
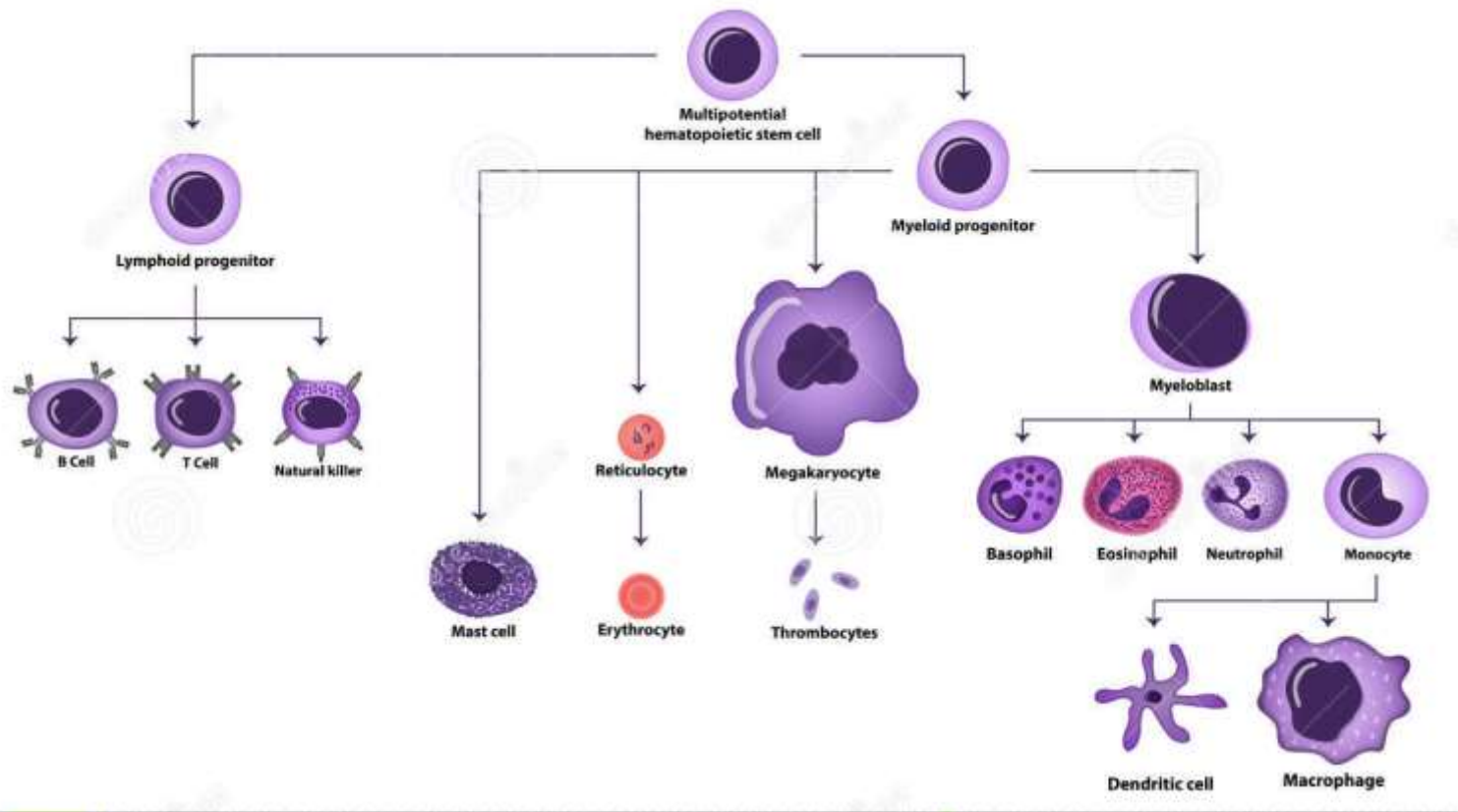





# Desarrollo del linfocito T

- 
- A partir de células madres hematopoyéticas de la médula, que migran al timo a madurar.
  - Dos linajes celulares diferentes:  $\alpha:\beta$  y  $\gamma:\delta$
  - Existe selección positiva y negativa.
  - El progenitor linfoide es el mismo de los LB.

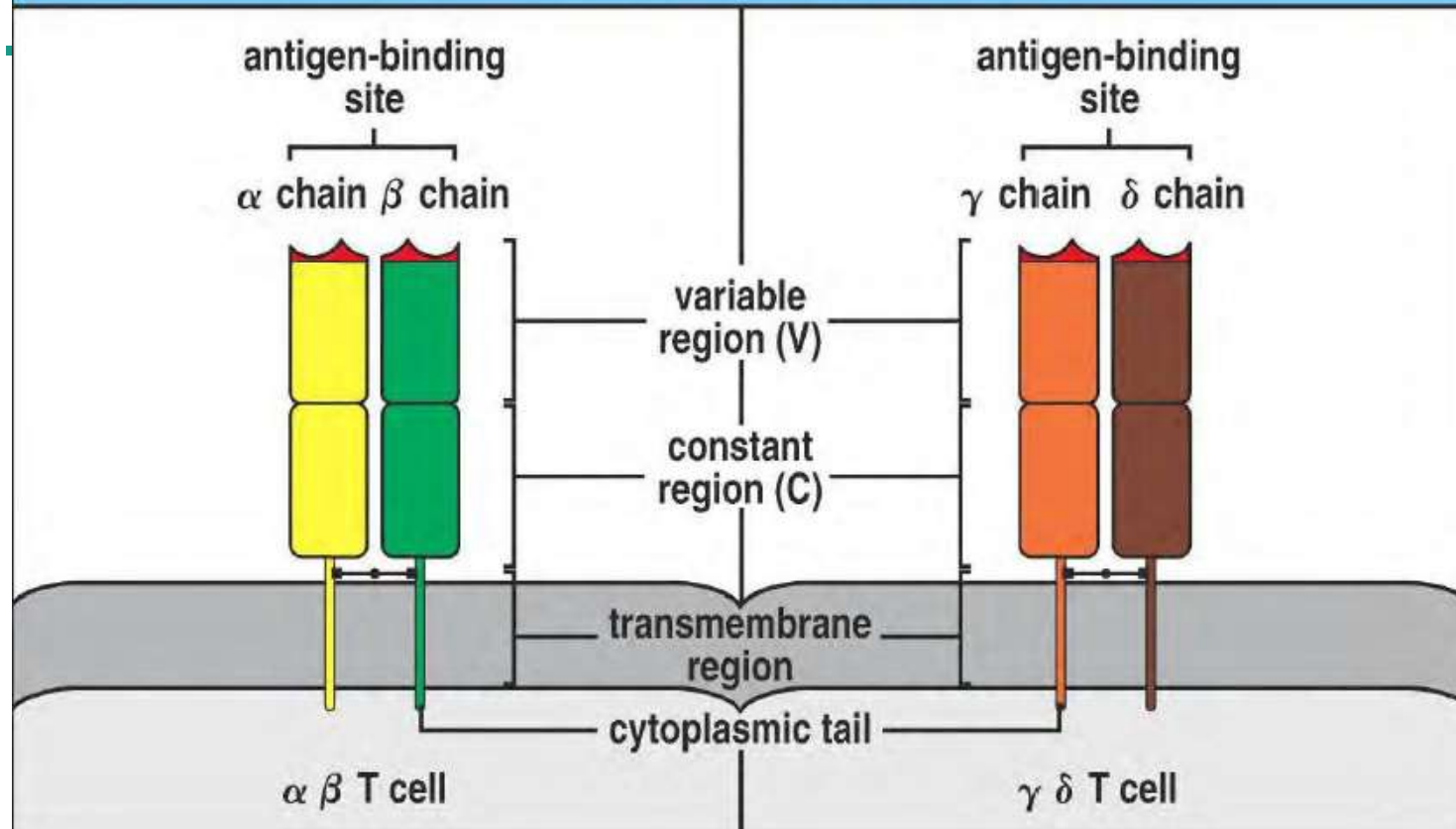






- **TCR-2 (alfa/beta):** se reconocen péptidos en el contexto del MHC clásico, y se requieren moléculas coestimuladoras y coseñalizadoras como CD4 (para **linfocitos T<sub>H</sub>**) o CD8 (para los **linfocitos T<sub>C</sub>**). La maduración es intratímica y representan el 90-95% del total de los **linfocitos T**.


- **TCR-1 (gamma/delta):** no se requiere MHC clásico, y no participan CD4 ni CD8. Estos LT que se diferencian en la médula ósea y/o en el **timo**, y van a recubrir las superficies epiteliales, aunque también se encuentran en sangre y ganglios linfáticos. Son LT con actividad citolítica constitutiva, lo cual puede ser una primera línea de defensa contra microorganismos al destruir células infectadas. El reconocimiento de del Ag es por interacción proteína/proteína previo procesamiento del antígeno.

## Two classes of T-cell receptor





- 
- Células del estroma interactúan a través de un receptor Notch para comenzar la diferenciación de la célula T.
  - Organización en el Timo:
    - Corteza: Timocitos inmaduros y macrófagos dispersos.
    - Médula: Timocitos más maduros, CD y macrófagos.


- 
- La diferenciación se enmarca en las proteínas de membrana que expresa la célula.
  - Complejo CD3, CD4, CD8, etc.
  - Las células progenitoras carecen de la mayoría de las moléculas de membrana.

- 
- Estadio I (Timocitos precoces):
    - Son CD3+CD4-CD8- y se sitúan cerca de la región subcapsular.
    - Comienzan las interacciones con cél. del estroma y la expresión de las primeras moléculas, **CD2**.
    - En esta primera etapa aún no se expresa en membrana CD4 ni CD8.
    - Timocitos doble negativos.



- 
- Expresan CD44, CD25, Kit.
  - Comienza el rearreglo del locus de la cadena  $\beta$  del TCR.
  - Segmentos D y J en un principio y luego V con DJ.
  - Las cadenas  $\beta$  se aparean con cadenas  $\alpha$  sustitutivas y forman el pre- TCR.
  - El receptor se va a la membrana, se detienen los rearreglos y se expresa CD4 y CD8 en superficie.
  - Se induce la proliferación celular.
  - Ahora son Timocitos doble positivos.

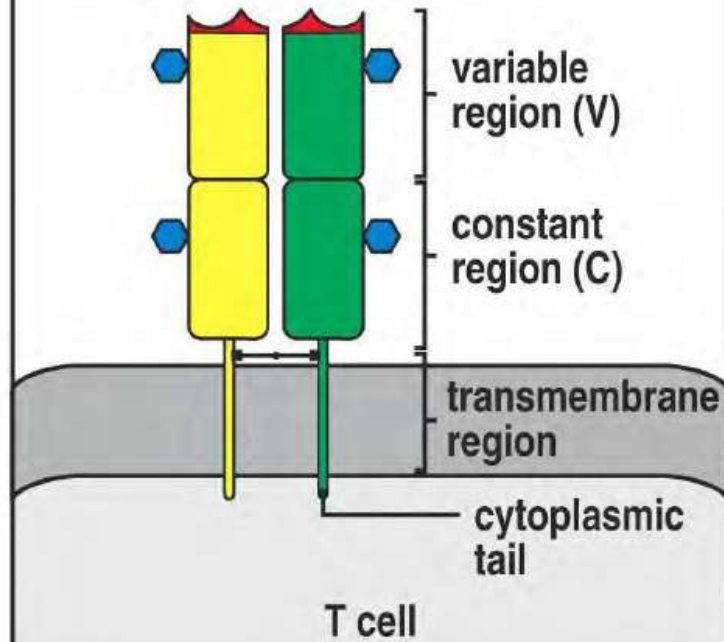
- 
- Estadío II (Timocitos intermedios):
  - Se sintetiza la cadena liviana  $\alpha$  únicamente con los genes V y J.
  - La inmensa mayoría producen un TCR  $\alpha:\beta$ .
  - Dejan de expresar CD4 o CD8 y se convierten en Timocitos simple positivos.

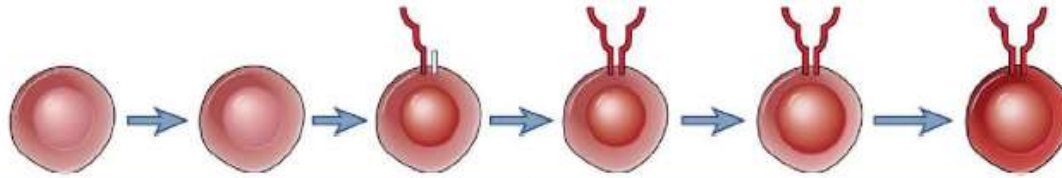
- 
- Estadio III (Timocitos maduros):
  - Presentan TCR2/CD3 en alta densidad, en la membrana.
  - También hay diferenciación de dos subclases de timocitos (CD4+ y CD8+) que son casi indistinguibles de los LT maduros.
  - Todas estas células expresan **CD44** (interviene en la migración y asentamiento en los tejidos linfoides periféricos).

# T-cell receptor

antigen-binding site

$\alpha$  chain  $\beta$  chain






Estadio de maduración	Célula troncal	Pro-T	Pre-T	Doble positividad	Una sola positividad (linfocito T inmaduro)	Linfocito T maduro
Proliferación	█		█			
Expresión de RAG			█	█		
Expresión de TdT		█				
ADN y ARN de TCR	ADN sin recombinar (en línea germinal)		Gen de cadena $\beta$ recombinado [V(D)J-C]; ARNm de cadena $\beta$		Genes de cadenas $\beta$ y $\alpha$ recombinados [V(D)J-C]; ARNm de cadenas $\beta$ y $\alpha$	
Expresión del TCR	Ninguna	Ninguna	Receptor de pre-T (cadena $\beta/\alpha$ pre-T)		TCR $\alpha\beta$ de membrana	
Marcadores de superficie	$c-kit^+$ $CD44^+$ $CD25^-$	$c-kit^+$ $CD44^+$ $CD25^+$	$c-kit^+$ $CD44^-$ $CD25^+$	$CD4^+CD8^+$ TCR/ $CD3^{\text{bajo}}$	$CD4^+CD8^-$ o $CD4^+CD8^+$ TCR/ $CD3^{\text{alto}}$	
Zona anatómica	Médula ósea	Timo				Periferia
Respuesta al antígeno	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Selección positiva y negativa		Activación (proliferación y diferenciación)

**FIGURA 8-17 Estadios de maduración del linfocito T.** Se ilustran los acontecimientos correspondientes a cada estadio de maduración del linfocito T a partir de una célula troncal de la médula ósea hasta llegar a un linfocito T maduro. Se han usado varios marcadores de superficie, además de los mostrados, para definir diferentes estadios de maduración del linfocito T.



- Selección positiva y negativa:

- En ambos procesos selectivos parecen jugar un papel importante las células del estroma tímico: células epiteliales tímicas, macrófagos y células dendríticas.
- Todas ellas expresan en sus membranas grandes niveles de moléculas MHC-I y/o MHC-II.
- Los timocitos inmaduros dobles positivos (CD4+ CD8+ [TCR+](#) [CD3+](#)) interactúan con estas células estromales, lo que conduce a la selección positiva y negativa.


- 
- Selección positiva:
  - Hay una selección positiva de las células capaces de reconocer el MHC propio (educación tímica). En la selección positiva se da interacción de los timocitos con células epiteliales corticales del **timo**.
  - Sobreviven aquellas células que tengan **TCR** capaces de reconocer MHC-I o MHC-II de células epiteliales del **timo**. Con ello se garantiza la restricción por propio haplotipo de las células T.
  - Se produce una muerte programada (apoptosis) de las células que tienen baja afinidad por el MHC.



- Selección negativa:

- Hay una selección negativa (tolerancia central) de las células T que reaccionan contra los auto-Ag sobre las CPA.
- La selección es producida por las células entrelazadas y los macrófagos de la corteza profunda y médula.
- Ello tiende a garantizar la propiedad de autotolerancia por eliminación de los **linfocitos T** autorreactivos.
- Después de esta fase se pierde CD4 o CD8 y se convierten en timocitos maduros positivos simples (sólo el 5% de la población total, el resto muere).



- 
- La proteína AIRE permite activar la expresión de proteínas de otros órganos en la médula tímica.
  - Igualmente no se eliminan todos los LT autorreactivos y se necesita de una tolerancia periférica para estos.
  - La selección negativa ocurre tanto en la corteza como en la médula.

