

Ontogenia

R3AIC Dra. Patricia María
O'Farrill Romanillos
México, D.F a 10 de Abril
del 2012

Definición

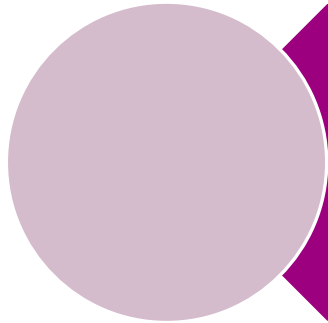
- Ontogenia (del griego οντος, ser, estar y γένεσις: origen, generación).

1. f. *Biol.* Desarrollo del individuo, referido en especial al período embrionario.

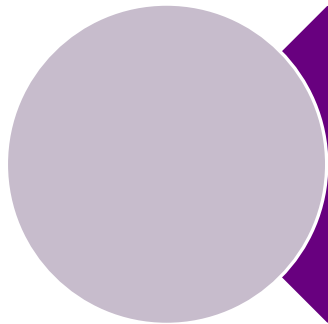
Definición

- Sistema inmune: células y moléculas responsables de la inmunidad o respuesta inmune.

Funciones:



Genera diversidad celular (diferenciación) y organiza los diversos tipos celulares en tejidos y órganos (morfogénesis y crecimiento)



Asegura la continuidad de la vida de una generación a la siguiente (reproducción).

Objetivos de la regulación del desarrollo de los linfocitos



Asegurar un repertorio de células capaces de reconocer a todos los Ag extraños presentes en la naturaleza.

Asegurar que el sistema inmune reconozca como propio a los Ag del individuo.

Asegurar que los linfocitos salgan a la periferia con las herramientas básicas para enfrentarse a los Ag extraños.

Elementos que participan

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

Componentes del sistema inmune

Células linfoides

Linfocitos T:
CD4 y CD8

Células NK

Linfocitos B

Células mieloides

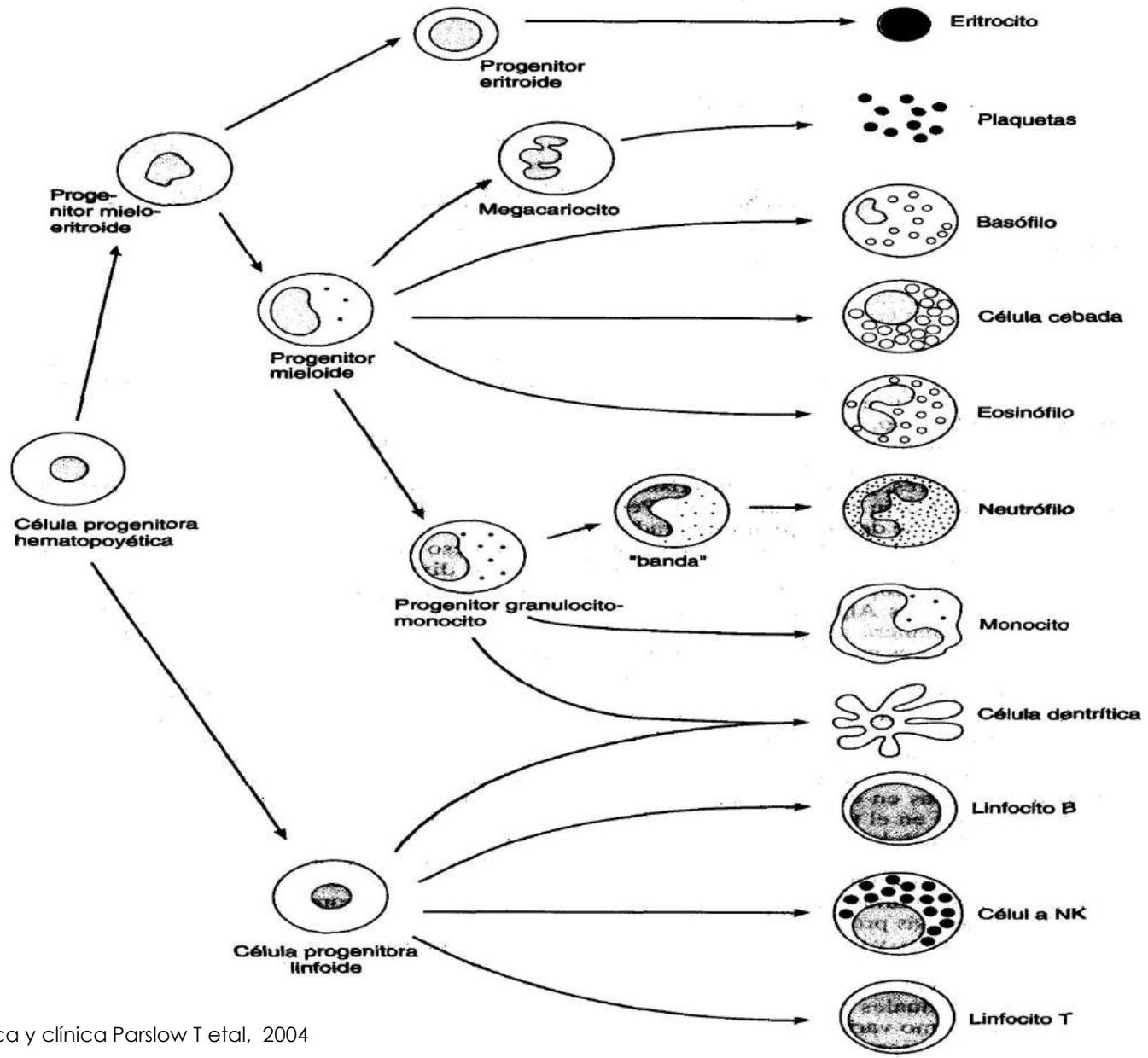
Células
dendríticas

Monocitos/
macrófagos

Polimorfonu
cleares

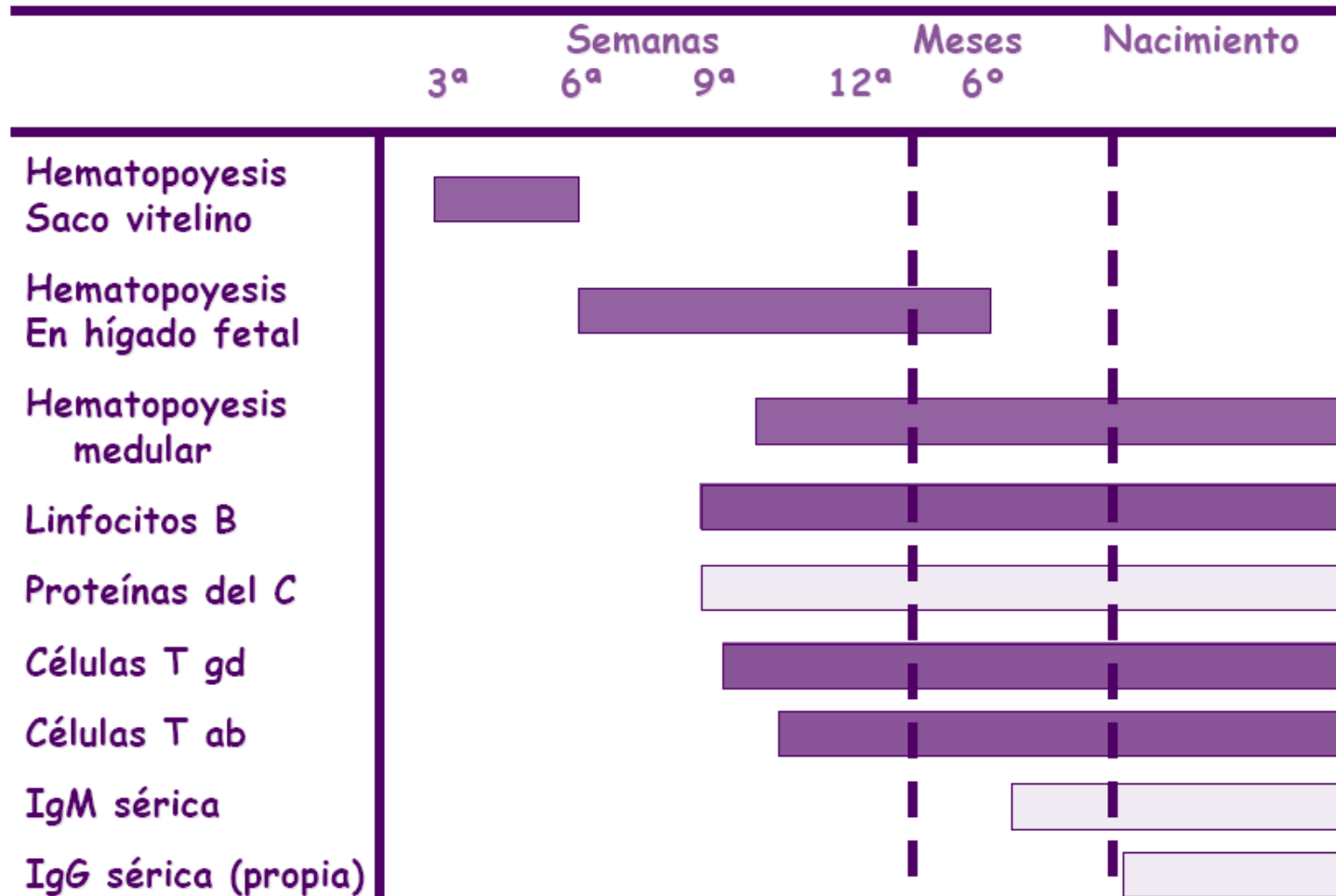
El desarrollo de los linfocitos depende de 3 procesos:

- 1. Migración y proliferación
- 2. Diferenciación: adquisición de fenotipos maduros
- 3. Selección del repertorio: células específicas contra antígenos (Ag) extraños y restringidas por las moléculas de histocompatibilidad (MHC) propias.



Hematopoyesis





Ontogenia linfocitos T

- Se toman las siguientes decisiones:
 - Comisionar hacia el linaje linfoide
 - Reordenamiento del TCR
 - Escoger entre TCR $\gamma\delta$ o TCR $\alpha\beta$
 - Selección positiva y negativa
 - Escoger entre CD4 o CD8

Ontogenia linfocitos T

El timo atrae a la célula progenitora linfoide por medio de la expresión de CD 34 y de TdT.

La TdT incrementa la diversidad de los receptores de células T (TCR).

También expresan CD 44 y el receptor del factor de células progenitoras (c-kit y CD117)

Ontogenia linfocitos T

En los timos fetales humanos la expresión del receptor de los linfocitos $\gamma\delta$ inicia a las 9 semanas de gestación.

Expresión de RTLa β a las 10 semanas de gestación .

Ontogenia linfocitos T

Estadío I (timocito temprano):

Reordenamiento de la Cadena β del TCR (receptor del linfocito T)
Doble negativos (DN)

proT a preT



Región variable, diversidad y unión



Región constante

1er alelo

Ontogenia linfocitos T

Reordenamiento de la Cadena α del TCR (receptor del linfocito T) Doble negativos (DN)

1 2 3 4 5 6 n

1 2 3 4 n



1er alelo

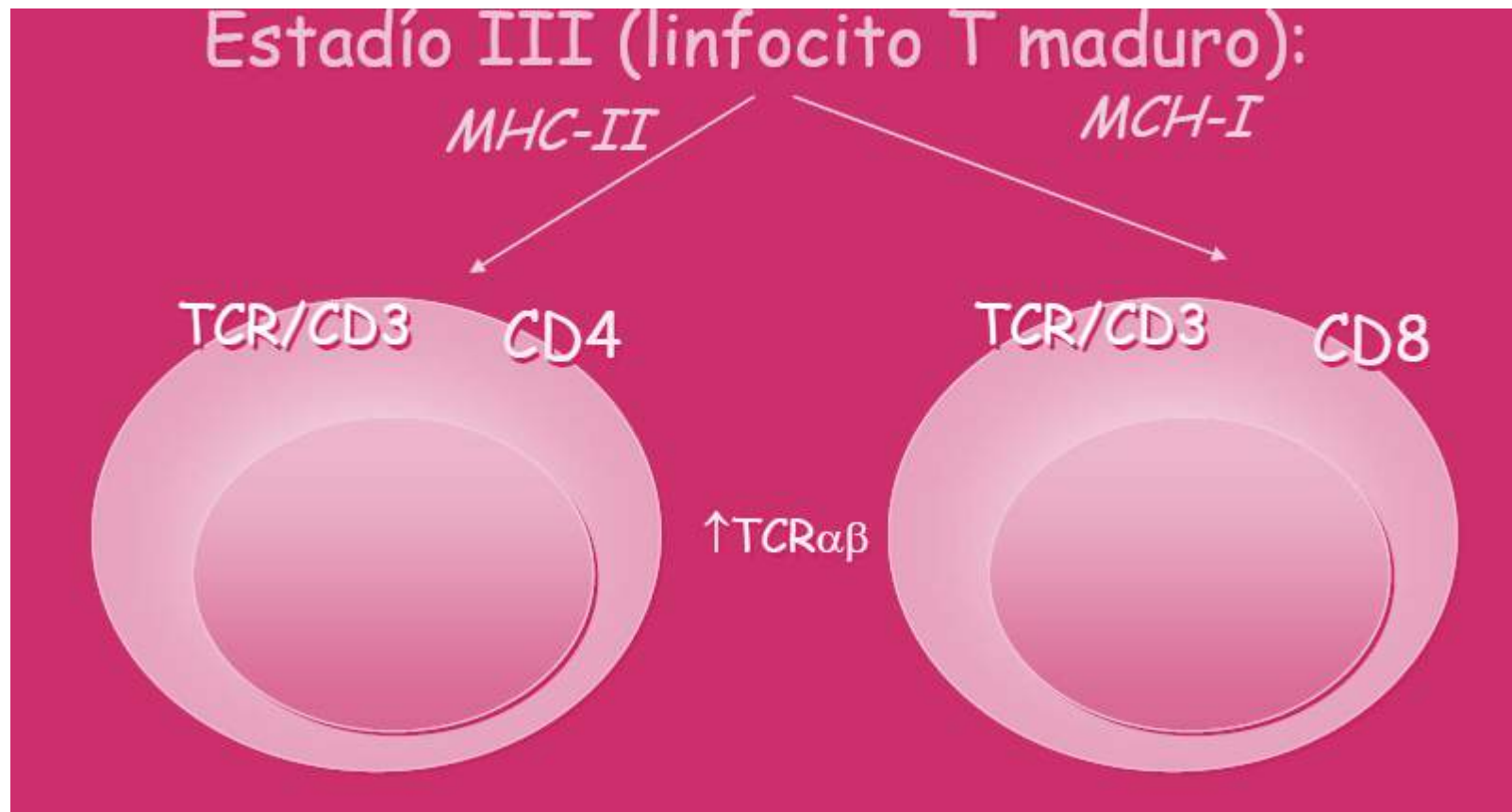
*Región variable, diversidad
y unión*

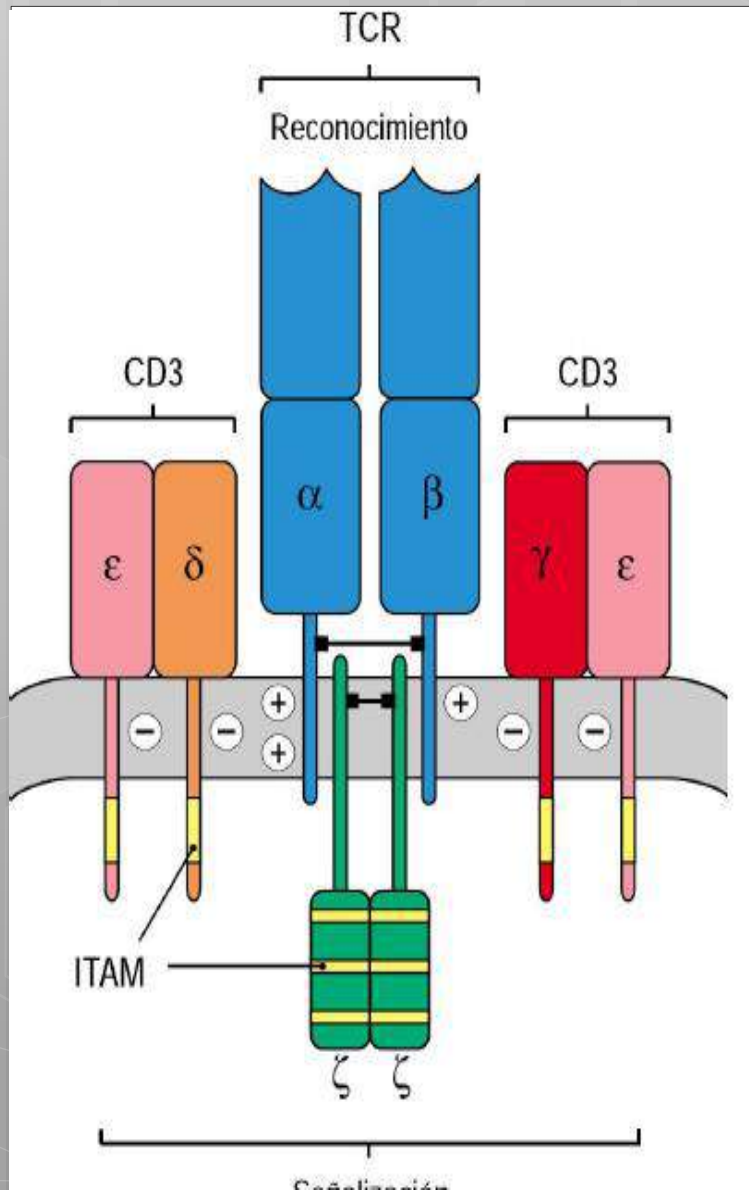
Región constante

Estadio II (timocito intermedio o común):



Ontogenia linfocitos T





Estructura del complejo TCR

- TCR propiamente dicho:
 - TCR $\alpha\beta$
 - TCR $\gamma\delta$
- Molécula CD 3

Ontogenia linfocitos T

- Timocito doble positivo:
 - Expresan TCR y además CD 4 y CD 8 en la superficie.
 - Da paso a los mecanismos de selección positiva y negativa.
 - Se define el fenotipo



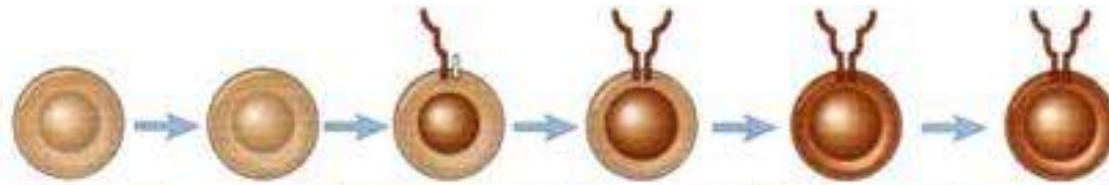
Ontogenia linfocitos T

La razón por la cual estos linfocitos se definen como CD 4 o CD8 no esta bien establecida



La teoría de la instrucción en la cual se considera que la interacción entre TCR y MHC resulta en señales que inducen a estos linfocitos a convertirse en:

- CD 4 –MHC II
- CD 8 – MHC I



Fase de la maduración	Célula troncal	Linfocito pro-T	Linfocito pre-T	Positivo doble	Positivo simple (linfocito T inmaduro)	Linfocito T maduro indiferenciado
Proliferación	■		■			
Expresión de Rag			■	■		
Expresión de TdT		■				
ADN, ARN del RLT	ADN no recombinado (línea germinal)	ADN no recombinado (línea germinal)	Gen de la cadena β recombinado [V(D)J-C]; ARNm de la cadena β	Genes de las cadenas β y α recombinados [V(D)J-C]; ARNm de las cadenas β y α	Genes de las cadenas β y α recombinados [V(D)J-C]; ARNm de las cadenas β y α	Genes de las cadenas β y α recombinados [V(D)J-C]; ARNm de las cadenas β y α
Expresión del RLT	Ninguna	Ninguna	Receptor de los linfocitos pre-T (cadena β /pre-T α)	RLT $\alpha\beta$ de membrana	RLT $\alpha\beta$ de membrana	RLT $\alpha\beta$ de membrana
Marcadores de superficie	c-kit ⁺ CD44 ⁺ CD25 ⁻	c-kit ⁺ CD44 ⁺ CD25 ⁺	c-kit ⁺ CD44 ⁻ CD25 ⁺	CD4 ⁺ CD8 ⁺ RTL/CD3 ^{low}	CD4 ⁺ CD8 ⁻ o CD4 ⁺ CD8 ⁺ RTL/CD3 ^{high}	CD4 ⁺ CD8 ⁻ o CD4 ⁺ CD8 ⁺ RTL/CD3 ^{high}
Localización anatómica	Médula ósea	Timo				Periferia
Respuesta al antígeno	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Selección positiva y negativa		Activación (proliferación y diferenciación)

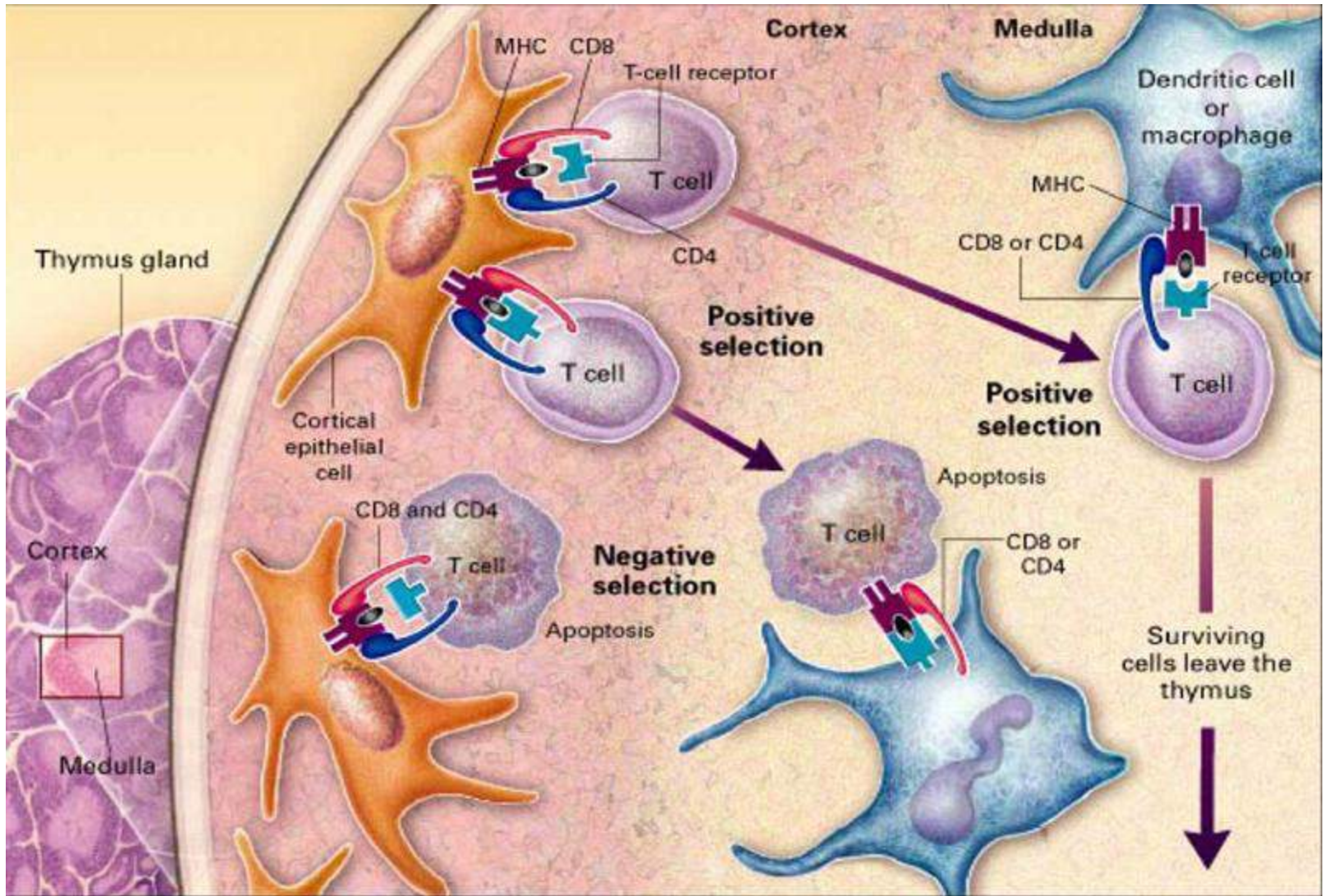
Ontogenia linfocitos T

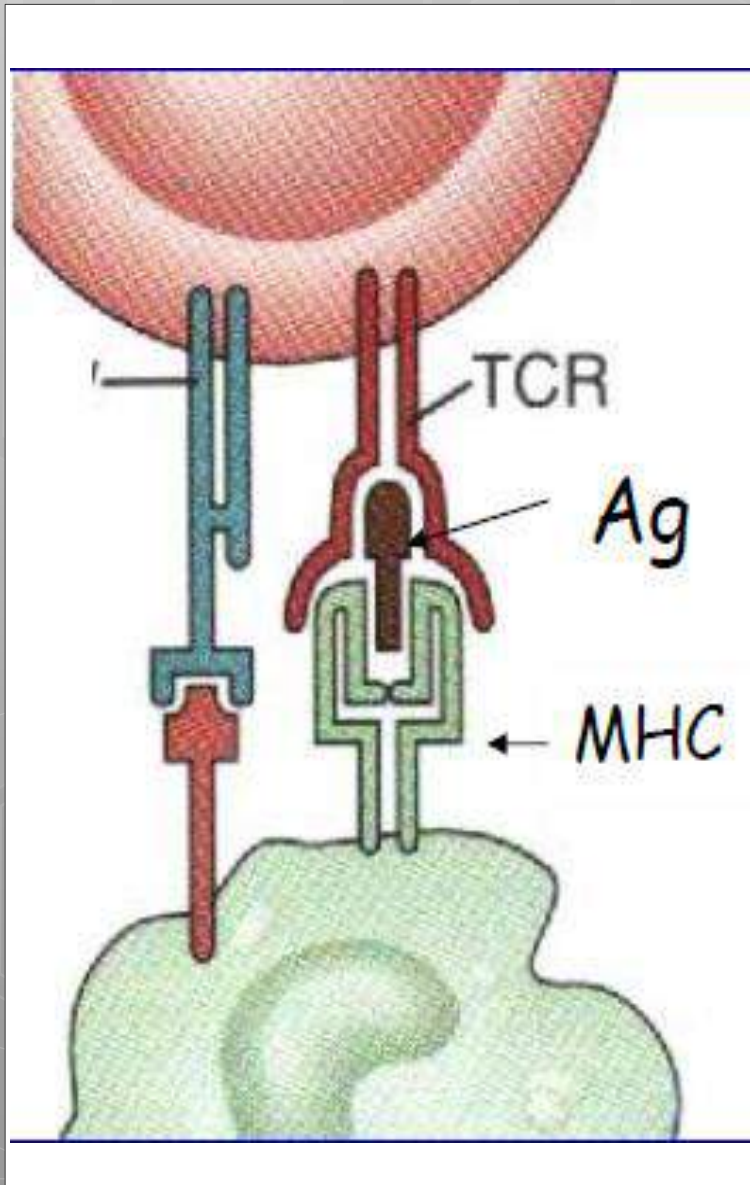
Selección positiva:

- Rescate de la apoptosis
- TCR no reconozca a los Ag propios

Selección negativa:

- TCR con alta afinidad por los Ag propios
- Corteza profunda, unión cortomedular y médula
- Células interdigitantes





Ontogenia linfocitos T

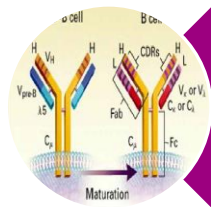
Control de calidad:

Capaz de interactuar con MHC propia y de esta manera reconoce los antígenos presentados.

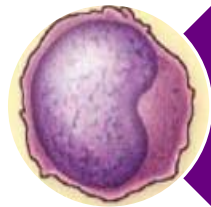
Ontogenia linfocitos B



Su desarrollo se inicia en el hígado fetal a las 8-9 semanas de gestación, posteriormente continua en la médula ósea.



El repertorio de células se genera por recombinación de segmentos de los genes del receptor de linfocitos B (BCR)



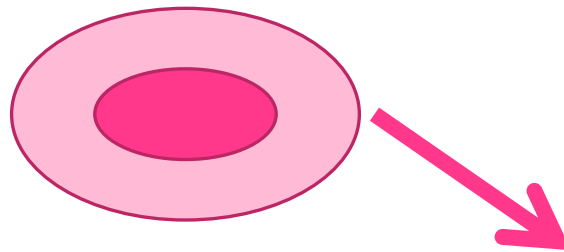
Están sujetos a mecanismos de selección positiva y negativa.

Ontogenia linfocitos B

- Requiere la expresión de EA2 y del factor de células B (EBF).
- La ausencia de estos impide el desarrollo de linfocitos pro B a Linfocitos Pre B.
- También requiere la expresión de Pax5, gen que codifica la proteína activadora de células B específica (BSAP).

Ontogenia linfocitos B

- Estadio I Pro b:
 - Reordenamiento genético de las cadenas pesadas de la Inmunoglobulinas I μ



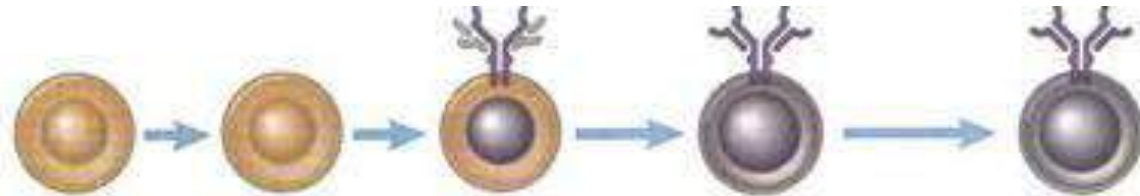
IL-7r
IL-3r

Ontogenia linfocitos B

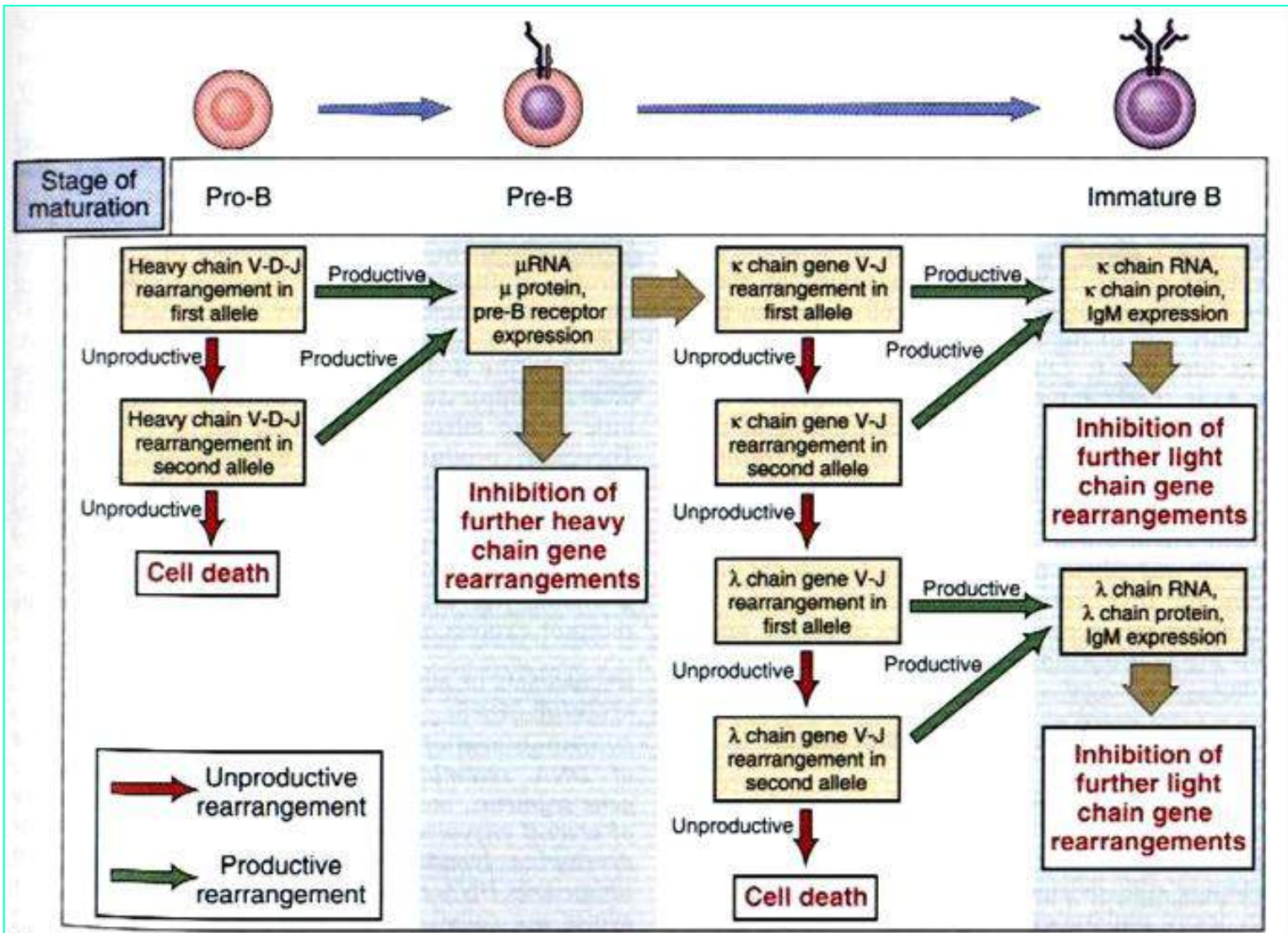
Estadio II Pre B :
reordenamiento
genético de
las cadenas
livianas Ig

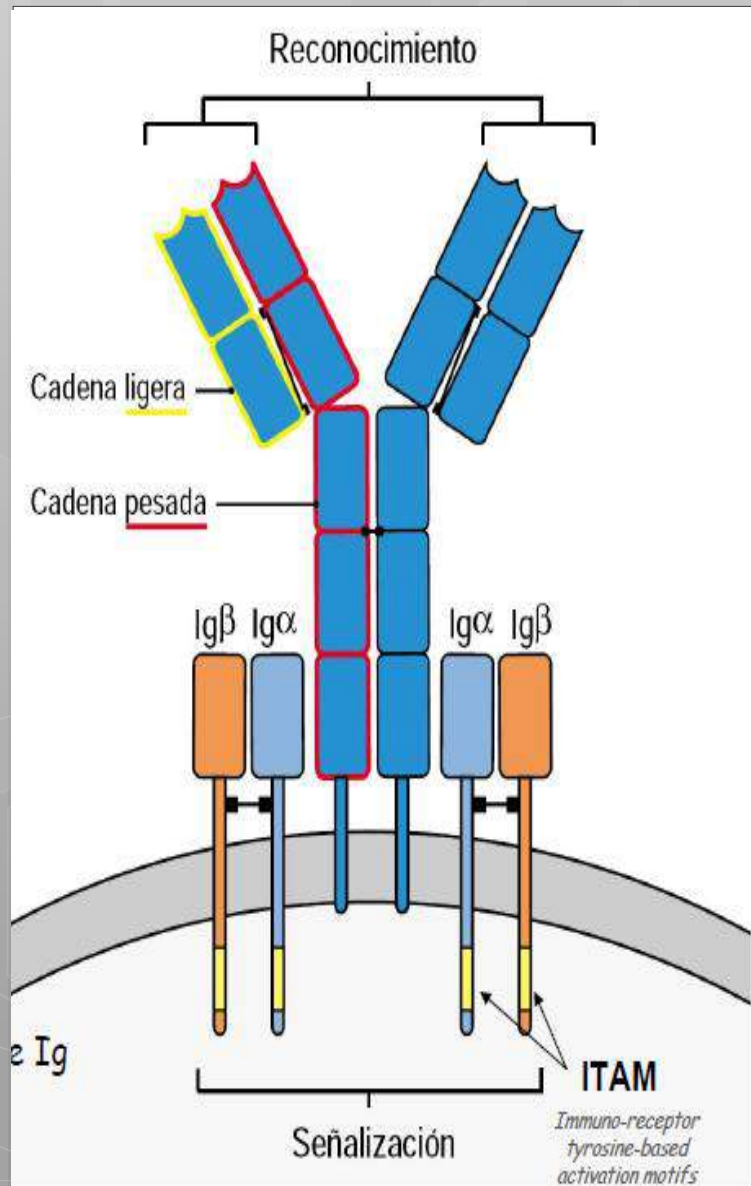
Estadio
Linfocito
inmaduro II

Estadio
Linfocito
maduro IV



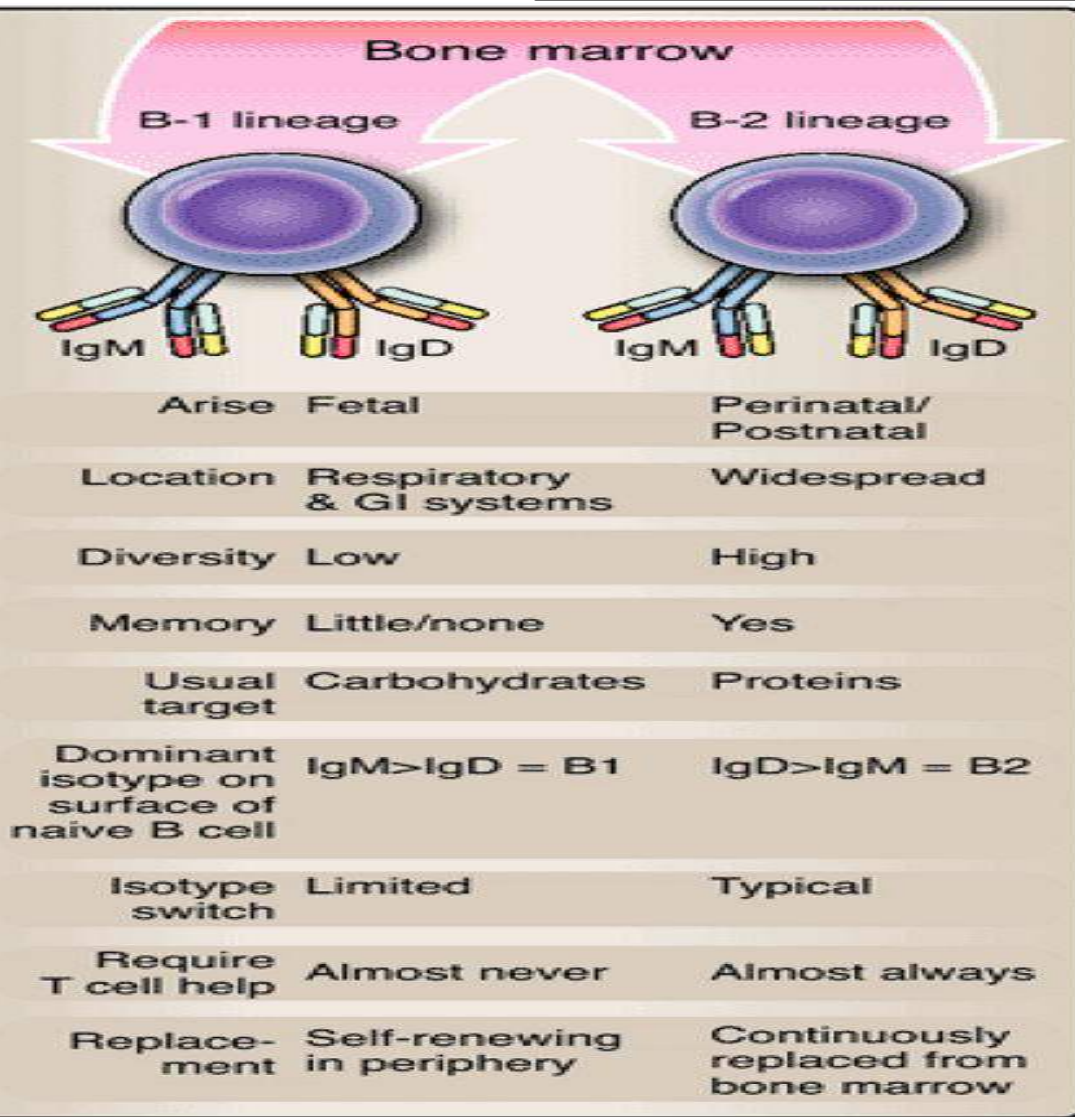
Fase de la maduración	Célula troncal	Linfocito pro-B	Linfocito pre-B	Linfocito B inmaduro	Linfocito B maduro
Proliferación	[Barra amarilla]		[Barra amarilla]		
Expresión de Rag			[Barra amarilla]	[Barra amarilla]	
Expresión de TdT		[Barra amarilla]			
ADN, ARN de Ig	ADN no recombinado (línea germinal)	ADN no recombinado (línea germinal)	Gen de la cadena H recombinado (VDJ); ARNm de μ	Gen de la cadena H recombinado (VDJ), genes κ o λ (VJ); ARNm de μ o κ o λ	Ajuste alternativo del ARN de VDJ-C (transcrito primario), para formar ARNm de C_{μ} y C_{δ}
Expresión de Ig	Ninguna	Ninguna	μ citoplásmica y μ asociada al receptor de los linfocitos pre-B	IgM de membrana (μ + cadena ligera κ o λ)	IgM e IgD de membrana
Marcadores de superficie	CD43 ⁺	CD43 ⁺ CD19 ⁺ CD10 ⁺	B220 ^{lo} CD43 ⁺	IgM ^{lo} CD43 ⁻	IgD ⁺ IgM ⁺ CD23 ⁺
Localización anatómica	[Barra amarilla: Médula ósea]			[Barra amarilla: Periferia]	
Respuesta al antígeno	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Selección negativa (eliminación), edición del receptor	Activación (proliferación y diferenciación)



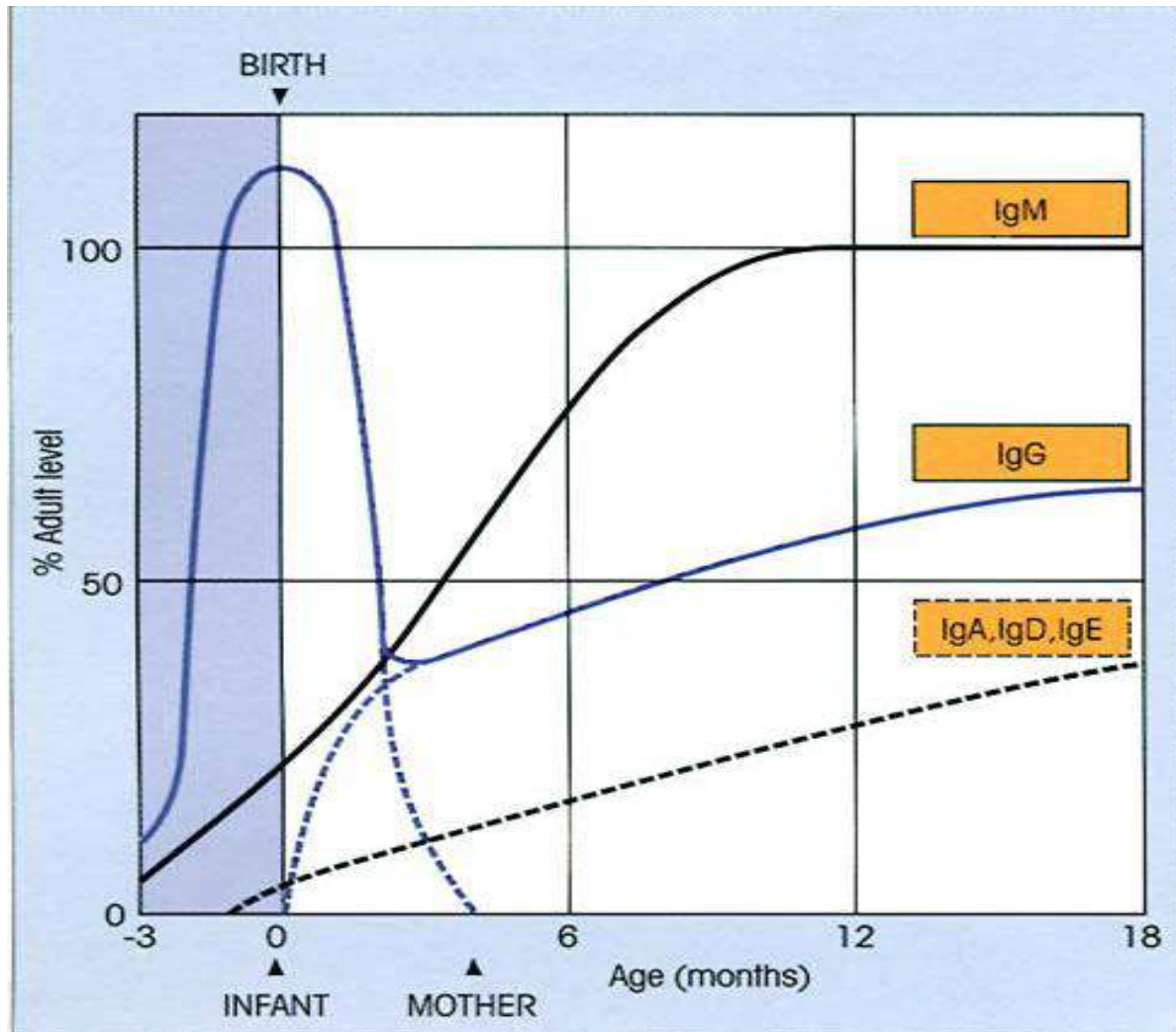


Estructura del complejo BCR

- BCR propiamente dicho: molécula de Ig
- Molécula CD79:
 - Alfa: varía en cada isotopo de Ig
 - Beta : común a todas las Ig



Desarrollo de los niveles de Ig en el humano



Ontogenia de las células NK



El linaje preciso de las células *natural killers* aún está por establecerse.

Comporten un progenitor temprano común con las células T

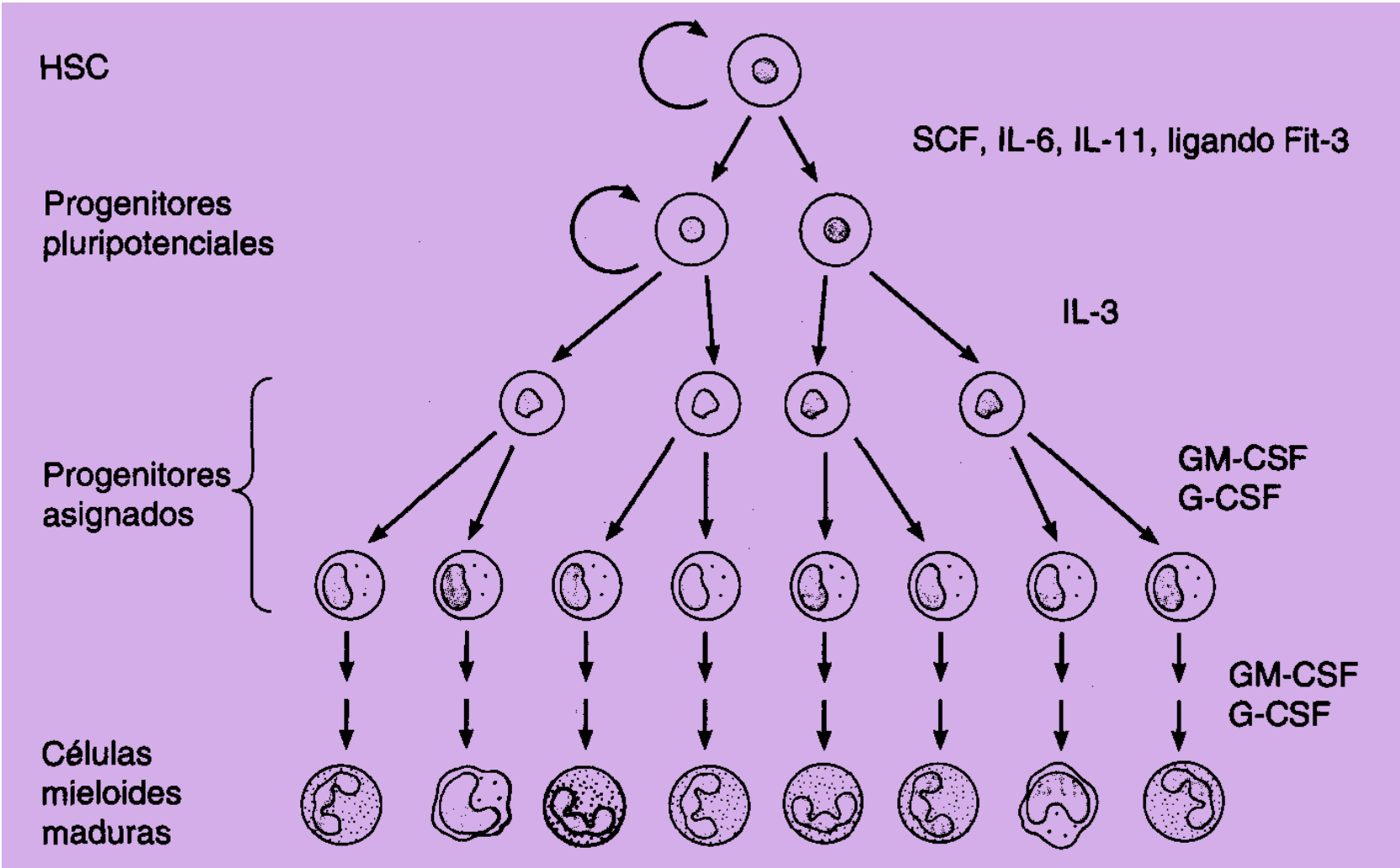
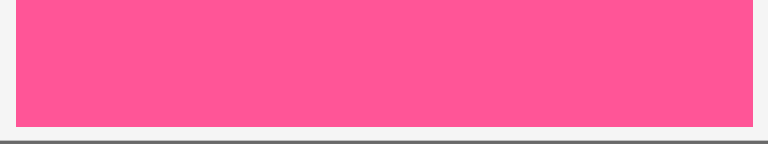
También expresan la molécula CD2 también presente en las células T.

Ontogenia de las células NK

La mayoría de las células NK expresan CD 56, una molécula presente en la diferenciación de CD4 y CD8.

No se desarrollan en el timo.

Al contrario que los linfocitos T expresan CD16 FcyRIII.





GRACIAS