

T.19: ORGANIZACIÓN DE ÓRGANOS LINFOIDES

Los linfocitos son células que participan activamente en los procesos de inmunidad. Son procesos de defensa que protegen al organismo del efecto de elementos nocivos o patógenos. Podemos destacar dos **mecanismos de defensa** del organismo, que son;

1.-) INMUNIDAD INNATA INESPECÍFICA o CONGÉNITA: incluye las barreras o defensas de tipo físico o bioquímico del organismo. Son mecanismos sencillos, tales como las secreciones, como puede ser la **lisozima** que es una sustancia que degrada la pared de ciertas bacterias. También tenemos el **moco** que engloba partículas exteriores para expulsarlas. La **piel** que aísla y protege del exterior del organismo. También cabe destacar **las secreciones ácidas del estómago**, que protege de partículas que entran con el alimento.

Como agentes que actúan de forma inespecífica sobre microorganismos, tenemos los **macrófagos**, con sistemas fagocíticos mononucleares o las células **natural killers** que lisan células con superficie anormal, tales como tumorales o infectadas por virus. Por último, tenemos las **proteínas séricas** que se unen a agentes patógenos y favorecen su destrucción.

1.-) INMUNIDAD ADAPTATIVA ESPECÍFICA o ADQUIRIDA: producen anticuerpos y linfocitos competentes que reconocen y destruyen al invasor específico. Puede ser una inmunidad **activa** por infección natural o vacunación, o bien **pasiva**, por administración externa de anticuerpos. Podemos observar dos tipos de **inmunidad específica**, basadas en la actuación de los linfocitos, por un lado está la **mediada por anticuerpos**, con producción de anticuerpos que circulan (inmunidad humoral), aunque también está la **mediada por células**, con producción de gran cantidad de linfocitos sensibilizados específicamente (inmunidad celular).

Un **ANTÍGENO** o **antibody generator** es una molécula extraña capaz de inducir una **respuesta inmune** por parte del organismo. desencadena la producción de anticuerpos. Suelen ser grandes moléculas tales como proteínas o carbohidratos normalmente. No toda la molécula de antígeno produce respuesta inmunitaria, sino que sólo una pequeña porción la produce, denominada **epitopo**, cada anticuerpo reconoce determinados **antígenos** o **epitopos**. Los epitopos de diferentes antígenos suelen ser diferentes. Determinados antígenos de bajo peso molecular no inducen respuesta y son denominados **aptenos**.

Los **ANTICUERPOS** aparecen en el plasma sanguíneo, actuando como adaptadores entre moléculas extrañas externas y los sistemas de defensa del organismo. Los anticuerpos presentan morfología de Y, presentando una porción de reconocimiento al antígeno, que es la zona **Fab** que da especificidad al anticuerpo y otra zona común a todos ellos, que es la fracción **Fc** que se une a receptores de membrana de células como los macrófagos, células cebadas o granulocitos basófilos. Los anticuerpos son sintetizados por los **linfocitos B**, que son células plasmáticas. Una determinada célula plasmática sintetiza Ig contra un antígeno determinado. En el caso de que exista estimulación por dos antígenos diferentes, tendremos células plasmáticas para cada uno de ellos.

Podemos encontrar cinco tipos principales de inmunoglobulinas, cada una de las cuales posee receptores de membrana para determinadas células del sistema defensivo del organismo. Pueden estar implicadas en reacciones de sensibilidad, etc.

IgG: son las más abundantes, pudiendo alcanzar el feto durante el embarazo de forma pasiva, porque pueden atravesar la placenta. Poseen la fracción **Fc** de unión a los macrófagos.

IgE: son las inmunoglobulinas implicadas en la respuesta de hipersensibilidad. Su fracción **Fc** se une a los receptores de células cebadas y granulocitos basófilos.

IgM/D: Se encuentran ambas presentes en la superficie de los linfocitos B.

IgA: presentes en secreciones tales como la saliva, calostro, leche materna, etc.

ORIGEN DE LOS LINFOCITOS T y B

Todos ellos provienen de las **células madre pluripotenciales** (CMP), pasando por la línea linfoide que produce **células progenitoras linfoides** comunes, que posteriormente se dirigirán a los diferentes órganos linfoides. Veamos los diferentes tejidos linfoides;

LINFOCITOS T: se generan en el **timo**, que es un órgano linfoide primario, donde se produce la proliferación y programación de los **linfocitos T**. Allí se produce la capacitación para poder actuar frente a diferentes antígenos; se generan receptores de membrana que permitan a la célula reconocer al antígeno y reaccionar contra él. En el timo se forman gran variedad de familias de clones de linfocitos T capaces de reaccionar con los distintos antígenos de forma específica; constituyen los **reservorios de linfocitos T vírgenes**. Gracias a procesos de recombinación somática, se forman aleatoriamente linfocitos sin interaccionar con el antígeno concreto con el que reaccionarán. También se generan receptores de membrana para cualquier antígeno que podamos encontrar, de forma que en el desarrollo del sistema inmunitario tenemos linfocitos que reconocen cualquier antígeno al que el organismo esté expuesto, independientemente del contacto con el mismo.

Luego, estos linfocitos abandonan el timo y colonizarán vía torrente sanguíneo los órganos linfoides secundarios, que son el bazo, ganglios etc. convirtiéndose entonces el timo en una masa de tejido adiposo que ya no generará más anticuerpos, desapareciendo como órgano linfoide primario.

LINFOCITOS B: derivan de **células progenitoras linfoides comunes** producidas en la médula ósea. Estas se dirigirán en aves a la **bolsa de Fabricio**, que es un órgano asociado al desagüe; en este lugar es donde se programan los linfocitos B vírgenes. Las aves también poseen timo para generar linfocitos T. En los mamíferos, parece que esta función de órgano linfoide primario la ejerce la médula ósea, aunque no está claro del todo. Posteriormente, los linfocitos B abandonan la médula ósea y se dirigen a los órganos linfoides secundarios. En este caso, en la médula ósea y bolsa de Fabricio también se crea un reservorio de linfocitos B vírgenes.

Los **linfocitos T** representan un 85% de los linfocitos en sangre, frente a un 15% de los **linfocitos B**. Los primeros poseen una vida media de años, de forma que los linfocitos también poseen una vida media larga. Cada uno de ellos, se localizan en zonas concretas de órganos linfoides, que pueden ser zonas T o B dependientes. Los linfocitos T tienden a circular por el torrente y los tejidos linfoides, interaccionando con los antígenos, mientras que los linfocitos B tienden a permanecer en los órganos linfoides donde interaccionan con los antígenos.

INTERACCIÓN LINFOCITO-ANTÍGENO

El antígeno interacciona con el linfocito que puede reconocerlo, mediante un mecanismo de **selección clonal**. Primero, el linfocito prolifera cuando entra en contacto con el antígeno, de forma que pocas de estas células se convertirán en **efectoras** (células plasmáticas) para secretar anticuerpos que pasarán al torrente sanguíneo. Otras células quedan como **células memoria**, para que el clon no desaparezca (reservorio del clon). Esto produce, lógicamente la expansión clonal, de forma que el clon inicial acaba siendo ampliado, produciéndose una nueva ampliación en la siguiente entrada de antígeno, teniendo cada vez más clones. Este es el mecanismo que siguen las vacunas (mediante epitopos), introduciendo la enfermedad aletargada en el organismo. La expansión clonal es un buen mecanismo de respuesta. Primero tenemos una respuesta inmunitaria primaria y luego ya no vuelve a producirse la enfermedad.

RESPUESTA INMUNE

La respuesta inmune es doble, por un lado, tenemos la respuesta humoral y por otro, la respuesta celular. Los **linfocitos B** actúan junto con las células plasmáticas, implicando a macrófagos o granulocitos. También se activan simultáneamente los **linfocitos T** con respuesta celular, los cuales pueden ser **efectores o linfocitos T citotóxicos** con acción directa. Proceden a la destrucción de células infectadas por microorganismos, debido a que la localización del antígeno impide el acceso y acción de los anticuerpos. Por otro lado, tenemos los **linfocitos T reguladores** con acción sobre otros glóbulos blancos de la sangre. Activan células endoteliales en vasos sanguíneos.

Luego podemos encontrar **linfocitos T cooperadores** que estimulan la secreción de **linfoquinas**, que activan a los **macrófagos** y a los **linfocitos B**, así como **células endoteliales** (–interferón). Este tipo de linfocitos actúan estrechamente con la célula diana, teniendo incluso que pegarse en ocasiones. Los linfocitos T reconocen el antígeno en la superficie de la célula diana infectada, mientras que los **cooperadores** reconocen el antígeno de células **presentadoras de antígeno**. También hay **linfocitos T supresores** que inhiben mediante mecanismos poco conocidos. Actúan sobre los cooperadores inhibiéndolos.

LINFOCITOS

El antígeno, que puede ser un virus, penetra en la célula diana a través de endocitosis, formándose un endosoma que libera el virus en las células. Se libera el contenido del genoma vírico, el cual se transcribe para generar proteínas del propio virus. La diana puede procesar las proteínas del virus, las cuales serán degradadas parcialmente por proteasas de la célula, que se introducirán en el RER y se conjugarán con proteínas del complejo principal de **histocompatibilidad** (MHC). Estas son proteínas de membrana características de cada célula, pudiendo ser de **clase I y II**. Las de **clase I** las presenta cada individuo con características determinadas en cada célula. Las MHC deben ser idénticas para poder realizar trasplantes, apareciendo en la superficie de las células. Las proteínas del virus se conjugarán con estas **MHC clase I**, de forma que en la superficie son reconocidas por los **linfocitos T citotóxicos** (antígeno + MHC I). Posee receptores de membrana, aunque para reconocer el antígeno debe estar unido a la célula diana, porque la diana presenta una superficie distinta. Las moléculas MHC son codificadas por el **complejo génico principal de histocompatibilidad**. Para que el linfocito T sea activado, necesita interactuar con determinadas moléculas de **histocompatibilidad**.

Hay otras células presentadoras de antígeno, que presentan el antígeno unido a **MHC clase II**, que sólo se encuentran en la superficie de ciertas células del organismo, tales como linfocitos B, macrófagos y presentadoras de antígeno. Los linfocitos T cooperadores poseen **receptores** que reconocen las MHC II, pero no matan. Cuando un macrófago mata una bacteria, la combina con proteínas MHC II y la célula expone en la superficie MHC II, uniéndose entonces los cooperadores que secretan **linfoquinas** que activan a los macrófagos (para poseer mayor eficacia fagocítica). Estimulan las células del sistema inmunitario. El antígeno actúa con células presentadoras de antígeno, de forma que las linfoquinas activan todo el sistema inmunitario.

En el proceso de reconocimiento, actúan **correceptores**, de forma que los **linfocitos T** citotóxicos poseen receptores específicos para el antígeno y un correceptor que reconoce MHC I (llamado **CD8**), y se une a él, existiendo también receptores para reconocer MHC II (**CD4**). Este factor CD4, por ejemplo, implica restricción, pues sólo podrán producir la lisis de células extrañas que contengan moléculas **MHC clase I**.

El virus del **sida** elimina a las células cooperadoras, de forma que eliminamos el receptor (CD4) para el virus. Esto produce inmunodeficiencia, puesto que no se estimulan los linfocitos B, ni macrófagos, etc. Tenemos desprotección frente a enfermedades comunes.

LINFOCITOS CITOTÓXICOS

Destruyen células infectadas por virus, gracias a la exposición de partículas del virus, por parte de las células diana. Cabe destacar que el linfocito no muere en esta respuesta inmune, pero debe mantener contacto con la célula a la que destruye, encontramos una reorganización del citoesqueleto del linfocito hacia la zona de la célula diana, porque contiene gránulos denominados **perforinas**, que son proteínas que en presencia de calcio forman **poliperforinas** que abren multitud de agujeros en la membrana, de forma que la célula pierde su concentración propia que le permite vivir. Además, se activan endonucleasas (los fragmentos forman 200 p.b.) en la diana, fragmentándose el genoma de la partícula. Se forman grumos de cromatina (muerte celular programada o **apoptosis**). Los fragmentos son luego fagocitados por los macrófagos.

La **apoptosis** no es una respuesta ante una lesión de la célula, sino que constituye una forma activa de muerte celular que es iniciada por la propia célula, según la información que recibe del exterior, según sus propios antecedentes y las características de su genoma. Se produce la condensación inicial de la cromatina y la degradación del DNA por activación de las endonucleasas. Disminuye el volumen celular, mientras que el citoplasma y los orgánulos permanecen intactos. En última instancia la célula se fragmenta en lóbulos rodeados de membrana, que son fagocitados por células adyacentes. Bioquímicamente, se piensa que el incremento intracelular de calcio puede provocar la activación de las endonucleasas. Es un proceso activo, pues la administración de productos que inhiben la síntesis proteica, impide que se lleve a cabo.

En cuanto a la **necrosis**, puede ser secundaria a lesión mecánica, exposición a sustancias tóxicas o anoxia por interrupción del aporte sanguíneo. Encontramos tumefacción de la célula agrupamiento de la cromatina, palidez tinte del núcleo y desestructuración de las organelas, seguidas de la lisis con liberación del contenido de la célula que es fagocitado por macrófagos.

TOLERANCIA

Se produce cuando el antígeno no es reconocido como un elemento extraño de la célula, pudiendo encontrar tres opciones;

- *En el timo se observa que hay muerte de células de linfocitos durante la proliferación, mediante mecanismo de apoptosis, siendo anticuerpos que pueden reconocer antígenos propios.*
- *Eliminación de linfocitos T cooperadores, que interactúan con clones de linfocitos B y anti-propios. Ello implicaría la destrucción de un tipo de linfocitos.*
- *Podemos encontrar enfermedades autoinmunes, en las que el linfocito reconoce estructuras propias como extrañas. Existe una acción supresora sobre ellos.*

TRANSPLANTES

Para poder realizar un trasplante, necesitamos que el donante y el receptor, posean las mismas proteínas **MHC de clase I** en la membrana, de forma que si no es así, se activará el sistema inmunitario del receptor y destruirá el nuevo órgano, debido a que es reconocido como si fuera un antígeno cualquiera. Debemos buscar donantes con la misma secuencia para codificación de proteínas **MHC clase I**. Este elemento es el que irrevocablemente muestra la individualidad de cada individuo. También ocurre lo mismo con las proteínas **MHC de clase II**. Aunque en cada caso, actuarán los linfocitos T apropiados, para las MHC clase I, actuarán los linfocitos T citotóxicos, y para las II, actuarán los linfocitos T cooperadores.

ÓRGANOS LINFOIDES PRIMARIOS Y SECUNDARIOS

Los linfocitos generados en los órganos primarios, migran y colonizan los órganos secundarios, que crean un ambiente adecuado para que el linfocito actúe correctamente. Los órganos primarios principales, son el **timo** (linfocitos T), la **bolsa de fabricio** (linfocitos B) y la **médula ósea** (linfocitos B). Los secundarios son los **ganglios linfáticos**, el **bazo** y el **M.A.L.T.**

El **TIMO** es un órgano **linfo–epitelial**, con **septos** que delimitan lobulillos con médula y corteza. En la médula encontramos **linfocitos maduros**, junto con **células epitelio–reticulares**, de forma que estas últimas, recubren trabéculas y aíslan los vasos sanguíneos. No pueden entrar antígenos en la corteza del timo; el linfocito se programa sin interacción con ningún antígeno.

Los **linfocitos** se programan en la corteza del timo, desplazándose luego a la médula, donde ya están preparados para entrar en la circulación y migrar a zonas concretas de los órganos linfoides secundarios (áreas **timodependientes**).

Luego tenemos los **GANGLIOS LINFÁTICOS** que forman cadenas que actúan como filtros de la linfa que se recoge en el organismo. Cuando estamos constipados se produce una hinchazón en los ganglios, debido a que cuando eres pequeño, allí se generan muchos linfocitos que proliferan y entran en contacto con el antígeno.

Podemos destacar los **senos linfáticos** por debajo de la cápsula y trabécula, siendo intermedios. Medulares en la parte central. La linfa entra por la parte dorsal del ganglio, que corre por los senos intermedio y medular y se recoge en un único ganglio que sale (eferente).

La linfa se filtra en la **maya** de células reticulares (en ganglio aferente), existiendo también macrófagos y acúmulos de **linfocitos B**, formando **folículos primarios** en la región de la corteza cuando no son estimulados por el antígeno. Cuando son estimulados, proliferan los linfocitos que ocupan la parte central del folículo, formándose **centros germinales**. La **paracorteza** es T–dependiente, con linfocitos T. La **función** de los ganglios es la filtración de la linfa y la proliferación de linfocitos T/B.

Por último, podemos destacar el **BAZO**, que es un órgano linfoide secundario, situado en la parte superior del abdomen, detrás del estómago. Está formado por tejido muscular liso tejido conjuntivo. Abierto, observamos agregados de linfocitos blanquecinos, mientras que la pulpa roja posee vasos sanguíneos sinusoides y macrófagos.

*El **tejido linfoide** se organiza en arteriolas centrales (alrededor de vasos sanguíneos), presentando una vaina linfoide periarteriolar, apareciendo de vez en cuando nódulos linfoides que son linfocitos B. Además, podemos encontrar tejido linfoide no capsulado.*