

David Andón García, Karla Aimee Patiño Santiago y Genaro Patiño López

Linfocitos T: desarrollo, activación y funciones

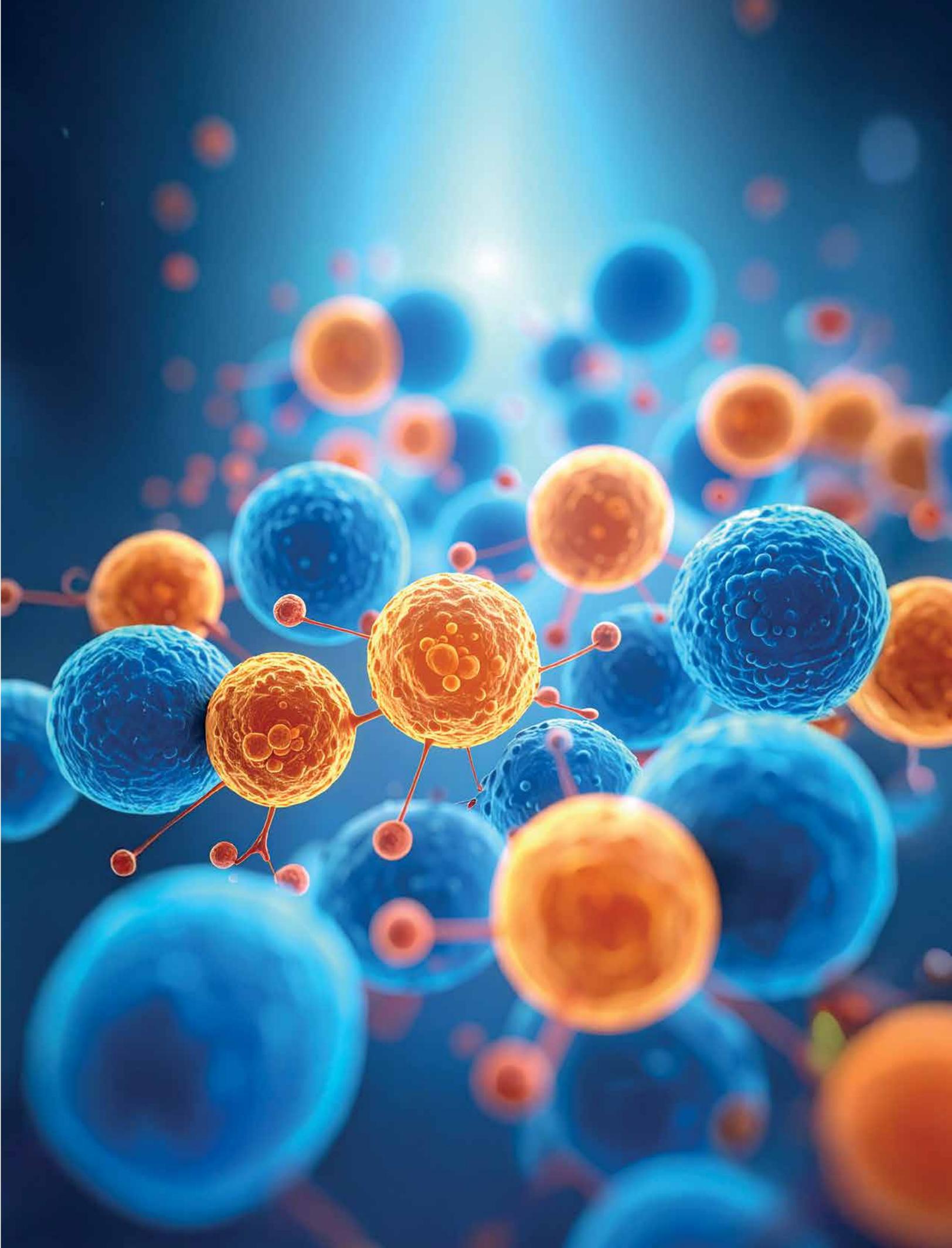
Nuestro sistema de defensa, también conocido como sistema inmune, se divide para su estudio en sistema inmune innato y adaptativo. Este último consta principalmente de linfocitos B y linfocitos T. En este artículo exploraremos algunos detalles de cómo crecen, qué hacen y cuáles son los tipos de linfocitos T.

Introducción

En el cuerpo humano existen mecanismos de defensa que nos protegen, nos mantienen sanos y evitan que enfermemos cuando comemos en la calle, asistimos a un concierto con mucha gente o cuando viajamos en el metro a las horas pico. ¿Te ha pasado que, en ocasiones, cuando estás cerca de personas que tienen gripe o tos, tú no te enfermas, o cuando comes en la calle con amigos ellos enferman y tú no? Eso es, en parte, gracias a tu sistema inmune. Éste se encarga de la defensa contra agentes dañinos que pueden ser ajenos a nuestro organismo (bacterias, hongos, virus) o propios (células cancerosas, células muertas o dañadas). Dependiendo del agente en cuestión, el organismo podrá llevar a cabo dos tipos de respuesta de defensa. La primera es llamada *respuesta inmune innata* y consta de un conjunto de barreras, células y moléculas que actúan contra cualquier agente patógeno reconociendo moléculas muy similares en éstos, como carbohidratos o ácidos nucleicos. Ahora bien, si el agente patógeno logra superar esta respuesta inmune, o anteriormente ya había atacado al organismo, se desarrollará la *respuesta inmune adaptativa*, la cual incluye a unas células llamadas linfocitos, entre los cuales se encuentran los linfocitos B y los linfocitos T. Es de este último tipo del que vamos a hablar aquí con más detalle. La principal característica de los linfocitos T es que cuentan con un receptor específico llamado receptor del linfocito T (TCR, del inglés: *T cell receptor*), el cual va a ser central en la respuesta inmune mediada por linfocitos T.

Desarrollo del linfocito T (selección positiva y negativa)

El linfocito T, como todas las células del sistema inmune, se origina en la médula ósea. Estrictamente hablando, ahí aún no es un linfocito T maduro, pues hace



Reconocimiento (fuerte o no muy fuerte)

Una analogía para explicarlo es pensar que el timocito es el guardia de seguridad de una empresa que debe dejar pasar a quienes presenten la identificación de la empresa (reconoce el MHC), pero evitar la entrada de personas con credencial vencida (reconocimiento fuerte); también permite la entrada a personas con pase de visita (reconocimiento no muy fuerte).

Proteína de superficie

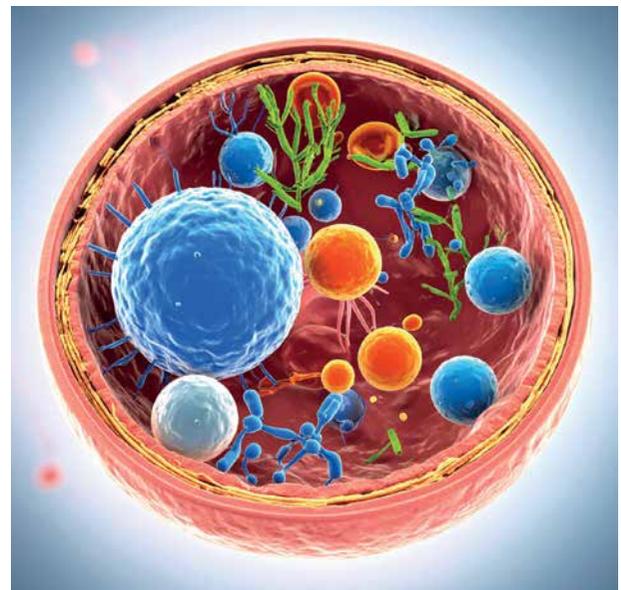
Una proteína de superficie es como una "bandera" o "antena" que está expuesta fuera de la célula. Sirve para que ésta se comuniquen con otras células, para reconocer el medio ambiente que la rodea y para recibir señales del exterior.

falta que atravesase por varios procesos de maduración —que en lenguaje científico se denominan diferenciación— y “educación” en otro órgano, llamado timo, en el cual los aspirantes a linfocitos T reciben el nombre de timocitos. Los precursores de linfocitos T recién llegados al timo se alojan entre la corteza y la médula tímica para comenzar formalmente su maduración. Uno de los primeros eventos para la maduración de los timocitos es que se empiezan a organizar los genes del receptor del linfocito T (TCR) hasta generar una combinación única entre millones de combinaciones posibles para que cada timocito exprese un TCR diferente. Al mismo tiempo, o incluso un poco antes, los timocitos muestran en su membrana unas proteínas llamadas CD4 y CD8 (CD, del inglés: *cluster of differentiation*). Éste es un sistema de nomenclatura que utilizan los inmunólogos para referir, de manera sistemática, a una **proteína** —principalmente **de superficie**— en cualquier parte del mundo, así que, aquí o en China, se alude siempre a la misma proteína cuando decimos CD4 o CD8. Finalmente, en las últimas fases de maduración algunos timocitos dejan de mostrar CD4 o CD8 y se quedan con una sola de estas proteínas, lo cual los vuelve únicos y diferenciables de otras células.

En inmunología y otras ciencias, al conjunto de proteínas presentes —o algunas ausentes— que se pueden detectar en las células se le conoce como fenotipo y esto define a los tipos de células en tu cuerpo. Por ejemplo, a los linfocitos que alcanzan su maduración completa se les conoce como linfocitos T CD4 o T CD8.

Los linfocitos T reconocen fragmentos de proteínas —conocidos como péptidos— sólo cuando son mostrados en la superficie de células presentadoras de antígeno (APC, del inglés: *antigen presenting cell*). Estas células presentadoras ingieren a los agentes dañinos —sean externos o internos—, los matan y rompen a las proteínas para generar péptidos; estos péptidos son mostrados en la superficie unidos a unas moléculas llamadas HLA (del inglés: *human leukocyte antigen*), de las cuales hay dos tipos: la clase 1 (HLA-I) y clase 2 (HLA-II). Este reconocimiento indica el inicio de la respuesta inmune mediada por los linfocitos T.

Durante la diferenciación de los timocitos, el **reconocimiento** de los péptidos mostrados por las células presentadoras del timo resulta en dos procesos, llamados *selección positiva* y *selección negativa*. Como resultado de estos procesos, se mantiene a todos los timocitos que reconocen no muy fuertemente a las moléculas del HLA y se eliminan todos aquellos que no las reconocen o lo hacen muy fuertemente (educación tímica). Con más detalle, encontramos que los timocitos en proceso de maduración tienen una etapa en donde no expresan CD4 ni CD8 (se les conoce como dobles negativos), después expresan tanto CD4 como CD8 (se les conoce como dobles positivos): CD4+CD8+; en esta etapa de dobles positivos ocurre la selección positiva en la corteza tímica, para lo cual los timocitos son expuestos a reconocer el HLA-I o HLA-II que presentan péptidos de moléculas propias, y sólo sobreviven los timocitos que reconocen a las moléculas del HLA y avanzan a ser células CD4+ o CD8+. Posteriormente, ocurre la selección negativa en la médula del timo; ahí los timocitos vuelven a ser expuestos al reconocimiento de HLA-I o HLA-II unido a péptidos propios, y si el timocito reconoce fuertemente dichos péptidos será eliminado; de lo contrario, saldrán del timo como linfocitos T CD4 o CD8 maduros. Este proceso es tan exigente que se calcula que más del 90 % de los timocitos que entran al timo son eliminados en el pro-



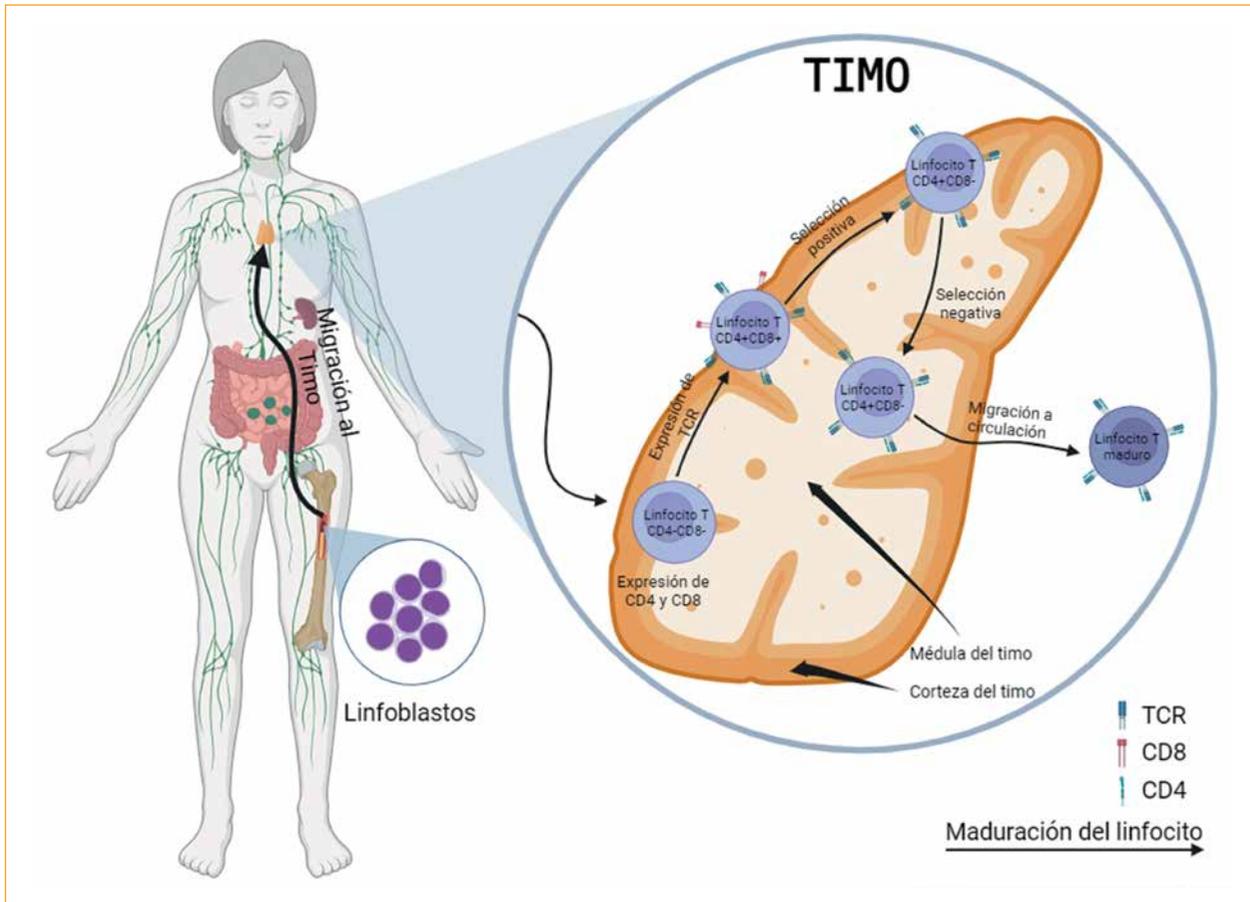


Figura 1. En la imagen se muestra la maduración de linfocitos T en el ser humano, ejemplificada por la salida a circulación de un linfocito T CD4. Imagen creada en BioRender.

ceso de selección (Figura 1). Existe una excepción: algunos timocitos en la selección negativa reconocen el HLA-II fuertemente, pero mediante algunos mecanismos adicionales y con la expresión de una proteína llamada CD25, son rescatados de la muerte y se convierten en linfocitos T reguladores (Treg).

■ Activación de linfocitos T

■ Los linfocitos T maduros salen a la circulación y viven “patrullando” todo el organismo, regresando constantemente a los órganos linfoides secundarios, como el bazo y los ganglios linfáticos. Un ejemplo de los ganglios más conocidos son las amígdalas. Cuando reconocen péptidos presentados por las APC en estos sitios, ocurre lo que conocemos como la activación del linfocito, que representa el inicio de la respuesta inmune mediada por linfocitos T (res-

puesta inmune adaptativa). En la activación de los linfocitos T, el reconocimiento de los péptidos en la membrana de la APC desencadena una serie de eventos dentro de la célula que se conocen como *cascadas de señalización*. En estas cascadas se amplifica la señal recibida y, como resultado, los linfocitos T ejercen sus funciones específicas. Los linfocitos T CD8 también son llamados linfocitos T citotóxicos (CTL, del inglés: *cytotoxic T lymphocyte*), mientras que a los linfocitos T CD4 también se les conoce como linfocitos T cooperadores (Th, del inglés: *T helper*); estos últimos, como resultado de su activación, se van a diferenciar de otros tipos como veremos adelante.

■ Linfocitos T CD8+

■ Los linfocitos T CD8 o T citotóxicos reconocen a células infectadas o células cancerosas e inducen

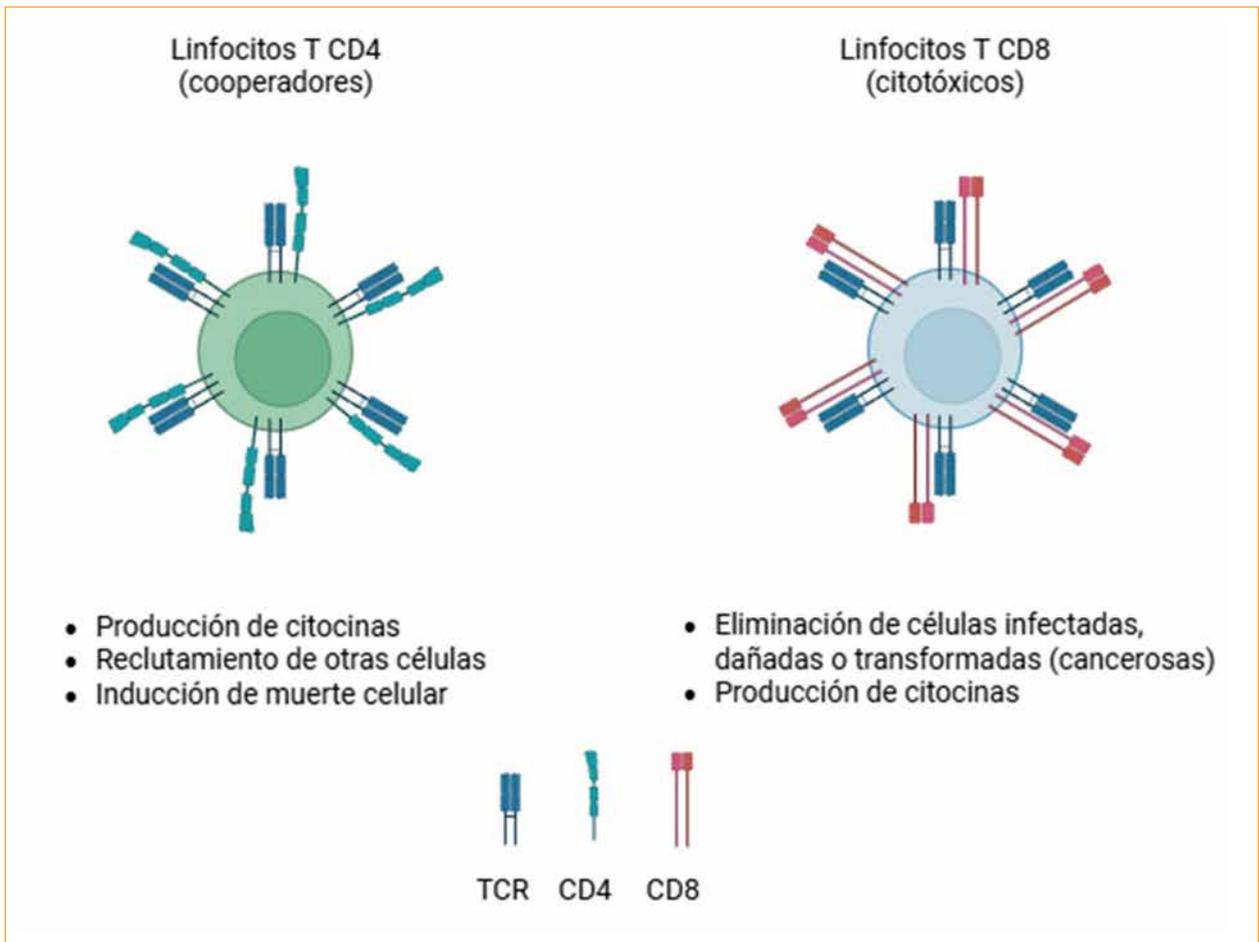


Figura 2. En la figura se muestran los principales tipos de linfocitos T, algunas de sus moléculas características y sus principales funciones. Imagen creada en BioRender.

rápidamente la muerte celular mediante tres mecanismos: expresión de citocinas, interacción con receptores que conducen a muerte y liberación de moléculas que perforan la membrana, resultando en la muerte de la célula infectada o cancerosa (célula blanco).

■ **Linfocitos T CD4+**

■ Los linfocitos T cooperadores participan en la eliminación de la infección a través del reclutamiento de otras células, o favoreciendo o aumentando la fuerza de otras respuestas. Estos linfocitos se clasifican en diferentes tipos denominados linfocitos Th1, Th2, Th17, así definidos por su fenotipo –expresión de moléculas de superficie– y por la producción de citocinas características. Las células Th1 secretan

interferón gamma, que es de gran ayuda contra virus por la activación de células citotóxicas y por la activación de linfocitos T CD8+. Las células Th2 secretan las citocinas IL-4,-5,-13 (interleucinas, por sus siglas: IL) que activan la eliminación de patógenos por anticuerpos y otras células del sistema inmune llamadas eosinófilos. Por otro lado, los linfocitos Th17 secretan IL-17 e IL-22, que participan en la respuesta contra bacterias extracelulares y hongos (Figura 2).

■ **Linfocitos T reguladores**

■ Este tipo de células forman un grupo particular de linfocitos, los TCD4+, cuyo objetivo principal es regular la intensidad de la respuesta inmune para impedir la aparición de enfermedades autoinmunes

y evitar respuestas inmunes exageradas ante los agentes patógenos que pudieran resultar en daño al organismo.

■ **Conclusión**

■ Si bien la respuesta inmune está constituida por todos los mecanismos de defensa de nuestro organismo, aquí hemos hablado de los linfocitos T como un acercamiento para la comprensión de algunos de los mecanismos que utiliza nuestro cuerpo para evitar las infecciones y enfermedades como el cáncer y las denominadas autoinmunes.

David Andón García

Laboratorio de Investigación en Inmunología y Proteómica,
Hospital Infantil de México, Federico Gómez.
davidandongarcia@gmail.com

Karla Aimee Patiño Santiago

Laboratorio de Investigación en Inmunología y Proteómica,
Hospital Infantil de México, Federico Gómez.
aimeesantiago1822@gmail.com

Genaro Patiño López

Laboratorio de Investigación en Inmunología y Proteómica,
Hospital Infantil de México, Federico Gómez.
gpatino@himfg.edu.mx

Referencias específicas

- Nomura, A. e I. Taniuchi (2020), "The role of CD8 downregulation during thymocyte Differentiation", *Trends in Immunology*, 41(11):972-981. Disponible en: <<https://doi.org/10.1016/J.IT.2020.09.006>>, consultado el 6 de agosto de 2025.
- Rock, K. L., E. Reits y J. Neefjes (2016), "Present Yourself! By MHC Class I and MHC Class II Molecules", *Trends in Immunology*, 37(11):724-737. Disponible en: <<https://doi.org/10.1016/j.it.2016.08.010>>, consultado el 6 de agosto de 2025.
- Shah, D. K. (2022), "Desarrollo de la célula T en el timo", trad. de Jesús Gil, *British Society for Immunology* [en línea]. Disponible en: <<https://www.immunology.org/es/public-information/inmunolog%C3%ADAbitesized/immune-development/desarrollo-de-la-celula-t-en-el-timo>>, consultado el 6 de agosto de 2025.
- Zhu, J. y W. E. Paul (2008), "CD4 T Cells: fates, functions, and faults", *Blood*, 112(5):1557-1569. Disponible en: <<https://doi.org/10.1182/BLOOD-2008-05-078154>>, consultado el 6 de agosto de 2025.