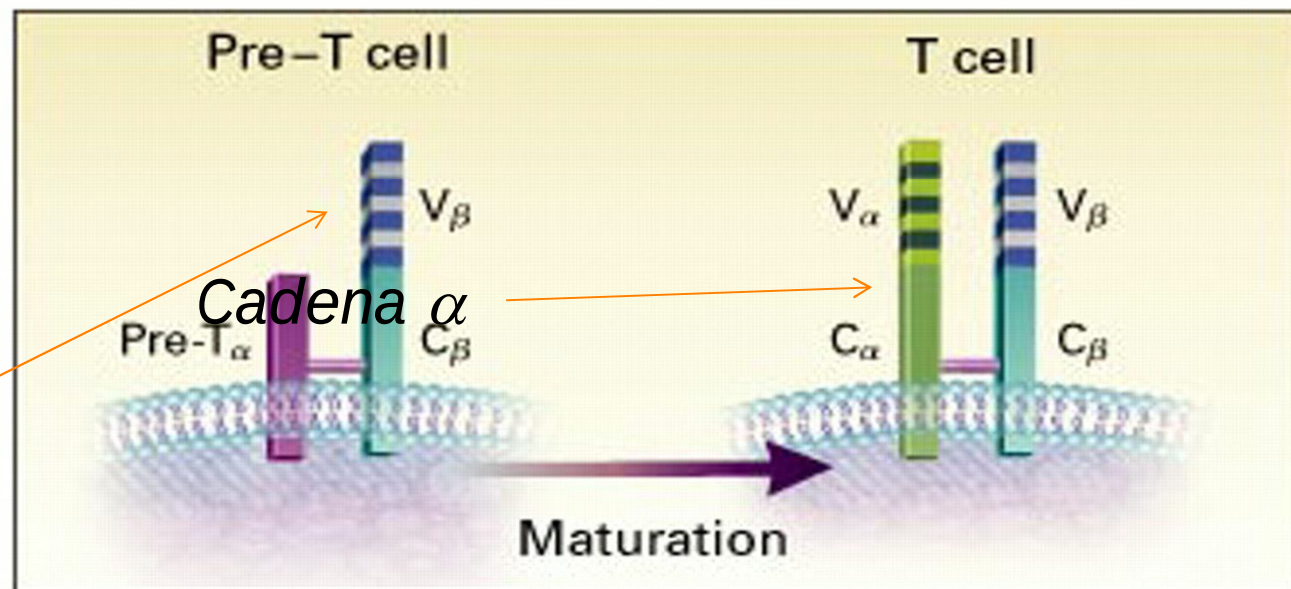
Cadena liviana

Cadena pesada

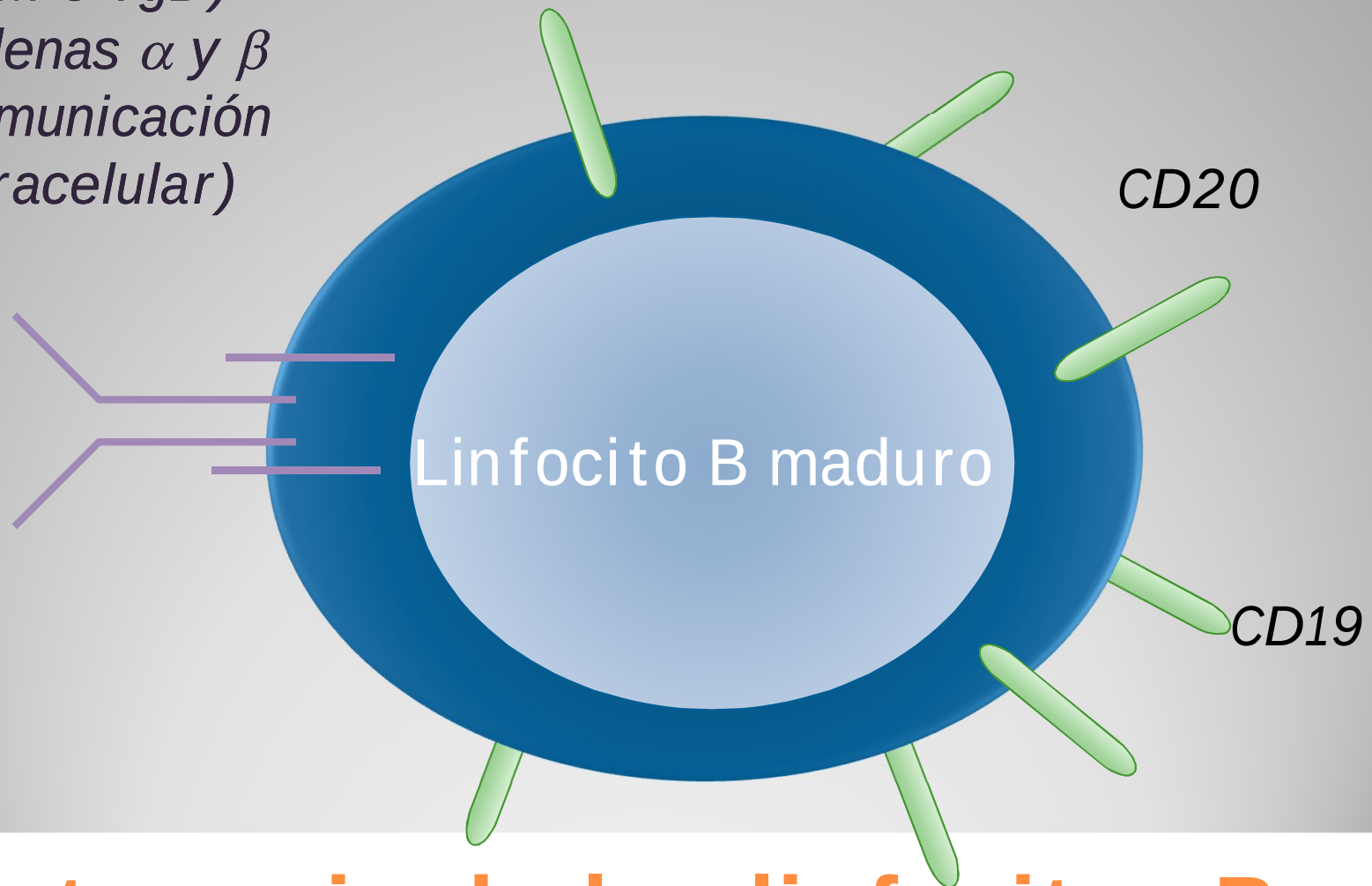


Cadena α

Cadena β



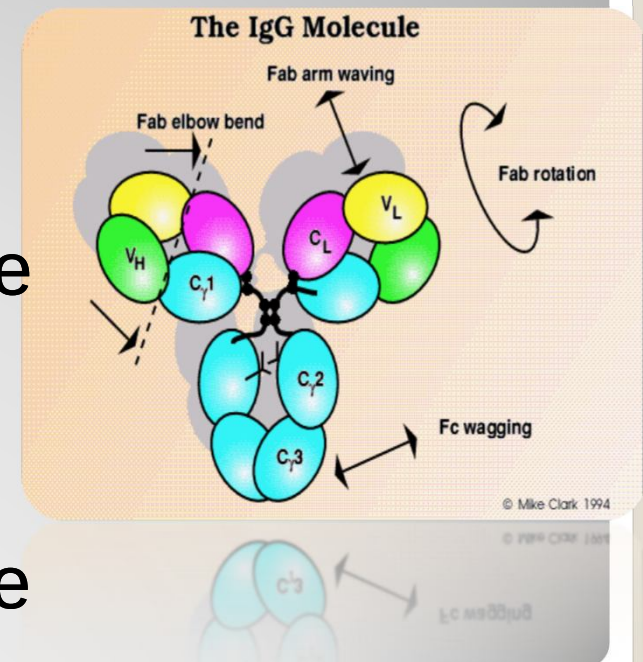
*BCR: Co-expresión
de Inmunoglobulina
(IgM e IgD) +
cadenas α y β
(comunicación
intracelular)*

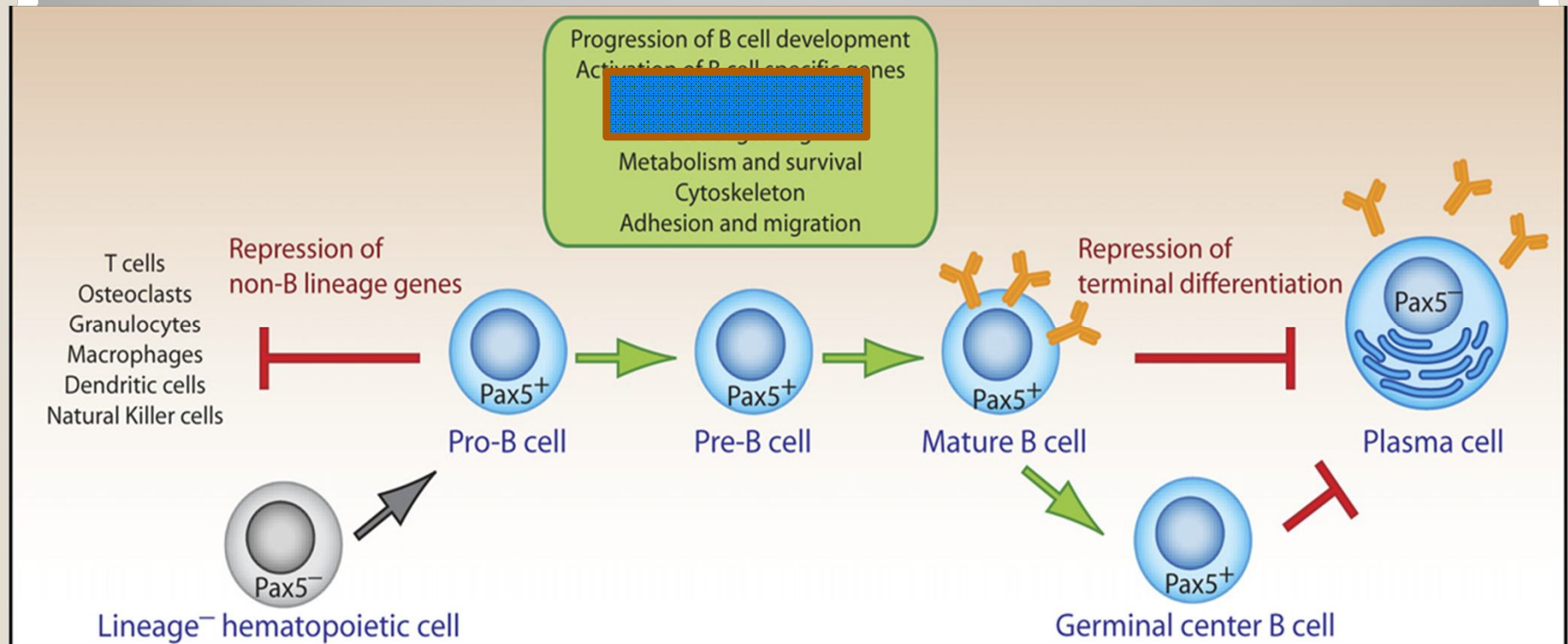


Ontogenia de los linfocitos B

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



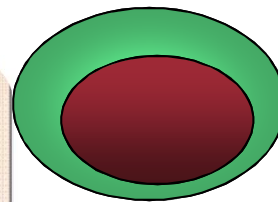
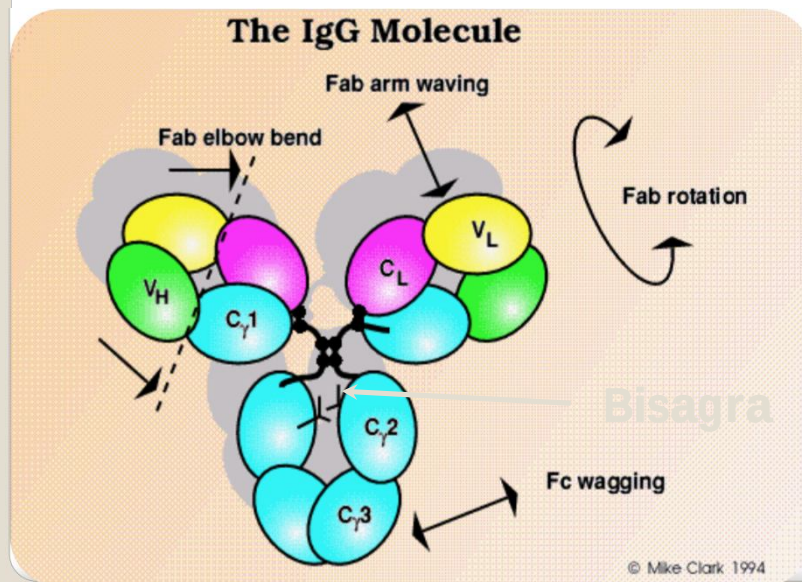


Ontogenia de linfocitos B

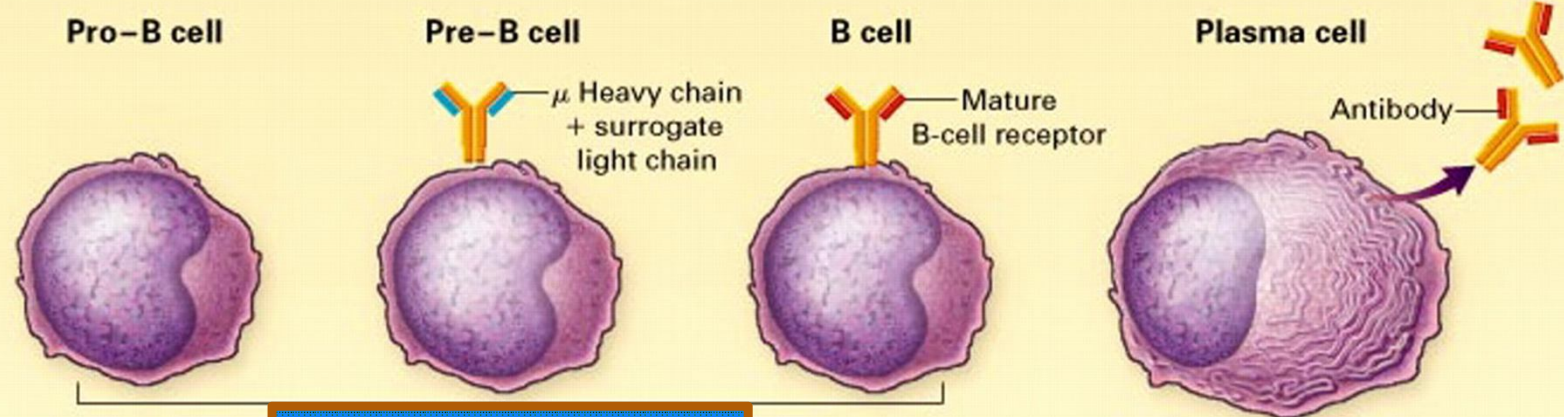
Ontogenia de Linfocitos B

Estadío I (pro-B):

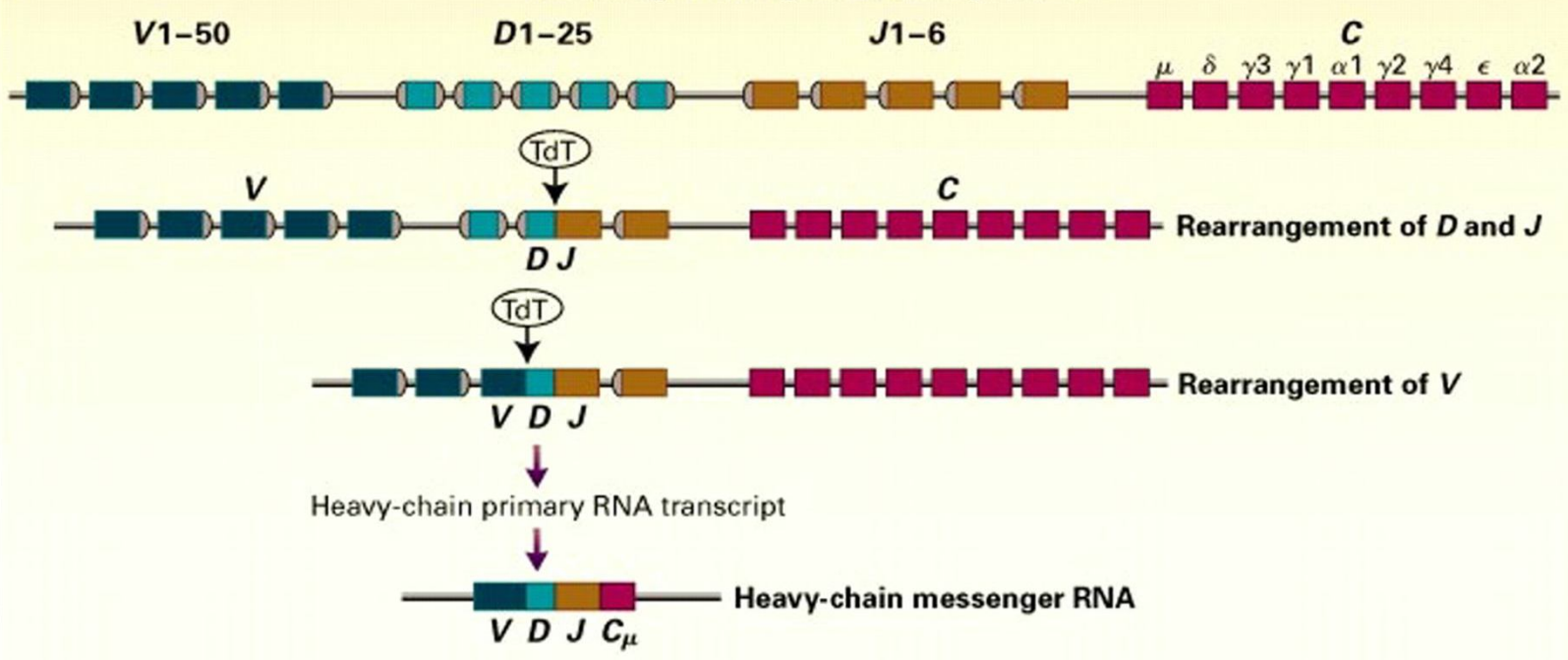
Reordenamiento genético
de las cadenas pesadas las
inmunoglobulinas Ig μ



IL-7r
IL-3r



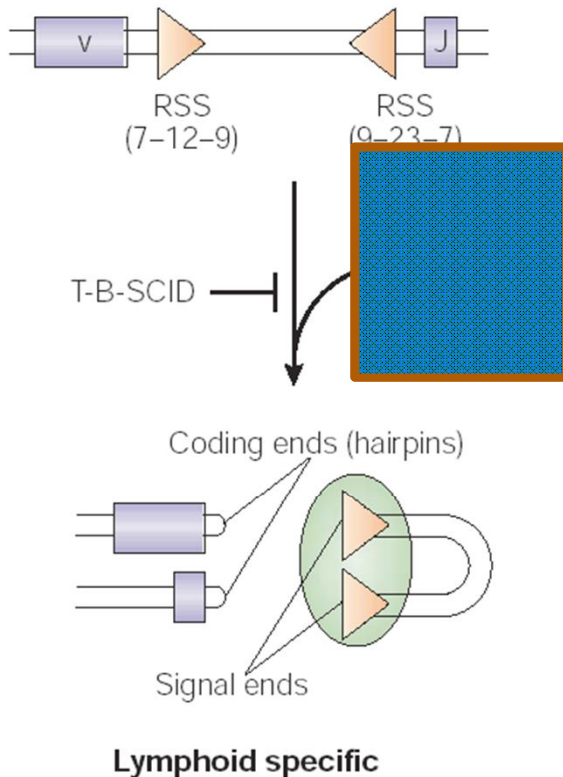
Immunoglobulin gene rearrangement



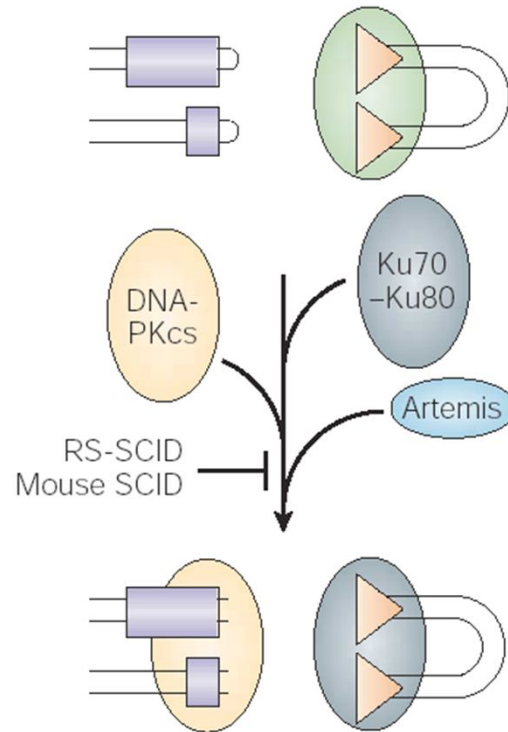
Ontogenia: REORDENAMIENTO DEL TCR Y BCR

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

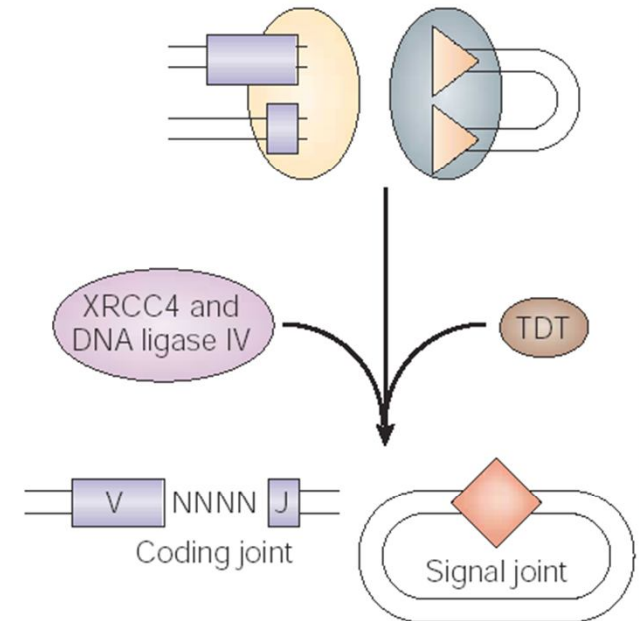
a Initiation



b DNA-damage recognition and hairpin opening



c DNA repair



Ontogenia: REORDENAMIENTO DEL TCR Y BCR

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

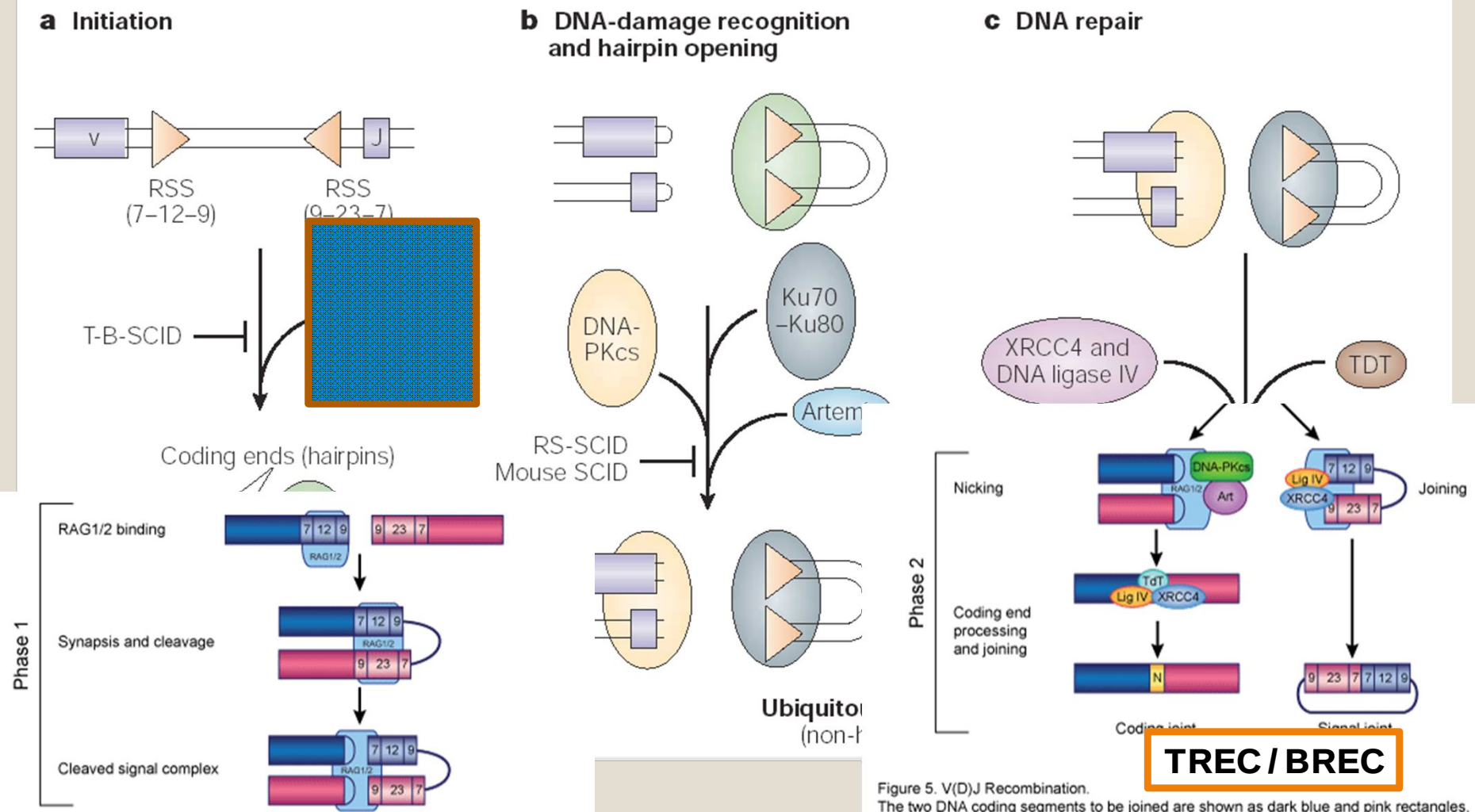
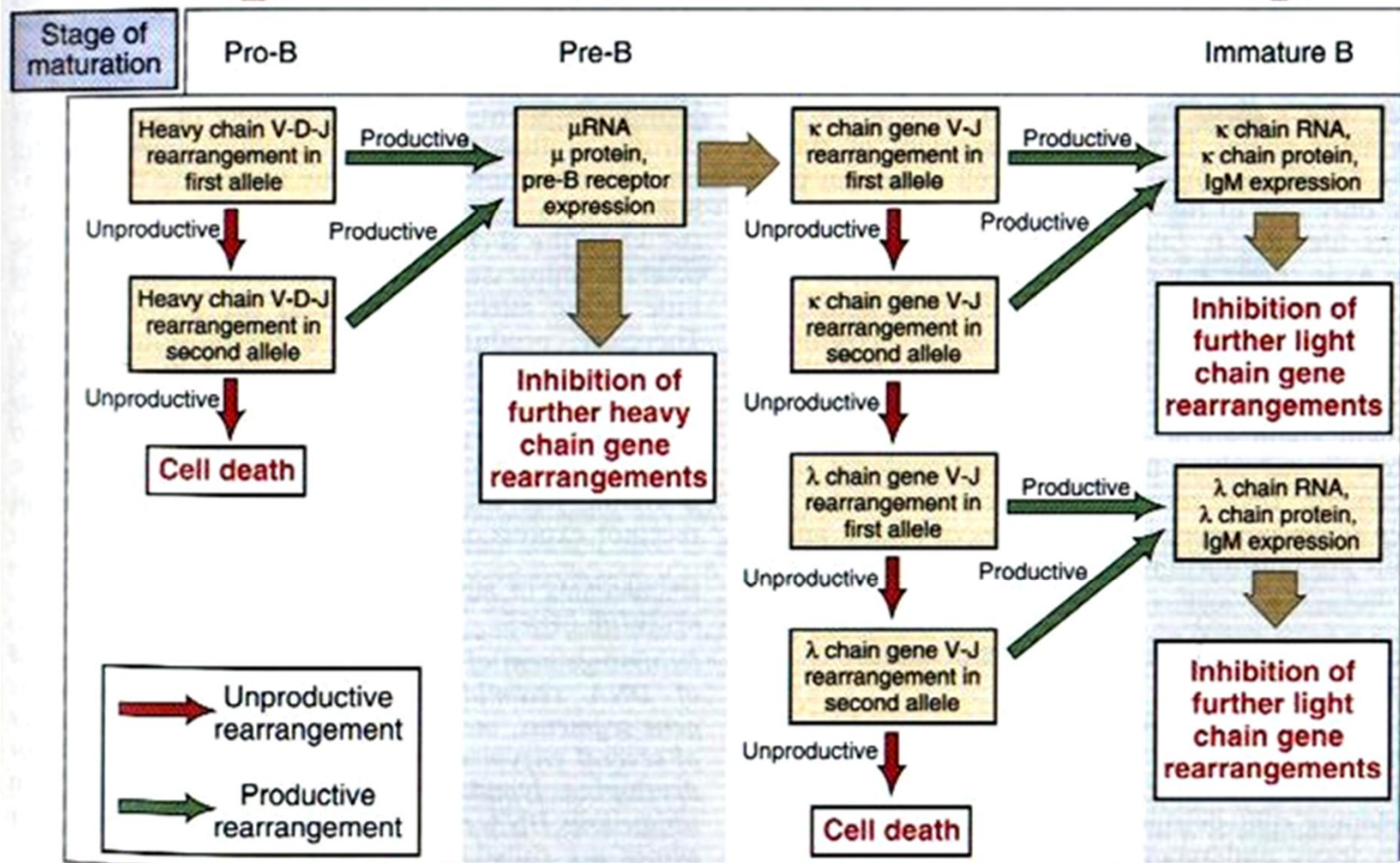


Figure 5. V(D)J Recombination. The two DNA coding segments to be joined are shown as dark blue and pink rectangles.

Ontogenia de Linfocitos B

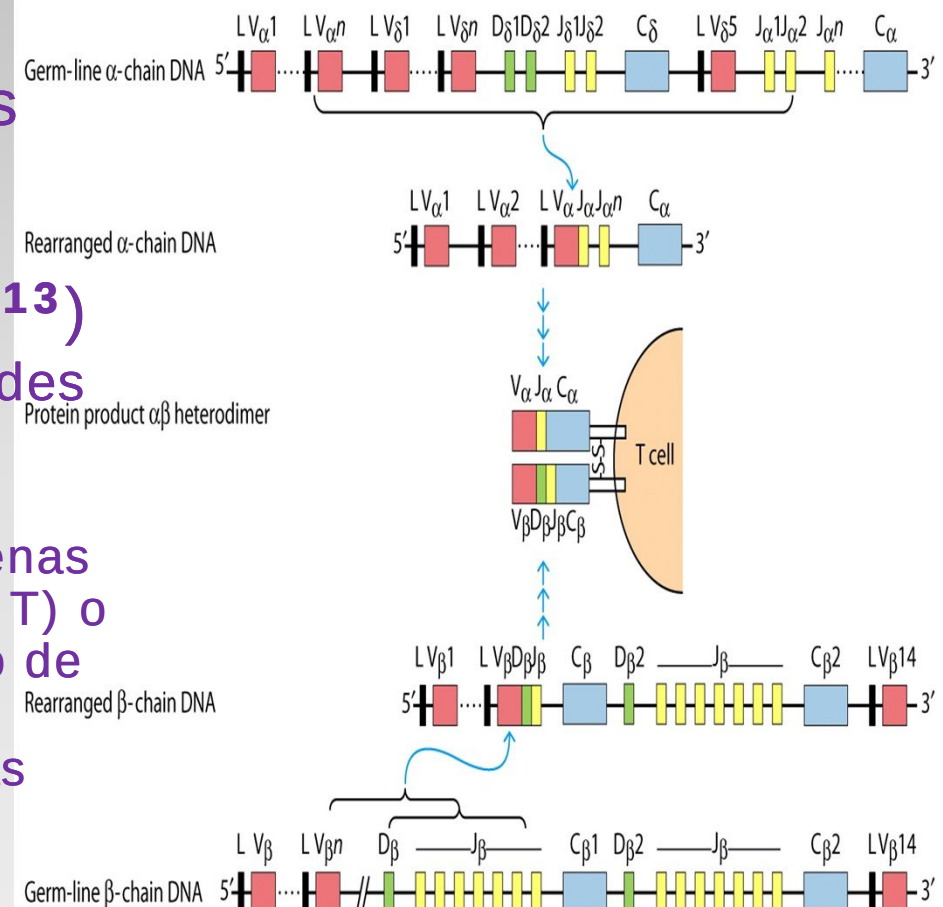


Eclusion alelica e isotipica

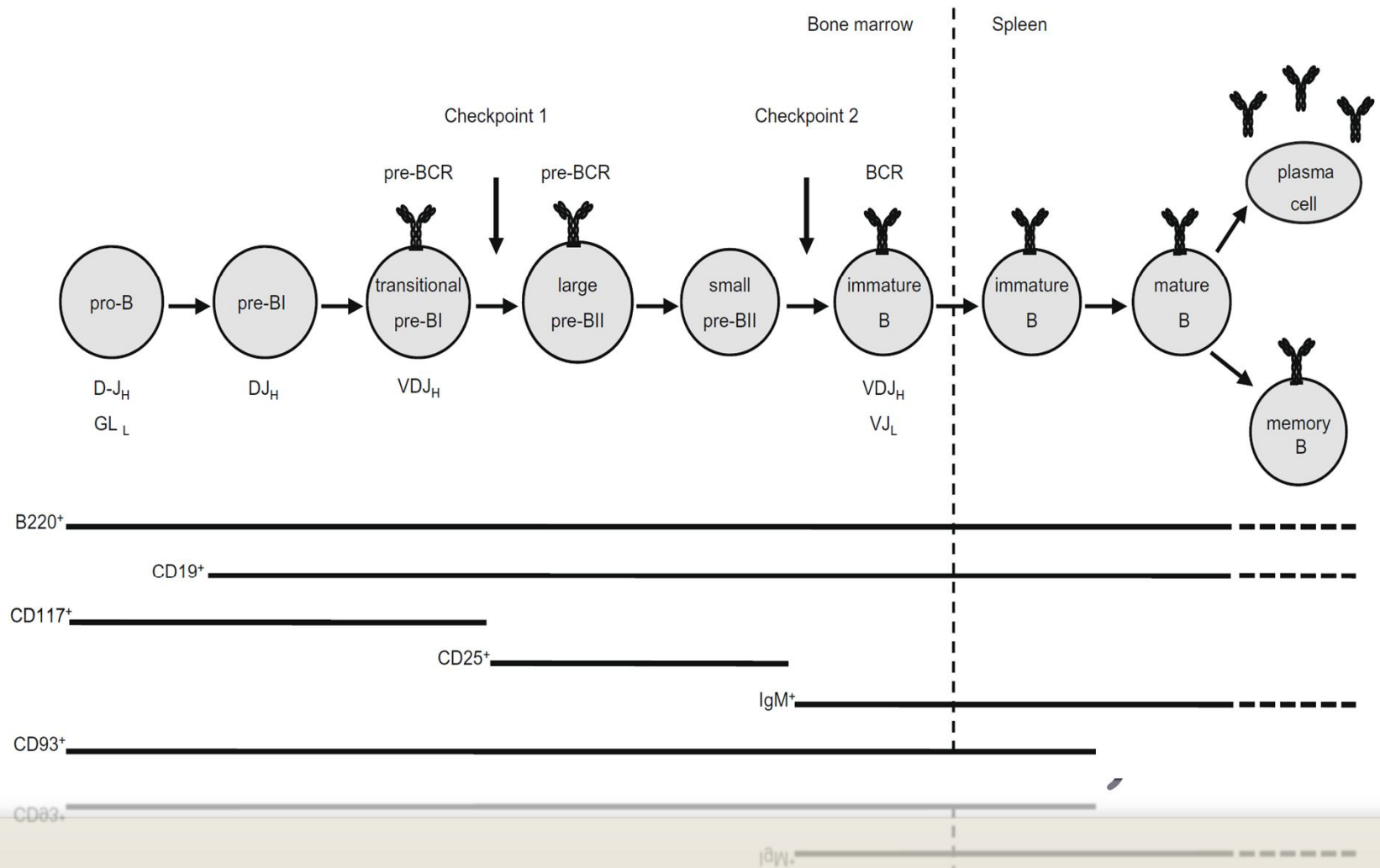
Ontogenia de linfocitos

Resumen

- Mecanismos involucrados en la generación de la diversidad (**aproximadamente 10^{13}**)
 - Diversidad en las posibilidades de combinación
 - Familias de genes V, D y J
 - Combinaciones entre las cadenas β y α (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

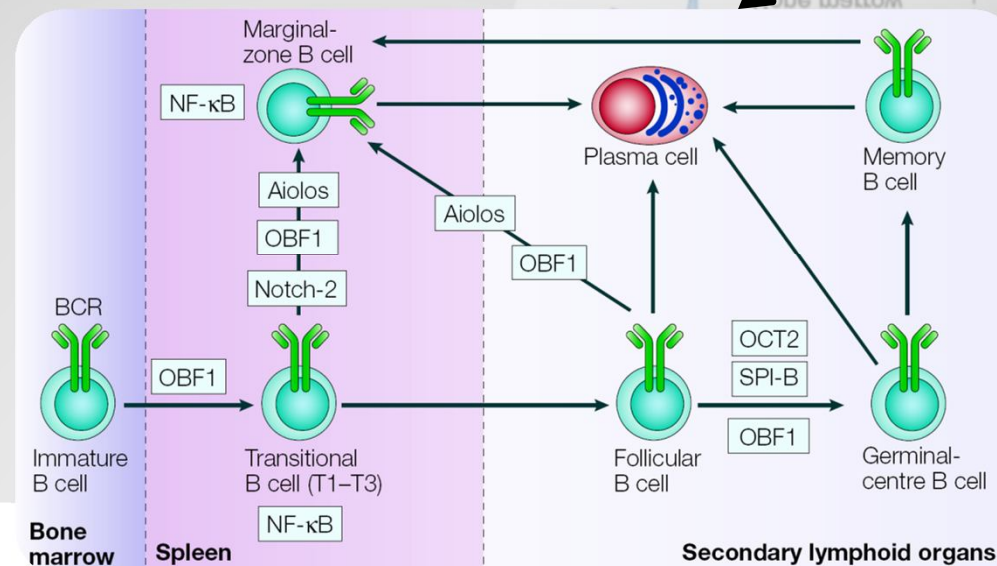
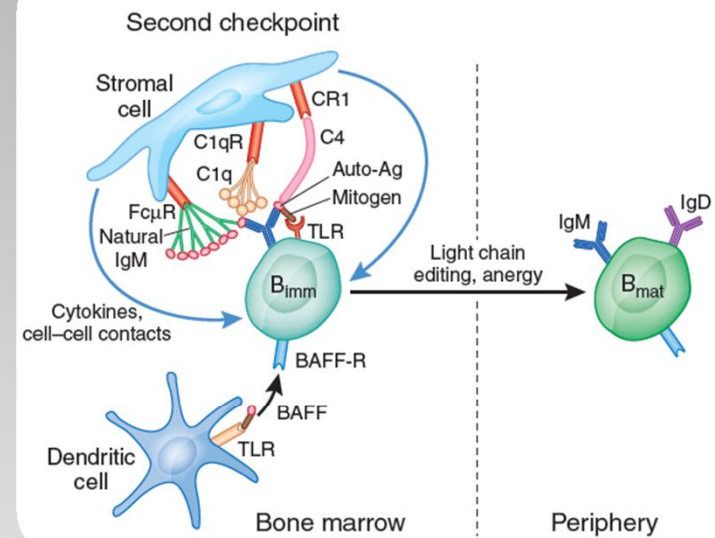


Ontogenia de Linfocitos B

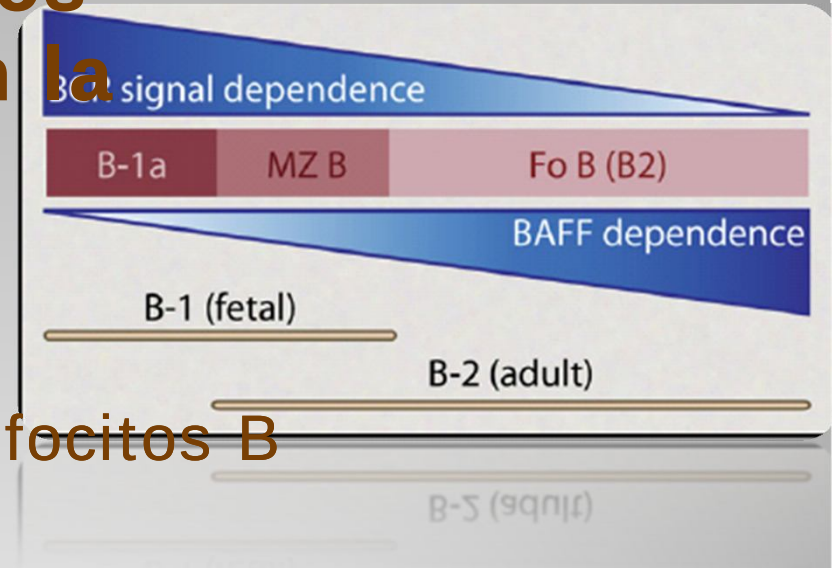


Ontogenia: LINFOCITO B

- Emigran de la MO (ya evaluadas: selección positiva)

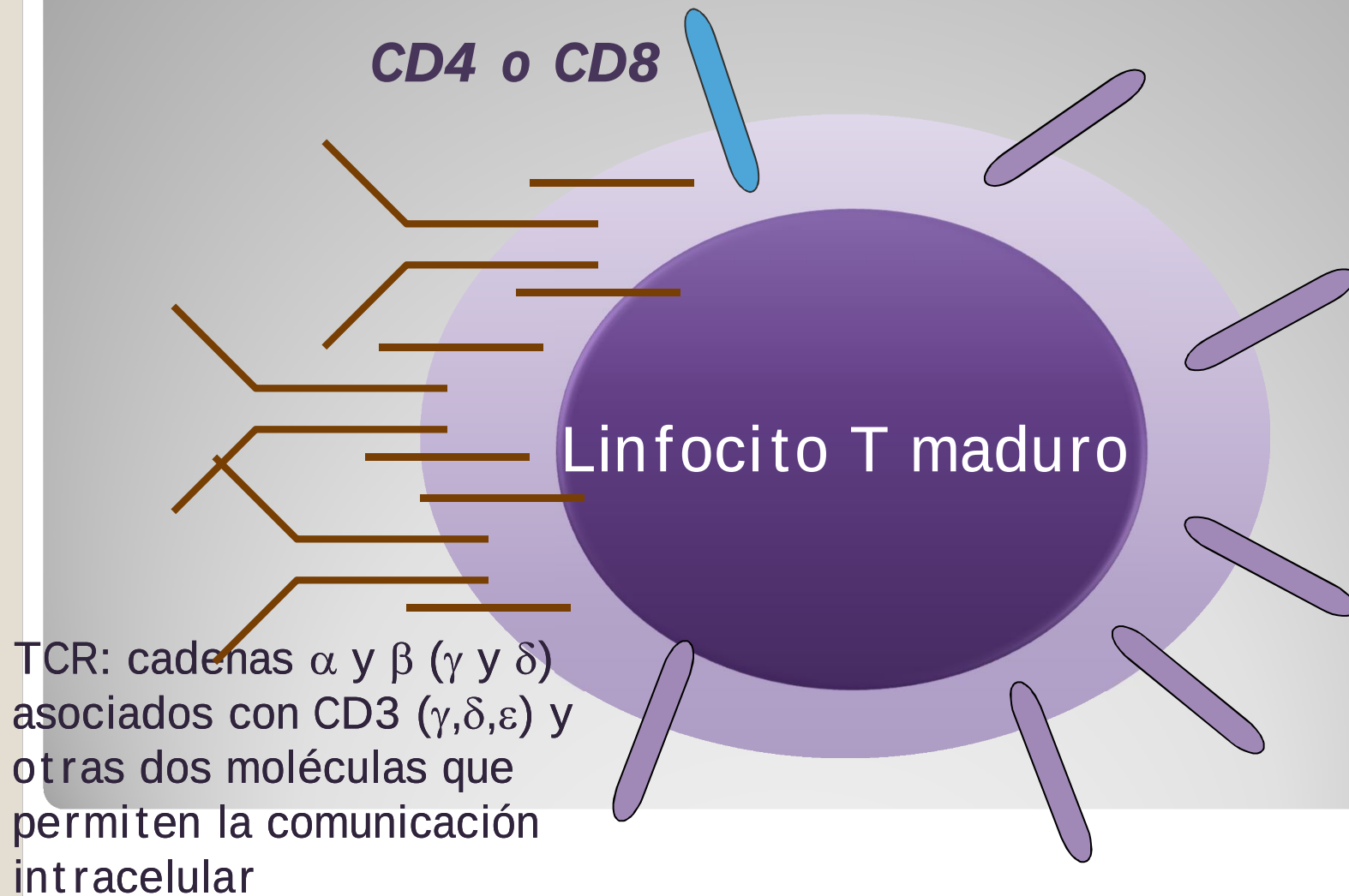


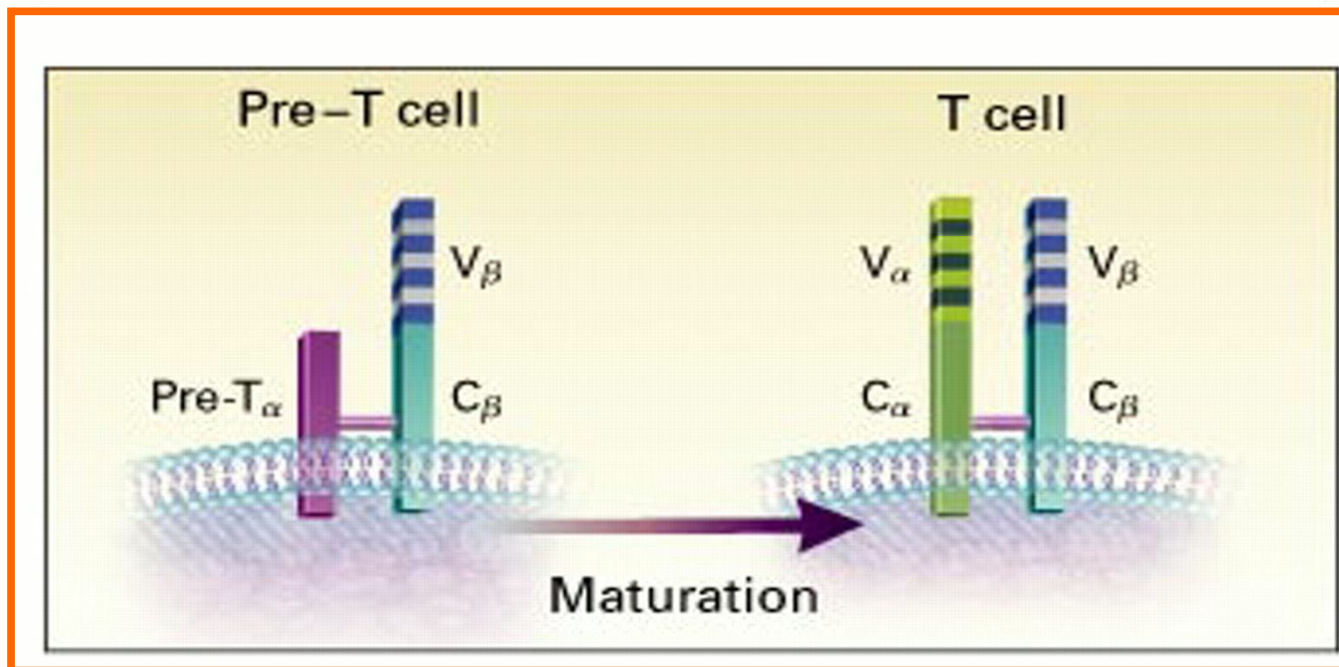
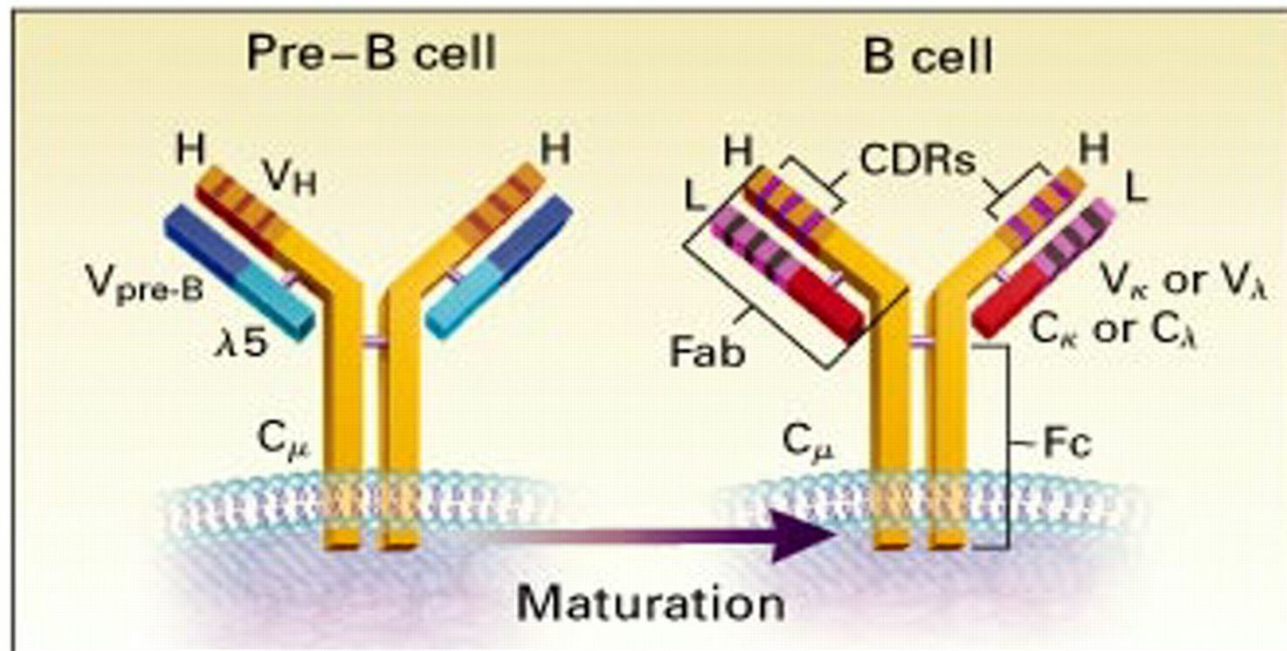
Ontogenia de linfocitos B: Subpoblaciones en la periferia



- ▶ Subpoblaciones de linfocitos B
- ▶ B-1:
 - CD5+
 - Ubicadas preferencialmente en cavidad peritoneal
 - Potencialmente autorreactivas
 - No son eliminadas por antígenos propios
 - Producción de anticuerpos naturales, producción de IgM contra streptococos
- ▶ B-2
 - Predominan en la periferia
 - CD5-

Ontogenia de los 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

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