



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

**FACULTAD DE ODONTOLOGIA**

**LA FISIOLOGIA CELULAR Y LA INMUNIDAD EN  
BASE DE LA HOMEOSTASIA ORGANICA**

**T E S I S**

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:**

**CIRUJANO DENTISTA**

**P R E S E N T A :**

**CESAR SAEZ DE NANCLARES GONZALEZ**



**MEXICO, D. F.**

**1985**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

FE DE ERRATAS

PAG.	LINEA	DICE	DEBE DECIR.
5	32	de cavidad	de actividad
6	12	excitación	excitación
6	23	captación	captación
7	9	celular	celulas
9	6	encuentra	encuentran
10	21	(ectoplamo)	(ectoplasmo)
13	23	contrate	contraste
16	17	encontrato	encontrado
16	32	Golbi	Golgi
18	30	demonstratón	demonstrarón
19	30	manifiestan	manifiestan
20	16	en---	encuentran
27	27	otras	otra
28	5	tiene	tienen
28	8	tiene	tienen
28	19	hueso	huso
32	9	instalan	instalan
32	20	misma	misma
37	27	antiftenos	antigenos
52	29	frenta	frente
54	12	repotores	receptores
55	26	anticupos	anticuerpos
57	10	aglitininas	aglutininas
57	33	propieamente	propiamente
59	18	quimitactico	quimiotáctico
60	28	deficiecias	deficiencias
65	11	fifrinolítico	fibrinolítico
66	15	gibgivales	gingivales
67	17	plamaticias	plasmáticas
68	17	gingivilitis	gingivitis
69	18	mecanosmos	mecanismos
71	11	polifnetros	polímeros

## INDICE DE TEMAS

- I. INTRODUCCION
- II. FISIOLOGIA CELULAR
  - 1) MEMBRANA CELULAR
  - 2) CITOPLASMA CELULAR
  - 3) NUCLEO CELULAR
  - 4) DIVISION CELULAR
- III. INMUNIDAD
  - 1) DEFINICION Y RESPUESTA INMUNITARIA
  - 2) MECANISMOS EFECTORES DE LA RESPUESTA INMUNITARIA (LINFOCITOS A Y B)
  - 3) INMUNIDAD ORAL
    - a) SALIVA
    - b) INMUNIDAD Y GINGIVITIS ORAL
    - c) BALANCE ORAL INMUNITARIO ANTE LA PLACA BACTERIANA
- IV. CONCLUSION
- V. BIBLIOGRAFIA

# LA FISIOLOGIA CELULAR Y LA INMUNIDAD EN BASE DE LA HOMEOSTASIA ORGANICA

## INTRODUCCION

La fisiología Celular y la Inmunidad, son dos temas básicos e importantes que debe conocer el Cirujano Dentista.

El primero es importante, porque a partir de que Roberto - Hooke dió el nombre de células a las cavidades observadas en el corcho a través del microscópio. Y tiempo después, con el advenimiento del microscópio electrónico, el conocimiento de la estructura y función celular fue cada vez más precisa y profunda. -- Quedando bien establecido, que el conocimiento de la Fisiología Celular, permite entender más claramente el funcionamiento del organismo en cada una de sus partes.

La importancia de la inmunidad estriba en el hecho de que conocer el desarrollo y función del sistema inmunitario, permite un mayor entendimiento de la evolución y eliminación de las enfermedades. No debemos olvidar que el mecanismo de reacción intrínseca del organismo, es llevado a cabo por los linfocitos A y B, entidades básicas del Sistema Inmunitario.

Ahora bien, siendo la cavidad oral parte integral del organismo, está sujeta a lo explicado anteriormente; esto lo vemos de una manera explícita al presentarse un padecimiento frecuente y común, la Gingivitis. En ésta, para saber si existen anomalías en el periodonto ya sean de carácter local o sistémico, debemos conocer las características microscópicas normales del mismo. De igual forma, si conocemos los mecanismos inmunitarios con los que cuenta la cavidad bucal, permitirá establecer criterios para ayudar al organismo, y en este caso al periodonto, a repeler o eliminar la mencionada patología.

Es por ello que la Fisiología Celular y la Inmunidad, no deben ser ignorados por el dentista, ya que ambos se encuentran presentes en su campo de cavidad, que es la cavidad oral.

César Sáez de Nanclares G.

## II. ESTRUCTURA CELULAR

Todos los seres vivos, están constituidos por unidades que son las encargadas de dar las características de mayor o menor actividad; estas unidades son las llamadas células.

Partiendo de esta idea y antes de describir las actividades de los elementos celulares, en seguida se explican las propiedades fisiológicas comunes de la células.

**Irritabilidad.** Se refiere al hecho de que la célula presenta sensibilidad a cualquier tipo de estímulo (sensibilidad a la luz).

**Conductividad.** Es el estímulo provocado por una onda de -- excitación que se inicia en el punto estimulado abarcando después a todas las partes de la célula (células nerviosas).

**Contractilidad.** Es el acortamiento de la célula en cualquiera de sus lados, como respuesta a un estímulo (células musculares).

**Absorción y asimilación.** Es la capacidad que tienen las células de captar sustancias y alimentos.

**Secreción.** La célula con su capacidad de absorción sintetiza sustancias que posteriormente son secretadas y utilizadas.

**Excreción.** Es la propiedad celular de deshechar determinadas sustancias.

**Respiración.** Es la captación de oxígeno, que se utiliza para oxidar sustancias alimenticias para obtener de ellas la energía que las actividades celulares requieren.

**Crecimiento y reproducción.** El crecimiento celular se lleva a cabo por medio de la síntesis de sustancias y la reproducción celular estará determinada por los requerimientos orgánicos en general.

Actualmente se emplea una nueva terminología en la medición celular:

## TERMINOLOGIA NUEVA

Micrómetro  
Nanómetro (nm)  
0.1 nm

## TERMINOLOGIA ANTIGUA

Micra  
Milimicra  
A°

## CONSTITUCION CELULAR

Antes de entrar al estudio de la célula es importante señalar que los tipos celulares sobre los que se realiza el mencionado estudio son las llamadas células eucariotas (eu- bueno - - carion - núcleo), es decir células que presentan núcleo, así -- como otros componentes altamente especializados.

### 1) MEMBRANA CELULAR O PLASMÁTICA

#### Superficie de la célula.

El citoplasma de la célula está limitado por una membrana plasmática tan delgada y frágil que pudo ser vista hasta que se empleó el microscopio electrónico.

No es sorprendente que la membrana plasmática este cubierta por túnicas protectoras como glucocálix, que es útil para la adherencia y migración de la célula. Conforme las células se diferencian en tejidos, se adhieren entre sí por medio de una sustancia llamada cemento intercelular.

Es curioso que, aunque la membrana plasmática se considera delicada, se conserva intacta cuando se retiran las paredes celulares.

Estructura fina de las membranas celulares. La membrana tiene un grosor aproximadamente de 95 Å. Está constituida por tres láminas, la interna y la externa de composición semejante y la capa intermedia de composición química diferente.

La membrana celular actúa como barrera de permeabilidad, -

debe ser un aislante eléctrico, y es necesario que tenga la fuerza mecánica considerable para conservarse intacta durante toda la vida de la célula. Al mismo tiempo, es necesario que puedan pasar muchos compuestos a través de la membrana: iones de metales, aminoácidos y azúcares. Por lo tanto, es indispensable que la estructura de la membrana celular cumpla ciertos requisitos: debe ser lo suficientemente fluida para permitir el paso de moléculas requeridas, pero no tanto, para que no se pierda constantemente el contenido celular. Es éste el fino equilibrio que debemos entender.

"La notable relación entre solubilidad en lípidos y permeabilidad llevo a Overtón hace más de 50 años, a postular la existencia de una cubierta lípida en la célula. La membrana plasmática, según la vieron en 1952 Danielli y Davson, está constituida por dos capas de moléculas de lípidos distribuidos de manera radial; toda la capa doble de moléculas de lípidos colocados entre dos capas de proteínas." (Giese)<sup>5</sup>

En la actualidad se considera que la membrana está constituida por una capa doble de lípidos en la que se encuentran moléculas integrales que a veces la atraviezan en su totalidad. Estos lípidos en continuidad son, por lo tanto, el puente para las moléculas solubles en lípidos, y las proteínas que atraviezan toda la membrana son las vías de entrada para las moléculas solubles en agua.

Las capas de la membrana plasmática se consideran dinámicas, no estáticas. Se ha postulado, basándose en experimentos sobre la penetración de agua y sales en las células, que existen poros de pequeño tamaño, de 0.7 nm de diámetro aproximadamente.

Los datos de los últimos años han aumentado nuestros conocimientos sobre el estado de los lípidos y las proteínas de la membrana. Se sabe que las membranas celulares se modifican para acomodarse a los cambios ambientales; a ciertas temperaturas cuyo valor depende de las condiciones de cultivo de la especie

estudiada, una membrana sufre un cambio de fase durante el cual disminuye su espesor y aumenta su superficie. Las membranas celulares por lo tanto, son estructuras dinámicas que reaccionan estructuralmente y en permeabilidad a los cambios de ambiente.

**Dimensiones.** Las dimensiones de la membrana celular se encuentra en los límites de resolución del M/E. Los estudios de membranas celulares completas aplanadas y de cortes delgados, indican un espesor de 6.0 a 7.5 nm. Las unidades de membrana de diferentes partes de la célula no son necesariamente las mismas dimensiones. Las vesículas de Golgi y las vesículas sinápticas de las neuronas tienen las mismas dimensiones aproximadamente que la membrana plasmática, en tanto que las unidades de membrana de la cubierta nuclear, el retículo endoplásmico y las laminillas de Golgi tienen solo 85 a 90% de tal espesor. A veces la membrana plasmática mide más de 7.5 nm de espesor.

## 2. CITOPLASMA CELULAR

Las diversas funciones especializadas efectuadas por la célula son llevadas a cabo en el citoplasma. El citoplasma está constituido desde el punto de vista físico por dos componentes principales. El primero denominado matriz o sustancia básica, que es la que alberga estructuras específicas que se denominan organitos. El otro componente son las denominadas inclusiones celulares. Complejo de Retículo Endoplásmico y Aparato de Golgi.

En la planta eucariótica embionaria y en las unidades de complejo del retículo endoplásmico y aparato de Golgi están poco desarrollados, pero con la diferenciación celular se desarrollan ampliamente.

### Retículo endoplásmico. (RE).

El RE está organizado en una redcilla de cavidades con límites membranosos delgados que, según las diferentes condiciones fisiológicas varían mucho en tamaño y forma. En algunas células la redcilla parece consistir de finos túbulos de 50 a 100 nm de diámetro y, en ciertos sitios hay engrosamientos que forman sacos y vesículas aplanadas denominadas cisternas, el RE se extiende hacia la parte periférica de las células (ectoplasma) e incluso se conecta con la membrana celular, también existen conexiones entre la membrana plasmática, RE y aparato de Golgi, y con la envoltura nuclear.

El RE se diferencia en porciones lisa y rugosa, esta última tachonada de ribosomas. El retículo endoplásmico rugoso (RER) está especialmente bien desarrollado en las células que producen proteínas, como enzimas y secreciones glandulares para excreción.

Las membranas del RE, separan al citoplasma del contenido de la luz de conductos o vesículas. Las membranas poseen permeabilidad selectiva, y restringen la entrada y salida del material de la luz. Es posible que las moléculas se reúnan dentro de la membrana para su almacenamiento, y que el sistema de

conductillos permita la intercomunicación entre el exterior y el interior de la célula, porque se han observado conexiones -- con la membrana plasmática.

Las membranas del retículo endoplásmico liso (REL) contienen enzimas que participan en la síntesis de esteroides, triglicéridos y otros lípidos y, por lo tanto, probablemente desempeñan una parte activa en el metabolismo de los lípidos. También se ha observado que las enzimas que catalizan la síntesis del glucógeno se encuentran en las membranas del REL; la proliferación del REL, durante la aplicación de un fármaco, sugiere síntesis de enzimas activas para desintoxicar los fármacos. Por lo tanto, el RE, tiene funciones múltiples y diversas en la célula.

#### Composición química.

Las membranas del RE cuyo grosor es de 5 a 6 nm, están -- constituidas principalmente por lípidos (30 a 50%) y proteínas (40 a 60%) con algo de RNA. Los lípidos son principalmente -- fosfolípidos (50 a 56%), entre los cuales predomina la lecitina pero puede haber también cefalina en cantidades importantes. -- Se encuentran también colesterol y ésteres de colesterol. Hay más lípidos en relación con las proteínas en las membranas lisas que en las rugosas. Las proteínas son en parte estructurales y en parte enzimáticas, y el RE es una región donde se produce síntesis activa de muchos compuestos. El RNA constituye un 10% aproximadamente del peso total (seco) de las membranas lisas. El peso molecular de las proteínas varía entre 5000 y -- 15000.

#### Recambio y función de la membrana.

Se puede juzgar el recambio de las membranas del RE por la semidesintegración de algunas de las enzimas; en algunas es tan breve que dura de 40 a 60 horas; en otras dura 16 días. Esto -- indica que no todas las partes de la membrana se restituyen a -- ritmos iguales, y el proceso se produce por segmentos pequeños. Existen pruebas del flujo de moléculas en los túbulos y las cis ternas.

Al igual que todas las membranas de la célula, las que rodean al RE son selectivas al permitir el paso de moléculas, - - algunas de las cuales se pueden absorber de manera activa a expensas de energía metabólica.

#### Ribosomas.

En 1953, George Palade puso su atención en partículas basó filas de dimensiones mecmoleculares opacas a los electrones - (10 a 25 nm) adheridos generalmente a las superficies exterior-- res del RE y sus vesículas. Estas partículas son numerosas en particular en las células sintéticamente activas y desnutridas. Están compuestos por ácidos ribonucleico y proteínas y, se denominaron ribosomas.

#### Composición química.

Estan compuestas por un 50 a 60 % del ácido ribonucleico - de la célula, y constituye 15 a 20% de la masa celular. Por su pequeño tamaño, las partículas que constituyen esta fracción se han denominado microsomas (estas se obtienen por centrifugación) Se trata de fragmentos del RE que se manifiestan como vesículas, cisternas y túbulos aislados con gránulos ribosómicos adheridos. Los ribosomas se dedican a la síntesis de proteínas.

Se produce síntesis de proteínas en los ribosomas, ya sea que estén adheridos a la superficie exterior del RE o que se -- encuentren diseminados por la matriz celular. Las proteínas -- sintetizadas se transportan por las membranas del RE y se ensam blan dentro de cisternas y conductos de las células que produ-- cen proteínas para el transporte. Más tarde las proteínas pue-- den aparecer en forma de gránulos (250 a 350 nm de diámetro) -- justamente por fuera del aparato de Golgi.

Los ribosomas se encuentran en todos los tipos de células procarióticas y eucarióticas, incluso en los microorganismos más pequeños. Los ribosomas están constituidos casi totalmente por proteínas y RNA; este último constituye 40 a 60% de su peso seco

El RNA del ribosoma está acompañado de proteínas estructurales que tiene un P.M. medio de 25,000.

Los ribosomas de las células eucarióticas son más esféricos que los de las bacterias y están más hidratados; la síntesis proteínica se produce esencialmente de la misma manera en ambos tipos.

El número de ribosomas relacionado con el RNA mensajero -- para formar un polisoma, varía según el tamaño de la molécula proteínica que se sintetiza.

La síntesis proteínica se produce principalmente sobre las superficies del RE en los sitios donde están unidos los ribosomas, pero las proteínas entran en la luz de los conductos hacia el aparato de Golgi.

Complejo aparato de Golgi.

El complejo de Golgi al igual que el retículo endoplásmico del que probablemente sea una extensión, es un sistema de conductillos en forma de sacos de pilas de monedas, pero casi siempre liso y desprovisto de ribosomas. Los conductos del complejo de Golgi (CG) son de diversas formas, y generalmente están constituidos por pilas de sacos aplanados (cisternas) acompañados de vesículas pequeñas y vacuolas de diversos tamaños. La superficie de los productos y los sacos siempre es lisa, igual que sucede en el RE, en contraste con la superficie exterior encontrada de los ribosomas del RER.

El aparato de Golgi se encuentra en casi todas las células eucarióticas. No existe en los eritrocitos. El CG está organizado de maneras básicamente diferentes en los tipos distintos de células, pero su organización general en cualquier clase de células suele ser la misma. Ocupa distintas posiciones en las distintas clases de células; es polar entre el núcleo y la periferia en células de origen ectodérmico, perinuclear en las neuronas, y está localizado en otros sitios en las demás células.

La conservación de un complejo de Golgi sano depende de la presencia de un núcleo celular, en ausencia del cual el complejo disminuye de tamaño y puede incluso desaparecer.

La inanición atenúa de manera reversible al CG, que se desarrolla de nuevo poco después de que las células reciben sustancias nutritivas. Esto solo sucede después que se ha desarrollado nuevamente el RER; por lo tanto, las proteínas necesarias para reconstruir el CG deben derivarse del retículo endoplásmico.

La superficie del CG está cubierta por una unidad de membrana. Las dos superficies de la membrana tienen propiedades distintas de coloración, lo que indica diferencias de composición química entre las superficies interior y exterior. Los sacos de Golgi más cercanos al RE se parecen en su estructura y propiedades químicas, en tanto que los que están más apartados se parecen a la membrana plasmática, lo que indica polaridad para el organelo. Al excretar secreciones, las vesículas pequeñas del complejo de Golgi entran en coalecencia con la membrana plasmática y expulsan la secreción sobre la superficie de la célula. Luego la membrana de Golgi se convierte en parte de la membrana plasmática.

El interior del CG parece ser de consistencia líquida. Las membranas de Golgi, se encuentran en la interfase entre los líquidos de densidad 1.09 y 1.13.

#### Naturaleza Química.

Las membranas contienen más líquidos que el RE. Se encuentran diversas enzimas, pero cantidades pequeñísimas de ácido nucleico. La fosfatasa ácida, enzima característica del CG se encuentra en cantidad varias veces mayor que la que hay en los homogeneizados celulares.

Función. Las membranas parecen ser el lugar de síntesis de mucopolisacáridos y glucoproteínas. Las proteínas sintetizadas en el RE pasan hacia el complejo de Golgi, donde se les añaden polisacáridos sintetizados localmente para formar glucoproteínas.

El moco (constituido por mucinas o mucoproteínas) se forma en el CG. Parte del moco se incorpora más tarde en la superficie exterior de la membrana celular, y parte se excreta. Las membranas de Golgi proliferan junto con las del RE en las etapas iniciales de formación de moco en las células de muchas especies. Se pueden separar lisosomas primarios por gemación a partir de las membranas de Golgi, aunque también se pueden organizar en el RE.

#### Lisosomas.

Los lisosomas, organelos celulares limitados por membranas que contienen enzimas hidrolíticas, suelen ser de menores dimensiones que las mitocondrias. El interior de la célula está protegido contra la autólisis de las enzimas lisosómicas por los empaques membranosos. Los lisosomas quedan por centrifugación entre las mitocondrias y los ribosomas y se han estudiado en un número limitado de tipos celulares. Se han demostrado que protozoarios, insectos, anfibios y mamíferos; en las plantas también se encuentran estructuras de tipo lisosómico. El tamaño de los lisosomas varía entre 0.25 y 0.8  $\mu$ m; con M/E se observan como gránulos aislados densos y finamente granulosos, con diámetro de 5.5 a 8.0  $\mu$ m. Se distinguen de las otras partículas citoplásmicas por su contenido de enzimas hidrolíticas y fosfatasa ácida. En los lisosomas se han identificado 36 enzimas hidrolíticas, incluso las que digieren proteínas, ácidos nucleicos, polisacáridos, lípidos, sulfatos unidos a materia orgánica, así como también fosfatos, aunque no todos se encuentran en un mismo lisosoma. Hay muchas clases de lisosoma que contienen espectros enzimáticos diferentes. Los lisosomas están cubiertos por una sola unidad de membrana.

Los lisosomas de las células lesionadas o moribundas parecen romperse espontáneamente y, por lo tanto, producen lisis de las células dañadas. También permiten que un organismo en desarrollo degrade las estructuras que crecen excesivamente. Los lisosomas facilitan el recambio de los organelos en las células normales.

El funcionamiento lisosómico defectuoso puede producir -- ciertas enfermedades, y la rotura de los lisosomas en la células cutáneas expuestas a la luz solar, producen los cambios patológicos característicos de las quemaduras solares. Las enzimas liberadas matan las células de la epidermis, producen ampollas y, más tarde, descamación de una capa epidérmica.

Los lisosomas pueden originarse a partir del RE, del complejo de Golgi o de ambos. Con frecuencia se observan granulos de proteínas engrosamientos de retículo endoplásmico; si se separan, producirían corpúsculos del tamaño y las características de los lisosomas. Es bien sabido que el RE sintetiza proteínas para excretarlas. Los lisosomas pueden presentar -- otro agente de excreción.

Microsomas. Estos son ovoides y fijados a una membrana única, miden 0.3 a 1.5 micras de diámetro, y actualmente ya se han caracterizado bien. Los microsomas están muy diseminados y se han encontrado en diversas células animales, incluso protozoarios y levaduras, y en muchas plantas.

Probablemente son características de las células eucarióticas, y más numerosas en algunas células que los lisosomas. -- Los microsomas son por lo menos de dos tipos: glioxisomas y peroxisomas.

Los glioxisomas solo se encuentran en las células de las plantas. Los peroxisomas se encuentran tanto en células animales como vegetales.

Se sabe poco sobre la estructura detallada de las membranas del RE. el complejo de Golgi, los lisosomas y los microsomas (peroxisomas). En general, parecen ser semejantes a la membrana plasmática. La permeabilidad de las membranas de los organelos se ha estudiado principalmente en las membranas del RE, y sobre todo en células musculares.

Vacuolas. En el retículo endoplásmico y complejo de Golgi de las células que efectúan pinocitosis, se observa un sistema

vacuolar de dimensiones pequeñísimas. Sin embargo, tanto las células de las plantas como las de los animales pueden tener también vacuolas mucho mayores. Las vacuolas alimenticias de los protozoarios, o fagosomas, son grandes y están formadas por invaginaciones de la membrana bucal, que rodea a las partículas alimenticias o los microorganismos, e incluye en el proceso parte del líquido ambiental. Las vacuolas contráctiles de los protozoarios se pueden formar de dos maneras: por coalescencia de muchas vacuolas, o por llenado con líquidos a partir de los conductos del citoplasma. Las vacuolas contráctiles tienen interés especial por su naturaleza dinámica y su aparición y desaparición cíclicas.

Inclusiones celulares diversas. En ocasiones se observan gotitas de glóbulos de aceite en el citoplasma de las células en cultivo celular. Estas gotitas de aceite son probablemente reservas de sustancias nutritivas o, a veces, artefactos para reducir la densidad de la célula y hacer más fácil la flotación. Estos lípidos se sintetizan en el retículo endoplásmico liso. Las gotitas de aceite carecen de membrana. Muchas células contienen también gránulos de glucógeno como reservas nutritivas. Estos gránulos también carecen de membrana. En muchas células se encuentran inclusiones cristalinas, y hay depósitos de pigmentos en las células envejecidas.

## MITOCONDRIAS

Las células eucariotas, tanto vegetales como animales, son típicamente aeróbicas, resultado evolutivo de la liberación de oxígeno hacia la atmósfera después de aparecer la fotosíntesis. La mitocondria organelo definitivamente aerobio, es un símbolo de la insistencia eucariótica en una existencia -- aerobia. Las mitocondrias se han denominado "centrales de -- fuerza" de las células eucarióticas; el oxígeno sirve como receptor de hidrógeno con formación de agua, lo que permite las reacciones que hacen posible extraer la energía disponible todavía en los productos metabólicos de la glucólisis. El agua y el dióxido de carbono formados como productos terminales -- del metabolismo oxidativo son inocuos, y no dañinos, como lo son algunos productos de la fermentación.

La energía liberada por los sistemas mitocondriales se incorpora principalmente en enlaces de fosfato de alta energía del ATP. Este se difunde a continuación hacia todos los centros a donde la célula efectúa algún trabajo. Los fosfatos de alta energía impulsan la síntesis de compuestos necesarios para reparación, conservación, crecimiento, secreción, transporte de moléculas a través de las membranas, motilidad celular, conservación de la excitabilidad y otras funciones de la célula. Las mitocondrias son adecuadas estructuralmente para acomodar los muchos sistemas enzimáticos que se requieren para liberar energía con eficacia. Las mitocondrias cambian de tamaño y forma según varían las condiciones.

Las mitocondrias se reconocen como los sitios donde se efectúa la respiración celular. Separadas de otras partículas celulares, las mitocondrias conservan su identidad. Los análisis bioquímicos de estos orgánulos demostraron la presencia de muchas enzimas relacionadas con la respiración aerobia.

Transferencia de energía. Las mitocondrias suelen observarse concentradas en regiones de gran actividad celular como superficies secretorias (células glandulares), superficies de

absorción (células de revestimiento intestinal), cerca de los nodos de propagación de impulsos de una célula nerviosa y en las fibras musculares activas. Estas localizaciones permiten a las mitocondrias liberar de manera más directa los compuestos de alta energía necesarios para la actividades celulares correspondientes.

### TAMAÑO Y FORMA

Las mitocondrias, suelen tener de diámetro de 0.5 a 1.0 milimicras, en corte transverso, y su longitud varía hasta un máximo de 7 milimicras, pueden ser filamentosas y granulosas y cambian de una forma a otra según las condiciones fisiológicas de las células. También se pueden unir y más tarde disociarse. En los mamíferos las formas de las mitocondrias -- varía según el estado hormonal.

### ORGANIZACION

La pared o membrana interna de la mitocondria tiene un grosor de 6 a 8 nm, y casi siempre se extiende como proyecciones llamadas crestas. Las crestas suelen hacer ángulo recto con el eje mayor de la mitocondria de forma bacilar. El espacio (matriz) entre estos pliegues invaginados está lleno de un material fluido relativamente denso, en el que normalmente no se observa estructura con el M/E, aunque en algunos casos ha presentado fibrillas y gránulos. La membrana exterior de la mitocondria tiene un grosor aproximado de 6nm, y está separada de la membrana interna por un espacio claro, llamado cámara exterior. Las mitocondrias de diferentes células de una misma especie pueden tener tipos diferentes de pliegues--interiores.

Las mitocondrias manifiestan movilidad, sobre todo en las células que manifiestan división. Se pueden reunir como anillos alrededor de la cola del espermatozoide, encontrándose en filas entre las unidades contráctiles de las células muscu

lares, y agregarse en los nodos de neuronas donde tiene lugar la transmisión de impulsos. En las células de las plantas en general existen menos mitocondrias que en las células animales. También se considera a la célula eucariótica como el consumidor primario de oxígeno.

## COMPOSICION QUIMICA

Las mitocondrias contienen de 65 a 70% de proteínas, 25 a 30% de lípidos, 0.5% de RNA y una pequeña cantidad de DNA. El contenido de azúfre también es relativamente elevado.

De las proteínas, la mayor parte probablemente sean enzimas, pero las proteínas estructurales constituyen aproximadamente el 30% de la proteína total. Los fosfolípidos también son importantes para la función enzimática puesto que su adición a las enzimas purificadas también aumenta su actividad.

Los lípidos mitocondriales son principalmente fosfolípidos, y entre ellos es más abundante la lecitina, pero se encuentran también triglicéridos, ácido fosfatídico y colesterol. La proteína mitocondrial es insoluble en agua, pero se puede solubilizar por medio de detergentes aniónicos.

La mitocondria es capaz de acumular calcio, magnesio y fosfato contra gradientes de concentración; esto requiere consumo de energía. La captación de potasio hacia el interior de la mitocondria también consume energía. La acumulación de iones está regulada por la membrana interior, y la exterior es libremente permeable a iones inorgánicos, agua, sacarosa y otras moléculas de pesos moleculares hasta 10,000. La membrana mitocondrial interior usa portadores para desplazar los iones y las moléculas a través de la membrana interior sirven como portadoras.

La membrana interior de la mitocondria igual que la membrana celular es selectivamente permeable, y las reglas que --

rigen los mínimos de entrada de diversos materiales polares y no polares en las mitocondrias se parecen a las observadas para la membrana plasmática. Las membranas son estructuras resistentes.

Se han aislado muchas enzimas de las mitocondrias. Algunas de estas enzimas están firmemente unidas a las membranas. Está comprobado que en las mitocondrias se encuentran todas las enzimas celulares que efectúan el desdoblamiento aeróbico completo de las sustancias nutritivas, hasta bioxido de carbono y agua, lo mismo que las enzimas que permiten a la célula transferir la energía liberada a compuestos estables de alta energía (fosfatos de alta energía como ATP). Estos compuestos de gran energía química potencial son los agentes con los que se efectúa el trabajo de la célula, y solo una pequeña cantidad (5%) se forma fuera de la mitocondria. Por lo tanto, el estado de actividad de las mitocondrias tiende probablemente a influir en todas las funciones celulares. La estructura laminar (constituida por laminillas delgadas) de la mitocondria proporciona una gran área de superficie para acomodar las enzimas y una matriz tridimensional para la yuxtaposición de enzimas que participan en la secuencia de reacciones.

Las tres actividades enzimáticas mitocondriales son fosforilización oxidativa, transporte de electrones y actividad de ATP. Se han podido separar las dos membranas mitocondriales, interior y exterior. La membrana exterior es más ligera (40% de lípido) que la interior (20% de lípido). Las membranas interiores aisladas contienen gran parte de la matriz mitocondrial y las enzimas respiratorias. La membrana interior tiene las enzimas para los procesos oxidativos y para la fosforilización que produce ATP.

Como los fragmentos mitocondriales muy pequeños son capaces de efectuar los tres tipos de actividad enzimática descritos, es evidente que las enzimas en cuestión se encuentran en ensamblajes repetitivos sobre la membrana mitocondrial interior.

Se conocen menos las características de la membrana mitocondrial exterior que las de la membrana interna, pero hay pruebas de que en ésta existen algunas enzimas oxidativas.

Las mitocondrias establecen contacto íntimo con algunas partes de la célula que participan en el trabajo activo; están por ejemplo en las fibrillas de las células musculares. También se han descrito en contacto con los ribosomas sobre el retículo endoplásmico, y se ha sugerido que podrían proporcionar directamente energía para la síntesis proteínica.

#### ORIGEN Y DESARROLLO

Cuando las células se dividen las mitocondrias se orientan por si mismas de manera relativamente simétrica a cada lado de la célula en división, y se distribuyen de manera bastante uniforme entre las dos células hijas. A continuación se dividen para reconstruir el número de mitocondrias característico de la célula. Cuando solo hay una mitocondria, se divide antes que los haga el núcleo, y la organización especial de la célula garantiza el paso de una mitocondria hacia cada una de las células hijas. Una mitocondria nace de una mitocondria; no existen pruebas de que se produzcan por primera vez.

### 3. NUCLEO

El núcleo es indispensable para la continuación a largo plazo del metabolismo, y para que las células puedan modificar en forma importante su estructura y función (como la diferenciación). Otra función de gran importancia del núcleo es el de la herencia celular, ya que como el núcleo contiene los genes, es la causa principal para asegurar que cuando una célula se divide en dos células hijas, cada una de estas herede los mismos genes que poseía la célula madre (mitosis).

**Cubierta o Membrana Nuclear.**- La envoltura nuclear tiene enorme importancia, pues durante la interfase, solo a través de ella puede el núcleo mandar la información al citoplasma para regular o dirigir los fenómenos de síntesis.

La membrana nuclear está formada por dos membranas, cada una de aproximadamente 70 Å de grueso, separadas por un espacio de aproximadamente 250 Å, siendo el espesor total de la membrana de unos 400 Å.

La capa externa contiene lípidos y proteínas, y la interna contiene proteínas relativamente insolubles y otros componentes. En ambas capas la proteína es de tipo elastina, también se encuentran pequeñas cantidades de carbohidratos. En la membrana externa se encuentra RNA, quizá derivado principalmente de los ribosomas adheridos.

**Poros Nucleares.** Sobre la membrana y a intervalos regulares, se observan zonas de forma octagonal, separadas entre sí por unos 1000 a 2000 Å (100 a 200 nm). Su función es la de seleccionar los diferentes tipos de sustancias que pueden pasar del núcleo al citoplasma y viceversa. El paso de las moléculas está controlado por un diafragma que se abre y cierra según sea necesario.

**Cromatina.**- Se llama así a la sustancia nuclear rica en DNA, y su nombre deriva por su avidez por los colorantes. Existe en forma de hilos largos, que pueden estar doblados, -- enrollados o fruncidos. Estos durante la mitosis se convierten en cromosomas.

Durante la telofase gran parte de la sustancia cromosómica se dispersa en cromatina. Esta sustancia totalmente dispersa se denomina eucromatina (cromatina verdadera), en tanto que la porción que se conserva compacta durante la interfase se denomina heterocromatina (la otra cromatina). La heterocromatina se produce en diversos sitios: junto a los centrómeros en los que las fibras del huso mitótico se adhieren a los cromosomas en sus extremos (telómeros), en la región de un cromosoma que actúa como organizador de un nucleólo y en otras porciones entre la eucromatina. La eucromatina se transforma en RNA durante la interfase.

**Química del núcleo.** En los núcleos se encuentran DNA, RNA, proteínas algunas lípidos, compuestos orgánicos e inorgánicos. Las proteínas varían según la nutrición, y disminuyen en caso de inanición, parece que el DNA se conserva constante. El núcleo contiene diversas enzimas y efectúa metabolismo, incluso la síntesis de DNA y de RNA, así como también contiene enzimas para el metabolismo anaerobio, no así para el aerobio, y para la formación de fosfatos de alta energía.

## NUCLEOLO

Hay un nucleólo en casi todas las células, pero está mal definido; incluso no se encuentra en los espermatozoides ni en las fibras musculares. Es muy claro en las células activas, - como neuronas y células secretoras de la glándulas. El nucleólo aumenta de tamaño durante los períodos de actividad sintética y se atrofia durante las etapas de quietud. Algunas células poseen muchos nucleólos.

Los nucleólos no están delimitados del núcleo por una membrana visible, según lo que se observa en el M/E. Se pueden observar en el nucleólo, una porción periférica granulosa densa y una porción filamentososa. El nucleólo se forma alrededor de la porción organizadora del núcleo en un cromosoma, al nivel de lo que con el microscopio de luz parece ser una constricción, ésta contiene los genes ribosómicos en un nucleonema. El cromosoma sigue una trayectoria tortuosa a través de los componentes granuloso y fibrilar del nucleólo. Los filamentos y los gránulos que se observan con el M/E son etapas de síntesis de los cromosomas. Las enzimas del nucleólo sirven para la síntesis de RNA. Cuando no hay nucleólo los embriones mueren, porque requieren ribosomas para la síntesis de proteínas necesarias para el crecimiento embrionario.

El RNA se encuentra en cantidades importantes en el nucleólo, y también en cantidades pequeñas en los cromosomas. Sin embargo se recordará que la mayor parte de RNA de la célula se encuentra en los ribosomas citoplásmicos. El contenido de RNA de un núcleo y el citoplasma varía según los sitios de actividad de la célula. Durante la profase en una célula a punto de dividirse, el RNA nuclear pasa gradualmente hacia el citoplasma cuando el nucleólo desaparece. El nucleólo mitótico se forma de nuevo a partir de la cromatina del cromosoma organizador del nucleólo, que se conserva directamente relacionado con este durante la interfase. El RNA citoplásmico aumenta de cantidad durante el crecimiento celular que precede a la mitosis, y se reparte por igual entre las células hijas.

El RNA se acumula tanto en el núcleo (sobre todo en el nucleólo) como en el citoplasma durante la actividad metabólica intensa durante el crecimiento, como sucede en las células nerviosas en regeneración. También varía de manera notable según las condiciones y el estado metabólico de las células. Cabría pensar que es muy labil, y que se desintegra y reconstituye con facilidad. Es interesante que el RNA no solo es labil en células que se encuentran en división, sino también en

las células que no se están dividiendo. Por lo tanto las diversas actividades celulares deben acompañarse de recambio de RNA. El RNA nuclear (principalmente nucleolar), parece experimentar recambio más fácilmente que el RNA citoplásmico

#### 4. DIVISION CELULAR / (MITOSIS)

La mitosis (mitos, filamento; osis, cuerpo), es el proceso mediante el cual una célula se divide en dos células hijas. El proceso de duplicación es efectuado por el citoplasma celular. La mitosis tiene cuatro fases que son consecutivas una de otra: Profase, Metafase, Anafase y Telofase. El proceso tiene una duración aproximada de una a dos horas y media, dependiendo el tipo celular.

Al inicio de la mitosis los cromosomas de aspecto filamentosos se acortan y engruesan, apareciendo como bastoncillos incurvados. Los cromosomas que están iniciando la mitosis -- presentan una doble estructura, pues están partidos longitudinalmente en dos mitades, y que solo se unen en la parte denominada centrómero del cromosoma. Cada mitad del cromosoma se llama cromátide y cada cromátide tiene un complemento total de genes del cromosoma.

Los genes de cada filamento de cromatina se duplican -- antes de iniciarse la mitosis, resultando los cromosomas visibles. Esto significa que la molécula de DNA de cada filamento de cromatina a de dar origen a una segunda molécula idéntica conteniendo DNA.

Cuando comienza la mitosis hay 46 cromosomas en la célula humana. Durante la mitosis las dos cromátides se separan completamente, transformándose cada cromátide, en un cromosoma propio. La célula en esta etapa tiene 92 cromosomas. La mitad de ellos se desplaza hacia un extremo de la célula (que durante este tiempo debe haberse alargado) y la otra mitad se desplaza al extremo opuesto. En cada uno de estos lugares los nuevos cromosomas organizan núcleos que pronto se vuelven de tipo de interfase. En ese momento el citoplasma se contrae de su parte media, dividiendo a la célula en dos mitades, cada una de las cuales es una célula hija completa.

A continuación se describen cada una de las cuatro fases de la división celular o mitosis.

## PROFASE

Esta fase tiene una duración aproximada de hora y media. Las células que tienen la capacidad de dividirse, tienen en el citoplasma dos estructuras, denominadas centriolos, y que son llamados así porque intentan situarse en el centro de la célula. Estas estructuras tienen un diámetro transversal de 0.2 micras. Sus paredes están formadas por nueve haces dispuestos longitudinalmente, denominados microtúbulos, de 240 Å (24nm) de diámetro. Se originan en el citoplasma por medio de una proteína precursora llamada tubulina. Un poco antes de iniciarse la profase hay dos pares de centriolos en una célula; pronto un par se desplaza hacia un polo de la célula, y otro par hacia el polo opuesto. Los microtúbulos que se reúnen cerca de un par de centriolos crecen hacia los que están reuniendo y creciendo en el otro par, alargándose cada vez más, para transformarse en los denominados túbulos continuos del huso.

A medida que va evolucionando la profase, la cubierta nuclear se rompe, no quedando entonces ninguna barrera entre los cromosomas y el citoplasma, permitiendo esto que el huso completo se desarrolle durante la metafase. El nucleólo desaparece también durante el desarrollo de la profase.

Al continuar la profase, el filamento de cromatina de cada cromátide se va desdoblado y enrollando (se condensa más) volviéndose los cromosomas más cortos y gruesos. El filamento de cromatina está enrollado en toda la longitud, este filamento contiene DNA.

## METAFASE

En esta fase los cromosomas quedan dispuestos con sus regiones de centrómero en un mismo plano. Este plano se llama plano ecuatorial porque cruza de un lado a otro de la célula en ángulo recto con el eje longitudinal del huso. Desde los centrómeros de los cromosomas dispuestos en este plano, las dos cromátides de cada brazo tienden a divergir y dirigirse a cada lado del plano ecuatorial. Las dos cromátides luego se separan entre sí a nivel del centrómero donde antes estaban unidos; por lo tanto, se separan las dos cromátides de cada cromosoma.

**Huso Mitótico.**- Está formado por microtúbulos. Cuando ya no hay membrana nuclear que impida el progreso de estos, los microtúbulos del huso en desarrollo penetran en la zona que antes estaban limitada por la membrana nuclear. Por lo tanto, en metafase los microtúbulos que están alargándose de un par de centriólos pueden reunirse e interdigitarse con los precedentes del otro par. El efecto de ellos es de impulsar los dos pares de centriólos que se van separando y ello hace que el huso se alargue de manera que posee un eje largo. En un corte longitudinal se observa que el huso parece una estructura fibrilar, que se extiende de un polo al otro de la célula y que se expande en su parte media. Las fibrillas que se ven son haces de los llamados túbulos continuos.

Cuando los túbulos continuos, van creciendo hacia los túbulos del otro par de centriólos, se inicia el desarrollo de una segunda serie de microtúbulos. Esto es debido a que la tubulina penetra en la zona antes ocupada por el núcleo, formando entonces, estructuras especializadas llamadas cinetocoros, dos de los cuales están en la región del centrómero de cada cromosoma para iniciar la formación de microtúbulos. Los microtúbulos que forman estas estructuras reciben el nombre de microtúbulos continuos, la función de estos es lograr que los centrómeros de los cromosomas se alineen a nivel del plano ecuatorial.

## **ANAFASE**

Esta fase presenta dos acontecimientos importantes. El primero, la región del centrómero de cada cromosoma se divide de manera que los dos cromátides de cada cromosoma queden totalmente separados (cromosomas verdaderos). El segundo acontecimiento, es que después que los centrómeros se han dividido, la mitad de los dos cromosomas empiezan a desplazarse hacia un polo celular y los otros hacia el otro polo.

## **TELOFASE.**

Cuando finaliza la anafase y se inicia la telofase, se produce una constricción en la parte media de la célula alargada. Esta constricción rodea a la célula a nivel de lo que se denomina el surco de segmentación, que al hacerse más profundo divide a la célula en dos células hijas.

### III. INMUNIDAD.

La inmunidad es la que define que "son todos mecanismos fisiológicos que permiten al individuo o al animal reconocer las sustancias como extrañas a su ser y neutralizarlas o metabolizarlas, con o sin lesión de los tejidos propios". (1).- Este proceso a simple vista se ve fácil, sin complicaciones.- Pero de qué manera y bajo que circunstancias el organismo se encarga de su propia reacción.

Inicialmente tendremos que conocer cuales son las características de la inmunidad en general y después cuales son -- los componentes celulares que llevan a cabo la función del -- sistema inmunitario.

Las respuestas inmunológicas cumplen tres funciones principales:

a) Defensa.- Esta se relaciona con la resistencia a la infección por microorganismos.

b) Homeostasia.- Se relaciona con la eliminación de componentes propios gastados (antiguos): y de

c) Vigilancia.- Está relacionada con la identificación y destrucción de células mutantes.

**Factores que modifican los mecanismos inmunitarios.**

Diversas influencias pueden modificar la inmunidad, entre otras se ha observado que los individuos jóvenes o muy viejos presentan una baja función inmunitaria.

1.- Metabolismo.- Se ha demostrado que ciertas hormonas - modifican las respuestas inmunes.

(1) Bellanti A. Joseph. *Inmunología II*. p. 14.

2.- Ambiente.- Es bien conocido el hecho de que las enfermedades infecciosas son más frecuentes cuando las condiciones de vida son insalubres.

3.- Características anatómicas.- La primera línea de defensa contra la invasión microbiana suele estar integrada por la piel y las mucosas. Estos tejidos cumplen funciones de inmunidad específica al oponerse a la invasión microbiana mediante una barrera física.

4.- Factores antimicrobianos.- Después de que se instalen microorganismos sobre las superficies corporales externas e internas, se desarrolla una flora normal.

5.- Factores fisiológicos.- El jugo gástrico es un medio desfavorable para la mayor parte de las cepas bacterianas patógenas, las cuales son destruidas en el estómago en caso de infección. Se ha demostrado que algunas secreciones cutáneas de los sujetos normales resultan bactericidas.

Existen dos tipos de respuestas inmunológicas: Específicas e Inespecíficas.

Respuestas Inmunes Inespecíficas.

Estas se presentan de la misma manera después de la exposición inicial o a las siguientes a una configuración extraña; en caso de un contacto ulterior se repite el esquema general de respuesta a la sustancia extraña. A su vez estas se basan en un número relativamente corto de variedades celulares preexistentes.

La respuesta inespecífica se representa por las respuestas inflamatorias y por la fagocitosis.

Respuesta inflamatoria.- Después de una serie de lesiones tisulares se presenta un espectro de fenómenos celulares y generales mediante los cuales el huésped trata de restaurar y -- conservar la homeostasia frente a las influencias ambientales adversas. Este conjunto de reacciones recibe el nombre de in flamación. La respuesta inflamatoria se acompaña de modificaciones generales que comprenden la fiebre y una serie de fenómenos hematológicos.

Fagocitosis.- Después de que inician su intervención, -- las células fagocitarias atacan a las sustancias extrañas mediante una serie de reacciones que constituyen la fagocitosis (la célula come); este acto multifásico consta de las siguientes etapas; identificación de la sustancia que debe ser ingerida; acercamiento al objeto del caso (quimiotactismo), fijación sobre el mismo, ingestión y finalmente digestión intracelular, por intervención de diversos mecanismos antimicrobianos.

Tipos celulares y mecanismos efectores que intervienen en los mecanismos inmunes inespecíficos.

Para llevar a cabo las funciones de inmunidad, existe en los vertebrados un sistema celular llamado (obscuro) Sistema -- linforreticular. Este conjunto de elementos celulares presenta una distribución estratégica entre las células corpóreas, y revistiendo los vasos sanguíneos y los linfáticos. Comprende células que se encuentran en la sangre, tejidos, timo, ganglios linfáticos, bazo (sistema de secreción interna) en sistema de órgano expuesto al medio externo como la vías respiratorias, tubo digestivo y sistema genitourinario (sistema de secreción externa.)

Estos tejidos contienen varios tipos celulares, y cada uno lleva a cabo una función diferente directamente o a través de la síntesis de productos celulares. Los estímulos pueden ser de origen exógeno (por ejemplo microorganismos) o endógenos (por ejemplo. Células viejas o células neoplásicas transformadas).

Después de la activación inicial, se presentan una serie de fenómenos celulares y humorales, que comprenden las respuestas inmunes específicas e inespecíficas. Las respuestas inmunes inespecíficas consisten en fagocitosis y respuestas inflamatoria, como ya dijimos antes.

Si el estímulo desemboca en síntesis de productos celulares específicos (como anticuerpos o linfocinas) por grupos especializados de linfocitos, las configuraciones extrañas se llamarán inmunógenos o antígenos. Entre los componentes celulares se encuentran los fagocitos mononucleares, granulocitos, plaquetas y linfocitos. Todas estas células se originan en células hematopoyéticas primitivas multipotenciales situadas en médula ósea, hígado y saco vitalino del feto.

#### **Respuestas Inmunes Específicas.**

Estas respuestas dependen de exposición previa a un configuración extraña, con identificación ulterior y reacción subsiguiente. El resultado final entre la huésped y una configuración extraña depende de las características de la sustancia -- (tamaño, estructura, naturaleza química y cantidad) y también las de huésped (edad y constitución genética). La sustancia puede establecer con el huésped diversas interacciones. Puede quedar localizada o eliminada por completo al intervenir células fagocitarias.

También puede presentarse una respuesta inmune específica en la cual la sustancia recibe el nombre de inmunógeno o antígeno. Por otra parte después de su interacción con el huésped la sustancia puede ocasionar falta de respuesta, hablandose entonces de un tolerógeno. El estado resultante se llama tolerancia inmunológica.

La respuesta inmune específica a la reacción del huésped frente a un sustancia extraña, comprende una serie de interacciones celulares específicas.

La respuesta inmune específica se distingue de la inespecífica por tres características:

1.- Su especificidad.- Que se entiende por una gran selectividad discriminatoria; los productos de la respuesta inmune reaccionan únicamente con una configuración idéntica o semejante a la que inició la respuesta. La especificidad es pues, la propiedad de la respuesta inmune que permite distinguir un antígeno de otro.

2.- Heterogeneidad.- Es la segunda característica de la respuesta inmune, lo que significa que pueden integrarla una gran variedad de tipos celulares. La heterogeneidad de tipos celulares significa síntesis de un grupo heterógeno también de productos celulares (anticuerpos). Esta heterogeneidad de los anticuerpos consigue una regulación homeostática muy fina que permite al huésped responder en forma muy variada y específica a las estructuras específicas.

3.- La memoria.- Es un fenómeno mediante el cual la respuesta aumenta por proliferación y diferenciación de células en caso de nuevos contactos con un inmunógeno. Así aumenta la síntesis de productos celulares.

#### MECANISMOS EFECTORES DE LA RESPUESTA INMUNE ESPECIFICA

La respuesta inmune específica depende dos tipos de mecanismos efectores:

1.- Intervención de un producto celular de los tejidos -- linfoides, que se llama anticuerpo (inmunidad humoral), y

2.- Intervención de linfocitos sensibilizados específicamente (inmunidad de origen celular o debida a células).

**Inmunidad Humoral.**- Los anticuerpos son producidos por -- ciertas células linfoides (linfocitos B y células plasmáticas), y pueden quedar unidas a las células o ser secretados como productos extracelulares. Los anticuerpos pueden reaccionar con la configuración molecular que inició su producción (inmunógeno o - antígeno). En el hombre los anticuerpos corresponden a cinco -- clases principales de proteínas (inmunoglobulinas), que se distinguen una de otras por su tamaño o por su movilidad electroforética y cadenas específicas de cada una de ellas. Cada una de estas clases de inmunoglobulinas (anticuerpos) tiene una función diferente.

**Inmunidad debida a células.** Las respuestas debidas a células constituye el segundo grupo principal de mecanismos efectores que forman la base de la inmunidad específica. Estas respuestas corren a cargo de un grupo de linfocitos llamados T. Este aspecto efector de la inmunidad específica es función propia de linfocitos provistos de sensibilización específica o de productos celulares especiales formados durante el contacto de inmunógeno -- con linfocitos sensibilizados en forma específica.

**Concepto de equilibrio inmunológico.**

Al igual que otros mecanismos fisiológicos, la respuestas inmunológicas puede considerarse como un sistema adaptativo mediante el cual el organismo intenta mantener la homeostasia del medio interno respecto al externo.

Después de que el huésped entra en contacto con una configuración extraña (estímulo), existe un período de desequilibrio; - luego recobra el equilibrio inmunológico mediante una respuesta

apropiada. Si el estímulo y la respuesta no guardan cierta -- proporción, ocurre una perturbación. Cualquier trastorno de la homeostasia tiene como resultado consecuencias indeseables que constituyen un desequilibrio inmunológico. Clínicamente este estado se traduce como enfermedades de origen inmunológico.

Cuando el organismo no reacciona a sus propios componentes se llama "autotolerancia". Cuando la cantidad de antígeno que se reproduce es mayor que la capacidad de respuesta, se llama "parálisis de zona alta" o "por dosis alta". Cuando la cantidad de antígeno insuficiente desemboca en desequilibrio inmunológico, se habla entonces de "tolerancia por dosis bajas".

**Desarrollo de la respuesta inmune.**

El desarrollo de la respuesta inmune puede considerarse - como una serie de respuestas celulares de adaptación a un ambiente inestable y a veces hostil. Se puede estudiar a varios niveles: la especie, el individuo o a la célula. Un ambiente - hostil significa la supervivencia por presión de selección, de aquellas variedades, dentro de la especie que se adaptan mejor a dicho medio. Este fenómeno de adaptación es la base de la -- filogénesis de la respuesta inmune. El microambiente que caracteriza a las células inmunológicas progenitoras no diferenciadas representa otro estímulo inductor dentro del individuo en desarrollo (ontogenia). El individuo inmunológicamente maduro se - puede considerar como una variedad escogida, debido a ese tipo de desarrollo.

Finalmente, cuando las células se encuentran en un ambiente molecular rico en antígenos, se inicia una serie de fenómenos - de proliferación y diferenciación que caracterizan a la respuesta inmune, y desemboca en síntesis de sustancias celulares como anticuerpos o mediadores de la inmunidad de tipo celular. -- Vemos pues que el desarrollo de los sistemas inmunitarios a todos los niveles, es el resultado neto de presiones de selección que ejerce un determinado ambiente sobre una especie, un indivi

duo o una célula; el efecto global consiste en una ventaja de la forma de supervivencia.

#### Organización histórica del sistema linforreticular.

Los tejidos linfoides y reticuloendotelial están compuestos primordialmente por una malla de células reticulares y de fibras entrelazadas con un marco de sostén de células reticulares asociadas a los vasos linfáticos. El principal tipo de células que ocupa los intersticios de la malla reticular es el linfocito.

Variedades celulares y mecanismos efectores que intervienen en las respuestas específicas.

#### Linfocitos y células plasmáticas.

Las células linfoides del sistema inmunitario difieren del grupo celular precedente por el hecho de poder reaccionar de manera específica con los antígenos, y de poder sintetizar productos celulares específicos también. Las células linfoides comprenden a las células plasmáticas y los linfocitos. Una vez sensibilizadas, estas células se vuelven "especializadas" y reciben el nombre de inmunocitos. Por definición un inmunocito es una célula de la serie linfoide capaz de reaccionar con el antígeno sintetizando productos celulares específicos que se llaman anticuerpo, o dando lugar a un fenómeno debido a las células del tipo de la hipersensibilidad tardía.

El grupo de células linfoides proviene de una célula primitiva pluripotencial que se encuentra en el saco vitelino, la médula ósea y el hígado del feto. Estas células primitivas dan lugar a dos clases de células primitivas especializadas:

a) Una célula hematopoyética primitiva especializada de la cual descienden los elementos de la serie eritroide, los granulocitos y los megacariocitos, y

b) Una célula linfoide primitiva especializada, precursora de todas las células de la serie linfoide. La especialización de una u otra de estas vías dependerá del ambiente local en el cual se desarrollen estas serie primitivas.

Desarrollo del tejido linfoide.

El sistema linfoide comprende:

1. Un componente central relacionado con la diferenciación de células linfoides primitivas hasta linfocitos capaces de -- reaccionar con el antígeno, y
2. Un componente periférico cuyas células pueden más tarde reaccionar con los antígenos.

El sistema linfoide central comprende a su vez: La médula ósea, el timo y un componente cuya identidad solo se estableció con certeza en las aves (bursa o bolsa de Fabricio), pero en los mamíferos recibe el nombre de tejido equivalente de la bolsa.

El sistema linfoide periférico comprende los ganglios linfáticos, el bazo y el tejido linfoide intestinal.

En los vertebrados superiores, se encuentran en los tejidos linfoides periféricos dos variedades de linfocitos. La -- primera variedad que se desarrolla en el timo da origen a linfocitos pequeños que se llaman linfocitos T, los cuales intervienen en la identificación del antígeno durante las reacciones inmunes debidas a células, incluyendo la hipersensibilidad tardía. La segunda población de linfocitos proviene de células - primitivas que se diferencian en la bolsa de Fabricio en las - aves o en lugar equivalente en el mamífero; se trata principal- mente de linfocitos pequeños llamados linfocitos B, células -- plasmáticas, o de la médula ósea.

## Desarrollo de la célula linfoide.

Las células primordiales del sistema hematopoyético humano parecen originarse en el saco vitelino embrionario durante la segunda y tercera semana de gestación. Estas células primordiales proliferantes inician la producción de eritrocitos, megacariocitos, granulocitos, linfocitos y monocitos. Las células primordiales emigran del saco vitelino hacia el interior del parénquima hepático en desarrollo alrededor de la sexta semana de gestación. Los precursores linfoides provenientes de estos sitios de proliferación de células primordiales se diferencian morfológica y funcionalmente en células T y células B en los órganos linfoides periféricos.

## LEUCOCITOS

Las respuestas inmunitarias conllevan la participación activa de células vivas. Las células que intervienen en las respuestas inmunitarias son las denominadas leucocitos o glóbulos blancos; toman parte en diversas reacciones inflamatorias, de naturaleza inmunitaria o no, y están presentes en gran número de ciertos órganos (linfoides), y en menor cantidad en el estroma de otros, y en la sangre. El término glóbulo blanco designa a los leucocitos porque se sedimentan en una delgada capa blanca, entre los eritrocitos y el plasma, cuando se deja reposar la sangre cierto tiempo.

Algunos tipos de glóbulos blancos están presentes en la sangre y en los tejidos; mientras que otros glóbulos normalmente solo en los tejidos. Las células de la serie leucocítica que se estudian a continuación, son los linfocitos, las células plasmáticas y los macrófagos.

## LINFOCITOS

El linfocito es una célula pequeña y redonda que se encuentra en la sangre periférica, ganglios linfáticos, bazo, timo, amígdalas, apéndice y muchos otros tejidos. En los frotis de

sangre periférica, los linfocitos tienen un diámetro ligeramente mayor (7 a 12 micras) que el de los eritrocitos, y constituyen del 20 al 45% del total del recuento leucocítico de la sangre del hombre sano. En números absolutos hay de 1000 a 2000 linfocitos por  $\text{mm}^3$  de sangre.

El linfocito común se denomina linfocito pequeño, y es el más pequeño de las cinco clases de leucocitos. La cromatina de sus nucleos está condensada casi en su totalidad, de modo que estos son muy pequeños y tienen muy poco citoplasma. No se observan nucleólos. El citoplasma de casi el 10% de los linfocitos tiene granulaciones moradas rojizas llamadas gránulos azurófilos, que son probablemente lisosomas.

**Linfocitos Vivientes.** Los linfocitos vivientes estudiados con el microscopio de fase son muy activos, y se mueven a lo que se considera gran ritmo (su actividad está aumentada tanto como su tamaño). Se pueden escurrir entre otras células y por lo tanto pasar entre las membranas endoteliales. Un linfocito que se desplaza tiene un extremo que es cabeza y otro que es cola; la cabeza está formada por su núcleo cubierto de un poco de citoplasma; la cola es de citoplasma extendido. En vida un linfocito que se desplaza tiene forma de raqueta de tenis.

#### **Estructura Fina de los Linfocitos.**

Vistos al microscopio óptico los linfocitos son células ovoides de 7 a 12 micras de diámetro.

Un linfocito tiene muy poco citoplasma. Consiste principalmente de un núcleo esférico en el que destaca la cromatina densamente empacada. Suele existir una indentación en el núcleo. Es decir que el citoplasma se extiende hacia el centro del mismo, aunque es difícil observarlo a través del microscopio. En cortes de buena calidad se pueden ver dos centriólos cerca de dicha indentación.

Existen ribosomas libres en número suficiente para explicar la basofilia citoplásmica observada en los frotis sanguíneos. La angosta capa periférica de ribosomas tiene ribosomas libres o aislados y algunos agrupados.

El citoplasma contiene numerosos gránulos azurófilos y vacuolas ocasionales. En la zona donde se encuentran la mayoría de los orgánulos citoplásmicos (zona de Golgi), el borde citoplásmico está engrosado. La microscopía de contraste de fases de los linfocitos revela un movimiento amiboideo lento característico.

Los estudios histoquímicos han revelado ribonucleoproteínas nucleares y citoplásmicas. Las enzimas mitocondriales - - existen también en el citoplasma del linfocito.

El exámen con el microscopio electrónico de los linfocitos circulantes, revela un núcleo denso heterocromático que contiene unas zonas menos densas que se denominan eucromatina. El núcleo contiene zonas agranulosas, fibrilares y granulosas. - El núcleo está rodeado por el complejo de la membrana nuclear. El citoplasma del linfocito en reposo contiene sistemas de organelos característicos de las células eucariotas (zona de Golgi, mitocondrias, ribosomas y lisomas). No obstante muchos de estos sistemas de orgánulos, se encuentran mal desarrollados. - También se observa una pequeña zona de Golgi que contiene vacuolas y ocasionalmente lisomas. A menudo hay microtúbulos, y frecuentemente mitocondrias típicas, quizá no más de 25, lo que sugiere que su ritmo metabólico es lento.

La membrana plasmática del linfocito es una típica membrana unitaria que puede mostrar pequeñas proyecciones, y en ciertas circunstancias sedópodos o urópodos. Así la especialización de la membrana puede estar relacionada con la adherencia de la célula o con la acción recíproca de célula a célula.

La unión específica de antígeno por receptores unidos a la membrana, situados en la superficie de la célula, puede dar lugar a la transformación de los pequeños linfocitos en células - de mayor tamaño hasta de 15 milimicras de diámetro). Cuyo cito<sup>plasma</sup> más abundante, contiene retículos endoplasmico y un aparato de Golgi muy visibles, que también es más rico en mitocondrias y en polisomas, es decir hay una mayor especialización.

#### Clases de linfocitos pequeños.

Existen dos clases de linfocitos pequeños, solo uno de los cuales tiene vida prolongada. La duración de ésta, llega a ser de años, y en algunos casos incluso de toda la vida. Los de la otra clase son de vida breve. Los linfocitos de vida prolongada son los denominados linfocitos T, y son los que constituyen - la mayor parte de los linfocitos que circulan de nuevo. Los linfocitos de vida breve son los B.

Sitios en que los linfocitos T y B se convierten en células - - blastos.

Los linfocitos T y B se derivan respectivamente del timo - y de la médula ósea y se vierten principalmente en ganglios linfáticos y bazo. Algunos son enviados hacia los nodos linfáticos que existen en el tejido conectivo laxo. Es en estos sitios -- que los linfocitos T o B se activan y se vuelven células blásticas y originan descendencia. Estas transformaciones ocurren en regiones distintas de los tejidos ya mencionados. La descendencia de los linfocitos B se diferenciam en células de la serie - plasmática, y cuando lo hacen se pueden reconocer con más facilidad por su gran abundancia de retículo endoplásmico rugoso y un aparato de Golgi prominente, puesto que se convierten en células blasticas provablmente semejante en aspecto a los de la - primera forma que se deriva de los linfocitos B, pero no se diferencian en células plasmáticas. Más bien actúan como células destructoras en los fenómenos de rechazo de los injertos. También pueden dar origen a descendencia con aspecto de linfocitos

pequeños programados para reaccionar con el antígeno que hizo la célula madre se convirtiera en célula blástica. Estas se denominan a veces células de memoria. Algunas de ellas quedan en el tejido linfático, sobre todo en los ganglios, en tanto - que otros entran en la circulación por lo cual transitan de -- nuevo durante el período relativamente prolongado.

Ahora para explicar la existencia de los linfocitos en la linfa diremos que parte del líquido tisular formado en los capilares linfáticos. Tan pronto como el líquido tisular penetra en los capilares linfáticos, se denomina linfa. La linfa al formarse, está casi libre de células.

A medida que los capilares linfáticos pasan hacia adentro, se unen para formar grandes vasos llamados linfáticos. Tarde o temprano, a lo largo de su camino, los linfáticos llegan a pequeños órganos llamados ganglios linfáticos. Los ganglios linfáticos contienen muchos linfocitos, así conforme se filtra la linfa a través de un ganglio, se lleva muchos linfocitos. De aquí que la linfa que deja un ganglio a través de los linfocitos eferentes, cuya corriente se aleja desde el hilo concavo - del ganglio, contengan muchos linfocitos en suspensión. Los linfocitos eferentes que salen de un ganglio suelen unirse con los que salen de otros, y por último la linfa de la parte inferior del cuerpo, incluido el intestino, se vacía en un conjunto linfático principal denominado conducto torácico. Este conducto, y otro gran conducto linfático que drena la linfa del resto del cuerpo (principalmente de la parte superior derecha) terminan en grandes venas cerca del corazón; así por medio de estos grandes conductos linfáticos, toda la linfa que se forma en el cuerpo regresa al sistema circulatorio sanguíneo. La linfa que regresa al torrente sanguíneo difiere de la que se forma en los capilares por cuanto contiene muchos linfocitos.

## Células B y Células T.

Las células B y las células T presentan diferencias tanto de origen, como en relación a sus macromoléculas superficiales, y fundamentalmente por sus interacciones con los antígenos, así como también se observan interacciones de ambas poblaciones celulares, en cuanto a la formación de anticuerpos; ya que las -- células T regulan de alguna manera la proliferación y diferenciación de las células B para que estas se conviertan en células plasmáticas que secretan anticuerpos. "Resulta evidente -- que la cooperación de ambas poblaciones celulares es necesaria para recuperar la capacidad de producir una respuesta óptima" (1)

El linfocito B del humano y de la mayoría de los mamíferos se caracteriza por la presencia de inmunoglobulinas fácilmente identificables en la superficie celular (alrededor de 1000 mil por célula). Estas moléculas en una célula determinada, se hallan limitadas a moléculas correspondientes a un determinado -- alotipo o isotipo, lo que explicaría la selectividad de la respuesta celular frente a un antígeno (Ag) determinado.

Las inmunoglobulinas superficiales se pueden demostrar -- usando antiseros polivalentes marcados con fluoresceína. La -- mayor clase inmunológica presente sobre los linfocitos B circulantes es IgM, presentes en forma monomérica, también puede haber IgD, IgG e IgA. Bajo algunas circunstancias, IgM e IgD han sido descubiertas en el mismo linfocito. La mayoría de los linfocitos B tienen un receptor para los complejos antígeno-anticuerpo o inmunoglobulina agregada. Las células T presentan, al parecer, un número muy inferior de Ig superficiales (mil veces menos que en los B); aunque estas moléculas son principalmente IgM, no se sabe si se hallan limitadas a un único ideotipo. -- Las células T presentan una amplia variedad de aloantígenos hereditarios, que no se encuentran en las células B.

(1) Davis, Bernard. *Tratado de Microbiología* P. 476.

## CELULAS T.

Durante la embriogenesis de los vertebrados, el timo es el primer órgano que comienza a producir linfocitos. El timo tiene la tasa más alta de producción celular de todos los tejidos del cuerpo. El timo es el órgano central en el desarrollo y funcionamiento del sistema inmunológico; sin embargo no participa de manera directa en las reacciones inmunológicas.

El timo consta de muchos lóbulos, conteniendo cada uno una corteza y una médula. Los linfocitos producidos por mitosis - en los lóbulos parece que emigran a la médula donde se diferencian aún más y luego emigran al timo. La extirpación neonatal del timo ejerce efectos profundos sobre el sistema inmunológico en muchas especies de animales, con marcada atrofia linfoides y muerte. En otros casos puede ocurrir linfopenia grave -- con empobrecimiento de células en las zonas paracorticales de los ganglios linfáticos y en las regiones periarteriolas del bazo. Los animales timectomizados tienen una capacidad alterada para oponer resistencia a ciertos antígenos y rechazo deficiente a los injertos.

El timo proviene de la tercera bolsa branquial y se encuentra situado en la base del cuello. Este tejido forma un marco epitelial para la emigración subsiguiente de células primordiales protómicas. Los pequeños linfocitos aparecen en la sangre periférica fetal del humano a las 7 u 8 semanas de la gestación.

Consecutivamente a esta infiltración linfoides del timo, -- hay aumento en la población linfoides del bazo, ganglios linfáticos y médula ósea, durante la duodécima a la decimosexta semanas de la gestación.

Diferenciación de las células T. El timo regula la diferenciación de las células linfoides por lo menos en dos formas:

1. Induce la transformación de la células precursoras primordiales en linfocitos funcionales postmíticos.
2. Después que los linfocitos diferenciados postmíticos - han abandonado la vecindad del timo y emigrado al tejido linfoide periférico, el timo continua influyendo en la cantidad y actividad funcional de los linfocitos T, quizá mediante la producción de hormonas tímicas.

Histológicamente, el timo consta de las zonas cortical y medular como ya se menciono anteriormente; las células primordiales son llevadas a la región cortical y a las regiones subcapsulares del timo, que contienen un gran número de células - dividiéndose rápidamente. Un gran porcentaje de estas células subcapsulares al parecer se lisan o mueren antes de abandonar el timo. Las células gradualmente emigran al interior desde la corteza hacia la porción medular de la glándula y morfológicamente tienen más parecido con los linfocitos pequeños que -- con los blastos tímicos. De la porción medular, las células - emigran hacia los órganos linfoides periféricos y parece que - no regresan al timo. Los grandes postmíticos están destina-- dos a producir células T desde el momento en que aparecen en - las regiones subcapsulares de la glándula.

#### Desarrollo de las células T murinas.

Se han emitido diversas teorías para explicar el desarrollo de las subpoblaciones de células T maduras. Las diferencias primordiales entre las teorías alternativas se relacionan con la influencia de los anticuerpos sobre la maduración de -- las células T. Las células podrían requerir la exposición al antígeno antes de diferenciarse en poblaciones funcionalmente distintas, o podrían ser asignadas previamente a una cierta -- actividad antes de la exposición al antígeno. Así de alguna - manera vemos explícita la selección clonal de Burnet que dice: "una célula capaz de dar una respuesta inmune (linfocito)-

respondería tan solo frente a un antígeno ( o frente a un pequeño número de antígenos relacionados), y esta capacidad sería adquirida antes de que se estableciese la interacción entre la célula y el antígeno . (Bubelcco, Davis)<sup>2</sup>

Se han descrito diversos antígenos característicos en los linfocitos T. Estos incluyen los antígenos Thy (theta) y que a su vez se subdividen en: antígenos timo-leucemia (TL) y los antígenos LyT (aloantígenos linfocitarica). TL es un antígeno de membrana que se encuentra en las células protímicas y se pierde durante la maduración tímica de la célula. Al mismo tiempo la cantidad de un antígeno Thy-1 normalmente presente en gran cantidad sobre las células protímicas, esta reducido en cantidad. Los antígenos LyT se desarrollan durante esta respuesta de maduración, pero algunas células presentan maduración adicional y pierden el marcador Lyt-1 o los marcadores LyT 2 y 3.

Las células Lyt-1 al parecer funcionan como células auxiliares en la interacción célula T célula B, necesaria para producir anticuerpos contra los antígenos dependientes del timo y en las interacciones célula T célula T, las cuales serán células supresoras o citolíticas. Las células T involucradas en la inhibición de las respuestas inmunitarias mediadas por células y en las humorales (células supresoras) al parecer manifiestan Lyt-2-3, sobre su superficie.

Los linfocitos T dirigen la orquesta inmunológica y no contentos con ser los responsables del rechazo de los trasplantes y de la destrucción de las células infectadas, aseguran también el control del nivel de actividad de los linfocitos B.

Los linfocitos T no son una clase homogénea: existen varios tipos de linfocitos asociados a funciones diferentes: los linfocitos T-helper dan orden a los linfocitos B de diferenciarse. Otra categoría, los linfocitos T-supresores poseen una función opuesta. Son capaces de bloquear la función de los linfocitos.

helper o la síntesis de anticuerpos de los linfocitos B.

En el momento de la intrusión de un antígeno, el sistema inmunitario responde en primer lugar con la proliferación y activación de los linfocitos T-helper. Estos ayudan a los linfocitos B a que se transformen en células secretoras de anticuerpos. Una subpoblación de linfocitos T-helper, induce a activación de la población antagonista, los linfocitos T-inhibidores, que inhiben la función de los linfocitos T-helper, en consecuencia la diferenciación de los linfocitos B. "La función de los linfocitos T-supresores puede ser considerada como poner en marcha un circuito ratroinhibidor" (1).

La función de reconocimiento de las células T.

La mayoría de los linfocitos tímicos utilizan un doble sistema de reconocimiento en sus interacciones con otras células: - los linfocitos T no son activados por un antígeno si es que este no está asociado a una membrana celular, poseedora además, de las señales moleculares. Esto supone un doble reconocimiento y, de hecho, los linfocitos T están equipados de receptores para los antígenos, y de un receptor fisiológico que reconoce específicamente las señales moleculares del propio individuo. Los dos receptores están ligados funcionalmente. Los receptores fisiológicos de grupos linfocitarios diferentes tienen especificidades diferentes: el linfocito T citotóxico es activable por un antígeno asociado a los antígenos de histocompatibilidad clásicos, mientras que el linfocito T helper es activable por un antígeno asociado a las señales codificadas por el locus responsable de la intensidad de la respuesta inmunitaria, presente solamente en la membrana de algunos tipos celulares (linfocitos B, células dendríticas, etc.) Los receptores fisiológicos son los productores del locus mayor de histocompatibilidad.

El linfocito T reconoce únicamente un antígeno si este se presenta conjuntamente con un marcador propio. Este reconocimiento no viene dictado rígidamente por la estructura genética del individuo sino que se adquiere durante el desarrollo del sistema inmunitario.

De este modo, el autoconocimiento de los antígenos de histocompatibilidad es parte integral del proceso de interacciones celulares implicados en el control de la respuesta inmunitaria.

(1) Urbain, Jaches, *Mundo Científico*. No. 32 Vol. 4 P-64 1984.

## CELULAS B.

El desarrollo de las células B ha sido algo más fácil de estudiar ya que estas células poseen marcadores específicos de la superficie celular (inmunoglobulinas de membranas), los cuales están presentes en grandes cantidades en el plasma.

### Bursa (bolsa de Fabricio).

La bursa aviaria ejerce una función de maduración para las células B análogas a la función del timo en la duración de las células T. La bursa proviene de tejidos epiteliales de la región de la cloaca y, un poco similar a la membrana del timo, es sembrada o infiltrada por células primordiales que emigran del saco vitelino y de las fuentes hepáticas. Con la rápida proliferación de estas células primordiales, la bursa se transforma en un órgano linfóide durante los días 13-19 del desarrollo embrionario de 21 días (8 días antes de la salida del cascarón). La IgM fijada en la membrana es la primera inmunoglobulina que se descubre sobre las células linfoides de la bursa. Varios días después, puede hallarse IgG sobre algunas células. A medida que maduran las células linfoides, dejan la bursa y se localizan de nuevo en los tejidos periféricos. La bursa constituye el único tejido en los pollos que produce la diferenciación y maduración de las células B o influye sobre estas cuando algún linfocito de la bursa está lo suficientemente maduro para dejar dicho tejido y dirigirse a sitios periféricos, ya está encargado de la producción de una sola clase de inmunoglobulinas.

### Desarrollo de las células B humanas.

En el humano, y de hecho en todos los mamíferos, ha sido imposible identificar el sitio anatómico donde ocurre la maduración de las células B. La evidencia actual favorece la médula ósea o el hígado y bazo fetales como los sitios más probables del equivalente de la bursa en los mamíferos.

En el humano, los primeros linfocitos que demostraron la existencia de inmunoglobulinas de membrana, fueron células que portaban IgM que se desarrollan en el hígado fetal alrededor de las 9 semanas de la gestación, y las células que portaban IgG identificables a las 11 semanas. Células con IgA de membrana son observadas aproximadamente a las 11½ semanas, y después de este tiempo se pueden observar células con IgM, IgG e IgA en el hígado, bazo, timo y sangre periférica. La proliferación extensa de estas células dá por resultado un aumento de células B tal, que alrededor de las 15 semanas la proporción de inmunoglobulinas presentes sobre las células B es semejante a la de un lactante nacido a término.

#### Desarrollo de las células B murinas.

Los estudios de inmunofluorescencia sobre el desarrollo cronológico de los linfocitos con inmunoglobulinas de membrana sugieren el hígado fetal y el bazo son los sitios de la inducción más inicial de las células B y que estos tejidos pueden ser los equivalentes de la bursa.

Inicialmente, las células que portan las inmunoglobulinas IgM de superficie, fueron las primeras en ser observadas, seguidas días después por células portadoras de inmunoglobulinas IgG. Las células con IgA fueron encontradas después de 7 días de cultivo. Esto ha sugerido que el hígado y el bazo fetales promuevan la inducción in vitro de la maduración linfocitaria.

#### Maduración de los linfocitos funcionales.

Aunque el desarrollo de las células B y de las células T parece progresar con rapidez durante el desarrollo embrionario, se puede concluir que el feto está capacitado para dar una vigorosa respuesta inmunitaria frente al antígeno extrínseco. Debido a que las células B se dividen y producen anticuerpos, se puede considerar burdamente que la heterogeneidad de los anticuerpos resultantes de la inmunización reflejan el grado de capacidad -

de los linfocitos B maduros. La maduración del sistema B para producir una respuesta inmunitaria heterogénea de tipo adulto ocurre inicialmente a la edad de 1-2 semanas.

### Células Plasmáticas

Se les considera como el resultado final de los linfocitos B, y son las células productoras de anticuerpos (inmunoglobulinas). Los linfocitos B estimulados por un antígeno se diferencian en células plasmáticas, que sintetizan y secretan anticuerpo en forma más activa que cualquier otro tipo de célula.

La célula que se encarga de esta producción de anticuerpos recibe el nombre de células "plasmática madura" y que presenta las siguientes características de su estructura fina: Presenta forma redondeada, con núcleo esférico en disposición excéntrica. Su citoplasma es intensamente basófilo. Este presenta -- una gran especialización. Presenta vesículas de superficie rugosa y retículo endoplásmico. En las vesículas se observan pequeños cuerpos densos llamados cuerpos de Russell. Los ribosomas se observan dispuestos en forma espiral. La zona de Golgi es muy voluminosa, en dicha zona pueden observarse centriolos. - Además está formado por tres componentes, vesículas aplanadas de superficie lisa, microvesículas y vesículas secretorias. - Su membrana celular se extiende en prolongaciones a modo de -- digitaciones.

## Macrofagos.

Son fagocitos mononucleares que se originan en la médula ósea y son transportados a través del cuerpo como monocitos de sangre periférica. Al ser requeridos en algún tejido lesionado, se diferencian en macrófagos. Tienen forma oval y un diámetro de 15 a 20 milimicras.

Poseen una vida media larga y todos los organelos necesarios para la síntesis de proteínas.

Existen datos de que son parte importante del sistema de defensa del huésped, ya que los "linfocitos son vectores y los macrófagos efectores de la inmunidad celular" (1). Se les han observado repotores en su superficie para los Ig y el complemento. No producen anticuerpos ni tienen memoria contra algún -- antígeno determinado. Los linfocitos les inducen especificidad inmunológica. Los macrófagos estimulados producen sustancias que regulan la reacción inmune. Algunas de estas parecen potencializar la reacción de los linfocitos, otros suprimen la reacción.

(1) Rozman, Ciril. Medicina Interna Tomo II P 1010

## Anticuerpos.

Uno de los componentes principales de la respuesta inmunitaria es la producción de anticuerpos, moléculas particulares que reconocen específicamente la sustancia extraña (el antígeno), se unen a ella y la neutralizan. Los anticuerpos son --- proteínas y son, en consecuencia, codificados por un gen. Sabemos que el sistema inmunitario es capaz de responder a cualquier cosa extraña, pero no vuelve sus fuerzas contra si mismo, salvo accidente como las enfermedades llamadas autoinmunes.

Los anticuerpos pertenecen a la familia de las inmunoglobulinas, una impresionante mezcla de tipos diferentes de moléculas protéicas, todas construidas, no obstante a un modelo -- unitario.

Una unidad de inmunoglobulina está constituida por dos cadenas pesadas asociadas a dos cadenas ligeras. Las dos extremidades construidas por la punta de una cadena pesada y la de una cadena ligera definen los lugares activos del anticuerpo, por lo que este se une específicamente al determinante antigénico.

Los anticuerpos son producidos por ciertas células del sistema inmunitario y no son producidos de cualquier modo y en -- cualquier momento. De hecho el universo de las células del -- sistema inmunitario, contiene dos grupos fundamentales diferentes que ya han sido mencionados anteriormente los linfocitos B y los T. Las células B, son las precursoras de los plasmocitos, las células productoras de anticuerpos. Para que los anticuerpos específicos sean secretados por los linfocitos B y sus derivados, es necesario que estas células sean activadas. De hecho, en la mayoría de los casos, el antígeno es incapaz por si solo de esta activación; es necesaria la participación de linfocitos de función muy diferente, los linfocitos T. Los linfocitos T tienen en su superficie unos receptores que no son anticuerpos clásicos aunque posean la parte variables de estos asociada a

una porción característica de los linfocitos T.

Propiedades de las diferentes clases de inmunoglobulinas.

Cada clase de inmunoglobulinas corresponde esquemáticamente a determinados tipos de anticuerpos (Ac). Después de un estímulo antigénico, los primeros anticuerpos que aparecen son de tipo IgM; puede ser que persistan luego durante toda la inmunización, o bien que sean reemplazados por otro tipo de inmunoglobulinas (IgG por ejemplo). Cada clase de inmunoglobulinas tiene propiedades fisicoquímicas y fisiológicas particulares.

**Inmunoglobulinas G.-** Representan más del 80% del conjunto de las inmunoglobulinas del suero humano normal, en una concentración de 9 a 12 gramos por litro de suero, su peso molecular (PM) es de aproximadamente 150,000 y su vida media varía de 20 a 28 días. Se han aislado 4 subclases de IgG, denominadas IgG1, 3 y 4. Son pobres en hidratos de carbono (de 2 a 2.5%). -- Tienen la propiedad de atravesar la placenta, fijar el complemento excepto IgG4), fijarse a células de diferentes especie -- excepto las IgG2 y las IgG4. La mayoría de anticuerpos antibacterianos y antivirales son IgG.

**Inmunoglobulinas A.-** Representan al-rededor del 10% del conjunto de inmunoglobulinas, lo que significa una concentración de 2 a 4 gramos por litro de suero, su Pm 160,000. Son ricas en hidratos de carbono (10%). Se han aislado dos subclases de IgA séricas: las IgA1 y las IgA2. Su vida media es de 6 días. No parecen capaces de atravesar la placenta o de fijar el complemento.

La principal distinción de las IgA es su presencia, no solo en el suero, sino también en las secreciones exocrinas: son las IgA, que constituyen la fracción esencial de las inmunoglobulinas presentes en la saliva, lagrimas, calostro, leche, secreciones gastrointestinales, nasales y bronquiales y fabrican las células inmunocompetentes de la submucosa. Entre sus propiedades también se han observado, la acción protectora de las

de las IgA secretoras: oponen una barrera extremadamente eficaz a la penetración de los agentes infecciosos en el organismo por acción de las mucosas.

**Inmunoglobulinas M.-** Estas representan un 6% del conjunto de las inmunoglobulinas, es decir, una concentración media de 2 gramos por litro de suero, PM de 900,000. Su vida media es de aproximadamente 5 días. Se han observado dos subclases Ig M1 y IgM2. Son ricas en hidratos de carbono, no atraviesan la placenta pero si fijan el complemento. Estas inmunoglobulinas son ante todo anticuerpo aglutinantes y citolíticos (aglutininas anti-) de las salmonellas, el factor reumatoide y numerosos anticuerpos llamados naturales), Son los primero en aparecer en una respuesta inmunitaria humoral.

**Inmunoglobulinas D.-** Representan alrededor del 0.3% del total de las inmunoglobulinas y su nivel sérico es de unos 30 mg por litro, su PM es de 170,000 y su vida media es de 3 días. Contiene un 11% de hidratos de carbono. Su presencia se ha demostrado en los anticuerpos antinucleares, en los anticuerpos antitiroideos y en los antibencil-peniciloil en los sujetos sensibles a la penicilina y en la sangre de cordón umbilical (receptores de superficie).

**Inmunoglobulinas E.-** Representan un 0.01% del conjunto de las inmunoglobulinas, su nivel sérico es de 0,1 a 0,7 mg por litros y su peso molecular es de 180,000. Son ricas en glúcidos y en hidratos de carbono. No fijan al complemento, ni atraviesan la placenta; tiene la propiedad de fijarse a los mastocitos, los polinucleares basófilos. Las IgE son las responsables de las manifestaciones de hipersensibilidad de tipo choque anafiláctico y otros desordenes alérgicos relacionados. Se ha demostrado un aumento de nivel de las IgE en ciertas infecciones parasitarias.

Los sitios activos de las inmunoglobulinas son: el sitio anticuerpo propiamente dicho y los sitios antigénicos (como toda proteína) que determinan una especificidad propia de la especie.

cie (isotipo), una especificidad propia del individuo (alotipo) y una especificidad propia de la de la proteína (idiotipo).

### Hipersensibilidad Retardada.

Las reacciones inmunológicas contra antígenos específicos en los huéspedes sensibilizados pueden clasificarse ampliamente como: reacciones mediadas por anticuerpos y reacciones mediadas por células (inmunidad mediada por células); este tipo de inmunidad es mediada por linfocitos.

### Morfología de las reacciones de hipersensibilidad retardada.

Cuando se inyecta algún antígeno con el cual un animal ha sido previamente sensibilizado, no ocurre reacción alguna durante varias horas. Después de aproximadamente 6 horas, la inflamación caracterizada por eritema e induración puede ser localizada.

### Histología.

En una reacción de hipersensibilidad retardada leve o moderada el infiltrado celular más temprano consiste en linfocitos mononucleares y de neutrofilos alrededor de las vénulas de la dermis. Los linfocitos mononucleares en las reacciones de hipersensibilidad retardada se derivan primordialmente de la circulación; más de la mitad de ellos tiene las características de los monocitos, y los restantes son linfocitos. Se originan en la médula ósea, aunque algunas pueden derivarse de los ganglios linfáticos.

Por lo tanto, solo un pequeño porcentaje de células linfoides en los infiltrados por inflamación debido a la hipersensibilidad retardada han sido previamente sensibilizados con el antígeno inductor. Solo un número pequeño de linfocitos específicamente sensibilizados existen en los ganglios linfáticos

o en la circulación son los responsables de las respuestas de hipersensibilidad retardada.

Las reacciones inflamatorias inmunológicas mediadas por anticuerpos deben distinguirse de las reacciones de hipersensibilidad retardada. En general, aquellas reacciones en los individuos sensibilizados que son debidas a anticuerpos ocurren con mayor rapidez que las debidas a células.

Las respuestas de hipersensibilidad retardada ante los antígenos específicos reflejan a menudo el estado inmunitario del huésped o la resistencia contra dicho antígeno. Las reacciones de hipersensibilidad retardada han sido de gran valor clínicamente en el diagnóstico de las enfermedades infecciosas y en la evaluación de la inmunocompetencia.

Base celular para la hipersensibilidad retardada.

Los linfocitos T son las células primordiales responsables del funcionamiento de la inmunidad mediada por células. Los linfocitos B están capacitados para la producción de linfocinas, incluyendo el factor quimiotáctico de los monocitos, el factor inhibitorio de la migración y el factor activador de los macrófagos. Los linfocitos T se sensibilizan ante un antígeno apropiado ya sea en el tejido periférico o en las zonas periarteriolas de los ganglios linfáticos que drenan el sitio del depósito de antígenos extraños. Los antígenos T responderán solo al antígeno sensibilizante específico; algunos se transforman en células con memoria por tiempo prolongado que circulan durante años.

Al ser expuesto nuevamente al mismo antígeno, los linfocitos T sensibilizados pueden sufrir un proceso llamado transformación o blastogénesis durante el cual crecen, aumenta la síntesis de DNA, RNA y de proteínas, el material cambia de heterocromatina a eucromatina y finalmente empiezan a sufrir divisiones múltiples.

La transformación de los linfocitos T puede estar inducida no solo por los antígenos específicos sino también por los mitógenos como la PHA (fitohemaglutinina) que es una lecitina vegetal, ampliamente usada para evaluar la activación linfocitaria en las personas normales y enfermas. Los linfocitos -- que han sido expuestos de nuevo al antígeno y han sufrido -- transformación pueden producir un gran número de mediadores solubles o linfocinas.

Los linfocitos sensibilizados pueden participar en las -- respuestas inmunitarias mediadas por células, destruyendo células con antígenos específicos de superficie. Este proceso llamado citotoxicidad mediada por linfocitos, puede ser transportado por los linfocitos que no han sufrido transformación. Los linfocitos T tienen otras funciones importantes, incluyen do la de actuar como células ayudantes y supresoras en la res puesta de otros linfocitos.

Factores que afectan el desarrollo y la expresión de la hipersensibilidad retardada.- Existen varios factores, incluyendo medicamentos, enfermedad maligna, inmunodeficiencia subyacente, infección, edad y el estado de nutrición. Estos factores actúan en forma adversa afectando los eventos celulares necesarios para el desarrollo a la manifestación de la hipersensibilidad retardada. Un gran número de medicamentos y de procedimientos iatrogénicos pueden suprimir significativamente la hipersensibilidad retardada, incluyendo los medicamentos citotóxicos y quimioterapéuticos, antibióticos como la rifampicina, el suero antilinfocitario y la radiación.

Los humanos con ciertas deficiencias congénitas del sistema inmunológico están incapacitados para desarrollar respuestas de hipersensibilidad retardada.

### 3. Inmunidad Oral.

La salud de la boca descansa en la integridad anatómica de la mucosa y las gingivas que no permiten normalmente la penetración microbiana, en la funcionalidad de la saliva completa y la actividad del líquido crevicular con sus componentes inmunológicos humorales-celulares.

En la cavidad oral hay cuatro tipos diferentes de tejido linfoide anatómica y funcionalmente descritos:

1. Las tonsillas que son las únicas masas linfoides intraorales (palatinas y linguales). Consisten en estructuras clásicas (folicular) con linfocitos B en el centro de linfocitos T en la periferia. Los antígenos pueden penetrar directamente a través del epitelio ya que no hay vasos linfáticos eferentes. Aunque las células linfoides de estas masas están libres en la boca no se sabe que cumplan función alguna.
2. Las células plasmáticas y linfocitos de glándulas salivales, con incumbencia en la síntesis de IgA secretora.
3. La agregación de células plasmáticas, linfocitos y macrófagos, y polimorfonucleares, con toda probabilidad esta es la más importante de las cuatro colecciones linfoides en la respuesta inmune ante la placa dental bacteriana.
4. Las células linfoides de la submucosa, distribuidas al azar y todavía no lo suficientemente estudiadas.

La IgA secretora es la inmunoglobulina más importante de la saliva. De hecho existe un mecanismo especializado en la boca para secretar el anticuerpo como un dímero proveniente aparentemente de células plasmáticas localizadas en las glándulas salivales, cuyos precursores (linfocitos B) se proponen sensibilizados y transportados desde el tejido linfoide gastrointestinal.

Una ventaja de la IgA secretora es su mayor resistencia a la acción proteolítica en la reacción a las otras inmunoglobulinas; no obstante ya se han descrito microorganismos de la placa productores de enzima inactivadora de la IgA que bien podría influir en los balances de la zona.

La función asociada en general al efecto de la IgA secretora encaminada al impedimento de la adherencia bacteriana a las superficies orales, si bien está apoyada experimentalmente para ejercer una actividad protectora, también presenta el efecto de coadyubar en la formación de placa induciendo la agregación y adherencia de *S. sanguis*.

Una característica notable de la superficie dental es que está condicionada por mecanismos inmunes locales y sistémicos, es decir por la saliva y el líquido crevicular. La línea de división entre ambos mecanismos ocurre cerca del margen gingival; la comparación del dominio salival con el gingival hace aparente la dependencia del primero con respecto a la IgA secretora y del segundo controlado por la mayoría de los componentes inmunes encontrados en la sangre.

Es evidente así mismo, que el dominio gingival está sujeto por mecanismos más versátiles que el dominio salival. Las crestas gingivales a través de su epitelio son irrigadas continuamente por el fluido y las células emergentes de los capilares gingivales.

El fluido consta de IgA, IgM, IgG, elementos del complemento y células: neutrofilos, macrófagos, linfocitos B y escasos linfocitos T; estos componentes son capaces de actuar sobre la superficie dental en forma análoga a la de la sangre sobre los tejidos. El líquido crevicular posiblemente está inducido por la placa dental bacteriana, de aquí la concepción de que el dominio gingival afectará el proceso periodontopático y carigénico en áreas proximales a las crestas; mientras que el dominio salival intervendrá en las caries de fisuras y en la protección

las superficies dentales bucolinguales.

Los efectos de la placa sobre la respuesta inmune son variados y complejos, lo cual no es sorprendente si se tiene en mente la naturaleza de la placa, rica en determinantes antigénicos, cada uno con una variante del mecanismo inmune que activar.

En general es sabido que las vías de complemento se activan, los linfocitos son estimulados, las linfocinas se liberan y los macrófagos se activan. La modulación conjunta de estas reacciones marcan la pauta del equilibrio huésped-parásito o la ruptura del mismo, con la declaración de caries o la respuesta inflamatoria, ya sea aguda o crónica, localizada de las periodontopatías, y que suele agudizarse por el efecto de los componentes tóxicos de la placa.

Otro aspecto de interés, es la transferencia pasiva de -- IgG antiplaca de la madre del infante. Este fenómeno podría -- influenciar la colonización oral del neonato y aun activar una reacción inmune contra alguno de los antígenos bacterianos.

## A) SALIVA

Las secreciones salivales son de naturaleza protectora -- porque mantienen los tejidos bucales en estado fisiológico. - La saliva ejerce importante influencia sobre la iniciación, ma duración y metabolismo de la placa. La formación del cálculo y la caries, y algunas enfermedades periodontales también son influenciadas por el flujo y la composición de la saliva.

La saliva se compone de 99% de agua y 1% de sustancias - orgánicas e inorgánicas. Su PH varía de ligeramente ácido - - (PH 7.4) al ser excretado de la glándula

La concentración de proteínas de la saliva es muy baja com parada con la sangre. Las enzimas normales halladas en la saliva derivan de las glándulas salivales, bacterias, leucocitos, tejidos bucales y sustancias ingeridas: la principal enzima es la amilasa parotídea. Se informó que ciertas enzimas salivales aumentan durante la enfermedad periodontal: son hialuronidasa, las decorboxilasas, la catalasa, la peroxidasa y la colagenasa.

Las glucoproteínas mucinosas de elevado PH de la saliva - se relacionan específicamente a muchas bacterias que forman la placa. Las interacciones entre glucoproteínas y bacterias facilitan la acumulación bacteriana sobre la superficie dental ex- puesta.

### Anticuerpos salivales

Aunque también hay IgG y IgM, la inmunoglobulina predominante en la saliva es la IgA mientras que la IgG predomina en el fluido surcal.

La IgA de la saliva difiere de la del suero y de los tejidos. Se compone de dos moléculas de IgA "monómeras" unidas -- por una cadena polipeptídica denominada componentes secretorios,

y otro polipeptido llamado cadena J. Este actúa como:

a) receptor sobre células epiteliales facilitando la transferencia de IgA de células glándulares a la luz del conducto.

b) Puede ser una molécula que reconoce y "atrae" plasmocitos precursores hacia el tejido glándular y

c) Puede proteger la molécula de IgA de la proteólisis en las secreciones en vivo.

En la saliva se identificaron varios factores (VIII, IX, PTA y el factor de Hageman) que aceleran la coagulación de la sangre y protegen a las heridas contra la invasión bacteriana, y se señala la presencia de una enzima fibrinolítico activa.

Tiamina, riboflavina, niacina, pridoxina, piridoxina, ácido pantoténico, biotina, ácido fólico y vitamina B12 son las principales vitaminas encontradas en la saliva (c,K). Además de las células epiteliales descamadas, la saliva contiene todas las formas de leucocitos PMN, la cantidad de leucocitos varía según las personas, la hora del día y aumenta -- con la gingivitis.

## B) INMUNIDAD Y GINGIVITIS ORAL

La variedad oral es una de las áreas que alberga poblaciones microbianas de los más variados y numerosos en el cuerpo humano. Los focos principales de esta colonización están constituidos por el dorso de la lengua, la gingivas y la placa depositada sobre los dientes.

Es evidente que ante estas características ecológicas, la boca este constantemente expuesta a las agresiones de los microorganismos patógenos. Sabemos que las agresiones sobre el periodonto son inducidas ya sea por caries, placa dentobacte-

riana u otros factores. Naturalmente que es aquí donde entra el tema que nos ocupa, y que consiste en establecer de que manera la cavidad bucal como parate de un todo se defiende de las diversas patologías a las que está expuesta. Es decir, - cuales son los mecanismos inmunitarios que se encargan de eliminar o atenuar determinado padecimiento, en este caso la gingivitis.

La gingivitis es una inflamación de la encía cuyas características clínicas son tumefacción, enrojecimiento, alteraciones en el contorno fisiológico y hemorragia. Entre los factores etiológicos que la provocan son acumulación de placa bacteriana, la formación de cálculo, las restauraciones deficientes o inadecuadas; que constituyen una fuente irritativa de los tejidos periodontales.

Además, hay alteraciones generales que también provocan trastornos gíngivales, entre estos se encuentran: las discrasias sanguíneas, los trastornos nutritivos, la diabetes y otros.

#### PATOGENIA DE LA GINGIVITIS.

Entre las primeras características de la gingivitis se observan niveles aumentados de actividad de mecanismos de defensa del huésped que operan dentro de los tejidos gíngivales, principalmente cambios vasculares.

Los primeros cambios después de que ya se ha establecido la placa son característicos de una reacción inflamatoria exudativa aguda clásica. Estas alteraciones se localizan primeramente en la región del surco gingival. Los tejidos que se ven afectados son el epitelio de unión, el epitelio del surco bucal y la porción más coronaria del tejido conectivo. La lesión aparece entre los 4 y 7 días después del establecimiento de la placa.

Las reacciones vasculares consisten en congestión y dilatación de los vasos del plexo gingival y aumento del flujo sanguíneo. Existe acumulación de leucocitos polimorfonucleares, macrófagos y células linfoides (70%), muchas de estas de tamaño intermedio, lo que indica que puede estar ocurriendo transformación blástica. Todo esto dentro de los tejidos conectivos gingivales.

Conforme avanza la lesión hay una notable presencia de células plasmáticas y mastocitos dentro de los tejidos conectivos afectados. Se observan signos clínicos de eritema. Es de hacer notar que la lesión se encuentra limitada a una porción relativamente pequeña del tejido conectivo gingival.

La pérdida continua de colágeno es evidente en la zona de infiltración; en otras regiones más distantes puede empezar la fibrosis y la cicatrización.

En algunas ocasiones la lesión se detiene en esta etapa, -- pero de no ser así, se presenta una periodontitis definida. Hay predominio de células plasmáticas, linfocitos y macrófagos. Los signos de vasculitis aguda persisten, la lesión no es ya localizada, y se puede extender tanto en dirección apical como lateral formando una banda ancha y variable alrededor de los cuellos y raíces de los dientes. Se observa anoxia gingival localizada -- que se superpone como un tono azulado sobre la encía enrojecida.

La destrucción ósea comienza a lo largo de la cresta del hueso alveolar. Se presentan períodos de exacerbación aguda y de reposo, La lesión se encuentra evidentemente avanzada.

Los mecanismos inmunológicos de defensa, en particular las inmunoglobulinas IgA, previenen probablemente la adherencia de los microorganismos a la superficie de la mucosa y de los dientes, aglutinándolos y al parecer volviéndolos más susceptibles a la fagocitosis. La mayoría de las enfermedades son debidas a un desequilibrio entre los microorganismos bucales y la respuesta del huésped. Este desequilibrio puede ser un fenómeno de hipersensibilidad o puede ser la resultante de deficiencia inmunitaria.

#### PATOGENESIS INMUNOLOGICA.

Existe un balance delicado entre los microorganismos de la placa dental y la respuesta del huésped. En condiciones de salud, la maquinaria inmunológica proporciona una defensa específica bien regulada contra la infiltración por las sustancias de la placa.

La gingivitis clínicamente aparente es quizá la resultante de una respuesta exagerada contra una cantidad grande de placa bacteriana.

Los individuos con gingivitis leve tienen además de la infiltración continua de PMN, una afluencia a la encía de unos -- cuantos linfocitos que se piensa sean linfocitos T. En la gingivitis prolongada grave así como en la periodontitis intensa - hay afluencia de células compuestas principalmente de linfocitos B y de células plasmáticas, estas últimas encargadas en particular de la producción de IgG.

La desusada respuesta local de subclase IgG puede indicar un grado de activación inespecífica de los linfocitos B que llegan a la zona dañada (inflamada) causada probablemente por una

diversidad de mecanismos que incluyen los mitógenos y las proteasas bacterianas, y la activación continua de la vía del complemento. Asociada con la gingivitis está la generación de un exudado seroso que se conoce como líquido del resquicio gingival, el cual fluye alrededor de los dientes y se pone en contacto con la placa dental. Este exudado, como el suero, contiene componentes funcionales del complemento al igual cifras bajas de anticuerpos específicos contra diversos antígenos de la placa.

La inmunidad mediada por células puede también desempeñar algún papel en la evolución de la enfermedad periodontal. Los individuos con enfermedad periodontal, por lo general, exhiben reactividad elevada de los linfocitos T de la sangre periférica contra diversos antígenos de la placa. Por razones desconocidas, en la gingivitis grave y en la periodontitis intensa la respuesta local de células T a la placa es manifiestamente pequeña.

El huésped comienza a depender de mecanismos inespecíficos (vía alternativa del complemento, fagocitosis por PMN, linfocinas para detener la penetración bacteriana a los tejidos periodontales. Sin embargo, la activación de estos mecanismos genera inflamación y una eliminación menos eficiente de microorganismos de la placa de la que es proporcionada por una respuesta inmunitaria específica. Es posible que los complejos inmunitarios específicos secretorios IgA-antígenos de la cavidad bucal puedan penetrar la mucosa reaccionando reciprocamente con una cierta población de linfocitos provocando que dichas células liberen factores regulatorios para la inmunidad regulada por células y la producción secundaria de anticuerpos (en particular anticuerpos IgA e IgG que son muy dependientes de linfocitos T).

La linfocina denominada factor activador de los osteoclastos puede conducir a la destrucción del hueso periodontal. Otras linfocinas pueden ser citotóxicas para las células gingivales.

La velocidad del proceso de cicatrización está íntimamente acoplado a la respuestas inmunitarias.

Algunos individuos están incapacitados para controlar las bacterias de la placa o para establecer una respuesta controlada ante su presencia continua. La respuesta inmunopatológica mal dirigida provoca disgregación y la migración apical de la inserción del epitelio gingival del diente, creando una superficie mayor entre la placa-bacteriana y el tejido del huésped. - El ciclo patológico continúa, ya que al parecer las respuestas inmunitarias no están capacitadas para destruir y establecer - las bacterias subgingivales.

Los linfocitos de individuos con enfermedad periodontal - responden más ante los antígenos de la placa dental. La velocidad de flujo del exudado del resquicio gingival es directamente proporcional a la gravedad del padecimiento periodontal.

### C. Blance Inmunitario - Placa bacteriana

La placa dental es un ecosistema único que coloniza una su perficie corporal no renovable (esmalte). La composición micro biana de la placa depende de varios factores selectivos entre los cuales están la sensibilidad al oxígeno, los valores de PH existentes, la interacción celulares, la disponibilidad de nu trientes, etc. Cierta tipo de placas predisponen a la caries y otras a la inflamación crónica gingival típica de la enferme dad periodontal.

Las bacterias empacadas en la placa, están embebidas en - una matriz amorfa compuesta predominantemente de los polímeros extracelulares sintetizados por los microorganismos y las macro moléculas derivadas de la saliva y el líquido crevicular. Se - estima que recae en la matriz la función de impartir integridad estructural al microcosmos creado.

Como ya es sabido, antes de la placa, sobre la superficie dental se encuentra la película adquirida. Si es depósito orgánico es removido se reforma rápidamente, y entre las funcio nes biológicas que se le atribuyen se encuentra la de proteger al esmalte, impartirle una permeabilidad selectiva e influir - específicamente en la colonización bacteriana que más adelante contituye la placa dental propiamente dicha.

La placa por su colonización se subdivide en subgingival - (en torno a los sacos gingivales). La estructura se aprecia a simple vista como un deposito blancusco de grosor variable, de pendiente de las medidas higienicas practicadas. La placa su pragingival es más rica en bacterias grampositivas, hecho refle jado probablemente por la mayor dificultad que representa el - - aseo de las crestas gingivales, permitiendo la proliferación de organismos con capacidad adherente menos eficiente. Además de otros factores como son ambiente con grado de anaerobiosis y mayor aporte nutritivo proveniente del líquido crevicular.

La placa dental supragingival se subdivide en cuatro estratos: Interfase placa-diente; placa microbiana concentrada; cuerpo de la placa y; Superficie de la placa.

El primero es el depósito de las bacterias iniciales sobre la película adquirida; el segundo se refiere a una capa densa de organismos cocoides de 3 a 20 células de grueso (M/E) que ofrece una apariencia columnar; el tercer estrato es el más extenso de la placa, consta de diferentes especies microorganismas arregladas en conglomerados a excepción de las células filamentosas que se ordenan en palizada en la porción superior del cuerpo; el cuarto nivel está menos densamente empacada y pueden verse en la superficie libre de la placa cocos, bacilos y formaciones en forma de "mazorca de maíz", integrados por microorganismos filamentosos cubiertos con cocos. Se observa también amplios espacios celulares.

La placa subgingival es más delgada, sus arreglos microbianos varían en función de la edad y estado de salud del huésped. Pueden detectarse cocos en ordenamiento laxo, en arreglo denso cubiertos por bacterias filamentosas o una disposición condensada de cocos y bacilos; en los casos de gingivitis se asocian células flageladas y espiroquetas.

Con el paso del tiempo la placa incrementa en biomasa como consecuencia del crecimiento de colonizadores tempranos y después otras bacterias que son atrapadas o se adsorben a la superficie de la placa. Los estudios microbiológicos de la placa dental se dificultan por extrema complejidad de la microflora y su variabilidad en sitios disímolos.

La sucesión microbiana en placa está influenciada por los cambios ambientales. Una secuencia de eventos conducentes de una microflora cocoide capaz de crecimiento aeróbico durante el nacimiento de la placa se forma con el tiempo en el asomo de una flora mixta anaeróbica.

En placas de siete días de evolución bacterias filamentosas ocupan el mayor volumen encontrándose los cocos limitados a la interfase placa diente; la explicación es que mientras -- que los colonizadores iniciales se multiplican, los valores -- del potencial de oxido-reducción disminuyen con lo que se favorece el crecimiento de los anaerobios.

La composición química de la placa consta de 80% de agua y 20% de sólidos. Las proteínas son el componente mayor con 40 a 50% del peso seco de la placa, los carbohidratos suman -- entre 13 y 18% y los lípidos entre 10 y 15%. La porción inorgánica es la restante, contiene calcio, fosfatos y flúor, en concentraciones mayores que la saliva.

La iniciación y progresión de alguna lesión se asocia generalmente con la presencia de condiciones ácidas en la placa por periodos prolongados a consecuencia de la ingestión frecuente de carbohidratos, lo que haría esperar de este ambiente un efecto de presión selectiva sobre la composición microbiana de la placa dental, de tal suerte que la flora de una placa ácida estaría conformada por microorganismos capaces de producir cantidades notables de ácido por mecanismos fermentativos y de crecer bien a valores de pH bajos, a diferencia de los casos con exposición dietaria no frecuente a los azúcares, donde la placa no soportaría variantes microbianas no acidogénicas-no acidúricas.

La interacción directa entre células bacterianas de especie diferentes, es un capítulo más de las condiciones que regulan la integración de la placa dental. Los resultados de las observaciones de la placa con microscopio electrónico fueron el primer índice de las uniones sin intermediarios entre las células bacterianas cuando se describieron las "mazorcas de maíz", constituidas por *Bacterionepa* y *Streptococcus*. Así se establecieron relaciones entre *A. viscosus* y *A. naeslundii*, *S. Sanguis* y *S. mutis*; acción mediada por receptores de superficie de tipo glucoproteína.

#### IV CONCLUSION.

La Fisiología Celular es el estudio de las funciones y estructura de la célula, y es además una de las bases fundamentales del conocimiento médico-odontológico.

Conocer la estructura y función íntima de la célula, nos permite interpretar y comprender mejor los aspectos normales del organismo humano; así como también establecer un correcto diagnóstico diferencial cuando se presentan alteraciones de carácter patológico.

Sin embargo, a pesar de estas consideraciones, a esta parte de la medicina, se le ha dado muy poca importancia, ya sea como estudiante o como profesional de la odontología.

Es evidente de una manera u otra, que no podrá realizarse un adecuado tratamiento, si desconocemos cuales son los cambios celulares normales y anormales que se presentan cuando la cavidad oral es afectada por determinada enfermedad.

No se debe olvidar que todas las alteraciones recaen directamente y en primera instancia en la célula, y que lo observado clínicamente no es más que la alteración final del funcionamiento celular.

Existe también en nuestro organismo un sistema mediante el cual, se tratan de corregir o eliminar las alteraciones orgánicas. Este es el llamado Sistema Inmunitario; este sistema por medio de los linfocitos B y los linfocitos T se encarga de distinguir lo propio de lo no propio, aunque en determinadas ocasiones llega a reaccionar contra si mismo.

El sistema inmunitario es un avanzado mecanismo de defensa que al desconocer como funciona, nos obliga a caer en constantes y atrofenias durante nuestros tratamientos, y que por el contrario conocerlo, nos permite saber en que momento y de que

manera el organismo necesita de la ayuda externa (fármacos, -- intervenciones quirúrgicas, etc) para repeler o eliminar alguna patología.

Es de hacer notar que el sistema linfocitario esta estrechamente relacionado con la fisiología celular, ya que los linfocitos son células altamente especializadas, y que por lo tanto están sujetas a las funciones estudiadas en el capítulo correspondiente.

Tanto la fisiología celular como los mecanismos inmunológicos los vemos reflejados en un padecimiento bucal muy frecuente, como ya se observó, que es la gingivitis. Padecimiento -- que se presenta tanto en niños, jóvenes y adultos.

Esto nos hace comprender y entender, que la cavidad oral no es independiente, ni funcional, ni patológicamente del organismo, ya que su integridad o sus alteraciones influyen de -- alguna manera al resto del organismo (fiebre reumática, alteraciones gastrointestinales, renales, etc.)

Por lo tanto desconocer la fisiología celular e inmunitaria y las alteraciones que de estas se presentan en la cavidad oral, como en la gingivitis, es actuar de manera arbitraria y poco científica, como conservadores de la salud. Debemos poner mas atención en estos campos de estudio para lograr un mayor -- avance médico-odontológico, en el ejercicio profesional.

## BIBLIOGRAFIA

1. Bellanti, A. Joseph.  
"Inmunología II"  
tr. Dr. Roberto Folch Fabre  
Dr. Alberto Felch y P.  
Ed. Interamericana 2a. Ed. México 1981.
2. Bulbelcco, Eisen Davis. et. al.  
"Tratado de Microbiología"  
Ed. Salvat. 2a. Ed. España 1978.
3. C. Guyten Arthur.  
"Tratado de Fisología"  
Ed. Interamericana. México 1977.
4. Carranza Fermin. A.  
"Periodontología Clínica de Glickman"  
tr. Marina B. González de Grandi.  
Ed. Nueva Editorial Inteamericana, 5a. Ed.  
México 1982.
5. Giese Arthur. C.  
"Fisiología Celular y General"  
tr. Dr. Santiago Sapina Renard.  
Ed. Interamericana. México 1982.
6. Holtzman Eric y Novikoff.  
"Estructura y Dinámica Celular"  
Ed. Interamericana, México 1972.
7. L. Morris Albin.  
"Las Especialidades Odontológicas en  
la Práctica General"  
Ed. Labor. España 1980.
8. L. Robbins Stanley.  
"Patología Estructural y Funcional"  
tr. Alberto Folch y P.  
Homero Velo Treviñi.  
Ed. Interamericana. México 1975.
9. Letonthier Ph.  
"Manuel de Immunología General"  
tr. Dra. Nuria Suesa Noe.  
Ed. Masson. Barcelona 1981
10. P. Stites Daniel. et. al.  
"Inmunología Clínica Básica"  
Ed. Manual Moderno. México 3a. ed. 1982.

11. Rozman Ciril.  
"Medicina Interna II. Ed. Marín  
México 1a. Reim. Rev. 1978.
12. Sell Stewart.  
"Inmunología, Ummunopatología e Inmunidad"  
tr. Q.F.B. Rosario Corsalio. Ed. Harla.  
México 1981.
13. Shuler Saul. et. al.  
"Enfermedad Periodontal"  
tr. Dr. José Luis Garcia M. ED. CECSA.  
México 1978.
14. W. Burnet George.  
"Microbiología Oral y Enfermedades Infecciosas"  
tr. Dr. Roberto Jorge Porter. ED. Panamericana.  
México 1982.
15. W. Ham Arthur.  
"Tratado de Histología".  
tr. Dr. Alberto Folch Fabre y P.  
Dr. Santiago Sapina Renard.  
ED. Nueva Editorial Interamericana  
México 7a. ed. 1978.

#### REVISTAS

Conde González Carlos. Q.F.B. Caries e Inmunidad Oral. 2a.  
Vol. II, No. 3. Infectología pp. 185-193. México 1982.

Odontólogo Moderno. Glándulas Salivales. Abril-Mayo  
pp. 10-11. México 1982.

Urbain Jackes. La Red Inmunitaria. Vol. 4. No. 32. pp. 58-64  
Barcelo 1984.