

Ontogenia de linfocitos B y T.

Dra. Romina Gamberale
Laboratorio de Inmunología Oncológica
IMEX CONICET- Academia Nacional de Medicina -2012-

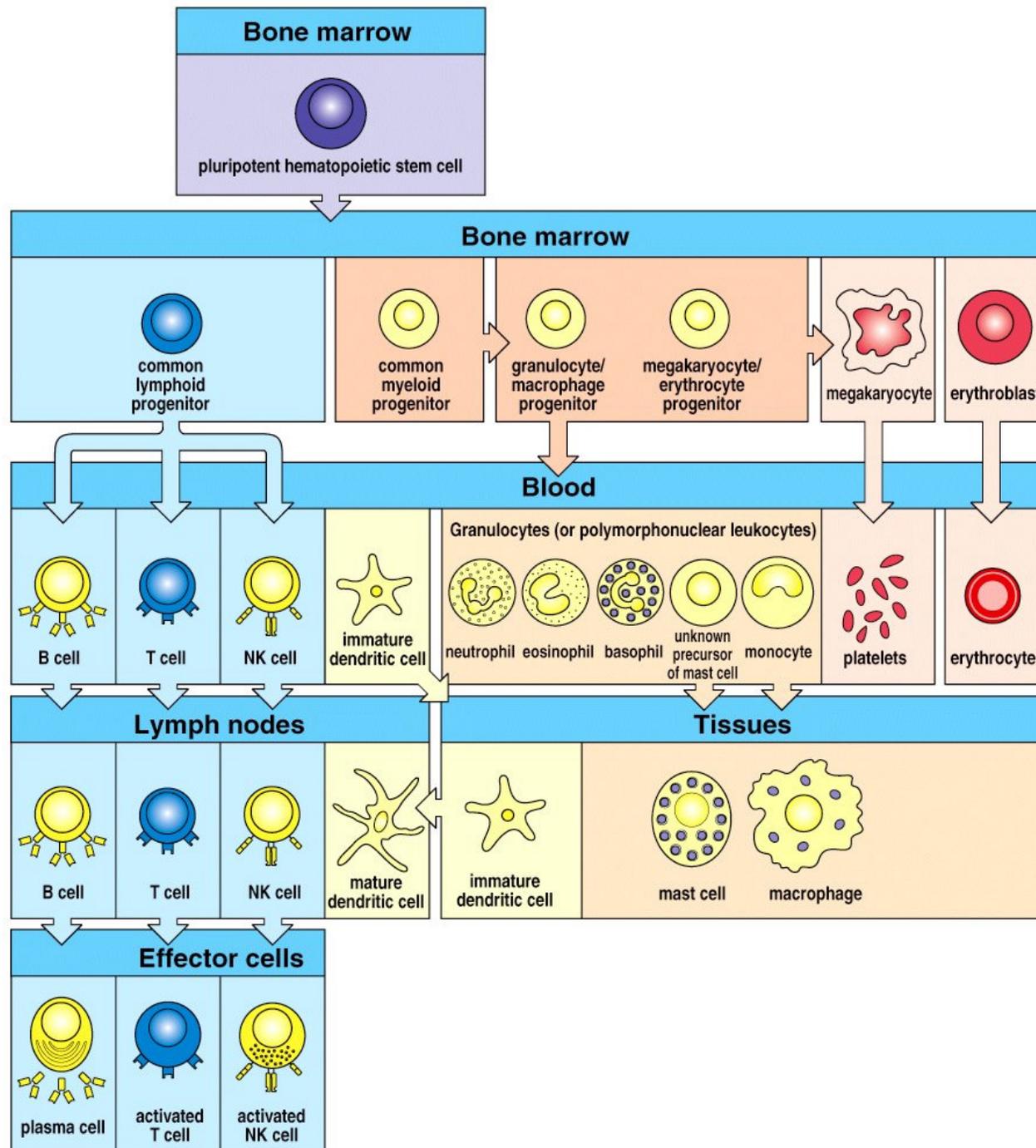


Figure 1-3 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

¿Cómo reconocen a los patógenos los fagocitos y los linfocitos?

DISTINTAS ESTRATEGIAS

• Fagocitos



RRPs

Moléculas conservadas

• Linfocitos

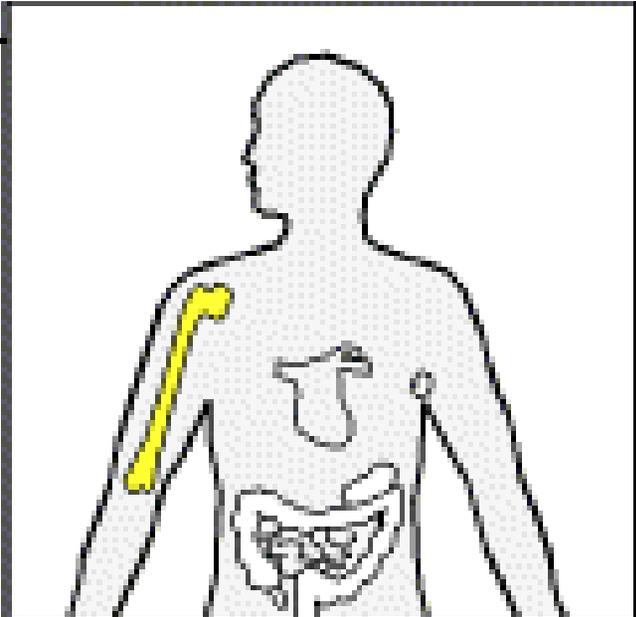


BCR, TCR

Específicos para un antígeno en particular

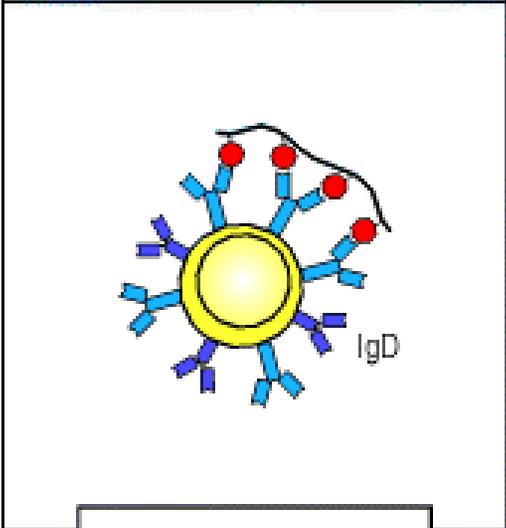
DEFINICIÓN de ANTÍGENO
DEFINICIÓN de EPITOPE o Determinante antigénico.

Linfocitos B

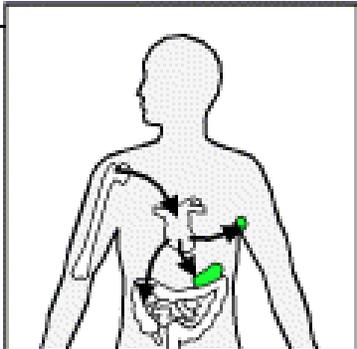
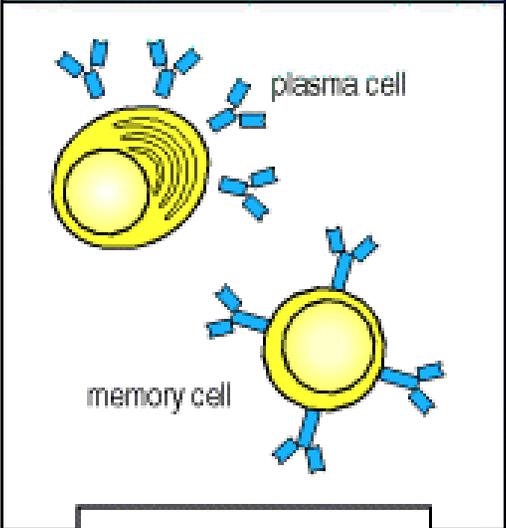


Generation of B-cell receptors in the bone marrow

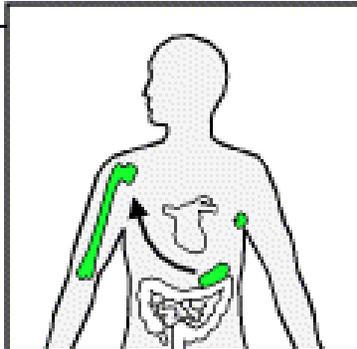
Mature B cell bound to foreign antigen is activated



Activated B cells give rise to plasma cells and memory cells

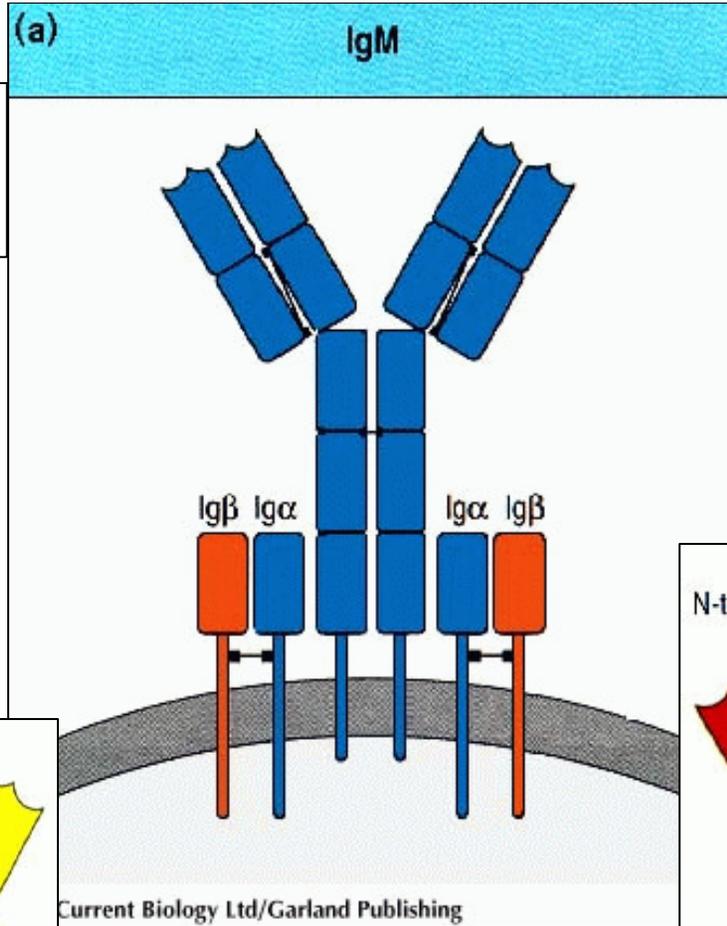


B-cells migrate to the peripheral lymphoid organs



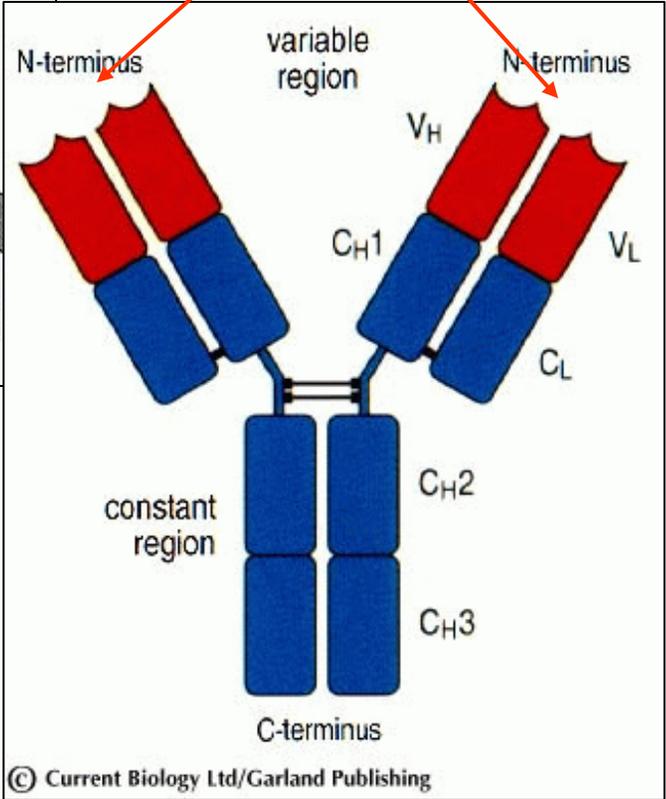
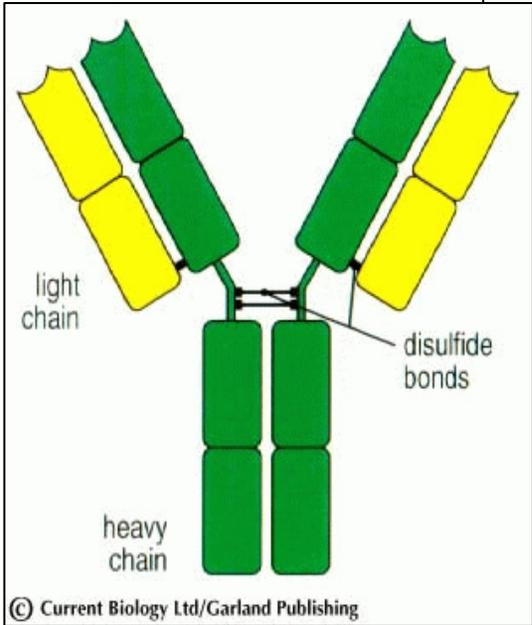
Antibody secretion in bone marrow and lymphoid tissue and memory cells in lymphoid tissue

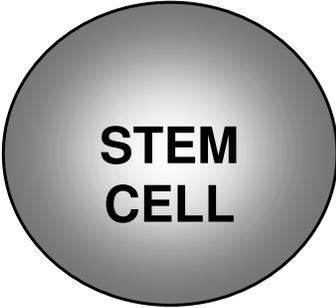
Estructura del BCR



CDR1, CDR2,
CDR3

PARATOPE



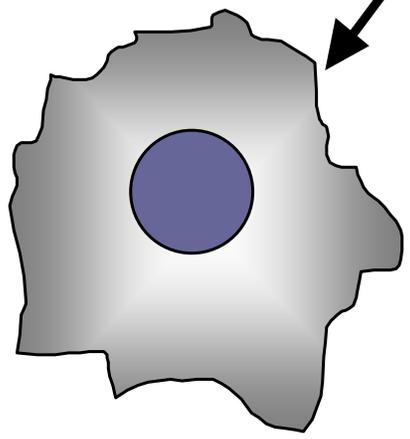


**STEM
CELL**

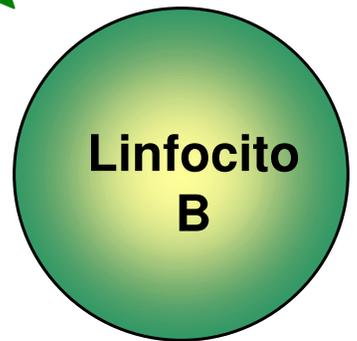
Genes de Ig en
configuración germinal



**RECOMBINACIÓN
SOMÁTICA**



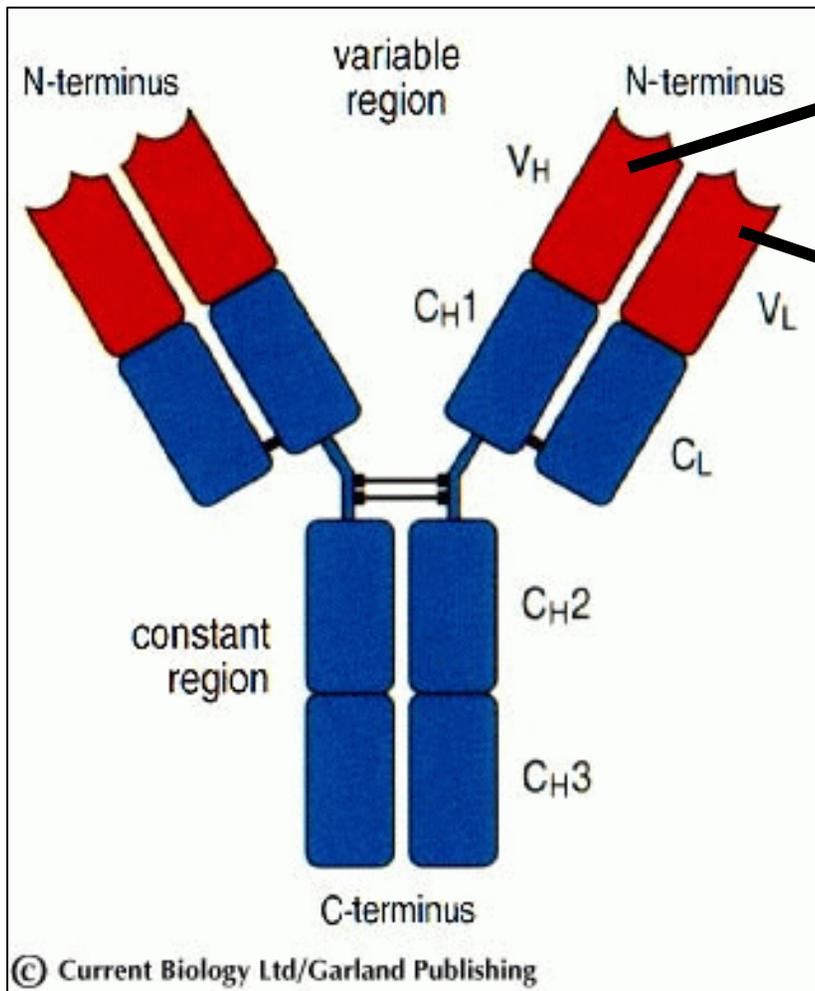
Genes de Ig en
configuración germinal



**Linfocito
B**

**Genes de Ig
REARREGLADOS**

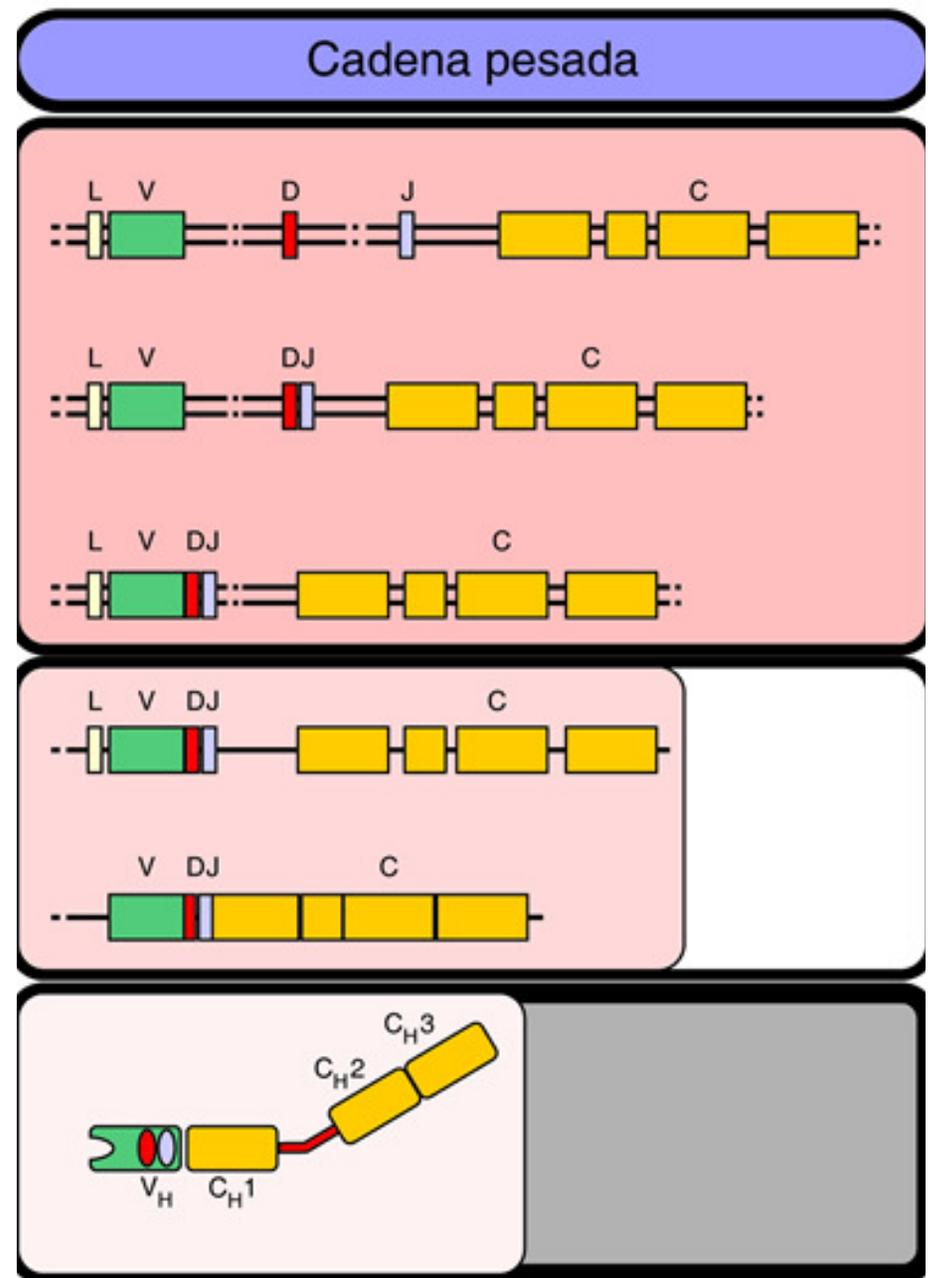
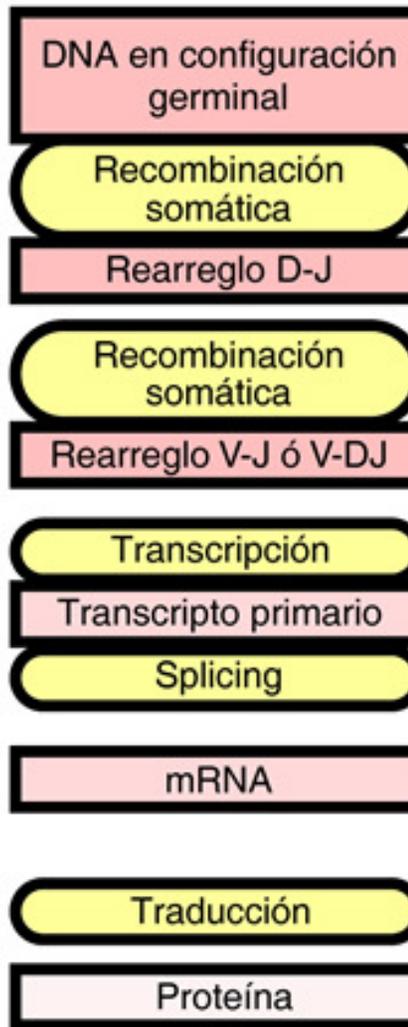
El reconocimiento del antígeno se realiza a través de la porción variable de la Ig.



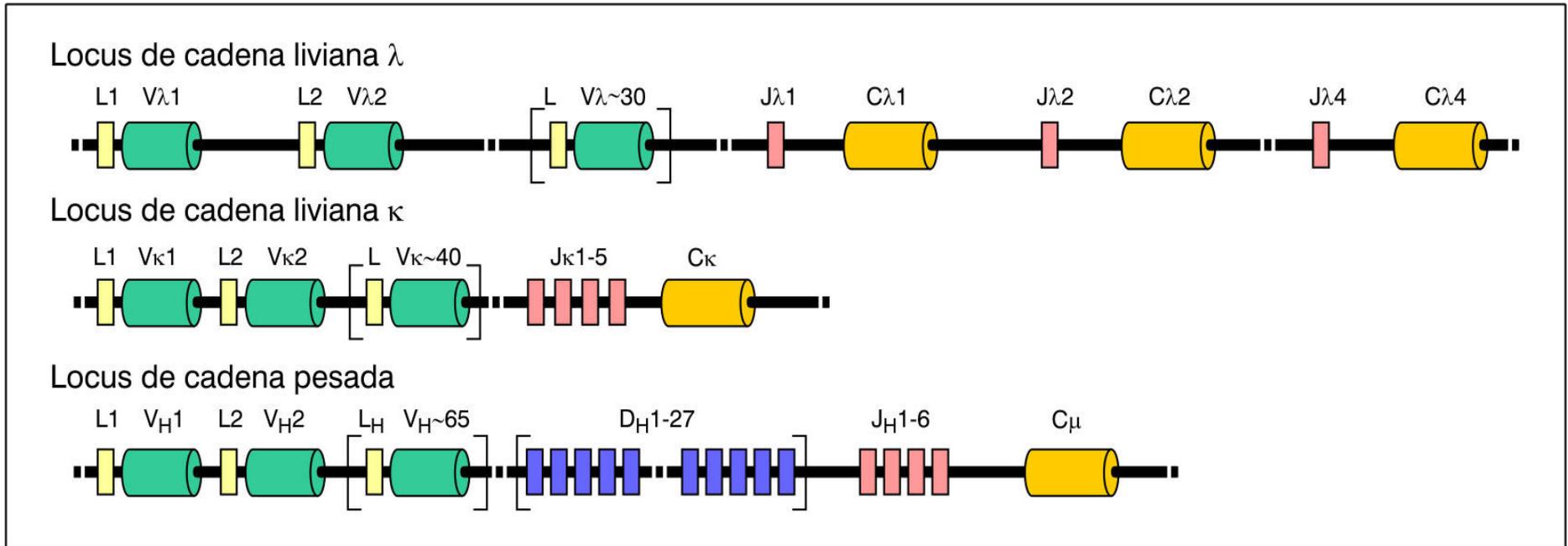
- 1- Rearreglo de porción V_H (V-D-J).
- 2- Rearreglo de porción V_L (V-J).

Primero se produce el rearreglo de la
cadena pesada (H)

Luego, se produce el rearreglo de la
cadena liviana (L)

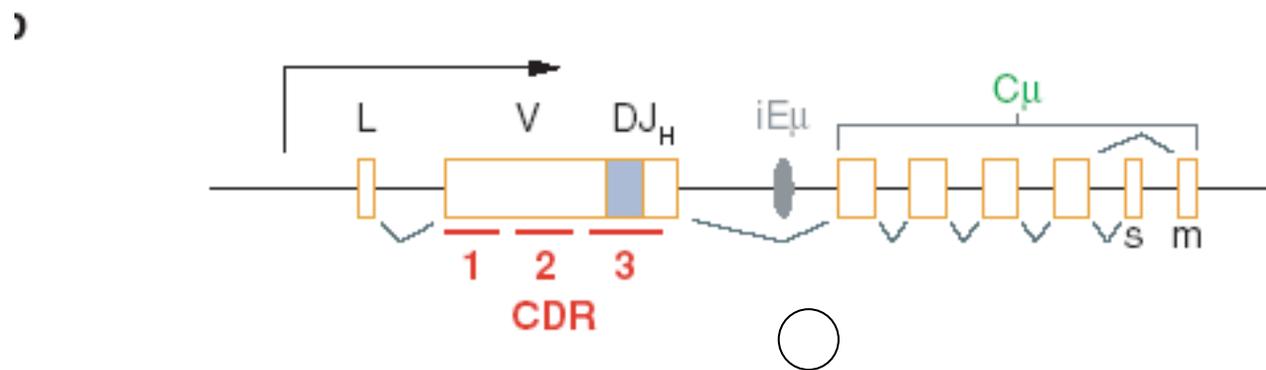
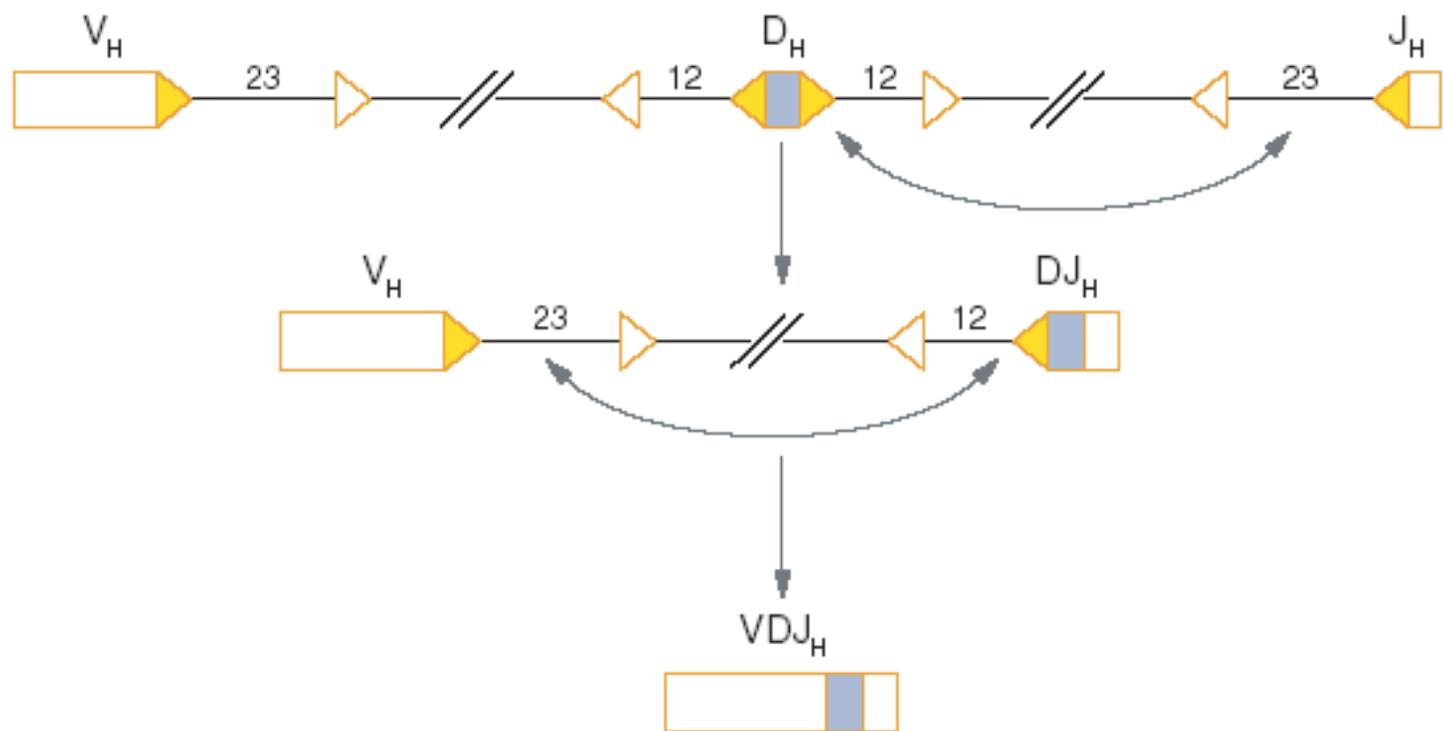


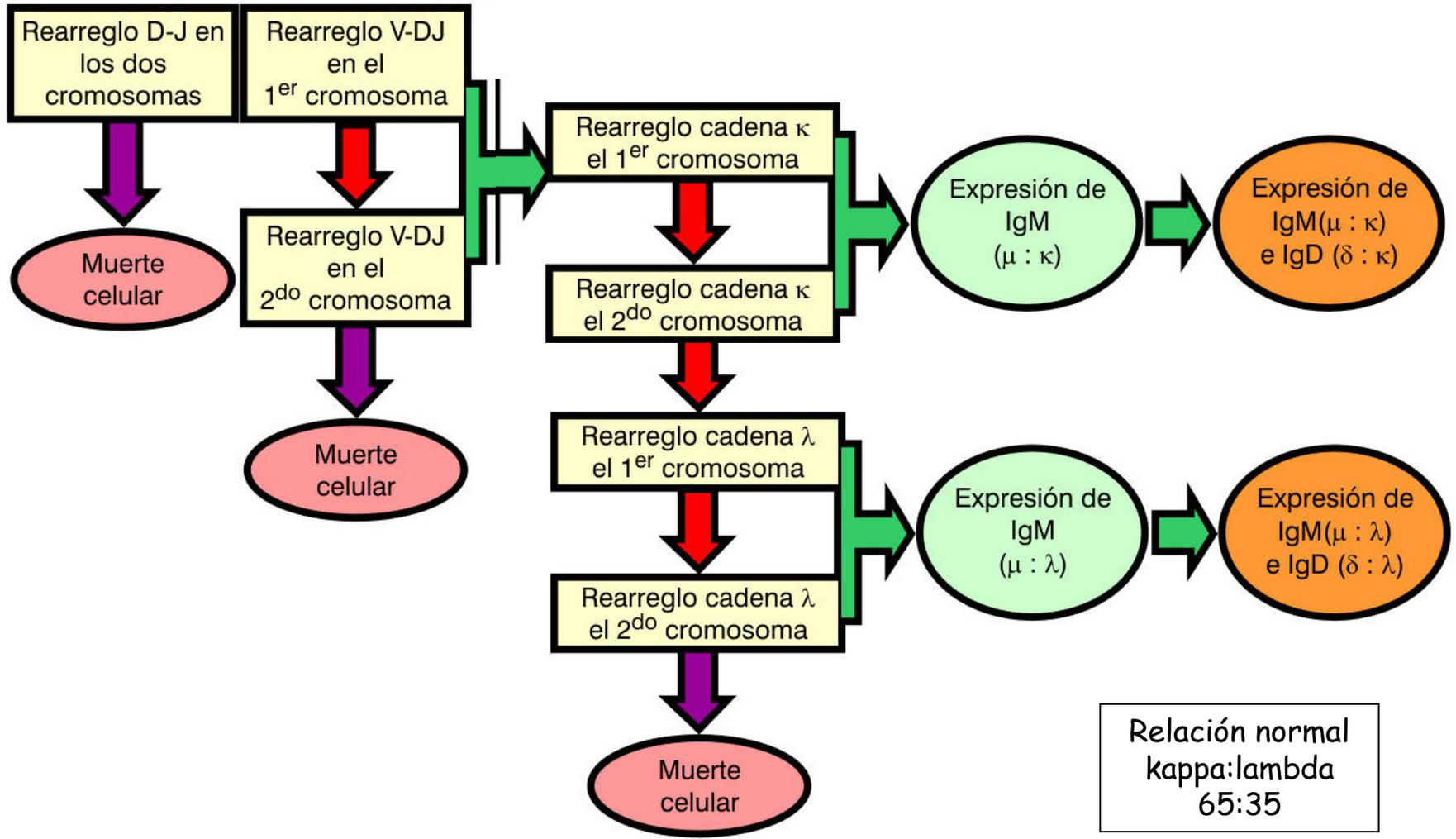
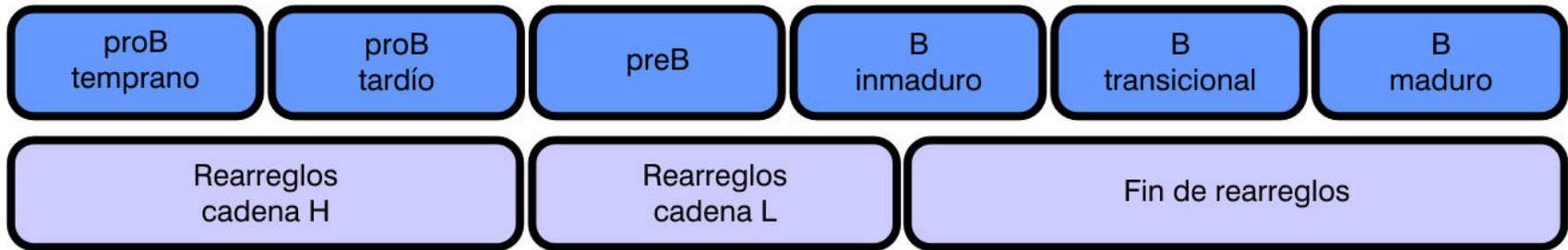
Existen distintos segmentos V_H , D_H , J_H , V_L y J_L .

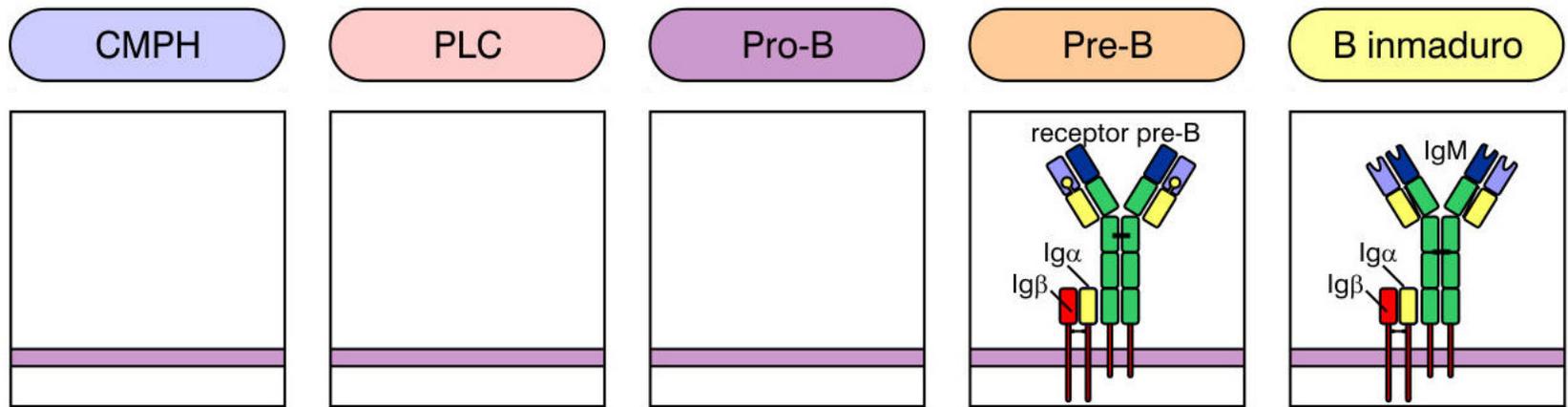


INMUNO-FAINBOIM-005-box008

Relación normal
kappa:lambda
65:35







GENES CADENA H	Configuración germinal	Configuración germinal	Rearreglo VDJ	VDJ	VDJ
GENES CADENA L	Configuración germinal	Configuración germinal	Configuración germinal	Rearreglo VJ	VJ
Expresión de Ig en la membrana	NO	NO	NO	Cadena H μ Cadena L s	Cadena H μ Cadena L

•RAG-1 y RAG-2.

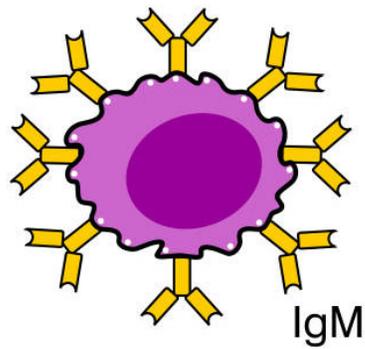
•Inactivación / menor expresión RAG-1 y RAG-2.
• Proliferación.
• Re-expresión de RAG-1 y RAG-2

Inducción de Tolerancia Central

Inducción de Tolerancia Central de linfocitos B

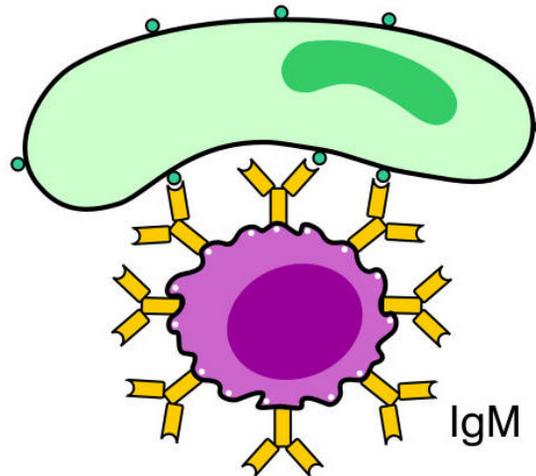
B inmaduro (médula ósea)

Ausencia de señal por BCR

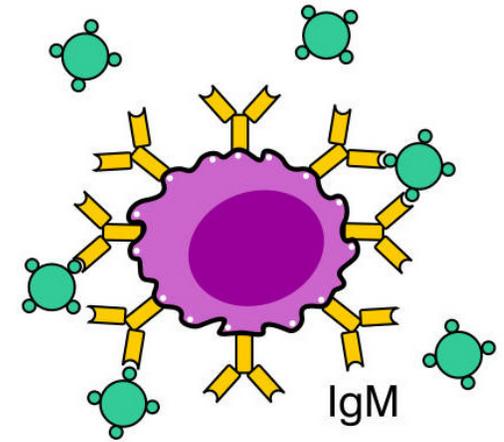


Continúa la maduración

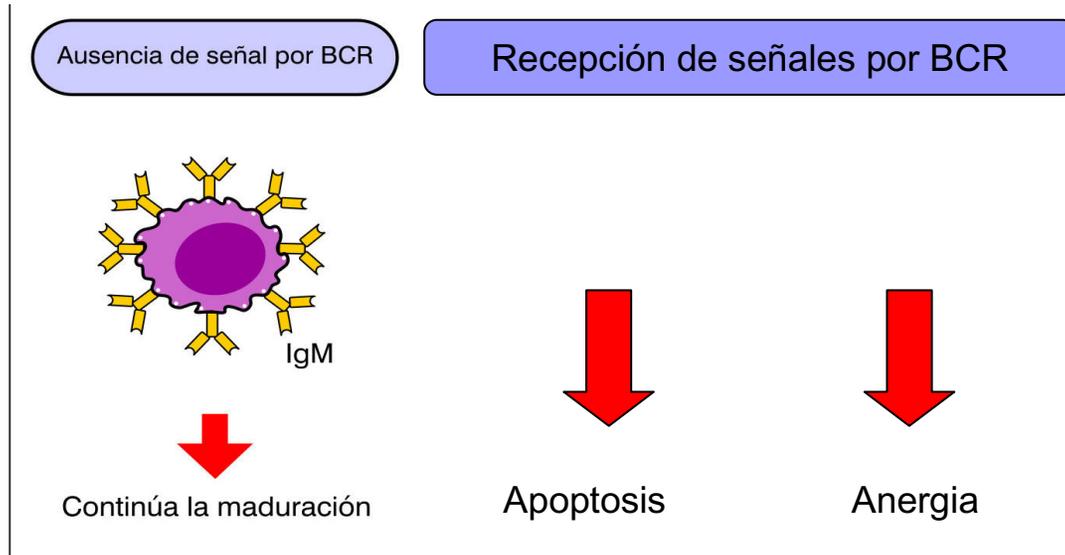
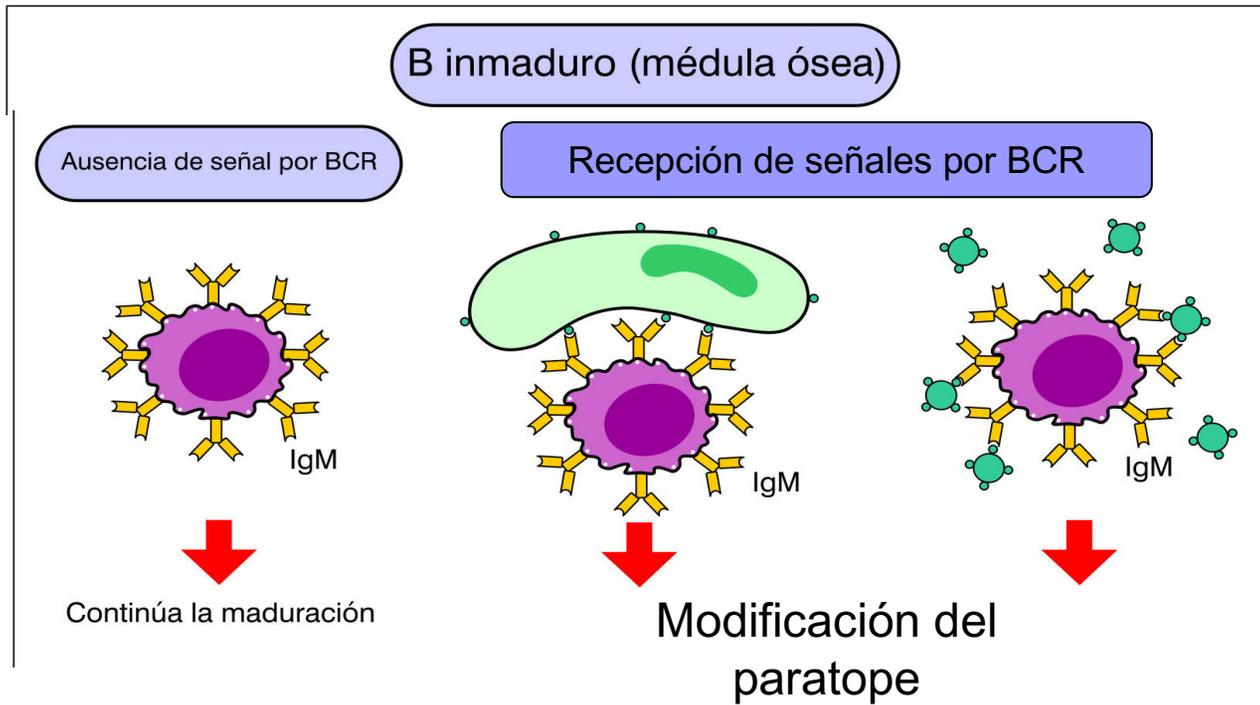
Recepción de señales por BCR

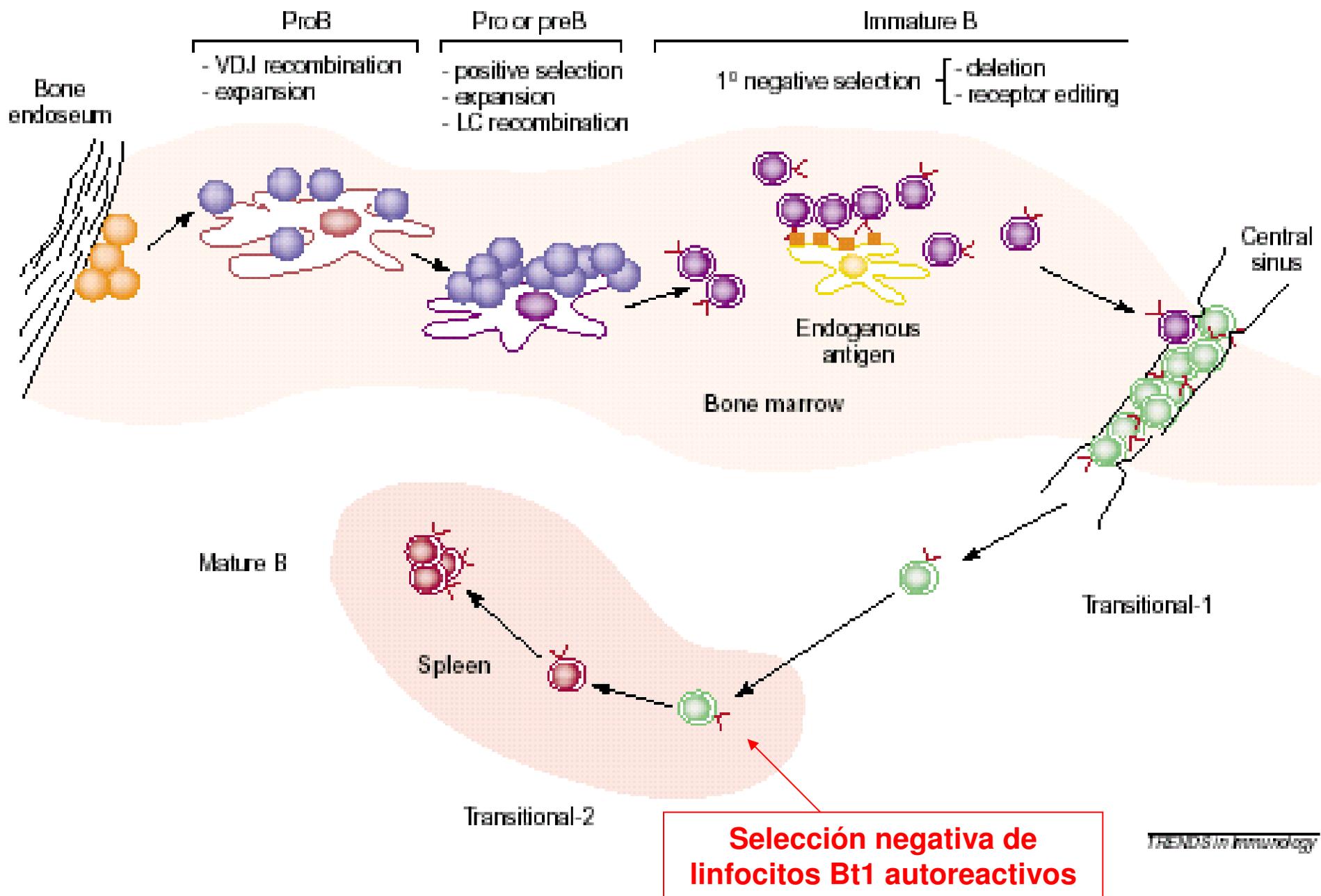


Modificación del paratope



Inducción de Tolerancia Central de linfocitos B





GENERACIÓN DE DIVERSIDAD DE LAS INMUNOGLOBULINAS

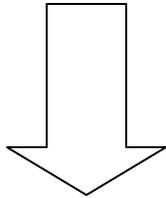
- 1- existencia de varios segmentos V-D-J para la cadena H y V-J para la cadena L-
- 2- asociación de cadena H con L.
- 3- unión imprecisa de los segmentos.
- 4- edición del receptor, reemplazo de fragmentos VH.

Post-contacto con el antígeno

- 5- B madura: hipermutación somática.

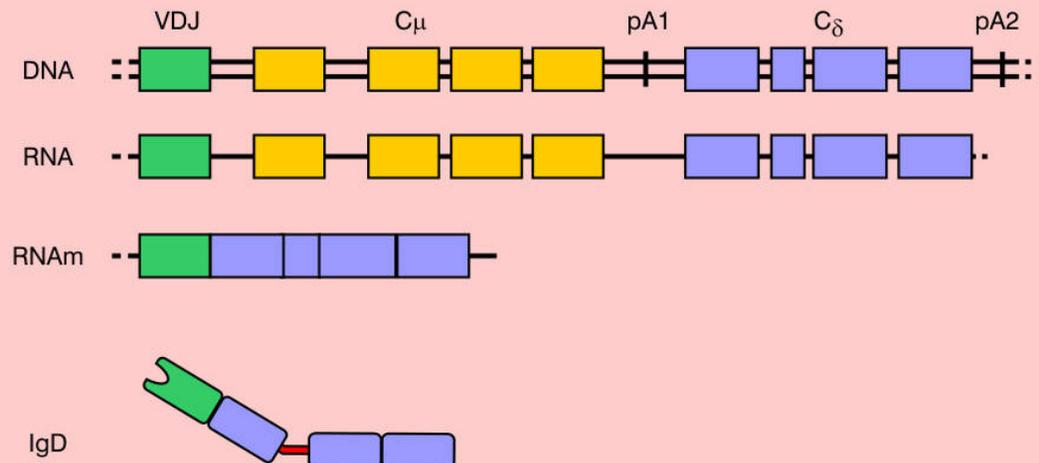
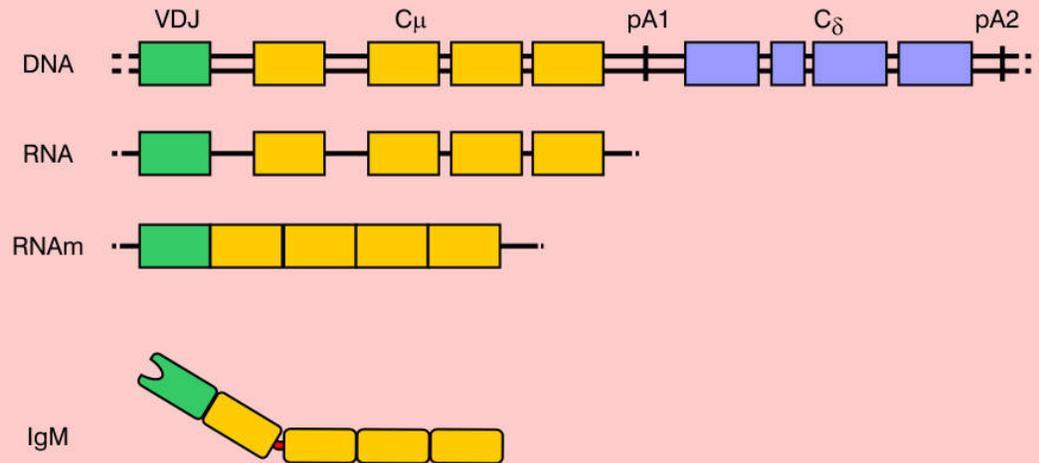
No todos los fragmentos génicos se encuentran representados con la misma frecuencia:
Modificaciones en la cromatina (acetilación de histonas hacen accesible la cromatina y la metilación del ADN reprime la recombinación VDJ), variantes de SSR, selección positiva o negativa.

Los linfocitos B maduros expresan en su superficie IgM e IgD

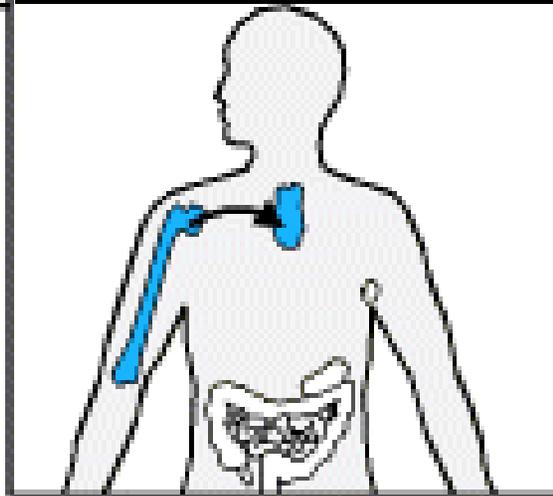


La misma VH combinada con C μ y C δ

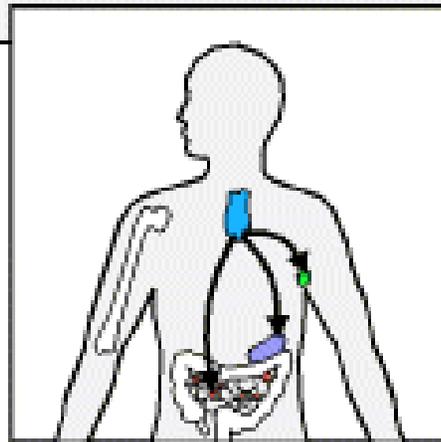
Splicing alternativo entre IgM e IgD



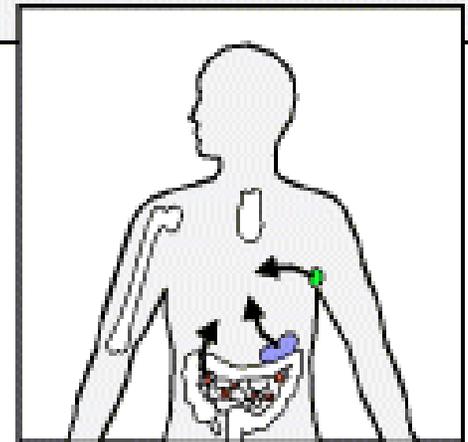
Linfocitos T



T-cell progenitors develop in the bone marrow and migrate to the thymus

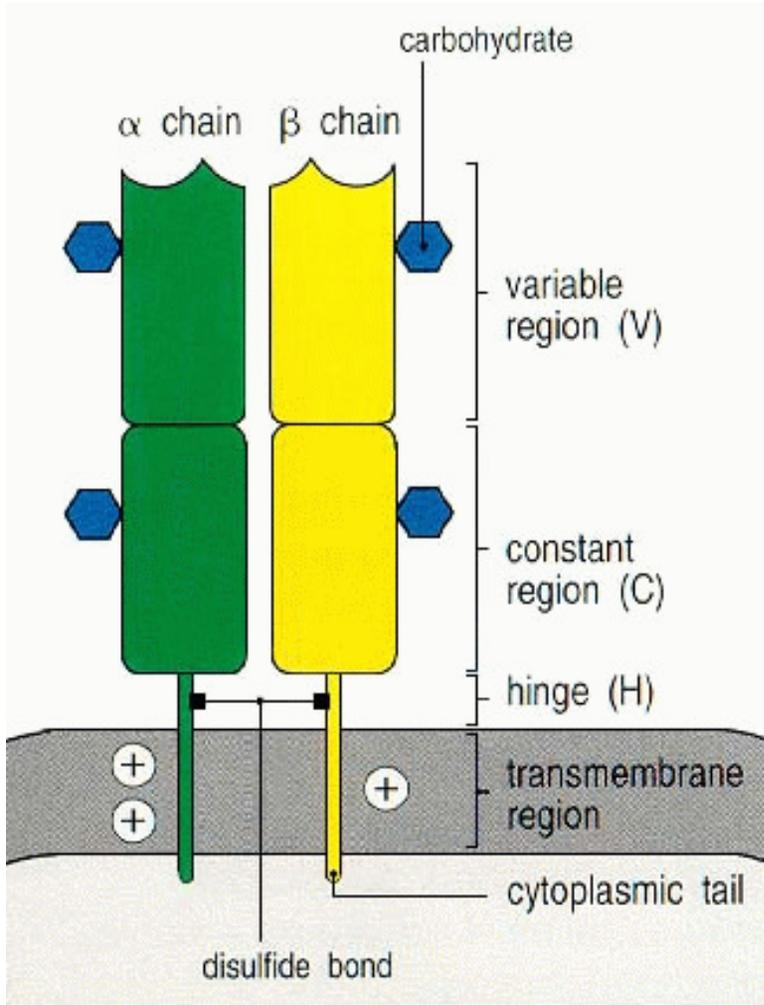


Mature T cells migrate to the peripheral lymphoid organs

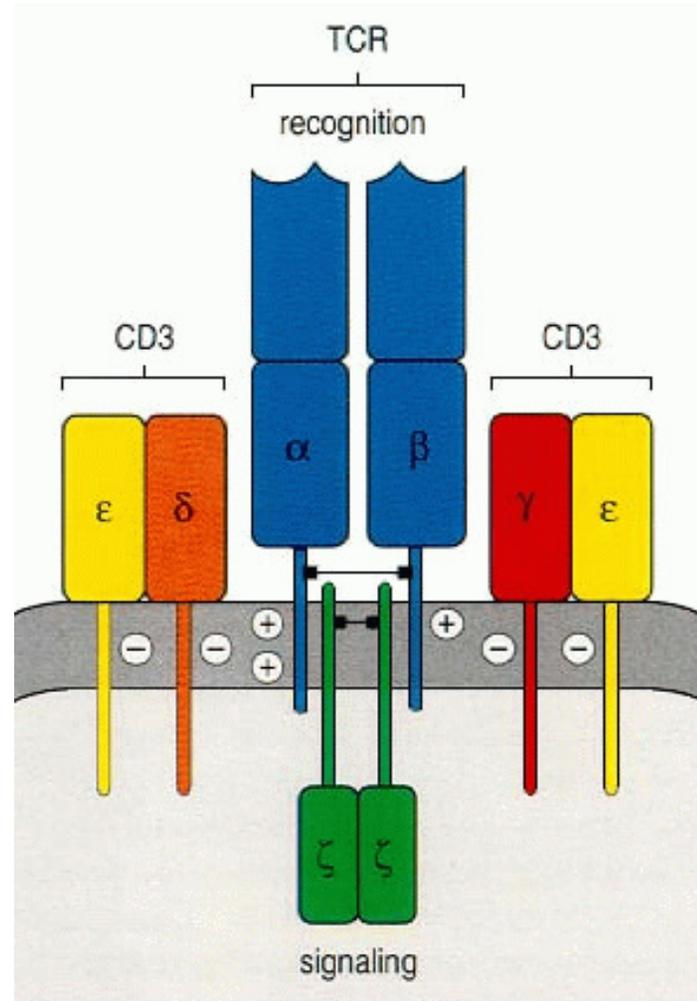


Activated T cells migrate to sites of inflammation

TCR

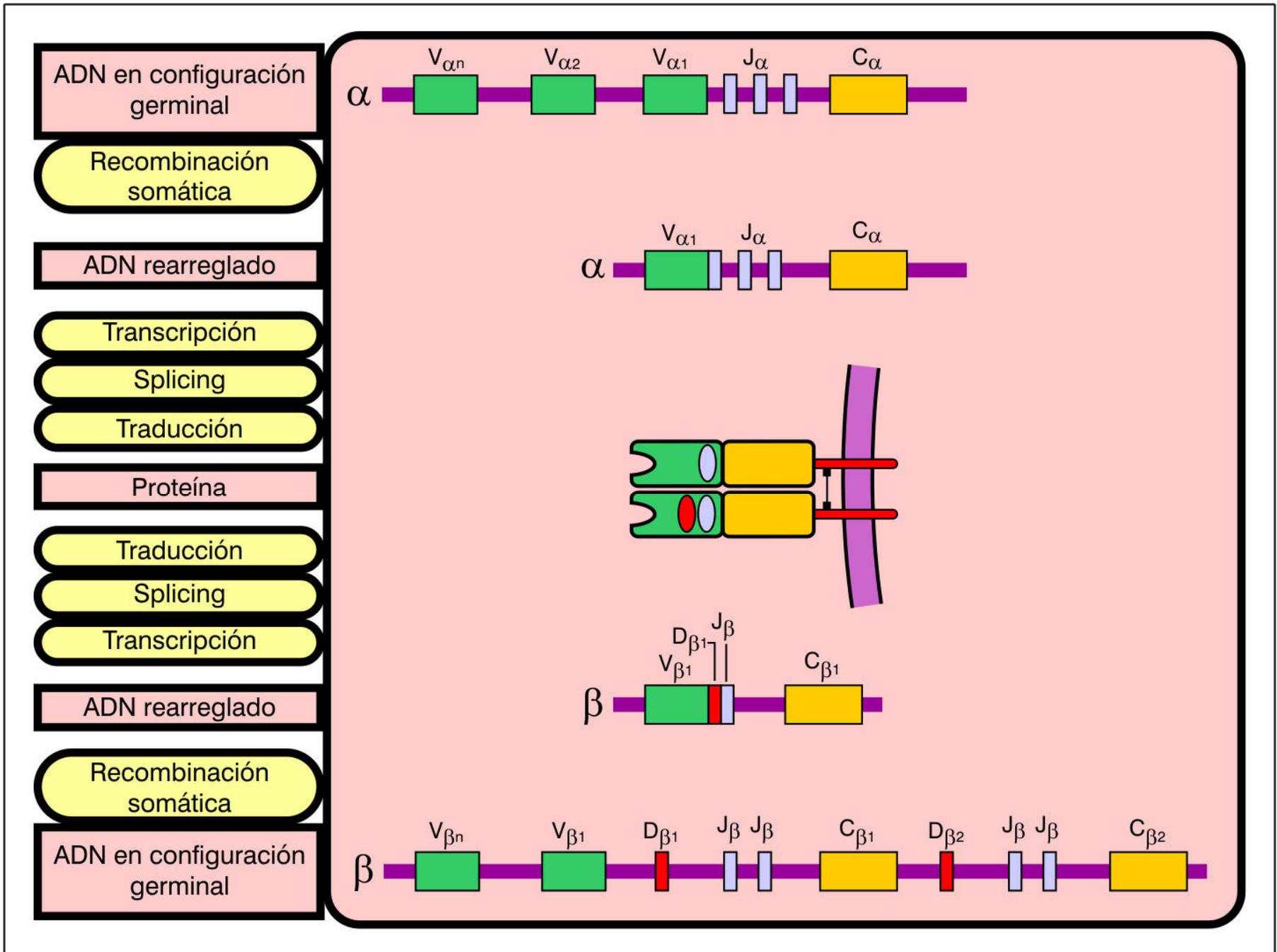


© Current Biology Ltd/Garland Publishing



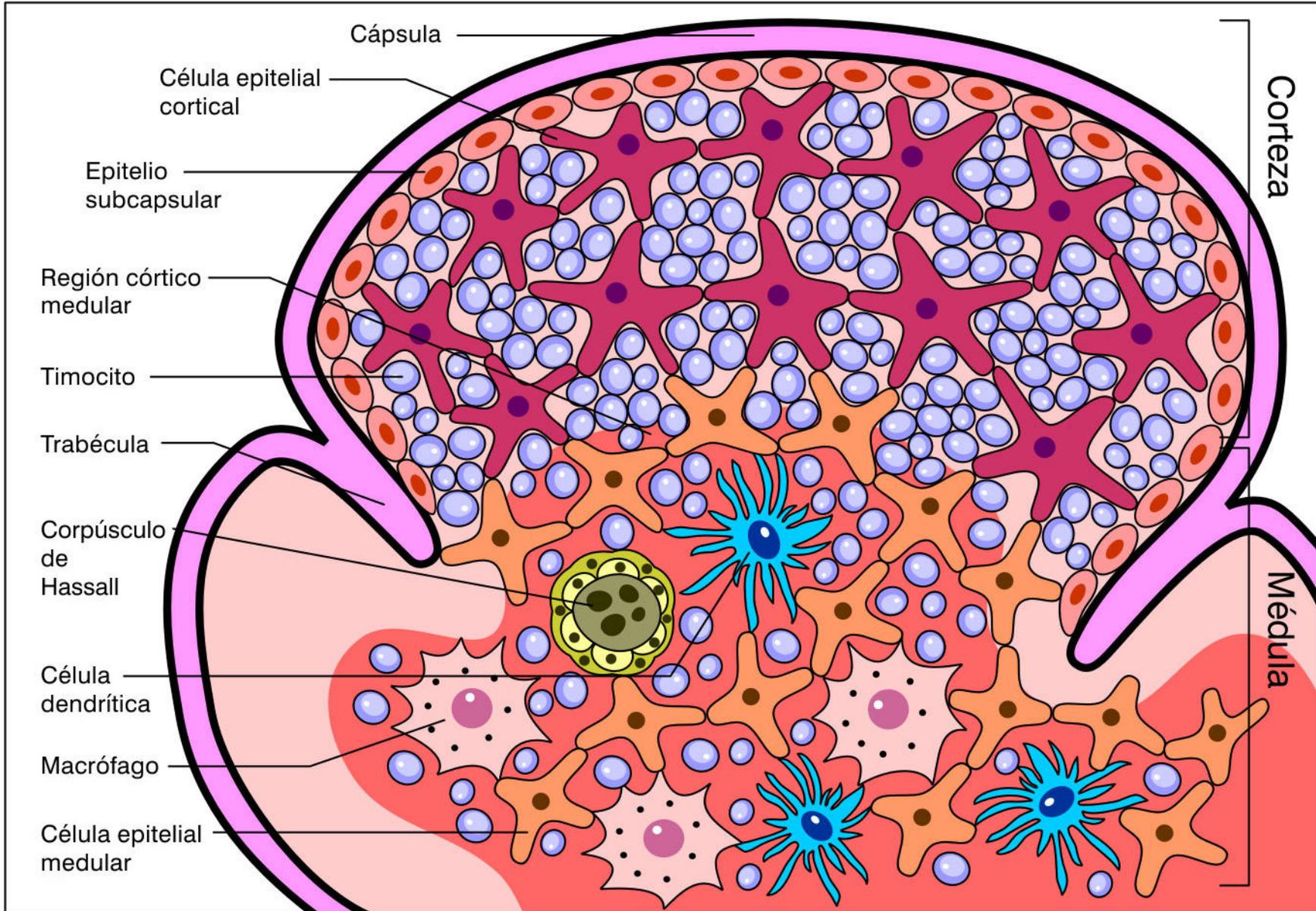
© Current Biology Ltd/Garland Publishing

LT $\alpha\beta$ y LT $\gamma\delta$



Dónde ocurren estos procesos?

TIMO



Marcadores y nomenclatura

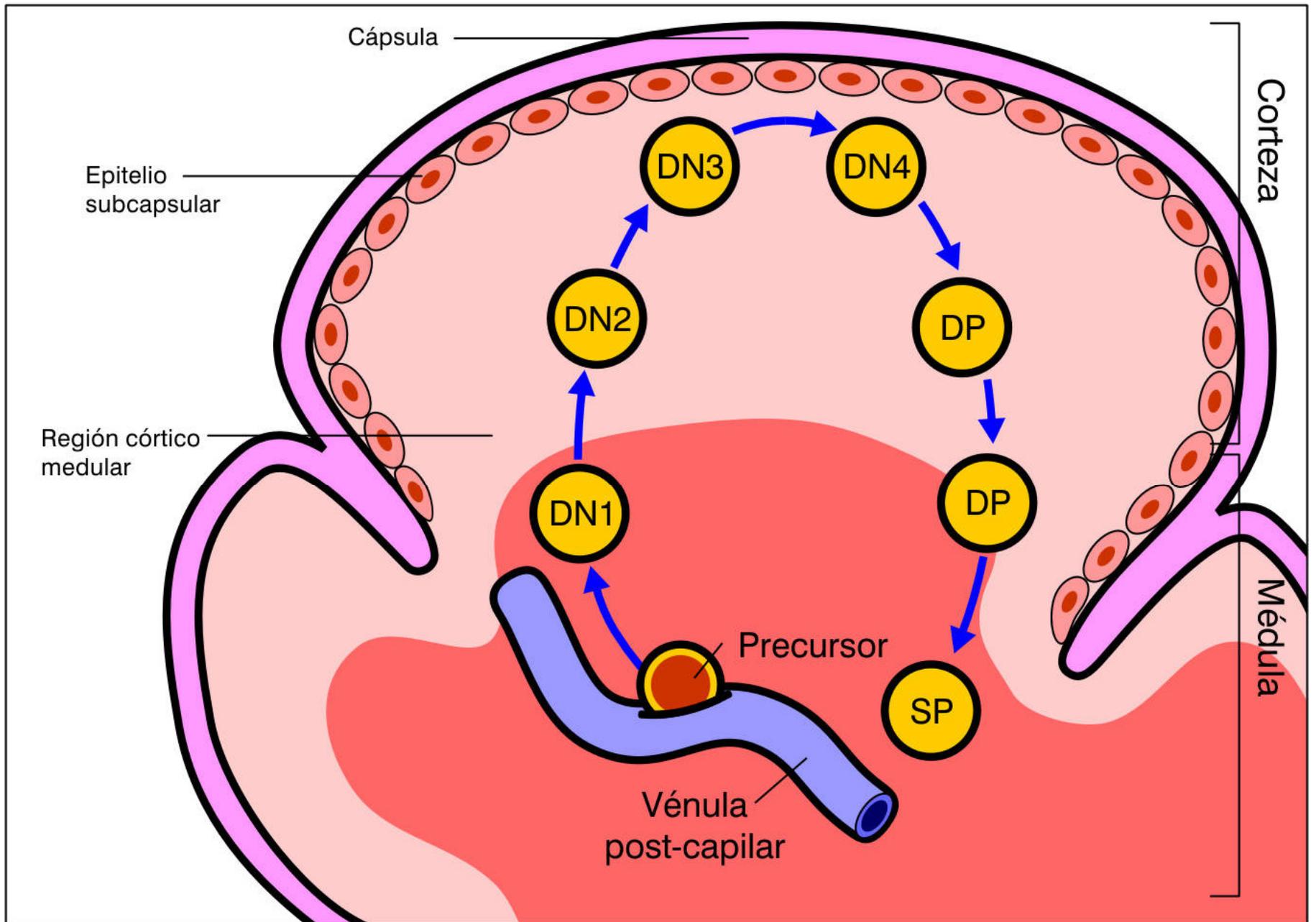
- **CD4 y CD8:**

CD4⁻ CD8⁻: Dobles negativos (DN)

CD4⁺ CD8⁺: Dobles positivos (DP)

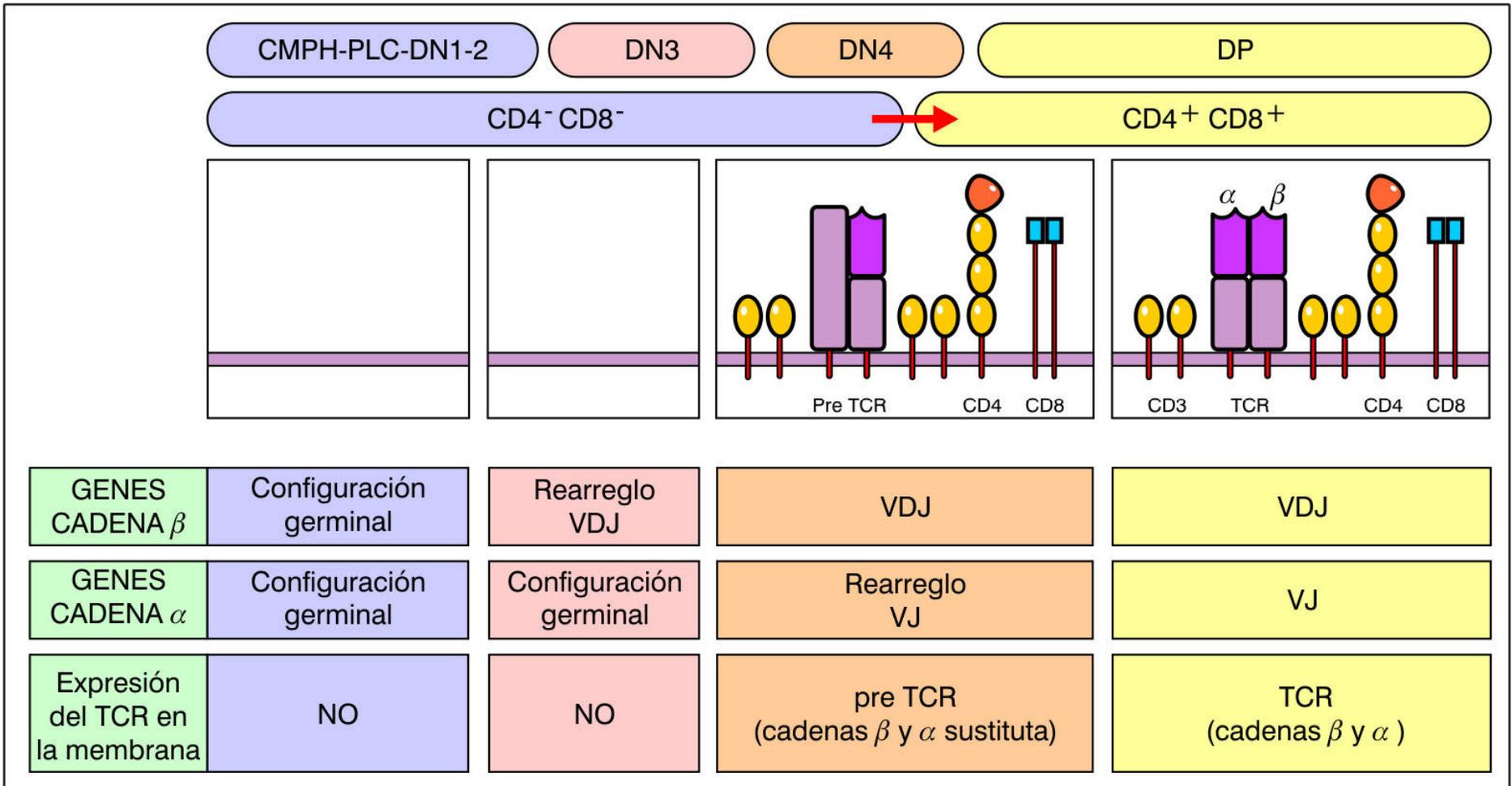
CD4⁺ CD8⁻: Simples positivos (SP)

CD4⁻ CD8⁺: Simples positivos (SP)



INMUNO-FAINBOIM-007-008

$\zeta LT \alpha\beta \circ LT \gamma\delta ?$



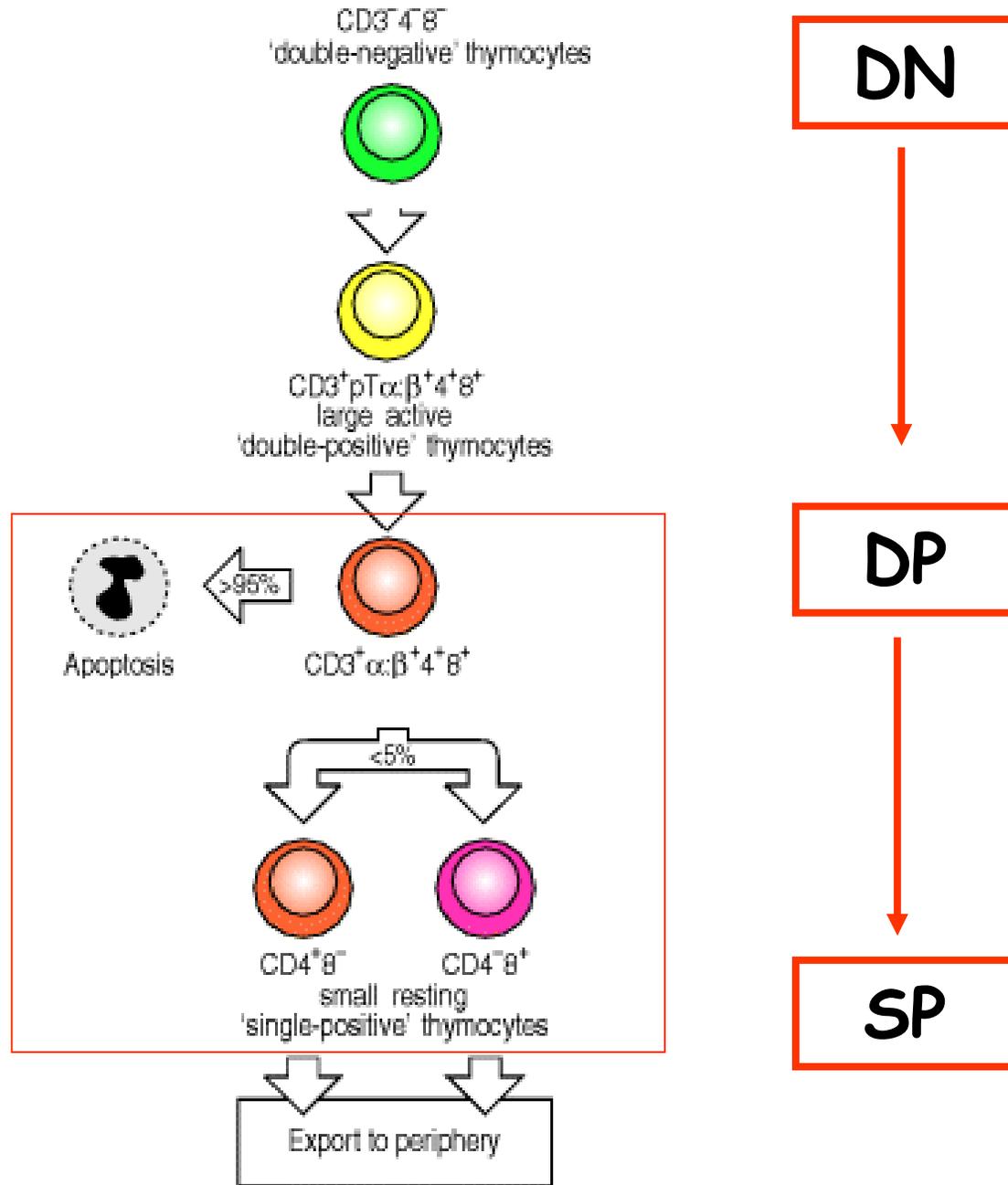
GENERACIÓN DE DIVERSIDAD del TCR

- 1- existencia de varios segmentos V-D-J para la cadena β y V-J para la cadena α
- 2- asociación de ambas cadenas
- 3- unión imprecisa de los segmentos.

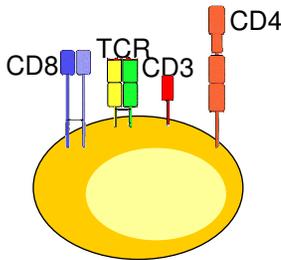
El TCR **NO** sufre hipermutación somática.

Selección
Tímica

(inducción de
tolerancia
central T)

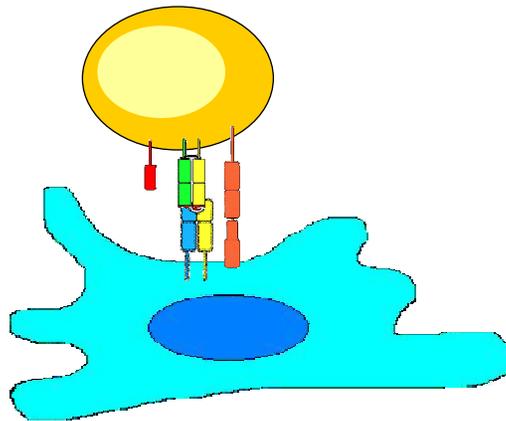


Inducción de tolerancia central de linfocitos T.



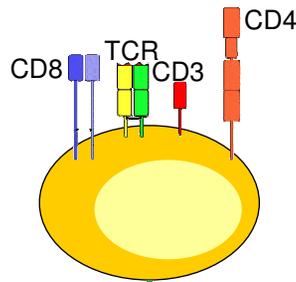
Timocitos DP expresando el TCR

El TCR es un receptor PROMISCOUO....

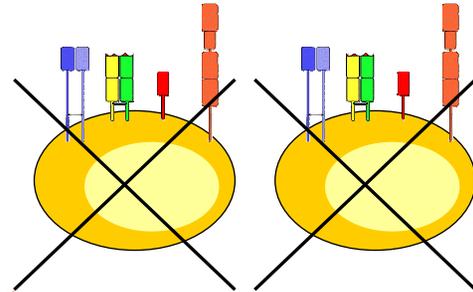


El timocito NECESITA interactuar con los complejos péptido propio-MHC expresadas por las CET para sobrevivir.

Selección positiva:
sobreviven las células que reciben señales de baja intensidad a través del TCR.

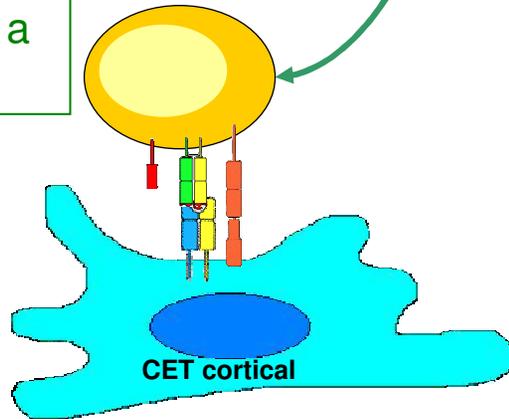


Timocitos DP
expresando
BAJOS niveles de
TCR

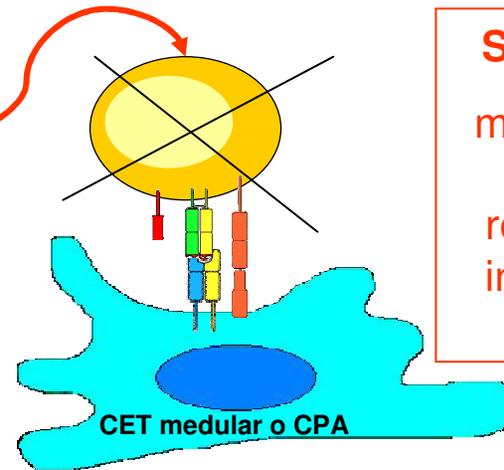


Muerte por abandono

Si no se reciben señales a través del TCR el timocito muere porque no se selecciona positivamente



Timocitos
expresando ALTOS
niveles de TCR

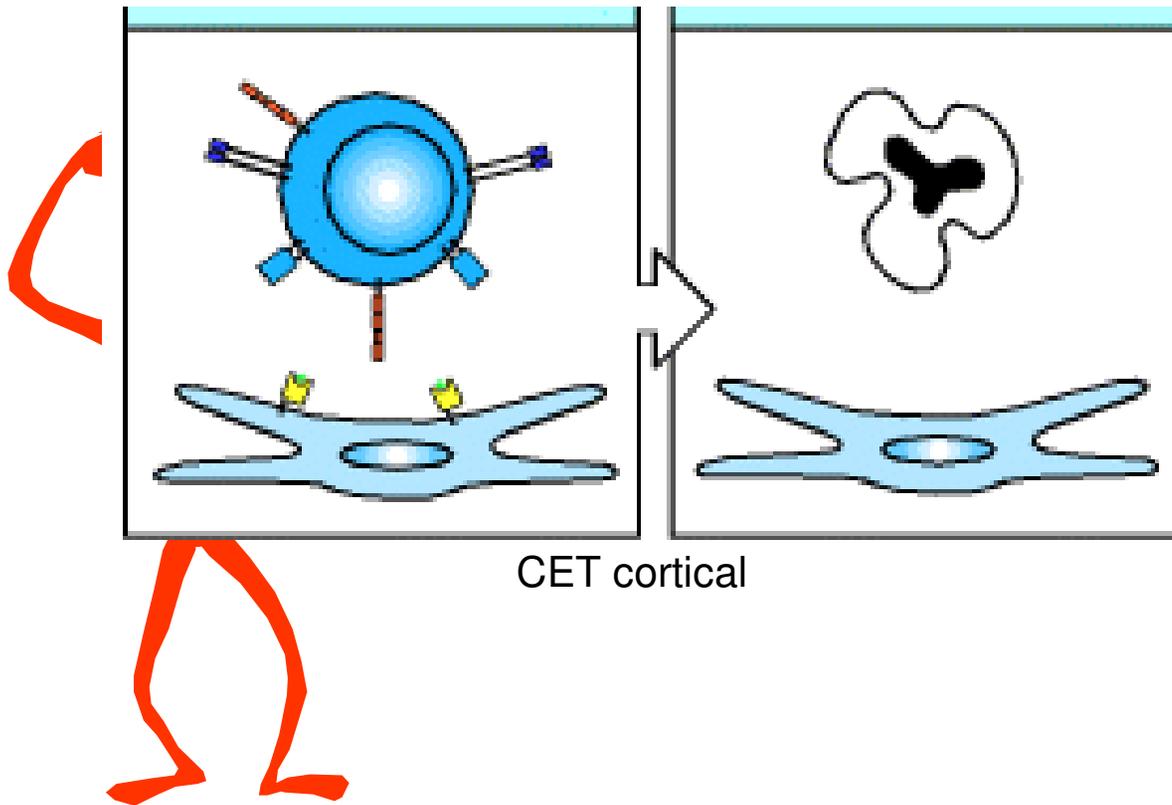


Selección negativa:

mueren por apoptosis los timocitos que reciban señales muy intensas a través del TCRs.

Emigran timocitos SP y autorestrictos

¿Qué ocurre con los timocitos cuyos TCR son incapaces de interaccionar con las MHC del individuo?



Mueren por apoptosis
porque no logran ser
seleccionados
positivamente
(muerte por abandono)

¿Qué ocurre con los timocitos cuyos TCR son capaces de interaccionar con las MHC del individuo?

Depende de la **intensidad de la señal** recibida a través del TCR:



Señales de baja intensidad serán consideradas “apropiadas” y el linfocito sobrevive (**selección positiva**)



Señales de alta intensidad, serán consideradas “peligrosas” y el linfocito morirá (**selección negativa**)

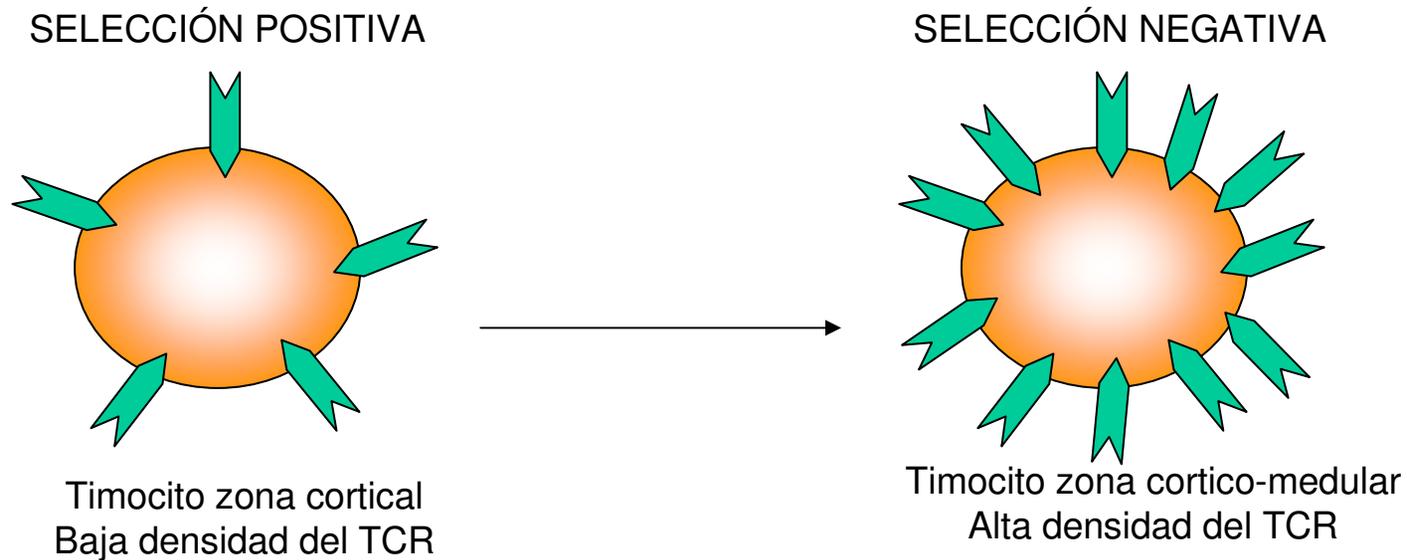
¿Cómo es posible que las señales a través del TCR pueda hacer que el timocito sobreviva en la selección positiva y muera en la negativa?

Existen dos modelos que intentan contestar este interrogante

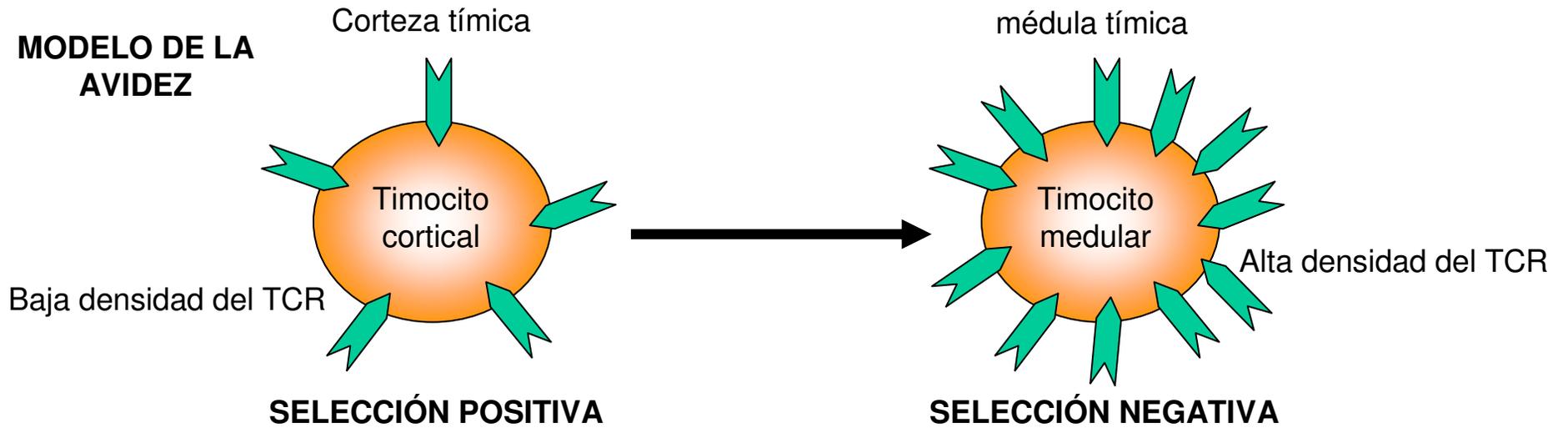
- 1. Modelo de la avidéz**
- 2. Modelo de la afinidad**

MODELO DE LA AVIDEZ

La intensidad de la señal recibida por el TCR del timocito depende de la **afinidad** del TCR por su ligando y la **densidad de moléculas** involucradas en la interacción.



MODELO DE LA AVIDEZ



Timocito específico para péptido propio

ALTA afinidad del TCR por su ligando
 =
Avidéz baja/intermedia por su ligando
 =
 Se selecciona positivamente y sobrevive

ALTA afinidad del TCR por su ligando
 =
Avidéz alta por su ligando
 =
 Se selecciona negativamente y MUERE

Timocito específico para péptido no propio

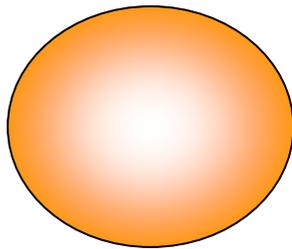
BAJA afinidad del TCR por su ligando
 =
Avidéz baja por su ligando
 =
 Se selecciona positivamente y sobrevive

BAJA afinidad del TCR por su ligando
 =
Avidéz intermedia
 =
 NO se selecciona negativamente y sobrevive

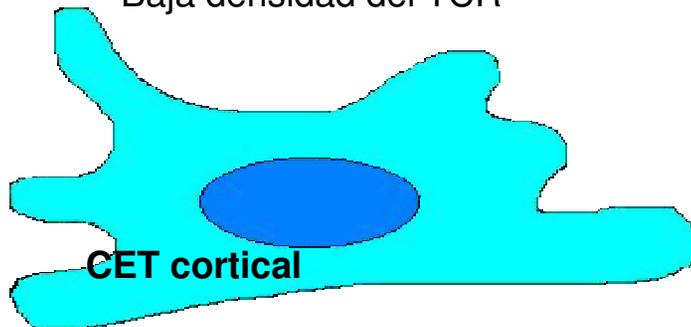
MODELO DE LA AFINIDAD

La intensidad de la señal recibida por el TCR del timocito depende fundamentalmente de la **afinidad** del TCR por su ligando y es independiente de la densidad de moléculas involucradas.

SELECCIÓN POSITIVA



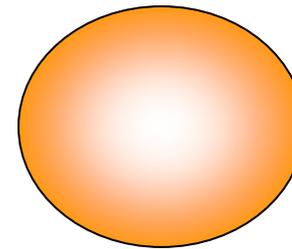
Timocito zona cortical
Baja densidad del TCR



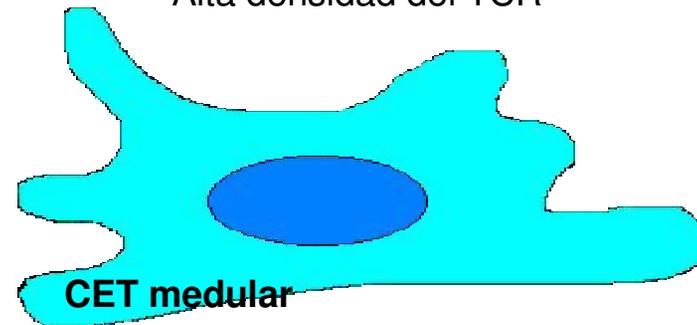
CET cortical

Las CETc pueden procesar proteínas de una forma única. Se generan complejos péptido-MHC que se asocian al TCR en forma inestable generando señales de baja intensidad

SELECCIÓN NEGATIVA



Timocito zona cortico-medular
Alta densidad del TCR



CET medular

Las CETm y las CPA pueden procesar normalmente a las proteínas. Se pueden procesar y presentar numerosas proteínas propias.

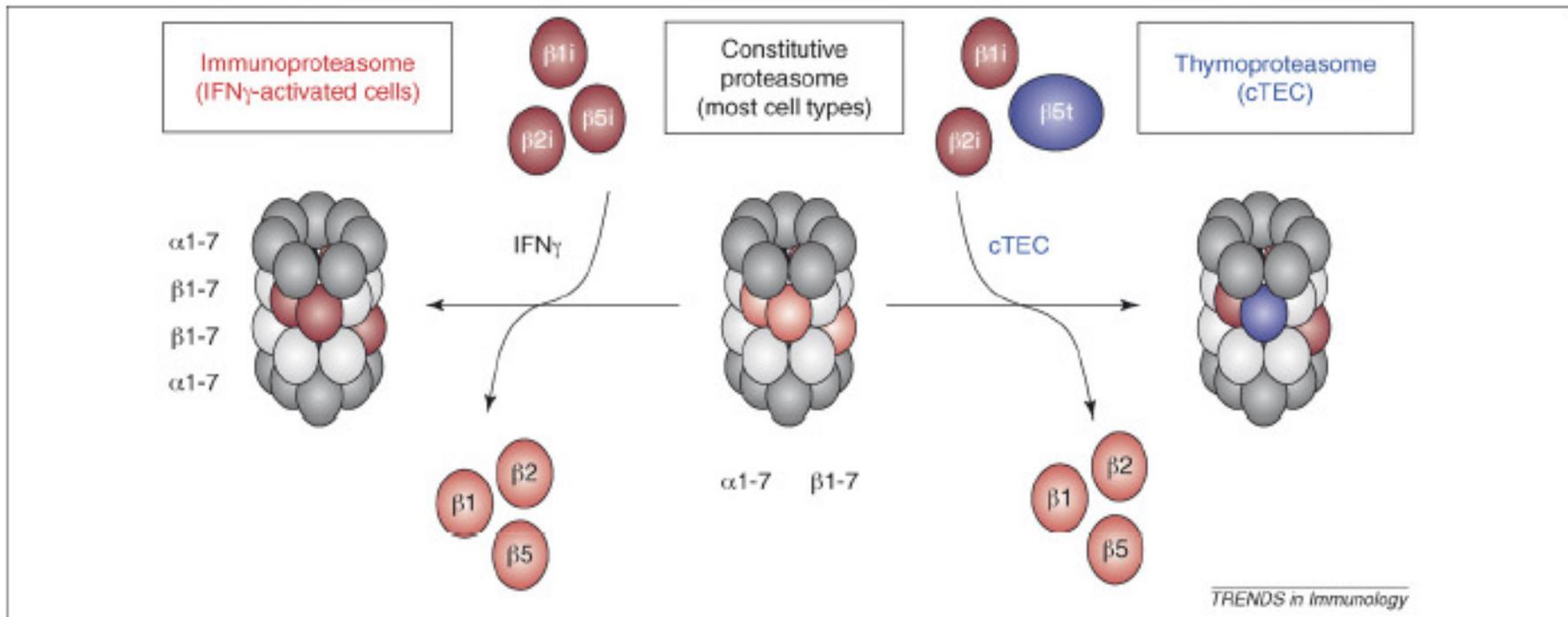
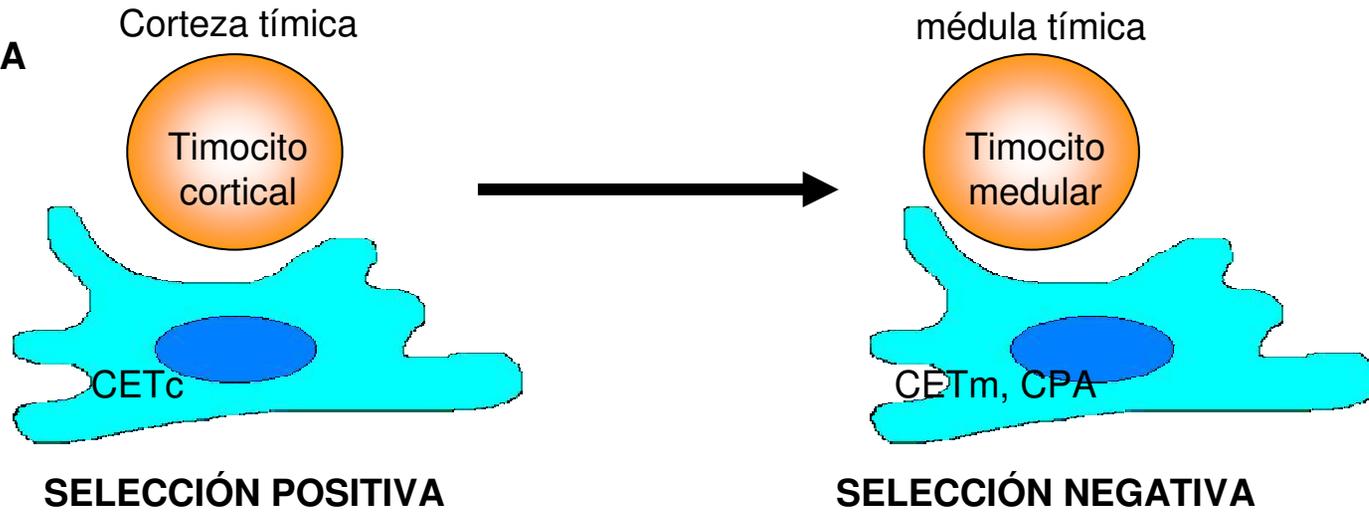


Figure 2. Proteasomes, immunoproteasomes, and thymoproteasomes. 20S proteasomes are responsible for proteolytic activity of the proteasomes and are composed of 28 subunits arranged as a cylinder in four heteroheptameric rings with a $\alpha_{1-7}\beta_{1-7}\beta_{1-7}\alpha_{1-7}$ configuration. Constitutive or standard proteasome configuration is shown in the middle and is expressed by the majority of cells in the body. In vertebrates, three additional subunits, $\beta 1i$, $\beta 2i$, and $\beta 5i$, are induced by interferon- γ and preferentially incorporated into proteasomes, producing so-called immunoproteasomes (left). A newly identified catalytic subunit of 20S proteasomes, $\beta 5t$, is incorporated in place of $\beta 5$ or $\beta 5i$, and together with $\beta 1i$ and $\beta 2i$ forms the so-called thymoproteasome, which is specifically expressed in cortical epithelial cells (right).

Las CETc gracias a la expresión de un proteasoma particular (timoproteasoma) y proteasas particulares, podrían procesar péptidos propios de forma UNICA y presentarlos en el marco de sus MHC de clase I y clase II.

MODELO DE LA AFINIDAD



Timocito específico para péptido propio

BAJA afinidad del TCR por su ligando
=
Se selecciona positivamente y sobrevive



ALTA afinidad del TCR por su ligando
=
Se selecciona negativamente y MUERE

Timocito específico para péptido no propio

BAJA afinidad del TCR por su ligando
=
Se selecciona positivamente y sobrevive



BAJA afinidad del TCR por su ligando
=
NO se selecciona negativamente y sobrevive

Muchas gracias!