

TLOs: Cuando el sistema inmune se asienta en el campo de batalla

David Cabrerizo Granados, Alina Georgiana Ioja

Resumen— Los órganos linfoides terciarios son estructuras que surgen en lugares de inflamación crónica y desaparecen cuando esta señal remite. En este artículo hablaremos sobre su estructura, así como sobre su papel y función en el organismo, con especiales miras hacia las enfermedades inflamatorias crónicas, concretamente el cáncer.

Palabras Claves— TLOs, SLOs, microambiente tumoral.

1. INTRODUCCIÓN

Los órganos linfoides se clasifican generalmente, en órganos linfoides primarios, tales como el timo y la médula ósea, encargados de la producción de linfocitos T y B específicos de receptores, respectivamente; y en órganos linfoides secundarios, tales como los ganglios linfáticos, el bazo y las amígdalas, en los que los linfocitos se expanden debido a la exposición al antígeno, produciendo células T de memoria y células B efectoras, dando como resultado células plasmáticas. No obstante, existe un tercer tipo denominado órgano linfoide terciario, el cual presenta características peculiares [1].

Las estructuras linfoides terciarias, también llamados órganos linfoides terciarios (TLOs), han sido descritos en prácticamente todos los órganos y tejidos del cuerpo. Al contrario de los órganos linfoides primarios y los secundarios (SLOs), los TLOs no aparecen en circunstancias ontogénicas. Éstos pueden aparecer durante el desarrollo postnatal del individuo en aquellas áreas que experimenten situaciones de inflamación crónica, con una amplia activación de la respuesta inmune humoral y celular. [2] Una de sus principales características es la gran plasticidad con la que cuentan, ya que se generan en un contexto inflamatorio, llegando a desaparecer una vez que el foco inflamatorio se extingue. No se desarrollan en localizaciones específicas y comunes entre individuos, [3] y su alta plasticidad junto a su tardía edad, determinan el uso de una terminología precisa para los inmunólogos. [4]

2. ESTRUCTURA DE LOS TLOS

Los TLOs quedan definidos por su estructura, composición celular, expresión de quimioquinas y soporte vascular y estromal, aunque éstas sean características similares a las de los SLOs. Entre sus componentes característicos están [1]:

- Zona de linfocitos T Región de linfocitos B proliferativos. Centro germinal de células dendríticas. Todas éstas son las células clave en los TLOs, capaces de reconocer y atacar a componentes que

puedan poner en riesgo al organismo.

- Los fibroblastos inflamatorios, los cuales presentan un perfil de expresión similar a de los órganos linfoides clásicos. Estos fibroblastos forman una estructura reticular que genera pequeños conductos que sirven de vías para transmitir señales como quimioquinas o antígenos, todas ellas de bajo peso molecular.
- Vasos sanguíneos y linfáticos. Estas estructuras permiten la comunicación del TLO con el resto del organismo. Concretamente, una de las características con las que cuentan es la presencia de gran vénulas endoteliales (HEV), las cuales son propias de tejidos linfoides. Éstas permiten el paso de linfocitos circulantes en la sangre a los TLOs para su posterior activación. Además, los HEVs localizados alrededor de los TLOs sugiere que el microambiente representa una entrada ideal para los linfocitos, un paso crítico para el inicio de la respuesta inmune adaptativa, como se observa en los SLOs.

Los TLOs se suelen desarrollar en tejidos inicialmente no linfoides, asociados a situaciones como infecciones crónicas, rechazo crónico de injertos y órganos trasplantados, enfermedades autoinmunes y multitud de cánceres sólidos. Con respecto a ello, es necesario distinguir dos tipos de TLOs: fisiológicos y patológicos (Fig.1).

En el primer caso, la aparición de éstos está provocada por una exposición antigénica constante en el tiempo. Éstos suelen estar asociados a la mucosa, de ahí su denominación como MALT.

En el segundo caso, aparecen por enfermedades autoinmunes. En ellos el sistema de vías linfáticas es dudoso [4].

3. FUNCIÓN DE LOS TLOS

La principal función de los TLOs a nivel celular se basa en mantener una población de linfocitos a un nivel estructural adecuado para que se pueda llevar a cabo correcta-

mente una respuesta inmune adaptativa en los tejidos afectados. En este sentido, las distintas poblaciones de células mesenquimales activadas juegan un papel muy importante, ya que adquieren características similares a los fibroblastos linfoides en los SLOs. Sin embargo, la maduración de los fibroblastos en TLOs, a diferencia de SLOs, depende potencialmente de distintos factores como el tejido afectado o el microambiente inflamatorio. Además, el nivel de organización no llega a ser tan alto como aquellos regulados en SLOs [5].

Los TLOs presentan un papel en la respuesta inmune similar al de los órganos linfoides secundarios [8]. Sin embargo, sus funciones van a depender de múltiples factores, tales como su localización, el estímulo que los haya generado, la cinética de inflamación y la activación celular producida. Hay casos en los que pueden jugar un papel deletéreo para el transcurso de ciertas enfermedades autoinmunes, como sería el caso de los enfermos de artritis reumatoide. Se piensa que la incapacidad de controlar específicamente la recirculación leucocitaria en los TLOs o la ausencia de gradientes de quimioquinas específicamente regulados en éstos para posicionar óptimamente los linfocitos a nivel estructural, pueden ser factores relevantes que pueden provocar que estos tejidos contribuyan al desarrollo de enfermedades autoinmunes inflamatorias [5].

Sin embargo, en otros casos pueden desempeñar un papel beneficioso, como ocurre en múltiples tipos de cáncer [6].

4. TLO EN TUMORES

La presencia de TLOs se ha detectado en numerosos tipos de tumores sólidos. Dichos TLOs manifiestan una abundante variabilidad en densidad y organización celular, lo cual indica que la naturaleza del microambiente tumoral es crítico para la neogénesis linfoide. [2][7]

Cuando los TLOs aparecen en el contexto de enfermedad neoplásica, pueden localizarse intratumoralmente o peritumoralmente. La localización intratumoral es mucho menos frecuente que la peritumoral, si bien es cierto que su presencia depende, fundamentalmente, del tipo de tumor y el origen del tejido que presenta la transformación neoplásica. La mayor parte de los TLOs suelen presentarse en zonas peritumorales, concretamente en el margen invasivo rodeando el tumor, aunque también se dan en zonas ligeramente más alejadas, pero siempre dentro del área de invasión del tumor [8]. Esto se debe, básicamente, al hecho de que el tumor sólido genera, por regla básica, una cápsula de fibroblastos activos alrededor de la masa tumoral con el fin de protegerla de agentes atacantes y contraproducentes para ella. Por ello, los TLOs tienden a encontrarse en dichas áreas.

La actividad de los TLOs en las áreas tumorales se puede resumir en tres grandes etapas [9]:

1. Reclutaje de linfocitos T y B en los TLOs gracias a la actividad de quimioquinas secretadas por los

TLOs y por el microambiente tumoral.

2. Diferenciación, proliferación y activación de linfocitos T efectores. Activación de linfocitos B en células plasmáticas.
3. Migración de los linfocitos T efectores generados por el TLO con el fin de atacarlos por desgranulación, activación del sistema del complemento y por citotoxicidad mediada por anticuerpos.

Al determinar el contexto inmunológico local, los TLOs pueden intervenir en la modulación de tumores sólidos. [2] Por ejemplo, en casos de cáncer de mama, pulmón o colon, la presencia de estos TLOs se ha vinculado a un pronóstico favorable del paciente. Sin embargo, en otros casos, como en los carcinomas metastásicos renales, su presencia está relacionada con un pronóstico desfavorable. Esta diferencia de actuación ante la actividad neoplásica se debe a que el microambiente tumoral, y con ellos los TLOs, cuentan con numerosas características inmunosupresivas, tales linfocitos T reguladores, macrófagos de tipo M2 o células supresoras mieloides. Por lo tanto, los TLOs pueden actuar como un arma de doble filo, atacando contra el tumor e impidiendo su destrucción, el cual es el equilibrio inmunogénico [9].

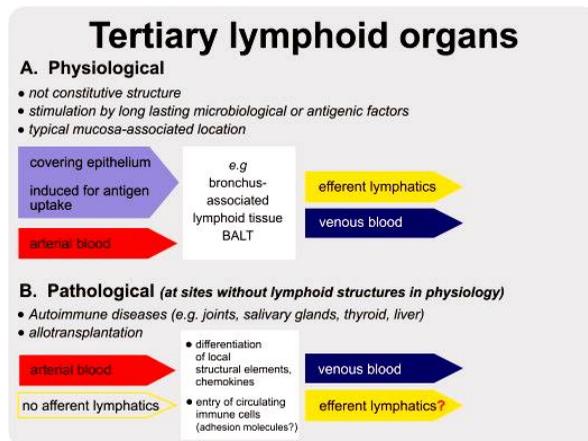


Fig. 1. Órganos linfoides terciarios "fisiológicos" y patológicos". [4]

5. CONCLUSIONES

Tal y como se ha comprobado a lo largo de los últimos años, el Sistema Inmune juega un papel fundamental en nuestra salud, tanto siendo nuestro amigo como enemigo. Es por ello, que su presencia concreta en lugares del organismo donde se desarrollan procesos inflamatorios supone un aspecto a más que tener en cuenta. Por ejemplo, la neogénesis linfoide podría ser objeto de estudio con el fin de incrementar la inmunidad antitumoral en pacientes con cáncer. Además, los TLOs podrían emplearse como biomarcadores para pacientes con cáncer, con el fin de proporcionarles un pronóstico clínico de supervivencia, recaída y metástasis apropiado para cada caso específico. Sólo con la investigación y el análisis

clínico de ellos podremos llegar a estar más cerca de curas a enfermedades complejas y feroces como el cáncer.

REFERENCIAS

- [1] Sharon Stranford, NancyH.Ruddle. *Follicular dendritic cells, conduits, lymphatic vessels, and high endothelial venules in tertiary lymphoid organs: parallels with lymph node stroma*. Front Immunol. 2012 Nov 22; 3:350.
- [2] Goc J, Fridman WH, Sautès-Fridman C, Dieu-Nosjean MC. *Characteristics of tertiary lymphoid structures in primary cancers*. Oncoimmunology. 2013 Dec 1;2(12):e26836. Epub 2013 Oct 22.
- [3] Ruddle NH. *High Endothelial Venules and Lymphatic Vessels in Tertiary Lymphoid Organs: Characteristics, Functions, and Regulation*. Front Immunol. 2016 Nov 9;7:491. eCollection 2016.
- [4] Reinhard Pabst, *Plasticity and heterogeneity of lymphoid organs. What are the criteria to call a lymphoid organ primary, secondary or tertiary?* Department of Functional and Applied Anatomy, Medical School of Hannover, 26 June 2007
- [5] Barone F, Gardner DH, Nayar S, Steinthal N, Buckley CD, Luther SA. *Stromal Fibroblasts in Tertiary Lymphoid Structures: A Novel Target in Chronic Inflammation*. Front Immunol. 2016 Nov 8;7:477. eCollection 2016.
- [6] Myriam LAWAND, PhD. *Structure Lymphoïdes tertiaires et cancer*. Laboratoire "Cancer et Immunité anti-tumorale" UMRS 1138 INSERMO, Centre de Recherche des Cordeliers.
- [7] Sautès-Fridman C, Lawand M, Giraldo NA, Kaplon H, Germain C, Fridman WH, Dieu-Nosjean MC. *Tertiary Lymphoid Structures in Cancers: Prognostic Value, Regulation, and Manipulation for Therapeutic Intervention*. Front Immunol. 2016 Oct 3;7:407. eCollection 2016.
- [8] Hiraoka N, Ino Y, Yamazaki-Itoh R. *Tertiary Lymphoid Organs in Cancer Tissues*. Front Immunol. 2016 Jun 22; 7:244. doi: 10.3389/fimmu.2016.00244. eCollection 2016.
- [9] Dieu-Nosjean MC, Goc J, Giraldo NA, Sautès-Fridman C, Fridman WH. *Tertiary lymphoid structures in cancer and beyond*. Trends Immunol. 2014 Nov; 35(11):571-80.



David Cabrerizo Granados, estudiante predoctoral en el Instituto de Investigación del Hospital del Mar en el Grupo de Transición Epitelio-Mesenquimal y Progresión Tumoral.

Alina Georgiana Ioja, estudiante del 4º curso del Grado de Biotecnología en la Universidad Pablo de Olavide.

Como coautores, nos complace mencionar a **Alejandro Belmonte Fernández**, estudiante del Master de Investigación Biomédica en la Universidad de Sevilla y a **Daniel Jesús García García**, estudiante del 4º curso del Grado de Biotecnología en la Universidad Pablo de Olavide. Becario de colaboración en el Departamento de Anatomía, Fisiología y Biología Celular en el CABD.