



**Mi Universidad**

**Ensayo**

*Ramón de Jesús Aniceto Mondragón*

*Parcial II*

*Fisiopatología I*

*Dr. Gerardo Cancino Gordillo*

*Medicina Humana*

*Segundo Semestre*

*Comitán de Domínguez, Chiapas a 26 de abril de 2024*

## CELULAS DEL SISTEMA INMUNITARIO

El sistema inmunitario, compuesto por células tanto del sistema innato como del adaptativo, despliega su acción tanto en la sangre y la linfa como en los tejidos del cuerpo. Su función principal es combatir los microorganismos invasores, pero para hacerlo enfrenta diversos retos. En primer lugar, debe responder rápidamente ante la presencia de pequeñas cantidades de múltiples tipos de microorganismos o agentes extraños, los cuales pueden ingresar al cuerpo en cualquier punto. En segundo lugar, en el caso de la respuesta inmunitaria adaptativa, solo hay unos pocos linfocitos específicos que pueden reconocer y atacar un antígeno particular. Y en tercer lugar, los efectores del sistema inmunitario adaptativo, como los anticuerpos y los linfocitos T, deben poder encontrar y destruir microorganismos incluso en áreas distantes a donde se activó la respuesta inmunitaria. Las células especializadas en las respuestas inmunitarias, tanto innatas como adaptativas, incluyen fagocitos, células dendríticas, linfocitos específicos de antígeno y otros tipos de leucocitos que trabajan en conjunto para eliminar los antígenos. Estas células se clasifican generalmente en dos grupos principales: las células mielocíticas, que abarcan los fagocitos y la mayoría de las células dendríticas; y las células linfocíticas, que comprenden todos los linfocitos. Para distinguir entre diferentes tipos de células inmunitarias, se utilizan proteínas de membrana específicas. Por ejemplo, los linfocitos T cooperadores expresan la proteína CD4, mientras que la mayoría de los linfocitos T citotóxicos expresan la proteína CD8. Además, todas las células inmunitarias presentan una variedad de proteínas y carbohidratos en su superficie que pueden identificarse mediante el sistema de marcadores CD. Aunque originalmente diseñados para identificar subtipos de leucocitos, los marcadores CD se encuentran presentes en todas las células del cuerpo, lo que facilita la identificación y clasificación de las células del sistema inmunitario y su función en las respuestas defensivas del organismo. Los fagocitos, como los neutrófilos y los macrófagos, son células especializadas cuya función principal es la ingestión y destrucción de microorganismos y tejidos dañados. Su respuesta inmunitaria sigue una secuencia de pasos que incluye el reclutamiento a las zonas de infección, el reconocimiento y activación por parte de los microorganismos, la fagocitosis (ingestión de los microorganismos) y la destrucción de los microorganismos ingeridos. Tanto los neutrófilos como los monocitos sanguíneos, que se

transforman en macrófagos después de entrar en los tejidos, se originan en la médula ósea, circulan en la sangre y son reclutados a las áreas inflamadas. Aunque ambos tipos celulares realizan la fagocitosis, presentan diferencias significativas en su funcionamiento. Los neutrófilos responden de manera más rápida y tienen una vida corta una vez que ingresan a los tejidos, mientras que los macrófagos tisulares pueden mantenerse activos durante períodos más prolongados. Los neutrófilos dependen principalmente de reorganizaciones del citoesqueleto y la activación de enzimas para montar respuestas rápidas, mientras que los macrófagos se basan más en la transcripción génica inducida y la expresión de proteínas para su actividad prolongada. Esta distinción funcional entre neutrófilos y macrófagos resalta la importancia de ambos tipos celulares en la respuesta inmunitaria, donde los neutrófilos desempeñan un papel crucial en las primeras etapas de la defensa contra la infección, mientras que los macrófagos mantienen una actividad sostenida para eliminar los microorganismos y tejidos dañados durante un período más prolongado. Los neutrófilos son la población más abundante de leucocitos circulantes y desempeñan un papel central en las reacciones inflamatorias del organismo. Estas células se caracterizan por su forma esférica, con un diámetro de alrededor de 12 a 15  $\mu\text{m}$ , y presentan un núcleo segmentado en tres a cinco lobulillos conectados, lo que les confiere el nombre de leucocitos polimorfonucleares. Su citoplasma contiene dos tipos de gránulos rodeados de membrana. Los gránulos específicos, que constituyen la mayoría, están cargados de enzimas como lisozima, colagenasa y elastasa. Estos gránulos no se tiñen intensamente con tinciones básicas ni ácidas, lo que los distingue de otros leucocitos con gránulos circulantes, como basófilos y eosinófilos. Los neutrófilos se producen en la médula ósea a partir de precursores que también originan monocitos circulantes. Su producción es activada por factores estimuladores de colonias de granulocitos y granulocitos-macrófagos. Un adulto produce más de cien mil millones de neutrófilos al día, y cada uno circula en la sangre durante varias horas hasta cinco días antes de morir. Estas células tienen la capacidad de migrar rápidamente hacia los sitios de infección tras la entrada de microorganismos. Una vez en los tejidos, los neutrófilos actúan durante uno o dos días y luego la mayoría muere. Su principal función es fagocitar microorganismos, especialmente aquellos opsonizados, así como productos de células necrosadas, y destruirlos en los fagosomas. Además de su

función fagocítica, los neutrófilos pueden secretar el contenido de sus gránulos y expulsar el contenido nuclear, formando trampas extracelulares de neutrófilos. Estas trampas sirven para inmovilizar y matar microorganismos extracelulares, aunque también pueden dañar tejidos sanos. El sistema fagocítico mononuclear engloba a células circulantes provenientes de la médula ósea, llamadas monocitos, muchos de los cuales se convierten en macrófagos al migrar hacia los tejidos. Los monocitos sanguíneos son reclutados eficientemente hacia áreas de infección o lesión en los tejidos, siendo la principal fuente de macrófagos en los focos inflamatorios. Los macrófagos poseen la capacidad de autorrenovarse, lo que les permite mantener números estables en el organismo. Además, pueden asumir fenotipos especializados dependiendo del órgano en el que se encuentren. Ejemplos de esto incluyen las células de Kupffer en el hígado, los macrófagos alveolares en los pulmones y las células micro gliales en el cerebro. En condiciones de equilibrio, los monocitos sanguíneos son reclutados a un ritmo bajo hacia los tejidos sanos, donde se diferencian en macrófagos residentes en los tejidos. Este proceso de diferenciación de monocitos a macrófagos tisulares complementa la autorrenovación de las células de origen fetal y contribuye a la variación en la proporción de macrófagos residentes en diferentes tejidos. Los monocitos, con diámetros que oscilan entre 10 y 15  $\mu\text{m}$ , presentan núcleos en forma de riñón y un citoplasma finamente granular que contiene lisosomas, vacuolas fagocíticas y filamentos del citoesqueleto. Aunque todos los monocitos humanos expresan moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad clase II, CD11b y CD86, así como los monocitos murinos expresan CD115, CD11b y CD64, estas células son heterogéneas y se dividen en distintas subpoblaciones según marcadores de superficie celular y funciones, pero no por su forma. En humanos y ratones, la subpoblación más común de monocitos, conocida como monocitos clásicos o inflamatorios (que constituyen el 90-95%), se caracteriza por su capacidad para producir abundantes mediadores inflamatorios, ser fagocíticos y ser reclutados rápidamente a sitios de infección o lesión tisular. La segunda subpoblación, denominada monocitos no clásicos (que comprenden el 5-10% de los monocitos sanguíneos), se recluta en tejidos después de una infección o lesión y puede contribuir a la reparación. Los monocitos clásicos/inflamatorios suelen distinguirse de los monocitos no clásicos por su expresión relativamente alta de CD14 en humanos o Ly6C y CCR2 en

ratones. Se ha observado que algunos monocitos no clásicos patrullan las superficies endoteliales, donde eliminan micropartículas lumbales y pueden participar en la eliminación de microbios circulantes y en la reparación de defectos en la barrera endotelial. Los macrófagos derivados de monocitos desempeñan un papel crucial en la defensa del organismo al ingerir microbios mediante la fagocitosis y posteriormente destruirlos. Además, actúan como células centinelas en los tejidos, detectando la presencia de microorganismos y respondiendo mediante la secreción de citocinas que inician y amplifican la respuesta protectora contra ellos. Cuando los macrófagos engullen microorganismos, pueden ser inducidos por moléculas microbianas para experimentar una forma inflamatoria de muerte llamada piroptosis, generalmente debido a la activación del inflammasoma, un complejo enzimático citoplasmático. También tienen la capacidad de ingerir células necrosadas del hospedador, como las que mueren en los tejidos debido a toxinas, traumatismos o interrupciones del flujo sanguíneo, así como neutrófilos que mueren después de acumularse en sitios de infección. Además, los macrófagos pueden reconocer y ingerir específicamente células que mueren por apoptosis, como los neutrófilos apoptóticos, en un proceso conocido como eferocitosis. Actúan como células presentadoras de antígenos (APC), presentando fragmentos de proteínas antigénicas a los linfocitos T y activando los linfocitos T reclutados hacia los sitios de lesión o infección, lo cual es crucial en la fase efectora de las respuestas inmunitarias mediadas por linfocitos T. Además de su función inmunitaria, los macrófagos promueven la reparación de tejidos dañados estimulando el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos (angiogénesis) y la síntesis de matriz extracelular rica en colágeno (fibrosis). Estas funciones son mediadas por citocinas secretadas por los propios macrófagos, que actúan sobre diversas células tisulares. A diferencia de los neutrófilos, los macrófagos derivados de monocitos pueden responder a los microbios casi tan rápidamente, pero tienen una mayor capacidad de supervivencia en áreas inflamatorias y pueden experimentar divisiones celulares en dichas zonas. Esto subraya su importancia tanto en la respuesta inmunitaria inicial como en la posterior resolución de la inflamación y la reparación tisular. Los macrófagos se activan al reconocer diversas moléculas microbianas y del hospedador, uniéndose a receptores específicos en su superficie, como los receptores tipo Toll (TLR). Además, pueden activarse al unirse a opsoninas en la

superficie de los microbios. Estos procesos están mediados por receptores de membrana plasmática. En la inmunidad adaptativa, las citocinas de los linfocitos T y proteínas de membrana también activan las funciones antimicrobianas de los macrófagos. Los macrófagos pueden adquirir diferentes capacidades funcionales según los estímulos a los que se exponen. Los mastocitos, basófilos y eosinófilos son células fundamentales en las respuestas inmunitarias, tanto innatas como adaptativas. Comparten la característica de tener gránulos citoplasmáticos cargados con diversos mediadores inflamatorios y antimicrobianos, que se liberan cuando las células se activan. Además, estas células están implicadas en respuestas inmunitarias dirigidas a proteger contra helmintos y en reacciones que causan enfermedades alérgicas. Los mastocitos, células originadas en la médula ósea, se encuentran en mayor cantidad en la piel y los epitelios mucosos. Cuando se activan, liberan numerosos mediadores inflamatorios potentes que protegen contra las infecciones por helmintos parásitos o desencadenan síntomas de enfermedades alérgicas. Varios estímulos pueden desencadenar la activación de los mastocitos, llevándolos a liberar el contenido de sus gránulos citoplasmáticos en el espacio extravascular, así como a sintetizar y liberar citocinas y mediadores inflamatorios lipídicos. La histamina liberada, junto con otros mediadores, promueve cambios en los vasos sanguíneos que resultan en inflamación. Los mastocitos expresan en su membrana receptores de alta afinidad para un tipo de anticuerpo llamado IgE, los cuales suelen cubrir su superficie. Además, estos mastocitos pueden activarse al reconocer productos microbianos, independientemente de la presencia de IgE, funcionando, así como centinelas tisulares del sistema inmunitario. Los basófilos son granulocitos sanguíneos que comparten muchas similitudes estructurales y funcionales con los mastocitos. Aunque normalmente no se encuentran en los tejidos, pueden ser reclutados en algunas zonas inflamatorias. Al igual que los mastocitos, los basófilos contienen gránulos que se tiñen con pigmentos básicos y son capaces de sintetizar muchos de los mismos mediadores que los mastocitos. Los basófilos también expresan receptores para la IgE y pueden activarse cuando el antígeno se une a la IgE. Sin embargo, dado que el número de basófilos en los tejidos es bajo, su papel exacto en la defensa del organismo y en las reacciones alérgicas aún no está completamente claro. Los eosinófilos son granulocitos que poseen gránulos citoplasmáticos que contienen enzimas capaces de dañar las paredes

celulares de los parásitos, aunque también pueden ocasionar daños en los tejidos del huésped. Estas células derivan de la médula ósea y circulan por la sangre, desde donde son reclutadas hacia los tejidos. La maduración de los eosinófilos es promovida por citocinas como el factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), la interleucina 3 (IL-3) y la interleucina 5 (IL-5), que actúan sobre los precursores mielocíticos. Algunos eosinófilos se encuentran normalmente en los tejidos periféricos, especialmente en los revestimientos mucosos de las vías respiratoria, digestiva y genitourinaria. Su número puede aumentar debido a su reclutamiento desde la sangre en el contexto de procesos inflamatorios. Las células dendríticas (DC) son células residentes y circulantes que detectan la presencia de microbios, iniciando así reacciones de defensa inmunitaria innata. Además, capturan proteínas microbianas para presentarlas a los linfocitos T, dando inicio a las respuestas inmunitarias adaptativas. Estas células reciben su nombre debido a las proyecciones membranosas largas que poseen, similares a las dendritas de las neuronas. La mayoría de las células dendríticas están ampliamente distribuidas en los tejidos linfáticos, así como en los epitelios de las mucosas y en el parénquima de diversos órganos. Su localización en los epitelios y en los tejidos por los que ingresan los microorganismos, su capacidad para capturar antígenos y transportarlos hasta los ganglios linfáticos donde circulan los linfocitos T vírgenes, así como su rápida respuesta ante los microorganismos, las convierten en células únicas en el sistema inmunitario. Las células dendríticas actúan como centinelas de la infección, desencadenando la respuesta inmunitaria innata. Además, conectan las respuestas inmunitarias con el desarrollo de respuestas inmunitarias adaptativas, desempeñando así un papel crucial en la coordinación de la respuesta inmunitaria en su conjunto. Los linfocitos, pilares de la inmunidad adaptativa, exhiben una diversidad fenotípica y funcional clave para la defensa del organismo. Se clasifican en linfocitos B y linfocitos T, cada uno con subpoblaciones especializadas. Los linfocitos B, principalmente ubicados en los tejidos linfáticos, generan anticuerpos específicos contra antígenos. Entre ellos, los linfocitos B foliculares destacan por su papel en la producción de anticuerpos de alta afinidad y en la formación de células de memoria. Por otro lado, los linfocitos T, generados en el timo, desempeñan funciones cruciales en la inmunidad celular, incluida la activación de otras células inmunitarias y la destrucción de células infectadas. Este complejo sistema de linfocitos

colabora de manera coordinada para garantizar una respuesta inmunitaria adaptativa efectiva frente a una amplia gama de agentes patógenos y amenazas externas. Los linfocitos de memoria son vitales para la inmunidad a largo plazo. Su capacidad de persistir en el organismo durante períodos prolongados ya sea en circulación o establecidos en tejidos linfáticos y no linfáticos, es fundamental para una respuesta inmunitaria efectiva ante futuras exposiciones al mismo antígeno. Esta persistencia garantiza una rápida y robusta respuesta inmunitaria en caso de reinfección, lo que mejora la capacidad del cuerpo para combatir patógenos recurrentes. En el contexto de la vacunación, la formación de linfocitos de memoria es esencial, ya que proporciona una protección duradera contra enfermedades específicas sin necesidad de una reinfección completa. El sistema inmunitario innato está compuesto por varias células derivadas de la médula ósea que poseen funciones efectoras similares a las de los linfocitos T pero carecen de receptores para el antígeno de los linfocitos T. Las células NK (natural killer) son células citotóxicas presentes en la sangre y en varios tejidos linfáticos que juegan un papel importante en la defensa temprana contra microorganismos patógenos y en la eliminación de células estresadas o dañadas del hospedador. Por otro lado, las células linfoides innatas (ILC) son un grupo diverso de células que producen citocinas similares a las de los linfocitos T cooperadores CD4+, y se dividen en tres subpoblaciones principales según las citocinas que secretan. A diferencia de las células NK, las ILC son más abundantes en los tejidos, especialmente en los tejidos mucosos como los pulmones y los intestinos. Ambas, células NK e ILC, comparten un progenitor linfocítico común en la médula ósea y expresan varios marcadores y factores de transcripción específicos de linaje. Las células inductoras del tejido linfático son un tipo especializado de ILC que produce citocinas esenciales para la formación de tejidos linfáticos secundarios organizados. El sistema inmunitario es de vital importancia en la respuesta dada por el organismo, desde la detección de un agente extraño hasta la respuesta multidisciplinaria por parte de las células de nuestro sistema. Desde la acción de una célula, hasta el mejoramiento y recuperación de la homeostasis.

Referencia bibliográfica:

- I. Abul K. Abbas, Andrew H. Lichtman y Shiv Pillai. (2022) Inmunología celular y molecular, 10.<sup>a</sup> edición, Ed. ©Elsevier España. (pp. 13-30).