

Organización General Del Sistema Inmune: Células y Órganos

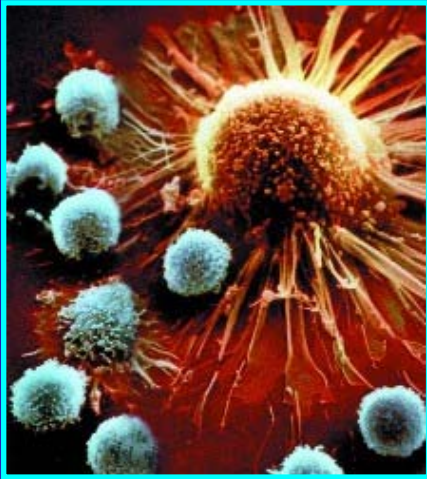
1

María Inés Becker C Ph.D.
Inmunología Básica

Facultad de Ingeniería
Universidad de Chile

Agosto 2005

EL SISTEMA INMUNE RESPONDE DE DIFERENTES FORMAS

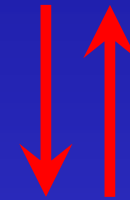


*Célula cancerosa
rodeada de linfocitos*



*Glóbulos rojos infectados con
Plasmodium falciparum
(Malaria)*

RESPUESTA INNATA

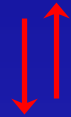


RESPUESTA ADAPTATIVA

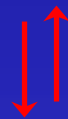
COMPONENTES DEL SISTEMA INMUNE DE VERTEBRADOS



Células



Tejidos

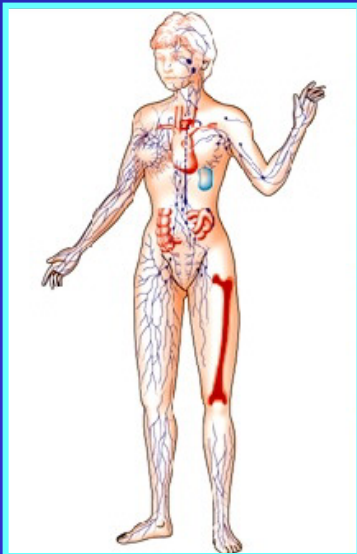


*Órganos

Sistema de
vasos
linfáticos



Sistema
circulatorio



ORGANOS CENTRALES

Médula ósea
Timo

ORGANOS PERIFÉRICOS

Adenoides
Amígdalas
Ganglios linfáticos
Bazo
Apéndice
Placas de Peyer
BALT (Tejido linfático asociado a bronquios)
GALT (Tejido linfático asociado a intestino)
SALT (Tejido linfático asociado a la piel)

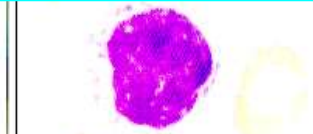
EN LAS RESPUESTAS INMUNES PARTICIPA UN CONJUNTO DE CÉLULAS MUY ESPECIALIZADAS



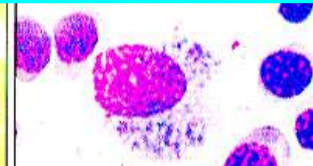
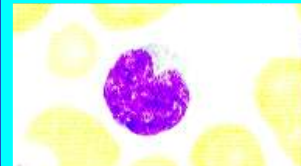
Monocito



Macrofago



Linfocito pequeño **Linfocito granular**



Neutrofilo



Eosinofilo



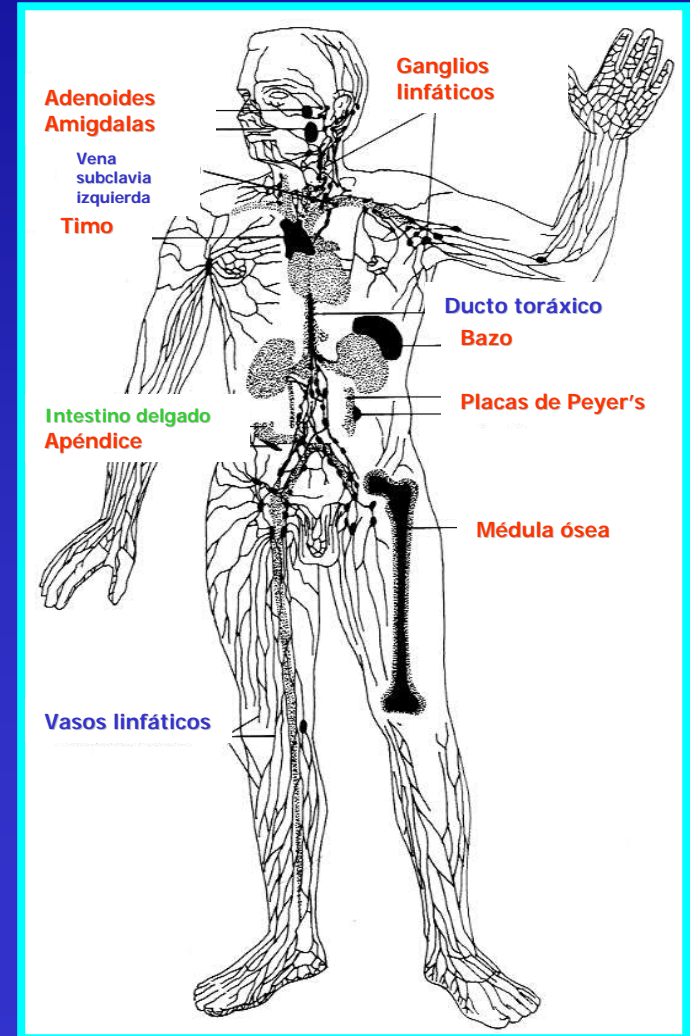
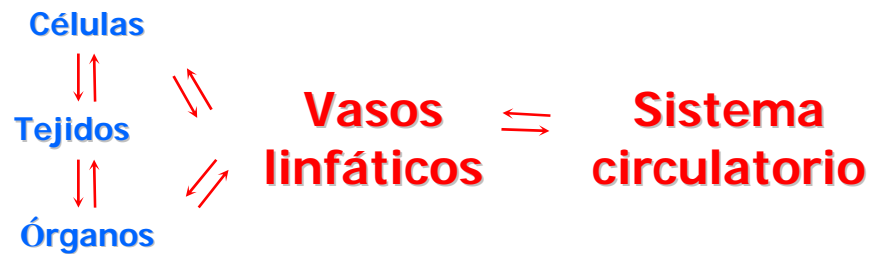
Basófilo



Célula cebada



LOS ORGANOS Y TEJIDOS DEL SISTEMA INMUNE ESTÁN INTERCONECTADOS POR VASOS



LAS CÉLULAS DEL SISTEMA INMUNE

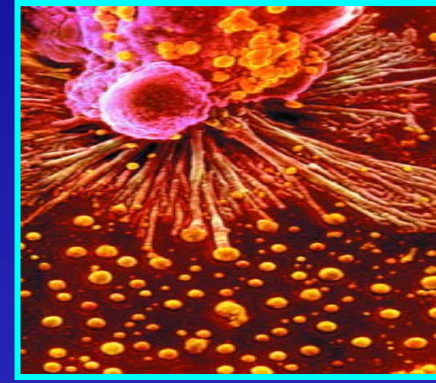
- ¿ Quiénes son ?
- ¿ Cómo son ?
- ¿ Que hacen ?
- ¿ Cual es su origen ?
- ¿ Dónde se diferencian ?
- ¿ Como se identifican ?



Macrófago fagocitando bacterias

RESPUESTA INMUNE INNATA

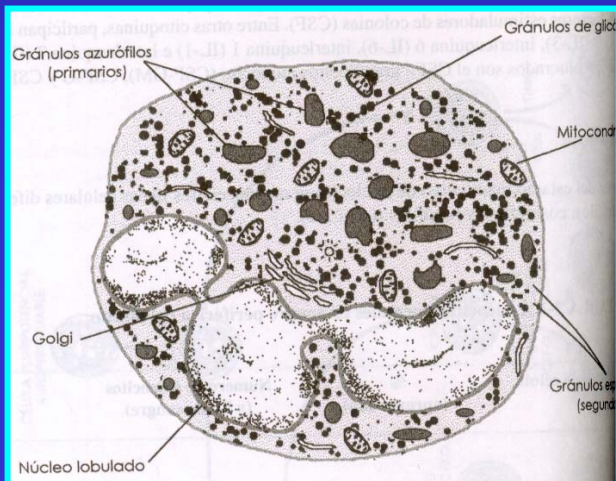
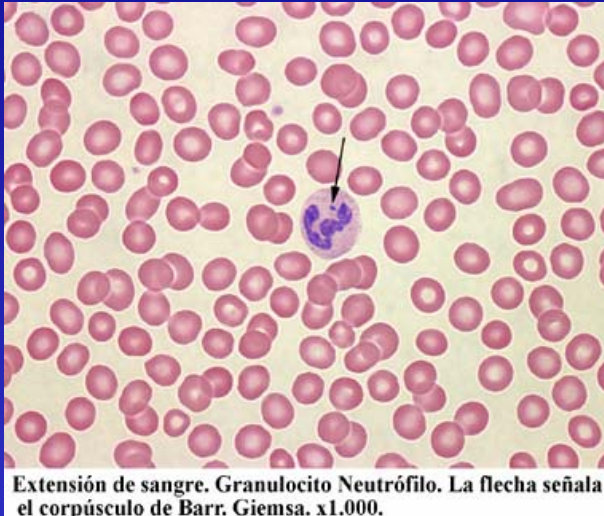
Primera línea de defensa contra patógenos



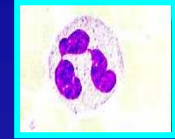
- ✓ Se basa en la activación de células fagocíticas (monocitos/macrófagos y neutrófilos) y del complemento
- ✓ Acción inmediata, aunque hay algunos inducibles (células NK y mediadores de inflamación, entre otros).
- ✓ No es específica

CELULAS FAGOCITICAS

Microscopía de luz



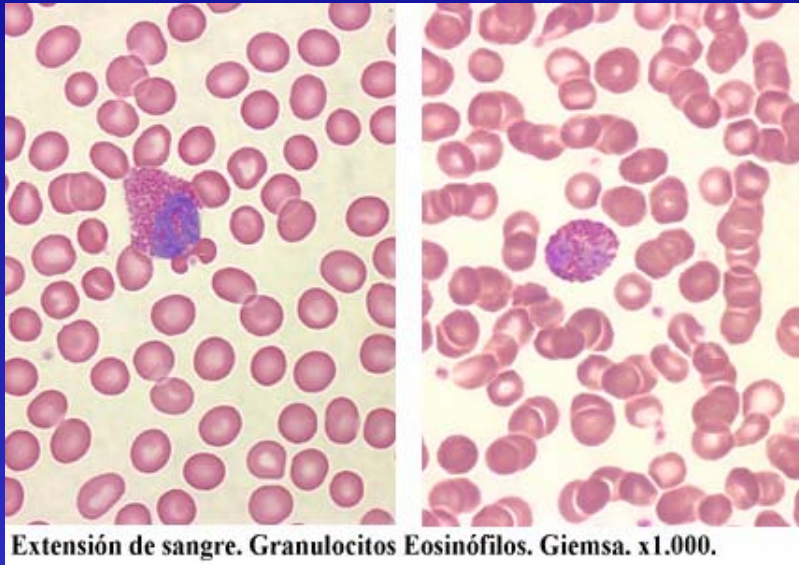
Neutrófilos



- ✓ **Adultos:** 65% de leucocitos ($4-10 \times 10^9/L$ sangre)
- ✓ **Gránulos 1^{ros},** pocos en células maduras, contienen enzimas microbidas: peroxidasa, lizosima y otras.
- ✓ **Gránulos 2^{ros},** más abundantes en células maduras, contienen enzimas proteolíticas: lizosima, FAL, y otras.
- ✓ **Circulan 7 h y luego van a los tejidos, viven 2-3 días**
- ✓ **Función:** Migran al foco infeccioso y fagocitan
- ✓ **Quimiotáxis**
- ✓ **Migración:** a través de endotelios vía MAC
- ✓ **Activación de mecanismos bactericidas**

CELULAS FAGOCÍTICAS

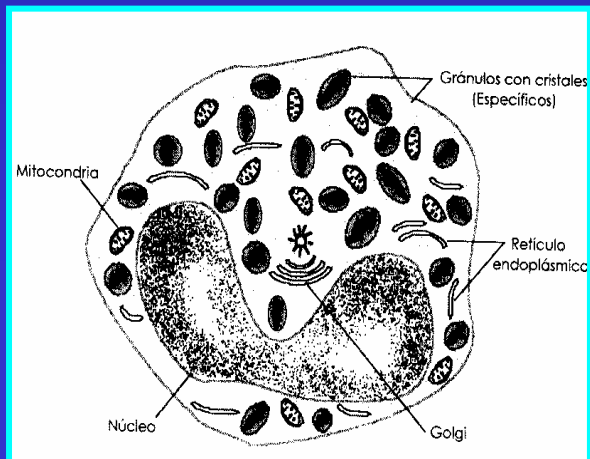
Microscopía de luz



Eosinófilos

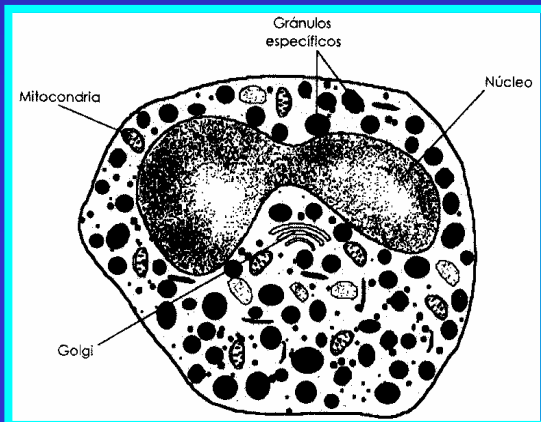
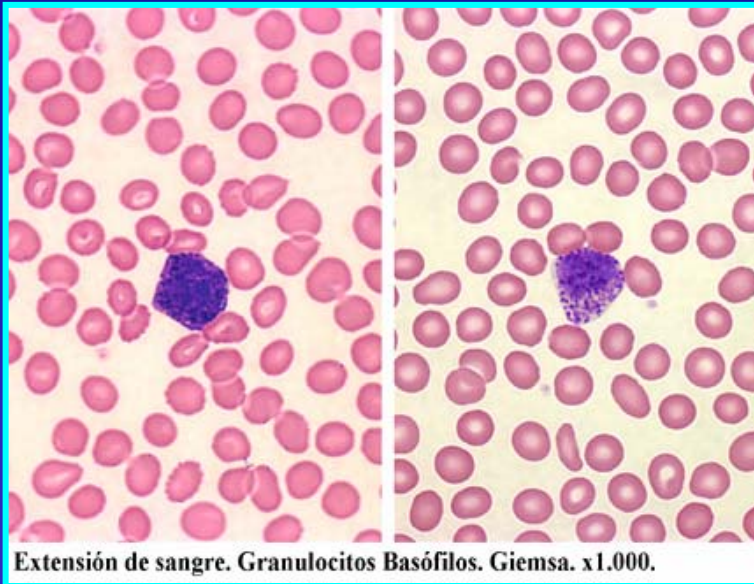


- ✓ 2-5% de leucocitos sanguíneos
- ✓ Circulan 30 min y van a tejidos
- ✓ Tinción con hematoxilina-eosina: gránulos rojizos: material cristalino con proteínas básicas y enzimas hidrolíticas
- ✓ Destrucción parásitos cubiertos con Anticuerpos
- ✓ Quimiotaxis : factores liberados por linfocitos T, células cebadas y basófilos

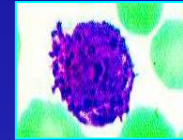


CELULAS FAGOCÍTICAS

Microscopía de luz



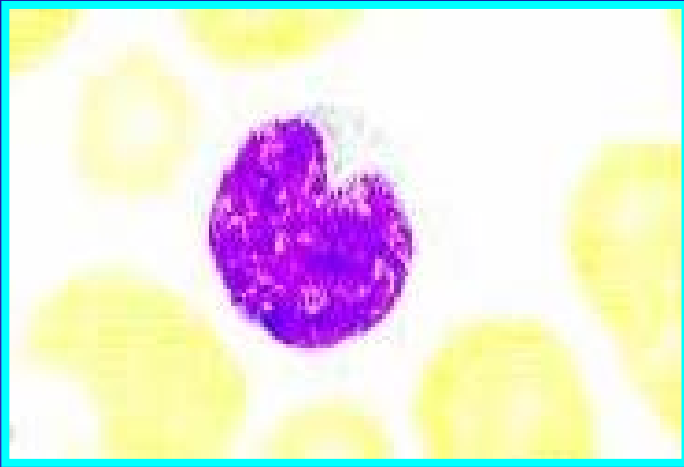
Basófilos



- ✓ Menos 1% células sanguíneas
- ✓ Contienen gránulos que poseen histamina, heparina y serotonina.
- ✓ Más que fagocitosis hacen exocitosis
- ✓ Tinción con May Grunwald Giemsa: gránulos azul-violeta

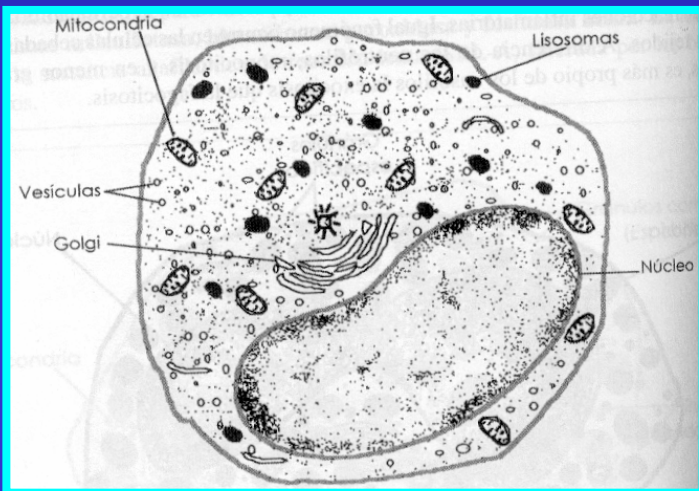
CELULAS FAGOCITICAS

Microscopía de luz



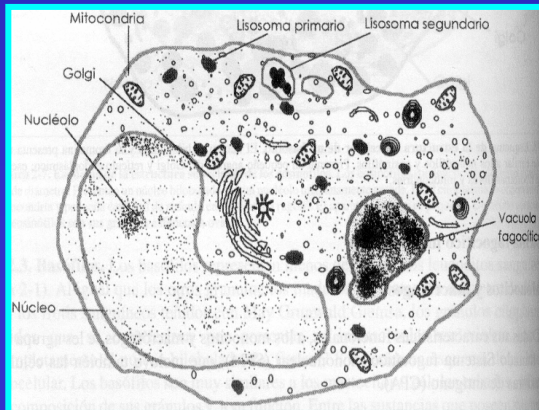
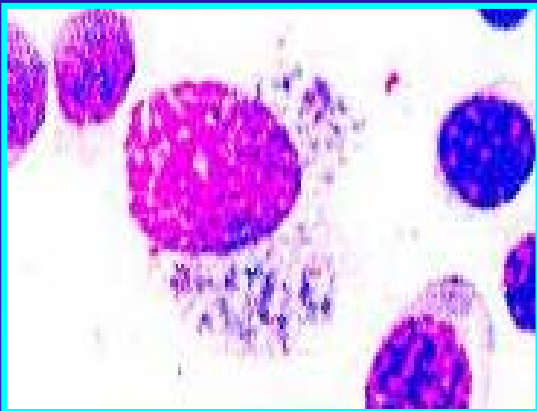
Monocitos

- ✓ 4-10% células sangre
- ✓ Precursor de los macrófagos tisulares
- ✓ 4-10% células sangre
- ✓ Gránulos citoplasmáticos azurófilos: hidrolasas ácidas
- ✓ Dan origen a los macrófagos



CELULAS FAGOCÍTICAS

Microscopía de luz



Macrófagos

- ✓ Mayor tamaño que monocitos
- ✓ Gran capacidad fagocítica y microbicida
- ✓ Opsonización



RESPUESTAS ALÉRGICAS

Microscopía de luz



Células cebadas

✓ Liberación de histamina

Células Natural Killer (NK)

"Asesinas naturales"

Microscopía de luz

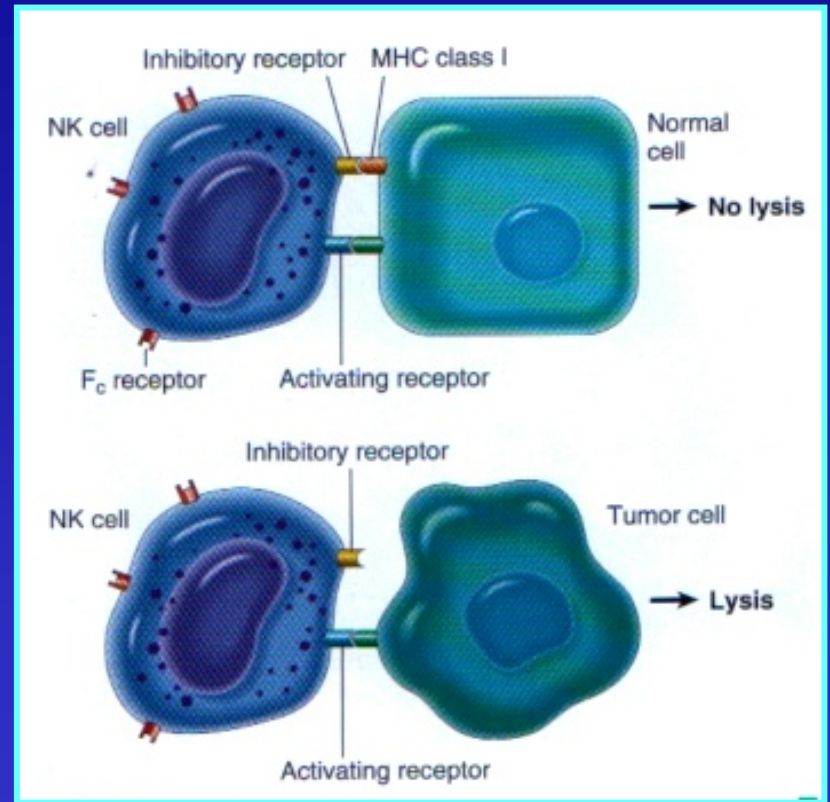
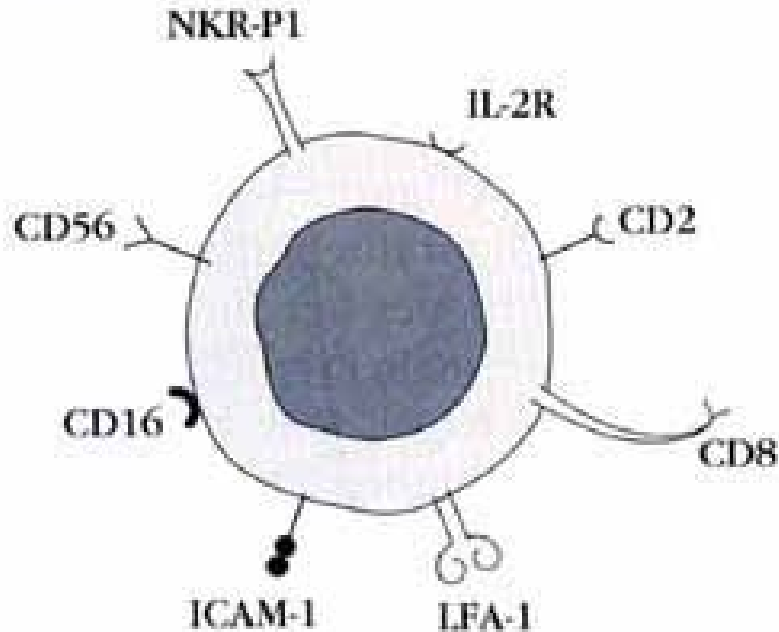


- **Cantidad** : Representan entre el 5 a 10% de linfocitos periféricos
- **Morfología** : Más granulosa que los linfocitos T granulares
- **Función** : Reconoce y mata células tumorales y células infectadas con virus y algunas células normales por citotoxicidad directa o por anticuerpos
- **Marcadores** : No posee receptor específico para antígenos

Células Natural Killer (NK)

"Asesinas naturales"

Marcadores de superficie



Reconocen las células propias a través de un receptor que se une a moléculas clase I del MHC para inhibir sus acción citolítica

MONOCITOS + MACRÓFAGOS + CELULAS PRESENTADORAS ANTÍGENO: SISTEMA RETICULO ENDOTELIAL

Control

**Inyección intravenosa
de partículas de carbón**

Sacrificio a los 5 minutos



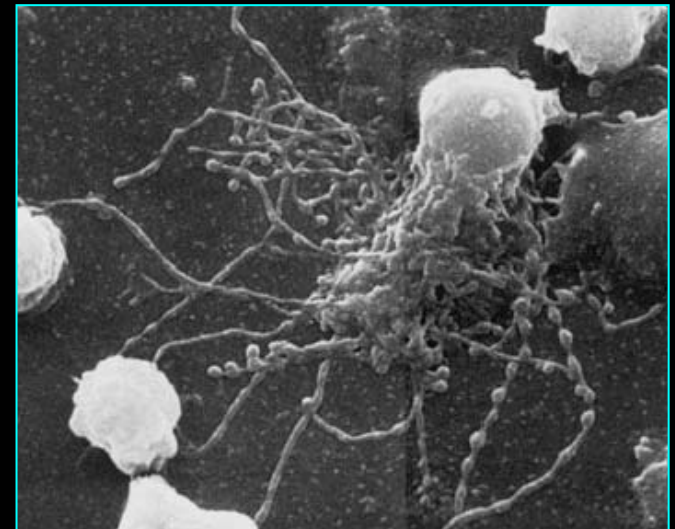
CELULAS PRESENTADORAS DE ANTÍGENO

Población heterogénea de células:

- Piel : Células de Langerhans
- Ganglios : Células foliculares dendríticas
- Timo : Células foliculares interdigitantes

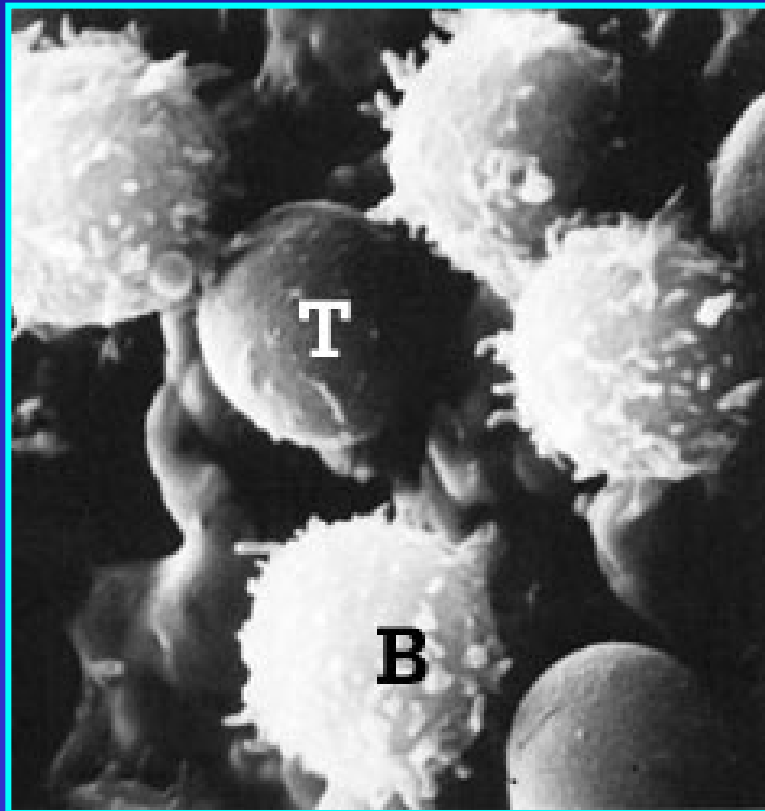
- **Presentan prolongaciones citoplasmáticas dendríticas**
- **Expresan gran cantidad de moléculas MHC tipo II**
- **Son excelentes presentadores de antígenos**

Célula dendrítica presentadora de antígeno



RESPUESTA INMUNE ESPECIFICA (ó *Adaptativa*)

Se basa en la activación clonal de linfocitos T y B



CARACTERÍSTICAS DE LA RESPUESTA INMUNE ADAPTATIVA

- ✓ *Se basa en la activación clonal de linfocitos T y B*
- ✓ *Requiere **tiempo***
- ✓ *Es **específica***
- ✓ ***Presentación de antígeno**, por ellas mismas (linfocitos B) ó por células accesorias*



LINFOCITOS

Linfocito pequeño

- ✓ Tamaño pequeño
- ✓ Cromatina condensada
- ✓ Escaso citoplasma
- ✓ Poseen receptor de antígeno

Microscopía electrónica

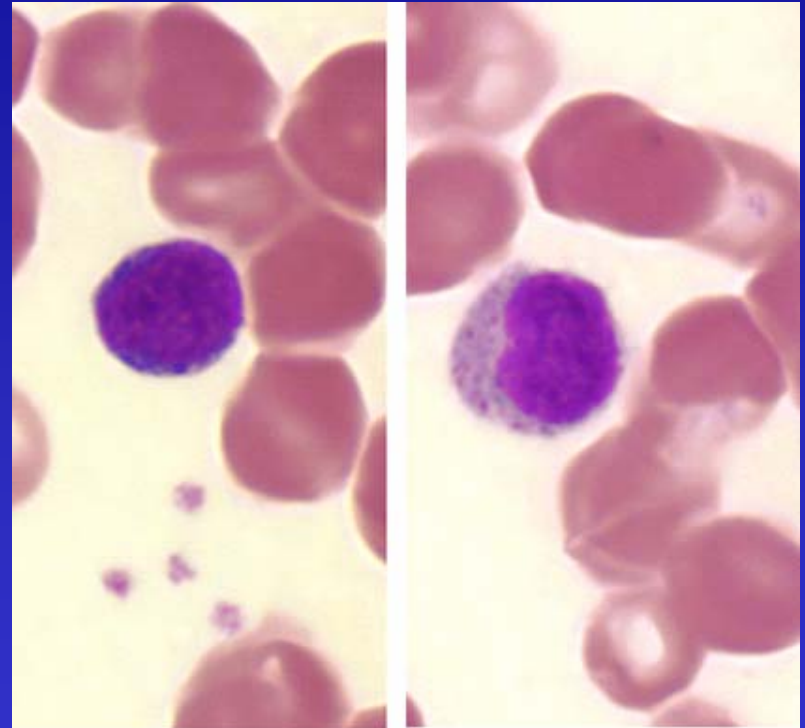
Transmisión



Barrido

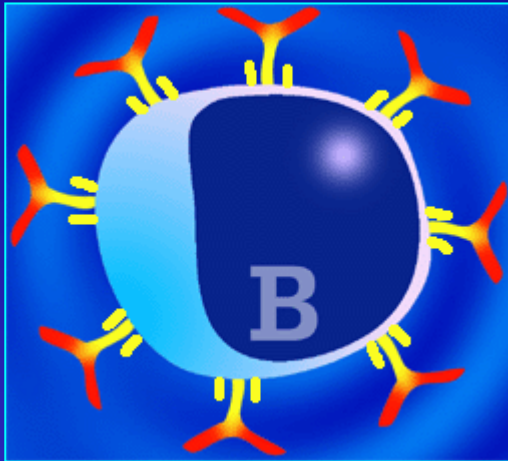


Microscopía de luz



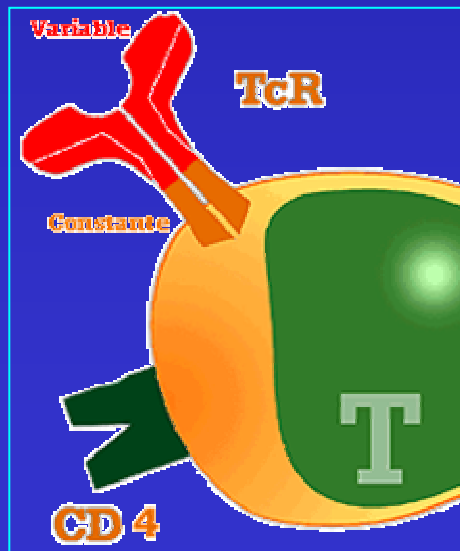
Extensión de sangre. Linfocitos. Giemsa. x1.600.

TIPOS DE RESPUESTA ADAPTATIVA SEGUN LAS CÉLULAS INVOLUCRADAS



Respuesta inmune humoral

Son las únicas células que secretan anticuerpos



Respuesta inmune celular

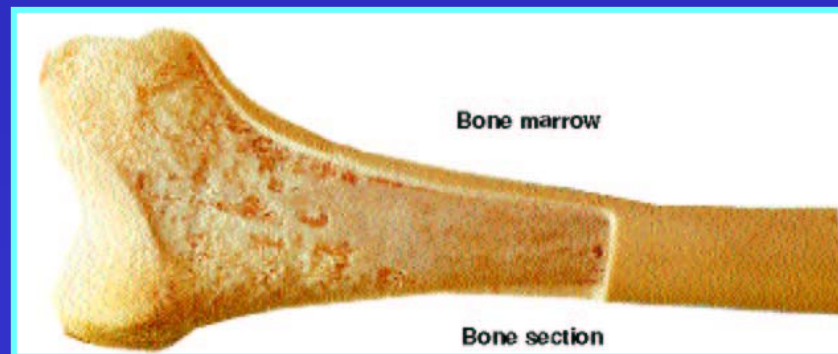
ORIGEN DE LAS CÉLULAS DEL SISTEMA INMUNE

FETAL

Célula troncal hematopoyética localizada en las **Paredes Saco Vitelino** y más tarde en el **Hígado**

RECIEN NACIDO Y ADULTO

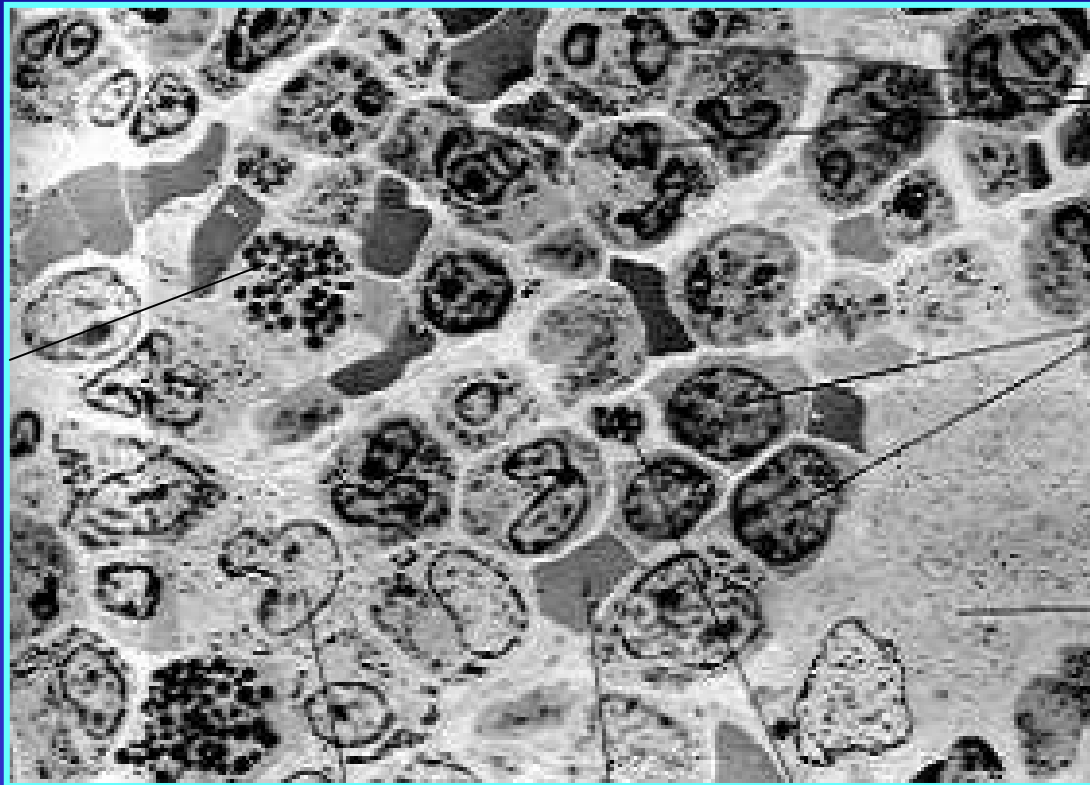
Célula troncal hematopoyética localizada en la **Médula Osea** de huesos largos



Fémur

ESTRUCTURA DE LA MEDULA OSEA

¿Cual es la células troncal hematopoyética ?



Eosinófilo
inmaduro

Neutrófilos
inmaduros

Precursores
de
Eritrocitos

Megacariocitos
inmaduros

Monocitos
inmaduros

Eritrocitos

Linfocitos
inmaduros

Microscopía electrónica, bajo aumento, corte de médula osea

PROPIEDADES DE LA CÉLULA TRONCAL HEMATOPOYÉTICA

Concepto: Linaje celular

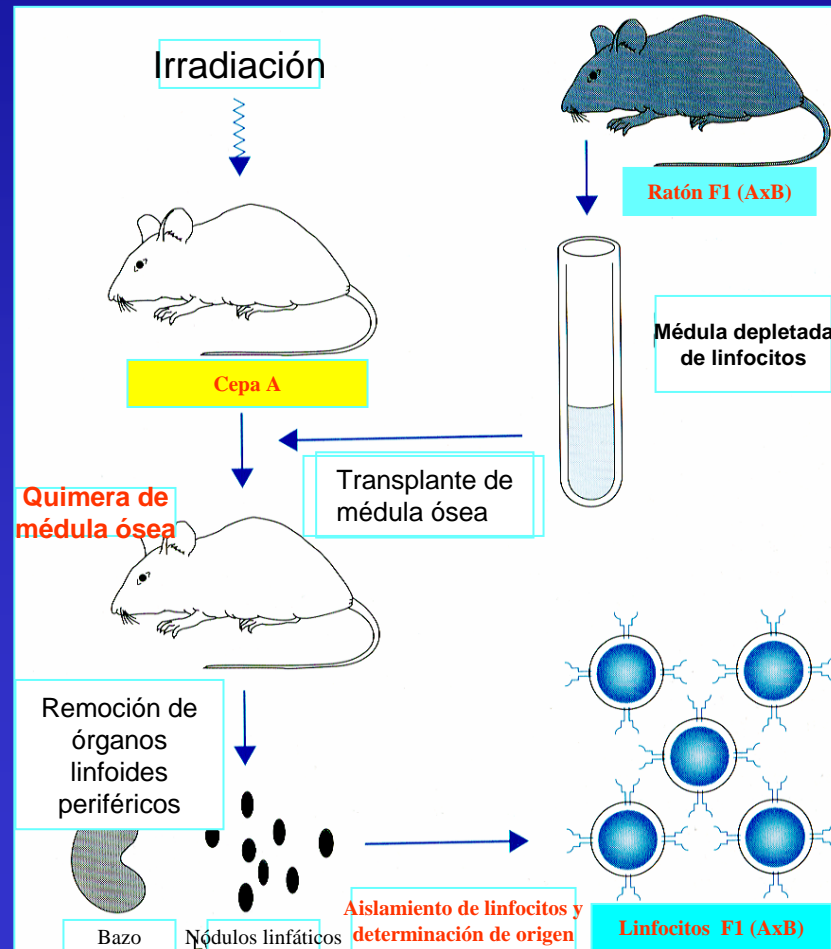
- **No** está terminalmente diferenciada, pero sí esta comprometida con el linaje hematopoyético
- Prolifera pero **sólo algunas** células hijas **se diferencian**
- **Pluripotente**: origina el linaje mieloide y el linaje linfoide de la sangre
- **Difícil de identificar**, menos del 1% de células de la médula

EVIDENCIA: DE CÉLULAS DEL SISTEMA INMUNE

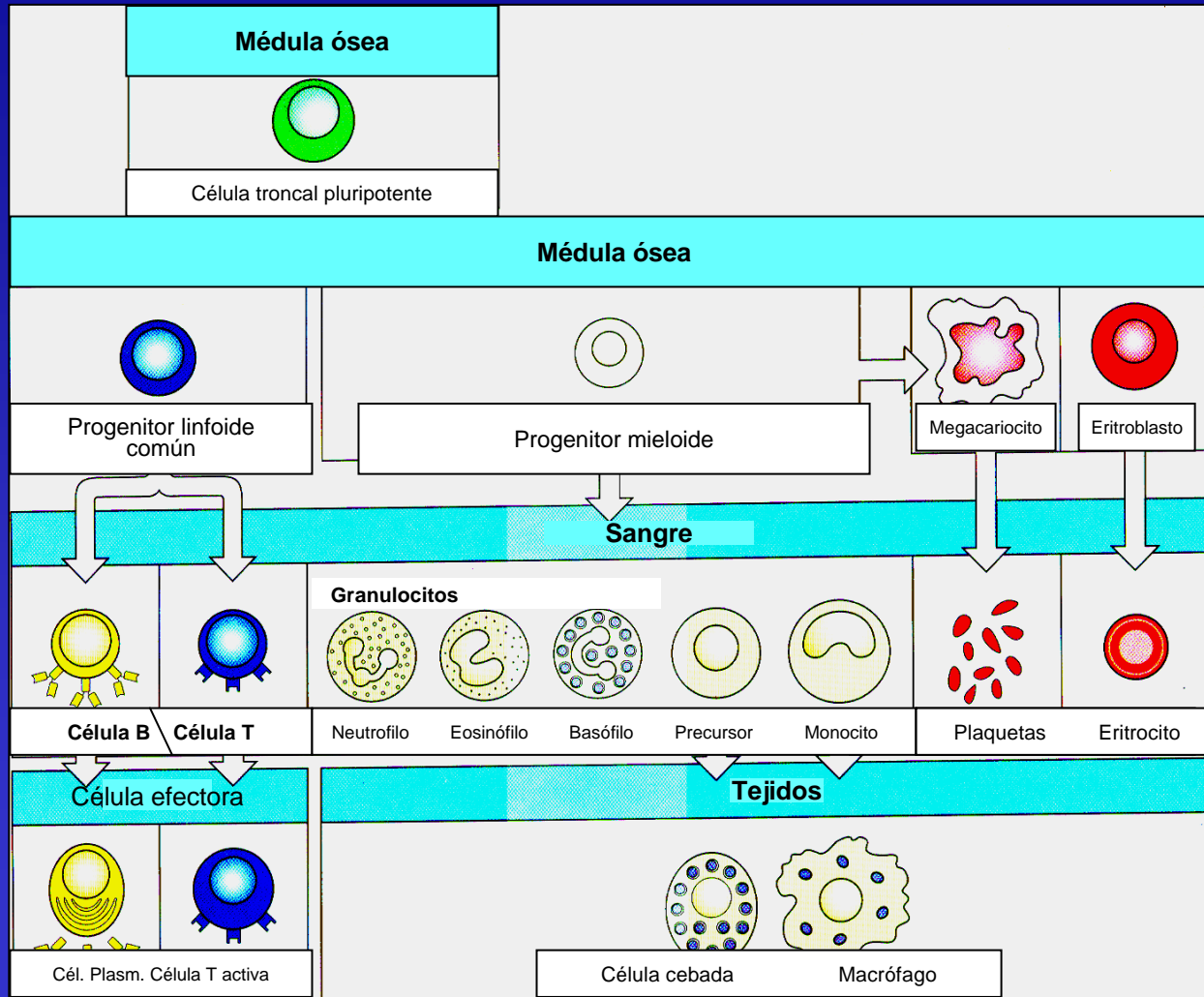
- **Hiroshima y Nagasaki: 10-15 días post irradiación la gente moría. Síndrome podía ser revertido inyectando una pequeña porción de medula ósea de un dador genéticamente semejante**
- **Experimentos en animales irradiados y reconstituidos**
- **Patologías: Niños inmunodeficientes**

DEMOSTRACIÓN DEL ORIGEN DE LOS LINFOCITOS

Quimeras de médula ósea



LOS ELEMENTOS CELULARES DE LA SANGRE

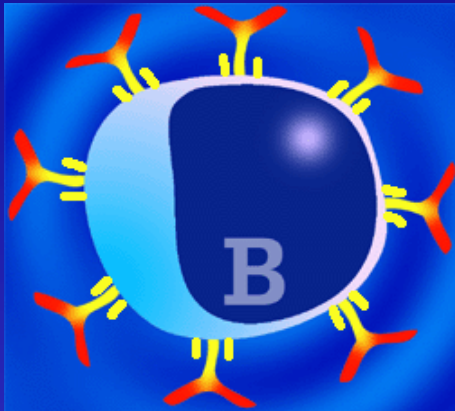


MARCADOR DE DIFERENCIACIÓN CELULAR

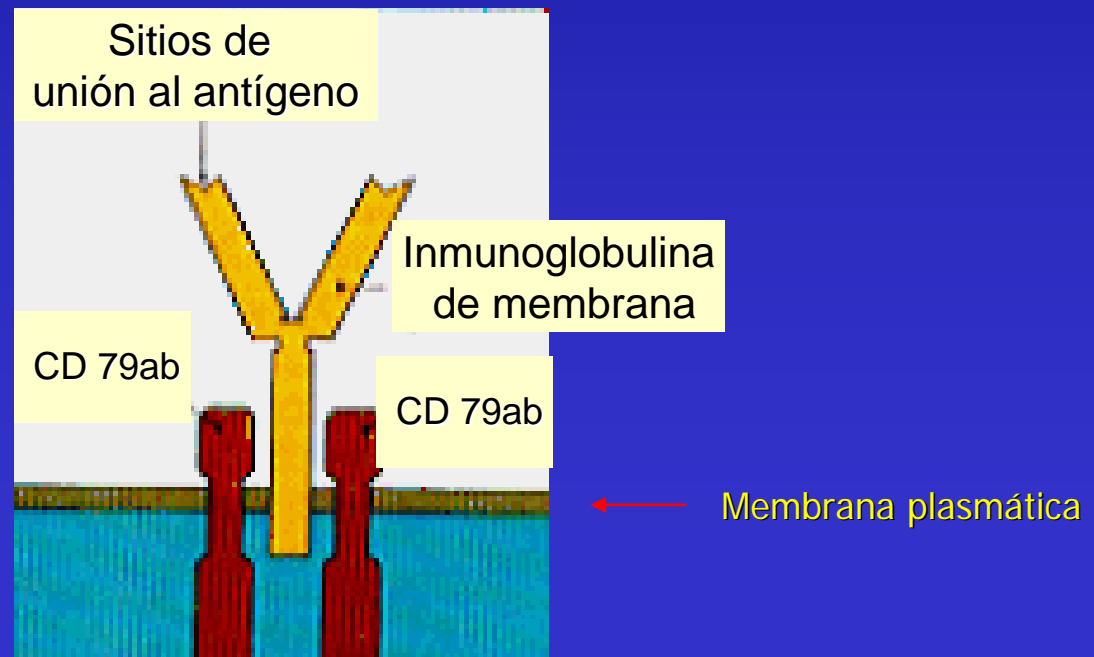
- ✓ **Molécula que se expresa en forma específica en una célula y que nos permite distinguirla de otra célula.**

- ✓ **Pueden ser:**
 - Enzimas
 - Proteínas
 - Receptores
 - Moléculas CD (Cluster Designation): CD3, CD4, CD8...hasta CDn

SOLO LOS LINFOCITOS POSEEN RECEPTORES ESPECÍFICOS PARA EL ANTÍGENO

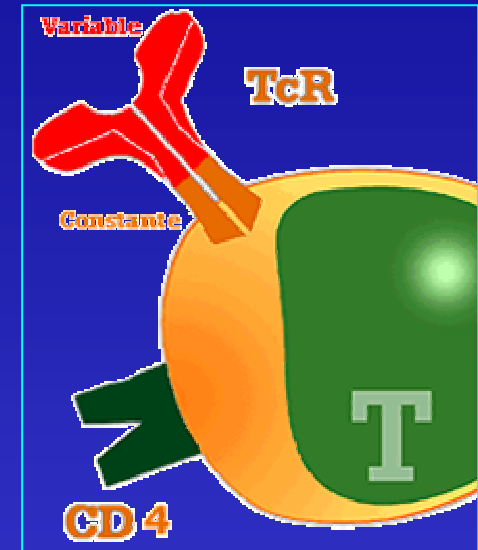
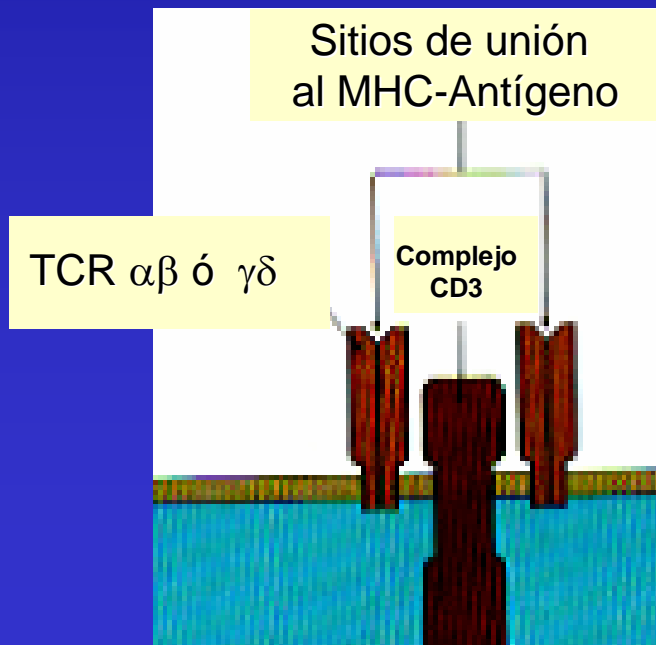


Receptor de célula B: BCR



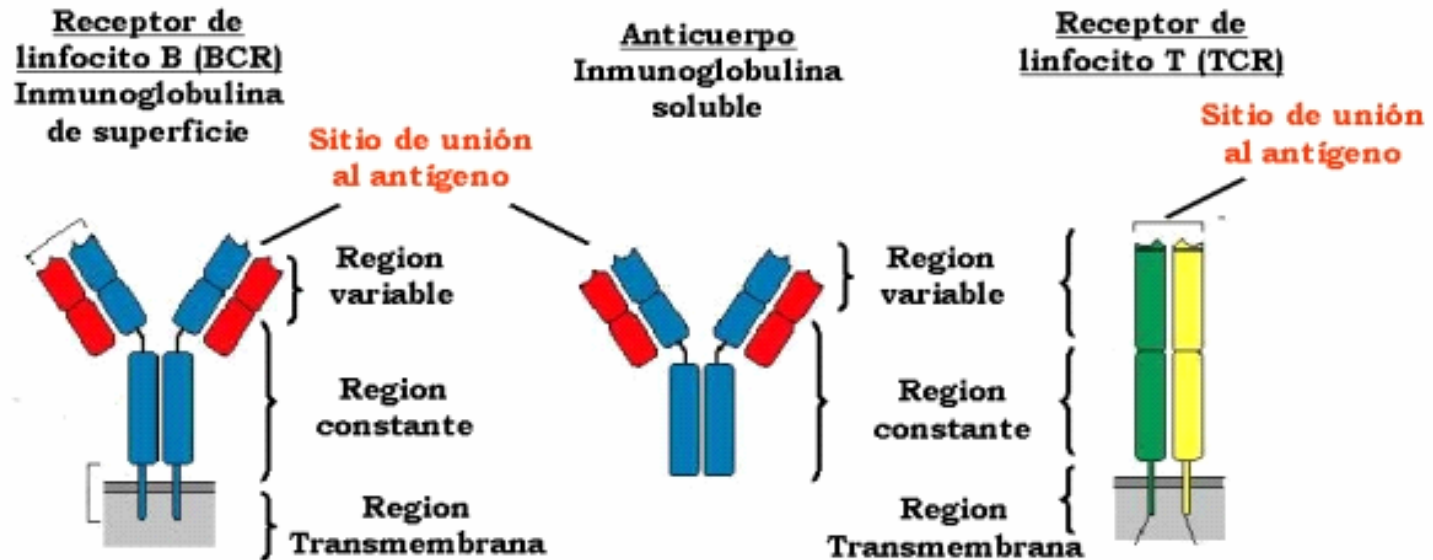
SÓLO LOS LINFOCITOS POSEEN RECEPTORES ESPECÍFICOS PARA EL ANTÍGENO

Receptor de célula T: TCR



Membrana plasmática

RECEPTORES DE ANTIGENO DE LA RESPUESTA INMUNE ADAPTATIVA

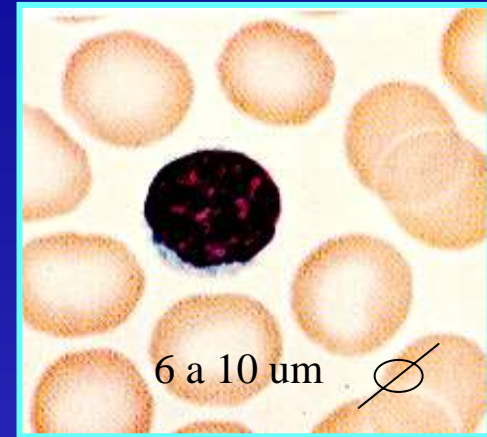


- Los receptores de antígeno de la respuesta adaptativa son altamente variables (alta diversidad de secuencias).
- La diversidad es generada a través de reordenamientos genéticos durante el desarrollo de linfocitos B en la médula osea y de linfocitos T en el Timo.

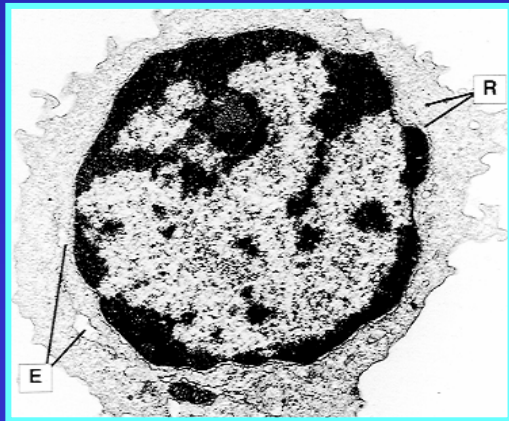
LINFOCITOS B

Morfología

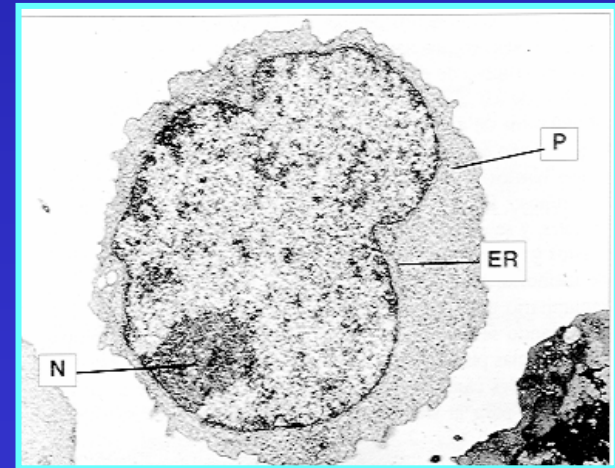
Microscopio de luz



Microscopio electrónico



Linfocito en reposo: No posee cuerpos de Gall.
Citoplasma escaso, con ribosomas dispersos, escaso RE y cromatina muy empaquetada.

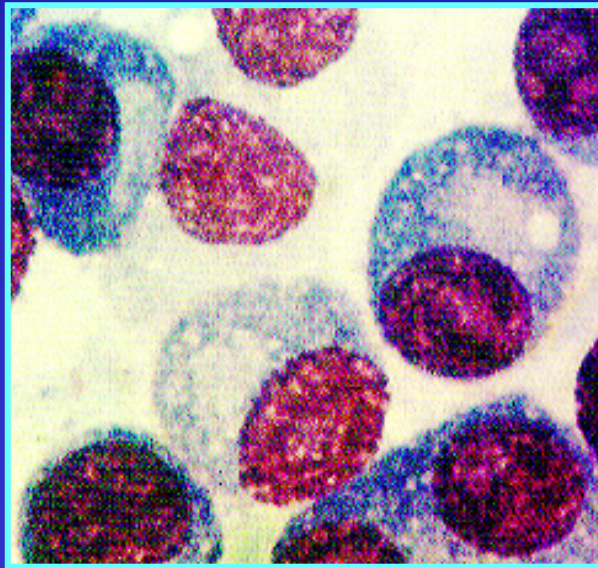


Linfocito B en centro folicular, activado: Citoplasma más extenso, repleto de polirribosomas, escaso RE, cromatina distendida y gran nucleolo

LINFOCITOS B

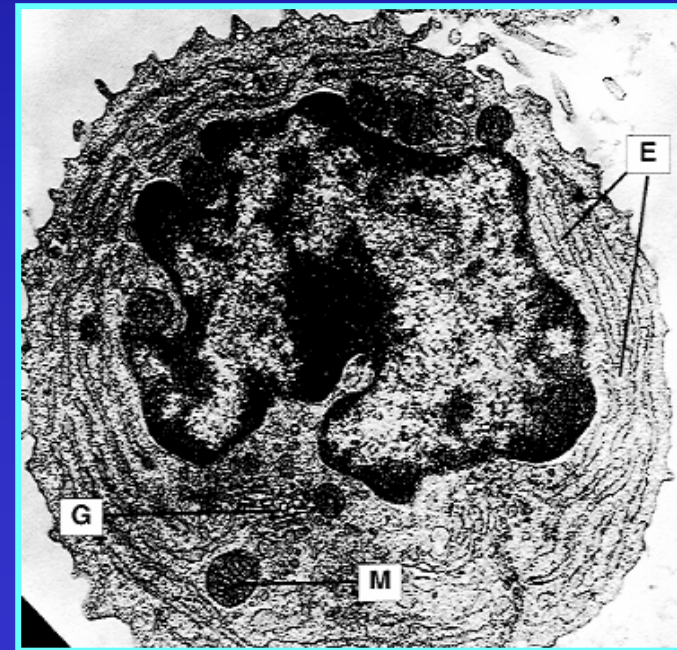
Estado final de diferenciación: célula plasmática,
secretora de los anticuerpos

Microscopio de luz

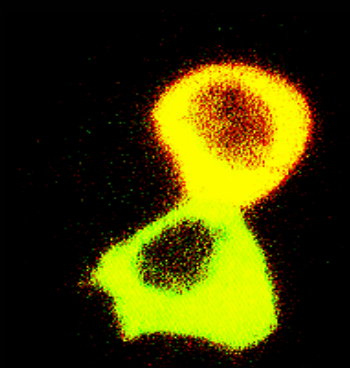


Núcleo exéntrico y
Citoplasmabasófilo,
por abundancia de ARN

Microscopio electrónico

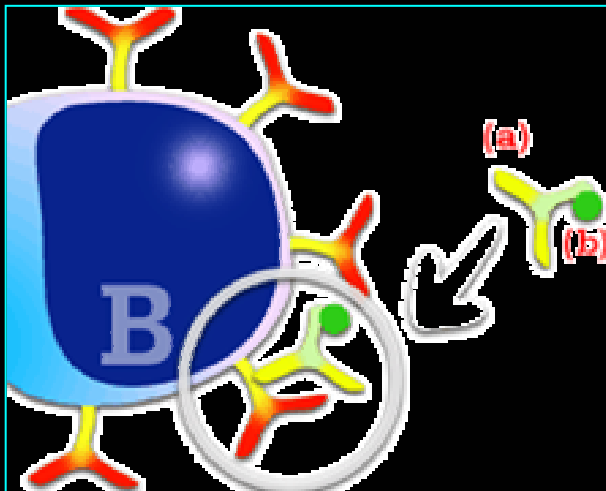


LINFOCITOS B



Inmunofluorescencia indirecta:

Tinción de inmunoglobulinas



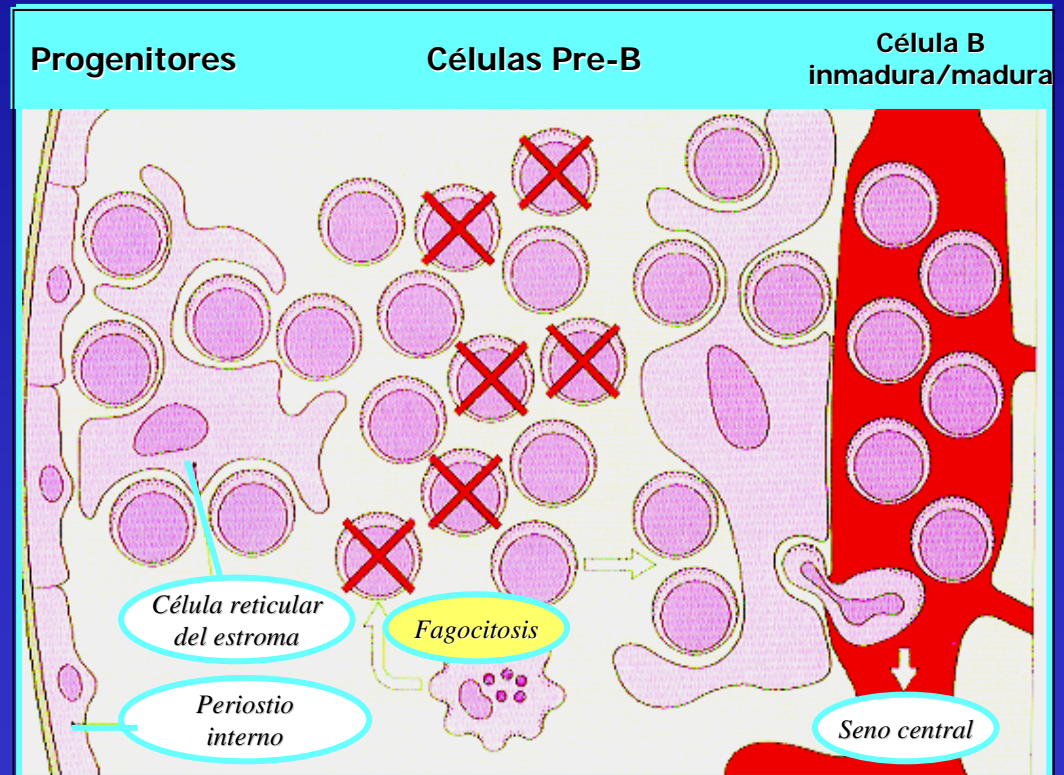
Anticuerpos anti-inmunoglobulina marcados con un fluorocromo

LINFOCITOS B

Arquitectura ósea



Modelo de diferenciación de las células B en la médula ósea











Microscopía electrónica, bajo aumento, corte de médula ósea

Diferenciación radial hacia el centro, desde periostio hacia seno venoso central

LINFOCITOS B

Estados de diferenciación y principales marcadores

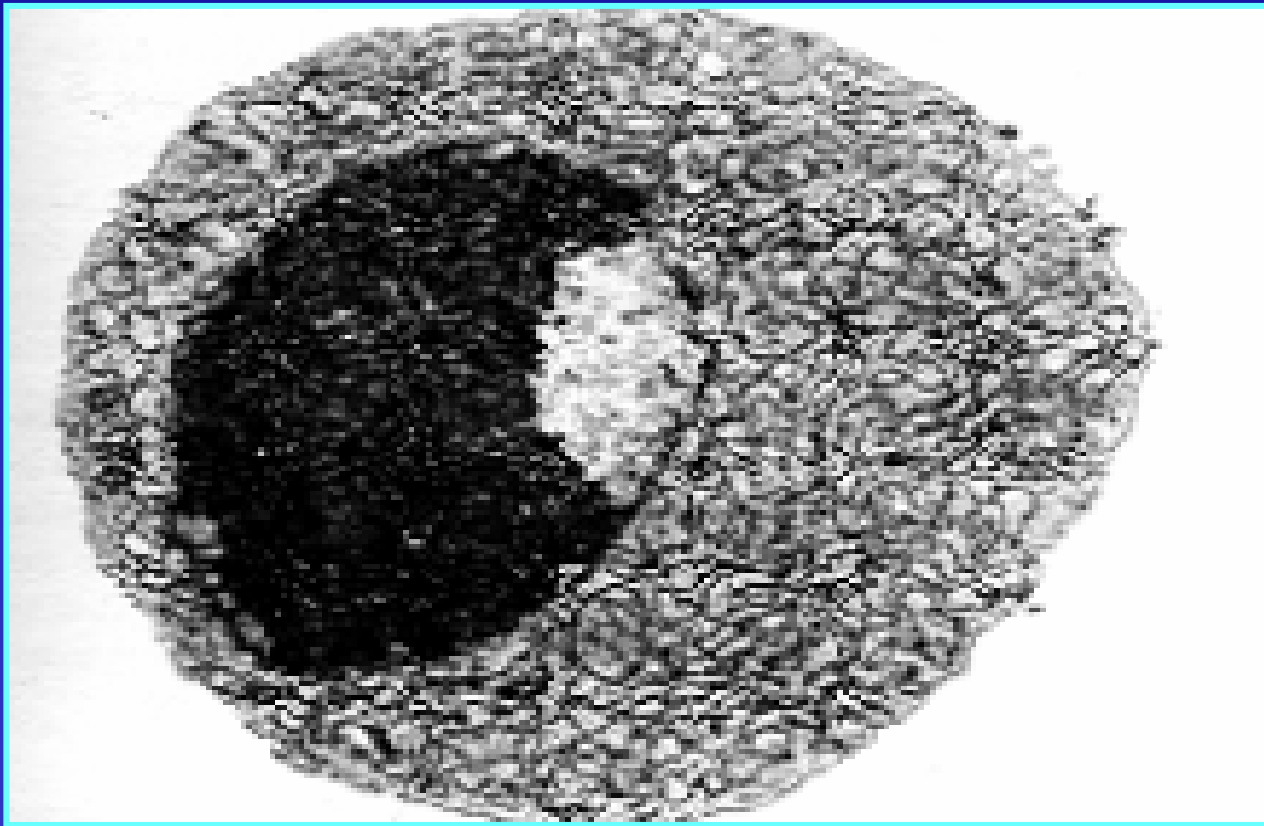
Marcadores	Célula madre linfoide	Célula pro-B (progenitora)	Célula pre-B	Célula B inmadura	Célula B madura	Célula B activada	Célula B de memoria	Célula plasmática
								
			μ^+ citoplasmática	IgM^+ de superficie	$\text{IgM}^+, \text{IgD}^+$ de superficie	$\text{IgM}^+, \text{IgD}^-$ de superficie	$\text{IgG}^+, \text{IgA}^+$ de superficie	Ig^+ citoplasmática
Tdt	—————▶	—————▶	—————▶	—————▶	—————▶	—————▶	—————▶	—————▶
CPH II	—————▶	—————▶	—————▶	—————▶	—————▶	—————▶	—————▶	—————▶
CD10		—————▶	—————▶			—————▶		
CD19		—————▶	—————▶	—————▶	—————▶	—————▶	—————▶	
CD20		—————▶	—————▶	—————▶	—————▶	—————▶	—————▶	
CD21		—————▶	—————▶	—————▶	—————▶	—————▶	—————▶	
CD22		—————▶	—————▶	—————▶	—————▶	—————▶	—————▶	
CD23				—————▶	—————▶	—————▶		
CD25						—————▶		
CD38		—————▶						—————▶
CD72		—————▶	—————▶	—————▶	—————▶	—————▶	—————▶	
PCA-1								—————▶

Tdt: deoxirribonucleotidil transferasa

PCA-1: Fosfatasa o cinasa

LINFOCITO B

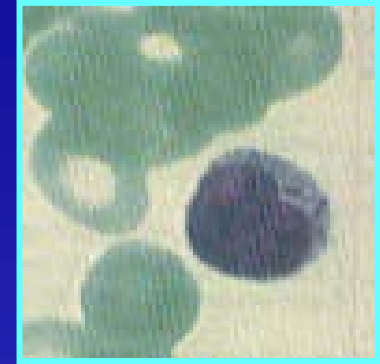
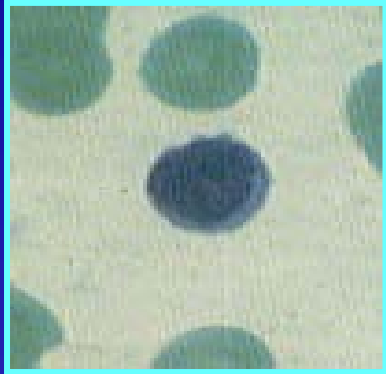
Célula plasmática en Apoptosis



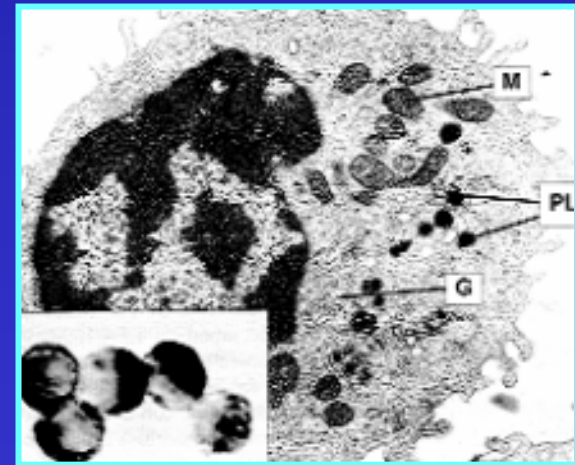
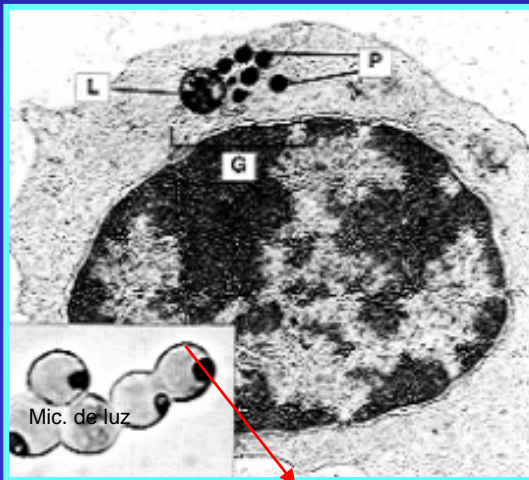
Características: La célula disminuye su tamaño y se produce una alteración de la cromatina nuclear

MORFOLOGIA DEL LINFOCITO T

Microscopio de luz



Microscopio electrónico

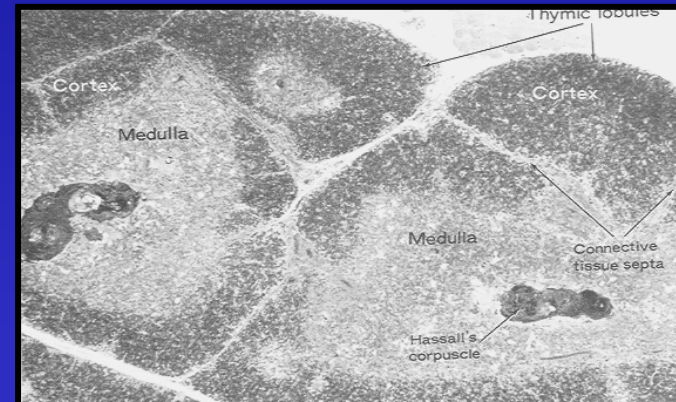
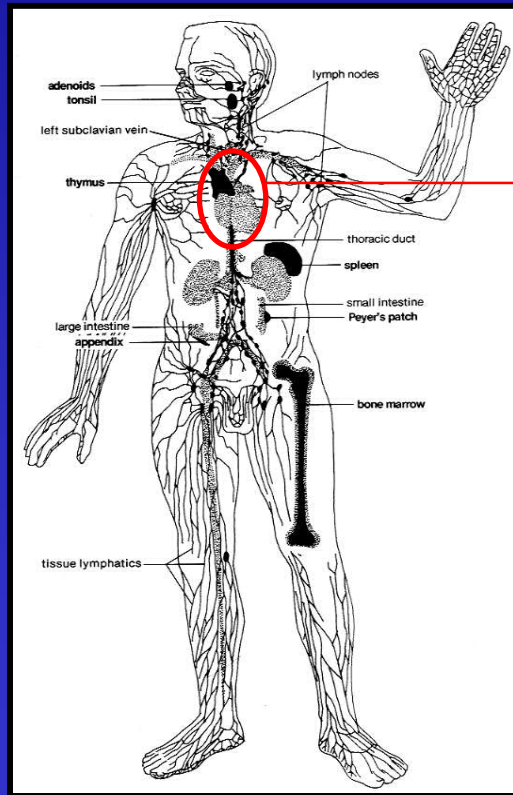


Linfocito T no granuloso: Posee cuerpo de Gall: lisosoma primario (P) más gota de lípido (L).

Linfocito T granuloso: Posee múltiples lisosomas primarios (PL). Aparato de Golgi bien desarrollado (G) y muchas mitocondrias (M)..

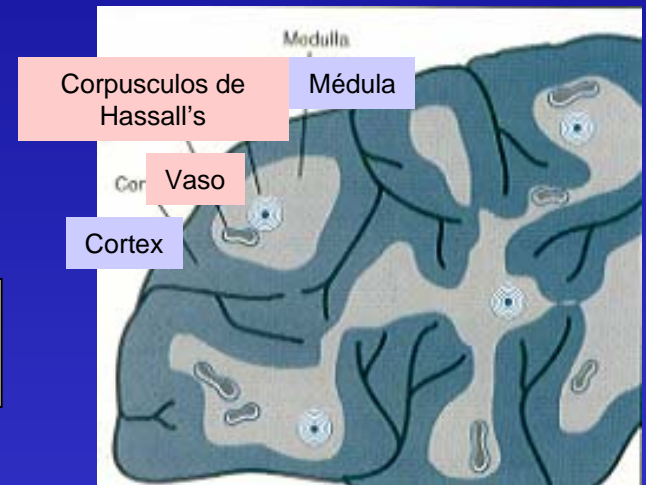
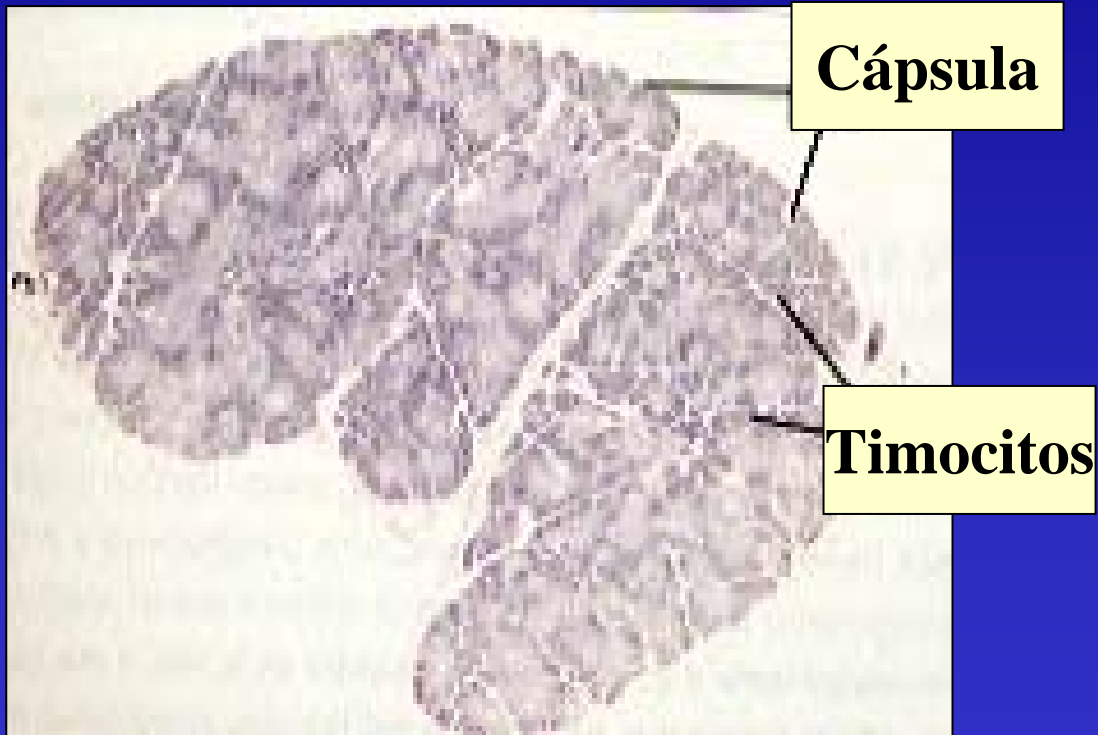
TIMO

Se localiza en la Cavidad Torácica, sobre el corazón y es bi-lobulado



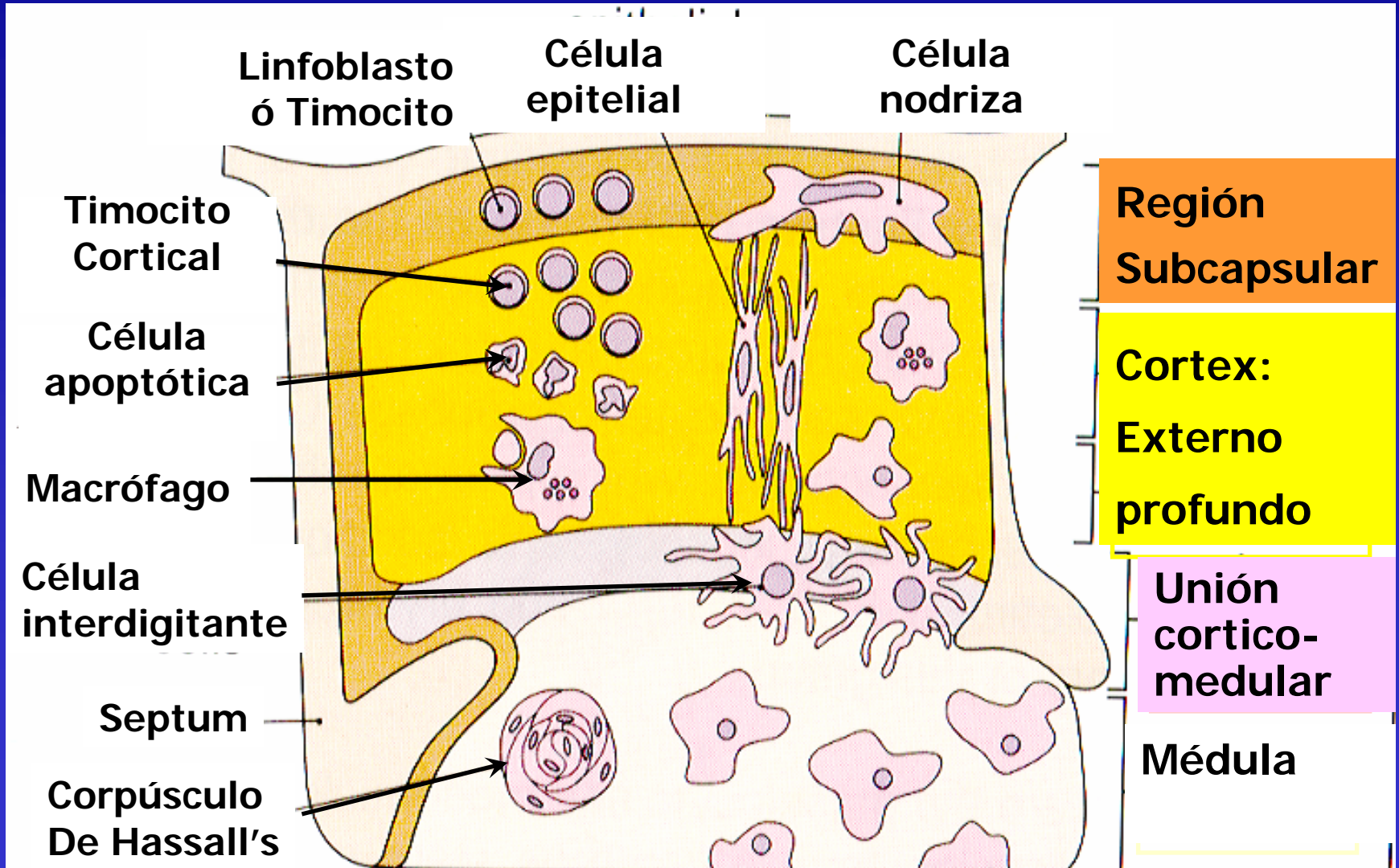
*Corte de timo de cerdo
Microscopio de luz*

ESTRUCTURA DEL TIMO



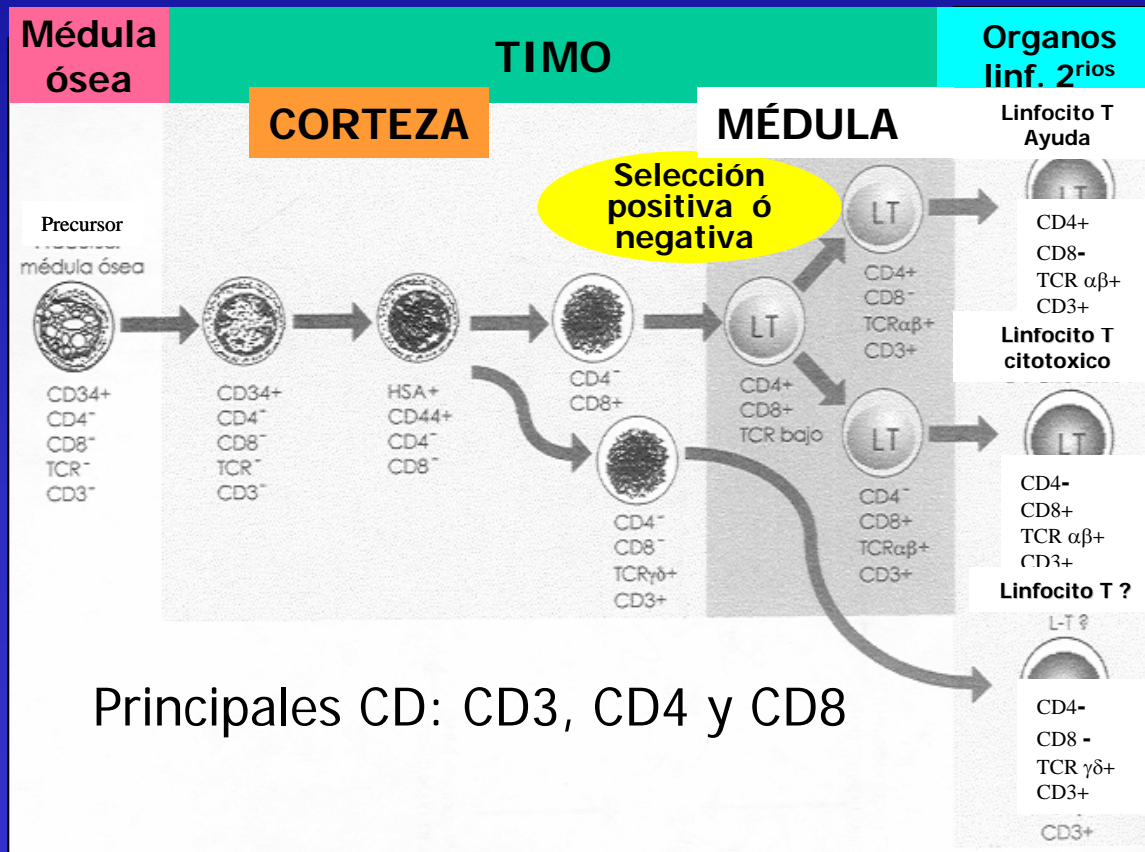
Corte de Timo: Estructura lobular

ESTRUCTURA GENERAL DEL TIMO



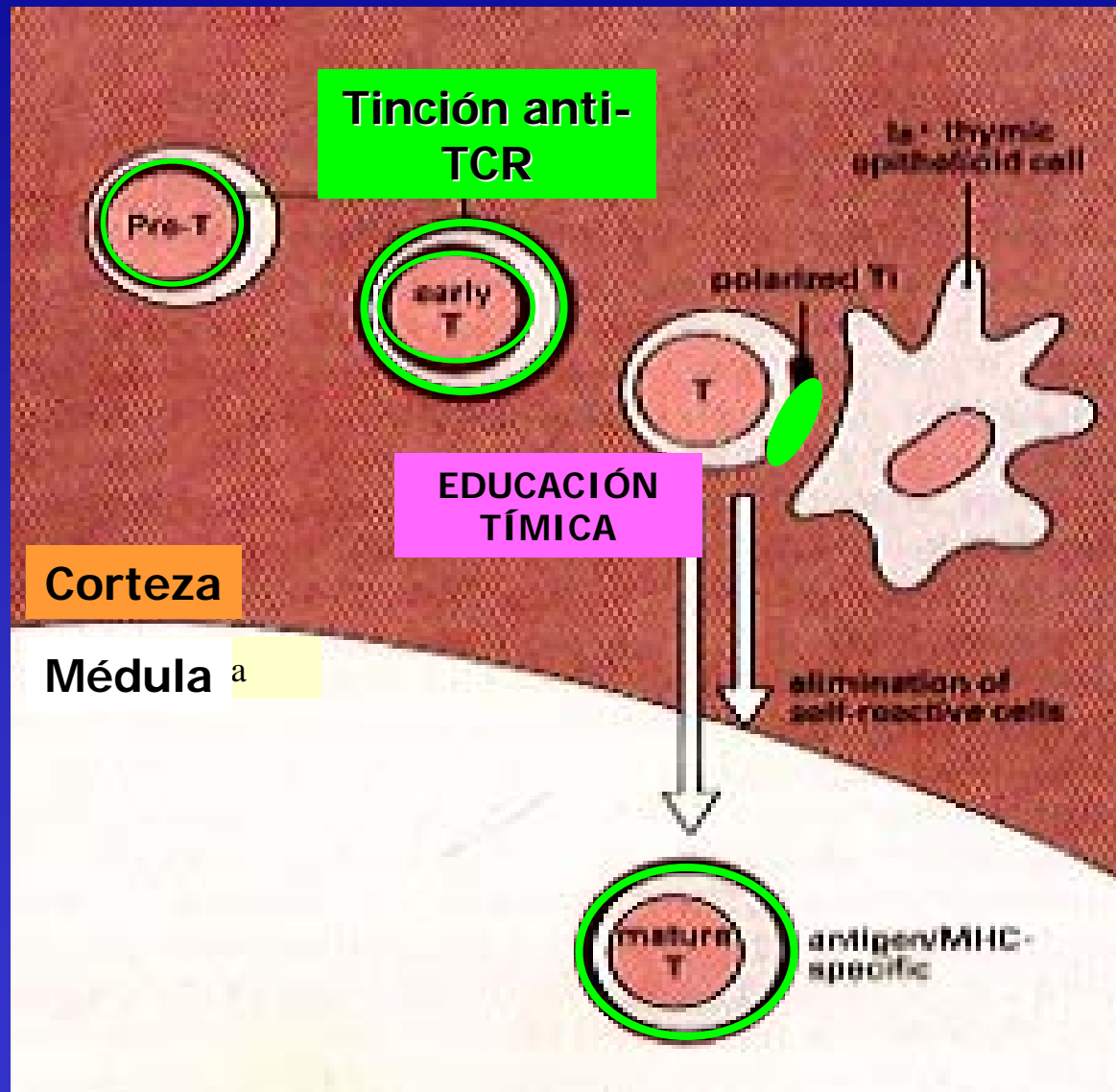
LINFOCITOS T

Diferenciación de células T y principales marcadores: TCR y CD3



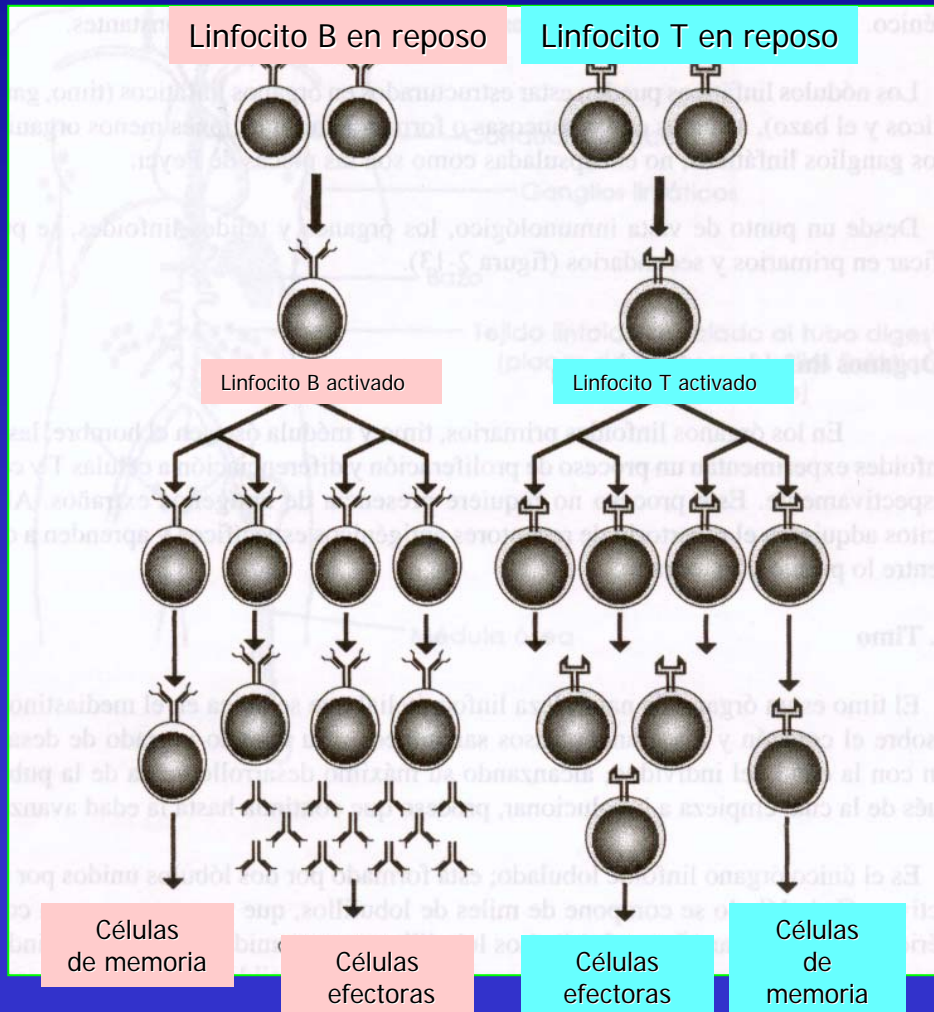
→ *En espera del ANTÍGENO*

EVENTOS EN LA DIFERENCIACIÓN DE LINFOCITOS EN EL TIMO



AMPLIFICACION CLONAL DE LINFOCITOS

(Transformación blástica)



*En condiciones normales,
por estímulo del antígeno*

LÍNEA LINFOIDE

LÍNEA MIELOIDE

CÉLULA MADRE PLURIPOTENCIAL

CELULA MIELOIDE

LINOCITOS

TIMO

MÉDULA ÓSEA

LINOCITOS T

LINOCITOS B

CÉLULA PLAMÁTICA

CELULAS PRESENTADORAS

GRANULOCITOS

NEUTRÓFILOS

EOSINÓFILOS

BASÓFILOS

PLAQUETAS

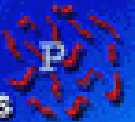
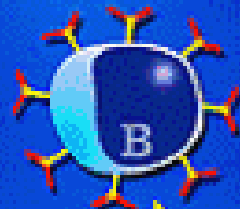
MACRÓFAGO

C. DENDRÍTICA

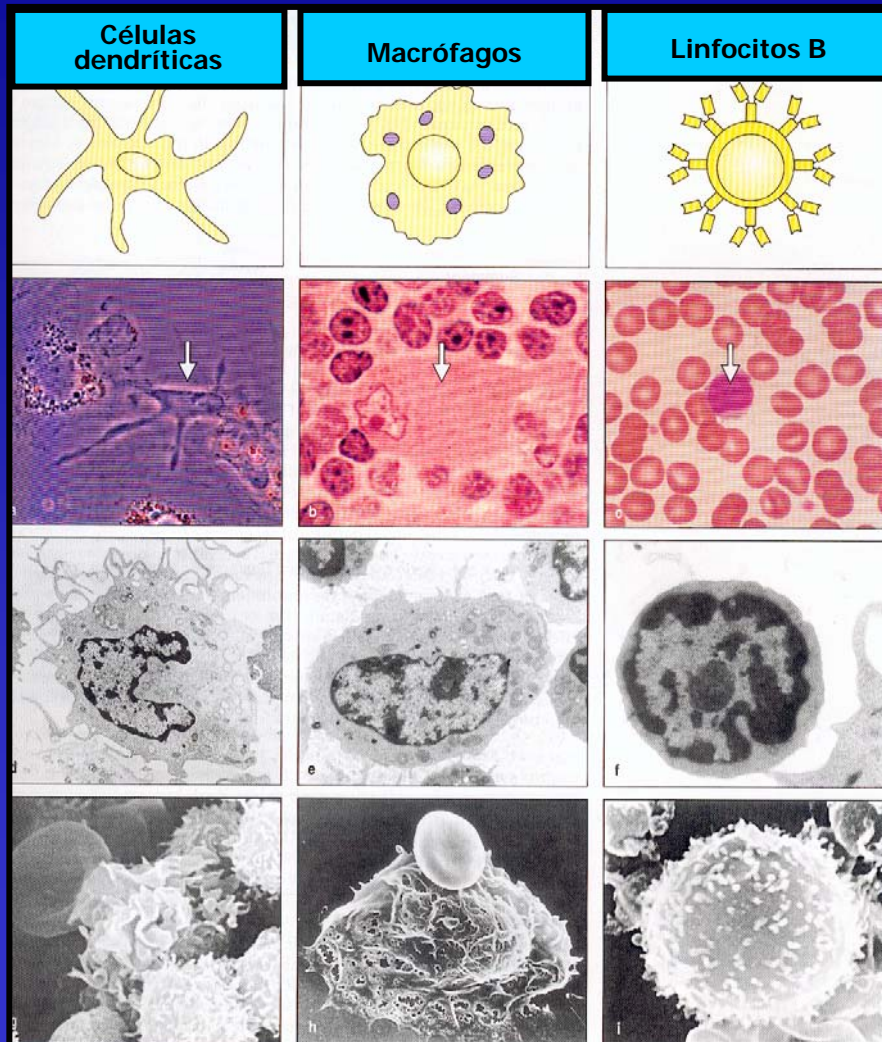
MONOCITO

ANTICUERPOS

T
TCR $\alpha\beta$
CD4
T
TCR $\gamma\delta$
T_H1
T
TCR $\alpha\beta$
CD8
T
TCR $\alpha\beta$
CD8



CÉLULAS PROFESIONALES PRESENTADORAS DE ANTÍGENO



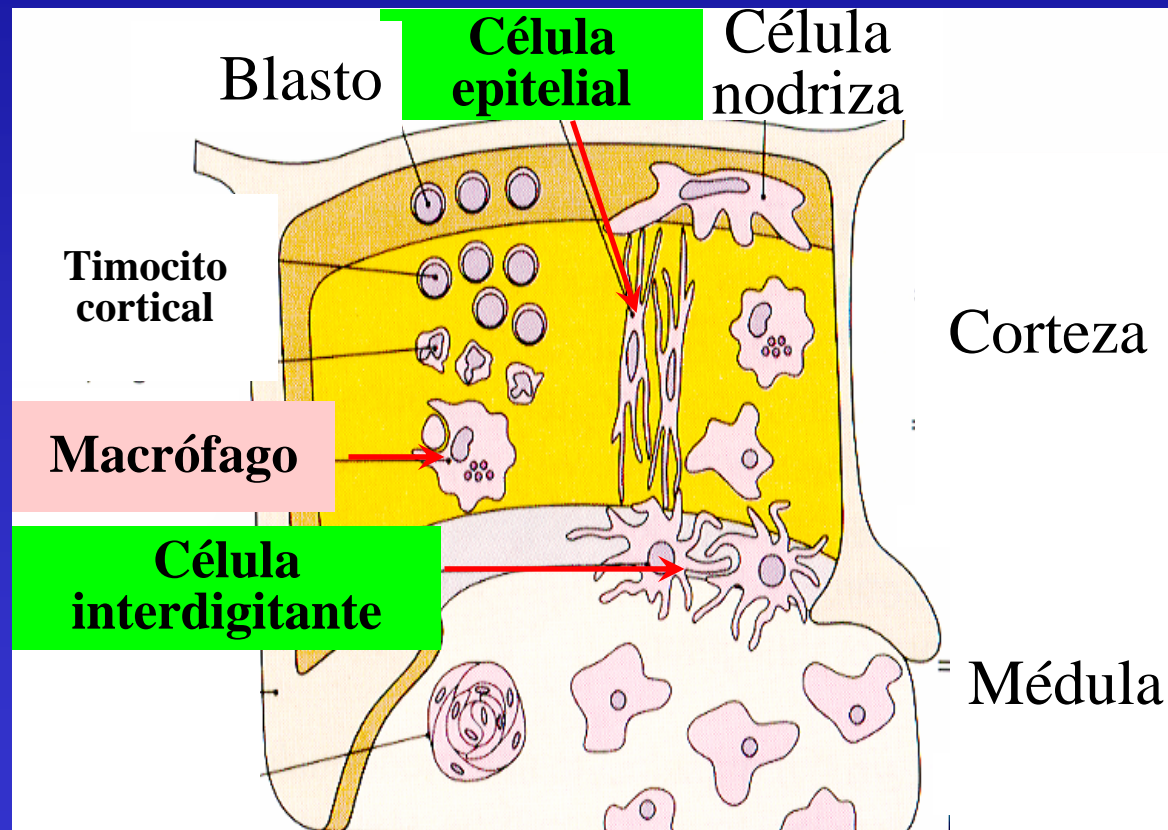
Frotis sanguíneo

Microscopía de luz

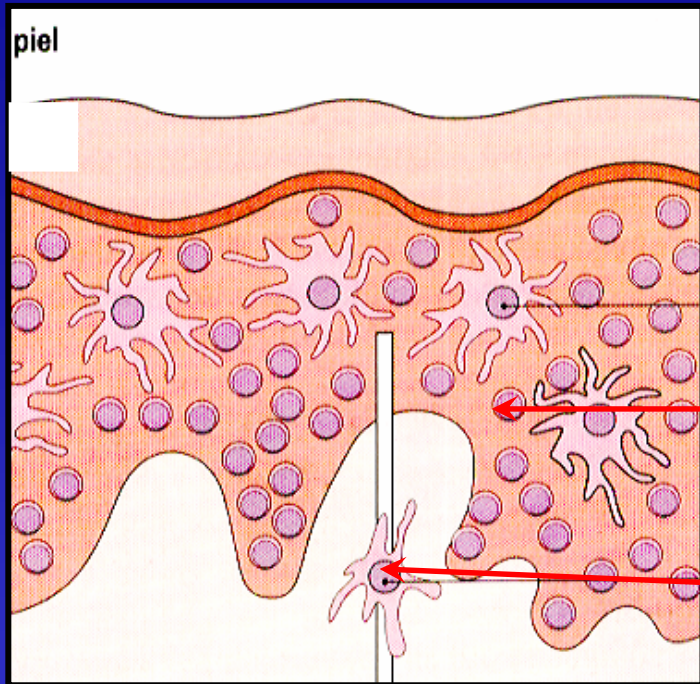
Microscopía electrónica

CÉLULAS PRESENTADORAS DE ANTÍGENO (No profesionales)

Timo



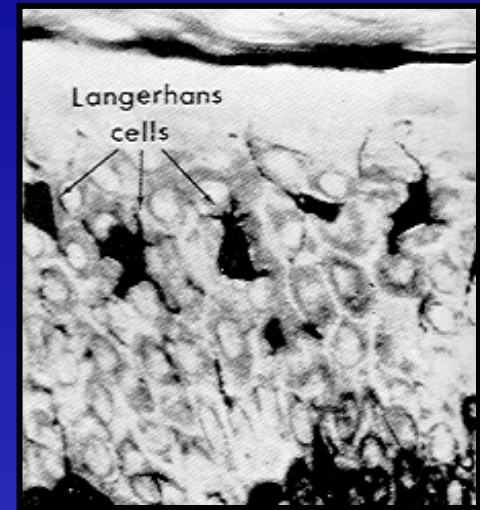
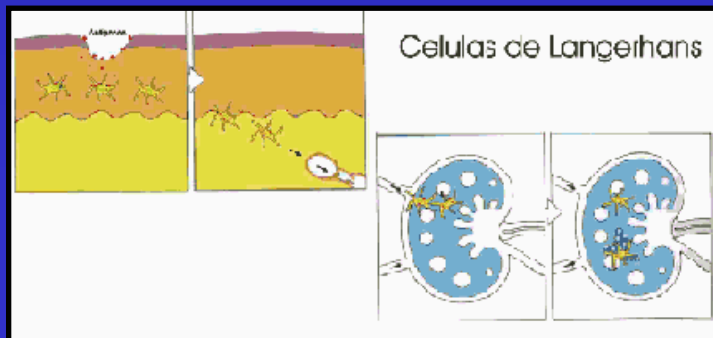
CÉLULAS PRESENTADORAS DE ANTÍGENO



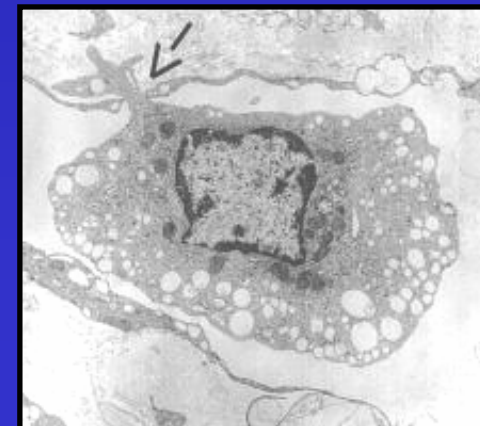
Piel

Célula de Langerhans

Célula que va al ganglio



Corte de piel humana



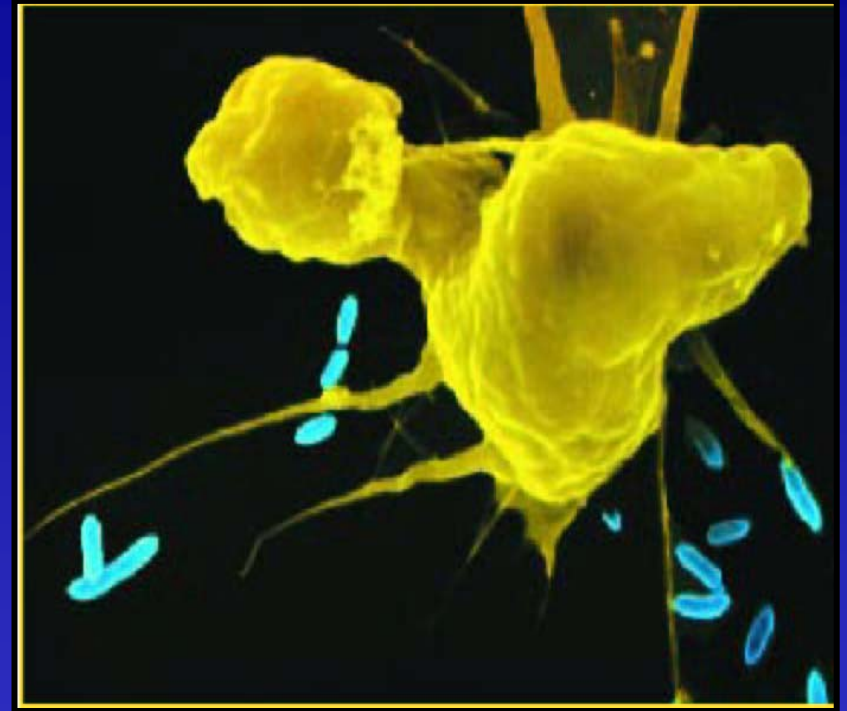
SISTEMA FAGOCITICO MONONUCLEAR

Principales funciones



Remoción de antígenos particulados → Macrófagos

Incorporar, procesar y presentar antígenos a células T → Células presentadoras



CÉLULAS DEL SISTEMA FAGOCÍTICO MONONUCLEAR

