

SISTEMA INMUNITARIO ASOCIADO AL INTESTINO EN LA CABRA: DISTRIBUCIÓN Y EVOLUCIÓN DE LAS POBLACIONES LINFOCITARIAS

Intestinal-associate immune system in goat: distribution and development of lymphocyte populations

Seva J., Pallarés F.J., Gómez M.A., Bernabé A., Navarro J.A.

Dirección de los autores/address of authors: Dr. J. Seva. U.D. Histología y Anatomía Patológica. Facultad de Veterinaria. Universidad de Murcia. Apto 4021. MURCIA.

RESUMEN

En el presente artículo se revisa la distribución y evolución de las diferentes poblaciones linfocitarias presentes en el sistema inmunitario asociado al intestino en la cabra, que incluye a nódulos linfáticos mesentéricos, placas de Peyer yeyunales e ileocecales y tejido linfoide difuso y nodular de la mucosa.

SUMMARY

The present article is a review about the distribution and evolution of different lymphocyte populations in the intestinal-associate immune system in goats, which include mesenteric lymph nodes, jejunal and ileocaecal Peyer's patches and diffuse and nodular intestinal lymphoid tissue.

INTRODUCCIÓN

El sistema inmunitario en pequeños rumiantes está integrado por diferentes órganos linfoides, que se dividen en primarios y secundarios (WEISS, 1972; KUBY, 1992), pero mientras que en la mayoría de los mamíferos los órganos linfoides primarios son timo y médula ósea, en pequeños ruminantes algunos autores incluyen las placas de Peyer (LANDSVERK *et al.* 1991). Los órganos

linfoides primarios son de origen ectoendodérmico y constituyen el lugar más importante de linfopoyesis. El órgano primario de linfocitos T es en todas las especies el timo, mientras que el de linfocitos B es la médula ósea, la bolsa de Fabricio en las aves, y las placas de Peyer en rumiantes. Los linfocitos B y T migran y colonizan con posterioridad los órganos linfoides secundarios (VAN EWIJK, 1991; LANDSVERK *et al.*, 1991; ABERNETHY y HAY, 1992). Los órganos linfoides secundarios

se originan más tarde que los primarios a partir del mesodermo, persisten durante toda la vida del animal e incluyen nódulos linfáticos, bazo y tejido linfoide asociado a las mucosas. En los órganos secundarios los linfocitos interactúan entre sí y con los antígenos (Ag), extendiendo la respuesta inmunitaria (TIZARD, 1995).

Los linfocitos (y otros leucocitos) expresan gran número de moléculas diferentes sobre su superficie, que son denominadas marcadores o Ag de diferenciación, necesarias en el reconocimiento de las distintas poblaciones celulares. El sistema de nomenclatura para denominar a estas moléculas es el de Ag CD (cluster of differentiation). La aplicación de técnicas con utilización de anticuerpos monoclonales (AcMo) produjo un rápido progreso en la definición y caracterización de los Ag de diferenciación leucocitarios en numerosas especies. En los últimos años se ha producido un gran número de AcMo específicos frente a Ag de diferenciación bovinos y ovinos, algunos de los cuales han sido probados, reaccionando frente a linfocitos de sangre periférica y de secciones de órganos linfoides en congelación en cabra (NAVARRO *et al.*, 1996; SEVA *et al.*, 1998; PALLARÉS *et al.*, 1999). Estos estudios han permitido reconocer las diferentes poblaciones linfocitarias del sistema linfoide caprino, compuesto por linfocitos B y T.

Los linfocitos B son los responsables de la respuesta inmunitaria humoral, origen de las células plasmáticas que son capaces de producir Ac dirigidos frente a Ag específicos, aunque frente a determinados Ag las células B necesitan la ayuda de células T para que se produzca una respuesta frente a ellos (SZAKAL *et al.*, 1989). Los linfocitos B maduros expresan Ig en su superficie, aunque son mayoritariamente IgM⁺ e IgD⁺ pueden apare-

cer en menores proporciones células IgG⁺ e IgE⁺ (VENKITARAMAN *et al.*, 1991), observándose además en mucosas y placas de Peyer una proporción elevada de células IgA⁺ (BRANDTZAEG y KORSRUD, 1984; HOGENESCH y FELSBURG, 1992). Los linfocitos T son los responsables de la respuesta inmunitaria celular, reaccionan específicamente contra virus y desempeñan un papel auxiliar fundamental en la respuesta frente a infecciones bacterianas (MARRACK y KAPLER, 1986). Se clasifican en dos grandes grupos según que las cadenas heterodímeras de su receptor de células T (TCR) en la superficie de membrana sean a/b (TCR-2) o g/d (TCR-1) (MACKAY *et al.*, 1987; HEIN y MACKAY, 1991). Los linfocitos T a/b presentan en su superficie el receptor CD2, molécula que ha sido identificada mediante AcMo en rumiantes (MACKAY *et al.*, 1987; BALDWIN *et al.*, 1988). Los linfocitos T a/b pueden ser de diferente clase, según expresen el marcador de superficie CD4 o CD8. El porcentaje de células mononucleares de sangre periférica que expresan el receptor CD4 es el 15-35% en bovino (EMERY *et al.*, 1988) y el 25-40% en ovino (HOPKINS, 1991). Se han descrito dos poblaciones distintas de células T CD4 o cooperadores (T helper -Th-), Th1 y Th2 (MOSMANN *et al.*, 1986; ROMAGNINI *et al.*, 1991). Las primeras producen IL-2 y g-IFN, que activan las funciones efectoras citotóxicas de las células T y multiplican la capacidad fagocítica de los macrófagos respectivamente. Son capaces de responder de manera óptima al Ag presentado por macrófagos y desarrollan un importante papel en la vigilancia inmunológica frente a patógenos intracelulares (MOSMANN y COFFMAN, 1989). La subpoblación Th2 produce IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 e IL-13 que están implicadas en la activación de las células B y

por lo tanto en la inmunidad humoral (MOSMANN *et al.*, 1986). El receptor de superficie CD8 se presenta en las células mononucleares de sangre periférica en menor proporción que el receptor CD4 (EMERY *et al.*, 1988). Los linfocitos CD8⁺ constituyen en bovino el 14-19% y en ovino el 17% de las células mononucleares de sangre (MACHOGH y SOPP, 1991). El marcador de superficie CD8 lo presentan las células T que tienen funciones citotóxicas y supresoras (BIERER *et al.*, 1989). El receptor de las células T g/d (TCR-1) en rumiantes constituye una gran subpoblación dentro de las células T, circulan continuamente entre la sangre, tejidos linfoides, epitelio y linfa. El sistema linfoide de ovejas, terneros y cerdos presenta gran número de células T g/d en contraste con el sistema linfoide humano y de ratón. Su función parece estar relacionada con la protección de superficies epiteliales, presentando un importante papel en la regulación del sistema inmunitario (HEIN y MACKAY, 1991).

La distribución y evolución de las distintas poblaciones linfocitarias en cabra no afecta por igual a todos los compartimentos de los órganos linfoides asociados al intestino, así en la presente revisión intentamos mostrar la presencia y evolución de las mismas en nódulos linfáticos mesentéricos, placas de Peyer y mucosa intestinal. El conocimiento de la composición del sistema inmunitario caprino asociado al intestino es importante para futuros estudios inmunopatológicos de determinadas enfermedades intestinales que afectan a pequeños rumiantes.

NÓDULOS LINFÁTICOS MESENTÉRICOS

La diferente distribución y propiedades funcionales de las poblaciones de células

linfoides de los nódulos linfáticos mesentéricos y del resto del organismo se debe a la existencia de una circulación linfoide independiente intestinal (REYNOLDS *et al.*, 1988; DOBRZANSKI y YANG, 1991).

Durante el primer mes de vida, en nódulos linfáticos de cabra, sólo aparecen folículos primarios en la zona cortical, que están ocupados fundamentalmente por células B IgM⁺ y algunos linfocitos T CD2⁺ CD4⁺ (*figura 1*) (SEVA *et al.*, 1998). Los linfocitos B son células maduras que aun no han entrado en contacto con los Ag (ABNEY *et al.*, 1978) y proceden de los órganos primarios productores de células B que llegan a través de las vénulas post-capilares de paracorteza para colonizar los territorios foliculares (ABERNETHY y HAY, 1992). A partir del mes aparecen folículos linfoides secundarios que aumentan en número y tamaño con la edad (SEVA *et al.*, 1998). Los folículos secundarios presentan aspecto heterogéneo, distinguiéndose un centro germinativo y una corona externa. El centro germinativo presenta dos zonas: una oscura, localizada en el polo opuesto a la cápsula, formada por centoblastos Ig⁻ que se encuentran en división y otra zona clara, de mayor amplitud, donde no hay división celular, que en su parte basal presenta centocitos Ig⁺. La mayoría de ellos son positivos al utilizar marcadores tanto frente a IgM (*figura 2*) como IgA e IgG (PALLARÉS *et al.*, 1999), debido probablemente a la existencia de abundantes reacciones cruzadas entre los diferentes marcadores, aunque en otras especies predominan las células IgM⁺ e IgD⁺ (FEND *et al.*, 1991; KROESE *et al.*, 1992). La corona está densamente poblada por linfocitos pequeños que son fundamentalmente IgM⁺ (*figura 2*), aunque también aparecen IgD⁺ (KROESE *et al.*, 1992; PALLARÉS *et al.*, 1999). En los folículos linfoides aparecen al-

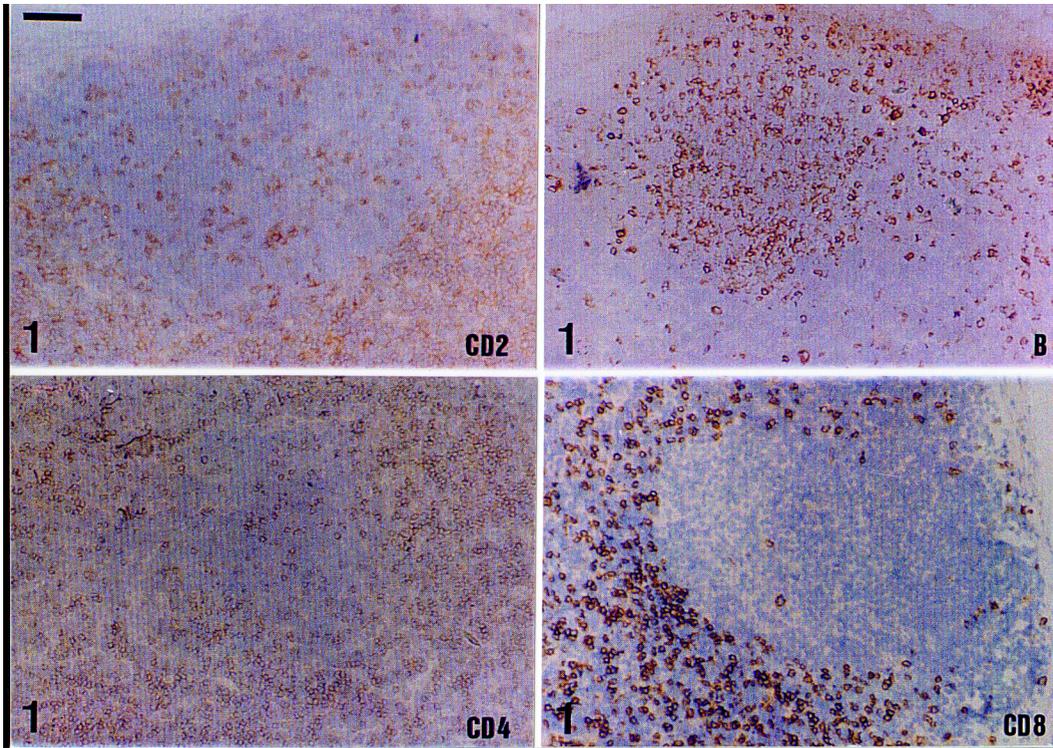


Figura 1. Corteza de nódulos linfáticos mesentéricos de cabras de una semana inmunoteñidos para linfocitos T CD2, B (IgM), T CD4 y T CD8. Los folículos linfoides primarios se encuentran ocupados fundamentalmente por células IgM⁺, las células T CD2⁺ que aparecen son exclusivamente T CD4⁺. El área interfolicular se encuentra ocupada fundamentalmente por linfocitos T CD2⁺, pudiendo ser T CD4⁺ y T CD8⁺, las células IgM⁺ son escasas. Barra= 50 mm.

gunas células T que son fundamentalmente T CD2⁺ CD4⁺, son más numerosas en los folículos secundarios, tanto en corona como en centro (*figura 2*), lo que indica un aumento en las funciones cooperadoras de los linfocitos T sobre los B en los folículos secundarios (NAVARRO *et al.*, 1996; SEVA *et al.*, 1998). Además en el centro geminativo y corona se presentan algunos macrófagos y un denso entramado de células dendríticas foliculares, responsables de la presentación antigénica

(SAKO *et al.*, 1986; TEW *et al.*, 1990; KROESE *et al.*, 1991).

Desde la semana de vida el área interfolicular está compuesta fundamentalmente por células T CD2⁺ y constituye junto a la paracorteza, el área T de los nódulos linfáticos, al igual que en otras especies (VAN EWIJK, 1989). Los linfocitos T CD4⁺ aparecen en mayores proporciones que los T CD8⁺ (*figura 2*) por lo que la ratio CD4/CD8 es mayor de uno. Se han encontrado escasas células B en

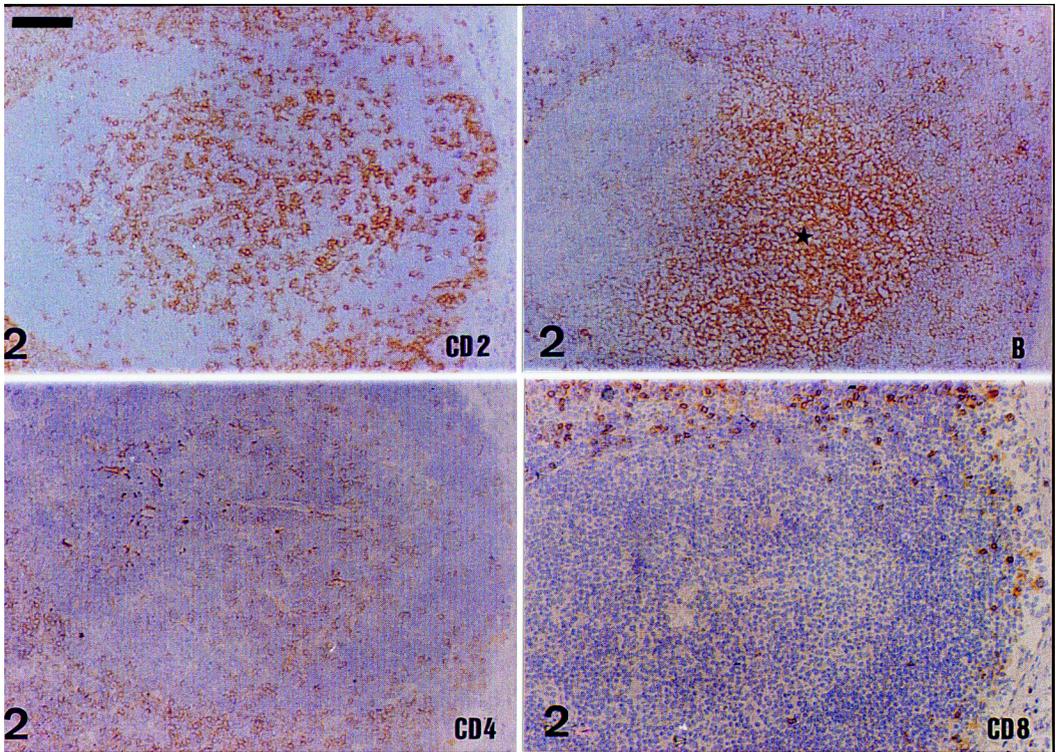


Figura 2. Corteza de nódulos linfáticos mesentéricos de cabras de 7 meses inmunoteñidos para linfocitos T CD2⁺, B (IgM), T CD4⁺ y T CD8⁺. Los folículos linfoides secundarios presentan linfocitos T CD2⁺, que aparecen diseminados en el centro germinativo y corona y son fundamentalmente T CD4⁺, aunque la población predominante es de células IgM⁺, ocupando principalmente la zona clara (H). El área interfolicular se encuentra ocupada principalmente por linfocitos T CD2⁺, pudiendo ser T CD4⁺ y T CD8⁺, las células IgM⁺ son escasas. Barra= 50 mm.

todas las edades, éstas son fundamentalmente IgM⁺ y aparecen aisladas o en pequeños grupos (figura 2) (SEVA *et al.*, 1998; PALLARES *et al.*, 1999).

En los animales de 1 a 3 meses las células T CD2⁺ son abundantes en la paracorteza, aunque en menor número que en el área interfolicular, siendo más numerosos los linfocitos T CD4⁺ que los T CD8⁺. A los 7 meses de edad se produce un aumento de la

población T CD2⁺ que se corresponde fundamentalmente con un incremento en la subpoblación T CD4⁺ (SEVA *et al.*, 1998), el cual indicaría una mayor interacción entre estas células y los Ag del intestino que recirculan por los vasos para llegar a la zona de vénulas post-capilares (ABERNETHY y HAY, 1992). Las células B, al igual que en el área interfolicular, son escasas y fundamentalmen-

te IgM⁺, su número disminuye ligeramente con la edad (PALLARÉS *et al.*, 1999).

En médula, desde el nacimiento, se observan células T CD2⁺ en moderado número agrupadas o aisladas en los cordones y aisladas en los senos, existiendo una mayor proporción de linfocitos T CD8⁺ que T CD4⁺, por lo que la ratio CD4/CD8 es menor de uno (SEVA *et al.*, 1998). El número de linfocitos B IgM⁺, también moderado, aumenta ligeramente con la edad, se encuentran aisladas en los senos o agrupadas en los cordones medulares (SEVA *et al.*, 1998; PALLARÉS *et al.*, 1999). La baja proporción de células T y B en médula indica su escasa relevancia en el desarrollo de la respuesta humoral y celular, constituyendo un territorio de paso para estas poblaciones linfocitarias.

Las células T g/d representan un población escasa en todos los compartimentos de los nódulos linfáticos de cabra desde el nacimiento (SEVA *et al.*, 1998).

PLACAS DE PEYER

Según su localización se han clasificado como placas de Peyer yeyunales e ileales o ileocecales que se diferencian en su morfología, función y poblaciones celulares existentes (LARSEN y LANDSVERK, 1986; HOGENESCH y FELSBURG, 1992). La distribución y evolución de las distintas poblaciones celulares desde la semana de vida revela que la respuesta inmunitaria en placas de Peyer yeyunales e ileocecales de cabra es antígeno dependiente, pudiendo considerarse ambas placas de Peyer como órganos linfoides secundarios desde el nacimiento, al igual que en rata y ratón (CRAING y CEBRA, 1971; HUSBANDS y GOWANS, 1978; SEVA *et al.*, 1997-98). Sin embargo algunos autores consi-

deran a las placas de Peyer ileales de rumiantes como órgano linfoide primario (GERBER *et al.*, 1986; LARSEN y LANDSVERK, 1986; PARSONS *et al.*, 1989), con un importante papel en el desarrollo de células B (MIYASAKA y MORRIS, 1988).

En ambas placas de Peyer de cabra los centros germinativos de los folículos están ocupados desde el nacimiento fundamentalmente por linfocitos IgM⁺ (*figura 3*) e Ig G⁺ y en menor medida IgA⁺ (SEVA *et al.*, 1997-98; PALLARÉS *et al.*, 1999), a diferencia de las observaciones de HOGENESCH y FELSBURG (1992), para quienes las placas de Peyer ileocecales contienen mayor número de células IgM⁺ que las placas de Peyer yeyunales, donde según MIYASAKA *et al.* (1984) predominan las células IgA⁺. Tanto en centros germinativos como en corona aparecen algunos linfocitos T CD2⁺CD4⁺ (*figura 3*) que aumentan con la edad, particularmente en placas de Peyer ileocecales (SEVA *et al.*, 1997-98). La presencia de células T CD2⁺CD4⁺ en los centros germinativos de los folículos desde la semana de vida es indicativo de la existencia de una linfopoyesis antígeno dependiente, en respuesta a los Ag que penetran vía digestiva, que se hace más evidente a partir del mes, al igual que en otros órganos linfoides secundarios (BIANCHI *et al.*, 1992).

En corona, cúpula y área interfolicular de placas de Peyer de los animales de una semana de vida, los linfocitos B son escasos, sobre todo en las yeyunales y se encuentran distribuidos de forma aislada, predominan los IgM⁺ sobre IgG⁺ e IgA⁺, apareciendo estos últimos en mayor proporción en áreas interfoliculares (PALLARÉS *et al.*, 1999). El menor número de células B, sobre todo en corona, de placas de Peyer yeyunales indicaría que la respuesta inmunitaria Ag específica se inicia con anterioridad en las placas de Peyer

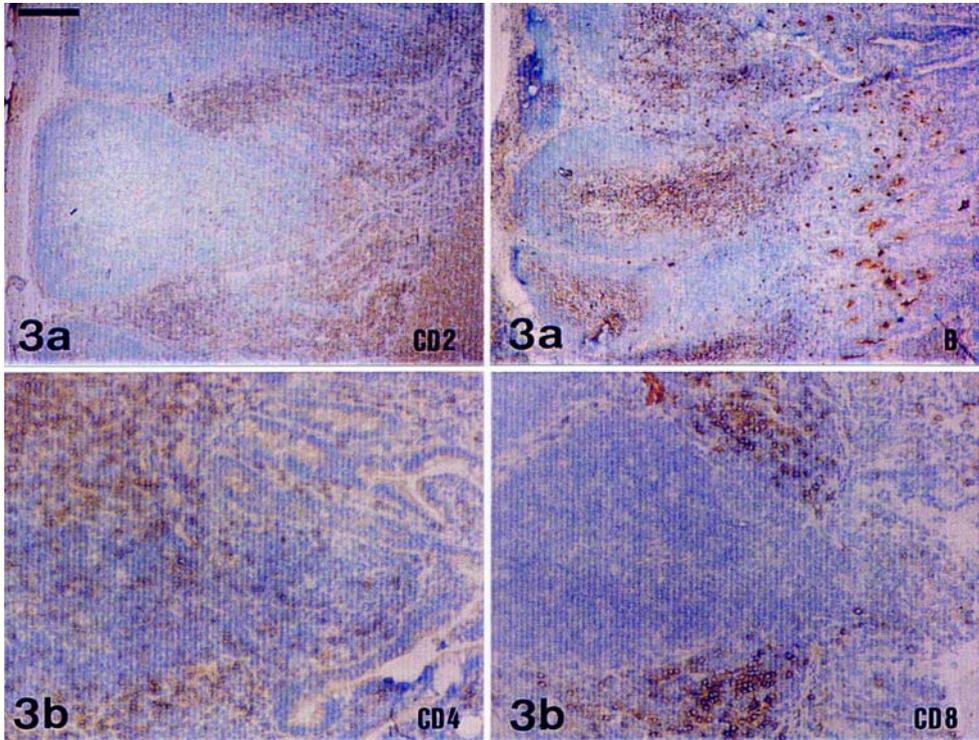


Figura 3. (a). Placas de Peyer yeyunales de cabras de 3 meses inmunoteñidas para linfocitos T CD2 y B (IgM). Los linfocitos T CD2⁺ son poco numerosos en los folículos y cúpula, los linfocitos IgM⁺ ocupan la totalidad del centro de los folículos, aparecen dispersos en cúpula y son escasos en áreas interfolliculares. (b). Placas de Peyer ileocecales de cabras de 3 meses inmunoteñidas para linfocitos T CD4 y T CD8. Los linfocitos T CD4⁺ aparecen en los folículos, cúpula y áreas interfolliculares, mientras que los linfocitos T CD8⁺ sólo se observan en cúpula y áreas interfolliculares. Barra= 100 mm.

ileocecales (SEVA *et al.*, 1997-98), ya que las células B tras la estimulación antigénica de los centros germinativos pasan a ser células de memoria y salen de estos hacia corona, cúpula y áreas interfolliculares, para dirigirse posteriormente a otros territorios orgánicos, formando parte del reservorio circulante del organismo integrado por diferentes órganos linfoides secundarios (ABERNETHY y HAY, 1992). A

partir del mes de vida el número de células IgM⁺ se incrementa en corona, cúpula y área interfollicular de placas de Peyer yeyunales, siendo similar al de las ileocecales en animales de 7 meses (*figura 3*), lo que indicaría una función similar en ambas placas de Peyer, existiendo una linfopoyesis más acentuada que en animales jóvenes como describen PARSONS *et al.* (1989).

La elevada presencia de células T CD2⁺ en las áreas interfoliculares las convierte en las áreas T de las placas de Peyer, apareciendo los linfocitos CD4⁺ siempre en mayor proporción que los CD8⁺ (*figura 3*) por lo que la ratio CD4/CD8 es mayor de uno, como ocurre en otros órganos linfoides (VAN EWIK, 1989; BIANCHI *et al.*, 1992). Estas poblaciones linfoides junto a la elevada presencia de células MHC II⁺, indicarían que éste sería un importante lugar de interacción entre células presentadoras de antígenos, linfocitos T CD4⁺ y antígenos que llegan vía intestinal, adquiriendo un papel fundamental en la respuesta inmunitaria de tipo celular (SEVA *et al.*, 1997-98).

En la cúpula de ambas placas de Peyer los linfocitos T CD2⁺ son abundantes en los animales de una semana de vida, pero disminuyen de forma acentuada al mes, para mantenerse de manera constante hasta los 7 meses. En los animales de una semana el número de linfocitos T CD4⁺ es ligeramente superior al de T CD8⁺, ambas subpoblaciones disminuyen al mes, disminución que es más acentuada en la subpoblación de linfocitos T CD8⁺, por lo que la ratio CD4/CD8 aumenta (SEVA *et al.*, 1997-98). La disminución de células T con la edad en la cúpula se debe fundamentalmente al descenso en el número de linfocitos T CD8⁺, a partir de la primera semana de vida. Al situarse este área próxima a la luz intestinal y entrar rápidamente en contacto con los antígenos que llegan vía digestiva, podría ser el lugar donde los linfocitos T CD8⁺ actuarían inhibiendo la respuesta inmunitaria frente a los Ag, ya que se le ha atribuido a esta subpoblación un papel preponderante en el desarrollo de los fenómenos de tolerancia inmunitaria (BRANDTZAEG *et al.*, 1989; DOE, 1989), que tendrían una mayor relevancia

en las primeras etapas de la vida del animal.

Los linfocitos T g/d son muy escasos en las placas de Peyer de todos los animales estudiados y sólo se observan células aisladas en cúpula y áreas interfoliculares. No existen diferencias entre ambas placas de Peyer en contraposición a la observaciones de PARSONS *et al.* (1989) en bovino para quienes este tipo celular, es más abundante en placas de Peyer yeyunales.

MUCOSA INTESTINAL

La mucosa intestinal constituye el soporte físico, metabólico e inmunológico de la pared intestinal y es la primera barrera defensiva frente a los Ag que se introducen vía digestiva (BIANCHI *et al.*, 1992). En ella, aparecen diferentes poblaciones de células linfoides, que aparecen de forma difusa o nodular y donde el tipo y número depende de la especie, edad, región de intestino y genotipo (LILLEHOJ y CHUNG, 1992).

En la cabra se observa que la subpoblación T CD2⁺ es la que predomina (*figura 4*) y la que demuestra mayores cambios con la edad en las diferentes zonas de la mucosa intestinal. A la semana de vida los linfocitos T CD2⁺ son más abundantes en intestino delgado que en intestino grueso y aparecen en mayor proporción en la región de la vellosidad que de las criptas. La mayoría de las células linfoides aparecen aisladas en la lámina propia y ocasionalmente entre las células epiteliales, siendo los linfocitos T CD8⁺ más abundantes que los T CD4⁺ (NAVARRO *et al.*, 1997). Durante el primer mes de vida se produce un aumento de la población T CD2⁺, incremento que es mayor en la región de la vellosidad del intestino delgado que en la re-

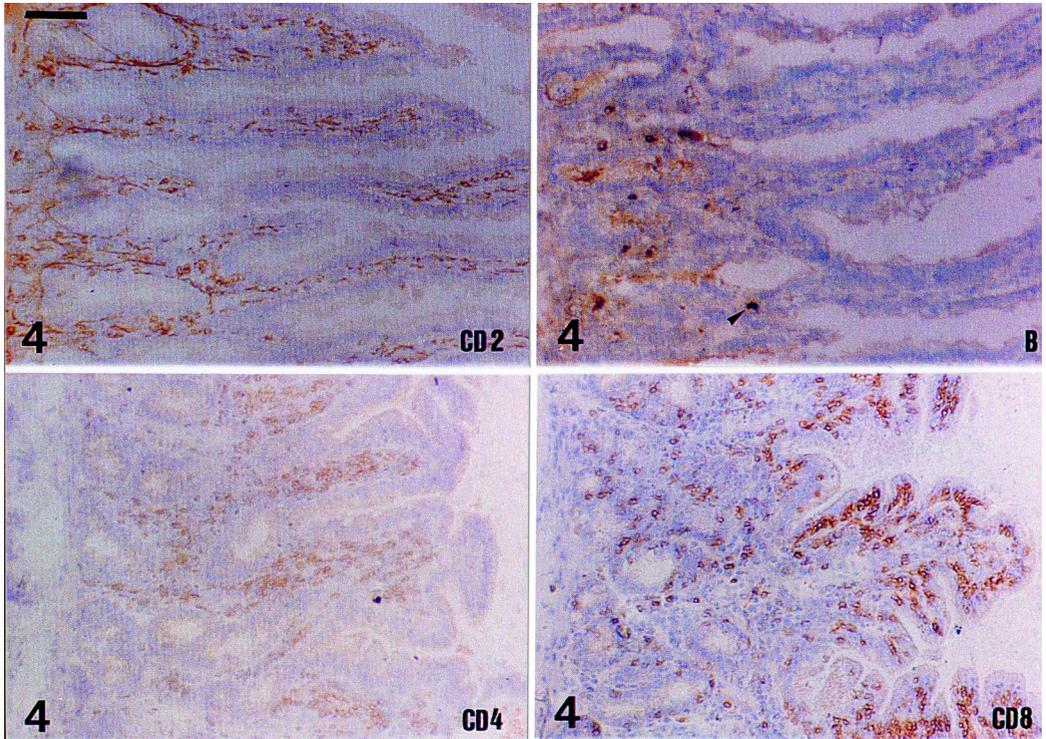


Figura 4. Intestino delgado de cabras de 3 meses inmunoteñido para linfocitos T CD2, B (IgM), T CD4 y T CD8. Los linfocitos T CD2⁺ se disponen en la lámina propia agrupándose en el centro de las vellosidades intestinales y entre las glándulas. Los linfocitos IgM⁺ en escaso número se sitúan preferentemente en la lámina propia entre las glándulas y sólo ocasionalmente en las vellosidades. Frecuentemente se observan células con reacción citoplasmática (Û). Los linfocitos T CD4⁺ aparecen agrupándose en el centro de las vellosidades intestinales y entre las glándulas. Los linfocitos T CD8⁺ aparecen en posición intraepitelial y algunos diseminados en lámina propia y bajo el epitelio. Barra= 50 mm.

gión de la cripta y del intestino grueso. Los linfocitos aparecen aislados o formando grupos en la lámina propia, que en los animales de tres meses producen frecuentemente el engrosamiento de las vellosidades intestinales y ocasionalmente de la lámina propia entre las vellosidades, produciéndose un aumento de la población CD2⁺ en la localización intraepitelial

(NAVARRO *et al.*, 1997). El mayor incremento de la subpoblación T CD2⁺ durante el primer mes de vida, al igual que describe en cerdo BIANCHI *et al.* (1992), sugiere, que es en este periodo donde hay una mayor interacción con los Ag de origen digestivo, de esta forma, se destaca que las variaciones en el número de linfocitos pueden estar influenciadas por la ex-

posición a Ag del medio (LILLEHOJ Y CHUNG, 1992).

El aumento de los linfocitos T CD2⁺ que se produce en intestino corresponde fundamentalmente a un aumento en la población CD4⁺ durante los tres primeros meses de vida, mientras que a partir de aquí y hasta los 7 meses el mayor aumento se debe a la población T CD8⁺. En todos los animales los linfocitos T CD4⁺ se localizan en la lámina propia, en el centro de la vellosidad (*figura 4*), con tendencia a agruparse con la edad. Durante el primer mes de vida la mayoría de los linfocitos T CD8⁺ aparecen en las vellosidades y por debajo del epitelio. Es a partir de los 3 meses cuando empiezan a observarse localizados intraepitelialmente, donde son muy numerosos a los 7 meses (*figura 4*), quedando algunos entre los grupos de linfocitos T CD4⁺ de la lámina propia (NAVARRO *et al.*, 1997). La diferente distribución de ambas poblaciones T CD4⁺ y T CD8⁺ demuestra una especialización regional marcada de los mecanismos de inmunidad celular (BOLL *et al.*, 1995). La presencia de linfocitos T CD4⁺ en la lámina propia de cabra, como ha sido descrita en otras especies (BRANDTZAEG *et al.*, 1988), proporciona un potencial local y directo en el reconocimiento de Ag en asociación a células presentadoras de Ag MHC II que también aumentan al hacerlo la población T CD4⁺ (NAVARRO *et al.*, 1997). La población T CD8⁺ en los primeros momentos se localiza en lámina propia, periféricamente a los linfocitos T CD4⁺, bajo el epitelio y entre las células epiteliales como en ratón (ERNST *et al.*, 1986), cerdo (BIANCHI *et al.*, 1992) y terneros (WATERS, 1995), aunque al aumentar la edad en la cabra constituyen una población importante de linfocitos intraepiteliales (NAVARRO *et al.*, 1997).

Las células B son escasas en mucosa intestinal desde el nacimiento, predominando en lámina propia las células con IgA de superficie frente a las que presentan IgM e IgG. Además de estas células B, son abundantes las células plasmáticas que se caracterizan por presentar inmunorreacción intracitoplasmática, predominando igualmente las células productoras de IgA sobre las de IgM e IgG (BIANCHI *et al.*, 1992; BACHMANN *et al.*, 1994; PALLARÉS *et al.*, 1999), ya que a este nivel la respuesta inmunitaria humoral depende de la producción local y del transporte selectivo de las IgA (BRANDTZAEG *et al.*, 1988), lo que explicaría el que tanto las células B como las células plasmáticas se localicen preferentemente en la región de la cripta de la lámina propia (*figura 4*) (NAVARRO *et al.*, 1997; PALLARÉS *et al.*, 1999).

Los linfocitos T g/d han sido descritos como una importante población del epitelio intestinal en bovino (WATERS *et al.*, 1995), oveja (MACKAY *et al.*, 1991) y aves (BUCY *et al.*, 1988). En cabra representan una población que aparece en proporciones escasas, localizada entre las células epiteliales o en la lámina propia en todas las edades, diferencias que podrían explicarse por la existencia de distintas subpoblaciones T g/d, siendo necesaria la utilización de otros AcMo para su identificación (NAVARRO *et al.*, 1996).

Al igual que se describe en otras especies, en la cabra se observan folículos linfoides aislados a lo largo del intestino (LIEBLER *et al.*, 1988; CROUSE *et al.*, 1989; KOLBJORNSEN *et al.*, 1994), aunque localizados preferentemente en la lámina propia del intestino grueso y a partir de los 3 meses de edad. Presentan características similares a un folículo linfoide primario, ya que carecen de corona así como de un centro germinativo con zonas diferenciadas. La constitución de sus dis-

tintas subpoblaciones, que se caracteriza por un predominio de células B, algunas T CD4⁺ y escasas T CD8⁺ (figura 5) (SEVA, 1996), coincide con las observaciones de KOLBJORNSSEN *et al.* (1994), y hace suponer que actúen como órganos linfoides que pueden desarrollar una respuesta inmunitaria Ag-dependiente. El que se hayan observado relativamente tarde en el desarrollo del animal,

unido a sus características morfológicas y poblaciones celulares existentes, indicarían que son folículos desarrollados en vida del animal para responder frente a Ag determinados procedentes del exterior, no constituyendo estructuras que forman parte del tracto intestinal de la cabra de una forma constante desde el nacimiento (SEVA, 1996).

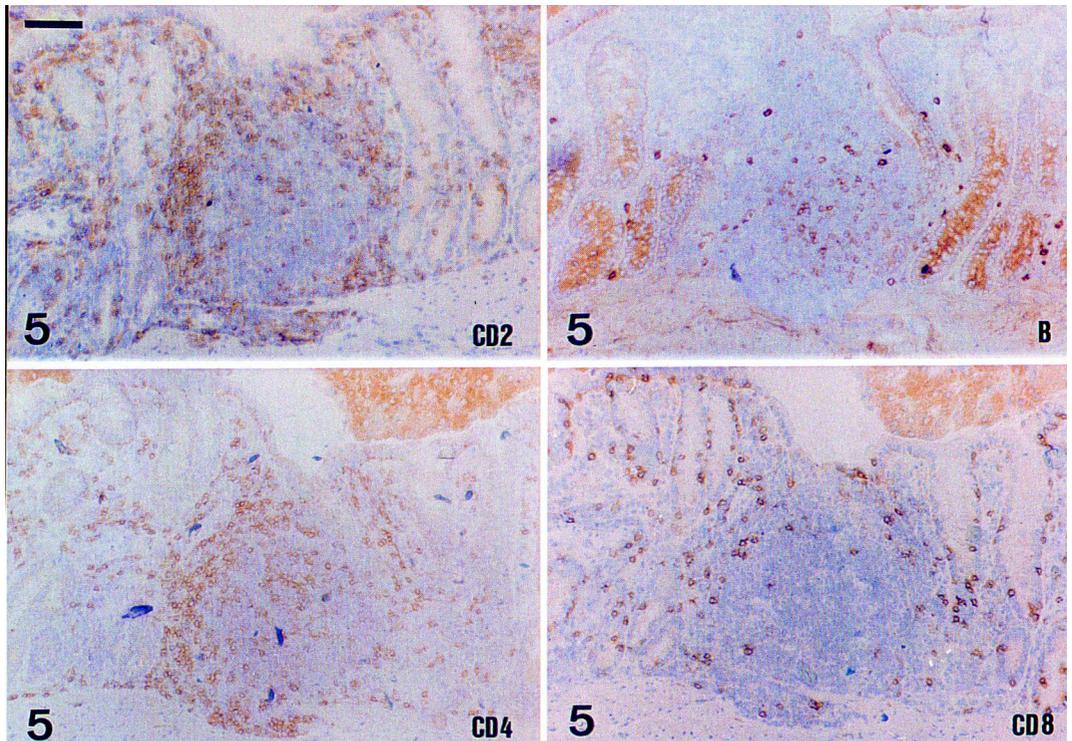


Figura 5 Folículo linfóide aislado de intestino grueso de cabra de 3 meses inmunomarcado para linfocitos T CD2, B (IgM), T CD4 y T CD8. El folículo está ocupado mayoritariamente por células IgM⁺, entre las que aparecen células T CD2⁺ y T CD4⁺ en proporciones similares, mientras que los linfocitos T CD8⁺ son escasos. Periféricamente el tejido linfóide difuso está constituido por células T CD2⁺CD4⁺. Barra= 50 mm.

BIBLIOGRAFIA

- ABERNETHY N.J., HAY J.B. 1992. The recirculation of lymphocytes from blood to lymph: physiological considerations and molecular mechanisms. *Lymphol.* 25: 1-30.
- ABNEY E.R., COOPER M.D., KEARNEY J.F., LAWTON A.R., PARKHOUSE R.M.E. 1978. Sequential expression of immunoglobulin on developing mouse B lymphocytes: a systematic survey that suggest a model for the generation of immunoglobulin isotype diversity. *J. Immunol.* 120: 2041-2160
- BACHMANN M.F., KÜNDIG T.M., ODERMATT B., HENGARTNER H., ZINKERNAGEL R.M. 1994. Free recirculation of memory cells versus antigen-dependent differentiation to antibody-forming cells. *J. Immunol.* 153: 3386-3397.
- BALDWIN C.L., MACHUGH N.D., ELLIS J.A., NAESSENS J.G., NEWSON J., MORRISON W.I. 1988. Monoclonal antibodies which react with bovine T-lymphocyte antigens and induce blastogenesis: tissue distribution and functional characteristics of the target antigens. *Immunol.* 63: 439-446.
- BIANCHI A.T.J., ZWART R.J., JEURISSEN S.H.M., MOONEN-LEUSEN H.W.M. 1992. Development of the B- and T-cell compartments in porcine lymphoid organs from birth to adult life: an immunohistological approach. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 33: 201-221.
- BIERER B.E., SLECKMAN B.P., RATNOFSKY S.E., BURAKOFF S.J. 1989. The biologic roles of CD2, CD4, CD8, in T-cell activation. *Annu. Rev. Immunol.* 7: 579-599.
- BOLL G., RUDOLPHI A., SPIEB S., REIMANN J. 1995. Regional specialization of intraepithelial T cells in the murine small and large intestine. *Scand. J. Immunol.* 41: 103-113.
- BRANDTZAEG P., KORSRUD F.R. 1984. Significance of different J chain profiles in human tissues: generation of IgA and IgM with binding site for secretory component is related to the J chain expressing capacity of the total local immunocyte population, including IgG and IgD producing cells, and depends on the clinical state of the tissue. *Clin. Exp. Immunol.* 58: 709-718.
- BRANDTZAEG P., SOLLID L.M., THARANE P.S., KVALE D., BJERKE K., KETT K., ROGNUM T.O. 1988. Lymphoepithelial interactions in the mucosal immune system. *Gut* 29: 1116-1130.
- BRANDTZAEG P., BOSNES V., HALSTENSEN T.S., SCOTT H., SOLLID L.M., VALNES K.N. 1989. T lymphocytes in human gut epithelium preferentially express the a/b antigen receptor and are often CD45/UCHL1-positive. *Scand. J. Immunol.* 30: 123-128.
- BUCY R.P., CHEN C.L.H., CIHAK J., LOSCH U., COOPER M.D. 1988. Avian T cells expressing g/d receptors localize in the splenic sinusoids and the intestinal epithelium. *J. Immunol.* 141: 2200-2205.
- CRAING S.W., CEBRA J.J. 1971. Peyer's patches: an enriched source of precursors for IgA-producing immunocytes in the rabbit. *J. Exp. Med.* 134: 188-200.
- CROUSE D.A., PERRY G.A., MURPHY B.O., SHARP J.G. 1989. Characteristics of submucosal lymphoid tissue located

- in the proximal colon of the rat. *J. Anat.* 162: 53-65.
- DOBZANSKI M.J., YANG T.J. 1991. Size, CD4 and CD8 marker profiles and functions of lymphocyte subpopulations in mucosal-associated lymph nodes. *Immunol. Invest.* 20: 487-498.
- DOE W.F. 1989. The intestinal immune system. *Gut* 30: 1679-1685.
- EMERY D.L., MACHUGH N.D., MORRISON W.I. 1988. *Theileria parva* (Mugaga) infects bovine T lymphocytes in vivo and induces coexpression of BoT4 and BoT8. *Parasit. Immunol.* 10: 379-391.
- ERNST P.B., CLARK D.A., ROSENTHAL K.L., BEFUS A.D., BIENENSTOCK J. 1986. Detection and characterization of cytotoxic T lymphocyte precursors in the murine intestinal intraepithelial leukocyte population. *J. Immunol.* 136: 2121-2126.
- FEND F., NACHBAUR D., OBERWASSERLECHNER, F., HUBER, H., MÜLLER-HERMELINK, H.K. 1991. Phenotype and topography of human thymic B cells. *Virch. Arch. B Cell Pathol.* 60: 381-388.
- GERBER H.A., MORRIS B., TREVELLA W. 1986. The role of gut associated lymphoid tissues in the generation of immunoglobulin-bearing lymphocytes in sheep. *Aust. J. Exp. Biol. Med. Sci.* 64: 201-213.
- HEIN W.R., MACKAY C.R. 1991. Prominence of gamma delta T cells in the ruminant immune system. *Immunol. Today.* 12: 30-34.
- HOGENESCH H., FELSBURG P.J. 1992. Isolation phenotypic and functional characterization of cells from Peyer's patches in the dog. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 31: 1-10.
- HOPKINS, J. 1991. Workshop studies on the ovine CD4 homologue. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 27: 101-102.
- HUSBANDS A.J., GOWANS J.L. 1978. The origin and antigen-dependent distribution of IgA-containing cells in the intestine. *J. Exp. Med.* 148: 1146-1160.
- KOLBJORNSEN O., PRESS C. M., MOORE P.F., LANDSVERK T. 1994. Lymphoid follicles in the gastric mucosa of dogs. Distributions and lymphocyte phenotypes. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 40: 299-312.
- KROESE F.G.M., AMMERLAAN W.A.M., DEENEN G.J. 1992. Location and function of B-cell lineages. *Annu. New York Acad. Sci.* 651: 44-58.
- KUBY J. 1992. Cells and organs of the immune system. pp. 39-71. WH Freeman and Co. New York.
- LANDSVERK T., HALLERAKER M., ALEKSANDERSEN M., McCLURE S., HEIN W., NICANDER L. 1991. The intestinal habitat for organized lymphoid tissues in ruminants; comparative aspects of structure, function and development. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 28: 1-16.
- LARSEN H.J., LANDSVERK T. 1986. Distribution of T and B lymphocytes in jejunal and ileocaecal Peyer's patches of lambs. *Res. Vet. Sci.* 40: 105-111.
- LIEBLER E.M., POHLENZ J.F., CHEVILLE N.F. 1988. Gut-associated lymphoid tissue in the large intestine of calves. II. Electron microscopy. *Vet. Pathol.* 25: 509-515.
- LILLEHOJ H.S., CHUNG K.S. 1992. Postnatal development of T-lymphocyte subpopulations in the intestinal intraepithelium and lamina propria in chickens. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 31: 347-360.

- MACHOGH N.D., SOPP P. 1991. Bovine CD8 (Bo CD8). *Vet. Immunol. Immunopathol.* 27: 65-69.
- MACKAY C.R., MADDOX J.F., BRANDON M.R. 1987. Lymphocyte antigens of sheep: identification and characterization using a panel of monoclonal antibodies. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 17: 91-102.
- MACKAY, C.R., MARSTON, W.L., DUDLER, L., HEIN, W.R. 1991. Expression of the "T19" and "null cell" markers on gd T cells of the sheep. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 27: 183-188.
- MARRACK P., KAPPLER J. 1986. The antigen-specific, major histocompatibility complex-restricted receptor on T cells. *Adv. Immunol.* 38: 1-23.
- MIYASAKA M., MORRIS B. 1988. The ontogeny of the lymphoid system and immune responsiveness in sheep. *Prog. Vet. Microbiol. Immunol.* 4: 21-55.
- MIYASAKA, M., DUDLER, L., BORDMANN, G., LEISERSON, W.M., GERBER, H.A., REYNOLDS, J., TRNKA, Z. 1984. Differentiation in B lymphocytes in sheep. I. Phenotypic analysis of the ileal Peyer's patch cells and the demonstration of a precursor population for sIg⁺ cells in the ileal Peyer's patches. *Immunol.* 53: 515-523.
- MOSMANN T.R., COFFMAN R.L. 1989. Th1 and Th2 cells: different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties. *Annu. Rev. Immunol.* 7: 145-173.
- MOSMANN T.R., CHERWINSKI H., BOND M.W., GIEDLIN M.A., COFFMAN R.L. 1986. Two types of murine helper T cell clones. I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins. *J. Immunol.* 136: 2348-2357.
- NAVARRO J.A., CARO M.R., SEVA J., ROSILLO M.C., GÓMEZ M.A., GALLEGOM.C. 1996. Study of lymphocyte subpopulations in peripheral blood and secondary lymphoid organs in the goat using monoclonal antibodies to surface markers of bovine lymphocytes. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 51: 147-156.
- NAVARRO J.A., SEVA J., CARO M.R., SÁNCHEZ J., GÓMEZ M.A. BERNABÉ A. 1997. Postnatal development of lymphocyte subpopulations in the intestinal mucosa in goat. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 55: 303-311.
- PARSONS K.R., HOWARD C.J., JONES B.V., SOOP P. 1989. Investigation of bovine gut associated lymphoid tissue (GALT) using monoclonal antibodies against bovine lymphocytes. *Vet. Pathol.* 26: 396-408.
- PALLARÉS F.J., SEVA J., BERNABÉ A., GÓMEZ M.A., NAVARRO J.A. 1999. Characterization and distribution of B cells in the lymphoid organs of goats. *Anat. Histol. Embryol.* 28: 171-176.
- REYNOLDS J.D., CHIN W., SHMOORKOFF J. 1988. T and B cells have similar recirculation kinetics in sheep. *Eur. J. Immunol.* 18: 835-840.
- ROMAGNINI S. 1991. Human TH1 and TH2 subsets: doubt no more. *Immunol. Today.* 11: 256-265.
- SAKO H., NAKANE Y., OKINO K., NISHIHARA K., KODOMA M., KAWATA M., YAMADA H. 1986. Simultaneous detection of B-cells and T-cells by a double immunohistochemical technique using immunogold-silver

- staining and the avidin-biotin-peroxidase complex method. *Histochemistry* 86: 1-4.
- SEVA J. 1996. Desarrollo postnatal del sistema inmunitario asociado al intestino en la cabra. Tesis Doctoral, Universidad de Murcia.
- SEVA J., NAVARRO J.A., BERNABÉ A., GÓMEZ M.A., SANCHEZ J., GÓMEZ S. 1998. Postnatal development of lymphocyte subpopulations in the intestinal lymph nodes in goats. *Anat. Histol. Embryol.* 27: 345-349.
- SEVA J., NAVARRO J.A., BERNABÉ A., GÓMEZ M.A., SANCHEZ J., GÓMEZ S. 1997-98. Evolución postnatal de poblaciones linfocitarias en placas de Peyer de cabra. *An. Vet. (Murcia)* 13-14: 45-54.
- SZAKAL A.K., KOSCO M.H., TEW J.G. 1989. Microanatomy of lymphoid tissue during humoral immune responses: structure function relationships. *Annu. Rev. Immunol.* 7: 91-109.
- TEW J.G., KOSCO M.H., BURTON G.F., SZAKAL A.K. 1990. Follicular dendritic cells as accessory cells. *Immunol. Rev.* 117: 185-211.
- TIZARD I. 1995. *Inmunología veterinaria*. Interamericana McGraw-hill. México.
- VAN EWIJK W. 1989. Immunohistology of lymphoid organs. *Curr. Op. Immunol.* 1: 954-965.
- VAN EWIJK W. 1991. T-cell differentiation is influenced by thymic microenvironments. *Annu. Rev. Immunol.* 9: 591-615.
- VENKITARAMAN A.R., WILLIAMS G.T., DARIAVACH P. NEUBERGER M.S. 1991. The B-cell antigen receptor of the five immunoglobulin classes. *Nature* 352: 777-781.
- WATERS W.R., HARP J.A., NONNECKE B.J. 1995. Phenotypic analysis of blood lymphocytes and intestinal intra-epithelial lymphocytes in calves. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 48: 249-259.
- WEISS L. 1972. *Cells and tissues of the immune system: structure, functions, interactions*. Foundations of immunology series. Englewood Cliffs. Prentice-Hall. New Jersey.