

CÉLULAS Y TEJIDOS DEL SISTEMA INMUNE

Pablo Javier Patiño
Universidad de Antioquia

Abreviaturas usadas en este capítulo

ADCC:	Citotoxicidad celular mediada por anticuerpos
BCR:	Receptor de células B
CD:	Células dendríticas
CDM:	Células dendríticas mieloides
CDP:	Células dendríticas plasmocitoides
CMH:	Complejo mayor de histocompatibilidad
CPA:	Células presentadoras de antígeno
CTL:	Células T citotóxicas
G-CSF:	Factor estimulador de colonias de granulocitos
GM-CSF:	Factor estimulador de colonias de granulocitos y monocitos
IFN:	Interferón
Ig:	Inmunoglobulina
IgAs:	Inmunoglobulina A secretoria
IL:	Interleuquina
ITIM:	Motivos inhibitorios de inmunoreceptores con residuos de tirosina
KIR:	Receptores inhibitorios NK similares a inmunoglobulinas
LILR:	Receptores de leucocitos similares a inmunoglobulinas
LIR:	Receptores inhibitorios de leucocitos
LPS:	Lipopolisacárido

MALT:	Tejido linfoide asociado a mucosa
NK:	Asesinas naturales
PMN:	Polimorfonucleares neutrófilos
ROIS:	Especies reactivas de oxígeno
TCR:	Receptor de células T
Th:	Células T ayudadoras
TNF:	Factor de necrosis tumoral

INTRODUCCIÓN

Aunque la mayor parte de las células que constituyen el sistema inmune, tanto innato como adquirido, son derivadas de progenitores hematopoyéticos y son a las que nos referiremos en este capítulo, existen otras células que tienen un papel importante para distintos aspectos del desarrollo, estructura y funcionamiento de este sistema. Por ejemplo, el epitelio tímico y el estroma de la médula ósea son necesarios para la diferenciación de los linfocitos T y B, respectivamente; el endotelio vascular es un órgano inmunológicamente activo debido a la gran cantidad de mediadores que produce y a la interacción que establece con las demás células del sistema inmune; por su parte, los hepatocitos también sintetizan muchas de las moléculas necesarias para que la respuesta inmune sea adecuada. Así que,

cuando hablamos de sistema inmune es necesario tener en consideración que existe una mayor complejidad que la que depende únicamente de las células y de los tejidos que se consideran inmunologicamente activos.

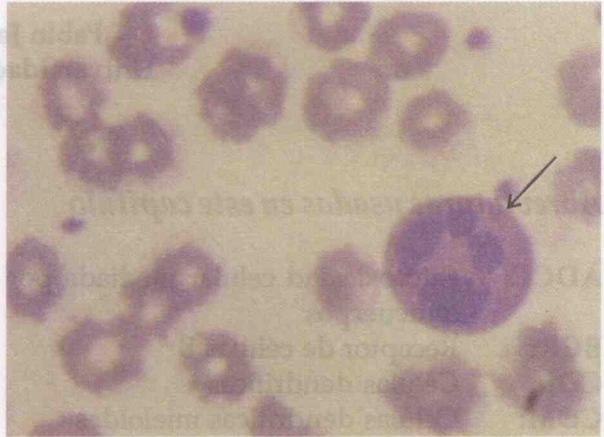
Las células inmunocompetentes se derivan de células precursoras de la médula ósea, las cuales se diferencian en distintos tipos gracias al efecto ejercido por distintas moléculas y por el microambiente en el cual se localizan. Una vez alcanzan una cierta etapa de diferenciación, estas células migran hacia el torrente circulatorio de manera que van a colonizar distintos tejidos. En estos tejidos terminan su proceso de diferenciación para constituirse en células inmunologicamente activas o para conformar órganos con especialización inmunológica, como por ejemplo los órganos linfoides. Por ejemplo, en el caso de los linfocitos T, estas células tienen un paso obligado por el timo para terminar su proceso de diferenciación antes de salir a circulación. A continuación se hará una breve descripción de las células derivadas de médula ósea más importantes para el funcionamiento del sistema inmune y posteriormente se presentarán los aspectos más relevantes de los órganos linfoides y de la recirculación de las células linfoides.

POLIMORFONUCLEARES NEUTRÓFILOS

Los PMN pertenecen a un grupo de células conocido como granulocitos, pues poseen un alto número de gránulos citoplasmáticos; comprenden entre el 60% y el 70% de los leucocitos del torrente circulatorio en el humano. Los PMN reciben su nombre debido a su característico núcleo multilobulado y porque sus gránulos no adquieren una coloración en particular (neutra) después de la tinción con colorantes (Fotografía 1). Se generan a partir de

precursores mieloides de la médula ósea gracias al efecto de moléculas que estimulan su diferenciación, tales como el GM-CSF y el G-CSF. Después de salir hacia la circulación rápidamente pasan a los tejidos, particularmente en aquellos sitios donde se produce una infección.

Fotografía 1



En general, más del 95% de los granulocitos corresponden a PMN. Estas células tienen diferentes tipos de gránulos lisosomales: azurófilos o primarios, los cuales contienen mieloperoxidasa, lisozima, hidrolasas ácidas y un número apreciable de proteínas antimicrobianas tales como las defensinas; gránulos específicos o secundarios, que contienen lactoferrina, proteasas y proteínas de membranas del sistema NADPH oxidasa; y gránulos terciarios que son ricos en gelatinasa.

Los PMN, así como las demás células fagocíticas, son parte esencial del sistema inmune innato. Son una primera barrera de defensa en los tejidos ante la presencia de una amplia variedad de microorganismos, particularmente aquellos que establecen infecciones extracelulares. Estas células reconocen y unen las partículas que van a ser fagocitadas gracias a la pre-

sencia de receptores de membrana que identifican microorganismos opsonizados por fracciones del complemento, por anticuerpos particularmente tipo IgG, o por otras moléculas tales como la proteína C reactiva.

Una vez las partículas o microorganismos son fagocitados, se ponen en marcha diversos mecanismos microbicidas. Entre estos, se considera a las especies reactivas de oxígeno producidas por la activación del sistema NADPH oxidasa, como un elemento central. Además, la fusión de los gránulos lisosomales aporta una gran variedad de enzimas con diversas propiedades líticas o que permiten generar agentes microbicidas a partir de los ROIS (por ejemplo la mieloperoxidasa). También se ha demostrado que los PMN tienen capacidad de producir radicales derivados del óxido nítrico gracias a que expresan la óxido nítrico sintasa. Se puede concluir que el efecto microbicida de estas células ocurre como consecuencia de la acción conjunta y sinérgica de los distintos mecanismos antes mencionados. Esto se confirma por la existencia de defectos genéticos primarios en el humano y por modelos de animales inducidos por manipulación, que afectan distintos mecanismos efectores de los PMN y que se asocian con una mayor susceptibilidad a ciertos procesos infecciosos.

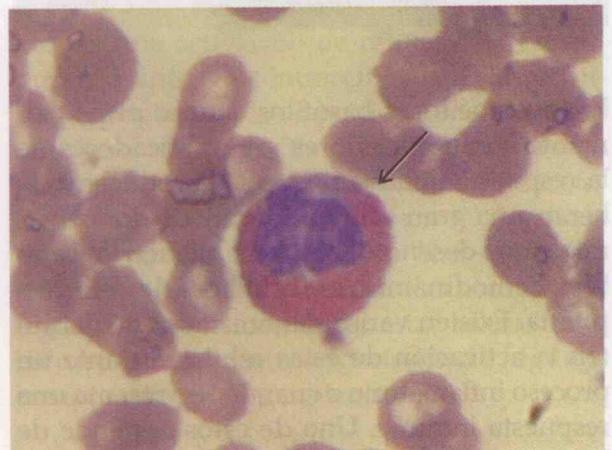
Los PMN también tienen un papel importante en la respuesta de fase aguda que acompaña a la mayoría de los procesos infecciosos, esto gracias a que produce diferentes mediadores de la inflamación que incluyen citoquinas, prostaglandinas y leucotrienos, entre otros.

EOSINÓFILOS

Los eosinófilos son granulocitos cuyos gránulos se tiñen con colorantes ácidos, su núcleo generalmente es bilobulado (Fotografía 2).

Constituyen entre el 2 y el 5% de los leucocitos circulantes, pero hacen presencia importante en los tejidos, especialmente en los tractos respiratorio, gastrointestinal y genitourinario. A diferencia de lo que sucede con los PMN, los eosinófilos secretan el contenido de sus gránulos al espacio extracelular, lo cual se debe a que estas células responden fundamentalmente a infecciones producidas por organismos demasiado grandes para ser fagocitados, tales como los parásitos intestinales. Esto ocurre como consecuencia de la presencia en su membrana plasmática de receptores Fc para IgE e IgG y de receptores para C3b, lo cual permite la unión de estas células a los organismos que han sido cubiertos con estos anticuerpos o con fracciones del complemento. De esta manera, se induce la liberación de las moléculas contenidas en los gránulos, entre las que se encuentran la proteína básica mayor y la proteína catiónica de eosinófilo. Además, como ocurre en el PMN se activa la explosión respiratoria y la producción de diversas ROIS.

Fotografía 2

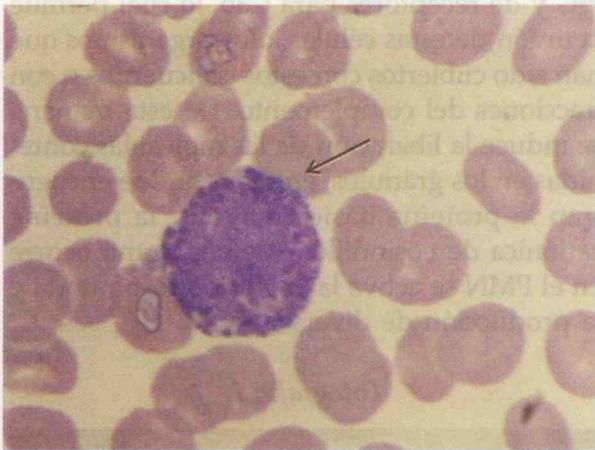


BASÓFILOS Y MASTOCITOS

Los mastocitos y basófilos tienen notables semejanzas fenotípicas y funcionales, pero se

consideran células diferentes; a los basófilos se les encuentra predominantemente en la sangre donde corresponden a menos del 1% de los leucocitos circulantes, mientras que los mastocitos tienen una distribución tisular exclusiva. Ambos tipos de células contienen gránulos que se tiñen intensamente con colorantes básicos, lo cual permite su identificación histológica (Fotografía 3). Existen dos formas de mastocitos, aquellos de los tejidos conectivos y los mastocitos de las mucosas.

Fotografía 3



Los mastocitos y basófilos actúan principalmente como iniciadores y amplificadores de la respuesta inflamatoria, pues producen y liberan una gran cantidad de mediadores químicos que desencadenan y mantienen los cambios hemodinámicos y celulares de esta respuesta. Existen varios mecanismos que permiten la activación de estas células durante un proceso inflamatorio o cuando se presenta una respuesta inmune. Uno de estos depende de la interacción de moléculas antigénicas con las moléculas de IgE que se encuentran unidas a los receptores Fc de alta afinidad para la IgE en la membrana de los mastocitos y basófilos. Una vez el antígeno es reconocido por la IgE, se produce un entrecruzamiento de las molé-

culas de anticuerpo, lo cual desencadena señales en los receptores Fc que activan estas células. Este tipo de activación es la que media la respuesta alérgica. Los mastocitos también pueden ser estimulados por productos derivados de la activación del complemento, tales como los péptidos C3a y C5a, las cuales se denominan anafilotoxinas.

Una vez los basófilos y los mastocitos son activados, se liberan una variedad amplia de mediadores. Algunos de éstos son moléculas preformadas que se almacenan en los gránulos citoplasmáticos (por ejemplo histamina, serotonina, heparina, factores quimiotácticos de PMN o eosinófilos), mientras que otros se sintetizan de *novo* para ser secretados luego (prostaglandinas, leucotrienos, factor activador de plaquetas y citoquinas tales como IL-4 y TNF- α). Cuando se liberan todos estos mediadores en el foco inflamatorio, se genera un microambiente que permite la acumulación y activación de granulocitos, monocitos, linfocitos, proteínas del complemento y anticuerpos, de manera que se pueden combatir eficientemente los microorganismos agresores o se pueden amplificar las respuestas inflamatoria e inmune.

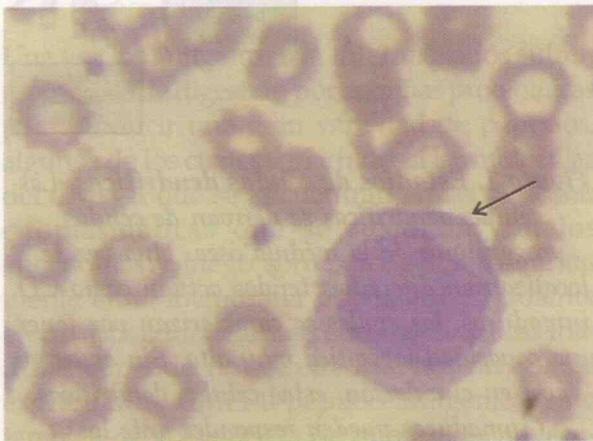
MONOCITOS Y MACRÓFAGOS

Los monocitos, los cuales constituyen del 5 al 10% de las células mononucleares en la sangre periférica, se diferencian en macrófagos una vez ellos migran hacia los tejidos. Estas células cumplen dos funciones importantes, tanto para el sistema inmune innato como para el adquirido. La primera consiste en fagocitar y destruir los microorganismos y partículas que son reconocidas por diferentes tipos de receptores presentes en su membrana. La segunda, la cual es esencial para dar inicio a una respuesta inmune específica, es la presentación de antígenos a las células T, la cual realizan gracias a

que expresan moléculas del CMH clase I y II en su membrana.

Los monocitos se originan en la médula ósea a partir de células progenitoras de la línea mieloide; en circulación estas células tienen un tamaño mayor que los linfocitos. Poseen un núcleo en forma de riñón y gránulos lisosomales azurófilos que contienen lisozima, hidrolasas ácidas y mieloperoxidasa (Fotografía 4). Los macrófagos pueden residir en los tejidos durante espacios prolongados de tiempo, sitios en los cuales ellos adquieren diferentes morfologías y son identificados por nombres dependiendo de su ubicación, tales como células de Kupffer en el hígado, células de la microglia en el cerebro, macrófagos alveolares en el alvéolo, osteoclastos en el tejido óseo y células mesangiales en el riñón, entre muchos otros.

Fotografía 4



Los macrófagos expresan en su superficie una amplia variedad de receptores, algunos que les permiten unirse directamente a los microorganismos o partículas extrañas, entre los que se encuentran los receptores para ciertos azúcares (manosa) o para lipopolisacárido. También tienen receptores Fc y receptores para fracciones del complemento que permiten la unión de partículas que hayan sido opsonizadas con

IgG y con proteínas del complemento, particularmente con C3b o C3bi. Además de la función en la respuesta anti-infecciosa, los fagocitos mononucleares son responsables de la eliminación de las células tisulares que mueren por el mecanismo de apoptosis, esto gracias a que poseen receptores para las moléculas de fosfatidilserina que se expresan en la superficie de las células que están desarrollando este tipo de muerte celular.

Una vez que ocurre la unión de las partículas a los receptores de membrana, estas células las fagocitan e inmediatamente los lisosomas se fusionan con el fagosoma y vierten su contenido al interior para constituir el fagolisosoma. A continuación entran en juego distintos mecanismos microbicidas que permiten la destrucción de los microorganismos, particularmente gracias a la acción conjunta de enzimas lisosomales, ROIS y derivados del óxido nítrico.

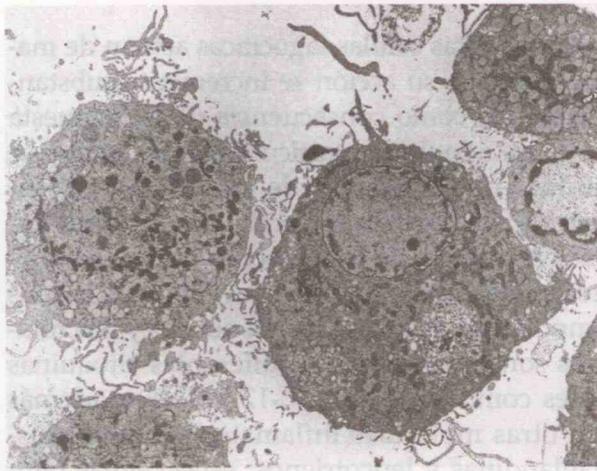
Aunque estas células fagocíticas actúan de manera innata, su acción se incrementa substancialmente como consecuencia de la respuesta inmune adquirida, particularmente cuando se induce una activación de células Th1 en respuesta a antígenos intracelulares. Esta modulación positiva de los fagocitos depende de citoquinas, entre las cuales el IFN- γ es la más importante. A su vez, los monocitos y macrófagos son productores de diferentes citoquinas tales como IL-1, IL-6, IL-12 y TNF- α además de otras moléculas inflamatorias como prostaglandinas y leucotrienos; estas células también son una fuente importante de algunos componentes del complemento.

CÉLULAS DENDRÍTICAS

A pesar que la caracterización de las CD ha sido mucho más reciente que las de los demás leucocitos, estas células se han convertido en

uno de los actores más importantes de la respuesta inmune. Reciben su nombre debido a que cuando maduran, su citoplasma se proyecta en múltiples dendritas en forma de espículas y en capas parecidas a velos (Fotografía 5). Esta organización celular permite que las CD tengan una gran superficie de membrana plasmática, lo cual es importante para su principal función que consiste en presentar antígenos a las células T. Estas células son las más potentes presentadoras de antígenos pues expresan entre 10 a 100 veces más complejos CMH-péptido antigénico que las demás células presentadoras de antígeno profesionales. Además, las CD se consideran como las únicas que pueden inducir la respuesta inmune primaria y por lo tanto son esenciales para que se establezca una memoria inmune adecuada.

Fotografía 5
(Microscopía electrónica)



Las CD se derivan de células progenitoras de la médula ósea que se localizan en diferentes tejidos del organismo, en los cuales residen como CD inmaduras con una capacidad fagocítica muy alta. Un ejemplo de éstas son las células de Langerhans ubicadas en la epidermis cutánea, las cuales son muy eficaces en la captura y procesamiento de antígenos que ingresan por la piel. Con base a su fase de de-

sarrollo se han definido cuatro estadios para las CD: a) progenitores en la médula ósea; b) precursores de CD que se encuentran circulando en el torrente sanguíneo, en el sistema linfático y en órganos linfoides, los cuales liberan grandes cantidades de citoquinas, particularmente IFN- α , cuando se encuentran con los microorganismos; c) CD inmaduras que residen en los tejidos con alta capacidad endocítica y fagocítica; y d) CD maduras que están presentes en los órganos linfoides secundarios, las cuales expresan altos niveles de moléculas coestimuladoras (Figura 1).

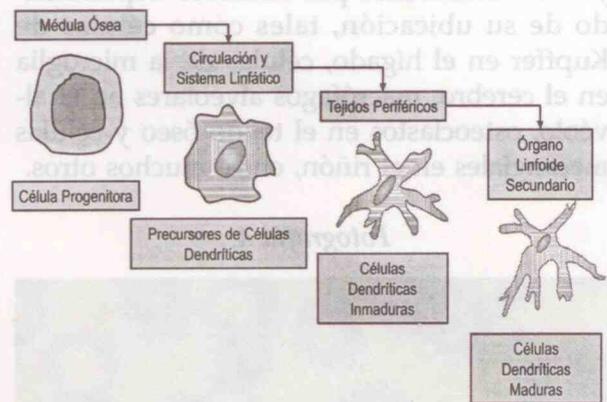


Figura 1. Estadios de células dendríticas. Las células dendríticas se derivan de células progenitoras de la médula ósea. Una vez se localizan en diferentes tejidos actúan como CD inmaduras, las cuales se caracterizan por tener una capacidad fagocítica muy alta. Sin embargo, aun en circulación, estas células dendríticas inmaduras pueden responder ante los microorganismos produciendo citoquinas. Una vez interactúan con antígenos extraños, en el contexto de una respuesta inflamatoria, las CD migran hacia los órganos linfoides secundarios donde se establecen como CD maduras; durante este proceso se induce la expresión de moléculas coestimuladoras en su membrana.

Además de la fagocitosis, las CD pueden capturar moléculas antigénicas a partir del líqui-

do que las circunda (pinocitosis) o por medio de endocitosis dependiente de receptores de complemento o de receptores Fc. Cuando se desencadena una respuesta inflamatoria, esta captura de antígenos cobra gran trascendencia, pues las CD se convierten en potentes células presentadoras de antígeno, como consecuencia del efecto de las mismas moléculas antigénicas, de la estimulación inducida por varias citoquinas pro inflamatorias o por el efecto de algunos productos microbianos, como por ejemplo el LPS.

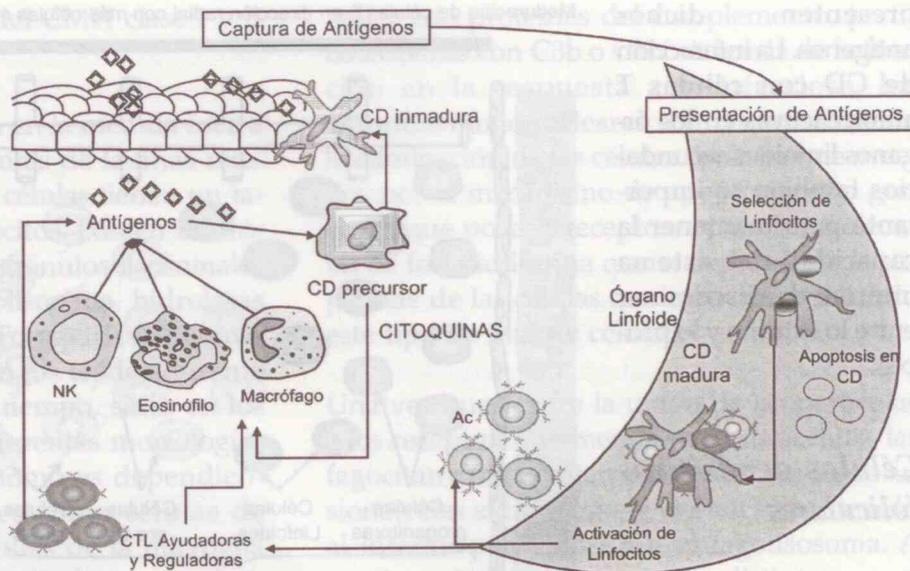


Figura 2. Acción y movilización de células dendríticas. Cuando las células dendríticas han capturado los antígenos migran hacia los tejidos linfoides secundarios donde se ubican en regiones ricas en linfocitos T y B, lo que les permite interactuar con ellas para dar inicio a la respuesta inmune específica.

Una vez los antígenos son internalizados sufren un proceso de digestión por enzimas proteolíticas para producir una gran variedad de péptidos, algunos de los cuales son unidos a las moléculas del CMH-II que se encuentran en las vesículas citoplasmáticas que se fusionan con los endosomas y luego son expresados conjuntamente en la membrana plasmática. El potente efecto activador de estas células dendríticas maduras depende no solo de los altos niveles de expresión de CMH-II-péptido antigénico, sino también de la expresión de numerosas moléculas coestimuladoras en la membrana y de la secreción de citoquinas. Una vez las CD han capturado los antígenos migran hacia los tejidos linfoides secundarios donde se agrupan con linfocitos T y B y desencadenan una respuesta inmune específica (Figura 2). En estos sitios, las CD presentan péptidos antigénicos unidos tanto al CMH-II como al CMH-I, lo cual conduce a la activación de células Th CD4+ y células T citotóxicas CD8+, respectivamente.

Se ha evidenciado que la generación de CD a partir de precursores celulares obtenidos de sangre periférica puede llevar a que en los humanos se diferencien dos tipos de precursores de CD: CDM y CDP, también conocidas como CD1 y CD2, respectivamente. Estos dos tipos de CD, parecen ejercer diversas formas de control sobre la diferenciación de las células T CD4+. Evidencias experimentales han sugerido que las células T CD4+ vírgenes que interactúan con las CDM producen principalmente IFN- γ y poca cantidad de IL-4, IL-5 e IL-10; en contraste, las células T CD4+ que establecen una interacción con las CDP secretan IL-4, IL-5 e IL-10 y poco IFN- γ .

Las CD también juegan un papel esencial en la inducción de la tolerancia a lo propio durante el desarrollo de los linfocitos T en el timo. En este órgano linfoide primario los precursores de las células T que reconocen antígenos propios son eliminadas si interactúan con CD tímicas que

presenten dichos antígenos. La interacción de CD con células T autorreactivas en los órganos linfoides secundarios también es importante para mantener la capacidad del sistema inmune de discriminar entre lo extraño y lo propio.

Células dendríticas foliculares

En los folículos ricos en células B de los tejidos linfoides secundarios se encuentran unas células con morfología de CD que se denominan CD foliculares; sin embargo, su origen es diferente al de las CD ya descritas, pues se generan a partir de tejido mesenquimal no hematopoyético; además, no expresan moléculas del CMH-II. Estos CD foliculares tienen como papel principal la presentación de antígenos a las células B, en una forma no clásica, garantizando su viabilidad, crecimiento y diferenciación. Las CD foliculares expresan en su membrana receptores Fc y receptores de complemento, lo cual permite que a su superficie se fijen complejos antígeno-anticuerpo y complejos antígeno-anticuerpo-fracciones de complemento, de manera que las células B reconocen estos antígenos en su conformación nativa. Una vez estas células B son activadas, inician la proliferación y el proceso de maduración que da origen a los centros germinales de los tejidos linfoides.

Maduración de células B en dirección radial con más células maduras hacia el centro del hueso

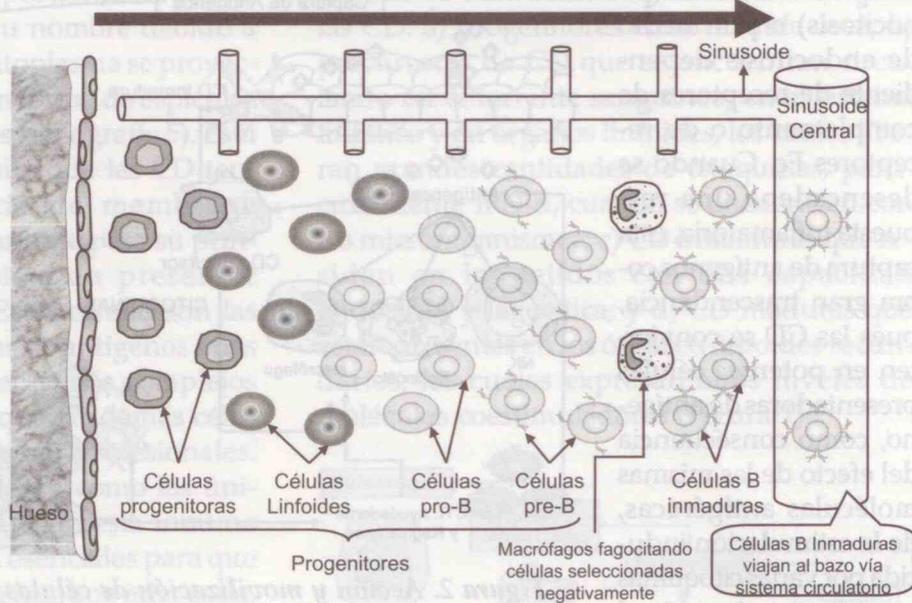


Figura 3. Estadíos de diferenciación de linfocitos B en médula ósea. Una vez las células progenitoras reciben las señales apropiadas inician el proceso de diferenciación hacia la línea B, el cual se caracteriza por la expresión de distintos marcadores, particularmente inmunoglobulinas citoplasmáticas o de membrana. Inicialmente pasan por el estadio de células proB, luego por el estadio de células preB, luego se convierten en células B inmaduras (expresan IgM de membrana) y finalmente en células B maduras (expresan tanto IgM como IgD en membrana).

LINFOCITOS

Existen tres tipos principales de linfocitos, los cuales se denominan células T, células B y células asesinas naturales.

Al igual que las células de la línea mieloide, los linfocitos se diferencian a partir de células progenitoras hematopoyéticas provenientes del hígado fetal y de la médula ósea, proceso que es determinado por interacciones con células estromales y por citoquinas. Los estadíos iniciales del desarrollo de los linfocitos no requieren la presencia de un antígeno foráneo; sin embargo, una vez han madurado requie-

ren de la interacción de su receptor con el antígeno específico para sobrevivir y diferenciarse. Los linfocitos B maduran en la médula ósea donde atraviesan varias etapas que en orden sucesivo son: células proB, células preB, linfocito B inmaduro y linfocito B maduro; cada estadio es identificado por la presencia de determinados marcadores así como diferencias en la estructura del receptor de antígeno (Figura 3). Los precursores de las células T por su parte, viajan de la médula ósea al timo, órgano donde reciben las instrucciones necesarias para diferenciarse en células inmunocompetentes. Al llegar al timo, los linfocitos T carecen de la expresión de las moléculas CD4 y CD8, son llamados por tanto doble negativos; luego presentan en su membrana ambos correceptores, adquiriendo la denominación de doble positivos y finalmente pierden una de estas proteínas para convertirse exclusivamente en células T CD4+ o CD8+. En este proceso de maduración son muy importantes las moléculas del CMH clase I y clase II ya que los linfocitos que interactúan con las moléculas clase I mantienen el correceptor CD8 y por lo general se convierten en células citotóxicas, mientras que los timocitos que interactúan con las moléculas CMH clase II conservan el correceptor CD4 y por lo general se convierten en linfocitos T ayudadores (Figura 4). De otro lado, las células NK se derivan del mismo precursor que las células T, pero a diferencia

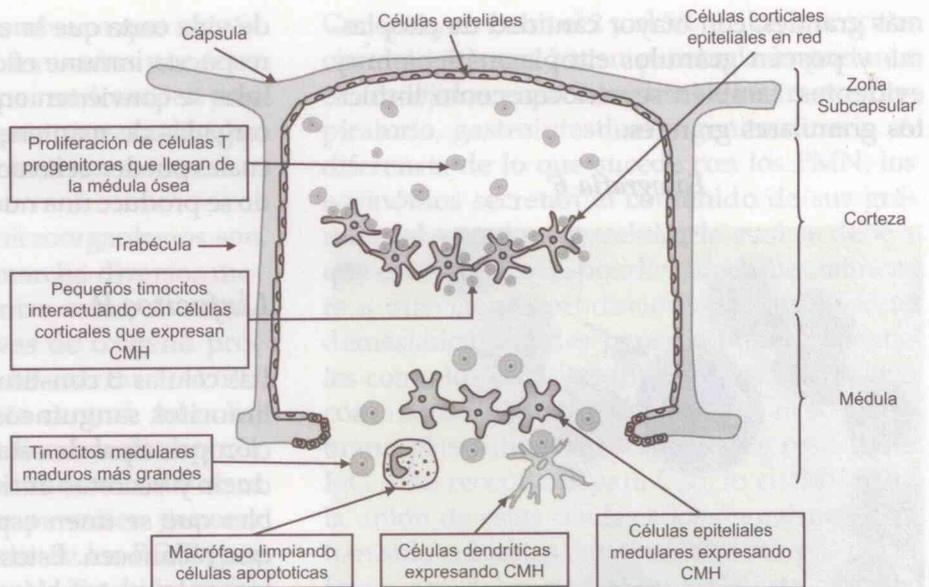


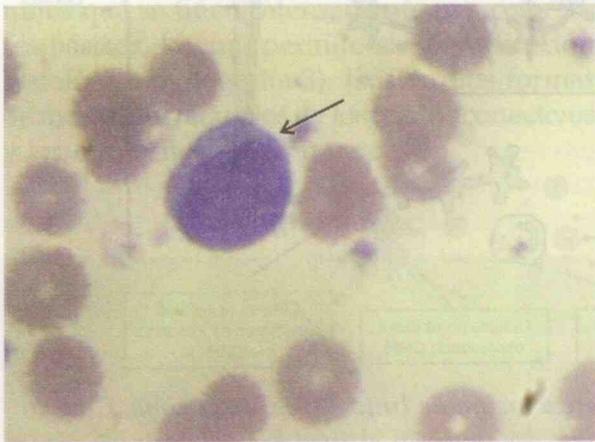
Figura 4. Estadios de diferenciación de linfocitos T en el timo. Cuando las células precursoras linfoides ingresan al timo lo hacen a través de la corteza, para iniciar un proceso de diferenciación a medida que se desplazan hacia la médula tímica. Durante este recorrido sufren una serie de cambios en los genes que codifican el TCR y además expresan diferentes marcadores de membrana, lo que les permite, una vez en la periferia, cumplir con funciones específicas al reconocer el antígeno para el cual su TCR está diseñado.

de éstas no requieren del tejido tímico para el proceso de maduración.

Una vez las células T y B han madurado, salen del timo y médula ósea respectivamente, hacia al torrente circulatorio y circulan en sangre y en el sistema linfático, lo que les permite llegar a los órganos linfoides secundarios tales como bazo, ganglio linfático y tejido linfoide asociado a las mucosas, sitios en los cuales están durante algún tiempo y después recirculan nuevamente. Por su parte, las células NK circulan en todos los tejidos donde cumplen una función de patrullaje constante. La mayor parte de linfocitos T y B en reposo son células pequeñas con una capa delgada de citoplasma que rodea su núcleo (Fotografía 6), mientras las células NK y algunas células T son células

más grandes, con mayor cantidad de citoplasma y poseen gránulos citoplasmáticos muy evidentes; también se conocen como linfocitos granulares grandes.

Fotografía 6



Los linfocitos T y B son las células responsables de la inmunidad específica o adaptativa, esto gracias a que pueden reconocer antígenos de manera específica y desencadenar una respuesta mucho más fuerte y rápida cada vez que ocurre una nueva exposición al antígeno. Dicho reconocimiento ocurre por medio de receptores presentes en la membrana plasmática de estas células que se unen únicamente con un antígeno en particular. Todos los receptores de una célula son idénticos entre sí y reconocen un solo antígeno; sin embargo, cada linfocito tiene receptores diferentes a los otros, de manera que en una población existen millones de posibilidades de reconocimiento y así se establece un repertorio lo suficientemente amplio para reconocer los antígenos extraños para una especie.

Cuando un linfocito T o B se une a un antígeno para el cual su receptor es específico, se desencadena un proceso de activación que permite que la célula crezca y se divida. Algunas de las células hijas se diferencian en células efectoras

de vida corta que se encargan de establecer una respuesta inmune eficaz, mientras que otras células se convierten en células de larga vida, encargadas de mantener la memoria inmune, las cuales pueden ser reactivadas rápidamente cuando se produce una nueva exposición al antígeno.

Linfocitos B

Las células B constituyen entre 5 al 15% de los linfocitos sanguíneos en el humano. La función principal de estas células consiste en producir y secretar anticuerpos, moléculas solubles que se unen específicamente al antígeno que reconocen. Estos anticuerpos son moléculas proteicas también conocidas como inmunoglobulinas y constituyen la forma secretora de los receptores específicos que se encuentran en la superficie de los linfocitos B y que se conoce como BCR. Estas células B inician la producción de anticuerpos cuando reconocen el antígeno y simultáneamente reciben varias señales que las convierten en células activadas; la mayoría de las veces dicha activación requiere de la ayuda de las células T. Una vez la célula B es activada, sufre varias divisiones y algunas de las células hijas se diferencian a células especializadas que producen grandes cantidades de anticuerpos. Estas células se denominan células plasmáticas, las cuales adquieren una morfología característica que tiene como distintivo el hecho que poseen grandes cantidades de retículo endoplásmico rugoso.

Se conocen dos poblaciones de linfocitos B: las células B1 y las B2. Las B1 se desarrollan primero en la ontogenia, expresan en su mayoría la molécula CD5, la cual cumple funciones de señalización y adhesión y son productoras de los llamados anticuerpos naturales; estos son de isotipo IgM y generalmente son polirreactivos (reconocen diferentes antígenos provenientes de patógenos o de autoantígenos). En la mayoría

de los casos los anticuerpos naturales tienen una afinidad relativamente baja. Las células B2 representan la inmensa mayoría de los LB y no expresan la molécula CD5. Estas células poseen las inmunoglobulinas de membrana IgM e IgD, pero una vez se convierten en células de memoria, cambian a los isotipos IgG, IgA o IgE.

Una característica importante del reconocimiento de los linfocitos B y de los anticuerpos que ellos producen, es que dichos anticuerpos interactúan con los antígenos en su configuración natural o nativa, lo cual facilita la unión a las moléculas componentes de microorganismos sin que medie ningún tipo de proceso que modifique a dichas moléculas. Cuando un anticuerpo interactúa con su antígeno específico se forma el denominado complejo inmune, el cual puede tener la capacidad de activar el complemento. Gran parte de estos complejos se localizan en las CD foliulares que se encuentran en los órganos linfoides secundarios. Este evento inicia la formación de los centros germinales, los cuales son áreas discretas presentes en el bazo y los ganglios linfáticos donde se llevan a cabo los procesos de cambio de isotipo, hipermutación somática, la generación de células B de memoria y la diferenciación de los precursores de las células plasmáticas.

Una vez los linfocitos B son activados, se producen varios cambios en los genes que codifican las inmunoglobulinas, de manera que los anticuerpos sufren alteraciones cualitativas. Uno de estos cambios consiste en un proceso de mutación somática que hace que los anticuerpos producidos por ese linfocito B aumenten la afinidad con que unen el antígeno específico por lo que adquieren mayor fuerza de unión. El segundo cambio consiste en la modificación de la clase o isotipo de la inmunoglobulina. Inicialmente las células B producen IgM e IgD, pero una vez activadas cambian hacia IgG, IgA o IgE, de manera que producen anticuerpos que tienen diferentes funciones efectoras. La diferencia entre

estos isotipos de inmunoglobulinas radica en la región constante de las moléculas, la cual no interactúa con los antígenos y que se conoce como región Fc. Esta región Fc permite la unión de los anticuerpos a varios componentes del sistema inmune, particularmente aquellos involucrados en la respuesta inmune innata, tales como células fagocíticas y complemento. Estos receptores Fc permiten, por ejemplo, que ocurra la fagocitosis en neutrófilos y macrófagos, de esta manera se establece un mecanismo muy eficiente para que las células del sistema inmune identifiquen y ataquen antígenos.

Linfocitos T

Alrededor de un 70% de los linfocitos circulantes en el humano corresponden a células T. Las funciones principales de las células T son regular la actividad de las células involucradas en la respuesta inmune y destruir aquellas células que se encuentran infectadas con microorganismos intracelulares o que han sufrido una transformación maligna. Aunque los linfocitos T también tienen receptores de antígeno en su superficie como las células B, su receptor (TCR) a diferencia del BCR no es secretado en ningún momento. Adicionalmente, las células T no reconocen los antígenos en su forma nativa, sino que ellas requieren que los antígenos sean procesados y presentados por células especializadas conocidas como CPA. Los TCR de la mayoría de las células T están constituidos por dos cadenas polipeptídicas conocidas como α y β , las cuales poseen en su extremo extracelular regiones variables que se encargan de interactuar con los péptidos originados del procesamiento de las proteínas antigénicas. La interacción entre TCR y el complejo constituido por el CMH-péptido antigénico permite la unión de la célula T a la superficie de la CPA, lo que por un lado lleva a la activación de la célula T que reconoce el antígeno y por otro hace que

esta célula T ejerza un efecto sobre la célula presentadora. Existen dos tipos de moléculas del CMH llamadas clase I y II, las cuales presentan péptidos antigénicos a las células T $\alpha\beta$ que expresan en su membrana las proteínas CD8 y CD4, respectivamente.

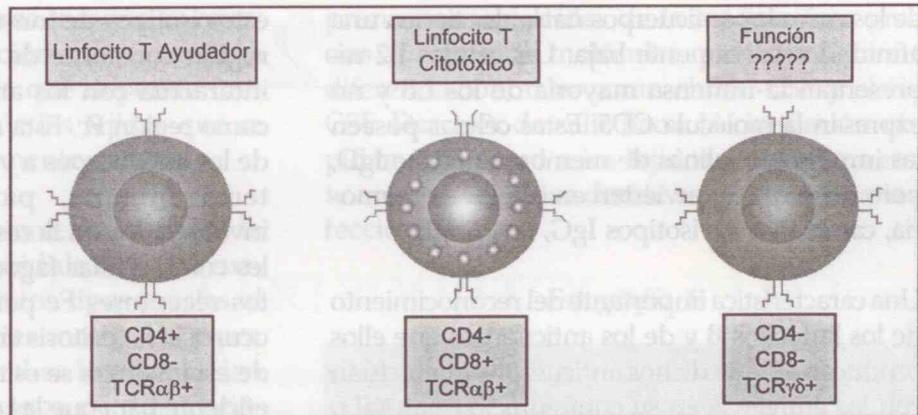


Figura 5. Subpoblaciones de linfocitos T con base en marcadores de membrana. Los linfocitos T maduros expresan diferentes moléculas de membrana, lo cual les permite diferenciarse en subpoblaciones que cumplen una función determinada. En principio, todos los linfocitos T expresan la molécula CD3; sin embargo, alrededor de dos tercios de éstos expresan la molécula CD4 (células T ayudadoras), una tercera parte expresa la molécula CD8 (células T citotóxicas) y una pequeña porción no expresa ninguna de las dos.

Existen diferentes subpoblaciones de linfocitos T que cumplen funciones distintas dentro del contexto de la respuesta inmune. Además de sus diferencias funcionales, estos tipos de células T expresan ciertas moléculas de membrana que permiten diferenciarlos por métodos inmunocitológicos, lo cual ha dado origen a estudios cuantitativos de las células T (Figura 5). A continuación se hará una breve descripción de las subpoblaciones más importantes de linfocitos T.

Linfocitos T CD4+

La función más importante de las células T CD4+ consiste en ayudar a otras células del sistema inmune para mediar la respuesta contra el antígeno, por lo que estas células son denominadas células Th. Estas células ayudan a los linfocitos B en su proceso de activación para la producción de anticuerpos y diferenciación a células plasmáticas, ayudan a las células T CD8+ y NK para potenciar su capacidad citotóxica o ayudan a las células fagocíticas para que se conviertan en células más efectivas al momento de destruir los microorganismos fagocitados.

Las células Th CD4+ reconocen antígeno al interactuar con células que expresan en su membrana CMH-II, las cuales incluyen monocitos, macrófagos, linfocitos B y CD. La función ayudadora de las células Th no solo involucra la interacción física directa por medio de moléculas de membrana, sino también el efecto de moléculas que son secretadas por estas células Th y que se conocen como citoquinas. Dependiendo del tipo de citoquinas que las células Th producen, se han clasificado en células con patrón Th1 o con patrón Th2. Las células Th1 secretan preferencialmente IFN- γ y TNF, citoquinas que se encargan de promover la inmunidad mediada por células, particularmente por medio de la activación de células T citotóxicas y macrófagos. Por su parte, las células Th2 secretan principalmente IL-4 e IL-10 y se encargan fundamentalmente de estimular la producción de anticuerpos por las células B. Se ha descrito un patrón adicional de células Th denominado Th3, el cual corresponde a linfocitos que producen preferencialmente TGF- β y que tiene un efecto regulador negativo de la respuesta inmune.

Linfocitos T CD8+

Las células T que expresan la molécula CD8 en su membrana tienen como función principal la de destruir aquellas células del organismo que se encuentran infectadas con agentes intracelulares tales como virus, bacterias intracelulares o protozoos. Debido a esta función, estas células se conocen como CTL. En el caso de las células infectadas con un virus, algunas de las proteínas virales que se están sintetizando en su citoplasma son procesadas y unidas al CMH-I, para luego ser presentadas en la superficie de esta célula. El complejo formado por el CMH-I-péptido viral es reconocido por las CTL CD8+ mediante un receptor específico para ese péptido extraño. Una vez se ha dado esta interacción, la CTL pone en marcha varios mecanismos para destruir la célula blanco, los cuales incluyen la secreción de perforinas, proteínas que forman poros en la membrana de la célula blanca y de granzimas, las cuales ingresan a las células para activar las caspasas, enzimas responsables de inducir apoptosis. Adicionalmente, las CTL expresan en su membrana proteínas que pueden desencadenar apoptosis al interactuar con moléculas receptoras en la célula blanco; estas moléculas incluyen el ligando de Fas y el TNF unido a la membrana. Debido a que la mayor parte de las células del organismo expresan el CMH-I, existe una alta posibilidad de que estas células se conviertan en blanco de los CTL cuando se infectan o cuando sufren alguna transformación maligna.

Linfocitos T gamma/delta (γ/δ)

Entre un 10 y 15% de los linfocitos T circulantes en el humano tienen en su membrana un TCR constituido por moléculas conocidas como gama y delta (células T γ/δ) en vez del heterodímero α/β . Estas células se encuentran

en mayor número en el epitelio de intestino, pulmones y piel donde parecen tener un papel importante en la respuesta a microorganismos con tropismo por los epitelios. Muchas de estas células se diferencian en el timo; sin embargo, un porcentaje importante maduran en el epitelio intestinal a partir de precursores que llegan de la médula ósea. Estas células expresan el complejo CD3 unido al TCR; sin embargo, no expresan las moléculas CD4 o CD8, por lo que constituyen una subpoblación de células T CD3+, CD4-, CD8-. Los TCR γ/δ tienen mucha menor diversidad y no reconocen antígenos procesados y unidos a las moléculas del CMH clase I y II; en vez de esto, este TCR se une a moléculas similares al CMH-I y a moléculas no proteicas fosforiladas que se expresan por muchas células en situaciones de estrés, como la que ocurre durante las infecciones; incluso algunos de los ligandos fosforilados que son reconocidos por las células T γ/δ pueden encontrarse expresados en la superficie de los microorganismos.

Células asesinas naturales

Las células NK constituyen alrededor del 15% de los linfocitos humanos. Desde el punto de vista morfológico hacen parte de los linfocitos de gránulos grandes pues tienen una mayor cantidad de citoplasma y sus gránulos son fácilmente identificados al microscopio de luz. A diferencia de las células T y B, las células NK no expresan un receptor específico en la membrana y no tienen la capacidad de desarrollar una respuesta adaptativa de memoria, por lo tanto estas células se consideran como parte de la inmunidad innata. Sin embargo, los mecanismos efectores de estas células NK son similares a las células T citotóxicas o sea que destruyen las células blanco por medio de perforinas y por la inducción

de apoptosis con granzimas o con receptores que desencadenan apoptosis. Aunque la función central de estas células es la de destruir células infectadas con microorganismos intracelulares y células que han sufrido alguna transformación maligna, también tienen la capacidad de liberar distintas citoquinas importantes para amplificar la respuesta inmune tales como $IFN-\gamma$ y $TNF-\alpha$.

Puesto que las células NK no reconocen antígenos específicos, requieren de un mecanismo que les permita identificar de manera precisa a aquellas células que han sufrido alguna modificación en su patrón de expresión celular. Estas células detectan cambios moleculares en la superficie de una célula que indica que la célula está sufriendo alguna alteración y que por lo tanto puede significar algún riesgo para el organismo. La principal señal de anormalidad que detectan las células NK en las células blanco es la disminución en la expresión del CMH-I. Las células NK expresan receptores en su membrana para el CMH-I, los cuales tienen una actividad inhibitoria, pues al reconocer y unirse al CMH clase I expresado sobre otra célula se inhibe la actividad citotóxica de las células NK. De esta manera, se evita que las células de los tejidos normales sean reconocidas y destruidas por las células NK; sin embargo, las células in-

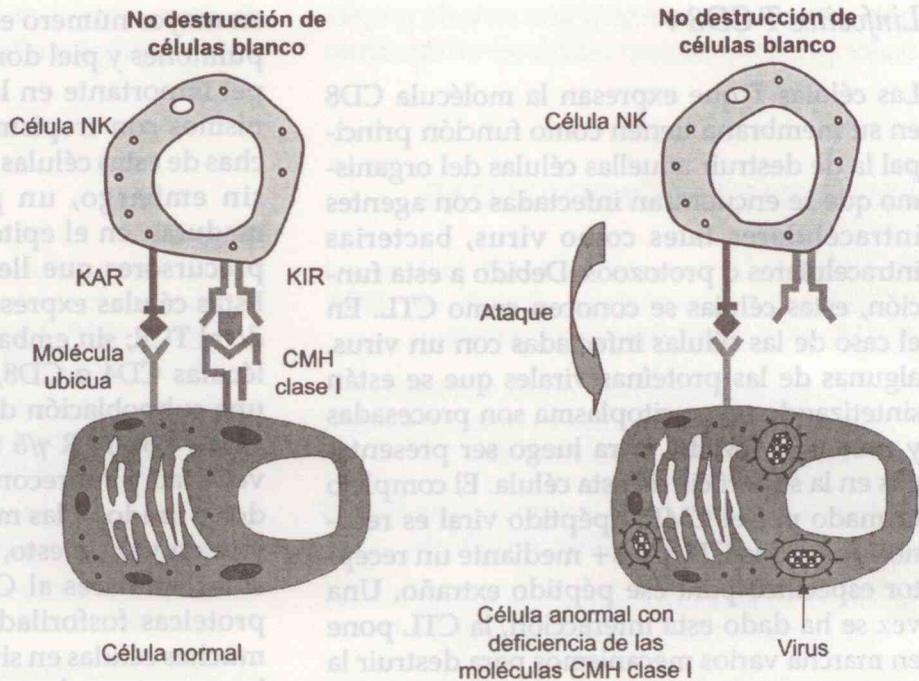


Figura 6. Reconocimiento de las células asesinas naturales. La señal de no ataque sucede cuando ambos receptores reconocen sus respectivas moléculas. La destrucción de la célula anormal se produce cuando el receptor activador de destrucción reconoce moléculas ubicuas en la superficie de la célula y el receptor inhibidor de destrucción no encuentra la molécula MHC clase I. Los gránulos citotóxicos de las células NK que contienen perforinas y granzimas son liberados sobre la célula anormal para su destrucción.

fectadas con microorganismos o transformadas malignamente disminuyen su expresión de CMH-I, lo cual evita que se desencadenen las señales inhibitorias en las células NK y por lo tanto se activa su función citotóxica. Esta disminución de la expresión del CMH-I que convierte a las células modificadas en células sensibles a la destrucción por células NK, se ha denominado la hipótesis de la "ausencia de lo propio". Aunque no se conoce el ligando exacto ni el modo de acción de muchos receptores de las células NK, se acepta que las células normales se protegen de la citólisis espontánea mediante la expresión de ligandos para los receptores inhibitorios de células NK (Figura 6).

Existe un número amplio de moléculas de membrana que son importantes para la interacción entre las células NK y las células blanco, las cuales incluyen lectinas (proteínas que unen carbohidratos), el CD2, el CD69 y los receptores para fracciones Fc de los anticuerpos. En este último caso, cuando las células NK reconocen o interactúan, por intermedio de sus receptores para la fracción Fc de la IgG o FcγR, con células blanco cubiertas con anticuerpos IgG se desencadena el mecanismo de citotoxicidad conocido como ADCC, un fenómeno importante en la respuesta inmune contra muchas infecciones intracelulares y contra tumores (Figura 7). Además, las células NK expresan diferentes receptores que les permiten activarse durante la respuesta inmune; en los humanos, se han descrito varios receptores citotóxicos tales como Nkp30, Nkp44, Nkp46 y Ly49D. Aunque no se conocen las especificidades de muchos de estos receptores, algunos reconocen productos virales; por ejemplo, la hemaglutinina del virus de la influenza es reconocida por el receptor Nkp46.

Los receptores inhibitorios de las células NK incluyen KIR, LILR y el heterodímero CD94-NKG2A similar a lectina. Estos receptores se unen a las moléculas del CMH-I de las células del organismo y transmiten señales que mantienen inhibidas a las células NK. Los KIR son miembros de un grupo de moléculas reguladoras que se encuentran en diferentes subpobla-

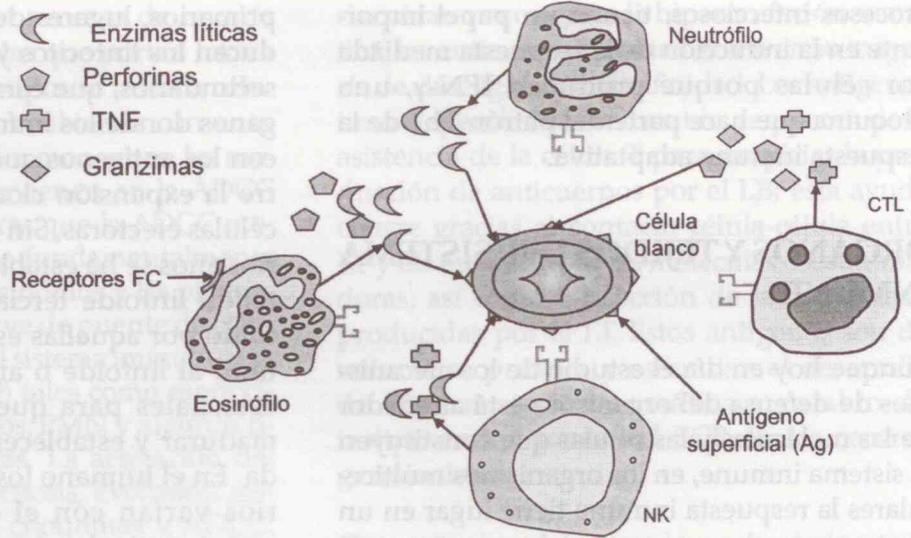


Figura 7. Citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos. Las células citotóxicas no específicas se unen a las células blanco por medio del anticuerpo (IgG), las células citotóxicas liberan varias sustancias (enzimas líticas, TNE, perforinas y granzimas) que terminan destruyendo la célula blanco.

ciones de células linfoides, las cuales se identificaron inicialmente por su capacidad de conferir una cierta especificidad a la citotoxicidad de las células NK. Gracias a su interacción con las moléculas del CMH-I estos receptores inhiben la actividad de las células NK y por lo tanto se protegen las células del hospedero; sin embargo, existen otros isotipos de KIR que estimulan la actividad de las células NK. La familia de LILR también conocidos como transcritos similares a inmunoglobulinas o LIR, son moléculas genética, estructural y funcionalmente relacionadas con los KIR. Los LILR también pueden interactuar con el CMH-I, se expresan en un amplio rango de células inmunes incluyendo células NK y tienen el potencial de regular la respuesta inmune a través de la inhibición o activación de la actividad citotóxica.

Aunque las células NK se consideran como parte de la respuesta inmune innata debido a que actúan en la fase temprana de múltiples

procesos infecciosos, tienen un papel importante en la inducción de la respuesta mediada por células porque producen IFN- γ , una citoquina que hace parte del patrón Th1 de la respuesta inmune adaptativa.

ÓRGANOS Y TEJIDOS DEL SISTEMA INMUNE

Aunque hoy en día el estudio de los mecanismos de defensa del organismo está alrededor de las moléculas y las células que constituyen el sistema inmune, en los organismos multicelulares la respuesta inmune tiene lugar en un contexto mucho más complejo que una sola célula o una mezcla de moléculas; por lo tanto, es fundamental conocer la organización del sistema inmune y las interacciones que tienen entre sí los órganos que lo constituyen.

Los órganos y tejidos que conforman el sistema inmune están comunicados por intermedio de los sistemas sanguíneo y linfático, lo cual permite una interacción permanente y una distribución de la información adquirida durante el reconocimiento antigénico en cualquier parte del organismo. Aunque hemos avanzado de manera acelerada en el conocimiento de los genes, moléculas y células que constituyen el sistema inmune, también es claro que dicho sistema es demasiado complejo y su respuesta adecuada implica la coordinación de distintos fenómenos fisiológicos que a su vez dependen de una red intrincada de conexiones moleculares, celulares y tisulares. Adicionalmente, es necesario tener en cuenta las interacciones con los sistemas neurológico y endocrino, los cuales tienen la capacidad de modificar las respuestas fisiológicas del sistema inmune.

Clásicamente se considera que el sistema inmune está conformado por los tejidos linfoides

primarios, lugares donde maduran y se producen los linfocitos y por los tejidos linfoides secundarios, que corresponden a aquellos órganos donde los linfocitos entran en contacto con los antígenos que reconocen, donde ocurre la expansión clonal y la diferenciación a células efectoras. Sin embargo, desde hace varios años se ha establecido la existencia de un tejido linfoide terciario, el cual está constituido por aquellas estructuras de origen distinto al linfoide o al mieloide pero que son esenciales para que los linfocitos puedan madurar y establecer una respuesta adecuada. En el humano los tejidos linfoides primarios varían con el desarrollo. En la vida embrionaria, los órganos linfoides primarios son inicialmente el saco vitelino, luego el hígado y el bazo, y finalmente el timo y la médula ósea. Después del nacimiento, el timo y la médula ósea se constituyen en los órganos linfoides primarios. En los adultos el timo ha involucionado en su mayor parte; sin embargo, continúa permitiendo la diferenciación de linfocitos T hasta la vejez. Por su parte, la producción de linfocitos B ocurre en la médula de los huesos planos como esternón, vértebras y costillas.

Los órganos linfoides secundarios en el ser humano son el bazo, los ganglios linfáticos y el MALT que se encuentra en los tractos respiratorio, gastrointestinal y genitourinario. Para algunos, el tejido inmune de la piel o cutáneo se debe considerar dentro de esta categoría. Los linfocitos recirculan entre estos órganos gracias a las comunicaciones linfáticas y sanguínea, lo cual permite que exista un tráfico continuo que conecta los distintos tejidos linfoides y de esta manera se constituye un sistema único.

A continuación se describirán algunas de las características más importantes de los principales órganos linfoides en el ser humano.

Medula ósea

La médula ósea constituye el principal órgano hematopoyético de los humanos. Todas las células sanguíneas con excepción de los linfocitos T, se encuentran en grandes cantidades en las cavidades de la médula ósea. El desarrollo de los linfocitos B, el cual tiene lugar en las cavidades internas de la médula ósea, ocurre en forma radial hacia el centro del hueso, de manera que las células precursoras están en la periferia y los linfocitos B inmaduros en el interior.

La estructura de la médula ósea en forma de grandes cavidades, facilita la hematopoyesis pues permite la mezcla e interacción constante entre células y los componentes de la matriz extracelular, lo cual es fundamental para la producción y diferenciación de los distintos tipos de células. Lo anterior ocurre no solo porque este estroma ofrece un soporte mecánico adecuado, sino especialmente porque permite la difusión de un gran número de factores de crecimiento y citoquinas producidas por distintas células que son esenciales para la maduración y diferenciación de células tanto de la línea linfoide, como de la mieloide y eritroide. El estroma reticular de la médula ósea, una mezcla de moléculas de la matriz extracelular, macrófagos y adipocitos, tiene una importancia particular para el desarrollo de los linfocitos B, pues suministra una serie de citoquinas y otras moléculas esenciales para el desarrollo de linfocitos B maduros.

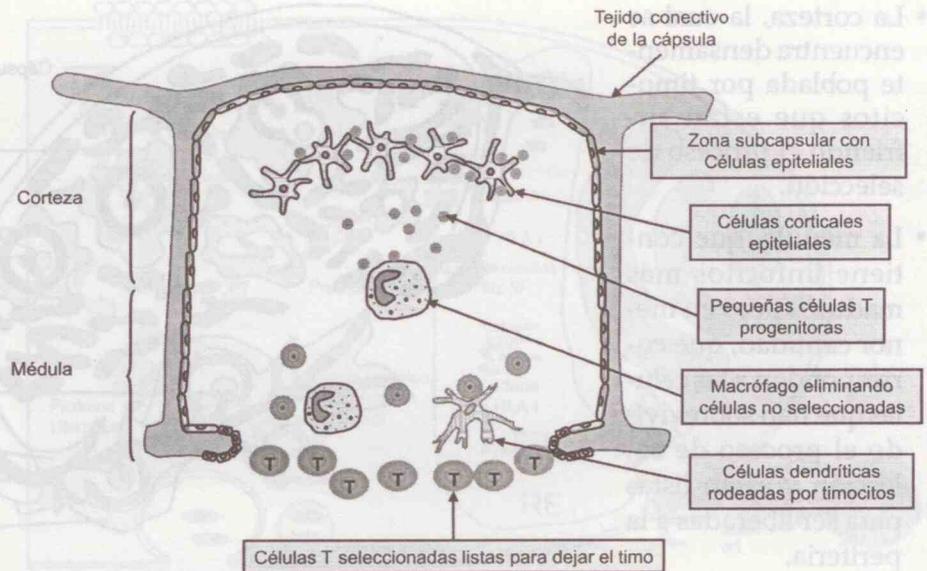


Figura 8. Estructura del timo. El timo posee dos lóbulos, en los cuales se pueden identificar regiones bien definidas. La zona subcapsular, la cual contiene las células progenitoras más primitivas; la corteza, que contiene timocitos que están sufriendo el proceso de selección, y la médula, en la cual se encuentran células más diferenciadas. Aunque en menor número, éstas últimas corresponden a las que sobreviven el proceso de selección y saldrán a la periferia como linfocitos T vírgenes.

Timo

El timo es un órgano blando bilobulado que está ubicado en el mediastino anterior. Este órgano se forma a partir de dos tipos de tejidos epiteliales, endodermo y ectodermo, que a su vez se derivan del tercer saco faríngeo, correspondiente a la hendidura bronquial y al arco faríngeo. El timo crece hasta la pubertad, momento a partir del cual sufre una involución progresiva que hace que el tejido linfoide sea reemplazado en gran parte por tejido adiposo.

El tejido tímico se encuentra dividido en lóbulos mediante septos de tejido conectivo llamados trabéculas, lo cual permite que el timo se organice en tres áreas bien diferenciadas (Figura 8):

- La zona subcapsular, la cual contiene las células progenitoras más primitivas.

- La corteza, la cual se encuentra densamente poblada por timocitos que están sufriendo el proceso de selección.
- La médula, que contiene linfocitos más maduros pero en menor cantidad, que corresponden a las células que han sobrevivido el proceso de selección y están listas para ser liberadas a la periferia.

Se calcula que más del 95% de las células linfoides progenitoras del timo mueren mediante el proceso de apoptosis, lo que permite que se seleccionen aquellas que van a cumplir una función inmune adecuada. En el timo existe una red extensa de células epiteliales y células presentadoras de antígeno que están involucradas en el proceso de selección, de manera que se establece un repertorio adecuado de receptores antigénicos de las células T.

Bazo

El bazo es el órgano linfoide secundario más grande en el ser humano; éste se considera como el principal mecanismo de filtración del torrente sanguíneo, pues permite la eliminación de los microorganismos opsonizados y de los eritrocitos dañados o senescentes que se encuentran en la sangre. También es el principal sitio de la respuesta inmune específica de los

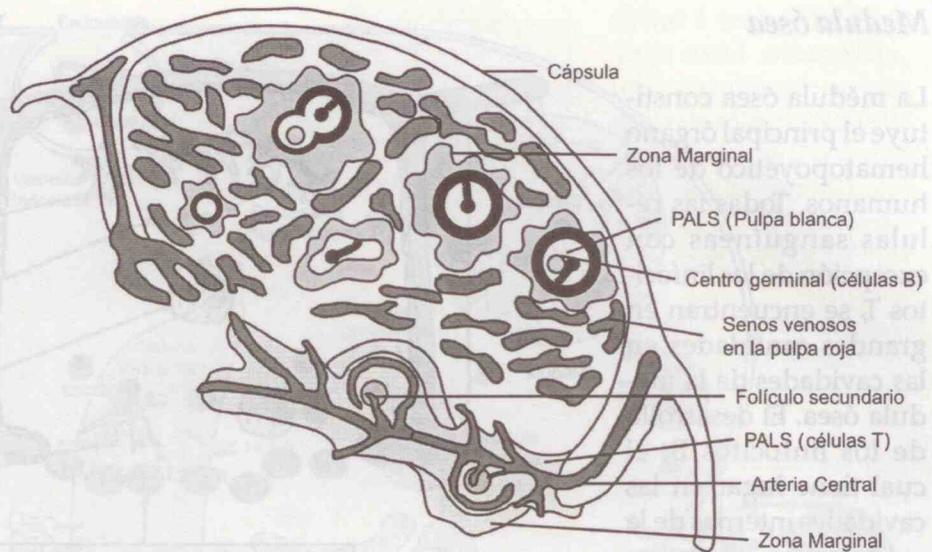


Figura 9. Bazo. Vainas linfoides periarteriolas, folículos linfoides y centros germinales. En el bazo se pueden identificar dos zonas principales. En la pulpa roja se encuentran eritrocitos que están siendo eliminados, mientras que la pulpa blanca contiene principalmente tejido linfoide. Dentro del tejido linfoide de la pulpa blanca las células T se ubican principalmente en las vainas linfoides periarteriolas, mientras que la mayoría de las células B se encuentran en los folículos linfoides, tengan o no centros germinales. En las zonas marginales del bazo se encuentran linfocitos T, macrófagos y pocos linfocitos B.

antígenos que ingresan a la circulación sanguínea y la fuente de los linfocitos B que responden a los antígenos polisacáridos de la pared bacteriana en ausencia de ayuda de las células T.

El bazo tiene dos áreas principales, la pulpa roja que contiene fundamentalmente eritrocitos en proceso de eliminación y la pulpa blanca, la cual está constituida principalmente por el tejido linfoide denso. A su vez, en la pulpa blanca los linfocitos T y B se encuentran en compartimentos diferentes. Las células T se ubican principalmente en las vainas linfoides periarteriolas; estas vainas, son agregados concéntricos de linfocitos asociados a las arteriolas centrales (Figura 9). Dentro de estas estructuras se encuentran a su vez los folículos linfoides, algunos de los cuales pueden tener centros germinales.

Por su parte, la mayoría de las células B se encuentran en los folículos linfoides. Los folículos que presentan centros germinales contienen fundamentalmente linfocitos B activados y son denominados folículos secundarios, mientras que los folículos primarios son aquellos que no tienen centros germinales y en los cuales la mayor parte de las células B están en reposo. Las zonas marginales del bazo contienen fundamentalmente linfocitos T de la zona marginal, macrófagos y algunos linfocitos B. Los linfocitos B de esta zona marginal son particularmente importantes para la respuesta inmune humoral contra los antígenos timo independientes, tales como los antígenos de polisacáridos bacterianos.

Ganglios linfáticos

Los ganglios linfáticos son estructuras relativamente pequeñas que se caracterizan por su forma arriñonada. Se encuentran dispersos en el organismo, generalmente formando agregados en sitios donde convergen vasos sanguíneos y linfáticos. Se considera que la función principal de estos ganglios es concentrar los antígenos que viajan en el torrente linfático y de esta manera lograr una presentación adecuada a las células T. La linfa se forma por el proceso de absorción del líquido extracelular en los tejidos y los ganglios linfáticos se encargan de filtrar los antígenos que ésta contiene antes de drenarlo al torrente sanguíneo.

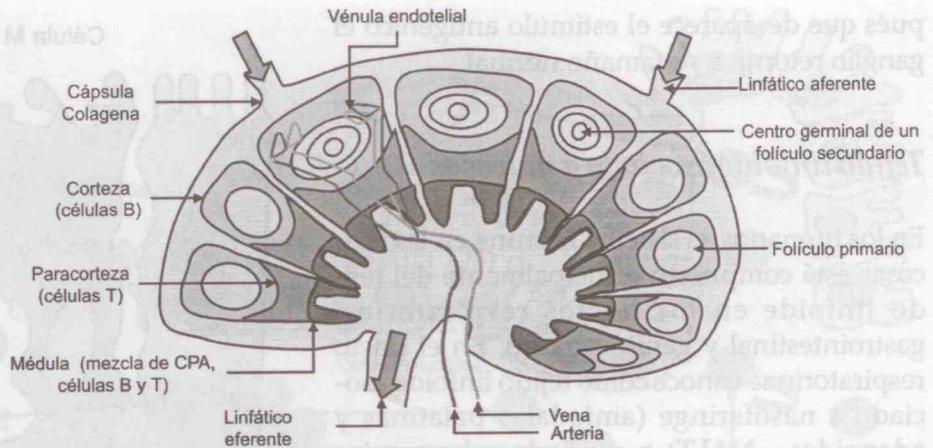


Figura 10. Estructura del ganglio linfático. Los ganglios linfáticos tienen forma de riñón con un hilio donde se encuentran vasos sanguíneos y linfáticos que permiten su comunicación con el resto del sistema inmune y la recirculación de las células inmunes. Los ganglios linfáticos también presentan zonas claramente diferenciadas, tales como la paracorteza donde predominan las células T CD4+, la médula que contiene una mezcla de células B, células T y macrófagos y los folículos primarios y secundarios que contienen gran cantidad de células B en distintos estadios de activación.

Al igual que el bazo, los ganglios linfáticos presentan varias áreas bien diferenciadas. La corteza es el sitio donde predominan los linfocitos B y de la misma forma que en el bazo, se encuentran en folículos primarios y secundarios dependiendo de su estado de activación (Figura 10). La paracorteza del ganglio es la zona donde predominan las células T CD4+, mientras que la médula contiene una mezcla de células B, células T y macrófagos. Los linfocitos circulantes ingresan al ganglio linfático mediante su interacción con las vénulas de endotelio alto que son vasos sanguíneos especializados ubicados en la paracorteza. Durante la respuesta inmune frente a un antígeno, los linfocitos T y B del ganglio que drenan el sitio donde ingresó dicho antígeno se activan. Esta respuesta conduce a una acumulación de líquidos y células, lo cual se manifiesta por el crecimiento del ganglio o adenomegalia, una característica de la respuesta a procesos infecciosos o inmunológicos; des-

pués que desaparece el estímulo antigénico el ganglio retorna a su tamaño normal.

Tejido linfoide asociado a mucosas

En los humanos, el sistema inmune en las mucosas está compuesto principalmente del tejido linfoide en los tractos respiratorios, gastrointestinal y genitourinario. En el tracto respiratorio se conoce como tejido linfoide asociado a nasofaringe (amígdalas palatinas y adenoides - NALT) o asociado a bronquios (BALT), mientras que en el tracto gastrointestinal constituye el tejido linfoide asociado a intestino (placas de Peyer - GALT). En estos tejidos se encuentra una alta concentración de células epiteliales especializadas llamadas células M, las cuales capturan, mediante el proceso de endocitosis o pinocitosis, los antígenos que son inhalados o ingeridos; por lo tanto este sistema inmune de las mucosas se constituye en una primera línea de defensa contra los antígenos del medio ambiente (Figura 11). Además, las mucosas tienen células T y macrófagos y son especialmente ricas en células plasmáticas productoras de IgA, la cual se secreta hacia la luz de estos órganos.

Una característica importante de los epitelios que recubren estas mucosas es el alto contenido de linfocitos, de los cuales más del 90% son células T, principalmente células CD8+ y γ/δ . Aún existe controversia acerca del origen de estos linfocitos intraepiteliales, pues existe evidencia que demuestra que muchos de éstos se originan por fuera del timo. Lo que sí es claro es que estas células T tienen un TCR con una diversidad limitada y además pueden reconocer antígenos en forma directa, es decir sin una presentación mediada por el CMH. En general, estos linfocitos intraepiteliales protegen al hospedero de los microorganismos patógenos que se encuentran en el intestino. Además,

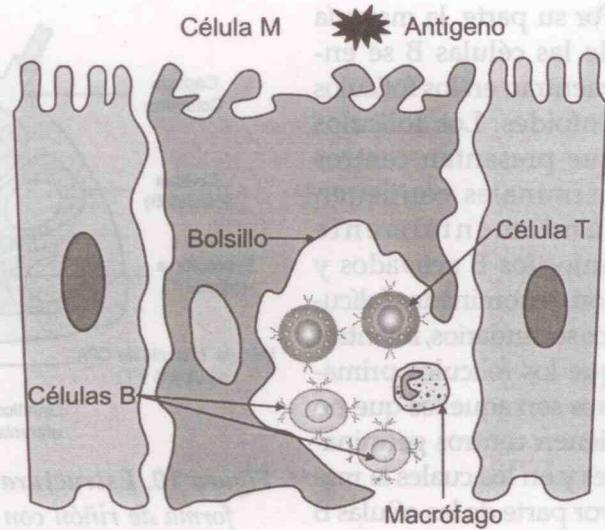


Figura 11. Estructura de las células M en el MALT. Las células M localizadas en membrana de la mucosa endocitan el antígeno que se encuentra en la luz de tractos respiratorio, gastrointestinal o genitourinario. El antígeno se transporta a través de la célula M donde se encuentra con linfocitos T y B y macrófagos, dando inicio a la respuesta inmune.

estos linfocitos tienen la capacidad de secretar citoquinas que regulan o modulan la respuesta inmune en las mucosas, que permite prevenir una respuesta inmune excesiva a los antígenos existentes en los alimentos. Esta respuesta reguladora se ha asociado con la producción de IgA secretoria, de manera que posiblemente la activación de los linfocitos reguladores mantiene activas a las células plasmáticas y por lo tanto se bloquea la posibilidad de ingreso de grandes cantidades de antígeno (Figura 12).

Las placas de Peyer se han estudiado en mayor detalle y se conoce que están estrechamente relacionadas con la luz intestinal. Los antígenos capturados por las células M son transportados por medio del proceso de transcitosis hasta el tejido subepitelial donde se encuentran los linfocitos. Una placa de Peyer típica tiene

linfocitos B en folículos que están rodeados por una zona de células T. Estas células B secretan IgA, la cual se une a un receptor de inmunoglobulina que se encarga del transporte a través de la membrana celular epitelial. La IgA retiene un fragmento del receptor, que se denomina pieza o componente secretorio, el cual protege a la IgA de su degradación en la luz intestinal.

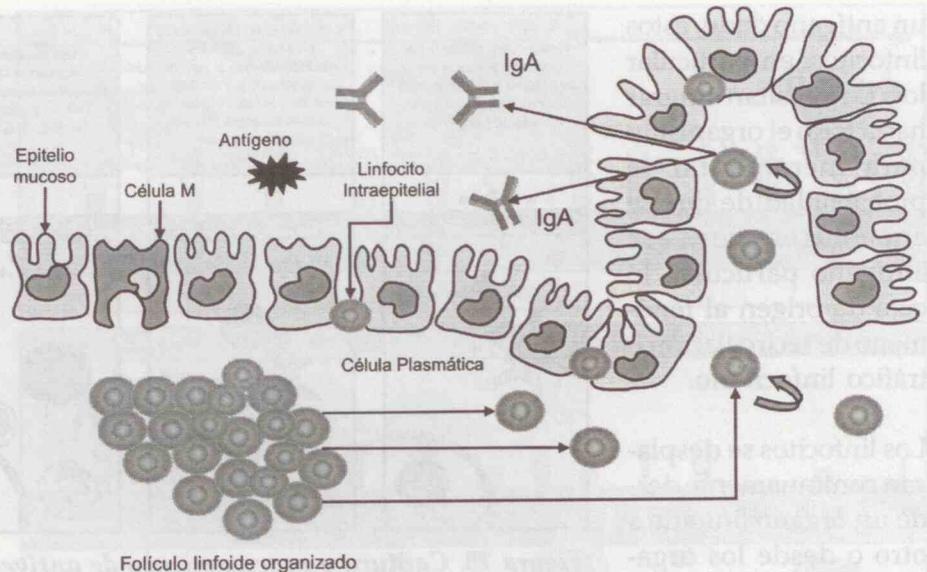


Figura 12. Producción de inmunoglobulina A en el MALT. El antígeno se transporta a través de la célula M y pasa hasta tejido linfóide organizado donde los LB se diferencian en células plasmáticas que migran hacia la submucosa para producir IgAs.

Después de la exposición a un antígeno en el MALT, los linfocitos salen de su respectiva mucosa y se localizan en otros tejidos mucosos. Esta recirculación o tráfico de los linfocitos permite que exista la posibilidad de establecer una memoria inmune mediante inmunización en distintos órganos mucosos.

Sistema inmune cutáneo

La piel es la barrera más importante para el ingreso de microorganismos y por lo tanto es una interfase fundamental entre el medio ambiente y las células del sistema inmune. En la piel se encuentra una alta concentración de células inmunocompetentes, particularmente células con capacidad de capturar y presentar los antígenos externos, como son las CD. Debido a que muchas de las respuestas inmunes se inician en la piel, podemos pensar en la piel como un órgano inmune periférico, con funciones similares a las del tejido linfóide asociado a mucosas. En la epidermis reside un número

grande de CD conocidas como células de Langerhans, las cuales son fundamentales para el procesamiento y presentación de los antígenos que ingresan por la piel (Figura 13). En esta capa epidérmica también se encuentran células T en estrecha relación con las células de Langerhans; la mayoría de estas células son linfocitos T que poseen un TCR γ/δ , algo similar a lo descrito a las células T intraepiteliales del MALT. En la dermis se encuentran fundamentalmente macrófagos y células T.

TRÁFICO DE LINFOCITOS

Durante la respuesta inmune adquirida ocurren interacciones celulares complejas, para lo cual se requiere de microambientes especializados en donde las células participantes puedan colaborar de manera eficiente. Puesto que solo unos pocos linfocitos son específicos para

un antígeno dado, estos linfocitos, en particular los T, necesitan migrar hacia todo el organismo para incrementar la probabilidad de que se encuentren con ese antígeno particular, lo cual da origen al fenómeno de recirculación o tráfico linfocitario.

Los linfocitos se desplazan continuamente desde un órgano linfóide a otro o desde los órganos linfoides hacia la periferia, mediante los vasos sanguíneos y linfáticos. Se ha calcula-

do que un linfocito realiza un circuito completo de circulación (desde la circulación sanguínea a los tejidos, luego al sistema linfático y finalmente de regreso a la sangre) una o dos veces por día y que el viaje de un linfocito alrededor del cuerpo dura alrededor de 30 minutos. Como se mencionó antes, esta recirculación asegura una mayor eficiencia de la respuesta inmune específica, pues un número relativamente bajo de linfocitos específicos para un antígeno tiene mayor probabilidad de entrar en contacto con su respectivo antígeno en diferentes sitios del cuerpo. Ahora se sabe que la mayoría de los linfocitos circulantes corresponden a células T, lo cual puede estar relacionado con el hecho que las células B secretan anticuerpos que interactúan directamente con los antígenos y por lo tanto su acción efectora no requiere de un desplazamiento continuo en todo el organismo.

Los linfocitos T que no han interactuado con un antígeno (vírgenes) se desplazan constantemente entre los órganos linfoides secunda-

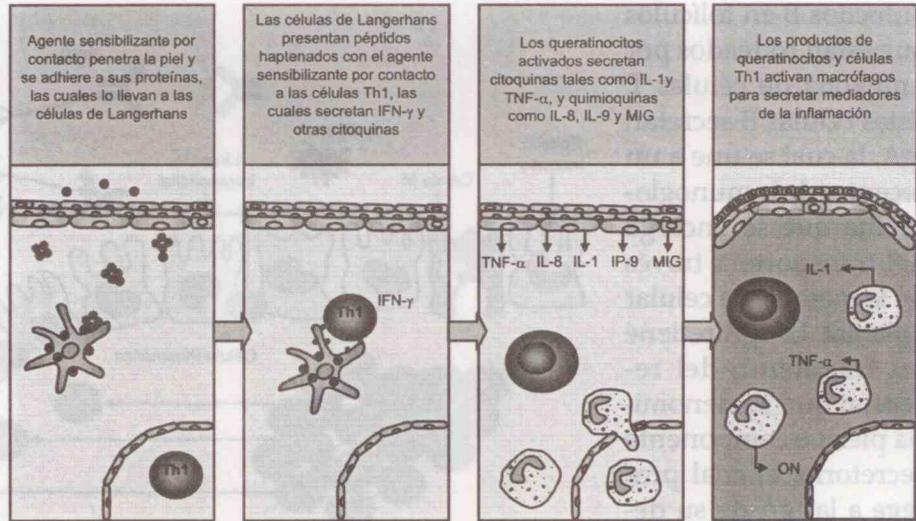


Figura 13. Captura y procesamiento de antígenos en piel. Normalmente la epidermis contiene un número elevado de CD especializadas conocidas como células de Langerhans, las cuales tienen la capacidad para capturar antígenos, procesarlos y finalmente presentarlos a los linfocitos T.

rios hasta que se encuentran con una CPA que está presentando al antígeno que reconocen o hasta que mueren por apoptosis debido a la falta de un estímulo que los active. Por su parte, los linfocitos T efectoros o de memoria migran hacia los tejidos donde ellos pueden permanecer durante algún tiempo, fenómeno conocido como residenciamiento de los linfocitos, el cual favorece que ocurra una respuesta inmune secundaria mucho más fácilmente.

La recirculación y residenciamiento de los linfocitos depende de interacciones ligando-receptor que ocurren entre moléculas que pertenecen a distintas familias de moléculas de adhesión. Las principales familias de estas moléculas son las selectinas, las integrinas y las moléculas de adhesión intercelular de la superfamilia de las inmunoglobulinas (Figura 14). Algunas de estas moléculas de adhesión se expresan constitutivamente, mientras que otras son inducidas por citoquinas o por la respuesta inflamatoria que ocurre en un tejido determinado. Estas interacciones ocurren funda-

mentalmente entre las proteínas o moléculas que se expresan en la membrana de los linfocitos y las moléculas que están en la superficie de las células endoteliales de las vénulas postcapilares, en particular con las células endoteliales altas. Los linfocitos entran a ganglios linfáticos, amígdalas y placas de Peyer gracias a la interacción con estas vénulas postcapilares especializadas, mientras que los linfocitos que entran al bazo, el cual carece de vénulas con células endoteliales altas, lo hacen a través de la zona marginal. Estos linfocitos pueden entrar y salir en forma regulada de otros tejidos no linfoides, como pulmón e hígado.

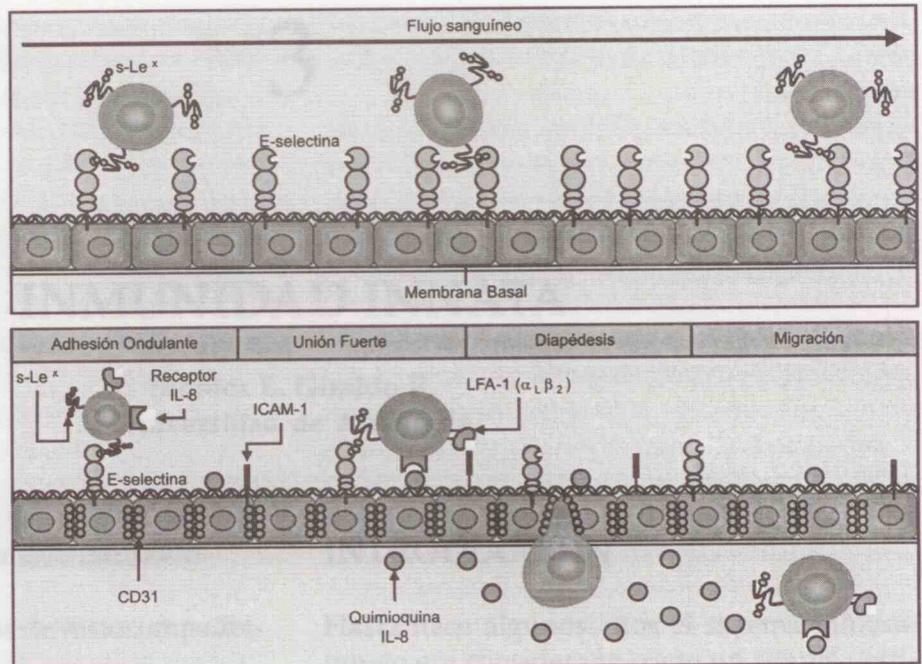


Figura 14. Moléculas involucradas en la circulación y localización de leucocitos. La recirculación y residenciamiento de los linfocitos depende de interacciones entre distintas moléculas de adhesión, siendo las principales las selectinas, las integrinas y las moléculas de adhesión intercelular de la superfamilia de las inmunoglobulinas. Las selectinas permiten una reducción en la velocidad del flujo mediante una interacción débil, luego los linfocitos interactúan firmemente con el endotelio por medio de las integrinas y las moléculas de la superfamilia de las inmunoglobulinas.

LECTURAS RECOMENDADAS

1. Bainton DF. Morphology of neutrophils, eosinophils, and basophils. In: Williams Hematology, Sixth Edition; Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ, Seligsohn U. (Eds). McGraw-Hill, New York, 2001, pp. 829-843.
2. Banchereau J, Palucka K. Immunobiology of dendritic cells. *Annu Rev Immunol* 2000. 18:767-811.
3. Douglas SD, Ho W-Z. Morphology of monocytes and macrophages. In: Williams Hematology, Sixth Edition; Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ, Seligsohn U. (Eds). McGraw-Hill, New York, 2001, pp. 855-863.
4. Lanier LL. Natural killer cells. In: Samter's Immunologic Diseases, Sixth Edition; Austen KF, Frank MM, Atkinson JP, Cantor H (Eds). Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2001, pp. 206-209.
5. Quesenberry PJ, Colvin GA. Hematopoietic stem cells, progenitors, and cytokines. In: Williams Hematology, Sixth Edition; Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ, Seligsohn U. (Eds)., McGraw-Hill, New York, 2001, pp.153-174.
6. Roitt I, Brostoff J, Male D (Eds). Cells involved in the immune response. In: Immunology, Fourth Edition. Mosby, London, 1996, pp. 2-18.
7. Sprent J, Surh CD. T-cell biology and the thymus. In: Samter's Immunologic Diseases. Sixth Edition; Austen KF, Frank MM, Atkinson JP, Cantor H (Eds). Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2001, pp. 43-53.