



Una visión panorámica a la histología del sistema inmunológico.

Autora: Diana Esperanza Monet Álvarez¹

Tutoras: Dra. Julia Tamara Álvarez Cortes², Dra. Isabel Marten Powell³.

¹ Estudiantes de tercer año de medicina alumna ayudante de inmunología

² Esp. II Grado en MGI, MsC Economía de la Salud y Atención Integral al Niño, Profesora Auxiliar, Investigadora Auxiliar

³ Especialista de II Grado en Inmunología. Profesora auxiliar.

Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba. Facultad de Medicina N° 1. Departamento de Inmunología.

E-mail:

Resumen:

En un ambiente lleno de microbios el ser humano sobrevive gracias al sistema inmunitario. Éste se encarga de distinguir entre lo propio y cualquier intruso, ya sean bacterias, hongos, virus o sustancias extrañas llamadas antígenos. La protección contra cualquier patógeno está perfectamente coordinada aun antes del nacimiento a través de la inmunidad innata, que es la primera línea de defensa que nos mantiene saludables. Si el arsenal del sistema inmune innato es superado, de inmediato se inicia la respuesta inmune adaptativa, la cual está formada por la inmunidad celular y la humoral; ambas se orquestan perfectamente con el único fin de eliminar al intruso. El sistema inmunitario se compone, al igual que otros sistemas de órganos de la fisiología, de **células especializadas** bien diferenciadas para realizar su papel en la defensa del huésped, incluidas en estructuras anatómicas organizadas que son los **órganos del sistema inmunitario**. Dentro de las células del sistema inmune encontramos: Granulocitos, monocitos, las células dendríticas, linfocitos, linfocitos asesinos naturales (natural killer). Se realizó una revisión bibliográfica de alrededor de 30 bibliografías, con el objetivo de describir las características anatómicas e histológicas del sistema inmunitario. Se concluyó que; el sistema inmunitario, es como un pequeño ejército de pequeñas células que protegen al organismo frente a invasores como bacterias y virus y, en ocasiones contra algunas de nuestras células que se descontrolan un poco, como las que causan el cáncer. Está formado por miles de moléculas y células que trabajan conjuntamente y estrechamente coordinadas, entre las que se encuentran dos líneas, la mieloide y la linfoide, todas trabajan juntas para dar lugar a la inmunidad innata y adquirida manteniendo así el equilibrio en el organismo.

Palabras clave: sistema inmune, células del sistema inmune, histología del sistema inmunológico, Inmunoglobulinas, células linfoides, células mieloides.

Introducción:

La existencia del ser humano está condicionada a una guerra sin tregua contra enemigos microscópicos como hongos, bacterias, virus y parásitos, que pueden causar enfermedades desde leves hasta muy graves. El responsable de mantenernos sanos y protegidos es el sistema inmunitario, ya que puede reconocer a millones de microbios diferentes y producir moléculas solubles y células específicas contra ellos. El sistema inmunitario tiene la enorme capacidad de distinguir entre las células del organismo y los componentes que no le son propios. Por lo tanto, si una molécula ajena al organismo es detectada por el sistema inmune, éste se lanzará al ataque de inmediato. No obstante que este sistema debe trabajar con la exactitud de la maquinaria de un reloj, la vigilancia inmunitaria puede fallar y entonces ataca a las células o tejidos del propio organismo, lo cual da lugar a diferentes desórdenes como autoinmunidades o cáncer. En otros casos puede haber respuestas exacerbadas y patológicas contra sustancias externas inocuas, que es lo que ocurre con la alergia.¹

Muchas células y órganos colaboran entre sí para proteger al cuerpo. Los glóbulos blancos, también conocidos como leucocitos, desempeñan un papel importante en el sistema inmunitario.²

El sistema inmune vigila por la seguridad del organismo, mediante un ejército formado por:³

- **Unidades:** órganos y tejidos
- **Soldados:** células y moléculas de respuesta rápida y mediata, reclutas jóvenes producidos en la médula ósea.
- **Armamentos:** gránulos preformados y neoformados,
- **Internet eficiente** con moléculas de intercambio de mensajes e información con otros sistemas reguladores
- **Excelente retaguardia:** la médula ósea que produce nuevos soldados jóvenes.

Algunas de las células que componen el sistema inmunitario son: Polimorfonucleares o Neutrófilos, macrófagos, células dendríticas, linfocitos NK, linfocitos T CD8+, linfocitos T CD4+, linfocitos B.⁴

Los anticuerpos o inmunoglobulinas son productos de las células B, capaces de unirse de forma específica a un fragmento de antígeno.⁵

Los anticuerpos se producen en una forma asociada a la membrana y en una forma secretada. La inmunoglobulina (Ig) de membrana, sobre la superficie de la célula B, es el receptor de la célula B para el antígeno. Los anticuerpos secretados, neutralizan los antígenos, activan el sistema de complemento y opsonizan antígenos aumentando su fagocitosis por diferentes células. Las Igs se dividen en 5 subtipos: IgG, IgA, IgM, IgE, IgD, cada una con características estructurales y funcionales específicas.⁶

El sistema inmune está compuesto, además, por barreras físicas y químicas que impiden o dificultan la entrada de agentes patógenos al organismo, estas barreras son, principalmente, los epitelios y las enzimas.⁷

Como ya habíamos mencionado; el sistema inmunológico, es una red compleja de órganos, tejidos y células especializadas, distribuidos a lo largo de nuestro cuerpo, intercomunicados y coordinados. Funcionalmente los órganos del sistema inmune se dividen en dos categorías:⁸

1. ÓRGANOS PRIMARIOS O CENTRALES

2. ÓRGANOS SECUNDARIOS O PERIFÉRICOS

Los órganos del sistema inmune a excepción del timo también constituyen el llamado sistema linfático periférico o sistema linfoide.^{7, 9} Otras partes importantes del sistema inmunitario incluyen los vasos linfáticos y los ganglios linfáticos.

Los ganglios linfáticos regionales filtran la linfa a medida que sale de distintas zonas del cuerpo a través de los vasos linfáticos. Por ejemplo, la linfa de la mano, el brazo y la

axila, así como de las zonas del tórax y de la parte superior de la espalda, se drena hacia los ganglios linfáticos de la axila (o axilares) para el filtrado.

Los tejidos linfáticos de todo el cuerpo controlan constantemente la sangre y la linfa para identificar sustancias externas que podrían ser nocivas y requerir la acción inmediata del sistema inmunitario.^{8, 10}

Por todo lo anteriormente planteado los autores de este trabajo nos planteamos la siguiente interrogante; **problema científico:** ¿Cuáles son las características de los componentes celulares del sistema inmune? Para darle solución a dicho problema nuestro **objetivo** será: Describir las características anatómicas e histológicas del sistema inmunitario.

Problema científico

¿Cuáles son las características de los componentes celulares del sistema inmune?

Objetivo:

Describir las características histológicas del sistema inmunitario.

Método:

Se realizó un trabajo de revisión de la literatura a través de las bases de datos disponibles en Infomed, tales como Scielo, Lilacs, Ebsco, Medline, entre otras, además de la amplia red de Revistas Cubanas de Salud. Se revisó también material impreso (libros, revistas, folletos) disponible en la Biblioteca de la Facultad N° 1 de la Universidad de Ciencias Médicas, de Santiago de Cuba.

Se utilizaron diferentes métodos para la realización de la investigación:

- **Revisión documental:** la cual permitió obtener una gran información sobre el tema de estudio, adquirida a través del acceso a las diferentes bases de datos de salud nacionales e internacionales disponibles a través de Infomed.
- **Analítico-sintético:** Después de una minuciosa revisión, se crearon fichas bibliográficas, se analizó toda la información recolectada y se sintetizó de manera tal que permitió resumirla en las páginas de este trabajo.
- **Inductivo-deductivo:** El análisis realizado permitió, a través de este método, arribar a conclusiones y emitir las recomendaciones pertinentes.

Desarrollo:

El sistema inmunitario es aquel conjunto de estructuras y procesos biológicos en el interior de un organismo que le protege contra enfermedades identificando y matando células patógenas y cancerosas. Detecta una amplia variedad de agentes, desde virus hasta parásitos intestinales, y necesita distinguirlos de las propias células y tejidos sanos del organismo para funcionar correctamente.^{11, 12}

La detección antigénica es complicada, ya que los patógenos pueden evolucionar rápidamente, produciendo adaptaciones que evitan el sistema inmunitario y permiten a los patógenos infectar con éxito a sus huéspedes.

Para superar este desafío, se desarrollaron múltiples mecanismos que reconocen y neutralizan patógenos. Incluso las bacterias poseen sistemas enzimáticos que los protegen contra infecciones virales. Otros mecanismos inmunitarios básicos se desarrollaron en antiguos eucariontes y permanecen en sus descendientes modernos, como las plantas, los peces, los reptiles y los insectos. Entre estos mecanismos figuran péptidos antimicrobianos llamados defensinas, la fagocitosis y el sistema del complemento.

Los vertebrados, como los humanos, tienen mecanismos de defensa aún más sofisticados. Los sistemas inmunitarios de los vertebrados constan de muchos tipos de

proteínas, células, órganos y tejidos, los cuales se relacionan en una red elaborada y dinámica. Como parte de esta respuesta inmunitaria más compleja, el sistema inmunitario humano se adapta con el tiempo para reconocer patógenos específicos de manera más eficaz.¹³

Nuestro organismo está formado por unidades extremadamente pequeñas llamadas células, tan pequeñas que no se pueden ver a simple vista. En todo el cuerpo hay una increíble variedad de células, y cada tipo realiza una función determinada.

El sistema inmunitario también está formado por células especializadas. Estas células se denominan células inmunitarias. Nuestra sangre es roja porque contiene muchísimas células llamadas glóbulos rojos o eritrocitos. Sin embargo, también contiene glóbulos blancos o leucocitos. Y son estos glóbulos blancos los que forman parte del sistema inmunitario.

Como la sangre circula por todo nuestro cuerpo, los glóbulos blancos también están presentes en todas partes. Sin embargo, hay lugares del cuerpo donde los glóbulos blancos se encuentran particularmente concentrados. Estos lugares son los ganglios linfáticos y el bazo. Son importantes porque son los sitios desde donde el sistema inmunitario se pone en marcha cuando tienes una infección.¹⁴

Las células del sistema inmunitario son las siguientes:

 **CÉLULAS MIELOIDES:** Las células mieloides son:

a) Fagocitos:

- Granulocitos; leucocitos Polimorfonucleares neutrófilos (PMN), Eosinófilos, Basófilos y Mastocitos
- Monocitos, que a su vez se diferencian a macrófagos.

b) Células dendríticas.

c) Plaquetas

Leucocitos: Hay diferentes tipos de leucocitos que forman parte de la respuesta inmune.

Granulocitos: el linaje granulocito/monocitos da lugar a los precursores que maduran en la médula ósea y son liberados a la sangre. Constituyen alrededor del 65% de todos los leucocitos y su nombre deriva de la cantidad de gránulos presentes en su citoplasma. Según la coloración de éstos al someterlos a una tinción convencional, se pueden subdividir en:

- basófilos (suponen el 0,5-1% y sus gránulos se tiñen de color azul intenso)
- eosinófilos (3-5% con gránulos rojos)
- neutrófilos blancos (90-95% con gránulos casi sin teñir).

Los granulocitos circulan en la sangre y migran a los tejidos durante la respuesta inflamatoria; como excepción el mastocito (célula que comparte características comunes con el basófilo aunque con un origen distinto) que permanece fijo en los tejidos.

Los granulocitos neutrófilos son las células inmunitarias más comunes del cuerpo. En una infección, su número aumenta rápidamente. Son los principales componentes del pus y se encuentran alrededor de las inflamaciones más comunes. Su función es ingerir y destruir el material extraño. Los basófilos y eosinófilos son leucocitos que contienen grandes gránulos dentro de la célula. Estos interactúan con determinados materiales extraños. Un aumento de su actividad puede provocar una reacción alérgica.^{15, 4, 16}

Polimorfonucleares neutrófilos:

- Constituyen más del 90% de los granulocitos (polimorfonucleares).
- Son de vida corta (2-3 días), y se producen en la médula ósea a razón de unos cien mil millones al día.
- Son circulantes, salvo cuando son reclutados a tejidos en inflamación.

- Su núcleo es multilobulado (de 2 a 5 lóbulos).
- Posee gránulos citoplásmicos de dos tipos: los azurófilos (primarios) y los específicos (secundarios).

Tras salir de la médula ósea, circulan por la sangre durante 7-10 horas, y luego pasan a tejidos, donde mueren a los 2-3 días. Cuando hay infección, la médula ósea produce más cantidad de neutrófilos (la leucocitosis de neutrófilos es un indicio clínico de infección). Son los primeros fagocitos en llegar a la zona de infección, atraídos por quimiotaxis debida a sustancias liberadas en el foco de la infección. Al llegar al foco, actúan como fagocitos: ingieren la partícula extraña, incluyéndola en un fagosoma, al que fusionan sus gránulos:

- Gránulos azurófilos (primarios): son mayores y más densos, con típica morfología de lisosoma. Contienen mieloperoxidasa y agentes antimicrobianos no oxidantes (defensinas, catepsina G y algo de lisozima).
- Gránulos específicos (secundarios): son más pequeños y menos densos a los electrones; contienen la mayor parte de la lisozima de la célula, así como lactoferrina y fosfatasa alcalina.

Ambos tipos de gránulos se fusionan con el fagosoma, para digerir y eliminar la partícula extraña, con mecanismos dependientes de oxígeno más potentes que los del macrófago. Estas células constituyen una buena barrera defensiva frente a bacterias piogénicas.⁴

Eosinófilos

Son granulocitos (es decir, PMN) presentes en sangre y tejidos, y constituyen del 1 al 3% de los leucocitos del individuo sano. Poseen núcleo bilobulado, citoplasma con abundantes gránulos de contenido básico, por lo que se tiñen regularmente con colorantes ácidos como la eosina. Estos gránulos están rodeados de membrana, pero al microscopio electrónico muestran en su interior unos cristaloides.

Son células móviles que pueden migrar desde la sangre a los tejidos, atraídas por factores quimiotácticos (como el ECF-A)

Aunque tienen algún papel fagocítico, éste es mucho menos importante que en los neutrófilos. Su función principal es la defensa inespecífica frente a grandes parásitos, como helmintos: se unen a las larvas esquistosómulas de helmintos previamente recubiertas por IgE o IgG, y entonces se degranulan, vertiendo una toxina (proteína básica) y enzimas que controlan la respuesta inflamatoria, hidrolizando factores anafilácticos liberados por los mastocitos.^{4, 16}

Basófilos y mastocitos

Constituyen menos del 1% de los leucocitos. Su núcleo es bi- o multilobulado (basófilo) o redondeado (mastocito). Poseen abundantes gránulos azul-violeta, densos a los electrones. Carecen de función fagocítica. Parece que los mastocitos derivan de la misma rama que los basófilos, pero mientras estos últimos son circulantes, los mastocitos residen en los tejidos. Ambos poseen abundantes receptores Fcε RI

Papel central en la hipersensibilidad inmediata (llamada de tipo I, que incluye las alergias): el entrecruzamiento de alérgeno con dos o más moléculas de IgE unidas a la célula provoca la rápida y total desgranulación, con lo que se liberan sustancias farmacológicamente activas, incluyendo la histamina, que es la responsable principal de los síntomas alérgicos.

A pesar de este papel "negativo", su misión natural positiva estriba en proporcionar protección frente a parásitos multicelulares.

Fagocitos mononucleares

El sistema fagocítico mononuclear (SFM) está constituido por los monocitos circulantes y los macrófagos tisulares. Los promonocitos de la médula ósea, al madurar salen de

ella, diferenciándose en monocitos circulantes, que al cabo de unas 8 horas emigran a distintos tejidos, donde se convierten en macrófagos.

Monocitos:

Constituyen un 5-10% de los leucocitos circulantes, teniendo una vida media de 24h, entran en la reserva extravascular y se convierten en residentes en los tejidos, recibiendo el nombre de macrófagos. Estos se especializan en macrófagos alveolares (pulmón), células de Kupffer (hígado), células mesangiales (riñón), células de microglía (cerebro) y osteoclastos (hueso), y otros macrófagos que revisten los conductos del bazo y los ganglios linfáticos.¹⁶

- Son células de unos 10-18 m m de diámetro, con núcleo en forma de herradura o de pera.
- Su membrana, vista al microscopio electrónico, aparece con finas rugosidades.
- Su citoplasma posee gránulos azurófilos, que al microscopio electrónico son densos y homogéneos. Dichos gránulos son lisosomas que contienen peroxidasa e hidrolasas ácidas importantes para el mecanismo de muerte intracelular de microorganismos.
- El aparato de Golgi está bien desarrollado, y se observan mitocondrias.^{4,16}

Macrófagos:

Los macrófagos son la primera línea de defensa del cuerpo y cumplen muchas funciones. Un macrófago es la primera célula en reconocer y envolver sustancias extrañas (antígenos). Los macrófagos descomponen estas sustancias y presentan las proteínas más pequeñas a los linfocitos T. (Las células T están programadas para reconocer, responder a y recordar antígenos.) Los macrófagos también producen sustancias llamadas citocinas que ayudan a regular la actividad de los linfocitos.¹⁶

Como ya dijimos, al cabo de unas 8 horas de su salida de la médula, los monocitos migran a tejidos y se diferencian a macrófagos. Los macrófagos pueden ser residentes (fijos en tejidos) o libres.

1. Residentes: cumplen misiones concretas en cada uno de los tejidos, pudiendo recibir, en su caso, denominaciones peculiares. Por ejemplo:
 - células de Kupffer, en las paredes vasculares de los sinusoides hepáticos
 - células mesangiales de los glomérulos renales
 - macrófagos alveolares de los pulmones
 - macrófagos de las serosas (p. ej., de la cavidad peritoneal)
 - células de la microglía del cerebro
 - osteoclastos de los huesos
 - histiocitos del tejido conjuntivo
2. Libres: están estratégicamente situados para atrapar material extraño en órganos linfoides secundarios:
 - macrófagos de los sinusoides esplénicos (en el bazo)
 - macrófagos de los senos medulares (en los ganglios linfáticos)

Características principales:

- Los macrófagos son células de vida más larga que los neutrófilos (meses e incluso años).
- Poseen un núcleo en herradura.
- En su citoplasma se ve un abundante retículo endoplásmico rugoso y gran número de mitocondrias.
- Están especialmente adaptados a luchar contra virus, bacterias y protozoos intracelulares.

Los fagocitos mononucleares constituyen el mejor ejemplo de células que, siendo en principio del S.I. natural, en el curso de la evolución se han adaptado a jugar papeles centrales en el S.I. adaptativo: ^{4, 17}

A) En la respuesta inmune natural: los fagocitos presentan dos tipos de actividades:

- como tales fagocitos
- como productores de citoquinas

1) Actividad fagocítica:

Los fagocitos engullen (fagocitan) partículas extrañas (microorganismos y macromoléculas extrañas), células propias lesionadas o muertas y restos celulares.

El fagocito se ve atraído por quimiotaxis, se adhiere por receptores al microorganismo o partícula extraña, con lo que se activa la membrana del fagocito, emitiendo pseudópodos (basados en el sistema contráctil de actina-miosina), que finalmente se fusionan, cerrándose y creándose una vesícula membranosa que engloba al antígeno, denominada fagosoma.

La destrucción intracelular de la partícula extraña comienza con la entrada del fagosoma en la ruta endocítica: el fagosoma se fusiona con los gránulos, para formar el fagolisosoma.

El contenido vertido de los gránulos, junto con otras actividades del macrófago, supone una batería de mecanismos microbicidas y microbiostáticos, además de enzimas hidrolíticas que digieren las macromoléculas. El material de desecho se elimina por exocitosis.

Este sería el mecanismo fagocítico básico (muy similar al ya existente en protozoos amebianos), pero dicho mecanismo primitivo se ve mejorado (unas 4.000 veces) por medio de otros componentes del sistema inmune: se trata de un conjunto de moléculas, denominadas opsoninas, que recubren al microorganismo, y que sirven de vínculo de unión entre la partícula invasora y el fagocito. Como ejemplo de opsoninas se cuentan la IgG (para la que el fagocito posee el receptor Fcγ R) y el componente C3b del complemento (para el que el fagocito dispone del receptor CR1).^{17, 4}

Las actividades antimicrobianas serán estudiadas en detalle en un capítulo posterior (Aquí sólo daremos una clasificación de las mismas:

I. mecanismos dependientes de oxígeno:

- a) intermediarios reactivos de oxígeno (ROI)
- b) intermediarios reactivos de nitrógeno (RNI)

II. mecanismos independientes de oxígeno: proteínas antimicrobianas preformadas:

- a) péptidos catiónicos como las defensinas
- b) catepsina G (proteínasa neutra)
- c) lisozima
- d) lactoferrina (secuestra Fe y altera las proteínas de FeS)

2) Producción de citoquinas: Los macrófagos producen citoquinas que atraen a otras células, sobre todo a PMN neutrófilos. Como veremos, dichas citoquinas son las responsables de muchos de los efectos sistémicos de la inflamación (p. ej., la fiebre). También producen factores para fibroblastos y células endoteliales, que promueven la reparación de los tejidos dañados.⁴

B) Papel de los fagocitos como células accesorias en las respuestas inmunes específicas

Como células presentadoras de antígeno (APC): Como dijimos, no todo el Ag se degrada totalmente en la ruta endocítica. Como veremos oportunamente, quedan péptidos de unos 10 aminoácidos de longitud, que se asocian dentro del endosoma con moléculas MHC de tipo II. Los complejos {MHC-II + péptido} de la vesícula emigran a la membrana citoplásmica, con lo que quedan expuestos en la superficie del macrófago, listos para ser reconocidos por los linfocitos TH específicos, para su activación.

Los macrófagos son activados por los linfocitos TH. Los linfocitos TH activados tras su contacto con las células presentadoras secretan a su vez citoquinas que activan a los macrófagos, con lo que éstos mejoran sus capacidades fagocíticas y destructivas. De esta forma, los macrófagos activados por citoquinas sirven como células efectoras de la inmunidad celular.

Los macrófagos activados son a menudo los efectores finales de las respuestas humorales. Conforme avanza la respuesta inmune, se produce IgG y se activa el complemento, los cuales sirven como opsoninas que ayudan al macrófago a sus funciones fagocíticas y citotóxicas (mejoras en un factor de 4.000). Por ello, el macrófago es frecuentemente el encargado final de eliminar al microorganismo en la rama humoral de la inmunidad.

En resumen, el macrófago cumple un papel central en el sistema inmune, participando tanto en la fase de reconocimiento como en la de presentación del Ag y en la efectora.

4, 17, 18

Células dendríticas

Las células dendríticas se conocen como el tipo de célula más eficiente en la presentación de antígenos, y tienen la capacidad de interactuar con las células T e iniciar una respuesta inmune. Las células dendríticas están recibiendo cada vez más atención científica y clínica debido a su función clave en la respuesta inmune y su posible uso en las vacunas antitumorales.

Son células con morfologías características: del cuerpo celular salen unas prolongaciones alargadas, lo que le da aspecto parecido a los de las células dendríticas nerviosas. Existen dos tipos de células dendríticas, con funciones y propiedades diferentes, aunque ninguna presenta una actividad fagocítica importante.

Células dendríticas interdigitantes:

Aparentemente derivan de precursores mieloides de la médula ósea, quizá como una rama "hermana" de las células del SFM. Están presentes en los intersticios de la mayor parte de los órganos (corazón, pulmón, hígado, riñón, tracto gastrointestinal).

El prototipo es la célula de Langerhans de la piel, muy rica en MHC-II. Cuando entran en contacto con un Ag, migran como células "a vela" por los vasos linfáticos aferentes hasta llegar a la paracorteza de los ganglios linfáticos regionales, donde se convierten en células dendríticas interdigitantes. Allí presentan el Ag a los linfocitos TH, para que se inicie la respuesta inmune. Parece ser que las células de Langerhans son también las precursoras de las células dendríticas interdigitantes de los órganos citados anteriormente, y de las de las áreas ricas en células T del bazo y del timo.

Estas células dendríticas son las más potentes inductoras de respuestas inmunes restringidas por MHC-II. Además, son mejores que otras células presentadoras en la misión de presentar autoepitopos procesados a las células T restringidas por MHC-II, por lo que juegan un papel importante en la autotolerancia.

Células dendríticas foliculares:

No derivan de la médula ósea, y no parece que tengan que ver con las dendríticas interdigitantes. Están presentes en los folículos secundarios de las áreas ricas en células B de los ganglios y del bazo, así como en los folículos linfoides asociados a mucosas.

No tienen moléculas MHC-II en su superficie, pero presentan gran cantidad de receptores para el complemento (CR1 y CR2) y para las IgG (el Fcγ R). Los inmunocomplejos (complejos Ag-Ac) llegan a las áreas de células B de estos órganos linfoides secundarios, y allí quedan retenidos un cierto tiempo: se unen a los receptores para Fc de estas células, que son muy abundantes en sus "perlas" (engrosamientos esféricos espaciados regularmente a lo largo de sus prolongaciones).

Parece que estas células desempeñan un papel esencial en el desarrollo de las células B de memoria. ^{4, 16, 17, 18}

Plaquetas

Son células anucleadas, que derivan de los megacariocitos de la médula ósea. Su papel no inmune consiste en colaborar en la coagulación de la sangre. Su papel inmune se centra en los fenómenos de inflamación: cuando existe daño a las células endoteliales, las plaquetas se adhieren al tejido lesionado y se agregan, liberando sustancias que incrementan la permeabilidad, y factores que activan el complemento, con lo que logran atraer a leucocitos. ^{17, 18, 4}

CÉLULAS LINFOIDES

Los linfocitos T y B son los responsables de la respuesta inmune específica. Se producen en los órganos linfoides primarios a razón de 1000 millones al día, y de allí migran a órganos linfoides secundarios y a espacios tisulares. En el adulto existe un billón de linfocitos, equivalentes a un 2% del peso corporal. Suponen del 20 al 40% de los leucocitos totales. Existen tres poblaciones de linfocitos funcionalmente distintas, caracterizada cada una por un juego de marcadores, pero son difíciles de reconocer morfológicamente entre sí:

- células T
- células B
- células NK

Los linfocitos T y B vírgenes (no cebados) son pequeños (unas 6 μm de diámetro), con poco citoplasma, que forma un estrecho anillo alrededor del núcleo. Poseen cromosomas condensados, con abundante heterocromatina; albergan pocas mitocondrias, y apenas nada de retículo endoplásmico ni de complejo de Golgi.

En sí mismos, en ausencia del Ag específico, tienen vida corta (de unos días a unas pocas semanas), y fácilmente sufren muerte celular programada.

En cambio, si entran en contacto con el Ag a partir de sus receptores específicos, sales de la fase G₀ y entran en el ciclo celular (G₀ → G₁ → S → G₂ → M). En la fase G₂ corresponden a linfoblastos: aumentan su tamaño (15 μm), aumenta algo la eucromatina, aparece un nucleolo patente y aumenta la proporción del citoplasma, donde se puede observar un A. de D. bien desarrollado. Estos linfoblastos proliferan y finalmente se diferencian en dos subpoblaciones:

- células efectoras, de vida corta, con REr bien desarrollado en capas concéntricas, y vesículas de A. de G.
- células de memoria, que están en G₀, con vida larga (algunas duran toda la vida del individuo). ^{16, 17, 18}

Células asesinas naturales (NK):

Se han identificado pequeñas poblaciones de células similares a linfocitos T pero diferentes; son capaces de destruir las células infectadas por virus y las tumorales sin necesidad de las "instrucciones" del timo. Se identifican por la presencia de

glucoproteínas de superficie especializadas y característicamente poseen un citoplasma muy granulado.^{4,5}

A diferencia de otros linfocitos, carecen de especificidad y de memoria, por lo que forman parte del sistema de inmunidad natural o inespecífico. Representan el 15-20% de los linfocitos sanguíneos. Sus marcadores distintivos son CD16 y CD57, pero carecen de marcadores de los linfocitos del sistema específico. Su maduración es extratímica.

La mayoría (no todos) son linfocitos granulares grandes (LGL), con mayor proporción de citoplasma que los linfocitos T o B.

Poseen mitocondrias y ribosomas libres, pero poco RER. Exhiben gran A. de G. Lo que más destaca a microscopio es la existencia de unos gránulos azurófilos densos a los electrones, delimitados por membrana. Poseen dos tipos de funciones:

- acción citotóxica
- acción reguladora del sistema inmune a través de las citoquinas que producen.

Como células citotóxicas, su papel fisiológico se está empezando a comprender sólo recientemente: existen buenos indicios de que eliminan por inducción de apoptosis a células propias infectadas con virus o células tumorales. Ello lo realizan porque reconocen células propias enfermas en base a que éstas poseen menos moléculas MHC-I. También pueden desarrollar citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC).^{16, 17, 18}

Linfocitos T

Durante la infancia, se diferencian en el timo, pero al llegar la adolescencia, el timo regresa, y entonces la diferenciación ocurre sobre todo en la piel y mucosa intestinal. Poseen un receptor de membrana (TCR) asociado no covalentemente al llamado complejo CD3, lo que conjuntamente se denomina complejo receptor de las células T.

Aunque el TCR es diferente estructuralmente a las Ig, posee zonas homólogas. Una diferencia importante del modo de reconocimiento antigénico del TCR respecto del BCR es que aquél sólo interacciona con el Ag dispuesto en la superficie de células del propio organismo (de hecho, el antígeno procede de procesamiento proteolítico, y le es "enseñado" al linfocito T asociado a moléculas de MHC).¹⁹

Existen dos tipos de TCR, que definen dos poblaciones diferentes de linfocitos T:

- TCR2
- TCR1

La mayoría (85%) de las células T poseen el TCR2, y a su vez se pueden dividir en dos tipos:

Las TCR2 CD4+ funcionan como células cooperadoras (TH): reconocen el Ag expuesto por el MHC-II propio de células presentadoras de Ag (APC), y al hacerlo, se activan y expanden clonalmente, secretando citoquinas que juegan un papel clave en la activación de otras células (B, T, etc.). A microscopio, la mayoría muestran el llamado corpúsculo de Gall (un grupo de lisosomas primario junto con gotitas de lípidos).

Las TCR2 CD8+ generalmente funcionan como células T citotóxicas o matadoras (Tc). Un 65% de ellas poseen cuerpo de Gall. Reconocen el Ag expuesto en moléculas MHC-I de células propias infectadas con virus o cancerosas, lo cual, junto con las señales adecuadas de citoquinas, provoca la activación y proliferación clonal, con diferenciación a linfocitos T citolíticos (CTL), que matan extracelularmente a las células propias enfermas.^{19,20}

Por supuesto, en cada uno de estos casos de activación, proliferación y diferenciación, se genera paralelamente una subpoblación de linfocitos de memoria.

Durante mucho tiempo se habló de una tercera categoría de linfocitos T, los llamados supresores (Ts), pero su existencia como población diferenciada parece estar descartada. Los linfocitos TCR1 se descubrieron hace poco. Suponen sólo el 15% de los T totales, pero no son circulantes, sino que se localizan en ciertos epitelios (por ejemplo, los linfocitos intraepiteliales del intestino). Parece que están especializados en reconocer ciertos patógenos (por ejemplo, micobacterias), que tienden a entrar por las mucosas.²⁰

Linfocitos B

En los mamíferos, los linfocitos B se diferencian en la médula ósea, mientras que en las aves lo hacen en la bursa o bolsa de Fabricio. Constituyen del 5 al 15% de los linfocitos circulantes.

Reconocen al antígeno en forma soluble, por medio de sus inmunoglobulinas de membrana (mIg), que forman parte del complejo receptor de las células B (BCR). En cada linfocito hay unas 150.000 moléculas de mIg (de las clases M y D), que han sido sintetizadas por él. Todas estas moléculas poseen la misma especificidad antigénica. Acompañando a cada mIg, unidas no covalentemente con ésta, existen dos tipos de cadenas acompañantes, llamadas Iga e Igb, que son invariantes. Otros marcadores de superficie:

- MHC II
- receptores para el complemento: CD35 (=CR1) y CD21 (=CR2)
- receptor para IgG exógena: CD32 (=FcγRII), que juega un papel en las señales negativas para el linfocito B

En ausencia de estímulo antigénico, estos linfocitos B maduros vírgenes mueren por apoptosis al cabo de unos pocos días. Si, en cambio, se une por su BCR al Ag complementario específico (y con la ayuda de señales de macrófagos y células T), se pone en marcha la selección y proliferación clonal, que termina (al cabo de 4-5 días) con la diferenciación de dos subpoblaciones: una de células plasmáticas secretoras de Ac, y otra de células B de memoria (cebadas).^{6, 19, 20}

Las células plasmáticas poseen las siguientes características:

Carecen de Ig de membrana. Son mayores y con más proporción de citoplasma que las B de las que proceden. Su RE está muy desarrollado. Esto explica la gran cantidad de Ac secretados que producen; esos anticuerpos poseen la misma especificidad antigénica que la de las mIg de la célula B original. No circulan por la sangre ni por los vasos linfáticos, sino que se localizan en los órganos linfoides secundarios y los lugares de la respuesta inmunológica. Viven unos pocos días; al ser células en fase de diferenciación terminal, carecen de capacidad mitótica, y mueren por apoptosis.

Los linfocitos B cebados de memoria, en cambio, pueden vivir en reposo durante largos períodos (más de 20 o 30 años). Cuando se exponen al Ag específico, dan una respuesta inmunitaria más rápida, más intensa, y con mayor afinidad. Su aspecto es similar al de los linfocitos B vírgenes.²¹

Anticuerpos:

Los anticuerpos se producen en una forma asociada a la membrana y en una forma secretada. La inmunoglobulina (Ig) de membrana, sobre la superficie de la célula B, es el receptor de la célula B para el antígeno. Los anticuerpos secretados, neutralizan los antígenos, activan el sistema de complemento y opsonizan antígenos aumentando su fagocitosis por diferentes células. Las Igs se dividen en 5 subtipos: IgG, IgA, IgM, IgE, IgD, cada una con características estructurales y funcionales específicas.^{22,23}

Los anticuerpos o inmunoglobulinas (Ig), están formadas por cuatro cadenas de aminoácidos, dos cadenas pesadas o cadenas H (del inglés, heavy) y dos cadenas ligeras o cadenas L, que se unen entre sí por puentes disulfuro, resultando una disposición en forma de Y. Las dos cadenas H y las dos cadenas L de una molécula dada de Ig son idénticas entre sí.^{24,25}

Hay dos tipos de cadenas L, denominadas kappa (k) y lambda (l). Por otra parte existen cinco clases o isotipos de cadena H, que sí determinan diferencias funcionales importantes como: cadenas g1 (IgG1), g2 (IgG2), g3 (IgG3), g4 (IgG4), m (IgM), a1 (IgA1), a2 (IgA2), d (IgD) y e (IgE).

A la secuencia de aminoácidos de los dominios amino terminales se les llama regiones variables (V), para distinguirlas de las regiones constantes (C), del resto de la cadena

que están más conservadas. Los tramos dentro de las regiones V que muestran una extraordinaria diversidad se llaman regiones hipervariables. Las tres regiones hipervariables de una cadena ligera, y las tres regiones hipervariables de la cadena pesada, pueden mantenerse juntas en el espacio tridimensional para formar la superficie de unión al antígeno. Por esto, a las regiones hipervariables se las denomina regiones determinantes de la complementariedad (CDR, del inglés complementary-determining regions). Las diferencias de secuencia en estas regiones permiten distinguir anticuerpos producidos por diferentes clones de células B y son la base estructural del idiotipo.²⁶ Hay entre 10⁷ y 10¹¹ moléculas de anticuerpo diferentes en cada individuo, cada uno con una secuencia de aminoácidos única en los lugares de combinación con el antígeno²⁷

- IgG: son las más abundantes. Existen al menos cuatro subclases de IgG. Predominan en la respuesta inmunitaria secundaria y tienen actividad antitoxina. Activan el sistema de complemento facilitando así la fagocitosis. Atraviesan la placenta, por lo que confieren inmunidad al neonato. Median la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo o ADCC que es un proceso lítico que ejercen varias poblaciones celulares, diferentes a los linfocitos T citolíticos, como neutrófilos, eosinófilos, monocitos y especialmente los NK (células agresoras naturales o Natural Killer), y que requiere para la muerte de la célula diana que ésta esté recubierta por IgG específica.
- IgM: se producen en la respuesta inmunitaria primaria. Son formas arcaicas de elevado peso molecular se secretan a la circulación en forma pentamérica, activan fácilmente el sistema del complemento y actúan como opsoninas (recubren al agente extraño y facilitan su fagocitosis por los macrófagos).
- IgA: es el anticuerpo predominante en las secreciones seromucosas y constituye la defensa ante las infecciones bacterianas. No atraviesa la placenta, pero puede transmitirse al recién nacido en el calostro. Los eosinófilos pueden utilizar la IgA para dirigir la ADCC.
- IgD: minoritaria en el plasma, se encuentra en las mucosas y en las membranas de los linfocitos B, por lo que parece jugar un papel importante en la diferenciación linfocitaria inducida por antígeno.
- IgE: también escasa en plasma, aparece en la membrana de basófilos y mastocitos, juega un papel importante en las reacciones de hipersensibilidad inmediata, anafilaxia, y también reacciones parasitarias. La interacción de las IgE de la superficie celular con un alérgeno induce la degranulación de los mastocitos, liberando sustancias farmacológicamente activas, como la histamina, prostaglandinas y otros intermediarios de la respuesta inflamatoria.^{28, 29}

Conclusiones:

La inmunología estudia todo lo relacionado con el sistema inmunitario. Es como un pequeño ejército de pequeñas células que protegen al organismo frente a invasores como bacterias y virus y, en ocasiones contra algunas de nuestras células que se descontrolan un poco, como las que causan el cáncer. Está formado por miles de moléculas y células que trabajan conjuntamente y estrechamente coordinadas. En todo el cuerpo hay una increíble variedad de células, y cada tipo realiza una función determinada. El sistema inmunitario también está formado por células especializadas. Estas células se denominan células inmunitarias, entre las que se encuentran dos líneas, la mieloide y la linfoide, todas trabajan juntas para dar lugar a la inmunidad innata y adquirida manteniendo así el equilibrio en el organismo.

Referencias Bibliográficas.

- 1** Cedillo Barrón L, López González M. y Gutiérrez Castañeda B. ¿Qué es y cómo funciona el sistema inmune? Departamento de Biomedicina Molecular del Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional en el Reino Unido. abril-junio de 2015. [Consultado el: 1 de mayo del 2020] disponible en: https://www.revistaciencia.amc.edu.mx/images/revista/662/PDF/Sistema_Inmune.pdf
- 2** Dr. Hirsch L. Sistema inmunitario - Nemours KidsHealth (para Padres) octubre de 2019. [Consultado el: 1 de mayo del 2020] disponible en: <https://kidshealth.org/es/parents/immune-esp.html>
- 3** Pérez Martín O. G. Vega García I. G. Inmunología en el humano sano. ECIMED. 2017. [Consultado el: 1 de mayo del 2020] disponible en: www.ecimed.sld.cu
- 4** Dr. Láñez Pareja E. Departamento de Microbiología. Universidad de Granada-España. Curso De Inmunología General. 2016. [Consultado el: 1 de mayo del 2020] disponible en: https://www.ugr.es/~eianez/inmuno/cap_02.htm
- 5** Células del sistema inmunitario. INFOVIHTAL (Información para el VIH) noviembre 2019. [Consultado el: 1 de mayo del 2020] disponible en: http://gtt-vih.org/files/active/0/InfoV_100_esp.pdf
- 6** Dr. Gallastegui C. Dr. Bernárdez B. Dr. Regueira A. Dr. Dávila C. Dr. Leboreiro B. Farmacia Hospitalaria Capitulo 11: Inmunología Pag: 1077- 1105. [Consultado el: 1 de mayo del 2020] disponible en: <https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/fhtomo2/CAP11.pdf>
- 7** Dra. Toche P. (Unidad de Inmunología. Departamento de Medicina Interna. Clínica las Condes) Visión panorámica del sistema inmune. Revista Médica Clínica Las Condes. Vol. 23. Núm. 4. Tema central: Reumatología e inmunología páginas 446-457 DOI: 10.1016/S0716-8640(12)70335-8 (Julio 2012) [Consultado el: 1 de mayo del 2020] disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-articulo-vision-panoramica-del-sistema-inmune-S0716864012703358>
- 8** Órganos Del Sistema Inmune. Revista Mi sistema Inmune, Fondo Europeo de Desarrollo Regional. 4 SEPTIEMBRE, 2013.[Consultado el: 1 de mayo del 2020] disponible en: <https://www.misistemainmune.es/organos-del-sistema-inmune/>
- 9** Órganos y tejidos del sistema inmunitario. Tu sistema inmunitario: Fundamentos. Breastcancer.org. Última modificación 24 de octubre de 2017. [Consultado el: 1 de mayo del 2020] disponible en: <https://www.breastcancer.org/es/consejos/inmunitario/defensa/organos-y-tejidos>
- 10** Sistema Inmune - Partes, Funciones y Órganos. ElcuerpoHumano.es. 2019. [Consultado el: 1 de mayo del 2020] disponible en: <https://elcuerpohumano.es/sistema-inmunologico/>
- 11** Dra. Velasquez Gutierrez E.L. Células y órganos del sistema inmune. LinkedIn Corporation. 2020. [Consultado el: 1 de mayo del 2020] disponible en: <https://es.slideshare.net/eddynoy/celulas-y-organos-del-sistema-inmune>

12 Dra. Varela I. ¿Cómo está Conformado el Sistema Inmunológico - Lifeder 2019. [Consultado el: 1 de mayo del 2020] disponible en: <https://www.lifeder.com/sistema-inmunologico/>

13 Histología_Sistema Inmunitario – Wikilibros. última actualización el 8 oct 2014. [Consultado el: 1 de mayo del 2020] disponible en: https://es.wikibooks.org/wiki/Histología/Sistema_Inmunitario

14 Dr. Esteve A. Los misterios del sistema inmunitario. Cómo protege nuestro cuerpo. Realizado por la Sociedad Japonesa de Inmunología (JSI) publicado por: Sociedad Española de Inmunología (SEI), European Federation of Immunological Societies. 2014. [Consultado el: 1 de mayo del 2020] disponible en: <https://www.inmunologia.org/pdf/LibroSEI.pdf>

15 Anatomía y células del sistema inmunitario _ Volviendo a lo básico. Fundación para la formación e investigación sanitaria de la región de Murcia. FFIS. 2020. [Consultado el: 1 de mayo del 2020] disponible en: http://www.ffis.es/volviendoalobasico/11anatoma_y_clulas_del_sistema_inmunitario.html

16 El sistema inmunitario_ Información acerca de linfocitos, células dendríticas, macrófagos y leucocitos. Chemocare- Información de Quimioterapia. 2020. [Consultado el: 1 de mayo del 2020] disponible en: <http://chemocare.com/es/chemotherapy/what-is-chemotherapy/el-sistema-inmunitario.aspx>

17 Sistema inmunológico histología. UNPSJB, StuDocu (2018). [Consultado el: 1 de mayo del 2020] disponible en: <https://www.studocu.com/es-ar/document/universidad-nacional-de-la-patagonia-san-juan-bosco/histologia-y-embriologia-humana/apuntes-de-clase/sistema-inmunologico-histologia/2919214/view>

18 Sistema Inmunitario - Resumen Histología texto y atlas. UNPSJB, StuDocu. (2017). [Consultado el: 1 de mayo del 2020] disponible en: <https://www.studocu.com/es-ar/document/universidad-del-salvador/histologia-y-embriologia/resumenes/sistema-inmunitario-resumen-histologia-texto-y-atlas/2927393/view>

19 Sistema inmunitario _ Histología. Biología celular y tisular. Instructivo de laboratorio, CAPÍTULO 14: Sistema inmunitario. AccessMedicina _ McGraw-Hi. [Consultado el: 1 de mayo del 2020] disponible en: <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1503§ionid=99838873>

20 Sistema Inmune Atlas de Histología. Láminas de Laboratorio, Guías, Proyectos, Investigaciones de Histología. Universidad Americana. Histología. Medicina y Farmacia – Docsity. 17 de mayo de 2018. [Consultado el: 1 de mayo del 2020] disponible en: <https://www.docsity.com/es/sistema-inmune-atlas-de-histologia-laminas-de-laboratorio/2631861/>

21 Perez Sanchez V. Histologia del sistema Inmunologico, inmunoglobulinas y Complemento. Prezi Inc. Actualizada 25 de Marzo de 2020. [Consultado el: 1 de mayo del 2020] disponible en: <https://prezi.com/p/ub7v7odn8xga/histologia-del-sistema-inmunologico-inmunoglobulinas-y-complemento/>

22 Fisiología del Sistema Inmunológico. LinkedIn Corporation. Publicado el 29 de jun. de 2015. [Consultado el: 1 de mayo del 2020] disponible en: <https://es.slideshare.net/antoespeso/fisiologa-del-sistema-inmunologico>

23 Fisiología humana_Sistema inmunológico – Wikilibros. Pagina actualizada el: 16 abr 2020. [Consultado el: 1 de mayo del 2020] disponible en: https://es.wikibooks.org/wiki/Fisiología_humana/Sistema_inmunológico

24 Dra. Cacheda A. Fisiología del sistema inmune (I) Fisiología_ Tema 7. Universidad de Santiago de Compostela. IBSN: Internet Blog Serial Number 30-11-1992-21. (16 de octubre del 2015) [Consultado el: 1 de mayo del 2020] disponible en: <http://laphysis.blogspot.com/2011/11/tema-7-fisiologia-del-sistema-inmune-i.html>

25 Olivieri L. Fisiologia Del Sistema Inmunologico. Prezi. Actualizada 16 de Septiembre de 2015. [Consultado el: 1 de mayo del 2020] disponible en: https://prezi.com/zwanmb_a_bfm/fisiologia-del-sistema-inmunologico/

26 Montano F. Fisiología del sistema inmune. Apuntes de Fisiología Humana. Universidad Xochicalco – Ensenada. Fisiología Humana. Medicina y Farmacia – Docsity. 15 de noviembre de 2018. [Consultado el: 1 de mayo del 2020] disponible en: <https://www.docsity.com/es/fisiologia-del-sistema-inmune/4278261/>

27 Flores E. Sistema inmunológico, fisiologia, Monografías, Ensayos de Inmunología – Docsity 20 de noviembre de 2019 [Consultado el: 1 de mayo del 2020] disponible en: <https://www.docsity.com/es/sistema-inmunologico-fisiologia/5139021/>

28 Aguilar A. fisiologa-del-sistema-inmunitario-LinkedIn Corporation. 1-638. Publicado el 1 de jul. de 2015. [Consultado el: 1 de mayo del 2020] disponible en: <https://es.slideshare.net/aleaguilar5437/fisiologa-del-sistema-inmunitario>

29 Dra. Mamani-Cahuata L. Dra. Mercado-Mamani S. Dr. Mercado-Portal J. Dr. Laquihuanaco-Loza F. Dr. Tapia-Condori R. Dr. Heredia-Veloz D. CÉLULAS DEL SISTEMA INMUNITARIO ADQUIRIDO. Artículo de Revisión. Revista OACTIVA UC Cuenca. Vol. 3, No. 2, pp. 41-46, mayo-agosto, 2018. ISSN 24778915. ISSN Elect. 2588-0624. Universidad Católica de Cuenca. [Consultado el: 1 de mayo del 2020] disponible en: https://www.researchgate.net/publication/325976750_CELULAS_DEL_SISTEMA_INMUNITARIO_ADQUIRIDO