

# 16

## Sistema inmunológico, y tejidos y órganos linfoides

*"Amad la verdad, pero disculpad el error."*

Voltaire

Los **linfocitos** se encuentran en la sangre y la linfa, además de aislados en el tejido conectivo y en los epitelios, pero también se encuentran como masas más densamente empaquetadas en el tejido conectivo laxo denominado *tejido linfoide*. Algunos órganos están compuestos en su mayor parte por tejido linfoide y se denominan *órganos linfoides*.

El **tejido linfoide** se puede definir como un *tejido conectivo reticular en el cual los linfocitos representan la mayor parte de las células*. Los grupos de linfocitos adoptan distintas estructuras y funciones (como se verá más adelante). Pueden tener características difusas, el **tejido linfoide difuso**, a diferencia del **tejido linfoide folicular** (o nodular) donde los linfocitos forman cúmulos densos casi esféricos (fig. 16-1). Hay transiciones regulares entre el tejido linfoide y la presencia más aislada de linfocitos en el tejido conectivo.

Los **tejidos y órganos linfoides principales** o **primarios** comprenden la *médula ósea* y el *timo* y esta denominación se

aplica a los tejidos y órganos linfoides donde tiene lugar la maduración de las células madre linfocitarias a linfocitos no comprometidos inmunocompetentes (linfocitos B en la médula ósea y linfocitos T en el timo, respectivamente), mientras que los **tejidos y órganos linfoides secundarios** son las partes del sistema inmunológico donde tienen lugar las reacciones inmunes, e incluyen los *ganglios linfáticos*, el *bazo* y varias agrupaciones de *tejido linfoide asociado a mucosas (MALT)* (ing. *mucosa associated lymphoid tissue*). Son ejemplos de MALT los cúmulos de folículos linfoides parcialmente encapsulados por tejido conectivo que conforman las amígdalas, las placas de Peyer no capsuladas en el intestino delgado, los cúmulos foliculares del apéndice y los numerosos folículos solitarios de los intestinos delgado y grueso.

### Sistema inmunológico

El **sistema inmunológico** se compone de los *órganos linfoides (primarios y secundarios)*, *todos los cúmulos de tejido linfoide en órganos no linfoides*, *los linfocitos de la sangre y la linfa*, y *todos los linfocitos dispersos en el tejido conectivo y los tejidos epiteliales del organismo*.

Las *células del sistema inmunológico* incluyen a **linfocitos** y **células madre linfocitarias**, **células plasmáticas**, **macrófagos**, **células dendríticas** y **leucocitos granulares** y **mastocitos**. Estas células ya se vieron en los capítulos sobre tejido conectivo (cap. 8) y sangre (cap. 10), pero se verán a continuación con más detalle. En el *tejido linfoide* las células inmunes están ubicadas entre las mallas de un *tejido reticular o retículo* (las células madre se encuentran en el espacio hemopoético de la médula ósea, véase cap. 11, pág. 259). En el timo este retículo se caracteriza por ser sólo celular, mientras que en el resto del tejido linfoide se compone de una combinación de fibras reticulares y células reticulares. El *retículo del tejido linfoide* conforma un *esqueleto o estroma*, dado que forma un reticulado tridimensional de malla fina (véase fig. 8-15, pág. 208). Las células reticulares son grandes y emiten



Fig. 16-1. Fotomicrografía de tejido linfoide difuso y nodular en la lámina propia del apéndice. Corte coloreado con hematoxilina-eosina.  $\times 110$ .



prolongaciones citoplasmáticas ramificadas que acompañan las ramificaciones de las fibras. Las prolongaciones de las células reticulares adyacentes se adosan. Esta red de grandes células ramificadas o **retículo celular** se corresponde con la red fibrosa o **retículo extracelular** rodeado por las células reticulares. Por lo general se emplea la expresión retículo al referirse al retículo extracelular, dado que éste se demuestra con facilidad mediante tinciones selectivas, por ejemplo, impregnación argéntica, que tiñe de negro a las fibras (véase fig. 8-30). En la actualidad muchos autores consideran a las células reticulares mesenquimáticas como una forma de fibroblastos, dado que es difícil distinguirlas por su morfología, y porque también producen componentes de la matriz como las fibras reticulares, compuestos en su mayor parte por colágeno tipo III y una cubierta de proteoglicanos.

En los preparados comunes teñidos con HE suele ser difícil diferenciar entre células reticulares, células dendríticas y macrófagos, dado que los núcleos presentan aspecto similar y a menudo el citoplasma está oculto por los linfocitos densamente empaquetados, en especial las delgadas prolongaciones de los dos tipos celulares mencionados en primer término. Sin embargo, es posible separarlos mediante métodos inmunohistoquímicos, por determinación de moléculas específicas expresadas sobre la superficie de la membrana celular. Antes de ingresar con mayor detalle en los distintos órganos linfoides se verán primero *algunos de los rasgos fundamentales de la conformación y la función del sistema inmunitario.*

## Inmunidad

El organismo es constantemente amenazado por la invasión de microorganismos lesivos (bacterias, virus, protozoos, etc.). Para defenderse de esta amenaza ha desarrollado varios mecanismos defensivos que, en conjunto, confieren al individuo cierta insensibilidad frente a las infecciones debidas a los respectivos microorganismos, denominada **inmunidad** (lat. *immunis*, libre de). Algunos de los mecanismos defensivos que intervienen, denominados en conjunto **inmunidad congénita**, representan la primera línea de defensa del organismo contra las infecciones e incluyen fenómenos más generales, por ejemplo una piel relativamente impenetrable, secreción de ácidos fuertes por el estómago, fagocitosis, reacciones inflamatorias, etc. Son todos *inespecíficos*, es decir, dirigidos contra muchas formas diferentes de microorganismos o sustancias con potencial invasivo, sin discriminar-

los. A éstos se agrega un mecanismo extraordinariamente efectivo, la **inmunidad adquirida (específica)**, mediada por linfocitos, que incluye la formación de anticuerpos y linfocitos activados que atacan y destruyen un agresor específico. *La propiedad especial del sistema inmunitario específico es, entonces, su capacidad para reconocer y reaccionar específicamente contra macromoléculas extrañas al organismo.* Esta capacidad se relaciona con el componente celular más importante del sistema inmunitario, el linfocito. Cuando los linfocitos registran la presencia de macromoléculas "extrañas" —es decir, con composición química diferente de las macromoléculas del individuo en que se encuentra el linfocito— poseen la capacidad de iniciar una reacción defensiva específica, una **respuesta inmunológica**. Así, el sistema inmunitario es capaz de diferenciar entre lo "propio" y lo "no propio", es decir, la base del desarrollo de una respuesta inmunológica ante el ingreso de microorganismos o sus toxinas. Se denomina **tolerancia** a la ausencia de reacción del organismo, mediante una respuesta inmunológica, frente a sus propios componentes. El sistema inmunitario se caracteriza por su gran universalidad, dado que es capaz de reaccionar específicamente frente a millones de moléculas extrañas diferentes. El sistema inmunitario también tiene **memoria**, fenómeno conocido durante siglos debido a que los individuos sobrevivientes a una enfermedad infecciosa, por ejemplo viruela, presentan una predisposición mucho menor a contraer la enfermedad en una epidemia posterior, mientras que no se modifica su predisposición a contraer otras enfermedades infecciosas. Se saca ventaja de esta situación con la vacunación, por la cual se introduce en el organismo una variante inocua de un microorganismo patógeno o un germen transformado en inocuo, o tan sólo partes de ellos, y se desarrolla una inmunidad específica similar a la obtenida al sobrevivir a la enfermedad.

Las inmunidades congénita y adquirida no son independientes, sino complementarias, dado que la respuesta inmunológica específica actúa como complemento de los mecanismos defensivos congénitos inespecíficos y refuerza sus efectos. De esta manera se obtiene una reacción conjunta mucho más efectiva. En la mayoría de los casos en los que un individuo sano se enfrenta con microorganismos, los mecanismos defensivos del sistema inmunitario congénito son capaces de eliminarlos al cabo de pocos días, y por lo general sólo se desencadena una reacción inmunológica específica en los casos en los que el microorganismo invasor logra resistir los



mecanismos defensivos inespecíficos de la inmunidad congénita.

Existen dos formas de inmunidad específica, diferentes en principio, pero muy relacionadas: las inmunidades celular y humoral. En la **inmunidad celular** se producen grandes cantidades de *células T efectoras* (véase más adelante) capaces de eliminar específicamente la sustancia extraña por activación de fagocitos profesionales o por eliminación directa de las células que contienen la sustancia extraña (p. ej., células infectadas por virus). En la **inmunidad humoral** (lat. *humor*, fluido, es decir, referido a los líquidos del organismo) el organismo sintetiza *anticuerpos* circulantes producidos por las células plasmáticas formadas a partir de linfocitos B en la respuesta inmunológica humoral (véase más adelante). Los anticuerpos son globulinas capaces de unirse específicamente con el correspondiente antígeno y neutralizarlo o eliminarlo. La mayoría de los antígenos desencadenan una respuesta inmunológica celular y la producción de anticuerpos.

Antes de continuar, se analizarán los conceptos de antígeno y anticuerpo.

**Antígenos.** Un **antígeno** (ing. *antibody generator*) es una sustancia capaz de generar una respuesta inmunológica. Los antígenos son moléculas extrañas para el organismo, pues la producción de una respuesta inmunológica depende de que el sistema inmunitario registre al antígeno como extraño o no propio. Los *antígenos* son moléculas grandes, puesto que la capacidad inmunogénica aumenta con el mayor peso molecular, y suele requerir valores superiores a 10.000 para ser detectable. Por lo general son buenos antígenos, es decir poseen buen poder inmunogénico, las proteínas, los polisacáridos y los ácidos nucleicos. Todos los inmunógenos bacterianos son proteínas, grandes polisacáridos o glucosaminoglucanos.

La *reacción entre antígeno y anticuerpo* es de naturaleza estereoquímica, dado que tiene lugar entre moléculas con configuración complementaria, es decir, que se corresponden en la morfología "como una llave con su cerradura". La unión entre antígeno y anticuerpo es reversible, pues no se producen enlaces químicos covalentes entre ellos. La unión se realiza a través de puentes hidrógeno, enlaces electrostáticos e interacciones de van der Waals e hidrófobas. Dado que estas fuerzas de unión química actúan a corta distancia, una unión fuerte entre antígeno y anticuerpo presupone una correspondencia espacial muy exacta entre las dos moléculas, lo cual es precisamente la base de la gran especificidad de las uniones antígeno-anticuerpo.

Como se mencionó antes, por lo general las sustancias antigénicas son moléculas grandes, pero el sistema inmunitario o los linfocitos T o B (véase más adelante) no reconocen o registran la totalidad de ellas. El reconocimiento se basa sobre la configuración espacial de pequeñas zonas en la superficie de las grandes moléculas, denominadas determinantes antigénicos o **epitopes**. En consecuencia, la especificidad de las sustancias antigénicas es determinada por los epitopes, que son las regiones con actividad inmunológica en el antígeno, es decir, las zonas que se unen realmente con el receptor de un linfocito T o B. Esto explica por qué ciertas moléculas pequeñas, que no son de por sí antígenos, pueden adquirir esta capacidad por acoplamiento a otras moléculas grandes. Estas pequeñas moléculas antigénicas se denominan **haptenos** (gr. *haptein*, adosar, fijar).

*Los factores genéticos desempeñan un papel fundamental en las reacciones inmunológicas*, lo cual tiene gran importancia en relación con el trasplante. La estructura de los tejidos y, por lo tanto, sus determinantes antigénicos, están genéticamente determinados, como se vio en el capítulo 5. Por lo tanto, en general, en el trasplante desde un individuo, *donante* a otro, *receptor* o huésped, se inducen una producción de antígenos y una respuesta inmunológica celular tanto más fuertes cuanto menos relacionados estén los dos individuos (dado que aumenta el grado del carácter de extraño del antígeno o de los antígenos).

**Anticuerpos.** Como se mencionó antes, con la respuesta inmunológica humoral se producen moléculas de anticuerpo. Un **anticuerpo** es una molécula de globulina de elevado peso molecular perteneciente a la fracción de **inmunoglobulinas (Ig)** dentro de las proteínas plasmáticas (las inmunoglobulinas también se denominan **gammaglobulinas** debido a su movilidad electroforética). Las inmunoglobulinas disueltas en la sangre y los líquidos tisulares son secretadas por las células plasmáticas, pero también hay inmunoglobulinas ligadas a membrana sobre la superficie de los linfocitos B, donde representan los receptores fijadores de antígeno. Existen 5 clases de inmunoglobulinas, a saber: **inmunoglobulina G (IgG)**, **IgE**, **IgM**, **IgA** e **IgD**. La IgG es la más abundante de las que componen la fracción de inmunoglobulinas del plasma sanguíneo.

A grandes rasgos, una molécula de anticuerpo tiene forma de Y, dado que se compone por dos **cadena pesadas (H)** (ing. *heavy*), cada una con peso molecular de alrededor de 50.000, y dos **cadena livianas (L)** (ing. *light*), cada una con peso mo-



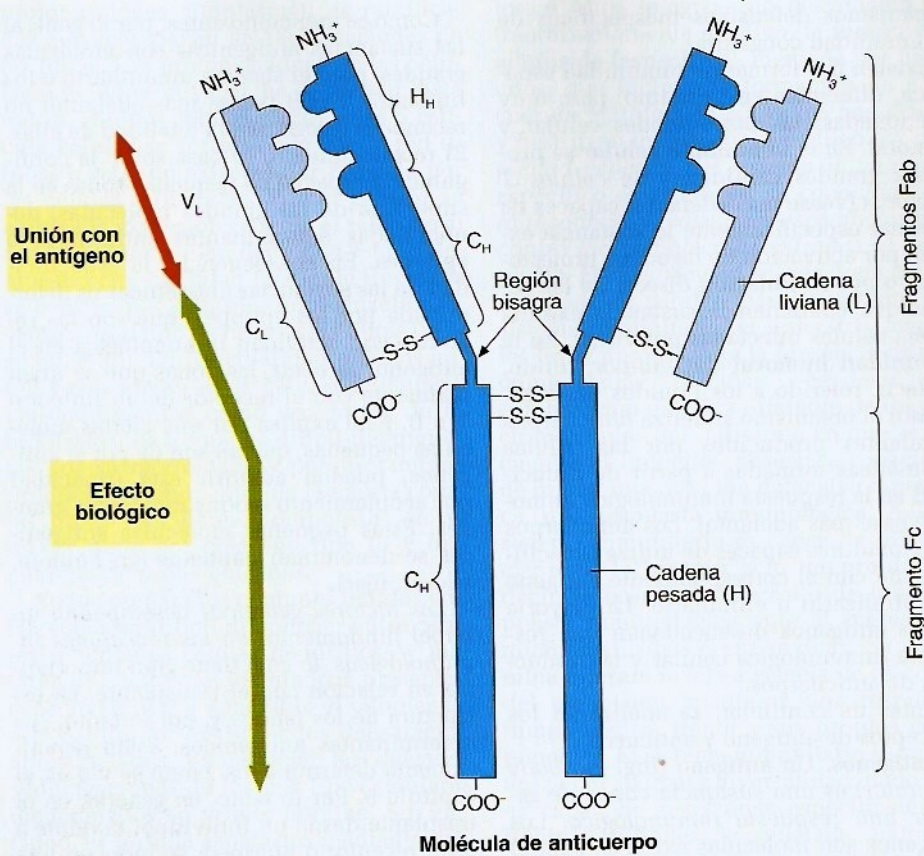


Fig. 16-2. Dibujo esquemático de la estructura de una molécula de anticuerpo.

lecular de alrededor de 25.000, donde las cadenas están unidas por puentes disulfuro (fig. 16-2). Cada brazo de la Y posee un **sitio fijador de antígeno** (se muestra como ondas en la fig. 16-2) idénticos entre sí (es decir, el sitio sobre un brazo es idéntico al sitio sobre el otro). Las cadenas liviana y pesada intervienen en la conformación del sitio fijador del antígeno, dado que la porción de cada cadena interviniente representa una **región variable**, denominadas  $V_H$  y  $V_L$ . En la región variable varía la secuencia de aminoácidos de las moléculas de anticuerpo, por lo que éstas se unen específicamente cada una a determinado antígeno. La variación de la secuencia de aminoácidos se limita sobre todo a las tres **regiones hipervariables** de las cadenas pesada y liviana, respectivamente, correspondientes a las tres crestas de la onda en la figura 16-2, y los contactos con estas 6 regiones variables son los responsables de la complementariedad estereoquímica entre las moléculas de antígeno y de anticuerpo.

El resto de las cadenas livianas y pesadas se componen de una **región constante**, denominadas  $C_H$  y  $C_L$ , respectivamente (ing. *constant*), dado que sólo presentan escasas variaciones en las secuencias de aminoácidos (las diferen-

cias dan origen a las cinco clases de inmunoglobulinas). Los dos brazos de la Y representan los **fragmentos Fab**, mientras que el tronco de la Y conforma el **fragmento Fc**. Las denominaciones Fab y Fc se deben a que la enzima proteolítica papaína es capaz de escindir la molécula de anticuerpo en la región bisagra, por lo que se forman dos fragmentos Fab que mantienen la capacidad fijadora de antígeno (ing. *antigen-binding*), mientras que el fragmento C puede cristalizar (ing. *crystalize*). Mientras que *la capacidad fijadora de antígeno se relaciona con las regiones variables de las cadenas liviana y pesada, los efectos biológicos o funciones efectoras de la molécula de anticuerpo se relacionan con las regiones constantes*. La función biológica de las cinco clases diferentes de anticuerpo varía en correspondencia con las variaciones de sus porciones Fc. Así, la IgG que se encuentra en mayor concentración en el plasma es especialmente efectiva para la eliminación de antígenos. Como se vio al estudiar macrófagos en el capítulo 8 (pág. 210), las moléculas de anticuerpo se unen, mediante sus sitios fijadores de antígeno, primero a la superficie de las bacterias a combatir por un proceso denominado opsoniza-



ción, tras lo cual las moléculas de anticuerpo se fijan a la porción Fc de los receptores Fc en la superficie de los macrófagos, lo cual favorece la fagocitosis de las bacterias. Por otra parte, la IgG puede atravesar la barrera placentaria, por lo que la inmunidad pasiva se transfiere de la madre al hijo (véase cap. 22). La IgM es especialmente efectiva para la neutralización de virus y la aglutinación de bacterias. También es un efectivo activador del complemento. La IgA es característica de las secreciones, por ejemplo, la saliva y la leche, por lo que se encuentra como IgA secretora (véase con mayor detalle en cap. 18). La IgE se fija mediante la porción Fc a los receptores de la superficie de los mastocitos y granulocitos basófilos, y media el vaciamiento de los gránulos celulares debido a la unión con el antígeno específico. La IgD y la IgM se encuentran como moléculas receptoras en la superficie de células B no comprometidas. Las moléculas de anticuerpo ejercen sus efectos contra las infecciones por activación del sistema del complemento (véase cap. 8, pág. 220) y por fijación a las toxinas bacterianas para neutralizarlas, además de unirse a los virus, por lo que disminuye la capacidad infecciosa viral sobre las células del huésped.

### Tipos de linfocitos

Como se vio antes, *las inmunidades celular y humoral son mediadas por linfocitos*. La gran mayoría de los linfocitos del organismo pertenecen al tipo de pequeños linfocitos. Éstos no se pueden diferenciar entre sí por la morfología, pero sobre la base de sus funciones y las moléculas de superficie se clasifican en dos poblaciones principales, los **linfocitos T** y los **linfocitos B**, responsables de mediar las respuestas inmunológicas celular y humoral, respectivamente (una población menor son las células nulas, que se verán más adelante). Ambos tipos de linfocitos se originan a partir de una célula madre linfoide en la médula ósea, y han sido "programados" por anticipado para "reconocer" y reaccionar frente a un antígeno determinado, dado que sólo poseen receptores de superficie para unirse específicamente con ese antígeno.

**Linfocitos T.** Se generan a partir de la *célula madre linfocitaria* común en la médula ósea, que da origen a las *células madre de linfocitos T*. Éstas comienzan a abandonar la médula ósea alrededor de la octava semana de vida fetal y por el torrente sanguíneo llegan hasta el timo, dado que son atraídas por un factor qui-

*miotáctico secretado por las células epiteliales del timo embrionario (véase más adelante, bajo timo). Allí las células permanecen cierto tiempo, durante el cual atraviesan un periodo de maduración no dependiente del antígeno, que las transforma en linfocitos comprometidos* (lat. *committere*, encomendar una tarea), es decir, adquieren la capacidad para reaccionar en forma específica frente a un antígeno determinado mediante receptores de superficie fijadores de antígeno. El **receptor de la célula T, TCR**, es un heterodímero compuesto por dos cadenas peptídicas denominadas alfa y beta ( $\alpha$ ,  $\beta$ ) (para alrededor del 1% de las células son cadenas gamma y delta,  $\gamma$  y  $\delta$ ), unidas por puentes disulfuro. Los extremos N terminales de las dos cadenas peptídicas sobresalen de la superficie celular y en conjunto forman una hendidura fijadora de antígeno en el receptor de la célula T. De modo similar al sitio fijador de antígeno de la molécula de anticuerpo, la hendidura fijadora de antígeno del TCR presenta una conformación espacial exactamente complementaria con un único antígeno determinado, para el que será específico el receptor. El linfocito T posee sólo ese tipo de TCR en su superficie (unos  $10^5$  receptores por célula). Durante el proceso de maduración aparecen varios **clones** de linfocitos T, donde los linfocitos de cada clon presentan el mismo tipo de receptor en la superficie, mientras que los clones son diferentes en lo que respecta al tipo de receptor. Por lo tanto, la gran cantidad de clones es específica para una cantidad equivalente de antígenos diferentes (un mínimo de  $10^8$ ). Esta enorme variación polifacética en la conformación de la configuración de la hendidura fijadora de antígeno en el receptor de la célula T —es decir, la variación de la secuencia de aminoácidos en las porciones de las cadenas alfa y beta que intervienen en la hendidura— se debe a que durante el proceso de maduración tiene lugar una redistribución de los genes que codifican las porciones variables de las cadenas peptídicas. Así, es posible formar  $10^5$  receptores con distinta especificidad, pero la cantidad de clones distintos disminuye debido a los procesos de selección durante la maduración en el timo (véase más adelante y bajo timo).

A diferencia de las moléculas de anticuerpo que forman el receptor de las células B, el receptor de las células T es incapaz de reconocer un antígeno solo, requiere que el antígeno esté unido a moléculas de CMH (Complejo Mayor de Histocompatibilidad). Durante el proceso de madu-



ración en el timo, los linfocitos se diferencian en dos líneas celulares, de las cuales una conduce a la formación de **linfocitos T helper (linfocitos Th)**, que se reconocen por expresar la molécula accesoria de membrana **CD4**, y los **linfocitos citotóxicos (linfocitos Tc)**, que se reconocen por expresar la molécula accesoria de membrana **CD8**.

Los linfocitos Th sólo son capaces de registrar un antígeno extraño y unirse a él cuando éste se presenta unido a la hendidura de una molécula de CMH clase II. Estas moléculas son tipos propios que no requieren la intervención de una célula presentadora de antígeno (célula dendrítica, macrófago o linfocito B), las únicas células que presentan moléculas de CMH clase II en su superficie, en condiciones normales. En consecuencia, los linfocitos Th están sujetos a la restricción del CMH clase II (véase más adelante).

De modo similar, los linfocitos Tc sólo pueden registrar un antígeno extraño y unirse a él si está unido a la hendidura de moléculas de CMH clase I, otro tipo propio. Por lo tanto, los linfocitos Tc están sujetos a la restricción del CMH clase I.

**Complejo Mayor de Histocompatibilidad (CMH).** Se denomina así a un complejo o conjunto de genes acoplados en hilera en un único cromosoma (el número 6 para humanos). Los genes CMH codifican glucoproteínas que se expresan sobre la superficie celular y así contribuyen a determinar si el tejido trasplantado de un individuo a otro, dentro de la misma especie, o allotransplante (p. ej., entre dos personas o dos cerdos), es rechazado por una reacción inmune. Debido a esto, los genes CMH se denominan **genes de la histocompatibilidad** y los productos de esos genes (las moléculas de CMH) se denominan **antígenos de la histocompatibilidad** o **antígenos de tipos tisulares**. También se emplea la denominación **antígenos de trasplante**, dado que los antígenos de los tipos tisulares pueden causar el rechazo de un tejido trasplantado. Existen varios sistemas de tipos tisulares en el tejido del organismo, donde cada sistema incluye un conjunto de propiedades bajo la forma de moléculas codificadas por un grupo de genes acoplados, como por ejemplo, el CMH. Así, todos los vertebrados poseen un **sistema fuerte** o complejo **mayor** de histocompatibilidad que codifica antígenos de trasplante fuertes (mayores), que desencadenan un rechazo rápido y severo del trasplante, además de **varios sistemas débiles** que codifican antígenos débiles (**menores**). Éstos últimos desencadenan una reacción de rechazo

mucho más retrasada, por lo que es de menor importancia respecto del tratamiento del trasplante. Los numerosos sistemas diferentes de tipos tisulares humanos determinan cada uno un número definido de antígenos de tipos tisulares, dado que en sentido amplio los tipos tisulares incluyen todos los antígenos de importancia para el allotrasplante. El CMH se caracteriza por mostrar gran polimorfismo genético, con gran número de alelos correspondientes a cada locus, lo cual da como resultado una cantidad muy elevada de moléculas distintas y muchos tipos tisulares diferentes en la población.

En el ser humano el CMH también se denomina **sistema HLA** (HL indica en ing. *human leucocyte*, mientras que A indica que fue el primer sistema descubierto) (en ratones, el CMH se designó sistema H-2 y así se utilizan distintas denominaciones en otras especies animales). Los *genes del CMH se organizan en tres regiones*, denominadas clase I, clase II y clase III, que codifican 3 tipos diferentes de moléculas, las moléculas *clase I, clase II y clase III*. Las moléculas clase I y clase II están relacionadas directamente con las reacciones inmunológicas, mientras que las moléculas clase III están relacionada con el sistema inmunológico en algunos casos y no en otros, y en apariencia estos genes pertenecen al grupo de CMH por casualidad. Las moléculas clase I y clase II son glucoproteínas de transmembrana compuestas por dos cadenas peptídicas, donde la mayor parte de la molécula se localiza en la superficie celular, dado que esta porción determina la especificidad antigénica de la molécula de CMH. Así, las moléculas clase I y clase II presentan una *hendidura* orientada hacia el entorno celular, *que es el sitio de unión* para péptidos pequeños (de unos 10-20 aminoácidos de longitud). Mientras que la unión entre un antígeno y el respectivo receptor sobre un linfocito es muy específica, como entre una cerradura y su llave, la especificidad es mucho menor para la unión entre las moléculas de CMH-I y CMH-II y los péptidos antigénicos unidos a ellas, por lo que *cada molécula de CMH es capaz de fijar varios cientos de péptidos diferentes*.

Las **moléculas de CMH clase I** se encuentran en la superficie de *casi todas las células nucleadas* (una de las muy pocas excepciones son las células nerviosas) y en el fondo de la hendidura orientada hacia el exterior de cada molécula de CMH se localiza un péptido que en *todas las células normales* es parte de una de las propias proteínas de la célula,



## Sobre la nomenclatura CD

Las células del sistema inmunológico, en especial los linfocitos, expresan varias moléculas de membrana diferentes, de importancia por su propiedad de reconocer y reaccionar frente a antígenos y determinadas moléculas de adhesión en las paredes vasculares, por lo que se orienta la migración y la recirculación de estas células en el organismo, como se verá más adelante en este capítulo. Las moléculas de membrana se expresan en distintas combinaciones sobre las diferentes líneas celulares y para los diversos estadios de maduración o de diferenciación, por lo que la demostración de las moléculas de membrana mediante anticuerpos monoclonales es de gran importancia como medio para distinguir las distintas subpoblaciones celulares entre sí. Las diversas moléculas de membrana fueron designadas con diferentes nombres por los varios grupos de investigadores, a medida que se descubrieron mediante anticuerpos monoclonales y técnicas de clonación biomoleculares, lo cual condujo a gran número de denominaciones, donde a menudo la misma molécula de membrana recibía distintos nombres. En consecuencia, en 1982 se reunió el "Primer Grupo de Trabajo Internacional sobre Antígenos de Diferenciación de Leucocitos Humanos" ("First International Workshop on Human Leucocyte Differentiation Antigens"), con la intención de desarrollar una *nomenclatura estándar para las moléculas de*

*membrana de los leucocitos*. Todos los anticuerpos monoclonales que reaccionan con la misma molécula de superficie de la membrana se agruparon en un "**cúmulo de diferenciación (CD)**" (ing. *cluster of differentiation*), con el agregado de un número que determina la molécula de membrana en cuestión. Por ejemplo, CD4 determina una molécula de adhesión sobre la superficie de los linfocitos T helper, que contribuye a fijarlos a las moléculas de CMH de clase II relacionadas con la reacción del linfocito T helper con una célula presentadora de antígeno. CD8 corresponde a una molécula de adhesión sobre la superficie de los linfocitos T citotóxicos que contribuye a unirlos con moléculas de CMH clase I. En consecuencia, también se indican los linfocitos T helper como linfocitos Th CD4+, para señalar que son positivos para CD4, y de modo similar, los linfocitos T citotóxicos se designan linfocitos Tc CD8+. Otros ejemplos de moléculas CD son el CD32, que designa el receptor Fc para las moléculas de IgG, mientras que CD35 indica el receptor para el componente del complemento C3 (en realidad, el C3b).

La identificación y la cuantificación de las subpoblaciones de leucocitos sobre la base de las moléculas CD como marcadores tiene gran importancia clínica, por ejemplo, en relación con la clasificación de las leucemias y la investigación de defectos inmunológicos.

y se denomina **péptido propio**. Cada célula presenta en todo momento miles de moléculas de CMH-I localizadas en la superficie celular, que *presentan así fragmentos de péptidos sintetizados por la célula* (se considera que de este modo cada célula expresa unas 200 copias de cada una de las proteínas intracelulares). Si la célula es normal son sólo péptidos propios, pero *si la célula está infectada, por ejemplo, por un virus*, algunos de los péptidos presentados derivan de péptidos virales, ahora también sintetizados por la célula, y serán **péptidos no propios**. Todas las células del organismo son controladas permanentemente por las células T del sistema inmunitario y todas las células que en su superficie presentan moléculas de CMH-I de tipo propio unidos a péptidos propios en la hendidura son registrados como normales y se les permite seguir su curso. *Por el contrario,*

*si una célula expresa moléculas de CMH clase I de tipo propio unido a péptidos de tipo no propio* (p. ej., péptidos virales) los linfocitos T del tipo *linfocitos citotóxicos (linfocitos Tc)* la reconocen como no propia y *la eliminan* (se verá más adelante con mayor detalle el proceso de reconocimiento y de eliminación de estas células modificadas). De este modo el organismo es capaz de combatir las infecciones virales, dado que el virus siempre es intracelular y, en consecuencia, inaccesible para las moléculas de anticuerpo, al igual que las bacterias intracelulares. También las *células tumorales* pueden presentar péptidos no propios modificados en su superficie, unidos a las moléculas de CMH clase I, por lo que las células tumorales también pueden ser eliminadas por los linfocitos Tc.

Si bien todas las células del organismo (con muy escasas excepciones) pue-



den así presentar péptidos relacionados con las *moléculas de CMH clase I* en sus superficies, por convención no se denominan "células presentadoras de antígeno", sino **células blanco**. La denominación *células presentadoras de antígeno* se reserva exclusivamente para el grupo más limitado capaz de presentar péptidos unidos a *moléculas de CMH clase II en sus superficies* (véase con más detalle más adelante). Es característico que los péptidos unidos a moléculas de CMH clase I siempre son sintetizados en la misma célula, es decir, son *endógenos*, y sólo son registrados, o "presentados a" los linfocitos Tc (CD8+), mientras que los péptidos presentados sobre las moléculas de CMH clase II siempre son de origen extraño (derivados de partículas o microorganismos ingresados al organismo desde el exterior) o *exógenos*, y son registrados por, o "presentados a" los linfocitos Th (CD4+).

Las **moléculas de CMH clase II** se encuentran sólo sobre la superficie de las *células presentadoras de antígeno*, es decir, macrófagos, células dendríticas y linfocitos B, dado que estas células presentan fragmentos de péptidos extraños, exógenos, unidos a la hendidura de las moléculas de CMH clase II (de tipo propio), a los linfocitos T helper (linfocitos Th CD4+). La reacción entre la célula presentadora de antígeno y el linfocito Th desencadena entonces una respuesta inmunológica dirigida a combatir el organismo extraño introducido (véase más adelante). Al igual que (casi) todas las demás células nucleadas, las células presentadoras de antígeno expresan también moléculas de CMH clase I en su superficie, por lo que, en los casos de infecciones virales son destruidas por los linfocitos Tc, que registran los péptidos virales extraños unidos a las moléculas de CMH clase I pero, como se vio antes, las células presentadoras de antígeno se caracterizan *también* por expresar moléculas de CMH clase II. Dado que los linfocitos T sólo pueden reaccionar contra antígenos extraños cuando se presentan unidos a moléculas de CMH clase I (para los linfocitos Tc) o moléculas de CMH clase II (para los linfocitos Th) se dice que están sujetos a **restricción de CMH** (o **restricción de CMH propio**). Además, los linfocitos Tc sólo pueden reaccionar con el antígeno extraño relacionado con las moléculas de CMH clase I, por lo que se dice que están sujetos a **restricción de CMH-I**, mientras que los linfocitos Th, que sólo pueden reaccionar con el antígeno relacionado con las moléculas de CMH clase II, están sujetos a **restricción de CMH-II**. Por su

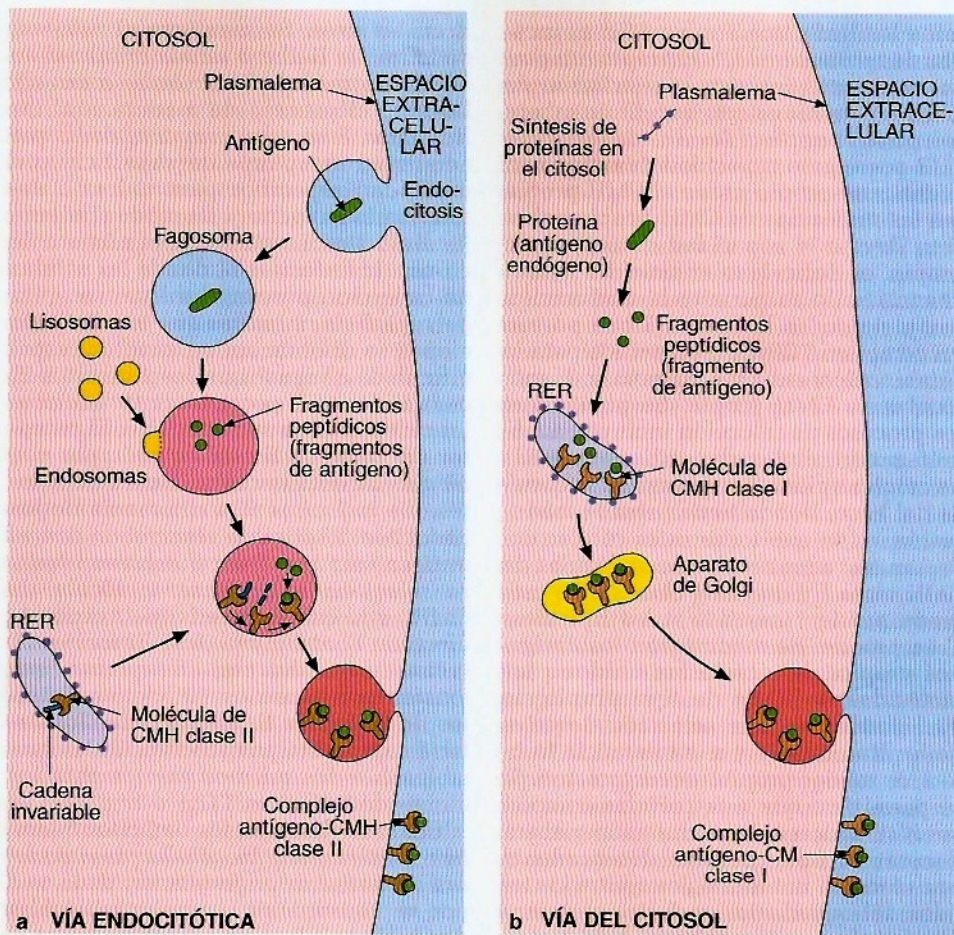
parte, los receptores de superficie de los linfocitos B (compuestos por anticuerpos unidos a membrana) tienen capacidad para reconocer y reaccionar frente a antígenos disueltos no presentados por moléculas de CMH. Los receptores de los linfocitos B sólo pueden reaccionar con los sitios antigénicos en la *superficie* de la partícula extraña, mientras que los linfocitos T, debido a la degradación intracelular de la partícula (ya sea en células en general, infectadas por ejemplo, por virus, o en macrófagos relacionados con la presentación del antígeno) *también* pueden reaccionar con los componentes antigénicos que se encuentran en el *interior* de la partícula.

En las células, el tratamiento de los antígenos y su acoplamiento a las moléculas de CMH es distinto para los antígenos exógenos y endógenos.

Los *antígenos exógenos* son tratados por la **vía endocitótica** (ing. *endocytotic pathway*), dado que primero la célula capta el antígeno por endocitosis (fagocitosis o pinocitosis en el caso de los macrófagos, endocitosis mediada por receptores para los linfocitos B y pinocitosis para las células dendríticas) y luego lo degrada a fragmentos peptídicos mediante las enzimas lisosómicas, en el transcurso de la vía endocitótica (fig. 16-3a, véase lisosomas y endocitosis en cap. 3, pág. 79). Las moléculas de CMH clase II son sintetizadas en el RER y transportadas a un endosoma tardío o lisosoma secundario, donde los fragmentos peptídicos se unen a la hendidura de la molécula de CMH, tras lo cual el complejo antígeno-CMH es transportado a la superficie de la célula, donde es presentado. El transporte se realiza por el aparato de Golgi y por vesículas secretoras correspondientes a la secreción constitutiva. Al igual que otras células nucleadas, las células presentadoras de antígeno también sintetizan moléculas de CMH clase I en RER, donde fijan fragmentos peptídicos endógenos sintetizados en el citoplasma celular y transportado a las cisternas del RER. En consecuencia, es necesario impedir que las moléculas de CMH clase II se unan a los mismos péptidos endógenos, por lo que no estarían disponibles para la unión de los fragmentos peptídicos exógenos después del transporte al endosoma o al lisosoma. Esto ocurre porque, después de ser sintetizada en el RER, la molécula de CMH clase II reacciona con una proteína, la **cadena invariante**, que se une a la hendidura de la molécula de CMH clase II y así impide que los fragmentos peptídicos endógenos se fijen mientras la molécula de CMH clase II permanece en el RER. Una



Fig. 16-3. Dibujo esquemático de (a) la vía endocitótica y (b) la vía interna del citosol, respectivamente, de la presentación del antígeno véase el texto para los detalles).



vez que la molécula pasa al endosoma o al lisosoma secundario las enzimas lisosómicas degradan la cadena invariable y así los fragmentos peptídicos exógenos se pueden unir a la hendidura de la molécula de CMH clase II.

El tratamiento de los antígenos endógenos ocurre por la **vía del citosol (interna)** (fig. 16-3b). El antígeno endógeno, que también puede ser una proteína viral codificada por un virus infectante o proteínas tumorales “extrañas”, son sintetizadas por la célula y se degradan después a fragmentos peptídicos en un complejo similar a un proteasoma, denominado **LMP** (ing. *low molecular-mass peptide*, péptido de baja masa molecular), y los fragmentos peptídicos son luego transportados a través de las membranas del RER hasta la luz de esta organela por una proteína denominada **TAP** (ing. *transporter of antigenic peptide*, transportador de péptido antigénico). En la luz del RER los fragmentos se unen a la hendidura de las moléculas de CMH clase I, tras lo cual los complejos antígeno-CMH clase I son transportados hasta

la superficie celular por vía del aparato de Golgi y vesículas de secreción.

Durante la maduración de los linfocitos T en el timo se observa una activa división de las células, pero la mayor parte (se calcula alrededor del 98%) muere por apoptosis, como paso de los procesos de selección madurativa. Se dice que los estadios madurativos más tempranos en el timo son **negativos dobles**, dado que no expresan CD4 ni CD8. Después, las células comienzan a reorganizar los genes TCR y la molécula accesoria CD3, que forma complejo con TCR (lo cual es necesario para que éste se una con el antígeno y la molécula de CMH al mismo tiempo). Las células expresan ahora CD4 y CD8, por lo que se denominan **positivas dobles**.

Las células positivas dobles que sobreviven el siguiente proceso de secreción y además expresan el complejo TCR-CD3, se desarrollan entonces a linfocitos Th (CD4<sup>+</sup>) positivos simples o a linfocitos Tc (CD8<sup>+</sup>) positivos simples. En el proceso de selección tiene lugar primero una **selección positiva**, que eli-



mina los linfocitos T cuyo TCR es incapaz de reconocer el CMH propio, un presupuesto esencial para la restricción de CMH. A continuación se eliminan por *selección negativa* los linfocitos cuyo TCR posee gran capacidad de unión con el antígeno propio unido al CMH propio o a las moléculas de CMH propio solas. Esto lleva a la capacidad de aceptar lo propio, es decir, la tolerancia. En consecuencia, sólo se permite la maduración completa de los linfocitos T que poseen un complejo TCR-CD3 específico para la combinación antígeno extraño más moléculas de CMH propio. Se piensa que los procesos de selección incluyen a macrófagos y células dendríticas, además de células epiteliales tímicas de la corteza del timo, donde tiene lugar la maduración, dado que todas estas células expresan elevados niveles de moléculas de CMH clase I y de CMH clase II. De este modo pueden presentar a los linfocitos T en proceso de maduración los antígenos propios del organismo unidos a las moléculas de CMH de tipo propio, lo cual conduce a una selección negativa de los linfocitos T y a la tolerancia frente a los tejidos propios del organismo. Si se permitiera que estas células completaran su proceso de maduración y abandonarían el timo, podrían desencadenar una reacción inmunológica contra los tejidos del organismo, es decir autoinmunidad (véase más adelante, bajo timo). Aún falta aclarar gran parte de los mecanismos exactos relacionados con la selección negativa y positiva.

Los linfocitos Th y Tc maduros abandonan el timo y a continuación se denominan **linfocitos no comprometidos** o "**naif**" dado que *aún no han reaccionado con su respectivo antígeno*. Son células en reposo que se encuentran en el estadio G<sub>0</sub> del ciclo celular y *recirculan* entre la sangre, el tejido linfóide y la linfa, puesto que realizan una vigilancia inmunológica del organismo (véase más adelante). Si estos linfocitos T naif no encuentran el antígeno correspondiente durante la recirculación no se activan (véase más adelante) y tienen una vida media relativamente corta, pues mueren al cabo de unas semanas o meses.

**Linfocitos B.** Al igual que los linfocitos T, estas células se originan a partir de la *célula madre linfocitaria* común, que también da origen a las *células madre linfocitarias B*. A diferencia de las células madre de los linfocitos T, las células madre de los linfocitos B permanecen en la médula ósea, donde tiene lugar la maduración (la denominación linfocitos B tiene su origen en la *bursa* de Fabricio, el sitio donde se maduran los linfocitos

B en las aves. Se mantiene el nombre, dado que la B ahora señala la inicial en inglés de médula ósea: *bone marrow*). Durante el proceso de maduración, los linfocitos B se comprometen, dado que adquieren receptores de superficie con capacidad específica para unirse a determinado antígeno y, de modo similar a los linfocitos T, aparece gran número de clones de linfocitos B, donde las células de cada clon poseen el mismo receptor de superficie, mientras que los distintos clones se diferencian en cuanto a especificidad. Al igual que los linfocitos T, cada linfocito B posee unas 10<sup>5</sup> moléculas receptoras en su superficie. El **receptor del linfocito B** está formado por *moléculas de anticuerpo* y, como se vio antes, los *linfocitos B*, a diferencia de los linfocitos T, *pueden reaccionar con el antígeno sin requerir célula presentadora* relacionada con una molécula de CMH; sin embargo, en una respuesta efectiva contribuyen los linfocitos T (véase más adelante). Se piensa que existen por lo menos 10<sup>8</sup> clones distintos de linfocitos B, donde cada clon estaría compuesto por 10<sup>3</sup>-10<sup>6</sup> células (posiblemente los mismos valores para los clones de linfocitos T).

Como se vio antes, los *linfocitos B también pertenecen a las células presentadoras de antígeno profesionales*, dado que por su constitución expresan moléculas de CMH clase II en su superficie (aunque se deben activar antes de expresar la molécula coestimuladora B7).

A diferencia de los linfocitos T, la maduración de los linfocitos B transcurre sólo por una línea celular. Durante la maduración tiene lugar un proceso con *selección negativa*, dado que los linfocitos B con receptores específicos para antígenos propios son eliminados por apoptosis. Los linfocitos B inmaduros sólo expresan IgM en su superficie y se piensa que el enlace cruzado de esta inmunoglobulina con el antígeno propio causa la apoptosis (en experiencias *in vitro* se demostró que las uniones cruzadas de IgM en la superficie de células B inmaduras pueden causar la muerte celular en la médula ósea). Las células inmaduras no eliminadas por selección comienzan entonces a expresar IgM e IgD, lo cual es característico de las células B no comprometidas maduras que abandonan la médula ósea. Sin embargo, como se verá más adelante al describir el timo, en el organismo existen antígenos propios que no aparecen en la médula ósea, por lo que no intervienen en la selección negativa. Por lo tanto, algunos linfocitos B maduros que abandonan la médula ósea podrían reaccionar con antígenos pro-



pios, dado que expresan autoanticuerpos en su superficie. En estudios experimentales se ha demostrado que este tipo de células no reaccionan cuando encuentran el antígeno propio, es decir, se transforman en **anérgicos** (gr. *an*, no; *erge*, trabajo). Se desconoce el mecanismo de la anergia, pero radica en una incapacidad para la transducción de señales hacia el interior de la célula relacionada con la unión entre el antígeno y el receptor (la molécula de anticuerpo superficial del linfocito B). Algunos linfocitos B que reaccionan con antígenos propios no son anérgicos y mueren por la reacción con el antígeno, del mismo modo que durante la selección en la médula ósea.

Cuando finaliza la maduración en la médula ósea se han formado linfocitos B maduros, denominados **linfocitos B no comprometidos** o **naif**, que *aún no han entrado en contacto con el antígeno específico*. Al igual que los linfocitos T no comprometidos, los linfocitos B no comprometidos se encuentran en el estadio  $G_0$  del ciclo celular. Como se mencionó antes, las moléculas de anticuerpo que conforman los receptores de superficie de los linfocitos no comprometidos son de tipo IgM e IgD. Los linfocitos B no comprometidos abandonan la médula ósea y *recirculan* igual que los linfocitos T no comprometidos, entre la sangre, los tejidos linfoides y la linfa hasta que encuentran su antígeno específico y se activan. Si esto no ocurre, mueren al cabo de 4-8 semanas.

#### **Vigilancia inmunológica y recirculación de linfocitos**

*Las distintas partes del sistema inmunitario están estrechamente relacionadas por su función, a través de un tránsito organizado de linfocitos*, que utiliza la sangre y la linfa como vías de circulación. Apenas finalizado el proceso de maduración, los linfocitos B y T recién formados abandonan la médula ósea y el timo, respectivamente, y pasan al torrente sanguíneo. Poseen ahora **inmunocompetencia**, con *capacidad para reaccionar específicamente con un antígeno determinado*, con la condición de que el linfocito lo encuentre (cuando está en el organismo). Esto se logra mediante la vigilancia inmunológica del organismo por parte de los linfocitos en la **recirculación**, es decir, *abandonan el torrente sanguíneo en los tejidos y órganos linfoides secundarios* y después de permanecer cierto tiempo allí se desplazan *con la linfa* y vuelven al torrente sanguíneo por el conducto torácico y el conducto linfático derecho. Después de permanecer un corto período, de unos

30 minutos, en el torrente sanguíneo, los linfocitos vuelven a abandonarlo para migrar a los tejidos y órganos linfoides secundarios. Cada linfocito recorre un ciclo recirculatorio completo entre la sangre y los órganos linfoides 1-2 veces por día, dado que permanece un número variable de horas en el tejido u órgano linfoide secundario, de acuerdo con el tipo de este último. Durante la recirculación en los órganos linfoides secundarios, los linfocitos no comprometidos se desplazan a través de determinadas zonas para los linfocitos T y B, respectivamente (las zonas dependientes de T y B) que se verán más adelante).

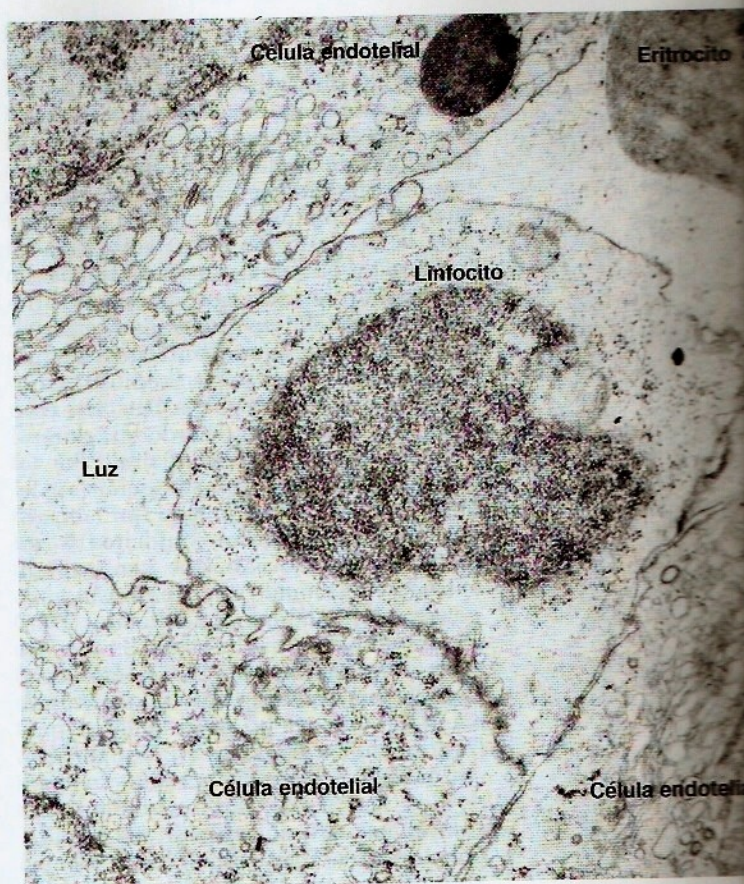
El ingreso de sustancias extrañas, por ejemplo microorganismos patógenos, puede ocurrir a través de la piel o las mucosas en distintos sitios del organismo, donde genera reacciones inflamatorias, pero por lo general el patógeno invasor o partes de él llegan rápidamente a los tejidos u órganos linfoides secundarios por las vías linfoides aferentes (a los ganglios linfáticos), con el torrente sanguíneo (al bazo), o mediante células M (al MALT) (véase más adelante en este capítulo), y *los tejidos y órganos linfoides secundarios pasan entonces a ser sitios de encuentro entre los linfocitos no comprometidos y los antígenos invasores*. Los órganos linfoides secundarios poseen especial capacidad para fijar las sustancias antigénicas ingresadas, dado que éstas son captadas por las células presentadoras de antígeno profesionales (sobre todo las células dendríticas) o se fijan a las superficies de las células dendríticas foliculares (véase más adelante). De este modo, los linfocitos no comprometidos circulantes pueden encontrar sus antígenos específicos y, si esto ocurre, los linfocitos reaccionan con el antígeno y quedan en el órgano linfoide secundario, mientras que el resto (en cantidad mucho mayor) de linfocitos no comprometidos recirculantes, que no han hecho contacto específico con el antígeno, abandonan el órgano linfoide secundario por las vías linfáticas eferentes. Sólo *aquí –en el microambiente especializado del tejido y los órganos linfoides secundarios– que tiene lugar la activación de los linfocitos no comprometidos, donde comienza la respuesta inmunológica*. Sólo uno de alrededor de cien mil linfocitos es específico para un antígeno determinado, pero debido a la activa recirculación, por lo que los linfocitos no comprometidos recirculan permanentemente por todo el tejido y los órganos linfoides secundarios, aumenta mucho la posibilidad del encuentro entre el linfocito y el antígeno específico,



por lo que se asegura la producción de una respuesta inmunológica. Los linfocitos efectores y los linfocitos memoria así formados abandonan el órgano linfóide secundario y comienzan a recircular, al igual que los linfocitos no comprometidos, pero con un patrón diferente.

Se denomina "**homing**" al fenómeno de *recirculación de los linfocitos de acuerdo con un patrón especial, que varía para los distintos tipos de linfocitos*. Mientras que los linfocitos no comprometidos recirculan a través de todos los órganos linfoides secundarios sin demostrar preferencias, los *linfocitos efectores y memoria*, además de seguir una circulación similar, muestran una *definida tendencia a recircular por zonas con inflamación y por tejidos que no son linfoides, por ejemplo, las mucosas, las articulaciones y la piel*. Además tienen tendencia a recircular ("buscar el origen") por la zona tisular por donde ingresó el antígeno específico por primera vez (donde será mayor la probabilidad de que los linfocitos memoria puedan encontrar el antígeno específico ante un segundo ingreso en el organismo).

La base del *homing* radica en que los linfocitos recirculantes expresan determinados receptores, denominados **receptores de homing** en su superficie, que reaccionan con las correspondientes moléculas de adhesión celular específicas o **adresinas vasculares** expresadas sobre la superficie luminal de las células endoteliales de las HEV (ing. *high-endothelial venules*, vénulas de endotelio alto; véase más adelante en este capítulo) en los tejidos y órganos linfoides secundarios y en el endotelio del tejido inflamado y ciertos tejidos no linfoides (fig. 16-4). Las condiciones coinciden con lo que se observó respecto de la migración de los leucocitos (p. ej., los granulocitos) a través de las vénulas poscapilares relacionada con la inflamación (véase cap. 8, pág. 221). Por lo tanto, el proceso se inicia con una fase primaria de adhesión, donde los linfocitos "ruedan" sobre las células endoteliales con unión variable a la superficie celular, mediada por una reacción entre L selectina de la superficie de los linfocitos (receptor de *homing*) y CD34 o GluCAM-1 en las células endoteliales (dos adresinas vasculares del tipo similar a la mucina). Mientras los linfocitos "ruedan", se activan las moléculas de integrina de la superficie del tipo LFA, que se unen a las moléculas de adhesión celular de tipo ICAM. En consecuencia, en esta fase secundaria de adhesión los linfocitos se fijan con fuerza al endotelio y lo atraviesan para pasar al espacio extracelular (se

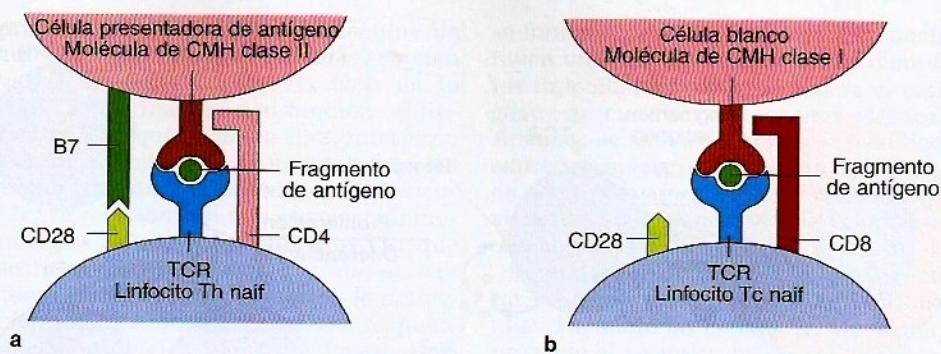


**Fig. 16-4.** Imagen obtenida por microscopía electrónica de un linfocito en la luz de una vénula de endotelio alto (HEV) en un ganglio linfático. El linfocito se adhiere a la superficie luminal de dos células endoteliales como paso inicial del pasaje a través de la pared endotelial hacia la corteza profunda del ganglio linfático. En las células endoteliales se observan numerosas vesículas y, en la de la derecha, un complejo de Golgi bien desarrollado, como expresión de un aumento de la producción de adresinas vasculares. (Cedido por M. Claësson.)

desconoce el mecanismo molecular de esta última fase de migración). En sí, el pasaje primero es transcelular, es decir, los linfocitos atraviesan la célula endotelial, pero la abandonan por la superficie celular lateral y después continúan el pasaje por la hendidura intercelular del endotelio, hacia el espacio extracelular. Durante el pasaje transendotelial se forma un poro transitorio de migración, del mismo modo que en el pasaje transcelular en los sinusoides de la médula ósea (véase cap. 11, pág. 258). Con la activación de los linfocitos no comprometidos relacionada con una respuesta inmunológica, los linfocitos efectores y



Fig. 16-5. Dibujo esquemático de (a) la reacción entre un linfocito Th no comprometido ("naif") y una célula presentadora de antígeno y (b) la reacción entre un linfocito Tc no comprometido ("naif") y una célula blanco.



memoria formados expresarán niveles elevados de varios (y otros) tipos de moléculas de adhesión, y estas nuevas combinaciones de receptores de *homing* reaccionarán con las correspondientes moléculas de adhesión específicas en el endotelio de las vénulas poscapilares, por ejemplo en las zonas de inflamación, la dermis o la lámina propia de la mucosa intestinal (véanse las capas de la piel y el tracto digestivo en los cap. 17 y 18, respectivamente). El endotelio de las vénulas poscapilares de otras zonas distintas de los tejidos y órganos linfoides secundarios no es del tipo HEV, pero de todos modos también expresa determinadas combinaciones (distintas) de adhesinas vasculares. Por ejemplo, el endotelio de las vénulas poscapilares de la mucosa intestinal expresa una adhesina vascular bajo la forma de la molécula de adhesión celular Mad-CAM-1. Cabe destacar que mientras todos los demás tejidos y órganos linfoides secundarios tienen vénulas poscapilares del tipo HEV, éstos no se encuentran en el bazo, donde se observan condiciones circulatorias especiales (véase más adelante).

La recirculación puede tener lugar en la médula ósea, que así es capaz de ejercer funciones de órgano linfóide primario y secundario (en realidad, en la médula ósea se produce la gran mayoría de las moléculas de anticuerpo relacionadas con la respuesta inmunológica de las células plasmáticas), mientras que la recirculación no tiene lugar en el timo, el otro órgano linfóide primario.

En el ser humano casi el 75% de los linfocitos recirculantes son linfocitos T, mientras que el resto son linfocitos B. Además, los linfocitos B por lo general parecen recircular con menor velocidad que los linfocitos T.

### Respuestas inmunológicas primaria y secundaria

**Respuesta inmunológica primaria.** Ante el primer ingreso de un antígeno extra-

ño al organismo, se desencadena la **respuesta primaria**, dado que el antígeno reacciona con los linfocitos no comprometidos correspondientes al clon cuyos receptores de superficie son específicos para el antígeno en cuestión. Para que se produzca una respuesta inmunológica efectiva es necesario que, además de los linfocitos, intervengan células presentadoras de antígeno, debido a que *las respuestas inmunológicas celulares y humorales requieren de la colaboración de los linfocitos T helper (linfocitos Th CD4<sup>+</sup>) activados después de ser presentados al antígeno por una célula presentadora de antígeno* (casi todos los antígenos desencadenan respuestas inmunológicas celulares y humorales).

**Respuesta inmunológica secundaria.** Esta respuesta inmunológica se inicia cuando la célula presentadora de antígeno (célula dendrítica, macrófago o linfocito B) capta el antígeno por endocitosis, lo hace atravesar la vía endocitótica y expresa los fragmentos peptídicos sobre la superficie celular, ligados a la hendidura de las moléculas de CMH clase II (véase células dendríticas en el cap. 8, pág. 212, y fig. 16-3a). A continuación, el antígeno es presentado a un *linfocito Th (CD4<sup>+</sup>) no comprometido*, y se forma un enlace entre el receptor de la célula T (TCR) en la superficie del linfocito Th y el fragmento peptídico antigénico específico de la hendidura del CMH (fig. 16-5a). Al mismo tiempo, la molécula CD4 de la superficie del linfocito Th se une a la molécula de CMH, dado que el CD4 actúa como molécula de adhesión celular que refuerza notablemente el enlace entre TCR y el antígeno (estos enlaces son bastante débiles, p. ej., son mucho más débiles que el enlace entre un antígeno y la correspondiente molécula de anticuerpo). La formación del complejo de unión entre TCR, antígeno y CMH funciona como primer paso (*señal 1*) en la activación del linfocito Th, pero este proceso requiere además una señal coestimuladora (*señal 2*) suministrada por la



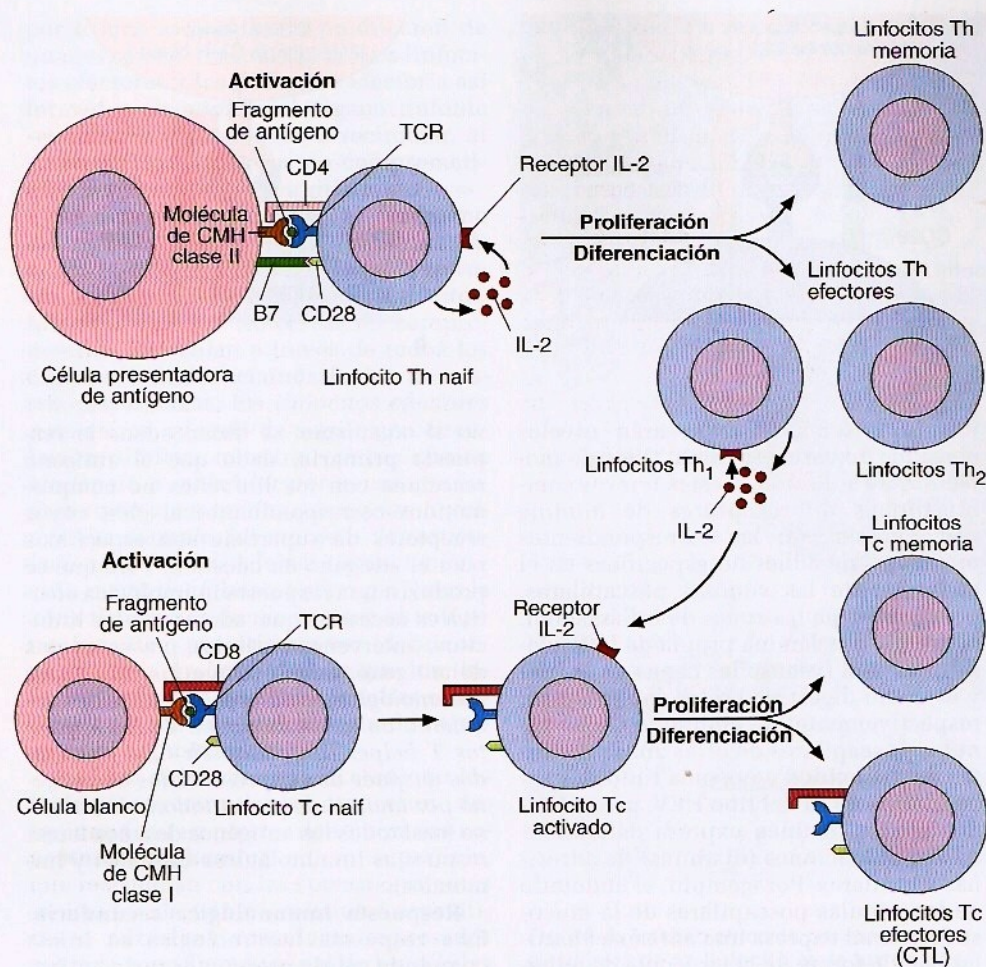


Fig. 16-6. Dibujo esquemático que muestra la activación de los linfocitos Th no comprometidos ("naif") y los linfocitos Tc naif, y sus interacciones (véase el texto para los detalles).

unión entre la molécula B7 en la superficie de la célula presentadora de antígeno y la molécula CD28 en la superficie del linfocito Th. La activación induce el paso del linfocito Th desde  $G_0$  a  $G_1$  en el ciclo celular. Además, debido a la activación, el linfocito Th comienza a secretar grandes cantidades de interleuquina 2 (IL-2) y a expresar el receptor de IL-2 en su superficie (fig. 16-6). En consecuencia, el linfocito Th se autoestimula (efecto autocrino), dado que las moléculas de IL-2 secretadas se fijan a los propios receptores de la célula y, al cabo de 24-48 horas posteriores a la activación, el linfocito Th crece en tamaño y se transforma en un **linfoblasto** que sufre varias divisiones. Por último, las células formadas se diferencian después de 5-7 días en **linfocitos Th memoria** o **linfocitos Th efectores**.

Desde el punto de vista morfológico, los **linfocitos Th memoria** son iguales a los pequeños linfocitos Th no comprometidos, pero se diferencian por activarse con mayor facilidad y por expresar en mayor grado las moléculas de adhesión

superficiales. Además, el clon de linfocitos Th específico para el antígeno en cuestión se ha incrementado notablemente, fenómeno que se denomina **expansión clónica**. Ambas condiciones tienen importancia frente a una respuesta inmunológica posterior (secundaria) debida a la exposición al mismo antígeno (véase más adelante). También se produce una **selección clónica**, dado que la especificidad del antígeno por el TCR implica que precisamente este clon haya sido seleccionado por la reacción entre el TCR y el antígeno. Una vez formados, los linfocitos Th memoria pasan a la fase  $G_0$  y suelen ser células de larga vida, que en ocasiones mueren con el individuo, si bien varias investigaciones sugieren que existen excepciones a esta regla. Se sabe con certeza que el efecto de la vacuna contra el tétanos, por ejemplo, sólo dura unos 10 años.

Los **linfocitos Th efectores** también presentan aspecto similar al de los pequeños linfocitos no comprometidos pero, al igual que los linfocitos Th memoria, se activan con mayor facilidad y ex-



presan gran cantidad de moléculas de adhesión superficiales. Además secretan varias citoquinas, sobre la base de lo cual se clasifican por su función en **linfocitos Th<sub>1</sub>**, que secretan IL-2, interferón gamma y factor beta de necrosis tumoral y que *activan los linfocitos citotóxicos (Tc)* en relación con una respuesta inmunológica celular, y los **linfocitos Th<sub>2</sub>**, que secretan IL-2, IL-4 e IL-5 y que actúan como *células coadyuvantes en la activación de los linfocitos B*, en una respuesta inmunológica humoral (véase más adelante).

En la fase inicial de la respuesta inmunológica celular, el antígeno, a menudo un virus, ingresa en una de las células normales del organismo y la infecta. El virus utiliza el aparato de síntesis celular para su replicación, y las proteínas virales (no propias) formadas son tratadas en la vía del citosol, por lo que los fragmentos peptídicos de las proteínas virales se expresan en la superficie celular unidos a la hendidura de una molécula de CMH clase I (véase fig. 16-3b). A continuación, el antígeno es registrado por linfocitos citotóxicos no comprometidos (linfocitos Tc CD8<sup>+</sup>) correspondientes al clon cuyo receptor de células T (TCR) es específico para el antígeno en cuestión. Se crea así una unión entre el TCR y el fragmento peptídico antigénico específico de la hendidura del CMH (fig. 16-5b), al mismo tiempo que la molécula CD8 de la superficie del linfocito Tc se fija a la molécula de CMH, dado que CD8, al igual que CD4 para las células Th, actúa como molécula de adhesión celular con notable refuerzo de la unión entre TCR y el antígeno. La formación del complejo de unión entre TCR, el antígeno y el CMH induce la activación del linfocito Tc (*señal 1*), que ahora pasa de G<sub>0</sub> a G<sub>1</sub> en el ciclo celular y además comienza a *expresar el receptor de IL-2* en la superficie y a *secretar IL-2*. Esta secreción es muy escasa, por lo que en muy pocos casos es suficiente para autoestimular el linfocito Tc, con la consecuente activación plena. En la mayoría de los casos se requiere una estimulación adicional con IL-2 secretada por los linfocitos Th activados del tipo Th<sub>1</sub> (fig. 16-6). La acción de la IL-2 transforma el linfocito Tc activado en un **linfoblasto** que sufre varias divisiones hasta que las células formadas se diferencian en *linfocitos Tc memoria* y *linfocitos citotóxicos efectores*, denominados CTL.

Los **linfocitos Tc memoria** suelen presentar las mismas características que los linfocitos Th memoria, es decir, por su morfología se corresponden con los pequeños linfocitos Tc no comprometidos,

se forman por selección clónica y constituyen una notable expansión del clon de los linfocitos Tc específicos para el antígeno en cuestión (expansión clónica). Además, se activan con mayor facilidad, expresan mayor cantidad de moléculas de adhesión superficiales y tienen larga vida, dado que pasan a la fase G<sub>0</sub> (aunque con algunas excepciones).

No se sabe con certeza cómo tiene lugar la acción de las citoquinas de las células Th<sub>1</sub> sobre las células Tc. No es muy probable el contacto físico real entre los dos tipos celulares, pero en los tejidos linfoides, por ejemplo, de los ganglios linfáticos (véase más adelante), las células dendríticas interdigitantes, que son células presentadoras de antígeno profesionales, pueden a la vez presentar los fragmentos peptídicos virales unidos a las moléculas de CMH clase II a las células Th no comprometidas y (como casi todas las células nucleadas) expresar los fragmentos peptídicos virales unidos a las moléculas de CMH clase I en la superficie. Éstos serán registrados por linfocitos Tc no comprometidos, por lo que ambos tipos de linfocitos T no comprometidos podrán reaccionar con la misma célula dendrítica y así estar en contigüidad física durante la activación (en condiciones normales, las citoquinas, incluso la IL-2, sólo ejercen su efecto dentro de distancias muy cortas). En general, las células dendríticas son más pasibles de infecciones por numerosos tipos de virus que otras células del organismo, lo cual aumenta la probabilidad de esta forma de interacción. Además, por reacción con un complejo antígeno-CMH clase I en la superficie de una célula dendrítica, el linfocito Tc no comprometido es capaz de aceptar una señal coestimuladora (*señal 2*, originada por la unión de CD28 en el linfocito Tc con B7 en la célula dendrítica), lo cual posiblemente estimule la activación de los linfocitos Tc no comprometidos, en algunas infecciones. Sin embargo, en apariencia no es indispensable la señal coestimuladora para la activación de los linfocitos Tc no comprometidos, en relación con la reacción con una célula blanco, dado que éstas no expresan B7 (como se vio en el cap. 8, sólo expresan B7 las células presentadoras de antígeno profesionales).

Los **CTL (linfocitos citotóxicos efectores)** comienzan a *eliminar las células blanco*, es decir, las células infectadas por el virus en cuestión, por lo que expresan fragmentos peptídicos virales en su superficie, relacionados con moléculas de CMH clase I. La unión entre TCR y el complejo antígeno-CMH (fig. 16-7) conduce a una redistribución de las organe-



las en el CTL, que se localizan cerca del sitio de unión. Por ejemplo, se observan ahora numerosos gránulos electrondensos que contienen varias sustancias, las más importantes de las cuales son una proteína formadora de poros, denominada **perforina**, y varias proteasas, las **granzimas** o **fragmentinas**. La secreción de perforina lleva a la formación de un poro proteico en la membrana celular de la célula blanco, por lo que la fragmentina secretada puede pasar a través del poro al interior de la célula, donde activa el programa interno de apoptosis de la célula. A continuación se separa el CTL de la célula blanco y el CTL puede entrar en contacto con una nueva célula blanco y repetir el proceso. Durante la apoptosis la célula se destruye, por lo que la eliminación de la célula blanco también se denomina **lisis** (gr. *lysis*, disolución) celular. La destrucción de la célula blanco por apoptosis presenta la ventaja de que la fragmentación de DNA típica de este proceso también incluye el DNA (o RNA) viral, lo que impide la diseminación de nuevos virus por la célula blanco, una vez que ésta muere, puesto que de otro modo los virus podrían infectar las células vecinas.

En algunos casos, una CTL induce la muerte de una célula al expresar en su superficie una proteína similar al factor necrosante tumoral, que se fija a un receptor inductor de apoptosis en la superficie de las células blanco, denominado *Fas*. Al igual que en el mecanismo de la perforina y la granzima, esta unión lleva a la activación del programa interno de apoptosis de la célula.

El mecanismo descrito, con muerte citotóxica directa de células infectadas por virus llevada a cabo por CTL, es típica de la respuesta inmunológica celular frente a microorganismos de formación intracelular en el citosol. Es característica de virus, pero también se observa para algunas bacterias y protozoos, por ejemplo *Toxoplasma gondii* (causal de la toxoplasmosis). Además de contribuir en la activación de los linfocitos Tc, con formación de CTL específicos de antígeno, por su propia secreción de citoquinas, entre ellas, interferón gamma e IL-2, los linfocitos Th<sub>1</sub> también inducen la activación de células no específicas que favorecen la respuesta inmunológica celular, como los macrófagos y las células *natural killer* (células NK). Los macrófagos activados son mucho más efectivos en la fagocitosis de bacterias extracelulares y en su posterior eliminación intracelular (véase macrófagos en el cap. 8, pág. 212). Ciertas bacterias poseen la capacidad de resistir la destrucción en el sistema en-

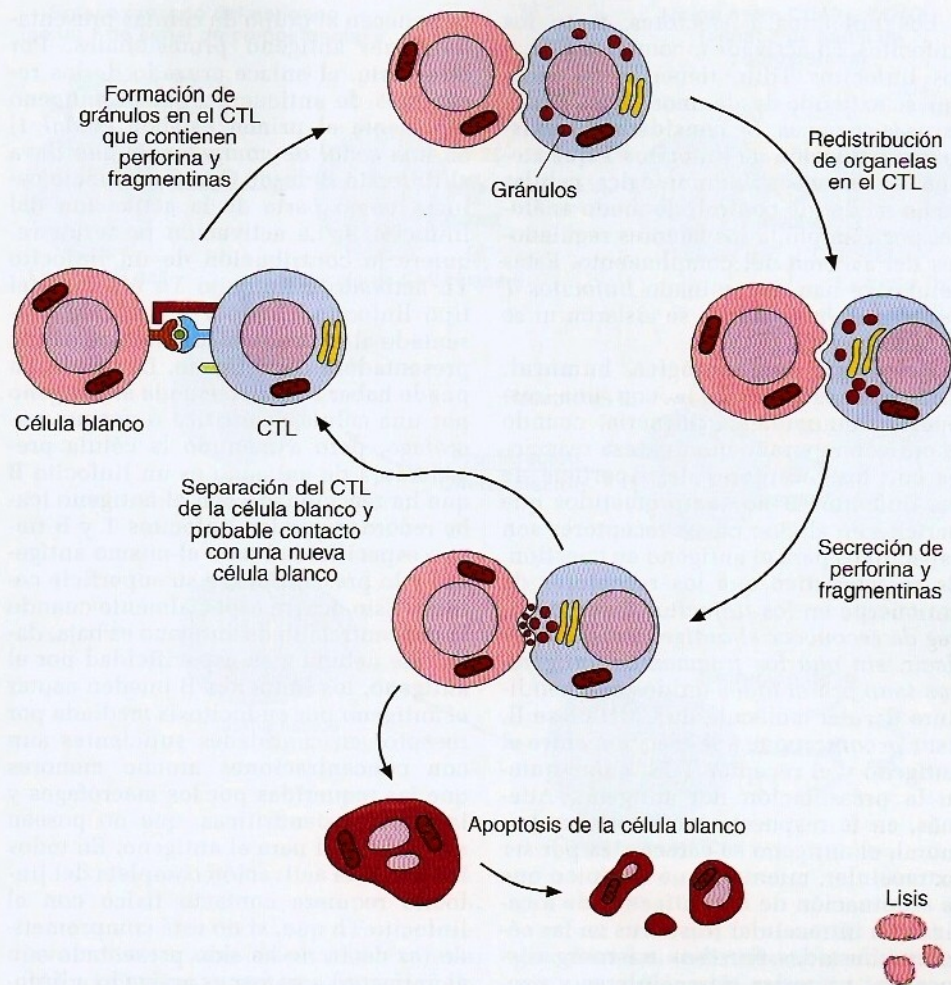
docitótico después de ser fagocitados por los macrófagos, por ejemplo, los bacilos de la tuberculosis, pero mediante la activación de los macrófagos se aumenta notablemente su capacidad de destrucción de estas bacterias, como consecuencia de la explosión respiratoria. Este tipo de reacción suele ser mediado por un subgrupo especial de linfocitos Th activados, los **linfocitos Tdth** (ing. *delayed type hypersensitivity*, hipersensibilidad retardada, véase cap. 8, pág. 213), una variante especial de la respuesta inmunológica celular.

Como ya se mencionó, las **células NK** pertenecen a un grupo de linfocitos denominados **células 0**, es decir *linfocitos sin marcadores de superficie CD4 o CD8*. Tampoco poseen TCR. Por su morfología se asemejan a los **grandes linfocitos granulares** (aunque sólo después de su activación), es decir, como un linfocito de unos 10-15 µm con citoplasma granulado. Representan una porción menor de la población linfocitaria (5-10% de los linfocitos recirculantes). Las células NK se activan por las citoquinas secretadas por los linfocitos Th activados e intervienen en la reacción temprana frente a la infección por ciertos virus y bacterias intracelulares. Eliminan las células huésped mediante un mecanismo similar al utilizado por los CTL (con liberación de gránulos de perforina y granzima e inducción de la apoptosis), pero *a diferencia de los CTL son citotóxicos constitutivos*, dado que de antemano poseen gran cantidad de gránulos que contienen las sustancias citotóxicas. Esto les permite combatir desde el principio las células infectadas por virus, en el período que transcurre hasta que aparecen los CTL, como consecuencia de la respuesta inmunológica celular.

Las células NK también intervienen en la *destrucción de células cancerosas* que a menudo producen péptidos extraños al organismo. No obstante, se desconoce cómo las células NK reconocen las células propias modificadas, dado que no poseen receptores específicos de antígeno. Se propuso una explicación, el **modelo de dos receptores**, por el cual las células NK en parte tienen un receptor denominado *NKR-P1*, que se fija a los oligosacáridos anclados en la superficie de una célula tumoral o infectada por virus, lo cual envía una señal a la célula NK que induce a la destrucción, y otro receptor denominado *Ly49*, que se une a las moléculas de CMH clase I y así envía una señal de no destruir a la célula NK. Muchas células tumorales o infectadas por virus presentan menor expresión de las moléculas de CMH superficiales, por



Fig. 16-7. Dibujo esquemático que muestra la destrucción de una célula blanco por un linfocito citotóxico efector (CTL)



lo que disminuye la señal negativa, de no destruir, lo cual conduce al predominio de la señal NKR-P1, destructora de la célula.

Los macrófagos y las células NK (además de los granulocitos neutrófilos y eosinófilos) también intervienen en un mecanismo denominado **citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo (ADCC)** (ing. *antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity*). Todos estos tipos celulares expresan receptores para la porción Fc de las moléculas de anticuerpo en su superficie (como se vio antes, esto también tiene importancia para la efectivización de la fagocitosis relacionada con la opsonización). Cuando el anticuerpo se une al receptor Fc, después de fijarse a la célula blanco, el macrófago o la célula NK pueden desencadenar la lisis de la célula blanco, posiblemente por secreción de sustancias citotóxicas con actividad lítica en el sitio de unión de la porción Fc con la molécula de anticuerpo. Si bien las células que intervienen no son en sí

mismas específicas para el antígeno, adquieren la especificidad a través de la molécula de anticuerpo, como adaptador entre la célula lisante y la célula blanco.

En principio, el **rechazo de tejido trasplantado** es mediado por una respuesta inmunológica celular. En el trasplante de un individuo a otro genéticamente diferente, dentro de la misma especie animal, por ejemplo dos seres humanos no gemelos idénticos, o **allogrante**, las células del trasplante contiene **allogénicos**, es decir, material antigénico extraño que desencadena una respuesta inmunológica celular en el receptor. En principio, la respuesta está dirigida contra las moléculas de CMH extrañas (no propias) y tienen lugar reacciones DTH y citotoxicidad mediada por CTL. En ambos casos desempeñan un papel central las células Th activadas y su síntesis de citoquinas, del mismo modo que en otras reacciones inmunológicas mediadas por células.



Los linfocitos T efectores, tanto los linfocitos Th activados, como los CTL y los linfocitos T<sub>dh</sub>, tienen corta vida, que se extiende desde unos pocos días a escasas semanas. Se considera que existe una población de linfocitos T que atenúa la respuesta inmunológica celular como medio de control, de modo análogo, por ejemplo, a los factores reguladores del sistema del complemento. Estas células se han denominado *linfocitos T supresores*, pero nunca se aislaron ni se caracterizaron.

#### **Respuesta inmunológica humoral.**

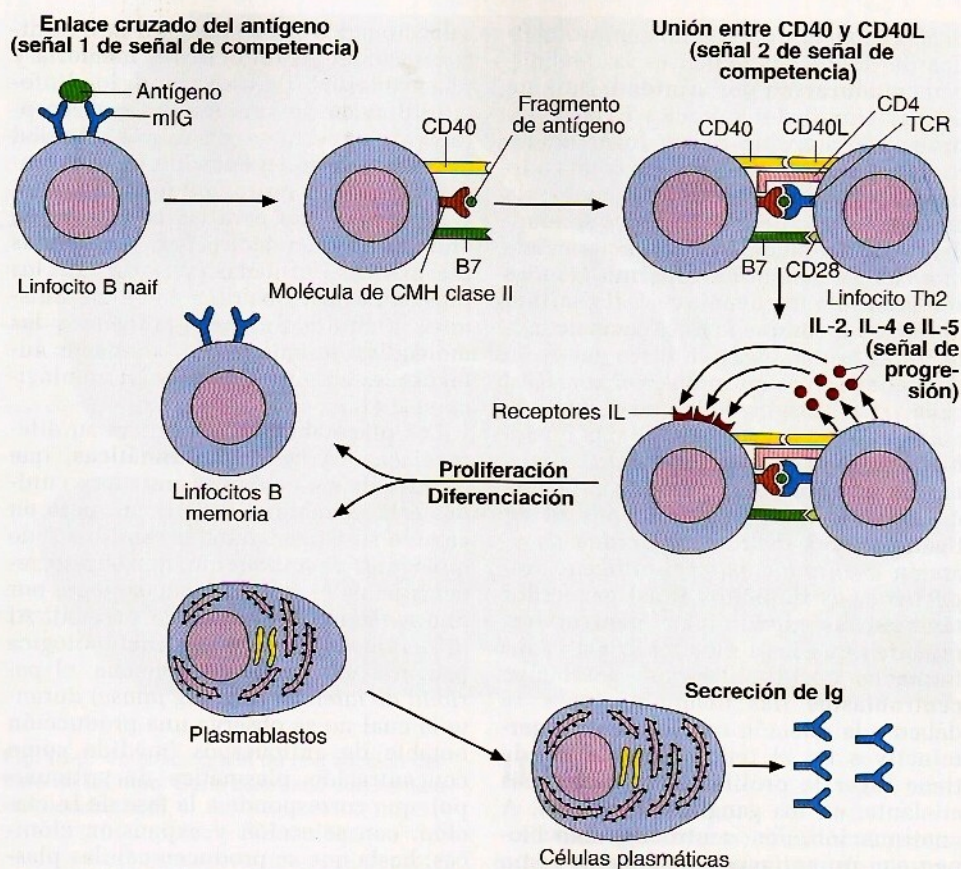
Esta respuesta se inicia con una respuesta inmunológica primaria, cuando el antígeno extraño que ingresa reacciona con los receptores de superficie de los linfocitos B no comprometidos que pertenecen al clon cuyos receptores son específicos para el antígeno en cuestión. Es característico que los receptores de anticuerpo en los *linfocitos B son capaces de reconocer el antígeno aislado, es decir, sin que los fragmentos antigénicos sean presentados unidos a la hendidura de una molécula de CMH clase II*. Esto se contrapone a la reacción entre el antígeno y el receptor TCR, que requiere la presentación del antígeno. Además, en la respuesta inmunológica humoral, el antígeno se caracteriza por ser extracelular, mientras que es típico que la eliminación de los antígenos de localización intracelular (los virus en las células infectadas por esos microorganismos, las bacterias intracelulares y proteínas modificadas en las células cancerosas) sea llevada a cabo por células efectoras en la respuesta inmunológica celular, como se vio antes. En la reacción del antígeno con los receptores de linfocitos B (fig. 16-8) se produce un enlace cruzado entre dos moléculas vecinas de mIg (m indica inmunoglobulina ligada a membrana), dado que el antígeno reacciona con el sitio fijador del antígeno en cada uno de ellos (a menudo los antígenos son bivalentes, es decir, con dos epitopes idénticos uno al lado del otro. El antígeno puede ser polivalente, con varios epitopes idénticos vecinos). El enlace cruzado de los receptores de anticuerpo desencadena dos reacciones en el linfocito B. Por una parte *el enlace cruzado favorece la endocitosis del antígeno mediada por receptor*, con tratamiento del antígeno mientras atraviesa la vía endocitótica, y *presentación de los fragmentos peptídicos antigénicos en la hendidura de las moléculas de CMH clase II en la superficie del linfocito B*. Además, el linfocito B expresa ahora la molécula coestimuladora B7 en su superficie, dado que los linfocitos B

pertenecen al grupo de células presentadoras de antígeno profesionales. Por otra parte, el enlace cruzado de los receptores de anticuerpo por el antígeno representa el primer eslabón (*señal 1*) en una *señal de competencia* que lleva al linfocito B desde G<sub>0</sub> a G<sub>1</sub> del ciclo celular, como parte de la activación del linfocito B. La activación posterior requiere la contribución de un linfocito Th activado a linfocito Th efector (del tipo linfocito Th<sub>2</sub>) por haber sido presentado al antígeno mediante una célula presentadora de antígeno. La célula Th puede haber sido presentada al antígeno por una célula dendrítica o por un macrófago, pero a menudo la célula presentadora de antígeno es un linfocito B que ha reaccionado con el antígeno (cabe recordar que los linfocitos T y B tienen especificidad para el mismo antígeno) y lo presenta sobre su superficie celular. Esto ocurre especialmente cuando la concentración de antígeno es baja, dado que debido a su especificidad por el antígeno, los linfocitos B pueden captar el antígeno por endocitosis mediada por receptor en cantidades suficientes aun con concentraciones mucho menores que las requeridas por los macrófagos y las células dendríticas, que no poseen especificidad para el antígeno. En todos los casos, la activación completa del linfocito requiere contacto físico con el linfocito Th que, si no está comprometido (es decir, no ha sido presentado aún al antígeno) a su vez es activado a linfocito Th<sub>2</sub>. El contacto físico entre los linfocitos Th y B se establece así como una presentación de antígeno "normal". El enlace lleva a la activación de la célula Th, pero seguida por la expresión de una molécula de superficie denominada CD40L, una molécula de unión o ligando para otra molécula, CD40, en la superficie del linfocito B. La reacción entre estas dos moléculas confiere al linfocito B el paso faltante (*señal 2*) en la *señal de competencia*, por lo que a continuación, el linfocito B pasa de G<sub>0</sub> a G<sub>1</sub>. Las citoquinas (IL-2, IL-4 e IL-5) secretadas por el linfocito Th ahora activado median una "señal de progresión" dado que se unen a receptores que se expresan en la superficie del linfocito B como consecuencia de la activación. La señal de progresión induce la diferenciación del linfocito en **linfoblasto**, que sufre varias divisiones en los siguientes 4-5 días. Las células formadas se diferencian en *linfocitos B memoria* o *plasmablastos*.

Los **linfocitos B memoria** presentan el mismo aspecto morfológico que los pequeños linfocitos B no comprometidos,



**Fig. 16-8.** Dibujo esquemático que muestra la activación de un linfocito B no comprometido ("naif") en relación con una respuesta inmológica humoral.



pero mientras que éstos sólo expresan IgM e IgD como receptores de superficie, los linfocitos B memoria también expresan IgG, IgA e IgE. Además, los linfocitos B memoria también expresan una mayor cantidad de moléculas de adhesión superficiales. Al igual que los linfocitos T memoria, los linfocitos B memoria se activan con mayor facilidad. Después de formarse pasan a la fase  $G_0$  del ciclo celular y viven durante períodos variables, dado que algunos tienen vidas tan prolongadas como los linfocitos T, es decir, posiblemente tan largas como la vida del individuo.

Los linfocitos B memoria son capaces de expresar otras clases de inmunoglobulinas, o **isotipos**, que los linfocitos B no comprometidos debido a que durante la proliferación de un linfocito no comprometido se produce lo que se denomina **variación de clase** (ing. *class switching*). Como se mencionó al describir las moléculas de anticuerpo, las distintas funciones biológicas de las varias clases de anticuerpo se relacionan con la porción Fc, es decir, con las porciones constantes de las cadenas pesadas. La variación de clase ocurre debido a que durante la proliferación del linfocito B activado tienen lu-

gar ulteriores redistribuciones de los genes que codifican la respectiva molécula de anticuerpo, lo cual conduce a que la cadena pesada varíe de un isotipo a otro, mientras que la porción variable permanece sin modificaciones, es decir, la especificidad de la molécula de anticuerpo permanece constante, a diferencia de las propiedades biológicas relacionadas con la porción Fc. Así, por ejemplo, una molécula de IgM se puede transformar en una de IgG con la misma especificidad. La variación de clase es causada por determinadas combinaciones de citoquinas, pero también depende del microambiente donde tiene lugar la proliferación. Por ejemplo, casi todas las células plasmáticas que se originan por diferenciación final en los ganglios linfáticos intestinales producen IgA, mientras que las células plasmáticas formadas en el bazo casi exclusivamente producen IgG. Los linfocitos B memoria originados del mismo clon en el mismo microambiente presentarán moléculas receptoras de anticuerpo superficiales de la clase correspondiente a la que producen las células plasmáticas formadas.

Otro fenómeno que diferencia los linfocitos B memoria y las células plasmá-



ticas de los linfocitos B no comprometidos de donde provienen es la denominada **maduración por afinidad**. Durante las divisiones del linfocito B no comprometido activado tienen lugar numerosas mutaciones en los genes que codifican las zonas variables de la molécula de anticuerpo, de allí su especificidad. Esta gran frecuencia de mutaciones *somáticas* se denomina **hipermutaciones somáticas** (la frecuencia es casi 1 millón de veces mayor que la frecuencia de mutaciones espontáneas en otros genes, lo cual conduce a una mutación somática cada 1-2 mitosis) y dado que el fenómeno es al azar, aparecerán células que *si bien son todas específicas para el mismo antígeno definido*, debido a pequeñas desviaciones del sitio fijador de antígeno *poseen distinta capacidad de fijación o afinidad para el antígeno respectivo*. Los linfocitos B así generados también se denominan **centrocitos**, mientras que los linfocitos B activados formados por proliferación se llaman **centroblastos** (las denominaciones se deben a la relación con los centros germinativos en el tejido linfoide donde tiene lugar la proliferación, véase más adelante, en los ganglios linfáticos). A continuación, los centrocitos reaccionan con un antígeno que aparece como complejo de antígeno-anticuerpo en la superficie de células dendríticas, y todos los centrocitos incapaces de unirse al antígeno o con afinidad demasiado baja con éste (en ambos casos debido a modificaciones producidas en relación con las mutaciones somáticas originadas durante la maduración por afinidad) se separan por selección y sufren apoptosis. Por el contrario, los centrocitos con gran afinidad por el antígeno son

seleccionados para proseguir con la diferenciación en linfocitos B memoria y plasmablastos. De este modo, los linfocitos B memoria formados poseen receptores de superficie con mayor afinidad por el antígeno en cuestión que los linfocitos B no comprometidos originales, y lo mismo vale para las moléculas de anticuerpo secretadas por las células plasmáticas formadas a partir de los plasmablastos. Debido a estos mecanismos, la afinidad entre el antígeno y las moléculas de anticuerpo secretadas aumenta durante la respuesta inmunológica primaria.

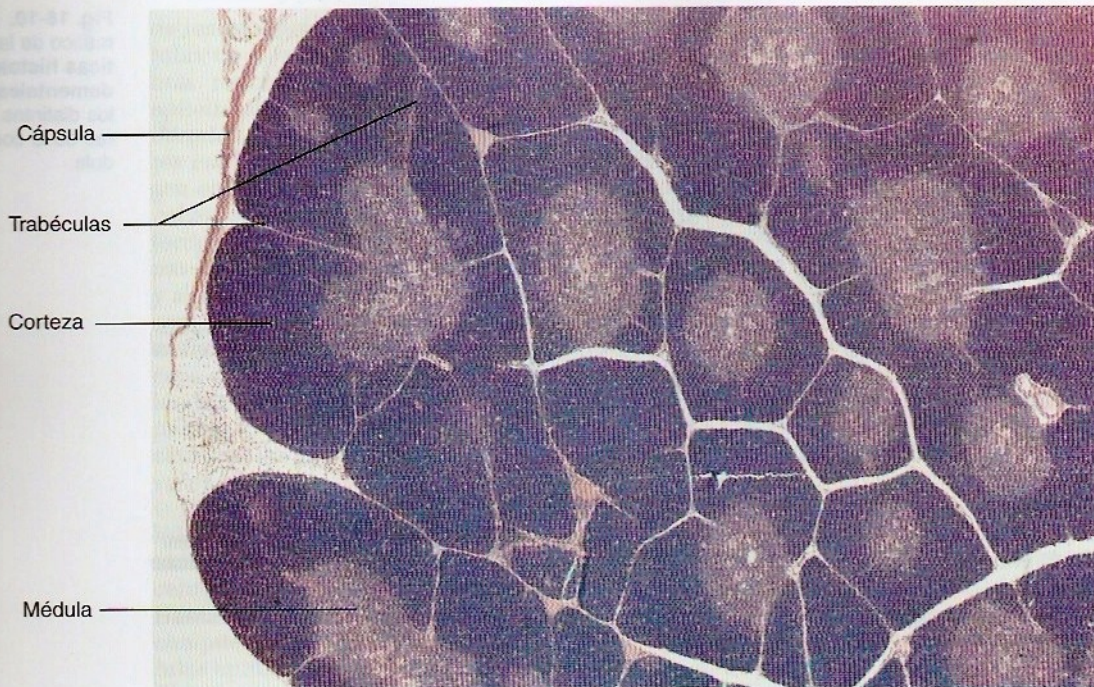
Los **plasmablastos** continúan su diferenciación a **células plasmáticas**, que carecen de moléculas de anticuerpo unidas a la membrana superficial, pero en cambio sintetizan grandes cantidades de moléculas de anticuerpo, que son secretadas hacia el exterior (esto se logra por una variación en la cadena pesada). Al principio de la respuesta inmunológica primaria transcurre una semana, el *período de latencia* (ing. *lag phase*) durante la cual no se observa una producción notable de anticuerpos (medida como concentración plasmática de anticuerpo), que corresponde a la fase de iniciación, con selección y expansión clónicas, hasta que se producen células plasmáticas maduras. A continuación hay un período durante el cual se produce IgM, seguido por síntesis de IgG. La respuesta inmunológica humoral primaria se puede extender por períodos variables, de acuerdo con la existencia continuada o no de antígeno, desde unos pocos días hasta varias semanas (la mayoría de las células plasmáticas son células con diferenciación terminal, con una vida promedio de 1-2 semanas).

## SIDA

Como se vio antes, los linfocitos Th juegan un papel decisivo en las respuestas inmunológicas celular y humoral. Esto se ilustra trágicamente en el SIDA, donde el virus infectante (HIV) se une a CD4 (junto con la proteína receptora *fusina*, que debe estar expresada en la superficie celular con CD4 para que el HIV pueda penetrar en la célula) en los linfocitos Th (el virus también se une a macrófagos, células dendríticas y microglia, entre otros tipos celulares) y penetra en la célula. Esto causa la destrucción de los linfocitos Th y, en el curso de unos

8-10 años tiene lugar una disminución gradual de la cantidad de linfocitos Th que, en la mayoría de los casos termina con una brusca caída. Cuando la concentración de linfocitos Th llega a niveles determinados (menos de 200 por  $\mu\text{L}$  de sangre, para un valor normal de unos 1.100), el paciente presenta mayor susceptibilidad para las infecciones, que tarde o temprano causan su muerte. Se piensa que la susceptibilidad a las infecciones se debe sobre todo a la baja cantidad de linfocitos Th CD4<sup>+</sup> en la sangre, que a veces llegan a ser indetectables.





**Fig. 16-9.** Fotomicrografía de una sección del **timo de un niño**. Corte coloreado con hematoxilina-eosina.  $\times 25$ .

**Respuesta inmunológica secundaria.** Se presenta ante un posterior ingreso al organismo del mismo antígeno que desencadenó la respuesta inmunológica primaria. La respuesta inmunológica secundaria se caracteriza por ser *mucho más fuerte y rápida que la respuesta inmunológica primaria*. Esto se debe a que ahora existe un gran clon de linfocitos memoria (linfocitos Th memoria, linfocitos Tc memoria y linfocitos B memoria) específicos para el antígeno en cuestión. Como se vio antes, los linfocitos memoria se diferencian en varios puntos de los linfocitos T y B no comprometidos. Se activan con mayor facilidad y expresan niveles superiores de moléculas de adhesión de membrana superficiales. El periodo de latencia para la producción de anticuerpo es de sólo 1-2 días y la cantidad de anticuerpo producido es muy superior y permanece durante más tiempo (meses o años). Además, los anticuerpos producidos ahora son de la clase o las clases cuya actividad biológica se adecua especialmente para enfrentar los efectos lesivos del antígeno infectante y, debido a la maduración por afinidad, los anticuerpos poseen una capacidad mucho mayor para unirse al antígeno. *Todas estas propiedades contribuyen a impedir que ocurra una enfermedad, es decir, el individuo se inmuniza contra el patógeno en cuestión.*

## Timo

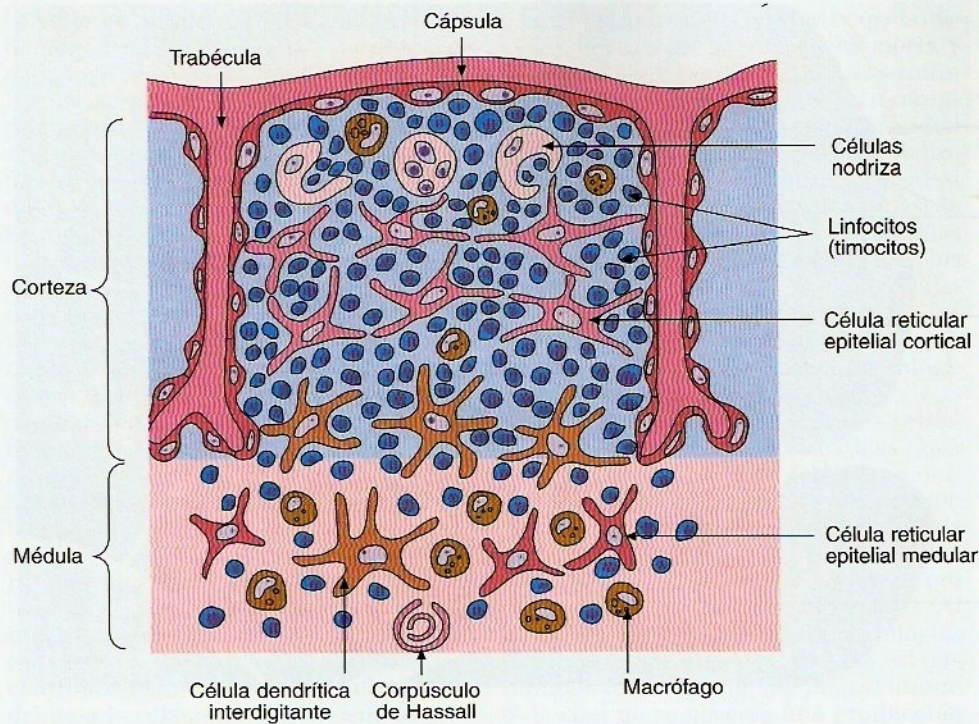
El **timo** (gr. *thymos*, tomillo; el parénquima en estado fresco se asemeja a los racimos del fruto del tomillo) es un *órgano linfoide primario, asiento de la maduración de los linfocitos T inmaduros a linfocitos T no comprometidos maduros e inmunocompetentes*.

El timo está localizado en la parte superior de la cavidad torácica, por detrás del esternón. Alcanza su peso máximo, unos 50 gramos, durante la infancia y en la pubertad comienza a involucionar. El timo está compuesto por dos lóbulos, derecho e izquierdo, unidos mediante tejido conectivo en la parte media. Se desarrolla a partir de los epitelios ectodérmico y endodérmico del tercer surco branquial externo e interno, respectivamente, pero con la posterior invasión de células madre de linfocitos T se transforma en un *órgano linfoepitelial*.

### Características histológicas del timo

Los dos lóbulos del timo están rodeados por una delgada **cápsula de tejido conectivo** que emite numerosos **tabiques** que se extienden desde la cápsula hacia el interior del órgano y dividen cada uno de los dos lóbulos en numerosos lobulillos (fig. 16-9). Los **lobulillos** son poliédricos y miden 0,5-2 mm de diámetro. Cada lóbulo se divide en una zona periférica más os-





**Fig. 16-10.** Dibujo esquemático de las características histológicas fundamentales del timo con los distintos tipos celulares de la corteza y la médula.

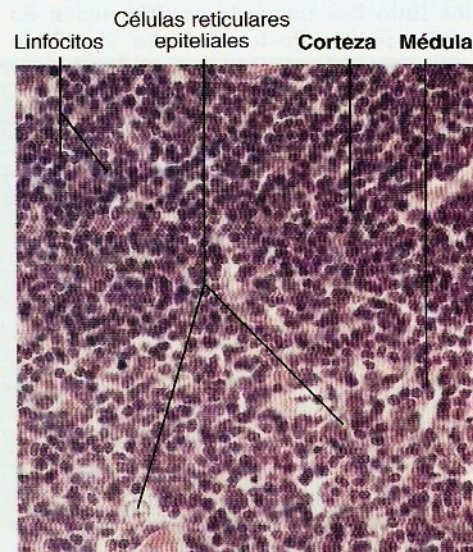
corta y rica en células, la **corteza**, y una zona más clara y menos celular, la **médula**. Los tabiques sólo llegan hasta el límite corticomedular. En un corte tangencial cercano a la superficie, algunos de los lobulillos parecen estar totalmente separados de los circundantes, dado que toda la médula está rodeada por corteza. Sobre la base de cortes seriados transversales se distingue que el *tejido medular se continúa de un lobulillo a otro dentro de cada lóbulo*.

La corteza y la médula están entretejidas por una **estroma** laxa compuesta por **células reticulares epiteliales**. En las mallas del retículo aparecen *linfocitos*, empaquetados con mayor densidad en la corteza, y *macrófagos* y *células dendríticas interdigitantes* (fig. 16-10).

El aspecto de las **células reticulares epiteliales** es muy variable y, mediante técnicas inmunohistoquímicas, se demostró que se componen de varios subtipos. En general poseen abundante citoplasma eosinófilo y un gran núcleo ovalado, muy claro, con 1-2 nucléolos (fig. 16-10). Las células presentan gran cantidad de prolongaciones en forma de estrella, que se relacionan entre sí. De este modo se forma un *retículo celular*, cuyas mallas están ocupadas por células libres, como se mencionó antes, sobre todo por linfocitos. Por su aspecto, las células se asemejan a las células reticulares mesenquimáticas de los ganglios linfáticos y el bazo, pero se

destaca su característica epitelial por la unión de las prolongaciones mediante desmosomas. Por otra parte, a diferencia

**Fig. 16-11.** Fotomicrografía del timo, en la que se observa una parte de la **corteza** y de la **médula**, respectivamente. Nótese el núcleo grande y muy claro en las células reticulares epiteliales. Además, obsérvense los linfocitos más densamente agrupados en la corteza, por lo que ésta aparece más oscura que la médula. Corte coloreado con hematoxilina-eosina.  $\times 440$ .





de los ganglios linfáticos y el bazo, las células no se relacionan con una red de fibras reticulares. Las células reticulares epiteliales *corticales* tienen origen *endodérmico*, mientras que las células reticulares *medulares* y *subcapsulares* tienen origen *ectodérmico*.

Las células reticulares epiteliales conforman una capa continua de células planas en la periferia de la corteza (fig. 16-10) y alrededor de los vasos sanguíneos. En la cara orientada hacia el tejido conectivo, esta capa epitelial está recubierta por una capa de sustancia correspondiente a una lámina basal, que separa por completo el parénquima del tejido conectivo de la cápsula, los tabiques y alrededor de los vasos.

En la médula aparecen muchas más células reticulares epiteliales que en la corteza, y además de ingresar en el retículo celular, aquí forman los **corpúsculos de Hassall**, estructuras redondeadas u ovals compuestas por capas concéntricas de células epiteliales aplanadas, como las cátilas de una cebolla (fig. 16-12). Sólo se encuentran *en el timo*. Su tamaño es variable, desde 20 a más de 100  $\mu\text{m}$  de diámetro, y por lo general aumenta con la edad. Las células centrales se tiñen intensamente con eosina y pueden contener gránulos de queratohialina, dado que en apariencia están cornificadas en parte (véase cornificación en cap. 17). Además pueden degenerar o sufrir calcificación y no se le ha podido atribuir con certeza ninguna función.

Todas las células reticulares epiteliales expresan niveles elevados de moléculas de CMH clase I y clase II en su superficie y presentan cierto grado de contacto con los linfocitos, sobre cuya maduración tienen influencia fundamental (véase más adelante, bajo histofisiología). En espe-

cial, esto vale para las células epiteliales de la **corteza subcapsular** externa, donde, debido a su efecto sobre la maduración de los linfocitos, las células se denominan **células nodriza** (ing. *nurse*, cuidar, atender) (fig. 16-10). Estas células poseen largas prolongaciones con plegamientos de la membrana celular, en los que se pueden ubicar numerosos linfocitos por cada célula nodriza.

Los **macrófagos** aparecen en cantidad moderada en la corteza, pero son más abundantes en la médula. Se encuentran en las mallas del retículo epitelial y a menudo se detecta la presencia de restos nucleares provenientes de linfocitos muertos fagocitados. Con el microscopio óptico por lo general es difícil distinguir los macrófagos de las células reticulares epiteliales en los preparados comunes.

Las **células dendríticas interdigitantes** se encuentran en gran cantidad en el límite corticomedular y también en la médula. Al igual que los macrófagos se ubican entre las mallas del retículo epitelial y tienen largas prolongaciones ramificadas, en íntimo contacto con gran cantidad de linfocitos. Las células dendríticas interdigitantes y los macrófagos expresan ambos (como células presentadoras de antígeno profesionales) moléculas de CMH clase I y clase II en sus superficies y, al igual que las células reticulares epiteliales, intervienen en la maduración de los linfocitos.

Los **linfocitos** del timo son similares en aspecto a los linfocitos de otros tejidos y órganos (fig. 16-11). Se localizan entre las mallas del retículo epitelial y en la corteza aparecen tan densamente empaquetados que ocultan casi por completo las prolongaciones de las células reticulares epiteliales. Por el contrario, los linfocitos son mucho más escasos en la médula. En la corteza subcapsular externa los linfocitos son grandes (alrededor de 15  $\mu\text{m}$ ), mientras que en el resto de la corteza y en la médula son todos pequeños linfocitos. Como se verá al estudiar la histofisiología, estos grandes linfocitos subcapsulares representan los linfoblastos inmaduros más primarios (en el proceso de maduración de los linfocitos T), que sufren mitosis activa.

A medida que avanza la involución aparecen, además de las células tímicas específicas, cantidades crecientes de **adipocitos**, dado que el parénquima es reemplazado por tejido adiposo.

#### Irrigación e inervación

**Vasos sanguíneos.** Las arterias ingresan al timo por el tejido conectivo de la cápsula y los tabiques. De este modo, las arte-

Corpúsculos de Hassall



Fig. 16-12. Fotomicrografía de corpúsculos de Hassall (corpúsculos tímicos) en la médula del timo. Corte coloreado con hematoxilina-eosina. 440.



riolas llegan hasta el límite corticomedular sin atravesar el parénquima de la corteza y penetran en los lobulillos a lo largo de este límite y emiten capilares que ingresan en la corteza. En la zona periférica del parénquima cortical los capilares forman una red anastomosada y reingresan capilares a la médula, que se unen y pasan a vénulas de paredes finas a lo largo del límite corticomedular y dentro de la médula. No obstante, algunos capilares abandonan la corteza a lo largo de su periferia para continuar como venas en el tejido conectivo interlobular.

La médula recibe numerosas arteriolas que conforman una red capilar, que nuevamente se vacía en vénulas medulares de finas paredes. Estas vénulas y las provenientes del límite corticomedular transcurren desde el parénquima del timo hasta los tabiques de tejido conectivo, donde se forman *venas* interlobulares, de las cuales la mayoría se vacían en una única vena tímica eferente.

El endotelio de los capilares está rodeado por una gruesa lámina basal. Como se describió antes, la corteza sólo es irrigada por capilares, mientras que la médula también contiene arteriolas y vénulas. Se demostró, además, que las macromoléculas (incluso los antígenos) atraviesan con gran dificultad la pared de los capilares del parénquima de la corteza. Se piensa que la base estructural de esta **barrera hematotímica** está compuesta, en su mayor parte, por las zonulae occludentes demostradas entre las células endoteliales de los capilares corticales. Las pequeñas cantidades de sustancias macromoleculares que atraviesan la capa de endotelio son fagocitadas de inmediato por los macrófagos perivasculares. *Se cree que la barrera hematotímica protege los linfocitos en proceso de proliferación y de maduración en la corteza contra las acciones de sustancias antigénicas circulantes.*

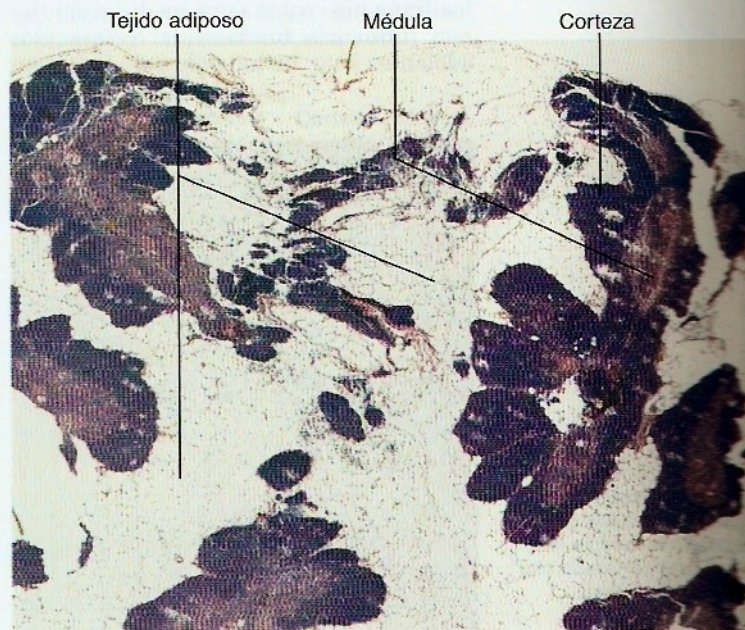
**Vías linfáticas.** Los vasos linfáticos transcurren por los tabiques de tejido conectivo hasta la cápsula y drenan, en su mayor parte, en los ganglios linfáticos mediastínicos anteriores.

### Histogénesis

El timo se origina a fines de la sexta semana de vida fetal como primordios pares, uno a cada lado de la línea media, a partir (en el ser humano) del revestimiento epitelial endodérmico del tercer surco branquial interno y del revestimiento epitelial exodérmico del surco branquial externo vecino. También contribuye el mesodermo intermedio, dado que forma la porción de tejido conectivo. Las dos eva-

ginaciones tubulares a cada lado se extienden en direcciones caudal y medial y rápidamente se transforman en cordones epiteliales masivos. Los extremos inferiores se engrosan mientras que la unión con la faringe involuciona y desaparece. Poco después se unen los dos extremos engrosados en la línea media, pero siempre se mantienen las características pares. Las células epiteliales emiten señales (de origen aún desconocido) que atraen células formadas en la médula ósea, células madre de linfocitos T, monocitos y células similares a monocitos, que evolucionan a macrófagos y células dendríticas interdigitantes en el primordio del timo. En la novena semana de vida fetal, los linfocitos y las demás células comienzan a invadir el primordio epitelial y lo transforman en un retículo celular, donde las células epiteliales de la corteza son de origen endodérmico, mientras que las células epiteliales medulares y subcapsulares son ectodérmicas, dado que en forma gradual se observa la división en lóbulos y la separación de la corteza y la médula. Algunas de las células epiteliales de la médula comienzan a formar corpúsculos de Hassall. Las células madre de los linfocitos T se di-

**Fig. 16-13.** Fotomicrografía del timo de una persona adulta, donde se ha producido una **importante involución etaria** (compárese con la fig. 16-9, correspondiente al timo de un niño prepúber, en el que aún no existen signos de involución). Nótese que gran parte del parénquima ha sido reemplazado por tejido adiposo. Corte coloreado con hematoxilina-eosina.  $\times 20$ .





ferencian en linfocitos T inmaduros (linfoblastos T) que inician su maduración a linfocitos T no comprometidos y sufren activa proliferación (véase con más detalle en histofisiología). Para el momento del nacimiento el timo humano está totalmente desarrollado.

### Involución

Como se vio antes, el timo alcanza su peso máximo en el periodo previo a la pubertad y la producción de linfocitos T es mucho mayor en este lapso de tiempo. En la pubertad comienza a disminuir el peso y la transformación del parénquima en tejido adiposo (la disminución de la cantidad de linfocitos en el timo comienza ya a la edad de un año). Esta **involución etaria** ocurre con rapidez al principio pero después disminuye la velocidad en la edad adulta. En forma gradual se reemplaza la mayor parte del parénquima, sobre todo los linfocitos corticales, por tejido adiposo (fig. 16-13), en el que se observan zonas dispersas de células reticulares epiteliales. Sin embargo, durante toda la vida persisten restos de parénquima y tanto las investigaciones en animales como las experiencias clínicas sugieren que el timo permanece funcionando con capacidad para producir nuevos linfocitos T. La extirpación del timo sólo afecta en grado mínimo las funciones de los linfocitos T y, en apariencia, no es necesaria la producción de grandes cantidades de nuevas células T una vez que se ha formado un pool de linfocitos T periféricos suficiente, lo cual en seres humanos ocurre ya en el nacimiento.

La importancia del timo para las funciones inmunológicas se demuestra mediante la extirpación experimental del timo en ratones recién nacidos (en los cuales la población periférica de linfocitos T no se ha cubierto en el nacimiento), lo cual conduce a una disminución abrupta de la cantidad de linfocitos T y a la incapacidad de reaccionar mediante respuesta inmunológica celular, por lo que los animales mueren en un estado de deterioro crónico caracterizado por infecciones generalizadas. También falta la capacidad de producir anticuerpos contra numerosos antígenos.

En el ser humano existe un defecto congénito en el desarrollo del timo, denominado **síndrome de DiGeorge**, en el que se observa la correspondiente ausencia de linfocitos T circulantes y la incapacidad para generar respuestas inmunológicas celulares, lo cual causa mayor frecuencia de infecciones (véase fig. 4-36).

La involución etaria parece deberse a la acción de hormonas sexuales, dado que en experimentos con animales se demostró que es posible inhibir la involución por castración de machos jóvenes.

### Histofisiología

El timo representa una parte fundamental del sistema inmune. Es necesario para el desarrollo de los linfocitos T, la base de la inmunidad celular, y asimismo contribuye a la respuesta inmunológica humoral.

El timo recibe las células madre de los linfocitos T del saco vitelino, el hígado y, más tarde, de la médula ósea, a través del torrente sanguíneo. Las células progenitoras invaden la corteza, donde en la porción subcapsular se diferencian en linfocitos T inmaduros o **timocitos** (la denominación timocitos se utiliza con frecuencia respecto de todos los linfocitos del timo, pero en sentido estricto sólo es correcta para los linfocitos T inmaduros). Los timocitos comienzan entonces una maduración *independiente de antígeno* (con lo que se entiende una maduración independiente de las acciones de un antígeno extraño, como ocurre en la respuesta inmunológica). Durante el proceso de maduración, los timocitos se transforman en *comprometidos* o *inmunocompetentes*, es decir, adquieren la capacidad para reaccionar específicamente con un antígeno determinado, a través de receptores de superficie fijadores de antígeno. En este estadio inicial de la maduración, los timocitos son *negativos dobles*, dado que no expresan CD4 ni CD8. A continuación las células comienzan a reorganizar los genes de TCR (el receptor de la célula T) y gradualmente adquieren la capacidad para expresar TCR en su superficie (en este estadio se denominan preTCR, dado que durante la maduración posterior tienen lugar reorganizaciones ulteriores de los genes de TCR). Además, las células expresan entonces CD4 y CD8, por lo que se dice que son *positivos dobles*. A continuación, las células positivas dobles comienzan a sufrir proliferación muy activa, y tiene lugar una *selección positiva* por contacto entre el receptor de TCR y el CMH de las células reticulares epiteliales corticales, incluso de las células nodriza que, como se describió antes, expresan moléculas CMH clase I y clase II en sus superficies. Mediante la selección positiva se separan los timocitos capaces de reconocer el CMH propio, que sobreviven, mientras que los timocitos incapaces de ese reconocimiento son eli-



minados por apoptosis, como consecuencia de una señal recibida de la célula reticular epitelial; en consecuencia, hay restricción de CMH. También se eliminan todos los timocitos en los cuales la reorganización de los genes TCR no condujo a la formación de un TCR funcionante. Los timocitos que sobreviven a la selección positiva se desarrollan entonces a *positivas simples*, ya sea timocitos CD4<sup>+</sup> (es decir, linfocitos Th inmaduros) o timocitos CD8<sup>+</sup> (linfocitos Tc inmaduros). Luego los timocitos positivos simples migran a la médula donde el TCR entra en contacto con una molécula de CMH en la superficie de células dendríticas interdigitantes ubicadas en el límite corticomedular o en la médula, o de macrófagos (ambos expresan moléculas de CMH clase I y clase II), y sufren *selección negativa*. De este modo se eliminan los timocitos cuyos TCR poseen gran capacidad de unión con autoantígenos fijados a CMH propio o a moléculas de CMH propio aislados. Se logra así la aceptación de lo propio en los timocitos no eliminados, es decir, la *tolerancia*. Como resultado, sólo se permite que los timocitos poseedores de TCR específicos para la combinación antígeno extraño más moléculas de CMH propio terminen el proceso de maduración a linfocito T no comprometidos maduros (los linfocitos Th y Tc, respectivamente). Durante los procesos de selección también tiene lugar la restricción para CMH clase II de los timocitos CD4<sup>+</sup> positivos simples, como ocurre con los linfocitos Th no comprometidos maduros, mientras que los timocitos CD8<sup>+</sup> positivos simples adquieren la restricción para CMH clase I, como ocurre con los linfocitos Tc no comprometidos maduros. Las células maduras abandonan después la médula del timo y comienzan a recircular por el tejido linfoide y los órganos linfoides secundarios, como se describió antes. De los linfocitos T no comprometidos liberados, hay casi el doble de linfocitos Th (CD4<sup>+</sup>) que de linfocitos Tc (CD8<sup>+</sup>). Con la eliminación de las células por selección positiva y negativa y de las células sin TCR funcionante, casi el 98% de los timocitos formados sufren apoptosis y son fagocitados por los macrófagos, que como se vio antes a menudo contienen restos nucleares de linfocitos en el citoplasma. Se desconoce la forma en que las células epiteliales de la corteza y los macrófagos y las células dendríticas son capaces de inducir la apoptosis de los timocitos.

En la corteza subcapsular aparecen casi con exclusividad grandes timocitos negativos dobles (linfoblastos), que sufren ac-

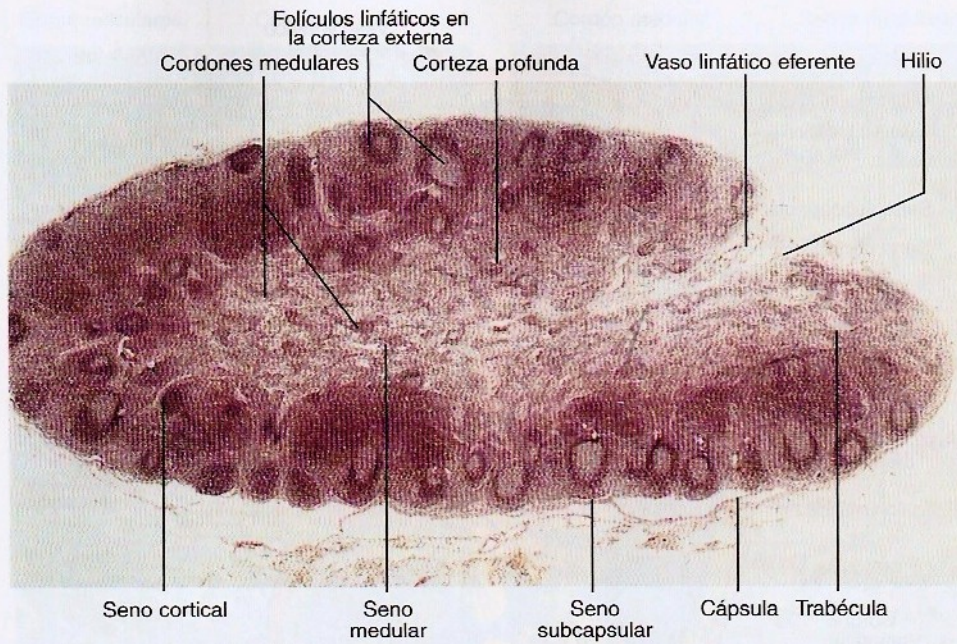
tiva proliferación. En la porción restante de la corteza, más profunda, hay predominio de pequeños timocitos positivos dobles, en proceso de atravesar selección positiva. Por último, en la médula se encuentran algunos timocitos positivos simples que sufren allí selección negativa, además de linfocitos T no comprometidos maduros.

Como se mencionó antes, cada uno de los linfocitos T no comprometidos maduros posee sólo TCR con la misma especificidad para antígeno en su superficie, pero durante el proceso de maduración, con la selección negativa y positiva, aparecen por proliferación cierto número de *clones* de linfocitos T, en los cuales los linfocitos de cada clon presentan la misma especificidad para antígeno del tipo de receptor superficial, mientras que los clones son diferentes entre sí, con especificidades antigénicas distintas. Los clones son específicos para una cantidad correspondiente de antígenos distintos (por lo menos 10<sup>8</sup>), dado que hay una variación equivalente enorme en la conformación de la configuración de la hendidura fijadora de antígeno en TCR. La reorganización de los genes para TCR posibilita la formación de 10<sup>15</sup> receptores con distinta especificidad, pero la cantidad de clones diferentes disminuye debido a los procesos de selección durante la maduración en el timo. Se obtiene una idea aproximada de la importancia de la proliferación en relación con estos procesos al analizar que de los casi 10<sup>8</sup> timocitos que existen en el timo de un ratón adulto joven, alrededor de la tercera parte representa la producción diaria real, de la cual sólo un 2% abandona el timo bajo la forma de linfocitos T no comprometidos maduros.

Durante los procesos de selección es importante poder presentar los timocitos a todos los péptidos propios del organismo para (a través de la selección negativa) eliminar todos los timocitos capaces de reconocerlos (unidos a las moléculas de CMH propias), dado que, de otro modo, si se permitiera a estos timocitos madurar y después intervenir en las reacciones inmunológicas del organismo, generarían autoinmunidad y destruirían el tejido propio. Los péptidos propios presentados en el timo son de tipo más universal y se expresan en todos los tipos celulares del organismo (es decir, a grandes rasgos, los péptidos y las proteínas codificadas por los genes de mantenimiento interno, véase cap. 5, pág. 152), por lo que también se expresan en el timo. Algunos péptidos y proteínas son específicos de determinados órganos o tejidos, por lo que sólo se expresan allí, o re-



Fig. 16-14. Fotomicrografía de un ganglio linfático. Corte coloreado con hematoxilina-eosina. x15.



ción se expresan en determinados periodos de la vida, por ejemplo, después de la pubertad. Estos péptidos propios pueden aparecer en el torrente sanguíneo y así llegar al timo, dado que en apariencia, por lo menos en la vida fetal, no existe el freno de una barrera hematotímica y posiblemente tampoco después del nacimiento (mientras que se piensa que esta barrera hematotímica protege los timocitos en proceso de maduración contra la acción de antígenos extraños). Se conocen algunos ejemplos de antígenos tisulares que han permanecido fuera del torrente sanguíneo, por lo que existen linfocitos T con especificidad para estos antígenos propios, por ejemplo en el cristalino del ojo. Se ha demostrado así que la liberación de estos péptidos puede llevar a la formación de autoanticuerpos en determinados casos.

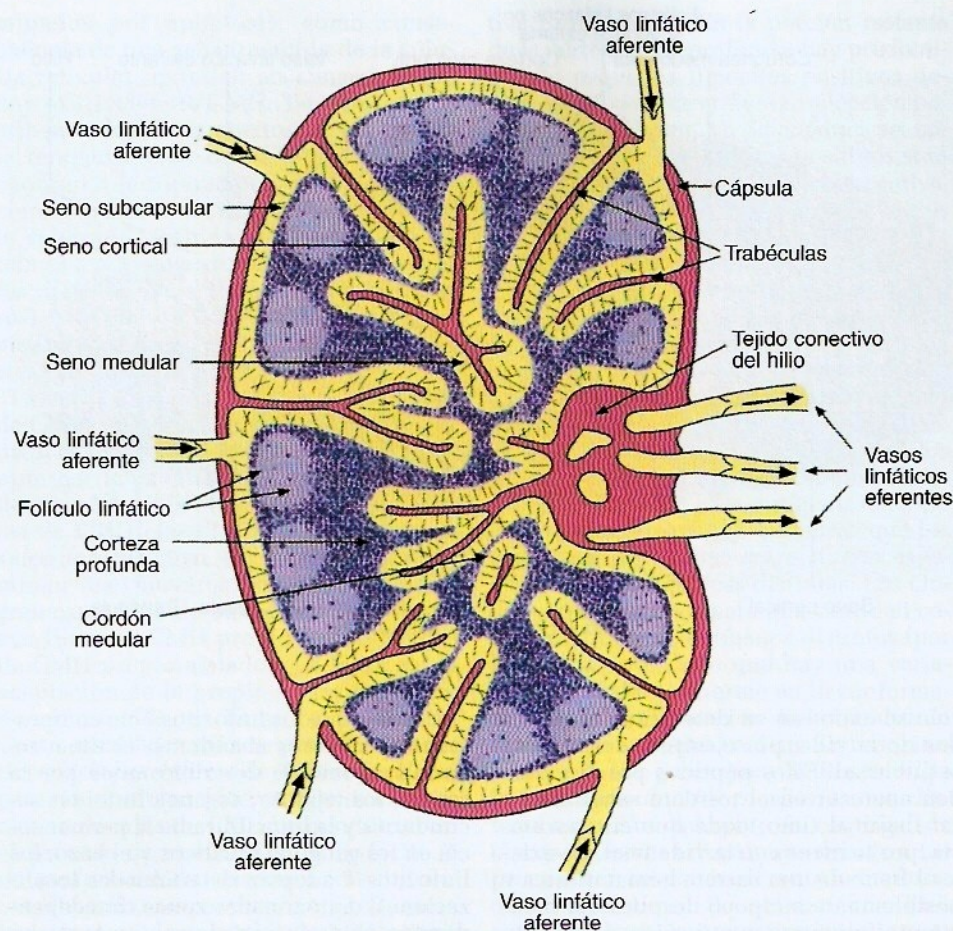
Los células reticulares epiteliales producen *hormonas* que, en estudios experimentales, demostraron tener importancia para la maduración de los timocitos y que posiblemente también tengan efectos sobre los linfocitos T de la periferia. Son hormonas bien estudiadas de origen tímico la **alfa<sub>1</sub> timosina**, la **beta<sub>4</sub> timosina**, la **timopoyetina** y la **timolina**, pero se desconoce el papel que desempeña cada una de estas hormonas en el proceso de maduración. Además, las células producen citoquinas que intervienen en la maduración de los timocitos, entre ellas varias interleuquinas (p.ej., IL-1, IL-6, IL-7 e IL-15), que se ha demostrado tienen efecto estimulador sobre el crecimiento de los timocitos.

Una vez que los linfocitos T comprometidos maduros abandonan el timo, recirculan como se describió antes por la sangre, los tejidos y órganos linfoides secundarios y la linfa. Durante la permanencia en los ganglios linfáticos y el bazo, los linfocitos T adoptan determinadas localizaciones, denominadas **zonas timodependientes**, como la *corteza profunda de los ganglios linfáticos* y las *vainas periarteriales del bazo* (véase con mayor detalle en la siguiente sección). También en el tracto digestivo se encuentran zonas timodependientes, las *zonas interfoliculares de las amígdalas*, el *apéndice* y las *placas de Peyer*. Hasta el presente se consideró que si los linfocitos T recirculantes no encuentran el antígeno correspondiente y, en consecuencia, no se activan, tienen una vida media relativamente corta y mueren a las 6 semanas (por muerte programada por apoptosis), pero estudios recientes sugieren que es posible que tengan una vida media más prolongada, por lo menos en algunos casos.

## Ganglios linfáticos

Los ganglios linfáticos son pequeños órganos aplanados con forma arriñonada o de haba, que se encuentran interpuestos en el transcurso de las vías linfáticas. Varían en tamaño desde unos pocos milímetros hasta 2 cm, y a menudo forman grupos bien definidos que reciben la linfa de determinadas regiones del organismo, por lo que se denominan ganglios linfáticos regionales. Los ganglios linfáticos son es-





**Fig. 16-15.** Dibujo esquemático de las características histológicas fundamentales de un ganglio linfático. El dibujo ilustra además las vías de pasaje de la linfa a través del ganglio (amarillo claro).

pecialmente abundantes en el cuello, las axilas y las ingles, además de a lo largo de los grandes vasos del mediastino y el abdomen.

Los ganglios linfáticos son *órganos linfoides secundarios*, todos ellos controlados y supervisados por los linfocitos recirculantes, y son el sitio en el cual los linfocitos encuentran antígenos extraños y pueden ser activados como paso inicial de la respuesta inmunológica.

### Características histológicas de los ganglios linfáticos

Un ganglio linfático está rodeado de una **cápsula** de tejido conectivo de colágeno denso que en su superficie externa se continúa con el tejido conectivo circundante (fig. 16-14). En uno de los bordes se distingue una hendidura, el **hilio**, donde la cápsula es más gruesa. Numerosas vías linfáticas aferentes atraviesan la cápsula en distintos sitios de la superficie convexa, mientras que escasas vías linfáticas eferentes abandonan el ganglio linfático por el hilio, donde además pe-

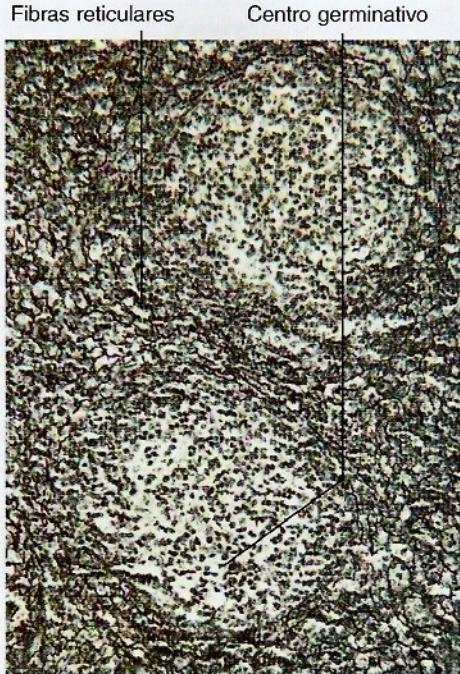
netran los vasos sanguíneos al órgano (fig. 16-15). Desde la superficie interna de la cápsula se extienden cantidades variables de **trabéculas** ramificadas de tejido conectivo denso hacia el interior del tejido linfoide.

En cortes teñidos con hematoxilina-eosina (H-E), observados con escaso aumento, se distingue una zona central, la **médula**, que se continúa con el tejido conectivo del hilio y es algo más clara y eosinófila que la **corteza** circundante (fig. 16-14). La diferencia se debe, sobre todo, a que la médula contiene mayor cantidad de senos linfáticos (véase más adelante), mientras que en la corteza predominan los linfocitos basófilos densamente agrupados. En la **corteza externa**, más periférica, los linfocitos forman, además, **folículos (nódulos)**, separados por tejido linfoide interfolicular difuso, mientras que la **corteza profunda** (o *paracorteza*) se compone de *tejido linfoide difuso*.

La **estroma** de un ganglio linfático se compone de un retículo delicado de fibras y células reticulares, cuyas mallas están ocupadas por células libres. En los preparados comunes teñidos con H-E sólo se



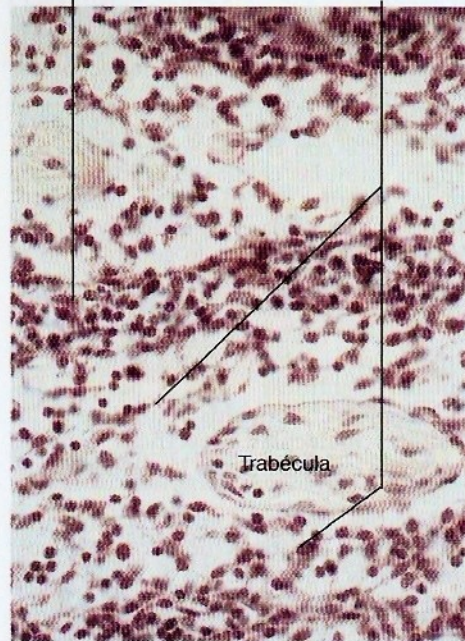
**Fig. 16-16.** Fotomicrografía de la **corteza de un ganglio linfático**, donde se demuestra la **red de fibras reticulares** mediante la técnica de **impregnación argéntica**. Nótese la **carencia de fibras** en los **centros germinativos**. (Tinción de Bielschowsky. 165.)



distinguen los grandes núcleos claros ovales de las células reticulares del retículo, dado que el citoplasma y las fibras apenas se adivinan como trazos eosinófilos claros (véase fig. 16-18). Por el contrario, mediante impregnación argéntica se destaca el retículo con nitidez (fig. 16-16), con aspecto de gruesas mallas o ausente por completo en los centros germinativos (véase más adelante).

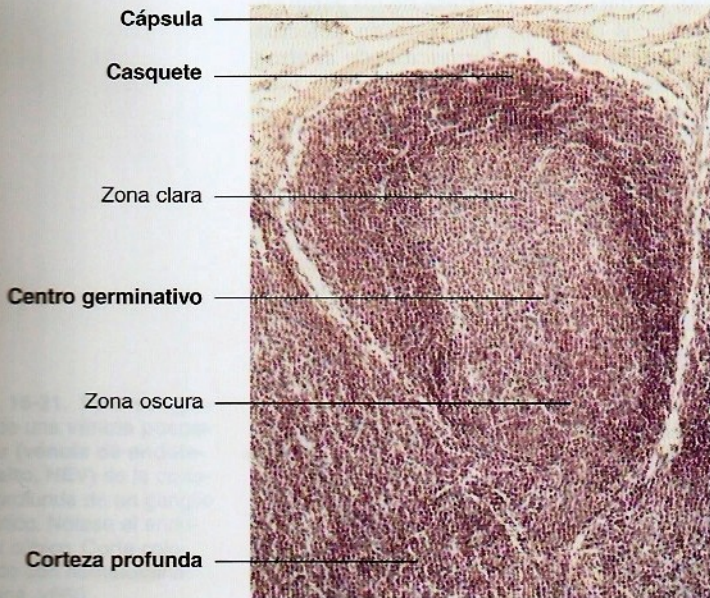
Las células libres en las mallas del retículo son, sobre todo, **linfocitos** de distintos tipos (véase más adelante), pero tam-

**Cordón medular**      **Senos medulares**



**Fig. 16-18.** Fotomicrografía de una sección de la **médula de un ganglio linfático**. Corte teñido con **hematoxilina-eosina**. x440.

bién hay **macrófagos** y **células dendríticas interdigitantes** y **foliculares**. Los **macrófagos** se encuentran en la médula y la corteza, mientras que las **células dendríticas interdigitantes** predominan en la corteza profunda. Los **macrófagos** y las **células dendríticas interdigitantes** expresan moléculas de **CMH clase II** en sus superficies, dado que son células presentadoras de antígeno profesionales (véase también cap. 8, pág. 212). Se cree que las **células dendríticas interdigitantes** son células de **Langerhans** (de la epidermis cutánea) o **células dendríticas intersticiales** (provenientes del tejido conectivo de varios órganos, p. ej., el tracto gastrointestinal) que después de haber captado el antígeno llegaron a los ganglios linfáticos regionales por las vías linfáticas aferentes. Las **células dendríticas foliculares** sólo se encuentran en los foliculos de la corteza y se caracterizan por no ser células presentadoras de antígeno, dado que no expresan moléculas de **CMH clase II** en sus superficies. Sin embargo, están especializadas



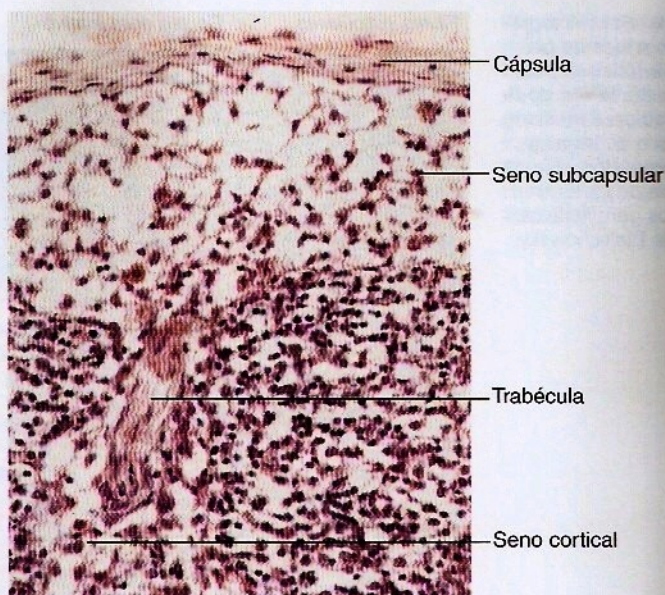
**Fig. 16-17.** Fotomicrografía de un **fóliculo linfático de la corteza externa de un ganglio linfático**. Corte coloreado con **hematoxilina-eosina**. x135.



para fijar complejos de antígeno-anticuerpo sobre sus superficies durante períodos prolongados, meses e incluso años, dado que expresan gran cantidad de receptores Fc en sus superficies.

Al igual que en el timo, en los preparados teñidos con H-E suele ser difícil distinguir entre las células del retículo (que en los ganglios linfáticos son mesenquimáticas), las células dendríticas y los macrófagos, dado que por lo general sólo se distinguen los núcleos uniformes, mientras que el citoplasma está casi oculto por las masas de linfocitos. Todos los tipos celulares, incluso los distintos linfocitos, se pueden identificar sobre la base de demostraciones inmunohistoquímicas de las distintas moléculas específicas expresadas sobre la superficie de la membrana celular.

Como se mencionó en la introducción, los **folículos linfáticos** (nódulos linfáticos) son agrupaciones esféricas de tejido linfóide. Pueden presentar características de **folículos primarios**, compuestos por una masa uniforme de pequeños linfocitos densamente empaquetados (fig. 16-14), ubicados en estrecha relación con un retículo de prolongaciones de las células dendríticas foliculares. En este caso, son todos linfocitos B, sobre todo linfocitos B no comprometidos, pero también hay linfocitos B memoria. Ante la estimulación antigénica crece el folículo en tamaño y se transforma en **folículo secundario**, con un centro claro redondo u oval, el **centro germinativo**, rodeado por tejido linfóide más oscuro que forma una condensación especial o **calota** alrededor de uno de los polos del centro germinativo (fig. 16-17). En los centros germinativos totalmente desarrollados, este polo se distingue como una *zona clara* que, en el "ecuador" del centro germinativo muestra una transición gradual hacia una *zona oscura*, orientada en dirección opuesta a la calota. La **zona oscura** está cubierta por grandes linfocitos densamente empaquetados, que se ha demostrado son linfoblastos B activados, en proceso de proliferación activa, ahora denominados **centroblastos** (véase con mayor detalle bajo histofisiología). La **zona clara** contiene, sobre todo, células dendríticas foliculares, mientras que hay menos linfocitos pequeños, denominados **centrocitos**. Éstas células son casi con exclusividad linfocitos B, aunque se demuestran algunos linfocitos Th. También hay **plasmablastos** y macrófagos, cuyo citoplasma suele contener restos nucleares de linfocitos fagocitados. La condensación periférica de pequeños linfocitos que rodea el centro germinativo, incluso la calota, se compone de la población original de pequeños linfocitos no estimulados del folí-



**Fig. 16-19.** Fotomicrografía de una sección de la porción superficial de la corteza de un ganglio linfático. Corte teñido con hematoxilina-eosina.  $\times 275$ .

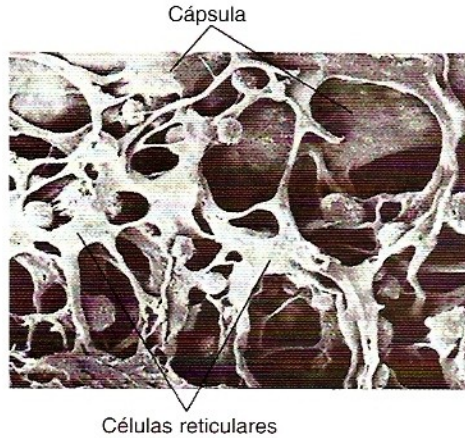
culo primario, es decir, linfocitos B no comprometidos y linfocitos B memoria desplazados por la expansión del centro germinativo.

Así, los *folículos linfoides primarios y secundarios* conforman la **zona dependiente de la médula** del ganglio linfático, dado que son asiento de los linfocitos B (como se mencionó, hay escasos linfocitos T, mientras que se observan pocos linfocitos B en la corteza profunda, véase con mayor detalle bajo histofisiología). Así, hay total ausencia de folículos primarios y secundarios en la corteza de los ganglios linfáticos de niños que padecen defectos de linfocitos B. La *formación de centros germinativos* con transformación de folículos primarios en secundarios *sólo* tiene lugar *después de la estimulación antigénica* (ya sea ante la primera aparición del antígeno o después, ante una respuesta inmunológica secundaria), por lo que no se observan en el período inmediato posterior al nacimiento. El resto de la corteza, es decir, la *corteza profunda* representa la **zona dependiente del timo**, sitio de localización de los linfocitos T en el ganglio linfático.

En la **médula**, el tejido linfóide presenta condensaciones con forma de cordones, los **cordones medulares**, separados de los senos linfáticos medulares (figs. 16-15 y 16-18). Los cordones medulares están ramificados y contienen pequeños linfocitos, células plasmáticas maduras e inmaduras y gran cantidad de macrófagos.



Fig. 16-20. Imagen obtenida con microscopio electrónico de barrido de la luz del seno subcapsular de un ganglio linfático. Se distinguen con claridad las prolongaciones de las células reticulares cruzando la luz sinusal. (Según Fujita, Iyoshi y Murakami.)



### Senos linfáticos

Las vías linfáticas perforan la cápsula y se abren en un gran **seno subcapsular** (figs. 16-15 y 16-19), espacio aplanado entre la cápsula y la corteza. Las valvas de los vasos aferentes se abren hacia el seno subcapsular, mientras que las valvas de las vías linfáticas eferentes, que abandonan el ganglio a través del hilio, se abren en dirección opuesta. En consecuencia, el flujo linfático a través del ganglio siempre tiene la misma dirección.

Desde el seno subcapsular transcurren **senos corticales** hacia el interior del ganglio, por pasaje entre los folículos linfáticos a lo largo de las trabéculas. En la médula se continúan en los **senos medulares**, que separan los cordones medulares. Los senos medulares son más grandes, más irregulares y más numerosos que los corticales, lo que confiere a la médula el aspecto eosinófilo más claro. En el hilio, los senos medulares se continúan en las

vías linfáticas eferentes, que abandonan el ganglio linfático al atravesar el tejido conectivo del hilio.

La *pared sinusal* está recubierta por células aplanadas, cuya identidad se discute, pero que en la actualidad por lo general se consideran como una forma de células endoteliales, a veces denominadas células simil endoteliales. No existen complejos de contacto entre las células, y las prolongaciones de los macrófagos, concentrados en gran cantidad alrededor de los senos, pasan a la luz, que también presenta entrecruzamientos de numerosas prolongaciones de las células reticulares que forman una vaina alrededor de las fibras reticulares (figs. 16-18 y 16-19). La luz irregular de los senos se destaca en forma característica mediante la microscopía electrónica de barrido (fig. 16-20). No hay lámina basal, pero la pared sinusal adquiere rigidez por la presencia de una condensación del retículo, que se continúa con el retículo del parénquima linfoide circundante. Además, las fibras reticulares se continúan directamente con el esqueleto de colágeno de la cápsula y las trabéculas, por lo que se mantiene el retículo.

La *pared sinusal es atravesada sin inconvenientes por los componentes de la linfa, y las células migrantes la cruzan constantemente en su camino a través de la linfa y el parénquima sinusales.*

### Irrigación sanguínea

Las arterias ingresan por el hilio y emiten ramificaciones arteriolas que transcurren por las trabéculas. Pronto las abandonan y pasan a los cordones medulares, que son irrigados por capilares. Algunas de las arteriolas continúan por los cordones hasta la corteza, donde forman una red capilar, y luego corren vénulas poscapilares de regreso a través de la corteza profunda hasta los cordones medulares, donde se unen para formar vénulas algo más grandes, que acompañan a las ramificaciones arteriolas hacia el exterior del ganglio linfático.

Las **vénulas poscapilares** de la corteza profunda poseen un *endotelio cúbico a cilíndrico* (fig. 16-21, véase también fig. 16-4), por lo que son **vénulas de endotelio alto (HEV)**. Como se mencionó en la introducción de este capítulo, *los pequeños linfocitos recirculantes pasan de la sangre al parénquima del ganglio linfático a través de la pared de estas vénulas poscapilares de endotelio alto*. Son linfocitos T y B (no comprometidos, pero posiblemente también algunos linfocitos memoria); los linfocitos T permanecen en la corteza profunda, mientras que los linfocitos B mi-

Endotelio cúbico Vénula poscapilar (HEV)

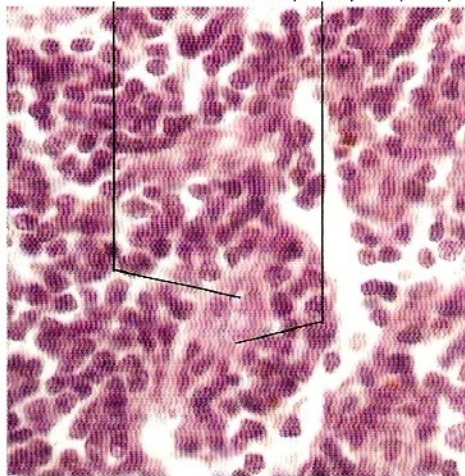


Fig. 16-21. Fotomicrografía de una vénula poscapilar (vénula de endotelio alto, HEV) de la corteza profunda de un ganglio linfático. Nótese el endotelio cúbico. Corte coloreado con hematoxilina-eosina. x660.



gran a los folículos primarios de la corteza externa. Durante su permanencia en el ganglio linfático los linfocitos se fijan (mediante moléculas de adhesión celular) a las células presentadoras de antígeno que encuentran en su camino, dado que buscan en ellos el antígeno extraño que el linfocito es capaz de reconocer y así activarse. Los linfocitos B buscan los antígenos unidos a la superficie de las células dendríticas foliculares, porque los linfocitos B no requieren de la presentación del antígeno para reaccionar con él. Si el linfocito encuentra su antígeno específico permanece en el ganglio linfático, puesto que se inicia una respuesta inmunológica (véase con mayor detalle bajo histofisiología). Por el contrario, si los linfocitos no encuentran su antígeno específico (lo que ocurre para la gran mayoría de los linfocitos recirculantes, dado que como se mencionó antes, sólo uno de alrededor de  $10^8$  de los linfocitos es específico para un antígeno determinado), tanto los linfocitos T como los B abandonan el ganglio linfático por las vías linfáticas eferentes después de un período de unas 12 horas. Se desconoce el mecanismo por el cual los linfocitos se localizan en las dos zonas mencionadas, pero es posible que tengan importancia los distintos tipos de células dendríticas. También puede desempeñar un papel la diferencia de los tipos de moléculas de adhesión sobre la superficie de los linfocitos T y B.

## Histofisiología

### Filtración y fagocitosis

Los ganglios linfáticos ejercen una acción filtrante sobre la linfa que los atraviesa. La linfa fluye a escasa velocidad a través de los senos y los filamentos reticulares que los cruzan actúan como filtro mecánico, que detiene o disminuye la velocidad de paso de microorganismos infecciosos y otras células. De este modo, éstos son presa fácil para la fagocitosis por los macrófagos. Mediante la filtración, los ganglios linfáticos pueden retener más del 90% de los antígenos que ingresan por las vías linfáticas aferentes. La linfa suele atravesar por lo menos dos ganglios linfáticos en su camino desde los tejidos hacia la sangre. De este modo, en condiciones normales, los ganglios linfáticos eliminan bacterias y partículas de tamaño equivalente que se encuentran en la linfa circulante. En consecuencia, ante una infección aguda se produce una rápida dilatación de los senos de los ganglios linfáticos de drenaje, con ingreso de granulocitos neutrófilos desde los vasos sanguíneos, en

especial de la médula. Estas células fagocitan con gran efectividad las bacterias de la linfa e incrementan en muy alto grado la capacidad de los ganglios linfáticos para impedir la diseminación de la infección al torrente sanguíneo. Si la infección no se combate con rapidez, aumenta notablemente la cantidad de macrófagos en el ganglio linfático.

Los ganglios linfáticos sólo retienen parte de las *células cancerosas* transportadas por la linfa. Si estas células pasan al sistema linfático pueden difundir al organismo por el torrente sanguíneo, proceso denominado **metástasis** (gr. *metastasis*, mudanza).

*La acción filtrante de los ganglios linfáticos en enfermedades infecciosas y malignas a menudo causa aumento de su tamaño e incluso de sensibilidad.* En consecuencia, la búsqueda de ganglios linfáticos aumentados de tamaño y dolorosos es un importante eslabón en el diagnóstico clínico y, especialmente en las enfermedades malignas, tiene gran valor al evaluar el pronóstico (gr. *prognosis*).

### Funciones inmunológicas

Si la linfa que ingresa por las vías linfáticas aferentes al ganglio linfático contiene un antígeno extraño (ya sea libre o unido a células presentadoras de antígeno) que aparece por primera vez en el organismo, se produce una **respuesta inmunológica primaria** en el ganglio linfático. El antígeno es retenido en el ganglio al ser captado y presentado por células dendríticas interdigitantes y macrófagos, y por fijación a la superficie de las células dendríticas foliculares; debido al encuentro con los linfocitos no comprometidos recirculantes con receptores específicos para el antígeno, los linfocitos no comprometidos se activan y se inicia la respuesta inmunológica. Esta respuesta *siempre se inicia con la activación de linfocitos Th no comprometidos de la corteza profunda* (la zona dependiente del timo), que unas 48 horas después de la activación aumentan de tamaño y se desarrollan a linfoblastos que sufren varias divisiones (véanse los detalles de la activación en secciones anteriores de este cap., pág. 413). Así, después de cinco días se observa gran cantidad de linfoblastos en la corteza profunda, que entonces se diferencian a linfocitos Th efectoros y memoria, por lo que también se encuentra gran cantidad de pequeños linfocitos en la corteza profunda. Si el antígeno extraño es intracelular, lo cual ocurre con frecuencia, por ejemplo con virus, también se infectan las células dendríticas, que presentan el virus relacionado con moléculas de CMH clase I y



así inician la activación de los linfocitos Tc. Con la ayuda de los linfocitos Th (de tipo TH<sub>1</sub>), se activan por completo los linfocitos Tc y se transforman en linfoblastos proliferantes. Las células formadas se diferencian en linfocitos citotóxicos efectores (CTL) y linfocitos Tc memoria, que representan parte de la cantidad incrementada de pequeños linfocitos en la corteza profunda. Las células efectoras formadas abandonan en gran número el ganglio linfático y, dado que la diferenciación modifica la expresión de las moléculas de adhesión, las células se ubican en las zonas inflamadas (véase recirculación en la introducción de este capítulo) donde comienzan a combatir el antígeno.

Al mismo tiempo que ocurre esta parte celular de la respuesta inmunológica en el ganglio linfático, casi siempre también tiene lugar rápidamente después de la activación de los linfocitos Th una *activación de los linfocitos B no comprometidos*, con el consiguiente inicio de una respuesta inmunológica humoral. La primera fase de esta respuesta *también comienza en la corteza profunda*, dado que linfocitos B no comprometidos allí ubicados, con receptores específicos para el antígeno en cuestión reaccionan con él (cabe recordar que los linfocitos B pueden reconocer el antígeno solo, sin su presentación unida a una molécula de CMH). Los linfocitos B no comprometidos son reclutados por migración desde los folículos primarios en la corteza hacia la corteza profunda o por pasaje a través de la pared de las vénulas poscapilares de endotelio alto. Después de unirse al antígeno, los linfocitos B no comprometidos lo captan por endocitosis mediada por receptor y lo presentan a los linfocitos Th activados (de tipo Th<sub>2</sub>) o a linfocitos Th no comprometidos que así se activan por presentación del antígeno. En ambos casos, el conjugado de linfocitos T y B con contacto físico entre sí conduce a la activación del linfocito B como consecuencia de la función auxiliar del linfocito Th, por lo que el linfocito B se diferencia a linfoblasto y sufre proliferación durante los siguientes 4-5 días. De este modo se generan **pequeños focos** en la corteza profunda, y las células plasmáticas que allí se forman secretan anticuerpos (IgM e IgG) que llegan al torrente sanguíneo con la linfa eferente. Durante la respuesta inmunológica primaria la mayor parte del anticuerpo formado por las células plasmáticas proviene de estos focos. Gradualmente tiene lugar la migración de las células plasmáticas hacia la médula, donde se ubican en los cordones medulares.

Pocos días después de la formación de los pequeños focos en la corteza profun-

da, *una pequeña cantidad de los linfocitos B y Th activados abandona los pequeños focos primarios y migra a los folículos primarios de la corteza externa*. Tras la activación total de los linfocitos B, con formación de un conjugado con los linfocitos Th, los linfocitos B se transforman en linfoblastos, que comienzan a sufrir muy activa proliferación en la porción central del folículo primario. Estos linfoblastos también se denominan **centroblastos**, y su proliferación causa *proliferación de un centro germinativo* en el folículo, que así se transforma en un folículo secundario. En este proceso, los linfocitos T originales, no activados (no específicos para el antígeno en cuestión), son empujados hacia la periferia del folículo, donde conforman la condensación periférica que incluye a la calota. Los centroblastos en proceso de proliferación se desplazan en forma gradual hacia una mitad del centro germinativo, donde generan la zona oscura, mientras que gran número de pequeños linfocitos originados como sucesores de las células en proceso de proliferación, y denominados **centrocitos**, migran hacia la mitad contraria del centro germinativo, donde, junto con numerosas células dendríticas foliculares allí presentes, forman la zona clara.

Durante la proliferación, los centroblastos sufren hipermutación somática con **maduración por afinidad** (véase p. 420), por lo que los centrocitos generados adquieren diferente afinidad por el antígeno ingresante (si bien todos son específicos para ese antígeno, también tienen distinta capacidad de unión). A continuación, en la zona clara tiene lugar una selección, dado que los centrocitos reaccionan con el antígeno unido a la superficie de las células dendríticas, y todos los centrocitos sin capacidad de unirse al antígeno o con baja afinidad por él son descartados y sufren muerte por apoptosis, para después ser fagocitados por los macrófagos. Sólo una cantidad menor de los centrocitos con elevada afinidad por el antígeno son seleccionados para proseguir la diferenciación, con formación de linfocitos B memoria y plasmablastos. Algunos linfocitos B memoria permanecen en el folículo y pasan a formar parte de la condensación periférica que incluye la calota, pero el resto abandona el ganglio linfático por las vías linfáticas eferentes y recirculan. Los plasmablastos migran hacia la médula, donde se diferencian en células plasmáticas y se ubican en los cordones medulares.

Una vez seleccionados los centrocitos con elevada afinidad para su diferenciación, pueden sufrir **variación de clase**, por lo que la cadena pesada varía de un isotipo a otro, mientras que la porción variable



permanece sin modificaciones, es decir, no se modifica la especificidad por el antígeno (véase pág. 418). Por ejemplo, de este modo una molécula de IgM se puede transformar en una molécula de IgG con la misma especificidad. La variación de clase depende del medio en que tiene lugar la proliferación, y así las células plasmáticas originadas en los ganglios intestinales casi todas producirán IgA, mientras que las células plasmáticas generadas, por ejemplo, en el bazo, casi exclusivamente producen IgG.

Es típico que los centros germinativos comiencen a aparecer alrededor de una semana después de la exposición al antígeno, y experimentos han demostrado que *todos los linfocitos B de cada centro germinativo se originan a partir de una única célula o de unos pocos linfocitos B activados, y todos son específicos para el mismo antígeno.*

Una vez interrumpido el estímulo antigénico, por ejemplo por eliminación de la infección, involucionan los centros germinativos y los linfocitos B parecen sufrir muerte celular programada.

Durante la respuesta inmunológica se observa un notable incremento de la corteza profunda, al mismo tiempo que se forman los centros germinativos, por lo que aumentan de tamaño los folículos y, en consecuencia, todo el ganglio linfático. El grado de modificación de las cortezas profunda y externa depende del tipo de estimulación antigénica y la reacción es más notable en la corteza profunda en una respuesta inmunológica a predominio celular (donde dominan los linfocitos T en proceso de proliferación), por ejemplo debido a un trasplante de piel genéticamente incompatible.

El aumento de tamaño del ganglio linfático también se debe a que *la estimulación antigénica incrementa la intensidad de la recirculación*, por lo que es mayor la cantidad de linfocitos que atraviesan el ganglio linfático desde el torrente sanguíneo, con mayor probabilidad de que lo encuentren los linfocitos no comprometidos específicos para el antígeno. Así, durante la respuesta inmunológica, en la linfa eferente se detectan anticuerpos secretados por las células plasmáticas generadas en el ganglio linfático y también se observa gran cantidad de linfocitos, como consecuencia de la mayor circulación y de la formación de nuevos linfocitos por los procesos proliferativos durante la respuesta inmunológica.

Ante una **respuesta inmunológica secundaria** por un nuevo ingreso al organismo del mismo antígeno extraño que desencadenó la reacción inmunológica primaria, se observan los mismos procesos antes descritos, pero *mucho más rápidos y*

*más intensos.* Como se vio antes, esto se debe a que existe un gran clon de linfocitos T y B memoria específicos para el antígeno en cuestión y a que es más fácil activar los linfocitos memoria. No obstante, es muy importante que *ya existan anticuerpos circulantes con elevada afinidad* por el antígeno, por lo que grandes cantidades de complejo antígeno-anticuerpo llegan hasta los ganglios linfáticos regionales con la linfa aferente. Allí se unen con la superficie de las prolongaciones de las células dendríticas foliculares donde son retenidos durante períodos prolongados, hasta años. En consecuencia, tiene lugar una activación notable de los linfocitos B, por lo que las células dendríticas foliculares, cuyas prolongaciones presentan engrosamientos como cadenas de perlas, liberan las "perlas" como estructuras limitadas por membrana densamente cubiertas por complejos de antígeno-anticuerpo en la superficie. Estas estructuras, denominadas **iccosomas** son captadas por los linfocitos B por endocitosis mediada por receptores después de la unión del antígeno, ubicado sobre la superficie del iccosoma, con los receptores de superficie del linfocito B. Además, es característico de la respuesta inmunológica secundaria (y una posible terciaria, y las posteriores) que la mayor parte de la gran cantidad de plasmablastos que ahora se forman abandonen el ganglio linfático y se ubiquen en la médula ósea, donde se diferencian en células plasmáticas secretoras de anticuerpo. Así se demostró que hasta el 90% de las moléculas de anticuerpo producidas por inmunizaciones repetidas provienen de estas células plasmáticas en la médula ósea.

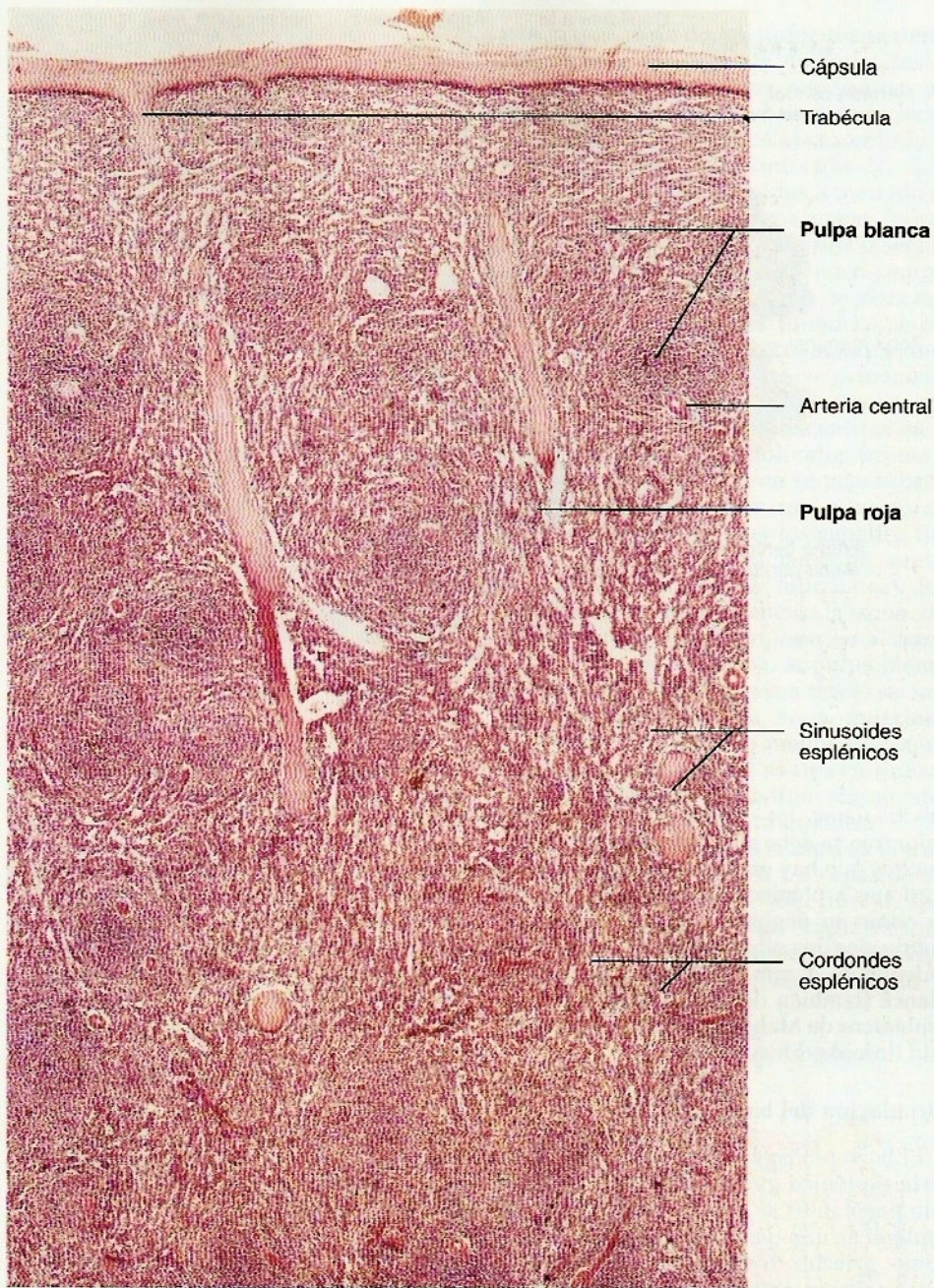
## Bazo

El bazo (lat. *lien*; gr. *splen*) es un *órgano linfoide secundario* localizado en la parte superior del abdomen, por debajo de la cúpula diafragmática izquierda. El peso es muy variable, en un adulto es de 150 a 200 g, con un tamaño de alrededor de 4 × 8 × 12 cm.

Al igual que los ganglios linfáticos, el bazo tiene características de filtro complejo, pero está *interpuesto en el torrente sanguíneo*. El bazo elimina de la sangre las células sanguíneas dañadas y las partículas extrañas, y es asiento de las reacciones inmunológicas frente a antígenos transportados por la sangre. Estos antígenos son captados por células presentadoras de antígeno y se fijan a la superficie de células dendríticas foliculares, por lo que son retenidas, del mismo modo que los antígenos que ingresan con la linfa son retenidos en los ganglios linfáticos.



Fig. 16-22. Fotomicrografía de una sección del bazo. Corte coloreado con hematoxilina-eosina. x30.



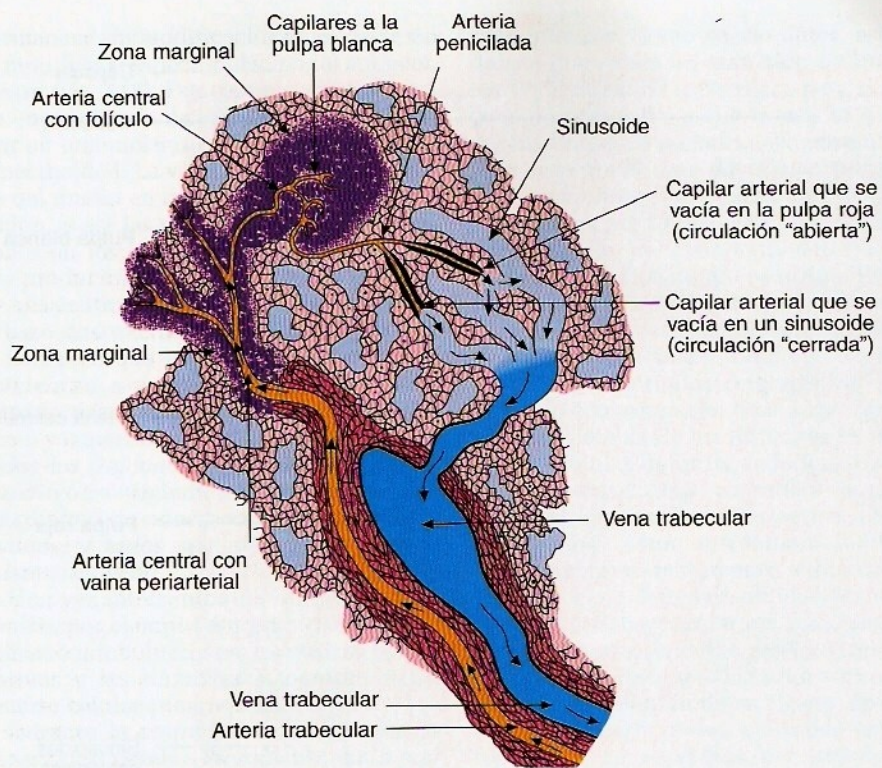
### Características histológicas del bazo

El bazo está rodeado por una **cápsula** de tejido conectivo denso de colágeno (fig. 16-22) en la que además se distingue escasa musculatura lisa. Desde la cápsula se extienden numerosas **trabéculas** de tejido conectivo denso hacia el interior del parénquima, al que confieren rigidez y que así se divide en gran cantidad de secciones comunicadas entre sí. En la porción de la superficie medial orientada hacia el estómago se encuentra una hendidura alargada, el **hilio**, donde la cápsula

está muy engrosada. A través del hilio penetran al órgano vasos sanguíneos, vías linfáticas y nervios.

El parénquima se denomina **pulpa** del bazo (lat. *pulpa*, denomina la porción grasa o carnosa del organismo, pero en anatomía se aplica al parénquima blando). Mediante un corte transversal de un bazo fresco se distingue la mayor parte de la pulpa como una masa blanda, de color rojo oscuro, la **pulpa roja**, por su histología compuesta por grandes vasos sanguíneos irregulares de paredes delgadas, los **sinusoides esplénicos**, separados por placas o cordones





**Fig. 16-23.** Dibujo esquemático de la **circulación sanguínea esplénica** (Según Ham.)

nes tisulares, los *cordones esplénicos*. El color rojo se debe a la gran cantidad de eritrocitos que hay en los sinusoides y en los cordones esplénicos. Dispersas en la pulpa se observan pequeñas zonas ovales o redondeadas de color gris blanquecino de alrededor de 1 mm de diámetro, la **pulpa blanca** (también denominada **corpúsculos esplénicos de Malpighi**), compuesta por tejido linfoide difuso y folicular.

#### Circulación del bazo

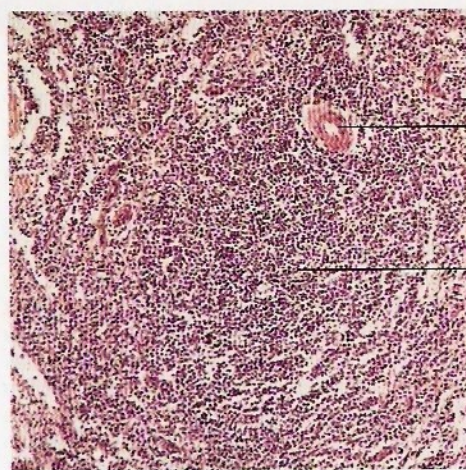
El bazo recibe sangre arterial por la **arteria esplénica** que penetra por el hilio, y que poco antes se divide en varias **ramas esplénicas** que penetran en las trabéculas como **arterias trabeculares** (fig. 16-23). Estas arterias continúan en la pulpa blanca, donde se denominan **arterias centrales**, y cuyas ramificaciones casi todas terminan en la zona marginal entre las pulpas roja y blanca. El tronco principal continúa hasta la pulpa blanca, donde la sangre pasa a los **sinusoides esplénicos**, que se vacían en las **venas de la pulpa**, que pasan a las trabéculas como **venas trabeculares**. Estas forman la **vena esplénica** en el hilio, que abandona el bazo.

En el hombre sólo se encuentran **vías linfáticas** en la cápsula y en las trabéculas. Dado que el bazo está interpuesto en el torrente sanguíneo, *sólo posee vías linfáticas eferentes*, al igual que todos los demás órganos, salvo los ganglios linfáticos.

#### Pulpa blanca

La pulpa blanca está compuesta por tejido *linfoide* que, bajo la forma de **vainas linfoides periarteriales (VLP)** rodean los vasos arteriales desde que abandonan las trabéculas y casi hasta la formación de los capilares (figs. 16-22 y 16-23). Las vainas son cilíndricas y la denominación arteria central se debe a la ubicación casi central de este vaso en las vainas cilíndricas. Las

**Fig. 16-24.** Fotomicrografía de una **arteria central de la pulpa blanca del bazo**. Corte coloreado con hematoxilina-eosina.  $\times 110$ .

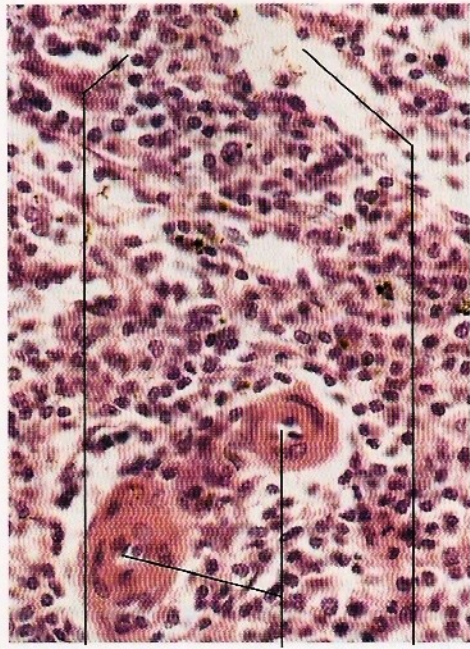


Arteria central

Folículo linfático (corpúsculo esplénico de Malpighi)



Fig. 16-25. Fotomicrografía de una arteria penicilada de la pulpa roja del bazo. Corte coloreado con metaxilina-eosina. 40x.



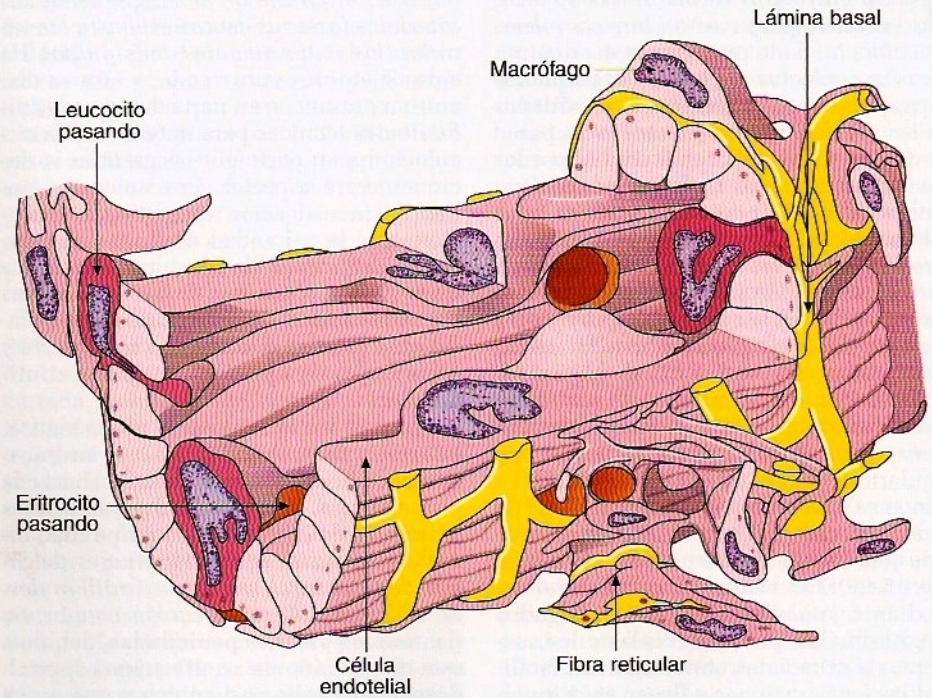
Cordón esplénico      Arteria penicilada      Sinusoide

vainas linfoides corresponden a la adventicia de otros vasos arteriales. Al igual que en los ganglios linfáticos, el retículo se compone de células y fibras reticulares. Las células libres son en su mayor parte pequeños linfocitos, pero también hay numerosos macrófagos y células dendríticas interdigitantes. La estructura recuerda a la corteza profunda de los ganglios linfáticos

y la mayor parte de los linfocitos pertenecen al pool recirculante de linfocitos T. Las vainas periarteriales representan así la *zona dependiente del timo* en el bazo. En su mayor parte, las células son linfocitos Th, y el resto son linfocitos Tc. A lo largo de las vainas linfoides a menudo se observan ensanchamientos como folículos linfáticos, ya sean primarios o secundarios (frecuentes) que contienen centros germinativos. Desde el punto de vista macroscópico, los folículos linfáticos se observan como las zonas gris blanquecinas redondeadas de pulpa blanca. A menudo, los folículos desplazan a las arterias centrales hacia una posición excéntrica en la vaina periarterial. Los folículos primario y secundario contienen en su mayor parte linfocitos B y tienen la misma estructura y composición celular que los ganglios linfáticos ya descritos (así también contienen células dendríticas foliculares). Representan, en consecuencia, la *zona dependiente de la médula ósea en el bazo*. Por su parte más externa, la pulpa blanca limita contra la pulpa roja a través de una zona de transición, la **zona marginal**, donde las células están menos empaquetadas. La zona marginal es rica en linfocitos B y también se encuentran abundantes células dendríticas interdigitantes.

En realidad, la **arteria central** es una arteriola con un pared con 1-2 capas de células musculares lisas (fig. 16-24), que emite numerosas *ramas* radiales que transcurren hacia la periferia de la pulpa blanca. Algunas de las ramas irrigan la

Fig. 16-26. Dibujo esquemático que muestra en sus dimensiones las características ultraestructurales de un sinusoide esplénico humano. Nótese las grandes fenestraciones semejantes a ciaras en la membrana basal y la carencia de complejos de unión de las células endoteliales, por lo que se observan numerosas células sanguíneas travesando la pared sinusoidal. (Según Chen y Weiss.)





pulpa blanca, pero la mayoría corren hacia la zona marginal. Por último, algunas de las ramas abandonan por completo la pulpa blanca y terminan en la pulpa roja. Incluso el *tronco principal* de la arteria central se divide como en un pincel antes o después de llegar a la pulpa roja (véase más adelante).

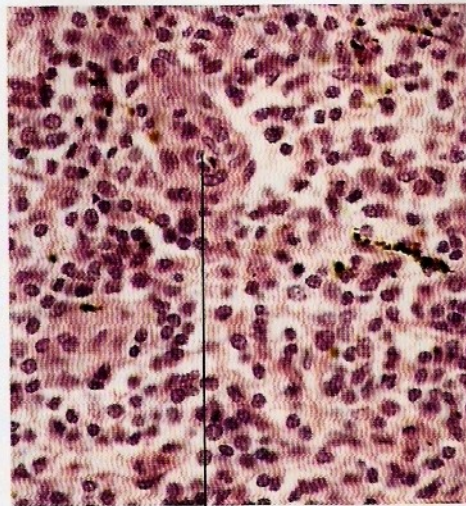
### Pulpa roja

La mayor parte de la pulpa roja está compuesta por los sinusoides, separados por cordones esplénicos.

Los **cordones esplénicos** son cordones coherentes o placas de tejido que ocupan el espacio entre los sinusoides (fig. 16-25). Conforman una masa tisular semejante a una esponja, donde los espacios están formados por los sinusoides. Los cordones están compuestos por un retículo de fibras y células reticulares, en cuyas mallas se encuentran *todos los tipos de células sanguíneas*, dado que la mayor parte de los vasos arteriales se vacían en los cordones (véase más adelante). También hay gran cantidad de macrófagos y células plasmáticas.

Los **sinusoides esplénicos** se pueden considerar como una forma modificada de capilares de gran diámetro, hasta de unos 50  $\mu\text{m}$  (fig. 16-25), compuestos por *células endoteliales* alargadas con extremos ahuecados paralelos al eje longitudinal del sinusoides (fig. 16-26). En un corte transversal de un sinusoides aparecen las células endoteliales con forma redondeada o casi cúbica. Las células endoteliales están en contacto entre sí a través de las superficies laterales, pero *casi no hay complejos de contacto*, dado que sólo se encuentran escasos contactos de oclusión pequeños correspondientes a los extremos afilados de las células. En consecuencia, la pared sinusoidal es atravesada con facilidad por los elementos figurados de la sangre, que pasan entre las células endoteliales. Estas células poseen un citoesqueleto bien desarrollado que les confiere rigidez, pero que quizá también permita que las células varíen su forma, lo cual resulta en modificaciones del tamaño de las hendiduras intercelulares.

Alrededor del endotelio se encuentra una *lámina basal* con *grandes fenestraciones como hendiduras*, dispuestas con regularidad, por lo que la lámina basal (en humanos) casi adquiere características de banda circular de 1  $\mu\text{m}$  de diámetro, separada por fisuras de hasta 5  $\mu\text{m}$  de ancho (fig. 16-26). Las bandas circulares se unen mediante escasos filamentos delgados longitudinales, pero las células y las sustancias particuladas atraviesan con facilidad las fenestraciones y llegan así a los si-



Capilar envainado

Fig. 16-27. Fotomicrografía de un capilar envainado o "elipsoide" en la pulpa roja del bazo. Con colorado con hematoxilina-eosina.  $\times 440$ .

nosoides de los cordones esplénicos. En algunos casos, las hendiduras entre las bandas circulares tienen apenas 0,5  $\mu\text{m}$  de ancho, por lo que los eritrocitos deben exhibir flexibilidad máxima para pasar por esas hendiduras angostas. Los eritrocitos anormales o "envejecidos" y desgastados son más rígidos que los normales, por lo que se pueden lesionar o destruir en los cordones esplénicos, donde son fagocitados por los macrófagos (véase con mayor detalle bajo histofisiología).

### Circulación intermedia del bazo

Se entiende por circulación intermedia del bazo el *pasaje de la sangre desde las arteriolas (arterias centrales) hasta las vénulas (las venas menores de la pulpa)*. Ha sido objeto de controversia, y aún se discute su presencia, en parte debido a las dificultades técnicas para determinar la circulación y en parte por las grandes variaciones entre especies. Los nuevos métodos de investigación que utilizan mediciones de la velocidad de flujo y microscopía electrónica de barrido de modelos de perfusión obtenidos de bazos humanos normales frescos han arrojado mayor claridad al brindar información más nueva y segura, que se intentará integrar a continuación.

Como se vio al estudiar la pulpa blanca, la **arteria central** emite durante su transcurso numerosas ramas radiales hacia la pulpa blanca, para por último, justo antes o después de ingresar en la pulpa roja, *dividirse en varias ramas terminales delgadas de transcurso recto, que irradian desde un punto de ramificación común*. Se denominan **arterias peniciladas**, debido a esta disposición de ramificación especial. Poseen endotelio casi cúbico y una única



capa de musculatura lisa (fig. 16-25). Cada pincel se divide en gran cantidad de capilares arteriales de endotelio bastante alto, que pueden estar rodeados por una vaina elipsoide de macrófagos y fibras reticulares, denominada **elipsoide**. Los capilares con elipsoide circundante se denominan **capilares envainados** (fig. 16-27). *La mayor parte de los capilares arteriales se vacían en los cordones de la pulpa roja, como un "embudo abierto", mientras que algunos continúan a los sinusoides.* El vaciamiento directo de la sangre de los capilares arteriales a la pulpa roja se denomina "**circulación abierta**", mientras que (como es normal en otros sitios del organismo), la continuación de los capilares arteriales en los sinusoides se denomina "**circulación cerrada**" (fig. 16-23).

Las ramas de la arteria central se emiten en sentido radial, y algunas forman una red capilar que irriga la pulpa blanca, incluso los folículos, pero la mayoría transcurre hacia la zona marginal, donde forma la red capilar. Los capilares de la pulpa blanca y la zona marginal se vacían en el **seno marginal** localizado entre la pulpa blanca y la zona marginal más periférica. El espesor del seno marginal es de sólo 5-10 µm, por lo que tiene características de espacio de hendidura, recubierto por endotelio. La pared es discontinua hacia la zona marginal, dado que las células sanguíneas, incluso los eritrocitos, son capaces de atravesar la pared externa y pasar a la zona marginal. El seno marginal es difícil de distinguir en los preparados histológicos comunes. La sangre del seno marginal pasa, en su mayor parte, directamente a la pulpa roja e ingresa así a la circulación abierta, pero una porción menor se vacía en el **seno cavernoso perimarginal**, compuesto por espacios vasculares comunicantes aplanados, con características similares a las del seno marginal, que se ubican justo por fuera de la zona marginal. La sangre del seno cavernoso perimarginal se vacía en los sinusoides de la pulpa roja, es decir, en la circulación cerrada.

Se ha demostrado que alrededor del 90% de la sangre que atraviesa el bazo *por unidad de tiempo* pasa por la circulación cerrada, donde el período de tránsito es del orden de unos 2 minutos. No obstante, como se vio antes, gran parte de los capilares arteriales terminan en la circulación abierta y la mayoría de la sangre que, en *determinado momento* se encuentra en el bazo, pertenece a este pool que lentamente filtra a través de la pulpa roja para pasar a los sinusoides. En este caso, el tiempo de pasaje es de 30 a 60 minutos y es aquí donde el bazo ejerce sus funciones filtrantes, con captación de eritrocitos de-

teriorados, como se mencionó antes. Por último, *los vasos de la zona marginal, sobre todo el seno marginal, es sitio de migración de los linfocitos recirculantes*, donde los linfocitos T migran hacia las vainas perilinfoides, mientras que los linfocitos B migran hacia los folículos primarios en la periferia de las vainas. Después de una permanencia de unas 5 horas, abandonan el bazo. También antígenos extraños transportados por el torrente sanguíneo, por ejemplo, bacterias, atraviesan las paredes de los vasos de la zona marginal, por lo que las células dendríticas interdigitantes allí ubicadas pueden captar el antígeno y presentarlo a los linfocitos Th no comprometidos recirculantes en la vaina periarterial, por donde se desplazan las células dendríticas.

## Histogénesis

El primer signo de primordio de bazo aparece como un pequeño engrosamiento del mesénquima del mesogastrio dorsal del feto humano de cinco semanas. Durante el crecimiento posterior se diferencian las células mesenquimáticas y forman el retículo de las pulpas blanca y roja, mientras que los linfocitos en parte tienen origen en el timo (linfocitos T) y en parte se originan en la médula ósea (linfocitos B); esto último también vale para los macrófagos y las células dendríticas. El primordio del bazo pronto recibe una rica irrigación sanguínea y alrededor de la quinta semana de vida fetal ya se distinguen con claridad las vainas linfoides periarteriales, mientras que los sinusoides recién se detectan más tarde. Los folículos secundarios sólo aparecen después del nacimiento, en relación con la exposición a antígenos extraños (véase con mayor detalle bajo histofisiología).

Como se vio en el capítulo 10, el bazo fetal es hemopoyético (sobre todo eritropoyético) durante un período en el segundo trimestre del embarazo. No obstante, la actividad hemopoyética disminuye después del quinto mes de vida fetal y después del nacimiento sólo tiene lugar la formación de linfocitos. En casos patológicos, por ejemplo leucemias, el bazo nuevamente puede adquirir capacidad hemopoyética, condición denominada **metaplasia mielóide**.

En mamíferos es escasa la *capacidad regenerativa del bazo* después de una lesión local. Las ramas esplénicas de la arteria esplénica poseen características de arterias terminales por su fisiología y el cierre de una rama mayor causa infarto, que cura con formación de cicatriz de tejido conectivo.



A menudo se forman **bazos secundarios** capaces de hipertrofiarse (en forma compensatoria) hasta cierto punto si se extirpa el bazo.

## Histofisiología

### Función filtrante

La base de la función filtrante del bazo es el pasaje de gran parte de la sangre a través de las mallas del retículo de la pulpa roja, por lo que los elementos figurados y el plasma entran en íntimo contacto con los macrófagos allí ubicados, al mismo tiempo que disminuye la velocidad de flujo.

Así, el bazo elimina *sustancias particuladas* de la sangre. Si, por ejemplo, se inyectan por vía endovenosa partículas de carbón o macromoléculas extrañas, éstas son eliminadas rápidamente del torrente sanguíneo por el bazo, dado que el material es fagocitado por los macrófagos de la zona marginal y de la pulpa roja.

También son filtradas *células* en el bazo. Así, los macrófagos esplénicos pueden eliminar *bacterias* de la sangre por fagocitosis, y las bacteriemias (presencia de bacterias en la sangre circulante), complicaciones de ciertas infecciones que ponen en peligro la vida humana, son más frecuentes después de la esplenectomía (extirpación del bazo), en especial si ésta se realiza en la infancia. Los *eritrocitos* que se encuentran en las últimas etapas de su ciclo vital o están deteriorados son retenidos en los cordones esplénicos y fagocitados por los macrófagos. En estas células se separa el hierro que, unido a la proteína plasmática transferrina, es transportado hacia la médula ósea, donde se reutiliza para nuevos eritrocitos. Parte del hierro es almacenado en los macrófagos como ferritina o hemosiderina, de fácil acceso para el transporte a la médula ósea cuando se requiera. La porción hemo es degradada por los macrófagos a bilirrubina que es transportada al hígado, unida a la albúmina plasmática. En las células hepáticas es transformada en glucurónido de bilirrubina que se elimina con la bilis.

Durante el pasaje a través de la pared del sinusoides, ésta ejerce también la función de "descarozado" (ing. "petting function"), por la cual los restos de núcleos celulares o mitocondrias, demasiado rígidos para ser deformados, son eliminados junto con una pequeña porción del eritrocito durante el pasaje a través de las muy estrechas hendiduras de las paredes de los sinusoides y quedan en la pulpa roja, donde son fagocitados por los macrófagos. En consecuencia, el incremento de

estos componentes en los eritrocitos puede expresar la disminución de la función esplénica.

Las *plaquetas sanguíneas* también son atrapadas en el bazo, donde se almacenan en gran cantidad como pool de reserva (en un bazo normal, hasta la tercera parte de la cantidad total de plaquetas sanguíneas). Se desconoce si el almacenamiento tiene lugar en los sinusoides o en el espacio de la pulpa. Este depósito de plaquetas sanguíneas es liberado nuevamente a la sangre frente a la necesidad aguda, por ejemplo en situaciones de estrés, en las cuales puede haber mayor necesidad de ellas para detener una hemorragia.

Las especies animales con cápsula esplénica contráctil (p. ej., el perro) pueden almacenar eritrocitos, que son liberados a la sangre por contracción del bazo en situaciones agudas. En el hombre el bazo sólo tiene escasa importancia como depósito de eritrocitos (el bazo humano sólo contiene alrededor del 3% de la cantidad total de eritrocitos del organismo).

### Funciones inmunológicas

El bazo reacciona sobre todo con una respuesta inmunológica frente a *material antigénico* (bacterias, virus o macromoléculas extrañas) que ingresa al *torrente*

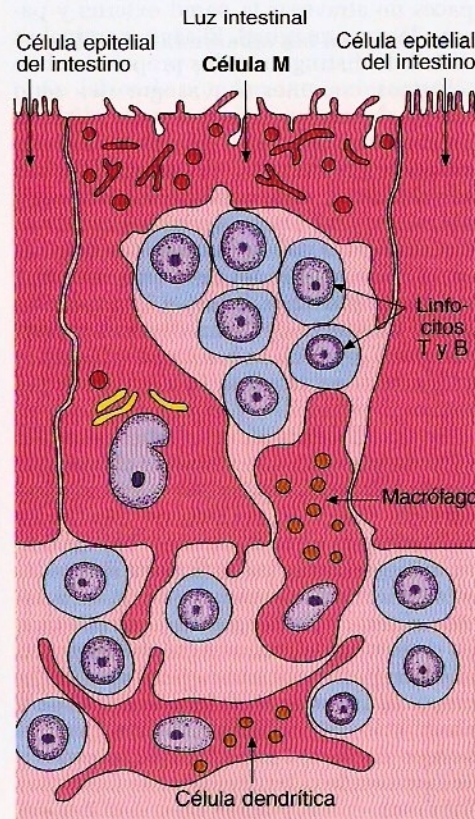


Fig. 16-28. Dibujo esquemático de una célula M en el epitelio intestinal.



sanguíneo. Ésto tiene gran importancia, dado que estas partículas no serían atrapadas en los demás órganos linfoides secundarios, en especial los ganglios linfáticos, que sólo reciben el antígeno con la linfa. Si falta la función del bazo, por ejemplo tras su extirpación, las bacterias en la sangre podrán formarse en gran cantidad sin desencadenar una respuesta inmunológica y es especialmente esta condición que causa el mayor riesgo de infecciones que ponen en peligro la vida, después de la esplenectomía, sobre todo cuando se realiza en la infancia. En consecuencia, se recomienda vacunar a las personas esplenectomizadas contra neumococos (la mayoría de las infecciones graves, entre ellas, meningitis, son causadas en estos pacientes por la bacteria *Streptococcus pneumoniae*) y quizá tratar con antibióticos preventivos durante toda la vida. Estas condiciones también son la causa de que, en lo posible, hoy se intente por todos los medios posibles mantener el bazo tras lesiones que lo afecten, en especial en niños.

Los rasgos morfológicos y los procesos celulares de las reacciones inmunológicas en el bazo se corresponden con las relaciones descritas para un ganglio linfático. Las reacciones tienen lugar en la pulpa blanca, dado que, tras pasar a la zona marginal, el antígeno extraño es captado por células dendríticas interdigitantes que allí se encuentran. Estas células migran hacia la vaina periarterial, donde activan los linfocitos Th, y luego los linfocitos Tc y B. Al igual que en el ganglio linfático, en la vaina periarterial se forman pequeños focos, desde donde los linfocitos T y B activados migran hacia los folículos primarios y allí dan origen a la formación de centros germinativos (véanse con mayor detalle las reacciones en la descripción bajo ganglios linfáticos).

## Tejido linfoide asociado a mucosas (MALT)

El **tejido linfoide asociado a mucosas (MALT)** (ing. *mucosa-associated lymphoid tissue*) es una denominación común dada a una parte muy notable del sistema inmune, relacionada con las mucosas del tracto digestivo, las vías aéreas y el sistema urogenital, bajo la forma de linfocitos y tejido linfoide. La gran superficie de estas mucosas, muy fáciles de lesionar y en constante contacto con antígenos extraños, sobre todo en el tracto gastrointestinal y las vías aéreas, es controlada por esta avanzada del

sistema inmune, cuya importancia se destaca, por ejemplo por el hecho de que la cantidad de células plasmáticas en el MALT en conjunto es mucho mayor que la cantidad total de células plasmáticas en la médula ósea, los ganglios linfáticos y el bazo juntos.

En su estructura, el MALT presenta notables variaciones, desde linfocitos ubicados entre las células de los epitelios, pasando por cúmulos difusos y foliculares en la lámina propia de las mucosas, hasta estructuras más organizadas en el tracto digestivo, que forman amígdalas, placas de Peyer y el apéndice (se verán las características histológicas en el cap. 18). El **tejido linfoide asociado al intestino (GALT)** (ing. *gut-associated lymphoid tissue*) ha sido objeto de intensos estudios, por lo que se verá con mayor detalle como ejemplo del MALT. La capa epitelial orientada hacia la luz contiene **linfocitos intraepiteliales (IEL)** de los cuales la mayoría son linfocitos Tc, en gran parte activados, es decir, CTL (véase antes en este capítulo), que representan una línea avanzada de defensa contra patógenos infecciosos. En las zonas difusas, la lámina propia contiene gran cantidad de células plasmáticas, linfocitos Th activados y macrófagos, mientras que los linfocitos B se encuentran en folículos solitarios y en las placas de Peyer, más organizadas (véase también fig. 18-54), como folículos primarios y secundarios con centros germinativos.

Las zonas más estructuradas del tejido asociado a mucosas (incluso GALT), donde se encuentran folículos linfáticos solitarios o como placas de Peyer *no reciben vías linfáticas aferentes*. Como eslabón en la inmunidad inespecífica, la estrecha unión entre las células epiteliales mediante contactos de oclusión lleva a que (por fortuna) sea muy difícil que los antígenos atraviesen el epitelio. En correspondencia con las zonas foliculares, denominadas **sitios inductivos**, aparecen células en el epitelio superior, denominadas **células M** (debido a micropliegues en lugar de microvelosidades en la superficie celular) especializadas en lo que se refiere al transporte de muestras de antígenos extraños desde la luz del tracto digestivo, las vías aéreas y las vías urinarias hacia el tejido linfoide asociado a mucosas subyacente (fig. 16-28). Las células M tienen profundas invaginaciones correspondientes a la membrana celular basolateral, donde se ubican cúmulos de linfocitos T y B, y macrófagos. Las células M captan antígenos lumenales por endocitosis y los transportan en vesículas hasta la membrana basolateral, donde se vacían al espacio intercelular. Las células M expresan moléculas de



CMH clase II en su superficie, pero se desconoce si por sí mismas son capaces de tratar el antígeno y presentarlo sobre las superficies celulares basolaterales. No obstante, se ha demostrado que *Vibrio cholerae* (la bacteria causal del cólera) es liberado al espacio extracelular, donde es captado por macrófagos, que luego presentan el antígeno a los linfocitos de los folículos linfáticos en la lámina propia. Esto causa, también para otros antígenos, la formación de células plasmáticas, que abandonan los folículos linfáticos. La gran mayoría de las células plasmáticas secretan anticuerpos del tipo IgA, capaz de ser captado por las células epiteliales, donde se les adosa un polipéptido denominado **componente secretor**, con formación de un complejo de IgA y el componente secretor, en conjunto denominado **IgA secretora**. Esta sustancia es secretada a la luz, donde reacciona con el antígeno. Los precursores de las células plasmáticas productoras de IgA también pueden llegar al torrente sanguíneo por las vías linfáticas eferentes y localizarse en otras mucosas o glándulas (así, p. ej., se demuestra IgA en leche materna con especificidad por microorganismos del tracto digestivo de la madre). Como consecuencia de la gran cantidad de células plasmáticas en la lámina propia del tejido linfoide asociado a mucosas, es muy importante la cantidad de IgA secretada en las diversas secreciones mucosas (en humanos de unos 10 g por día).

Una cantidad discreta de células plasmáticas del MALT secreta IgG e IgM que se cree tienen funciones de defensa locales en la lámina propia. Además, algunas secretan IgE, que media la liberación de histamina por los mastocitos, por unión con su superficie (véase también cap. 8,

pág. 217). Los mastocitos también se encuentran en gran cantidad en las respectivas mucosas.

Algunos patógenos aprovechan las células M como vía de ingreso durante la invasión del microorganismo, por ejemplo el ya nombrado *Vibrio cholerae*, y también muchos tipos de *Salmonella* y el virus de la polio.

## Tejido linfoide asociado con la piel (SALT)

Del mismo modo, pero en mayor grado que las mucosas, la piel representa una superficie de ataque para microorganismos patógenos y otros antígenos extraños. Sin embargo, como eslabón en la inmunidad pasiva, la piel posee alto grado de impenetrabilidad para los microorganismos, como consecuencia de la capa córnea de la epidermis (véase cap. 17) pero, al igual que en las mucosas, hay un tejido linfoide asociado a la piel, **SALT**, (ing. *skin-associated lymphoid tissue*). Hay **linfocitos intraepidérmicos** correspondientes a los linfocitos intraepiteliales del MALT, pero en su mayor parte se encuentran linfocitos Th, y las células dendríticas presentadoras de antígeno aparecen como **células de Langerhans**. Además, los queratinocitos pueden ser inducidos a expresar moléculas de CMH clase II, por lo que es posible que puedan actuar como células presentadoras de antígeno. En la dermis subyacente hay una cantidad variable de linfocitos aislados, linfocitos Th y Tc, además de macrófagos. Se ha demostrado que la mayor parte de los linfocitos dérmicos son linfocitos activados o linfocitos memoria.



### Cuestionario sobre sistema inmunitario y tejidos y órganos linfoides

1. ¿Qué se entiende por tejido linfoides?
2. ¿Cómo se denominan los dos principales órganos linfoides y qué tipo de linfocitos no comprometidos se origina en cada uno de ellos?
3. Nombre algunos de los mecanismos de defensa que intervienen en la inmunidad congénita.
4. ¿Qué se entiende por antígeno?
5. ¿Cómo se denomina la porción de la molécula de anticuerpo relacionada con los efectos biológicos (funciones efectoras)?
6. ¿Cómo se denominan las dos poblaciones principales de linfocitos?
7. ¿Cuál es la denominación del grupo de genes estrechamente acoplados que codifican el llamado sistema fuerte de antígeno de tipos de tejido?
8. ¿Cómo se produce la presentación de un antígeno por la vía endocítica?
9. ¿Cómo se presenta el antígeno en una infección viral?
10. ¿Cómo se compone el receptor de linfocito B?
11. ¿Qué tipo linfocitario se relaciona especialmente con la respuesta inmunológica humoral?
12. ¿Qué marcadores de superficie, designados con CD y un número, son característicos de los linfocitos Th y Tc, respectivamente?
13. ¿Qué capas embrionarias dan origen a las células reticulares epiteliales de la corteza y de la médula, respectivamente, del timo?
14. ¿En qué parte del timo aparecen con mayor frecuencia las células dendríticas interdigitantes?
15. Describa el aspecto de un corpúsculo de Hassall observado con un microscopio óptico.
16. ¿Cuál es la base estructural de la barrera hemato-tímica?
17. ¿En qué parte del timo existen las selecciones positiva y negativa, respectivamente?
18. ¿Qué porciones de un ganglio linfático representan las zonas dependiente e independiente del timo, respectivamente?
19. Describa las características de un seno en un ganglio linfático.
20. ¿Qué funciones tienen las células dendríticas foliculares?
21. ¿Qué se entiende por maduración por afinidad y dónde tiene lugar en el ganglio linfático?
22. ¿Qué función tienen los ganglios linfáticos, además de la inmunológica?
23. ¿Dónde se encuentran las zonas dependientes del timo y de la médula ósea, respectivamente, en el bazo?
24. ¿Cómo se denominan los dos componentes fundamentales de la pulpa roja del bazo?
25. ¿Cuáles son las características histológicas de los cordones del bazo, observadas con el microscopio óptico?
26. ¿Cómo llegan antígenos extraños al bazo?
27. ¿Qué ocurre con los eritrocitos durante la filtración de la sangre por la pulpa roja del bazo?
28. ¿Tiene importancia la extirpación del bazo? Fundamente su respuesta.
29. Enuncie ejemplos de tejido linfoides asociado a mucosas (MALT).
30. ¿Dónde se encuentran células M y qué función tienen?

### Lecturas adicionales sugeridas

- Anderson G, Moore NC, Owen JTT, Jenkinson EJ. Cellular interactions in thymocyte development. *Annu Rev Immunol.* 1996;14:73-99.
- Bendtsen K, Feldt-Rasmussen UF. Kemokiner og HIV-infektion. *Ugeskr Laeger.* 1997;159:1956-1957.
- Birkeland SA. Nyretransplantation. *Ugeskr Laeger.* 1998;160:794-799.
- Bockman DE. Development of the thymus. *Microsc Res Tech.* 1997;38:209-215.
- Boman HG. Människans egna antibiotika - det medfödda immunförsvaret. *Nord Med.* 1996;6:176-179.
- Brittenden J, Heys SD, Ross J, Eremin O. Natural killer cells and cancer. *Cancer.* 1996;77:1226-1243.
- Butcher EC, Weissman IL. Lymphoid tissues and organs. En *Fundamental Immunology*, 2ª ed. (ed. W.E. Paul), pp. 117-137. Raven Press Ltd., Nueva York 1989.



- Butcher EC, Picker LJ. Lymphocyte homing and homeostasis. *Science*. 1996;272:60-66.
- Caligaris-Cappio F, Ferrarini M. B cells and their fate in health and disease. *Immunology Today*. 1996;17:206-208.
- Cho Y, de Bruyn PPH. Internal structure of the postcapillary high-endothelial venules of rodent lymph nodes and Peyer's patches and the transendothelial lymphocyte passage. *Amer J Anat*. 1986;177:481-490.
- De Waal EJ, LHPM. Rademakers: Heterogeneity of epithelial cells in the rat thymus. *Microsc Res Tech*. 1997;38:227-236.
- Engelhard VH. How cells process antigens. *Sci Amer*. Agosto 1994, pp. 44-51.
- Groettrup M, Soza A, Kuckelkorn U, Kloetzel P-M. Peptide antigen production by the proteasome: complexity provides efficiency. *Immunology today*. 1996;17:429-435.
- Haurum JS. Det cellemedierede immunrespons. *Ugeskr Laeger*. 1995;157:3887-3893.
- Haynes BF. Human thymic epithelium and T cell development: current issues and future directions. *Thymus*. 1990;16:143-157.
- Janeway CA Jr, Travers P. *Immunobiology. The Immune System in Health and Disease*, 3<sup>a</sup> ed. Churchill Livingstone, Londres 1997.
- Kagnoff MF. Mucosal immunology: new frontiers. *Immunol Today*. 1996; 17:57-59.
- Klareskog L, Kärre K, Möller E, Wigzell H. Nobelprisen for opdagelsen af det cellemedierede immunforsvar. *Ugeskr Laeger*. 1996;158:7379-7383.
- Kristensen K. Vaccination af splenektomerede børn. *Ugeskr Laeger*. 1994;156:191-193.
- Kuby J. *Immunology*, 3<sup>a</sup> ed. W.H. Freeman and Company, Nueva York 1997.
- McLennan ICM. Germinal centers. *Annu Rev Immunol*. 1994;12:117-139.
- McMulin M, Johnston G. Long term management of patients after splenectomy. *BMJ*. 1993;307:1372-1373.
- Miskowiak J. Behandling af traumatiske miltlaesjoner. *Ugeskr Laeger*. 1996;158:6069.
- Neutra MR, Frey A, Kraehenbuhl J-P. Epithelial M cells: Gateways for mucosal infection and immunization. *Cell*. 1996;86:345-348.
- O'Brien SJ, Dean M. In search of AIDS-resistant genes. *Sci Amer*. Sept. 1997, pp. 28-35.
- Paul WE. Infectious diseases and the immune system. *Sci Amer*. Sept. 1993, pp. 57-63.
- Pedersen BK, Aladdin H, Ullum H. Virus Narrer droeberceller. *Ugeskr Laeger*. 1998;160:1811-1812.
- Pellas TC, Weiss L. Migration pathways of recirculating murine B cells and CD4<sup>+</sup> y CD8<sup>+</sup> T lymphocytes. *Amer J Anat*. 1990;187:355-373.
- Paerregaard A. Patogene tarmbakterier: Adhaesion og invasion. *Ugeskr Laeger*. 1997;159:1417-1422.
- Schmidt EE, MacDonald IC, Groom AC. Microcirculatory pathways in normal human spleen, demonstrated by scanning electron microscopy of corrosion casts. *Amer J Anat*. 1988; 181:253-266.
- Schwartz TW. 7TM-receptorer - fralugesans og nye hormoner til HIV-infektion. *Ugeskr Laeger*. 1997; 159:1239-1245.
- Ushiki T, Ohtani O, Abe K. Scanning electron microscopic studies of reticular framework in the rat mesenteric lymph node. *Anat Rec*. 1995;241: 113-122.
- Westermann J, Pabst R. How organ-specific is the migration of 'naive' and 'memory' T cells? *Immunol Today*. 1996;17:278-282.
- Zinkernagel RM, Bachmann MF, Kündig TM, Oehen S, Pirchet H, Hengartner H. On immunological memory. *Ann Rev Immunol*. 1996; 14:333-367.