

INMUNOLOGÍA CLÍNICA 2009

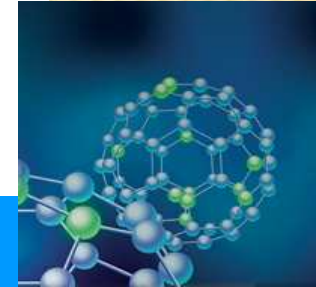
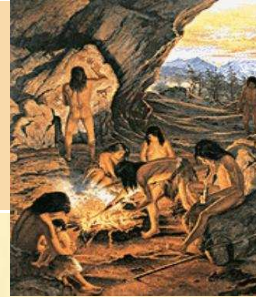
BIOQ GRACIELA SVIBEL DE MIZDRAJI



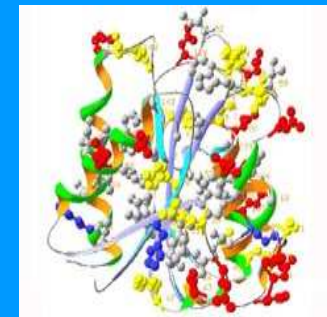
“Durante mucho tiempo le he dado a los jóvenes investigadores ambiciosos dos consejos generales: ‘Hagan con sus propias manos una proporción de experimentos tan grande como sea posible. Recuerden siempre que el tópicó en que están trabajando tiene importancia tanto en si mismo, como en relación con cada uno de los campos más amplios con los que tiene que ver’”.

F.M.Burnet. The integrity of the body, 1962

LA EVOLUCIÓN DE LA INMUNOLOGÍA



- × < 1798. La era prehistórica.
- × 1850 - 1900. La era microbiológica.
- × 1900 – 1950. La era de la inmunoquímica.
- × 1950 – 1960. La era de la fundamentación teórica.
- × 1960 – 1990. La era celular.
- × 1990 – 2000. La era molecular.
- × 2000 - ??????. La era post-genómica.



LA PREHISTORIA: DESDE LA ANTIGÜEDAD HASTA 1796

- ✘ Del latín *Immunitas* e *immunis*.
- ✘ Resistencia a venenos y pestes.
- ✘ Descubrimiento de la vacunación.

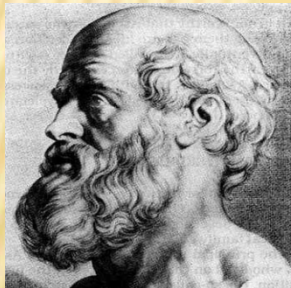


Edward Jenner



1000 a.C. La viruela se considera como endémica de la China. Esto lleva al desarrollo de la *variación*. **Observaron que los sobrevivientes a los brotes e viruela quedaban protegidos para una infección posterior.** La variación implica la inhalación o aplicación intranasal de macerado de costras secas de las lesiones de viruela. Después la modifican inoculando pus de una vesícula en una pequeña herida en el antebrazo.

- ✘ 460 - 377 a.C. Hipócrates llamado el "*Padre de la Medicina*". Su concepto se basaba en la teoría de los cuatro humores (sangre, flema, bilis amarilla, bilis negra) y en la fuerza curativa de la naturaleza. Propone como causa de las enfermedades las alteraciones en el sistema de los humores y de la "peste" el humor maligno.



- ✘ 430 a.C. La primera descripción escrita del concepto de inmunidad pudo ser hecha por el ateniense Tucídides quien describió que cuando la peste afectó a Atenas "*los enfermos y los moribundos estuvieron cuidados por la atención compasiva de esos que se habían recuperado, porque sabían el tratamiento de la enfermedad y estaban ellos mismo libres de aprensiones. Ninguno fue atacado jamás una segunda vez, o no con un resultado fatal*".



- ✘ Siglo X. Rhazes, Médico islámico, describe en su tratado la presentación clínica de la viruela y el sarampión y pasa a indicar que esta exposición a estos agentes específicos otorga inmunidad duradera (aunque no usa este término).

- ✘ 1796 d.C. El 14 de mayo de este año, **Edward Jenner** vacunó a James Phipps, un niño de 8 años, con material de una lesión de viruela de una vaca. James que nunca había tenido viruela desarrolló una pequeña lesión en el sitio de la vacunación que curó en dos semanas. En Julio de ese año, Jenner *retó* al muchacho inoculando material de un caso real de viruela. Este no desarrolló la enfermedad.



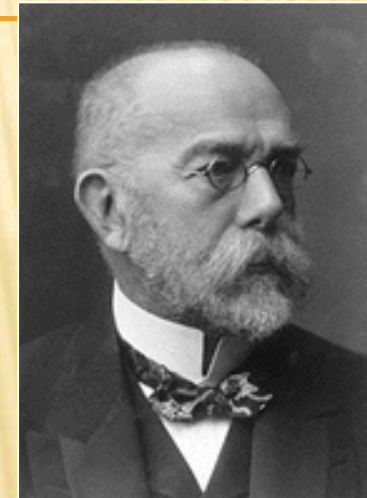
Jenner observó que quienes se dedicaban al ordeño de vacas infectadas con viruela bovina presentaban pústulas en sus manos y que estas personas desarrollaban inmunidad a la viruela humana. Esto lo llevó a experimentar inoculando material de pústulas de bovino y luego de humano con buenos resultados. **De esta manera demostró la posibilidad de inducir una respuesta protectora por métodos artificiales, lo que hoy se conoce como vacuna.**

LA ERA MICROBIOLÓGICA: 1850-1900

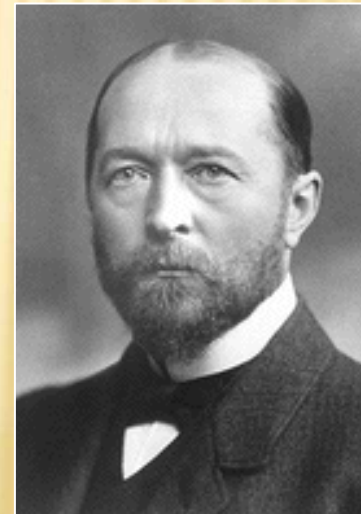
- ✘ Pasteur: vacuna atenuada para antrax.
- ✘ von Behring (Premio Nobel) : inmunoterapia pasiva con anticuerpo.
- ✘ Koch (Premio Nobel) : Tuberculosis, postulados.
- ✘ Metchnikoff : fagocitosis.
- ✘ Celularistas *versus* humoralistas.



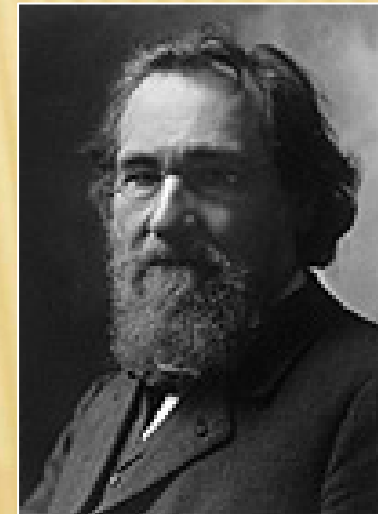
Louis Pasteur



Robert Koch



Emil Von Behring



Ilya Metchnikoff



× **1880 d.C.** En el siglo XIX se dio el segundo gran salto en el conocimiento en inmunología y microbiología en la llamada "época de oro". **Robert Koch & Louis Pasteur en conjunto desarrollaron la "teoría del germen" de la enfermedad. El significado de microorganismo como causa de enfermedad quedó evidenciado.**

× Posteriormente **Koch definió los cuatro criterios** famosos, actualmente conocidos como "Postulados de Koch" que aún se consideran para demostrar a un agente infeccioso como causa de una enfermedad específica. Estos son:

1. El agente debe estar presente en cada caso de enfermedad.
2. El agente debe ser aislado del huésped y crecer in-vitro.
3. La enfermedad debe producirse cuando un producto de un cultivo puro del agente es inoculado en un huésped susceptible sano.
4. El mismo agente debe ser recuperado del nuevo huésped experimental infectado.



1882. d.C. Elie Metchnikoff, biólogo, embriólogo e inmunólogo Ruso introdujo la **teoría de la fagocitosis**, propone que la inmunidad tiene fundamentalmente una base celular. Observa y describe la capacidad de algunas células sanguíneas de línea blanca (leucocitos) para "englobar" y destruir sustancias dañinas como las bacterias. Algunas de sus obras más importantes, "*Immunity in Infectious Diseases*" en (1905) y "*The Nature of Man*" en (1938).



- ✘ **1885 d.C. Louis Pasteur** experimenta con la vacuna de la rabia. Aunque Pasteur no hace distinción entre virus y otros agentes infecciosos, da origen al término “virus” (del Latín para veneno) y vacunación en honor a Jenner. Desarrolla las bases científicas para el acercamiento experimental de Jenner a la vacunación.
- ✘ Siguiendo sus observaciones desarrolla tres vacunas atenuadas: cólera aviar, ántrax y rabia.



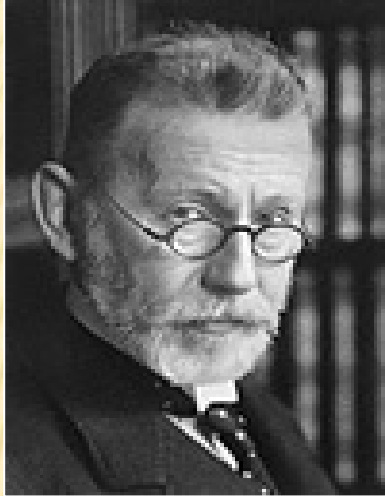
El 6 de Julio de 1885, Pasteur prueba por primera vez su tratamiento pionero contra la rabia en el ser humano. Vacunó a un niño, Joseph Meister, quien había sido mordido por un perro rabioso, salvó su vida. También en este año la hepatitis aguda es reconocida como una enfermedad infecciosa.



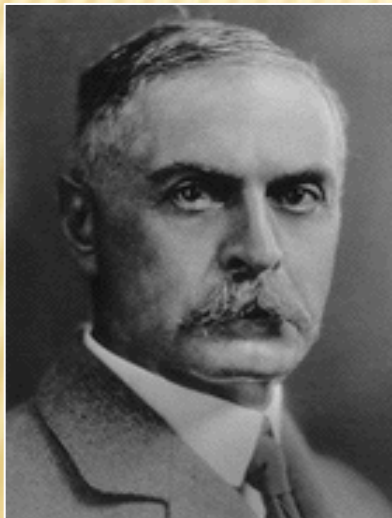
- ✘ **1888 d.C. Emile Roux & Alexandre Yersin**, Médicos Francés y Suizo respectivamente. Lograron demostrar en el laboratorio de Pasteur que el filtrado de un cultivo de bacilo diftérico conservaba su potencial patogénico. **Aíslan la toxina diftérica, considerado como el primer antígeno caracterizado.**
- ✘ George Nuttall informa sobre sus observaciones acerca de las "**bactericidinas séricas**", hoy conocidas como anticuerpos.

-
- × **1894 d.C. Richard Pfeiffer** describe los componentes termolábiles y termoestables del suero que causan lisis en las bacterias tratadas con anticuerpos.
 - × **Jules Bordet** estudia con más detalle los efectos líticos del suero y la acción del complemento.
 - × **1896 d.C. Herbert Durham & Georges Widal** demuestran la aglutinación bacteriana mediada por anticuerpos.
 - × **1890 d.C. Emil von Behring & Shibasaburo Kitasato** lograron inmunizar animales con toxoides diftérico y tetánico observando la producción de antitoxinas a las cuales denominaron "anticuerpos".

LA ERA DE LA INMUNOQUÍMICA: 1900-1950



Paul Ehrlich



Karl Landsteiner

- ✗ Wright: opsoninas.
- ✗ Ehrlich: teoría de las cadenas laterales, salvarsán (Premio Nobel).
- ✗ Richet (Premio Nobel): Anafilaxia.
- ✗ Bordet (Premio Nobel) y Gengou: Complemento.
- ✗ Landsteiner (Premio Nobel): Grupos sanguíneos, haptenos, interacciones antígeno-anticuerpo.
- ✗ Identificación de antígenos y desarrollo de pruebas serológicas.
- ✗ Teorías instruccionalistas.

- ✘ 1900 d.C. Karl Landsteiner descubre los grupos sanguíneos y sus aglutininas.



1901 d.C. Jules Bordet & Octave Gengou desarrollan la prueba de fijación de complemento.

1902 d.C. Paul Portier & Charles Richet proponen que en ocasiones una respuesta inmune puede dañar al organismo, haciendo referencia a la "anafilaxia".

- ✘ 1903 d. C. Nicholas Maurice Arthus describe fenómenos de necrosis local en la piel de conejos causadas por el complejo Antígeno-Anticuerpo, conocido como *Fenómeno de Arthus*.

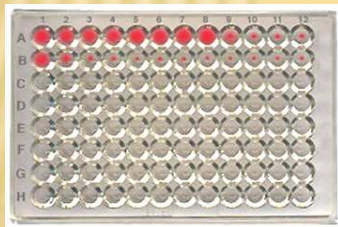
Almroth Wright explica la acción opsonizante de los anticuerpos.

✘ 1905 d. C. Clemens von Pirquet & Bela Shick analizan la enfermedad del suero. Clemens acuña el término de "*alergia o hipersensibilidad*" para algunos fenómenos observados.

✘ 1906 d.C. Teobald Smith describe los antígenos flagelares y somáticos de bacterias. También establece el papel de los anticuerpos de la madre en la protección del recién nacido.

✘ 1921 d.C. Albert Calmette & Camille Guerin producen la vacuna contra la Tuberculosis (BCG), utilizando un bacilo atenuado causante de enfermedad tuberculosa en ganado bovino.

Carl Prausnitz & Heinz Küstner transfieren pasivamente a través del suero la reactividad de un alérgico a la piel de un individuo normal (IgE).

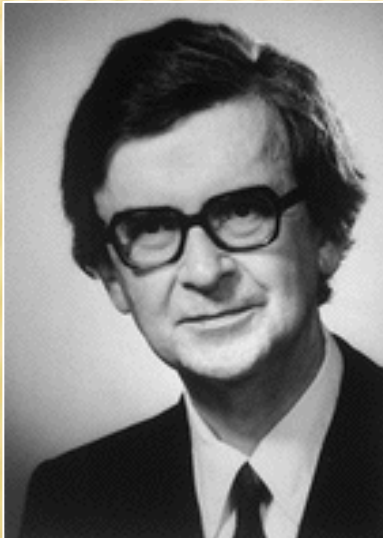


1941 d.C. George Hirst demostró que el virus de la influenza aglutina células rojas de la sangre. Este fue el primer método cuantitativo rápido de medición de virus eucarióticos. Ahora los virus podían ser contados.

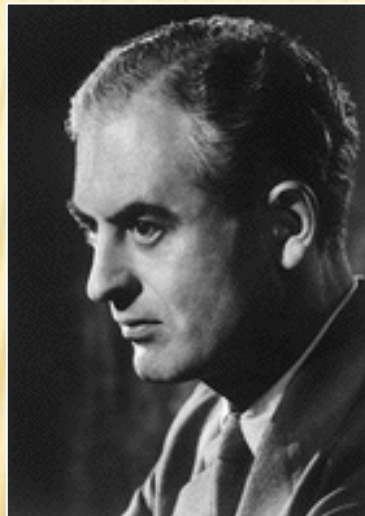
LA ERA DE LA FUNDAMENTACIÓN TEÓRICA: 1950-1960



F Macfarlane Burnet



Niels K Jerne

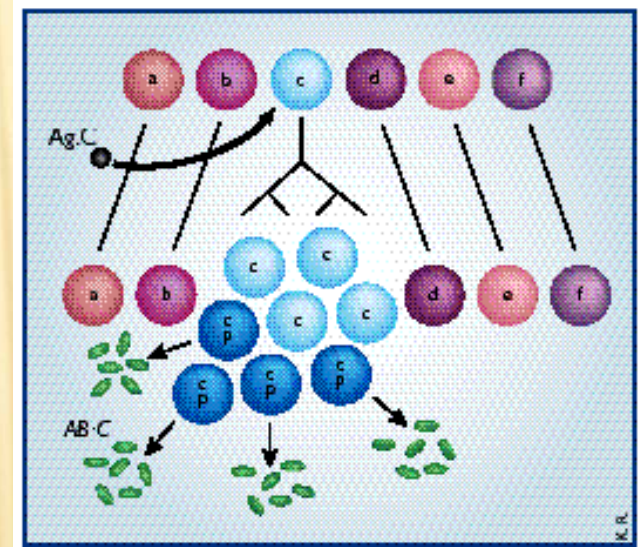


Peter Medawar

- ✘ Burnet (Premio Nobel): teoría de la selección clonal.
- ✘ Medawar (Premio Nobel): tolerancia inmunológica.
- ✘ Jerne (Premio Nobel): Red idiotípica.

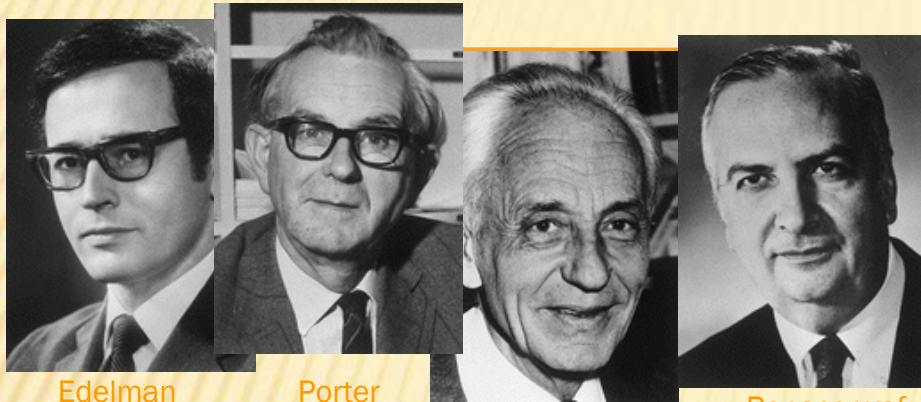
LA TEORIA DE LA SELECCION CLONAL

- El repertorio inmunológico completo se desarrolla espontáneamente en el hospedero, independientemente de la información suministrada por los antígenos.
- Cada anticuerpo es el producto específico de una célula y está presente en su superficie (como las cadenas laterales de Ehrlich).
- El antígeno reacciona con las células que presentan su receptor específico, lo cual es una señal de proliferación y diferenciación.
- Algunas de las células hijas se diferencian (en plasmocitoides) para formar clones de anticuerpos, mientras que otras sobreviven como clones (indiferenciadas) de células de memoria.



Like every theoretical statement ... the 1957 theory was made in terms of contemporary knowledge ... [and is] incomplete ... [and] expressed in terms that have now become meaningless.
F. M. Burnet (1967)!

LA ERA DE ORO DE LA INMUNOLOGÍA: 1960-2000



Edelman

Porter

Dausset

Benacerraf



Snell

Milstein

Zinkernagel

Doherty



Kohler

Yalow

Tonegawa

Murray

Thomas

- ✘ 1962- Miller y Good: Papel del timo en la respuesta inmune.
- ✘ 1962 – Bloom y David: Factor inhibidor de la migración de los macrófagos (MIF).
- ✘ Mackaness: Inmunidad adquirida versus hipersensibilidad retardada.
- ✘ 1972 - Porter y Edelman (Premio Nobel): Estructura de las inmunoglobulinas
- ✘ 1977 – Yalow (Premio Nobel): Radioinmunoensayo.
- ✘ 1980 – Benacerraf, Dausset, Snell (Premio Nobel): Histocompatibilidad.
- ✘ 1984 – Milstein y Kohler (Premio Nobel): anticuerpos monoclonales; Jerne (Premio Nobel): Red idiotípica.
- ✘ 1987 – Tonegawa (Premio Nobel): Genes de inmunoglobulinas.
- ✘ 1990 – Murray y Thomas (Premio Nobel): Trasplantes renales y de médula.
- ✘ 1996 – Doherty y Zinkernagel (Premio Nobel): Restricción por MHC.
- ✘ 1984 – Hedrick, Davis, Mak: Estructura y genes TCR.
- ✘ 1986 – Mossman y Coffman: Th1 y Th2.
- ✘ Teoría de la selección clonal versus la teoría del peligro.

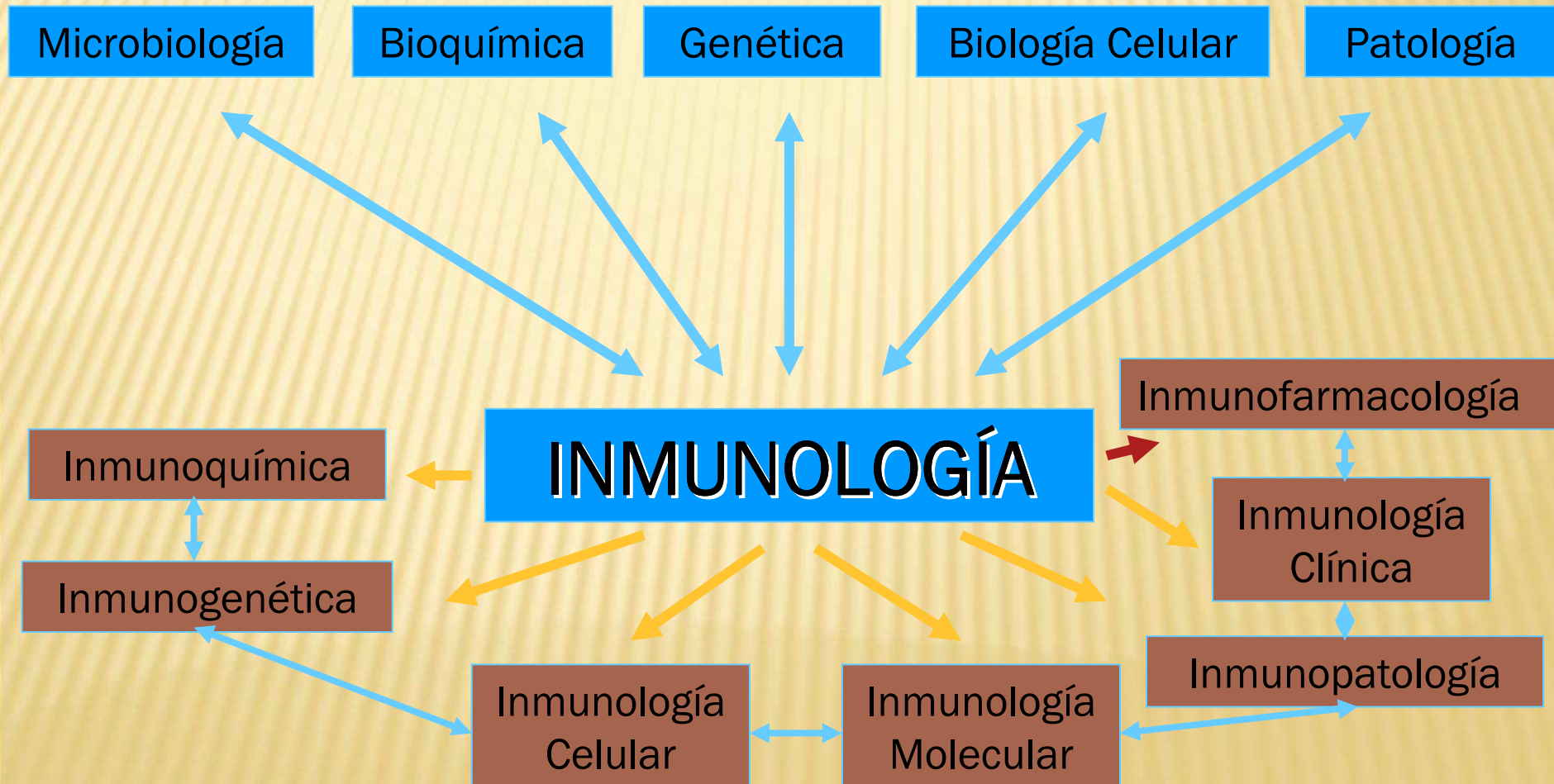
CARACTERÍSTICAS DEL SISTEMA INMUNE DE LOS VERTEBRADOS

- Reconoce el entorno, se automodifica y se adapta en consecuencia.
- No tiene continuidad anatómica.
- Presenta respuestas innatas no distribuidas clonalmente y respuestas adquiridas distribuidas clonalmente.
- En los linfocitos inmaduros los genes están en línea germinal; en los linfocitos competentes presentan rearrreglos y mutaciones somáticas.
- Diferencia lo propio y lo no propio.
- Presenta sistemas genéticos altamente polimórficos.
- Redundante en sus respuestas.
- Presenta respuestas específicas y no específicas.
- Tiene memoria: desarrolla respuestas primarias y secundarias.
- Presenta sistemas de auto-regulación y amplificación.

RESPUESTA INMUNE INNATA VERSUS RESPUESTA INMUNE ADQUIRIDA

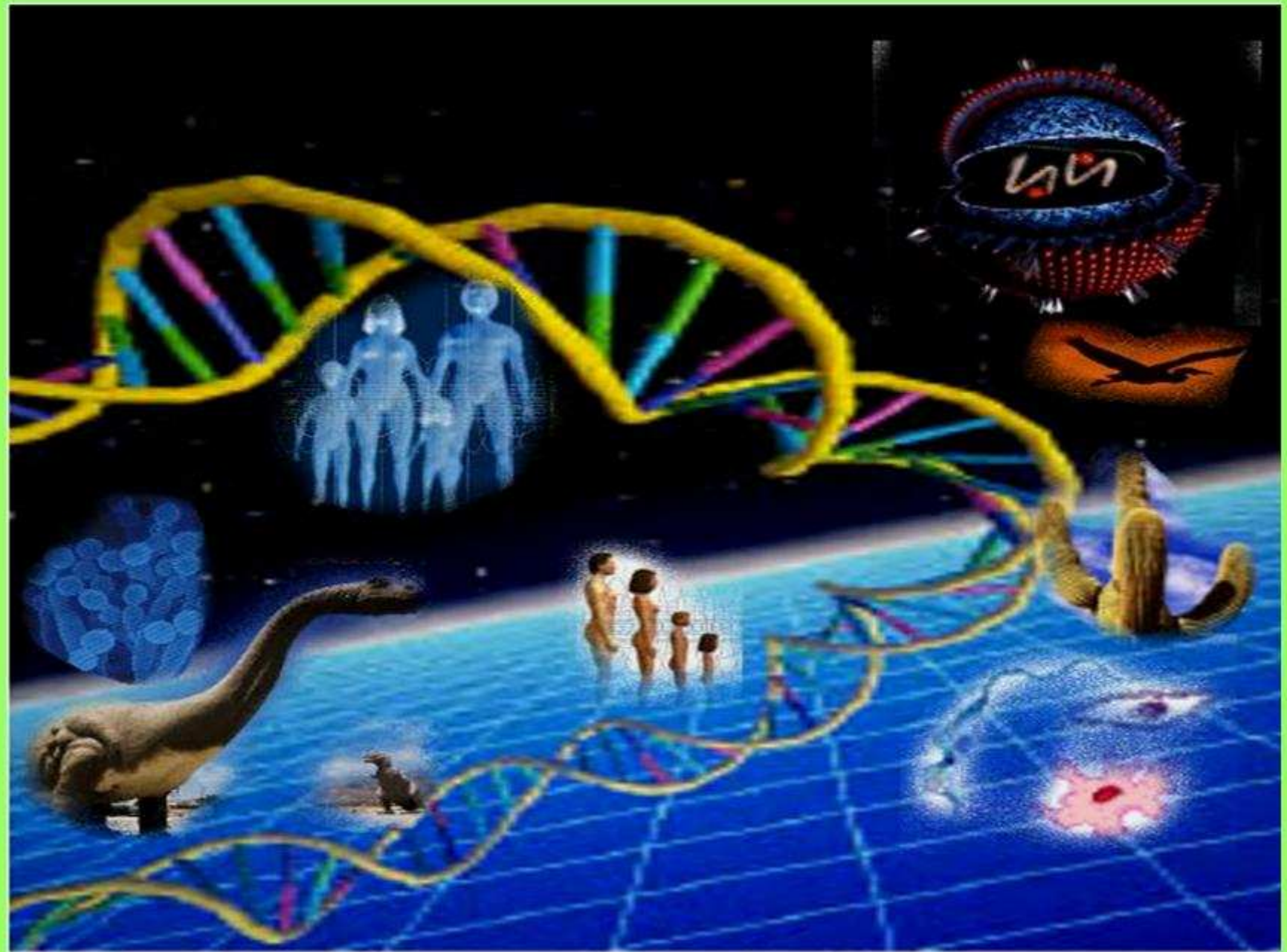
| INNATA | ADQUIRIDA |
|---|---|
| Presente en todos los organismos pluricelulares | Presente solo en vertebrados |
| Especificidad relativa | Muy específica |
| Respuesta rápida | Respuesta lenta |
| Sin memoria | Con memoria |
| Se expresa en múltiples formas y tejidos | Se expresa en el sistema inmune, depende de los linfocitos |
| Reconoce patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs) | Reconoce antígenos |
| Utiliza Receptores de patrones de reconocimiento (PRRs) | Utiliza receptores específicos (TCR y BCR o inmunoglobulinas anticuerpos) |

LAS BASES Y EL UNIVERSO DE LA INMUNOLOGÍA



LA INMUNOPATOLOGÍA Y LA INMUNOLOGÍA CLÍNICA

- × Salud Pública
- × Infecciones
- × Alergia
- × Autoinmunidad
- × Trasplantes
- × Inmunodeficiencias
- × Tumores
- × Reproducción



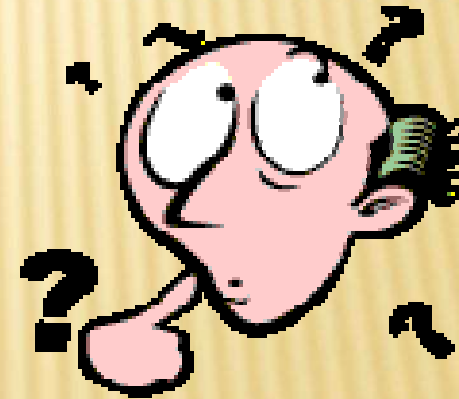
LA ERA POSGENÓMICA

RETOS:

- ✘ El sistema inmune como modelo de sistema complejo adaptativo
- ✘ Comprensión y manipulación de vías de señalización intracelular
- ✘ Cristalización de moléculas
- ✘ Vacunas de DNA
- ✘ TOLERANCIA

SISTEMA INMUNE

- × Definición de inmunidad
- × Mecanismos de defensa
- × Funciones



SISTEMA INMUNE

× Inmunidad

Conjunto de **mecanismos de defensa** que: le permiten a un organismo protegerse de los **microorganismos agresores** que se encuentran en su medio ambiente,

- evitar el desarrollo de células tumorales,
- eliminar moléculas nocivas, producidas como consecuencia del envejecimiento, infecciones, trauma o crecimiento neoplásico.

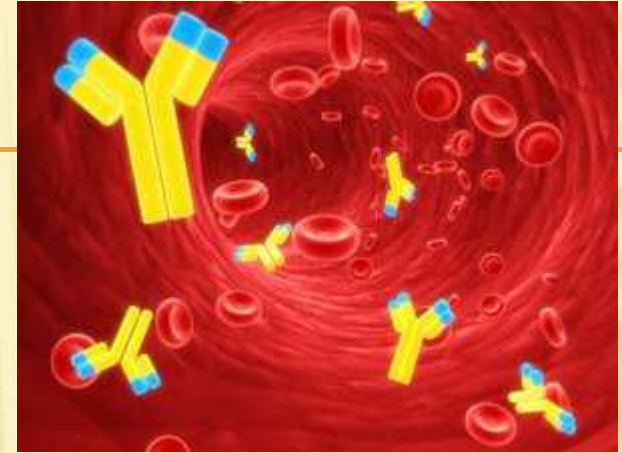


MECANISMOS DE DEFENSA

1. Barreras naturales
2. Mecanismos inmunes no específicos
 - a. Fagocitosis
 - b. Inflamación
3. Mecanismos específicos de inmunidad controlados por los linfocitos
4. Sistemas complementarios o amplificadores de la respuesta inmune (reactantes de fase aguda, fibrinólisis, coagulación, citoquinas)



SISTEMA INMUNE



× Funciones

- + Distinguir entre moléculas propias y extrañas.
- + Detectar la presencia de agentes extraños.
- + Detectar, atacar, destruir y guardar memoria de cada encuentro.
- + Iniciar una defensa más activa y completa si existe una posible reinfección.

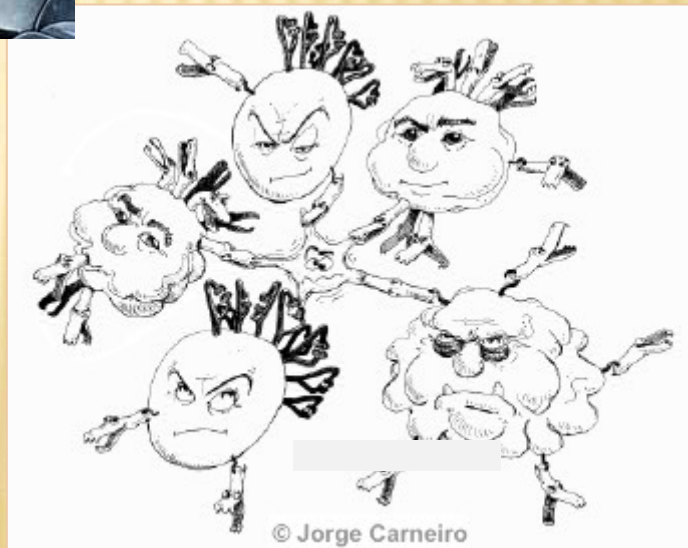


‘Si conoces al enemigo y a ti mismo, no necesitas temer el resultado de cientos de batallas’



El arte de la guerra. Sun Tzu, 400 AC

¿Cómo distingue el sistema inmune entre lo “propio” y lo “extraño”?



Marcadores de "Lo Propio"

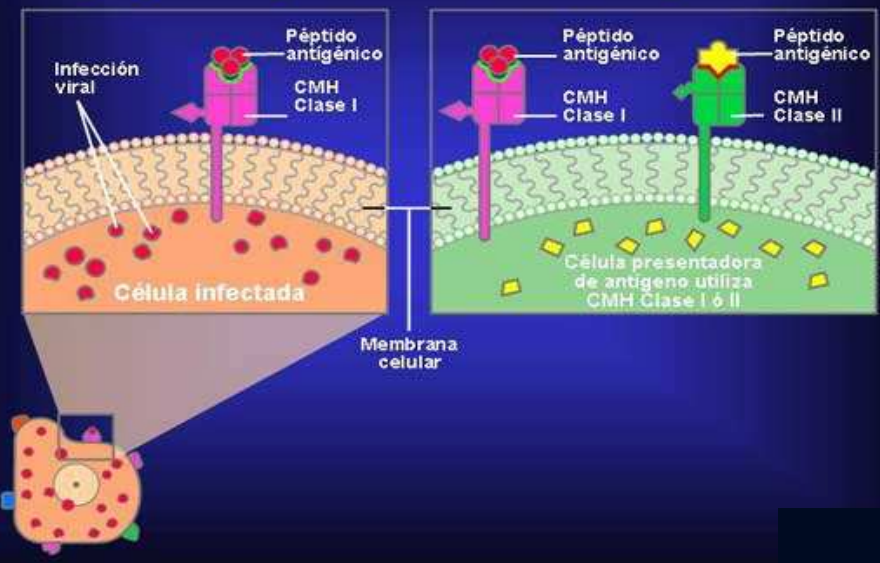


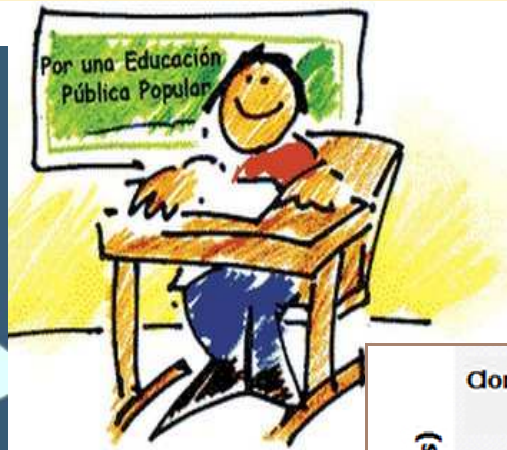
Cada célula del cuerpo trae consigo el mismo juego de proteínas de superficie, las que constituyen "lo propio".



Complejo Mayor de Histocompatibilidad

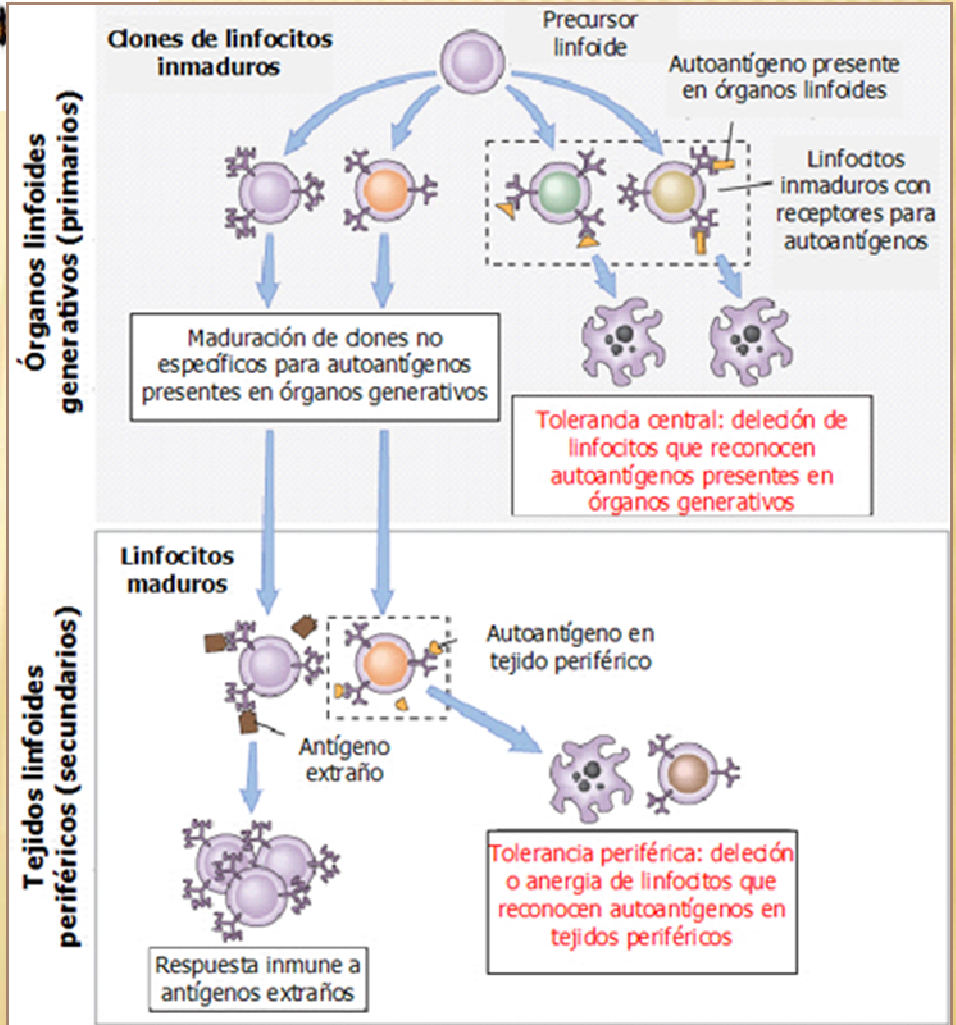
Marcadores de "Lo Propio": Complejo Mayor de Histocompatibilidad





¡ Mediante la “educación” y procesos de selección !

AUTOTOLERANCIA



Marcadores de "Lo Extraño"

Bacteria



Antígeno

Virus del SRAS



Epítotope

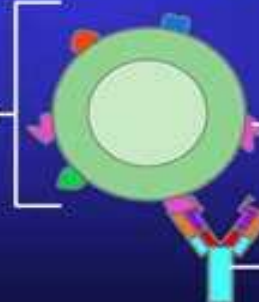
Anticuerpo

Célula nerviosa de lo extraño



Antígeno

Leucocito de lo extraño



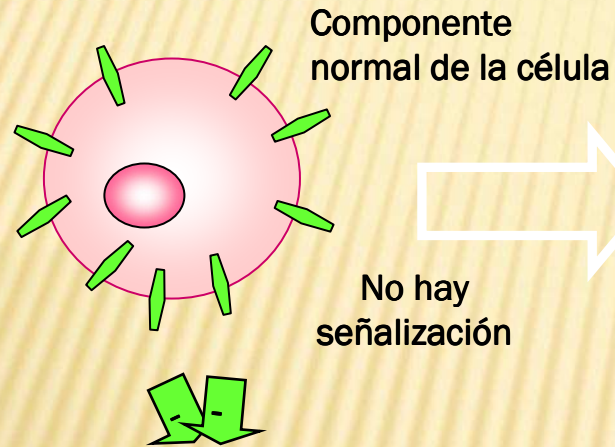
Epítotope

Proteína Clase I
Codificada con CMH

Anticuerpo

Además del reconocimiento de lo “no propio” el SI puede activarse por alteración de lo propio

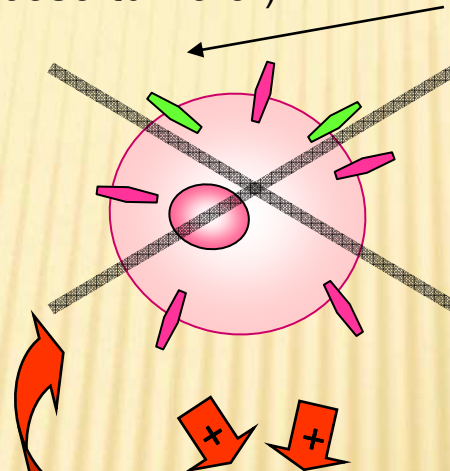
Célula sana



Célula alterada

(Infección viral o proceso tumoral)

Proteína de estrés



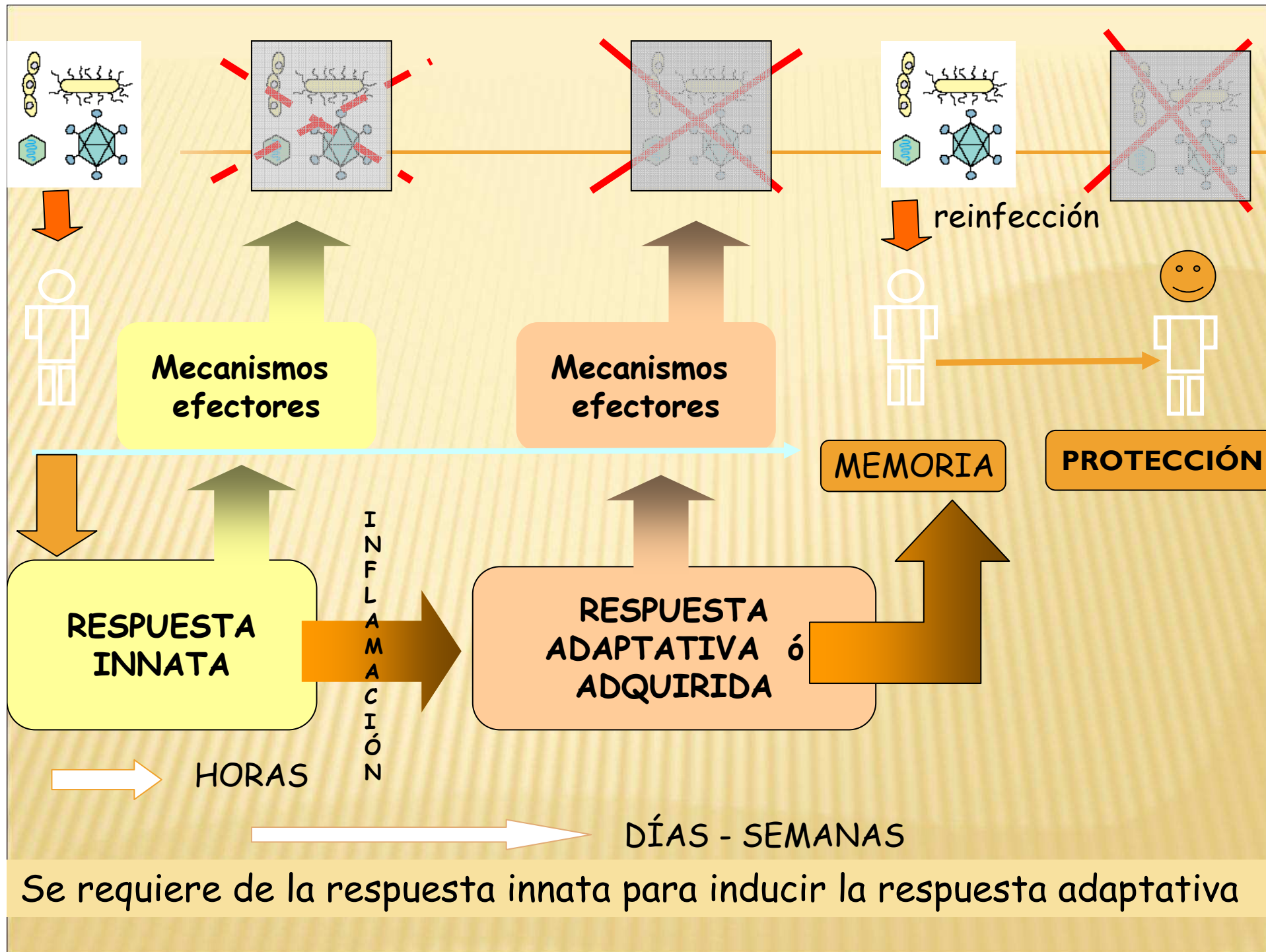
Expresión de moléculas propias señaladoras (proteínas de estrés)

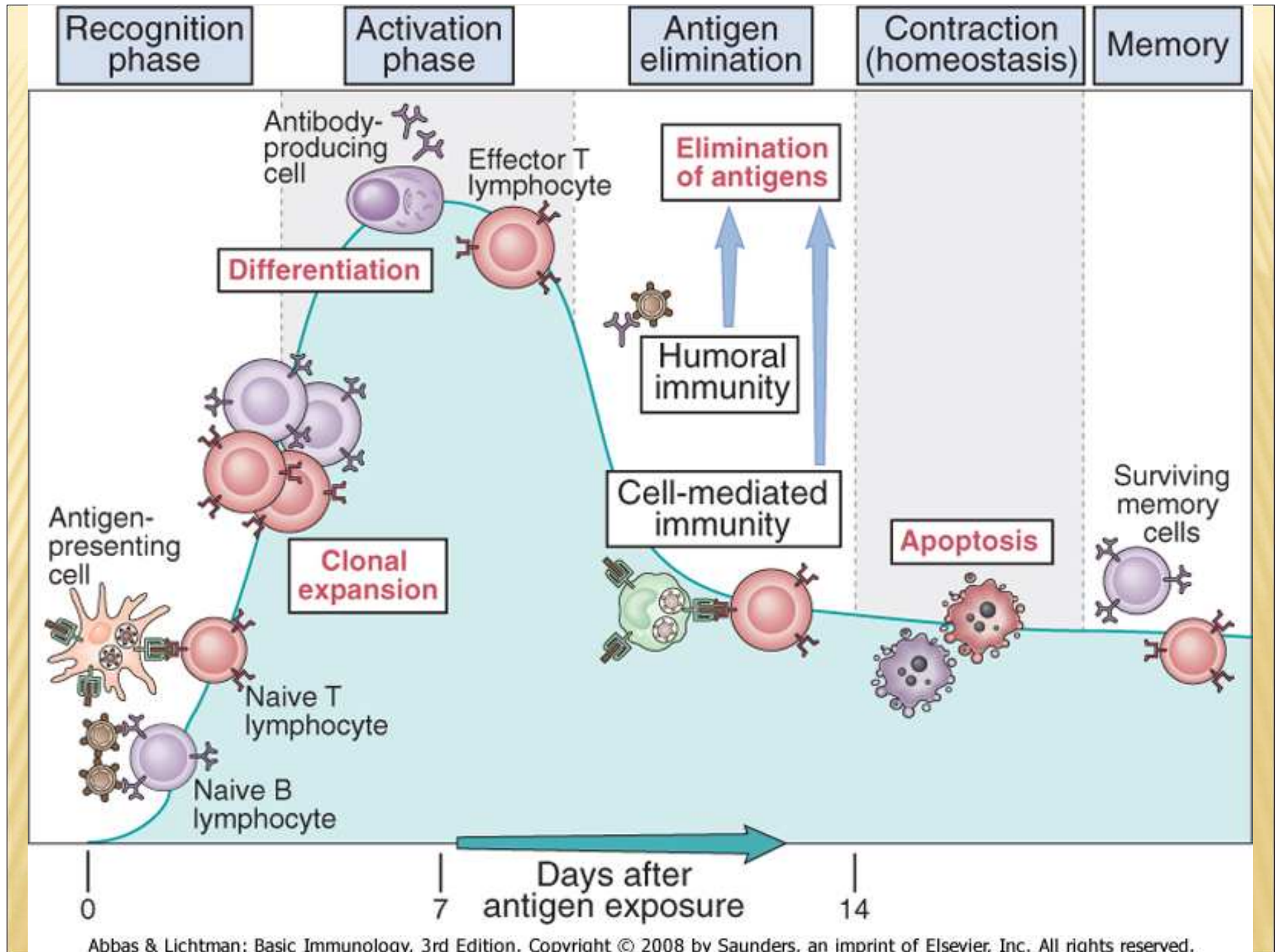
Pérdida de moléculas propias expresadas en membrana

Inducción de apoptosis

Célula NK







SISTEMA INMUNE



Según tipo de respuesta

Innata
Adquirida

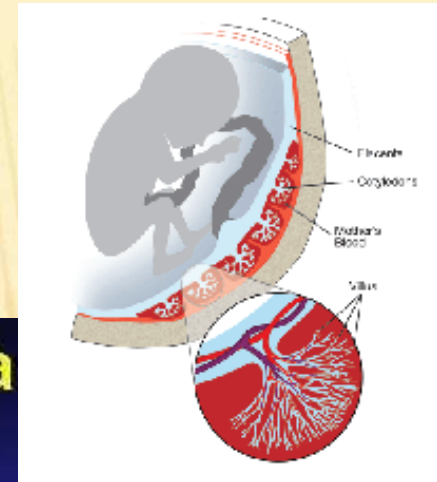
Según efector

Celular
Humoral

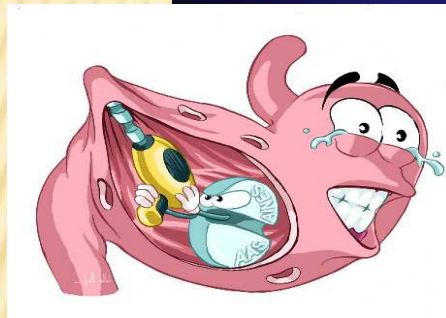
Según especificidad

Específico
Inespecífico

¿Cómo se puede inducir INMUNIDAD?



Inmunidad: Activa y Pasiva



Inmunidad activa



Naturalmente adquirida

Inmunidad Pasiva



Naturalmente adquirida



Artificialmente adquirida



Artificialmente adquirida



INMUNIDAD ACTIVA

- ✘ Se basa en la propiedad que tiene la respuesta inmune específica al conservar memoria: Linfocitos T y B de memoria.
- ✘ **Aparece cuando se padece una infección o una enfermedad.** La persona queda inmunizado un determinado tiempo contra esa enfermedad.
- ✘ Depende de la vida media de esos Linfocitos T y B de memoria. Puede durar toda una vida.

- ✘ **Pasteur** y su generalización. Tres formas de producción:
 - Microorganismos vivos atenuados por cultivos restrictivos o por debilitamiento al ser inyectados en diversos animales consecutivamente
 - Microorganismos vivos atenuados o atemperados.
 - Microorganismos muertos o fragmentados.
- ✘ Actualmente se realiza por ingeniería genética con la producción de **anticuerpos monoclonales**: inmunoglobulinas muy específicas producidas por células quiméricas (cancerígena - linfocito B).
- ✘ **Es preventiva, de acción lenta, pero duradera y consiste en la inyección del antígeno para que produzcamos la respuesta inmune específica primaria y conservemos memoria para una posterior e hipotética infección real del microorganismo.**

- ✘ El Sistema Inmune no interviene al no existir una verdadera respuesta inmune (*Pasiva*).

- ✘ Se adquiere mediante procesos relacionados con el propio organismo (*Natural*).

- ✘ Ejemplos:

- Algunos anticuerpos de isotipo IgG los adquirimos durante el embarazo vía placentaria: Inmunidad congénita.

- Algunos anticuerpos de isotipo IgA los adquirimos durante la lactancia materna (calostro v leche materna).

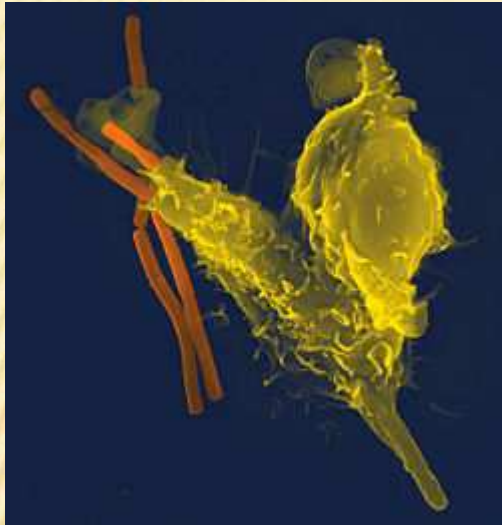
- ✘ Se adquiere mediante el uso de técnicas ajenas al organismo (*Artificial*).

- ✘ Tradicionalmente se obtenían en caballos inyectando antígenos dos veces en quince días. Se extraía sangre, centrifugaba, se filtraba y se inyectaba al enfermo.

- ✘ Es curativa, de acción rápida, pero efímera y consiste en la inyección de Anticuerpos (IgG).

- ✘ Actualmente se realiza por ingeniería genética con la producción de antígenos (epítomos) muy específicos.

INMUNIDAD PASIVA



EL SISTEMA INMUNE ES.....

el conjunto de mecanismos, órganos, tejidos, células y moléculas responsables de la INMUNIDAD.

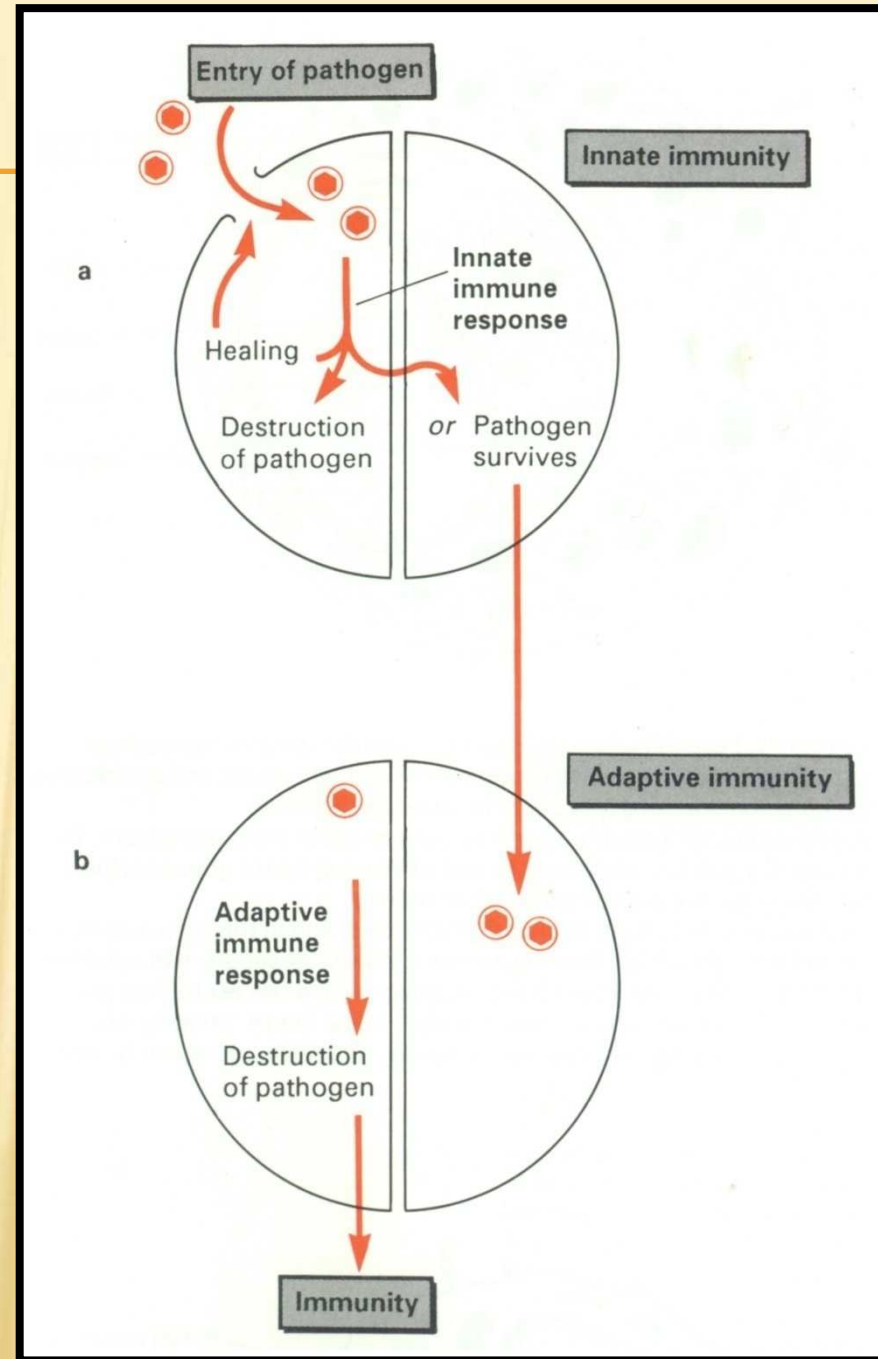
El sistema inmunitario **es un importante** sistema defensivo, de reconocimiento molecular, **que ha evolucionado en los vertebrados para protegerlos de los microorganismos invasores (bacterias, virus, hongos, parásitos) y del cáncer**; mantiene la identidad bioquímica del organismo....



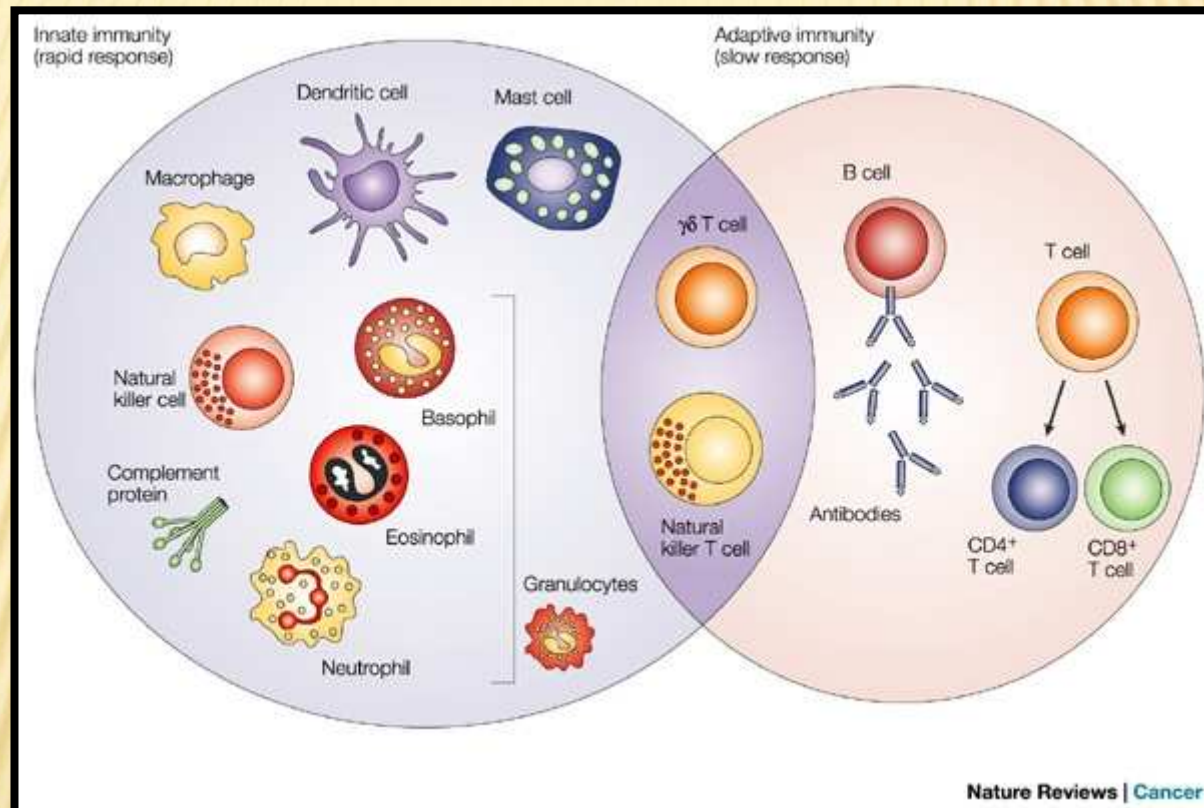
¿Cómo podría proteger el SI al individuo frente a alguna agresión???

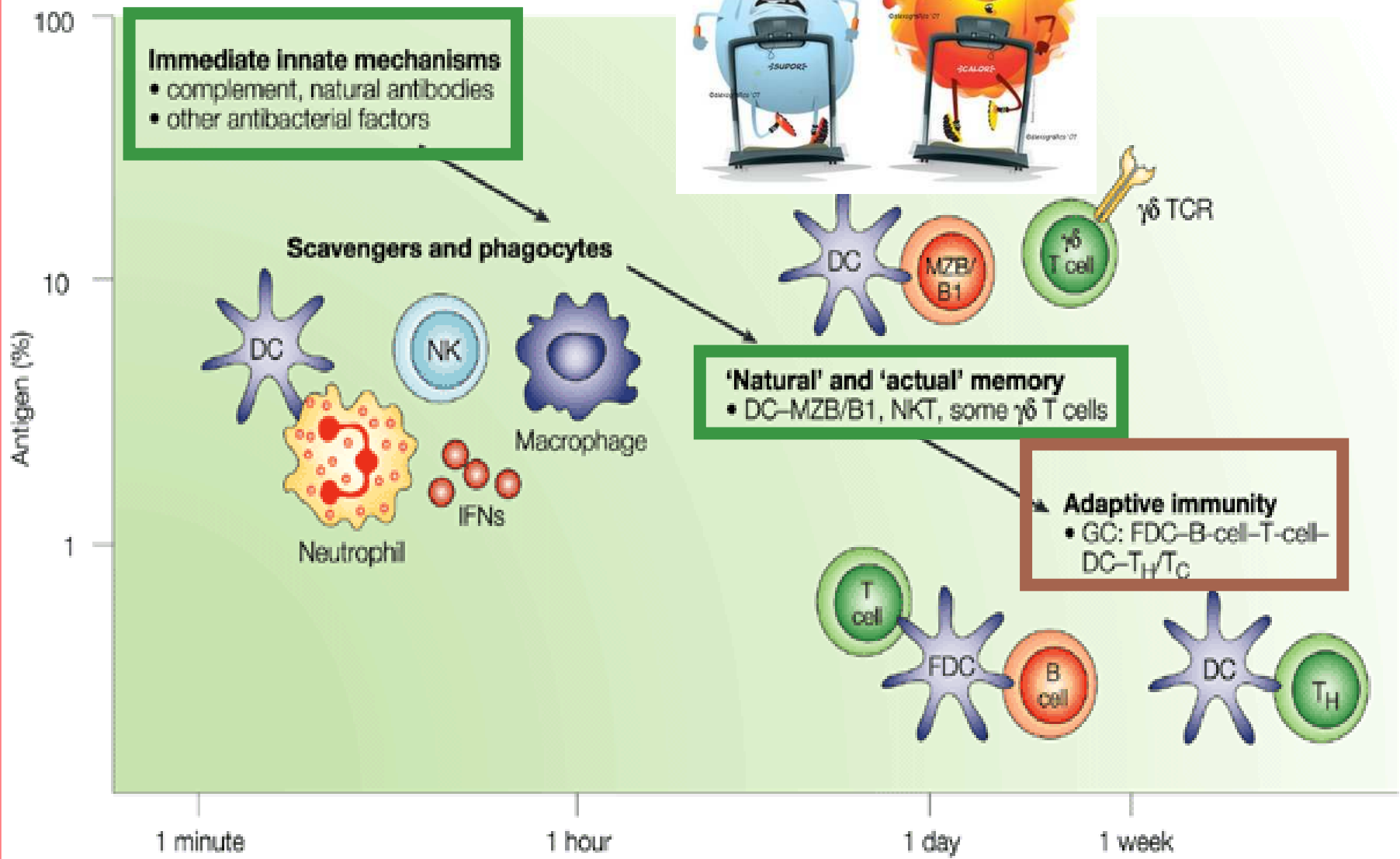
GENERANDO UNA RESPUESTA INMUNE

INTERDEPENDENCIA DEL SISTEMA INMUNE INNATO Y ADAPTATIVO



COMPONENTES DE LA RESPUESTA INMUNE

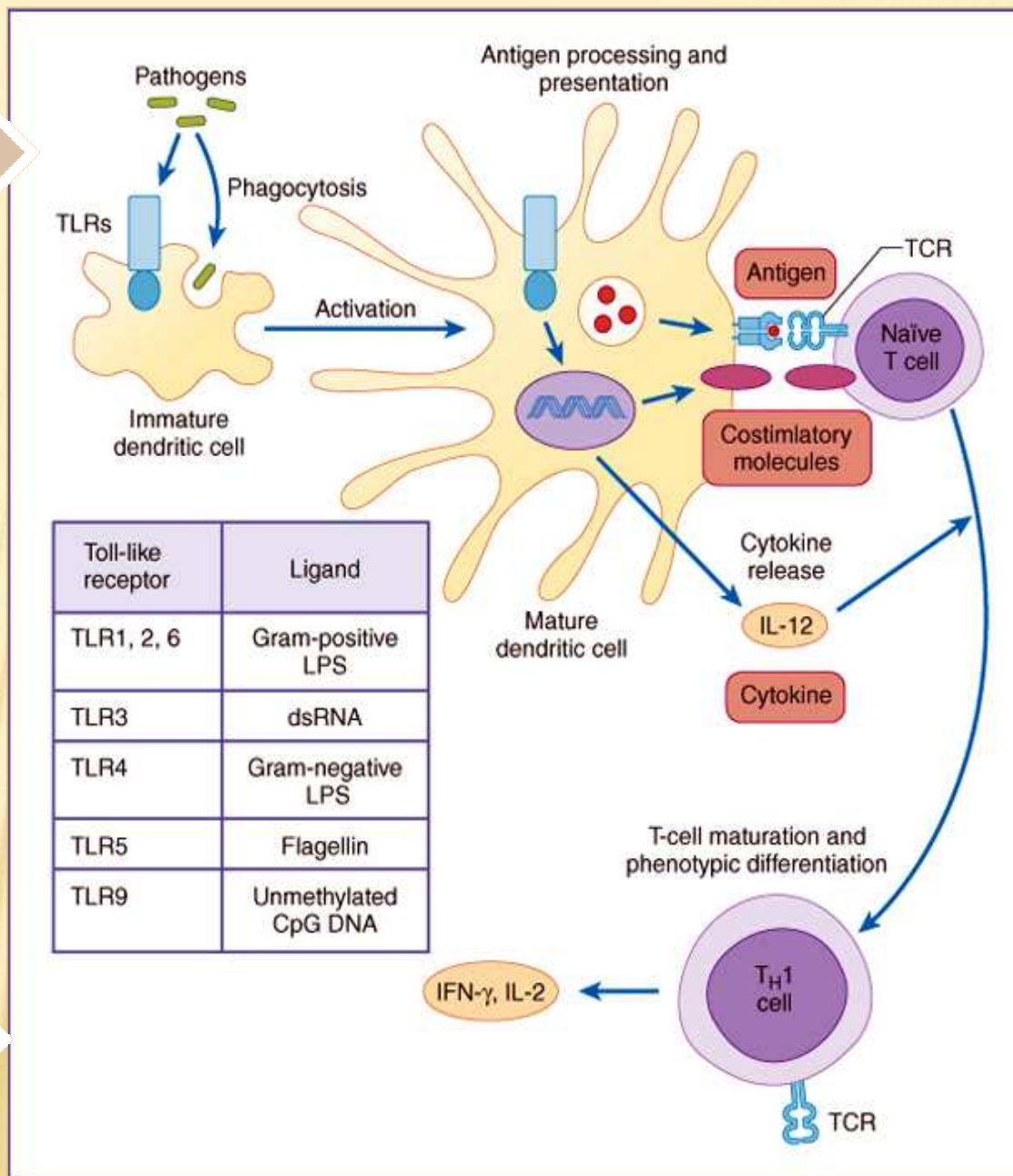




Respuesta innata

Respuestas complementarias

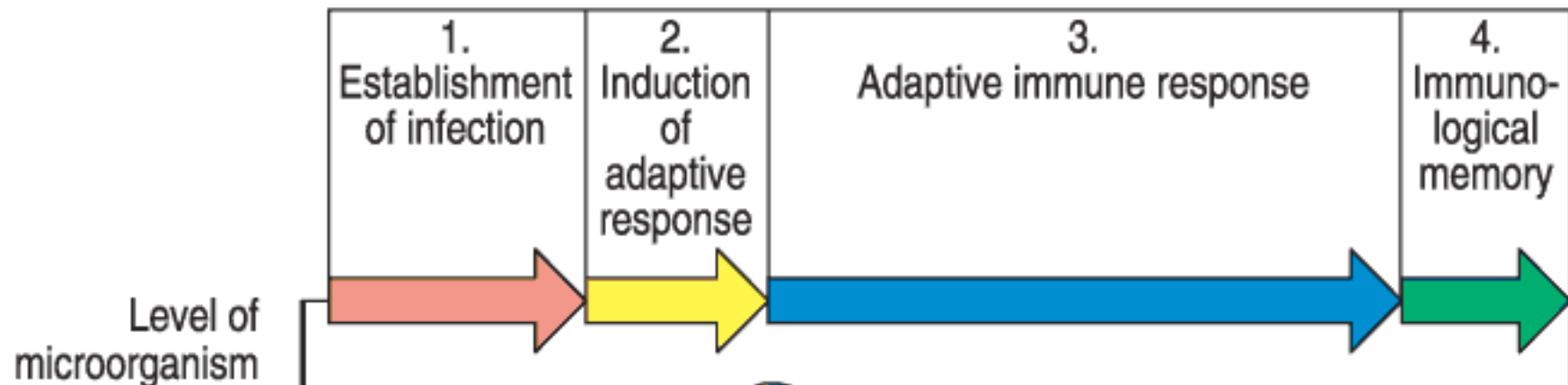
Respuesta adaptativa



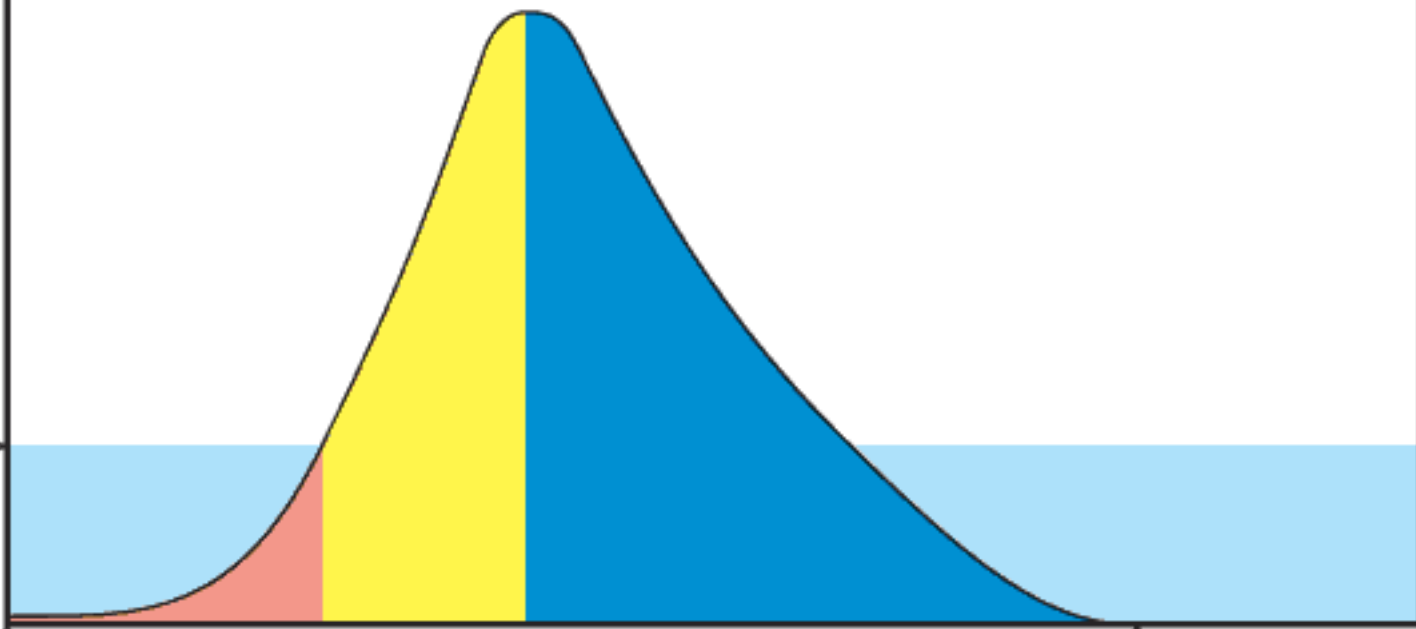
Fases de la respuesta inmune



| | Immediate (0–4 hours) | Early (4–96 hours) | Late (after 96 hours) |
|--|---|---|--|
| | Nonspecific Innate No memory No specific T cells | Nonspecific + specific Inducible No memory No specific T cells | Specific Inducible Memory Specific T cells |
| Barrier functions | Skin, epithelia | Local inflammation (C5a) Local TNF- α | IgA antibody in luminal spaces IgE antibody on mast cells Local inflammation |
| Response to extracellular pathogens | Phagocytes Alternative and MBL complement pathway | Mannan-binding lectin C-reactive protein T-independent B-cell antibody Complement | IgG antibody and Fc receptor-bearing cells IgG, IgM antibody + classical complement pathway |
| Response to intracellular bacteria | Macrophages | Activated NK-dependent macrophage activation IL-1, IL-6, TNF- α , IL-12 | T-cell activation of macrophages by IFN- γ |
| Response to virus-infected cells | Natural killer (NK) cells | Interferon- α and - β IL-12-activated NK cells | Cytotoxic T cells IFN- γ |



Threshold level of antigen to activate adaptive immune response

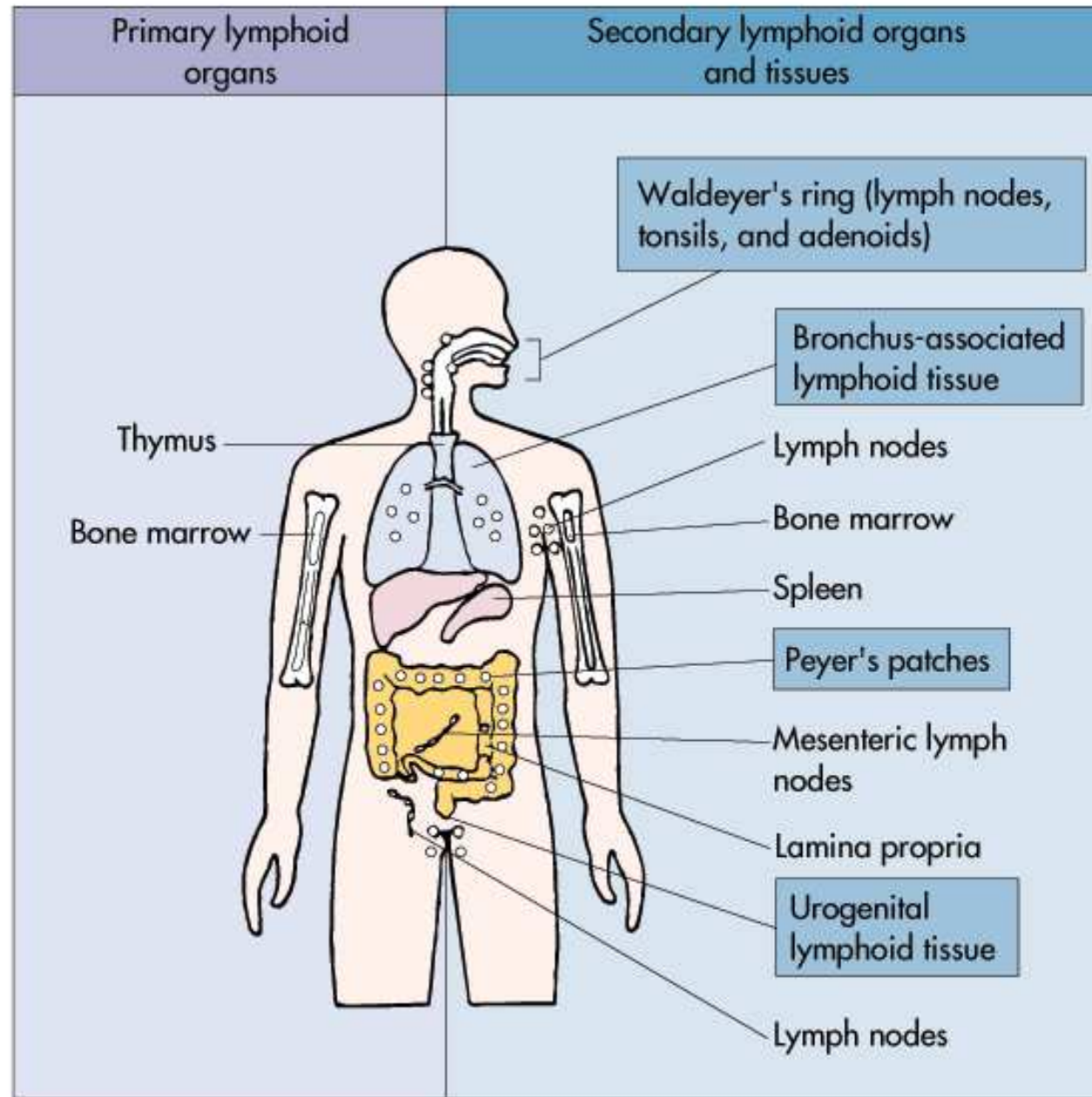


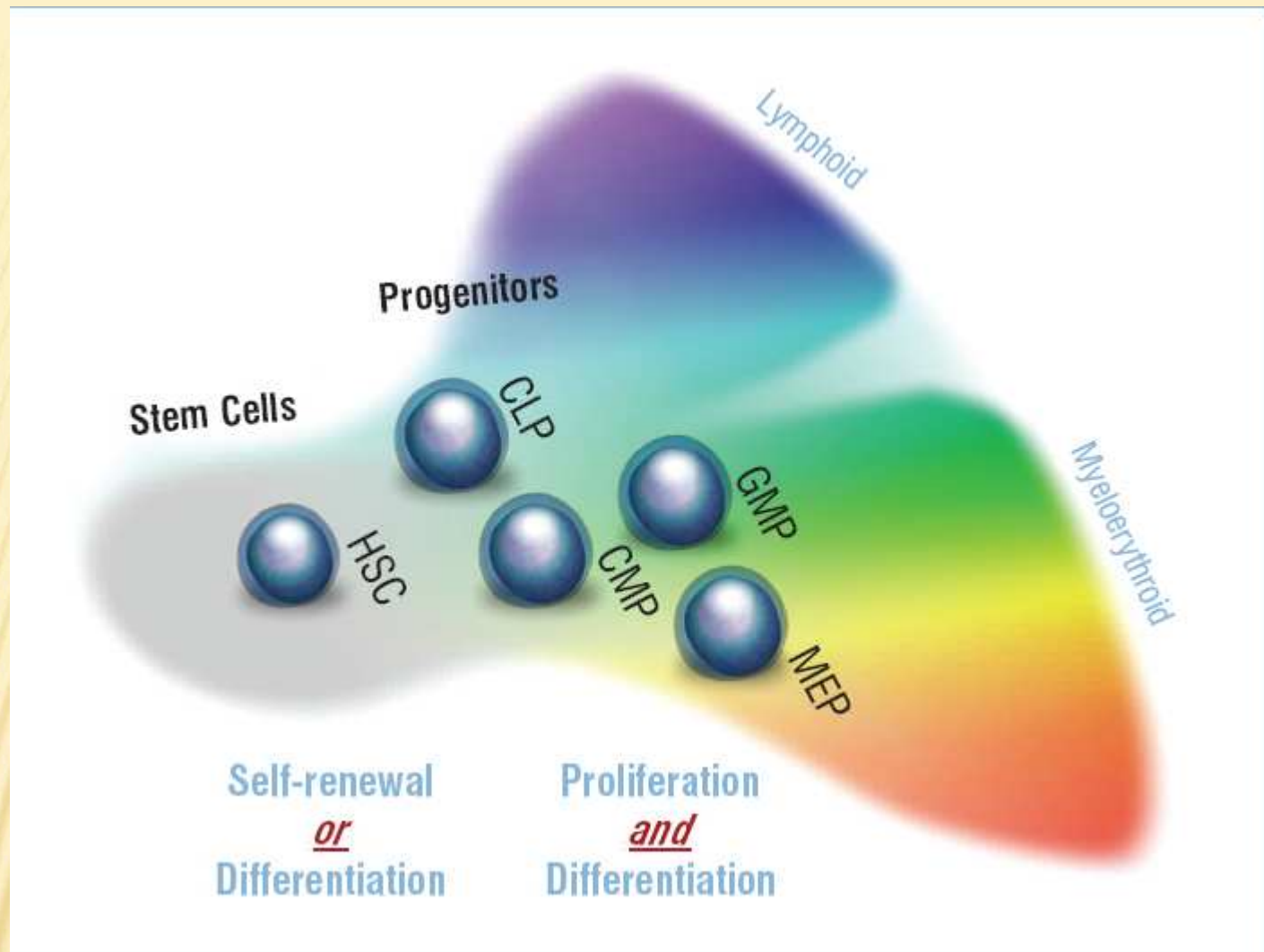
Entry of microorganism

Pathogen cleared

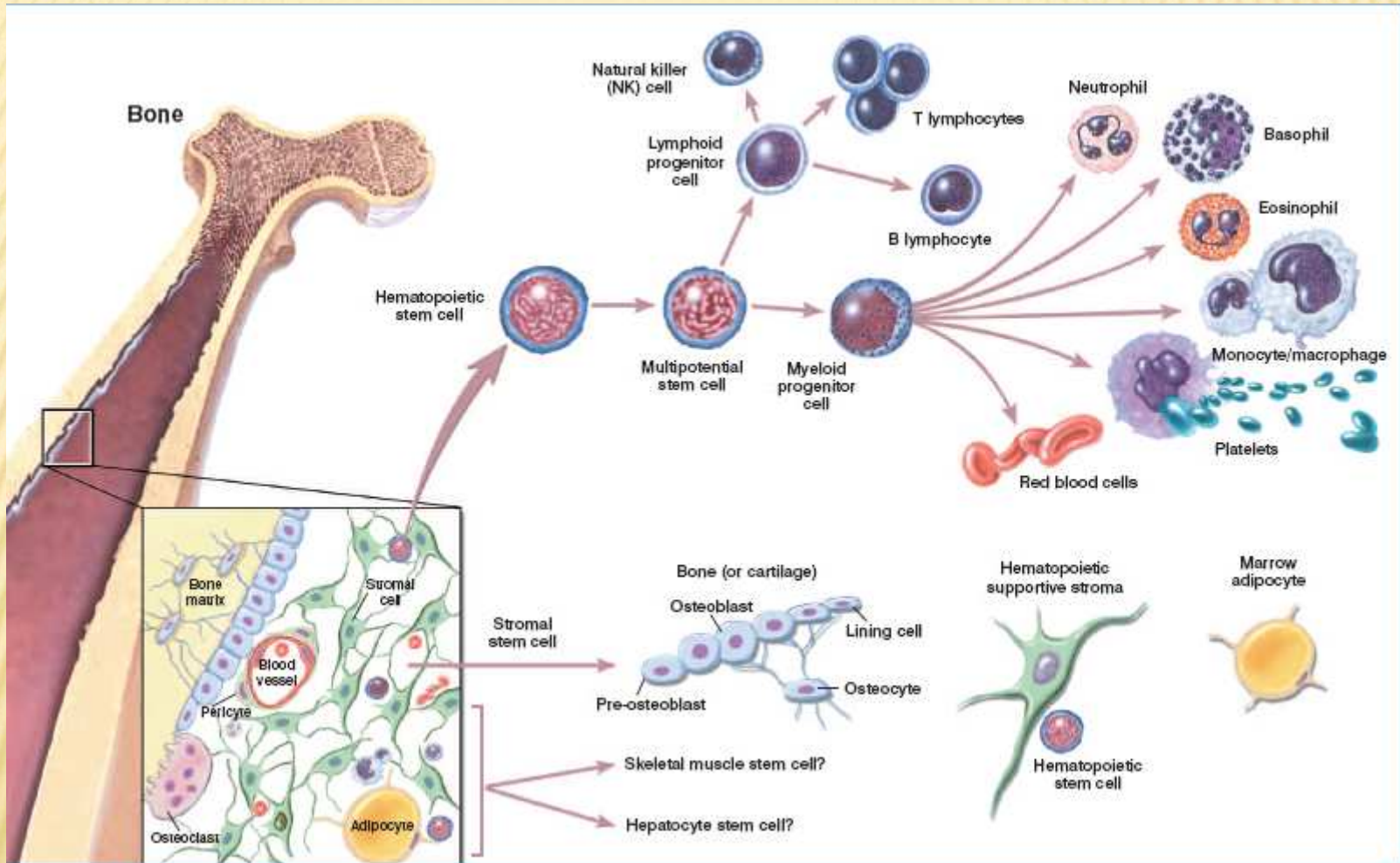
ÓRGANOS DEL SISTEMA INMUNE

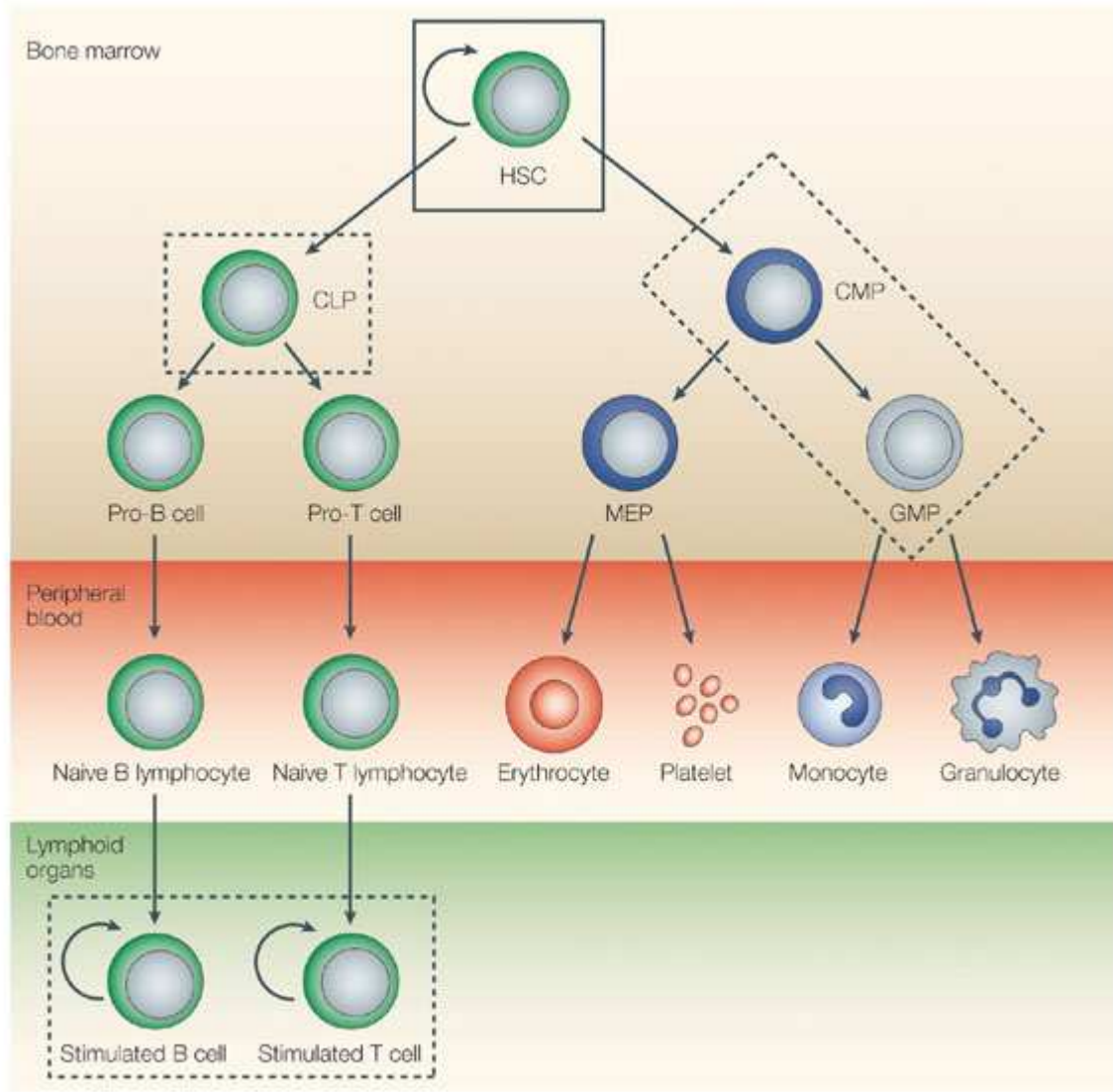






MÉDULA ÓSEA



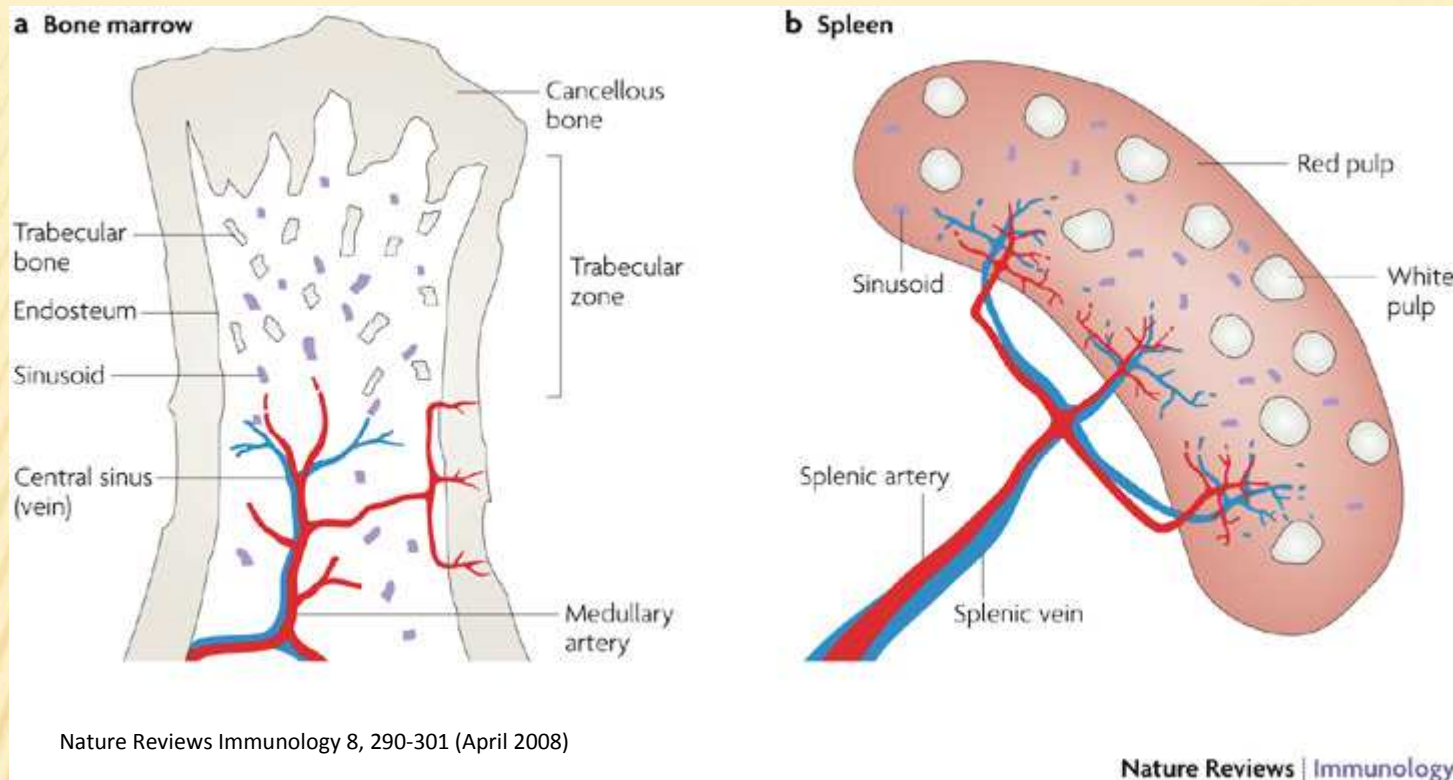


Common Lymphoid Progenitors (CLPs)
Common Myeloid Progenitors (CMPs)

Megakaryocyte Erythroid Progenitors (MEPs)
Granulocyte Monocyte Progenitors (GMPs)

Nature Reviews | Cancer

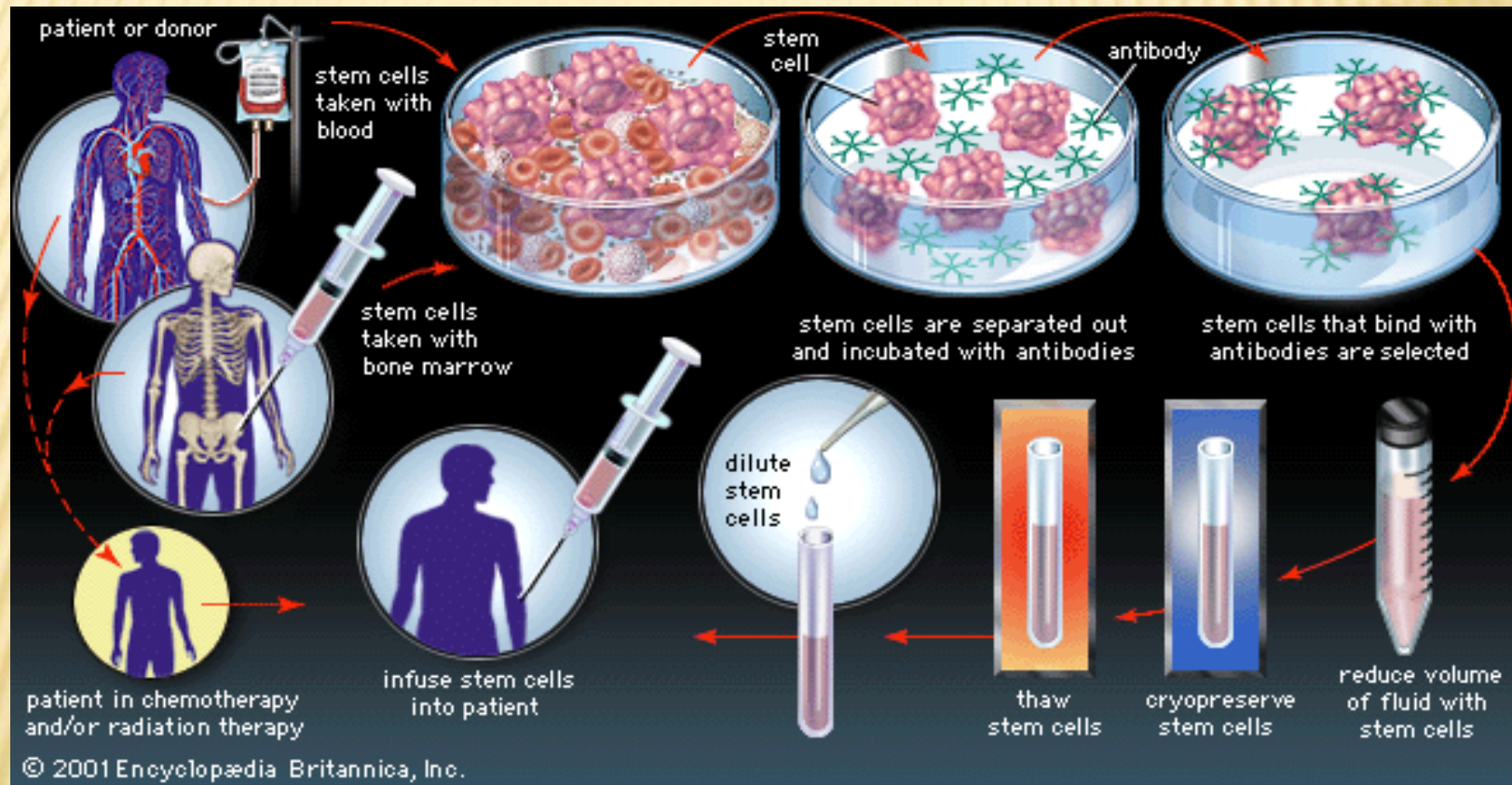
-
- ✘ Within the haematopoietic system, the haematopoietic stem cell (HSC) has self-renewal potential and multipotent differentiation potential. Its progeny include multipotent common lymphoid progenitors (CLPs) and common myeloid progenitors (CMPs). In turn, these progenitors give rise to progenitors that have more limited differentiation potential, Pro-B and Pro-T cells, megakaryocyte erythroid progenitors (MEPs) and granulocyte monocyte progenitors (GMPs). In the myeloid lineage, MEPs give rise to mature erythrocytes and platelets in the peripheral blood. GMPs give rise to monocytes and the various granulocyte lineages. In the lymphoid lineages Pro-B and Pro-T cells give rise to mature (naive) B and T lymphocytes and then stimulated B and T cells, respectively, following exposure to antigen. Cellular compartments that are known to be, or might be, potential targets for the generation of leukaemia stem cells (LSCs) are indicated by solid or dashed boxes, respectively. Not all of these cell types have self-renewal properties (which is indicated with a curved arrow). Mutations are therefore required to confer properties of self-renewal to these cell types, and to lead to LSC formation and leukaemogenesis.



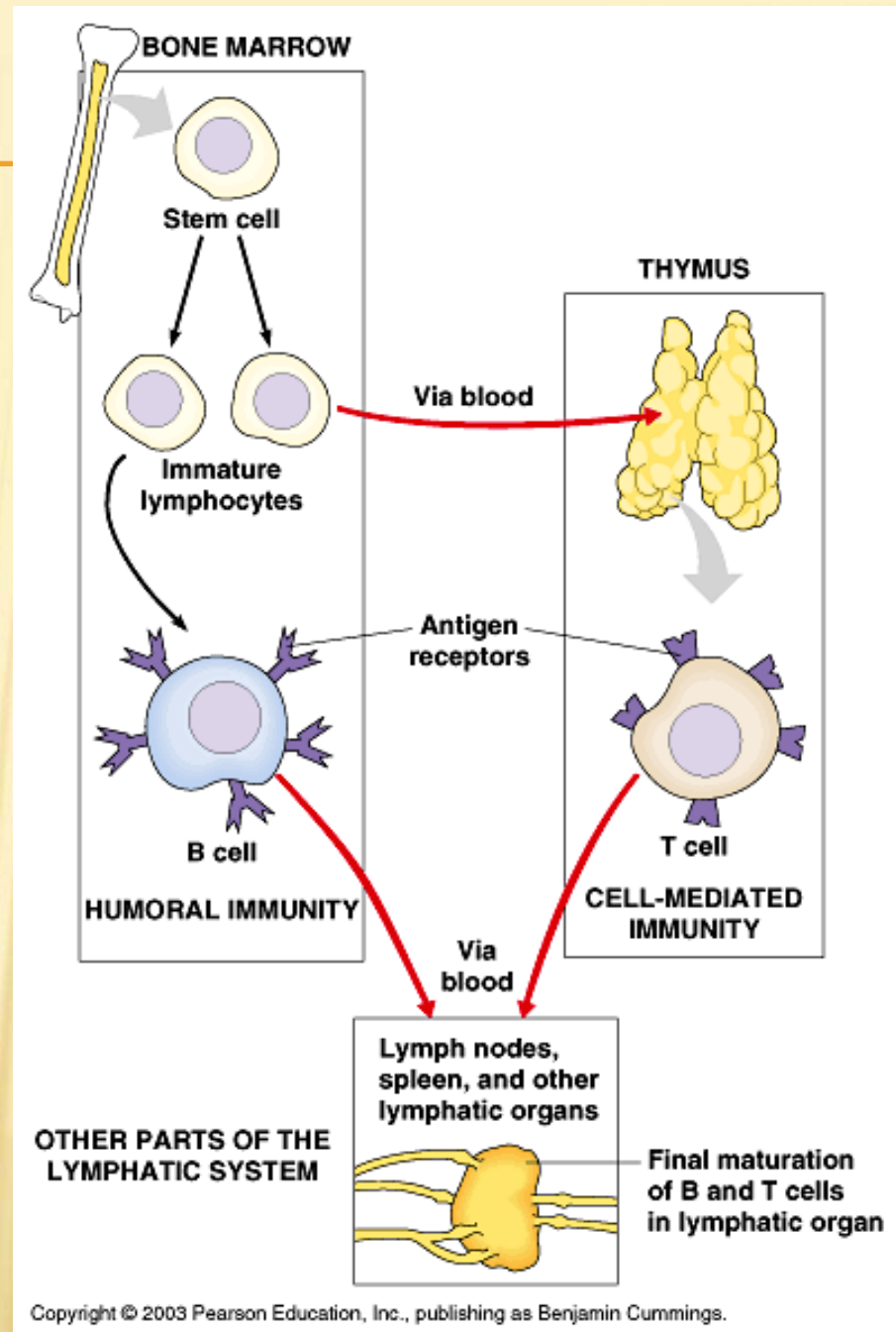
a | **Haematopoietic stem cells (HSCs) reside primarily within the bone marrow during adulthood.** The bone marrow is a complex organ containing many different haematopoietic and non-haematopoietic cell types. Haematopoiesis occurs within the medullary cavity, surrounded by a shell of vascularized and innervated cancellous bone. Minute projections of bone (trabeculae) are found throughout the trabecular zone of bone, such that many cells in this region are close to the bone surface. **The interface of bone and bone marrow is known as the endosteum, and** this is covered by bone-lining cells that can differentiate into bone-forming osteoblasts. Bone-resorbing osteoclasts are also present at the endosteum. Arteries carry oxygen, nutrients and growth factors into the bone marrow, before feeding into capillaries and then sinusoids, which coalesce to form the venous circulation. Sinusoids are specialized venules that form a reticular network of fenestrated vessels that allow cells to pass in and out of circulation.

b | **HSCs can also be found at low levels in extramedullary tissues such as the spleen and liver throughout adult life.** **When bone-marrow haematopoiesis is impaired by age, cancer or myeloablation, expanded numbers of HSCs can engage in extramedullary haematopoiesis in the spleen.** HSCs reside around sinusoids in the red pulp of the spleen, but not in the white pulp, which contains lymphocytes and antigen-presenting cells.

TRASPLANTE DE MO AUTÓLOGO

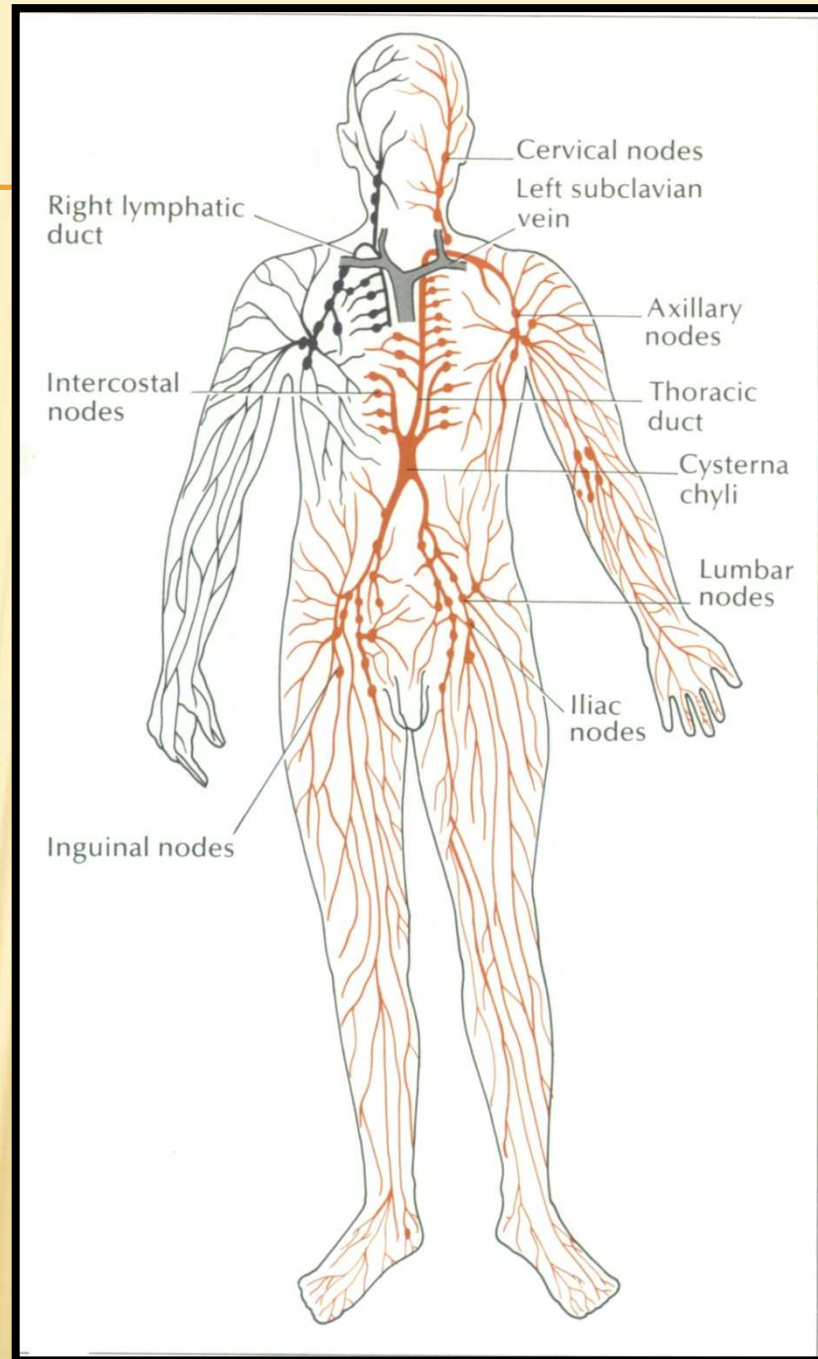


¿CÓMO SE DISTRIBUYEN LAS CÉLULAS LINFOIDES?



GANGLIO LINFÁTICO

SISTEMA LINFÁTICO



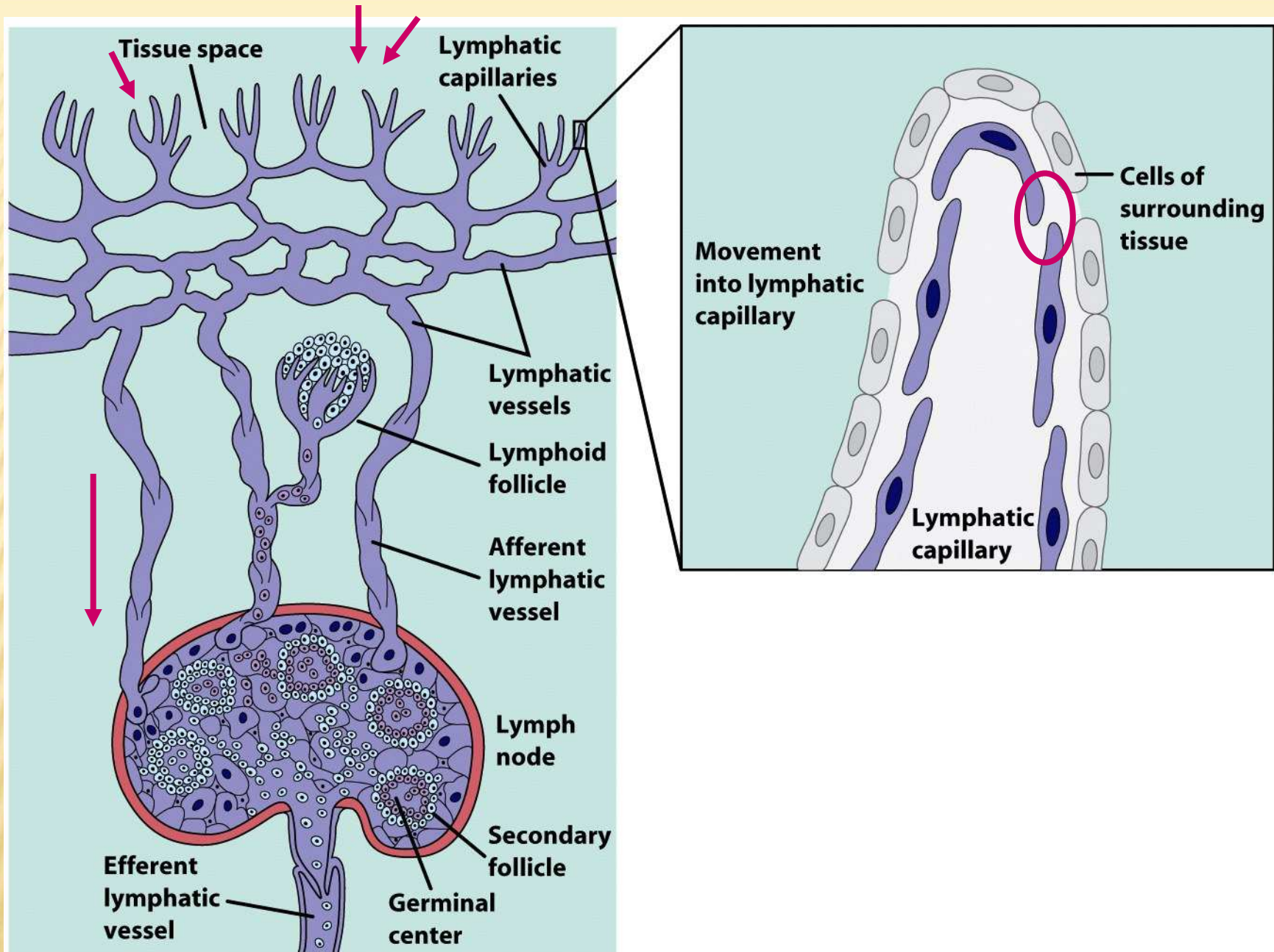
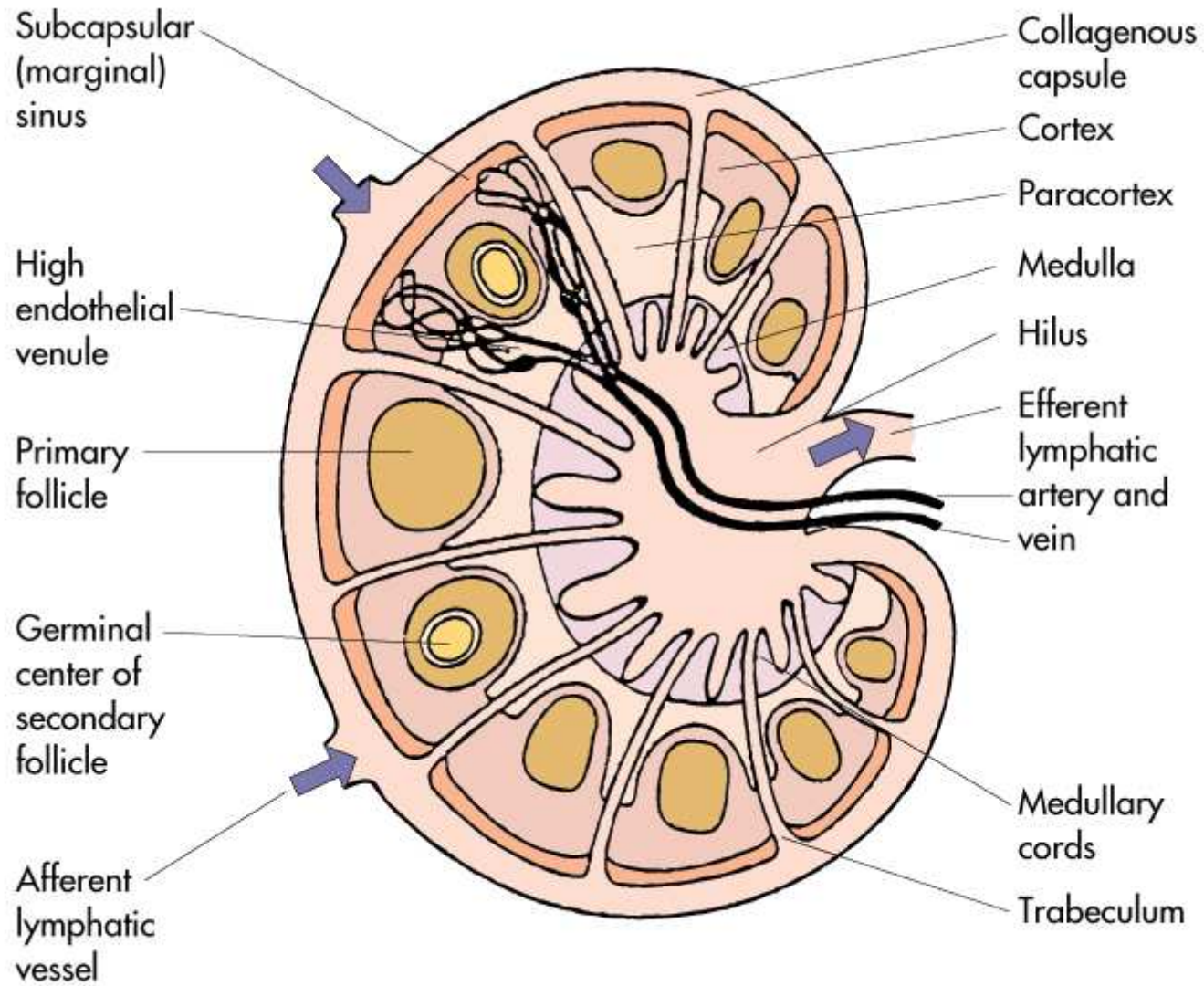


Figure 2-14
 Kuby IMMUNOLOGY, Sixth Edition
 © 2007 W. H. Freeman and Company



Mosby, Inc. items and derived items copyright © 2002 by Mosby, Inc.

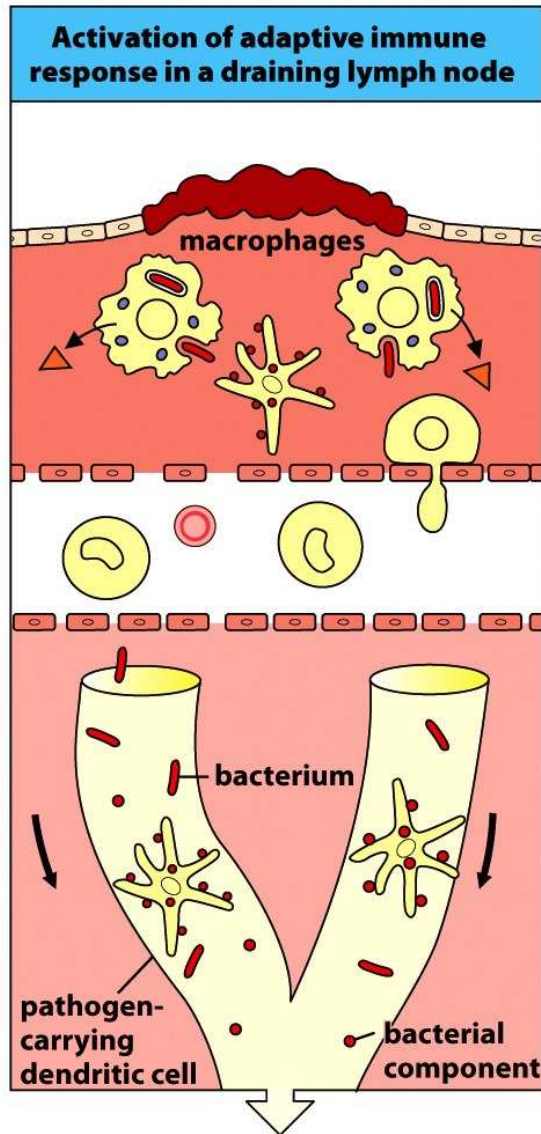


Figure 1.22 part 1 of 2 The Immune System, 3ed. (© Garland Science 2009)

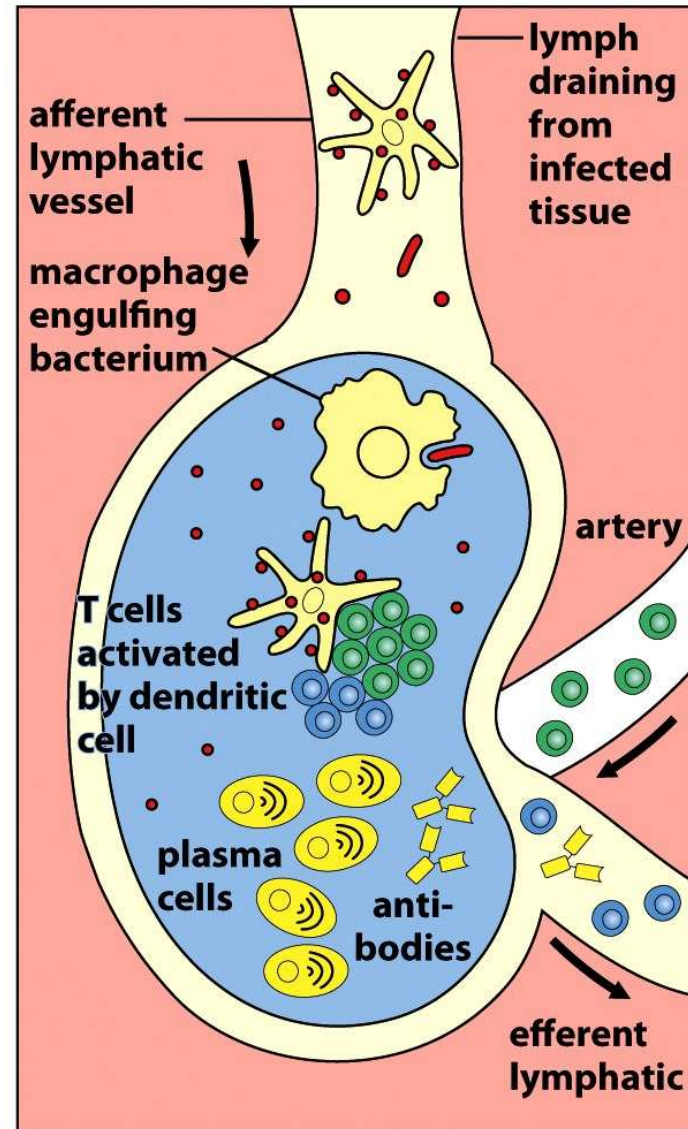
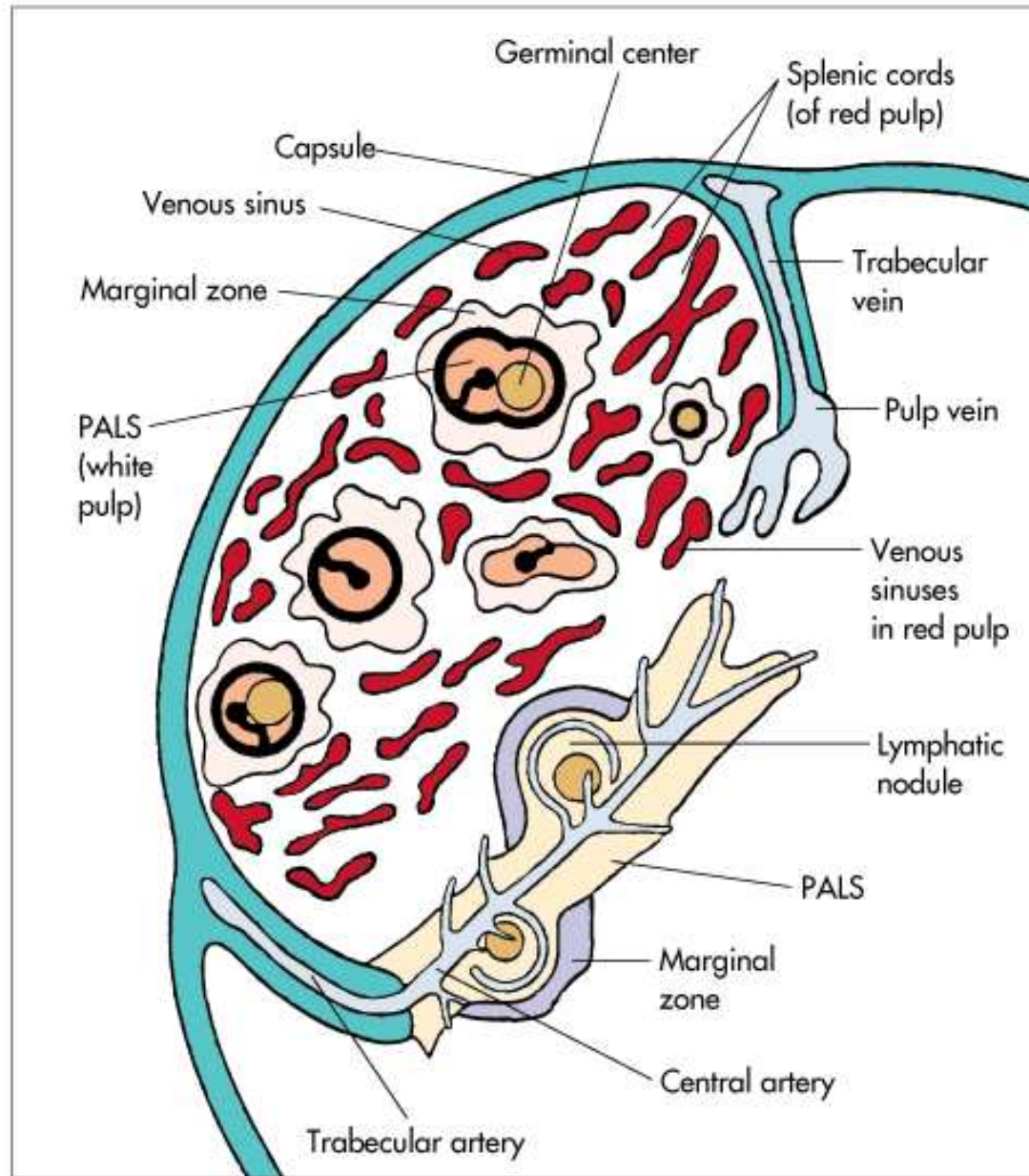


Figure 1.22 part 2 of 2 The Immune System, 3ed. (© Garland Science 2009)

BAZO



Mosby, Inc. items and derived items copyright © 2002 by Mosby, Inc.

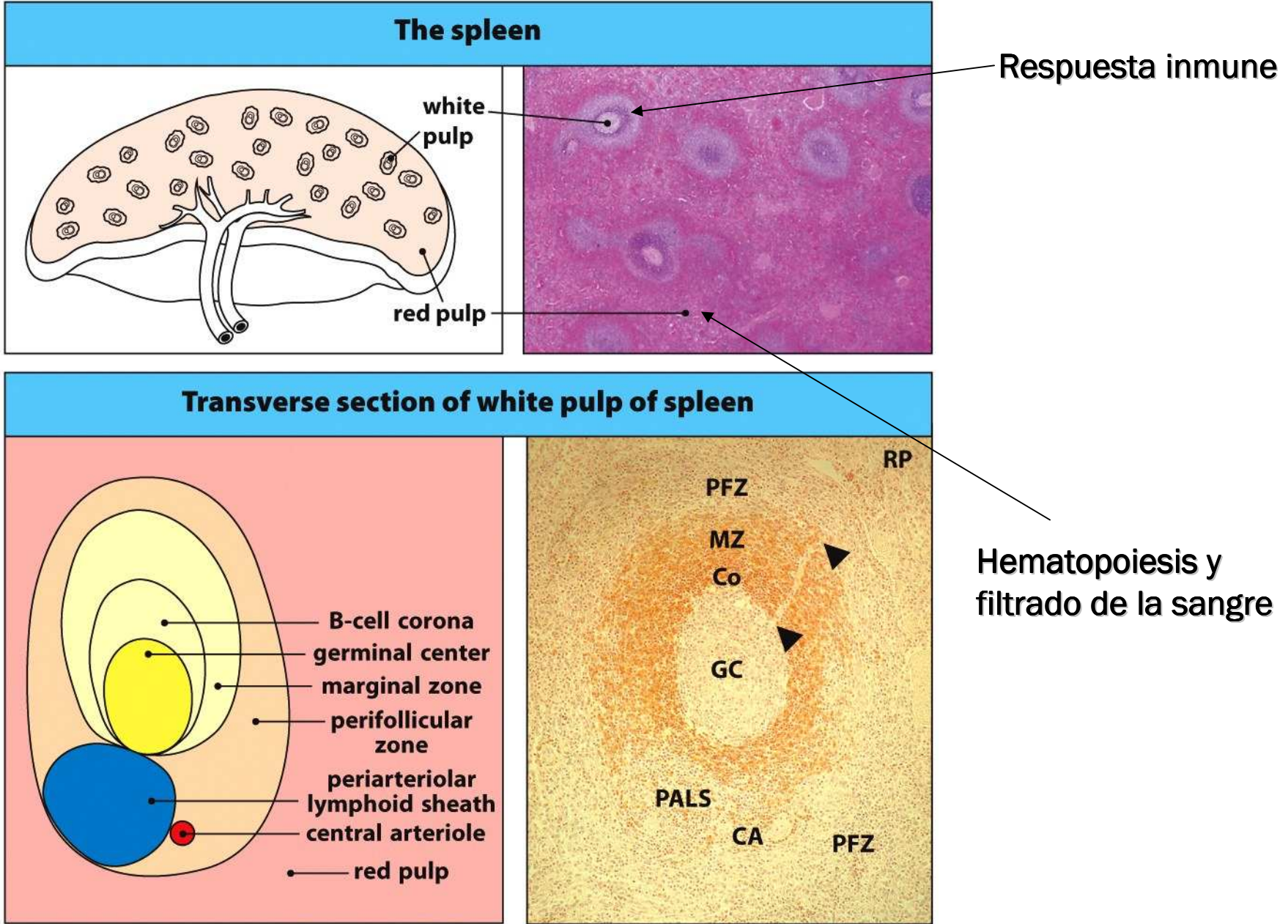
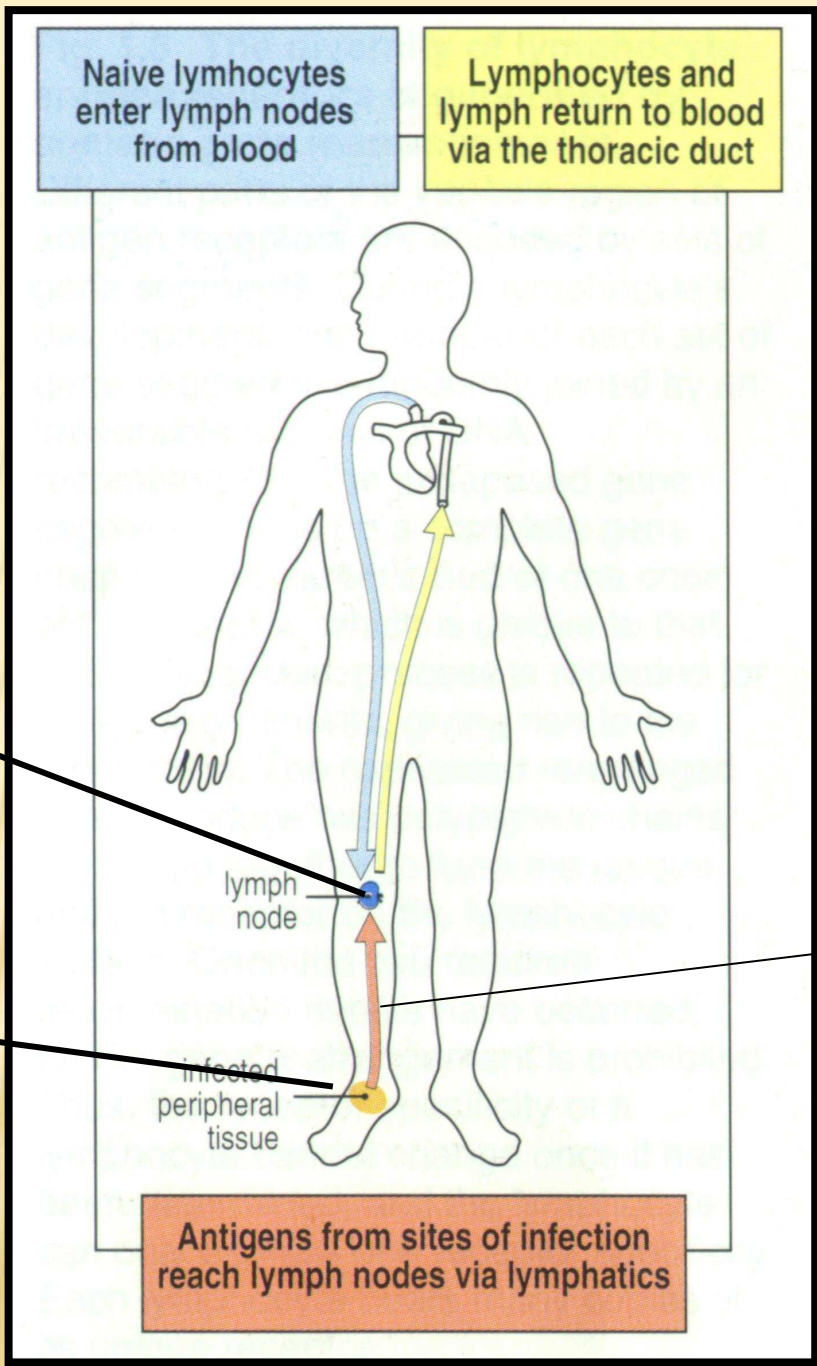


Figure 1.23 The Immune System, 3ed. (© Garland Science 2009)



Adaptive immunity

Innate immunity

APC

TEJIDO LINFOIDE ASOCIADO A MUCOSAS

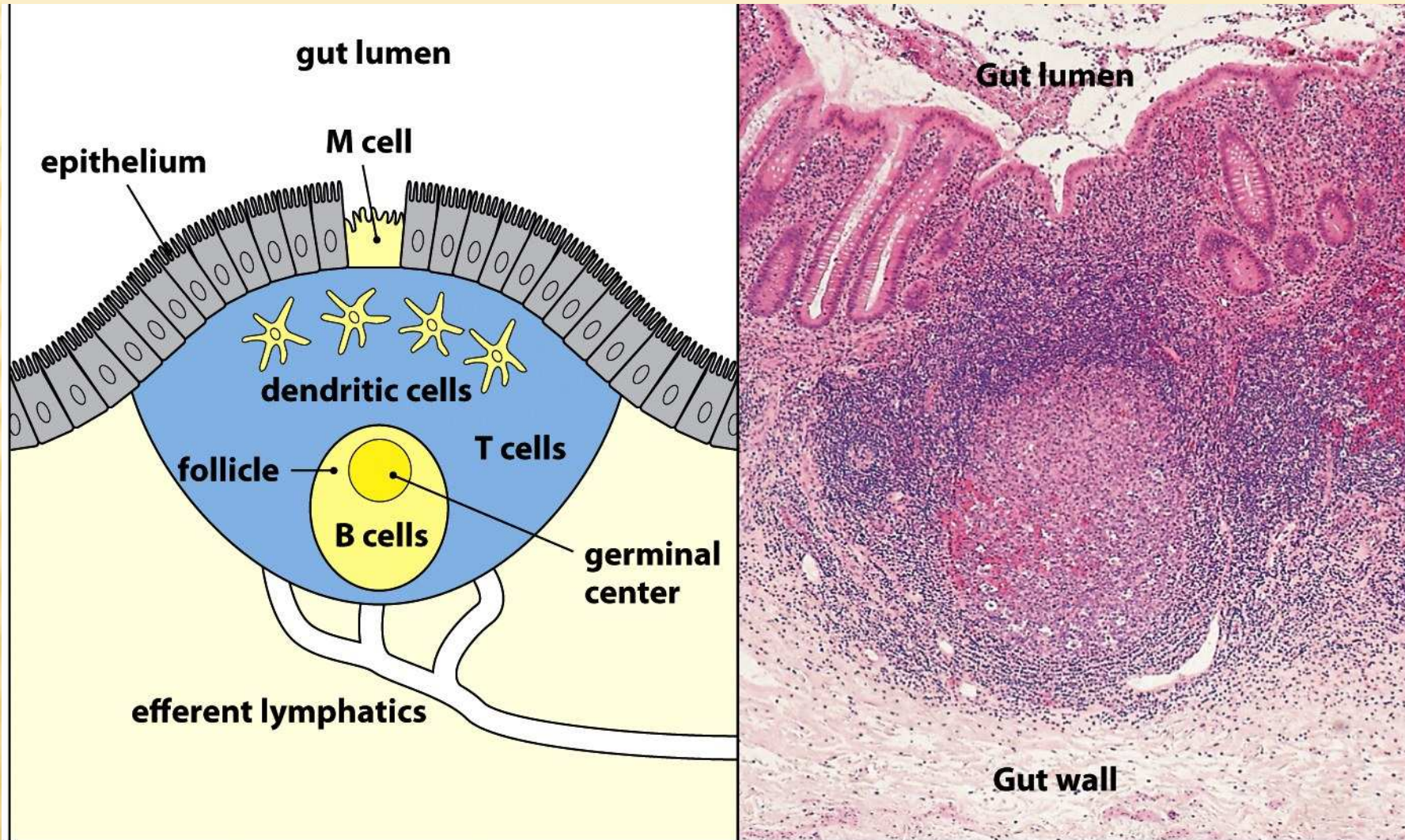
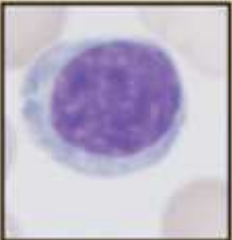

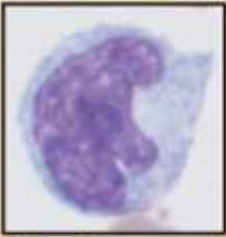
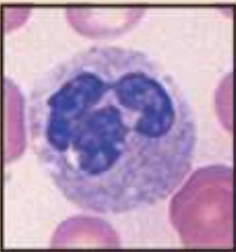
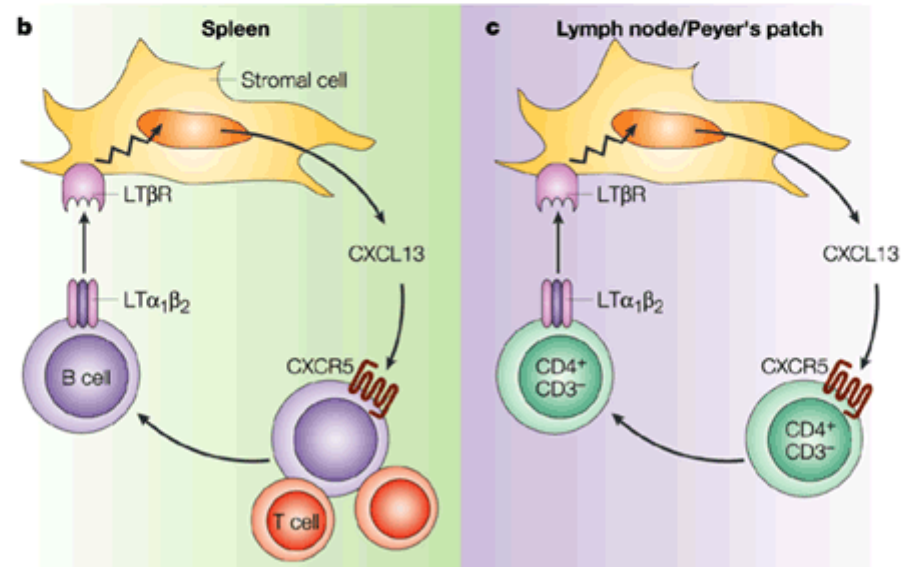
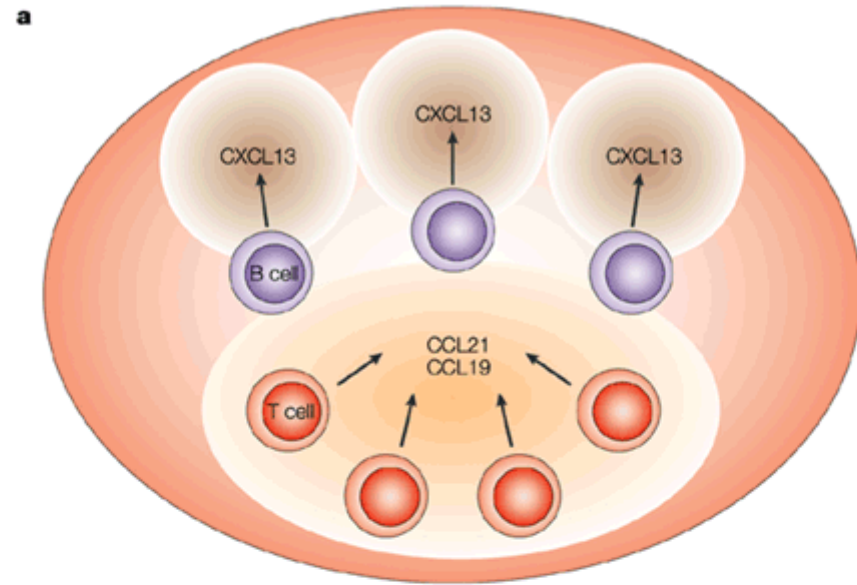


Figure 1.25 The Immune System, 3ed. (© Garland Science 2009)

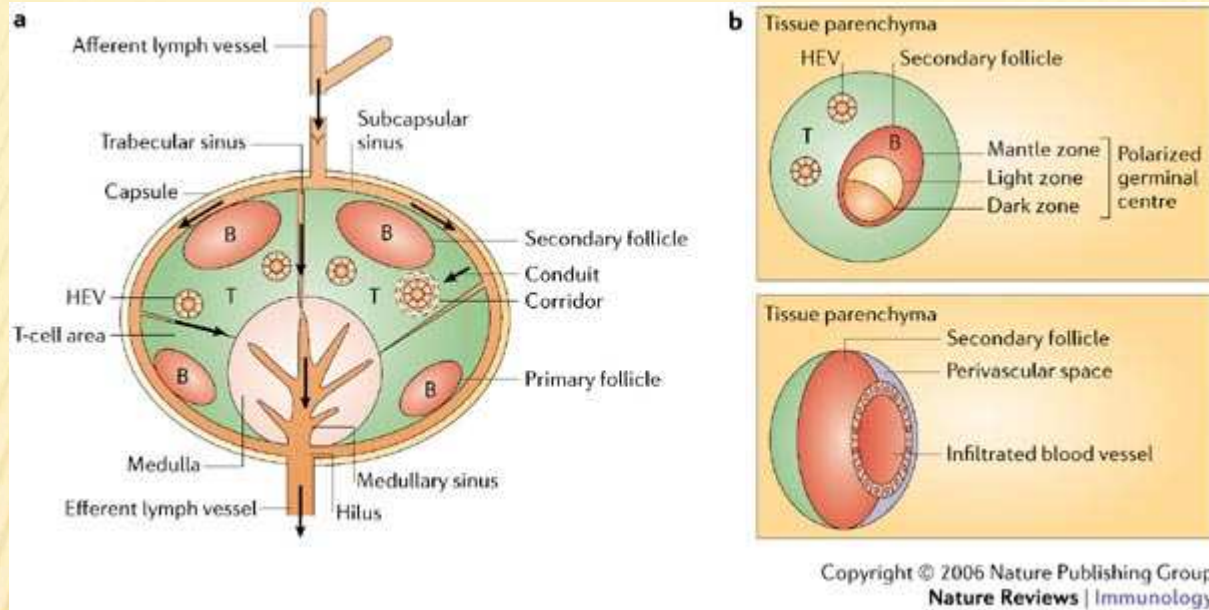
| Cell type | Principal function(s) |
|--|---|
| <p>Lymphocytes: B lymphocytes; T lymphocytes; natural killer cells</p>  <p><i>Blood lymphocyte</i></p> | <p>Specific recognition of antigens:</p> <p>B lymphocytes: mediators of humoral immunity</p> <p>T lymphocytes: mediators of cell-mediated immunity</p> <p>Natural killer cells: cells of innate immunity</p> |
| <p>Antigen-presenting cells: dendritic cells; macrophages; follicular dendritic cells</p>   <p><i>Dendritic cell</i> <i>Blood monocyte</i></p> | <p>Capture of antigens for display to lymphocytes:</p> <p>Dendritic cells: initiation of T cell responses</p> <p>Macrophages: initiation and effector phase of cell-mediated immunity</p> <p>Follicular dendritic cells: display of antigens to B lymphocytes in humoral immune responses</p> |
| <p>Effector cells: T lymphocytes; macrophages; granulocytes</p>  <p><i>Neutrophil</i></p> | <p>Elimination of antigens:</p> <p>T lymphocytes: helper T cells and cytotoxic T lymphocytes</p> <p>Macrophages and monocytes: cells of the mononuclear-phagocyte system</p> <p>Granulocytes: neutrophils, eosinophils</p> |

LA LLEGADA DE LOS DISTINTOS TIPOS CELULARES DEPENDE DE DIFERENTES QUIMIOCINAS...



Nature Reviews Immunology 3, 292-303 (April 2003)

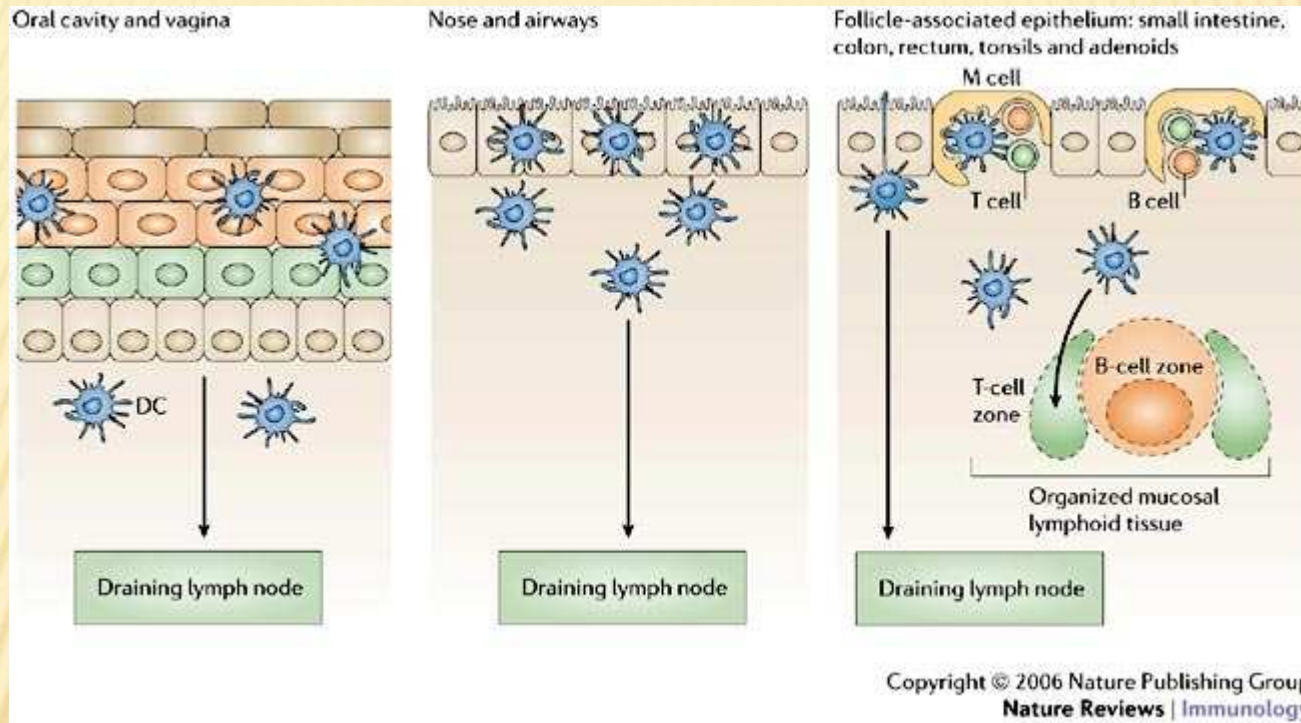
ÓRGANOS LINFOIDES TERCIARIOS



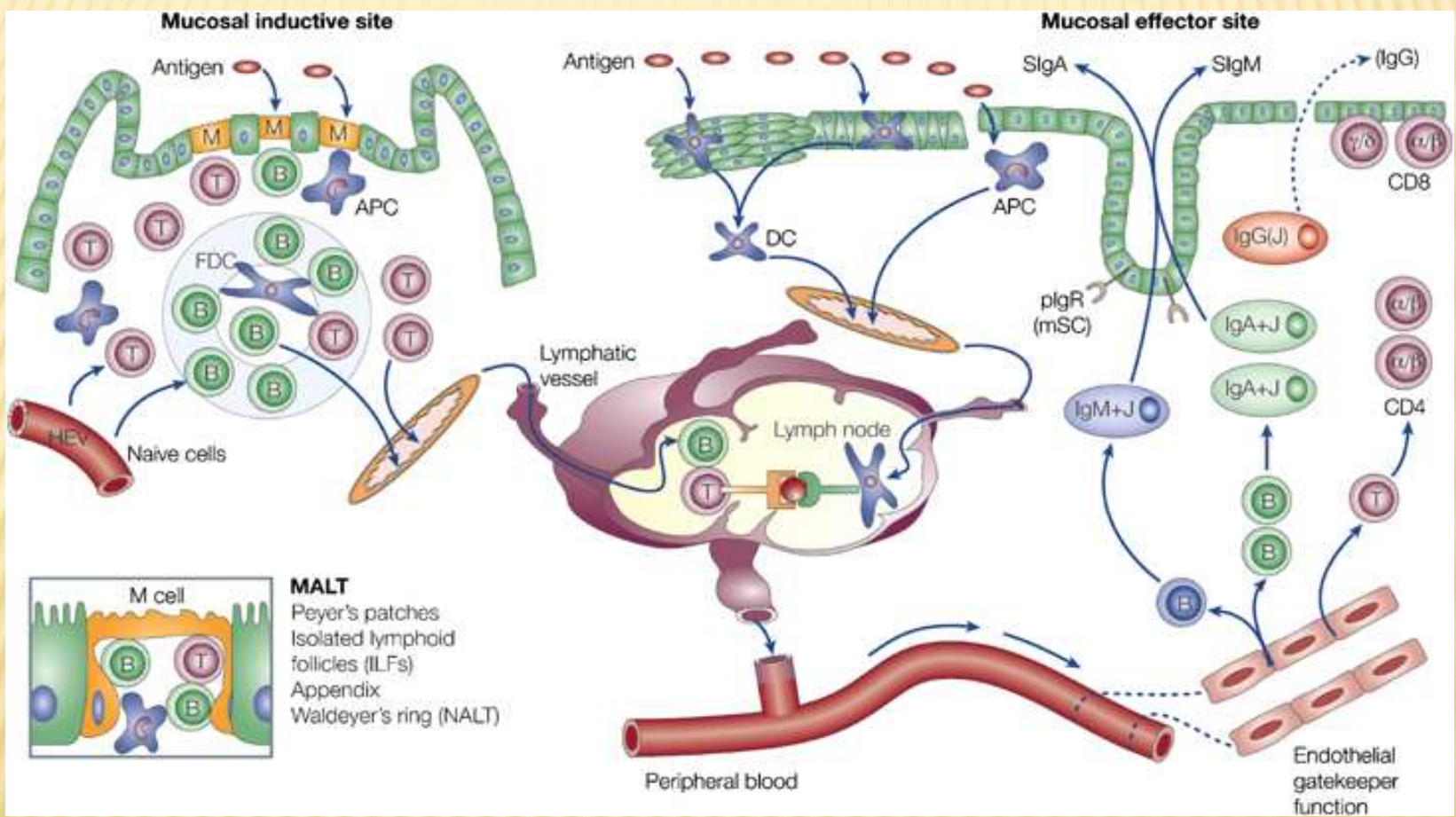
b | A schematic depiction of **tertiary lymphoid organs** (TLOs). Secondary B-cell follicles, which are surrounded by T-cell aggregates with HEVs, are found in the tissue parenchyma, and in some tissues, such as the thymic medulla in myasthenia gravis and the brain meninges in multiple sclerosis, they arise as perivascular expansions. Although atypical GC structures have been described, the architecture of ectopic GCs in TLOs is markedly similar to that of secondary B-cell follicles in SLOs. Detailed immunohistochemical analysis carried out in thyroid autoimmune disease has revealed the presence of polarized intrathyroidal GCs with a dark zone containing proliferating lymphocytes (centroblasts), surrounded by a light zone containing small lymphocytes (centrocytes) and enriched in follicular dendritic cells (FDCs), a mantle zone with T cells and mature DCs, and scattered plasma cells. In most pathological tissues that have been analysed, except for multiple sclerosis, the inflamed endothelia acquire a HEV phenotype.

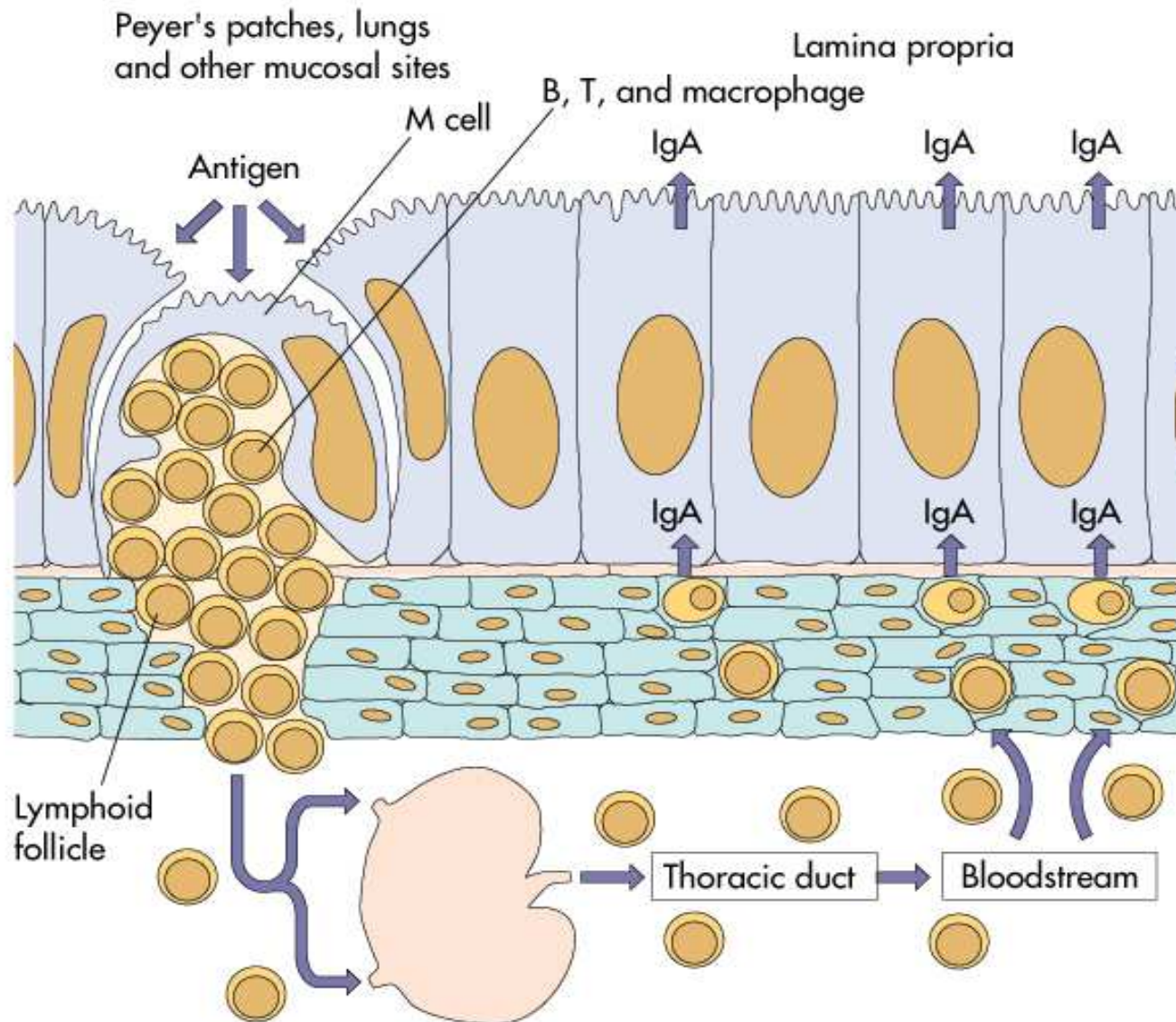
Nature Reviews Immunology 6, 205-217 (March 2006)

TEJIDO LINFOIDE ASOCIADO A MUCOSAS



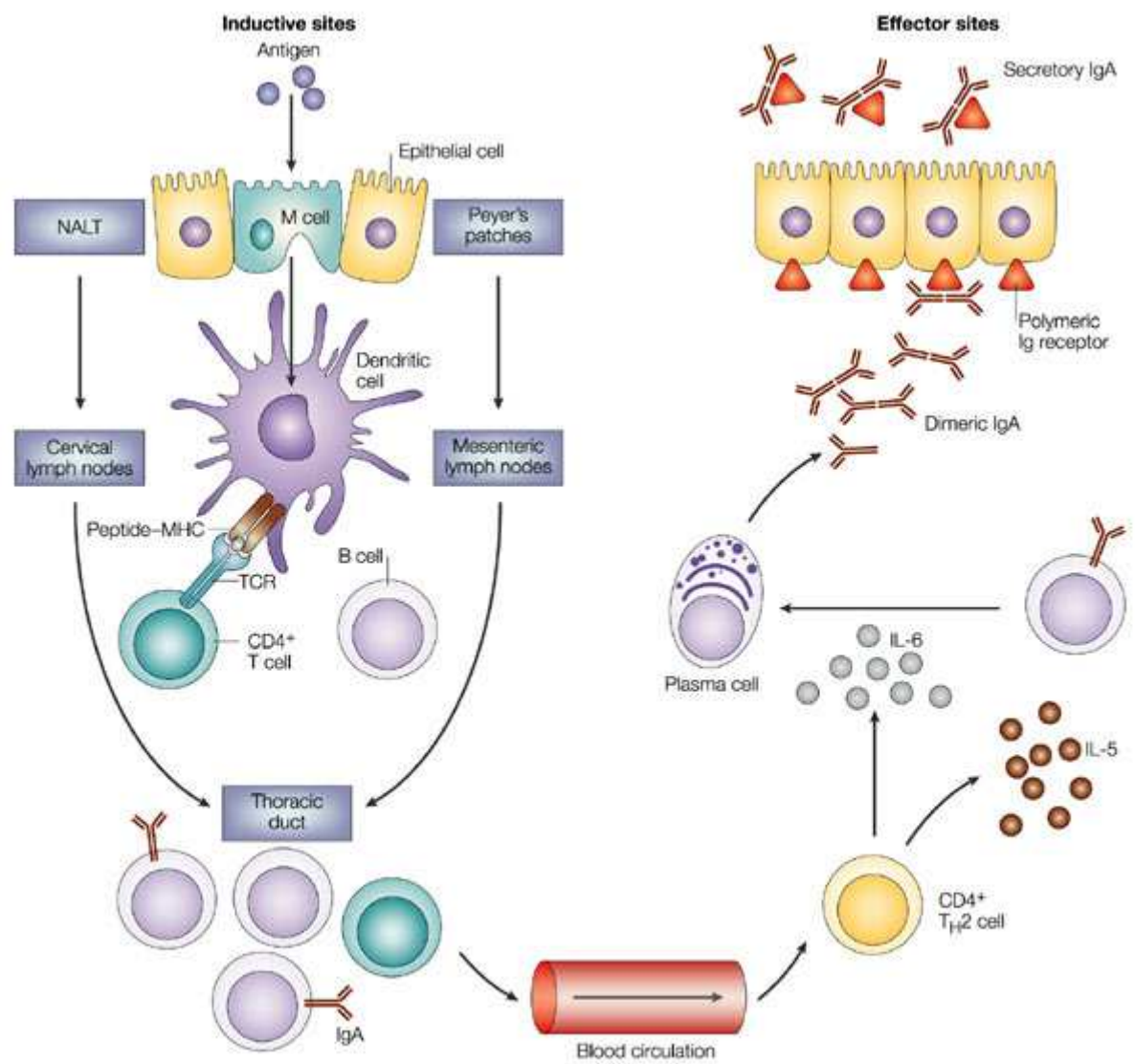
Son agrupaciones de tejido linfoide no encapsulado situado en la lámina propia y áreas submucosas del tubo gastrointestinal GALT, vías respiratorias NALT, BALT y tracto genitourinario.





Mosby, Inc. items and derived items copyright © 2002 by Mosby, Inc.

NALT



Nature Reviews Immunology 4, 699-710 (September 2004)

