

J. R. Regueiro González • C. López Larrea
S. González Rodríguez • E. Martínez Naves

Inmunología

*Biología y patología
del sistema inmunitario*

4ª EDICIÓN



EDITORIAL MEDICA
panamericana

Inmunología

Biología y patología del sistema inmunitario

4.ª Edición

Directores

José R. Regueiro González
Catedrático de Inmunología
Facultad de Medicina
Universidad Complutense de Madrid

Carlos López Larrea
Profesor Titular de Inmunología
Hospital Universitario Central de Asturias
Oviedo

Segundo González Rodríguez
Profesor Titular de Inmunología
Facultad de Medicina
Universidad de Oviedo

Eduardo Martínez Naves
Profesor Titular de Inmunología
Facultad de Medicina
Universidad Complutense de Madrid

Webmaster

Alfredo Corell Almuzara
Profesor Titular de Inmunología
Facultad de Medicina
Universidad de Valladolid

Ilustrador

Antonio López Vázquez
Jefe Adjunto
Servicio de Inmunología
Hospital Universitario Central de Asturias
Oviedo



BUENOS AIRES - BOGOTÁ - CARACAS - MADRID - MÉXICO - PORTO ALEGRE

www.medicapanamericana.com

Catalogación en Publicación de la Biblioteca Nacional

Inmunología: biología y patología del sistema inmunitario / directores, José R. Regueiro González, Carlos López Larrea, Segundo González Rodríguez, Eduardo Martínez Naves ; webmaster, Alfredo Corell Almuzara ; ilustrador, Antonio López Vázquez. — 4ª ed. — Madrid : Médica Panamericana, D. L. 2010

XVII, 257 p. : il. col. y n., gráf. ; 28 cm

Material de apoyo disponible en el sitio web interactivo:

<http://www.medicapanamericana.com/inmunologia/regueiro>

Bibliografía: p. [247]-248. Índice

ISBN 978-84-9835-003-6

I. Inmunología. I. Regueiro, José R. (1958-). II. López Vázquez, A.

577.27

616-097

1.ª edición, enero 1996

2.ª edición, octubre 1997

3.ª edición, octubre 2002

3.ª edición revisada, enero 2008

4.ª edición, septiembre 2010

Los editores han hecho todos los esfuerzos para localizar a los poseedores del copyright del material fuente utilizado. Si inadvertidamente hubieran omitido alguno, con gusto harán los arreglos necesarios en la primera oportunidad que se les presente para tal fin.

Gracias por comprar el original. Este libro es producto del esfuerzo de profesionales como usted, o de sus profesores, si usted es estudiante. Tenga en cuenta que fotocopiarlo es una falta de respeto hacia ellos y un robo de sus derechos intelectuales.

Las ciencias de la salud están en permanente cambio. A medida que las nuevas investigaciones y la experiencia clínica amplían nuestro conocimiento, se requieren modificaciones en las modalidades terapéuticas y en los tratamientos farmacológicos. Los autores de esta obra han verificado toda la información con fuentes confiables para asegurarse de que ésta sea completa y acorde con los estándares aceptados en el momento de la publicación. Sin embargo, en vista de la posibilidad de un error humano o de cambios en las ciencias de la salud, ni los autores, ni la editorial o cualquier otra persona implicada en la preparación o la publicación de este trabajo, garantizan que la totalidad de la información aquí contenida sea exacta o completa y no se responsabilizan por errores u omisiones o por los resultados obtenidos del uso de esta información. Se aconseja a los lectores confirmarla con otras fuentes. Por ejemplo, y en particular, se recomienda a los lectores revisar el prospecto de cada fármaco que planean administrar para cerciorarse de que la información contenida en este libro sea correcta y que no se hayan producido cambios en las dosis sugeridas o en las contraindicaciones para su administración. Esta recomendación cobra especial importancia con relación a fármacos nuevos o de uso infrecuente.



Visite nuestra página web:

<http://www.medicapanamericana.co>

ARGENTINA

Marcelo T. de Alvear 2.145 (C 1122 AAG)
Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
Tel.: (54-11) 4821-2066 / Fax: (54-11) 4821-1214
e-mail: info@medicapanamericana.com

COLOMBIA

Carrera 7a A Nº 69-19 - Bogotá DC - Colombia.
Tel.: (57-1) 235-4068 / Fax: (57-1) 345-0019
e-mail: infomp@medicapanamericana.com.co

ISBN: 978-84-9835-003-6



Todos los derechos reservados. Este libro o cualquiera de sus partes no podrán ser reproducidos ni archivados en sistemas recuperables, ni transmitidos en ninguna forma o por ningún medio, ya sean mecánicos, electrónicos, fotocopiadoras, grabaciones o cualquier otro, sin el permiso previo de Editorial Médica Panamericana, S. A.

© 2011, EDITORIAL MÉDICA PANAMERICANA, S. A.

Alberto Alcocer, 24 - 28036 Madrid
Depósito Legal: M - 34.177 - 2010

Impreso en España

Índice de autores

4.ª edición

AUTORES

- **Antonio Celada Cotarelo.** Catedrático de Inmunología. Facultad de Biología. Universidad de Barcelona. Capítulo 5.
- **Alfredo Corell Almuzara.** Profesor Titular de Inmunología. Facultad de Medicina. Universidad de Valladolid. Capítulo 24.
- **Edgar Fernández Malavé.** Profesor Contratado Doctor. Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid. Capítulo 12.
- **Javier García Casado.** Investigador Postdoctoral. Facultad de Veterinaria. Universidad de Extremadura. Capítulos 10, 11 y 12.
- **Manuel Gómez del Moral.** Profesor Contratado Doctor. Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid. Capítulo 2.
- **Esther Lafuente Duarte.** Investigadora contratada Ramón y Cajal. Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid. Capítulo 16.
- **Jesús Martínez Borra.** Jefe Adjunto. Servicio de Inmunología. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo. Capítulo 23.
- **Raquel Tarazona Lafarga.** Profesora Titular de Inmunología. Facultad de Veterinaria. Universidad de Extremadura. Capítulos 10, 11 y 12.
- **Antonio Núñez Roldán.** Jefe de Servicio y Profesor Titular de Inmunología. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. Capítulo 21.

COLABORADORES DE LA AUTOEVALUACIÓN EN EL SITIO WEB

- **Manuel Gómez del Moral.** Profesor Contratado Doctor. Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid.
- **Rafael Góngora Fernández.** Profesor Contratado Doctor. Facultad de Biología. Universidad de Salamanca.
- **María José Recio Hoya.** Profesora Contratada Doctora. Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid.

REVISORES

- **Pedro Aparicio Alonso.** Catedrático de Inmunología. Facultad de Medicina. Universidad de Murcia. Capítulo 11.
- **Pablo Engel Rocamora.** Profesor Titular de Inmunología. Facultad de Medicina. Universidad de Barcelona. Capítulo 12.
- **Enrique García Olivares.** Catedrático de Inmunología. Facultad de Medicina. Universidad de Granada. Capítulo 14.
- **África González Fernández.** Catedrática de Inmunología. Facultad de Biología. Universidad de Vigo. Capítulos 22 y 24.
- **Francisco Lozano Soto.** Profesor Titular de Inmunología. Facultad de Medicina. Universidad de Barcelona. Capítulo 15.

- **Ignacio Molina Pineda de las Infantas.** Profesor Titular de Inmunología. Facultad de Medicina. Universidad de Granada. Capítulo 18.
- **Ricardo Pujol Borrell.** Jefe de Servicio y Catedrático de Inmunología. Hospital Universitario Germans Trias i Pujol. Badalona. Capítulo 20.
- **Carlos Rodríguez Gallego.** Jefe Adjunto y Profesor Asociado. Hospital Universitario de Gran Canaria. Las Palmas. Capítulo 3.
- **Paloma Sánchez Mateos.** Jefa Adjunta y Profesora Asociada. Servicio de Inmunología. Hospital Universitario Gregorio Marañón. Capítulo 16.
- **Manuel Santamaría Osorio.** Catedrático de Inmunología. Facultad de Medicina. Universidad de Córdoba. Capítulo 24.
- **José Luis Subiza Garrido-Lestache.** Jefe Adjunto y Profesor Asociado. Hospital Clínico San Carlos. Madrid. Capítulo 19.
- **Juan Ramón de los Toyos González.** Profesor Titular de Inmunología. Facultad de Medicina. Universidad de Oviedo. Capítulos 4 y 6.
- **Agustín G. Zapata González.** Catedrático de Biología Celular. Facultad de Biología. Universidad Complutense de Madrid. Capítulo 23.

Índice de autores

3.^a edición

AUTORES

- **José Ramón Regueiro González.** Profesor titular de Inmunología. Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid.
- **Carlos López Larrea.** Profesor titular de Inmunología. Hospital Central de Asturias. Oviedo.
- **Segundo González Rodríguez.** Profesor asociado de Inmunología. Departamento de Biología Funcional. Universidad de Oviedo.
- **Eduardo Martínez Naves.** Profesor titular de Inmunología. Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid.

ILUSTRADOR

- **Antonio López Vázquez.** Investigador (FIS). Servicio de Inmunología. Hospital Central de Asturias. Oviedo.

COLABORADORES

- **Juan R. de los Toyos.** Profesor asociado de Inmunología. Facultad de Biología. Universidad de Oviedo. Capítulo 4.
- **Miguel Sánchez Pérez y Javier Jiménez Jimenéz.** Área de Inmunología. Universidad de Salamanca. Capítulo 17.
- **Jesús Martínez Borra.** Investigador (FICYT). Servicio de Inmunología. Hospital Central de Asturias. Oviedo. Capítulo 21.
- **Eduardo Arranz Sanz.** Profesor asociado de Inmunología. Universidad de Valladolid. Capítulo 24.

Ilustraciones:

- **Juan García Cabanillas.** Becario de Investigación. Departamento de Inmunología. Universidad Complutense de Madrid.

CD-ROM

- **Alfredo Corell Almuzara.** Profesor titular de Inmunología. Facultad de Medicina. Universidad de Valladolid. Bibliografía. Autoevaluación. Capítulos 18-24.
- **Manuel Gómez del Moral.** Profesor asociado de Biología Celular. Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid. Presentaciones. Enlaces.
- **Rafael Góngora Fernández.** Profesor contratado de Inmunología. Facultad de Biología. Universidad de Salamanca. Autoevaluación. Capítulos 10-17.
- **M.^a José Recio Hoyas.** Profesor asociado de Inmunología. Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid. Autoevaluación. Capítulos 1-9.

AGRADECIMIENTOS

A José F. Lewkowicz (Profesor adjunto de Inmunología, Universidad Abierta Interamericana, Buenos Aires, Argentina), M. L. Toribio (Investigador, Centro de Biología Molecular Severo Ochoa, CSIC, Madrid), A. Corell (Profesor titular de Inmunología, Universidad de Valladolid) y F. Fuentes (alumno, Instituto Universitario Cemic, Buenos Aires, Argentina), D. Viudez (alumno, Universidad Complutense, Madrid), Á. Alonso (Profesor titular de Microbiología, Universidad de Buenos Aires), por sus correcciones y sugerencias.

A nuestras familias

Siete amigas encontré
que me enseñaron cuanto sé:
dónde, cuándo, cómo, qué,
para qué, quién y por qué
R. Kipling

Prólogo

La Inmunología está reconocida en todo el mundo como una ciencia independiente de enorme impacto en biomedicina y biotecnología y de gran potencial en plena expansión. Basta citar ejemplos como las vacunas, los trasplantes o los anticuerpos monoclonales. Es, por tanto, muy necesario que las futuras generaciones de graduados se formen en Inmunología con conceptos sólidos que permitan comprender la creciente complejidad de este campo. Así lo han entendido las normativas europeas de educación en los nuevos grados e incluso en pregrado. La profusión de nuevos Másteres obliga también a actualizar en Inmunología a graduados de itinerarios educativos muy dispares.

Este texto ya clásico, que está entre los más utilizados para Inmunología en las Universidades de habla hispana, se renueva ahora con su cuarta edición, que acumula la experiencia docente de sus autores y colaboradores, algunos incorporados en esta edición, y aborda con efi-

cia y claridad la fisiología, la patología y las aplicaciones del sistema inmunitario. Se ha acometido una profunda renovación de la iconografía en todo el libro y se han reescrito o revisado buena parte de los capítulos. Se han añadido cuadros de correlación clínica en los capítulos de Inmunología básica y se ha asociado al texto una página web interactiva que permitirá por un lado la autoevaluación y la autoformación de los estudiantes de acuerdo con los postulados de Bolonia, y por otro la formación continuada en Inmunología de profesores, investigadores y personal sanitario.

Felicito a los autores por el esfuerzo realizado en esta 4.ª edición, que sin duda ayudará a extender entre los hispanohablantes el interés por la Inmunología.

Dolores Jaraquemada

*Presidenta de la Sociedad Española de Inmunología
Barcelona, 2010*

Prefacio

Utilizaremos algunos de los adverbios de Rudyard Kipling para explicar, amable lector, la obra que tienes en tus manos.

¿Qué?

Esta es la cuarta edición de un libro de Inmunología básica, nacido en 1996, que pretende dar cuerpo a esta rama de la ciencia que tanto impacto tiene en la salud y en la biotecnología. La Inmunología está desde luego detrás de la susceptibilidad a las infecciones, pero también de enfermedades tan frecuentes en occidente como las alergias o las enfermedades autoinmunitarias (artritis reumatoide, lupus, diabetes, esclerosis múltiple). Los avances en el conocimiento de la Inmunología han permitido mejorar el éxito y seguridad de las vacunas, de los trasplantes de órganos y de las transfusiones sanguíneas, pero también desarrollar anticuerpos monoclonales y otras inmunoproteínas que se utilizan en infinidad de campos de la biomedicina. De hecho, la inmunoterapia nos sorprende cada día con nuevas aplicaciones, incluida la prevención y el tratamiento de algunos tipos de cáncer.

¿Para qué?

Para aprender Inmunología en español de una manera amena y accesible, pero rigurosa. Al acabar el libro el lector conocerá mejor el problema (los patógenos), la solución (el sistema inmunitario), sus aplicaciones (la inmunoterapia) y sus alteraciones (la inmunopatología). Estudiantes y profesores agradecerán la claridad y sencillez de la exposición, no reñidas con el rigor científico.

¿Por qué?

Porque el tratado de Bolonia ha causado una profunda transformación en los planes de estudio que contienen Inmunología en Europa. El resultado es que por

fin se ha ampliado el peso de dicha materia en diversos grados clásicos (Medicina, Farmacia, Veterinaria, Bioquímica, Biología, Odontología, Nutrición, Enfermería), en otros de nueva implantación (Biomedicina, Biotecnología, Microbiología) y en posgrados del área biosanitaria. Los libros de Inmunología disponibles en el mercado son demasiado grandes para los créditos disponibles. Este libro condensa los que se necesita saber de Inmunología en dichos grados.

Porque el tratado de Bolonia prevé un mayor protagonismo de la autoformación del estudiante.

Porque los estudiantes y docentes de Bachillerato ven cada año incrementarse el peso y complejidad de los capítulos de Inmunología y Biotecnología en sus currículos.

Porque el personal sanitario necesita actualizar sus conocimientos en Inmunología, dado su impacto en diversas especialidades médicas.

Porque la demanda de Inmunología crece en la calle impulsada por la televisión (House) y el periodismo científico, cada vez más avanzado.

¿Quién?

Los autores, el ilustrador y el webmaster son especialistas en Inmunología con una larga experiencia docente, investigadora y sanitaria. Han contado en esta edición con colaboradores del máximo nivel científico de toda España, que han revisado los contenidos y en muchos casos han reescrito capítulos completos. Queda aquí nuestro agradecimiento.

¿Para quién?

La nueva edición se dirige como siempre a estudiantes y docentes hispanohablantes, fundamentalmente universitarios, de grado, licenciatura o posgrados relacionados, pero también de bachillerato. El libro también resultará útil para la formación continuada de facultativos, personal de enfermería o técnicos de laboratorio.

¿Cómo?

Por un lado se ha mantenido lo que creemos más útil:

- La estructura de capítulos adaptados a los créditos (ahora ECTS o European Credit Transfer System) disponibles para Inmunología en los grados indicados.
- Los encabezamientos explícitos que sirven de guión de clase.
- Los contenidos aceptados por la comunidad científica
- Los resúmenes al final para fijar conceptos fundamentales.

Además, se ha mejorado o añadido lo siguiente:

- La iconografía, completamente renovada para que sea más atractiva y pueda utilizarse en las presen-

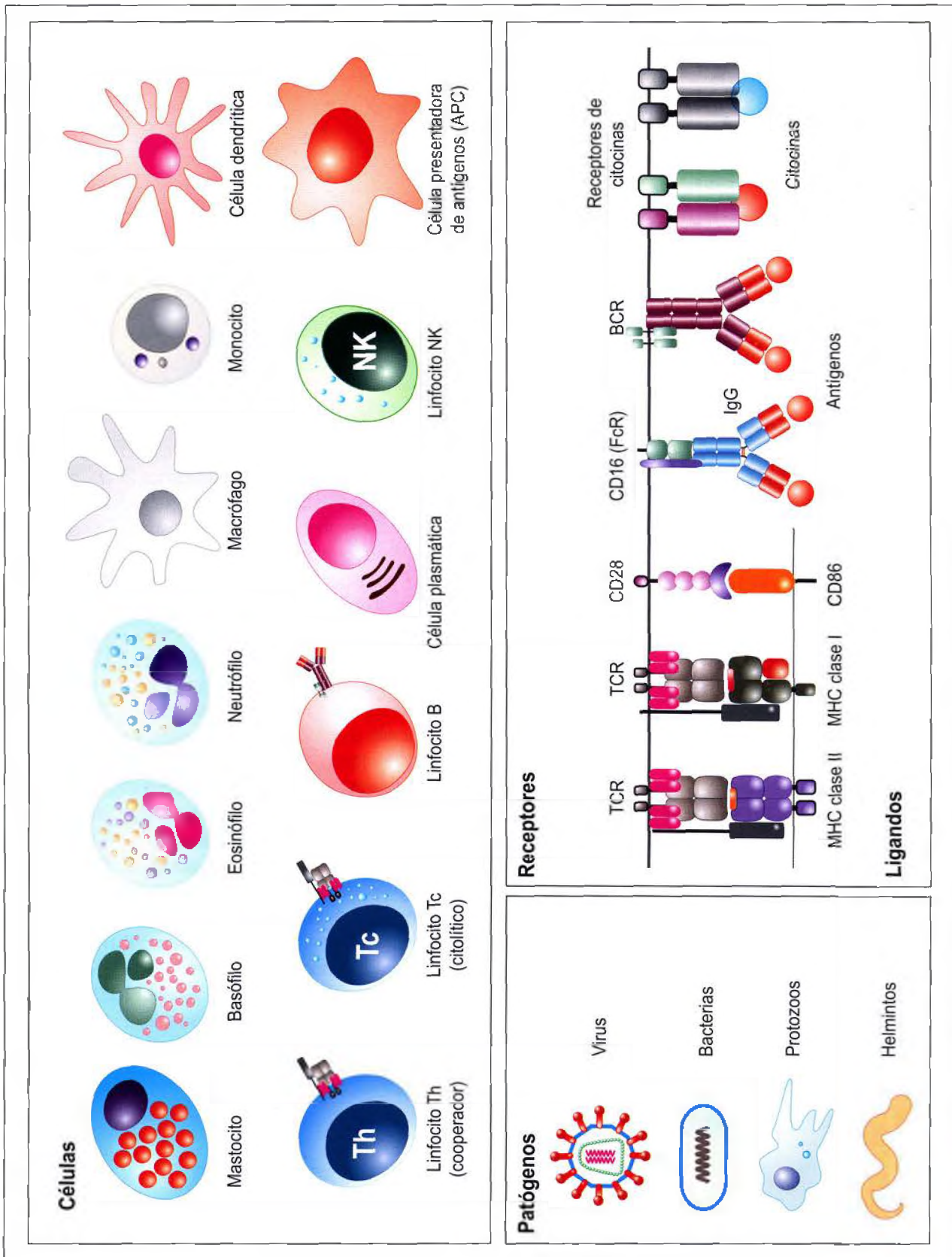
taciones de los profesores y en los trabajos tutorizados de los estudiantes.

- Casi la mitad de los capítulos totalmente reescritos o revisados por expertos docentes de toda España (Introducción, Fagocitos, Linfocitos T, Linfocitos NK, Citocinas, Adhesión, Inmunidad frente a patógenos, Rechazo de injertos, Filogenia, Evaluación de la inmunidad)
- Correlatos clínicos en muchos capítulos que conectan fisiología con patología o terapia.
- Web interactiva actualizada permanentemente con herramientas asociadas a cada capítulo para la autoevaluación y la autoformación del estudiante y para la docencia del profesor (animaciones, enlaces, videos, etcétera).

Esperamos que lo disfrutes.

Los autores

Ejemplos de las ilustraciones más utilizadas

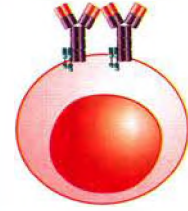


Índice

| | <i>Páginas</i> |
|--|----------------|
| Capítulo 1. Introducción a la inmunología..... | 1 |
| Capítulo 2. Células y tejidos del sistema inmunitario. Señalización..... | 17 |
| Capítulo 3. El complemento: ligandos y receptores..... | 29 |
| Capítulo 4. Los anticuerpos: ligandos y receptores..... | 39 |
| Capítulo 5. Los fagocitos y sus receptores..... | 49 |
| Capítulo 6. Los linfocitos B y su receptor para antígeno..... | 57 |
| Capítulo 7. La generación de la diversidad de los linfocitos B y T..... | 65 |
| Capítulo 8. Las moléculas presentadoras de antígeno..... | 77 |
| Capítulo 9. La presentación de antígenos a los linfocitos T..... | 85 |
| Capítulo 10. Los linfocitos T y su receptor para antígeno..... | 93 |
| Capítulo 11. La generación del repertorio restringido de los linfocitos T..... | 101 |
| Capítulo 12. La generación de linfocitos T efectores..... | 107 |
| Capítulo 13. La generación de linfocitos B efectores..... | 115 |
| Capítulo 14. Los linfocitos NK y sus receptores..... | 127 |
| Capítulo 15. Mensajería inmunológica: las citocinas y sus receptores..... | 133 |
| Capítulo 16. Las moléculas de adhesión y sus ligandos. El tráfico leucocitario. Inflamación..... | 145 |
| Capítulo 17. La inmunidad frente a patógenos..... | 155 |
| Capítulo 18. Defectos de la inmunidad: las inmunodeficiencias..... | 165 |
| Capítulo 19. Excesos de la inmunidad: las alergias y otras hipersensibilidades..... | 175 |
| Capítulo 20. Errores de la inmunidad: la autoinmunidad..... | 185 |
| Capítulo 21. Inconvenientes de la inmunidad: aloinmunidad o rechazo de trasplantes..... | 195 |
| Capítulo 22. Aplicaciones de la inmunidad..... | 207 |
| Capítulo 23. Filogenia: evolución de la inmunidad..... | 217 |
| Capítulo 24. Evaluación de la inmunidad..... | 229 |
| Bibliografía..... | 247 |
| Índice analítico..... | 249 |

Introducción a la inmunología

Linfocitos B



INTRODUCCIÓN

Los microorganismos conviven con nosotros, sobre nuestra piel y en nuestro interior, o están en el aire que respiramos o en los alimentos que ingerimos. Algunos, como los virus, son responsables de los resfriados. Otros, como las bacterias, infectan nuestras heridas. Si no tuviéramos sistema inmunitario nos pasaría como a un trozo de pan húmedo olvidado en un rincón de casa: los microorganismos crecerían sobre nosotros como el moho. Además, no sólo los microorganismos nos producen enfermedades. Buena parte del planeta sufre infecciones por parásitos metazoos, en especial los helmintos.

La inmunología es la ciencia que estudia el sistema inmunitario, que es un conjunto de órganos, tejidos, células (los leucocitos) y moléculas que trabajan coordinadamente para defendernos de las infecciones (véase capítulo 2). Por eso a menudo se llama al sistema inmunitario «las defensas». Inmunología deriva del griego *immunitas*, que significa libre de cargas o impuestos, referido a los senadores. Por lo tanto, la inmunidad de un organismo es su capacidad para mantenerse libre de enfermedades

infecciosas. La respuesta inmunitaria es el conjunto de acciones que emprende el sistema inmunitario frente a una infección, tanto para eliminarla cuando se produce como para prevenirla en el futuro. Ya los griegos y los romanos sabían que, tras algunas epidemias (por ejemplo, de peste), los supervivientes se hacían resistentes o inmunes de por vida a la misma enfermedad, pero no a otras.

A lo largo de la evolución se han ido adquiriendo y perfeccionando mecanismos de defensa frente a los patógenos. Algunos de esos mecanismos son muy básicos, como las células especializadas que se comen los hongos o las bacterias (los fagocitos, véase capítulo 5, Fig. 1-1). Otros son más sofisticados, como los anticuerpos, proteínas capaces de identificar patógenos concretos (como la bacteria responsable de la peste) y de recordarlo durante toda nuestra vida (véase capítulo 4).

La principal prueba de que la función del sistema inmunitario es combatir las infecciones es el gran número de ellas que sufren los individuos que padecen inmunodeficiencias (véase capítulo 18).

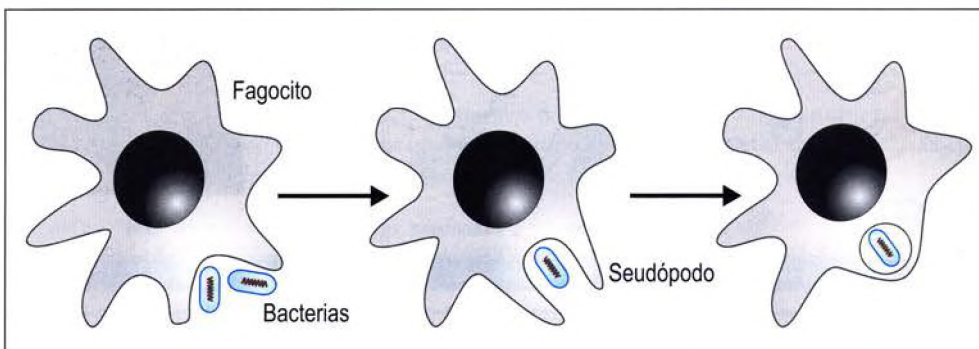


Figura 1-1. Tenemos en nuestros tejidos células especializadas en eliminar microorganismos comiéndoselos: los fagocitos, un tipo de leucocitos.

Clasificación inmunológica de los patógenos: extracelulares e intracelulares

Los patógenos se clasifican biológicamente como helmintos, protozoos, bacterias, hongos y virus (Fig. 1-2). Los helmintos son necesariamente extracelulares por su tamaño. Los virus son patógenos intracelulares obligados porque lo necesitan para replicarse (Fig. 1-3), pero también son intracelulares algunos protozoos, bacterias y hongos (Tabla 1-1).

A veces no son tanto los patógenos como sus toxinas (productos tóxicos para nosotros producidos por los patógenos) los que nos causan enfermedad. Por ejemplo, el tétanos es causado por una toxina producida por una bacteria (*Clostridium tetani*) que apenas nos haría daño si no fuera por su toxina. Los problemas de detección, identificación y eliminación o neutralización de los patógenos (o de sus toxinas) son muy distintos según sean grandes o pequeños, y dentro de éstos, extracelulares o intracelulares, más que por su clasificación bio-

lógica (Tabla 1-2). Por ello, el sistema inmunitario ha desarrollado estrategias dirigidas a cada una de esas categorías. Por ejemplo, los fagocitos y los anticuerpos sirven de poco cuando un virus se oculta dentro de la célula a la que parasita, pero en cambio es muy eficaz para protegernos de nuevas infecciones, cuando el virus aún no ha llegado a la célula. Por la misma razón, de nada sirve la fagocitosis ante un helminto de varios metros, como la tenia.

Defensas externas e internas

La mayor parte de los microorganismos que nos producen enfermedades viven sobre nuestra piel o nuestras mucosas, pero sólo una pequeña parte logra acceder al medio interno. Por lo tanto, los agentes del sistema inmunitario se pueden clasificar de manera casi militar por su papel defensivo en nuestro exterior (sobre la piel o las mucosas) o en nuestro interior (en el medio interno). Son, respectivamente, la primera línea de defensa (las defensas externas, como la piel) y la segunda y tercera líneas de defensa (las defensas internas, como los fagocitos o los anticuerpos) (Fig. 1-4 y Tabla 1-3).

Inmunidad innata y adaptativa

Aunque la inmunidad es única, sus componentes se suelen asignar a dos grandes bloques que trabajan en coordinación para mantener nuestra integridad:

1. Inmunidad innata o inespecífica, que tienen en mayor o menor medida todos los seres vivos. Carece de memoria inmunológica pero en cambio es

Tabla 1-1. Los virus no son los únicos microorganismos patógenos intracelulares

| Microorganismo | Ejemplo | Enfermedad |
|-----------------------|---------------|----------------|
| <i>Extracelulares</i> | | |
| Protozoos | Tripanosoma | Del sueño |
| Bacterias | Clostridium | Tétanos |
| Hongos | Pneumocystis | Neumonía |
| <i>Intracelulares</i> | | |
| Protozoos | Plasmodium | Malaria |
| Bacterias | Mycobacterium | Tuberculosis |
| Hongos | Histoplasma | Histoplasmosis |
| Virus | Gripe | Gripe |

Tabla 1-2. Clasificación inmunológica de los patógenos

| | Grandes | Pequeños |
|----------------|-----------|-----------|
| Extracelulares | Helmintos | Protozoos |
| Intracelulares | | Bacterias |
| | | Hongos |
| | | Virus |

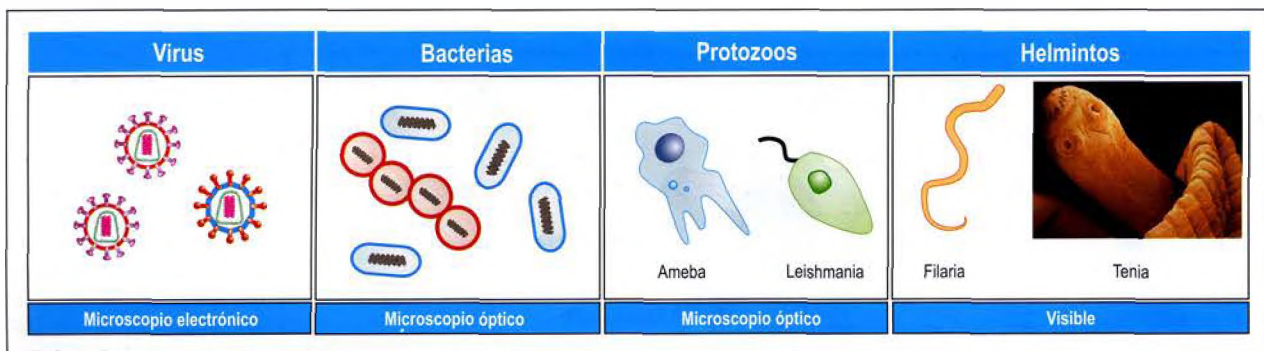


Figura 1-2. Clasificación biológica y por tamaño de los patógenos, que contrasta con la clasificación inmunológica (Tabla 1-2).

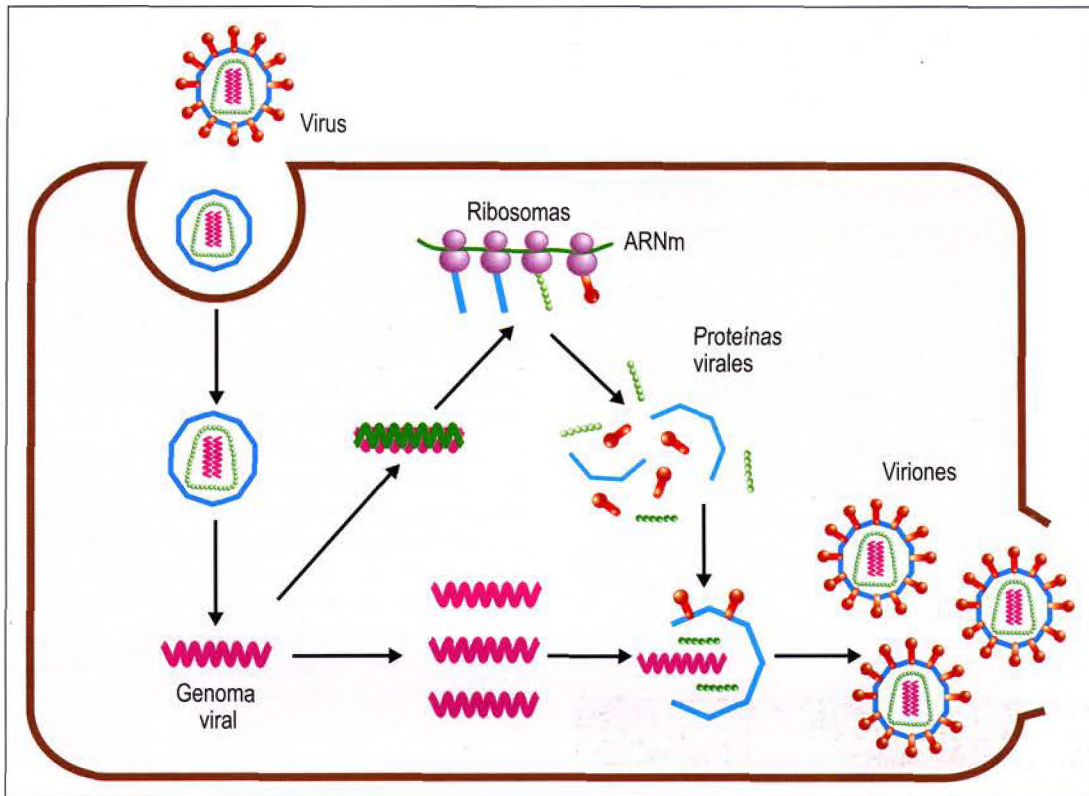


Figura 1-3. Los virus son patógenos intracelulares obligados, pero también son intracelulares algunos parásitos, bacterias y hongos (Tabla 1-1).

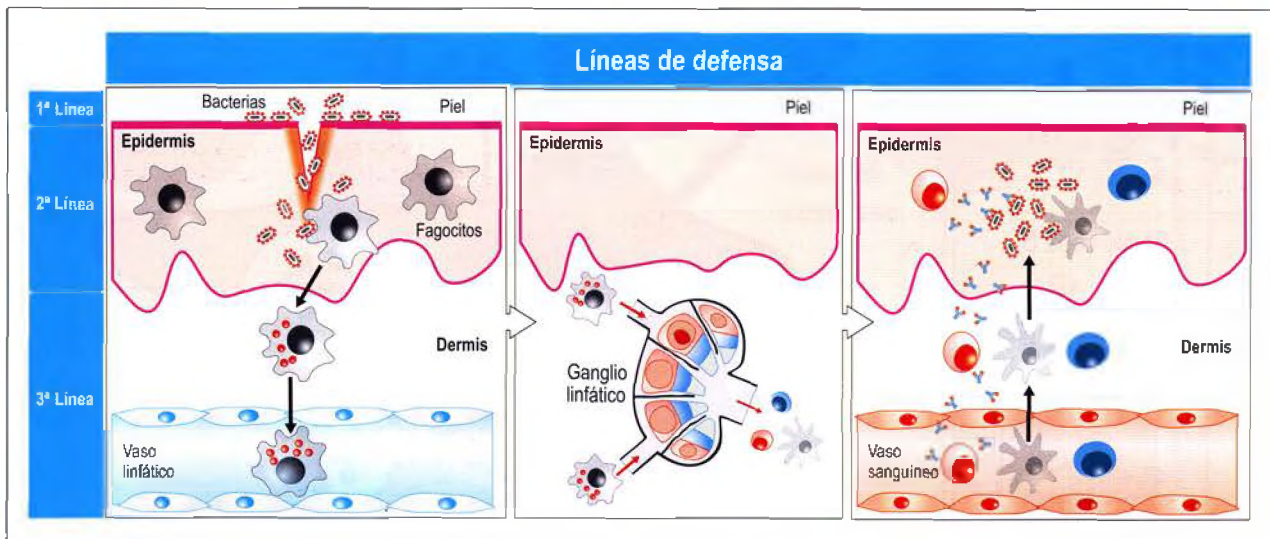


Figura 1-4. La mayor parte de los microorganismos no logran atravesar las defensas externas (primera línea, como la piel o las mucosas), pero si lo hacen se exponen a las defensas internas (segunda línea de defensa, rápida como los fagocitos, o tercera línea de defensa, lenta como los anticuerpos).

rápida (actúa en segundos). Un ejemplo son los fagocitos. Innata significa que nacemos con ella. La inmunidad innata es, por lo tanto, capaz de combatir la infección desde el mismo momento

de su inicio y durante sus primeras fases (0-5 días). Inespecífica hace referencia a que no identifica patógenos concretos, sino más bien grupos de patógenos (por ejemplo bacterias Gram⁻).

| | | Ejemplo | Tipo |
|----------|-----------|------------|----------|
| Externas | 1.ª línea | Piel | Tejido |
| | 2.ª línea | Fagocito | Célula |
| Internas | 3.ª línea | Anticuerpo | Molécula |

2. Inmunidad adaptativa, específica o adquirida, que es exclusiva de vertebrados. Tarda una semana en desarrollarse y es la responsable de la memoria inmunológica. Un ejemplo son los anticuerpos. Adaptativa significa que se adapta al patógeno. Específica alude a que identifica patógenos muy concretos (por ejemplo *Yersinia pestis*, la bacteria Gram⁻ responsable de la peste), a los que reconoce por sus antígenos. Adquirida significa que tenemos que ganárnosla, puesto que no nacemos con ella.

La primera y la segunda línea de defensa son mayoritariamente innatas y relativamente poco específicas, pero rápidas, mientras que la tercera línea de defensa es más lenta, aunque muy específica y además tiene memoria (como los anticuerpos).

Los agentes de la inmunidad innata siempre actúan igual (no tienen memoria), sea cual sea el patógeno y el número de contactos previos. Utilizan receptores siempre idénticos entre sí que reconocen moléculas comunes a grupos de patógenos. Dos ejemplos son la manosa, un azúcar que se encuentra en la superficie de muchos microorganismos, pero no en nuestras propias células, y el lipopolisacárido (LPS) de la pared de las bacterias Gram⁻. Los fagocitos tienen en su membrana receptores de manosa y receptores de LPS. Cuando el fagocito encuentra manosas o LPS sobre una partícula, significa que está ante un patógeno, aunque no sabe cuál (carece de especificidad) y entonces activa rápidamente su fagocitosis para eliminarlo (Fig. 1-5).

A diferencia de la inmunidad innata, la adaptativa tiene una enorme especificidad y memoria, ya que es capaz de distinguir patógenos muy similares por los antígenos que los distinguen, de mejorar ese reconocimiento con cada nuevo contacto y de recordarlo durante muchos años (Tabla 1-4 y Fig. 1-6). Las vacunas que recibimos explotan esa cualidad del sistema inmunitario adaptativo (véase capítulo 22). Las vacunas son preparados artificiales de antígenos derivados de patógenos, pero sin capacidad de infectarnos. Al exponernos a cada vacuna, que se parece al patógeno del que nos quiere proteger, se producen anticuerpos que impedirán en el futuro que el patógeno

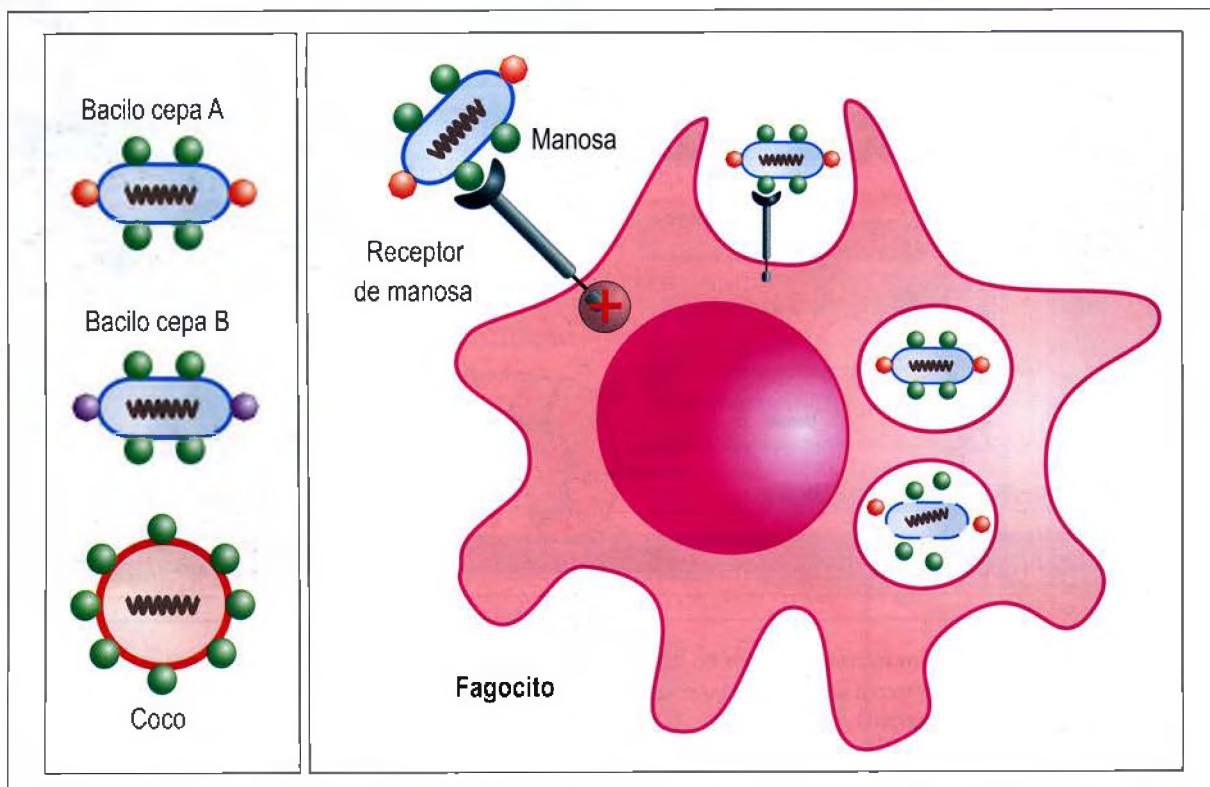


Figura 1-5. Los fagocitos utilizan receptores de manosa, un azúcar común a varios tipos de hongos y bacterias. Como consecuencia del reconocimiento, se activa la fagocitosis. El mecanismo es universal, siempre que haya manosa sobre el patógeno, y no varía aunque se produzcan contactos repetidos con uno de ellos (el bacilo de la cepa A por ejemplo).

Tabla 1-4. Inmunidad innata y adaptativa

| Respuesta | Innata | Adaptativa |
|----------------|--------------|--------------|
| Especificidad* | No | Sí |
| Memoria | No | Sí |
| Tiempo | Rápida (seg) | Lenta (días) |
| Dirigida a | Patrones | Antígenos |
| Ejemplo | Fagocitos | Anticuerpos |

* de patógeno.

de verdad pueda infectarnos. Sin embargo la inmunidad adaptativa sólo sirve para ese patógeno, puesto que no te protege de otros, igual que sobrevivir a la peste protegía frente a ella, pero no frente a otras infecciones.

Defensas externas

La piel y las mucosas (epitelio húmedo, como el interior de la boca) son las estructuras defensivas externas. La piel es una barrera física muy efectiva, ya que los microorganismos sólo pueden atravesarla si hay roturas o heridas (Fig. 1-4). Esa es la razón por la que la supervivencia de las personas que sufren quemaduras depende de la superficie corporal dañada: a más superficie, más probabilidad de infección. Las mucosas son más frágiles porque deben permitir el paso de nutrientes (mucosa digestiva) o de gases (mucosa respiratoria). De hecho la mayor parte de las infecciones se inician habitualmente por esa ruta. Pero las mucosas, a diferencia de la piel, producen secreciones con actividad antimicrobiana (barrera química, como la lisozima o las defensinas, Fig. 1-7). Además, la propia competencia entre los microorganismos comensales evita la

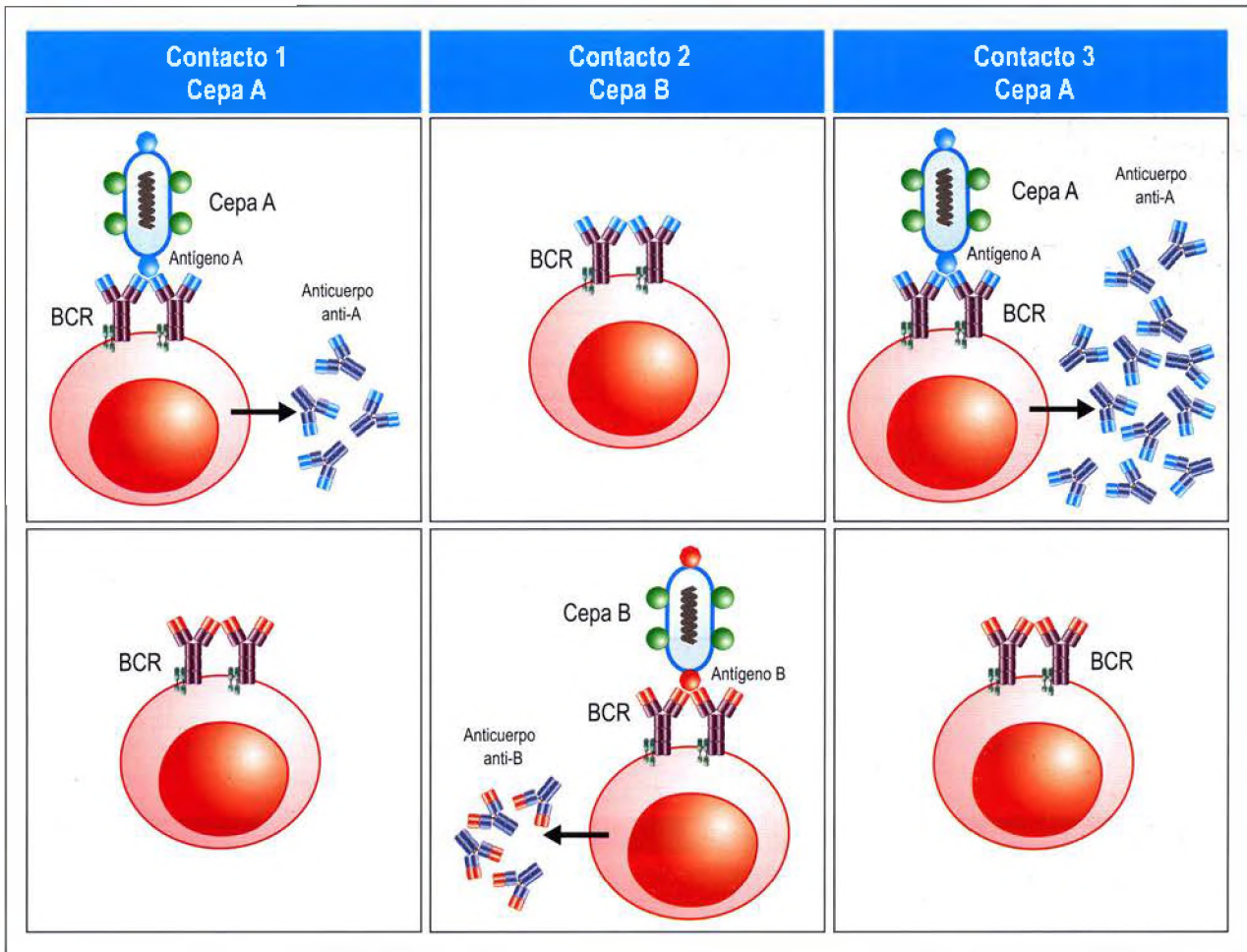


Figura 1-6. Los linfocitos B utilizan receptores de membrana que son anticuerpos. Cada linfocito B utiliza uno distinto y tenemos millones de linfocitos B, lo que permite que siempre haya alguno que reconozca un antígeno determinado. Como consecuencia del reconocimiento, se activa la síntesis de anticuerpos (esta vez solubles), lo cual permite después identificar y eliminar al patógeno. El mecanismo es muy específico, siempre que esté el antígeno sobre el patógeno, y mejora cuando se producen contactos repetidos con uno de ellos. El bacilo de la cepa A en este caso, induce una respuesta mayor cuando vuelve a aparecer en el contacto 3.

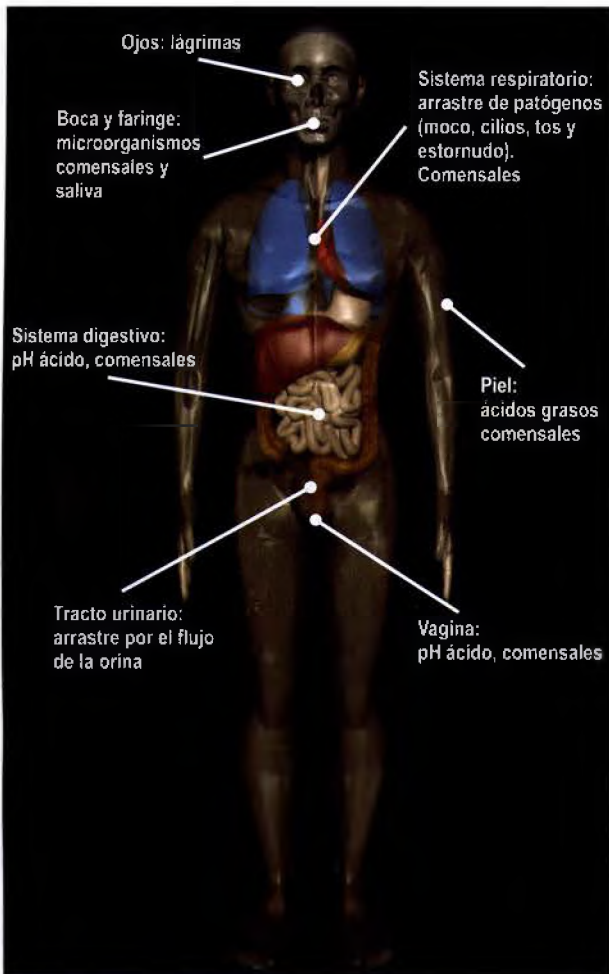


Figura 1-7. La piel y las mucosas son barreras físicas muy eficaces, pero se acompañan de barreras químicas (secreciones antimicrobianas) y microbiológicas (competencia entre los microorganismos comensales).

proliferación de los microorganismos patógenos oportunistas (barrera microbiológica).

Defensas internas

Las defensas internas, es decir, los agentes de la inmunidad que nos protegen de los epitelios hacia den-

tro, son las siguientes, clasificadas como innatas o adaptativas:

- A. Inmunidad innata (segunda línea de defensa, reconoce patrones moleculares):
 1. Moléculas como el complemento o algunas citocinas (como el interferón alfa). El complemento es un grupo de proteínas del suero capaces de unirse a los patógenos y destruirlos (véase capítulo 3). Las citocinas son pequeñas hormonas inmunológicas sintetizadas por diversas células para comunicarse con otras células (véase capítulo 15).
 2. Células como los fagocitos (véase capítulo 5) o los linfocitos NK (*Natural Killer*, citolíticos naturales o citotóxicos naturales, véase capítulo 14).
- B. Inmunidad adaptativa (tercera línea de defensa, reconoce antígenos):
 1. Moléculas como los anticuerpos (véase capítulo 4) o ciertas citocinas de linfocitos (como el interferón gamma).
 2. Células como los linfocitos B o T (de Bursa y Timo, respectivamente, los órganos donde se desarrollan en aves) (véanse capítulos 6, 7 y 10-13).

Estos agentes de la inmunidad se especializan, a su vez, en patógenos extracelulares o intracelulares de acuerdo con la tabla 1-5, utilizando para ello diversos mecanismos.

Fases de la respuesta inmunitaria: reconocimiento, activación y función efectora

Tanto la inmunidad innata como la adaptativa persiguen la detección y eliminación del patógeno. Para ello utilizan una estrategia común que consiste en, primero, identificar o reconocer al patógeno, después activar a la célula o molécula implicada y por último desplegar la función efectora que se asocia a esa célula o molécula (Tabla 1-6). La fase de reconocimiento es muy importante, ya que, si se equivoca, se pueden producir daños irreversibles en nuestros propios tejidos, causando por ejemplo las enfermedades autoinmunes (véase capítulo 20). En las figuras 1-5 y 1-6 se ilustran dos ejemplos, uno de la inmunidad innata y otro de la adaptativa. El fagocito reconoce

Tabla 1-5. Defensas internas

| Inmunidad | Patógenos | Moléculas | Células |
|------------|----------------|--------------|---------------|
| Innata | Extracelulares | Complemento | Célula |
| | Intracelulares | Interferón α | Linfocitos NK |
| Adaptativa | Extracelulares | Anticuerpos | Linfocitos B |
| | Intracelulares | Interferón γ | Linfocitos T |

Tabla 1-6. Nombres y funciones de algunos agentes de la inmunidad

| Inmunidad | Agente | Reconoce | Función |
|------------|-------------|-----------|-------------|
| Innata | Fagocito | Manosa | Fagocitosis |
| Adaptativa | Linfocito B | Antígenos | Anticuerpos |

patógenos mediante receptores innatos expresados en su membrana como el receptor de manosa, se activa mediante las señales que éste transmite al interior celular y pone en marcha la función que le caracteriza, la fagocitosis. Por su parte, el linfocito B reconoce antígenos con-

cretos del patógeno (A o B en la figura 1-6) mediante anticuerpos de su membrana, se activa por sus señales e induce la síntesis de anticuerpos solubles con la misma especificidad.

La inflamación mejora la inmunidad

Las defensas internas funcionan como un ejército corto de presupuesto. Destacar todos sus efectivos en todas las trincheras (los epitelios) sería muy costoso. En su lugar, disponen de un eficaz sistema de vigilancia que permite detectar infecciones y solicitar el envío de refuerzos (más moléculas y células) a través de la rápida ruta de la sangre. A este sistema se le denomina inflamación (Fig. 1-8) que

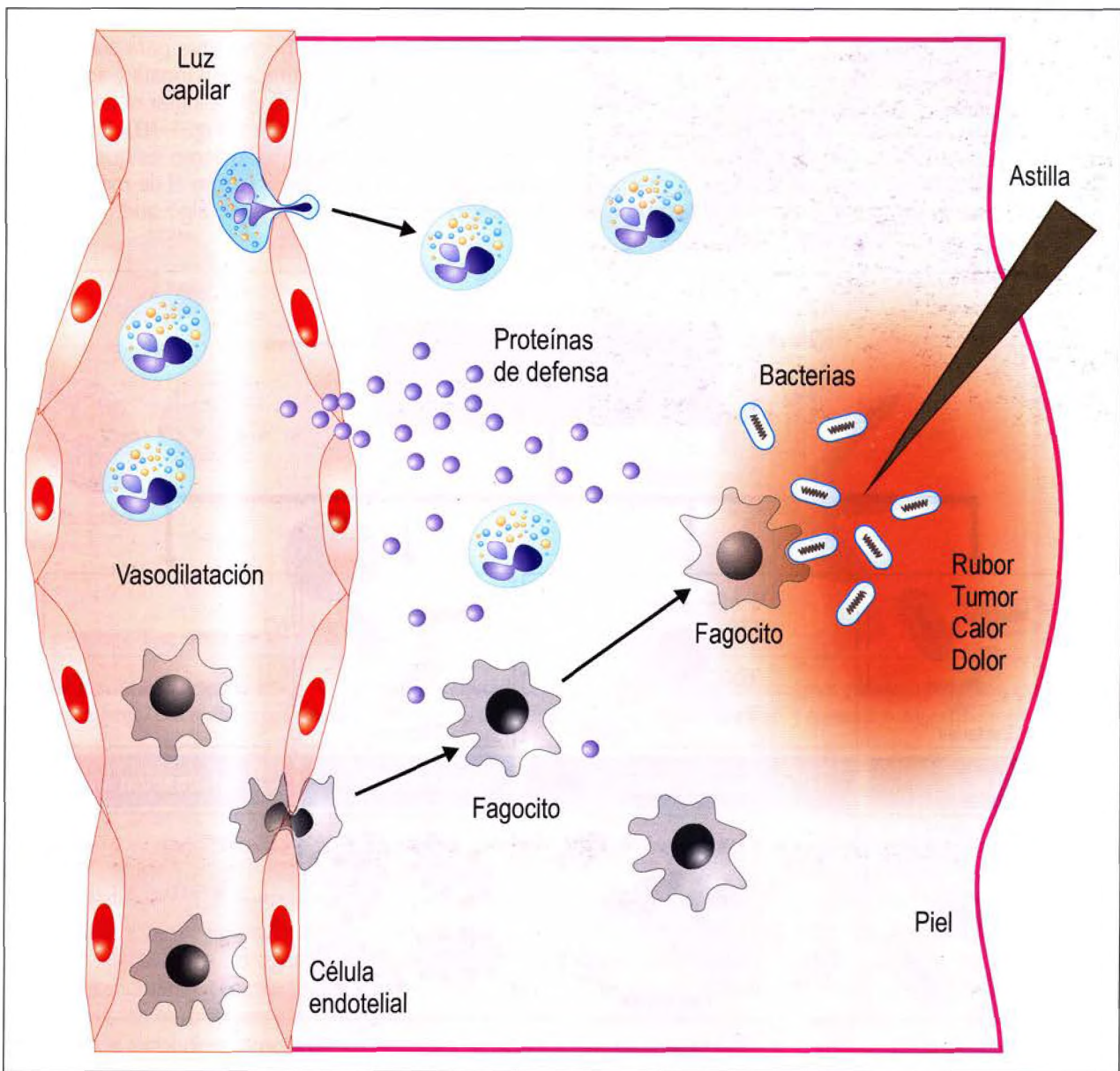


Figura 1-8. Los tejidos inflamados reciben más moléculas y células gracias a los cambios inducidos en los capilares sanguíneos.

puede ser inducida por moléculas del suero como el complemento o por moléculas producidas por células, como los mastocitos, los fagocitos o los linfocitos T. La inflamación modifica los capilares que irrigan la zona infectada aumentando su calibre (vasodilatación), su permeabilidad y su adhesividad (véase capítulo 16). Los tejidos inflamados se enrojecen, se hinchan, se calientan y duelen porque llegan más moléculas y células para echar una mano. Estos cambios se recuerdan mejor con las palabras rubor, tumor, calor y dolor. Por otro lado, al aumentar el líquido que baña el tejido inflamado, aumenta el flujo de líquido intersticial a los ganglios linfáticos, lo que permite recoger los patógenos y antígenos para su inspección por los linfocitos, que inician así la inmunidad adaptativa. Por último, la inflamación se resuelve con la reparación del tejido afectado, tarea que organizan también unos fagocitos (los macrófagos).

La inmunidad innata está mediada por el complemento, los fagocitos, los interferones y los linfocitos NK

El complemento es un conjunto de más de 20 glucoproteínas plasmáticas capaz de reconocer, marcar y lisar rápidamente patógenos y antígenos, al tiempo que

inflama el tejido afectado para atraer nuevas células y moléculas a la zona (Fig. 1-9). Los microorganismos recubiertos de complemento (opsonizados) resultan mucho más apetecibles para los fagocitos, ya que éstos tienen en su membrana receptores de complemento que les permite reconocer a los patógenos opsonizados.

El complemento distingue a los patógenos por varios mecanismos. Uno de ellos se parece mucho al que usan los fagocitos para identificar a sus presas infecciosas: la presencia de manosa en su membrana. Una de las proteínas del complemento se une a los hongos y bacterias que expresan ese azúcar y desencadena sobre ellos la opsonización. Otro de los mecanismos se apoya en la inmunidad adaptativa: la presencia de anticuerpos sobre el patógeno. Precisamente el nombre del complemento se debe a su capacidad para complementar la acción de los anticuerpos, que por sí solos no pueden lisar a las bacterias. Este hecho sirve para ilustrar que, aunque dividimos la inmunidad en innata y adaptativa, en realidad ambas cooperan para lograr el fin de mantenernos libres de infecciones (Fig. 1-10). Lo más llamativo del sistema de complemento es que, una vez identificado el patógeno, se fija sobre él de manera covalente y, por lo tanto, irreversible, algo que no pueden

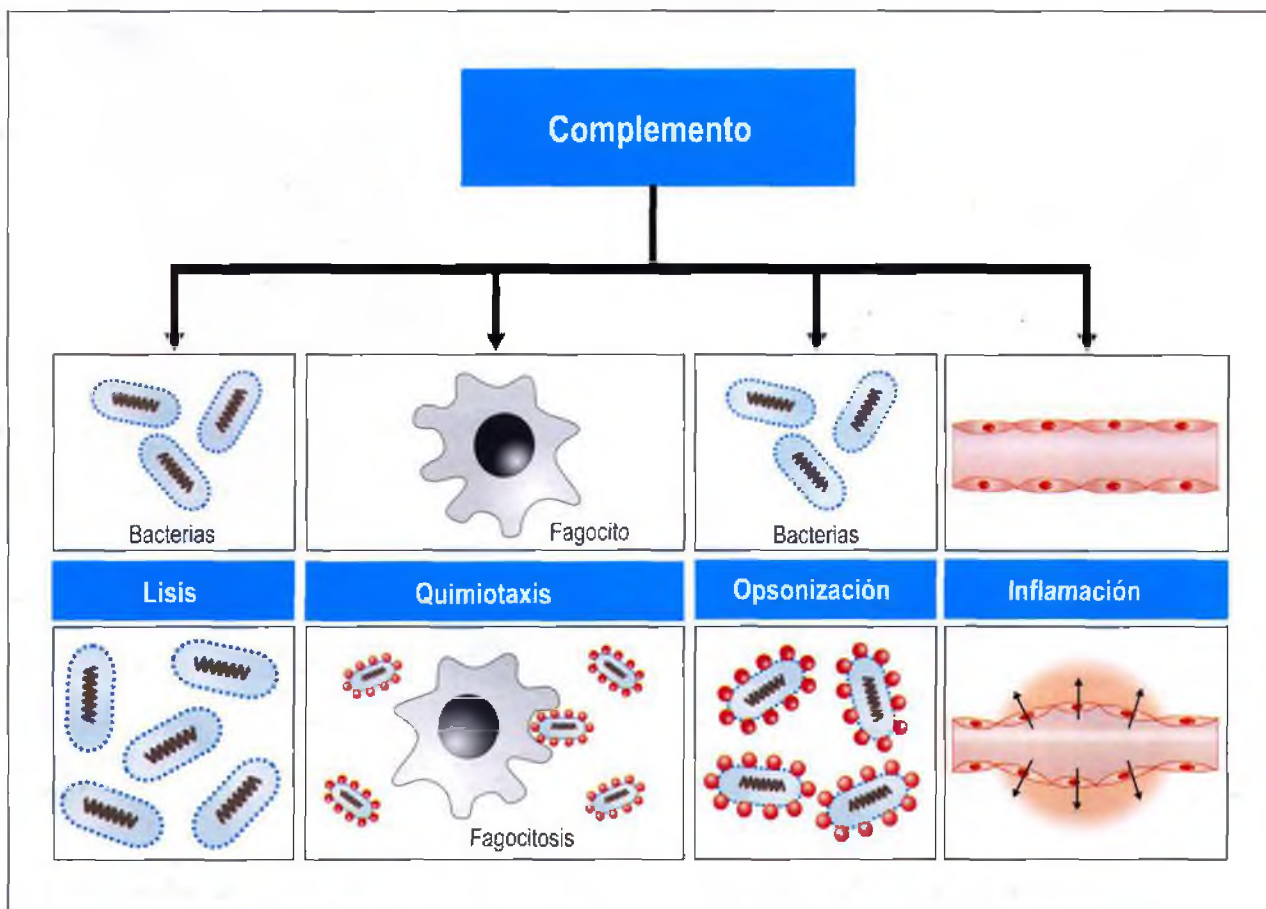


Figura 1-9. Funciones del complemento: lisis, quimiotaxis, opsonización e inflamación.

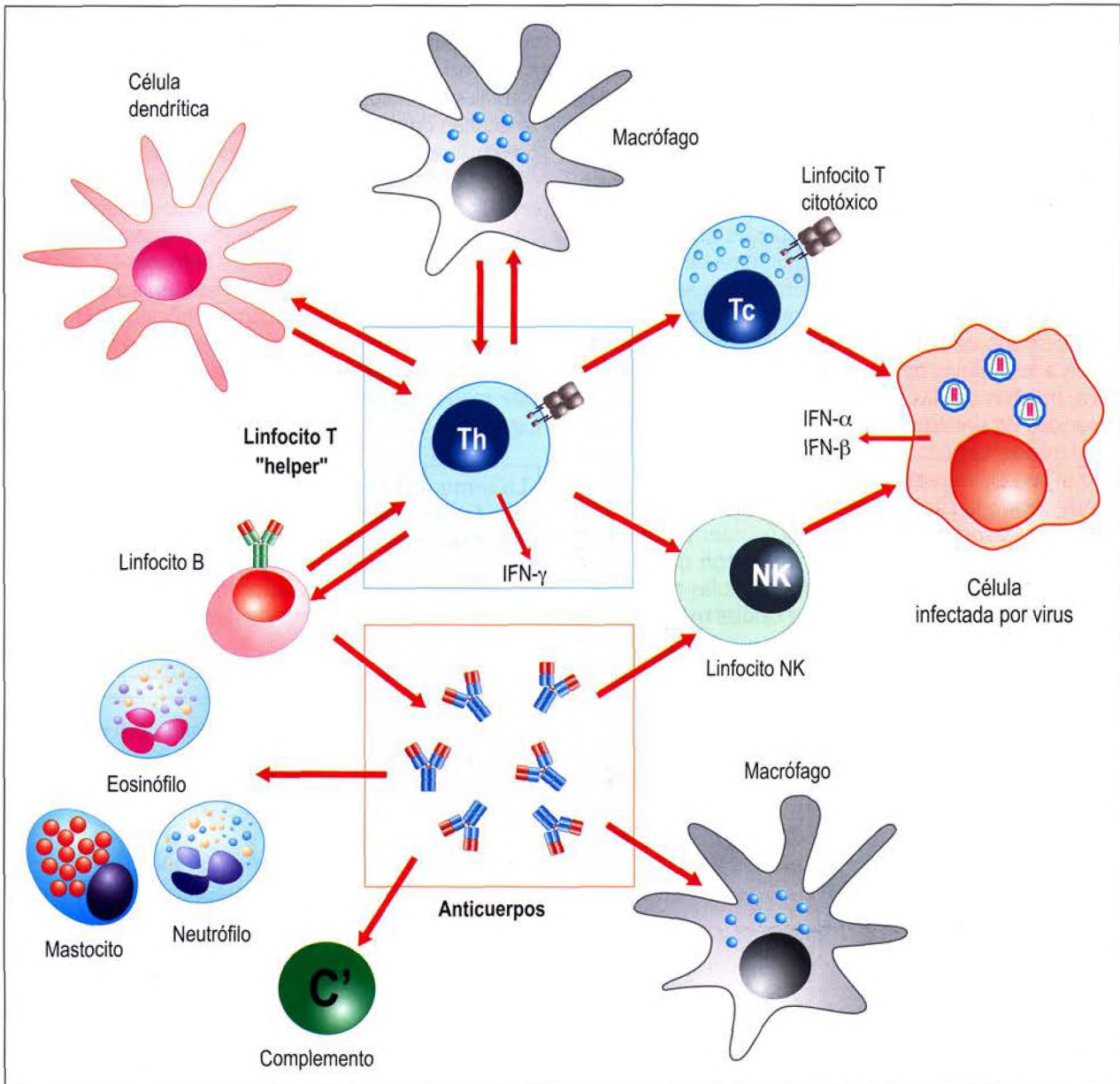


Figura 1-10. Las defensas internas. Colaboración y especialización para la eliminación de patógenos grandes o pequeños, extracelulares o intracelulares. Los anticuerpos ayudan a los agentes de la inmunidad innata a reconocer y eliminar patógenos o toxinas.

hacer los anticuerpos. Podemos considerar al complemento, por lo tanto, como banderillas moleculares que marcan al patógeno o toxina para su posterior eliminación por lisis o fagocitosis. Nuestras células se protegen del complemento porque poseen proteínas protectoras en sus membranas que los patógenos no tienen.

Los fagocitos son los agentes celulares innatos del sistema inmunitario. Los principales son los granulocitos neutrófilos, los macrófagos y las células dendríticas. Son capaces de reconocer directamente patrones moleculares muy conservados presentes en numerosos patógenos (como la manosa o el LPS), de ingerirlos y des-

truirlos por diversos mecanismos (Fig. 1-5). Además, cuando interactúan con los patógenos (puedan o no destruirlos) secretan citocinas (véase capítulo 15) y otros mediadores de la inflamación (véase capítulo 17) que atraen a otras células y moléculas inmunológicas al lugar de la infección (Fig. 1-8). Los granulocitos eosinófilos, aunque también pueden fagocitar, se especializan en la lisis de los grandes parásitos que no caben dentro de una célula (como lo helmintos, Fig. 1-10). Otra importante función de los fagocitos es la de contribuir a las respuestas adaptativas mediante la presentación de antígenos al linfocito T. Esta función, a diferencia de las ante-

riores, sólo la realizan los macrófagos y las células dendríticas. Consiste en utilizar los restos ya digeridos del patógeno y seleccionar algunos péptidos para su exposición en la membrana de la célula sobre unas moléculas especializadas que se denominan moléculas de histocompatibilidad o MHC (*Major Histocompatibility Complex*, véanse capítulos 8 y 9). Su nombre proviene de su papel en el rechazo de los trasplantes (véase capítulo 21). Ese material antigénico es al que responden los linfocitos T y contiene información interna del patógeno a la que no tienen acceso, por ejemplo, los anticuerpos.

El complemento y los fagocitos poco pueden hacer si el patógeno es intracelular, ya que ambos agentes respetan a las células propias. Por eso, en el caso de los virus, muchas células (no sólo los leucocitos) tienen la capacidad de sintetizar unas citocinas que se denominan interferones. Las citocinas son pequeños péptidos que utilizan las células para intercambiar información. La célula que recibe la citocina debe tener en su membrana receptores específicos para ella. Los interferones son reconocidos por receptores de interferón que tienen muchas células, incluidas las propias células infectadas, y la señal transmitida induce en las células más cercanas

mecanismos que interfieren con las actividades de los virus, impidiendo su replicación (Fig. 1-11).

Como los interferones, los linfocitos NK (citotóxicos naturales o innatos) se preocupan de los patógenos que se ocultan dentro de nuestras células, típicamente virus, pero utilizando un mecanismo innato mucho más expeditivo: la lisis de la célula infectada (véanse Fig. 1-10 y capítulo 14). De la misma manera que el complemento respeta a nuestras células porque expresan proteínas protectoras en su membrana, los linfocitos NK respetan a nuestras células porque expresan en su membrana ciertas moléculas de histocompatibilidad. Además de lisar, los linfocitos NK inducen inflamación mediante la síntesis de citocinas, igual que hacen los fagocitos. De esta manera se reclutan nuevas moléculas y células al lugar de la infección, que es donde se necesitan.

La inmunidad adaptativa está mediada por los linfocitos B y T. La selección clonal y la memoria inmunitaria

Los linfocitos B y los linfocitos T utilizan para reconocer patógenos receptores de membrana denominados

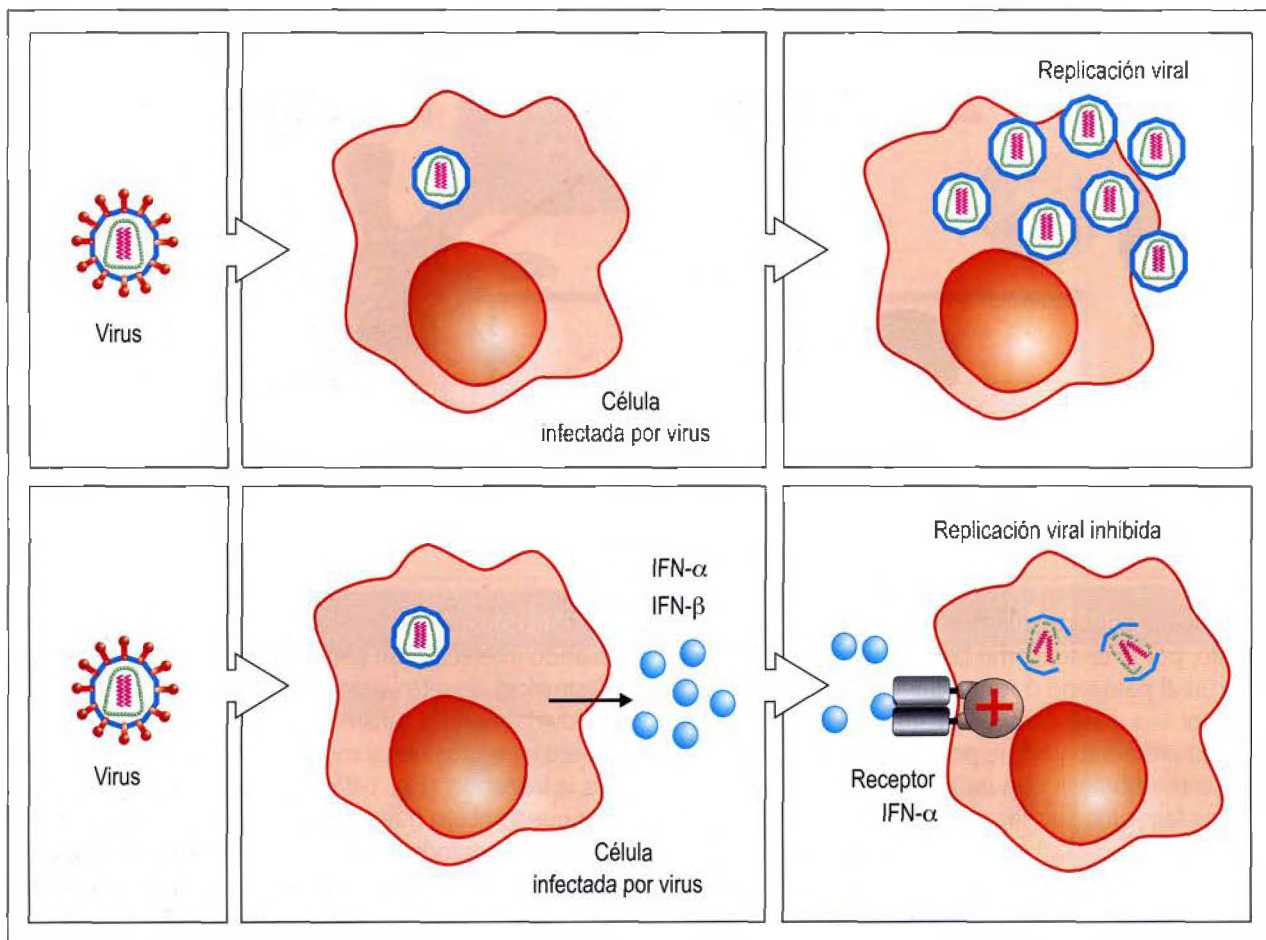


Figura 1-11. El interferón interfiere con la replicación del virus, impidiendo su expansión.

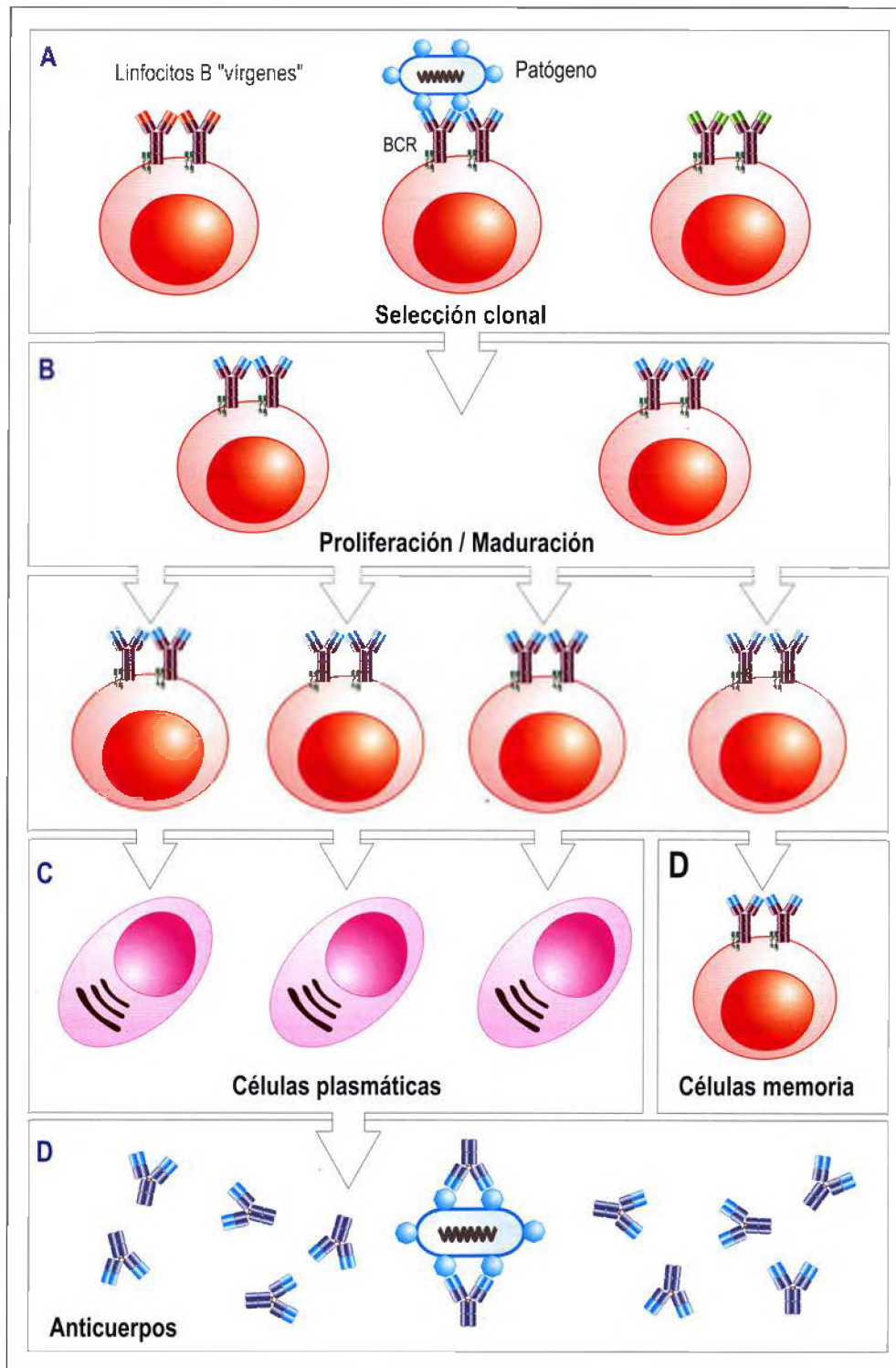


Figura 1-12. La selección clonal. Los linfocitos B y T tienen receptores para antígeno muy variables, diferentes en cada linfocito. El patógeno selecciona de entre todos (cerca de 10^{10}) el que mejor encaja con sus antígenos, y ese linfocito (el 2 en este caso) se expande hasta generar un clon de linfocitos idénticos. Parte del clon se diferencia para desarrollar las funciones que le correspondan. En este caso, como se trata de un linfocito B, se diferencia a células que sintetizan anticuerpos, versiones solubles del BCR. Otra parte del clon se diferencia a células de memoria cuya misión es perdurar varios años para recordar a ese patógeno en particular y responder más rápido la próxima vez. Antonio, escoge lo mejor de cada una para hacer la nueva.

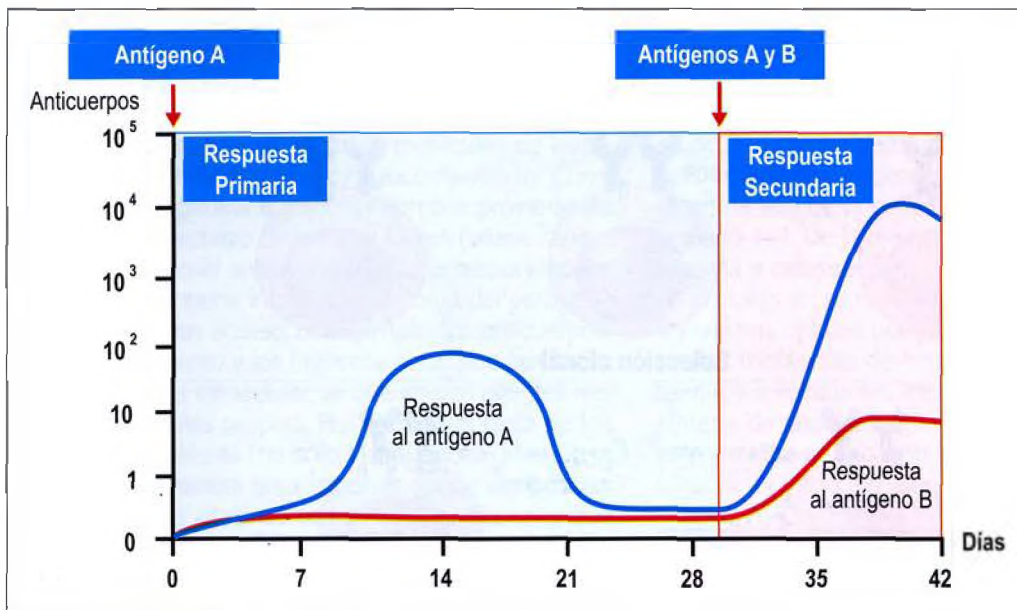


Figura 1-13. Memoria inmunitaria. La respuesta primaria a los antígenos A (o B) induce algunos clones de linfocitos B, que se dedican a hacer anticuerpos o memoria. En la respuesta secundaria al antígeno A (primaria para B) y en las sucesivas, los linfocitos de memoria responden mucho más rápida y potentemente. Nótese que los clones que responden a A son distintos de los que responden a B.

BCR (*B Cell Receptor*, que es un anticuerpo) y TCR (*T Cell Receptor*), respectivamente. Estos receptores, a diferencia de los utilizados por los demás leucocitos, son completamente diferentes entre un linfocito y otro, de manera que para un patógeno concreto sólo unos o algunos linfocitos van a responder (como el azul en la figura 1-6, o 1-12). Esos linfocitos activados, pero no los demás, son los que se involucran en la respuesta específica a ese patógeno y lo recordarán en el futuro. Para ello, como al principio son muy pocos, necesitan primero dividirse para aumentar en número y constituir lo que se llama un clon de linfocitos, todos ellos hijos, por ejemplo, del linfocito azul de la figura 1-12. Por lo tanto las respuestas específicas son clonales, es decir, llevadas a cabo por clones de linfocitos B o T seleccionados en origen por el propio patógeno. La selección clonal garantiza la especificidad de la respuesta adaptativa. El resto de los linfocitos que no pertenecen a ese clon simplemente ignoran a ese patógeno, como el azul ignora a la cepa B en la figura 1-6 o el verde ignora al patógeno en la figura 1-12. Sin embargo, esos otros linfocitos pueden ser importantes frente a otro patógeno, como el azul lo es frente a la cepa A en la figura 1-6.

La inmunidad adaptativa es la única capaz de desarrollar memoria inmunitaria. Esto lo consiguen los linfocitos B y T gracias a la selección clonal en dos etapas: respuesta primaria y respuesta secundaria (Fig. 1-13). La respuesta primaria es la que tiene lugar tras el primer contacto con el antígeno (A en la figura). En el caso de

los linfocitos B, se sintetizan anticuerpos que alcanzan cierta concentración en el suero. Otros linfocitos del mismo clon se diferencian hacia células de memoria, que persisten en los tejidos días o años, esperando que vuelva a aparecer el antígeno. Cuando lo hace, estamos ante una respuesta secundaria. En ese caso se incorporan a la respuesta los clones de memoria del contacto anterior que, como son mucho más numerosos que entonces, permiten una respuesta mucho más rápida y potente que la primera. Cuando recibimos varias dosis de vacunas se pretende estimular respuestas secundarias que nos proporcionen muchos anticuerpos y memoria duradera.

Los excesos, defectos, errores e inconvenientes de la inmunidad causan enfermedades

El sistema inmunitario debe protegernos de las infecciones respetando nuestros propios tejidos. Pero a veces falla debido a disfunciones o deficiencias heredadas o adquiridas. Estas alteraciones del sistema inmunitario o inmunopatías se pueden clasificar como sigue, ordenadas por su incidencia en occidente (Tabla 1-7 y Fig. 1-14):

1. Excesos, cuando responde a sustancias inocuas (como el polen del olivo). Son las alergias, que son las más frecuentes (> 15% de la población, véase capítulo 19).
2. Errores, cuando ataca a nuestros propios tejidos. Son las enfermedades autoinmunes, como la

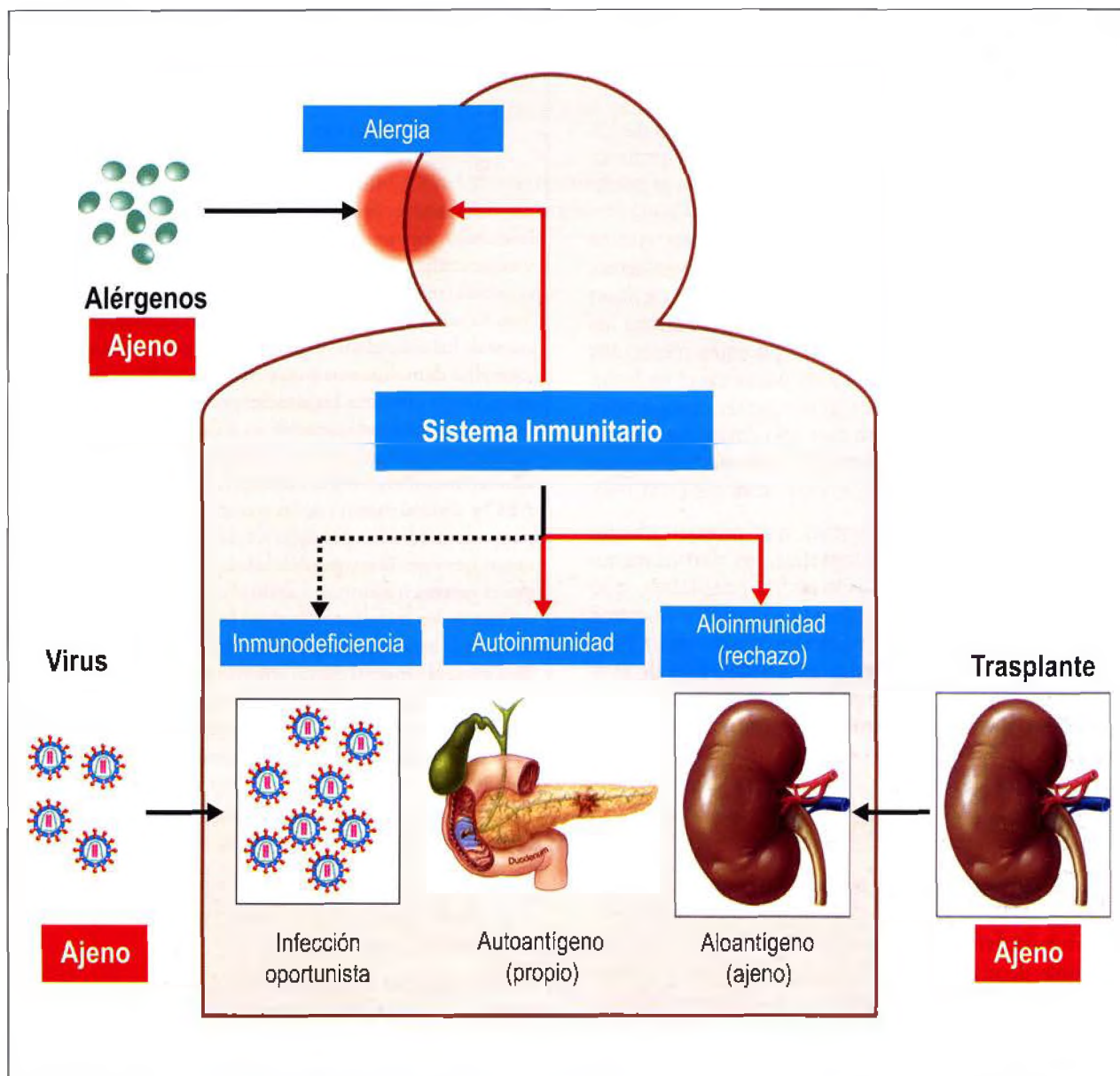


Figura 1-14. Inmunopatías. El exceso de respuesta a antígenos inocuos como el polen (denominados alérgenos) se llama alergia. La falta de respuesta a los patógenos se denomina inmunodeficiencia. La respuesta a antígenos propios (denominados autoantígenos como los del páncreas en este caso) se llama autoinmunidad. El rechazo de antígenos de otro individuo de la misma especie (denominados aloantígenos, como los de un riñón) se llama aloinmunidad o rechazo.

| Tabla 1-7. Disfunciones de la inmunidad | | | | | |
|---|-------------------|-----------|---------|------------------|--------------------------|
| Disfunciones | Enfermedades | Antígenos | | Ejemplos | Antígenos |
| Errores | Autoinmunidad | Inocuos | Propios | Miastenia grave | Receptor de acetilcolina |
| Excesos | Alergia | | Ajenos | Alergia al polvo | Polen del olivo |
| Inconvenientes | Rechazo | | | Rechazo de riñón | Moléculas MHC |
| Defectos | Inmunodeficiencia | Dañinos | | SIDA | Virus, bacterias, hongos |

miastenia grave, en la que se producen anticuerpos contra nuestro propio receptor de acetilcolina, estorbando la conexión neuromuscular. La incidencia es del 5% (véase capítulo 20).

- Defectos, cuando no puede defendernos de los patógenos (véase capítulo 18). Son las inmunodeficiencias, que afectan a casi un 1% de la población.
- Inconvenientes, cuando ataca los tejidos que se trasplantan o trasfunden para curar a un enfermo. Son las reacciones de rechazo (véase capítulo 21), como el de riñón, que va dirigido contra las moléculas MHC. El nombre de estas moléculas precisamente se debe a su papel en el rechazo. Estas enfermedades son modernas comparadas con las anteriores, ya que son consecuencia de los avances biomédicos que permitieron los trasplantes. Son mucho menos frecuentes (< 0,1%).

Salvo las inmunodeficiencias, que pueden afectar a la inmunidad innata o adaptativa, las demás inmunopatías se achacan a la inmunidad adaptativa, que responde a lo que no debía (como el polen o nuestros antígenos) o no interesa (como los trasplantes). Para poder diagnosticar unas u otras existen técnicas de evaluación de la inmunidad que miden la cantidad y calidad de los diversos agentes de la inmunidad (véase capítulo 24).

CORRELACIÓN CLÍNICA



A pesar de que la Inmunología es una ciencia relativamente joven ha realizado grandes contribuciones al desarrollo de la Medicina. Su origen se atribuye a Edward Jenner quien en 1796 demostró que la inmunización con la viruela vacuna (es decir, de la vaca) protegía frente a la viruela humana. A este procedimiento se le denominó vacunación y su generalización durante el siglo XX lo ha convertido en el método más eficaz de prevenir infecciones. En 1890, Emil Von Behring y Kitasato Shibasaburo descubrieron que el suero de los individuos vacunados contenían «sustancias» (que ellos denominaron anticuerpos) específicos del patógeno. Desde entonces los anticuerpos se han convertido en una herramienta indispensable en el diagnóstico y en el tratamiento de numerosas enfermedades. En el año 1901, Karl Landsteiner identificó la existencia del grupo sanguíneo ABO y abrió el camino de las transfusiones sanguíneas. A partir de mediados del siglo XX, la identificación de las causas que rigen la compatibilidad de los tejidos y su rechazo por el sistema inmunitario abrió el camino a la realización exitosa de los trasplantes. Incluso hoy en día, la capacidad que puede tener la manipulación del sistema inmunitario para curar el cáncer o ciertas enfermedades crónicas suscita numerosas esperanzas de que la Inmunología pueda seguir contribuyendo en el futuro al desarrollo de la Medicina.

RESUMEN

La evolución del sistema inmunitario se debe a la presión de los organismos patógenos. Su función por tanto es la defensa frente a las infecciones. Desde las enzimas de restricción, que surgen para proteger a las bacterias de los virus, los seres vivos han ido acumulando sistemas de defensa frente a las diversas categorías de patógenos: virus, bacterias, hongos, protozoos y helmintos. Pero su clasificación inmunológica es más sencilla: grandes (siempre extracelulares) y pequeños (extracelulares y/o intracelulares).

Para entenderlas mejor, las defensas (tejidos, células y moléculas coordinados frente a los patógenos) se clasifican de varias maneras:

- Por orden de aparición desde el punto de vista del patógeno: externas como la piel e internas como los fagocitos.
- Por orden de actuación desde el punto de vista del huésped: primera línea de defensa o defensas externas, segunda línea de defensa o defensas internas innatas y tercera línea de defensa o defensas internas adaptativas.

- Por su rapidez, memoria y especificidad: inmunidad innata como los fagocitos y adaptativa como los anticuerpos).

La inmunidad innata es rápida pero sin memoria ni mucha especificidad, e incluye a los fagocitos, la inflamación, los linfocitos NK, el complemento y los interferones entre otras citocinas. La inmunidad adaptativa depende de los linfocitos T y B, caracterizados por su especificidad para reconocer los antígenos por selección clonal y por la memoria inmunológica. Las respuestas de los leucocitos atraviesan tres fases: reconocimiento, activación (que incluye la proliferación y diferenciación de los clones seleccionados en el caso de los linfocitos T y B) y función efectora. Los excesos, defectos, errores e inconvenientes de la inmunidad generan enfermedades (alergia, inmunodeficiencia, autoinmunidad, rechazo). A pesar de su complejidad, el sistema inmunitario puede ser manipulado para estimular o suprimir respuestas inmunitarias específicas. El mayor éxito en la manipulación del sistema inmunitario ha sido la obtención de vacunas frente a algunos patógenos.



Visita la página web para este capítulo

Evalúa tus conocimientos:

AUTOEVALUACIÓN (contesta a preguntas en línea y comprueba tu nota)

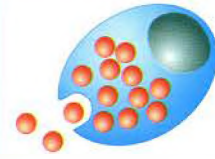
Amplía tus conocimientos:

ANIMACIONES (la inmunidad en movimiento)

ENLACES (vídeos, páginas con información complementaria, etcétera)

Células y tejidos del sistema inmunitario. Señalización

CAPÍTULO 2



INFLAMACIÓN

Vasodilatación
Extravasación
Quimiotaxis
Edema

INTRODUCCIÓN

El sistema inmunitario y los patógenos llevan conviviendo muchos millones de años. El resultado final está a la vista, aunque a veces nos cuesta entenderlo.

El sistema inmunitario de los vertebrados superiores está compuesto por una variedad de células morfológica y funcionalmente diferentes, los leucocitos o células blancas, que se diferencian a partir de células primordiales pluripotenciales. Todos estos tipos celulares ejercen funciones diferentes, interactuando constantemente entre sí. Estas interacciones pueden estar mediadas por contacto físico o a través de factores solubles que ejercen su función en células con receptores específicos.

Algunos leucocitos se organizan a su vez en tejidos y órganos, estructuras que reciben el nombre genérico de sistema linfoide. Los tejidos y órganos linfoides se pueden dividir en primarios o centrales y secundarios o periféricos. Los órganos linfoides primarios son los lugares de leucopoyesis, mientras que los secundarios o periféricos son los lugares principales de interacción entre las distintas células del sistema inmunológico y tienen como misión proveer un ambiente favorable para que esas interacciones desencadenen una respuesta inmunológica eficaz.

En este capítulo se describen los distintos tipos de células y tejidos que componen el sistema inmunitario, y cómo gestionan su relación con los patógenos.

CÉLULAS

Prácticamente todas las células del sistema inmunitario se originan a partir de células primordiales pluripotentes que viven en la médula ósea, siguiendo dos líneas fundamentales de diferenciación: el linaje mieloide y el linaje linfoide (Fig. 2-1).

Los macrófagos y los granulocitos neutrófilos son los fagocitos profesionales

La manera más intuitiva de deshacerse de un patógeno es ingerirlo y digerirlo. Y esto es lo que hacen los fagocitos precisamente. Todos los fagocitos pertenecen al linaje mieloide (Fig. 2-1). Un gran grupo de células del sistema inmunitario con actividad fagocítica está constituido por los fagocitos mononucleares o **macrófagos**

(Fig. 2-2). Sus precursores, los monocitos de la sangre, viajan hacia los tejidos donde sufren procesos de diferenciación, hasta convertirse en macrófagos maduros que viven de semanas a años. Estos macrófagos pueden tener forma y función diferentes según el tejido en que se encuentren, además de recibir también distintos nombres. Por ejemplo, los macrófagos presentes en el pulmón reciben el nombre de macrófagos alveolares; los presentes en el hígado, células de Kupffer; los que colonizan el sistema nervioso central se denominan células de la microglía; y los de los huesos, osteoclastos. Pero están pululando por todos los tejidos y cavidades (como el peritoneo), siempre palpando su entorno en busca de patógenos. Cuando los encuentra hace dos cosas: 1) los fagocita y digiere, y 2) avisa mediante factores solubles a otras células para que le echen una mano con la infección y para reparar el posible desajuste que haya hecho el patógeno. A esto último se le llama inflamación.

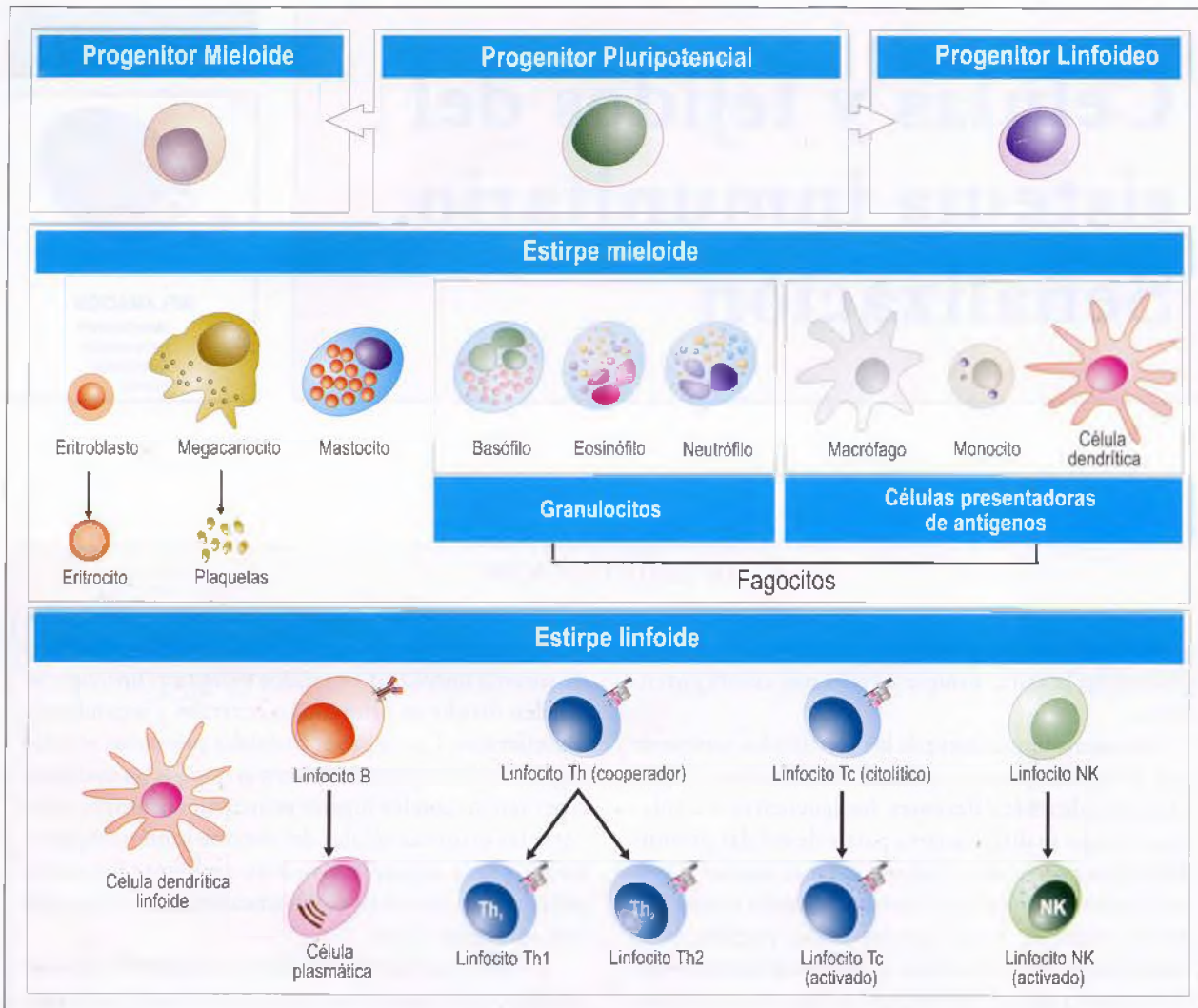


Figura 2-1. Todas las células del sistema inmunitario provienen de células hematopoyéticas pluripotentes. NK (natural killer): linfocito citotóxico natural. Los linfocitos B también son células presentadoras de antígenos.

Otro gran grupo de células con actividad fagocítica lo constituyen los fagocitos polimorfonucleares (conocidos también como polimorfos). Tienen una vida media menor que los macrófagos (días). Estas células, a diferencia de los macrófagos, presentan típicamente un núcleo multilobulado (de ahí su nombre) y gránulos abundantes en el citoplasma (de ahí su otro nombre, granulocitos). Los granulocitos viven en la sangre, de donde sólo salen si alguien les avisa (por ejemplo, un macrófago, o el complemento). Responden, por lo tanto, a diversos agentes quimiotácticos, y son capaces de adherirse a las células endoteliales que recubren los vasos sanguíneos. Posteriormente se deslizan entre ellas y salen de los vasos hacia el tejido infectado en un proceso denominado diapédesis.

Según reaccionen sus gránulos frente a ciertos colorantes histológicos los granulocitos se dividen en neutrófilos, eosinófilos y basófilos, aunque sólo los primeros son fagocitos profesionales.

Los neutrófilos constituyen el 90% de los polimorfonucleares. Responden a una variedad de agentes quimiotácticos, como determinadas proteínas del complemento (C5a), factores del sistema fibrinolítico, así como productos liberados por otros leucocitos y algunas bacterias. Estas células son capaces de fagocitar y destruir directamente diversos patógenos como bacterias, virus y hongos. También pueden liberar el contenido de sus gránulos al exterior celular y causar inflamación (Tabla 2-1).

Cuando el patógeno es tan grande que no cabe dentro del fagocito, éste puede optar por verter el contenido citotóxico de sus vesículas al exterior por exocitosis (Fig. 2-2). Pero hay un tipo de granulocito que es un profesional de la exocitosis: el eosinófilo. De hecho, entre su artillería hay sustancias neurotóxicas para parásitos metazoos (Tabla 2-1).

Los eosinófilos constituyen el 2-5% de los leucocitos sanguíneos en personas sanas, aunque son, como

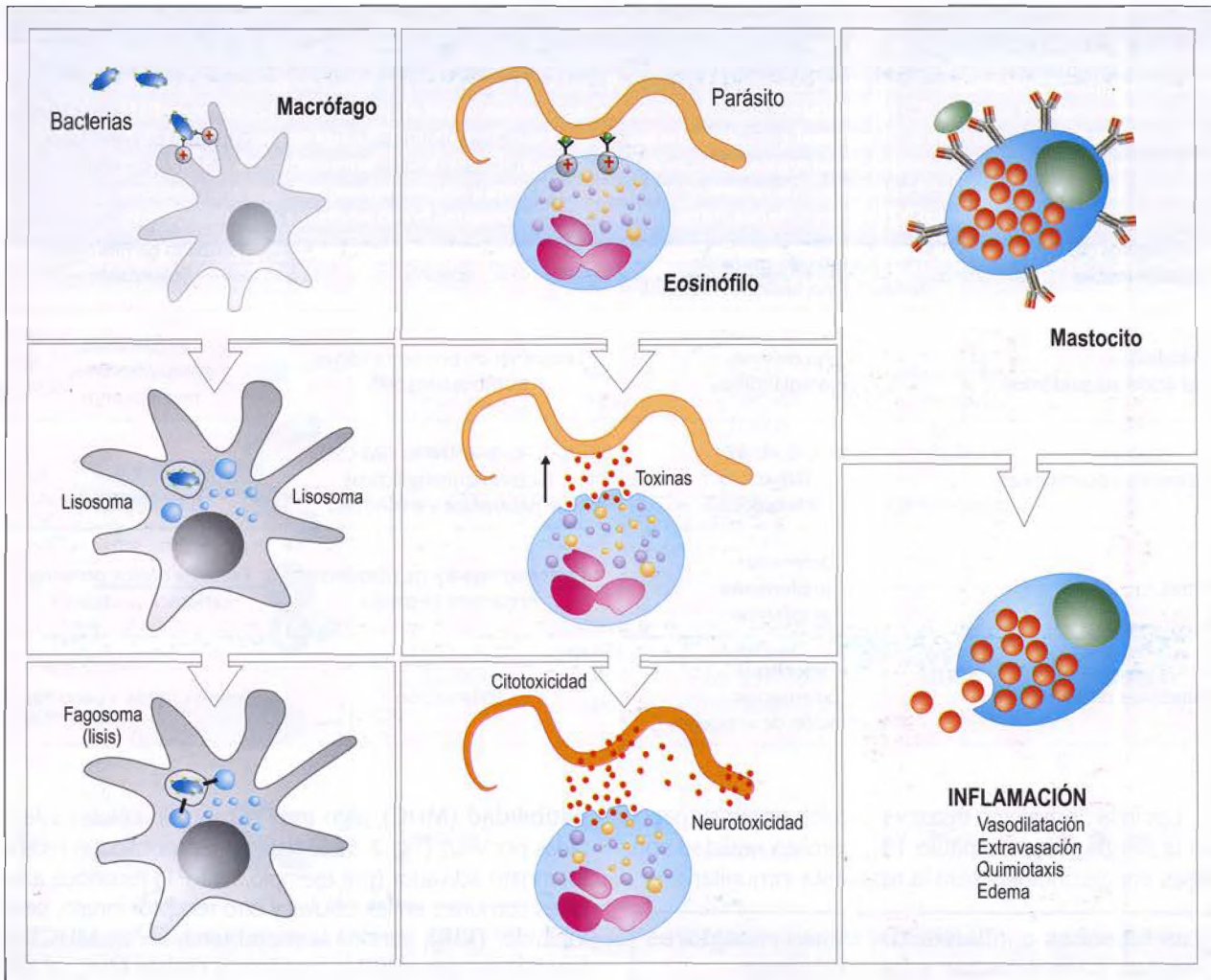


Figura 2-2. La destrucción innata de patógenos pequeños (bacterias) o grandes (parásitos) implica a células distintas. La inflamación ayuda a reclutar a otras células y moléculas.

los macrófagos, eminentemente tisulares. Su concentración en sangre aumenta enormemente bajo determinadas circunstancias, como procesos alérgicos y parasitosis. Responden a agentes quimiotácticos y tienen cierta capacidad fagocítica, aunque preferentemente estas células liberan al exterior el contenido de sus gránulos en respuesta a parásitos que no pueden fagocitarse (Fig. 2-2). Los gránulos se tiñen con colorantes ácidos, como la eosina, que les da el nombre.

Los mastocitos son inflamocitos tisulares profesionales

Ciertas células parecen haber sido diseñadas para organizar inflamaciones de emergencia, a menudo en segundos: son los mastocitos en los tejidos y, probablemente, los basófilos en la sangre.

Los mastocitos podrían describirse como verdaderas minas del sistema inmunitario. Su proximidad a los vasos

sanguíneos, además, les permite regular localmente la permeabilidad vascular. El patógeno los activa liberando grandes cantidades de mediadores inflamatorios preformados (por ejemplo, histamina) (Tabla 2-1, Fig. 2-2). La zona se inunda rápidamente con plasma sanguíneo y leucocitos frescos procedentes de los vasos locales, y el patógeno es avasallado y reducido por la fuerza. Sus restos acaban en el ganglio más cercano, que también se inflama, para su inspección por los linfocitos. Los macrófagos pueden iniciar procesos parecidos, pero más lentos.

Los basófilos constituyen una fracción muy minoritaria de los leucocitos sanguíneos (menos del 0,2%) y presentan gránulos citoplásmicos de un color azul violeta intenso. Al igual que otros granulocitos, responden a agentes quimiotácticos y pasan a los tejidos por diapédesis. Son capaces también de liberar el contenido de sus gránulos frente a ciertos estímulos.

Las plaquetas también participan en la inflamación y en la reparación posterior del tejido dañado.

Tabla 2-1. Algunas sustancias secretadas por macrófagos y granulocitos, y sus funciones celulares.

| | Macrófagos y neutrófilos | Mastocitos y basófilos | Eosinófilos |
|--|--|--|---|
| Enzimas hidrolíticas | Lisozima, colagenasa, gelatinasa, elastasa, catepsina G, hidrolasas ácidas | Triptasa, quimasa, hidrolasas ácidas | Colagenasa, arilsulfatasa, hidrolasas ácidas |
| Metabolitos del O ₂ y otras enzimas | Mieloperoxidasa, óxido nítrico, superóxido, peróxido de hidrógeno, radicales hidroxilo | | Peróxido de hidrógeno Superóxido |
| Metabolitos del ácido araquidónico | Leucotrienos prostaglandinas | Leucotrienos, prostaglandinas, tromboxanos, SRS | Leucotrienos prostaglandinas tromboxanos |
| Citocinas y quimiocinas | IL-1, -6, -8, -12 TNF- α IFN- α , β | IL-3, -4, -5, -6, TNF- α , GM-CSF factores quimiotácticos de neutrófilos y eosinófilos | |
| Otras | Defensinas Complemento Lactoferrina | Factor agregador de plaquetas histamina, heparina | Proteína básica, proteína catiónica, proteína X |
| Funciones celulares | Fagocitosis Inflamación Presentación de antígenos | Inflamación | Defensa frente a parásitos |

Los inflamocitos son tristemente célebres por su papel en la alergia (véase capítulo 19), pero en realidad son vigías imprescindibles para la respuesta inmunitaria.

Los fagocitos e inflamocitos tienen receptores innatos para detectar a los patógenos

El contacto y reconocimiento de patógenos puede ocurrir de manera innata en estas células mediante receptores de moléculas frecuentes en la superficie de los patógenos y no en los tejidos propios (manosa, lipopolisacáridos...) (Tabla 2-2), o mediante receptores para proteínas del complemento, que pueden depositarse de manera innata sobre los agentes infecciosos y no sobre los tejidos propios.

Además, si los patógenos están opsonizados con Igs de la inmunidad adaptativa, el leucocito dispondrá de más asideros, esta vez antígeno-específicos, para reconocer al patógeno, para lo cual tiene receptores de Igs (FcR).

Los linfocitos NK son células citolíticas naturales

Los linfocitos NK (*natural killer*) son linfocitos con actividad citotóxica o citolítica innata. A diferencia de los linfocitos Tc, estas células no expresan TCR, ni maduran en el timo. Tienen, en cambio, receptores innatos capaces de detectar la ausencia de moléculas de histocom-


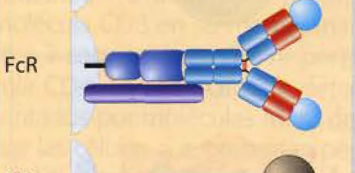

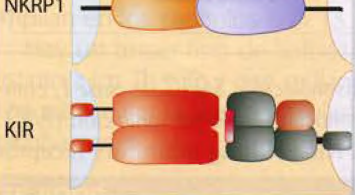
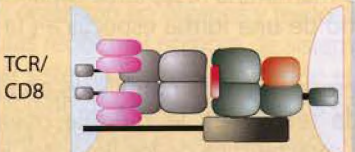
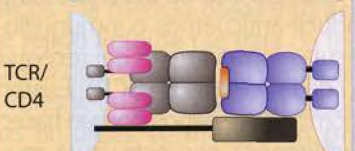
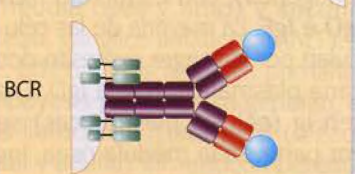
patibilidad (MHC), algo muy común en células infectadas por virus (Fig. 2-3). El sistema es sencillo: un receptor innato activador (por ejemplo, NKR1) reconoce azúcares comunes en las células y otro receptor innato, pero inhibitorio (KIR), sondea la membrana. Si hay MHC, no hay lisis porque el KIR lo prohíbe. Si no hay MHC, el KIR no puede salvar a la diana. Ciertos herpesvirus, por ejemplo, sintetizan una proteína que impide la expresión de moléculas MHC de clase I en la célula infectada, para evadir así la respuesta inmunitaria adaptativa de los linfocitos Tc. Pero entonces la célula infectada se convierte en diana de los linfocitos NK (Fig. 2-3).

Además, como pasaba con los fagocitos, la opsonización de la célula infectada permite su reconocimiento por los linfocitos NK a través de sus receptores FcR (Fig. 2-3). Todo parece indicar que se trata de un conjunto heterogéneo de células, que pueden tener varios receptores diferentes (véase capítulo 14).

Las células dendríticas, los fagocitos mononucleares y los linfocitos B son las células presentadoras de antígeno profesionales

Todas las células nucleadas del organismo expresan moléculas MHC de clase I en su membrana y son, por lo tanto, susceptibles de presentar péptidos a los linfocitos Tc cuando son infectadas por virus. Sin embargo, sólo unos pocos tipos celulares, con funciones inmuno-

Tabla 2-2. La gestión celular de los antígenos. Las células de la inmunidad innata son capaces de unirse a los patógenos mediante receptores innatos que reconocen componentes, generalmente azúcares de su membrana o pared celular (MR-receptor de manosa; SR-scavenger receptor o receptor de detritos; LPSR-receptor de lipopolisacáridos) pero también DNA o lipoproteínas (TLR-receptores tipo Toll). Pero lo hacen mejor si están opsonizados con complemento (CR-receptor de complemento), Igs (FcR-receptor para las Igs) o PCR (proteína C-reactiva). Los linfocitos NK, T $\gamma\delta$ y Tc reconocen y lisan células infectadas por virus, los primeros de manera innata, los demás de manera adaptativa. Los fagocitos mononucleares y las células dendríticas aprovechan lo que engullen para procesarlo y presentarlo sobre sus moléculas MHC a los linfocitos Th, a los que activan. Los linfocitos B, en cambio, se activan con el antígeno nativo o retenido en los ganglios por las FDC (células dendríticas foliculares)

| Receptores de la inmunidad innata | Célula | Receptor | Antígeno/Patógeno | Ligando | Célula diana |
|---|--|--------------------------|---|--------------------------------------|---|
|  <p>MR SR LPSR</p> | Fagocito Célula dendrítica Inflamocito | MR SR LPSR | Nativo Nativo Nativo | Polisacáridos Pared LPS ADN | Patógeno (toxina) |
|  <p>FcR CR</p> | | FcR CR | Opsonizado Opsonizado | Ig Complemento | |
|  <p>NKRP1</p> | Linfocito NK | NKRP1 KIR FcR | Azúcares Péptido propio Opsonizado (Ig) | Varios MHC-I | Nucleada |
|  <p>KIR</p> | Linfocito T | TCR $\gamma\delta$ | Micobacterias Herpesvirus | HC-I | Nucleada |
| Receptores de la inmunidad adaptativa | Célula | Receptor | Antígeno/Patógeno | Ligando | Célula diana |
|  <p>TCR/ CD8</p> | Linfocito Tc | CD8 TCR $\alpha\beta$ | Péptidos cortos (citoplasma) | MHC-I | Nucleada |
|  <p>TCR/ CD4</p> | Linfocito Th | CD4 TCR $\alpha\beta$ | Péptidos largos (endoplasma) | MHC-II | Célula dendrítica Macrófago Linfocito B |
|  <p>BCR</p> | Linfocito B | BCR FcR CR | Nativo Opsonizado (Ig) Opsonizado (C) | - Ig Complemento | Patógeno Dendrítica Folicular (FDC) |

lógicas, son capaces de expresar moléculas MHC de clase II en su superficie. Estas células privilegiadas serán, por lo tanto, las únicas capaces de presentar péptidos a los **linfocitos Th**, por ello se las conoce como células presentadoras de antígeno (APC) «profesionales». Las

APC «profesionales» más importantes son las células dendríticas, los fagocitos mononucleares (monocitos y macrófagos) y los linfocitos B. Todas estas células tienen una característica común: una gran capacidad de captar antígenos del medio que las rodea, mediante endocitosis

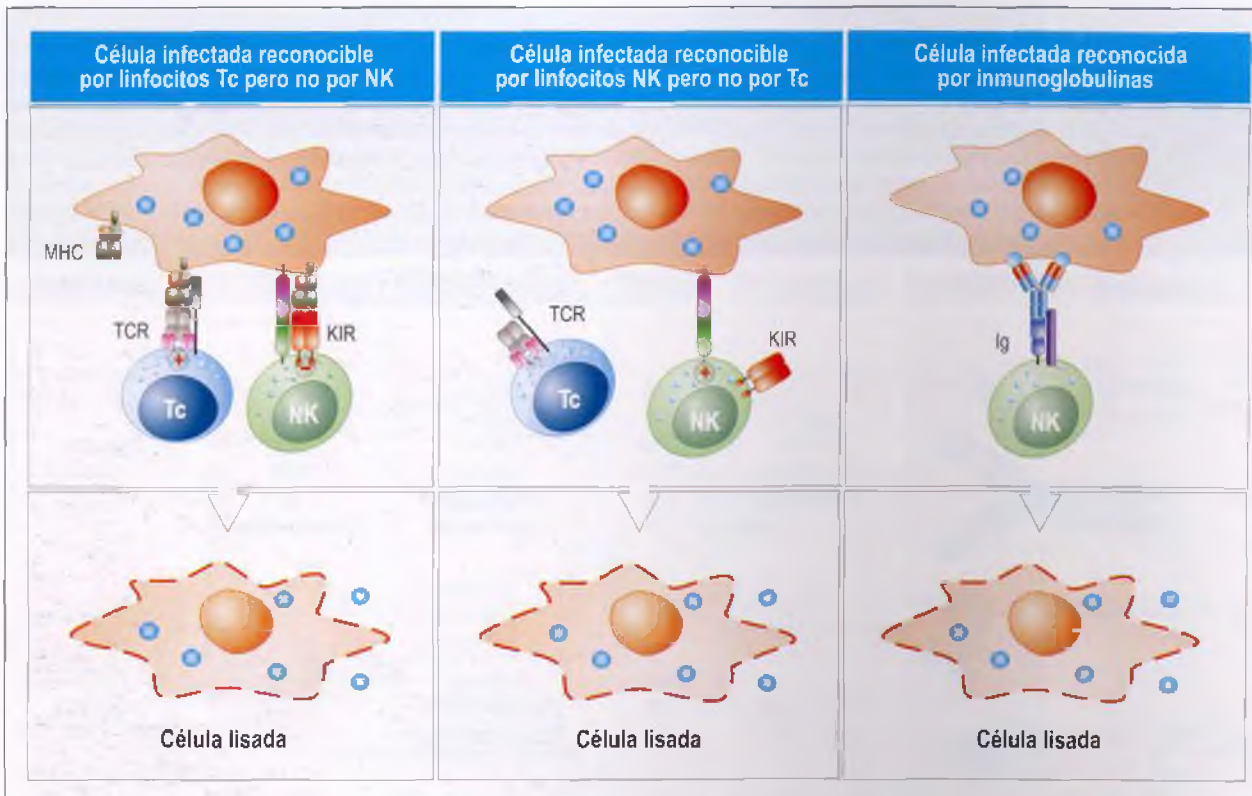


Figura 2-3. Los linfocitos NK lisan de manera innata células infectadas que han perdido las moléculas MHC de clase I, complementando a los linfocitos Tc. Ambos respetan a las células no infectadas porque no las reconocen (Tc) o por inhibición (NK). La presencia de inmunoglobulinas puede activar a los linfocitos NK de manera adaptativa. KIR: Killing inhibitory receptor (receptor inhibidor de la citolisis).

o fagocitosis innata. Con una precisión: los linfocitos B lo que presentan mejor son los antígenos que reconoce su BCR (Tabla 2-2). Una vez internalizados, estos antígenos son degradados y procesados convenientemente para que puedan ser reconocidos, en el contexto de las moléculas MHC de clase II, por los linfocitos Th (véanse capítulos 7 y 8). Las APC profesionales, por lo tanto, se localizan en los tejidos de captación (piel, mucosas) y presentación (ganglios, bazo, timo) de antígenos. Las células dendríticas de la piel se llaman células de Langerhans, y su trabajo consiste en engullir patógenos y antígenos y llevarlos a los ganglios para presentarlos a los linfocitos T. Para algunos autores las células dendríticas provienen de los monocitos. Para otros existen, además, células dendríticas de origen linfoide (Fig. 2-1).

Los linfocitos T y B son los responsables de la respuesta inmunitaria específica

Las células del linaje linfoide son los linfocitos, que se diferencian en los tejidos linfoides primarios. Estas células son responsables de desencadenar la respuesta inmunitaria de tipo específico. Existen dos tipos fundamentales de linfocitos: los linfocitos T y B. Ambos tipos

celulares poseen en su membrana receptores capaces de reconocer el antígeno de una forma específica (Tabla 2-2).

Las células B se diferencian en los mamíferos en el hígado durante la vida fetal y en la médula ósea en adultos. La principal característica de los linfocitos B es su capacidad de producir anticuerpos o inmunoglobulinas (Ig). Estas moléculas forman parte del receptor específico para antígeno de las células B (**BCR**). Existen cinco formas de Igs, denominadas isotipos porque hacen lo mismo (reconocer antígenos), con estructura muy similar: **IgG, IgM, IgA, IgD e IgE**. La mayoría de las células B humanas que circulan por la sangre expresan dos isotipos en su membrana plasmática: IgM e IgD. Las células B que producen Ig (células plasmáticas) se encuentran en su mayor parte en la médula ósea, los ganglios y el bazo y apenas circulan.

Los linfocitos T provienen de precursores que se originan en la médula ósea y de allí pasan al timo, donde maduran. Los linfocitos T tienen un receptor de membrana de estructura similar a las inmunoglobulinas, conocido como receptor del linfocito T (**TCR**). Mediante este receptor los linfocitos T son capaces de identificar el antígeno de forma específica (Tabla 2-2).

A diferencia de los linfocitos B, los linfocitos T necesitan que el antígeno sufra una serie de modificaciones antes de que lo puedan reconocer. Por un lado, las proteínas antigénicas deben ser degradadas. Típicamente los TCR reconocen péptidos cortos, de unos 8-30 aminoácidos de longitud. Además, estos péptidos deben estar unidos a una molécula del sistema principal de histocompatibilidad (MHC o HLA), para que el TCR pueda reconocerlo. Por esta razón se dice que las moléculas de histocompatibilidad, que son de dos tipos conocidos como MHC de clase I y MHC de clase II, «presentan» los péptidos a los linfocitos T.

Existen dos tipos fundamentales de linfocitos T: los linfocitos T citolíticos (Tc), que son portadores de la molécula CD8 en su membrana plasmática, y los linfocitos T cooperadores (Th, *helper*), que expresan la molécula CD4. Los linfocitos Tc detectan los péptidos presentados por moléculas MHC de clase I. Su función es lisar las células que presentan péptidos extraños al organismo; por ejemplo, péptidos de virus. Los linfocitos Th reconocen los péptidos cuando están unidos a moléculas MHC de clase II. Su función es la de ayudar a que tanto los linfocitos Tc como las células B y los fagocitos funcionen correctamente. Todos estos conceptos se amplían en los capítulos 6 al 13.

Hay un tercer tipo de linfocito T que utiliza un TCR distinto a los Th y Tc y que se llama linfocito $T\gamma\delta$. Su función parece ser la lisis de células infectadas por virus o micobacterias.

TEJIDOS

Las células que forman parte del sistema inmunitario se organizan en órganos y tejidos (Fig. 2-4). Estas estructuras reciben el nombre de sistema linfóide. Los órganos del sistema linfóide son desde el punto de vista anatómico de dos tipos: a) **órganos con cápsula bien definida** (como es el caso del bazo, el timo, los ganglios linfáticos y la médula ósea) y b) **acumulaciones difusas de tejido linfóide** (se trata de tejido linfóide no encapsulado que se asocia a las mucosas, MALT).

Desde un punto de vista funcional, los órganos y tejidos linfoides se dividen en **primarios o centrales** (médula ósea y timo) y **secundarios o periféricos** (bazo, ganglios linfáticos, MALT).

Los órganos linfoides primarios son lugares de leucopoyesis y en ellos se generan, entre otros leucocitos, los linfocitos T (timo) y B (hígado fetal, médula ósea fetal y adulta) inmunocompetentes. La inmunocompetencia se adquiere cuando los linfocitos maduros forman los genes funcionales para el receptor del antígeno por reordenamiento de los segmentos genéticos V (variable), D (diversidad), J (unión) y C (constante), originándose genes productivos que codifican las cadenas pesadas y ligeras de las inmunoglobulinas, que son el receptor para antígeno de la célula B, o las proteínas α y β o γ y δ del receptor para antígeno del linfocito T (TCR). Dada la natu-

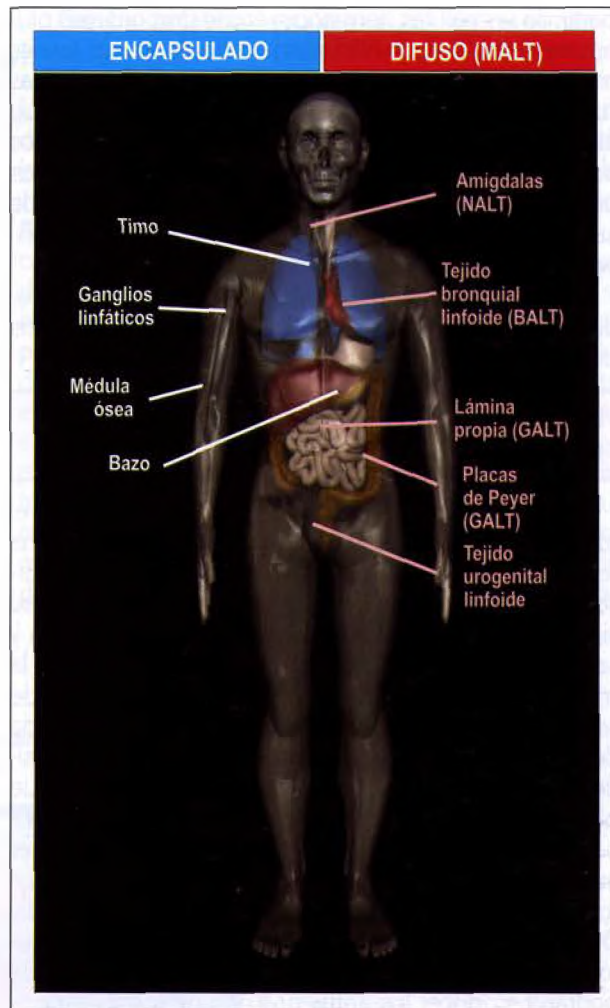


Figura 2-4. Sistema linfóide.

raleza estocástica de este proceso, se formarán no sólo receptores para antígenos extraños que son seleccionados positivamente, sino también para componentes propios del organismo. Por lo tanto, deben existir mecanismos capaces de eliminar los linfocitos B y T «autoagresivos» (selección negativa). La inmunocompetencia también implica la expresión de otras moléculas correceptoras en la superficie tanto de los linfocitos B ($Ig\alpha$ e $Ig\beta$) como de los linfocitos T (CD3, CD4, CD8) necesarias para la correcta transmisión de las señales de activación celular. Finalmente los linfocitos maduros recién formados migran de los órganos linfoides primarios a los órganos y tejidos linfoides secundarios por la vía sanguínea o linfática.

La médula ósea contiene los precursores de las células del sistema inmunitario

La médula ósea está formada por islotes de células hematopoyéticas situados en el interior de los huesos. Todas las células del sistema inmunitario se originan a

partir de las células hematopoyéticas primordiales pluri-potenciales de la médula ósea a través de los linajes mieloide y linfoide (Fig. 2-1). Durante la edad fetal estas funciones también son realizadas por el hígado, que abandona esta actividad después del nacimiento. Los precursores de los distintos tipos celulares producidos en la médula ósea migran hacia otros órganos donde sufren ulteriores procesos de diferenciación para convertirse en células plenamente funcionales.

Como órgano linfoide primario, la médula ósea produce linfocitos B que sufrirán *in situ* diferentes procesos de maduración y selección.

El timo es el órgano donde se generan los linfocitos T

El timo es un órgano linfoide primario situado en el tórax, en el que se distinguen una región cortical y una región medular (Fig. 2-5). A la corteza llegan los precursores de los linfocitos T en los primeros estadios de su vida procedentes de la médula ósea y allí se dividen y se diferencian hasta llegar a linfocitos T maduros en la médula. En el timo los linfocitos sufren procesos de selección positiva y selección negativa bajo la influencia de las células epiteliales, dendríticas y macrófagos residentes en el timo. Durante estos procesos, en los que participan de forma esencial las moléculas de histocompatibilidad, se eliminan los linfocitos T que pudieran ser autorreactivos y se promueve la maduración de linfocitos T capaces de desarrollar una respuesta adecuada. Después de estos procesos los linfocitos T ya maduros migrarán a los órganos linfoides secundarios, donde podrán reconocer los antígenos de una forma específica.

Los tejidos linfoides periféricos (ganglios, bazo, MALT) son lugares de interacción entre los linfocitos y los antígenos

En los órganos y tejidos linfoides secundarios o periféricos se dan las condiciones ambientales (presencia de macrófagos fagocíticos, varios tipos de APCs, entramado celular del órgano, etc.) para que los linfocitos B y T inmunocompetentes recién formados puedan interactuar entre sí y con los antígenos. De este modo se podrá generar y diseminar una respuesta inmunitaria adaptativa celular y/o humoral específica. Cada órgano linfoide secundario es el encargado de controlar una determinada región del organismo (Fig. 2-4). El bazo reacciona frente a antígenos llegados por vía sanguínea, los ganglios linfáticos frente a antígenos circulantes en la linfa absorbidos a través de la piel (ganglios superficiales) o de vísceras internas (ganglios profundos) y el MALT frente a los antígenos que atraviesan las mucosas, ya que se trata de una vía de entrada de microorganismos muy importante.

Los órganos linfoides periféricos más importantes son:

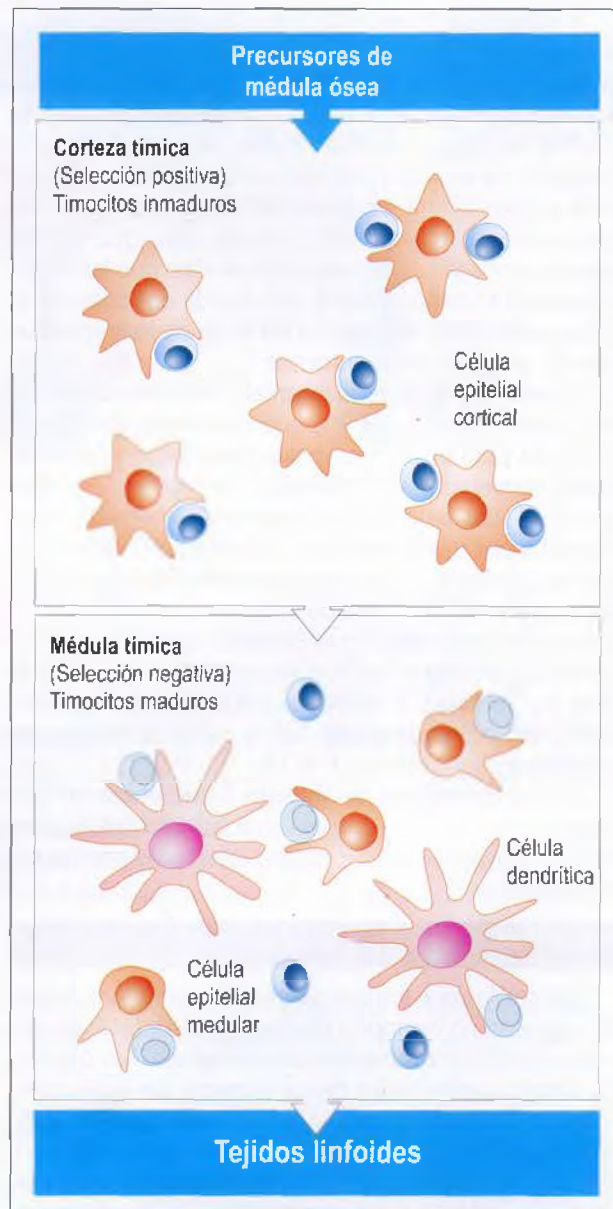


Figura 2-5. Esquema del timo humano. Los linfocitos se filtran a través de una malla de células epiteliales (E), a la que se unen macrófagos (M) y células dendríticas (D) en la médula.

Bazo. Es el «gran ganglio» que drena los antígenos de la sangre. En el bazo se distinguen dos regiones: la **pulpa roja** y la **pulpa blanca** (Fig. 2-6). La pulpa roja participa en la destrucción de eritrocitos deteriorados y es un gran almacén de eritrocitos, granulocitos y plaquetas. La pulpa blanca la constituye el tejido linfoide que participa en la generación de respuestas inmunes frente a antígenos llegados hasta él por vía sanguínea. En el bazo se encuentran todos los tipos celulares necesarios para generar respuestas inmunes celulares y humorales (linfocitos T, B, NK, APCs/macrófagos) además del entramado hístico necesario para su correcta interacción mutua.

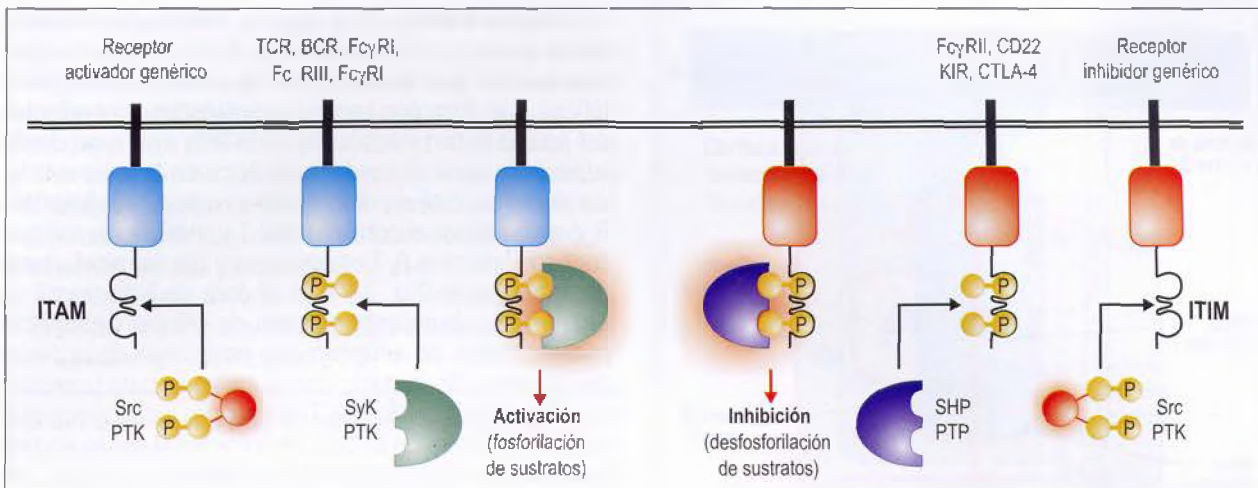


Figura 2-8. Las señales activadoras e inhibitoras inducidas por los ITAMs e ITIMs de diversos receptores compiten en el citoplasma en delicado equilibrio. La respuesta celular dependerá de la que prevalezca. Los fosfo-ITAMs reclutan cinasas activadoras (SyK PTK), los fosfo-ITIMs reclutan fosfatasa inhibidora (SHP PTP).

en otros tejidos linfoides periféricos. Los centros germinales son lugares de proliferación activa de linfocitos B estimulados por el antígeno presentado por las FDC, y en ellos tiene lugar la hipermutación somática de los segmentos VDJ de las inmunoglobulinas y la generación de la memoria de linfocitos B (véase capítulo 7).

MALT. Son agrupaciones de tejido linfoide no encapsulado situado en la lámina propia y áreas submucosas del tubo gastrointestinal (GALT), vías respiratorias (NALT, BALT) y tracto genito urinario. Ejemplos de MALT: amígdalas y placas de Peyer. Las respuestas humorales desencadenadas en la mucosa son principalmente del isotipo IgA. Estas inmunoglobulinas atraviesan el epitelio y contribuyen a impedir la entrada de microorganismos infecciosos. También existen linfocitos T intraepiteliales $\gamma\delta$ +, cuya función puede ser la defensa de las células epiteliales del huésped infectadas por ciertos virus o bacterias.

Existe una **recirculación** de los linfocitos antígeno-específicos por todo el cuerpo, a través de los sistemas linfático y sanguíneo, con el fin de tomar contacto con los antígenos en los órganos linfoides secundarios. En este tránsito las vénulas de endotelio alto (HEV) desempeñan una función clave extravasando a los linfocitos en los ganglios. La expresión de una serie de moléculas en la superficie de las células endoteliales que las delimitan, que son reconocidas por otras moléculas en la superficie de linfocitos (moléculas de adhesión y sus ligandos), y su interacción mutua controlan el tránsito celular (véase capítulo 16).

Médula ósea. Como hemos visto, la médula ósea funciona como órgano linfoide primario, dando lugar directamente a los linfocitos B. Además, la médula ósea es también un órgano linfoide secundario, ya que en

él se encuentran también linfocitos T maduros, células secretoras de anticuerpos (también llamadas células plasmáticas) y células presentadoras de antígenos, y es el lugar donde se sintetizan la mayor parte de los anticuerpos.

SEÑALIZACIÓN

Los leucocitos integran en su citoplasma señales negativas y positivas para elaborar sus respuestas

Los leucocitos reciben, a través de sus moléculas de membrana, señales activadoras, pero también inhibitoras. Este concepto está arraigando en la Inmunología, y se piensa cada vez con más fuerza que cada leucocito sopesa en el citoplasma las señales positivas y negativas, antes de elaborar su respuesta final (Fig. 2-8 y Tabla 2-2).

Algunas moléculas de membrana llevan en su región intracitoplásmica secuencias conservadas denominadas **ITIMs** (*immunoreceptor tyrosine-based inhibition motives* o secuencias de inhibición con tirosinas), que se contrapondrían a las ITAMs (secuencias de activación) que llevan otras moléculas. Las moléculas de membrana se agregan o entrecruzan tras reconocer a su ligando (por ejemplo, el antígeno, o ciertas Igs...). Como consecuencia, sus ITAMs o ITIMs se fosforilan, generalmente por tirosina-cinasas de la familia Src (Lck, Blk, Fyn, Lyn). Los fosfo-ITAMs atraen tirosina-cinasas de la familia Syk (Syk, Zap70), mientras que los fosfo-ITIMs atraen tirosina-fosfatasa denominadas SHP (SHP-1, SHP-2). SHP significa *SH2-containing protein tyrosine phosphatases* o fosfatasa de proteínas, con especificidad por tirosinas, que contienen dominios SH2 o *Src-homology-2*, es decir, dominios homólogos a Src que se unen a secuen-

cias fosforiladas. Las tirosina-cinasas reclutadas por los fosfo-ITAMs y las tirosina-fosfatasas reclutadas por los ITIMs compiten por los mismos sustratos en pasos posteriores de la cascada de activación intracelular. Si prevalecen las cinasas, la célula se activará. Si prevalecen las fosfatasas, se inhibirá.

CORRELACIÓN CLÍNICA



La importancia de los órganos linfoides primarios como el timo, se refleja en síndromes como el de DiGeorge. Los niños que presentan este síndrome tienen infecciones recurrentes debido a un defecto en la respuesta mediada por los linfocitos T. El síndrome, de origen genético está causado por una pequeña delección en el cromosoma 22 (q11.2) que provoca defectos en la migración de tejidos derivados de la cresta neural, en particular al desarrollo de la tercera y cuarta bolsas faríngeas. De la tercera se origina la glándula tímica responsable de la maduración de los linfocitos T, presentando estos individuos una situación de hipoplasia o aplasia tímica.

RESUMEN

El sistema inmunitario está compuesto por una variedad de células con funciones diferentes y que interactúan entre sí. Los macrófagos y los granulocitos neutrófilos se dedican a fagocitar patógenos o sus toxinas. Otros granulocitos polimorfonucleares (basófilos, eosinófilos) y los mastocitos ahuyentan parásitos de gran tamaño o participan en la inflamación descargando al medio sus vacuolas tóxicas. Para ello disponen de receptores innatos, aunque les resulta más fácil si los patógenos están opsonizados con complemento o Igs. Los linfocitos NK son células con actividad citolítica innata y, a diferencia de los linfocitos Tc, no requieren preactivación para poder lisar a las células infectadas. Otras células, como las células dendríticas, los fagocitos mononucleares y los linfocitos B, capturan antígenos de manera innata o adaptativa que posteriormente procesan para que puedan ser reconocidos de una forma adecuada por los linfocitos T. Los linfocitos T y B son las células responsables de la respuesta inmunitaria específica. Ambos tipos celulares expresan en su membrana receptores que les permiten reconocer el antígeno de una forma específica.

Las células que forman parte del sistema inmunitario se agrupan a su vez en tejidos y órganos, que reciben en conjunto el nombre de sistema linfoide. Los

órganos y tejidos primarios o centrales (médula ósea y el timo) son los encargados de la linfopoyesis. La médula ósea produce los precursores de todos los tipos celulares del sistema inmunitario y es, además, donde maduran los linfocitos B. En el timo los precursores de los linfocitos T sufren diversos procesos de selección, y una vez maduros migran desde allí a los órganos linfoides secundarios.

En los órganos linfoides secundarios o periféricos coexisten diversos leucocitos y en ellos se dan las condiciones microambientales para que los linfocitos B y T puedan interactuar con otras células, para reconocer el antígeno de una forma adecuada. Los órganos linfoides secundarios más importantes son el bazo, los ganglios linfáticos, la médula ósea y las agrupaciones de tejido linfoide asociadas a mucosas. Cada órgano secundario se especializa en la respuesta regional a patógenos, dependiendo de su vía de acceso al organismo.

El reconocimiento de los patógenos se produce por receptores de membrana que han de transmitir esa información al interior celular. En dicha señalización participan motivos intracitoplásmicos de los propios receptores y enzimas citosólicas. Los leucocitos sopesan así las señales positivas, pero también las negativas, antes de elaborar su respuesta.



Visita la página web para este capítulo

Evalúa tus conocimientos:

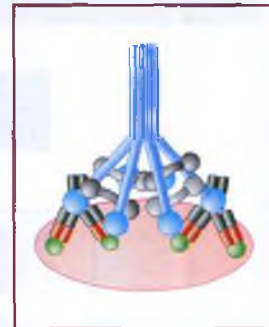
AUTOEVALUACIÓN (contesta a preguntas en línea y comprueba tu nota)

Amplía tus conocimientos:

ANIMACIONES (la inmunidad en movimiento)

ENLACES (videos, páginas con información complementaria, etcétera)

El complemento: ligandos y receptores



INTRODUCCIÓN

El sistema del complemento es el mecanismo efector más importante de la respuesta inmunitaria humoral y, junto a los fagocitos, es el principal responsable de la inmunidad innata. El sistema de complemento está formado por varias proteínas sintetizadas mayoritariamente por el hígado, que están presentes en forma inactiva en el plasma y los líquidos intersticiales. La activación de estas proteínas da lugar a una reacción en cascada que genera una serie de respuestas biológicas, dirigidas hacia la eliminación directa (lisis) o indirecta (fagocitosis) de los microorganismos invasores, la inflamación (que reclu-

ta más células y moléculas al foco infeccioso) y la eliminación de los inmunocomplejos de la sangre. El complemento consta de tres vías de activación, denominadas clásica, alternativa y de las lectinas, que convergen en una fase terminal o lítica, que conduce a la lisis del microorganismo extraño que dio lugar a la activación del sistema (Fig. 3-1). Nuestras células están protegidas por unas proteínas denominadas reguladoras del complemento que protegen nuestros tejidos de la activación inespecífica del complemento. Aquí veremos qué son y cómo trabajan las proteínas del complemento.

Nomenclatura

Las proteínas de la vía clásica y lítica (**complejo de ataque a la membrana**) se nombran con la letra C seguida de un número: C1q, C1r, C1s, C4, C2, C3, C5, C6, C7, C8 y C9. Los componentes de la vía alternativa se representan con una letra, precedida o no de la palabra factor (factor B, D). En la activación del sistema se forman enzimas y complejos enzimáticos activos, representados con una barra sobre el componente o complejo activo (C4b2b). Muchas de estas formas enzimáticas que se originan son proteasas que digieren al siguiente componente de la cascada. Los fragmentos originados se nombran con un sufijo a para identificar a los fragmentos pequeños, y b para los grandes (así, C3a y C3b son fragmentos de C3, y C4b y C2a proceden de la escisión de C4 y C2). Algunos de estos fragmentos sufren digestiones posteriores que los inactivan, y son representados en conjunto por una i (así, iC3b procede de C3b). Finalmente, hay un grupo de receptores de C3 y sus fragmentos, designados como CR1,

CR2, CR3 y CR4. A estos receptores también se les han asignado nombres de marcadores leucocitarios (CD), como CD35 para CR1, CD11b/CD18 para CR3, etcétera.

Las proteínas del complemento actúan en cascada para eliminar patógenos e inducir inflamación

Al igual que las proteínas del sistema de coagulación sanguínea, las proteínas del complemento se activan en cascada para formar el complejo de ataque a la membrana, provocando la lisis de los microorganismos invasores o la eliminación de los inmunocomplejos. De esta manera, se amplifica enormemente una respuesta inicialmente débil, ya que pequeñas cantidades de los componentes iniciales pueden activar muchos factores finales: una sola molécula activa a varios millones en pocos minutos.

El sistema de activación en cascada se debe en gran parte a la actividad proteasa de parte de sus compo-

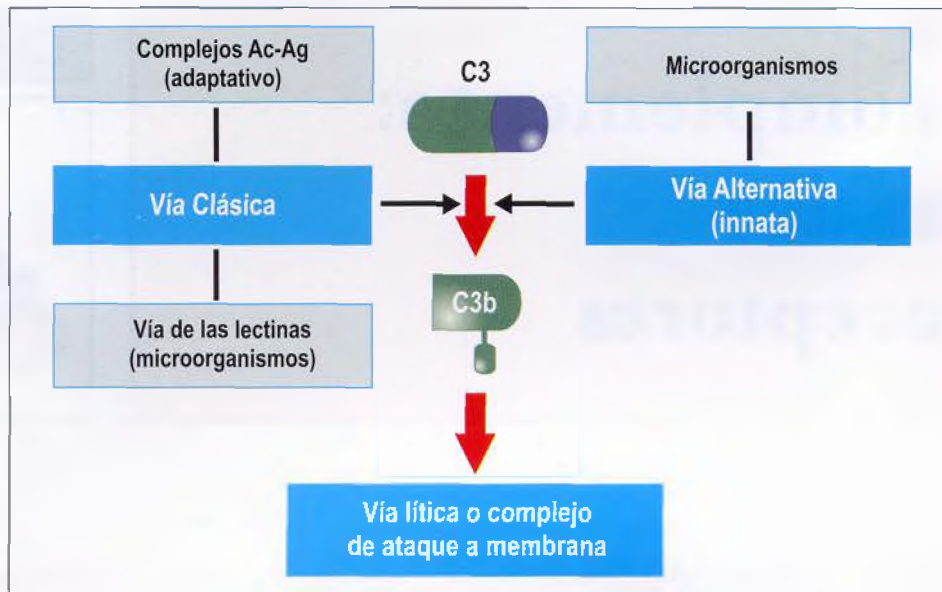


Figura 3-1. Vías de activación del complemento. El sistema de complemento puede activarse por tres vías diferentes: la vía clásica, la vía alternativa y la vía de las lectinas. Estas vías convergen en una fase lítica común denominada complejo de ataque a membrana, que genera poros en la membrana de los microorganismos.

mentes. Estas enzimas actúan digiriendo a otras proteínas del sistema. Tanto en la vía clásica como en la vía alternativa, la activación de un componente hace que éste active al siguiente, y el proceso conduce a la formación de los complejos de moléculas del componente terminal C9, que forman poros poniendo en contacto directo el citoplasma de la célula atacada con el medio extracelular.

Como consecuencia de la activación del sistema, se originan también moléculas con funciones biológicas importantes, como los fragmentos C3b y C4b, que se fijan o unen covalentemente a la superficie de los microorganismos favoreciendo la opsonización o ingestión de los microorganismos por los fagocitos; y los fragmentos C3a, C4a y C5a denominadas anafilotoxinas, que son responsables de inducir inflamación, que permite, por ejemplo, reclutar más moléculas y células inmunológicas al foco infeccioso (véase capítulo 17).

La vía clásica se activa en respuesta a complejos antígeno-anticuerpo

La vía clásica es muy selectiva y está unida a la inmunidad específica o adaptativa a través de los anticuerpos. La vía clásica se activa cuando los anticuerpos se unen a un antígeno. Cuando un anticuerpo del isotipo IgM o IgG (no IgG4) se une a un antígeno (por ejemplo, un microorganismo) sufre un cambio conformacional en su región Fc (véase capítulo 4) que permite la unión del primer componente de la vía clásica C1 y la activación de esta vía (Fig. 3-2). C1 está formado por tres subunidades (C1q-C1r-C1s) que están presentes en el plasma

en forma inactiva. C1q es la subunidad que se une a las regiones Fc del anticuerpo y C1r y C1s son proteasas inactivas. Para que la unión de C1q al anticuerpo sea estable debe establecer múltiples interacciones con las regiones Fc. La IgM pentamérica tiene cinco regiones Fc, por lo que una sola molécula de este isotipo puede activar potentemente la vía clásica del complemento. Para que la IgG pueda unirse a C1q es necesaria la presencia de dos moléculas localizadas a una distancia muy próxima. A C1q se van a unir C1r y C1s para formar el complejo C1 activo (C1q-C1r-C1s). La unión de C1r a C1q la activa y escinde C1s, que a su vez es capaz de fragmentar al siguiente componente de la vía clásica C4 para generar los fragmentos C4b y C4a (Fig. 3-3). Un enlace tioéster de C4 queda expuesto en C4b, lo que le permite unirse covalentemente a la superficie del microorganismo (Fig. 3-4). El siguiente componente, C2, es capaz de unirse a C4b, y al unirse se hace sustrato de C1s, que genera dos fragmentos, C2a y C2b. El fragmento grande, C2b, permanece unido a C4b generando la convertasa de C3 de la vía clásica (C4b2b). Se denomina así a este complejo porque es una proteasa capaz de fragmentar miles de moléculas del componente central del sistema C3 generando los fragmentos C3b y C3a. Igualmente a lo que ocurre con C4, la digestión de C3 expone en C3b un enlace tioéster interno muy reactivo que le permite unirse covalentemente a la superficie del microorganismo. C3b se asocia con C4b2b para formar el complejo C4b2b3b, que es la convertasa de C5, ya que es capaz de digerir este componente dando lugar al fragmento C5b. Este fragmento permanece unido a la convertasa y se convierte en el punto de formación del complejo

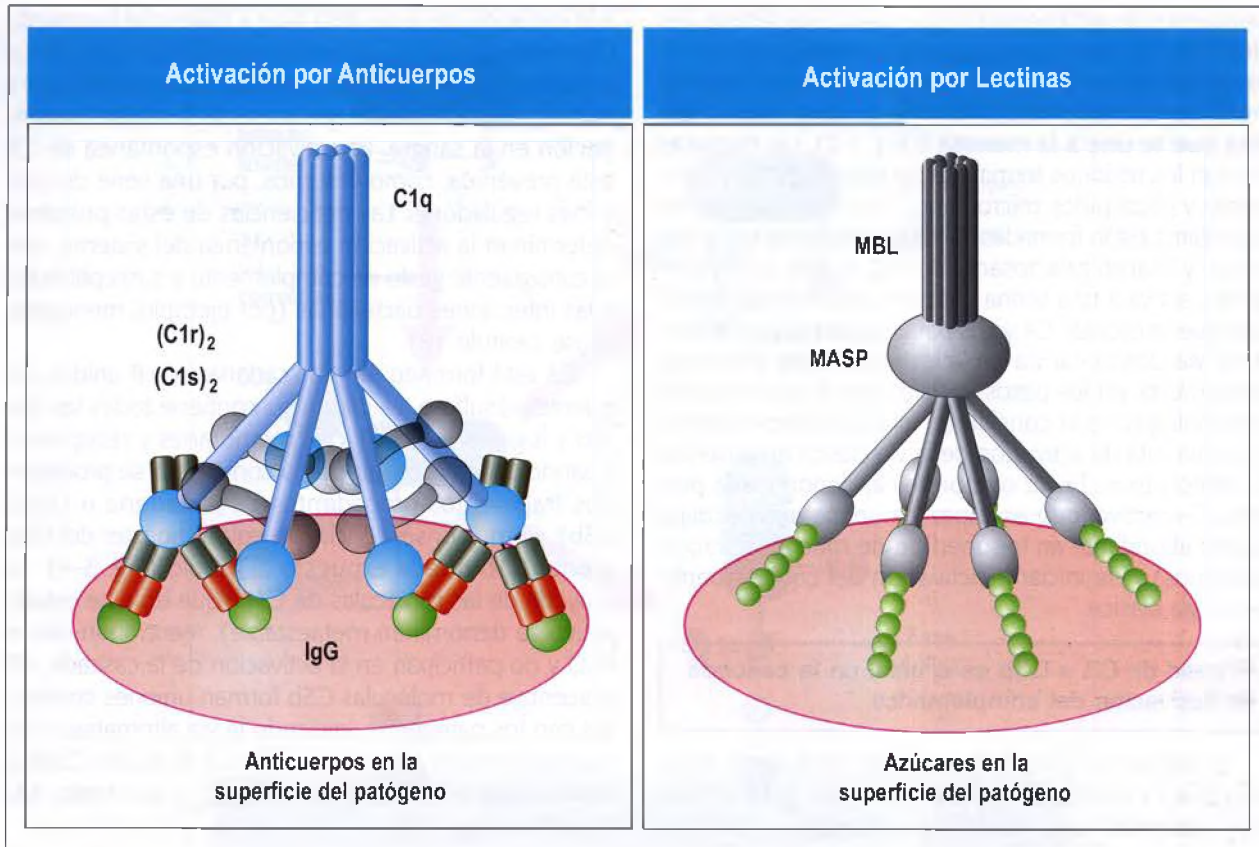


Figura 3-2. La vía clásica del complemento se inicia por la unión de C1q a la región constante de un anticuerpo sobre la superficie del microorganismo. MBL es una proteína homóloga a C1q que se une a residuos de manosa abundantes en la superficie de muchos microorganismos e inicia la vía de las lectinas.

de ataque de membrana, que es la fase final de la activación del complemento en la que convergen la vía clásica y alternativa. Por su parte, los fragmentos pequeños C3a y C5a liberados constituyen un potentísimo promotor de las funciones de los fagocitos y la inflamación.

La vía alternativa y de las lectinas se activan espontáneamente en respuesta a muchos patógenos

La vía alternativa del complemento se activa sobre microorganismos que son capaces de atravesar las barreras superficiales de nuestro organismo. En realidad la vía alternativa constituye un estado de activación permanente del componente C3 que genera C3b (Fig. 3-3). En ausencia de microorganismos o antígenos extraños esta pequeña cantidad de C3b será rápidamente inactivada por otra proteína del complemento denominada factor I para generar C3b inactivo. Sin embargo, ante la presencia de superficies activadoras extrañas, como las paredes bacterianas, este C3b generado se va unir covalentemente a ellas (Fig. 3-4), lo que le protege de la acción inactivadora del factor I y permite el inicio de la activación del complemento por la vía alternativa. Al C3b unido

covalentemente a la superficie del microorganismo se unirá el siguiente factor de la cascada denominado B para formar el complejo C3bB, que al unirse es hidrolizado por el factor D para formar el complejo C3Bb, que es una proteasa. Este complejo es inestable y se descompone rápidamente a no ser que se estabilice por la unión del factor P o properdina, fenómeno que también se ve favorecido por la presencia de microorganismos. Este complejo así formado se denomina la convertasa de la vía alternativa, pues es capaz de hidrolizar a C3, formándose así más moléculas de C3b, que se unirán otra vez a la superficie del microorganismo, y darán lugar de formación de más complejos C3Bb. Constituye, por lo tanto, un sistema de amplificación del complemento, ya que se nutre de su sustrato (C3). Este sistema no sólo amplifica la respuesta iniciada por la vía alternativa, sino que también sirve de sistema de amplificación a partir del C3b que se genera por la vía clásica. Los complejos resultantes de la activación de la vía alternativa, C3bBb3b, actúan como convertasa de C5, dando lugar al fragmento C5b, que sirve también de punto de formación del complejo de ataque de membrana.

Recientemente ha sido descrita una tercera vía de activación del complemento por un mecanismo inde-

pendiente de anticuerpos y que inicia una lectina (es decir, una proteína que se une a carbohidratos como los presentes en la superficie de muchos microorganismos) denominada MBL (*mannose binding lectin* o **lectina que se une a la manosa**) (Fig. 3-2). Las manosas forman los residuos terminales de numerosas glicoproteínas y glicolípidos microbianos, mientras que en los mamíferos están formados fundamentalmente por ácido siálico y N-acetilgalactosamina. MBL se une a los patógenos, activa a una serina proteasa denominada MASP que puede escindir C4 y C2, para continuar la activación de la vía clásica. La vía de la lectina sólo se diferencia de la clásica en los pasos iniciales, por lo que muchos inmunólogos no la consideran una vía independiente, sino una ruta de activación de la vía clásica en ausencia de anticuerpos. Existe otra proteína, denominada proteína C-reactiva, que es capaz de unirse a fosfocolina (lipido abundante en la superficie de muchos microorganismos) y de iniciar la activación del complemento por la vía clásica.

El paso de C3 a C3b es crucial en la cascada de activación del complemento

El fragmento C3b es el punto de confluencia de la vía clásica y alternativa del complemento. C3b se une covalentemente a las superficies activadoras, y conduce

a la iniciación de la vía lítica final a través del fragmento C5b generado por las convertasas de C5 de la vía clásica o alternativa. De todas las proteínas del complemento, el componente C3 es el que presenta la mayor concentración en la sangre. La activación espontánea de C3 está prevenida, como veremos, por una serie de proteínas reguladoras. Las deficiencias de estas proteínas determinan la activación espontánea del sistema, con el consiguiente gasto de complemento y susceptibilidad a las infecciones bacterianas (por ejemplo, meningitis, véase capítulo 18).

C3 está formado por dos cadenas α y β unidas por puentes disulfuro. La cadena α contiene todas las dianas y lugares de unión con membranas y receptores. Cuando C3 es activado por la convertasa se producen dos fragmentos procedentes de la cadena α (C3a, C3b). Como consecuencia, un enlace tioéster del fragmento C3b queda expuesto al medio (Fig. 3-4). La mayoría de las moléculas de C3b (que en este estado activo se denominan metaestable), reaccionan con el H₂O y no participan en la activación de la cascada. Un porcentaje de moléculas C3b forman uniones covalentes con los patógenos, iniciando la vía alternativa, o se asocian con las convertasas de C3 (C4b2b, C3Bb), dando lugar a las convertasas de C5 y, por tanto, a la fase lítica (Fig. 3-3).

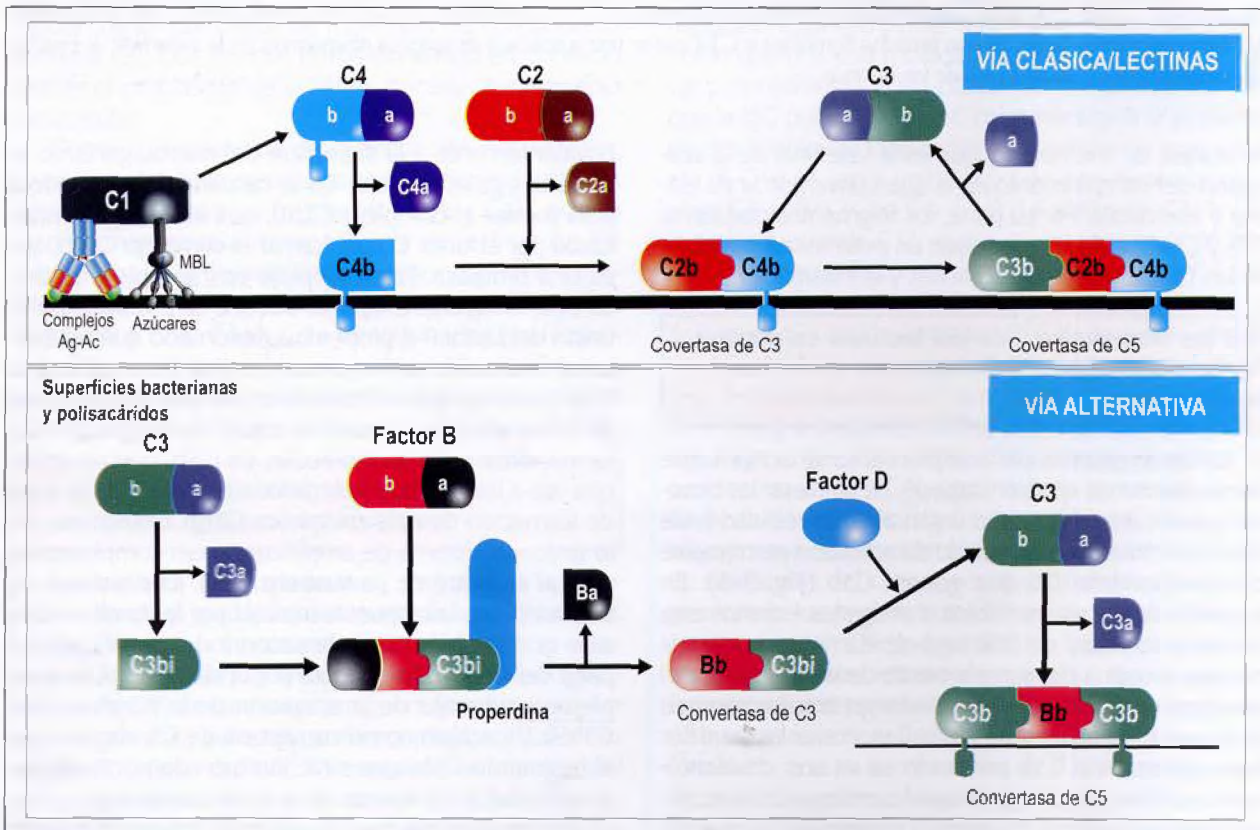


Figura 3-3. Vía clásica y alternativa del complemento.

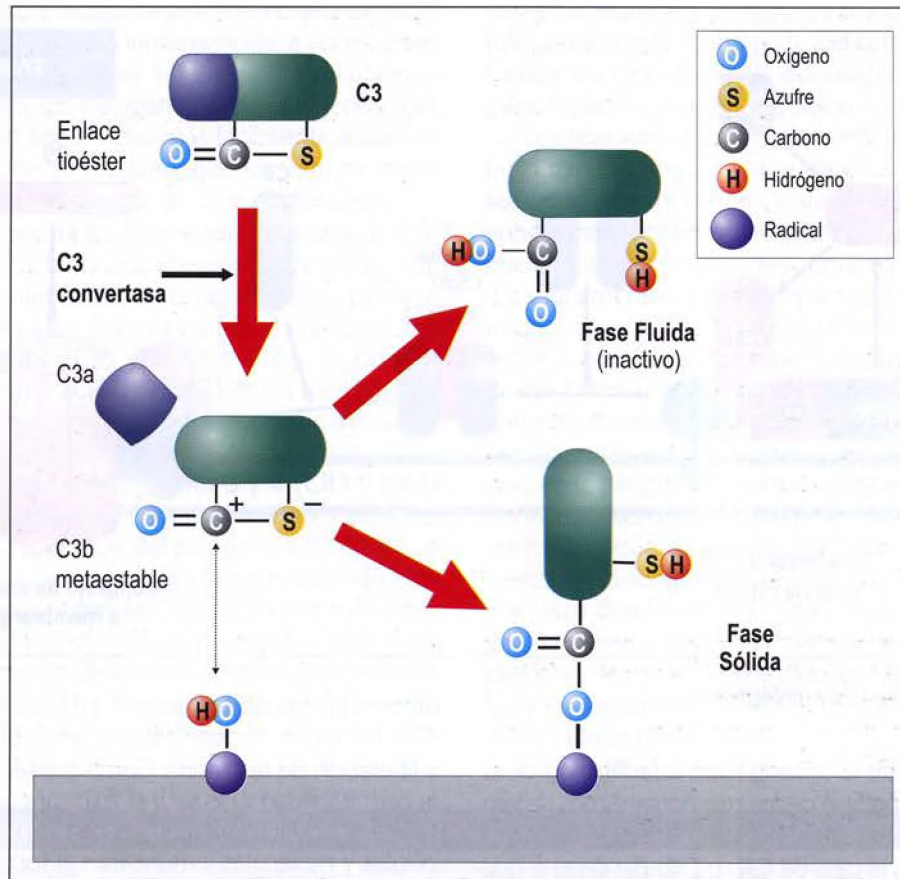


Figura 3-4. La fragmentación de C3 genera C3b metaestable (y también C4) que puede unirse covalentemente a diversas moléculas y sufrir dos destinos: a) inactivarse por el agua en fase fluida, b) unirse a proteínas o carbohidratos de antígenos o patógenos y queda activo en fase sólida y listo para desencadenar la cascada del complemento.

La fase lítica forma poros en la membrana de los patógenos

Las C5 convertasas, generadas por la vía clásica o alternativa, inician la activación de los componentes terminales de complemento formando el complejo de ataque de membrana (MAC) (Fig. 3-5). C5 es fragmentado en C5a y C5b, que permanece unido a la superficie celular. C5b es rápidamente inactivado al menos que sea estabilizado por el siguiente componente de la membrana, C6. El complejo C5b,6 se une al componente C7. Este complejo (C5b67) es altamente lipofílico y se inserta en las membranas plasmáticas, permitiendo la unión de C8. La cadena de C8 se inserta en la membrana y se forma el complejo C5b678. La actividad lítica se adquiere por la unión de C9, una proteína monomérica que polimeriza en el lugar de unión de C5-8 para formar finalmente un canal cilíndrico que atraviesa la membrana del microorganismo, $C5b678(9)_n$, (MAC). Los poros formados en la membrana celular producen la lisis por ósmosis. La formación del MAC es fundamental para la eliminación de ciertos patógenos. El signo más característico

de las deficiencias hereditarias de los componentes terminales es la infección recurrente por *Neisserias* (*meningitidis*, *gonorrhoeae*, etc., véase capítulo 18).

Existe división de funciones entre las proteínas del complemento

No todas las proteínas del complemento hacen el mismo trabajo. Existe una especialización funcional que permite asignar a cada componente un papel biológico concreto. Una única proteína es capaz de reconocer los complejos antígeno-anticuerpo y transmitir esa información al resto de la cascada: se trata de C1q. MBL es una proteína equivalente a C1q que reconoce azúcares de los patógenos (Fig. 3-2). Algunas proteínas o sus fragmentos, son proteasas. En ellas reside la capacidad amplificadora de la activación del complemento: son C1r, C1s, MASP, C2b, Bb y D.

Otras proteínas producen la lisis de los microorganismos mediante la formación de poros en las membranas de los patógenos: son los componentes del MAC (C5b, C6, C7, C8 y C9). Además de la lisis directa de los microorganismos, las proteínas del complemento tienen un

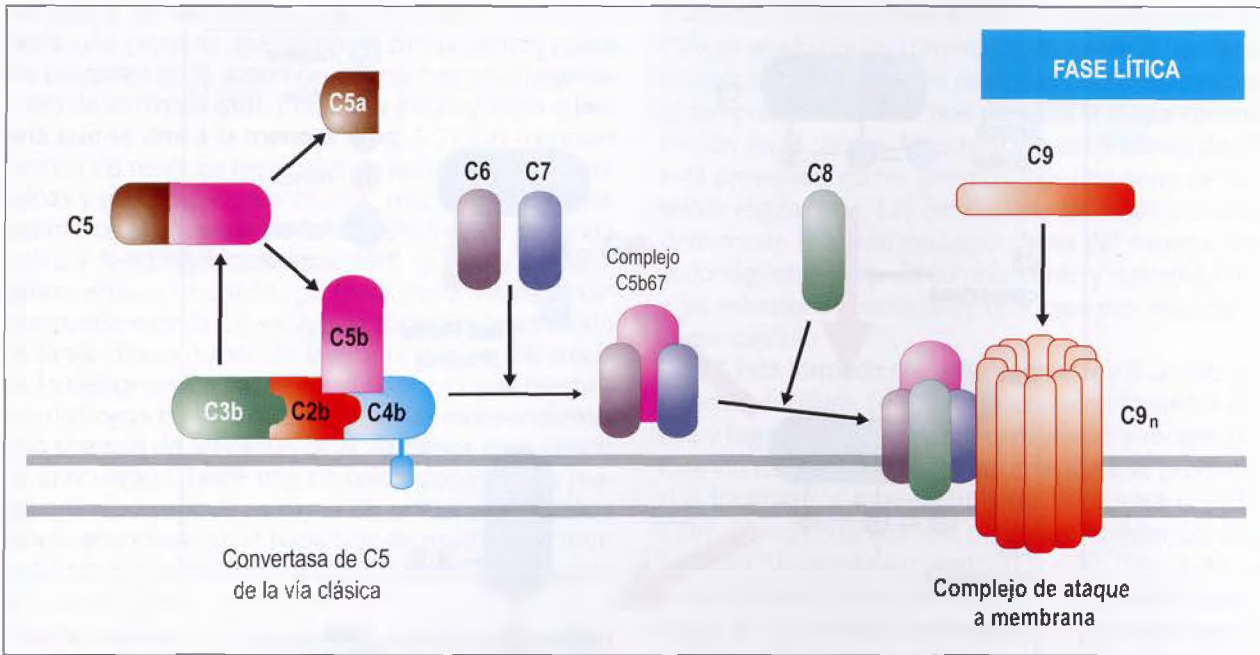


Figura 3-5. Fase lítica del complemento.

papel importante en la opsonización o facilitación de la fagocitosis. A la superficie de los microorganismos se van a unir covalentemente algunos componentes del complemento como es el caso de C3b o C4b (fenómeno que se conoce como fijación del complemento). Los antígenos recubiertos por estos fragmentos pueden ser reconocidos por los fagocitos a través de unas proteínas denominadas receptores del complemento, como CR1 (Tabla 3-1). C3b y C4b (y también C1q) son, por lo tanto, opsoninas.

Los fragmentos de proteínas del complemento, C3a, C4a y C5a, se denominan anafilotoxinas ya que son capaces de producir inflamación (véase capítulo 17). Estos componentes se unen a receptores específicos en mastocitos y basófilos (Tabla 3-1), induciendo desgranulación

y liberación de histamina. Como consecuencia aumenta la permeabilidad vascular y el flujo sanguíneo local, lo que favorece la eliminación de los patógenos al reclutar más células y moléculas inmunitarias al foco infeccioso. C5a tiene, además, actividad quimiotáctica directa, estimulando la extravasación de células implicadas en los procesos inflamatorios (monocitos, macrófagos, neutrófilos) al lugar donde se produce la activación del complemento.

Muchas células inmunitarias tienen receptores para ciertas proteínas del complemento

Muchas de las funciones del sistema de complemento están mediadas por la unión de diversos fragmentos

Tabla 3.1. Los receptores del complemento

| Receptor | Ligandos principales | Función | Distribución tisular |
|-------------------|------------------------|---|---|
| CR1 (CD35) | C3b, C4b, C1q | Transporta inmunocomplejos para su eliminación, estimula la fagocitosis | Todas las células de la sangre salvo plaquetas |
| CR2 (CD21) | C3dg, iC3b, C3d | Activación de linfocitos B por inmunocomplejos | Linfocitos B y células dendríticas foliculares |
| CR3 (CD11b/CD18) | iC3b, LPS, fibrinógeno | Estimula la fagocitosis | Fagocitos |
| CR4 (CD11c/CD18) | iC3b | Estimula la fagocitosis | Fagocitos |
| C1qR | C1q | Estimula la fagocitosis y la eliminación de inmunocomplejos | Monocitos, macrófagos, plaquetas y células endoteliales |
| C5aR (C4aR, C3aR) | C5a (C4a, C3a) | Activación y quimiotaxis | Fagocitos, mastocitos y basófilos |

Las proteínas reguladoras del complemento protegen los tejidos propios

Un sistema potencialmente tan dañino y tan sensible como el complemento necesita una estricta regulación para evitar su activación espontánea y el daño de nuestros tejidos. Una gran cantidad de proteínas denominadas reguladoras del complemento hacen este trabajo. Algunas son solubles, pero otras son expresadas en la membrana de nuestras células precisamente para evitar la perforación de sus membranas. Es necesario distinguir entre los receptores de complemento y las proteínas reguladoras del complemento que tapizan las membranas celulares. En ambos casos sus ligandos son componentes del complemento, pero las funciones biológicas de unos y otras difieren: los primeros sirven a las células del sistema inmunitario para mejorar la eliminación de patógenos, las segundas inhiben la activación descontrolada del complemento sobre los tejidos sanos. Hay una excepción: CR1 hace ambas cosas.

Las proteínas reguladoras se especializan en inhibir ciertas proteínas o complejos del complemento (Tabla 3-2). En el plasma algunas proteínas solubles como el C1 inhibidor controlan la activación inespecífica de C1, mientras que otras controlan la activación de las convertasas de la vía clásica, como la C4bp, o de la vía alternativa, como el factor H. Otras actúan sobre la fase lítica (como

la proteína S o la clusterina). Nuestras células también expresan proteínas reguladoras en su membrana que favorecen la eliminación de las convertasas de ambas vías, como CIR, MCP y DAF; o evitan la formación de poros por la vía lítica, como CD59 y HRF (véase correlación clínica).

CORRELACIÓN CLÍNICA



Edema angioedema hereditario. La importancia de las proteínas reguladoras del complemento se pone de manifiesto en individuos con deficiencias genéticas de estas proteínas. El edema angioneurótico hereditario es un defecto genético del C1 inhibidor. Esta proteína inhibe irreversiblemente a C1r y C1 y constituye el principal regulador de la vía clásica del complemento. También controla la activación del sistema de coagulación y de las cininas. La ausencia de C1 inhibidor causa una activación exagerada del complemento y las cininas que cursa con una inflamación e hinchazón (o edema) de la piel, vías digestivas y respiratorias. El edema de la tráquea puede llegar a comprometer la vida del individuo. Los síntomas pueden ser tratados mediante el suministro de C1 inhibidor recombinante.

RESUMEN

El sistema de complemento consta de al menos 18 proteínas séricas y 10 proteínas de membrana que se activan mediante reacciones en cascada conduciendo a una amplia variedad de respuestas biológicas. Es el mecanismo efector humoral más importante de la respuesta inmunitaria. Sus funciones principales son: la defensa frente a la infección por microorganismos, a los que elimina por lisis o estimulando su fagocitosis, la iniciación de la respuesta inflamatoria y la eliminación de complejos inmunitarios circulantes del torrente sanguíneo.

Existen tres vías de activación, denominadas clásica, alternativa y de las lectinas. La vía clásica se activa por la formación de complejos antígeno-anticuerpo, mientras que las otras dos se activan directamente por la presencia de los microorganismos. Ambas vías conducen a la formación de las C3-convertasas y la activación del componente mayoritario (C3). Finalmente se inicia una fase efectora o lítica con la formación del complejo de ataque a la membrana (MAC) que conduce a la lisis del microorganismo extraño.

Además de la citólisis a través de la formación de poros en la membrana de los organismos extraños, la activación del sistema se traduce en otras funciones biológicas. Entre ellas destacan las siguientes:

- Opsonización, a través de los fragmentos de C3 que se depositan sobre los patógenos. Gracias a receptores específicos de fragmentos de C3, las células fagocíticas ingieren esas partículas o microorganismos.
- Inflamación, producida por las anafilatoxinas (C5a, C3a y C4a), que causan la desgranulación de mastocitos y liberación de histamina, provocando el aumento de la permeabilidad vascular y la contracción del músculo liso.
- Quimiotaxis, inducida fundamentalmente por C5a, fragmento que promueve el movimiento de los fagocitos hacia el foco infeccioso.
- Eliminación de los inmunocomplejos, proceso que evita el daño de éstos sobre diversos órganos, sobre todo el riñón.

El sistema de complemento está regulado por proteínas de membrana y factores solubles, denominados proteínas reguladoras del complemento, que inhiben su activación espontánea en ausencia de anticuerpos o paredes bacterianas y evitan también el daño a los tejidos propios.



Visita la página web para este capítulo

Evalúa tus conocimientos:

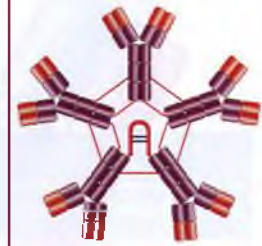
AUTOEVALUACIÓN (contesta a preguntas en línea y comprueba tu nota)

Amplía tus conocimientos:

ANIMACIONES (la inmunidad en movimiento)

ENLACES (vídeos, páginas con información complementaria, etcétera)

Los anticuerpos: ligandos y receptores



INTRODUCCIÓN

El reconocimiento de los antígenos es la base sobre la que se asienta la respuesta inmunitaria adaptativa, tanto en el caso de los linfocitos B, como de los linfocitos T. Las **inmunoglobulinas (Ig)** son las moléculas específicas que reconocen el antígeno producidas por los linfocitos B. Cada individuo sintetiza una gran variedad de Igs diferentes, que le permiten reconocer una variedad prácticamente ilimitada de antígenos.

Las Igs se encuentran en la membrana de los linfocitos B constituyendo su **receptor para el antígeno (BCR, B-cell receptor)** de estas células. Cuando los lin-

focitos B reconocen un antígeno, se diferencian a células plasmáticas y secretan al exterior Igs solubles con la misma especificidad antigénica denominándose **anticuerpos**. Los anticuerpos están presentes en el suero, en las secreciones mucosas y en los fluidos intersticiales de los tejidos de todos los mamíferos. Los anticuerpos son capaces de neutralizar los antígenos y desencadenar diversos mecanismos efectores, como la activación del complemento y de los fagocitos, lo que permite la eliminación de los patógenos y sus moléculas tóxicas.

ESTRUCTURA

Los anticuerpos son proteínas formadas por cuatro cadenas

Cada molécula de anticuerpo está formada por cuatro cadenas polipeptídicas, iguales dos a dos, unidas mediante puentes disulfuro (Fig. 4-1). Un par de cadenas tienen masas moleculares que oscilan entre 55-77 kDa –**cadena pesada**–, y las del otro par poseen una masa constante de alrededor 25 kDa –**cadena ligera**–. Las dos cadenas pesadas de la Ig se unen la una a la otra por un número variable de puentes disulfuro (2-15). Cada una de ellas está unida a su vez –también por puentes disulfuro– a una de las cadenas ligeras. Ambas cadenas pesadas por un lado y ambas cadenas ligeras por otro, son idénticas y nunca se encuentran Igs híbridas para ninguna de ellas.

Hay nueve versiones o isotipos de cadenas pesadas y dos de cadenas ligeras

Existen pequeñas variaciones en la secuencia de aminoácidos de las cadenas ligeras y pesadas –que pueden implicar variaciones en el tamaño, carga y/o solubilidad de dichas cadenas–. En la especie humana, se conocen cinco clases o **isotipos** principales de cadenas pesadas – μ , δ , γ , α y ϵ – y dos de cadenas ligeras – κ y λ –. Las Igs formadas por cada uno de estos tipos de cadenas pesadas se conocen como IgM, IgD, IgG, IgA e IgE, respectivamente, y pueden contener cualquiera de los dos tipos de cadenas ligeras (Fig. 4-2). Diferencias menores dentro de las moléculas de los isotipos IgG e IgA permiten diferenciar cuatro subclases o subisotipos de IgG (IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4; cadenas γ 1, γ 2, γ 3 y γ 4 respectivamente) y dos de IgA (IgA1 e IgA2; cadenas α 1 y α 2). Por lo tanto, en conjunto hay nueve isotipos de Igs, cada uno de los cuales puede contener dos cadenas ligeras κ o dos cadenas ligeras λ . Las cadenas κ y λ son

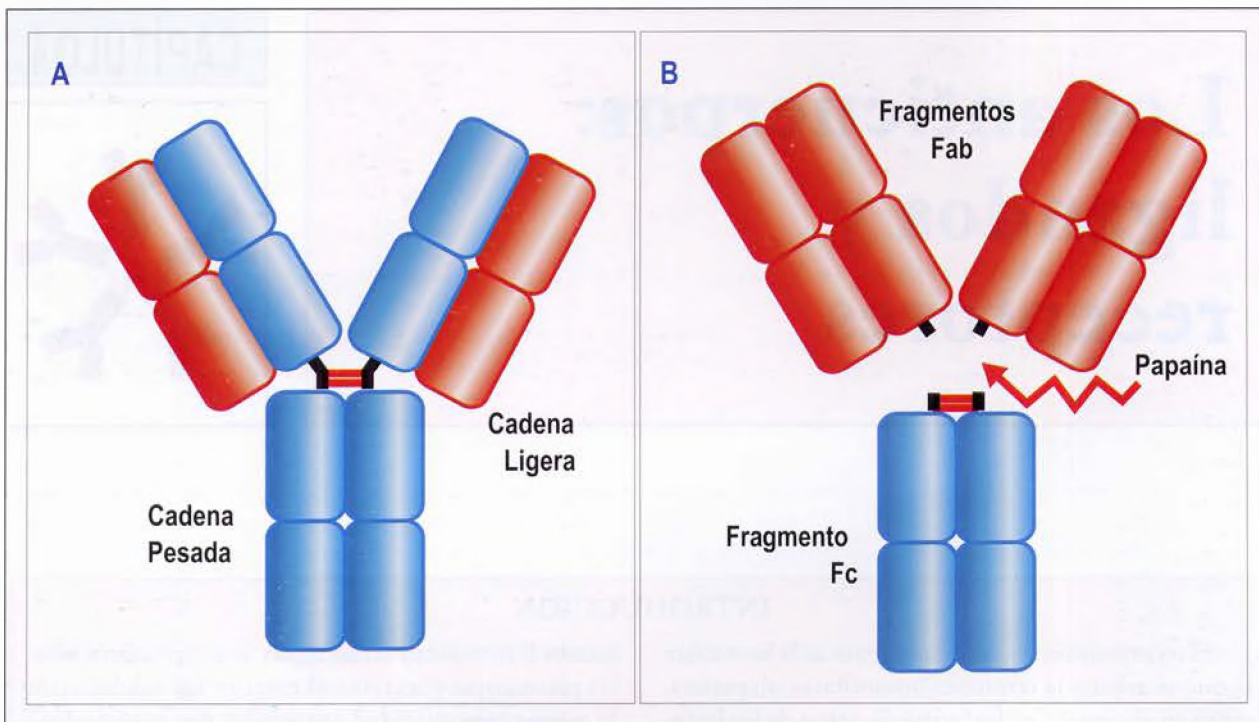


Figura 4-1. A. Estructura primaria de una inmunoglobulina: Las Igs son heterodímeros formados por dos cadenas ligeras idénticas (rojo) y dos cadenas pesadas idénticas (azul) unidas por puentes disulfuro. B. La digestión con ciertas proteasas rompe las Igs en dos tipos de fragmentos (F), uno que se une al antígeno (antígeno-binding, Fab, en rojo) y otro que se une al complemento o a los receptores de las Igs (Fc, en azul).

funcionalmente idénticas. Sin embargo, a pesar de que los diferentes isotipos conservan un mismo patrón estructural y pueden reconocer los mismos antígenos, las variaciones en su secuencia les confieren la capacidad de unirse a determinados receptores celulares o a otras moléculas (complemento) y con ello la posibilidad de activar diferentes funciones efectoras del sistema inmunitario (véase más adelante).

Cuando se corta una molécula de Ig con algunas proteasas (p. ej., pepsina, papaina) se generan dos tipos de fragmentos proteicos –Fab (*antigen binding fragment*) y Fc (*crystallizable fragment*)– funcional y estructuralmente diferentes (Fig. 4-1). El primero de ellos conserva la capacidad de interactuar específicamente con el antígeno y el segundo las funciones efectoras asociadas al isotipo del anticuerpo.

Cada cadena tiene una región constante y otra variable

Las cadenas pesadas y ligeras de las Igs están formadas por una unidad estructural básica de 110 aminoácidos –dominio inmunoglobulina– que se repite cuatro-cinco veces en las pesadas y dos veces en las ligeras. Este dominio está constituido por dos láminas β , cada una formada por tres o cuatro hebras β antiparalelas, estabilizadas por interacciones hidrofóbicas y un

puente disulfuro intracatenario entre dos cisteínas, cada una perteneciente a una de las hebras de cada lámina (Fig. 4-3). Las hebras adyacentes de cada lámina β están conectadas por bucles formados por pocos aminoácidos. El plegamiento de un dominio Ig da lugar a una estructura cilíndrica denominada barril β . Este dominio confiere a las Igs una gran resistencia y una vida media muy larga. El dominio Ig se encuentra en numerosas proteínas plasmáticas y de la membrana celular, que pertenecen a la denominada **superfamilia de las Igs**.

La comparación de las secuencias de los dominios de las cadenas pesadas y ligeras de cada isotipo de Igs revela la existencia de una gran variabilidad en el dominio aminoterminal (Nt). Por este motivo, el primer dominio próximo al extremo Nt se conoce como dominio o **región variable** de la Ig (V_L para las cadenas ligeras y V_H para las pesadas, H del inglés *heavy*). El resto de los dominios hacia el extremo carboxilo terminal (Ct)– se encuentra altamente conservado y por ello se les denomina dominios constantes (C_L y C_H para cadenas ligeras y pesadas, respectivamente). Las cadenas ligeras (κ y λ) poseen un solo dominio constante. Sin embargo, las cadenas pesadas poseen tres (IgG, IgD e IgA) o cuatro (IgM o IgE) dominios constantes que se nombran desde el extremo Nt: C_{H1} , C_{H2} , C_{H3} y C_{H4} . Las regiones V_L y V_H conforman el sitio de unión con el antígeno. La parte de molécula de antígeno reconocida por un sitio de unión de un anticuerpo se

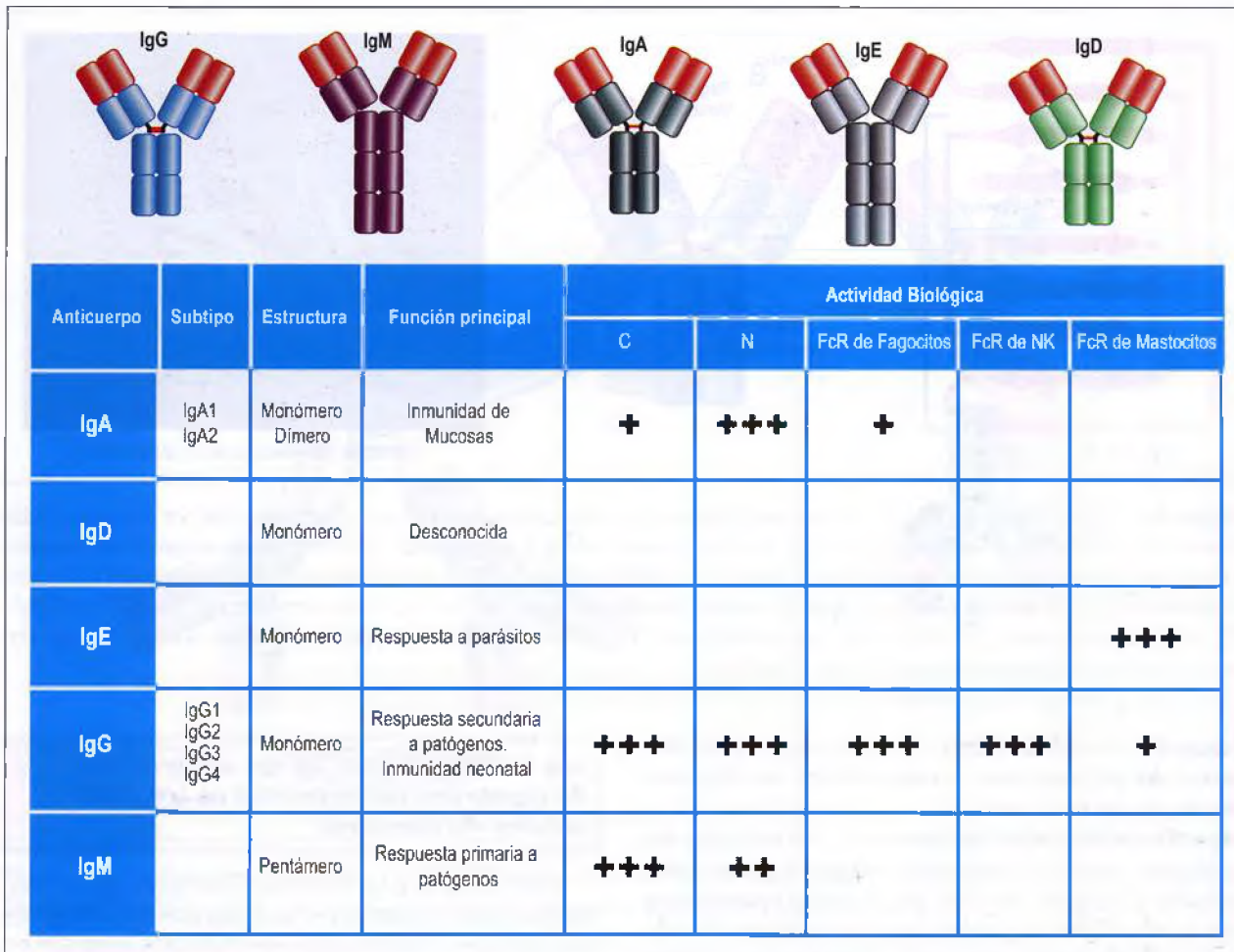


Figura 4-2. Isotipos de las inmunoglobulinas. En la parte superior se muestra la estructura de la forma soluble de los diferentes isotipos de Igs. En la tabla inferior se muestran las características de los diferentes isotipos de Igs y sus funciones. C: Activación del complemento. N: Neutralización de patógenos. FcR: Unión a receptores para Fc que inducen endocitosis (en fagocitos) y/o exocitosis (en NK, mastocitos o eosinófilos).

denomina epítipo; por lo tanto, cada Ig puede unirse a dos epítipos. Los dominios constantes interactúan con otras moléculas y células del sistema inmunitario y determinan las funciones efectoras de cada isotipo de Ig.

En los isotipos IgG, IgA e IgD existe una región no globular de 10-60 aminoácidos entre los dominios C_{H1} y C_{H2} de las cadenas pesadas denominada **región flexible** (Fx o región bisagra), que confiere flexibilidad a la Ig entre estas dos regiones. La porción flexible de la Ig permite a los dos brazos del anticuerpo adoptar diversas orientaciones y unirse a epítipos localizados a distancias diferentes.

Las regiones variables forman el sitio de unión al antígeno

La diferente secuencia de aminoácidos de las regiones V determina la capacidad del anticuerpo para unirse a diferentes antígenos. Sin embargo, la variabilidad en las regiones V no es uniforme, sino que se concentra en tres

segmentos cortos no contiguos de su secuencia denominados **regiones de hipervariabilidad** o determinantes de la complementariedad con el antígeno (CDRs, *complementarity determining regions*: CDR1, CDR2 y CDR3, desde el extremo Nt). Estas regiones se corresponden con tres bucles de aminoácidos que sobresalen y que unen las hebras β de las regiones V (Fig. 4-3). Las **secuencias flanqueantes** a las regiones de hipervariabilidad se denominan FRs (*frame regions*). Su secuencia está más conservada y permite que el plegamiento de los dominios V se mantenga a pesar de la variabilidad de las Igs.

La zona de interacción del anticuerpo con el antígeno está formada fundamentalmente por las tres regiones hipervariables de la cadena ligera (V_L) y las tres de la pesada (V_H) (Fig. 4-3). Cuando la cadena se pliega en el espacio, las regiones hipervariables se aproximan, proyectándose hacia el exterior de la molécula y generando la superficie de interacción con el antígeno. La mayor superficie de contacto entre ambas moléculas se

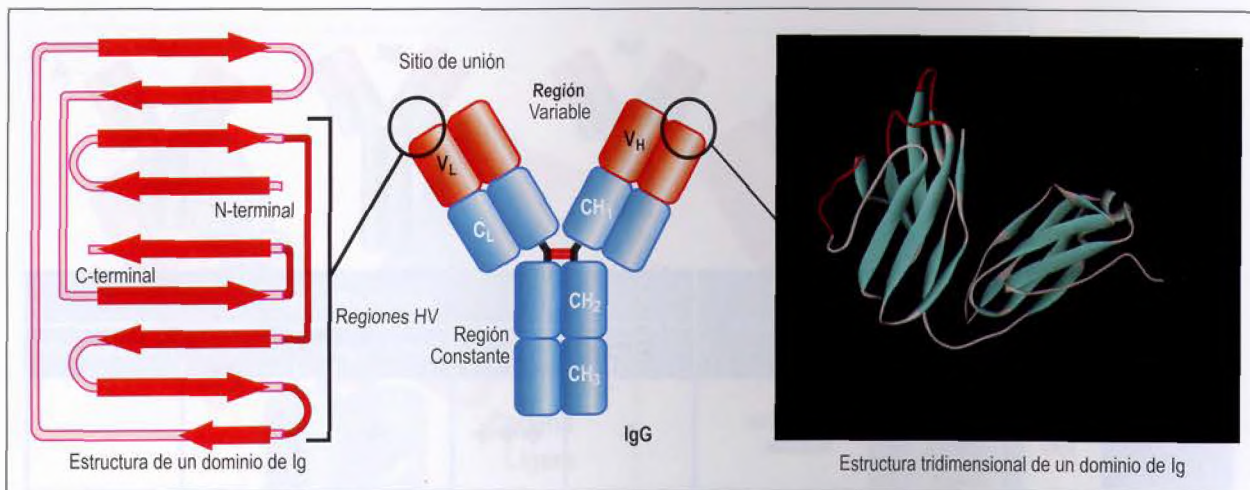


Figura 4-3. Estructura de un dominio tipo inmunoglobulina. Las cadenas pesadas y ligeras están constituidas por dominios. Cada dominio está formado por dos láminas formadas por tres o cuatro hebras β antiparalelas. Los dominios N-terminal son variables (rojo). Los restantes dominios son constantes (azul). Las cadenas ligeras están formadas por un dominio variable (V_L) y uno constante (C_L). Las cadenas pesadas de una IgG están formadas por uno variable (V_H) y tres constantes (CH_1 , CH_2 y CH_3). En los dominios variables, las regiones de hipervariabilidad (HV) forman tres lazos que quedan expuestos hacia el exterior (en rojo) y configuran el sitio de interacción con el antígeno.

encuentra a nivel de CDR3. De este modo, es la diferencia de secuencia de aminoácidos de las regiones hipervariables la responsable, en última instancia, de la especificidad de unión del anticuerpo. Sin embargo, en el reconocimiento de haptenos o antígenos de pequeño tamaño (azúcares sencillos, por ejemplo) puede que una o más CDRs se queden fuera de la región de contacto, no participando, por lo tanto, en su unión. En estos casos los aminoácidos pertenecientes a las FRs pueden interactuar también con el antígeno.

La forma soluble de la IgM y de la IgA puede polimerizarse

Los diferentes isotipos de Igs pueden encontrarse ancladas a la membrana de los linfocitos B o pueden ser secretadas al suero y fluidos tisulares. Las formas secretadas y de membrana difieren en la secuencia de aminoácidos en región Ct. Cuando están unidas a la membrana se encuentran siempre en forma monomérica y su extremo Ct va seguido de una región transmembrana hidrofóbica adicional que ancla la Ig a la membrana de los linfocitos B.

Los isotipos IgM e IgA pueden secretarse en forma polimérica. La IgM se encuentra en el plasma en forma de pentámeros, mientras que en las secreciones mucosas la IgA se encuentran en forma de dímeros (Fig. 4-4). En la especie humana, la mayoría de la IgA sérica es monomérica, pero en gran parte de los demás mamíferos se encuentra sobre todo como dímeros. La formación de polímeros se produce gracias a la asociación de una proteína denominada **cadena J** que mantiene unida la estructura polimérica mediante puentes disulfuro con los extremos Ct de las cadenas pesadas correspondientes.

Los receptores para las Igs son proteínas de membrana con capacidad de transmitir señales intracelulares

Con frecuencia, las funciones biológicas de los anticuerpos están mediadas por la interacción con diferentes tipos celulares. Distintos tipos de leucocitos expresan en su membrana receptores específicos para diferentes isotipos de Ig, que se unen a ellos a través de su región Fc. Por esta razón se llaman receptores para Fc o FcR (Tabla 4-1). Si reconocen IgG se llaman Fc γ R; si IgE, Fc ϵ R; etc. Y a medida que se han ido describiendo se le han puesto números (Fc γ R I, Fc γ R II, Fc γ R III...). La mayoría de los FcR sólo se unen a la Ig cuando está unida al antígeno, ya que entonces ésta sufre un cambio conformacional en la región Fc que aumenta enormemente su afinidad por el receptor. Algunos receptores (Fc γ RI y Fc ϵ RI) tienen una afinidad por la Ig tan alta que la célula que los expresa va «armada» con las Igs que haya a su alrededor en cada momento.

Los receptores para las Igs poseen colas citoplasmáticas implicadas en transducción de señal (ITAM, véase capítulo 2) o bien se asocian a cadenas especializadas en transducción de señales. La naturaleza de la respuesta iniciada por la unión de la molécula de anticuerpo depende del isotipo de Ig reconocido y del tipo de célula que exprese el receptor. En todo caso, es necesario el **entrecruzamiento de los receptores** para que se puedan iniciar esos procesos de señalización. Las respuestas inducidas por los receptores de las Igs son variadas. En los fagocitos, los Fc γ R inducen la fagocitosis de los patógenos y presentación de sus antígenos a los linfocitos T. En los linfocitos NK y en otros leucocitos, favorece la exocitosis

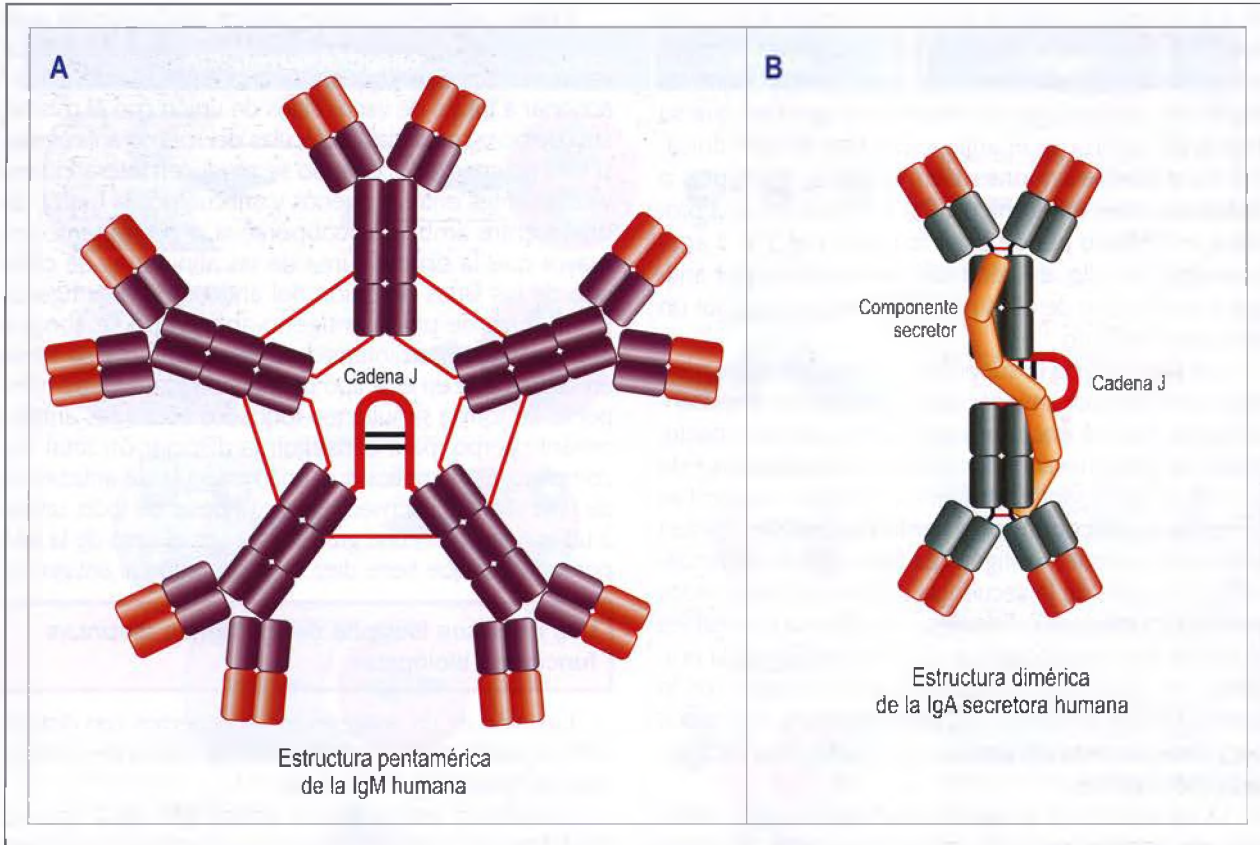


Figura 4-4. A. Estructura pentamérica de la IgM humana. B. Estructura dimérica de la IgA secretora humana, típica de mucosas. Durante el transporte de la IgA dimérica al exterior de la mucosa se une al componente secretor.

Tabla 4-1. Receptores para las inmunoglobulinas (FcR)

| Nombre | CD | Distribución celular | Función |
|----------------|----|---|---|
| FcγRI* | 64 | Fagocitos, dendrocitos | Endocitosis/exocitosis (ADCC) |
| FcγRII A, B | 32 | Fagocitos, mastocitos, basófilos, dendrocitos, linfocitos B y plaquetas | Inhibición |
| FcγRIII A, B | 16 | Fagocitos, mastocitos, linfocitos NK | Exocitosis/endocitosis |
| FcεRI* | 23 | Mastocitos, basófilos, eosinófilos | Exocitosis/endocitosis |
| FcεRII | 23 | Linfocitos, monocitos, eosinófilos | Exocitosis/endocitosis |
| FcαR | 89 | Fagocitos | Exocitosis/endocitosis (ADCC) |
| FcRn* | — | Epitelio intestinal neonatal y placenta | Transcitosis de IgG materna |
| poli IgR (SC)* | — | Epitelio mucosal adulto | Transcitosis/estabilización de IgA (y M) polimérica |

* Unen Ig libre. ADCC: *Antibody-dependent Cell Cytotoxicity* (lisis celular dependiente de anticuerpos).

(secreción de citolisinas para la destrucción de células) (véase capítulo 14). Los receptores FcεR presentes en la superficie de mastocitos, basófilos y eosinófilos participan en la secreción de moléculas inflamatorias y citocinas, y en la eliminación de helmintos. Por último, algunos FcR producen inhibición (p. ej., de los linfocitos B o de los mastocitos).

FUNCIÓN

La principal función de las Igs es unirse al antígeno en estado nativo

Se llama **antígeno** a cualquier molécula que puede unirse de forma específica a un anticuerpo. La mayoría

de los antígenos frente a los que se desencadena una respuesta inmunitaria mediada por anticuerpos son proteínas, como las cubiertas de los virus. Debido a que las moléculas antigénicas son mucho más grandes que su región de unión con el anticuerpo, éste se une únicamente a ciertas regiones denominadas **epítomos** o **determinantes antigénicos**. Por ejemplo, en una proteína un epítomo puede estar formado por 7 u 8 aminoácidos. Por ello, existen múltiples epítomos por antígeno, y cada uno de ellos puede ser reconocido por un anticuerpo distinto.

Los epítomos de la superficie de la proteína pueden estar formados por aminoácidos separados en la secuencia, pero que se encuentran próximos en el espacio, debido al plegamiento tridimensional de la proteína. Este tipo de determinantes antigénicos reciben el nombre de **epítomos discontinuos o conformacionales**. Existen otros determinantes antigénicos formados por aminoácidos contiguos de la secuencia proteica, denominados **epítomos continuos o lineales**, que sólo son accesibles al anticuerpo si se encuentran en la superficie de la proteína. Un tercer tipo de determinantes antigénicos lo constituyen los denominados **neoantígenos**, originados por modificaciones (fosforilaciones, proteólisis, etc.) del antígeno original.

La capacidad de las Igs de interactuar con moléculas en estado nativo y de distinta naturaleza molecular constituye una importante diferencia respecto a otras moléculas del sistema inmunitario implicadas en la unión a antígeno (MHC o TCR), que sólo son capaces de unirse a péptidos.

En la interacción inmunoglobulina-antígeno intervienen diversas fuerzas no covalentes

La unión del anticuerpo y el antígeno se lleva a cabo por múltiples enlaces no covalentes entre el antígeno y los aminoácidos del sitio de unión del anticuerpo. Estas fuerzas son, de la más débil a la más fuerte: **puentes de hidrógeno, interacciones electrostáticas, fuerzas de van der Waals e interacciones hidrofóbicas** (Fig. 4-5). Este tipo de enlaces son débiles en comparación con las interacciones de tipo covalente, pero tienen carácter cooperativo. De este modo, la existencia de múltiples interacciones débiles genera una considerable energía de enlace. En general, la fuerza de unión depende de la complementariedad espacial y de carga entre el antígeno y el sitio de unión del anticuerpo. En conjunto, la suma de todas las fuerzas, de atracción y repulsión, implicadas en dicha interacción será la responsable de la fuerza o **afinidad** intrínseca de esa unión. Dada la elevada variabilidad en la secuencia de las regiones hipervariables, nuestro repertorio de Igs es capaz de unirse con una elevada afinidad a una cantidad prácticamente ilimitada de antígenos.

Existen antígenos denominados multivalentes que están formados por una unidad monomérica repetida varias veces. Los antígenos multivalentes pueden interactuar a través de varios sitios de unión con el mismo anticuerpo o con varias moléculas del mismo anticuerpo, si está polimerizado. Cuando se producen interacciones multivalentes entre antígenos y anticuerpos la fuerza de unión entre ambos es cooperativa, y por lo tanto, es mayor que la simple suma de las afinidades de cada uno de los sitios de unión del anticuerpo al antígeno. Esta fuerza de unión antígeno-anticuerpo se conoce como **avidez**, y su intensidad es explicable si se tiene en cuenta que en este tipo de interacciones han de romperse de forma simultánea todos los contactos antígeno-anticuerpo, para conseguir la disociación total del complejo. Esto implica que una molécula de anticuerpo de baja afinidad intrínseca puede, a pesar de todo, unirse a un antígeno con una gran avidez (es el caso de la IgM pentamérica que tiene diez sitios de unión al antígeno).

Los distintos isotipos de Igs tienen distintas funciones biológicas

La unión de un antígeno con anticuerpos con distinto isotipo puede inducir la activación de diferentes funciones efectoras (Fig. 4-2 y Tabla 4-1).

Cuando un anticuerpo de isotipo IgM, IgG1, IgG2 o IgG3 (no IgG4, IgD o IgE) se une al antígeno sufre un cambio conformacional en su región Fc que le permite la unión con la primera proteína del sistema de **complemento** por la vía clásica, C1, y la activación de esta vía (véase capítulo 3). La activación del complemento produce la lisis de los microorganismos y la activación de múltiples mecanismos inflamatorios.

Los mismos isotipos también pueden bloquear a los patógenos o sus moléculas tóxicas al unirse a ellas; de esta manera, los anticuerpos **neutralizan** su infectividad o su toxicidad.

Los isotipos IgG e IgA favorecen la fagocitosis de los antígenos o patógenos, fenómeno que se conoce como **opsonización**, o «preparación para la fagocitosis» (véase capítulo 5). La fagocitosis supone la ingestión del antígeno por los fagocitos mononucleares o granulocitos y la posterior degradación en su interior. Los fagocitos pueden reconocer al microorganismo directamente a través de receptores específicos, o a través de los FcR de la IgG e IgA. De este modo, cuando dichas Igs se unen específicamente al antígeno inducen su fagocitosis.

Los anticuerpos también pueden participar en la **citolisis celular dependiente de anticuerpo** (ADCC) (véase capítulo 6). Este fenómeno consiste en la lisis de células diana (por ejemplo, células infectadas por virus) por diferentes tipos de leucocitos que portan receptores FcR, fundamentalmente los linfocitos NK. En este fenómeno participan anticuerpos de tipo IgG (en la mayoría de los casos) o IgE (cuando la célula efectora es un eosinófilo).

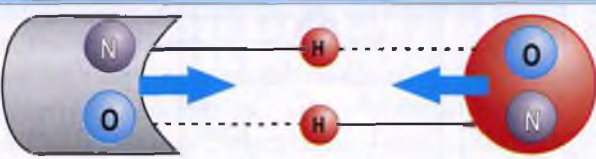
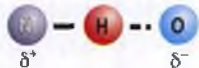





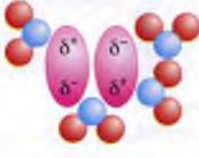
| Anticuerpo-Antígeno | Enlace | Origen |
|--|---|--|
|  | De Hidrógeno  | Iones de hidrógeno compartidos entre distintos grupos crean cargas parciales opuestas. |
|  | Electrostáticos  | Atracción entre cargas opuestas. |
|  | De van der Waals  | Fluctuaciones en las nubes de electrones alrededor de moléculas, enfrentan átomos vecinos polarizados. |
|  | Hidrofóbicos  | Grupos hidrofóbicos repelen el agua y tienden a agruparse para excluirla. Esta atracción también incluye fuerzas de van der Waals. |

Figura 4-5. Las fuerzas que unen el antígeno con el anticuerpo son enlaces no covalentes que requieren una estrecha proximidad de los grupos interactuantes. Las uniones de hidrógeno se deben a la formación de puentes de hidrógeno entre átomos apropiados (N, O); las fuerzas electrostáticas se deben a la atracción de grupos con carga opuesta. Las uniones de van der Waals son generadas por la interacción entre nubes de electrones y las uniones hidrofóbicas (que pueden ser responsables de hasta la mitad de la fuerza total de la unión antígeno-anticuerpo) se basan en la asociación de grupos hidrofóbicos no polares, de forma que llega a hacerse mínimo el contacto con moléculas de agua.

La IgE está especializada en la respuesta inmunitaria contra los helmintos. Además, participa en el desencadenamiento de la **inflamación** mediada por mastocitos y basófilos (véase capítulo 2). La IgE se encuentra en su mayor parte unida a los receptores Fcε en la superficie de los mastocitos localizados debajo de la piel y las mucosas. La unión de los antígenos específicos a la IgE desencadena la desgranulación de los mastocitos con la liberación de potentes moléculas inflamatorias como la histamina.

Los anticuerpos IgG están, además, implicados en procesos de autoinhibición de la respuesta inmunitaria, en particular a través de los FcγRII de los linfocitos B y de los mastocitos.

Los isotipos de Igs tienen distinta distribución en los tejidos

La IgG es el isotipo más abundante en el suero (70-75%) y es la Ig mayoritaria en el fluido extracelular en los

tejidos. Los anticuerpos IgG son los únicos que se transportan selectivamente a través de la placenta. El transporte de la IgG se realiza mediante una proteína transportadora en la placenta denominada FcRn (Tabla 4-1). Durante el embarazo, la IgG materna confiere inmunidad pasiva al feto y los recién nacidos tienen altos niveles de IgG materna que les protegen durante las primeras semanas de vida.

La IgM es la primera Ig que se produce en el curso de la respuesta inmunitaria y se encuentra exclusivamente en el suero (10%).

La IgA representa aproximadamente el 15-20% de las Igs séricas. Además, la IgA es el isotipo predominante en las secreciones seromucosas (saliva, lágrimas, secreciones digestivas, respiratorias, urogenitales, leche materna, etc.). La IgA es el isotipo más abundante producido por las células plasmáticas del tejido linfóide asociado a mucosas (véase capítulo 2). El transporte de IgA hacia el exterior de las mucosas es responsabilidad de un receptor de Ig especializado (poli-IgR) que se encuentra

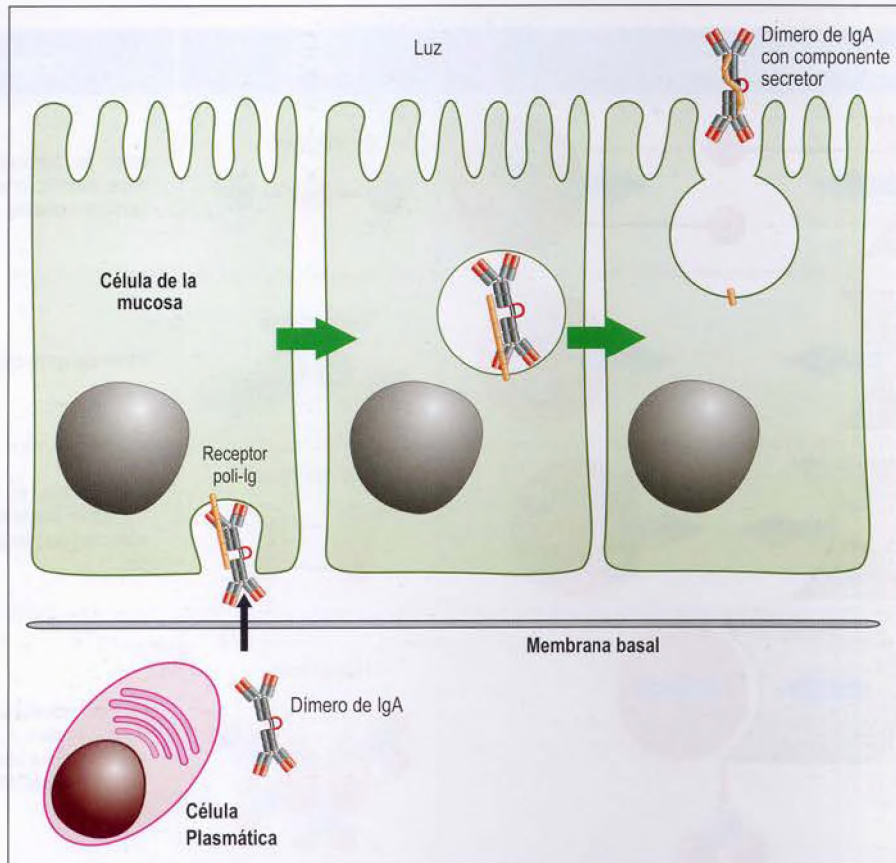


Figura 4-6. Transporte de anticuerpos IgA a través de las mucosas. Los anticuerpos IgA se sintetizan en las células plasmáticas situadas en la parte basal de los epitelios de las mucosas respiratorias, digestivas y genitourinaria. La IgA dimérica se une al receptor poli-Ig en la superficie basal de las células mucosas y la transporta por transcitosis a la parte apical, donde la IgA es liberada al exterior unida a un fragmento del receptor poli-IgR, denominado componente secretor.

localizado en la superficie basal de las células epiteliales de las mucosas (Fig. 4-6). El receptor poli-IgR carga polímeros de IgA en la parte basal, y los transporta por transcitosis a la parte apical de las mucosas, donde la IgA es liberada al exterior unida a un fragmento del receptor poli-IgR, que pasa a llamarse componente secretor (Fig. 4-4). Para el transporte de IgA, la polimerización es imprescindible y por ello en las secreciones mucosas la IgA siempre se encuentra en forma dimérica.

La inmunidad neonatal es conferida por moléculas IgA e IgG, contenidas en la leche materna. La IgA protege directamente el intestino del recién nacido, hasta que empiece a sintetizar sus propios anticuerpos. Los anticuerpos IgG contenidos en la leche materna son transportados desde el intestino del hijo al medio interno (es decir, en sentido opuesto) mediante el receptor neonatal FcRn que carga IgG al pH ácido del intestino y lo descarga en el medio interno (Tabla 4-1).

La IgD apenas se detecta en el suero, sino que se encuentra como receptor de membrana de los linfocitos B maduros (véase capítulo 7).

La IgE se encuentra casi exclusivamente en la superficie de mastocitos y basófilos.

CORRELACIÓN CLÍNICA



Un **mieloma** es un cáncer de células plasmáticas. Como todas las células del mieloma derivan de una sola célula, todas producen el mismo anticuerpo, que tiene un solo tipo de cadena ligera y pesada. A estos anticuerpos monoespecíficos que derivan de un solo clon de células tumorales, se denominan **anticuerpos monoclonales**. En 1975 Georges Köhler, César Milstein y Niels Kaj Jerne inventaron una técnica para producir anticuerpos monoclonales específicos contra cualquier antígeno. Por este descubrimiento obtuvieron el premio Nobel en Medicina en 1984. Dado que se puede generar una variabilidad casi ilimitada de anticuerpos, los anticuerpos monoclonales pueden reconocer prácticamente cualquier molécula, ya sea un antígeno de un patógeno, una proteína, una hormona, una enzima, etc. Por ello los anticuerpos monoclonales se han convertido en una herramienta indispensable para el estudio de prácticamente cualquier rama de la Bioquímica, la Biología y la Medicina.

RESUMEN

Las moléculas de Ig producidas por los linfocitos B son las responsables humorales de la inmunidad adaptativa. Pueden encontrarse en forma soluble –anticuerpos– o ancladas a la membrana del linfocito B –BCR–, pero presentan, en cualquier caso, un patrón estructural constante: cuatro cadenas polipeptídicas –pesadas y ligeras– iguales dos a dos, enlazadas por puentes disulfuro y formadas por repeticiones de una unidad estructural básica denominada dominio de Ig. En cada cadena de la Ig es posible distinguir dos zonas, una próxima al extremo Nt de la molécula –región variable– y otra hacia el extremo C –región constante–, que en la molécula completa de Ig pueden asociarse con distintas funciones: la región variable es responsable de la interacción con el antígeno y, la región constante de las funciones efectoras del anticuerpo. Además, y atendiendo a pequeñas variaciones en la secuencia de aminoácidos de la región constante de las cadenas pesadas, es posible distinguir varias clases o isotipos de Igs. Cada uno de ellos media distintas funciones efectoras. A diferencia de otras moléculas del sistema inmunitario (TCR, MHC) implicadas en la inter-

acción con el antígeno, las Igs reconocen el antígeno en su estado nativo y se unen a él a través de pequeñas regiones de su estructura denominadas epítopos. Dentro de las regiones variables, ciertas porciones hipervariables de la Ig (CDRs) son las que interaccionan con el epítopo y, las fuerzas que mantienen esta interacción son de carácter no covalente (puentes de hidrógeno, interacciones electrostáticas, fuerzas de van der Waals e interacciones hidrofóbicas).

Una vez recubierto de Ig, el antígeno es mucho más manejable, y lo que le pasará depende del isotipo que lo recubre. Por un lado, queda neutralizado, por otro, activa el complemento y, por último, atrae y activa a distintos leucocitos para que endociten al patógeno (fagocitosis), o –si este es demasiado grande– exociten sustancias que lo destruyan (citolisinas), o simplemente que atraigan a más leucocitos de refuerzo (inflamación). Para este menester, los leucocitos llevan en la membrana receptores para la porción Fc de las Igs (FcR), que cuando se entrecruzan sobre el patógeno estimulan al huésped a eliminarlo.



Visita la página web para este capítulo

Evalúa tus conocimientos:

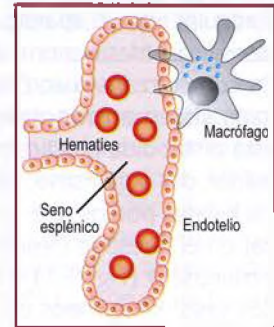
AUTOEVALUACIÓN (contesta a preguntas en línea y comprueba tu nota)

Amplía tus conocimientos:

ANIMACIONES (la inmunidad en movimiento)

ENLACES (vídeos, páginas con información complementaria, etcétera)

Los fagocitos y sus receptores



INTRODUCCIÓN

El sistema inmunitario está adaptado para eliminar todo tipo de microorganismos, para lo cual utiliza distintos mecanismos según el tamaño que tengan los gérmenes. Las bacterias, hongos y algunos parásitos pequeños que midan entre 10^{-1} a 10^{-3} mm pueden ser ingeridos por unas células especializadas que en su conjunto denominamos fagocitos que son de dos tipos, los **polimorfonucleares neutrófilos** y la familia de los **macrófagos**. La discriminación entre «lo propio y lo extraño» se produce a través de receptores en la superficie celular que reconocen un grupo de patrones moleculares altamente conservados que son comunes a numerosos patógenos. Estos receptores han sido seleccionados por la evolución para reconocer estas estructuras antigénicas muy conservadas, por lo que todos los individuos de la especie nacen con la capacidad innata para reconocer y fagocitar numerosos microorganismos, sin necesidad de una exposición previa. Este

es el primer tipo de respuesta que se denomina **inmunidad innata** y si es suficiente para la eliminación de los microorganismos el proceso finaliza aquí. En la mayoría de los casos, interviene una segunda fase en la que intervienen las células del sistema adaptativo, que contrariamente a los fagocitos, reconocen cada antígeno posible y cada célula tiene un tipo distinto de receptor. Este sistema ayuda a la inmunidad innata a eliminar los patógenos y además crea células de memoria que serán utilizadas para posteriores encuentros con los mismos antígenos. Mientras que los polimorfonucleares intervienen sobre todo en la destrucción de bacterias, los macrófagos además intervienen en la reparación o cicatrización tisular, en la regulación de otras células, a través de la liberación de mediadores, y son la bisagra con la respuesta adaptativa mediante la presentación a los linfocitos T de antígenos derivados de los patógenos fagocitados.

FENOTIPO

Existen dos tipos de fagocitos

Los fagocitos derivan en la médula ósea de un progenitor común que al diferenciarse produce los polimorfonucleares neutrófilos (morfológicamente presentan un núcleo fragmentado en varios lóbulos) y los **monocitos** (un solo núcleo).

De la médula ósea los monocitos pasan a la sangre y al cabo de uno a tres días de vida, abandonan el torrente circulatorio hacia los órganos y los tejidos. En condiciones normales la mayoría de los monocitos no

son necesarios y mueren por apoptosis. Unos pocos serán los encargados de remplazar a una serie de células mucho más diferenciadas, los macrófagos, que sobreviven durante largos períodos (incluso años), en los diversos tejidos del organismo teniendo según el tejido morfología y funciones especializadas. Estas células reciben nombres específicos. Así, por ejemplo, en el hígado, donde tapizan internamente los vasos sanguíneos hepáticos, se denominan células de Kupffer, en el sistema nervioso central se denominan células de la microglía, en el riñón células mesangiales, en el hueso participan en la remodelación ósea y se denominan osteoclastos, en las articulaciones se denominan células A sinoviales

y en las vías pulmonares se denominan macrófagos alveolares. Además, los monocitos pasan a los tejidos y sufren procesos de maduración aumentando su tamaño y adquiriendo un aparato de Golgi prominente y numerosos lisosomas denominándose entonces **macrófagos**. En conjunto, los macrófagos forman una red denominada **sistema mononuclear fagocítico** que, aunque está distribuida prácticamente por todos los órganos y tejidos del organismo, se localiza estratégicamente en los lugares por los que el microorganismo puede penetrar en el huésped (tejido conectivo subepitelial de piel y mucosas) (Fig. 5-1) o bien donde se filtra la sangre (los vasos sanguíneos de sinusoides del bazo e hígado) o la linfa (órganos linfoides).

Los polimorfonucleares pasan de la médula ósea al torrente circulatorio donde tienen una vida media muy corta (inferior a 48 horas). Los polimorfonucleares se denominan también granulocitos, porque tienen numerosos gránulos en su citoplasma. Existen tres tipos de granulocitos, denominados neutrófilos, eosinófilos y

basófilos, según si sus gránulos se tiñen con colorantes neutros, ácidos o básicos respectivamente. Los neutrófilos son los leucocitos circulantes más abundantes y sus gránulos son lisosomas que contienen numerosas sustancias microbicidas, ya que su función principal es la lisis de microorganismos. La función primordial de los basófilos es la de realizar reacciones inflamatorias de emergencia y la de los eosinófilos es la liberación del contenido de sus gránulos al exterior (exocitosis) en respuesta a parásitos que por su tamaño no pueden ser fagocitados. A diferencia de los monocitos, los polimorfonucleares neutrófilos no abandonan el torrente circulatorio a no ser que se produzca una inflamación. En estos lugares se liberan moléculas quimiotácticas que inducen la extravasación de los fagocitos a los tejidos.

En estado quiescente o de reposo los fagocitos tienen una actividad limitada que se potencializa enormemente en todas sus funciones si interactúan con una serie de citocinas, entre las que sobresale el **Interferon gamma (IFN- γ)** o de moléculas derivadas de las bac-

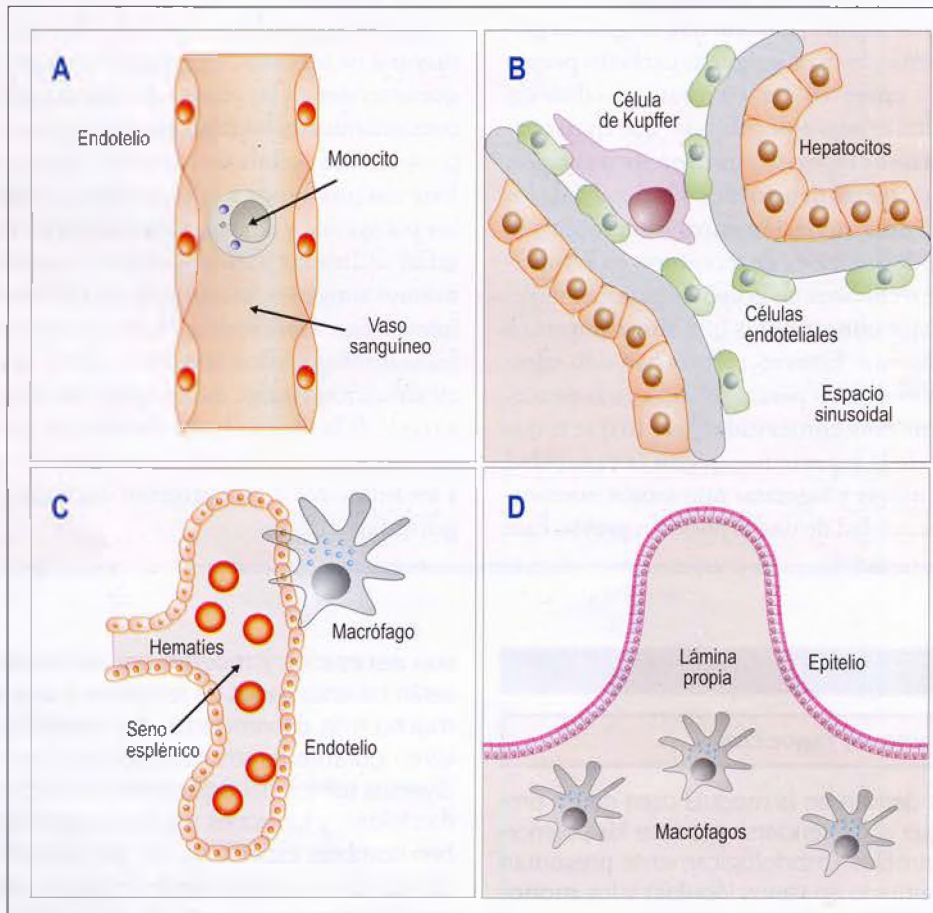


Figura 5-1. El sistema mononuclear fagocítico. Está formado por los monocitos de la sangre (A) y los macrófagos que se distribuyen por todos los órganos y tejidos, pero que se localizan estratégicamente en los lugares que tienen mayor posibilidad de captar microorganismos, como los sinusoides hepáticos donde se denominan células de Kupffer (B), en los senos esplénicos del bazo (C) y debajo de la piel y mucosas como la digestiva (D).

terias, como la **endotoxina o lipopolisacárido bacteriano (LPS)**. Los fagocitos sufren una serie de modificaciones morfológicas, bioquímicas y funcionales y a este proceso lo denominamos **activación**.

FUNCIONES

Fagocitosis

Reconocimiento de los microorganismos

La gran diferencia entre las células de la inmunidad innata y la adquirida es que según el tipo celular, todas las de la innata tienen los mismos receptores de reconocimiento de una serie de estructuras de «lo extraño», mientras que las células de la inmunidad adaptativa (linfocitos T y B) cada una tiene un receptor distinto pudiendo reconocer cualquier tipo de estructura (teóricamente al menos 10^{11}). Los fagocitos reconocen un grupo de patrones moleculares altamente conservados en la evolución y que son comunes a numerosos patógenos. Estas estructuras son muy diferentes, incluyendo proteínas, glúcidos, lípidos y ARN bacteriano, y se caracterizan porque son específicas de un grupo o clase de patógenos. Estas moléculas son esenciales para la supervivencia o patogenicidad de los microorganismos. Un ejemplo clásico es la **endotoxina o lipopolisacárido bacteriano (LPS)** que constituye uno de los antígenos de superficie principales de las bacterias gramnegativas. El componente lipídico está muy conservado entre todas las bacterias gramnegativas constituyendo un patrón molecular reconocido por los fagocitos (véase capítulo 23). Sin embargo, el componente glucídico varía mucho entre los diferentes géneros y especies de bacterias, siendo por lo tanto un antígeno que será reconocido por la inmunidad adaptativa.

Los receptores de los fagocitos permiten una rápida eliminación de microorganismos con los que nunca hemos entrado en contacto previamente. Al reconocer los antígenos bacterianos, como todos los fagocitos tienen los mismos receptores, no se produce una proliferación celular, al revés de lo que ocurre con los linfocitos T o B que tras la activación lo primero que hacen es una expansión clonal para tener así muchas células iguales que reconozcan el mismo antígeno. Sólo si el patógeno carece de patrones moleculares que sean reconocidos por los fagocitos o está presente en un número demasiado elevado se produce un foco infeccioso.

El reconocimiento de los antígenos por los receptores de los fagocitos lleva a la internalización de los microorganismos dentro de una vacuola (fagosoma) y fusión con los lisosomas (fagolisosoma) donde se destruirán los patógenos. Entre los receptores mejor caracterizados está el **receptor de la manosa** que reconoce carbohidratos con gran número de manosas. Estos azúcares forman los residuos terminales de numerosas glucoproteínas y glucolípidos microbianos, mientras que en los mamíferos están formados por el ácido siálico y la *N*-acetilgla-

lactosamina. Otro receptor característico es el **receptor de detritos o carroñero** (del inglés *scavenger receptor*). Se describió inicialmente por su capacidad de unir y mediar la fagocitosis de partículas de lipoproteínas de baja densidad (LDL) oxidadas o acetiladas. Mediante este receptor los fagocitos reconocen polianiones (como lipopolisacáridos, polirribonucleótidos o ácido lipoteicoico) que están muy abundantes en la superficie de numerosos microorganismos. Además de estos receptores se han descrito más de 40 diferentes, aunque todos ellos reconocen patrones antigénicos muy conservados en numerosos microorganismos. Estos receptores de la inmunidad innata no pueden reconocer todo tipo de estructuras y además tienen una baja afinidad por sus ligandos.

La inmunidad adaptativa potencia la capacidad de reconocimiento a través de la producción de anticuerpos contra estructuras de los microorganismos que no pueden reconocer los receptores de los fagocitos, como son las bacterias que tienen cápsulas de polisacáridos. Estas bacterias se vuelven susceptibles a la fagocitosis cuando están recubiertas por anticuerpos y/o complemento. Este recubrimiento se denomina opsonización (o preparación para la fagocitosis). La parte Fc de las inmunoglobulinas IgG (especialmente IgG1 e IgG3) se une con alta afinidad a los receptores **Fc γ RI, RII y RIII** presentes en la superficie de los fagocitos (véase capítulo 4). La activación del complemento en la superficie de los patógenos, en especial el fragmento C3b, es también una potente opsonina, que es reconocida por los fagocitos a través de los **receptores del complemento CR1, CR3 y CR4** (véase capítulo 3). La activación del complemento por la vía clásica o de las lectinas (MBL) sobre la superficie de un patógeno hace que sea reconocido por los fagocitos a través del **receptor de C1q**. Obviamente si un microorganismo es reconocido por los receptores Fc y además por los del complemento la afinidad aumenta mucho.

La fagocitosis no sólo participa en eliminación de patógenos, sino que también actúan, y especialmente los macrófagos como basureros eliminando células propias deterioradas, envejecidas o muertas con el objetivo de mantener la homeostasis del organismo. Las células que han sufrido un proceso de muerte celular programada o apoptosis expresan en la superficie moléculas como la fosfatidil serina, que las identifica para ser fagocitadas por los monocitos y los macrófagos. Estas células ingieren al día más de 10^{11} de nuestros eritrocitos envejecidos, liberan el hierro de la hemoglobina y lo liberan a la sangre para que en la médula ósea pueda ser captado por los eritrocitos jóvenes que se están formando incorporándolo a la hemoglobina.

El proceso de la fagocitosis y de la lisis de microorganismos

En los mamíferos, la fagocitosis es una función especializada de muy pocos tipos celulares y se lleva a cabo

principalmente por los monocitos/macrófagos y por los neutrófilos reclutados al lugar de inflamación. Otras células como las dendríticas y las endoteliales también tienen capacidad fagocítica aunque mucho menos importante.

Una vez que los microorganismos de un determinado tamaño son reconocidos como «extraños» por los receptores adecuados, se inicia el proceso de la fagocitosis con la endocitosis. Al activarse los receptores de reconocimiento se produce una cascada de señalizaciones que hace que la célula extienda unas proyecciones de la membrana plasmática, que son dependientes del citoesqueleto, y que se denominan pseudópodos rodeando a la partícula que van a ingerir. Al unirse por los extremos se forma una vacuola al interior de la célula que se denomina fagosoma (Fig. 5-2). Posteriormente, a los fagosomas se les unen los lisosomas formando los fagolisosomas. Los lisosomas contienen numerosos mecanismos microbicidas. El pH del fagolisosoma puede ser tan bajo como 4,0 debido a la acumulación de ácido láctico, lo que previene el crecimiento de la mayoría de los patógenos. Además, este microambiente ácido optimiza la actividad de numerosas enzimas microbicidas presentes en los lisosomas, entre las que se incluyen hidrolasas ácidas como proteasas, nucleasas, glucosidasas, lipasas, etcétera. También contiene otras moléculas que inactivan muchos microorganismos como las proteínas catiónicas, que dañan la permeabilidad de las membranas bacte-

rianas al interactuar con sus superficies cargadas negativamente o la lactoferrina, quelante del hierro que es un elemento imprescindible para el crecimiento de muchos microorganismos. Al producirse este proceso de lisis bacteriana en el interior de una vacuola, se protege así al fagocito de su autodestrucción.

Además, al activarse los fagocitos se incrementa la captación de oxígeno, que es utilizado para generar productos intermediarios reactivos de oxígeno, los cuales son agentes oxidantes muy activos capaces de destruir a los microorganismos. A este fenómeno se le conoce como **explosión oxidativa** (Fig. 5-3). La generación de intermediarios reactivos de oxígeno comienza con la

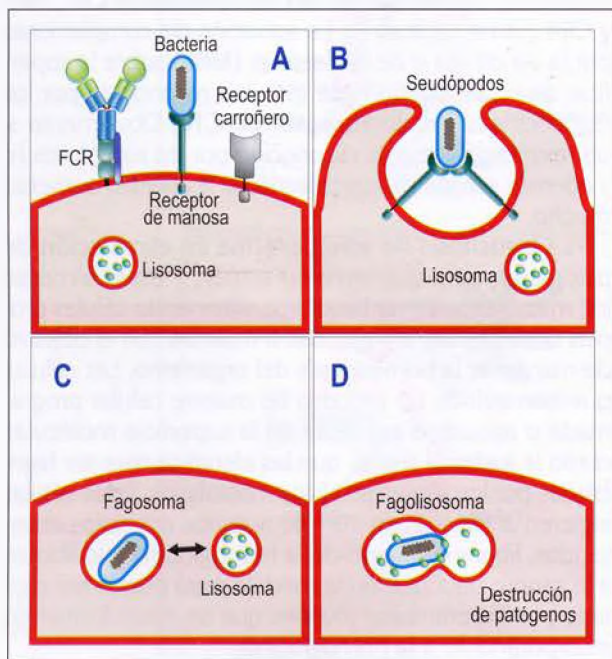


Figura 5-2. Fagocitosis de los microorganismos. El reconocimiento como «extraños» de los microorganismos por los receptores de los fagocitos lleva a su internalización en los fagosomas que al fusionarse con los lisosomas forman los fagolisosomas en cuyo interior son destruidos los microorganismos.

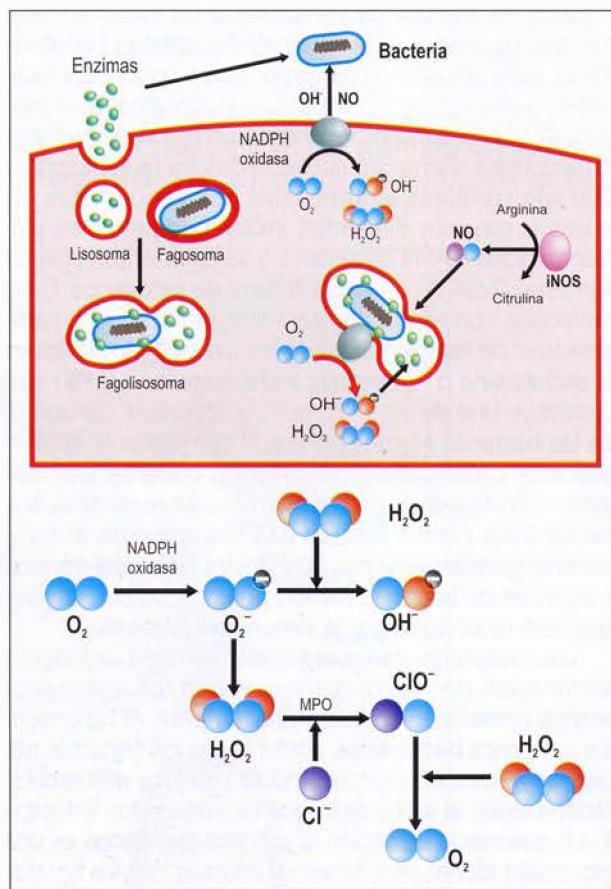


Figura 5-3. Mecanismos microbicidas de los fagocitos. La fagocitosis induce la captación de oxígeno por macrófagos y neutrófilos, fenómeno que se conoce como estallido respiratorio. A su vez la fagocitosis activa el complejo enzimático de la NADPH oxidasa que transforma el oxígeno molecular en intermediarios reactivos de oxígeno, como el radical hidróxilo ($\text{OH}\cdot$) y el peróxido de hidrógeno (H_2O_2). Al menos los neutrófilos poseen una enzima, la mieloperoxidasa (MPO) que cataliza halogenaciones de los microorganismos. Los macrófagos poseen otro complejo enzimático, la sintetasa del óxido nítrico inducible (iNOS) que cataliza la generación de óxido nítrico. Todos estos compuestos liberados en el interior de los lisosomas son agentes microbicidas muy potentes.

activación de un complejo enzimático localizado en la membrana del fagocito y del fagolisosoma denominada **NADPH oxidasa** que reduce el oxígeno molecular a superóxido (O_2^-). El superóxido puede reducirse a radicales hidroxilo (OH^-) o dismutarse a peróxido de hidrógeno (H_2O_2) por la acción del superóxido dismutasa. El OH^- y H_2O_2 son potentes agentes oxidantes con gran capacidad microbicida. Además, la enzima denominada **mieloperoxidasa** utiliza el peróxido de hidrógeno generado en el estallido respiratorio y cataliza la halogenación (generalmente su cloración) de los microorganismos fagocitados que es un potente mecanismo microbicida. Los macrófagos cuentan con un segundo sistema de generación de radicales libres, la **sintasa del óxido nítrico inducible** (NOS_2). Esta enzima se induce durante la activación y cataliza la generación de óxido nítrico (NO) que es también un potente agente microbicida. Para algunos autores, la capacidad microbicida se inicia por el flujo de cationes (K^+ , H^+) que entran en la célula para equilibrar el pH alterado por el O_2^- , esto hace que se libe-

ren proteasas catiónicas de los gránulos de la matriz aniónica del proteoglicano sulfatado digiriendo así al patógeno.

Actividad inmunomoduladora

Como siempre ocurre en el sistema inmunitario que es un todo integrado, es difícil analizar las funciones celulares aisladas. En la superficie de los fagocitos están presentes los **receptores de señalización** que al reconocer antígenos inducen la activación de numerosos genes cuyos productos regulan la respuesta inmunitaria. Un ejemplo de estos receptores es el grupo de los **receptores tipo Toll o TLR** (del inglés *Toll-Like Receptor*). Uno de cuyos miembros, el denominado TLR4 reconoce el LPS bacteriano, aunque no es la única proteína implicada en su reconocimiento (Fig. 5-4). El LPS es reconocido inicialmente por una proteína soluble denominada proteína fijadora de LPS que se une a un complejo formado por tres proteínas denominadas CD14,

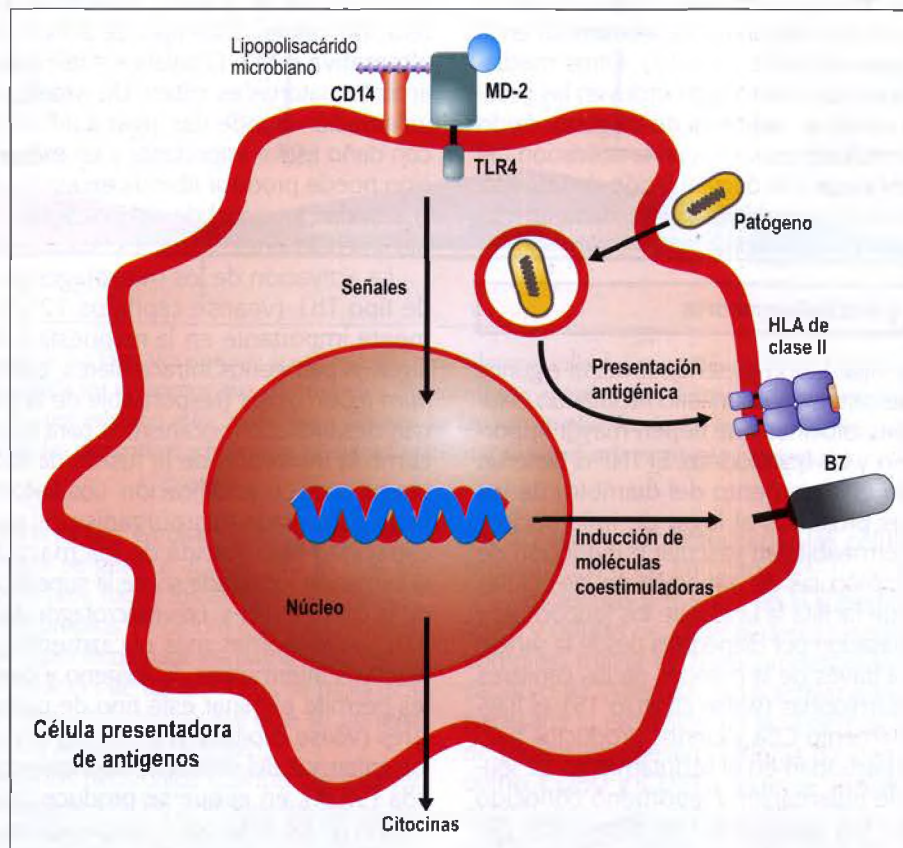


Figura 5-4. Los macrófagos participan en la inflamación y en la activación de los linfocitos T. El reconocimiento de los patógenos por los receptores de señalización (tipo Toll o TLR) transduce una serie de señales al interior del núcleo celular, que genera la síntesis y secreción de citocinas que participan en el inicio de la respuesta inflamatoria y la respuesta inmunitaria adaptativa. Además, los patógenos fagocitados son procesados y presentados en forma de péptidos a los linfocitos T por las moléculas del MHC o HLA. Los linfocitos T para activarse deben de reconocer el péptido extraño y recibir una segunda señal proveniente de una serie de moléculas coestimuladoras que se expresan en la superficie de los fagocitos cuando los receptores de señalización reconocen a los microorganismos.

TLR4 y MD-2 que está presente en la superficie de los fagocitos. La activación del TLR4 induce la expresión de una variedad de citocinas y moléculas coestimuladoras que son esenciales para la inducción de la respuesta inmunitaria adaptativa. En los mamíferos se han identificado al menos 10 receptores diferentes del tipo Toll, que están implicados en el reconocimiento de diferentes estructuras antigénicas. Por ejemplo, el TLR2 reconoce dos antígenos bacterianos esenciales: el peptidoglicano y las lipoproteínas. El TLR9 reconoce secuencias citidina-poliguanidina no metiladas denominadas nucleótidos CpG, muy frecuentes en el ADN bacteriano, pero no así en el ADN de los mamíferos que generalmente está metilado (véase capítulo 23). Algunos TLR (como TLR9) inducen fagocitosis además de inflamación.

Cuando los fagocitos se activan bien sea por la interacción con citocinas o con productos de los microorganismos, se induce la secreción de una serie de mediadores, que inducen inflamación local y efectos sistémicos (generalizados) como es la fiebre. Esta actividad inmunomoduladora se produce sobre todo por los macrófagos que secretan citocinas como son TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-12 e IL-18 que tienen un papel esencial en la inflamación (véanse capítulos 15 y 17). Otros mediadores producidos por los macrófagos incluyen las prostaglandinas, leucotrienos, radicales de oxígeno, óxido nítrico, etc. Estos mediadores junto con la activación del complemento, las cininas y la degranulación de los mastocitos tisulares son responsables mayoritariamente del inicio de la respuesta inflamatoria.

Actividad pro y antiinflamatoria

A nivel local la inflamación pretende focalizar algunos de los recursos del sistema inmunitario reclutando células y moléculas. Las citocinas que tienen mayor importancia son el TNF- α y las quimiocinas. El TNF- α tiene un papel esencial en el incremento del diámetro de los vasos sanguíneos próximos al lugar de inflamación, aumento de la permeabilidad vascular e inducción de la expresión de moléculas de adhesión en las células endoteliales, lo que facilita la unión de los leucocitos, y su posterior extravasación por diapédesis desde la sangre hasta los tejidos a través de la paredes de los capilares sanguíneos. Las quimiocinas (véase capítulo 15), el fragmento del complemento C5a y ciertos productos bacterianos también participan en el reclutamiento de leucocitos al lugar de inflamación (fenómeno conocido como quimiotaxis). Las quimiocinas son sintetizadas por numerosos tipos celulares que responden secretando quimiocinas cuando detectan un foco infeccioso o daño tisular. Estas citocinas actúan como quimio-atrayentes de neutrófilos y monocitos al lugar de la inflamación. El endotelio vascular expresa una serie de moléculas que hace que salgan durante las primeras 24 horas los neutrófilos, luego los monocitos y si es necesario, al cabo de 3-4 días, los linfocitos T (Fig. 5-5): Así, al inicio los

neutrófilos inician la destrucción bacteriana y tisular y luego los monocitos convertidos en macrófagos terminan de eliminar las bacterias e inician la reparación tisular. En la fase de la inmunidad adaptativa, los macrófagos pueden diferenciarse en **células dendríticas**, que son grandes presentadoras de antígeno y que migran a los órganos linfoides secundarios donde desarrollan la respuesta inmunitaria específica y crean linfocitos T y B de memoria.

Los neutrófilos al llegar al foco inflamatorio tienen un papel predominante de destruir bacterias, tras lo cual mueren por apoptosis. Los macrófagos derivados de los monocitos que han llegado más tarde tienen una actividad proinflamatoria eliminando los microorganismos restantes, así como los cuerpos apoptóticos de las células que han muerto. Estos macrófagos se dice que tienen una **activación clásica o M1**. Tras la fase de destrucción tisular sigue una fase de reparación o reconstrucción que se denomina antiinflamatoria. En los macrófagos se induce la arginasa y a partir de la arginina van a producir poliaminas y prolina que sirven para sintetizar fibrinógeno y otras fibras de la matriz intersticial, así como la proliferación celular. Este tipo de activación se denomina **alternativa o M2**. El balance entre las actividades pro y antiinflamatorias es crítico. Un exceso de actividad proinflamatoria puede dar lugar a inflamaciones crónicas con daño tisular importante y un exceso de antiinflamación puede producir fibrosis excesiva que puede limitar la actividad funcional de algunos tejidos como, por ejemplo, los pulmones.

La activación de los macrófagos por los linfocitos T de tipo Th1 (véanse capítulos 12 y 14) es especialmente importante en la respuesta inmunitaria contra algunos patógenos intracelulares, como el *Mycobacterium tuberculosis* (responsable de la tuberculosis), que han desarrollado mecanismos para evadir la fagocitosis, como la inhibición de la fusión de los lisosomas o el bloqueo de su acidificación. Los linfocitos Th1 específicos para estos microorganismos pueden activar la capacidad microbicida de los macrófagos mediante la secreción localizada sobre la superficie del macrófago de la citocina IFN- γ . Los macrófagos así activados fusionan sus lisosomas más eficazmente y producen más reactivos intermedios de oxígeno y óxido nítrico, lo que les permite eliminar este tipo de patógenos intracelulares (véase capítulo 12). Este es el motivo por el que los enfermos del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), en el que se produce una notable disminución de los linfocitos T cooperadores, se vuelven susceptibles a la tuberculosis e infecciones por numerosos protozoos.

Activación de la inmunidad adaptativa

Los fagocitos son la bisagra entre la inmunidad innata y la adaptativa. Las células de la respuesta adaptativa sólo responden a los patógenos una vez han sido reco-

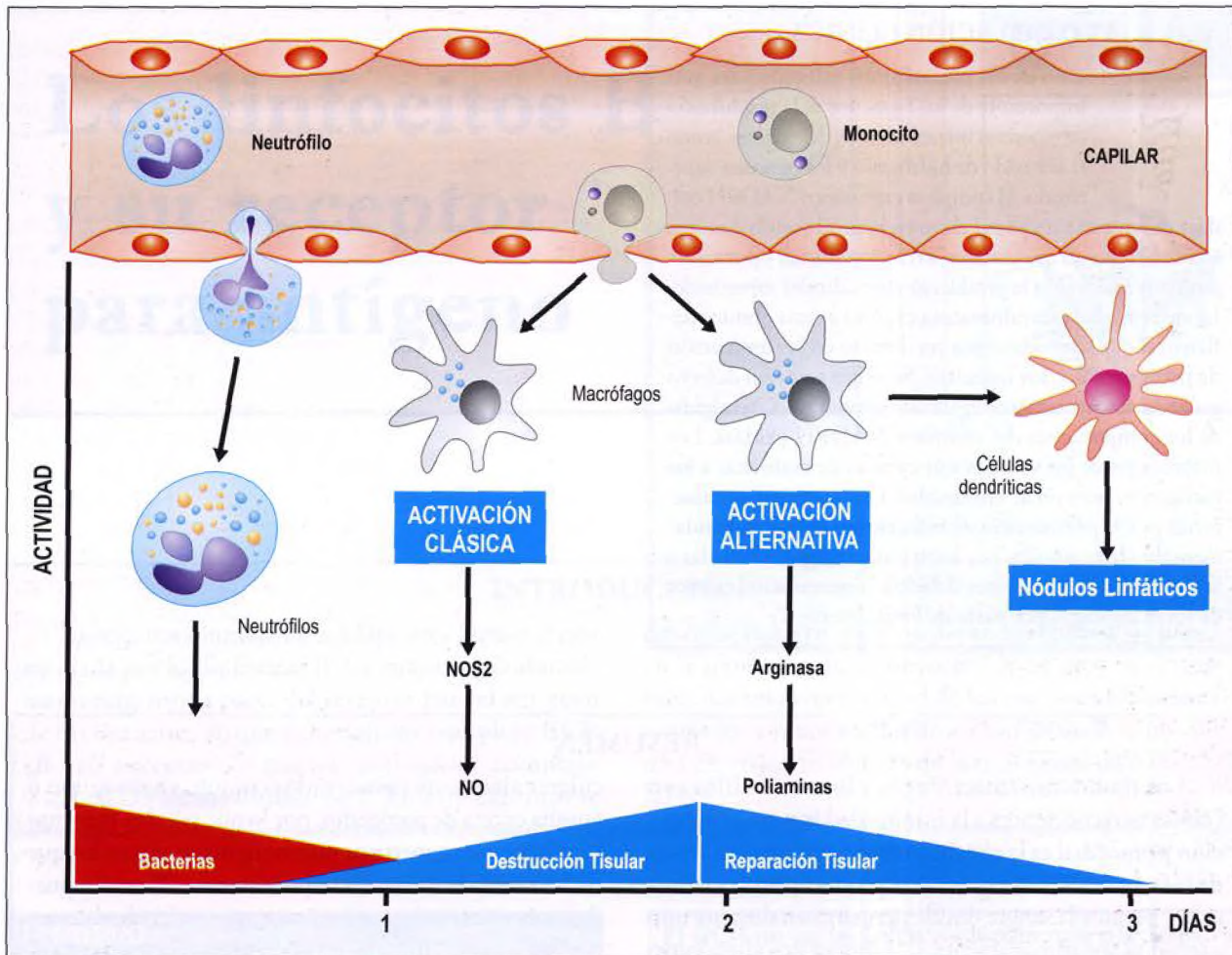


Figura 5-5. Actividad de los fagocitos durante la inflamación. Inicialmente salen los neutrófilos para destruir los microorganismos. En una segunda fase llegan los monocitos que se convierten en macrófagos y acaban por destruir a los microorganismos y fagocitan las células muertas. Posteriormente, estos macrófagos reparan las lesiones producidas en los tejidos. Además, algunos macrófagos se diferenciarán en células dendríticas e irán a los nódulos linfáticos a desarrollar la respuesta inmunitaria.

nocidas por el sistema innato. La diversidad de los receptores de los linfocitos se genera al azar, por lo que se producen receptores para todos los antígenos posibles, incluso los antígenos propios. Debido a que los fagocitos poseen receptores específicos para los patógenos, estos controlan que la activación de los linfocitos se produzca exclusivamente contra los patógenos y que se genere tolerancia frente a los antígenos propios.

Los macrófagos y los neutrófilos cuando fagocitan y procesan los microorganismos no en todos los casos las proteínas son degradadas al nivel de péptidos. Muchas de las proteínas o fragmentos son liberados al medio donde los linfocitos B pueden captarlos a través de los receptores (inmunoglobulinas) en su superficie y de esta forma se activan. En otros casos, las proteínas fagocitadas son procesadas a nivel de péptidos por los

macrófagos y sobre todo por las células dendríticas y presentados a los linfocitos T. Esto se lleva a cabo por unas moléculas presentes en la superficie de los macrófagos y células dendríticas denominadas moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) (véase capítulo 8). Además, para activar a los linfocitos T es necesaria la expresión en la superficie de los fagocitos de moléculas coestimuladoras B7 (también conocidos como CD80 y CD86), que se expresan cuando los macrófagos están activados (Fig. 5-2). Los macrófagos junto con las células dendríticas y los linfocitos B son células presentadoras de antígeno «profesionales» (CPA, APC en inglés). Los polimorfonucleares no participan en la presentación de antígenos a los linfocitos T, pero al ser más abundantes que los monocitos tienen una mayor capacidad destructiva.

CORRELACIÓN CLÍNICA

Uno de los mecanismos microbicidas más importante de los fagocitos es la producción de reactivos intermediarios de oxígeno, como el peróxido de hidrógeno y los radicales superóxido. El complejo enzimático NADPH oxidasa desempeña un papel clave en la producción de estos intermediarios ya que cataliza la reacción inicial, y por tanto, resulta esencial para la producción de radicales superóxido. La **enfermedad granulomatosa crónica** es una inmunodeficiencia que se produce por un defecto en la eliminación de patógenos por los fagocitos. Se origina por un defecto genético, frecuentemente ligado al cromosoma X, en alguna de los componentes del complejo NADPH oxidasa. Los macrófagos de los varones son capaces de endocitar a los patógenos, pero no de eliminarlos. Clínicamente se caracteriza por la persistencia de infecciones crónicas, fundamentalmente causadas por bacterias y hongos, asociadas a la formación de granulomas, debido a la estimulación crónica de los macrófagos por parte de los linfocitos T.

RESUMEN

Los monocitos/macrófagos y los neutrófilos son células pertenecientes a la inmunidad innata cuya función primordial es la eliminación de patógenos a través de la fagocitosis. Los fagocitos se producen en la médula ósea y pasan a la sangre donde permanecen durante uno a tres días aproximadamente. Los monocitos abandonan el torrente circulatorio y en los tejidos se diferencian a macrófagos distribuyéndose por todos los órganos y tejidos donde llevan un gran número de funciones. Cuando se produce una respuesta inflamatoria, primero llegan los neutrófilos al foco inflamatorio que inician la destrucción bacteriana y tisular y luego los monocitos convertidos en macrófagos terminan de eliminar las bacterias e inician la reparación tisular.

Todos los fagocitos de un mismo tipo celular tienen los mismos receptores para reconocer patrones mole-

culares altamente conservados comunes a un grupo o familia entera de patógenos, por lo que pueden fagocitar rápidamente numerosos microorganismos con los que no han entrado en contacto previamente. También pueden reconocer microorganismos que están recubiertos por IgG o proteínas del complemento (opsonizados). Una vez fagocitados los microorganismos son destruidos en el interior de vesículas. Parte de las proteínas digeridas son devueltas al exterior donde pueden ser captadas por los linfocitos B y así activarlos. Además los fagocitos y sobre todo los macrófagos liberan un gran número de mediadores solubles que regulan la respuesta inflamatoria. Los macrófagos (no los neutrófilos) también participan en el inicio de la respuesta adaptativa a los linfocitos T mediante la presentación de antígenos (péptidos) derivados de los patógenos fagocitados.



Visita la página web para este capítulo

Evalúa tus conocimientos:

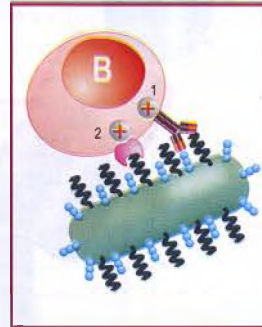
AUTOEVALUACIÓN (contesta a preguntas en línea y comprueba tu nota)

Amplía tus conocimientos:

ANIMACIONES (la inmunidad en movimiento)

ENLACES (vídeos, páginas con información complementaria, etcétera)

Los linfocitos B y su receptor para antígeno



INTRODUCCIÓN

La respuesta inmunitaria adaptativa humoral está mediada por los linfocitos B. La inmunoglobulina de membrana forma parte del receptor para el antígeno de los linfocitos B, que se denomina **complejo BCR** (*B cell receptor*) y que es análogo al complejo TCR/CD3 de los linfocitos T. En este capítulo se

describe la estructura de dicho receptor y su papel en la activación de los linfocitos B. Se pretende, también, dar una visión global de los eventos moleculares asociados a la activación de los linfocitos B, así como una descripción somera de la ontogenia de estas células.

FENOTIPO

Los linfocitos B expresan en su membrana un complejo de proteínas denominado **receptor para antígeno o BCR**

El complejo BCR consta de una inmunoglobulina (Ig) de membrana específica, que varía de unos linfocitos B a otros, unida a dos cadenas invariantes denominadas CD79 α y β (también denominadas Ig α y β) (Fig. 6-1). La Ig de membrana se diferencia únicamente de los anticuerpos (Igs solubles) en que posee en su extremo carboxilo-terminal una secuencia de aminoácidos hidrofóbicos transmembrana, que ancla la Ig a la bicapa lipídica de los linfocitos B (véase capítulo 4). La región transmembrana se continúa con una cola intracitoplasmática formada por muy pocos aminoácidos, los cuales son incapaces de transducir señales moleculares. Por ello, las Igs se unen no covalentemente por su último dominio constante a CD79 α y β , que son unas proteínas transmembrana cuyas colas citoplasmáticas son las encargadas de transducir las señales al linfocito B. Cada Ig se une a un doble heterodímero $\alpha\beta$. La cadena CD79 β es común para todas las Igs de superficie, pero la α es específica de isotipo y de hecho su patrón de glicosilación varía con él. La función de CD79 es muy similar al CD3 en los linfocitos T (véase capítulo 10).

El BCR no es la única molécula que participa en la activación de los linfocitos B

El BCR es, desde luego, la única molécula de los linfocitos B capaz de reconocer antígenos de manera específica, pero no es la única que participa en su activación. Otras moléculas de membrana reconocen ligandos sobre las membranas de otras células inmunológicas o sobre los patógenos y ayudan al linfocito B a tomar la decisión irreversible de activarse. Son las denominadas **moléculas accesorias**. Entre éstas cabe destacar al denominado **correceptor del BCR**, constituido por la asociación no covalente de un complejo trimolecular formado por el receptor del complemento tipo 2 (CR2 o CD21) que es el receptor de diversos productos derivados del componente del complemento C3 (véase capítulo 3), la molécula CD81 (TAPA-1) y CD19, que es la encargada de transducir señales al núcleo (Fig. 6-2). Este complejo se denomina **correceptor** porque también se puede unir al antígeno a través del CR2. La unión de C3b al antígeno permite a CR2 interactuar con el antígeno capturado por la Ig del BCR, lo que induce la fosforilación de la cola citoplasmática de CD19 y el desencadenamiento de la transducción de señales del correceptor. La activación del correceptor potencia enormemente la señal del BCR, disminuyendo notablemente su umbral de activación.

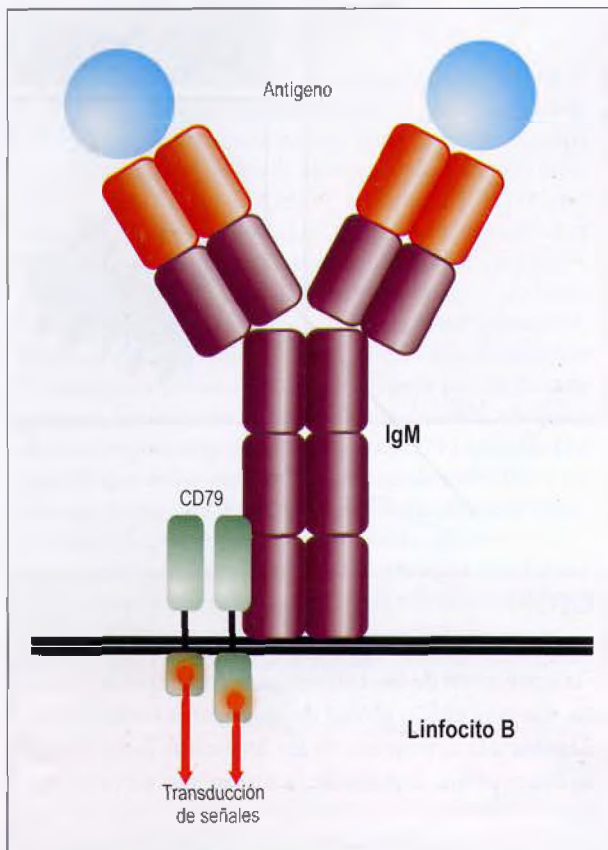


Figura 6-1. Estructura del receptor para antígeno del linfocito B (complejo BCR). La inmunoglobulina de membrana (IgM en este caso, pero puede ser cualquier otro isotipo) es variable y se asocia a dos moléculas invariables CD79 α y β a nivel del último dominio constante de sus cadenas. CD79 α (específica de isotipo) y CD79 β (común a todos) transducen señales de activación al núcleo.

El papel de CD81 en este complejo no ha sido completamente esclarecido. Existe otra molécula, CD22, que tiene un papel opuesto al correceptor. CD22 se asocia parcialmente con el BCR en los linfocitos B y es un inhibidor negativo encargado de controlar una activación excesiva del BCR. Otra molécula accesoria que participa en la activación de los linfocitos B, aunque no es específica de éste, es CD45, cuya cola citoplasmática tiene actividad tirosina fosfatasa (elimina fosfatos de otras proteínas con el fin de modificar sus funciones enzimáticas) y también es capaz de transducir señales de activación al linfocito B.

Las señales generadas por el BCR y el correceptor pueden ser insuficientes para activar al linfocito B. Como explicaremos más adelante, la activación de los linfocitos B por antígenos solubles requiere de la colaboración de los linfocitos T CD4 cooperadores. Esta cooperación implica contactos directos entre CD40, molécula presente en la superficie de los linfocitos B, que interacciona con CD40L en los linfocitos T activados. La activación de CD40

facilita la entrada del linfocito B en el ciclo celular y, por lo tanto, su proliferación. Existen otras moléculas accesorias como CD72, que también participan en el intercambio de señales entre linfocitos T y B y ayudan al linfocito B a activarse. Su ligando en los linfocitos T es CD5.

La activación del linfocito B implica a múltiples moléculas del interior celular

Para que la respuesta humoral se inicie es necesaria la activación del linfocito B, lo que implica la interacción directa con el antígeno y el posterior **entrecruzamiento** de sus receptores. Como consecuencia del reconocimiento del antígeno por el complejo BCR se genera una señal que se une a las generadas por las moléculas accesorias que intervienen en cada caso (Fig. 6-2). Se cree que las señales accesorias disminuyen el umbral de activación de los linfocitos B a través del BCR. Estas señales son reacciones bioquímicas en las que intervienen muchas moléculas intracelulares, aunque no está aún completamente esclarecido el papel de cada una de ellas. Como el complejo BCR y el complejo TCR/CD3 coinciden en muchas de las reacciones bioquímicas que desencadenan, éstas se describirán con más detalle en el capítulo 10. Basta citarlas aquí: 1) fosforilación/desfosforilación de diversas moléculas (como la fosfolipasa C) por parte de cinasas (Lyn, Fyn, Blk, Syk) y fosfatasas (CD45); 2) hidrólisis de fosfolípidos de membrana por parte de la fosfolipasa C, generándose los segundos mensajeros diacilglicerol (que activa a la cinasa PKC) e inositol trifosfato (que moviliza el calcio intracelular); 3) aumento del calcio intracitoplasmático, que activa cinasas y fosfatasas dependientes de dicho catión. La cascada de transducción iniciada tras la activación del BCR conduce al final a una **modificación en los perfiles de expresión de varios genes celulares** que permitirán al linfocito B desarrollar sus funciones efectoras. El resultado de la activación de los linfocitos B será su proliferación y su posterior diferenciación a células plasmáticas productoras de anticuerpos.

Los isotipos de inmunoglobulina y otras proteínas de membrana definen dos subtipos de linfocitos B

El BCR de cada linfocito B es único, ya que su porción variable, la Ig, es distinta en cada linfocito B. Sin embargo, es posible agrupar a los linfocitos B por los isotipos de Igs y otras proteínas de membrana que expresan. Un subgrupo de linfocitos B expresa IgM y CD5⁺, que es un marcador característico de los linfocitos T; sin embargo no expresa o expresa muy poca IgD. A estos linfocitos se les denomina **linfocitos B1** porque precede en su desarrollo a los linfocitos B convencionales. Representan aproximadamente el 5% de los linfocitos B y su localización es restringida, ya que son muy escasos en los órganos linfoides secundarios localizándose en el manto de los

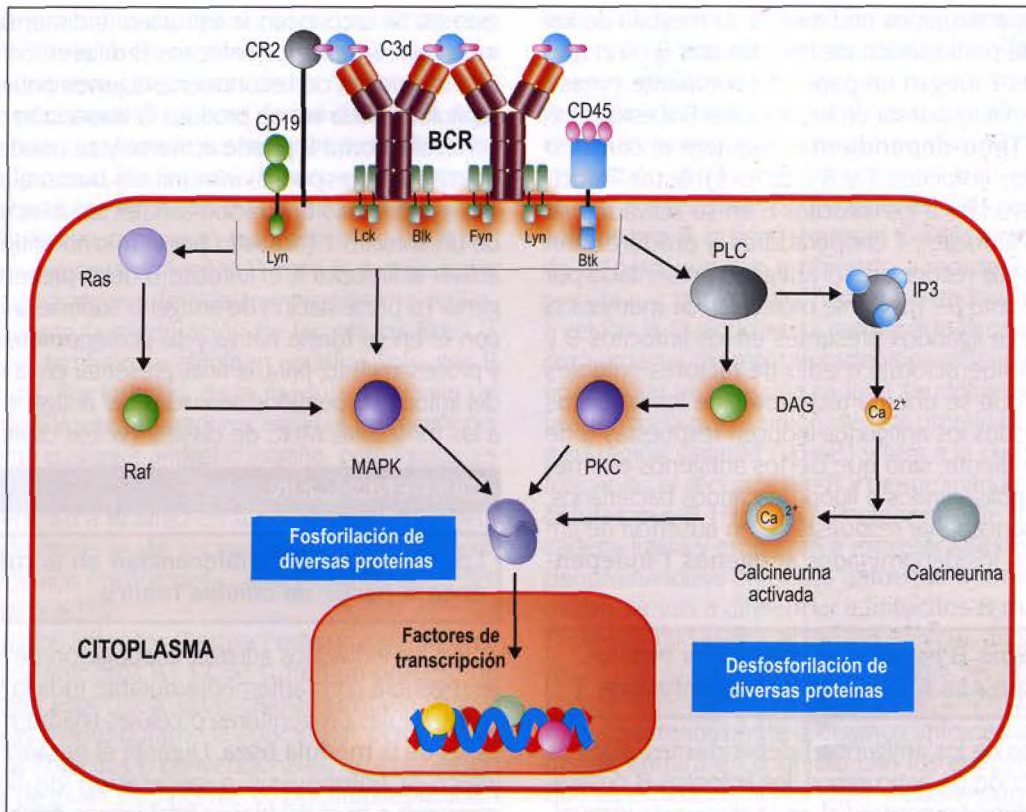


Figura 6-2. Algunas moléculas del interior celular que participan en la activación del linfocito B. La agregación de receptores y de sus cinasas/fosfatasa asociadas, inducida por el reconocimiento de antígeno, genera reacciones de fosforilación/desfosforilación en múltiples moléculas y receptores propios. Como consecuencia se reclutan otras cinasas y se activan enzimas centrales para la activación, como la PLC. Los segundos mensajeros generados por ésta (IP₃, DAG) activan directa o indirectamente (a través del aumento de la concentración de calcio) a otras cinasas o fosfatasa centrales, como la PKC. El resultado final es la amplificación de la pequeña señal original y la activación, por fosforilación/desfosforilación de factores de transcripción que regulan la expresión de múltiples genes: genes que regulan la mitosis, genes que codifican para Igs, etc. PLC: fosfolipasa C; IP₃: inositol trifosfato; MAPK: cinasa de proteínas activada por mitógenos (mitogen-activated protein kinase).

folículos secundarios de los ganglios linfáticos y en la zona marginal del bazo, pero son mayoritarias en la cavidad peritoneal. La IgM de los linfocitos B CD5⁺ presenta muy poca variabilidad, tienen muy poca afinidad y son habitualmente **poliespecíficos**, lo que les permite interactuar con muchos antígenos diferentes. Se piensa que pueden ser importantes en el reconocimiento de polisacáridos bacterianos, que están bastante conservados molecularmente, pero son poco importantes en la producción de anticuerpos contra antígenos proteicos (muy variables), contribuyendo, de esta manera, al establecimiento de una respuesta inmunitaria rápida de una manera casi innata. Debido a estas características y a su posible función primaria en la respuesta inmunitaria, para algunos autores los linfocitos B1 son equivalentes en el linaje B a los linfocitos T $\gamma\delta$ (véase capítulo 10), que también son linfocitos primitivos con variabilidad reducida.

La mayoría de los linfocitos B pertenecen a la subpoblación denominada **linfocitos B2**. Estos linfocitos

convencionales no expresan CD5 y la mayoría expresan IgM e IgD (aunque ambas Igs tienen idéntica región variable y reconocen el mismo antígeno); un pequeño porcentaje de estos linfocitos expresa IgA, IgG e IgE. Los linfocitos B IgM⁺D⁺ son linfocitos maduros que se denominan vírgenes porque aún no han entrado en contacto con el antígeno que reconocen. Los que expresan IgG, IgA o IgE ya han reconocido algún antígeno, ya que la diversificación en la producción de diferentes isotipos de Ig se produce después de entrar en contacto con el antígeno (véase capítulo 13).

FUNCION

Los linfocitos B a menudo dependen de los T para producir anticuerpos

Los linfocitos B tienen una función esencial en el sistema inmunitario que es la producción de anticuerpos.

Para generar anticuerpos no basta, en la mayoría de los casos, la sola participación de los linfocitos B, sino que los linfocitos T juegan un papel determinante (véase capítulo 13). La respuesta de los linfocitos B a estos antígenos **T- o Timo-dependientes** requiere el contacto directo de los linfocitos T y B (Fig. 6-3). Estos linfocitos T que «ayudan» a los linfocitos B en su activación se denominan linfocitos T cooperadores, y proporcionan ayuda —una vez reconocido el antígeno presentado por el propio linfocito B— mediante moléculas de membrana que se unen a ligandos presentes en los linfocitos B y mediante la liberación al medio de factores solubles (citocinas), que se unen a receptores de los linfocitos B. Pero no todos los antígenos inducen respuestas B de tipo T-dependiente, sino que ciertos antígenos poliméricos, como polisacáridos o lipopolisacáridos bacterianos, pueden desencadenar respuestas B en ausencia de linfocitos T: son los denominados **antígenos T-independientes**.

Los linfocitos B reconocen antígenos nativos y presentan sus fragmentos a los linfocitos T

En el caso de los antígenos T-dependientes, además de la producción de anticuerpos, los linfocitos B desempeñan otra función primordial en la respuesta inmunitaria: son células presentadoras de antígeno al linfocito T. El BCR reconoce a los antígenos en su **forma nativa**;

esto es, se reconocen la estructura tridimensional de la molécula. En esto los linfocitos B difieren de los T, que son incapaces de reconocer antígenos nativos (véase capítulo 9). Una vez se produce la interacción con el antígeno, el linfocito B puede activarse y se puede poner en marcha una respuesta inmunitaria humoral. Pero para ello es necesario que reciba señales solubles y contactos de un linfocito T (activado por el mismo antígeno). Para activar al linfocito T, el linfocito B debe presentar el antígeno. La presentación de antígeno supone la interacción con él en su forma nativa y su posterior internalización y procesamiento, para, al final, presentar en la membrana del linfocito B péptidos derivados del antígeno asociados a las moléculas MHC de clase II (véase capítulo 9).

DIFERENCIACION

Los linfocitos B se diferencian en la médula ósea a partir de células madre

En los individuos adultos, la población de linfocitos B se regenera constantemente durante toda la vida a partir de células progenitoras o células madre multipotenciales de la **médula ósea**. Durante el desarrollo embriológico la linfopoyesis o generación de linfocitos B comienza a nivel del hígado fetal (véase capítulo 2), pero pronto es sustituido por la médula ósea, que se convierte desde ese momento, y para el resto de la vida adulta

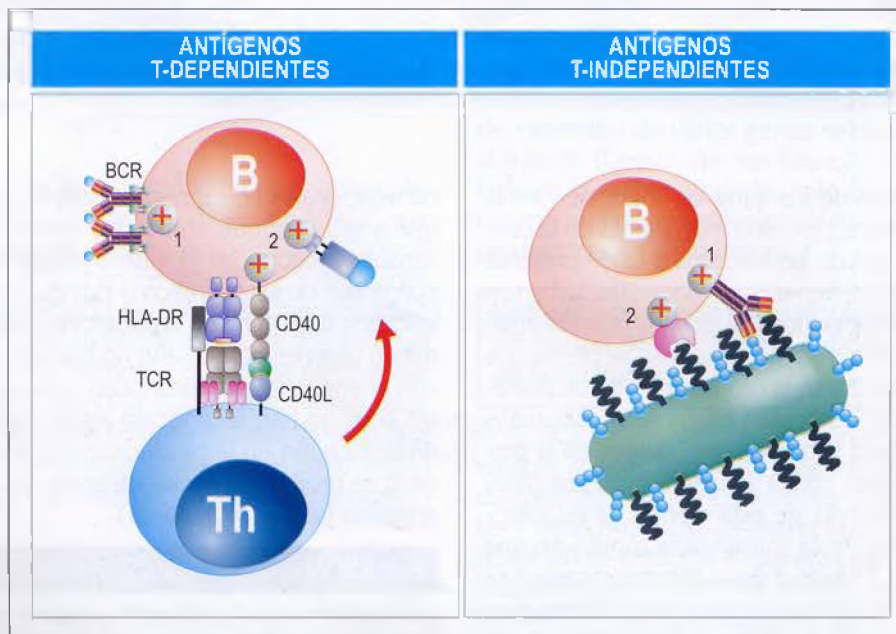


Figura 6-3. Los linfocitos B dependen de los linfocitos T para producir anticuerpos (T-dependientes). La respuesta contra ciertos antígenos poliméricos (como lipopolisacáridos o polisacáridos bacterianos) no requiere de la colaboración de los linfocitos T (T-independientes). La primera señal para la activación proviene siempre del BCR. La segunda la proporcionan los linfocitos T cooperadores o el propio antígeno, según los casos.

del organismo, en el centro principal de producción de linfocitos B. En la médula ósea, las células B van a comenzar a expresar las cadenas de Igs que se generan mediante recombinación al azar de los diferentes segmentos génicos que forman sus cadenas pesadas y ligeras. En este proceso, los linfocitos B adquieren un repertorio prácticamente ilimitado de Igs diferentes (véase capítulo 7). Al ser un proceso estocástico, es decir por azar, se van a generar linfocitos B cuya Ig puede tener como ligando a alguna de nuestras propias moléculas. Por ello, durante la maduración de las células B en la médula ósea, también se eliminan aquellos linfocitos B autorreactivos. Por lo tanto, de la médula ósea sale un repertorio de linfocitos B maduros capaces de reconocer prácticamente cualquier antígeno extraño, pero incapaces de responder a nuestros propios antígenos. Los linfocitos B se generan a lo largo de toda su vida con objeto de poder defenderse de los múltiples patógenos con los que podemos encontrarnos, aunque su cantidad disminuye con la edad.

No todos los linfocitos B siguen este proceso de maduración. Los linfocitos B1 CD5⁺ sufren un proceso de diferenciación específico. Estas células también surgen de las células madre durante la época fetal, pero, a diferencia de los linfocitos B convencionales, esta población se renueva después del nacimiento por autorreplicación en los tejidos periféricos fuera de la médula ósea.

El desarrollo de linfocitos B se produce en sucesivas etapas que se pueden identificar por las cadenas de inmunoglobulina que expresan

La diferenciación de los precursores de los linfocitos B2 convencionales se produce en varias etapas que son fácilmente identificables por la expresión de las diferentes cadenas de Ig y la adquisición secuencial de diferentes marcadores de superficie (Fig. 6-4). Los progenitores lin-

foides de la médula ósea que van a dar lugar a los linfocitos B no han reordenado todavía los diferentes segmentos génicos de las Igs (se encuentran en la configuración de línea germinal, véase capítulo 7) y no expresan, entonces, Igs en su membrana. Mediante la interacción con las células estromales, los progenitores se van a diferenciar primeramente a las denominadas **células pro-B**, que no expresan todavía ninguna cadena de Ig, pero que han empezado a reordenar la cadena pesada μ y, por lo tanto, han comenzado a diferenciarse a células B. Cuando se ha reordenado la cadena pesada, comienzan a expresar la cadena pesada μ en la superficie celular unida a una cadena pseudoligera monomórfica formada por la unión de dos proteínas, una similar a su región variable (VpreB) y otra a la constante ($\lambda 5$), formando el receptor pre-B y denominándose entonces **células pre-B** (Fig. 6-4). Posteriormente reordenan la cadena ligera y empiezan a expresar IgM de membrana denominándose entonces **linfocitos B inmaduros**. Por último, se van a diferenciar a **linfocitos B maduros** que expresan IgM e IgD al mismo tiempo, aunque ambas Igs tienen la misma región variable y, por lo tanto, la misma especificidad antigénica. El linfocito B maduro migra posteriormente a órganos linfoides secundarios, donde entrará en contacto con los antígenos para los que es específico, activándose y diferenciándose a células plasmáticas y de memoria (véase capítulo 13).

Los linfocitos B inmaduros son seleccionados negativamente

A diferencia de los linfocitos B maduros, si durante la maduración en la médula ósea, los linfocitos B inmaduros (sólo expresan IgM –no IgD– en su membrana) interactúan con antígenos abundantes en el entorno en el que se encuentran van a ser eliminados o inactivados con objeto de que toleren más tarde nuestras propias moléculas. Este proceso se conoce como **selección**

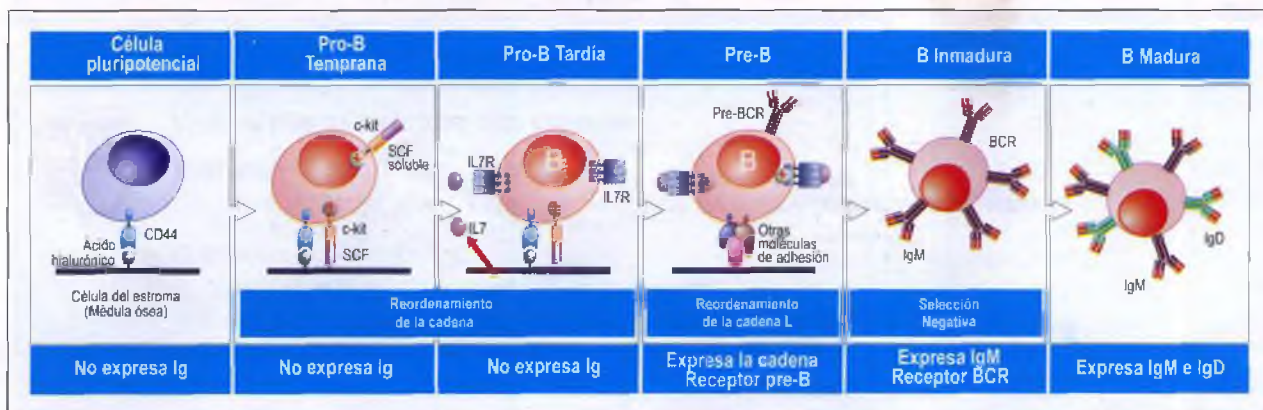


Figura 6-4. Diferenciación y cambios fenotípicos de los linfocitos B en la médula ósea. El desarrollo de las células B es dependiente de las células estromales de la médula ósea (por contacto directo y factores solubles), pero es independiente de antígeno. Cada estado tiene un fenotipo peculiar, caracterizado por la expresión de las diferentes cadenas de inmunoglobulina.

negativa de los linfocitos B (véase capítulo 7). La consecuencia fundamental de este proceso es que mayoritariamente salen de la médula ósea, hacia la sangre periférica, aquellos linfocitos B que no reconocen ningún antígeno durante la selección. Como la mayoría de los antígenos con los que están en contacto en la médula ósea son de origen propio, la posibilidad de encontrar linfocitos B autorreactivos en periferia es muy baja.

La interacción de los precursores de linfocitos B con otras células de la médula ósea es crucial para su diferenciación

La diferenciación de los precursores hacia linfocitos B requiere la participación de las denominadas células del estroma de la médula ósea (adipocitos, fibroblastos, células endoteliales o reticulocitos). Las células madre multipotenciales más inmaduras se encuentran próximas a la corteza del hueso. El desarrollo temprano de los linfocitos B se caracteriza por la proliferación de los precursores que a medida que maduran se van desplazando hacia la parte central de la médula ósea, aunque sin perder el contacto con las células del estroma, que participan en el proceso de maduración a dos niveles, uno inicial mediado por **contactos directos** y otro más tardío mediado por **factores solubles**. En los estadios más tardíos de maduración, los linfocitos B son menos dependientes del contacto con el estroma.

En la etapa más temprana del desarrollo, las células B necesitan el contacto directo con las células estromales. Primeramente las células del estroma establecen uniones específicas con las células B a través de moléculas de adhesión (Fig. 6-4). Una vez unidas, las células estromales producen factores de crecimiento que estimulan la proliferación y maduración de las células B. Uno de estos factores denominado SCF (*stem cell factor*), expresado en la célula estromal, se une a c-kit en la célula pro-B. La proteína c-kit posee actividad tirosina

cinasa y las interacciones c-kit-SCF la activan, estimulando su proliferación. La célula pro-B tardía induce la expresión del receptor de la interleucina 7 (IL-7), citocina que es producida por la célula estromal e induce a la célula pro-B a su maduración a célula pre-B y, en último término, disminuye la adherencia de las células pre-B a las células estromales. Las células pre-B no requieren de contacto directo con las células estromales, aunque si dependen de la IL-7 para madurar y proliferar. En los estadios finales de la maduración, el linfocito B se hace independiente de la IL-7.

CORRELACIÓN CLÍNICA



Un linfocito B puede transformarse en célula maligna en cualquier estadio de su desarrollo dando lugar a diferentes tipos de cánceres que conservan las características fenotípicas de la célula de la que derivan. La transformación de los precursores de los linfocitos B, las células pre-B o células pro-B, da lugar a una proliferación neoplásica en la médula ósea y que generalmente se asocia a células malignas circulantes en sangre y que se denomina **leucemia**. Las leucemias se pueden producir por la malignización de cualquier leucocito, no sólo de los linfocitos B. Las neoplasias de los linfocitos B maduros crecen, al igual que estos, en los órganos linfoides secundarios y a esta afectación nodal se le denomina **linfoma**. La distinción entre leucemia y linfoma es arbitraria pues muchos linfomas presentan afectación de la médula ósea y células malignas circulantes al diagnóstico o durante su evolución. Por último, las proliferaciones neoplásicas de las células plasmáticas se denominan **mielomas**. Las células plasmáticas proliferan en la médula ósea y producen los anticuerpos en la médula ósea causando erosiones en los huesos. Todas las células del mieloma secretan el mismo anticuerpo, que se denomina anticuerpo monoclonal porque deriva de un solo clon tumoral de linfocitos B.

RESUMEN

Los linfocitos B son las principales células efectoras de la respuesta inmunitaria humoral, ya que son las responsables de sintetizar Igs contra antígenos nativos, es decir, no procesados. Además, los linfocitos B actúan como células presentadoras de los antígenos que reconoce a través de su Ig a los linfocitos T. La interacción con el antígeno es llevada a cabo por los linfocitos B a través del receptor para antígeno (BCR) de su membrana, que es característico de estas células. El BCR tiene dos partes estructural y funcionalmente diferenciadas. La primera de ellas (cadenas variables o polimórficas) es una molécula de Ig anclada en la membrana plasmática, que difiere únicamente de los anticuerpos (solubles) en una corta secuencia de aminoácidos transmembranales y de cola citoplasmática. La segunda (cadenas invariantes o monomórficas) es un heterodímero de dos proteínas α -CD79 y β - asociado no covalentemente a la Ig. En el BCR, la Ig es el componente implicado en la unión con el antígeno y las proteínas CD79 median la posterior transducción de la señal hacia el núcleo celular.

Pero el complejo BCR no trabaja solo. Otras proteínas de membrana cooperan con él en la activación de los linfocitos B: son las moléculas accesorias. Estas proteínas generan también señales que se suman a las del BCR para activar al linfocito B cuando la señal específica es insuficiente. Destaca entre ellas el correceptor CD19/CD21/CD81, que coactiva a los linfocitos B cuando el antígeno está recubierto de complemento (CD21 es un receptor de C3b). Otras moléculas accesorias (CD40, CD72, MHC-II) actúan durante la presentación de antígeno e interacción de los linfocitos B y T. Los linfocitos B necesitan estos contactos y además factores solubles (citocinas) de los T para sintetizar anticuerpos.

La débil señal generada por el complejo BCR y las moléculas accesorias es amplificada en el interior celular por un conjunto de reacciones bioquímicas. Entre ellas se incluyen la fosforilación/desfosforilación de diversos sustratos intracelulares (lípidos y proteínas) por parte de ciertas cinasas y fosfatasas, la hidrólisis de fosfolípidos de membrana y el aumento de los iones de calcio en el citoplasma. El resultado final de las señales iniciadas por el complejo BCR es la inducción de ciertos grupos de genes que intervienen en las funciones efectoras del linfocito B activado.

La maduración o linfopoyesis de los linfocitos B se produce en la médula ósea a partir de la misma célula progenitora o célula madre multipotencial que da lugar a otras células del linaje linfocítico. En este órgano tiene lugar la mayor parte del proceso de maduración del linfocito B, que requiere la participación de las células estromales de la médula ósea (proporcionan ayuda vía contacto directo y vía factores solubles) e implica el reordenamiento de los genes de las Igs y la adquisición secuencial de distintos marcadores de superficie, que van modificando el fenotipo del linfocito. Sin embargo, no todos los linfocitos B generados salen a la sangre periférica, sino que sólo aquellos que no son potencialmente autorreactivos abandonan la médula hacia otros órganos linfocíticos. El resto de los linfocitos B es eliminado o inactivado por selección negativa, que actúa sobre los linfocitos B inmaduros que reconocen antígenos propios en la médula.

La mayor parte de los linfocitos B maduros (los vírgenes) tienen IgM e IgD en sus BCR. Una pequeña parte tienen otros isotipos, en cuya síntesis se han especializado (IgG, IgA, IgE). Los linfocitos B que expresan CD5 sintetizan IgM y se cree que son de respuesta rápida y polispesífica a bacterias.



Visita la página web para este capítulo

Evalúa tus conocimientos:

AUTOEVALUACIÓN (contesta a preguntas en línea y comprueba tu nota)

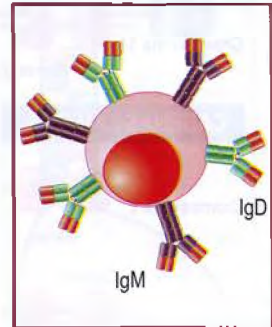
Amplía tus conocimientos:

ANIMACIONES (la inmunidad en movimiento)

ENLACES (vídeos, páginas con información complementaria, etcétera)

La generación de la diversidad de los linfocitos B y T

CAPÍTULO 7



INTRODUCCIÓN

Los linfocitos pueden reconocer un número casi ilimitado de antígenos diferentes. Esto se debe a la gran diversidad de inmunoglobulinas (Igs) que pueden producir los linfocitos B y de moléculas de TCR que pueden expresar los linfocitos T. Existen diferencias en la estructura y mecanismos de acción de los receptores de estas células, pero los procesos celulares y moleculares responsables de dicha diversidad son prácticamente iguales.

La suma total de los anticuerpos que puede generar un individuo se conoce como **repertorio de anticuerpos**, se ha estimado que su valor está en torno a las 10^{11} especificidades diferentes y refleja todos los posibles

clones de linfocitos B capaces de sintetizar y secretar Igs en respuesta a una estimulación antigénica. Esta diversidad se puede explicar porque las Igs tienen una organización diferente a otros genes. Las cadenas ligeras y pesadas de las Igs están codificadas por varios segmentos génicos que se tienen que recombinar para formar un gen funcional. De cada segmento génico existen diversas versiones que se reordenan de forma aleatoria en el momento de su síntesis durante la maduración de los linfocitos B en la médula ósea. Además, existen otros procesos que aumentan la variabilidad de las Igs, como la hipermutación somática que afecta selectivamente a estos genes.

Los segmentos génicos que codifican las cadenas variables de las inmunoglobulinas tienen múltiples versiones

Los genes que codifican las Igs se encuentran localizados en tres *loci* diferentes: El *locus* de la cadena pesada se encuentra en el cromosoma 14, el de la cadena ligera κ en el cromosoma 2 y el de la cadena ligera λ en el cromosoma 22 (Fig. 7-1). Dentro de cada uno de los genes de las cadenas ligeras y pesadas existen diferentes genes o segmentos génicos que codifican para las regiones variables y constantes (denominados genes C). En el *locus* de la cadena pesada, además de la región variable (que es única) están los genes constantes de los diferentes isotipos de Ig, que se disponen de forma secuencial. La cadena ligera κ tiene un solo segmento constante, C κ , mientras que la cadena λ tiene al menos seis, aunque funcionalmente no hay diferencias entre ellos.

En cada gen de las cadenas ligeras o pesadas cada dominio constante está codificado por un exón. En cambio los dominios variables están codificados por dos (V_L) o tres (V_H) segmentos génicos. Los dos tipos de segmentos que codifican para el dominio variable de las cadenas ligeras se denominan segmentos génicos o genes **variables (V)** y **de unión (J)**. La región variable de la cadena pesada incluye un segmento adicional denominado de **diversidad (D)**. A diferencia con lo que ocurre con otras proteínas, existen múltiples versiones de cada uno de estos segmentos génicos y cada linfocito B expresará de forma aleatoria cualquiera de las versiones disponibles que codifican para cada región variable. Los segmentos V codifican para la mayor parte del dominio variable de las Igs, incluidas las regiones hipervariables primera y segunda (véase capítulo 4). Las diferencias en las dos primeras regiones hipervariables se deben a la diferencia en la secuencia de los diferentes segmentos génicos V. La tercera región hipervariable está determi-

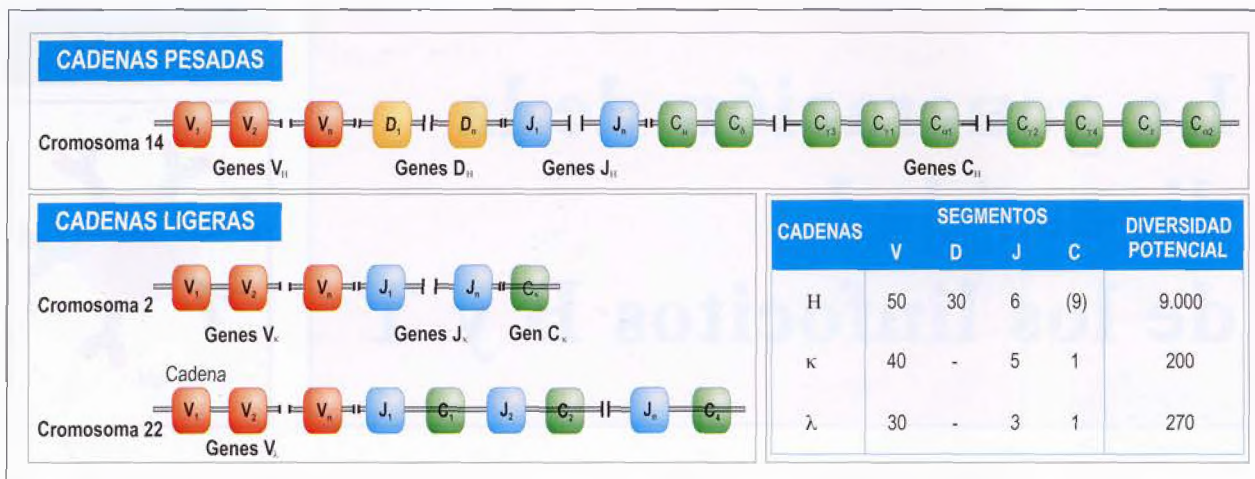


Figura 7-1. Organización de los genes de las inmunoglobulinas antes de su reordenamiento (línea germinal). Existen múltiples versiones o segmentos génicos que codifican para las regiones V, D, J y C de las cadenas pesadas y ligeras. El segmento D sólo existe en las cadenas pesadas y del segmento C_H hay una única versión. La diversidad potencial $[9.000 \times (200 + 270)]$ supera los 4 millones de Igs posibles (excluyendo las 9 C_H , que sólo modifican el isotipo, no la especificidad).

nada por la unión de los segmentos V, D y J. La existencia de múltiples versiones de los diversos segmentos génicos que se reordenan de forma aleatoria es el principal responsable de la gran diversidad de BCRs posibles (y, por lo tanto, del repertorio) de los linfocitos B.

Los precursores de los linfocitos B reordenan los segmentos génicos de las inmunoglobulinas para ensamblar moléculas funcionales

Los segmentos génicos que codifican las regiones variables de las Igs se encuentran muy separados en el genoma en todas las células del organismo (lo que se conoce como configuración de la línea germinal) excepto en los linfocitos B. Esto se debe a que durante el desarrollo de los linfocitos B en la médula ósea (véase capítulo 6) los segmentos VDJ (no el C) se yuxtaponen por un proceso denominado **recombinación somática**, que implica el corte del ADN y empalme de diferentes segmentos. Debido a la existencia de múltiples versiones de cada uno de los segmentos, múltiples combinaciones son posibles, dando lugar a un gran número de regiones variables diferentes. La cadena ligera es codificada por la combinación de un segmento génico V y un segmento J, mientras que la región constante es codificada por un solo gen C. Por ello, en el caso de la cadena κ se pueden formar aproximadamente $40(V) \times 5(J) \times 1(C) = 200$ posibles cadenas distintas (y unas 270 en el caso de λ , Fig. 7-1). También en las cadenas pesadas se produce el reordenamiento génico durante la maduración de la célula B. En una primera etapa tiene lugar la aproximación de los segmentos D y J. Posteriormente, la región V recombina con el segmento DJ reordenado, generándose una combinación VDJ. La diversi-

dad potencial de cadenas pesadas por combinación al azar de segmentos VDJ es superior a 9.000. Dado que una Ig está formada por la combinación de cualquiera de las posibles cadenas ligeras y pesadas, sólo este mecanismo (denominado **diversidad combinatorial**) podría generar más de 4×10^6 Igs distintas (Fig. 7-1).

Las secuencias que flanquean los diferentes segmentos génicos dirigen su recombinación

La recombinación somática del ADN es realizada por un grupo de enzimas denominadas recombinasas que aproximan los diferentes segmentos mediante la formación de un «lazo» de ADN, que es cortado y escindido, y posterior empalme de nuevo del ADN (Fig. 7-2). La recombinación de los segmentos V, D, J está dirigida por una serie de secuencias muy conservadas, que flanquean los diferentes segmentos génicos, denominadas **señales de recombinación**. Estas señales están formadas por una secuencia conservada de siete pares de bases (pb) (**heptámero**) y otra de nueve (**nonámero**), separadas por una región espaciadora no conservada de 12 o 23 pb. La longitud de las **regiones espaciadoras** desempeña un papel importante para que el proceso de recombinación somática se realice de una forma ordenada (VDJ), ya que la secuencia señal que tiene un separador de 12 pares de bases (pb) sólo se puede unir a un separador de 23 pb. Como estas secuencias espaciadoras de 12 pb y 23 pb se encuentran situadas de forma alterna en los diferentes segmentos génicos, en una cadena pesada no puede producirse una recombinación VJ, ya que ambas regiones se encuentran flanqueadas por espaciadores de 23 pb. Pero sí pueden recombinarse con los segmentos D, ya que están flanqueados por espaciadores de 12 pb (Fig. 7-2).

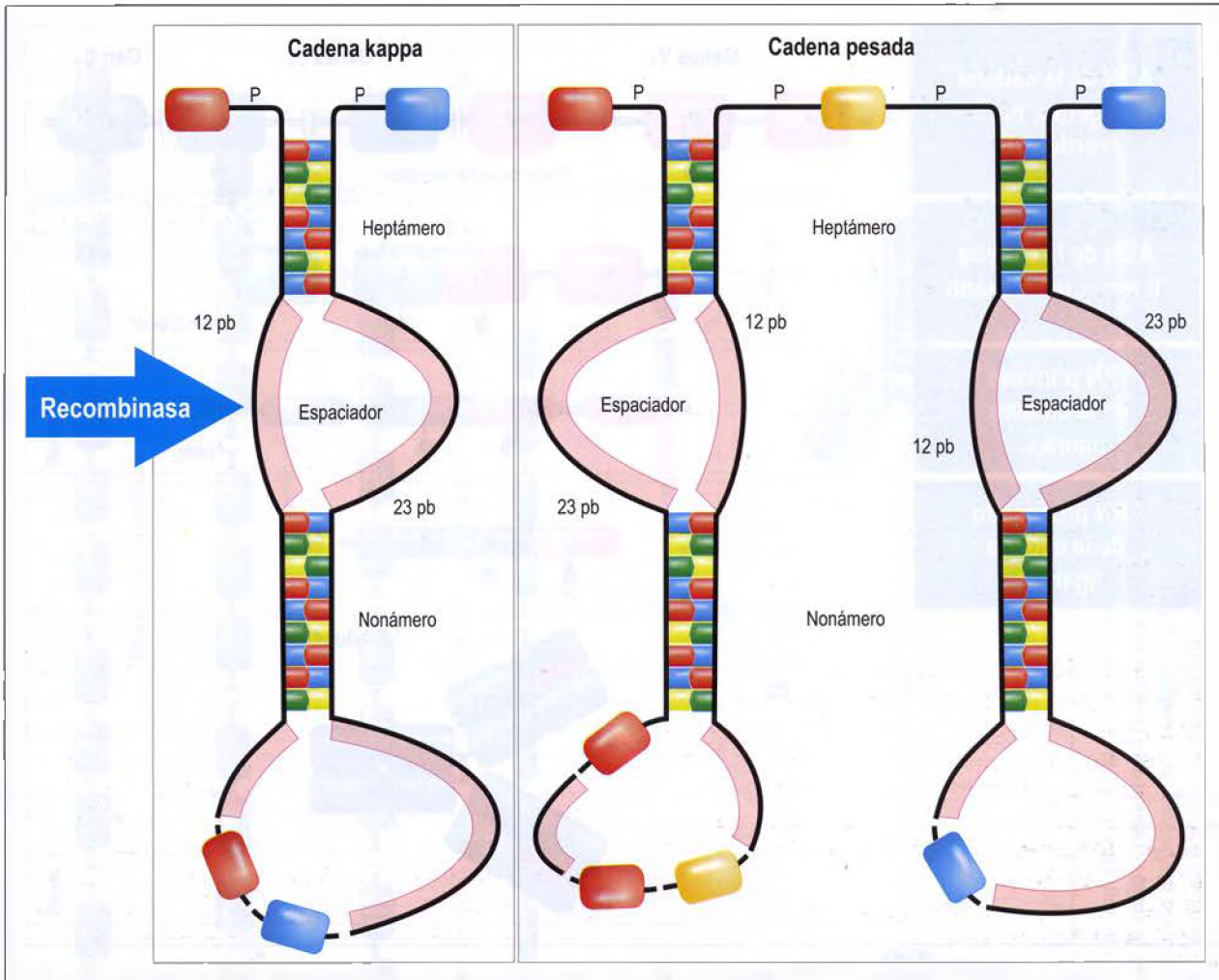


Figura 7-2. Esquema de las secuencias o señales de recombinación de intrones próximos a los segmentos génicos V y J (cadena ligera κ) y V, D, J (cadenas pesadas) implicadas en la recombinación de estos genes. Los fenómenos de recombinación que intervienen en el empalme de V-J y de V-D-J están facilitados por las secuencias de bases de los intrones que siguen al extremo 3' de V y D y preceden al extremo 5' de J y D. Las recombinasas reconocen esas secuencias, yuxtaponiendo los segmentos correspondientes y escindiendo el ADN que hay entre ellos. Los nucleótidos P son nucleótidos generalmente palindrómicos arrastrados al empalmarlos.

El proceso de recombinación somática no sólo participa en la generación de la diversidad, sino que también es imprescindible para que se expresen las Igs y, por ello, sólo los linfocitos B son capaces de sintetizar estas moléculas. La recombinación del ADN permite la transcripción de sus genes produciéndose un transcrito primario —con intrones y exones—, que es posteriormente procesado (eliminando los intrones) y traducido a proteína (Figs. 7-3 y 7-4). En los linfocitos B, las Igs son codificadas como proteínas de membrana que forman parte del BCR (véase capítulo 6). Esto se debe a que el extremo carboxilo de la cadena pesada se continúa con una pequeña región transmembrana formada por aminoácidos hidrofóbicos que la ancla a la membrana. Cuando los linfocitos B entran en contacto con el antígeno y se

diferencian a células plasmáticas, esta región es reemplazada, por procesamiento alternativo del ARN, por una secuencia de aminoácidos hidrofílicos que permite su secreción al exterior de la célula en forma de Ig soluble o anticuerpo (Fig. 7-4).

La diversidad del repertorio de inmunoglobulinas se amplifica por la diversidad de unión

La recombinación de los diferentes segmentos VDJ no es el único mecanismo de generación de diversidad de las Igs. Un mecanismo adicional que incrementa la variabilidad es la **diversidad de unión**. Este proceso se produce porque las recombinasas no son muy precisas

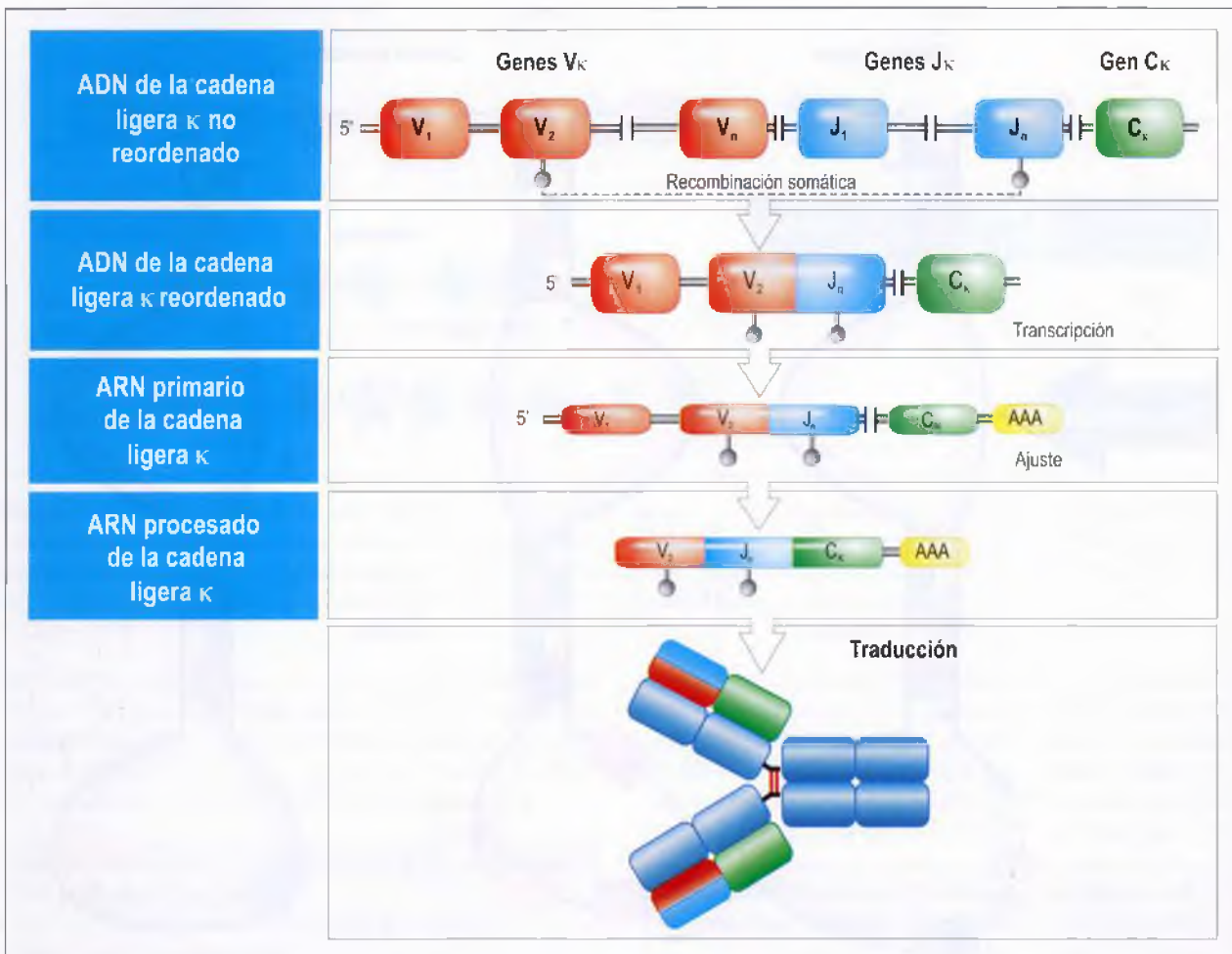


Figura 7-3. Reordenamiento, transcripción y traducción de una cadena ligera κ en un precursor de los linfocitos B. Una de las versiones V (I●) se yuxtapone a una J (I●) por recombinación somática, eliminándose grandes segmentos de ADN (*). Ahora ya es posible la síntesis de un transcrito primario de ARN que contiene intrones y exones, que son posteriormente procesados (eliminando los intrones) y traducidos a proteínas. La región variable de la cadena ligera está codificada por la unión de dos segmentos génicos (V y J).

cuando cortan el ADN, pudiendo cortar uno o unos pocos nucleótidos arriba o abajo. Esta **imprecisión** incrementa la diversidad, ya que puede cambiar la pauta de lectura del ADN y con ello introducirse distintos aminoácidos en la proteína (Fig. 7-5). Los nucleótidos «arrastados» durante la recombinación somática entre las regiones VDJ, reciben el nombre de **nucleótidos P** (suelen ser palindrómicos) y son los responsables de la posible modificación de la pauta de lectura del segmento D o J que les sucede. Los nucleótidos P son origen de diversidad, tanto en el caso de las cadenas pesadas como ligeras.

Además, antes de que se religue el ADN en las uniones VD y DJ (por lo tanto, sólo en las cadenas pesadas) una ADN polimerasa denominada desoxinucleotidil transferasa terminal (TdT) añade por azar unos pocos nucleótidos extra —sin necesidad de molde—. Estos nucleótidos

reciben el nombre de **nucleótidos N** (no codificados en la línea germinal) y su incorporación genera una considerable diversidad en los sitios de unión de los distintos segmentos génicos y, por lo tanto, en la secuencia que le sigue. Una de las consecuencias de la gran aleatoriedad de estos procesos es que es posible que algunas posibles uniones puedan dar lugar a reordenamientos VDJ o VJ no productivos, por ejemplo, por la formación de codones de parada.

Cada linfocito B expresa una inmunoglobulina con una única especificidad antigénica

Cada linfocito B presenta en su membrana un único tipo de Ig, formada por una única cadena pesada y ligera. El anticuerpo así resultante tiene dos sitios de unión al

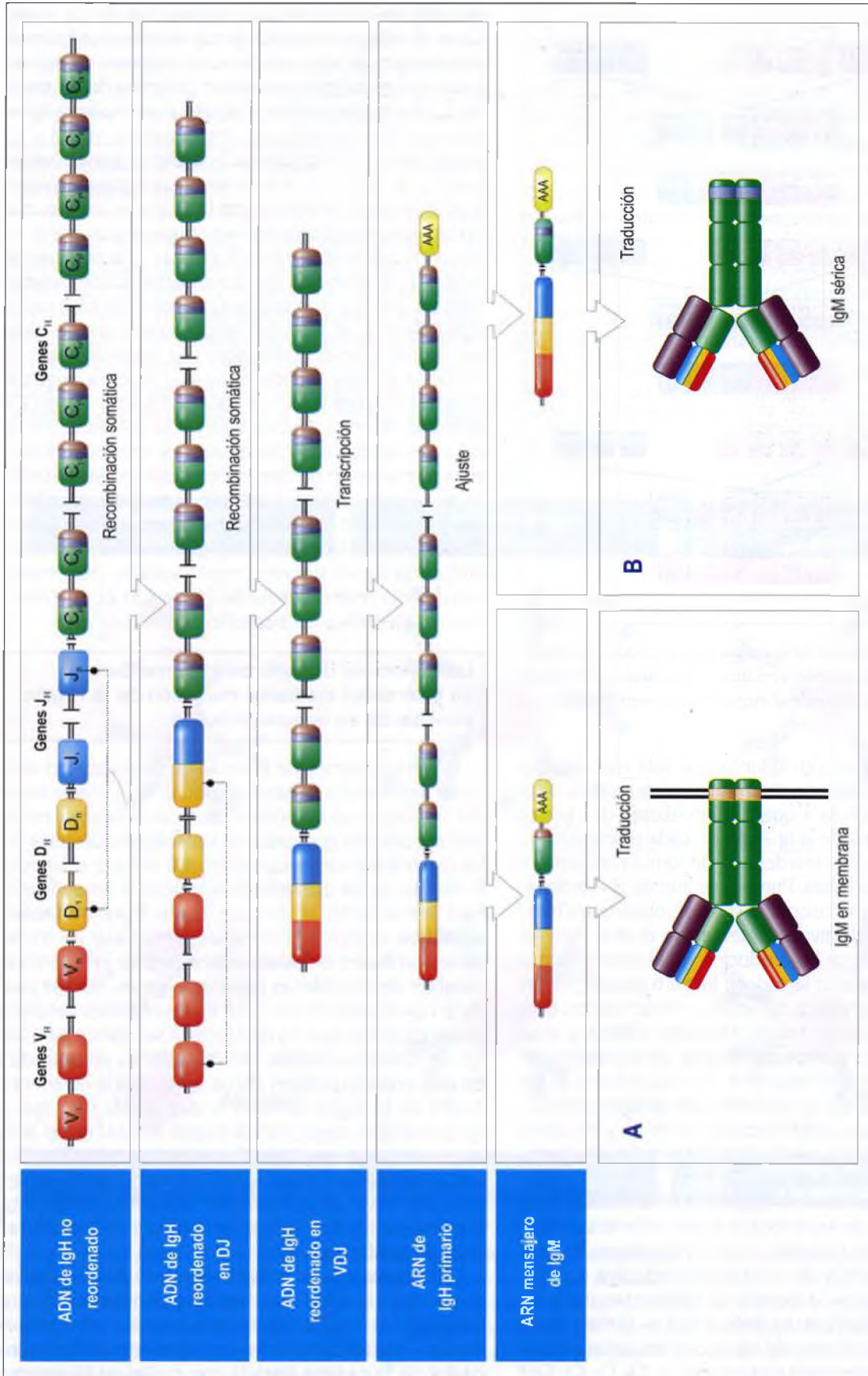


Figura 7-4. Reordenamiento, transcripción y síntesis de IgM en un precursor de linfocitos B. Una de las versiones D (1●) se juxtapone a una J (1●) en un primer paso. Después una V (1●) se recluta para acercarse a las anteriores. La región variable de la cadena pesada está codificada por tres segmentos génicos (VDJ). Ahora es posible la síntesis de una ARN con los segmentos necesarios (VDJ y C) que se procesarán por escisión intrónica y se traducirán a proteína. En los linfocitos B se genera una Ig de membrana (A) y en las células plasmáticas una Ig soluble o anticuerpo (B). Este proceso se produce por procesamiento alternativo del ARN al incluir el exón que codifica para la forma de membrana (M) o el secretor (S).

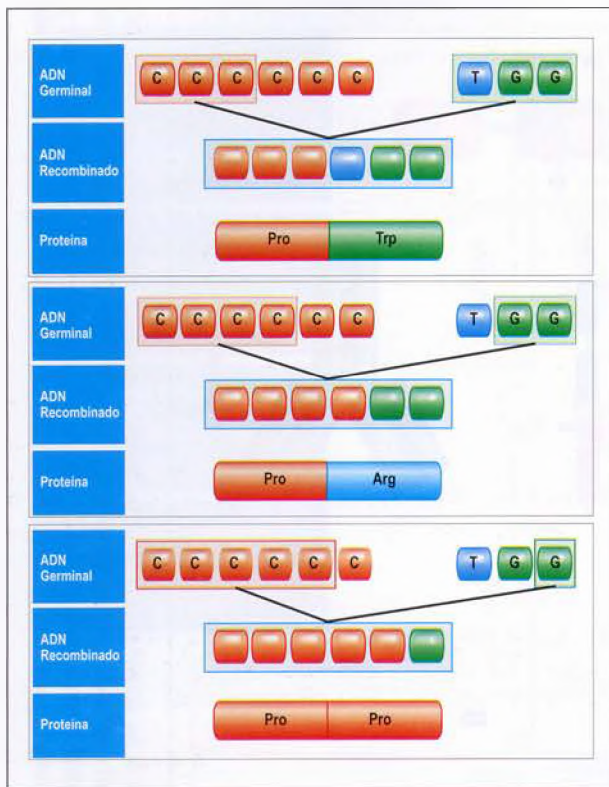


Figura 7-5. Diversidad de la cadena ligera creada por impresión en la recombinación somática. El segundo aminoácido es uno u otro, según donde se empalmen los segmentos V y J.

antígeno idénticos y, por lo tanto, una sola especificidad antigénica. La expresión de un único receptor en cada linfocito B es debida a que, si bien existen dos genes para cada cadena de la Ig—uno en cada cromosoma—, sólo uno de ellos es reordenado de forma productiva y expresado por la célula. Primero se intenta el reordenamiento en un cromosoma, y si no se obtiene un reordenamiento productivo, se intenta con el otro. Pero en el momento que se ha producido un reordenamiento productivo, ya sea en la cadena ligera o pesada, cesan los intentos de producir nuevos reordenamientos. Este proceso recibe el nombre de **exclusión alélica**, y es el responsable de la **monoespecificidad** del reconocimiento de antígeno por el linfocito B. De esta manera, el linfocito B responde a un determinado antígeno produciendo anticuerpos exclusivamente contra él, y no contra otras especificidades que no han desencadenado la respuesta inmunitaria.

Como explicamos en el capítulo 6, en la médula ósea los precursores de los linfocitos B van a comenzar reordenando la cadena pesada. Cuando recombinan los segmentos génicos VDJ de una forma productiva, los precursores comienzan a expresar la cadena pesada μ en la superficie celular. Esto se debe a que en nuestra especie los genes constantes de los diferentes isotipos están ordenados de una forma secuencial ($C\mu$, $C\delta$, $C\gamma$, $C\epsilon$, $C\alpha$)

después de los segmentos variables (Fig. 7-1) y el gen $C\mu$ es el más próximo a los genes variables. En los estadios iniciales de maduración no se expresan todavía las cadenas ligeras (que reordenan después de las pesadas), sino que la cadena μ se une a una cadena ligera monomórfica formada por dos proteínas, νpreB y $\lambda 5$ estructuralmente similares a las cadenas ligeras (véase capítulo 6, Fig. 6-4). A este receptor expresado en la superficie se le denomina pre-BCR, y a las células que portan este receptor se les denomina células pre-B. La expresión del receptor pre-BCR induce: 1) la proliferación celular, 2) la inhibición del reordenamiento de cadenas pesadas del otro cromosoma (garantizando así la exclusión alélica), 3) el inicio del reordenamiento de las cadenas ligeras. Comienza entonces una segunda etapa en la que la primera cadena ligera que se logra sintetizar desplaza a νpreB y a $\lambda 5$ del pre-BCR formando el BCR definitivo, denominándose esta célula linfocito B inmaduro. Las señales recibidas a través de este BCR inhiben el reordenamiento de otras cadenas ligeras, garantizando así la exclusión alélica, e inducen la maduración a linfocito B maduro que comienzan a expresar en su superficie simultáneamente IgM e IgD (véase capítulo 6). Ambas Igs tienen la misma región variable, pero expresan distinta región constante ($C\mu$ o $C\delta$) por procesamiento alternativo del transcrito primario de ARN.

Los linfocitos B maduros incrementan su diversidad mediante mutación de la región variable de su inmunoglobulina

Los mecanismos de generación de diversidad descritos hasta ahora tienen lugar durante la maduración del linfocito B en la médula ósea. Sin embargo, existe otro mecanismo generador de variabilidad que actúa en los órganos linfoides secundarios, una vez que el linfocito B maduro se ha activado en respuesta a un antígeno. Este mecanismo se conoce como **hipermutación somática**, e implica la introducción por azar de mutaciones puntuales exclusivamente a nivel de los dominios variables de las cadenas pesadas y ligeras. Sólo se produce hipermutación somática en las regiones variables del cromosoma que ha reordenado sus genes para las Igs de forma productiva. Las mutaciones introducidas en este proceso pueden alterar la secuencia de aminoácidos de la región variable, lo que puede dar lugar a Igs que tengan mayor, menor o igual afinidad por el antígeno que han reconocido. Como veremos en el capítulo 13, la selección de los clones de linfocitos B que tienen Igs más afines permite refinar la respuesta inmunitaria, fenómeno que se conoce como **maduración de la afinidad**.

El contacto con los antígenos también puede producir en los linfocitos B el **cambio en el isotipo** de Ig que expresan los linfocitos B. Esto se produce por un reordenamiento adicional entre los segmentos VDJ reordenados de la cadena pesada con cualquier segmento

génico C_H (véase capítulo 13). La consecuencia de este cambio de isotipo es que los linfocitos B dejan de expresar IgM y empiezan a expresar IgG, IgA o IgE, pero estos cambios no afectan a la región variable y, por lo tanto, no afectan a la especificidad antigénica de ese linfocito.

Los linfocitos B autorreactivos son eliminados en la médula ósea

El mecanismo aleatorio de generación de diversidad puede producir Igs que reconocen nuestras propias moléculas. Por ello el sistema inmunitario ha desarrollado diversos mecanismos para eliminar o inactivar estas células potencialmente autorreactivas. El primer mecanismo se denomina tolerancia central y ocurre durante la maduración de los linfocitos B en la médula ósea. Como hemos descrito en el capítulo 6, si durante la maduración

en la médula ósea, los linfocitos B inmaduros (sólo expresan IgM –no IgD– en su membrana) interactúan con antígenos abundantes en su entorno van a ser eliminadas o inactivadas antes de abandonar la médula ósea en dirección a otros tejidos linfoides, asegurándose la tolerancia a lo propio (Fig. 7-6). Este proceso se conoce como **selección negativa** de los linfocitos B y se produce por dos mecanismos. El primero de ellos –eliminación de linfocitos B autorreactivos por **apoptosis**– actúa en el caso de que los antígenos propios reconocidos sean moléculas multivalentes presentes en la superficie de nuestras células (por ejemplo, las moléculas del grupo sanguíneo ABO); el otro –inactivación de los linfocitos B por **anergia**– en el caso de que reconozcan antígenos pequeños solubles. Sólo los linfocitos B IgM⁺ que no reconocen ningún antígeno a nivel de la médula ósea, continúan su proceso normal de diferen-

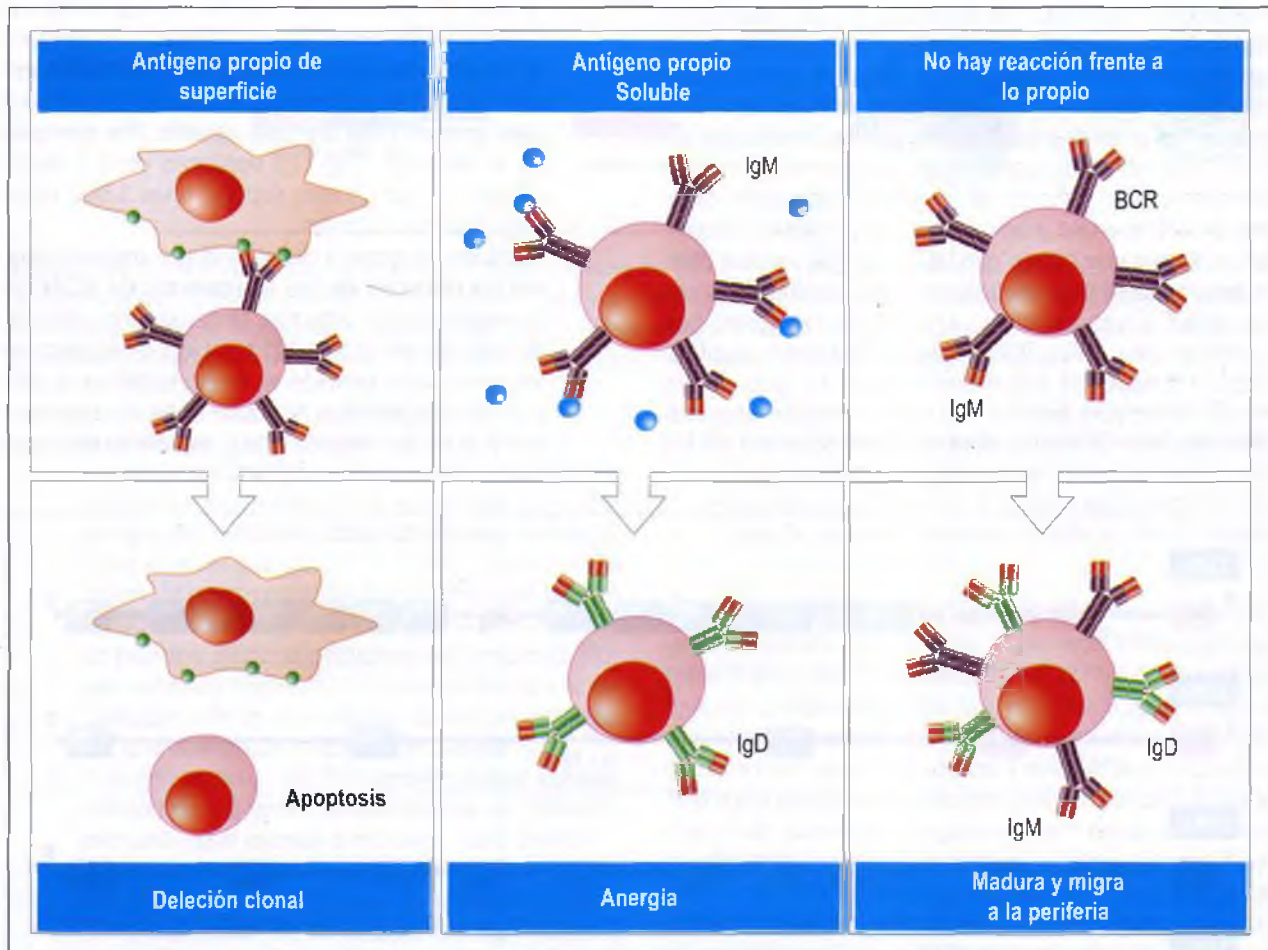


Figura 7-6. Los linfocitos B inmaduros que reconocen antígenos propios en la médula ósea son delecionados o inactivados. La unión a través de su receptor (IgM) con moléculas presentes en la superficie de nuestras células lleva a los linfocitos B inmaduros a su deleción clonal o apoptosis. Aquellos que reconocen moléculas propias solubles sufren un proceso de inactivación funcional o anergia. Las células anérgicas migran a la periferia donde sólo expresan IgD (dejan de expresar IgM) y se vuelven incapaces de responder al antígeno. Sólo aquellos linfocitos B que no reconocen antígenos propios se convierten en linfocitos B maduros que expresan IgM e IgD.

ciación, expresando IgM e IgD en su membrana y migrando hacia los tejidos linfoides secundarios.

Pero no todos los antígenos propios están presentes en la médula ósea. Los linfocitos B potencialmente auto-reactivos que no son eliminados o inactivados en la médula ósea cuando son inmaduros, pueden serlo en la periferia, ya maduros, por diversos mecanismos de tolerancia periférica como veremos en el capítulo 20.

Los genes que codifican para el receptor antigénico de los linfocitos T o TCR también tienen múltiples versiones

Los linfocitos T portan en su superficie un receptor específico para el antígeno denominado complejo TCR/CD3. El TCR es una molécula de membrana constituida por dos cadenas heterodiméricas. Según la naturaleza de las dos cadenas se define dos tipos de TCR ($\alpha\beta$ o $\gamma\delta$) (véase capítulo 10). Estos receptores se asemejan a un fragmento Fab de una Ig, ya que están constituidos por un dominio constante y otro variable, por el que reconocen al antígeno (en realidad no lo reconocen directamente como los anticuerpos, sino en forma de pequeños péptidos presentado por las moléculas de histocompatibilidad). Como en el caso de los linfocitos B, también existen millones de linfocitos T diferentes capaces de unirse a una gran variedad de antígenos diferentes, y al igual que ocurre con las Igs, el TCR emplea prácticamente idénticos mecanismos para generar esta gran variabilidad. Las regiones variables de los genes que codifican para TCR α , TCR β , TCR γ y TCR δ están codificados en pequeños segmentos (V, D, J), que deben ensamblarse para generar una región variable funcional. Este proceso se realiza durante la maduración de los

timocitos (futuros linfocitos T) en el timo. De estos diferentes segmentos existen varias versiones, por lo que el TCR de cada linfocito T expresará aleatoriamente cualquiera de las versiones disponibles. Este fenómeno es el primer responsable de la gran diversidad de TCRs posibles. En la figura 7-7 se recoge en detalle la disposición de las versiones de los segmentos de ADN que codifican para las cadenas TCR α , TCR β , TCR γ y TCR δ .

Los linfocitos también tienen que reordenar sus genes TCR para ensamblar genes funcionales

La generación de este repertorio de TCRs diferentes se produce durante el desarrollo de los futuros linfocitos T en el timo. Los mecanismos por los que se genera la diversidad del TCR (Fig. 7-8) son, en general, idénticos a los que hemos descrito previamente para los linfocitos B:

1. Existen múltiples versiones de los segmentos V, D, J y C en los genes de las cadenas TCR. Mediante **recombinación somática** los timocitos unen aleatoriamente diferentes versiones de V, D y J para generar cada dominio variable. Por ejemplo, en el caso del TCR β (75 versiones de V, 2 de D, 12 de J y 2 de C) esto supone unas 3.600 posibles cadenas distintas.
2. También se genera diversidad por **imprecisión en las uniones de los segmentos de ADN** de las regiones VDJ. Además, la deoxirribonucleotidil transferasa terminal o TdT también se expresa en los timocitos y también es responsable de la adición de **nucleótidos N** al azar entre los segmentos V, D y J. En algunos casos incluso se eliminan

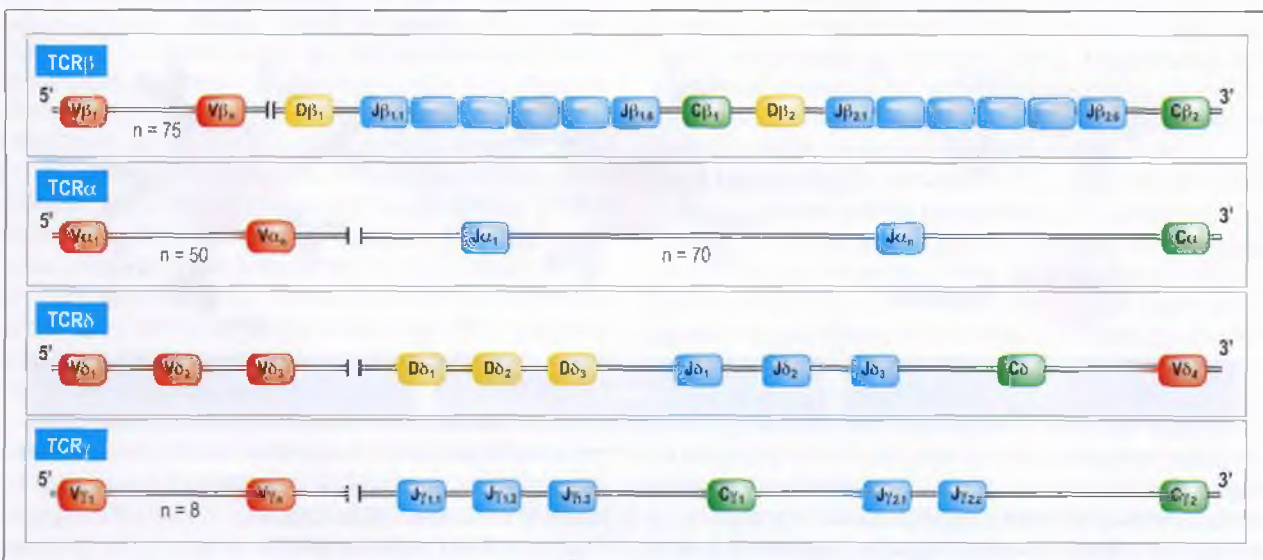


Figura 7-7. Organización de los genes TCR humanos antes de su reordenamiento. Existen diversas versiones por gen de las regiones V, D, J y C de las cadenas TCR, salvo D α y D δ (que no existen) y C α y C δ (que tienen una única versión).

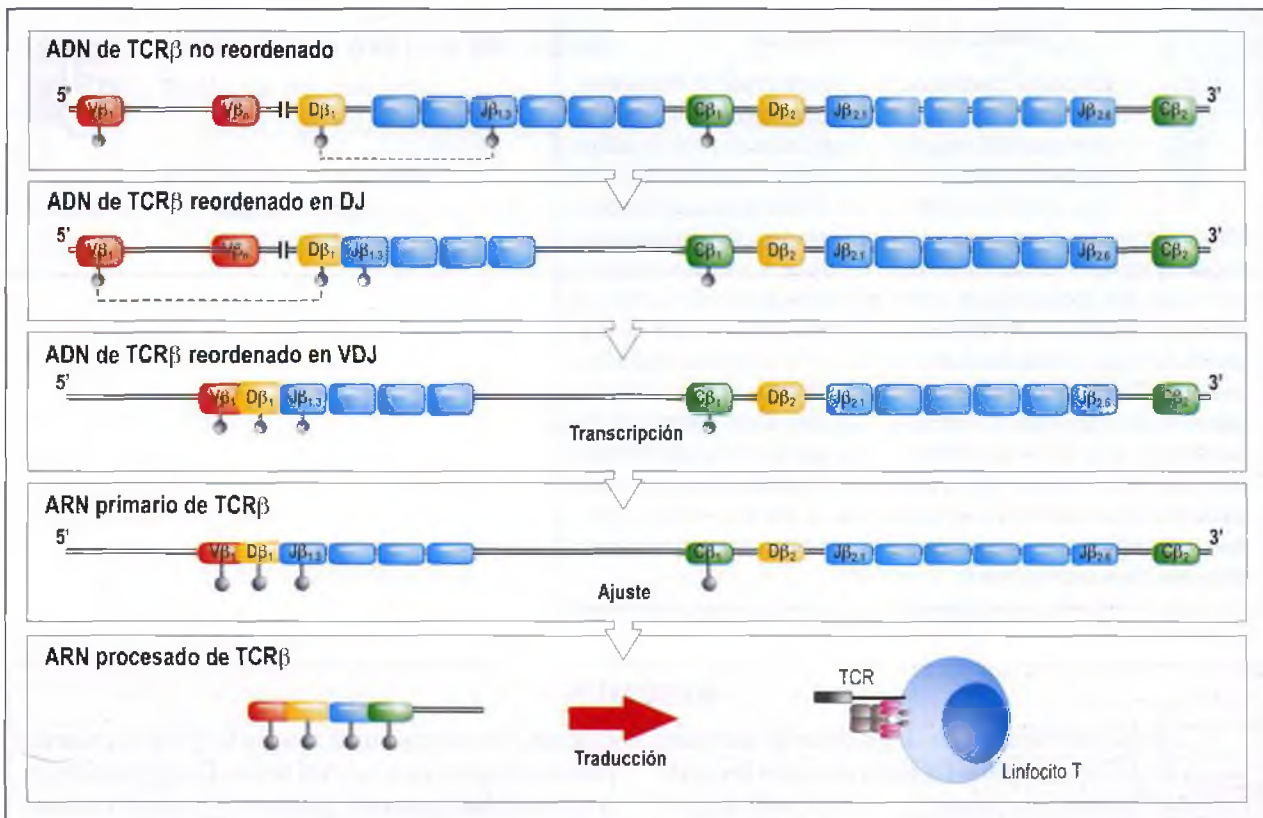


Figura 7-8. Ejemplo de reordenamiento, transcripción y síntesis de TCR β en un timocito. Una de las versiones de la región D se yuxtapone a una de las J en un primer paso. Después, una V se recluta para acercarse a las anteriores. Ahora la distancia genética sí permite la síntesis de un transcrito primario de ARN que contiene intrones y exones, que son posteriormente procesados (eliminando los intrones) y traducidos a proteínas * Recombinación somática (se eliminan grandes segmentos de ADN).

nucleótidos al azar de los segmentos V, D o J; o se producen uniones VJ, aun cuando existen segmentos D, o uniones VDDJ, en los que se yuxtaponen dos versiones distintas de segmentos D. Toda esta amplia gama de imprecisiones en la unión de segmentos de ADN a menudo alteran la pauta de lectura normal del gen TCR, por lo que se pueden generar proteínas incompletas. Por ello, muchos segmentos D pueden traducirse en cualquiera de las tres pautas de lectura posibles sin que aparezcan codones de parada.

- El reordenamiento del TCR también induce la transcripción de sus genes produciéndose un transcrito primario —con exones e intrones— que posteriormente será procesado y traducido. La traducción del ARN lleva a la expresión de una molécula de TCR única ($\alpha\beta$ o $\gamma\delta$), en la superficie del linfocito T.
- La unión de las dos cadenas que constituyen el receptor ($\alpha\beta$ o $\gamma\delta$) aumenta enormemente la diversidad posible. Por ejemplo, las 3.600 TCR β posibles pueden asociarse con unas 3.500 TCR α , generando más de 12 millones de TCR $\alpha\beta$ sin contar con la diversidad por la flexibilidad de unión VDJ.

- Los linfocitos T no generan variabilidad adicional mediante hipermutación somática para evitar que la introducción en el TCR de mutaciones al azar pueda generar la pérdida de tolerancia a lo propio (véase capítulo 12).

A diferencia de los linfocitos B, que reconocen antígenos solubles, los linfocitos T sólo reconocen péptidos presentados por las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad, por lo que muchos TCRs generados por azar no serán funcionales, ya que serán incapaces de reconocer dichas moléculas. Por lo tanto, los linfocitos T $\alpha\beta$ maduros que constituyen el repertorio útil de cada individuo, son meros supervivientes de un repertorio mucho más amplio, el repertorio posible generado por azar (unas 10^{15} especificidades distintas). Entre todos los timocitos que se generan, el timo selecciona positivamente sólo una pequeña fracción de ellos, los que pueden reconocer con su TCR las moléculas de histocompatibilidad propias. Además, se eliminan también aquellos timocitos potencialmente autorreactivos capaces de reconocer péptidos derivados de antígenos propios (selección negativa). En el capítulo 11 veremos cómo se seleccionan los TCR $\alpha\beta$ que serán útiles a cada individuo.

CORRELACIÓN CLÍNICA



Las células cancerígenas se caracterizan por un crecimiento incontrolado, que se debe a la desregulación de la expresión de numerosos oncogenes implicadas en el crecimiento celular. En algunos tipos de cánceres, como los linfomas derivados de los linfocitos B, la desregulación de la proliferación se produce frecuentemente por una translocación cromosómica. Así por ejemplo, en el linfoma de Burkitt es típico un cambio recíproco entre parte del cromosoma 8 y 14. Esta translocación intercambia el gen *c-myc* localizado en el cromosoma 8 y parte del locus de la cadena pesada de las Ig, localizado en el cromosoma 14. *c-myc* es el regulador maestro de la proliferación celular y el efecto de su traslocación es la inducción de su expresión constitutiva y la proliferación continua de los linfocitos B. Uno de los mecanismos por el que las células del linfoma inducen la expresión de *c-myc* se produce por la unión de su gen con la región promotora de la cadena pesada de las Ig, que una vez que se produce su recombinación somática es probablemente la región promotora más activa de nuestro genoma.

RESUMEN

Los linfocitos B son capaces de producir Igs que reconocen cualquier antígeno. La suma de todos los anticuerpos distintos que puede generar un individuo se conoce como repertorio de anticuerpos, y su alto valor –aproximadamente 10^{11} – es debido a la propia organización de los genes de las Igs y a su peculiar mecanismo de expresión. Las moléculas de Ig son codificadas por genes que contienen múltiples versiones para cada región de la cadena. De este modo, un linfocito B «elige» de una forma aleatoria entre todas esas opciones posibles y expresa al final en su membrana una molécula de Ig concreta. Las regiones constantes de las cadenas pesadas y ligeras se encuentran codificadas por los denominados segmentos C y las regiones variables por los segmentos V y J o V, D y J según se trate de cadenas ligeras o pesadas, respectivamente. Los segmentos codificantes (V, J y C, y también D en el caso de las cadenas pesadas) se encuentran separados en el genoma de todas las células del organismo, excepto en los linfocitos B. Esto es debido a que la aproximación de estos segmentos génicos durante la maduración del linfocito B es necesaria para su expresión. Dicha aproximación tiene lugar por un proceso de recombinación somática. Sólo los segmentos que codifican para la región variable de cada cadena recombinan y se aproximan. Los segmentos constantes permanecen separados del resto y es a nivel de mRNA cuando se unen a la combinación VDJ o VJ ya recombinada. El mecanismo básico para la generación de la diversidad de las Igs es la recombinación somática al azar de las distintas versiones de los genes que codifican cada región de sus

cadenas, y la asociación al azar de las propias cadenas pesadas y ligeras, pero no es el único. La imprecisión en la unión de los segmentos génicos a la hora de la recombinación –a la que se suma la capacidad de la enzima TdT de añadir nuevos nucleótidos no codificados en el genoma en los puntos de unión VD o DJ de las cadenas pesadas–, y la hipermutación somática que tiene lugar posteriormente al reordenamiento –fundamentalmente a nivel de las regiones hipervariables– amplifican dicha diversidad. Cada linfocito B, sin embargo, expresa y sintetiza una Ig con una única especificidad antigénica. La gran diversidad potencial de los linfocitos B incluye la generación de linfocitos B autorreactivos. Estos son purgados o inactivados ya sea en la médula ósea (tolerancia central), o bien en los tejidos (tolerancia periférica).

Los mecanismos por los que se genera el repertorio de TCRs son prácticamente idénticos. El timocito (futuro linfocito T) también selecciona al azar una de las múltiples versiones disponibles de segmentos de ADN que codifican para cada región variable (V, D, J), y las acerca a alguno de los segmentos que codifican para las regiones constantes. La combinación al azar de los segmentos disponibles y la flexibilidad en su unión generan una gran cantidad de TCRs distintos. Además, la imprecisión de unión y la adición de nucleótidos al azar por la TdT aumentan enormemente la diversidad, lo cual produce un extraordinario repertorio posible de especificidades para los futuros linfocitos T. Sin embargo, en el caso del TCR, la hipermutación somática no es un mecanismo que introduzca variabilidad adicional.



Visita la página web para este capítulo

Evalúa tus conocimientos:

AUTOEVALUACIÓN (contesta a preguntas en línea y comprueba tu nota)

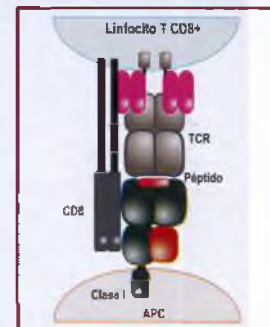
Amplía tus conocimientos:

ANIMACIONES (la inmunidad en movimiento)

ENLACES (vídeos, páginas con información complementaria, etcétera)

Las moléculas presentadoras de antígeno

CAPÍTULO 8



INTRODUCCIÓN

Los linfocitos T reconocen los antígenos a través de su receptor de membrana, pero, a diferencia de los linfocitos B, necesitan que estos antígenos sean presentados por otras células que utilizan para esta función las moléculas presentadoras de antígeno. Algunos patógenos tienen la desagradable costumbre de ocultarse de los anticuerpos, los fagocitos y el complemento en el interior de nuestras propias células. ¿Cómo eliminarlos? Las moléculas presentadoras de antígeno están diseñadas para delatar la presencia de esos patógenos intracelulares a los linfocitos T. Funcionan como un muestrario de un mercader que sólo presenta pequeños fragmentos de cada una de las telas que tiene en su almacén.

En ausencia de infección las células sanas muestran componentes propios en sus moléculas presentadoras de antígeno, sin embargo, en células infectadas aparecerán componentes extraños, por ejemplo, péptidos derivados de virus, que son reconocidos por los linfocitos T. De esta forma, el linfocito T se une al complejo antígeno-molécula presentadora y esta unión es el primer paso para iniciar la respuesta inmunitaria mediada por los linfocitos T. Existen dos grandes grupos de moléculas presentadoras de antígeno: las moléculas de histocompatibilidad y las moléculas CD1. En este capítulo explicaremos la estructura, la genética y la función de ambos tipos de moléculas.

LAS MOLÉCULAS DE HISTOCOMPATIBILIDAD

Las moléculas de histocompatibilidad fueron descubiertas al ser identificadas como los principales antígenos de trasplante, es decir, las moléculas reconocidas como extrañas cuando un tejido se trasplanta de un individuo a otro y, por lo tanto, determinantes de la compatibilidad de los tejidos. Por esta razón, a estas proteínas se les denominó como moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (*Major Histocompatibility Complex, MHC*). Todos los vertebrados tienen proteínas MHC y en algunos este complejo recibe un nombre propio, en humanos el MHC se llama, por razones históricas, complejo HLA (*Human Leukocyte Antigens*) y en ratón se llama H-2. La función fisiológica de estas proteínas no es, por supuesto, provocar el rechazo de trasplantes, sino, como más tarde se descubrió, actuar como moléculas

presentadoras de antígeno para los linfocitos T. En el capítulo 21 se explicará el papel de las moléculas HLA en el rechazo de trasplante.

Hay dos clases de moléculas de histocompatibilidad: clase I y clase II

Existen dos tipos de moléculas de histocompatibilidad diferentes denominadas de clase I y clase II. Las moléculas de histocompatibilidad son proteínas de membrana formadas por dos cadenas con una de las dos estructuras que se indican en las figuras 8-1 y 8-2. Las moléculas de clase I son un heterodímero formado por una cadena transmembrana denominada α de 43 kDa unida no covalentemente a una pequeña proteína extracelular denominada beta₂-microglobulina (β_2 -m) de 15 kDa. La cadena α está formada por tres dominios extracelulares denominados 1, 2 y 3; una región transmembrana y una pequeña cola citoplasmática. La β_2 -m está unida no

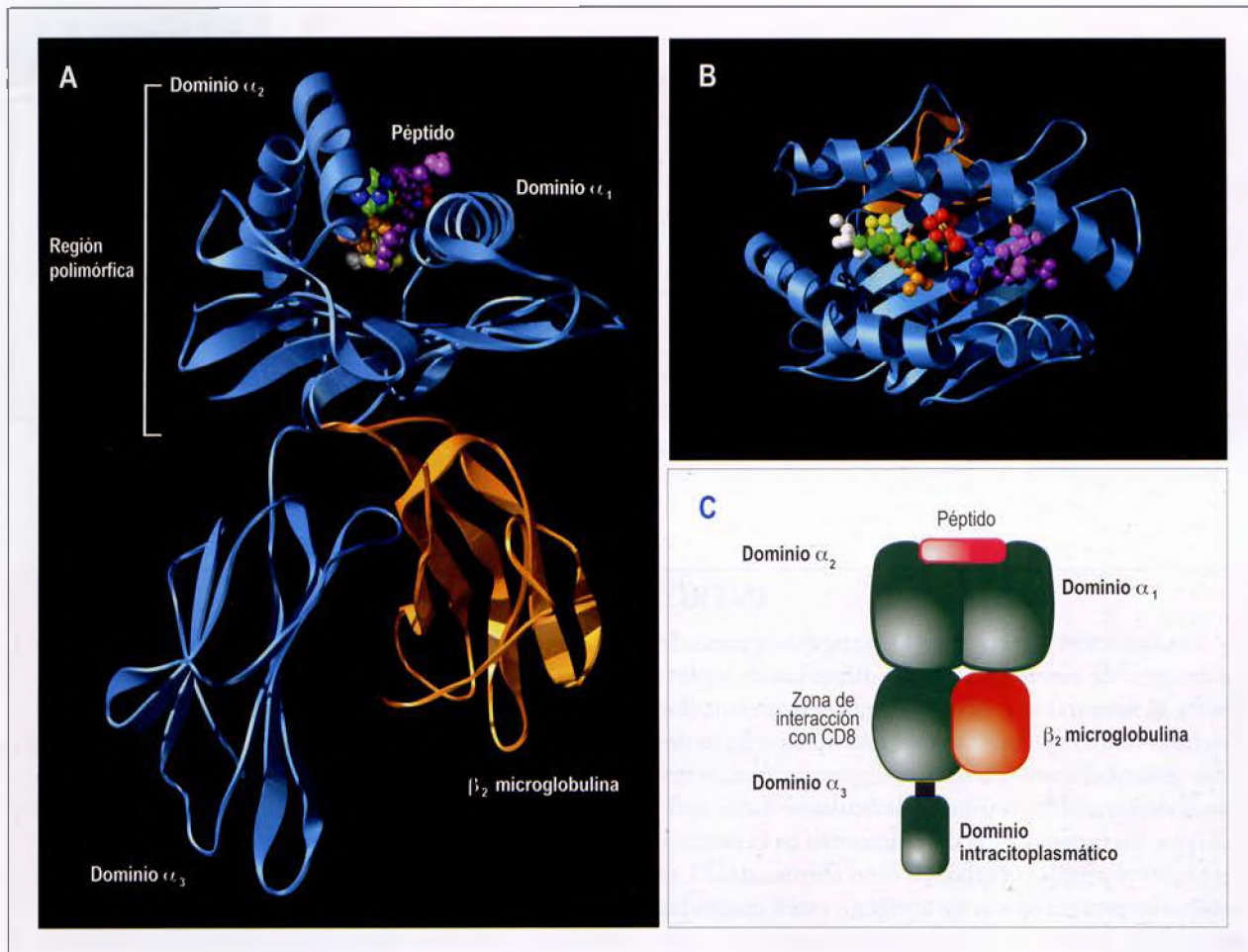


Figura 8-1. Estructura de las moléculas de histocompatibilidad de clase I. **A.** Las moléculas de clase I están formadas por una cadena transmembrana denominada cadena α unida no covalentemente en su porción extracelular a una pequeña proteína denominada β_2 -microglobulina. **B.** Los dominios α_1 y α_2 forman una región que une péptidos denominada hendidura peptídica que interactúa con $\text{TCR}\alpha\beta$. **C.** El dominio α_3 interactúa con el corresponsor CD8 por donde se indica.

covalentemente al dominio α_3 . Los dominios α_1 y α_2 son los más externos a la célula. Entre ambos se forma una cavidad donde se alberga un péptido derivado de una proteína intracelular. A esta cavidad se le denomina **hendidura peptídica**. Debido a que ambos extremos de la hendidura peptídica de las moléculas de clase I están cerrados, sólo puede albergar por razones estéricas péptidos de 8-10 aminoácidos de longitud. Las moléculas de clase II tienen una estructura tridimensional muy similar a las de clase I, aunque están formadas por dos cadenas transmembrana de un tamaño similar denominadas α y β (Fig. 8-2). Cada una de las cadenas está formada por dos dominios extracelulares (denominados α_1 y α_2 en la cadena α ; y β_1 y β_2 en la cadena β), una región transmembrana y una pequeña cola citoplasmática. Los dominios α_1 y β_1 son los más externos y forman también una hendidura peptídica que alberga péptidos. A diferencia de las moléculas de clase I, las moléculas de clase II tienen una hendidura peptídica

más abierta que les permite albergar péptidos de mayor longitud, aunque de media suelen tener entre 13 y 17 aminoácidos. Todas las células del organismo humano, excepto los hematíes, expresan moléculas de clase I. Sin embargo, solamente unas pocas células con funciones inmunológicas expresan, además, moléculas de clase II: son las células presentadoras de antígeno profesionales (APC o *antigen-presenting cells*): células dendríticas, macrófagos y linfocitos B. Los linfocitos T activados de los seres humanos también expresan HLA de clase II, aunque se desconoce si estas moléculas cumplen alguna función específica en los linfocitos T.

Existen varias versiones en cada célula para cada clase de moléculas de histocompatibilidad

La presentación de péptidos derivados de un patógeno por las moléculas de histocompatibilidad de clase I lleva casi siempre a la destrucción del mismo. Por ello

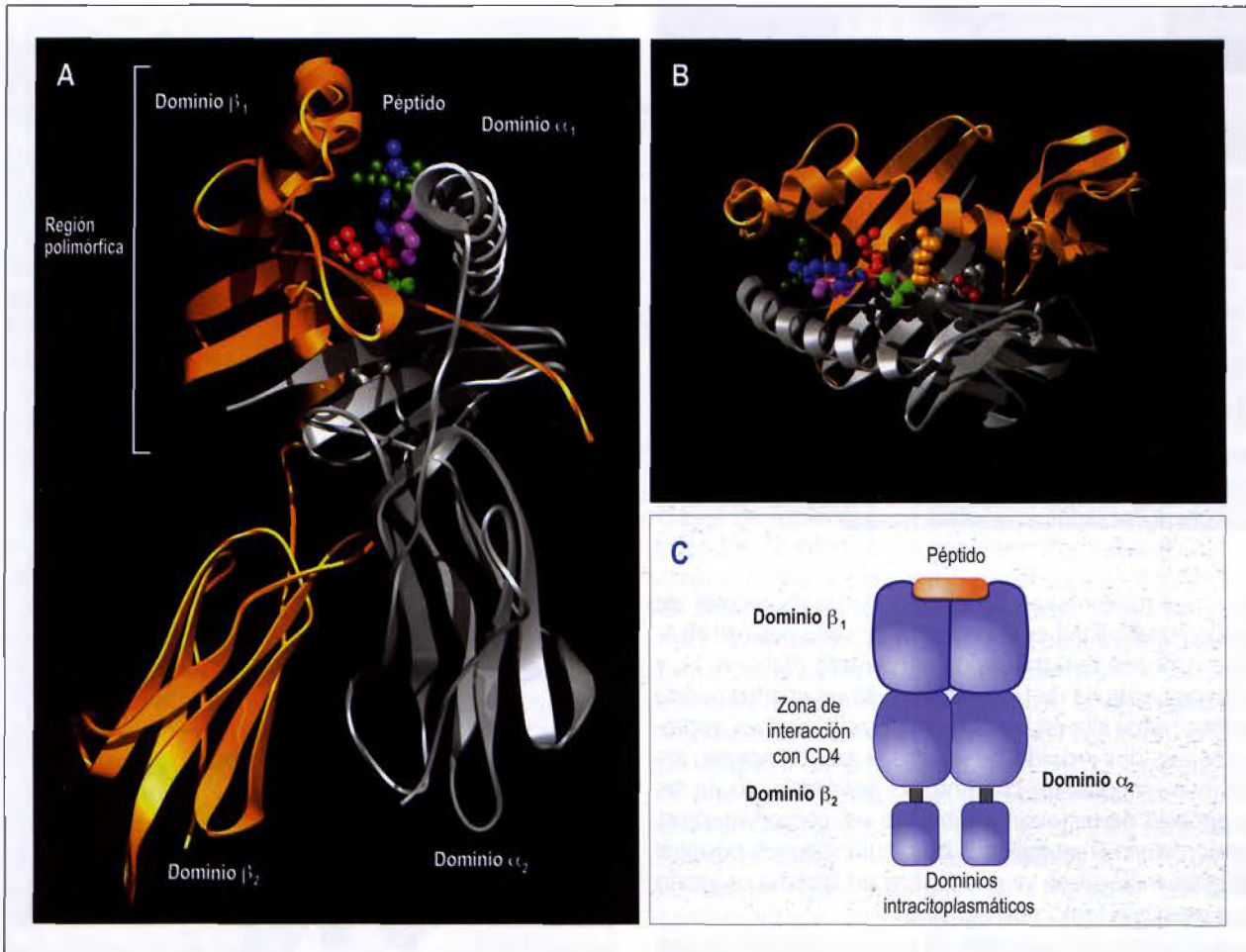


Figura 8-2. Estructura de las moléculas de histocompatibilidad de clase II. **A.** Las moléculas de clase II están formadas por dos cadenas transmembrana muy similares denominadas cadena α y β . **B.** Los dominios α_1 y β_1 forman una región que une péptidos denominada hendidura peptídica que interacciona con TCR $\alpha\beta$. **C.** El dominio β_2 interacciona con el corresponsor CD4 por donde se indica.

existe una gran presión evolutiva para que el patógeno mute sus genes y así evitar ser presentado por las moléculas de histocompatibilidad y ser reconocido por el sistema inmunitario. Para evitar que un patógeno pueda evadir la presentación antigénica, las moléculas de histocompatibilidad tanto de clase I como de clase II son poligénicas y polimórficas. El que sean **poligénicas** significa que existen diversas **versiones (genes)** para cada clase de moléculas de histocompatibilidad en cada célula de un mismo individuo. Cada versión está codificada por un gen diferente. En humanos las versiones de las moléculas de clase I se denominan HLA-A, HLA-B y HLA-C, y las de clase II, HLA-DR, HLA-DQ y HLA-DP. Dentro de cada clase, estas moléculas tienen una estructura idéntica. Las diferencias entre ellas se encuentran localizadas sobre todo en la hendidura peptídica. Los cambios de la secuencia de aminoácidos de la hendidura peptídica determina que las diferentes moléculas de histocompatibilidad unan péptidos distintos. Esta variabilidad

permite unirse a un repertorio diferente de péptidos impidiendo que la mutación de una determinada proteína pueda evadir la respuesta inmunitaria. Todas las células pueden, por lo tanto, presentar péptidos a los linfocitos T utilizando cualquiera de sus moléculas de clase I. Ciertos tipos celulares pueden hacerlo, además, con cualquiera de sus moléculas de clase II.

Las moléculas de histocompatibilidad tienen un gran polimorfismo (muchos alotipos) en la población

Si se comparan las moléculas de clase I o clase II en diferentes individuos de la población se observa que existen un gran número de **variantes o alotipos**, es decir, son **polimórficas** (por eso son reconocidas como antígenos de trasplante). Muchas de nuestras proteínas son polimórficas; sin embargo, de la mayoría sólo existen unos pocos alotipos y generalmente una o dos variantes

Tabla 8-1. Poliformismo de las moléculas de histocompatibilidad

| Locus | N.º de alelos |
|----------|---------------|
| HLA-A | 573 |
| HLA-B | 942 |
| HLA-C | 307 |
| HLA-DRA1 | 2 |
| HLA-DRB1 | 497 |
| HLA-DQA1 | 25 |
| HLA-DQB1 | 69 |
| HLA-DPA1 | 16 |
| HLA-DPB1 | 116 |

En la tabla se muestran el número de alelos conocidos para cada *locus* HLA. Los *loci* más polimórficos son HLA-B y HLA-DRB1. Los números que aparecen son sólo indicativos, ya que constantemente se descubren nuevos alelos de moléculas HLA en diferentes poblaciones humanas.

son muy mayoritarias. En el caso de las moléculas de histocompatibilidad existen cientos de variantes (de HLA-B se conocen casi mil alelos diferentes) (Tabla 8-1), y además cada una de las variantes está en una frecuencia relativamente alta en la población. Esto hace muy improbable que dos individuos elegidos al azar compartan los mismos alotipos. En conjunto, el polimorfismo de las moléculas de histocompatibilidad es, como veremos, extraordinario (hay millones de combinaciones posibles de estas moléculas), ya que no hay un sistema conocido que presente tanto polimorfismo.

Las diferentes variantes se han ido definiendo con el nombre de la molécula seguido de un número. Así por ejemplo para las moléculas HLA-A se definen como A1, A2, A3... y así sucesivamente. En el caso de las moléculas HLA-C se nombran HLA-Cw1, -Cw2, etc. Esta nomenclatura se utiliza para diferenciarlas de las moléculas del complemento (C1, C2, C3...) (véase capítulo 3). La expresión de estas moléculas es **codominante**, de manera que un individuo puede expresar en sus células, por ejemplo, dos alotipos de moléculas HLA-A, que a menudo son distintas (por ejemplo, HLA-A1 y HLA-A29 en la figura 8-3), una codificada por un gen de origen materno y otra por un gen de origen paterno. Otro individuo, sin embargo, expresa con frecuencia otras dos moléculas HLA-A distintas de las antes citadas (por ejemplo, HLA-A2 y HLA-A23). Lo mismo ocurre para el resto de las moléculas de clase I y de clase II.

Las diferencias entre las distintas variantes están concentradas en los aminoácidos que forman la hendidura peptídica. Esto implica que cada variante puede unir un repertorio de péptidos diferentes. Es decir, todas las moléculas de histocompatibilidad presentan péptidos derivados de las proteínas intracelulares, pero cada una de las variantes presenta péptidos diferentes derivados de ellas. Esto implica que el tipo de péptidos que presenta cada individuo depende de

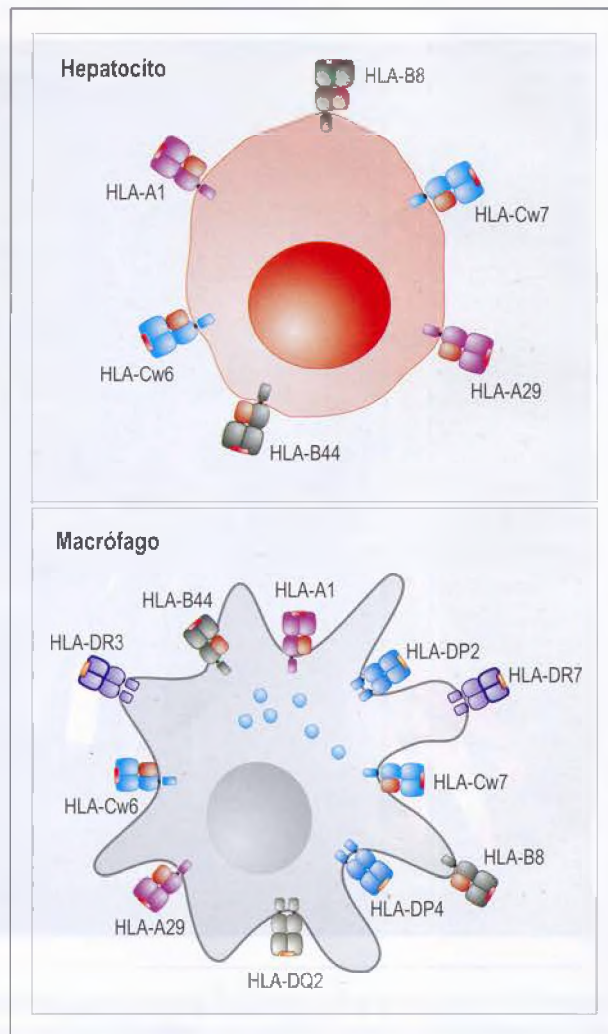


Figura 8-3. Una misma célula expresa simultáneamente tres versiones de moléculas de histocompatibilidad de clase I (HLA-A, -B, -C) y clase II (HLA-DR, -DQ, -DP). Para cada versión existen hasta dos variantes (clase I) o más (clase II) en cada célula, unas de origen paterno y otras de origen materno. En este ejemplo, un hepatocito exhibe seis moléculas de clase I distintas (dos por versión). Un macrófago del mismo individuo expresa, además, seis moléculas de clase II (dos HLA-DR, dos HLA-DQ y dos HLA-DP). Existen probablemente más moléculas de clase II, por asociación de cadenas α paternas y β maternas, o viceversa.

su fenotipo HLA y, por lo tanto, varía de unas personas a otras.

Los genes que codifican las moléculas de histocompatibilidad están ligados

En todas las especies de mamíferos estudiadas se ha constatado que los genes responsables de las porciones polimórficas de las moléculas de clase I (cadena α) y de clase II (cadenas α y β) se encuentran ligados

en una pequeña zona del genoma denominado complejo principal de histocompatibilidad o MHC (*Major Histocompatibility Complex*) que se localiza en el brazo corto del cromosoma 6 en los seres humanos (Fig. 8-4).

En el MHC se distinguen dos regiones, la de clase I y la de clase II, que agrupan los genes de las correspondientes moléculas. En la región de clase I del MHC de los humanos (sistema HLA, Fig. 8-4) se han identificado los genes HLA-A, -B y -C, que determinan las cadenas pesadas o α . Sin embargo, el gen de la β_2 -microglobulina no está codificado en la región MHC. En la región de clase II se encuentran los genes que codifican para las moléculas HLA-DR, -DQ y DP. En esta región se encuentran tanto los genes que codifican para las cadenas α (que se denominan HLA-DRA, -DQA y -DPA) como de las cadenas β (que se denominan HLA-DRB1, -DRB1 y -DPB1) que forman dichas moléculas. Algunos cromosomas contienen, además, un segundo gen que codifica simultáneamente otra cadena para las moléculas HLA-DR (denominado HLA-DRB3, o -DRB4 o -DRB5). Por ello algunos individuos presentan en la superficie de sus células presentadoras de antígeno más de dos moléculas de HLA-DR diferentes. Además de los genes citados, en el sistema HLA hay muchos otros genes que codifican proteínas relacionadas con éstas y que se denominan moléculas HLA «no clásicas». Por ejemplo, uno de los genes de clase I, denominado HLA-G se cree que podría participar en la tolerancia materna al feto (véase capítulo 21).

Los genes de la región del MHC están muy próximos entre sí, lo que implica que salvo que se produzca una recombinación durante la meiosis (la probabilidad es menor del 3% entre los genes más distantes del MHC) los alelos que codifican para cada una de las variantes se van a transmitir ligados. A cada combinación particular de alelos de estos genes presentes en un cromosoma individual se le conoce como **haplotipo** (por ejemplo, HLA-DP1-DQ2-DR7-B44-Cw7-A1). El que heredemos los genes de HLA ligados formando haplotipos (y no

aisladamente) implica que existe una probabilidad del 25% de que dos hermanos compartan los mismos alelos o haplotipos de HLA.

FUNCIÓN

Las moléculas de clase I presentan péptidos a los linfocitos T CD8+, y las de clase II a los CD4+

El papel biológico de las moléculas de histocompatibilidad es la **presentación de péptidos a los linfocitos T**. Todas las moléculas de histocompatibilidad llevan siempre un péptido anclado (Figs. 8-1 y 8-2), que es imprescindible para que la molécula sea expresada en la membrana. En condiciones normales no hay moléculas MHC «vacías» en la superficie de las células. Las diferentes clases de moléculas de histocompatibilidad presentan péptidos de diferentes compartimentos celulares (véase capítulo 8) y se los presentan a diferentes subpoblaciones de linfocitos T. El TCR de los linfocitos T maduros reconoce la hendidura peptídica tanto de las moléculas de histocompatibilidad de clase I como de clase II. Sin embargo, la unión TCR-molécula MHC es débil salvo que se establezca mediante la unión de una segunda molécula correceptora denominada CD4 o CD8. La especificidad de unión por las moléculas de histocompatibilidad varía entre ambos correceptores. La molécula CD8 tiene como ligando el dominio α_3 de las moléculas de histocompatibilidad de clase I, mientras que la molécula CD4 tiene como ligando el dominio β_2 de las moléculas de clase II. Por todo esto, la presentación de péptidos obedece siempre **la regla clase I/CD8, clase II/CD4** (Fig. 8-5). Como veremos en el capítulo 9, las moléculas de histocompatibilidad de clase I y II presentan péptidos derivados de proteínas presentes en diferentes compartimentos celulares (y, por lo tanto, de distintos tipos de patógenos). Por ello el reconocimiento de las diferentes clases de moléculas de histocompatibilidad por diferentes subpo-

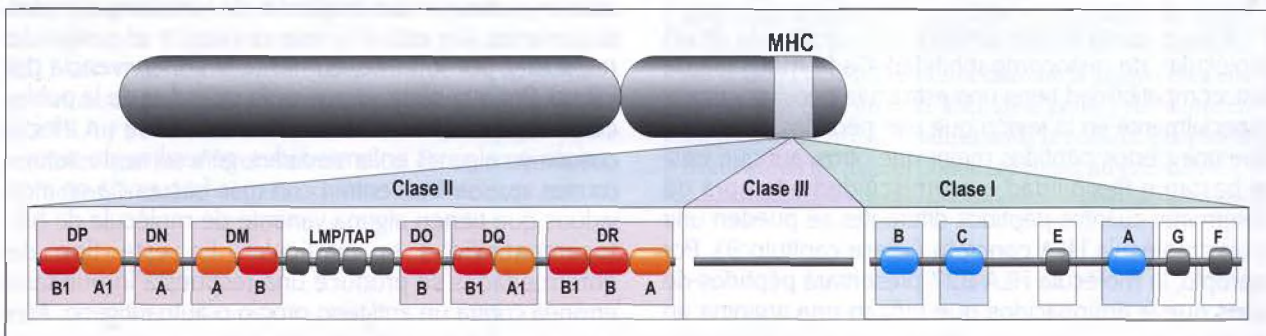


Figura 8-4. Mapa genético del complejo principal de histocompatibilidad humano (sistema HLA). No todos los cromosomas contienen dos genes para la cadena β de las moléculas HLA-DR. Algunos cromosomas portan un segundo gen que codifica para otra cadena β dando lugar a genes distintos denominados DRB3, DRB4 y DRB5 (y no alelos de un mismo gen). La cadena β de las moléculas de la clase I es monomórfica y se codifica en otro cromosoma (β_2 microglobulina). También se indican genes HLA no clásicos.

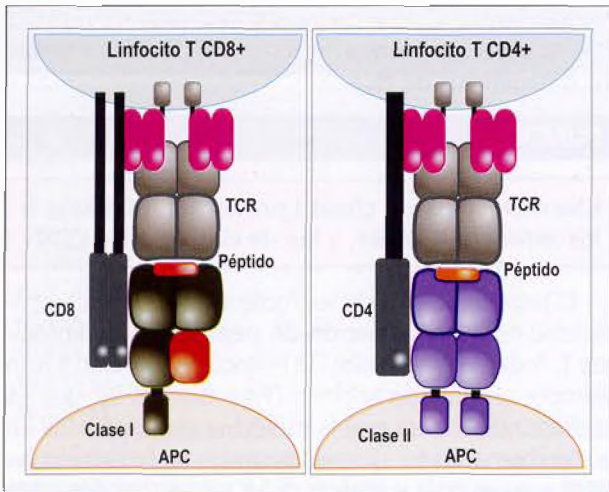


Figura 8-5. Interacción entre las moléculas de histocompatibilidad con el receptor $TCR\alpha\beta$. Las moléculas de clase I interactúan con el TCR de aquellos linfocitos T que portan el correceptor CD8, mientras que las de clase II lo hacen con aquellos que portan el correceptor CD4.

blaciones de linfocitos T CD4 o CD8 es crucial para poder desencadenar la respuesta inmunitaria adecuada contra cada uno de ellos. En los tejidos, las células no tienen normalmente proteínas derivadas de patógenos, por lo que sólo presentan péptidos derivados de antígenos propios y en condiciones fisiológicas no se desencadena una respuesta inmunitaria. Esto se debe a que aquellos linfocitos T que tienen un TCR que reconoce péptidos propios son eliminados o inactivados en una etapa precoz de su desarrollo (véase capítulo 11) y, por lo tanto, el repertorio de linfocitos T sólo se activa cuando las moléculas de histocompatibilidad presentan péptidos extraños.

Cada variante de molécula de histocompatibilidad presenta distintos péptidos

Ésta es quizá la característica más destacada de las moléculas de histocompatibilidad. Cada molécula de histocompatibilidad tiene una estructura peculiar y única, especialmente en la región que une péptidos. Esto hace que una ciertos péptidos mejor que otros, aunque existe bastante flexibilidad o promiscuidad a la hora de determinar cuántos péptidos diferentes se pueden unir a una molécula HLA concreta (véase capítulo 9). Por ejemplo, la molécula HLA-B27 presentará péptidos de unos nueve aminoácidos que tengan una arginina en su segunda posición. Las moléculas de clase II son aún menos estrictas. Si se comparan los péptidos que presenta una molécula MHC con cualquier otra, siempre se observan diferencias. Se deduce, por lo tanto, que el repertorio de péptidos que cada individuo pueda presentar es generalmente distinto, puesto que también

lo es el conjunto de moléculas de histocompatibilidad heredado. En realidad, el que las moléculas MHC sean poligénicas y polimórficas refleja una estrategia contra la evasión de la respuesta inmunitaria. Nuestro sistema inmunitario debe ser capaz de reconocer microorganismos que se multiplican mucho más rápido que nosotros. Por ejemplo, algunas bacterias pueden duplicarse cada 20 minutos. Un virus pueden generar cientos de nuevos virus en unas pocas horas. Si todos los individuos de la población tuvieran un solo tipo de moléculas MHC, los microorganismos podrían acumular mutaciones rápidamente que con el paso del tiempo acabarían evadiendo la respuesta inmunitaria, puesto que ninguno de sus péptidos se uniría a la molécula MHC. La existencia de diferentes moléculas y variantes de clase I y clase II, que unen péptidos diferentes, nos asegura que ningún microorganismo pueda evadir la respuesta inmunitaria en toda la población. Se puede concluir que la manera que tenemos de competir con microorganismos mucho más simples que pueden evolucionar mucho más rápido que nosotros es con la variabilidad. Puede haber algún microorganismo capaz de evadir la respuesta inmunitaria en algún miembro de la población, pero no en la población entera. Una consecuencia directa de esta variabilidad es que cada individuo se enfrenta de diferente manera a los microorganismos y que, por lo tanto, hay individuos que están más adaptados a luchar contra una determinada infección que otros.

La variabilidad que es tan útil para luchar contra los microorganismos supone, sin embargo, una barrera para los trasplantes de órganos o tejidos y es lo que da nombre a las moléculas del sistema de histocompatibilidad (véase capítulo 21). El que cada individuo de la población presente en su superficie moléculas de histocompatibilidad diferentes supone que los injertos de órganos portan en superficie antígenos extraños que son reconocidos por el receptor y destruidos. Este fenómeno se conoce como rechazo. Por esta razón se persigue, cuando se va a hacer un trasplante, elegir el receptor que más se parezca en sus moléculas de histocompatibilidad al donante. De esta manera se reduce el riesgo de rechazo y, por lo tanto, aumenta la supervivencia del injerto. Por otra parte, el que cada individuo de la población tenga moléculas MHC diferentes tiene un efecto curioso en algunas enfermedades, generalmente autoinmunes, que se encuentran con más frecuencia en individuos que tienen alguna variante de molécula de histocompatibilidad en particular. En este tipo de enfermedades se produce una respuesta inmunitaria errónea contra un antígeno propio o autoantígeno. Aún no se conoce en profundidad el mecanismo causante de estas enfermedades, pero es lógico suponer que algunas variantes de las moléculas MHC presentan más eficazmente péptidos derivados del autoantígeno que otras, y por este motivo se asocian más frecuentemente a este tipo de enfermedades (véase capítulo 20).

LAS MOLÉCULAS CD1

El papel de CD1 como molécula presentadora de antígenos fue descubierto mucho después que el de las moléculas de histocompatibilidad, por lo que los detalles de cómo funcionan estas proteínas es menos conocido. Las moléculas CD1 tienen una similaridad estructural muy alta con las moléculas HLA de clase I. Poseen una cadena α con tres dominios extracelulares denominados α_1 , α_2 y α_3 , una región transmembrana y una cola intracitoplásmica pequeña, esta cadena α se expresa en la superficie celular unida a β_2 -microglobulina. El sistema CD1, al igual que HLA de clase I es poligénico, los seres humanos tenemos cinco genes CD1, denominados CD1A, CD1B, CD1C, CD1D y CD1E que se encuentran estrechamente ligados en una región del cromosoma 1, por lo tanto, estos genes no forman parte del complejo MHC. A diferencia de los genes que codifican las moléculas HLA de clase I, los genes CD1 no son polimórficos, por lo tanto, no es sorprendente que estas moléculas no sean antígenos de trasplante, ya que todos los seres humanos tenemos moléculas CD1 prácticamente idénticas. Los genes CD1 se expresan solamente en células presentadoras de antígeno profesionales, sobre todo en células dendríticas y en macrófagos, además CD1d se expresa en ciertos epitelios, sobre todo en el intestino. Al igual que las moléculas HLA de clase I las moléculas CD1 tienen una hendidura entre los dominios α_1 y α_2 que aloja el antígeno que presentan a los linfocitos T, esta hendidura tiene un carácter hidrofóbico por lo que los antígenos que presentan las moléculas CD1 son de naturaleza lipídica: la mayoría de ellos glicolípidos. La forma en que presentan estos antígenos es siempre la misma, la parte lipídica se mete literalmente dentro de la «hendidura» que forma una especie de tubo que es relleno por el lípido, mientras que la parte hidrofílica se coloca fuera de la molécula CD1 y es la que reconocería los linfocitos T. Los lípidos que se han identificado hasta el momento, presentados por CD1, son en su mayoría procedentes de bacterias, aunque también se cree que pueden presentar lípidos de algunos parásitos. Los linfocitos T que reconocen lípidos presentados por CD1 son mucho menos frecuentes que los linfocitos T convencionales que reconocen péptidos presentados por HLA y tienen ciertas características fenotípicas y funcionales que los diferencian de ellos. En su mayoría son linfocitos T «doble negativos», esto es, linfocitos que no

tienen CD4 ni CD8. Muy especiales son los linfocitos que reconocen CD1d, llamados linfocitos NKT, porque poseen marcadores característicos de linfocitos NK, aunque no son linfocitos NK sino linfocitos T «especiales» (véase capítulo 12). Los linfocitos T que reconocen lípidos presentados por CD1d pueden ser citotóxicos, pero también pueden sintetizar citocinas y, por lo tanto, poseen cualidades parecidas a los linfocitos T cooperadores.

Se cree que el sistema CD1 es complementario al sistema HLA; mientras que las moléculas HLA presentan una muestra de los péptidos del interior celular, las moléculas CD1 presentarán lípidos. De esta manera una célula sana sólo presentará lípidos propios, pero una célula infectada puede presentar lípidos microbianos que entonces pueden ser reconocidos por los linfocitos T. La diversidad lipídica de los seres vivos es mucho menor que la de proteínas o péptidos, por esta razón las moléculas CD1 no son polimórficas, ya que están diseñadas para alojar un número limitado y bien definido de lípidos.

CORRELACIÓN CLÍNICA



Susceptibilidad genética a las infecciones

Prácticamente en todas las especies de vertebrados las moléculas de MHC presentan un elevado polimorfismo. El polimorfismo refleja una estrategia del sistema inmunitario para evitar la evasión de los patógenos del sistema inmunitario. Si todas las moléculas de MHC fueran iguales, los patógenos podrían evadir o limitar la respuesta inmunitaria mutando los péptidos capaces de unirse a dicha molécula de MHC. Pero el polimorfismo tiene una importante consecuencia en las poblaciones. Al poseer moléculas de MHC diferentes, los individuos se enfrentan a los microbios de una manera diferente, habiendo en una determinada población individuos más susceptibles y más resistentes a una determinada enfermedad infecciosa. La repetida exposición a determinados agentes patógenos a lo largo de la evolución puede seleccionar aquellos individuos que expresen alelos de MHC más adecuados para responder a esa infección. Así por ejemplo el alelo HLA-B53 está asociado con la resistencia a una forma letal de la malaria. Este alelo es muy frecuente en individuos de África donde abunda la malaria, pero no es frecuente en los lugares donde la malaria no es endémica.

RESUMEN

Las moléculas de histocompatibilidad son proteínas de membrana cuya función biológica es la presentación de péptidos derivados de proteínas intracelulares a los linfocitos T. Existen dos tipos de moléculas de histocompatibilidad diferentes denominadas de clase I y de clase II. Cada clase se ha especializado en presentar péptidos a la subpoblación de linfocitos T CD4+ y CD8+: las de clase II y las de clase I, respectivamente. Para este fin las moléculas de histocompatibilidad cuentan con una región, la hendidura peptídica, que se encarga de unir los péptidos e interactuar con el TCR, y una región que ancla la molécula a la membrana y se encarga de interactuar con los correceptores CD4 o CD8. Las moléculas de histocompatibilidad son poligénicas, es decir, existen diferentes versiones o genes tanto de clase I como de clase II. Las moléculas de clase I se denominan HLA-A, HLA-B y HLA-C. Las de clase II se denominan HLA-DR, HLADQ y HLA-DP. Sus genes se encuentran ligados en una pequeña región del brazo corto del cromosoma 6 denominada complejo principal de histocompatibilidad (MHC). Cada uno de los genes presenta un elevado polimorfismo en la población. Cada una de las variantes de cada una de las moléculas presenta un repertorio de péptidos ligeramente diferente, aunque

la flexibilidad existente permite que siempre se produzca alguna presentación. El extendido polimorfismo de las moléculas de histocompatibilidad refleja una estrategia del sistema inmunitario para dificultar la evasión de la respuesta inmunitaria por los patógenos. Sin embargo, la presencia de moléculas MHC diferentes en cada uno de los individuos de la población representa una barrera para el trasplante de órganos, y además se asocia a las enfermedades autoinmunes.

Las moléculas CD1 se parecen estructuralmente a las moléculas HLA de clase I. El sistema CD1 es poligénico, los seres humanos tenemos cinco genes CD1, denominados CD1A a CD1E, aunque a diferencia del HLA las moléculas CD1 no son polimórficas. En lugar de presentar péptidos a los linfocitos T, las moléculas CD1 presentan lípidos procedentes de patógenos, como bacterias y parásitos. Los sistemas HLA y CD1 son, por lo tanto, complementarios y muestrean antígenos muy diferentes químicamente. Los linfocitos T que reconocen lípidos constituyen una población minoritaria de todos los linfocitos T y tienen características especiales, la mayoría son linfocitos T «dobles negativos» y pueden ser citotóxicos, pero también pueden sintetizar citocinas y cooperar en la regulación de la respuesta inmunitaria.



Visita la página web para este capítulo

Evalúa tus conocimientos:

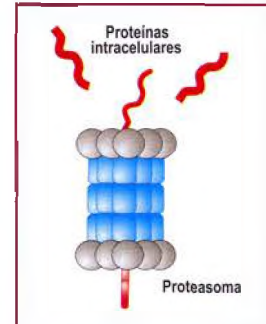
AUTOEVALUACIÓN (contesta a preguntas en línea y comprueba tu nota)

Amplía tus conocimientos:

ANIMACIONES (la inmunidad en movimiento)

ENLACES (vídeos, páginas con información complementaria, etcétera)

La presentación de antígenos a los linfocitos T



INTRODUCCIÓN

Los linfocitos T y B son capaces de reconocer las proteínas antigénicas de una forma específica, mediante sus receptores de membrana. Los linfocitos B, utilizando las inmunoglobulinas, reconocen el antígeno en una forma nativa, identificando en éste epítomos de unos 8-15 aminoácidos de tamaños, generalmente, tridimensionales. En contraposición, antes de que una proteína sea reconocida por un linfocito T, ésta debe ser degradada o procesada de forma adecuada, ya que los linfocitos T sólo son capaces de reconocer péptidos aislados (de unos 8 a 30 aminoácidos de largo). Por otra parte, una sub-

población especializada de linfocitos T reconoce lípidos o glicolípidos en lugar de péptidos. Todos los linfocitos T necesitan la ayuda de las moléculas presentadoras de antígeno que vimos en el capítulo anterior para poder realizar su función. Aquí explicaremos los mecanismos por los cuales una proteína es degradada y procesada hasta generar los péptidos con las características necesarias para que puedan más tarde unirse a las moléculas MHC y ser reconocidos de esta manera por los linfocitos T. También explicaremos cómo los linfocitos T reconocen antígenos lipídicos presentados por moléculas CD1.

Existen dos rutas para el procesamiento y la presentación de antígenos peptídicos a los linfocitos T

Como hemos visto en el capítulo anterior, el tamaño de los péptidos que pueden unirse a las moléculas de clase I o clase II es distinto, a causa de las diferencias en la estructura del sitio de unión del péptido en ambos tipos de moléculas. Existe, además, otra diferencia fundamental entre ambos tipos de péptidos. Los que se unen a las moléculas de **clase I** provienen de proteínas sintetizadas por la propia célula que está presentando esos péptidos (aunque sean de origen viral) y se trata casi siempre de **proteínas citosólicas**. En contraposición, los péptidos que se unen a las moléculas de **clase II** suelen tener su origen en **proteínas exógenas**, es decir, que no han sido sintetizadas por la propia célula presentadora. Muy frecuentemente estos péptidos provienen de proteínas (por ejemplo, bacterianas) que han sido internalizadas por la célula mediante endocitosis.

Hay que recordar que las células que expresan MHC de clase II en su superficie tienen gran capacidad de internalizar cuerpos extraños por fagocitosis o endocitosis mediada por receptor. Estas diferencias en el origen de los péptidos presentados por ambas familias de moléculas MHC no pueden explicarse en términos de la estructura de las propias proteínas. Deben existir, por lo tanto, otros mecanismos que gobiernen esta división en la especificidad mostrada por ambos tipos de moléculas. Actualmente se conocen dos rutas intracelulares para la generación del complejo péptido-proteína MHC, dependiendo de si la molécula MHC es de clase I o de clase II. En el primer caso, las cadenas pesadas de las moléculas de clase I aparecen en el retículo endoplásmico (RE) a medida que van siendo sintetizadas, donde se unen rápidamente a la β_2 -microglobulina y a los péptidos disponibles en el RE. Desde aquí migran al aparato de Golgi para sufrir modificaciones postraduccionales (adición de azúcares, etc.). Posteriormente, las moléculas MHC de clase I, ya maduras, se dirigen hacia la membrana plasmática siguiendo la ruta de exocitosis común a otras pro-

teínas secretoras y de membrana. Las moléculas MHC de clase II eligen una segunda ruta: migran hacia el aparato de Golgi desde el RE, pero sin su carga de péptidos. Una vez en el aparato de Golgi las moléculas MHC de clase II son desviadas de la ruta de exocitosis y retenidas en el interior celular, hasta que se encuentran con vesículas procedentes de la membrana celular que están siendo internalizadas a través de la ruta endocítica. Es, precisamente, en estas vesículas endocíticas donde las moléculas de clase II recogen su carga de péptidos para dirigirse posteriormente a la superficie celular. A continuación detallaremos los eventos que tienen lugar en cada una de estas rutas de tráfico intracelular.

Las moléculas de clase I presentan péptidos del citosol

Como hemos anticipado, las moléculas de **clase I** son «cargadas» con péptidos en el RE, justo después de su biosíntesis (Fig. 9-1). Los péptidos disponibles para esta función son generados en el **citoplasma celular** a partir de proteínas que son degradadas por el **proteasoma** presente en el citosol. El proteasoma es un complejo enzimático multiproteico con actividad proteasa

responsable de degradar las proteínas citosólicas que están mal plegadas o que han llegado al final de su vida útil, que se distinguen por estar unidas a moléculas de ubiquitina. La mayoría de las células del organismo tienen en su citosol moléculas de proteasoma que están constituidas por una estructura central de cuatro anillos unidos formando un cilindro en el que cada anillo está compuesto por siete subunidades proteicas. En presencia de IFN- γ la composición proteica del proteasoma cambia y algunas proteínas son sustituidas por otras, como es el caso de LMP2 y LMP7 (*large multifunctional proteasome* o *gran proteasoma multifuncional*), cuyos genes, curiosamente están localizados en la región HLA de clase II. Este proteasoma inducible por IFN- γ se denomina **inmunoproteasoma** y tiene la característica de producir péptidos ligeramente diferentes del proteasoma normal, ya que suelen presentar una longitud de 8 a 30 aminoácidos y presentan en su extremo carboxilo aminoácidos básicos o hidrofóbicos, características que los hacen perfectos para ser transportados al interior del RE y unirse a las moléculas HLA de clase I. El IFN- γ se sintetiza en presencia de infecciones, fundamentalmente intracelulares, y además de cambiar la composición y funcionamiento del proteasoma estimula la trans-

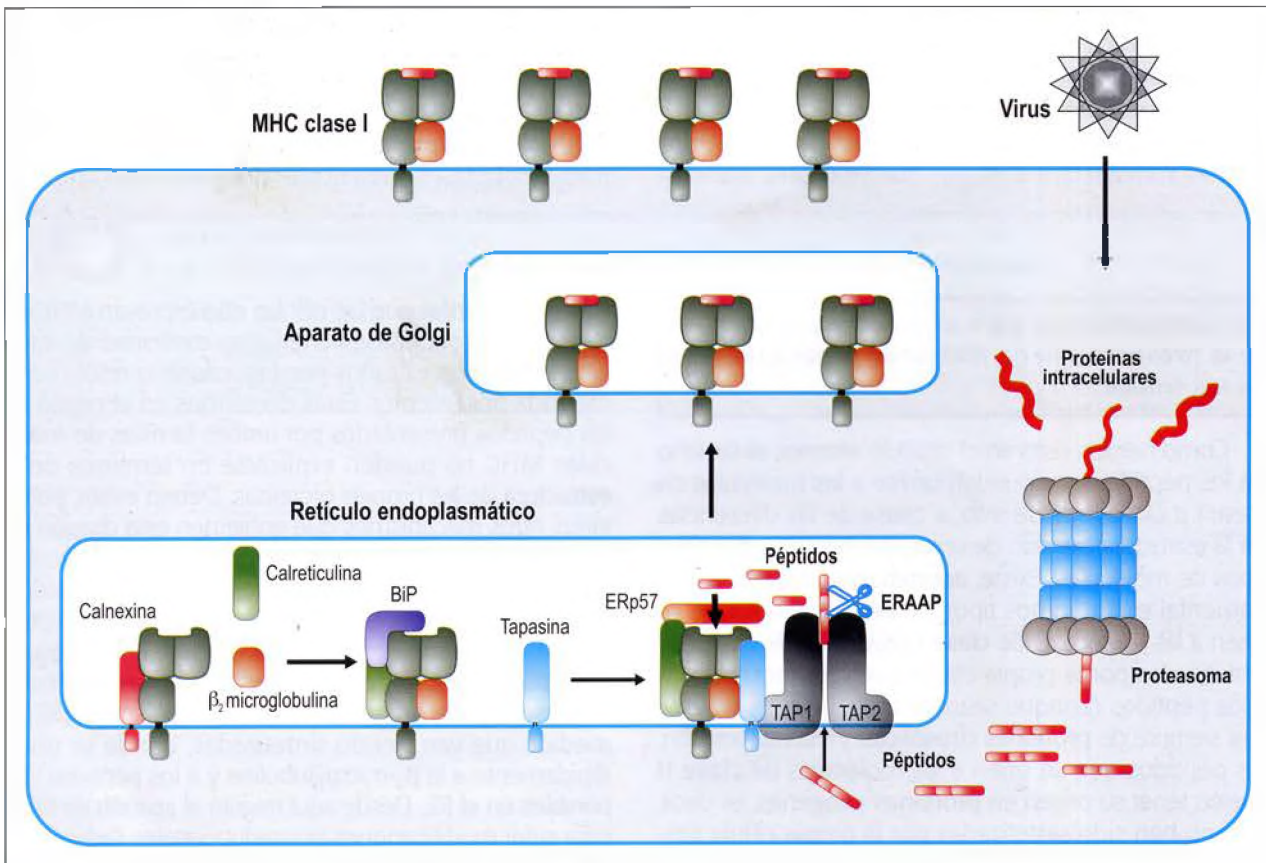


Figura 9-1. Ruta de presentación de péptidos por MHC de clase I. Presente en todas las células nucleadas del organismo, permite presentar péptidos de proteínas citosólicas unidos a las moléculas MHC de clase I en la superficie celular.

cripción de los genes que codifican las moléculas HLA de clase I.

Los péptidos generados por el proteasoma tienen que ser transportados al interior del RE para que puedan unirse a las moléculas HLA de clase I. Los péptidos son incapaces de atravesar las membranas biológicas de una forma pasiva, por lo cual no podrían introducirse en el RE sin la valiosa ayuda de las **proteínas TAP** (*transportadores asociados con el procesamiento de antígenos*). Los polipéptidos TAP, son miembros de la familia de proteínas transportadoras con dominios ABC (*ATP bin-ding cassette*), es decir, tienen sitios capaces de unir ATP. Las moléculas de esta familia son capaces de transportar activamente moléculas, incluidos pequeños péptidos, a través de las membranas. TAP1 y TAP2 se asocian para formar dímeros cuya función consiste en **transportar los péptidos generados en el citosol hacia el interior del RE**. Los péptidos preferidos para ser transportados por TAP son los que tienen de 8 a 30 aminoácidos en longitud y además presentan en su extremo carboxilo terminal aminoácidos básicos o hidrofóbicos: justamente los que son generados por el proteasoma. Los heterodímeros TAP se localizan, fundamentalmente, en el RE y en el aparato de Golgi y, además, aparecen íntimamente unidos a las moléculas de clase I recién sintetizadas. Esta localización parece idónea para que el proceso de unión de los péptidos a las moléculas de clase I sea lo más eficiente posible. La tapasina es una tercera molécula que actúa de «puente» uniendo el heterodímero TAP a las moléculas de clase I, para facilitar la carga de péptidos. Curiosamente los genes TAP1 y TAP2 se localizan dentro de la región HLA de clase II muy cerca de los genes LMP2 y LMP7 (Fig. 8-4) y además son estimulados por el IFN- γ , por lo que este complejo sistema constituye sin duda un bonito ejemplo de sincronización genética y funcional entre genes que codifican proteasas, transportadores de péptidos y las proteínas HLA. Una vez que los péptidos han sido transportados al interior del RE todavía sufren un «recorte» final en su tamaño. Los péptidos transportados por TAP tienen una longitud de 8 a 30 aminoácidos de largo, mientras que las moléculas HLA de clase I unen péptidos de 8 a 10 aminoácidos. La reducción en tamaño de los péptidos más largos la lleva a cabo una proteasa que reside dentro del RE: la ERAAP (*ER-Associated Amino Peptidase*, o aminopeptidasa asociada al RE) que degrada los péptidos empezando por el extremo amino-terminal.

El ensamblaje del complejo trimolecular: molécula HLA de clase I, β_2 -microglobulina y péptido es facilitado por un grupo de proteínas chaperonas entre las que se encuentran la calnexina, la calreticulina ERp57 y la tapasina. Las moléculas de clase I que no se pliegan adecuadamente, que no sean capaces de interactuar de forma correcta con β_2 -microglobulina o que no lleven su cargamento correspondiente de péptido son retenidas dentro del RE y, posteriormente, degradadas. Estos procesos de degradación, transporte, ensamblaje y carga

de péptidos en las moléculas de clase I se están produciendo de forma constante durante la vida de una célula. Hemos mencionado que las moléculas de clase I «vacías», es decir, sin péptidos, no salen del RE. Si pese a todo alguna de estas moléculas aparece en la superficie celular es rápidamente internalizada, de tal forma que prácticamente todas las moléculas de clase I en la superficie celular tienen un péptido unido. En condiciones normales estos péptidos provienen de proteínas codificadas por genes celulares, pero carecemos de linfocitos Tc autorreactivos para reconocerlos, por lo que no se activará una respuesta inmunitaria frente a ellos. Sin embargo, en el caso de que algunas moléculas de clase I contengan péptidos procedentes de proteínas extrañas, por ejemplo, de un virus que se está replicando dentro de la célula o de una proteína alterada por un proceso tumoral, los linfocitos Tc destruirán esta célula con el fin de evitar la propagación del virus o del tumor. La función de las moléculas HLA de clase I es pues mostrar o sacar hasta la membrana celular una selección suficientemente amplia de péptidos de todas las proteínas que están siendo sintetizadas por una célula para que los linfocitos T puedan detectar patógenos que se replican de forma intracelular.

Las moléculas de clase II pueden presentar péptidos de origen extracelular

A diferencia de sus homólogas de clase I, las moléculas de **clase II** son capaces de unir péptidos procedentes de **proteínas extracelulares** (Fig. 9-2), generalmente de patógenos fagocitados por macrófagos o células dendríticas o endocitados por linfocitos B. Las cadenas α y β se insertan durante su biosíntesis en el RE y se asocian rápidamente para producir moléculas de clase II. Algunos de estos heterodímeros son capaces de unirse a los péptidos presentes en el RE y salir hacia el exterior por la ruta exocítica (igual que las moléculas de clase I). Sin embargo, la gran mayoría de las moléculas de clase II se asocia en el RE con una tercera proteína conocida como cadena invariante, que recibe este nombre por no presentar polimorfismo. Esta unión se realiza antes de que las moléculas de clase II tengan tiempo de unir los péptidos presentes en el RE. Se forma, de este modo, un complejo constituido por tres dímeros/de clase II unidos a un trímero de cadenas invariantes. La cadena invariante acompañará a las moléculas de clase II en su periplo celular con una doble misión: bloquear el sitio de unión del péptido y retener el complejo dentro de la célula, desviándolo hacia la ruta endocítica. El bloqueo del sitio de unión del péptido impide que las moléculas de clase II puedan unir péptidos durante su estancia en el RE y el aparato de Golgi. De este último se desprenden vesículas que más tarde se fusionarán con otras procedentes de la ruta endocítica formando un compartimento denominado **endosoma**. Las moléculas de clase II son de esta forma desviadas

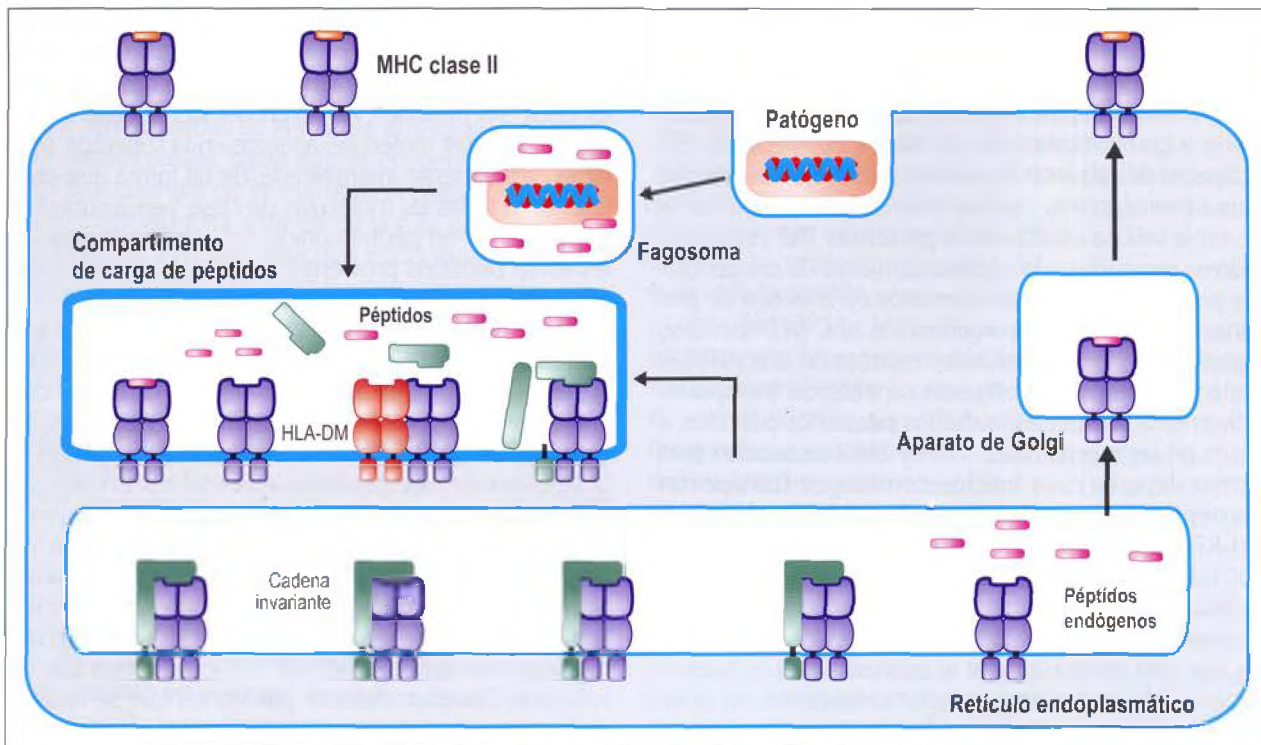


Figura 9-2. Ruta de presentación de péptidos por MHC de clase II. Presente en células presentadoras de antígenos profesionales, permite presentar péptidos de proteínas extracelulares unidos a las moléculas MHC de clase II en la superficie celular.

de la ruta de exocitosis por acción de la cadena invariante. En la ruta endocítica las moléculas de clase II aparecen en compartimentos celulares especiales denominados CPL (*compartiment peptide loading o compartimento de carga de péptido*) y que tienen características bioquímicas diferentes de los endosomas convencionales. Este compartimento vesicular contiene proteínas extracelulares, presenta un pH ácido y una alta actividad proteolítica. La cadena invariante comienza a ser degradada en este ambiente ácido con actividad proteolítica y continúa a medida que los complejos de clase II se desvían a los CPL desde la ruta de endocitosis. En los CPL la mayoría de la cadena invariante está ya degradada y solamente permanece unido a las moléculas de clase II un trozo de cadena invariante, un pequeño péptido denominado CLIP y que ocupa precisamente la hendidura de unión del péptido. Este péptido debe ser extraído de esa hendidura para que pueda ser reemplazado por los distintos péptidos endosomales que serán transportados por las moléculas HLA de clase II al exterior de la célula. Para facilitar este intercambio de CLIP por otros péptidos es de gran importancia la acción de molécula HLA-DM, un heterodímero formado por dos cadenas denominadas α y β . La estructura de este heterodímero recuerda mucho a la de las moléculas típicas HLA de clase II, incluso los polipéptidos que lo forman están codificados por dos genes denominados HLA-DMA y -DMB que también están localizados en el

complejo HLA (Fig. 8-4). A pesar de su parecido con moléculas HLA de clase II, HLA-DM no se expresa en la membrana plasmática ni presenta antígenos a los linfocitos T. Su función es facilitar la liberación de CLIP de las moléculas HLA de clase II cuando éstas se localizan en el endosoma actuando en esta función como un enzima que cataliza esta reacción. Los complejos de clase II forman entonces agregados y están listos para recibir péptidos.

Las proteínas antigénicas que son internalizadas son degradadas por proteasas sobre todo de la familia de las catepsinas residentes en el endosoma y que generarán, por lo tanto, los péptidos con las características apropiadas para que puedan ser unidos por las moléculas HLA de clase II. Se sabe, además, que algunos péptidos generados en el citoplasma pueden unirse a las moléculas de clase II en el CPL. El mecanismo por el cual estos péptidos llegan hasta los CPL es desconocido, aunque no son transportados por las proteínas TAP que participan en la presentación de antígenos de las moléculas de clase I (no hay TAP en el CPL). Y a la inversa: de manera excepcional (y sólo en macrófagos y células dendríticas) los endosomas dejan escapar péptidos al citoplasma, desde donde pueden llegar a la ruta MHC de clase I. A esta presentación por la ruta de clase I de péptidos adquiridos extracelularmente se le llama presentación cruzada. De esta manera, las APC profesionales pueden generar el muestrario más completo de pépti-

dos del patógeno susceptibles de activar linfocitos Th (clase II) o Tc (clase I).

Una vez cargadas de péptido, las moléculas de clase II, los agregados que éstas formaban se disocian y los nuevos complejos péptido-clase II son transportados a la superficie celular para ser presentados a los linfocitos T cooperadores.

Los péptidos presentados son seleccionados por cada molécula de histocompatibilidad entre todos los posibles

Como hemos explicado en el capítulo 8, tanto las moléculas de clase I como de clase II presentan una gran variabilidad. Esa **variabilidad** se concentra precisamente en las zonas de la proteína ocupadas por los aminoácidos encargados de interaccionar con los péptidos unidos a estas moléculas. Las diferencias en estos aminoácidos situados en los alrededores de la zona de unión del péptido hacen que las distintas variantes alélicas de las moléculas HLA muestren preferencias dife-

rentes por los péptidos que son capaces de unir. **Las moléculas de clase I** unen péptidos cortos, preferentemente de nueve aminoácidos de longitud (entre 8 y 11). Se ha estimado que cada molécula HLA puede unir de 2.000 a 20.000 péptidos con secuencias de aminoácidos diferentes. Por esta razón, se dice que estas moléculas son promiscuas, es decir, pueden unir un amplio rango de péptidos. Sin embargo, dentro de esta promiscuidad cada molécula de clase I muestra ciertas **restricciones**. Éstas afectan muy frecuentemente a los aminoácidos situados en las posiciones 2 y 9 del péptido. Los aminoácidos presentes en estas posiciones son los que interaccionan de forma más fuerte con la molécula de clase I. A estos residuos se les denomina por ello «residuos de anclaje». El resto de aminoácidos pueden acomodarse más fácilmente, y por ello cada molécula de clase I puede admitir distintos aminoácidos en estas posiciones. El péptido está, pues, «anclado» a la molécula de clase I a través de los aminoácidos 2 y 9, mientras que el resto del péptido «flota» dentro de la hendidura. La figura 9-3 muestra un esquema de cómo se produce esta unión.

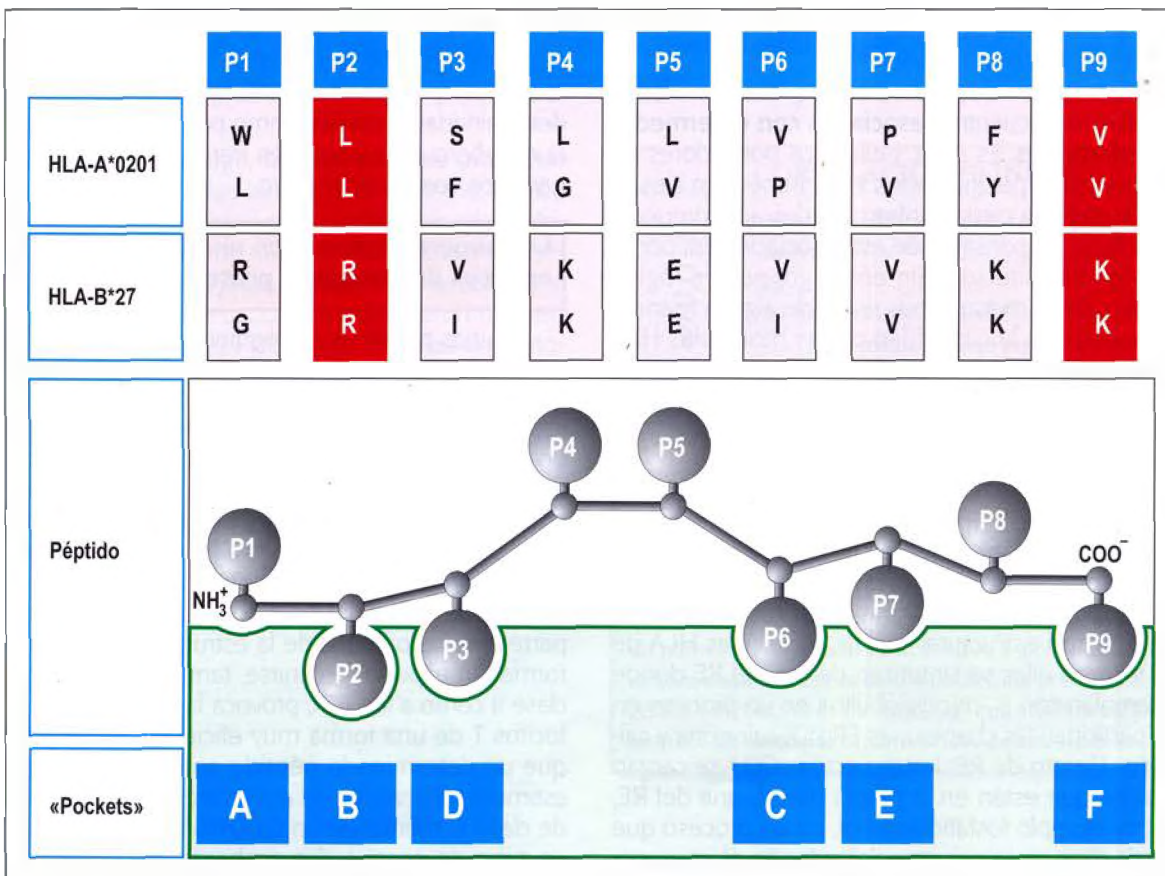


Figura 9-3. Representación esquemática de la unión de péptidos a moléculas MHC de clase I. La secuencia de péptidos de 9 aminoácidos (P1 a P9) de longitud que se unen a los alelos HLA-A*0201 y HLA-B*27 se representa en código de una sola letra. HLA-A*0201 une preferentemente péptidos con leucina (L) en posición 2 y valina (V) en posición 9, mientras que la HLA-B*27 une preferentemente péptidos con arginina (R) en la posición 2 y lisina (K) en la posición 9.

Las moléculas de clase II muestran menos restricción respecto al tipo de péptidos que seleccionan. En primer lugar el tamaño es mucho más heterogéneo, típicamente se unen a péptidos de 12 a 34 aminoácidos de longitud. Los residuos centrales del péptido ocupan la «hendidura», mientras que los demás cuelgan o sobresalen por los extremos de la molécula de clase II. Los aminoácidos que muestran mayor variabilidad, cuando se comparan los diferentes alelos de clase II, son, al igual que en clase I, aquellos situados en los alrededores de la «hendidura» del péptido. De esta forma, los diferentes alelos de clase II también muestran preferencias a la hora de elegir sus péptidos, existiendo determinadas posiciones en el péptido que pueden actuar como anclaje dependiendo de los distintos alelos de clase II.

El hecho de que las diferentes formas alélicas, tanto de las moléculas de clase I como de clase II, sean capaces de unir y, por lo tanto, presentar, un repertorio diferente de péptidos, puede influir en que la capacidad de respuesta del sistema inmunitario frente a un mismo antígeno varíe de unos individuos a otros. Es decir, existirán individuos que posean mejores defensas que otros frente a un determinado patógeno, si las moléculas HLA que han heredado son capaces de unir y presentar con gran eficacia determinados péptidos procedentes de las proteínas del organismo invasor.

También es conocido el hecho de que determinados **alelos HLA se encuentran asociados con enfermedades autoinmunes**. Es decir, individuos poseedores de determinadas especificidades HLA tienen un riesgo mayor de padecer ciertas enfermedades autoinmunes. El mecanismo responsable de esta asociación es, por el momento, desconocido. Sin embargo, parece lógico pensar que estos mecanismos estén de alguna manera relacionados con la capacidad de las moléculas HLA de presentar determinados péptidos susceptibles de desencadenar una respuesta autoinmune.

Presentación de antígenos lipídicos por moléculas CD1

Como ya se ha explicado en el capítulo 8, determinados lípidos presentados por moléculas CD1 pueden ser reconocidos por los linfocitos T. Las moléculas CD1 tienen similitud estructural con las moléculas HLA de clase I y como ellas se sintetizan dentro del RE donde se ensamblan con β_2 -microglobulina en un proceso en el que participan las chaperonas ERp57, calnexina y calreticulina. Dentro de RE, las moléculas CD1 se cargan con lípidos que están en la propia membrana del RE, como por ejemplo fosfatidilinositol, en un proceso que participan otras proteínas especializadas en el intercambio de lípidos como por ejemplo MTP (*microsomal triglyceride transfer protein*). Una vez ensambladas y cargadas con el lípido las moléculas CD1 salen al aparato de Golgi y desde allí se dirigen a la superficie celular. A diferencia de lo que ocurre con las moléculas HLA de clase I las

moléculas CD1 están muy poco tiempo en la superficie celular ya que son rápidamente internalizadas en vesículas recubiertas de clatrina y se dirigen a compartimentos endocíticos (Fig. 9-4). En estos compartimentos las moléculas CD1 pueden intercambiar el lípido que traen unido por lípidos procedentes de partículas (por ejemplo, bacterias) que han sido fagocitadas o internalizadas por la célula. En estos compartimentos existen diversas proteínas, como por ejemplo las saposinas, que degradan los lípidos procedentes de la endocitosis y que ayudan a intercambiarlos con el lípido endógeno que lleva la molécula CD1. Una vez completado este proceso, la molécula CD1 vuelve a salir hacia la superficie celular exponiendo ahora lípidos que pueden provenir del medio extracelular, como por ejemplo de bacterias fagocitadas para que puedan ser reconocidos por los linfocitos T. Una vez en la superficie celular, si no son reconocidas por ningún linfocito T las moléculas CD1 vuelven a ser internalizadas repitiendo el ciclo de intercambio de lípidos en las vesículas endocíticas. De esta forma las moléculas CD1 muestrean de forma continua los lípidos presentes en las vesículas endocíticas de las células.

Los linfocitos T que reconocen lípidos presentados por CD1 no se conocen tanto como las que reconocen péptidos. Se sabe que existen linfocitos T capaces de reconocer y responder frente a antígenos lipídicos de determinadas bacterias, como por ejemplo *Mycobacterium tuberculosis* y también frente a lípidos de algunos parásitos como *Leishmania*.

Los superantígenos son una categoría especial de antígenos proteicos

Algunas proteínas no requieren degradación ni procesamiento para poder estimular a los linfocitos T. Éste es el caso de algunas glicoproteínas muy especiales que reciben el nombre de **superantígenos**. A diferencia de un péptido normal, los superantígenos se unen o interaccionan con las zonas laterales de las cadenas del TCR, especialmente en la porción V de la molécula. Asimismo, estos superantígenos se unen a las moléculas de clase II, aunque de un modo nada convencional: no ocupan la cavidad de unión del péptido, sino que se unen en la parte externa o lateral de la estructura de clase II. Esta forma tan especial de unirse, tanto a las moléculas de clase II como a los TCR, provoca la activación de los linfocitos T de una forma muy eficiente. Se ha estimado que un determinado péptido antigénico es capaz de estimular, una vez unido a su correspondiente molécula de clase II, menos de un 0,001% de los linfocitos T en un tubo de ensayo. Sin embargo, un superantígeno puede llegar a activar hasta un 20% de los linfocitos T. A la vista de estos datos, se comprende fácilmente por qué los inmunólogos denominan a estas proteínas con el nombre de superantígenos. Algunos de estos superantígenos son sintetizados por patógenos como bac-

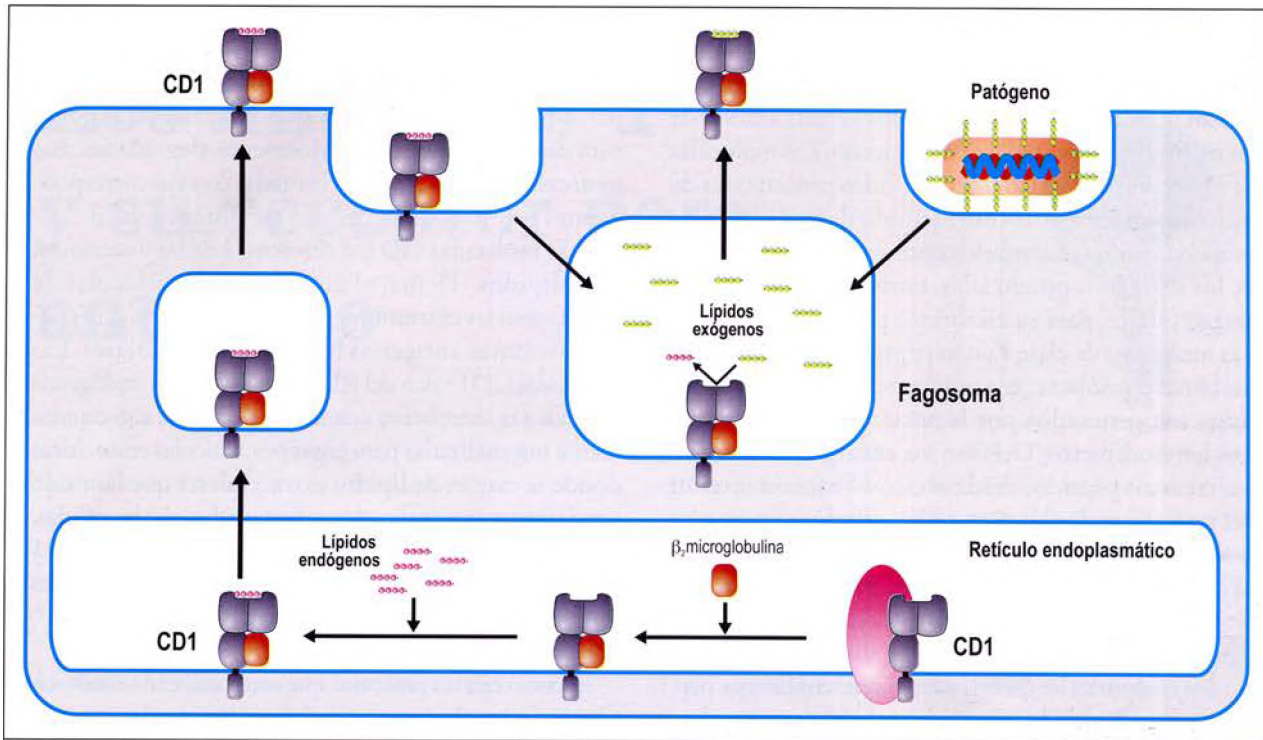


Figura 9-4. Ruta de presentación de lípidos por moléculas CD1, presente en células presentadoras de antígeno profesionales. Permite presentar lípidos unidos a moléculas CD1 en la superficie celular.

terias o virus, sin embargo, la respuesta que producen no es de ninguna utilidad sino que al contrario, puede producir patología. Este es el caso de determinadas enterotoxinas responsables de algunos tipos de intoxicaciones alimentarias agudas o del síndrome del *shock* tóxico por *Staphylococcus aureus*. La activación de un número tan elevado de linfocitos T por parte de estas enterotoxinas superantigénicas, provoca la liberación de grandes cantidades de citocinas, lo que, en última instancia, produce la aparición de diversos síntomas, como fiebre, náuseas y diarrea. Asimismo, existen cada vez más evidencias que indican la intervención de algunos superantígenos en el desarrollo de diversas enfermedades relacionadas con el sistema inmunológico.

CORRELACIÓN CLÍNICA



Síndrome de *shock* tóxico por *Staphylococcus aureus*

El síndrome de *shock* tóxico es una enfermedad poco frecuente pero potencialmente muy grave. Los síntomas incluyen fiebre alta, hipotensión, vómitos, diarrea, dolor de cabeza e insuficiencia de ciertos órganos, generalmente riñón e hígado. La enfermedad se produce por infecciones bacterianas, como *Staphylococcus aureus*. Esta bacteria produce la toxina-1 o TSST-1 (toxina-1 del *shock* tóxico estafilocócico). Se ha demostrado que la TSST-1 actúa como un superantígeno activando específicamente un subgrupo muy grande de linfocitos T (aquellos que llevan en su TCR la subfamilia Vβ2). La activación de un número tan elevado de linfocitos T produce lo que se conoce como tormenta de citocinas (una producción exagerada e incontrolada de citocinas) que produce en último término los síntomas característicos de este síndrome.

RESUMEN

Los linfocitos T reconocen antígenos que les presentan otras células en su membrana celular a través de las moléculas presentadoras de antígeno. Las moléculas de histocompatibilidad unen péptidos procedentes de proteínas que previamente han sido degradadas, para proporcionar un muestrario continuamente actualizado de los antígenos potenciales, tanto citosólicos como extracelulares, para su escrutinio por los linfocitos T. Las moléculas de clase I unen péptidos procedentes de proteínas citosólicas (generalmente virales). Estos péptidos son generados por la acción del proteasoma. Los heterodímeros TAP son los encargados de transportar estos péptidos desde el citosol hacia el interior del retículo endoplásmico (RE), donde se unen a las moléculas de clase I recién sintetizadas. Los complejos MHC-péptido abandonan el RE, pasan al aparato de Golgi y desde allí se dirigen hacia la membrana celular siguiendo la ruta de exocitosis.

Las moléculas de clase II unen preferentemente péptidos procedentes de proteínas extracelulares que han sido internalizadas por la célula presentadora de antígenos mediante endocitosis o fagocitosis. Los heterodímeros de clase II se unen, una vez sintetizados en el RE, a una tercera proteína: la cadena invariante. La unión de la cadena invariante impide que las moléculas de clase II puedan unir los péptidos presentes en el RE. Las moléculas de clase II son desviadas desde el aparato de Golgi hacia la ruta endocítica, donde irán a parar a compartimentos especiales. En estos compartimentos la cadena invariante es degradada quedando entonces libres las moléculas de clase II para interactuar con los péptidos

presentes en estas vesículas y que proceden, en su mayor parte, de proteínas que han sido internalizadas por la ruta de endocitosis y, posteriormente, degradadas. Las moléculas de clase II, ahora cargadas con sus correspondientes péptidos, salen hacia la membrana celular.

Las moléculas CDI, a diferencia de las anteriores, unen lípidos. Tienen el aspecto de las moléculas de clase I, pero las costumbres de las de clase II, ya que pueden presentar antígenos lipídicos extracelulares. Las moléculas CDI salen del RE cargando lípidos endógenos y llegan a la membrana celular desde donde son rápidamente internalizadas para pasar por vesículas endocíticas donde se cargan de lípidos extracelulares que han sido previamente internalizados y degradados por las células. Una vez intercambiados los lípidos, las moléculas CDI salen a la superficie celular para volver a ser internalizadas repitiendo este ciclo una y otra vez hasta que son reconocidas por un linfocito T.

Existen ciertas proteínas que son capaces de estimular a los linfocitos T sin necesidad de ser procesadas por ninguno de los mecanismos anteriores. A estas proteínas se les conoce con el nombre de superantígenos. Se unen a las moléculas de clase II de una forma muy especial. No ocupan el sitio de unión del péptido, sino que se unen a los laterales de la molécula. También interactúan lateralmente con la región variable del TCR. Los superantígenos son producidos por determinados virus y bacterias y tienen la cualidad de activar un número enorme de linfocitos T. Esta activación no produce una respuesta inmunitaria útil sino que induce una liberación excesiva de citocinas que pueden provocar diversas patologías.



Visita la página web para este capítulo

Evalúa tus conocimientos:

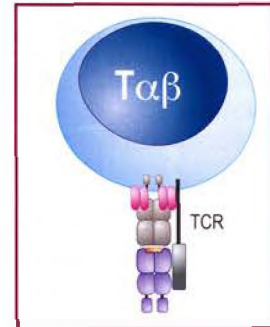
AUTOEVALUACIÓN (contesta a preguntas en línea y comprueba tu nota)

Amplía tus conocimientos:

ANIMACIONES (la inmunidad en movimiento)

ENLACES (vídeos, páginas con información complementaria, etcétera)

Los linfocitos T y su receptor para antígeno



INTRODUCCIÓN

Los linfocitos T reciben este nombre por haber sido producidos en el timo. Constituyen un heterogéneo conjunto de células que comparten una manera característica de reconocer antígenos y un receptor para antígeno también característico. Por lo demás,

como ahora veremos, existe una gran disparidad fenotípica y funcional entre unos subtipos de linfocitos T y otros. El papel de los linfocitos T es esencial para el control y la regulación de la respuesta inmunitaria específica.

FENOTIPO

Morfológicamente los diversos tipos de linfocitos son indistinguibles. Pero tanto por sus moléculas de membrana (fenotipo) como por sus funciones, los linfocitos son muy distintos. El tipo mayoritario de linfocito en la sangre de los mamíferos es el linfocito T.

Todos los linfocitos T expresan en su membrana un agregado de proteínas denominado receptor para antígeno del linfocito T

La molécula de membrana característica de los linfocitos T maduros es su receptor para antígeno, que se denomina receptor para antígeno de linfocito T o TCR. El TCR consta de varias cadenas (Fig. 10-1), pero cada linfocito T sólo expresa una de ellas: TCR $\alpha\beta$ o TCR $\gamma\delta$. Hay, por lo tanto, dos tipos de linfocitos T si atendemos al TCR: los linfocitos T $\alpha\beta$ y los linfocitos T $\gamma\delta$. Los primeros son mayoritarios en sangre periférica y son los mejor estudiados. Los linfocitos T $\gamma\delta$ son minoritarios en sangre periférica de humanos y se encuentran localizados mayoritariamente en tejidos epiteliales, sobre todo en el epitelio intestinal. Los linfocitos T $\gamma\delta$ participan en una respuesta inmunitaria casi innata eliminando células infectadas y destruyendo una amplia variedad de células

tumorales. Además, secretan citocinas mayoritariamente del tipo Th1 (véase capítulo 12).

Los linfocitos T $\alpha\beta$ y $\gamma\delta$ comparten un grupo de proteínas que se denomina CD3 y que forma parte del complejo TCR/CD3. El marcador CD3, por lo tanto, es muy útil para identificar a todos los linfocitos T.

En el complejo TCR/CD3 hay división de funciones

Sólo las cadenas variables del complejo TCR/CD3 se dedican al reconocimiento de péptidos antigénicos (TCR α , TCR β , TCR γ y TCR δ) y son diferentes en cada clon de linfocito T (por eso cada linfocito T puede reconocer un péptido diferente). Las cadenas restantes son **invariables** (iguales en todos los linfocitos T), y su función es la transducción de señales (Fig. 10-1). Estas cadenas tienen grandes dominios intracitoplasmáticos con secuencias conservadas denominadas ITAMs (*immunoreceptor tyrosine-based activation motifs* o secuencias de activación con tirosinas).

Tres de las cadenas invariables del complejo TCR/CD3 son parecidas entre sí y se denominan colectivamente CD3 (CD3 γ , CD3 δ y CD3 ϵ , que no deben confundirse con las cadenas variables TCR γ o TCR δ). La cuarta cadena invariable la constituye la cadena ζ (**zeta**), que se asocia al complejo TCR/CD3 en forma de díme-

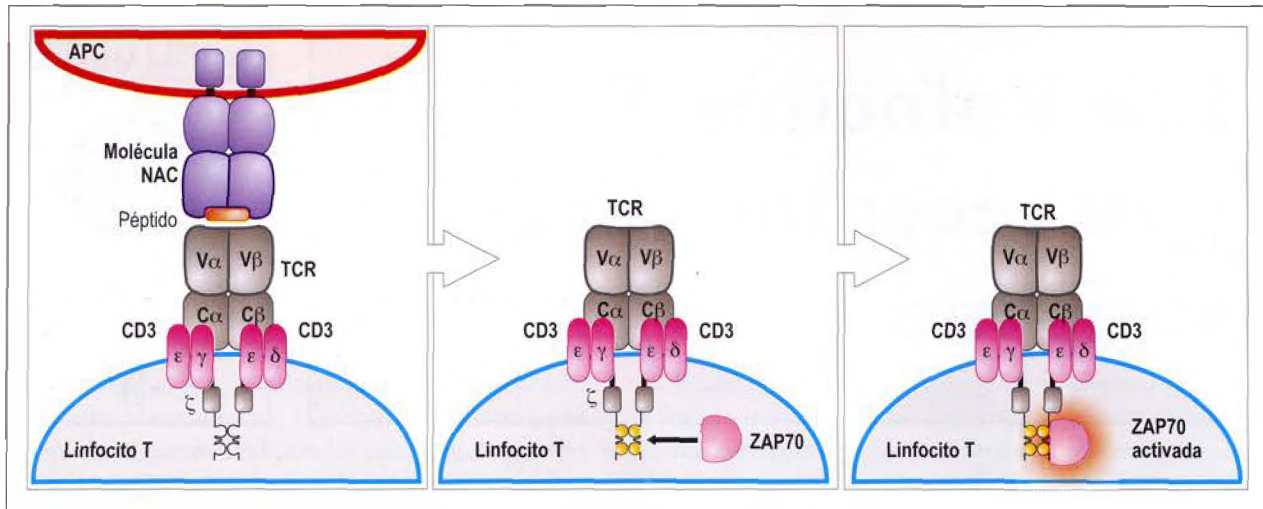


Figura 10-1. Estructura y función del complejo TCR/CD3. Los dominios variables de las cadenas α y β reconocen el péptido presentado por las moléculas de histocompatibilidad. Las cadenas invariables (CD3 y ζ) transmiten la información al interior celular a través de sus motivos con tirosinas (ITAMs), que una vez fosforilados reclutan cinasas como Zap 70 a la membrana. APC = antigen presenting cell o célula presentadora de antígeno. En los tres recuadros se indica los nombre de cada una de las cadenas γ , δ , ϵ , y ζ del CD3 así como las cadenas variables ($V\alpha$ y $V\beta$) y las cadenas constantes ($C\alpha$ y $C\beta$) del TCR.

ros $\zeta\zeta$ unidos covalentemente. Esta cadena es completamente distinta en su secuencia de las cadenas CD3. Es parecida, en cambio, a una cadena que forma parte del receptor para el fragmento Fc de la IgE (Fc ϵ RI) y transmite señales. Otra diferencia entre las cadenas de la familia ζ y las de la familia CD3 es que ζ , pero no CD3, se asocia a otras proteínas además de al TCR: forma parte, por ejemplo, del receptor para el fragmento Fc de la IgG en linfocitos NK (Fc γ RIII), para el que también transmite señales.

En resumen, los linfocitos T pueden presentar complejos TCR/CD3 con cadenas variables $\alpha\beta$ (el más común) o cadenas variables $\gamma\delta$ (el menos frecuente en la mayoría de animales). En el complejo TCR/CD3 de los linfocitos T, las cadenas variables son las responsables del reconocimiento de péptidos unidos a moléculas del MHC, mientras que las cadenas invariables γ , δ , ϵ y ζ son necesarias para la señalización intracelular.

Otras proteínas de membrana definen subtipos de linfocitos T

El complejo TCR/CD3 es característico de los linfocitos T, pero no es la única molécula de membrana que tienen estas células para ejercer su función (Fig. 10-2).

Los linfocitos T $\alpha\beta$ pueden subdividirse en dos grandes subtipos, mutuamente excluyentes, atendiendo a la expresión de las moléculas CD4 y CD8: los linfocitos T $\alpha\beta$ CD4+ y los CD8+. El papel biológico de cada uno de ellos es completamente distinto, como lo es su manera de reconocer péptidos antigénicos (ver apartado de FUNCIÓN). La mayoría de los linfocitos T $\gamma\delta$ carecen de CD4 y de CD8.

Otra proteína de membrana que subdivide a los linfocitos T es CD45, que regula la señalización intracelular del complejo TCR/CD3. Esta proteína adquiere varias formas de distinto tamaño por el corte y empalme de los exones de su gen. La isoforma CD45RA se expresa en linfocitos T vírgenes y en linfocitos T que se han diferenciado a linfocitos T efectores, mientras que la isoforma CD45RO se expresa mayoritariamente en linfocitos T que ya han sido activados. Los linfocitos de memoria estarían entre estos últimos y expresan altos niveles de moléculas de adhesión para facilitar la migración a diferentes tejidos para iniciar una respuesta rápida.

Otras proteínas denominadas colectivamente **moléculas de activación** se expresan en un bajo porcentaje de linfocitos T en condiciones normales (< 10%). Estas moléculas, a diferencia de CD45RO, se inducen tras la activación de los linfocitos T durante cortos períodos de tiempo (días), para después desaparecer. Cabe destacar entre ellas el receptor de la interleucina 2 (IL-2R α o CD25), el de la transferrina (CD71), moléculas de histocompatibilidad, CD95L (ligando de Fas) y otras proteínas inmunorreguladoras de función desconocida (p. ej., CD38, CD69). Algunas de estas moléculas participan en la expansión y activación de los clones seleccionados por el antígeno.

Recientemente se ha demostrado que el análisis de la expresión del receptor CCR7, un receptor de quimiocinas que controla la «circulación» a órganos linfáticos secundarios permite distinguir las subpoblaciones de linfocitos T vírgenes (CCR7+) de aquellos linfocitos T efectores y memoria/efectores que han sido activados (CCR7-).

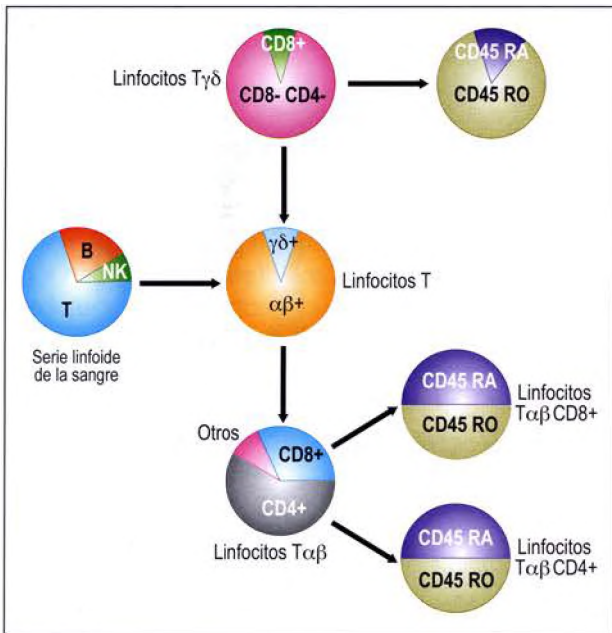


Figura 10-2. Proporciones relativas de linfocitos T y de sus tipos y subtipos en sangre humana.

FUNCIÓN

Los linfocitos T son células centrales en la función y regulación del sistema inmunitario. Además de tener funciones directas, como la citotoxicidad o citólisis, regulan el funcionamiento de su propio linaje y de otros linajes (linfocitos B, monocitos, etc.) mediante contactos celulares y/o mediadores solubles denominados citocinas.

Los linfocitos Tαβ reconocen péptidos presentados por moléculas de histocompatibilidad

A diferencia de los linfocitos B, que son capaces de reconocer antígenos intactos y solubles con su receptor específico (una inmunoglobulina de membrana), los linfocitos Tαβ se han especializado en el reconocimiento de péptidos presentados por moléculas de histocompatibilidad de otras células (Fig. 10-3). Este hecho representa una diferencia crucial entre linfocitos T y B, y tiene implicaciones inmediatas: los linfocitos T de cada individuo tienen que aprender a interactuar con las moléculas de histocompatibilidad de ese individuo en particular, porque es en ellas donde tendrá que reconocer los antígenos exógenos.

El complejo TCR/CD3 no trabaja solo

Cuando un linfocito T se aproxima a una célula para inspeccionar el contenido de sus moléculas de histocompatibilidad con su complejo TCR/CD3, se aprecian dos fases consecutivas. Una primera fase es de adhesión

inespecífica, en la que participan un conjunto de moléculas invariables que se denominan genéricamente moléculas accesorias. Estas moléculas unen a los dos tipos celulares para que tenga lugar la segunda fase de reconocimiento específico por el complejo TCR/CD3 (Fig. 10-4). Pero el adjetivo «accesorias» no hace justicia al papel biológico de estas moléculas: su participación es crucial para el proceso de activación del linfocito T, como luego veremos.

Las moléculas accesorias también transmiten señales de activación o inhibición

Durante la interacción entre un linfocito T y la célula presentadora o diana, las moléculas accesorias, que antes se encontraban libres en la membrana del linfocito T, interactúan con sus ligandos en la zona de contacto entre las células, formando la denominada sinapsis inmunológica (Fig. 10-4). Esta agregación local, junto a la propia interacción con sus ligandos, origina una red de señales de activación intracelular. Estas **señales accesorias** son distintas de las que genera el complejo TCR/CD3, pero no son menos importantes, ya que en algunos casos modifican profundamente el comportamiento del linfocito T que las recibe. Aunque ni las señales ni sus consecuencias biológicas se conocen con precisión, es posible que el linfocito T las utilice para identificar o seleccionar a su interlocutor celular, mientras

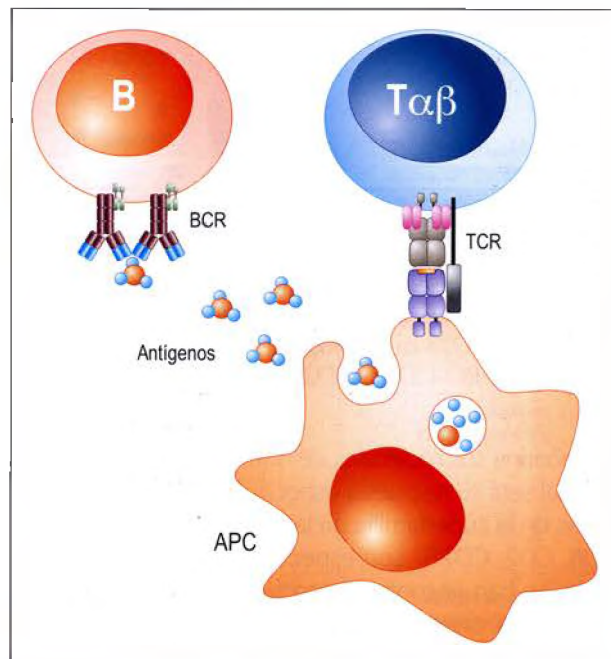


Figura 10-3. Los linfocitos Tαβ reconocen el conjunto péptido/MHC utilizando para ello su TCR específico. Los linfocitos B, en cambio, pueden reconocer antígenos nativos en fase soluble (sin que intervengan otras células o moléculas) mediante su receptor específico (una inmunoglobulina de membrana).

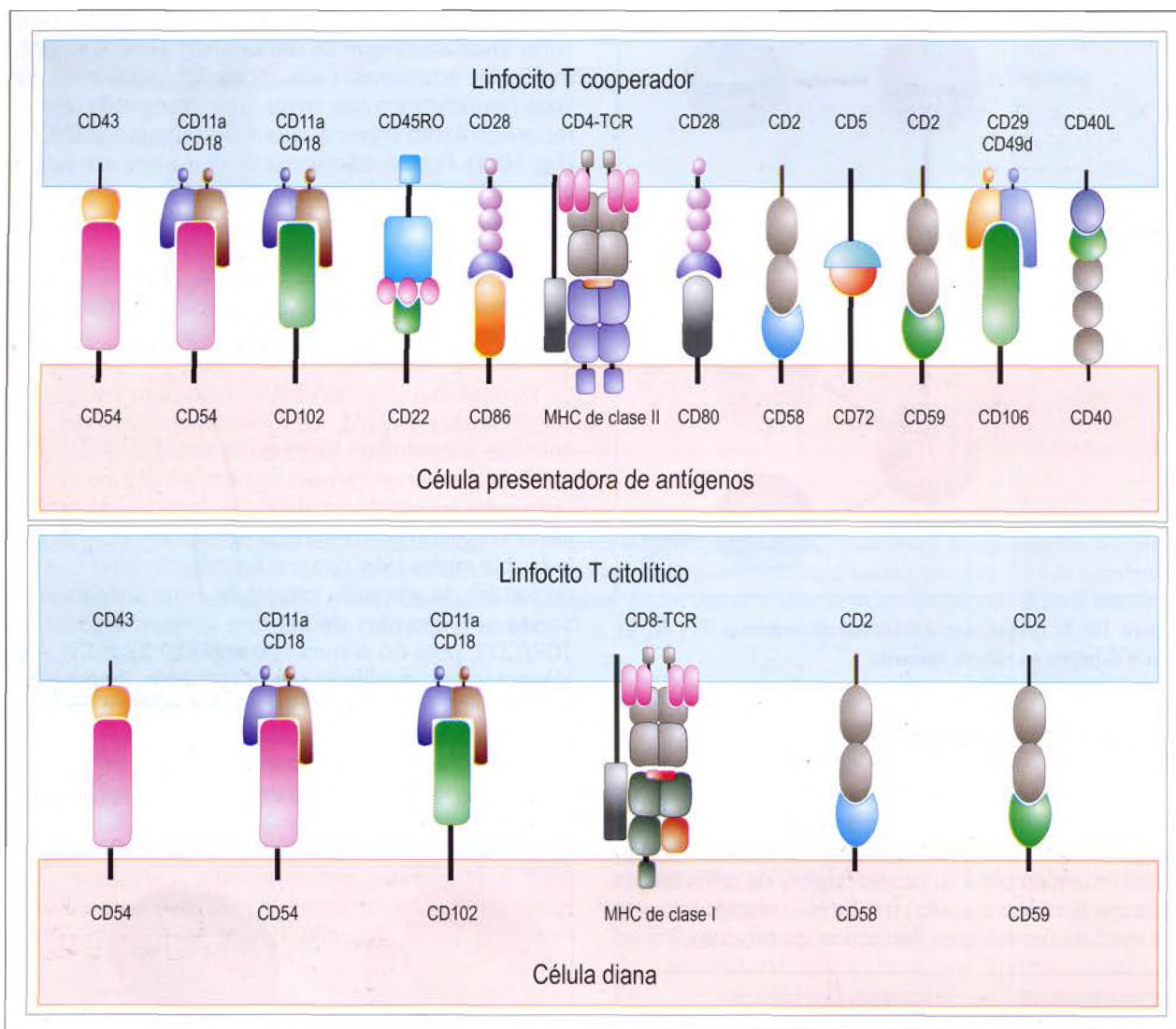


Figura 10-4. La sinapsis inmunológica. Moléculas accesorias del complejo TCR/CD3 $\alpha\beta$ en los dos tipos principales de linfocitos T $\alpha\beta$ en estado de reposo. Sólo se representan las moléculas para las que se conocen los ligandos. En el caso de los linfocitos T citolíticos (Tc), debido a que se relacionan con muchos más tipos celulares que los linfocitos T cooperadores (Th), sólo se representan las moléculas accesorias cuyos ligandos tienen una amplia distribución tisular. En el cuadro inferior hay que añadir las moléculas CD45RO y CD28 en el linfocito T citolítico y los receptores CD22, CD80 y CD86 en la célula diana. Las interacciones han de ser: CD45RO-CD22, CD28-CD80 y CD28-CD86.

inspecciona sus moléculas de histocompatibilidad y decide cuál será su respuesta específica. Las moléculas accesorias de la superfamilia de las inmunoglobulinas (CD4, CD8, CD2, CD28) son especialmente «señalizadoras». Todas se han encontrado asociadas, directa o indirectamente, con cinasas intracitoplasmáticas (proteínas capaces de fosforilar a otras moléculas de la célula —proteínas o lípidos— con el fin de modificar sus funciones enzimáticas). Merece la pena destacar la asociación de CD4 y CD8 con la tirosina-cinasa de proteínas (*protein-tyrosine kinase* o PTK) denominada Lck (o p56lck, que refleja su peso molecular). Las moléculas accesorias de la

superfamilia de las integrinas CD11aCD18 (LFA-1) y CD49dCD29 (VLA-1) son más «adhesivas» que señalizadoras (véase capítulo 16), aunque también activan PTK citoplasmáticas. Las de la superfamilia de las mucinas (CD43, CD45) constituyen un grupo heterogéneo. CD43 es más adhesiva y parece que transmite señales inhibitorias, mientras que CD45 es más señalizadora. De hecho, la enorme porción intracitoplasmática de CD45 tiene actividad tirosina-fosfatasa (es capaz de eliminar los fosfatos unidos a otras moléculas de la célula con el fin de modificar sus funciones enzimáticas). Por último, CD5, de la superfamilia de los receptores carro-

ñeros o *scavenger*, se cree que es más adhesiva, aunque —como las integrinas— activa ciertas cinasas.

Hay dos grandes grupos de linfocitos Tαβ: los cooperadores y los citolíticos

Atendiendo a la función de los linfocitos T, se distinguen dos subtipos principales: los **cooperadores** (Th, por *helper*) y los **citotóxicos** (Tc). Se denomina cooperadores a los linfocitos T que interactúan con los linfocitos B o con otros linfocitos T y les ayudan a dividirse, a diferenciarse hacia linfocitos T efectores y, en el caso de los linfocitos B, a sintetizar anticuerpos. Los linfocitos T cooperadores también potencian la activación de macrófagos ayudando a destruir patógenos.

Esta cooperación consiste, como se verá más adelante, en la generación de señales por parte del linfocito T sobre la célula con la que coopera (linfocito B, fagocito). Para emitir las señales, el linfocito T utiliza bien

moléculas de su membrana plasmática que interactúan con otras moléculas de la célula con la que coopera (moléculas accesorias), o bien moléculas solubles que son sintetizadas por el linfocito T y que interactúan con receptores de la célula con la que coopera y con otras células más lejanas. Estas moléculas, verdaderas hormonas inmunológicas, se denominan genéricamente **citocinas** (Fig. 10-5). Por otro lado, los linfocitos T citotóxicos interactúan con las células diana (generalmente células infectadas por virus, o células tumorales) y liberan unas proteínas denominadas **perforinas** que las lisan en pocos minutos. El poro formado por las perforinas permite además el acceso a la célula diana de unas proteasas denominadas granzimas que inducen la muerte celular programada o apoptosis en la célula diana. Además, estas granzimas pueden entrar en la célula diana a través de receptores de membrana. En algunos casos, la lisis de las células diana se produce, sin intervención de perforinas, tras la interacción de cierta molécula de

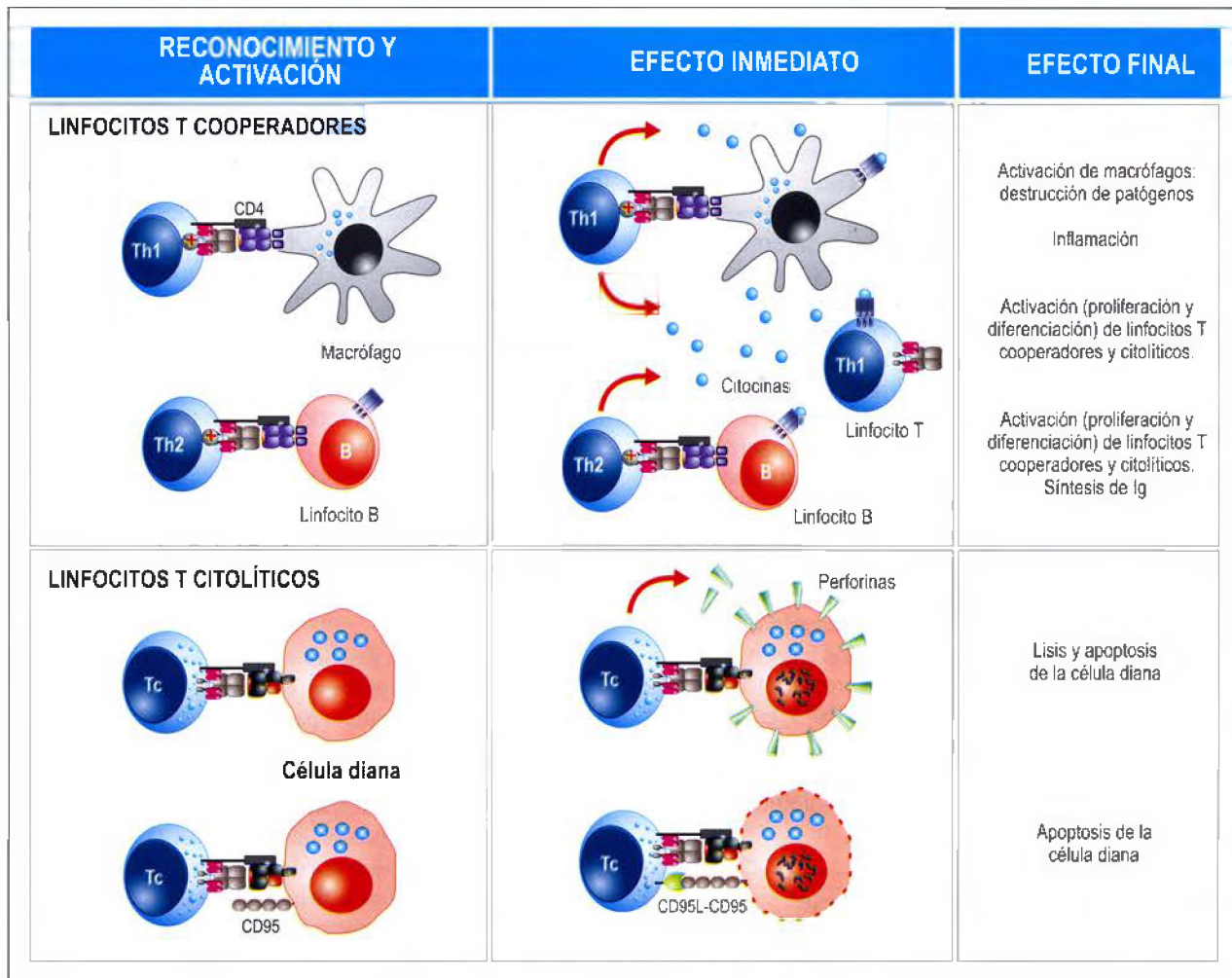


Figura 10-5. Subtipos de linfocitos y sus funciones biológicas. Los signos positivos intracelulares representan activación.

la membrana del linfocito T (CD95L) con una molécula de la célula diana (CD95), las señales de CD95 inducen apoptosis de la célula diana. La regulación de la apoptosis es necesaria para el desarrollo normal del sistema inmunitario y el mantenimiento de la homeostasis.

Los linfocitos T $\alpha\beta$ que tienen funciones distintas expresan en su membrana moléculas distintas

En efecto, la mayor parte de los linfocitos T cooperadores expresan en su membrana la molécula CD4, mientras que la mayor parte de los citolíticos expresan CD8. Como se verá en detalle más adelante (capítulo 12), estos dos subtipos celulares (CD4+ y CD8+) difieren profundamente en su manera de reconocer péptidos: los linfocitos T $\alpha\beta$ CD4+ sólo reconocen péptidos presentados por moléculas de histocompatibilidad de clase II, y los linfocitos T $\alpha\beta$ CD8+ sólo lo hacen en moléculas de clase I (Fig. 10-5).

También, como se explicó anteriormente (ver apartado de FENOTIPO), los linfocitos vírgenes expresan CD45RA, mientras que los linfocitos que han sido activados expresan CD45RO.

Los linfocitos T cooperadores (Th) se clasifican en dos subtipos principales atendiendo a las citocinas que producen (Th1, Th2)

Entre los linfocitos T cooperadores, se aprecian dos subtipos que difieren en algunas de las citocinas que pueden sintetizar. Uno de los subtipos se distingue por secretar interleucina-2 (IL-2), TNF- β e interferón γ (IFN- γ), y a este subtipo se le denomina Th1. El otro se denomina Th2, y su especialidad es sintetizar IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 e IL-13. Se cree que los linfocitos Th1 son los principales responsables de la cooperación con los macrófagos y otros linfocitos T, mientras que los Th2 participan en la activación de los linfocitos B (Fig. 10-5).

Recientemente, se ha descrito la existencia de una subpoblación de linfocitos T cooperadores, denominados Th17 por su capacidad de producir la citoquina proinflamatoria IL-17. También se ha identificado una población de linfocitos T CD4+ denominados linfocitos T reguladores que se caracterizan por expresar altos niveles de CD25 y el factor de transcripción FoxP3. Estas células tienen la capacidad de suprimir la activación del sistema inmunitario estando implicadas en el mantenimiento de la homeostasis y la tolerancia inmunológica (véanse capítulos 12 y 20).

Los linfocitos T necesitan activarse para desarrollar sus funciones efectoras

La tarea principal de los linfocitos T es reconocer péptidos y elaborar respuestas efectoras (sintetizar citocinas o sintetizar perforinas, por ejemplo). Para poder hacer

este trabajo, es necesario que el reconocimiento que se produce en las moléculas de la superficie de la célula se transmita al interior de la célula para que el linfocito T pueda desarrollar una respuesta concreta. A este proceso, por el cual el reconocimiento da lugar a la respuesta celular, se le denomina **activación** (Fig. 10-5). La activación del linfocito T es un proceso complejo en el que están implicadas múltiples moléculas de la membrana y del citoplasma celular (véase capítulo 12).

El fin de la activación de los linfocitos T es la inducción de ciertos grupos de genes

La señal, en forma de reacciones bioquímicas, originada por el complejo TCR/CD3 y las moléculas accesorias en la membrana del linfocito T tiene como objetivo informar al núcleo celular de que se ha reconocido un antígeno. Como respuesta, el núcleo comienza a transcribir ARN mensajero de un conjunto de genes que permitirán al linfocito T desarrollar sus funciones efectoras. Algunos genes son comunes a todos los linfocitos T (genes que intervienen en la mitosis). Otros son específicos de ciertos tipos de linfocitos T (los linfocitos T CD8+ se especializan en sintetizar perforinas; los CD4+, en sintetizar citocinas).

Para lograr este propósito existen proteínas reguladoras (o factores de transcripción) que se unen a ciertas regiones de los genes implicados, haciéndolos más atractivos para la ARN polimerasa. Pero, para que los factores reguladores puedan unirse al ADN, necesitan activarse. Una manera muy generalizada en los linfocitos T de activar factores de transcripción es mediante fosforilación/desfosforilación, aunque no es la única. En estas reacciones de fosforilación/desfosforilación intervienen múltiples cinasas y fosfatasa como las descritas antes.

No se conocen aún todos los genes que se inducen cuando se activa un linfocito T, ni todos los factores implicados en su regulación.

CORRELACIÓN CLÍNICA



Inmunodeficiencias de CD3

Se han descrito varios pacientes, todos ellos de pocos meses, con mutaciones en los genes que codifican para las moléculas CD3. Debido al papel de estas cadenas en la expresión y función del complejo TCR/CD3 durante el desarrollo de dicho linaje, los pacientes apenas tienen linfocitos T y los pocos que tienen presentan una expresión muy pobre del TCR/CD3 en la membrana. Tampoco pueden sintetizar anticuerpos a pesar de tener linfocitos B, debido a la falta de cooperación T-B. Los pacientes presentan infecciones graves que requieren hospitalización y deben ser trasplantados con médula ósea de donantes sanos, a menudo familiares, para reemplazar sus linfocitos T.

RESUMEN

Los linfocitos T se caracterizan por expresar en su membrana plasmática el complejo TCR/CD3 en cualquiera de sus dos versiones ($\alpha\beta$ o $\gamma\delta$). Ambos comparten las cadenas invariantes CD3 y ζ que transmiten señales de activación tras el reconocimiento específico. Otras moléculas de membrana llamadas accesorias asisten al TCR en su trabajo enriqueciendo la información transmitida. Los linfocitos $T\alpha\beta$ no reconocen antígenos extraños solubles, sino que reconocen péptidos antigénicos presentados por las moléculas de histocompatibilidad en células presentadoras de antígenos o células diana. No se conocen exactamente las características del reconocimiento de antígenos por parte de los linfocitos $T\gamma\delta$, sin embargo, participan como respuesta inmunitaria innata en respuesta a infecciones y tumores. Entre los linfocitos $T\alpha\beta$ se distinguen dos grandes subtipos: los $CD4+$ y los $CD8+$. Los primeros se denominan cooperadores (T_h , por *helper*), porque interactúan con otros

tipos celulares (linfocitos B, T, macrófagos) y les ayudan a dividirse y a desarrollar sus funciones inmunológicas (p. ej., sintetizar anticuerpos, expandirse, destruir patógenos). En esta interacción intervienen moléculas de membrana de ambos tipos celulares, pero también moléculas solubles, las citocinas, sintetizadas por el linfocito T, que se unen a receptores de los otros tipos celulares. El segundo tipo de linfocitos se denominan citolíticos (T_c), porque interactúan con otros tipos celulares (células infectadas) a los que lisan. Entre los linfocitos T_h se distinguen principalmente dos subtipos: los T_h1 y los T_h2 . Estos dos subtipos no se diferencian por las moléculas de membrana que expresan, sino por el perfil de citocinas que sintetizan. Recientemente, se han identificado dos nuevas poblaciones de los linfocitos T $CD4+$ denominados T_h17 y linfocitos T reguladores. Todos los linfocitos T necesitan activarse previamente para desarrollar sus funciones de cooperación o citolisis.



Visita la página web para este capítulo

Evalúa tus conocimientos:

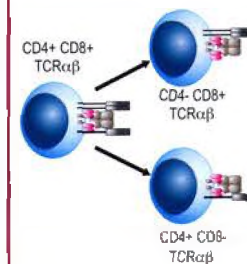
AUTOEVALUACIÓN (contesta a preguntas en línea y comprueba tu nota)

Amplía tus conocimientos:

ANIMACIONES (la inmunidad en movimiento)

ENLACES (videos, páginas con información complementaria, etcétera)

La generación del repertorio restringido de los linfocitos T



INTRODUCCIÓN

Una vez descrito cómo son y qué función poseen los linfocitos T, conviene conocer de dónde provienen. Esto nos ayudará a comprender su comportamiento. La linfopoyesis, producción de nuevos linfocitos, tiene lugar en los órganos linfoides primarios, médula ósea para los linfocitos B de los mamíferos (véase capítulo 6) y timo para los linfocitos T de donde deriva su nombre. En estos órganos linfoides primarios se lleva a cabo un proceso de maduración de los linfocitos a partir de un precursor linfoide generado en la médula ósea. Durante su proceso de maduración en el timo los linfocitos T en desarrollo se denominan **timocitos**. La generación del repertorio de linfocitos T se produce durante la maduración de los linfocitos T en el timo por recombinación al azar de cada una de las versiones de los diferentes segmentos génicos que constituyen las regiones variables y constantes de cada una de sus cadenas (véase capítulo 7). Debido a que este proceso es estocástico, se van a generar muchas células cuyo TCR no es útil, bien porque es incapaz de reconocer a las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad

(MHC) propias, o porque reconoce péptidos derivados de antígenos propios, es decir, porque no es restringido o porque es autorreactivo, respectivamente. Por lo tanto, los linfocitos T $\alpha\beta$ maduros que constituyen el repertorio útil de cada individuo de una especie (unos 25×10^6 distintos según los últimos datos), son seleccionados a partir de un repertorio mucho más amplio. Entre todos los timocitos que se generan al azar, el timo selecciona una pequeña fracción de ellos, los que pueden reconocer con su TCR $\alpha\beta$ péptidos presentados por moléculas de histocompatibilidad propias (fenómeno que se conoce como **selección positiva**), pero se eliminan aquellos que reconocen, con gran afinidad, péptidos derivados de antígenos propios (**selección negativa**). En este capítulo se describen las diferentes etapas del desarrollo de los linfocitos T $\alpha\beta$ desde sus precursores y como se seleccionan los linfocitos que expresan TCR $\alpha\beta$ útiles. Los linfocitos T $\gamma\delta$ constituyen una población, en general, minoritaria de los linfocitos T en sangre periférica, cuyo proceso de diferenciación no se conoce con exactitud.

Los precursores de los linfocitos T provienen de la médula ósea pero maduran en el timo

Los linfocitos T cooperadores o citolíticos que podemos encontrar en la sangre o en los tejidos, provienen de la médula ósea, pero maduran en el timo. En este órgano los linfocitos T $\alpha\beta$ generan el repertorio de TCRs diferentes, aprenden a reconocer los péptidos presentados por las moléculas de histocompatibilidad propias y a tolerar sus tejidos. Al final de este proceso menos del 5% de los

timocitos que se producen en el timo sobreviven y se convierten en linfocitos T maduros y funcionales.

La interacción de los timocitos con otras células del timo es crucial para su diferenciación

Las células epiteliales tímicas, las células dendríticas y los macrófagos (colectivamente **células estromales**) son los principales responsables de la «educación» de los

timocitos para reconocer antígenos en el contexto del MHC propio. Para ello expresan en su superficie moléculas de histocompatibilidad de clase I y de clase II, múltiples moléculas accesorias y, además, producen un amplio espectro de citocinas con las que interactúan los timocitos. Una de estas moléculas accesorias llamada TAPA (o CD81), por ejemplo, es crucial para el desarrollo de los linfocitos T $\alpha\beta$. Los timocitos útiles van a recibir señales de activación a través de su recién estrenado complejo TCR/CD3, de sus moléculas accesorias y de sus receptores de citocinas, lo que permitirá su selección, como luego veremos.

Los precursores de los linfocitos T tienen que reordenar los genes del TCR para ensamblar moléculas funcionales

La mayor parte de los timocitos han nacido de la proliferación de unos pocos precursores que provienen de la médula ósea y alcanzan el timo por su corteza (Fig. 2-5). A lo largo de su diferenciación y selección, los timocitos cambian mucho su aspecto externo (fenotipo) y también sus funciones. Los timocitos más inmaduros carecen de TCR, CD4 y CD8 (Fig. 11-1). Esta sub-

población es minoritaria (< 5% de los timocitos), pero se divide muy rápidamente y contiene a los precursores que están recombinando los diferentes segmentos génicos que forman las cadenas del TCR ($\alpha\beta$ o $\gamma\delta$) tratando de ensamblar una molécula funcional en su membrana (véase capítulo 7). Durante un corto período de su desarrollo, los timocitos CD4⁻ CD8⁻ expresan un tipo de TCR, denominado pre-TCR porque precede al receptor $\alpha\beta$ definitivo. El pre-TCR contiene una cadena TCR β reordenada asociada a CD3 y a una proteína invariante que suple a TCR α y se llama pre-T α . Como el pre-BCR (véase capítulo 7), el pre-TCR informa al timocito de que ha reordenado con éxito TCR β y, por lo tanto, detiene dichos reordenamientos, expande a ese timocito e inicia el reordenamiento de TCR α que, una vez logrado, desplazará a pre-T α y terminará con todo reordenamiento para garantizar la exclusión alélica (un único TCR en cada linfocito T). Cuando consiguen ensamblar el receptor $\alpha\beta$ (y no todos lo hacen), los timocitos expresan, además, CD4 y CD8 simultáneamente. Esta subpoblación es mayoritaria (hasta el 80% de los timocitos). Los timocitos $\gamma\delta$, en cambio, no expresan generalmente CD4 ni CD8.

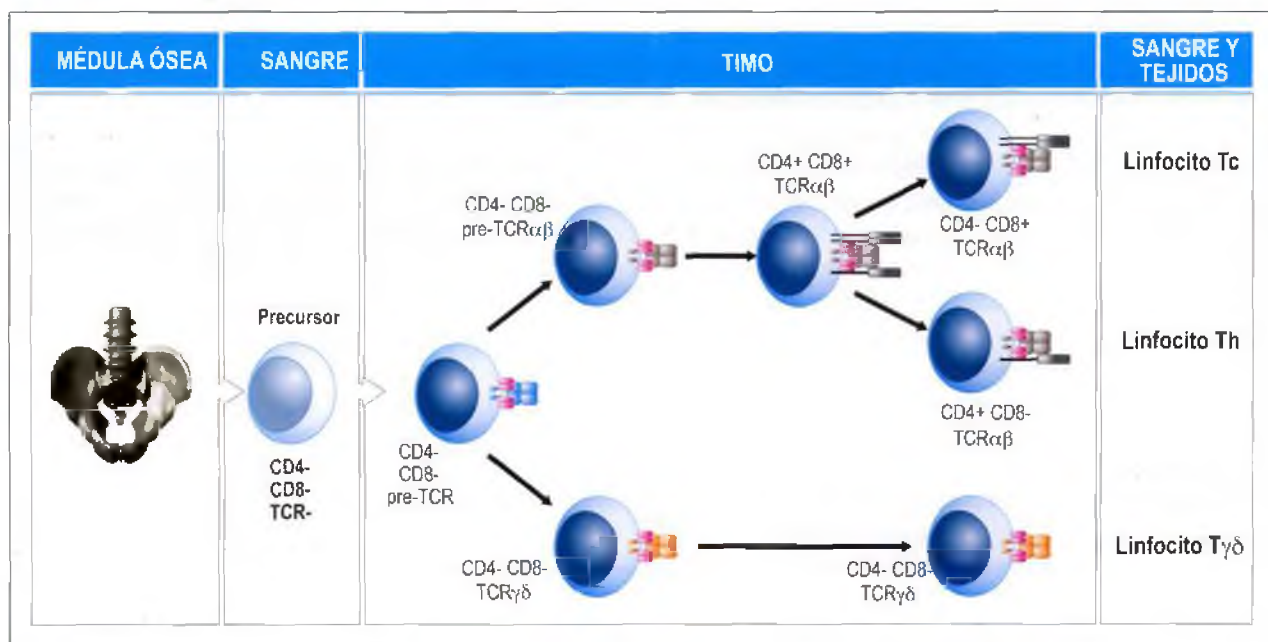


Figura 11-1. Diferenciación y cambios fenotípicos de los linfocitos T durante su proceso de maduración en el timo. Cambios en la expresión de las moléculas de superficie TCR, CD3, CD4 y CD8 permiten distinguir diferentes estadios de maduración de los linfocitos T en el timo. En una primera fase los timocitos no expresan el complejo TCR/CD3 ni los correceptores CD4 y CD8 (timocitos dobles negativos). En el siguiente estadio de diferenciación se inicia el reordenamiento de los genes del TCR, un porcentaje minoritario de los timocitos reordenan los genes que dan lugar al TCR $\gamma\delta$. La mayoría de los timocitos reordenan la cadena β del TCR que se asocia a una cadena preliminar denominada pre-T α constituyendo el pre-TCR que se expresa en la superficie del timocito asociado a CD3. Posteriormente se reordena la cadena α dando lugar al TCR $\alpha\beta$ definitivo y los timocitos cambian su fenotipo expresando en su superficie las moléculas CD4 y CD8 (timocitos dobles positivos). Los timocitos dobles positivos se encuentran en condiciones de interactuar con péptidos presentados por las moléculas del MHC e inician los procesos de selección tímica que darán lugar a su maduración hacia linfocitos T CD4⁺ (cooperadores) o linfocitos T CD8⁺ (citotóxicos).

La selección positiva rescata a los timocitos corticales cuyo TCR $\alpha\beta$ reconoce antígenos restringidos por las moléculas de histocompatibilidad propias

Una vez que cada timocito ha reordenado su TCR $\alpha\beta$ /CD3, la especificidad de su TCR ya no se puede cambiar. Sin embargo, debido a que el TCR se genera por azar, es posible que los timocitos sean incapaces de reconocer las moléculas MHC propias que le presentan péptidos. Además, hay que tener en cuenta que estas moléculas son muy polimórficas (véase capítulo 8) y, por lo tanto, varían de un individuo a otro. Por ello, entre todos los TCR $\alpha\beta$ posibles (el **repertorio posible**: unas 10^{15} especificidades distintas), es necesario seleccionar los que sirvan en ese individuo en particular (**repertorio útil o restringido**: unas 25×10^6 especificidades distintas). Esta selección es la que se denomina positiva, porque persigue rescatar los timocitos útiles (Fig. 11-2). Se cree que, en realidad, todos los timocitos están programados para morir y sólo los que reciben ciertas señales son rescatados (menos del 5%). Estas señales provienen de las células epiteliales de la corteza del timo. Estas células ofrecen al timocito moléculas accesorias para anclarse y moléculas de histocompatibilidad de clase I y II con péptidos propios en su seno para que el timocito las sondee con su

TCR $\alpha\beta$ /CD3 y los correceptores CD4 o CD8. Sólo los timocitos que se unan a las moléculas MHC y reciban las señales de las moléculas accesorias sobrevivirán. Los timocitos que no son capaces de reconocer las moléculas de histocompatibilidad propias sufrirán un proceso de apoptosis.

Además, la selección positiva determinará el futuro linaje de los linfocitos T. En este momento los timocitos expresan CD4 y CD8 simultáneamente en su membrana, además del complejo TCR $\alpha\beta$ /CD3. El TCR $\alpha\beta$ recién reordenado puede tener afinidad por péptidos presentados por las moléculas MHC de clase I o clase II. Los timocitos cuyo TCR tiene afinidad por complejos péptido/MHC de clase I dejan de expresar CD4 y conservan CD8 (se convertirán en linfocitos T citotóxicos), y los timocitos con afinidad por complejos péptido/MHC de clase II dejan de expresar CD8 y conservan CD4 (se convertirán en linfocitos T cooperadores). No está claro si los timocitos dejan de expresar CD4 o CD8 por decisión propia (al azar) o instruidos por las células estromales de acuerdo con la especificidad de su TCR $\alpha\beta$. Por último, debido a que cada individuo tiene varias moléculas de histocompatibilidad distintas de cada clase (p. ej., HLA-A1, -B7, -DR3, etc.), cada uno de los linajes citados puede dividirse, a su vez, en sublinajes con TCR $\alpha\beta$ restringidos para cada molécula de histocompatibilidad.

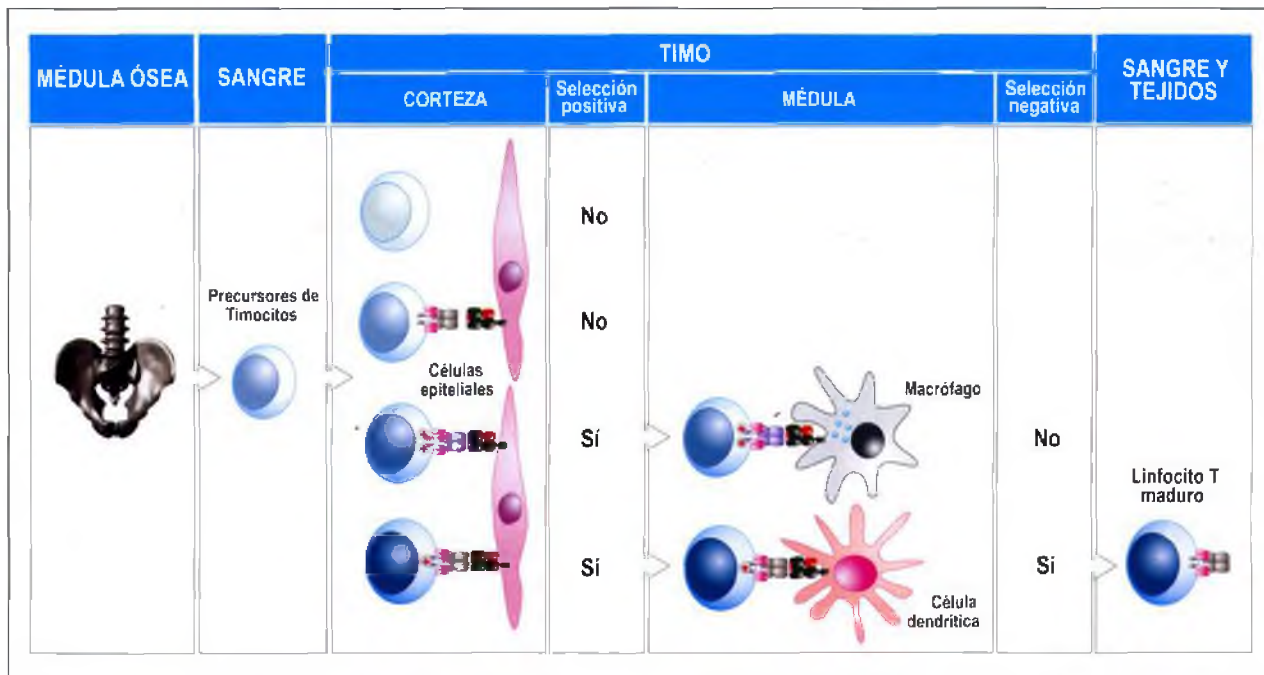


Figura 11-2. Diferenciación y selección positiva y negativa de los linfocitos T $\alpha\beta$. Sólo los timocitos con un TCR $\alpha\beta$ capaz de unirse a las moléculas MHC presentes en las células epiteliales son seleccionados positivamente en la corteza tímica. Los timocitos autorreactivos que reconocen péptidos propios presentados por las moléculas del MHC expresadas en la superficie de células presentadoras (macrófagos o células dendríticas) son eliminados en la médula tímica (selección negativa). De este modo, sólo maduran y salen a la sangre periférica aquellos linfocitos T capaces de reconocer péptidos extraños presentados por las moléculas del MHC propio.

La selección negativa elimina a los timocitos medulares autorreactivos

Entre los timocitos rescatados por la selección positiva existirán algunos con una gran afinidad por los péptidos provenientes de proteínas propias (albúmina, hemoglobina, histonas, etc.). Obviamente no puede tolerarse que estos timocitos se desarrollen, porque son dañinos. Esto es lo que hace la selección negativa: eliminar los timocitos autorreactivos. La selección negativa se produce en la médula tímica y en este proceso intervienen las células presentadoras de antígeno (macrófagos, células dendríticas y células epiteliales tímicas) de la médula del timo, que presentan péptidos propios en sus moléculas de histocompatibilidad. El resultado de la selección negativa es una población de timocitos $\alpha\beta$ maduros útiles, capaces de reconocer péptidos extraños presentados por moléculas de histocompatibilidad propias. Estos timocitos abandonarán el timo en forma de linfocitos T maduros vírgenes que pasarán su vida recirculando entre la sangre y los órganos linfoides en busca del péptido para el que son específicos. Los macrófagos y las células dendríticas son las células encargadas de presentar antígenos a los linfocitos T en los órganos linfoides secundarios. Debido a que los timocitos que reconocieron con alta afinidad complejos péptido/MHC fueron eliminados en el timo (selección negativa), el repertorio de linfocitos T vírgenes generando sólo podrá reaccionar con alta afinidad y convertirse en células efectoras frente a péptidos extraños no presentes en el timo (por ejemplo, frente a un agente infeccioso).

Como se puede observar, el mecanismo que tiene lugar para la selección positiva y negativa es el mismo, aunque sus consecuencias son diametralmente opuestas. ¿Dónde está la diferencia? Para muchos autores es la mayor o menor afinidad del TCR $\alpha\beta$ por su ligando lo que decide el rescate o muerte del timocito (Fig. 11-2). Los timocitos que tienen una afinidad muy baja por los com-

plejos péptido/MHC no son rescatados durante la selección positiva por no existir ligandos para ellos en el timo. Sin embargo, aquellos que tienen una afinidad muy alta (por reconocer péptidos propios) son seleccionados negativamente y mueren por apoptosis o muerte celular programada. Por lo tanto, sólo sobrevivirán aquellos que tienen una afinidad media pues son capaces de reconocer péptidos presentados por el MHC propio y no son autorreactivos. Entre ellos existen timocitos con TCR $\alpha\beta$ capaces de reconocer péptidos extraños. Se calcula que al menos 1 de cada 1.000 a 10.000 linfocitos T adultos reconocen un péptido extraño cualquiera determinado.

No se conocen aún con precisión los mecanismos selectivos que operan en los timocitos $\gamma\delta$, pero quizá sean similares a los descritos para los $\alpha\beta$, aunque desde luego su selección es independiente del MHC.

CORRELACIÓN CLÍNICA



Síndrome de Di George

La importancia del timo en el desarrollo de los linfocitos T se pone de manifiesto en el síndrome de Di George en humanos y en los ratones *nude* o desnudos (denominados así por la ausencia de pelo), en los que existe un defecto en el desarrollo del timo y como consecuencia no se producen linfocitos T maduros.

Alorreactividad de los linfocitos T

Las moléculas del MHC se identificaron por su participación en el rechazo de tejidos extraños. En estas situaciones, los linfocitos T reaccionan frente a moléculas del MHC procedentes de otro individuo de la misma especie pero genéticamente distinto (alogénico) que actúan como antígenos y desencadenan la respuesta inmunológica que conduce al rechazo del aloinjerto.

RESUMEN

Los linfocitos T reciben ese nombre porque maduran en el timo a partir de un precursor generado en la médula ósea. Su paso por el timo es necesario para garantizar que sean capaces de responder a los antígenos extraños, pero respetando los propios, presentados ambos en las moléculas de histocompatibilidad presentes en las células de cada individuo. Durante su paso por el timo, los linfocitos T en desarrollo o timocitos experimentan profundos cambios fenotípicos e interaccionan activamente con las células del estroma tímico. Como resultado de estas interacciones, la mayor parte de los timocitos mueren por carecer de un TCR $\alpha\beta$ útil o por poseer un TCR $\alpha\beta$ autorreactivo. Una pequeña parte de los timocitos sobreviven por cumplir los requisitos indicados anteriormente. El repertorio de células que se genera a partir de los precursores que ingresan en el timo contiene timocitos con TCR $\alpha\beta$ cuya afinidad por los complejos péptido/MHC existentes en las células presentadoras de antígenos del timo es baja, media o alta. Los primeros mueren en el timo por falta de selección al no ser útiles para el huésped. Los timo-

citocitos con afinidad media y alta son rescatados en la corteza tímica por selección positiva: entre ellos están los precursores de linfocitos T $\alpha\beta$ que, en el futuro, serán capaces de reconocer péptidos extraños presentados por las moléculas de histocompatibilidad propias. Pero, para que se respeten los tejidos y moléculas del huésped, es necesario eliminar los timocitos con alta afinidad (autorreactivos), algo que ocurre en la médula tímica y se denomina selección negativa. Tanto la selección positiva (que garantiza la restricción) como la negativa (que garantiza la autotolerancia) se llevan a cabo mediante señales generadas por las moléculas de histocompatibilidad de las células del estroma tímico (epitelio y células presentadoras, respectivamente) y recibidas por el timocito a través del TCR $\alpha\beta$ y los correceptores CD4 o CD8. Por lo tanto, el repertorio final de linfocitos T $\alpha\beta$ es el resultado de los procesos de selección que tienen lugar en el timo para garantizar que sólo maduren aquellos timocitos con capacidad de reconocer péptidos extraños restringidos por el MHC propio.



Visita la página web para este capítulo

Evalúa tus conocimientos:

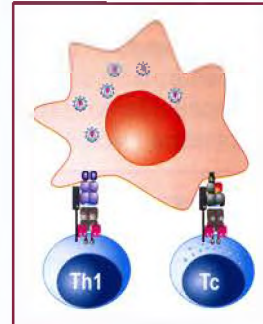
AUTOEVALUACIÓN (contesta a preguntas en línea y comprueba tu nota)

Amplía tus conocimientos:

ANIMACIONES (la inmunidad en movimiento)

ENLACES (vídeos, páginas con información complementaria, etcétera)

La generación de linfocitos T efectores



INTRODUCCIÓN

Los linfocitos T pueden encontrarse en la sangre en tres estados funcionales distintos: linfocitos T vírgenes, linfocitos T memoria y linfocitos T efectores. Los linfocitos T vírgenes son aquellas células que todavía no han estado en contacto con el antígeno desde que salieron del timo; los linfocitos T memoria son aquellos que han estado en contacto con el antígeno al menos una vez, pero que han vuelto posteriormente al estado de reposo o inactivación (*resting*) preparados para responder de nuevo al antígeno frente al que se estimularon. Cuando se pone en marcha la respuesta inmunitaria específica, estos linfocitos T vírgenes y de memoria se activan, dando lugar al cabo de varios días a los linfocitos T efectores con capacidad para eliminar patógenos. Los linfocitos T efectores, se caracterizan fenotípicamente por tener determinados marcadores de activación y, funcionalmente, por ser las células que llevan a cabo las funciones T-dependientes de la respuesta inmunitaria específica.

La activación de los linfocitos T se inicia en los órganos linfoides secundarios. En estos órganos, los antígenos son procesados y presentados por las moléculas del MHC en las células presentadoras. Los linfocitos T CD4 reconocen péptidos presentados en las moléculas del MHC clase II y los linfocitos T CD8 reconocen péptidos presentados en las moléculas del MHC clase I. Para la adecuada activación de los linfocitos T se requieren, además de las señales mediadas por el complejo TCR/CD3, otras señales mediadas por moléculas coestimuladoras y/o citocinas. Una vez activados, los linfocitos T CD4 se convertirán en linfocitos T cooperadores (Th) productores de citocinas y los linfocitos T CD8 en citotóxicos (Tc).

A partir de esta estimulación los linfocitos Th efectores comienzan a coordinar la respuesta de anticuerpos de los linfocitos B, o bien inducen la estimulación de macrófagos o de linfocitos Tc. Estos, por su parte, se encargarán de la eliminación de patógenos intracelulares por citolisis.

Los linfocitos T se activan en los órganos linfoides secundarios

Como hemos visto en el capítulo 11, los precursores de los linfocitos T provienen de la médula ósea pero maduran en el timo. Del timo sale un repertorio casi ilimitado de linfocitos T vírgenes, cooperadores o citolíticos, cada uno de los cuales expresa un TCR diferente. Para favorecer que este amplio repertorio de linfocitos T pueda entrar en contacto con cualquier antígeno extraño que penetre en el organismo, los linfocitos T vírgenes van a recircular por los órganos linfoides secundarios,

en cada uno de los cuales se van a concentrar los antígenos de una determinada zona del organismo (véase capítulo 2). Cuando en los órganos linfoides secundarios un linfocito T virgen se encuentra un antígeno específico presentado por una célula presentadora se va a activar y va a sufrir una expansión clonal para generar un número suficiente de linfocitos T específicos para ese antígeno. Por último, estos linfocitos expandidos se van a diferenciar a linfocitos T efectores que van a destruir a los patógenos o las células infectadas. Los linfocitos Th2 efectores, especializados en eliminar patógenos extracelulares, van a permanecer en los órganos linfoides

donde van a cooperar con los linfocitos B en la producción de anticuerpos. Los linfocitos Th1 y Tc, especializados en eliminar patógenos intracelulares, migran a los sitios de infección, donde van a participar directamente en la eliminación de los patógenos. Los linfocitos T activados también se van a diferenciar a linfocitos T de memoria que nos protegerán de infecciones futuras por ese mismo microorganismo.

Una vez activados, los linfocitos T modifican su fenotipo y sus requerimientos funcionales

Cuando un linfocito T se une a una célula presentadora y se produce un reconocimiento efectivo del complejo péptido/MHC a través del receptor del linfocito T (TCR), se inducen determinadas moléculas de membrana que tienen como objetivo el reforzamiento del contacto celular entre ambas células y la transmisión de las señales de activación al interior celular (Fig. 12-1). Así, hay un aumento de expresión de moléculas de adhesión como CD2 y CD18 en la membrana del linfocito T, que al unirse a CD58 y a CD54 respectivamente en la célula presentadora, favorecen el contacto entre ambas células. Otras moléculas implicadas en estos

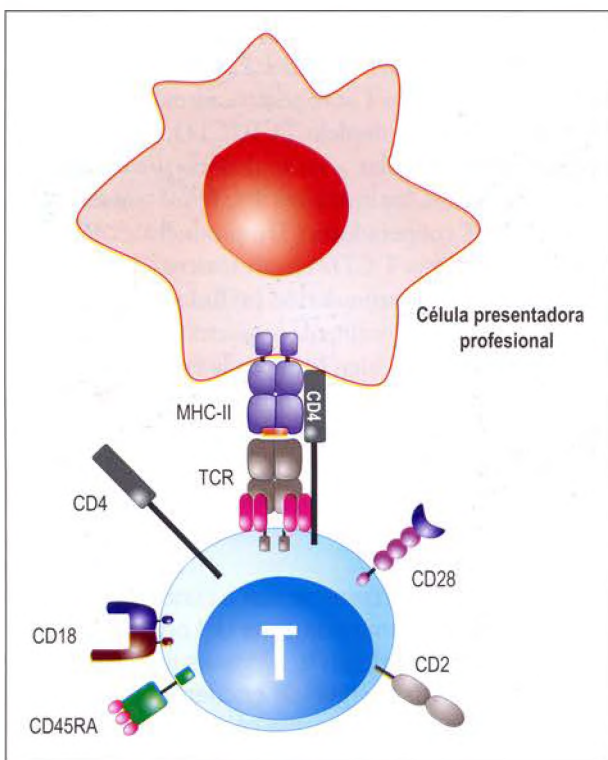


Figura 12-1. Principales moléculas de contacto de los linfocitos T. En el proceso de reconocimiento efectivo del complejo péptido/MHC, estos contactos intercelulares aumentarán (al sintetizarse más moléculas de membrana) provocando la transmisión de señales adicionales de activación (o inhibición) al interior celular.

contactos son CD5, CD28 o CD43. Además del aumento de expresión de estos marcadores, los linfocitos T activados comienzan a expresar otras moléculas de membrana que los definen como células efectoras y los diferencian del resto de los linfocitos T. Entre ellas están CD25, que forma parte del receptor de la IL-2; CD38, que también aparece en linfocitos B secretores de anticuerpos; CD95L, que mediante su interacción con CD95 induce la apoptosis en la célula diana; CD69, marcador de activación temprana, y la molécula coestimuladora CD26.

Además de la señal de activación generada por el contacto TCR-complejo péptido/MHC, los linfocitos T necesitan recibir señales adicionales de activación, basadas fundamentalmente en la unión de las moléculas CD80 (también llamada B7-1) o CD86 (también llamada B7-2) con la molécula CD28 del linfocito T. La señal coestimuladora a través de CD28 es más necesaria en las células vírgenes que en las de memoria, y tiene gran importancia en los procesos de tolerancia (véase capítulo 20). La activación del linfocito T a través del TCR y CD28 induce un incremento en la expresión de otra molécula en la membrana, CTLA-4, que compite con CD28 por la unión a CD80 o CD86 y transmite señales de inhibición para extinguir la respuesta del linfocito T.

Junto con los contactos entre moléculas de membrana, en el proceso de activación participan toda una serie de citocinas. Los linfocitos T efectoras sintetizan IL-2 en el primer momento de la activación; la autoestimulación por IL-2, unida a la estimulación mediada por otras citocinas secretadas por las células presentadoras, provocan el inicio de la proliferación celular y la diferenciación del clon seleccionado hacia linfocitos T efectoras.

Los linfocitos cooperadores (Th) se pueden diferenciar a Th1, Th2 o Th17

Los linfocitos T CD4 poseen una gran plasticidad en lo relativo a su potencial de diferenciación. Tras el reconocimiento del antígeno pueden convertirse en distintos tipos de células efectoras que participan en variadas respuestas inmunitarias, tanto protectoras como patológicas. Este proceso de diferenciación es de naturaleza compleja y depende de forma crítica de las señales iniciadas por el TCR y posteriormente de la abundancia relativa de ciertas citocinas en el entorno celular. De esta forma, los linfocitos T CD4 efectoras pueden dividirse, atendiendo a la función que realicen y al patrón de citocinas que sintetizan, en linfocitos Th1 (activadoras de macrófagos y linfocitos Tc), linfocitos Th2 (activadoras de linfocitos B y eosinófilos), o linfocitos Th17 (activadoras de neutrófilos). El primer encuentro del linfocito T cooperador con el patógeno determinará el perfil de citocinas que será secretado y estas citocinas estimularán o inhibirán las funciones biológicas de otras células durante la respuesta inmunológica.

Tras el reconocimiento antigénico, el linfocito T CD4 activado pasará por un estado intermedio de diferenciación llamado Th0. El desarrollo de una respuesta Th1, Th2 o Th17 depende de las señales que reciba el linfocito Th0 en el momento del reconocimiento antigénico. Las citocinas presentes en el ambiente, la naturaleza del patógeno y la dosis de antígeno contribuyen a la diferenciación hacia Th1, Th2 o Th17. En respuesta a patógenos intracelulares, los macrófagos activados y células dendríticas producen IL-12, una citocina fundamental en el desarrollo de linfocitos Th1. El IFN- γ producido por los linfocitos NK y linfocitos T también induce un aumento de la producción de IL-12 por los macrófagos y células dendríticas. Por el contrario, la IL-4 (producida por algunas subpoblaciones de linfocitos T) induce la diferenciación hacia Th2. Normalmente, los patógenos intracelulares estimulan la diferenciación hacia Th1, mientras que los extracelulares hacia Th2 (Fig. 12-2).

Por otro lado, la combinación de IL-6, TGF- β e IL-23, una citocina de la familia de IL-12 producida por las células

dendríticas, promueve la diferenciación hacia el linaje Th17. La acción de estas citocinas inductoras resulta en la activación de factores de transcripción específicos para cada linaje Th (T-bet para el linaje Th1, GATA-3 para el linaje Th2, y ROR γ t en los linfocitos Th17) que actúan como controladores «maestros» del proceso de diferenciación y determinan las propiedades características de cada linaje Th, a la vez que inhiben la polarización hacia linajes alternativos (Fig. 12-3).

Las respuestas de tipo Th1 parecen desencadenarse, preferentemente, frente a antígenos intracelulares (virus, bacterias); estas respuestas se caracterizan por la alta producción de IL-2 e IFN- γ . Además, el IFN- γ induce en los linfocitos B el cambio de isotipo y la producción de anticuerpos opsonizantes (IgG1 e IgG3), como se verá en el capítulo 13.

Los linfocitos Th2 están especializados en la activación de linfocitos B para la secreción de anticuerpos con producción mayoritaria de IgG4 (muy útil para neutralizar virus) e IgE que promueve la desgranulación de masto-

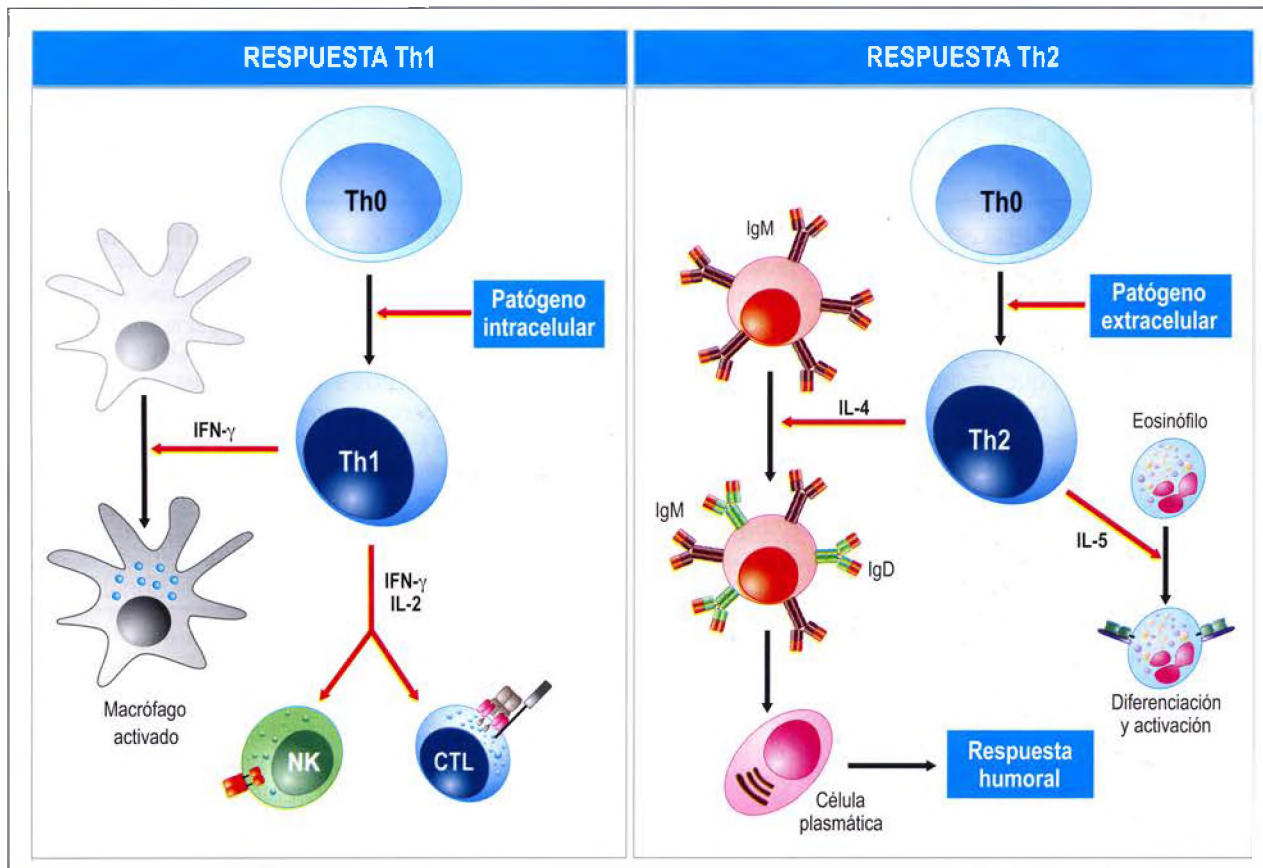


Figura 12-2. Características de las respuestas inmunológicas mediadas por los linfocitos Th1 y Th2. Los linfocitos Th1 favorecen la eliminación de patógenos intracelulares y son activadores de la respuesta inmunitaria celular mediante la producción de IFN- γ que potencia la capacidad microbicida de los macrófagos y también activa a los linfocitos NK y a los linfocitos T CD8. Los linfocitos Th2 producen IL-4 y participan en la activación de los linfocitos B favoreciendo el desarrollo de una respuesta inmunitaria humoral. Además, mediante la secreción de IL-5 activan a los eosinófilos. Los linfocitos Th2 están especializados en la eliminación de patógenos extracelulares (por ejemplo, helmintos).

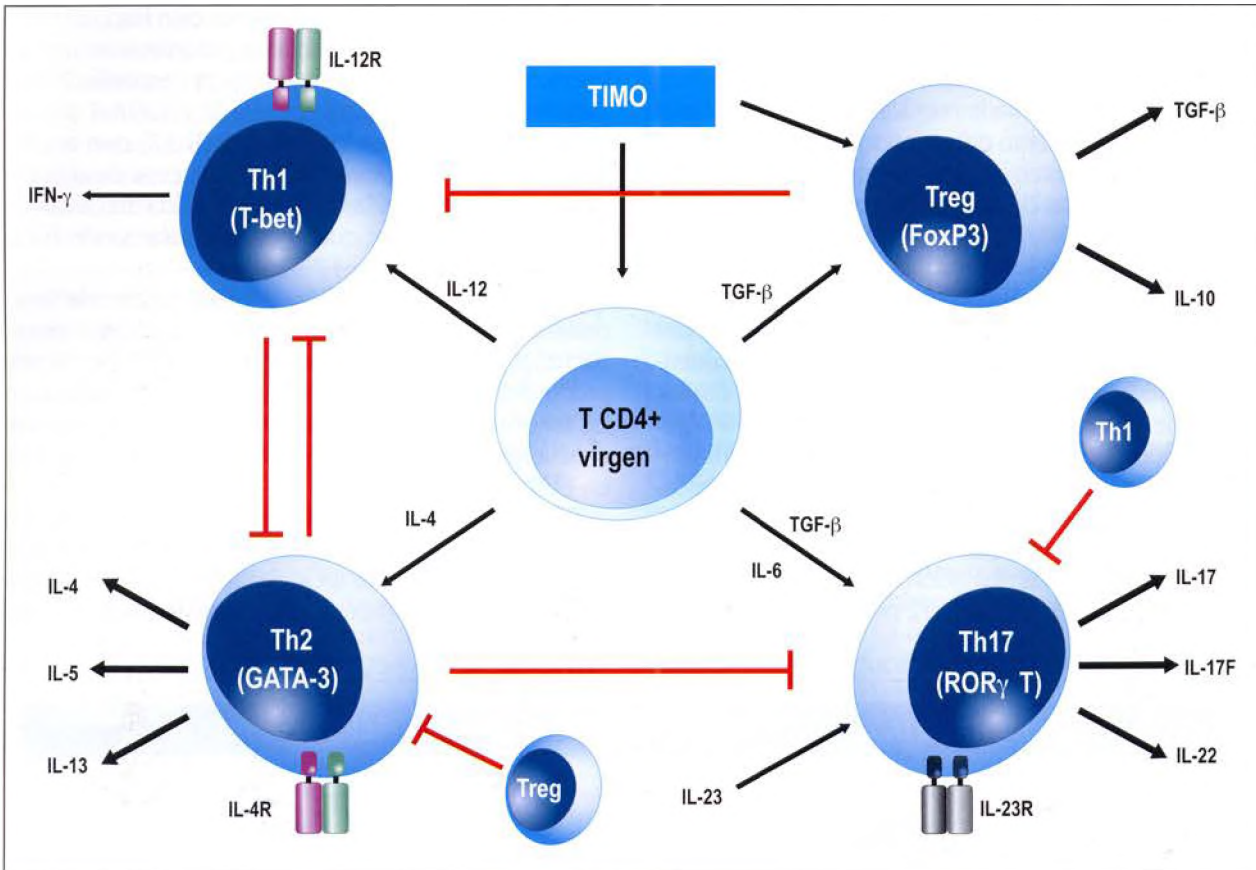


Figura 12-3. Representación esquemática de la diferenciación de las subpoblaciones de linfocitos T CD4+: panel de citoquinas secretadas, factores de transcripción característicos y principales citoquinas implicadas en su diferenciación.

citos (implicados en las reacciones alérgicas) y eosinófilos (liberan mediadores que destruyen parásitos). Los linfocitos Th2 secretan principalmente IL-4, IL-5, IL-10 e IL-13, y la respuesta parece estar especializada en la defensa frente a patógenos extracelulares (Fig. 12-2).

Los linfocitos Th17 producen las citoquinas pro-inflamatorias IL-17 (IL-17A), IL-17F e IL-22 (Fig. 12-3). Estas citoquinas inducen la liberación de mediadores inflamatorios y quimiocinas por macrófagos, fibroblastos y células endoteliales y epiteliales, con el consecuente reclutamiento de neutrófilos durante las respuestas inmunitarias dirigidas contra bacterias extracelulares y hongos. Por otro lado, las citoquinas Th17 parecen desempeñar un papel importante en el crecimiento, diferenciación e integridad de la unión de las células de las superficies endoteliales y epiteliales.

Los linfocitos T efectores son controlados por linfocitos T reguladores (Treg)

Existe un tipo de linfocitos T denominados «reguladores» (Treg), con capacidad de inhibir la proliferación y función efectora de diversos linfocitos T principalmente a través de la secreción de las citoquinas inmunosupresoras IL-10 y TGF- β . Algunos linfocitos Treg provienen

directamente del timo (Treg naturales). Otros se generan a partir de los linfocitos T CD4 vírgenes tras el reconocimiento del antígeno en presencia de TGF- β (Treg inducibles) (Fig. 12-3). Los linfocitos Treg se caracterizan por la expresión en la superficie celular de CD4 y CD25. Además, expresan de forma específica el factor de transcripción FoxP3, el cual actúa como controlador maestro de su desarrollo y función.

Los linfocitos T citolíticos pueden activarse de varias maneras

La gran mayoría de los linfocitos T CD8 que se diferencian a células efectoras cumplen una función citolítica, eliminando células que se encuentran infectadas por patógenos intracelulares (sobre todo virus) y células tumorales.

La activación de los linfocitos T CD8 requiere, en general, una mayor coestimulación que los linfocitos T CD4, quizá porque son potencialmente más peligrosos. Dicha coestimulación puede ocurrir de tres formas distintas (Fig. 12-4):

1. Los linfocitos Tc pueden ser directamente activados por células presentadoras de antígeno (por

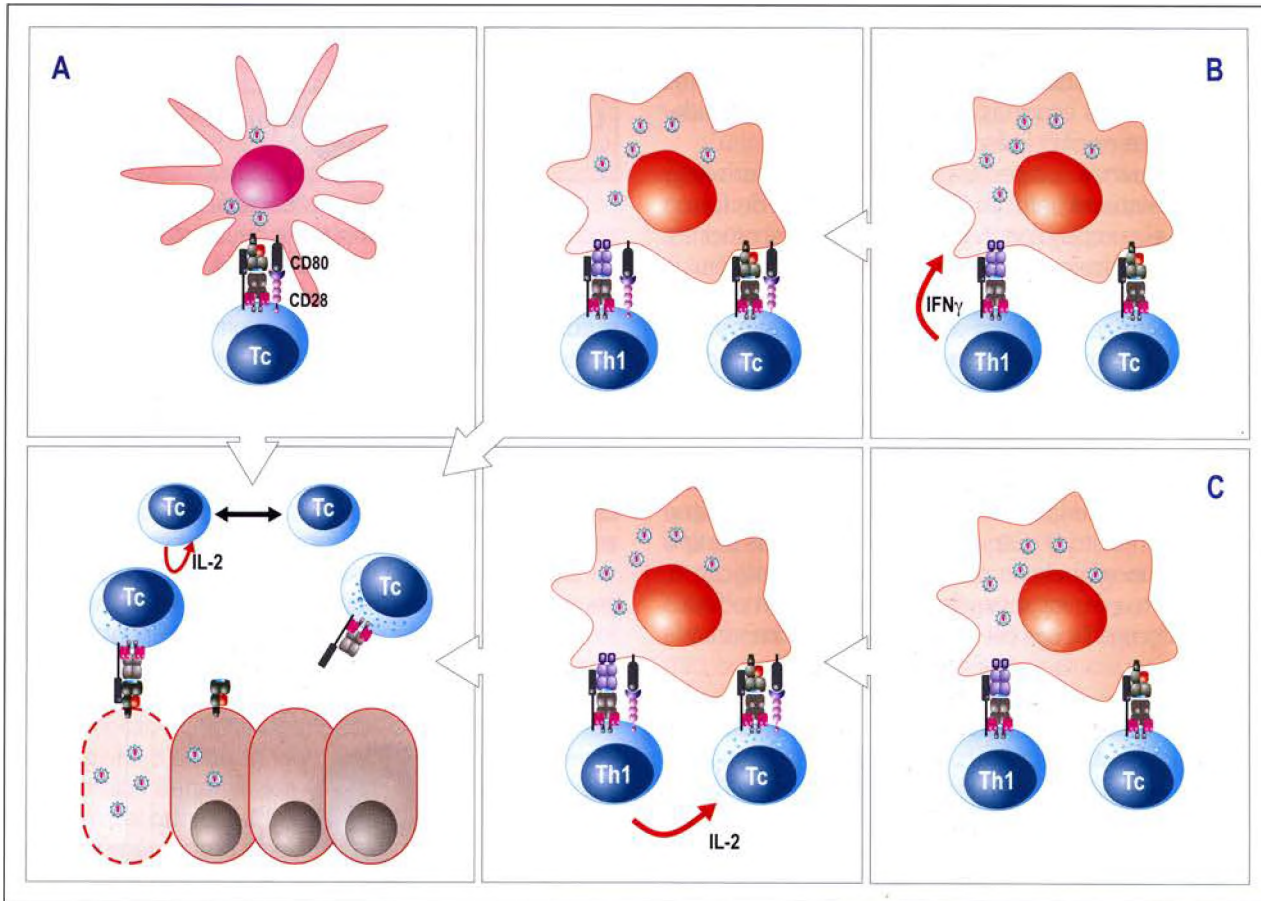


Figura 12-4. Mecanismos de coestimulación necesarios para la activación de los linfocitos Tc. **A.** El linfocito Tc es directamente activado por una célula presentadora de antígenos (APC, antigen presenting cell) con alta capacidad coestimuladora. **B.** La interacción con el linfocito Th1 induce moléculas coestimuladoras en la APC potenciando su capacidad para activar al linfocito Tc. **C.** El linfocito Th1 sintetiza IL-2 que activa al linfocito Tc.

ejemplo, células dendríticas) con altos niveles de moléculas coestimuladoras (fundamentalmente CD80), induciendo la síntesis de IL-2 y su función citolítica sobre esa y otras células infectadas por el mismo virus.

2. Cuando la coestimulación es débil, los linfocitos Tc necesitan la presencia y colaboración de los linfocitos Th1, que deben reconocer antígenos del mismo patógeno. La unión al linfocito Th1 puede inducir un incremento en la actividad coestimuladora de la célula presentadora, siendo capaz de activar al linfocito Tc, como en el caso anterior.
3. O bien, el linfocito Th1 activado por la célula presentadora puede sintetizar IL-2, que es capaz de inducir la diferenciación del linfocito Tc efector.

El complejo TCR/CD3 y las moléculas accesorias dirigen y localizan la actividad de los linfocitos T efectores

Los linfocitos T efectores necesitan ejercer su función únicamente sobre las células diana, sin afectar al resto de

células del entorno (Fig. 12-4). Por ejemplo, si un linfocito Tc efector secreta al medio las perforinas sin una dirección concreta, además de eliminar las células infectadas con virus, podría dañar otros tejidos no infectados del propio organismo. La unión del receptor del linfocito T al complejo péptido/MHC de la célula que lo presenta no sólo incrementa la intensidad con la que el linfocito T se une a la diana, sino que también polariza la célula efectora para dirigir la liberación de las moléculas efectoras (citocinas, perforinas y granzimas) en la zona de contacto intercelular o sinapsis inmunológica (Fig. 12-1). La asociación de moléculas de membrana en la zona de contacto se denomina polarización o *capping*, y es crucial para activar y dirigir la función de los linfocitos T efectores.

Los linfocitos T efectores (CD4 o CD8) ejercen su función a través de moléculas de membrana y/o liberando moléculas solubles

La mayoría de las funciones mejor estudiadas de los linfocitos T efectores (CD4 o CD8) son ejecutadas por moléculas solubles cuya secreción se encuentra estimu-

lada por el reconocimiento específico del antígeno. Estas moléculas se pueden agrupar en dos tipos: citotoxinas, también llamadas citolisinas, que son secretadas por los linfocitos Tc, y las citocinas, que son sintetizadas fundamentalmente por los linfocitos Th.

Las citotoxinas son secretadas sobre cualquier célula diana en la que el linfocito T CD8 reconozca de forma específica el complejo péptido/MHC clase I. Las citocinas, en cambio, únicamente actúan sobre aquellas células que posean receptores de citocinas en la membrana. Estas citocinas actúan como verdaderas hormonas inmunológicas, transmitiendo las señales de activación de la célula efectora a las posibles células diana.

Hay moléculas de membrana de los linfocitos T que también participan en la elaboración de la función efectora. Los linfocitos Th mediante la unión de CD40L a CD40 o mediante la unión de CD5 a CD72 transmiten señales al linfocito B que inducen el cambio de isotipo de las inmunoglobulinas o la activación del linfocito B. De igual forma, en los mecanismos de citolisis mediados por los linfocitos Tc cumple una función muy importante

la unión del ligando de CD95 (CD95L) a CD95 en la célula diana.

Los linfocitos T citolíticos pueden utilizar varios métodos de lisis

Todos los virus y algunas bacterias, hongos y protozoos proliferan en el citoplasma de las células que infectan. Una vez dentro, estos patógenos no son accesibles a los anticuerpos, y la única forma de eliminarlos es mediante la destrucción de la célula infectada.

Los linfocitos Tc efectores que se han activado en los órganos linfoides secundarios van a los tejidos infectados, donde son los principales encargados de realizar esta función de eliminación de patógenos intracelulares, llamada citolisis mediada por linfocitos T, para diferenciarla de la citolisis que también ejercen los linfocitos NK, que participan en la respuesta inmunitaria innata (véase capítulo 14).

Cuando una célula se encuentra infectada por patógenos intracelulares (virus, protozoo o bacteria) se inician los mecanismos de procesamiento y presentación de

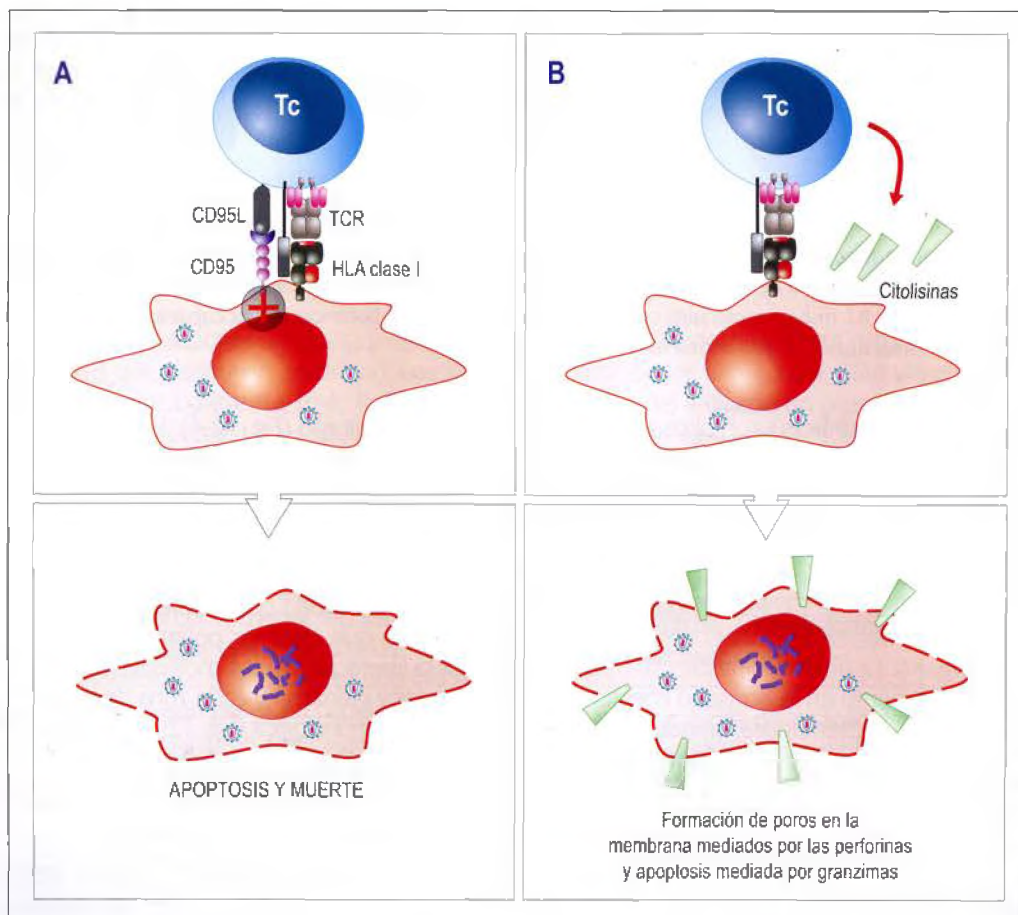


Figura 12-5. Mecanismos de lisis celular mediada por los linfocitos Tc. **A.** Inducción de muerte celular programada a través de CD95. **B.** Secreción de perforinas que producen poros en la membrana de la célula diana y granzimas que inducen la apoptosis de la célula diana. Estos mecanismos de citotoxicidad son compartidos con los linfocitos NK, aunque éstas se activan por otras vías.

antígenos en la superficie de la célula infectada. En este proceso, los péptidos, que se derivan de los antígenos, son presentados por las moléculas del MHC clase I formando el complejo péptido extraño/MHC clase I. Los linfocitos Tc, mediante el reconocimiento específico por el TCR de estos complejos péptido extraño/MHC I, son capaces de distinguir aquellas células que se encuentran infectadas del resto de células vecinas sanas.

Una vez que el linfocito ha identificado y se ha unido a la célula diana, polariza tanto las moléculas de membrana (el TCR y el resto de moléculas accesorias que intervienen en la interacción) como los factores solubles implicados en la destrucción de la célula infectada (citolisinas, citocinas), en la zona de reconocimiento de antígeno, aumentando de este modo la precisión de la lisis celular. La polarización en un punto de la membrana de las moléculas implicadas en el reconocimiento de la célula diana genera una señal de activación intracelular en el linfocito Tc, que causa el reclutamiento a esa zona de los gránulos cargados con las sustancias implicadas en la lisis celular, que serán liberados al espacio de reconocimiento (la llamada sinapsis inmunológica) mediante exocitosis.

El linfocito Tc tiene dos mecanismos principales de lisis (Fig. 12-5). Por un lado, los linfocitos Tc expresan una proteína denominada CD95L, que induce a través de su interacción con CD95 en la célula diana la activación del fenómeno conocido como **apoptosis** o muerte celular programada. Este mecanismo se cree que es el responsable de la eliminación de los linfocitos B anérgicos que presentan autoantígenos a los linfocitos Tc (Fig. 13-2). Pero quizá el mecanismo mejor conocido se basa en la secreción de gránulos cargados con distintas proteínas que producen la lisis de la célula diana (de ahí el nombre de citolisinas). Entre estas proteínas se encuentra la perforina, que es una proteína que forma poros en la membrana de la célula diana, y tiene una gran similitud con la proteína C9 del complemento. Junto con la perforina, se secretan las granzimas A y B que inducen la apoptosis de la célula diana y diversas citocinas como TNF β e IFN- γ que también participan en los mecanismos de lisis celular.

Por último, cuando el linfocito Tc ha secretado al medio los componentes implicados en la lisis, se separa de la célula en busca de una nueva diana.

Los linfocitos Th1 activan a los macrófagos y a los linfocitos NK para eliminar patógenos intracelulares

Hay algunos patógenos intracelulares que se han especializado para resistir dentro de los fagosomas de los macrófagos (como las micobacterias). Para eliminar estos patógenos que viven en el interior de los macrófagos y, por lo tanto, a salvo de la acción de los anticuerpos, es necesaria la participación de ciertas citocinas secretadas por los linfocitos Th1, especialmente el

IFN- γ (Fig. 12-2) y la IL-12. De igual manera, el IFN- γ y la IL-2 activan y expanden a los linfocitos NK, cuya actividad citolítica natural frente a células infectadas con virus se ve así intensificada.

Cuando un linfocito Th1 reconoce específicamente péptidos de un patógeno sobre un macrófago infectado que produce IL-12, el linfocito Th1 sintetiza IFN- γ , que a través de sus correspondientes receptores genera una serie de señales bioquímicas que convierten a los macrófagos en potentes células efectoras. En primer lugar, se produce la fusión de los lisosomas a los fagosomas que contienen las bacterias fagocitadas, potenciándose la actividad de las enzimas lisosómicas. Del mismo modo, los macrófagos activados producen radicales de oxígeno y óxido nítrico, con alto poder bactericida, así como péptidos con función antibacteriana (Tabla 2-1). También se potencia la presentación de antígenos, la fagocitosis y la expresión de receptores para Igs.

La gran efectividad de los macrófagos en la eliminación de los diferentes patógenos puede causar daños al organismo, ya que, cuando los macrófagos se encuentran activados, secretan al medio sustancias antimicrobianas originando destrucción del tejido de la zona infectada. Por esa razón, los linfocitos T necesitan controlar de forma estricta este tipo de respuesta, utilizando para ello la secreción de citocinas. Así, el TNF β es el encargado de eliminar aquellos macrófagos que ya no son capaces de destruir patógenos. Otras citocinas producidas por el linfocito Th1 dirigen la migración de nuevos macrófagos al sitio de infección.

En el caso de que los macrófagos no sean capaces, ni siquiera con la ayuda de los linfocitos Th1, de eliminar totalmente los patógenos intracelulares, se puede desarrollar una infección crónica con inflamación, apareciendo una estructura característica denominada **granuloma**. Los individuos que carecen del receptor de IFN- γ son incapaces de formar granulomas y son víctimas de infecciones por micobacterias (véase capítulo 18). El granuloma está formado por una acumulación de macrófagos infectados, rodeados de linfocitos T efectoras (en su mayoría CD4), y su función es actuar como pared de contención para detener el progreso de la infección. Esta estructura también es característica de reacciones de hipersensibilidad tipo IV y de otras inmunodeficiencias (véanse capítulos 18 y 19).

Los linfocitos NKT constituyen un nuevo linaje de linfocitos T efectoras

Los linfocitos NKT se distinguen de los linfocitos T convencionales por la expresión en la superficie celular de marcadores característicos de los linfocitos NK (de allí su nombre) y complejos TCR con una cadena TCR α invariable. Estos TCR reconocen glicolípidos presentados por CD1d, una molécula similar a MHC de clase I, pero monomórfica. Tras el reconocimiento del antígeno, los linfocitos NKT adquieren funciones efectoras entre

las que destacan la secreción rápida de grandes cantidades de IFN- γ y capacidad citolítica directa. Estas propiedades de los linfocitos NKT parecen ser relevantes en la amplificación de las respuestas inmunitarias innatas en el contexto de la infección y la inmunidad antitumoral.

CORRELACIÓN CLÍNICA



La importancia de CTLA-4 en la homeostasis de los linfocitos se ha estudiado en ratones modificados genéticamente (*knock out*) que no expresan CTLA-4. En estos ratones se produce una proliferación masiva de los linfocitos T que origina linfadenopatías, esplenomegalia y finalmente la muerte a las pocas semanas del nacimiento.

En la patogénesis de las enfermedades autoinmunes se ha demostrado la participación de los linfocitos Th1 y más recientemente de los linfocitos Th17. Estos linfocitos Th17 secretan potentes citocinas pro-inflamatorias como la IL-17 y se han relacionado con el desarrollo de enfermedades autoinmunes y enfermedades inflamatorias crónicas.

RESUMEN

Los linfocitos T efectoros son células que han sido activadas a través de su TCR por un antígeno y cuya misión es desarrollar la respuesta inmunitaria específica. Una vez activados, los linfocitos T modifican tanto su fenotipo como sus características funcionales. Por un lado, aumentan la expresión de determinadas moléculas de membrana al mismo tiempo que comienzan a expresar otras nuevas, quedando todas reunidas en la zona de contacto con la célula presentadora. Ésta enviará señales de coestimulación, mediante contactos CD80-CD28 y secreción de citocinas, necesarias para que comiencen a proliferar y a diferenciarse en linfocitos T efectoros.

Dependiendo de la función que realizan y las citocinas que sintetizan, los linfocitos T CD4 efectoros se dividen en linfocitos Th1 (encargados de coordinar la inmunidad celular, mediante la síntesis de IL-2 e IFN- γ), linfocitos Th2 (que coordinan la respuesta humoral, sintetizando IL-4, IL-5, IL-10 e IL-13) y linfocitos Th17 (secretadores de IL-17 e IL-22 que regulan la movilización de los neutrófilos y la integridad de los epitelios). La función principal de los linfocitos Th1 es activar, mediante la secreción de IFN- γ , a los macrófagos

y a los linfocitos NK o Tc para la eliminación de patógenos intracelulares.

Los linfocitos Tc efectoros, a su vez, cumplen una función de eliminación de patógenos intracelulares mediante la lisis de las células infectadas. Para activarse y realizar la función citolítica, el linfocito Tc necesita una fuerte señal coestimuladora, que proviene de la célula que le presenta el antígeno o de los linfocitos Th1. Los linfocitos Tc efectoros utilizan dos mecanismos diferentes de lisis: a) inducción de muerte celular programada (apoptosis) en las células diana a través de moléculas de membrana especializadas (CD95L/CD95), o b) destrucción de la célula mediante la formación de poros en la membrana (perforinas) o por la inducción de apoptosis (granzimas).

Las funciones de los linfocitos T efectoros se desarrollan mediante moléculas de membrana y/o citocinas, y tienen lugar de manera focalizada y selectiva sobre las células que presentan el antígeno para el que son específicas. De este modo se garantiza, por ejemplo, que sólo se eliminan las células infectadas, o sólo se activan los macrófagos o linfocitos B implicados en la defensa frente a ese antígeno.



Visita la página web para este capítulo

Evalúa tus conocimientos:

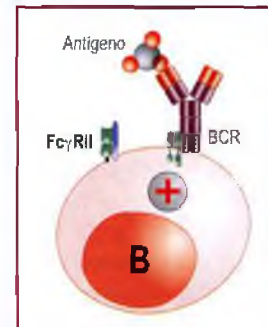
AUTOEVALUACIÓN (contesta a preguntas en línea y comprueba tu nota)

Amplía tus conocimientos:

ANIMACIONES (la inmunidad en movimiento)

ENLACES (vídeos, páginas con información complementaria, etcétera)

La generación de linfocitos B efectores



INTRODUCCIÓN

La respuesta inmunitaria adaptativa humoral está mediada por la producción de anticuerpos por los linfocitos B. Los anticuerpos son capaces de neutralizar a antígenos y patógenos, y además favorecen su eliminación mediante la activación de elementos efectoros de la respuesta innata como los fagocitos y el complemento. Los anticuerpos desempeñan un papel fundamental en la eliminación de los patógenos extracelulares (o sus antígenos) y en evitar la diseminación extracelular de los patógenos intracelulares (por ejemplo, los virus).

Para que nuestro sistema inmunitario sea capaz de eliminar cualquier antígeno extraño, se genera en la médula ósea un repertorio casi ilimitado de **linfocitos B vírgenes** que pasan su vida recirculando entre los

órganos linfoides secundarios en busca del antígeno específico de su receptor (véase capítulo 6). Cuando los linfocitos B reconocen a través de su BCR un antígeno extraño, se activan, proliferan y, por último, se diferencian a **células plasmáticas** productoras de anticuerpos. En el curso de la activación y proliferación, la respuesta inmunitaria va mejorando continuamente ya que los linfocitos B cambian el isotipo de su inmunoglobulina (Ig) y aumentan progresivamente su afinidad por el antígeno. Como resultado de la respuesta inmunitaria a un patógeno se produce una expansión de clones de linfocitos B específicos, muchos de los cuales permanecerán en nuestro organismo como **linfocitos B de memoria** que nos protegerán de infecciones futuras por ese mismo microorganismo.

Reconocimiento del antígeno por el linfocito B

La respuesta inmunitaria humoral comienza con el reconocimiento de un antígeno por un linfocito B específico a través de su BCR. Los linfocitos B vírgenes, que salen de la médula ósea, expresan en su superficie IgM e IgD (véase capítulo 6). Existe un repertorio casi ilimitado de estos linfocitos B, cada uno de los cuales expresa Igs que tiene una especificidad antigénica diferente. Para favorecer que este amplio repertorio de linfocitos pueda entrar en contacto con cualquier antígeno extraño que penetre en nuestro organismo, los linfocitos B van a recircular por los órganos linfoides secundarios, en cada uno de los cuales se va a concentrar los antígenos presentes en una determinada zona del organismo (véase capítulo 2). La activación de los linfocitos B sólo va a

tener lugar en los órganos linfoides, porque es el único sitio donde se van a reunir los linfocitos B, los antígenos y otras células accesorias necesarias para su activación. Los linfocitos B llegan a los órganos linfoides, por ejemplo a los ganglios linfáticos, a través de la sangre. Los antígenos llegan a los ganglios linfáticos por los vasos linfáticos aferentes, o bien en forma soluble en la linfa que drena el tejido infectado, o transportados por las células presentadoras que los captan en los tejidos.

En los órganos linfoides secundarios los linfocitos B se van a activar cuando el antígeno produzca el entrecruzamiento de su BCR. Como explicamos en el capítulo 6, la Ig de membrana va a ser la responsable de la interacción con el antígeno y las proteínas CD79 α y β las encargadas de transducir las señales de activación al núcleo (Fig. 6-1). Sin embargo, la señal que genera el BCR es necesaria, pero para la activación de los linfoci-

tos B se requiere frecuentemente de señales coestimuladoras generadas por las moléculas accesorias. En particular, el correceptor desempeña un papel muy importante en la activación de los linfocitos B, ya que a través del receptor CR2 también se une al antígeno recubierto de complemento (C3b) y coopera con el BCR en la activación de los linfocitos B (véase capítulo 6, Fig. 6-2). Pero incluso la señal del receptor y el correceptor puede ser insuficiente para activar el linfocito B contra ciertos antígenos. Algunos antígenos presentes en la superficie de los microorganismos se caracterizan por epítomos repetidos o poliméricos (como polisacáridos o proteínas poliméricas). Estos antígenos se denominan **Timo- o T-independientes** porque pueden activar a los linfocitos B sin necesidad de colaboración de los T (Fig. 6-3). Sin embargo, la respuesta de los linfocitos B contra la mayoría de antígenos no poliméricos requiere de señales de activación provenientes de los linfocitos T cooperadores o Th (**antígenos T-dependientes**).

Los linfocitos Th colaboran con los linfocitos B en la producción de anticuerpos frente a ciertos antígenos

La mayor parte de los antígenos reconocidos por los linfocitos B son proteínas u otras moléculas no poliméricas. Para producir una respuesta contra este tipo de antígenos es necesario señales adicionales que sólo son producidas por un linfocito Th específico que ha reconocido y se ha activado por el mismo antígeno. Por lo tanto, los linfocitos B y T deben reconocer el mismo antígeno, aunque no reconocen necesariamente los mismos epítomos.

Para que un linfocito Th se active es necesario que una célula presentadora le presente péptidos derivados del antígeno a través de las moléculas de MHC de clase II (véase capítulo 12). Los linfocitos B también

desempeñan un papel destacado en este proceso. Cuando un linfocito B se une al antígeno a través de su BCR, además de recibir una primera señal de activación, va a internalizar el antígeno por endocitosis mediada por su receptor, lo que permite su procesamiento en los lisosomas y su presentación al linfocito T a través de MHC de clase II (Fig. 13-1). Los macrófagos y células dendríticas también pueden presentar a los linfocitos Th aquellos antígenos solubles que pueden reconocer sus receptores, pero dado que el linfocito B se une al antígeno mediante su Ig específica, es capaz de presentar antígenos que están a concentraciones entre 100-1.000 veces más bajas. Por ello los macrófagos y células dendríticas sólo pueden presentar ciertos antígenos extracelulares eficazmente cuando están a concentraciones altas, y usualmente son los linfocitos B la principal célula presentadora de antígenos a los linfocitos Th.

Una vez que el linfocito Th se ha activado va a dar la segunda señal de activación al linfocito B (la primera sería la que ha recibido a través del BCR), tanto a través del contacto directo, como mediante la producción de citocinas (Fig. 13-1). Por un lado, se induce la expresión de CD40L (CD154) en la superficie del linfocito T, que interactúa con CD40 en el linfocito B, induciendo su proliferación. Además, para que los linfocitos B se diferencien a células plasmáticas resulta esencial la secreción de citocinas (IL-4, IL-5) que se unen a receptores en la superficie del linfocito B. Si la interacción con el linfocito T no se produce, el linfocito B que ha reconocido el antígeno no logra diferenciarse a célula plasmática, sino que se transforman en linfocitos B anérgicos, es decir, linfocitos B que pierden su capacidad de responder al antígeno (véase capítulo 20). La necesidad de colaboración con el linfocito T tiene un papel clave en asegurar la tolerancia de los linfocitos B a los antígenos propios. Como

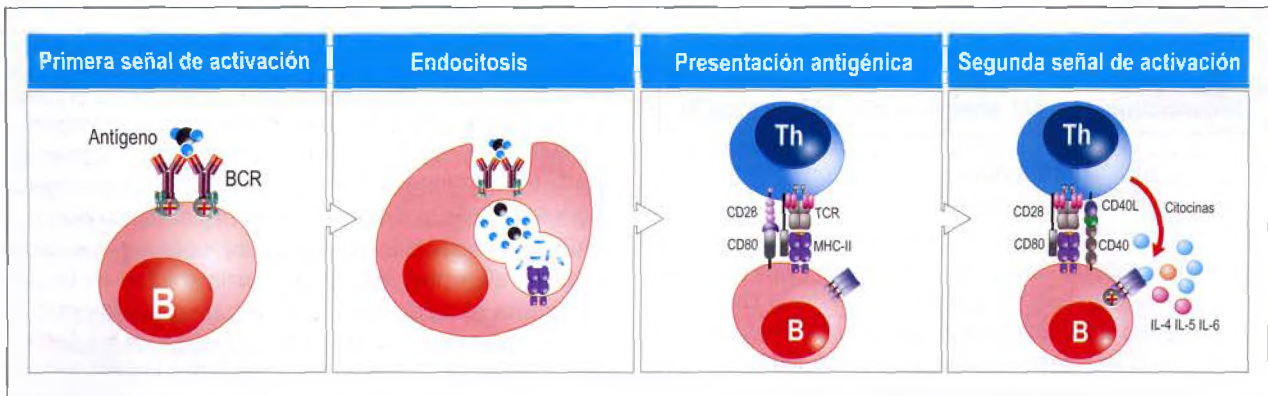


Figura 13-1. La activación de los linfocitos B en respuesta a los antígenos T-dependientes requiere la colaboración del linfocito Th2. La unión del BCR al antígeno le da al linfocito B la primera señal de activación. En el caso de los antígenos T-dependientes los linfocitos B deben recibir una segunda señal de un linfocito Th2 específico del mismo antígeno. Para activar al linfocito Th2, el linfocito B debe captar el antígeno (por endocitosis mediada por su receptor), procesarlo y presentárselo a través de moléculas MHC de clase II. El linfocito Th2 activado le da la segunda señal de activación al linfocito B a través del contacto directo de las moléculas de membrana CD40/CD40L y mediante citocinas.

veremos a continuación, durante la respuesta inmunitaria los linfocitos B van a sufrir mutación al azar de la región variable de sus Igs, lo que puede llevarle a que reconozca, por ejemplo, antígenos propios. Sin embargo, un linfocito B mutado no va recibir la segunda señal del linfocito T (que no sufren procesos de mutación en su receptor), por lo que se volverá anérgico.

Los linfocitos B activados comienzan a proliferar formando centros germinales

Una vez que los linfocitos B activados reciben la segunda señal de activación del linfocito Th se forman pequeños focos de linfocitos B que empiezan a proliferar. Algunos de los linfocitos B que proliferan se desplazan a los cordones medulares de los ganglios y se diferencian de forma precoz a células plasmáticas que secretan IgM. La producción temprana de IgM convierte a este isotipo en la Ig más abundante de la respuesta primaria. El resto de los linfocitos B emigra a los folículos primarios donde se van a dividir cada 6 u 8 horas aumentando rápidamente el número de linfocitos B específicos. Cuando el número de células que proliferan aumenta mucho (aproximadamente al cabo de una semana), la morfología del folículo primario cambia denominándose entonces folículos secundarios, en los que se aprecia una zona central más densa, formada por unos pocos clones de linfocitos que están proliferando, que se denomina **centros germinales**, y una zona periférica menos densa formada por los linfocitos B que no proliferan denominada **manto** (Fig. 13-2). Los linfocitos B que están proliferando en el centro germinal cambian notablemente su morfología distinguiéndose fácilmente de los linfocitos B en reposo por su gran tamaño. Debido a este cambio morfológico, los linfocitos B en este estadio de su maduración se denominan **centroblastos**. Cuando cesan de proliferar se vuelven otra vez más pequeños y se denominan **centrocitos**.

Las Igs de los linfocitos B sufren mutaciones y son seleccionados por su afinidad al antígeno

Las respuestas mediadas por anticuerpos mejoran en el curso de la respuesta inmunitaria, respecto al primer contacto con antígeno. Este perfeccionamiento de la respuesta humoral se conoce como **maduración de la afinidad**, y es consecuencia de los procesos de **hipermutación somática** de los genes variables de las Igs y posterior **selección** de los clones de linfocitos B de mayor afinidad. La hipermutación somática tiene lugar durante la proliferación de los centroblastos en los centros germinales y se produce por la activación de una enzima denominada *citidina desaminasa inducida por activación* (AID), que desamina las citidinas (C) del ADN convirtiéndolas en uracilo (U). La reparación de estos errores (emparejamiento U:C) introduce múltiples mutaciones

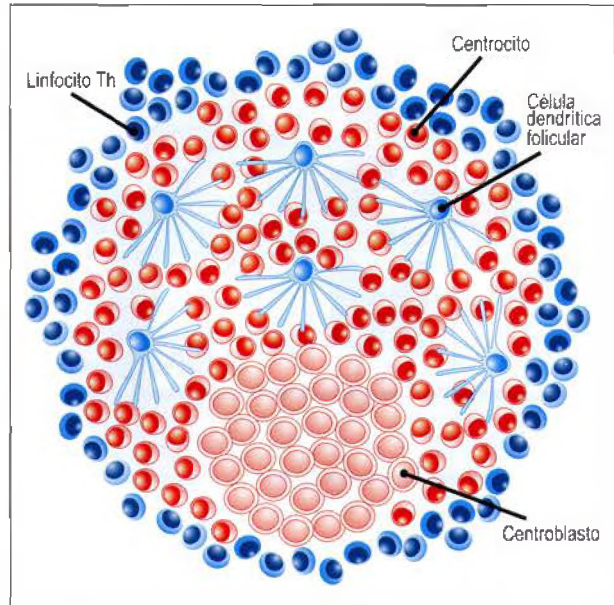


Figura 13-2. Representación de un centro germinal.

somáticas en la cadena de ADN. La hipermutación somática afecta exclusivamente a los genes variables de las Igs ya reordenados –y la posterior selección hace que la mayoría de las mutaciones se concentre a nivel de las regiones hipervariables–, pero no afecta las constantes u otros genes diferentes de las Igs (véase capítulo 7).

Una vez que el centroblasto termina de dividirse cambia su morfología y se denomina centrocito, el cual está destinado a morir por apoptosis a no ser que sea capaz de captar el antígeno y volver a presentárselo a los linfocitos Th. El linfocito T entonces lo va a rescatar y le va a permitir seguir proliferando. Consecuentemente, esto va a favorecer la proliferación de aquellos centrocitos cuyas Ig mutadas sean más afines. En este proceso los linfocitos B son ayudados por unas células accesorias presentes en los folículos linfoides denominadas **células dendríticas foliculares**. Se llaman dendríticas por su aspecto estrellado, pero no deben confundirse con las células dendríticas interdigitadas que presentan antígenos a los linfocitos T. Estas células tienen como función captar los antígenos y presentárselos a los linfocitos B, aunque no como son presentados los antígenos a los linfocitos T (véase capítulo 9). Simplemente concentran en su superficie aquellos antígenos que están opsonizados por el complemento o por la IgG, uniéndose a ellos a través de los receptores del complemento (CR) o FcγR presentes en su superficie (Fig. 13-3). La primera vez que entramos en contacto con el antígeno no hay todavía IgG específica, sin embargo, como hemos descrito previamente, algunos linfocitos B activados van a producir de forma precoz IgM en el ganglio linfático. La unión de la IgM soluble al antígeno y la activación de la vía clásica del complemento permiten su captación por la célula dendrítica folicular durante la respuesta primaria. Durante la respuesta

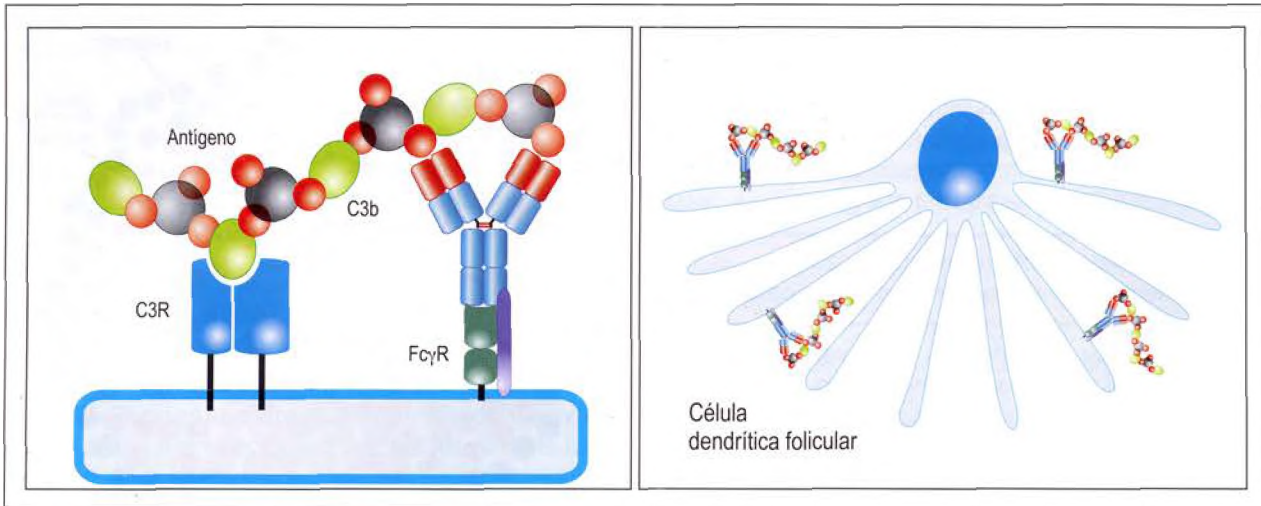


Figura 13-3. Las células dendríticas foliculares presentan los antígenos en su superficie. La célula dendrítica folicular expresa en su superficie receptores para el complemento (como CR3) y para la región Fc de la IgG que le permiten unirse a los antígenos opsonizados por el complemento (fragmento C3b) o por la IgG.

secundaria también puede unirse al antígeno opsonizado por IgG a través del FcγR. Los centrocitos para sobrevivir deben captar de la superficie de la célula dendrítica folicular el antígeno a través de su BCR (y cuanto más afin sea lo hará más eficientemente), endocitarlo y volver a presentárselo al linfocito Th (a través de MHC de clase II). El linfocito T específico le dará, entonces, la señal de supervivencia a los centrocitos mediante la interacción entre CD40L del linfocito T y CD40 del centrocito, que le permitirá seguir proliferando. Consecuentemente, los linfocitos T tienen un papel esencial, no sólo en la activación de los linfocitos B, sino también en la selección de los linfocitos B más afines. Este fenómeno de **selección positiva** por la afinidad al antígeno es el responsable de la maduración de la afinidad en el curso de la respuesta inmunitaria.

El cambio de isotipo de los linfocitos B requiere de la cooperación de los linfocitos T

Las primeras Igs que expresan en su membrana los linfocitos B vírgenes cuando salen de la médula ósea son IgM e IgD. Sin embargo, durante la proliferación de los centroblastos en el centro germinal también pueden **cambiar el isotipo** de la cadena pesada y empezar a sintetizar IgG, IgA o IgE. El cambio de isotipo modifica la función efectora de los anticuerpos (lisis, fagocitosis, inflamación, etc.), aunque mantiene la misma especificidad antigénica, que depende de los segmentos variables VDJ los cuales se han reordenado irreversiblemente durante el desarrollo de los linfocitos B en la médula ósea (véase capítulo 7). De este modo, la región variable reordenada puede ser utilizada por anticuerpos de diferente isotipo en el transcurso de una respuesta inmunitaria. El cambio de isotipo está dirigido por la existencia de **sitios específicos de recombinación** en los genes constantes de

las cadenas pesadas (Fig. 13-4). Durante el cambio de isotipo se produce la recombinación entre dos de estos sitios, con la consiguiente pérdida del ADN contenido entre ellos. La recombinación permite que la transcripción pueda realizarse desde la región V_H hasta la región constante de un nuevo isotipo. Los linfocitos B que han sufrido cambio de isotipo pueden volver a cambiar a otro isotipo, pero nunca podrán, por ejemplo, volver a expresar IgM e IgD, ya que la pérdida de ADN es irreversible. Por este motivo, la IgM, que es el isotipo mayoritario al inicio de la respuesta primaria, va siendo sustituida progresivamente por otros isotipos. Los sitios de recombinación se denominan de *switch* (S) y se localizan en posición 5' de todos los genes C excepto del δ, que siempre es coexpresado con μ por transcripción alternativa del ARN.

El cambio de isotipo tiene lugar en los linfocitos B activados por antígeno y es dependiente de la cooperación de los linfocitos Th (Th1 y Th2). El linfocito Th regula el cambio de isotipo del B mediante **contactos directos** a través, nuevamente, de CD40/CD40L y por **factores solubles** (citocinas). Mientras que los contactos CD40/CD40L son imprescindibles para el cambio a cualquier isotipo, ciertas citocinas favorecen el cambio selectivo a un isotipo concreto, haciendo más accesibles las regiones S de ese isotipo a las recombinasas (Fig. 13-5). Por lo tanto, los linfocitos Th regulan tanto la producción de anticuerpos por los linfocitos B (Th2) como su isotipo (Th1 y Th2), que determina, en última instancia, la función efectora de dicho anticuerpo.

Los linfocitos B seleccionados se diferencian a células plasmáticas o de memoria

Una vez que los linfocitos B han proliferado y madurado en los centros germinales van a diferenciarse a

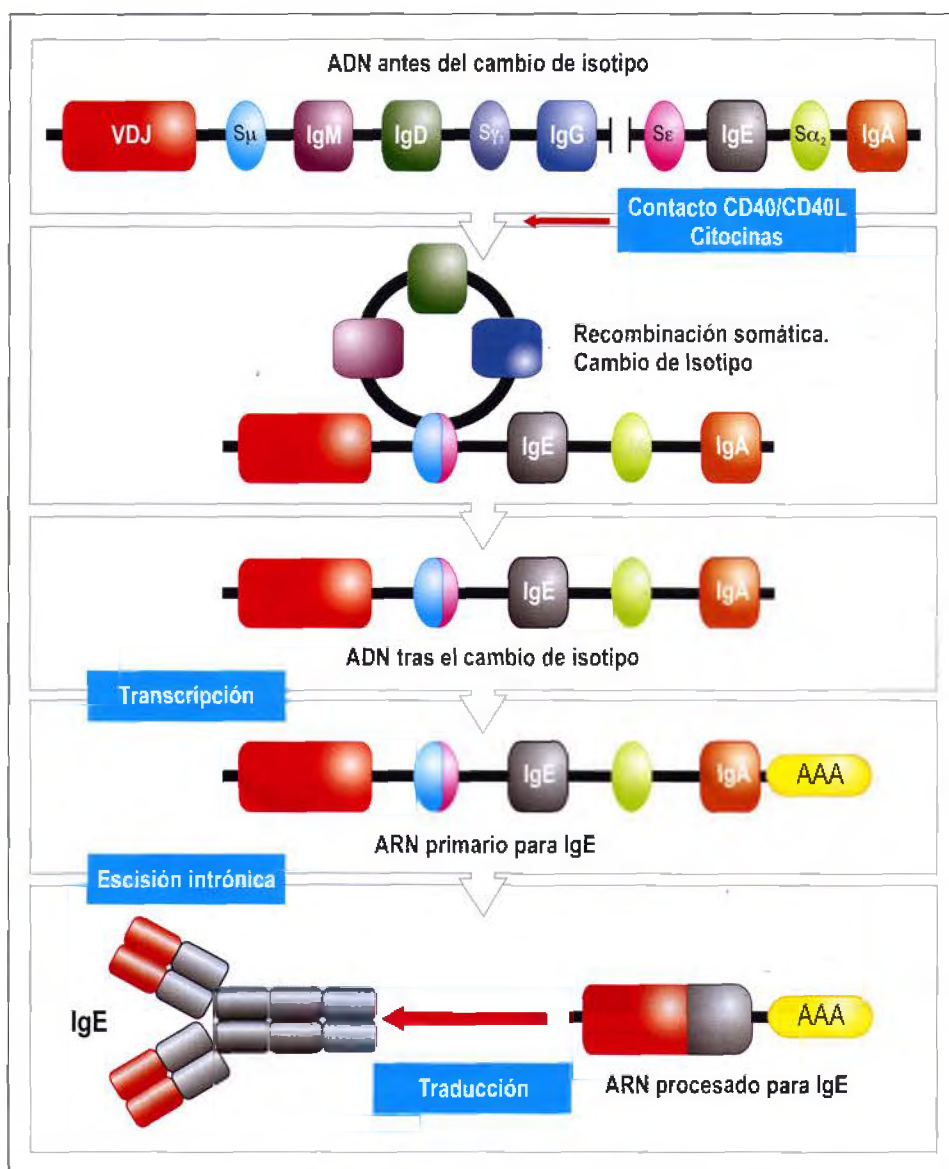


Figura 13-4. El cambio de isotipo de IgM a IgG, IgA o IgE implica a nivel molecular una recombinação somática entre genes constantes con pérdida de ADN. S: región de switch (cambio de isotipo). Una vez hecho el cambio a IgE, ya no es posible hacerlo a IgG, pero sí al revés.

células plasmáticas o a linfocitos B de memoria. La diferenciación hacia **célula plasmática** va acompañada de importantes cambios fenotípicos. Las células plasmáticas no se dividen, no cambian de isotipo, ni sufren mutación somática. Además, no expresan en su membrana ni Igs ni MHC de clase II, por lo que se hacen independientes de los antígenos y de los linfocitos Th. También existe un importante cambio en la morfología de las células plasmáticas, con un aumento del retículo endoplasmático y el aparato de Golgi, debido a que comienzan a producir una gran cantidad de la forma soluble de su Ig de membrana (que en muchos casos habrá cambiado de isotipo y será IgG, IgA o IgE y habrá sufrido la hiper-

mutación somática). A diferencia de los linfocitos B, las células plasmáticas comienzan a procesar el ARN de la cadena pesada de forma alternativa, por lo que dejan de sintetizar la Ig de membrana y empiezan a secretarla al exterior en forma soluble (véase capítulo 7, Fig. 7-4). Debido probablemente a que los órganos linfoides secundarios están muy poco vascularizados, las células plasmáticas emigran a la médula ósea donde se produce más del 90% de todas las Igs.

En los estadios iniciales de la respuesta inmunitaria, cuando es necesaria una producción rápida de anticuerpos para controlar la infección, la mayor parte de los centrocitos se diferencian a células plasmáticas. Cuando

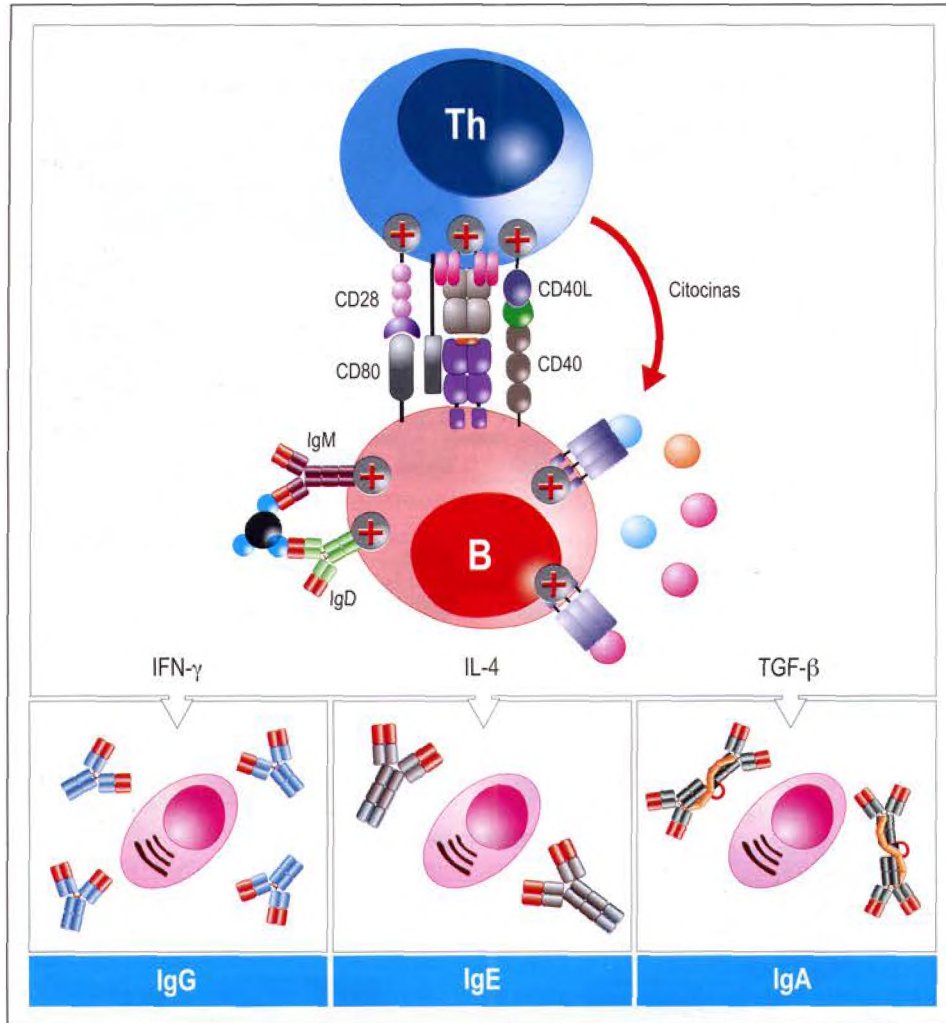


Figura 13-5. Los linfocitos Th regulan el cambio de isotipo a través de contactos directos (CD40/CD40L) y factores solubles (citocinas). Las señales de membrana vía CD40 son imprescindibles para el cambio a cualquier isotipo. Diferentes citocinas liberadas por los linfocitos Th favorecen el cambio a un isotipo determinado.

la infección ya ha sido controlada, los centrocitos se van a diferenciar a **linfocitos B de memoria**. Estos linfocitos vuelven a recircular por los órganos linfoides y serán los responsables de la respuesta inmunitaria secundaria. Debido a que la respuesta primaria aumenta el número de los linfocitos B de memoria específicos de un determinado patógeno (10-100 veces más) y a que ya han sufrido maduración de la afinidad y cambio de isotipo, la respuesta inmunitaria secundaria será mucho más rápida y eficiente, y generalmente capaz de acabar con el patógeno antes de que produzca sintomatología clínica.

El papel clave de los linfocitos Th en la activación y maduración de los linfocitos B se pone de manifiesto en una inmunodeficiencia congénita denominada **síndrome de hiper-IgM** en la que el linfocito Th no expresa CD40L (véase capítulo 18). Estos enfermos sólo producen IgM y no otros isotipos, sus Igs no sufren hipermu-

tación somática, ni generan centros germinales ni linfocitos B de memoria.

Los linfocitos B de memoria son los responsables de la respuesta inmunitaria secundaria

La segunda vez o sucesivas que entramos en contacto con un microorganismo van a ser los linfocitos B de memoria, y no los vírgenes, los encargados de la respuesta. La activación de los linfocitos B vírgenes, que no tienen hipermutación somática ni maduración de la afinidad, sería un gasto inútil. Por ello, la presencia de anticuerpos específicos contra un determinado antígeno (lo que implica que ya se ha respondido a él previamente) va a inhibir la activación de los linfocitos B vírgenes. Esta inhibición se produce a través del receptor de IgG de los linfocitos B denominado FcγRII (Fig. 13-6). Si existen

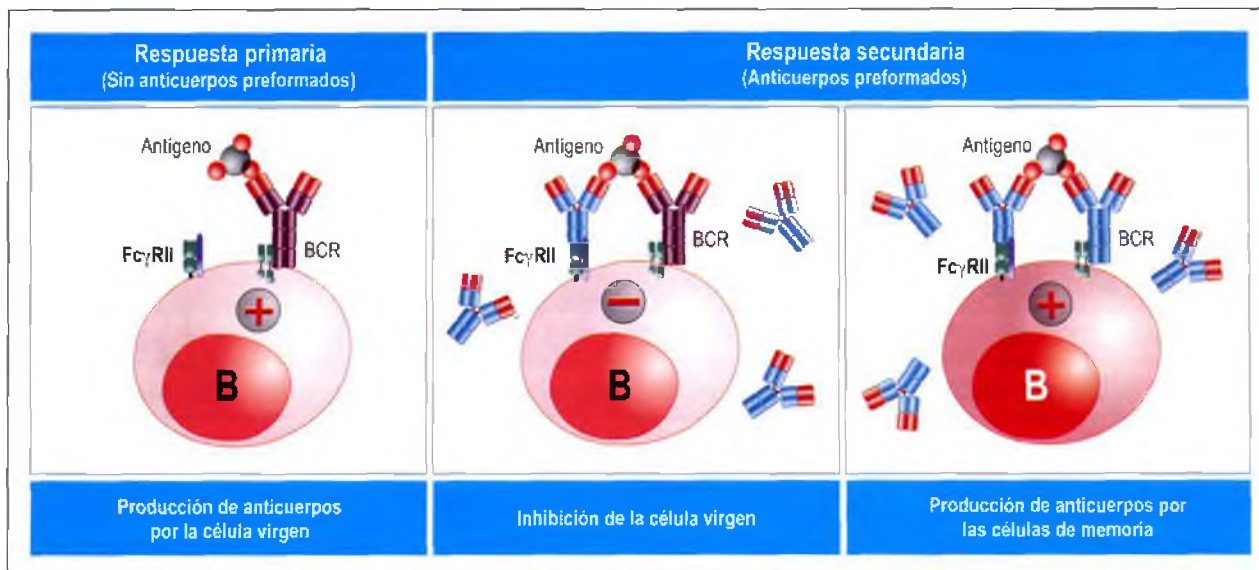


Figura 13-6. Inhibición de los linfocitos B vírgenes por anticuerpos preformados. Durante la respuesta primaria, los linfocitos B vírgenes se activan cuando reconocen el antígeno a través de su receptor BCR. Sin embargo, durante la respuesta secundaria, si existen anticuerpos IgG preformados, también lo reconocerán mediante su receptor Fc γ RII. Este correconocimiento llevará a los linfocitos de memoria a la activación y a los vírgenes a la inhibición.

IgG preformados, los linfocitos B vírgenes se van a unir simultáneamente al antígeno a través del BCR y del Fc γ RII (que se une a la IgG que lo recubre). La unión a través de ambos receptores inducirá la inhibición del linfocito B virgen, pero no del linfocito B de memoria (el que desarrolló originalmente la respuesta), ya que éste sí responde al antígeno.

La inhibición de los linfocitos B vírgenes por IgG tiene importantes implicaciones en Medicina. Como explicamos en el capítulo 4, durante el embarazo, la IgG materna confiere inmunidad pasiva al feto y los recién nacidos tienen altos niveles de IgG materna que les protegen durante las primeras semanas de vida. La presencia de IgG materna contra ciertos patógenos es la responsable de que la inmunización con ciertas vacunas en los primeros meses de vida pueda ser ineficaz. Este es el motivo por el que algunas vacunas, como la triple vírica (que inmuniza contra el sarampión, rubeola y parotiditis) se incluyan en los calendarios de vacunación a partir del primer año de vida. Este mecanismo también puede explicar el denominado **pecado original antigénico**, por el que nuestro sistema inmunitario desarrolla anticuerpos exclusivamente contra los antígenos de la primera cepa del patógeno que nos infectó. Contra aquellos patógenos que mutan mucho sus antígenos (como el virus del SIDA o de la gripe) el sistema inmunitario va a ser incapaz de producir anticuerpos contra los antígenos de una nueva cepa o variante, incluso aunque posea nuevos antígenos más inmunogénicos y eficaces, hasta que la nueva cepa no comparta ningún antígeno con la original (y, por lo tanto, no existen IgG específicas).

Sin embargo, este fenómeno, que puede limitar la respuesta inmunitaria en algunas ocasiones, puede ser utilizado de forma terapéutica para prevenir algunas respuestas inmunitarias no deseadas. Por ejemplo, las madres Rh $-$ producen, después del primer embarazo de un feto Rh $+$, anticuerpos anti-Rh. Esto se debe a que durante el parto se rompe la barrera placentaria y los hematíes fetales Rh $+$ entran en contacto con el sistema inmunitario materno. Si se produce un nuevo embarazo de un feto Rh $+$, las IgG específicas atravesarán la placenta y causarán la destrucción de los hematíes fetales, lo que se manifiesta como una **anemia hemolítica en el recién nacido**. Esta enfermedad se previene tratando a la madre Rh $-$ con anticuerpos IgG anti-Rh en cada embarazo, lo que inactiva a los linfocitos B vírgenes y evita la sensibilización materna. Fc γ RII también inhibe a los mastocitos, lo cual podría explicar el efecto beneficioso de la vacunación/desensibilización con alérgenos (la inducción de IgG bloquearía vía Fc ϵ R por la IgE o vía Fc γ RIII por la IgG) (véase capítulo 19).

La producción de anticuerpos contra ciertos antígenos no requiere la colaboración de los linfocitos T

Existen antígenos poliméricos frecuentes en numerosos patógenos (como lipopolisacáridos, polisacáridos bacterianos o proteínas poliméricas) que pueden generar respuestas de anticuerpos en ausencia de linfocitos T (antígenos T-independientes o TI) (Fig. 6-3). Los antígenos TI generan una IgM con muy poca variabilidad,

Tabla 13-1. Propiedades de las distintas clases de antígenos

| | T-Dependientes | TI-1 | TI-2 |
|---|----------------|------|---------------|
| <i>Producción de anticuerpos en:</i> | | | |
| Individuos normales | sí | sí | sí |
| Individuos sin linfocitos T | no | sí | sí |
| <i>Características de la respuesta:</i> | | | |
| Cambio de isotipo | sí | no | no |
| Maduración de afinidad | sí | no | no |
| Respuesta secundaria | sí | no | no |
| Activación B policlonal | no | sí | no |
| Epítopos repetitivos | no | no | sí |
| Ejemplos | proteínas | LPS | polisacáridos |

no inducen cambio de isotipo (sólo producen IgM) y no generan maduración de la afinidad (que son fenómenos dependientes de los linfocitos T). Sin embargo, al existir muy poca variabilidad, los linfocitos B que responden a estos antígenos no necesitan proliferar de una forma tan intensa, por lo que producen una respuesta mucho más rápida (48 horas). Este tipo de respuesta genera rápidamente anticuerpos capaces de unirse (aunque no de una forma muy afín) a ciertos antígenos bastante conservados en numerosos patógenos, constituyendo un respuesta inmunitaria casi innata. Los antígenos TI pueden agruparse en dos categorías: TI-1 y TI-2.

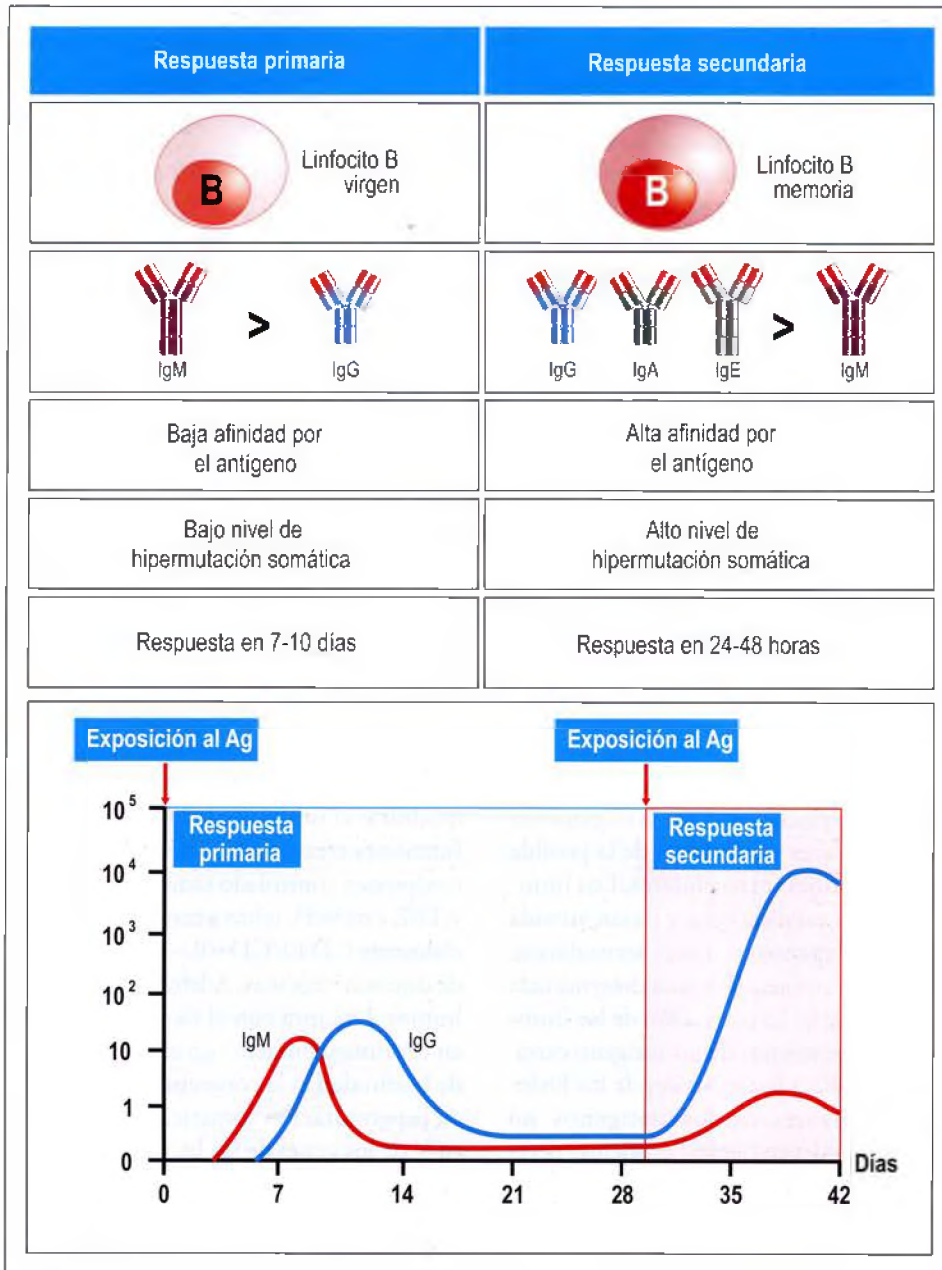
Los **antígenos TI-1** son moléculas reconocidas por los linfocitos B a través de receptores diferentes al BCR (por ejemplo el lipopolisacárido bacteriano). Por ello a altas concentraciones son capaces de inducir la proliferación y diferenciación de linfocitos B policlonales no específicos del antígeno. A estos antígenos también se les denomina mitógenos. A bajas concentraciones sí inducen respuestas específicas. Este tipo de antígenos genera respuestas completamente independientes de los linfocitos T.

Los **antígenos TI-2** no poseen, a diferencia de los TI-1, esa capacidad estimuladora intrínseca de linfocitos B, y sólo activan a linfocitos B específicos maduros, normalmente LB1 CD5+ que sintetizan IgM (véase capítulo 6). Estos antígenos, al ser poliméricos, se unen a múltiples BCRs en la superficie del linfocito B, causando el entrecruzamiento de los receptores, lo que produce un estímulo intenso y prolongado que no requiere de la colaboración de los linfocitos Th para producir anticuerpos. En las respuestas contra estos antígenos, la colaboración con los linfocitos Th mejora el nivel de respuesta, e incluso permite el cambio de isotipo.

Algunas de las características más importantes de las distintas clases de antígenos se recogen en la tabla 13-1.

Existen importantes diferencias entre la respuesta primaria y secundaria

Los antígenos T-independientes no generan memoria inmunológica y, por lo tanto, este tipo de respuesta va a ser siempre igual. Sin embargo, la respuesta inmunitaria contra antígenos T-dependientes varía significativamente (Fig. 13-7). El primer contacto con un antígeno T-dependiente desencadena una respuesta primaria que está mediada por los linfocitos B vírgenes. Debido a su gran variabilidad, estos linfocitos deben proliferar, durante al menos una semana, antes de que se alcance una producción significativa de anticuerpos. Durante la respuesta primaria se produce fundamentalmente IgM, aunque la proporción de otros isotipos se incrementa a medida que se va produciendo el cambio de isotipo. Como consecuencia de la respuesta primaria se generan linfocitos B y T de memoria, que pueden persistir toda la vida del individuo, y serán los encargados de desencadenar la respuesta secundaria. Estos linfocitos de memoria están expandidos y se activan con más facilidad, por lo que este tipo de respuesta es mucho más rápida y duradera. Se generan mucha mayor cantidad de anticuerpos y además tienen mayor afinidad que en la respuesta primaria y abundan otros isotipos diferentes de IgM. En las respuestas inmunitarias contra bacterias u hongos el isotipo predominante que producen las células plasmáticas de los ganglios linfáticos o el bazo es IgG, mientras que en los tejidos linfoides asociados a mucosas producen fundamentalmente IgA. Sin embargo, en las respuestas inmuni-



Figuras 13-7. Diferencias entre la respuesta inmunitaria primaria y secundaria.

tarias contra los helmintos se incrementa significativamente la producción de IgE. En conjunto, la respuesta secundaria es mucho más eficaz que la primaria,

por lo que normalmente sólo pasamos clínicamente una determinada enfermedad infecciosa una vez en la vida.

CORRELACIÓN CLÍNICA

El síndrome de hiper-IgM es una inmunodeficiencia congénita en la que se produce una deficiencia en la producción de IgG, IgA e IgE. Se produce por una falta de colaboración de los linfocitos Th y los B. El defecto más común se encuentra en el gen CD40L (ligando de CD40), localizado en el cromosoma X, y que es responsable de que los linfocitos T no expresen CD40L funcional en su membrana. La falta de colaboración de los linfocitos Th impide el cambio de isotipo por lo que estos individuos producen grandes cantidades de IgM, pero tienen una deficiencia en la producción de otras Igs. Además las IgM de estos individuos no sufren hipermutación somática, no generan centros germinales, ni linfocitos B de memoria, que son fenómenos T-dependientes. El déficit de CD40L también causa una deficiencia en las respuestas Th1 y los niños que lo padecen sufren infecciones respiratorias graves de repetición.

RESUMEN

Los linfocitos B mediante sus productos (las Igs) son las células efectoras de la respuesta inmunitaria humoral, y tienen como principales tareas la eliminación de patógenos extracelulares y el control de la posible expansión de las infecciones intracelulares. Los linfocitos B se generan en la médula ósea y pasan su vida recirculando entre los órganos linfoides secundarios, donde se concentran los antígenos de una determinada parte de nuestro organismo. La activación de los linfocitos B implica el reconocimiento de un antígeno extraño a través de su BCR. Para la activación de los linfocitos B contra la mayoría de los antígenos no poliméricos (antígenos T-dependientes) es además necesaria la colaboración de un linfocito Th2 específico del mismo antígeno que emite señales accesorias al linfocito B en forma de contactos B/T y citocinas. Los linfocitos B activados comienzan a proliferar en el órgano linfoide secundario y, posteriormente, se diferencian a células plasmáticas, productoras de anticuerpos, o linfocitos B de memoria, que nos protegerán de infecciones futuras por ese mismo microorganismo. En el curso de la activación y proliferación, la respuesta inmunitaria va mejorando continuamente, ya que los linfocitos B cambian el isotipo de su Ig y aumentan progresivamente su afinidad por el antígeno. Los linfocitos B vírgenes que salen de la médula ósea expresan IgM e IgD en su superficie y los primeros linfocitos B que se diferencian a células plasmáticas van a secretar fundamentalmente

IgM. Sin embargo, y con objeto de generar una respuesta inmunitaria más eficaz, los linfocitos B efectoras pueden modificar el isotipo de la Ig que producen y con ello las funciones efectoras que dependen de él. El cambio de isotipo está controlado también por linfocitos Th (Th1 y Th2, esta vez), tanto a través de contactos B/T –especialmente CD40/CD40L– como mediante la secreción de distintas citocinas. Además, la afinidad de la respuesta humoral mejora con el tiempo respecto a la existente en el primer contacto con el antígeno. Esta maduración de la afinidad es la consecuencia directa de los procesos de hipermutación somática –que afecta a los segmentos V de los genes de las Ig, pero no a los C– y la posterior selección de los clones B de mayor afinidad. La maduración de la afinidad tiene lugar en los centros germinales de los órganos linfoides secundarios y es fundamental para su consecución la participación de las denominadas células dendríticas foliculares. Sólo los linfocitos B cuyos nuevos receptores poseen una mayor afinidad abandonan el centro germinal y pueden dar lugar a células plasmáticas o linfocitos de memoria. El resto muere por apoptosis. Existen ciertos antígenos poliméricos que son capaces de inducir una respuesta rápida de anticuerpos (IgM) en ausencia de linfocitos Th. Son los denominados antígenos TI o timo-independientes. Este tipo de antígenos no genera memoria, pero constituye una fuente rápida de anticuerpos contra ciertos patógenos extracelulares.



Visita la página web para este capítulo

Evalúa tus conocimientos:

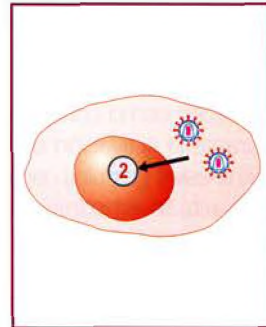
AUTOEVALUACIÓN (contesta a preguntas en línea y comprueba tu nota)

Amplía tus conocimientos:

ANIMACIONES (la inmunidad en movimiento)

ENLACES (vídeos, páginas con información complementaria, etcétera)

Los linfocitos NK y sus receptores



INTRODUCCIÓN

Los linfocitos NK (del inglés *Natural Killer*) fueron identificados originariamente por su citotoxicidad, es decir, por su capacidad de matar *in vitro* algunas células de origen tumoral. Hoy día sabemos que estas células no solamente son capaces de matar tumores sino que juegan un importante papel en la defensa frente a patógenos, especialmente virus, tumores e incluso en el rechazo de órganos trasplantados. Además de su función citotóxica los linfocitos NK tienen capacidad para producir diversas citocinas y, por tanto, también tienen una función reguladora. Aunque funcional y morfológicamente recuerdan mucho a los linfocitos T citotóxicos, se diferencian claramente de ellos tanto fenotípicamente

como en la forma que tienen ambos tipos celulares de reconocer sus dianas. Una de las características más diferenciadoras de los linfocitos NK es que para ejercer su actividad citolítica no necesitan una inmunización del individuo ni de preactivación *in vitro*. De ahí el nombre de *Natural Killer* cuya traducción literal sería asesinas naranas. Esta forma de citolisis las diferencia de los linfocitos T citotóxicos que necesitan ser preactivados mediante complejos mecanismos en los que intervienen otras células como los linfocitos T cooperadores y las células presentadoras de antígeno profesionales. Por esta razón se considera que los linfocitos NK corresponden a la respuesta inmunitaria de tipo innato.

FENOTIPO

Aunque los linfocitos NK son linfocitos, no expresan el marcador CD3 ni reordenan los genes del TCR, es decir, no son linfocitos T. Tampoco expresan BCR ni reordenan los genes de las inmunoglobulinas, luego no son células B. Por lo tanto, se puede afirmar que constituyen un tercer tipo de células de linaje linfoide. A diferencia de los otros dos tipos de linfocitos no existe un marcador universal que permita identificar todos los linfocitos NK, por lo que su definición sigue siendo más funcional que fenotípica. Sin embargo, existen algunos marcadores de membrana muy útiles para la identificación de los linfocitos NK (Tabla 14-1).

FUNCIÓN

Las principales funciones de los linfocitos NK son: citolisis y producción de citocinas.

Citolisis

Los mecanismos que utilizan los linfocitos NK para matar a sus células diana se cree que son muy similares a los utilizados por sus parientes los linfocitos T citolíticos.

Tabla 14-1. Comparación de algunos marcadores de superficie de los linfocitos NK y los linfocitos T citotóxicos

| Marcador | Linfocitos T citotóxicos | Linfocitos NK |
|----------|--------------------------|---------------|
| CD3 | + | - |
| CD5 | + | - |
| CD8 | + | (algunos) |
| CD2 | + | + |
| CD57 | (algunos) | + |
| CD16 | (algunos) | + |
| CD56 | - | + |

Los linfocitos NK contienen en su citoplasma gránulos portadores de proteínas que una vez liberadas al medio inducen la citotoxicidad de las células diana. El contenido de estos gránulos está formado fundamentalmente por perforina, una proteína que polimeriza sobre la membrana de las células diana formando poros muy similares a los que aparecen como consecuencia de la polimerización de C9 durante la activación del complemento. Además de perforina estos gránulos contienen granzimas: serina proteasas que actúan en conjunción con la perforina para activar mecanismos que inducen apoptosis en las células diana.

Producción de citocinas

Cuando los linfocitos NK se activan son capaces de producir una variedad de citocinas y, por lo tanto, pueden ejercer funciones de activación de otros linajes celulares importantes en la erradicación de tumores o agentes infecciosos. Las principales citocinas producidas por los linfocitos NK son IFN- γ , TNF- α , GM-CSF e IL-3. Además los linfocitos NK también pueden responder a citocinas ya que expresan en su membrana algunos receptores especialmente para IL-2, IL-12 y TNF- α .

Respecto a la producción de citocinas se pueden distinguir dos poblaciones principales de linfocitos NK. Por un lado están las células que expresan CD16 y CD56, este último con baja intensidad (por eso a estas células se les denomina NK CD56dim CD16+), son mayoritarias en sangre periférica y presentan una intensa actividad citotóxica, pero producen pocas citocinas. Por otro lado están los linfocitos NK que no expresan CD16 pero no expresan mucho CD56 (NK CD56 bright CD16-), estos linfocitos NK son menos abundantes en sangre periférica, aunque se pueden concentrar en algunos tejidos, tienen baja actividad citotóxica, pero producen una elevada cantidad de citocinas, por lo que se les atribuyen una función reguladora.

MECANISMOS DE ACTIVACIÓN DE LOS LINFOCITOS NK

La activación de los linfocitos NK puede producirse a través de muchas señales, aunque podemos distinguir claramente una forma dependiente de anticuerpo y otra forma independiente de anticuerpo.

Citotoxicidad dependiente de anticuerpo (ADCC)

Los linfocitos NK son capaces de lisar otras células que presentan anticuerpos de isotipo IgG unidos a algún componente de su superficie. Para reconocer estas células utilizan las moléculas CD16 o Fc γ RIII, que es un receptor de baja afinidad para IgG. Esta molécula se expresa en casi todos los linfocitos NK además de en monocitos y en algunos linfocitos T. Cuando CD16 se une a moléculas de IgG, que a su vez estén unidas a un antígeno de superficie derivado de un virus o de un antígeno tumoral

(Fig. 14-1), el receptor transmite una señal de activación al linfocito NK. Esta célula activada puede entonces ejercer su acción citotóxica y/o producir y secretar citocinas al medio. La transducción de la señal de activación se realiza a través de una proteína que se asocia no covalentemente con CD16. Esta proteína es en algunos casos la cadena ζ del receptor Fc γ RI y en otros la cadena ζ del TCR. Ambas cadenas son muy parecidas y contienen motivos de activación ITAM (*Immunoreceptor Tyrosin-based Activation Motifs*) que se describen en el capítulo 2.

Citotoxicidad independiente de anticuerpo: el papel de las moléculas MHC de clase I

Los linfocitos NK también son capaces de lisar células que no estén recubiertas de anticuerpos. Para reconocer sus células diana de esta forma, los linfocitos NK utilizan un complejo sistema de receptores activadores e inhibidores que tienen como ligandos diferentes moléculas de la familia MHC de clase I. Algunos virus, como por ejemplo los citomegalovirus o los herpesvirus, interfieren con diversos mecanismos de las células que infectan y éstas pierden la expresión de moléculas HLA de clase I. De una forma análoga, algunos tipos de tumores acumulan mutaciones que les producen pérdida de expresión de moléculas HLA de clase I. En estos casos las células (infectadas por virus en unos casos o tumorales en otros) se convierten en invisibles para los linfocitos T citotóxicos y evitan de esta forma ser atacadas. Los linfocitos NK sin embargo son extraordinariamente eficientes en detectar células sin HLA de clase I en su superficie y de esta manera complementan el papel de los linfocitos T citotóxicos.

¿Cómo detectan los linfocitos NK la falta de expresión de moléculas HLA de clase I en la superficie? ¿Cómo toman la decisión de matar a una célula diana cuando se ha detectado alguna alteración de ese tipo? El modelo más aceptado para explicar esto se llama de doble receptor.

El modelo de doble receptor

Aunque no se conoce en detalle el funcionamiento de la citotoxicidad NK independiente de anticuerpo el modelo más aceptado se basa en que los linfocitos NK funcionan combinando señales a través de receptores de activación y receptores de inhibición (Fig. 14-1). En este modelo la señal inhibitoria es dominante sobre la activadora, esto es, el linfocito NK matará su diana si está recibiendo una señal activadora en ausencia de una señal inhibitoria. Pueden darse tres situaciones, que se ilustran en la figura 14-1. Las células que expresen en su superficie ligandos para receptores activadores y para receptores inhibidores no será lisada, ya que los receptores inhibidores transducen una señal dominante sobre los activadores en el linfocito NK. Las células que sólo poseen ligandos para receptores inhibidores tampoco serán lisadas, puesto que los receptores activadores no transducirán ninguna señal al interior del linfocito NK. Solamen-

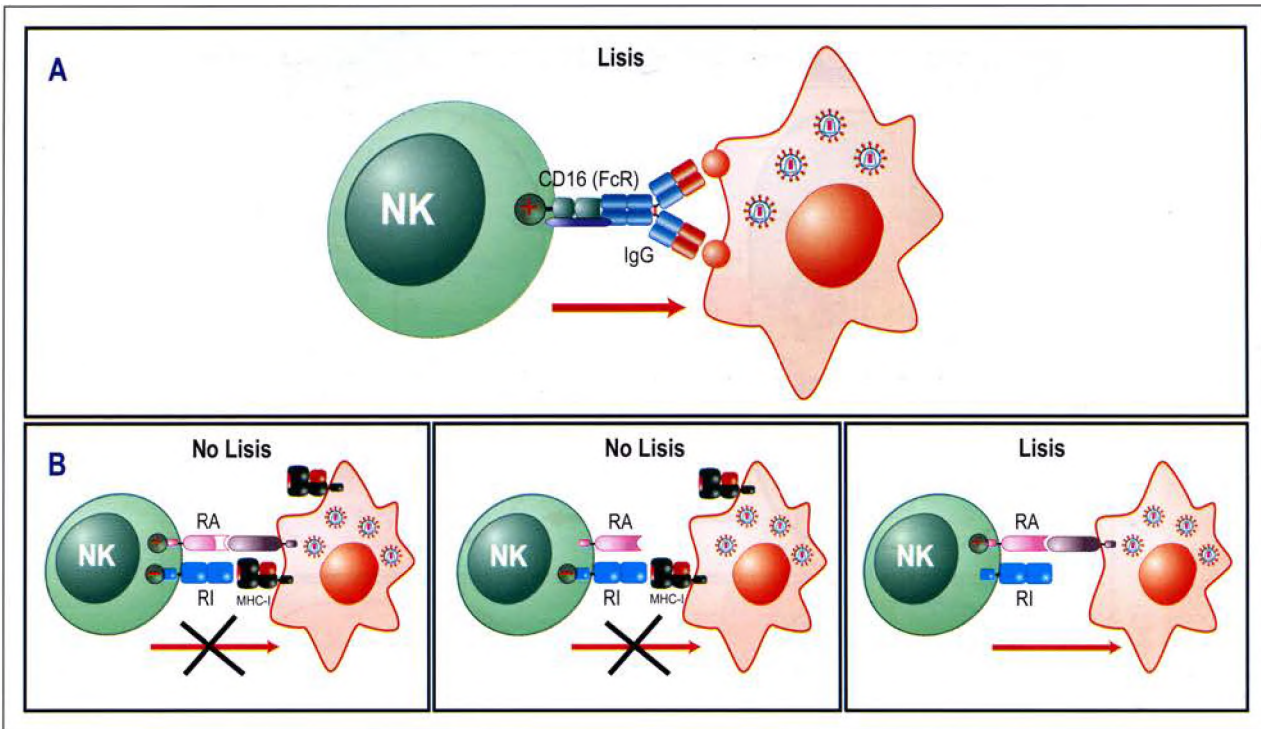


Figura 14-1. A. Mecanismo de citotoxicidad dependiente de anticuerpos (ADCC). B. Mecanismo de citotoxicidad independiente de anticuerpos. El modelo de doble receptor. RI: Receptor inhibidor; RA: Receptor activador.

te aquellas células que expongan ligandos para receptores activadores, pero que no tengan ligandos para receptores inhibidores serán lisadas por el linfocito NK.

RECEPTORES ACTIVADORES E INHIBIDORES. ESTRUCTURA Y FUNCIÓN

Existen un gran número de receptores activadores e inhibidores de los linfocitos NK, pero ninguno de ellos se parece al receptor de los linfocitos T, ni están codificados por genes que sufran reordenamientos. De acuerdo con el ligando que unen los receptores para NK se pueden dividir en dos grupos, aquellos que unen moléculas de la familia MHC de clase I y un segundo grupo de receptores que unen moléculas que no pertenecen a la familia MHC (Tabla 14-2). Atendiendo a su estructura estos receptores se pueden dividir a su vez en dos grupos: los formados por proteínas que pertenecen a la superfamilia de las inmunoglobulinas y los formados por proteínas de la superfamilia de las lectinas.

Receptores de NK pertenecientes a la superfamilia de las inmunoglobulinas

Estos receptores tienen al menos un dominio similar a los de las inmunoglobulinas, de ahí su nombre. Se han descrito un gran número de genes que codifican proteínas de este tipo y todos ellos aparecen en una región del genoma relativamente pequeña denominada LRC (*Leukocyte Receptor Cluster*) que se halla en el brazo largo

del cromosoma 19. De ellos los mejor conocidos son los KIR (*Killer Immunoglobulin-like Receptors*), aunque en este complejo se encuentran multitud de genes relacio-

Tabla 14.2. Receptores de linfocitos NK

| Receptores que no reconocen MHC | | |
|---------------------------------|------------|----------------|
| | Función | Ligando |
| NCR | Activación | ? |
| | | Carbohidratos |
| | | Proteoglicanos |
| | | Heparansulfato |
| FcγRIIIA | Activación | IgG |
| Receptores que reconocen MHC | | |
| KIR-S | Activación | MHC-I |
| KIR-L | Inhibición | MHC-I |
| ILT | Activación | MHC-I |
| | Inhibición | |
| NKG2 | Activación | MHC-I |
| | Inhibición | |

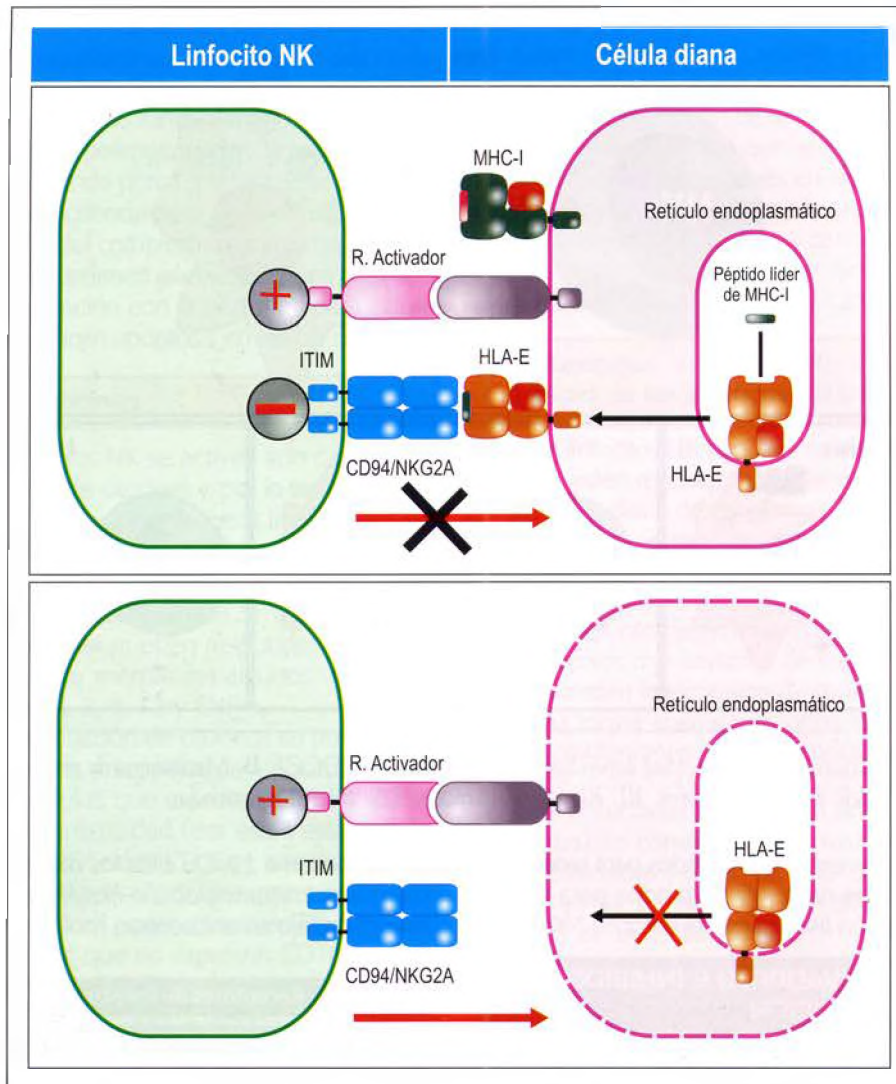


Figura 14-2. Las células con expresión de HLA-A, B, C y G, expresan HLA-E. En ausencia de las primeras, HLA-E no consigue llegar a la superficie por falta de péptidos líderes apropiados.

nados, como los ILT o LAIR, cuya función todavía no está demasiado clara. Los KIR son proteínas de membrana que tienen en su región extracelular 2 o 3 dominios de tipo inmunoglobulina. Existen KIR activadores y KIR inhibidores. Los KIR inhibidores se caracterizan por tener una cola citoplásmica larga en la que aparecen motivos ITIM (*Immunoreceptor Tyrosine-based Inhibitory Motifs*) o de inhibición. Estos motivos se caracterizan por tener ciertas tirosinas muy conservadas y, al revés que los motivos ITAM, cuando el receptor se une a su ligando los ITIM transducen una señal de inhibición (Fig. 2-7). Los KIR activadores tienen una cola citoplásmica más corta y no tienen ITAM por sí mismos sino que se asocian de forma no covalente a otra proteína (generalmente DAP12) que sí tiene ITAM y es la que transduce la señal de activación. Esta asociación es similar a la que se encuentra en el receptor CD16 que media la citotoxicidad dependiente

de anticuerpo, como ya hemos visto. Todavía no se conocen con detalle los ligandos de estos receptores y hasta el momento los mejor caracterizados son moléculas HLA de clase I que pueden ser HLA-A, -B, o -G y que se unen a diferentes receptores inhibidores.

Receptores de tipo lectina

Estos receptores tienen como característica común dominios de tipo lectina y son, por lo tanto, proteínas sin relación evolutiva con las de la familia de las inmunoglobulinas. Los genes que codifican estos receptores están agrupados en una región del cromosoma 12 denominada NKC (*NK Complex*). Existen varios receptores de esta familia y al igual que en el caso anterior existen receptores inhibidores y activadores, aunque los que mejor se conocen son los de tipo inhibidor.

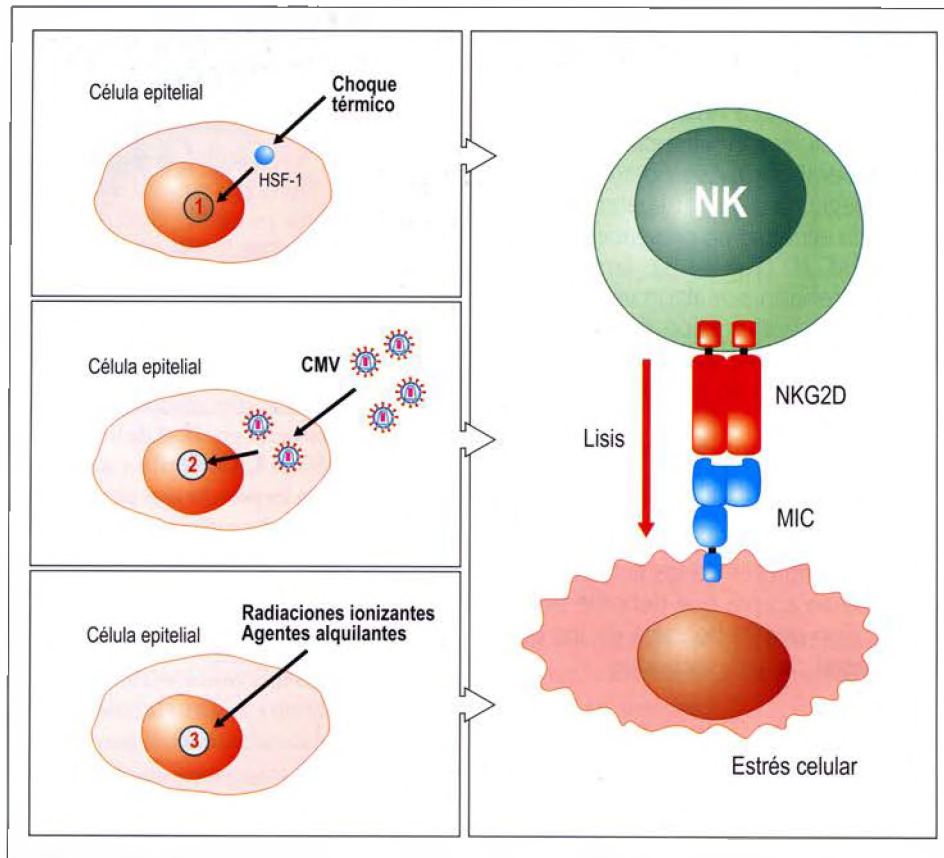


Figura 14-3. En situaciones de estrés, o en ciertas infecciones víricas, las células inducen la expresión MIC, lo que activa los linfocitos NK.

Receptores CD94-NKG2

Estos receptores están formados por dos cadenas polipeptídicas unidas covalentemente: CD94 y NKG2, ambas de la familia de lectinas tipo C. Mientras que CD94 está codificado por un solo gen, hay varios genes que pueden codificar las proteínas NKG2 que se denominan NKG2A, NKG2C y NKG2E. El heterodímero CD94-NKG2A es el mejor conocido de todos ellos y tiene una función inhibitoria, mientras que CD94-NKG2C y CD94-NKG2E tienen funciones activadoras. Ambos tipos de receptores siguen la regla general respecto a la transducción de señales: los receptores inhibitorios tienen colas citoplásmicas más largas que contienen motivos ITIM. Los receptores activadores se ayudan de una tercera proteína adaptadora (DAP12) que contiene los motivos ITAM necesarios para transducir la señal.

CD94-NKG2A es un detector de niveles de HLA de clase I

El ligando del heterodímero CD94-NKG2A es la molécula HLA-E. HLA-E es una proteína no polimórfica muy similar a las moléculas HLA de clase I-A, -B y -C y

que depende de ellas para su expresión, ya que necesita los péptidos líder de estas proteínas para poder salir del retículo endoplasmático y llegar a la superficie celular. El receptor CD94-NKG2A se expresa en una gran cantidad de linfocitos NK y de esta forma éstas son capaces de monitorizar la expresión de moléculas HLA de una forma indirecta que les permite utilizar un solo receptor para detectar muchas variantes polimórficas de HLA-A, -B, -C o -G, a través de HLA-E.

NKG2D es un receptor activador que detecta moléculas MIC

Otro receptor de la misma familia es NKG2D que, aunque comparte nombre con los anteriores, tiene una estructura claramente diferenciada y no se une a CD94. En realidad NKG2D, como casi todos los receptores activadores, se une a una proteína adaptadora (denominada DAP10) que transduce la señal de activación al interior celular. Su ligando son las proteínas MIC (*MHC Class I Chain-related*) parientes lejanos de las moléculas HLA. Las moléculas MIC curiosamente están codificadas por genes situados dentro del complejo HLA y, aunque la homología aminoacídica entre MIC y HLA es limitada,

la estructura tridimensional de ambos tipos de moléculas tiene rasgos comunes, aunque las moléculas MIC no se unen a β_2 -microglobulina ni presentan péptidos en su hendidura. MIC se expresa fundamentalmente en situaciones de estrés celular (por ejemplo en células sometidas a altas temperaturas) y se postula que la célula utiliza esta estrategia para llamar la atención de linfocitos NK que pueden activarse en presencia de esta molécula a través de NKG2D (Fig. 14-3). También se ha descubierto que la infección por algún virus, como los citomegalovirus, induce la expresión de MIC en la superficie celular; por lo tanto, este sistema podría también permitir el reconocimiento de células infectadas por algunos virus.

Todavía se desconocen muchos detalles del funcionamiento de estos receptores y de cómo las señales activadoras e inhibidoras se combinan. Tampoco se conocen las reglas que gobiernan la expresión o no de los numerosos tipos de receptores de los linfocitos NK que se conocen, aunque se acepta que debe existir un cierto tipo de selección que dependerá de los distintos alelos HLA de clase I de cada individuo.

CORRELACIÓN CLÍNICA



Células LAK

Los linfocitos NK fueron descubiertos por su capacidad de matar *in vitro* algunas células de origen tumoral, aunque *in vivo* la mayoría de las células cancerígenas son resistentes a estas células. Los inmunólogos han explorado diferentes maneras de activar el sistema inmunitario (lo que se conoce como inmunoterapia) para eliminar las células cancerígenas. Una estrategia muy prometedora es la generación de las células LAK (del inglés *Lymphokine-Activated Killer cell*). Las células LAK son leucocitos (fundamentalmente linfocitos NK) activados por IL-2 de forma artificial en laboratorio. Las células LAK exhiben una capacidad citolítica aumentada que les permite lisar una gran variedad de células tumorales, las cuales son generalmente resistentes a los linfocitos NK sin activar. Estudios pioneros realizados en el año 2000 demostraron que cuando las células LAK eran reinyectadas en el mismo individuo del que fueron extraídas producían una respuesta anti-tumoral significativa en pacientes con melanoma y con otros tumores sólidos. Esta terapia puede ser incluso exitosa en la reducción de las metástasis, aunque la casuística es todavía muy pequeña.

RESUMEN

Los linfocitos NK tienen capacidad citolítica y reguladora de la respuesta inmunitaria e intervienen en la defensa de tipo innato frente a patógenos virales, tumores e incluso en el rechazo de algunos trasplantes. Su capacidad citolítica puede activarse por una vía dependiente de anticuerpo (ADCC), y que está controlada por la molécula CD16 expresada por la mayoría de los linfocitos NK. También puede ejercer citotoxicidad independiente de anticuerpo. En este caso la activación de los linfocitos NK es mucho más compleja y depende

de un delicado equilibrio entre señales activadoras y señales inhibidoras que recibe la célula en cada caso. Los ligandos de estos receptores son moléculas que pertenecen a la familia HLA de clase I. Algunas células tumorales o que han sido infectadas por ciertos virus pierden la expresión de moléculas HLA de clase I y, por lo tanto, pueden escapar al control de los linfocitos T citotóxicos. Los linfocitos NK son muy eficientes en la detección y eliminación de estos tipos de células.



Visita la página web para este capítulo

Evalúa tus conocimientos:

AUTOEVALUACIÓN (contesta a preguntas en línea y comprueba tu nota)

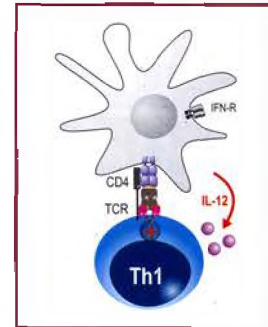
Amplía tus conocimientos:

ANIMACIONES (la inmunidad en movimiento)

ENLACES (vídeos, páginas con información complementaria, etcétera)

Mensajería inmunológica: las citocinas y sus receptores

CAPÍTULO 15



INTRODUCCIÓN

Todas las células del sistema inmunitario necesitan estar conectadas entre sí para elaborar de forma conjunta y ordenada una respuesta que termine con la eliminación del patógeno. Para ello, las células utilizan dos medios principales de comunicación: uno es el contacto directo mediante las distintas moléculas de membrana. Otra forma de relacionarse, igualmente importante, es mediante la síntesis y liberación de pequeñas proteínas que reciben el nombre genérico de citocinas. Estas citocinas son producidas en los primeros instantes de la activación celular, alertando a las

diferentes células que poseen receptores de citocinas en la membrana, de que hay una respuesta inmunitaria en marcha.

A menudo tienen un efecto local, actuando en el espacio de reconocimiento antigénico, aunque también pueden actuar sobre dianas que se encuentran más alejadas. Sus funciones son regular la duración y la amplitud de la respuesta inmunitaria, tanto innata como específica, reclutar células a la zona en conflicto (inflamación), e inducir la generación de nuevas células a partir de los precursores hematopoyéticos.

CARACTERÍSTICAS GENERALES

Aunque hay un gran número de citocinas distintas, todas comparten ciertas características: a) tienen bajo peso molecular; b) son producidas *de novo* cuando comienza la activación celular y tienen una vida media muy limitada; c) sólo son capaces de estimular a aquellas células que posean receptores específicos, generalmente formados por varias cadenas polipeptídicas.

Las citocinas son pequeñas proteínas

Se denomina genéricamente citocinas al conjunto de proteínas de bajo peso molecular, a menudo glicosiladas y generalmente monoméricas que sintetizan las células del sistema inmunitario (y otras) en respuesta a los patógenos, o sus productos o a otras señales relacionadas. Dentro de este nombre se agrupan las proteínas llamadas linfocinas, monocinas, quimiocinas, interleucinas, interferones y factores estimuladores de colonias. Estos nombres hacen referencia a como se

descubrieron, por ejemplo, producidas por linfocitos (linfocinas), monocitos (monocinas) o función de las citocinas (quimiotaxis, inhibición viral, hematopoyesis...).

Los productores mayoritarios de estas proteínas son los macrófagos y los linfocitos T, ya que actúan como los principales reguladores de la respuesta inmunitaria innata y específica respectivamente, aunque otras células del sistema inmunitario (y también células sin función inmunológica) sintetizan distintas citocinas cuando se activan. Los endotelios, los mastocitos y los hepatocitos, en particular, son grandes productores de citocinas (Fig. 15-1).

Los receptores de las citocinas pertenecen a varias familias diferentes

Para ejercer su función, las citocinas necesitan unirse a receptores de membrana en las células diana. Estos receptores son glicoproteínas de membrana, compuestas generalmente por varias subunidades, las cuales a menudo son compartidas por más de un receptor, cuya función es transmitir las señales de activación al interior celular (Fig. 15-2).

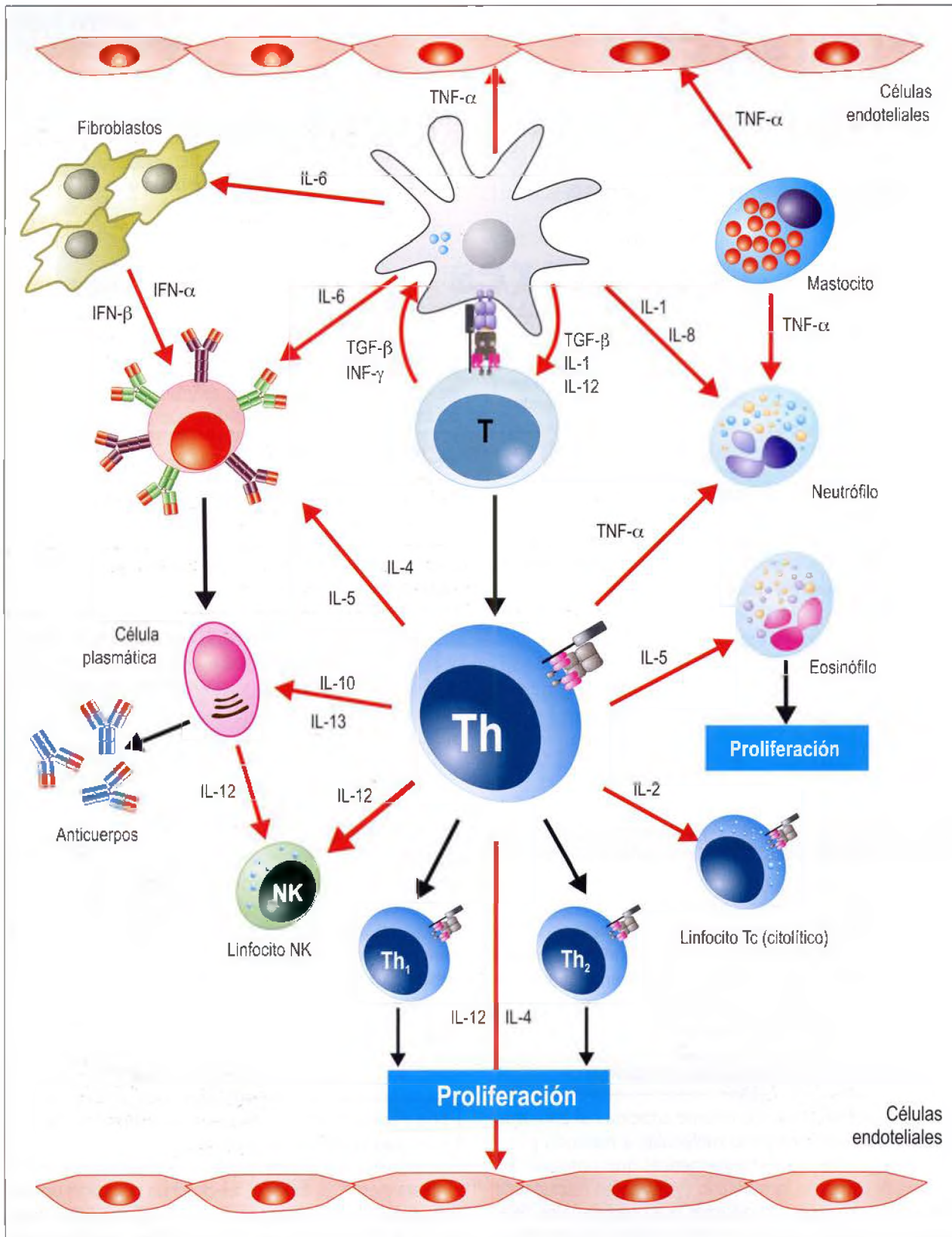


Figura 15-1. Los linfocitos T constituyen el eje central de la respuesta inmunitaria específica, y los macrófagos y mastocitos, el de la innata. Para coordinar a los restantes subtipos celulares es necesaria la comunicación de las células mediante diferentes citocinas (representadas por las flechas rojas).

Analizando la estructura proteica, tanto de la zona de reconocimiento del receptor por su ligando como de la zona citoplásmica de transmisión de señal, se han clasificado los receptores dentro de distintas familias (Tabla 15-1):

- Receptores de citocinas de clase I (de factores de crecimiento hematopoyético)**, caracterizados por la presencia de una región extracelular con uno o más dominios con dos pares de cisteínas conservadas y una secuencia típica de triptófano-serina-X-triptófano-serina (WSXWS), donde X es cualquier aminoácido.
- Receptores de citocinas de clase II**, son similares a los receptores de clase I al poseer una región extracelular con residuos de cisteína conservados, pero estos receptores no contienen la secuencia WSXWS.
- Receptores de la superfamilia de las inmunoglobulinas**, con varios dominios extracelulares parecidos a los dominios constantes de las inmunoglobulinas.
- Receptores del factor de necrosis tumoral**, forman parte de una extensa familia de receptores, algunos de los cuales no son receptores de citocinas, con dominios repetidos ricos en cisteína en la región extracelular.
- Receptores de quimiocinas**, caracterizados por tener siete hélices- α que atraviesan otras tantas veces la membrana plasmática y que están acoplados a proteínas G.

- Receptores de factores de crecimiento transformante (TGF)**, donde cabe señalar la presencia de un dominio serina/treonina-quinasa en la región citoplásmica.

FUNCIÓN

Las citocinas tienen múltiples funciones biológicas y participan en un gran número de actividades dentro y fuera del sistema inmunitario. Cuando una célula se activa en respuesta a ciertos estímulos (por ejemplo, una bacteria), comienza a sintetizar citocinas para advertir de lo que está sucediendo al resto de las células del sistema inmunitario. Como se ha indicado antes, las citocinas ejercen su función en las células blanco a través de receptores específicos. La unión de la citocina a su receptor genera una señal intracelular en la que intervienen un gran número de proteínas, por ejemplo, quinasas de la familia JAK que reducen y activan factores de transcripción de la familia STAT. Cada receptor activa un número limitado de rutas. Como consecuencia de esta cascada de reacciones bioquímicas, se inducen ciertos genes, que median las actividades biológicas de las citocinas.

Las citocinas actúan como hormonas del sistema inmunitario

Las citocinas son extremadamente potentes, actuando generalmente a muy bajas concentraciones, ya que tienen una gran afinidad por sus receptores. Las hormo-

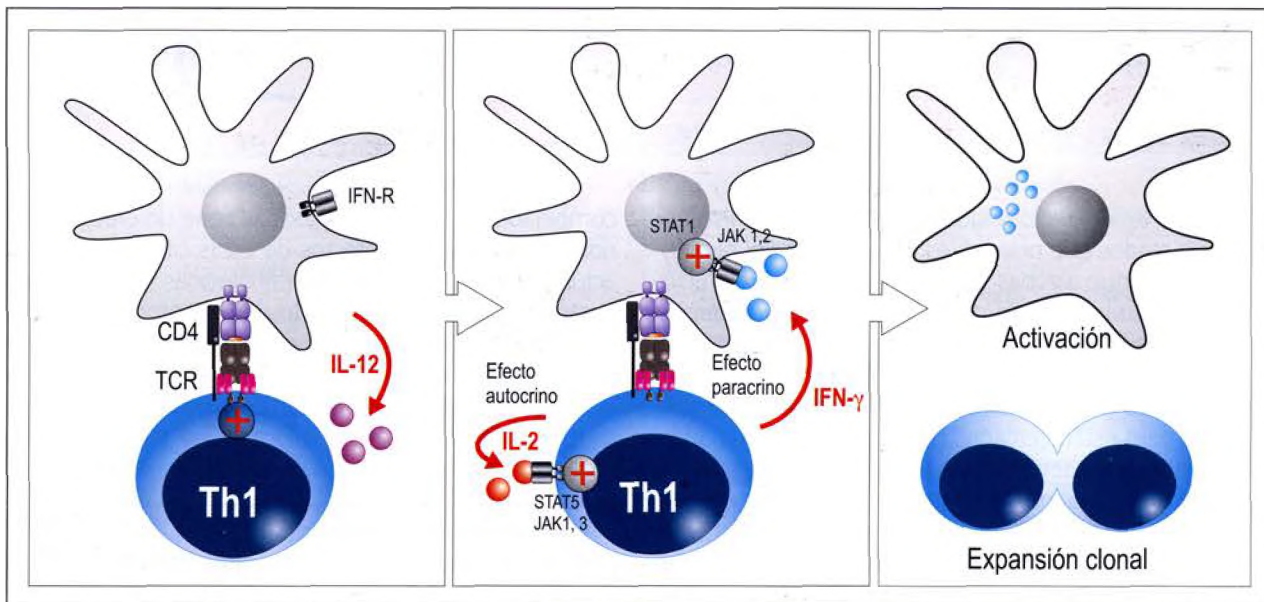



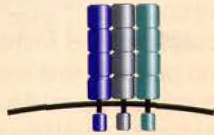
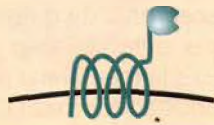



Figura 15-2. Las células activadas producen citocinas con efectos autocrinos (la célula diana es la misma que sintetiza la citocina) o paracrinos (cuando es distinta). Dichos efectos se ejercen a través de receptores específicos (por lo tanto, sólo en células que los expresen) y por rutas intracelulares predefinidas que inducen grupos selectos de genes y otras funciones. En el ejemplo, un macrófago produce IL-12 que estimula al linfocito Th1 al que presenta el antígeno, a su vez éste produce IL-2 e IFN- γ (con efecto auto o paracrino, respectivamente). JAK: Janus kinasa (cinasa de la familia Janus, el dios romano de dos caras, como los dos dominios cinasa -PTK activo y PSK inactivo- de esta familia de proteínas); STAT: Signal transducer and activator of transcription (transductor de señales y activador de la transcripción).

Tabla 15-1. Receptores de citocinas

| Tipo | Ligando | Estructura |
|---|--|---|
| Receptores para citocinas de clase I (Receptores de hematopoyetinas) | IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-9, IL-12, IL-13, IL-15, GM-CSF, G-CSF, EPO |  |
| Receptores para citocinas de clase II | IFN- α , IFN- β , IFN- γ IL-10, IL-20, IL-22, IL-28 |  |
| Receptores de tipo Ig | IL-1, IL-16, IL-18, c-kit |  |
| Receptores para la familia de TNF | TNF- α , TNF- β , CD40, Fas |  |
| Receptores para quimiocinas | CCL2, CCL3, CCL5,... CXCL1, CXCL8,... CX3CL1, XCL1 |  |
| Receptores para TGF- β | TGF- α , TGF- β |  |

nas suelen tener efecto endocrino, esto es, actúan sobre células o tejidos que pueden estar muy lejos del órgano secretor. Aunque algunas citocinas pueden tener efecto endocrino, en la mayoría de los casos tienen preferentemente una acción local, que puede ser autocrina, cuando la propia célula productora es a la vez diana, o paracrina, cuando la célula productora y la célula diana son distintas pero están cercanas (Fig. 15-2). Determinadas citocinas pueden tener efectos pleiotrópicos, es decir, ejercen varias funciones diferentes sobre distintas células blanco. Por ejemplo, la IL-2 puede inducir o aumentar la actividad citolítica de los linfocitos NK, la proliferación de los linfocitos T y la síntesis de inmunoglobulinas en los linfocitos B. También es relativamente frecuente la redundancia, es decir, el hecho de que distintas citocinas tengan efectos similares. Por ejemplo, IL-2, IL-4, IL-7, IL-9 e IL-15 pueden actuar como factores de crecimiento de linfocitos T en distintas situaciones fisiológicas. Algunas citocinas tienen efectos sinérgicos, es decir, la acción

combinada de dos o más citocinas tiene un efecto superior a la suma de los efectos de estas citocinas cuando actúan de forma individual. Otras citocinas tienen efectos antagónicos, es decir, el efecto de una citocina inhibe o suprime el efecto de otra. Por ejemplo, el IFN- γ promueve la diferenciación de linfocitos Th1 mientras que inhibe la diferenciación de linfocitos Th2, al contrario la IL-4 promueve la diferenciación de linfocitos Th2 e inhibe la diferenciación de linfocitos Th1.

Algunas citocinas son mediadoras de la inmunidad innata y la inflamación

Si un patógeno consigue atravesar las barreras físicas y químicas de un organismo y alcanzar un determinado tejido, se encontrará con los macrófagos y los mastocitos que se localizan en ese tejido. La unión del patógeno provoca la activación de estas células que comenzarán a sintetizar diversas citocinas, que actuarán promoviendo

la inflamación del tejido. Dentro de estas citocinas, llamadas a veces monocinas, ya que son producidas principalmente por células del linaje monocito/macrófago, se incluyen, entre otras, la IL-1, IL-6, IL-12, IL-18, IL-23 y el factor de necrosis tumoral (TNF) (Tabla 15-2). El TNF es el principal iniciador de la respuesta inflamatoria (una respuesta innata inducida), ya que actúa sobre los vasos sanguíneos de la zona infectada, provocando un incremento del diámetro y la permeabilidad vascular, permitiendo con ello la acumulación de inmunoglobulinas, complemento y otras proteínas sanguíneas en el tejido. Por otro lado, el TNF también induce la expresión de moléculas de adhesión en el endotelio, facilitando

la unión de los leucocitos circulantes y la migración de éstos al interior del tejido infectado (proceso conocido como extravasación) bajo la dirección de gradientes quimiotácticos (anafilotoxinas, péptidos formilados, quimiocinas, etc.). Las funciones principales de la IL-1, IL-6 e IL-12 son la elevación de la temperatura corporal (la fiebre es muy beneficiosa, ya que a temperatura elevada la respuesta inmunitaria específica funciona mejor y la tasa de crecimiento de los patógenos se reduce) y el inicio de la respuesta de fase aguda (mediante la cual el hígado comienza a secretar distintas proteínas que facilitan la opsonización de bacterias), aunque también cumplen una función importante como activadores de

Tabla 15-2. Algunas citocinas de la inmunidad innata

| Citocina | Principales células productoras | Células diana | Función principal |
|---------------|--|--|---|
| IL-1 | Macrófagos, monocitos, células epiteliales | Macrófagos | Activación |
| | | Linfocitos T | |
| | | Hipotálamo | Inducción de fiebre |
| | | Vasos sanguíneos | Inflamación |
| | | Hígado | Inducción de proteínas de fase aguda |
| IL-6 | Macrófagos, linfocitos T | Vasos sanguíneos | Inflamación |
| | | Hipotálamo | Inducción de fiebre |
| | | Hígado | Inducción de proteínas de fase aguda |
| | | Linfocitos B | Activación y proliferación |
| IL-12 | Macrófagos, células dendríticas, neutrófilos | Linfocitos NK, linfocitos Th1, linfocitos Tc | Activación Inducción de síntesis de IFN- γ |
| IL-18 | Macrófagos | Linfocitos T y NK | Activación Inducción de síntesis de IFN- γ |
| IL-23 | Macrófagos, células dendríticas | Linfocitos Th | Diferenciación a Th17 |
| TNF- α | Macrófagos, monocitos, linfocitos NK, linfocitos T | Neutrófilos, monocitos | Activación |
| | | Vasos sanguíneos | Inflamación |
| | | Hígado | Inducción de proteínas de fase aguda |
| | | Diversos tipos celulares | Citotoxicidad |
| IFN- α | Macrófagos y otros muchos tipos celulares cuando se infectan por virus | Casi todas las células nucleadas | Actividad antiviral, incrementa a la expresión HLA de clase I |
| IFN- β | Fibroblastos, células epiteliales | Casi todas las células nucleadas | Actividad antiviral, incrementa a la expresión HLA de clase I |

linfocitos T, NK y B. Los leucocitos y los fibroblastos se defienden de manera innata de las infecciones virales sintetizando interferones de tipo I (α y β), estas citocinas se denominaron así porque se descubrió que interferían con la replicación viral, por ejemplo, son capaces de inhibir la síntesis de proteínas con lo que se consigue que los virus que infectan células sean incapaces de replicarse en su interior. Los interferones de tipo I también contribuyen a activar los linfocitos NK, que tienen un papel importante en la contención inicial de algunas infecciones virales como, por ejemplo, los citomegalovirus.

Las quimiocinas atraen selectivamente a los leucocitos

Las quimiocinas son citocinas quimiotácticas (Fig. 15-3) producidas por varios tipos celulares (monocitos, macrófagos, linfocitos T, fibroblastos, células endoteliales) (Tabla 15-3). Sus funciones proinflamatorias son independientes de la respuesta inmunitaria adaptativa, proporcionando, de este modo, una respuesta primaria frente a una variedad de estímulos, dentro de los cuales se incluyen los agentes infecciosos. Dentro de esta superfamilia se encuentran más de 50 proteínas, que se pueden clasificar en familias de acuerdo a la configuración de los puentes disulfuro intracatenarios situados cerca del extremo amino-terminal de la proteína. La familia de las **CC quimiocinas** se caracteriza por poseer dos residuos de cisteína adyacentes, cada una de ellas implicada en un puente disulfuro. Para poner orden en la nomenclatura de las quimiocinas a las del grupo CC se las denomina con un nombre sistemático como CCL1, 2, 3, etc; dentro de esta familia se encuentran quimiocinas como RANTES (CCL5 en su nombre sistemático), proteínas inhibitoras de macrófagos, como MIP1- α (CCL3) y proteínas quimioatrayentes de mono-

citocitos, como MCP1 (CCL2) o la eotaxina (CCL11) que actúa sobre eosinófilos, basófilos y mastocitos. La familia de las **CXC quimiocinas** posee dos residuos de cisteína, cada uno implicado en un puente disulfuro, separados por otro aminoácido cualquiera (X); dentro de este grupo se encuentran, entre otras, la IL-8 (CXCL8 en nomenclatura sistemática), el SDF-1 (CXCL12) o el GRO α (CXCL1). La tercera familia de **quimiocinas es la CX₃C** que tiene un único representante, la fractalcina (CX₃CL1). La fractalcina tiene un dominio de tipo mucina, una región transmembranal y una región intracitoplásmica, por lo que ésta es una quimiocina que está anclada a la membrana plasmática. Una proteasa específica puede cortar la proteína liberando el dominio extracelular del dominio transmembranal y de esta manera se convierte en una quimiocina soluble como el resto del grupo. El último grupo lo constituye la familia de las **XC quimiocinas**, que tiene un único puente disulfuro y cuyo representante es la linfotactina (XCL1).

Las quimiocinas ejercen su función por unión a receptores de membrana que pertenecen a una superfamilia de receptores que se caracterizan por poseer siete dominios transmembranales y estar acoplados a proteínas G. Los receptores de las diferentes familias se denominan CCR, CXCR, CX₃CR y XCR1, cada uno de estos receptores pueden unir más de una quimiocina, pero siempre que sea de la misma familia (Tabla 15-3).

Algunas quimiocinas se han hecho muy populares por interferir con la infección por HIV, ya que algunos receptores de quimiocinas son utilizados por el HIV para invadir sus células diana (véase capítulo 18). CCR7 y sus ligandos CCL19 y CCL21 coordinan de una forma muy precisa la interacción de los linfocitos T con sus células presentadoras de antígeno. Cuando las células dendríticas inmaduras fagocitan antígenos y se convierten en maduras comienzan a expresar CCR7 y son atraídas

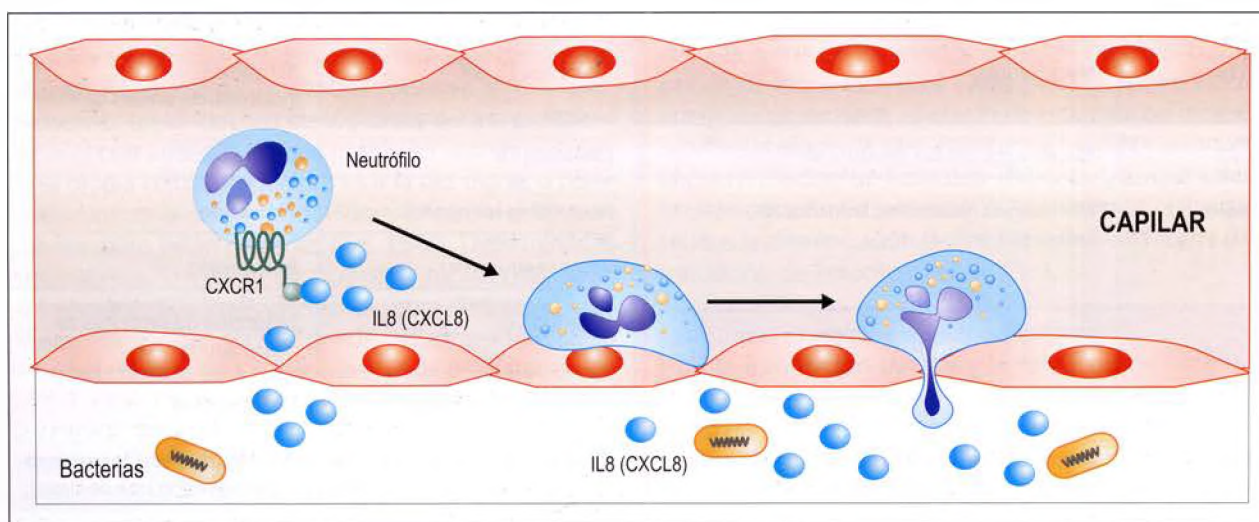
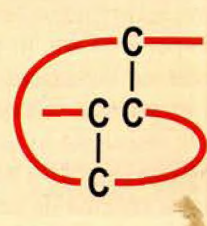
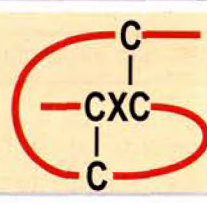

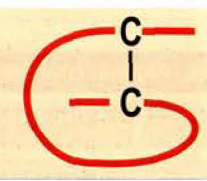


Figura 15-3. Efecto quimioatrayente de la quimiocina CXCL8 o IL8. La quimiocina se sintetiza en los alrededores de la infección y actúa atrayendo mediante gradiente quimiotáctico a un leucocito con el receptor para dicha quimiocina (CXCR1).

Tabla 15-3. Quimiocinas y sus receptores

| Familia | Quimiocina | Receptor | Función principal | Estructura |
|-------------------|-----------------------------------|---------------------|--|--|
| CC | CCL2 (MCP-1) | CCR2 | Quimioatrayente para diversos tipos celulares |  |
| | CCL3 (MCP-1 α) | CCR1, CCR5 | | |
| | CCL5 (RANTES) | CCR5 | | |
| | CCL11 (Eotaxina) | CCR3 | Quimioatrayente para eosinófilos, basófilos, mastocitos y linfocitos Th2 | |
| CXC | CXCL1 (GRO α) | CXCR2 | Quimioatrayente para neutrófilos y monocitos |  |
| | CXCL8 (IL-8) | CXCR1, CXCR2 | | |
| | CXCL12 (SDF-1) | CXCR4 | Quimioatrayente para diversos tipos celulares | |
| CX ₃ C | CX ₃ CL1 (Fractalcina) | CX ₃ CR1 | Quimioatrayente de macrófagos, linfocitos T y NK |  |
| XC | XCL1 (Linfactina), XCL2 | XCR1 | Quimioatrayente para linfocitos T y NK |  |

hacia los ganglios gracias a CCL19 y CCL21. Lo mismo les ocurre a los linfocitos T vírgenes, y una vez dentro de los ganglios tanto los linfocitos T vírgenes (CCR7+) como las células dendríticas maduras (CCR7+) siguen el gradiente de CCL19 y CCL21 hasta llegar al mismo sitio: la zona T del ganglio donde podrán de esta manera encontrarse y empezar una respuesta adaptativa. Dentro del ganglio los linfocitos B que se activan por antígeno aumentan su expresión de CCR7 y esto hace que se muevan hacia la zona de linfocitos T donde podrán interaccionar con los linfocitos Th para recabar su ayuda y diferenciarse a células productoras de anticuerpos. Otro ejemplo de quimiotaxis mediada por quimiocinas lo tenemos en las células de Langerhans (dendríticas de la piel) que expresan CCR2 cuando acaban de salir de la médula ósea, lo que las atrae a la piel inflamada, rica en CCL2.

Citocinas mediadoras de la inmunidad adaptativa

Estas citocinas son producidas fundamentalmente por linfocitos T. Los linfocitos T activados comienzan a secretar un gran número de citocinas que regulan y dirigen la respuesta inmunitaria, tanto adaptativa como innata. En un primer momento, los linfocitos Th activa-

dos secretan IL-2, el principal factor de crecimiento y diferenciación de linfocitos T, lo que les permite expandirse y diferenciarse en dos subtipos de linfocitos T CD4+ colaboradoras, linfocitos Th1 o Th2, que difieren en las citocinas que producen. Así pues, los linfocitos Th1 (cuya formación se induce mediante interferón gamma (IFN- γ) e IL-12 regulan la respuesta inmunitaria de tipo celular basada fundamentalmente en la síntesis de IL-2, IFN- γ y TNF- α , mientras que los linfocitos Th2 (inducidos por IL-4 e IL-10) se encargan de coordinar la respuesta de tipo humoral basada en la síntesis de IL-4, IL-5, IL-6 e IL-10, produciendo en ambos casos la proliferación y diferenciación de linfocitos T y B, respectivamente (véase capítulo 12). Una característica de estas citocinas es que la inducción de un tipo de respuesta inmunitaria (por ejemplo, Th1) produce además la inhibición de los componentes que actúan en el otro tipo de respuesta (Th2).

La respuesta inmunitaria requiere de una gran expansión de clones hasta obtener el número necesario de células para poder eliminar la infección. Una vez que el peligro desaparece, el número de células debe volver a valores normales. Las citocinas también regulan la vida media de las células del sistema inmunitario y su número total por mecanismos aún no esclarecidos.

Las características funcionales de algunas citocinas que actúan en la respuesta inmunitaria adaptativa se encuentran resumidas en la tabla 15-4.

La clasificación de las citocinas en los diversos grupos no es completamente estricta. Por ejemplo, el IFN- γ es producido por linfocitos Th y es una de las citocinas más importantes en la respuesta de tipo Th1. Sin embargo también es producido por linfocitos NK, que forman parte de la respuesta innata, y puede contribuir al desarrollo de una respuesta adaptativa. De forma recíproca la IL-2, típica citocina de respuesta adaptativa, también puede activar a los linfocitos NK.

Citocinas que estimulan la hematopoyesis

La elaboración de la respuesta inmunitaria supone un gran costo de células. Este descenso en el número celular debe ser repuesto con la mayor rapidez posible a partir de precursores hematopoyéticos. Las citocinas son las encargadas de mantener ese número celular, tanto en el crecimiento de células progenitoras inmaduras, comprometiéndolas en la formación de un determinado linaje celular, como en la estimulación de la pro-

liferación de células maduras capaces de enfrentarse con el antígeno. Las citocinas encargadas de estimular la hematopoyesis, llamadas a menudo factores de crecimiento, tienen efectos redundantes, esto es, cuanto más inmadura es una célula mayor número de citocinas es capaz de estimularla, potenciando así su maduración y proliferación. La mayoría de las citocinas conocidas participan de alguna forma en la hematopoyesis, aunque las que intervienen más activamente son el factor estimulador de colonias granulocito-macrófago (GM-CSF), el *Stem cell factor* (ligando de c-kit) o factor estimulador de células precursoras, la IL-3, el factor estimulador de colonias de Granulocitos (G-CSF), el factor estimulador de colonias de macrófagos (M-CSF), la eritropoyetina (Epo) y la IL-7. Las características de estos factores se resumen en la tabla 15-5.

Las citocinas pueden estimular o inhibir a ciertos subtipos de linfocitos T

Como ya vimos en capítulos anteriores, dentro de los linfocitos T CD4 se pueden definir dos subtipos atendiendo al patrón de citocinas que secretan y a la función

Tabla 15-4. Algunas citocinas de la inmunidad adaptativa

| Citocina | Principales células productoras | Células diana | Función principal |
|---------------|--|---|---|
| IL-2 | Linfocitos T | Linfocitos T, linfocitos B y linfocitos NK | Activación y proliferación |
| IL-4 | Linfocitos Th2 | Linfocitos T | Diferenciación a Th2 |
| | | Linfocitos B | Induce cambio de isotipo a IgE |
| IL-5 | Linfocitos Th2 | Eosinófilos, linfocitos B | Activación y proliferación |
| IL-13 | Linfocitos Th2, linfocitos NK, mastocitos | Linfocitos B | Induce cambio de isotipo a IgE |
| | | Células epiteliales | Aumenta producción de moco |
| | | Macrófagos | Induce síntesis de citocinas |
| IL-17 | Linfocitos Th17 | Células endoteliales, macrófagos, células epiteliales | Induce síntesis de citocinas proinflamatorias |
| IFN- γ | Linfocitos Th1, linfocitos Tc, linfocitos NK | Macrófagos | Activación |
| | | Linfocitos T | Diferenciación a Th1 |
| | | Muchos tipos celulares | Incrementa la expresión de moléculas MHC |
| TGF- β | Linfocitos T, macrófagos | Linfocitos T | Inhibe la proliferación |
| | | Linfocitos B | Inhibe la proliferación, induce cambio de isotipo a IgA |
| | | Macrófagos | Inhibición |

Tabla 15-5. Citocinas hematopoyéticas

| Citocina | Principales células productoras | Células diana | Función principal |
|--|---|---|--|
| SCF (<i>Stem cell factor</i>) o ligando de c-kit | Células estromales de la médula ósea | Células progenitoras pluripotenciales | Proliferación y diferenciación de progenitores |
| IL-3 | Linfocitos T | Células progenitoras pluripotenciales | Proliferación y diferenciación de progenitores |
| IL-7 | Células estromales del timo y de la médula ósea | Progenitores linfocíticos inmaduros | Proliferación y diferenciación de linfocitos T y B inmaduros |
| GM-CSF | Linfocitos T, macrófagos, células endoteliales | Progenitores, mielomonocitos y pluripotenciales | Diferenciación de progenitores mielomonocíticos |
| | | Macrófagos inmaduros | Activación |
| G-CSF | Macrófagos, células endoteliales | Progenitor mielóide comprometido | Diferenciación de progenitores mieloides |
| M-CSF | Macrófagos, células endoteliales | Progenitor monocítico comprometido | Diferenciación de progenitores de monocitos/macrófagos |
| EPO | Células peritubulares renales | Progenitor eritroide | Diferenciación y proliferación eritroide |

que realizan: Th1 y Th2. Los linfocitos Th2 son activadores muy efectivos de los linfocitos B, mientras que los linfocitos Th1 son muy importantes en la activación de macrófagos. Dependiendo del tipo de patógeno se pone en funcionamiento un tipo u otro de células CD4, comenzando a sintetizar las citocinas correspondientes de cada subtipo, necesarias para elaborar la reacción inmunitaria (véase capítulo 12). Simultáneamente, estas citocinas inhiben la proliferación y la función del subtipo alternativo, es decir, las citocinas producidas por el subtipo Th1 inhiben al subtipo Th2 y viceversa (Fig. 12-2). La diferenciación de estos subtipos también se encuentra estimulada por las citocinas disponibles en el entorno: la IL-4 favorece la activación de los linfocitos Th2, mientras que la IL-12 y el IFN- γ favorecen la diferenciación de las Th1.

Dentro de las citocinas producidas por los linfocitos Th2, la IL-10 y el TGF- β son los principales mediadores de la inhibición. El TGF- β se une a su receptor en el linfocito Th1 produciendo una inhibición directa de la activación del linfocito Th1. Por su parte, la IL-10 actúa a través de los macrófagos (célula presentadora); esta citocina se une a su receptor en el macrófago e inhibe la activación de éste a través del bloqueo de la síntesis de IL-12, citocina imprescindible para la activación del macrófago. Al no activarse la célula presentadora, no se activa tampoco el linfocito Th1. El IFN- γ es la principal citocina de las sintetizadas por los linfocitos Th1, encargada de producir la inhibición del otro subtipo de linfocito T CD4. En este caso, la acción de esta citocina se produce directamente por la unión a su receptor en el linfocito Th2.

Los **linfocitos reguladores** tienen como función regular o suprimir la respuesta inmunitaria controlando la proliferación y producción de citocinas de los linfocitos T CD4 y CD8 efectoras, la proliferación de los linfocitos NK, la maduración de las células dendríticas y la producción de anticuerpos mediante mecanismos que no se conocen con detalle. Algunos tipos de linfocitos T reguladores controlan la respuesta inmunitaria secretando citocinas inhibitorias, fundamentalmente TGF- β e IL-10.

Los sistemas inmunitario y neuroendocrino están intercomunicados por factores solubles

Es conocido desde hace tiempo que el estrés puede agravar algunas enfermedades de base inmunitaria, como la **psoriasis**, o dificultar la resolución de ciertas infecciones. Esta apreciación intuitiva de que el estrés perjudica al sistema inmunitario comienza a tener ya una sólida base molecular. Existe una comunicación bidireccional entre el sistema inmunitario y neuroendocrino por el hecho de compartir una serie de señales moleculares solubles que actúan sobre un conjunto de receptores comunes a ambos sistemas. Tanto el sistema inmunitario como el sistema neuroendocrino producen citocinas, (IL-1, IL-2, IL-6, IFN- γ , TNF, etc.), neuropéptidos (encefalinas, sustancia P, péptido intestinal vasoactivo, MSH, etc.) y hormonas (ACTH, GH, TSH, CRH, β -endorfina, etc.) para las que ambos tienen receptores. Además, la mayoría de los órganos linfoides como los ganglios linfáticos, el bazo o el timo tienen inervación simpática. Se ha sugerido también que las terminaciones nerviosas

presentes en la piel pueden incrementar la respuesta inmunitaria local. Por otra parte, el sistema inmunitario es también responsable de numerosos cambios bioquímicos y neuroendocrinos que modifican el comportamiento. Hoy en día ya se conocen algunos ejemplos de las numerosas interacciones que se producen entre el sistema inmunitario y neuroendocrino. Por ejemplo, la IL-1 sintetizada en tejidos inflamados activa el eje hipotálamo-hipófisis produciendo efectos tan variados como la fiebre, el dolor (al inducir ciclooxigenasa) y el sueño o la liberación de ACTH, que induce la producción de glucocorticoides en la corteza suprarrenal con la intención de autolimitar la respuesta inmunitaria. Además, se conoce que los corticoides, las endorfinas y las encefalinas generadas durante el estrés tienen también una importante actividad inmunosupresora. También se sabe que los linfocitos y los macrófagos activados sintetizan opioides, sobre todo β -endorfina, que son reconocidos por las terminaciones nerviosas locales, mitigando el dolor en los tejidos inflamados.

Antagonistas de citocinas

La producción y el efecto biológico de las citocinas están fuertemente regulados en varios niveles. Una forma de inhibir la acción de las citocinas es mediante proteínas que funcionan como antagonistas de determinadas citocinas. Estos antagonistas son de dos tipos: los que se unen al receptor de la propia citocina, bloqueándolo, y los receptores solubles de citocinas. Entre los que se unen al receptor de la citocina el mejor caracterizado es al antagonista del receptor de la IL-1, denominado IL-1Ra. Se trata de una proteína que se une

al receptor de IL-1 sin que el receptor transmita señales de activación, de esta forma, aunque tengamos IL-1 en el medio, ésta no tendrá acceso a su receptor y la célula diana no responderá. Los receptores solubles de citocinas se liberan al medio a partir de los receptores de membrana que son liberados de ella mediante escisión por enzimas proteolíticas. Estos receptores solubles se unen a la citocina en el medio e impiden que ésta pueda unirse al receptor de membrana. Entre los receptores solubles identificados están los receptores de IL-2, IL-4, IL-7, TNF o IFN- γ . Se cree que la función de estos antagonistas es moderar la acción de las citocinas cuando éstas se secretan en exceso para impedir efectos indeseados, por ejemplo, en inflamación crónica.

CORRELACIÓN CLÍNICA



Psoriasis

Enfermedad inflamatoria crónica que afecta sobre todo a la piel. El síntoma más común es la aparición de lesiones escamosas, engrosadas e inflamadas en la piel, en las que aparece un infiltrado linfocitario y donde se produce la liberación de diversas citocinas proinflamatorias. La causa de la enfermedad es desconocida, aunque existen factores genéticos y ambientales que contribuyen a su aparición. Se cree que pueda tener etiología autoinmune. Se trata con analgésicos y anti-inflamatorios, si hay infección está indicado el uso de antibióticos.

RESUMEN

Una de las formas de comunicación entre células más utilizada en el sistema inmunitario es la síntesis de citocinas. Las citocinas son pequeñas proteínas sintetizadas por muchos tipos celulares, pero especialmente por macrófagos y linfocitos T, cuando se activan en respuesta a distintos estímulos (patógenos, toxinas...). Estas citocinas se unen en las células diana a receptores específicos, caracterizados por tener una gran afinidad por su ligando. La unión de la citocina a su receptor provoca una cascada de reacciones bioquímicas en el interior celular, que dan como resultado la regulación de la actividad de la célula diana, activando o inhibiendo su función o su expansión.

Las citocinas actúan como «hormonas» del sistema inmunitario, aunque de acción generalmente local y están implicadas en la elaboración de la respuesta inmunitaria tanto innata (inflamación, quimiotaxis), a través

de la activación de macrófagos y linfocitos NK, como adaptativa, humoral o celular (actuando sobre los linfocitos T y B), sirviendo de conexión entre los dos tipos de respuestas. Por otro lado, estas proteínas cumplen una función muy importante en la regulación de la hematopoyesis, induciendo el crecimiento y diferenciación de los precursores de los distintos linajes hematopoyéticos según van siendo necesarios para mantener al organismo protegido de los patógenos. El sistema inmunitario y el sistema neuroendocrino se comunican mediante factores solubles, para los que también comparten receptores. La acción de las citocinas está fuertemente regulada por varios mecanismos, uno de ellos es la existencia de antagonistas que son capaces de inhibir la acción de las citocinas para evitar efectos perjudiciales en el caso de una síntesis excesiva.



Visita la página web para este capítulo

Evalúa tus conocimientos:

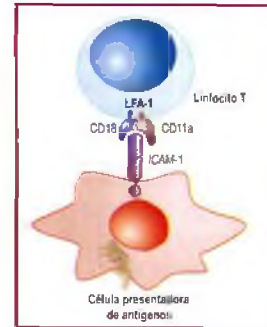
AUTOEVALUACIÓN (contesta a preguntas en línea y comprueba tu nota)

Amplía tus conocimientos:

ANIMACIONES (la inmunidad en movimiento)

ENLACES (vídeos, páginas con información complementaria, etcétera)

Las moléculas de adhesión y sus ligandos. El tráfico leucocitario. Inflamación



INTRODUCCIÓN

La médula ósea genera continuamente leucocitos que libera en el torrente circulatorio, pero que desarrollan biografías muy dispares. Algunos circulan y se extravasan a los tejidos (mastocitos, macrófagos, células dendríticas, eosinófilos) esperando un encuentro con patógenos, hasta que mueren en unas semanas. Otros se mantienen en la circulación donde viven tan solo unos días (granulocitos). Los precursores de los linfocitos T se dirigen al timo, donde se extravasan para sufrir el proceso de maduración y posteriormente volver a la sangre (si sobreviven a la selección). Los linfocitos T y B maduros, por su parte, **recirculan**, una curiosa costumbre diaria que consiste en abandonar la sangre precisamente en los ganglios linfáticos, pasar al estroma del ganglio en busca de un antígeno específico para ser activados, de allí son recogidos de nuevo al vaso linfático eferente, para volver a la sangre a la altura de las venas subclavias y de nuevo volver a empezar. La idea es que al circular una y otra vez por los sumideros de los tejidos (o sea, los ganglios), aumente la probabilidad de que el linfocito se encuentre con un antígeno que sea capaz de reconocer. Algo que a veces no llega a ocurrir en la comparativamente larga vida del linfocito virgen (semanas).

Cuando un tejido se infecta, la cosa cambia: los vasos sanguíneos cercanos se hacen más permeables y permiten el paso de granulocitos, monocitos, células dendríticas y linfocitos. Algunos de estos leucocitos se quedan en la zona destruyendo patógenos, y avisando a otros para que se acerquen. Otros, como las dendríticas, migran por la creciente corriente del líquido intersticial hasta el ganglio zonal donde se detienen unos días para organizar mediante contactos celulares la respuesta adaptativa. Los linfocitos T y B efectores generados en el gan-

glio pasan al vaso linfático eferente y de aquí vuelven al torrente sanguíneo. En esta situación los linfocitos T se extravasan en los tejidos inflamados más que en los ganglios. Los B, en cambio, se refugiarán en la médula ósea (o en el MALT si se trata de IgA) para producir sus anticuerpos (Fig. 16-1).

¿Quién controla este intrincado tráfico leucocitario?

La decisión de un leucocito de extravasarse a un tejido concreto en condiciones fisiológicas (circulación/recirculación) o patológicas (inflamación), está determinada por la existencia de factores quimiotrayentes específicos, como quimiocinas, anafilotoxinas, etc. Por ejemplo, los monocitos se extravasan del torrente circulatorio y migran a los tejidos donde se diferencian a macrófagos residentes atraídos por las quimiocinas MCP-1 y MCP-3. Los linfocitos pro-T se extravasan al timo atraídos por la quimiocina CCL25, migran del cortex a la médula tímica durante el proceso de selección y finalmente emigran al torrente circulatorio atraídos por la quimiocina CCL19. En procesos patológicos como el inflamatorio, los neutrófilos, monocitos y linfocitos son atraídos al foco inflamatorio por la expresión de citocinas proinflamatorias como IL-1, IL-8 o TNF α y anafilotoxinas como C3a y C5a que reclutan nuevos leucocitos al foco de inflamación. Pero, además, existe un conjunto de moléculas que, junto a las quimiocinas, orquestan y permiten de forma selectiva el tráfico leucocitario a los distintos tejidos. Éstas son **las moléculas de adhesión y sus ligandos** que no sólo controlan la interacción de los leucocitos con el endotelio vascular, sino también su extravasación al tejido subyacente y la retención de los leucocitos en los distintos tejidos.

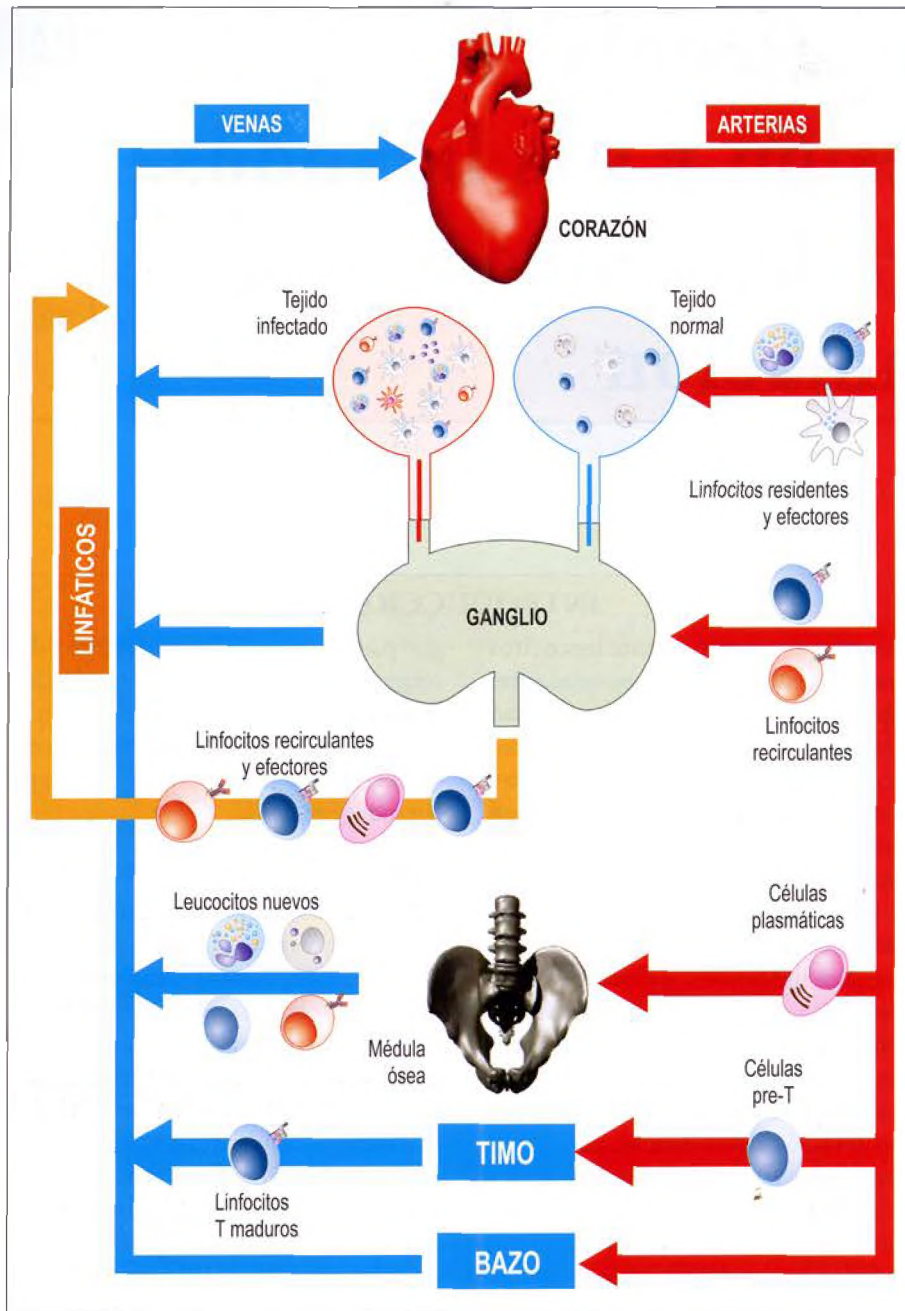


Figura 16-1. Tráfico leucocitario. Los leucocitos residentes (macrófagos, mastocitos, células dendríticas) deben extravasarse en los tejidos continuamente. Los precursores de linfocitos T deben asentarse en el timo. Los linfocitos maduros recirculan una y otra vez por el sistema linfático. En los tejidos infectados se extravasan grandes cantidades de leucocitos efectores. Las moléculas de adhesión y sus ligandos se distribuyen de manera selectiva en leucocitos, endotelios y tejidos para que cada célula reconozca su parada. Las quimiocinas y sus receptores guían sus pasos.

Moléculas de adhesión

Las moléculas de adhesión son glicoproteínas de membrana con una porción extracelular que interacciona con el ligando, una porción de transmembrana y una

pequeña cola citoplasmática que puede intervenir en la transmisión de señales al interior celular. Se expresan en la superficie de los leucocitos y de las células endoteliales y permiten la interacción de las células entre sí (leucocitos-endotelio, linfocitos-APC) y con la matriz extracelular.

Las moléculas de adhesión pertenecen a cuatro familias diferentes

Atendiendo a su homología estructural, las moléculas de adhesión se pueden clasificar en cuatro grandes familias (Fig. 16-2):

1. **Las selectinas** (así llamadas por tener un dominio extracelular de tipo lectina). Desarrollan un papel fundamental en la unión inicial de leucocitos con el endotelio vascular. Interaccionan a través de su dominio lectina con la porción azucarada de glicoproteínas de membrana, en concreto con un tetrasacarido fucosilado y sializado llamado sialil Lewis (sLeX). La interacción entre selectinas y sus ligandos azucarados son débiles y transitorias, se establecen y se rompen con rapidez, de forma

que los leucocitos cuando son arrastrados por la corriente del flujo sanguíneo ruedan sobre la superficie del endotelio vascular.

Se distinguen tres tipos de selectinas: **selectina-L**, que se expresa en leucocitos y linfocitos T vírgenes; **selectina-E**, que se expresa sólo cuando el endotelio vascular está inflamado (activado); y la **selectina-P**, que se expresa en plaquetas y endotelio activado. Se almacena en gránulos citoplasmáticos en el endotelio vascular que son transportados a la superficie celular cuando el endotelio se activa en respuesta a la inflamación.

2. **Ligandos de selectinas: mucinas y diriginas.**

- **PSGL-1** o glicoproteína ligando de P-selectina es una glicoproteína de tipo mucina que se expresa de forma constitutiva en las puntas de





| Selectinas | | | |
|---|--|---|---|
|  | Inician la adhesión leucocito/endotelio | Selectina E Selectina P Selectina L | Endotelio activado Plaquetas Leucocitos |
| Integrinas | | | |
|  | Adhesión entre leucocitos y la matriz extracelular. Asentamiento en los órganos linfoides como el timo o el GALT | VLA-1 ($\alpha_1\beta_1$) VLA-4 ($\alpha_4\beta_1$) VLA-5 ($\alpha_5\beta_1$) LFA-1 ($\alpha_1\beta_2$) Mac-1, CR3 ($\alpha_M\beta_2$) p150, CR4 ($\alpha_x\beta_2$) Receptor de vitronectina ($\alpha_v\beta_3$) | En general es ubicua. Algunas están limitadas a leucocitos, plaquetas y linfocitos intraepiteliales |
| Inmunoglobulinas | | | |
|  | Ligandos de integrinas. Adhesión entre leucocitos y el endotelio | ICAM-1 ICAM-2 ICAM-3 LFA-2 LFA-3 VCAM-1 | Linfocitos T y NK Células presentadoras de antígenos Endotelio activado |
| Diriginas vasculares | | | |
|  | Ligandos de selectinas. Inician la adhesión entre endotelio/leucocitos. Asentamiento en órganos linfoides | CD34 GlyCAM-1 MadCAM-1 PSGL-1 | Endotelio Leucocitos |

Figura 16-2. Algunas moléculas de adhesión y sus ligandos. GlyCAM (glycan cell adhesion molecule, *molécula de adhesión celular que contiene glicano*). ICAM (intercellular adhesion molecule, *molécula de adhesión intercelular*). LFA (lymphocyte function-associated antigen, *antígeno asociado a la función linfocitaria*). MadCAM (mucosal addressing cell adhesion molecule, *molécula de adhesión celular dirigida mucosal*) PECAM-1 (platelet/endothelial cell adhesion molecule-1, *molécula de adhesión-1 de plaquetas /endotelio*). Mac-1 (Receptor del complemento tipo 1), VCAM (vascular cell adhesion molecule, *molécula de adhesión vascular*). VLA (very late appearing antigens, *moléculas de activación muy tardía*).

las vellosidades de todos los leucocitos y que tras sufrir modificación postraduccional (fucosilación, sialización) actúa como el principal ligando de la selectina-P y selectina-E.

- **Las diriginas** son en su mayoría ligandos endoteliales de las selectinas leucocitarias. Reciben también el nombre de adhesinas (del inglés *address*) porque de forma selectiva dirigen y atrapan a los linfocitos durante su recirculación en los tejidos linfoides secundarios. Presentan en su estructura una porción azucarada a menudo modificada (sializada, fucosilada) que permite su interacción con las selectinas. Se expresan en el endotelio vascular de determinados tejidos, como **GlyCAM** (molécula de adhesión celular dependiente de glicosilación) que se expresa en las vénulas del endotelio alto de los ganglios linfáticos, o **MadCAM** (molécula de adhesión celular adhesina de la mucosa) que se expresa en las vénulas del endotelio alto de las placas Peyer. Otra molécula **CD34** se expresa de forma general en el endotelio de muchos tejidos, pero tras ser modificada adecuadamente sirve de sustrato a Selectina-L en los ganglios linfáticos.

3. **Las integrinas** (que se integran con el citoesqueleto, al que regulan). Son una familia de 24 receptores heterodiméricos formados por una cadena α (hay 18 cadenas α distintas) y una cadena β (hay 8 cadenas beta). Las integrinas β_2 se expresan exclusivamente en leucocitos y de entre ellas destacamos a la integrina LFA-1 ($\alpha_1\beta_2$, CD11a/CD18) que juega un papel importante en la adhesión firme y la migración de los leucocitos sobre el endotelio vascular. LFA-1 tienen por ligando las moléculas de adhesión IgCAM presentes en el endotelio vascular activado y en otros tipos celulares. Otras integrinas con un papel importante en adhesión leucocitaria son las integrinas $\alpha_4\beta_7$ que interactúan con adhesinas e IgCAMs y la integrina $\alpha_4\beta_1$ (VLA-4) que además de interactuar con VCAM en el endotelio vascular, interactúa con componentes de la matriz extracelular. Un carácter importante de las integrinas es que su actividad puede ser modulada, pasando de un estado conformacional inactivo en el que la integrina aparece plegada sobre sí misma, a un estado conformacional activo en el que los sitios de unión al sustrato son accesibles.

4. **Las IgCAMs o moléculas de adhesión celular de la familia inmunoglobulina.** Forman un grupo de proteínas que poseen al menos un dominio de tipo inmunoglobulina. Participan a menudo como ligandos de las integrinas, como las IgCAMs llamadas moléculas de adhesión intercelular (ICAM1, ICAM2, ICAM3) que interactúan con integrinas β_2 o las moléculas de adhesión celular

vascular (VCAMs) que se expresan en el endotelio vascular y actúan como ligando de integrinas β_1 . La expresión de IgCAMs es inducible e incrementa durante la activación celular, así el endotelio inflamado se caracteriza por un incremento en la expresión de ICAM-1 y de VCAM-1.

FUNCIÓN

Las moléculas de adhesión participan en el tráfico leucocitario, en la maduración, la activación y la función efectora de los leucocitos

La cascada de adhesión leucocitaria

Las moléculas de adhesión participan en distintos procesos fisiológicos de los leucocitos pero quizás el más representativo sea la cascada de adhesión del leucocito al endotelio vascular. La cascada de adhesión leucocitaria está representada por una serie de pasos, que de forma secuencial permiten la extravasación de los leucocitos del endotelio vascular al parénquima tisular. En la cascada de adhesión del leucocito al endotelio se distinguen las siguientes fases: 1) captura del leucocito y rodamiento, 2) adhesión firme al endotelio, 3) migración del leucocito sobre el endotelio y 4) transmigración celular a través del endotelio o diapédesis. (Fig. 16-3).

Fase 1. Captura del leucocito y rodamiento: los leucocitos circulantes en el torrente sanguíneo establecen contactos transitorios con la pared vascular que les permiten adherirse a ella soportando fuerzas de cizallamiento. Esta fase está mediada principalmente por interacciones entre las selectinas y sus ligandos azucarados. Estas interacciones son débiles y transitorias, se establecen y se rompen con rapidez, permitiendo que se produzcan contactos lábiles entre leucocitos y endotelio. Esto produce un lentificamiento de la circulación del leucocito en el torrente sanguíneo que favorece las siguientes fases (2, 3 y 4) mediadas principalmente por las integrinas y sus ligandos.

Fase 2. Adhesión firme: los leucocitos circulantes en condiciones de reposo mantienen sus integrinas en conformación inactiva para evitar contactos inespecíficos con las paredes vasculares, pero cuando son activados la situación cambia. La activación del leucocito por quimioatrayentes inicia cascadas de señalización intracelulares que inducen la activación de las integrinas leucocitarias, cambiando su estado conformacional inactivo a un estado de alta afinidad por sus ligandos expresados en la superficie del endotelio vascular. Esto permite la adhesión firme del leucocito al endotelio que es mantenida principalmente por la interacción entre la integrina LFA-1 ($\alpha_1\beta_2$) y su ligando ICAM-1 y la integrina VLA-4 ($\alpha_4\beta_1$) con su ligando VCAM-1.

Fase 3. Migración: el leucocito fuertemente adherido al endotelio adquiere una morfología polarizada y comienza a migrar sobre la superficie del endotelio

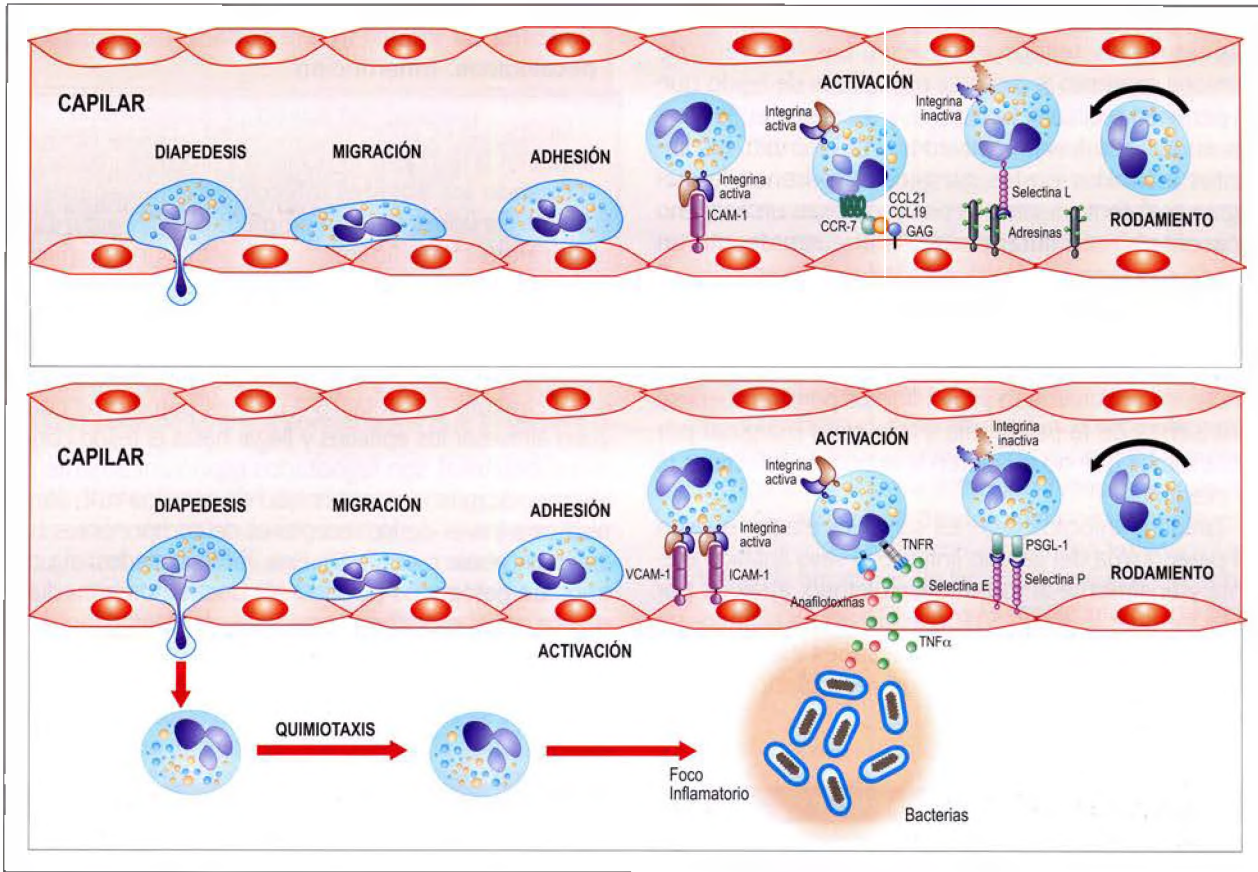


Figura 16-3. Función de las moléculas de adhesión leucocitaria en la extravasación recirculatoria o inflamatoria. Los leucocitos libres viajan a unos 4.000 $\mu\text{m}/\text{seg}$, que se reducen a 40 durante el rodamiento. Las fases de rodamiento, activación, adhesión y migración dependen de distintas moléculas de adhesión y de factores solubles, como se indica.

vascular siguiendo un gradiente quimiotáctico. Esta migración está mediada por interacciones de las integrinas con sus ligandos que se rompen y reestablecen permitiendo de esta forma el avance de la célula.

Fase 4. Transmigración o diapédesis: el leucocito finalmente migra entre los contactos laterales de las células endoteliales, escapando del torrente circulatorio y pasando a la lámina propia. En este proceso también intervienen las integrinas que interaccionan con moléculas responsables del mantenimiento de los contactos adherentes entre células endoteliales.

La cascada de adhesión leucocitaria tiene lugar tanto en los procesos fisiológicos de recirculación linfocitaria como durante la migración de leucocitos al foco inflamatorio, con pequeñas particularidades que se describen a continuación.

Cascada de adhesión leucocitaria en la recirculación linfocitaria

Los linfocitos a su paso por los órganos linfoides secundarios pasan del torrente circulatorio al parénquima

del órgano linfoide siguiendo el proceso de adhesión leucocitaria que acabamos de describir. Las fases iniciales de rodamiento de linfocitos sobre el endotelio corren a cargo de interacciones entre selectina-L que se expresa en linfocitos vírgenes y sus ligandos presentes en las vénulas del endotelio alto (HEV del inglés *high endothelial venules*). Estas son vénulas presentes en ganglios linfáticos y placas de Peyer recubiertas por un endotelio cuboideo especializado que expresa formas especializadas de ligando de selectinas sLeX y las adresinas GlyCAM-1 (ganglios linfáticos), Mad-CAM-1 (placas Peyer) y CD34. La fase de adhesión firme del leucocito al endotelio vascular se inicia por la acción de quimiocinas de los órganos linfoides secundarios (SLC) como CCL21 o CCL19 que están expuestas de forma constitutiva en la superficie del endotelio vascular unidas a glucosaminoglicanos (GAG). La unión de SLC a su receptor CCR7 en el linfocito en rodamiento inicia una serie de señales intracelulares que inducen activación de las integrinas del linfocito y permiten su adhesión firme al endotelio, la migración y la diapédesis (Fig. 16-3).

Los linfocitos efectores (sobre todo linfocitos Th1) expresan abundantemente PSGL-1 y receptores de qui-

miotrayentes proinflamatorios que favorecen su reclutamiento a los tejidos infectados. Los linfocitos de memoria expresan receptores específicos de tejido que les permiten recircular fácilmente y asentarse en los tejidos en los que fueron activados. Por ejemplo, los linfocitos activados en los ganglios que drenan la piel migran preferentemente a la piel y expresan un antígeno de asentamiento cutáneo (CLA) que representa un ligando modificado de alta afinidad para la selectina-P y selectina-E.

La circulación de linfocitos en el bazo no sigue un mecanismo tan especializado, ya que el bazo carece de vénulas de endotelio alto y los linfocitos parecen liberarse a los senos de la pulpa roja y a la zona marginal por mecanismos que no requieren la acción de selectinas ni de integrinas.

Tanto los linfocitos vírgenes como los efectores salen del parénquima del ganglio linfático al vaso linfático eferente y finalmente al torrente circulatorio, atraídos por un factor quimiotáctico SIP, o 1-fosfato de esfingosina presente en sangre en concentraciones elevadas. De esta forma se cierra el circuito de recirculación linfocitaria.

Cascada de adhesión leucocitaria en procesos patológicos. Inflamación

La cascada de adhesión leucocitaria juega un papel primordial en la respuesta inmunitaria a procesos infecciosos.

Cuando los agentes infecciosos son capaces de superar las barreras físicas y químicas del organismo alcanzando el medio interno, se activa una respuesta innata inmediata (0 a 4 horas) constituida por componentes solubles del suero como los **sistemas del complemento y de las cininas** cuyos mecanismos bioquímicos de activación y regulación ya han sido detallados en el capítulo 3 (Tabla 16-1). Si los patógenos consiguen atravesar los epitelios y llegar hasta el tejido conectivo subepitelial, son fagocitados espontáneamente por los macrófagos residentes que unen a los microorganismos a través de los receptores de componentes bacterianos (véase capítulo 5). Una vez fagocitados, algunos tipos de patógenos pueden ser destruidos inmediatamente por el macrófago, aunque la capacidad fagocítica puede incrementarse por las citocinas, como IFN- γ que es producida por linfocitos Th1 y NK. Si el patógeno no puede ser destruido por los macrófagos (o está presente

Tabla 16-1. Mediadores de la inflamación

| Mediador | Origen | Efectos |
|--|--|---|
| Histamina | Mastocitos, basófilos | Aumento de la permeabilidad vascular. Contracción del músculo liso. Quimioquinesis |
| Serotonina | Plaquetas | Aumento de la permeabilidad vascular. Contracción del músculo liso |
| Factor activador de plaquetas (PAF) | Basófilos, neutrófilos y macrófagos | Liberación de mediadores plaquetarios. Aumento de la permeabilidad vascular. Contracción del músculo liso. Activación de neutrófilos |
| Factor quimiotáctico de neutrófilos (NCF) | Mastocitos | Quimiotaxis de neutrófilos |
| IL-8 y otras quimiocinas | Monocitos y macrófagos | Localización de neutrófilos y linfocitos |
| C3a, C4a | Complemento C3 y C4 | Desgranulación de mastocitos. Contracción del músculo liso |
| C5a | Complemento C5 | Desgranulación de mastocitos. Contracción del músculo liso. Aumento de la permeabilidad capilar. Quimiotaxis de neutrófilos y macrófagos. Activación de neutrófilos |
| Bradicinina | Sistema de las cininas (cininógeno) | Vasodilatación, dolor, contracción del músculo liso y aumento de la permeabilidad vascular |
| Fibrinopéptidos y productos de degradación de la fibrina | Sistema de la coagulación | Aumento de la permeabilidad vascular. Quimiotaxis de neutrófilos y macrófagos |
| Prostaglandina E ₂ (PGE ₂) | Vía de la ciclooxigenasa. Leucocitos | Vasodilatación que potencia la permeabilidad vascular inducida por la bradicinina y la histamina |
| Leucotrieno B ₄ (LTB ₄) | Vía de la lipooxigenasa. Leucocitos | Quimiotaxis de neutrófilos en sinergia con la PGE ₂ para aumentar la permeabilidad vascular |
| Leucotrieno D ₄ (LTD ₄) | Vía de la lipooxigenasa. Leucocitos | Aumento de la permeabilidad vascular. Contracción del músculo liso |
| Factor de necrosis tumoral α (TNF- α) | Macrófagos, linfocitos NK y mastocitos | Inflamación. Activación del endotelio |
| β quimiocinas | Leucocitos | Localización de monocitos, eosinófilos, basófilos y linfocitos |

en un número demasiado elevado) se produce un foco infeccioso.

El reconocimiento de los patógenos por el sistema inmunitario innato induce la inflamación, que recluta al lugar de infección nuevas moléculas y células del sistema inmunitario

La presencia del foco infeccioso desencadena una respuesta conocida como **INFLAMACIÓN** destinada a controlar la infección mientras se desarrolla una respuesta inmunitaria adaptativa. La inflamación consiste en una serie de eventos coordinados que inducen (Tabla 16-2):

- Incremento del diámetro vascular** por contracción del músculo liso vascular, lo que provoca un aumento del flujo sanguíneo, calor y enrojecimiento (rubor) de la zona.
- Aumento de la permeabilidad vascular**, agentes como la histamina inducen una contracción del citoesqueleto de los endotelios, lo que origina una retracción celular seguida de un aumento del espacio intercelular que permite la salida del líquido al espacio intersticial aumentando la acumulación local de fluido, y por lo tanto, hinchazón (edema) y dolor, y también un incremento de la concentración de proteínas sanguíneas como inmunoglobulinas y complemento.
- Inducción de la expresión de moléculas de adhesión en las células endoteliales**, lo que facilita la unión de los fagocitos y linfocitos, y su posterior extravasación desde la sangre hasta los tejidos a través de la paredes de los capilares sanguíneos. De este modo se consigue reclutar elevados números de células circulantes en el lugar de la infección.
- Inducción en el endotelio de la expresión de moléculas que provocan la coagulación (local)**

de la sangre, para de ese modo taponar los capilares y así impedir que la infección entre en la corriente sanguínea y se disemine originando un *shock séptico* que conlleva una liberación de TNF- α sistémica masiva sobreviniendo la muerte por coagulación intravascular diseminada (de todos los vasos sanguíneos del organismo), hemorragias internas y fallo orgánico múltiple (hígado, riñón, corazón, pulmón).

- Quimiotaxis:** Además de los macrófagos, otros tipos celulares (fibroblastos, células endoteliales, queratinocitos, célula muscular lisa) responden secretando quimiocinas cuando detectan un foco infeccioso o daño tisular. Estas citocinas actúan como quimioatrayentes de neutrófilos y monocitos al lugar de la infección (véase capítulo 15). Los neutrófilos predominan inicialmente en el infiltrado celular y colaboran con los macrófagos en la fagocitosis de los microorganismos. Los neutrófilos tienen una vida media muy corta por lo que muchos mueren rápidamente en el foco inflamatorio, formando el constituyente mayoritario del «pus».

En el proceso inflamatorio intervienen distintos componentes celulares y moleculares. La activación del sistema del complemento origina moléculas con distinta actividad biológica: (i) C3b y C4b que activan la opsonización del microorganismo favoreciendo y activando, en consecuencia, la fagocitosis por parte de los neutrófilos y macrófagos. (ii) C3a, C4a y C5a actúan como anafilotoxinas, es decir, como quimioatrayentes para fagocitos que son reclutados en la zona de la infección. Los macrófagos locales también contribuyen a la inflamación produciendo una serie de citocinas como son TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8, IL-12 e IL-18 (sus características se resumen en el capítulo 15) que tienen entre otras una acción activadora sobre el endotelio vascular. Otros mediadores producidos por los macrófagos incluyen prostaglandinas, leucotrienos, radicales de oxígeno, óxido nítrico, peróxido de

Tabla 16-2. Efectos de la inflamación

| Fenómeno inducido | Efecto | Consecuencia |
|--|--|--|
| Incremento del diámetro vascular | Aumento del flujo sanguíneo | Rubor, calor |
| Aumento de la permeabilidad vascular | Acumulación local de fluido | Hinchazón, dolor |
| Expresión de moléculas de adhesión en las células endoteliales | Extravasación de fagocitos y linfocitos. Acúmulo de células inmunitarias en el foco infeccioso | Fagocitosis de los patógenos y comienzo de la respuesta adaptativa |
| Inducción local de la coagulación sanguínea | Impedimento de la diseminación del patógeno. Inducción de la migración de los linfocitos a los ganglios linfáticos | Localización de la infección. Inducción de la respuesta adaptativa |
| Quimiotaxis | Aumento de las células inmunitarias en el foco infeccioso | Fagocitosis de los patógenos. Comienzo de la respuesta adaptativa |

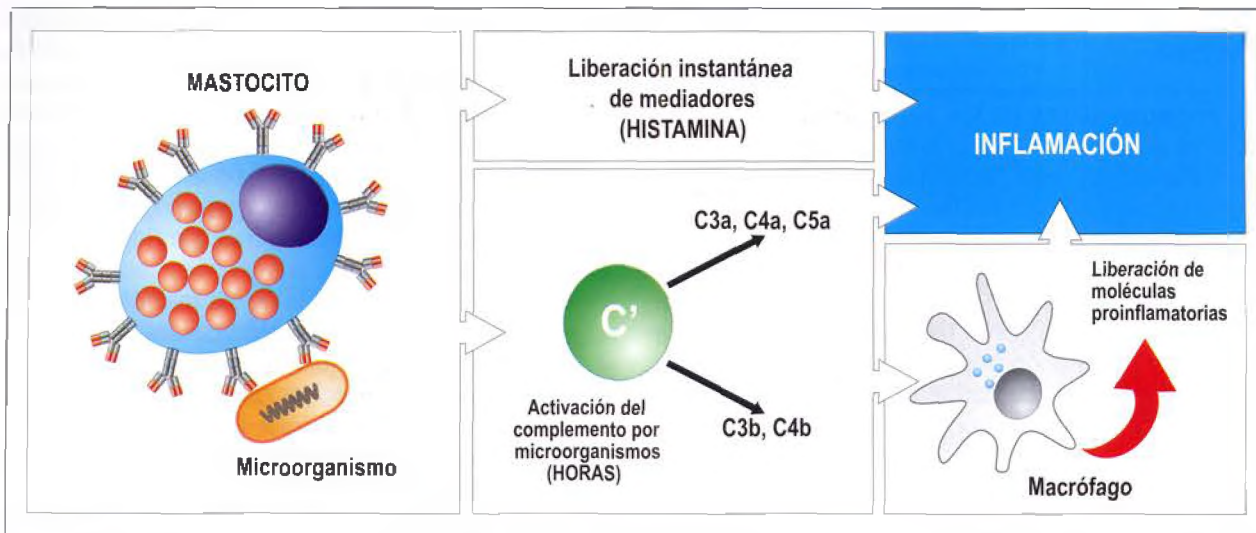


Figura 16-4. El reconocimiento de los patógenos por los diferentes componentes del sistema inmunitario innato (sistema del complemento y de las cininas, macrófagos o mastocitos) induce la respuesta inflamatoria.

hidrógeno, como hemos visto en el capítulo 5. Estos mediadores, junto con la activación del complemento, las cininas y la desgranulación de los mastocitos tisulares, son responsables de la respuesta inflamatoria (Tabla 16-1).

Una consecuencia del proceso inflamatorio son los cambios que tienen lugar en el endotelio vascular, inducidos por citoquinas proinflamatorias especialmente $\text{TNF-}\alpha$ e IL-1 , que tienen como resultado una amplificación en la cascada de adhesión leucocitaria (Fig. 16-3B). El endotelio vascular inflamado se caracteriza por un incremento en la expresión de moléculas de adhesión tanto de selectinas como de los ligandos de integrinas. En primer lugar, la selectina-P que se encuentra almacenada en gránulos citoplásmicos es rápidamente transportada a la superficie celular del endotelio (minutos). Posteriormente, se induce la expresión de selectina-E en un proceso que requiere activación de la transcripción y traducción de su ARN mensajero (horas). Este incremento en la expresión de selectinas favorece el atrapamiento de leucocitos en la superficie del endotelio vascular en la zona inflamada. A continuación se inicia la fase de adhesión firme en la cascada de adhesión leucocitaria. Esta es mediada por la acción de quimioatrayentes, como citoquinas, productos bacterianos (fMLP), prostaglandinas, C5a , LTB_4 que tras unirse a sus receptores en los leucocitos inician cascadas de señales intracelulares que inducen la activación de las integrinas leucocitarias sobre todo VLA-4 y LFA-1 . A su vez, en el endotelio inflamado se induce la expresión de los ligandos de integrinas, ICAM-1 y VCAM , con lo cual el resultado final es un incremento en la adhesión firme del leucocito al endotelio que finaliza con las fases de migración y diapedesis. Una vez que el leucocito ha atravesado el endotelio vascular migra al foco inflamatorio siguiendo un gradiente quimiotáctico proporci-

nado por moléculas liberadas en el foco de infección (C5a , C3a , fMLP, etc.) para llevar a cabo su función fagocítica y microbicida.

Otros procesos en los que intervienen las moléculas de adhesión

Las integrinas y sus ligandos además de participar en la cascada de adhesión leucocitaria durante el proceso de inflamación y de participar en el tráfico fisiológico de linfocitos entre los órganos de producción, los de maduración, los de interacción (ganglio, bazo) y los tejidos (Fig. 16-1), participan en la activación y función efectora de los linfocitos.

La activación de los linfocitos T y su función efectora se consigue por una interacción coordinada de los receptores antigénicos y las moléculas de adhesión expresadas en la superficie de los linfocitos T, con sus ligandos en las células presentadoras de antígeno o las células diana (véase capítulo 12). El contacto entre el TCR y el complejo formado por el péptido-MHC es insuficiente para activar por sí solo al linfocito T. Las moléculas de adhesión contribuyen a la activación de los linfocitos T por dos mecanismos: a) aumentan la adhesión de ambas células y b) transmiten señales coestimuladoras que sinergizan la cascada de señales intracelulares comenzada por el TCR. La citólisis de los linfocitos T o NK también precisa del concurso de las moléculas de adhesión, para vencer la repulsión natural entre membranas (Fig. 16-5). Además de un papel en la activación y la función efectora de los linfocitos T, las moléculas de adhesión están implicadas en el proceso de maduración linfocitaria. Para la maduración del linfocito T en el timo es necesaria la interacción de las integrinas VLA-4 o $\alpha_4\beta_1$ y VLA-5 o $\alpha_5\beta_1$, con la fibronectina, un componente de

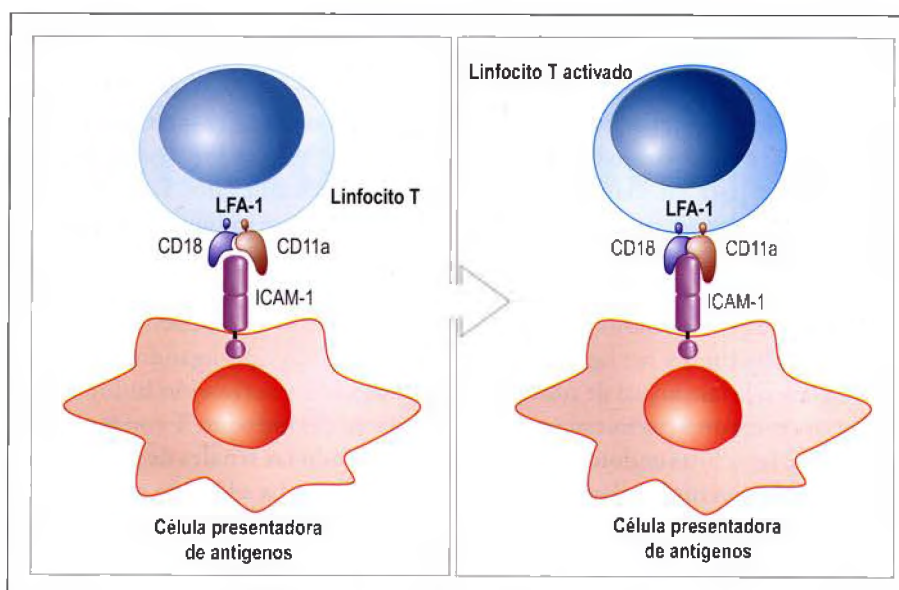


Figura 16-5. La afinidad de las moléculas de adhesión por sus ligandos aumenta tras la activación.

la matriz extracelular. El proceso de maduración por el que las células de la médula ósea se convierten en linfocitos B, requiere también la unión de VLA-4 a fibronectina y de CD44, una glicoproteína de membrana de linfocitos que es el receptor de ácido hialurónico del estroma (véase capítulo 6).

La activación incrementa la adhesión celular

En el proceso de activación de linfocitos T están implicadas las integrinas y moléculas de adhesión de la familia de las inmunoglobulinas que ayudan a estabilizar la interacción celular por dos mecanismos: 1) inducción de nuevas y/o más moléculas de adhesión, 2) aumento de la afinidad de las integrinas por sus ligandos (Fig. 16-5). Estos sistemas son utilizados por muchos otros tipos celulares, como las plaquetas, que modifican su adhesividad en respuesta a ciertas quimiocinas.

CORRELACIÓN CLÍNICA



La importancia de las moléculas de adhesión se pone de manifiesto en las **deficiencias de adhesión leucocitaria (LAD, véase capítulo 18)**. Existen tres grupos de inmunodeficiencias LAD: **LAD-I** ocasionada por la falta de expresión de la integrina LFA-1, **LAD-II** ocasionada por defectos en el metabolismo de la fucosa induciendo un déficit en la síntesis de sLeX, el ligando de selectinas y **LAD-III** originada por defectos en componentes de la vía de señalización que inducen activación de las integrinas. En pacientes con inmunodeficiencias LAD, los neutrófilos y monocitos no se adhieren ni migran a través de las células endoteliales, como consecuencia estos pacientes sufren numerosas infecciones.

Por la relevancia de su función, existen anticuerpos monoclonales dirigidos frente a integrinas que son usados en el tratamiento de la psoriasis (**efalizumab**) y en el tratamiento de esclerosis múltiple (**natalizumab**). Efalizumab reconoce la cadena α L (CD11a) de la integrina LFA-1 e impide su unión a ICAM-1, inhibiendo el reclutamiento de los linfocitos T y su interacción con las células presentadoras de antígeno en la placa psoriásica. Natalizumab reconoce a la integrina VLA-4 e impide su interacción con VCAM, inhibiendo el paso de linfocitos T a través de la barrera hematoencefálica en el SNC.

RESUMEN

Las moléculas de adhesión son proteínas de la membrana de los leucocitos y de los endotelios que participan en múltiples procesos de la respuesta inmunitaria. Son imprescindibles para su maduración y activación en presencia del antígeno, participan en su organización en órganos linfoides y en la recirculación a través de la sangre, vasos linfáticos y órganos linfoides. Las moléculas de adhesión se pueden clasificar en cuatro grandes familias. Las **selectinas** y sus ligandos **las diriginas**, están implicadas en la fase inicial de adhesión leucocitaria, favoreciendo el contacto inicial o rodamiento del leucocito sobre las células endoteliales. Las **integrinas** junto sus ligandos **las moléculas de adhesión de la familia de las inmunoglobulinas (IgCAMs)** participan en la fase de adhesión firme al endotelio, migración y extravasación al tejido inflamado. Durante

una infección los mediadores de la inflamación activan el endotelio vascular incrementando la expresión de moléculas de adhesión y permitiendo la activación de los leucocitos atrapados. Los leucocitos activados mandan señales que inducen cambios en afinidad de sus integrinas leucocitarias favorecen la adhesión al endotelio. El resultado es un incremento de la adhesión y reclutamiento de leucocitos al foco de inflamación. Las integrinas y sus ligandos también participan en la maduración y activación linfocitaria favoreciendo el contacto del linfocito T con las células presentadoras y generando las señales de activación adicionales que ésta produce. La adhesión se incrementa tras la activación por dos mecanismos complementarios: inducción de nuevas integrinas y aumento de la afinidad de éstas por sus ligandos.



Visita la página web para este capítulo

Evalúa tus conocimientos:

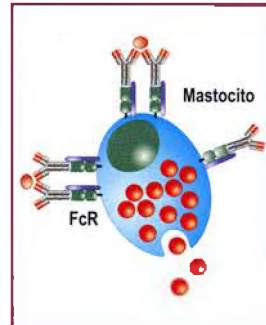
AUTOEVALUACIÓN (contesta a preguntas en línea y comprueba tu nota)

Amplía tus conocimientos:

ANIMACIONES (la inmunidad en movimiento)

ENLACES (vídeos, páginas con información complementaria, etcétera)

La inmunidad frente a patógenos



INTRODUCCIÓN

Como hemos visto en los capítulos anteriores, el sistema inmunitario es un conjunto coordinado de células y moléculas con gran capacidad para la eliminación de patógenos. Nuestro organismo está constantemente expuesto a diferentes patógenos, pero muchas veces bastan las barreras físico-químicas para impedir la infección. Otras veces, la inmunidad innata resuelve la situación, pero cuando esto no es suficiente se necesita una respuesta adaptativa que remate el trabajo de las anteriores y garantice una protección duradera que colaborará con las anteriores en futuros contactos con ese mismo patógeno. La inducción de una respuesta adaptativa permite proteger al huésped para

futuras infecciones. A este fenómeno característico de la respuesta inmunitaria adaptativa se le conoce como memoria inmunológica y es la cualidad que se explota con la vacunación. En este capítulo veremos de una forma general los mecanismos de la respuesta inmunitaria frente a los distintos tipos de patógenos: virus, bacterias, hongos y parásitos. La lucha entre el sistema inmunitario y los microbios ha contribuido a modelar estos mecanismos desde el punto de vista evolutivo, y viceversa, los diferentes patógenos han desarrollado estrategias que les permiten evadir la respuesta inmunitaria, son lo que se conoce como mecanismos de escape.

LA INMUNIDAD FRENTE A VIRUS

Los virus son microorganismos que deben replicarse dentro de las células que infectan, y que parasitan la maquinaria biosintética de las células huésped, por lo que carecen de patrones moleculares característicos y bien diferenciados de las células eucariotas, lo que dificulta su reconocimiento por parte del sistema inmunitario innato. Los virus se unen a receptores de las células mediante proteínas específicas, lo que determina el tipo celular que infectan. Una vez dentro se replican y pueden producir la muerte (lisis) de la célula infectada, este es el caso de los virus citopáticos. Otros virus no tienen un ciclo lítico sino que mantienen un equilibrio con la célula infectada en la que pueden incluso integrarse en su genoma y permanecer durante largo tiempo en forma «silente» sin que sean capaces de ser detectados por el sistema inmunitario.

La respuesta inmunitaria innata frente a los virus está mediada por los interferones y los linfocitos NK

La síntesis de interferones de tipo I (IFN- α e IFN- β) constituyen probablemente la respuesta inmunitaria más temprana frente a virus. Muchos tipos celulares son capaces de sintetizar interferones de tipo I cuando se infectan por virus y lo hacen en respuesta a la detección de ARN y ADN virales por los receptores de tipo Toll (TLRs) o por la activación de cinasas citoplásmicas por el ARN viral. Los IFN de tipo I actúan interfiriendo en la replicación viral mediante diferentes mecanismos, por ejemplo inhibiendo la síntesis de proteínas, degradando el ARNm o promoviendo la apoptosis de las células infectadas para evitar que el virus se propague. Los IFN de tipo I también son secretados por las células infectadas al medio y actúan sobre las células vecinas,

produciendo una respuesta preventiva en éstas que dificulta la replicación viral en caso de infección. Los IFN de tipo I también ayudan a incrementar la respuesta de tipo adaptativo por parte de los linfocitos T ya que incrementan la síntesis de moléculas MHC de clase I y II.

La respuesta innata celular frente a virus está mediada por linfocitos NK. Algunos virus, especialmente de la familia de herpes virus, son capaces de interferir en los mecanismos de presentación de antígenos por MHC de clase I, lo que se traduce en que las células infectadas por estos virus disminuyen el número de moléculas MHC de clase I en su superficie. Los linfocitos NK son especialistas en detectar células con bajos niveles de MHC de clase I (véase capítulo 14) a través de sus receptores activadores e inhibidores. Algunos virus (por ejemplo, citomegalovirus) también inducen la síntesis de proteínas como MIC (véase capítulo 12) que activan los linfocitos NK a través del receptor NKG2D. La activación de los linfocitos NK lleva a que éstos maten a las células infectadas, impidiendo la diseminación del virus

a células vecinas. Los linfocitos NK activados también producen interferón de tipo II (IFN- γ) que contribuye a poner en marcha otras respuestas celulares como la activación de células presentadoras de antígenos y de linfocitos Tc.

La respuesta inmunitaria adaptativa frente a los virus

Probablemente en la mayoría de los casos la respuesta innata frente a los virus sólo logra retrasar su crecimiento, pero no su eliminación efectiva. Para ello es necesaria la respuesta inmunitaria adaptativa que consiste en la producción de anticuerpos y en la activación de linfocitos Tc. Los anticuerpos protectores frente a las infecciones virales suelen ser bloqueantes, esto es, se unen a las partículas virales impidiendo que éstas se unan a sus células diana y, por lo tanto, impidiendo su replicación, ya que los virus son patógenos intracelulares estrictos (Fig. 17-1). El tipo de anticuerpos más adecuado

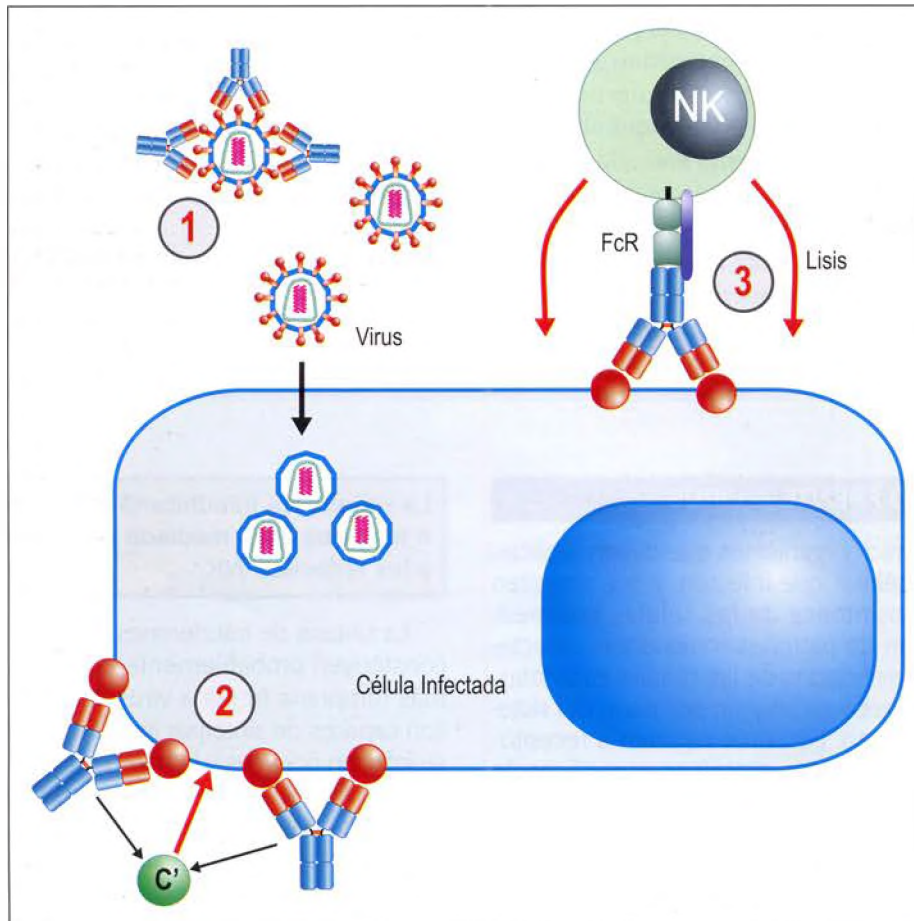


Figura 17-1. Acción de los anticuerpos frente a los virus. Los anticuerpos pueden bloquear al virus (1) y activar el complemento o los fagocitos (2). Además, algunas células infectadas exponen antígenos virales en su superficie. Estos antígenos son reconocidos por IgG que activa a los linfocitos NK para que lisen a la célula infectada. A este mecanismo de reconocimiento se le llama citotoxicidad dependiente de anticuerpo (3).

para protegernos de las infecciones depende del tipo de virus, por ejemplo frente a los virus que infectan el huésped a través de las mucosas los anticuerpos neutralizantes más efectivos suelen ser de isotipo IgA, ya que bloquean el virus en la propia mucosa impidiendo que acceda a su célula diana. Los anticuerpos bloqueantes también pueden ser de isotipo IgG, que serán eficaces para impedir la diseminación del virus en la sangre. La activación del complemento o de los fagocitos a través de anticuerpos unidos a las partículas virales también pueden ser mecanismos de respuesta antiviral. Finalmente, en algunas infecciones las células exponen en su membrana plasmática antígenos virales que pueden ser reconocidos por anticuerpos circulantes. Estos anticuerpos pueden provocar la lisis de la célula infectada por activación de la vía clásica del complemento, su muerte celular por citotoxicidad dependiente de anticuerpo o su fagocitosis por mecanismos dependientes de opsonización.

Los linfocitos T son las principales células implicadas en la defensa frente a virus. Por una parte, en la inmensa mayoría de los casos la producción de anticuerpos antivirales depende de la cooperación T-B, por lo que es necesario activar clones de linfocitos Th específicos de péptidos virales, estos linfocitos Th son imprescindibles para que los linfocitos B, que tienen inmunoglobulinas en su membrana específicas de antígenos virales, se puedan diferenciar a células plasmáticas que produzcan la síntesis de anticuerpos antivirales. Por otra parte, los virus que ya se encuentran en el interior de las células son inaccesibles a los anticuerpos. En este caso los encargados de eliminar células infectadas por virus son los linfocitos Tc, que detectan la infección viral inspeccionando las moléculas MHC de clase I de la superficie celular mediante su receptor de membrana (TCR) y responden secretando perforinas y granzimas que matan a las células infectadas.

Algunos virus han desarrollado mecanismos de evasión frente a la respuesta inmunitaria

A lo largo de la evolución, los patógenos pueden desarrollar mecanismos o estrategias para escapar de la respuesta inmunitaria del huésped. Estos mecanismos son fundamentalmente de dos tipos: la variación antigénica y la interferencia inmunitaria. Algunos virus, como por ejemplo el virus de la gripe o el virus del SIDA presentan una enorme variación antigénica, que puede producirse por mutaciones o por recombinaciones de su material genético. La respuesta inmunitaria (ya sea de anticuerpos o de linfocitos Tc) frente a una variante del virus no es eficaz cuando el virus cambia esos antígenos, lo que permite la selección de viriones que resisten los mecanismos efectores. El desarrollo de vacunas eficaces frente a virus que presentan alta variabilidad es, por lo tanto, muy complejo. Los mecanismos de interferencia viral con la respuesta inmunitaria son muy variados, algu-

nos virus, por ejemplo el virus de Epstein-Barr, han desarrollado mecanismos que les permiten bloquear el efecto de los interferones de tipo I. Los poxvirus producen receptores solubles que se unen a diversas citocinas como la IL-1, IL-18, el TNF- α o el IFN- γ y que actúan como antagonistas de estas proteínas, bloqueando su efecto. El virus de Epstein-Barr produce una proteína con un efecto similar a la IL-10, una citocina de tipo Th2, que inhibe la respuesta inmunitaria celular (de tipo Th1) eficaz frente al virus. El virus *vaccinia* produce proteínas homólogas de las reguladoras del complemento del huésped impidiendo así que este sistema se active. Finalmente, varios tipos de virus han desarrollado estrategias para interferir en la presentación de antígenos por moléculas MHC e impedir de este modo la activación de la respuesta de los linfocitos T. Algunos adenovirus son capaces de inhibir la transcripción de moléculas MHC de clase I (Fig. 17-2) y también producen, como el citomegalovirus humano, proteínas que se unen a las moléculas MHC de clase I en el retículo endoplásmico (RE) donde son retenidas evitando así que puedan salir a la superficie con su carga de péptidos. Algunos Herpes virus sintetizan proteínas que se unen al transportador TAP bloqueándolo, con lo que consiguen impedir que los péptidos pasen desde el citosol al interior del RE para que sean unidos por moléculas MHC de clase I. El virus del Sarcoma de Kaposi tiene proteínas que se unen a las moléculas MHC de clase I en la superficie celular y provocan su internalización hacia el citosol.

La inmunidad frente a bacterias y hongos

Las bacterias son microorganismos mucho más complejos que los virus y son capaces de replicarse de una forma autónoma. Desde un punto de vista inmunológico podemos dividir las bacterias en dos grandes grupos: bacterias intracelulares y bacterias extracelulares. Algunas bacterias tienen muy poca o nula capacidad invasiva y generalmente no pasan de los epitelios y pueden generar patología por la secreción de toxinas que sí pueden tener efectos sistémicos. Las bacterias intracelulares son el ejemplo opuesto a las anteriores, ya que tienen gran capacidad de invasión y cumplen su ciclo vital dentro de las células del huésped, generalmente en los macrófagos. Los mecanismos de replicación bacteriana, de infección y de patogenicidad son los que condicionarán el tipo de respuesta más eficaz frente a una infección bacteriana.

Aunque existe un gran número de especies de hongos, solamente unas pocas son patógenas para el ser humano. La mayoría de las infecciones por hongos ocurren en personas inmunocomprometidas por padecer algún tipo de inmunodeficiencia o por estar sometidos a tratamientos de quimioterapia o inmunosupresores. Se conoce poco acerca de la respuesta inmunitaria específica frente a hongos, pero en términos generales podemos considerar que los mecanismos son comunes a la respuesta frente a bacterias.

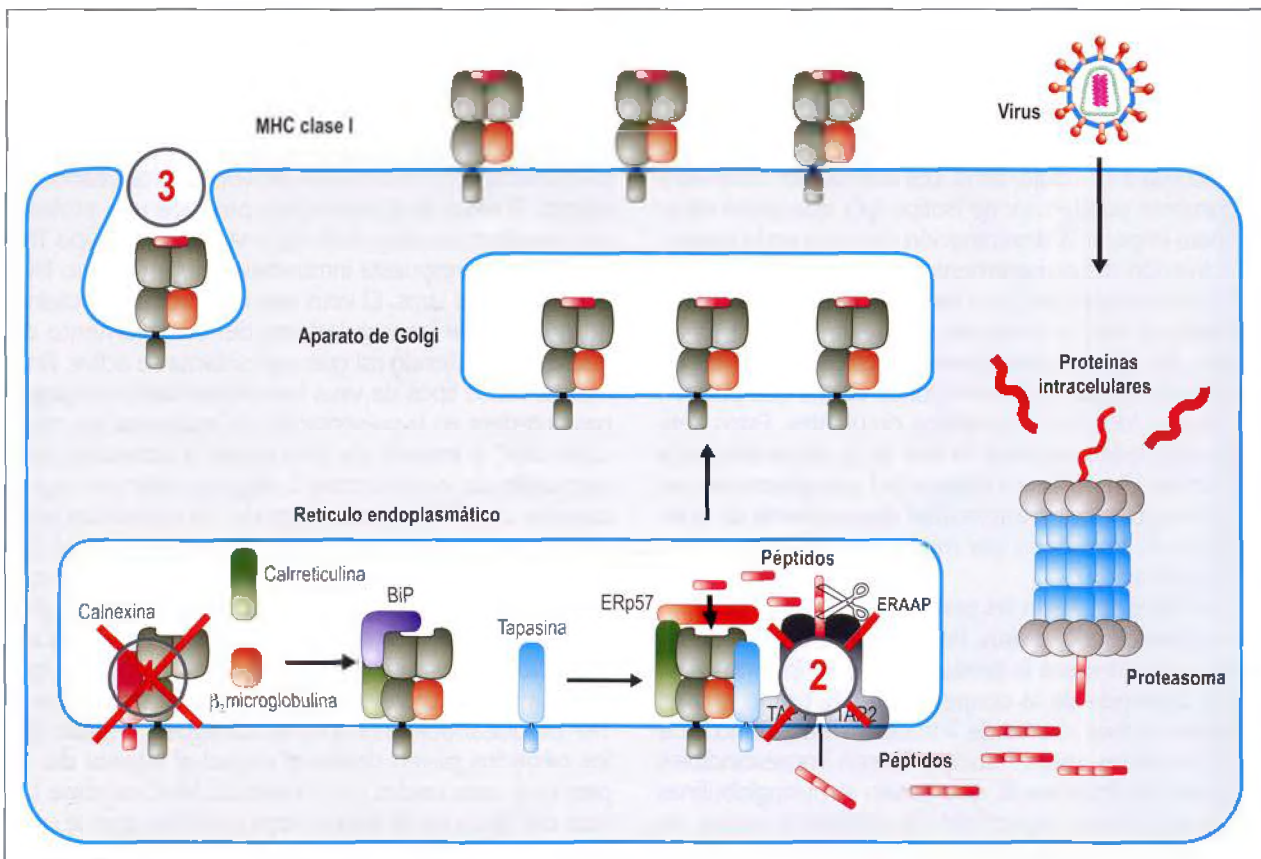


Figura 17-2. Mecanismos virales de evasión inmunitaria. 1) Algunos adenovirus inhiben la transcripción de las moléculas de MHC de clase I. 2) Virus de la familia Herpes sintetizan proteínas que bloquean el TAP, impidiendo el paso de los péptidos del citoplasma al retículo endoplasmático. 3) Algunos virus inducen la internalización de las moléculas de MHC de clase I de la superficie de la célula.

La respuesta inmunitaria innata frente a bacterias y hongos

Estos microorganismos son muy complejos antigénicamente y la evolución ha desarrollado múltiples mecanismos para que el sistema inmunitario los reconozca utilizando receptores de respuesta innata que reconocen patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP), como, por ejemplo, el Lipopolisacárido presente en las bacterias Gram-.

La respuesta inmunitaria innata humoral frente a bacterias y hongos está mediada por la vía alternativa y la vía de las lectinas del complemento (véase capítulo 3). La activación de estas vías del complemento ocurre de forma espontánea en la superficie de determinados procariontes, produciendo la activación y el depósito de los componentes terminales del complemento sobre la superficie bacteriana y la posterior lisis celular. Además de este efecto, la activación del complemento produce la liberación de anafilotoxinas que inducen la inflamación y la atracción de células al foco de infección. Los fagocitos pueden activarse mediante receptores de su mem-

brana que reconocen los PAMP o mediante receptores de opsonización que reconocerán los factores del complemento C3b y C4b que se depositan sobre el microbio tras la activación del complemento. Los fagocitos, una vez internalizado el microbio, pondrán en marcha los mecanismos bactericidas que destruyen los patógenos. Finalmente, los fagocitos activados mediante sus receptores de fagocitosis y de anafilotoxinas liberarán al medio citocinas proinflamatorias como IL-1, TNF- α , IL-6 y diversas quimiocinas que contribuirán a la activación de las células endoteliales para producir inflamación y extravasación celular. Los fagocitos estimulados también pueden producir IL-12 que a su vez estimula los linfocitos NK que responden sintetizando IFN- γ , que a su vez estimula los fagocitos facilitando la eliminación de las bacterias que han fagocitado.

La respuesta inmunitaria adaptativa frente a bacterias y hongos

En la mayoría de los casos la inmunidad innata a través de los fagocitos es capaz de controlar los estadios

iniciales de las infecciones bacterianas y por hongos. En el caso de que la respuesta innata no sea suficiente se pondrá en marcha la respuesta adaptativa activando clones de linfocitos T y B específicos. El papel defensivo de los anticuerpos frente a las infecciones bacterianas y por hongos incluye diferentes mecanismos. Los anticuerpos neutralizantes (de isotipo IgG e IgA) pueden unirse a las bacterias impidiendo su adhesión a células o tejidos que son, de otra forma, colonizados por los microbios. En el caso de bacterias no invasivas productoras de exotoxinas bastará con producir anticuerpos neutralizantes frente a las toxinas para bloquear su efecto patogénico. Los anticuerpos también pueden inducir respuestas indirectas activando el complemento (IgM, IgG) por la vía clásica, lo que llevará a la activación de los factores terminales y a la lisis bacteriana. Los anticuerpos unidos a la superficie microbiana también pueden activar la fagocitosis mediante la unión a receptores para Fc de las inmunoglobulinas. Finalmente los fagocitos activados de esta manera producen citocinas proinflamatorias que ayudarán a coordinar la respuesta defensiva. La capacidad de activación de las células fagocíticas a través de receptores para inmunoglobulinas es muy superior respecto a la que se consigue mediante los receptores innatos de estos mismos fagocitos, así que si tenemos anticuerpos preformados frente a un microbio nuestra respuesta inmunitaria será mucho más eficaz.

Los linfocitos Th tienen un papel muy importante en la coordinación de la respuesta adaptativa frente a bacterias y hongos. Por una parte, los linfocitos Th son importantes en la cooperación T-B para la diferenciación de células B a células plasmáticas productoras de anticuer-

pos, especialmente en las respuestas por IgG e IgA. Por otra parte, las citocinas secretadas por los linfocitos Th1 son importantes para producir inflamación y la activación de los fagocitos. En general la respuesta adaptativa frente bacterias extracelulares poco invasivas y con patogenicidad por toxinas como *Corynebacterium diphtheriae* o *Vibrio cholerae* está dirigida fundamentalmente por anticuerpos neutralizantes. La respuesta frente a bacterias más invasivas como *Neisseria meningitidis* o *Staphylococcus aureus* se basa en la respuesta por anticuerpos que activan el complemento y producen opsonización que activa de forma eficiente la fagocitosis del patógeno. Algunas bacterias, como por ejemplo *Mycobacterium tuberculosis* o *Mycobacterium leprae*, se han especializado en sobrevivir dentro de los fagocitos, especialmente los macrófagos. Para ello han desarrollado características que las hacen muy resistentes a los mecanismos bactericidas de los fagocitos, protegiéndose de los anticuerpos que están en el medio extracelular. La respuesta inmunitaria frente a estas bacterias es más parecida a la que se pone en marcha frente a los virus, por lo que se necesita la activación de los linfocitos T. Los macrófagos infectados por estas bacterias presentan, a través de las moléculas HLA de clase II, péptidos derivados de ellas a los linfocitos Th1 que responden produciendo citocinas, sobre todo IFN- γ , que se unirá a su receptor en la superficie del macrófago. La activación del macrófago dependiente del IFN- γ secretado por el linfocito Th1 y de señales de contacto celular directo a través de CD40-CD40L son imprescindibles para la eliminación de la mayoría de las bacterias intracelulares (Fig. 17-3). Además, los macrófagos y células dendríticas son capaces de presentar lípi-

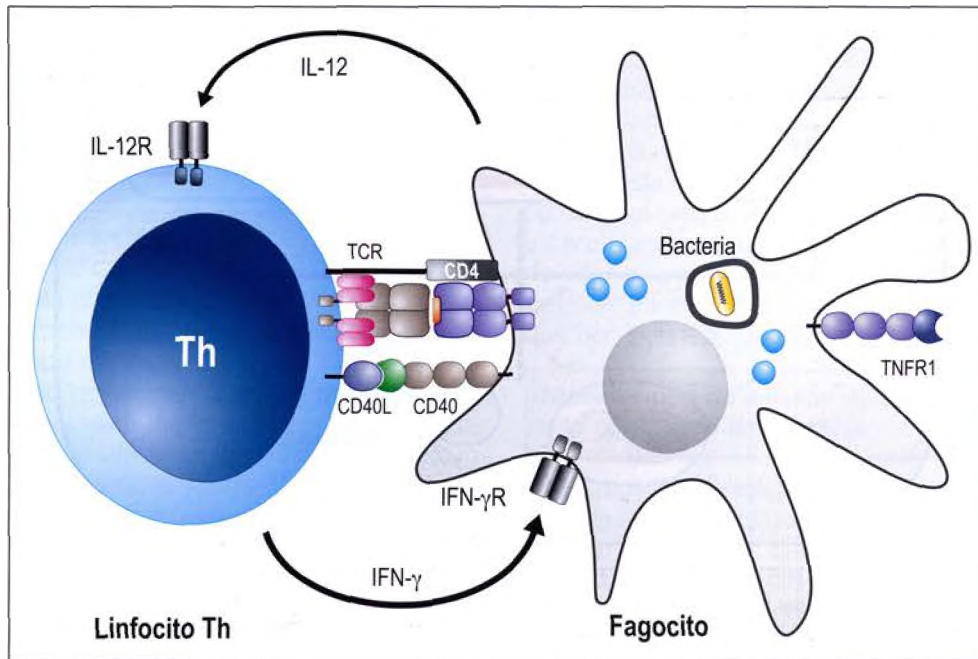


Figura 17-3. Presentación por MHC de clase II de bacterias intracelulares.

dos de micobacterias a través de las moléculas CD1 (véanse capítulos 8 y 9) a subtipos especiales de linfocitos T, como por ejemplo los linfocitos NKT. Los linfocitos NKT son capaces de matar a células infectadas por bacterias intracelulares, impidiendo su diseminación. Además, secretan citocinas como IFN- γ y también liberan granulinsina, un antibiótico capaz de matar las bacterias intracelulares. Por otra parte, los linfocitos Tc también son capaces de matar las células infectadas por algunos tipos de bacterias intracelulares citoplasmáticas, como por ejemplo *Listeria* o *Salmonella* cuyos péptidos son presentados a los linfocitos Tc por las moléculas MHC de clase I.

Mecanismos de evasión bacteriana frente a la respuesta inmunitaria

Al igual que los virus, algunas bacterias han desarrollado mecanismos que les permiten evadir la respuesta inmunitaria. La generación de variantes antigénicas es uno de estos mecanismos que utilizan bacterias como *Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae* o bacterias del género *Borrelia* (causante de la enfermedad de Lyme) que disponen de diferentes copias de los genes que codifican las proteínas más antigénicas y que expresan de forma aleatoria para escapar de la acción de los anticuer-

pos. Muchas especies bacterianas han desarrollado mecanismos para impedir la acción del complemento, mediante proteínas que impiden el depósito de los componentes terminales del complemento, que mimetizan las proteínas reguladores del complemento humano o que tienen proteasas que inactivan los componentes del complemento una vez que se activa. Las bacterias intracelulares son capaces de vivir dentro de los macrófagos y otras células fagocíticas, porque tienen mecanismos que interfieren con su activación (Fig. 17-4). Algunas bacterias, como por ejemplo *Mycobacterium tuberculosis*, una vez fagocitadas impiden la fusión entre el fagosoma y el lisosoma. También pueden inhibir la bomba de protones necesaria para la acidificación del fagosoma. Otras, como los estafilococos, producen catalasa que descompone el peróxido de hidrógeno (agua oxigenada) evitando así su poder bactericida. *Mycobacterium leprae* tiene una cubierta externa muy resistente y en la que posee compuesto fenólicos que inactivan los radicales libres generados en el fagolisosoma. *Brucella abortus* es capaz de inhibir la presentación de antígenos por MHC de clase II, impidiendo así la colaboración entre los fagocitos y los linfocitos Th. Algunas bacterias, como las del género *Listeria* o *Shigella*, simplemente son capaces de escapar del fagolisosoma y salen al citoplasma celular donde se replican.

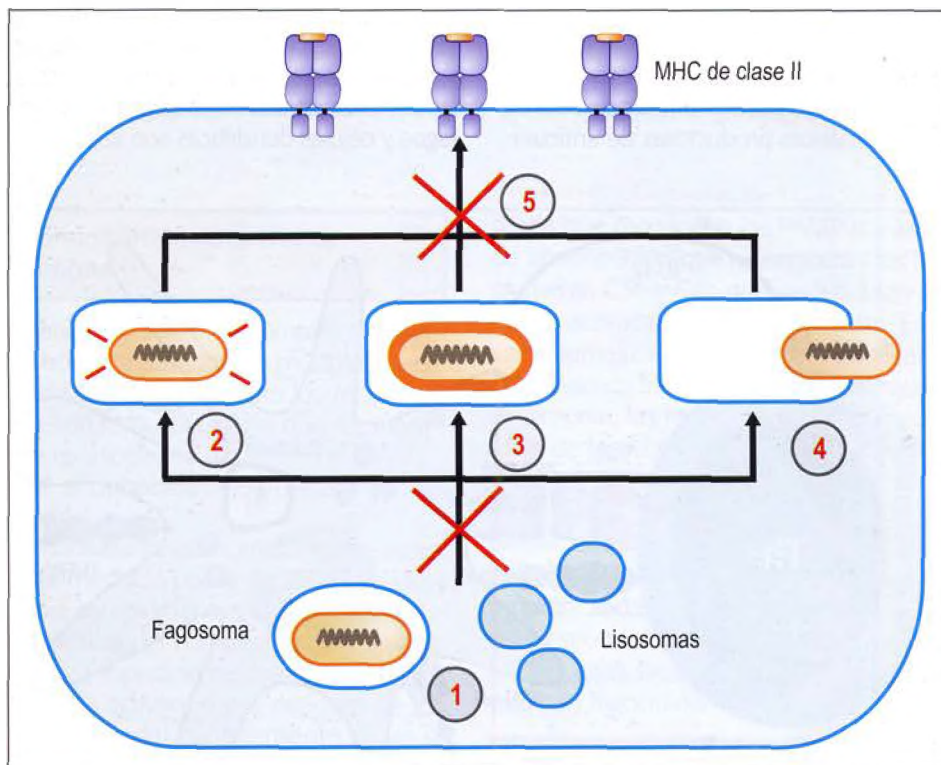


Figura 17-4. Mecanismos de escape bacteriano frente a fagocitosis. 1) *Mycobacterium tuberculosis* impide la fusión del fagosoma y el lisosoma. 2) Algunas bacterias bloquean los mecanismos bactericidas de los lisosomas. 3) La cubierta externa de *Mycobacterium leprae* resiste la capacidad lítica de los lisosomas. 4) Algunas bacterias, como la *Listeria*, escapan del fagolisosoma hacia el citoplasma. 5) *Brucella abortus* bloquea la presentación antigénica y la activación de los macrófagos.

La inmunidad frente a parásitos

Las infecciones parasitarias son producidas por protozoos y helmintos. La mayoría de los parásitos tienen ciclos de vida muy complejos que frecuentemente se desarrollan en parte en el hombre u otros animales, mientras que otras partes del ciclo dependen de otros organismos intermediarios invertebrados, por ejemplo insectos. Los parásitos que infectan al hombre pueden afectarlo de muy diversas maneras, algunos colonizan la sangre, como los tripanosomas, otros pueden vivir dentro de los eritrocitos, como *Plasmodium*, en el hígado, como algunas especies de *Leishmania*, el intestino como las tenias o incluso el cerebro como toxoplasma. La respuesta inmunitaria frente a muchos parásitos tiene un resultado solamente limitado debido a los complejos mecanismos que estos microorganismos tienen para interferir con ella. Como ejemplo podemos poner una infección con una tenia que puede llegar a medir un metro de longitud y, sin embargo, puede vivir en el interior de nuestro intestino sin provocar ni siquiera una inflamación intestinal. Las infecciones parasitarias son a menudo crónicas y afectan a un gran número de personas especialmente en países en vías de desarrollo y constituyen un serio problema de salud ya que no existen vacunas eficaces contra ellos y los tratamientos farmacológicos tienen muchas veces una eficacia limitada.

La inmunidad innata frente a parásitos

La respuesta inmunitaria innata frente a la mayoría de los parásitos es muy poco eficiente. Algunos parásitos como *Trichinella spiralis* pueden activar el complemento, aunque esto no suele ser suficiente para eliminar el patógeno. La respuesta innata más importante es la de la fagocitosis, aunque en la mayoría de los casos tampoco es completamente eficiente para poder eliminar el parásito.

La inmunidad adaptativa frente a parásitos

Una respuesta inmunitaria eficaz contra los parásitos casi siempre depende de la activación de la inmunidad adaptativa. El tipo de respuesta frente a los parásitos depende mucho de las características de su ciclo de vida y de su fisiología, que son extraordinariamente variables y complejos. Incluso algunos de ellos alternan ciclos de vida intracelulares y extracelulares infectando distintos tipos de tejidos y células, con lo que en cada caso la respuesta inmunitaria más efectiva tiene que ser diferente. En el caso de aquellos parásitos que tienen ciclos de vida extracelulares, como por ejemplo *Trypanosoma brucei*, que vive libre en la sangre, la respuesta más efectiva es la de anticuerpos. Estos anticuerpos pueden ser neutralizantes, por ejemplo los

anticuerpos contra *Plasmodium* pueden bloquear los parásitos impidiendo su entrada en los eritrocitos, o pueden activar mecanismos efectores como el complemento o la fagocitosis para destruir el patógeno. En las infecciones por helmintos suele producirse una respuesta de tipo Th2 con síntesis de IgE específica frente a antígenos del parásito (Fig. 17-5). En este caso las células presentadoras de antígeno profesionales fagocitan antígenos del helminto y presentarán péptidos del parásito a través de las moléculas MHC de clase II a clones de linfocitos Th2. Los clones de linfocitos Th2 producen citocinas de tipo Th2: IL-4, IL-5, IL-10 que son cruciales para coordinar esta respuesta. Por un lado, los linfocitos B que presentan en su membrana inmunoglobulinas específicas de antígenos parasitarios presentan los péptidos de éstos a los clones de linfocitos Th2 que responden produciendo IL-4, citocina que favorece el cambio de isotipo a IgE; por esta razón podemos encontrar niveles de IgE elevados en las enfermedades parasitarias. La IgE producida de esta manera se unirá a la superficie del parásito y permitirá la activación de mastocitos y eosinófilos que serán claves para la eliminación del parásito. La IL-5 es también un factor de diferenciación y activación de eosinófilos, con lo que los niveles elevados de IL-5 incrementarán el número de eosinófilos que nuestra médula ósea produce en casos de parasitosis. Los mastocitos producen liberación de sustancias pro-inflamatorias en respuesta a la unión de la IgE al parásito, alertando de su presencia al sistema inmunitario, mientras que los eosinófilos liberan sustancias tóxicas que permitirán la eliminación del parásito.

Muchos parásitos tienen ciclos de vida exclusivamente intracelulares, como es el caso de *Leishmania*, protozoo que infecta sobre todo macrófagos y que vive y se replica dentro de ellos. La producción de anticuerpo frente a estos parásitos es poco efectiva porque se internalizan dentro de las células fagocíticas rápidamente evitando la acción de estos anticuerpos. En estos casos la respuesta inmunitaria más eficaz es la de tipo Th1, como en el caso de las infecciones virales y las bacterias intracelulares con la activación de células productoras de IFN- γ que activa los macrófagos infectados para que puedan eliminar de forma eficiente los parásitos que han sido fagocitados.

Mecanismos de evasión de parásitos frente a la respuesta inmunitaria

La mayoría de los parásitos han desarrollado a lo largo de la evolución mecanismos muy sofisticados para escapar de la acción del sistema inmunitario, lo que provoca que sea muy difícil eliminarlos, y por eso muchas de estas infecciones son crónicas. Una vez más podemos observar que la variación antigénica es un mecanismo de escape muy eficaz en algunos parásitos. El caso más notable es el de *Trypanosoma brucei*, cau-

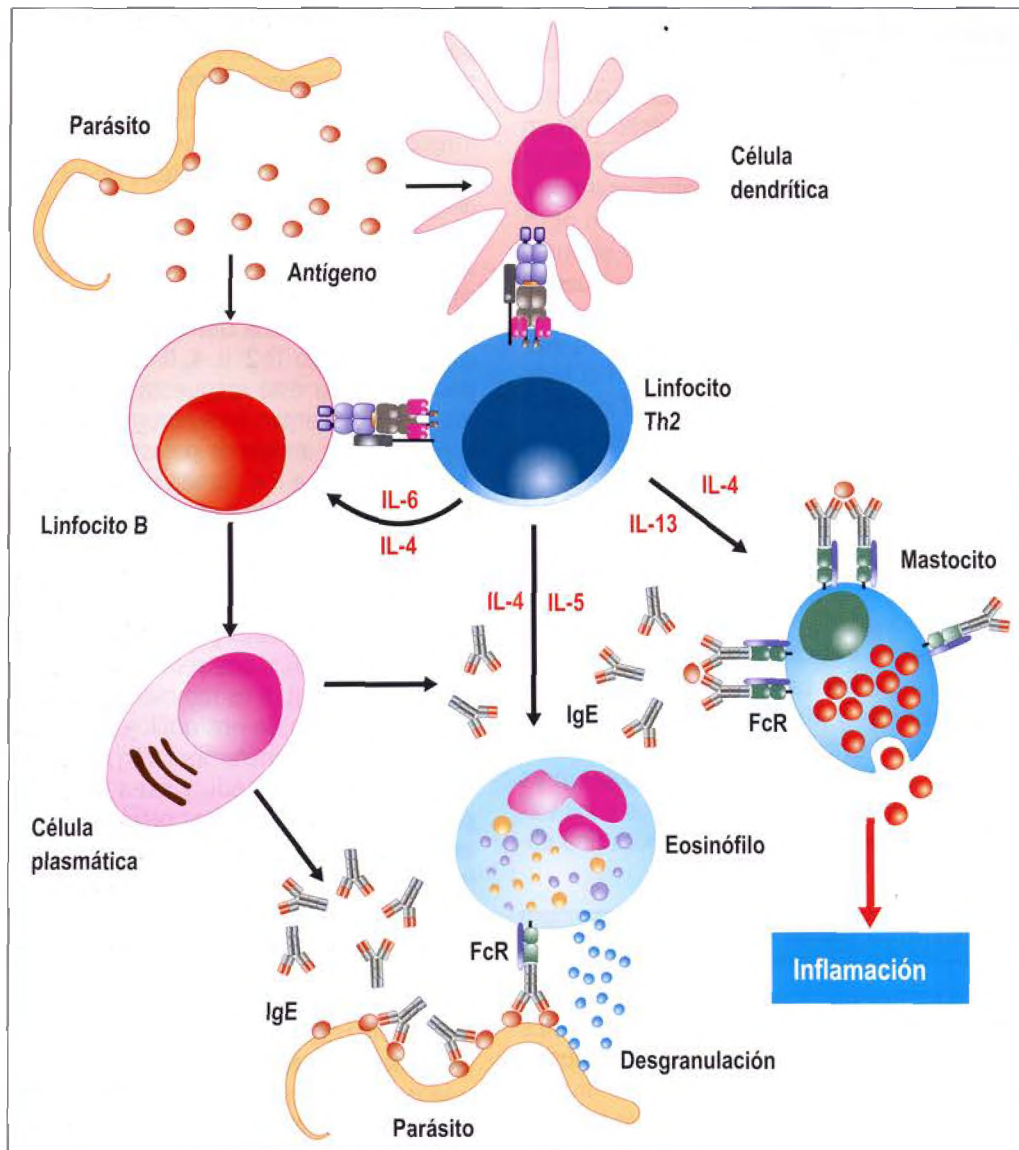


Figura 17-5. Respuesta Th2 contra helmintos. Los helmintos son usualmente parásitos extracelulares que inducen una respuesta humoral. En esta respuesta, los linfocitos Th2, además de activar a los linfocitos B, producen grandes cantidades de IL-4 e IL-5, que favorecen el cambio de isotipo hacia IgE y la activación de los eosinófilos. Los eosinófilos activados son capaces de reconocer al gusano opsonizado por la IgE y sobre él excitan el contenido tóxico de sus gránulos.

sante de la enfermedad del sueño en África. La parte externa de este parásito está constituida por una proteína denominada VSG (Glicoproteína Variable de la Superficie). Esta proteína es muy antigénica y los individuos infectados producen anticuerpos frente a ella de una forma eficaz, sin embargo el parásito posee hasta 1.000 genes diferentes que codifican distintas versiones de esta proteína y que va cambiando a lo largo del tiempo. Cuando los parásitos cambian su VSG los anticuerpos son incapaces de unirse a la nueva versión y se produce una expansión de nuevos parásitos, hecho que se repite una y otra vez a medida que el individuo va fabricando anticuerpos contra las distintas versiones de la VSG. Otros mecanismos de evasión parasitaria incluyen interferencia

con el complemento, por ejemplo *Trypanosoma cruzi*, que causa la enfermedad de Chagas en Sudamérica, posee una proteína homóloga a DAF, factor que regula la activación del complemento en células humanas. Los parásitos intracelulares como *Leishmania*, *Toxoplasma* o *Trypanosoma* tienen diferentes mecanismos que los hacen resistentes a la acción de los fagocitos, utilizando métodos muy similares a los que usan las bacterias intracelulares. Algunos parásitos se aíslan físicamente del organismo huésped, produciendo un quiste dentro del cual pueden sobrevivir durante años, como es el caso de *Trichinella spiralis*. Otros simplemente tienen cubiertas tan resistentes que el sistema inmunitario no puede dañarlos, como es el caso de la gruesa cutícula que recubre los

nemátodos. Algunos parásitos como los esquistosomas se disfrazan recubriéndose de proteínas del huésped, con lo que se hacen invisibles para el sistema inmunitario. Finalmente, la mayoría de parásitos interfiere con la respuesta inmunitaria del huésped produciendo un cierto grado de inmunosupresión por diferentes mecanismos, como por ejemplo produciendo proteínas análogas a factores inmunosupresores como TGF- β .

Las vacunas: terapia preventiva para las infecciones

Las vacunas aprovechan el desarrollo de la memoria inmunológica de la respuesta adaptativa. Una respuesta adaptativa primaria tarda algo más de una semana en ser funcional, tiempo que puede ser insuficiente si la inmunidad innata no es capaz de controlar al patógeno. La vacuna contra un patógeno consigue activar la respuesta adaptativa primaria en ausencia de infección, de tal manera que cuando el individuo se enfrenta a este patógeno se pone en marcha una respuesta secundaria, mucho más rápida, potente y eficaz para luchar contra el microorganismo, evitando que aparezca la patología infecciosa o esta sea mucho más leve que en ausencia de vacunación.

En el capítulo 22 se aborda el tema de las vacunas de forma específica.

CORRELACIÓN CLÍNICA



Vacuna de la tuberculosis

Aunque se han desarrollado vacunas contra numerosas bacterias y virus todavía debe encontrarse vacunas eficaces contra numerosos patógenos que causan infecciones crónicas. En particular, no existen vacunas eficaces contra patógenos en los que la respuesta protectora debe ser una respuesta inmunitaria celular tipo Th1, como es el caso de la bacteria responsable de la tuberculosis –*Micobacterium tuberculosis*– y de numerosos protozoos. Para este tipo de patógenos no es útil emplear vacunas subunitarias o inactivadas, pues éstas generan una respuesta humoral mediada por anticuerpos que no es útil para eliminar estos patógenos intracelulares. Para generar respuestas tipo Th1 es necesario que los patógenos estén vivos, pero atenuados. El único logro significativo en este tipo de vacunas fue realizado de los microbiólogos franceses Albert Calmette y Camille Guérin que desarrollaron una vacuna contra la tuberculosis a partir de una cepa virulenta de *Micobacterium tuberculosis* de origen bovino. El cultivo continuado de esta cepa durante 13 años (1908-1921) terminó transformándola en una cepa atenuada que se conoce actualmente como BCG (Bacilo de Calmette-Guérin). Esta cepa confiere una cierta inmunidad contra la tuberculosis y se administra en algunos países europeos. No se ha conseguido ninguna vacuna eficaz más contra este tipo de patógenos, aunque la secuenciación reciente del genoma de numerosos patógenos humanos abre nuevas vías para el desarrollo futuro de este tipo de vacunas.

RESUMEN

Nuestro organismo está protegido de una forma muy eficaz por barreras físico-químicas que actúan de una forma pasiva conteniendo la entrada de la mayor parte de microorganismos. Cuando estas barreras no son eficaces o pierden su integridad, el sistema inmunitario entra en acción para detener y eliminar los patógenos. La respuesta inmunitaria varía en función de las características fisiológicas, bioquímicas y antigénicas de los diferentes patógenos: virus, bacterias, hongos y parásitos. La respuesta inmunitaria innata frente a los virus se lleva a cabo sobre todo por los interferones de tipo I y los linfocitos NK. Esta respuesta no es eficaz en la mayoría de los casos, pero permite contener a los virus en primera instancia y alertar al organismo para que se ponga en marcha la respuesta adaptativa. La respuesta adaptativa frente a los virus consiste en la producción de anticuerpos y la activación de linfocitos Tc. La respuesta inmunitaria innata frente a bacterias es llevada a cabo por el complemento y los fagocitos, es muy eficaz y nos defiende de la gran mayoría de

las infecciones bacterianas. Cuando esto no es suficiente necesitamos poner en marcha la respuesta adaptativa. En general las bacterias extracelulares inducen una respuesta basada en la producción de anticuerpos mientras que la respuesta celular, de tipo Th1 es la más eficaz frente a las bacterias intracelulares. Los parásitos son muy complejos y difíciles de eliminar por el sistema inmunitario y la respuesta innata no suele ser eficaz en la mayoría de los casos. Al igual que en el caso de las bacterias, la respuesta adaptativa más eficaz contra los parásitos extracelulares se basa en la producción de anticuerpos, mientras que los parásitos intracelulares son controlados por respuestas celulares de tipo Th1. Las infecciones por helmintos activan respuestas de tipo Th2 en la que se produce IgE y activación de eosinófilos y mastocitos.

Algunos patógenos tienen mecanismos que les permiten evadir uno o varios tipos de respuesta inmunitaria, dificultando de esta manera ser detectados o eliminados de forma eficiente.



Visita la página web para este capítulo

Evalúa tus conocimientos:

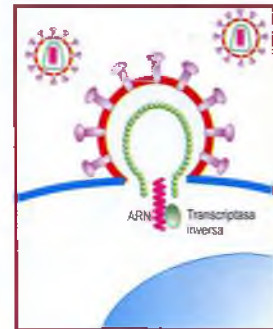
AUTOEVALUACIÓN (contesta a preguntas en línea y comprueba tu nota)

Amplía tus conocimientos:

ANIMACIONES (la inmunidad en movimiento)

ENLACES (vídeos, páginas con información complementaria, etcétera)

Defectos de la inmunidad: las inmunodeficiencias



INTRODUCCIÓN

El sistema inmunitario está formado por un conjunto de órganos, células y moléculas que colaboran entre sí para defender al individuo de agentes infecciosos, respetando los tejidos propios. Por lo tanto, los fallos en el sistema inmunitario favorecen el desarrollo de infecciones y, a veces, de enfermedades autoinmunitarias. A las enfermedades causadas por defectos del sistema inmunitario se les denomina inmunodeficiencias.

Las inmunodeficiencias pueden afectar a un componente único del sistema inmunitario, alterándose una función determinada (eliminación de inmunocomplejos, síntesis de IgA) o bien producir un deterioro global de la respuesta inmunitaria, como ocurre en el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). El estudio de

estas enfermedades, sus características clínicas (infecciones, herencia), los componentes y las funciones que se encuentran alteradas, ha sido de gran ayuda para conocer mejor al propio sistema inmunitario, e incluso ha permitido abordar aspectos desconocidos del mismo. Por ejemplo, los linfocitos T $\gamma\delta$ se aislaron por primera vez en una inmunodeficiencia. Algunos de los tratamientos más revolucionarios de la historia se ensayaron por primera vez en inmunodeficiencias, como el trasplante de médula ósea o la terapia génica.

El diseño por ingeniería genética de ratones deficientes (KO o *Knock-out*) de proteínas del sistema inmunitario ha permitido definir sus funciones y en muchos casos sirven de modelo de las inmunodeficiencias humanas.

Las inmunodeficiencias son defectos congénitos o adquiridos del sistema inmunitario

Las inmunodeficiencias se clasifican como inmunodeficiencias congénitas o adquiridas. En las primeras la alteración se debe a un defecto genético, bien en algún componente del sistema inmunitario o bien en proteínas que le afectan indirectamente.

En las segundas la alteración es adquirida, por ejemplo tras una infección vírica (como ocurre en el SIDA), o por malnutrición (la falta de aporte energético reduce la función de todos los sistemas, incluido el inmunitario), o incluso por depresión.

El tipo o gravedad de las infecciones delata a la célula o molécula afectada

El rasgo más característico de las inmunodeficiencias es la tendencia a desarrollar infecciones crónicas o repetidas de origen vírico, bacteriano, fúngico o parasitario, a menudo por microorganismos que raramente causan enfermedades. Las infecciones pueden ayudar a descubrir qué células o proteínas del sistema inmunitario se encuentran afectadas (Tabla 18-1). Dos hallazgos muy comunes en individuos con inmunodeficiencia son la diarrea crónica y el retraso en el crecimiento. También son frecuentes las enfermedades autoinmunitarias.

Tabla 18-1. Infecciones asociadas a las inmunodeficiencias

| Defecto | Patógenos más asociados | Bacterias | Protozoos | Virus* | Hongos |
|-------------------------------|---|---|---|--|--|
| Inmunidad innata | | | | | |
| Fagocitos (1) | Bacterias y hongos | Staphylococcus Proteus Klebsiella Serratia Nocardia | - | - | Candida Aspergillus |
| Complemento (2) | Bacterias piógenas y hongos | Neisseria Haemophilus | - | - | Aspergillus |
| Linfocitos NK | Herpesvirus | - | - | Herpes | - |
| Inmunidad adaptativa | | | | | |
| Linfocitos B | Bacterias piógenas y protozoos extracelulares | Staphylococcus Haemophilus Streptococcus | Giardia | Enterovirus (polio, echo) | - |
| Linfocitos T o combinadas (3) | Patógenos intracelulares | Mycobacterium* Listeria* Streptococcus | Toxoplasma Cryptosporidium Microsporidios | Citomegalovirus Vacuna Herpes Parotiditis | Candida Histoplasma Pneumocystis Cryptococcus |

* Intracelulares

Otras características clínicas: (1) Granulomas, (2) lupus, angioedema (inhibidor de C1), (3) diarrea, retraso del crecimiento y autoinmunidad (CD95).

Los defectos congénitos de los fagocitos se asocian a infecciones por bacterias y hongos

Los fagocitos constituyen la primera línea de defensa celular frente a infecciones bacterianas o fúngicas (véase capítulo 5). Su función es detener el crecimiento de la infección en los tejidos mediante fagocitosis, pero para ello necesitan alcanzar los tejidos desde la sangre (neutrófilos), reconocer y engullir a los patógenos, y descargar en las vesículas fagocíticas su armamento tóxico (Tabla 2-1). En algunos casos necesitan, además, pedir y recibir ayuda en forma de citocinas (Fig. 18-1). Distintos defectos congénitos de los fagocitos en cada una de estas funciones se asocian a la persistencia de infecciones bacterianas y fúngicas.

La **deficiencia de adhesión leucocitaria** (LAD, *Leucocyte Adhesion Deficiency*) es una enfermedad causada por mutaciones en el gen que codifica CD18, que es la cadena β de una serie de moléculas de superficie de la familia de las integrinas (LFA1, por ejemplo, es CD11a/CD18). Con ellas los fagocitos se unen a los endotelios, para posteriormente migrar al interior del tejido infectado (véase capítulo 16 y Fig. 18-1). Los fagocitos de los pacientes, aunque son funcionales, no pueden entrar en los tejidos y no pueden controlar la infección.

Existe otra deficiencia en la que la adhesión y movilidad de los fagocitos es normal, pero lo que falla es la

señalización que sigue al reconocimiento de ciertos patógenos por los TLR y que activa la inflamación local. Se trata de la **deficiencia de IRAK-4** (*Interleukin-1 Receptor-Associated Kinase 4*), una cinasa que transmite señales para el IL-1R y para diversos TLR (Fig. 18-1). El resultado es una susceptibilidad a bacterias Gram+, sobre todo *Streptococcus pneumoniae*.

En la **enfermedad granulomatosa crónica** (CGD, *Chronic Granulomatous Disease*) los fagocitos pueden moverse y reconocer bacterias, pero son incapaces de eliminarlas una vez fagocitadas. La razón es que no pueden producir el radical superóxido, agente fundamental en la función bactericida, debido a distintas mutaciones que afectan a los componentes que forman el sistema NADPH oxidasa, enzima imprescindible en la generación del radical (Fig. 18-1).

En muchas de estas deficiencias se forman **granulomas**, un intento inmunológico de esconder bajo la alfombra epitelial los patógenos persistentes.

Existe otro grupo de síndromes que comparten una gran susceptibilidad a la infección por **Micobacterias**. En algunos casos se han identificado mutaciones en el diálogo molecular que establecen los macrófagos y los linfocitos (Th1 y NK sobre todo), que podría resumirse como sigue. El macrófago infectado advierte que tiene problemas sintetizando IL-12. El linfocito lo registra mediante el receptor correspondiente (IL-12R), y emite ayuda en forma de una popular citocina, el IFN- γ . El

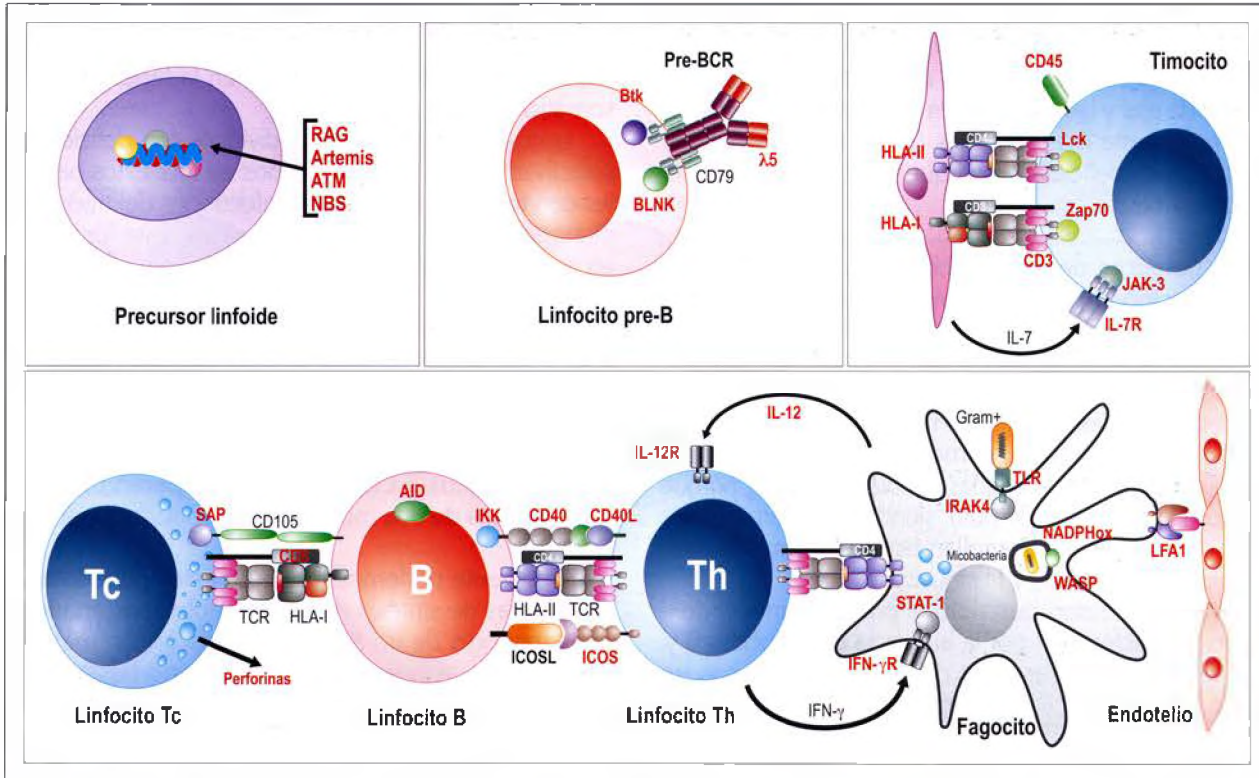


Figura 18-1. Mecanismos de algunas inmunodeficiencias congénitas humanas. Las mutaciones en las proteínas que se resaltan en rojo impiden el desarrollo (arriba) o la función (abajo) de ciertos leucocitos, y nos recuerdan las funciones en las que participan: la modificación o la reparación del ADN para la generación de la diversidad o el cambio de isotipo de Ig, la síntesis y el reconocimiento de citocinas, la presentación y el reconocimiento de péptidos, la citólisis, la adhesión o la fagocitosis.

macrófago recibe esa inestimable ayuda con el receptor apropiado (IFN- γ R), lo que le autoriza a poner en marcha mecanismos de destrucción más efectivos que, ahora sí, eliminan la molesta *Micobacteria*. Pues bien, la falta de IL-12, de IL-12R, de IFN- γ R o incluso de un factor de transcripción que trabaja para este último (STAT-1, véase capítulo 15 y Fig. 18-1) se asocian a la susceptibilidad a las *Micobacterias*. No se habrá escapado al sagaz lector que, en el segundo caso, el defecto reside en el linfocito, no en el fagocito.

Por último, las deficiencias de los linfocitos NK se asocian a susceptibilidad a herpesvirus, que son grandes maestros de la latencia.

Los defectos congénitos del complemento dificultan, además, la eliminación de los inmunocomplejos

Las distintas deficiencias del sistema del complemento se asocian con infecciones por bacterias piógenas (que inducen la formación de pus) y dificultad en la eliminación de inmunocomplejos, lo cual nos da idea de su papel en el sistema inmunitario (véanse capítulos 3 y 17). Se han descrito deficiencias congénitas de casi todos los componentes del complemento, y hay una

gran variedad en las características clínicas y gravedad de la enfermedad desarrollada.

En las deficiencias de la vía alternativa o de las lectinas no hay dificultad en la eliminación de inmunocomplejos, puesto que esas vías no dependen de los anticuerpos. Aparecen, en cambio, infecciones graves causadas por *pneumococos*, *estafilococos* y *Neisseria*. En las deficiencias de la vía clásica la enfermedad se origina por la dificultad de opsonizar bacterias piógenas y eliminar inmunocomplejos, lo cual puede causar daño tisular e inflamación debido a la activación de macrófagos, con consecuencias clínicas graves como el lupus y otras enfermedades autoinmunitarias por inmunocomplejos. La infección con *Neisseria* es también común en aquellos individuos con deficiencias en los componentes terminales, ya que la fase lítica es crucial para la destrucción de este tipo de bacterias.

Las proteínas reguladoras controlan el sistema del complemento, evitando su activación espontánea y manteniendo el nivel de todos los componentes que lo forman. Cuando hay una deficiencia de alguna de ellas se puede producir un consumo continuo de ciertos componentes (las deficiencias del factor H o I conllevan un agotamiento del C3). Estas deficiencias se parecen clínicamente a las deficiencias de la vía clásica o lítica. En

otros casos (deficiencia de C1 inhibidor, C4bp, CD55, CD59, HRF) se produce una activación masiva del complemento, dañando los tejidos más expuestos a los antígenos (la piel y las mucosas en los dos primeros casos) o simplemente más sensibles (como los eritrocitos en las restantes deficiencias, ya que carecen de otras moléculas protectoras).

Los defectos de los linfocitos B se asocian a infecciones por patógenos extracelulares

Al igual que ocurre con los defectos del complemento, los individuos con deficiencias de linfocitos B son susceptibles a las infecciones recurrentes causadas por bacterias encapsuladas, como *H. influenzae*, *S. pneumoniae* y *S. aureus* (llamadas también piógenas, porque inducen la formación de pus), siendo las enfermedades más comunes que desarrollan estos enfermos la neumonía, la otitis media y la sinusitis.

En 1952 Bruton describió la primera inmunodeficiencia, caracterizada por la ausencia de linfocitos B y, por lo tanto, con ausencia de inmunoglobulinas en suero. Como además esta enfermedad era hereditaria y sólo afectaba clínicamente a los varones se denominó **agammaglobulinemia ligada al X (XLA)**. El gen defectuoso en esta inmunodeficiencia codifica para una proteína tirosincinasa que se encuentra en todos los linfocitos B y en leucocitos polimorfonucleares, denominada Btk. Esta cinasa se asocia en las células B al receptor (BCR), transmitiendo señales al interior celular. Al igual que ocurre con la cinasa *Lck* o *Zap70* en linfocitos T, la ausencia de la proteína Btk impide la diferenciación de los linfocitos B, que permanecen en el estadio pre-B (véase capítulo 6 y Fig. 18-1). Las mutaciones que afectan a otras proteínas de la misma ruta (μ , $\lambda 5$, CD79 α , BLNK) producen raras agammaglobulinemias autosómicas.

En ciertas inmunodeficiencias asociadas a linfocitos B no se observa reducción del número de células de este linaje, sino que las células B son incapaces de sintetizar uno o varios isotipos de inmunoglobulinas. El caso más común dentro de éstas es la **deficiencia de IgA**, ya que se da en uno de cada 800 individuos. Los síntomas más característicos son infecciones sinopulmonares, colitis y enteritis, es decir, infecciones de las mucosas. A menudo se encuentra asociada a enfermedades autoinmunitarias (como lupus eritematoso sistémico o artritis reumatoide) o a enfermedades alérgicas. Algunos individuos también desarrollan una deficiencia de IgG2. Otro síndrome interesante es la **hiper-IgM**, en el que se han identificado mutaciones que alteran el diálogo T-B necesario para el cambio de isotipo (véase capítulo 13 y Fig. 18-1). Al fracasar éste, el linfocito B sintetiza por defecto IgM (pero no IgG, A o E), y de ahí el nombre del síndrome. En dicho diálogo intervienen moléculas como CD40L (CD154) por parte

del primero, y CD40, IKK γ o la enzima AID (*activation-induced deaminase*) por parte del segundo. Esta última molécula, además, participa en la hipermutación somática.

También se han descrito individuos con deficiencias selectivas de uno o varios isotipos de IgG. Estos pacientes con frecuencia desarrollan infecciones del tracto respiratorio. El defecto, en algunos casos, está localizado en mutaciones de los genes que codifican para las cadenas pesadas.

Otro defecto tradicionalmente asociado a linfocitos B es la **inmunodeficiencia común variable (IDCV)**. En esta enfermedad el número de células B es normal, pero hay una reducción de los niveles de Igs en el suero. En algunos de estos pacientes el defecto reside en los linfocitos T CD4⁺, que no cooperan bien con los B por falta de una molécula coestimuladora inducible (ICOS).

Finalmente podemos incluir en este apartado a las deficiencias de síntesis de inmunoglobulinas en individuos menores de un año. Las IgG de origen materno permanecen activas en el recién nacido hasta los 6-12 meses, solapándose con la síntesis de las primeras IgG propias. Pero si esta síntesis inicial se retrasa, se origina un déficit de inmunoglobulinas, pudiendo producirse infecciones. Esta deficiencia es transitoria y desaparece cuando el individuo comienza a sintetizar sus propias IgG. Para algunos es algo fisiológico.

Los defectos de las moléculas de histocompatibilidad alteran el desarrollo de los linfocitos T

Las moléculas de histocompatibilidad de clase I y II juegan un papel fundamental en la maduración de los linfocitos T en el timo, donde, mediante contactos con el receptor del linfocito T, regulan la selección positiva y negativa de los timocitos que serán útiles posteriormente para elaborar la respuesta inmunitario (véase capítulo 11 y Fig. 18-1). Por lo tanto, la falta de moléculas de histocompatibilidad altera el proceso de diferenciación de los linfocitos T, impidiendo su selección tímica.

De hecho, la **deficiencia de MHC de clase II** en las células presentadoras de antígeno se asocia con una grave disminución de linfocitos T CD4⁺. Esta ausencia de linfocitos T cooperadores provoca una deficiencia de la respuesta humoral (el defecto de presentación de antígeno al escaso número de linfocitos T CD4⁺ causa un defecto de colaboración entre linfocitos T y B) y celular (por el defecto intrínseco en el número de linfocitos T CD4⁺). Los pacientes sufren infecciones de repetición, particularmente del tracto digestivo. El defecto genético de esta grave inmunodeficiencia se encuentra en varias proteínas reguladoras de la transcripción de los genes HLA de clase II (Fig. 18-2).

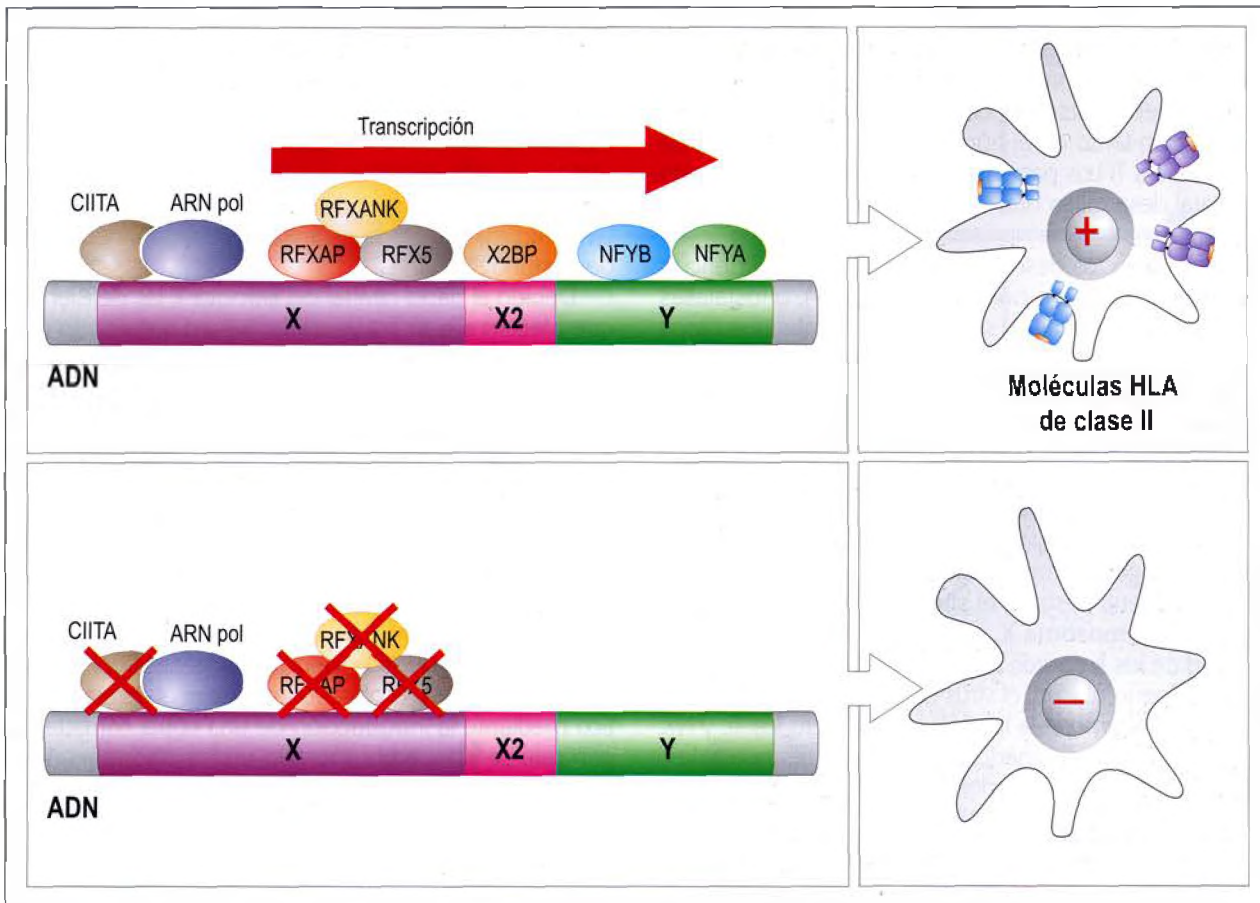


Figura 18-2. Regulación de los genes HLA de clase II en individuos normales (arriba) y en pacientes con deficiencia de HLA de clase II (abajo). En los pacientes, las mutaciones en CIITA (transactivador de clase II) RFXANK, RFX5 o RFXAP impiden la expresión de HLA-DR, -DQ, -DP y -DM, además de Ii (CD74).

Los individuos con deficiencia de MHC de clase I tienen un defecto selectivo de linfocitos T CD8⁺, con ausencia de función celular (citotoxicidad), desarrollando infecciones asociadas al tracto respiratorio. En este caso la molécula que se encuentra afectada es la proteína transportadora de péptidos, TAP (véase capítulo 9).

Los defectos de los linfocitos T afectan a los linfocitos B o a los macrófagos, pero no al revés

Las inmunodeficiencias son un buen modelo para estudiar la función del sistema inmunitario. Como acabamos de ver, los defectos de linfocitos B, complemento o fagocitos afectan únicamente a la función concreta que realiza cada uno de estos agentes.

Pero debido al papel central que ocupa el linfocito T dentro del sistema inmunitario, ejerciendo tanto funciones efectoras como funciones de coordinación de la respuesta de linfocitos B y macrófagos, gran parte de los defectos de linfocitos T afectan en mayor o menor medida a los linfocitos B y a los macrófagos. Por

esta razón, a las inmunodeficiencias de linfocitos T se les suele llamar también combinadas y, si son clínicamente graves, severas (una mala traducción del inglés SCID).

Debido al papel biológico de los linfocitos T en la defensa frente a patógenos intracelulares, bien directamente (T_c) bien a través de los macrófagos (Th1), las deficiencias de los linfocitos T suelen asociarse a infecciones por ese tipo de patógenos. Un buen ejemplo ya se citó antes: la susceptibilidad a *Micobacterias* por defecto de IL-12R. Pero también se observan infecciones por patógenos extracelulares (Tabla 18-1), como demuestra el síndrome de hiper-IgM explicado en el apartado de los linfocitos B, ya que los linfocitos Th2 controlan la síntesis de Igs.

Alguna de las deficiencias de los linfocitos T se deben a la ausencia casi total de dicho linaje, a menudo acompañado por la ausencia de linfocitos NK. Es el caso de las deficiencias de ciertos receptores de citocinas que comparten la cadena y común (SCID ligada al X) o de una cinasa que transmite sus señales (Jak3) (capítulo 15 y Fig. 18-1).

En el **síndrome de Di George** hay un defecto congénito en la formación prenatal del timo, con lo que estos individuos nacen con un timo muy reducido o prácticamente ausente, con la consiguiente ausencia o reducción tanto en el número como en la función de los linfocitos T. Los pacientes que sobreviven el período neonatal desarrollan numerosas infecciones recurrentes o crónicas.

Otros defectos descritos afectan al TCR (deficiencias de CD3 γ , δ , ϵ , ζ), o a cinasas (Lck, Zap70), o fosfatasas (CD45) que transmiten sus señales. En algunos casos el linaje T no desaparece totalmente, pero se encuentra funcionalmente incapacitado (Fig. 18-1).

En algunas ocasiones, son los linfocitos citolíticos (Tc, NK) los que pierden moléculas necesarias para sus funciones normales, como CD8 en la membrana, SAP (*SLAM/CD150-associated molecule*) en el citoplasma o perforina en las vesículas citolíticas. Las consecuencias clínicas son generalmente infecciones respiratorias, pero merece la pena destacar el **síndrome linfoproliferativo ligado al cromosoma X**, que parece deberse a la incapacidad de los linfocitos citolíticos sin SAP para controlar a un patógeno ubicuo, el virus de Epstein-Barr. Este virus convierte en tumores a los linfocitos B, pero los Tc y NK se encargan de eliminarlos en condiciones normales. Para ello necesitan reconocerlos mediante proteínas de la familia CD150, pero éstas necesitan a SAP para señalizar (Fig. 18-1), de modo que los enfermos sufren un proceso linfoproliferativo del linaje B que con frecuencia es letal.

Por último, varias inmunodeficiencias combinadas son debidas a mutaciones en enzimas que participan en el metabolismo del ADN, quizá porque los linfocitos se dividen muy activamente. Es el caso de la **adenosin-desaminasa (ADA)**, que se ha hecho famosa por ser la primera enfermedad tratada por terapia génica (ver más abajo y Fig. 18-3). Otras proteínas (PNP, NBS, ATM) participan también en el cuidado y reparación del ADN.

Los productos de los genes **Rag** (*recombination-activating gene*) y **Artemis** participan durante la recombinación somática, puesto que su ausencia impide la generación de genes funcionales para el TCR y el BCR y, por lo tanto, la selección de los linajes T y B, pero no NK (Fig. 18-1).

Los tratamientos de los defectos congénitos pretenden suplir la célula, la molécula o el gen afectado

Los diferentes tratamientos administrados en la actualidad a los individuos inmunodeficientes tienen como misión restablecer una respuesta inmunitaria adecuada, supliendo la célula o bien la proteína que se encuentra afectada en cada caso.

En las deficiencias que afectan al complemento o a los fagocitos, el tratamiento más eficaz es la administración preventiva o terapéutica de antibióticos o antimicro-

cóticos dirigidos contra las infecciones potenciales, aunque también, en ciertos casos, se puede realizar un trasplante de médula ósea (como en la deficiencia de adhesión leucocitaria). En otras ocasiones, como en algunos de los síndromes asociados a las Micobacterias, el IFN- γ puede controlar la enfermedad.

En las deficiencias que afectan a linfocitos B, el tratamiento más indicado es la administración intravenosa de inmunoglobulinas.

Debido al papel central del linfocito T, las deficiencias que afectan a este linaje celular tienen a menudo consecuencias clínicas graves, ocasionando en muchos casos la muerte del individuo. Debido a ello, el trasplante de médula ósea es el tratamiento más utilizado. Las condiciones necesarias para la realización del trasplante de médula ósea y los problemas que pueden tener los individuos con este tipo de tratamiento se analizan en detalle en el capítulo 21. En la deficiencia de ADA, sin embargo, el tratamiento con dicha molécula es bastante efectivo.

Recientemente se ha demostrado que es posible curar algunas inmunodeficiencias congénitas por **terapia génica** (Fig. 18-3). El objetivo es corregir el defecto genético mediante la introducción de una copia correcta del gen que se encuentra mutado en los pacientes. Para ello, en primer lugar se introduce el gen sano en un vector (en la mayoría de los casos es un retrovirus) del que se han eliminado todos los genes salvo los necesarios para expresar la proteína de interés. Estos vectores, que llevan insertada la copia de ADN del gen sano, se introducen *in vitro* en progenitores hematopoyéticos del enfermo, en cuyo genoma se integran. Cuando estas células se vuelven a introducir en el enfermo se diferencian y son capaces de expresar la proteína debido a la transcripción del gen sano, corrigiéndose así el defecto bioquímico y celular.

El síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) es la fase terminal de una infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)

En 1981 se describió esta enfermedad, que afecta directa y profundamente al sistema inmunológico y al sistema nervioso, causando un amplio espectro de manifestaciones clínicas (con numerosas infecciones oportunistas y neoplasias) que terminan siendo letales para el individuo, y que se denominó síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). Dos años más tarde se identificó el causante de esta enfermedad: el virus de la inmunodeficiencia humana, o VIH.

Desde entonces el aumento del número de casos, (unos 50 millones en 2009, buena parte en África), la altísima mortalidad en ausencia de tratamiento (mayor del 90%, más de 2 millones en dicho año), el desconocimiento de los mecanismos patogénicos y la falta de una vacuna hacen del SIDA una de las enfermedades más importantes del siglo XXI.

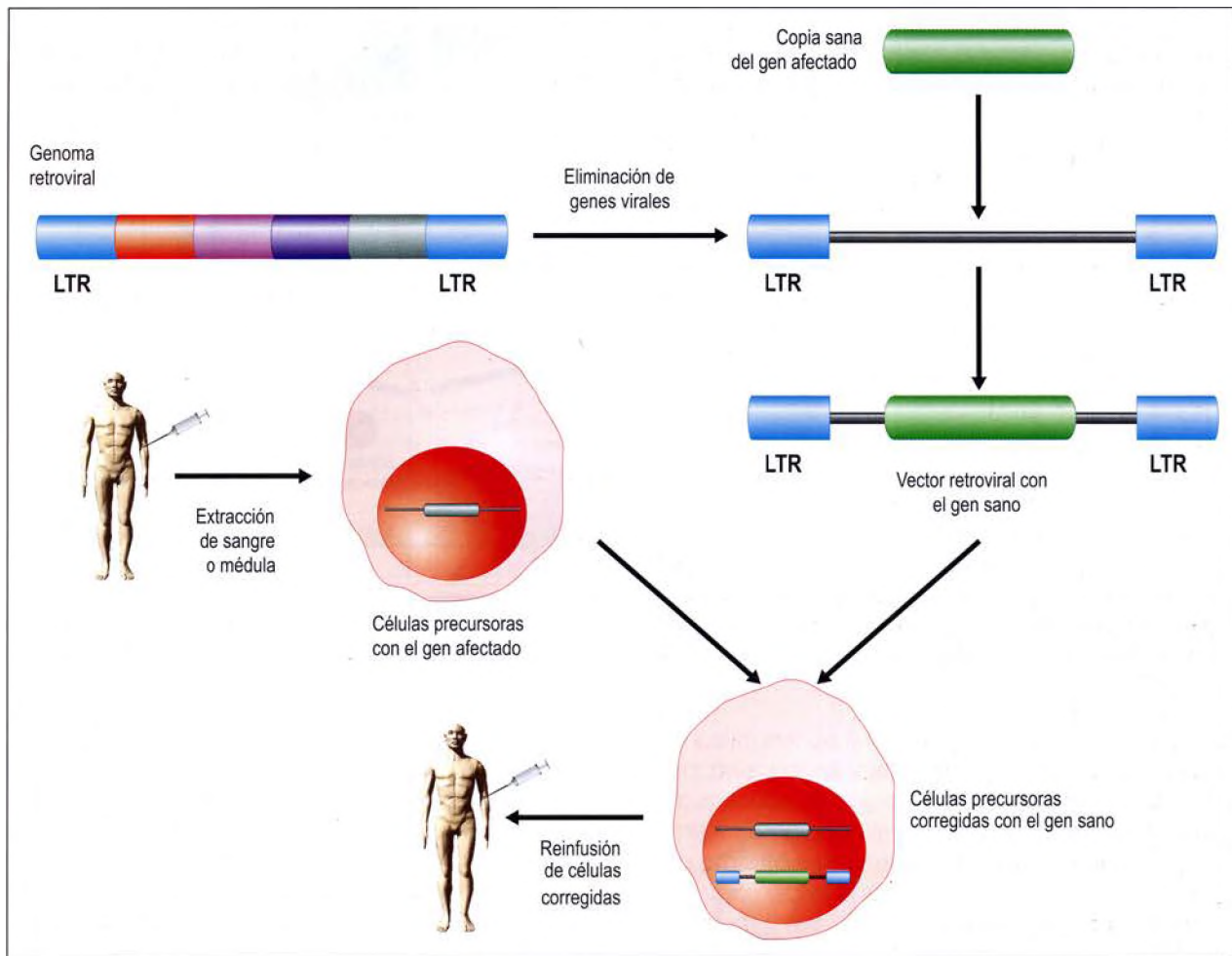


Figura 18-3. Procedimiento de terapia génica utilizado para corregir la deficiencia de adenosín desaminasa (ADA) y de γ común. LTR (long terminal repeat) = repetición terminal larga (secuencias que permiten la inserción del retrovirus en el genoma del huésped y su transcripción).

El VIH pertenece a la familia de los retrovirus: su material genético está formado por ARN, que necesita ser copiado a una doble hebra de ADN para integrarse en el genoma de la célula que infecta (leucocitos CD4⁺). Este proceso lo lleva a cabo gracias a la enzima transcriptasa inversa o retrotranscriptasa (se denomina inversa por realizar el proceso contrario al de cualquier transcripción celular). El material genético está recubierto por una nucleocápside central (denominada *core*) y una envoltura lipídica externa (que proviene de la bicapa lipídica de la célula que infectó) donde se insertan varias proteínas virales, como gp120 y gp41 (Fig. 18.4).

Cuando un individuo es infectado por el VIH puede permanecer asintomático o desarrollar una primera fase con fiebre, náuseas, vómitos y exantemas (erupciones cutáneas generalizadas). En este punto ya se produce la seroconversión (generación de anticuerpos) y la aparición de linfocitos Tc anti-VIH, y se puede detectar en suero el antígeno p24 del *core*. Tras esta fase inicial apa-

rece un período de duración variable (de dos a diez años) en la que el individuo permanece asintomático (Fig. 18-5). En algunos casos puede aparecer linfadenopatía persistente generalizada (ganglios inflamados). De todas formas, aunque durante este período la sangre presenta menos virus, el VIH continúa replicándose en los tejidos linfoides y nervioso. La infección crónica causa una reducción progresiva y continuada del número de linfocitos T, con el consiguiente deterioro del sistema inmunitario.

Este período asintomático termina con la aparición de las primeras manifestaciones clínicas (fiebre, pérdida de peso, diarreas, anergia cutánea, etc.), que se denomina en conjunto «**complejo relacionado con el SIDA**», junto con las primeras infecciones oportunistas (*Herpes zoster*, candidiasis oral, tuberculosis), que son los indicadores de la progresión a SIDA en poco tiempo.

Una de las primeras manifestaciones del SIDA es la *neumonía*, que es la causa de muerte en muchos casos,

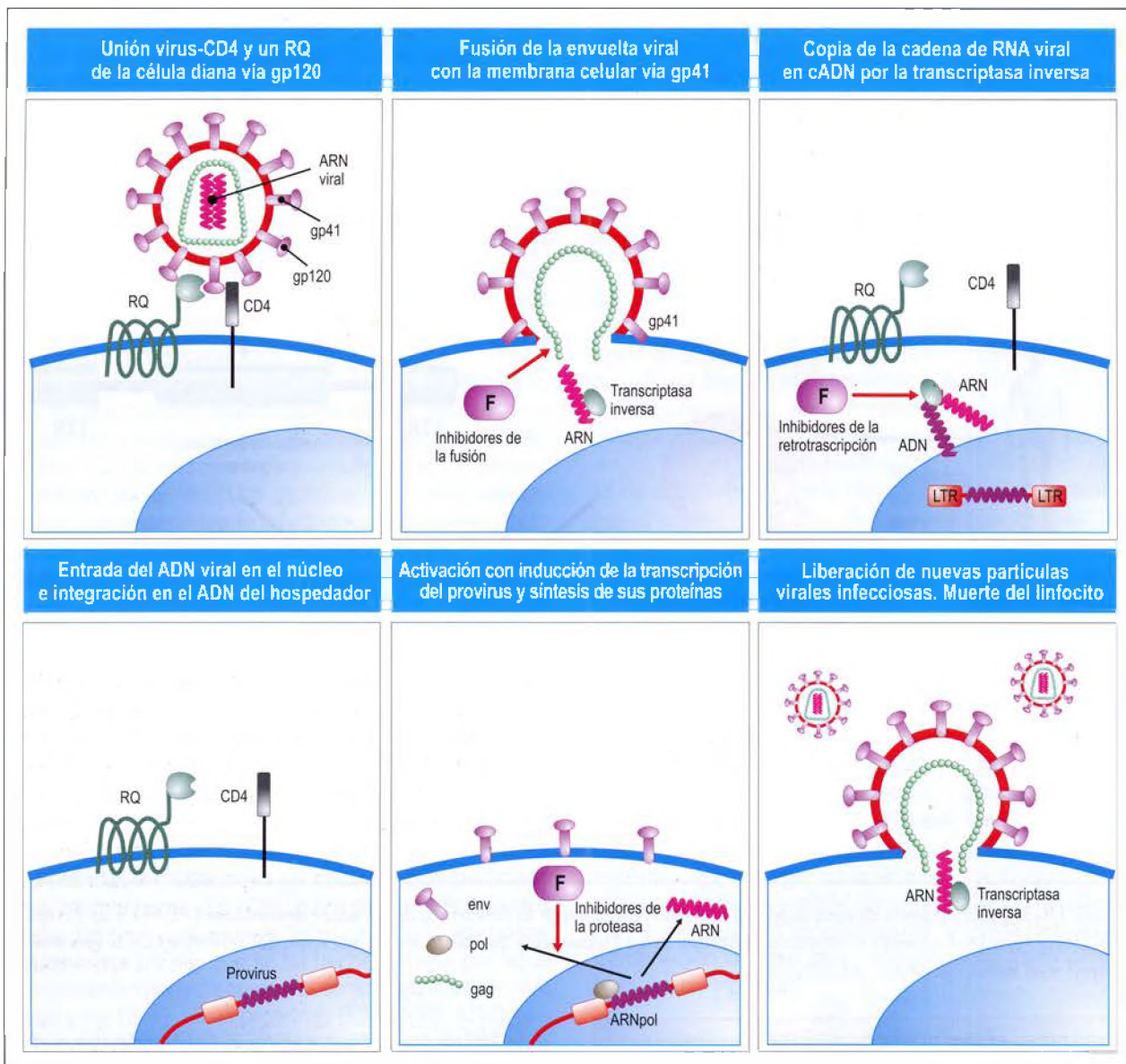


Fig. 18-4. Ciclo de infección del VIH. RQ- receptor de quimiocina (CCR3, CXCR4, CCR5).

a la que siguen numerosas infecciones oportunistas (es decir, debidas a microorganismos que no son patógenos en individuos inmunocompetentes), *diferentes neoplasias* (sarcoma de Kaposi, linfoma no Hodgkin) y trastornos neurológicos (encefalopatía), que en conjunto terminan siendo letales para el enfermo.

El VIH infecta leucocitos CD4⁺ a través de la molécula CD4, pero se apoya en otras moléculas: los receptores de quimiocinas

El VIH infecta leucocitos CD4⁺ (Fig. 18-4), en su mayoría linfocitos T CD4⁺ y algunos monocitos/macrófagos o células dendríticas que expresan esa proteína,

ya que utiliza dicha molécula como receptor específico de su proteína gp120. Pero esto no es suficiente. Además de expresar CD4, la célula diana debe expresar al menos algunos de los receptores de quimiocinas (RQ) que el virus utiliza como correceptor: CCR3, CXCR4 (fusina) o CCR5 (véase el capítulo 15). De hecho se distinguen dos cepas de virus VIH: los monotrópicos (más frecuentes al principio de la infección, gustan de infectar monocitos y macrófagos) y los linfotrópicos (predominan al final, y prefieren infectar linfocitos). Las cepas tempranas utilizan como correceptor CCR5 para infectar macrófagos (o también CCR3 en el caso de la microglia, los macrófagos del cerebro), mientras que las tardías utilizan CXCR4 para infectar linfocitos. Tras la unión gp120-

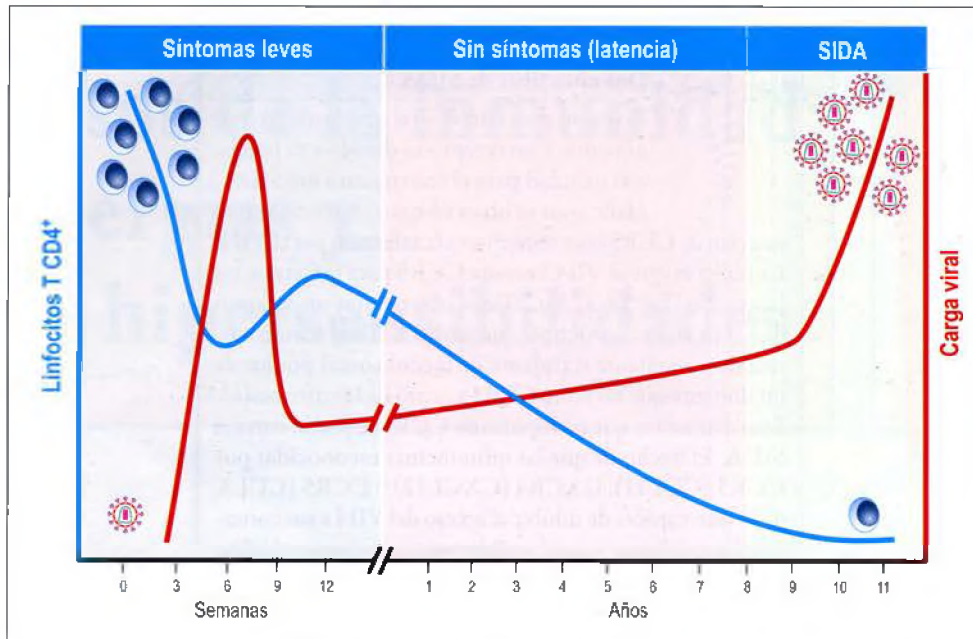


Figura 18-5. Evolución de la infección por VIH en ausencia de tratamiento.

CD4/RQ, la proteína gp41 de la envoltura lipídica del VIH induce la **fusión** del virus a la membrana de la célula diana permitiéndose la entrada al interior celular. Una vez dentro de la célula huésped la maquinaria enzimática del virus comienza a trabajar para convertir la hebra de ARN en una doble hebra de ADN (**retrotranscripción**), que se integrará dentro del genoma celular. La copia de ADN viral puede permanecer integrada durante meses o años. Sólo comenzará la transcripción del genoma viral cuando la célula infectada se active, ya que algunos de los factores de transcripción implicados en la activación celular se unen a determinadas regiones del genoma viral, induciendo la transcripción del genoma y de las proteínas de los nuevos virus que saldrán al exterior para infectar nuevas células CD4⁺. Además, el virus muta rápidamente lo cual puede explicar el paso de cepas monotrópicas (relativamente latentes) a linfotrópicas (mucho más agresivas). Así, aunque la infección inicial no es mayor del 1% de los linfocitos T, la infección progresiva de células CD4⁺ va minando el sistema inmunológico del individuo (recordemos que, debido al papel central de los linfocitos T CD4⁺, cualquier alteración en este subtipo celular afecta a todo el sistema inmunario). El número de células CD4⁺ en la sangre del paciente es, con la carga viral, el mejor indicador del progreso de la infección (Fig. 18-5). Cuando el número absoluto de linfocitos T CD4⁺ baja de los 400 cels/ μ L el enfermo comienza a perder la inmunidad celular, alterándose la capacidad funcional de los linfocitos T y NK.

Las células dendríticas foliculares parecen implicadas en la acumulación de partículas virales al principio, pero al final se desbordan y mueren. Se produce una activa-

ción policlonal de linfocitos B, posiblemente debido a infecciones por citomegalovirus o por virus de Epstein-Barr, aparición de autoanticuerpos, hipergammaglobulinemia y disminución de la respuesta a vacunas. El deterioro profundo, progresivo y generalizado del sistema inmunario facilita la aparición de numerosas infecciones oportunistas, que obligan a activar a los pocos linfocitos restantes. Esta activación es aprovechada por el virus para replicarse, reanudando su ciclo infeccioso. Aún no está claro si el propio virus mata a los linfocitos T, o si es la respuesta inmunitaria contra ellos la responsable de su progresiva desaparición.

Los tratamientos combinados han convertido la infección por VIH en una enfermedad crónica

La terapia disponible contra el VIH bloquea la actividad viral en tres momentos de su ciclo biológico (Fig. 8-4): la fusión (con péptidos que se unen a gp41), la retrotranscripción (por ejemplo con dideoxynucleósidos como la azidotimidina o AZT) y la producción de proteínas virales (con inhibidores de la proteasa responsable de la escisión de otras proteínas virales). El uso combinado de estos agentes antivirales reduce el número de viriones en suero en un 99% en dos semanas, y ha logrado hacer del SIDA una infección crónica, pero no mortal. La enorme capacidad del virus de esperar en estado de latencia (por ejemplo en linfocitos T de memoria) y de mutar hace difícil, sin embargo, predecir la efectividad a largo plazo de este tipo de terapias y resta esperanzas de obtener una vacuna.

CORRELACIÓN CLÍNICA**Dos años libre de SIDA**

Existe un gran interés en el estudio de las quimiocinas y sus receptores debido a su potencial utilidad para el tratamiento del SIDA.

Hace años se observó que las personas que carecían de CCR5 eran resistentes a la infección por el VIH. La razón es que el VIH necesita CCR5 para infectar a los leucocitos (Fig. 18-4). En 2008 se observó que un enfermo de SIDA cuyos leucocitos (que tenían CCR5) fueron sustituidos (mediante trasplante de médula ósea) por los de un donante que no tenía CCR5 se curó de la enfermedad. Esto demuestra que manipulando CCR5 se puede curar el SIDA. El hecho de que las quimiocinas reconocidas por CCR3 (CCL11), CXCR4 (CXCL12) y CCR5 (CCL3, 4, 5) sean capaces de inhibir el acceso del VIH a sus correspondientes dianas sugiere posibles estrategias inmunológicas para proteger a los individuos expuestos. En todo caso, la mejor estrategia contra el SIDA sigue siendo la prevención, por ejemplo mediante el uso de preservativos.

RESUMEN

Las inmunodeficiencias son un grupo heterogéneo de enfermedades debidas a alteraciones en el sistema inmunitario. Estas alteraciones pueden ser causadas por un defecto genético en algún componente del sistema inmunitario, denominándose inmunodeficiencia congénita, o bien por una alteración posnatal en el organismo (por ejemplo una infección), denominándose inmunodeficiencia adquirida. Las consecuencias clínicas son infecciones repetidas o atípicas, y el tipo de infección nos puede ayudar a localizar el defecto primario. Las infecciones por bacterias piógenas y hongos son indicativas de un defecto en la función de los fagocitos. Si además hay una dificultad en la eliminación de inmunocomplejos o de *Neisseria* es probable que exista un defecto del complemento. Los defectos de linfocitos B se asocian a infecciones por patógenos extracelulares (bacterias y protozoos en particular). Las infecciones causadas por patógenos intracelulares se asocian, en cambio, a un defecto en los linfocitos T. Estas inmunodeficiencias suelen tener mayores consecuencias clínicas, afectando

a menudo no sólo a los linfocitos T, sino también a la inmunidad mediada por células B o macrófagos. Esto se debe al papel central que ocupa el linfocito T, coordinando tanto la respuesta humoral como la celular. Los tratamientos para estas enfermedades están basados en la administración de antibióticos para la eliminación de los agentes infecciosos, o bien tratan de suplir la célula (por trasplante de médula ósea), la proteína (administrando inmunoglobulinas principalmente), o el gen (por terapia génica).

La infección de los leucocitos CD4⁺ por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) produce un conjunto de alteraciones inmunológicas progresivas que dan finalmente lugar al síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). El sistema inmunitario del individuo se deteriora profundamente debido en gran parte a la paulatina desaparición de los linfocitos T CD4⁺, siendo incapaz de reaccionar frente a otras infecciones oportunistas, que acaban siendo letales a no ser que se instaure un tratamiento combinado con antivirales.



Visita la página web para este capítulo

Evalúa tus conocimientos:

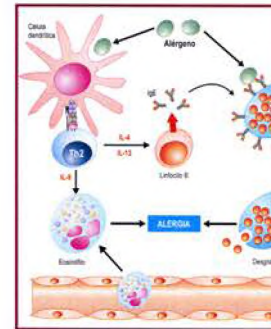
AUTOEVALUACIÓN (contesta a preguntas en línea y comprueba tu nota)

Amplía tus conocimientos:

ANIMACIONES (la inmunidad en movimiento)

ENLACES (vídeos, páginas con información complementaria, etcétera)

Excesos de la inmunidad: las alergias y otras hipersensibilidades



INTRODUCCIÓN

Existe una gran proporción de individuos que elaboran una respuesta inmunitaria adaptativa frente a moléculas inofensivas para el organismo. Este tipo de respuestas inmunitarias frente a antígenos extraños no infecciosos puede producir una patología clínica que se conoce como reacción alérgica, reacción de hipersensibilidad o simplemente alergia (que significa respuesta extraña). Otro término muy utilizado es atopia (fuera de lugar) o intolerancia (para alimentos). A los antígenos extraños inofensivos que desencadenan las reacciones de hipersensibilidad se les denomina alérgenos.

Las alergias se caracterizan porque generalmente el primer contacto con el alérgeno no origina ningún tipo de sintomatología, ya que ésta no es producida por los alérgenos, que además son frecuentemente catabolizados o aclarados rápi-

damente (a diferencia de los patógenos, que se multiplican en el foco infeccioso), sino por la respuesta inmunitaria. Por ello el primer contacto o fase de sensibilización no suele producir ningún tipo de manifestación clínica, aunque sí se generan células de memoria y anticuerpos específicos para ese alérgeno, de tal forma que tras una reexposición al mismo alérgeno se producirá la reacción alérgica con sintomatología clínica.

Podemos agrupar las alergias en cuatro tipos distintos atendiendo a los componentes del sistema inmunitario adaptativo que inician la respuesta (IgE, IgG, inmunocomplejos o linfocitos T). Dentro de cada alergia, veremos cómo dependiendo de la ruta de entrada y de la dosis del alérgeno varían las características clínicas desarrolladas.

Las alergias son respuestas inmunitarias contra antígenos extraños inofensivos (alérgenos)

Las reacciones alérgicas están originadas por el desencadenamiento de una respuesta inmunitaria adaptativa frente a los alérgenos, que son moléculas inocuas para el organismo. La exposición inicial del individuo a estos alérgenos (polen, alimentos, ácaros, determinados antibióticos, restos de distintos animales, etc.) origina una respuesta inmunitaria adaptativa, en la que se produce una activación de linfocitos T, que coordinan la síntesis de anticuerpos y la activación de distintos tipos celulares. Esta respuesta inicial lleva tiempo, ya que los linfocitos deben de proliferar durante varios días antes de producir una respuesta efectora, y normalmente no causa ningún síntoma clínico (generalmente los alérgenos son eliminados previamente). Una vez producidos los anticuerpos o los linfocitos T que reaccionan contra el alérgeno, cual-

quier exposición posterior al mismo alérgeno originará una reacción alérgica con diversos síntomas: desde la rinitis característica en la fiebre del heno o las reacciones asmáticas, hasta un choque anafiláctico y muerte en respuesta a picaduras o mordeduras de ciertos animales (en individuos altamente sensibilizados).

Una vez que un individuo está sensibilizado, las reacciones alérgicas pueden agravarse con cada nueva reexposición al alérgeno, ya que va aumentando el número de linfocitos T y B que reaccionan frente a él.

Hay cuatro tipos de alergias según las moléculas o células implicadas en la respuesta inmunitaria

Al igual que ocurre con la respuesta inmunitaria adaptativa frente a patógenos, las reacciones alérgicas pueden originar respuestas de tipo humoral o celular, dependiendo del tipo de alérgeno y de cómo es presentado

a las células del sistema inmunitario. Así podemos diferenciar cuatro tipos de respuestas alérgicas, las tres primeras mediadas por anticuerpos y la cuarta mediada por células:

- a) **Hipersensibilidad de tipo I.** También llamada hipersensibilidad inmediata, alergia atópica o simplemente atopia (que significa reacción anómala o fuera de lugar). La más común es la rinitis alérgica primaveral que sufren todos los alérgicos al polen durante esta estación. El organismo reacciona frente a alérgenos solubles liberados por el polen que entra en contacto con la mucosa nasal. La reacción depende de la producción de IgE contra estos alérgenos y la activación de los mastocitos sensibilizados con IgE reactiva frente a estos alérgenos (Fig. 19-1). Este tipo de reacción es prácticamente inmediata, desarrollándose la respuesta en segundos o minutos.
- b) **Hipersensibilidad de tipo II.** En este caso el alérgeno es también una molécula soluble, pero se

une a la superficie de las células o de la matriz extracelular, donde genera neoantígenos, que son reconocidos por anticuerpos del tipo IgG; los anticuerpos activan el complemento y reacciones mediadas por Fc (fagocitosis, citolisis celular mediada por anticuerpos), destruyendo las células que llevan unido el alérgeno. Ejemplo: Anemia hemolítica tras la administración de penicilina.

- c) **Hipersensibilidad de tipo III.** Si los alérgenos son solubles, también se pueden formar inmunocomplejos con anticuerpos de isotipo IgG; estos inmunocomplejos al depositarse causan reacciones inflamatorias locales Fc-dependientes, activándose también el sistema de complemento y provocando la destrucción de estos complejos por fagocitosis. Ejemplo: Alveolitis alérgica causada por alérgenos de ciertos hongos de la paja en agricultores (pulmón del granjero). A diferencia de lo que ocurre en la hipersensibilidad de tipo I, las de tipo II y tipo III generalmente tardan unas

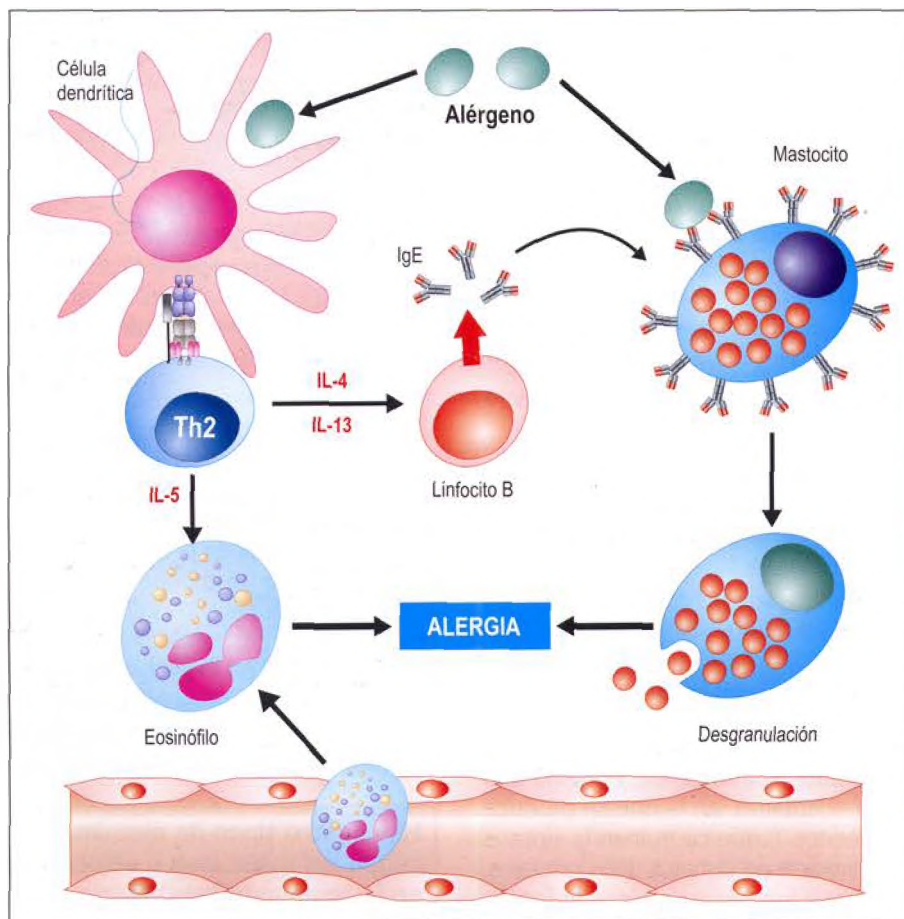


Figura 19-1. Origen y formación de las reacciones alérgicas (tipo I). En la primera exposición al alérgeno los linfocitos Th2 inducen la activación de linfocitos B secretores de IgE, los cuales se van a unir al receptor FcεR1 de alta afinidad en la superficie de los mastocitos. En una segunda exposición, el mastocito activado secretará las moléculas vasoactivas produciéndose la reacción alérgica.

cuantas horas en producir síntomas tras la exposición al alérgeno.

- d) **Hipersensibilidad de tipo IV.** Está originada por la respuesta de linfocitos T, tanto frente a antígenos solubles como a antígenos asociados a células. El alérgeno es una proteína extraña o una molécula que reacciona y modifica a las proteínas propias, generando neoantígenos que son reconocidos por los linfocitos T. Su reexposición a los linfocitos T, tanto CD4 como CD8, da lugar a una reacción de hipersensibilidad, llamada de tipo retardado, ya que tarda varios días en producirse, causando daño en los tejidos debido a la secreción de citocinas inflamatorias o a procesos de citolisis. El ejemplo clásico es la alergia a las correas metálicas de reloj (dermatitis por contacto).

Las alergias mediadas por IgE producen síntomas distintos según la vía de entrada del alérgeno

Constantemente la mayoría de los individuos inhalan ciertos alérgenos (por ejemplo el polen) sin que se produzca respuesta inmunológica o, en todo caso, se producen pequeñas cantidades de IgG contra el alérgeno inhalado. Sin embargo, existen ciertos individuos, denominados atópicos, que tienen una tendencia genética a desarrollar intensas respuestas mediadas por IgE contra estos alérgenos. Hoy día, se considera que al menos un 30% de la población desarrolla este tipo de alergia en países occidentales. Las respuestas mediadas por IgE se observan fisiológicamente durante las infestaciones por helmintos y no se conocen las razones por las que ciertos alérgenos evocan este tipo de respuestas. Estas moléculas no tienen patrón común, excepto que suelen ser glicoproteínas de bajo peso molecular que difunden fácilmente a través de piel y mucosas. Se ha sugerido que la posible semejanza con los patrones moleculares que son reconocidos por el sistema inmunitario en estos parásitos, puede favorecer este tipo de respuestas.

La **fase de sensibilización** se produce la primera vez que entramos en contacto con estos alérgenos (Fig. 19-1). Los alérgenos que son inhalados o atraviesan la piel o mucosas son captados por las células presentadoras de antígeno, principalmente las células de Langerhans, que los transportan a los ganglios linfáticos donde son presentados a los linfocitos Th2 a través de moléculas MHC de clase II. Los linfocitos Th2 promueven la proliferación y diferenciación de los linfocitos B específicos del alérgeno y favorecen mediante la secreción de citocinas —principalmente la IL-4 e IL-13— su cambio de isotipo hacia células productoras de IgE (véase capítulo 13). El resultado de la fase de sensibilización es, por lo tanto, la producción de IgE específica que se va a unir al receptor FcεRI de alta afinidad en la superficie de los mastocitos que se encuentran localizados debajo de la piel y mucosas y asociados a los vasos sanguíneos.

La fase de sensibilización no va a producir ninguna sintomatología clínica, pero si un individuo previamente sensibilizado es reexpuesto al mismo alérgeno, su reconocimiento por la IgE va a causar la desgranulación de los mastocitos produciendo una reacción inflamatoria inmediata (en segundos o minutos). Las reacciones inmediatas se continúan con una reacción tardía (con un pico a las 6-9 horas) más o menos intensa dependiendo de la cantidad de alérgeno y el grado de sensibilización. La **reacción inmediata** depende fundamentalmente de la secreción de moléculas vasoactivas preformadas y almacenadas en los gránulos de los mastocitos como la histamina y triptasa, mediadores lipídicos derivados de su membrana como leucotrienos, prostaglandinas y el factor activador de plaquetas. Su liberación produce un rápido aumento del flujo sanguíneo local, aumento de la permeabilidad vascular y la contracción del músculo liso. Esta respuesta es idéntica a la que se produce en respuesta a una infección, y lo que pretende es reclutar elementos de la respuesta inmunitaria al lugar de la inflamación. La contracción del músculo liso intenta la expulsión del patógeno, en este caso del alérgeno, y sus manifestaciones varían desde la secreción de moco (por contracción de la musculatura lisa de las glándulas mucosas) hasta la tos, los vómitos o la diarrea. La **reacción tardía** es inducida por la síntesis de nuevos mediadores de la inflamación por el mastocito activado que ejercen su efecto biológico a lo largo de las siguientes horas. Entre ellos están los mediadores lipídicos (prostaglandinas, leucotrienos y factor activador de plaquetas) sintetizados por el mastocito a partir de fosfolípidos de su membrana. También por la producción de quimiocinas y citocinas como IL-4, IL-5, IL-9, IL-13, TNF-α, etc., que prolongan la reacción inflamatoria y reclutan a eosinófilos, basófilos, monocitos y linfocitos al foco inflamatorio. Las células reclutadas, especialmente los eosinófilos, secretan moléculas vasoactivas que prolongan la inflamación inicial y son responsables del daño tardío y la producción de moco asociado con las reacciones alérgicas crónicas.

Los síntomas de las reacciones alérgicas de tipo I varían según la vía de contacto con el alérgeno

Aunque en la respuesta alérgica de este tipo siempre están involucradas la IgE y los mastocitos, la forma de entrada y dosis del alérgeno, determinarán el desarrollo de distintas formas de reacciones alérgicas con una sintomatología muy variada (Tabla 19-1). La ruta de entrada por inhalación de pequeñas dosis de alérgeno (polen, ácaros...) es la más frecuente. Si el alérgeno inhalado entra en contacto con la mucosa nasal provoca la llamada **rinitis alérgica primaveral** o fiebre del heno, caracterizada por estornudos, mucosidad nasal, picor, etc., que se produce por desgranulación de los mastocitos de la mucosa nasal y vías aéreas superiores. Si el alérgeno

Tabla 19-1. Alergias mediadas por IgE

| Enfermedad | Tipo de alérgeno | Ruta de entrada | Respuesta |
|----------------------------------|--|-----------------|--|
| Rinitis alérgica, asma bronquial | Polen, restos de insectos o animales de compañía | Respiratoria | Edema e irritación de la mucosa nasal o bronquial |
| Alergia alimentaria | Leche, huevos, pescado | Digestiva | Vómitos, diarrea, prurito, urticaria |
| Inflamación local | Picaduras de insectos, pruebas cutáneas de alergia | Subcutánea | Vasodilatación local, edema local |
| Anafilaxis sistémica | Medicamentos (penicilina), venenos de avispas y abejas | Intravenosa | Edema, vasodilatación, oclusión traqueal, colapso circulatorio, muerte |

penetra hasta las vías respiratorias inferiores produce un síndrome más grave llamado **asma alérgico**. La contracción de la musculatura lisa de las vías aéreas inferiores y la secreción exagerada de moco en las cavidades bronquiales, puede llegar a comprometer la respiración. Una consecuencia inevitable del asma crónico es la hiperreactividad de las vías aéreas ante agentes inespecíficos (el frío, la polución, el ejercicio, etc.), que perpetúan la reacción inflamatoria incluso en ausencia de una reexposición al alérgeno, por lo que muchas veces es muy difícil discernir cuál es la causa de este tipo de reacciones.

En algunos niños atópicos (niños que tienen antecedentes familiares o personales de rinitis alérgica, asma, etcétera) se observa frecuentemente una respuesta alérgica prolongada en la piel que se denomina **dermatitis atópica**. Esta respuesta tiene una patogenia similar a la que ocurre en el asma, sin embargo, mientras que la rinitis y el asma duran usualmente toda la vida, la dermatitis atópica suele aparecer en niños muy pequeños y suele de-saparecer antes de la pubertad. No es fácil asociar esta enfermedad con un determinado alérgeno y, por ello, no se conocen muy bien sus causas.

Cuando el alérgeno es ingerido (alimentos, por ejemplo, el marisco o los frutos secos) la desgranulación de los mastocitos de la mucosa intestinal produce vómitos y diarreas. Si los alérgenos son absorbidos a través de la mucosa intestinal y pasan a la sangre pueden desencadenar la desgranulación de los mastocitos del tejido conectivo subcutáneo, dando lugar a la formación de habones o ronchas en la piel, fenómeno conocido como **urticaria**.

Si el alérgeno se suministra por vía intravenosa (un medicamento, por ejemplo), pueden distribuirse por el torrente sanguíneo por todo el organismo y causar la desgranulación de todos los mastocitos del tejido conectivo que se encuentran asociados a los vasos sanguíneos, ocasionando un síndrome de graves consecuencias caracterizado por una vasodilatación sistémica, asociada a una gran pérdida de presión de todos los vasos sanguíneos y constricción de las vías respiratorias. A este síndrome se le llamó **anafilaxia**. La anafilaxia se descubrió intentando buscar protección frente al veneno de

la anémona marina, inyectando pequeñas dosis de veneno con objeto de buscar protección frente a él (profilaxis). Lo que se encontró fue justamente lo contrario, de tal forma que con este procedimiento se hizo más sensible al organismo frente al veneno (anafilaxis: falta de protección). En personas con anticuerpos IgE contra la penicilina, por ejemplo, la administración de penicilina intravenosa puede causar un choque anafiláctico e incluso la muerte en pocos minutos.

Las quimiocinas participan en los procesos inflamatorios generados por la alergia

Aunque existen diferentes factores que contribuyen al daño y desarrollo de las reacciones de hipersensibilidad de tipo I, los procesos inflamatorios parecen implicados en las respuestas más severas. El infiltrado inflamatorio rico en eosinófilos y basófilos es característico de las reacciones alérgicas y de las infecciones parasitarias, estando prácticamente ausente en otro tipo de infecciones. Las quimiocinas están implicadas en este proceso, a través del control de la migración de diferentes poblaciones de linfocitos (Fig. 19-2). Como se explicó en el capítulo 15, las quimiocinas se unen a receptores de membrana acoplados a proteína-G que por su estructura molecular se han dividido en dos grandes grupos, **CXC** y **CC**. Las células que contribuyen fundamentalmente a la producción de quimiocinas en los asmáticos son células residentes epiteliales y macrófagos pulmonares. La liberación de quimiocinas tiene un efecto inmediato sobre el ambiente celular relacionado con el tejido pulmonar. Se ha identificado un conjunto de quimiocinas en procesos asmáticos tales como MIP-1 α (CCL3), RANTES (CCL5), MCP-3 (CCL7) y MCP-4 (CCL13) que inducen reclutamiento de eosinófilos a través del receptor CCR3, altamente expresado en estas células. Por otra parte, las células epiteliales pueden proporcionar un segundo gradiente de quimiocinas, como CCL5, CCL13 y sobre todo la eotaxina (CCL11) que además de quimioatrayente para los eosinófilos es un potente factor relacionado con la desgranulación (aunque no el único).

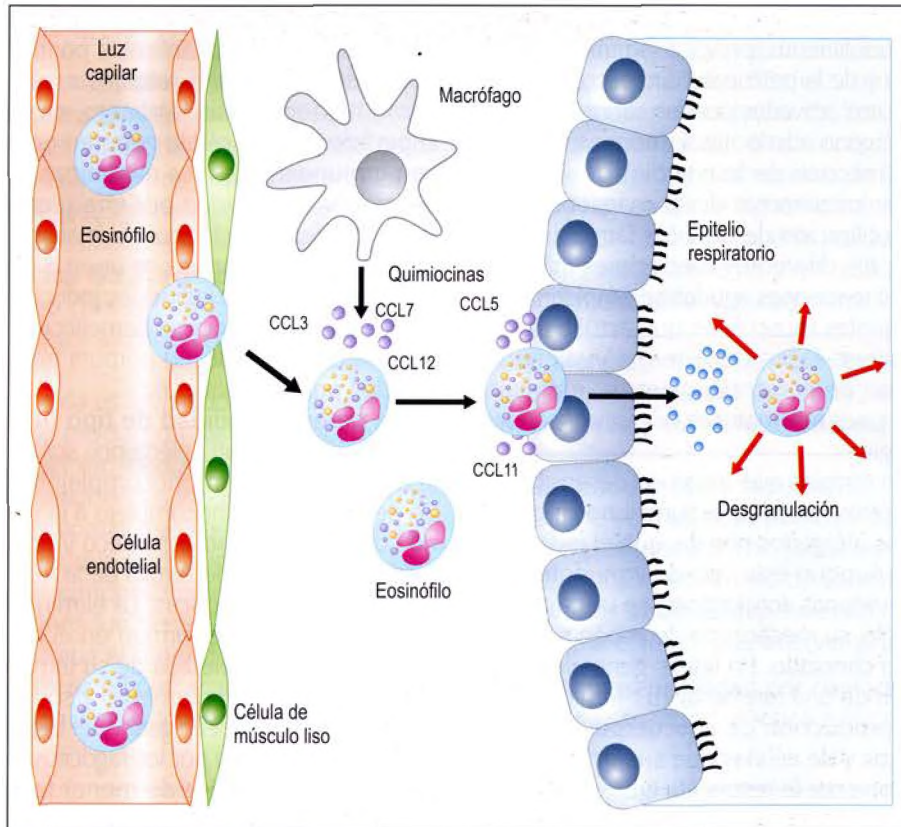


Figura 19-2. Quimiocinas implicadas en los procesos inflamatorios generados durante las alergias de tipo I. Las quimiocinas participan en el reclutamiento y favorecen la desgranulación de los eosinófilos, uno de los principales responsables del daño que se produce durante la reacción tardía.

La exocitosis de los productos tóxicos de los eosinófilos es uno de los principales responsables del daño que se produce durante la reacción tardía. Las mismas quimiocinas pueden también afectar a otras poblaciones celulares tales como basófilos y linfocitos Th2.

En resumen, la fase inicial de localización de los eosinófilos en pulmón es dependiente fundamentalmente de CCL3, mientras que la segunda fase de reclutamiento y desgranulación está asociada a la eotaxina (CCL11). Estas moléculas pueden ser futuras dianas terapéuticas.

Ciertas moléculas de histocompatibilidad predisponen a la alergia mediada por IgE frente a ciertos alérgenos

La mayoría de los individuos atópicos tienen una predisposición genética a producir grandes cantidades de IgE frente a una variedad de alérgenos desarrollando una o varias enfermedades alérgicas (rinitis alérgica, asma, eccemas atópicos, etc.). Además de la predisposición genética a la atopia, se ha observado que determinadas variantes de moléculas de MHC de clase II favorecen que la respuesta alérgica se desencadene contra un determinado alérgeno, probablemente porque dichas

moléculas presentan más eficazmente péptidos derivados de ese alérgeno y no de otro.

En los últimos años estas enfermedades han sufrido un gran incremento en su prevalencia en los países desarrollados. Hasta un tercio de las poblaciones en algunos países occidentales pueden presentar enfermedades alérgicas en algún momento de su vida, constituyendo los procesos patológicos crónicos más prevalentes en estas poblaciones. Esto indica que los factores ambientales también desempeñan un papel clave en el desarrollo de estas enfermedades. Entre ellos se baraja la contaminación ambiental de las ciudades (por ejemplo, productos de la combustión del diésel) y una disminución en la exposición a los patógenos, por el aumento de la higiene y el uso de antibióticos, que puede favorecer el desencadenamiento de respuestas exageradas contra antígenos inofensivos.

Las alergias mediadas por IgE provocan reacciones inflamatorias que se pueden tratar con antihistamínicos o corticosteroides

El efecto de la estimulación de los mastocitos en las reacciones alérgicas mediadas por IgE es la liberación

de aminas vasoactivas, principalmente histamina, y de prostaglandinas y leucotrienos, provocando un aumento del flujo sanguíneo y de la permeabilidad vascular. Pero además, los mastocitos activados pueden reclutar al lugar del depósito del alérgeno a linfocitos T, monocitos, basófilos y eosinófilos (reacción de fase tardía).

Se pueden tratar los síntomas de las reacciones alérgicas mediante la utilización de distintos fármacos que tratan de bloquear los diferentes mediadores inflamatorios. Para tratar las reacciones agudas se emplean antihistamínicos y relajantes musculares que actúan únicamente en las primeras fases de la reacción alérgica, mientras que el uso de corticosteroides, se emplean para tratar las reacciones inflamatorias crónicas asociadas a la respuesta alérgica.

También existen terapias que tratan de desensibilizar a los individuos atópicos mediante el suministro creciente y prolongado de los alérgenos con los que el individuo está sensibilizado. Aunque este tipo de inmunoterapia (también llamadas vacunas antialérgicas) se utiliza desde hace más de un siglo, su mecanismo de acción es complejo y no del todo conocido. En líneas generales consiste en la inducción de una respuesta Th1 frente a esos alérgenos, con la producción de anticuerpos IgG bloqueantes específicos y de células que suprimen la respuesta Th2, necesaria para la respuesta IgE.

Las alergias mediadas por IgG producen síntomas distintos, según la naturaleza y vía de entrada del alérgeno

Aunque las reacciones alérgicas mediadas por IgE son con mucha diferencia las más prevalentes, existen otros tipos de reacciones que también están mediadas por anticuerpos, en este caso de isotipo IgG. En estas reacciones alérgicas, llamadas hipersensibilidad de tipo II y de tipo III, no hay implicación directa de los mastocitos.

En la **hipersensibilidad de tipo II**, se produce una respuesta mediada por IgG contra alérgenos que se unen a la superficie celular o a la matriz extracelular. Esta unión provoca la activación de la cascada del complemento y de la fagocitosis. Las células más afectadas por esta reacción alérgica son los eritrocitos, porque son más sensibles a la acción del complemento. La alergia a cier-

tos medicamentos se produce a veces por este mecanismo. Algunos medicamentos por sí mismos son incapaces de inducir una respuesta inmunitaria (actúan como haptenos), sin embargo, cuando se unen a la superficie de una célula generan neoantígenos que sí son inmunogénicos. La naturaleza del medicamento determina su afinidad por una u otra célula y, por lo tanto, los efectos biológicos de la alergia. Así, la penicilina, la quinina y la sulfamida se unen a la superficie de los eritrocitos de ciertos individuos induciendo la producción de IgG que causa anemia hemolítica. En cambio, ciertos tranquilizantes producen púrpura trombopénica por su afinidad por las plaquetas.

La **hipersensibilidad de tipo III** ocurre tras la producción de IgG contra alérgenos solubles, lo que origina la deposición de inmunocomplejos en ciertos tejidos. Se denomina inmunocomplejo a la unión de un antígeno con el anticuerpo específico y normalmente es eliminado durante el desarrollo de la respuesta inmunitaria por las células fagocíticas. La eliminación de los inmunocomplejos que se forman en el torrente circulatorio depende en gran medida de su tamaño. Los de mayor tamaño fijan el complemento y son transportados por los eritrocitos hasta el hígado y el bazo, donde son rápidamente eliminados por los fagocitos (véase capítulo 3). Los inmunocomplejos de menor tamaño son difíciles de eliminar de la circulación, tendiendo a depositarse y generar reacciones inflamatorias sobre los glomérulos renales (donde se filtra la sangre) y en pequeños vasos sanguíneos donde el flujo sanguíneo es menos intenso.

Las manifestaciones clínicas de este tipo de reacciones de hipersensibilidad varían dependiendo de la dosis y vía de entrada del antígeno (Tabla 19-2).

Si el alérgeno es inyectado en la piel, los anticuerpos IgG forman inmunocomplejos subcutáneos, activando el complemento, que produce C3a y C5a (anafilotoxinas), y a los mastocitos vía FcγRIII. Como consecuencia de la liberación de estos compuestos, y de aminas vasoactivas por los mastocitos, se induce una respuesta inflamatoria local que recluta leucocitos especialmente polimorfonucleares, y diversas proteínas (anticuerpos y complemento). Las plaquetas también participan en el aumento de permeabilidad vascular mediante la formación de microtrombos y secreción de aminas. Al no poder eliminarse los inmunocomplejos por estar atra-

Tabla 19-2. Alergias mediadas por inmunocomplejos

| Enfermedad | Ruta de entrada | Deposición de inmunocomplejos |
|--------------------|-----------------|-------------------------------|
| Vasculitis | Intravenosa | Vasos sanguíneos |
| Nefritis | Intravenosa | Riñón |
| Artritis | Intravenosa | Articulaciones |
| Reacción de Arthus | Subcutánea | Área perivascular |
| Pulmón de granjero | Respiratoria | Alvéolos |

pados en los tejidos, los fagocitos liberan enzimas lisosómicas que producen daño tisular. Este tipo de inflamación se denomina **reacción de Arthus** (Fig. 19-3) y se observa con algunos fármacos.

Si alérgenos procedentes de hongos, plantas o animales son inhalados a grandes dosis y de una forma repetitiva inducen respuestas mediadas por IgG. La acumulación de inmunocomplejos en la superficie alveolar da lugar a una alveolitis alérgica denominada **neumonitis por hipersensibilidad** (por ejemplo, **pulmón del granjero**), que puede llegar a comprometer la función pulmonar.

Si la ruta de entrada es intravenosa, y con una dosis alta del alérgeno, se producen más inmunocomplejos de los que pueden ser eliminados por el organismo, acumulándose en el interior de los vasos y en el riñón o las articulaciones. Los síntomas más característicos son vasculitis, nefritis y artritis, que sólo aparecen de forma transitoria hasta que los inmunocomplejos son eliminados. Este tipo de reacciones fue frecuente en la era preantibiótica, cuando se usaba el suero de caballos inmunizados para tratar la difteria o la escarlatina. No era extraño que alguno de los pacientes tratados desarrollara anti-

cuerpos contra las proteínas de caballo y se generaran inmunocomplejos, que al depositarse producían glomerulonefritis, artritis, vasculitis, etc., como le ocurrió al hijo de Langerhans (descubridor de los islotes pancreáticos que llevan su nombre). A este tipo de reacciones alérgicas se le bautizó con el nombre de la **enfermedad del suero**, y hoy en día se siguen observando, por ejemplo, tras la inmunización con sueros policlonales usados como antídotos contra venenos y en respuesta a anticuerpos monoclonales utilizados como medicamentos.

Las alergias mediadas por los linfocitos T producen síntomas distintos, según la naturaleza y vía de entrada del alérgeno

Las reacciones de hipersensibilidad tipo IV están generalmente mediadas por los linfocitos Th1, aunque también pueden estar mediadas por los linfocitos Tc. Al igual que ocurre en el resto de tipos de hipersensibilidad, hay diversos síntomas dependiendo del tipo de antígeno y de célula efectora que intervenga:

a) **Hipersensibilidad por contacto.** El ejemplo típico es la reacción alérgica a la correa del reloj y se

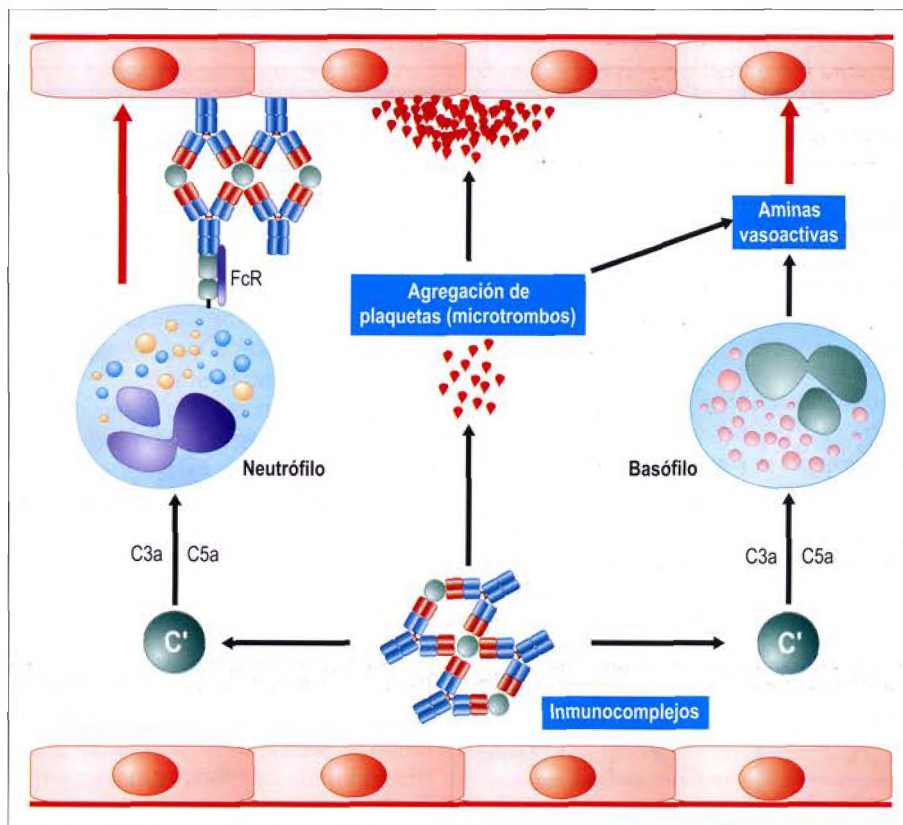


Figura 19-3. Reacción de Arthus. La inyección intradérmica de un alérgeno en individuos sensibilizados origina inmunocomplejos que se depositan en el tejido subcutáneo. Los inmunocomplejos activan el complemento, que causa inflamación por la acción directa de las anafilotoxinas, C3a y C5a, y por la activación de mastocitos y basófilos. Los neutrófilos son reclutados al sitio de depósito de los inmunocomplejos y se producen microtrombos, que contribuyen al daño de los tejidos.

produce por la presencia en ella de metales, como el níquel y el cromo, que difunden muy bien a través de la piel y mucosas, y actúan como haptenos uniéndose a moléculas propias que actúan como portadoras (generando así neoantígenos) (Fig. 19-4). Estos complejos son degradados y procesados por células de Langerhans, que llevan el antígeno expuesto en moléculas MHC de clase II hasta los ganglios, donde se sensibilizan linfocitos Th1 específicos. En un segundo contacto con el hapteno, el linfocito Th1 sensibilizado inducirá una reacción inflamatoria y la activación y reclutamiento de células fagocíticas en la zona de contacto con la correa, originando una reacción eczematosa denominada dermatitis por contacto.

b) **Hipersensibilidad tuberculínica.** Se llama así por ser descubierta por Koch en pacientes con tuberculosis. Koch observó que cuando se administra por vía subcutánea pequeñas dosis de un antígeno derivado del *Mycobacterium tuberculosis* (denominado tuberculina) a individuos inmunizados contra este microorganismo, se genera una reacción inflamatoria mediada por linfocitos Th1 localizada en el lugar de inyección. La aparición

de un habón duro a las 24-72 horas de la inyección se utiliza como un criterio en el diagnóstico de la tuberculosis y, de paso, confirma la inmunocompetencia del huésped (en los individuos con inmunodeficiencias de linfocitos T no se producen habones en respuesta a extractos de patógenos comunes a los que han sido expuestos, como *Micobacterium*, *Candida*, *Proteus*...). Obviamente esta reacción no es una alergia, pero las alergias a las picaduras de insectos, por ejemplo, se producen también por mecanismos similares a los de la hipersensibilidad tuberculínica.

- c) **Hipersensibilidad granulomatosa.** Hay determinadas moléculas que son fagocitadas por los macrófagos y que, posteriormente, éstos son incapaces de destruir, lo que provoca una acumulación de células fagocíticas formando una estructura característica llamada granuloma (véase capítulo 17). Los mineros, por ejemplo, pueden tener graves problemas respiratorios, inflamación intensa y fibrosis (neumoconiosis), debido a la formación de estos granulomas por la inhalación crónica de berilio (beriliosis), sílice (silicosis), etcétera.
- d) **Hipersensibilidad mediada por linfocitos Tc.** Determinadas moléculas son solubles en lípidos

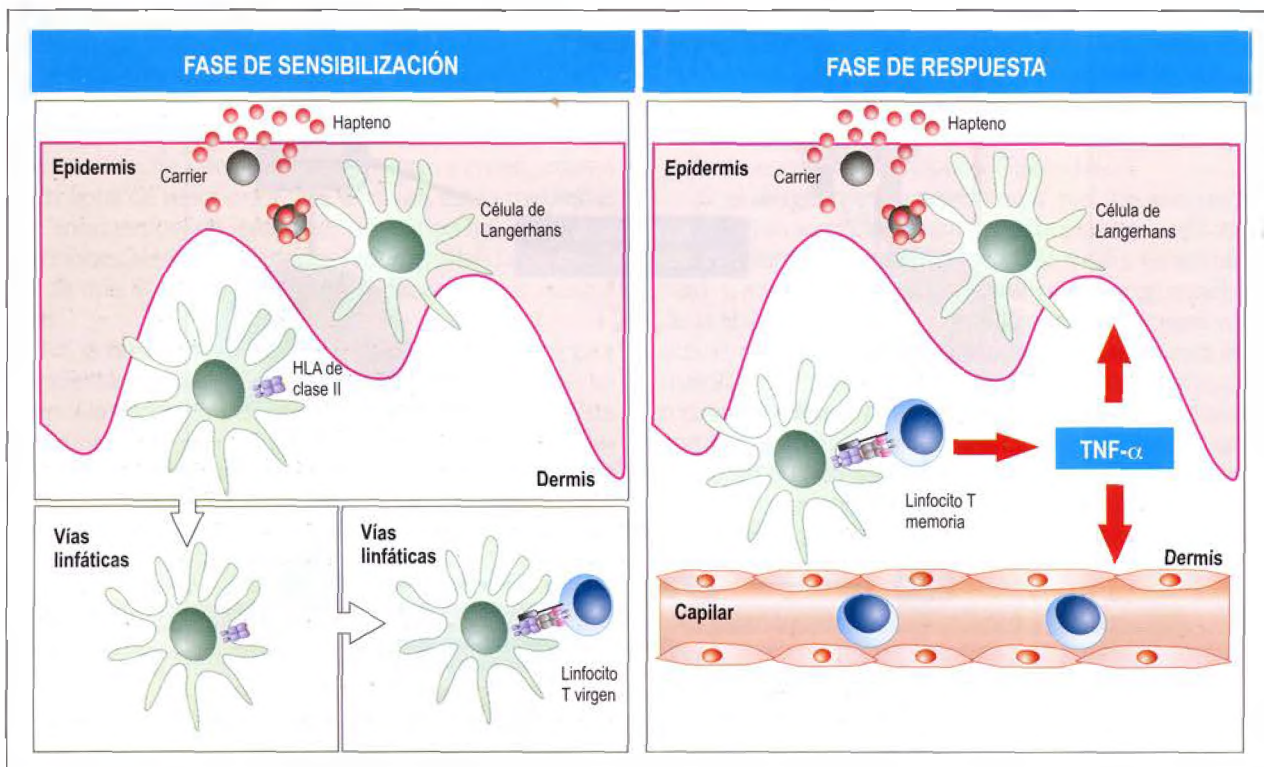


Figura 19-4. Hipersensibilidad por contacto. Los alérgenos atraviesan la piel y se unen a nuestras proteínas, modificándolas y generando así neoantígenos. Estos neoantígenos van a ser fagocitados por las células de Langerhans que migran a los ganglios linfáticos donde van a sensibilizar a los linfocitos Th1 específicos. Un segundo contacto con el alérgeno inducirá una reacción inflamatoria mediada por linfocitos Th1 y macrófagos en la zona de contacto con el alérgeno.

Tabla 19-3. Ejemplos de enfermedades causadas por reacciones de hipersensibilidad frente a distintas categorías de antígenos, que se indican entre paréntesis

| Mecanismos de hipersensibilidad | Alérgenos | Patógenos | Aloantígenos | Autoantígenos |
|------------------------------------|---------------------------------------|--|----------------------------------|--|
| Tipo I (IgE/mastocitos, inmediata) | Rinitis alérgica (polen) | Choque anafiláctico (rotura de quiste) | | |
| Tipo II (IgG) | Anemia hemolítica (penicilina) | | Reacción transfusional (ABO, Rh) | Miastenia grave (receptor de acetilcolina) |
| Tipo III (inmunocomplejos) | Pulmón de granjero (hongo de la paja) | Glomerulonefritis (post-estreptococos) | | Lupus (ADN) |
| Tipo IV (linfocitos T, retardada) | Dermatitis por contacto (níquel) | Lepra tuberculoide (micobacterias) | Rechazo agudo (HLA) | Diabetes insulino dependiente (células β) |

y pueden, por lo tanto, atravesar la membrana plasmática y modificar proteínas del interior celular. Las proteínas modificadas se asocian a moléculas MHC de clase I, quedando expuestas en la superficie celular. Cuando los linfocitos CD8 sensibilizados se unen a estas células reconocen como extrañas las proteínas asociadas al MHC de clase I ejerciendo su acción citolítica secretando citocinas y/o citolisinas (véase capítulo 12).

La hipersensibilidad a ciertos patógenos, aloantígenos o autoantígenos también produce enfermedades

Las alergias no son los únicos excesos que comete nuestro sistema inmunitario en su afán por protegernos. En algunos individuos, la respuesta inmunitaria a ciertos patógenos es también exagerada, y acaba siendo la propia respuesta inmunitaria, más que el patógeno, la que daña al huésped. Dependiendo una vez más de las células o moléculas implicadas en dicha respuesta exagerada, y por analogía con las alergias, a los inmunólogos les gusta denominarlas reacciones de hipersensibilidad, y clasificarlas como tipo III o tipo IV (que son las más frecuentes, Tabla 19-3). Nótese que en este caso el antígeno ajeno no es inocuo, y que la palabra hipersensibilidad se reserva para aquellos casos en los que la inmunidad, más que el patógeno, causa la enfermedad.

En otros individuos, la respuesta inmunitaria excesiva (más bien no deseada) a una peculiar categoría de antígenos ajenos inocuos, los aloantígenos, causa también enfermedades por mecanismos análogos de hipersensibilidad, sobre todo tipo II y tipo IV (Tabla 19-3). Los aloantígenos no son alérgenos, y en la mayoría de los casos reflejan situaciones no fisiológicas como los trasplantes (véase capítulo 21).

Por último, la respuesta inmunitaria excesiva, errónea en este caso, a los antígenos propios (que son inocuos por los mecanismos de tolerancia que se generan frente a ellos) causa autoinmunidad por mecanismos de hipersensibilidad de tipo II, III y IV (Tabla 19-3) (véase capítulo 20).

CORRELACIÓN CLÍNICA



La **anafilaxia sistémica** se produce cuando un alérgeno entra directamente a la sangre, lo que causa la activación diseminada de los mastocitos asociados a los vasos sanguíneos de todo el organismo. La desgranulación de los mastocitos causa la dilatación de los vasos sanguíneos, aumento de su permeabilidad y contracción generalizada del músculo liso. La bajada de la tensión arterial que produce se denomina *shock* anafiláctico. La anafilaxia puede causar la muerte del individuo, habitualmente por la constricción de las vías aéreas superiores que causa asfixia. Los alérgenos más frecuentes son los antibióticos, algunos alimentos o el veneno de abejas o avispas. Curiosamente, esta es la primera enfermedad que aparece descrita en la «literatura médica». Aparece ya mencionada en el año 2641 a.C., en una lápida que rememora la muerte del faraón egipcio Menes causada por la picadura de una abeja.

RESUMEN

Las alergias son respuestas inmunitarias exageradas que desarrollan determinados individuos en respuesta a antígenos extraños inocuos. Las reacciones alérgicas necesitan una primera exposición al alérgeno, en la que el individuo queda sensibilizado; en las siguientes reexposiciones se produce la respuesta inmunitaria (hipersensibilidad) que da lugar a la sintomatología clínica.

Hay cuatro tipos de reacciones alérgicas, atendiendo a los elementos del sistema inmunitario que participan

en la respuesta inmunitaria exagerada: tipo I (IgE y mastocitos), tipo II (IgG y respuestas citolíticas), tipo III (inmunocomplejos) y tipo IV (linfocitos T). Dentro de cada uno de estos tipos de alergias la sintomatología clínica es distinta dependiendo de la naturaleza y vía de entrada del alérgeno al organismo.

En un sentido más amplio, una respuesta inmunitaria excesiva o hipersensibilidad a otros antígenos ajenos (patógenos, aloantígenos) o propios (autoantígenos) también puede producir enfermedades.



Visita la página web para este capítulo

Evalúa tus conocimientos:

AUTOEVALUACIÓN (contesta a preguntas en línea y comprueba tu nota)

Amplía tus conocimientos:

ANIMACIONES (la inmunidad en movimiento)

ENLACES (vídeos, páginas con información complementaria, etcétera)

Errores de la inmunidad: la autoinmunidad



INTRODUCCIÓN

La autoinmunidad se define como una respuesta inmunitaria adaptativa específica contra un antígeno propio. La respuesta adaptativa es capaz de responder a una variedad prácticamente ilimitada de antígenos diferentes, debido al amplio repertorio de especificidades que poseen sus linfocitos B y T. Sin embargo, y como consecuencia de que la generación de dicho repertorio es aleatoria, es inevitable que muchos de los linfocitos T o B reconozcan componentes propios. Estas células autorreactivas se encuentran controladas por distintos mecanismos que aseguran la tolerancia a lo propio. Sin embargo, en algunos individuos ciertos linfocitos B o T específicos para un antígeno propio o autoantígeno se escapan de estos mecanismos de tolerancia y son capaces de atacar los tejidos donde se localiza el antígeno para el que son específicos. Los componentes de la inmunidad innata, como el complemento o los fagocitos, no tienen un papel importante en el desencadenamiento de las enfermedades autoinmunes, ya que se han generado en el curso de la evolución para reconocer patrones moleculares asociados a patógenos que no están presentes en los antígenos propios. Es decir, la autotolerancia innata es el resultado de la selección natural que opera sobre las especies. Por ello general-

mente participan en las reacciones autoinmunes de una manera secundaria si son activados por los linfocitos T o las inmunoglobulinas (Igs).

La autoinmunidad no se produce por un fallo general en los mecanismos generadores de tolerancia, sino por fallos puntuales en dichos mecanismos frente a ciertos autoantígenos, específicos de cada una de las diferentes enfermedades autoinmunes. Los mecanismos de la respuesta inmunitaria contra estos autoantígenos son similares a los que se generan en respuesta a un patógeno o un alérgeno, y van a depender de la naturaleza del antígeno, si es extracelular o intracelular, su localización, etc. Sin embargo, existe una característica fundamental que diferencia a las respuestas autoinmunes del resto, y es que, en éstas, generalmente el autoantígeno persiste y el sistema inmunitario es incapaz de acabar con él. Por ello este tipo de enfermedades suelen ser crónicas y generalmente duran toda la vida. Individualmente la mayoría de las enfermedades autoinmunes son poco frecuentes, pero conjuntamente afectan aproximadamente al 5% de la población de los países occidentales y constituyen el tercer grupo de enfermedades más prevalentes después de las enfermedades cardiovasculares y el cáncer.

La autotolerancia es adquirida activamente en cada nuevo individuo por delección, inactivación, ignorancia o supresión de sus linfocitos T y B

La tolerancia a lo propio es un proceso que se adquiere durante el desarrollo de los linfocitos T y B

en los órganos linfoides primarios (**tolerancia central**) y en la periferia (**tolerancia periférica**), por eliminación o inactivación de los clones celulares potencialmente autorreactivos. En los capítulos 7 y 11 ya se han comentado los mecanismos que dirigen la adquisición de tolerancia en los linfocitos B y T respectivamente.

Durante el proceso de maduración en la médula ósea, los linfocitos B inmaduros que expresan en su superficie receptores específicos para componentes propios son eliminados (selección negativa) o inactivados. Cuando el antígeno reconocido por estos linfocitos es una molécula de la superficie celular, entonces su eliminación tiene lugar por apoptosis o muerte celular programada (**delección clonal**, Fig. 20-1). Sin embargo, si el antígeno reconocido se encuentra en forma soluble, el linfocito B que lo reconoce no sufre apoptosis, sino que queda en una situación de **anergia** o inactivación clonal. Sólo los linfocitos B que no reconocen antígenos a nivel de la médula ósea emigran hacia otros tejidos linfoides (véase capítulo 7). En la periferia los linfocitos B autorreactivos que hayan escapado a estos procesos de selección central también pueden ser delecionados, aunque el mecanismo fundamental que genera tolerancia periférica en los linfocitos B es la falta de linfocitos Th autorreactivos que colaboren con ellos. Los linfocitos T desarrollan, por tanto, un papel central en la tolerancia a lo propio y son también los principales responsables de la autoinmunidad.

La tolerancia central se establece en los linfocitos T que maduran en el timo mediante la **delección clonal** de los timocitos que reconocen antígenos propios (selección negativa) (Fig. 20-1). La mayoría de los autoantígenos están presentes en el timo, aunque no todos, e incluso hay autoantígenos presentes en el timo que pueden sufrir modificaciones en la periferia, por ejemplo, por procesamiento del RNA o cambios postraduccionales como la citrulinización, lo que genera nuevos epítopos. Por este motivo es necesario la existencia de mecanismos que aseguren la tolerancia en la periferia que se puede establecer por:

- Las células presentadoras pueden presentar antígenos propios a los linfocitos T, pero en ausencia de un contexto de infección no se induce la expresión de *señales coestimuladoras* de las células presentadoras de antígeno (a los linfocitos Th) o de los linfocitos Th (a los linfocitos Tc) produciendo la **inactivación o anergia clonal** de los linfocitos T autorreactivos. Las células anérgicas no son eliminadas a pesar de no ser funcionales, probablemente porque pueden ser útiles en la elimina-

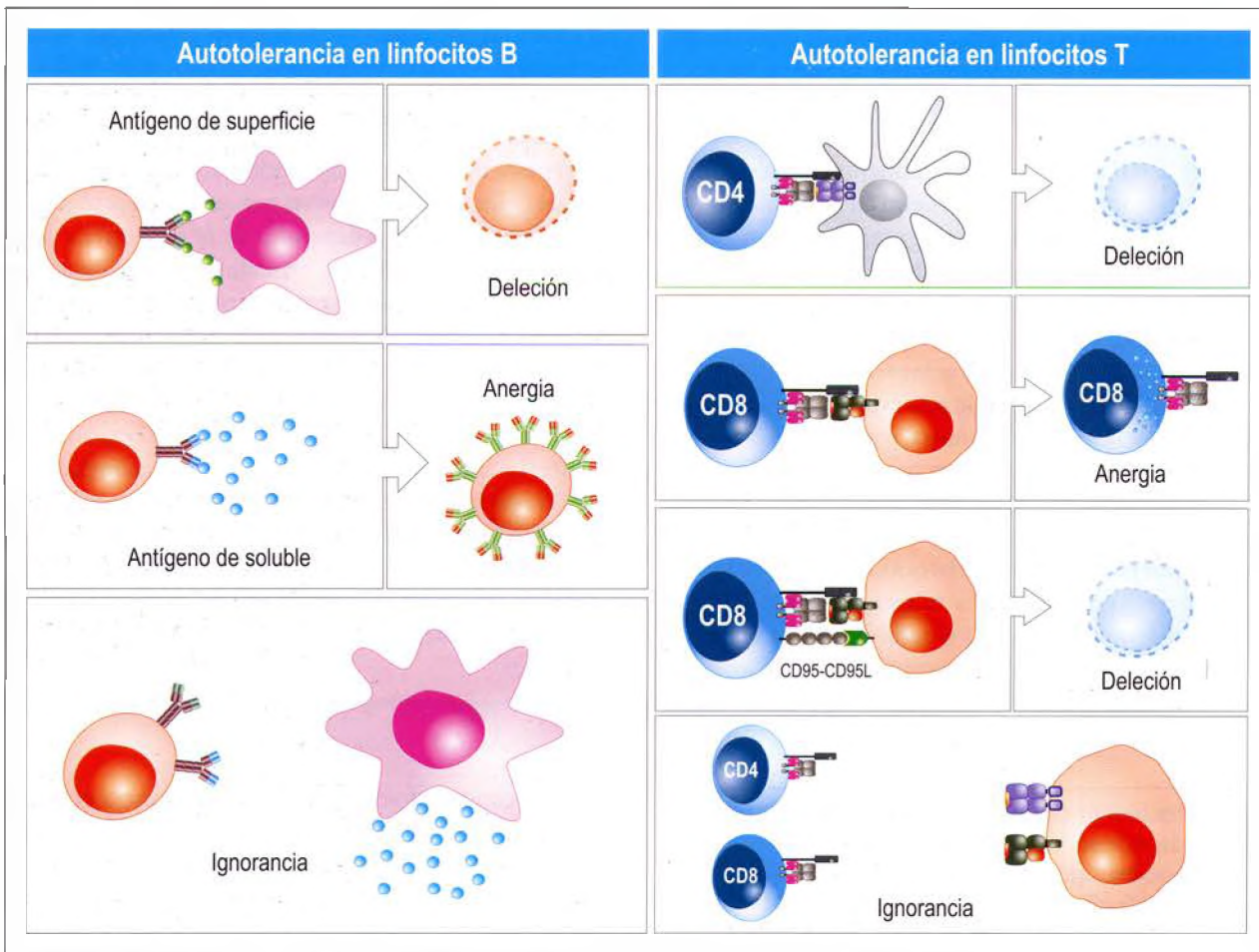


Figura 20-1. Mecanismos de autotolerancia en linfocitos T y B.

ción de patógenos con antígenos parecidos estructuralmente al autoantígeno. En el caso de aparecer tal patógeno, el linfocito T o B anérgico detectará la diferencia respecto al autoantígeno por la existencia de señales accesorias.

- Un segundo mecanismo de autotolerancia periférica es la **inmunoignorancia**. Los linfocitos T y B autorreactivos pueden ignorar sus antígenos por diferentes motivos. Algunos autoantígenos tienen una concentración tan baja que no superan el umbral necesario para que el sistema inmunitario los detecte. Los linfocitos T CD4 también ignoran los autoantígenos presentes en células que carecen de moléculas de clase II o no expresan las moléculas coestimuladoras (B7). Igualmente ignoran a los autoantígenos si están separados físicamente de los linfocitos T. Esto ocurre, por ejemplo, con antígenos propios presentes en el sistema nervioso central que se encuentran separados de los linfocitos por la barrera hemato-encefálica. A estos sitios se les conoce como «inmunológicamente privilegiados». En estos casos, existen linfocitos T y B autorreactivos funcionales, pero, por ignorancia clonal, no llegan a activarse o a producir enfermedad.
- También se pueden eliminar linfocitos T autorreactivos por **delección clonal periférica**, como ocurre en tejidos «inmunoprivilegiados», como el globo ocular u otros cuyos antígenos son de aparición tardía en el desarrollo, como los órganos sexuales (ovarios, testículos). Las células de estos tejidos expresan el ligando de FAS (también llamado CD95L), una molécula que se une al FAS (o CD95) de los linfocitos T autorreactivos, eliminándolos por apoptosis (Fig. 20-1). De hecho, la falta de CD95 o CD95L causa en humanos una enfermedad linfoproliferativa autoinmune.
- También se genera tolerancia en la periferia mediante un tipo de linfocitos T denominados reguladores (**Treg**), cuya función fisiológica es regular o suprimir la respuesta inmunitaria (véase capítulo 12). Existen dos tipos de linfocitos Treg. Un tipo se denomina linfocito T reguladores naturales y se caracterizan porque se originan en el timo y expresan CD4, la cadena del receptor de la IL-2 (CD25) y el factor de transcripción FoxP3. Estos linfocitos son capaces de suprimir la proliferación y función de los linfocitos T efectoras mediante contacto celular. Existe un segundo tipo de linfocitos T reguladores inducibles, que se generan en la periferia a partir de linfocitos T CD4 vírgenes y que ejercen su función sin necesidad de contacto celular, mediante la secreción de citoquinas inmunosupresoras (TGF- β e IL-10). Se han descrito al menos dos tipos: células productoras de IL-10, denominadas **Tr1** y células pro-

ductoras de TGF- β , conocidas como **Th3**. Dada la importancia de las células reguladoras en el mantenimiento de la homeostasis inmunológica se ha puesto una especial atención a su estudio, ya que podrían constituir dianas terapéuticas muy interesantes tanto en el tratamiento de las enfermedades autoinmunes como en las alergias, el cáncer y el rechazo de trasplante.

Como vemos, la autotolerancia adaptativa es un proceso activo que opera sobre los linfocitos T y B.

La autoinmunidad es la ruptura de la autotolerancia por diversas causas aún no bien conocidas

Los mecanismos generadores de tolerancia que se han descrito tienen una eficiencia muy elevada. Por ello, se cree que la autoinmunidad podría reflejar la activación desafortunada de algunas células potencialmente autorreactivas en estado de anergia o ignorancia inmunológica. Sólo algunos autoantígenos inducen autoinmunidad, y suelen ser aquellos para los que es difícil generar tolerancia central o periférica, por no ser ni muy abundantes ni extremadamente raros, y para los que existen linfocitos autorreactivos. Debido a la dependencia de los linfocitos B y Tc respecto a los linfocitos Th, se considera que la mayor parte de las respuestas autoinmunes comienzan por la activación de los linfocitos Th autorreactivos. No se conoce todavía la causa o causas concretas que activan los linfocitos T autorreactivos y desencadenan la autoinmunidad, pero todos los datos que se conocen sugieren que están desencadenadas por la acción de un factor ambiental que actúa en un individuo genéticamente predispuesto. Se ha sugerido que las infecciones pueden ser el factor ambiental desencadenante más importante. Las infecciones no producen una rotura de la tolerancia central, pero se han sugerido diversos mecanismos por los que pueden romper la tolerancia periférica:

- La similitud estructural entre los antígenos microbianos y autoantígenos (*mimetismo molecular*), puede dar lugar a reacciones cruzadas que dañen los antígenos propios. En este caso, los anticuerpos o linfocitos T reconocen, además de los antígenos del agente infeccioso, otros propios del organismo de similar estructura.
- Los linfocitos B capaces de reconocer el antígeno propio interactúan con él cuando éste se encuentra asociado a la bacteria –que actúa como «portadora»–, y pueden recibir, entonces, ayuda de los linfocitos Th.
- También se ha sugerido que la activación policlonal por superantígenos microbianos de gran cantidad de linfocitos T o B (algunos de ellos autorreactivos) puede ser un mecanismo de pérdida de tolerancia.

- También se pueden liberar autoantígenos secuestrados en sitios inmunológicamente privilegiados mediante un traumatismo o una infección. Por ejemplo, el daño de la barrera hemato-encefálica puede poner en contacto a los autoantígenos del sistema nervioso central con los linfocitos, disparando la autoinmunidad.
- Pueden inducir la activación inespecífica de los linfocitos T autorreactivos mediante citocinas (*efecto espectador*) o la expresión de moléculas MHC de clase II y/o señales coestimuladoras en la célula presentadora de antígeno, que ahora activará específicamente a linfocitos T autorreactivos a los que antes no podía activar.

Ciertas moléculas de histocompatibilidad predisponen a la autoinmunidad

En el desarrollo de muchas, si no en todas, de las patologías autoinmunes existe, además de un componente ambiental, un importante componente genético. Sin embargo, estas enfermedades no se transmiten como enfermedades monogénicas clásicas. La mayoría de las enfermedades autoinmunes son poligénicas, es decir,

Tabla 20-1. Asociación del fenotipo HLA con el riesgo a padecer ciertas enfermedades autoinmunes

| Enfermedad | Alelo HLA |
|--|---------------|
| Espondilitis anquilosante | HLA-B27 |
| Uveítis anterior aguda | HLA-B27 |
| Esclerosis múltiple | HLA-DR15 |
| Enfermedad de Graves | HLA-DR3 |
| Miastenia gravis | HLA-DR3 |
| Lupus eritematoso sistémico | HLA-DR3 |
| Diabetes mellitus insulino dependiente | HLA-DR3 y DR4 |
| Artritis reumatoide | HLA-DR1 y DR4 |
| Pénfigo vulgar | HLA-DR4 |

existen numerosos genes (en realidad ciertos polimorfismos de estos genes) de susceptibilidad que actúan conjuntamente para producir una enfermedad determinada. Con frecuencia estos genes presentan interacciones complejas, con penetración baja e incompleta y patrones de herencia no mendeliana. Además, algunos polimorfismos pueden tener un papel protector de la enfermedad. Estas variantes alélicas son normales en la población y por sí mismos no determinan si un individuo desarrollará o no la enfermedad (sólo incrementan o disminuyen el riesgo

Tabla 20-2. Las enfermedades autoinmunes pueden clasificarse en órgano-específicas y no órgano-específicas, dependiendo del autoantígeno primario (localizado en cierto órgano o ubicuo, respectivamente)

| Órgano-específicas | |
|--|---|
| <i>Sistema endocrino</i> | <i>Sistema neuromuscular</i> |
| Tiroiditis de Hashimoto Atrofia tiroidea Enfermedad de Graves Enfermedad de Addison Menopausia prematura Hipoglucemia autoinmune Diabetes mellitus insulino dependiente Orquitis autoinmune | Miastenia gravis Esclerosis múltiple |
| | <i>Piel</i> |
| | Pénfigo vulgar Penfigoide |
| <i>Sistema hematopoyético</i> | <i>Riñón y pulmón</i> |
| Anemia perniciosa Anemia hemolítica autoinmune Púrpura trombopénica autoinmune Neutropenia idiopática | Síndrome de Goodpasture |
| No órgano-específicas | |
| Síndrome de Sjögren Artritis reumatoide Dermatomiositis Esclerodermia o esclerosis sistémica Enfermedad mixta del tejido conectivo Lupus discoide Lupus eritematoso sistémico | |

de padecerla); sólo cuando actúan conjuntamente y además existe un factor ambiental (probablemente infeccioso) se desarrollará la enfermedad. Existe, por lo tanto, una gran heterogeneidad genética entre los pacientes que desarrollan una enfermedad autoinmune, lo que se manifiesta como una gran variabilidad fenotípica entre los diferentes pacientes que sufren una misma enfermedad.

Se ha calculado que hasta 20 genes podrían estar implicados en el desarrollo de una enfermedad autoinmune como la *diabetes mellitus* dependiente de insulina, aunque no todos confieren el mismo riesgo de padecer la enfermedad. Los genes que están más fuertemente asociados a la mayoría de las enfermedades autoinmunes son los de ciertas moléculas HLA, principalmente de clase II, aunque, también existen asociaciones con clase I (Tabla 20-1). Esta idea no es nada descabellada, puesto que no todas las moléculas de HLA van a tener la misma capacidad para presentar péptidos derivados de autoantígenos a los linfocitos T, ni van a ser igual de eficaces en el desarrollo de una respuesta autoinmune. Además de las moléculas HLA, otros factores genéticos, algunos no

relacionados directamente con el sistema inmunitario, como por ejemplo el sexo (suelen ser más frecuentes en hembras que en los varones), son importantes en el desarrollo de las enfermedades autoinmunes.

Hay tres tipos de enfermedades autoinmunes según las moléculas o células implicadas

En la práctica clínica, las enfermedades autoinmunes se clasifican clásicamente en órgano-específicas y en no órgano-específicas dependiendo de si la respuesta está dirigida principalmente frente a antígenos localizados en un tejido específico o frente a antígenos sistémicos, respectivamente (Tabla 20-2). Esta clasificación, aunque es útil clínicamente, no tiene en cuenta ni la causa ni los mecanismos inmunológicos que han producido la enfermedad autoinmune. Estos mecanismos no difieren de los que se activan en respuesta a un patógeno o en el curso de una alergia. Por ello, en analogía con las enfermedades alérgicas (véase capítulo 19), las enfermedades autoinmunes pueden ser clasificadas en fun-

Tabla 20-3. Algunas enfermedades autoinmunes clasificadas por el mecanismo mediante el cual dañan los tejidos

| Enfermedad | Autoantígeno | Consecuencias |
|--|--|--|
| <i>Mediadas por anticuerpos (Tipo II)</i> | | |
| Anemia hemolítica autoinmune | Grupo sanguíneo Rh | Dstrucción de eritrocitos por el complemento y fagocitos. Anemia |
| Púrpura trombocitopénica autoinmune | Integrina de plaquetas gpIIb:IIIa (CD41a) | Coagulación anómala. Trombocitopenia |
| Síndrome de Goodpasture | Fibras de colágeno tipo IV (membranas basales) | Vasculitis. Fallo renal y pulmonar |
| Pénfigo vulgar | Cadherina epidérmica | Ampollas epidérmicas |
| Fiebre reumática aguda | Músculo cardíaco (reacción cruzada) | Poliartritis, miocarditis y lesiones valvulares |
| Enfermedad de Graves | Receptor de la TSH | Hipertiroidismo |
| Miastenia gravis | Receptor de acetilcolina | Fatiga muscular |
| <i>Mediadas por inmunocomplejos (Tipo III)</i> | | |
| Lupus eritematoso sistémico | ADN, histonas, ribosomas, snRNP, scRNP, ATPasa... | Glomerulonefritis, vasculitis, artritis... |
| <i>Mediadas por linfocitos T (Tipo IV)</i> | | |
| Diabetes mellitus insulino-dependiente | Antígeno desconocido de las células β del páncreas | Dstrucción de células β |
| Artritis reumatoide | Antígeno sinovial desconocido | Inflamación y destrucción articular |
| Esclerosis múltiple | Proteína básica de la mielina, proteína proteolipídica | Infiltrado cerebral de linfocitos T CD4. Parálisis, ceguera... |

snRNP/scRNP: *small nuclear/cytoplasmic ribonucleoproteins*.

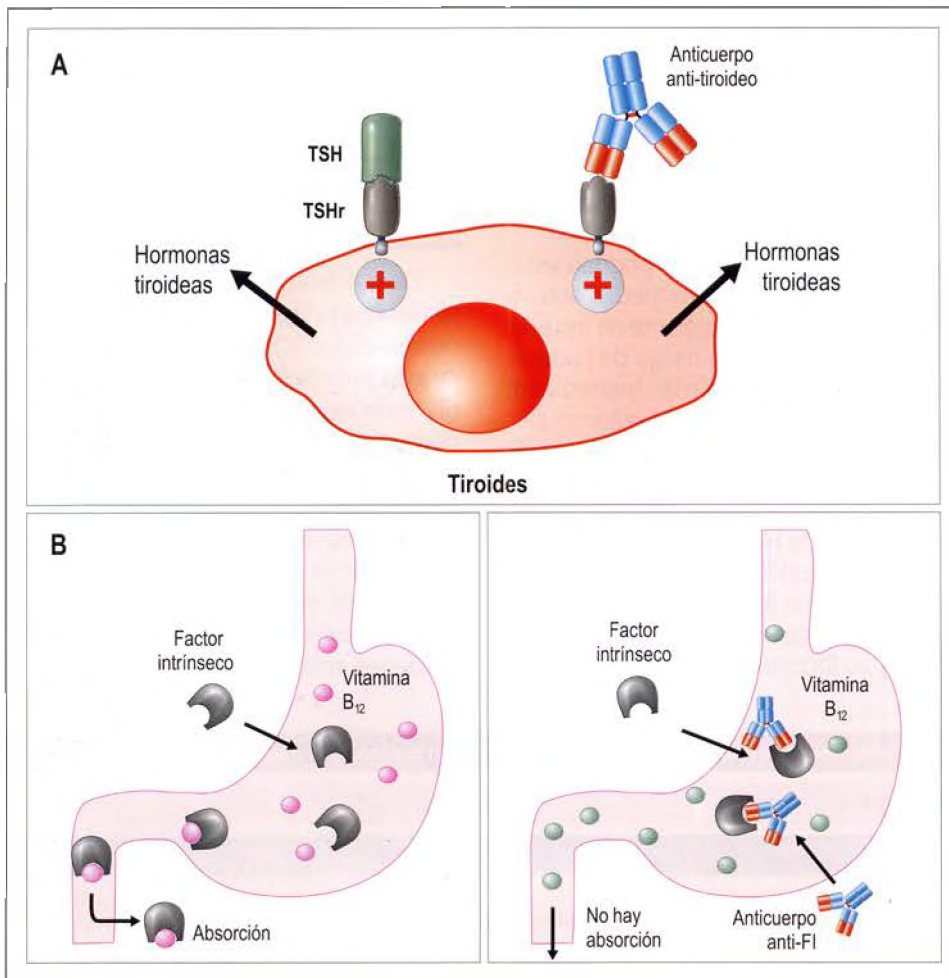


Figura 20-2. Diversas formas de autoinmunidad. A. Anticuerpos estimulantes en el caso de la enfermedad de Graves. B. Anticuerpos bloqueantes del factor intrínseco (FI), responsable de la absorción de la vitamina B₁₂, causan la anemia perniciosa.

ción del mecanismo de hipersensibilidad que genere el daño tisular en: mediadas por anticuerpos o citotóxicas (tipo II); mediadas por inmunocomplejos (tipo III), y mediadas por linfocitos T (tipo IV) (Tabla 20-3). Las reacciones mediadas por IgE (tipo I) no tienen un papel importante en la autoinmunidad.

Las reacciones autoinmunes mediadas por autoanticuerpos producen síntomas distintos según el origen y naturaleza del antígeno

Las reacciones de tipo II o citotóxicas se producen por anticuerpos (también llamados autoanticuerpos) tipo IgG o IgM específicos para antígenos propios tanto localizados en superficies celulares como en la matriz extracelular (Tabla 20-3). Existen diversos mecanismos por los que un autoanticuerpo puede causar enfermedad. Por ejemplo, las células sanguíneas no nucleadas, hematíes y plaquetas expresan muy baja cantidad

de proteínas reguladoras de complemento en su superficie, por lo que los anticuerpos contra antígenos presentes en la superficie de estas células inducen la citólisis mediada por el complemento o la fagocitosis mediada por los macrófagos del bazo o del hígado. En la **anemia hemolítica autoinmune** se producen anticuerpos contra antígenos de superficie del hematíe, que se manifiesta clínicamente como una anemia. Algo similar, pero sobre las plaquetas, ocurre en la **púrpura trombocitopénica autoinmune** que tiene lugar por la producción de autoanticuerpos anti-CD41a, una integrina plaquetaria. Clínicamente se caracteriza por el descenso del número de plaquetas o trombopenia y por numerosos brotes hemorrágicos que se manifiestan en forma de manchas en la piel o púrpuras (llamadas así debido al color de la hemoglobina cuando se oxida).

Las células nucleadas son, sin embargo, más resistentes a la citólisis mediada por complemento o a la fagocitosis. En estos casos puede ocurrir que el antígeno

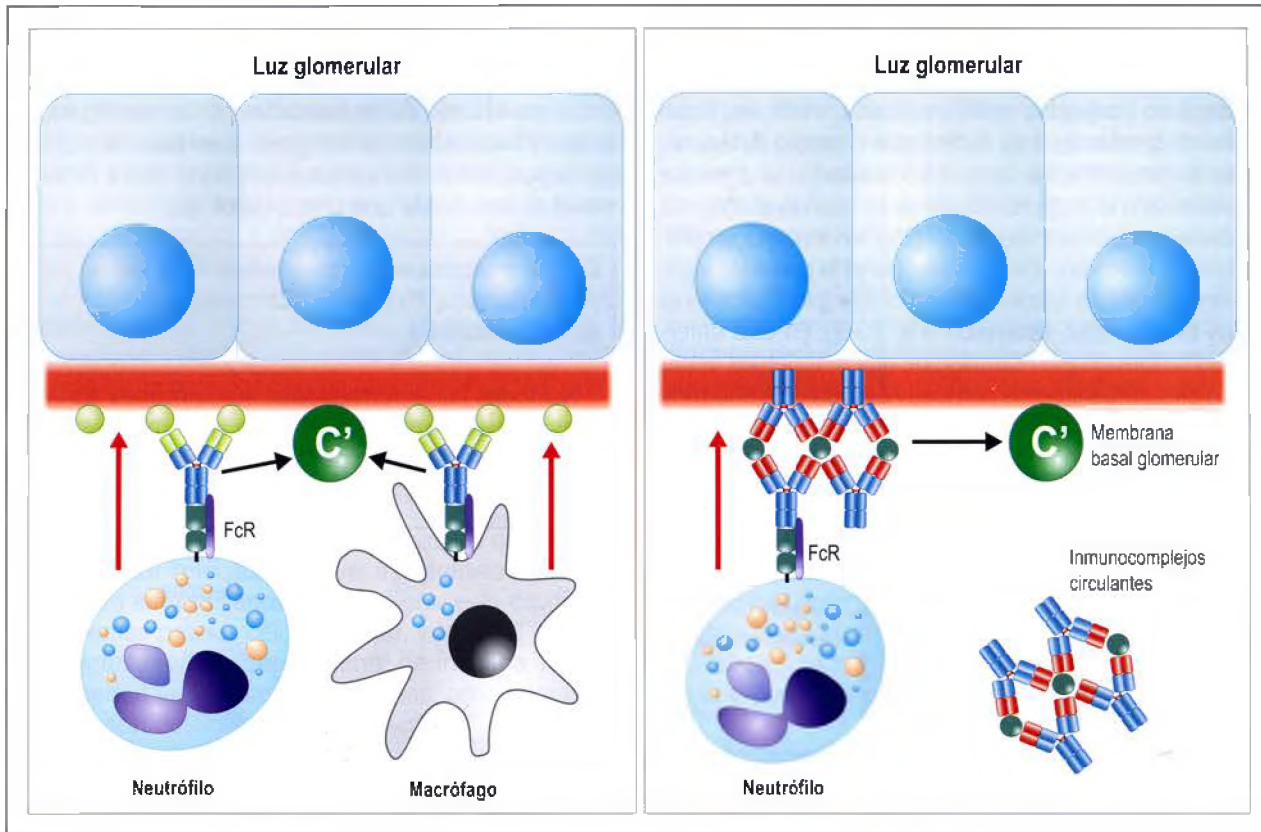


Figura 20-3. A. Autoinmunidad de tipo II mediada por autoanticuerpos (frente a la membrana basal de glomérulos). B. La autoinmunidad de tipo III se produce por anticuerpos frente a antígenos solubles que forman inmunocomplejos, los cuales causan inflamación en el lugar de su depósito (por ejemplo, en los glomérulos renales).

reconocido en la superficie celular sea una molécula con función receptora, de modo que el autoanticuerpo bien la estimula o bien la bloquea, alterando su función. Tal es el caso de la enfermedad de Graves y de la miastenia grave. En la **enfermedad de Graves**, los autoanticuerpos producidos se unen y activan al receptor de la hormona estimulante del tiroides (TSH) e inducen la producción masiva de hormona tiroidea (hipertiroidismo) (Fig. 20-2). En la **miastenia grave**, los autoanticuerpos están dirigidos frente a la cadena α del receptor de acetilcolina de las uniones neuromusculares, y bloquean la señalización neuromuscular, favoreciendo la internalización y degradación enzimática de dichos receptores. El resultado clínico es la pérdida de la contractibilidad muscular que se manifiesta como una debilidad muscular extrema. Algo similar ocurre en la **anemia perniciosa**, enfermedad caracterizada por un defecto en la maduración de los hematíes debido a un déficit de vitamina B_{12} . El déficit de vitamina B_{12} se debe a la malabsorción de esta vitamina, secundaria a la producción de anticuerpos contra el factor intrínseco (proteína encargada de su absorción) (Fig. 20-2). En otros casos, como en el **pénfigo**, los anticuerpos contra la cadherina epidérmica inducen la liberación de una pro-

teasa que media la formación de las ampollas epidérmicas.

En el **síndrome de Goodpasture**, a diferencia de las anteriores, los anticuerpos están dirigidos frente a componentes de la matriz extracelular —en concreto la fibras de colágeno tipo IV— localizada en la membrana basal del glomérulo renal (causando glomerulonefritis) y en los pulmones (asociándose a menudo a hemorragias pulmonares), causando una enfermedad fatal en ausencia de tratamiento (Fig. 20-3).

Las reacciones autoinmunes mediadas por inmunocomplejos producen síntomas diferentes según el lugar de deposición

Los inmunocomplejos se forman cuando tiene lugar una respuesta inmunitaria frente a antígenos solubles. Estos complejos son eliminados por células con receptores específicos para proteínas del complemento y para la porción Fc de las Igs (véase capítulo 3). Sin embargo, en determinadas ocasiones, la cantidad de inmunocomplejos generada es demasiado elevada para poder ser eliminada, y se acaba depositando sobre todo en los glomérulos del riñón, que es el filtro de la sangre, y también en pequeños vasos

sanguíneos donde el flujo sanguíneo es menos intenso (piel, articulaciones, etc.). El depósito de estos inmunocomplejos produce una reacción inflamatoria en el lugar de depósito (causando nefritis, vasculitis, artritis, etc.) que en muchos casos es más dañina que el propio patógeno, aunque generalmente se acaba resolviendo una vez ha sido eliminado el antígeno. Obviamente, cuando el antígeno soluble es propio (por ejemplo, ADN), los inmunocomplejos nunca se agotan, y su persistencia es la causa de algunas enfermedades autoinmunes. Un ejemplo clásico es el **lupus eritematoso sistémico** (Fig. 20-3). En esta enfermedad se forman gran cantidad de autoanticuerpos frente a múltiples autoantígenos como el ADN, un antígeno muy abundante en el organismo, de modo que tiene lugar una continua formación de pequeños inmunocomplejos que

se depositan en riñón, vasos, articulaciones, etc., causando glomerulonefritis, vasculitis, artritis, etcétera.

También en este tipo de enfermedades autoinmunes, como en el caso de las causadas por autoanticuerpos, el tipo y localización del antígeno, o en este caso el sitio de deposición de los inmunocomplejos, van a determinar el desarrollo de una u otra patología.

En las reacciones autoinmunes mediadas por linfocitos T rara vez se conoce el autoantígeno

No todas las enfermedades autoinmunes son causadas por autoanticuerpos, sino que muchas están mediadas directamente por linfocitos T. Sin embargo, la

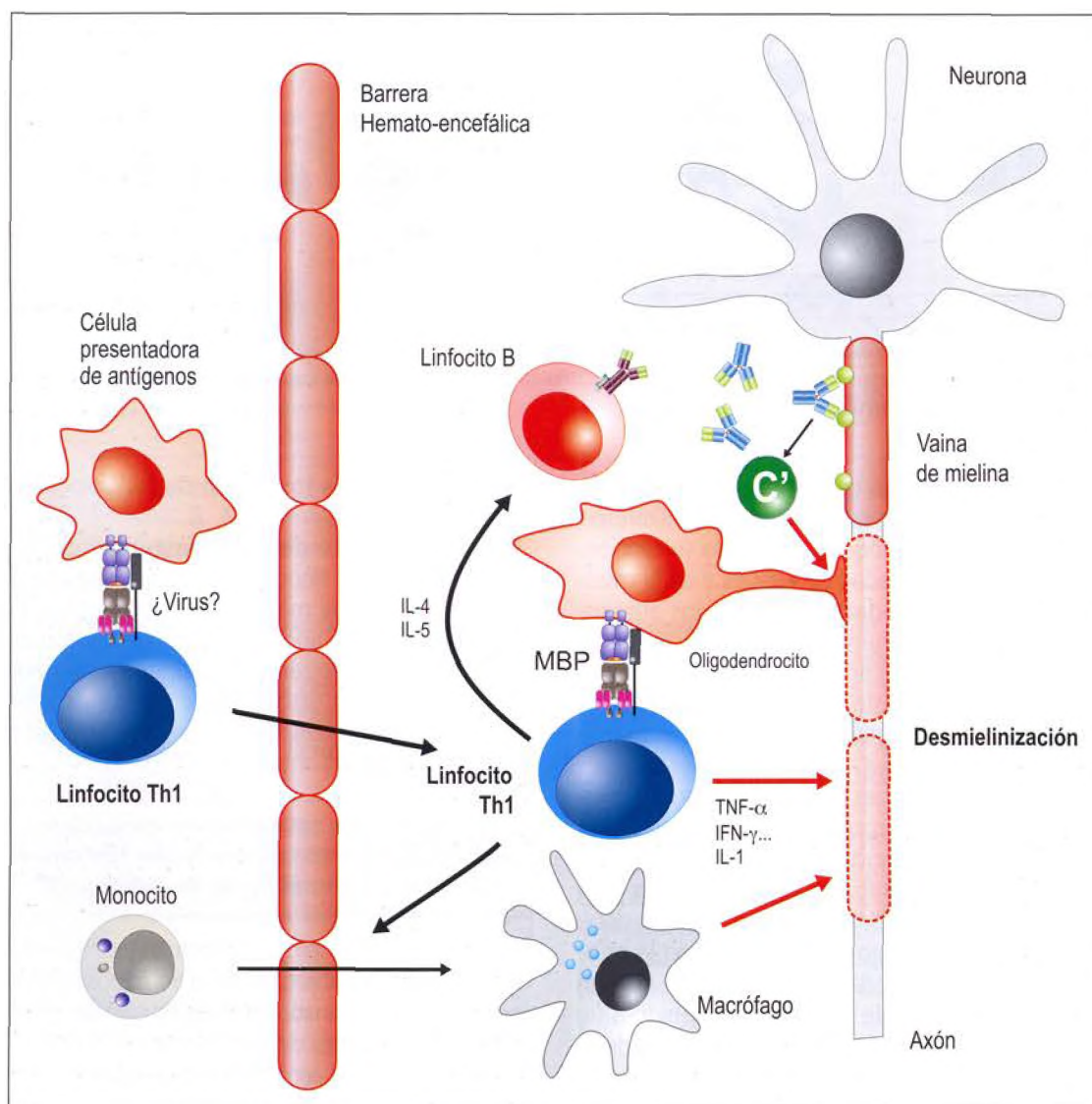


Figura 20-4. Autoinmunidad de tipo IV. La esclerosis múltiple es una enfermedad del sistema nervioso central que se produce por la activación de linfocitos Th1 específicos contra la mielina (la causa es desconocida). Los linfocitos Th1 activan a los macrófagos, que desmielinizan los axones, y pueden activar linfocitos B, que producen anticuerpos.

existencia de linfocitos T autorreactivos es tan difícil de demostrar, como difícil es localizar el antígeno (en realidad el péptido) que reconocen.

En el caso de la **esclerosis múltiple**, o su modelo murino, la encefalomiелitis autoinmune experimental, parecen existir linfocitos T específicos para la proteína básica de la mielina de los axones neuronales, que causan desmielinización y déficit neurológico, tanto motor como sensitivo (Fig. 20-4).

La **artritis reumatoide** es una patología algo más compleja, ya que puede implicar la existencia de autoanticuerpos e incluso la deposición de inmunocomplejos, además de la participación de linfocitos T CD4+ autorreactivos específicos para un autoantígeno presente en las articulaciones. Su activación conlleva la síntesis y liberación de distintas citocinas, iniciándose la inflamación y daño de las articulaciones.

También existen ejemplos de patologías de este tipo mediadas por linfocitos Tc (que, a diferencia de los Th, reconocen autoantígenos citoplásmicos, esto es, producidos por las propias células diana), y tal es el caso de la **diabetes mellitus dependiente de insulina**. En esta enfermedad las células del páncreas, productoras de insulina, son destruidas selectivamente.

Las enfermedades autoinmunes se tratan con antiinflamatorios e inmunosupresores

La respuesta inmunitaria adaptativa se basa en la selección clonal, que implica la proliferación de los linfocitos específicos para cada antígeno previamente al desarrollo de una respuesta inmunitaria efectora. Las terapias inmunosupresoras tratan de bloquear la respuesta adaptativa contra un autoantígeno y lo hacen bloqueando la proliferación de los linfocitos T. Algunos medicamentos inmunosupresores, como la azatioprina, la ciclofosfamida o el micofenolato mofetil son muy poco específicos, ya que matan a todas las células en división. Estos medicamentos fueron inicialmente desarrollados contra el cáncer, pero su toxicidad sobre otras células que están en continua

división, como las células sanguíneas o epiteliales, limita su eficacia. Otros medicamentos como la ciclosporina, FK506 o rapamicina inhiben específicamente la proliferación de los linfocitos T mediante el bloqueo de la síntesis de la IL-2, citocina responsable de su proliferación (véase capítulo 12). Aunque estos medicamentos actúan sobre los linfocitos T, además de inhibir la proliferación de los clones T autorreactivos, inhiben también las respuestas inmunitarias contra los patógenos favoreciendo el desarrollo de infecciones oportunistas y tumores. Por ello se están ensayando terapias experimentales que tratan de bloquear exclusivamente aquellos clones autorreactivos, aunque hasta la fecha no han sido efectivas.

Además, algunas enfermedades autoinmunes (especialmente las que están mediadas por linfocitos Th1 autorreactivos) desencadenan reacciones inflamatorias muy intensas –con el consiguiente daño tisular–, por lo que también son muy utilizados tratamientos antiinflamatorios (como los corticoesteroides).

Algunas enfermedades órgano-específicas se tratan supliendo el defecto o exceso metabólicos: insulina en la diabetes, tiroxina en la atrofia tiroidea, antitiroideos en la enfermedad de Graves, etcétera.

CORRELACIÓN CLÍNICA



Diabetes de tipo I o diabetes mellitus insulino dependiente.

Enfermedad crónica caracterizada por un defecto en la producción de insulina, lo que provoca importantes alteraciones metabólicas en los pacientes. Se produce por una respuesta autoinmune que destruye selectivamente las células beta pancreáticas (productoras de insulina). Los pacientes desarrollan autoanticuerpos contra diferentes antígenos pancreáticos, aunque se cree que las principales células mediadoras de la destrucción de las células beta son los linfocitos T. La enfermedad se trata con inyecciones de insulina.

RESUMEN

Una de las características esenciales del sistema inmunitario, es su capacidad para diferenciar lo propio de lo ajeno y de responder, por lo tanto, únicamente frente a antígenos extraños. La tolerancia a lo propio se asegura por eliminación o inactivación durante las etapas de desarrollo en los órganos linfoides primarios (tolerancia central), o posteriormente, en la periferia en los órganos linfoides secundarios (tolerancia periférica), de los clones celulares T y B potencialmente autorreactivos. Sólo los antígenos que no inducen delección o anergia clonal, por su baja concentración o muy concreta localización,

son potencialmente nocivos, ya que la tolerancia a éstos tiene lugar por ignorancia clonal (falta de encuentro o activación de los linfocitos autorreactivos, que son, sin embargo, plenamente funcionales).

La tolerancia a lo propio puede así romperse y tiene lugar, entonces, la autoinmunidad. No se conoce la causa concreta que induce el comienzo de este tipo de patologías, aunque se han apuntado distintas posibilidades, como infecciones o simplemente reacciones cruzadas durante respuestas inmunitarias «correctas».

continúa en la página siguiente

RESUMEN (continuación)

Además de estos factores ambientales, existen factores genéticos asociados a las enfermedades autoinmunes, especialmente las moléculas HLA heredadas, pero también el sexo. Las enfermedades autoinmunes pueden estar mediadas por anticuerpos como tales o formando parte de inmunocomplejos o por linfocitos T, tanto Th como Tc. Los síntomas que se asocian a cada enfermedad autoinmune dependen esencialmente del origen (ubícuo o localizado) y la naturaleza del autoantígeno

(soluble, o bien asociado a membranas celulares, o a la matriz extracelular). La gran asignatura pendiente de la autoinmunidad es, precisamente, la caracterización de los autoantígenos, especialmente los reconocidos por los linfocitos T. Mientras tanto, los tratamientos intentan atajar globalmente la respuesta inmunitaria o sus efectos con antiinflamatorios e inmunosupresores. Se cree que los tratamientos que inhiban sólo los clones autorreactivos serán la terapia del futuro.



Visita la página web para este capítulo

Evalúa tus conocimientos:

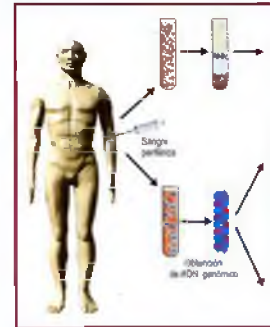
AUTOEVALUACIÓN (contesta a preguntas en línea y comprueba tu nota)

Amplía tus conocimientos:

ANIMACIONES (la inmunidad en movimiento)

ENLACES (vídeos, páginas con información complementaria, etcétera)

Inconvenientes de la inmunidad: aloinmunidad o rechazo de trasplantes



INTRODUCCIÓN

El trasplante es un procedimiento clínico que consiste en reemplazar células, tejidos u órganos de un individuo receptor por el de un donante. Cuando el trasplante tiene lugar entre individuos que no son genéticamente idénticos, se produce una reacción de rechazo que termina por destruir y eliminar el injerto. El rechazo se produce por una respuesta inmunitaria del donante contra las moléculas extrañas al receptor presentes en el injerto. Las moléculas que varían entre individuos de la misma especie se denominan aloantígenos y la respuesta inmunitaria que se genera contra estos antígenos se conoce como aloinmunidad. Los trasplantes experimentales han demostrado que la aloinmunidad o el rechazo de trasplante reúne todas las características de las respuestas inmunitarias de tipo adaptativo: participan en ella linfocitos específicos frente a los antígenos del donante y se generan linfocitos de memoria que se ponen de manifiesto por la reacción acelerada de rechazo que se produce con ocasión de un segundo injerto procedente del mismo donante.

Aunque existen muchas diferencias genéticas entre dos individuos no emparentados, sólo unas pocas son

especialmente relevantes a la hora de provocar una respuesta inmunitaria de rechazo. En el caso de las transfusiones de sangre (que es la forma más simple de trasplante), los aloantígenos que determinan la compatibilidad entre donante y receptor son los antígenos ABO y Rh, presentes en los eritrocitos. En el caso de los trasplantes de órganos y tejidos, la respuesta inmunitaria se dirige especialmente contra los antígenos de histocompatibilidad pertenecientes al sistema HLA, que, como ya se vio en el capítulo 8, son muy polimórficos.

Los extraordinarios avances que se han producido en el conocimiento de los mecanismos de rechazo y su correlato en el terreno de la farmacología, con el descubrimiento de potentes y eficaces fármacos inmunosupresores, unidos a la mejora continua de las técnicas quirúrgicas y del soporte y manejo de los pacientes, han hecho posible que los trasplantes de corazón, riñón, hígado, pulmón, páncreas, córnea y progenitores hematopoyéticos sean hoy un procedimiento habitual en nuestros hospitales con resultados muy satisfactorios.

Tipos de trasplantes

Los trasplantes pueden clasificarse de acuerdo a la relación genética existente entre donante y receptor (Fig. 21-1). Se denomina **autotrasplante** cuando el donante y receptor son el mismo individuo. El ejemplo más significativo de autotrasplante es el injerto de piel que se practica en individuos que sufren graves quemaduras. Un **isotrasplante** es aquel en el que donante y receptor son genéticamente idénticos (por ejemplo,

gemelos monocigóticos). En ambos casos la tolerancia del injerto por parte del receptor es total. El trasplante más común en la práctica clínica es el realizado entre dos individuos de la misma especie genéticamente distintos, y se denomina **aloinjerto** o **alotrasplante**. Los aloinjertos pueden realizarse entre individuos emparentados (por ejemplo, hermanos en el caso del trasplante de progenitores hematopoyéticos) o no emparentados, como es el caso de los trasplantes de órganos de donante cadáver. Por último, en el terreno experimental, el tras-


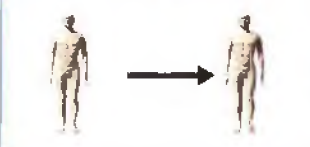
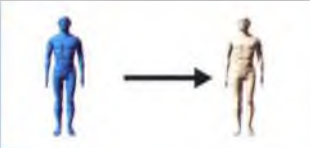
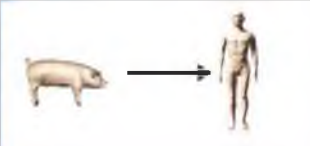
| TIPO DE INJERTO | DONANTE | RECEPTOR | EJEMPLOS | RESULTADO DEL INJERTO EN AUSENCIA DE TRATAMIENTO | |
|---|---|----------|---|--|--|
| Autotrasplante El propio receptor |  | | Piel Médula ósea Sangre | Aceptado | |
| Isotrasplante Gemelo univitelino |  | | Médula ósea | Aceptado | |
| Alotrasplante Individuo de la misma especie |  | | Huesos Médula ósea Sangre Corazón Riñón | Hígado Córnea Páncreas Pulmón | Aceptado (sitios inmunoprivilegiados) Rechazado en horas (Ac preformados) Rechazado en semanas (linfocitos T) Rechazado en meses (linfocitos T) |
| Xenotrasplante Individuo de otra especie |  | | Corazón | Rechazado en minutos por Ac naturales y complemento | |

Figura 21-1. El trasplante se puede clasificar según la relación genética existente entre el donante y el receptor. Sólo si el donante y receptor son genéticamente iguales el injerto será aceptado.

plante en el que donante y receptor pertenecen a especies distintas, se conoce como **xenotrasplante**.

La transfusión de sangre

La transfusión de sangre no es más que un trasplante de células sanguíneas que se transfieren al sistema circulatorio del receptor. Como explicamos en el capítulo 8, los eritrocitos humanos no expresan moléculas de histocompatibilidad de clase I y II. Los aloantígenos que entran en juego en la transfusión y que determinan la compatibilidad reciben el nombre de grupos sanguíneos, siendo el más determinante de entre ellos, el **sistema ABO**. El polimorfismo genético ABO se basa en diferencias en los hidratos de carbono de los glucolípidos presentes en la superficie de los hematíes (Tabla 21-1). Los antígenos de los grupos A y B tienen similitudes estructurales con los hidratos de carbono presentes en la superficie de diversas bacterias. Las respuestas contra estos antígenos bacterianos comunes parecen ser las responsables de que produzcamos anticuerpos contra otros grupos sanguíneos, incluso aunque no hayan entrado en contacto previamente con estos antígenos. Normalmente, los individuos de grupo O tienen anticuerpos naturales de clase IgM dirigidos frente a los carbohidratos antigénicos de los grupos A y B. De igual manera, los individuos del grupo A tienen anticuerpos contra los anti-

genos del grupo B, como los del grupo B los tienen frente a los antígenos del grupo A. Los individuos del grupo AB no tienen anticuerpos naturales frente a antígeno A o B y por esta razón, a veces, se les denomina receptores universales, pues pueden recibir sangre de cualquier individuo sea cual sea su grupo sanguíneo ABO. En la práctica, las transfusiones se realizan teniendo en cuenta una regla sencilla de compatibilidad: donante y receptor deben pertenecer al mismo grupo sanguíneo, si bien, todos pueden recibir sangre de grupo O (donantes universales), cuyos hematíes no expresan antígenos A o B, mientras que los individuos de grupo AB (receptores universales) pueden recibir sangre de cualquier grupo. Además, el laboratorio procede, previamente a la transfusión, a lo que se denomina una «prueba cruzada» en la que el suero del receptor se enfrenta a los hematíes del donante, al objeto de descartar la presencia en el receptor de anticuerpos específicos frente a los hematíes del donante (Fig. 21-2).

Además del grupo ABO hay descritos muchos otros sistemas de grupos sanguíneos, de los cuales el de mayor trascendencia clínica es, sin duda, el **grupo Rh**. Normalmente no tenemos anticuerpos naturales anti-Rh, aunque los individuos Rh negativos pueden producirlos como consecuencia de recibir transfusiones con sangre Rh positiva. Igualmente, la mujeres Rh negativas que tienen un hijo Rh positivo pueden inmunizarse y

Tabla 21-1. Reactividades del grupo sanguíneo ABO. Los hidratos de carbono de los glucolípidos presentes en la superficie de los hematíes dan lugar a cuatro fenotipos diferentes: A, B, O y AB. La similitud estructural de estos hidratos de carbono con antígenos bacterianos comunes es responsable de que los individuos de un grupo sanguíneo produzcan anticuerpos por reacción cruzada contra otros grupos sanguíneos, aunque no hayan entrado en contacto con ellos previamente

| Grupo sanguíneo (fenotipo) | Genotipos | Antígenos | Anticuerpos contra ABO en suero |
|----------------------------|-----------|-----------|---------------------------------|
| A | AA, AO | A | Anti-B |
| B | BB, BO | B | Anti-A |
| AB | AB | A y B | Ninguno |
| O | OO | H | Anti-A y anti-B |

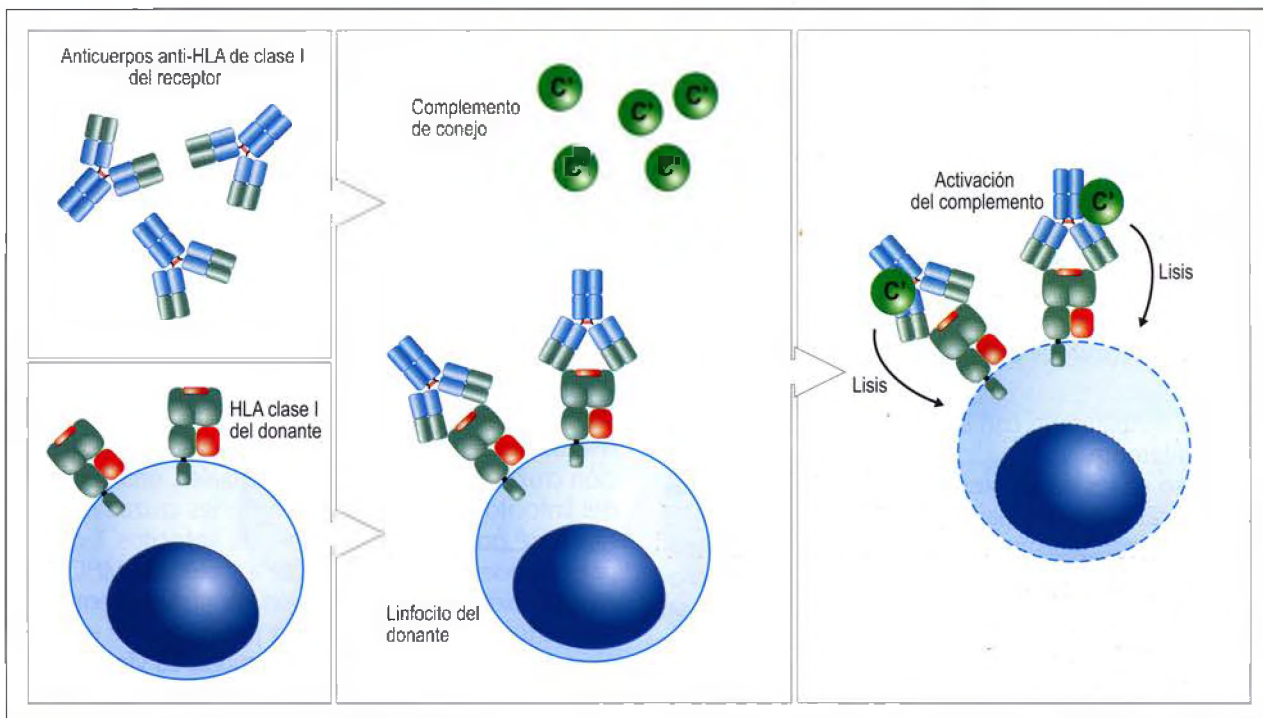


Figura 21-2. Prueba cruzada. Consiste en enfrentar el suero del receptor con células del donante en presencia de complemento de conejo con el objeto de descartar la presencia en el receptor de anticuerpos específicos frente a las células del donante. La presencia de anticuerpos pre-formados contra los antígenos del donante producirá la lisis de sus células.

producir anticuerpos anti-Rh que pueden ser muy nocivos en el caso de un segundo embarazo de otro hijo Rh positivo. Si esto ocurre, los anticuerpos cruzan la placenta y destruyen los eritrocitos fetales, provocando lo que se denomina «enfermedad hemolítica del recién nacido» que puede llegar a ser mortal. Como explicamos en el capítulo 13, para evitar esta situación, las madres Rh negativas reciben tras el primer parto de un hijo Rh positivo, una inyección con anticuerpos anti-Rh, los cuales destruyen los hematíes fetales que han pasado a la circulación de la madre y que son los responsables de la inmunización anti-Rh materna, a la vez que evitan la

formación de anticuerpos anti-Rh, por inactivación de los linfocitos B vírgenes específicos (Fig. 13-6).

Bases moleculares del rechazo de los trasplantes

La principal diana de la respuesta inmunitaria del rechazo son las moléculas de histocompatibilidad (véase capítulo 8). Todas las especies animales tienen un sistema de antígenos que representa la principal barrera de histocompatibilidad y que se denomina **Complejo Principal de Histocompatibilidad o MHC**.

En la especie humana, el MHC se denomina sistema HLA, cuyas moléculas tienen la particularidad de ser extremadamente polimórficas, de forma que dos individuos tomados al azar difieren prácticamente siempre en sus moléculas HLA. Como se ha descrito en el capítulo 9, las moléculas de HLA son proteínas de membrana cuya función es la presentación de péptidos derivados del antígeno para que sean reconocidos por el receptor de los linfocitos T. Pues bien, mucho antes de que se conociera el verdadero papel fisiológico de estas moléculas, los antígenos MHC fueron descubiertos durante la experimentación con trasplantes en animales como los principales responsables de la reacción inmunitaria de rechazo, de ahí que recibieran el nombre de antígenos de histocompatibilidad. El propio sistema HLA fue reconocido como el sistema principal de histocompatibilidad en la especie humana cuando se demostró su influencia en el rechazo de trasplantes experimentales de piel realizados entre los miembros de diversas familias de voluntarios. Las diferencias existentes entre las moléculas HLA entre dos individuos genéticamente diferentes determinan el grado de compatibilidad tisular entre ellos, de manera que cuanto mayor es la disparidad molecular entre los antígenos de histocompatibilidad de donante y receptor más severa será la reacción inmunológica de rechazo. Así pues, unas moléculas que juegan un papel en la defensa inmunitaria frente a antígenos extraños se convierten ellas mismas en los antígenos extraños cuando un individuo es trasplantado con el órgano de otro genéticamente diferente.

Incluso en los trasplantes en que las moléculas HLA son idénticas entre el donante y receptor se va a producir rechazo, aunque éste va a ser más lento y menos intenso. Esto se debe a que existen otros antígenos que provocan reacciones de rechazo más débiles, por lo que se denominan **antígenos menores de histocompatibilidad**. Estos antígenos son péptidos derivados de proteínas polimórficas que difieren entre el donante y el receptor, los cuales pueden ser reconocidos como extraños por los linfocitos T del receptor. Uno de los ejemplos más obvios son los antígenos menores derivados de las proteínas codificados por el cromosoma Y, que provocan el rechazo de injertos de donantes masculinos en receptores femeninos. Este tipo de antígenos pueden jugar un papel significativo en las reacciones de rechazo, especialmente en los trasplantes de progenitores hematopoyéticos realizados entre individuos HLA idénticos, aunque también participan en el rechazo de trasplantes de órganos sólidos.

Debemos recordar, por último, que el **sistema ABO**, cuyos antígenos se expresan en las células endoteliales de todo el organismo, representa una importante barrera en la compatibilidad tisular, por lo que los trasplantes de órganos y tejidos, y no sólo las transfusiones sanguíneas, deben realizarse siguiendo las reglas de la compatibilidad ABO.

La activación de la respuesta aloinmune. Reconocimiento de los antígenos del injerto

Las moléculas de HLA del donante son la principal diana del rechazo del órgano trasplantado. El reconocimiento de las moléculas HLA alogénicas por los linfocitos T del receptor puede realizarse por dos vías diferentes, la directa y la indirecta (Fig. 21-3). La **vía directa** de aloreconocimiento se produce cuando los linfocitos T CD4 o CD8 del receptor reconocen las moléculas HLA alogénicas del donante en la membrana de las APC procedentes del injerto. Como expusimos en el capítulo 11, los linfocitos vírgenes sufren durante su maduración en el timo una doble selección: una selección positiva, que permite la supervivencia de aquellos linfocitos cuyos TCRs son capaces de interactuar con las moléculas HLA propias presentes en la células epiteliales de la corteza tímica y, otra posterior, la selección negativa por la que los timocitos cuyos receptores se unen con gran afinidad a péptidos propios presentados por las moléculas HLA propias expresadas en la membrana de células dendríticas y macrófagos, son eliminados, lo que evita que pasen a la circulación linfocitos T autorreactivos. En el caso de un trasplante entre individuos HLA diferentes, un linfocito T, cuyo receptor fue seleccionado para reconocer a una molécula HLA en combinación con un péptido extraño, en estas condiciones, reacciona frente a una molécula HLA distinta en combinación con un péptido cualquiera. Así pues, el fenómeno del aloreconocimiento directo se puede considerar una especie de reacción cruzada o, en términos coloquiales, una confusión del linfocito T. Este tipo de reacciones cruzadas son la razón de porqué hasta un 2% de linfocitos T de una persona puede reaccionar frente a moléculas MHC extrañas; también, de que la reacción inmunitaria frente a los aloinjertos sea tan potente y es posiblemente el mecanismo habitual de los rechazos agudos. La **vía del reconocimiento indirecto** es idéntica a la respuesta que se produce en cualquier reacción inmunitaria adaptativa frente a un antígeno extraño. En ella, las APC del receptor fagocitan células procedentes del órgano trasplantado y presentan a través de sus propias moléculas HLA de clase II péptidos derivados de sus proteínas del donante a linfocitos T CD4. La presencia de proteínas alogénicas en el donante puede desencadenar el rechazo, y como son precisamente las propias moléculas de HLA las proteínas más alogénicas del donante, se convierten en la principal diana de este mecanismo. Lo paradójico del caso es que péptidos derivados de moléculas HLA del donante son presentados por las APC del receptor en la hendidura de sus propias moléculas HLA, es decir, de una forma indirecta. Obviamente las moléculas de HLA no son las únicas moléculas alogénicas presentes en el injerto, ya que como hemos comentado anteriormente también los antígenos menores de histocompatibilidad pueden ser presentados de esta manera.

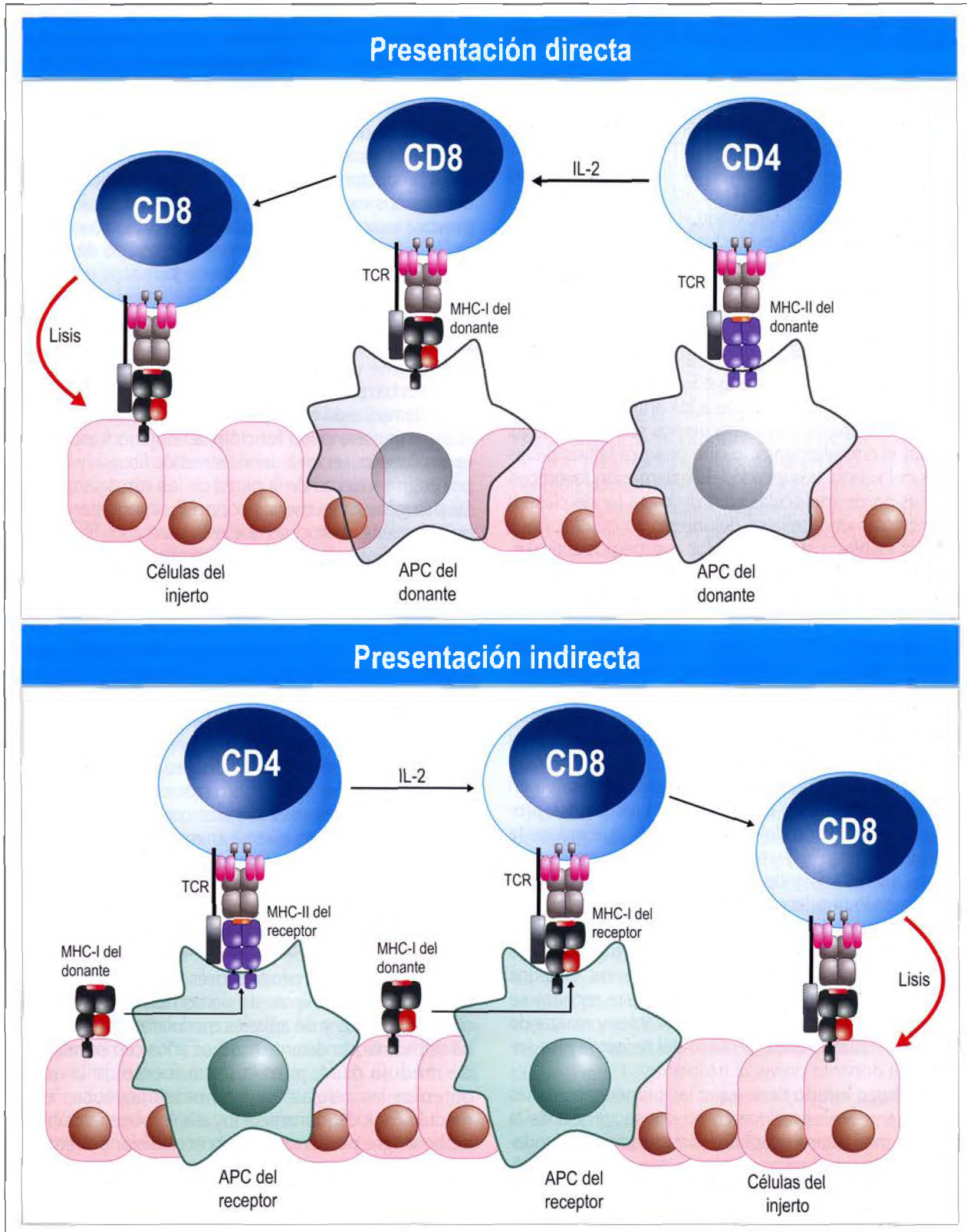


Figura 21-3. Muchos linfocitos T del receptor reconocen los antígenos HLA del donante por un mecanismo que se conoce como presentación directa (A). En este caso se produce el reconocimiento de las moléculas HLA del donante, presentadas por sus propias APC, por los linfocitos T del receptor. En el otro mecanismo de reconocimiento, conocido como presentación indirecta (B), las APC del receptor presentan péptidos del donante, especialmente aquellos derivados de las moléculas HLA de éste, a los linfocitos T del receptor.

La fase efectora de la reacción de rechazo

Por cualquiera de los dos mecanismos de presentación, las APC procedentes del órgano trasplantado (en el caso de la vía directa) o por las APC propias del receptor (en el caso de la vía indirecta) migran a los órganos linfoides secundarios donde tiene lugar su encuentro con linfocitos T vírgenes. Una vez activados, los linfocitos T, ya sean CD4 como CD8, viajan al órgano trasplantado donde tiene lugar la fase efectora que puede conducir al rechazo del injerto. Los linfocitos CD8 pueden destruir por citolisis las células del injerto y provocar un rechazo agudo (ver a continuación). Los linfocitos CD4 de tipo Th1 pueden activar macrófagos y promover el desarrollo de fenómenos inflamatorios en el aloinjerto. Los CD4 Th2 colaboran con linfocitos B e inducen la producción de anticuerpos dirigidos frente a los antígenos HLA del donante. Muchos de estos anticuerpos son de clase IgG y activan el complemento, lo que provoca la lisis de las células del injerto. Los estados de inflamación favorecen la expresión de moléculas HLA de clase I y de clase II en las células endoteliales del injerto, lo que las hace más susceptibles a la acción de los anticuerpos anti-HLA.

Tipos de rechazo

De acuerdo al momento en que se produzcan las primeras manifestaciones clínicas del rechazo, podemos distinguir entre rechazo hiperagudo, agudo y crónico.

El **rechazo hiperagudo** tiene lugar en los primeros minutos después de realizado el trasplante y se debe a la acción de anticuerpos pre-existentes en la circulación del receptor dirigidos frente a antígenos presentes en las células endoteliales del donante. El rechazo se produce por la activación del complemento, que induce la inflamación (vasculitis) y trombosis de los vasos sanguíneos del injerto. Los anticuerpos responsables del rechazo hiperagudo pueden ser de clase IgM, como los que se generan contra los grupos sanguíneos ABO, o de clase IgG preformados como consecuencia de transfusiones sanguíneas, embarazos o trasplantes previos, dirigidos contra los antígenos HLA del donante. Este rechazo se evita realizando trasplantes ABO compatibles y realizando una prueba cruzada entre el suero del receptor y los linfocitos del donante previa al trasplante.

El **rechazo agudo** tiene lugar las primeras semanas del trasplante y se produce como consecuencia de la respuesta inmunitaria adaptativa desencadenada fundamentalmente por el reconocimiento directo de las moléculas HLA del donante. Las APC del órgano trasplantado migran a los órganos linfoides secundarios donde las moléculas de HLA alogénicas del donante van a ser reconocidas por los linfocitos T del receptor. Como explicamos anteriormente esta respuesta va a ser mucho más intensa que la que se produce contra un patógeno. Si existen diferencias en las moléculas de HLA de clase I

entre el donante y receptor se van a activar los linfocitos T CD8 que infiltran el injerto y puede causar lisis directa de las células del donante. Si existen diferencias en las moléculas de HLA de clase II se activan los linfocitos T CD4 que también pueden participar en este tipo de rechazo mediante la activación de macrófagos y la respuesta inflamatoria o mediante la activación de linfocitos B productores de anticuerpos, que reaccionan frente a antígenos expresados en el endotelio vascular, lo que provoca vasculitis y trombosis de los vasos sanguíneos del injerto. La manera de prevenir este tipo de rechazo es mediante la administración de fármacos inmunosupresores que evitan la activación del sistema inmunitario. Con el tiempo, la intensidad del rechazo agudo va disminuyendo, debido a la progresiva muerte de las APC del donante y su sustitución por las APC del receptor.

El **rechazo crónico** ocurre meses o incluso años después de realizado el trasplante. Se caracteriza por la pérdida progresiva de la función del órgano trasplantado como consecuencia de fenómenos de fibrosis y oclusión por engrosamiento de la pared de los vasos sanguíneos. Su patogénesis es menos conocida, aunque es posible que intervengan citocinas que estimulan a los fibroblastos, lo que explica la fibrosis, si bien se pueden distinguir diferentes fases en este proceso, en las que participan diferentes tipos celulares, lo que parece indicar que el fracaso crónico del injerto es la consecuencia del acúmulo de agresiones que actúan secuencial y aditivamente. Desde el punto de vista inmunológico, el reconocimiento indirecto de las moléculas alogénicas y la activación de linfocitos T CD4 pueden contribuir a este proceso. Trabajos recientes parecen indicar que los episodios iniciales de rechazo agudo son el factor de riesgo principal para el desarrollo posterior del rechazo crónico y, especialmente, la acción de anticuerpos dirigidos contra antígenos específicos del donante, lo que ha animado a algunos autores a plantear una «teoría humoral del trasplante».

El caso particular del trasplante de progenitores hematopoyéticos

El trasplante de progenitores hematopoyéticos se emplea en el tratamiento de ciertas hemopatías malignas como leucemias y de aplasias medulares. Este trasplante ha sido conocido durante muchos años como **trasplante de médula ósea**, pues la única fuente de la que se obtenían las células madre hematopoyéticas era la médula ósea del donante. Hoy día se obtienen también de la sangre periférica tras un acondicionamiento del donante, así como de la sangre del cordón umbilical, muy rica en células hematopoyéticas. Desde el punto de vista inmunológico, es el trasplante más complejo, pues implica el trasplante de un nuevo sistema inmunitario (que deriva de los progenitores hematopoyéticos del donante), el cual puede rechazar los tejidos del receptor, un fenómeno conocido como reacción de injerto contra huésped (o «graft versus host disease», GVHD).

La enfermedad injerto contra huésped puede ser aguda o crónica de acuerdo al momento de su aparición y afecta sobre todo a piel, hígado y tracto gastrointestinal. La gravedad de la enfermedad injerto contra huésped se correlaciona con el grado de desigualdad HLA y debido a que puede comprometer la vida del individuo, el resultado de este trasplante es mucho más sensible a las diferencias HLA que en el caso de los órganos sólidos. Por ello, en este tipo de trasplantes donante y receptor deben ser exquisitamente compatibles en el sistema HLA. Esta compatibilidad atenúa los fenómenos de rechazo y de la enfermedad injerto contra huésped, si bien no los evita, debido a la participación de los antígenos menores de histocompatibilidad.

Xenotrasplantes

No se dispone de un número de órganos suficiente para poder trasplantar a todos los pacientes que lo necesitan, por lo que muchos de ellos fallecen mientras esperan un trasplante de hígado, pulmón o corazón (afortunadamente los pacientes en espera de un trasplante renal pueden sobrevivir gracias a la hemodiálisis). Este hecho reclama la búsqueda de alternativas y el trasplante con órganos de animales (los denominados xenotrasplantes), especialmente de cerdo, ha sido considerado como una opción. Existen, no obstante, dos problemas no resueltos que impiden hoy la práctica del xenotrasplante en la clínica. En primer lugar, dado que las diferencias genéticas entre dos individuos de diferente especie son muy grandes, el rechazo de los xenoinjertos es mucho más intenso que el de los aloinjertos. Por ejemplo, la mayoría de los individuos de nuestra especie tiene anticuerpos naturales que reaccionan intensamente frente a hidratos de carbono expresados en la superficie de las células endoteliales del cerdo, por lo que un xenotrasplante de cerdo provocaría un rechazo hiperagudo con fijación de anticuerpos al endotelio y la consiguiente activación del sistema del complemento. Hay además que tener en cuenta que la tendencia natural del complemento humano a sufrir una activación espontánea contribuye al rechazo del xenoinjerto, ya que las proteínas reguladoras del complemento presentes en las células del cerdo no son capaces de controlar la activación del sistema del complemento humano (véase capítulo 3). Aunque pudiera plantearse el uso de animales modificados genéticamente, que no expresen los carbohidratos endoteliales, el segundo problema es aún más grave y consiste en la posible entrada en la población humana de retrovirus endógenos del cerdo, lo que podría dar lugar a una situación de características similares a lo ocurrido con el virus del SIDA.

Prevención y tratamiento del rechazo

La naturaleza inmunológica del rechazo y de la enfermedad de injerto contra huésped implica que para evitar

que los trasplantes sean rechazados es necesaria la manipulación del sistema inmunitario al objeto de evitar o atenuar sus efectos.

Para prevenir el rechazo hiperagudo, que se produce como consecuencia de la existencia de anticuerpos preformados dirigidos frente a antígenos específicos del donante deberán, por un lado, respetarse las normas de la compatibilidad transfusional y, por otro, procederse a investigar la posible presencia de otros anticuerpos mediante un test de laboratorio conocido como **prueba cruzada** (Fig. 21-2). Los anticuerpos potencialmente más dañinos son los dirigidos frente a los antígenos HLA del donante. Estos anticuerpos pueden haberse formado como consecuencia de transfusiones, embarazos o trasplantes previos. La prueba cruzada clásica se realiza mediante la técnica de microlinfocitotoxicidad, que consiste en mezclar suero del receptor con linfocitos extraídos del donante en presencia de complemento de conejo y averiguar si se produce la lisis de los linfocitos. El empleo de linfocitos como diana en la prueba cruzada tiene un doble motivo: por un lado, son fáciles de aislar, y, por otro, son células cuya membrana es muy densa en cuanto a expresión de moléculas de histocompatibilidad tanto de clase I como en el caso de los linfocitos B de clase II. Una prueba positiva indica la presencia de tales anticuerpos y contraindica el trasplante.

Además, dado que la intensidad del rechazo depende del grado de incompatibilidad de las moléculas HLA, debemos seleccionar aquellos receptores con criterios de mayor **histocompatibilidad HLA** que serán más o menos estrictos de acuerdo al tipo de órgano o tejido trasplantado (Fig. 21-4). El trasplante de progenitores hematopoyéticos exige una compatibilidad total de los alelos HLA de clase I y de clase II del donante y receptor. Para ello se recurre a hermanos HLA idénticos o a donantes voluntarios disponibles en una única base de datos mundial, en la que existen, en el año 2009, más de doce millones de personas y cientos de miles de unidades de sangre de cordón umbilical. En el caso de los trasplantes de órganos sólidos (riñón, corazón, pulmón, etcétera) la compatibilidad HLA entre donante y receptor es, salvo en el caso del trasplante hepático, donde, por razones poco claras no parece tener gran influencia, altamente aconsejable pues, a mayor compatibilidad, mejores son los resultados del trasplante, sobre todo, a largo plazo (Fig. 21-5).

Comoquiera que todos los trasplantes, excepción hecha de los realizados entre hermanos gemelos monocigóticos, se realizan en condiciones de cierta incompatibilidad, debemos recurrir siempre a la administración de **medicamentos inmunosupresores** para prevenir la reacción de rechazo. Los inmunosupresores más usados pertenecen a tres categorías: los corticosteroides, que son los más potentes antiinflamatorios; los fármacos citotóxicos, como la azatioprina y el mofetil micofenolato, que inhiben la proliferación celular; y los anticalcineúricos, que son inmunosupresores específicos más

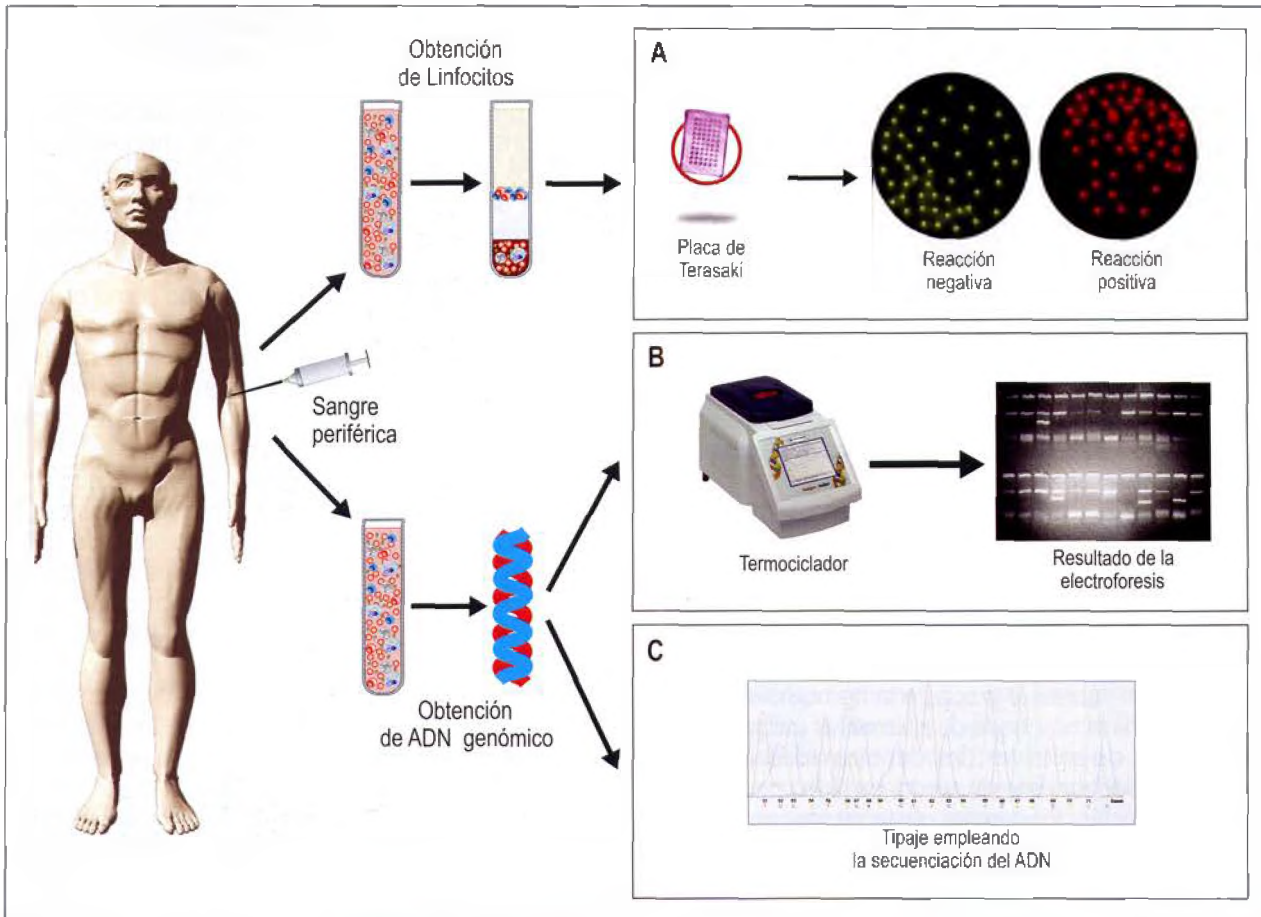


Figura 21-4. Técnicas de tipaje de HLA. Para atenuar el rechazo es necesario seleccionar los receptores con mayor histocompatibilidad HLA. Para ello es necesario «tipar» o determinar las moléculas de HLA que expresan cada individuo. Clásicamente se empleaban técnicas serológicas que utilizaban anticuerpos específicos para determinar las diferentes variantes de moléculas de HLA que expresaban los linfocitos de un individuo (A). Actualmente, también se puede analizar a partir de su ADN genómico empleando técnicas de biología molecular, como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) (B) o la secuenciación automática (C), que permiten determinar los alelos específicos que expresa cada individuo.

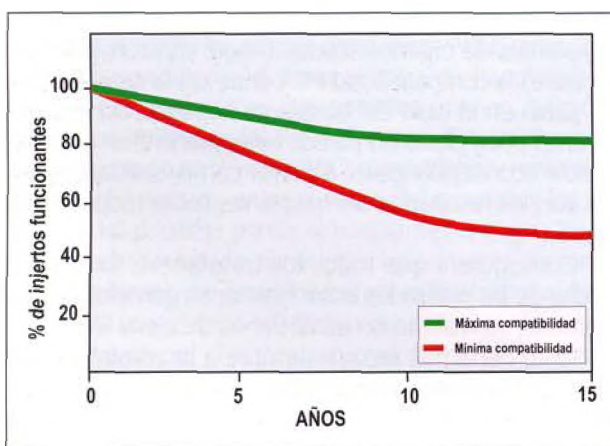


Figura 21-5. Efecto de la compatibilidad HLA en la supervivencia a largo plazo de los injertos renales. El efecto es moderado a cinco años, pero aumenta a largo plazo. El efecto es aún mayor en re-trasplantes.

modernos y más comúnmente utilizados. Los anticalcineurínicos, como la ciclosporina y el tacrolimus, inhiben la activación de los linfocitos T, bloqueando la producción de IL-2, principal factor de crecimiento de estas células (Fig. 21-6). Otro inmunosupresor descubierto recientemente es la rapamicina o sirolimus, que, al igual que los anticalcineurínicos, bloquea la activación de los linfocitos T. Todos estos fármacos se emplean en diferentes combinaciones para disminuir su toxicidad e incrementar la eficiencia del tratamiento inmunosupresor. Además, existen anticuerpos monoclonales dirigidos contra diferentes subpoblaciones linfocitarias que pueden utilizarse como inmunosupresores, como es el caso del anti-CD3, que inhibe específicamente a los linfocitos T y del anti-CD20, específico de los linfocitos B. Este último se utiliza cuando se sospecha una crisis de rechazo por la acción de anticuerpos, en combinación con sesiones de plasmaféresis.

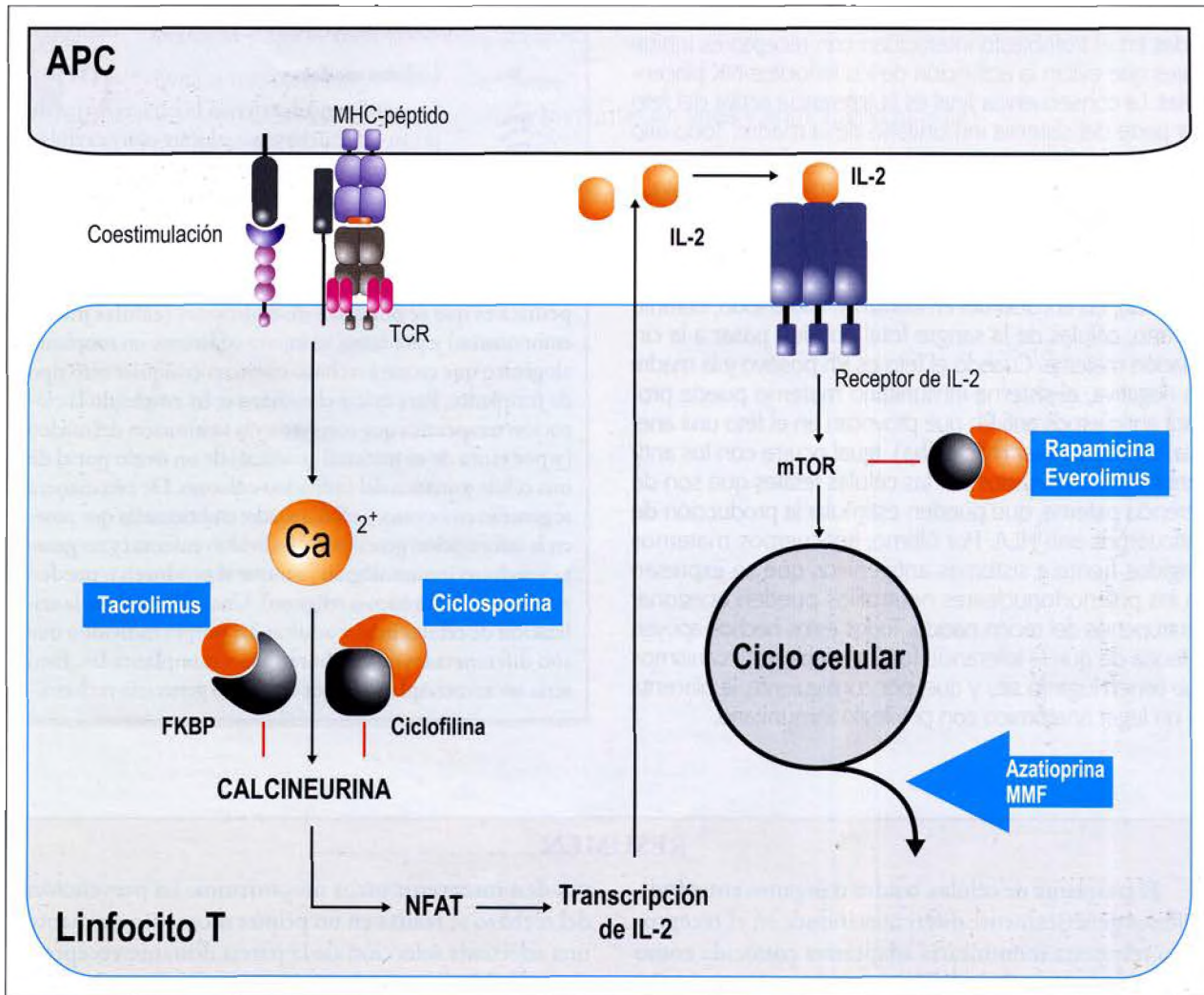


Fig. 21-6. Mecanismo de acción de los inmunosupresores más usados en la actualidad. Los anticalcineurínicos, como la ciclosporina o el tacrolimus, inhiben la proliferación de los linfocitos T, bloqueando la producción de IL-2. Otros, como la calcineurina, inhiben la señalización mediada por el receptor de la IL-2. La azatioprina o el mofetil microfenolato (MMF) inhiben directamente la proliferación celular.

El feto es un aloinjerto tolerado

El feto expresa antígenos heredados del padre que son, desde el punto de vista inmunológico, incompatibles para la madre. Se trata pues de un aloinjerto natural que, paradójicamente, no genera una reacción de rechazo. El estado de tolerancia con respecto al hijo ocurre sólo durante la vida fetal, pues los trasplantes de riñón en los que donante y receptor son madre e hijo sufren una reacción de rechazo inmunológico similar al que se produce cuando donante y receptor son individuos no emparentados con similar grado de incompatibilidad. Por tanto, si bien las causas de esta tolerancia no son del todo conocidas, sí parecen estar en relación con las características de los tejidos situados en el área de contacto feto-materna. La tolerancia tampoco se debe a que madre y feto comparten la mitad de los antígenos, pues los fetos que

maduran en las «madres de alquiler» son igualmente tolerados. Existen factores dependientes del trofoblasto, que es el tejido fetal en contacto con la madre, y que están en relación con el hecho de que sus células no expresen antígenos HLA de clase I ni clase II. De esta forma se impide el desencadenamiento de la respuesta alógena mediada por linfocitos T CD4 o CD8. Para escapar de los linfocitos NK, que como explicamos en el capítulo 14 son capaces de eliminar células que carecen de moléculas de HLA de clase I, el trofoblasto expresa la molécula HLA-G. Esta proteína es una molécula HLA de clase I «no-clásica», ya que tiene una estructura muy similar a las moléculas de HLA de clase I, pero tiene una distribución tisular diferente (se expresan solamente en trofoblasto, timo, córnea y páncreas), presenta un grado de polimorfismo muy inferior al de las moléculas de clase I clásicas (HLA-A, -B y -C) y tiene la capacidad de transmitir señales inhibitorias a diferentes células del sistema inmunitario, que

pueden generar tolerancia. Así, las moléculas HLA-G expresadas en el trofoblasto interactúan con receptores inhibidores que evitan la activación de los linfocitos NK placentarias. La consecuencia final es la tolerancia activa del feto por parte del sistema inmunitario de la madre. Todo ello hace que la placenta sea un lugar con privilegio inmunitario como ocurre con el ojo, el testículo o el encéfalo.

En cualquier caso, cuando los antígenos fetales atraviesan la placenta y penetran en la circulación sanguínea de la madre pueden dar lugar a una reacción inmunitaria. En efecto, en el curso del embarazo y, sobre todo, durante el parto, células de la sangre fetal pueden pasar a la circulación materna. Cuando el feto es Rh positivo y la madre Rh negativa, el sistema inmunitario materno puede producir anticuerpos anti-Rh que provocan en el feto una anemia hemolítica (ver más arriba). Igual ocurre con los antígenos HLA expresados por las células fetales que son de herencia paterna, que pueden estimular la producción de anticuerpos anti-HLA. Por último, anticuerpos maternos dirigidos frente a sistemas antigénicos que se expresan en los polimorfonucleares neutrófilos pueden ocasionar neutropenias del recién nacido. Todos estos hechos apoyan la teoría de que la tolerancia fetal se debe a mecanismos que tienen lugar *in situ* y que, por consiguiente, la placenta es un lugar anatómico con privilegio inmunitario.

CORRELACIÓN CLÍNICA



Células madre

Las células madre tienen la característica de poder diferenciarse a cualquier estirpe celular. La diferenciación en el laboratorio de estas células tiene un gran potencial para reparar o sustituir células dañadas, y así tratar enfermedades como el infarto de miocardio, la diabetes, la infertilidad, la ceguera, la paraplejía, etc. El mayor problema para su utilización terapéutica es que se obtienen de embriones (células madre embrionarias) y, por tanto, su injerto constituye un trasplante alogénico que causará rechazo como en cualquier otro tipo de trasplante. Para evitar el rechazo se ha empleado la clonación terapéutica que consiste en la sustitución del núcleo (y por tanto de su material genético) de un óvulo por el de una célula somática del individuo enfermo. De esta manera se generan embriones y células madre embrionarias que poseen la información genética del individuo enfermo y no generan rechazo inmunológico (aunque sí producen o pueden producir rechazo ético o religioso). Una alternativa es la utilización de células madre adultas del propio individuo que son diferenciadas en el laboratorio y reimplantadas. Esto sería un autotrasplante y, por tanto, no generaría rechazo.

RESUMEN

El trasplante de células, tejidos u órganos entre individuos genéticamente diferentes induce en el receptor una respuesta inmunitaria adaptativa conocida como reacción de aloinmunidad, que conduce al rechazo del aloinjerto. Las principales dianas de la respuesta aloinmune son los antígenos del sistema ABO y, en los trasplantes de células nucleadas, tejidos u órganos sólidos, además, los antígenos del sistema HLA, o sistema principal de histocompatibilidad. Cuando el receptor posee anticuerpos preformados frente a antígenos propios del donante, se puede producir un tipo de rechazo hiperaigudo, que se manifiesta en los minutos que siguen a la realización del trasplante. La respuesta aloinmunitaria es de tipo adaptativo y comienza con el reconocimiento como extrañas de las moléculas de histocompatibilidad del donante por parte de linfocitos vírgenes del receptor. Los linfocitos T CD8 efectoros pueden causar rechazos agudos por lisis de las células del injerto. Los linfocitos T CD4 efectoros pueden, si se trata del subtipo Th1, activar macrófagos e inducir fenómenos inflamatorios en el injerto. Si se trata del subtipo Th2 pueden inducir la formación de anticuerpos por activación de linfocitos B. Ambos tipos de respuesta se manifiestan de manera aguda o crónica, si bien, en el caso del rechazo crónico

pueden intervenir otros mecanismos. La prevención del rechazo se realiza en un primer momento mediante una adecuada selección de la pareja donante-receptor, evitando la presencia de anticuerpos preformados, respetando la compatibilidad ABO y tratando de conseguir la mayor histocompatibilidad HLA posible. En el caso del trasplante de progenitores hematopoyéticos, la compatibilidad HLA debe ser exquisita pues al fenómeno del rechazo se une la denominada enfermedad del injerto contra el huésped, pues el injerto posee células inmunocompetentes que pueden actuar frente a los tejidos del receptor. El segundo nivel de prevención y tratamiento del rechazo se consigue mediante el uso de fármacos inmunosupresores. Los agentes inmunosupresores más utilizados son los corticosteroides, los medicamentos que inhiben la proliferación celular, como la azatioprina y el mofetil micofenolato, los que impiden la activación linfocitaria como la ciclosporina, el tacrolimus y el sirolimus y diferentes anticuerpos monoclonales dirigidos frente a determinadas subpoblaciones linfocitarias. El uso de diferentes protocolos de inmunosupresión y las mejoras en la práctica clínica han hecho de los trasplantes un recurso terapéutico de gran efectividad y eficacia frente a numerosas patologías.



Visita la página web para este capítulo

Evalúa tus conocimientos:

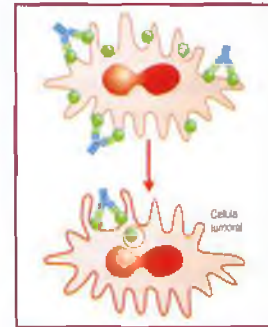
AUTOEVALUACIÓN (contesta a preguntas en línea y comprueba tu nota)

Amplía tus conocimientos:

ANIMACIONES (la inmunidad en movimiento)

ENLACES (vídeos, páginas con información complementaria, etcétera)

Aplicaciones de la inmunidad



INTRODUCCIÓN

Las aplicaciones prácticas de la inmunología han crecido en los últimos años de forma exponencial sobre todo en temas relacionados con la salud. En capítulos precedentes se han abordado algunas, como el diagnóstico y tratamiento de las inmunodeficiencias o la prevención

del rechazo de los trasplantes con el uso de drogas inmunosupresoras y con procedimientos para maximizar la histocompatibilidad. En este capítulo nos centraremos en otras tres: las vacunas, la terapia de las enfermedades autoinmunes y la inmunoterapia frente a tumores.

LAS VACUNAS

La inducción artificial de inmunidad frente a diferentes patógenos constituye una de las aplicaciones más importantes de la inmunología. La inmensa mayoría de los habitantes del primer mundo han sido vacunados varias veces a lo largo de su vida y pueden disfrutar de los enormes beneficios que ello comporta: las vacunas constituyen la mejor medicina preventiva contra las infecciones. Prueba de ello es la erradicación mundial de la viruela declarada por la OMS a finales de los años setenta y la erradicación más reciente de la poliomielitis declarada en buena parte del mundo.

La inducción artificial de la inmunidad puede ser activa o pasiva

La inmunización pasiva consiste en la transferencia de la inmunidad (por ejemplo, anticuerpos inyectados), al sujeto. Esta inmunización tiene la ventaja de ser prácticamente instantánea y se utiliza cuando se requiere una protección inmediata. En la naturaleza, todos los mamíferos la practican de distintas formas. En los seres humanos se produce una transferencia pasiva de inmunoglobulinas IgG de la madre al feto, al que protegerán durante los primeros meses de su vida hasta que sus propios linfocitos B comiencen a funcionar a pleno ren-

dimiento. Durante la lactancia, la IgA de la leche materna protege las mucosas gastrointestinales de las frecuentes infecciones por vía oral. El mayor inconveniente de la inmunidad pasiva artificial es su limitado efecto en el tiempo, puesto que el sistema inmunitario del individuo receptor no responde a los patógenos por sí mismo. Para conseguir este efecto se utiliza la inmunización activa, con el uso de las vacunas.

Las vacunas inducen la inmunización activa

Edward Jenner fue el pionero en el uso de vacunas, ya en el siglo XVIII. En aquella época era conocida en Europa la práctica de la variolación, traída desde el continente asiático. La variolación consistía en inocular a personas sanas con las pústulas secas de las lesiones producidas por el virus de la viruela. Cuando se exponían a estos extractos las personas sanas pasaban una forma benigna de viruela que, sin embargo, los inmunizaba contra la infección natural de por vida. La variolación, no obstante, no estaba exenta de riesgos y algunas personas enfermaban gravemente o incluso morían, lo que limitó su uso. Jenner observó astutamente que las personas que ordeñaban vacas no solían tener viruela, a pesar de que el ganado vacuno tenía una forma parecida de la enfermedad. Pensó que quizá el contacto con la viruela bovina inmunizaba a estas personas frente a la enfermedad,

como ocurría con la práctica de la variolación. Jenner demostró que su hipótesis era cierta: había nacido una práctica que revolucionaría la medicina preventiva y que permitiría la erradicación de esa terrible enfermedad.

Las vacunas inducen una activación del sistema inmunitario que le permite estar preparado para cuando se encuentre el patógeno de forma natural. Para que sean efectivas, las vacunas tienen que cumplir una serie de criterios «prácticos» y otros inmunológicos. En primer lugar las vacunas tienen que ser seguras, es decir, no producir la enfermedad (ésta fue una limitación básica de la variolación). Además tienen que producir pocos efectos secundarios para que sean admitidas por la población, tienen que ser baratas y fáciles de administrar. Desde el punto de vista inmunológico las vacunas tienen que ser capaces de activar las distintas células del sistema inmunitario: células presentadoras de antígeno (por ejemplo, células dendríticas) y linfocitos T y B vírgenes, y por supuesto tienen que producir linfocitos de memoria. Estos clones de memoria son los que nos protegerán eficientemente cuando nos enfrentemos a los patógenos y tienen que ser lo más duraderos posibles. La vacuna ideal es aquella que induce memoria de por vida, algo que no siempre se consigue. ¿Cómo se puede conseguir una vacuna eficaz? Las vacunas de diseño tradicional se basan en la práctica empírica y en muchos casos funcionan de manera excelente, como es el caso de la vacuna de la viruela. El diseño moderno de vacunas se basa en un conocimiento lo más exhaustivo posible del patógeno y de la respuesta que el sistema inmunológico desarrolla.

Las vacunas pueden utilizar patógenos atenuados o inactivados, o sus subunidades

Una forma de obtener vacunas eficaces es utilizar en la inmunización virus o bacterias atenuados, es decir, incapaces de producir la enfermedad pero que conserven su inmunogenicidad. Pasteur descubrió que algunas bacterias cuando son cultivadas en el laboratorio o cuando se inoculan en un huésped no natural pierden su virulencia (capacidad de producir enfermedad) pero conservan su inmunogenicidad, y lo mismo ocurre con algunos virus (Fig. 22-1). Estos patógenos atenuados son excelentes para ser usados como vacunas, ya que conservan cierta capacidad de infección y activan los sistemas de alarma inmunológica induciendo una fuerte respuesta con memoria inmunológica. Sin embargo, en algunos casos existen limitaciones para su uso, como el riesgo de reversión a la virulencia, la inestabilidad de las preparaciones, la posibilidad de llevar otros patógenos contaminando las dosis para las vacunas y el hecho de que no siempre se consiguen cepas atenuadas de muchos patógenos. Una alternativa al uso de microorganismos viables es utilizar virus o bacterias inactivados o «muertos», por ejemplo, por tratamiento térmico o químico en el laboratorio. Estas vacunas son muy estables y en ellas el riesgo de contaminaciones es prácticamente nulo. A pesar de esas ventajas estas vacunas también tienen sus limitaciones ya que suelen ser caras, se necesita inocular grandes cantidades del microorganismo, lo que a veces resulta en reacciones adversas serias, y a menudo no son capaces de inducir la respuesta inmunológica adecuada o duradera.

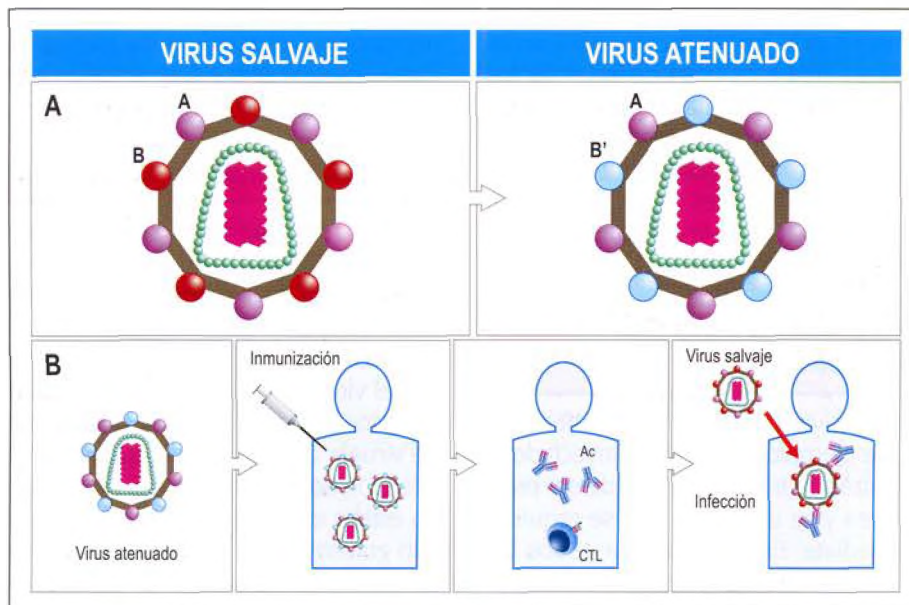


Figura 22-1. A. La atenuación consigue eliminar o cambiar estructuras importantes para la patogenicidad (B) del virus, manteniendo las estructuras importantes para la inmunogenicidad (A). B. La inmunización con virus atenuados induce respuesta inmunológica que reconocerá las estructuras conservadas en las cepas del virus salvaje.

Más recientemente se han desarrollado vacunas basadas en subunidades o antígenos de virus o bacterias producidas de forma sintética en el laboratorio. Un ejemplo característico es el uso de toxoides, que son toxinas secretadas por algunas bacterias pero alteradas con tratamientos químicos. Los toxoides son pues una especie de toxinas atenuadas ya que conservan su inmunogenicidad y, por tanto, inducen una respuesta inmunológica que bloquea las toxinas bacterianas. Otras veces se usan partes más o menos purificadas, como paredes bacterianas o ciertas proteínas virales muy inmunogénicas producidas mediante técnicas de ADN recombinante, como por ejemplo la vacuna de la hepatitis B. Todavía quedan muchas enfermedades infecciosas para las cuales no existen vacunas efectivas, como es el caso del VIH o las enfermedades parasitarias. Esto ha llevado a los investigadores a buscar nuevas vías para el diseño de vacunas que se están probando en muchos laboratorios. Entre éstas podemos citar el uso de péptidos sintéticos de proteínas inmunogénicas, el uso de vectores (virus o bacterias) alterados genéticamente o incluso las vacunas basadas en inmunización con ADN «desnudo» (Fig. 22-2) que se inyecta para que el huésped produzca proteínas de microorganismo *in vivo* que serán después reconocidas por su propio sistema inmunitario.

Existen una serie de vacunas y pautas de vacunación sistemáticas, en los países desarrollados, que persiguen los objetivos antes discutidos. Estos calendarios de vacunación sufren modificaciones temporales o territoriales de acuerdo con los estudios epidemiológicos. En la figura 22-3 se puede observar un ejemplo de calendario vacunal vigente en muchos países, con algunas variaciones. Entre las vacunas incluidas en este programa se encuentran:

- La triple vírica (sarampión, rubeola, parotiditis). El sarampión es una enfermedad altamente contagiosa, lo que aconsejó el desarrollo de una vacuna.

En el caso de la rubeola, la enfermedad es leve en la vida post-natal, pero da lugar a graves anomalías en los fetos cuyas madres sufren la enfermedad durante el primer trimestre de la gestación. Un caso similar ocurre con la parotiditis, enfermedad leve que puede dar lugar a importantes complicaciones en adultos. En los tres casos, las vacunas están formadas por cepas atenuadas de los respectivos virus.

- La vacuna frente a la difteria, tétanos y tos ferina (DTP). En el caso de la difteria y el tétanos, las vacunas están formadas por el toxoide purificado, son vacunas muy eficaces y con inmunización muy duradera, lo que ha permitido la casi total eliminación de estas enfermedades en muchos países. Bien distinto es el caso de la tos ferina donde la vacuna existente está formada por bacterias muertas de *Bordetella pertussis*, además esta vacuna tiene numerosos efectos secundarios perjudiciales derivados de la toxicidad que manifiestan algunos componentes de las bacterias muertas (el lipopolisacárido, la toxina pertussis).
- La vacuna frente a *Haemophilus influenzae* cuya infección puede producir en niños de hasta cinco años: meningitis, epiglotitis, otitis y neumonía. El principal antígeno, el polisacárido, es timo-independiente lo que hace que sea poco efectiva y no produzca memoria inmunológica. Recientemente, mediante la unión covalente del polisacárido a una proteína inmunogénica (convirtiéndolo en un antígeno timo-dependiente) se ha creado una nueva generación de vacunas denominadas **conjugadas** cuya capacidad de protección parece satisfactoria.
- Hepatitis B. El virus de la hepatitis B es mucho más contagioso que el del SIDA, con un patrón de transmisión similar en ambos casos. La difícil-

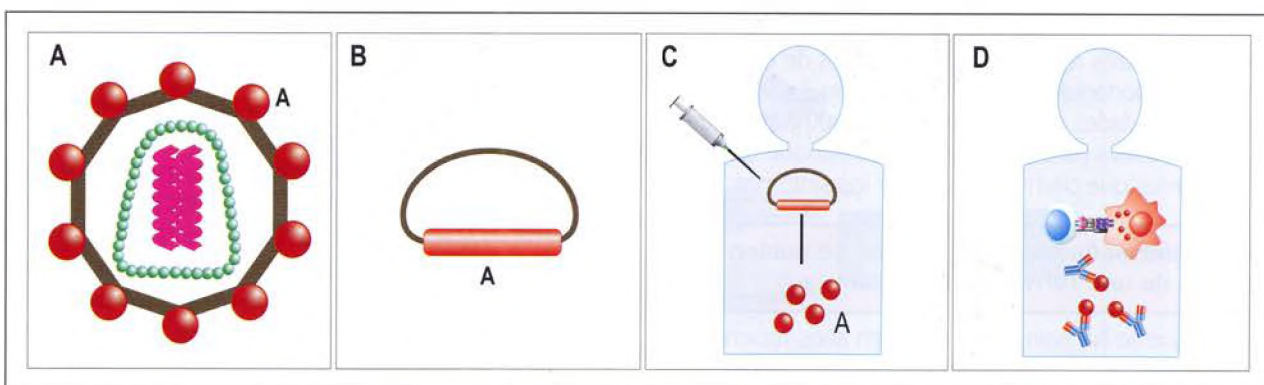


Figura 22-2. Las vacunas de ADN se basan en la identificación de epítomos altamente inmunogénicos (A). Los genes que codifican dichos epítomos son clonados en vectores adecuados (B) que se inyectan en el individuo. EL ADN se transcribe y traduce *in vivo* (C) de tal forma que el sistema inmunitario reconoce las proteínas antigénicas generadas (D). Este sistema tiene la ventaja de que el material utilizado para inmunizar, ADN, es muy estable y fácilmente manipulable. Además, permite la expresión de péptidos en moléculas HLA de clase I, por lo que es muy eficiente para activar linfocitos T citotóxicos.






















| CALENDARIO DE VACUNACIONES | | | | | | |
|----------------------------|---|---|---|---|---|---|
| EDAD | HEPATITIS B | POLIOMIELITIS | DTP | DP | TRIPLE VIRICA | <i>Haemophilus influenzae b</i> |
| 0 Meses |  | | | | | |
| 2 Meses |  |  |  | | |  |
| 4 Meses | |  |  | | |  |
| 6 Meses |  |  |  | |  |  |
| 15 Meses | | | | | | |
| 18 Meses | |  |  | | |  |
| 6 Años | |  | | | | |
| 11 Años |  | | |  | | |
| 12 Años | | | |  |  | |

Figura 22-3. Ejemplo de calendario de vacunaciones. DTP: Difteria, Tétanos, Pertussis (tos ferina).

tad para cultivar este virus hace imposible preparar una vacuna convencional. Sin embargo, mediante ingeniería genética se ha logrado producir la proteína inmunogénica de la cápside de este virus en la levadura *Saccharomyces cerevisiae*. Esta proteína se administra por vía parenteral usándose como adyuvante hidróxido de aluminio.

- Polio. Las vacunas «Salk» y «Sabin» (virus inactivo y atenuado, respectivamente) son muy eficaces, lo que ha permitido la erradicación de esta enfermedad en muchos países.
- La vacuna contra Meningitis Meningocócica C conjugada.

TERAPIA DE LA AUTOINMUNIDAD

Las enfermedades de etiología autoinmune, como por ejemplo la artritis reumatoide o la diabetes de tipo I, afectan a un importante grupo de la población. En su mayoría son enfermedades crónicas y todavía no se ha encontrado la cura definitiva para ninguna de ellas aunque sí existen tratamientos que permiten controlar los síntomas.

Las enfermedades autoinmunes se suelen tratar de una forma inespecífica

Aunque se ha avanzado mucho en años recientes en el conocimiento de los mecanismos que conducen hasta la patología autoinmune, todavía no existen terapias que incidan de forma específica sobre las alteraciones inmunológicas que existen en estos pacientes. La mayoría de las drogas utilizadas son fármacos antiinflamatorios y/o inmunosupresores que se pueden dividir en tres grupos diferentes: los compuestos de la familia de los corticoides,

los corticosteroides, las drogas citotóxicas y los macrólidos de origen fúngico o bacteriano que inhiben a los linfocitos T (como la ciclosporina). Los **corticosteroides** son compuestos que tienen un potente efecto antiinflamatorio. Entran dentro de las células y allí se unen a receptores que se activan y migran al núcleo, donde activan o inhiben la transcripción de múltiples genes. Por ejemplo, son capaces de inhibir la producción de múltiples citocinas (como TNF- α , IL-8, IL-1, IL-4, etc.), la expresión de moléculas de adhesión y otros mediadores solubles proinflamatorios como el óxido nítrico, los productos del ácido araquidónico (prostaglandinas, leucotrienos), etc. Los síntomas clínicos de la inflamación son comunes a muchas enfermedades autoinmunes y esto hace que estos fármacos sean muy utilizados en el tratamiento de estas enfermedades. Sin embargo, además de los efectos señalados, los corticoides son capaces de regular muchos procesos más y pueden producir efectos adversos, a veces graves, especialmente cuando se usan a altas concentraciones y durante períodos de tiempo prolongados.

Las **drogas citotóxicas** tienen efecto inmunosupresor por su capacidad para eliminar las células que se dividen de forma muy activa. Durante la respuesta inmunológica (fisiológica o autoinmune) existe una intensa proliferación de las células implicadas, que de esta forma se convierten en dianas de este tipo de drogas. Evidentemente en este caso, al igual que con los corticoides, tampoco existe especificidad en el tratamiento y pueden producir efectos tóxicos adversos. Algunas drogas de este tipo son la azatioprina, o el metotrexato. Recientemente se está utilizando el mofetil micofenolato por tratarse de un compuesto que actúa más sobre las células de linaje linfocitario, lo que le confiere un grado mayor de especificidad.

idad. Las drogas inmunosupresoras como la **ciclosporina** y otros **macrólidos** de origen bacteriano o fúngico como el tacrolimo (o FK506) y el sirolimo (o rapamicina) son profusamente utilizadas para evitar el rechazo de órganos trasplantados con excelentes resultados. Estos compuestos actúan fundamentalmente inhibiendo la trasducción de señales de activación en los linfocitos T y tienen cierta aplicación también en el tratamiento de enfermedades autoinmunes.

La terapia con anticuerpos monoclonales aumenta la especificidad del tratamiento

En la actualidad existen numerosos ensayos para intervenir de forma específica sobre los mecanismos que conducen a la autoinmunidad, como, por ejemplo, las citocinas proinflamatorias. Uno de ellos es el uso de anticuerpos monoclonales precisamente por su exquisita selectividad. El ejemplo más llamativo es el del TNF- α . Se ha demostrado que esta citocina se pro-

duce en exceso en varias enfermedades autoinmunes. Su neutralización con anticuerpos anti-TNF- α o bien con el receptor soluble de la proteína (Fig. 22-4) ha demostrado ser un tratamiento muy eficaz en ciertos casos de artritis reumatoide y enfermedad de Crohn. Cada vez son más las posibles dianas que se descubren para intervenir de forma específica sobre estas enfermedades, así como los experimentos que se están llevando a cabo para conseguir tratamientos clínicos específicos y eficaces.

INMUNOTERAPIA ANTI-TUMORAL

El cáncer o tumor maligno es causado por el crecimiento incontrolado de la progenie de una célula transformada. Durante este proceso las células tumorales acumulan mutaciones que pueden llevar a cambios en las proteínas o pueden expresar proteínas extrañas de virus oncogénicos. Estos cambios pueden ser detectados por el sistema inmunitario y suelen constituir

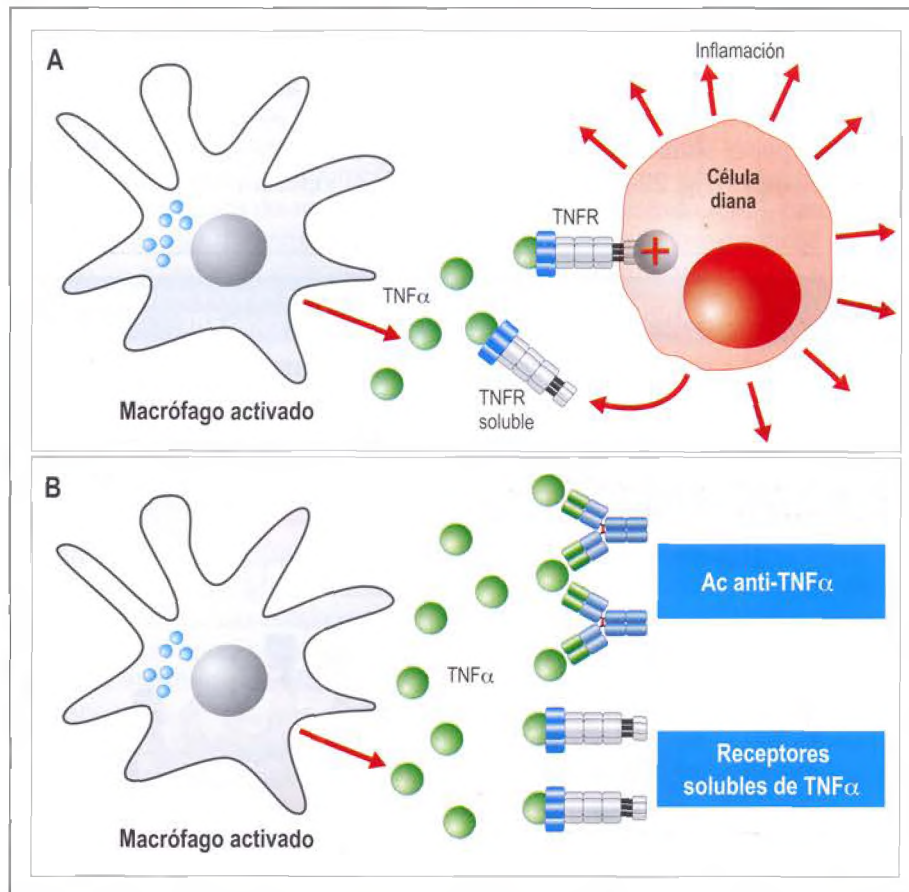


Figura 22-4. A. El TNF- α induce potentes señales pro-inflamatorias. Las células del organismo pueden regular sus efectos secretando una forma de receptor de TNF- α soluble que compite por el ligando con el receptor de membrana. B. En la práctica clínica ya existen dos maneras de bloquear farmacológicamente el TNF- α de forma específica. En algunos casos se trata a los pacientes con anticuerpos monoclonales anti-TNF- α que neutralizan la citocina. Otra posibilidad es inyectar receptor de TNF- α soluble producido mediante ingeniería genética, que compite por el ligando con el receptor de membrana.

lo que se conoce como antígenos tumorales. El tratamiento ideal de los tumores debería ser capaz de eliminar selectivamente las células cancerosas, algo que desgraciadamente no se logra con la mayoría de los tratamientos convencionales. Por esta razón se piensa que el sistema inmunitario puede ser utilizado en terapia tumoral como una herramienta altamente selectiva.

La mayor parte de los tumores espontáneos son ignorados por el sistema inmunitario

Actualmente se sabe que el sistema inmunitario es capaz de reconocer determinados antígenos tumorales y a veces responde frente a ellos. En modelos de animales y en algunos casos excepcionales de humanos se ha demostrado que esta respuesta es capaz de eliminar ciertos tumores (Fig. 22-5). Sin embargo, es obvio que en la mayoría de los casos, aunque exista una respuesta inmunológica, ésta es incapaz de erradicar el tumor. Las razones de esta ineficiencia se están empezando a desentrañar: muchos tumores desarrollan lo que se conoce como mecanismos de escape, es decir, estrategias que les permiten subvertir la respuesta inmunológica. Las razones por las que un tumor puede evitar ser reconocido y destruido por el sistema inmunitario son múltiples, como por ejemplo (Fig. 22-6):

a) Presentar baja inmunogenicidad:

- I. Por carecer de péptidos antigénicos que se unan a moléculas HLA de clase I y puedan de esta forma ser reconocidos por los linfocitos T citotóxicos.
- II. Por no expresar moléculas HLA de clase I. Algunos tumores pierden selectivamente la expresión de ciertas moléculas de clase I, es decir, las que presentan los péptidos/antígenos tumorales, con lo cual éstos no pueden ser detectados por los linfocitos T. Al conservar otras moléculas de clase I pueden evitar además ser destruidos por los linfocitos NK.
- III. La mayoría de los tumores no expresan moléculas HLA de clase II, reservadas a las APCs profesionales, por lo que no son reconocidos directamente por los linfocitos Th CD4+, lo que evidentemente dificulta una activación de linfocitos T y B «vírgenes».
- IV. Los tumores tampoco suelen expresar moléculas coestimuladoras, como por ejemplo CD80, lo que también dificulta la activación de los linfocitos vírgenes.
- V. La ausencia de moléculas de adhesión, como por ejemplo LFA-1, ICAM-1, etc., dificulta o impide el reconocimiento por parte de las células inmunitarias.

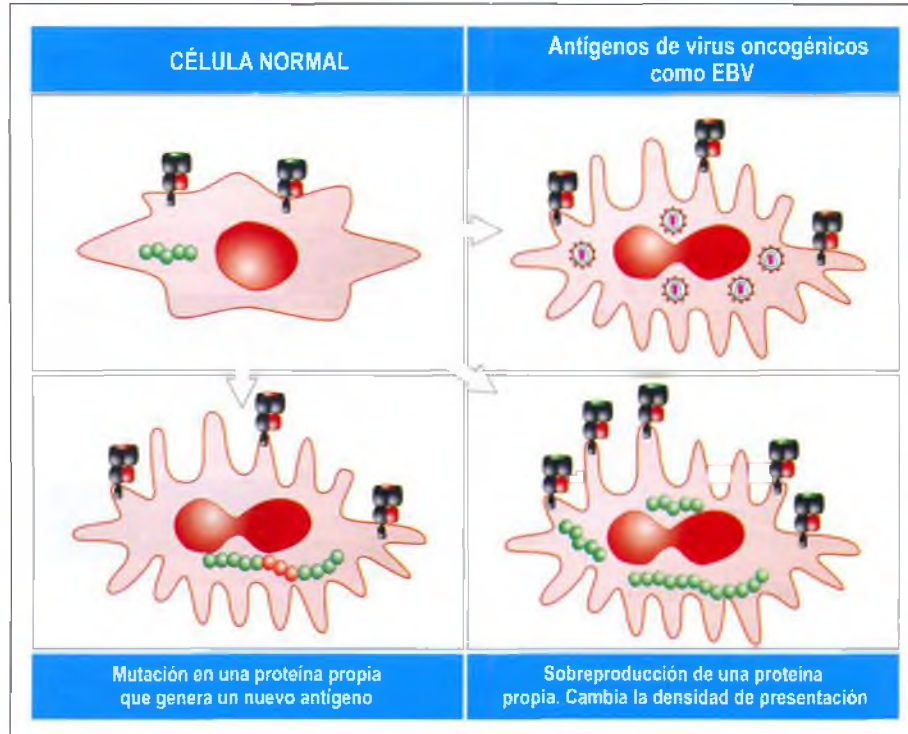


Figura 22-5. Tres vías por las cuales puede ser reconocido un tumor por el sistema inmunitario: aparición de antígenos virales en el tumor, mutaciones de proteínas endógenas o aparición de antígenos por sobreproducción de ciertas proteínas.

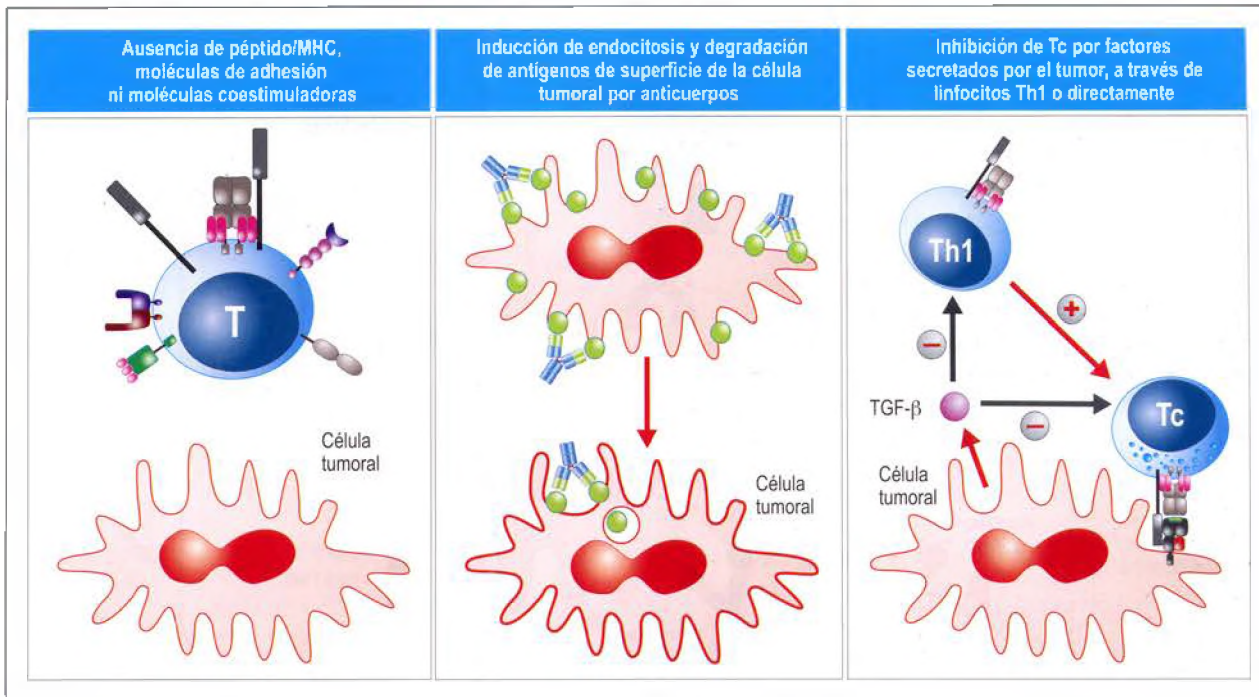


Figura 22-6. Mecanismos de escape de tumores frente al reconocimiento inmune.

- b) **Por modulación antigénica:** una célula maligna podría dejar de expresar un antígeno tumoral precisamente como consecuencia del reconocimiento del mismo por el sistema inmunitario. Por ejemplo, cuando un antígeno se internaliza como consecuencia de su unión a una molécula de anticuerpo.
- c) **Por demora inmunitaria:** la diferencia entre la cinética del crecimiento tumoral y la formación de una respuesta inmunitaria adaptativa eficaz, permite al tumor crecer en sus fases precoces sin ser atacado por el sistema inmunitario. Después ya es demasiado tarde.
- d) **Por supresión de la respuesta inmunitaria inducida por el tumor:** algunos tumores secretan citocinas que tienen una acción inmunosupresora sobre el sistema inmunitario. Por ejemplo, el factor de crecimiento transformante (TGF- β), secretado por algunos tipos de tumores, suprime la acción de los linfocitos CD4+ Th1 responsables de la respuesta inflamatoria que destruiría el tumor (Fig. 22-6).
- a) **Macrófagos:** los adyuvantes microbianos, como el bacilo de Calmette Guerin (BCG) o el Lipopolisacárido (LPS), han sido utilizados como activadores inespecíficos de los macrófagos, que sintetizarían entonces más TNF- α e IFN- α , y fagocitarían y presentarían mejor los antígenos tumorales a los linfocitos T.
- b) **Citocinas:** la administración de citocinas *in vivo* ha tenido cierto éxito en algunos tumores, como la leucemia de células pilosas o la mieloides crónica (IFN- α), ciertos carcinomas ováricos (IFN- γ), melanomas e hipernefomas (IL-2) y ascitis maligna (TNF- α). En algunos casos (G-CSF), se han utilizado más para recuperar la inmunidad perdida como consecuencia de otros tratamientos más convencionales, que para atacar al tumor.
- c) **Anticuerpos:** empleando anticuerpos monoclonales (mAb) dirigidos contra antígenos específicos de tumores, como CD20, CD33 o CD52 (linfomas) o EGFR (receptor del factor de crecimiento epidérmico, expresado en tumores de mama) (Fig. 22-7). Estos anticuerpos tienen tres limitaciones básicas: 1) pobre accesibilidad a tumores sólidos, 2) escape tumoral (selección de variantes sin el antígeno reconocido por el mAb) y 3) incompatibilidad interespecífica (al ser murinos, no colaboran bien con el sistema inmunitario humano y pueden ser, además, rechazados). A estos problemas se le han dado varias soluciones (Fig. 22-7). Por un lado se han humanizado,

La inmunoterapia de los tumores trata de explotar la inmunidad innata y adaptativa

A pesar de la tozuda realidad descrita en el apartado anterior, el atractivo del sistema inmunitario como herramienta antitumoral ha estimulado el desarrollo de métodos para potenciar la acción de sus componentes:

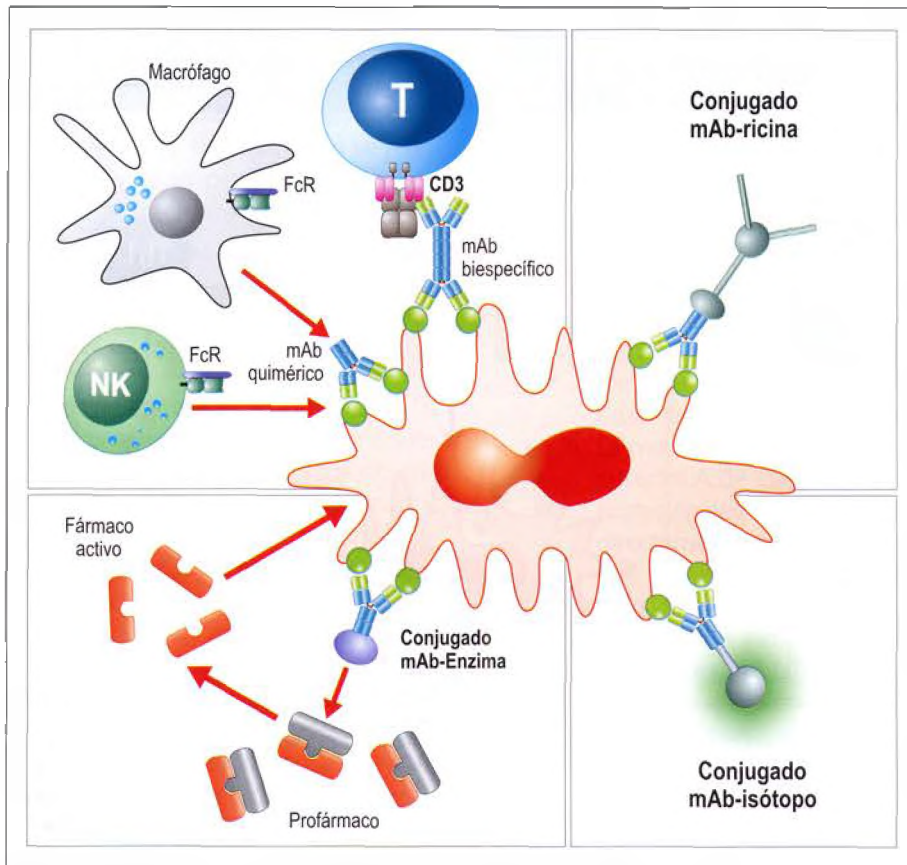


Figura 22-7. Estrategias para resolver las limitaciones o incompatibilidad de los anticuerpos monoclonales (mAb). Los mAb biespecíficos atraen sobre el tumor células efectoras y las activan. Los anticuerpos quiméricos con una porción Fc humana reducen el riesgo de respuesta inmunitaria frente al mAb y mejoran su reconocimiento vía FcR. También se pueden acoplar otras moléculas para ayudar a la destrucción de las células tumorales.

generando quimeras con la porción Fc humana, lo cual facilita su tolerancia y función *in vivo*, pero garantizando su especificidad.

Por otro, se han acoplado a otros mAb, que atraen y activan específicamente sobre el tumor a células citolíticas o cooperadoras (CD3+, CD2+ o CD16+): son los mAb biespecíficos. Por último, se les proporciona su propia capacidad citostática en forma de **inmunotoxinas**, ya que algunos anticuerpos no matan a la célula diana a la que se unen. Las inmunotoxinas son anticuerpos ligados a toxinas celulares modificadas (por ejemplo, toxina diftérica o ricina), a isótopos radiactivos (Ytrio) o a enzimas que activan fármacos citotóxicos.

- d) **Linfocitos citolíticos:** además de la administración *in vivo* de citocinas que activan a los linfocitos citolíticos Tc y NK, se ha ensayado con éxito irregular la extracción de linfocitos periféricos o infiltrantes (TIL), su expansión y activación *in vitro* con citocinas (IL-2) u otros estímulos (PHA), y la reinfusión al paciente de lo que se suele deno-

minar células citolíticas activadas por linfocinas, probablemente linfocitos Tc y NK en su mayoría.

- e) **Vacunas:** Otra manera de lograr que sea rechazado un tumor es potenciar su inmunogenicidad. Para ello se pueden seguir estrategias de inmunización activa como en el caso de las vacunas contra patógenos (Fig. 22-8). Se pueden utilizar estrategias simples como identificar y purificar antígenos tumorales para utilizarlos como vacunas (por ejemplo, el propio BCR en ciertos linfomas). Sin embargo, como se ha visto anteriormente, los tumores tienen en general una baja inmunogenicidad. Una posible estrategia para aumentar la inmunogenicidad consiste en activar células dendríticas *in vitro* con antígenos tumorales o incluso extractos crudos de tumores (Fig. 22-8) e inyectar estas células en el paciente. Las células dendríticas son las más potentes activadoras de los linfocitos T ya que poseen expresión de moléculas de clase I, clase II y gran cantidad de moléculas coestimuladoras. De esta forma podrían acti-

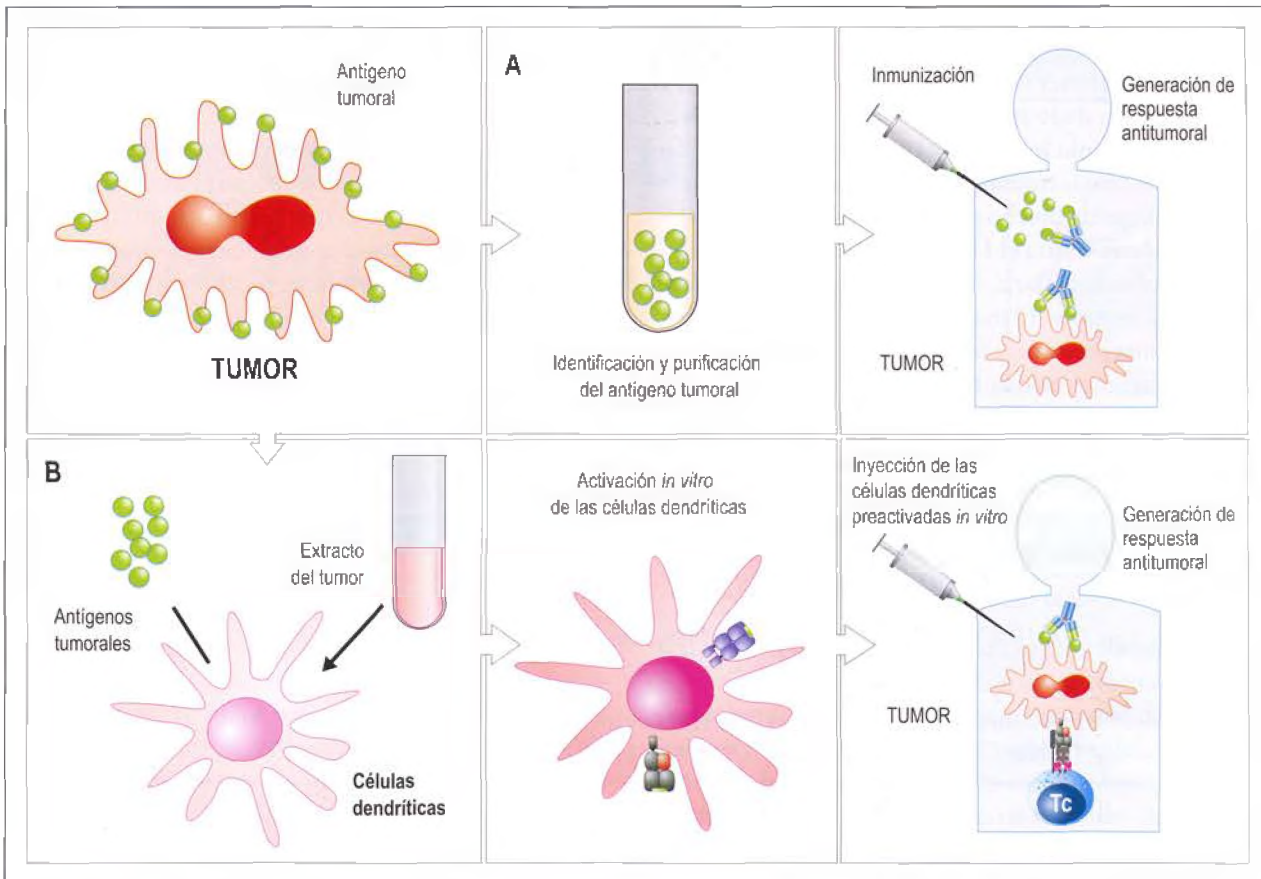


Figura 22-8. Algunas estrategias para la inmunización tumoral. **A.** Identificación y purificación de antígenos tumorales para ser usados como vacunas. **B.** La inmunogenicidad puede aumentarse activando *in vitro* células dendríticas expuestas a los antígenos tumorales o a extractos «crudos» del tumor. Posteriormente, estas células son inyectadas para que activen *in vivo* a los linfocitos T antitumorales.

var los linfocitos T *in vivo*. En la actualidad se están llevando a cabo múltiples experimentos y ensayos clínicos, algunos de los cuales están

dando resultados esperanzadores que abren nuevas posibilidades de inmunoterapia tumoral en el futuro.

CORRELACIÓN CLÍNICA



Artritis Reumatoide

Enfermedad crónica, autoinmune, caracterizada por la inflamación y dolor de articulaciones. Puede existir afectación extra-articular. La enfermedad afecta sobre todo a las extremidades, suele aparecer de forma simétrica y existe destrucción progresiva del hueso y el cartílago. La causa es desconocida pero se cree que tiene una etiología autoinmune, es frecuente la presencia de autoanticuerpos. Se trata con antiinflamatorios e inmunosupresores. Uno de los tratamientos más específicos consiste en el uso de agentes que bloquean el TNF- α .

Enfermedad de Crohn

Enfermedad inflamatoria crónica de la mucosa intestinal, aunque afecta más al intestino delgado la inflamación puede aparecer en cualquier parte del tubo digestivo. Los síntomas más comunes son diarrea, dolor abdominal, obstrucción intestinal y pérdida de peso, también pueden existir manifestaciones extraintestinales. La causa es desconocida pero se sospecha etiología autoinmune, también se cree que puede existir una respuesta inmunitaria anormal a la flora intestinal. Se trata con inmunosupresores y con cirugía si es necesario. Uno de los tratamientos más específicos consiste en el uso de agentes que bloquean el TNF- α .

RESUMEN

Las aplicaciones sanitarias de la inmunidad crecen cada día y han dado resultados a veces espectaculares, como por ejemplo las vacunas, que han logrado la erradicación de ciertas enfermedades infecciosas. Sin embargo todavía queda mucho por hacer, como el desarrollo de una vacuna contra el HIV o las enfermedades parasitarias como la malaria, que siguen provocando gran número de muertes. El tratamiento de las enfermedades autoinmunes constituye un reto especialmente importante. Solamente mediante el conocimiento profundo de las causas que producen este tipo de alteraciones se

podrá llegar a curar este tipo de enfermedades. Los importantes logros alcanzados en los últimos años con modelos animales necesitan ahora dar el salto a la aplicación clínica, algunos de ellos, como el tratamiento de bloqueo del TNF- α , ya lo han hecho con muy buenos resultados. Finalmente el uso del sistema inmunitario para combatir el cáncer ofrece posibilidades teóricas enormes. Al igual que en las enfermedades autoinmunes se han alcanzado importantes logros en modelos animales que necesitan ahora dar el difícil salto a la práctica clínica.



Visita la página web para este capítulo

Evalúa tus conocimientos:

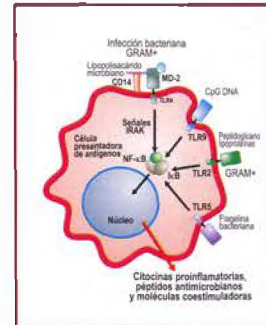
AUTOEVALUACIÓN (contesta a preguntas en línea y comprueba tu nota)

Amplía tus conocimientos:

ANIMACIONES (la inmunidad en movimiento)

ENLACES (vídeos, páginas con información complementaria, etcétera)

Filogenia: evolución de la inmunidad



INTRODUCCIÓN

Hemos visto a lo largo de los diferentes capítulos que los sistemas inmunes de los vertebrados, denominados adaptativos, se basan en la generación de un amplio repertorio de receptores (linfocitos B y T) codificados por genes con capacidad de reordenamiento y que reconocen un enorme repertorio de antígenos. El sistema inmunitario adaptativo se caracteriza por ser: 1) muy flexible para poder adaptarse a los cambios moleculares de los patógenos, 2) permite discriminar estructuras propias de extrañas, 3) las reacciones frente a nuevos contactos con agentes extraños es lenta, ya que el proceso de adaptación y selección requiere tiempo, 4) dispone de memoria inmunológica.

Los microorganismos representan una amenaza constante para todos los metazoos. Por lo tanto, el desarrollo de mecanismos capaces de combatir la invasión de los microorganismos ha sido un requisito indispensable para la evolución de las diferentes especies durante millones de años. La mayoría de los organismos pluricelulares poseen alguna forma de inmunidad en respuesta a patógenos que amenazan la vida. De hecho se ha estimado que un 98% de las especies animales multicelulares han adquirido mecanismos evolutivos que aquí llamaremos «**inmunidad innata**» en respuesta a la agresión ocasionada por diferentes agentes infecciosos.

Algunos de estos mecanismos han sido conservados a largo de la evolución pudiéndose encontrar rasgos

comunes desde las plantas hasta los vertebrados superiores (Tabla 23-1). Tienen como características fundamentales: a) la capacidad de reconocimiento del agente invasor y discriminación entre agentes infecciosos y el huésped, b) el uso de receptores codificados en la línea germinal que reconocen patrones repetidos de estructuras moleculares que se expresan en la superficie de los microorganismos y que están ausentes en las células eucarióticas, c) la inducción de genes que codifican **péptidos catiónicos** antimicrobianos como consecuencia de este reconocimiento y que actúan dañando la membrana celular de los microorganismos.

El **sistema adaptativo** surgió repentinamente en los vertebrados. Probablemente fuera necesario un sistema tan complejo como éste para que se desarrollaran los vertebrados tal como los conocemos. Este grupo de animales tiene un crecimiento más lento y tarda más tiempo en alcanzar la edad reproductora que los invertebrados, con lo que el riesgo de adquirir infecciones es mayor. Los vertebrados además tienen nuevos hábitos alimentarios, con dietas más variadas que les ponen en contacto con un mayor número de posibles patógenos. Todo esto hace necesario un sistema inmunitario más complejo que se desarrolla además en animales también más complejos, con sistemas circulatorios más desarrollados y células sanguíneas especializadas en la defensa inmunológica.

Tabla 23-1. Comparación de los sistemas inmunes innatos y adquiridos

| Características | Inmunidad innata | Inmunidad adaptativa |
|---------------------------------|--|--|
| Receptores | Línea germinal (Toll y TLRs) | Codificados en diferentes segmentos génicos que reordenan (Igs, TCR) |
| Expresión | No clonal (constitutiva) | Clonal (inducibles) |
| Efectores | Péptidos, melanina | Igs y linfocitos T |
| Respuesta | Inmediata | No inmediata |
| Reconocen | PMAP (patrones moleculares asociados a patógenos) | Detalles estructurales (proteínas, péptidos, etc.) |
| Sistemas de complemento | C3, Bf (equinodermos) vía MBL (protocordados) | Adquisición de la vía clásica (elasmobranchios) |
| Origen evolutivo | Metazoos | Peces cartilaginosos |
| Reconocimiento propio/no propio | A través de repertorio establecido en línea germinal | Variable en células somáticas |

La generación de proteínas y péptidos antimicrobianos es probablemente el sistema de defensa innato más antiguo

Una forma de defensa innata es la producción de péptidos y pequeñas proteínas capaces de dañar a los agentes infecciosos. Como veremos posteriormente, la generación de estos péptidos es inducida por la activación de receptores de membrana de células del huésped capaz de reconocer determinadas estructuras de los agentes patogénicos.

Estos péptidos actúan sobre las propiedades físicas de los patógenos, como por ejemplo la carga de las membranas microbianas, impidiendo de esta manera el desarrollo de resistencias. Los péptidos antimicrobianos están ampliamente extendidos en la naturaleza. Se han descrito en insectos y en especies superiores, como anfibios y mamíferos. De hecho, en los animales superiores, células en las inmediaciones del intestino, tracto respiratorio y urogenital producen tales péptidos. Uno de los modelos más estudiados, la *Drosófila*, produce hasta seis péptidos diferentes con actividad específica frente a hongos, bacterias gram-negativas y gram-positivas. Los promotores de los genes que codifican péptidos contienen motivos relacionados con los elementos de respuesta **NF- κ B**, como veremos posteriormente (Tabla 23-2).

Gran parte de esos péptidos, entre los que destacan el grupo denominado de las **defensinas**, está formado por un grupo de moléculas (3-5 kD) resistentes a proteasas y con 3-4 puentes disulfuro. En eucariotas se han descrito cuatro familias de defensinas con actividad frente a bacterias gram-positivas. Las defensinas funcionan de

una forma muy diferentes a los antibióticos convencionales. Generalmente actúan produciendo destrucción en zonas de las membranas de los patógenos o interrumpiendo las señales celulares de activación. Otro grupo está representado por un conjunto de péptidos con actividad gram-negativa entre los que hay que destacar la *Cecropina*, *Diptericina*, *Drosocina* y *Metchnikowina*. Otros péptidos tales como la *Drosomicina* tienen actividad fungicida.

La respuesta inmunitaria innata permite distinguir entre estructuras propias y estructuras no propias comunes a los diferentes agentes infecciosos

Como hemos mencionado, la respuesta inmunitaria innata tiene capacidad de discriminar entre estructuras moleculares propias y extrañas. Esto se realiza mediante un conjunto de receptores solubles y/o de membrana, que reconocen un determinado «patrón molecular asociado al patógeno (PMAP)» y que no tiene reactividad cruzada frente a células del huésped. Por ejemplo, muchas de esas moléculas reconocen estructuras de carbohidratos asociadas a paredes celulares de bacterias, levaduras y protozoos esenciales para la supervivencia de los organismos. Los PMAP son esenciales para la supervivencia o virulencia del mismo habiéndose, por tanto, conservado dentro de los grupos mayoritarios de los microorganismos. Entre ellos cabe destacar lipopolisacáridos de bacterias gram-negativa (LPS), manosa de los hongos y ARNs de doble cadena de algunos virus. El reconocimiento, tal como se indica en la tabla 23-2, se realiza a través de receptores específicos que reconocen estos patrones moleculares.

Tabla 23-2. Receptores relacionados con la respuesta inmunitaria innata

| Especie | Receptores | Ligandos | Activación | Efectores | Actividad |
|--------------------|---|--|----------------------------------|---|---|
| <i>Drosophila</i> | Toll Imd | Spaetzle ? | DIF/Dorsal Relish | <u>Péptidos</u> <i>Drosomicina</i> <i>Metchnikowina</i> <i>Defensinas</i> <i>Diptericina</i> <i>Atacina</i> <i>Drosocina</i> <i>Cecropina</i> | Fungicida " Gram + Gram - " " " |
| <u>Humana</u> | <u>TLRs</u> TLR2/TLR6(X) TLR5 TLR9 TLR4 | Lipoproteínas Petidoglicanos Flagelina CpG LPS | NF-κB " " " | <u>Genes de la respuesta inmunitaria</u> <i>IL-8, RANTES</i> , defensinas <i>MIP-1</i> , correceptor B7 <i>IP-10, RANTES</i> <i>MIP-1</i> , defensinas Citocinas y quimiocinas inflamatorias Producción de citocinas e inducción de co-receptores | |
| <u>En plantas</u> | <u>LRR (NB)</u> | | | | <u>Resistencia</u> |
| <i>Arabidopsis</i> | FLS2 | Flagelina | Cascada del MAPK | Genes <i>PR</i> | <i>P. Syringae</i> |
| Arroz | Xa21 | avr? | " | " | <i>X. Oryzae</i> |
| Tomate | Cf-9 Prf (NB) | avr9 avr-Po | " CDPK | " " | <i>C. Fulvum</i> ? |

MAPK= Protein-cinasas activadas por mitógeno. TLR= *Toll-like receptors*.
CDPK= Protein-cinasas dependiente de calcio. LRR= *Leucine rich receptors*.

Este reconocimiento no es:

- Flexible como en los sistemas adaptativos.
- No permite distinguir diferencias en detalle de antígenos similares.
- No cambia a través de mecanismos como reordenamiento génico de los receptores de reconocimiento.

El desarrollo de este sistema se ha establecido debido a las relaciones evolutivas entre el huésped y el patógeno.

Existen mecanismos adicionales de inmunidad innata que aparecen más tarde en la escala evolutiva que no implican reconocimiento del PMAP, y que protegen a las células del huésped de los efectos destructivos de la respuesta. El mejor ejemplo lo constituye la activación de la vía alternativa del complemento, en el cual un rango amplio de proteínas previene de la activación de complemento en la superficie de células del huésped. Sin embargo, la superficie de las células de los organismos extraños no poseen estas proteínas inhibitoras y son, por lo tanto, lisadas por la activación de la fase lítica del complemento.

El reconocimiento de estructuras moleculares de los agentes infecciosos se realiza mediante receptores específicos

Se han descrito un conjunto de receptores (denominados **PRR**), capaces de reconocer estructuras PMAPs y codificados en línea germinal. Son estructural y funcionalmente heterogéneos habiéndose conservado en organismos tan distantes evolutivamente como *Drosófila* y el hombre.

Los más importantes pertenecen a receptores que tienen un dominio de lectina-C, receptores con dominios ricos en cisteína y dominios con secuencias repetitivas de Leu (**LRR**). Un buen ejemplo de esto lo constituyen los receptores de la familia **Toll** en *Drosófila* y la demostración de receptores homólogos en la respuesta inmunitaria en mamíferos (**TLR**). Estos receptores que pertenecen al grupo LRR (dominio extracelular) contienen un dominio citoplasmático similar al receptor de IL-1R referido como dominio Toll/IL-1R (**TIR**). Este dominio

interacciona con diferentes proteínas «adaptadoras» intracitoplasmáticas que contienen dominios relacionados con la apoptosis y con activación celular (Fig 23-1). Existen sistemas equivalentes en la respuesta inmunitaria de las plantas, que confieren resistencia a la infección por virus. Los PRR pueden ser solubles, expresarse en la superficie celular y/o en el citoplasma. Actúan como receptores de señalización dando como resultado la inducción de la transcripción de una variedad de genes de la respuesta inmunitaria, tales como péptidos antimicrobianos y citocinas en vertebrados.

Receptores Toll y respuesta inmunitaria en Drosófila

Mención especial merece los mecanismos inmunes relacionados con la Drosófila, ya que es uno de los modelos en donde la respuesta ha sido mejor estudiada.

La defensa de la Drosófila es un proceso con diferentes fases:

1. La superficie de los epitelios del cuerpo sirve como primera línea de defensa. La epidermis (células del tracto digestivo y genital) de la tráquea y de los túbulos de malpigio producen péptidos antimicrobianos, que inhiben el crecimiento microbiano.

2. En la cavidad del organismo denominado *hemocoele* es donde se produce la respuesta humoral y celular. Los péptidos se producen por el cuerpo graso (equivalente al hígado humano) y se secretan al sistema hemolinfático.

Las reacciones humorales implican también una serie de cascadas proteolíticas:

- a) La cascada de melanización. La generación de factores tóxicos intermediarios de oxígeno culmina con la producción de melanina en los lugares de o alrededor de los microorganismos con actividad bacteriostática, fungicida y antiviral. Este sistema, quizás un precursor evolutivo del sistema de complemento, es el principal mecanismo de defensa en invertebrados, especialmente en insectos y crustáceos. Drosófila y Anófeles tienen mecanismos adicionales equivalentes a la cascada de complemento que pueden contribuir a la opsonización de microorganismos.
- b) Zimógenos relacionados con la coagulación también participan en la inducción de péptidos por el cuerpo graso.

Existen dos tipos de receptores PRR diferentes, **Toll** e **Imd**, relacionados con la producción de péptidos antimicrobianos tal como se indica en la figura 23-1. Es

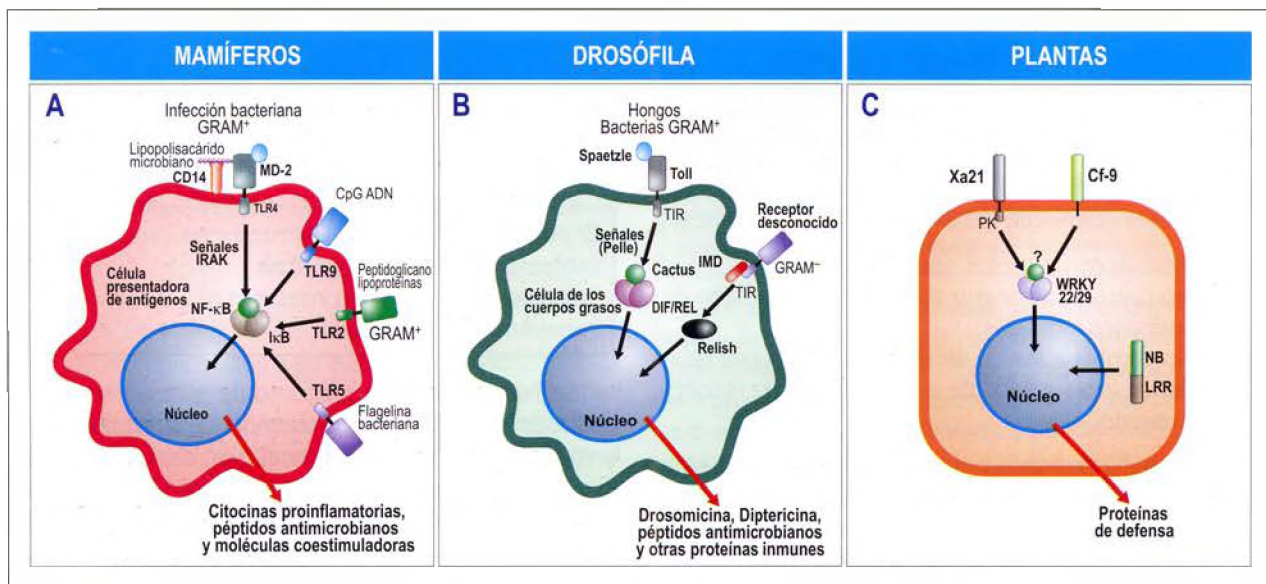


Figura 23-1. Mecanismos relacionados con la generación de respuesta inmunitaria innata: Conservación de las rutas de activación de los genes de respuesta inmunitaria innata en mamíferos, insectos y plantas. **A.** En mamíferos la señalización se realiza a través de los receptores TLR que reconocen estructuras PAMP de los genes infecciosos. Como consecuencia de la activación del NF-κβ, se produce la transcripción de genes relacionados con moléculas proinflamatorias y coestimuladoras implicadas en la respuesta inmunitaria adaptativa. **B.** De forma similar la respuesta innata de la Drosófila se realiza a través de la proteólisis de la proteína Spaetzle por zimógenos (en respuesta a gram pos. y hongos) y posterior activación de los receptores Toll. Finalmente, se produce la translocación nuclear de la proteína DIF produciéndose inducción de péptidos antimicrobianos. Existe otra ruta (Imd) relacionada con respuesta a gram neg. **C.** Por último se representan dos receptores identificados en plantas relacionados con la resistencia a infecciones y que se activan de forma similar que TLR y Toll.

importante señalar que un organismo como la *Drosófila* que carece de sistema inmunitario adaptativo, no solo es capaz de detectar la presencia de una infección, sino que puede determinar el tipo de la misma. La detección de respuesta frente a hongos y bacterias ocurre a través de receptores solubles que reconocen patrones específicos que conducen, vía cascada de zimógeno, a la producción proteolítica de polipéptidos similares a citocinas que interactúan directamente con Toll. La parte extracelular de este proceso implica cuatro serín-proteasas, que actúan en secuencia y que finalmente actúan sobre una proteína denominada **Spaetzle**. La proteólisis de esta proteína tiene como consecuencia la producción de un fragmento capaz de actuar sobre el receptor Toll.

Se han descrito hasta el momento ocho genes *Toll* diferentes (Tabla 23-2). Los diferentes receptores Toll parecen haberse especializado en el reconocimiento de diferentes grupos de patógenos induciendo respuestas específicas a través de la secreción de moléculas efectoras tales como *Drosomicina* o *Atacina*, dependiendo del tipo de infección. La activación de los receptores Toll conduce a la activación de una vía homóloga a NF- κ B. Se han identificado diferentes proteínas adaptadoras relacionadas. Entre ellos cabe destacar la presencia de las denominadas **Tube** y **Pelle**. La transducción de señales como consecuencia de la activación de estas proteínas implica finalmente la activación de factores de transcripción homólogos a la familia NF- κ B tales como **DIF** y **Dorsal**. Este factor está acompañado con la proteína denominada **Cactus**, (similar a I- κ B) del cual se disocia. La proteína DIF tiene un papel fundamental en la respuesta antifúngica y anti-gram positiva en la fase adulta de la *Drosófila*. Este proceso, tal como hemos comentado, tiene estrechas similitudes con el producido en la activación de NF- κ B en mamíferos. La disociación produce la liberación de DIF o Dorsal, su translocación al núcleo y la activación de genes de la respuesta inmunitaria.

Existe otra vía independiente de los receptores Toll denominada «**Imd**» que no está suficientemente esclarecida, pero que tiene como resultado la producción del péptido denominado *Diptericina* comprometido con la respuesta con infecciones gram-negativas. La vía de señalización a través de Imd es evocativa en diferentes aspectos de la señalización del receptor TNF α en vertebrados.

Existen receptores homólogos a los Toll en mamíferos que participan en la respuesta inmunitaria innata y adquirida

Hemos visto que los receptores PRR han aparecido en fases tempranas de la evolución, habiéndose conservado en organismos tan distantes evolutivamente como la *Drosófila* y el hombre. Existen genes homólogos al Toll en mamíferos denominados TLRs. Se ha observado homología en la región citoplasmática con receptores IL-1. Sin embargo, la región extracelular de TLRs e

IL-1 son diferentes. Hasta el momento se han descrito más de 10 receptores TLRs diferentes en nuestra especie, con un amplio espectro de respuesta microbiana a través de la activación de NF- κ B (Fig. 23-1).

Existen, no obstante, diferencias en las vías de activación de los receptores Toll y TLR entre insectos y en mamíferos.

1. En primer lugar, los receptores TLR reconocen directamente los determinantes PAMP microbianos a través de su asociación con correceptores (**CD14**) y/o proteínas adaptadoras.
2. Por otra parte y adicionalmente a la generación de péptidos antimicrobianos, se produce como consecuencia de la activación de la vía de NF- κ B la transcripción de genes relacionados con la respuesta inmunitaria adaptativa. Nos referimos aquí a genes que codifican moléculas proinflamatorias (citocinas, quimiocinas, etc.). Es importante, por lo tanto, señalar que en los vertebrados se produce una interconexión entre las funciones de la inmunidad innata y la adquirida. Esto mismo ha ocurrido con las funciones del sistema de complemento, como veremos posteriormente, y la adquisición evolutiva de la inmunidad adaptativa.

Los diferentes receptores TLR se expresan diferencialmente en las células del sistema inmunitario y parecen haberse especializado en el reconocimiento de diferentes estímulos (Tabla 23-2). Por ejemplo, **TLR2** se activa frente a peptidoglicanos y lipopéptidos (LPS). Este receptor media la respuesta frente a PAMPs derivados de *M. tuberculosis*, *Borrelia b*, etc. Sin embargo, el receptor **TLR5** reconoce **flagelina**, proteína derivada de bacterias flageladas. Otro ejemplo lo constituye el receptor **TLR9** que reconoce dinucleótidos CpG de origen bacteriano no metilados capaz de estimular linfocitos humanos e inducir citocinas Th1. Todos ellos inducen la degradación de I- κ B, y la activación de NF- κ B.

Las plantas han desarrollado mecanismos de respuesta inmunitaria similares a la *Drosófila* y a los vertebrados

Una batería potencial de patógenos entre los que se incluyen hongos, bacterias, nematodos e insectos interfieren la fotosíntesis; adicionalmente los virus usan la maquinaria de replicación del huésped en su propio beneficio. Las plantas han desarrollado mecanismos similares a los descritos en respuesta inmunitaria innata de los animales.

Una de las armas más poderosa de respuesta en plantas es mediante un mecanismo denominado **HR** (hiperrespuesta). El mecanismo HR se realiza de una forma rápida y consiste en muerte celular de células del huésped (**apoptosis**) en el lugar de la infección. Este

mecanismo impide el acceso de los patógenos a las fuentes nutricionales y limitan su proliferación. Adicionalmente, las señales producidas por las células muertas están implicadas en la inducción de una amplia variedad de genes relacionados con la defensa. Como consecuencia de la infección se producen una serie de cambios fisiológicos relacionados con el ataque celular. Entre ellos están la producción de especies de oxígeno reactivas (ROS), cambios en el pH intracelular como consecuencia de flujo de iones, endurecimiento de la pared celular en los lugares próximos a la infección, liberación de moléculas relacionadas con las segundas señales, tales como NO y síntesis de proteínas y péptidos antimicrobianos (PR). Las proteínas PR, como por ejemplo las glucanasas y la quitinasas, tienen propiedades antibacterianas y antifúngicas. Existe otro mecanismo inmunitario referido como SAR (sistema de resistencia adquirida) caracterizado por la inducción de un gran número de proteínas PR. Existen un gran número de evidencias que han relacionado la producción y acumulación de ácido salicílico con la resistencia a infecciones.

La interacción patógeno-planta, particularmente aquellos que implican a los parásitos biotrópicos (virus), están gobernadas por interacciones específicas entre los genes de virulencia (*avr*) y alelos de plantas correspondientes a genes de resistencia (*R*). Este simple modelo explica la resistencia a la enfermedad o el posible desarrollo de una determinada infección. El modelo implica que los productos *R* reconocen las señales dependientes de *avr* y activan mecanismos de transducción de señales que culminan con la activación de mecanismos de defensa. Los genes *R* son polimórficos y el reconocimiento *avr* depende de la variabilidad genética de la planta. Si el huésped o el patógeno carecen del correspondiente gen *avr* o *R*, la interacción planta-microbio conduce a enfermedad.

Una gran parte de los genes *R* usan receptores LRR similares a receptores Toll o TLRs. Como en el caso de los mamíferos y la *Drosófila*, utilizan receptores de respuesta inmunitaria innata acoplados a señales celulares con dominios apoptóticos, cascadas de kinasas y rutas de efectores que son activadas transcripcionalmente. La existencia de diferentes clases de regiones citoplasmáticas y membranales sugiere que las proteínas *R* están especializadas en detectar ligandos en la superficie de la célula, y algunos detectan ligandos internos. La existencia de polimorfismo en ambas regiones indica el posible reconocimiento de diferentes patógenos (Fig. 23-1). En adición, hay un conjunto de proteínas similares intracelulares (NB-LRR) que tienen un papel también en respuesta inmunitaria de las plantas. La existencia de genes similares a NB-LRR en mamíferos (denominados *Nod*) sugiere que poseen un sistema de receptores intracelulares que ejercen la misma función que los genes *R* (Tabla 23-2). Todas estas evidencias indican que la existencia de respuesta inmunitaria innata ha evolucionado desde sistemas inmunitarios ancestrales.

Otros sistemas, como el del complemento, participan tanto de la inmunidad innata como de la adquirida

Un subsistema central dentro de los de inmunidad innata es el sistema de complemento, el cual parece restringido a los deuterostomos (*equinodermos* y *cordados*). Las vías de activación del complemento pueden inducirse directa o indirectamente a través de microorganismos que dan como resultado la opsonización mediante fagocitosis o la formación de poros en la superficie del patógeno a través de la formación de complejo de ataque de membrana (MAC). Ahora bien, las diferentes etapas evolutivas que han generado estas funciones se han desarrollado durante millones de años (Fig. 23-2).

Tal como hemos visto en el capítulo 3, existen tres vías diferentes de activación del complemento que difieren en la forma de inducir la proteólisis del componente C3:

- Vía clásica. Requiere formación de anticuerpos y del primer componente C1.
- Vía alternativa. Activada por microorganismos.
- Vía de las lectinas. Activación de proteasas asociadas a MBL (MASP) capaces de activar la C3-convertasa.

La historia evolutiva del complemento puede trazarse a partir de los equinodermos, los cuales tienen un sistema vestigial parecido a la vía alternativa. De hecho se han descrito en el erizo de mar dos componentes homólogos de C3 y factor B (*SpBf*, *SpC3*) que participan de funciones relacionadas con la opsonización mediante células específicas no linfoides con función fagocítica. Este sistema ancestral, por lo tanto, parece que posee:

- La capacidad de generar una C3-convertasa parecida a la de la vía alterna del complemento.
- Permite la fagocitosis de los patógenos recubiertos de C3, probablemente mediante receptores específicos. Sin embargo, no se han encontrado los componentes C4 y C5 hasta los elasmobranquios. A partir de los procordados (como la ascidia) y en los peces agnatos aparecen factores relacionados con la denominada ruta de las lectinas (MBL). Esta vía se ha mostrado evolutivamente eficiente en el reconocimiento de superficies microbianas de diferentes patógenos con alto contenido de manosas repetitivas y de residuos de N-acetilglucosamina. La función final también está relacionada con la opsonización de partículas extrañas.

La aparición de los peces cartilaginosos (*elasmobranquios*) marca un hito en la evolución del sistema inmunitario, ya que todos los aspectos relacionados con la inmunidad adaptativa aparecen en esta etapa. La existencia de mayor complejidad biológica ha traído consigo el desarrollo de funciones adicionales a través de dupli-

| | ALTERNATIVA | LECTINAS | CLÁSICA | TERMINAL |
|-------------------------|---|---|---|---|
| EQUINODERMOS |  | - | - | - |
| UROCORDADOS |  |  | - | - |
| AGNATOS |  |  | - | - |
| ELASMOBRANQUIOS |  |  |  |  |
| TELEÓSTEOS Y TETRÁPODOS |  |  |  |  |

Figura 23-2. Evolución del sistema de complemento. Los primeros factores de complemento descritos (factor B y C3) en equinodermos, se han relacionado con funciones de opsonización. En el período de emergencia de los sistemas adaptativos (elasmobranquios) aumenta la complejidad del sistema de complemento con la aparición de la vía clásica y de los factores terminales (MAC) con actividad lítica.

caciones de los componentes y de las vías de activación del complemento. A partir de los elasmobranquios podemos observar dos nuevos acontecimientos:

- La aparición de la vía denominada clásica, capaz de activarse mediante complejos antígeno-anticuerpo, como consecuencia de la aparición de las inmunoglobulinas.
- La generación de las proteínas del denominado complejo de ataque a la membrana (MAC) con capacidad lítica de los microorganismos extraños. Como vemos, los dos sistemas (innato y adquirido) conviven en vertebrados y están estrechamente ligados e interrelacionados.

Los organismos pluricelulares son capaces de discriminar lo propio de lo ajeno mediante mecanismos similares a los de los sistemas principales de histocompatibilidad

Los sistemas inmunitarios de los organismos multicelulares forman parte integral del sistema homeostático con diferentes funciones. Por una parte, protegen a los organismos vivos de los agentes infecciosos mediante la generación de respuesta inmunitaria innata. Por otra, previenen de la posible pérdida de la integridad individual amenazada como consecuencia del parasitismo y

de la posible fusión con organismos no relacionados genéticamente. Durante la evolución de los metazoos se han desarrollado sistemas de identificación que permiten discriminar entre lo «propio» y lo «no propio». Esto se realiza a través de sistemas de reconocimiento de estructuras propias de histocompatibilidad altamente polimórficas, que recuerdan en parte a los sistemas adaptativos relacionados con los MHC descritos en los vertebrados superiores.

Los sistemas de compatibilidad desarrollados en la evolución pueden actuar a diferentes niveles:

- Sobre las células germinales, evitando la fertilización por gametos genéticamente similares. Son por ello denominados sistemas de incompatibilidad (SI) existiendo muchos ejemplos en el reino vegetal.
- Sobre células somáticas mediante el desarrollo de sistemas de reconocimiento. Permiten discriminar entre individuos o células en la formación de colonias en invertebrados.

Los sistemas de incompatibilidad que regulan la reproducción sexual en hongos y en las angiospermas evitan la autopolinización y, por tanto, favorecen la heterociguidad. El denominado *locus S* determina la compatibilidad de las plantas y se han descrito entre 30-50 alelos diferentes. Estos son glicoproteínas y receptores de mem-

brana con actividad enzimática y que se expresan en la superficie del polen y del estigma. La autofertilización es evitada mediante mecanismos bioquímicos de rechazo inducidos por la actividad ARNasa citotóxica que se genera cuando los alelos S de los gametos son idénticos.

Las esponjas de mar son un modelo clásico de estudio de los sistemas de compatibilidad mencionados. La mayor parte de los conocimientos que tenemos en la actualidad de los mecanismos que permiten preservar la identidad de las esponjas proceden de los trasplantes experimentales y del estudio de procesos de rechazo. De éstos se deduce:

- a) La capacidad de las esponjas para rechazar aloinjertos y fusionar injertos autólogos.
- b) La existencia de un sistema ancestral de memoria celular como lo demuestra el hecho de la aceleración de rechazo producida frente a segundos injertos.
- c) La descripción de moléculas (AF) y receptores de superficie (AR) relacionados con la agregación intercelular. Las moléculas relacionadas con los mecanismos de adhesión se comportan como sistema de histocompatibilidad, conteniendo dominios polimórficos relacionados con las inmunoglobulinas.
- d) Se han identificado estructuras moleculares similares a citoquinas (AIF-1) inducibles durante la respuesta a aloinjertos. Algunos de los mecanismos descritos recuerdan a funciones relacionadas con la de los sistemas inmunitarios adaptativos.

De forma similar se ha descrito en tunicados un sistema genético autosómico y codominante, altamente

polimórfico (denominado Fu/HC) que controla las reacciones de fusión y rechazo en la formación de colonias. La sola identidad de un simple alelo entre dos miembros de una colonia es suficiente para que se produzca agregación y fusión entre ambos. Este mismo sistema genético parece estar implicado en la fertilización de los tunicados favoreciendo la heterocigosis de forma similar a como hemos visto en hongos y plantas.

No existen evidencias de que haya un precursor común que haya dado origen a la aparición de los sistemas de compatibilidad y el MHC de los vertebrados. La aparición independiente de estos sistemas con función similar sugiere la existencia de mecanismos de evolución concertada.

Los sistemas inmunes adaptativos aparecen en las primeras fases evolutivas de los vertebrados

Ya que la mayor parte del libro está relacionado con la descripción del sistema inmunitario adquirido, nos referiremos aquí tan sólo a algunos aspectos evolutivos esenciales. Los datos que se poseen hasta la fecha indican que la inmunidad adaptativa apareció en nuestro planeta en las primeras fases evolutivas de los vertebrados y más concretamente cuando aparecieron los **gnatostomados (vertebrados con mandíbula)**.

Se ha especulado que el sistema inmunitario adaptativo apareció con la inserción de un transposón RAG en la línea germinal de un antecesor de los vertebrados, dentro de la región V de un gen similar al de las inmunoglobulinas o al de los receptores de los linfocitos T. Este transposón RAG estaría formado presumiblemente



Figura 23-3. Filogenia general del sistema inmunitario. Sistemas y marcadores relacionados con la evolución del sistema inmunitario innato y adquirido.

por los genes *RAG1* y *RAG2* (que actuarían como una transposasa) flanqueados por señales de recombinación. La escisión de los genes *RAG1* y *RAG2* dejaría al gen original interrumpido y con las señales de recombinación insertadas. Esto generaría un gen con una estructura análoga a la de las inmunoglobulinas o a la de los receptores de los linfocitos T. Posteriores duplicaciones o incluso nuevas inserciones podrían haber dado lugar a genes con una configuración similar a la de los genes actuales. La aparición tan brusca de la inmunidad innata implica que diversas moléculas como factores de transcripción o receptores, que podrían no estar relacionadas con la defensa inmunológica, adquieren nuevas funciones dentro del sistema inmunitario adaptativo.

Las inmunoglobulinas ya están presentes en los elasmobranquios (Fig. 23-4) que producen anticuerpos de

tipo IgM. Sin embargo, en este grupo de animales no se produce ningún otro tipo de inmunoglobulinas. En los teleósteos aparece un nuevo exón que recuerda al que da lugar a las cadenas pesadas IgD de mamíferos, con lo que aparece el cambio de isotipo y la expresión simultánea de más de un tipo de inmunoglobulinas. Por otra parte, la IgA aparece en primer lugar en las aves, mientras que la IgG y la IgE probablemente se originaron a partir de una IgY que apareció en los anfibios. El TCR está ya presente en los elasmobranquios, los cuales tienen todos los receptores antigénicos encontrados en mamíferos ($TCR\alpha\beta$ y $TCR\gamma\delta$).

El MHC también apareció en los vertebrados, aunque su origen parece estar en un MHC ancestral que ya estaría presente en invertebrados. Esta hipótesis se apoya en la presencia de regiones homólogas al MHC en inver-

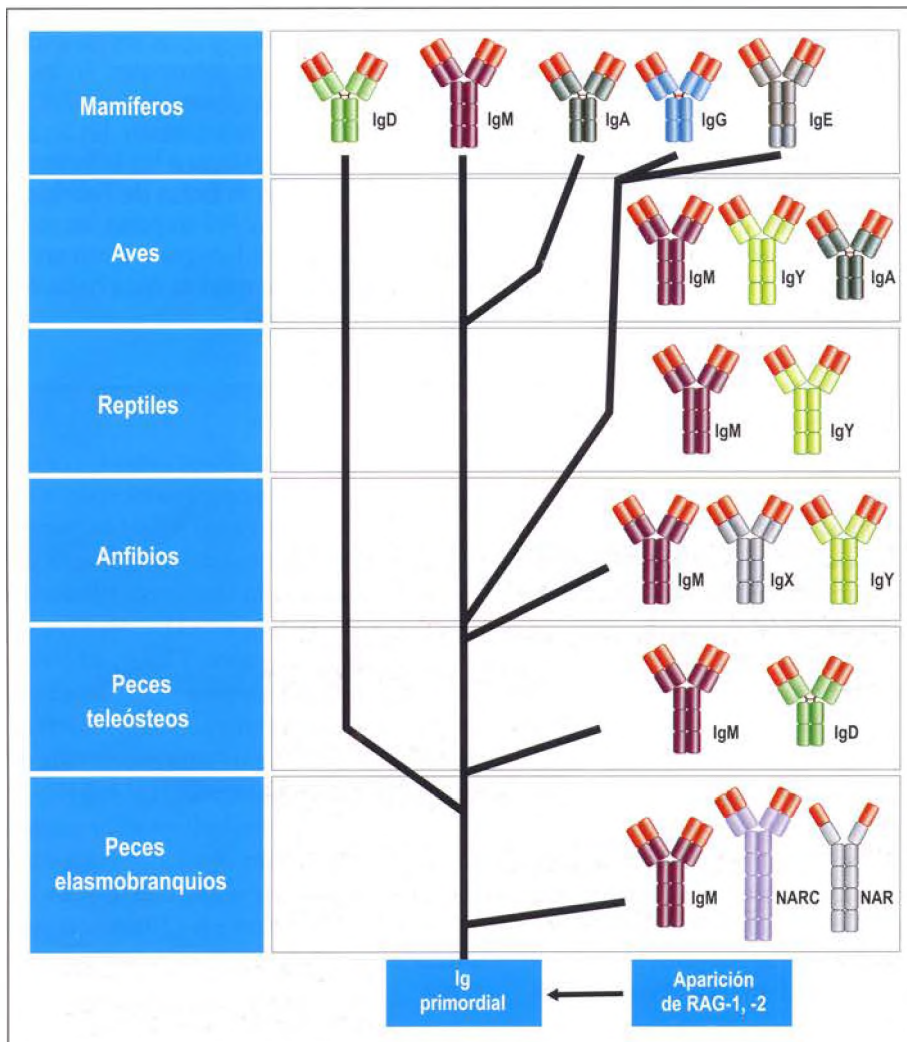


Figura 23-4. Evolución de las inmunoglobulinas. Esquema del desarrollo evolutivo de las diferentes clases de Igs en los vertebrados. *IgNARC* e *IgNAR* descritas en peces cartilaginosos, que son candidatos a ser los anticuerpos ancestrales desde los que se han originado las demás clases. Es importante señalar la pronta aparición de IgM (elasmobranquios) y de IgD (teleósteos). La IgY encontrado en anfibios, reptiles y aves parece haber originado las IgG e IgE en mamíferos.

tebrados y en la existencia de tres regiones «tipo MHC» en el genoma humano situadas en los cromosomas 1, 9 y 19. Cerca de 40 genes *HLA* tienen uno, dos o tres genes homólogos localizados en estas regiones. Para explicar esto se ha propuesto la denominada hipótesis 2R que sugiere que han existido dos rondas de duplicación de todo el genoma después de la aparición de los urocordados y antes de la aparición de los vertebrados. Estas duplicaciones habrían ocurrido, por lo tanto, antes de la aparición de un verdadero MHC. En este MHC ancestral, al mismo tiempo que se formaron los genes de los receptores de los linfocitos T, aparecieron las moléculas de clase I y clase II. Cuando surgieron estas moléculas, otros genes situados en el MHC fueron reclutados por el sistema inmunitario para participar en la presentación antigénica, y su cercanía posiblemente permitió que evolucionaran juntos.

Sólo en aves y mamíferos se encuentran todos los tipos de tejidos linfoides

En los órganos linfoides se producen y maduran los linfocitos. El conjunto completo de estos órganos incluiría los tejidos linfoides primarios (médula ósea y timo) y los secundarios (ganglios linfáticos con centros germinales, bazo y tejidos linfoides de la mucosa). Los agnatos no tienen un verdadero tejido linfoide, si exceptuamos un tejido asociado a las mucosas que carece de centros germinales. Tampoco poseen auténticos lin-

focitos, sino células análogas a éstos, que carecen de TCR, MHC o inmunoglobulinas en su membrana, aunque expresan unos receptores denominados VLRs (de *variable lymphocyte receptors*). Los VLR están formados por diversos motivos LRR codificados por genes que por recombinación somática producen distintos receptores en los diferentes «linfocitos», un sistema que recuerda a los del sistema adaptativo.

Los elasmobranquios ya presentan bazo y timo (aunque no médula ósea), así como un tejido asociado al intestino (GALT) más desarrollado, probablemente debido a la aparición de la mandíbula, lo que implica una mayor probabilidad de entrar en contacto con patógenos en el intestino debido a una alimentación más variada. En los teleosteos aparecen auténticos linfocitos T y B, mientras que en los reptiles se encuentra por primera vez una médula ósea donde maduran los linfocitos B, mientras que los linfocitos T maduran en el timo. En las aves y en los mamíferos se encuentran todos los tipos de tejidos linfoides. En estos dos grupos los ganglios linfáticos y el bazo contiene centros germinales. En los mamíferos los linfocitos B son producidos en la médula ósea donde termina también su maduración. En las aves las células inmaduras que darán lugar a los linfocitos B migran a un órgano característico, la **Bolsa de Fabricio**, donde terminarán su maduración. Por su parte, las células que darán lugar a los linfocitos T migran, tanto en aves como en mamíferos, desde la médula ósea hasta el timo para terminar su maduración.

RESUMEN

Los microorganismos representan una amenaza para la supervivencia de todos los seres vivos. La generación de mecanismos de respuesta inmunológica (denominada innata) ha sido crucial en la supervivencia de los diferentes organismos pluricelulares. Se han establecido en fases evolutivas muy tempranas y se caracterizan por: a) la discriminación selectiva entre estructuras moleculares del agente infeccioso de las propias, b) sistemas efectores capaces de producir respuestas frente a los agentes infecciosos. Esto se realiza a través de una variedad de mecanismos, entre los que podemos distinguir los relacionados con la opsonización (como en el caso del sistema de complemento), a través de la señalización de las partículas infecciosas, y los mecanismos de reconocimiento de estructuras moleculares de los diferentes agentes infecciosos. Se basan en el reconocimiento de estructuras comunes y conservadas de los

patógenos mediante receptores específicos de membrana (LRR). Como consecuencia de su activación se generan péptidos antimicrobianos por mecanismos similares a los relacionados con la activación de NF- κ B. Se han encontrado receptores relacionados en organismos tan distantes como *Drosófila* (receptores Toll) y en el hombre (receptores TLRs), así como en plantas. La aparición de los sistemas inmunes adaptativos se ha producido en las primeras fases evolutivas de los vertebrados y por la adquisición concertada de diferentes sistemas génicos relacionados (Igs, MHC, TCR), mecanismos de generación de diversidad antigénica (genes RAG) y órganos linfoides. La emergencia de estos sistemas adaptativos ha traído consigo la adquisición de funciones adicionales de los componentes del sistema innato relacionadas con la respuesta inmunitaria adquirida.



Visita la página web para este capítulo

Evalúa tus conocimientos:

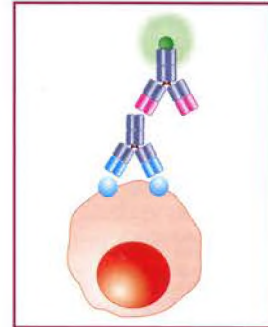
AUTOEVALUACIÓN (contesta a preguntas en línea y comprueba tu nota)

Amplía tus conocimientos:

ANIMACIONES (la inmunidad en movimiento)

ENLACES (vídeos, páginas con información complementaria, etcétera)

Evaluación de la inmunidad



INTRODUCCIÓN

El sistema inmunitario de un individuo se puede evaluar mediante pruebas diagnósticas que nos permiten la identificación, cuantificación y estudio de la capacidad funcional de sus componentes a diferentes niveles: órganos, células y moléculas. Para ello existen un elevado número de técnicas que posibilitan el análisis de los elementos moleculares o celulares de la respuesta inmunitaria, sus interacciones, la expresión de moléculas de membrana, las respuestas celulares (citotoxicidad, proliferación, síntesis de proteínas, etcétera.).

En la práctica, estas técnicas diagnósticas se realizan cuando hay sospecha de alguna alteración inmunitaria (infecciones, inmunodeficiencias, enfermedades autoinmunes, alergias, procesos tumorales, etc.). En muchas de ellas se utilizan anticuerpos, y su elevada precisión y especificidad ha encontrado múltiples aplicaciones en otras áreas de laboratorio tales, como la Bioquímica, Microbiología y Hematología, permitiendo la detección y cuantificación de hormonas, patógenos, grupos sanguíneos, células tumorales, etcétera.

Los inmunoensayos son las técnicas de detección basadas en la reacción antígeno-anticuerpo

Alguno de los propios elementos del sistema inmunitario (anticuerpos, complemento, citocinas, etc.) se pueden utilizar para desarrollar ensayos en el laboratorio. De modo general, todas aquellas técnicas que emplean anticuerpos y se basan en la especificidad de la reacción antígeno-anticuerpo reciben el nombre de Inmunoensayos. La interacción antígeno-anticuerpo (Ag-Ab) es una relación bimolecular perfecta (como el encaje de una llave en su cerradura). Los anticuerpos, además de ser un elemento de la respuesta inmunitaria específica frente a infecciones, han resultado ser herramientas de gran utilidad tanto diagnóstica como terapéutica. En cuanto al diagnóstico, la extrema especificidad de las interacciones Ag-Ab ha conducido al desarrollo de una gran cantidad de diferentes pruebas inmunológicas, que se pueden utilizar tanto para la detección de anticuerpos como de antígenos.

Los inmunoensayos son de gran importancia para el diagnóstico de enfermedades, estimar el grado de respuesta inmunitaria humoral y la identificación de moléculas de interés médico. Se diferencian unos de otros en la rapidez y sensibilidad: algunos son estrictamente cualitativos, mientras que otros permiten cuantificar sustancias. Son las técnicas analíticas más ampliamente utilizadas, aplicándose a una extraordinaria variedad de sustancias (moléculas pequeñas y grandes, células, tejidos, componentes intra o extra celulares, etc.). Como ejemplo de su dilatado uso en el campo biomédico, podemos mencionar la identificación en pacientes seropositivos de anticuerpos frente al virus VIH (causante del síndrome de inmunodeficiencia adquirida o SIDA), la cuantificación de hormonas tiroideas, el estudio de subpoblaciones linfocitarias o el diagnóstico de leucemias.

La reacción antígeno-anticuerpo va a depender por parte del anticuerpo de sus regiones hipervariables (o CDR; tres en la cadena pesada y tres en la cadena ligera), que constituyen el parátipo o puntos de contacto con el epítipo (o determinante antigénico) del antígeno.

Un antígeno puede contener múltiples epítomos. Los epítomos pueden ser lineales (una secuencia correlativa de aminoácidos) o conformacionales (aminoácidos próximos en el espacio, pero separados en la secuencia lineal de la proteína). La unión antígeno-anticuerpo nunca es covalente y se encuentra en equilibrio dinámico. La fuerza de dicha unión va a venir determinada por la denominada «afinidad» del anticuerpo, que se expresa como una constante de asociación. Dicha afinidad viene dada por el número y tipo de enlaces que se establecen entre el epítomo del antígeno y el parátomo del anticuerpo como vimos en el capítulo 4 (Figura 4-5). Estos enlaces son débiles de modo individual (puentes de hidrógeno, enlaces iónicos, fuerzas de van der Waals o interacciones hidrofóbicas) pero en ningún caso son enlaces covalentes. Esto hace a la reacción Ag-Ab reversible. Pero en todo caso, la reacción antígeno-anticuerpo es altamente específica, lo que nos permite mediante estas técnicas, realizar mediciones de muestras sin una previa purificación, concentración, extracción o tratamiento.

Una vez producida la reacción antígeno-anticuerpo hay que ponerla de manifiesto. Este «revelado» se puede realizar mediante un sinnúmero de métodos, lo que la convierte en la técnica de elección por su gran versatilidad:

- En algunos casos, las propias **propiedades físicas** de los inmunocomplejos (complejos antígeno-anticuerpo) son la herramienta para el revelado, como sucede en las llamadas reacciones de precipitación o aglutinación.
- En otras ocasiones, la posibilidad de **combinar diferentes sustancias con la fracción constante de los anticuerpos** (Fc), tales como enzimas, fluorocromos, radioisótopos, etc., multiplica las opciones de revelado. Esta combinación, además, no afecta a su afinidad por el antígeno. A este grupo de técnicas pertenece el ELISA, Western-blot, Inmunofluorescencia, Citofluorometría de flujo, Quimiluminiscencia, RIA (RadioInmunoEnsayo).
- En algunos casos **se combina el inmuno-ensayo con las células**. Hay gran variedad de métodos para estudiar la funcionalidad de las diferentes células (fagocitosis, citotoxicidad, capacidad proliferativa, síntesis de ADN, apoptosis), tras separarlas (mediante gradientes de densidad), lisarlas (con anticuerpos y complemento), o incluso combinarlas con ensayos enzimáticos (ELISpot).

La elección de un tipo u otro de técnica va a depender de una serie de factores, siendo fundamental las características de la molécula o antígeno que quiere detectarse, su concentración, si es soluble o se expresa en células o tejidos, su mayor o menor pureza, el coste de la técnica, experiencia, equipamiento, etcétera.

Para poder realizar inmunoensayos hay que disponer de anticuerpos específicos

Una característica importante de la respuesta inmunitaria adaptativa es la capacidad de producir anticuerpos o inmunoglobulinas solubles. Éstos están presentes fundamentalmente en el suero, pero también en otros fluidos corporales (lágrimas, saliva, leche y secreciones intestinales). Para poder realizar inmunoensayos en el laboratorio es necesario obtener anticuerpos específicos más o menos purificados. Se pueden utilizar anticuerpos policlonales o monoclonales.

Los anticuerpos policlonales se obtienen de sueros de animales inmunizados (normalmente conejos) por alguna sustancia antigénica (inmunógeno). Tras la inmunización, se produce la estimulación de distintas células del sistema inmunitario (macrófagos, dendríticas, linfocitos T y B). Los linfocitos B activados y diferenciados a células plasmáticas secretarán una mezcla de anticuerpos derivados de la activación de numerosos clones de linfocitos B. Este tipo de respuesta se denomina policlonal, y al suero de un animal que contiene una mezcla de anticuerpos frente a un inmunógeno se le denomina antisero policlonal o suero inmune. Son, por lo tanto, anticuerpos heterogéneos y comprenden una mezcla de diferentes anticuerpos que actúan todos contra un mismo antígeno, siendo cada uno específico para un epítomo diferente (Fig. 24-1).

Pero para casi todos los procedimientos diagnósticos son preferibles los **anticuerpos monoclonales**: grandes cantidades de un solo anticuerpo (con una única especificidad) que reconocen un solo epítomo, ya que todos ellos proceden de un único clon de linfocitos B. La técnica de obtención de anticuerpos monoclonales (MoAb) es bastante más compleja y se suele trabajar con ratones para su producción (Fig. 24-1). Originalmente diseñada por los doctores Köhler y Milstein, se fusionan linfocitos B de animales inmunizados (ratón o rata) capaces de producir anticuerpos, con células B tumorales (mieloma), produciendo finalmente células híbridas inmortales o hibridomas, que pueden clonarse y cultivarse *in vitro*. De esta forma un hibridoma produce anticuerpos de un solo tipo y al proceder de un único clon, se denomina monoclonal.

El descubrimiento de los anticuerpos monoclonales propició un desarrollo exponencial de las técnicas inmunológicas. Diversas empresas están comercializando dichos anticuerpos lo que ha permitido un crecimiento exponencial en el estudio de nuevas moléculas, en su purificación, en el diagnóstico de enfermedades (e incluso en terapia), al contar con reactivos específicos frente a una gran variedad de componentes. Actualmente existen miles de anticuerpos monoclonales distintos, cada uno de ellos específicos de un epítomo concreto.


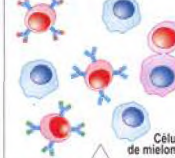




| Inmunización | Fusión con células de mieloma | Selección de un clon específico | Hibridoma Seleccionado | Anticuerpo monoclonal | Anticuerpo policlonal (suero) | Anticuerpo monoclonal |
|--|--|--|---|---|--|---|
|  <p>Epitopos Antígeno</p> |  <p>Célula de mieloma</p> |  <p>Hibridoma</p> |  |  | <p>Reconoce varios epitopos</p> <p>Especificidad variable entre animales y entre sangrías</p> <p>Afinidad variable entre sangrías</p> <p>Concentración media de 1 mg/mL Volumen variable según especie</p> <p>Coste bajo</p> | <p>Reconoce un único epitopo</p> <p>Especificidad muy alta e invariable</p> <p>Afinidad fija</p> <p>Concentración baja en cultivos de hibridomas. Concentración alta (hasta 20 mg/mL) en líquido ascítico</p> <p>Coste alto</p> |
|  <p>Ratón</p> | <p>Linfocitos B activados</p> | <p>Antisuero policlonal</p> | <p>Reconocimiento de varios epitopos</p> | <p>Reconocimiento de un único epitopo</p> | | |

Figura 24-1. Producción de anticuerpos. La inmunización de un ratón con un antígeno provoca la activación de un conjunto de clones de linfocitos B capaces de reconocer diversos epitopos del antígeno. El suero del ratón contiene una mezcla de anticuerpos específicos del mismo, y a este reactivo específico (pero policlonal) se le denomina antisuero. Si se quiere obtener un único anticuerpo, procedente de un único clon B hay que seguir con la técnica (ideada por Köhler y Milstein) fusionando los linfocitos B con una línea inmortal B (mieloma) y posteriormente seleccionando los híbridos (hibridomas) por su supervivencia en HPRT (hipoxantina-guanina fosforibosil transferasa). Este procedimiento se ve en detalle en la animación web. Los anticuerpos policlonales tienen un bajo coste relativo de producción, pero su especificidad y afinidad es variable entre sangrías. Los anticuerpos monoclonales, por el contrario, son mucho más específicos, reaccionan frente a un único epitopo y su rendimiento en cultivo es bajo (mucho mayor en fluido ascítico del animal).

Estos anticuerpos serían ya útiles para su uso en diagnóstico, pero si queremos utilizarlos en terapia (cada vez más usados en terapias anti-tumorales, enfermedades inflamatorias y autoinmunes) debemos proceder a su humanización parcial o total:

- **Humanización parcial:** son los anticuerpos denominados quiméricos. Una vez obtenido el anticuerpo en ratón, se realiza la secuenciación del gen correspondiente y mediante ingeniería genética se combina el exón para el dominio variable de la cadena pesada y ligera (un 30% de la secuencia) con los dominios constantes de una inmunoglobulina humana (70% de la secuencia) (Fig. 24-2).
- **Humanización total:** también se realiza por ingeniería genética. Conocida la secuencia del anticuerpo de ratón, se combinan las seis regiones CDR (tres de la cadena pesada y tres de la cadena ligera) sobre un gen de inmunoglobulina humana. De este modo, más del 90% de la secuencia es de origen humano y no va a generar complicaciones en su uso terapéutico.

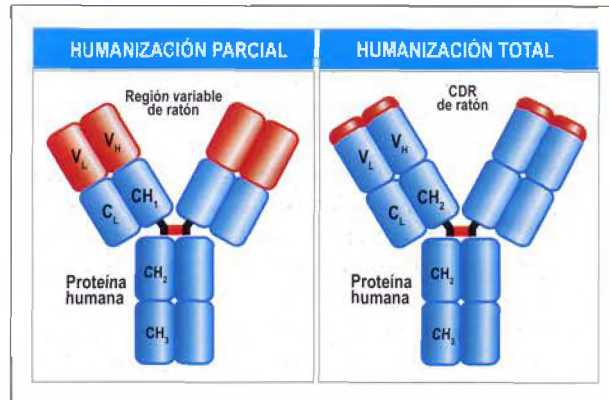


Figura 24-2. Ingeniería de anticuerpos. Para utilizar anticuerpos monoclonales en terapia no es suficiente con su producción en ratones. Hay que sintetizarlos mediante técnicas de ADN recombinante. Se denominan anticuerpos quiméricos los que contienen los dominios V_H y V_L del anticuerpo monoclonal del ratón y todos los dominios constantes C_L y H_L de un anticuerpo monoclonal humano. Hablamos de anticuerpos humanizados cuando el anticuerpo contiene sólo las CDR de un anticuerpo monoclonal de ratón injertadas dentro de una secuencia de anticuerpo humano.

En el diseño de un inmunoensayo intervienen múltiples factores

Cuando queremos detectar alguna proteína por inmunoensayo, el tipo de técnica que utilizaremos dependerá de múltiples factores. Tan sólo mencionaremos los más importantes:

- **Concentración de la sustancia a detectar:** La mayor o menor precisión que quiere obtenerse al medir la cantidad de un producto va a determinar fundamentalmente el tipo de técnica que se va a utilizar.

lizar. Existen técnicas muy sensibles como las radioactivas, enzimáticas o que utilizan quimioluminiscencia (pueden detectar menos de 1 picomol de proteína); mientras que técnicas como la hemaglutinación detectan en torno a nanomol-microgramo; o la nefelometría, fluorescencia y turbidimetría que sólo detectan cantidades de microgramos (Tabla 24-1).

- **Tipo de muestra biológica:** para detectar proteínas en solución se utilizan unas técnicas (precipitación, ELISA, Western-blot, RIA), para detectarlas sobre una célula o tejido se utilizan otras (citometría, inmunofluorescencia, inmunohistoquímica).
- **Tamaño:** hay técnicas que sólo se podrán realizar cuando las moléculas en estudio sean grandes y se formen redes de inmunocomplejos (redes múltiples de antígeno y anticuerpo) como sucede con las técnicas de precipitación y aglutinación.
- **Especificidad, título, afinidad y tipo del anticuerpo:** la especificidad de un anticuerpo es su capa-

cidad de distinguir entre varios antígenos similares. Algunos anticuerpos son capaces de distinguir y reconocer una molécula de antígeno entre 10^8 moléculas similares. Eso hace que sea posible realizar técnicas muy sensibles y específicas sin previa purificación de las muestras a analizar (por ejemplo suero o células de sangre). El título de un anticuerpo es la dilución del mismo que es capaz de unir un 50% del antígeno. Según la técnica nos puede interesar un anticuerpo policlonal (que reconozca diferentes epítomos de un mismo antígeno, como en la precipitación) o monoclonal (como en el ELISA y la citometría).

- **Matriz del ensayo:** según la técnica utilizada, la matriz donde se realice la reacción antígeno-anticuerpo será sólida (precipitación), pegada a un plástico o papel (ELISA y Western-blot) o líquida (nefelometría, citometría).
- **Temperatura y tiempo de reacción:** a 4 °C se enlentecen las reacciones, pero se minimizan las interferencias. A temperatura ambiente suele ser adecuado y a 37 °C se incrementa la velocidad y es más fisiológica, pero también se favorecen más reacciones inespecíficas. El tiempo de reacción va a estar determinado por la temperatura que utilizemos (a menos temperatura necesitamos más tiempo) y por la afinidad de los anticuerpos.
- **Controles:** en cualquier inmunoensayo debemos utilizar reactivos de control que estén purificados y se parezcan a nuestros materiales problema. Deben estar calibrados frente a materiales internacionales de referencia.
- **Reacciones inespecíficas:** para evitarlas, según el ensayo, se tendrá especial cuidado en los lavados (muy enérgicos en el ELISA, por ejemplo), o se utilizarán proteínas que bloqueen las uniones inespecíficas (albúmina, leche en polvo, inmunoglobulinas, etcétera).
- **Otros factores:** la sensibilidad de la técnica, la posibilidad de utilizar sustancias radioactivas, el coste de los reactivos, la precisión y exactitud que queramos lograr, pueden ayudarnos a seleccionar uno u otro método.

Tabla 24-1. Sensibilidad de los diferentes sistemas de revelado de inmunoensayos*

| Prueba | Sensibilidad ($\mu\text{g de Ab/ml}$) |
|--|---|
| Reacción de precipitación en líquidos (nefelometría) | 20-200 |
| Reacciones de precipitación en gel: | |
| Imunodifusión radial de Mancini | 10-50 |
| Imunodifusión doble de Ouchterlony | 20-200 |
| Inmunoelectroforesis | 20-200 |
| Electroforesis en cohete | 2 |
| Reacciones de aglutinación: | |
| Directa | 0,3 |
| Aglutinación pasiva | 0,006-0,06 |
| Inhibición de aglutinación | 0,006-0,06 |
| Radioinmunoensayo (RIA) | 0,0006-0,006 |
| ELISA | ~ 0,0001-0,01 |
| ELISA con quimioluminiscencia | ~ 0,00001-0,01 |
| Inmunofluorescencia | 1,0 |
| Citometría de flujo | 0,006-0,06 |

* La sensibilidad va a ser función de la afinidad del anticuerpo usado en el ensayo, así como de la densidad de los epítomos y la distribución del antígeno.

Adaptado de Rose, N. R. et al. Eds. (1997), Manual of Clinical Laboratory Immunology, 5th ed. American Society for Microbiology, Washington, D.C.

Inmunoensayos de precipitación y aglutinación

La formación de inmunocomplejos se puede visualizar de modo muy sencillo mediante **técnicas de aglutinación** (cuando el antígeno forma parte de un elemento como bacterias, hematíes o bolitas de látex) o **de precipitación** (cuando los antígenos son solubles). Para poder realizar estas técnicas es preciso:

- Disponer de elevadas concentraciones (micromiligramos) de anticuerpo y/o de antígeno.
- Que los anticuerpos reconozcan diferentes epítomos del antígeno (policlonales).
- Que los antígenos muestren varios epítomos.

- Que la concentración tanto del anticuerpo como del antígeno esté en proporciones óptimas.

Esto permitirá que los inmunocomplejos precipiten espontáneamente o se produzca la aglutinación de las partículas, siendo posible cuantificar (o simplemente identificar) la presencia del antígeno. Por lo que hay técnicas cuantitativas (indican la concentración) o cualitativas (indican presencia o ausencia del antígeno).

Las técnicas más sencillas de revelado de un Inmunoensayo son las de precipitación, que son las de menor sensibilidad. Se puede realizar precipitación en fluidos (nefelometría) o en gel (inmunodifusión radial), y se utilizan para medir la concentración de proteínas solubles en fluidos biológicos. Esta técnica se basa en que la precipitación de un inmunocomplejo (complejo Ag-Ab) es máxima cuando las concentraciones de antígeno y anticuerpo son equivalentes. A la zona de precipitación máxima se le llama zona de equivalencia. El número de precipitados formados disminuye en las zonas de exceso de antígeno o anticuerpo (Fig. 24-3).

Una de las técnicas de precipitación es la **inmunodifusión radial (RID)**, utilizada para la cuantificación de proteínas en suero u otros líquidos corporales. El método se basa en la difusión de proteínas (antígenos) de forma radial desde un pocillo central, donde se deposita la mues-

tra de suero, atravesando un gel de agarosa que contiene anticuerpos policlonales específicos para la proteína que queremos cuantificar. Los complejos antígeno-anticuerpo precipitan en forma de anillo, siendo máximo el precipitado (precipitina) en la zona de equivalencia (no hay exceso de antígeno ni de anticuerpo, Fig. 24-3).

Así, si el gel contiene anticuerpo anti-C3 humano, podemos cuantificar el factor C3 del suero (u otro fluido) del individuo en estudio. El tamaño del anillo de precipitado aumentará hasta que se alcance el equilibrio entre la formación y ruptura de los inmunocomplejos, y a ese punto se le llama finalización. En ese momento existe una relación lineal entre el cuadrado del diámetro del anillo y la concentración de la proteína que estamos estudiando. Midiendo los diámetros de los anillos producidos por unos sueros control (de los que sabemos la concentración de proteína), podemos construir una curva de calibración. La concentración del antígeno de cualquier suero puede determinarse midiendo el diámetro del anillo producido por el suero en el gel, calculando su cuadrado y extrapolándolo en la recta patrón (Fig. 24-3). El tiempo habitual de incubación para completar la difusión oscila entre 48 y 72 horas.

En la **inmunodifusión doble** el gel de agarosa no contiene anticuerpos, sino que se añade tanto el antígeno como el anticuerpo en dos pocillos situados a cierta

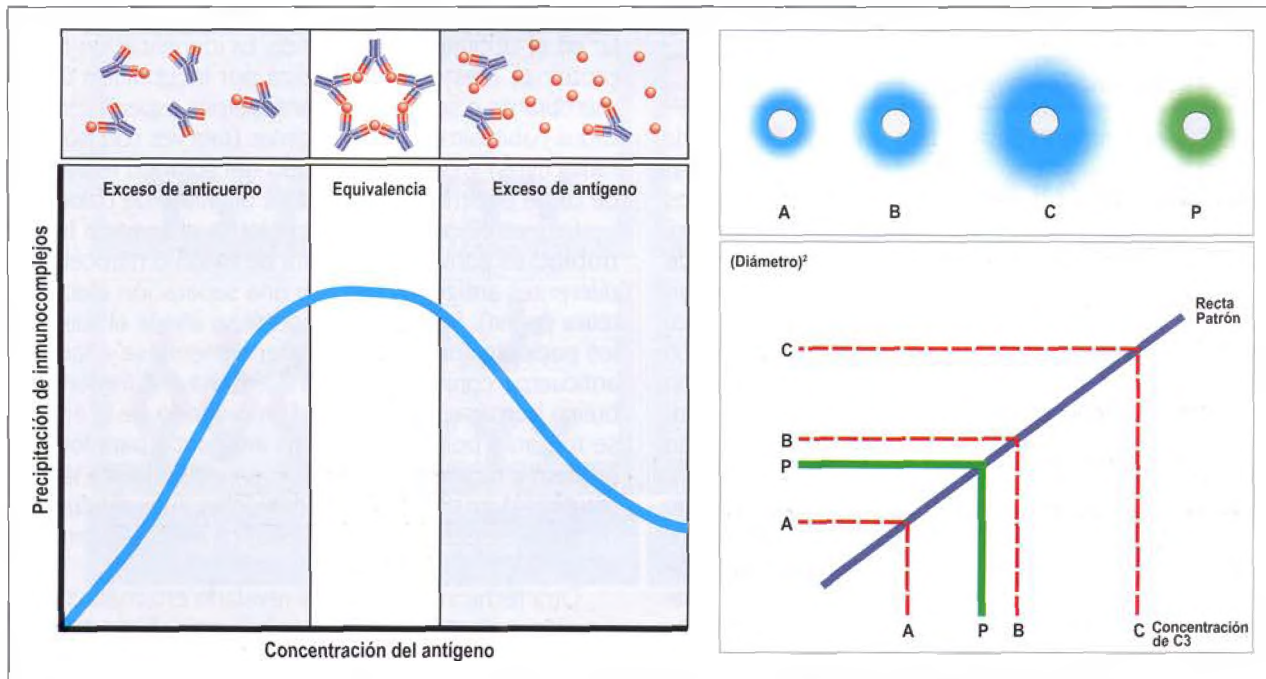


Figura 24-3. Inmunodifusión radial simple. En un gel con anti-C3 policlonal se practican orificios que se rellenan con al menos tres diluciones (A, B, C) del calibrador de concentración conocida. En otro pocillo se siembra nuestra muestra problema (P). Transcurridas 48-72 horas, el diámetro del anillo de precipitación de los calibradores permite construir la recta patrón en la que se interpola el valor observado en el último pocillo, lo que nos permite calcular la concentración de C3 en la muestra problema. Los inmunoensayos basados en precipitación sólo son valorables en las zonas de equivalencia (equivalencia de concentración antígeno-anticuerpo) que es donde se forma el halo intenso de precipitación.

distancia. Ambas soluciones difunden a través del gel hasta formar una línea de precipitación en la zona donde se encuentran, cuya posición va a depender de la concentración relativa de ambos.

La **inmunolectroforesis** es una variante de las técnicas de difusión que permite identificar antígenos en mezclas complejas. Para ello los antígenos se separan previamente mediante una electroforesis (según su tamaño) en un gel de agarosa. Lateralmente al desarrollo electroforético, se coloca el anticuerpo correspondiente en una ranura. Se formarán así líneas de precipitación (inmunocomplejos visibles) que puede compararse con un patrón estándar. Esta técnica se utiliza en el diagnóstico de mielomas.

La **nefelometría** es la técnica de precipitación en líquido más utilizada para detectar proteínas en suero. Permite detectar la presencia de inmunocomplejos por la dispersión que éstos producen sobre rayos de luz que se hacen pasar a través de un tubo o recipiente que contiene el antígeno y el anticuerpo correspondiente. La cantidad de luz que llega al sensor está en relación con la cantidad de inmunocomplejos formados.

Otro grupo de técnicas se basan en reacciones de **aglutinación**, tienen mayor sensibilidad que las de precipitación. Ejemplos de técnicas de aglutinación son la hemaglutinación (permite estudiar los grupos sanguíneos), la aglutinación bacteriana (para identificar bacterias) o el estudio del factor reumatoide (uniendo IgG a bolitas de látex).

Enzimo-Inmuno-Ensayos

El Enzimo-Inmuno-Ensayo denominado ELISA es la técnica más utilizada en la actualidad para cuantificar casi cualquier proteína soluble en la mayor parte de los fluidos corporales o medios de cultivo en el laboratorio. Es un inmunoensayo en medio líquido, donde uno de los componentes (Ag o Ab) está adsorbido sobre un plástico. Debemos tener disponibles anticuerpos monoclonales para la proteína que se quiere cuantificar (o antígenos purificados si lo que queremos cuantificar son anticuerpos). Hay múltiples variantes de la técnica, aunque las más habituales son las llamadas ELISA indirecto y ELISA en sándwich.

El **ELISA indirecto** es la modalidad a utilizar cuando lo que queremos es cuantificar anticuerpos específicos en un suero. En este caso, el antígeno debe estar fijado en los pocillos de plástico. Sobre dichos pocillos, se añadirá una dilución del suero del paciente en estudio, lo que permite la unión de los anticuerpos presentes en el suero con los antígenos de la placa. Si hay anticuerpos, se producirá la reacción Ag-Ab en unos 15 a 60 minutos. A continuación, se lavan muy bien los pocillos para retirar las proteínas no adheridas al antígeno. El siguiente paso consiste en añadir un anticuerpo anti-Ig humana que lleva una enzima conjugada a él. Si hubo anticuerpos en el suero del paciente, este segundo anticuerpo que-

dará unido a ellos. De nuevo se lava enérgicamente para retirar las proteínas no adheridas al antígeno. Finalmente, se añade un sustrato de la enzima conjugada con el segundo anticuerpo. Dicha enzima actuará sobre el sustrato en una reacción química que generará una sustancia coloreada. Hay que añadir una solución de parada, que detenga la reacción enzimática. La intensidad del color será proporcional a la cantidad de anticuerpo que tenía el paciente (Fig. 24-4A).

Cuando lo que se va a cuantificar es una proteína sérica (no un anticuerpo) el método utilizado es el **ELISA en sándwich** (Fig. 24-4B). Se utiliza por ejemplo para cuantificar una citocina; en este caso se «pega» al plástico del pocillo un anticuerpo anti-citocina. A partir de aquí se repite el mismo proceso que en el caso anterior; la única diferencia es que al añadir el suero en estudio, la reacción Ag-Ab se producirá entre los anticuerpos fijados al plástico del pocillo y la citocina presente en el suero. El anticuerpo conjugado con la enzima que se añade al final suele ser diferente del que se fijó al pocillo inicialmente. De este modo se forma una especie de sándwich con el antígeno, «emparedado» entre los dos anticuerpos.

Otro enzimo-inmuno-ensayo que se realiza sobre soportes sólidos (papeles de nylon o nitrocelulosa) sobre los que se han transferido e inmovilizado proteínas antigénicas previamente separadas por electroforesis en geles de acrilamida (según su tamaño o peso molecular) es el denominado **Western-blot** (Fig. 24-5), muy popular en el laboratorio diagnóstico. La identificación de las proteínas a estudiar se realiza por incubación de las membranas o soportes con anticuerpos específicos marcados habitualmente con enzimas (rara vez con isótopos radiactivos) y posterior adición del sustrato específico de dicha enzima, que producirá un viraje de color.

Una variación del Western-blot es el llamado **Inmunoblot**: se adhieren a una tira de nylon o nitrocelulosa diferentes antígenos (no hay una separación electroforética previa). Sobre dicho soporte se añade el suero de los pacientes en estudio. Posteriormente se añade un anticuerpo conjugado con una enzima anti Inmunoglobulina humana. Tras añadir el cromógeno de la enzima se tornarán positivos aquellos antígenos para los que hubiese anticuerpos en el suero en estudio. Esta técnica se utiliza para el estudio de diferentes auto-anticuerpos o para la detección de IgE específica frente a diferentes alérgenos.

Otra técnica basada en el revelado enzimático de la reacción antígeno-anticuerpo es la **inmunohistoquímica**: en este caso se utilizan tejidos (es una prueba muy habitual sobre biopsias de tumores). Esta técnica permite la identificación, sobre muestras tisulares o citológicas, de determinantes antigénicos característicos de distintas líneas de diferenciación y función celular. La aplicación directa de anticuerpos policlonales o monoclonales sobre secciones tisulares permite la localización micro-anatómica de su expresión y su correlación con parámetros

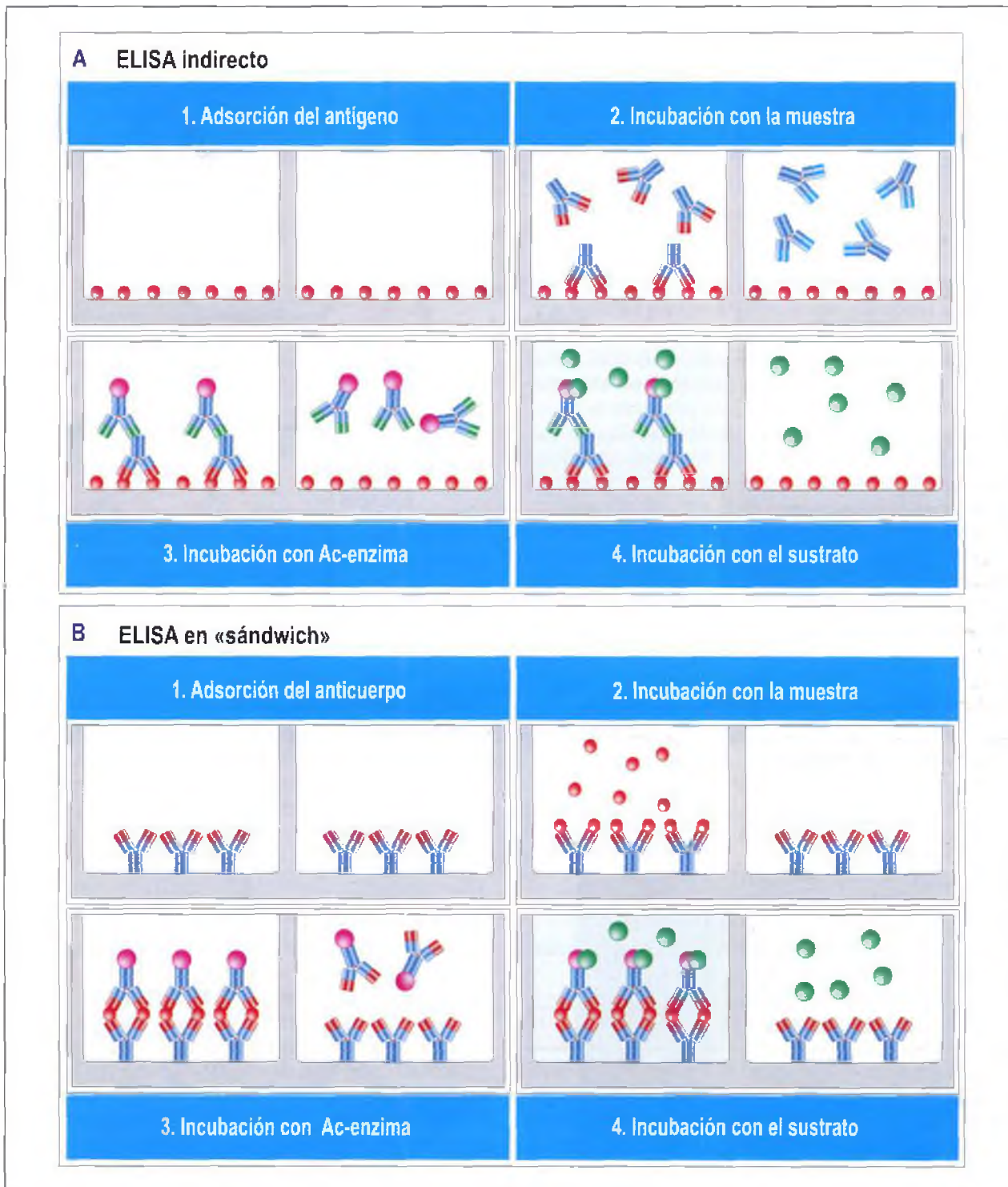


Figura 24-4. La técnica de ELISA (Enzyme-Linked-ImmunoSorbent-Assay) nos permite cuantificar proteínas (antígenos o anticuerpos) en fluidos. **A.** El ELISA indirecto se utiliza para cuantificar anticuerpos en suero (frente a agentes infecciosos, o frente a autoantígenos); en estos casos se inmoviliza el antígeno en los pocillos; posteriormente se añade el suero en estudio, y finalmente un anticuerpo anti-Immunoglobulinas humanas conjugado con una enzima. **B.** En el ELISA en sándwich vamos a poder cuantificar cualquier proteína en solución; se inmoviliza primero un anticuerpo anti-proteína, luego se añade el suero en estudio y posteriormente un segundo anticuerpo conjugado con una enzima, lo que hace que la proteína en estudio quede en un "sándwich" entre dos anticuerpos. En ambos casos se mide la cantidad de inmunocomplejos añadiendo un sustrato, que será transformado por la enzima en una sustancia coloreada. Este procedimiento se ve en detalle en la animación web.

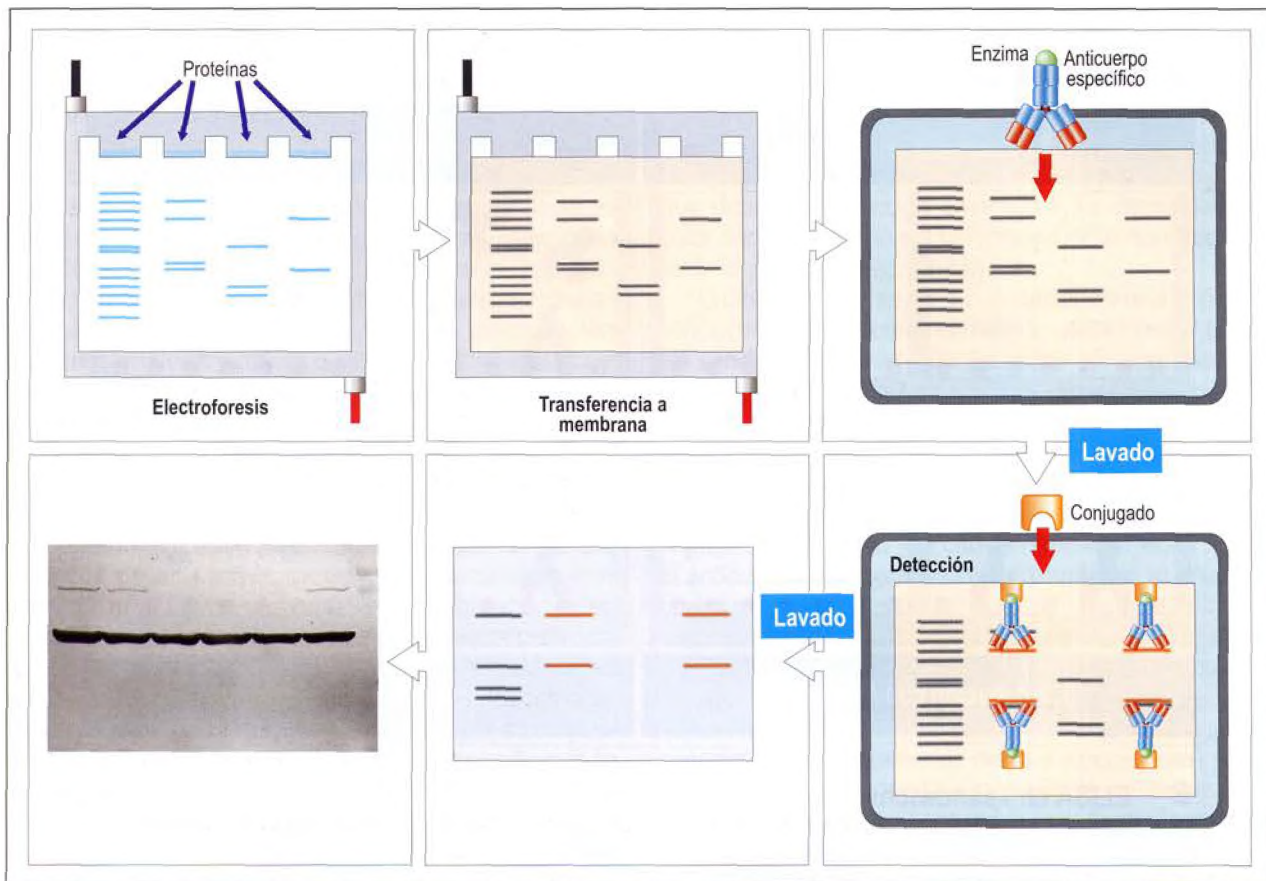


Figura 24-5. Western-blot. En esta técnica se separan las proteínas de la muestra mediante una electroforesis en gel de SDS-poliacrilamida (A). Seguidamente se transfieren las proteínas a una membrana de nitrocelulosa en el interior de una cámara de transferencia (B). Posteriormente se añade a la membrana un anticuerpo específico para el antígeno que estamos estudiando, que llevará acoplada en su porción Fc, como en el ELISA, una enzima (C). Seguidamente se retira el anticuerpo sobrante y se añade un cromógeno que cambiará de color en presencia de la enzima (D), lo que nos permitirá detectar en la membrana la presencia de las bandas correspondientes al antígeno en estudio (E). En el ejemplo (F) las calles 1, 2 y 6 tienen una proteína minoritaria ausente en las otras calles.

morfológicos, aumentando la sensibilidad y especificidad del estudio.

Inmunoensayos radiactivos

El **radioinmunoensayo (RIA)** es el inmunoensayo más sensible basado en el marcaje radioactivo de anticuerpos o antígenos. Tiene diferentes variantes (como el ELISA) siendo el RIA competitivo el más utilizado. La sustancia a cuantificar en este caso compite con cantidades radioactivas conocidas de esa misma sustancia para unirse con su anticuerpo específico. Cuanto menos antígeno-problema tengamos, mayor será la cantidad de antígeno radioactivo unido al anticuerpo y viceversa. Se medirá la radiactividad del antígeno marcado unido al anticuerpo y la del antígeno marcado libre. Si el antígeno o anticuerpo se fijan a una superficie plástica (tubo o placa) será más sencilla la separación entre el isótopo libre y el unido al anticuerpo. Dado que esta técnica está

cada vez más en desuso por la problemática del manejo de material radioactivo, puede ser sustituida por un ELISA quimioluminiscente, de sensibilidad similar.

Otra técnica radioactiva de amplio uso en investigación es la **inmunoprecipitación**: en un extracto celular se precipita la proteína de interés y tras una electroforesis se revela mediante el uso de un anticuerpo radioactivo. Esto permite saber si un determinado tipo celular expresa dicha proteína de modo basal o tras la inducción por algún estímulo (también se puede añadir un isótopo al medio de cultivo celular que se incorpore a todas las proteínas sintetizadas).

Inmunoensayos fluorescentes

Las técnicas de **inmunofluorescencia** son inmunoensayos en los que el anticuerpo está acoplado por su porción Fc a una sustancia fluorescente o fluorocromo. Estas técnicas se van a utilizar normalmente sobre célu-

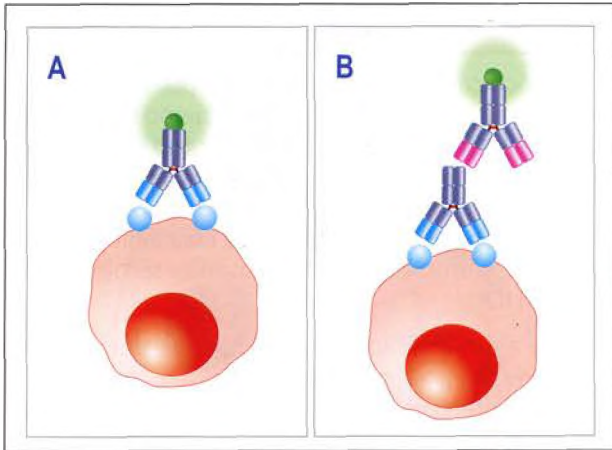


Figura 24-6. Inmunofluorescencia directa (A) e indirecta (B). Los anticuerpos marcados con una molécula fluorescente pueden utilizarse para detectar la presencia de antígenos en células y tejidos. Cuando la fluoresceína se une directamente al anticuerpo se denomina inmunofluorescencia directa (muy utilizada en citometría de flujo, por ejemplo); sin embargo, la indirecta utiliza un anticuerpo antiinmunoglobulina marcado para detectar un anticuerpo específico unido a la célula o tejido (muy utilizada en autoinmunidad).

las en suspensión o fijadas a portaobjetos (Figs. 24-6 y 24-7).

Se habla de inmunofluorescencia directa (Fig. 24-6A) o indirecta (Fig. 24-6B) en función de que entre

dicho anticuerpo fluorescente y el antígeno haya (indirecta) o no (directa) otro anticuerpo sin marcar.

La **inmunofluorescencia indirecta (IFI)** es la técnica más habitual para estudiar la presencia en suero de autoanticuerpos frente a un determinado tejido: sobre células de tejido fijadas en un portaobjetos se añade el suero del paciente. Posteriormente, se revelará la reacción Ag-Ab añadiendo un anticuerpo secundario anti-Ig humana conjugado con un fluorocromo. Visualizaremos el porta en un microscopio de fluorescencia y podremos detectar si hubo (o no) reacción (Fig. 24-7).

La técnica de inmunofluorescencia más utilizada en la actualidad para el análisis de características morfológicas celulares, así como estudios de expresión de proteínas, ciclo celular, activación celular, etc., es la **citofluorometría de flujo** (Fig. 24-8).

En el citómetro de flujo, la suspensión celular fluye por una cámara vibratoria (flujo celular) rodeada de un líquido acuoso (flujo envolvente). Las células pasan de una en una a través de una luz láser (hay citómetros con cinco láseres, pero el más utilizado es el de 488 nm). De la incidencia de la luz láser sobre cada célula se obtienen parámetros morfológicos (tamaño celular y complejidad citoplasmática) y fluorescentes (dependiendo de que hayamos marcado proteínas, lípidos, azúcares, iones o ADN de las células). Se pueden obtener datos en múltiples colores de fluorescencia.

Las células no son opacas, son translúcidas; así sobre el detector frontal (FS, *Forward Scatter*) se produce una

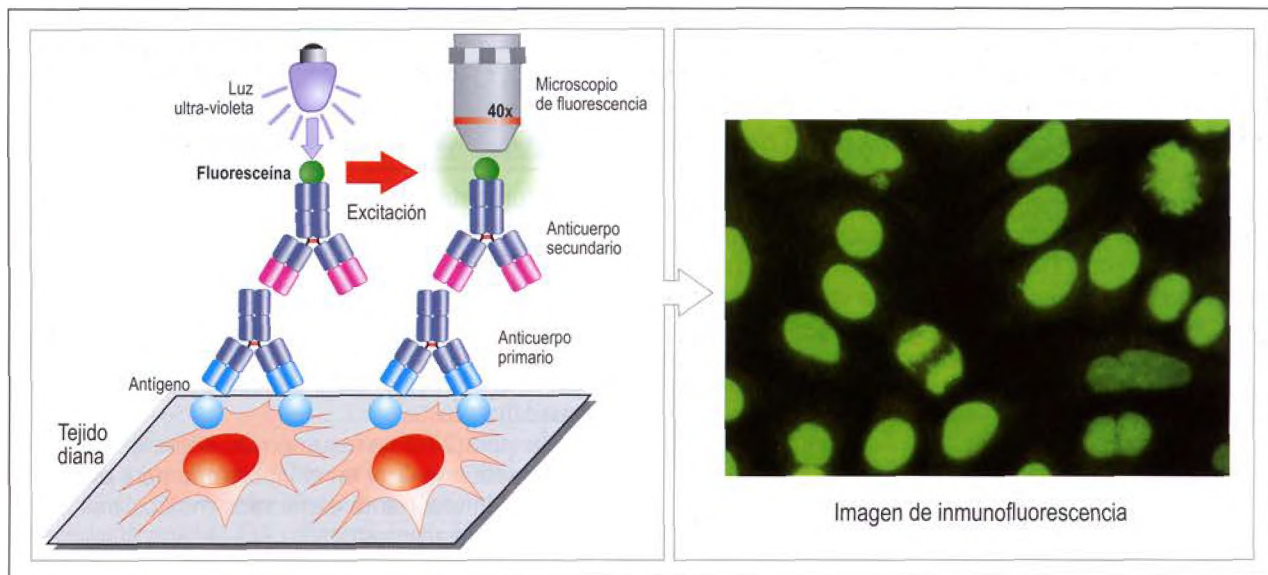


Figura 24-7. Inmunofluorescencia Indirecta (IFI). En el diagnóstico de enfermedades autoinmunes, se fijan a los portas secciones de diferentes tejidos o cultivos celulares. Sobre dichos portas se añade el suero de los pacientes en estudio y posteriormente un anticuerpo anti-Immunoglobulina humana conjugado con fluoresceína (reactivo de Evans). Una vez preparado el porta se estudia en el microscopio de fluorescencia y se evalúa la presencia o no de fluorescencia en las células y/o tejidos, así como la localización subcelular de la fluorescencia. En la fotografía se aprecia la tinción fluorescente del núcleo de células Hep-2 (línea celular tumoral epidermoide), y además con un patrón homogéneo. El suero en estudio tiene por tanto Anticuerpos Anti-Nucleares (ANA) homogéneos.

penumbra con el paso de las células proporcional al tamaño de estas. El detector frontal se halla en línea con el láser. Pero como las células no son opacas, la luz que en parte entra al citoplasma saldrá refractada por toda la superficie celular, con un retardo proporcional a la granularidad citoplasmática. Esta refracción es recogida a 90° por el detector lateral (SS, *Side Scatter*).

Además, si conseguimos que las células sean fluorescentes, la luz láser excitará los fluorocromos que lleven acoplados, dándonos información adicional: podemos teñir con sustancias fluorescentes el ADN (para estudios de ciclo celular o viabilidad), los lípidos de membrana (para estudios de apoptosis), los iones citoplasmáticos como Ca (para estudios de activación celular) y/o las proteínas de membrana o intracelulares.

En el caso particular del estudio de proteínas (para determinar subtipos de linfocitos circulantes), incubamos las células de la sangre con anticuerpos monoclonales que llevan acoplados a su porción Fc diferentes sustancias fluorescentes (Fig. 24-8A). De modo que al pasar en un citómetro con el láser de 488 nm podemos excitar cuatro o más fluorocromos que emitirán fluorescencia a longitudes de onda diferentes. Entre los fluorocromos más utilizados están el FITC (isotiocianato de fluoresceína), PE (ficoeritrina) o APC (aloficocianina). El láser va a excitar sobre las células los fluorocromos asociados a los anticuerpos monoclonales que se hayan quedado adheridos a la superficie celular. Se suele utilizar el anticuerpo anti-CD45 como marcador pan-leucocitario.

Mediante la reacción Ag-Ab los anticuerpos monoclonales fluoresceinados se unirán a las diferentes subpoblaciones celulares según que expresen o no en su superficie, diferentes moléculas proteicas (normalmente se estudian diferentes CDs). Después de la reacción Ag-Ab, se lisarán los eritrocitos sanguíneos por choque osmótico y analizaremos las muestras por el citómetro. La representación de las células según su fluorescencia CD45 frente a la complejidad celular permite identificar sin posibilidad de error los linfocitos de la sangre (alta fluorescencia con CD45 y muy baja complejidad). Esto hace posible «dibujar» una región (o «gate») de linfocitos, y pedirle al programa del citómetro que muestre la fluorescencia de otros colores exclusivamente para dichas células (linfocitos). Pero además, en el estudio de expresión de proteínas, se pueden utilizar histogramas monoparamétricos (Fig. 24-8C), o bi-paramétricos (Fig. 24-8D).

Además del estudio de subpoblaciones linfocitarias, por citofluorimetría se pueden medir características estructurales y funcionales de las células. Dentro de las estructurales, podemos analizar la forma y tamaño celular, la granularidad del citoplasma (Fig. 24-8B), la fluorescencia de proteínas, el contenido de ADN y ARN. En cuanto a las funcionales, podemos realizar estudios de membrana, de receptores, de potenciales de membrana, de activación, de síntesis de ADN, etcétera.*

Inmunoensayos revelados por complemento

En técnicas muy específicas, se puede poner de manifiesto la reacción antígeno-anticuerpo mediante el uso del sistema de complemento (como ya sabemos, su activación por la vía clásica depende de la formación de Inmunocomplejos). El ejemplo más característico de este revelado es el de la técnica de microlinfocitotoxicidad, que se emplea para la tipificación serológica del sistema HLA:

- Se aíslan linfocitos del individuo en estudio (como veremos posteriormente).
- Se enfrentan dichas células frente a un panel de anticuerpos anti-HLA (mono o policlonales).
- Se añade suero de conejo (con su sistema de complemento intacto) a todas las reacciones. De modo que en las células que se haya producido reacción Ag-Ab (reconocimiento de los alelos HLA por los anticuerpos específicos), se activará el sistema de complemento y se formarán «poros» en la membrana celular.
- Se añaden dos colorantes: uno vital (verde) y otro para el ADN (rojo).
- Se analizan las reacciones al microscopio: si hubo activación de complemento (reacción positiva) el colorante rojo habrá entrado al interior celular intercalándose en el ADN, haciendo predominar la fluorescencia roja. Si no hubo reacción, el colorante rojo no se puede intercalar con el ADN y predominará el colorante vital (fluorescencia verde).

Un resumen de esta técnica y los patrones de fluorescencia al microscopio se ha presentado en el capítulo 21 (Fig. 21-3).

Ensayos de la respuesta inmunitaria innata

La citometría de flujo nos ha permitido estudiar con precisión la presencia y proporciones de los diferentes tipos de células inmunológicas en la sangre de un individuo. Pero además, en el estudio de determinadas patologías (inmunodeficiencias, por ejemplo) es necesario evaluar no sólo la presencia de una determinada estirpe celular, sino además, si esa población de células funciona adecuadamente.

En la tabla 24-2 se resumen las diferentes pruebas que se pueden realizar en el laboratorio para evaluar la Inmunidad innata (tanto elementos moleculares como celulares). Destacamos:

- La **función global del sistema de complemento** se ensaya mediante la prueba llamada **CH50**, que cuantifica su capacidad hemolítica, expresada como la dilución del suero en estudio necesaria para provocar la lisis del 50% de los hematíes de camero sensibilizados con hemolisina (anticuerpo natural). También se puede cuantificar la concentración séri-

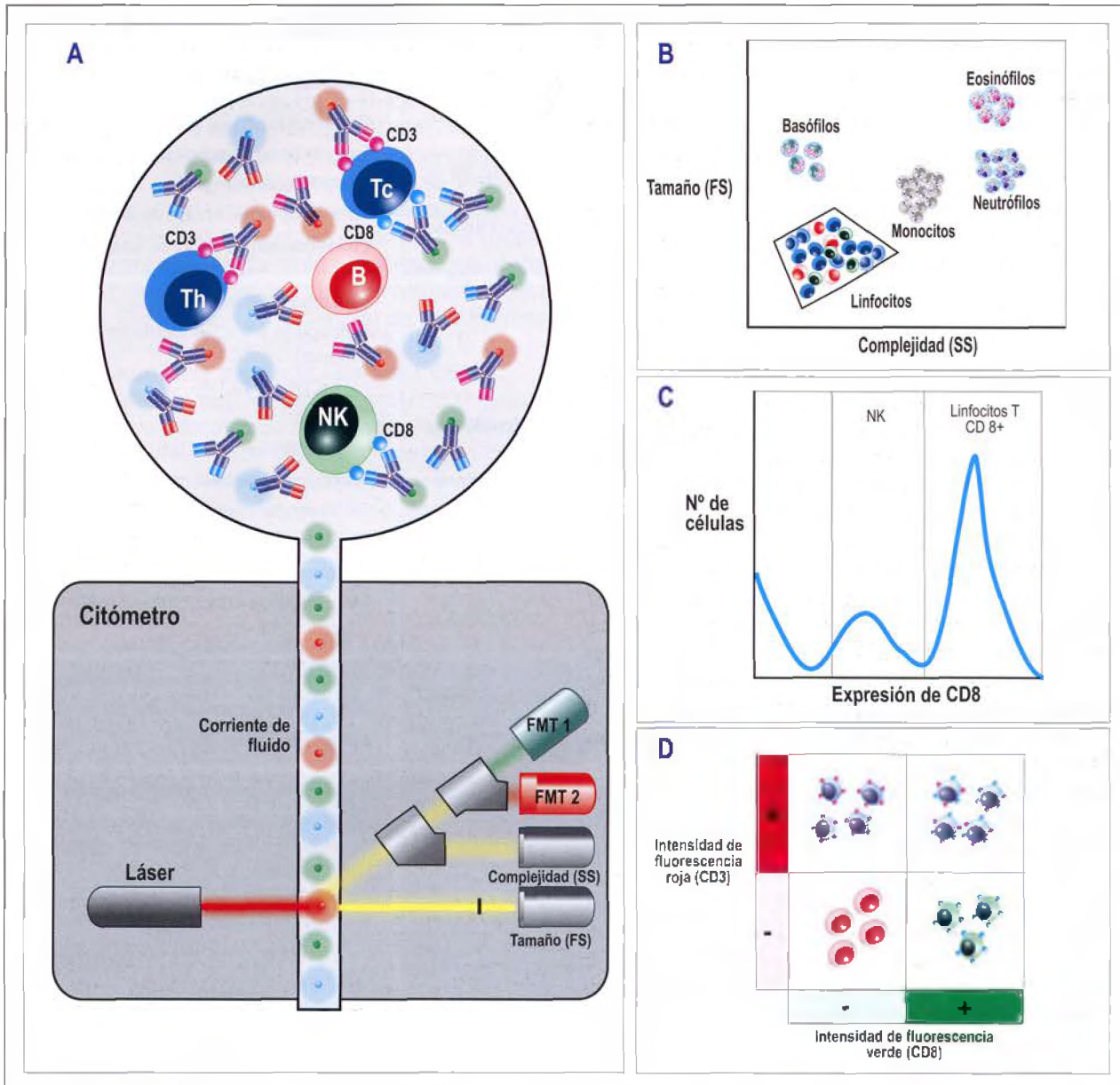


Figura 24-8. Esquema de un citómetro de flujo. Las células de una suspensión mixta (como la sangre total) se incuban con anticuerpos monoclonales marcados con diferentes fluorocromos. En este ejemplo se utiliza anti-CD3 con fluorescencia roja y anti-CD8 con fluorescencia verde. Tras la reacción Ag-Ab la suspensión celular se hace pasar mediante un flujo envolvente a través del colector del citómetro, que obliga a que las células pasen de una en una. **A)** El paso de cada célula, atravesado por un rayo láser por una parte dispersa luz y por otra provoca la activación de la fluorescencia asociada a las células, dando lugar a señales que son recogidas por detectores específicos: hay detectores para la penumbra de luz refractada que informan del tamaño/volumen celular (FS), de su morfología y granularidad (SS) o de la fluorescencia asociada (FMT1 y FMT2 en la figura). **B)** El software asociado al citómetro nos permite representar las células en histogramas con una dimensión o con dos dimensiones (dot-plots). Los leucocitos se pueden diferenciar de acuerdo a su volumen/tamaño (FS) y a su complejidad citoplasmática (SS). Esto nos permite crear ventanas (como la dibujada) para su posterior análisis; seleccionando exclusivamente las células que nos interesa estudiar (en este caso linfocitos). **C)** Posteriormente se puede analizar con el software del citómetro la fluorescencia de las células incluidas en la ventana dibujada en B: en este caso se representa la fluorescencia para la proteína CD8, lo que nos permite distinguir tres poblaciones: CD8 negativas, CD8 positivas con poca proteína CD8 por célula (normalmente algunos linfocitos NK) y CD8 positivas con gran cantidad de proteína CD8 por célula (linfocitos T citotóxicos). **D)** Pero además podemos enfrentar las fluorescencias de dos moléculas (o de más, con tres ejes). En este caso se enfrentan la expresión de CD3 y CD8 y se aprecian cuatro nubes de puntos: CD3+CD8- (cuadrante superior izquierdo) serán los linfocitos T cooperadores; CD3+CD8+ (cuadrante superior derecho) serán los linfocitos T citotóxicos; CD3-CD8- (cuadrante inferior izquierdo) serán linfocitos B mayoritariamente; CD3-CD8+ (serán linfocitos NK mayoritariamente).

Tabla 24-2. Técnicas para la evaluación de la inmunidad*

| Determinaciones | Inmunidad | Innata | Adaptativa |
|----------------------------|-----------|---|--|
| Cuantitativas | Humoral | Cuantificación de proteínas del complemento: C3, C4 Cuantificación de citocinas: IL-1 β , TNF- α , IL-6 Cuantificación de proteínas de fase aguda: PCR | Cuantificación de inmunoglobulinas (G,A,M) Cuantificación de subclases de IgG (1,2,3,4) Cuantificación de IgE total IgE específica (en el caso de alergias) Cuantificación de citocinas séricas |
| | Celular | Recuento celular (fórmula leucocitaria del hemograma) Marcadores de superficie (CD) específicos de monocitos y granulocitos | Recuento de linfocitos Fenotipo de linfocitos (poblaciones mayoritarias) • T (CD3, CD4, CD8) • B (CD19) • NK (CD16 o/y 56, CD3-) Fenotipos de poblaciones específicas: • Vírgenes / memoria (CD45RA/CD45RO) • Moléculas de adhesión: CD18 • Receptores de citocinas: CD25 Frecuencia de CD4 o CD8 específicos de Ag (tetrámeros) |
| Cualitativas (funcionales) | Humoral | Actividad hemolítica del complemento (CH100, 50) | Producción de Anticuerpos vacunales Anticuerpos «naturales» (isohemaglutininas) Síntesis de Igs «in vitro» |
| | Celular | Adherencia Quimiotaxis Fagocitosis Choque oxidativo Desgranulación de mastocitos Citotoxicidad NK | «In vivo»: hipersensibilidad retardada «In vitro»: estimulación de linfocitos de sangre periférica con mitógenos y posterior estudio de: • Proliferación/blastogénesis/síntesis de ADN • Expresión de marcadores de activación: CD69 • Síntesis de citocinas intracelulares: IFN- γ , IL-4 (perfil Th1 vs Th2) • Fosforilación de proteínas citoplasmáticas • Apoptosis celular: anexina V-Ioduro de propidio |

* En la actualidad se puede explorar cualquier compartimento del sistema inmunitario: moléculas y células; se pueden investigar elementos de la inmunidad innata o de la adaptativa; hay ensayos que nos permiten cuantificar la presencia de moléculas y/o células y otros que nos permiten estudiar su funcionalidad.

ca de diferentes proteínas del complemento (C3 y C4 son las más abundantes en suero) mediante técnicas ya comentadas: RID, ELISA, nefelometría.

- La función de las células de la inmunidad innata también es evaluable. La **fagocitosis** es una de las propiedades efectoras más importantes de la función celular de monocitos-macrófagos y algunos granulocitos. Inicialmente, esta capacidad se medía por la reducción de NBT («Nitro-Azul de Tetrazolio») que se observaba al microscopio óptico. Se

basa en el cambio de color del NBT (amarillo) inducido por la actividad metabólica de los fagocitos hacia formazán (púrpura). Hoy en día, es mucho más sensible y menos dependiente del observador la realización de esta técnica mediante citometría de flujo (la fluorescencia se consigue mediante el uso de bacterias fluoresceinadas; las células fagocíticas se vuelven fluorescentes en mayor o menor medida en función de las bacterias que hayan fagocitado).

- Otra prueba importante de la función celular innata es la capacidad de las células fagocíticas de degradar intracelularmente los microorganismos fagocitados (véase capítulo 5, Fig. 5-4). Es el denominado «**choque o explosión oxidativa**». Las células se estimulan mediante la acción de PMA (éster de forbol) y, si hay «choque oxidativo», se producirá la liberación de metabolitos activos del oxígeno. Esta liberación se puede poner de manifiesto mediante la llamada bioluminiscencia (emisión de luz de origen biológico). En la actualidad, esta oxidación se revela por activación de fluorocromos (previamente cargados en las células), lo que la hace analizable mediante citometría de flujo.
- Por último, en algunos casos es muy útil la evaluación de la **citotoxicidad mediada por linfocitos NK**. Para realizar esta prueba, se enfrentan los linfocitos del individuo en estudio con una línea celular sensible a la acción NK (la eritroleucemia K-562). Clásicamente se mezclan ambos tipos celulares a diferentes proporciones Efectoras (NK)/Diana (K-562). Las células diana se precargan con isótopos de Cromo (^{51}Cr) y la liberación de cromo radioactivo al medio es proporcional a la actividad NK. En la actualidad, esta técnica también está siendo sustituida por ensayos mediante citometría de flujo (la lisis de las células diana permite su tinción con sustancias intercalantes del ADN, que resultan fluorescentes tras su excitación por láser).

Ensayos de la respuesta inmunitaria adaptativa

En la tabla 24-2 se resumen las diferentes pruebas que nos permiten evaluar la inmunidad adaptativa de un individuo (tanto los elementos humorales como celulares). La cuantificación de Inmunoglobulinas o subclases o IgE específica se realiza mediante diferentes inmunoensayos que ya se han comentado en este capítulo. Pero de nuevo, la simple presencia de la proteína no nos garantiza que esté funcionando adecuadamente. Por lo que a menudo es necesario explorar la funcionalidad de dichos anticuerpos. Ésta se evalúa habitualmente mediante la técnica de ELISA: se toma suero de los pacientes previo y un mes postvacunación (frente al Neumococo, por ejemplo). Cuando ya tenemos las dos muestras podemos cuantificar específicamente los niveles de IgG frente a dicho microorganismo, y si la respuesta ha sido correcta, habrá un título mucho mayor en la segunda muestra.

También se pueden cuantificar anticuerpos naturales, presentes en todos los individuos, sin que haya habido estimulación antigénica dirigida (por ejemplo, anticuerpos de clase IgM como las isohemaglutininas de los grupos sanguíneos A y B).

La inmunidad mediada por células (Th1) se puede estudiar «*in vivo*» con pruebas cutáneas denominadas de hipersensibilidad retardada. Consiste en la inyección subcutánea del antígeno (derivado de *Candida albicans*,

Mycobacterium tuberculosis, etc.). La respuesta consiste en una induración alrededor de la zona de inyección, debida al reclutamiento de otros leucocitos por parte de los linfocitos Th1. La aparición de un simple enrojecimiento o eritema no es suficiente. La induración revela la presencia de inmunidad Th1 activa y de memoria, por lo tanto, confirma la exposición previa al antígeno utilizado para inducirla. La más conocida de estas técnicas es la prueba de la tuberculina, que permite conocer aquellos individuos que han sido infectados por el *Mycobacterium tuberculosis* mediante la inyección intradérmica de la tuberculina (proteína derivada de este microorganismo).

Pero la mayoría de los ensayos funcionales de linfocitos han de realizarse «*in vitro*». Para ello, el primer paso consiste en aislar los linfocitos. Hay varios métodos para el aislamiento de células a partir de sangre periférica, órganos linfoides u otros tejidos; pero el más utilizado es el desarrollo de un **gradiente de densidad en Ficoll**: la sangre o suspensión celular se coloca sobre una solución de Ficoll, cuidando de no mezclar ambas fases y el tubo se somete a centrifugación. Concluida esta, las células se habrán distribuido según su densidad relativa: eritrocitos al fondo, por encima de ellos los granulocitos, luego nos quedará una zona de ficoll y flotando sobre ella una «nube» o «halo» blanco que contiene las células mononucleares (linfocitos y monocitos). Por encima de esta nube quedará el suero diluido, conteniendo las plaquetas (Fig. 24-9).

Otra técnica muy utilizada es la **separación celular inmuno-magnética**: se mezcla la suspensión celular (o sangre) con microesferas magnéticas recubiertas de un anticuerpo monoclonal (específico de moléculas de la superficie de la célula que nos interesa aislar, como anti-CD3 para linfocitos T). Luego se acerca al tubo de ensayo un potente imán que atraparé las microesferas. Sin separar el imán del tubo se decanta su contenido (lo que eliminará todas las células que no quedaron unidas) y se repetirá este proceso con solución de lavado. Con esta técnica se consiguen grandes rendimientos y purificaciones.

La inmunidad celular adaptativa se puede evaluar «*in vitro*» de diferentes maneras (casi todas ellas parten de un paso inicial de **estimulación de los linfocitos con mitógenos** –inductores de mitosis–). Los mitógenos pueden ser de múltiple naturaleza, se pueden utilizar en solitario o en combinaciones de entre los siguientes:

- Lectinas vegetales: PHA (fitohemaglutinina A), Con A (concanavalina A) o PWM (mitógeno de la cizaña o *pokeweed*) son las más utilizadas. Las dos primeras estimulan de modo policlonal a los linfocitos T, mientras que el PWM estimula a los linfocitos B de modo T-dependiente.
- Sustancias químicas: como los ésteres de forbol (PMA) e ionóforos de calcio (Ionomicina), conjuntamente consiguen una potente estimulación de los linfocitos.
- Anticuerpos monoclonales: anti-CD3, anti-CD2, anti-CD28. Pueden estimular la proliferación de

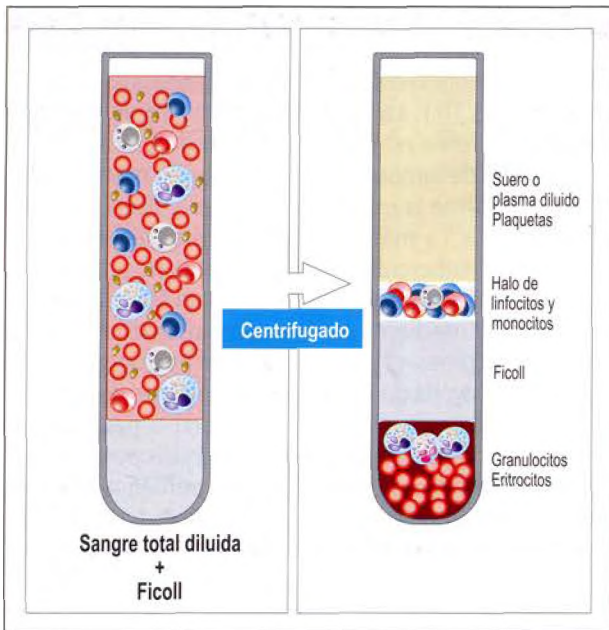


Figura 24-9. Separación de células mononucleares de sangre periférica según su densidad. La sangre total se deposita sobre Ficoll con cuidado de no romper la separación de fases. Tras una centrifugación las células se sitúan según su densidad relativa. El halo algodonoso blanquecino situado entre el suero y el ficoll contiene las células mononucleares de la sangre (linfocitos y monocitos).

todos los linfocitos T o de alguna subpoblación específica.

- Citocinas: fundamentalmente la IL-2, que es un potente factor de crecimiento de todos los tipos de linfocitos.
- Superantígenos bacterianos: LPS (lipopolisacárido), candidina (de *Cándida*), enterotoxinas bacterianas, etcétera. Estimulan linfocitos aislados a diferentes niveles.

Una vez inducida la proliferación por estos mitógenos (o sus combinaciones) se puede evaluar la función celular de diversas maneras:

- Lo más habitual es medir la «proliferación» mediante la síntesis de ADN. Para ello se incorpora al cultivo de células en división timidina radiactiva. Tras filtrar las células sobre papel se mide la radiactividad que es proporcional a la cantidad de ADN radioactivo, por lo tanto, a la proliferación celular. Hay variantes no radioactivas (citometría) de este ensayo.
- También se puede evaluar la síntesis de citocinas (intracelulares o su secreción al medio); la movilización del calcio intracelular, la fosforilación de tirosinas, la inducción de proteínas de activación en la superficie (CD24, CD38, CD69, CD40L, etc.), la entrada de las células en apoptosis, etc. Casi todas estas determinaciones se pueden realizar mediante citometría de flujo.

La citólisis mediada por linfocitos Tc (CD8+) es la única específica de antígeno, necesita sensibilización previa, está restringida por HLA y se puede evaluar mediante la lisis específica inducida sobre células diana. El ensayo más rápido y sencillo consiste en marcar dichas células con cromo radiactivo (^{51}Cr) y después mezclarlas con los linfocitos CD8 en estudio. La citólisis de las células diana liberará radioactividad, en proporción directa al grado de lisis. También se pueden estudiar los niveles de «perforinas» y «granzymas» de linfocitos Tc mediante anticuerpos monoclonales y citometría de flujo. Otra función de los linfocitos Tc que se puede analizar, es la inducción de apoptosis en las células diana (la apoptosis se puede evaluar por múltiples métodos).

Los linfocitos B pueden activarse *in vitro* con mitógenos como el *pokeweed* (PWM, de modo T-dependiente) para después estudiar su funcionalidad cuantificando la proliferación o la síntesis de inmunoglobulinas. La técnica de ELISPOT permite identificar y cuantificar las células B formadoras de anticuerpos específicos para un antígeno dado. Para realizarla, las células se cultivan sobre placas recubiertas del antígeno en estudio; sobre dicho Ag se unirán las células productoras del anticuerpo específico. La incubación posterior con un anticuerpo secundario marcado con enzimas, radioisótopos o fluorocromos revelará su presencia en forma de «spots» (puntos, grupos de células) sobre la placa.

Pruebas específicas de hipersensibilidad y alergia

Hay múltiples pruebas para el estudio de las reacciones alérgicas de un individuo (Tabla 24-3). La presencia de IgE específica responsable de las respuestas de hipersensibilidad inmediata se puede determinar *in vivo* mediante **pruebas cutáneas**, que consisten en la exposición epicutánea o subcutánea al alérgeno sospechoso. Se colocan los alérgenos sobre la piel del paciente (en el antebrazo), y sobre cada gota se hace una pequeña incisión o arañazo (*prick*). Se dejan pasar unos veinte a treinta minutos, y si el individuo está sensibilizado, la IgE cargada en sus mastocitos desencadenará la desgranulación instantánea de los mismos. Esto producirá una inflamación local inmediata. Se pueden medir los diámetros del edema formado inducido por IgE específica frente a cada uno de los alérgenos ensayados. Posteriormente podremos cuantificar la IgE específica en el suero del paciente mediante inmunoensayos.

Si hay sospecha de alergia alimentaria o a fármacos, lo más habitual es realizar pruebas de provocación (siempre en el hospital y suministrando dosis bajas del alérgeno responsable). Cuando finalmente el alérgeno se ha identificado, la cantidad de IgE específica se puede cuantificar con gran sensibilidad en el suero del paciente mediante inmunoensayo.

Tabla 24-3. Pruebas *in vivo* e *in vitro* más habituales en el diagnóstico de las alergias

| Pruebas «in vivo» | | Pruebas «in vitro» | |
|-------------------|---|-----------------------------|----------------------------|
| Tipo | Vía de exposición | Determinación | Técnica |
| Pruebas cutáneas | Epicutáneas | IgE total | Nefelometría RID EIA |
| | Intracutáneas | IgE específica | EIA Inmunoblot |
| Provocaciones | Inespecíficas: • Ejercicio | Degranulación de mastocitos | Citometría |
| | Específicas: • Bronquiales • Orales • Parenterales | | |

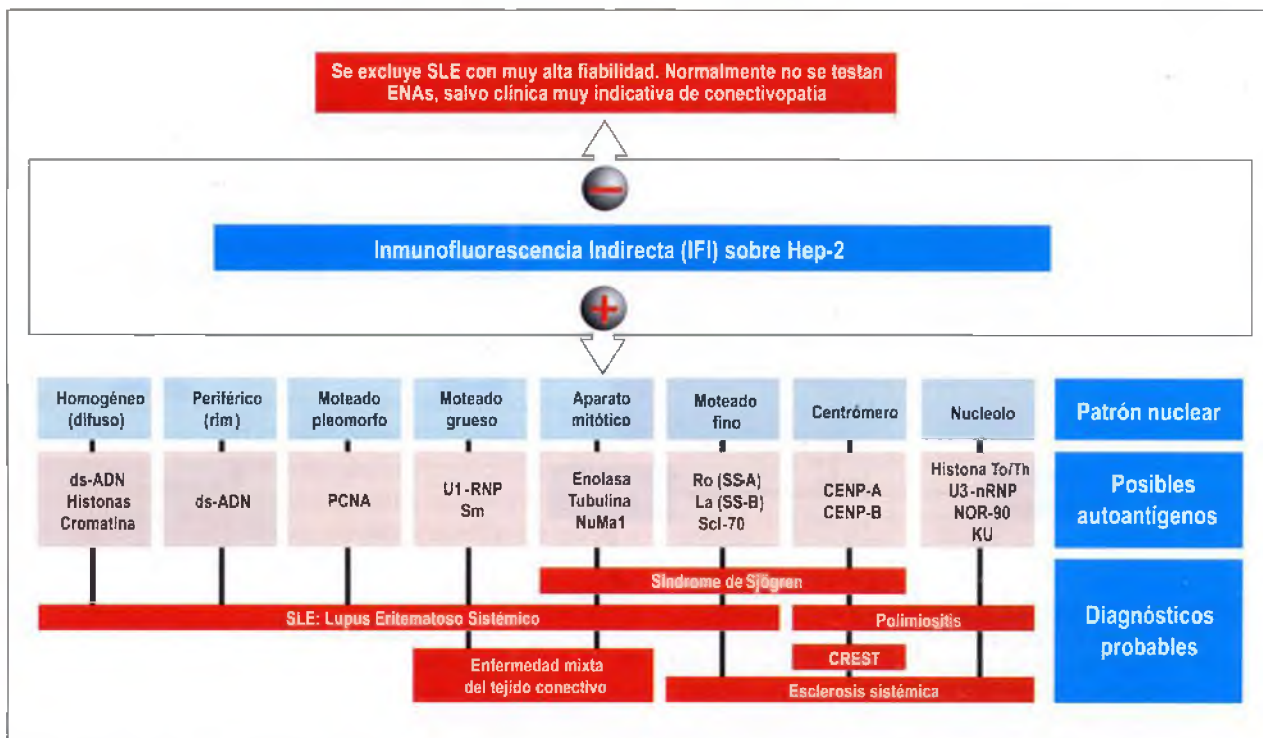


Figura 24-10. Patrones de Anticuerpos Antinucleares (ANA) más habituales. La Immunofluorescencia Indirecta (IFI) de suero de pacientes sobre células Hep-2 nos permite (en caso de reacción positiva) clasificar los sueros según su patrón de reactividad: homogéneo, moteado, centrómero, nucleolar, etc. El siguiente paso en el diagnóstico es identificar el autoantígeno responsable de la reacción antinuclear. Este paso se puede abordar por diferentes técnicas (contrainmunolectroforesis, ELISA, inmunoblot, etc.) y según el antígeno que dé positivo en cada paciente, se puede orientar el diagnóstico en uno u otro sentido. Así un ANA positivo con patrón homogéneo, y que nos dé anti-ADN positivo, es un resultado que dirige con casi total probabilidad al diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico (SLE).

Pruebas específicas de autoinmunidad

En las enfermedades autoinmunes es importante para su correcto diagnóstico detectar la presencia de autoanticuerpos circulantes. La técnica más utilizada para su detección es la de **inmunofluorescencia indirecta (IFI)** sobre cortes de tejido o células fijadas a un porta que contengan el autoantígeno reconocido por el autoanticuerpo (Fig. 24-7). El tipo de patrón que se observa al microscopio es un indicio muy importante para llegar a un diagnóstico precoz y certero. Esto es lo que sucede cuando se estudian los anticuerpos anti-nucleares (ANA) sobre la línea celular

Hep-2: diferentes patrones de tinción nuclear orientan a diagnósticos alternativos (Fig. 24-10).

Un tipo especial de autoanticuerpo es el llamado **Factor Reumatoide (FR)**, que es inmunoglobulina IgM dirigida contra la fracción Fc de la IgG. Recibe este nombre por haber sido detectado primero en pacientes con artritis reumatoide, pero su aumento en suero podría estar relacionado con fenómenos más generales de hiperactivación de los linfocitos B. Hay varios métodos para la detección del FR, basados en reacciones de aglutinación o precipitación (sobre partículas de látex recubiertas con IgG), como la nefelometría y turbidimetría.

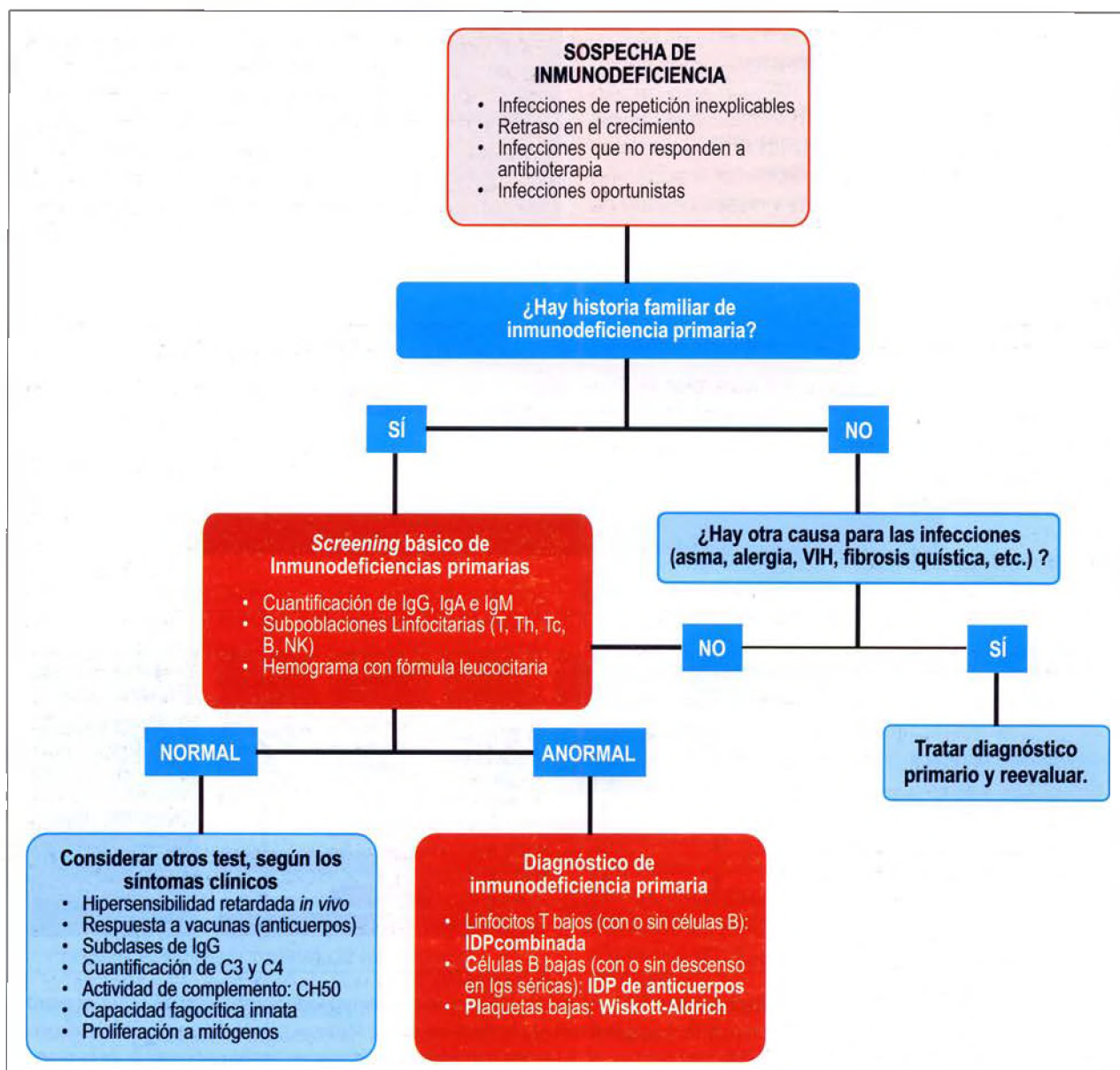


Figura 24-11. Diagnóstico diferencial de Inmunodeficiencias. La historia clínica y/o familiar de un paciente enfoca el despistaje de Inmunodeficiencias. En este esquema se simplifican los pasos más importantes y qué camino tomar según los resultados que se obtengan. Adaptado de *Inmunodeficiencias primarias*, J.E. Lambarri y col. *An Pediatr* 2004; 60 (S-1): 19-23.

Pruebas específicas de histocompatibilidad

Ya se ha comentado previamente la prueba de micro-linfocitotoxicidad (inmunoensayo revelado por la acción del complemento, Fig. 21-3). Esta técnica se utiliza tanto para la determinación de los antígenos HLA de donantes y receptores de órganos, como para el estudio de anticuerpos anti-HLA preformados en los receptores (inducidos por embarazos, trasplantes o transfusiones previas). Esta última aplicación servirá para prevenir el rechazo hiperagudo de los trasplantes mediado por dichos anticuerpos anti-HLA.

Pero en histocompatibilidad se hace necesario el «tipaje» fino de los antígenos HLA de donantes y receptores (sobre todo en los trasplantes de células hematopoyéticas pluripotenciales), y la microlinfocitotoxicidad no obtiene resolución suficiente. Por ello, es preciso realizar tipajes moleculares: tras la amplificación de los genes HLA mediante PCR se estudia la secuencia de los alelos por múltiples métodos (hibridación con oligonucleótidos de alelo, amplificación específica de alelo o secuenciación del producto de la PCR).

Pruebas específicas de inmunodeficiencias

Las inmunodeficiencias son patologías raras de muy baja incidencia. Suelen debutar en los primeros meses (o años de vida); de modo que ante un niño con infecciones respiratorias de repetición, lo primero que debemos hacer es descartar otras patologías con mayor prevalencia (rinitis alérgica, o fibrosis quística, por ejemplo). Una vez descartadas éstas, y puesto que son enfermedades hereditarias, debemos preguntar a la familia si hay historia previa de este tipo de enfermedades (Fig. 24-11). La edad de presentación de los síntomas nos orientará sobre el tipo de Inmunodeficiencia; un debut temprano (en los seis primeros meses) nos debe hacer sospechar de inmunodeficiencia combinada; en tanto que los déficit de anticuerpos suelen presentarse a partir de los seis meses de vida (cuando se retira la lactancia materna).

El estudio inmunológico mínimo que se debe realizar para el correcto diagnóstico de una Inmunodeficiencia primaria consistirá en un hemograma con fórmula leucocitaria, un estudio de las principales subpoblaciones de linfocitos circulantes (T, B, NK y dentro de las T: CD4 y CD8) y la cuantificación de las principales inmunoglobulinas séricas (IgA, IgG e IgM). Si alguno de estos parámetros resulta anormal, ya tendremos enfocado el diagnóstico de Inmunodeficiencia Primaria. Si los valores resultan normales, tendremos que plantearnos nuevos test diagnósticos basándonos en la sintomatología del paciente (Fig. 24-11).

Microarrays

En los últimos años ha alcanzado un notable desarrollo la tecnología de los microarrays (o «bio-chips»). Los primeros que se han fabricado son los de ADN, que consisten en fijar una colección de miles de sondas genéticas sobre una matriz física (plástico, vidrio, silicio, etc.). De este modo, con un único ensayo, se puede estudiar la expresión de miles de genes de un determinado tipo celular mediante la hibridación simultánea del ARN mensajero de la célula con todas las sondas fijadas en el soporte.

Más recientemente se han desarrollado chips o arrays con cientos (o miles) de antígenos adheridos sobre un soporte sólido. De modo que al añadir sobre ellos suero de un paciente, podemos realizar simultáneamente miles de inmunoensayos, y así detectar de una sola vez una IgE específica en un proceso alérgico, o la presencia de un determinado autoanticuerpo (de entre cientos de autoanticuerpos posibles). De modo similar, si lo que pegamos sobre el soporte sólido son cientos (o miles) de anticuerpos diferentes, para detectar la presencia de un determinado antígeno, lo que estamos desarrollando son los llamados **inmunoarrays**.

CORRELACIÓN CLÍNICA



Agammaglobulinemia ligada al sexo (Síndrome de Bruton). Los primeros síntomas clínicos aparecen en el primer año de vida y son infecciones respiratorias y/o gastrointestinales de repetición e insensibles al tratamiento antibiótico, como la Pneumonía, Otitis media y Diarrea (sinusitis, conjuntivitis y pioderma menos frecuentes). Se producen una vez concluida la lactancia materna (el niño recibió IgG materna por vía placentaria y posteriormente desde la leche). Una de las infecciones más características es la enteroviral crónica. Entre las bacterias más frecuentes (piogénicas) se hallan *Hemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* y *Staphylococcus aureus*. Otros síntomas que pueden acompañar a las infecciones recurrentes, es el edema articular y la artritis (puede ser el primer síntoma clínico que se aprecie, por lo que habrá que hacer diagnóstico diferencial con la artritis reumatoide juvenil). En las pruebas de screening de inmunodeficiencia primaria, apreciaremos una disminución importante o ausencia total de Inmunoglobulinas en suero. El estudio de subpoblaciones linfocitarias confirmará el diagnóstico, puesto que habrá menos de un 2% de linfocitos B circulantes. Otras pruebas complementarias son: ausencia de anticuerpos naturales (isohemaglutininas) o de anticuerpos postvacunales. El tratamiento paliativo habitual es la infusión intravenosa de concentrados de Inmunoglobulinas humanas y la antibioterapia en caso de infección. El único tratamiento curativo es el trasplante de Precursores Hematopoyéticos. A medio plazo es previsible que también lo será la terapia génica, cuando ésta se perfeccione, puesto que ya existen resultados preclínicos muy prometedores.

RESUMEN

Hay un enorme abanico de técnicas para la evaluación de la inmunidad «in vitro». Muchas de ellas están basadas en la especificidad de la reacción antígeno-anticuerpo, por eso los anticuerpos se convierten en herramientas imprescindibles en el laboratorio. Se pueden obtener anticuerpos específicos para una cantidad ilimitada de moléculas diferentes. Pero estos no sólo se emplean para evaluar la respuesta inmunitaria, sus aplicaciones han trascendido a otras áreas de la Biología y la Medicina (incluida la terapia). La cuantificación de moléculas solubles séricas (factores del complemento e

inmunoglobulinas) o la presencia en sangre de las células y moléculas de la inmunidad no garantiza que estos elementos inmunológicos funcionen correctamente. Además de estudiar su presencia, hay que evaluar su función. Disponemos de técnicas para estudiar la respuesta inmunitaria innata (actividad del complemento, fagocitosis) y la adaptativa humoral (anticuerpo post-vacunales) o celular (pruebas cutáneas, estimulación con mitógenos). Existen pruebas diagnósticas específicas para el estudio de patologías alérgicas, autoinmunes, inmunodeficiencias y la prevención del rechazo de trasplantes.



Visita la página web para este capítulo

Evalúa tus conocimientos:

AUTOEVALUACIÓN (contesta a preguntas en línea y comprueba tu nota)

Amplía tus conocimientos:

ANIMACIONES (la inmunidad en movimiento)

ENLACES (videos, páginas con información complementaria, etcétera)

Bibliografía*

ATLAS DE ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA + CD ROM

Fireman, Philip y Fireman, PH.

Ed. Elsevier España. 3ª Ed. 2006. 352 págs.

CELLULAR AND MOLECULAR IMMUNOLOGY

Abul K. Abbas, Andrew H. Lichtman, Shiv Pillai. Saunders Pub.

Versión en inglés 6ª Ed. 2007 (updated 2009).

Español 6ª Ed. 2008. Ed. Elsevier. 576 páginas.

Excelente texto muy bien estructurado e ilustrado. Buen glosario. Tiene resumen y bibliografía al final de cada capítulo, pero no autoevaluación. Los cuadros, no muy frecuentes, sirven para abordar aspectos básicos o clínicos en profundidad. Es uno de los más recientes en español. La web www.studentconsult.com tiene acceso restringido (clave en cada libro) para estudiantes. Tiene todo el libro en versión electrónica, con enlaces a otros libros de la editorial en temas relacionados, y pueden descargarse las imágenes como diapositivas. Tiene también las secciones habituales (muchas animaciones, autoevaluación, glosario, etc). Los docentes deben registrarse en otra web (Evolve) de difícil acceso. En 2008 se editó en inglés la 3ª edición (está a punto de salir la corregida) de una versión más compacta por los dos primeros autores (Basic Immunology: functions and disorders of the immune system, 320 páginas) que aún no se ha traducido al español. Comparte la web anterior.

INMUNOLOGÍA

Doan Thao

Ed. Wolters kluwer health. (Barcelona, España). 1ª Ed. 2008. 344 págs.

INMUNOLOGÍA BASADA EN LA RESOLUCIÓN DE PROBLEMAS

Gorczymsky, R/Stanley, J

Ed. Elsevier España, 1ª Ed. 2007. 268 págs.

INMUNOLOGÍA DE MEMORIA

Rojas Espinosa, Oscar.

EMPanamericana 1ª Ed. 2006. 540 págs.

INMUNOLOGÍA: MANUAL DE TÉCNICAS DE INVESTIGACIÓN EN EL LABORATORIO

Luttman, W.

Acribia Editorial (Zaragoza) 1ª Ed. 2008. 300 págs.

INMUNOLOGÍA online

José Peña Martínez (Coordinador)

Universidad de Córdoba y Sweden Diagnostics (Spain),

Excelente recurso virtual gratuito actualizado en 2009 en www.inmunologiaenlinea.es, con autoevaluación (en construcción), abreviaturas y galería de imágenes.

IMMUNOLOGY

David Male, Jonathan Brostoff, David B. Roth, Ivan Roitt. Mosby Pub
Versión en inglés 7ª Ed. 2007.

Español 7ª Ed. 2007. Elsevier. 568 páginas.

Contiene 5 secciones con una iconografía menos vistosa que el Janeway pero muy efectiva desde el punto de vista docente. La web es de nuevo www.studentconsult.com y tiene parecidos contenidos a otros libros que la comparten.

INTRODUCCIÓN A LA INMUNOLOGÍA HUMANA

Leonardo Fainboim/Jorge Geffner.

EMPanamericana, 5ª Ed. 2005. 484 págs.

JANEWAY'S IMMUNOBIOLOGY

Kenneth M. Murphy, Paul Travers, Mark Walport. Garland Pub

Versión en inglés 7ª Ed. 2007.

Español 2ª Ed. 2003. Elsevier-Masson. 752 páginas.

Este texto se convirtió rápidamente en uno de los mejores por sus ilustraciones y animaciones, y las sucesivas ediciones lo han ido mejorando. La última incluye nuevas entradas sobre NK y TLR, entre otras novedades. La web forma parte del complejo Classwire y no ofrece material gratuito, pero el libro entero está disponible en la 5ª edición en PubMed lo que ha contribuido a su difusión.

KUBY'S IMMUNOLOGY

Richard A. Goldsby, Thomas J. Kindt, Barbara A. Osborne, Janis Kuby. Freeman Pub

Versión en inglés 6ª Ed. 2007.

Español 6ª Ed. 2007. Ed. McGraw Hill/Interamericana de México. 696 págs.

Excelentes dibujos y esquemas. Cada capítulo incluye un cuadro clínico relacionado con el tema y termina con un resumen, bibliografía, enlaces y preguntas relevantes. La web tiene acceso semi-libre para docentes y varias secciones para los estudiantes (Clinical Case Studies, Animations, Molecular Visualizations, Immunology on the Web, Vocabulary Self-Test, Virtual Interdisciplinary Biology Education Interactive Flash Tutorials), entre ellas excelentes animaciones del reordenamiento o la presentación de antígenos.

MICROBIOLOGÍA E INMUNOLOGÍA MÉDICAS (evaluación y repaso)

Levinson, W.

McGrawHill. 8ª Ed. 2006. 640 págs.

ROITT'S ESSENTIAL IMMUNOLOGY

Peter Delves, Seamus Martin, Dennis Burton e Ivan Roitt. Blackwell Pub

Versión en inglés 11ª Ed. 2006.

Español 11ª Ed. 2008. EMPanamericana. 544 páginas.

Uno de los primeros libros de Inmunología, Incluye abundante información sobre técnicas inmunológicas. La web asociada www.roitt.com es muy accesible y contiene autoevaluaciones, animaciones, explicaciones orales de los principales conceptos y todas las figuras para descargar como diapositivas, aunque la iconografía no es tan vistosa como la del propio libro.

THE IMMUNE SYSTEM

Peter Parham. Garland Pub

Versión en inglés 3ª Ed. 2009.

Español 2ª Ed. 2006. EMPanamericana. 560 páginas.

12 intensos capítulos, algunos con el estilo personal de Peter Parham (como los del MHC), pero en general siguiendo el Janeway. La ventaja principal es que la versión española está más actualizada que el Janeway. La web es la de dicho texto.

* En español desde 2003. Para más información bibliográfica, revistas científicas, enlaces a libros y a sitios de interés docente en Inmunología, consulte la página web del libro.

Índice analítico

A

- ABO, sistema, 196
- Ácido salicílico, 222
- ACTH, 141
- Activación
 - moléculas, 94
 - vía clásica, 54
- ADA (adenosindesaminasa), 170
- ADCC (citólisis celular dependiente de anticuerpo), 44, 128
- Adenovirus, 157
- Adresinas (diriginas), 148
- AF (*aggregation factors*), 224
- Afinidad, 44, 230
 - maduración, 70
- Aglutinación, 232, 234
- AID (*activation induced deaminase*), 168
- AID (citidina desaminasa inducida por activación), 117
- AIF-1 (factor 1 de la inflamación de los aloinjertos), 224
- Alérgeno(s), 175
- Alergia(s), 12, 175
 - mediadas por inmunocomplejos, 180t
- Aloinjerto, 195
- Aloinmunidad, 195
- Alotrasplante, 195
- Alveolitis alérgica, pulmón del granjero, 176
- Aminas vasoactivas, 180
- Anafilaxia, 178
- Anafilotoxinas, 34
- Anemia
 - hemolítica, 176, 180
 - - autoinmune, 190
 - perniciosa, 191
- Anergia, 71, 186
- Antibiótico(s), 170
- Anticuerpos, 39
 - anti-CD41a, 190
 - anti-nucleares (ANA), 244
 - anti-TNF-alfa, 211
 - cadenas ligeras, 39
 - humanizados, 231t
 - monoclonales, 46, 230, 231t
 - - terapia, 211
 - policlonales, 230
 - producción, 116
 - quiméricos, 231t
- Antígeno(s), 43
 - menores de histocompatibilidad, 198
 - moléculas presentadoras, 77
 - presentación, 85
 - T o Tímo-dependientes, 60
 - TI-1, 122
 - TI-2, 122
 - tumorales, 212
- Antihistamínicos, 179
- Antimicóticos, 170
- Antisuero, 230, 231t
- APC (aloficocianina), 238
- APC (*Antigen Presenting Cell*), 21
- Apoptosis, 71, 221
- AR (receptores de AF), 224
- Área
 - cortical, 25
 - paracortical, 25
- Arginasa, 54
- ARNs
 - de doble cadena, 218
- Artritis, 180t
 - reumatoide, 193, 211, 215
- Ascitis maligna, 213
- Asma alérgica, 178
- ATM (*ataxia telangiectasia mutated*), 170
- Atopia, 176
- Autoinmunidad, 185
- Autotolerancia, 185

Autotrasplante, 195
 Avidéz, 44
 AVR (genes de virulencia), 222
 Azatioprina, 193
 AZT (azidotimidina), 173

B

B-endorfina, 141
 Bacterias, 208
 - extracelulares, 157
 - intracelulares, 157
 BALT (*Bronchus-Associated Lymphoid Tissue*), 26
 Basófilos, 19
 Bazo
 - pulpa blanca, 24
 - pulpa roja, 24
 BCG (bacilo de Calmette-Guérin), 213
 BCR (*B cell receptor*), 22, 57
 Beriliosis, 182
 Beta2-microglobulina (β 2-m), 77
 Blk, 26, 58
Bordetella pertussis, 209
Borrelia, 160
 Bradicinina, 150t
Brucella abortus, 160
 Bruton, 168
 Btk (*Bruton's tyrosine kinase*), 168
 Burkitt, linfoma, 74

C

C1 inhibidor, 36
 C1q, 30
 C1qR, 34
 C1r, 30
 C1s, 30
 C2, 30
 C3, 32
 C3a, 34, 150t
 C3b, 32
 C4, 30
 C4a, 34, 150t
 C4bp, 36
 C5, 30
 C5a, 34, 150t
 C5aR, 34
 C6, 33
 C7, 33
 Cactus, 221
 Cadena(s)
 - J, 42
 - ligeras, 39
 - pesadas, 39
 - γ común, 169
 Cadherina epidérmica, 191

Calnexina, 90
 Calreticulina, 90
 Carcinomas ováricos, 213
 CC (quimioquinas), 138
 CCL11 (eotaxina), 138
 CCL19, 138, 149
 CCL21, 138, 149
 CCL3 (MIP1-1 α), 138
 CCL5 (RANTES), 138
 CCR3, 172
 CCR5, 172
 CCR7, 94, 138, 149
 CD1 (grupo de Diferenciación 1), 83, 90, 96
 CD11a, 153
 CD11aCD18, 96
 CD14, 53, 221
 CD150, 170
 CD16, 128
 CD19, 57
 CD2, 96
 CD20, 213
 CD21, 35, 57
 CD22, 58
 CD25, 94, 98
 CD28, 96
 CD33, 213
 CD34, 148, 149
 CD35, 35
 CD4, 94, 172
 CD40, 58, 118, 168
 CD40L, 168
 CD43, 96
 CD45, 58, 94, 96
 CD45RA, 98
 CD45RO, 94, 98
 CD5, 96
 CD52, 213
 CD59, 36
 CD72, 58
 CD8, 94
 CD81, 57, 102
 CD94-NKG2A, 131
Cecropina, 218
 Célula(s)
 - A sinoviales, 49
 - dendríticas, 20
 - - foliculares (FDC), 25, 117
 - estromales, 101
 - Kupffer, 17, 49
 - mesangiales, 49
 - microglía, 17
 - plasmáticas, 22, 118
 - pre-B, 61
 - presentadoras de antígeno, 20
 - pro-B, 61, 62
 Centros germinales, 117
 CH50 (*Complement hemolysis 50%*), 238

Ciclofosfamida, 193
 Ciclosporina, 193, 211
 CIITA (Transactivador de clase II), 169
 Cininas, 150
 Citocinas, 133
 - antagonistas, 142
 Citofluorometría de flujo, 237
 Citolisis
 - celular dependiente de anticuerpo (ADCC), 44
 - mediada por linfocitos Tc, 242
 Citomegalovirus, 157
 Citotoxicidad
 - dependiente de anticuerpo (ADCC), 128
 - mediada por linfocitos NK, 241
 Clusterina, 36
 Colágeno tipo IV, 191
 Complejo
 - principal de histocompatibilidad (MHC), 197
 - relacionado con el SIDA, 171
 Complemento, 30
 - proteínas reguladoras, 36
 - receptores, 35
 Componente secretor, 43
 Con A (concanavalina A), 241
 Corticosteroides, 179, 210
Corynebacterium diphtheriae, 159
 CPL (*Compartment peptide loading*), 88
 CR1 (receptor de complemento 1), 35, 36, 51
 CR2, 35, 57
 CR3, 35, 51
 CR4, 35, 51
 CRH, 141
 Cromógeno, 236f
 Cuerpo graso, 220
 CXCL (quimiocinas tipo CXC o alfa)
 CXCL1, 138
 CXCR4, 172

D

DAF (*Decay Accelerating Factor*), 36
 DAP12 (*DNAX-activating protein 12*), 130
 Defensa(s)
 - externas, 5
 - internas, 6
 - primera línea, 2
 - segunda línea, 6
 - tercera línea, 6
 Defensinas, 218
 Deficiencia(s)
 - de adhesión leucocitaria, 166
 - de C1 inhibidor, 168
 - CD3 γ , 170
 - del factor H o I, 167
 - de IgA, 168
 - de IRAK-4, 166

- MHC de clase I, 169
 - de MHC de clase II, 168
 - de la vía alternativa, 167
 - de la vía clásica, 167
 Deleción clonal, 186
 - periférica, 187
 Demora inmunitaria, 213
 Dermatitis
 - atópica, 178
 - por contacto, 177
 Deuterostomos, 222
 Di George, síndrome, 104, 170
 Diabetes mellitus, 193
 Dideoxínucleósidos, 173
 DIF, 221
 Difteria, 209
 Dímeros, 42
 Dinucleótidos CpG, 221
Diptericina, 218
 Diriginas (adresinas), 147, 148
 Diversidad (D)
 - combinatorial, 66
 - generación, 65
 - de unión, 67
 Dominio
 - constante, 40
 - inmunoglobulina, 40
 - Toll/IL-1R (TIR), 219
 Dorsal, 221
 Drogas citotóxicas, 210
Drosocina, 218
 Drosófila, 218
 Drosomicina, 218

E

Edema, angioedema hereditario, 36
 Efalizumab, 153
 Efecto espectador, 188
 EGFR (receptor del factor de crecimiento epidérmico), 213
 Elasmobranquios, 222, 225
 ELISA (*enzyme linked immunosorbent assay*)
 - indirecto, 234
 - de sandwich, 234
 ELISPOT (*enzyme-linked immunoSPOT assay*), 242
 Encefalinas, 141
 Endotoxina, 51
 Enfermedad(es)
 - autoinmunes, 12, 188t
 - - no órgano-específicas, 189
 - - órgano-específicas, 189
 - de Chagas, 162
 - de Crohn, 211, 215
 - granulomatosa crónica, 56, 166
 - de Graves, 191

- de Lyme, 160
- del sueño, 162
- del suero, 181
- Eosina, 19
- Eosinófilos, 18, 50
- Eotaxina (CCL11), 138
- Epiglotitis, 209
- Epitopo(s), 41, 44, 229
- EPO, 141t
- Equivalencia, zonas, 232t
- ERAAP (*ER-associated amino peptidase*), 87
- Eritroleucemia K-562, 241
- Esclerosis múltiple, 193
- Evasión
 - mecanismos, 157, 160
- Exclusión alélica, 70
- Explosión oxidativa, 52, 241

F

- Fab (*antigen binding fragment*), 40
- Fabricio, bolsa, 225
- Factor H, 36
- Fagocitos, 49
 - mononucleares, 17
 - polimorfonucleares, 18
- Fagocitosis, 51, 240
- Fagolisosoma, 51, 52
- Fagosoma, 51, 52
- FAS (CD95L), 187
- Fase lítica, 33
- Fc (*crystallizable fragment*), 40, 42
- FcERI, 177
- FcR (*Fc Receptor*), 42
- FDC (Células dendríticas foliculares), 25
- Feto, 203
- Ficoll, gradiente de densidad, 241
- Fiebre
 - del heno, 177
 - reumática aguda, 189t
- Filogenia, 217
- FITC (Isotiocianato de fluoresceína), 238
- FK506, 193
- Flagelina, 221
- FoxP3, 98
- FR (Factor reumatoide), 244
- Fractalcina, 138
- Fibrinopéptidos, 150t
- FRs (*Frame regions*), 41
- Fu/Hc, 224
- Fyn, 26, 58

G

- G-CSF (*granulocyte colony stimulation factor*), 141
- GAG (Glucosaminoglicanos), 149

- GALT (*Gut-Associated Lymphoid Tissue*), 26
- Ganglio linfático, 25
 - área cortical, 25
 - área paracortical, 25
 - médula central, 25
- Ganglio(s)
- Gen(es)
 - de virulencia (avr), 222
 - de resistencia, 222
 - variables (V), 65
- GH (*growth hormone*), 141
- Glomerulonefritis, 191
- Glucanasas, 222
- GlyCAM (molécula de adhesión celular dependiente de glicosilación), 148
- GM-CSF (factor estimulador de colonias granulocito-macrófago), 140, 141t
- Gnatostomados, 224
- Goodpasture, síndrome, 191
- Gp 120 (glicoproteína), 171
- Gp 41, 171
- Granulocitos, 17, 18
 - sustancias secretadas, 20
- Grupo Rh, 196

H

- Haemophilus influenzae*, 209
- Helmintos, 161
- Hemaglutinación, 232
- Hematíes de carnero, 238
- Hemocoele*, 220
- Hemograma, 245
- Hemolisina, 238
- Hendidura peptídica, 78
- Hep-2 (línea celular tumoral epidermoide), 237f
- Hepatitis B, 209
- Heptámero, 66
- Herpes, 157
- Hibridomas, 231t
- Hidróxido de aluminio, 210
- Hiper-IgM, 168
- Hipermutación somática, 70, 117
- Hipernefromas, 213
- Hipersensibilidad, 175
 - por contacto, 181
 - granulomatosa, 182
 - mediada por linfocitos Tc, 182
 - de tipo I, 176
 - tipo II, 176, 180
 - tipo III, 176, 180
 - tipo IV, 177
 - tuberculínica, 182
- Hipertiroidismo, 181
- Histamina, 19, 150t, 180
- HLA-A, 79
- HLA-B, 79

HLA-C, 79
 HLA-DP, 79
 HLA-DQ, 79
 HLA-DR, 79
 HLA-G, 203
 Hodgkin, linfoma no, 172
 Hongos, 157
 Hormona(s)
 - ACTH, 141
 - beta-endorfina, 141
 - CRH, 141
 - GH, 141
 - TSH, 141
 HR (Hiperrespuesta), 221
 HRF (*homologous restriction factor*), 36
 Humanización, 231

I

ICAM (moléculas de adhesión intercelular), 148
 ICAM 1, 148
 ICAM 2, 148
 ICAM 3, 148
 ICOS, 168
 IFN-alfa, 137
 IFN-beta, 137
 IFN-gamma (Interferón gamma), 50, 140
 IFN-gammR, 167
 IgA (inmunoglobulina A), 22
 IgA1, 39
 IgA2, 39
 IgCAMs, 148
 IgD, 22, 39, 46
 IgE, 22, 39, 46, 161, 177
 IgG, 22, 39, 45
 IgG1, 39
 IgG2, 39
 IgG3, 39
 IgG4, 39
 IgM, 22, 39, 45
 IgY, 225
 IL (interleucina), 137
 IL-1, 137
 IL-12, 137, 167
 IL-13, 140
 IL-17, 140
 IL-18, 137
 IL-2, 140
 IL-23, 137
 IL-3, 141
 IL-4, 140
 IL-5, 140
 IL-6, 137
 IL-7 (Interleucina 7), 62, 141
 IL-8, 138, 150t

Inflamación, 7, 45, 145, 150
 Inflamocitos, 19
 Inmunidad
 - adaptativa, 4, 6, 10
 - - especificidad, 4
 - - memoria, 4
 - - tercera línea de defensa, 6
 - frente a parásitos, 161
 - frente a virus, 155
 - innata, 4, 8
 - - segunda línea de defensa, 6
 Inmunarrays, 245
 Inmunoblot, 234
 Inmunocomplejo(s), 167, 180, 232
 Inmunodeficiencia(s), 14, 166
 - común variable, 168
 Inmunoelectroforesis, 234
 Inmunoensayos, 229
 Inmunofluorescencia, 236
 - indirecta (IFI), 237, 244
 Inmunofusión
 - doble, 232
 - radial, 232
 Inmunogenicidad, 212
 Inmunoglobulina, superfamilia, 40
 Inmunohistoquímica, 234
 Inmunoignorancia, 186
 Inmunoprecipitación, 236
 Inmunoterapia, 180
 - anti-tumoral, 211
 Inmunotoxinas, 214
 Integrinas
 - alfa4beta1, 148
 - alfa4beta7, 148
 - beta2, 148
 - LFA-1, 148
 Interferón gamma (IFN-gamma), 50
 Intermediarios reactivos de oxígeno, 52
 Isotipos, 39, 58
 - cambio, 70, 118
 - región flexible, 41
 Isotrasplante, 195
 ITAMs (secuencias de activación), 26, 130
 ITIMs (*immunoreceptor tyrosine-based inhibition motifs*), 26, 130

J

JAK (*janus kinasa*), 135
 Jenner, Edward, 207

K

Kaposi, Sarcoma, 172
 Kupffer, células, 17, 49

L

Lactoferrina, 52
 LAD (Deficiencias de adhesión leucocitaria), 153
 Lck (*protein-tyrosine kinase* o PTK), 26, 96
Leishmania, 161, 162
 Leucemia
 - células pilosas, 213
 - mieloide crónica, 213
 Leucotrieno, 180
 Leucotrieno D4, 150t
 LFA (*lymphocyte function associated*), 148
 LFA-1, 96, 148
 Linfadenopatía persistente generalizada, 171
 Linfocito(s)
 - B, 22, 57
 - - centros germinales, 117
 - - efectores, 115
 - - memoria, 120
 - B1, 58
 - B2, 59
 - estimulación con mitógenos, 241
 - NK, 20, 127
 - NKT, 160
 - T (TCR), 22, 93
 - - citolíticos (Tc), 97
 - - cooperadores (Th), 97
 - - efectores, 107
 - vírgenes, 98
 Linfoma no Hodgkin, 172
 Linfotrópicos, 172
 Lipopéptidos, 221
 Lipopolisacárido, 158, 218
 - bacteriano (LPS), 51
Listeria, 160
 Lmd, 220, 221
 LMP2 (*Large multifunctional proteasome 2*), 86
 LMP7 (*Large multifunctional proteasome 7*), 86
Locus S, 223
 LPS (Lipopolisacárido bacteriano), 51, 213
 LRC (*Leukocyte Receptor Cluster*), 129
 LRR (*leucine rich receptors*), 219
 Lupus eritematoso sistémico, 192
 Lyme, enfermedad, 160
 Lyn, 26, 58
Lysteria, 160

M

M-CSF, 141
 MAb biespecíficos, 214
 MAC (Complejo de ataque a membrana), 33, 222
 Macrófagos, 50, 54
 - alveolares, 17, 50
 - osteoclastos, 17
 - sustancias secretadas, 20
 Macrólidos, 211

MadCAM (*mucosal addressin cell adhesion molecule-1*), 148
 MALT (*Mucosa-Associated Lymphoid Tissue*), 26
 Manosa, 218
 Mastocitos, 19, 161
 MBL (*Mannose binding lectin* o *Lectina que se une a la manosa*), 32
 MHC (complejo principal de histocompatibilidad), 197
 MCP, 36
 MCP1 (CCL2), 138
 Medicamentos inmunosupresores, 201
 Médula ósea, 23, 25, 26
 Melanización, 220
 Melanomas, 213
 Meningitis, 209
 - meningocócica, 210
 Metchnikowina, 218
 Miastenia grave, 181
 Micobacterias, 166
 - susceptibilidad, 167, 169
 Microarrays, 245
 Microglía, 17, 49, 172
 Microinfocitotoxicidad, 238
 Mieloma, 46, 231t
 Mieloperoxidasa, 53
 Mimetismo molecular, 187
 MIP1-1 α (CCL3), 138
 Modulación antigénica, 213
 Mofetil micofenolato, 210
 Molécula(s)
 - de activación, 94
 - de adhesión, 145
 - de histocompatibilidad, 77
 - - clase I, 77
 - - clase II, 77
 - presentadoras de antígeno, 77
 Monocitos, 49
 Monoespecificidad, 70
 Monotrópicos, 172
 MTP (*Microsomal trygliceride transfer protein*), 90
 Mucinas, 147
Mycobacterium leprae, 159, 160
Mycobacterium tuberculosis, 159, 160

N

NADPH oxidasa, 53
 NALT (*Nasal-Associated Lymphoid Tissue*), 26
 Natalizumab, 153
 NB-LRR (*nucleotide-binding leucine-rich repeat*), 222
 NBS, 170
 NBT (Nitro-Azul de Tetrazolio), 240
 NCF (factor quimiotactico de neutrófilos), 150t
 Nefelometría, 234
 Nefritis, 180t
Neisseria, 167
Neisseria gonorreae, 160

Neisseria meningitidis, 159, 160
 Neuropéptidos, 141
 Neutrófilos, 18, 50
 NF-kappaB (*nuclear factor of the kappa locus of B cells*),
 218
 NK (natural killer)
 NKG2D, 131
 Nonámero, 66
 Nucleótidos
 - N, 68
 - P, 68

O

Opsonización, 30, 44
 Osteoclastos, 17, 49
 Otitis, 209
 Óxido nítrico (NO), 53

P

PAF (Factor activador de plaquetas), 150t
 PAMP (Patrones moleculares asociados a patógenos),
 158
 Parásitos, 161
 Paratópo, 229
 Parotiditis, 209
 Pasteur, 208
 Patógeno(s), 2
 PE (Ficoeritrina), 238
 Pelle, 221
 Pénfigo, 191
 Penicilina, 180
 Pentámeros, 42
 Péptido intestinal vasoactivo, 141
 Peptidoglicanos, 221
 Péptidos antimicrobianos, 220
 Perforinas, 97
 Peróxido de hidrógeno, 53, 160
 PHA (Fitohemaglutinina), 241
 PKC (*Protein Kinase C*), 58
 Plaquetas, 19
Plasmodium, 161
 PMAP (Patrón molecular asociado al patógeno), 218
 PNP (*purine nucleoside phosphorylase*), 170
Pokeweed, 241
 Polimorfonucleares neutrófilos, 49
 Prostaglandina E2, 150t
 Poxvirus, 157
 Pre-TCR, 102
 Precipitación, técnicas, 232
Prick, 242
 Proliferación, 242
 Prostaglandinas, 180
 Proteasoma, 86

Proteína(s)
 - ATM, 170
 - NBS, 170
 - perforinas, 97
 - PNP, 170
 - PR, 222
 - reguladoras del complemento, 36
 - S, 36
 - TAP, 87
 Protozoos, 161
 Provocaciones, 243t
 PRR (*pattern recognition receptors*), 219
 Prueba(s)
 - cruzada, 196, 201
 - cutáneas, 242, 243t
 PSGL-1, 147, 149
 Psoriasis, 142
 PTK (*protein-tyrosine kinase*), 96
 Pulmón del granjero, 176, 180t, 181
 Púrpura trombopénica, 180
 - autoinmune, 190
 - - autoanticuerpos anti-CD41a, 190
 PWM (Mitógeno de la cizaña o pokeweed), 241

Q

Quimiocinas, 138, 178
 Quimioluminescencia, 232
 Quinina, 180
 Quitinasas, 222

R

R (Genes de resistencia), 222
 Rag (*Recombination activating gene*), 170
 RANTES (CCL5), 138
 Rapamicina, 193
 Reacción
 - de Arthus, 180t, 181f
 - inmediata, 177
 - tardía, 177
 Receptor(es)
 - activadores, 129
 - para antígeno o BCR, 57
 - CD94-NKG2, 131
 - de citocinas, 133
 - - clase I, 135
 - - clase II, 135
 - de detritos, 51
 - para Fc, 42
 - para FcR, 42
 - inhibidores, 129
 - de la manosa, 51
 - quimiocinas, 135
 - tipo toll o TLR, 53
 - Toll, 220

Rechazo, 195
 - agudo, 200
 - crónico, 200
 - hiperagudo, 200
 - reacciones, 14
 Recirculación, 26
 Recombinación
 - señales, 66
 - somática, 66
 Región(es)
 - espaciadoras, 66
 - flexible, 41
 - de hipervariabilidad, 41
 - visagra, 41
 Repertorio restringido, 101
 Respuesta
 - inmunitaria, 22, 213
 - primaria, 122
 - secundaria, 122
 Retrotranscriptasa, 171
 RFX5, 169
 RFXANK, 169
 RFXAP, 169
 RIA (Radioinmunoensayo), 236
 RID (Inmunodifusión radial), 232
 Rinitis alérgica primaveral, 176
 ROS (especies de oxígeno reactivas), 222
 Rubeola, 209

S

Salmonella, 160
 SAP (*SLAM/CD150-associated molecule*), 170
 SAR (Sistema de resistencia adquirida), 222
 Sarampión, 209
 Sarcoma de Kaposi, 172
 Scavenger (receptores carroñeros), 97
 SCF (*Stem cell factor*), 62, 141
 SDF-1, 138
 Secuencias flanqueantes, 41
 Segmento(s)
 - de diversidad (D), 65
 - génicos o genes variables (V), 65
 - de unión (J), 65
 Selección
 - clonal, 11, 12
 - negativa, 61, 71, 104
 - positiva, 103
 Selectina(s)
 - E, 147
 - L, 147
 - P, 147
 Sensibilización, fase, 177
 Separación celular inmuno-magnética, 241
 Serotonina, 150t
 Seudópodos, 52
 SH2, 26
Shigella, 160

Shock tóxico, síndrome, 91
 SHP (*SH2-containing protein tyrosine phosphatases*), 26
Sialil Lewis (sLex), 147
 SIDA (Síndrome de inmunodeficiencia adquirida), 170
 - complejo relacionado, 171
 Silicosis, 182
 Síndrome
 - di George, 104, 170
 - de hiper-IgM, 120, 124
 - inmunodeficiencia adquirida (SIDA), 170
 - linfoproliferativo ligado al cromosoma X, 170
 - shock tóxico por *Staphylococcus aureus*, 91
 Sintasa del óxido nítrico inducible (NOS2), 53
 Sirolimo, 211
 Sistema(s)
 - de incompatibilidad (SI), 223
 - mononuclear fagocítico, 50
 - neuroendocrino, 141
 - de reconocimiento, 223
 Spaetzie, 221
 SpBf.SpC3, 222
 Src, 26
 Src-homology-2, 26
Staphylococcus aureus, 159
 STAT, 135
 STAT-1, 167
 Suero inmune, 230
 Sulfamida, 180
 Superantígenos, 90, 187
 Superfamilia de las inmunoglobulinas, 40
 Superóxido, 53
 Sustancia P, 141
 Syk, 26, 58

T

Tacrolimo, 211
 TAP (Transportadores asociados con el procesamiento de antígenos), 87, 169
 TdT (Desoxinucleotidil transferasa terminal), 68
 Tenias, 161
 Terapia
 - con anticuerpos monoclonales, 211
 - génica, 170
 Tétanos, 209
 TGF-beta (*transforming growth factor*), 140, 213
 Th (linfocitos cooperadores), 98
 Th1, 98
 Th17, 98
 Th2, 98, 161, 177
 Th3, 187
 TLR (Receptores tipo toll), 53, 219
 TLR4, 53
 TLR2, 221
 TLR5, 221
 TLR9, 54, 221
 TNF-alfa (Factor de necrosis tumoral α), 150t, 137

Tolerancia
 - central, 185
 - periférica, 185
 Toll, 219
 Tos ferina, 209
 Toxina(s), 214
 - moleculares modificadas, 214
 - - diftérica, 214
 - - ricina, 214
 Toxoides, 209
 Toxoplasma, 161, 162
 Tr1 (células productoras de IL-10), 187
 Tráfico leucocitario, 145
 Transcriptasa inversa, 171
 Trasplante(s)
 - de médula ósea, 170, 200
 - de progenitores, 200
 Treg (Linfocitos T reguladores), 187
Trichinella spiralis, 161, 162
Trypanosoma brucei, 161
Trypanosoma cruzi, 162
 Tripanosomas, 161
 Tromboxanos, 20
 TSH (*thyroid stimulating hormone*), 141
 TSST-1 (Toxina -1 del shock tóxico estafilocócico), 91
 Tube, 221
 Tuberculina, 182
 Tunicados, 224
 Turbidimetría, 244

U

Urticaria, 178

V

V (Variables), 65
 Vacuna(s), 163, 207
 - antialérgicas, 180
 - conjugadas, 209
 - Sabin, 210

- Salk, 210
 - triple vírica, 209
 Variación, 207
 Vasculitis, 180t
 Vía(s)
 - alternativa, 31, 158
 - clásica, 30
 - directa de aloreconocimiento, 198
 - de las lectinas, 31, 158
 - del reconocimiento indirecto, 198
Vibrio cholerae, 159
 VIH (Virus de la inmunodeficiencia humana), 170
 Viruela, 207
 Virus, 208
 - de Epstein-Barr, 157
 - de la gripe, 157
 - inmunodeficiencia humana (VIH), 170
 - sarcoma de Kaposi, 157
 - del SIDA, 157
 - vaccinia, 157
 Vitamina(s)
 - B12, 191
 - - déficit, 191
 VLA-4c, 153
 VLRs (*Variable lymphocyte receptors*), 225
 VSG (Glicoproteína Variable de la Superficie), 162

W

Western-blot, 234

X

Xenotrasplante, 196, 201
 XLA (Agammaglobulinemia ligada al X), 168

Z

Zap 70 (*Zeta-associated protein of 70 KD*), 26, 170
 Zimógenos, 220