



BIOLOGÍA CELULAR Y TISULAR

UNIDAD TEMÁTICA III

NOTAS DE SISTEMA INMUNITARIO (LINFOIDE)



SISTEMA INMUNITARIO O LINFOIDE

- ✓ Tiene a su cargo la defensa inmunitaria del cuerpo.
- ✓ Algunos de sus órganos componentes – *ganglios linfáticos, timo y bazo*- están limitados por cápsulas de tejido conectivo, en tanto que otros constituyentes, miembros del *sistema linfoide difuso*, no están encapsulados.
- ✓ Las células de estos órganos protegen el cuerpo contra macromoléculas, virus, bacterias y otros microorganismos invasores, y destruyen células transformadas viralmente.

SISTEMA INMUNITARIO

- ✓ El sistema inmunitario proporciona la segunda y la tercera líneas de defensa contra patógenos invasores; la primera es la piel.
- ✓ Esta segunda y tercera líneas de defensa son los sistemas inmunitarios innato y de adaptación.
- ✓ El *sistema inmunitario innato* es específico y está compuesto por:
 1. Un sistema de macromoléculas de origen sanguíneo conocido como *complemento*;
 2. Grupos de células llamadas *macrófagos* y *neutrófilos*, que fagocitan invasores;
 3. Otros elementos celulares, *células asesinas naturales (células NK)*, que destruyen las células tumorales e infectadas con virus, bacterias y parásitos.
- ✓ El *sistema inmunitario de adaptación* tiene a su cargo eliminar las amenazas por invasores específicos. El sistema inmunitario de adaptación no sólo reacciona contra un componente antigénico o un patógeno específico, sino que su capacidad para reaccionar contra ese componente particular mejora con las confrontaciones subsecuentes con el mismo.
- ✓ La respuesta inmunitaria de adaptación muestra cuatro propiedades distintas: *especificidad, diversidad, memoria y reconocimiento propio y no propio*.
- ✓ Los *linfocitos T*, *linfocitos B* y los macrófagos especializados conocidos como *células presentadoras de antígeno (APC)* inician y participan en la reacción inmunitaria de adaptación.
- ✓ Estas células se comunican con otras liberando moléculas de señalamiento conocidas como *citocinas*, que se liberan en respuesta a encuentros con sustancias extrañas llamadas *antígenos*.
- ✓ El reconocimiento por el sistema inmunitario de una sustancia extraña estimula una secuencia compleja de reacciones que dan por resultado la producción de *inmunoglobulinas*, o *anticuerpos*, que se unen al antígeno, o bien la inducción de un grupo de células especializadas en destruir la célula extraña o la célula propia alterada.
- ✓ La respuesta inmunitaria que depende de la formación de anticuerpos se denomina *respuesta inmunitaria humoral*, en tanto que la respuesta citotóxica se conoce como *respuesta inmunitaria mediada por células*.

INMUNOGENOS Y ANTIGENOS

- ✓ Una estructura extraña que puede despertar una respuesta inmunitaria que puede despertar una respuesta inmunitaria en un huésped particular se conoce como *inmunógeno*; un *antígeno* es una molécula que puede reaccionar con un anticuerpo con independencia de su capacidad para originar una respuesta inmunitaria.
- ✓ La región del antígeno que reacciona con el anticuerpo, o el *receptor de la célula T (TCR)*, se conoce como *epítipo*, o determinante antigénico.

SELECCIÓN Y EXPANSIÓN CLONALES

- ✓ El sistema inmunitario puede reconocer y combatir un número muy grande de antígenos diferentes, ya que durante el desarrollo embrionario se forma un número enorme de *clonas* de linfocitos por reordenamiento de los genes que codifican inmunoglobulinas o TCR.
- ✓ Las proteínas de la superficie celular que permiten que los linfocitos interactúen con antígenos son *anticuerpos unidos a membrana (receptores de célula B o inmunoglobulinas de superficie [SIG])* en el caso de las células B; y *TCR* en las células T.
- ✓ La respuesta inmunitaria comienza con lentitud y no es muy enérgica la primera vez que un organismo encuentra un antígeno; esta reacción se denomina *respuesta inmunitaria primaria*.
- ✓ Las exposiciones subsecuentes al mismo antígeno despiertan la *respuesta inmunitaria secundaria*, que inicia con rapidez y es mucho más intensa que la primaria.
- ✓ La mayor potencia de la reacción secundaria se debe al proceso de *memoria inmunitaria*, que es inherente al sistema inmunitario; esto se debe a que cuando las células B y T vírgenes se exponen a un anticuerpo proliferan para formar células activadas y células de memoria.
- ✓ Las *células activadas, células efectoras*, se encargan de llevar a cabo una respuesta inmunitaria; las derivadas de las células B se denominan *células plasmáticas* y producen y liberan anticuerpos. Las células efectoras que provienen de las célula T secretan citocinas o bien destruyen células extrañas o propias alteradas.
- ✓ Las *células de memoria*, expresan receptores de célula B (SIG) o TCR, que pueden interactuar con antígenos específicos.
- ✓ La formación de células de memoria después de la primera exposición a un antígeno incrementa el tamaño de la clona original, un proceso llamado *expansión clonal*.

Tolerancia inmunitaria.

- ✓ El sistema inmunitario puede reconocer macromoléculas que pertenecen a la persona y no intenta montar una respuesta inmunitaria contra ellas.
- ✓ Esta falta de acción se debe a la *tolerancia inmunitaria*.
- ✓ El mecanismo de esta última depende de destruir o incapacitar células que reaccionarían contra lo propio.

Inmunoglobulinas.

- ✓ Las *inmunoglobulinas (anticuerpos)* son glucoproteínas que inactivan antígenos y despiertan una respuesta extracelular contra microorganismos invasores.
- ✓ El anticuerpo típico es la inmunoglobulina G (IgG), tiene forma de **Y** compuesta de dos *cadena pesadas* y dos *cadena ligeras*. El tallo de la **Y** se compone por cadenas pesadas y los brazos divergentes consisten tanto en cadenas pesadas como ligeras. Las cadenas están enlazadas por medio de enlaces disulfuro. La región en la cercanía de las uniones disulfuro entre las dos cadenas pesadas –la *región de bisagra*– es flexible y permite que los brazos se separen o se acerquen uno al otro.
- ✓ La enzima papaína segmenta la molécula de anticuerpo en sus regiones de bisagra y forma tres fragmentos: un *fragmento Fc* (el tallo de la Y, se cristaliza con facilidad); y dos *fragmentos Fab* (la parte restante de la cadena pesadas y las cadenas ligeras, es la región de unión de antígeno- anticuerpo).
- ✓ La secuencia de aminoácidos de la región Fab es variable y las alteraciones de dicha secuencia son las que determinan la *especificidad* de la molécula de anticuerpo por un antígeno específico.

Clases de inmunoglobulinas.

- ✓ El hombre tiene cinco *isotipos* (clases) de inmunoglobulinas:
 - **IgG**, la forma monomérica de inmunoglobulina.
 - **IgM**, semeja cinco moléculas de IgG unidas entre sí (pentamérica).
 - **IgA**, semeja dos moléculas de IgG unidas entre sí (dimerica).

- **IgD**, presente en una concentración muy alta en sangre, se encuentra en la superficie de la células B como una forma monomérica de inmunoglobulina conocida como IgD de superficie (sIgD)
- **IgE**, forma monomérica de inmunoglobulina presente en la superficie de basófilos y células cebadas.

Clases de inmunoglobulinas (isotipos)

Determinadas por las secuencias de sus cadenas pesadas

CLASE	CITOCINAS	UNIDADES	% EN SANGRE	UNIÓN A CÉLULAS	CARACTERÍSTICAS
Ig A	TGF - β	1 o 2	10-15%	Temporalmente a células epiteliales durante la secreción	Inmunoglobulina secretoria, se secreta en lágrimas, saliva, intestino... Se secreta en la leche (inmunidad pasiva) Ayuda a eosinófilos a destruir parásitos
Ig D		1	<1%	Membrana plasmática de la célula B	Inmunoglobulina de superficie: ayuda a las células B a reconocer antígenos, y a su activación para diferenciarse en plasmáticas
Ig E	IL-4, 5	1	<1%	Células cebadas y basófilos	Anticuerpo reagínico. Facilita la degranulación de los basófilos y células cebadas, para liberación de heparina... Ayuda a eosinófilos a destruir parásitos
IgG	IFN- γ , IL-4, 6	1	80%	Macrófagos y neutrófilos	Cruza la placenta, se secreta en la leche (inmunidad pasiva), fija la cascada de complemento, facilita fagocitosis, participa en citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpo (activa NK) Respuesta inmune secundaria
IgM		1 o 5	5-10%	Células B	Se conserva por enlaces de proteína J (igual que la IgA) Activa la cascada de complemento. Respuesta inmune primaria

CELULAS DE LOS SISTEMAS INMUNITARIOS DE ADAPTACION E INNATO

- ✓ Las células de los sistemas inmunitarios de adaptación e innato son linfocitos B, linfocitos T, macrófagos, células presentadoras de antígeno y células NK.

LINFOCITOS B

- ✓ También conocidos como células B se originan y adquieren *capacidad inmunitaria* en la médula ósea.
- ✓ Cada célula elabora 50 000 a 100 000 inmunoglobulinas IgM e IgD (SIG) y las inserta en su membrana plasmática, de modo que los sitios de unión al epítipo quedan extracelularmente. La región Fc está incluida en la bicapa mediante la ayuda de dos proteínas transmembranales, Ig β e Ig α .
- ✓ Cuando la inmunoglobulina de superficie reacciona con su epítipo da por resultado la *activación* de la célula B.
- ✓ La célula B activada se divide por mitosis y forma *células plasmáticas* productoras de anticuerpo y *células B de memoria*.
- ✓ Puesto que los anticuerpos elaborados por las células plasmáticas se vierten a la sangre o la circulación linfática, las células B tienen a su cargo la *respuesta inmunitaria de mediación humoral*.
- ✓ Conforme las células B inocentes se activan por primera vez, elaboran IgM, una vez que se elabora IgM, la célula B puede producir una clase diferente de inmunoglobulina. Esta

capacidad se conoce como *cambio de clase (cambio de isotipo)* y está determinada por las citocinas particulares que se encuentran en el microambiente de la célula B. Estas citocinas son liberadas por células cooperadoras T en función del tipo de patógenos presentes:

1. Durante la invasión por gusanos parasitarios las células T liberan interleucina 4 (IL-4) e IL-5 y las células B cambian a la forma de IgE para desencadenar la desgranulación de la célula cebada en la superficie de los parásitos.
2. Durante invasiones bacterianas y virales las células T producen interferón γ (IFN- γ) e IL-6; y las células B cambian para formar IgG que opsoniza bacterias, fija complemento y estimula células NK para destruir las células alteradas por virus.
3. Durante la invasión viral o bacteriana de superficies mucosas las células T liberan factor de crecimiento tumoral beta (TGF- β) y las células B cambian a la formación de IgA, que se secreta a la superficie mucosa.

LINFOCITOS T

- ✓ También se forman en la médula ósea, pero migran a la corteza tímica, donde adquieren su capacidad inmunitaria.
- ✓ Aunque histológicamente las células T parecen idénticas a las B, hay diferencias importantes entre ambas:
 1. Las células T tienen TCR en lugar de SIG en su superficie.
 2. Las células T sólo reconocen epítopos que les presentan otras células (APC).
 3. Las células T sólo responden a antígenos proteínicos.
 4. Las células T sólo realizan sus funciones a distancias cortas.
- ✓ Los TCR en el plasmalema de las células T funcionan como receptores de antígeno. La porción del TCR unido a la membrana se relaciona con otra proteína de membrana, CD3 y forma el *complejo TCR-CD3*.
- ✓ Un TCR sólo puede reconocer un epítopo si este último es un polipéptido y si el epítopo se une a una molécula del *complejo mayor de histocompatibilidad (MHC)*, como las que se encuentran en el plasmalema de una APC.
- ✓ Existen dos clases de estas glucoproteínas: moléculas MHC clase I y MHC clase II. Las moléculas MHC son únicas en cada individuo (excepto en gemelos idénticos).
- ✓ Si la célula T reconoce el epítopo pero no la molécula MHC, no se estimula; en consecuencia la capacidad de la célula T para actuar contra un epítopo es *restringida por MHC*.
- ✓ Hay varios tipos de células T:
 - Células T cooperadoras 1 y 2 (T_{H1} y T_{H2})
 - Células T citotóxicas (TCL)
 - Células T supresoras
 - Células T de memoria
- ✓ Las citocinas secretadas por *células T_{H1}* despiertan una respuesta contra un ataque bacteriano o viral.
- ✓ Las citocinas secretadas por *células T_{H2}* originan una respuesta contra una infección parasitaria (IgE) o mucosa (IgA).
- ✓ Los *linfocitos T citotóxicos (TCL)* destruyen células que reconocen como extrañas, como las transformadas por virus.
- ✓ Las *células T supresoras* reprimen la respuesta inmunitaria al inhibir las capacidades de otras células T y B.
- ✓ Las *células T de memoria* tienen una memoria inmunitaria para un epítopo particular.

PROTEINA	SUPERFICIE CELULAR	LIGANDO Y C. BLANCO	FUNCIÓN
CD 3	Todas las células T	Ninguno	Transluce la unión del epitopo-MHC en señal intracelular avivando a la c. T
CD 4	Células T cooperadoras	MHC I en APC	Correceptor PARA la unión de TCR a complejos epitopo-MHC II activación de la célula T cooperadora
CD 8	Células T citotóxicas y supresoras	MHC I en la mayor parte de células nucleadas	Correceptor para la unión de TCR a complejos epitopo MHC I, activación de célula T citotóxica
CD 28	Células T cooperadoras	B7 en APC	Ayuda en la activación de células T cooperadoras
CD 40	Células B	Molécula receptora CD 40 expresada en células T cooperadoras activadas	La unión de CD 40 a su receptor permite que la c. T cooperadora actúe a la c.B para que prolifere en c. B de memoria y c. plasmáticas

Moléculas de histocompatibilidad mayor.

- ✓ La principal importancia de las *moléculas de histocompatibilidad mayor* (MHC) consiste en permitir que las APC y las células atacadas por virus (o que ya están transformadas por virus) presenten los epitopos del patógeno invasor a las células T.
- ✓ Hay dos clases de moléculas MHC:
 1. Moléculas MHC I que presentan fragmentos polipéptidos cortos derivados de proteínas exógenas.
 2. Moléculas MHC II, cuya función es presentar fragmentos polipéptidos más largos derivados de proteínas exógenas.
- ✓ En el hombre las moléculas MHC I y MHC II existen en muchas formas, que permiten que las células T reconozcan las moléculas MHC de un individuo como propias del mismo.

Carga de epitopos en las moléculas MCH I.

- ✓ Las proteínas que sintetiza la célula se conocen como *proteínas endógenas*, sea que su origen se deba a la célula misma o a la diferenciación de la maquinaria sintética celular por un virus o un parásito.

Carga de epitopos en las moléculas MCH II.

- ✓ Los macrófagos y las APC endocitan proteínas de su medio extracelular mediante la formación de vesículas pinocíticas o fagosomas, estas proteínas van a ser transformadas para después unirse a moléculas MHC II.
- ✓ El complejo MHC II-epitopo a continuación se transporta e inserta en la membrana celular.
- ✓ De esta manera las células T cooperadoras pueden “mirar” a la superficie de la célula y “ver” si la célula está encontrando proteínas extrañas.

CELULAS PRESENTADORAS DE ANTIGENO (APC)

- ✓ Las APC fagocitan, catabolizan y procesan antígenos, unen sus epitopos a moléculas MHC II y presentan este complejo a las células T. Casi todas las APC derivan de monocitos y por consiguiente pertenecen al sistema fagocítico mononuclear.
- ✓ En forma similar a las células T cooperadoras, las APC elaboran y liberan *citocinas*. Estas moléculas de señalamiento son necesarias para activar células blanco a fin de que lleven a cabo sus funciones específicas, no sólo en la respuesta inmunitaria sino también en otros procesos.

CELULAS ASESINAS NATURALES O NATURAL KILLER (NK)

- ✓ Constituyen una porción de la población de células nulas de linfocitos.
- ✓ Destruyen algunas células alteradas por virus y tumorales, sin embargo, las células NK no son restringidas por el MHC.
- ✓ Las células NK pueden reconocer la región Fc de anticuerpos y destruyen de preferencia células recubiertas con los mismos, un proceso denominado *citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpo*.
- ✓ La forma de destrucción depende de la liberación de *perforinas* y *granzimas* por células NK. Las perforinas liberadas se ensamblan en la membrana plasmática de la célula blanco y forman poros a través de los cuales las granzimas pueden penetrar en el citoplasma. Las granzimas inducen *apoptosis*.
- ✓ Las células NK tienen receptores para IL-12, lipopolisacárido (LPS), un componente de la pared de la célula bacteriana, y algunos interferones.

Interacción de células asesinas naturales con macrófagos.

- ✓ Las células del cuerpo atacadas por virus liberan IFN-*a* e IFN-*b*, mientras que las atacadas por bacterias liberan LPS. Cualquiera de estas tres moléculas puede activar células NK. La activación de estas últimas origina las secuelas siguientes:
 1. Las células NK activadas aumentan la cantidad de IFN- γ que se libera y en consecuencia activan macrófagos.
 2. Los macrófagos activados tienen mayor capacidad para responder a LPS; responden mediante su transformación en hiperactivados.
 3. Los macrófagos hiperactivados crecen, aumentan sus capacidades fagocíticas y de destrucción, y liberan TNF.
 4. El TNF autoactiva macrófagos para que liberen IL-12.
 5. TNF e IL-12 hacen que las células NK liberen IL-2 e incrementan incluso más la producción de IFN- γ (que aumenta el número de macrófagos activados).
 6. El TNF determina que las células NK expresen receptores IL-2 en su superficie.
 7. Las células NK proliferan cuando IL-2 se une a sus receptores IL-2.

INTERACCION ENTRE LAS CELULAS LINFOIDES

- ✓ Las células del sistema inmune interactúan entre sí para llevar a cabo una respuesta inmunitaria. El reconocimiento de moléculas de superficie regula el proceso de la interacción.
- ✓ Cuando se reconocen moléculas de superficie, los linfocitos proliferan y se diferencian, proceso denominado activación. Para que éste último se lleve a cabo se necesitan dos señales.
 - Reconocimiento del antígeno (epitopo).
 - Reconocimiento de una segunda señal estimuladora concurrente.

Respuesta inmunitaria humoral mediada por célula T cooperadora (células T_{H2}).

- ✓ Cuando la célula B une antígeno a su SIG, internaliza el complejo de antígeno y anticuerpo, remueve el epitopo, lo fija a las moléculas MHC II, coloca el complejo epitopo-MHC II en su superficie y lo presenta a una célula T_{H2}.
 - **Señal 1.** La célula T_{H2} no sólo debe reconocer el epitopo con su RTC sino también la molécula MHC II con su molécula CD4.
 - **Señal 2.** el receptor CD40 de las células T_{H2} debe unirse a la molécula CD40 de la célula B.
- ✓ La célula B se activa y prolifera con rapidez cuando ambos fenómenos de señalamiento se ejecutan de manera adecuada. Durante la proliferación, la célula T_{H2} libera IL-4, IL-5, IL-6 e IL-10. Las primeras tres de estas citocinas facilitan la diferenciación de las células B recién formadas en *células B de memoria* y *células plasmáticas* que secretan anticuerpo, en tanto que IL-10 inhibe la proliferación de células T_{H2}.

Destrucción de células transformadas viralmente mediada por célula T cooperadora (T_H1).

- ✓ Los CTL deben recibir una señal de una célula T_H1 para ser capaces de destruir células transformadas por virus. Antes de que esa señal pueda darse, la célula T_H1 debe activarse por una APC que ofrece el epitopo apropiado.
 - **Señal 1.** El RTC y la molécula CD4 de una célula T_H1 debe reconocer el complejo epitopo-MHC II en la superficie de una APC. Si estos fenómenos ocurren, la APC expresa en su superficie una molécula denominada B7.
 - **Señal 2.** La molécula CD28 de la célula T_H1 se une a la molécula B7 de la APC.
- ✓ La célula T_H1 es activada ahora y libera IL-2, IFN- γ y TNF. El IFN- γ origina la activación y la proliferación del CTL, si éste se encuentra unido a la misma APC y se satisfacen las condiciones siguientes:
 - **Señal 1.** El RTC y la molécula CD8 del CTL deben reconocer el complejo epitopo-MHC I de la APC; así mismo la molécula CD28 del CTL debe unirse con la molécula B7 de la APC
 - **Señal 2.** La IL-2 liberada por la célula T_H1 se une a los receptores IL-2 del CTL.
- ✓ A continuación el CTL se activa y prolifera con rapidez. Los CTL recién formados buscan células transformadas viralmente mediante la unión con su TCR y CD8 al complejo epitopo-MHC I de la molécula transformada.
- ✓ La destrucción de la célula blanco puede ocurrir en una de las siguientes formas:
 1. La unión (en presencia de calcio) causa la liberación de *perforinas*. Las perforinas se incluyen por sí mismas en las membranas de las células transformadas y mediante agregación forman poros hidrolíticos.
 2. La unión (en presencia de calcio) origina la liberación de perforinas y *granzimas*. Las granzimas se liberan de gránulos de almacenamiento del CTL, estas enzimas impulsan la apoptosis de las células transformadas.
 3. La unión también puede llevar el ligando Fas del CTL en contacto con la proteína Fas, cuando se unen estos ligandos y proteínas se induce la cascada de proteínas intracelulares y conduce a la apoptosis.

Las células T_H1 ayudan a los macrófagos a destruir bacterias.

- ✓ Las bacterias que son fagocitadas por macrófagos pueden proliferar con facilidad dentro del fagosoma (e infectarse) porque los macrófagos no pueden destruir estos microorganismos a menos que sean activados por T_H1.
 - **Señal 1.** El TCR y las moléculas CD4 de la célula T_H1 deben reconocer el complejo epitopo-MHC II del macrófago que fagocitó la bacteria.
 - **Señal 2.** La célula T_H1 expresa receptores IL-2 en su superficie y libera IL-2, que se une a los receptores y en consecuencia se activa por sí misma.
- ✓ La célula T_H1 activada prolifera con rapidez y las células T_H1 recién formadas entran en contacto con macrófagos infectados con bacterias.
 - **Señal 1.** El TCR y las moléculas CD4 de la célula T_H1 deben reconocer el complejo epitopo-MHC II del macrófago infectado, y la célula T libera IFN- γ
 - **Señal 2.** El IFN- γ activa al macrófago, que a continuación expresa receptores TNF- α en su superficie y libera la citosina TNF- α .
- ✓ Cuando estos dos factores, IFN- γ y TNF- α , se unen a sus receptores en los macrófagos, facilitan la producción de radicales de oxígeno por el macrófago que da por resultado la destrucción de la bacteria.

ORGANOS LINFOIDES

- ✓ Se clasifican en dos categorías: primarios y secundarios.
 1. Los *órganos linfoides primarios (centrales)* tienen a su cargo el desarrollo y la maduración de linfocitos en células maduras con capacidad inmunitaria (médula ósea y timo).

2. Los *órganos linfoides secundarios (periféricos)* se encargan del ambiente apropiado en el que las células con capacidad inmunitaria pueden reaccionar entre sí y también con antígenos y otras células para montar un reto inmunitario contra antígenos o patógenos invasores (ganglios linfáticos, el bazo y médula ósea).

TIMO

- ✓ Situado en el mediastino superior, es un órgano pequeño encapsulado compuesto por dos lóbulos.
- ✓ Penetran en él linfocitos T para instruirse a fin de adquirir capacidad inmunitaria.
- ✓ El timo se origina en el embrión y continúa en crecimiento hasta la pubertad.
- ✓ Después de los primeros años de vida el timo comienza a *involucionar* (atrofiar) y se infiltra por células adiposas.
- ✓ La cápsula del timo está compuesta de tejido conectivo denso irregular colagenoso, envía tabiques a los lóbulos y los subdivide en lobulillos. Cada lobulillo se compone de una corteza y una médula.

Corteza.

- ✓ La *corteza* del timo muestra una apariencia histológica mucho más oscura que la médula por la presencia de un gran número de *linfocitos T (timocitos)*
- ✓ Las células T sin capacidad inmunitaria salen de la médula ósea y migran a la periferia de la corteza tímica, donde se someten a una proliferación extensa e instrucciones para convertirse en células T con capacidad inmunitaria.
- ✓ Además de linfocitos, la corteza aloja macrófagos y *células epiteliales reticulares*.
- ✓ En la corteza del timo se encuentran tres tipos de células epiteliales reticulares.
 - Las *células tipo I* separan la corteza de la cápsula y las trabéculas de tejido conectivo, y rodean elementos vasculares de la corteza.
 - Las *células tipo II* se localizan en la corteza media. Los núcleos son estructuras pálidas, grandes, con poca heterocromatina. El citoplasma es pálido y contiene abundantes tonofilamentos.
 - Las *células tipo III* están situadas en la corteza profunda y la unión corticomedular. Estas células participan en la formación de uniones ocluyentes entre sí y con células epiteliales reticulares de la médula; ello aísla la corteza de la médula.
- ✓ Estos tres tipos de células epiteliales reticulares aíslan por completo la corteza del timo y en consecuencia impiden que las células T en desarrollo entren en contacto con antígenos extraños.
- ✓ Las células tipos II y III presentan *autoantígenos*, moléculas *MCH I* y *MCH II* a las células T en desarrollo. Los linfocitos T en desarrollo cuyos RTC reconocen proteínas propias, o cuyas moléculas CD4 o CD8 no pueden reconocer las moléculas MCH I o MCH II, se someten a destrucción antes de que puedan dejar la corteza.
- ✓ El 98% de las células T en desarrollo muere en la corteza y es fagocitado por macrófagos residentes, que se denominan *macrófagos de cuerpo teñible*.

Médula.

- ✓ Se tiñe mucho más clara que la corteza por que su población de linfocitos no es tan profusa y contiene un gran número de células epiteliales reticulares. Hay tres tipos de células epiteliales reticulares en la médula.
 - Las *células tipo IV* se encuentran en relación cercana con las células tipo III de la corteza y ayudan en la formación de la unión corticomedular.
 - Las *células tipo V* forman el citoretículo de la médula.
 - Las *células tipo VI* constituyen la característica más distintiva de la médula tímica. Estas células grandes forman *corpúsculos tímicos (corpúsculos de Hassall)* en forma de espiral, cuyo número aumenta con la edad de la persona.
- ✓ Las células tipo VI pueden queratinizarse de manera intensa e incluso calcificarse.

- ✓ La función de los corpúsculos tímicos se desconoce, aunque podría ser el sitio de la muerte de linfocitos T en la médula.

Aporte vascular.

- ✓ El timo recibe múltiples arterias pequeñas, que penetran en la cápsula y se distribuyen en la totalidad del órgano a través de las trabéculas entre los lóbulos adyacentes.
- ✓ Los capilares de la corteza son de tipo *continuo*, poseen una lámina basal gruesa y están revestidos por una vaina de células epiteliales reticulares tipo I que forma una *barrera hematotímica*.
- ✓ La red capilar cortical drena en vénulas pequeñas en la médula.
- ✓ Las células T con capacidad inmunitaria salen de la médula a través de venas que drenan el timo

Histofisiología del timo.

- ✓ Las células T en desarrollo proliferan de manera extensa en la corteza, comienzan a expresar sus marcadores de superficie y se valora su capacidad para reconocer *moléculas MHC propias y epitopos*.
- ✓ Las células T que no son capaces de reconocer moléculas MHC I y MHC II propias se destruyen mediante apoptosis.
- ✓ Las células epiteliales reticulares del timo producen cuando menos cuatro hormonas necesarias para la maduración de células T; estas hormonas incluyen *timosina, timopoyetina, timulina* y *factor humoral tímico*, y facilitan la proliferación de la célula T y la expresión de marcadores en su superficie.
- ✓ Además otras hormonas provenientes de las gónadas y las glándulas hipofisis, tiroides y suprarrenales, influyen en la maduración de la célula T, algunas de estas son:
 - *Corticosteroides suprarrenales*, que disminuyen la cifra de células T en la corteza tímica.
 - *Tiroxina*, que estimula las células epiteliales reticulares corticales para que incrementen la producción de timulina.
 - *Somatotropina*, que promueve el desarrollo de la célula T en la corteza tímica.

GANGLIOS LINFATICOS

- ✓ Se localizan en diversas regiones del cuerpo.
- ✓ Su parénquima se compone de acumulaciones de linfocitos T y B, APC y macrófagos.
- ✓ Cada ganglio linfático tiene una cápsula fibrosa de tejido conectivo, rodeada generalmente de tejido adiposo.
- ✓ Posee una superficie convexa perforada por *vasos linfáticos aferentes* que tienen *válvulas*, que aseguran que la linfa de estos vasos penetre en la sustancia del ganglio.
- ✓ La superficie cóncava del ganglio, el *hilio*, es el sitio por el que las arterias y venas entran y salen del ganglio. además de los *vasos linfáticos eferentes* por donde sale la linfa.
- ✓ Un ganglio linfático está subdividido en tres regiones: corteza, paracorteza y médula. Todas estas regiones tienen un abastecimiento abundante de sinusoides, espacios crecidos recubiertos por endotelio a través de los cuales se filtra la linfa.

Corteza.

- ✓ La cápsula de tejido conectivo denso irregular, colagenoso, envía *trabéculas* al parénquima del ganglio linfático y subdivide la región externa de la *corteza* en compartimientos incompletos que se extienden hasta la cercanía del hilio.
- ✓ Los vasos linfáticos aferentes perforan la cápsula en la superficie convexa del ganglio y vacían su linfa en el *seno subcapsular*. Este seno se continúa con los *senos corticales (senos paratrabeculares)* que son paralelos a las trabéculas y llevan linfa a los *senos medulares*, para al final pasar a los *vasos linfáticos eferentes*.

- ✓ Estos senos tienen una red de *células reticulares estrelladas* que se unen a otras y al epitelio escamoso. Los *macrófagos*, unidos a las células reticulares estrelladas, fagocitan con avidez material particulado extraño.

Nódulos linfoides.

- ✓ Los compartimientos incompletos dentro de la corteza alojan nódulos linfoides primarios que son agregados esféricos de linfocitos B que se encuentran en el proceso de entrar o salir del ganglio linfático.
- ✓ Con frecuencia los centros de los nódulos linfoides se tiñen más pálidos, alojan *centros germinales* y se conocen como *nódulos secundarios*.
- ✓ Estos últimos se cree que son los sitios de generación de células B de memoria y plasmáticas.
- ✓ La región del nódulo linfoide periférica al centro germinal se compone de una acumulación de linfocitos pequeños, esta región se denomina *corteza*.
- ✓ Los centros germinales muestran tres zonas: oscura, basal clara y apical clara.
- ✓ La *zona oscura* es el sitio de la proliferación intensa de células B (no poseen SIG). Estas células, conocidas como *centroblastos*, migran a la *zona basal clara*, expresan SIG y se conocen como *centrocitos*.
- ✓ Los centrocitos se exponen a *células dendríticas foliculares* que llevan antígeno y experimentan hipermutación para transformarse en más eficientes en la formación de anticuerpos contra antígeno.
- ✓ Los centrocitos recién formados pasan a la *zona apical clara*, donde se tornan en *células B de memoria* o *células plasmáticas*.

Paracorteza.

- ✓ Las APC migran a la región de la paracorteza del ganglio linfático para presentar su complejo epitopo-MCH II a las células T cooperadoras.
- ✓ Estas últimas se activan y proliferan, a continuación las células T recién formadas migran a los senos medulares, salen del ganglio linfático y prosiguen al área antigénica.
- ✓ Las *vénulas de endotelio alto (VEA)* se localizan en la paracorteza. Los linfocitos salen de la vasculatura y penetran en el parénquima del ganglio linfático.
- ✓ Las células B migran a la corteza externa, y la mayor parte de las células T permanecen en la paracorteza. La membrana de los linfocitos expresan moléculas de superficie, *selectinas*, que ayudan a la célula a reconocer las células endoteliales de VEA y permiten que rueden a lo largo de la superficie de estas células.
- ✓ Los linfocitos migran mediante *diapédesis* entre las células endoteliales para penetrar al parénquima del ganglio linfático.

Médula.

- ✓ Las células de los cordones medulares (linfocitos, células plasmáticas y macrófagos) están atrapadas en una red de fibras y células reticulares.

Vascularización del ganglio linfático.

- ✓ Las arterias penetran en el parénquima de los ganglios linfáticos en el hilio, siguen dentro de la sustancia de los cordones medulares y contribuyen a la formación de los lechos capilares medulares.
- ✓ Un lecho capilar es drenado por vénulas poscapilares, que va a drenar hacia venas más grandes, que salen del ganglio linfático en el hilio.

Histofisiología de los ganglios linfáticos.

- ✓ Conforme penetra la linfa al ganglio linfático los macrófagos residentes fagocitarán el material particulado extraño. De esta forma se elimina 99% de las impurezas que se encuentran en la linfa.

- ✓ Si un antígeno es reconocido y se activa una célula B, ésta migra a un *nódulo linfoide primario*, prolifera y forma un centro germinal; el nódulo linfoide primario se conoce entonces como *nódulo linfoide secundario*.
- ✓ Las células recién formadas se diferencian en células B de memoria y plasmáticas, salen de la corteza y forman los cordones medulares.
- ✓ Alrededor de 10% de las células plasmáticas recién formadas permanece en la médula y libera anticuerpos a los senos medulares, algunas otras migran a la médula ósea roja donde continúan la elaboración de anticuerpos
- ✓ En consecuencia, cuando hay una segunda exposición al mismo antígeno, se dispone de un gran número de células de memoria para que el cuerpo pueda montar una respuesta secundaria rápida y potente.

BAZO

- ✓ Es el órgano linfoide más grande del cuerpo, se ubica en el cuadrante superior izquierdo de la cavidad abdominal, está cubierto de un tejido conectivo denso irregular, fibroelástico, rodeado a su vez por peritoneo.
- ✓ El bazo no sólo desempeña una función en la capacidad inmunitaria de formación de anticuerpos y proliferación de células B y T, sino también como un filtro sanguíneo que destruye eritrocitos viejos.
- ✓ El bazo tiene una superficie convexa y una cóncava, conocida como *hilio*. La cápsula del bazo está engrosada en el hilio y es aquí donde entran las arterias y sus fibras nerviosas acompañantes, y salen venas y vasos linfáticos del bazo.
- ✓ Las trabéculas, provenientes de la cápsula, llevan vasos sanguíneos al parénquima del bazo y desde el mismo.
- ✓ Histológicamente el bazo tiene una red tridimensional de fibras reticulares y células reticulares relacionadas, que forman la estructura arquitectónica de este órgano.
- ✓ La superficie de corte del un bazo muestra áreas grises rodeadas de zonas rojas; las primeras se denominan *pulpa blanca* y las últimas se conocen como *pulpa roja*.

Irrigación del bazo.

- ✓ La arteria esplénica se ramifica en repetidas ocasiones formando las arterias trabeculares, seguidas de trabéculas de tejido conectivo.
- ✓ Cuando las arterias trabeculares se reducen hasta alrededor de 0.2 mm de diámetro, dejan las trabéculas. La túnica adventicia de estos vasos tiene una organización laxa y una vaina de linfocitos, la *vaina linfática periarterial (VLPA)*, los infiltra. Como el vaso ocupa el centro de la VLPA, se denomina *arteria central*.
- ✓ La arteria central se subdivide en *arterias penicilares*, que penetran en la pulpa roja. Las arterias penicilares tienen tres regiones:
 1. *Arteriola de la pulpa.*
 2. *Arteriola envainada, y*
 3. *Capilares arteriales terminales.*
- ✓ Los senos esplénicos son drenados por *vénulas de la pulpa*, que se fusionan para formar la *vena esplénica*, una tributaria de la *vena porta*.

Pulpa blanca y zona marginal.

- ✓ La estructura de la *pulpa blanca* se relaciona de manera estrecha con la arteriola central.
- ✓ La VLPA que rodea la arteriola central está compuesta por linfocitos T.
- ✓ Con frecuencia la VLPA encierra *nódulos linfoides*, que se componen de células B, los nódulos linfoides pueden mostrar *centros germinales*
- ✓ La pulpa blanca está rodeada por una *zona marginal* (100 µm), que separa la pulpa blanca de la pulpa roja.
- ✓ La zona marginal se compone de células plasmáticas, linfocitos T y B, macrófagos y *células dendríticas interdigitales (APC)*.
- ✓ En la zona marginal ocurren los fenómenos siguientes:

1. Las APC toman muestras del material que se transporta en la sangre, en busca de antígenos.
2. Los macrófagos atacan microorganismos que se encuentran en la sangre.
3. El fondo común circulante de linfocitos T y B salen del torrente sanguíneo para penetrar en sus localizaciones preferidas dentro de la pulpa blanca.
4. Los linfocitos entran en contacto con las células dendríticas interdigitales; si reconocen su complejo epitopo-MCH, los linfocitos inician una respuesta inmunitaria dentro de la pulpa blanca.
5. Las células B reconocen y reaccionan a antígenos independientes del timo.

Pulpa roja.

- ✓ Semeja una esponja en la que los espacios dentro de la misma representan los senos y el material de la esponja entre los espacios indica los cordones esplénicos.
- ✓ Los *cordones esplénicos* se componen de una red laxa de fibras reticulares, en cuyos intersticios penetra sangre extravasada.
- ✓ Las fibras reticulares están envueltas por *células reticulares estrelladas*.
- ✓ Los macrófagos son particularmente numerosos en la cercanía de los sinusoides.

Histofisiología del bazo.

- ✓ Conforme la sangre penetra en los senos marginales de la zona marginal, fluye más allá de la zona rica en macrófagos. Estas células fagocitan antígenos de origen sanguíneo y otro material particulado extraño.
- ✓ Las células B de memoria y las células plasmáticas se forman en nódulos linfoides, en tanto que las células T de diversas subcategorías se producen en la VLPA.
- ✓ Las bacterias se *opsonizan* y son eliminadas por macrófagos o neutrófilos.
- ✓ Los macrófagos destruyen plaquetas envejecidas y vigilan a los eritrocitos en su migración de los cordones esplénicos entre las células endoteliales a los senos.
- ✓ Puesto que los eritrocitos viejos pierden su flexibilidad, no pueden entrar en los espacios entre las células endoteliales y son fagocitados por macrófagos.
- ✓ Los glóbulos rojos se destruyen de la forma siguiente:
 1. Los eritrocitos viejos pierden residuos de ácido siálico de sus macromoléculas de la superficie y exponen su galactosa.
 2. Las moléculas de galactosa expuestas en las membranas del eritrocito inducen su fagocitosis.
 3. Los eritrocitos fagocitados por macrófagos se destruyen dentro de fagosomas.
 4. La hemoglobina se cataboliza en sus porciones hemo y globina.
 5. La molécula de globina se desensambla en sus aminoácidos constituyentes, que pasan a formar parte del fondo común circulante de aminoácidos de la sangre.
 6. La *transferína* transporta moléculas de hierro a la médula ósea y se utilizan en la formación de nuevos glóbulos rojos.
 7. El hemo se convierte en *bilirrubina* y se excreta por el hígado en la *bilis*.
 8. Los macrófagos también fagocitan plaquetas y neutrófilos dañados o muertos.

TEJIDO LINFOIDE ASOCIADO A LA MUCOSA (MALT)

- ✓ Se compone de una infiltración de linfocitos y nódulos linfoides localizada, no encapsulada, en la mucosa de los aparatos gastrointestinal, respiratorio y urinario.
- ✓ Los mejores ejemplos son:
 - El tejido linfoide asociado con el intestino (GALT).
 - El tejido linfático asociado con los bronquios (BALT) y
 - Las amígdalas.

Tejido linfoide asociado con el intestino.

- ✓ El GALT se compone de folículos linfoides a todo lo largo del tubo gastrointestinal.
- ✓ En el íleon se forman agregados linfoides, conocidos como *Placas de Peyer*, que están compuestos por células B rodeadas de células T y múltiples APC.

Tejido linfoide asociado con los bronquios.

- ✓ El BALT es similar a las placas de Peyer, excepto que se localizan en las paredes de los bronquios, sobre todo en las regiones en que los bronquios y bronquiolos se bifurcan.

AMIGDALAS

- ✓ Las amígdalas (palatinas, faríngeas y linguales) son agregados de nódulos linfoides encapsulados de manera incompleta que protegen la entrada de la faringe bucal.

Amígdalas palatinas.

- ✓ Bilaterales, se localizan en los límites de la cavidad bucal y la faringe bucal, entre los pliegues palatogloso y palatofaríngeo.
- ✓ La cara superficial de las amígdalas está recubierta por un epitelio escamoso estratificado, que se sumerge en 10 a 12 *criptas* profundas que invaginan el parénquima amigdalino.
- ✓ El parénquima de la amígdala se compone de múltiples nódulos linfoides, muchos de los cuales presentan centros germinales, que indican la formación de células B.

Amígdala faríngea.

- ✓ Única, se encuentra en el techo de la faringe nasal.
- ✓ En lugar de criptas, la amígdala faríngea tiene invaginaciones longitudinales, superficiales, llamadas *plegamientos*, en cuya base se abren conductos de glándulas seromucosas.
- ✓ Su recubrimiento superficial es un epitelio cilíndrico ciliado pseudoestratificado.
- ✓ El parénquima de la amígdala faríngea se compone de nódulos linfoides, algunos de los cuales tienen centros germinales.

Amígdalas linguales.

- ✓ Se encuentran en la superficie dorsal del tercio posterior de la lengua.
- ✓ Son varias y su cara superficial está recubierta por un epitelio escamoso estratificado sin estrato corneo
- ✓ Las superficies profundas de las amígdalas linguales tienen sus cápsulas endebles que las separan del tejido conectivo subyacente.
- ✓ Cada amígdala posee una cripta, cuya base recibe los conductos de glándulas salivales menores mucosas.

BIBLIOGRAFÍA: Gartner L, Hiatt J, Texto Atlas de Histología, 3ª Ed, México, Mc. Graw Hill – Interamericana, 2008.