

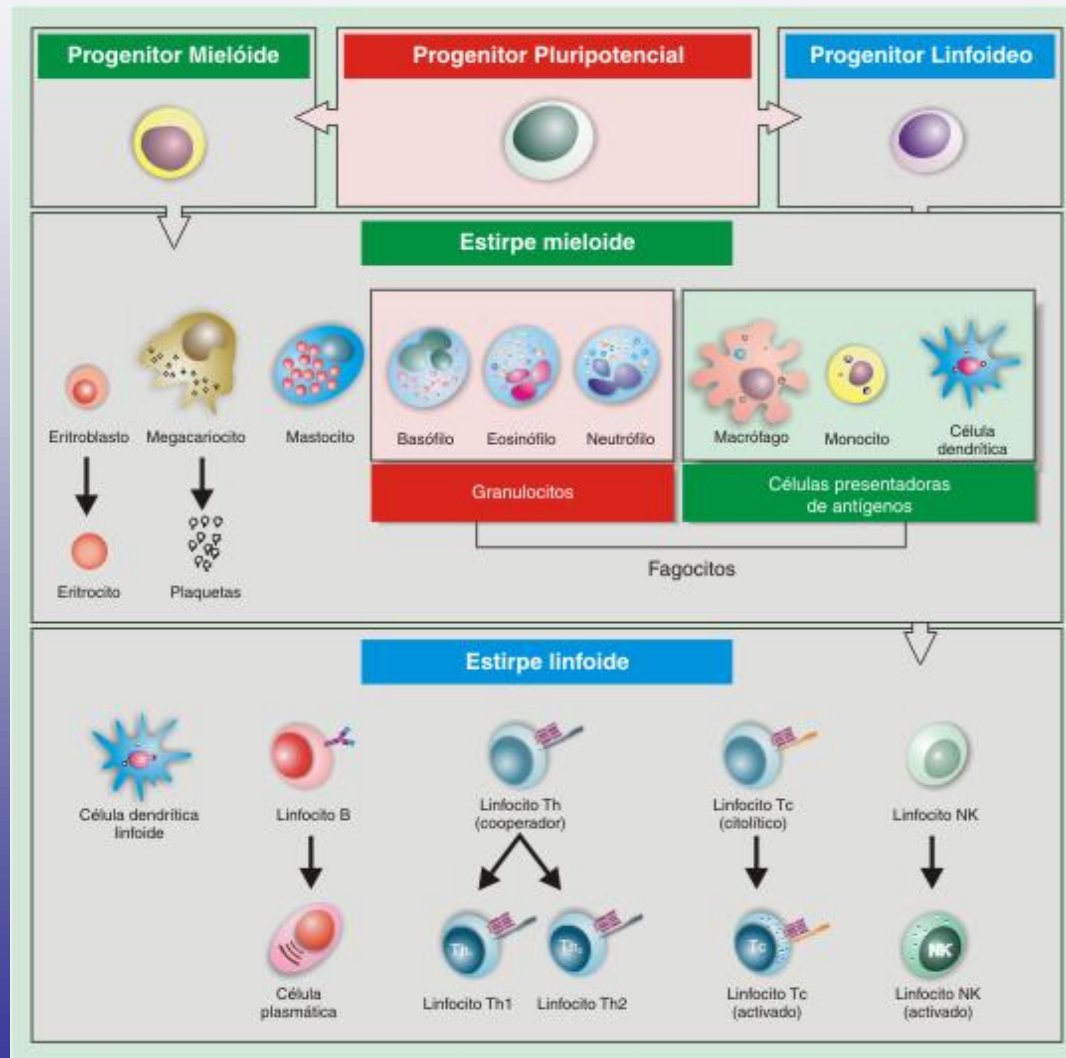
Ontogenia B y T

Dr. Marcelo R. Regueiro
Inmunología 2018

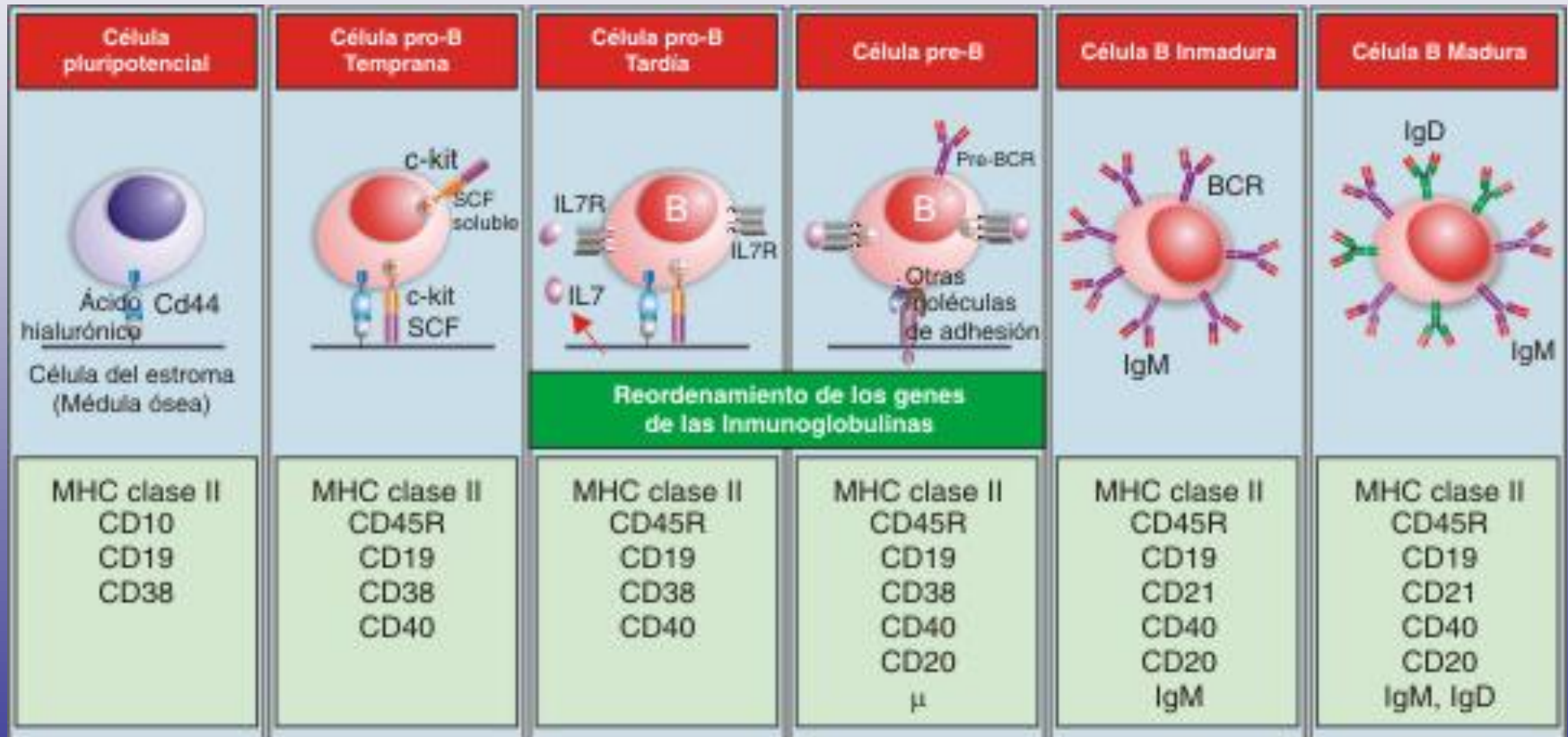
- Objetivo de la ontogenia B y T: generar un amplísimo repertorio de receptores antigénicos , distribuidos clonalmente, capaces de reconocer un universo microbiano que impone , al menos, decenas de miles de potenciales antígenos.

Introducción

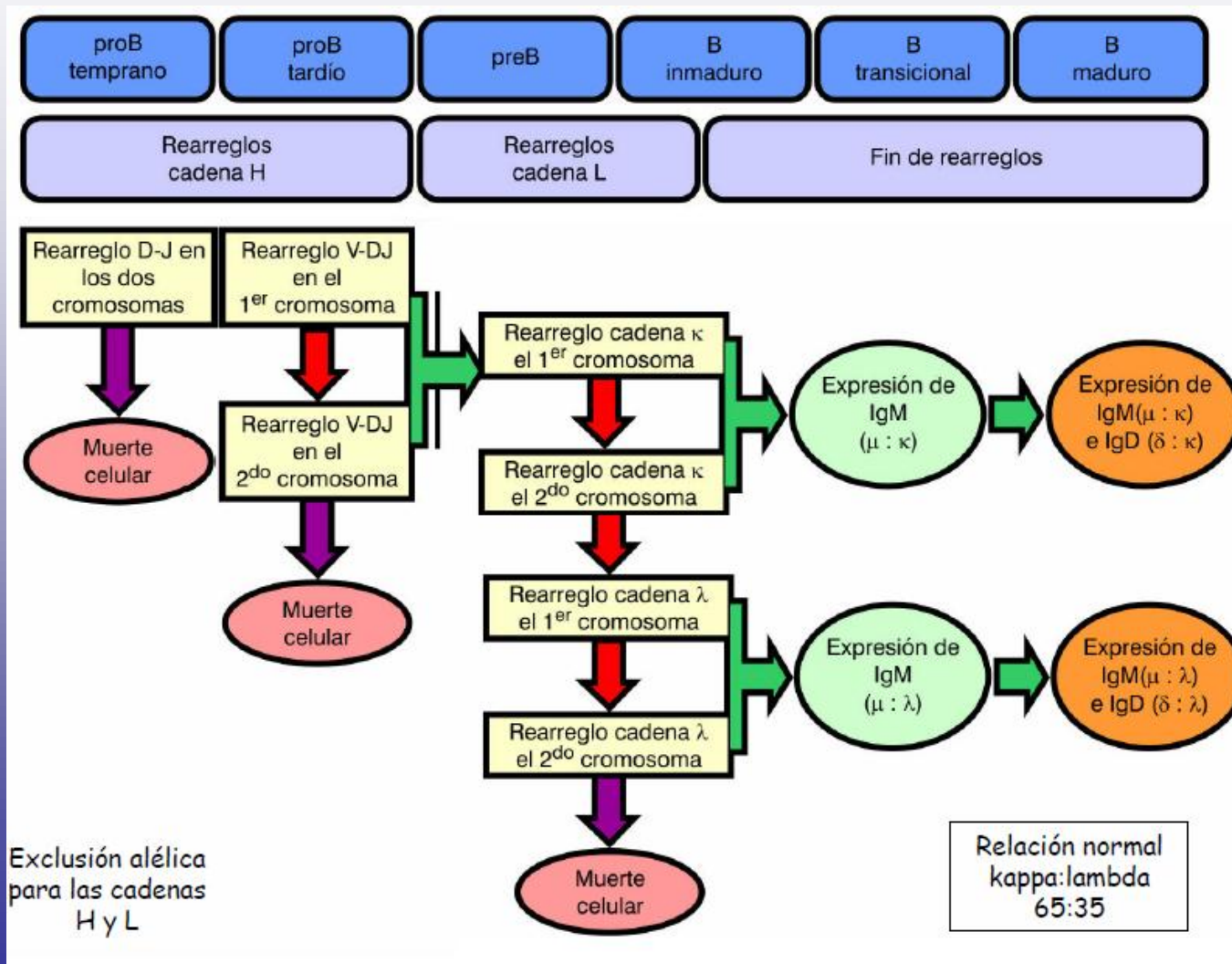
Progenitores linfoides y mieloides



Ontogenia B. Perspectiva global

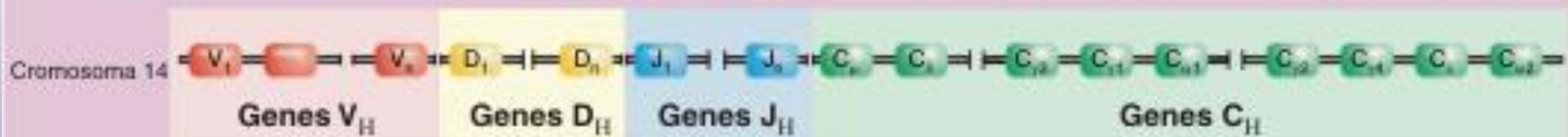


Reordenamientos de las cadenas H y L de inmunoglobulinas

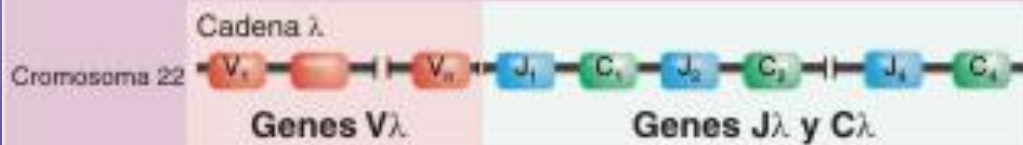
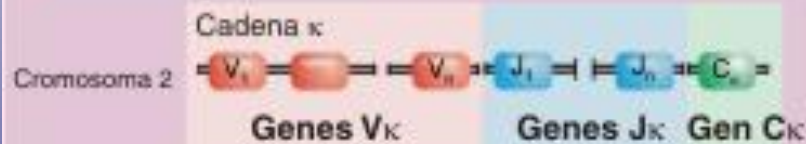


Reordenamientos de cadenas de inmunoglobulinas (I)

CADENAS PESADAS

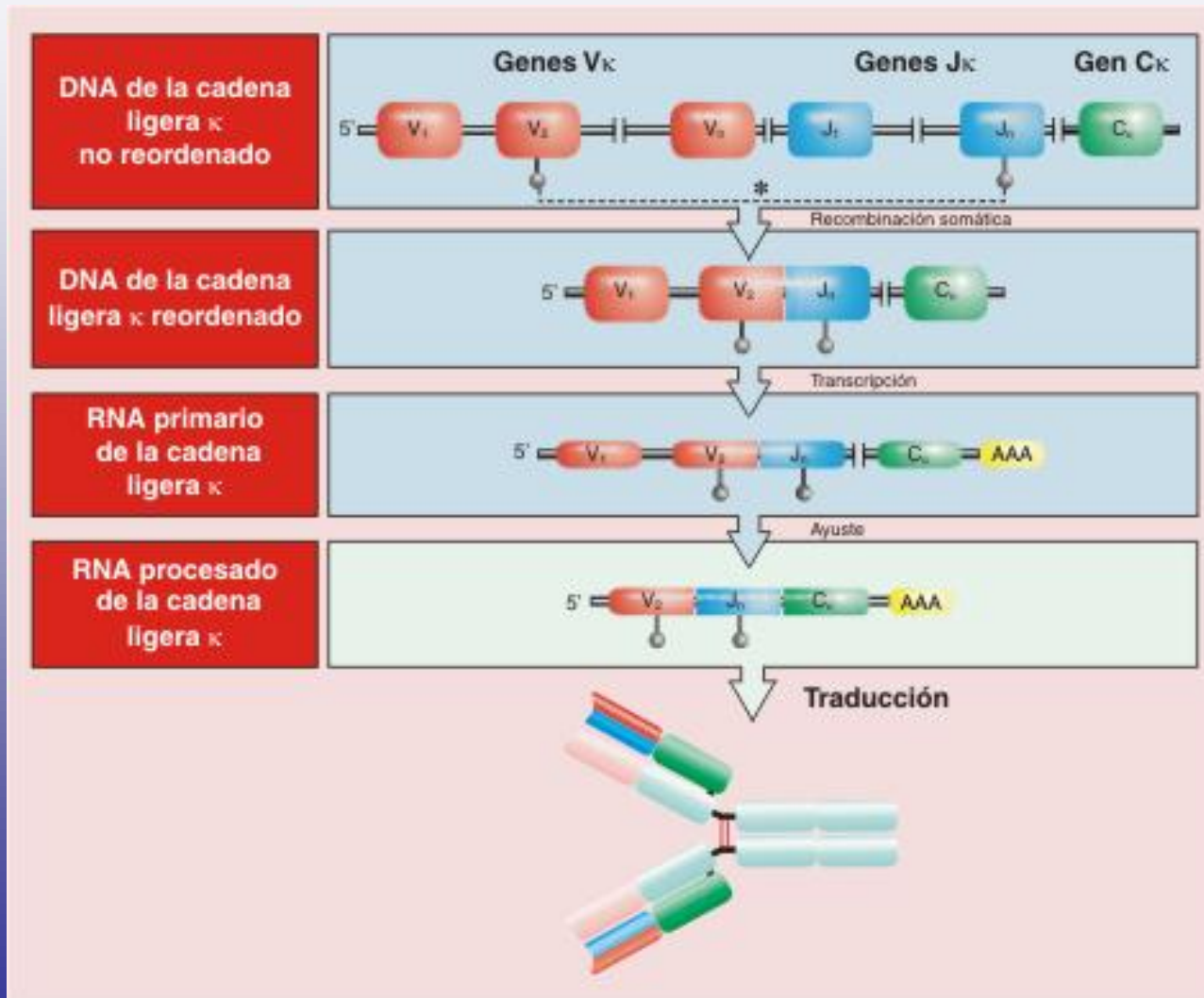


CADENAS LIGERAS

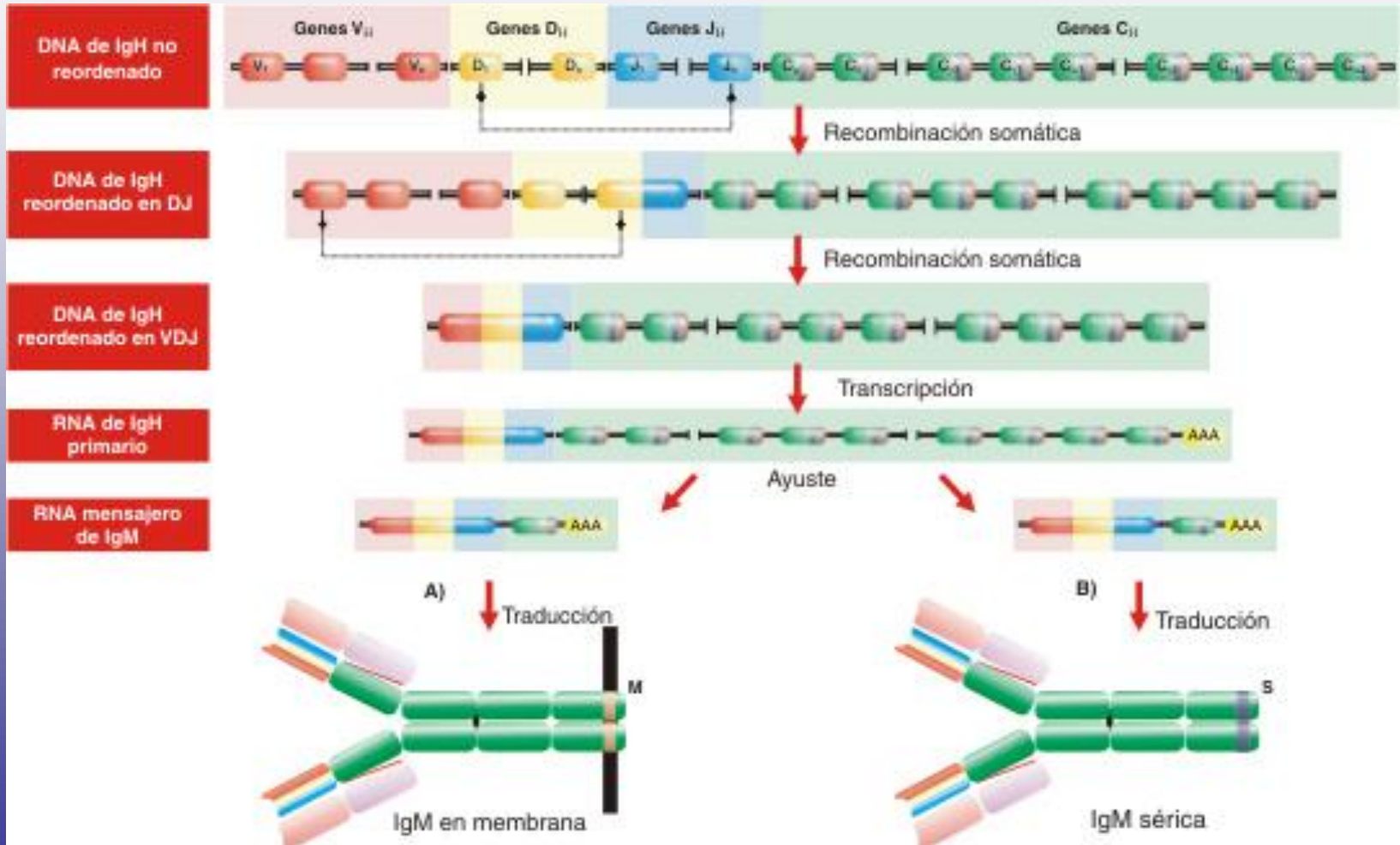


CADENAS	SEGMENTOS				DIVERSIDAD POTENCIAL
	V	D	J	C	
H	50	30	6	(9)	9000
κ	40	-	5	1	200
λ	30	-	3	3	270

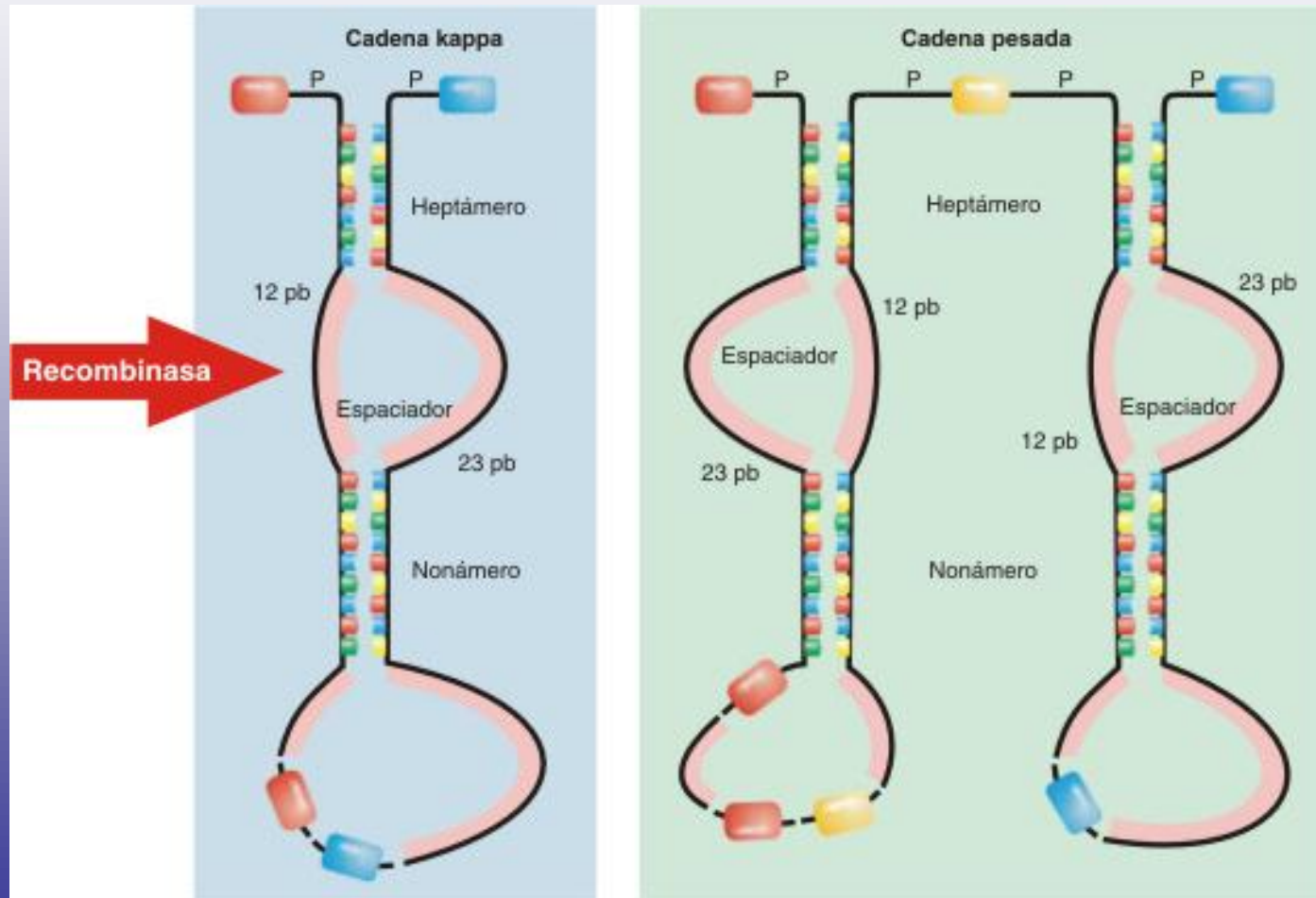
Reordenamientos en cadenas de inmunoglobulinas (II)



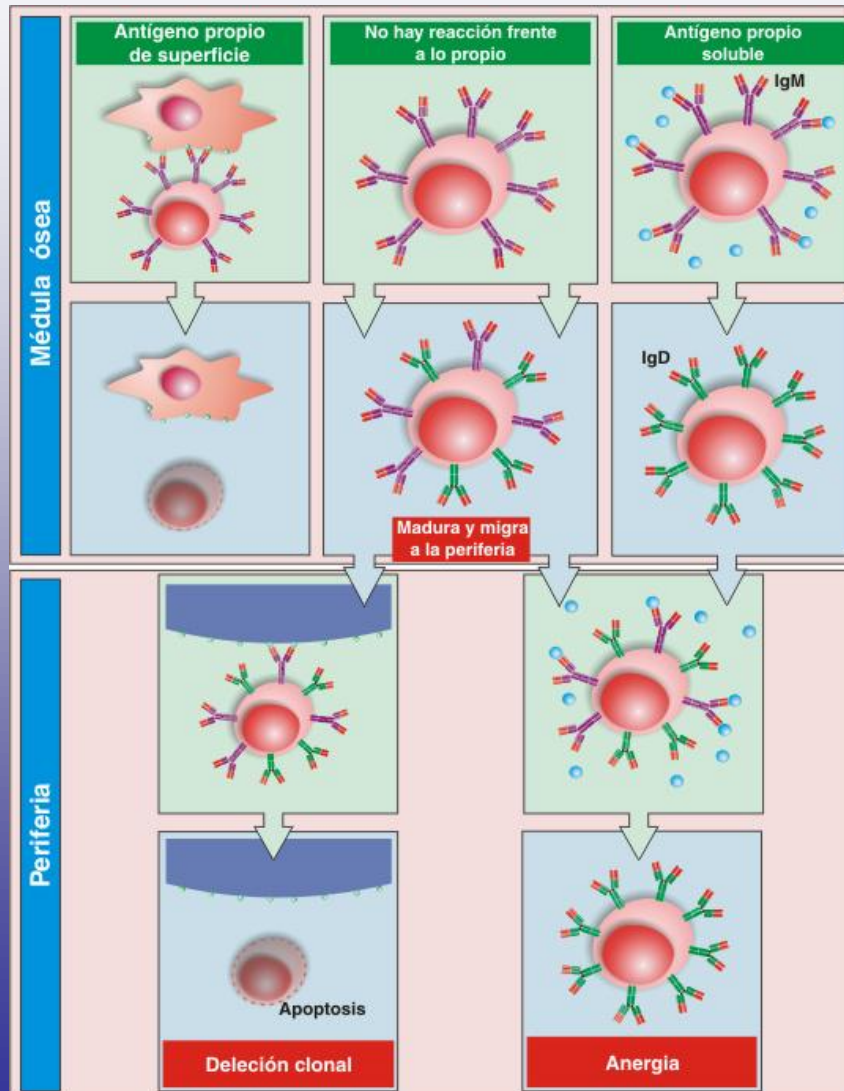
Ontogenia B



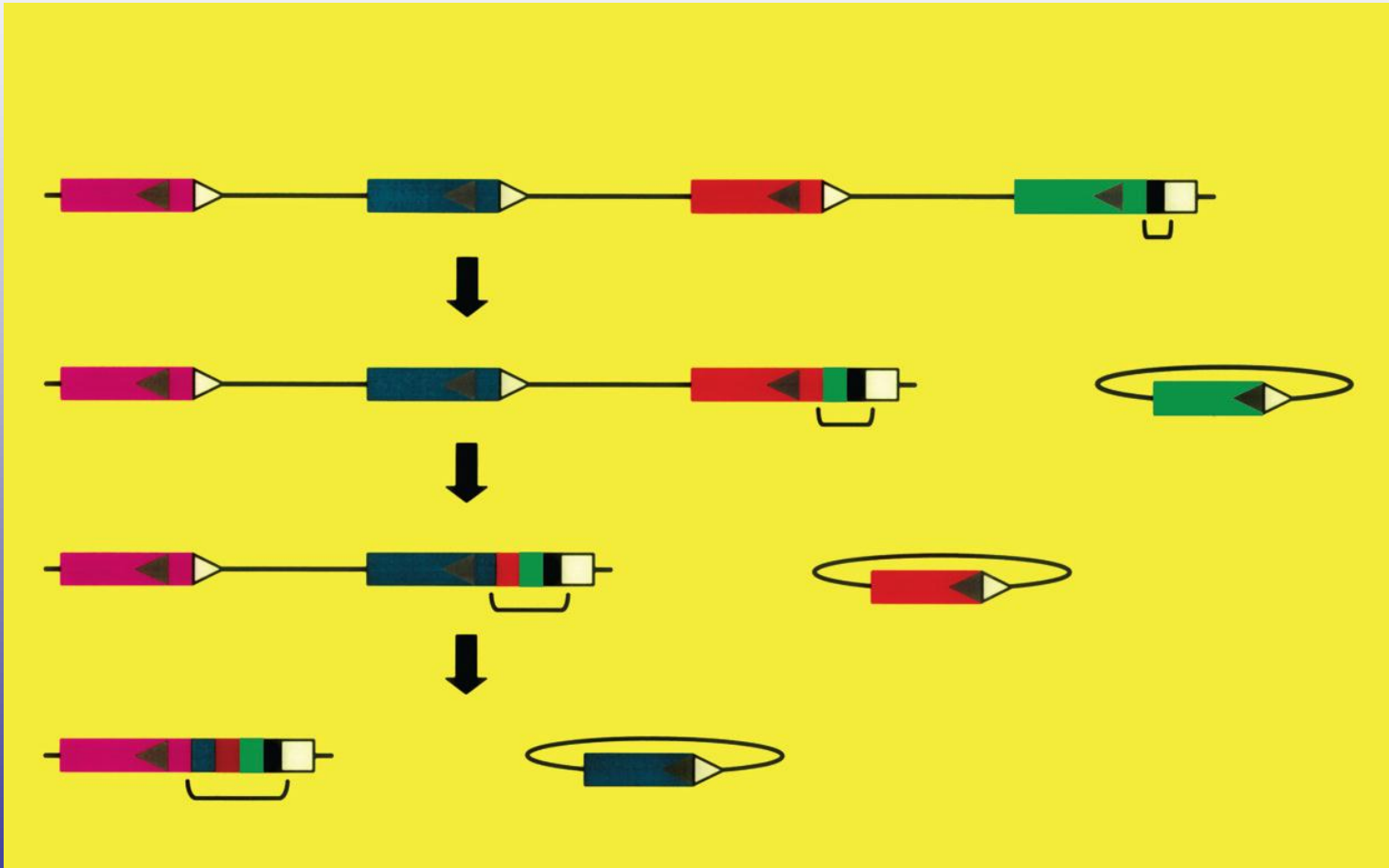
Recombinación



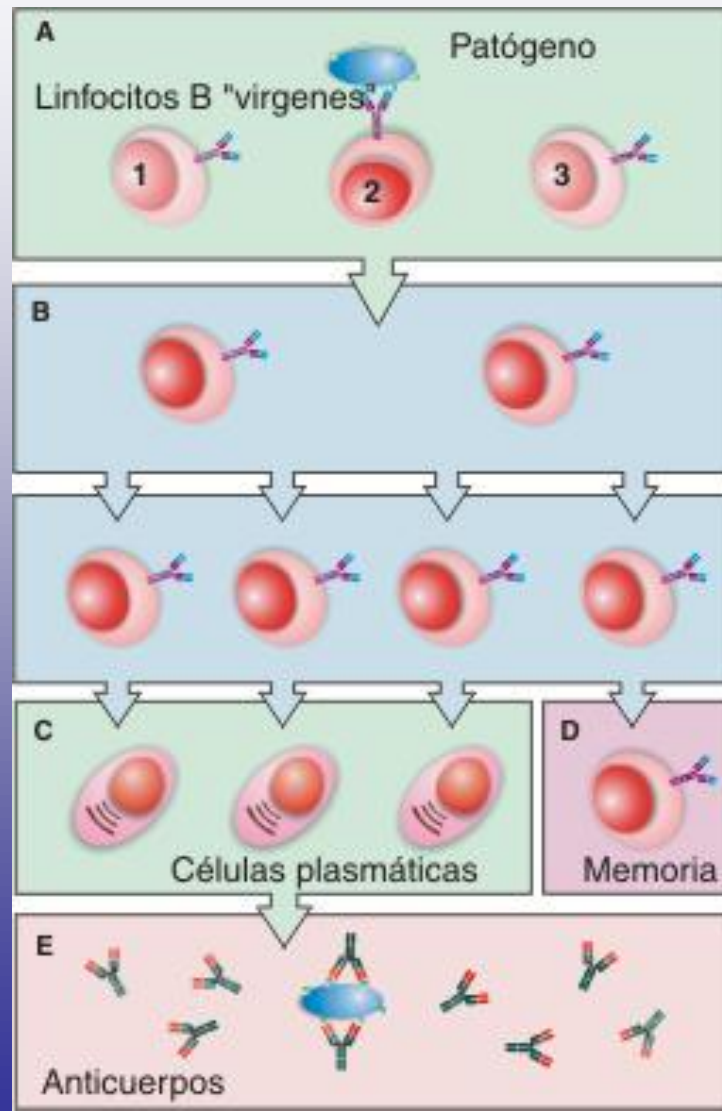
Selección y autotolerancia- Principios básicos



Reemplazo del fragmento VH



Respuesta mediada por LB- Perspectiva global



Ontogenia B- Revisión (I)

- 1) ¿Cómo es posible generar tanta diversidad de BCRs durante la ontogenia B en la médula ósea?
- 2) Diferencie los siguientes términos: “autorreactividad” y “polirreactividad” de los anticuerpos- tolerancia central vs tolerancia periférica
- 3) ¿Por qué es necesario que existan mecanismos de inducción de tolerancia central B?

Ontogenia B- Revisión (II)

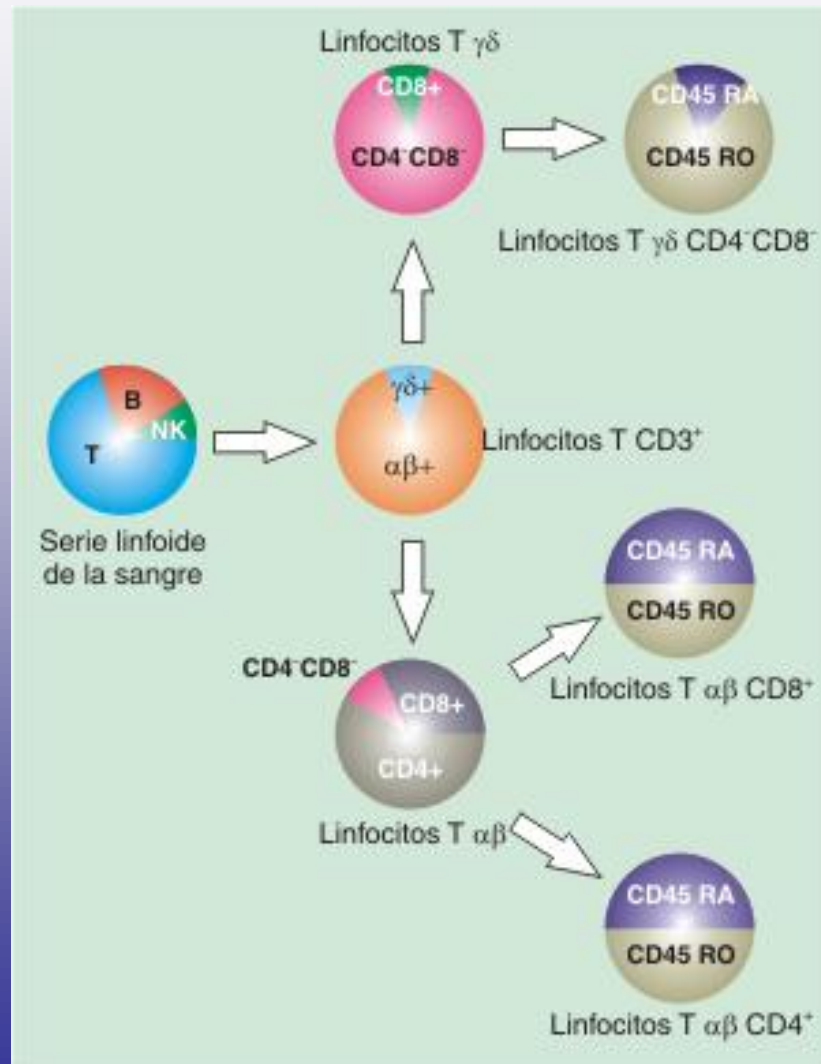
- 4) ¿En qué momento de la ontogenia B se produce el primer “control” de la especificidad del BCR de los linfocitos B?
- 5) ¿Todos los linfocitos B autorreactivos son “controlados” durante la inducción de la tolerancia central B? Explique.
- 6) ¿en qué momento se produce el segundo “control” de la especificidad del BCR de los linfocitos B?

Ontogenia B- Revisión (III)

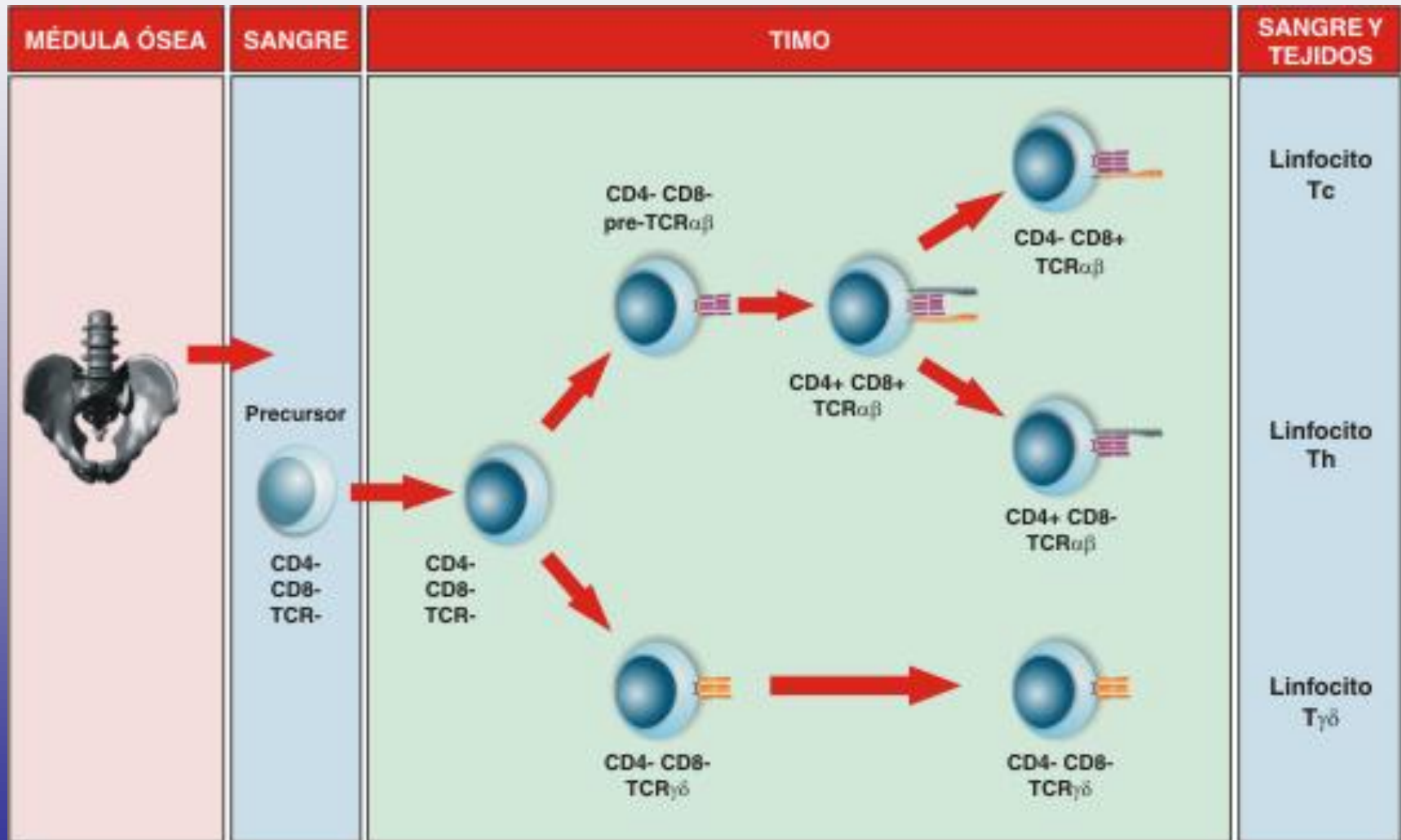
- 7) ¿Qué ocurre cuando los mecanismos de tolerancia B son defectuosos? Explique.

- 8) Se han descrito alteraciones en los mecanismos regulatorios de la recombinación en pacientes con artritis reumatoidea (AR) que afectan la edición del BCR. ¿Cuál es la significación de estos hallazgos?

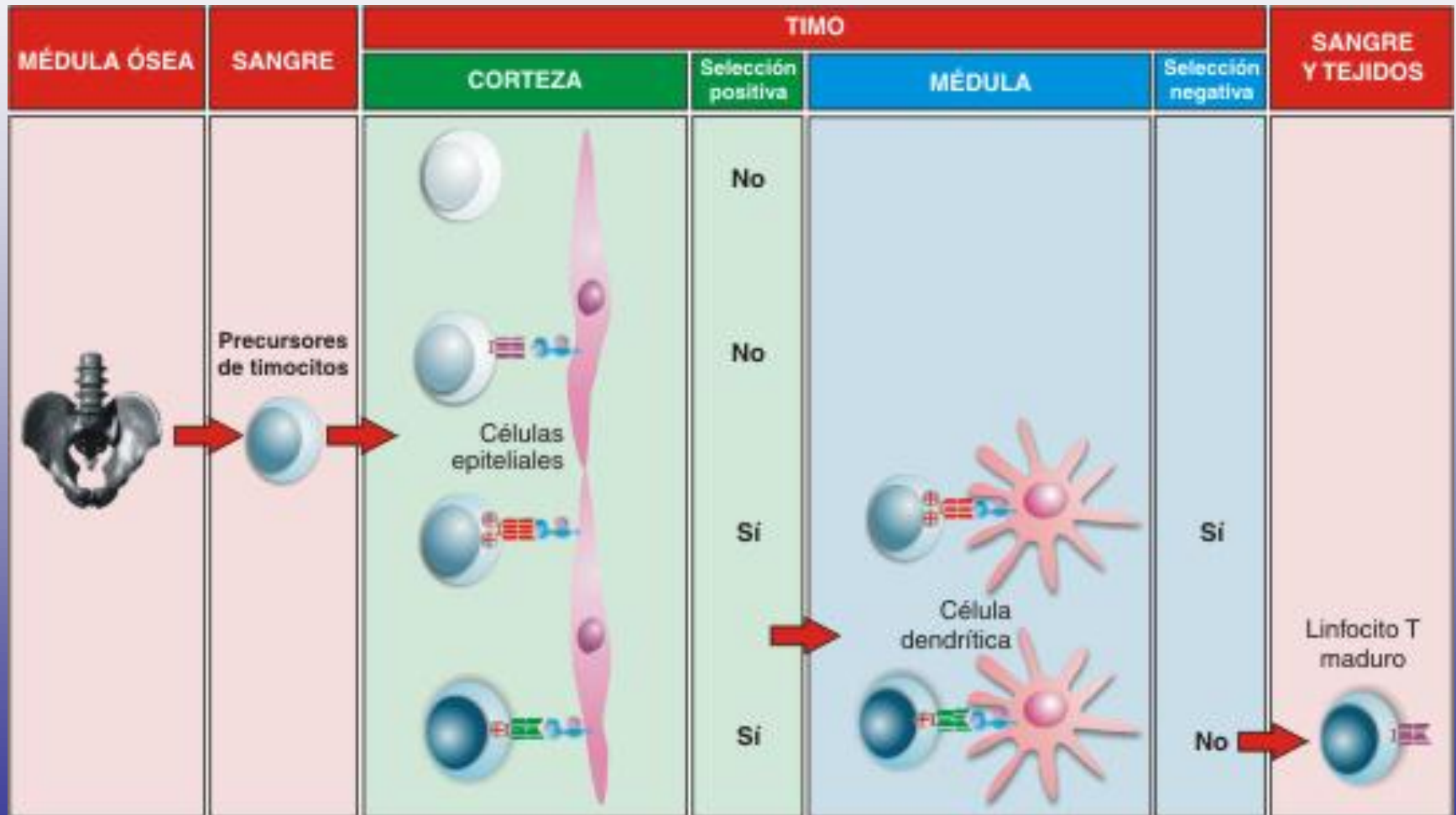
Poblaciones de linfocitos T



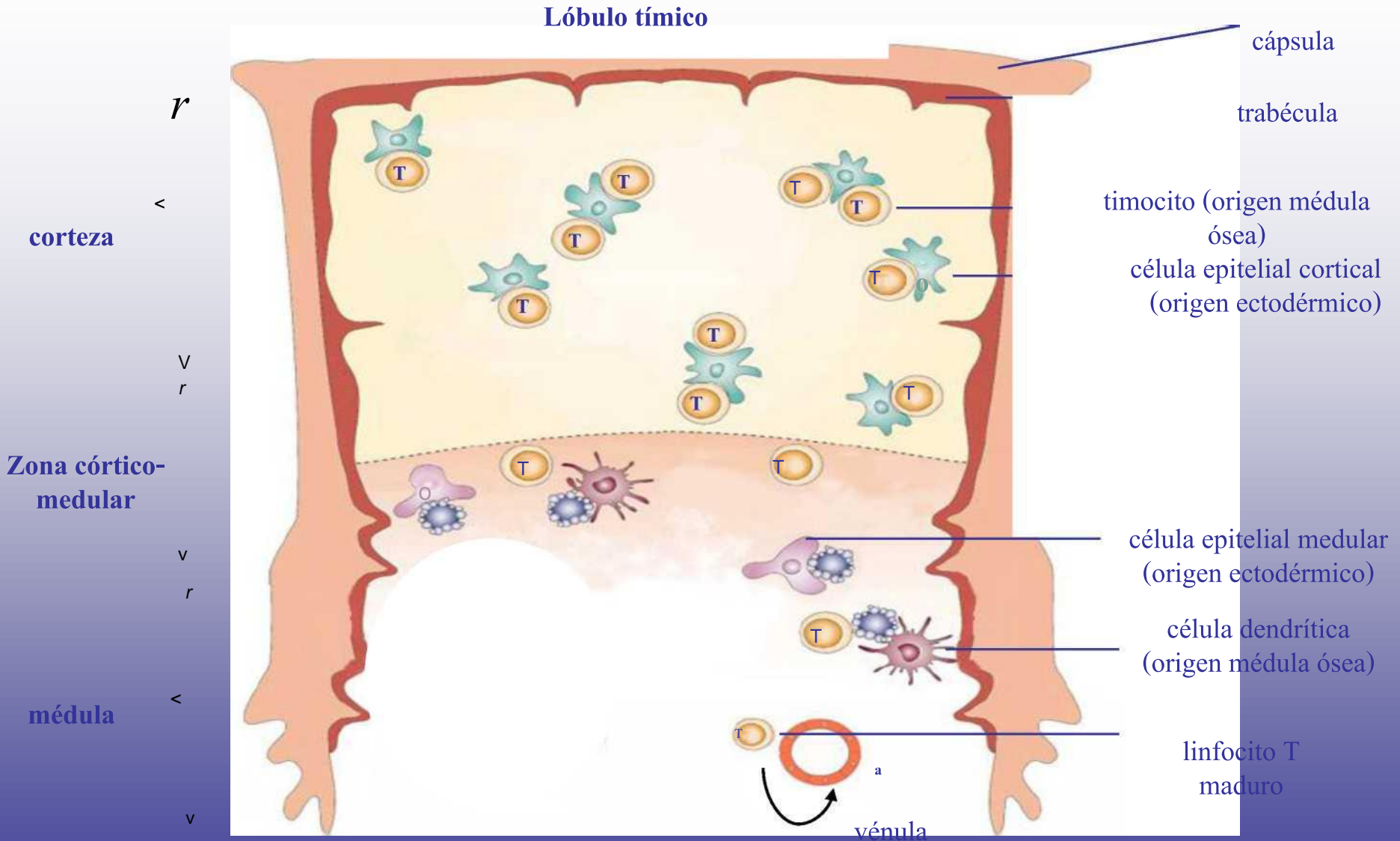
Ontogenia T- Perspectiva global



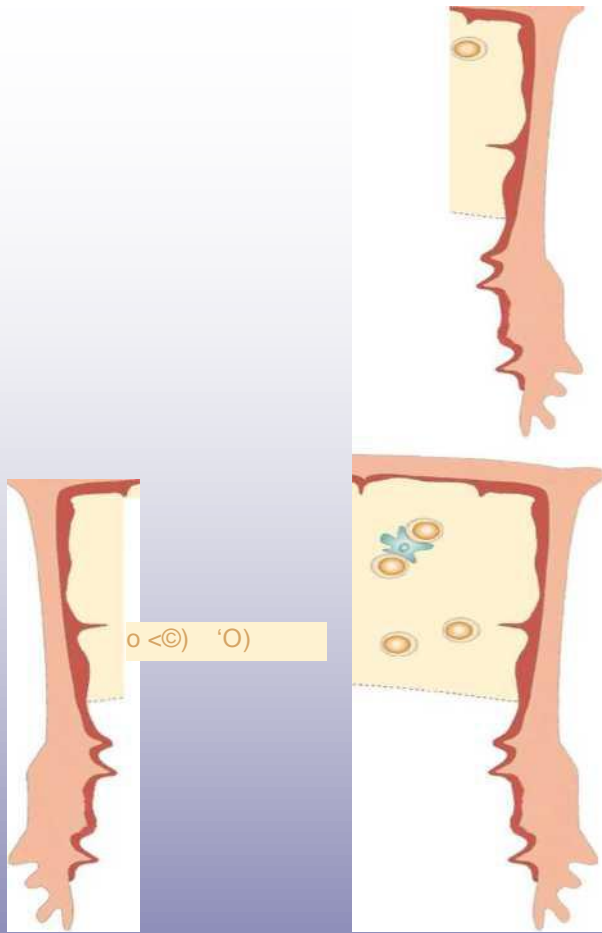
Ontogenia T- Perspectiva global



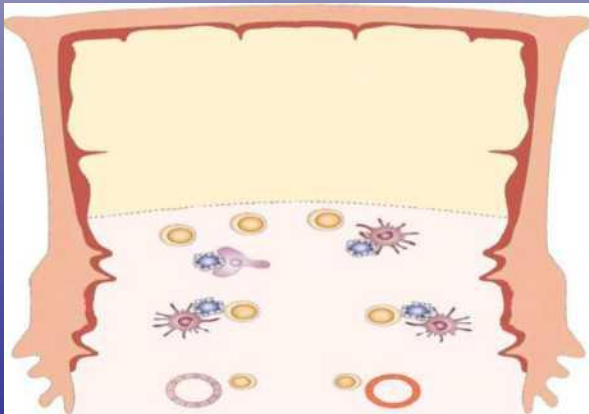
Ontogenia T



**Estadio
Doble
Negativo
(DN)**



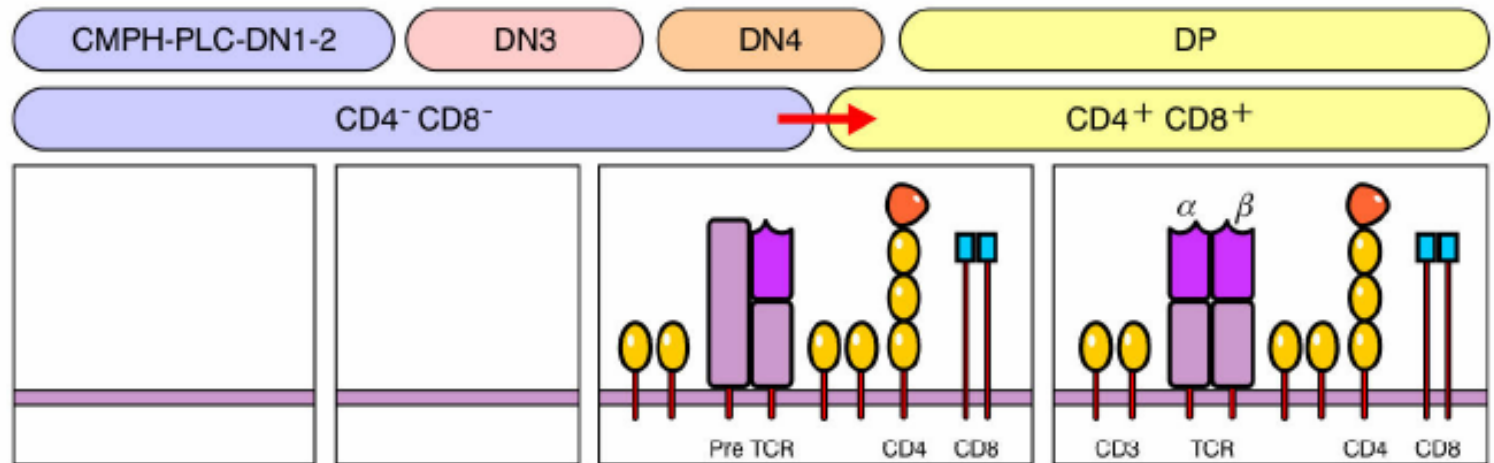
**Estadio
Doble
Positivo
(DP)**



**Estadio
Simple
Positivo
(SP)**



Reordenamientos productivos de cadenas β y α del TCR



GENES CADENA β	Configuración germinal	Rearreglo VDJ	VDJ	VDJ
GENES CADENA α	Configuración germinal	Configuración germinal	Rearreglo VJ	VJ
Expresión del TCR en la membrana	NO	NO	pre TCR (cadenas β y α sustituta)	TCR (cadenas β y α)

No hay exclusión alélica para la cadena alfa

Los timocitos generan su receptor antigénico (TCR) durante la ontogenia, mediante el proceso de recombinación somática.

ADN en configuración germinal

Va n Va 2 Va 1

$I = D \overset{a}{O} O \overset{a}{i} f f l = \wedge \gg$

Ca

a

i

Recombinación somática

ADN reareglado

Va 1 Ja

Ca

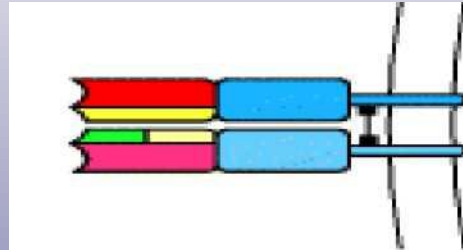
a

transcripción
splicing
traducción

PROTEINA

TCR ab

a



B

traducción
splicing
transcripción

ADN reareglado

B



i

Recombinación somática

ADN en configuración germinal

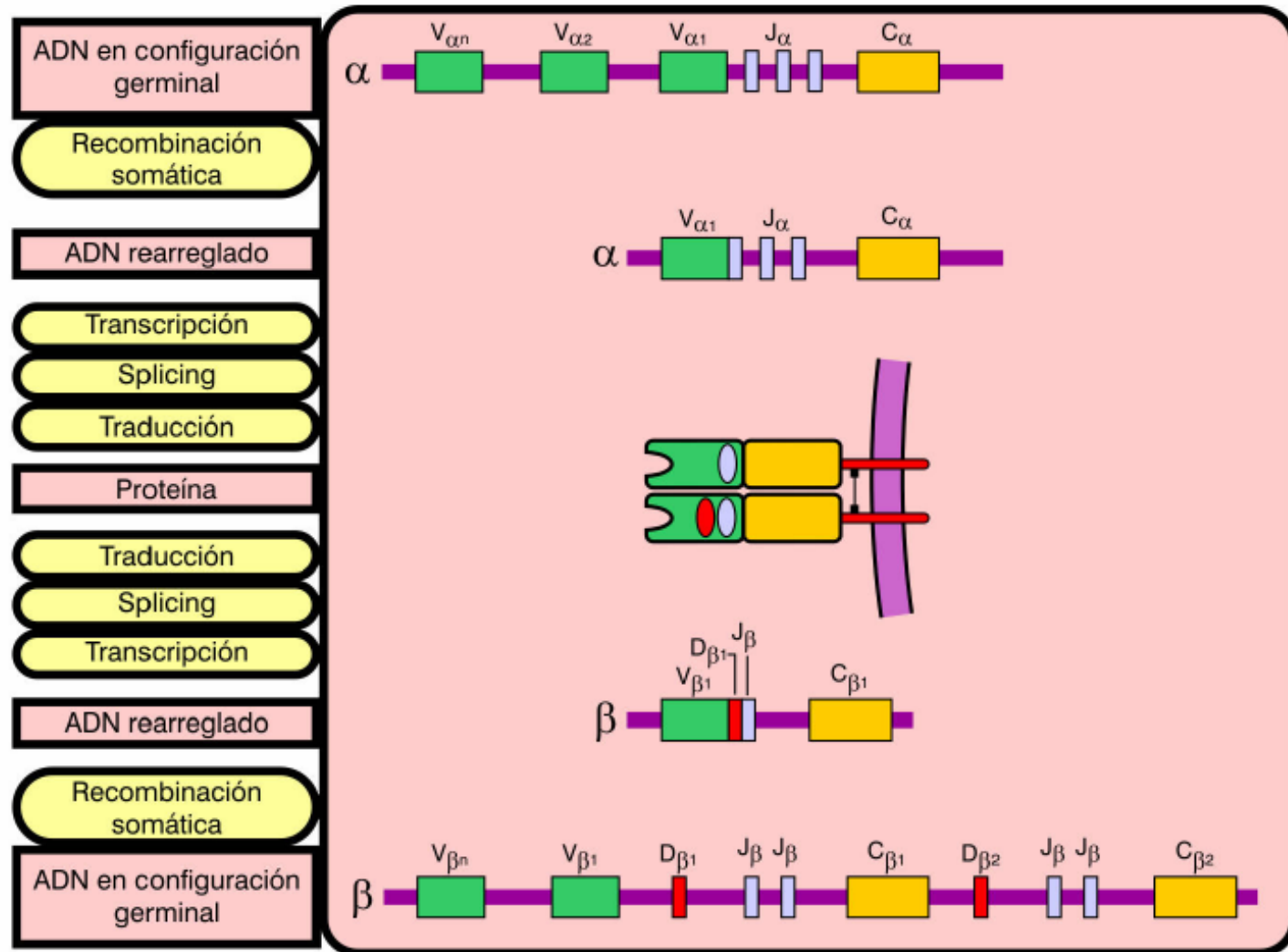
VP n_ Vp 1

DB1 JB CB1 DB2 JP CB2

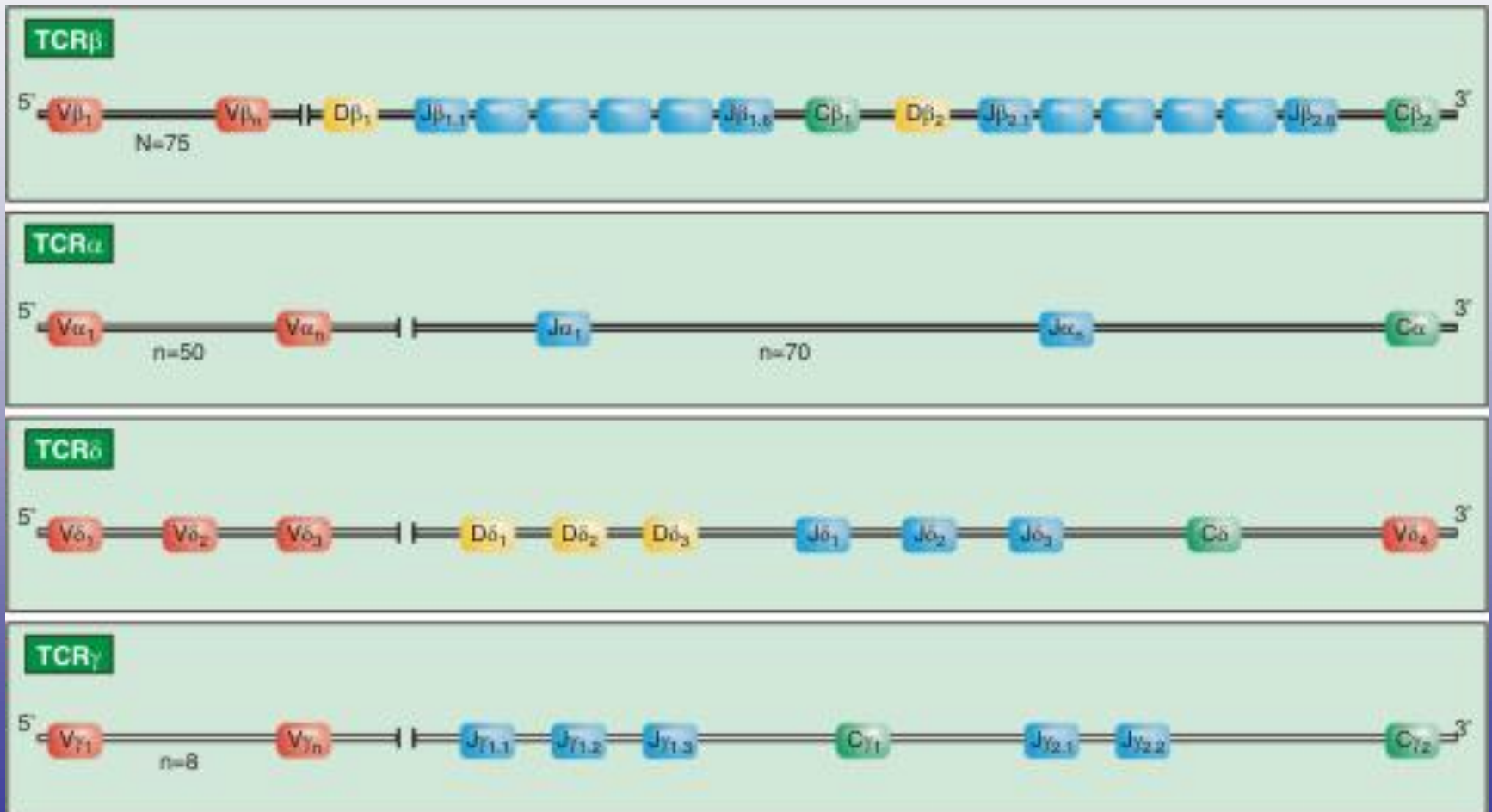
B

$r \sim \bar{V} - \text{“} - T \text{“} - TTH -$

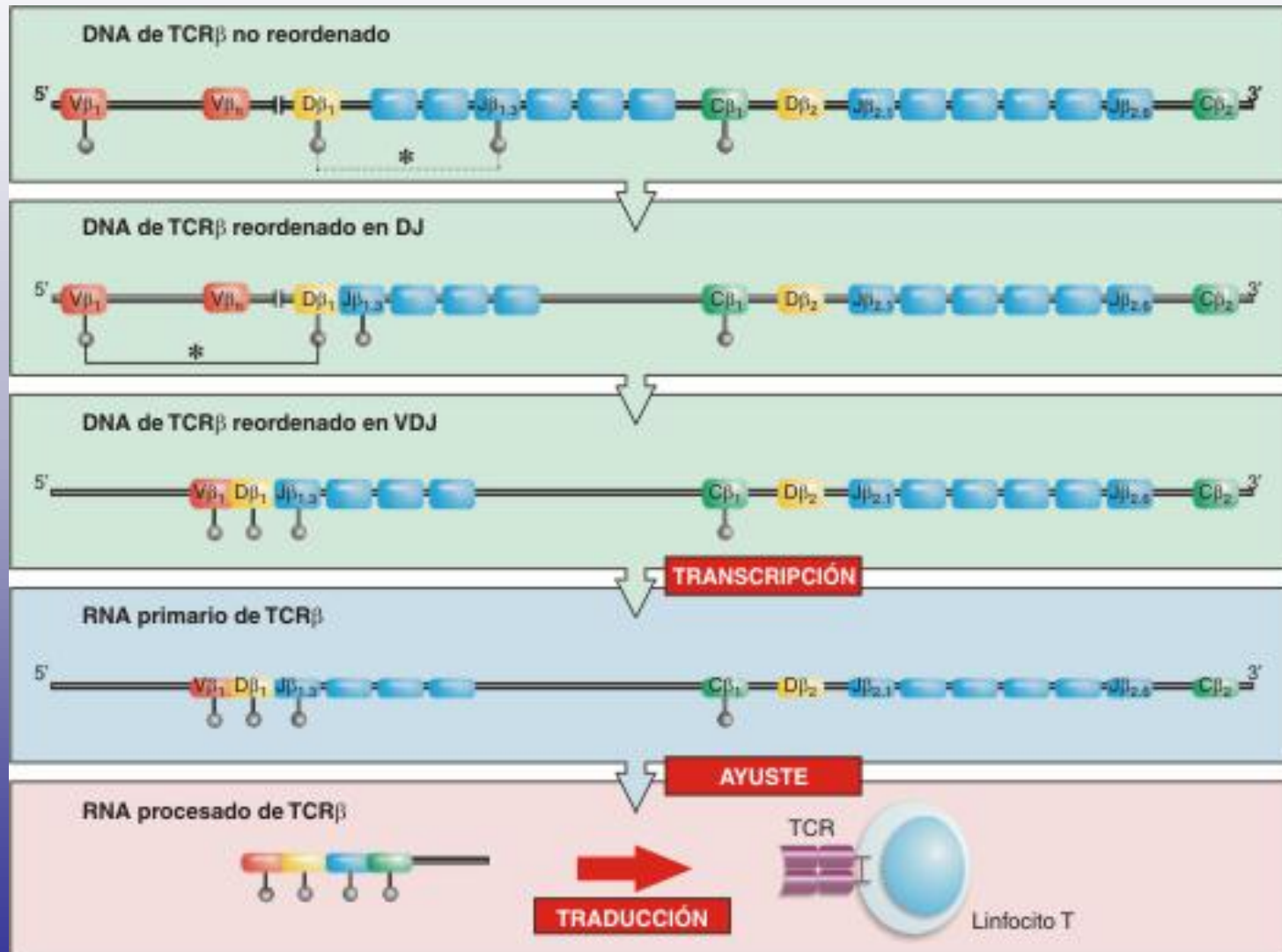
Reordenamientos génicos de la porción variable de β y α del TCR



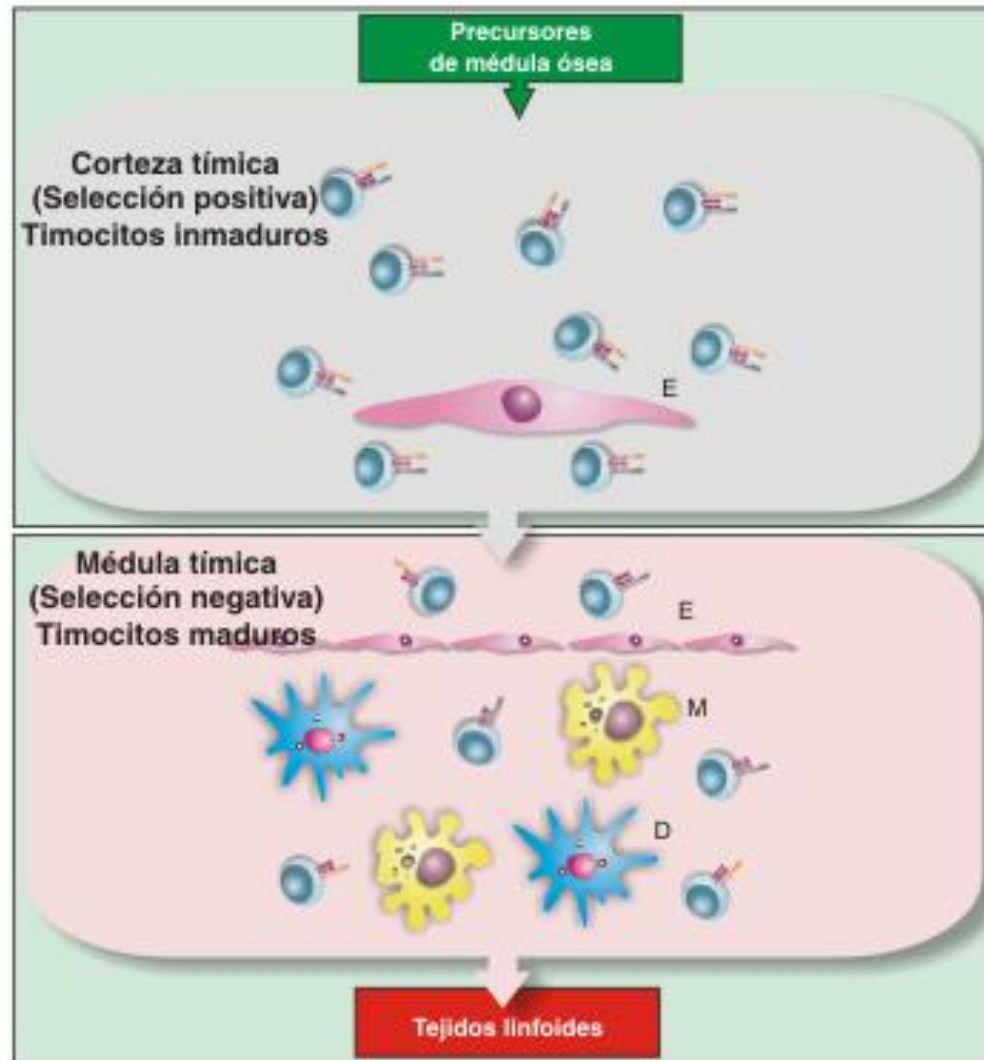
Reordenamientos del TCR (I)



Reordenamiento del TCR (II)



Selección positiva y negativa de linfocitos T



Timocitos CD4 CD8- (DN). Alta proliferación celular.

Comienzan los rearrreglos de los genes de la cadena α de TCR.

La cadena α rearrreglada se asocia con la cadena β sustituta constituyendo el preTCR. Las células realizan unos ciclos de proliferación.

Comienzan los rearrreglos de la cadena β del TCR y se induce la expresión de CD4 y CD8 (DP).

Posteriormente se asocian las cadenas α y β rearrregladas constituyendo el TCR.

SELECCIÓN TIMICA

Se requiere un íntimo contacto entre los TCR de los timocitos y los complejos péptido propio-MHC propia expresados por las células epiteliales, macrófagos y células dendríticas presentes en el timo.

Los timocitos cuyos TCRs no logren interactuar con las MHC del individuo morirán por apoptosis.

Los timocitos capaces de interactuar con las MHC del individuo, recibirán señales a través de sus TCRs que, dependiendo de su intensidad, podrán llevarlos a destinos opuestos: sobrevivir y diferenciarse o morir por apoptosis.

La **selección positiva**, nos asegura que continúen madurando aquellos timocitos capaces de interactuar en forma apropiada con las MHC del individuo. La selección positiva es clave, además, en la diferenciación de células DP a SP.

No todas las células seleccionadas positivamente alcanzan la madurez ya que pueden morir más tarde como consecuencia de la **selección negativa**. Durante este proceso, mueren por apoptosis los timocitos que reciben señales muy intensas a través del TCR. La señal recibida por el timocito se interpreta como "inapropiada" y la célula muere ya que es considerada peligrosa.

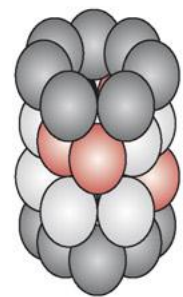
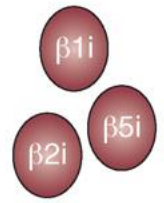
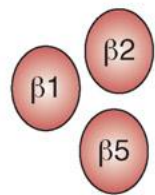
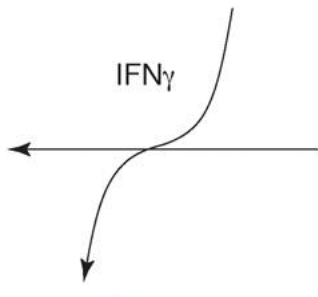
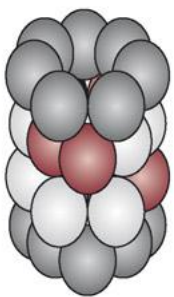
Los timocitos que superan estos mecanismos de inducción de tolerancia central, emigran del timo como células T maduras, simples positivas, autorestrictas.

Immunoproteasome
(IFN γ -activated cells)

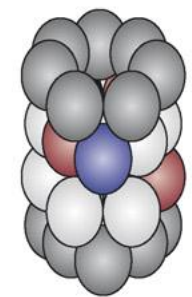
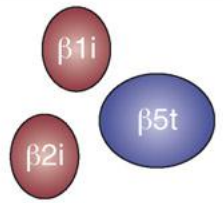
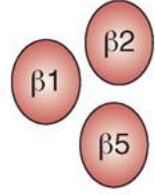
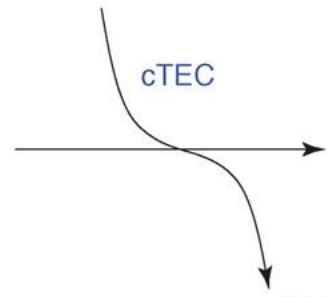
Constitutive
proteasome
(most cell types)

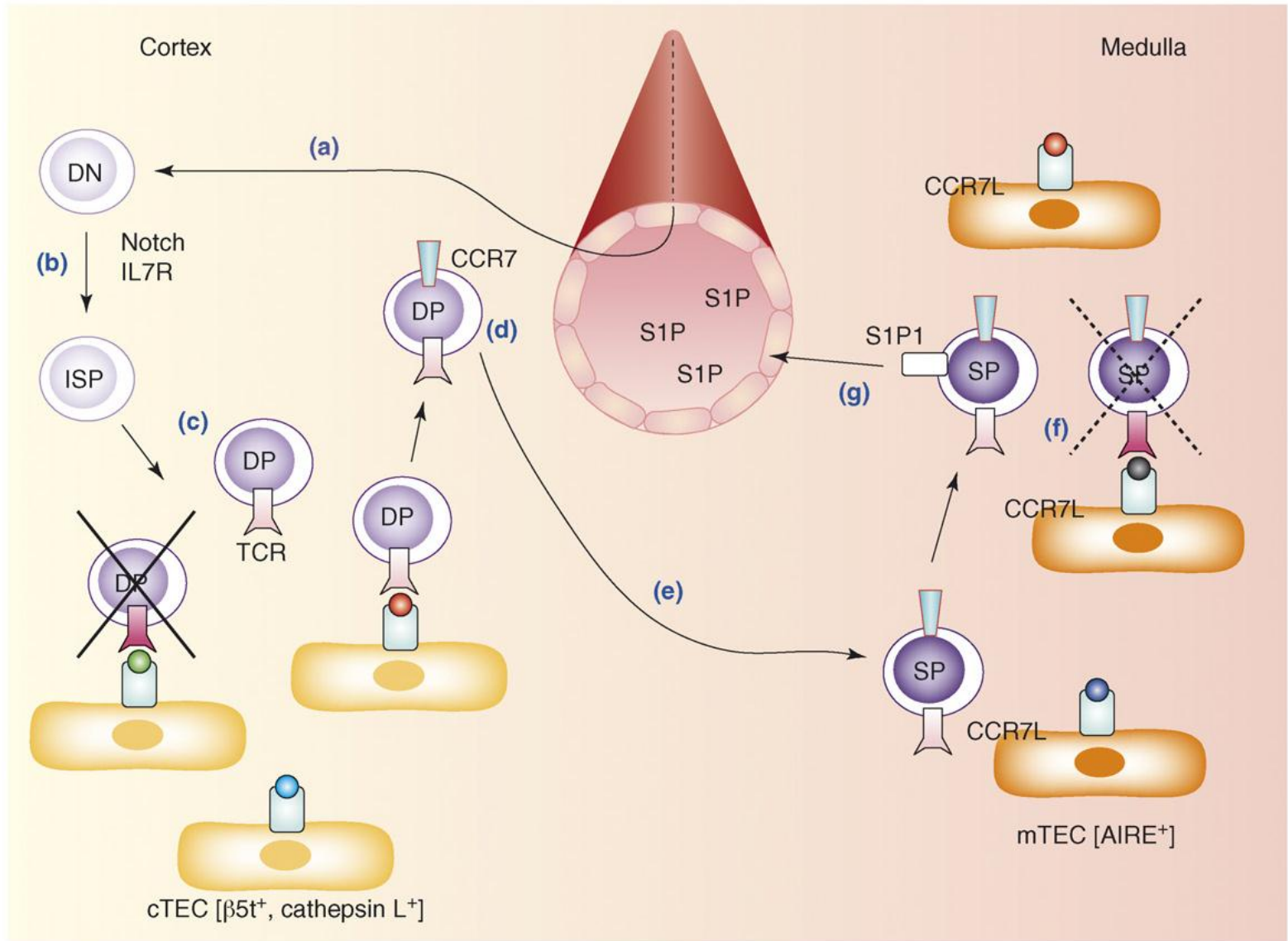
Thymoproteasome
(cTEC)

α 1-7
 β 1-7
 β 1-7
 α 1-7



α 1-7 β 1-7





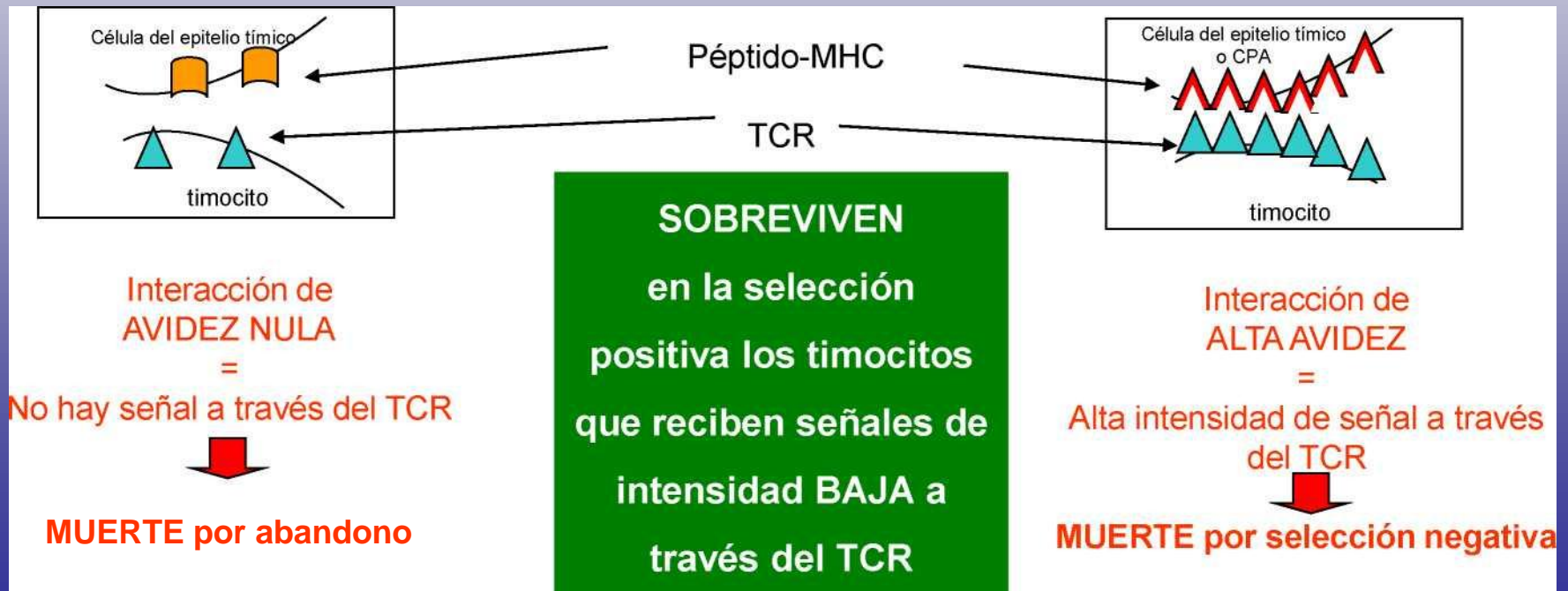
Lo que determina el destino del timocito es la intensidad de la señal recibida a través del TCR...

Según el **MODELO DE LA AVIDEZ** esto depende de la afinidad del receptor y la densidad de moléculas involucradas en la interacción entre el TCR y los complejos péptido-MHC

Afinidad del receptor

AVIDEZ

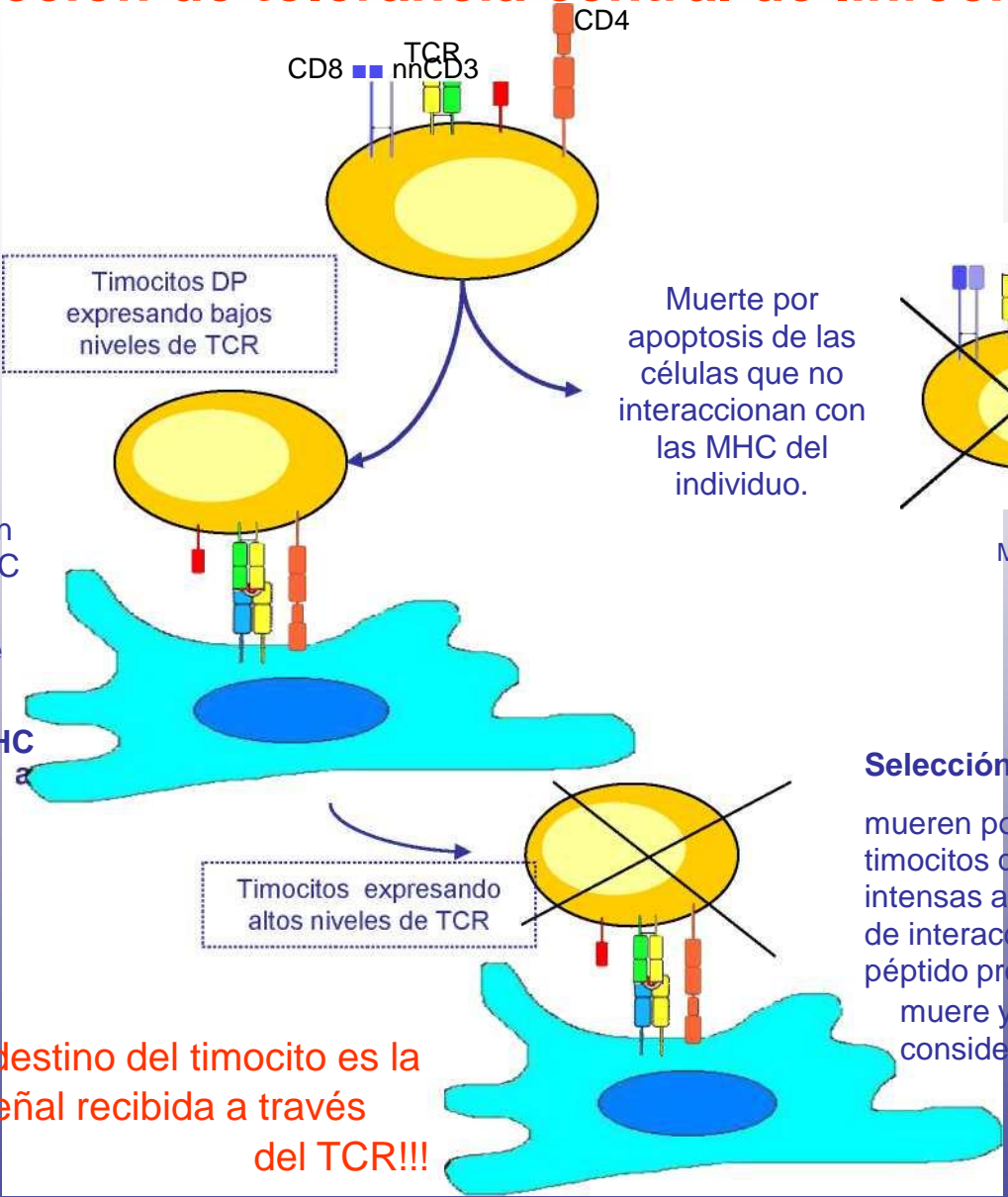
Densidad de moléculas



Inducción de tolerancia central de linfocitos T.

Selección positiva:
sobreviven las células cuyos TCRs reconocen en forma apropiada a las MHC del individuo.
Si se reconoce MHC de clase I se diferenciará a TCD8+. Si se reconoce MHC de clase II se diferenciará TCD4+.

Lo que determina el destino del timocito es la intensidad de la señal recibida a través del TCR!!!



Selección negativa:
mueren por apoptosis los timocitos que reciben señales muy intensas a través del TCR luego de interactuar con los complejos péptido propio-MHC. La célula muere ya que es considerada peligrosa

Emigran del timo linfocitos T autorestrictos, simples positivos (CD4+ o CD8+).

Como no todas las proteínas propias pueden expresarse por las células del epitelio tímico para participar de la selección negativa, emigran del timo algunos linfocitos autoreactivos que deben ser controlados en la periferia.

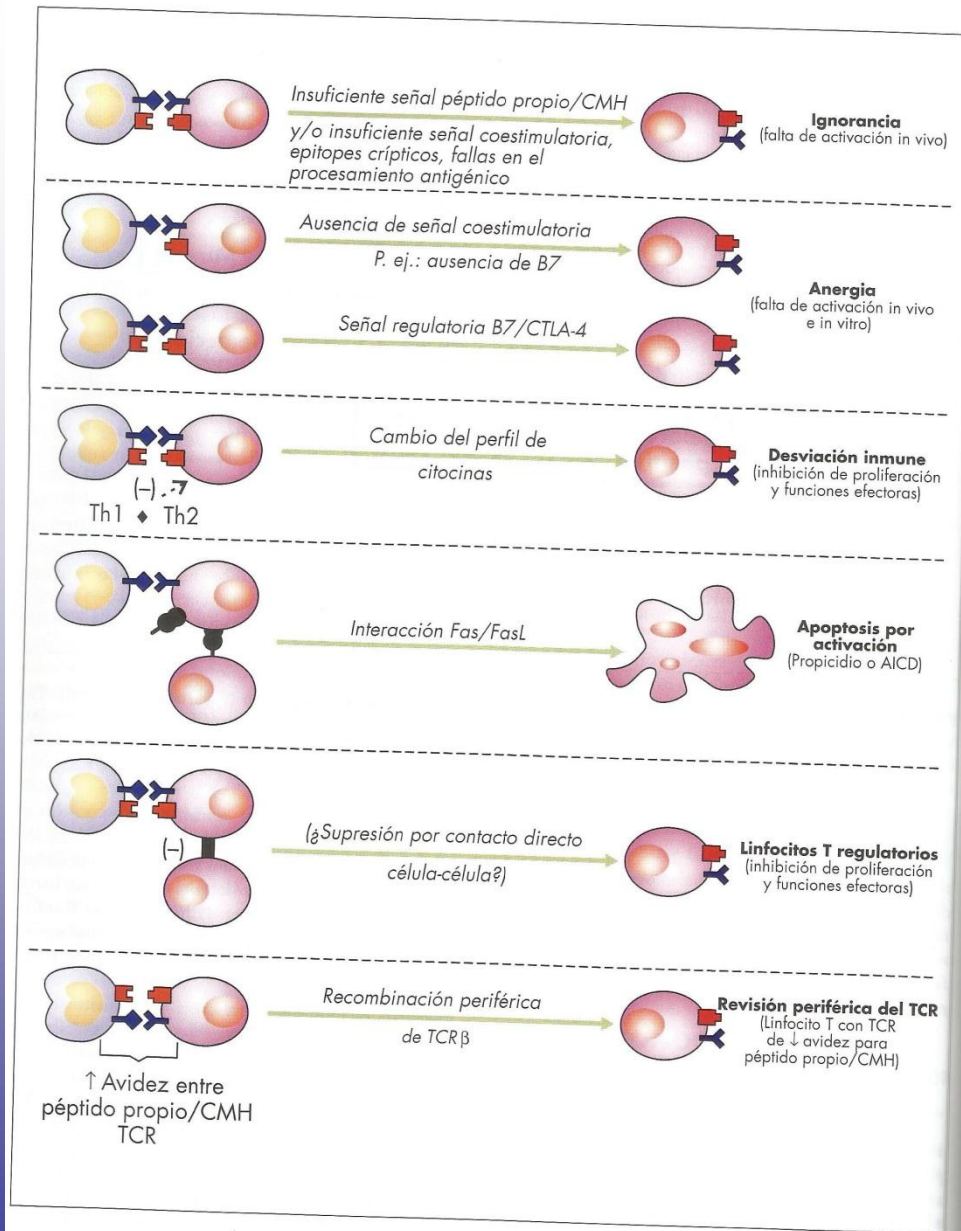
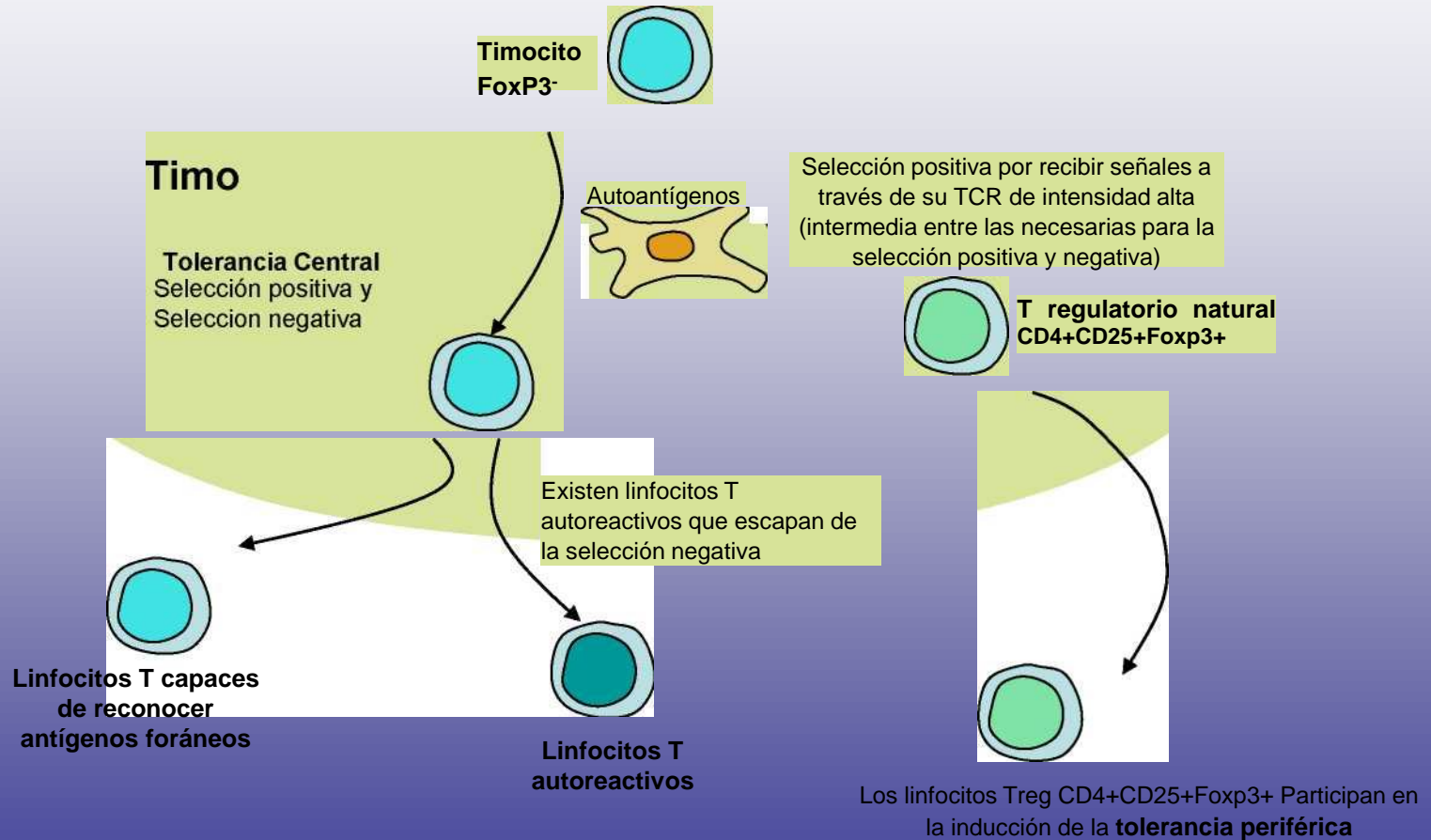


FIG. 44-3. Mecanismos involucrados en el autorreconocimiento en la periferia (tolerancia periférica). Estos mecanismos producen en los linfocitos que reconocen lo propio con alta avidéz una falta de activación, inhibición de proliferación y funciones efectoras, desviación del perfil de citocinas que sintetizan, la edición de un nuevo TCR y hasta su muerte.

A diferencia de lo que hemos visto para el común de los linfocitos T, los **linfocitos T regulatorios naturales (CD4+CD25+Foxp3+)** son seleccionados por reconocer antígenos propios y recibir a través de sus TCRs una **intensidad de señal alta, la cual es intermedia entre la necesaria para la selección positiva y la selección negativa.**



Ontogenia T- Revisión (I)

- 1) ¿Por qué es necesario que existan mecanismos de inducción de tolerancia central T?
- 2) ¿En dónde ocurre la inducción de tolerancia T hacia autoantígenos tejido-específicos? Explique brevemente este proceso.
- 3) ¿Qué ocurre cuando el proceso de “expresión promiscua de genes” es defectuoso?

Ontogenia T- Revisión (II)

- 4) ¿Qué particularidad presentan las células del epitelio tímico cortical en relación con su capacidad de procesar antígenos y presentarlos en el marco de las CMH de clase I y de clase II?
- 5) ¿Qué ocurre cuando las células no logran constituir el timoproteosoma?



Muchas gracias!!