

Ontogenia de linfocitos B y T.

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

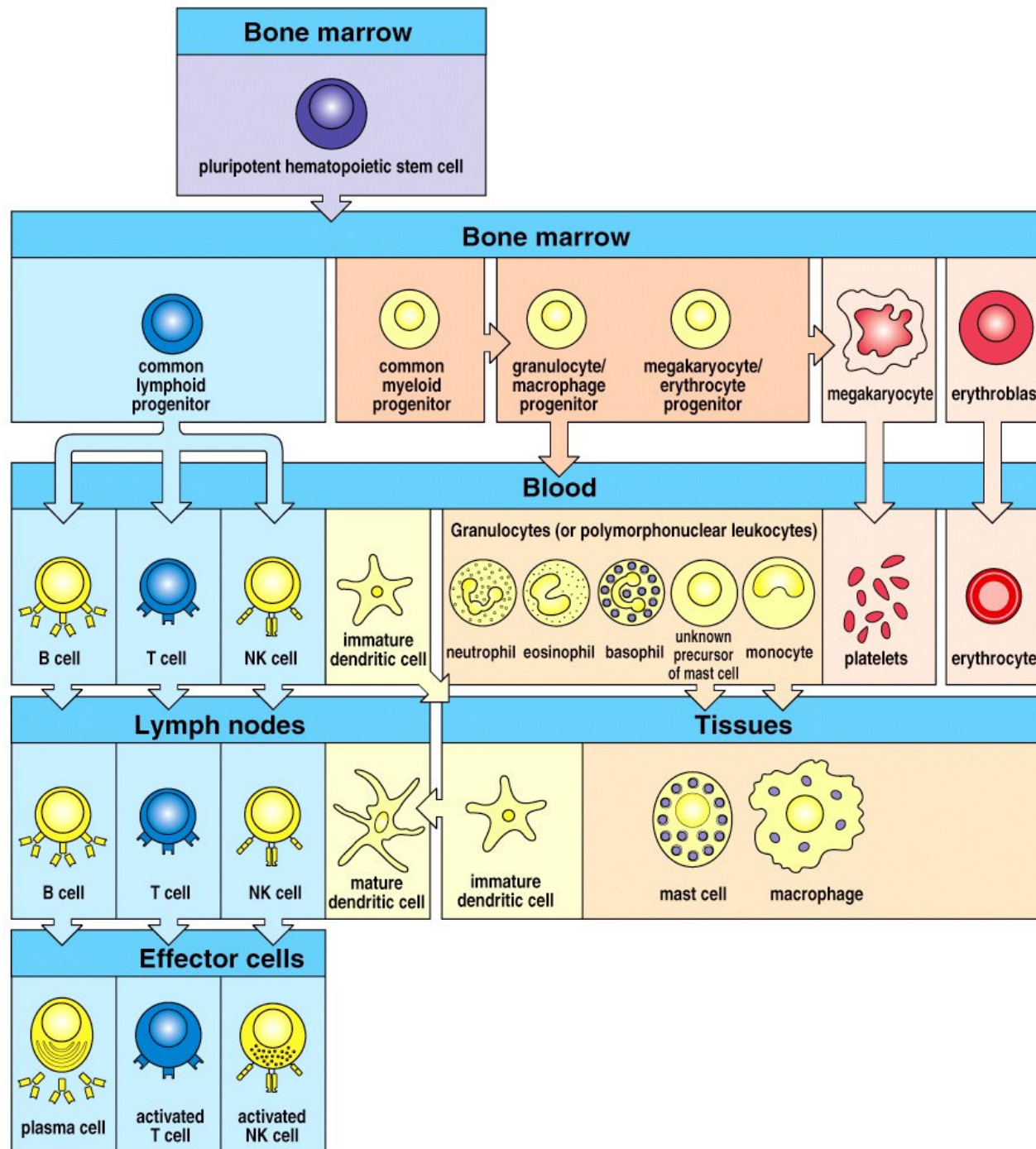


Figure 1-3 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

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

DISTINTAS ESTRATEGIAS

- **Fagocitos**



RRPs

Moléculas conservadas

- **Linfocitos**

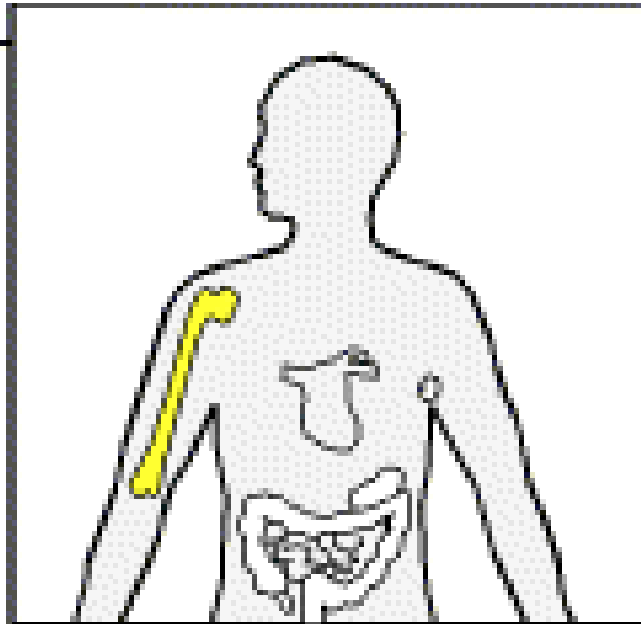


BCR, TCR

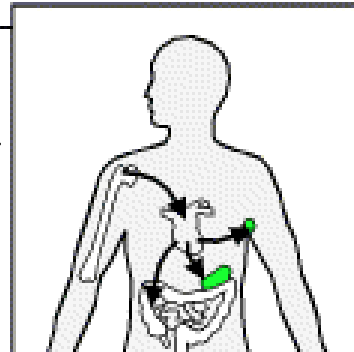
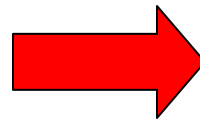
Específicos para un antígeno en particular

DEFINICIÓN de ANTÍGENO
DEFINICIÓN de EPITOPE o Determinante antigénico.

Linfocitos B

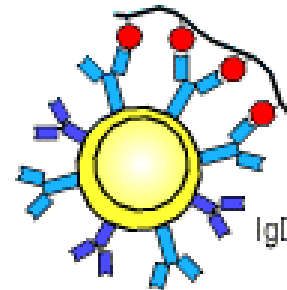


Generation of B-cell receptors
in the bone marrow

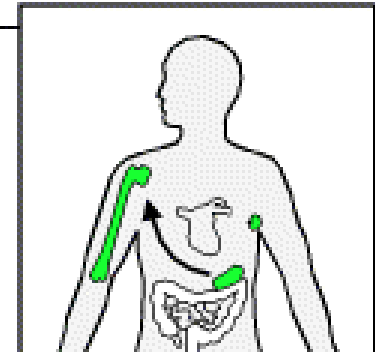
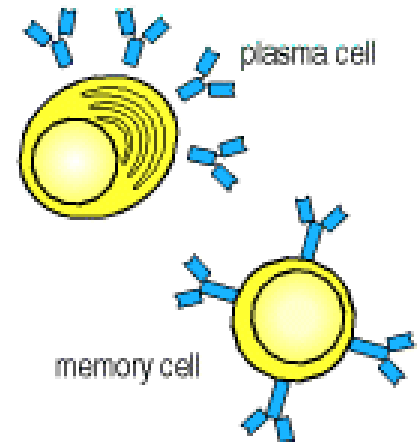


B-cells migrate to the peripheral
lymphoid organs

Mature B cell bound to foreign
antigen is activated

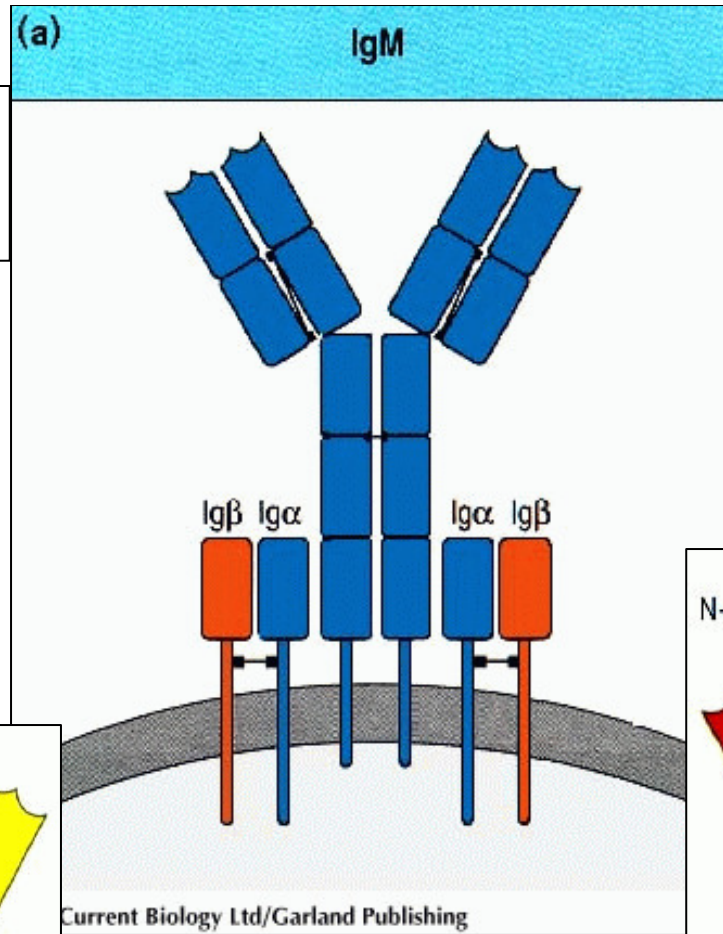


Activated B cells give rise to
plasma cells and memory cells



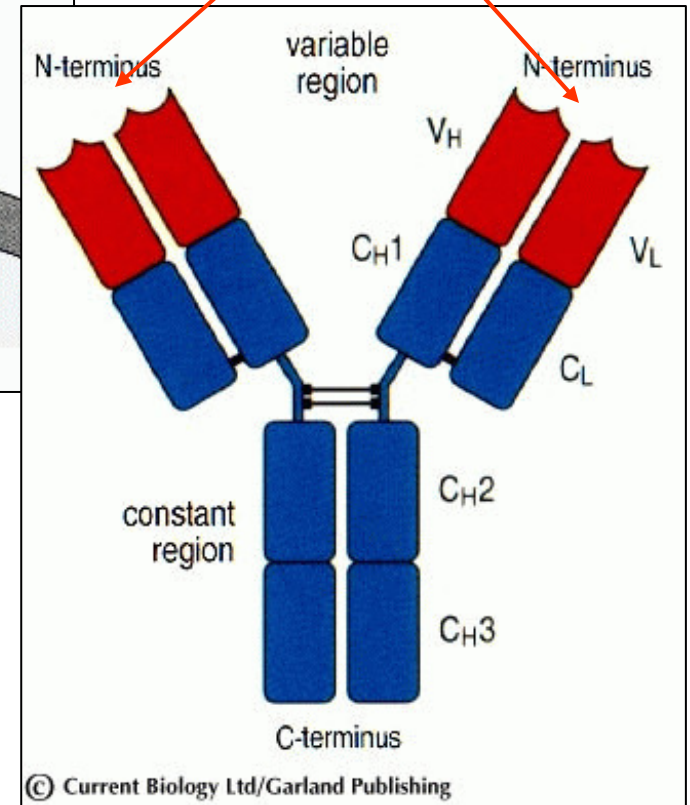
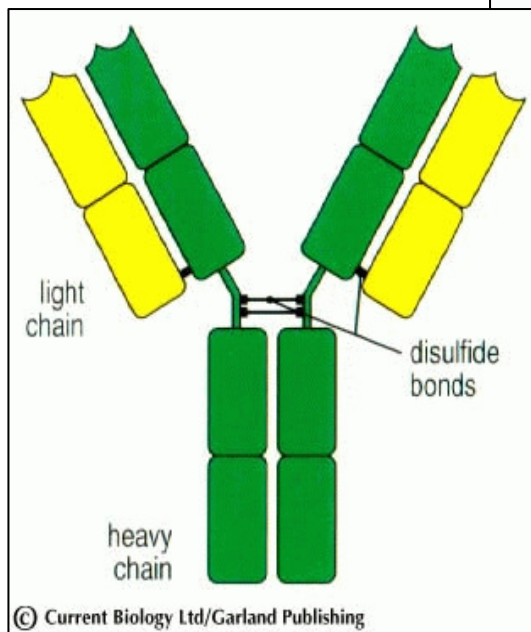
Antibody secretion in bone marrow
and lymphoid tissue and memory
cells in lymphoid tissue

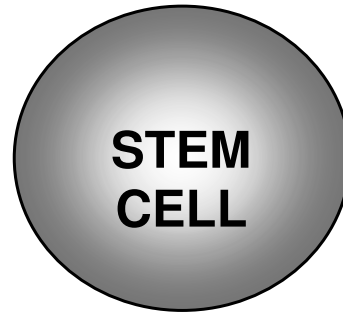
Estructura del BCR



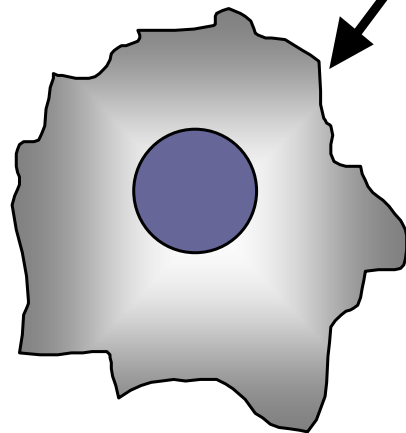
CDR1, CDR2,
CDR3

PARATOPE



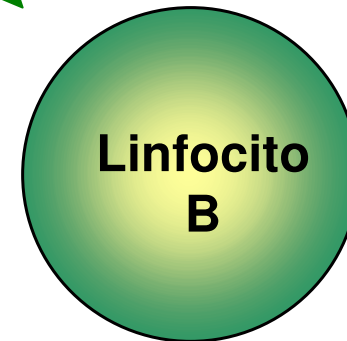


Genes de Ig en
configuración germinal



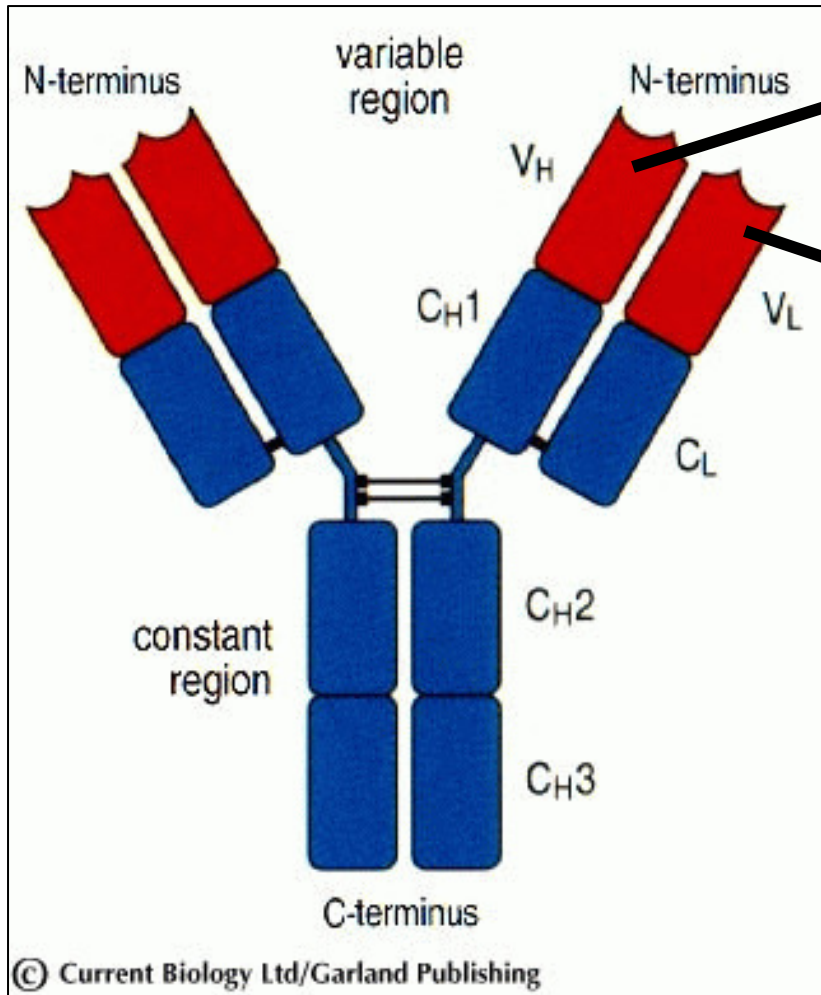
Genes de Ig en
configuración germinal

**RECOMBINACIÓN
SOMÁTICA**



**Genes de Ig
REARREGLADOS**

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

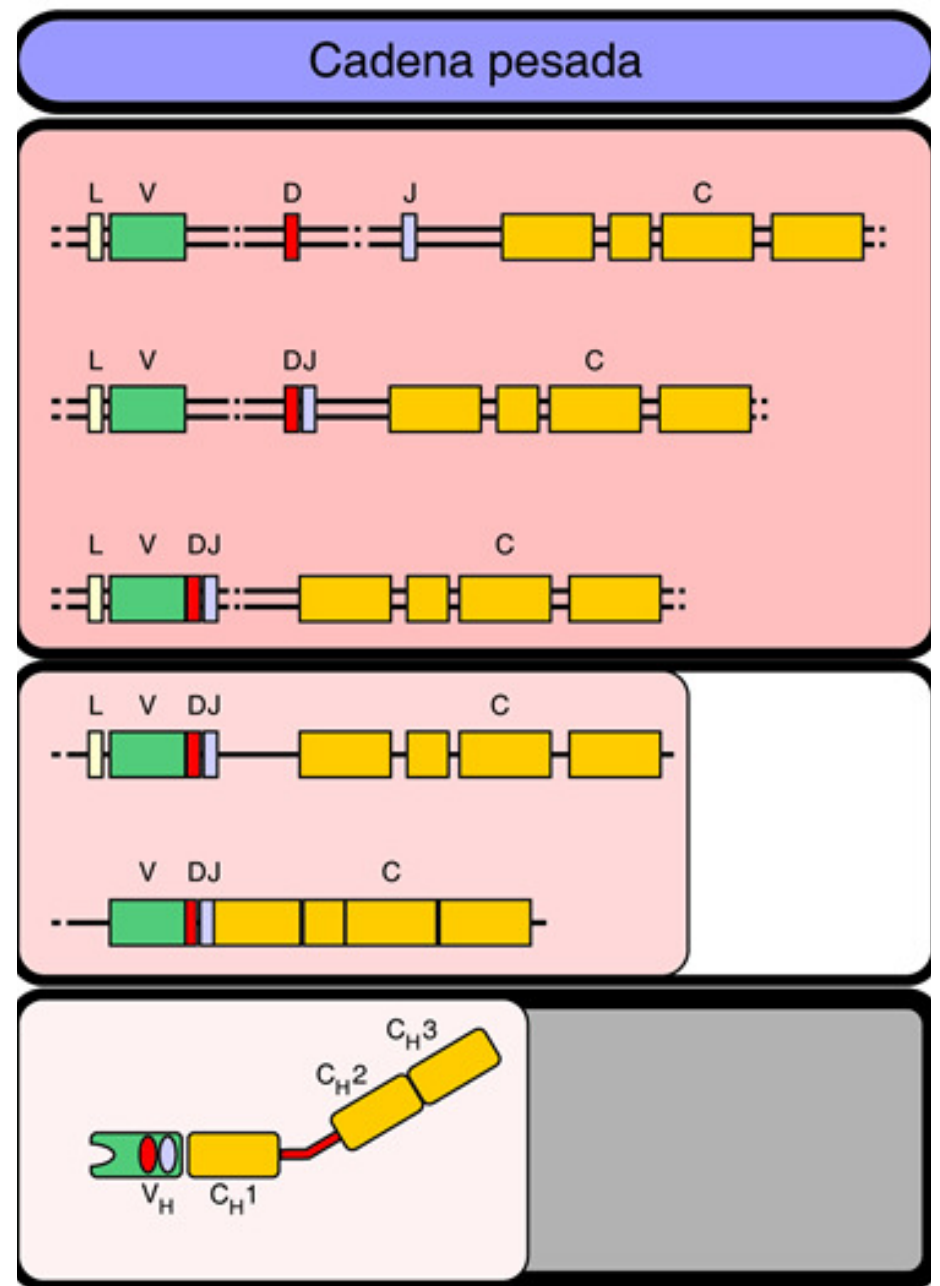
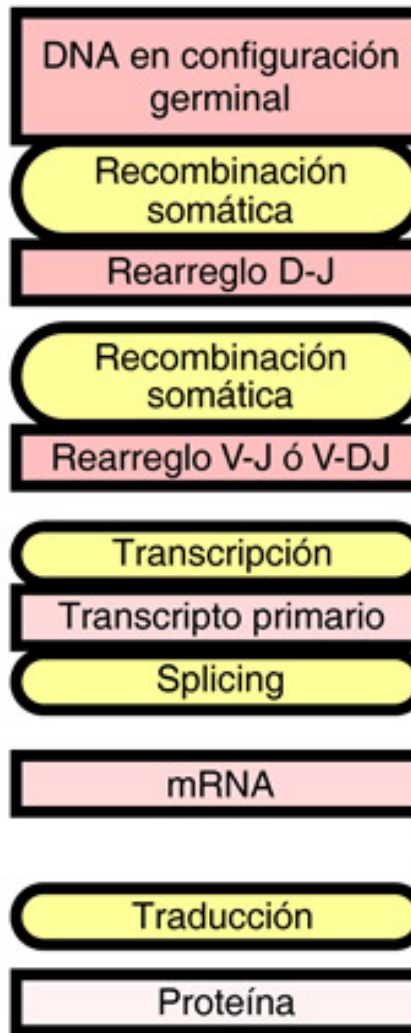


1- Rearreglo de porción V_H (V-D-J).

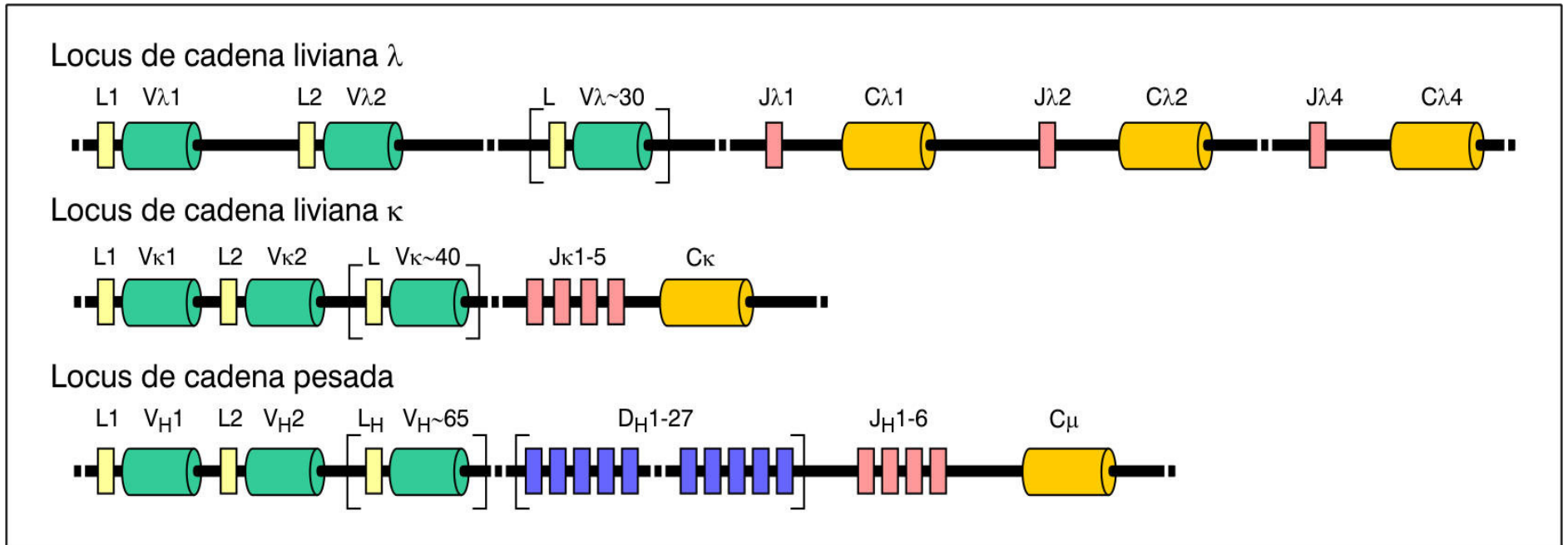
2- Rearreglo de porción V_L (V-J).

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

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

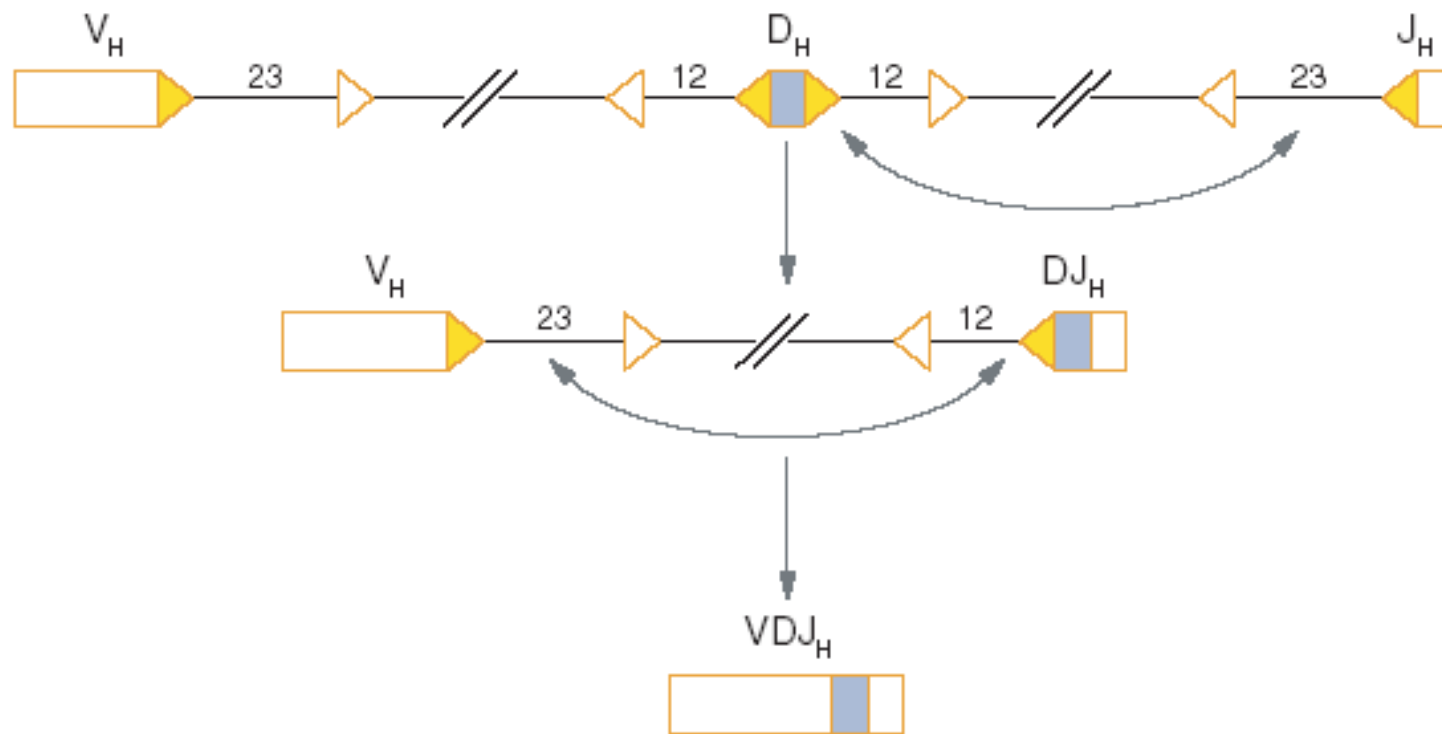


Existen distintos segmentos V_H , D_H , J_H , V_L y J_L .

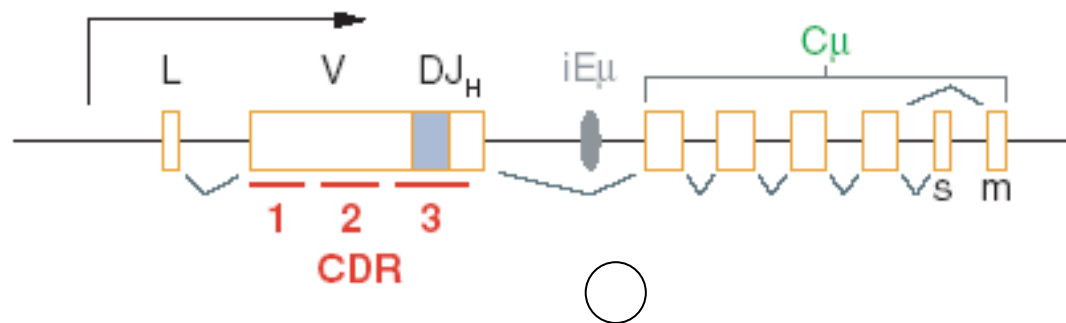


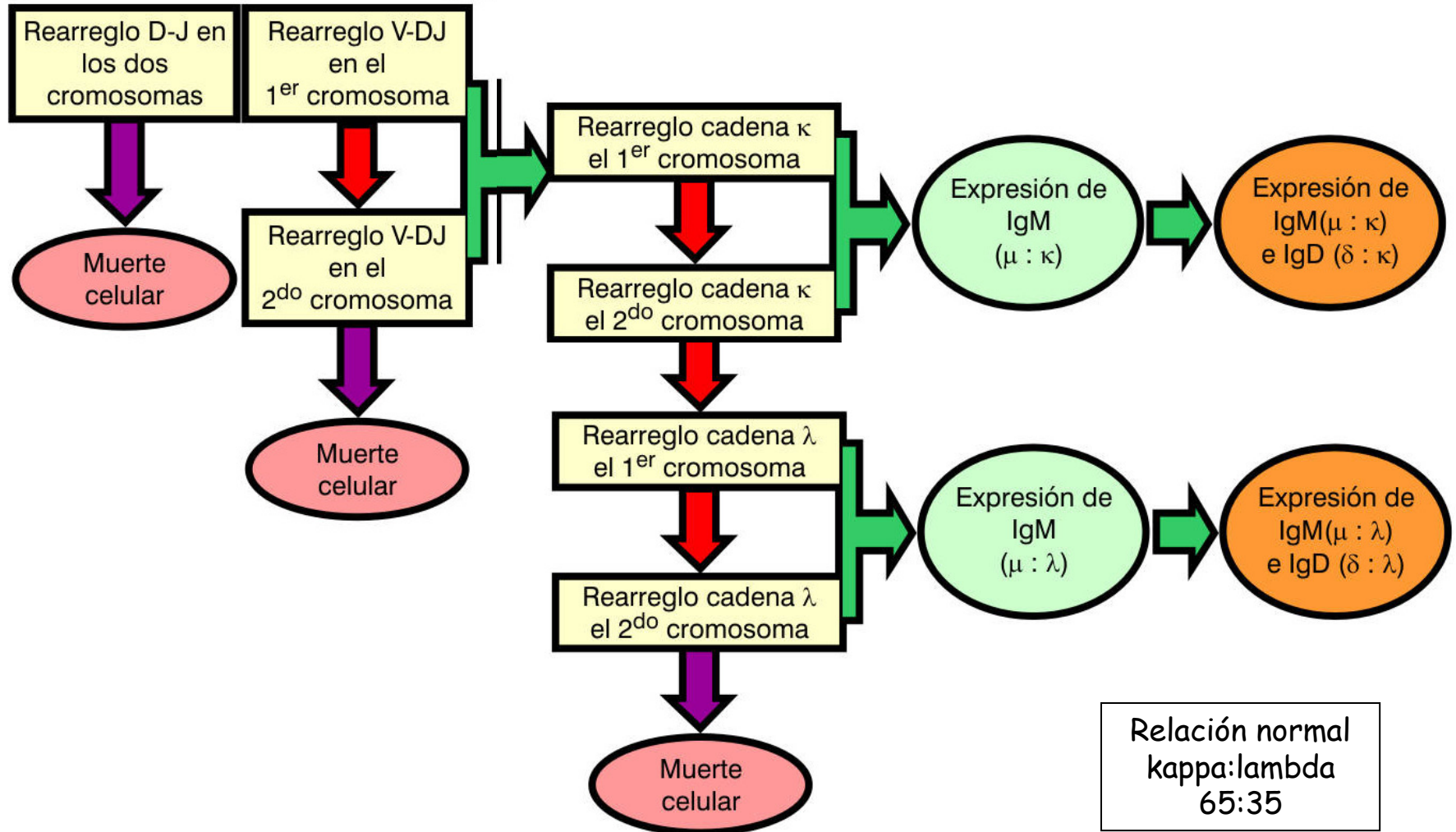
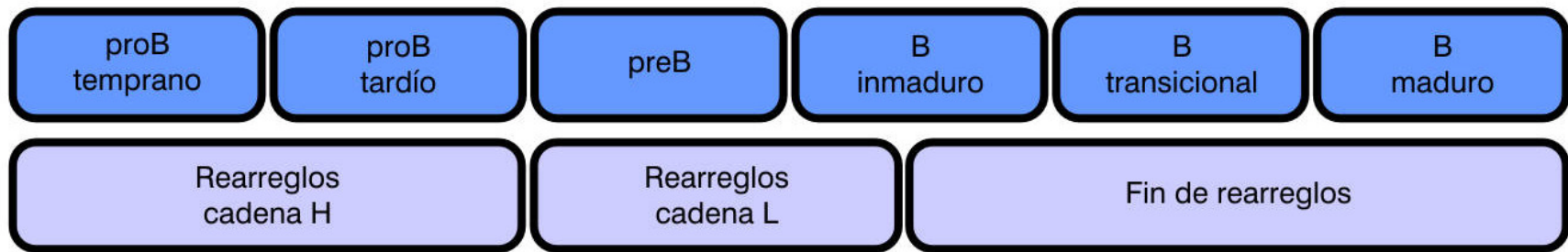
INMUNO-FAINBOIM-005-box008

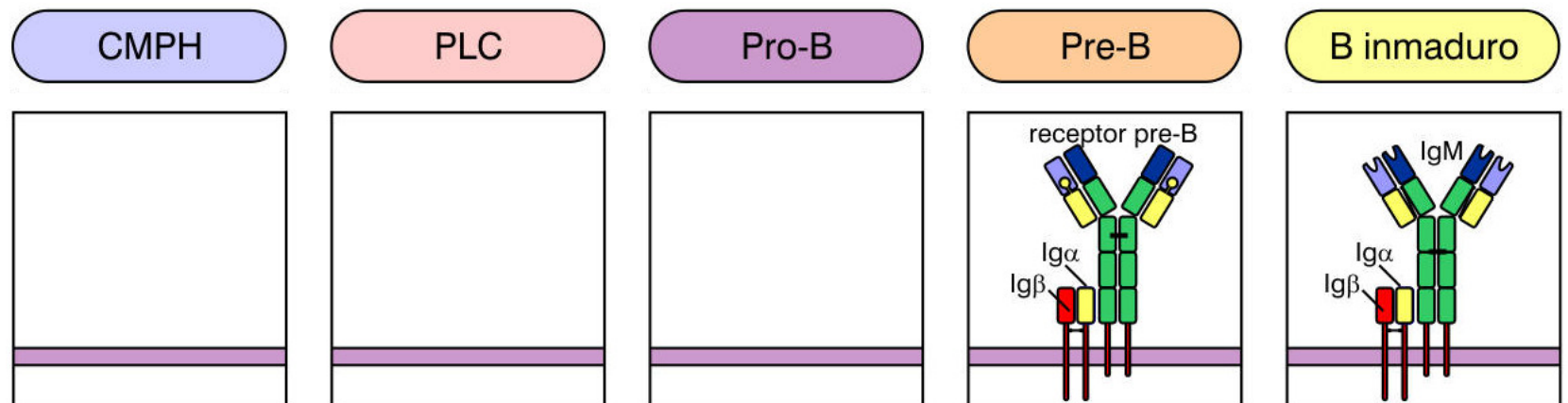
Relación normal
kappa:lambda
65:35



)







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.

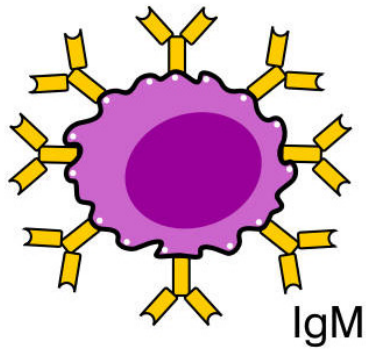
•Inactivación / menor expresión RAG-1 y RAG-2.
• Proliferación.
• Re-expresión de RAG-1 y RAG-2

Inducción de Tolerancia Central

Inducción de Tolerancia Central de linfocitos B

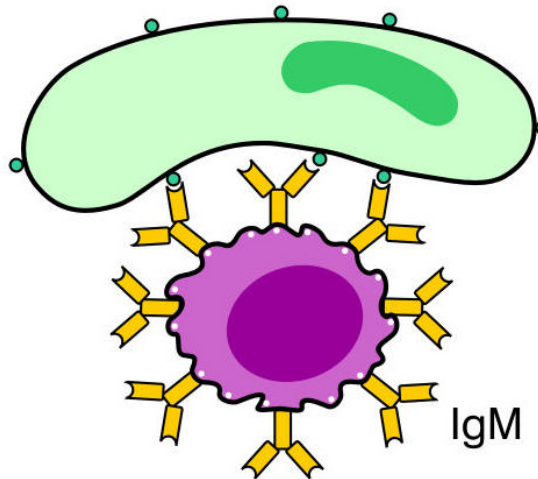
B inmaduro (médula ósea)

Ausencia de señal por BCR

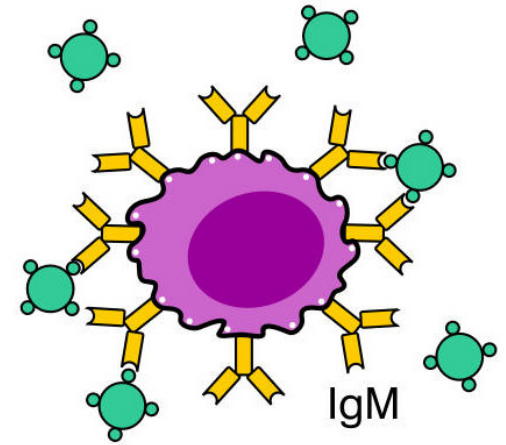


Continúa la maduración

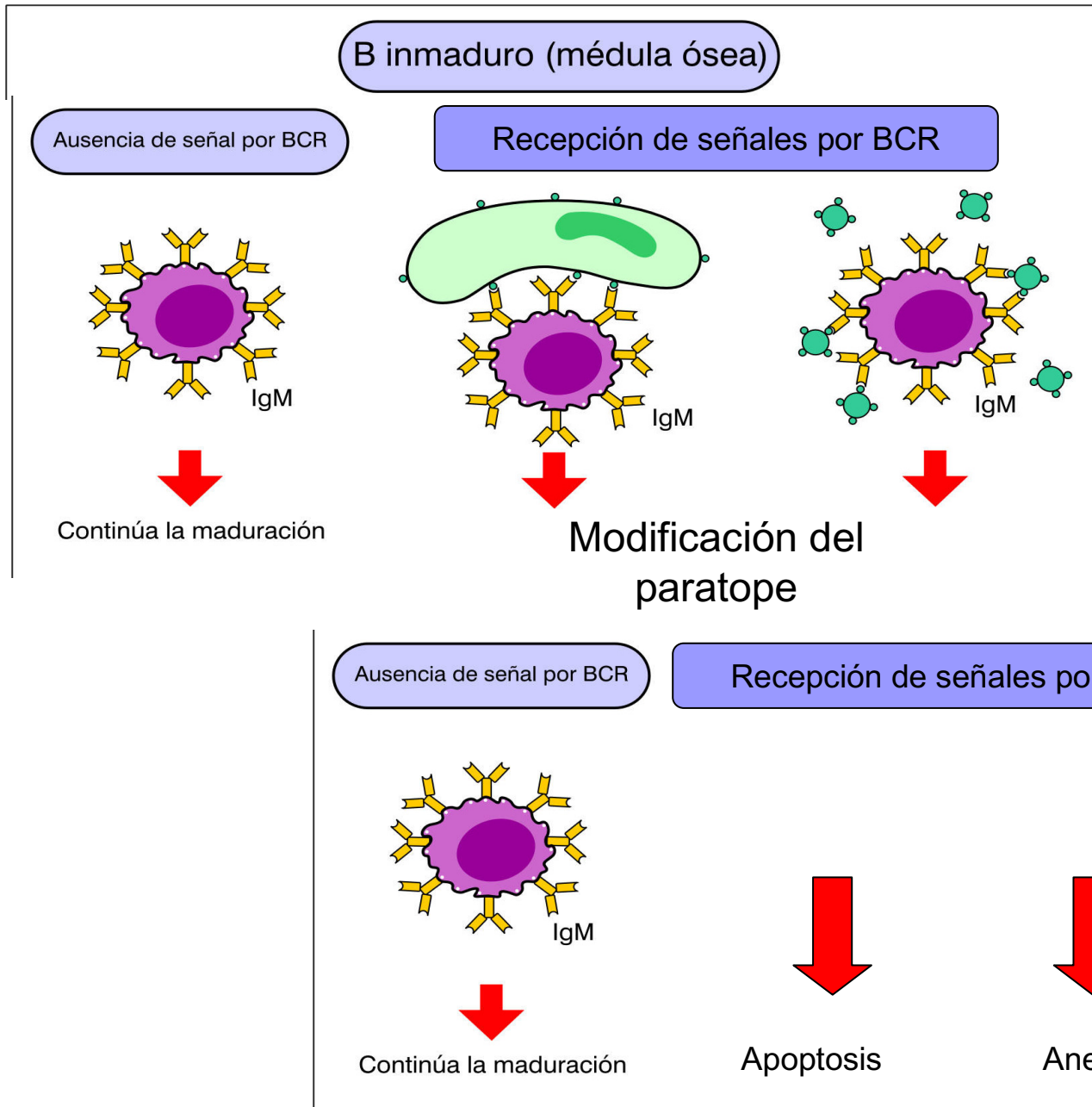
Recepción de señales por BCR

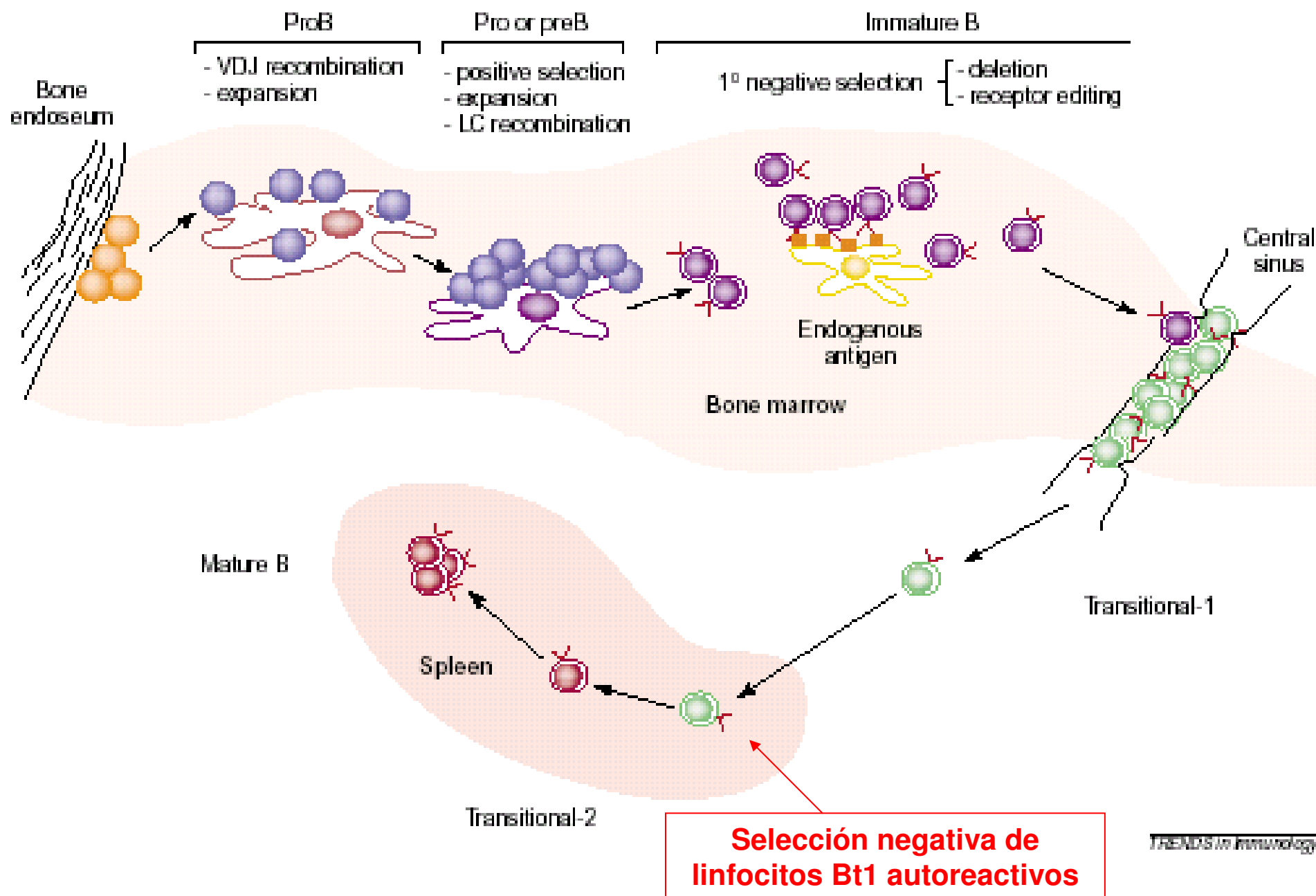


Modificación del paratope



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.

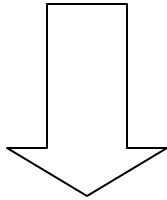
Post-contacto con el antígeno

- 5-** B madura: hipermutación somática.

No todos los fragmentos génicos se encuentran representados con la misma frecuencia:

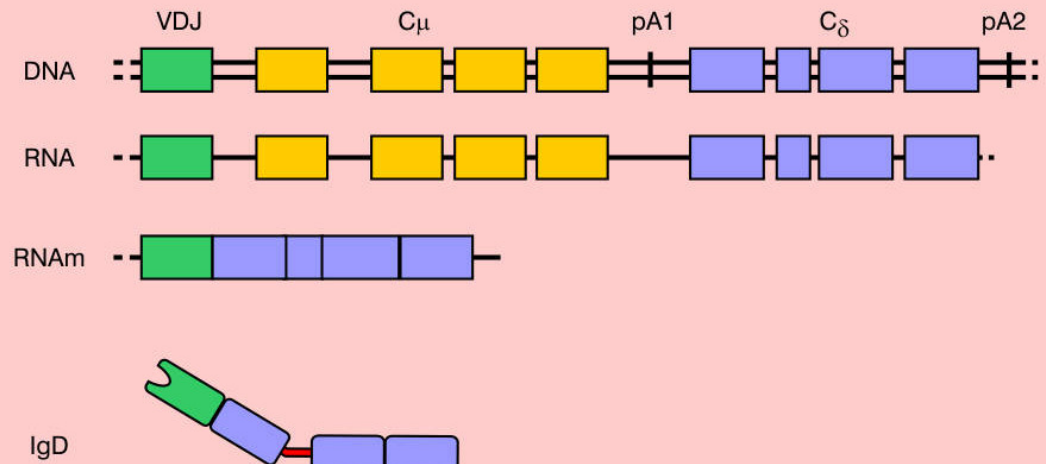
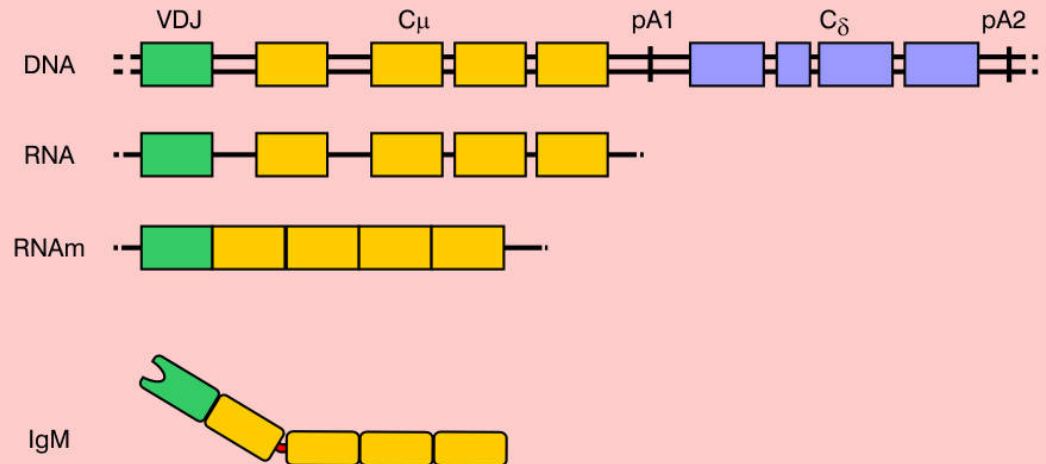
Modificaciones en la cromatina (acetilación de histonas hacen accesible la cromatina y la metilación del ADN reprime la recombinación VDJ), variantes de SSR, selección positiva o negativa.

**Los linfocitos B
maduros expresan en
su superficie IgM e
IgD**

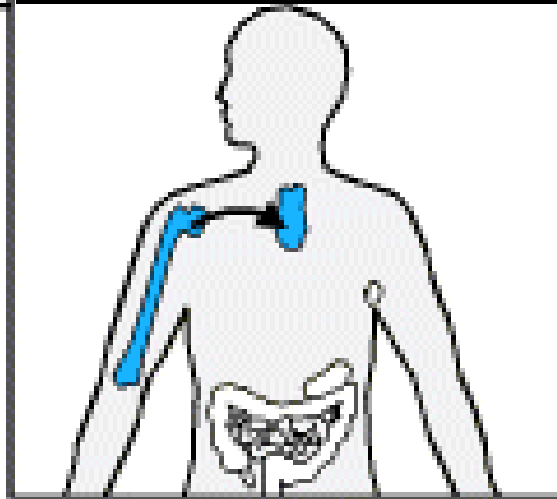


**La misma VH
combinada con C μ y
C δ**

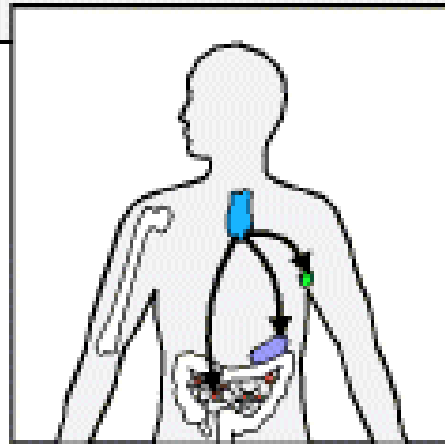
Splicing alternativo entre IgM e IgD



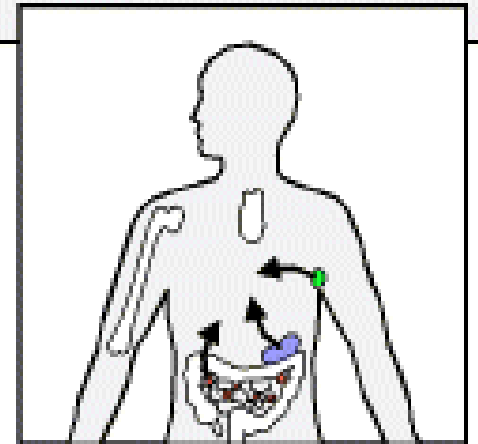
Linfocitos T



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

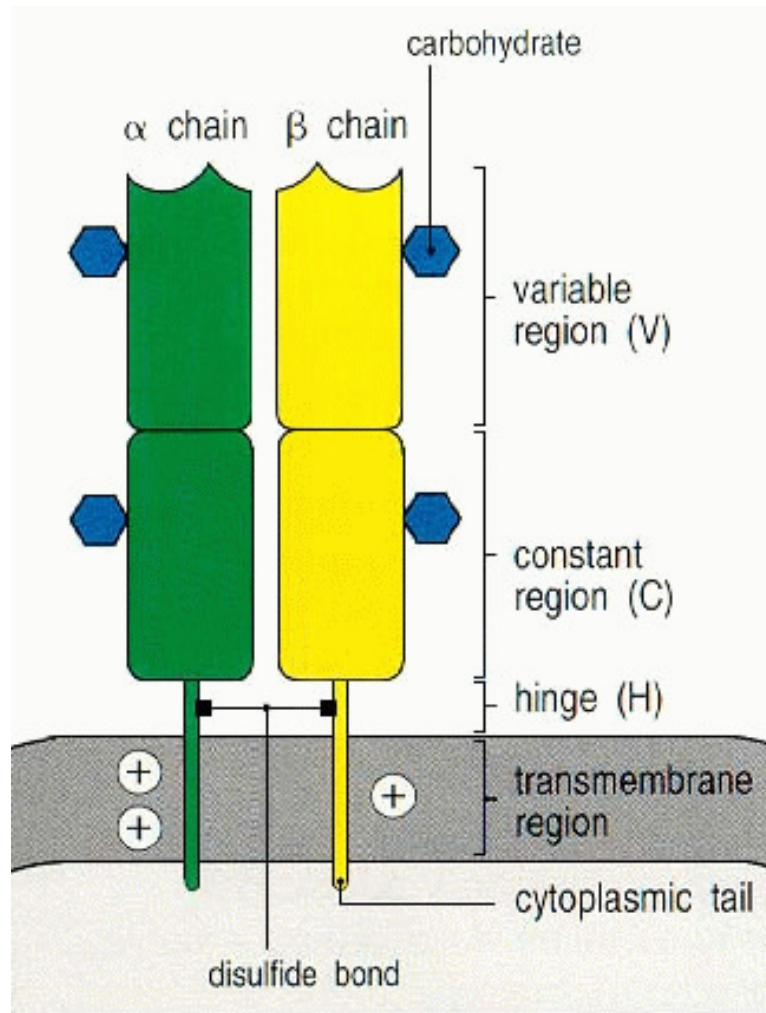


Mature T cells migrate to the peripheral lymphoid organs

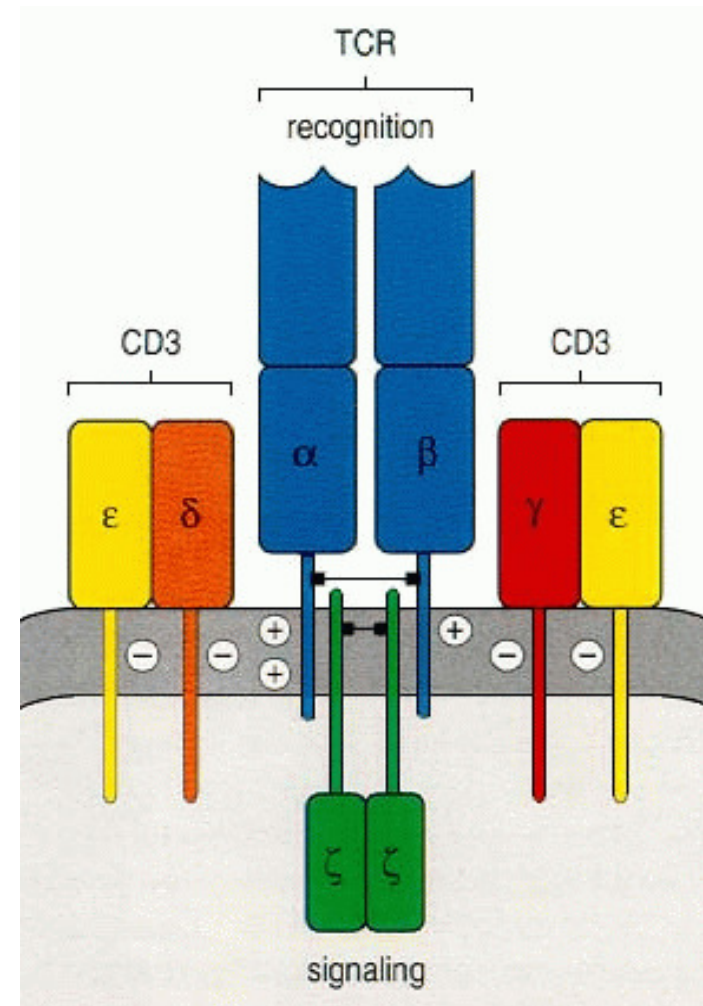


Activated T cells migrate to sites of inflammation

TCR



© Current Biology Ltd/Garland Publishing



© Current Biology Ltd/Garland Publishing

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

ADN en configuración germinal

Recombinación somática

ADN rearreglado

Transcripción

Splicing

Traducción

Proteína

Traducción

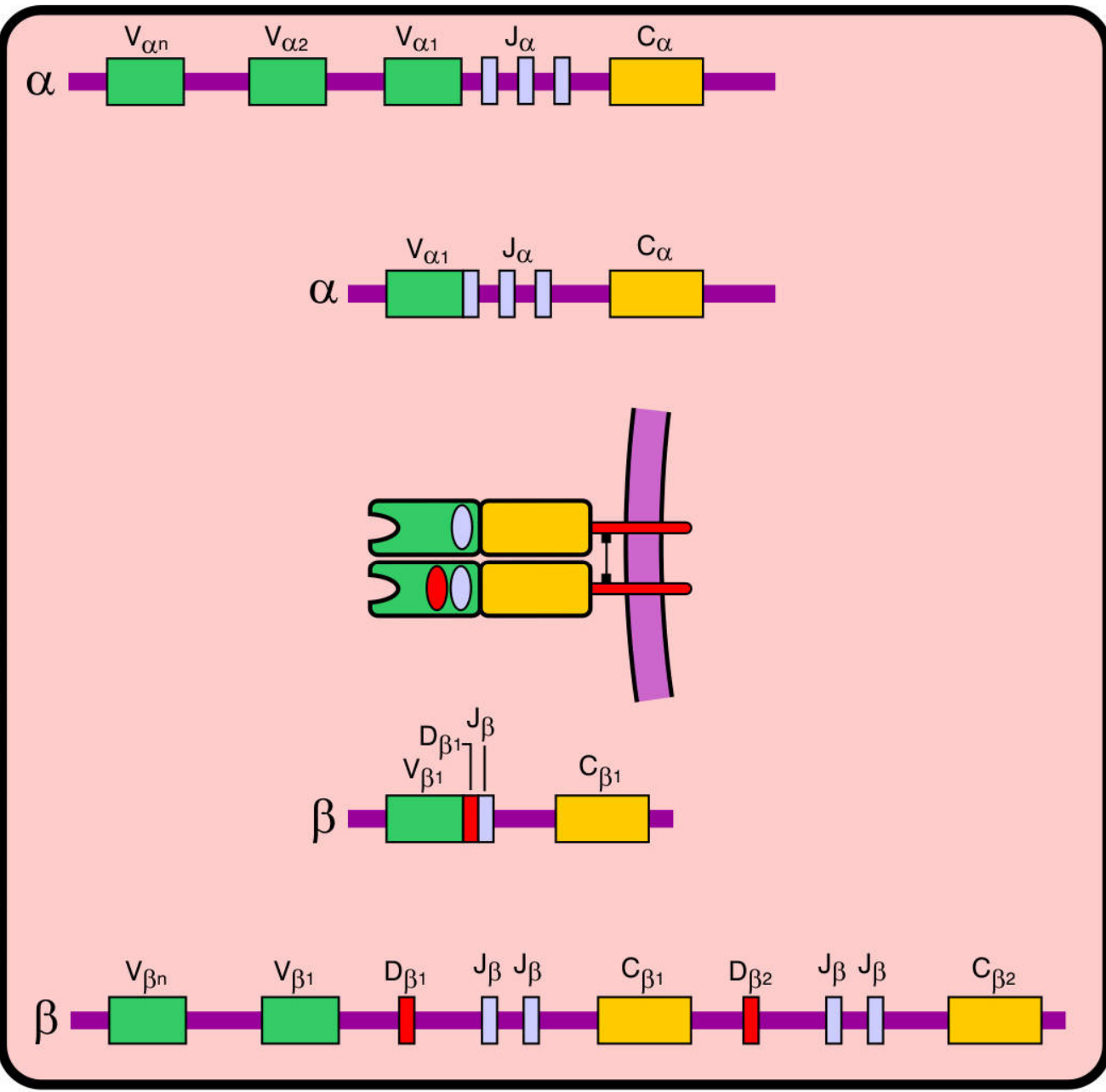
Splicing

Transcripción

ADN rearreglado

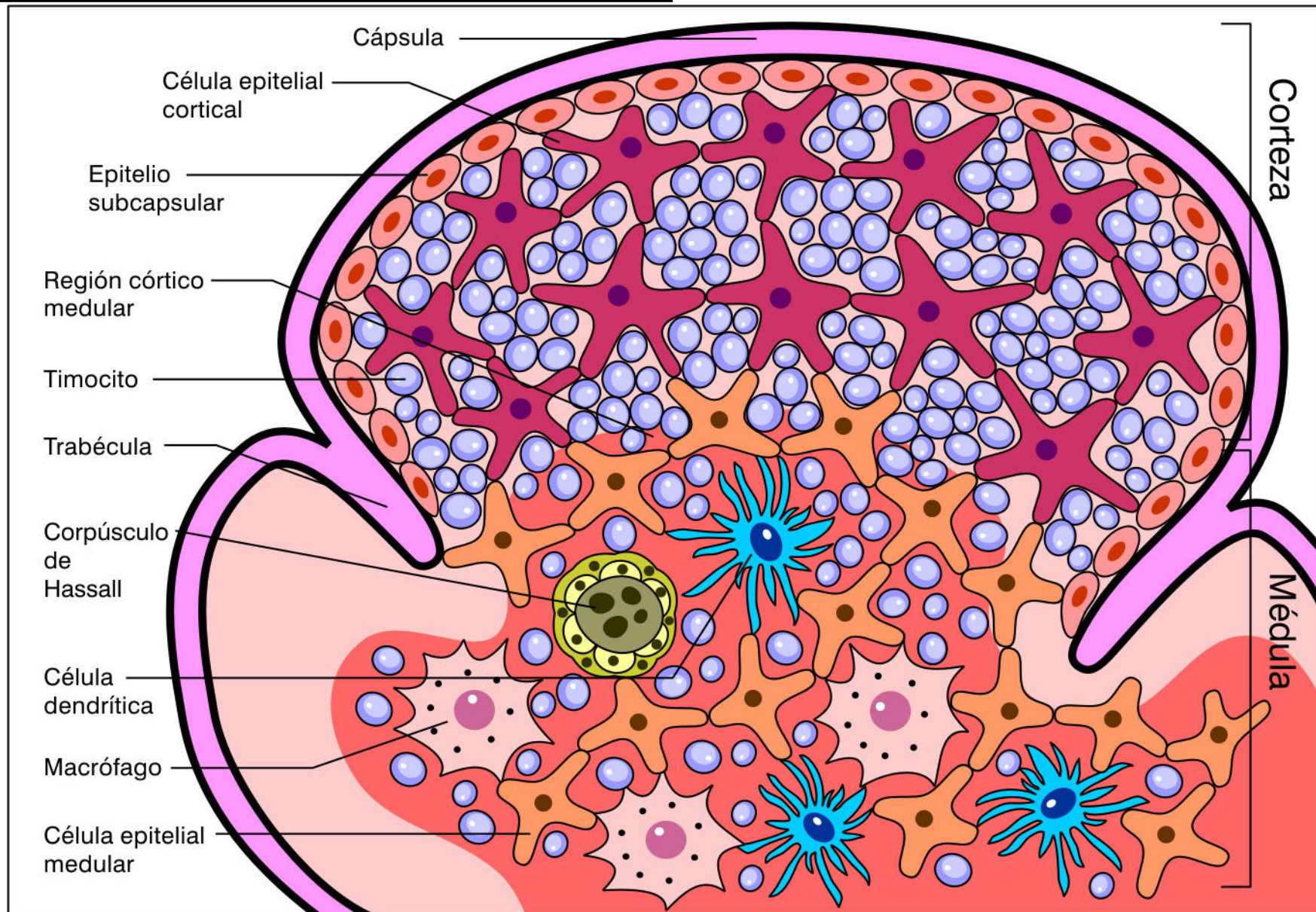
Recombinación somática

ADN en configuración germinal



**Dónde ocurren estos
procesos?**

TIMO



Marcadores y nomenclatura

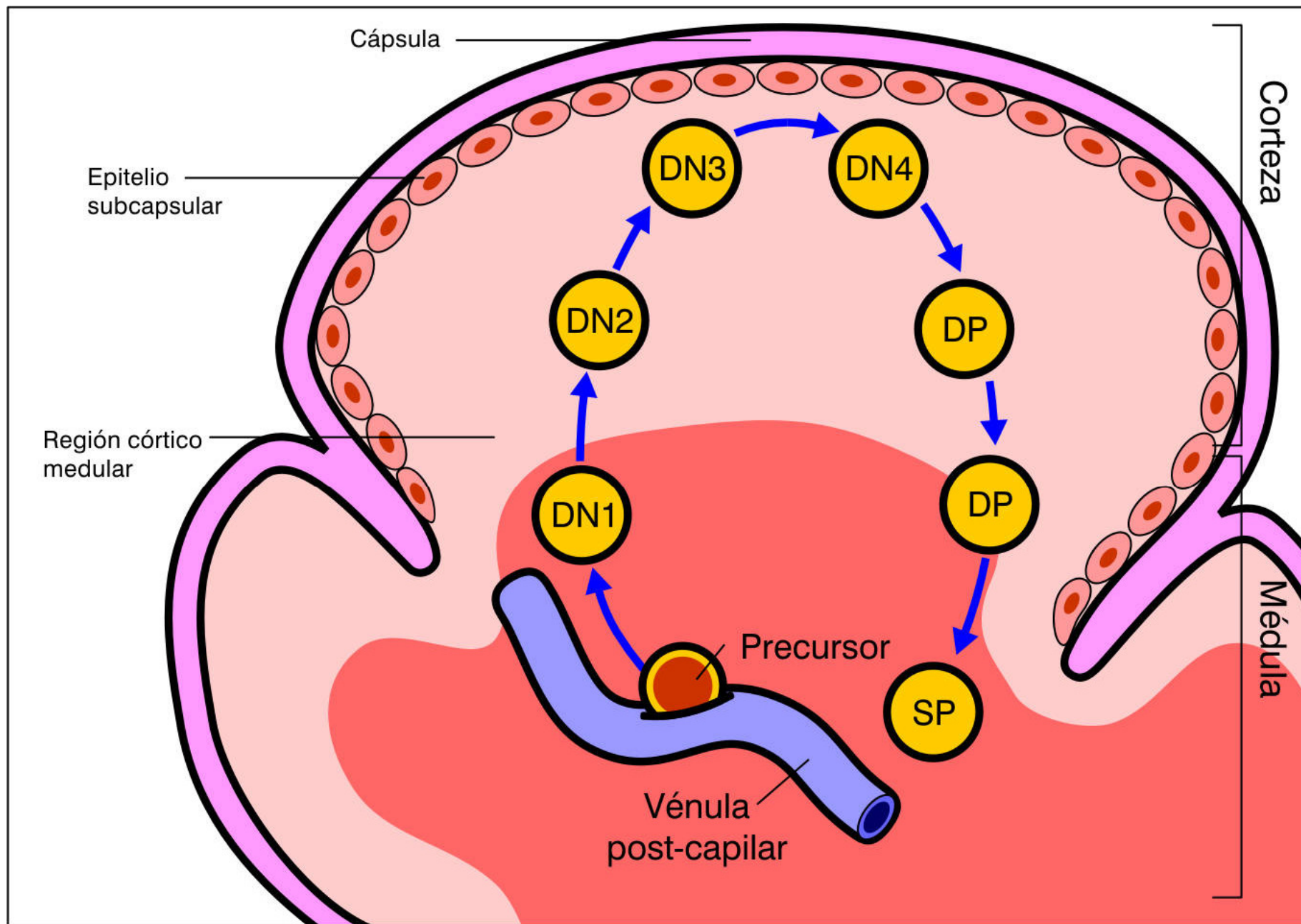
- CD4 y CD8:

CD4⁻ CD8⁻: Dobles negativos (DN)

CD4⁺ CD8⁺: Dobles positivos (DP)

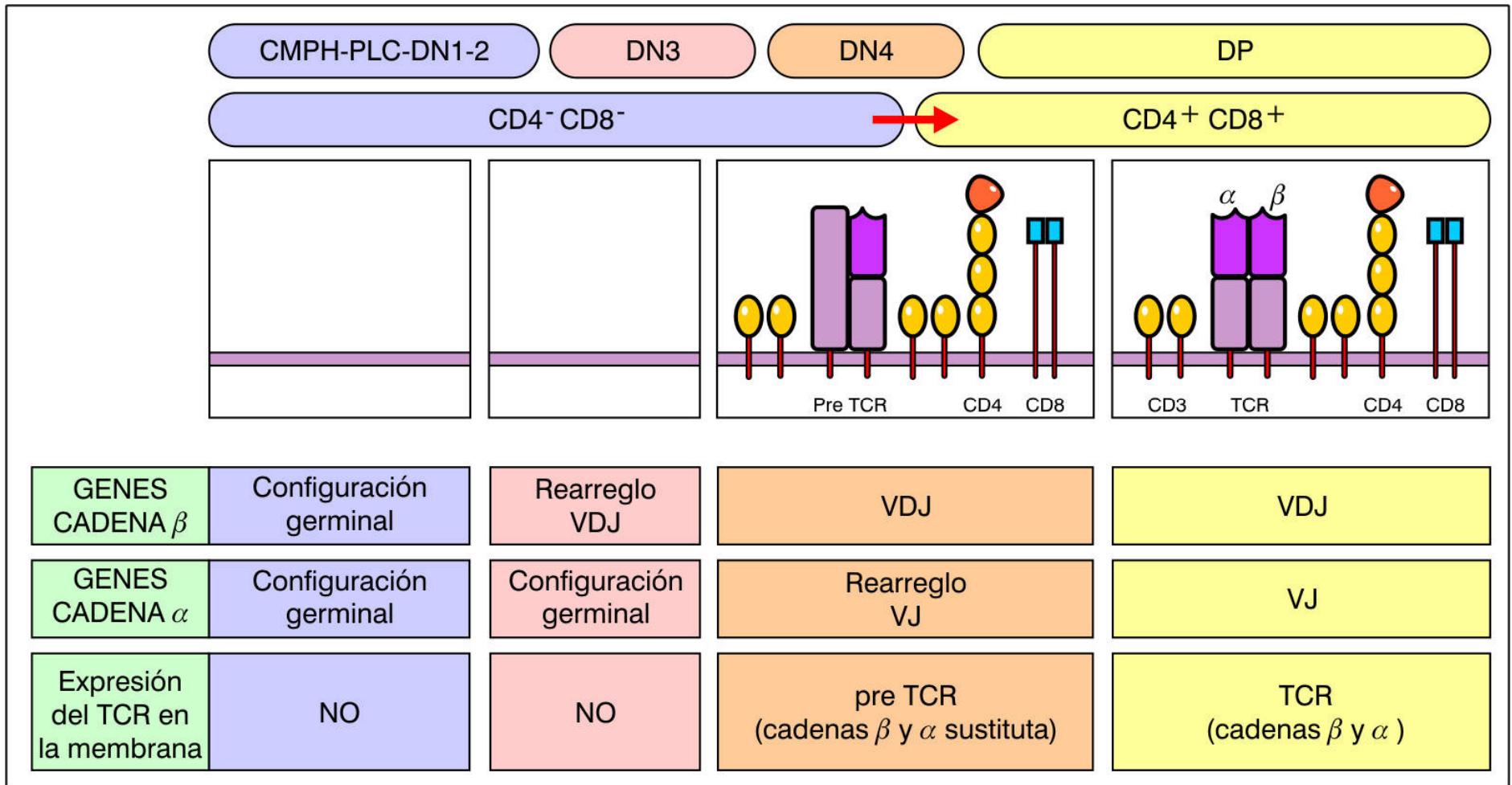
CD4⁺ CD8⁻: Simples positivos (SP)

CD4⁻ CD8⁺: Simples positivos (SP)



INMUNO-FAINBOIM-007-008

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



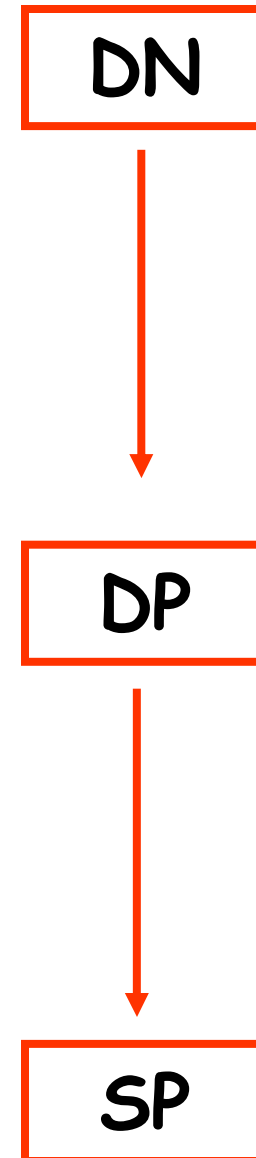
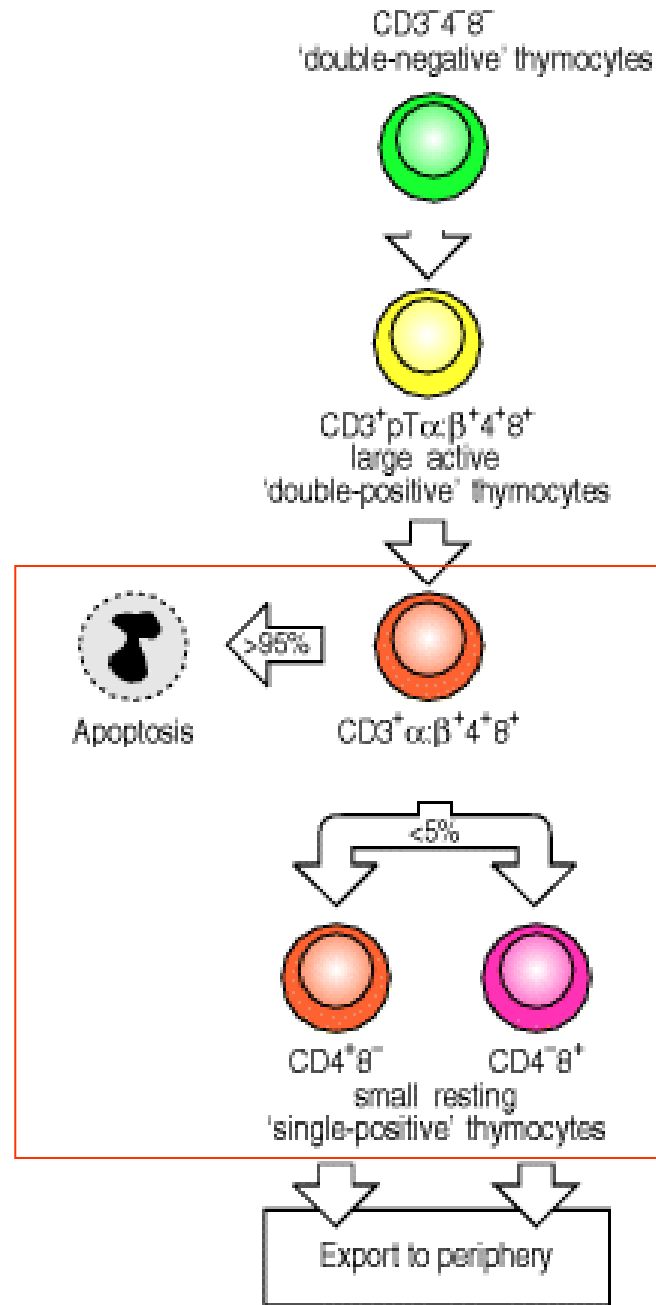
GENERACIÓN DE DIVERSIDAD del TCR

- 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.

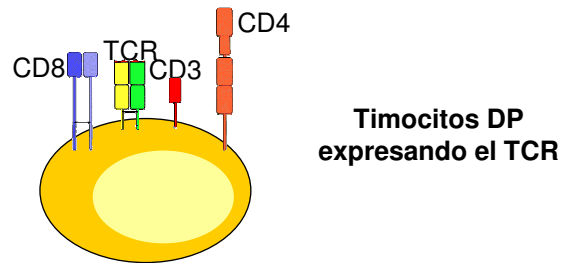
El TCR **NO** sufre hipermutación somática.

Selección
Tímica

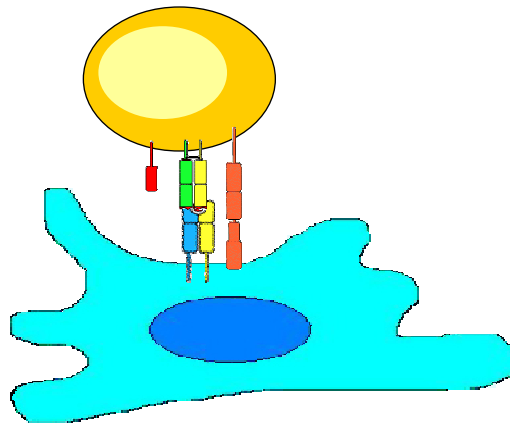
(inducción de
tolerancia
central T)



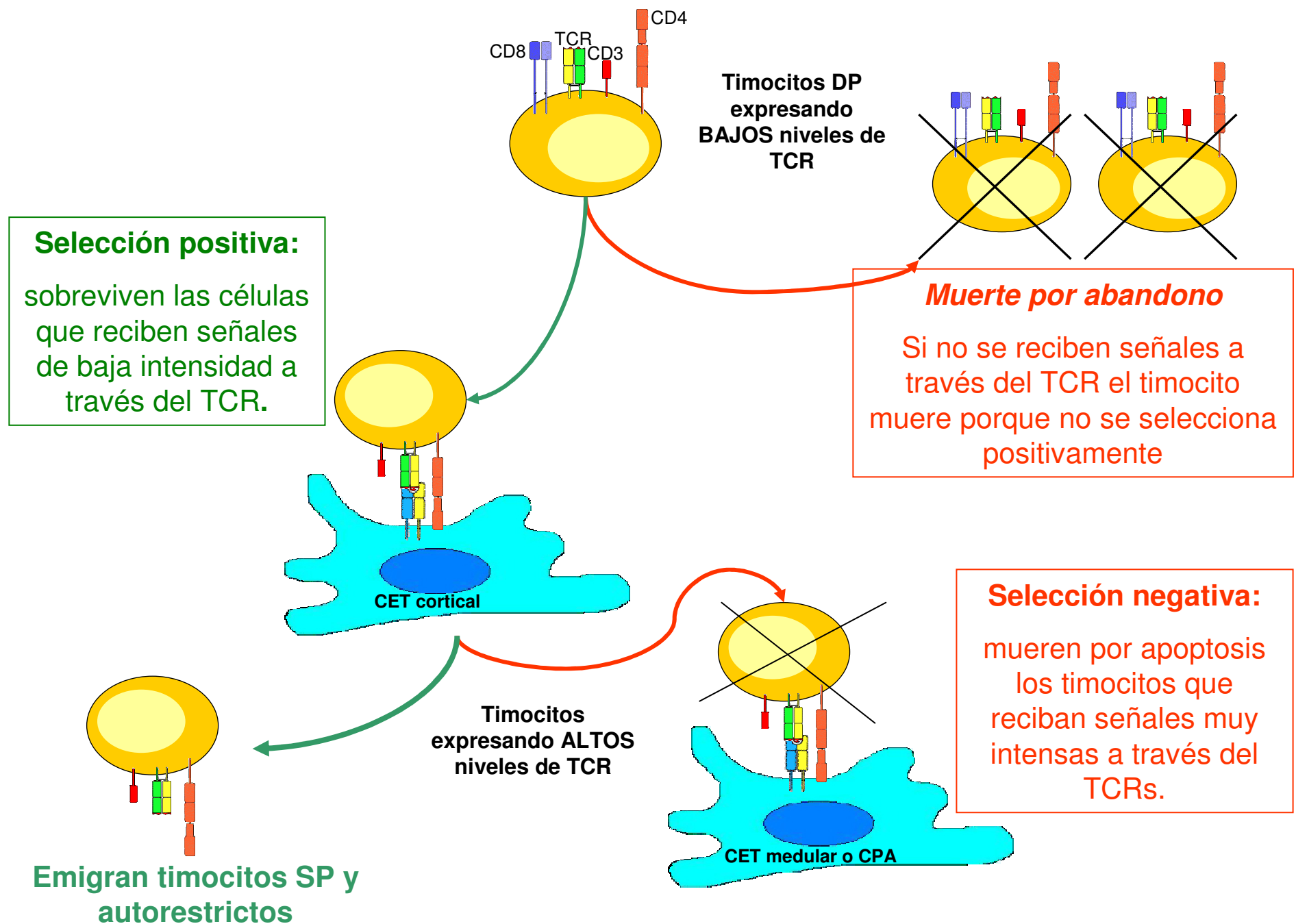
Inducción de tolerancia central de linfocitos T.



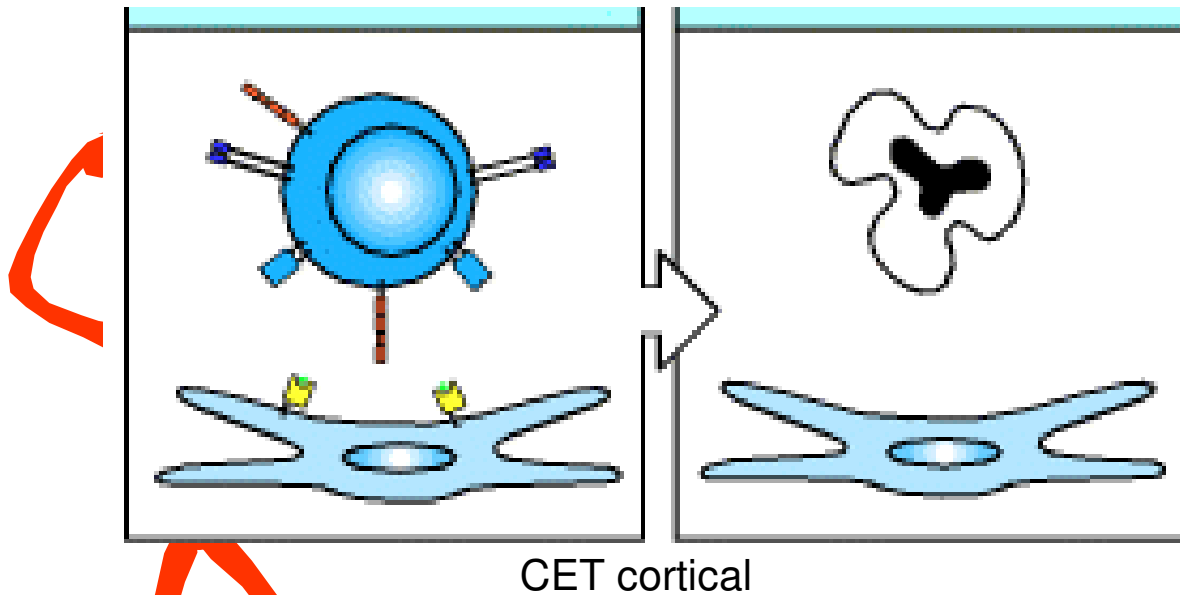
El TCR es un receptor PROMISCOUO....



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



¿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**)

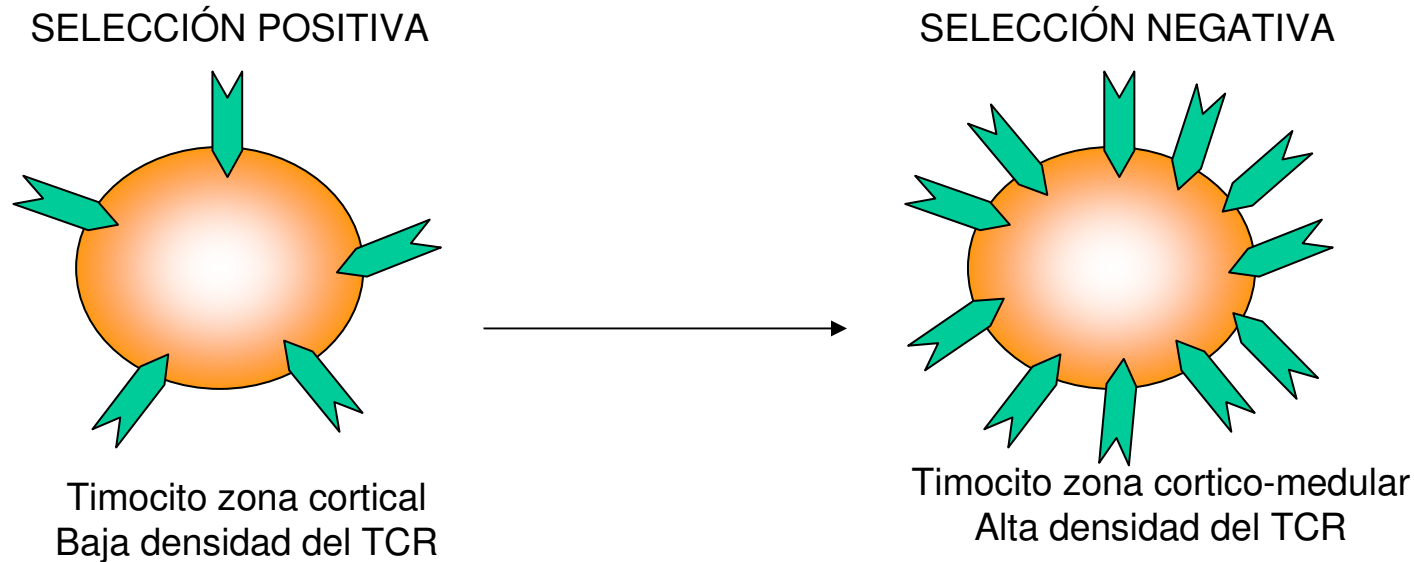
¿Cómo es posible que las señales a través del TCR pueda hacer que el timocito sobreviva en la selección positiva y muera en la negativa?

Existen dos modelos que intentan contestar este interrogante

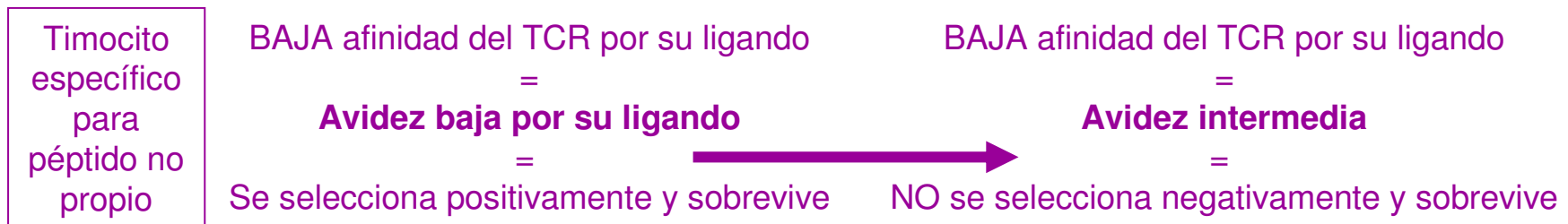
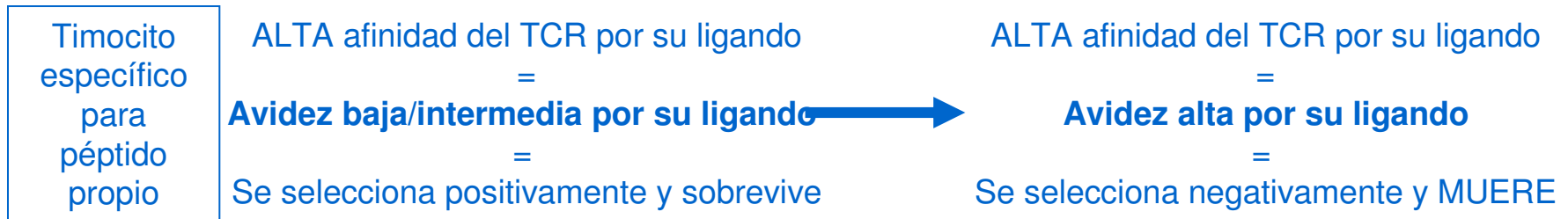
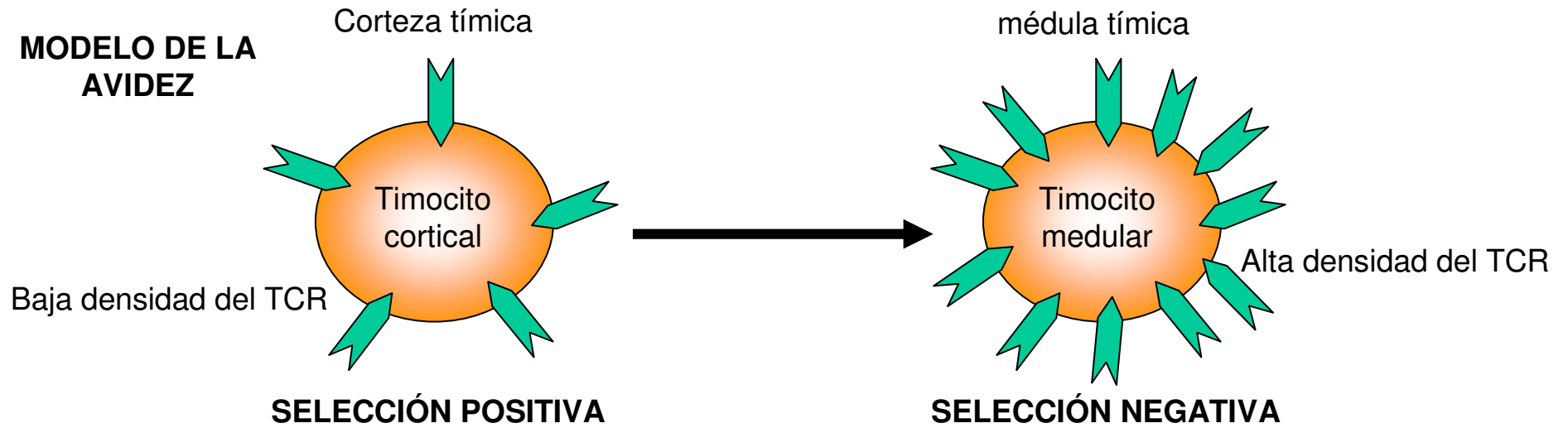
- 1. Modelo de la avidéz**
- 2. Modelo de la afinidad**

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.



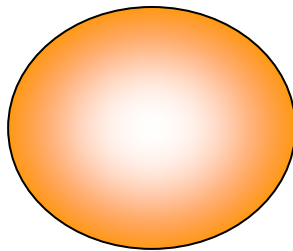
MODELO DE LA AVIDEZ



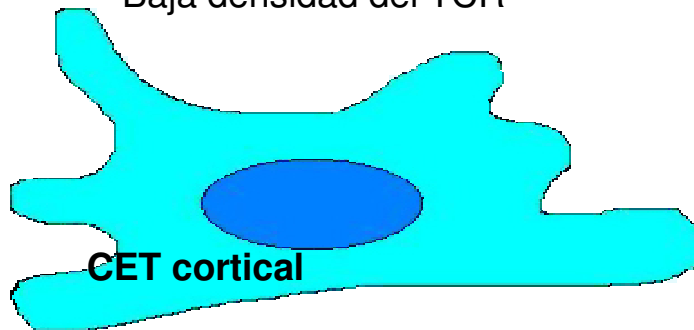
MODELO DE LA AFINIDAD

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



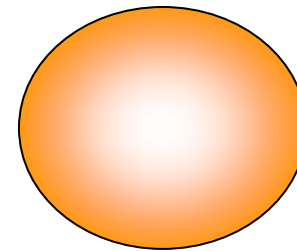
Timocito zona cortical
Baja densidad del TCR



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.

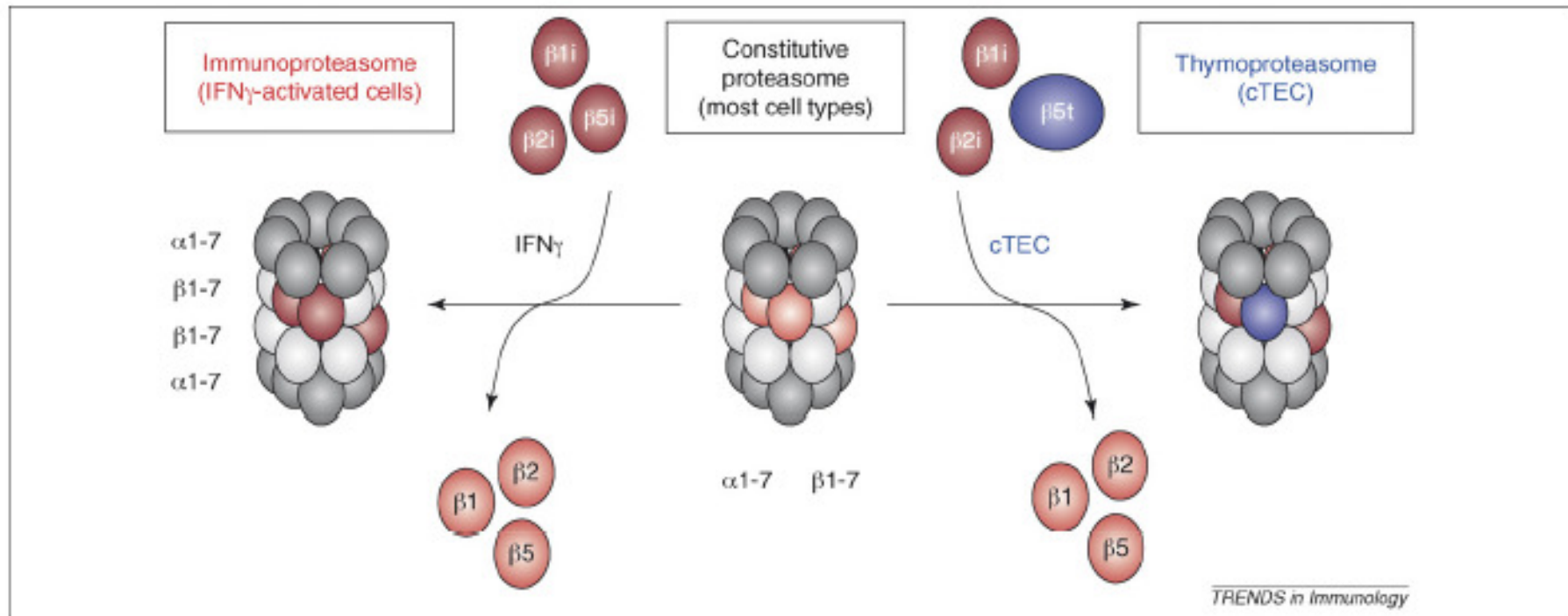
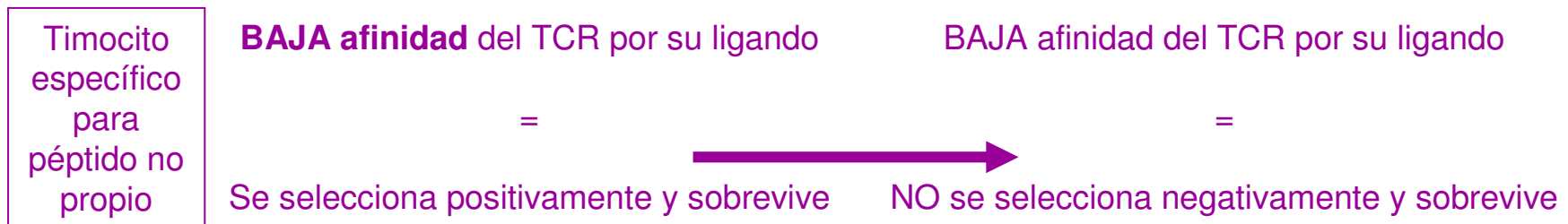
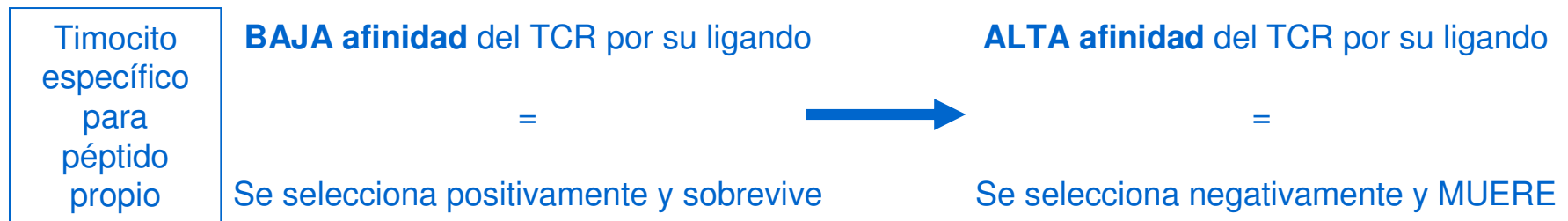
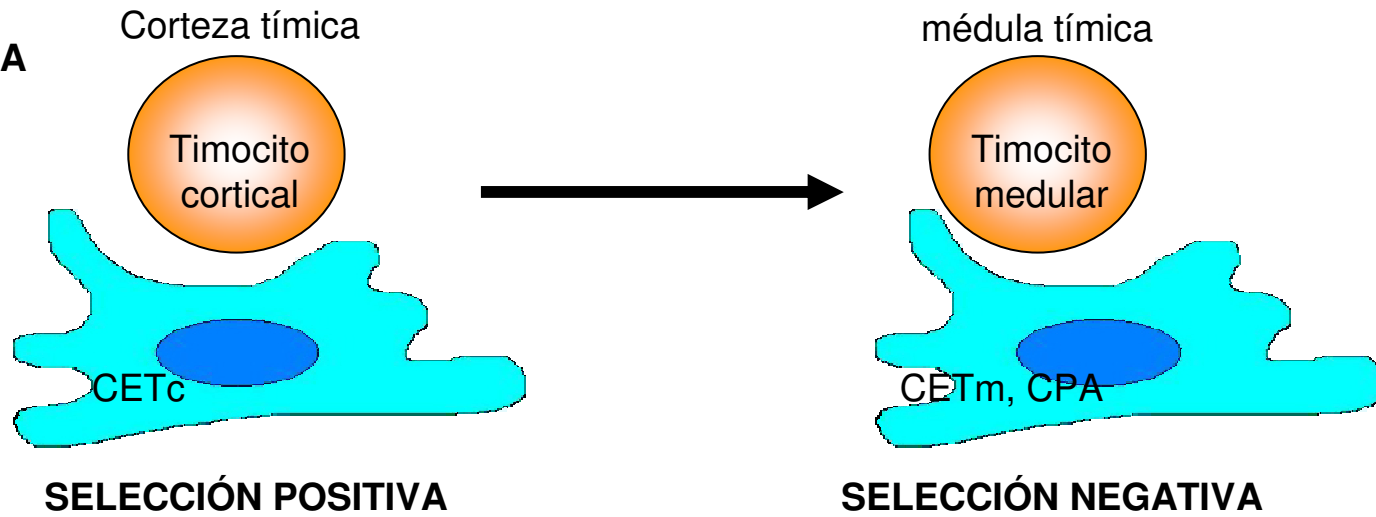


Figure 2. Proteasomes, immunoproteasomes, and thymoproteasomes. 20S proteasomes are responsible for proteolytic activity of the proteasomes and are composed of 28 subunits arranged as a cylinder in four heteroheptameric rings with a $\alpha_1-7\beta_1-7\beta_1-7\alpha_1-7$ configuration. Constitutive 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



Muchas gracias!