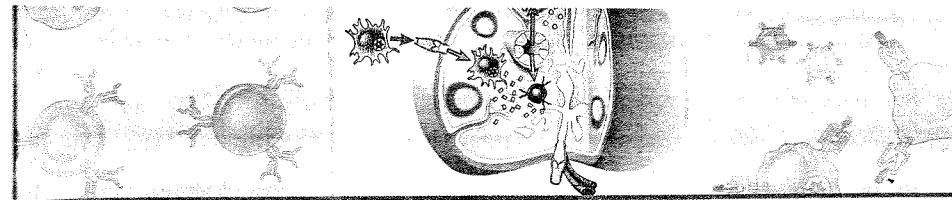


y diferenciación en células efectoras, cuya función es eliminar al antígeno y convertirse en células memoria, que muestran respuestas potenciadas ante posteriores encuentros con el antígeno. La activación de los linfocitos requiere el antígeno y señales adicionales que pueden proporcionar los microbios o las respuestas inmunitarias innatas que se producen frente a ellos.

- Los linfocitos T CD4<sup>+</sup> cooperadores ayudan a los macrófagos a eliminar los microbios ingeridos y a los linfocitos B a producir anticuerpos. Los CTL CD8<sup>+</sup> provocan la lisis a las células que albergan microorganismos intracelulares, con lo que eliminan los reservorios de la infección. Los anticuerpos, los productos de los linfocitos B, neutralizan la infecciosidad de los microbios y promueven su eliminación por los fagocitos y por la activación del sistema del complemento.

## LECTURAS RECOMENDADAS

- Burnet FM. A modification of Jerne's theory of antibody production using the concept of clonal selection. *Australian Journal of Science* 20:67-69, 1957.
- Flajnik MF, and L du Pasquier. Evolution of innate and adaptive immunity: can we draw a line? *Trends in Immunology* 25:640-644, 2004.
- Jerne NK. The natural-selection theory of antibody formation. *Proceedings of the National Academy of Sciences U S A* 41:849-857, 1955.
- Litman GW, JP Rast, and SD Fugmann. The origins of vertebrate adaptive immunity. *Nature Reviews Immunology* 10:543-553, 2010.
- Silverstein AM. Paul Ehrlich's Receptor Immunology: The Magnificent Obsession. Academic Press, New York, 2001.
- Silverstein AM. Cellular versus humoral immunology: a century-long dispute. *Nature Immunology* 4:425-428, 2003.



# Células y tejidos del sistema inmunitario

## CÉLULAS DEL SISTEMA INMUNITARIO, 16

Fagocitos,	16
Mastocitos, basófilos y eosinófilos,	18
Células presentadoras de antígenos,	19
Linfocitos,	20

## ANATOMÍA Y FUNCIONES DE LOS TEJIDOS LINFÁTICOS, 26

Médula ósea,	26
Timo,	28
Sistema linfático,	28
Ganglios linfáticos,	30
Bazo,	33
Sistemas inmunitarios regionales,	34

## RESUMEN, 34

La células de los sistemas inmunitarios innato y adaptativo están presentes normalmente en forma de células circulantes en la sangre y en la linfa, en forma de grupos definidos por criterios anatómicos en órganos linfáticos y en forma de células dispersas en casi todos los tejidos. La organización anatómica de estas células y su capacidad para circular e intercambiarse entre la sangre, la linfa y los tejidos tiene una importancia fundamental para la generación de las respuestas inmunitarias. El sistema inmunitario se enfrenta a numerosos desafíos con el fin de generar respuestas protectoras eficaces contra microorganismos infecciosos. En primer lugar, el sistema debe ser capaz de responder con rapidez a cantidades reducidas de muchos microbios diferentes que pueden introducirse en cualquier lugar del cuerpo. Segundo, en la respuesta inmunitaria adaptativa, muy pocos linfocitos vírgenes específicos reconocen y responden a un antígeno. Tercero, los mecanismos efectores del sistema inmunitario adaptativo (anticuerpos y linfocitos T efectores) pueden tener que localizar y destruir microbios en lugares alejados de la zona donde se indujo la respuesta inmunitaria. La capacidad del sistema inmunitario para enfrentarse a estos desafíos y de llevar a cabo sus funciones protectoras de una forma óptima depende de varias propiedades de sus células y tejidos. Las principales

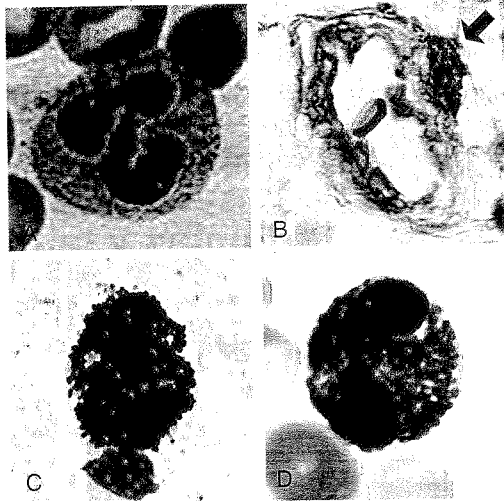
células y tejidos del sistema inmunitario y sus funciones importantes son las siguientes:

- Los macrófagos son fagocitos presentes de forma innata en los tejidos, que responden con rapidez a los microbios que entran en estos tejidos.
- Los neutrófilos, un tipo abundante de fagocito, y los monocitos, los precursores de los macrófagos tisulares, están siempre en la sangre y pueden llegar rápidamente a cualquier lugar del cuerpo.
- Los tejidos especializados, presentes en los llamados órganos linfáticos periféricos, concentran los antígenos microbianos que se introducen a través de vías de acceso frecuentes (piel y aparatos digestivo y respiratorio). La captura del antígeno y su transporte a los órganos linfáticos son los primeros pasos en las respuestas inmunitarias adaptativas. Los antígenos que se transportan a los órganos linfáticos los muestra la célula presentadora de antígenos (APC) a los linfocitos específicos para su reconocimiento.
- Casi todos los tejidos contienen células dendríticas, que son APC especializadas en la captura de antígenos microbianos, su transporte a los tejidos linfáticos y su presentación para el reconocimiento linfocitario.
- Los linfocitos vírgenes (linfocitos que no han entrado todavía en contacto con sus antígenos) migran a través de estos órganos linfáticos periféricos, donde reconocen a los antígenos e inician las respuestas inmunitarias adaptativas. La anatomía de los órganos linfáticos promueve interacciones intercelulares necesarias para el reconocimiento del antígeno por los linfocitos y para la activación de los linfocitos vírgenes, lo que da lugar a la generación de linfocitos efectores y memoria.
- Los linfocitos efectores y memoria circulan en la sangre, se asientan en zonas periféricas de entrada del antígeno y son retenidos allí de forma eficiente. Ello asegura que la inmunidad sea sistémica (es decir, que los mecanismos protectores actúen en cualquier lugar del cuerpo).

Las respuestas inmunitarias evolucionan en varios pasos, y las propiedades especiales de las células y tejidos inmunitarios desempeñan una función fundamental. Este capítulo describe las células, los tejidos y los órganos que constituyen el sistema inmunitario. En el capítulo 3 describiremos los patrones de desplazamiento de los linfocitos a través del

**TABLA 2-1 Cifras normales de células sanguíneas**

	Número medio por microlitro	Limites normales
Leucocitos	7.400	4.500-11.000
Neutrófilos	4.400	1.800-7.700
Eosinófilos	200	0-450
Basófilos	40	0-200
Linfocitos	2.500	1.000-4.800
Monocitos	300	0-800



**FIGURA 2-1 Morfología de los neutrófilos, los mastocitos, los basófilos y los eosinófilos.** A. Microfotografía óptica de un neutrófilo sanguíneo teñido con Wright-Giemsa que muestra el núcleo multilobulado, motivo por el cual a estas células también se las llama leucocitos polimorfonucleares, y los gránulos citoplásmicos tenues. B. La microfotografía óptica de una sección de piel teñida con Wright-Giemsa muestra un mastocito (flecha) adyacente a un pequeño vaso sanguíneo, identificable por el hematocito que hay en la luz. Los gránulos citoplásmicos del mastocito, que se tiñen de púrpura, están llenos de histamina y otros mediadores que actúan sobre los vasos sanguíneos adyacentes y promueven un aumento del flujo sanguíneo y el reparto de proteínas plasmáticas y leucocitos al tejido. (Por cortesía del Dr. George Murphy, Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts.) C. La microfotografía óptica de un basófilo sanguíneo teñido con Wright-Giemsa muestra los gránulos citoplásmicos característicos teñidos de azul. (Por cortesía del Dr. Jonathan Hecht, Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts.) D. La microfotografía óptica de un eosinófilo sanguíneo teñido con Wright-Giemsa muestra el núcleo segmentado característico y la tinción roja de los gránulos citoplásmicos.

cuerpo y los mecanismos de migración de los linfocitos y de otros leucocitos.

**CÉLULAS DEL SISTEMA INMUNITARIO**

Las células que desempeñan funciones especializadas en las respuestas inmunitarias innatas y adaptativas son los fagocitos, las células dendríticas, los linfocitos específicos frente al antígeno y otros diversos leucocitos que actúan eliminando los antígenos. Las células del sistema inmunitario se presentaron brevemente en el capítulo 1. Aquí describimos la morfología y características funcionales de los fagocitos, otros leucocitos, las APC y los linfocitos, y cómo estas células se organizan en los tejidos linfáticos. El número de algunos de estos tipos de células sanguíneas se enumera en la tabla 2-1. Aunque la mayoría de estas células se encuentra en la sangre, sus respuestas a los microbios suelen localizarse en los tejidos y generalmente no se reflejan en cambios en el número total de leucocitos circulantes.

**Fagocitos**

Las fagocitos, entre los que se cuentan los neutrófilos y los macrófagos, son las células cuya principal función es identificar, ingerir y destruir los microbios. Las respuestas funcionales de los fagocitos en la defensa del anfitrión consisten en una secuencia de pasos: reclutamiento de las células en las zonas de infección, reconocimiento de los microbios y activación por ellos, ingestión de los microbios por el proceso de la fagocitosis y destrucción de los microbios ingeridos. Además, a través del contacto directo y la secreción de proteínas, los fagocitos se comunican con otras células en diversas formas que promueven o regulan las respuestas inmunitarias. Las funciones efectoras de los fagocitos son importantes en la inmunidad innata, que se expone en el capítulo 4, y también en la fase efectora de algunas respuestas inmunitarias adaptativas, como expone en el capítulo 10. Como un preludio de exposiciones más detalladas de la función de los fagocitos en las respuestas inmunitarias en posteriores capítulos, ahora describiremos sus características morfológicas e introduciremos brevemente las respuestas funcionales de los neutrófilos y los macrófagos.

**Neutrófilos**

Los neutrófilos, también llamados leucocitos polimorfonucleares, son la población más abundante de leucocitos circulantes y median las primeras fases de las reacciones inflamatorias. Los neutrófilos circulan como células esféricas de unas 12 a 15 µm de diámetro con numerosas proyecciones membranas. El núcleo de un neutrófilo está segmentado en tres a cinco lóbulos conectados, de aquí el sinónimo *leucocito polimorfonuclear* (fig. 2-1A). El citoplasma contiene gránulos de dos tipos. La mayoría, llamados gránulos específicos, están llenos de enzimas como la lisozima, la colagenasa y la elastasa. Estos

gránulos no se tiñen intensamente con las tinciones básicas ni ácidas (hematoxilina y eosina, respectivamente), lo que distingue a los gránulos del neutrófilo de los de otros tipos de granulocitos circulantes, llamados basófilos y eosinófilos. El resto de los gránulos de los neutrófilos, llamados gránulos azurófilos, son lisosomas que contienen enzimas y otras sustancias microbicidas, como las defensinas y las catelicidinas, que expone en el capítulo 4. Los neutrófilos se producen en la médula ósea y surgen de una línea común con los fagocitos mononucleares. La producción de neutrófilos es activada por el factor estimulador de colonias de granulocitos (G-CSF). Un ser humano adulto produce más de  $1 \times 10^{11}$  neutrófilos al día, y cada uno circula en la sangre solo durante unas 6 h. Los neutrófilos pueden migrar a lugares de infección en unas horas tras la entrada de microbios. Si un neutrófilo circulante no es reclutado en una zona de inflamación dentro de este período, sufre apoptosis y suele ser fagocitado por los macrófagos residentes en el hígado o el bazo. Después de entrar en los tejidos, los neutrófilos actúan durante unas horas y después mueren.

**Fagocitos mononucleares**

El sistema fagocítico mononuclear consta de células cuya principal función es la fagocitosis y que desempeñan papeles centrales en las inmunidades innata y adaptativa. Las células del

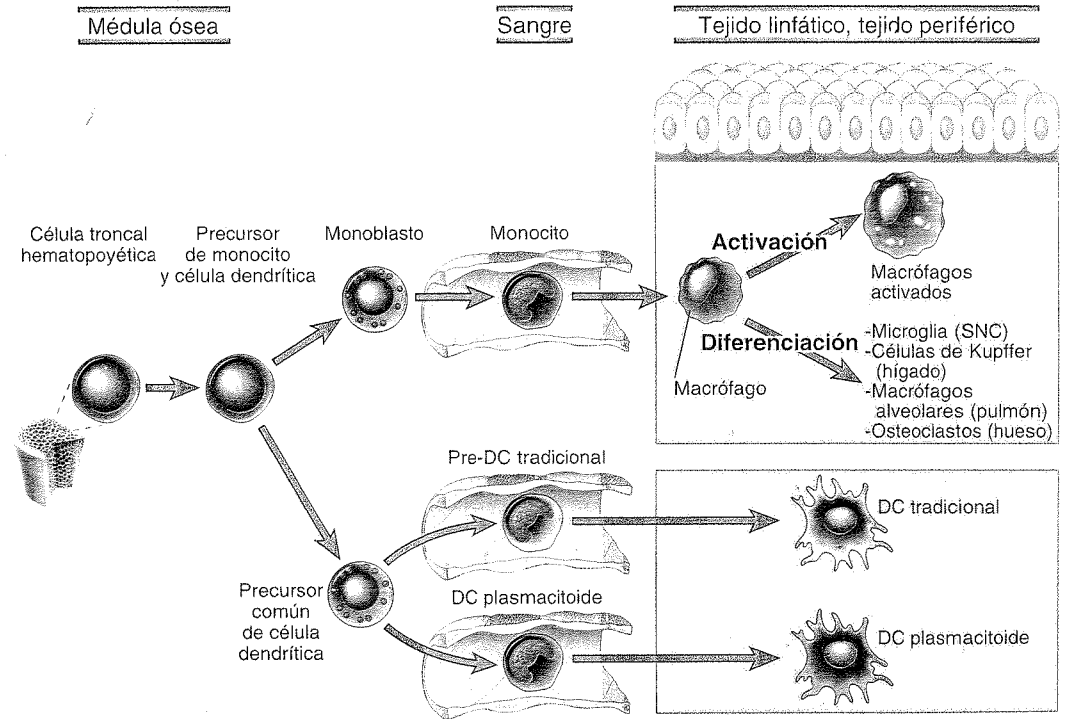
sistema fagocítico mononuclear se originan en un precursor común en la médula ósea, circulan en la sangre, y maduran y se activan en varios tejidos (fig. 2-2). El tipo celular en esta línea que entra en la sangre periférica desde la médula no está completamente diferenciado y se llama monocito. Los monocitos tienen 10 a 15 µm de diámetro y núcleos arriñonados con un citoplasma finamente granulado que contiene lisosomas, vacuolas fagocíticas y filamentos citoesqueléticos (fig. 2-3). Los monocitos son heterogéneos y constan de al menos dos subgrupos, que se distinguen por las proteínas de superficie y la cinética de migración a los tejidos. A una población se le llama inflamatoria porque se recluta rápidamente desde la sangre a las zonas de inflamación tisular. El otro tipo puede ser la fuente de macrófagos residentes en los tejidos y de algunas células dendríticas.

Una vez que entran en los tejidos, estos monocitos maduran y se convierten en macrófagos. Los macrófagos de diferentes tejidos han recibido nombres especiales para designar localizaciones específicas. Por ejemplo, en el sistema nervioso central se llaman células microgliales; cuando recubren los sinusoides vasculares del hígado, se llaman células de Kupffer; en las vías respiratorias del pulmón se llaman macrófagos

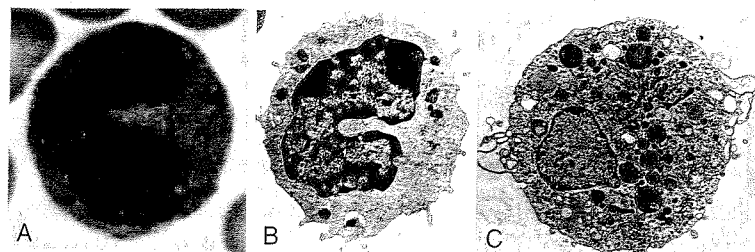
alveolares; y los fagocitos multinucleados del hueso se llaman osteoclastos.

Los macrófagos realizan varias funciones importantes en las inmunidades innata y adaptativa.

- Una función importante de los macrófagos en la defensa del anfitrión es ingerir y matar microbios. Entre los mecanismos de eliminación, que se exponen en el capítulo 4, están la generación enzimática de especies reactivas del oxígeno y del nitrógeno, que son tóxicas para los microbios, y la digestión proteolítica.
- Además de ingerir microbios, los macrófagos también ingieren células muertas del anfitrión como parte de un proceso de limpieza después de la infección o la lesión tisular estéril. Por ejemplo, fagocitan neutrófilos muertos, que se acumulan con rapidez en las zonas de infección o el tejido muerto causado por los traumatismos o la interrupción del riego sanguíneo. Los macrófagos también reconocen e ingieren células apoptóticas antes de que estas puedan liberar su contenido e inducir respuestas inflamatorias. A lo largo del cuerpo y de la vida de un sujeto, las células no deseadas



**FIGURA 2-2 Maduración de fagocitos mononucleares y células dendríticas.** Las células dendríticas y los monocitos surgen de una célula precursora común de la línea mielocítica en la médula ósea, y su diferenciación en monocitos o células dendríticas se debe a las citocinas factor estimulador de colonias del monocito y ligando de FLT3, respectivamente (no mostradas). Las células dendríticas se diferencian, a su vez, en subgrupos, entre las que las dos principales son las células dendríticas tradicionales y las células dendríticas plasmacitoides. Algunas células dendríticas pueden surgir de monocitos en tejidos inflamados. Cuando se reclutan monocitos sanguíneos en los tejidos, se convierten en macrófagos. Hay macrófagos residentes de vida larga en todos los tejidos del cuerpo. Al menos hay dos poblaciones de monocitos sanguíneos (no mostradas), que son precursores, respectivamente, de los macrófagos que se acumulan en respuesta a las infecciones y macrófagos que están presentes de forma constitutiva en los tejidos normales. Los macrófagos de los tejidos se activan para realizar funciones antimicrobianas y reparativas de los tejidos en respuesta a las infecciones y la lesión tisular. Los macrófagos se diferencian en formas especializadas en tejidos particulares. DC, célula dendrítica; SNC, sistema nervioso central.



**FIGURA 2-3 Morfología de los fagocitos mononucleares.** A. Microfotografía óptica de un monocito en una extensión de sangre periférica. B. Microfotografía electrónica de un monocito de la sangre periférica. [Por cortesía del Dr. Noel Weidner, Department of Pathology, University of California, San Diego.] C. Microfotografía electrónica de un macrófago tisular activado que muestra numerosas vacuolas fagocíticas y orgánulos citoplásmicos. (Tomado de Fawcett DW. Bloom and Fawcett: A Textbook of Histology, 12th ed. Chapman & Hall, New York, 1994. Con la amable autorización de Springer Science and Business Media.)

mueren por apoptosis, como parte de muchos procesos fisiológicos, como el desarrollo, el crecimiento y la renovación de tejidos sanos, y los macrófagos deben eliminar las células muertas.

- Los macrófagos activados secretan proteínas, llamadas **citocinas**, que se unen a receptores productores de señales en otras células y así instruyen a esas células para que respondan de forma que contribuyan a la defensa del anfitrión. Por ejemplo, algunas citocinas actúan sobre células endoteliales que recubren los vasos sanguíneos para potenciar el reclutamiento de más monocitos de la sangre hacia las zonas de infecciones, lo que amplifica la respuesta protectora contra los microbios. Hay muchas citocinas diferentes que participan en todos los aspectos de las respuestas inmunitarias. Las propiedades generales y diferentes clases de citocinas se expusieron en el capítulo 1.
- Los macrófagos sirven de APC que muestran antígenos a los linfocitos T y los activan. Esta función es importante en la fase efectora de las respuestas inmunitarias mediadas por linfocitos T (v. capítulo 10).
- Otra función importante de los macrófagos es promover la reparación de tejidos dañados al estimular el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos (angiogénesis) y la síntesis de matriz extracelular rica en colágeno (fibrosis). Esta función está mediada por ciertas citocinas secretadas por los macrófagos que actúan sobre varias células tisulares.

Los macrófagos se activan para realizar sus funciones al reconocer muchos tipos diferentes de moléculas microbianas, así como moléculas del anfitrión producidas en respuesta a las infecciones. Estas diversas moléculas activadoras se unen a receptores específicos productores de señales localizados en la superficie del macrófago o en su interior. Un ejemplo de estos receptores es el receptor de tipo *toll*, que tiene una importancia fundamental en la inmunidad innata y se expondrá con detalle en el capítulo 4. Los macrófagos también se activan cuando receptores presentes en su membrana plasmática se unen a opsoninas en la superficie de los microbios. Las opsoninas son sustancias que cubren partículas para la fagocitosis. Ejemplos de estos receptores de opsoninas son los receptores para el complemento y los receptores para Fc de los anticuerpos, que se exponen en el capítulo 12. En la inmunidad adaptativa, los macrófagos son activados por citocinas secretadas y proteínas membranas producidas por los linfocitos T, que se exponen en el capítulo 10.

Los macrófagos pueden adquirir capacidades funcionales especiales, dependiendo de los tipos de estímulos activadores. El ejemplo más claro de esto es la respuesta de los macrófagos a diferentes citocinas producidas por subgrupos de linfocitos T. Algunas de estas citocinas activan a los macrófagos, que matan a los microbios de forma muy eficiente, lo que se llama activación clásica. Otras citocinas activan a los macrófagos para que promuevan la reestructuración y reparación tisulares, lo que se llama activación alternativa. Los detalles de estas diferentes formas de activación y las citocinas implicadas se exponen en el capítulo 10. Los macrófagos también pueden asumir diferentes formas morfológicas después de activarse por medio de estímulos externos, como los microbios. Algunos desarrollan abundante citoplasma y se denominan células epiteloides por su parecido a las células epiteliales de la piel. Los macrófagos activados pueden fusionarse y formar células gigantes multinucleadas.

Unas células análogas al macrófago son, desde el punto de vista filogenético, los más antiguos mediadores de la inmunidad innata. *Drosophila* responde a la infección rodeando a los microbios con «hemocitos», que son parecidos a los macrófagos, y estas células fagocitan a los microbios y aíslan la infección, al inducir la coagulación de la hemolinfa presente alrededor. Se han identificado células similares parecidas a los fagocitos incluso en las plantas.

Los macrófagos suelen responder a los microbios casi con tanta rapidez como los neutrófilos, pero los macrófagos sobreviven mucho más en las zonas de inflamación. Al contrario que los neutrófilos, los macrófagos no están diferenciados en su forma terminal y pueden sufrir divisiones celulares en una zona inflamatoria. Por tanto, los macrófagos son las células efectoras dominantes en los estadios finales de la respuesta inmunitaria innata, varios días después de la infección.

### Mastocitos, basófilos y eosinófilos

Los mastocitos, los basófilos y los eosinófilos son tres células adicionales que participan en las respuestas inmunitarias innatas y adaptativas. Los tres tipos de células comparten la característica común de tener gránulos citoplásmicos llenos de varios mediadores inflamatorios y antimicrobianos. Otra característica común de estas células es su implicación en respuestas inmunitarias que protegen contra helmintos y respuestas inmunitarias que causan enfermedades alérgicas.

Describiremos las principales características de estas células en este apartado y expondremos sus funciones con más detalle en el capítulo 19.

#### Mastocitos

Los mastocitos son células derivadas de la médula ósea presentes en la piel y el epitelio mucoso que contienen abundantes gránulos citoplásmicos llenos de citocinas, histamina y otros mediadores. El factor de célula troncal (también llamado ligando de c-Kit) es una citocina esencial para el desarrollo del mastocito. Normalmente no se encuentran mastocitos maduros en la circulación, pero están presentes de forma constitutiva en los tejidos sanos, habitualmente junto a vasos sanguíneos pequeños y nervios. Los mastocitos humanos varían en su forma, tienen núcleos redondos y su citoplasma contiene gránulos rodeados de membrana (fig. 2-1B). Los gránulos contienen proteoglicanos ácidos que se unen a pigmentos básicos. Los mastocitos expresan receptores de membrana plasmática para anticuerpos IgE e IgG y suelen estar cubiertos con estos anticuerpos. Cuando estos anticuerpos situados en la superficie del mastocito se unen al antígeno, se inducen señales que llevan a la liberación del contenido del gránulo citoplásmico al espacio extracelular. El contenido liberado de los gránulos, incluidas citocinas e histamina, promueve cambios en los vasos sanguíneos que producen inflamación. Los mastocitos también expresan otros receptores activadores que reconocen proteínas del complemento, neuropéptidos y productos microbianos. Los mastocitos proporcionan una defensa contra los helmintos, pero también son responsables de los síntomas de las enfermedades alérgicas (v. capítulo 19).

#### Basófilos

Los basófilos son granulocitos sanguíneos con muchas similitudes estructurales y funcionales con los mastocitos. Como otros granulocitos, los basófilos derivan de progenitores de la médula ósea (una línea diferente a la de los mastocitos), maduran en la médula ósea y circulan en la sangre. Los basófilos constituyen menos del 1% de los leucocitos sanguíneos (v. tabla 2-1). Aunque normalmente no están presentes en los tejidos, los basófilos pueden ser reclutados en algunas zonas inflamatorias. Los basófilos contienen gránulos que se unen a pigmentos básicos (fig. 2-1C) y son capaces de sintetizar muchos de los mismos mediadores que los mastocitos. Como los mastocitos, los basófilos expresan receptores para la IgG y la IgE, ligan IgE y pueden activarse por la unión del antígeno a la IgE. Como el número de basófilos es bajo en los tejidos, su importancia en la defensa del anfitrión y en las reacciones alérgicas es incierta.

#### Eosinófilos

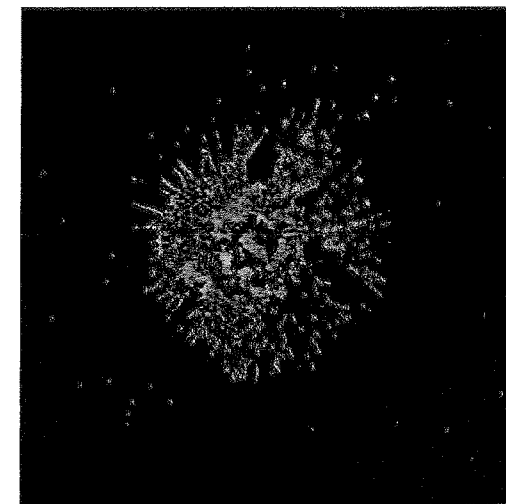
Los eosinófilos son granulocitos sanguíneos que expresan gránulos citoplásmicos que contienen enzimas lesivas para las paredes celulares de los parásitos, pero que también pueden dañar los tejidos del anfitrión. Los gránulos de los eosinófilos contienen proteínas básicas que ligan pigmentos ácidos como la eosina (fig. 2-1D). Como los neutrófilos y los basófilos, los eosinófilos derivan de la médula ósea. El GM-CSF, la IL-3 y la IL-5 promueven la maduración del eosinófilo a partir de los precursores mielocíticos. Algunos eosinófilos están presentes normalmente en los tejidos periféricos, en especial en los recubrimientos mucosos de las vías respiratoria, digestiva y genitourinaria, y su número puede aumentar por su reclutamiento de la sangre en el marco de la inflamación.

### Células presentadoras de antígenos

Las células presentadoras de antígenos (APC) son poblaciones celulares especializadas en la captura de antígenos microbianos y de otros tipos, que los muestran a los linfocitos y producen señales que estimulan la proliferación y diferenciación de los linfocitos. Por acuerdo, APC suele referirse a una célula que muestra antígenos a los linfocitos T. El principal tipo de APC que participa en la iniciación de las respuestas de linfocitos T es la célula dendrítica. Los macrófagos y los linfocitos B presentan antígenos a los linfocitos T en diferentes tipos de respuestas inmunitarias y a un tipo celular especializado llamado célula dendrítica folicular, que muestra los antígenos a los linfocitos B durante fases particulares de las respuestas inmunitarias humorales. Las APC ligan las respuestas del sistema inmunitario innato con las respuestas del sistema inmunitario adaptativo y, por tanto, pueden considerarse componentes de los dos sistemas. Además de la introducción presentada aquí, la función de las APC se describirá con mayor detalle en el capítulo 6.

#### Células dendríticas

Las células dendríticas son las APC más importantes que activan a los linfocitos T vírgenes y pueden desempeñar funciones importantes en las respuestas innatas a las infecciones y en la alianza entre las respuestas inmunitarias innatas y adaptativas. Tienen proyecciones membranas largas y capacidad fagocítica, y están distribuidas ampliamente en los tejidos linfáticos, el epitelio mucoso y el parénquima de los órganos (fig. 2-4). Las células dendríticas forman parte de la línea mielocítica de células hematopoyéticas y surgen de un



**FIGURA 2-4 Una célula dendrítica.** La microfotografía fluorescente muestra una célula dendrítica derivada de la médula ósea en la que las moléculas de la clase II del MHC aparecen en verde, lo que subraya los finos procesos citoplásmicos característicos de las células dendríticas, y el núcleo aparece en azul. Las moléculas de la clase II del MHC se expresan en gran cantidad en las células dendríticas y son importantes para su función (v. capítulo 6). (Por cortesía de Scott Loughhead and Uli Van Adriaan, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts.)

precursor que puede diferenciarse también en monocitos, pero no en granulocitos (v. fig. 2-2). La maduración de las células dendríticas depende de una citocina llamada ligando de Flt3, que se une al receptor tirosina cinasa Flt3 situado en las células precursoras. De forma análoga a los macrófagos, las células dendríticas expresan receptores que reconocen moléculas producidas habitualmente por microbios y no por células de los mamíferos, y responden a los microbios secretando citocinas. La mayoría de las células dendríticas se denominan células dendríticas tradicionales. En respuesta a la activación por los microbios, las células dendríticas tradicionales de la piel, la mucosa y el parénquima orgánico adquieren movilidad, migran a los ganglios linfáticos y muestran antígenos microbianos a los linfocitos T. De este modo, estas células actúan en las respuestas inmunitarias innatas y adaptativas, y son un nexo entre estos dos componentes de la defensa del anfitrión. Una subpoblación de células dendríticas, llamadas células dendríticas plasmacitoides, responde pronto a la infección vírica. Reconocen ácidos nucleicos de los virus intracelulares y producen proteínas solubles llamadas interferones del tipo I, que tienen potentes actividades antivíricas. Expondremos la función de las células dendríticas como mediadores de la inmunidad innata y como APC en los capítulos 4 y 6, respectivamente.

**Células presentadoras de antígenos para linfocitos T efectores**

Además de las células dendríticas, los macrófagos y los linfocitos B realizan importantes funciones presentadoras de antígenos en las respuestas inmunitarias mediadas por los linfocitos T cooperadores CD4<sup>+</sup>. Los macrófagos presentan el antígeno a los linfocitos T cooperadores en los lugares de la infección, lo que activa al linfocito T cooperador y lleva a la producción de moléculas que activan aún más los macrófagos. Este proceso es importante para la erradicación de microbios ingeridos por los fagocitos que se resisten a ser eliminados; en estos casos, los linfocitos T cooperadores aumentan mucho las actividades microbicidas de los macrófagos. Los linfocitos B presentan antígenos a los linfocitos T cooperadores en los ganglios linfáticos y el bazo, lo que es un paso clave en la cooperación de los linfocitos T cooperadores con los linfocitos B en las respuestas inmunitarias humorales frente a antígenos proteínicos. Estas funciones de los macrófagos y los linfocitos B se expondrán en los capítulos 10 y 11. Los linfocitos T citotóxicos (CTL) son linfocitos T CD8<sup>+</sup> efectores que pueden reconocer antígenos en cualquier tipo de célula nucleada y que se activan para matar a la célula. Por tanto, todas las células nucleadas pueden ser APC para los CTL.

**Células dendríticas foliculares**

Las células dendríticas foliculares (FDC) son células con proyecciones membranas que se encuentran entremezcladas entre cúmulos especializados de linfocitos B activados, llamados centros germinales, en los folículos linfáticos de los ganglios linfáticos, el bazo y los tejidos linfáticos de las mucosas. Las FDC no derivan de precursores de la médula ósea ni se relacionan con las células dendríticas que presentan antígenos a los linfocitos T. Las FDC atrapan antígenos que forman complejos con anticuerpos o productos del complemento, y muestran estos antígenos en sus superficies para su reconocimiento por los linfocitos B. Esto es importante para la selección de aquellos linfocitos B activados cuyos receptores para el antígeno se unen a los antígenos mostrados con alta afinidad (v. capítulo 11).

**Linfocitos**

*Los linfocitos, las células más características de la inmunidad adaptativa, son las únicas células del cuerpo que expresan receptores para el antígeno distribuidos de forma clonal, cada uno con una especificidad exquisita frente a un determinante antigénico diferente.* Cada clon de linfocitos constituye la progenie de una célula y expresa receptores para el antígeno con una sola especificidad. Por esto se dice que la población total de receptores para el antígeno en el sistema inmunitario adaptativo tiene una distribución clonal. Como expondremos aquí y en capítulos posteriores, hay millones de clones de linfocito en el cuerpo, que posibilitan que el organismo reconozca y responda a millones de antígenos extraños.

La función de los linfocitos como las células que median la inmunidad adaptativa se estableció durante décadas de investigación en varias líneas. Una de los primeros indicios sobre la importancia de los linfocitos en la inmunidad adaptativa vino del descubrimiento de que los seres humanos con estados de inmunodeficiencia congénita y adquirida tenían un número reducido de linfocitos en la circulación periférica y en los tejidos linfáticos. Además, los médicos observaron que la pérdida de linfocitos con fármacos o irradiación deterioraba la protección inmunitaria contra la infección. Experimentos realizados sobre todo con ratones mostraron que la inmunidad protectora frente a los microbios puede transferirse de forma adoptiva desde animales inmunizados a vírgenes solo con linfocitos o sus productos secretados. Experimentos de laboratorio establecieron que el estímulo de los linfocitos con antígenos da lugar a respuestas que muestran muchas de las características de las respuestas inmunitarias inducidas en condiciones más fisiológicas in vivo. Tras la identificación de los linfocitos como mediadores de la inmunidad humoral y celular, se realizaron muchos descubrimientos a gran velocidad sobre los diferentes tipos de linfocitos, sus orígenes en la médula ósea y el timo, y las consecuencias de la falta de cada tipo de linfocito. Estos descubrimientos se apoyaron en diversas herramientas, como ratones con modificaciones genéticas y reactivos que eliminan selectivamente uno u otro tipo de linfocito. Entre los descubrimientos más importantes, tenemos que los linfocitos producen receptores para los antígenos distribuidos de forma clonal, específicos y muy diversos, pero ningún otro tipo de célula. Durante las últimas dos décadas se ha expandido enormemente la información sobre los genes, las proteínas y las funciones del linfocito. Probablemente ahora sabemos más de los linfocitos que de ninguna otra célula en toda la biología.

Una de las cuestiones más interesantes sobre los linfocitos ha sido cómo se genera el enorme y diverso repertorio de receptores para el antígeno y, por tanto, sus especificidades, a partir de un pequeño número de genes para estos receptores que hay en línea germinal. Ahora sabemos que los genes que codifican los receptores para el antígeno de los linfocitos se forman por la recombinación de segmentos de ADN durante la maduración de estas células. Hay un aspecto aleatorio en estas recombinaciones somáticas que da lugar a la generación de millones de genes de receptores diferentes y a un repertorio muy diverso de especificidades frente a antígenos entre los diferentes clones de linfocitos (v. capítulo 8).

El número total de linfocitos en un adulto sano es de  $5 \times 10^{11}$ . De ellos, ~2% están en la sangre, ~10% en la médula ósea, ~15% en los tejidos linfáticos mucosos de las vías digestiva y respiratoria y ~65% en los órganos linfáticos (sobre todo, en los ganglios linfáticos y el bazo). Describiremos por primera vez las propiedades de estas células y su organización en varios tejidos linfáticos.

TABLA 2-2 Clases de linfocitos

Clase	Funciones	Receptor para el antígeno y especificidad	Selección de marcadores del fenotipo	Porcentaje de linfocitos totales (humanos)		
				Sangre	Ganglio linfático	Bazo
Linfocitos T αβ Linfocitos T CD4 <sup>+</sup> cooperadores	Diferenciación del linfocito B (inmunidad humoral) Activación del macrófago (inmunidad celular)	Heterodímeros αβ Especificidades diversas frente a complejos péptido-clase II de MHC	CD3 <sup>+</sup> , CD4 <sup>+</sup> , CD8 <sup>-</sup>	50-60*	50-60	50-60
Linfocitos T CD8 <sup>+</sup> citotóxicos	Muerte de células infectadas por virus o bacterias intracelulares; rechazo de aloinjertos	Heterodímeros αβ Especificidades diversas frente a complejos péptido-clase I del MHC	CD3 <sup>+</sup> , CD4 <sup>+</sup> , CD8 <sup>-</sup>	20-25	15-20	10-15
Linfocitos T reguladores	Suprimen la función de otros linfocitos T (regulación de respuestas inmunitarias, mantenimiento de tolerancia frente a lo propio)	Heterodímeros αβ Sin resolver	CD3 <sup>+</sup> , CD4 <sup>+</sup> , CD25 <sup>+</sup> (el más frecuente, pero también otros fenotipos)	Raro	10	10
Linfocitos T γδ	Funciones cooperadora y citotóxica (inmunidad innata)	Heterodímeros γδ Especificidades limitadas frente a antígenos peptídicos y no peptídicos	CD3 <sup>+</sup> , CD4 <sup>+</sup> y CD8 variable			
Linfocitos B	Producción de anticuerpos (inmunidad humoral)	Anticuerpo de superficie Diversas especificidades frente a todos los tipos de moléculas	Receptores para el Fc; clase II del MHC; CD19, CD21	10-15	20-25	40-45
Linfocitos citotóxicos naturales	Muerte citotóxica de células infectadas por virus o dañadas (inmunidad innata)	Varios receptores activadores e inhibidores Especificidades limitadas frente a MHC o moléculas análogas al MHC	CD16 (receptor para el Fc de la IgG)	10	Raro	10
Linfocitos T NK	Suprime o activa respuestas inmunitarias innatas y adaptativas	Heterodímeros αβ Especificidades limitadas frente a complejos glucolípidos-CD1	CD16 (receptor para Fc de IgG); CD3	10	Raro	10

\*En la mayoría de los casos, la relación CD4<sup>+</sup>CD8<sup>-</sup> frente a CD8<sup>+</sup>CD4<sup>-</sup> es de alrededor de 2:1. IgG, inmunoglobulina G; MHC, complejo principal de histocompatibilidad.

**Subgrupos de linfocitos**

*Los linfocitos constan de subgrupos distintos que difieren en sus funciones y productos proteínicos* (tabla 2-2). Las principales clases de linfocitos se introdujeron en el capítulo 1 (v. fig. 1-5). Todos los linfocitos tienen una forma similar y su aspecto no refleja su heterogeneidad ni sus diversas funciones. Los **linfocitos B**, las células que producen los anticuerpos, se llamaron así porque se ha visto que en las aves maduran en un órgano llamado bolsa de Fabricio. En los mamíferos no existe ningún equivalente anatómico de la bolsa y los primeros estadios de maduración del linfocito B se producen en la médula ósea. De este modo, linfocitos «B» se refiere a linfocitos derivados de la bolsa o de la médula ósea (*bone marrow* en inglés). Los **linfocitos T**, los mediadores de la inmunidad celular, se nombraron así porque sus precursores, que surgen de la médula ósea, migran al timo y maduran allí; linfocitos «T» se refiere a linfocitos derivados del timo. Los linfocitos B y T constan cada uno de subgrupos con diferentes características fenotípicas y funcionales. Los principales subgrupos de linfocitos B son los linfocitos B foliculares, los linfocitos B de la zona marginal y los linfocitos B B-1, cada uno en diferentes localizaciones anatómicas dentro de los tejidos linfáticos. Los dos principales subgrupos de linfocitos T son los linfocitos T CD4<sup>+</sup> cooperadores y los CTL CD8<sup>+</sup>, que expresan un receptor para el antígeno llamado receptor αβ. Los linfocitos T CD4<sup>+</sup>

reguladores son un tercer subgrupo de linfocitos T que expresan el receptor αβ. Otra población de linfocitos T, llamada linfocitos T γδ, expresa un tipo de receptor similar, pero con una estructura diferente para el antígeno. Las diferentes funciones de estas clases de linfocitos T y B se expondrán en capítulos posteriores.

Las principales poblaciones de linfocitos B y linfocitos T expresan grupos muy diversos y con una distribución clonal de receptores para el antígeno. Algunos subgrupos de linfocitos de menor tamaño numérico, como los linfocitos T γδ, los linfocitos B de la zona marginal y los linfocitos B B-1, tienen restringido el uso de los segmentos de ADN que contribuyen a sus genes del receptor para el antígeno, y estos subgrupos de linfocitos tienen una diversidad muy limitada.

Además de los linfocitos B y T, existen otras poblaciones de células que se llaman linfocitos en función de su morfología y ciertos criterios funcionales y moleculares, pero que no se clasifican con facilidad en linfocitos B ni T. Los **linfocitos citotóxicos naturales (NK)**, que se describen en el capítulo 4, tienen funciones efectoras similares a los CTL, pero sus receptores son distintos a los receptores para el antígeno de los linfocitos T y B y no los codifican genes que hayan sufrido una recombinación somática. Los linfocitos NKT son una población de linfocitos T de escasa cuantía que se denominan así porque expresan una molécula de superficie que suele

encontrarse en los linfocitos NK. Expresan receptores  $\alpha\beta$  para el antígeno que están codificados por genes que han sufrido una recombinación somática, pero, como los linfocitos T  $\gamma\delta$  y los linfocitos B B-1, carecen de diversidad. Los linfocitos NKT, los linfocitos T  $\gamma\delta$  y los linfocitos B B-1 pueden considerarse parte de los sistemas inmunitarios adaptivo e innato.

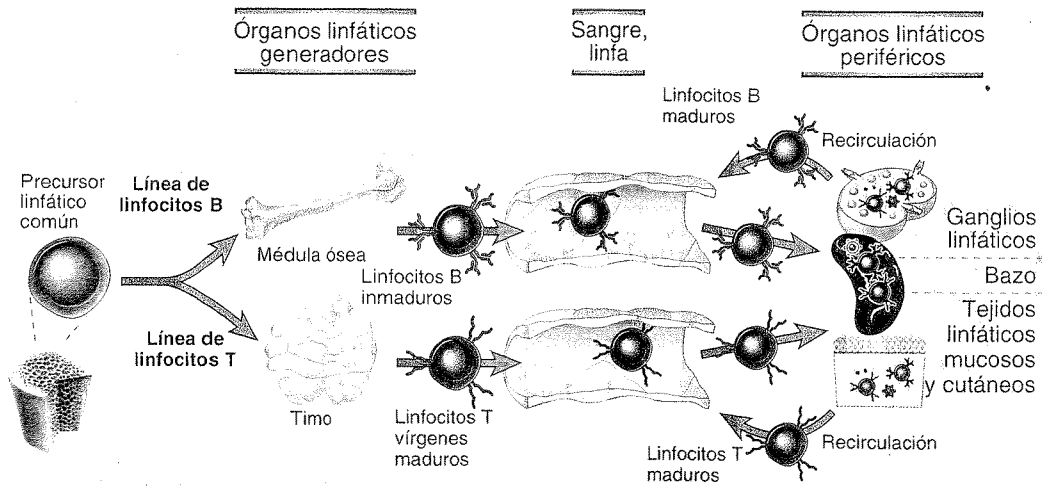
**Las proteínas de membrana se utilizan como marcadores fenotípicos para distinguir las diferentes poblaciones de linfocitos** (v. tabla 2-2). Por ejemplo, la mayoría de los linfocitos T cooperadores expresan una proteína de superficie llamada CD4 y la mayoría de los CTL expresan una proteína de superficie diferente llamada CD8. A estas y a otras proteínas de superficie se las llama a menudo marcadores, porque identifican y discriminan («marcan») poblaciones celulares diferentes. Estos marcadores no solo perfilan diferentes clases de linfocitos, sino que también tienen muchas funciones en los tipos celulares en que se expresan. La forma más frecuente de determinar si se expresa un marcador fenotípico de superficie en una célula es probar si anticuerpos específicos frente al marcador se unen a la célula. En este contexto, los investigadores o los médicos utilizan los anticuerpos como herramientas analíticas. Hay miles de preparados puros de diferentes anticuerpos, llamados anticuerpos monoclonales, cada uno específico frente a una molécula diferente y etiquetado con sondas que pueden detectarse fácilmente en las superficies celulares mediante el uso de los instrumentos apropiados. (Los anticuerpos monoclonales se describen en el capítulo 5 y los métodos para detectar anticuerpos marcados unidos a las células se exponen en el apéndice IV.) El sistema de grupos de diferenciación (CD, de *cluster of differentiation*) es un método adoptado de forma uniforme para nombrar las moléculas de la superficie celular que son características de una línea celular en particular o de un estadio de diferenciación, tienen una estructura definida y son reconocidas por un grupo («cluster») de anticuerpos

monoclonales. De este modo, todas las moléculas de superficie con una estructura bien definida reciben un número CD (p. ej., CD1, CD2). En el apéndice III se proporciona una lista actual de los marcadores CD para los leucocitos que se mencionan en el libro.

**Desarrollo de los linfocitos**

Después del nacimiento, los linfocitos, como todas las células sanguíneas, surgen de las células troncales de la médula ósea. El origen de los linfocitos de progenitores de la médula ósea se demostró por primera vez mediante experimentos con quimeras de médula ósea inducidas con radiación. Los linfocitos y sus precursores son radiosensibles y mueren con dosis altas de radiación  $\gamma$ . Si se irradia un ratón de una cepa endogámica y después se le inyectan células de la médula ósea o un pequeño número de células troncales hematopoyéticas de otra cepa que puedan distinguirse del anfitrión, todos los linfocitos que se desarrollen después derivarán de células de la médula ósea o de células troncales hematopoyéticas del donante. Estos métodos se han mostrado útiles para examinar la maduración de los linfocitos y de otras células sanguíneas.

Todos los linfocitos pasan por estadios complejos de maduración durante los cuales expresan receptores para el antígeno y adquieren las características funcionales y fenotípicas de las células maduras. Las zonas anatómicas donde tienen lugar los principales pasos del desarrollo del linfocito se denominan **órganos linfáticos generadores**. Entre ellos están la médula ósea, donde surgen los precursores de todos los linfocitos y maduran los linfocitos B, y el timo, donde maduran los linfocitos T (fig. 2-5). Expondremos los procesos de maduración de los linfocitos T y B con mucho mayor detalle en el capítulo 8. Estos linfocitos B y T maduros se llaman **linfocitos vírgenes**. Después de su activación por el antígeno, los linfocitos sufren cambios secuenciales en su fenotipo y capacidad funcional.



**FIGURA 2-5 Maduración de los linfocitos.** Los linfocitos se desarrollan a partir de células troncales de la médula ósea y maduran en los órganos linfáticos generadores (médula ósea y timo para los linfocitos B y T, respectivamente) y después circulan a través de la sangre a los órganos linfáticos secundarios (ganglios linfáticos, bazo, tejidos linfáticos regionales como los tejidos linfáticos asociados a mucosas). Los linfocitos T maduros dejan el timo, pero los linfocitos B inmaduros abandonan la médula ósea y completan su maduración en los órganos linfáticos secundarios. Los linfocitos vírgenes pueden responder a los antígenos extraños en estos tejidos linfáticos secundarios o volver mediante el drenaje linfático a la sangre y recircular a través de otros órganos linfáticos secundarios.

**Poblaciones de linfocitos que se distinguen por la historia de exposición al antígeno**

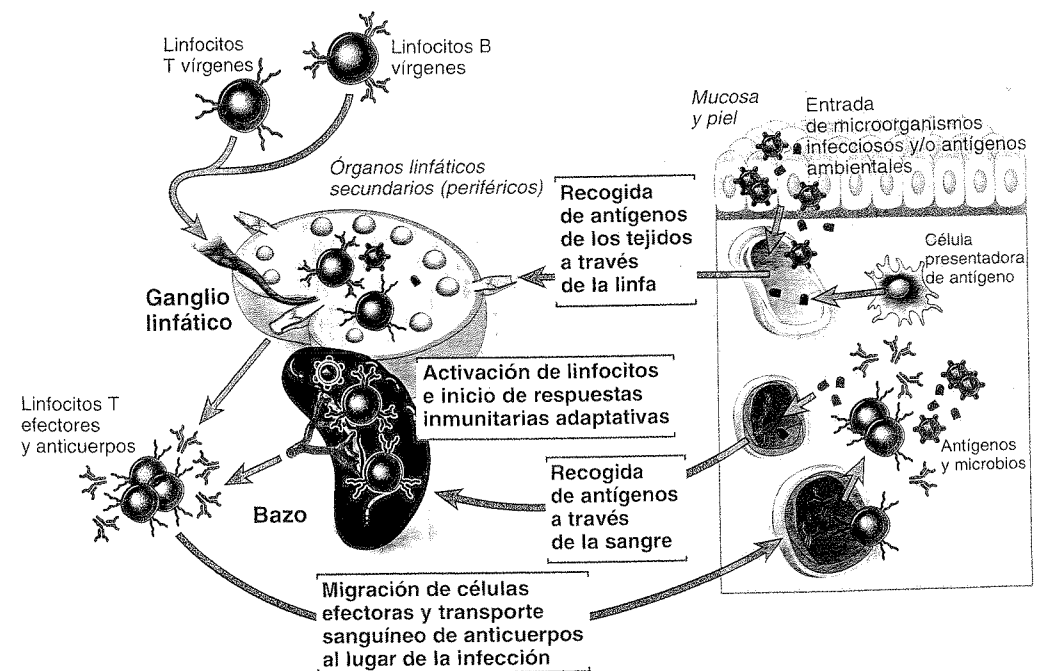
**En las respuestas inmunitarias adaptativas, los linfocitos vírgenes que emergen de la médula ósea o del timo migran a los órganos linfáticos periféricos, donde se activan los antígenos para que proliferen y se diferencien en células efectoras y memoria, algunas de las cuales migran a los tejidos** (fig. 2-6). La activación de los linfocitos sigue una serie de pasos secuenciales que empiezan con la síntesis de nuevas proteínas, como receptores para citocinas y citocinas, que son necesarios para muchos de los cambios posteriores. Las células vírgenes proliferan después, lo que da lugar a un aumento del tamaño de clones específicos frente al antígeno, un proceso que se llama **expansión clonal**. En algunas infecciones, el número de linfocitos T específicos frente a los microbios puede aumentar más de 50.000 veces, y el número de linfocitos B específicos puede aumentar hasta 5.000 veces. Esta rápida expansión clonal de linfocitos específicos frente al microbio es necesaria para mantenerse a la altura de la capacidad de los microbios de replicarse rápidamente y de expandir su número. A la vez que la expansión clonal, los linfocitos estimulados por el antígeno se diferencian en **células efectoras**, cuya función es eliminar el antígeno. Parte de la progenie de linfocitos T y B estimulados por el antígeno se diferencia en **células memoria** de vida larga, cuya función es mediar respuestas rápidas y potenciadas (es decir, secundarias) a exposiciones posteriores a los antígenos. Siempre hay distintas poblaciones de linfocitos (vírgenes,

efectores y memoria) en varios lugares por todo el cuerpo, y estas poblaciones pueden distinguirse por diversos criterios funcionales y fenotípicos (tabla 2-3).

Los detalles de la activación y diferenciación del linfocito, así como las funciones de cada una de estas poblaciones, se abordarán más adelante en este libro. Aquí resumimos las características fenotípicas de cada población.

**Linfocitos vírgenes**

Los linfocitos vírgenes son linfocitos T o B maduros que residen en los órganos linfáticos periféricos y en la circulación, y que nunca se han encontrado con un antígeno extraño. (El término *virgen* se refiere a la idea de que estas células carecen de experiencia inmunitaria porque no han estado en contacto con el antígeno.) Los linfocitos vírgenes suelen morir 1 a 3 meses después si no reconocen antígenos. Los linfocitos vírgenes y memoria, que se exponen más adelante, se denominan linfocitos en reposo, porque no se dividen activamente ni están realizando ninguna función efectora. Los linfocitos T y B vírgenes (y memoria) no pueden distinguirse fácilmente por su morfología, y a ambos se les denomina a menudo linfocitos pequeños cuando se los observa en extensiones sanguíneas o mediante citometría de flujo (una técnica descrita en el apéndice IV). Un linfocito pequeño tiene 8 a 10  $\mu\text{m}$  de diámetro y un gran nucleolo con heterocromatina densa, y un anillo fino de citoplasma que contiene algunas mitocondrias, ribosomas y lisosomas, pero ningún orgánulo especializado visible (fig. 2-7). Antes del estímulo antigénico, los



**FIGURA 2-6 La anatomía de la activación del linfocito.** Los linfocitos T vírgenes que surgen del timo y los linfocitos B inmaduros que surgen de la médula ósea migran en los órganos linfáticos secundarios, incluidos los ganglios linfáticos y el bazo. En estas localizaciones, los linfocitos B y T vírgenes migran en los órganos linfáticos secundarios, incluidos los ganglios linfáticos y el bazo. En estas localizaciones, los linfocitos B y T vírgenes activados por antígenos se diferencian en linfocitos efectoras y memoria. Algunos linfocitos efectoras y memoria migran a zonas de infección en tejidos periféricos. Los anticuerpos secretados por los linfocitos B efectoras en el ganglio linfático, el bazo y la médula ósea (no mostrado) entran en la sangre y llegan a los lugares de infección.



TABLA 2-3 Características de los linfocitos vírgenes, efectores y memoria			
	Linfocito virgen	Linfocitos activados o efectores	Linfocitos memoria
<b>Linfocitos T</b>			
Migración	Preferentemente a ganglios linfáticos periféricos	Preferentemente a tejido inflamado	Preferentemente a tejidos inflamados, tejidos mucosos
Frecuencia de células reactivas a antígeno particular	Muy bajo	Alto	Bajo
Funciones efectoras	Ninguna	Secreción de citocinas; actividad citotóxica	Ninguna
Ciclo celular	No	Sí	+/-
Expresión de proteínas de superficie			
IL-2R (CD25)	Baja	Alta	Baja
Selectina L (CD62L)	Alta	Baja	Variable
IL-7R (CD127)	Moderadamente alta	Baja	Alta
Moléculas de adhesión: integrinas, CD44	Baja	Alta	Alta
Receptor de quimiocina: CCR7	Alta	Baja	Variable
Isoforma principal de CD45 (solo en seres humanos)	CD45RA	CD45RO	CD45RO; variable
Morfología	Pequeño; citoplasma escaso	Grande; más citoplasma	Pequeño
<b>Linfocitos B</b>			
Isotipo de inmunoglobulina (Ig) de membrana	IgM e IgD	Con frecuencia IgG, IgA, IgE	Con frecuencia IgG, IgA, IgE
Afinidad de Ig producida	Relativamente baja	Aumenta durante respuesta inmunitaria	Relativamente alta
Función efectora	Ninguna	Secreción de anticuerpos	Ninguna
Morfología	Pequeño; citoplasma escaso	Grande; más citoplasma; célula plasmática	Pequeña
Expresión de proteína de superficie			
Receptor de quimiocina: CXCR5	Alta	Baja	?
CD27	Baja	Alta	Alta

linfocitos vírgenes están en un estado de reposo, o en el estado  $G_0$  del ciclo celular. En respuesta a la estimulación, entran en el estado  $G_1$  del ciclo celular antes de comenzar a dividirse. Los linfocitos activados son más grandes (10 a 12  $\mu\text{m}$  de diámetro), tienen más citoplasma y orgánulos y mayores cantidades de ARN citoplásmico, y se denominan linfocitos grandes o linfoblastos (v. fig. 2-7).

La supervivencia de los linfocitos vírgenes depende de dos tipos de señales, algunas generadas por receptores para el antígeno y otras por citocinas. Se propone que el receptor para el antígeno de los linfocitos B vírgenes genere señales de supervivencia incluso sin el antígeno y que los linfocitos T vírgenes reconozcan «débilmente» varios antígenos propios, lo suficiente para generar señales de supervivencia, pero sin desencadenar las fuertes señales necesarias para iniciar la expansión clonal y su diferenciación en células efectoras. La necesidad de expresar un receptor para el antígeno con el fin de mantener la reserva de linfocitos vírgenes en los órganos periféricos se ha demostrado en estudios con ratones en los que se eliminaron los genes que codifican los receptores para el antígeno de los linfocitos B o T después de que los linfocitos maduraran. (El método usado, llamado técnica de la recombinasa Cre/lox, se describe en el apéndice IV.) En estos estudios, los linfocitos vírgenes que pierden sus receptores para el antígeno mueren en 2 o 3 semanas.

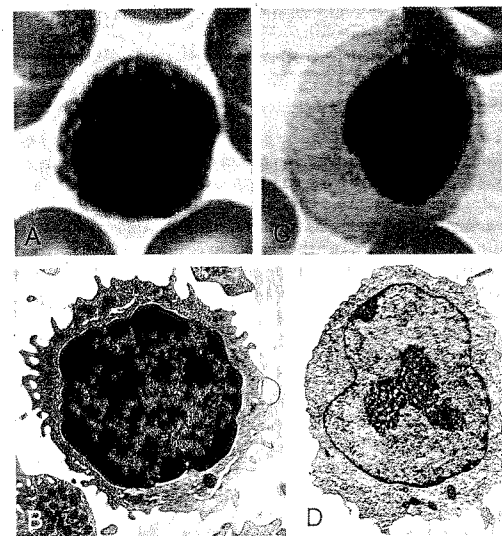
Las citocinas son también esenciales para la supervivencia de los linfocitos vírgenes, y los linfocitos T y B vírgenes expresan de forma constitutiva receptores para estas citocinas. Las

más importantes de estas citocinas son la interleucina 7 (IL-7), que promueve la supervivencia y, quizás, el cambio de ciclo de baja intensidad de linfocitos T vírgenes, y el factor activador del linfocito B (BAFF), que pertenece a la familia TNF, que es preciso para la supervivencia del linfocitos B virgen.

En el estado estable, la reserva de linfocitos vírgenes se mantiene en un número bastante constante debido a un equilibrio entre la muerte espontánea de estas células y la generación de células nuevas en los órganos linfáticos generadores. Cualquier pérdida de linfocitos lleva a una proliferación compensadora de los restantes y a una mayor producción en los órganos generadores. Una demostración de la capacidad de la población de linfocitos de «rellenar» el espacio disponible es el fenómeno de la **proliferación homeostática**. Si se transfieren células vírgenes a un anfitrión que tiene una deficiencia de linfocitos (se dice que es linfopénico) debido a defectos heredados o a los efectos de la irradiación, los linfocitos transferidos empiezan a proliferar y a aumentar en número hasta que alcanzan aproximadamente las cifras de linfocitos de los animales normales. La proliferación homeostática parece estar dirigida por las mismas señales –reconocimiento débil de algunos antígenos propios y de citocinas, sobre todo de IL-7– necesarias para el mantenimiento de los linfocitos vírgenes.

#### Linfocitos efectores

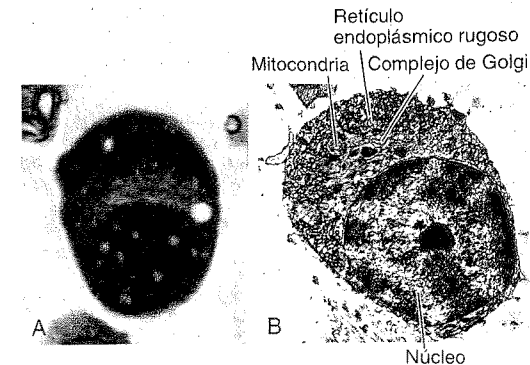
Después de activarse los linfocitos vírgenes, se hacen más grandes y proliferan, y reciben el nombre de linfoblastos.



**FIGURA 2-7 Morfología de los linfocitos.** A. Microfotografía óptica de un linfocito en una extensión de sangre periférica. (Por cortesía de Jean Shafer, Department of Pathology, University of California, San Diego. Copyright 1995-2008, Carden Jennings Publishing Co., Ltd.) B. Microfotografía electrónica de un linfocito pequeño. (Por cortesía del Dr. Noel Weidner, Department of Pathology, University of California, San Diego.) C. Microfotografía óptica de un linfocito grande (linfoblasto). (Por cortesía de Jean Shafer, Department of Pathology, University of California, San Diego. Copyright 1995-2008, Carden Jennings Publishing Co., Ltd.) D. Microfotografía electrónica de un linfocito grande (linfoblasto). (Tomado de Fawcett DW. Bloom and Fawcett: A Textbook of Histology, 12th ed. Chapman & Hall, New York, 1994. Con la amable autorización de Springer Science and Business Media.)

Algunas de estas células se diferencian en linfocitos efectores, que tienen la capacidad de producir moléculas capaces de eliminar antígenos extraños; los linfocitos efectores son los linfocitos T cooperadores, los CTL y las células plasmáticas secretoras de anticuerpos. Los linfocitos T cooperadores, que suelen ser  $CD4^+$ , expresan moléculas de superficie, como el ligando de  $CD40$  ( $CD154$ ), y secretan citocinas que interactúan con los macrófagos y los linfocitos B, lo que los activa. Los CTL tienen gránulos citoplásmicos llenos de proteínas que, cuando se liberan, matan a las células que los CTL reconocen, que suelen ser células infectadas por virus y tumorales. Los linfocitos T efectores  $CD4^+$  y  $CD8^+$  suelen expresar proteínas de superficie indicativas de una activación reciente, como  $CD25$  (un componente del receptor para el factor de crecimiento del linfocito T IL-2) y patrones alterados de moléculas de adhesión (selectinas e integrinas, que se exponen en el capítulo 3). La mayoría de los linfocitos T efectores diferenciados viven poco tiempo y no se autorrenuevan.

Muchos linfocitos B secretores de anticuerpos pueden identificarse en función de su forma como **células plasmáticas**. Tienen núcleos característicos, citoplasma abundante con un retículo endoplásmico rugoso denso, que es el lugar donde se sintetizan anticuerpos (y otras proteínas membranas y secretadas), y complejos de Golgi perinucleares diferenciados, donde las moléculas de anticuerpo se convierten en sus formas finales y se empaquetan para su secreción (fig. 2-8). Se calcula que la mitad o más del ARN mensajero de las células plasmáticas codifican proteínas de



**FIGURA 2-8 Morfología de las células plasmáticas.** A. Microfotografía óptica de una célula plasmática en el tejido. B. Microfotografía electrónica de una célula plasmática. (Por cortesía del Dr. Noel Weidner, Department of Pathology, University of California, San Diego.)

anticuerpo. Las células plasmáticas se desarrollan en órganos linfáticos y en los lugares de las respuestas inmunitarias, y algunas de ellas migran a la médula ósea, donde pueden vivir y secretar anticuerpos durante períodos largos después de la inducción de la respuesta inmunitaria e incluso después de eliminarse el antígeno. Las células secretoras de anticuerpos circulantes, llamadas **plasmoblastos**, son muy raras y pueden ser precursoras de células plasmáticas de vida larga en los tejidos.

#### Linfocitos memoria

Los linfocitos memoria pueden sobrevivir en un estado funcional inactivo o de cambio lento de ciclo durante meses o años sin necesidad de estimulación por el antígeno y, probablemente, después de que se elimine el antígeno. Pueden identificarse por su expresión de proteínas de superficie, que los distingue de los linfocitos efectores vírgenes o recién activados, aunque no está claro cuáles de estas proteínas de superficie son marcadores definitivos de las poblaciones memoria (v. tabla 2-3). Los linfocitos B memoria expresan ciertas clases (isotipos) de Ig de membrana, como IgG, IgE o IgA, como resultado del cambio de isotipo, mientras que los linfocitos B vírgenes solo expresan IgM e IgD (v. capítulos 5 y 11). En los seres humanos, la expresión de  $CD27$  es un buen marcador de los linfocitos B memoria. Los linfocitos T memoria, como los linfocitos T vírgenes, pero no los efectores, expresan cantidades altas del receptor de la IL-7 ( $CD127$ ). Los linfocitos T memoria también expresan moléculas de superficie que promueven su migración a las zonas de infección en cualquier lugar del cuerpo (expuesto más adelante en el capítulo). En los seres humanos, la mayoría de los linfocitos vírgenes T expresan una isoforma de 200 kD de una molécula de superficie llamada  $CD45$ , que contiene un segmento codificado por un exón designado A. Esta isoforma de  $CD45$  pueden reconocerla anticuerpos específicos frente al segmento codificado por A y se llama, por lo tanto,  $CD45RA$  (por «restringido a A»). Por el contrario, la mayoría de los linfocitos T activados y memoria expresan una isoforma de 180 kD de  $CD45$  en la que se ha eliminado el ARN del exón A; esta isoforma se llama  $CD45RO$ . Sin embargo, esta forma de distinguir los linfocitos T vírgenes de los memoria no es perfecta, y se ha registrado la interconversión entre poblaciones  $CD45RA^+$  y  $CD45RO^+$ .

Las células memoria parecen heterogéneas y hay subgrupos que difieren, especialmente con respecto a su localización y propiedades migratorias. Se expondrán más detalles sobre los linfocitos T y B memoria en los capítulos 9 y 11, respectivamente.

Las características que distinguen a los linfocitos vírgenes, efectores y memoria reflejan diferentes programas de expresión génica que están regulados por factores de transcripción y por cambios epigénéticos estables, como la metilación del ADN y la reestructuración de la cromatina. Nuestro conocimiento de estos determinantes moleculares del fenotipo del linfocito maduro es todavía incompleto y está evolucionando. Por ejemplo, es necesario un factor de transcripción llamado factor 2 similar a Kruppel (KLF-2) para el mantenimiento del fenotipo del linfocito T virgen. Los fenotipos de diferentes tipos funcionales de linfocitos T efectores CD4<sup>+</sup>, llamados linfocitos T<sub>H1</sub>, T<sub>H2</sub> y T<sub>H17</sub>, dependen de los factores de transcripción T-bet, GATA-3 y ROR-γT, respectivamente, así como de cambios epigénéticos en *loci* de genes de citocinas (v. capítulo 9). Son necesarios otros factores de transcripción para mantener los fenotipos de los linfocitos T y B memoria.

## ANATOMÍA Y FUNCIONES DE LOS TEJIDOS LINFÁTICOS

Para optimizar las interacciones celulares necesarias para el reconocimiento del antígeno y la activación del linfocito en las respuestas inmunitarias adaptativas, los linfocitos y las APC se localizan y concentran en tejidos u órganos anatómicos, que también son los lugares a donde se transportan y en donde se concentran antígenos extraños. Tal compartimentalización anatómica no es fija, porque, como diremos en el capítulo 3, muchos linfocitos recirculan y cambian constantemente entre la circulación y los tejidos.

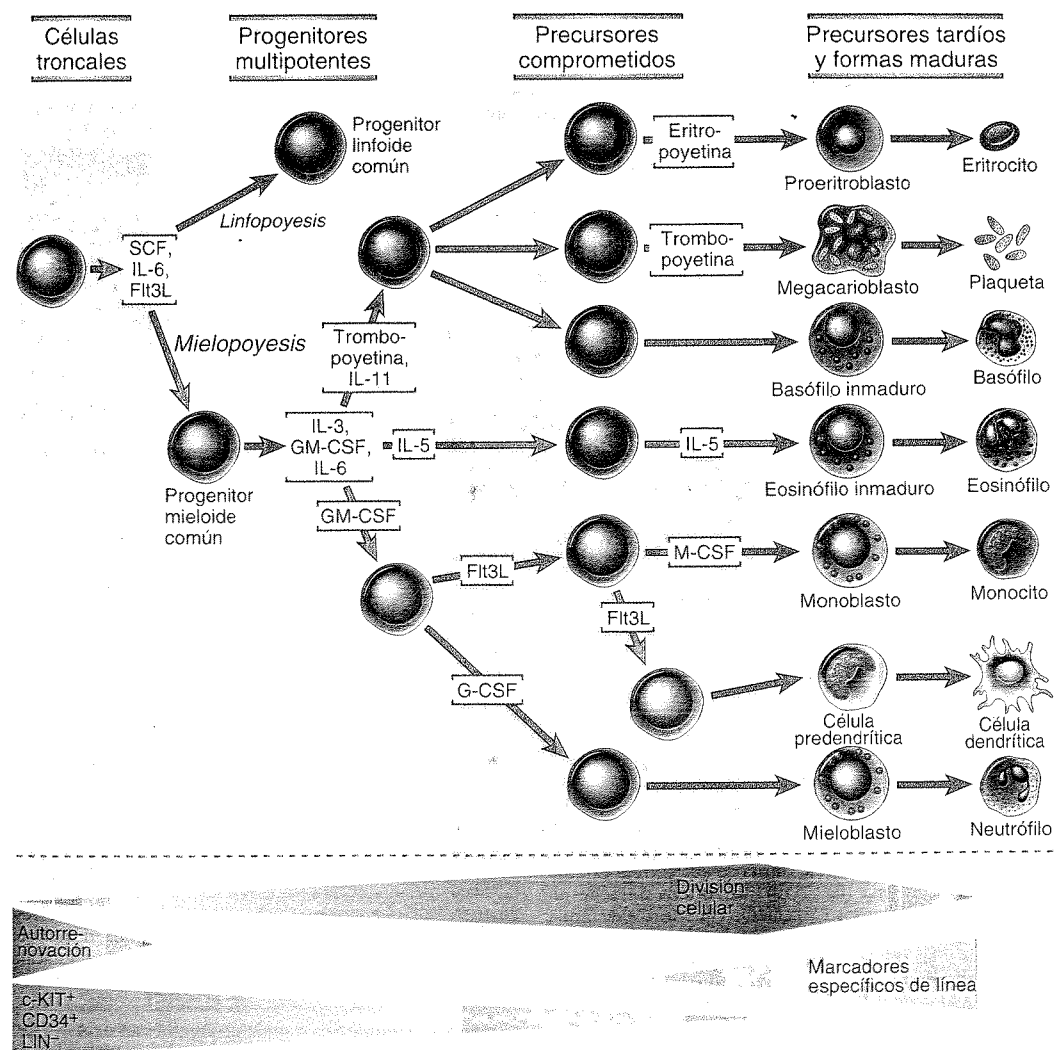
Los tejidos linfáticos se clasifican en órganos generadores, también llamados órganos linfáticos primarios o centrales, donde los linfocitos expresan por primera vez receptores para el antígeno y consiguen la madurez fenotípica y funcional, y en órganos periféricos, también llamados órganos linfáticos secundarios, donde se inician y desarrollan las respuestas del linfocito a antígenos extraños (v. fig. 2-5). Dentro de los órganos linfáticos generadores de los mamíferos adultos se encuentran la médula ósea y el timo para los linfocitos B y los linfocitos T, respectivamente. Los linfocitos B maduran parcialmente en la médula ósea, entran en la circulación y, después, pueblan los órganos linfáticos periféricos, incluidos el bazo y los ganglios linfáticos, donde completan su maduración. Los linfocitos T maduran completamente en el timo, después entran en la circulación y pueblan los órganos linfáticos periféricos y los tejidos. Dos importantes funciones compartidas por los órganos generadores son proporcionar factores de crecimiento y otras señales moleculares necesarias para la maduración del linfocito, y presentar antígenos propios para el reconocimiento y la selección de linfocitos en proceso de maduración (v. capítulo 8). Los órganos linfáticos periféricos y los tejidos son los ganglios linfáticos, el bazo, el sistema inmunitario cutáneo y el sistema inmunitario mucoso. Además, se encuentran agregados poco definidos de linfocitos en el tejido conjuntivo y en casi todos los órganos excepto el sistema nervioso central. Todos los órganos linfáticos periféricos comparten funciones comunes, como el transporte hasta el mismo lugar de antígenos y de linfocitos vírgenes respondedores, de manera que puedan iniciarse las respuestas inmunitarias adaptativas y la segregación anatómica de los

linfocitos B y T excepto en momentos específicos en que es necesario que interactúen.

## Médula ósea

La médula ósea es el lugar de generación de la mayoría de las células sanguíneas circulantes maduras, incluidos los eritrocitos, los granulocitos y los monocitos, y el lugar donde tienen lugar los primeros acontecimientos madurativos del linfocito B. La generación de todas las células sanguíneas, llamada hematopoyesis (fig. 2-9), ocurre al principio, durante el desarrollo fetal, en los islotes sanguíneos del saco vitelino y en el mesénquima paraaórtico, después se desplaza al hígado entre el tercer y cuarto mes de gestación, y cambia gradualmente de nuevo a la médula ósea. En el nacimiento, la hematopoyesis tiene lugar, sobre todo, en los huesos de todo el esqueleto, pero cada vez se restringe más a la médula de los huesos planos, de manera que en la pubertad, la hematopoyesis se produce sobre todo en el esternón, las vértebras, los huesos ilíacos y las costillas. La médula roja que se encuentra en estos huesos consta de una estructura reticular esponjosa localizada entre las trabéculas largas. Los espacios en esta estructura contienen una red de sinusoides llenos de sangre recubiertos de células endoteliales unidas a una membrana basal discontinua. Fuera de los sinusoides hay grupos de precursores de células sanguíneas en varios estadios de desarrollo, así como adipocitos maduros. Los precursores de las células sanguíneas maduran y migran a través de la membrana basal sinusoidal y entre las células endoteliales para entrar en la circulación vascular. Cuando la médula ósea se daña o cuando se produce una demanda excepcional de producción de células sanguíneas nuevas, el hígado y el bazo se convierten a veces en zonas de hematopoyesis extramedular.

Los eritrocitos, los granulocitos, los monocitos, las células dendríticas, las plaquetas y los linfocitos B, T y NK se originan todos de una célula troncal hematopoyética (HSC, del inglés hematopoietic stem cell) común en la médula ósea (v. fig. 2-9). Las HSC son pluripotentes, lo que significa que una sola HSC puede generar todos los diferentes tipos de células sanguíneas maduras. Las HSC se autorrenuevan, porque cada vez que se dividen, al menos una célula hija mantiene las propiedades de la célula troncal, mientras que la otra puede diferenciarse a lo largo de una línea particular (lo que se llama división asimétrica). Las HSC pueden identificarse por la presencia de marcadores de superficie, como las proteínas CD34 y c-Kit, y la falta de marcadores específicos de línea. Las HSC se mantienen dentro de nichos anatómicos microscópicos especializados en la médula. En estas localizaciones, las células estromales no hematopoyéticas proporcionan señales a través del contacto y de factores solubles necesarios para una división autorrenovable continua de las HSC. Las HSC dan lugar a dos tipos de células multipotentes, los progenitores linfoides comunes y mieloides comunes. El progenitor linfóide común es una fuente de precursores comprometidos en una sola línea de linfocitos T, linfocitos B o linfocitos NK. La mayoría de los pasos en la maduración del linfocito B tienen lugar en la médula ósea, pero los acontecimientos finales pueden producirse después de que las células abandonen la médula y entren en los órganos linfáticos secundarios, en particular en el bazo. La maduración del linfocito T se produce completamente en el timo y, por tanto, requiere que progenitores linfoides comunes o alguna progenie poco caracterizada de estas células pase de la médula a la sangre y después al timo. Se cree que la maduración del linfocito NK tiene lugar completamente en la médula ósea. Los progenitores mieloides



**FIGURA 2-9 Hematopoyesis.** Se muestra el desarrollo de las diferentes líneas de células sanguíneas en este «árbol hematopoyético». Además, se muestran las principales citocinas que dirigen la maduración de las diferentes líneas. El desarrollo de los linfocitos que forma el precursor linfático común se describe más adelante en este capítulo y en la figura 8-2, capítulo 8. Flt3L, ligando de Flt3; G-CSF, factor estimulador de colonias de granulocitos; GM-CSF, factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos; LIN<sup>-</sup>, marcadores específicos de línea negativos; M-CSF, factor estimulador de colonias de macrófagos; SCF, factor de célula troncal.

comunes dan lugar a progenitores comprometidos en una sola línea de las líneas eritroide, megacariocítica, granulocítica y monocítica, que dan lugar, respectivamente, a eritrocitos, plaquetas, granulocitos (neutrófilos, eosinófilos, basófilos) y monocitos maduros. La mayoría de las células dendríticas surgen de la línea monocítica.

La proliferación y maduración de las células precursoras en la médula ósea está estimulada por citocinas (v. fig. 2-9). Muchas de estas citocinas se llaman factores estimuladores de colonias, porque se detectaron en un principio por su capacidad de estimular el crecimiento y el desarrollo de

varias colonias leucocíticas o eritroides de células medulares. Las citocinas hematopoyéticas las producen las células estromales y los macrófagos en la médula ósea, lo que proporciona el ambiente local para la hematopoyesis. También las producen linfocitos T estimulados por el antígeno y macrófagos activados por citocinas o microbios, lo que proporciona un mecanismo para el reabastecimiento de los leucocitos que puedan haberse consumido durante las reacciones inflamatorias e inmunitarias. Los nombres y propiedades de las principales citocinas hematopoyéticas se enumeran en la tabla 2-4.

TABLA 2-4 Citocinas hematopoyéticas

Citocina	Tamaño	Principales fuentes celulares	Principales dianas celulares	Principales poblaciones celulares inducidas
Factor de célula troncal (ligando de c-Kit)	24 kD	Células estromales de la médula ósea	Células troncales hematopoyéticas	Todas
Interleucina 7 (IL-7)	25 kD	Fibroblastos, células estromales de la médula ósea	Progenitores linfoides inmaduros	Linfocitos B y T
Interleucina 3 (IL-3)	20-26 kD	Linfocitos T	Progenitores inmaduros	Todas
Factor estimulador de colonias de granulocitos y monocitos (GM-CSF)	18-22 kD	Linfocitos T, macrófagos, células endoteliales, fibroblastos	Progenitores mieloides inmaduros y comprometidos, macrófagos maduros	Granulocitos y monocitos, activación del macrófago
Factor estimulador de colonias de monocitos (M-CSF)	Dímero de 70-90 kD; subunidades de 40-kD	Macrófagos, células endoteliales, células de la médula ósea, fibroblastos	Progenitores comprometidos	Monocitos
Factor estimulador de colonias de granulocitos (G-CSF)	19 kD	Macrófagos, fibroblastos, células endoteliales	Progenitores de granulocitos comprometidos	Granulocitos

Además de las células troncales que se autorrenuevan y su progenie en proceso de diferenciación, la médula contiene numerosas células plasmáticas secretoras de anticuerpos. Estas células plasmáticas se generan en los tejidos linfáticos periféricos como consecuencia del estímulo antigénico de los linfocitos B que después migran a la médula, donde pueden vivir y continuar produciendo anticuerpos durante muchos años. Algunos linfocitos T memoria de vida larga también migran a la médula ósea y residen allí.

## Timo

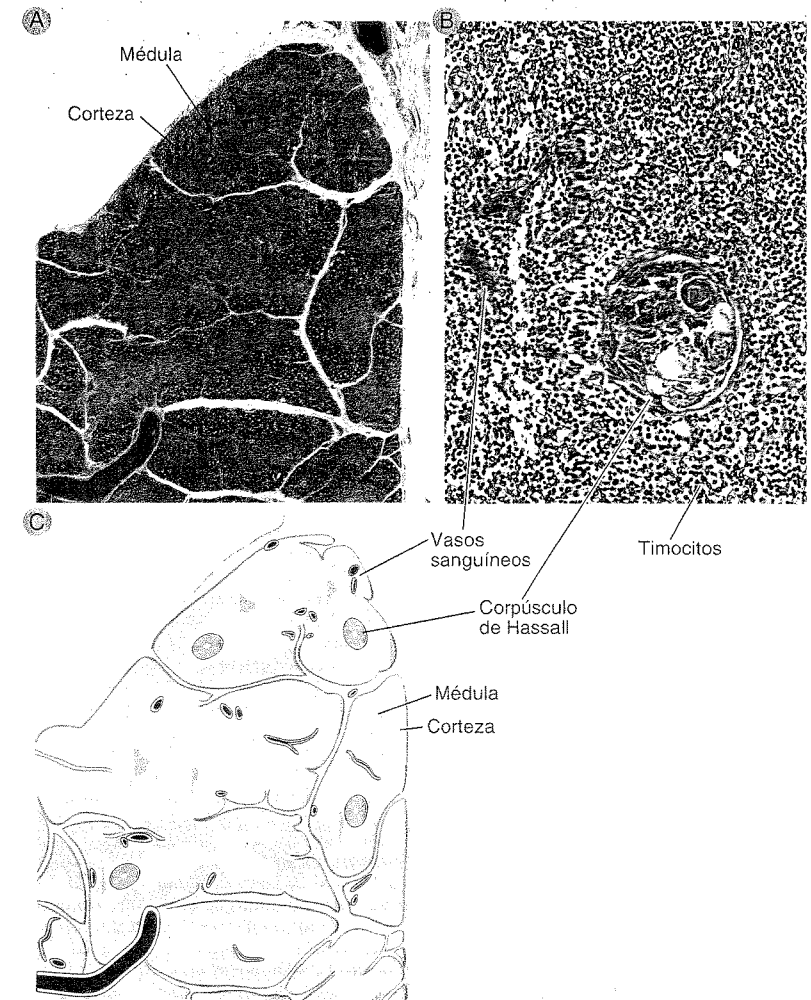
**El timo es el lugar de maduración del linfocito T.** El timo es un órgano bilobulado situado en la región anterior del mediastino. Cada lóbulo se divide en múltiples lóbulos por medio de tabiques fibrosos, y cada lóbulo consta de una corteza externa y una médula interna (fig. 2-10). La corteza contiene un cúmulo denso de linfocitos T y la médula que se tiñe de forma más tenue está poblada de forma más escasa por linfocitos. Los macrófagos y las células dendríticas derivados de la médula ósea se encuentran casi exclusivamente en la médula. Dispersos a lo largo del timo están las células epitelioideas no linfáticas, que tienen abundante citoplasma. Las células epiteliales de la corteza tímica proporcionan la IL-7, que es necesaria en fases tempranas del desarrollo del linfocito T. Un subgrupo de estas células epitelioideas que se encuentran solo en la médula, llamadas células epitelioideas medulares tímicas (abreviado a menudo como TMBC), desempeñan una función especial en la presentación de antígenos propios a los linfocitos T en desarrollo y provocan su eliminación. Este es uno de los mecanismos que aseguran que el sistema inmunitario siga tolerando lo propio y se expone con detalle en el capítulo 14. En la médula hay estructuras llamadas corpúsculos de Hassall, que están compuestos de espirales muy compactadas de células epiteliales que pueden ser restos de células en degeneración. El timo tiene un aporte vascular rico y vasos linfáticos eferentes que drenan en los ganglios linfáticos mediastínicos. El componente epitelial del timo deriva de invaginaciones del ectodermo en el cuello y el tórax del embrión, que forma estructuras llamadas bolsas branquiales. Las células dendríticas, los macrófagos y los precursores de los linfocitos derivan de la médula ósea.

Los seres humanos con síndrome de DiGeorge sufren una deficiencia de linfocitos T debida a mutaciones en los genes necesarios para el desarrollo del timo. En la cepa de ratones «desnudos», que se ha usado ampliamente en la investigación inmunológica, una mutación en el gen que codifica un factor de transcripción causa un fallo en la diferenciación de ciertos tipos de células epiteliales que son necesarias para el desarrollo normal del timo y los folículos pilosos. En consecuencia, estos ratones carecen de linfocitos T y de pelo.

Los linfocitos en el timo, también llamados **timocitos**, son linfocitos T en varios estadios de maduración. Se cree que las células que están comprometidas en la línea de linfocitos T se desarrollan en la médula ósea a partir de células progenitoras linfoides comunes, entran en la circulación y se alojan en la corteza del timo a través de los vasos sanguíneos. La maduración adicional en el timo comienza en la corteza y, a medida que los timocitos maduran, migran hacia la médula, de manera que esta contiene, sobre todo, linfocitos T maduros. Solo salen del timo linfocitos T maduros, y entran en la sangre y los tejidos linfáticos periféricos. Los detalles de la maduración del timocito se describen en el capítulo 8.

## Sistema linfático

**El sistema linfático, que consiste en vasos especializados que drenan el líquido de los tejidos a los ganglios linfáticos y después hacia la sangre, es esencial para la homeostasis hídrica y las respuestas inmunitarias** (fig. 2-11). El líquido intersticial se forma de manera innata en todos los tejidos vascularizados por el movimiento de un filtrado de plasma que sale de los capilares, y la velocidad de formación local puede aumentar espectacularmente cuando el tejido se lesiona o infecta. La piel, el epitelio y los órganos parenquimatosos contienen numerosos capilares linfáticos que absorben este líquido de los espacios que hay entre las células tisulares. Los capilares linfáticos son conductos vasculares con un extremo ciego recubiertos de células endoteliales solapadas sin las uniones intercelulares herméticas ni membrana basal que son típicas de los vasos sanguíneos. Estos capilares linfáticos distales permiten la captación libre de líquido intersticial, y la disposición solapada de las células endoteliales y las válvulas en una dirección dentro de sus luces impide el reflujo de



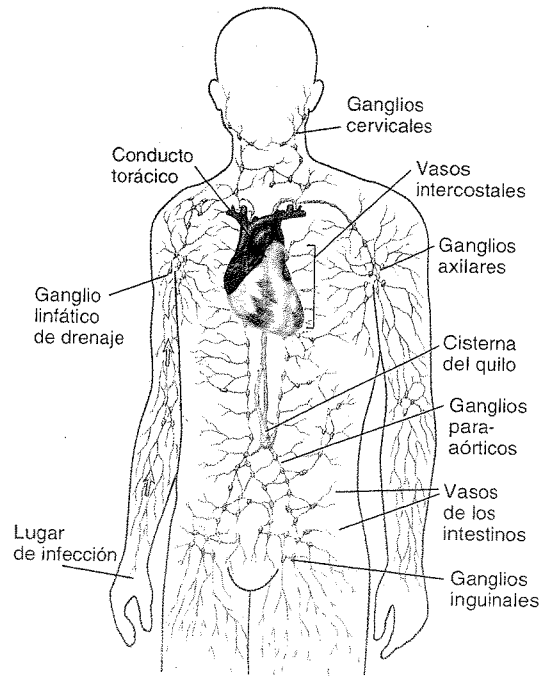
**FIGURA 2-10 Morfología del timo.** A. Microfotografía óptica de bajo aumento de un lóbulo del timo que muestra la corteza y la médula. Se observan la corteza externa más oscura teñida de azul y la médula interna azul más pálida. B. Microfotografía óptica de aumento alto de la médula tímica. Las numerosas células pequeñas teñidas de azul son linfocitos T en desarrollo llamados timocitos, y la estructura rosa grande es un corpúsculo de Hassall, muy característico de la médula tímica, pero cuya función no se conoce bien. C. Diagrama esquemático del timo que ilustra una porción de un lóbulo dividido en múltiples lóbulos por trabéculas fibrosas.

líquido. El líquido absorbido, llamado **linfa** una vez que está dentro de los vasos linfáticos, se bombea hacia vasos linfáticos cada vez mayores y convergentes por la contracción de células musculares lisas perilinfáticas y por la presión ejercida por el movimiento de los tejidos musculoesqueléticos. Estos vasos se funden en linfáticos aferentes que drenan en los ganglios linfáticos, y la linfa sale de los ganglios a través de los linfáticos eferentes. Como los ganglios linfáticos están conectados en serie por los linfáticos, un linfático eferente que sale de un ganglio puede servir de vaso aferente para otro. El vaso linfático eferente al final de una cadena de ganglios linfáticos se une a otros vasos linfáticos, lo que finalmente culmina en un gran vaso linfático llamado conducto torácico. La linfa

procedente del conducto torácico se vacía en la vena cava superior, lo que devuelve el líquido al torrente sanguíneo. Los linfáticos procedentes de la región superior derecha del tronco, el brazo derecho y el lado derecho de la cabeza drenan en el conducto linfático derecho, que también dreña en la vena cava superior. A la circulación vuelven cada día unos 2 l de linfa normalmente, y la interrupción del sistema linfático puede provocar una tumefacción tisular rápida.

**El sistema linfático recoge antígenos microbianos de las puertas de entrada y los transporta a los ganglios linfáticos, donde pueden estimular respuestas inmunitarias adaptativas.** Los microbios entran en el cuerpo más a menudo a través de la piel y los aparatos digestivo y respiratorio. Todos estos tejidos





**FIGURA 2-11 El sistema linfático.** Se ilustran los principales vasos linfáticos, que drenan en la vena cava inferior (y la vena cava superior, no mostrada), y cúmulos de ganglios linfáticos. Se capturan antígenos de la zona de infección y se transportan al ganglio linfático que drena la zona, donde se inicia la respuesta inmunitaria.

están recubiertos de un epitelio que contiene células dendríticas y todos drenan en los vasos linfáticos. Las células dendríticas capturan algunos antígenos microbianos y entran en los vasos linfáticos. Otros microbios y antígenos solubles entran en los linfáticos independientemente de las células dendríticas. Además, entran en los linfáticos mediadores inflamatorios solubles, como las quimiocinas, producidos en los lugares de infección. Los ganglios linfáticos están interpuestos a lo largo de los vasos linfáticos y actúan como filtros que muestrean los antígenos solubles y asociados a la célula dendrítica en la linfa antes de que alcance la sangre, y permiten que el sistema inmunitario adaptativo se exponga a ellos.

### Ganglios linfáticos

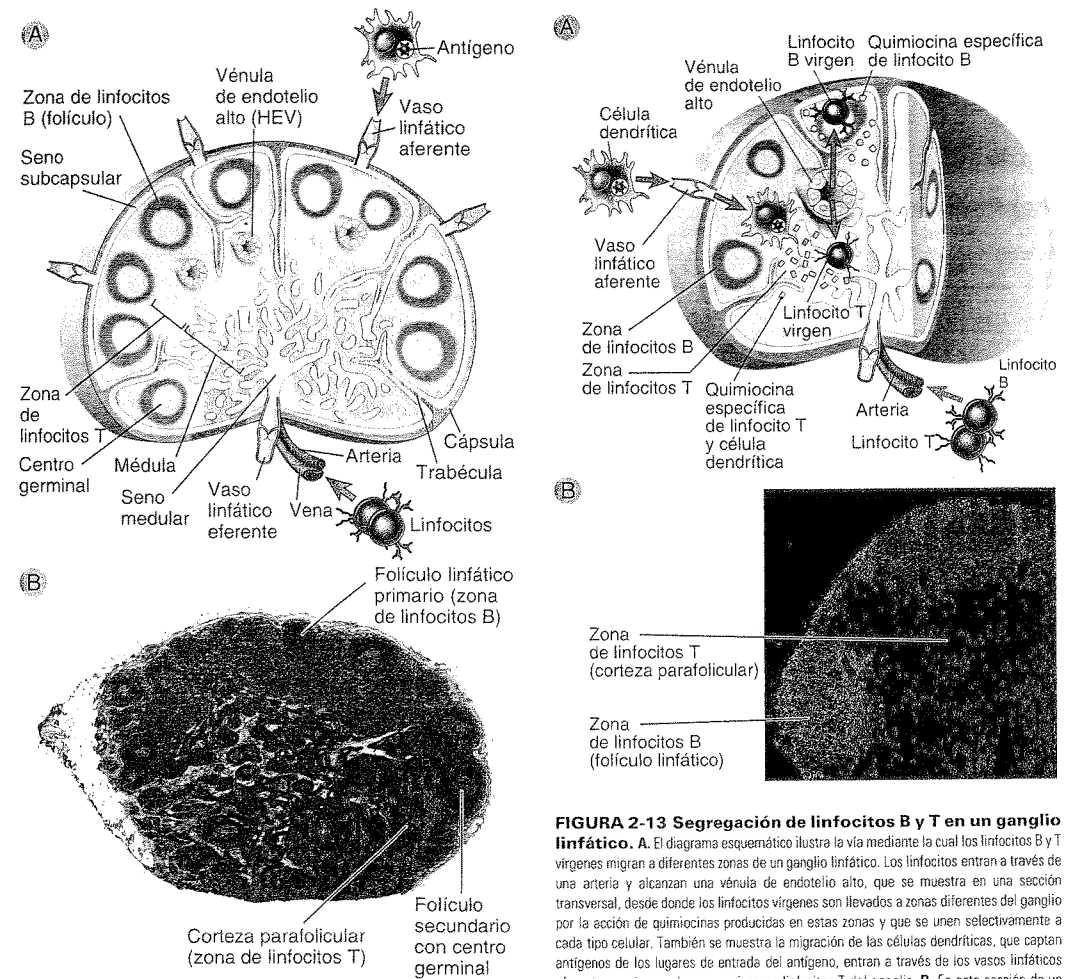
Los ganglios linfáticos son órganos linfáticos secundarios vascularizados y encapsulados con características anatómicas que favorecen el inicio de respuestas inmunitarias adaptativas frente a antígenos transportados por los vasos linfáticos desde los tejidos (fig. 2-12). Los ganglios linfáticos están situados a lo largo de los conductos linfáticos por todo el cuerpo y, por tanto, tienen acceso a antígenos que se encuentran en el epitelio y se originan en el líquido intersticial en la mayoría de los tejidos. Un ganglio linfático está rodeado de una cápsula fibrosa, por debajo de la cual hay un sistema sinusal recubierto de células reticulares, unidas por fibrillas de colágeno y otras proteínas de la matriz extracelular, y lleno de linfa,

macrófagos, células dendríticas y otros tipos celulares. Los linfáticos aferentes se vacían en el seno subcapsular (marginal) y la linfa puede drenar desde allí directamente al seno medular conectado y después salir del ganglio linfático a través de los linfáticos eferentes. Por debajo del suelo interno del seno subcapsular está la corteza rica en linfocitos. La corteza externa contiene agregados de células llamadas folículos. Algunos folículos contienen zonas centrales llamadas centros germinales, que se tiñen ligeramente con los pigmentos histológicos de uso habitual. Los folículos sin centros germinales se llaman folículos primarios, y los que tienen centros germinales son los folículos secundarios. La corteza que hay alrededor de los folículos se llama corteza parafolicular o paracorteza, y se organiza en cordones, que son regiones con una microanatomía compleja de proteínas de la matriz, fibras, linfocitos, células dendríticas y fagocitos mononucleares.

### Organización anatómica de los linfocitos B y T

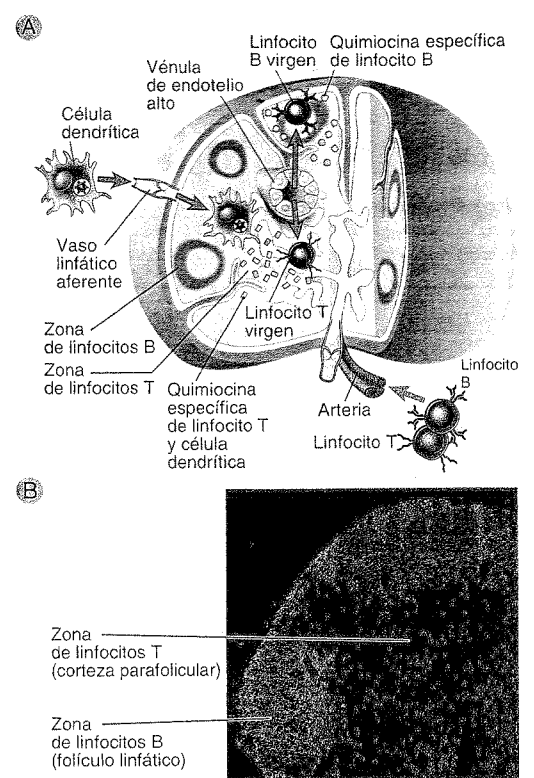
Los linfocitos B y T están secuestrados en regiones diferentes de la corteza de los ganglios linfáticos, cada una con su propia arquitectura de fibras reticulares y células estromales (figs. 2-13 y 2-14). Los folículos son zonas de linfocitos B. Se localizan en la corteza del ganglio linfático y se organizan alrededor de las FDC, que tienen procesos que se interdigitan para formar una red densa. Los folículos primarios contienen, sobre todo, linfocitos vírgenes B maduros. Los centros germinales aparecen en respuesta a una estimulación antigénica. Son lugares con una proliferación notable de linfocitos B, una selección de linfocitos B productores de anticuerpos muy afines y la generación de linfocitos B memoria y células plasmáticas de vida larga. Los linfocitos T se localizan, sobre todo, por debajo y más centrales respecto a los folículos, en los cordones paracorticales. Estas zonas ricas en linfocitos T contienen una red de células reticulares fibroblásticas (FRC), que se disponen para formar la capa externa de estructuras tubulares llamadas conductos de FRC. Los conductos tienen un diámetro de 0,2 a 3  $\mu\text{m}$  y contienen series organizadas de moléculas de la matriz extracelular, incluidos haces internos paralelos de fibras de colágeno embebidas en una red de microfibras de fibrilina, todas rodeadas de una membrana basal producida por un manguito continuo de FRC. Estos conductos comienzan en el seno subcapsular y se extienden a los vasos linfáticos del seno medular y los vasos sanguíneos corticales, que se llaman vénulas de endotelio alto (HEV, del inglés *high endothelial venules*). Los linfocitos T vírgenes entran en las zonas de linfocitos T a través de las HEV, como se describirá con detalle en el capítulo 3. Los linfocitos T están muy apretados alrededor de los conductos en la corteza del ganglio linfático. La mayoría (~70%) de los linfocitos T corticales son linfocitos T CD4<sup>+</sup> cooperadores, entremezclados con una relativa escasez de linfocitos CD8<sup>+</sup>. Estas proporciones pueden cambiar espectacularmente durante el curso de una infección. Por ejemplo, durante una infección vírica, puede haber un aumento acentuado de linfocitos T CD8<sup>+</sup>. Las células dendríticas se concentran también en la paracorteza de los ganglios linfáticos, muchos de los cuales se asocian estrechamente a los conductos de FRC.

La segregación anatómica de los linfocitos B y T en diferentes zonas del ganglio depende de citocinas que secretan las células estromales del ganglio linfático en cada zona y que dirigen la migración de los linfocitos (v. fig. 2-13). Los linfocitos B y T vírgenes llegan al ganglio a través de una arteria y abandonan la circulación y entran en el estroma del ganglio a través de las HEV, que se localizan en el centro de los cordones corticales. El tipo de citocinas que determina dónde residen los



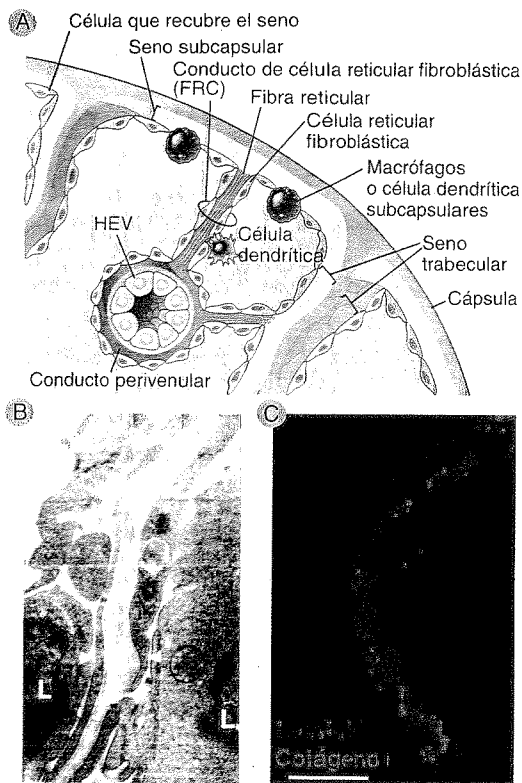
**FIGURA 2-12 Morfología de un ganglio linfático.** A. Diagrama esquemático de un ganglio linfático que ilustra las zonas ricas en linfocitos T y B y las vías de entrada de linfocitos y antígenos (se muestra capturado por una célula dendrítica). B. Microfotografía óptica de un ganglio linfático que ilustra las zonas de linfocitos T y B. (Por cortesía del Dr. James Gulizia, Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts.)

linfocitos B y T en el ganglio se llaman quimiocinas (citocinas quimiotácticas), que se unen a receptores para las quimiocinas situados en los linfocitos. Las quimiocinas son una gran familia de citocinas de 8 a 10 kD que participan en una gran variedad de funciones relacionadas con la motilidad celular e intervienen en el desarrollo, el mantenimiento de la arquitectura tisular y las respuestas inmunitarias e inflamatorias. Expondremos las propiedades generales de las quimiocinas y sus receptores en el capítulo 3. Los linfocitos vírgenes T expresan un receptor llamado CCR7, que se une a las quimiocinas CCL19 y CCL21 producidas por las células estromales en las zonas de linfocitos T del ganglio linfático. Estas quimiocinas atraen a los linfocitos vírgenes T de la sangre, que pasan a



**FIGURA 2-13 Segregación de linfocitos B y T en un ganglio linfático.** A. El diagrama esquemático ilustra la vía mediante la cual los linfocitos B y T vírgenes migran a diferentes zonas de un ganglio linfático. Los linfocitos entran a través de una arteria y alcanzan una vénula de endotelio alto, que se muestra en una sección transversal, desde donde los linfocitos vírgenes son llevados a zonas diferentes del ganglio por la acción de quimiocinas producidas en estas zonas y que se unen selectivamente a cada tipo celular. También se muestra la migración de las células dendríticas, que capturan antígenos de los lugares de entrada del antígeno, entran a través de los vasos linfáticos aferentes y migran a las zonas ricas en linfocitos T del ganglio. B. En esta sección de un ganglio linfático, los linfocitos B, localizados en los folículos, se tiñen de verde; los linfocitos T, en la corteza parafolicular, son rojos. El método usado para teñir estas células se llama inmunofluorescencia (v. los detalles en el apéndice IV). (Por cortesía de las Dras. Kathryn Pape and Jennifer Walter, University of Minnesota School of Medicine, Minneapolis.) La segregación anatómica de los linfocitos T y B también se observa en el bazo (fig. 2-15).

través de las HEV a la zona de linfocitos T. Las células dendríticas que pasan al ganglio a través de los linfáticos también expresan CCR7, y este es el motivo por el que migran desde el seno subcapsular a la misma zona del ganglio que los linfocitos vírgenes T (v. capítulo 6). Los linfocitos B vírgenes expresan otro receptor de quimiocinas, CXCR5, que reconoce una quimiocina, CXCL13, producida solo en los folículos por las FDC. De este modo, se atrae a los linfocitos B de los ganglios linfáticos, que son las zonas de linfocitos B de los ganglios linfáticos. Otra citocina (que no es una quimiocina) llamada linfotóxina interviene en la estimulación de la producción de CXCL13, especialmente en los folículos. Las funciones de las quimiocinas y



**FIGURA 2-14** Microanatomía de la corteza del ganglio linfático. **A.** Esquema de la microanatomía de un ganglio linfático que muestra la vía de drenaje de la linfa desde el seno subcapsular, a través de conductos de células fibroreticulares, hasta el conducto perivascular alrededor de la vena de endotelio alto (HEV). **B.** Microfotografía electrónica de transmisión de un conducto de FRC rodeado de células reticulares fibroblásticas (puntas de flecha) y linfocitos adyacentes (L). (Tomado de Gretz JE, CC Norbury, AD Anderson, AE Proudfoot, and S Shaw. Lymph-borne chemokines and other low molecular weight molecules reach high endothelial venules via specialized conduits while a functional barrier limits access to the lymphocyte microenvironments in lymph node cortex. *The Journal of Experimental Medicine* 192:1425-1439, 2000.) **C.** Tinción inmunofluorescente de un conducto de FRC formado de la proteína de membrana basal laminina (rojo) y fibrillas de colágeno (verde). (Tomado de Sixt M, K Nlobuc, M Selg, T Samson, G Roos, DP Reinhardt, R Pabst, M Lutz, and I Sorokin. The conduit system transports soluble antigens from the afferent lymph to resident dendritic cells in the T cell area of the lymph node. *Immunity* 22:19-29, 2005. Copyright © 2005 by Elsevier Inc.)

otras citocinas en la regulación del lugar en que se localizan los linfocitos en los órganos linfáticos y en la formación de estos órganos se ha establecido en numerosos estudios realizados en ratones. Por ejemplo, los ratones con el gen de CXCR5 inactivado carecen de folículos con linfocitos B en los ganglios linfáticos y en el bazo. De forma análoga, los ratones con el gen de CCR7 inactivado carecen de zonas de linfocitos T.

**El desarrollo de los ganglios linfáticos, así como el de otros órganos linfáticos periféricos, requiere las acciones coordinadas de varias citocinas, quimiocinas, factores de transcripción y células inductoras del tejido linfático.** Durante la vida fetal, las células inductoras del tejido linfático, que son células de origen hematopoyético con características fenotípicas de linfocitos y linfocitos NK, estimulan el desarrollo de los ganglios

linfáticos y otros órganos linfáticos secundarios. Esta función está mediada por varias proteínas expresadas por las células inductoras, entre las que las más estudiadas son las citocinas linfotóxica  $\alpha$  (LT $\alpha$ ) y linfotóxica  $\beta$  (LT $\beta$ ). Los ratones con genes inactivados que carecen de estas citocinas no desarrollan ganglios linfáticos ni órganos linfáticos secundarios en el intestino. El desarrollo de la pulpa blanca esplénica también está desorganizado en estos ratones. La LT $\beta$  producida por las células inductoras actúa sobre las células estromales en diferentes localizaciones de un órgano linfático secundario en desarrollo, y estas células estromales están activadas para producir las quimiocinas CXCL13 o CCL19 y CCL21. En zonas donde se induce CXCL13, se reclutan linfocitos B circulantes para los folículos de linfocitos B nacientes; y en las zonas donde se inducen CCL19 y CCL21, se reclutan linfocitos T y células dendríticas para formar las zonas de linfocitos T. Hay otras diversas proteínas que expresan las células inductoras del tejido linfático que son necesarias para su función, como los factores de transcripción, pero sus funciones en la organogénesis linfática no están bien definidas.

**La segregación anatómica de los linfocitos B y T asegura que cada población linfocítica esté en estrecho contacto con la APC apropiada, es decir, los linfocitos T con las células dendríticas y los linfocitos B con la FDC.** Además, debido a esta segregación precisa, las poblaciones de linfocitos B y T se mantienen aparte hasta que llega el momento de que interaccionen entre sí de forma funcional. Como veremos en el capítulo 11, después de la estimulación por los antígenos, los linfocitos B y T pierden sus constricciones anatómicas y comienzan a migrar los unos hacia los otros. Los linfocitos T activados pueden migrar hacia los folículos para ayudar a los linfocitos B o salir del ganglio y entrar en la circulación, mientras que los linfocitos B activados migran hacia los centros germinales y, después de diferenciarse en células plasmáticas, pueden alojarse en la médula ósea.

#### Transporte de antígenos a través de los ganglios linfáticos

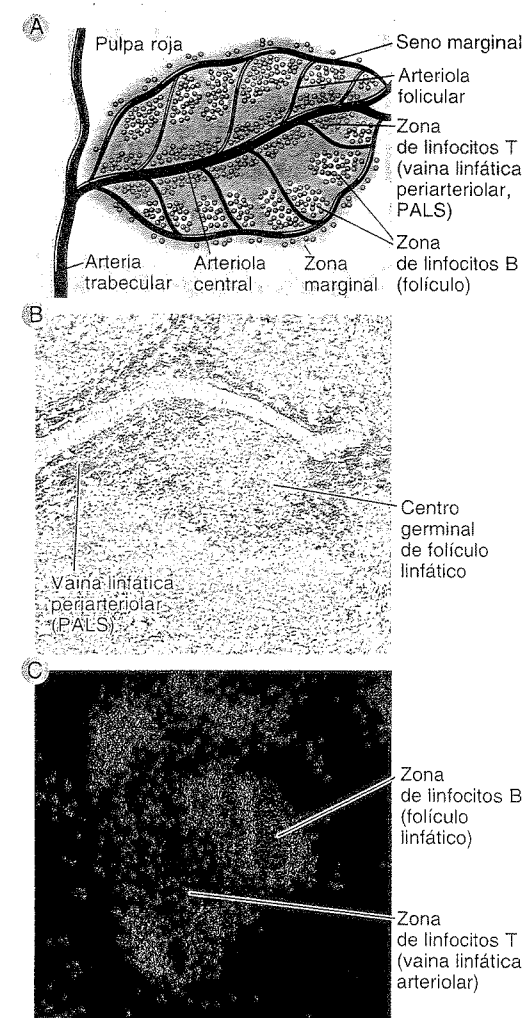
**Las sustancias transportadas por la linfa que entran en el seno subcapsular del ganglio linfático se clasifican por su tamaño molecular y se transportan a diferentes tipos celulares para iniciar distintos tipos de respuestas inmunitarias.** El suelo del seno subcapsular está construido de forma que permita a las células del seno entrar en contacto o migrar hacia la corteza subyacente, pero no permite el movimiento libre de moléculas solubles en la linfa hacia la corteza. Los virus y otros antígenos de masa molecular alta son captados por los macrófagos sinuales y presentados a los linfocitos B corticales situados justo por debajo del seno cortical. Este es el primer paso en las respuestas de los anticuerpos frente a estos antígenos. Los antígenos solubles de masa molecular baja son transportados fuera del seno a través de los conductos de FRC y pasan a las células dendríticas corticales residentes localizadas junto a los conductos. Las células dendríticas residentes extienden sus procesos entre las células que recubren los conductos y hacia el interior de la luz, y capturan y engloban por pinocitosis los antígenos solubles que hay dentro de los conductos. La contribución de esta vía de reparto de antígenos puede ser importante para las respuestas inmunitarias iniciales de los linfocitos T frente a algunos antígenos microbianos, pero las respuestas de mayor tamaño y mantenidas requieren el reparto de antígenos al ganglio mediante células dendríticas tisulares, como se expone en el capítulo 6. Además de los antígenos, hay pruebas de que mediadores inflamatorios solubles, como las quimiocinas y otras citocinas, son transportados en la linfa que fluye a través de los conductos; algunas de ellas pueden actuar sobre las

células dendríticas penetrantes y otras pueden transportarse hasta las HEV en que drenan los conductos. Esta es una posible forma por la que el ganglio linfático puede percibir la inflamación tisular y así influir en el reclutamiento y activación de los linfocitos en el ganglio.

#### Bazo

**El bazo es un órgano muy vascularizado, cuyas principales funciones son eliminar células sanguíneas viejas y dañadas y partículas (como inmunocomplejos y microbios opsonizados) de la circulación e iniciar respuestas inmunitarias adaptativas frente a antígenos de transmisión hemática.** El bazo pesa unos 150 g en los adultos y se localiza en el cuadrante superior izquierdo del abdomen. El parénquima esplénico se divide desde el punto de vista anatómico y funcional en la **pulpa roja**, compuesta sobre todo de sinusoides vasculares llenos de sangre, y la **pulpa blanca**, rica en linfocitos. La sangre entra en el bazo a través de una sola arteria esplénica, que atraviesa la cápsula en el hilio y se divide en ramas cada vez menores que permanecen rodeadas de trabéculas fibrosas protectoras y de apoyo (v. fig. 2-15). Algunas de las ramas arteriolas de la arteria esplénica acaban en sinusoides vasculares extensos, que forman la pulpa roja, recubierta de macrófagos y llena de un gran número de eritrocitos. Los sinusoides acaban en vénulas que drenan en la vena esplénica, que extrae la sangre del bazo hacia la circulación portal. Los macrófagos de la pulpa roja sirven de filtro importante para la sangre, eliminando microbios, células dañadas, y células y microbios cubiertos de anticuerpos (opsonizados). Los sujetos que carecen de un bazo tienden más a las infecciones por bacterias encapsuladas, como los neumococos y los meningococos. Esto se debe a que tales microorganismos se eliminan habitualmente mediante la opsonización y la fagocitosis, y esta función es defectuosa cuando falta el bazo.

**La función de la pulpa blanca es promover respuestas inmunitarias adaptativas frente a antígenos de transmisión hemática.** La pulpa blanca consta de muchos cúmulos de linfocitos muy apretados, que aparecen como nódulos blancos contra el fondo de la pulpa roja. La pulpa blanca se organiza alrededor de arterias centrales, que son ramas de la arteria esplénica diferentes de las ramas que forman los sinusoides vasculares. Varias ramas pequeñas de cada arteria central pasan a través de la zona rica en linfocitos y drenan en el **seno marginal**. Una región de células especializadas que rodea al seno marginal, llamada **zona marginal**, forma el límite entre las pulpas roja y blanca. La arquitectura de la pulpa blanca es análoga a la organización de los ganglios linfáticos, con zonas de linfocitos T y B segregadas. En el bazo del ratón, las arterias centrales están rodeadas de manguitos de linfocitos, la mayoría linfocitos T. Debido a su localización anatómica, los morfológicos llaman a estas zonas de linfocito T **vainas linfáticas periarteriolas**. Los folículos ricos en linfocitos B ocupan el espacio que hay entre el seno marginal y la vaina periarteriolar. Como en los ganglios linfáticos, las zonas de linfocitos T en el bazo contienen una red de conductos complejos compuestos de proteínas de la matriz recubiertos de células análogas a las FRC, aunque hay diferencias ultraestructurales entre los conductos en los ganglios y en el bazo. La zona marginal que está justo fuera del seno marginal es una región marcada poblada por linfocitos B y macrófagos especializados. Los linfocitos B en la zona marginal, conocidos como linfocitos B de la zona marginal, tienen funciones diferentes de los linfocitos B foliculares, y tienen un repertorio limitado de especificidades frente a los antígenos. La arquitectura de la pulpa blanca es más compleja en los seres humanos



**FIGURA 2-15** Morfología del bazo. **A.** Diagrama esquemático del bazo que ilustra las zonas de linfocitos T y B que componen la pulpa blanca. **B.** Microfotografía de una sección de bazo humano que muestra una arteria trabecular con una vaina linfática periarteriolar adyacente y un folículo linfático con un centro germinal. Alrededor de estas zonas hay pulpa roja, rica en sinusoides vasculares. **C.** Demostración inmunohistoquímica de las zonas de linfocitos T y B en el bazo, mostrada en una sección transversal de la región alrededor de una arteriolar. Los linfocitos T en la vaina linfática periarteriolar están teñidos de rojo y los linfocitos B en el folículo están teñidos de verde. (Por cortesía de las Drs. Kathryn Pape and Jennifer Walter, University of Minnesota School of Medicine, Minneapolis.)

que en los ratones, con zonas marginales interna y externa y una zona perifolicular. Los antígenos de la sangre llegan al seno marginal por medio de células dendríticas circulantes o son captados por los macrófagos en la zona marginal. Las disposiciones anatómicas de las APC, los linfocitos B y los linfocitos T en la pulpa blanca esplénica promueven las interacciones requeridas para el desarrollo eficiente de las respuestas

inmunitarias humorales, como se expondrá en el capítulo 11. La segregación de los linfocitos T en las vainas linfáticas periarteriolares y de los linfocitos B en los folículos y las zonas marginales es un proceso muy bien regulado, que depende de la producción de diferentes citocinas y quimiocinas por las células estromales en estas diferentes zonas, análogamente al caso de los ganglios linfáticos. La quimiocina CXCL13 y su receptor CXCR5 son necesarios para la migración del linfocito B a los folículos, y CCL19 y CCL21 y su receptor CCR7 para la migración de los linfocitos T vírgenes a las vainas periarteriolares. La producción de estas quimiocinas por las células estromales no linfáticas se ve estimulada por la citocina linfotóxica.

### Sistemas inmunitarios regionales

*Cada barrera epitelial importante del cuerpo, incluidas la piel y las mucosas digestiva y bronquial, tiene su propio sistema de ganglios linfáticos, estructuras linfáticas no encapsuladas y células inmunitarias distribuidas de forma difusa, que actúan de forma coordinada para proporcionar respuestas inmunitarias especializadas contra los patógenos que atraviesan esas barreras.* El sistema inmunitario asociado a la piel ha evolucionado para responder a una amplia variedad de microbios ambientales. Los componentes del sistema inmunitario asociados a las mucosas digestiva y bronquial se llaman tejido linfático asociado a mucosas (MALT, del inglés *mucosa-associated lymphoid tissue*) y participan en las respuestas inmunitarias a los antígenos y microbios inhalados e ingeridos. La piel y MALT contienen una proporción importante de células de los sistemas inmunitarios innato y adaptativo. Expondremos las características especiales de estos sistemas inmunitarios regionales en el capítulo 13.

### RESUMEN

- \* La organización anatómica de las células y tejidos del sistema inmunitario tiene una importancia fundamental para la generación de respuestas inmunitarias innatas y adaptativas eficaces. Esta organización permite la llegada rápida de células efectoras innatas, como los neutrófilos y los monocitos, a las zonas de infección, y permite a un pequeño número de linfocitos específicos frente a cualquier antígeno localizar y responder de forma eficaz a ese antígeno, independientemente de por dónde se haya introducido.
- \* Las células que realizan la mayoría de las funciones efectoras de las inmunidades innata y adaptativa son los fagocitos (incluidos los neutrófilos y los macrófagos), las APC (incluidos los macrófagos y las células dendríticas) y los linfocitos.
- \* A los neutrófilos, el leucocito sanguíneo más abundante con un núcleo segmentado multilobulado característico y abundantes gránulos lisosómicos en el citoplasma, se les recluta rápidamente en las zonas de infección y lesión tisular, donde realizan sus funciones fagocíticas.
- \* Los monocitos son los precursores circulantes de los macrófagos tisulares. Todos los tejidos contienen macrófagos residentes, que son células fagocíticas que ingieren y matan microbios y células muertas del anfitrión, y secretan citocinas y quimiocinas, que promueven el reclutamiento de leucocitos desde la sangre.
- \* La APC actúa mostrando antígenos para su reconocimiento por los linfocitos y promoviendo la activación

de los linfocitos. Las APC son las células dendríticas, los fagocitos mononucleares y las FDC.

- \* Los linfocitos B y T expresan receptores muy específicos y diversos para el antígeno y son las células responsables de la especificidad y la memoria de las respuestas inmunitarias adaptativas. Los linfocitos NK son una clase diferente de linfocitos que no expresan receptores muy diversos para el antígeno y cuyas funciones participan en gran medida en la inmunidad innata. Muchas moléculas de superficie se expresan de forma diferente en diversos subgrupos de linfocitos, así como en otros leucocitos, y se denominan en función de la nomenclatura CD.
- \* Los linfocitos B y T surgen de un precursor común en la médula ósea. El desarrollo del linfocito B se produce en la médula ósea, mientras que los precursores de los linfocitos T migran al timo y maduran en él. Después de madurar, los linfocitos B y T abandonan la médula ósea y el timo, entran en la circulación y pueblan los órganos linfáticos periféricos.
- \* Los linfocitos B y T vírgenes son linfocitos maduros que no han sido estimulados por el antígeno. Cuando se encuentran con él, se diferencian en linfocitos efectores, que tienen funciones en las respuestas inmunitarias protectoras. Los linfocitos B efectores son células plasmáticas secretoras de anticuerpos. Los linfocitos T efectores son los linfocitos T cooperadores CD4<sup>+</sup> secretadores de citocinas y los CTL CD8<sup>+</sup>.
- \* Parte de la progenie de linfocitos B y T activados por el antígeno se diferencia en células memoria que sobreviven durante períodos largos en un estado de reposo. Estas células memoria son responsables de las respuestas rápidas y potenciadas frente a las exposiciones posteriores al antígeno.
- \* Los órganos del sistema inmunitario pueden dividirse en órganos generadores (médula ósea y timo), donde maduran los linfocitos, y órganos periféricos (ganglios linfáticos y bazo), donde los linfocitos vírgenes son activados por los antígenos.
- \* La médula ósea contiene las células troncales para todas las células sanguíneas, incluidos los linfocitos, y es el lugar de maduración de todos estos tipos celulares, excepto los linfocitos T, que maduran en el timo.
- \* El líquido extracelular (linfa) se drena constantemente de los tejidos a través de linfáticos hacia los ganglios linfáticos y, finalmente, a la sangre. Los antígenos microbianos se transportan de forma soluble y dentro de células dendríticas de la linfa hasta los ganglios linfáticos, donde son reconocidos por los linfocitos.
- \* Los ganglios linfáticos son órganos linfáticos secundarios encapsulados localizados por todo el cuerpo a lo largo de los linfáticos, donde los linfocitos B y T vírgenes responden a los antígenos que recogen la linfa de los tejidos periféricos. El bazo es un órgano encapsulado que hay en la cavidad abdominal, donde se eliminan de la circulación las células sanguíneas viejas u opsonizadas y en el que los linfocitos responden a los antígenos de transmisión hemática. Los ganglios linfáticos y la pulpa blanca del bazo están organizados en zonas de linfocitos B (los folículos) y zonas de linfocitos T. Las zonas de linfocitos T también son los lugares de residencia de las células dendríticas maduras, que son las APC especializadas en la activación de los linfocitos T vírgenes. Las FDC residen en las zonas de linfocitos B y sirven para activar a los linfocitos B durante las respuestas inmunitarias humorales a los antígenos

proteínicos. El desarrollo de los tejidos linfáticos secundarios depende de citocinas y células inductoras del ganglio linfático.

### LECTURAS RECOMENDADAS

#### Células del sistema inmunitario

- Geissmann F, MG Manz, S Jung, MH Sieweke, M Merad, and K Ley. Development of monocytes, macrophages, and dendritic cells. *Science* 327:656-661, 2010.
- Schluns KS, and L Lefrançois. Cytokine control of memory T-cell development and survival. *Nature Reviews Immunology* 3:269-279, 2003.
- Surh CD, and J Sprent. Homeostasis of naive and memory T cells. *Immunity* 29:848-862, 2008.

#### Tejidos del sistema inmunitario

- Lane P, M-Y Kim, D Withers, F Gaspal, V Bekiaris, G Desanti, M Khan, F McConnell, and G Anderson. Lymphoid tissue inducer cells in adaptive CD4 T cell dependent responses. *Seminars in Immunology* 20:159-163, 2008.
- Mebius RE, and G Kraal. Structure and function of the spleen. *Nature Reviews Immunology* 5:606-616, 2005.
- Mueller SN, and RN Germain. Stromal cell contributions to the homeostasis and functionality of the immune system. *Nature Reviews Immunology* 9:618-629, 2009.
- Ruddle NH, and EM Akirav. Secondary lymphoid organs: responding to genetic and environmental cues in ontogeny and the immune response. *Journal of Immunology* 183:2205-2212, 2009.
- Von Andrian UH, and TR Mempel. Homing and cellular traffic in lymph nodes. *Nature Reviews Immunology* 3:867-878, 2003.