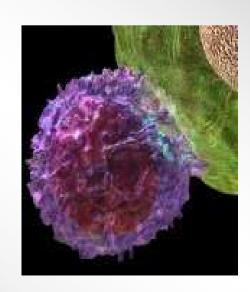
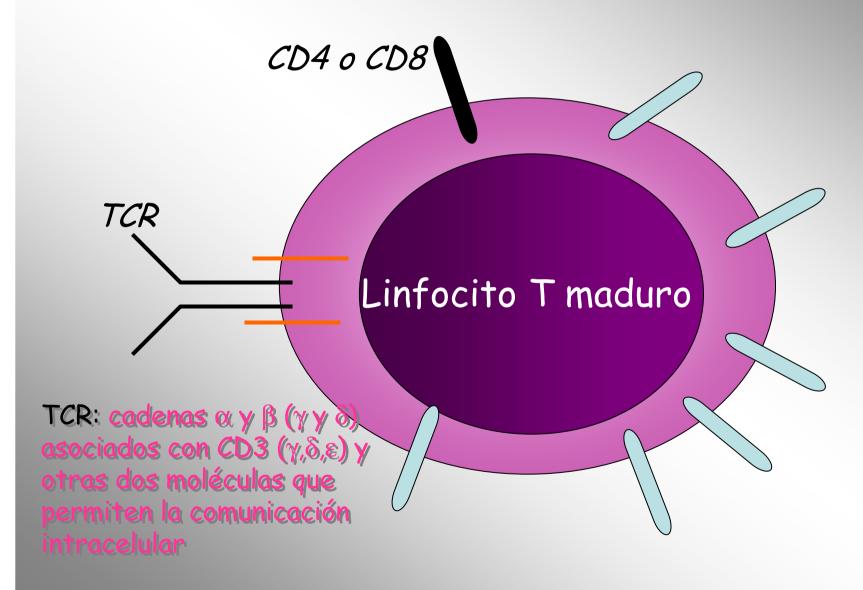
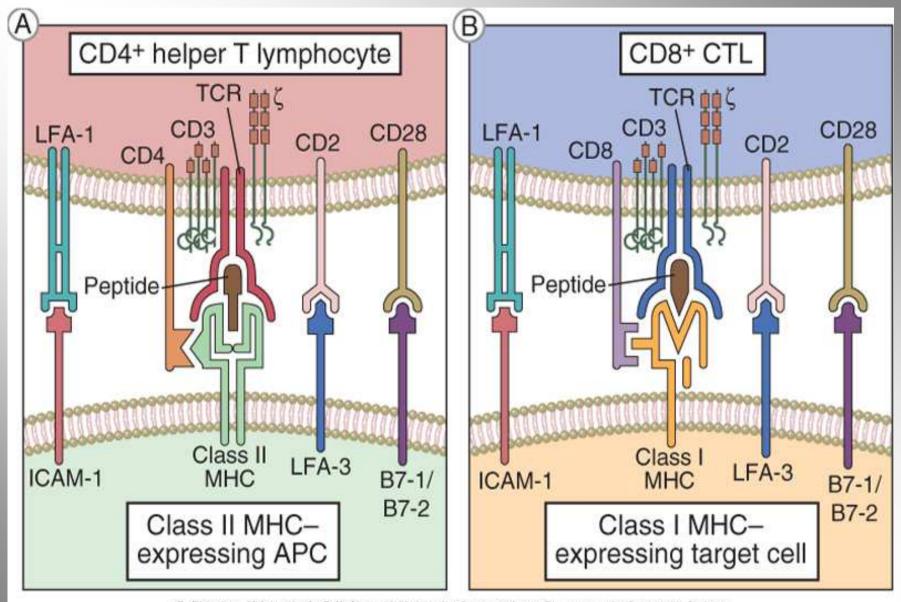
# INMUNOLOGIA CLINICA 2009

# Ontogenia T



## Linfocito T





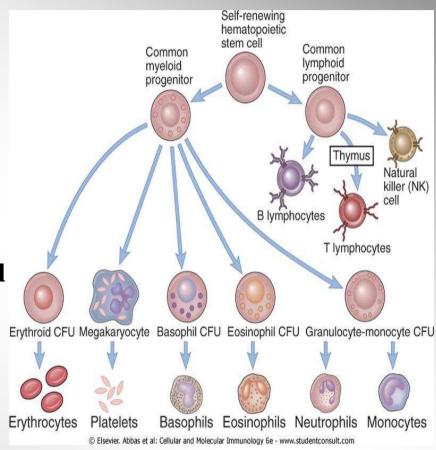
© Elsevier. Abbas et al: Cellular and Molecular Immunology 6e - www.studentconsult.com

- Durante la ontogenia de linfocitos T se toman las siguientes decisiones:
  - Comisionar hacia el linaje linfoide y decidir hacia linfocito T o B
  - -Reordenamiento del TCR
  - -Escoger entre TCR $\gamma\delta$  o TCR $\alpha\beta$
  - -Selección positiva y negativa
  - -Escoger entre CD4 o CD8

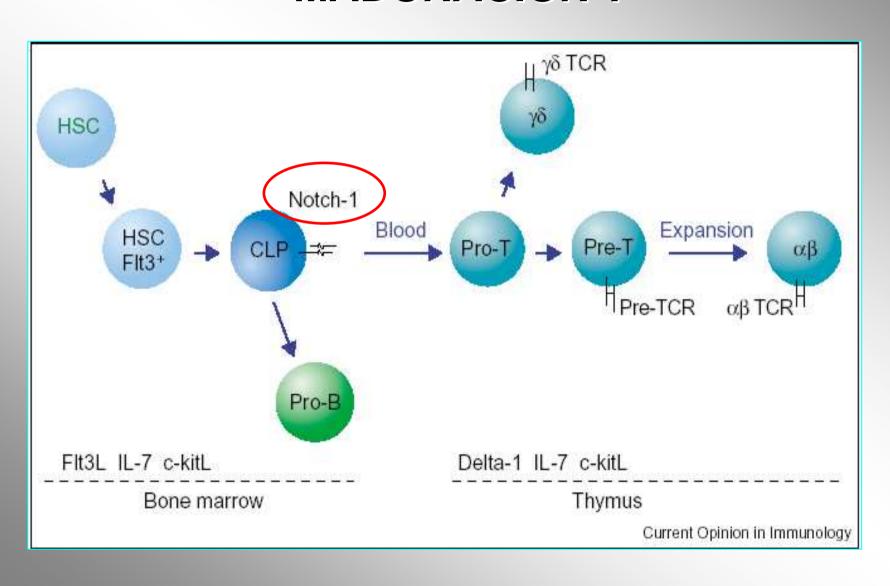
## **ONTOGENIA T**

#### Linfocitos B y T

- > Origen M. O.
- > Precursor común: CLP
- > HSC autorrenovación generación de distintos tipos celulares
- Factores de transcripción Compromiso temprano hacia el linaje linfocitario:
- PU.1
- GATA-2



## FACTORES QUE REGULAN LA MADURACIÓN T

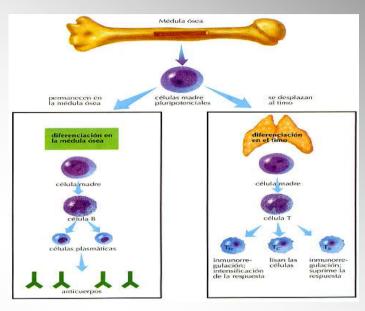


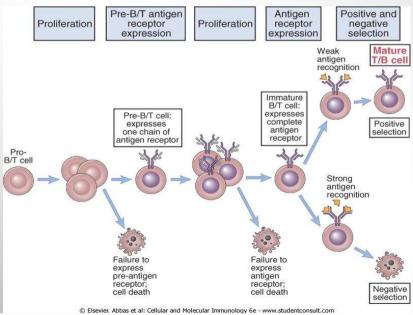
## Desarrollo de Linfocitos T

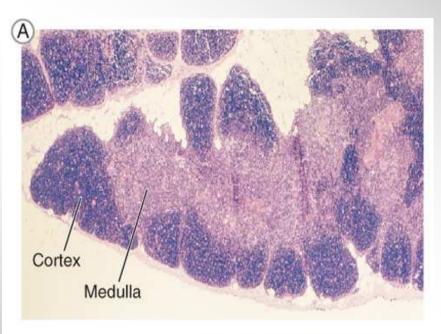
- Tres etapas:
- 1. Migración y Proliferación

2. Diferenciación

3. Selección

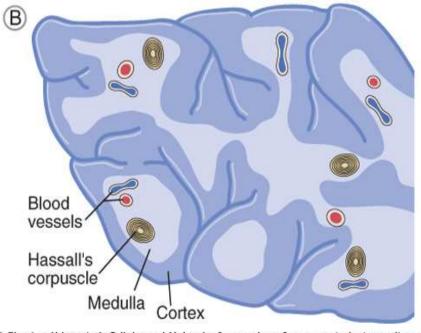






## TIMO

- <u>UBICACIÓN</u>: mediastino anterior
- ÓRGANO: bilobulado



#### **LOBULILLOS**

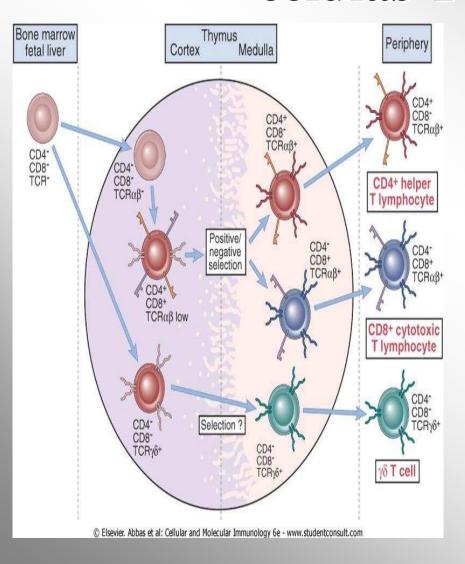
Corteza periférica Médula central

© Elsevier. Abbas et al: Cellular and Molecular Immunology 6e - www.studentconsult.com

- Los procesos de desarrollo de timocitos dependen de la interacción con el ambiente (estroma tímico) que permite estudiar los diferentes estadios de desarrollo de estas células (marcadores en la superficie que corresponde a reordenamientos concretos del TCR)
- El timo proporciona un microambiente especializado y arquitectónicamente organizado para el desarrollo de las células T maduras. Este desarrollo va acompañado de muerte celular extensa, que es un reflejo de la intensa selección de las células T y de la eliminación de aquellas con especificidad de receptor inapropiada
- El timo esta perfectamente desarrollado antes del nacimiento.
- Timocitos inmaduros se sitúan en la corteza y los mas maduros en la médula. En adultos, la perdida del Timo no se acompaña de defectos en la función de las células T.

Las células T en desarrollo proliferan en el timo donde la mayoría muere

## Migración y proliferación de células T en timo



- Hígado fetal y Médula ósea
   HSC
- Migración a timo: 40sem.
- Timocitos expresan marcadores distintas a LT maduras
- DN → 4 ETAPAS
- DP Características
- SP

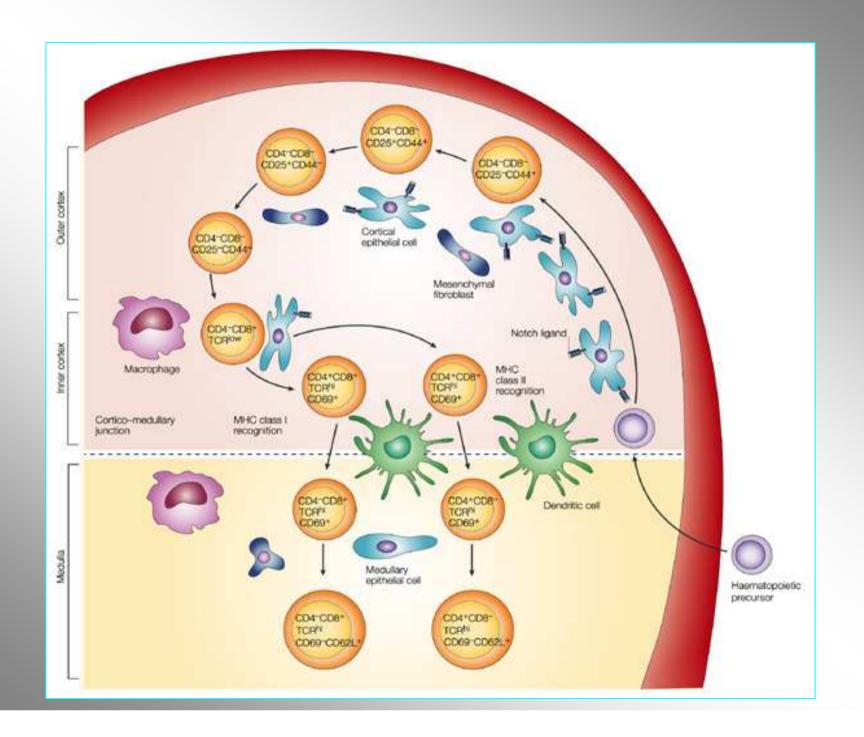
## Fenotipos característicos

DOBLE NEGATIVO				DOBLE POSITIVO	SIMPLE POSITIVO
DN 1	DN 2	DN 3	DN 4		
CD2+	CD2+	CD2+	CD2+	CD2+	CD2+
			CD3+	CD3+	CD3+
CD4-	CD4-	CD4-	CD4-	CD4+	CD4 <sup>-</sup> CD8+
CD8-	CD8-	CD8-	CD8-	CD8+	o
					CD4+CD8-
CD25-	CD25+	CD25+	CD25-		
CD44+	CD44+	CD44-	CD44-		
			pre-TCR	TCR <sup>bajo</sup>	TCRalto

TCF1 y LEF1

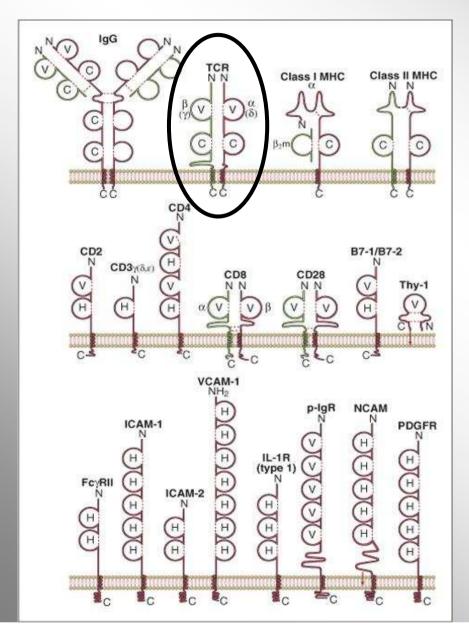
Gata-3

**LKLF** 



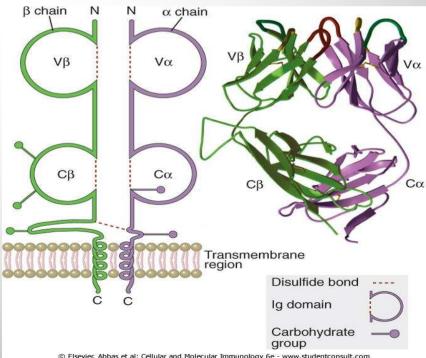
- Durante la ontogenia de linfocitos T se toman las siguientes decisiones:
  - Comisionar hacia el linaje linfoide y decidir hacia linfocito T o B
  - Reordenamiento del TCR
  - Escoger entre TCR $\gamma\delta$  o TCR $\alpha\beta$
  - Selección positiva y negativa
  - Escoger entre CD4 o CD8

## **TCR**



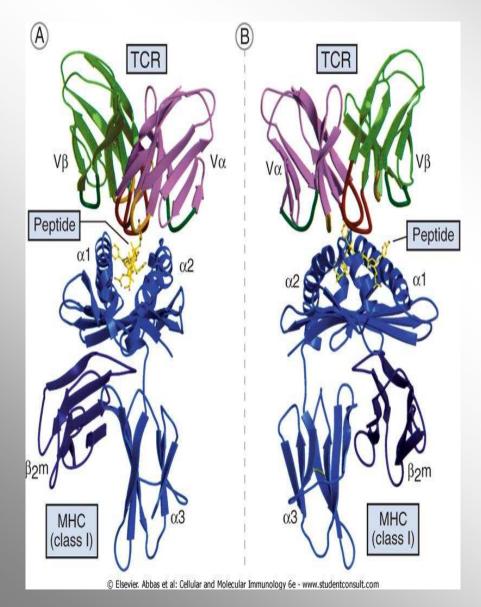
#### Región constante

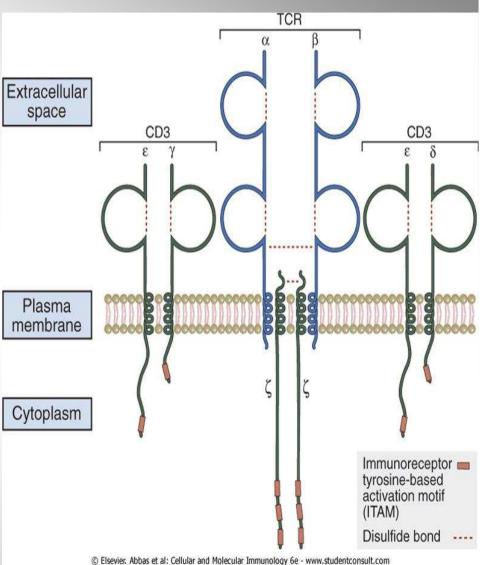
Región variable CDR1 y CDR2 cadena a CDR1 y CDR2 cadena β CDR3 cadena a CDR3 cadena β



© Elsevier. Abbas et al: Cellular and Molecular Immunology 6e - www.studentconsult.com

## TCR



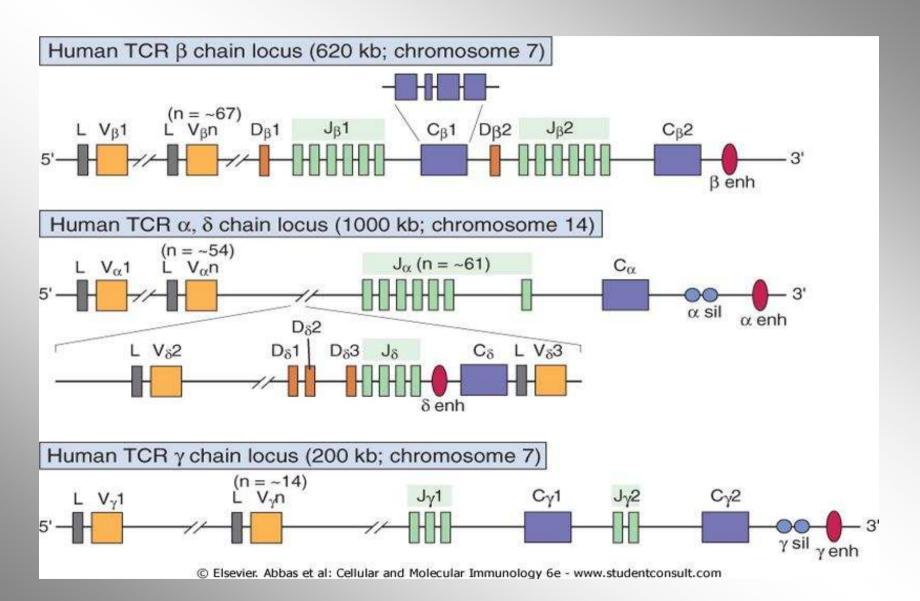


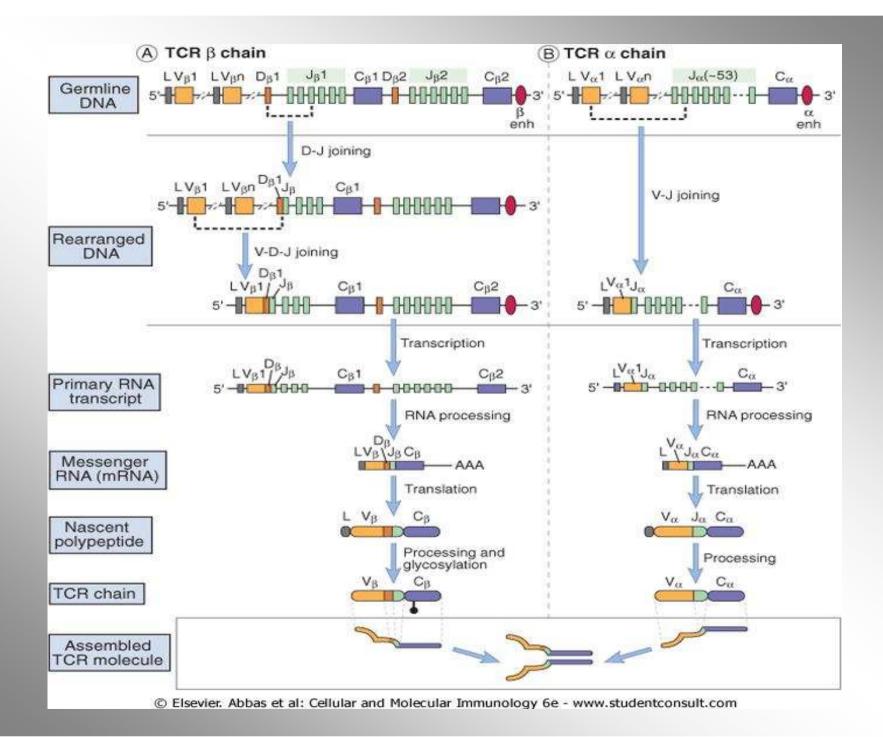
#### SUBPOBLACIONES MAYORITARIAS DE CÉLULAS T TCRαβ+ y TCRγδ+

## SUBTIPO DE CÉLULA T CARACTERÍSTICA TCRγδ+

- Precoces
- Escaso repertorio
- Diversidad de unión
- Periféricos
- Citotóxicos
   TCRαβ+
- Tardíos
- Repertorio amplio
- Mono/oligoespecíficos
- Centrales
- Funciones diversas

#### GENES DE TCR

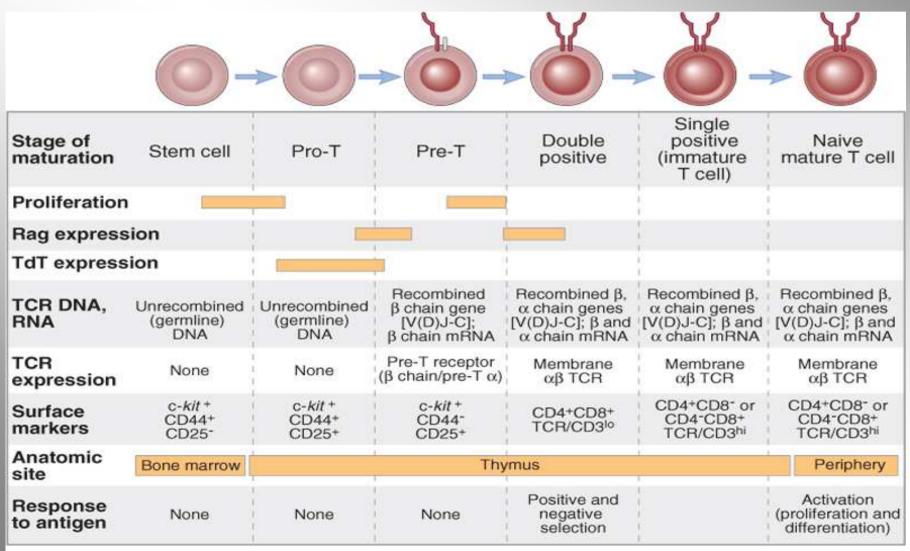




## Expresión de Pre-TCR:

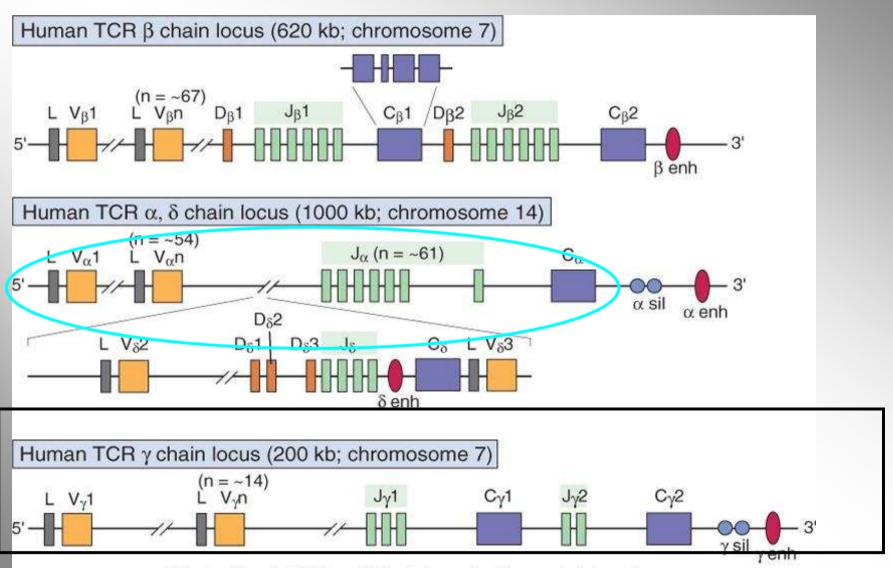
- Es expresado seguido al reordenamiento exitoso de TCRβ.
- Las señales depende de su localización constitutiva en microdominios de membrana ("raft"), envía señales de:
  - Fosforilación y degradación de recombinasas (RAG1 y 2), asegura que no ocurra mas reordenamiento de β (exclusión alélica)
  - Favorece reordenamiento de la cadena α
  - Proliferación y paso a Doble Positiva

## FASES DE MADURACIÓN DE LINFOCITO T



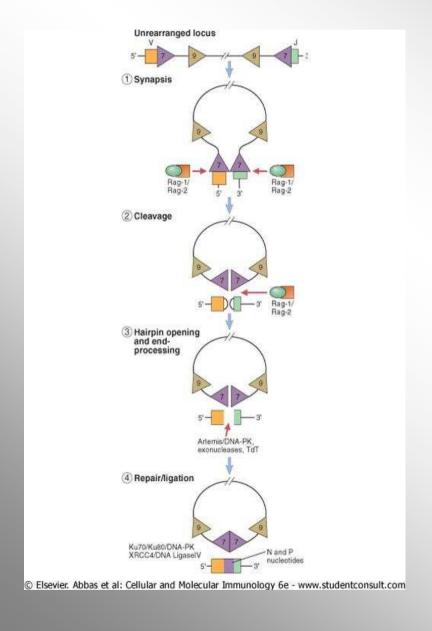
<sup>©</sup> Elsevier. Abbas et al: Cellular and Molecular Immunology 6e - www.studentconsult.com

## Reordenamiento de genes Τγδ

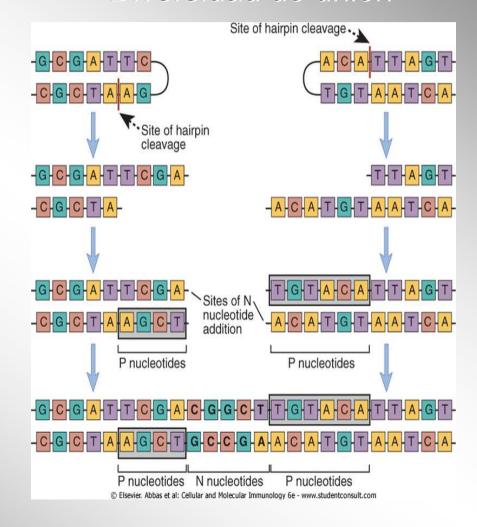


- Durante la ontogenia de linfocitos T se toman las siguientes decisiones:
  - Comisionar hacia el linaje linfoide y decidir hacia linfocito T o B
  - Reordenamiento del TCR
  - Escoger entre TCR $\gamma\delta$  o TCR $\alpha\beta$
  - Selección positiva y negativa
  - Escoger entre CD4 o CD8

#### Recombinación de exones



#### Diversidad de unión

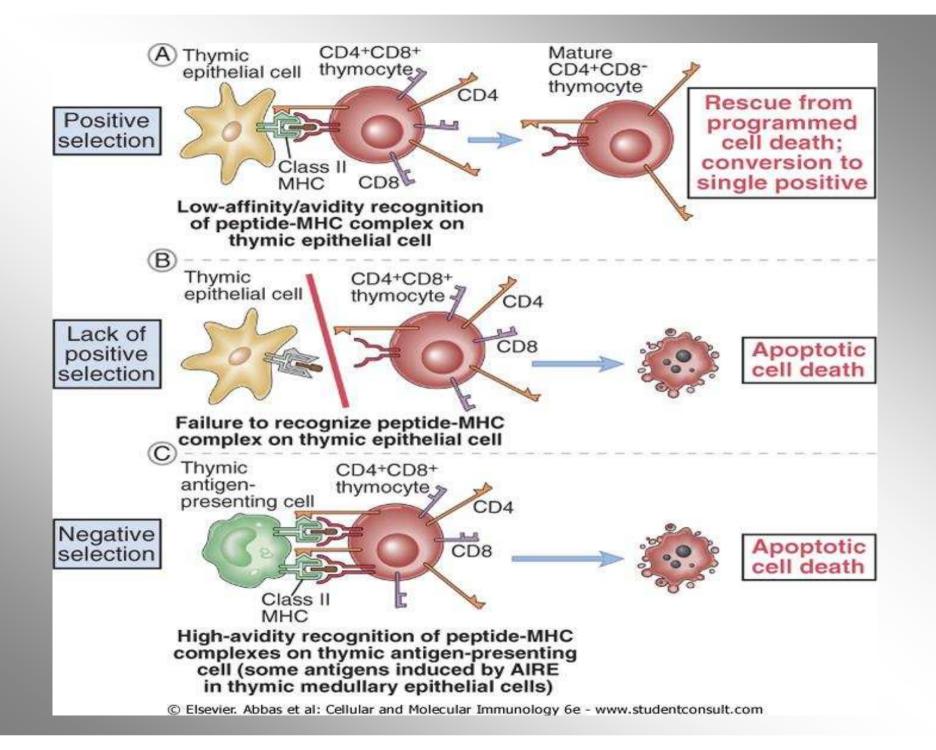


## Diversidad estructural de TCR

- Múltiples segmentos V, D, J de línea germinal para crear TCR de distintas especificidades; durante el reordenamiento del TCR da distintas combinaciones entre los diferentes segmentos V, D, J y generan la diversidad del TCR
- Diversidad de unión que implican secuencias codificadoras de las uniones VJ, DJ y VD
  - Adición aleatoria de nucleótidos que no forman parte de a secuencia genómica DIVERSIFICACION DE LA REGIÓN N, catalizada por enzima TdT.
  - Recombinaciones imprecisas en las uniones V-DJ y V-J En segmentos D pueden darse tres marcos de lectura.
- ightharpoonup Emparejamiento de la cadena  $\alpha$  y  $\beta$  sirve para multiplicar la diversidad generada para cada cadena.

- Durante la ontogenia de linfocitos T se toman las siguientes decisiones:
  - Comisionar hacia el linaje linfoide y decidir hacia linfocito T o B
  - Reordenamiento del TCR
  - Escoger entre TCR $\gamma\delta$  o TCR $\alpha\beta$
  - Selección positiva y negativa
  - Escoger entre CD4 o CD8

- Durante la maduración, las células T se seleccionan para cumplir estas características: restricción por moléculas de MHC cargadas con péptidos extraños y tolerancia a los propios.
- Selección +: selección para restricción por el propio MHC
- Selección -: se eliminan células que teniendo restricción por MHC propio, presentan péptidos propios.

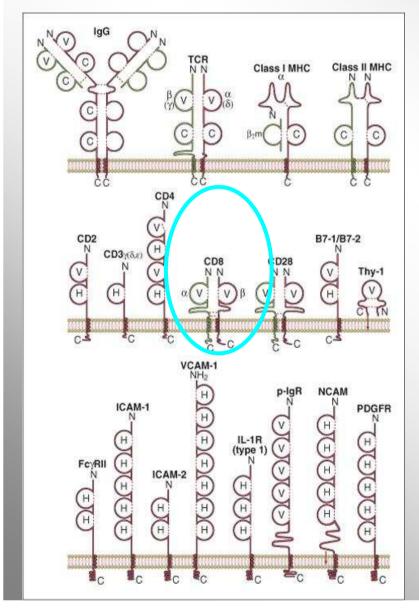


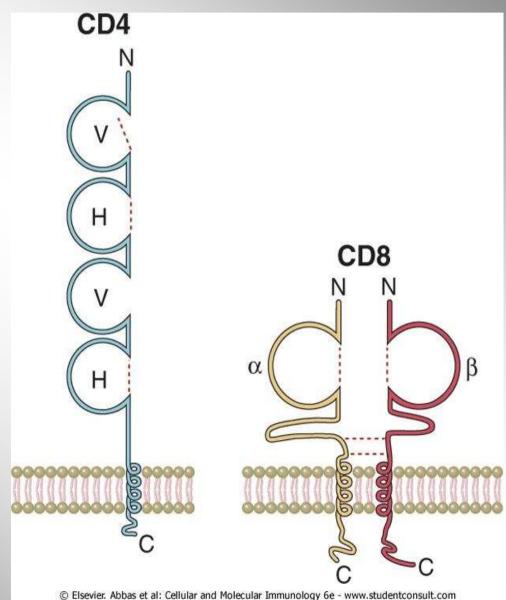
## SELECCIÓN

- Selección positiva (rescate de la apoptosis):
  - TCR tenga baja afinidad por los Ag propios
  - Células epiteliales
- Selección negativa:
  - TCR con alta afinidad por el Ag propio o incapaz de interactuar con MHC (I y II)
  - Corteza profunda, unión cortico-medular y médula
  - Células interdigitantes

- Durante la ontogenia de linfocitos T se toman las siguientes decisiones:
  - Comisionar hacia el linaje linfoide y decidir hacia linfocito T o B
  - Reordenamiento del TCR
  - Escoger entre TCR $\gamma\delta$  o TCR $\alpha\beta$
  - Selección positiva y negativa
  - Escoger entre CD4 o CD8

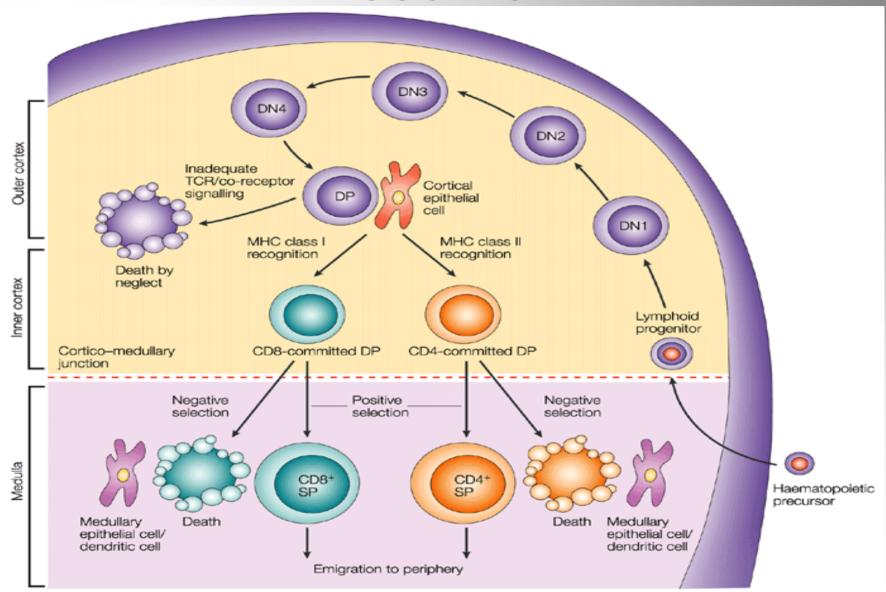
## Expresión de CD4 y CD8



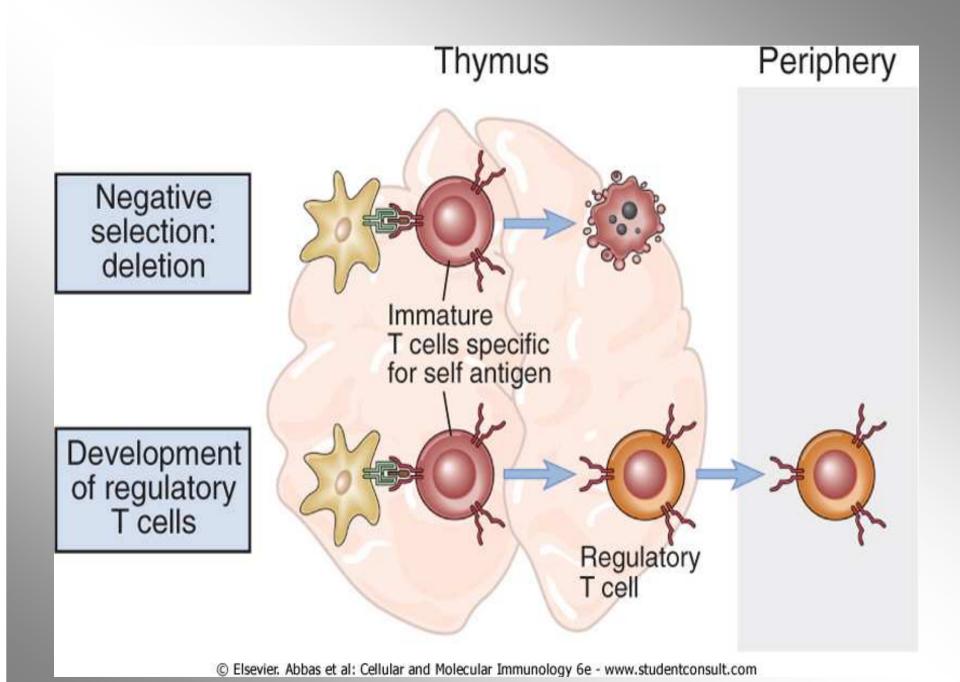


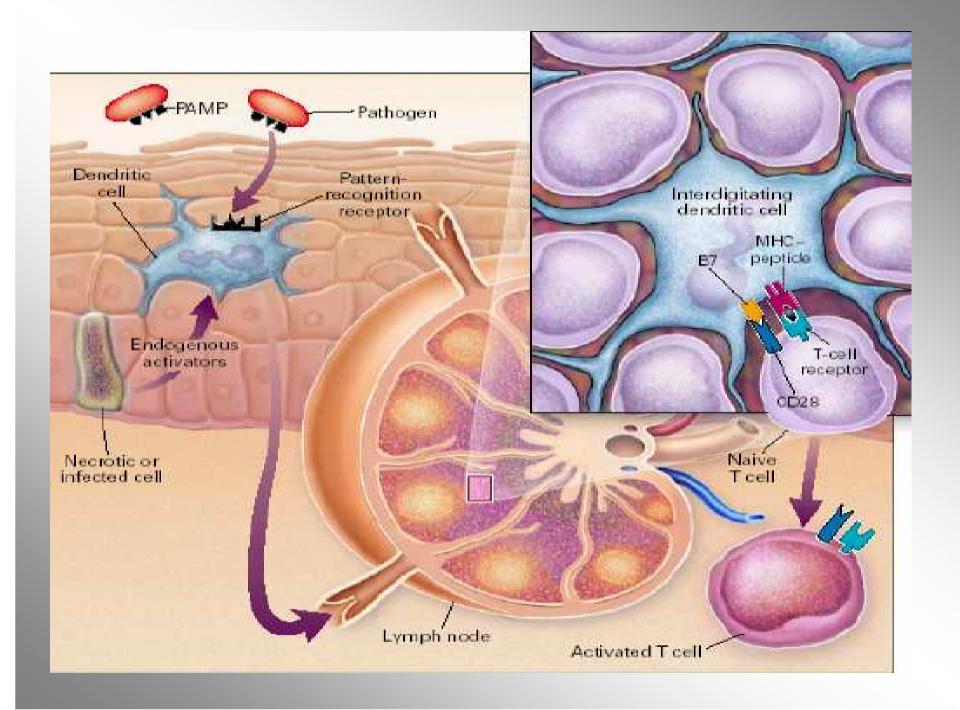
- aumentan la avidez del TCR por el ligando
- y alargan los tiempos de asociación física con el TCR
- sus dominios intracelulares asociados a PTK
- p56/lck potencian la cascada de transducción
- de PTK asociada a ITAM

## Resumen

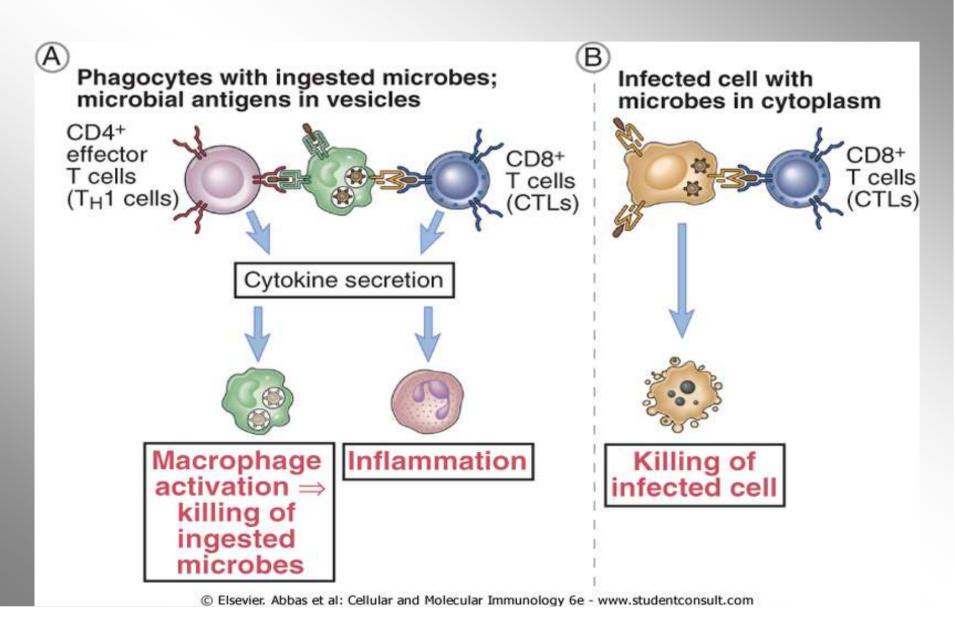


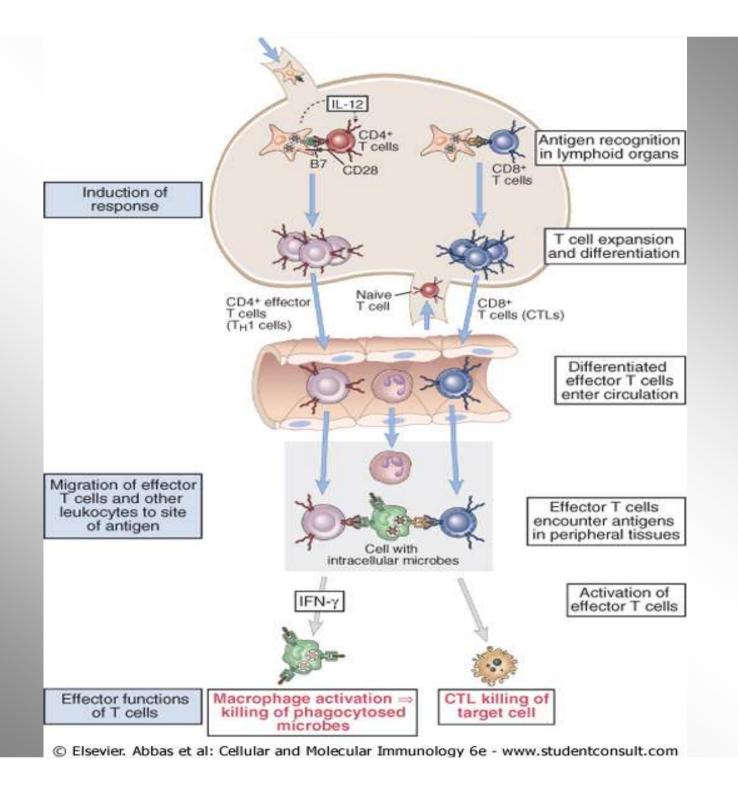
# Generación de células T efectoras

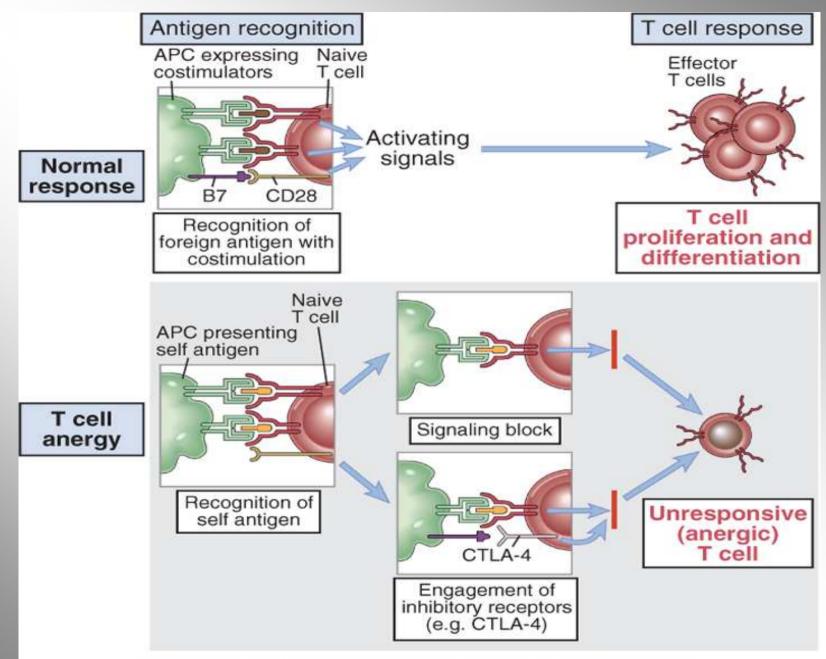




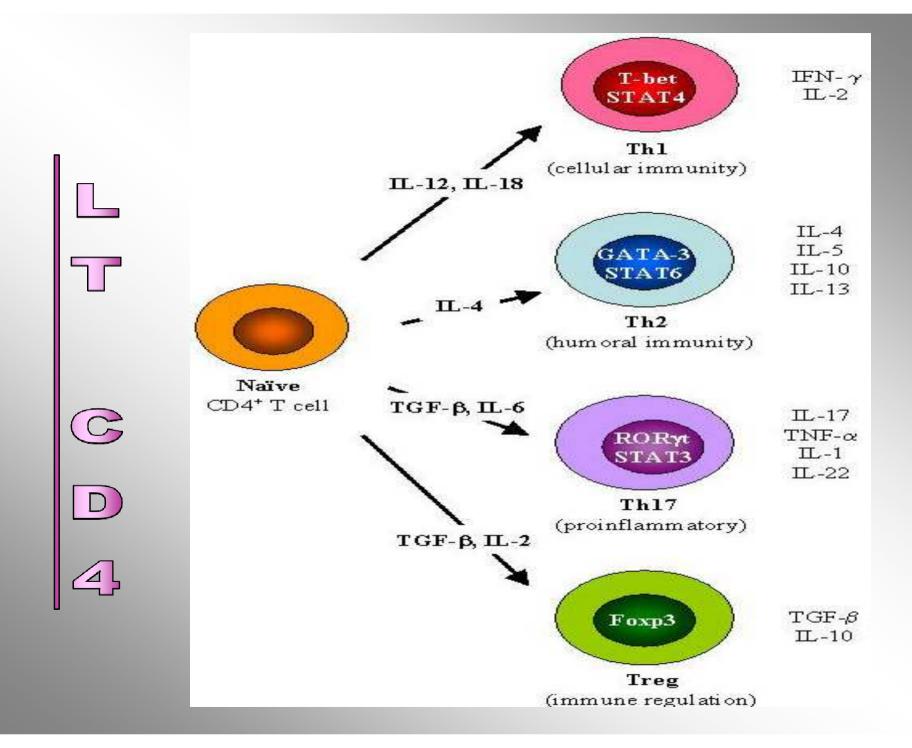
## Tipos de reacciones inmunitarias mediadas por los linfocitos T



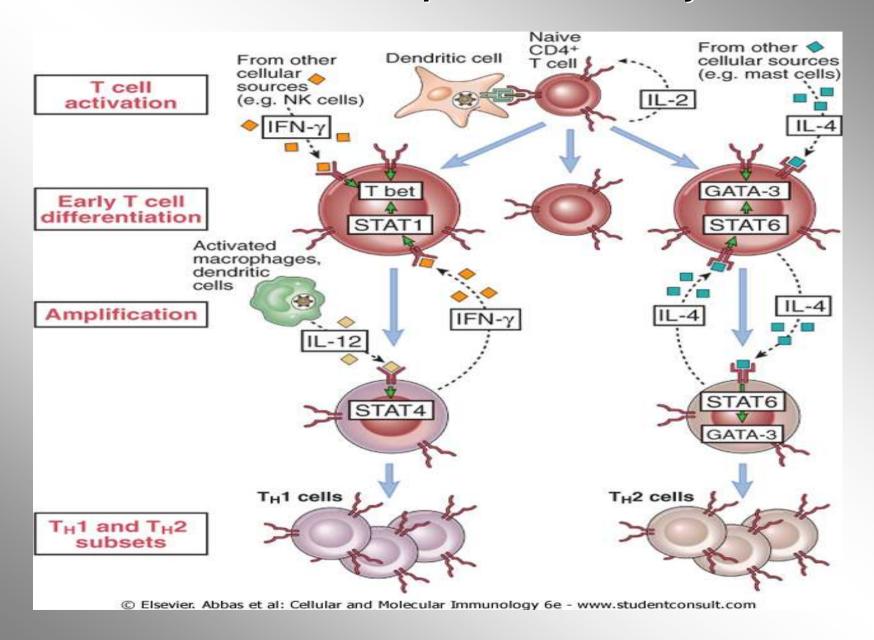


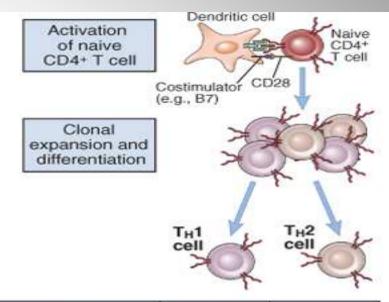


© Elsevier. Abbas et al: Cellular and Molecular Immunology 6e - www.studentconsult.com

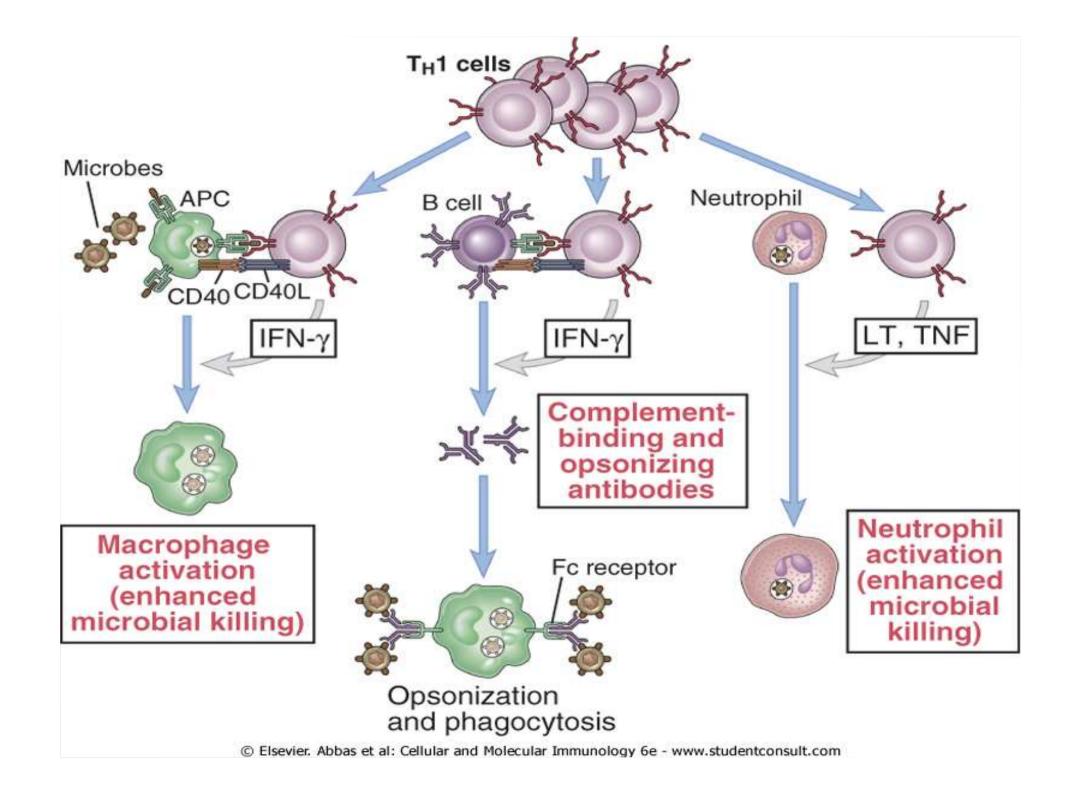


#### Desarrollo de las subpoblaciones Th1 y Th2

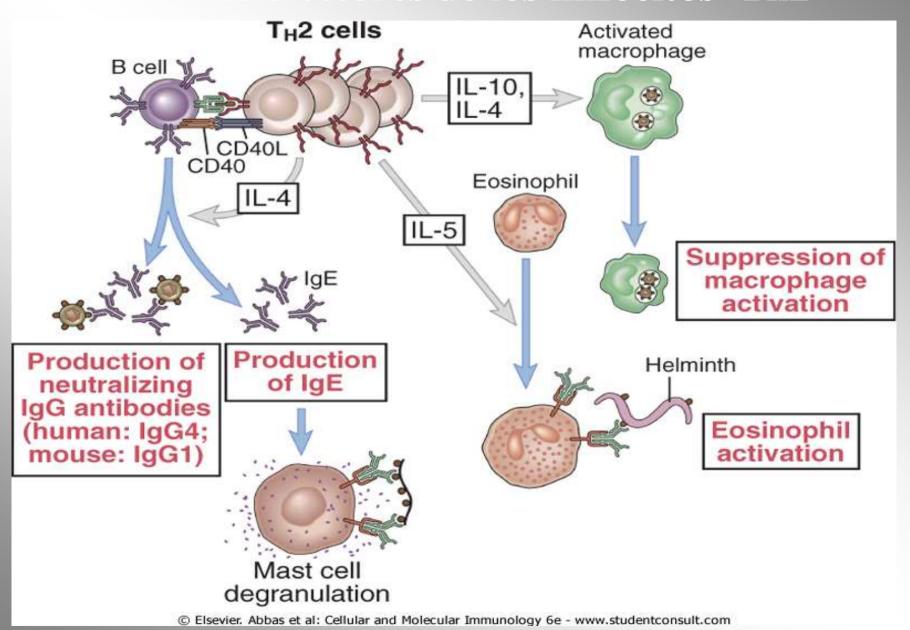




Property	T <sub>H</sub> 1 subset	T <sub>H</sub> 2 subset
Cytokines produced		
IFN-γ	+++	-
IL-4, IL-5, IL-13	-	+++
IL-10	+/	++
IL-3, GM-CSF	++	++
Cytokine receptor expression		
IL-12R β chain	++	-
IL-18R	++	-
Chemokine receptor expression		
CCR4, CCR8, CXCR4	+/-	++
CXCR3, CCR5	++	+/-
Ligands for E- and P-selectin	++	+/-
Antibody isotypes stimulated	IgG2a (mouse)	IgE, IgG1 (mouse)/IgG4 (humans)
Macrophage activation	Classical	Alternative

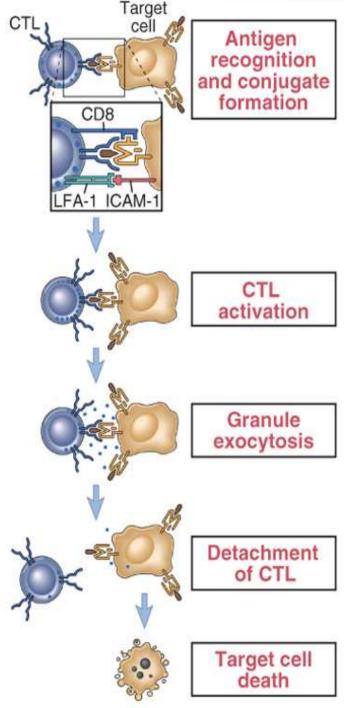


#### Funciones efectores de los linfocitos Th2



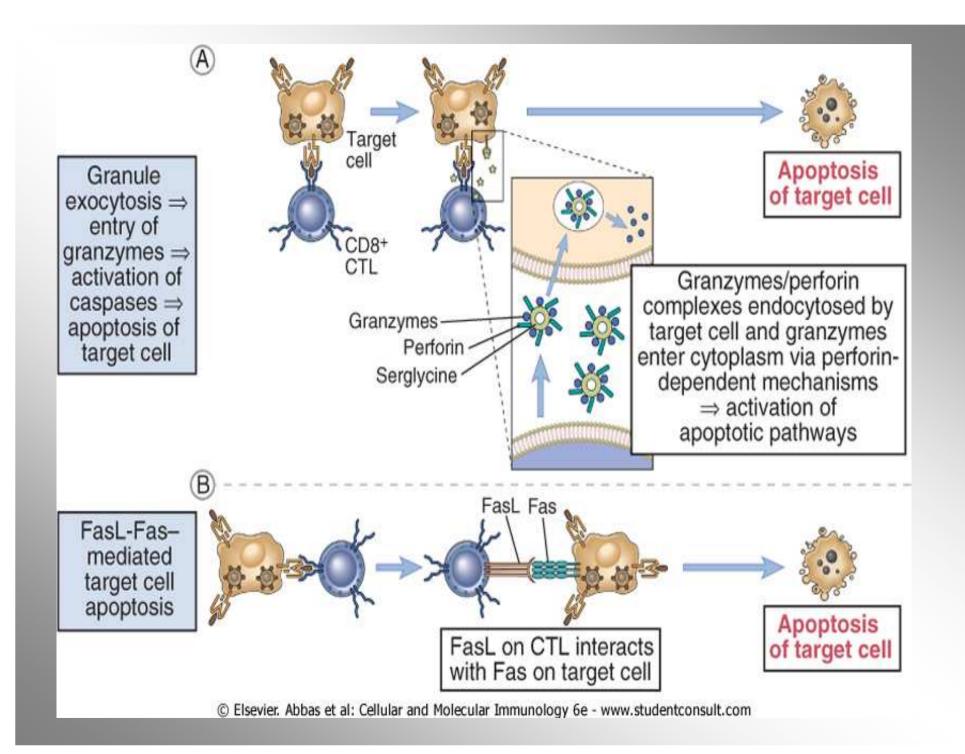
## Linfocito T CD8

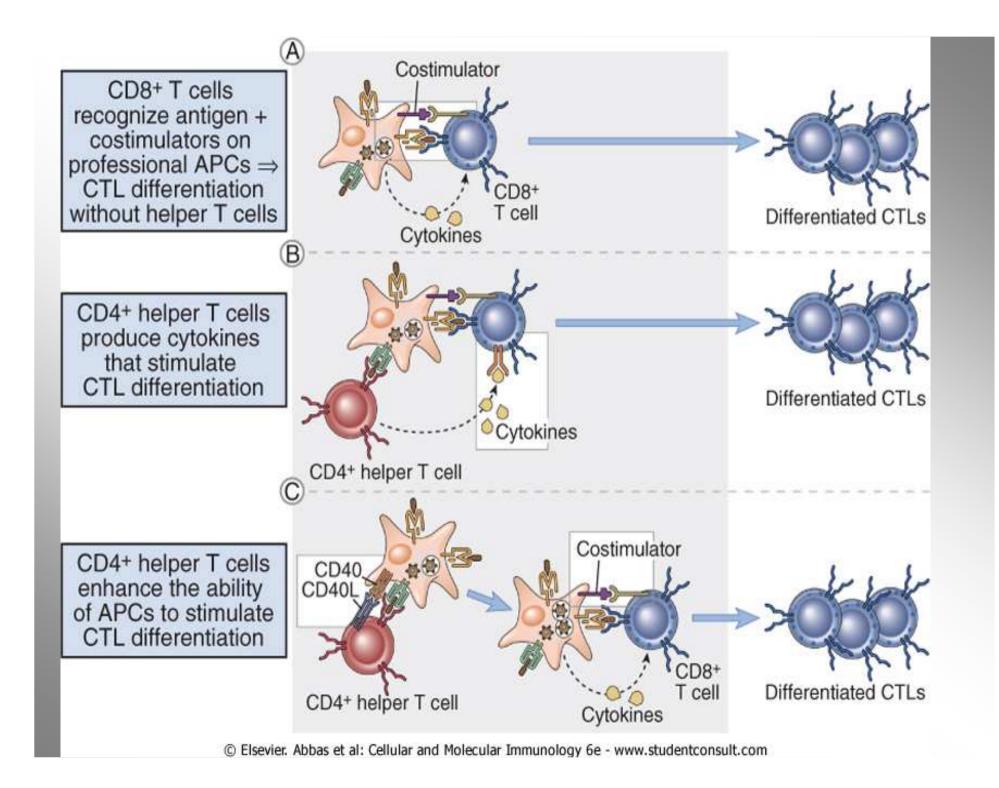




### Mecanismos efectores

- 1.-Citotoxicidad mediada por citolisinas
- 2.- Inducción de apoptosis mediada por Fas-FasL
- 3.- Secreción de citocinas Th1



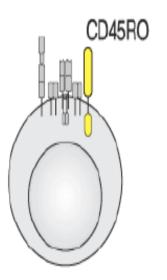


#### Memoria de células T

linfocito T "virgen"
CD45RA

TCR/CD3

linfocito T efector/memoria



las células T de memoria están en un estado de reposo

Similar a las células T vírgenes

Recircula por los tejidos

#### Subpoblaciones

- Las células T memoria muestran heterogeneidad fenotípica y funcional.
- Receptor CCR7 distingue las células T en 2 subgrupos con distintas funciones en la respuesta inmune secundaria:

► Células T de memoria central:

 $(T_{CM})^3$ 

► Células T de memoria efectora:

 $(T_{EM})$ 

Actúan en nódulos linfoides

Expresión de CCR7 y CD62L

Proliferativas

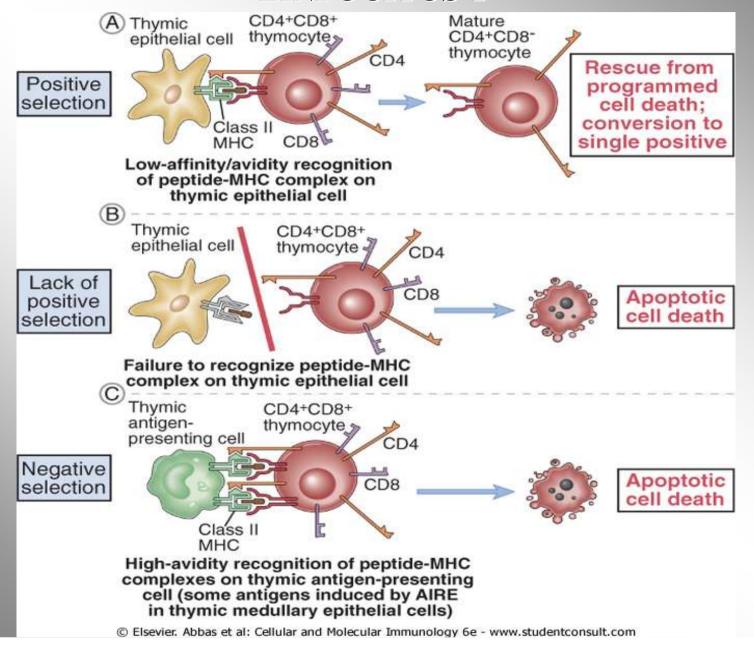
No citotóxicas

(Actúan en tejidos no linfoides

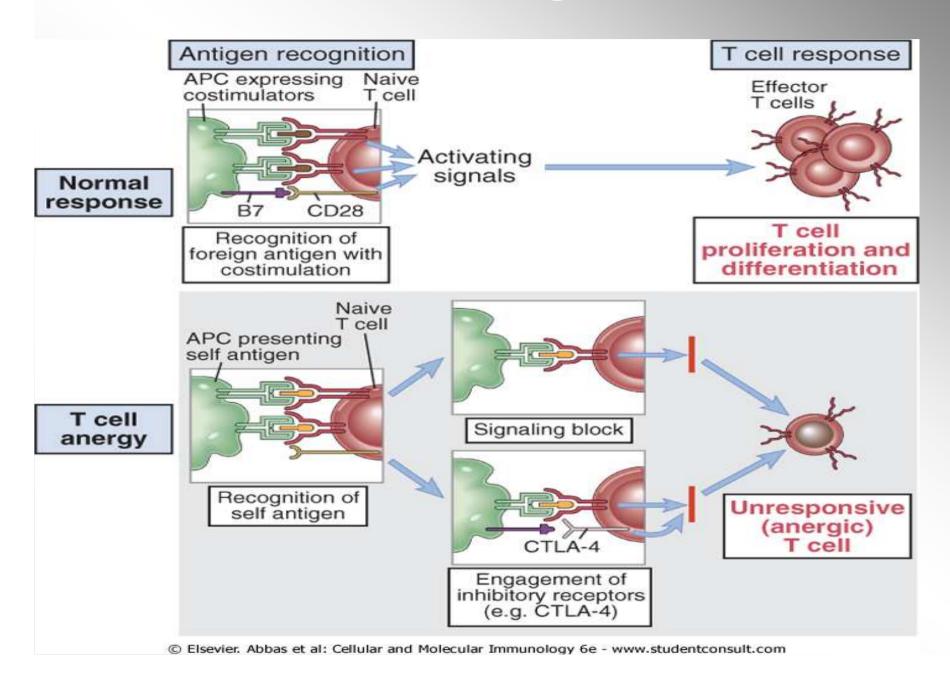
Carecen de expresión CCR7

Citotóxicas

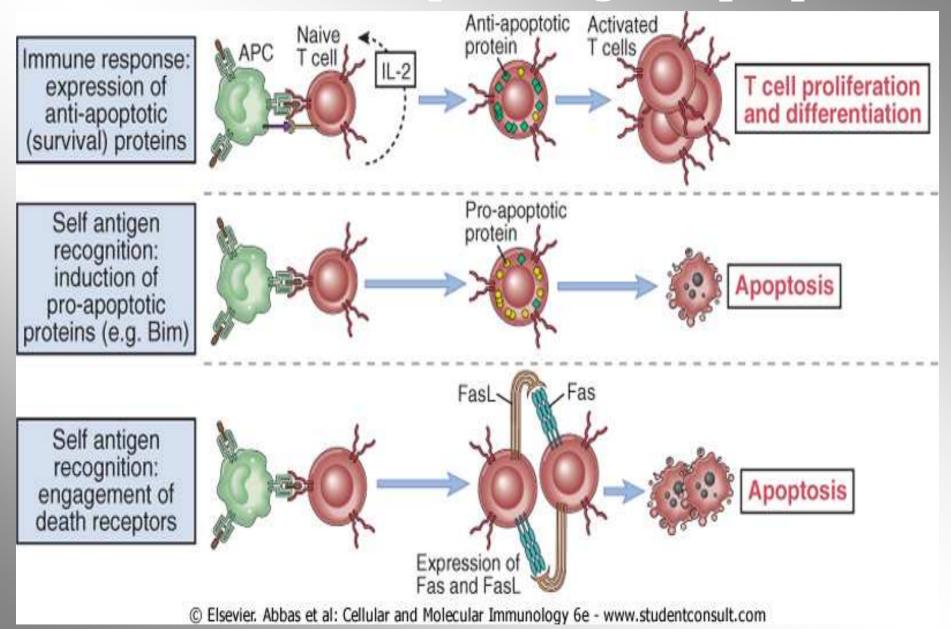
#### GENERACIÓN DE TOLERANCIA CENTRAL DE LOS LINFOCITOS T



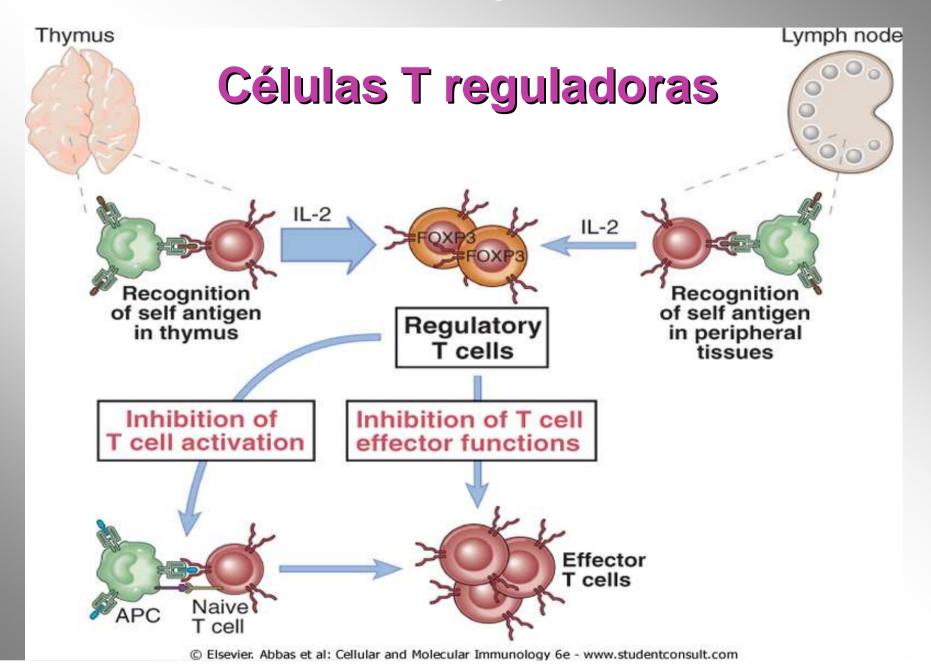
#### Mecanismos de anergia en linfocitos T



#### Muerte inducida por antígenos propios



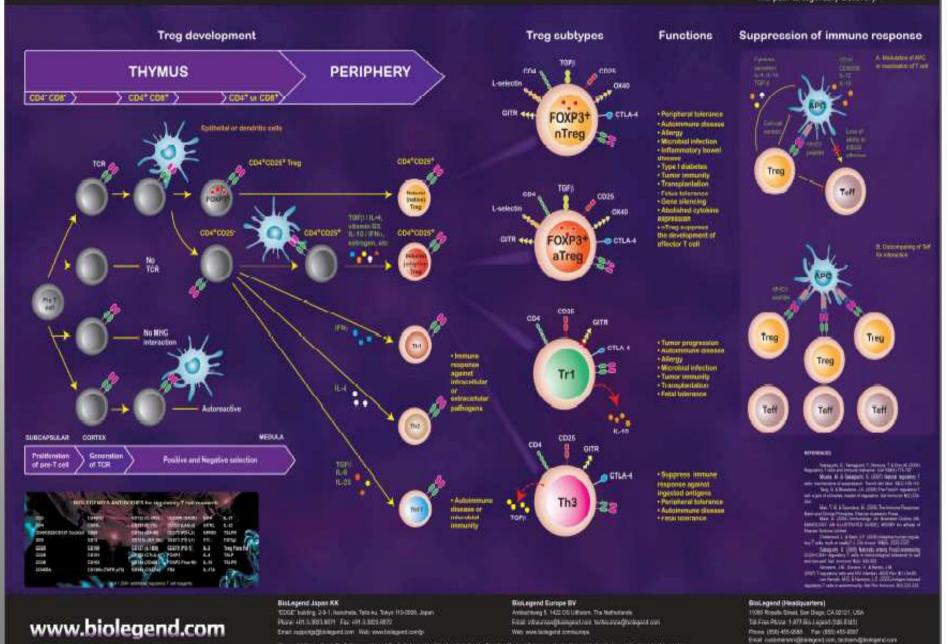
#### Supresión mediada por linfocitos T



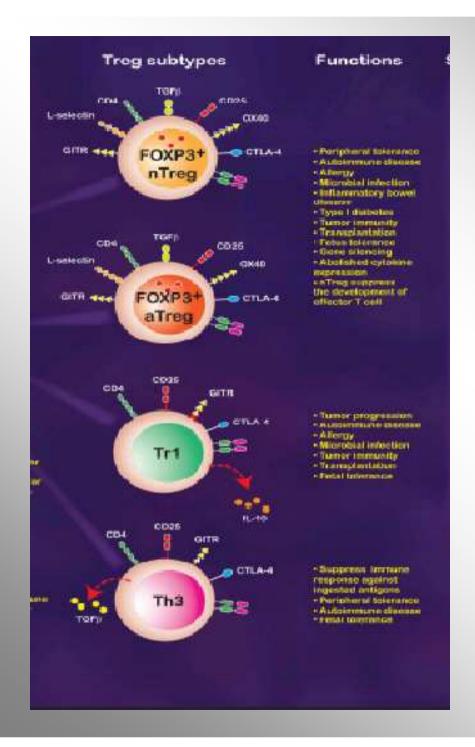
#### **Regulatory T-cells**



The path to legendary discovery "



We would like to there Dr. T. Yarragachi and Dr. S. Sakingachi of the health to far the Franker Machini Salarman, Myolo University for their contributions in this position



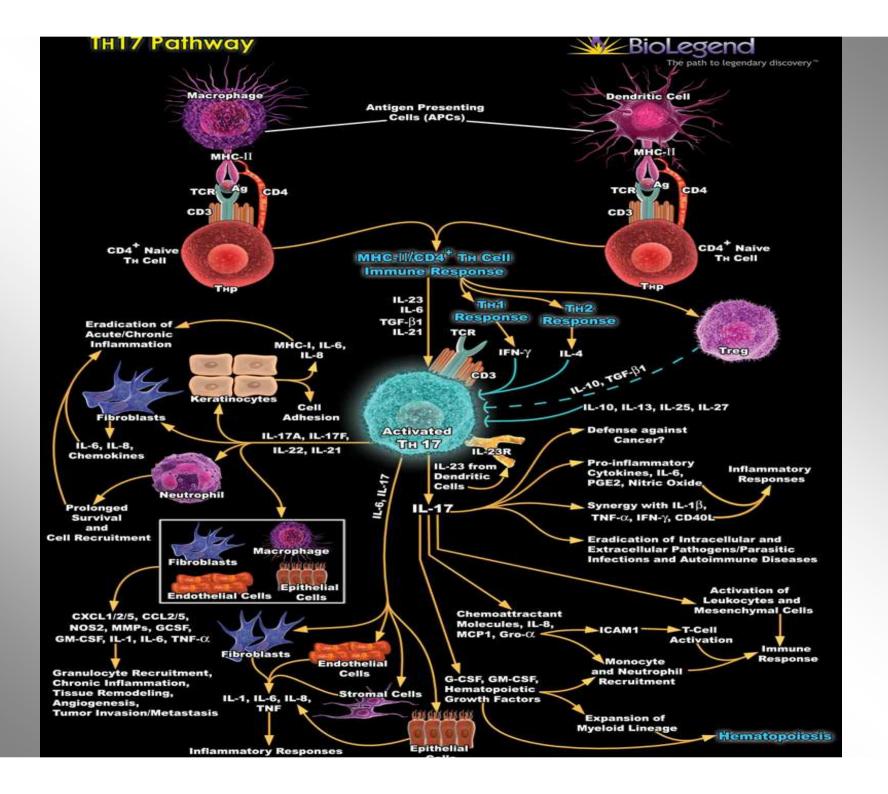
Las células T
regulatorias conocidas como Treg,
las cuales expresan
marcadores CD4 y CD25
suprimen tanto
la proliferación como la activación
de las otros linfocitos
CD4 y CD8 de una manera no
específica son útiles para
protegernos de la autoinmunidad

Células Tr1 suprimen la activación inducida por antígeno de otras células T CD4+,

Th3 productoras de factor transformador del crecimiento beta (TGF- \( \beta \) ).

#### **TH17**

A estas células se las denomina TH17, son el tercer tipo de células colaboradoras 1) y desempeñan un papel fundamental en la respuesta contra bacterias de crecimiento extracelular y hongos. Asimismo, se ha descrito para ellas un efecto proinflamatorio que les permite hacer de puente entre la inmunidad innata y la inmunidad adaptativa. Las citocina implicadas en el control de la actividad TH17 son la IL-23,el factor de crecimiento transformante b (TGF-b) y la IL-6. El TGF-b y la IL-6promuevenladiferenciación de los linfocitos quiescentes en TH17 y, una vez diferenciados, la citocina que induce la proliferación de estas células es la IL-23. Los diferentes tipos de células colaboradoras se inactivan mutuamente, de modo que los H1( a través del IFN-γ) inhiben selectivamente la actividad de los TH2 y los TH17.A su vez, los TH2 inhiben la proliferación de los TH1 y los TH17 mediante la IL-10 y la IL-4, y los TH17 inhiben a TH1 y a TH2. La IL-17 es la primera de una familia de citocina (familia de la IL-17). Actualmente se conocen 6 moléculas diferentes que se nombran desde IL-17 A a IL-17F.La IL-17 A es la mas importante y por eso es a la que se denomina genéricamente como IL-17. El receptor para la IL-17 A esta presente en una amplia variedad de células y tejidos, tanto del sistema inmune (linfocitos B y T, monocitos, células de estirpe mieloide, estroma de medula ósea, etc.) como extrainmunes ( epiteliales, fibroblastos, endotelio, etc.). Hay varios receptores similares al de la IL-17aunque su función todavía no esta bien definida.



# FELICIDADES EN NUESTRO DIAIII

**GRACIAS** 

