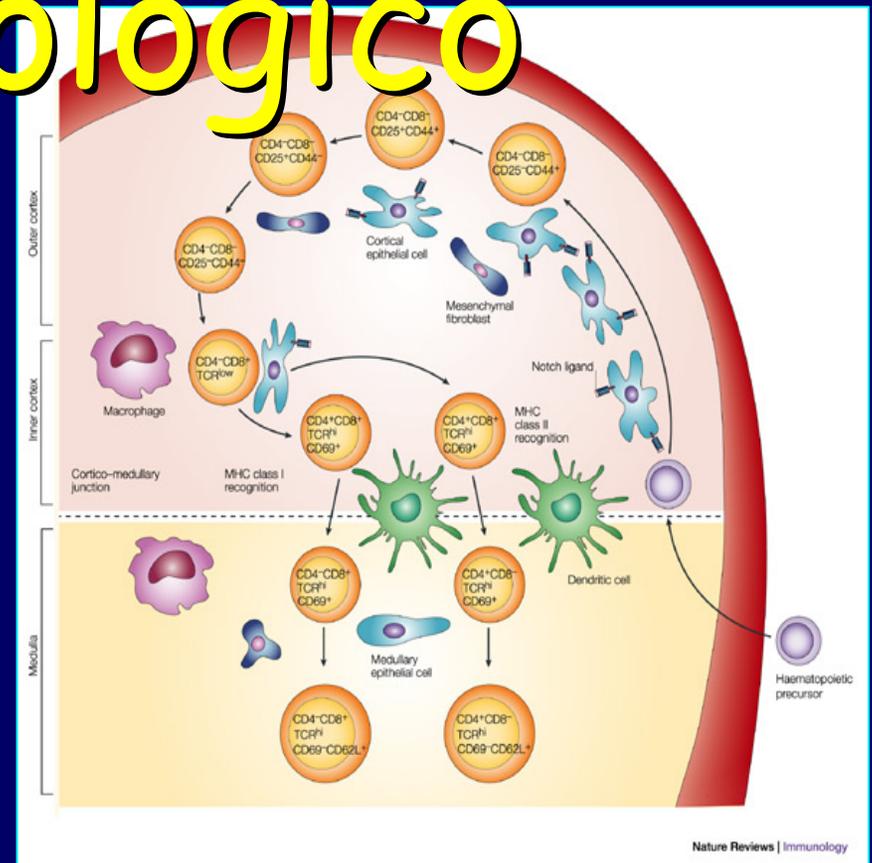


# Ontogenia y órganos del sistema inmunológico

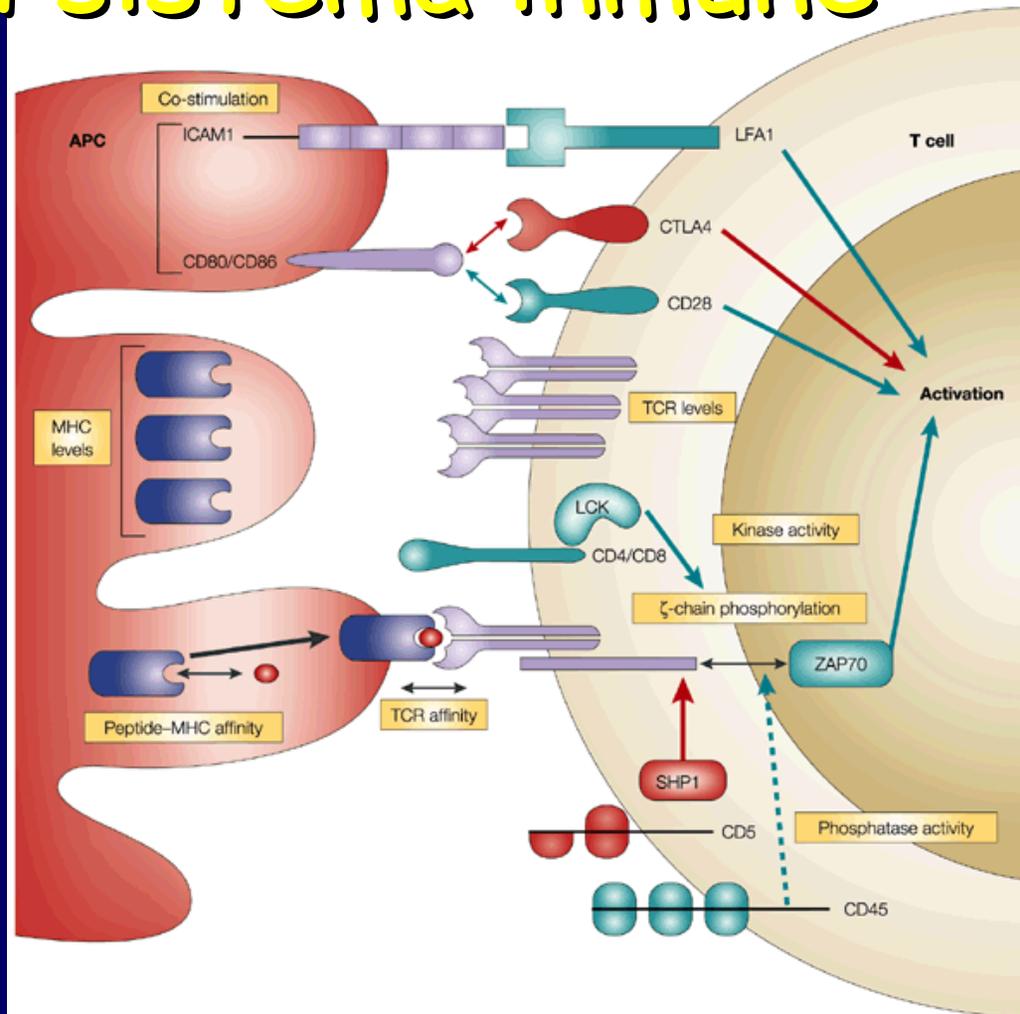
Luisa Barboza

Instituto de Inmunología  
Curso de Post-grado 2009



# 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

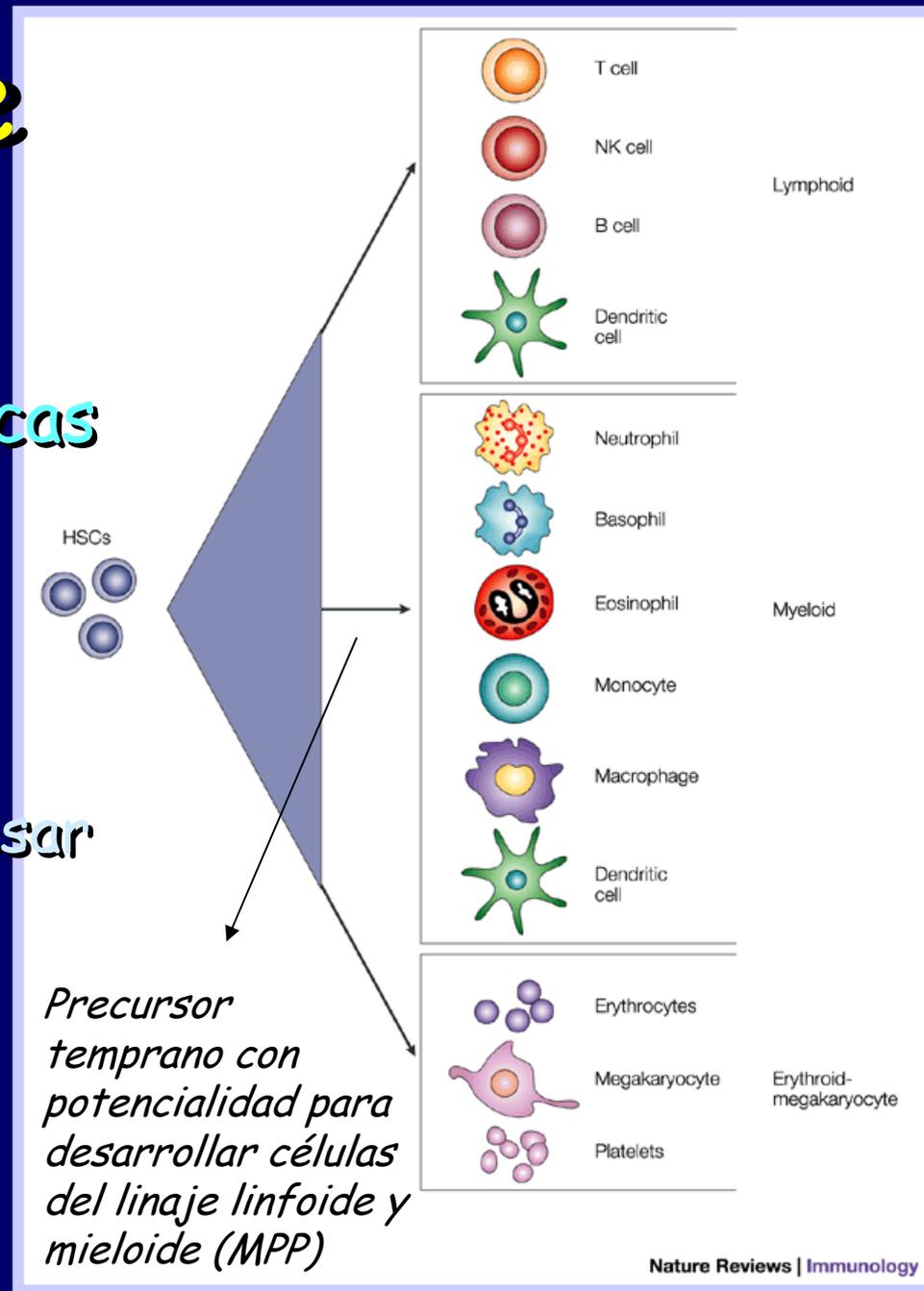
- Órganos primarios
  - Timo
  - Médula ósea
  - Epitelio intestinal
- Órganos secundarios
  - Ganglios y amígdalas
  - Bazo
  - MALT

# Órganos primarios y ontogenia

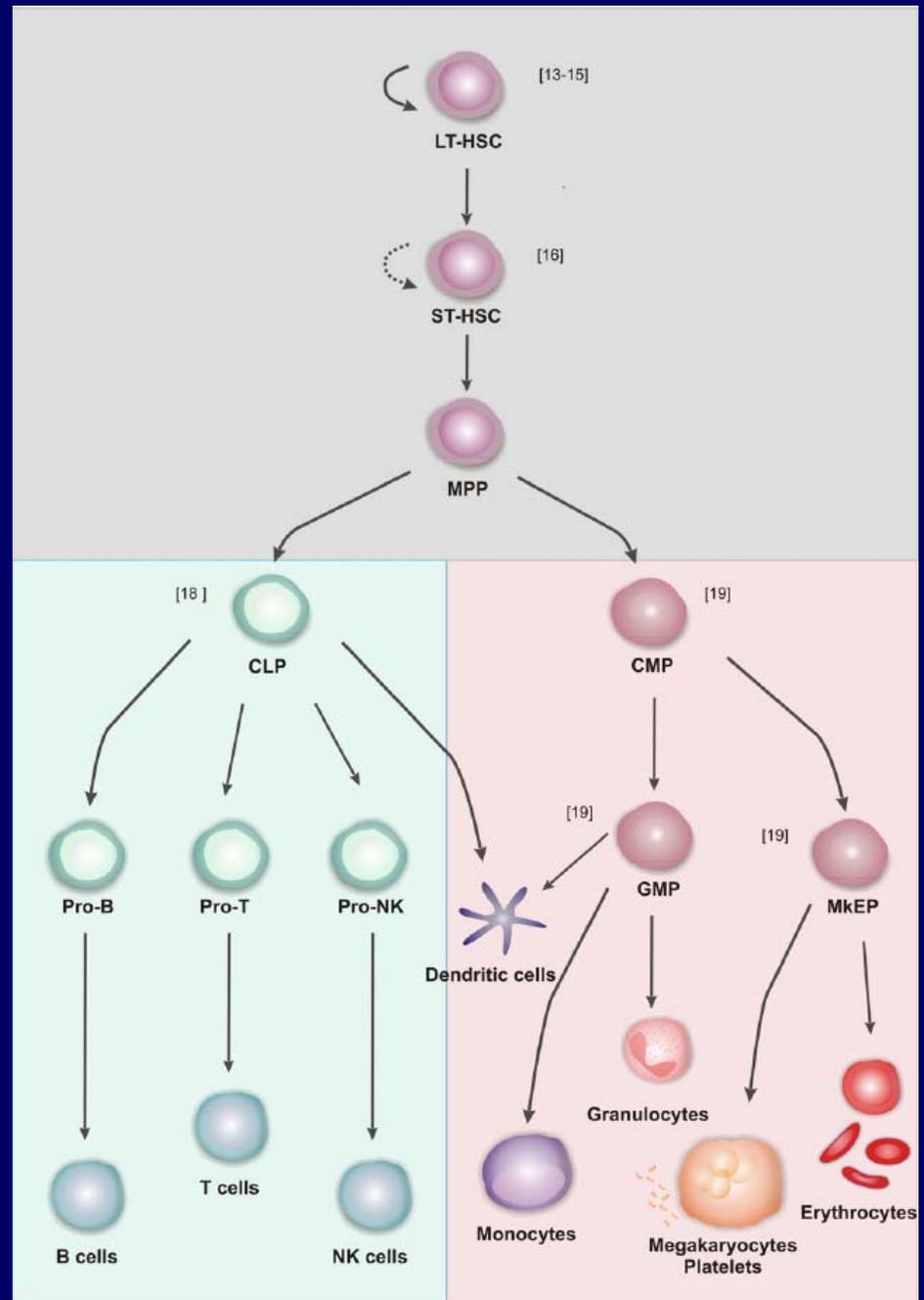
# Ontogenia de linfocitos

- Células hematopoyéticas (HSC):

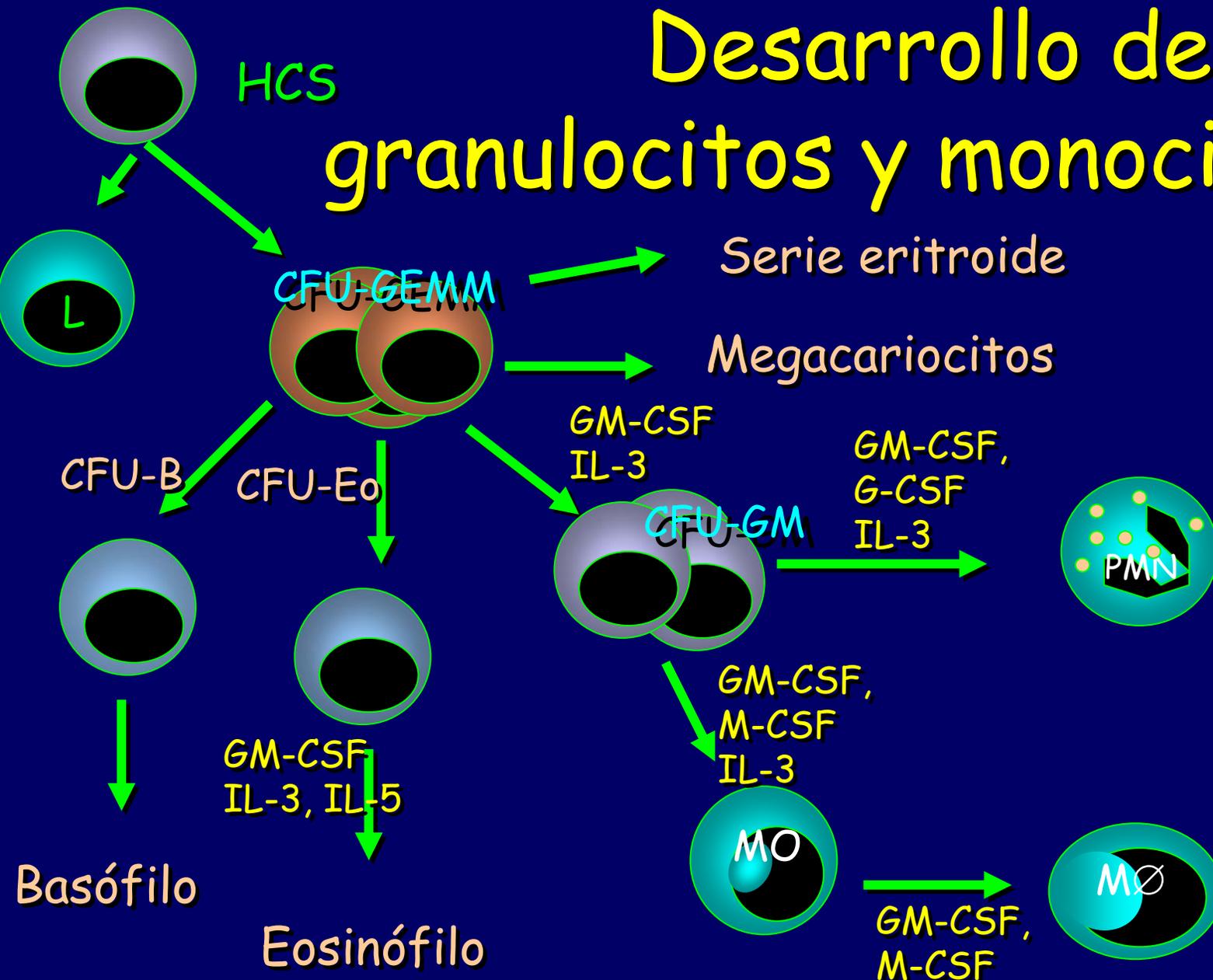
- Se alojan en la médula ósea
- Fenotípicamente son reconocidas por expresar CD34
- Actividad de la telomerasa y autorenovación



# Origen de las células del sistema inmunológico



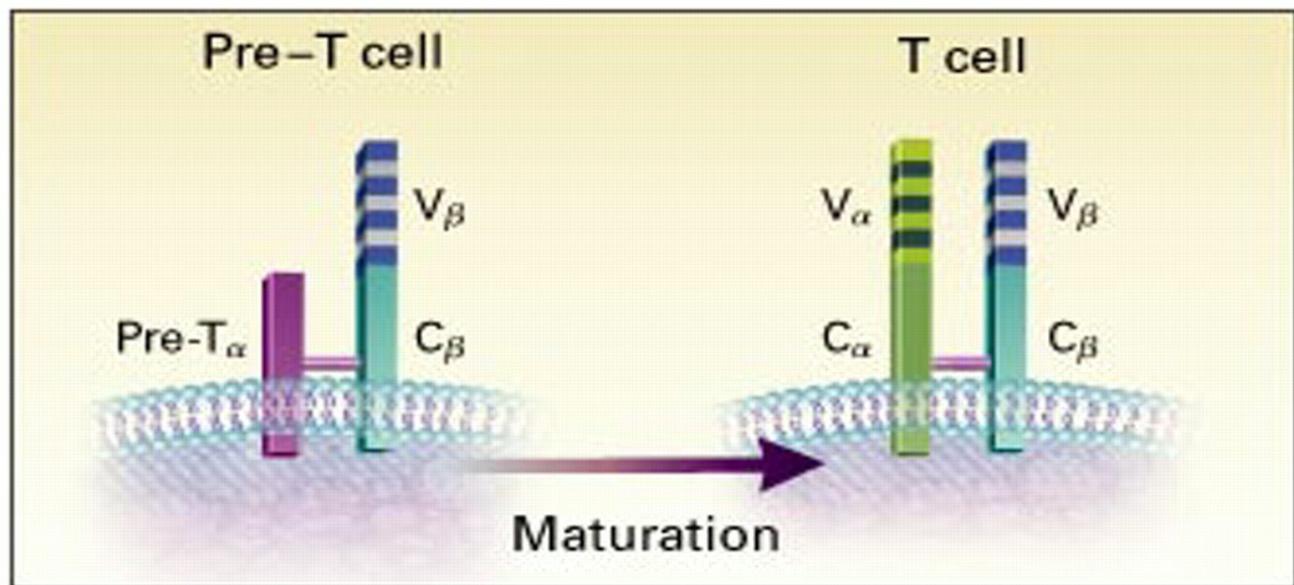
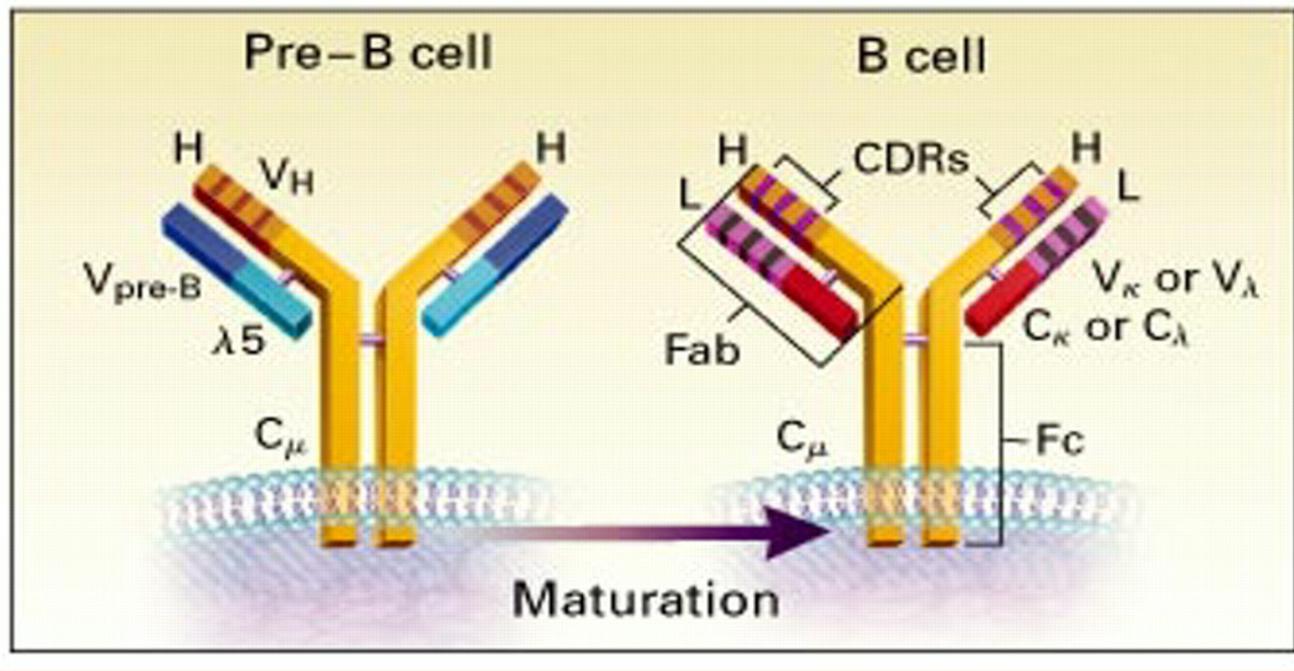
# Desarrollo de los granulocitos y monocitos



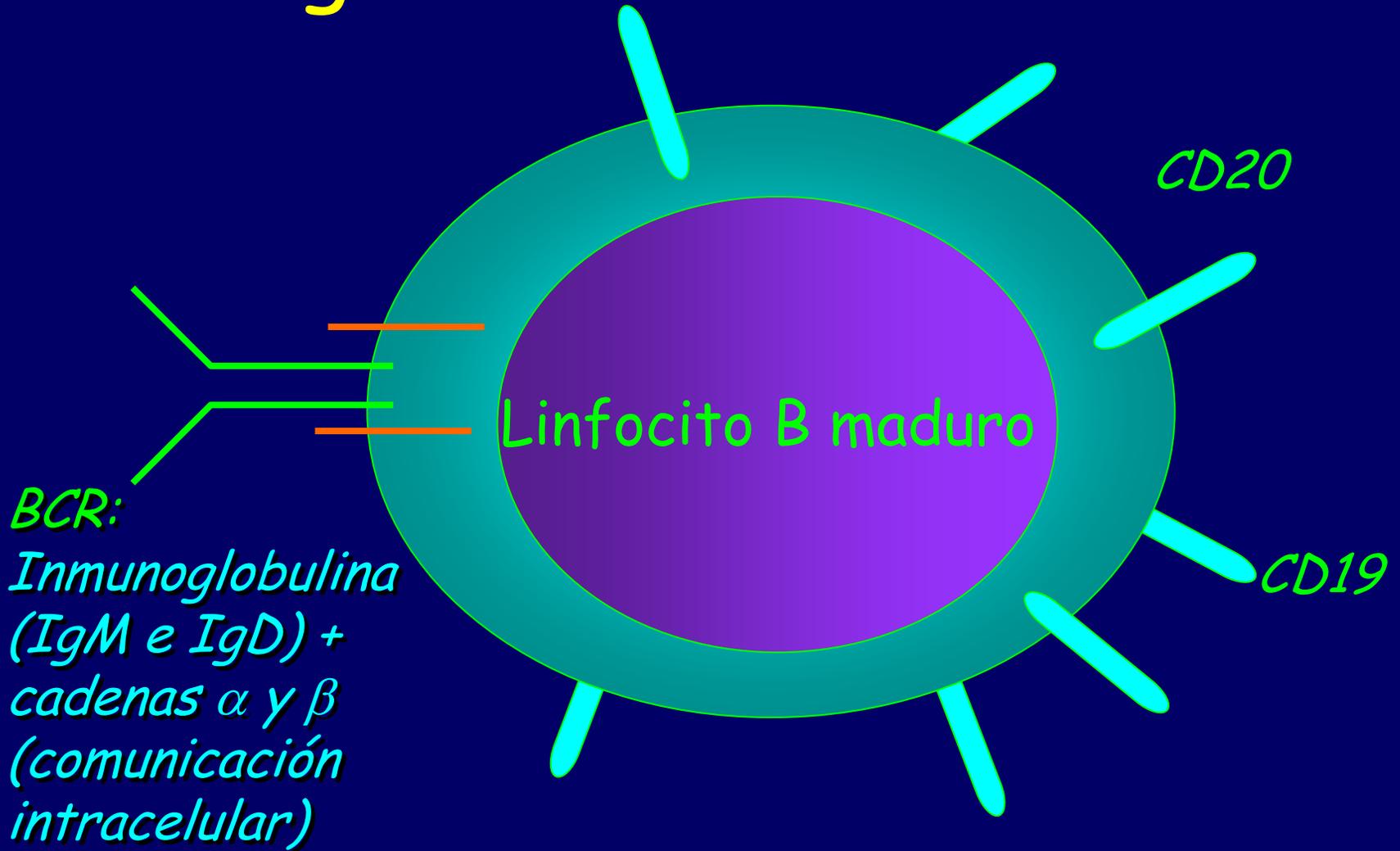
*Factores solubles involucrados: IL-1, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, TGF- $\beta$  y CSF*

# 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.

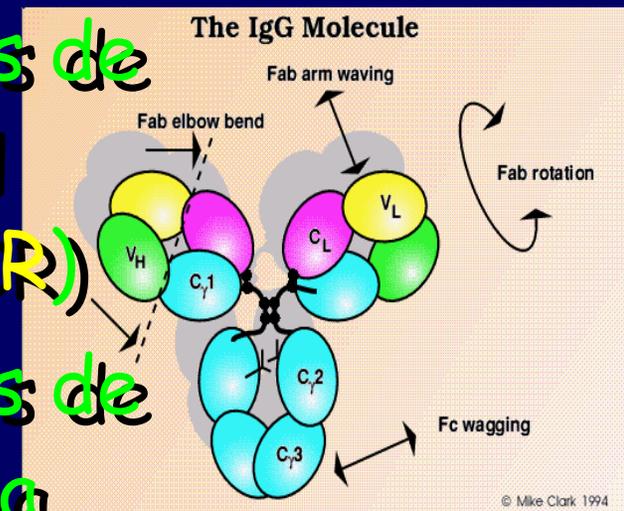


# Ontogenia de los linfocitos B



# Ontogenia de linfocitos B

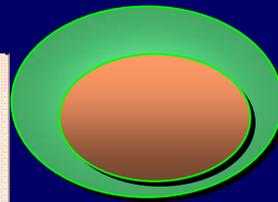
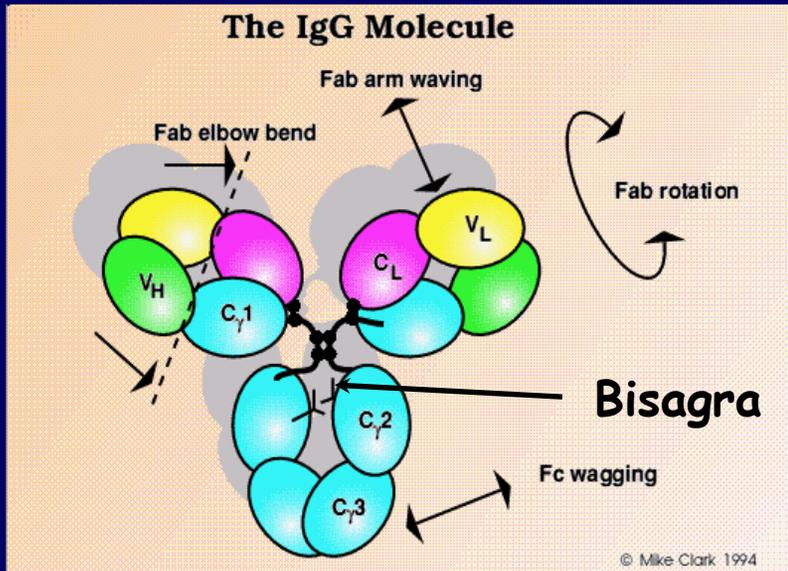
- Su desarrollo se inicia en el hígado fetal 8-9 semanas y luego continúa en la médula ósea
- El repertorio de células se genera por re combinaciones de segmentos de los genes del receptor de linfocito B (BCR)
- Están sujetos a mecanismos de selección positiva y negativa



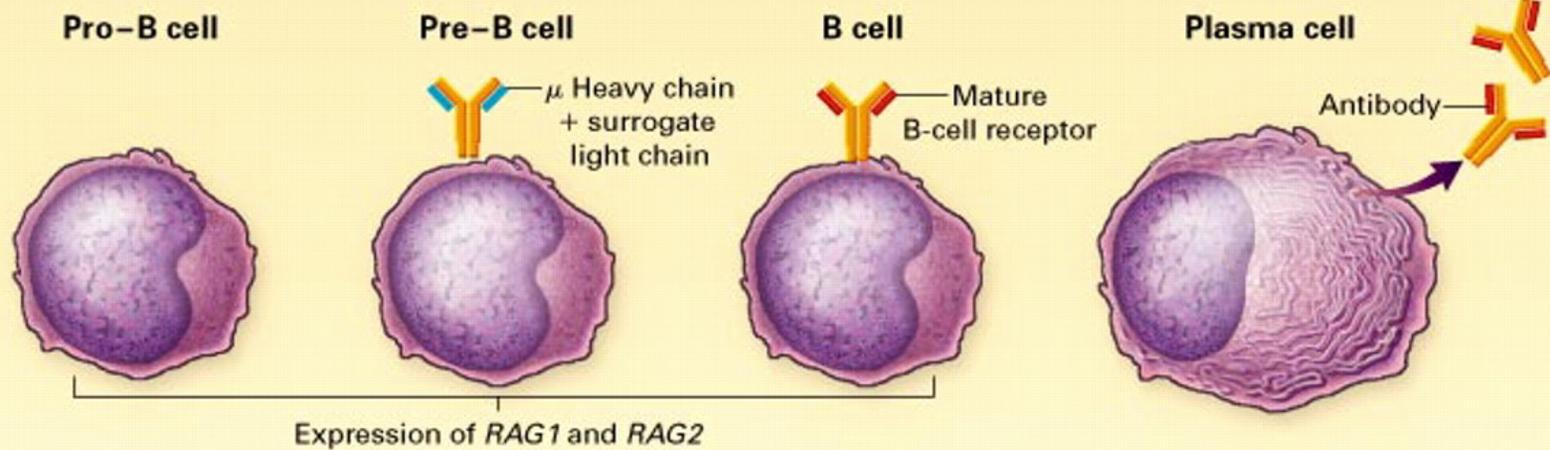
# Ontogenia de Linfocitos B

## Estadío I (pro-B):

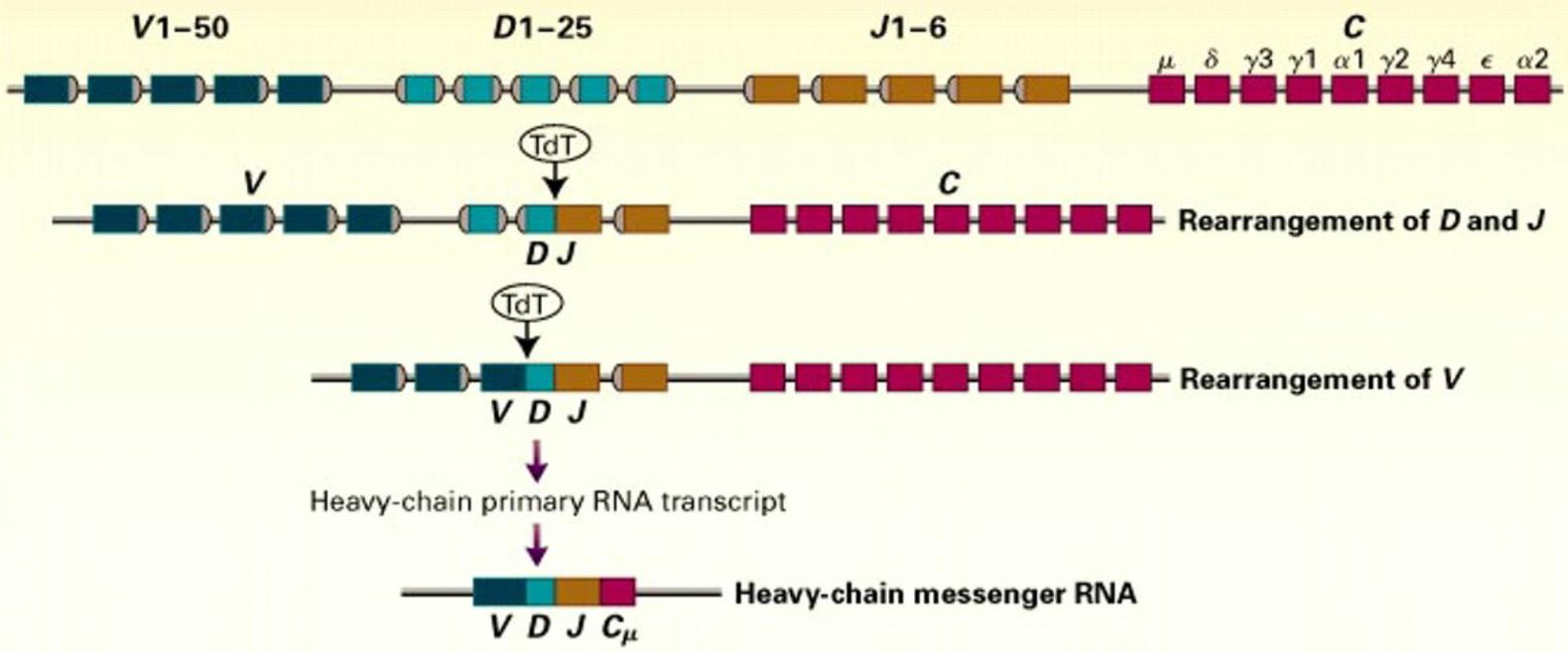
Reordenamiento genético de las cadenas pesadas las inmunoglobulinas  $Ig\mu$



IL-7r  
IL-3r



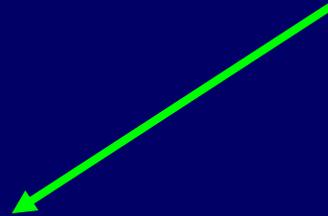
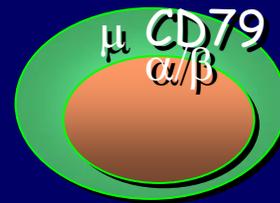
**Immunoglobulin gene rearrangement**



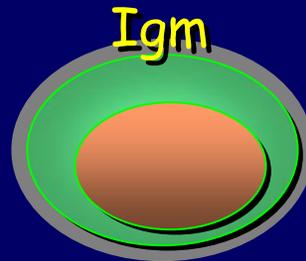
# Ontogenia de Linfocitos B

## Estadío II (pre-B):

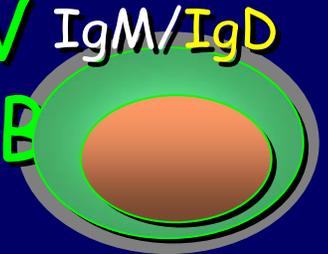
Reordenamiento genético de las cadenas livianas Ig



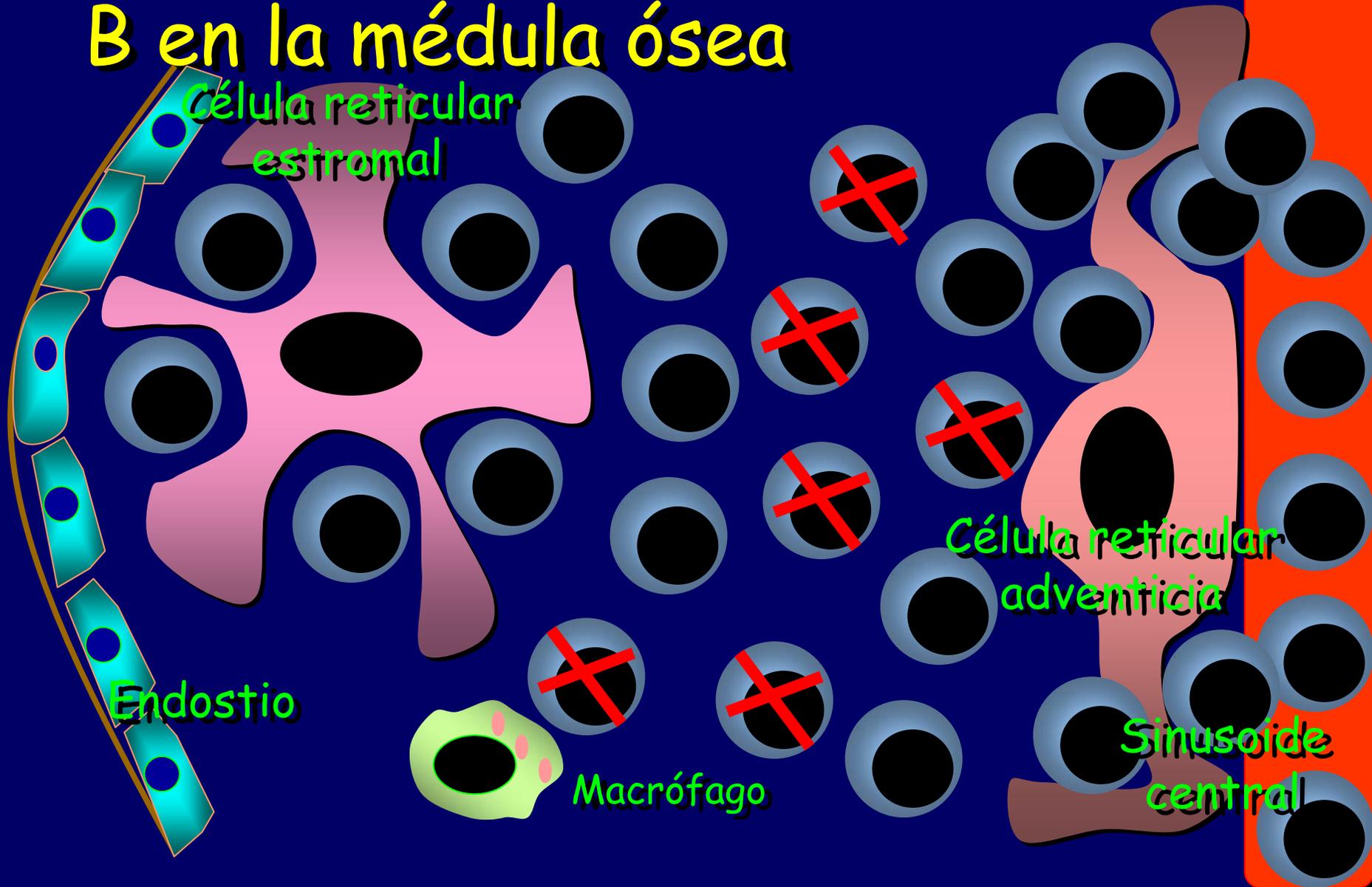
Estadío III  
(linfocito B  
inmaduro):



Estadío IV  
(linfocito B  
maduro):



# Diferenciación de los Linfocitos B en la médula ósea



Célula reticular  
estromal

Célula reticular  
adventicia

Endostio

Macrófago

Sinusoide  
central

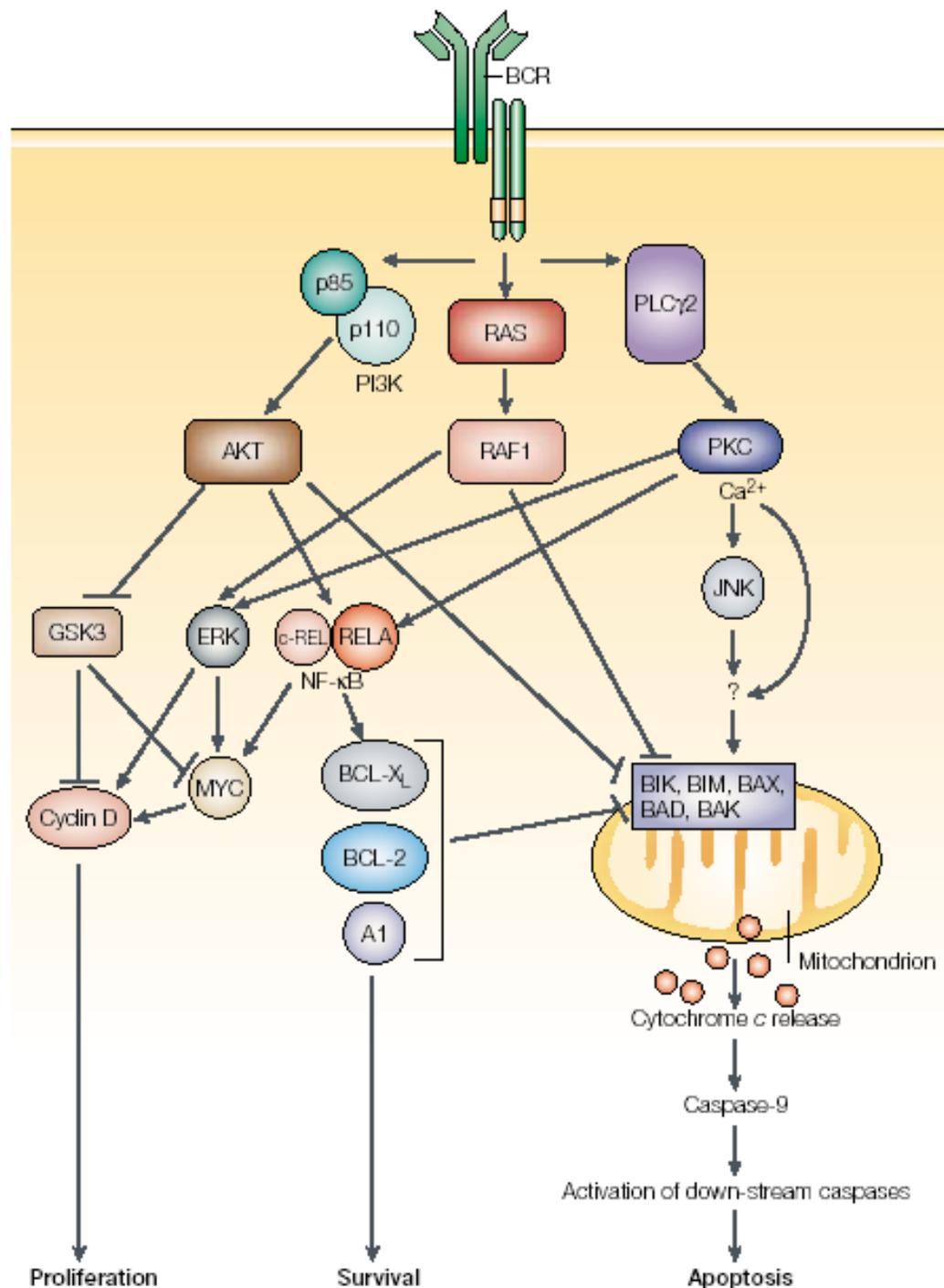
# Ontogenia: LINFOCITOS, mecanismos de selección

Selección positiva  
Selección negativa:

- Muerte
- Anergia
- Re-edición del BCR

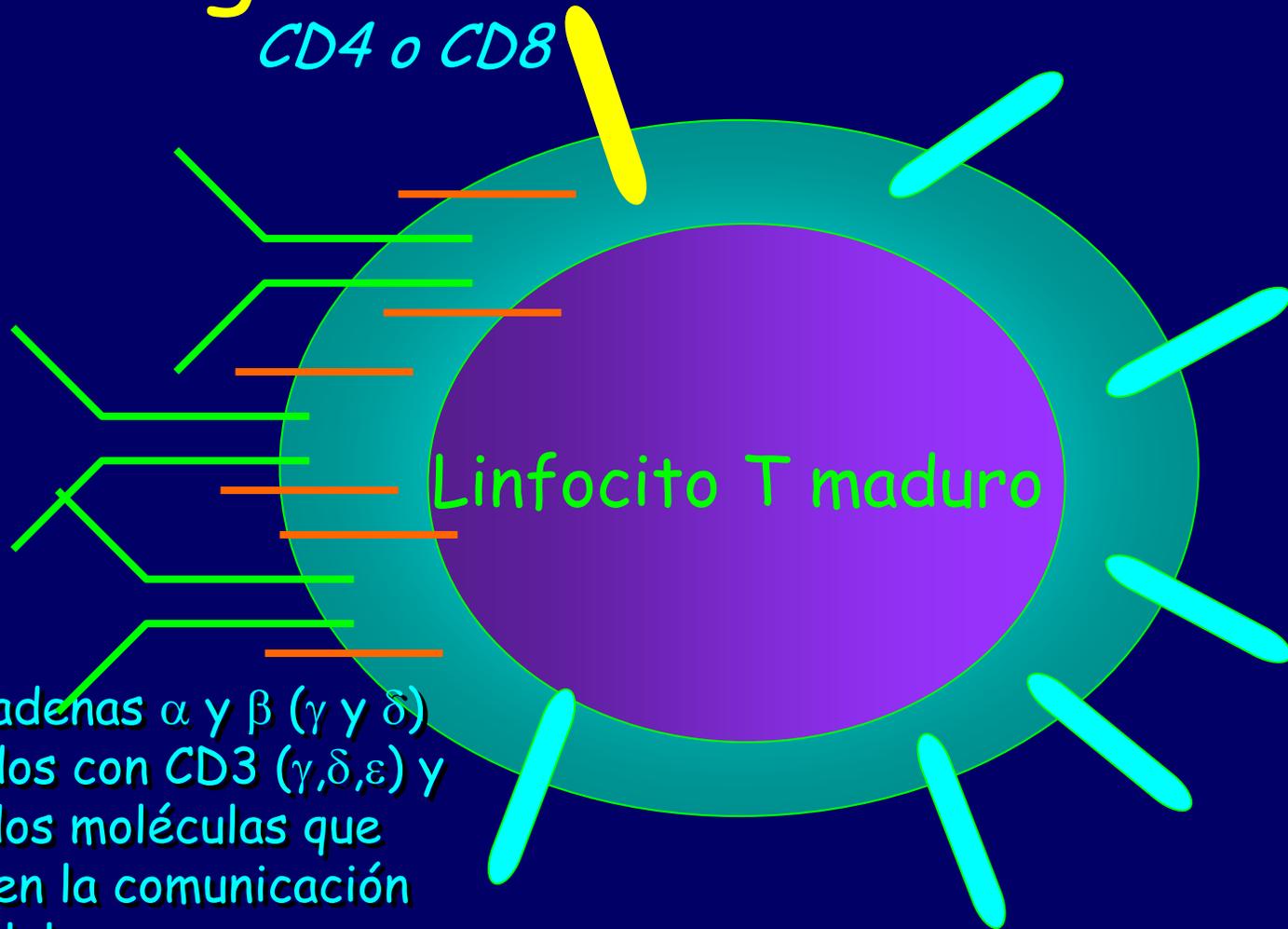
Escape de la  
selección  
negativa por  
cambio de la  
especificidad  
antigénica

- No es exclusivo de B,  
también se ha  
demostrado en T

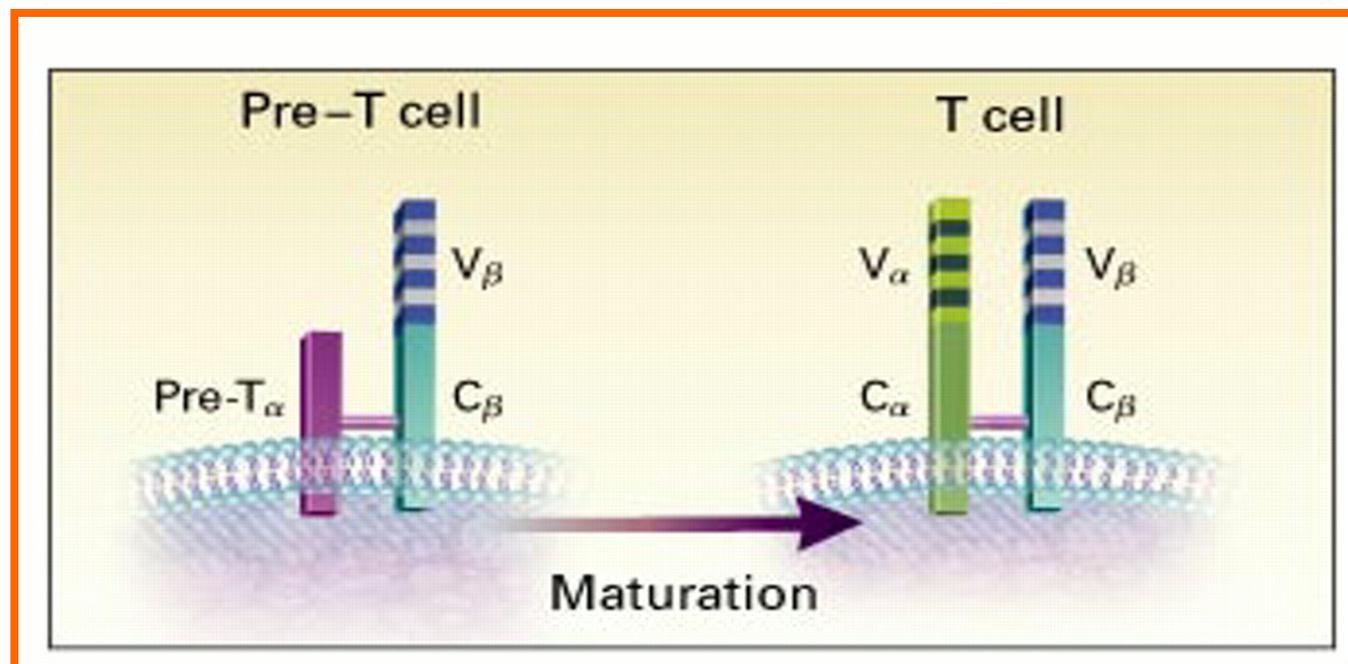
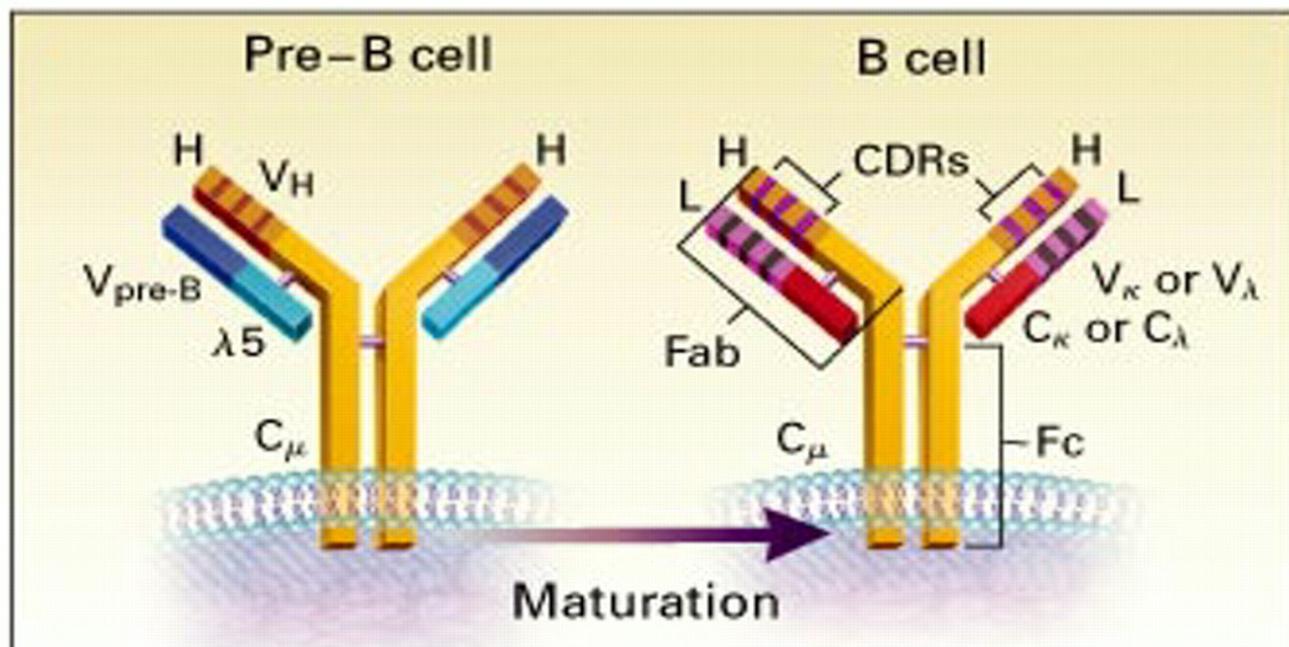


# Ontogenia de los linfocitos T

CD4 o CD8



**TCR:** cadenas  $\alpha$  y  $\beta$  ( $\gamma$  y  $\delta$ )  
asociados con CD3 ( $\gamma, \delta, \epsilon$ ) y  
otras dos moléculas que  
permiten la comunicación  
intracelular



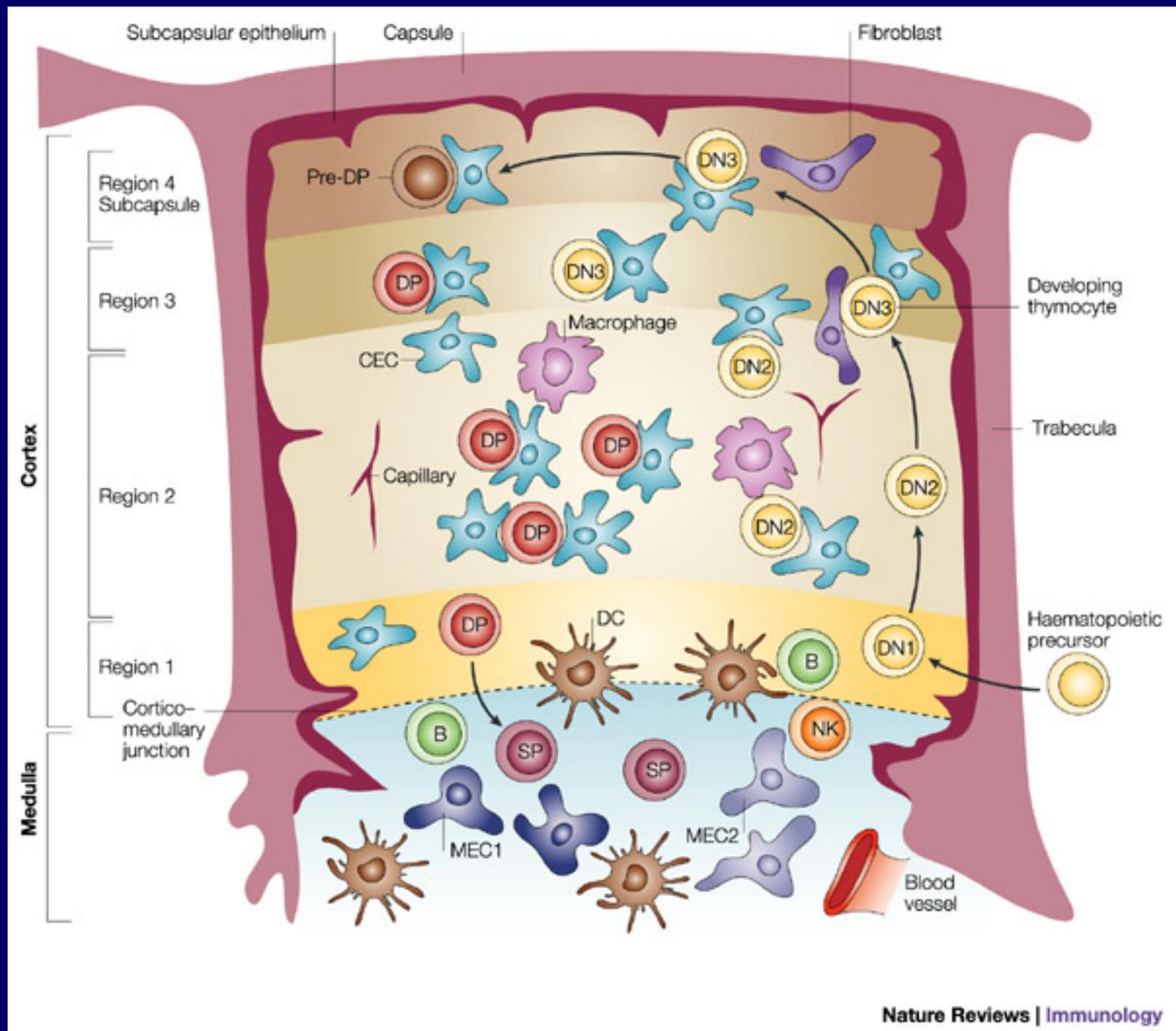
# Ontogenia de linfocitos T

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

# Ontogenia de linfocitos T

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

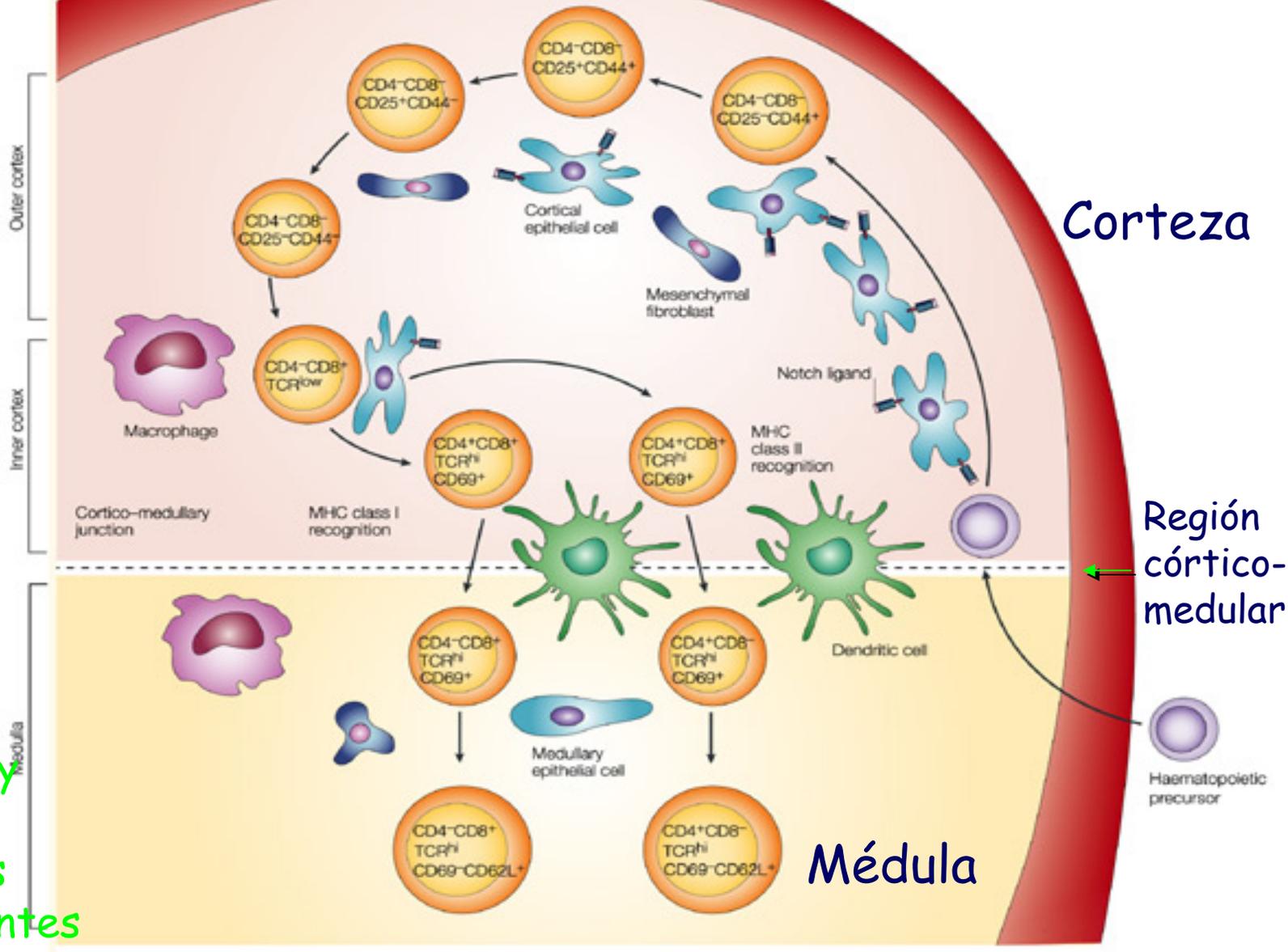
# Timo y ontogenia de los linfocitos T



# Ontogenia de linfocitos T

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

# Microambiente tímico



Células  
epiteliales  
corticales

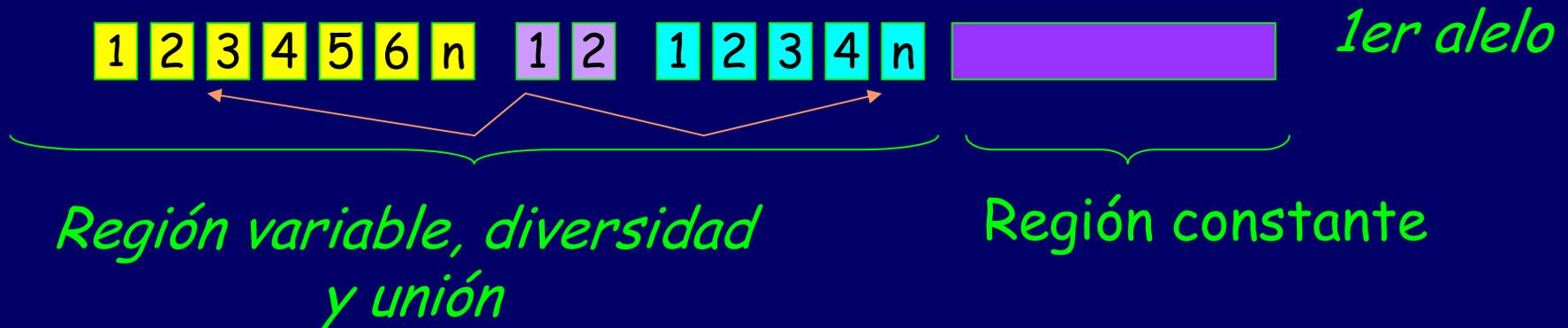
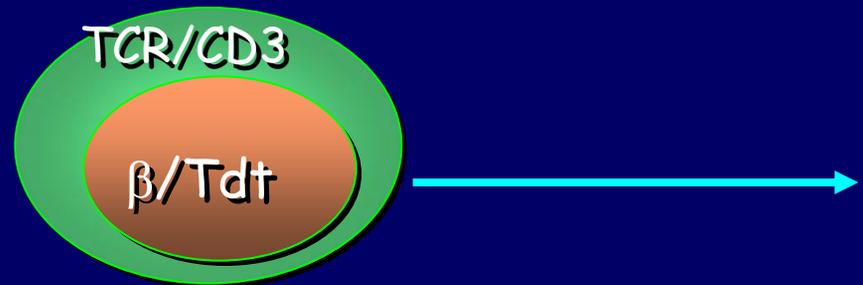
Células  
epiteliales  
medulares y  
células  
dendríticas  
interdigitantes

# Ontogenia de Linfocitos T

## Estadío I (timocito temprano):

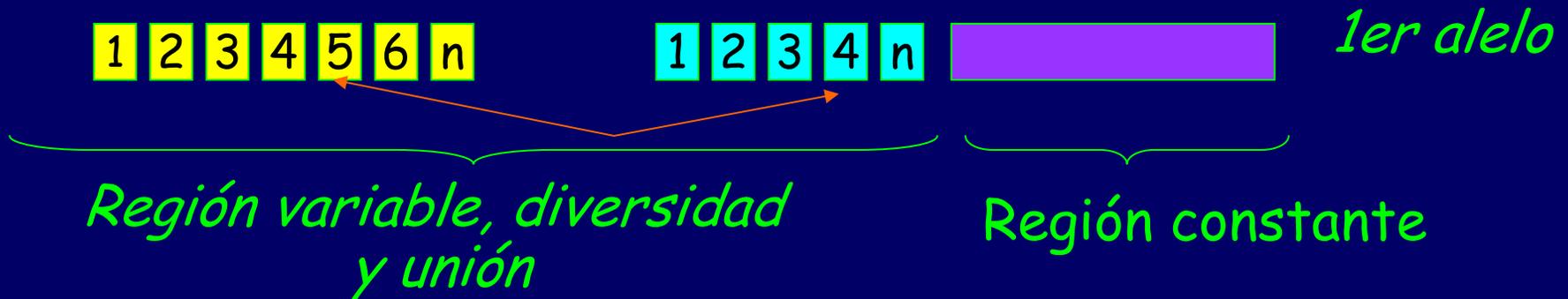
Reordenamiento de la Cadena  $\beta$  del TCR (receptor del linfocito T)  
Doble negativos (DN)

proT a preT

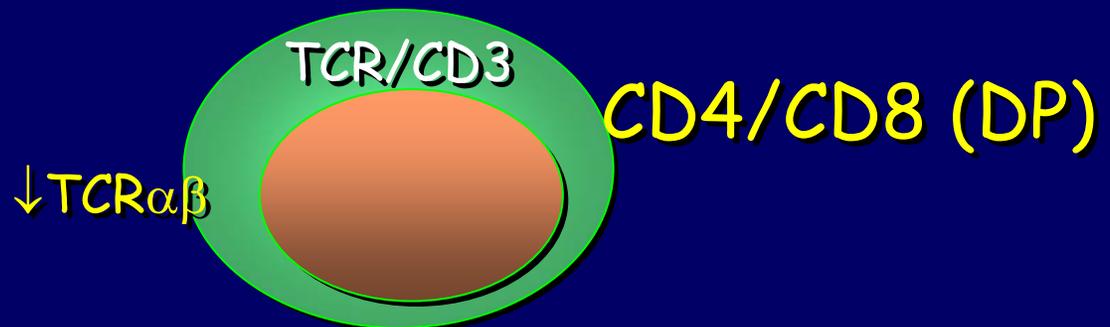


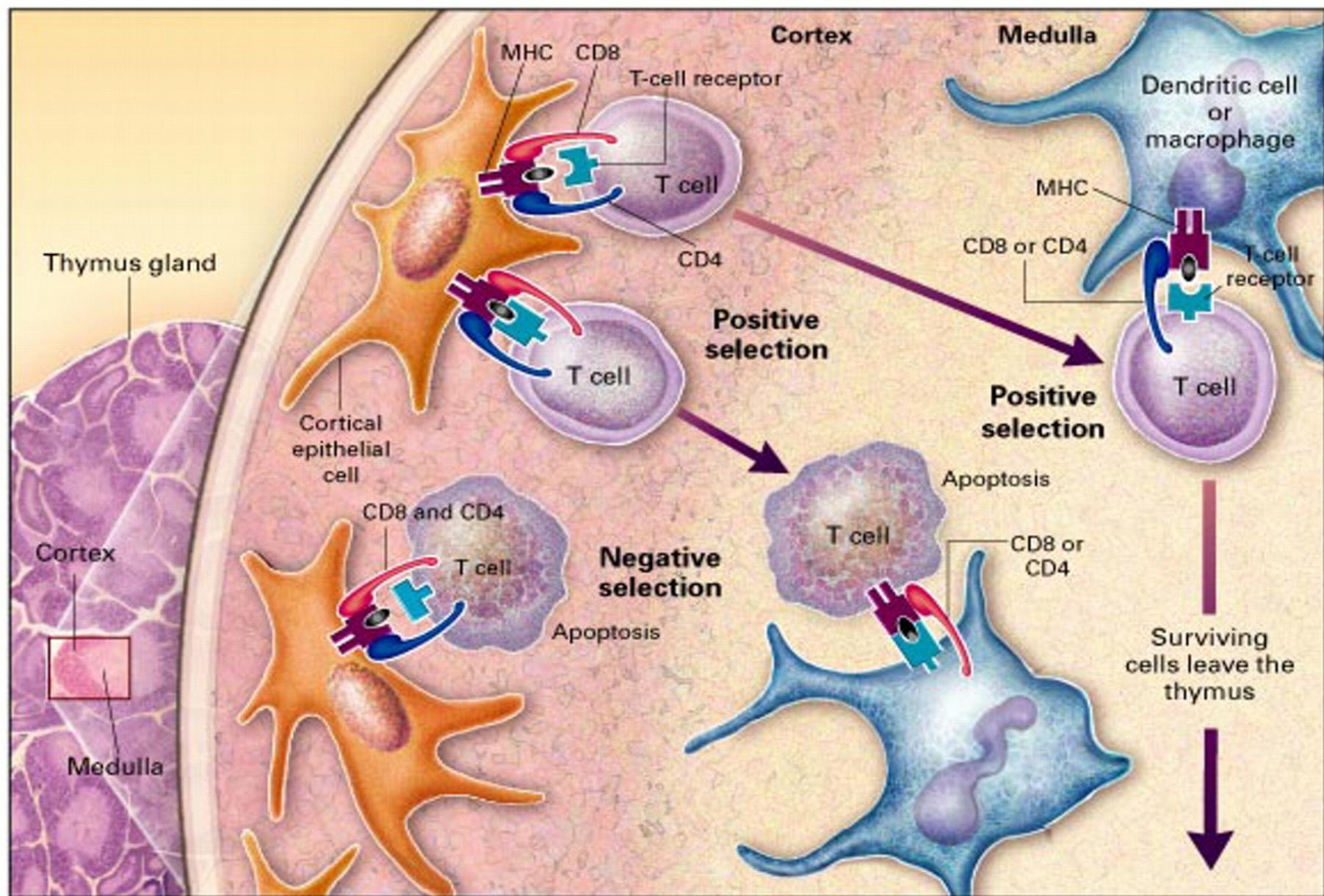
# Ontogenia de Linfocitos T

Reordenamiento de la Cadena  $\alpha$  del TCR (receptor del linfocito T) Doble negativos (DN)



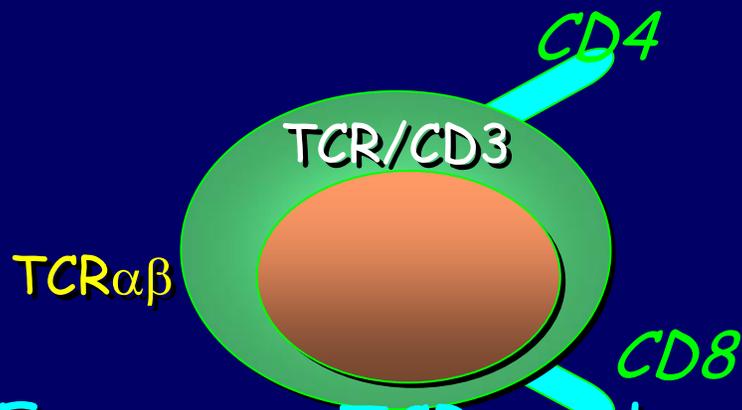
Estadío II (timocito intermedio o común):



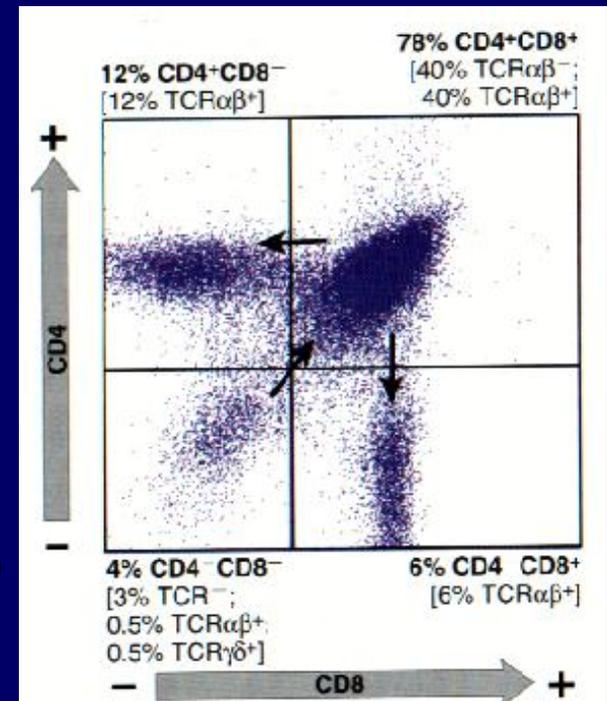


# Ontogenia de Linfocitos T

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

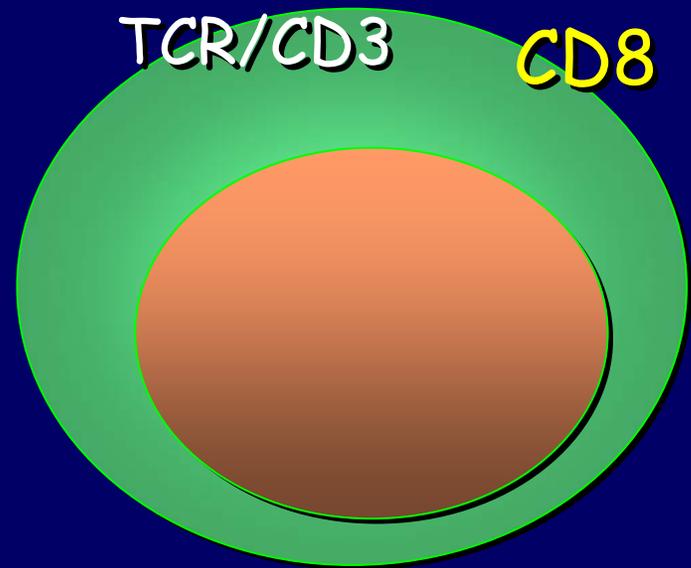
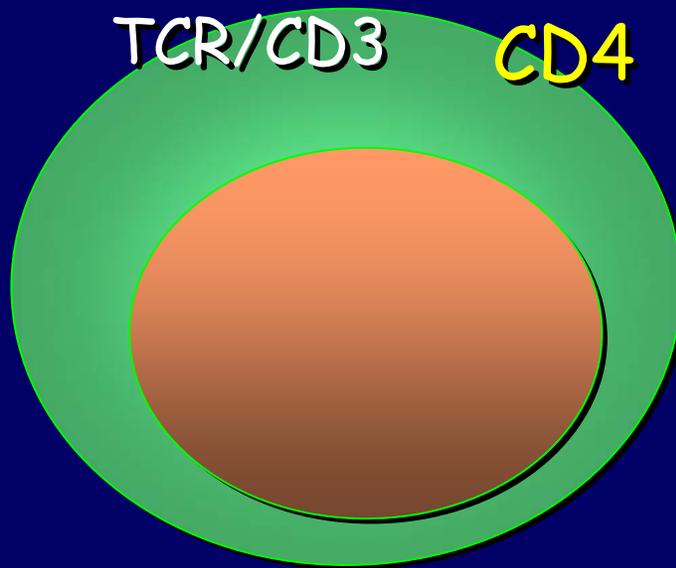


# Ontogenia de Linfocitos T

Estadío III (linfocito T maduro):

*MHC-II*

*MCH-I*

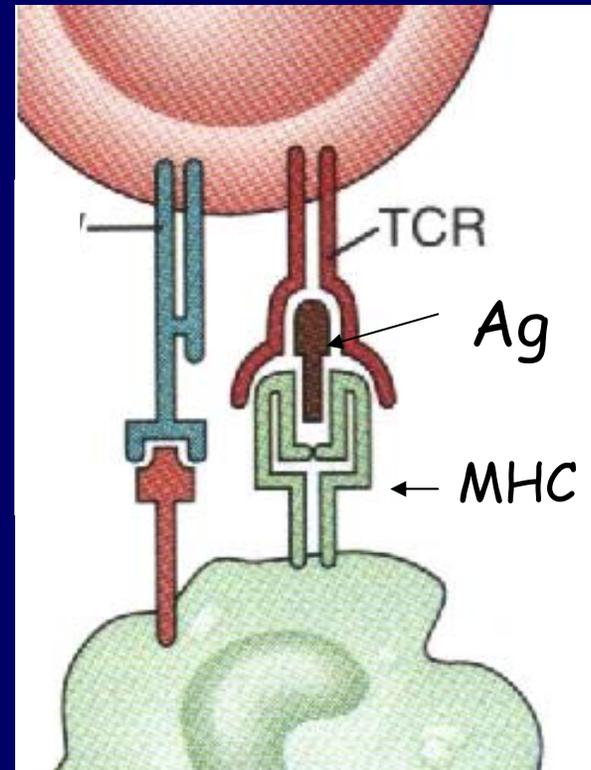


↑TCR $\alpha\beta$

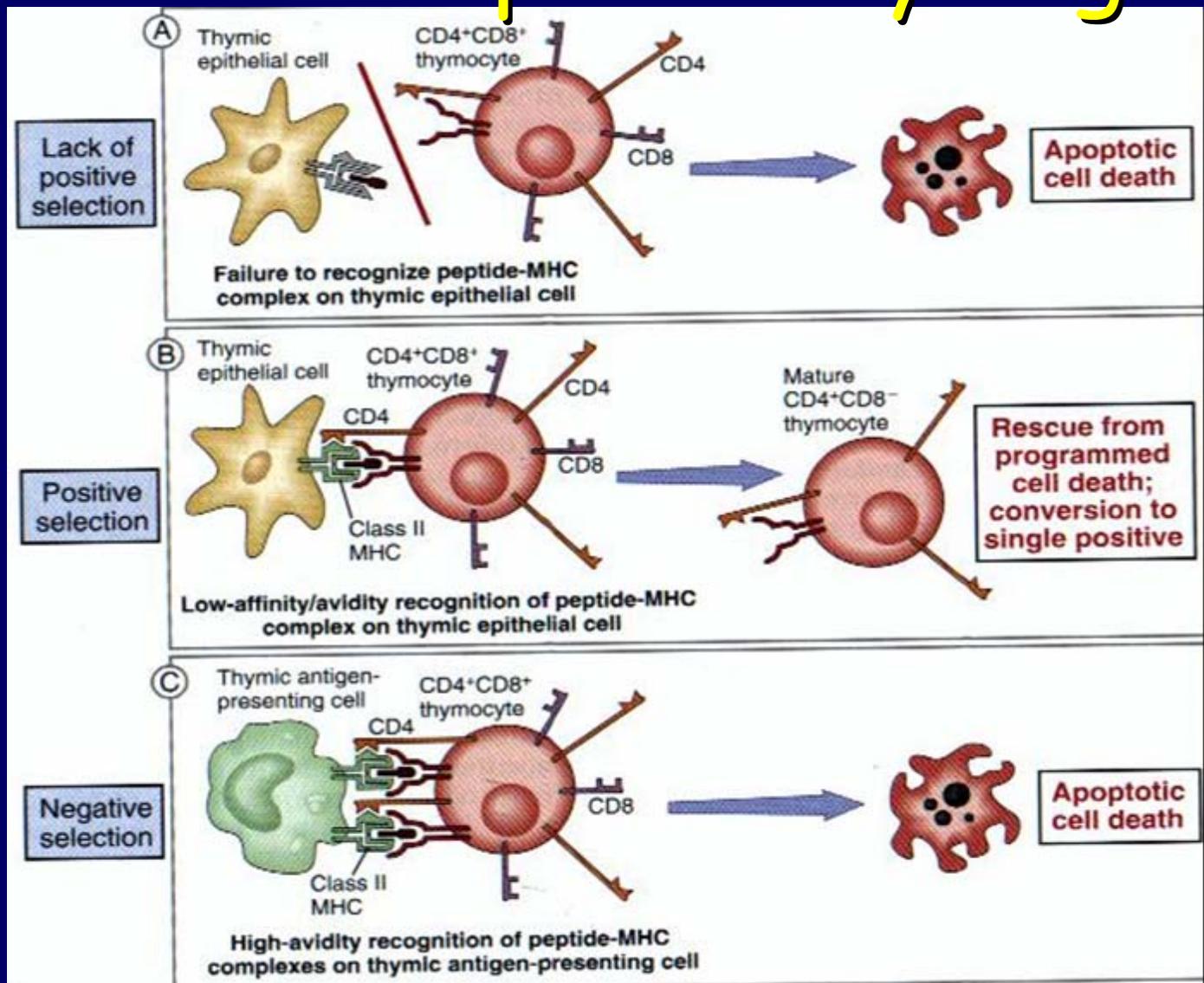
# Ontogenia de Linfocitos T

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

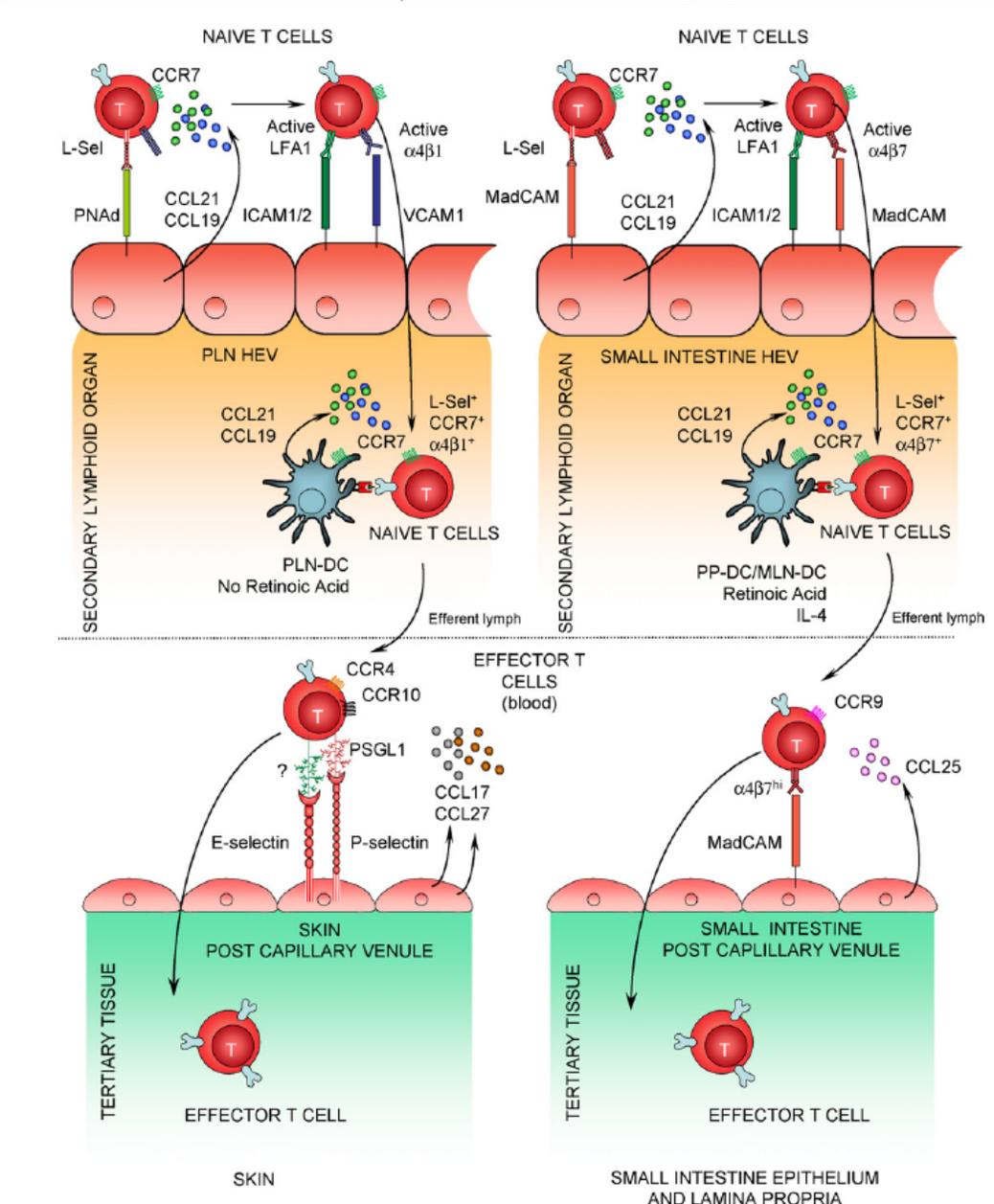


Muerte o anergia

# Ontogenia de linfocitos T

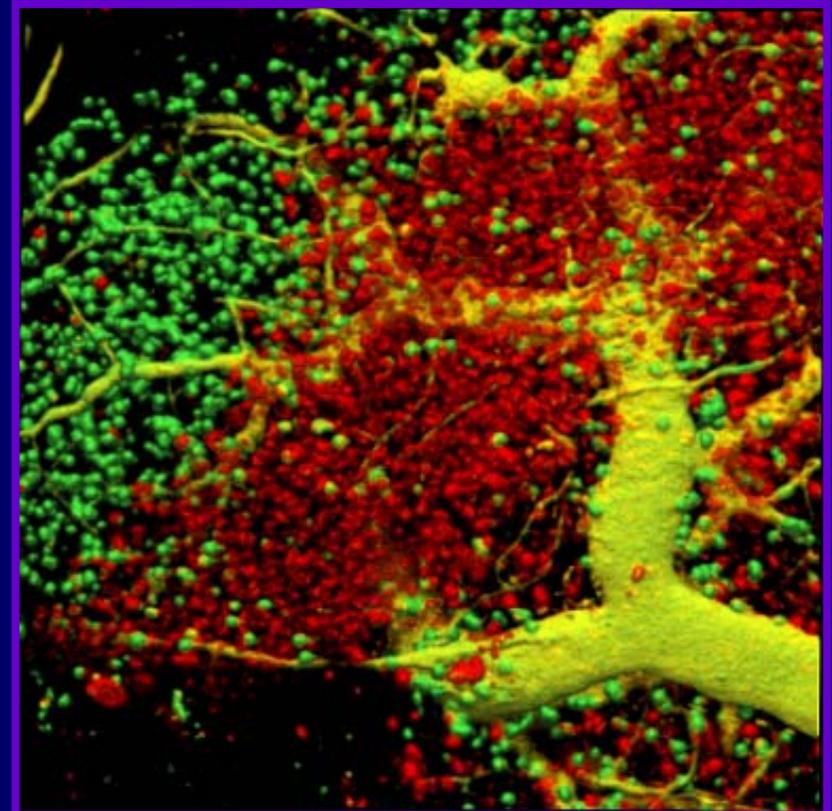
- Selección positiva (rescate de la apoptosis):
  - TCR no reconozca a los Ag propios
- Selección negativa:
  - TCR con alta afinidad por el Ag propio
  - Corteza profunda, unión cortico-medular y medula
  - Células interdigitantes

# Recirculación de linfocitos



# 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, quimocinas y las moléculas de adhesión

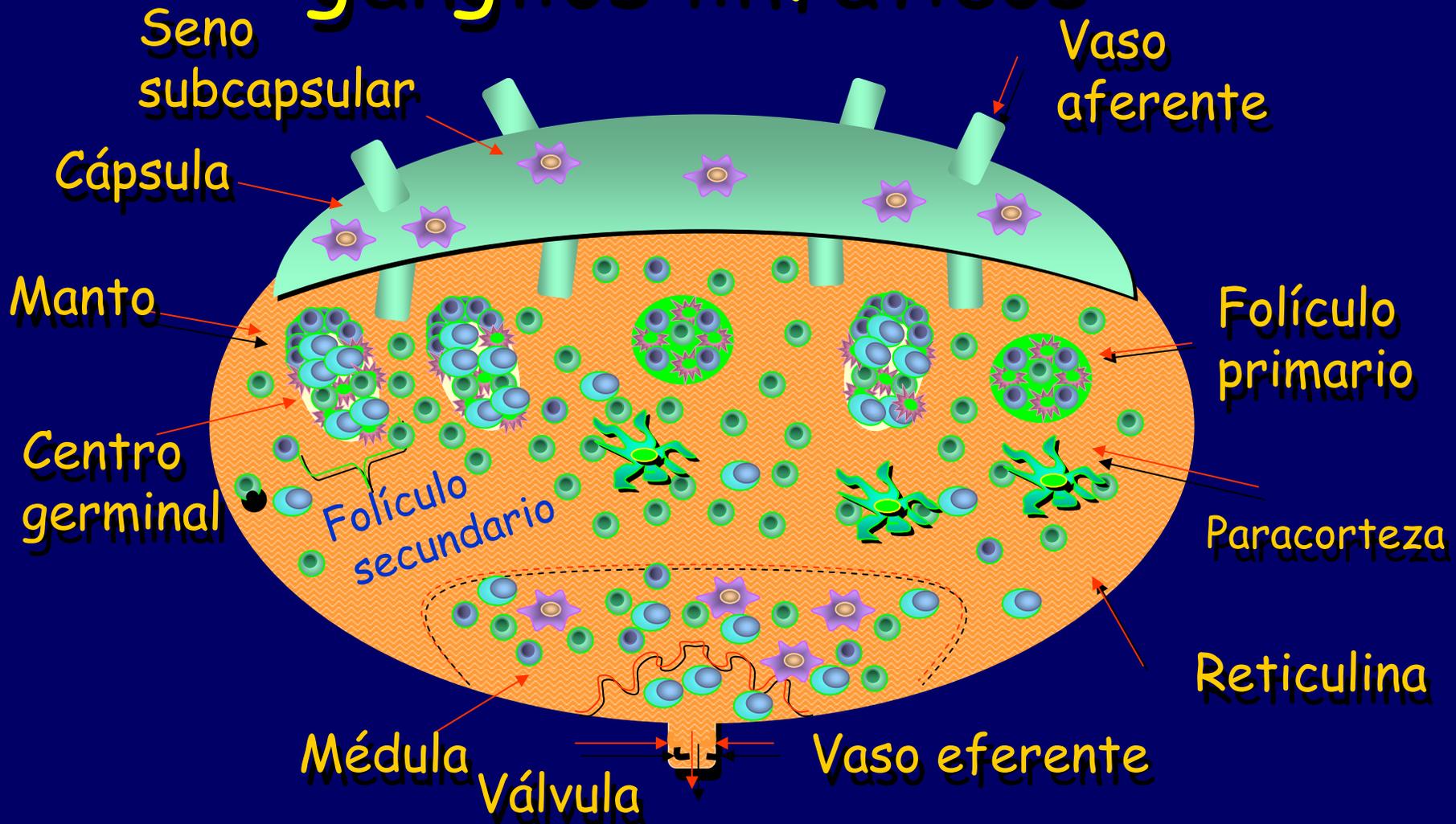


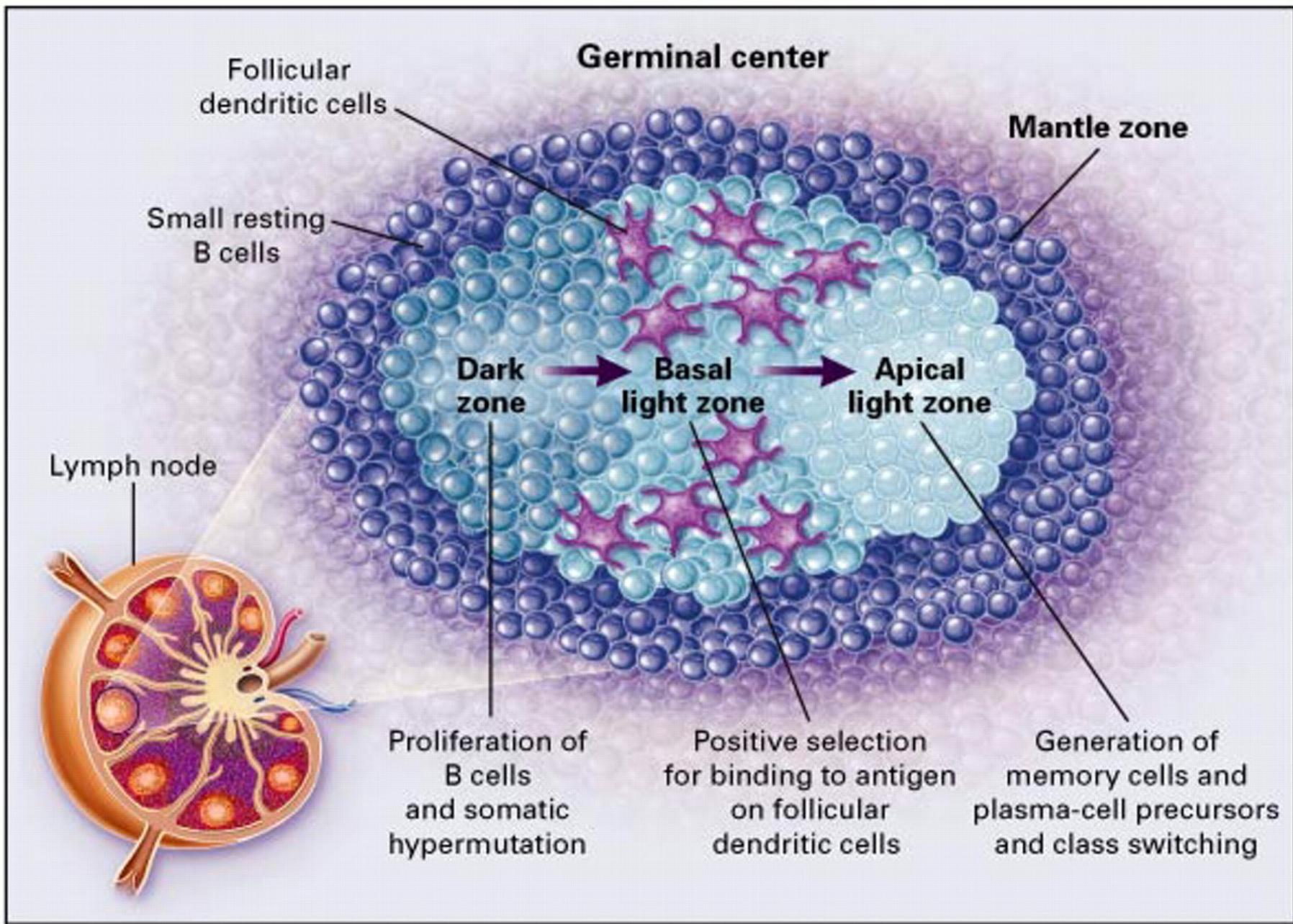
# Órganos secundarios y maduración final de los linfocitos

# 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"

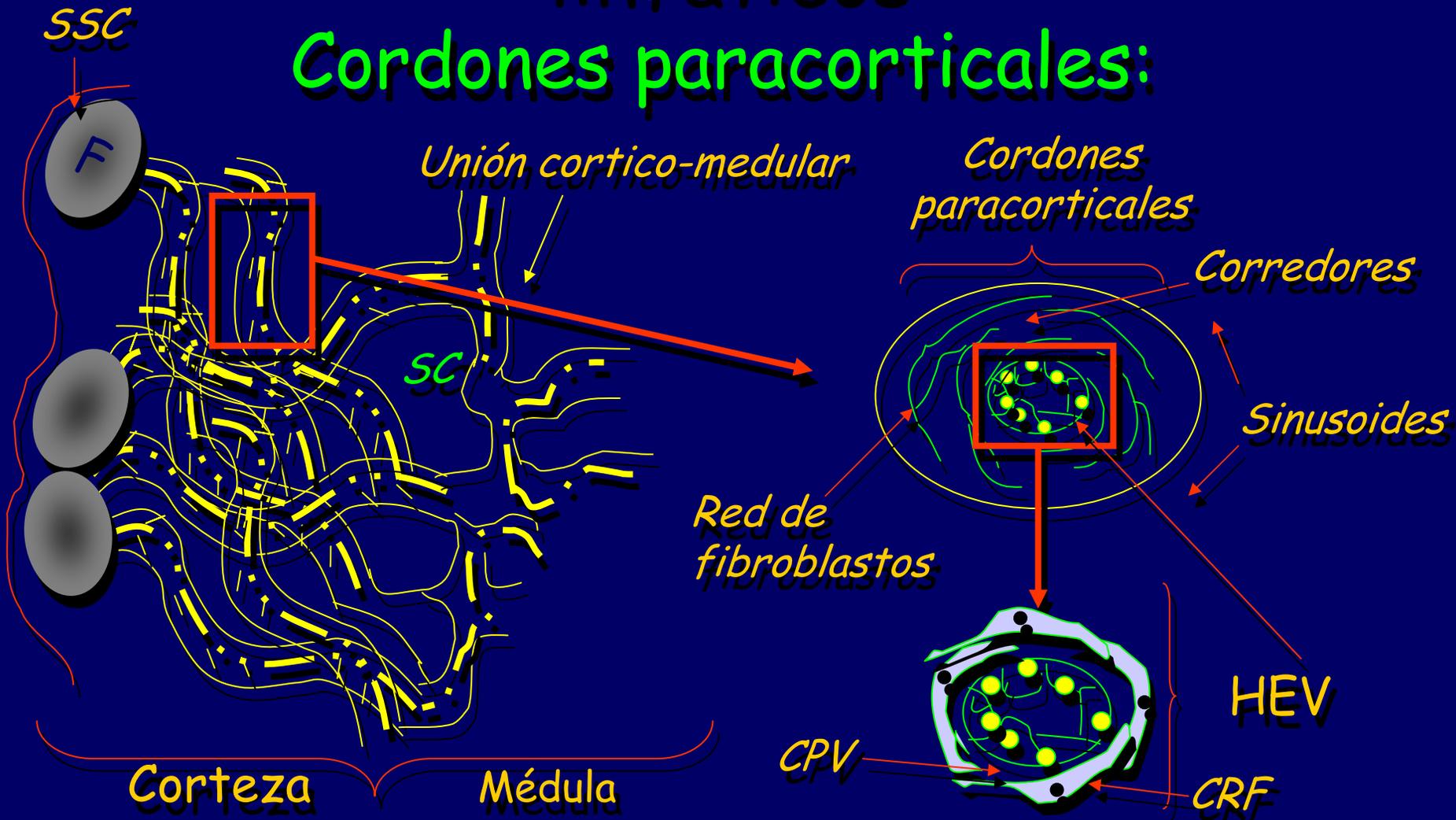
# Órganos secundarios: ganglios linfáticos

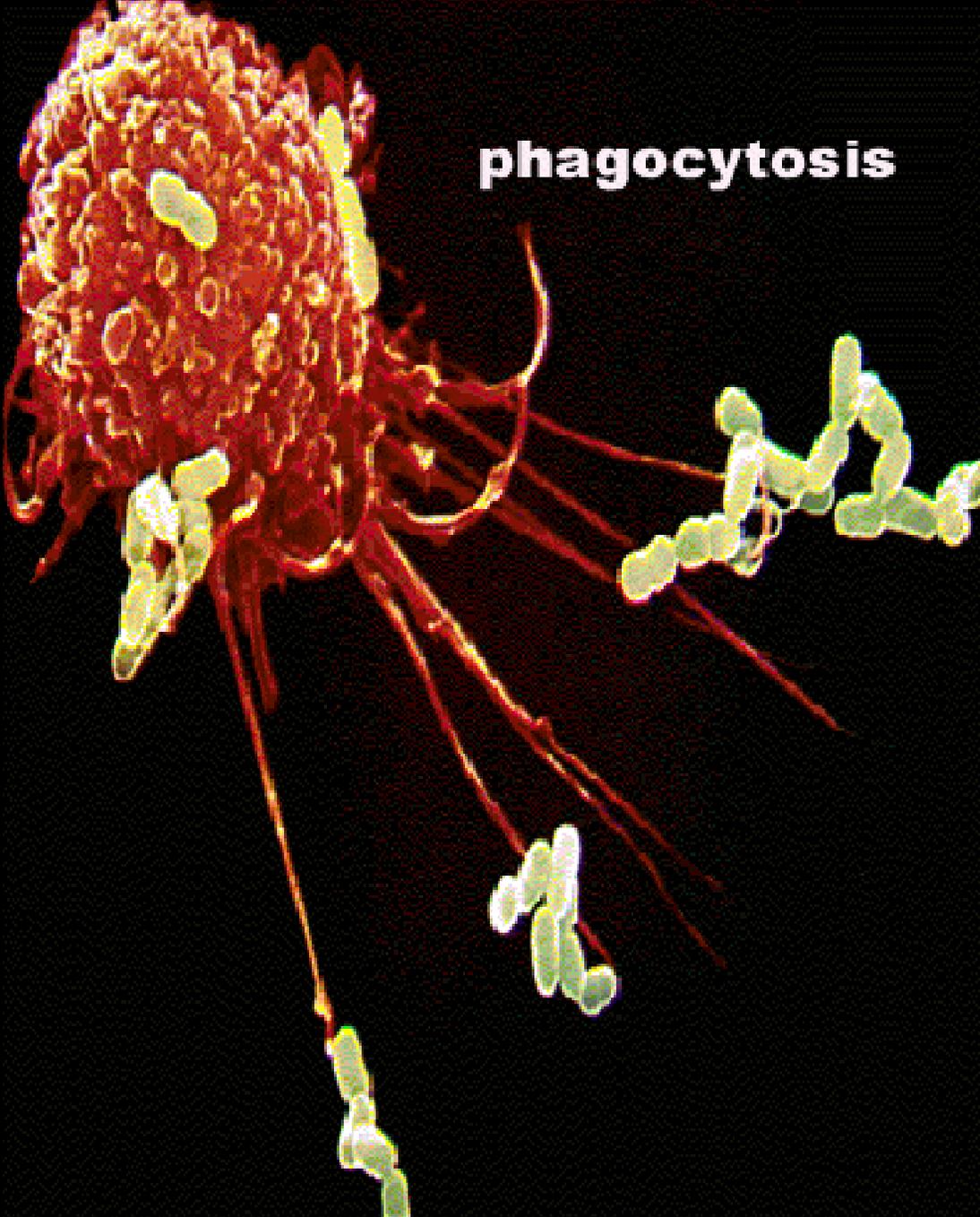




# Órganos secundarios: ganglios linfáticos

## Cordones paracorticales:





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