



Linfocitos T y B. Clasificación. Receptores. Generación de diversidad: mecanismos moleculares. Capacidades funcionales

Á. González-Fernández, E. Fernández Mastache
y S. Lorenzo Abalde

Área de Inmunología. Universidad de Vigo. Pontevedra.

Introducción

Los linfocitos se describieron en los años 1960 y comprenden a una población altamente heterogénea de células leucocitarias, tanto en las funciones que realizan, como en las moléculas de membrana que presentan, e incluso en su capacidad de reconocimiento¹. A diferencia de las células fagocíticas que son capaces de responder a estímulos variados (antígenos) y de defendernos contra una variedad de microorganismos, los linfocitos son células leucocitarias altamente específicas. Cada linfocito presenta en su membrana un único tipo de receptor específico, el cual es capaz de interactuar sólo con un antígeno. Dado que tenemos entre 10^{10} y 10^{12} linfocitos diferentes, el repertorio de reconocimiento de antígenos es muy amplio, y somos capaces de responder prácticamente a cualquier patógeno o sustancia extraña que penetre en nuestro organismo. Además, tienen un alto índice de renovación, produciéndose diariamente en torno a 10^9 linfocitos, aunque el número de linfocitos específicos frente a un antígeno determinado es escaso (entre 1 a 10^6 células). Para solucionar este problema, el sistema inmune debe adaptarse a los estímulos.

PUNTOS CLAVE

Linfocitos T y B. Son las células encargadas de la defensa específica del sistema inmune. Presentan receptores en su membrana (el TCR en los linfocitos T y los anticuerpos en los linfocitos B), que les permiten reconocer una enorme variedad de patógenos. Esta diversidad de receptores viene dada por la existencia de múltiples segmentos génicos V (D) J, que se reagrupan durante el desarrollo linfocitario. La unión combinatorial de estos segmentos, y las imprecisiones en estas uniones, explican gran parte de la diversidad existente de estos receptores.

Desarrollo linfocitario. Los linfocitos T y B se originan en médula ósea a partir de un progenitor linfóide común. La diferenciación hacia linfocitos B se produce en la médula ósea, pasando por distintos estadios (célula pro-B, célula pre-B, célula B inmadura, linfocito B maduro), que es posible diferenciarlos gracias a la expresión de moléculas de membrana. Los linfocitos T maduran en el timo, y al igual que los linfocitos B, pasan por distintos estadios caracterizados por una expresión diferencial de marcadores típicos. Ambos tipos de linfocitos sufren procesos de selección durante el proceso madurativo, eliminando (por apoptosis) o dejando sin respuesta (anérgicos) a linfocitos autorreactivos.

Clasificación. Los linfocitos B se clasifican en dos tipos: B-1 (producen anticuerpos IgM sin ayuda de los linfocitos T y se subdividen en B-1a y B-1b) y los B-2 (los convencionales). Los linfocitos T se clasifican dependiendo de su receptor en: linfocitos T γ/δ y linfocitos T α/β . Estos últimos, dependiendo de la función que realizan, se subdividen en: *helper* (CD4+), citotóxicos (CD8+) y reguladores (CD4+ CD25+).

Respuesta inmune. Los linfocitos T *helper* se subdividen en T_H1 y T_H2 dependiendo del patrón de citocinas que secretan. Los linfocitos T_H1 secretan IL-2 e IFN- γ y participan en las respuestas celulares ayudando a macrófagos y células citotóxicas en la destrucción de patógenos intracelulares (virus, micobacterias...). Los linfocitos T_H2 , sin embargo, cooperan con los linfocitos B en las respuestas humorales frente a patógenos extracelulares (bacterias, helmintos...) y secretan IL-4, 5, 10 y 13.

Frente a un antígeno, sólo los linfocitos que lo reconocen se activan y proliferan. Tras la división celular, las células hijas son iguales a la célula progenitora, constituyendo un clon linfocitario. Cada clon de linfocitos presenta el mismo receptor específico en su membrana que su célula progenitora y, por tanto, todas las células de ese clon serán capaces de reconocerlo y eliminarlo.

Una vez estimulados, los linfocitos se diferencian hacia células efectoras. Un linfocito B se convertirá en célula plasmática secretora de anticuerpos, un linfocito T *helper* en célula secretora de citocinas, un linfocito T citotóxico en célula con capacidad citolítica y un linfocito T regulador en célula con capacidad supresora. También pueden generarse células de memoria, que permitirán al sistema inmune recordar contactos previos con un antígeno específico y responder de forma más rápida y contundente en sucesivas exposiciones al mismo antígeno. Esta característica del sistema inmune, la memoria inmunológica, es la que permite utilizar vacunas como medio profiláctico para evitar enfermedades infecciosas.

Clasificación de los linfocitos

Los linfocitos T y B se originan a partir de un progenitor linfóide común derivado de la diferenciación de una célula madre (*stem cell*) hematopoyética en la médula ósea. Sin embargo, los linfocitos B se desarrollan en la médula ósea, y los T lo hacen en el timo. Ambos linfocitos presentan un tamaño y morfología muy similares, siendo células redondeadas de 6-10 micras con poco citoplasma y escasos gránulos, lo que hace necesario utilizar técnicas especiales para diferenciarlos, como por ejemplo el estudio de los marcadores de membrana CD2 y CD3 para células T y el CD19 para células B.

Linfocitos B

Las células B son las únicas capaces de sintetizar anticuerpos o inmunoglobulinas, participando en la respuesta inmune humoral frente a toxinas y patógenos extracelulares. Se denominan linfocitos B porque se observó que la bursa de Fabricio, un órgano linfóide cercano a la cloaca en aves, era fundamental para la maduración de estas células, aunque en los seres humanos se desarrollan en la médula ósea. Los linfocitos B se clasifican en dos tipos:

Linfocitos B-1

Son células que se originan muy temprano en la ontogenia. Se localizan preferentemente en peritoneo y pleura y presentan diferencias en marcadores y en capacidad funcional con los linfocitos B mayoritarios o B-2. Existe un gran debate sobre si ambos se originan de un progenitor linfóide co-

TABLA 1
Clasificación de los linfocitos B

Clasificación	División	CD5	Intensidad de expresión de anticuerpo	Marcador CD45RA	Respuesta
B1	B1-a	CD5+	IgM++ IgD+	CD45RA ⁺	Timo independiente
	B1-b	CD5-	IgM++ IgD+	CD45RA ⁺	
B2		CD5-	IgM++ IgD++	CD45RA ⁺⁺⁺	Timo dependiente

mún o si los B-1 proceden de una célula progenitora diferente con alta capacidad de autorrenovación^{2,3}.

Las células B-1 producen anticuerpos IgM en respuesta sobre todo a carbohidratos y no requieren de la ayuda de los linfocitos T para producir anticuerpos (son timo-independientes). Se cree que participan en la primera línea de defensa frente a infecciones, defendiendo sobre todo las cavidades peritoneal y pleural del organismo, de forma semejante a como lo hacen las células T $\gamma\delta$ en epitelio y pulmón.

Originalmente fueron descritas como células B que presentan un marcador característico de linfocito T, el CD5, que se utiliza para estudiar la expansión tumoral de estas células B-1 CD5+ en la leucemia linfocítica crónica. En función de la expresión de este marcador, se subdividen a su vez en B-1a y B-1b (tabla 1).

Linfocitos B-2

Son los linfocitos B convencionales, que se originan y maduran en la médula ósea. Su receptor específico o BCR (del inglés *B cell receptor*), que es una inmunoglobulina de membrana, será capaz de reconocer antígenos tanto solubles como en la superficie de estructuras (virus, bacterias, parásitos, etc.), y requieren generalmente de la cooperación de los linfocitos T para convertirse en células efectoras (tabla 1). Además del anticuerpo, los linfocitos B expresan otras moléculas diferenciales de los linfocitos T, como son los marcadores CD19, CD20 y CD21. Además, dependiendo de su estado de reposo, activación o grado de maduración, los linfocitos B se diferencian también por la expresión diferencial de moléculas de membrana.

Linfocitos T

Los linfocitos T se denominan así ya que requieren del timo para su maduración, donde sufren una serie de procesos de selección hasta finalmente salir a sangre periférica como linfocitos maduros. Según el receptor específico TCR (del inglés *T cell receptor*) que presenten los linfocitos T se clasifican en dos tipos: linfocitos α/β o también conocidos como linfocitos T, que representan la mayoría de los linfocitos T en nuestro organismo (> 95%), y los linfocitos T γ/δ (tabla 2). Los linfocitos T expresan también CD2 y CD3, que son marcadores muy útiles para diferenciarlos de las células B. Otras moléculas como el CD4 y CD8 permiten diferenciar subtipos de linfocitos T, y existen otros marcadores que disminuyen o aumentan dependiendo del subtipo celular o del

TABLA 2

Clasificación de los linfocitos T

Receptor específico TCR	Correceptor de membrana	Función	Reconocimiento de péptidos y restricción al HLA
Linfocitos T α/β (TCR α/β)	Linfocitos T CD4+	Helper (CD4+)	Péptidos exógenos asociados a moléculas de clase II
		Reguladores (CD4+CD25+)	Péptidos propios asociados a moléculas de clase II
	Linfocitos T CD8+	Citotóxicos (CD8+)	Péptidos generados en citoplasma celular y asociados a moléculas de clase I
Linfocitos T γ/δ (TCR γ/δ)	CD4-CD8-	Primera línea de defensa (micobacterias, etc.)	No restringidos

TCR: receptor de la célula T. Del inglés *T cell receptor*.
HLA: complejo principal de histocompatibilidad.

TABLA 3

Diferencias entre linfocitos T virgen, activados y de memoria

Marcadores	T virgen	T activado	T memoria	Función
CD2 (LFA-2)	+	++	++	Activación y adhesión
LFA-3	+	+++	++	Ligando de CD2
LFA-1	++	+++	+++	Adhesión y señalización
VLA-4	-	+++	+++	Adhesión celular
L-selectina	++	-	-	Permite la entrada a ganglios
CD44	+	+++	+++	Permite la entrada a tejidos
CD45RA	+++	-	-	Activación y señalización
CD45RO	-	+++	+++	Activación y señalización
CD25	-	+++	+	Receptor de IL-2

IL-2: interleucina-2.

estado de activación celular. Algunos de estos marcadores son moléculas de adhesión que van a permitir a las células entrar o no en los ganglios o en tejidos inflamados, o receptores de citocinas que permitirán a la célula activarse en presencia de las mismas. En la tabla 3 se describen diversos marcadores que pueden utilizarse para delimitar las poblaciones de linfocitos T.

Linfocitos T γ/δ

Constituyen una proporción muy baja del total de linfocitos T (aproximadamente 1%-5%), y se localizan sobre todo en piel, epitelio intestinal y pulmonar. Estas células no expresan marcadores característicos de células T (ni CD4 ni CD8) y se piensa que participarían en la inmunidad innata, ya que son capaces de interactuar directamente con proteínas de choque térmico y con lípidos de micobacterias. Estas células podrían reconocer alteraciones en las células epiteliales infectadas y actuarían a modo de células citotóxicas naturales (células *natural killer* [NK]), eliminando a las células infectadas, como se ha comprobado que pueden hacer también con células tumorales.

Linfocitos T α/β

Es la población mayoritaria de linfocitos T y pueden a su vez subdividirse dependiendo de los marcadores de membrana CD4 o CD8 que presenten, o a la función que realizan en

helper, citotóxicos y reguladores (tabla 2).

Linfocitos T o linfocitos *helper* CD4+

Constituyen el 65%-70% de los linfocitos T de sangre periférica. Su función es cooperar con otras células del sistema inmune, tanto secretando hormonas (citocinas), como interactuando directamente con otras células. Se denominan también linfocitos CD4+, ya que presentan ese marcador distintivo en su membrana. A través de su receptor específico TCR reconocen péptidos del patógeno en la superficie de macrófagos, células dendríticas o linfocitos B (se denominan células presentadoras de antígeno). Los péptidos no se presentan solos, sino asociados a moléculas de clase II del complejo principal de histocompatibilidad o HLA (tabla 4). De esta forma, los linfocitos T_H sólo pueden ver péptidos en el contexto de HLA de clase II en la superficie de células propias del organismo (tabla 2).

Dependiendo de las citocinas que producen los linfocitos T_H se subdividen en T_H1 o T_H2 (tabla 5). Los linfocitos T_H1 secretan interleucina-2 (IL-2), interferón γ (IFN- γ) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y participan fundamentalmente en respuestas de tipo celular frente a patógenos intracelulares, ayudando a macrófagos, células dendríticas y a otros linfocitos. También ayudan al reclutamiento y activación de los neutrófilos a las zonas afectadas. Por el contrario, los linfocitos T_H2 cooperan en la respuesta humoral ayudando a los linfocitos B a secretar anticuerpos, con las citocinas IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 y factor de crecimiento transformante beta (TGF- β). El que se delimite una respuesta hacia T_H1 o T_H2 no es del todo conocido, pero depende de un conjunto de factores, como son: el tipo de patógeno (virus y bacterias intracelulares favorece a los T_H1, mientras que parásitos y bacterias extracelulares lo hacen hacia T_H2), las citocinas presentes (la IL-12 secretada por macrófagos favorece la diferenciación a T_H1, mientras que la IL-4 favorece la diferenciación a T_H2), la densidad del antígeno (alta densi-

TABLA 4

Expresión de moléculas de clase I y clase II del complejo principal de histocompatibilidad (HLA) en distintas células

Moléculas de clase I del HLA	Moléculas de clase II del HLA
Todas las células nucleadas del organismo (excepto hematíes)	Linfocitos B Macrófagos Células dendríticas Células epiteliales del timo Linfocitos T activados

TABLA 5

Clasificación de los linfocitos T según el patrón de secreción de citocinas

Función	Clasificación	Citocinas producidas
Linfocitos T helper CD4+	T _H 1	IL-2 e interferón- γ , TNF- α
	T _H 2	IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13, TGF- β
Linfocitos T citotóxicos CD8+	T _C 1	Similar patrón a T _H 1. Sobre todo interferón γ , TNF α y β
	T _C 2	Similar patrón a T _H 2. Sobre todo TGF- β
Linfocitos T reguladores CD4+ CD25+	T reguladores	IL-10, TGF- β

IL: interleucina; TNF: factor de necrosis tumoral; TGF: factor de crecimiento transformante.

dad favorece la diferenciación hacia T_H1, mientras que baja densidad lo hace hacia T_H2), pero sobre todo la célula presentadora del antígeno⁴.

Linfocitos T citotóxicos o linfocitos CD8+

Su función es la eliminación de células infectadas por virus o tumorales y expresan CD8 en su membrana. Ya que matan a células propias del organismo, su función debe ser altamente controlada por el sistema inmune. Constituyen el 30%-35% de los linfocitos T en sangre periférica, manteniéndose una proporción entre linfocitos CD4+/CD8+ por encima de 2 en condiciones normales. Los linfocitos T citotóxicos (T_C) reconocen a través de su TCR a péptidos extraños procedentes del interior celular (producidos en el citosol) presentados por moléculas propias de clase I del HLA en cualquier célula nucleada del organismo (todas excepto los hematíes) (tabla 4). En los últimos años se ha visto que también producen citocinas, aunque en baja cantidad, y se subdividen en linfocitos T_{C1} y T_{C2}, manteniendo un patrón de secreción semejante al descrito para los linfocitos T helper (tabla 5).

Linfocitos T reguladores:

CD4+CD25+

Recientemente se han descrito unas subpoblaciones de linfocitos CD4+ (representan alrededor de un 5%-10% de los linfocitos T CD4+), caracterizados por expresar CD25 (cadena α del receptor para la IL-2) en la membrana (tabla 5), y cuyo papel fundamental es la regulación de la respuesta inmune^{5,6}. Su función es inhibir sobre todo a los linfocitos T_H, tanto a través de cooperaciones celulares como con la secreción de citocinas inhibitorias IL-10 y TGF- β . Aunque no está muy claro cómo suprimen respuestas específicas, se postula que intervienen en la tolerancia a los antígenos de la dieta, en la aceptación de los trasplantes y en la prevención de enfermedades autoinmunes⁶.

Receptores

Tanto los linfocitos T como B se caracterizan por presentar un receptor específico de membrana. Estos receptores tienen una distribución clonal, y por tanto existe una enorme variedad de receptores capaces de reconocer a una amplia variedad de estímulos.

Receptor del linfocito B

El receptor del linfocito B es una inmunoglobulina o anticuerpo de membrana (fig. 1) constituido por dos cadenas pesadas (H) idénticas y dos cadenas ligeras (L) también idénticas, que se encuentran unidas entre sí por puentes disulfuro, dando lugar a una estructura muy estable con forma de Y (fig. 1). Existen dos tipos de cadenas ligeras denominadas kappa (κ) o lambda (λ), y varios tipos de cadenas pesadas (μ , δ , ϵ , γ , α), que dan nombre a las inmunoglobulinas IgM, IgD, IgE, IgG e IgA, respectivamente. También hay subclases de anticuerpos, como por ejemplo las subclases IgG 1, 2, 3 y 4. El anticuerpo se une al antígeno por el extremo de sus brazos, siendo esta región muy variable entre unos anticuerpos y otros. La otra parte del anticuerpo, la constante, da la actividad funcional a la molécula. Existe además una región denominada región bisagra, que permite cierta flexibilidad a los brazos del anticuerpo para unirse al antígeno. Si con una en-

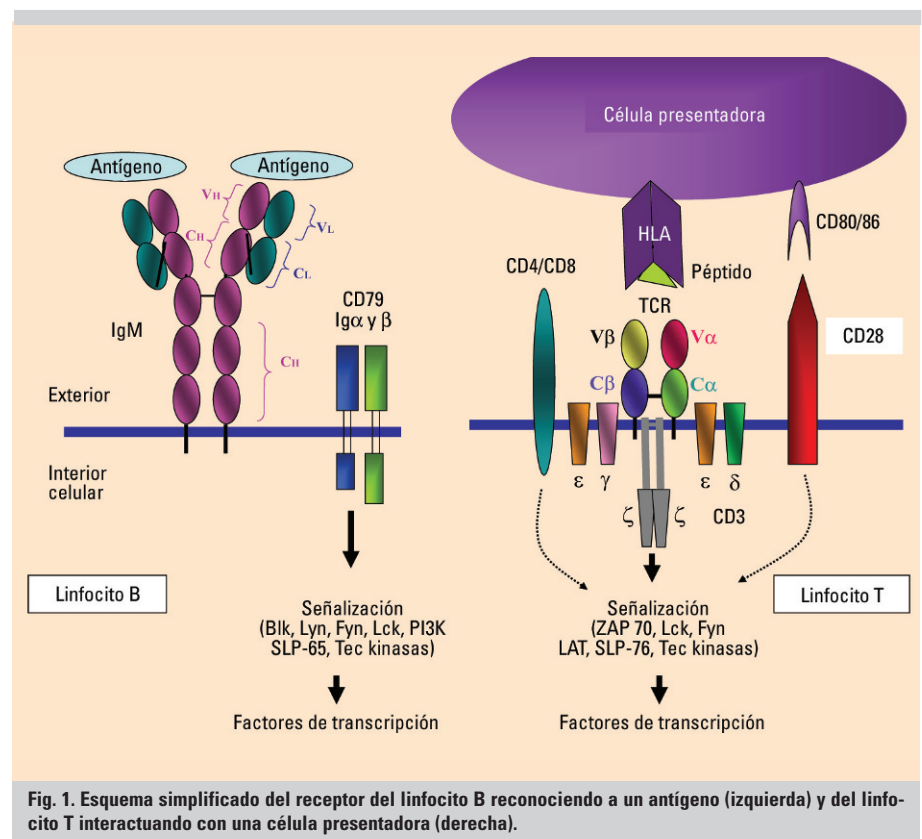


Fig. 1. Esquema simplificado del receptor del linfocito B reconociendo a un antígeno (izquierda) y del linfocito T interactuando con una célula presentadora (derecha).

zima (papaína) digerimos el anticuerpo, obtenemos separados los brazos del mismo (fragmentos de unión al antígeno o Fab) del resto de la molécula (Fc).

En cada una de las cadenas del anticuerpo se forman unas estructuras globulares o dominios, siendo el dominio variable el que se encuentra en el extremo de los brazos del anticuerpo, seguido del dominio constante de cada una de las cadenas H y L. El resto de la molécula está formada sólo por dominios constantes de la cadena H (fig. 1). Dentro del dominio variable existen tres regiones de mayor variabilidad, denominadas regiones determinantes de la complementariedad (CDR1, 2 y 3) y que son las que van a determinar la especificidad de cada uno de los anticuerpos por complementariedad estructural (como una llave y su cerradura) con el antígeno, estableciéndose fuerzas de unión entre ellos no covalentes, y por tanto reversibles.

Anticuerpo como receptor de activación

El anticuerpo como receptor de membrana en los linfocitos B es capaz de unir el antígeno, pero no puede enviar señales al interior celular ya que presenta una cola intracitoplásmica muy pequeña. Para ello necesita de la colaboración de la molécula CD79 (constituida por dos cadenas, $Ig\alpha$ e $Ig\beta$), que será la que envíe la señal al interior celular. Además, la célula B presenta otras moléculas que le ayudan en la activación como es el CD45 (que incrementa la señal recibida a través del BCR gracias a que tiene una parte intracitoplásmica con actividad tirosín fosfatasa), y el complejo correceptor constituido por las moléculas CD19, CD21 y CD81 que coactiva a los linfocitos B cuando el antígeno está recubierto de complemento o es presentado por células dendríticas foliculares.

Otras moléculas implicadas en la activación de los linfocitos B son el CD22, CD40, CD72 y moléculas de HLA de clase II, que se unirán a moléculas presentes en los linfocitos T_H . Éstos contribuyen de forma muy importante a la activación de los linfocitos B, no sólo mediante la unión de estas moléculas, sino también por la liberación de citocinas como IL-2, IL-4 e IL-5 que contribuyen a la proliferación de las células B. La IL-4 tiene una especial importancia al inducir la entrada en el ciclo celular al linfocito B. La activación del linfocito B le conduce a la expansión clonal (proliferan sólo aquellos linfocitos que son específicos de Ag) y a la diferenciación hacia células B efectoras: células plasmáticas (secretoras de anticuerpos) o células de memoria (manteniendo su anticuerpo de membrana).

En estos últimos años se han ido conociendo mejor las reacciones intracelulares que sufren los linfocitos al activarse, y que incluyen una cascada de fosforilación/defosforilaciones⁷. En el caso del linfocito B, la interacción del anticuerpo con el antígeno lleva a la fosforilación de CD79 que permite que se le asocien tirosincinasas de la familia Src (Lyn, Fyn, Lck, Blk, P13K) y fosfatasas (CD45). Siguiendo la cascada se activan ciertas enzimas, Syk fosforila a la fosfolipasa C ($PLC-\gamma$), que provocará la hidrólisis de fosfolípidos de membrana (PIP_2), generando los segundos mensajeros: diacilglicerol (DAG), que activará a la proteincinasa C y el

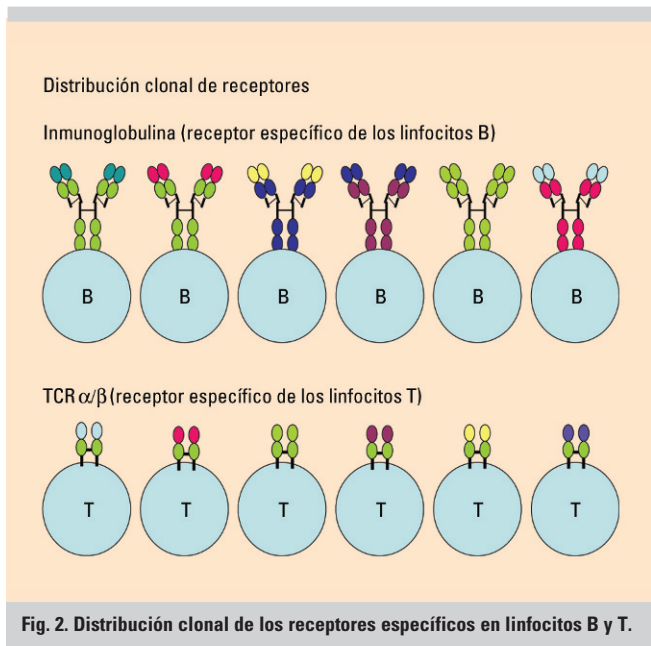
inositol trifosfato (IP_3), que abre poros de calcio en la membrana plasmática. El incremento de calcio intracelular activará a otras cinasas y fosfatasas. De este modo, la señal original se ve enormemente amplificada, para finalmente activarse factores de la transcripción (sobre todo factor nuclear kappa-B [NF- κ B], NFAT y AP-1), activando genes relacionados con el ciclo celular, inductores de mitosis, citocinas o de receptores de las mismas. Estas modificaciones en la expresión genética conducen a la diferenciación y proliferación de los linfocitos B, haciéndolos efectivos para la inminente respuesta inmune.

Receptor del linfocito T

El receptor específico de la célula T, y que le permite el reconocimiento específico de los antígenos, es el TCR (fig. 1). A diferencia del receptor del linfocito B, está formado sólo por dos cadenas denominadas α y β y, excepcionalmente, por las cadenas γ y δ . Cada una de las cadenas del TCR posee dominios semejantes a los encontrados en los anticuerpos, un dominio variable (V) y un dominio constante (C) cada una de ellas, y ambas cadenas están unidas por un puente disulfuro formando una estructura similar al fragmento Fab de la inmunoglobulina.

El TCR, a diferencia del anticuerpo, no puede reconocer componentes solubles, sino que interacciona con un péptido extraño presentado por una molécula del complejo principal de histocompatibilidad (bien de clase I si es un linfocito T citotóxico o de clase II si es un linfocito T *helper*) en la superficie de las células (fig. 1). Sin embargo, tras la interacción con el péptido/molécula de HLA, el TCR no puede mandar señales al interior celular, ya que las colas citoplásmicas de las cadenas del TCR son demasiado cortas, al igual que ocurría con el anticuerpo del linfocito B. Esta función activadora la realiza el complejo CD3, con el que se asocia en la membrana, constituido por las proteínas γ , δ , ϵ y ζ . De todas ellas, el dominio citoplásmico de ζ y de ϵ son los más importantes en la transmisión de la señal al interior celular.

La principal señal de activación es el reconocimiento por parte del TCR del péptido antigénico unido al HLA, lo que provoca la fosforilación en tirosina de las regiones ITAM del CD3. La segunda señal activadora se produce entre el CD28 del linfocito T con las moléculas CD80 o CD86, presentes en la célula presentadora. Esto provoca una señal coestimuladora de activación mediada por la tirosincinasa ZAP 70/Syk, fosfoproteína asociada a la cadena ζ del complejo CD3 (fig. 1). Además, CD4 o CD8 son necesarios para la interacción entre el complejo TCR/CD3 y su ligando, y CD4 activa Lck. Una vez activado ZAP-70, éste fosforila a LAT y SLP-76. Al final de la cascada, se activan factores de transcripción como los descritos para el linfocito B (NF- κ B, NFAT y AP-1). El linfocito T secretará IL-2, aumentará la expresión de moléculas de adhesión y de activación, como la del receptor de la IL-2 (CD25), lo que favorecerá la proliferación y la diferenciación de los linfocitos T hacia células T efectoras.



Diversidad: mecanismos moleculares

Se calcula que un individuo es capaz de generar del orden de 10^{11} anticuerpos con especificidad diferente. Puesto que un linfocito B sólo tiene un tipo de anticuerpo en su membrana, esto da idea de los posibles clones de células B capaces de sintetizar y secretar inmunoglobulinas en respuesta a una estimulación antigénica (fig. 2). Sería imposible que una célula tuviera todos los genes necesarios para generar cada una de las cadenas pesadas y ligeras de las inmunoglobulinas posibles, ya que no cabrían todos ellos en su ADN. A diferencia de otras proteínas que están codificadas por un solo gen, las cadenas pesadas y ligeras de las inmunoglobulinas se generan a partir de la recombinación de segmentos génicos (V, D, J, C) que se encuentran separados en la línea germinal y que deben reagruparse para generar finalmente la cadena proteica. De forma semejante a los anticuerpos, la variedad de receptores de los linfocitos T se generan también por la unión combinatorial de segmentos génicos. La diversidad de anticuerpos y de receptores TCR se explica, por tanto, por la organización tan característica que presentan sus genes, y a que cada linfocito B o linfocito T podrá escoger entre todas las copias disponibles.

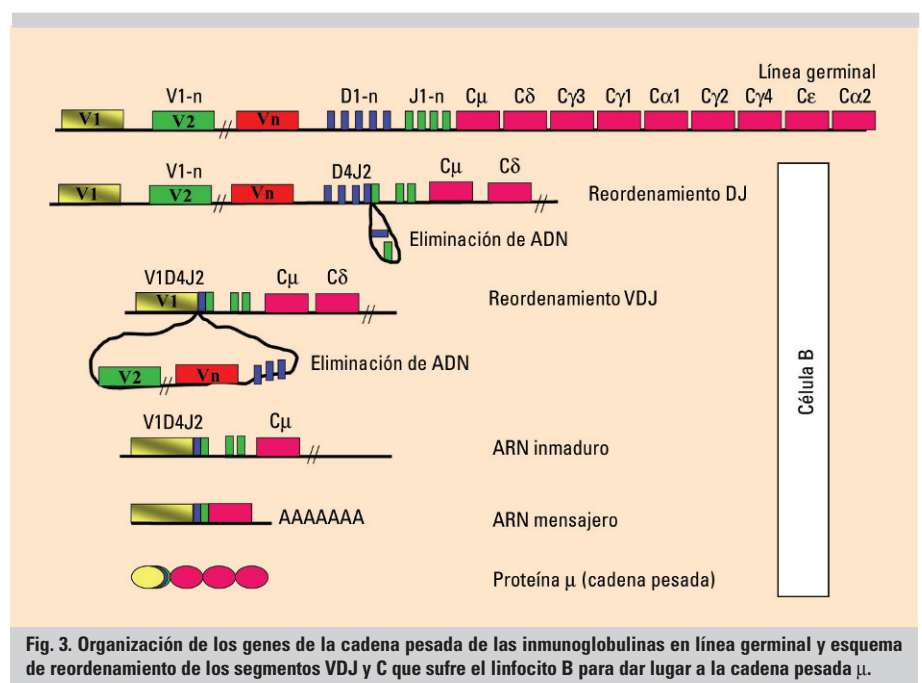
Diversidad de anticuerpos

Todas las células del organismo, a excepción de los linfocitos B, con-

tienen genes de Ig en la configuración de línea germinal. Durante la maduración del linfocito B, se produce el reordenamiento de los genes de forma ordenada para finalmente originar proteínas funcionales. Este proceso fue demostrado por el doctor Tonegawa en el año 1976⁸, por el que recibiría el premio Nobel unos años más tarde. Las regiones variables V del anticuerpo se originan por la unión de los segmentos génicos VDJ en cadenas pesadas⁹ y VJ en las ligeras. Los segmentos génicos C codifican sin embargo para la región constante de las cadenas, que en el caso de las cadenas pesadas existen 9 segmentos, uno para cada isotipo de Ig.

En la figura 3 se muestra el esquema de reordenamiento de una cadena H. Al azar se une un segmento D con un segmento J (complejo DJ), eliminándose el ADN intermedio entre ellos. Posteriormente se une un segmento V al complejo DJ (VDJ), para posteriormente eliminarse el intrón entre VDJ y C μ , para formar el gen VDJC μ y traducirse finalmente a proteína como cadena μ . Tras el reordenamiento de la cadena H, se reordena una cadena L, aunque sólo requiere unir un segmento V a un J (VJ), para finalmente producir la cadena ligera (bien κ o λ). Ambas cadenas H(μ) y L se ensamblan en el retículo endoplásmico para formar la IgM completa. Para que cada linfocito B produzca sólo un tipo de Ig, tras sufrir el reagrupamiento de los genes de Ig en uno de los cromosomas, se inhibe el reordenamiento del otro cromosoma (exclusión alélica). Sin embargo, si el primer reordenamiento no es productivo, se pueden reordenar los genes del segundo cromosoma. En el caso de que los dos reordenamientos no sean productivos, el linfocito B será incapaz de producir anticuerpos y morirá. En ocasiones, al linfocito B se le da la oportunidad de reagrupar de nuevo su cadena ligera, proceso conocido como *editing* del receptor¹⁰.

En el proceso de reordenamiento participan las recombinasas RAG1 y RAG2 junto a otras proteínas, que reconocen secuencias conservadas (secuencias de señal de recombinación).



ción) localizadas adyacentes a los segmentos V, D y J. Estas secuencias son un heptámero seguido de 12 ó 23 pares de bases y luego un nonámero. El mecanismo más común de reordenamiento es la delección (fig. 3), que consiste en que tras aproximarse los segmentos, se forma un bucle de ADN que es cortado, y se pierde posteriormente.

Como consecuencia del proceso de recombinación la diversidad de los anticuerpos es generada por:

1. La existencia de múltiples segmentos génicos V, D y J, que pueden combinarse para formar las regiones variables de las Ig.

2. La asociación de las cadenas H y L.

3. La diversidad de unión, por imprecisiones en la unión de los segmentos, ya que se eliminan o intercalan nucleótidos (como los nucleótidos P y N) que incrementan la diversidad sobre todo en el CDR3.

4. El proceso de mutación que pueden sufrir los linfocitos B maduros por el proceso de hipermutación somática, tras ser activados por antígeno. El sistema inmune tiene un extraordinario potencial para generar anticuerpos diferentes.

Cambio de clase

Cuando un linfocito B ya ha reagrupado sus segmentos génicos, toda su progenie expresará el mismo reagrupamiento VDJ de su cadena pesada y VJ de la cadena ligera y por tanto tiene la misma especificidad de reconocimiento de antígeno. Sin embargo, tras ser estimulado por antígeno y por citocinas de los linfocitos T, un linfocito B puede cambiar de clase de Ig, variando únicamente el segmento génico C de la cadena pesada que utilice. Todas las células B empiezan expresando IgM (usan el segmento génico C_μ, el más proximal) y posteriormente coexpresan IgM e IgD al producir los dos tipos de ARN mensajero. El cambio de clase está guiado por secuencias de ADN repetitivo (región *switch*), que se encuentran adyacentes a todos los segmentos C, excepto al Cδ. De esta forma, una misma célula B puede pasar de expresar IgM a expresar IgG, e incluso su progenie puede sufrir un nuevo cambio de clase para producir un nuevo tipo de inmunoglobulina, como por ejemplo a IgE o a IgA. Sin embargo, en cada uno de estos cambios se pierden los segmentos C_H próximos al segmento VDJ reagrupado, por lo que un linfocito B no puede volver a cambiar su clase de Ig usando esos segmentos génicos delecionados.

Formas transmembrana y secretada de la inmunoglobulina

La unión del antígeno a la Ig de membrana de la superficie del linfocito B inicia un proceso que culmina con la diferenciación de la célula B a célula plasmática y a la secreción de Ig. La única diferencia entre la Ig de membrana en la superficie del linfocito B y la forma secretada de la célula plasmática radica en unos dominios transmembrana (hidrofóbico de aproximadamente 25 aminoácidos) e intracitoplásmico en la forma de la Ig de membrana, que permite al anticuerpo anclarse en la membrana. Así, dependiendo de dónde termine la transcripción se producirá la forma de Ig de membrana en el linfocito B, o secretada, en la célula plasmática.

Desarrollo de linfocitos B en aves: bursa de Fabricio

A diferencia de lo que ocurre en seres humanos y ratones, la línea germinal de las aves presenta sólo un gen funcional y muchos genes no funcionales (pseudogenes) para las Ig, de forma que todas las células B producen un único receptor con la misma especificidad. Las células B inmaduras migran a la bursa de Fabricio donde, por el proceso conocido como conversión génica, se introducen secuencias de los pseudogenes V adyacentes en el gen funcional, aumentando así la diversidad de anticuerpos.

Diversidad de TCR

La organización de los genes que codifican para cada una de las cadenas del TCR es muy similar al de los genes de las Ig. No existe un gen que codifica para cada cadena, sino diversos segmentos génicos (V, D, J y C) que se reagrupan para dar lugar a cada una de las cadenas del receptor. De forma semejante, el dominio variable de cada cadena está codificado por los segmentos génicos V(D)J, mientras que el dominio constante está codificado sólo por el segmento C.

Secuencia de reordenamiento

Durante la maduración de las células T en el timo, los segmentos génicos del TCR se reordenan de forma ordenada dando lugar a la formación de los genes funcionales α y β o γ y δ del TCR. Las secuencias señal de reordenamiento y las recombinasas que participan en el reagrupamiento son las mismas que las que se encuentran en las Ig. En el caso del TCR αβ, la secuencia de reordenamiento comienza con la de los segmentos génicos de la cadena β con la unión DJ, seguido de la unión VDJ. Luego se reordenan los genes de la cadena α uniendo los segmentos V-J. Al igual que le ocurría al linfocito B, la ausencia de un receptor funcional en la membrana del linfocito T le incapacita para madurar y morirá dentro del timo por apoptosis.

En el caso del TCR γδ, el proceso es similar al estudiado para α y β. La única particularidad es que los genes δ se encuentran ubicados entre los segmentos V y J que codifican la cadena α, por lo que el reordenamiento de α elimina por completo el locus δ.

Generación de diversidad en el TCR

De forma semejante a los anticuerpos, existe un enorme potencial de generar TCR diferentes debido a la unión combinatorial de los múltiples segmentos VDJ de la línea germinal, la diversidad de unión, las imprecisiones en la unión y la unión de las dos cadenas. La mayor variabilidad se concentra en la región CDR3 (al igual que en las Ig), que constituye el principal sitio de unión al antígeno, generada por la unión D-J y la inserción de nucleótidos N. Sin embargo, aunque la diversidad de unión de TCR es mayor que en la de Ig, no se conoce un proceso de maduración de la afinidad como el que sufren las Ig con la mutación somática, y tampoco hay cambios de isotipo.

Desarrollo linfocitario

Linfocitos B

Tanto los linfocitos T como B se originan en la médula ósea a partir de un progenitor linfoide común. Los linfocitos B prosiguen su maduración en la médula, que les proporciona un microambiente apropiado para su desarrollo. Las células del estroma establecen contactos con las células B a través de moléculas de adhesión (VLA-4 interacciona con VCAM-1), y producen factores de crecimiento como el factor de células *stem* (CSF) e IL-7, generan el anticuerpo de membrana y sufren un proceso de selección para eliminar a las células B potencialmente dañinas para el organismo, permitiendo así la tolerancia al propio organismo.

Estadios de diferenciación

Los diferentes estadios de diferenciación de células B en la médula están marcados por los sucesivos pasos en el reordenamiento y expresión de los genes de Ig, así como por los cambios en la expresión de moléculas de membrana e intracelulares, lo que permite estudiar y caracterizar a estos progenitores (tabla 6). Esto tiene mucha importancia para el diagnóstico de leucemias que afectan a los linfocitos B, ya que permiten delimitar el grado de inmadurez de la célula tumoral.

La célula B se origina a partir de una célula *stem* en médula ósea que presenta sus genes de Ig en línea germinal, como en cualquier otra célula del organismo. Le sigue la

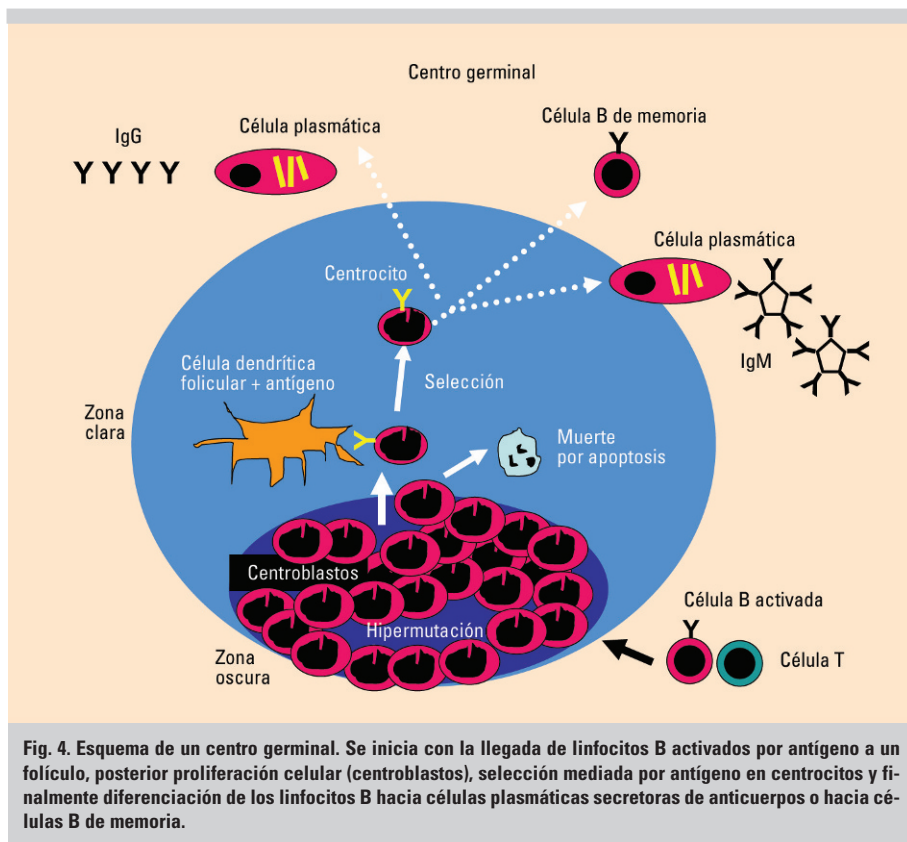
célula pro-B que comienza el reordenamiento de la cadena pesada (H) de la Ig M (μ). Finalizado el reordenamiento VDJ_H, la cadena μ puede expresarse en la superficie de la célula, aunque lo hace acompañada al principio de una pseudocadena ligera, constituyendo el pre-BCR. La expresión de este pre-BCR en la célula pre-B es esencial para que continúe su desarrollo madurativo. Comienza entonces el reordenamiento de la cadena L con la unión V_L-J_L. Se origina entonces una célula B inmadura que ya expresa IgM en membrana. En este estadio, la célula B sufrirá el proceso de selección del repertorio con el fin de eliminar células auto-reactivas potencialmente dañinas para el organismo, eliminándose aquellas que reaccionan con antígenos propios sobre la membrana de células o quedando sin capacidad de activarse (anérgicas) aquellas que lo ven de forma soluble. Aquellos linfocitos que no reaccionen contra ningún componente propio en médula ósea se desarrollarán normalmente a linfocitos B maduros (coexpresarán IgM e IgD) y migrarán a los tejidos linfoides periféricos. Si en la periferia encuentran algún Ag multivalente propio asociado a membrana mueren por apoptosis, mientras que si reconocen antígenos extraños se activarán dando lugar a células efectoras. Los linfocitos B migran a las áreas B de los órganos linfoides periféricos (ganglios, bazo, apéndice, etc.), y circularán tanto por el torrente sanguíneo como por el linfático. Mientras un linfocito B no encuentre un antígeno con el que reaccionar, entrará desde la circulación al área rica en células T del ganglio (área T) como célula B madura virgen y pasará hasta el folículo primario (zona de células B en reposo) y regresará a la circulación todavía como célula B virgen. Sin embargo,

si encuentra un antígeno específico al entrar en el tejido linfoide, la célula B es retenida en el área T, donde se activará y proliferará con la ayuda de las células T. Las células B activadas migrarán ahora a los folículos primarios del ganglio donde formarán un folículo secundario o centro germinal (CG), desplazando hacia el manto a las células B en reposo que se encontraban en dicho folículo. Los linfocitos se dividen y aumentan de tamaño recibiendo el nombre de centroblastos (fig. 4). Durante esta etapa de división celular, los centroblastos pierden el anticuerpo de membrana y pueden incorporar mutaciones en sus genes de Ig ya reagrupados (por el proceso denominado hipermutación somática), y por tanto cambiar la afinidad del anticuerpo por el antígeno. Tras parar su división, se denominan centrocitos, que reexpresan de nuevo el anticuerpo de membrana. Aquellos centrocitos cuyo anticuerpo mutado reconozca mejor al antígeno sobre las células dendríticas

TABLA 6
Desarrollo de los linfocitos B en médula ósea

Estadios madurativos	Reagrupamiento receptor	Expresión en membrana de anticuerpo	Otros marcadores
Célula pluripotencial	No	No	CD34
Pro-B temprana	DJ pesada μ	No	CD19
Pro-B tardía	VDJ pesada μ	No	Clase II del HLA CD10 CD19
Pre-B grande	VDJ pesada μ	IgM con pseudocadena ligera (Pre-BCR)	Clase II del HLA CD10 CD19 CD20
Pre-B pequeña	VDJ pesada μ VD ligera	IgM completa en citoplasma	Clase II del HLA CD10 CD19 CD20
B inmadura	VDJ pesada μ VD ligera	IgM completa en membrana (BCR)	Clase II del HLA CD10 CD19 CD20 CD21
B madura	VDJ pesada μ , δ VD ligera	IgM e IgD en membrana	Clase II del HLA CD19 CD20 CD21

HLA: complejo principal de histocompatibilidad.



nocen antígenos únicamente en forma de fragmento peptídico unido a moléculas de histocompatibilidad propias. Los linfocitos T CD4+ están restringidos a reconocer los péptidos asociados a moléculas de clase II del HLA, mientras que los linfocitos T CD8+ lo están a péptidos presentados por moléculas de clase I del HLA. El segundo requisito es que deben ser autotolerantes y no responder contra péptidos propios, por lo que en el timo serán seleccionadas negativamente aquellas células reactivas a péptidos propios unidos al HLA.

Diferenciación tímica

Los linfocitos T presentes en el timo (timocitos) se clasifican atendiendo a su estado de maduración, sobre todo de acuerdo al estado de reordenamiento de los genes de TCR y también a la expresión de moléculas características en su superficie (tabla 7). Gran parte del conocimiento que se tiene de la maduración de los timocitos es gracias al uso de modelos animales

cas foliculares del ganglio serán seleccionados y progresarán en su maduración, mientras que se eliminan por apoptosis aquellos cuyo anticuerpo no interacciona con el antígeno o lo hace en baja afinidad. A partir de este punto los centrocitos seleccionados migran al cordón medular del ganglio o a la médula ósea donde completarán su diferenciación a célula plasmática productora de anticuerpos, o generan linfocitos B de memoria de vida media larga que van a retornar a la circulación confiriendo protección inmunológica durante años.

Linfocitos T

A diferencia de las células B que se diferencian en la médula ósea, los linfocitos T lo hacen en el timo. El progenitor linfoide migra en estadios muy tempranos a esta glándula, que proporcionará el microambiente adecuado para el reordenamiento génico del TCR y la maduración de los linfocitos T. Los linfocitos que salgan del timo deben cumplir dos requisitos esenciales: reconocimiento restricto al HLA y autotolerancia. Con el fin de asegurar el cumplimiento de estos requisitos, las células T pasan por dos exhaustivas selecciones o “educación tímica”. La primera o selección positiva permite escoger a las células T que reco-

transgénicos o con ratones a los cuales se les han eliminado genes específicos, ratones *knock out*^{11,12}.

El primer estadio de diferenciación se inicia con la llegada de progenitores linfoides a la región subcapsular del timo. Las células aún no expresan marcadores típicos de célula T (son CD4- CD8- CD3- TCR-) y tienen los genes de TCR en línea germinal. Se les denomina pretimocitos o timocitos dobles negativos (CD4- CD8-). Una vez que la célula interacciona con el estroma tímico aparece en superficie una molécula específica de las células T, que es el CD2, al cual le siguen otros marcadores como son CD44 (molécula de adhesión) o CD25 (receptor de IL-2). En el siguiente estadio de maduración, los timocitos se localizan ya en la corteza tímica y comienzan a reagrupar el gen de la cadena β del TCR, para posteriormente expresar un pre-TCR en su membrana asociado al complejo CD3, en espera de que se

TABLA 7
Estadios madurativos de los linfocitos T en el timo

Estadios madurativos	Reagrupamiento receptor	Expresión en membrana de TCR	Correceptores
Precursor	No	No	CD4- CD8-
Pretimocito	VDJ β	Pre-TCR pseudocadena α	CD4- CD8- (doble negativo)
	VDJ δ	TCR γ/δ	CD4- CD8- (doble negativo)
	VJ γ		
Timocito cortical	VDJ β	TCR α/β completo	CD4+ CD8+ (doble positivo)
	VJ α		
Timocito medular	VDJ β	TCR α/β completo	CD4+ o CD8+ (simple positivo)
	VJ α		

reagrupe la cadena α . Durante la etapa que expresan el pre-TCR, los timocitos proliferan y se induce la expresión en la misma célula de los dos correceptores CD4 y CD8 y por tanto se denominan timocitos corticales o dobles positivos (CD4+ CD8+). Estos timocitos expresan también el marcador CD1, que suele emplearse como marcador característico en las leucemias linfoblásticas agudas de célula T. Los timocitos corticales paran su división y reagrupan el *locus* de la cadena α , por lo que ya pueden empezar a expresar el TCR completo (cadenas α y β) asociado al complejo CD3. Sufren entonces el primer proceso de selección, para asegurar que todos los linfocitos que salgan a la periferia presenten TCR restringidos a las propias moléculas del HLA. De esta forma, si los timocitos reconocen moléculas del HLA propio en la superficie de células epiteliales, continúan su maduración hacia la médula tímica, mientras que morirán por apoptosis todos aquellos timocitos cuyo receptor específico no reconozca a moléculas de HLA.

Los timocitos medulares comienzan ya a expresar altos niveles de TCR $\alpha\beta$ y dejarán de expresar uno u otro de los correceptores convirtiéndose en timocitos simples positivos, CD4+ o CD8+. Para mantener únicamente un repertorio de TCR tolerante a lo propio, se mueren por apoptosis aquellos timocitos que reconocen péptidos propios presentados por moléculas de clase I o clase II del HLA. A este tipo de tolerancia generada en timo se denomina tolerancia central, para diferenciarla de la periférica, que se produce frente a proteínas específicas de tejidos periféricos que no se encuentran en el timo. El resultado final tras la selección tímica es la eliminación diaria del 95% de los timocitos por apoptosis, lo que supone que sólo 10⁶ de estas células dejará el timo como célula T madura virgen. Estas células salen a circulación y llegarán a los órganos linfoides secundarios. El reconocimiento del antígeno por una célula T (a través de la interacción TCR-péptido/HLA) en la superficie de células presentadoras en los órganos linfoides periféricos conduce a la activación y proliferación de la célula, dando lugar a células T efectoras o a la generación de células T de memoria que sobreviven durante largos períodos de tiempo proporcionando inmunidad a largo plazo.

Respuesta inmune

Tras la entrada de un agente extraño, el sistema inmune genera fundamentalmente dos tipos de respuesta:

Respuesta inmune humoral

Se caracteriza por la producción de grandes cantidades de anticuerpos a partir de células secretoras de anticuerpos (células plasmáticas) generadas por la primera exposición a un patógeno o por la reactivación de células B de memoria. Su función fisiológica es la defensa frente a toxinas, bacterias extracelulares y hongos, aunque microorganismos intracelulares como los virus pueden también ser dianas de los anticuerpos (antes de que infecten células o cuando se liberan como viriones desde las células infectadas).

Los mecanismos efectores que emplean los anticuerpos para eliminar los patógenos son variados y dependen del isotipo de Ig que se trate:

Neutralizar patógenos y toxinas

Puede estar mediada por anticuerpos de cualquier isotipo.

Opsonización de patógenos

Los fagocitos expresan receptores para la porción Fc de algunos anticuerpos (IgG, IgA, IgM), lo que permite que un patógeno rodeado de anticuerpos sea más fácilmente ingerido y degradado. Además de inducir la fagocitosis, los receptores de Fc también estimulan las actividades microbicidas de los fagocitos.

Cooperar en actividad citotóxica

Los anticuerpos que recubren un patógeno pueden inducir citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo, sobre todo en células NK, ya que expresan el receptor para el Fc de la IgG (CD16). Esto lleva a la activación de la célula NK, y a la muerte del patógeno recubierto de anticuerpo. También los eosinófilos y mastocitos inducen citotoxicidad dirigida frente a helmintos recubiertos de anticuerpos IgE, liberando el contenido de sus gránulos tóxicos.

Activación de complemento

Los anticuerpos IgM y algunos IgG, tras unirse a la superficie del patógeno, activan la cascada del complemento, abriendo poros en su membrana y facilitan la ingestión del patógeno por macrófagos¹³.

Inmunidad neonatal

Tanto los anticuerpos IgG maternos (pasan a través de la placenta a la circulación fetal) y los anticuerpos IgA e IgG (presentes en la leche materna) son la principal defensa de los bebés en sus primeros meses de vida.

Respuesta inmune celular

Los patógenos sólo son accesibles a los anticuerpos cuando se encuentran en la sangre o en espacios extracelulares. Sin embargo, todos los virus se replican en el interior celular y algunos patógenos bacterianos sobreviven en el interior de los fagocitos, donde los anticuerpos no tienen acceso. En estos casos, es la respuesta inmune celular mediada por los linfocitos T la encargada de la destrucción de estos patógenos intracelulares. La fase efectora de la inmunidad celular se inicia por el reconocimiento por los linfocitos T de antígenos proteicos de patógenos intracelulares. Estos antígenos se presentan como péptidos asociados a moléculas del HLA en la célula infectada.

Los tres tipos de células T efectoras (T_H1, T_H2 y T_C) tienen propiedades muy diferentes con respecto a las células T_H y T_C vírgenes. Para su activación, y a diferencia de las células vírgenes, las células efectoras no necesitan señal coestimuladora. En cuanto a la expresión de moléculas de adhesión y en comparación con las T vírgenes, las células T efectoras expresan altos niveles de algunas moléculas de

adhesión que median el contacto inicial débil con su célula diana, permitiendo a la célula T “rastrear” a la célula presentadora o célula infectada, en busca de un HLA/péptido específico (tabla 3).

La respuesta inmune mediada por células se puede dividir fundamentalmente en dos categorías que implican diferentes poblaciones de células efectoras:

Respuesta inflamatoria mediada por linfocitos T_H1

Muchos microorganismos intracelulares han desarrollado mecanismos para sobrevivir en el interior de los macrófagos. En estos casos, la fagocitosis de los patógenos (aunque estimula la secreción de citocinas entre las que destaca la IL-12) no es capaz de activar por sí sola a los macrófagos y requiere de la ayuda de los linfocitos T_H1 , tanto con citocinas como mediante contactos celulares¹⁴. El IFN- γ se secreta de forma focalizada en el lugar de contacto con el macrófago, limitando su acción sólo a los macrófagos con los que contacta. Junto al TNF, ambas citocinas potencian la actividad microbicida del macrófago y estimulan la inflamación. De la misma forma polarizada, la célula T_H1 expresa en membrana un marcador, el ligando del CD40 (CD40L), que contacta con el CD40 en el macrófago. La señal que recibe el macrófago a través de esta interacción le sensibiliza a la acción del IFN- γ y, por tanto sólo aquellos macrófagos que están en contacto directo con la célula T_H1 efectora pueden ser activados. El macrófago se convierte ahora en un potente agente microbicida y en una célula presentadora más eficaz y sensible a la activación. Produce TNF- α que potencia la acción del IFN- γ en la producción de óxido nítrico, y secreta IL-12, que favorece la diferenciación de T_H a T_H1 , reclutando así a mayor número de células efectoras.

Por parte del linfocito T_H1 activado, éste secreta IL-2 que favorece la proliferación de células T y el aumento del número de células efectoras, y estimula la producción de nuevos leucocitos en médula ósea secretando IL-3 y factor estimulante de colonias granulomonocíticas (GM-CSF). También produce TNF- α y TNF- β , que actúan sobre las células endoteliales de los vasos sanguíneos, permitiendo que los macrófagos queden adheridos a ellas, y el factor quimiotáctico de macrófagos (MCF), que dirige a los fagocitos a través del endotelio hacia el foco de infección.

La subpoblación de linfocitos T_H2 también desempeña un papel importante en la inmunidad celular suprimiendo la reacción inflamatoria mediante la producción de citocinas con efecto antiinflamatorio y, por tanto, limitando los efectos secundarios potencialmente nocivos de la respuesta.

Respuesta citotóxica mediada por linfocitos T citolíticos

El sistema inmune específico elimina los patógenos intracelulares que se replican en el citosol y las células propias alteradas (tumores), a través de reacciones mediadas por linfocitos Tc efectoras que llevan finalmente a la muerte de la célula reconocida.

Los linfocitos Tc se originan a partir de la diferenciación de células T CD8+ que reciben dos señales de activación: una específica, reconociendo a través de su TCR un péptido presentado por moléculas de clase I del HLA, y otra coestimuladora entre la molécula CD28 del linfocito y CD80/

CD86 de la célula presentadora. Los antígenos proteicos pueden proceder de un virus que infecta a cualquier célula nucleada o ser proteínas de microorganismos fagocitados (por ejemplo, de bacterias) que entran en el citosol de los macrófagos, o incluso ser productos de antígenos tumorales.

La lisis que realizan los linfocitos Tc requiere de contacto celular y es específica de antígeno, llevándose a cabo en varias etapas. En primer lugar, se produce una interacción inicial débil (mediada por moléculas de adhesión) inespecífica entre el Tc y su diana. Si a continuación se produce una interacción específica a través del TCR y el HLA-I, se induce un cambio conformacional en las moléculas de adhesión que establecen una unión más fuerte entre ambas células. El reconocimiento del HLA/péptido específico sobre la célula diana provoca un agrupamiento de receptores en el linfocito Tc induciendo su activación (sin necesidad ya de señal coestimuladora). El linfocito Tc secreta de forma localizada gránulos líticos cargados de perforinas y granzimas, que matan a la célula diana. Además, los linfocitos Tc pueden inducir simultáneamente la muerte celular programada o apoptosis de la célula diana, provocando la activación de caspasas y la fragmentación del ADN. Esto lo realiza a través de la interacción de la proteína de membrana FasL en el linfocito Tc con su receptor (Fas) en la célula diana. Una vez liberado el contenido de los gránulos líticos e iniciado el proceso apoptótico en la célula diana, el linfocito Tc se separa de su diana para ir a buscar a otra célula infectada. Los linfocitos Tc también liberan citocinas (tabla 5), aunque en mucha menor cantidad que los linfocitos T_H , que contribuyen también a combatir la infección.

Resumen

Los linfocitos T y B son células altamente específicas del sistema inmune, que presentan receptores en su membrana capaces de reconocer agentes extraños. Son células muy diferentes, tanto en la función que realizan y en sus receptores, como en los requerimientos para su activación. Además, dentro de cada una de las poblaciones existe una gran heterogeneidad. En los últimos años se están conociendo nuevas subpoblaciones, así como sus funciones y su diferenciación, las cooperaciones celulares que necesitan para ejercer sus respuestas, y las rutas de activación. Todo ello servirá para entender mejor la respuesta inmunitaria específica, y por tanto para poder regularla o mejorarla si es necesario.

Bibliografía

● Importante ●● Muy importante

- ✓ Metaanálisis
- ✓ Ensayo clínico controlado
- ✓ Epidemiología

1. Janeway CA, Travers P, Walport M, Schlomchick M. Immunobiology. 5ª ed. Ed. Churchill Livingstone; 2001. Inmunobiología. 2nd ed. New York: Masson; 2003.

2. Arnold LW, McCray SK, Calin Tatu C, Clarke SH. Identification of a precursor to phosphatidyl choline-specific B-1 cells suggesting that B-1 cells differentiate from splenic conventional B cells *in vivo*: cyclosporin A blocks differentiation to B-1. *J Immunol.* 2000;164:2924-30.
3. Wortis HH, Berland R. Origins of B-1 Cells. *J Immunol.* 2001;166:2163-6.
4. Jankovic D, Sher A, Yap G. Th1/Th2 effector choice in parasitic infection: decision making by committee. *Curr Opin Immunol.* 2001;13:403-9.
5. ●● Fehervari Z, Sakaguchi S. Development and function of CD25+CD4+ regulatory T cells. *Curr Opin Immunol.* 2004;16:203-8.
6. Van Amelsfort JM, Jacobs KM, Bijlsma JW, Lafeber FP, Taams LS. CD4(+)CD25(+) regulatory T cells in rheumatoid arthritis: differences in the presence, phenotype, and function between peripheral blood and synovial fluid. *Arthritis Rheum.* 2004;50:2775-85.
7. Weil R, Israel A. T-cell-receptor- and B-cell-receptor-mediated activation of NF-kappaB in lymphocytes. *Curr Opin Immunol.* 2004;16:374-81.
8. ●● Hozumi N, Tonegawa S. Evidence for somatic rearrangement of immunoglobulin genes coding for variable and constant regions. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1976;73:3628-32.
9. Early P, Huang H, Davis M, Calame K, Hood L. An immunoglobulin heavy chain variable region gene is generated from three segments of DNA: VH, D and JH. *Cell.* 1980;19:981-92.
10. Halverson R, Torres RM, Pelanda R. Receptor editing is the main mechanism of B cell tolerance toward membrane antigens. *Nat Immunol.* 2004;5:645-50.
11. Buer J, Aifantis I, DiSanto JP, Fehling HJ, von Boehmer H. Role of different T cell receptors in the development of pre-T cells. *J Exp Med.* 1997;185:1541-7.
12. Bosselut R. CD4/CD8-lineage differentiation in the thymus: from nuclear effectors to membrane signals. *Nat Rev Immunol.* 2004;4:529-40.
13. Carroll MC. The complement system in regulation of adaptive immunity. *Nat Immunol.* 2004;5:981-6.
14. Ma J, Chen T, Mandelin J, Ceponis A, Miller NE, Hukkanen M, et al. Regulation of macrophage activation. *Cell Mol Life Sci.* 2003;60:2334-46.