



Componentes celulares y organización tisular del sistema inmune adaptativo

J. Monserrat Sanz*, A.M. Gómez Lahoz, L. Paule Peral y A. Prieto Martín

Laboratorio de Enfermedades del Sistema Inmune. Departamento de Medicina y Especialidades Médicas. Facultad de Medicina. Universidad de Alcalá. Alcalá de Henares. Madrid. España.

Palabras Clave:

- Linfocitos T
- Linfocitos B
- Timo
- Médula ósea
- Órganos linfoides secundarios
- Bazo
- Ganglio linfático
- Placas de Peyer

Keywords:

- T lymphocytes
- B lymphocytes
- Thymus
- Bone marrow
- Secondary lymphoid organs
- Spleen
- Lymphoid node
- Peyer's patches

Resumen

Linfocitos B y la médula ósea. Los linfocitos B se originan en la médula ósea, la cual proporciona el entorno celular y molecular esencial para que mediante un complejo proceso de diferenciación independiente de antígeno se forme un linfocito B inmunocompetente. Los linfocitos B sintetizarán sus receptores de antígeno, encargados de reconocer específicamente a los patógenos, mediante la recombinación somática de sus genes. Para asegurar el correcto funcionamiento de estos receptores deberán pasar por dos controles de calidad imprescindibles, demostrar que los receptores son funcionales y que no reconocen estructuras propias, proceso denominado tolerancia central.

Linfocitos T y el timo. Los linfocitos T necesitan procesos de diferenciación similares a los linfocitos B. Sin embargo, nacen en el timo a partir de un precursor pluripotencial que proviene de médula ósea. La histología tímica proporciona el entorno para realizar los procesos de tolerancia central y las señales necesarias para generar las distintas subpoblaciones de linfocitos: T-colaboradores, T-citotóxicos, NKT y $T_{\gamma\delta}$.

Órganos linfoides secundarios. Los linfocitos maduros liberados por los órganos linfoides primarios a la circulación general se dirigirán a los órganos linfoides secundarios como ganglios linfáticos o bazo donde se producirá el reclutamiento de los antígenos y el inicio de las respuestas inmunes.

Abstract

Adaptive immune system: cellular component and tissue organization

B lymphocytes and bone marrow. B cells originate in the bone marrow, which provides the essential cellular and molecular environment so that through a complex process of differentiation, antigen independent, an immunocompetent B lymphocyte is formed. B lymphocytes synthesize their antigen receptors, responsible for specifically recognizing pathogens through somatic recombination of their genes. To ensure proper working of these receptors must go through two essential quality controls, demonstrate that the receptors are functional and do not recognize own structures, a process called central tolerance.

T lymphocytes and thymus. T lymphocytes need differentiation processes like B lymphocytes, however, they arise in the thymus from a pluripotent precursor that comes from bone marrow. Thymic histology provides the environment for the process of central tolerance and the necessary signals to generate the different subpopulations of T lymphocytes: T-helper, T-cytotoxic, NKT and $T_{\gamma\delta}$.

Secondary lymphoid organs. Mature lymphocytes are released from primary lymphoid organs into the general circulation, and will be directed to secondary lymphoid organs such as lymph node or spleen where recruitment of antigens and the onset immune responses will occur.

*Correspondencia

Correo electrónico: jorge.monserrat@uah.es

Tipos celulares del sistema inmune adaptativo: origen y características principales

El sistema inmune adaptativo (SIA) está compuesto por los linfocitos B y T. Estos dos tipos celulares están encargados de defendernos mediante receptores específicos clonales de todos los potenciales organismos infecciosos; sin embargo, presentan importantes diferencias en cuanto a su origen y función que abordaremos a continuación. Los linfocitos T y B realizan dos importantes etapas de diferenciación, la primera ocurre en los órganos linfoides primarios, donde se originan y transitan por una serie de estadios complejos para expresar sus correspondientes receptores de antígenos y adquirir las características fenotípicas y funcionales que la definen como célula madura. Los linfocitos B se originan en el hígado fetal, a partir de las primeras 8-9 semanas de la gestación humana y posteriormente su desarrollo continúa durante la vida adulta en la médula ósea. Los linfocitos T se desarrollan en el timo a partir de un progenitor indiferenciado pluripotencial que se origina en la médula ósea. Ambos tipos linfocitarios inician su linfopoyesis a partir del mismo precursor hematopoyético CFU-Ly que origina toda la línea linfoide. El nacimiento y diferenciación de todas estas células defensivas requiere de factores estimuladores de colonias (CSF) e interleucinas que son principalmente proporcionados por las células estromales que componen la médula ósea y el timo, y por las células mieloides y linfoides ya diferenciadas. Todos estos factores e interleucinas van a proporcionar el microambiente adecuado para la diferenciación en las distintas líneas celulares¹⁻³.

Una vez terminada la diferenciación en los órganos linfoides primarios, médula ósea y timo, los linfocitos B y T serán liberados en forma de células maduras novatas o *naive* (que no han sido expuestas nunca a los antígenos patogénicos) y migrarán mediante el flujo sanguíneo a los distintos órganos linfoides secundarios, donde comenzarán la segunda parte de su diferenciación, se activarán adquiriendo su potencial capacidad efectora, y se generará la memoria antigénica. Esta segunda parte de la diferenciación se presentará en las siguientes actualizaciones.

Linfocitos B

Los linfocitos B constituyen entre el 5 y el 20% de los linfocitos sanguíneos periféricos, también se encuentran en grandes números en los órganos linfoides secundarios (principalmente bazo, ganglios linfáticos y amígdalas) y en la médula ósea. Morfológicamente se las denomina, junto con los linfocitos T, células mononucleares, debido a que el núcleo es esférico y ocupa la mayor parte del espacio intracelular. Los linfocitos B son las únicas células capaces de sintetizar y secretar las inmunoglobulinas (IgM, IgD, IgA, IgG e IgE), siendo responsables de la defensa humoral específica. Se encargan de la defensa frente a bacterias y parásitos con modo de vida extracelular^{4,5}.

Origen de los linfocitos B. La médula ósea

En la médula ósea nacen los linfocitos B, se generan los receptores clonales de antígeno (BCR o receptor de células B) mediante el proceso de recombinación somática, se comprueba que están bien contruidos y que no reconocen estructuras propias mediante el proceso denominado tolerancia central, y se liberan las células novatas maduras al torrente circulatorio. Durante este proceso, más del 75% de las células B son eliminadas por apoptosis o por macrófagos situados cerca de los sinusoides medulares. Este órgano linfoide primario va a producir linfocitos B a lo largo de toda nuestra vida, aunque el número elaborado disminuye progresivamente con la edad⁵.

La médula ósea se encuentra en la diáfisis de los huesos largos o en la epífisis del hueso esponjoso. Los linfocitos B inician su diferenciación con un progenitor que se encuentra cerca del endostio. Este último es una membrana que se encuentra recubriendo las laminillas óseas que forman parte del conjunto trabecular óseo que conforma las cavidades internas del hueso. Dentro de estas trabéculas se encuentra una malla estromal formada por células reticulares claves en su diferenciación. Este proceso se inicia desde el endostio, y se dirige de forma radial hacia el centro donde se encuentran los sinusoides de la médula ósea, que a su vez terminan en los senos venosos centrales. Adyacentes a estos senos centrales se encuentran las células estromales adventicias, importantes para favorecer la liberación de las células B maduras a la circulación general a través de los mismos².

La célula progenitora de un linfocito B adyacente al endostio efectúa en primer lugar una interacción del receptor CD44 con el ácido hialurónico de las células del estroma reticular, junto con otras moléculas de adhesión. A continuación, se produce la interacción entre el receptor c-Kit de la célula progenitora y su ligando, el SCF (*stem cell factor*) presente en las células estromales. Posteriormente, la célula estromal reticular devuelve una serie de señales como la liberación de IL-7 que es crítica en la progresión de la diferenciación del progenitor B y en su proliferación. Durante estos procesos de interacción celular, el progenitor se compromete y comienza la recombinación somática de los genes de cadena pesada del BCR y, en este estado de diferenciación, a la célula se la denomina célula Pro-B^{6,7}.

La recombinación somática consiste en un proceso genético asociado a la diferenciación de los linfocitos B y T, mediante el cual, a partir de unos pocos genes denominados V, D y J y unas enzimas únicas en la naturaleza, denominadas recombinasas (Rag-1 y Rag-2), junto con una enzima capaz de insertar nucleótidos al azar, denominada desoxittransferasa terminal (TdT), son capaces de generar una secuencia recombinante única a partir de cortes y ligaciones entre distintos segmentos génicos. Este segmento codificante es distinto cada vez que un progenitor se desarrolla a un linfocito B (o T) y, por lo tanto, este es el mecanismo esencial responsable de que cada linfocito presente un receptor de reconocimiento antigénico único^{6,8}.

En el caso de los linfocitos B, la célula Pro-B comienza a reordenar los genes que codifican para la región variable de la cadena pesada de una inmunoglobulina del isotipo IgM. En concreto, selecciona al azar y comienza a reordenar un

piensa que es el lugar donde su diferenciación en célula B madura finaliza^{13,14}.

Clases de linfocitos B

En la actualidad también se han clasificado los linfocitos B en distintas subpoblaciones. A la mayoría de los linfocitos B se les denomina «convencionales» o, del mismo modo que en la nomenclatura utilizada en los ratones, se les denomina B2. Se caracterizan porque reconocen un antígeno extraño en un órgano linfoide secundario, proliferan, se seleccionan, interactúan con linfocitos Th, realizan el cambio de isotipo (proceso que intercambia los genes que codifican para una IgM por una IgA, IgG o IgE) e hipermutación somática (mutaciones puntuales del ADN que mejoran la afinidad de la inmunoglobulina ante el antígeno), se diferencian a una célula efectora plasmática de vida corta que secreta anticuerpos, y a una célula memoria de vida larga que no los secreta sino que los produce en una forma de membrana. Estas células cooperan con los linfocitos T para poder ejercer su función (respuestas timo dependientes). Algunas veces, la célula que se activa en el órgano linfoide secundario no termina su diferenciación *in situ* y puede migrar a la circulación para terminar de madurar en la médula ósea. A este estado de diferenciación se le denomina plasmablasto, y puede ser localizado en el torrente circulatorio. Otro tipo de linfocitos B son los que se activan y diferencian directamente a célula plasmática, pero no suelen realizar cambio de isotipo e hipermutación somática. Tienen una vida corta, solo producen la inmunoglobulina IgM (aunque a veces pueden producir IgG) y no presentan memoria. Presentan baja afinidad, son polirreactivos y no cooperan con los linfocitos T (son timo independientes). Son los primeros en generarse en la diferenciación, aunque son minoritarios en nuestro organismo y se les denominó inicialmente B1¹⁵. Son los responsables de una primera defensa rápida frente a los microorganismos o de producir «anticuerpos naturales», encargados del rechazo a los azúcares presentes en los grupos sanguíneos no histocompatibles. Dentro de este grupo, también se han caracterizado células B inmunorreguladoras negativas capaces de producir IL-10¹². Por último, tenemos las células de la zona marginal de bazo, presentan características intermedias entre los linfocitos B1 y B2, presentan características fenotípicas de las células B convencionales, pero se comportan de una manera similar a las células B1 y se activan sin cooperar con los linfocitos T. Se piensa que se acumulan muy lentamente en la zona marginal del bazo, nos defienden frente a antígenos de naturaleza polisacárida, realizan respuestas timo independientes y se les ha asociado un importante papel en el reconocimiento de inmunocomplejos presentes en la sangre cuando pasan por el bazo debido a la alta cantidad de receptores del complemento (CD21) que presentan en su superficie^{6,10,11,16-18}.

Linfocitos T

Los linfocitos T constituyen entre el 60 y el 80% de los linfocitos sanguíneos periféricos. Se encuentran principalmente en el timo y en los órganos linfoides secundarios. Morfológicamente son indistinguibles de los linfocitos B. Los linfocitos T son las células más relevantes en la acción de dirigir las respuestas del sistema inmune y son responsables de la defensa celular específica. Funcionalmente se encargan de la defensa frente a bacterias y parásitos con modo de vida intracelular, células infectadas por virus y células tumorales^{2,5}.

Origen de los linfocitos T. El timo

Los linfocitos T se generan en el timo a partir de un precursor pluripotencial originado en la médula ósea denominado progenitor tímico temprano. Este órgano linfoide primario va a producir grandes cantidades de linfocitos T en la primera fase de nuestro desarrollo y posteriormente su capacidad progenitora disminuye de forma progresiva a lo largo de nuestra vida. Al igual que la médula ósea para los linfocitos B, el timo es el espacio anatómico aséptico donde nacen, reordenan sus genes y se educan los linfocitos T. Durante este proceso, mueren el 95-98% de los candidatos y solo un pequeño porcentaje llega a convertirse en linfocitos T novatos maduros funcionales que serán liberados a la circulación¹⁻³.

El timo es una estructura bilobular situada en el mediastino superior anterior, a la altura del corazón y justo posterior al esternón. Se divide en tres zonas consecutivas: corteza, área corticomedular y médula, todo envuelto en una cápsula externa y estratificado por prolongaciones de la misma hacia el interior denominadas trabéculas. Las células progenitoras pluripotenciales llegan al timo mediante las vénulas poscapilares localizadas en la zona corticomedular. Un progenitor tímico temprano se dirige a la corteza, comienza a expresar c-Kit y se compromete a generar un linfocito T diferenciándose de su precursor llamado timocito. De forma alternativa, el progenitor tímico temprano puede diferenciarse a otros tipos celulares, macrófagos, células dendríticas o incluso células *natural killer* (NK). En la corteza, este precursor ya comprometido inicia los procesos de recombinación interactuando con las primeras células que se encuentra, las células epiteliales subcapsulares, también llamadas células nodriza, ya que producen grandes cantidades de IL-7, citocina crítica en mantener la proliferación de los timocitos y asegurar su progresión en su diferenciación¹⁹. En concreto, los progenitores se sitúan en la región subcapsular, en el límite apical de la corteza, interactúan con estas células epiteliales e inician la recombinación de los genes del TCR (esta se desarrolla de idéntica forma a la descrita previamente en esta actualización para las células B)^{20,21}. Una vez terminada su diferenciación, el 95% de los linfocitos T expresan un TCR formado por dos cadenas, α y β , homólogas a las que presenta el BCR de los linfocitos B, α es homóloga a la cadena ligera y β a la cadena pesada. El 5% restante de los linfocitos T expresan otras cadenas llamadas γ y δ ²²⁻²⁴.

Como consecuencia de la interacción con las células epiteliales comienza la recombinación de los segmentos génicos de la cadena β , mediante las recombinasas Rag-1 y Rag-2, de los genes D y J, y de V con D y J reordenado, a esta célula se la denomina *Pro-T*. Este precursor no expresa ni CD4 ni CD8 en su superficie, son células dobles negativas (CD4⁻CD8⁻) y son CD44⁺CD25⁻. Al igual que en las células B, si todos los reordenamientos de la cadena β son productivos, se origina el principio de exclusión alélica y seguidamente se codifica una falsa cadena llamada pre-T α . En el caso contra-

rio, si los reordenamientos no son productivos, se puede utilizar la recombinación del alelo alternativo, realizar la reedición del reordenamiento del receptor o eliminar la célula por apoptosis. El siguiente paso consiste en qué célula expresa este falso receptor en su superficie (cadena β reordenada y pre-T α), y se dirigirá, en dirección radial, hacia la zona medular e interactuará con una red epitelial subcortical donde se van a producir los procesos de selección positiva, célula Pre-T. Este proceso de selección consiste en establecer interacciones de afinidad intermedia entre el TCR y las moléculas de histocompatibilidad de estas células epiteliales. Si se establecieran afinidades excesivamente altas o demasiado bajas, la célula muere por apoptosis y será fagocitada por macrófagos adyacentes situados tanto en la corteza como en la médula. Una excepción son las células T $\gamma\delta$, que pueden ser seleccionadas sin necesidad de presentación antigénica, interaccionado con antígenos nativos. Al llegar a este punto, el timocito coexpresa CD4 y CD8 en su superficie (CD4⁺CD8⁺), expresa el CD25⁺ y pierde parte del CD44 (CD44^{low})²⁵⁻²⁷.

Una vez superada la selección positiva, la célula sigue migrando hacia la zona medular e inicia la recombinación de los genes V y J para sintetizar una auténtica cadena α reordenada y formar un TCR completo. Si el reordenamiento es productivo, se expresa correctamente el TCR en su membrana y comienzan los procesos de selección negativa. Aquí, la célula interacciona con las moléculas de histocompatibilidad de células presentadoras de antígenos propios diferenciadas *in situ* (células dendríticas, macrófagos, epiteliales o interdigitantes) sobreviviendo solo aquellas que realicen interacciones de baja afinidad. En esta fase se produce la diferenciación a células simples positivas, las células que interaccionan con moléculas de clase I pierden el CD4 y se convierten en simples positivas para el CD8 (CD4⁻CD8⁺), las que interaccionan con las moléculas de clase II, pierden el CD8 y se convierten en simples positivas para el CD4 (CD4⁺CD8⁻), y las que interaccionan con moléculas de histocompatibilidad no clásicas como el CD1d, se diferenciarán a células NKT, caracterizadas por ser principalmente CD4⁺CD8⁻ o CD4⁻CD8⁻. Las células T novatas maduras, simples positivas para CD4 o CD8, serán liberadas a través de las vénulas endoteliales altas y los vasos linfáticos al torrente circulatorio. Una pequeña proporción de células T, menos del 1% en individuos sanos, se escapan de estos procesos de selección y son dobles positivas (CD4⁺CD8⁺), su función no está clara. En el timo también se encuentra una estructura muy característica, los corpúsculos de Hassall, no se conoce muy bien su función, pero se piensa que son células especializadas en la eliminación de células o restos celulares^{25,26,28} (figs. 3 y 4).

Clases de linfocitos T

Los linfocitos T se diferencian en función de las moléculas de histocompatibilidad a las cuales están restringidos en linfocitos T CD4⁺ o Th (o colaboradores o *helper*), en linfocitos T CD8⁺ o Tc (o citotóxicos) y en linfocitos NKT. Los linfocitos T CD4⁺ se caracterizan por estar restringidos a las moléculas de histocompatibilidad de clase II. Son capaces de reconocer pequeñas cadenas de aminoácidos (13-18 aminoácidos) que han sido procesadas y presentadas por las células presentadoras de antígeno profesionales y que pertenecen a

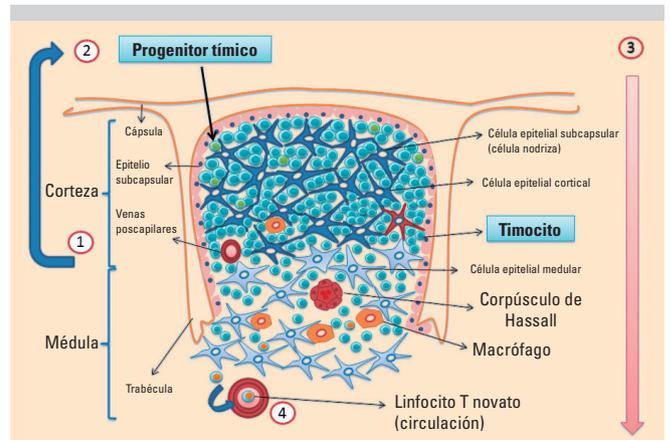


Fig. 3. Desarrollo de los linfocitos T en el timo. En esta figura se representa la estructura anatómica y celular necesaria para que se genere un linfocito T a partir de progenitores tímicos tempranos que, a su vez, proceden de la médula ósea. Primero migran al timo a través de las vénulas poscapilares (1). A continuación se desplazan hacia la corteza externa (2). En ella proliferan y migran hacia la médula (3). Por último, serán liberadas a la circulación general (4).

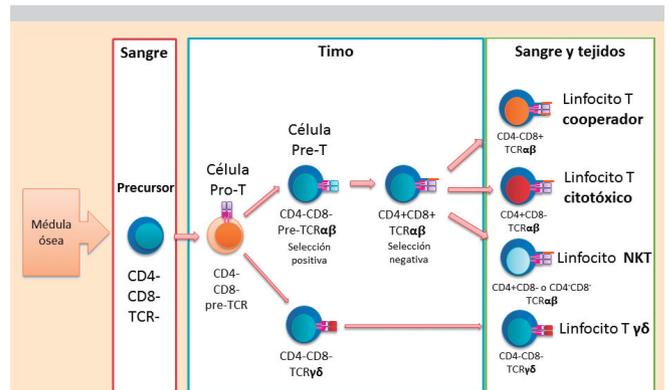


Fig. 4. Diferenciación de los distintos tipos de linfocitos T. En esta figura se representan los diferentes estadios de diferenciación de un timocito a partir de un progenitor tímico temprano. Se inicia la recombinación somática de los genes D y J y, posteriormente, de V con D y J (célula Pro-T). A continuación, la célula con cadena β reordenada y pre-T α realizarán procesos de selección positiva. Si se ha formado el TCR completo, comenzarán los procesos de selección negativa. Finalmente, la interacción con las distintas moléculas de histocompatibilidad decidirá el tipo de linfocito T generado: CD4, CD8, NKT o $\gamma\delta$.

patógenos que provienen del exterior celular (bacterias extracelulares, hongos...). Se les denomina colaboradores porque, una vez activados, se encargan de secretar distintas citoquinas (IFN- γ , IL-4, IL-17, IL-9, IL-10...) que dirigen la actuación del sistema inmune.

Los linfocitos T CD8 están restringidos a las moléculas de histocompatibilidad de clase I, y se encargan de reconocer pequeñas cadenas de aminoácidos (9-11 aminoácidos) que han sido procesadas y presentadas por cualquier célula nucleada, y que pertenecen a patógenos que provienen de su interior celular (bacterias intracelulares y virus). Su función es la eliminación de células mediante la liberación de productos citotóxicos como las granzimas y las perforinas. Los linfocitos NKT presentan un TCR semiinvariante capaz de reconocer pequeños fragmentos lipídicos, glicolípidos o si-

milares (por ejemplo, glico-arabinomananos) presentados por las moléculas pertenecientes a la familia del CD1 y que pertenecen a estructuras características de ciertos patógenos con modo de vida intracelular como por ejemplo *Mycobacterium*. Las NKT se caracterizan por reordenar poco sus genes y de forma poco azarística, esto da lugar a un TCR conservado, suelen ser dobles negativas o expresar solo el receptor CD4. Su potencial todavía no está bien determinado; sin embargo, en la actualidad se les reconoce un importante papel antivírico e inmunorregulador y secretan grandes cantidades de citocinas de manera inmediata y sin sufrir procesos de polarización.

Los linfocitos T también se clasifican en función de las dos cadenas que forman su TCR. Como se ha descrito previamente, $\alpha\beta$ y $\gamma\delta$. Los primeros son los más abundantes y presentan la mayor posibilidad de recombinación y por tanto de variabilidad. Se caracterizan por realizar la función clásica de reconocimiento de antígenos de origen peptídico presentados por las moléculas de histocompatibilidad de clase I y II. A las segundas se las ha caracterizado por la capacidad de reconocer antígenos de forma nativa sin necesidad de un procesamiento previo por las moléculas de histocompatibilidad. Además, son capaces de reconocer antígenos lipídicos. Los linfocitos T $\gamma\delta$ presentan un TCR mucho menos variable que el que presentan los $\alpha\beta$, debido a que existe una menor cantidad de genes V D y J a recombinar. Su papel todavía no se conoce bien, se activan en presencia de proteínas de estrés térmico (HSP) o por súper-antígenos bacterianos; además se ha encontrado una alta cantidad de estas células en el epitelio intestinal actuando de barrera defensiva inmediata^{1,3,22-24}.

Organización tisular. Órganos linfoides secundarios y terciarios

Los linfocitos B y T son liberados por parte de la médula ósea y el timo en forma de células maduras novatas, cada uno con un receptor distinto y una capacidad de reconocimiento antigénica única. En este momento se dirigirán a los órganos linfoides secundarios donde se acumularán y permanecerán esperando a que los antígenos los activen. A su vez, los órganos linfoides secundarios se encuentran estratégicamente situados en aquellas zonas anatómicas de nuestro organismo en las cuales se puedan concentrar de la forma más eficiente posible los antígenos y las células presentadoras de antígeno. La probabilidad de que una célula específica novata encuentre su antígeno a lo largo de nuestro organismo es muy baja, con proporciones que alcanzan una entre $10^{5,6}$ células por antígeno. En consecuencia, la primera función de los órganos linfoides secundarios es reclutar y concentrar a los antígenos y a las células con capacidad de reconocimiento específico, y así aumentar la probabilidad de que ambas se encuentren. El segundo papel consiste en establecerse como el lugar anatómico donde se produce la presentación antigénica, el reconocimiento y se inicia la respuesta inmune antígeno específica. Las células se activarán, proliferarán y se diferenciarán a células efectoras, siendo también el sitio donde se produce la cooperación bidireccional entre los linfocitos

T y B. Finalmente, los órganos linfoides secundarios son la principal zona anatómica donde se producen las células memoria de larga vida y donde se reactivarán ante las sucesivas reinfecciones de los microorganismos^{29,30}.

Los órganos linfoides terciarios son acumulaciones ectópicas de linfocitos T y B que surgen en órganos no linfoides mediante linfocitogénesis. Estos se inician como consecuencia de una inflamación crónica o una infección en cualquier órgano, en enfermedades autoinmunes o incluso en el rechazo al trasplante de órganos. Presentan estructuras similares a los órganos linfoides secundarios con áreas T y folículos B, y comportamientos similares en el reclutamiento antigénico y activación celular. Estos órganos terciarios pueden cronificarse o resolverse ante la ausencia del estímulo que los creó³⁰⁻³³.

Características generales

Los órganos linfoides secundarios están altamente organizados y compartimentalizados recolectando antígenos desde los distintos compartimentos anatómicos. Dentro de los órganos linfoides podemos encontrar diferentes especializaciones en función de las distintas vías de entrada de los patógenos. Los ganglios linfáticos recolectan los antígenos drenados por la vasculatura linfática, el bazo recolecta los antígenos de la sangre, las placas de Peyer vigilan los antígenos de la luz intestinal o que intenten atravesar la barrera intestinal. Por último, los tejidos linfoides difusos (ALT), localizados a lo largo de nuestro organismo y que se les nombra en función de los tejidos que se encuentran monitorizando, por ejemplo: BALT debajo de la mucosa respiratoria, SALT debajo de la piel, GALT en la mucosa gastrointestinal y también se incluyen aquí la especialización de las placas de Peyer, MALT, mucosas en general y genitourinarias, entre otras^{29,30}.

Dejando a un lado las especializaciones, que veremos a continuación, todos los órganos linfoides secundarios comparten la misma arquitectura básica. Todos tienen en común una vía de entrada de antígenos y de células presentadoras de antígeno, en los ganglios son las vías linfáticas aferentes o en las placas de Peyer las células M. Una vía de entrada de linfocitos T y B novatos a través de las vénulas endoteliales altas y una vía de salida mediante las vías linfáticas eferentes de linfocitos activados. Todos los órganos linfoides secundarios tienen acumulaciones de células B en forma oviforme denominadas «folículos B», rodeados a su vez de zonas en las que predominan los linfocitos T denominados «áreas T»^{29,30}.

Especializaciones de los órganos linfoides secundarios: ganglio linfático, bazo y placas de Peyer

Podemos clasificar los órganos linfoides secundarios en dos grupos, encapsulados o no encapsulados, en función de si están rodeados o no de una membrana o corteza que los envuelva y penetre en su parénquima. Los órganos encapsulados son el ganglio y el bazo y los no encapsulados los tejidos linfoides difusos y las placas de Peyer.

- Immunol. 2010;22(5):287-93.
22. Fay NS, Larson EC, Jameson JM. Chronic Inflammation and gamma-delta T Cells. *Front Immunol.* 2016;7:210.
 23. Lombes A, Durand A, Charvet C, Riviere M, Bonilla N, Auffray C, et al. Adaptive immune-like gamma/delta T lymphocytes share many common features with their alpha/beta T cell counterparts. *J Immunol.* 2015; 195(4):1449-58.
 24. Paul S, Singh AK, Shilpi, Lal G. Phenotypic and functional plasticity of gamma-delta (gammadelta) T cells in inflammation and tolerance. *Int Rev Immunol.* 2014;33(6):537-58.
 25. ● **Aliahmad P, Kaye J. Commitment issues: linking positive selection signals and lineage diversification in the thymus. *Immunol Rev.* 2006;209:253-73.**
 26. Misslitz A, Bernhardt G, Forster R. Trafficking on serpentines: molecular insight on how maturing T cells find their winding paths in the thymus. *Immunol Rev.* 2006;209:115-28.
 27. Wang L, Xiong Y, Bosselut R. Maintaining CD4-CD8 lineage integrity in T cells: where plasticity serves versatility. *Semin Immunol.* 2011;23(5): 360-7.
 28. Hedrick SM. Thymus lineage commitment: a single switch. *Immunity.* 2008; 28(3):297-9.
 29. ● **Coles M, Veiga-Fernandes H. Insight into lymphoid tissue morphogenesis. *Immunol Lett.* 2013;156(1-2):46-53.**
 30. Paul WE. Lymphoid tissues and organs. In: Lippincott Williams & Wilkins, editor. *Fundamental Immunology.* 7th Edition ed. 2013.
 31. Hiraoka N, Ino Y, Yamazaki-Itoh R. Tertiary lymphoid organs in cancer tissues. *Front Immunol.* 2016;7:244.
 32. Hjelmstrom P. Lymphoid neogenesis: de novo formation of lymphoid tissue in chronic inflammation through expression of homing chemokines. *J Leukoc Biol.* 2001;69(3):331-9.
 33. Pearson C, Uhlig HH, Powrie F. Lymphoid microenvironments and innate lymphoid cells in the gut. *Trends Immunol.* 2012;33(6):289-96.
 34. Hoorweg K, Cupedo T. Development of human lymph nodes and Peyer's patches. *Semin Immunol.* 2008;20(3):164-70.
 35. ● **von Andrian UH, Mempel TR. Homing and cellular traffic in lymph nodes. *Nat Rev Immunol.* 2003;3(11):867-78.**
 36. den Haan JM, Kraal G. Innate immune functions of macrophage subpopulations in the spleen. *J Innate Immun.* 2012;4(5-6):437-45.
 37. Mebius RE, Nolte MA, Kraal G. Development and function of the splenic marginal zone. *Crit Rev Immunol.* 2004;24(6):449-64.
 38. ● **Mebius RE, Kraal G. Structure and function of the spleen. *Nat Rev Immunol.* 2005;5(8):606-16.**
 39. Garside P, Millington O, Smith KM. The anatomy of mucosal immune responses. *Ann N Y Acad Sci.* 2004;1029:9-15.
 40. ● **Jung C, Hugot JP, Barreau F. Peyer's patches: the immune sensors of the intestine. *Int J Inflam.* 2010;2010:823710.**