

**EI TIMO ÓRGANO PRIMARIO DE LA RESPUESTA INMUNE.
REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA**

Autores: Liovesky, Madrigal Mora¹, Belkys, Yanes Milán², Cándido Marco, León Márquez³, Yralys, Naranjo Herrera⁴, Carlos Enrique, Herrera Cartaya⁵, Marilin, Espinosa Vásquez⁶.

¹ Especialista 1er grado MGI e Inmunología, Departamento Coordinación y Trasplante de Órganos, Hospital Clínico - Quirúrgico Arnaldo Milán Castro, Provincia Villa Clara ² Especialista 1er grado MGI e Histología, Departamento Ciencias Básicas Biomédicas, Facultad de Medicina, Universidad de Ciencias Médicas, Provincia Villa Clara, ³ Especialista 1er grado Inmunología, Departamento Inmunología Hospital Clínico - Quirúrgico Camilo Cienfuegos, Provincia Sancti Spiritus ⁴ Especialista 2do grado MGI y 1er grado Inmunología, Departamento Inmunología. Hospital Clínico - Quirúrgico Camilo Cienfuegos, Provincia Sancti Spiritus ⁵ Especialista 1er grado MGI y Medicina Intensiva, Departamento Coordinación y Trasplante de Órganos, Hospital Clínico - Quirúrgico Arnaldo Milán Castro, Provincia Villa Clara ⁶ Especialista 1er grado MGI, Departamento de APS Policlínico Chiqui Gómez Lubian, Provincia Villa Clara

País Cuba

Correo: coortrasplante@infomed.sld.cu

Resumen:

Introducción: Las lesiones morfológicas del timo se asocian a varios procesos generales cuya naturaleza varía, pudiendo ser inmunitaria, hematológica y otras. **Objetivo:** Analizar los aspectos más novedosos de la hipoplasia de timo reportados por la literatura profundizando en su repercusión en la respuesta inmune. **Métodos:** Se realizó una búsqueda bibliográfica utilizando los buscadores: SciELO, Central Pub Med y Scholar Google; se emplearon publicaciones científicas de preferencia de la modalidad "revisiones bibliográficas". **Desarrollo:** El timo es una glándula que se localiza en el tórax, caudal al tiroides, dorsal al esternón y ventral al corazón y los grandes vasos, que desempeña un importante papel en el desarrollo de la inmunidad mediada por células. Es el órgano linfoide primario esencial para el desarrollo de los linfocitos T. Controla la función inmunológica de otros órganos linfoides (ganglios, bazo y nódulos). Los principales factores fisiológicos que pueden provocar una involución o hipoplasia del timo generalmente se presentan a causa de cambios hormonales por: pubertad, el embarazo y el envejecimiento. **Conclusión:** La integridad del timo como órgano primario del sistema inmunitario es esencial para las defensas frente a los microorganismos infecciosos y otros agentes causantes de enfermedad, siendo vital para la supervivencia de los individuos.

Palabras claves: Timo, hipoplasia de timo, órganos linfoides.

Introducción

Los defectos de uno o más componentes del sistema inmunitario, pueden producir trastornos graves y con frecuencia mortales, a estos se le denominan inmunodeficiencias (ID), clasificándose estas en dos grupos. Las inmunodeficiencias congénitas o primarias (IDP) y las inmunodeficiencias adquiridas o secundarias.¹

Dentro de los trastornos de IDP se encuentran los relacionados con uno de los órganos primarios de la respuesta inmune, el timo, antiguamente inmerso en la oscuridad del mediastino, ha resurgido para desempeñar un papel estelar en la inmunidad celular, esencial para el desarrollo de los linfocitos T, fundamental en la linfocitopoyesis y en la inmunogénesis que controla la función inmunológica de otros órganos linfoides (ganglios, bazo y nódulos), además sintetiza las hormonas timulinas, timopoyetina, factor humoral tímico, timosina y otras sustancias necesarias para la formación de los linfocitos T y actúa como antagonista de la función gonadal durante el desarrollo embrionario, jugando un importante papel en la inmunidad del recién nacido.^{2,3}

Las lesiones morfológicas del timo se asocian a varios procesos generales cuya naturaleza varía, pudiendo ser inmunitaria, hematológica, neoplásica, infecciosa, y endocrina. La hipoplasia del timo puede hacer a las personas más propensas a las infecciones y puede ocurrir como parte de una condición congénita, que está presente desde el nacimiento, conocido como síndrome de DiGeorge. El grado de hipoplasia del timo puede variar de moderada a grave, como se clasifica a aquella que no llega a tener diagnóstico de DiGeorge, o en algunos casos en el que el timo puede faltar.⁴

Sólo una pequeña proporción de personas con síndrome de DiGeorge tiene aplasia tímica, donde no hay glándula, o hipoplasia, que es suficientemente grave como para dejarlos propensos a infecciones graves. Para aquellos con

hipoplasia del timo moderado, las infecciones recurrentes pueden ser un problema, pero estos son más propensos a ser enfermedades menos graves, como los resfriados. Muchos niños con hipoplasia del timo moderada pueden incluso encontrar que la función de su sistema inmunológico mejora a medida que crece este órgano luego de un tratamiento médico con inmunomodulación.⁶

Métodos

Se realizó una búsqueda bibliográfica a través de los buscadores de información y plataformas: SciELO, Central Pub Med y Scholar Google. El resultado de la búsqueda mostró un aproximado de 79 artículos que fueron filtrados; se utilizaron 10 publicaciones científicas de preferencia de la modalidad "revisiones bibliográficas".

Desarrollo

En la etapa de la reproducción se debe destacar que juega un papel importante la seriedad y responsabilidad con que la pareja enfrenta el advenimiento de un nuevo integrante al seno familiar, conociéndose que es el periodo en el que se inicia la formación y preparación de todos los órganos y sistema humano para enfrentar la salida de un medio estéril a un ambiente nuevo y lleno de miles de agentes agresoras ante los cuales ese individuo puede estar expuesto.

En el periodo del embarazo la mujer puede presentar un número de afecciones que pueden influir en el adecuado desarrollo del producto de su concepción dentro de los sistemas más afectados están el cardiovascular, el renal y el sistema inmune.

Embriogénesis del Timo^{3,4}

Durante un largo tiempo apareció en la literatura evolucionista el concepto de "órganos atrofiados" como una "evidencia" de la evolución. La lista de órganos atrofiados hecha por el anatomista alemán R. Wiedersheim en 1895 incluía aproximadamente 100 órganos, entre ellos el apéndice y el coxis, las amígdalas, el timo, etc. Con el progreso de la ciencia se descubrió que todos los órganos en la lista de Wiedersheim tenían en realidad funciones muy

importantes en el cuerpo. Esos "órganos no funcionales" eran en realidad órganos cuyas funciones aún no se habían descubierto. El timo es una glándula que se localiza en el tórax, caudal al tiroides, dorsal al esternón y ventral al corazón y los grandes vasos, que desempeña un importante papel en el desarrollo de la inmunidad mediada por células. La eliminación de este órgano meses antes del nacimiento puede evitar el desarrollo de toda inmunidad celular, lo cual provoca un serio deterioro de las defensas inmunológicas que como es bien conocido dependen de los linfocitos T derivados del timo. El timo, ha resurgido para desempeñar un papel estelar en la inmunidad celular.

Origen del timo^{2,3,4,5,6,7,8}

Su origen en el hombre tiene lugar al final de la cuarta semana del desarrollo intrauterino a partir de la porción ventral de la tercera bolsa faríngea. Los dos esbozos del timo originalmente huecos, forman cordones epiteliales multiestratificados, densos, los cuales constituyen el primordio de los lóbulos poliédricos del timo. Estos cordones son rodeados por una cápsula de tejido conectivo y septos derivados de células de las crestas neurales que penetran entre los cordones epiteliales. Durante el desarrollo del timo se establece una interacción entre las células endodérmicas y las de las crestas neurales sin las cuales no se desarrolla la parte endodérmica, ya sea por defecto de migración o inactivación de las crestas neurales. Algunos autores, como Halminton y Larsen, consideran que las células ectodérmicas de la tercera hendidura branquial y células mesodérmicas del tercer arco faríngeo contribuyen a la formación del timo. Otros como Afanasiev y Aster plantean que también participa el IV par de bolsas branquiales. Como se evidencia el origen embriológico del timo aún es discutido, la mayoría de los autores revisados refieren el origen a partir del endodermo de la tercera bolsa faríngea, pero los septos mesenquimatosos que dividen la parte periférica del esbozo epitelial del órgano en lobulillos incompletos, pueden ser de origen mesodérmico y las células de este tipo más cercanas son las células mesodérmicas del tercer arco faríngeo o las derivadas de células de las crestas neurales; de estas últimas se refiere que son indispensables para que se desarrolle la parte endodérmica, los

vasos sanguíneos son también de origen mesodérmico. Por otra parte, los corpúsculos tímicos que contienen filamentos de queratina del mismo tipo que los de las células escamosas de la epidermis, han llevado a pensar que el ectodermo contribuye a la formación del timo y las células de este tipo más cercanas son las células ectodérmicas de la tercera hendidura branquial o faríngea. Parece ser, que esta glándula tan importante para la inmunogénesis tiene los tres orígenes embriológicos. Entre la cuarta y séptima semanas, los esbozos del timo pierden su conexión con la faringe y migran a su localización definitiva en el tórax, caudal al tiroides en desarrollo, dorsal al esternón y ventral al corazón y los grandes vasos. Aquí se fusionan ambos primordios quedando íntimamente unidos por tejido conjuntivo y forman la glándula tímica bilobulada con sus pequeños procesos que se extienden dentro del cuello. El timo o parte de él, puede estar situado ectópicamente en el cuello o en la superficie de la pleura. En el 25 % de la población hay tejido tímico ectópico. El timo es el único órgano linfoide primario que se ha identificado claramente como tal en los mamíferos y es el único órgano que se hace linfoide durante la vida embrionaria, siendo el tejido linfopoyético más activo durante este periodo. Para la séptima semana del desarrollo en el estroma epitelial del timo se aprecian los primeros linfocitos pequeños o timocitos. En la octava semana de gestación se pueden apreciar en el parénquima del timo células mioideas aisladas y pequeños corpúsculos tímicos que contienen filamentos de queratina del mismo tipo que los de las células escamosas de la epidermis. Entre la novena y décima semanas del desarrollo, el timo secreta péptidos que inducen a los promielocitos, derivados de células madres hematopoyéticas pluripotenciales provenientes de la médula ósea, hígado, saco vitelino y la bolsa omental, a invadir la parte epitelial del timo, la cual se transforma en un retículo epitelial esponjoso o citoretículo. Los promielocitos proliferan y forman acúmulos de timocitos o linfocitos pequeños. De la octava a la oncenana semana los septos mesenquimatosos que proliferan en el esbozo epitelial del órgano junto con los vasos sanguíneos avanzan hasta la frontera corticomedular y subdivide su parte periférica en lobulillos incompletos, los cuales presentan corteza y médula común, estroma retículoepitelial y parénquima

predominantemente linfocitario. Los lobulillos son estructuras intensamente dinámicas donde se producen de forma continua linfocitos en la corteza y aunque algunos mueren por apoptosis, la mayoría migran hacia la médula y como ya se han formado los espacios perivascuales que constituyen la vía principal para la salida de linfocitos maduros del timo, estos entran en el torrente circulatorio a través de las paredes de las vénulas poscapilares. De la semana 11 a la 12 tiene lugar la diferenciación de los linfocitos y en la superficie celular de los mismos se forman los receptores y antígenos-T. Para las 12 semanas cada lobulillo tímico tiene de 0.5 a 2 mm de diámetro y están sostenidos por tabiques mesenquimatosos. A finales del tercer mes ya está bien definida la corteza y la médula del timo. En la zona cortical se agrupan densamente la mayoría de los timocitos inmunoincompetentes en fase de proliferación, mientras que en la médula se ubican los inmunocompetentes lo que explica que existe un gradiente de diferenciación de la corteza a la médula. Se han descrito seis tipos morfológicamente distintos de células epiteliales reticulares, tres para la corteza denominadas tipo I al III y tres para la médula del tipo IV al VI. No está descrito totalmente claro si los seis tipos de células epiteliales son en realidad diferentes tipos celulares o se trata de diferentes estados funcionales de un número menor de tipos celulares y la función de las mismas sigue sin aclararse. A la vez que los linfocitos pretímicos comienzan a colonizar el timo e interaccionar con éste, reciben influencias importantes del microentorno tímico, mediante la secreción de polipéptidos tales como hormonas e interleuquinas, en forma de interacciones de membranas mediante productos del complejo de histocompatibilidad mayor (MHC) y las moléculas de adhesión, ambos expresados en las células epiteliales tímicas, los macrófagos y las células interdigitantes, alterando la expresión de varios antígenos de membrana como el CD3, CD4, CD8, moléculas receptoras de células T (TCR).

Maduración tímica^{2,3,5}

La maduración tímica consiste en tres procesos relacionados:

1.- Migración y proliferación: Las células pre-T que nacen en la médula ósea migran a través del timo, donde algunas son estimuladas, con lo que pasan a la médula tímica, desde donde son liberadas a la circulación como células T maduras (con los consiguientes marcadores de superficie, incluyendo TCR, CD4 o CD8) y otras células pre-T mueren.

2.- Diferenciación: El fenotipo maduro de las células T se desarrolla en el timo, es decir, las células pre-T en el timo adquieren las moléculas de superficie de las células T maduras con funciones de reconocimiento de antígenos y activación de las células T, esta maduración funcional consiste en la capacidad de ejercer acciones cooperadoras o citolíticas que dependen fundamentalmente de la adquisición de esas moléculas.

3.- Selección: El repertorio maduro de células T antígeno-específicas, restringidas por el complejo de histocompatibilidad mayor (MHC) propio, se selecciona en el timo. Todos los individuos contienen los mismos genes que codifican para el receptor de células T (TCR) en el genoma. Estos genes del receptor de células T deben poder codificar para el reconocimiento de cualquier antígeno (propio y no propio) asociado a cualquier molécula del complejo de histocompatibilidad mayor (también propias o no propias) cuando los diferentes receptores de células T con diferentes especificidades se han expresado en la superficie de los diferentes clones de células T en desarrollo, ese repertorio es modificado, mediante 2 fenómenos de selección:

La selección positiva y negativa.^{3,4,5}

La selección positiva, por la que el repertorio es restringido por el complejo de histocompatibilidad mayor propio (proceso de educación tímica). Este tipo de selección se consigue mediante la expansión clonal de células T con receptores para lo no propio, siendo estas células las que son liberadas al torrente sanguíneo como linfocitos T maduros CD-8.

La selección negativa, que elimina o inactiva clones potencialmente autoreactivos, asegurando con ello que el repertorio final de células T maduras

sea autotolerante. Este tipo de selección explica el número tan grande de linfocitos inmaduros (> 90 %) que mueren en la corteza del timo.

En la semana 16, los timocitos de la médula degeneran o migran y las células del retículo epitelial forman estructuras epiteliales esféricas, pequeñas, los llamados corpúsculos epiteliales estratificados (o corpúsculos tímicos o de Hassall), con células dispuestas concéntricamente, cuyo centro está queratinizado. Se supone que los corpúsculos tímicos se originan de células ectodérmicas de la tercera hendidura faríngea mientras es organizado el retículo epitelial del timo de origen endodérmico. Con la diferenciación de estos corpúsculos, el timo adquiere la estructura definitiva o adulta. El número de corpúsculos tímicos humanos aumenta desde la etapa fetal hasta la pubertad, etapa en la cual alcanzan su máximo desarrollo.

Funciones del timo:^{5,7,9, 10}

1. Es el órgano linfoide primario esencial para el desarrollo de los linfocitos T.
2. Es un órgano fundamental en la linfocitopoyesis y la inmunogénesis.
3. Controla la función inmunológica de otros órganos linfoides (ganglios, bazo y nódulos).
4. Sintetiza la hormona timulina, timopoyetina, factor humoral tímico, timosina y otras sustancias necesarias para la formación de los linfocitos T.
5. Actúa como antagonista de la función gonadal durante el desarrollo embrionario.
6. Juega un importante papel en la inmunidad del recién nacido.

Conclusión

La integridad del timo como órgano primario del sistema inmunitario es esencial para las defensas frente a los microorganismos infecciosos y otros agentes causantes de enfermedad, siendo vital para la supervivencia de los individuos.

Bibliografía:

1. Abbas Abul K, Lichtman Andrew H. Pillai Shiv. Cellular and Molecular Immunology. International Edition Philadelphia, 2015. 21:437-461
2. Afanásiev YuI. Órganos de la hemopoyesis y de la defensa inmunológica. En: Eliséiev VG, Afanásiev YuI, Yórina NA. Histología. Moscú: Mir; 1985. p.353-78.
3. Rabiola E. Timo. En: Fawcett DW. Tratado de Histología. 13ed. Nueva York: Interamericana- Mc Graw Hill; 2014. p.479-93.
4. Piuzzi ml, Cerdera Noguera A, Soto de Ferrini S, Thompson C, Rossi L. Estudio preliminar del timo humano en diferentes etapas del desarrollo. [Internet]. 2001 Disponible en: <http://www.unne.edu.ar/unnevieja/Web/cyt/cyt/medicina/m-006.pdf>
5. Fonseca EC, Almeida MP, Maia EH, Menezes DM, Savino W. Cambios en el microambiente tímico. [Internet]. Brasil: Universidad Federal Fluminense. Disponible en: <http://www.conganat.org/icongreso/comunic/com096/titulo.htm>
6. Aster J, Kumar V. Leucocitos, ganglios linfáticos, bazo y timo. En: Cotran RS, Kumar V, Collins T. Robbins. Patología estructural y funcional. 6ta ed. Madrid: Mc Graw Hill- Interamericana; 2012. p.675-726.
7. Conley ME, Notarangelo LD, Etzioni A. Diagnostic criteria for primary immunodeficiencies. Clin Immunol [Internet].1999 [citado 13 Ene 2018];93(3):[aprox. 7 p.]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S152166169994799X>
8. Ramírez - Cheine J. Lindsay E. Chromosomal microdeletions: dissecting the 22q11 syndrome. Nat Rev Genet [Internet]. 2015 [citado 13 Ene 2017];2(11):[aprox. 10 p.]. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/35098574.pdf>
9. Porto F, Freudrichh Z. Bone marrow transplantation in congenital immunodeficiency disease. Bone marrow transplant [Internet]. 1998

[citado 13 Ene 2018]; 21 suppl(2):[aprox. 3 p.]. Disponible en:
<http://europepmc.org/abstract/med/9630319>

10. Goya RG, Console GM, Hereno CB, Brown OA, Rimoldi OJ. Thymus and aging potential of gene therapy for restitution of endocrine thymic function in Thymus deficient animal models. Gerontology [Internet]. 2002 [citado 13 Ene 2018];48:[aprox. 6 p.]. Disponible en:
https://www.researchgate.net/profile/Rodolfo_Goya/publication/11216824_Thymus_and_Aging_Potential_of_Gene_Therapy_for_Restoration_of_Endocrine_Thymic_Function_in_Thymus-Deficient_Animal_Models/links/59cda0e30f7e9b225635de45/Thymus-and-Aging-Potential-of-Gene-Therapy-for-Restoration-of-Endocrine-Thymic-Function-in-Thymus-Deficient-Animal-Models.pdf