

PRIMERA EDICIÓN

 **Ciencia
Digital**
Editorial

INMUNOLOGÍA BÁSICA

Un enfoque integral

CAÑARTE JORGE

Contra portada

Este texto se escribió con el objetivo de presentar al estudiante y al profesional de la salud una visión rápida y esquemática de los principios generales de la Inmunología a un nivel introductorio. Está dirigido principalmente a estudiantes de carreras en el área de la salud y de las ciencias biomédicas que reciben sus primeros conocimientos en Inmunología.

Este trabajo se basó originalmente en la experiencia de impartir temas relacionados a la Inmunología, que se incluye en el programa de formación en salud, esperando su utilidad en las aulas universitarias y la motivación para seguir mejorándolo.

Por su objetivo, no pretende ahondar en la complejidad de los temas que presenta, ni cubrir todos los aspectos y conocimientos que incluiría un curso formal de Inmunología. Al contrario, pretende presentar un panorama de carácter inicial, sencillo y claro, que pueda eventualmente servir de base para continuar en el estudio de esta disciplina.

Los misterios que encierra nuestro sistema inmune siguen siendo revelados a una velocidad vertiginosa, gracias al trabajo tenaz de una multitud de ingeniosos investigadores en formación médica. Las implicaciones prácticas de sus avances abren nuevas posibilidades de intervención clínica, cada vez más esperanzadoras para resolver muchas de las enfermedades que aquejan al ser humano.

El cúmulo de nuevos conocimientos en cada tema de la inmunología, tentaría a realizar una importante expansión en este texto. Sin embargo, se trató de mantener la brevedad, para no perder su objetivo original: presentar un panorama introductorio de esta disciplina.



Jardín Ambateño, Cantu y Verdaguer

Teléfono: (032)511262 (0998235485)

www.cienciadigitaleditorial.com

ISBN: 978-9942-8705-2-0



Esta página se dejó en blanco intencionalmente

INMUNOLOGÍA BASICA

Un enfoque integral



M.Sc. Efraín Velasteguí López
Director Ejecutivo

Título de la Obra: INMUNOLOGÍA BASICA. Un enfoque integral

ISBN: 978-9942-8705-1-3

Derechos del Autor

Autor: Jorge Cañarte Alcívar, MD. MSc.

Evaluadores Pares:

Dr. Julio Gesner Guillem Cedeño, Hemato-Oncologo-Pediatra, Hospital Oncologico “Dr. Julio Villacreses Colmont” Solca, Portoviejo – Manabí – Ecuador.

Dr. Osmel Gaspar Guerra Segura, Médico Especialista II Grado en Inmunología, Universidad Nacional de Guinea Ecuatorial UNGE, Bata - Guinea Ecuatorial.

Diseño y Diagramación:

Editorial Ciencia digital

Jardín Ambateño, Cantu y Verdaguer

Teléfono: 0998235485

www.cienciadigitaleditorial.com

Información editorial: editorial@cienciadigital.org

La presente obra fue evaluada por pares académicos. Experimentados en el área.

AUTOR

Jorge Cañarte Alcívar, MD, MSc

Doctor en Medicina y Cirugía

Magister en Investigación Clínica y Epidemiológica

Especialista en Inmunología Clínica

Docente de la Facultad Ciencias de la Salud.

Universidad Técnica de Manabí.

Portoviejo, Manabí, Ecuador

Reservados todos los derechos, por tanto, su publicación parcial y/o total en otro medio tiene que ser autorizado por el director de la Editorial Ciencia Digital.

COPYRIGHT: Año 2019

COAUTORES

Rosa Meyra Mieles Resabala

Escuela de Medicina – Facultad Ciencias de la Salud.

UNIVERSIDAD TÉCNICA DE MANABÍ

Portoviejo, Manabí, Ecuador

Ivón Howland Álvarez, MSc

Escuela de Laboratorio Clínico – Facultad Ciencias de la Salud.

UNIVERSIDAD TÉCNICA DE MANABÍ

Portoviejo, Manabí, Ecuador

Jazmín Anzules Guerra, MD, MSc

Escuela de Medicina – Facultad Ciencias de la Salud.

UNIVERSIDAD TÉCNICA DE MANABÍ

Portoviejo, Manabí, Ecuador

Elsa Noralma Lucas Parrales, MSc

Escuela de Laboratorio Clínico

UNIVERSIDAD ESTATAL DEL SUR DE MANABÍ

Jipijapa, Manabí, Ecuador

Yira Anabel Vásquez Giler, MD, MSc

Escuela de Medicina – Facultad Ciencias de la Salud.

UNIVERSIDAD TÉCNICA DE MANABÍ

Portoviejo, Manabí, Ecuador

Ruth Iralinda Moreira Vinces, MSc

Carrera de Medicina – Facultad de Ciencias Médica.

UNIVERSIDAD LAICA ELOY ALFARO DE MANABÍ

Manta, Manabí, Ecuador

Mónica Guerrero Madroñero, MD, MSc

CENTRO MEDICO STEMMEDIC

Manta, Manabí, Ecuador.

Fabiola Ramallo Jadue, MD.

Facultad de Medicina

UNIVERSIDAD MAYOR, REAL Y PONTIFICIA DE SAN FRANCISCO XAVIER DE CHUQUISACA

Sucre, Bolivia

Gabriela Alejandra Castro Moreira, MD

Carrera de Medicina – Facultad de Ciencias Médica.

UNIVERSIDAD LAICA ELOY ALFARO DE MANABÍ

Manta, Manabí, Ecuador

Gustavo Enrique Ospitia Rosero, MD

Escuela de Medicina, Postgrado de Neurología Clínica.

UNIVERSIDAD ESTATAL DE BELGOROD

Belgorod, Federación Rusa.

Noella Alejandra Moreano Zambrano, MD.

Escuela de Medicina – Facultad Ciencias de la Salud.

UNIVERSIDAD TÉCNICA DE MANABÍ

Portoviejo, Manabí, Ecuador

César Andreé Quiroz Briones

Escuela de Medicina – Facultad Ciencias de la Salud.

UNIVERSIDAD TÉCNICA DE MANABÍ

Portoviejo, Manabí, Ecuador

Edwin Esnil Talledo Pincay

Escuela de Medicina – Facultad Ciencias de la Salud.

UNIVERSIDAD TÉCNICA DE MANABÍ

Portoviejo, Manabí, Ecuador

Alexander Alciviades Ibarra Reyes

Escuela de Medicina – Facultad Ciencias de la Salud.

UNIVERSIDAD TÉCNICA DE MANABÍ

Portoviejo, Manabí, Ecuador

Jhon Paul Monge Villafuerte

Escuela de Medicina – Facultad Ciencias de la Salud.

UNIVERSIDAD TÉCNICA DE MANABÍ

Portoviejo, Manabí, Ecuador

Leonardo Ariel Anchundia Cedeño

Escuela de Medicina – Facultad Ciencias de la Salud.

UNIVERSIDAD TÉCNICA DE MANABÍ

Portoviejo, Manabí, Ecuador.

Ronny Richard Mera Flores

Escuela de Medicina – Facultad Ciencias de la Salud.

UNIVERSIDAD TÉCNICA DE MANABÍ

Portoviejo, Manabí, Ecuador

PROLOGO

Este texto se escribió con el objetivo de presentar al estudiante y al profesional de la salud una visión rápida y esquemática de los principios generales de la Inmunología a un nivel introductorio. Está dirigido principalmente a estudiantes de carreras en el área de la salud y de las ciencias biomédicas que reciben sus primeros conocimientos en Inmunología.

Este trabajo se basó originalmente en la experiencia de impartir temas relacionados a la Inmunología, que se incluye en el programa de formación en salud, esperando su utilidad en las aulas universitarias y la motivación para seguir mejorándolo.

Por su objetivo, no pretende ahondar en la complejidad de los temas que presenta, ni cubrir todos los aspectos y conocimientos que incluiría un curso formal de Inmunología. Al contrario, pretende presentar un panorama de carácter inicial, sencillo y claro, que pueda eventualmente servir de base para continuar en el estudio de esta disciplina.

Los misterios que encierra nuestro sistema inmune siguen siendo revelados a una velocidad vertiginosa, gracias al trabajo tenaz de una multitud de ingeniosos investigadores en formación médica. Las implicaciones prácticas de sus avances abren nuevas posibilidades de intervención clínica, cada vez más esperanzadoras para resolver muchas de las enfermedades que aquejan al ser humano.

El cúmulo de nuevos conocimientos en cada tema de la inmunología, tentaría a realizar una importante expansión en este texto. Sin embargo, se trató de mantener la brevedad, para no perder su objetivo original: presentar un panorama introductorio de esta disciplina.

LOS AUTORES

PREFACIO

En el momento actual, no hay duda en la transformación de la práctica médica, con el conocimiento de los patrones epidemiológicos regionales, fisiopatología, biología molecular diagnóstica, nuevas estrategias terapéuticas entre otros, que han posibilitado mejor expectativa de vida para la población general.

En este contexto de desarrollo médico científico, surge la inmunología como especialidad fundamental en la actividad galénica, por la interrelación constante con la microbiología, hematología, oncología, pediatría, reumatología infectología, laboratorio clínico y molecular, otorgando a estas, sustento diagnóstico y terapéutico a algunas de sus patologías.

Esta obra refleja de forma sistemática y didáctica los distintos campos de la inmunología.

Desde el inicio cautiva con historia, en los comienzos de la inmunología nos encontramos con Jenner siglo XVIII quien inocula el virus de la viruela para provocar inmunidad (1796), que luego Pasteur en el siglo XIX desarrolla la vacuna para prevenir esta enfermedad (1885); inmunidad humoral activa.

El temario completo con un enfoque claro y conciso de la inmunidad innata y adaptativa; el rol fisiológico de los macrófagos, neutrófilos, linfocitos, (inmunidad celular) y su correlación anatómica. Los anticuerpos específicos como componentes humorales de la inmunidad adaptativa. La importancia de las células presentadoras de antígenos. La respuesta inflamatoria con sus connotaciones clínicas.

La utilidad de estudios de histocompatibilidad en los trasplantes de órganos. El conocimiento de las inmunodeficiencias primarias y su clasificación importante en nuestro país, en el cual se han diagnosticado wiskott-aldrich, deficiencia fagocítica en los neutrófilos entre otros.

La alta frecuencia de patologías autoinmunes, aproximadamente un 20% de la población; tiene en las líneas del presente libro una significativa relevancia. En este texto se destaca la importancia de la inmunología en la génesis y el tratamiento del cáncer; estamos en la era de las dianas moleculares, donde los anticuerpos monoclonales como inmunoterapia han mejorado la supervivencia de los pacientes que padecen esta enfermedad. Los estudios actuales de nuevas dianas como SONIC HEDGEHOG en meduloblastoma, BRAF en gliomas.

Anticuerpos monoclonales frente a neoplasia hematológicas, actualmente la utilización brentuximab un anticuerpo monoclonal anti CD30 terapia para linfomas anaplásicos y linfoma de Hodgking.

Inhibidores de PROTEIN –QUINASA como Diana potencial en el tratamiento del cáncer, uno de los primeros utilizados en oncopediatria fue el IMATINIB, útil en la translocación 9-22, presente en leucemias agudas y leucemia mieloide crónica.

Una nueva arista de inmunoterapia y cáncer en fase II de investigación es la transferencia celular adoptiva donde se acondiciona células T del propio individuo contra células cancerígenas, programándolas para evadir la resistencia de dichas células.

Por lo expuesto, que valioso es este texto de Inmunología Básica que cumple con la finalidad de ser una fuente de consulta, mostrando al lector desde los conceptos generales en un contexto médico hasta las entidades más comunes de la inmunología.

Considero que este libro es necesario en toda biblioteca del profesional de la salud que tenga alguna relación con la inmunología.

El autor contribuye a fijar líneas maestras de la asistencia y la investigación en la patología inmunológica.

Dr. Julio Guillem Cedeño

Hemato-Oncologo-Pediatra
Hospital Oncológico
"Dr. Julio Villacreses Colmont" Solca
Portoviejo – Manabí – Ecuador.

INDICE

PROLOGO	8
PREFACIO	9
CAPÍTULO 1 HISTORIA E INTRODUCCIÓN A LA INMUNOLOGÍA	19
Historia de la inmunología	19
Introducción a la inmunología	21
Visión general del sistema inmunológico	22
Inmunología Innata	22
Inflamación.....	24
Inmunidad Adaptativa.....	24
CAPÍTULO 2 GENERALIDADES DE LAS RESPUESTAS INMUNITARIAS.....	28
Células del sistema inmunitario	28
Fagocitos	28
Neutrófilos	28
Fagocitos Mononucleares	29
Monocitos	29
Macrófagos	30
Funciones de los macrófagos.....	30
Moléculas activadoras de macrófagos.....	31
Formas de activación de macrófagos	31
Mastocitos.....	32
Sustancias contenidas en los gránulos de los mastocitos	33
Basófilos	33
Eosinófilos	33
Células presentadoras de antígenos.....	34
Linfocitos	34
Linfocitos T	35
Linfocitos B.....	35
Linfocitos citolíticos naturales	35
Semivida linfocitaria.....	36
Anatomía y funciones de los tejidos linfáticos	37
Médula ósea.....	37
Timo	37

Constitución anatómica	39
Bazo	39
Sistema y drenaje linfático	40
Tejido linfático difuso y nódulos linfáticos	41
Ganglio linfático	43
Organización anatómica de los linfocitos B y T en los ganglios linfáticos	45
Transporte de antígenos a través de los ganglios linfáticos	45
Fisiología del sistema inmune	46
CAPÍTULO 3 TIPOS DE RESPUESTA INMUNITARIA	49
Inmunidad innata	49
Reconocimiento por el sistema inmunitario innato de los microbios y de lo propio dañado.	50
Receptores celulares para el reconocimiento del patrón de la inmunidad innata.	51
Barreras epiteliales	51
Células del sistema inmunitario innato	53
Células Dendríticas	53
Células Dendríticas Plasmocitoides.....	54
Linfocitos Citolíticos Naturales (NK)	54
Reconocimiento de células infectadas y estresadas por linfocitos NK.....	55
Receptores Inhibidores	55
Receptores Activadores	55
Funciones de los linfocitos NK	57
Linfocitos T y B con especificidades limitadas del receptor para el antígeno	57
Linfocitos NKT y los Linfocitos T $\gamma\delta$	57
Linfocitos T intraepiteliales	58
Linfocitos B de la zona marginal	58
Anticuerpos Naturales	58
Inmunidad adaptativa	59
Características de las Respuestas Inmunitarias Adaptativas	59
Tipos de Respuestas Inmunitarias Adaptativas	60
Inmunidad Activa y Pasiva	61
Componentes celulares del sistema inmunitario adaptativo	61
Linfocitos	61
Células presentadoras de antígenos	62
Células efectoras	63

Activación del linfocito T	63
Reconocimiento	63
Coestimulación.....	63
Otras vías coestimuladoras	64
Expresión de moléculas en el linfocito T.....	64
Secreción de citocinas.....	65
Fase de expansión clonal del linfocito T	65
Diferenciación de linfocitos T activados en linfocitos T efectores o de memoria.....	65
Declinación de la respuesta	65
Activación del linfocito b.....	65
CAPÍTULO 4 ANTÍGENO ANTICUERPO	69
Estructura de los anticuerpos	70
Región Fab o fragmento de unión al antígeno	71
Región Fc o fragmento cristalizable	71
Características de la región variable y la región constante	72
Región Variable	72
Región Constante	72
Isotipos de anticuerpos.....	73
Semivida de los anticuerpos	74
CAPÍTULO 5 LA RESPUESTA INFLAMATORIA.....	77
Citocinas.....	78
Factor de Necrosis Tumoral (TNF)	78
Interleucina 1(IL-1).....	78
Interleucina 6 (IL-6).....	79
Mediadores químicos de la inflamación	79
Características.....	79
Tipos de mediadores.....	80
Inflamación aguda.....	80
Activación de mastocitos	81
Acciones biológicas de los productos del mastocito	81
Mecanismos para el aumento de la permeabilidad vascular	81
Fenómenos Leucocitarios	82
Consecuencias sistémicas y patológicas de la infección aguda	83
Evolución de la inflamación aguda	83

Inflamación crónica.....	84
Características histológicas de la inflamación crónica.....	84
Sistema del complemento	84
Vías de activación del Complemento.....	86
Vía Clásica.....	86
Vía Alternativa.....	87
Vía de la Lectina	87
Funciones del Complemento	89
Deficiencias del Complemento	89
CAPÍTULO 6 RECEPTORES INMUNITARIOS	92
Receptores de la inmunidad innata	93
Receptores tipo Toll (TLR)	94
Receptores tipo NOD (NLR).....	96
Receptores tipo RIG (RLR)	96
Receptores para glúcidos.....	96
Receptor de manosa	97
Dectinas.....	97
Otros receptores celulares para el reconocimiento de patrón	97
Receptores basurero.....	97
Receptores para N-formil met-leu-fe.....	97
Receptores de la inmunidad adaptativa	97
Receptores de linfocitos T (TCR)	98
Estructura.....	98
Los co-receptores de célula T CD4 y CD8.....	100
Formación de la sinapsis inmunológica	102
Receptores de linfocitos B (BCR).....	102
Co-receptores del linfocito B	103
CAPÍTULO 7 COMPLEJO MAYOR DE HISTOCOMPATIBILIDAD (MHC)	105
Clases de MHC.....	106
Estructura del MHC.....	107
Estructura del MHC de clase I	108
Estructura del MHC de clase II	109
Expresión de moléculas del MHC.....	109
Vías de procesamiento y presentación de MHC.....	111

Características de las interacciones entre el péptido y el MHC	113
Presentación de antígenos no proteínicos a subgrupos de linfocitos T	113
MHC y su relación con algunas enfermedades	113
Histocompatibilidad del trasplante.....	114
Grupo ABO	114
Tipificación HLA y Crossmatch	114
Interpretación XM.....	115
Mecanismos de rechazo – Conceptos generales.....	115
Relación entre centros de trasplante y laboratorio de histocompatibilidad.....	116
CAPÍTULO 8 TOLERANCIA	118
Tolerancia central	118
Tolerancia central del linfocito T	120
Tolerancia central del linfocito B	121
Edición del receptor	121
Eliminación.....	121
Anergia	121
Tolerancia periférica en el linfocito T	122
Supresión por los linfocitos T reguladores.....	123
Eliminación de linfocito T mediante la muerte celular apoptósica	123
Tolerancia periférica del linfocito B	123
Señales de los receptores inhibidores	123
CAPÍTULO 9 HIPERSENSIBILIDAD	126
Conceptos básicos sobre hipersensibilidad	126
Clasificación.....	127
Hipersensibilidad de tipo I	127
Papel de los Linfocitos Th2 en las reacciones de hipersensibilidad inmediata.	129
Papel de los mastocitos, basófilos y eosinófilos.	129
Enfermedades de hipersensibilidad tipo I	129
Asma bronquial.....	129
Anafilaxia.....	130
Hipersensibilidad de tipo II	130
Fenómenos Inflamatorios inducidos por la formación de complejos inmunes.	131
Hipersensibilidad de tipo III	132
Hipersensibilidad de tipo IV	133

CAPÍTULO 10 INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS	136
Características clínicas generales.....	137
Deficiencias de la Respuesta inmunitaria Adaptativa.....	139
Principales inmunodeficiencias primarias	140
Deficiencias Humorales: Agammaglobulemia ligada al X (ALX, Enfermedad de Bruton).....	140
Inmunodeficiencia Común Variable.....	142
ICOS	142
TACI	143
CD19	143
BAFF-R	143
Inmunodeficiencias Combinadas	143
Deficiencias de los Fagocitos (Mononucleares y Polimorfonucleares)	145
Enfermedad granulomatosa crónica.....	145
Deficiencias del Complemento	146
Deficiencia de los componentes de la vía clásica C1, C2 y C4	146
Deficiencia de C3.....	146
Deficiencias de los componentes de la vía final común (Complejo de ataque a la membrana: C5 a C9) y de las proteínas plasmáticas de control del complemento (factor I, factor H y properdina)	146
Deficiencia de C1 Inhibidor	146
CAPÍTULO 11 AUTOINMUNIDAD	149
Características generales de las enfermedades autoinmunes	150
Tendencia familiar.....	150
Incidencia mayor en el sexo femenino	150
Evolución crónica de la enfermedad.....	151
Sistema inmune funcional.....	151
Factores del desarrollo de la autoinmunidad	151
Factores genéticos	151
Reactividad cruzada	151
Estructura en las moléculas del CMH modificadas.....	151
Deficiente presentación de antígenos	151
Otros genes implicados en la susceptibilidad a las EA.....	151
Genes de causa directa de enfermedades autoinmunes	152
Factores ambientales	152
Clasificación de las enfermedades autoinmunes.....	153

Primarias	153
Secundarias	153
Idiopáticas	153
Enfermedades autoinmunes específicas de los órganos.....	153
Enfermedades autoinmunes sistémicas	154
Fisiopatología de las enfermedades autoinmunes	154
Anticuerpos dirigidos contra autoantígenos que se expresan en la membrana.....	154
Anticuerpos dirigidos contra receptores	155
Enfermedades autoinmunes causadas por hipersensibilidad tipo III.....	156
Enfermedades autoinmunes causadas por los LT.....	157
CAPITULO 12 PRINCIPIOS DE NEUROINMUNOENDOCRINOLOGIA.....	163
Componentes del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal.....	164
Activación neuroendocrina y su regulación sobre el sistema inmune	164
Activación neuroendocrina y su regulación sobre el sistema inmune	166
Rol del sistema nervioso autónomo en la regulación del sistema inmunológico	168
Retroalimentación del sistema inmunológico	168
CAPÍTULO 13 EL SISTEMA INMUNE Y EL CÁNCER.....	171
Antígenos tumorales.....	171
Antígenos Virales Asociados a Tumores (AVAT)	172
Los antígenos específicos para tumor (TSA)	172
Respuesta inmunitaria al cáncer.....	174
Vías inmunitarias que median la erradicación de tumor.....	174
Mecanismos inmunológicos efectores contra tumores	175
Linfocitos T citotóxicos.....	175
Células Asesinas Naturales.....	176
Macrófagos	176
Evidencias de la participación del sistema inmune en la defensa antitumoral.....	176
Mecanismos de escape de la respuesta inmune por tumores	176
Respuestas inflamatorias pueden promover el cáncer.	178
Neoplasias que afectan al sistema inmune.....	178
CAPÍTULO 14 NUTRICIÓN Y SISTEMA INMUNOLÓGICO	182
Estado nutricional y el sistema inmunitario.	182
Papel que ejercen los nutrientes en el sistema inmune.....	182
Enfermedades asociadas a estados nutricionales	183

Inmunonutrición	186
Elementos de Inmunonutrición	186
RESPUESTAS DE BANCO DE PREGUNTAS	190

CAPÍTULO

1

Historia e introducción a la Inmunología

1 HISTORIA E INTRODUCCIÓN A LA INMUNOLOGÍA
Historia de la Inmunología
<ul style="list-style-type: none">• Antecedentes históricos• Principales actores• Descubrimientos históricos
Introducción a la Inmunología
<ul style="list-style-type: none">• Conceptos básicos• Sistema Inmunológico• Respuestas Inmunitarias

Historia de la inmunología

La inmunidad ha intrigado a la humanidad durante miles de años. La visión prehistórica de las enfermedades, era que estaban causadas por fuerzas sobrenaturales, y que la enfermedad era una forma de castigo teúrgico de los dioses o de los enemigos de uno por “malos actos” o “pensamientos malvados” que visitaban el alma.

Empecemos por definir a la palabra “inmunidad”. Deriva del latín *inmunitas* (libre de cargo, gravámenes o menas). Era un término con el que se denominaba a quienes estaban protegidos de pagar impuestos. Dicha palabra sigue vigente en términos sociales y es aplicada, por ejemplo, a los embajadores, que están exentos de someterse a las leyes que rigen sobre el resto de los ciudadanos, en el caso de la inmunidad diplomática; o a los legisladores, que no pueden ser juzgados tan fácilmente al detentar fueros, también llamados inmunidad.

Entre la época de Hipócrates y el siglo XIX, período donde se establecieron los cimientos del conocido método científico, las enfermedades se atribuían a una alteración de los llamados “cuatro humores” (Fig. 1-1); la

sangre, la flema, la bilis amarilla y la bilis negra. La teoría del miasma también fue ampliamente popular, en especial con el cólera o la peste negra. Consistía en que las personas que tenían contacto con el miasma, una forma nociva de “aire ahogado”, eran los que contraían la enfermedad.



Figura 1-1. Interpretación gráfica de la teoría humoral. Se creía que el equilibrio entre los cuatro componentes del postulado derivaba en buena salud.

Estos son preludios a una serie de acontecimientos donde el entendimiento del ser humano sobre las enfermedades se fue desarrollando. Creando métodos de inmunidad ante una enfermedad, hechos que datan de épocas desconocidas. Eso sí, alrededor del 1000 d. C. se tienen registros de que los chinos

utilizaban injertos y polvo inhalable de costras resultadas de la viruela para inmunizarse a la enfermedad. Lo que nos implica que los métodos de inmunización modernos no son sustancialmente nuevos.

Es bastante compleja la manera en cómo se llegó a los conocimientos actuales habiendo partido de simples supersticiones y métodos ortodoxos. Hay que tener en cuenta que estas prácticas eran castigadas por la Iglesia en su tiempo de dominio totalitario, donde el cuestionar la enfermedad concebida como un castigo divino era tachado de herejía.

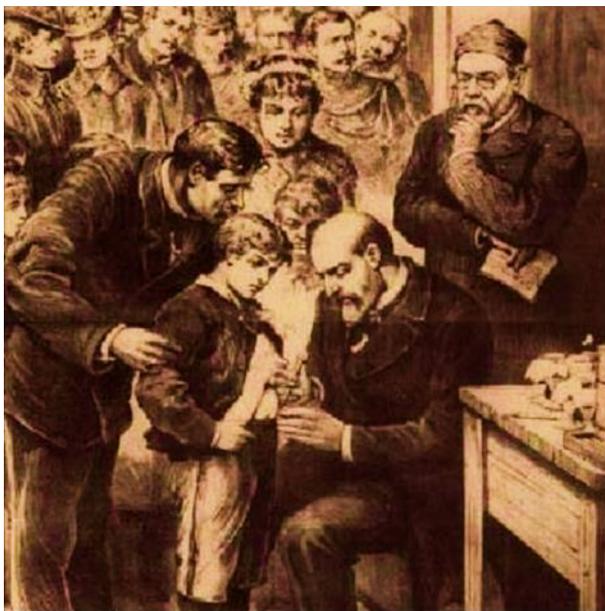


Figura 1-2. Louis Pasteur. Momento de la aplicación de la vacuna contra la rabia a Joseph Meister, 1885.

Por ejemplo, en el siglo XVI, los ingleses descubrieron que turcos y chinos evitaban la aparición de la viruela al realizar pequeños injertos de costras pulverizadas en la piel de los pobladores, así como también mediante la inhalación de este polvo. La práctica fue importada al país europeo, para poco tiempo después ser prohibida por la iglesia.

Luego de que quedase claro que las enfermedades eran causadas por microorganismos, y que la iglesia perdiera el

poder que tenía en épocas anteriores, el hecho más importante fue sin lugar a dudas la creación de la vacuna; instrumento que podríamos llamar representativo de la inmunología.

Sin embargo, no fue creada de un día para otro. De hecho, el primer vestigio de esta fue desarrollada por Edward Jenner, en el siglo XVIII, más específicamente en 1796; aquí utilizó la inoculación de un virus de la viruela vacuna para desarrollar una inmunidad. Pero no fue hasta el siglo XIX que Louis Pasteur, reconocido personaje, utilizara los trabajos de Jenner como base para desarrollar la vacuna (Fig. 1-2), la cual tiene ese nombre debido al latín vacca, por el virus que fue usado en un principio.

Dato curioso

Los historiadores creen que la viruela apareció alrededor del 10 000 A.C. durante los primeros acuerdos agrícolas en África del noreste. De ella se extendió a la India mediante comerciantes egipcios antiguos. Además, las observaciones de erupciones de piel típicas en las momias egipcias que fechan a partir de 1100 a 1580 A.C. dan crédito a las teorías que Egipto antiguo era una región temprana con viruela endémica.

Desde este hito histórico para la medicina y la humanidad, se han decantado un sin número de descubrimientos, teorías y demás sobre la materia. Recordemos a Elie Metchnikoff y sus estudios sobre la fagocitosis en 1882; a Emil Von Behring y Shibasaburo Kitasato, que, con sus inmunizaciones a animales con toxoides en 1890, pudieron describir la producción de antitoxinas que hoy conocemos como anticuerpos. Premios Nobel, como Paul Ehrlich en 1908 con su teoría de la “Cadena Lateral”.

Existe un sinnúmero de personajes que podríamos nombrar ahora, con descubrimientos de vital importancia para el ser humano, y que

han constituido de un en uno a la rama médica del futuro, la Inmunología.

Teoría de la Cadena Lateral

Describe cómo se forman los anticuerpos y cómo interactúan con los antígenos. La superficie de cada célula contiene distintos receptores, sólo las toxinas que “encajen” con el receptor se podrán unir a la célula. La unión de la toxina a la cadena lateral es una interacción irreversible y evita que se unan más moléculas tóxicas distintas a esta.

Hoy en día la inmunología es una ciencia independiente y de alto desarrollo en relación al tiempo. Es decir que avanza a un ritmo muy acelerado. Entre los hitos recientes hay que citar la técnica de producción de anticuerpos monoclonales a partir de hibridomas, desarrollada originalmente por Cesar Milstein y Georges Kohler en 1975, y que presenta una enorme gama de aplicaciones en biomedicina, o el desentrañamiento de los fenómenos de reorganización genética responsables de la expresión de los genes de inmunoglobulinas, por Susumu Tonegawa.

Y es de esperarse, los avances de la microbiología, rama de la que parte la inmunología, debido a mutaciones, nuevos microorganismos y enfermedades contemporáneas que exigen a esta ciencia estar un paso delante de todo.

Introducción a la inmunología

¿Qué es la inmunología?, como lo refiere Charles y sus colaboradores en su libro “Inmunobiology”, la inmunología es una rama amplia de biología y de las ciencias biomédicas que se ocupa del estudio del sistema inmunitario, entendiendo como tal al conjunto de órganos, tejidos y células que, en los vertebrados, tienen como función reconocer elementos ajenos dando una respuesta.

La ciencia trata, entre otras cosas, el funcionamiento fisiológico del sistema inmunitario tanto en estados de salud como de enfermedad; las alteraciones en las funciones del sistema inmunitario; las características físicas, químicas y fisiológicas de los componentes del sistema inmunitario in vitro, in situ, e in vivo.

La inmunología nació de la microbiología, pasó por varios procesos a través de la historia, y que, para nuestros tiempos, se ha posicionado como una de las ramas más influyentes en el ámbito de salud, y es, de lejos, una de las que cambia en cualquier momento debido a su gran potencial de evolución.

Nos ayuda a comprender cómo se defiende nuestro organismo ante ataques de agentes patógenos. Cómo proceder y dar alivio a diferentes enfermedades. Es decir, es tan importante y a la vez poco valorada en nuestro medio, que deja qué pensar sobre el actuar del ser humano ante una amenaza tan evidente como son los microorganismos patógenos. Esta ciencia está próxima a concretar grandes hallazgos y si bien es cierto, el aporte que hace a la civilización humana es indispensable.

Dato curioso

Muchas especies no son susceptibles a ciertos microorganismos sencillamente porque su temperatura corporal inhibe el crecimiento de éstos. Así, los pollos presentan inmunidad innata al ántrax debido a que su temperatura es demasiado alta para que el patógeno pueda crecer.

Inmunidad. Para que se desarrolle una enfermedad infecciosa no solo es necesaria la capacidad patógena de un microorganismo, sino también la predisposición o receptividad por parte del organismo atacado. Es decir que, si este

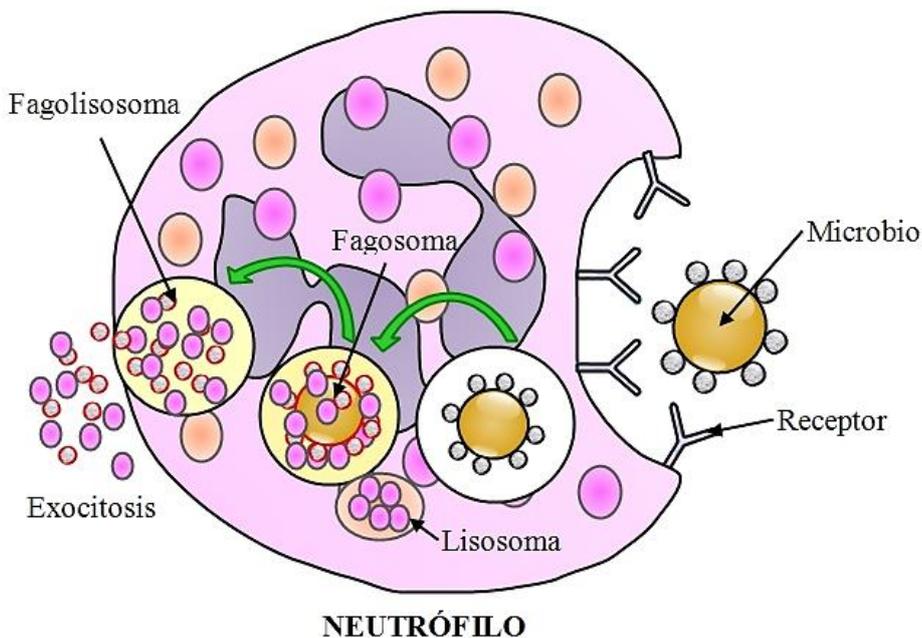


Figura 1-3. Proceso de Fagocitosis. Se observa de manera esquemática como ocurre el proceso de ingestión y digestión de un microorganismo dentro de una célula fagocítica especializada.

Por tanto, podemos definir la inmunidad como el estado de resistencia que presentan los organismos frente a la infección. La ciencia que estudia a la inmunidad como bien sabemos es la inmunología.

Visión general del sistema inmunológico

El sistema inmunológico puede ser clasificado para fines didácticos en diferentes categorías o líneas de defensa. Cabe recalcar que, en situaciones reales, el sistema trabaja en conjunto para dar una respuesta óptima. Dicho esto, el sistema inmunológico puede dar dos tipos de respuestas: Innata y Adaptativa.

Inmunología Innata

La respuesta innata se basa en defensas generales e inespecíficas. La primera línea de defensa de nuestro cuerpo tiene que ver con las llamadas barreras físicas y químicas. Estos tejidos están diseñados para, además de cumplir su función principal, proporcionar cierto grado de protección frente al medio externo. Entre estas encontramos la piel, las mucosas, las vellosidades nasales, la saliva, el jugo gástrico, entre otros.

Si un microorganismo logra vencer las barreras físicas o químicas, pasa a manos de otros componentes inmunológicos. Encontramos varios actores tanto celulares como químicos. Entre los celulares encontramos a los Fagocitos: Neutrófilos y Macrófagos; y a los Linfocitos Asesinos Naturales o NK (Natural Killer). Entre los agentes químicos encontramos a las Proteínas de la Fase Aguda, como la proteína C-reactiva; y al Sistema de Complemento, un conjunto de unas 20 proteínas del suero que interactúan entre sí y con otros componentes de los sistemas inmunes innato y adquirido.

Métodos utilizados por la inmunidad innata

Endocitosis. Es la ingestión de material soluble (macromoléculas) del fluido extracelular por medio de invaginación de pequeñas vesículas endocíticas. La endocitosis puede ocurrir de dos maneras distintas:

- 1. Pinocitosis.** La internalización de las macromoléculas ocurre por invaginación inespecífica de la membrana plasmática. Debido a esa falta de especificidad, la cuantía de la internalización depende de la concentración de las macromoléculas.

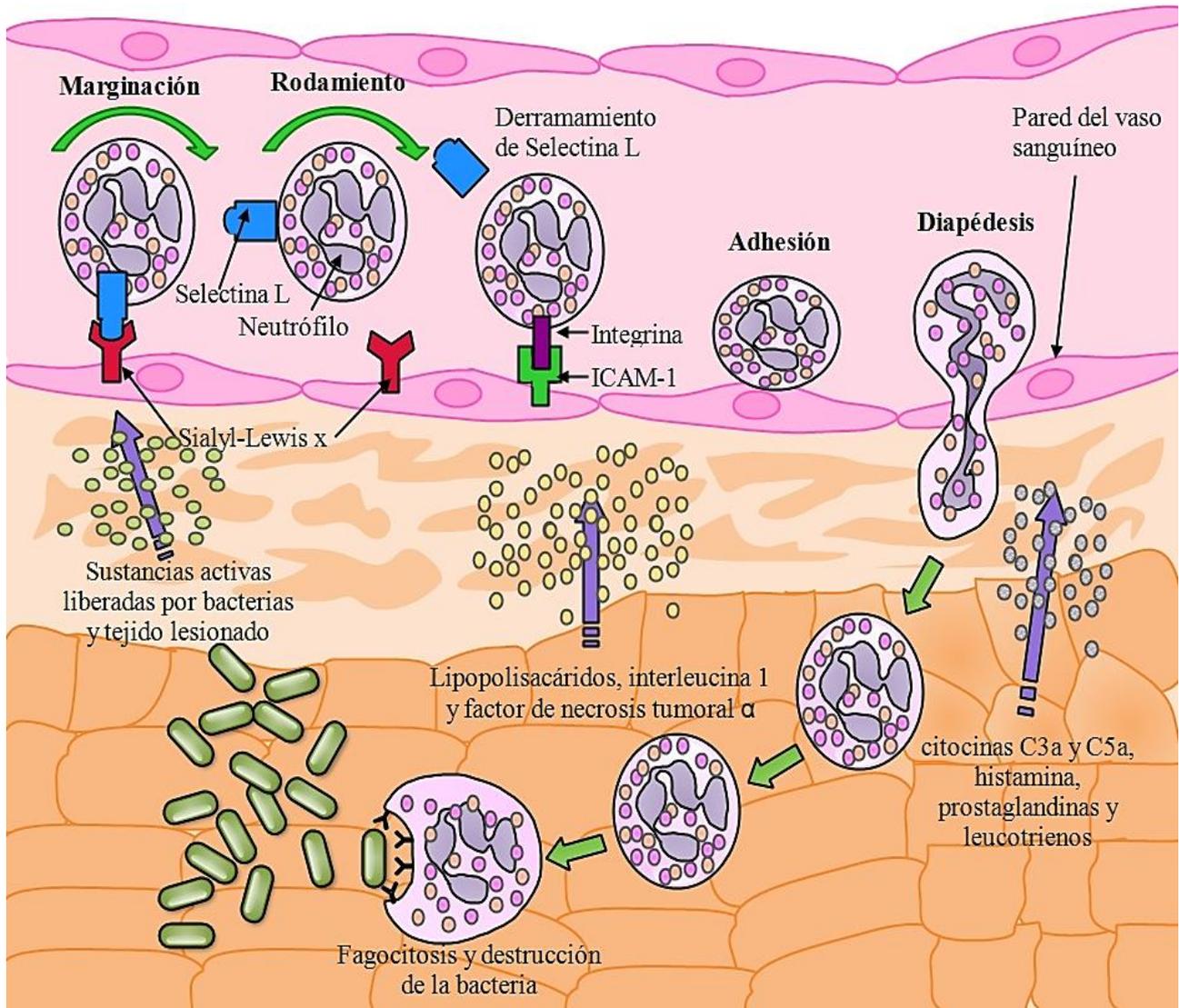


Figura 1-4. Inflamación. Proceso inflamatorio agudo modelo en tejido corporal. Se pueden observar las fases de salida de los neutrófilos así como la fagocitosis efectuada por los mismos.

2. Endocitosis mediada por receptor. Las macromoléculas son selectivamente

internalizadas debido a su unión a un receptor específico de la membrana.

Fagocitosis. La fagocitosis es la unión del microorganismo a la superficie de una célula fagocítica especializada (Fig. 1-3), como un macrófago, por algún mecanismo inespecífico, de tipo primitivo, como la emisión de pseudópodos y englobamiento, para crear un fagosoma al que se unen lisosomas; la fusión de los gránulos de los fagocitos origina la

destrucción del microbio en unos pocos minutos.

Oponización. La oponización por anticuerpos es el proceso por el que se marca a un patógeno para su ingestión y destrucción por un fagocito.

La expansión de la membrana en la fagocitosis requiere la participación de los microfilamentos, cosa que no ocurre en la pinocitosis-endocitosis.

Inflamación

La inflamación, como se observa en la Figura 1-4, es una reacción ante la entrada de un microorganismo a un tejido, con síntomas de dolor, enrojecimiento, hinchazón y sensación de calor, con un edema debido a la acumulación de líquido rico en leucocitos. Esta reacción deriva de los péptidos C3a y C5a, junto con los factores quimiotácticos segregados por los mastocitos atraen hacia el tejido afectado a los Neutrófilos que están circulando por la sangre, que atraviesan los capilares ayudados por el efecto de vasodilatación de la histamina. Al llegar al foco del microorganismo invasor, las células atraídas despliegan todo su arsenal: los neutrófilos reconocen (por medio de unos receptores específicos) a los microorganismos “opsonizados” por C3b, los fagocitan, y en el fagolisosoma formado descargan su “artillería química”, entre ella los mecanismos dependientes de oxígeno, que han sido activados por C3a y C5a.

La vasodilatación y el incremento en la permeabilidad capilar facilitan la entrada al tejido dañado de las enzimas del sistema de coagulación sanguínea: se activa una cascada enzimática que conduce a la acumulación de cadenas insolubles de fibrina, que constituyen el coágulo sanguíneo.

Una vez ocurrida la respuesta de inflamación aguda, y eliminado el microorganismo por los fagocitos, tiene lugar la reparación del tejido dañado y la regeneración con tejido nuevo.

Inmunidad Adaptativa

En el caso de que el microorganismo patógeno haya sobrepasado las anteriores barreras, el Sistema Inmunológico dispone de líneas más robustas para mantener protegido al organismo. Esta, al igual que la inmunidad

innata, cuenta con componentes celulares y químicos.

Lo que demarca la diferencia entre ambos tipos de inmunidades es que la innata es general y la adaptativa, específica. A continuación, se detallará un poco sobre los componentes que se encuentran enmarcados en esta categoría.

- **Componentes celulares.** Entre los componentes celulares de la inmunidad adaptativa tenemos a los Linfocitos, células altamente especializadas en la defensa y neutralización de microorganismos patógenos. Existen, en este contexto, dos tipos: los Linfocitos T y los Linfocitos B.
- **Componentes humorales.** Los componentes humorales de la respuesta adaptativa se centran en un elemento: los anticuerpos. Los anticuerpos son los mediadores de la inmunidad específica humoral, son secretados por Linfocitos B diferenciados en Células Plasmáticas productoras de Anticuerpos y se encargan de una variedad de funciones, que van desde el reconocimiento y Opsonización de microorganismos, hasta la neutralización de los mismos.
- Además de los componentes mencionados anteriormente, existen las APC o Células Presentadoras de Antígenos (Fig. 1-5). Estas actrices de la función inmune del cuerpo cumplen la función de reconocer, atrapar y presentar antígenos circulantes en el organismo a los Linfocitos, los cuales después se encargan de generar una respuesta específica hacia los mismos.
- Pero además de eso, estas células y su función, son la evidencia del nexo entre los dos tipos de inmunidades que se describen en la literatura, pues que las APC son inespecíficas, genera una

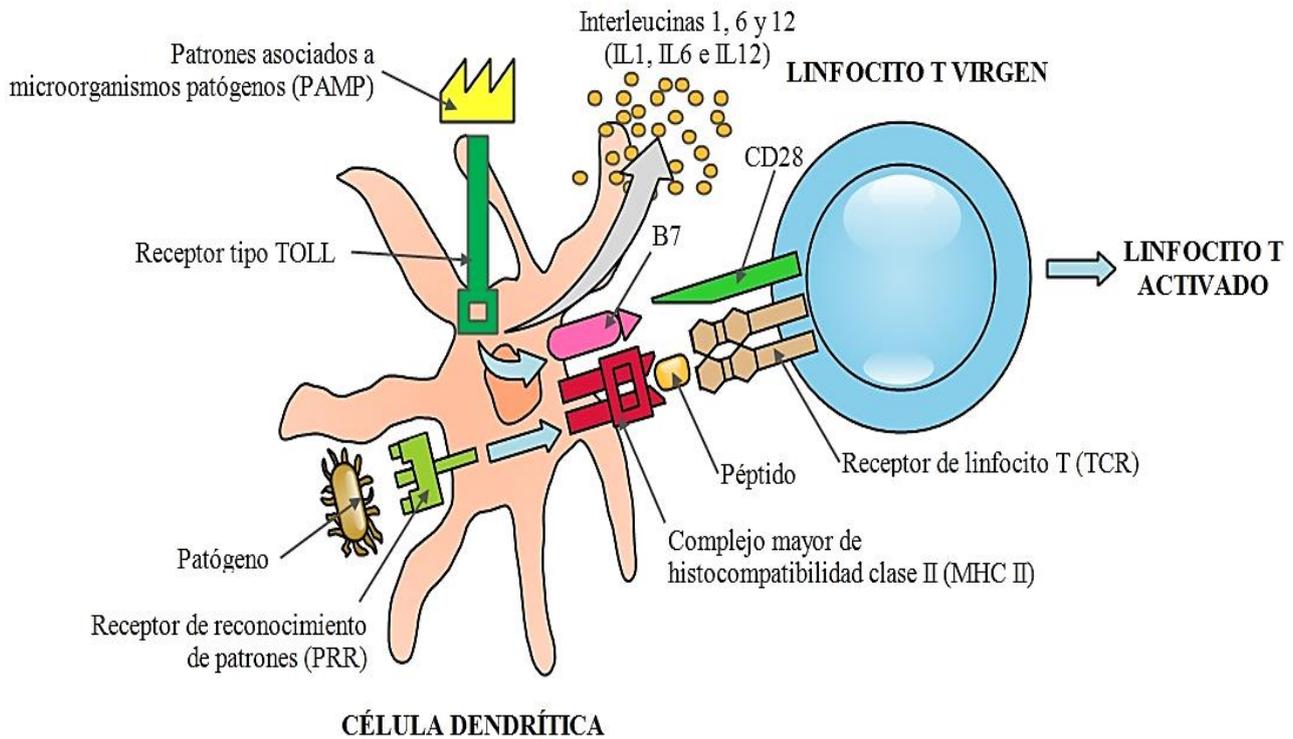


Figura 1-5. Célula Presentadora de Antígeno. Representación de las funciones que ejerce una APC (célula dendrítica) junto a un linfocito T virgen para la presentación de antígenos.

- conexión de cooperación entre nuestras defensas innatas con las adaptativas.
- Como se ve, la inmunidad innata y la adquirida no se dan independientes una de la otra, sino que interactúan estrechamente entre sí en toda respuesta inmune. Los macrófagos y otras células del sistema innato de inmunidad intervienen en la activación de la respuesta inmune específica; por otro lado, varios factores solubles del sistema de inmunidad adquirida, como citoquinas, componentes del complemento y otros, potencian la actividad de las células fagocíticas del sistema innato.
- Es entonces que, a niveles funcionales, el Sistema Inmunológico es uno solo, con un único fin, defender el organismo del cual dependen para vivir.
- Por otra parte, cabe recalcar que durante las primeras fases ontogenéticas del individuo el sistema inmune específico “aprende” a reconocer lo propio, de modo que se induce un estado de auto-tolerancia, o sea, la incapacidad de atacar a los componentes del propio individuo. Los fallos en este sistema de discriminación entre lo propio y lo ajeno pueden desembocar en enfermedades por autoinmunidad.

BANCO DE PREGUNTAS

1. Aparte de la teoría de los 4 humores, ¿qué otro postulado era ampliamente

- aceptado durante las epidemias antiguas?
- Miasma
 - Maldiciones
 - Tierras envenenadas por enemigos
 - Castigo divino
2. ¿Por qué los métodos de inmunización no fueron aplicados desde la época de su descubrimiento?
- Población Escéptica
 - Presión de la Iglesia
 - Falta de recursos e infraestructura
 - Escasez de materia prima
3. ¿Quién ganó el Premio Nobel en 1908 por la teoría de la “Cadena Lateral”?
- Louis Pasteur
 - Emil Von Behring
 - Shibasaburo Kitasato
 - Paul Ehrlich
4. ¿De cuál ciencia nació la Inmunología?
- Epidemiología
 - Botánica
 - Microbiología
 - Biología molecular
5. La respuesta inmunitaria innata se caracteriza por:
- Poseer más componentes celulares
 - Causar síntomas agudos
 - Ser inespecífica
 - Contar con especificidad
6. ¿Cuáles son las dos vías de la endocitosis?
- Pinocitosis y Mielocitosis
 - Endocitosis mediada por receptor y por anticuerpo
 - Endocitosis de contacto de membrana y por receptor
 - Pinocitosis y Endocitosis mediada por receptor
7. Son integrantes de las barreras físicas y químicas excepto:
- Piel
 - Mucosas
 - Jugo Gástrico
 - Vellosidades en las extremidades
8. ¿Los Linfocitos NK pertenecen a la respuesta adaptativa?
- Verdadero
 - Falso
 - Solo diferenciados
 - Ninguna es correcta
9. ¿Quién produce los anticuerpos?
- Linfocitos B
 - Linfocitos T
 - Linfocitos B Diferenciados
 - Macrófagos
10. El siguiente concepto es de: La internalización de las macromoléculas ocurre por invaginación inespecífica de la membrana plasmática.
- Endocitosis mediada por receptor
 - Opsonización
 - Pinocitosis
 - Fagocitosis

BIBLIOGRAFIA

Abul K. Abbas, Andrew H. Lichtman, S. P. (2015). *Inmunología celular y molecular* (8va ed.). Elsevier Saunders.

Anchundia, L. (2017). *La Inmunología*. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad Técnica de Manabí, Ecuador.

Castillo, H. *Historia de la Inmunología*. Departamento de Medicina Veterinaria. Universidad Alas Peruanas, Perú.

Janeway, Charles; Paul Travers, Mark Walport, and Mark Shlomchik (2001). *Immunobiology; Fifth Edition*. New York and London: Garland Science. ISBN 0-8153-4101-6.

Lindqueter, Gary J. (2006) Lindqueter, Gary J. (2006) Introduction to the History of disease. Disease and Immunity, Rhodes College.

Pareja, E. (1999) Curso de Inmunología General. Departamento de Microbiología. Universidad de Granada, España.

CAPÍTULO 2

Generalidades de las respuestas inmunitarias

1 GENERALIDADES DE LAS RESPUESTAS INMUNITARIAS	
	Células del sistema inmunitario
	<ul style="list-style-type: none"> • Fagocitos • Mastocitos • Macrófagos • Basófilos • Eosinófilos • Células presentadoras de antígenos • Linfocitos
	Anatomía y funciones de los tejidos linfáticos
	<ul style="list-style-type: none"> • Medula ósea • Timo • Bazo • Sistema linfático • Ganglios linfáticos

El sistema inmunológico es el conjunto de estructuras celulares y sustancias proteicas que fisiológicamente se encargan de la defensa contra los agentes patógenos y sustancias extrañas, lo que responde al nombre de **respuesta inmunitaria**.

Es importante señalar que muchos tipos celulares son clasificados según el modo de respuesta en que se expresen, ya sea específica o inespecífica, con lo cual se clasifican en respuesta inmunitaria innata y respuesta inmunitaria adaptativa.

Células del sistema inmunitario

Fagocitos

Los fagocitos son las células del sistema inmunitario que se encargan de cumplir con funciones esenciales en cuanto a la defensa del organismo contra agentes que representen una amenaza, ya sean propios o ajenos, siendo considerados como la segunda defensa en actuar.

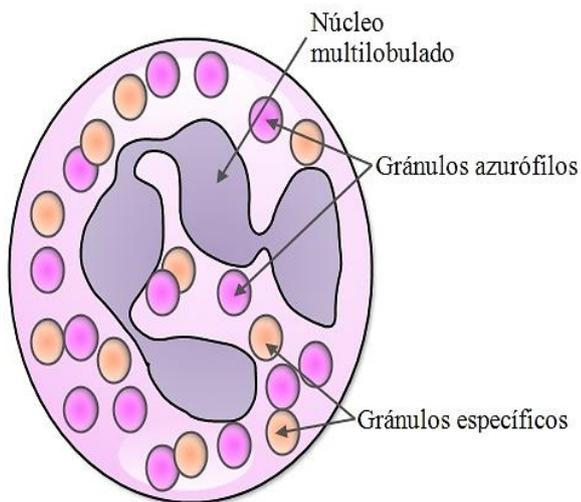
Todos los fagocitos tienen una función esencial y en común, la **fagocitosis**, que es un proceso primordial a la hora de combatir infecciones bacterianas, donde las células encargadas reconocen, atrapa y destruyen al agente nocivo.

El proceso por el cual estos fagocitos cumplen su principal función se basa en una **endocitosis**, que consiste en la ingestión del microbio para luego ser recubierto por una membrana denominada **fagosoma**. Una vez el fagosoma se encuentra en el espacio intracelular, éste se fusiona con otra estructura membranaria conocida como **lisosoma**, la cual contiene en su interior sustancias químicas tóxicas y enzimas destructivas que al entrar en contacto con el microbio se encargan de neutralizarlo y destruirlo.

A las células fagocitarias se las puede clasificar en dos grupos principalmente, los **neutrófilos** y los **fagocitos mononucleares**.

Neutrófilos

Son células sanguíneas de la médula ósea derivadas de la línea mieloide común en su sublínea monocítica. También conocidos como leucocitos polimorfonucleares (Fig. 2-1),



Vida media en sangre: 6-8 horas

Figura 2-1 Neutrófilo. Es la primera célula fagocitaria en acudir al sitio de infección y su semivida es de 6 horas en el torrente sanguíneo.

Antígeno.- es una sustancia extraña al cuerpo que es reconocida como una amenaza por el sistema inmunológico.

Inmunógeno.- es toda sustancia que provoque una respuesta inmune.

se los reconoce por ser la población más grande de leucocitos sanguíneos y los principales mediadores de las fases tempranas de la respuesta inflamatoria. El nombre de "polimorfonucleares" se les da debido a una particularidad en su núcleo, pues se encuentra segmentado en cinco lóbulos conectados entre sí. El neutrófilo hablando morfológicamente se caracteriza por ser una célula esférica cuyo diámetro ronda entre 12 y 15 μm .

Los neutrófilos tienen otra característica representativa, pues forman parte de los granulocitos, que son células con gránulos llenos de mediadores inflamatorios y antimicrobianos en su citoplasma. En el caso

de los neutrófilos, presentan en su citoplasma dos tipos de gránulos, los *gránulos específicos* y los *gránulos azurófilos*, los primeros llenos de enzimas como lisozimas, colagenasa y elastasa, mientras que los azurófilos contienen enzimas y sustancias microbicidas como las defensinas y catelicidinas.

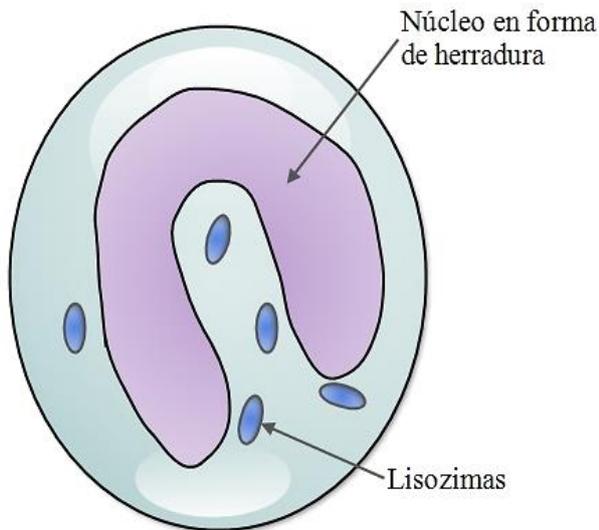
La producción de neutrófilos que es mediada por el Factor Estimulante de producción de Granulocitos (G-CSF) es bastante elevada, alrededor de 1×10^{11} en el humano adulto. La razón de la numerosa cantidad de neutrófilos al día se debe a su vida corta, circulan en el torrente sanguíneo durante un período de 6 horas, tiempo en el cual puede ser reclutado a zonas de inflamación. De no ser reclutados mueren por apoptosis y son fagocitados por macrófagos del hígado o del bazo.

Fagocitos Mononucleares

Los fagocitos mononucleares son un conjunto de células con importantes funciones dentro de las inmunidades tanto innata como adaptativa, la principal es fagocitar. Se originan en la médula ósea de la línea mieloide común a partir del precursor monocítico. Se encuentran dos tipos según su estado, los *monocitos* que son el nombre que toman cuando se hallan en sangre y aún no completan su diferenciación y los *macrófagos* que son la forma totalmente diferenciada que se transforma cuando los monocitos ingresan a los tejidos.

Monocitos

Son consideradas las células de mayor tamaño de la sangre periférica con un promedio de 15 μm de diámetro. Representan entre el 4% y 10% de leucocitos. Su núcleo es central y voluminoso con una forma abigarrada en herradura, muesca o doblado; su cromatina es poco densa con un aspecto peinado en finas franjas cromáticas (Fig. 2-2). Su citoplasma es amplio con un color azul



Vida media en sangre: 72 horas

Figura 2-2 Monocito. Célula con núcleo en herradura, cromatina poco densa y citoplasma finamente granuloso.

plomizo, finamente granuloso y con presencia de lisozimas, vacuolas fagocíticas y filamentos citoesqueléticos.

Los monocitos son células heterogéneas que se distinguen por proteínas de superficie y por su actividad migratoria. Así podemos hablar de una población conocida como inflamatoria ya que se reclutan rápidamente por sangre a las zonas de inflamación en los diferentes tejidos. Una segunda población es la destinada a madurar en macrófagos en los tejidos e incluso en células dendríticas.

Macrófagos

Los macrófagos son la forma totalmente madura y diferenciada de los monocitos en sangre, estos macrófagos se suelen encontrar únicamente en tejidos. Por lo general los monocitos circulan en la sangre de uno a dos días y luego viajan a los tejidos para sufrir la transformación. Los macrófagos tisulares son mucho más abundantes que los monocitos en una relación de 50:1.

En comparación con los monocitos, los macrófagos son de mayor tamaño y presentan una mayor cantidad de inclusiones citoplasmáticas y enzimas (lisozima y peroxidasa).

Los macrófagos como ya se mencionó son células que habitan propiamente en los tejidos, pero el ser humano en su extensa anatomía tiene diversos tipos de tejidos en sus estructuras corporales, es por esto que a los macrófagos se les ha asignado un nombre diferente dependiendo de su localización (Fig. 2-3), por ejemplo:

- Microglías (Sistema Nervioso Central).
- Células de Kupffer (Hígado).
- Macrófagos alveolares (Pulmones).
- Osteoclastos (Hueso).
- Células Mesangiales (Riñón).
- Células de Langerhans (Piel).
- Además de estos macrófagos conocidos como *macrófagos fijos* o *histiocitos*, que se encuentra fijos en los tejidos, existe otra serie celular conocida como *macrófagos ambulantes* porque deambulan por los tejidos y se reúnen en las zonas de infección o inflamación.

Funciones de los macrófagos

- *Fagocitar y matar microbios:* Es su función principal en cuanto a defensas del anfitrión, para la eliminación de microbios utiliza la generación enzimática de especies reactivas de oxígeno y nitrógeno, o también, la digestión proteolítica.
- *Eliminación de células necrosadas y apoptóticas:* Cumplen una función de limpieza en el organismo ingiriendo las células muertas resultado de un proceso infeccioso o de una lesión tisular y células dañadas; realizan el

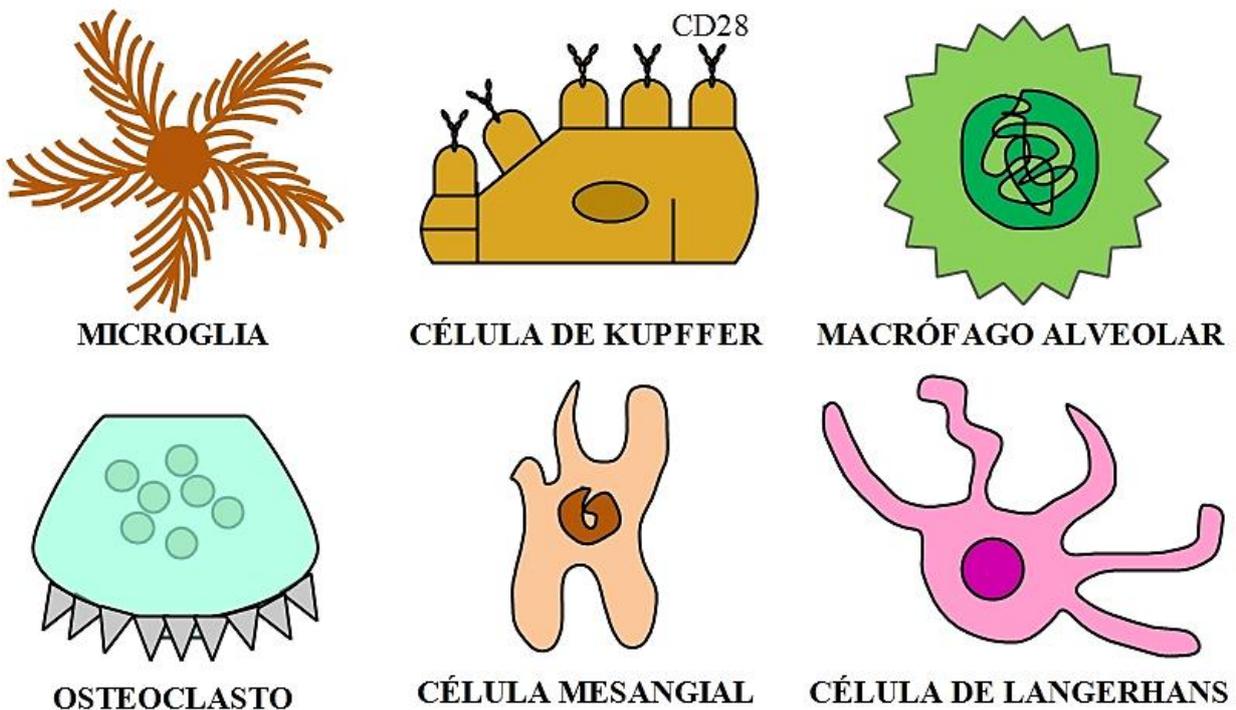


Figura 2-3 Macrófagos tisulares. Son macrófagos fijos o histiocitos que toman su nombre de acuerdo al sitio en que se encuentran. Como célula de Kupffer en el hígado u osteoclasto en el hueso.

- mismo proceso con las células apoptóticas previo a que liberen su contenido.

Secreción de citocinas: Inducen a otras células inmunitarias a que contribuyan con la defensa del huésped.

Función de APC: Presentan antígenos a los linfocitos T CD4⁺ Cooperadores cuando estos median la respuesta inmunitaria.

Participan en la reparación de tejidos dañados: Estimulan la angiogenia y la fibrosis.

Moléculas activadoras de macrófagos

Los macrófagos se activan cuando sus diferentes receptores reconocen moléculas específicas como:

- DAMPs y PAMPs.
- Oponinas en la membrana de los microbios.

- Citocinas secretadas y proteínas membranas producidas por linfocitos T.

Formas de activación de macrófagos

Los macrófagos suelen adquirir sus funciones en torno al tipo de estímulo que actúe sobre ellos, que por lo general se refiere a las citocinas inductoras.

- **Activación Clásica:** Citocinas que activan a los macrófagos para que maten a microbios
- **Activación Alternativa:** Citocinas que activan a los macrófagos para que participen en la reparación de tejidos.

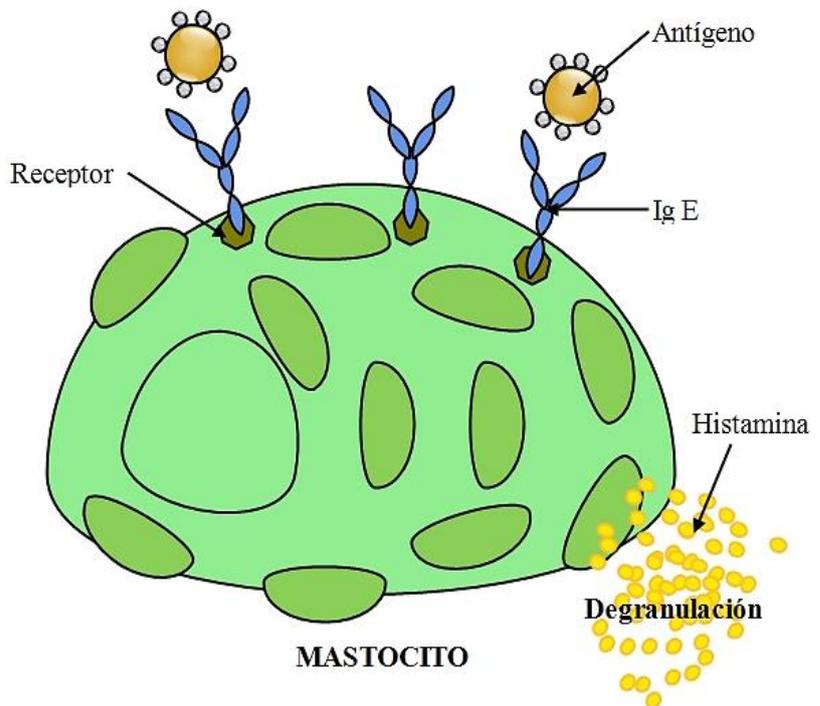


Figura 2-4 Mastocito. Célula con IgE e IgG adherida en su membrana plasmática, que al contactar con un antígeno libera histamina y otras citocinas.

Mastocitos

Los mastocitos son parte del grupo de células que, si bien, no son principales del sistema inmunitario, sí juegan un papel de importante en las respuestas inmunitarias, así que se podría considerar que es parte del grupo de células secundarias de la inmunidad. Son los encargados de proporcionar defensas contra helmintos y los responsables de los síntomas de las enfermedades alérgicas o manifestaciones de hipersensibilidad.

Los mastocitos tienen su origen en la médula ósea a partir de una célula madre hematopoyética y se encuentran ya maduros principalmente en la piel y en el epitelio mucoso. Pertenecen al grupo de células granulares (granulocitos), donde sus gránulos citoplasmáticos se encuentran llenos de citocinas, histaminas y otros mediadores.

Los mastocitos suelen ser relacionados con los basófilos como células muy semejantes, sin embargo, existen varias diferencias entre uno y otro, una de las más destacables es que los basófilos son células que circulan en sangre, mientras que los

mastocitos maduros normalmente no se van a encontrar en el torrente sanguíneo. En el encéfalo y la médula espinal tampoco es común encontrar mastocitos maduros. Normalmente se hallan en tejidos sanos junto a los nervios y vasos pequeños.

Morfológicamente hablando tenemos que los mastocitos son células que poseen formas muy variadas en el humano, presentan un núcleo redondeado, una superficie con abundantes microvellosidades y pliegues y un citoplasma con pequeñas cantidades de RER, mitocondrias, un aparato del Golgi y gránulos llenos de mediadores.

Los mastocitos presentan en sus membranas plasmáticas receptores para IgG e IgE, anticuerpos que normalmente se halla adheridos a estas células. Cuando uno de estos anticuerpos adheridos entra en contacto con un antígeno suele inducir a los mastocitos a sufrir una degranulación, es decir, libera el contenido de sus gránulos, incluidas las histaminas y citocinas, proceso que deriva en una reacción inflamatoria debido a los cambios que estos mediadores

causan en los vasos sanguíneos aledaños (Fig. 2-4).

Sustancias contenidas en los gránulos de los mastocitos

Histamina: Causa permeabilidad en los vasos sanguíneos de pequeño calibre provocando edema en los tejidos circundantes.

Heparina: Glucosaminoglucano sulfatado con propiedades anticoagulantes.

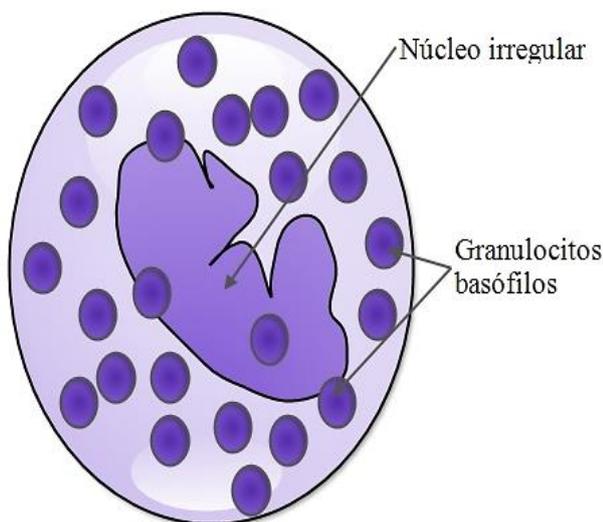
Leucotrienos C,D y E: Desencadenan la contracción prolongada del músculo liso en las vías aéreas pulmonares, lo que produce broncoespasmo.

Factor quimiotáctico para Neutrófilos (NCF).

Factor quimiotáctico para Eosinófilos (ECF).

Triptasa: Marcador de la actividad mastocítica.

Quimasa: Papel importante en la generación de angiotensina II para la reparación tisular.



Vida media en sangre: 12-48 horas

Figura 2-5 Basófilo. Célula sanguínea parecida a los mastocitos que puede intervenir en respuestas alérgicas.

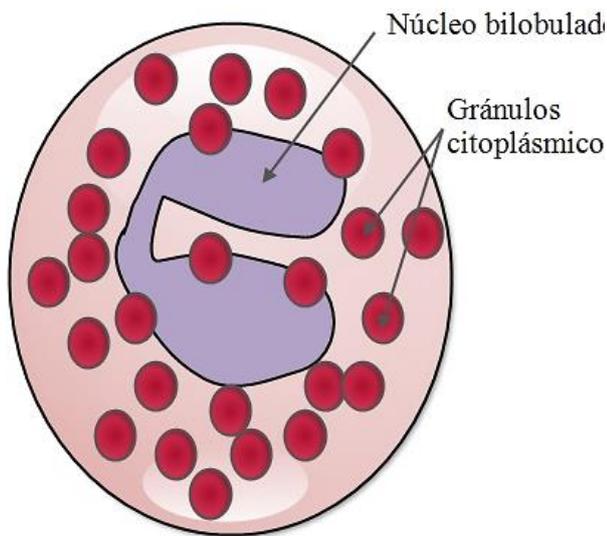
Basófilos

Los basófilos son un tipo de granulocito citoplasmático grande que se tiñe de un azul oscuro. Maduran en la médula ósea y su progenitor es de la línea granulocítica, se van a encontrar circulando en la sangre y constituyen menos del 1% de leucocitos sanguíneos. Sus características y morfología van a ser muy parecida a la de los mastocitos (Fig. 2-5). Los basófilos pueden intervenir en la inflamación alérgica crónica mediada por IgE y en respuestas tardías del asma alérgico. Se puede observar leucocitosis basófila en anemia hemolítica, leucemia mielocítica crónica y enfermedad de Hodking; y leucopenia basófila después de tratamientos glucocorticoides o con radiación.

Eosinófilos

Lo eosinófilos son granulocitos que contienen en su citoplasma gránulos con enzimas lesivas para la pared celular de los parásitos, pero que también pueden dañar tejidos propios (Fig. 2-6). La interleucina 3 (IL-3) e interleucina 5 (IL-5) promueven su maduración en la médula ósea; ocupan del 1 al 3% de los glóbulos blancos circulantes, aunque su número puede aumentar por el reclutamiento durante la inflamación.

Los eosinófilos están presente mayormente en recubrimientos mucosos de la vía respiratoria, el sistema digestivo y genitourinario. Se puede observar eosinófilos en parasitosis, enfermedades de la piel y en ciertas reacciones por hipersensibilidad. Los eosinófilos se asocian con reacciones alérgicas, infestaciones parasitarias e inflamación crónica.



Vida media en sangre: 3-4 días

Figura 2-6 Eosinófilo. *Granulocito que contiene en su citoplasma gránulos con enzimas lesivas para la pared celular de los parásitos.*

Células presentadoras de antígenos

Las células presentadoras de antígenos (APC), son células especializadas que reconocen antígenos y los presentan a los linfocitos para que estos generen una respuesta ya que por sí solos no son capaces de eliminar antígenos. Una característica importante de las células presentadoras de antígeno es que sirven de puente entre las respuestas inmunitarias innata y adaptativa.

Los tres tipos principales de APC son las células dendríticas, los macrófagos y los linfocitos B.

Células dendríticas: Son las células presentadoras de antígeno más potentes, están en todo el cuerpo y su única función es presentar antígenos a los linfocitos T. La interacción de las proteínas de adhesión celular es crítica para permitir que los linfocitos T se unan a las células presentadoras de antígeno lo suficientemente fuerte para

que se activen. Pueden presentar casi cualquier forma de antígeno proteico en moléculas tanto del Complejo Mayor de Histocompatibilidad I (MHC I) y del Complejo Mayor de Histocompatibilidad II (MHC II).

La mayoría de las células dendríticas se denominan *células dendríticas tradicionales* que migran a los ganglios linfáticos y muestran antígenos a los linfocitos T; estas células actúan en las respuestas innatas y adaptativas. Otra subpoblación son las *células dendríticas plasmocitoides* que responden a la infección vírica y producen interferón tipo I (IFN1).

Macrófagos: funcionan como células presentadoras de antígenos para linfocitos T efectoros (cooperadores CD4+), estos presentan antígenos en los lugares de infección y conllevan a la producción de citocinas que aumentan mucho más las actividades microbicidas de los propios macrófagos.

Linfocitos B: al igual que los macrófagos, presentan antígenos a linfocitos T cooperadores (CD4+), pero los presentan en los ganglios linfáticos y el bazo, lo que potencia la cooperación de linfocitos T CD4+ con los linfocitos B en las respuestas inmunitarias humorales.

Por otro lado, también podemos encontrar a las *células dendríticas foliculares (FDC)*, las cuales no derivan de precursores de la médula ósea, y se encuentran en los centros germinales y su función es atrapar antígenos que forman complejos con anticuerpos y presentarlos en su superficie para que los linfocitos B los reconozcan. Esto es un caso especial ya que por lo general los linfocitos B reconocen por sí solos las estructuras de los antígenos.

Linfocitos

Son las células encargadas de mediar la respuesta inmune adaptativa y a su vez estimular las respuestas inmunes innatas. Se

conocen tres tipos principales de células linfocíticas: Los linfocitos T, los linfocitos B y los linfocitos citolíticos naturales. Cada uno tiene su función y características peculiares aunque de manera general actúan en conjunto con el fin de defender al organismo.

Linfocitos T

Se los conoce como los encargados de la inmunidad celular, se caracterizan por presentar una respuesta inmune específica y limitada al reaccionar únicamente ante antígenos proteínicos presentados por las células dendríticas (Fig. 2-7), macrófagos e incluso linfocitos B dependientes de linfocitos T.

Su origen se da a partir de células hematopoyéticas de la línea linfoide y su maduración parcial se acontece en el timo, donde pasan a llamarse linfocitos vírgenes, los cuales son expuestos a antígenos propios en busca de autorreactividad, para posteriormente migrar hacia los órganos linfáticos secundarios y sitios de infección

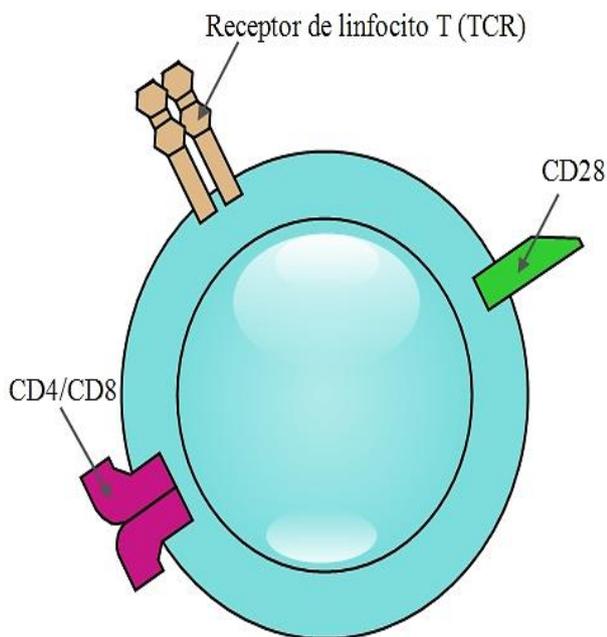


Figura 2-7 Linfocitos T. Células encargadas de la inmunidad celular y poseen una capacidad específica para actuar contra los antígenos proteicos.

donde completan su maduración y se diferencian en células linfocíticas T CD4+ Cooperadores, linfocitos T CD8+ citotóxicos o linfocitos T reguladores.

Linfocitos B

Se los conoce como los encargados de la inmunidad humoral (Fig. 2-8), se caracterizan por presentar una respuesta inmune de amplia diversidad al ser capaces de reaccionar ante una variedad de inmunógenos como lo son antígenos proteínicos, antígenos multivalentes, fragmentos del sistema de complementos, restos bacterianos entre otros.

Al igual que los linfocitos T, provienen de células hematopoyéticas de la línea linfoide y a diferencia de los linfocitos T su maduración parcial se da en la médula ósea donde pasan a ser linfocitos vírgenes, que una vez activados

Dato curioso

Es importante destacar cómo la supervivencia de los linfocitos vírgenes cambia dependiendo del tipo; los linfocitos B vírgenes generan señales de supervivencia incluso sin necesidad del antígeno; mientras que, los linfocitos T vírgenes son expuestos de manera constante a antígenos propios lo cual les permite generar señales para asegurar su supervivencia sin diferenciarse y reaccionar ante los antígenos propios. Las alteraciones en este proceso desencadenan respuestas autoinmunes.

se diferencian en células plasmáticas capaces de generar anticuerpos.

Linfocitos citolíticos naturales

Se los puede encasillar como mediadores tanto de la respuesta inmune como adaptativa, se diferencian del resto de linfocitos por el hecho de no necesitar

diferenciarse y tener la capacidad de reconocer e interactuar sobre el resto de células sin necesidad de la presencia de

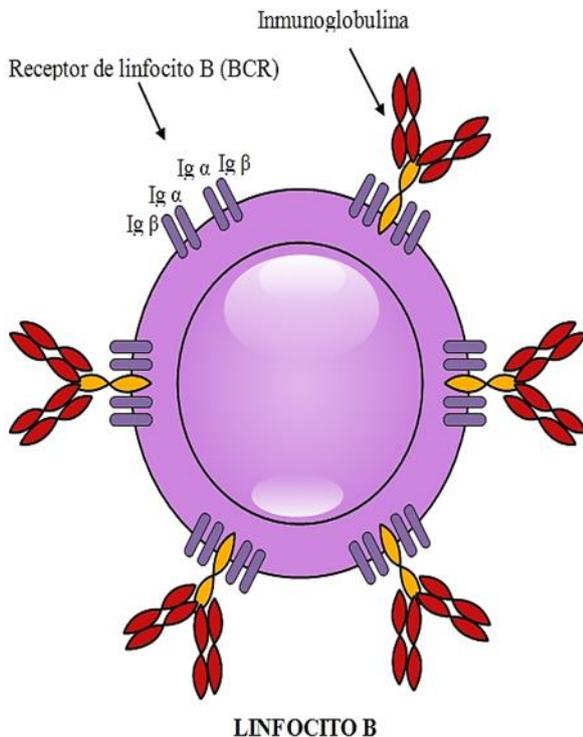


Figura 2-8 Linfocitos B. Células encargadas de la inmunidad humoral mediante la producción de inmunoglobulinas.

antígenos. Realizando sus funciones a través de receptores inhibidores como excitadores de su función además de gránulos lisosómicos y perforinas que le permiten penetrar en el citoplasma de las células. Su origen es a partir de células troncales hematopoyéticas de la línea linfoide.

Semivida linfocitaria

Como ya se ha explicado, una vez estas células se forman a partir de células hematopoyéticas, los linfocitos vírgenes migran hacia órganos linfáticos secundarios para completar su maduración, aquellos linfocitos vírgenes que no logren reconocer algún antígeno mueren en un periodo de 1 a 3 meses.

La semivida de aquellos linfocitos que logren activarse va a variar según el tipo de célula: Los linfocitos T efectores suelen vivir poco tiempo y no son autorrenovables, característica que le permite al sistema inmune detener su actividad inflamatoria y prevenir una respuesta inmune dañina; en cambio, los linfocitos B secretores de anticuerpos se desarrollan dentro de los órganos linfáticos y algunos migran hacia la médula ósea, sitios donde viven largos periodos de tiempo una vez termine la respuesta inmune e incluso se elimine al antígeno.

Hay un porcentaje de linfocitos que una vez expuesto al antígeno entran en un estado de inactividad y funcionalidad en el cual pueden sobrevivir durante meses y años y a su vez pueden responder de manera eficaz y especializada contra el antígeno al cual han sido expuestos.

Linfocitos T efectores CD4⁺: Son capaces de secretar distintas citocinas favorecedoras de distintos procesos inflamatorios. Entre estos tenemos tres subgrupos (Fig. 2-9):

- 1) **Th1:** Producen citocina IFN- γ que activa la vía clásica de los macrófagos encargada de fagocitar agentes infecciosos.
- 2) **Th2:** Secretan IL-4, IL5 e IL13 las cuales reclutan y activan eosinófilos y son responsables de activar la vía alternativa de los macrófagos encargada de la reparación tisular.
- 3) **Th17:** Secreta IL-17 encargada de la secreción de quimiocinas responsables del
- 4) reclutamiento de neutrófilos en la inflamación contra bacterias y hongos.

Linfocitos T efectores CD8: Encargados de eliminar microbios extracelulares principalmente a través de la liberación de proteínas citotóxicas almacenadas dentro sus gránulos citoplasmáticos lo que desencadena la apoptosis de las células dianas infectadas.

Linfocitos B secretores: Capaces de secretar anticuerpos conocidos como inmunoglobulinas, de los cuales se han

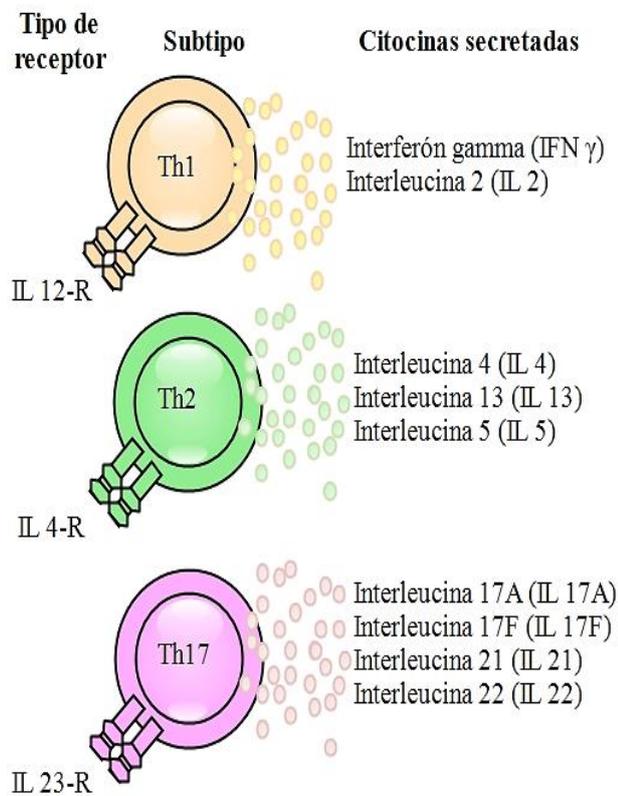


Figura 2-9 Subgrupos de linfocitos T efectores. Cada subgrupo celular se diferencia del otro por su capacidad de secretar citocinas que inducen respuestas inflamatorias.

identificado cinco isotipos: IgG IgA IgM IgD IgE, cada uno con características particulares.

Anatomía y funciones de los tejidos linfáticos

Los linfocitos y las células presentadoras de antígenos se localizan y concentran en órganos y tejidos donde se sitúan los antígenos; pero también se haya en los órganos donde realizan sus fases de generación, maduración y proliferación. Por tal motivo, a los tejidos linfáticos se los clasifica en dos grupos:

- Órganos generadores o primarios.

- Órganos periféricos o secundarios.

En los órganos generadores, los linfocitos inician su maduración y adquieren su receptor para antígeno, son la médula ósea y el timo. En los órganos periféricos se termina el proceso de maduración y se desarrollan las respuestas de los linfocitos a los antígenos extraños, son el bazo, los ganglios y vasos linfáticos.

Los linfocitos B maduran completamente en la médula ósea, para después migrar a los órganos periféricos a efectuar su función; mientras que, los linfocitos T maduran completamente en el timo y luego viajan a los órganos secundarios y tejidos a realizar sus funciones.

Médula ósea

Gracias a la propiedad de hematopoyesis presente en la médula, ésta es el lugar de origen de los eritrocitos, granulocitos y monocitos y, donde tiene lugar la maduración de los linfocitos B. Debido a la presencia de la célula troncal hematopoyética (HSC) se puede dar origen a todas las células sanguíneas y linfoides, pues posee un carácter pluripotente con basta capacidad de diferenciación celular.

Las HSC dan origen a dos tipos de células multipotentes, el progenitor linfoide común y el progenitor mieloide común, mismos que a través de estimulación mediante diversos tipos de citocinas que adquieren el nombre de *factores estimuladores de colonias*, se proliferan y maduran las células precursoras (Fig. 2-10).

Aparte de las HSC, en la médula ósea existen numerosas células plasmáticas secretoras de anticuerpos, las cuales se generan en los tejidos linfáticos periféricos como consecuencia del estímulo antigénico para linfocitos B.

Timo

El timo es un órgano linfático primario, que se encuentran los linfocitos T terminan donde realizan su maduración, una vez que

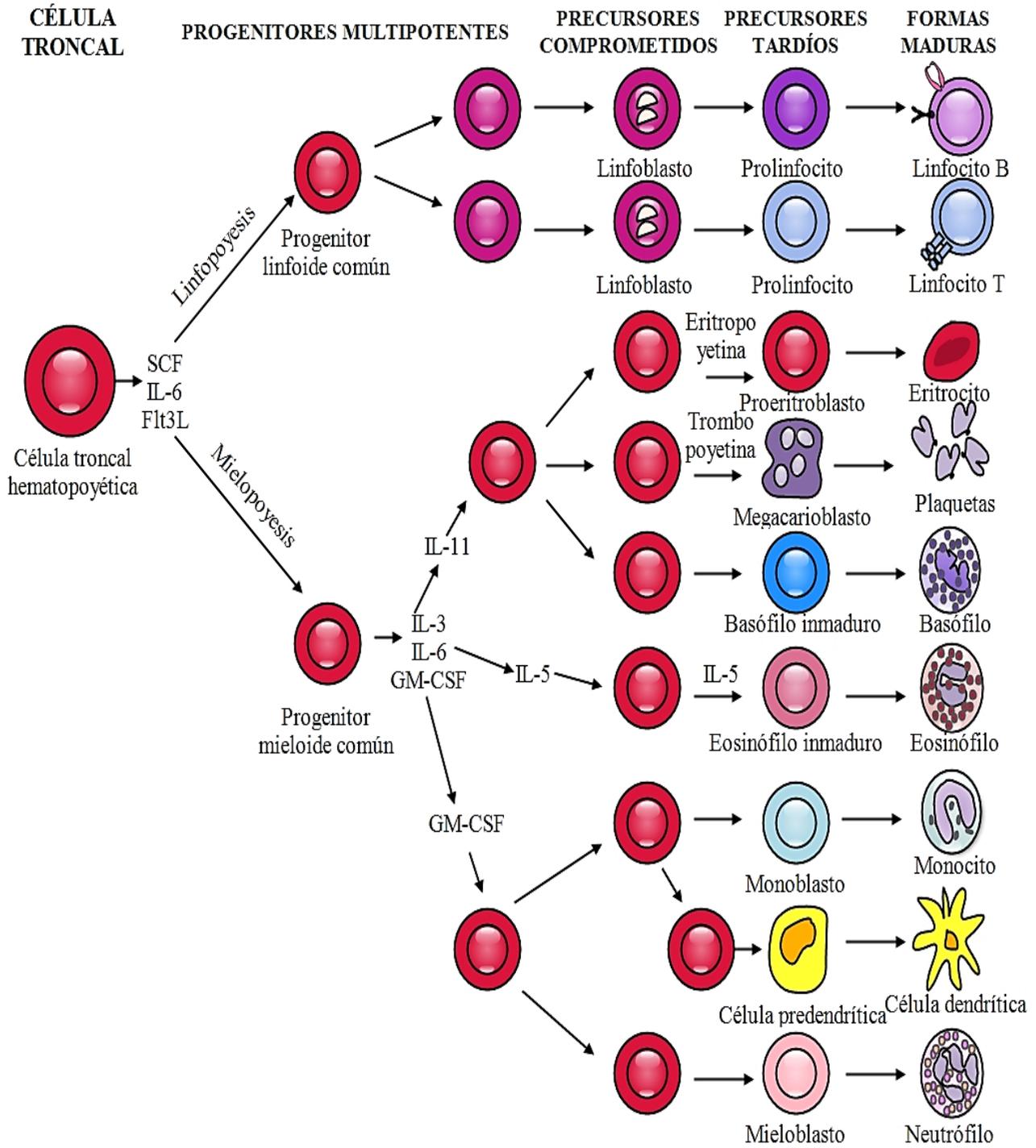


Figura 2- 10. Diferenciación de una célula troncal hematopoyética en la médula ósea. La célula troncal hematopoyética es pluripotencial, con lo cual es capaz de generar cualquier tipo celular hematológico y linfoide, subdividiéndose en una línea de progenitor linfoide común para la linfopoyesis y una línea de progenitor mioide común para la mielopoyesis.

han salido de la médula ósea. Es un órgano situado en la región anterior del mediastino con un peso de 15g en el niño. Posee dos lóbulos que a su vez se dividen en múltiples lobulillos mediante tabiques de tejido conectivo.

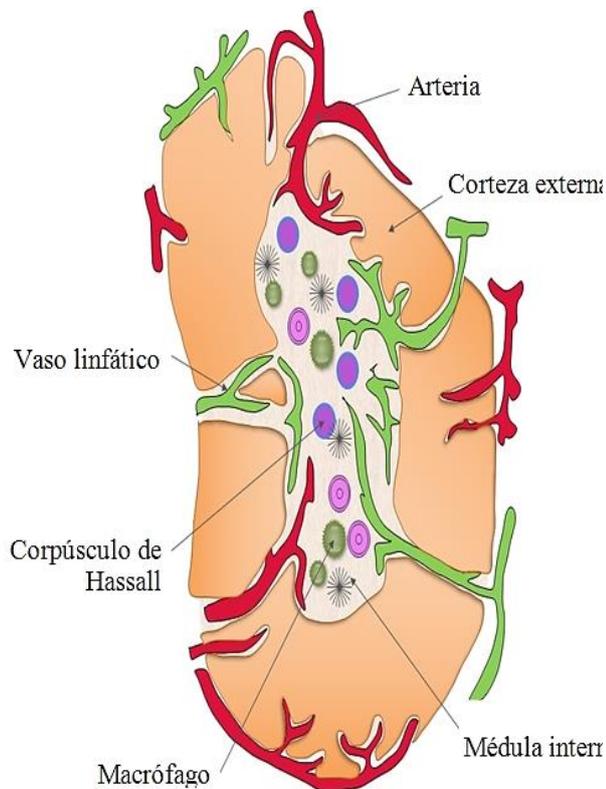


Figura 2- 11. Timo. Constitución anatómica del timo. Localización celular en la corteza y la médula tímica.

El timo sufre un proceso de involución cuando atraviesa la pubertad; debido al aumento de hormonas sexuales circulantes pierde su tejido linfoide y es invadido por tejido adiposo de forma progresiva y constante, llegando a pesar 10 a 15g en el adulto, y 5g en el anciano.

Constitución anatómica

Cada lobulillo posee una corteza externa y una médula interna, además de recibir numerosos vasos sanguíneos y, vasos linfáticos eferentes que drenan en los ganglios linfáticos mediastínicos (Fig. 2-11).

La *corteza del timo* es el lugar de maduración de los linfocitos T, por lo que las células epiteliales de la corteza tímica secretan interleucina 7 (IL7), que es un factor de crecimiento hematopoyético. A este punto los linfocitos son llamados timocitos, pues se encuentran en diversas etapas de su maduración.

La *médula del timo* está constituida por células epiteloides medulares tímicas, que presentan antígenos propios a los linfocitos T para que desarrollen su capacidad de tolerancia, y los que expresen autorreactividad elevada serán destruidos por apoptosis mediante la linfopoyetina estromal tímica, secretada por los corpúsculos de Hassall; dichos corpúsculos a su vez contienen restos celulares en degeneración.

Los macrófagos y células dendríticas situadas en el timo residen en la médula del timo.

Luego de reanudar su maduración en la corteza, los linfocitos T migran a la médula para completar este proceso y solo ingresarán a la circulación sanguínea y linfática los linfocitos maduros.

Bazo

Localizado en el cuadrante superior izquierdo del abdomen, el bazo es el órgano linfoide secundario más pesado, con 150g en el adulto.

La carencia del bazo provoca una deficiencia en el proceso de opsonización y fagocitosis, por lo que la persona sufre infecciones diseminadas constantes producidas por bacterias encapsuladas, como neumococos y meningococos.

Su división anatómica y funcional radica en una *pulpa blanca* y una *pulpa roja* (Fig. 2-12), que le permite realizar tres funciones:

- Destrucción de glóbulos rojos viejos o dañados para el reciclaje de componentes hematológicos.

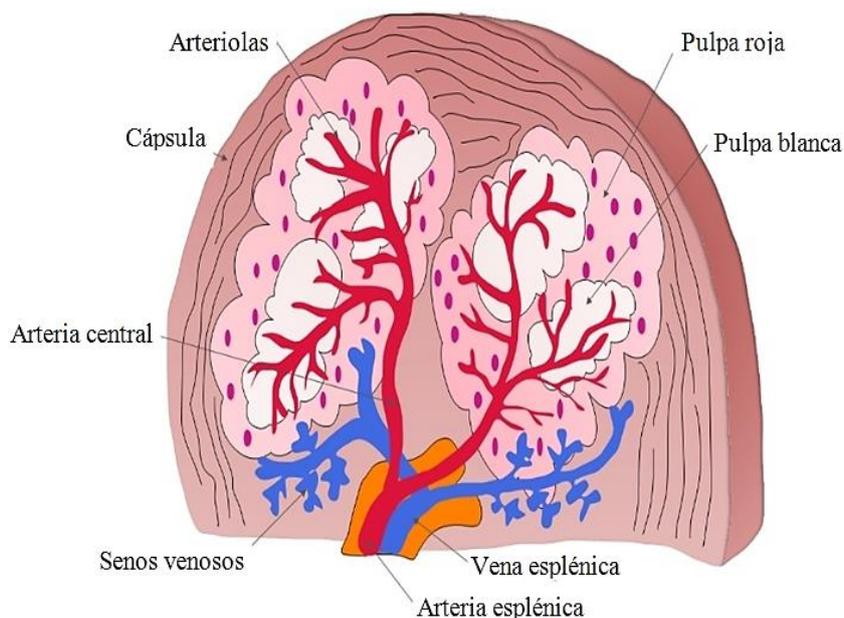


Figura 2- 12. Bazo.
Constitución anatómica y funcional del bazo, con su pulpa roja y pulpa blanca.

- Eliminación de inmunocomplejos y microbios opsonizados.

Inicio de respuestas inmunitarias adaptativas contra antígenos de transmisión sanguínea, como el virus de la hepatitis B

La *pulpa roja* está compuesta por sinusoides vasculares que provienen de la arteria esplénica, llenos de eritrocitos y revestidos por macrófagos, que eliminan células dañadas y microbios opsonizados.

La *pulpa blanca* se dispone alrededor de las ramas de la arteria esplénica, donde abundan las células que intervienen en la respuesta adaptativa contra antígenos de transmisión sanguínea.

Las ramas de la arteria central atraviesan la pulpa blanca y drenan en el seno marginal. Rodeando al seno marginal se encuentra la zona marginal, que limita la pulpa roja de la pulpa blanca. La zona marginal contiene abundantes linfocitos T, B y macrófagos. En el humano existe una zona folicular interna, ocupada por los linfocitos B de la zona marginal y macrófagos especializados; y una zona folicular externa poblada por linfocitos T.

Los antígenos que ingresa al torrente sanguíneo son captados por células dendríticas circulantes que los llevan hacia el seno marginal, esta función también puede ser realizada por los macrófagos de la zona marginal justo por fuera del seno marginal.

Linfa. Líquido coagulable, casi incoloro y débilmente alcalino, que procede de la sangre.

Sistema y drenaje linfático

El sistema linfático representa una vía accesoria a través de la cual el líquido puede fluir desde los espacios intersticiales hacia la sangre. Es esencial para la homeostasis hídrica y las respuestas inmunitarias. El líquido intersticial se forma de manera constante en todos los tejidos vascularizados por el movimiento de un filtrado de plasma que sale de los capilares, y la velocidad de formación local puede aumentar espectacularmente cuando el tejido se lesiona o se infecta.

Los capilares linfáticos son conductos vasculares con un extremo ciego recubierto de células endoteliales solapadas sin las uniones intercelulares herméticas ni

membrana basal. Estos capilares linfáticos permiten la captación libre de líquido intersticial, y la disposición solapada de las células endoteliales y las válvulas en una dirección dentro de sus luces impide el reflujó de líquido (Fig. 2-13). Estos capilares linfáticos permiten la captación libre de líquido intersticial. Estos vasos se funden en linfáticos aferentes que drenan en los ganglios linfáticos, y la *linfa* sale de los ganglios a través de los vasos linfáticos eferentes. Como los ganglios linfáticos están conectados en serie por los vasos linfáticos, un vaso linfático eferente que sale de un ganglio puede servir de vaso aferente para otro.

Este sistema recoge antígenos microbianos de las puertas de entrada y los transporta a los ganglios linfáticos, donde pueden estimular respuestas inmunitarias adaptativas.

El sistema linfático comprende al tejido linfático difuso, los nódulos linfáticos, los ganglios linfáticos, el bazo, la médula ósea y el timo (Fig. 2-14).

Tejido linfático difuso y nódulos linfáticos

El tejido linfático difuso y los nódulos linfáticos protegen al organismo contra los agentes patógenos y son el sitio de respuesta inmunitaria inicial.

El tubo digestivo, las vías respiratorias y el sistema urogenital se hallan protegidos por acumulaciones de tejido linfático que no está encerrado por una cápsula. Esta forma de tejido recibe el nombre de **tejido linfático difuso** o **tejido asociado a las mucosas** (MALT) por su relación con las membranas mucosas. La ubicación de estas células es estratégica porque así pueden interceptar los antígenos e iniciar una respuesta inmunitaria. Después del contacto con el antígeno se desplazan hasta los ganglios linfáticos regionales.

Además del tejido linfático difuso, en las paredes del tubo digestivo, las vías respiratorias y el sistema urogenital es común

encontrar concentraciones focalizadas de linfocitos. Estas concentraciones son llamadas *nódulos linfáticos* o *folículos linfáticos* (Fig. 2-15), tienen un límite muy nítido pero no están encapsuladas. Un nódulo linfático que consiste sobre todo en linfocitos pequeños se denomina nódulo o folículo primario. Si tal nódulo presenta centro germinativo y corona, se denomina nódulo o folículo secundario.

El *centro germinativo* se desarrolla cuando un linfocito que ha reconocido un antígeno retorna a un nódulo primario y prolifera. La presencia de un centro germinativo es el resultado de una cascada de acontecimientos que comprenden la activación y proliferación

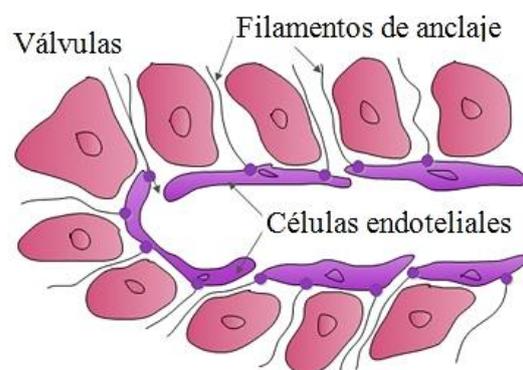


Figura 2-13. Capilares linfáticos. Estructura especial de los capilares linfáticos que permite el paso de sustancias de alto peso molecular hacia la linfa.

de linfocitos, la diferenciación de plasmocitos y la producción de anticuerpos. Y la *corona* o *zona del manto* es un anillo externo de linfocitos pequeños que rodea el centro germinativo.

Los nódulos linfáticos suelen hallarse en estructuras asociadas con el tubo digestivo como las amígdalas, las placas de Peyer del íleon y el apéndice vermiforme.

Las amígdalas, forman un anillo de tejido linfático en la entrada de la faringe (anillo de Waldeyer). El anillo de Waldeyer está formado por: amígdalas faríngeas o adenoides,

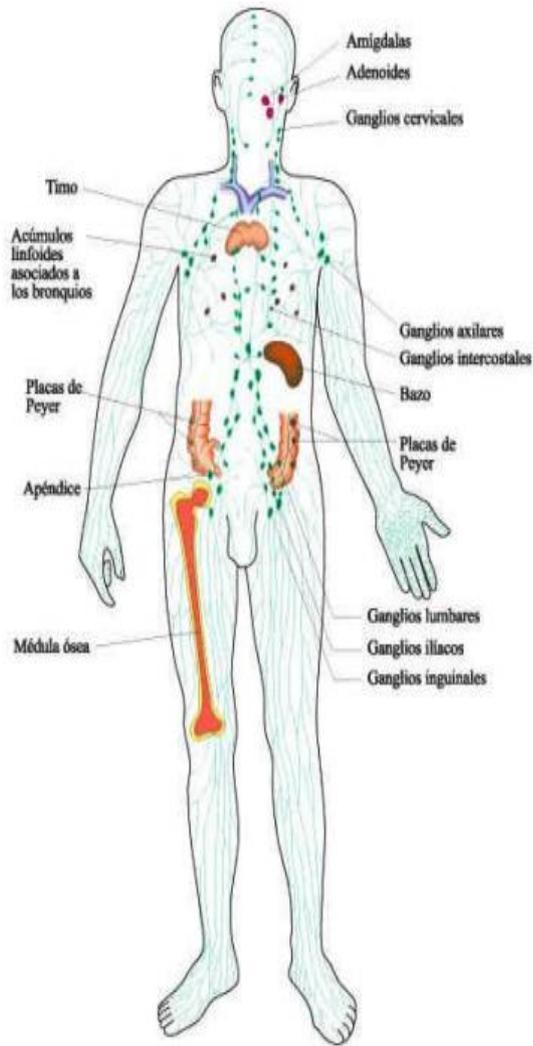


Figura 2- 14. Esquema general de las estructuras que componen el sistema linfático. Se presentan los órganos linfáticos (bazo, timo, médula ósea y ganglios linfáticos), los vasos linfáticos, el tejido linfático difuso y los nódulos linfáticos. Recuperado de *Inmunología celular y molecular (8va. Ed)*. Abbas, A. 2015.

ubicadas en el techo de la faringe; amígdalas tubáricas, ubicadas en el fondo de la cavidad bucal; las amígdalas palatinas, situadas en el istmo de las fauces; y las amígdalas linguales, ubicadas en la base de la lengua. Todas las

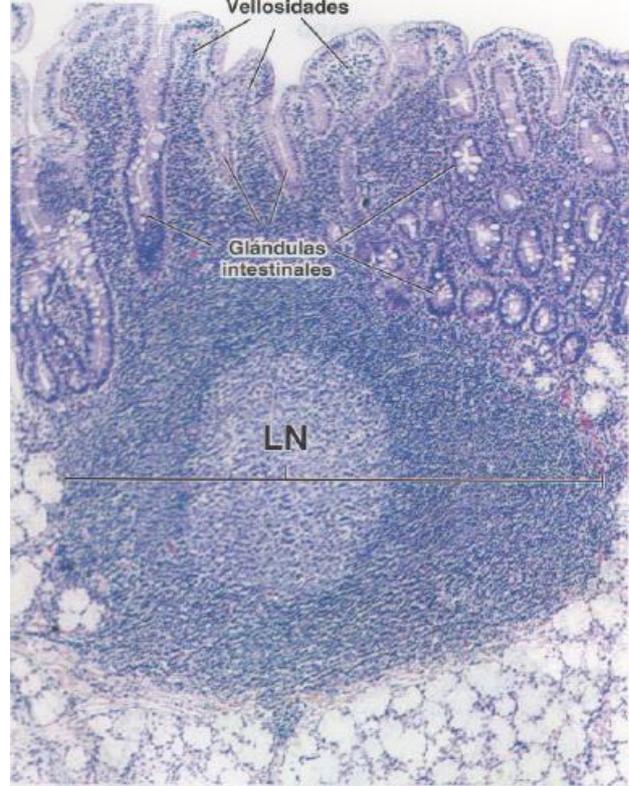


Figura 2- 15. Microfotografía de un nódulo linfático. Corte en el intestino delgado (duodeno). En la parte superior de la imagen pueden verse vellosidades cortas y glándulas intestinales. Todo lo demás está ocupado por el nódulo linfático (LN). La parte más clara del nódulo es el centro germinativo. Recuperado de *Inmunología celular y molecular (8va. Ed)*. Abbas, A. 2015.

amígdalas contienen aglomeraciones de nódulos linfáticos.

Las Placas de Peyer, están situadas en el íleon, y consiste en múltiples aglomeraciones de nódulos linfáticos con linfocitos T y B. Además, a lo largo del intestino delgado y grueso hay muchos nódulos linfáticos individuales (solitarios) que están aislados.

Apéndice Vermiforme, nace en el ciego, y su lámina propia está muy infiltrada de linfocitos y contiene una abundancia de nódulos linfáticos.

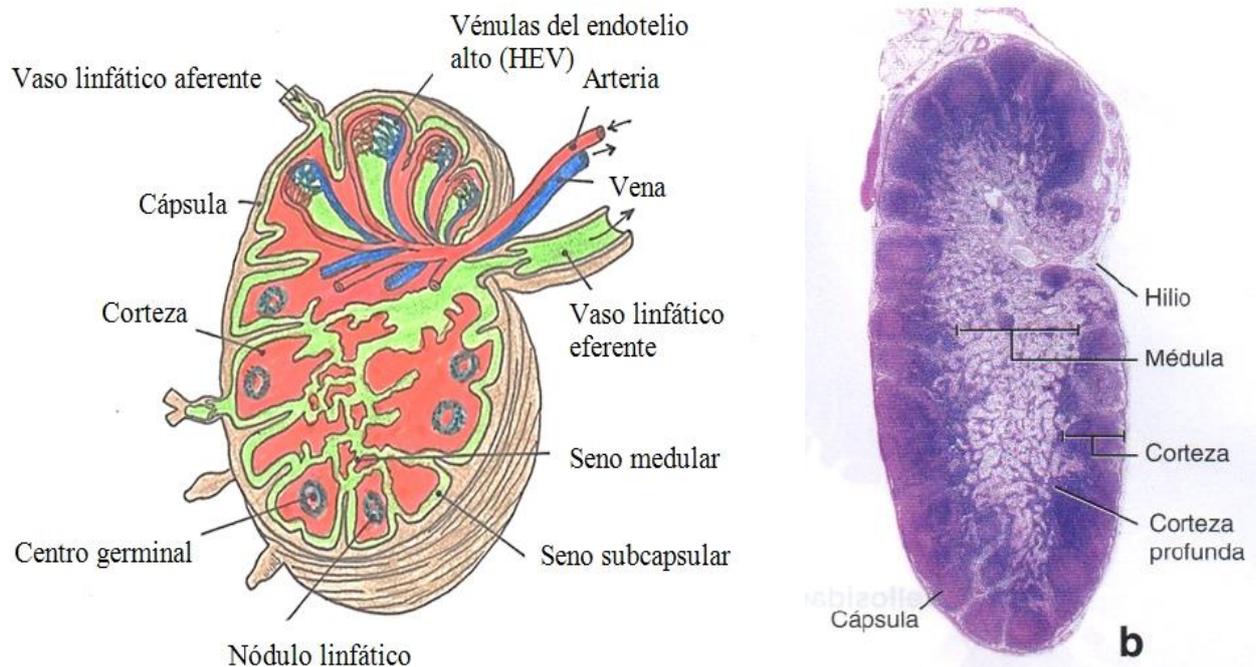


Figura 2- 16. Estructura del ganglio linfático. A. Ilustración de la estructura general en un corte del ganglio linfático. B. Microfotografía de un corte de ganglio linfático teñido con H-E. Recuperado de *Inmunología celular y molecular* (8va. Ed). Abbas, A. 2015.

El tejido linfoide asociado a mucosa (MALT) recibe su nombre según la región o el órgano en donde aparece. En el tubo digestivo se denomina *tejido linfático asociado con el intestino (GALT)*; en las vías respiratorias se denomina *tejido linfoide asociado con los bronquios (BALT)*. El *tejido linfático asociado con las mucosas (MALT)*, que incluye tanto el GALT como el BALT. El MALT se halla en muchas otras regiones del organismo en las que la mucosa está expuesta al medio ambiente externo (por ejemplo, el sistema genital femenino). El *tejido linfático asociado con la piel (SALT)* en cambio, es un ejemplo de tejido linfático que se asocia con el revestimiento cutáneo.

Hilio. Es la fisura o depresión cóncava en la superficie de un órgano.

Ganglio linfático

Los ganglios linfáticos son órganos linfáticos secundarios vascularizados y encapsulados con características anatómicas que favorecen

el inicio de respuestas inmunitarias adaptativas frente a antígenos transportados por los vasos linfáticos desde los tejidos (fig. 2-16 A). Tienen forma arriñonada y su tamaño varía entre 1 mm (apenas visible a simple vista) y 1 a 2cm en su diámetro mayor.

Los ganglios linfáticos están situados a lo largo de los conductos linfáticos por todo el cuerpo y, por tanto, tienen acceso a antígenos que se encuentran en el epitelio. Un ganglio linfático está rodeado de una cápsula fibrosa, por debajo de la cual hay un sistema sinusal recubierto de células reticulares, unidas por fibrillas de colágeno y otras proteínas de la matriz extracelular, y lleno de linfa, macrófagos, células dendríticas y otros tipos celulares.

Arquitectura general del ganglio linfático

El parénquima del ganglio linfático está dividido en una corteza y una médula (fig. 1-16B). La corteza forma la porción más externa del ganglio excepto a la altura del *hilio*.

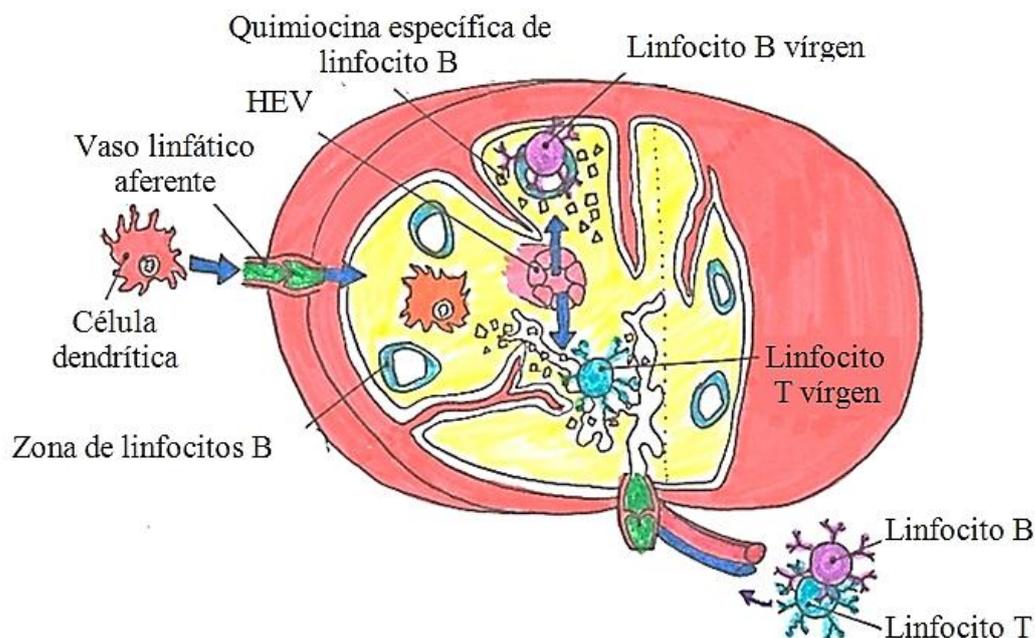


Figura 2- 17. Secreción de linfocitos B y T en un ganglio linfático. Vía mediante la cual los linfocitos B y T vírgenes migran a diferentes zonas de un ganglio linfático.

Consiste en una masa densa de tejido linfático y senos linfáticos, que son conductos por donde circula la linfa. La médula es la porción interna o profunda del ganglio.

En la *corteza* van a existir nódulos linfáticos que como en los demás sitios recibirán el nombre de primario o secundario, por la falta o la presencia de centros germinativos.

Estos nódulos se hallarán en la parte más externa de la corteza, llamada *corteza superficial o nodular*. La parte de la corteza más próxima a la médula y que carece de nódulos se denomina *paracorteza o corteza profunda*. Esta parte del ganglio es la que contiene la mayor parte de linfocitos T, por lo que también se denomina *corteza timodependiente*.

La *médula* del ganglio consiste en cordones de tejido linfático separados por senos linfáticos llamados *senos medulares*. Una red de células y fibras reticulares

atraviesa los cordones y senos medulares, y sirven como el armazón del ganglio. Los cordones medulares contienen linfocitos (principalmente los linfocitos B), macrófagos, células dendríticas y plasmocitos. Los senos medulares convergen en el *hilio*, donde desembocan en vasos linfáticos eferentes.

En el ganglio existirán tres tipos de senos: justo debajo de la capsula ganglionar, entre ella y los linfocitos corticales, hay un seno llamado *seno subcapsular, marginal o cortical*. Los *senos trabeculares*, que surgen del seno marginal y se extiende a través de la corteza, desembocan en los senos medulares. Los linfocitos y los macrófagos van y vienen con facilidad entre los senos y el parénquima del ganglio.

La mayor parte de los linfocitos que entran a los ganglios (alrededor del 90%) lo hacen a través de la pared de las vénulas post capilares ubicadas en la corteza profunda, denominadas *vénulas de endotelio alto (HEV)*.

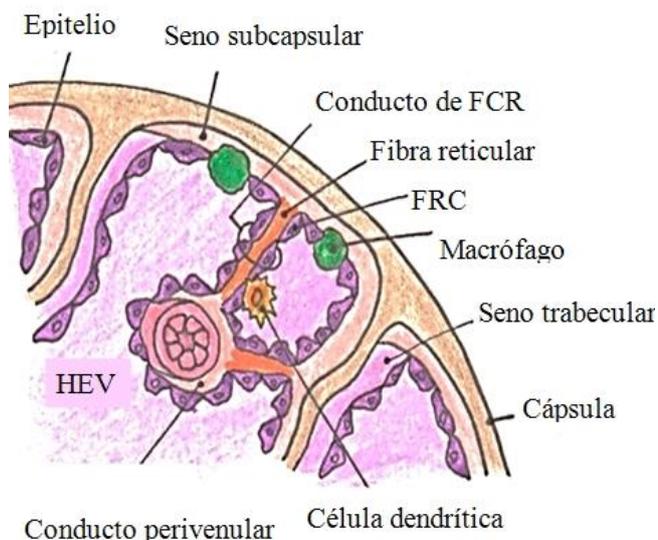


Figura 2- 18. Microanatomía de la corteza del ganglio linfático. *Esquema de la microanatomía de un ganglio linfático que muestra la vía de drenaje de la linfa desde el seno subcapsular, a través de conductos de células fibrorreticulares, hasta el conducto perivenular alrededor de la vénula de endotelio alto (HEV).*

Organización anatómica de los linfocitos B y T en los ganglios linfáticos

Los folículos o nódulos son zonas de linfocitos B. Son lugares con proliferación notable de linfocitos B, selección de linfocitos B productores de anticuerpos de afinidad alta y generación de linfocitos B memoria y células plasmáticas de vida larga (Fig. 2-17).

Los linfocitos T se localizan en los cordones paracorticales. Estos contienen una red de células reticulares fibroblásticas (FRC, del inglés fibroblastic reticular cells), muchos de los cuales forman la capa externa de estructuras tubulares llamadas conductos de FRC (fig. 2-18).

Las células dendríticas se concentran también en la paracorteza de los ganglios linfáticos, muchos de los cuales se asocian estrechamente a los conductos de FRC.

La segregación anatómica de los linfocitos B y T en diferentes zonas del ganglio depende de citocinas. El tipo de citocinas que determina dónde residen los linfocitos B y T en el ganglio se llaman quimiocinas. Los linfocitos T vírgenes expresan un receptor llamado CCR7, que se une a las quimiocinas CCL19 y CCL21 producidas en las zonas de linfocitos T del ganglio linfático.

Estas quimiocinas promueven el movimiento del linfocito T virgen desde la sangre, a través de la pared de las HEV, hacia la zona de linfocitos T. Las células dendríticas que son activadas por los microbios y entran en el ganglio a través de los linfáticos también expresan CCR7, razón por la que migran a la misma zona del ganglio que los linfocitos T vírgenes. Los linfocitos B vírgenes expresan cantidades bajas de CCR7 y mayores de otro receptor para quimiocinas, CXCR5, que reconoce una quimiocina, CXCL13, producida solo en los folículos por las FDC (Células dendríticas foliculares). De este modo, los linfocitos B vírgenes circulantes también entran en los ganglios linfáticos a través de las HEV y después son atraídos por los folículos. La segregación anatómica de los linfocitos B y T asegura que cada población linfocítica esté en estrecho contacto con la APC apropiada.

Después de la estimulación con el antígeno, los linfocitos T y B cambian la expresión de receptores para quimiocinas y empiezan a migrar los unos hacia los otros en respuesta a las señales de las quimiocinas y de otros mediadores.

Transporte de antígenos a través de los ganglios linfáticos

Las sustancias transportadas por la linfa que entran en el seno subcapsular del ganglio linfático se clasifican por su tamaño molecular y se transportan a diferentes tipos celulares para iniciar varias respuestas inmunitarias. Los microbios y antígenos de masa molecular alta son captados por los macrófagos sinusales y presentados a los linfocitos B corticales. Éste

es el primer paso en las respuestas de los anticuerpos frente a estos antígenos.

Los antígenos solubles de masa molecular baja son transportados fuera del seno a través de los conductos de FRC y pasan a las células dendríticas corticales, siendo luego presentados a los linfocitos T.

Fisiología del sistema inmune

El sistema inmune está asociado a diferentes órganos y sistemas por todo el cuerpo, siendo los principales colaboradores el sistema linfoide y hematopoyético. En lo que corresponde a sus células el sistema inmunitario está compuesto de células blancas sanguíneas denominadas leucocitos y células tisulares derivadas de estas, denotando desde aquí la interrelación del sistema inmune con otros sistemas, ya que los leucocitos pertenecen también al sistema hematopoyético. Estos leucocitos se originan a partir de la médula ósea, que es un órgano linfoide primario.

Para comprender la génesis de los leucocitos se debe saber que a nivel médula ósea y gracias a la hematopoyesis se da origen a células madre multipotenciales que tienen la capacidad de diferenciarse en dos líneas: mieloide y linfoide. Hablando propiamente de leucocitos dentro de la línea mieloide vamos a encontrar neutrófilos, mastocitos, eosinófilos, basófilos, monocitos que dan origen a macrófagos y células dendríticas, estas últimas llamadas así en referencia a la forma de las dendritas más no por pertenecer al sistema nervioso. Los neutrófilos y macrófagos se caracterizan por actuar en procesos de infección mediante varios mecanismos, el más importante, la fagocitosis. Los eosinófilos por su parte tienen un poder fagocitario mucho más bajo por lo que principalmente actúan en los procesos inflamatorios locales. Los basófilos y mastocitos van a tener como función principal la liberación de histamina que es el mediador inflamatorio más importante en un proceso inmune.

La fagocitosis es el proceso de eliminación de un antígeno, que comprende un elaborado proceso realizado por las células inmunitarias. Iniciando por el reconocimiento del antígeno por receptores de la superficie de los fagocitos, los cuales disponen de un extenso abanico de receptores en su superficie para poder detectar la gran variedad de partículas y microorganismos que pueden entrar en nuestro organismo. Luego se inicia un conjunto de señales consecutivas dentro de la célula que hacen que desde su membrana salgan unas prolongaciones, denominadas pseudópodos, que rodearán la partícula y la engullirán a un compartimento interior denominado fagosoma, en los cuales actuarán lisosomas que contienen proteínas que se encargan de romper o descomponer estas partículas, mediante enzimas proteolíticas.

En la línea linfoide, la cual es prácticamente la de mayor relevancia a nivel inmunitario, se va a encontrar leucocitos denominados linfocitos que se van a dividir en Natural Killer, linfocitos B y linfocitos T, los cuales van a actuar de manera complementada y consecutiva frente a los antígenos. Destacando su presencia tanto los leucocitos de la línea mieloide como linfoide en la respuesta inmunitaria innata y adquirida respectivamente. La acción de las células plasmáticas, subgrupo perteneciente a los linfocitos B, va a estar antecedida de la gestión de los macrófagos y células dendríticas.

El sistema inmunitario se caracteriza también por la actuación de anticuerpo o también conocidas como inmunoglobulinas que son proteínas plasmáticas estimuladas por los linfocitos B, caracterizadas por ser muy específicas debido a su organización estructural. Hay cinco clases generales de anticuerpos: IgM e IgD con una actividad principal en los primeros años de vida debido a que se las considera timodependientes. IgA presente en todas las mucosas del cuerpo. IgG presente en la mayoría del plasma, maneja

una función principal y relevante dentro de los anticuerpos y finalmente la IgE que es un anticuerpo importante en lo que se refiere a la exposición a alérgenos.

BANCO DE PREGUNTAS

- 1. ¿Cuáles son los dos grandes grupos en que se clasifican a las células fagocitarias?**
 - a) Neutrófilos y plasmocitos.
 - b) Neutrófilos y leucocitos mononucleares.
 - c) Neutrófilos y fagocitos mononucleares.
 - d) Macrófagos y plasmocitos.
- 2. ¿Qué enzimas contienen los gránulos específicos de los neutrófilos?**
 - a) Colagenasa, elastasa y lisina.
 - b) Colagenasa, elastasa y lisozimas.
 - c) Selectinas y defensinas.
 - d) Catelicidinas y defensinas.
- 3. ¿Qué son los macrófagos?**
 - a) Son la forma totalmente madura y diferenciada de los monocitos, se localizan en los tejidos.
 - b) Son células plasmáticas que circulan en el torrente sanguíneo.
 - c) Son células fagocitarias vírgenes.
 - d) Son la forma inmadura de los monocitos, se localizan en los tejidos.
- 4. ¿Qué isotipos de anticuerpos se hallan adheridos a los mastocitos?**
 - a) IgG e IgM.
 - b) IgM e IgD.
 - c) IgA, IgG e IgM.
 - d) IgG e IgE.
- 5. ¿En cuánto tiempo mueren los linfocitos vírgenes que no logren reconocer ningún antígeno?**
 - a) De 1 a 6 meses.
 - b) De 1 a 3 meses.
 - c) De 1 a 12 meses.
 - d) De 3 a 6 meses.
- 6. ¿Qué tipos de citocinas secretan los linfocitos Th2?**
 - a) IL4, IL5 e IL12.
 - b) IL5, IL12 e IL13.
 - c) IL5, IL12 e IL23.
 - d) IL4, IL5 e IL13.
- 7. ¿Qué células progenitoras multipotentes resultan de la división de una célula troncal hematopoyética?**
 - a) Progenitor linfoide común y progenitor mieloide común.
 - b) Linfoblasto y eritroblasto.
 - c) Progenitor linfoide inmaduro y progenitor mieloide inmaduro.
 - d) Progenitor linfoblástico y progenitor mieloblástico.
- 8. ¿Qué es la linfa?**
 - a) Es un líquido coagulable, casi incoloro y fuertemente alcalino de la sangre.
 - b) Es un líquido coagulable, casi incoloro y débilmente alcalino que procede de la sangre.
 - c) Es un líquido coagulable, incoloro y fuertemente alcalino de las arterias.
 - d) Es un líquido coagulable y alcalino que procede de la sangre.
- 9. ¿Cómo se denomina al anillo de tejido linfático que forman las amígdalas ubicadas en la entrada de la faringe?**
 - a) Anillo de Langerhans.
 - b) Anillo de Kupffer.
 - c) Anillo de Waldeyer.
 - d) Anillo de Peyer.
- 10. ¿Qué contienen los cordones medulares del ganglio linfático?**

- a) Linfocitos T, macrófagos, células dendríticas y plasmocitoides.
- b) Linfocitos T, fagocitos y células reticulares.
- c) Linfocitos B, macrófagos y células reticulares.
- d) Linfocitos B, macrófagos, células dendríticas y plasmocitos.

hematología, herramienta para el diagnóstico. CEJA.

Ross, M. H., Pawlina, W., & Negrete, J. H. (2011). *Histología : texto y atlas color con biología celular y molecular (6ta ed.)*. Editorial Médica Panamericana.

Sakaguchi, T. (2015). *Regulatory T cells and immune tolerance*. Cell, 133, pp. 775-787.

Tortora, G., Funke, B. R., & Case, C. L. (2007). *Introducción a la microbiología*. Médica Panamericana.

BIBLIOGRAFÍA

Abul K. Abbas, Andrew H. Lichtman, S. P. (2015). *Inmunología celular y molecular (8va ed.)*. Elsevier Saunders.

Basten, R., Brink, H. (2017). *Tolerance and autoimmunity: B cells. The autoimmune diseases (4ta ed)*. pp. 167-177.

Cabrerizo, D., y Georgiana, A. (2017). TLOs: *Cuando el sistema inmune se asienta en el campo de batalla*. MoleQla. Recuperado de https://www.upo.es/moleq1a/export/sites/moleq1a/documentos/Numero27/Destacado_3.pdf

Forbes, B. A., Bailey, W. R. (William R., Scott, E. G., Sahm, D. F., Weissfeld, A. S., & Trevino, E. A. (2009). *Bailey & Scott diagnóstico microbiológico*. Panamericana.

Guyton, A., y Hall, J. (2016). *Tratado de Fisiología Médica (12va ed.)*. Elsevier Saunders.

Ingraham, J. L., Ingraham, C. A., Prentiss, H., Nieto, J. J., Quesada, E., & Ventosa, A. (1998). *Introducción a la microbiología*. Reverté.

Manascero Gómez, A. R. (2003). *Atlas de morfología celular, alteraciones y enfermedades relacionadas :*

CAPÍTULO

3

Tipos de respuesta inmunitaria

3 TIPOS DE RESPUESTA INMUNITARIA	
	Inmunidad innata
	<ul style="list-style-type: none">• Barreras epiteliales• Componentes celulares• Células fagocitarias• Células dendríticas• Linfocitos citolíticos naturales (NK)• Linfocitos T y B con especificidades limitadas
	Inmunidad adaptativa
	<ul style="list-style-type: none">• Características• Respuesta humoral• Respuesta celular• Inmunidad activa y pasiva• Componentes celulares• Activación de linfocitos T• Activación de linfocitos B

La defensa contra los microbios está mediada por las reacciones tempranas de la inmunidad innata y las respuestas tardías de la inmunidad adaptativa (Fig. 3-1 – tabla 3-1).

La inmunidad innata (también llamada inmunidad natural o nativa) constituye la primera línea de defensa contra los microbios. Consta de mecanismos de defensa celulares y bioquímicos que existen antes incluso de la infección y que pueden responder con rapidez a ella.

Hay otras respuestas inmunitarias estimuladas por la exposición a microorganismos infecciosos que aumentan en magnitud y capacidades defensivas con

cada exposición sucesiva a un microbio en particular. Debido a que esta forma de inmunidad surge como respuesta a la infección y se adapta a ella, se la denomina inmunidad adaptativa.

Inmunidad innata

La inmunidad innata es la primera línea de defensa contra las infecciones. Las células y las moléculas solubles de la inmunidad innata existen en un estado funcional completo antes de encontrarse con los microbios, o estos los activan rápidamente antes de que se desarrollen las respuestas inmunitarias adaptativas. La inmunidad innata evolucionó con los microbios para proteger a todos los microorganismos multicelulares de las infecciones.

La inmunidad innata es la respuesta inicial a los microbios cuya función es de impedir, controlar o eliminar la infección del anfitrión por muchos microbios.

Las defensas inmunitarias innatas pueden mantener la infección controlada (si es que no la eliminan) hasta que se activen las respuestas inmunitarias adaptativas.

Los mecanismos inmunitarios innatos reconocen los productos de las células muertas y dañadas del anfitrión, y sirven para eliminar estas células e iniciar el proceso de reparación tisular.

El sistema inmunitario innato también reacciona contra diversas sustancias que no son microbianas, pero que no deben estar presentes en los tejidos sanos.

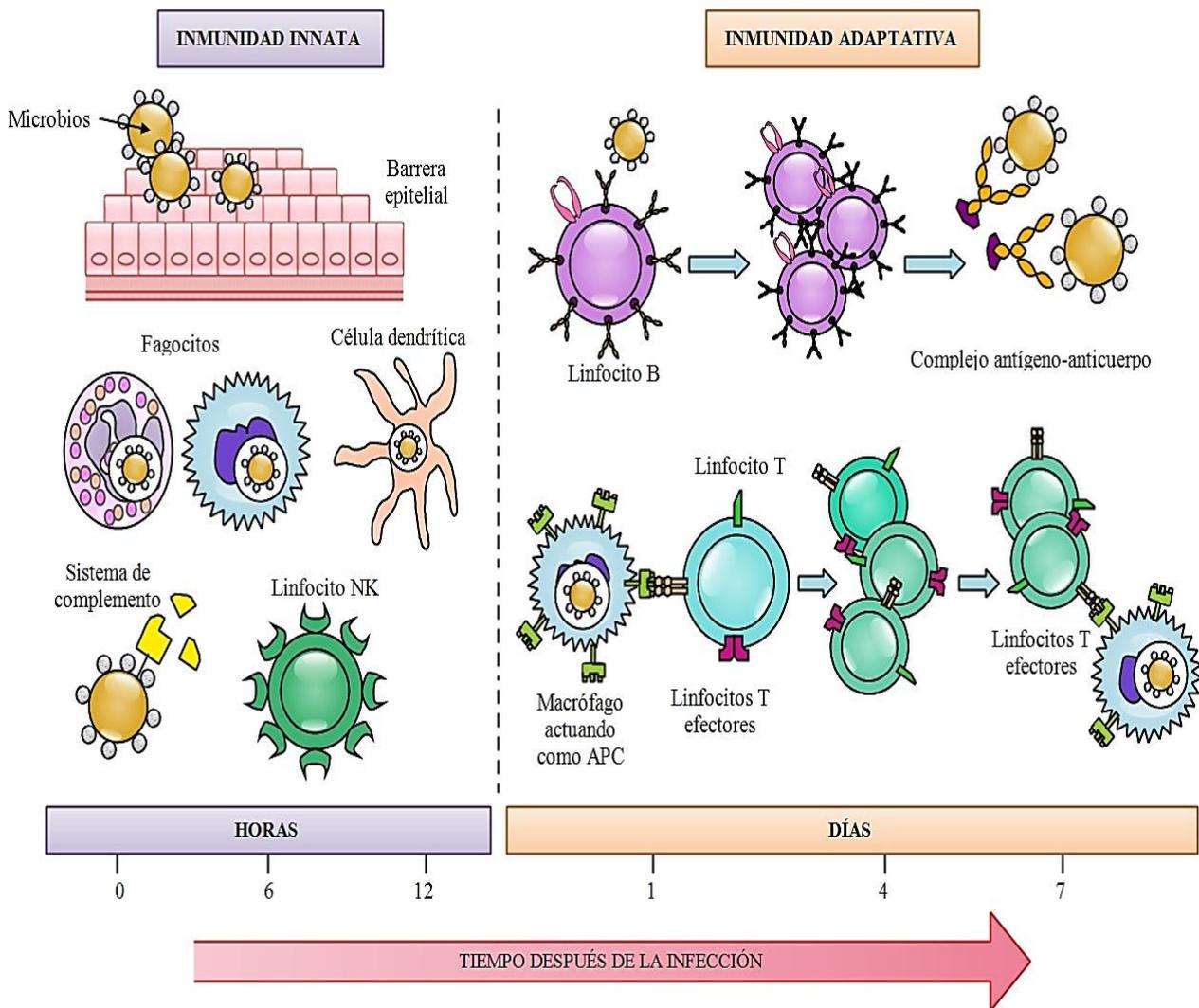


Figura 3-1. Inmunidad innata y adaptativa. Los mecanismos de la inmunidad innata proporcionan la defensa inicial contra las infecciones. Las respuestas inmunitarias adaptativas aparecen después y consisten en la activación de los linfocitos.

Reconocimiento por el sistema inmunitario innato de los microbios y de lo propio dañado.

El sistema inmunitario innato reconoce estructuras moleculares que son características de los microorganismos patógenos, pero no de las células de los mamíferos. Las sustancias microbianas que estimulan la inmunidad innata se llaman **patrones moleculares asociados a microorganismos patógenos (PAMP, del inglés pathogen-associated molecular patterns)**. Diferentes clases de microbios (p.

ej., virus, bacterias gram negativas, bacterias gram positivas, hongos) expresan diferentes PAMP.

La inmunidad innata frente a los microbios estimula las respuestas inmunitarias adaptativas y puede influir en la naturaleza de las respuestas adaptativas para que alcancen una eficacia óptima contra diferentes tipos de microbios. De este modo, la inmunidad innata no solo sirve para funciones defensivas en las primeras fases de la infección, sino que también «avisa» de la existencia de una

infección contrala que debe montarse una respuesta inmunitaria adaptativa.

Los dos principales tipos de respuestas del sistema inmunitario innato que protegen contra los microbios son la inflamación y la defensa antivírica. La inflamación es el proceso por el que se llevan leucocitos y proteínas plasmáticas circulantes a los lugares de infección. La defensa antivírica consiste en la aparición de cambios en las células que impiden la replicación del virus y aumentan su sensibilidad a la acción lesiva de los linfocitos.

El sistema inmunitario innato también reconoce moléculas endógenas que producen o liberan células dañadas o que se están muriendo. Estas sustancias se llaman **patrones moleculares asociados a la lesión (DAMP, del inglés damage associated molecular patterns)**. Los DAMP pueden producirse como resultado del daño celular causado por infecciones, pero también pueden indicar una lesión estéril de las células causada por alguna otra razón, como toxinas químicas, quemaduras, traumatismos o reducción del riego sanguíneo. Las células que mueren por apoptosis no liberan DAMP.

Receptores celulares para el reconocimiento del patrón de la inmunidad innata.

El sistema inmunitario innato usa varios tipos de receptores celulares, presentes

en diferentes localizaciones en las células, y moléculas solubles en la sangre y las secreciones mucosas, que reconocen PAMP y DAMP; como los receptores tipo Toll, NOD, RIG y de glúcidos. De dichos receptores se tratará con más detenimiento en el capítulo 6.

Barreras epiteliales

Las superficies epiteliales intactas forman barreras físicas entre los microbios en el ambiente externo y el tejido del anfitrión, y las células epiteliales producen sustancias químicas antimicrobianas que dificultan aún más la entrada de microbios (Fig. 3-2).

Las principales interfaces entre el ambiente y el anfitrión mamífero son la piel y las superficies mucosas de las vías digestiva, respiratoria y genitourinaria.

Las células epiteliales forman uniones herméticas entre sí, con lo que bloquean el paso de microbios entre las células. La capa externa de queratina, sirve para bloquear la penetración de los microbios en las capas profundas de la epidermis. El moco, una secreción viscosa que contiene glucoproteínas llamadas mucinas, dificulta físicamente la invasión microbiana y facilita la eliminación de los microbios mediante la acción ciliar en el árbol bronquial y el peristaltismo en el intestino.

TABLA 3-1 Características de las inmunidades innata y adaptativa

	Innata	Adaptativa
Diversidad	Limitada; codificada en línea germinal	Extensa; los receptores se producen por recombinación somática de segmentos génicos gracias a la expansión clonal.
Memoria	Ninguna	Sí
Proteínas sanguíneas	Complemento, otros	Anticuerpos
Células	Fagocitos, linfocitos citotóxicos naturales	Linfocitos

Las células epiteliales, así como algunos leucocitos, producen péptidos que tienen propiedades antimicrobianas. Dos familias

(barreras epiteliales). Las catelicidinas activas protegen contra las infecciones por múltiples mecanismos, como la toxicidad directa

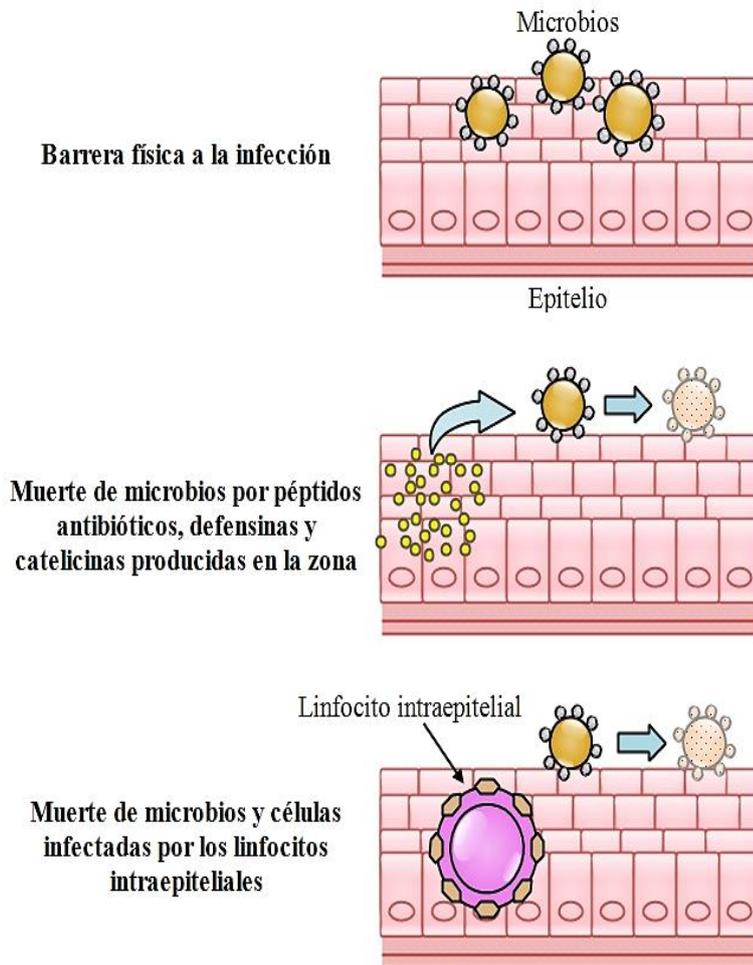


Figura 3-2. Barreras epiteliales. El epitelio en los portales de entrada de los microbios proporciona una barrera física, además de producir sustancias antimicrobianas y albergar linfocitos intraepiteliales que se cree que matan microbios.

con estructuras diferentes de péptidos antimicrobianos son las defensinas y las catelicidinas.

Las **defensinas** son pequeños péptidos catiónicos producidas por las células epiteliales de las superficies mucosas y leucocitos que contienen gránulos, como los neutrófilos, los linfocitos citolíticos naturales (NK) y los linfocitos T citotóxicos. Las acciones protectoras de las defensinas son la toxicidad directa sobre los microbios, y la activación de células implicadas en la respuesta inflamatoria frente a los microbios.

Las **catelicidinas** son secretadas por los neutrófilos y varias células epiteliales

sobre una amplia variedad de microorganismos y la activación de varias respuestas en los leucocitos y otros tipos celulares que promueven la erradicación de los microbios.

El epitelio de barrera contiene ciertos tipos de linfocitos, como los linfocitos T intraepiteliales, que reconocen y responden a microbios frecuentes. Los linfocitos T intraepiteliales están en la epidermis de la piel y en el epitelio mucoso. Se cree que los linfocitos T intraepiteliales reconocen un número limitado de estructuras microbianas frecuentes (p. ej., PAMP). Los linfocitos intraepiteliales pueden funcionar en defensa

del anfitrión, secretando citocinas, activando fagocitos y matando células infectadas.

Células del sistema inmunitario innato

Células fagocitarias

Los neutrófilos y los macrófagos representan las células fagocíticas encargadas de la respuesta inicial e inespecífica frente a un antígeno.

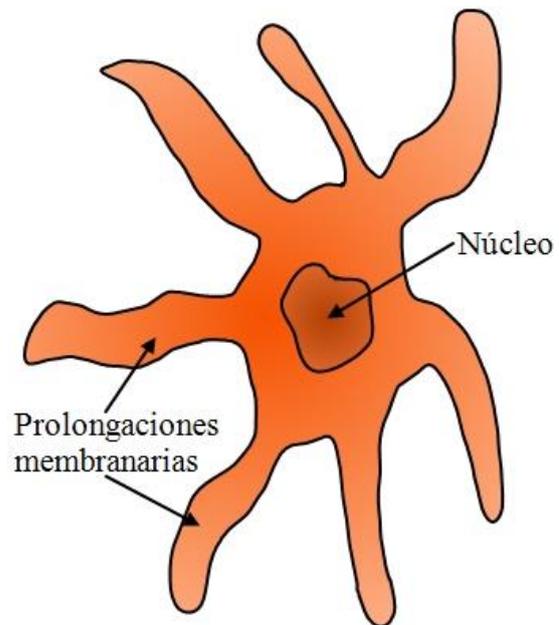
Los **neutrófilos** también se denominan leucocitos polimorfonucleares debido a que posee un núcleo segmentado en cinco lóbulos interconectados. Son los principales mediadores de las fases tempranas de la respuesta inflamatoria. Su estudio detallado se abordó en el capítulo 2.

Por su parte, los **macrófagos** son la forma totalmente madura y diferenciada de los monocitos en sangre. Usualmente se encuentran en los tejidos, donde adquieren diversos nombres bajo el título de *macrófagos fijos o histiocitos*, y existe otra serie celular conocida como *macrófagos ambulantes* porque deambulan por los tejidos y se reúnen en las zonas de infección o inflamación. El estudio de estos también se extendió en el capítulo 2.

Células Dendríticas

A pesar de que a este tipo de células se lo reconoce principalmente por su papel en la presentación de antígenos a los linfocitos T vírgenes, también cumplen con funciones primarias de la inmunidad innata. Este grupo de células, muy parecidas a las neuronas por la disposición de sus prolongaciones membranarias se hallan principalmente en el epitelio y en la mayoría de tejidos (Fig. 3-3), lo que les permite ser de las células más potencializadas en el reconocimiento de agentes microbianos, adicional a que presentan más tipos de receptores tipo Toll (TLR) y receptores citoplasmáticos de reconocimiento del patrón que cualquier otra célula.

Las células dendríticas son capaces de desencadenar y dirigir, de un modo excepcional, las respuestas adaptativas mediadas por linfocitos T, y esto depende de sus respuestas inmunitarias innatas a los microbios.



CÉLULA DENDRÍTICA

Figura 3- 3. Célula dendrítica. *Principal célula presentadora de antígenos (APC) del ser humano, posee prolongaciones membranarias para atrapar antígenos.*

La respuesta innata de las células dendríticas a los PAMPs es esencial para las funciones potencializadas por los TLR como la producción de citocinas y moléculas coestimuladoras por la propia célula dendrítica, las cuales son también necesarias para el reconocimiento por parte del linfocito T y su posterior diferenciación.

La naturaleza del microbio que inicia la respuesta innata de la célula dendrítica juega un papel muy importante, pues en base a esto la célula dendrítica dirigirá la diferenciación de los linfocitos T vírgenes a células T efectoras

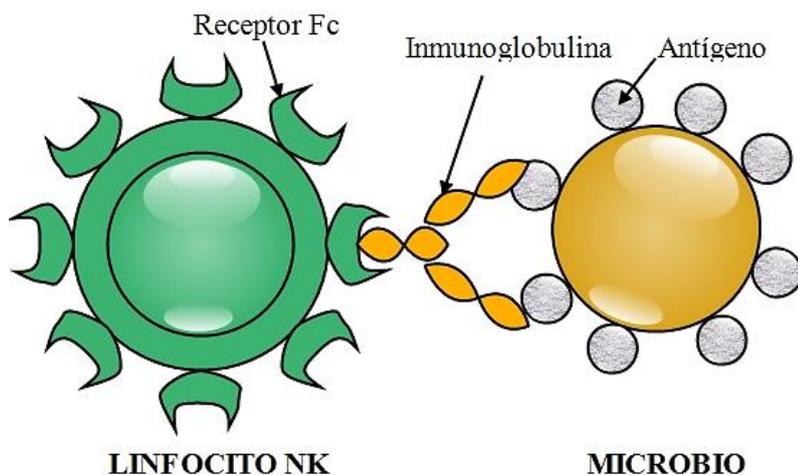


Figura 3-4. Linfocito citolítico natural (NK). Capaz de destruir antígenos sin necesidad de realizar expansión y diferenciación clonal.

diferentes como, por ejemplo, linfocitos TH1 productores de IFN- γ o linfocitos TH17 productores de IL-17.

Existe un grupo de células dendríticas especializadas las cuales se las asocia mucho con la actividad innata que son las células dendríticas plasmocitoides, que reciben este nombre por ser muy parecidas a las células plasmáticas productoras de anticuerpos.

Células Dendríticas Plasmocitoides

Es un grupo de células dendríticas que, de igual manera cumple la función de reconocimiento y presentación de antígenos a los linfocitos T. Su origen en la médula se da a partir de células hematopoyéticas del tipo linfoide. Se suelen encontrar en las áreas de linfocitos T del bazo, ganglios linfáticos y tejido linfoide asociado a las mucosas (MALT).

Este tipo de célula dendrítica se caracteriza principalmente por su tendencia a reconocer los ácidos nucleicos presentes en los virus intracelulares, y en respuesta, producir Interferones tipo 1 o α los cuales estimulan a su vez a linfocitos NK y TH1 a que se enfrenten con las infecciones por virus.

La capacidad antivírica de las células dendríticas plasmocitoides se asocia principalmente al hecho de que poseen abundante TLR endosómico (TLR 3, 7, 8, 9)

más que cualquier otra célula, el cual es el responsable del reconocimiento de los ácidos nucleicos de los virus. Las características de los receptores TLR se abordan en el capítulo 5.

Linfocitos Citolíticos Naturales (NK)

Los linfocitos citolíticos naturales o Natural Killers (NK) como también se los conoce son un tipo de linfocitos diferentes a los linfocitos B y T, tanto así que a diferencia de estos dos que median respuestas de la inmunidad adaptativa, los NK median respuestas de la inmunidad innata, sobre todo contra virus y bacterias (Fig. 3-4).

Son células capaces de ejercer su función citolítica sin realizar la expansión y diferenciación clonal. Representan a nivel celular entre el 5% y 15% de las células mononucleares de la sangre y el bazo.

Entre las principales diferencias con los otros dos tipos de linfocitos está que esta población no registra receptores de distribución clonal, sino receptores codificados por ADN en línea germinal.

En sangre se reconocen como células con expresión en membrana de CD56 y ausencia de CD3, las cuales se encuentran juntas en los linfocitos citotóxicos (CTL).

Reconocimiento de células infectadas y estresadas por linfocitos NK

Los receptores NK reconocen moléculas en la superficie de otras células y generan señales activadoras e inhibitoras. Los receptores activadores reconocen ligandos de células infectadas y dañadas y, los receptores inhibitoras reconocen células sanas y normales (Fig. 3-5).

La mayoría de linfocitos NK expresan receptores inhibitoras que reconocen moléculas del *Complejo Mayor de histocompatibilidad de clase I (MHC I)*, que son expresadas por casi todas las células sanas del cuerpo.

Reconocimiento de lo propio ausente. Cuando existe ausencia de moléculas del Complejo Mayor de histocompatibilidad de clase I (MHC I) en las células de nuestro organismo, los NK las reconocen como células infectadas o estresadas y se activan secretando citocinas y matando a la célula.

Complejo Mayor de Histocompatibilidad (MHC). Es una familia de genes que codifican antígenos leucocitarios humanos (HLA) con el fin de que todas las células del cuerpo posean una identificación que las clasifique como propias y no como extrañas, y no activen respuestas inmunitarias. Hay genes de clase I y clase II.

Receptores Inhibidores

Son similares a los receptores activadores por la presencia en sus colas citoplasmáticas un codificador, en este caso es la *estructura tirosínica de inhibición del receptor inmunitario (ITIM)* que se une a moléculas que bloquean las vías de transmisión de señales de los receptores activadores.

La mayor cantidad de receptores inhibitoras de los NK son receptores del tipo inmunoglobulina del linfocito citolítico (KIR) que se unen a moléculas de clase I del MHC.

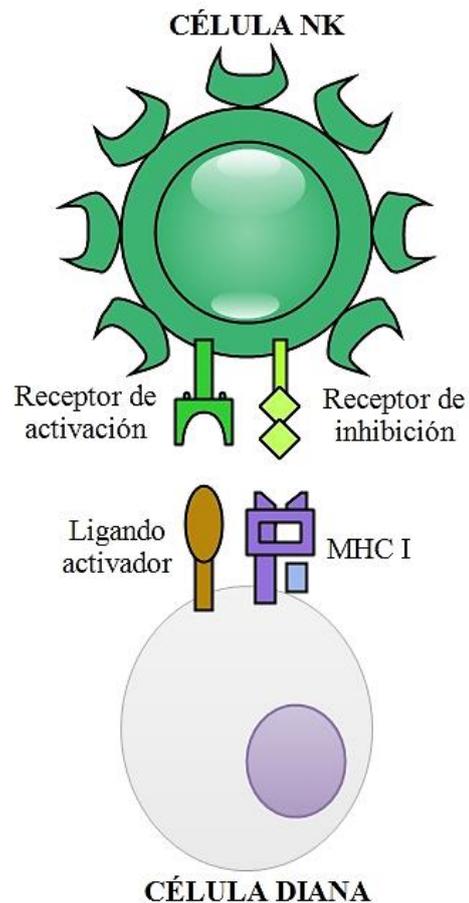


Figura 3-5. Reconocimiento de células infectadas por los linfocitos NK. Los linfocitos NK emplean un doble mecanismo para ligarse a células infectadas y dañadas basado en receptores activadores e inhibitoras.

También son importantes los receptores que pertenecen a la familia de la lectina del tipo C, uno de ellos es el CD4/NKG2A que reconoce una molécula clase I del MHC llamada HLA-E.

Receptores Activadores

Reconocen un grupo heterogéneo de ligandos, algunos de los cuales pueden expresarse en células normales y otros, sobre todo, en células que hayan sufrido estrés, estén infectadas por microbios o se hayan transformado.

Al igual que en los receptores inhibitoras la mayoría de estos receptores presentan en su cola citoplasmática una estructura, pero

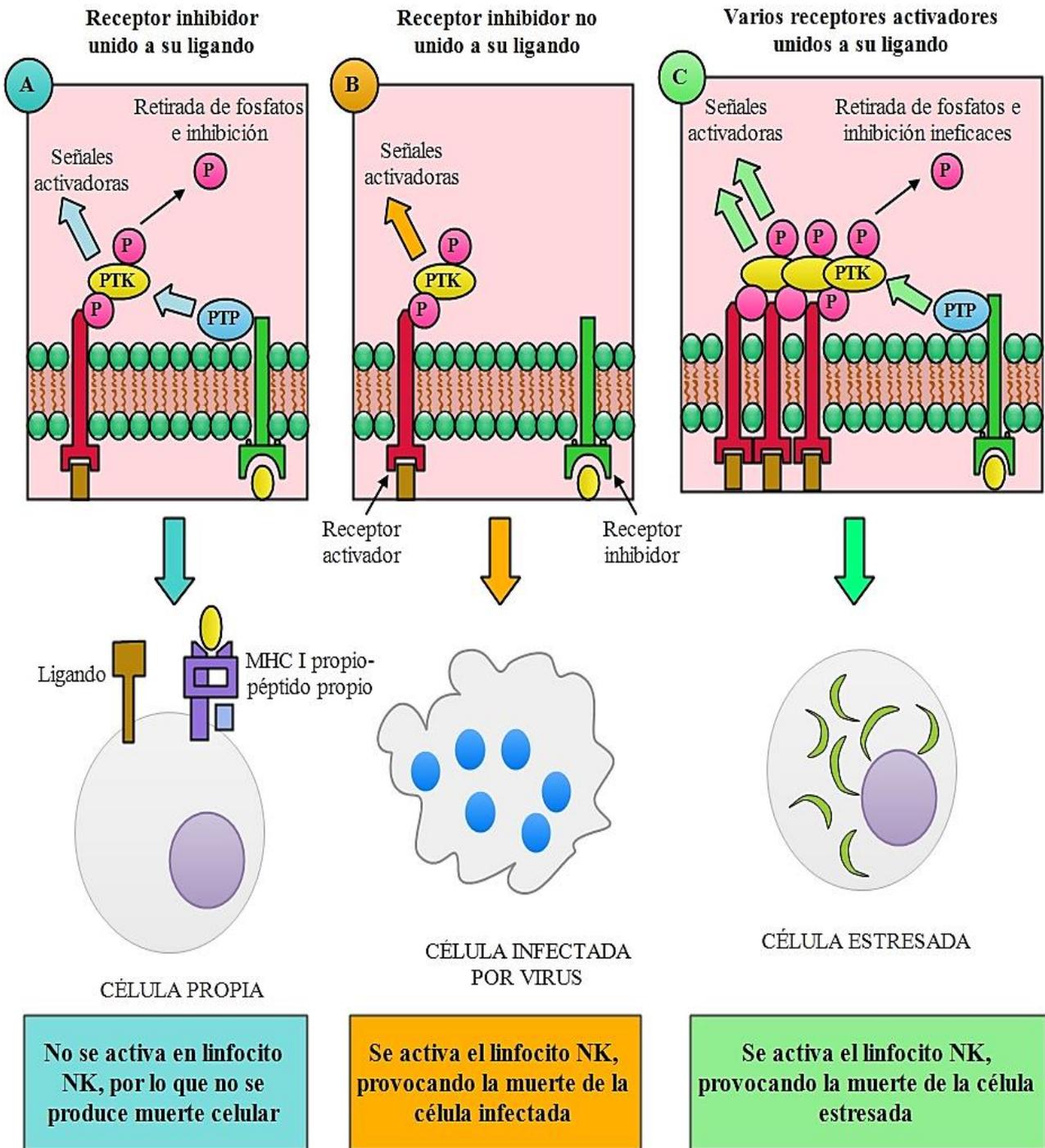


Figura 3-6 Funciones de receptores inhibidores y activadores de los linfocitos NK. A. Los linfocitos NK no matan de manera eficiente a células sanas que expresan MHC de clase I. B. Toda célula infectada por virus posee un HLA alterado, por lo que es reconocida como extraña y los linfocitos NK la eliminan. C. Las células estresadas o con errores en su expresión también son eliminadas.

esta vez de activación, llamada *estructura tirosínica de activación del receptor inmunitario (ITAM)* que participa en la transmisión de señales que promueven la muerte de la célula diana y la secreción de citocinas.

Muchos receptores activadores de linfocitos NK son miembros de las familias de la lectina tipo C o KIT, que también comprenden receptores inhibidores. Algunos de estos se unen a moléculas tipo I de MHC, pero ligandos diferentes a las moléculas clásicas (Fig. 3-6).

Un receptor bien estudiado es NKG2D de la familia de lectinas tipo C que se unen a MIC-A y MIC-B (Clase I MHC) que se encuentran en células infectadas por virus y tumorales, mas no en células normales.

Otro receptor activador importante es CD16 que se une a la región Fc de los anticuerpos Ig1 e Ig3 que aparecen durante la infección CD16 produce la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo.

Las citocinas aumentan la capacidad de receptores activadores. Estas son: IL-12, IL-15, IL-18, IFN1.

Funciones de los linfocitos NK

- Matar células infectadas
- Activar macrófagos para que destruyan a los microbios fagocitados.
- Proteínas mediadoras de la muerte celular de células diana en gránulos de los NK.

Los linfocitos NK poseen dos tipos de moléculas contenidas en sus gránulos líticos: perforinas y granzimas. Las **perforinas** facilitan la entrada de las granzimas a la célula diana. Mientras que, las **granzimas**, inician los acontecimientos transmisores de señales proapoptósicas que causan la muerte de células diana.

Linfocitos T y B con especificidades limitadas del receptor para el antígeno

La diversidad de receptores para el antígeno se genera por la recombinación somática aleatoria de un gran grupo de segmentos de ADN en línea germinal, así como por la modificación de secuencias de nucleótidos en las uniones entre segmentos recombinados que dan lugar a un único gen del receptor para el antígeno en cada clon de linfocitos.

Existen subgrupos de linfocitos T y B que tienen una diversidad muy escasa, porque se recombinan los mismos segmentos génicos de ADN del receptor para el antígeno en cada clon y hay poca o ninguna modificación en las secuencias de unión. Entre estos se encuentran:

- **Linfocitos T:** Linfocitos NKT, Linfocitos $T\gamma\delta$ y Linfocitos T intraepiteliales.
- **Linfocitos B:** Linfocitos B B-1, Linfocitos B de la zona marginal del Bazo.

Linfocitos NKT y los Linfocitos T $\gamma\delta$

Estos tipos de linfocitos residen en los tejidos y en la sangre y, difieren de otros linfocitos T por tener un repertorio limitado de receptores del linfocito T. Al contrario que otros linfocitos T, los linfocitos NKT y los linfocitos T $\gamma\delta$ pueden detectar antígenos no peptídicos, como los glucolípidos bacterianos (micobacterias) y los metabolitos amino fosforilados procedentes de algunas bacterias (*Escherichia Coli*, micobacterias) pero no de otras (*estreptococos*, *estafilococos*).

Dichos linfocitos T y linfocitos NK producen IFN- γ , que activa a los macrófagos y las células dendríticas para reforzar un ciclo TH1 protector de citocinas de otras reacciones inflamatorias celulares locales. Los linfocitos NKT también expresan receptores de linfocitos NK.

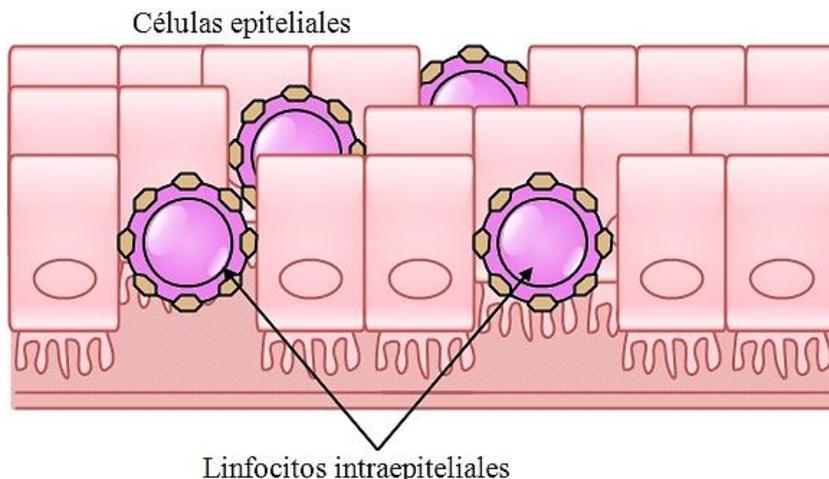


Figura 3-7. Linfocitos T intraepiteliales. Se encuentran en el epitelio plano estratificado queratinizado de la piel y en el epitelio mucoso.

Linfocitos T intraepiteliales

Son un tipo de linfocitos que se encuentra en la epidermis de la piel y en el epitelio mucoso (Fig. 3-7). Existen subgrupos de estos que se clasifican según su tipo de receptor de linfocito T, donde tenemos:

Linfocitos T intraepiteliales con receptor $\alpha\beta$ que representa la mayoría de este tipo de linfocitos T.

Linfocitos T intraepiteliales con receptor $\gamma\delta$ que se caracterizan por reconocer antígenos peptídicos y no peptídicos.

Entre las funciones de estos linfocitos están:

- Defensa.
- Secreción de citocinas
- Activación de fagocitos
- Muerte de células infectadas.

Linfocitos B B-1

Estas células son responsables de la producción de la IgM sérica cuando existe una aparente ausencia de estimulación antigénica. Son un tipo de linfocitos B que ya han entrado en la madurez y manifiestan una ubicación y características particulares.

Se encuentran ubicadas en su mayoría en la cavidad peritoneal y pleural. Sus características son las de células activadas con un tamaño y complejidad citoplasmática

mayor a la de los linfocitos B convencionales. Tienen la capacidad de liberar anticuerpos espontáneamente, sin la necesidad de diferenciarse en células plasmáticas, estos anticuerpos están implicados en la remoción de células envejecidas y apoptóticas, en mecanismos de inmunomodulación y en resistencia a infecciones, sin embargo, su participación en procesos autoinmunes también ha sido sugerida.

Linfocitos B de la zona marginal

Son células muy parecidas a los linfocitos B B-1 pero no exactamente iguales. Proviene de células progenitoras de la médula ósea para luego aposentarse en la zona marginal del bazo, por lo que se hallan ausentes en ganglios linfáticos y la sangre. Al ser células no recirculantes cumplen una función muy importante en el reconocimiento de bacterias que pasan rápidamente a la sangre, como las bacterias con cápsula.

Generan células plasmáticas de vida corta y no producen linfocitos B memoria. Se encargan de producir principalmente IgM y en baja cantidad IgG.

Anticuerpos Naturales

Son inmunoglobulinas producidas por un subgrupo de linfocitos B que poseen un número limitado de especificidades, sin una exposición clara a antígenos extraños. Estos anticuerpos se encuentran presentes antes de

las infecciones y son capaces de reconocer patrones moleculares comunes en los microbios o en células estresadas que están muriendo. En su mayoría son IgM.

Son específicos ante moléculas glucídicas o lipídicas, pero no proteínicas. Dentro de las moléculas a las que son específicos se encuentran los lípidos oxidativos de grupos de cabeza fosfolipídicos como la lisofosfatidilcolina y la fosforilcolina, que se encuentran en membranas bacterianas y en células apoptóticas.

Inmunidad adaptativa

El sistema inmune adaptativo es el encargado de la defensa de tipo específica frente a distintas moléculas, lo que se traduce en la provisión de defensa frente a infecciones o exposiciones sucesivas a un agente antigénico. También se la conoce como inmunidad adquirida, debido a su naturaleza de “*exposición para especialización*”.

Los principales componentes del sistema inmune adaptativo son los Linfocitos B y T, los cuales poseen la capacidad de diferenciarse para actuar de manera específica, dar respuestas oportunas, además de proveer de memoria inmunológica al cuerpo. Y, por otra parte, los anticuerpos, moléculas de secreción linfocitaria capaces de responder y neutralizar sustancias extrañas que se encuentren en nuestro organismo.

Características de las Respuestas Inmunitarias Adaptativas

La respuesta inmunitaria adaptativa posee una serie de características donde se ven reflejadas las capacidades de los linfocitos, agentes que hacen posible la misma.

Especificidad. Se refiere a la capacidad de las células linfocíticas de reconocer y responder a distintos antígenos; incluso a pequeñas partes de una determinada molécula. Esta especificidad confiere a los receptores de membrana de estos linfocitos la habilidad de distinguir las diferencias sutiles entre una molécula y otra.

Diversidad. El repertorio linfocítico es, por así decirlo, la base de datos de los linfocitos. Este contiene la información necesaria para poder dar una respuesta hacia un antígeno previamente contactado, en un futuro. La capacidad de este repertorio es muy extensa, se pueden agregar un sin número de moléculas reconocidas al mismo, y es esta capacidad de reunir tanta información diferente lo que se denomina como *diversidad en las respuestas inmunes adaptativas*.

Memoria. La memoria se explica como la capacidad del sistema inmune adaptativo de generar una respuesta mucho mayor ante la exposición a una molécula a la que previamente ha sido expuesto. Esto se logra mediante la creación de células memoria que tienen una semivida mucho más extensa que las demás células de este sistema, las cuales contienen la información necesaria para un reconocimiento y repuesta mucho más temprana ante un antígeno conocido.

Expansión Clonal. Cuando se suscita una exposición a un antígeno ya conocido, los linfocitos específicos para el mismo experimentan una proliferación bastante elevada. Todas estas células proliferadas poseen receptores idénticos para el antígeno que estimuló la respuesta, lo que les da la denominación de “*clones*” (Fig. 3-8).

Especialización. Las respuestas adaptativas además de ser específicas, aplican métodos diferentes dependiendo del tipo de microorganismo o sustancia, o la etapa de la infección por la que está pasando el anfitrión. Esto asegura que la respuesta inmunitaria que ocurra sea la más eficaz frente al microorganismo que en ese momento se encuentra atacando.

Contención y homeostasis. Las respuestas inmunitarias se atenúan con el pasar del tiempo cuando no reciben la estimulación de un antígeno. El estado basal al que llega la respuesta inmune cuando no existe estimulación antigénica se conoce como

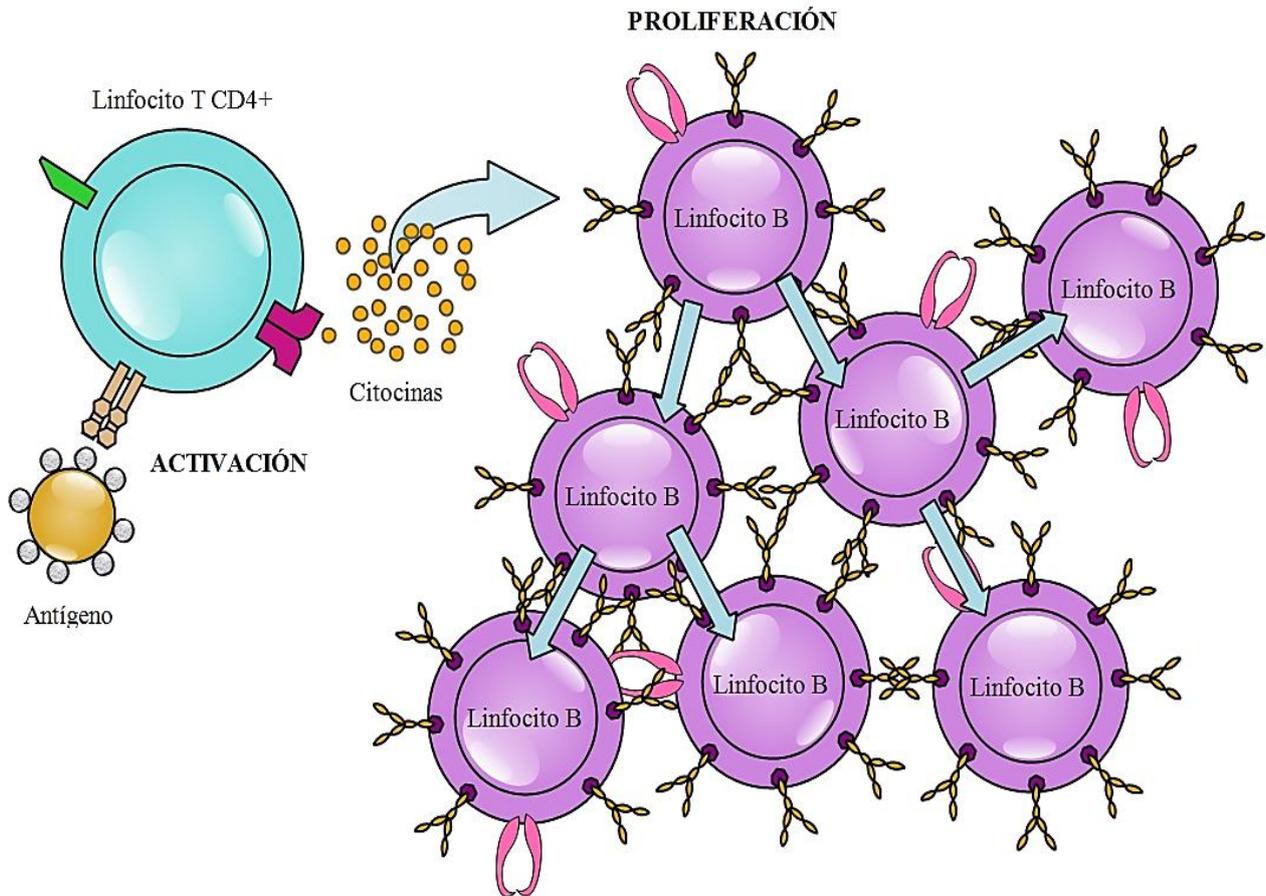


Figura 3-8. Expansión clonal. Es la proliferación elevada de linfocitos con receptores idénticos para un mismo antígeno.

homeostasis. Esto se da como resultado de la contención y eliminación del agente antigénico que estimuló la respuesta inmune. *A falta de estímulos, el sistema se desactiva.*

Falta de reactividad frente a lo propio. La *tolerancia*, característica más remarcable del sistema inmune. Esto hace alusión a la capacidad del sistema inmune de no reaccionar a los antígenos propios de nuestro organismo. Esta característica es la que se ve afectada en las conocidas enfermedades autoinmunes.

Las propiedades que se acaban de detallar son necesarias para que el sistema inmune funcione de la mejor manera, manteniendo segura la integridad inmunológica del individuo.

Opzonizar.- Cubrir a un inmunogeno de proteínas a fin de que se estimule al fagocito

Tipos de Respuestas Inmunitarias Adaptativas

Se pueden diferenciar dos tipos de respuestas inmunitarias adaptativas: la *inmunidad humoral* y la *inmunidad celular*. Ambas se emplean según el tipo de microorganismo al que se esté enfrentando el sistema, cumpliendo el principio de especialización previamente descrito.

Inmunidad humoral. Se conoce como inmunidad humoral a aquella que está mediada por anticuerpos, también llamados

inmunoglobulinas (Ig). Estos polipéptidos secretados por los linfocitos B tienen la capacidad de reconocer, unirse y neutralizar microorganismos, haciéndolos vulnerables a mecanismos efectores como el sistema de complemento, o a la fagocitosis, esta última por el efecto opsonizador que ejercen los anticuerpos. Este tipo de inmunidad es la principal defensa contra microorganismos extracelulares.

Inmunidad Celular. En contraste con la inmunidad humoral, la inmunidad celular es la que se utiliza por excelencia para combatir microorganismos intracelulares, por ejemplo, virus. Esto debido a sus métodos efectores, que son, en esencia, la eliminación de células infectadas en pos de eliminar reservorios de la infección; y la estimulación del efecto fagocitario de ciertas células que por sí solas no pueden erradicar un microorganismo interiorizado que se resiste.

Dato Curioso

El término “humoral” se debe a que en este tipo de inmunidad intervienen elementos que se encuentran en la sangre y la linfa, dos de los cuatro humores de la teoría humoral adoptada por filósofos y médicos de las antiguas civilizaciones griega y romana. Y cuando se comenzó a investigar sobre las respuestas inmunológicas en el siglo XIX, aún había cierta influencia de las teorías antiguas para la concepción de la enfermedad y la salud.

Inmunidad Activa y Pasiva

La manera en cómo una persona obtiene inmunidad frente a un antígeno, puede describirse como activa o pasiva. En la *inmunidad activa*, el individuo tuvo exposición al antígeno y participó activamente en el proceso de especialización y respuesta frente al mismo. Por otra parte, la *inmunidad pasiva*, es la que se adquiere mediante la transferencia de linfocitos específicos frente a

Dato curioso

Los métodos que proveen inmunidad pasiva son muy importantes a nivel clínico, ya que además de proveer protección anticipada, pueden salvar la vida de un ser humano que haya sido mordido por una serpiente, o esté propenso a realizar un proceso de tétanos.

un antígenos (inmunes) a una persona que nunca ha sido expuesta a dicho antígeno. De esta manera, la persona en cuestión desarrolla inmunidad frente al antígeno, pero sin participar activamente en la generación de la misma; es por ello que recibe el nombre de pasiva.

Componentes celulares del sistema inmunitario adaptativo

Las principales células del sistema inmunitario son los linfocitos, las células presentadoras de antígenos y las células efectoras.

Linfocitos

Cabe destacar que, este tipo de sistema inmune solo está presente en los vertebrados, siendo el resultado de unos 500 millones de años de evolución. Y, aun así, tenemos la certeza de que el mismo sigue evolucionando aún.

Las principales células linfocitarias que participan en la inmunidad adaptativa son las células T, células B y NK.

Los linfocitos B, son células que producen anticuerpos circulantes y reconocen los antígenos extracelulares. Estos anticuerpos son moléculas de globulinas presentes en el plasma sanguíneo capaces de atacar al microorganismo invasor. Este tipo de linfocitos pertenece a la *inmunidad humoral o inmunidad del linfocito B* (porque los linfocitos B producen los anticuerpos).

Los linfocito T, reconocen a antígenos de microorganismos intracelulares y sirven para destruir estos microbios o las células

infectadas y se habilitan especialmente en los ganglios linfáticos para destruir al microorganismo extraño. Este tipo de células pertenece a la *inmunidad celular* o *inmunidad del linfocito T* (porque los linfocitos activados son linfocitos T). Los linfocitos T no pueden reconocer antígenos por sí solos sino que reconocen péptidos de proteínas extrañas que están unidas a proteínas propias llamadas moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC).

Los linfocitos T constan de subpoblaciones que se describen a continuación:

- *Linfocitos T cooperadores*: secretan citocinas y estimulan la proliferación y diferenciación de otros linfocitos T, además de activar a los linfocitos B y macrófagos.
- *Linfocitos T citotóxicos* (o citolíticos) (CTL): matan células infectadas por virus y otros microorganismos intracelulares.
- *Linfocitos T reguladores*: inhiben las respuestas inmunitarias.

Los *linfocitos citolíticos naturales (NK)*: participan en la inmunidad innata, contra virus y otros microorganismos intracelulares.

Los linfocitos T NK expresan una proteína de superficie celular, cuya función se cree que su función es suprimir o activar las respuestas inmunitarias innatas y adaptativas.

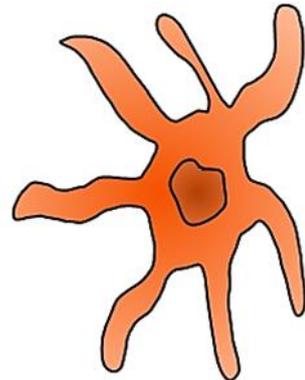
Células presentadoras de antígenos

Aunque los linfocitos B reconocen antígenos intactos, los linfocitos T responden a los antígenos solo cuando están unidos a moléculas específicas llamadas *proteínas del MHC* situadas en la superficie de las *células presentadoras de antígeno* de los tejidos linfáticos.

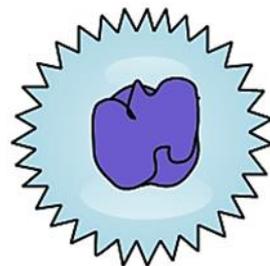
Los tres tipos principales de células presentadoras de antígenos son las *células*

dendríticas, los macrófagos y los linfocitos B (Fig. 3-9).

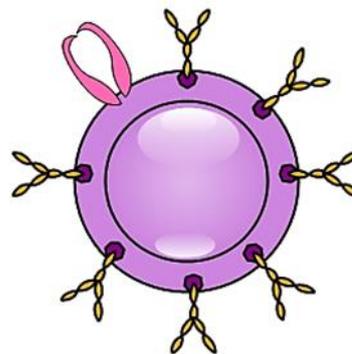
Las células dendríticas, las células presentadoras de antígeno más potentes, están en todo el cuerpo y su única función es presentar antígenos a los linfocitos T. La interacción de las proteínas de adhesión celular es crítica para permitir que los



CÉLULA DENDRÍTICA



MACRÓFAGO



LINFOCITO B

Figura 3-9 Células presentadoras de antígenos. Las tres principales son las células dendríticas, los macrófagos y los linfocitos B.

linfocitos T se unan a las células presentadoras de antígeno lo suficiente para que se activen.

Las proteínas del MHC están codificadas por un gran grupo de genes llamado *Complejo principal de histocompatibilidad (MHC)*. Las proteínas del MHC ligan fragmentos peptídicos de proteínas antigénicas que se degradan dentro de las células presentadoras de antígeno y los transportan a la superficie celular.

Células efectoras

Intervienen en los efectos finales obtenidos con la respuesta inmunitaria, que consisten en deshacerse del microbio. Los linfocitos T activados, los fagocitos mononucleares y otros leucocitos actúan como células efectoras en sus distintas modalidades.

La **retroalimentación** es un mecanismo similar a un ciclo o sistema que es alimentado por señales. En medicina, se dice que la retroalimentación es positiva cuando las señales actúan aumentando la función. Mientras que, la retroalimentación es negativa cuando las señales disminuyen la función.

Activación del linfocito T

El objetivo de la activación del linfocito es generar, de un número pequeño de linfocitos T vírgenes, grandes cantidades de linfocitos efectores y linfocitos memoria de vida larga.

Los linfocitos T vírgenes se activan inicialmente en los órganos linfáticos secundarios, una vez que se encuentran con los antígenos gracias a la participación de las células dendríticas maduras para la presentación de dicho antígeno.

El proceso en que los linfocitos T vírgenes se activan, proliferan y diferencian sigue tres pasos:

1. Reconocimiento del antígeno.

2. Coestimulación.
3. Producción de citocinas.

Reconocimiento

Es la primera señal necesaria para la activación de los linfocitos, donde las células dendríticas reconocen al antígeno mediante el Complejo Mayor de Histocompatibilidad (MHC) y se lo presentan a los linfocitos T vírgenes.

Los linfocitos T CD4 y CD8 solo reconocen complejos de péptidos unidos al MHC mostrados por las células presentadoras de antígenos, por lo que solamente responden a antígenos proteínicos.

Una vez la célula dendrítica ha capturado al antígeno, ésta migra a la zona de linfocitos de los ganglios linfáticos. En el momento en que las células dendríticas maduras alcanzan la zona de los linfocitos T, muestran los péptidos antigénicos situados en las moléculas del MHC y también expresan coestimuladores.

Las células dendríticas presentan péptidos derivados de antígenos proteínicos interiorizados por endocitosis, asociados a moléculas de la clase II del MHC a los linfocitos T CD4 vírgenes; mientras que los péptidos derivados de proteínas citosólicas y nucleares se muestran por moléculas del MHC clase I a los linfocitos T CD8.

Los linfocitos T efectores diferenciados pueden responder a antígenos presentados por moléculas diferentes a las células dendríticas, como linfocitos B o macrófagos.

Coestimulación

Aquí participan moléculas ubicadas en la superficie de las células presentadoras de antígenos (APC), destinadas a regular la diferenciación y proliferación de los linfocitos T vírgenes, lo que provoca la segunda señal.

Si esta fase no existiera, los linfocitos que reconocen a antígenos morirían por apoptosis

o entrarían en *anergia*, que es un estado de falta de reactividad prolongada.

Los principales coestimuladores se engloban dentro de la familia B7:CD28. El CD28 es un receptor de superficie del linfocito T, homodímero unido por enlaces disulfuro y cada subunidad tiene un solo dominio extracelular de inmunoglobulina (Ig). Las moléculas de B7 son glucoproteínas integrales de membrana con dos dominios extracelulares del tipo Ig; se dividen en B7-1, B7-2, expresadas en las APC.

La producción de B7 es inducida por productos microbianos que se unen a receptores tipo Toll (Véase capítulo 5) como el interferón gamma y por citocinas producidas en respuestas inmunitarias innatas contra microbios.

Las células dendríticas maduras expresan las mayores cantidades de coestimuladores y como resultado de ello se convierten en los estimuladores más potentes de los linfocitos T vírgenes.

B7-2 se expresa de forma constitutiva en baja cantidad y se induce rápidamente después de la activación de las APC. Por su parte, B7-1 se induce horas o días después.

Las APC inactivadas en los tejidos normales expresan cantidades disminuidas de coestimuladores y tienen la capacidad de presentar antígenos propios a los linfocitos T, los cuales no se activan y pueden volverse reactivos de forma permanente. De esta manera se efectúa el proceso de tolerancia a antígenos propios, explicado con más detalle en el capítulo 7.

El CD28 genera señales que promueven la supervivencia, proliferación y diferenciación de los linfocitos T específicos, a través de la expresión de proteínas antiapoptóticas BCL-2 y BCL-XL, mismas que promueven la supervivencia de los linfocitos T, mayor actividad metabólica, producción de citocinas como la interleucina 2 (IL2) y la diferenciación

de linfocitos T vírgenes en células efectoras y de memoria.

También existen receptores inhibidores, por ejemplo CTLA4 (*antigen of the cytotoxic t lymphocyte 4*, antígeno del linfocito T citotóxico 4) y la PD1 (*programmed death 1*, muerte programada 1). Todo ello para controlar la magnitud de las respuestas inmunitarias conocido como tolerancia, para evitar el daño a células propias.

Otras vías coestimuladoras

Participación de un ligando, miembro de la superfamilia del receptor del *Factor de necrosis tumoral* (TNF) llamado CD40L, expresado en los linfocitos B, macrófagos y células dendríticas.

Los linfocitos T cooperadores activados expresan el CD40L, que se une al CD40 en la APC y la activa para potenciarla mediante el aumento de secreción de moléculas B7 e interleucina 2, que promueven la diferenciación del linfocito T, fenómeno denominado *autorización*, al ser una vía de *retroalimentación positiva*.

Expresión de moléculas en el linfocito T

Luego del reconocimiento del antígeno y la secreción de coestimuladores, se producen cambios en la expresión de moléculas de superficie de los linfocitos T, mejor estudiadas en los linfocitos T cooperadores (CD4).

Una de las primeras moléculas en expresarse es el CD69, proteína de la membrana plasmática que reduce la expresión de S1PR1 con el objetivo de retener a los linfocitos T en los órganos linfáticos mientras reciben las señales de proliferación y diferenciación dentro del mismo.

Inmunógeno.- es cualquier sustancia que logre originar una respuesta inmunitaria.

También se expresa CD25, cuya función es capacitar a los linfocitos T activados para que puedan responder a la citocina promotora del crecimiento, la interleucina 2 (IL2).

El CD40L se expresa a las 24 ó 48 horas después del reconocimiento del antígeno y capacita a los linfocitos T activados para medir sus funciones efectoras claves y activa a las células dendríticas para potencien su función de APC, constituyendo otro mecanismo de retroalimentación positiva.

Durante la activación, los linfocitos T reducen la expresión de selectina L y el receptor para quimiocinas CCR7, que son moléculas que les conducen a los órganos linfáticos; a su vez, se aumenta la expresión de integrinas LFA-1 y VLA-4, que son moléculas que influyen en su movilización hacia los lugares de infección y lesión tisular.

Secreción de citocinas

Después que los linfocitos expresan dichas moléculas de superficie, continúan con la secreción de citocinas, siendo la principal, la interleucina 2.

La *interleucina 2* es un factor de crecimiento, supervivencia y diferenciación. Su acción la realiza de manera autocrina y paracrina, es decir, sobre la propia célula y en las células subyacentes. Se secreta de 1 a 2 horas después del reconocimiento del antígeno, actuando de forma rápida y corta, por lo que declina a las 24 horas. Es secretada en la sinapsis inmunitaria, o sea, cuando el linfocito T se une a la APC.

Fase de expansión clonal del linfocito T

Consta del aumento del tamaño de los clones idénticos frente al antígeno, provocado por el gran número de moléculas requeridas para eliminar el agente *inmunógeno*.

Diferenciación de linfocitos T activados en linfocitos T efectores o de memoria

Luego de la activación de un linfocito T, éste puede diferenciarse en linfocitos T memoria frente al antígeno, con capacidad de sobrevivir en un *estado quiescente* una vez eliminado el inmunógeno. Éste además es capaz de expresar proteínas antiapoptóticas para que en el momento de una reinfección la

respuesta inmune sea mucho más eficaz y rápida.

Los mecanismos que dictan que una célula se convierta en una célula efectora o de memoria no se han establecido aún.

Declinación de la respuesta

La eliminación del antígeno lleva a la disminución progresiva de la respuesta efectuada por el linfocito T, manteniendo así la propiedad de homeostasis del sistema inmunológico.

Se produce debido a la reducción de proteínas antiapoptóticas en la célula T, la privación del factor de crecimiento activan a los detectores celulares del estrés que activan la *vía mitocondrial o intrínseca de la apoptosis*.

Dato curioso

El tiempo de semivida de un linfocito T memoria es de tres años, pues si éste no recibe señales estimuladores de su antígeno constantemente, morirá.

La mayoría de las células que se produjeron para enfrentar la infección mueren y las células recién activadas declinan.

Activación del linfocito b

Los linfocitos B vírgenes residen en los folículos de los órganos linfáticos periféricos. Su entrada hacia dicho folículo está ligada por la quimiocina CXCL13, que es secretada por las células dendríticas foliculares y otras células estromales del folículo. La quimiocina CXCL13 se une al receptor para quimiocinas llamado CXCR5, situado en los linfocitos B vírgenes recirculantes.

Dato curioso

Las anomalías provocadas por el desequilibrio entre señales activadoras e inhibitoras en la activación de los linfocitos traen como resultado enfermedades autoinmunes.

El antígeno se puede encontrar con los linfocitos B en los órganos linfáticos por múltiples vías. La mayoría de los antígenos procedentes de los tejidos llegan a los ganglios linfáticos a través de los vasos linfáticos aferentes, que drenan en el seno subcapsular del ganglio. En el seno subcapsular también se encuentran macrófagos que se encargan de capturar microbios grandes y complejos antígeno-anticuerpo para transportarlos a los folículos justo debajo del seno.

El antígeno presentado a los linfocitos B se encuentra generalmente con su estructura tridimensional intacta y no ha sido procesado por ninguna APC.

La activación de los linfocitos B específicos frente al antígeno la inicia la unión del antígeno a las moléculas de IgM e IgD de membrana en el complejo receptor para el antígeno, o sea, el Receptor de Células B (BCR).

La activación del linfocito B es facilitada por el correceptor CR2/CD21 situada en el linfocito B, el cual reconoce fragmentos del complemento unidos de forma covalente al antígeno o que forma parte de inmunocomplejos que contienen el antígenos. Uno de esos fragmentos llamado C3d es reconocido por el correceptor CR2/CD21 que aumenta la fuerza de las señales del BCR.

De la misma forma, se pueden activar los receptores tipo Toll (TLR) que se sitúan en los linfocitos B, a través de moléculas derivadas de microbios o *Patrones moleculares asociados a microorganismos patógenos* (PAMP).

El entrecruzamiento del BCR por diversos tipos de antígenos inducen acontecimiento en las células B, como:

- Aumento de supervivencia.
- Proliferación.
- Aumento de expresión del MHC clase II y coestimuladores B7.

- Aumento de la expresión de receptores para citocinas.
- Aumento de la expresión del receptor CCR7, incrementando la migración celular.
- Secreción de anticuerpos.

La inmunidad de los linfocitos B está mediada por las inmunoglobulinas secretadas y su función es la defensa contra antígenos extracelulares y las toxinas microbianas.

Existen 5 isotipos de inmunoglobulinas o anticuerpos: IgM, IgG, IgD, IgE e IgA, y cada una puede tener estructuras monoméricas, dimerica y pentaméricas.

- Monómero: IgD, IgE e IgG.
- Dímero: IgA.
- Pentámero: IgM.

BANCO DE PREGUNTAS

- 1. ¿Cuáles son los dos principales tipos de respuesta del sistema inmunitario innato?**
 - a) Defensa antivírica y fagocitosis.
 - b) Inflamación y defensa antimicrobiana.
 - c) Inflamación y defensa antivírica.
 - d) Inflamación y fagocitosis
- 2. ¿Cómo se llaman las sustancias microbianas que estimulan la inmunidad innata?**
 - a) KIR.
 - b) PAMP.
 - c) DARM.
 - d) CFG-4.
- 3. ¿Cuál es el principal componente del moco capaz de dificultar la invasión microbiana y su invasión?**
 - a) Lipoproteínas llamadas mucinas.
 - b) Apoproteínas llamadas mucinas.

- c) Glucoproteínas llamadas muscarinas.
- d) Glucoproteínas llamadas mucinas.
- 4. ¿Cuáles son las acciones protectoras de las defensinas?**
- a) Toxicidad directa a microbios y activación de células implicadas en la respuesta inflamatoria.
- b) Toxicidad indirecta a microbios y activación de células implicadas en la respuesta inflamatoria.
- c) Toxicidad directa a macrófagos y desactivación de células implicadas en la respuesta inflamatoria.
- d) Toxicidad directa a microbios y activación de células implicadas en la respuesta antiinflamatoria.
- 5. ¿Cuál es la célula presentadora de antígenos (APC) por excelencia?**
- a) Célula B.
- b) Macrófagos.
- c) Célula dendrítica.
- d) Célula endotelial.
- 6. ¿Cuáles son los tipos de células dendríticas?**
- a) Tradicionales y monocitarias.
- b) Tradicionales y plasmocitoides.
- c) Tradicionales y extrañas.
- d) Plasmocitoides y monocitarias.
- 7. ¿Cuáles son los dos tipos de moléculas contenidas en los gránulos líticos de los linfocitos NK?**
- a) Perforinas y granzimas.
- b) Perforinas y teledendrinas.
- c) Granzimas y alcalinas.
- d) Granzimas y ácidas.
- 8. ¿Qué función realizan los linfocitos B B-1?**
- a) Producción de IgE sérica cuando existe una aparente ausencia de estimulación antigénica.
- b) Producción de IgM sérica cuando existe una aparente ausencia de estimulación antigénica.
- c) Producción de IgE plasmática cuando existe una ausencia de estimulación antigénica.
- d) Producción de IgM plasmática cuando existe una ausencia de estimulación antigénica.
- 9. ¿Cuál de las siguientes características no pertenece a las respuestas inmunitarias adaptativas?**
- a) Expansión clonal.
- b) Memoria.
- c) Tolerancia.
- d) Intolerancia.
- 10. ¿Cómo se denomina a la inmunidad que es adquirida por el individuo al exponerse a un antígeno y participar activamente en la respuesta al mismo?**
- a) Inmunidad pasiva.
- b) Inmunidad activa.
- c) Inmunidad activada por antígenos.
- d) Inmunidad dinámica.

BIBLIOGRAFÍA

Abul K. Abbas, Andrew H. Lichtman, S. P. (2015). *Inmunología celular y molecular (8va ed.)*. Elsevier Saunders.

Murray, P. R., Rosenthal, K. S., & Pfaller, M. A. (n.d.). *Microbiología médica: StudentConsult en español: StudentConsult*.

Ross, M. H., Pawlina, W., & Negrete, J. H. (2011). *Histología: texto y atlas color con biología celular y molecular (6ta ed.)*. Editorial Médica Panamericana.

Sociedad Argentina de Investigación Clínica., M. C., & Gruppi, A. (2006). *Medicina: organo de la Sociedad Argentina de Investigación Clínica. Medicina (Buenos Aires)* (Vol. 66). La Sociedad. Retrieved from http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0025-76802006000200016

Welsch, U., & Sobotta, J. (2009). *Histología de Sobotta*. Editorial Médica Panamericana.

CAPÍTULO

4

Antígeno Anticuerpo

4 ANTÍGENO ANTICUERPO	
	Estructura de los anticuerpos
	<ul style="list-style-type: none"> • Cadenas pesadas y ligeras • Región Fab • Región Fc (fracción cristalizable)
	Características de la región variable y constante
	<ul style="list-style-type: none"> • Región constante • Región variable
	Isotipos de anticuerpos
	<ul style="list-style-type: none"> • IgA • IgG • IgM • IgD • IgE
	Semivida de los anticuerpos

Se le llama anticuerpo o inmunoglobulina (Ig) a las proteínas circulantes que se producen en los vertebrados en respuesta a la exposición a estructuras extrañas conocidas como antígenos (Fig. 4-1). Poseen una gama diversa y amplia especificidad para reconocer estructuras moleculares extrañas, lo que los convierte en los *principales mediadores de la inmunidad humoral* frente a todas las clases de microorganismos.

En un principio, las proteínas circundantes que median las respuestas protectoras humorales, recibieron el nombre de antitoxinas; pero no pasó mucho para que se pasaran a llamar inmunoglobulinas, debido a que se observó que se podían generar estas proteínas

Dato curioso

El suero es el líquido residual de la formación de un coágulo sanguíneo, el cual carece de factores de coagulación, pero conserva todas las proteínas del plasma. Una muestra de suero que contenga moléculas detectables de anticuerpos que se unan a un antígeno específico se conoce como **antisuero**.

contra muchas sustancias además de las toxinas microbianas.

Por otra parte, las sustancias que son capaces de generar o de ser reconocidas por estos anticuerpos, se denominan antígenos. Aunque los anticuerpos no son los únicos elementos capaces de unirse a los antígenos (MHC, TCR), sí son los que poseen el espectro más amplio de estructuras antigénicas; es decir, pueden diferenciar entre más tipos de antígenos y unirse con mayor solidez a los mismos.

Dato curioso

En 1890, Emil von Behring y Shibasaburo Kitasato realizaron un tratamiento exitoso de la difteria utilizando suero procedente de animales inmunizados con una forma atenuada de la toxina diftérica. Esto estableció el rol protector de las proteínas circundantes y dio la pauta para el nacimiento de la inmunología moderna.

Se debe saber que según su localización, los anticuerpos pueden ser de dos clases: los anticuerpos unidos a la membrana, los cuales actúan como receptores para el antígeno en la superficie de los linfocitos B. Y los anticuerpos

secretados, los cuales residen tanto en la circulación, los tejidos y en las mucosas; estos neutralizan toxinas e impiden la entrada y propagación de los microorganismos patógenos. Los linfocitos B son las únicas células que sintetizan moléculas de anticuerpo.

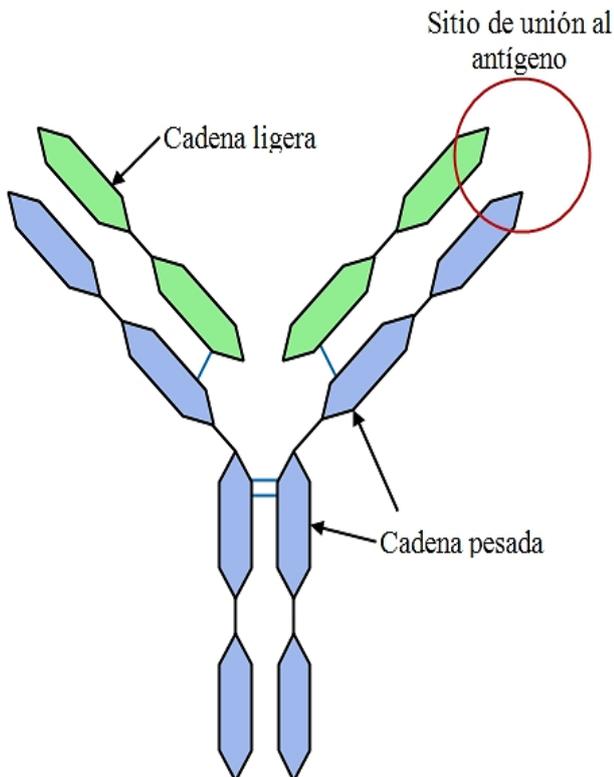


Figura 4-1 Anticuerpo o inmunoglobulina. Es una proteína circulante que media la respuesta humoral al ser elaborada y secretada por los linfocitos B.

Un ser humano adulto sano de 70 kg produce de 2 a 3 gramos de anticuerpos al día. De estos, casi dos tercios son Inmunoglobulina A (IgA), un anticuerpo producido por linfocitos B activados y células plasmáticas, que es transportado activamente por las células epiteliales a la luz de los tubos del aparato digestivo y respiratorio, y provee inmunidad a las mucosas.

Estructura de los anticuerpos

La estructura del anticuerpo tiene forma de "Y", con una región bisagra en el punto de unión de la cadena pesada con la cadena ligera, la cual le confiere flexibilidad (Fig. 4-2). Cada molécula de anticuerpo está formada por cuatro cadenas polipeptídicas unidas entre sí por puentes disulfuro. Cabe destacar que todas las moléculas de anticuerpo comparten estas mismas propiedades básicas, pero muestran una variabilidad acentuada en las regiones que se unen a los antígenos. Dicho esto, pasaremos a profundizar sobre cada una de las partes de un anticuerpo modelo.

Poseen una estructura nuclear simétrica que consta de dos cadenas ligeras idénticas y dos cadenas pesadas idénticas. Contienen unidades repetidas y homólogas de 110 aminoácidos de longitud plegadas de manera globular, el dominio de Ig.

Las cadenas pesadas y ligeras poseen dos regiones conocidas como amino terminales variables y carboxilo terminales constantes. Las regiones amino terminales variables (V) participan en el reconocimiento del antígeno. Por otro lado, las regiones carboxilo terminales constantes © median las funciones efectoras de la molécula.

Las cadenas pesadas en su región V están compuestas por un dominio de Ig, mientras que en su región C poseen tres o cuatro dominios de Ig. Por otro lado, cada cadena ligera se compone de una región V de dominio de Ig, y una región C de dominio de Ig.

La región V de una cadena pesada (VH) y la región V de una cadena ligera (VL) forman la zona de unión al antígeno. Como cada molécula de anticuerpo posee dos cadenas pesadas y dos cadenas ligeras, cada molécula va a constar de, al menos dos zonas de unión de unión al antígeno.

La región C está separada de la zona de unión al antígeno y no participa en el

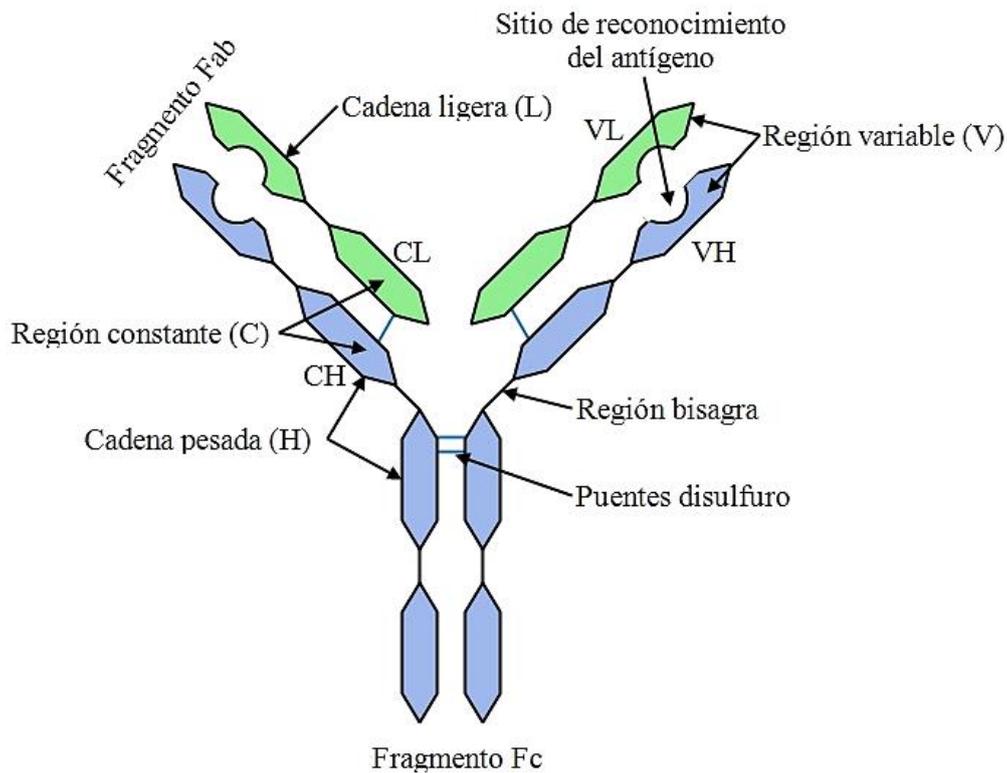


Figura 4-2 Estructura de un anticuerpo. Cada molécula de anticuerpo posee una estructura nuclear simétrica, con dos cadenas ligeras y dos pesadas idénticas, tomando forma de letra Y.

reconocimiento de los mismos. Las regiones C de las cadenas pesadas del anticuerpo se encargan de mediar la parte efectora de la molécula; regulación de funciones biológicas como la interacción con otras moléculas efectoras y células del sistema inmunitario son las que más resaltan.

Región Fab o fragmento de unión al antígeno

Algunas partes del anticuerpo tienen funciones únicas. Los extremos de la "Y", por ejemplo, contienen el lugar que se une al antígeno y, por tanto, reconoce elementos extraños específicos. Esta región del anticuerpo se llama fragmento de unión al antígeno o región Fab. Está compuesta de un dominio constante y otro variable de cada una de las cadenas ligera y pesada del anticuerpo.

Región Fc o fragmento cristalizante

El papel que desempeña la base de la "Y" consiste en modular la actividad de la célula inmunitaria. Esta región se llama fragmento

cristalizante o Fc y está compuesta por dos o tres dominios constantes de ambas cadenas pesadas, dependiendo de la clase del anticuerpo. Mediante la unión a proteínas específicas la región Fc se asegura que cada anticuerpo genera una respuesta inmune apropiada para un antígeno dado.

La región Fc también se une a varios receptores celulares como el receptor del Fc y otras moléculas del sistema inmunitario como las proteínas del complemento. Al efectuar esto, media en diferentes efectos fisiológicos incluyendo la opsonización, lisis celular y

Alotipo.- se entiende por *alotipo* a las pequeñas diferencias en la secuencia de aminoácidos en la región constante de las cadenas ligeras y pesadas de los anticuerpos producidos por los distintos individuos de una especie, que se heredan de forma mendeliana.

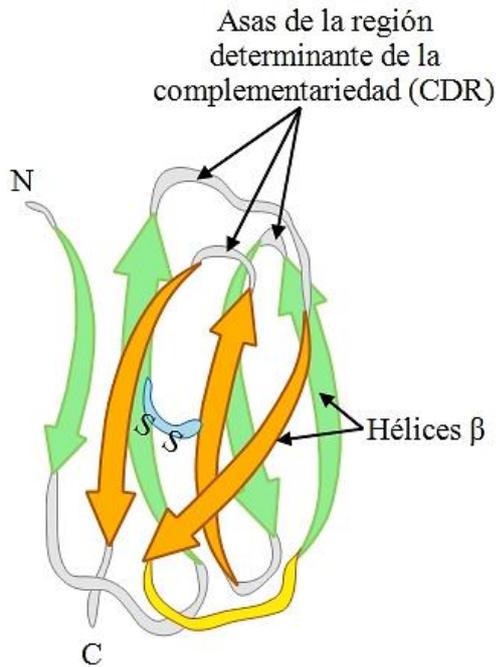


Figura 4-3 Regiones determinantes de complementariedad (CDR). Partiendo desde los extremos amino terminales, existen tres de estas regiones, llamadas CDR1, CDR2 y CDR3; siendo CDR3 la más variable de todas.

degranulación de las células cebadas, basófilos y eosinófilos.

Características de la región variable y la región constante

Región Variable

La mayoría de las diferencias en la secuencia y la variabilidad entre diferentes anticuerpos se limitan a tres secuencias cortas en la región V de la cadena pesada y a tres secuencias en la región V de la cadena ligera. Estas secuencias son los llamados *segmentos hipervariables*, tres asas que sobresalen y conectan hebras de láminas β que componen los dominios V de ambas cadenas, pesadas y ligeras de Ig. Cada una de estas regiones tiene 10 aminoácidos de longitud y se unen tanto las tres del dominio VL y las tres del dominio VH para formar la superficie de unión al antígeno.

Otro nombre que reciben estas regiones es regiones determinantes de complementariedad o CDR, del inglés *Complementarity-determining regions*. Partiendo desde los extremos amino terminales, existen tres de estas regiones, llamadas CDR1, CDR2 y CDR3; siendo CDR3 la más variable de todas (Fig. 4-3).

Las CDR no son las únicas capaces de mediar la unión al antígeno. Aunque la variabilidad de CDR3 sea la más alta, no es absoluto que siempre la unión al antígeno se deba dar mediante CDR, ya que también se puede suscitar una unión mediante secuencias estructurales.

Región Constante

Las moléculas de anticuerpo pueden dividirse en distintas clases y subclases basándose en la estructura de las regiones C de sus cadenas pesadas. Estas clases de moléculas son denominadas isotipos, entre los cuales están la IgA, IgD, IgE, IgG e IgM. Estas Inmunoglobulinas (Ig) serán profundizadas más adelante en este capítulo.

Las regiones C de las cadenas pesadas de un mismo isotipo son prácticamente iguales en su secuencia de aminoácidos, por esto poseen funciones similares. Mientras tanto, al cambiar de isotipo, estas van a diferir.

Diferentes isotipos de anticuerpos realizan diferentes funciones efectoras. El motivo de esta condición es que la gran mayoría de las funciones efectoras de los anticuerpos están mediadas por la unión de regiones C de las cadenas pesadas a receptores para el Fc en células diversas, ya sean fagocitos, linfocitos NK y los mastocitos; así como también proteínas plasmáticas como las del complemento.

Los anticuerpos secretados y unidos a la membrana difieren en la secuencia de aminoácidos del extremo carboxilo terminal de la región C de la cadena pesada. Mientras que en la forma secretada circulante en

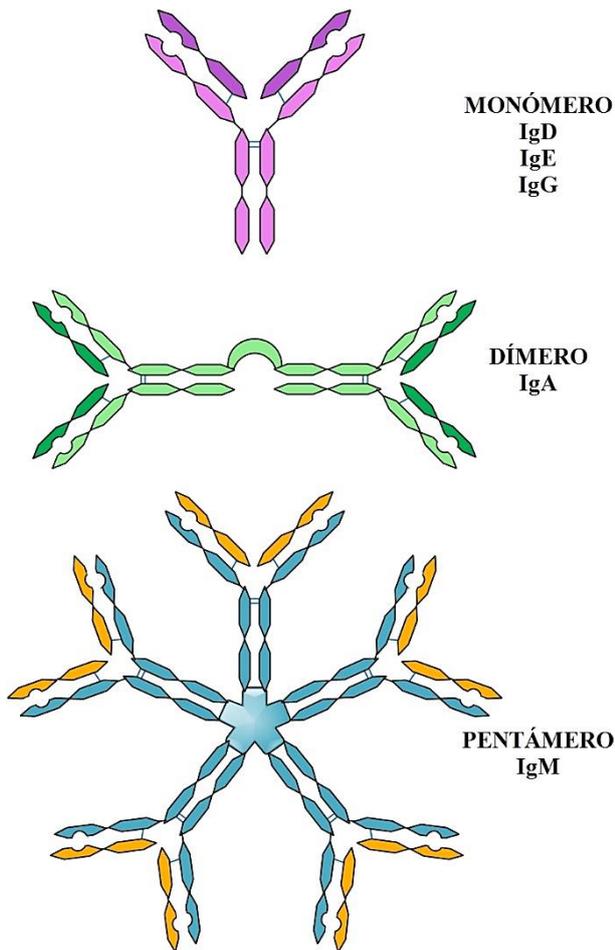


Figura 4-4 Agrupación de anticuerpos según su unidad básica estructural. *Los anticuerpos monoméricos solo poseen una unidad estructural básica, los dímeros poseen dos y los pentámeros poseen cinco.*

sangre y en otros líquidos extracelulares la porción carboxilo terminal es hidrófila, en la forma unida a la membrana esta región carboxilo terminal va a ser hidrófoba y helicoidal.

Isotipos de anticuerpos

Los anticuerpos pueden presentarse en distintas variedades conocidas como isotipos o clases. En mamíferos placentados existen cinco isotipos de anticuerpos conocidos como

Dato curioso

Tras su descubrimiento en el 65', se tenía la noción de que la IgD era un anticuerpo recientemente evolucionado ya que solo era posible detectarlo en mamíferos y era ausente en aves. Pero con el pasar del tiempo se pudo probar la expresión de este anticuerpo en especies más antiguas de mamíferos, en anfibios e incluso en peces; este dato nos remontaría a que esta Ig tiene por poco más de 500 mil millones de años existiendo, siendo parte del inicio de los primeros sistemas inmunes adaptativos junto con la IgM.

IgA, IgD, IgE, IgG e IgM. Difieren en sus propiedades biológicas, localizaciones funcionales y capacidad para reconocer diferentes tipos de antígenos.

El isotipo cambia durante el desarrollo y la activación de los linfocitos B. Antes de la maduración de estos últimos, cuando aún no se han expuesto a su antígeno, se conocen como linfocitos B vírgenes y solo expresan el isotipo IgM en su forma anclada a la superficie celular. Los linfocitos comienzan a expresar tanto IgM como IgD cuando alcanzan la madurez y en ese momento están listos para responder a su antígeno.

La IgG y la IgE secretadas y todas las Ig de membrana, independientemente del isotipo, son monoméricas con respecto a la unidad básica estructural de un anticuerpo, es decir, contienen dos cadenas pesadas y dos cadenas ligeras. Por el contrario, las formas secretadas de IgM e IgA forman complejos multiméricos en los que están unidas dos o más unidades estructurales de dos cadenas (Fig. 4-4, 4-5). Las funciones y características de las Inmunoglobulinas se detallan en la tabla 4-1.

TABLA 4-1 Principales características y funciones de las inmunoglobulinas (Ig)

Isotipo	Subtipos	Semivida (días)	Forma Secretada	Funciones
IgA	IgA 1 (α) IgA 2 (α)	6	Dímero	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Inmunidad de las mucosas: GALT y BALT ▪ Activación del complemento por la vía de la lectina
IgD	Ninguno (δ)	3	Ninguna	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Receptor para el antígeno en Linfocitos B vírgenes
IgE	Ninguno (ϵ)	2	Monómero	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Degranulación de mastocitos (reacciones de hipersensibilidad inmediata)
IgG	IgG 1 (γ) IgG 2 (γ) IgG 3 (γ) IgG 4 (γ)	23	Monómero (IgG 1)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Opsonización de antígenos ▪ Activación de la vía clásica del complemento ▪ Citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos ▪ Inmunidad neonatal ▪ Inhibición de Linfocitos B
IgM	Ninguno (μ)	5	Pentámero	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Receptor para el antígeno en Linfocitos B vírgenes ▪ Activación del complemento por la vía clásica

Semivida de los anticuerpos

Diferentes isotipos de anticuerpos tienen semividas muy diferentes en la circulación. La IgE tiene una semivida muy corta de unos 2 días en la circulación. La IgA circulante tiene una semivida de unos 3 días y la IgM circulante una semivida de unos 4 días. Por el contrario, las moléculas de IgG circulantes tienen una semivida de unos 21 a 28 días.

La semivida larga de la IgG se atribuye a su capacidad de unirse al receptor específico

para el Fc, llamado receptor para el Fc neonatal (FcRn), que también participa en el transporte de la IgG desde la circulación materna a través de la barrera placentaria, así como en la transferencia de IgG materna a través del intestino en los recién nacidos.

El FcRn tiene una estructura que recuerda a la de las moléculas de la clase I del MHC, pero carece de una hendidura de unión al péptido y en tipos celulares específicos, como la placenta y el intestino neonatal, transporta

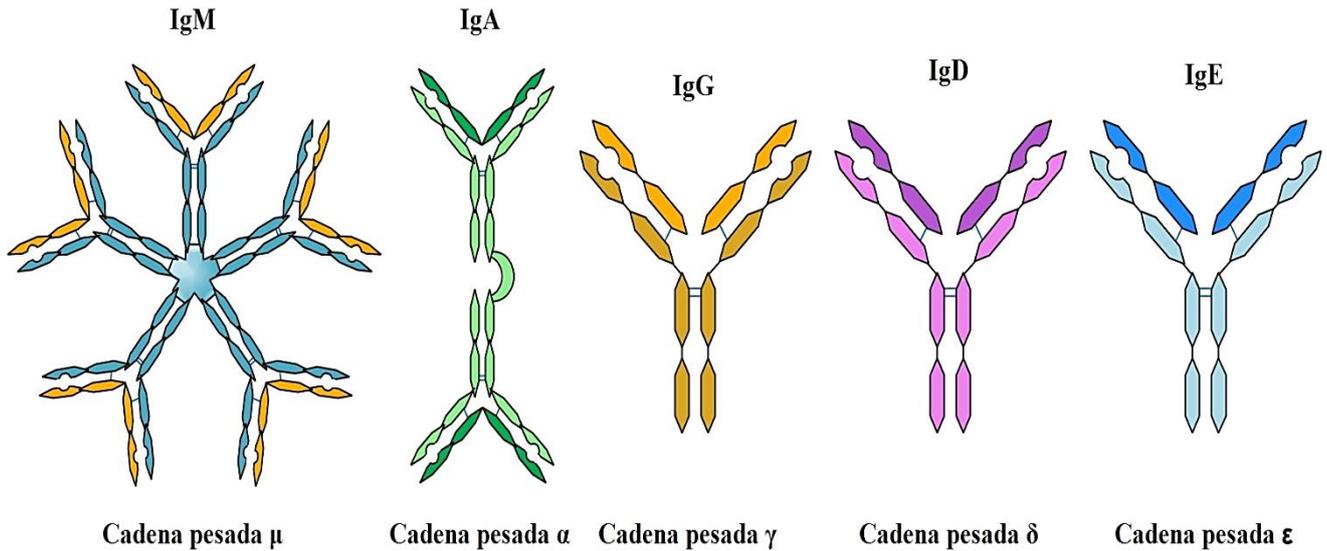


Figura 4-5 Unidad básica estructural de cada inmunoglobulina. Además de la agrupación estructural, cada isotipo posee una cadena pesada distinta.

moléculas de IgG a través de las células sin dirigirlas a los lisosomas.

El FcRn no dirige la IgG unida a los lisosomas, pero secuestra la IgG unos instantes y luego la devuelve a la circulación, cuando la recicla a la superficie celular y libera la IgG a un pH neutro. Este secuestro intracelular de IgG durante períodos significativos impide su envío para su degradación con la misma rapidez que la mayoría de las demás proteínas séricas, y como resultado de ello, la IgG tiene una semivida relativamente larga.

BANCO DE PREGUNTAS

1. **¿Contra qué moléculas actúan los anticuerpos?**
 - a) Cuerpos.
 - b) Antígenos.
 - c) Antinúcleos.
 - d) Antivitaminicos.

2. **¿Cuáles son las 3 partes básicas de un anticuerpo?**
 - a) Cabeza, cuerpo, cola.
 - b) Punto de unión, punto de doble, punto de excreción.
 - c) Región variable, región bisagra, región constante.
 - d) Región de ataque, región de flexión, región de defensa.
3. **¿Cuántas cadenas pesadas posee un anticuerpo modelo?**
 - a) 3.
 - b) 1.
 - c) 2.
 - d) 4.
4. **De los anticuerpos producidos por el cuerpo, ¿cuál representa casi dos tercios del total?**
 - a) IgG.
 - b) IgM.
 - c) IgD.
 - d) IgA.

5. **¿Cómo se denomina al segmento del anticuerpo encargado de la unión al antígeno?**

- a) Región Variable.
- b) Región de Ataque.
- c) Región Constante.
- d) Región de Defensa.

6. **¿Cuál es la Ig con más subtipos descritos?**

- a) IgA.
- b) IgE.
- c) IgG.
- d) IgD.

7. **¿Cuál es la longitud de los segmentos hipervariables?**

- a) 13 aminoácidos.
- b) 5 aminoácidos.
- c) 10 aminoácidos.
- d) 9 aminoácidos.

8. **¿Cuál de las CDR tiene la mayor variabilidad?**

- a) CDR1.
- b) CDR2.
- c) CDR3.
- d) Todas poseen la misma variabilidad.

9. **¿Cuál es la Ig con mayor tiempo de semivida?**

- a) IgA.
- b) IgD.
- c) IgE.
- d) IgG.

10. **¿Cuáles son las Ig monoméricas?**

- e) IgA e IgE.
- f) IgA e IgD.
- g) IgE e IgM.
- a) IgE e IgG.

BIBLIOGRAFÍA

Abul K. Abbas, Andrew H. Lichtman, S. P. (2015). *Inmunología celular y molecular (8va ed.)*. Elsevier Saunders.

Anchundia, L. (2018). Inmunoglobulina D: Un prófugo del conocimiento inmunológico. *Slideshare*. Disponible en: es.slideshare.net/LeoAnchundia/inmunoglobulina-d-un-prfugo-del-conocimiento-inmunolgico-99094916

Guyton, A., y Hall, J. (2016). *Tratado de Fisiología Médica (12va ed.)*. Elsevier Saunders.

Mora, N., & Rosales, C. (2009). Funciones de receptores Fc en mecanismos de defensa y regulación inmunológica. *Revista de investigación clínica*, 61(4), 313-326.

Ramírez-Expósito, M. J., & Martínez-Martos, J. M. (1998). Estructura y funciones de la macroglía en el sistema nervioso central. Respuesta a procesos degenerativos. *Rev Neurol*, 26(600), 11.

Vargas Burgoa, O. A., & Villalba Herrera, E. W. (2014). Anticuerpos. *Revista de Actualización Clínica Investiga*, 44, 2342.

CAPÍTULO

5

La respuesta inflamatoria

5 LA RESPUESTA INFLAMATORIA	
	Citocinas
	<ul style="list-style-type: none"> • Factor de necrosis tumoral (TNF) • Interleucina 1 • Interleucina 6
	Mediadores químicos de la inflamación
	<ul style="list-style-type: none"> • Características • Tipos de mediadores
	Inflamación aguda
	<ul style="list-style-type: none"> • Activación del mastocito • Acciones biológicas de los productos del mastocito • Mecanismos para el aumento de la permeabilidad vascular • Fenómenos leucocitarios • Evolución de la inflamación aguda
	Inflamación crónica
	<ul style="list-style-type: none"> • Características histológicas de la inflamación crónica
	Sistema de complemento
	<ul style="list-style-type: none"> • Vía clásica • Vía alternativa • Vía de la lectina • Funciones del complemento • Deficiencias del complemento

El sistema inmunitario dentro de sus defensas innatas cuenta con la respuesta

inflamatoria que es un comprende un accionar muy rápido y elemental en casos de infecciones y lesión tisular. La inflamación es la acumulación de leucocitos, proteínas plasmáticas y líquidos derivados de la sangre en cualquiera de los tejidos extravasculares que sea víctima de una infección o lesión. En este proceso se incluyen reacciones locales, destrucción del material perjudicial, reparación y cicatrización.

La inflamación tiene su terreno de acción en los tejidos sobre los cuales actúa. Así tenemos:

- *Vasos sanguíneos*: Plasma y células sanguíneas (granulocitos o leucocitos y plaquetas)
- *Tejido conectivo próximo*: Células (Células cebadas y fibroblastos) y sistema extracelular (colágeno, elastina y membrana basal).

El leucocito más abundante reclutado en la respuesta inflamatoria es el neutrófilo, aunque cuando el proceso persiste durante más tiempo, toman protagonismo los monocitos, que se convertirán en macrófagos. Entre las proteínas plasmáticas más importantes que participan en el proceso de la inflamación se encuentran las proteínas del sistema del complemento, los anticuerpos de la respuesta humoral y los reactantes de la fase aguda.

La inflamación según su tiempo de duración puede ser categorizada de dos maneras, como una *inflamación aguda* que suele durar minutos, horas y hasta pocos días

y una *inflamación crónica* que acontece cuando la inflamación aguda no logra eliminar la infección y se prolonga la lesión tisular resultando en una reestructuración tisular con *angiogenia y fibrosis*.

Citocinas

Entre los mecanismos innatos de respuesta se encuentra la secreción de citocinas, que son una amplia gama de proteínas vinculadas con la respuesta inmunitaria al mediar interacciones complejas entre las células linfoides. Vale recalcar las tres más importantes por sus características proinflamatorias: el TNF, la IL-1 y la IL-6.

Factor de Necrosis Tumoral (TNF)

Es la citocina encargada de mediar la respuesta inflamatoria en casos de infecciones por bacterias y otros microbios infecciosos. Fue nombrado así porque en un inicio se lo vinculó a que causaba necrosis en los tumores, situación que luego se esclareció se debía a la inflamación y trombosis de los vasos tumorales. El TNF es producido por macrófagos, células dendríticas y otros tipos celulares.

En los macrófagos, se sintetiza en forma de la proteína membranaria del tipo II no glucosilada y se expresa como homotrímero, que es capaz de unirse a una forma de receptor para el TNF. Una metaloproteinasa asociada a la membrana escinde la forma membranaria del TNF, lo que libera un fragmento polipeptídico, y tres de estos polipéptidos polimerizan para formar una proteína TNF circulante en forma de pirámide triangular (fig. 5-1). Las zonas de unión al receptor están en la base de la pirámide, lo que permite la unión simultánea de la citocina a tres moléculas receptoras.

Existen dos tipos de receptores para TNF llamados TNF-RI y TNF-II que dependiendo la ocasión, su unión con la citocina significa un reclutamiento de proteínas para culminar con la expresión genética o con la apoptosis, y en ciertas situaciones, ambas.

La síntesis de TNF por parte de los macrófagos se ve estimulada por parte de los PAMP y los DAMP cuando son reconocidos por los TLR, los NLR y los RLR (extendidas en el capítulo 5) para así inducir la expresión del gen del TNF a partir de la activación del factor de transcripción NF- κ B. Es normal que se produzcan grandes cantidades de citocina durante infecciones por bacterias gramnegativas y grampositivas. El shock séptico se encuentra mediado de gran manera por el TNF.

Angiogenia.- es el origen de nuevos vasos sanguíneos a partir de la proliferación de células endoteliales de los vasos preexistentes.

Fibrosis.- es la formación excesiva de tejido conectivo fibroso a causa de un proceso de reparación tisular.

Interleucina 1(IL-1)

Tiene una gama de funciones muy similares a las del TNF. Su principal fuente son los fagocitos mononucleares activados, donde a diferencia del TNF son varias las células capaces de producir esta citocina, como macrófagos, neutrófilos, células epiteliales y células endoteliales.

Existen dos formas de IL-1: la IL-1 α y la IL-1 β , las cuales poseen las mismas características biológicas y son reconocidas por los mismos receptores, siendo IL-1 β la principal forma secretada con actividad biológica.

Existe la posibilidad de que la IL-1 se active sobre todo cuando las células infectadas y macrófagos activados mueren. El TNF también puede estimular a los fagocitos y otros tipos celulares para producir IL-1. Este es un ejemplo clásico de una cascada de citocinas que tienen actividades biológicas análogas.

La interleucina 1 media sus efectos biológicos a través de un receptor de membrana llamado receptor para IL-1 tipo I que se expresa en muchos tipos celulares

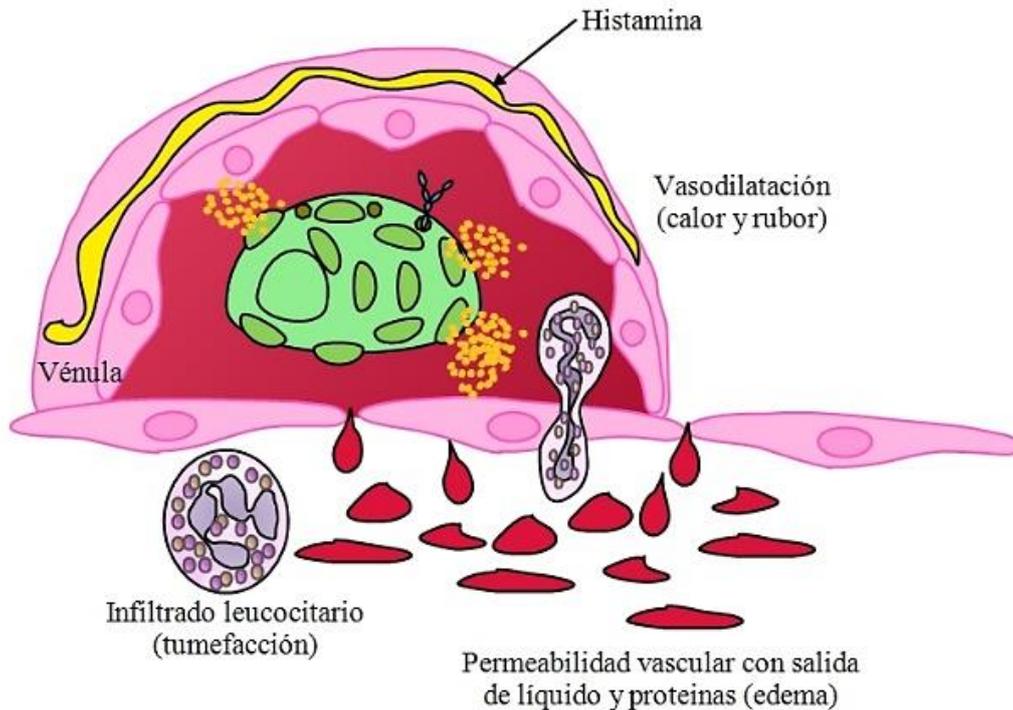


Figura 5-1 Manifestaciones locales de la inflamación aguda. *Los mediadores liberados por el mastocito producen cambios en la zona de inflamación que generan las manifestaciones clínicas.*

como las células endoteliales, células epiteliales y los leucocitos. Los acontecimientos transmisores de señales que tienen lugar cuando la IL-1 se une al receptor para la IL-1 del tipo I son similares a los desencadenados por el TLR y dan lugar a la activación de los factores de transcripción NF- κ B y AP-1.

Interleucina 6 (IL-6)

Tiene efectos locales sistémicos, como la inducción de la síntesis hepática de otros mediadores inflamatorios, la estimulación de la producción de neutrófilos en la médula ósea y la diferenciación de linfocitos T cooperadores productores de IL-7.

Es sintetizada por los fagocitos mononucleares, células endoteliales vasculares, fibroblastos y otras células como respuesta a los PAMP y a la estimulación por TNF e IL-1.

Mediadores químicos de la inflamación

Los mediadores químicos son aquellas sustancias participes en el proceso de inflamación que son responsables de los acontecimientos en la inflamación aguda. Estos mediadores presentan principios generales, que son:

- Originados a partir del plasma y se encuentran en su forma precursora.
- Se originan de las células secuestrados en gránulos intracelulares que deben ser secretados o sintetizados de nuevo.
- Las principales células productoras son las plaquetas, neutrófilos, monocitos, macrófagos y células cebadas.

Características

- Pueden estimular la liberación de otros mediadores por las células diana en las que actúan.

- Pueden actuar sobre pocas o muchas células al mismo tiempo y con efectos totalmente distintos.
- Período corto de acción luego de su activación.
- La mayoría genera efectos perjudiciales.

Tipos de mediadores

Los principales mediadores químicos de la inflamación son las aminas vasoactivas, proteasas plasmáticas, el factor activador de plaquetas, diversas citocinas y el óxido nítrico.

Aminas Vasoactivas:

Histamina: Producida por células cebadas, basófilos y plaquetas produciendo dilatación de las arteriolas, aumento de la permeabilidad de las vénulas y constricción de las arterias de mayor calibre.

Serotonina: Producida por plaquetas y células enterocromafines con acciones similares a la histamina.

Proteasas plasmáticas:

Sistema del complemento: Sistema de alrededor de 20 proteínas plasmáticas que generan aumento de la permeabilidad vascular, quimiotaxis y opsonización. Actúa en procesos de defensa inmunitaria contra microorganismos, lisándolos a través del complejo de ataque a la membrana.

Radical libre.- es un átomo o molécula que posee un electrón sin aparear, lo que lo vuelve altamente inestable ya que puede reaccionar con otras sustancias

Sistema de las cininas (Bradicinina): Aumentan la permeabilidad vascular, contracción del músculo liso y vasodilatación.

Sistema de coagulación: Aumenta la permeabilidad vascular y la quimiotaxis al igual que la adhesión de leucocitos y proliferación de fibroblastos.

Metabolitos del ácido araquidónico:

Generan vasoconstricción a través del tromboxano A y los leucotrienos; vasodilatación gracias a las prostaglandinas; y, aumento de la permeabilidad vascular y quimiotaxis.

Factor activador de plaquetas:

Derivado de fosfolípidos que genera: Estimulación plaquetaria, vasoconstricción, aumento de la permeabilidad vascular, quimiotaxis, adhesión leucocitaria, degranulación y estallido oxidativo, además facilita la síntesis de otros mediadores.

Citocinas:

Las principales son las interleucinas (IL), el factor de necrosis tumoral (TNF) α y β y la interleucina 8 (IL-8). Ya que producen efectos sobre el endotelio, leucocitos, fibroblastos y reacciones sistémicas de fase aguda.

Óxido nítrico:

Es un *radical libre* soluble y gaseoso, secretado por células endoteliales y neuronas. Se encarga de degradar bacterias, restos celulares, colágeno, membrana basal, fibrina, elastina y cartílago. Los radicales libres derivados de oxígeno son liberados los leucocitos al espacio extracelular.

Inflamación aguda

Su período de acción no es prolongado. Aparece inmediatamente luego de que un agente agresor traspase las barreras de defensa del organismo, tanto las físicas como las químicas. El comienzo de este estado tiene una relación directa con los cambios hemodinámicos locales que generan las manifestaciones clínicas que son *calor, rubor, tumor, dolor y pérdida de la función del tejido*.

Posteriormente, acontece la salida de las células leucocitarias del lecho vascular para dar paso a la posterior aparición de las manifestaciones sistémicas a causa de las citocinas proinflamatorias liberadas por las

células partícipes. Estas manifestaciones incluyen anorexia, cefalea, fiebre, leucocitosis, aumento de los reactantes de la fase aguda y aumento de la producción de corticoides.

Activación de mastocitos

Por su ubicación estratégica en los tejidos de entrada y su excelente capacidad proinflamatoria, los mastocitos son las células encargadas de inducir el inicio de la respuesta inflamatoria.

Los mastocitos pueden ser activados por una gran cantidad de agentes exógenos y endógenos, como cambios de temperatura, traumas físicos, agentes químicos, venenos de animales o plantas, anafilotoxinas derivadas del complemento (C3a, C5a), neuropéptidos y por IgE unida a la membrana del mastocito.

La activación del mastocito implica la activación de cascadas bioquímicas donde resultan de importancia la generación de segundos mensajeros derivados del metabolismo de los fosfatidil inositoles como el IP_3 que produce un aumento de los niveles de calcio intracelular; y el DAG que activa la proteína cinasa C (PKC) que favorece la degranulación celular y liberación de mediadores como la histamina, PAF y $TNF-\alpha$.

Acciones biológicas de los productos del mastocito

Los mastocitos producen histamina, factor activador de plaquetas, prostaglandinas y leucotrienos (Figura 5-2).

Histamina: Tiene una acción inmediata actuando sobre los receptores H1 produciendo una vasoconstricción transitoria seguida de una vasodilatación de vénulas y arteriolas con la apertura de nuevos lechos capilares. También aumenta la permeabilidad vascular permitiendo la salida de proteínas necesarias para la eliminación del agente lesivo o para la reconstrucción tisular.

En inflamación de las mucosas la histamina es responsable del aumento de

secreción mucosa y aumenta la contracción de músculo liso.

Factor activador de plaquetas: Función vasodilatadora e importante factor quimiotáctico para neutrófilos y monocitos mononucleares.

Prostaglandinas: La principal producida por el mastocito es la PgD_2 . No es preformada, sino sintetizada in novo, por lo cual tiene efecto más tardío. Tiene función vasodilatadora, aumenta la permeabilidad vascular y es un factor quimiotáctico para neutrófilos.

Dato curioso

La histamina está presente en ciertos alimentos, donde puede tener dos orígenes, por un lado la propia presencia de esta sustancia en los tejidos del ser vivo que en un momento dado pasa a ser alimento y, por otro lado y más habitualmente a la utilización del aminoácido histidina por determinados microorganismos de alimentos que sufren un proceso de fermentación. De esta forma, el queso, el vino, la cerveza, los embutidos crudos y demás alimentos fermentados poseen altas concentraciones de histamina.

Leucotrienos: De acción tardía por no ser preformadas. Existen algunos subtipos, donde el leucotrieno B (LTB) es un potente agente quimiotáctico para neutrófilos y fagocitos mononucleares, mientras que los LTC, LTD y LTE cumplen las mismas funciones que la histamina pero con una potencia mil a cien mil veces mayor.

Mecanismos para el aumento de la permeabilidad vascular

Corresponde a la principal característica y más específica de la inflamación aguda. Se manifiesta con la pérdida de proteínas del plasma lo que reduce la presión osmótica intravascular e

incrementa la presión osmótica del líquido intersticial. Este incremento de líquido extravascular constituye el edema.

Para que el intercambio y permeabilidad vascular sea el correcto depende del estado del endotelio, el cual se ve determinado por ciertos mecanismos:

- **Contracción de células endoteliales (15-30 minutos):** Acompañado del ensanchamiento de las uniones intercelulares y formación de aberturas intercelulares. Es un proceso reversible activado por histamina, bradicinina y leucotrieno.
- **Reorganización del citoesqueleto:** Se produce una retracción del endotelio. Demora de 4 a 6 horas en aparecer y dura 24 horas.
- **Lesión endotelial directa:** Con necrosis y despegamiento de células endoteliales (lesiones necrotizantes).
- **Lesión endotelial mediada por leucocitos:** Se ve al inicio de la inflamación por liberación de O₂ tóxico y enzimas proteolíticas.
- **Filtración a través de los capilares en los vasos neoformados:** En zonas de angiogénesis hay permeabilidad hasta que las yemas se diferencian.
- **Aumenta la transcitosis:** vesículas y vacuolas pasan a través del citoplasma constituyendo canales que se conectan entre sí y se localizan en uniones intercelulares (organelos vesiculovacuolares).

Fenómenos Leucocitarios

Dentro de las características primordiales de la inflamación se encuentra la migración de leucocitos a la zona afectada para erradicar la razón de la infección. Los leucocitos pueden prolongar la inflamación e inducir lesión

tisular al liberar enzimas, mediadores químicos y radicales tóxicos de oxígeno.

Los acontecimientos que se dan desde la vasoconstricción

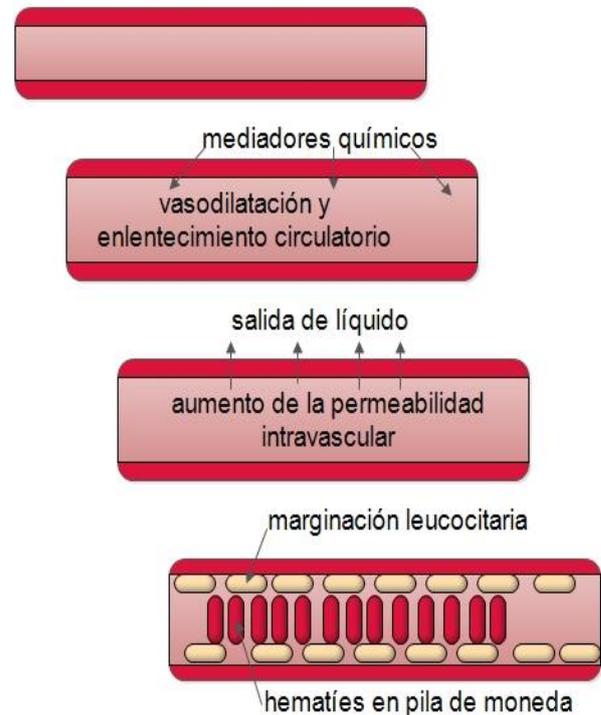


Figura 5-2 Alteraciones vasculares. La intervención de diversas citocinas provoca un aumento de la permeabilidad vascular, fundamental para llevar a cabo los procesos inmunitarios de forma eficaz.

salida del leucocito de la luz del vaso hasta su llegada al tejido intersticial se divide en tres pasos (Fig. 4-2):

- En la luz vascular: marginación rodamiento y adhesión.
- Diapédesis
- Migración en los tejidos intersticiales hacia un estímulo quimiotáctico.

Marginación: Debido a la modificación de las condiciones hemodinámicas (disminución de las fuerzas de cizallamiento sobre la pared) los leucocitos son desplazados de la columna

axial central hacia la periferia poniéndose en contacto con el endotelio vascular.

Rodamiento: Los leucocitos se adhieren de forma transitorio al endotelio en forma de filas por acción de la Selectina P, L y E.

Adhesión: Los leucocitos se adhieren firmemente a un punto diferente al que se adhirieron en la fase de rodamiento, por lo que revisten o tapizan el endotelio.

Diapédesis: Los leucocitos envían sus pseudópodos a las zonas de unión entre células endoteliales y salen por estos apretados lugares al espacio extracelular. Este mecanismo lo utilizan los neutrófilos, monocitos, linfocitos, eosinófilos y basófilos.

Quimiotaxis: Migración de leucocitos a la zona de la lesión siguiendo un gradiente químico. Los agentes quimiotácticos pueden ser exógenos como productos bacterianos o endógenos como componentes del sistema del complemento (C5a), productos de la vía de la lipoxigenasa (leucotrieno B4) o citocinas (IL-8).

Cebamiento: Incremento de la velocidad e intensidad de la actividad leucocitaria por acción de la exposición al TNF.

Fagocitosis: El macrófago es la célula principal de limpieza para eliminar restos del foco inflamatorio, teniendo también la responsabilidad de eliminar las armazones de neutrófilos y pueden inclusive fusionarse formando células gigantes.

Consecuencias sistémicas y patológicas de la infección aguda

El TNF, la IL-1 y la IL-6 tienen efectos sistémicos que contribuyen a la defensa del anfitrión y son responsables de la mayoría de los signos clínicos de la infección y de enfermedades inflamatorias.

Las tres citocinas ya mencionadas son consideradas como *pirógenos endógenos*, esto debido a que estimulan al hipotálamo

para desencadenar cambios de temperatura, en este caso la fiebre.

La IL-1, el TNF y la IL-6 inducen a los hepatocitos a expresar reactantes de fase aguda, como la CRP, la SAP y el fibrinógeno, que se vierten en la sangre.

El TNF puede generar ciertas alteraciones clínicas patológicas si es generado en cantidades muy altas, esto principalmente se da cuando se trata de infecciones graves. Entre las alteraciones están:

- Inhibición de la contractibilidad miocárdica y del tono muscular liso, lo que puede generar hipotensión o shock.
- Trombosis intravascular como resultado de la pérdida de las propiedades anticoagulantes normales del endotelio.
- Pérdida de las células musculares y adipocitos (caquexia) por disminución del apetito, inducido por el TNF y una menor síntesis de la proteína lipasa.

En los casos de inflamación aguda también suele evidenciarse destrucción tisular, esto debido a que los mecanismos que son usados por los agentes fagocitarios para eliminar a los microbios invasores, como las enzimas proteolíticas y las especies reactivas del oxígeno se acumulan en la zona de infección y pueden dañar células propias del anfitrión.

Evolución de la inflamación aguda

La evolución de la inflamación aguda dependerá de varios factores como la naturaleza e intensidad de la evolución, el tejido afectado y el tipo de respuesta que genere el huésped. Los resultados pueden ser:

- Resolución
- Formación de abscesos
- Curación
- Inflamación crónica

Inflamación crónica

Existen ciertos tipos de agentes que no pueden ser controlados fácilmente y la respuesta inflamatoria se prolonga por meses o incluso años. Casos comunes se deben a agentes materiales o inertes como asbesto, sílice o una prótesis; o bien, puede tratarse de microorganismos como la *Mycobacterium tuberculosis*, algunos hongos y parásitos, los cuales producen cierto tipo de respuesta granulomatosa.

Hay casos en que la respuesta inflamatoria puede persistir por situaciones ajenas, como el estrés emocional en el caso de la gastritis y la colitis ulcerativa, donde los neuropéptidos como la sustancia P y el péptido intestinal vasoactivo se liberan continuamente por las terminaciones nerviosas que inervan el estómago y el intestino lo que genera una degranulación de mastocitos, activando las acciones inflamatorias de estos. La inflamación también se puede perpetuar por fallas en los mecanismos reguladores de la respuesta inmune como ocurre en los trastornos autoinmunes.

Existen casos donde la inflamación aguda se perpetúa y el sistema inmune en el afán de corregir esto realiza múltiples intentos de reparación tisular. Esto genera que se produzca fibrosis, por lo que gran cantidad del parénquima de las estructuras afectadas se ve reemplazado por tejido no funcional, lo cual genera serias repercusiones en la fisiología de órganos como el corazón, los pulmones, los riñones, las córneas, las articulaciones, entre otros.

En otras ocasiones, se produce una reacción granulomatosa mediada por linfocitos T y macrófagos activados, la cual es característica de las infecciones por microorganismos intracelulares como el *Mycobacterium tuberculosis*. Con el tiempo el granuloma se calcifica, pero pueden quedar en su interior bacterias vivas latentes que pueden reactivarse cuando las defensas

mediadas por los linfocitos T se disminuyan en el organismo.

Características histológicas de la inflamación crónica

La inflamación crónica se caracteriza por ser una respuesta proliferativa fibroblástica caracterizada por:

- Infiltración de células mononucleares: macrófagos, linfocitos y células plasmáticas.
- Destrucción celular inducida por células inflamatorias
- Intentos de reparación mediante sustitución por tejido conjuntivo, por angiogénesis o fibrosis.

Sistema del complemento

El sistema del complemento representa uno de los principales mecanismos presentes en la respuesta inmunitaria, tanto en la humoral como en la innata. El sistema del complemento consta de suero y proteínas plasmáticas de superficie celular, normalmente inactivas, que interactúan entre sí y, en conjunto con otras moléculas del sistema inmunitario para generar productos proteicos con la función de eliminar agentes microbianos.

Al sistema de complemento lo activan microbios y anticuerpos unidos a los microbios y otros antígenos. La activación del complemento implica la proteólisis secuencial de proteínas para generar complejos enzimáticos con actividad proteolítica. Las proteínas adquieren su actividad enzimática proteolítica por acción de otras proteasas llamadas *cimógenos*, cuyo proceso de activación es una característica decisiva de una cascada proteolítica en específico.

Los productos de activación del complemento permanecen inactivos hasta que se unen de forma covalente a superficies microbianas o anticuerpos unidos a los microbios o a otros antígenos.

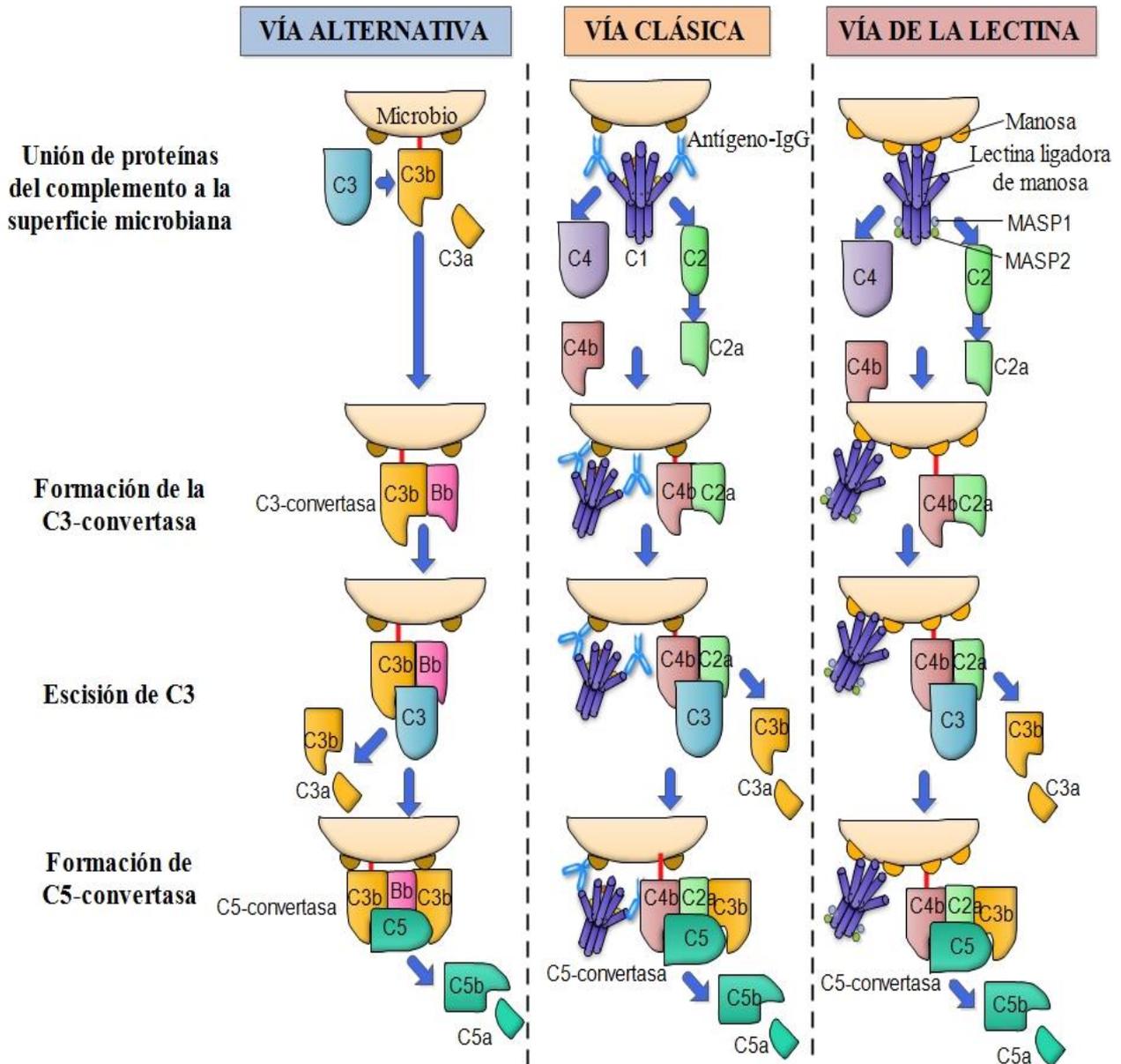


Figura 5-3 Activación del complemento por las vías clásica, alternativa y de la lectina. *Primeros pasos de la activación del sistema de complemento de acuerdo a su forma de activación y la proteína iniciadora; en la vía clásica el activador es la relación antígeno-anticuerpo y su iniciador es la proteína C1q; la vía alternativa es activada por los patrones moleculares asociados a microorganismos patógenos (PAMP) y su iniciador es la proteína C3b; y la vía de la lectina es activada por la manosa y el iniciador son las proteínas ligadas a manosa (MBL).*

La activación del complemento también presenta proteínas de inhibición, pero estas únicamente se hallan en las células propias del hospedador, motivo por el cual, ante la carencia de esas en los microbios, el complemento se activa en las superficies microbianas.

Cimógeno.- es un precursor enzimático inactivo, que una vez secretado, cambia químicamente para transformarse en una enzima activa.

Vías de activación del Complemento

Existen tres vías principales de activación del complemento: la vía clásica, la vía alternativa y la vía de la lectina (Fig. 5-3).

El acontecimiento central en la activación del complemento es la proteólisis de la proteína del complemento C3 para generar productos con actividad biológica y la posterior unión covalente de un producto del C3, llamado C3b, a las superficies microbianas o a anticuerpos unidos a antígenos. La activación del complemento depende de la generación de dos complejos proteolíticos: la C3-convertasa, que escinde el C3 en dos fragmentos proteolíticos llamados C3a y C3b; y la C5-convertasa, que escinde el C5 en C5a y C5b. Por acuerdo, los productos proteolíticos de cada proteína del complemento se identifican por sufijos de letras en minúsculas, de modo que «a» se refiere al producto de menor tamaño y «b» al de mayor tamaño.

El C3b se une mediante enlaces covalentes a la superficie microbiana o a las moléculas de anticuerpo en la zona de activación del complemento. Todas las funciones biológicas del complemento dependen de la escisión proteolítica del C3. Por ejemplo, la activación del complemento promueve la fagocitosis, porque los fagocitos (neutrófilos y macrófagos) expresan receptores para el C3b. Los péptidos producidos por la proteólisis del C3 (y otras proteínas del complemento) estimulan la inflamación.

TABLA 5-1 *Proteínas de la vía clásica*

Proteína	Función
C1q	Iniciador de la vía clásica, que se une a la región Fc del anticuerpo unido al antígeno
C1r	Escinde el C1s para convertirlo en una proteasa activa.
C1s	Escinde el C4 y C2.
C4	C4b se une de forma covalente a la superficie de un microbio o célula, donde el anticuerpo está unido y el complemento activado; se une a C2 para su escisión por C1s. C4a estimula la inflamación
C2	Enzima activa de las convertasas C3 y C5 que escinden C3 y C5.
C3	El C3b se une a la superficie del microbio, donde funciona como opsonina y como componente de las convertasas del C3 y del C5. El C3a estimula la inflamación, o sea que es un anafilotoxina.

La C5-convertasa se ensambla tras la generación previa del C3b, y esta convertasa contribuye a la inflamación (por la generación del fragmento C5a) y a la formación de poros en la membranas de las dianas microbianas. Las vías de activación del complemento difieren en cómo se produce el C3b, pero siguen una secuencia común de reacciones tras la escisión del C5.

Vía Clásica

Fue la primera en descubrirse, esta vía la activan ciertos tipos de anticuerpos unidos a antígenos. Y utiliza la proteína plasmática C1q como iniciador, que se encarga de detectar anticuerpos unidos a la superficie de un microbio u otra estructura.

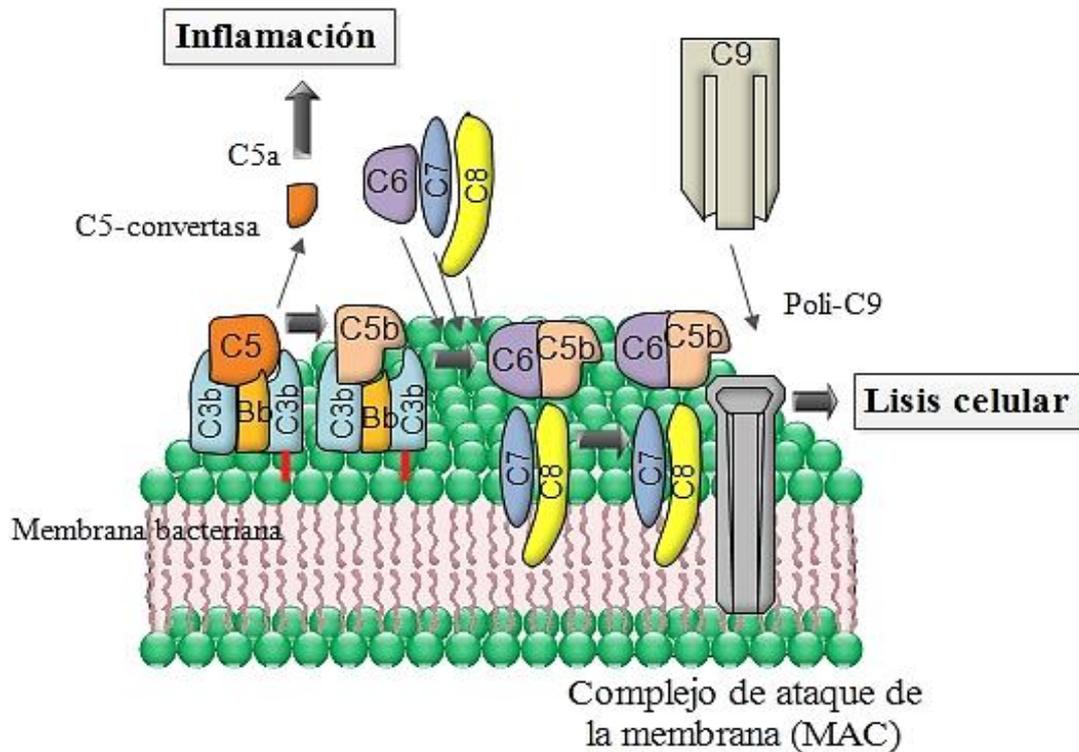


Figura 5-4 Último paso de la activación del complemento. La formación del MAC es el objetivo final del sistema de complemento y constituye el momento en que se da lisis a la célula infectada.

Acontecida la unión de C1q a la porción Fc de los anticuerpos, dos serinas proteasas llamadas C1r y C1s, se activan e inician una cascada proteolítica que afecta a otras proteínas del complemento (TABLA 5-1). Como los anticuerpos naturales IgM se unen muy bien al C1q, la vía clásica también participa en la inmunidad innata.

Además, otras proteínas solubles del sistema inmunitario innato, llamadas pentraxinas, que se exponen más adelante, pueden unirse al C1q e iniciar la vía clásica.

Vía Alternativa

A pesar de que se descubrió después de la vía clásica es más antigua y utilizada en la escala filogénica.

Se desencadena cuando una proteína del complemento llamada C3 reconoce directamente ciertas estructuras de la

superficie microbiana, como el lipopolisacárido (LPS) bacteriano. El C3 se activa también de forma constitutiva en una solución a una concentración baja y se une a las superficies celulares, pero después se inhibe por la acción de moléculas reguladoras presentes en las células de los mamíferos (TABLA 5-2). Como los microbios carecen de estas proteínas reguladoras, la activación espontánea puede amplificarse en las superficies microbianas. De este modo, esta vía puede distinguir lo propio normal de los microbios extraños en función de la presencia o falta de proteínas reguladoras.

Vía de la Lectina

La desencadena una proteína plasmática llamada lectina ligadora de manosa (MBL, del inglés mannose-binding lectin), que reconoce manosas terminales en glucoproteínas y glucolípidos microbianos,

similar al receptor para la manosa de las membranas del fagocito. Después de que la MBL se une a los microbios, dos cimógenos llamados MASP1 (serina proteasa asociada a lectina ligadora de manosa) y MASP2, con funciones similares a C1r y C1s, se asocian a la MBL e inician los pasos proteolíticos consiguientes idénticos a la vía clásica (TABLA 5-3).

TABLA 5-2 *Proteínas de la vía alternativa*

Proteína	Función
C3	El C3b se une a la superficie del microbio, donde funciona como opsonina y como componente de las convertasas del C3 y del C5. El C3a estimula la inflamación (anafilotoxina).
Factor B	Activa las conversas del C3 y C5.
Factor D	Escinde el factor B cuando está unido a C3b.
Properdina	Estabiliza las C3-convertasas (C3bBb) en las superficies microbianas.

El reconocimiento de los microbios por cualquiera de las tres vías del complemento da lugar a un reclutamiento y ensamblaje secuencial de otras proteínas del complemento en complejos de proteasa. Entre los complejos está la C3 convertasa que escinde C3 en C3a y C3b, cada uno con funciones propias. Entre las acciones de C3b está unirse a otras proteínas para formar C5 convertasa que escinde a C5.

La generación de las C5 convertasa por cualquiera de las vías inicia la activación de los componentes finales del sistema del complemento, el cual culmina su activación

TABLA 5-3 *Proteínas de la vía de la lectina*

Proteína	Función
Lectina ligadora de manosa (MBL)	Se une a residuos de manosa en glucoproteínas o carbohidratos en la superficie de los microbios.
Ficolina M	Factor de inicio sintetizado en el pulmón y las células sanguíneas.
Ficolina L	Factor de inicio sintetizado en el hígado.
Ficolina H	Factor de inicio sintetizado en el hígado.
MASP 1	Formar complejos con las ficolinas.
MASP 2	Escinde los componentes C4 y C2 del complemento
MASP 3	Formar complejos con las ficolinas.

con la formación del complejo citolítico de ataque a la membrana (MAC).

Complejo de ataque de la membrana (MAC).- es el resultado final de la unión de las fracciones proteicas C5b, C6, C7, C8 y C9 del sistema de complemento; crea poros en la membrana del microbio haciéndolo permeable al H₂O y Na⁺, resultando en la muerte del mismo.

La C5 convertasa escinde C5 en C5a y C5b, donde C5a es liberada mientras C5b permanece unido a las proteínas del complemento depositadas en la superficie celular. La estructura tridimensional mantenida por C5b le permite a C7 y C6 unirse y formar un solo complejo, al cual

posteriormente va unirse C8 al componente C7 y formar un solo complejo C5b-8.

La formación de un MAC completamente activo se consigue mediante la unión del C9, el último componente de las cascadas del complemento, al complejo C5b-8.

El C9 es una proteína sérica que polimeriza en el lugar de unión del C5b-8 para formar poros en las membranas plasmáticas. Estos poros son de unos 100 Å de diámetro, y forman conductos que permiten el movimiento libre del agua y los iones.

Funciones del Complemento

Las funciones del complemento son efectoras y favorecen la respuesta inmunitaria humoral e innata, dentro de estas encontramos el favorecimiento de la fagocitosis de los microbios, sobre los que actúa el complemento; estimular la inflamación, inducir la lisis de los mismos microbios y facilitar la producción de linfocitos B y la producción de anticuerpos.

Opsonización y Fagocitosis

Los microbios sobre los cuales se activa el complemento por las vías alternativa o clásica se cubren de C3b, iC3b o C4b y son fagocitados por la unión de estas proteínas a receptores específicos situados en los macrófagos y neutrófilos. El C3b y el C4b, este último generado solo en la vía clásica, se une al receptor CR1, mientras que el iC3b se une a los receptores CR3 y CR4.

Anafilotoxinas.- son los fragmentos C3a, C4a y C5a que se unen a receptores específicos superficiales para estimular la migración neutrofílica y la activación de los mastocitos, promoviendo la inflamación

Estimulación de respuestas inflamatorias

Esta propiedad es dada por la acción de tres fragmentos proteolíticos del complemento, conocidos como *anafilotoxinas* que son la C5a, C4a y C3a, las cuales se unen

al mastocito e inducen la degranulación de sus mediadores vasoactivos, como la histamina.

Citólisis mediada por el Complemento

Esta función es llevada a cabo por el Complejo de ataque a la membrana (MAC), pero solo puede llevarse a cabo contra microorganismos con paredes muy finas como las del género *Neisseria* (Fig. 5-4).

Otras funciones del Complemento

- Ante la existencia de inmunocomplejos circulantes, las proteínas del complemento promueven su solubilización y eliminación gracias a los fagocitos. Los inmunocomplejos con C3b adherido se unen al CR1 de los eritrocitos, y los fagocitos hepáticos los eliminan.
- La proteína C3d generada a partir del C3 se une al CR2 situado en los linfocitos B y facilita la activación del linfocito B y el inicio de las respuestas inmunitarias humorales.

Deficiencias del Complemento

La deficiencia de ciertas proteínas del complemento es la etiología de ciertas enfermedades en el ser humano. En la actualidad se han descrito deficiencias hereditarias y espontáneas de muchas proteínas del complemento en los seres humanos.

Las deficiencias de C2 y C4 se relacionan con los pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES). Si bien, la razón de esta relación se desconoce, los defectos en la activación del complemento pueden impedir la eliminación de los inmunocomplejos circulantes. Si los inmunocomplejos que se generan normalmente no se eliminan de la circulación, pueden depositarse en las paredes vasculares y en los tejidos, donde pueden activar leucocitos mediante vías

dependientes del receptor para el Fc y producir una inflamación local.

La deficiencia de C3 se asocia con infecciones por bacterias piógenas que pueden ser mortales, esto por la función del C3 en la opsonización, fagocitosis y eliminación de microorganismos.

La deficiencia de las proteínas de la vía alternativa incluidas la properdina y el factor D aumentan la probabilidad de infecciones por bacterias piógenas.

Cuando hay deficiencia de las proteínas del MAC tiende a producir infecciones diseminadas por bacterias del tipo Neisseria.

Las deficiencias de los receptores, como el CR3 y CR4, producen una enfermedad llamada *deficiencia de la adhesión del leucocito* que se caracteriza por infecciones piógenas recurrentes y se debe a una adherencia inadecuada de los neutrófilos al endotelio en tejidos infectados y quizás a una alteración en la fagocitosis de las bacterias dependiente del iC3b.

BANCO DE PREGUNTAS

1. ¿Cuál de las siguientes no es una proteína proinflamatoria?

- a) IL-1
- b) IL-2
- c) TNF
- d) IL-6

2. En la reacción inflamatoria hay acumulación de:

- a) Plasma
- b) Leucocitos
- c) Proteínas
- d) Todas las anteriores

3. ¿Cuáles son aminas vasoactivas?

- a) Leucotrienos y prostaglandinas
- b) Histamina y prostaglandina
- c) Histamina y serotonina
- d) IL-7 y TNF

4. ¿Cuál es una anafilotoxina?

- a) C3a
- b) C5a
- c) iC3b
- d) a y b son correctas

5. Los mediadores químicos se originan a partir de:

- a) Células
- b) Plasma
- c) Ácido fólico
- d) Nitrógeno

6. ¿Cuál no es un resultado de la inflamación aguda?

- a) Resolución
- b) Formación de úlceras
- c) Curación
- d) Inflamación crónica

7. Los intentos de reparación tisular incluyen:

- a) Angiogénesis
- b) Fibrosis
- c) Quimiotaxis
- d) a y b son correctas

8. En la activación del complemento por la vía clásica, la proteína que se une a la región Fc del anticuerpo es:

- a) C1s
- 2) C1r
- c) C1
- d) C1q

9. ¿Qué fragmento de C3 interviene en la formación de la C5 convertasa?

- a) C3b
- b) C3d
- c) iC3b
- d) C3a

10. ¿Cuál es una función del sistema del complemento?

- a) Fagocitosis
- b) Opsonización

- c) Citólisis
- d) Todas las anteriores

BIBLIOGRAFÍA

Abul K. Abbas, Andrew H. Lichtman, S. P. (2015). *Inmunología celular y molecular* (8va ed.). Elsevier Saunders.

Arnaiz-Villena, A., Regueiro, J. R., & López-Larrea, C. (1995). *Inmunología*. Complutense.

Elizabeth, A., Velázquez, C., Miguel, P., & Labrada, G. (2017). *Patología general*. International.

Garred P, Genster N, Pilely K, Bayarri-Olmos R, Rosbjerg A, Ma YJ, Skjoedt M. (Nov 2016). *A journey through the lectin pathway of complement-MBL and beyond*. *Inmunol Rev*.

Uribe Juana Ángel., Rugeles López, M. T.,

Patiño Pablo Javier, & Montoya Guarín, C. J. (2009). *Inmunología una ciencia activa*. Editorial Universidad de Antioquia.

Youssif M. Ali, Nicholas J. Lynch, Kashif S. Haleem, Teizo Fujita, Yuichi Endo, Soren Hansen, Uffe Holmskov, Kazue Takahashi, Gregory L. (8 July 2012). *The Lectin Pathway of Complement Activation Is a Critical Component of the Innate Immune Response to Pneumococcal Infection*. *PLoS Pathog*.

CAPÍTULO

6

Receptores Inmunitarios

6 RECEPTORES INMUNITARIOS	
	Receptores de la inmunidad innata
	<ul style="list-style-type: none"> • Receptores tipo toll • Receptores NOD • Receptores RIG-1 • Receptores para glúcidos
	Receptores de la inmunidad adaptativa
	<ul style="list-style-type: none"> • Receptores de los linfocitos T (TCR) • Receptores de los linfocitos B (BCR)
	Complejo Mayor de Histocompatibilidad (MHC)

El cuerpo humano depende de la capacidad de células para detectar cambios en su ambiente y para elaborar una respuesta de manera apropiada, de esta forma se obtiene una coordinación fisiológica, manteniendo la homeostasis. Una vía importante por la cual una célula interpreta los

componentes de su entorno es por medio de la unión de moléculas de señales a proteínas receptoras asociadas a la célula.

En el sistema nervioso, las moléculas transmisoras de señales son denominadas neurotransmisores, así como en el sistema endocrino, hormonas. En el sistema inmunitario, las moléculas extrañas que son reconocidas como extrañas son denominadas *antígenos* y las moléculas pequeñas que se comunican entre las diversas poblaciones de células inmunitarias son las *citocinas*.

Patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP) y patrones moleculares asociados a la lesión (DAMP)

Hay que dejar en claro que los PAMP y los DAMP no son receptores, sino patrones presentes en los microorganismos que los receptores utilizan para reconocer dichos microorganismos (Fig. 6-1).

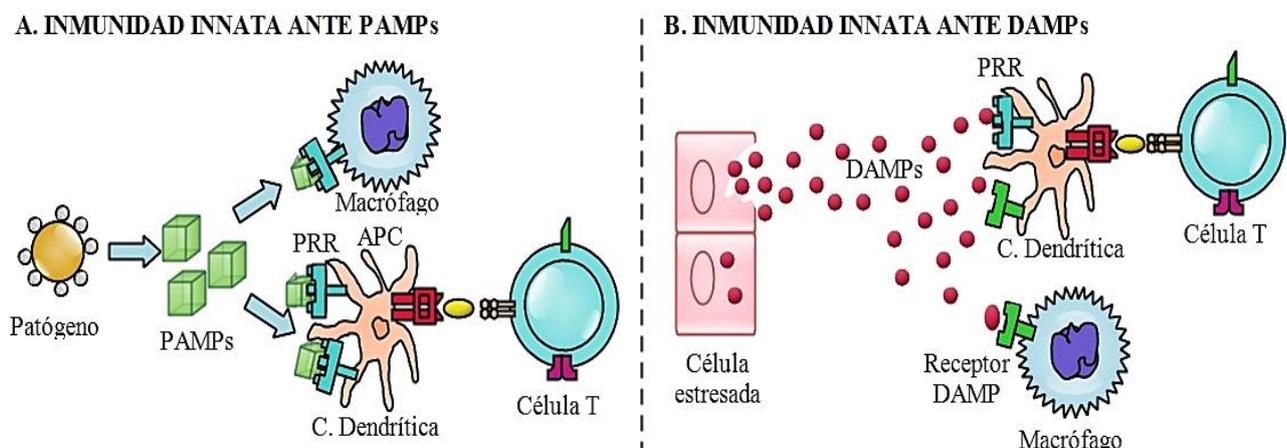


Figura 6-1. Mecanismos de acción inmunológica ante el reconocimiento de patrones ajenos o lesionados. A) Reacción de las células inmunológicas ante un PAMP. B) Reacción ante un DAMP.

El sistema inmunitario innato reconoce estructuras moleculares que son características de los microorganismos patógenos, pero no de las células de los mamíferos. Las sustancias microbianas que estimulan la inmunidad innata se llaman **patrones moleculares asociados a microorganismos patógenos (PAMP**, del inglés pathogen-associated molecular patterns). Diferentes clases de microbios (p. ej., virus, bacterias gramnegativas, bacterias grampositivas, hongos) expresan diferentes PAMP.

Los patógenos poseen en su superficie o en su interior una serie de moléculas que son comunes a cientos de microorganismos ajenos, pues no están presentes en lo propio. Por ejemplo, el lipopolisacárido de la pared de las bacterias Gram negativas, el ácido lipoteicoico de las bacterias Gram positivas, las manosas en la paredes de los hongos o el ARN bicatenario de los virus, las características de las proteínas que se encuentran en los microbios, como la iniciación por N-formilmetionina, que es típica de las proteínas bacterianas... Todos ellos son PAMP.

Cuando el patógeno atraviesa las barreras, sus PAMP son reconocidos por determinadas moléculas, presentes en algunas células humanas, conocidas como **Receptores de Reconocimiento de Patrones moleculares (RRP)**. Solo la unión de los PAMP a sus receptores induce una cascada de procesos moleculares que culmina en la secreción de citocinas inflamatorias. Dichas citocinas inducen el proceso inflamatorio, que consiste en la atracción y migración de otras células especializadas del sistema inmunológico, como los leucocitos, a la zona de la infección.

El sistema inmunitario innato también reconoce moléculas endógenas que producen o liberan células dañadas o que se están muriendo. Estas sustancias se llaman **patrones moleculares asociados a la lesión**

(DAMP, del inglés damage-associated molecular patterns). Los DAMP son moléculas intracelulares que se liberan al exterior en momentos de estrés celular, daño o necrosis celular. Los DAMP pueden producirse como resultado del daño celular causado por infecciones, pero también pueden indicar una lesión estéril de las células causada por alguna otra razón, como toxinas químicas, quemaduras, traumatismos o reducción del riego sanguíneo.

Las células que mueren por apoptosis no suelen liberar DAMP. En algunos casos, se estimula a las células sanas del sistema inmunitario para que produzcan y liberen DAMP, lo que aumenta la respuesta inmunitaria innata a las infecciones. A pesar de no ser moléculas extrañas, los DAMP se unen a receptores en la superficie de los fagocitos del sistema nervioso central (SNC), también llamadas células de la microglía, e inducen la producción de citoquinas inflamatorias, al igual que hacen los PAMP de los patógenos.

Receptores de la inmunidad innata

El sistema inmunitario está equipado con receptores especializados en la detección de patrones (PAMP; DAMP), que reciben el nombre de **Receptores que Reconocen Patrones (PRRs)**. Estas proteínas son un elemento clave en el sistema innato.

Los PRR se expresan fundamentalmente en la superficie de las células que primero entran en contacto con el patógeno durante la infección (células de la superficie epitelial) y en células presentadoras de antígeno (células dendríticas y monocitos/macrófagos); también se encuentran presentes en compartimentos intracelulares, en el torrente circulatorio y en fluidos tisulares.

Los PRRs se clasifican en cuatro familias:

- Receptores tipo Toll (TLR)
- Receptores tipo NOD (NLR)
- Receptores tipo RIG-1 (RLR)

- Receptores para glúcidos

Se localizan de forma estratégica por toda la célula (Fig. 6-2): en las membranas celulares, donde median el reconocimiento de patógenos extracelulares (bacterias u hongos); en los endosomas, donde detectan invasores intracelulares como virus; y en el citoplasma.

Inflamosoma.- es un complejo multiproteico de señalización conformado por 3 proteínas: receptor tipo NOD, proteína tipo punto asociada con la apoptosis y el CARD y, la proteína pro caspasa-1.

Receptores tipo Toll (TLR)

Entre los PRR más importantes, hay que destacar una familia de proteínas transmembrana conocidos con el nombre de “receptores similares a Toll” (TLR). Los TLR son receptores reconocedores de patrones que tienen un papel central en la detección de patógenos y en la iniciación de la respuesta inflamatoria.

En la actualidad se conocen, en mamíferos, hasta 11 miembros de receptores tipo Toll. Todos ellos están especializados en el reconocimiento de patrones moleculares de bacterias, hongos, virus y parásitos. Cada TLR tiene un amplio rango de especificidades de reconocimiento (fig. 6-3):

- TLR 1, 2, 4 y 6 unen lípidos bacterianos.
- TLR 3, 7 y 8 detectan ARN viral.
- TLR 9 reconoce ADN bacteriano.
- TLR 5 y 10 detectan proteínas bacterianas o de parásito.

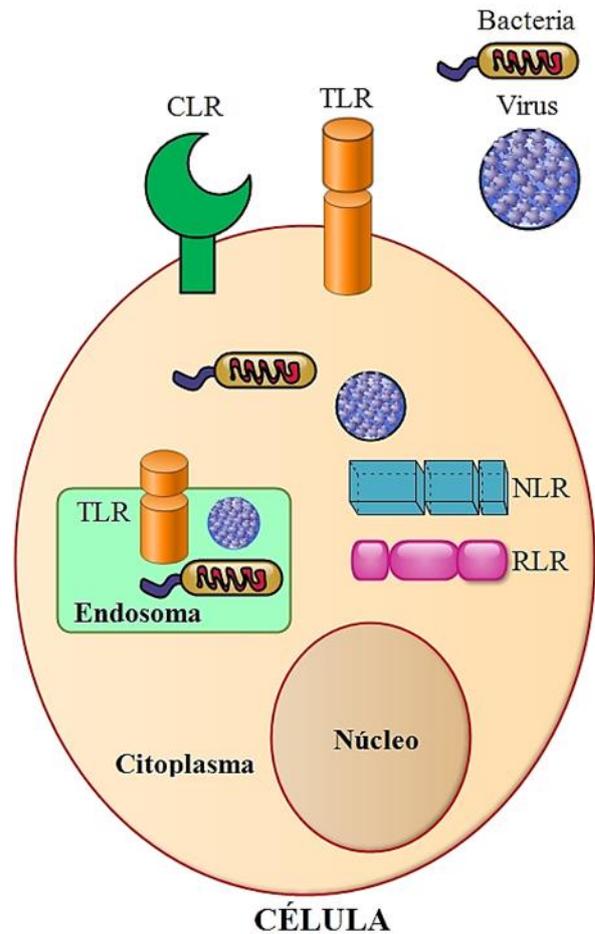


Figura 6-2 Receptores PRR. Distribución de diferentes tipos de PRRs en toda la célula: membrana celular, endosomas y citoplasma.

Los TLR están constituidos por un dominio extracelular, implicado en el reconocimiento del agente infeccioso, y un dominio intracelular (TIR), con homología al receptor de la interleucina 1 (IL-1). Este dominio TIR recluta diferentes moléculas de señalización que finalmente promueven la transcripción de genes implicados en la inflamación y la respuesta inmune frente al agente patógeno. Cada TLR adapta la respuesta inmune al tipo de patógeno que reconoce. Los TLR se encuentran en la superficie celular y en las membranas intracelulares y, por ello, son capaces de reconocer microbios en diferentes localizaciones celulares.

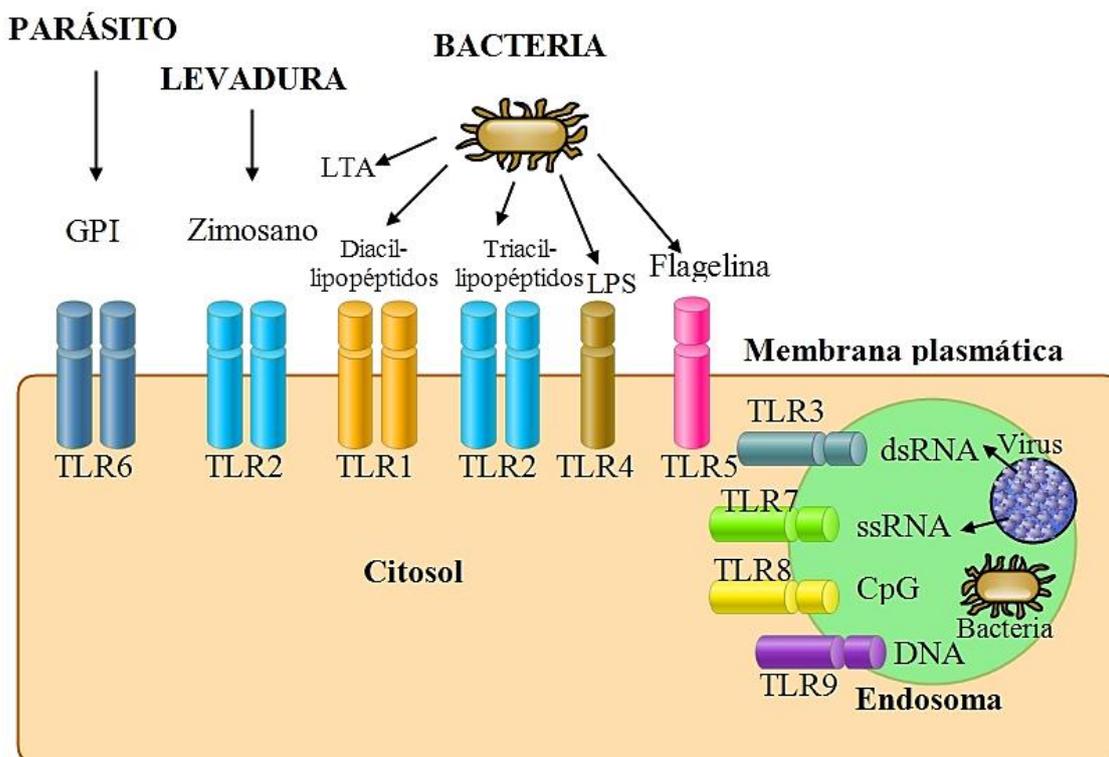


Figura. 6-3 Tipos de TLR. *Diferentes tipos de TLR con sus diferentes especificidades de reconocimiento celular según su localización celular, que se enumeran del 1 al 10, siendo el 10 el menos estudiado.*

Los TLR 1, 2, 4, 5 y 6 se expresan en la membrana plasmática, donde reconocen varios PAMP en el ambiente extracelular. Algunos de los estímulos microbianos más potentes para las respuestas inmunitarias innatas se unen a estos TLR de la membrana plasmática, como el lipopolisacárido (LPS) y el ácido lipoteicoico bacterianos, que reconocen TLR2 y 4, respectivamente.

Por el contrario, los TLR 3, 7, 8 y 9 se expresan, sobre todo, dentro de las células, en el retículo endoplásmico y las membranas endosómicas, donde detectan varios ligandos diferentes de ácidos nucleicos.

El reconocimiento por el TLR de ligandos microbianos da lugar a la activación de varias vías de transmisión de señales y, finalmente, a factores de transcripción que inducen la expresión de genes cuyos productos son

importantes para las respuestas inflamatoria y antivírica.

La activación de los TLR estimula la expresión de genes que codifican muchas de las moléculas requeridas para las respuestas inflamatorias, como las citocinas inflamatorias (p. ej., TNF e IL-1), las quimiocinas (p. ej., CCL2 y CXCL8), las moléculas de adhesión endoteliales (p. ej., selectina E) y la producción de interferones del tipo I (IFN- α e IFN- β).

Dato curioso

NOD 1 y NOD 2 parecen importantes en las respuestas inmunitarias innatas a las bacterias patógenas del tubo digestivo, como *Helicobacter pylori* y *Listeria monocytogenes*.

Receptores tipo NOD (NLR)

Los receptores tipo NOD (dominio de oligomerización de nucleótido), o NLR son una familia de receptores de reconocimiento de patrones que se encuentran en el interior de la célula, detectan la presencia en el citoplasma de PAMP y DAMP y reclutan otras proteínas para formar complejos transmisores de señales que promueven la inflamación.

A diferencia de los TLR, que detectan gran cantidad de microbios extracelulares, los NLR pueden detectar patógenos en el citoplasma, y cuando se activan inducen señales para rutas metabólicas de defensa en el hospedador. Aunque TLR y NLR difieren en su localización y función, comparten una estructura similar sensible a los microorganismos y cooperan en el inicio de las respuestas del hospedador a los patógenos.

NOD-1 y NOD-2, miembros de la subfamilia NOD de NLR que contienen el *Dominio de activación y reclutamiento de caspasa (CARD)*, se expresan en el citoplasma de varios tipos celulares como las células epiteliales mucosas y los fagocitos, y responden a peptidoglucanos de la pared bacteriana.

- NOD-1 reconoce peptidoglucanos de bacterias
- NOD-2 reconoce muramil dipéptido y sirve como un sensor general de bacterias intracelulares.

La subfamilia NLRP de NLR responde a PAMP y DAMP citoplásmicos, formando complejos transmisores de señales llamados *inflamomas*, que generan formas activas de la citocina inflamatoria IL-1. Cuando estos NLRP se activan por la presencia de productos microbianos o cambios en la cantidad de moléculas endógenas o iones en el citoplasma, se unen a otras proteínas a través de interacciones homotípicas entre dominios estructurales compartidos, lo que forma el complejo del *inflamosoma*.

Las respuestas del NLRP-inflamasoma las induce una amplia variedad de estímulos citoplásmicos, como productos microbianos, cristales de origen ambiental o endógeno y la reducción de las concentraciones citoplásmicas del ion potasio (K⁺), que se asocia a menudo a las infecciones y al estrés celular.

Receptores tipo RIG (RLR)

Los receptores tipo RIG (gen inducible por ácido retinoico) o RLR son receptores de reconocimiento de patrones expresados en el citoplasma de la célula, donde reconocen ARN vírico. El ARN vírico es diferente en diversos aspectos al ARN de mamíferos y por eso puede ser detectado por estas moléculas. En su interacción con el ARN vírico, los RLR inician una respuesta antivírica y producción de citoquinas antivíricas denominadas *interferones*, en específico de interferón tipo 1.

Los dos RLR mejor caracterizados son *RIG-I (gen inducible por ácido retinoico 1)* y *MDA5 (gen asociado a la diferenciación del melanoma 5)*. Los RLR se expresan en una amplia variedad de tipos celulares, incluidos los leucocitos derivados de la médula ósea y varias células tisulares. Por tanto, estos receptores capacitan a muchos tipos celulares proclives a la infección por virus ARN a participar en las respuestas inmunitarias innatas frente a estos virus.

Al unirse al ARN, el RLR inicia las señales que conducen a la activación de IRF3 e IRF7, y estos factores de transcripción inducen la producción de interferones del tipo I.

Receptores para glúcidos

Los receptores que reconocen glúcidos en la superficie de los microbios facilitan la fagocitosis de los microbios y estimulan las respuestas inmunitarias adaptativas consiguientes. Estos receptores pertenecen a la familia de la lectina del tipo C, llamada así porque se une a glúcidos (de ahí, lectinas) de

una forma que depende del Ca^+ (de ahí, tipo C).

Hay varios tipos de lectinas del tipo C de membrana plasmática con especificidades hacia diferentes glúcidos, como la manosa, la glucosa, la N-acetilglucosamina y los β -glucanos. En general, estas lectinas de la superficie celular reconocen estructuras glucídicas que se encuentran en las paredes celulares de los microorganismos, pero no en las células de los mamíferos.

Dato curioso

La estimulación de la dectina en las células dendríticas induce la producción de algunas citocinas que promueven la diferenciación de los linfocitos T vírgenes CD4^+ en un tipo de linfocito T efector llamado Th17, que es particularmente eficaz en la defensa contra las infecciones micóticas.

Receptor de manosa

Una de las lectinas del tipo C de membrana más estudiadas es el receptor de manosa (CD206), que participa en la fagocitosis de los microbios. Este receptor reconoce ciertos azúcares terminales en los glúcidos de la superficie del microbio, como la D-manosa, la L-fucosa y la N-acetil-D-glucosamina.

Estos azúcares terminales están presentes a menudo en la superficie de los microorganismos, mientras que los glúcidos de las células eucariotas suelen terminar con galactosa y ácido siálico. De este modo, los azúcares terminales situados en los microbios pueden considerarse PAMP.

Los receptores para manosa no tienen ninguna función intrínseca de transmisión de señales, y se cree que se unen a los microbios como un primer paso para su posterior ingestión por los macrófagos y las células dendríticas.

Dectinas

La dectina 1 (lectina del tipo C asociada a la célula dendrítica 1) y la dectina 2 son receptores de la célula dendrítica que sirven de receptores para el reconocimiento del patrón durante dos ciclos vitales de los organismos micóticos. Ambas dectinas inducen señales en las células dendríticas que estimulan la producción de citocinas y otras proteínas que promueven la inflamación y potencian las respuestas inmunitarias adaptativas.

La dectina 1 se une al 3-glucano, que es el principal componente de la forma de levadura de *Cándida albicans*, un hongo ubicuo, pero potencialmente patógeno. Mientras que, la dectina 2 reconoce oligosacáridos ricos en manosa en la forma de hifa de *Cándida*.

Otros receptores celulares para el reconocimiento de patrón

Receptores basurero

Son un grupo diverso de proteínas de superficie celular que se agruparon originalmente por su función de captar lipoproteínas oxidadas por las células. Algunos de estos receptores basurero, como SR-A y CD36, se expresan en los macrófagos y median la fagocitosis de los microorganismos. Hay una amplia variedad de estructuras moleculares que se unen a cada receptor basurero, como el LPS, el ácido lipoteicoico, los ácidos nucleicos, el β -glucano y proteínas.

Receptores para N-formil met-leu-fe

Incluidos FPR y FPR2 expresados por los neutrófilos y los macrófagos, respectivamente, reconocen péptidos bacterianos que contienen N-formilmetionil y estimulan el movimiento directo de las células.

Receptores de la inmunidad adaptativa

La idea de que los linfocitos T puedan tener receptores de superficie específicos que puedan activar ligandos externos procede de uno de los fundadores de la inmunología moderna. Paul Ehrlich, en su «teoría de las

cadena lateral», publicada en 1897, concibió los anticuerpos situados en la superficie de las células inmunitarias como capaces de reconocer antígenos y de instruir a la célula inmunitaria para que secretara más cantidad del mismo anticuerpo.

En la inmunidad adaptativa van a existir dos tipos principales de receptores, los TCR (*T cell receptor*) y los BCR (*B cell receptor*).

Receptores de linfocitos T (TCR)

Las células T se unen a antígenos complejos constituidos de péptidos ubicados en el surco de proteínas del MHC unidas a membrana. Cuando el receptor de célula T hace contacto con su MHC-antígeno peptídico sobre la superficie de una célula presentadora de antígeno, las dos membranas celulares son llevadas hacia aposición estrecha una con otra.

Estructura

Hay dos tipos de receptores de célula T, ambos son *heterodímeros*. Casi todas las células T recirculantes portan heterodímeros $\alpha\beta$, que se unen a ligandos constituidos de un péptido antigénico presentado en un surco molecular sobre la superficie de una molécula del MHC tipo I o tipo II. Un segundo subgrupo de células T expresa, en lugar de esto, un receptor de célula T heterodimérico compuesto de un par diferente de cadenas de proteína, llamadas γ y δ .

Las células T que portan receptores $\gamma\delta$ tienen patrones de localización particulares (a menudo en tejidos mucosos) y algunas células T $\gamma\delta$ reconocen tipos de antígenos diferentes de los que son unidos por células T $\alpha\beta$. (El resto de este capítulo se enfoca en la estructura y la señalización del tipo de TCR $\alpha\beta$ dominante).

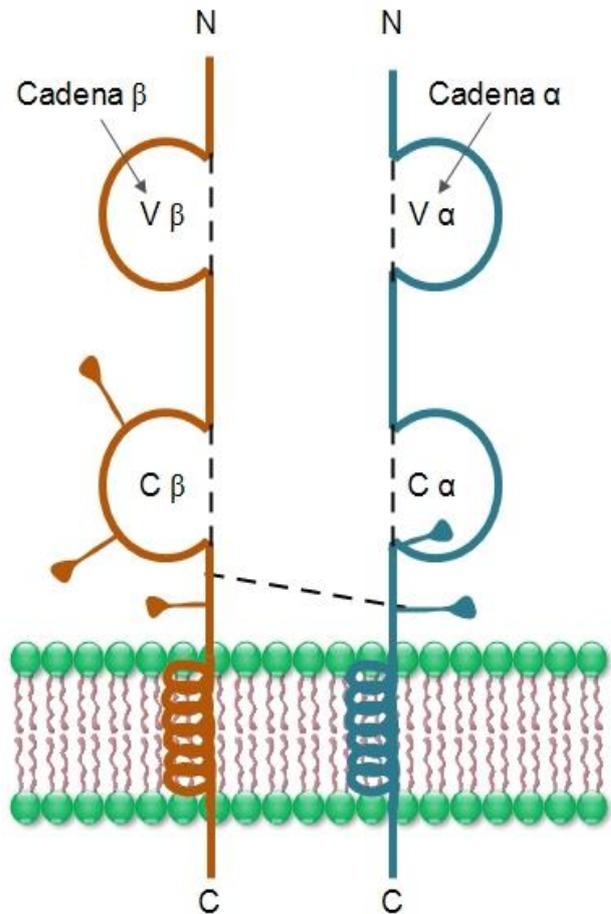


Figura 6-4 Estructura del receptor del linfocito T.

El diagrama esquemático del TCR muestra los dominios de un TCR específico. La porción que se une al antígeno del TCR la forman los dominios $V\alpha$ y $V\beta$.

Aunque el TCR no es una inmunoglobulina en sí, las proteínas del TCR son miembros de la superfamilia de proteínas inmunoglobulina y, por ende, las estructuras dominio de heterodímeros de TCR $\alpha\beta$ y $\gamma\delta$ son notoriamente similares a las de las inmunoglobulinas.

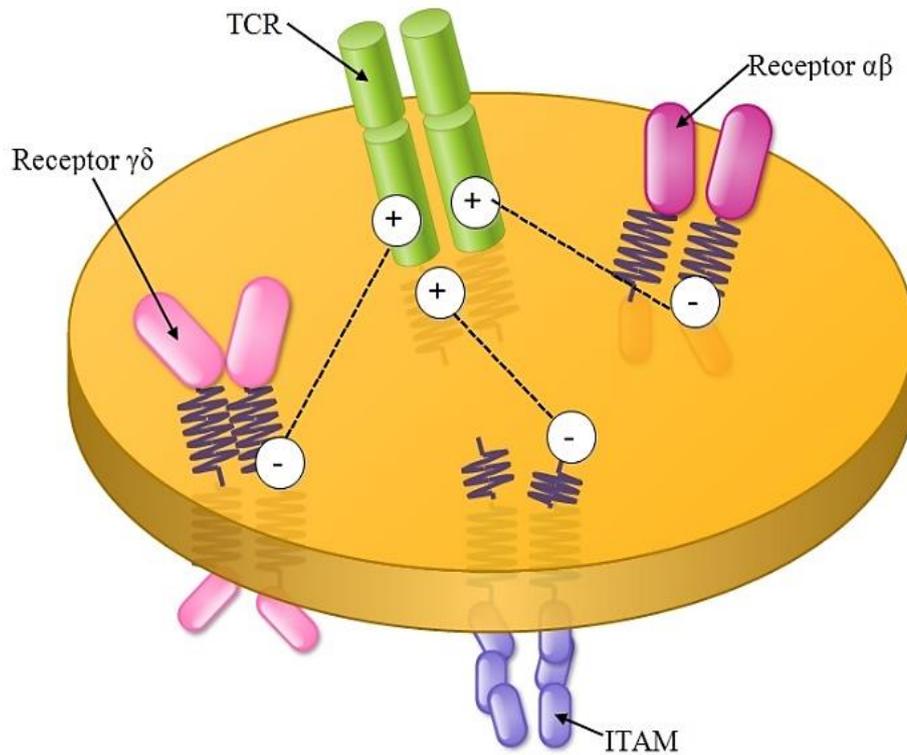


Figura 6-5. Diagrama del complejo de TCR-CD3. Los diferentes componentes del complejo CD3, y su interacción con el TCR.

Cada cadena α y β (o $\gamma\delta$) del TCR consta de un dominio variable (V) N terminal y un dominio constante (C) similar a la Ig, una región transmembranaria hidrófoba y una región citoplásmica corta (Fig. 6-4). Cada uno de los dominios variables de TCR tiene tres regiones hipervariables, que parecen ser equivalentes a las regiones determinantes de la complementariedad (CDR) en las cadenas ligera y pesada de inmunoglobulina. Una cuarta región hipervariable sobre la cadena β de TCR no parece participar en el reconocimiento del antígeno, pero que es la zona de unión de productos microbianos llamados *superantígenos*.

En el extremo C terminal del dominio constante, cada cadena de TCR contiene una secuencia conectora corta, en la cual un residuo de cisteína forma un enlace disulfuro con la otra cadena del heterodímero. En posición C-terminal a este disulfuro hay una

Heterodímeros.- dímeros constituidos de dos polipéptidos diferentes.

Homodímero.- proteína compuesta por dos cadenas peptídicas idénticas.

Superantígenos.- proteínas bacterianas y virales capaces de estimular un gran número de células T CD4, sin requerir procesamiento fagocítico.

región transmembrana de 21 o 22 aminoácidos, que ancla cada cadena en la membrana plasmática.

Los dominios transmembrana de las cadenas alfa y beta de TCR son poco comunes por cuanto cada uno de ellos contiene residuos de aminoácido con carga positiva que promueven la interacción con residuos con carga negativa correspondientes sobre las cadenas del complejo CD3 transductor de señal. Por último, al igual que los BCR, cada

cadena de TCR sólo contiene una cola citoplasmática muy corta en el extremo carboxilo terminal.

La emisión de señales por medio del TCR depende de un complejo de proteínas denominadas en conjunto CD3. Las proteínas CD3, se asocian de forma no covalente al heterodímero $\alpha\beta$ del TCR, y cuando el TCR reconoce al antígeno, estas proteínas asociadas transducen las señales que llevan a la activación del linfocito T.

Las proteínas CD3 son idénticas en todos los linfocitos T independientemente de su especificidad, lo que es compatible con su función transmisora de señales y no de reconocimiento del antígeno.

El complejo CD3 está constituido de tres dímeros, un par $\delta\epsilon$ (delta épsilon), otro par $\gamma\epsilon$ (gamma épsilon), y un tercer par que consta de dos moléculas de CD3 ζ (zeta) o un heterodímero $\zeta\eta$ (zeta, eta). Las colas citoplasmáticas de las moléculas de CD3 están salpicadas de secuencias ITAM que sirven como sitios de acoplamiento para proteínas adaptadoras después de fosforilación de tirosina inducida por activación.

Integrinas.- Superfamilia de glucoproteínas de adhesión o receptores transmembrana que intervienen en las uniones celulares.

Cada uno de los dímeros CD3 contiene aminoácidos con carga negativa en su dominio transmembrana que forman enlaces iónicos con los residuos que tienen carga positiva sobre las regiones intramembrana del receptor de célula T (fig. 6-5).

Los co-receptores de célula T CD4 y CD8

El receptor de célula T está asociado de manera no covalente con varias moléculas accesorias sobre la superficie celular. Con todo, las únicas dos de esas moléculas que también reconocen el MHC-antígeno peptídico son CD4 y CD8. Recuérdese que las

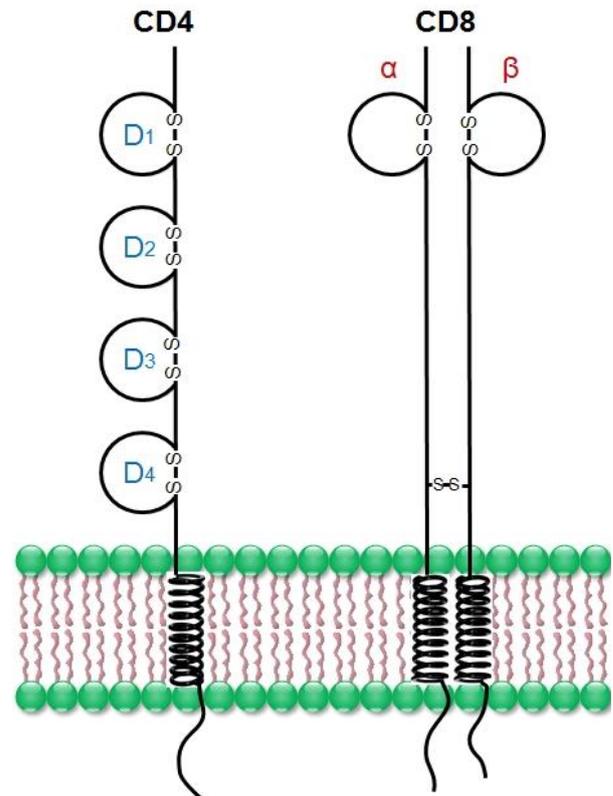


Figura 6-6. Estructura general de los correceptores CD4 y CD8. CD8 adopta la forma de un heterodímero $\alpha\beta$ o un homodímero $\alpha\alpha$. La molécula de CD4 monomérica contiene cuatro dominios con plegamiento Ig; cada cadena en la molécula de CD8 contiene uno.

células T maduras pueden subdividirse en dos poblaciones de acuerdo con su expresión de CD4 o CD8 sobre la membrana plasmática.

Las células T CD4⁺ reconocen péptidos que están combinados con moléculas del MHC clase II, y funcionan principalmente como células T auxiliares o reguladoras, mientras que las células T CD8⁺ reconocen antígenos que son expresados sobre la superficie de las moléculas del MHC clase I, y funcionan principalmente como células T citotóxicas.

El CD4 es una glucoproteína de membrana monomérica de 55 kDa que contiene cuatro dominios tipo inmunoglobulina extracelulares (D1 a D4), una región transmembrana hidrofóbica, y una cola citoplasmática larga

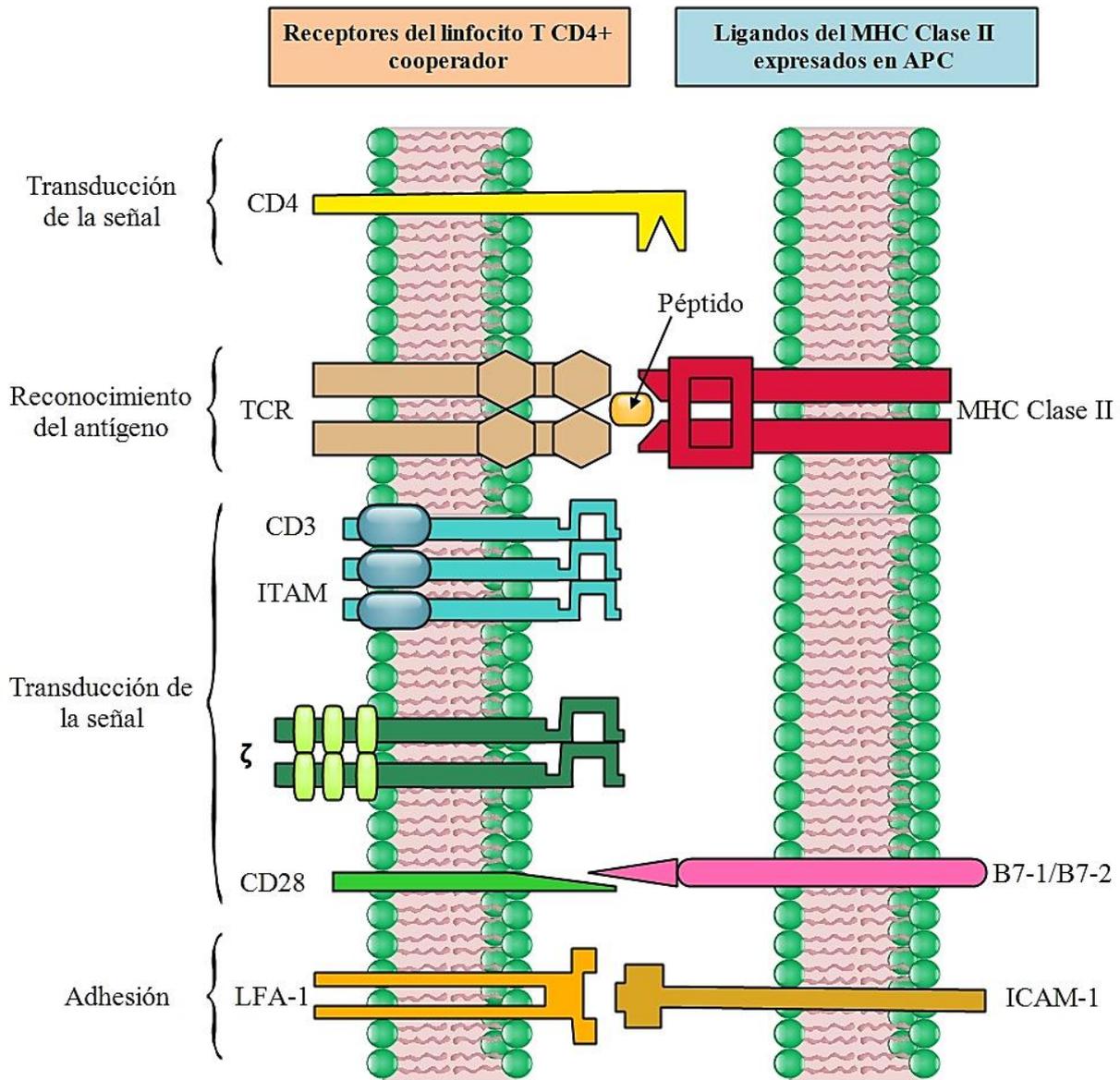


Figura 6-7. Tipos de receptores del linfocito T CD4+. Representación esquemática de los tipos de receptores ubicados en la membrana plasmática de los linfocitos T CD4+ cooperadores según la función que ejercen, así como sus ligandos homólogos expresados por las APC (Células presentadoras de antígenos).

que contiene tres residuos de serina que pueden ser fosforilados.

El CD8 adopta la forma de un heterodímero $\alpha\beta$ u homodímero $\alpha\alpha$ enlazado con enlace disulfuro (no son lo mismo que las cadenas α y β que constituyen el heterodímero de TCR). Cada cadena consta de un dominio tipo inmunoglobulina, extracelular, único, una región tallo, una

región transmembrana hidrofóbica, y una cola citoplasmática que contiene 25 a 27 residuos, varios de los cuales pueden ser fosforilados (figura 6-6).

La cointeracción de una molécula del MHC única, tanto por el TCR como por su correceptor CD4 o CD8 aumenta la avididad de la unión de célula T a su blanco. Esta cointeracción también acerca mucho los dominios

citoplasmáticos del TCR/CD3 y el correceptor respectivo, y ayuda a iniciar la cascada de eventos intracelulares que activan una célula T.

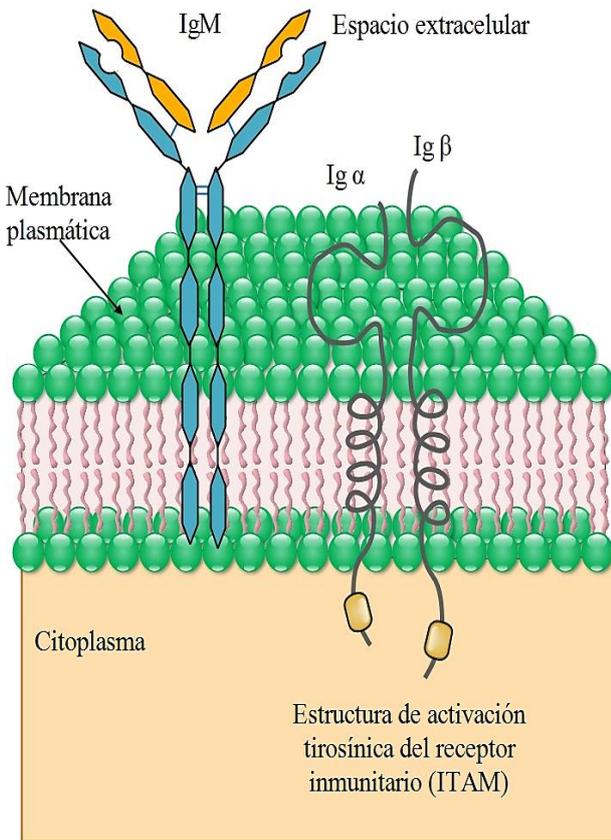


Figura 6-8. Complejo receptor del linfocito B. La IgM de membrana (y la IgD) en la superficie de los linfocitos B maduros se asocia a las moléculas invariantes Ig α e Ig β , que contienen ITAM en sus colas citoplásmicas, que median la transmisión de señales.

Formación de la sinapsis inmunológica

Cuando el complejo TCR reconoce los péptidos asociados al MHC en una APC, se movilizan rápidamente varias proteínas de superficie y moléculas intracelulares transmisoras de señales hasta la zona de contacto entre el linfocito T y la APC.

Esta región de contacto físico entre el linfocito T y la APC forma una estructura en

forma de diana que se llama *sinapsis inmunitaria* o *grupo de activación supramolecular* (SMAC, del inglés *supramolecular activation cluster*). Las moléculas del linfocito T que se movilizan rápidamente al centro de la sinapsis son el complejo TCR, el CD3, los correceptores CD4 o CD8, receptores para coestimuladores (como CD28), ligandos de adhesión como el ICAM y proteínas adaptadoras que se asocian a la cola citoplásmica de los receptores transmembranarios (fig. 6-7). Las *integrinas* permanecen en la periferia de la sinapsis, donde funcionan estabilizando la unión del linfocito T a la APC.

Muchas moléculas transmisoras de señales que se encuentran en las sinapsis se localizan inicialmente en regiones de la membrana plasmática que tienen un contenido lipídico diferente del resto de la membrana celular y que se llaman *balsas lipídicas*. Las señales del TCR y del receptor del coestimulador empiezan en estas balsas, y dichas señales inician reordenamientos en el citoesqueleto que permiten a las balsas juntarse y formar la sinapsis inmunitaria.

Receptores de linfocitos B (BCR)

El receptor del linfocito B para el antígeno es una forma transmembranaria de una molécula de anticuerpo asociada a dos cadenas transmisoras de señales.

Las señales mediadas por la Ig las transmiten otras dos moléculas, llamadas Ig α e Ig β , que están unidas por enlaces disulfuro entre sí y se expresan en los linfocitos B asociadas de forma no covalente a la Ig de membrana (fig. 6-8). Estas proteínas contienen una estructura de activación tirosínica del receptor inmunitario (ITAM) en sus colas citoplásmicas, que son necesarias para la transmisión de la señal y, junto con la Ig de membrana, forman el *Complejo receptor del linfocito B* (BCR, del inglés B cell receptor).

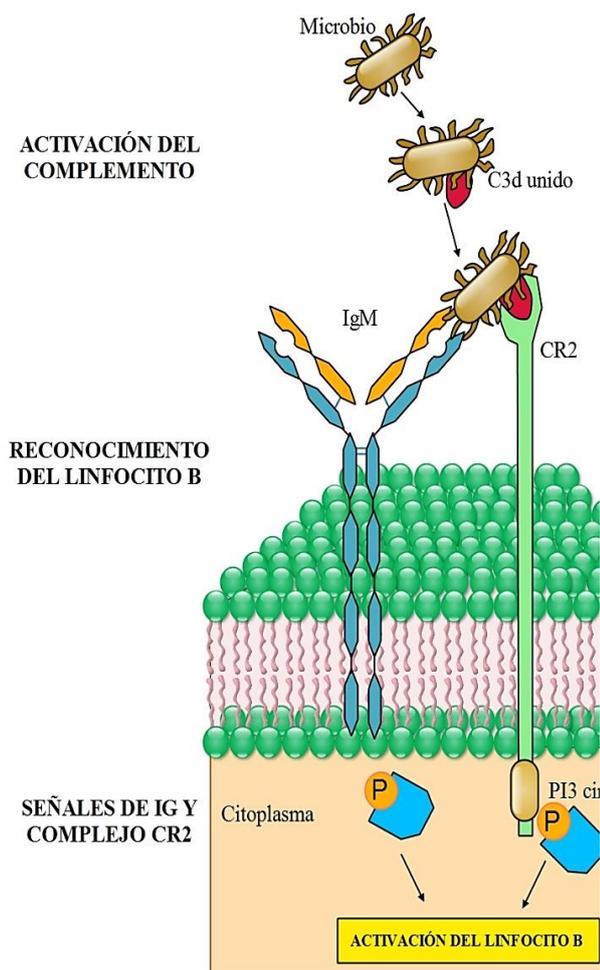


Figura 6-9. Co-receptores del linfocito B. Los antígenos microbianos que se han unido al fragmento del complemento C3d pueden unirse simultáneamente a la molécula CR2 y a la Ig de membrana en la superficie de un linfocito B.

Co-receptores del linfocito B

La activación de los linfocitos B se ve aumentada por señales que proporcionan proteínas del complemento y el complejo del coreceptor CD21, que vincula la inmunidad innata con la respuesta inmunitaria humoral adaptativa (Fig. 6-9). Recuerde que la activación del complemento da lugar a una escisión proteolítica de proteínas del complemento.

El componente clave del sistema es una proteína llamada C3, y su escisión da lugar a la producción de una molécula llamada C3b, que se une de forma covalente al microbio o al

complejo antígeno-anticuerpo. El C3b se degrada, a su vez, en un fragmento llamado C3d, que permanece unido a la superficie microbiana o al complejo antígeno-anticuerpo. Los linfocitos B expresan un receptor para C3d que se llama receptor para el complemento del tipo 2 (CR2 o CD21).

Esta co unión (co-engagement) del BCR y CR2 lleva el co-receptor y el BCR hacia estrecha aposición uno con otro. Cuando esto sucede, residuos de tirosina sobre la cara citoplasmática del co-receptor quedan fosforilados por las mismas enzimas que fosforilan los ITAM sobre $Ig\alpha/Ig\beta$, lo que proporciona sitios de fijación para PI3 cinasa. La localización de la PI3 cinasa al coreceptor aumenta tanto la supervivencia celular como las alteraciones del programa de transcripción que acompañan a la activación celular.

BANCO DE PREGUNTAS

1. **¿Cuáles de estos receptores no pertenece a las 4 principales familias de receptores PRR?**
 - a) Receptores de los linfocitos T (TCR)
 - b) Receptores tipo NOD (NLR)
 - c) Receptores tipo RIG-1 (RLR)
 - d) Receptores para glúcidos.
2. **¿Cuál es el TLR que reconoce a los lipopolisacáridos (LPS) por excelencia?**
 - a) TLR 3
 - b) TLR 4
 - c) TLR 5
 - d) TLR 9
3. **¿La dectina 1 y la dectina 2 se encuentran en la célula dendrítica y sirven de receptores para el reconocimiento del patrón de qué tipo de organismos?**
 - a) Bacterianos
 - b) ARN virales

- c) ADN virales
 - d) Micóticos
4. **¿Qué se une a la cuarta región hipervariable sobre la cadena β del TCR?**
- a) Antígenos comunes
 - b) PAMP o DAMP
 - c) Superantígenos
 - d) Bacterias
5. **¿Cuál de las siguientes opciones es una molécula de adhesión que participe en la sinapsis inmunitaria?**
- a) CD28
 - b) ICAM-1
 - c) CD3
 - d) MHC
6. **¿Cuál de las siguientes citocinas, son las que los receptores tipo RIG inician su producción?**
- a) TNF
 - b) IL-2
 - c) Interferón I
 - d) Interferón δ
7. **La subfamilia NLRP de NLR responde a PAMP y DAMP citoplásmicos, formando complejos transmisores de señales. ¿Cómo se llaman estos complejos?**
- a) Peptidoglucanos
 - b) Lipopolisacárido
 - c) IL-1
 - d) Inflasoma
8. **¿A qué tipo de células muestran péptidos las MHC de clase I?**
- a) Linfocitos T CD8
 - b) Linfocito NK
 - c) Linfocitos T CD4
 - d) Linfocito B
9. **¿Cuál segmento de la cadena del MHC II es la zona de unión al CD4?**
- a) $\alpha 1$
 - b) $\beta 2$
 - c) $\alpha 1$
 - d) $\alpha 3$

10. **¿Cuántas hendiduras de unión al péptido posee cada molécula de MHC de la clase I y II?**

- a) Dos hendiduras
- b) Una hendidura
- c) Tres hendiduras
- d) 7 hendiduras

BIBLIOGRAFÍA

Abul K. Abbas, Andrew H. Lichtman, S. P. (2015). *Inmunología celular y molecular* (8va ed.). Elsevier Saunders.

López, A.; Chávez, C.; & Granados, J. (2005). Función biológica del complejo principal de histocompatibilidad. *Revista de investigación clínica. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador. Zubirán*. Vol. 57, N°2. Pag. 132-141.

Moreno, C., & Sanchez-Ibarrola, A. (2003). Receptores tipo Toll: bases moleculares de la relación entre respuestas innatas y adaptativas del sistema inmunitario. *Facultad de Medicina. Universidad de Navarra. VOL 47 N°3 pag. 29-33*.

Olazabal, I.; Gil, L.; & Arias, J. (2014). El sistema inmune y su función en el sistema nervioso central. *CiensaSalud*. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad Alfonso X el Sabio. Madrid. Vol. 11

Owen, J., Punt, J., y Stranford, S. (2014). *Kuby. Inmunología* (7ta ed.). McGraw-Hill.

Tizard, I. (2009). *Inmunología veterinaria*. 8° edición. ELSEVIER. Texas.

Zaru, R. (2015). Receptores que reconocen patrones (*PRRs*). *Bitesized immunology*.

CAPÍTULO

7

Complejo Mayor de Histocompatibilidad (MHC)

7 COMPLEJO MAYOR DE HISTOCOMPATIBILIDAD (MHC)	
	Función biológica
	<ul style="list-style-type: none">• Estructura del MHC• Expresión de las moléculas del MHC
	Vías de procesamiento y presentación
	<ul style="list-style-type: none">• Características de las interacciones entre el péptido y el MHC• Presentación de antígenos no proteínicos a subgrupos de linfocitos T• MHC y su relación con algunas enfermedades

Complejo mayor de histocompatibilidad (MHC)

El complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) se lo puede describir como un conglomerado de genes los cuales poseen productos que son expresados en la superficie de células que conforman el sistema inmune, como por ejemplo linfocitos. La propiedad más notoria que expresan estos genes es su gran polimorfismo (gran cantidad de variaciones en forma, tamaño). Eso en cuanto a las propiedades o características, ahora la función esencial de estas moléculas de MHC es atrapar proteínas antigénicas y presentárselas a los linfocitos T para que estos lleven a cabo su trabajo. Con el desarrollo de la ciencia y la medicina se han descubierto

trasplante, que en realidad fue su primera función descubierta; la formación del repertorio de células T y la autoinmunidad.

Entrando a su fisiología, la importancia del complejo mayor de histocompatibilidad MHC fue instaurada casi dos décadas después a su descubrimiento en 1940, cuando se observó cómo intervenía en la respuesta a inmunizaciones. Al MHC se le otorgo ese nombre debido a que los genes en esta región codifican para proteínas que son las encargadas de establecer si un tejido trasplantado a otro individuo es aceptado o rechazado por este.

El descubrimiento de la función por excelencia del MHC en la captura y presentación del antígeno a los linfocitos T CD4+ y CD8+ revoluciono en su momento el campo de la inmunología y preparo el camino para todo lo que actualmente se conoce sobre la activación y las funciones de los linfocitos. Los primeros experimentos que permitieron observar de mejor forma a las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad se realizaron con el fin de analizar los trasplantes de piel en ratones provenientes de una cepa igual o diferente. En estos experimentos se notó que cuando el receptor del injerto de piel era de una cepa diferente, respecto al donante (trasplante alogénico), se daba una reacción inmunitaria contra el injerto recibido, por lo que el injerto era rechazado. Todo lo contrario pasaba cuando el receptor y el donante del injerto eran d una misma cepa (trasplante singénico), no se observaba ningún tipo de reacción y se aceptaba el injerto

En el humano el MHC se descubrió buscando moléculas de superficie celular en un donante que fueran reconocidas como extrañas por un receptor. Lo mismo se notó en pacientes que habían recibido numerosas transfusiones de sangre y otros que habían recibido trasplantes renales, donde en los dos se comprobó que contenían anticuerpos que reconocían las células trasplantadas de los donantes; y que las mujeres multíparas tenían anticuerpos circulantes que reconocían células paternas.

Poco después se comprobó que el MHC contiene varios genes, por lo que se dice que es poligénico. Ahora bien, hablando más de esto cada uno de estos genes codifica una proteína en particular y se caracterizan por presentar un elevado polimorfismo, como ya fue mencionado antes. Es así que la secuencia de estos genes como de las proteínas codificadas difiere entre sujetos de una misma especie. Si nos ponemos a pensar un poco no tiene mucha lógica pensar que a lo largo de la historia las especies hayan conservado entre su genoma un conglomerado de genes que codifican la “histocompatibilidad”, porque pues los trasplantes de tejidos nada tiene que ver con la evolución o al menos eso se conoce hasta ahora. Con el paso del tiempo, se sospechó que el MHC tenía en verdad otra función primaria y que el rechazo de trasplantes alogeneicos debía de reflejar esta función primaria.

El complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) como ya se ha mencionado es un conjunto de genes dispuesto dentro de un tramo continuo largo de ADN, que en los humanos está ubicado en el cromosoma 6, y en ratones donde se empezaron a desarrollar investigaciones en el cromosoma 17. En concreto, se evidenció que existían algunos anticuerpos que detectaban proteínas que habían sido introducidas de forma artificial en el paciente. Las proteínas reconocidas por estos anticuerpos se denominaron **antígenos leucocíticos humanos (HLA)** (se les denominó

leucocíticos porque los anticuerpos se estudiaron uniendo leucocitos de otros pacientes, y antígenos porque estas moléculas eran detectadas por anticuerpos). El MHC se denomina en las dos especies en las cuales han sido estudiadas estas regiones: complejo de antígeno leucocítico humano (HLA) en humanos, y complejo H-2 en ratones.

Se demostró que la herencia de alelos del HLA es un determinante importante para que el paciente acepte o rechace el injerto, de ahí que personas de una misma familia sean compatibles para trasplantes. Y se llegó a entender que los genes que son capaces de establecer el destino de los tejidos injertados son homólogos a los genes H-2 identificados por primera vez en los ratones; a estos se les llama *genes del MHC*.

Ya casi pasaban 20 años desde el descubrimiento del MHC y aun se pensaba que su única y principal función estaba relacionada con los injertos, pero en la década de los 70' y 60' se logró dar con que los genes del MHC tenían una importancia fundamental en todas las respuestas inmunitarias frente a los antígenos proteínicos.

Loci: un locus (del latín, lugar, su plural es loci) es una posición fija en un cromosoma, que determina la posición de un marcador genético.

Los tres primeros *loci* definidos mediante técnicas de serología se llamaron HLA-A, HLA-B y HLA-C y hoy se conocen como genes o antígenos de clase I. Posteriormente se describieron los loci HLA-DR, HLA-DQ y HLA-DP, que en conjunto forman parte de los genes de clase II.

Clases de MHC

Los loci del MHC pueden contener tres tipos de genes polimórficos, los genes de la clase I, II y III del MHC, los cuales codifican dos tipos de proteínas homólogas, pero que difieren en estructura, y otros genes no

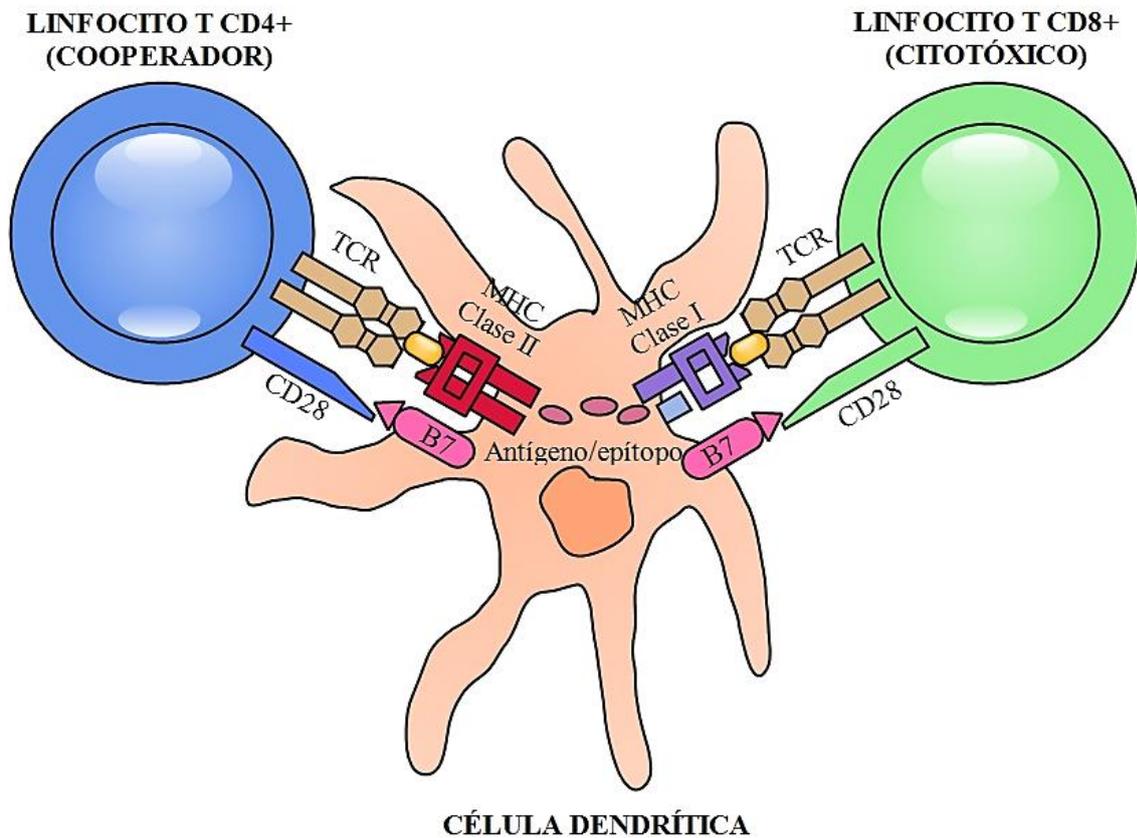


Figura 7-1. Presentación antigénica. MHC del tipo I y II actuando con sus respectivas células.

polimórficos que contienen productos participan en la presentación del antígeno a los linfocitos. Sin embargo, sólo las proteínas de los genes de clase I y II presentarán antígenos a los linfocitos T (Fig. 7-1). Las moléculas de clase III participan en otros aspectos de la respuesta inmunitaria. Los genes que codifican para el MHC están organizados en regiones que codifican para tres clases de moléculas, dispuestas de la siguiente forma:

1. Los genes que corresponden al MHC clase I codifican para glucoproteínas expresadas sobre la superficie de casi todas las células nucleadas; la principal función de las proteínas que codifica para clase I es la presentación de antígenos proteicos endógenos a células T CD8+.
2. Los genes que corresponden al MHC clase II codifican para glucoproteínas expresadas principalmente sobre APC (macrófagos, células dendríticas y células B), donde presentan principalmente péptidos antigénicos exógenos a células T CD4+.
3. Los genes que corresponden al MHC clase III codifican para varias proteínas diferentes, algunas de ellas cumplen funciones inmunitarias, incluso componentes del sistema del complemento y moléculas de inflamación.

Estructura del MHC

Por medio de varios métodos como bioquímicos y también la cromatografía de afinidad se ha logrado purificar moléculas de clases I y II del MHC, lo que ha ayudado a entender de una forma más eficaz su

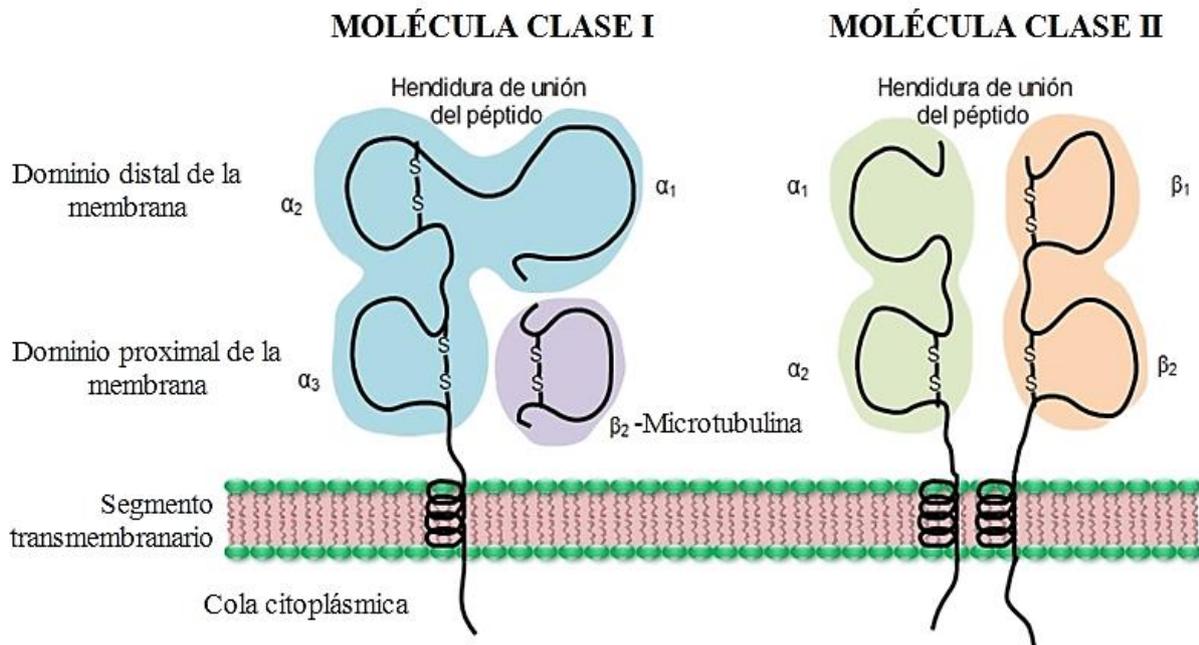


Figura 7-2. Lugares de unión para el correceptor del linfocito T. En el MHC de clase I, el CD8 se une principalmente al dominio α_3 ; mientras que, en el MHC de clase II, el CD4 se une a un hueco creado por partes de los dominios α_2 y β_2 .

cristalización y propiedades estructurales. Lo primero que se logró ver y que llamó mucho la atención es que esas moléculas siempre copurifican con un péptido.

La elución de los péptidos unidos, mediante el tratamiento con ácidos, permitió obtener su secuenciación por espectrometría de masa. Esto ha servido para brindar información de gran importancia utilidad para comprender la función biológica de las moléculas del MHC. En general, las moléculas tanto de clase I y de clase II expresan diferencias entre ellas, pero sin embargo conservan una estructura común de plegamiento tridimensional.

Estructura del MHC de clase I

La estructura de las moléculas de la clase I del MHC se observan como dos cadenas de polipéptidos unidas de forma no covalente, una cadena α de 44 a 47 kD codificada por el MHC, y una subunidad de 12 kD no codificada por el MHC llamada microglobulina β_2 . La

cadena α está organizada en tres dominios externos (α_1 , α_2 y α_3), cada uno de ellos formado por aproximadamente 90 aminoácidos de largo. A su lado lo acompaña la β_2 -microglobulina, la cual posee un tamaño y organización similares al dominio α_3 (Fig. 7-2).

La β_2 -microglobulina no cuenta con una región transmembrana, y está unida de manera no covalente a la cadena α de MHC. Se ha obtenido información sobre secuencia revelan gran parecido entre el dominio α_3 de MHC clase I, la β_2 -microglobulina y los dominios de región constante que se encuentran en inmunoglobulinas. El segmento α_3 de la cadena α se pliega en un dominio de Ig la cual presenta una secuencia de aminoácidos que está conservada entre todas las moléculas de la clase I.

Este segmento contiene la zona de unión al CD8. Los dominios α_1 y α_2 interactúan entre sí para formar una base de ocho cadenas β

antiparalelas abarcadas por dos regiones α -helicoidales largas, esta estructura forma un surco profundo, o hendidura. Tanto la cadena α clase I, β 2-microglobulina y un péptido son esenciales para el plegamiento y la expresión apropiados del complejo de MHC-péptido sobre la superficie celular.

Estructura del MHC de clase II

La estructura de las moléculas de la clase II del MHC se observan como dos cadenas polipeptídicas unidas de forma no covalente, una cadena α de 32 a 34 kD y una cadena β de 29 a 32 kD. Así como las cadenas α clase I, las moléculas de MHC clase II son glucoproteínas unidas a membrana en que se observan dominios externos, un segmento transmembrana, y un segmento de anclaje citoplasmático.

Cada una de las cadenas en una molécula clase II contiene dos dominios externos: dominios α 1 y α 2 en una cadena, y dominios β 1 y β 2 en la otra (Fig. 7-2). Los dominios α 2 y β 2 de la clase II, así como los dominios de α 3/ β 2-microglobulina de la clase I, muestran similitud de secuencia a la estructura de pliegue de inmunoglobulina. Los dominios α 1 y β 1 forman entre si el surco de unión a péptido. Aunque similar al surco de unión a péptido de MHC clase I, este surco es formado, así, por la asociación de dos cadenas separadas. En el segmento β 2 de moléculas de la clase II se encuentra la zona de unión para el CD4, similar a la zona de unión para el CD8 que hay en el segmento α 3 de la cadena pesada de la clase I.

Expresión de moléculas del MHC

Como ya sabemos que las moléculas del MHC son primordiales para presentar antígenos a los linfocitos T, la presencia de estas proteínas en una célula es lo que nos dice si la célula será capaz de reconocer o no antígenos extraños y presentar a estos a los linfocitos T. Hay varias características importantes de la expresión de las moléculas del MHC que contribuyen a su papel en la

protección de los sujetos frente a diversas infecciones microbianas.

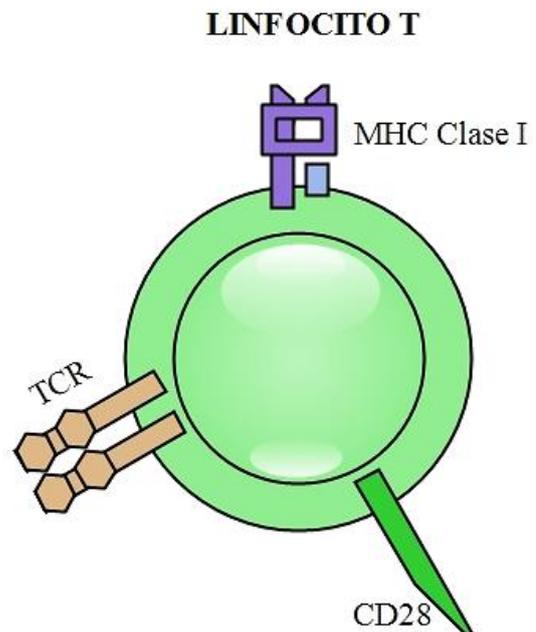


Figura 7-3 MHC correspondiente a linfocito T.
Linfocito T con su molécula de Complejo Mayor de Histocompatibilidad tipo I

Las moléculas de la clase I se expresan de forma constitutiva en casi todas las células nucleadas. Las moléculas de MHC clase I clásicas son expresadas de manera constitutiva sobre casi todas las células nucleadas del cuerpo.

Con todo, el nivel de expresión difiere entre diferentes tipos de células; las cifras más altas de moléculas clase I se encuentran sobre la superficie de linfocitos. Estas moléculas pueden constituir alrededor de 1% de las proteínas de membrana plasmática totales, o aproximadamente 5×10^5 moléculas de MHC clase I por cada linfocito. Algunas otras células, como fibroblastos, células musculares, hepatocitos y algunas células neurales, expresan cifras entre muy bajas e indetectables de moléculas de MHC clase I. Algunos tipos de células (p. ej., subgrupos de neuronas y espermatozoides en ciertas etapas

de diferenciación) parecen carecer del todo de moléculas de MHC clase I. Aun así, las células nucleadas sin expresión de clase I son muy raras. Las células no nucleadas, como los eritrocitos en mamíferos, por lo general no expresan moléculas de MHC en absoluto. En células normales, sanas, las moléculas clase I sobre la superficie de la célula desplegarán péptidos propios, por recambio normal de proteínas propias dentro de la célula (Fig. 7-3). En células infectadas por un virus, se desplegarán péptidos virales, así como péptidos propios. Debido a diferencias alélicas individuales en los surcos de unión a péptido de las moléculas de MHC clase I, diferentes individuos dentro de una especie tendrán la capacidad para unirse a diferentes grupos de péptidos virales y presentarlos.

Las moléculas de MHC clase II se encuentran sobre un grupo de células mucho más restringido que la clase I, y a veces sólo después de un evento inductor.

Como se mencionó, las células que despliegan péptidos asociados con moléculas de MHC clase II a células TH CD4+ se llaman células presentadoras de antígeno (APC), y estas células son principalmente ciertos tipos de leucocitos.

Las moléculas de la clase II se expresan solo en las **células dendríticas** que por lo general se consideran las más eficaces de las APC. Dado que estas células expresan de manera constitutiva cifras altas de moléculas de MHC clase II, y tienen actividad coestimuladora inherente, pueden activar células TH vírgenes. **Los linfocitos B**, que poseen receptores de superficie específicos para antígeno, lo que las hace en particular eficientes para capturar su antígeno cognado y presentarlo. **Los macrófagos** que deben ser activados (p. ej., por medio de emisión de señales de TLR) antes de que expresen moléculas de MHC clase II o moléculas de membrana coestimuladoras, como CD80/86. Varios otros tipos de células, clasificados

como APC no profesionales, pueden ser inducidos para que expresen moléculas de MHC clase II y/o una señal coestimuladora en ciertas circunstancias, estas otras células pueden ser: Fibroblastos (piel), células epiteliales tímicas, células gliales (cerebro), células epiteliales tiroideas, células β pancreáticas, células endoteliales vasculares. En algunos casos, la expresión de clase II depende de la etapa de diferenciación, o de la magnitud de activación, de la célula (como en macrófagos; véase más adelante). La activación de APC por lo general ocurre después de interacción con un agente patógeno y/o por medio de emisión de señales de citocinas, que a continuación inducen incrementos importantes de la expresión de MHC clase II.

Este patrón de expresión del MHC está ligado a las funciones de los linfocitos T restringidos por la clase I y la clase II.

- La función efectora de los CTL CD8+ restringidos por la clase I es matar células infectadas por microbios intracelulares, como los virus, así como tumores que expresan antígenos tumorales. La expresión de moléculas de la clase I del MHC en las células nucleadas proporciona un sistema de muestra de antígenos víricos y tumorales.
- Los linfocitos T CD4+ cooperadores restringidos por la clase II tienen un conjunto de funciones que requieren el reconocimiento del antígeno presentado por un número más limitado de tipos celulares. En particular, los linfocitos T vírgenes CD4+ deben reconocer antígenos capturados y presentados por células dendríticas en los órganos linfáticos.

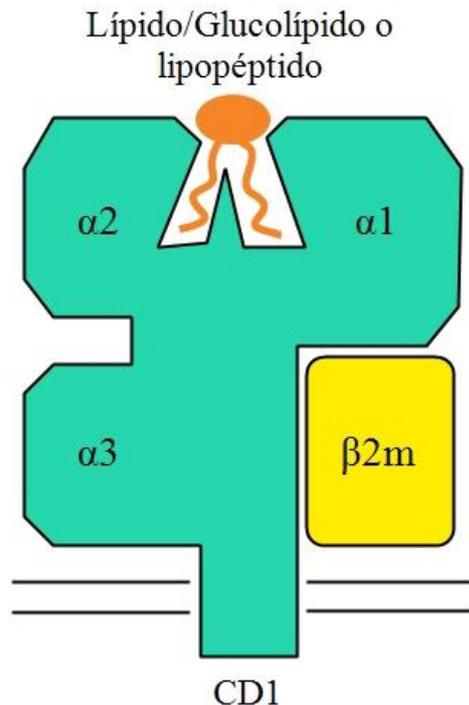


Figura 7-4. Moléculas CD1 del MHC. Presentan antígenos no proteicos a subgrupos de linfocitos T.

El locus del MHC puede mostrar respuesta a presiones reguladoras tanto positivas como negativas. Por ejemplo, algunos agentes patógenos pueden alterar o deprimir la producción de MHC clase I. La expresión de MHC clase II sobre APC ya es bastante variable, y el microambiente que rodea una APC puede modular más la expresión; generalmente aumentando la expresión de estas moléculas. Las APC en particular están condicionadas para mostrar respuesta a indicios locales que llevan a su activación y expresión aumentada de MHC, lo que les permite armar a otras células del cuerpo para la batalla (Fig. 7-4).

La expresión de moléculas del MHC aumenta con las citocinas producidas durante las respuestas inmunitarias innata y adaptativa. En la mayoría de los tipos celulares, los interferones IFN- α , IFN- β e IFN- γ aumentan la expresión de moléculas de la clase I. De este modo, las respuestas inmunitarias innatas a los virus aumentan la

expresión de moléculas del MHC que muestran antígenos víricos a los linfocitos T específicos frente a ellos. Este es uno de los mecanismos por los que la inmunidad innata estimula las respuestas inmunitarias adaptativas.

La expresión de moléculas de la clase II también está regulada por citocinas y otras señales en células diferentes. El IFN- γ es la principal citocina implicada en la estimulación de la expresión de moléculas de la clase II en APC, como las células dendríticas y los macrófagos.

Vías de procesamiento y presentación de MHC

El sistema inmunitario típicamente usa diferentes vías para eliminar antígenos intracelulares y extracelulares. Como regla general, los antígenos endógenos (los generados dentro de la célula) son procesados en la *vía citosólica o endógena*, y presentados sobre la membrana con moléculas de MHC clase I (Fig. 7-5). Los antígenos exógenos (aquellos captados desde el ambiente extracelular por medio de endocitosis) típicamente son procesados en la *vía exógena* y presentada sobre la membrana con moléculas de MHC clase II.

Vía citosólica o endógena: La vía de procesamiento endógena o biosintética ocurre en el citosol y es mediada por una enzima multicatalítica el proteosoma, encargada de la degradación de las proteínas presentes en el citosol genera péptidos que serán presentados por las moléculas de clase I del CMH a las células T CD8+.

Vía exógena: La vía de procesamiento externa o endocítica ocurre en los endosomas y es mediada por un conjunto de proteasas que degradan a las proteínas en el interior de los endosomas. Genera péptidos que serán presentados por las moléculas de clase II a los linfocitos T CD4.

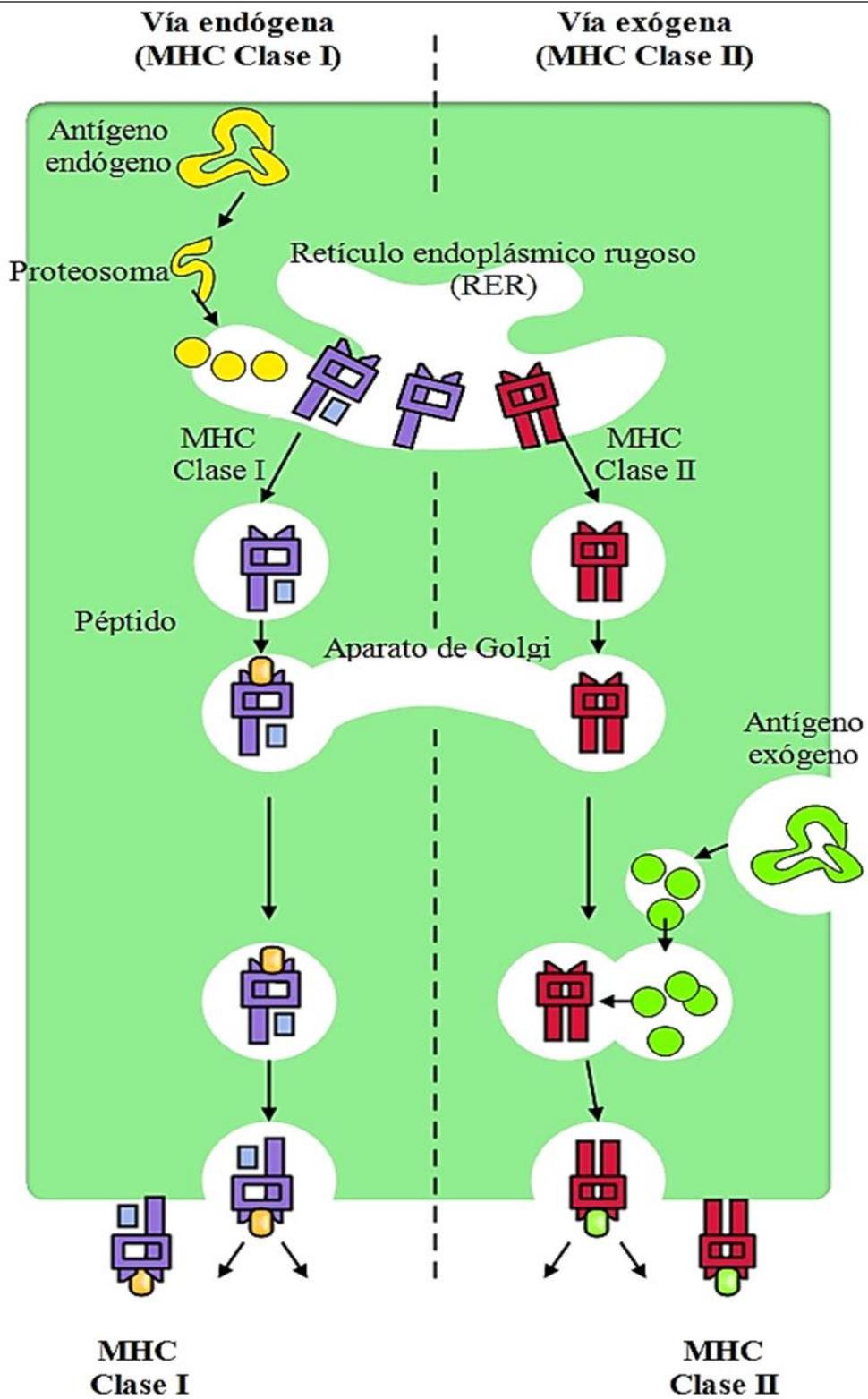


Figura 7-5. Vías de procesamiento y presentación de antígenos. Se describen la vía endógena de la clase I y la vía exógena de la clase II, para la fabricación de moléculas del Complejo Mayor de Histocompatibilidad (MHC).

Características de las interacciones entre el péptido y el MHC

Las moléculas del MHC muestran una especificidad amplia en su unión a los péptidos, al contrario de la especificidad fina del reconocimiento del antígeno por los receptores para el antígeno de los linfocitos. A continuación, se describen las principales características de estas interacciones:

- Cada molécula de la clase I o II del MHC tiene una sola hendidura de unión al péptido que liga un solo péptido de una vez, pero cada molécula del MHC puede ligar varios péptidos diferentes.
- Los péptidos que se unen a las moléculas del MHC comparten características estructurales que promueven esta interacción.
- Las moléculas del MHC adquieren su carga peptídica cuando se sintetizan y ensamblan dentro de las células.
- La asociación entre péptidos antigénicos y moléculas del MHC es una interacción saturable con un desprendimiento muy lento.
- Un número muy pequeño de complejos péptido-MHC es capaz de activar linfocitos T específicos.
- Las moléculas del MHC de un sujeto no discriminan entre péptidos extraños (p. ej., los derivados de las proteínas microbianas) y péptidos derivados de las proteínas de ese sujeto (antígenos propios).

Presentación de antígenos no proteínicos a subgrupos de linfocitos T

Varias pequeñas poblaciones de linfocitos T son capaces de reconocer antígenos no proteínicos sin la participación de moléculas de las clases I o II del MHC. De este modo, estas poblaciones son excepciones a la regla

de que los linfocitos T puedan ver solo péptidos asociados al MHC.

Las poblaciones mejor definidas entre ellas son los NKT y los linfocitos T_{gd} (gamma delta). Los linfocitos NKT expresan marcadores que son característicos de los linfocitos citolíticos naturales (NK) y de los linfocitos T, y expresan receptores ab del linfocito T con una diversidad muy limitada. Los linfocitos NKT reconocen lípidos y glucolípidos mostrados por la molécula «no clásica» similar a la clase I del MHC llamada CD1.

Hay varias proteínas CD1 que se expresan en los seres humanos y los ratones. Aunque las vías de tráfico celular difieren en formas sutiles, todas las moléculas CD1 se unen a los lípidos y los muestran por una única vía. Las moléculas CD1 recién sintetizadas captan lípidos celulares y los llevan a la superficie celular.

MHC y su relación con algunas enfermedades

El elevado polimorfismo del sistema HLA y la existencia de numerosas enfermedades de naturaleza autoinmune hicieron sospechar, desde hace muchos años, que determinados antígenos o alelos del HLA podrían conferir susceptibilidad a estas enfermedades. Diversos estudios han revelado que existen más de 500 patologías que se desencadenan más a menudo en los individuos portadores de determinados alelos del CMH, no todas de naturaleza autoinmune (Tabla 7-1).

Hay algunas asociaciones con riesgo relativo muy alto: por ejemplo, la enfermedad celíaca y HLA-DQ2 (RR = 30); la espondilitis anquilosante y HLAB27 (RR = 100-200); la artritis reumatoide del adulto y HLA-DR4 (RR = 9), la artritis reumatoide juvenil y HLA-B27 (RR = 10-12), la diabetes mellitus tipo 1 (insulinodependiente) y HLA-DQ8 (RR = 14), la psoriasis vulgaris y HLA-Cw6 (RR = 7), la hepatitis autoinmune pediátrica y HLA-DR*1301 (RR = 16). A veces se observan

asociaciones negativas, es decir, la frecuencia de un alelo está significativamente disminuida en los pacientes, por lo que estos alelos se denominan alelos protectores. Estas asociaciones no sólo se plantean en relación con enfermedades autoinmunes sino también en relación con la susceptibilidad frente a procesos infecciosos.

TABLA 7-1 Deficiencias en los alelos de antígenos leucocitarios humanos (HLA) involucrados en ciertas patologías humanas.

PATOLOGÍA	ALELO
ENFERMEDAD CELIACA	HLA-DQ2
ESPONDILITIS ANQUILOSANTE	HLA-B27
ARTRITIS REUMATOIDE DE ADULTO	HLA-DR4
ARTRITIS REUMATOIDE JUVENIL	HLA-B27
DIABETES MELLITUS I	HLA-DQ8
PSORIASIS VULGARIS	HLA-Cw6
HEPATITIS AUTOINMUNE PEDIÁTRICA	HLA-DR*1301

Sin embargo, cabe destacar que las enfermedades asociadas con la expresión de alelos particulares del CMH son multifactoriales. En otras palabras, son varios los factores genéticos y ambientales que deben confluír para que la enfermedad se manifieste. Esto se observa al estudiar la incidencia de la enfermedad entre hermanos.

Para la inmensa mayoría de las asociaciones, se desconoce el mecanismo de acción y si son, en efecto, las propias moléculas del CMH las involucradas en la patogenia o si representan meros marcadores genéticos. Se admiten, básicamente, tres posibilidades.

- La enfermedad se debe a genes ligados dentro del CMH (cerca de un alelo del HLA que confiere susceptibilidad).
- Los alelos del CMH desempeñan un papel importante en la selección tímica, durante la cual sólo determinados alelos permitirán una selección eficaz de clones autorreactivos.
- Determinados alelos del CMH (que confieren susceptibilidad a una determinada enfermedad) codifican moléculas del CMH capaces de presentar péptidos propios que presentan reacción cruzada con antígenos microbianos (teoría del mimetismo molecular).

Histocompatibilidad del trasplante.

Los trasplantes de órganos varían en cuanto a sus requerimientos de histocompatibilidad, desde el trasplante de médula ósea que requiere una histocompatibilidad estricta, hasta el trasplante de hígado, en el cual, entre otros factores, la urgencia clínica impulsa a soslayar la compatibilidad donante - receptor.

Grupo ABO

La determinación de grupo sanguíneo ABO debe ser realizada en el banco de sangre previo al inicio del estudio de histocompatibilidad. Incompatibilidad de grupo sanguíneo entre donante y receptor contraindica el estudio de histocompatibilidad, mientras no se cuente con protocolos de tratamiento (desensibilización) y estudios adecuados que hagan factible el trasplante en esas condiciones.

Tipificación HLA y Crossmatch

El crossmatch (XM) o prueba cruzada pesquiza anticuerpos preformados en el suero del receptor, contra antígenos presentes en linfocitos del donante. Eventos sensibilizantes como trasplantes previos, transfusiones, embarazos e infecciones severas, pueden inducir el desarrollo de anticuerpos anti HLA clase I, II o ambos.

Los linfocitos T (LT) expresan antígenos HLA clase I y linfocitos B (LB) expresan HLA I y II y presentan con mayor frecuencia que LT, antígenos no HLA y autoantígenos, lo que no debe ser considerado en la interpretación del XM.

Existen diferentes métodos para la realización del XM:

- a) Citotoxicidad dependiente de complemento (CDC), que es el método clásico y que se puede aplicar con diferentes modificaciones que aumentan sensibilidad (aumento de tiempos de incubación, lavados, con antiglobulina humana-AHG).
- b) Citometría de flujo, de mayor sensibilidad que el XM por CDC y requiere de equipo citómetro de flujo.

Interpretación XM

Para el XM se requiere de viabilidad celular >90% de los linfocitos obtenidos de sangre periférica de donante vivo y de ganglio o bazo de donante cadáver, por lo cual deben cumplirse los requisitos para el Transporte de las Muestras.

Un XM CDC positivo es contraindicación al trasplante si la reactividad es por anticuerpo a-HLA. Debe descartarse que esta positividad sea causada por autoanticuerpos (no nocivos para el trasplante) o por anticuerpos no HLA, los cuales algunos implican mayor riesgo, pero no contraindican el trasplante. El suero debe ser tratado con dithiothreitol (DTT) cuando se ha identificado anticuerpos IgM no HLA que estén produciendo falsos XM positivos, sin embargo se debe tener presente que anticuerpos IgM a-HLA también son inactivados por este procedimiento.

El XM positivo sólo por citometría de flujo, en si no contraindica el trasplante, sin embargo, debe disponerse y realizarse tratamiento preventivo de rechazo humoral y monitoreo cercano de anticuerpos anti HLA donante específicos por el reconocido mayor

riesgo de rechazo humoral agudo. En el XM por citometría de flujo, los autoanticuerpos y anticuerpos no HLA pueden ser causa de resultados falsos positivos, principalmente con LB.

El XM debe ser interpretado en conjunto con la información de determinación de anticuerpos anti HLA y de sus especificidades realizadas previamente.

Mecanismos de rechazo – Conceptos generales

Desde las primeras experiencias de trasplante se puso de manifiesto la imposibilidad de mantener durante largo tiempo un injerto funcionando. Este fracaso pronto se atribuyó a mecanismos agresivos del receptor contra el donante.

Esquemáticamente, se reconocen tres fases en el proceso de rechazo:

- Fase de estimulación del Sistema Inmune del receptor por parte de los antígenos del órgano trasplantado.
- Fase de reacción del Sistema Inmune, con producción de mediadores que activan las distintas células implicadas en el rechazo.
- Fase efectora de lesión del injerto: hay células que infiltran el órgano rechazado y hay liberación de anticuerpos que dañan el injerto.

En el trasplante renal pueden diferenciarse tres tipos de rechazo:

- Hiperagudo
- Agudo
- Crónico.

El rechazo hiperagudo es irreversible, es necesario realizar nefrectomía. Aparece a los pocos minutos u horas de realizada la revascularización del injerto. Esta forma de rechazo, poco frecuente, se debe a la pre sensibilización del receptor contra el donante.

El rechazo agudo es el más característico de las primeras semanas o

meses del trasplante. Ocurre en un 20 - 40% de los trasplantes cadavéricos con terapia inmunosupresora corriente. Según las estructuras involucradas, existen dos patrones de rechazo agudo: el más común es el patrón Túbulo-intersticial, que en muchas ocasiones es fácil de superar; el otro patrón es el Vascular, mucho más difícil de tratar.

El rechazo crónico aparece en periodos más tardíos de evolución del trasplante. Hay buenas evidencias de que el mecanismo subyacente en el rechazo crónico es la histocompatibilidad, como en el rechazo agudo.

Para controlar estos procesos es necesaria una adecuada terapia inmunosupresora desde el momento del trasplante.

Relación entre centros de trasplante y laboratorio de histocompatibilidad

Se debe mantener una estrecha comunicación entre los centros de trasplantes y el laboratorio de histocompatibilidad, a través de profesionales identificados, para que el laboratorio pueda disponer de la información de eventos sensibilizantes, tratamiento inmunosupresor, etc. que le permitan la mejor interpretación técnica de las determinaciones del laboratorio.

El laboratorio debe tener formularios de solicitud de exámenes e indicaciones para la correcta obtención de las muestras y su transporte, las que deben cumplir con los requisitos especificados. El laboratorio debe implementar un sistema que asegure la calidad y competencia en las determinaciones que realiza.

Se debe propiciar el trabajo conjunto de los centros de trasplantes y laboratorio, que permitan definir y actualizar periódicamente las determinaciones a utilizar, frecuencia, criterios y determinar niveles de decisión clínica.

BANCO DE PREGUNTAS

- 1. Señale cual es la propiedad más notoria que tienen los genes del MHC**
 - a) polimorfismo
 - b) capacidad de adherencia
 - c) presentación de antígenos
 - d) Receptores para glúcidos.
- 2. Señale cual es el termino con el que se describe que el MHC contiene varios genes**
 - a) multigénico
 - b) poligénico
 - c) hipergénico
 - d) hipogénico
- 3. Señale como se denomina la especie de MHC en los humanos**
 - a) H-2
 - b) Clase I
 - c) Clase II
 - d) HLA
- 4. Señale a qué clase de linfocitos presenta antígenos el MHC**
 - a) CD4 CD8
 - b) Linfocitos B
 - c) Gamma delta
 - d) NK
- 5. Señale cuantas clases de MHC conoce usted**
 - a) 2
 - b) 3
 - c) 4
 - d) 1
- 6. Señale a quien presenta péptidos la clase II del MHC**
 - e) Linfocitos B
 - a) Macrófagos
 - b) CD4
 - c) CD8
- 7. Señale que segmento contiene la zona de unión al CD8 en la clase I del MHC**
 - a) $\alpha 3$
 - b) $\alpha 2$

- c) $\alpha 1$
 - d) $\beta 2$
- 8. Señale en donde por lo general se expresan las moléculas de la clase II del MHC**
- a) macrófagos
 - b) linfocitos B
 - c) células dendríticas
 - d) células nucleadas
- 9. Señale cuales son las dos vías de procesamiento y presentación del MHC**
- a) vía extrínseca e intrínseca
 - b) vía clásica y alternativa
 - c) vía rápida y lenta
 - d) vía endógena y exógena
- 10. Señale que segmento contiene la zona de unión al CD4 en la clase II del MHC**
- a) $\alpha 2$
 - b) $\alpha 1$
 - c) $\beta 2$
 - d) $\alpha 3$

BIBLIOGRAFÍA

Abul K. Abbas, Andrew H. Lichtman, S. P. (2015). *Inmunología celular y molecular* (8va ed.). Elsevier Saunders.

Fainboim, L., & Geffner, J. (2011). *Introducción a la inmunología*. (7ma ed.). Editorial médica panamericana.

López, A.; Chávez, C.; & Granados, J. (2005). Función biológica del complejo principal de histocompatibilidad. *Revista de investigación clínica. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador. Zubirán*. Vol. 57, N°2. Pag. 132-141

Owen, J., Punt, J., y Stranford, S. (2014). *Kuby. inmunología* (7ta ed.). McGraw-Hill.

CAPÍTULO

8

Tolerancia

8 TOLERANCIA	
	Tolerancia central
	<ul style="list-style-type: none">• Tolerancia central del linfocito T• Tolerancia central del linfocito B
	Tolerancia periférica
	<ul style="list-style-type: none">• Tolerancia periférica del linfocito T• Tolerancia periférica del linfocito B
	Autoinmunidad
	<ul style="list-style-type: none">• Características de las enfermedades autoinmunes.• Anomalías causantes de autoinmunidad.

La tolerancia inmunológica comprende la adquisición específica y de larga duración hacia diversos antígenos, sobre todo propios, para que las células inmunitarias lo diferencien de lo ajeno. Así, la tolerancia inmunitaria se puede definir como una falta de respuesta a un antígeno debido a la previa exposición al mismo, y es específica del antígeno.

La tolerancia es inducida a los linfocitos inmaduros durante sus estadios de maduración y requiere la persistencia de los tolerógenos. Los antígenos que inducen el estado de tolerancia se nombran como *tolerógenos*.

Diversos estudios han demostrado que la tolerancia puede inducirse tanto a células

extrañas, como también a proteínas y otros antígenos.

Existen dos tipos de tolerancia: central y periférica; durante las cuales los linfocitos son educados, corregidos y eliminados en caso de que muestren autorreactividad a lo propio.

Cuando se reconocen linfocitos autorreactivos durante las fases de maduración, se pueden emplear varias vías para su corrección:

- Aborto clonal (eliminación).
- Delección clonal (eliminación).
- Anergia clonal (inactivación).
- Ignorancia clonal (inhibición).

La inducción terapéutica para inducir la tolerancia inmunitaria es una herramienta muy utilizada en la era moderna, y está enmarcada a proveer de mejores tratamientos frente a enfermedades autoinmunes, alergias y evitar el rechazo de órganos trasplantados.

Linfocito autorreactivo.- es un linfocito que muestra una reacción inmunitaria adversa frente a un antígeno propio o cualquier proteína endógena.

Tolerancia central

La tolerancia central ocurre en los órganos linfoides primarios y está dirigida a los linfocitos autorreactivos inmaduros que aún no han ingresado a la circulación.

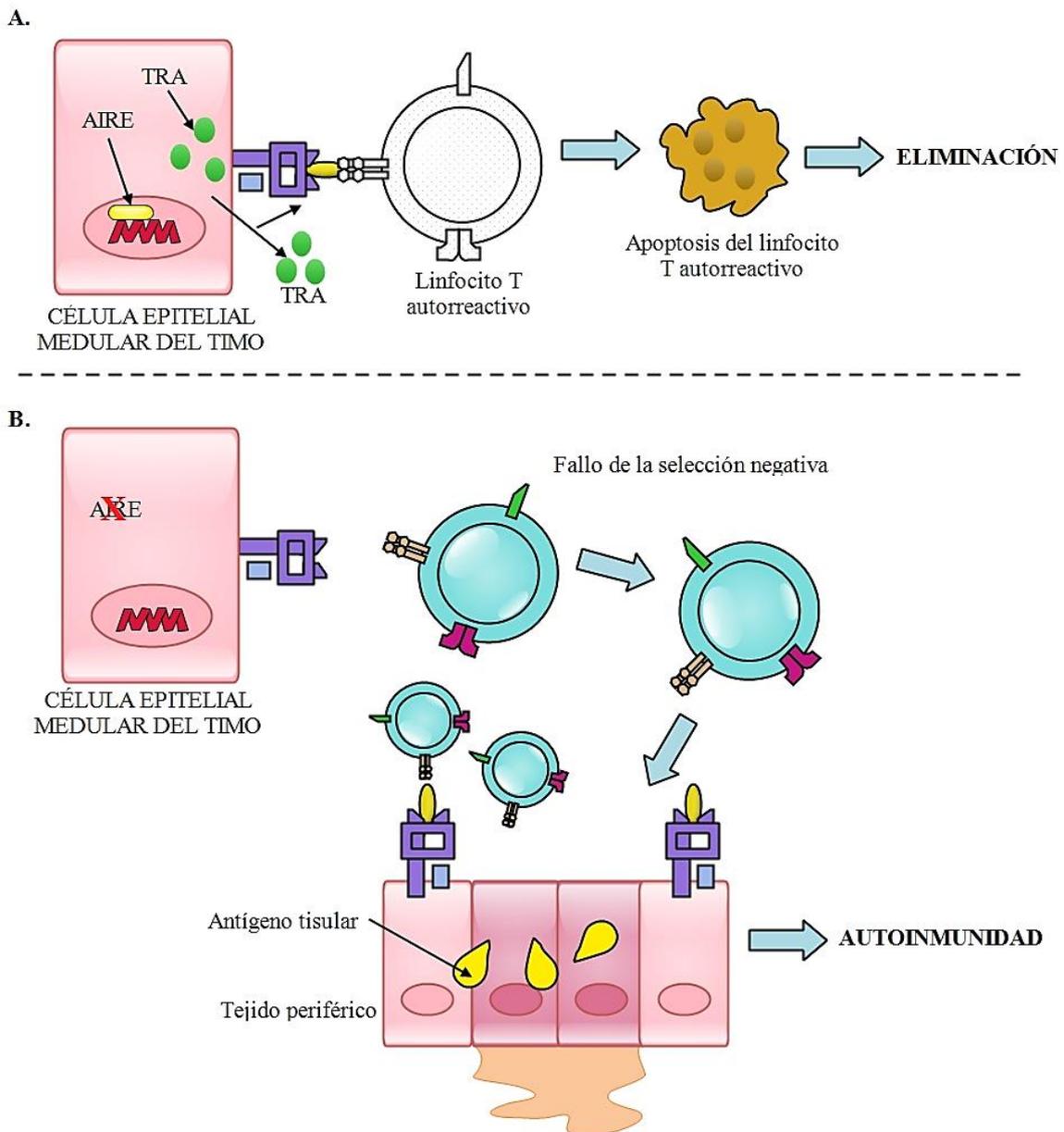


Figura 8-1 Función de AIRE en la eliminación del linfocito T en el timo. A) *Célula epitelial tímica con su proteína AIRE empleando selección negativa frente a un linfocito T autorreactivo.* B) *Célula epitelial tímica deficiente de AIRE que deja pasar un linfocito T autorreactivo, que provocará autoinmunidad.*

Su objetivo es asegurar que el repertorio de linfocitos B y T maduros sea incapaz de responder y reaccionar de forma lesiva frente a antígenos propios expresados en los órganos linfáticos generadores.

Este proceso se lleva a cabo durante las fases de maduración de los linfocitos, en donde el encuentro con el antígeno con un linfocito autorreactivo puede conducir a:

- Muerte celular.

- Cambiar su especificidad, en el caso de los linfocitos B.
- Evolucionar a linfocitos reguladores, en el caso de los linfocitos T.

Dato curioso

Las células presentadoras de antígenos (APC) y las moléculas del Complejo Mayor de Histocompatibilidad (MHC) participan en ambos procesos regulatorios (tolerancia central y periférica), resultando perjudiciales los estados donde no existe esta coestimulación o hay defectos en la expresión de marcadores de superficie. También participan células T reguladoras con marcadores CD4+ CD25+ en la conservación de la autotolerancia periférica y modulación de otras reacciones inmunitarias.

Tolerancia central del linfocito T

Es llevada a cabo en el timo y va dirigida a los linfocitos T inmaduros (timocitos) que reaccionan con gran avidez a los antígenos que le son presentados. Este proceso recibe el nombre de eliminación o selección negativa y, los dos hechos que determinan si un antígeno propio particular inducirá la eliminación de los timocitos autorreactivos son:

- La presencia del antígeno en el timo.
- La afinidad de los receptores del linfocito T (TCR) del timocito hacia dicho antígeno.

Anergia.- estado de inactivación funcional linfocitaria, que condiciona una ausencia de la respuesta antigénica.

La selección negativa se produce en los linfocitos T con doble positividad en la corteza

del timo, y en los linfocitos T de una sola positividad recién generados en la médula. En ambos casos, si sus receptores presentan una afinidad alta para el antígeno propio, serán eliminados por la vía mitocondrial de la apoptosis.

Pero, de hecho no todos los linfocitos autorreactivos resultan eliminados, ya que pueden entrar a un proceso de edición del receptor, donde los linfocitos modifican su fuerte actividad autorreactiva y se transforman en linfocitos T reguladores, proceso que intervienen los corpúsculos de Hassall para la secreción de interleucina 7 (linfopoyetina estromal tímica). Se cree que algunas células T con gran autorreactividad expresan receptores para la IL-7 y toman la vía de conversión a células reguladoras, o sea, evitan la apoptosis. Y aunque su origen se realiza en el timo, dichas células reguladoras actúan en órganos periféricos, formando parte de los mecanismos de supresión y tolerancia periférica.

Las células epiteliales medulares tímicas expresan antígenos de tejidos periféricos, bajo el control de la proteína *regulador autoinmunitario (AIRE, autoimmune regulator)*. Si no existiera un AIRE funcional, estos antígenos no podrían ser mostrados en el timo y los linfocitos T específicos frente al antígeno esquivarían su eliminación y entrarían a la circulación hasta atacar tejidos diana donde los antígenos se expresen sin necesidad de AIRE (Fig. 8-1).

Cabe destacar que, aunque todos los genes reguladores de la selección negativa se encuentren en perfecto estado, existen excepciones donde los linfocitos T burlan este

mecanismo y logran ingresar a la circulación; sin embargo, para ello existe un segundo tipo de tolerancia, la periférica, que vigila y modula posibles reacciones anormales.

Tolerancia central del linfocito B

En el caso de los linfocitos B inmaduros, el proceso de tolerancia central se realiza en la médula ósea. Y, así como con los linfocitos T, aquellos que presenten afinidad alta ante antígenos propios, serán eliminados o se les cambiará su especificidad.

Según modelos experimentales, ante su detección, los linfocitos B autorreactivos pueden ser tratados de tres maneras: edición del receptor, eliminación y anergia (Fig. 8-2).

Edición del receptor

Se produce un reordenamiento de la cadena ligera k de la inmunoglobulina, donde se elimina el exón $V_{k}k$ reordenado anteriormente en el linfocito B autorreactivo, expresándose una nueva cadena ligera de Ig y dando como resultado un receptor del linfocito B con una nueva especificidad.

Dato curioso

Para la realización de trasplantes se utiliza mucho la intervención de proteínas y moléculas que bloquean a los coestimuladores que sirven para activar a los linfocitos, como anticuerpos anti CD28 y anti CD154, consiguiendo la supervivencia del injerto por inactivación de la actividad linfocitaria (anergia).

Eliminación

Si el proceso de edición del receptor no funciona, se induce la apoptosis de los

linfocitos B inmaduros mediante mecanismos aún sin definirse.

Anergia

Se reduce la expresión del receptor para el antígeno del linfocito B inmaduro de modo que pierda su capacidad de respuesta funcional y saldrá a la circulación en ese estado refractario.

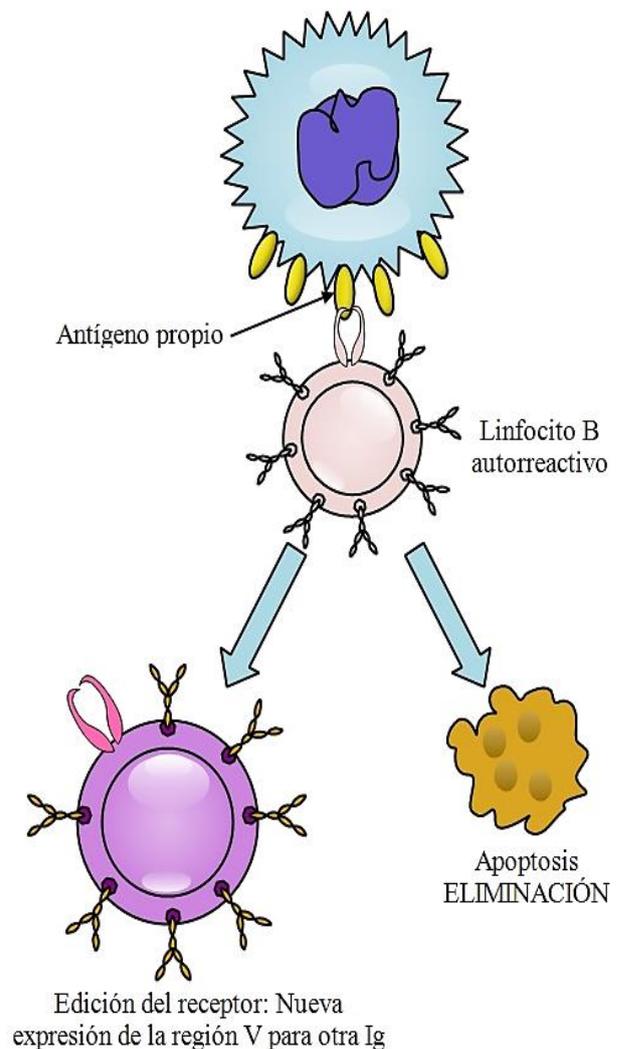


Figura 8-2 Mecanismos de tolerancia central en el linfocito B. Ante el reconocimiento de un linfocito B autorreactivo, se puede realizar la edición de su receptor, si esto no funciona se lo eliminará o se lo inducirá a un estado de anergia.

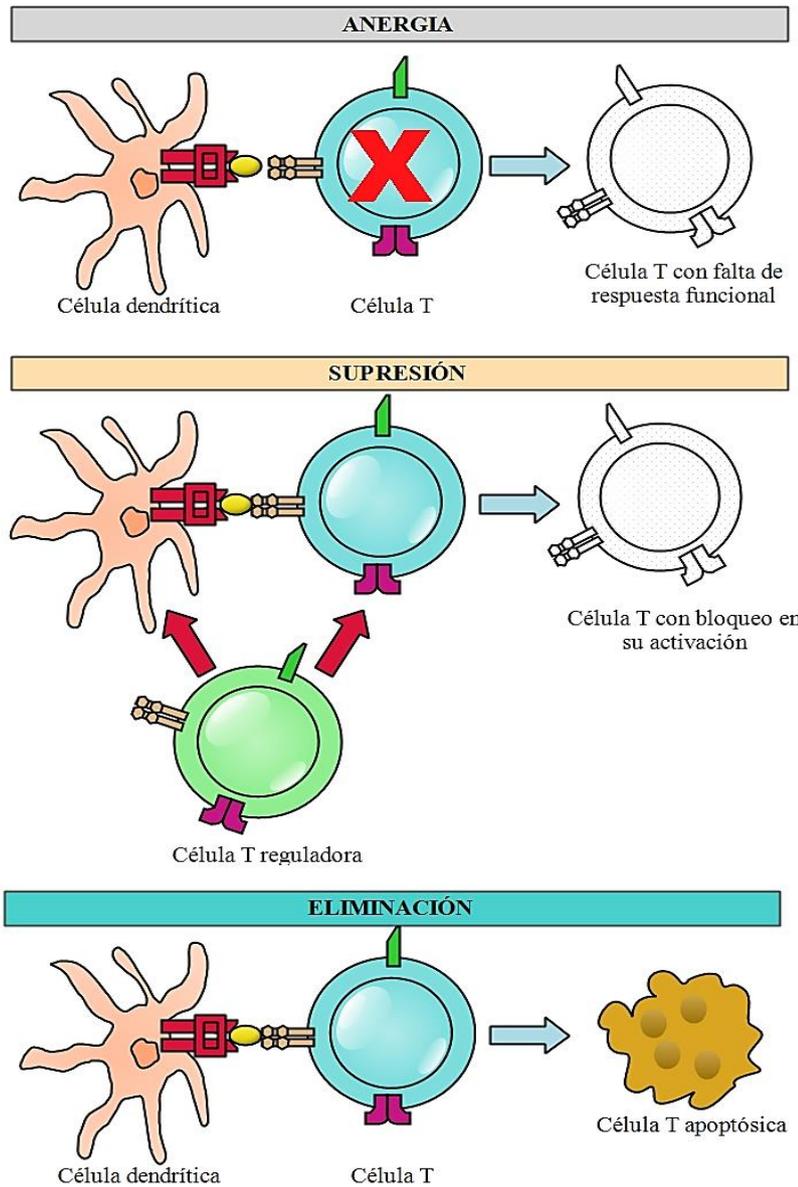


Figura 8-3 Mecanismos de tolerancia periférica del linfocito T. Los tres mecanismos utilizados son la anergia, supresión por linfocitos T reguladores y muerte celular.

Tolerancia periférica

Como el proceso de tolerancia central no es perfecta y algunos linfocitos pueden escaparse de ella, el ser humano posee una segunda fase de tolerancia, esta vez ejecutada en zonas periféricas, destinada a que los linfocitos maduros no se activen y causen efectos altamente lesivos, denominada *tolerancia periférica*.

Tolerancia periférica en el linfocito T

Los mecanismos empleados para la tolerancia periférica del linfocito T son:

anergia, supresión por los linfocitos T reguladores y muerte celular (Fig. 8-3).

Anergia Cuando un linfocito T CD4+ maduro es expuesto a un antígeno sin coestimulación o sin la inmunidad innata que normalmente acompaña la exposición, éste puede volverse incapaz de responder al antígeno; dicho proceso se denomina *anergia*.

Se han descrito tres vías bioquímicas que favorecen dicho estado:

- Reducción de la expresión del TCR y reclutamiento de moléculas inhibitoras, como las tirosina fosfatasas.
- Pérdida de la ubiquitina ligasa celular, que es una molécula transmisora de señales dentro del linfocito T, provocando la activación defectuosa del linfocito T.
- Incapacidad de unión al receptor inhibitor de la familia del CD28, que tiene por función terminar las respuestas de los linfocitos T.

Inmunocomplejos.- es un compuesto que resulta de la unión antígeno anticuerpo formado en respuesta de la inmunidad humoral.

Supresión por los linfocitos T reguladores

Los linfocitos T reguladores se encargan de suprimir las respuestas inmunitarias y conservar la tolerancia frente a lo propio, al expresar cantidades elevadas de la cadena α del receptor para la interleucina 2 (IL-2). La interleucina 2 es una de las citocinas más importantes para la regulación y homeostasis del sistema inmunológico, así como la diferenciación de linfocitos T memoria.

Eliminación de linfocito T mediante la muerte celular apoptósica

Si uno de los mecanismos anteriores no da resultado y el linfocito T autorreactivo continúa siendo lesivo para antígenos propios, será eliminado mediante apoptosis. Las dos vías que se conocen para inducir la apoptosis pueden ser utilizadas para este fin (vía

mitocondrial y vía de los receptores de muerte).

Tolerancia periférica del linfocito B

Los linfocitos B no se activan a través de receptores para el complemento ni receptores del reconocimiento del patrón, así, como en los linfocitos T, el reconocimiento del antígeno sin estímulos adicionales dará lugar a los mecanismos de tolerancia. Que, en este caso puede seguir tres rutas: anergia, eliminación o señalización de los receptores inhibidores.

Anergia.- En este caso, los linfocitos B autorreactivos requieren cantidades elevadas del factor de crecimiento BAFF/BLys para sobrevivir, con lo que no pueden competir eficientemente con los linfocitos B vírgenes normales y eliminándose rápidamente una vez que reconocen un antígeno propio.

Eliminación.- Se la realiza mediante la vía mitocondrial o intrínseca de la apoptosis. El Fas de los linfocitos B activados, al interactuar con el FasL situado en los linfocitos T cooperadores, provoca que sean eliminados.

Señales de los receptores inhibidores

Los receptores inhibidores de los linfocitos B determinan el umbral para su activación, facilitando las respuestas contra antígenos extraños pero no frente a los propios.

BANCO DE PREGUNTAS

1. **¿Cuáles son las vías para la corrección de los linfocitos autorreactivos?**

- a) Aborto clonal, delección clonal, anergia e ignorancia clonal.
 - b) Aborto clonal, expansión clonal, anergia clonal e ignorancia clonal.
 - c) Delección positiva, delección negativa y anergia.
 - d) Delección negativa, anergia y aborto clonal.
- 2. ¿Cuándo se lleva a cabo la tolerancia central?**
- a) En circulación linfática.
 - b) En circulación sanguínea.
 - c) Fases de maduración de los linfocitos.
 - d) Fases de proliferación de los linfocitos.
- 3. ¿Qué interviene en la edición del receptor de los timocitos?**
- a) Corpúsculos de Hassall para la secreción de IL-12.
 - b) Corpúsculos de Hassall para la secreción de IL-7.
 - c) Cuerpos de Hassall para la secreción de IL-2.
 - d) Cuerpos de Hassall para la secreción de IL-13.
- 4. ¿Bajo el control de qué proteína, las células epiteliales medulares tímicas expresan antígenos de tejido periféricos a los linfocitos?**
- a) Regulador autoinmunitario (AIRE).
 - b) Receptor autoinmunitario (AIRE).
 - c) Reclutador autoinmunitario (AIRE).
 - d) Reseteador autoinmunitario (AIRE).
- 5. ¿Qué sucede en el proceso de edición del receptor del linfocito B autorreactivo?**
- a) Un reordenamiento de la cadena pesada α de la inmunoglobulina.
 - b) Un desordenamiento de la cadena pesada β de la inmunoglobulina.
 - c) Un reordenamiento de la cadena pesada κ de la inmunoglobulina.
 - d) Un reordenamiento de la cadena ligera κ de la inmunoglobulina.
- 6. ¿Qué es la anergia?**
- a) Un estado de inactivación linfocitaria.
 - b) Un estado de activación linfocitaria.
 - c) Un estado de reactividad linfática.
 - d) Un estado de polimorfismo linfocítico.
- 7. ¿En la tolerancia periférica de los linfocitos B, mediante qué vía se induce su eliminación?**
- a) Vía intrínseca o receptor apoptótico.
 - b) Vía de los receptores de muerte.
 - c) Vía extrínseca o mitocondrial.
 - d) Vía intrínseca o mitocondrial.
- 8. ¿Qué es un inmunocomplejo?**
- a) Compuesto proteico inmunitario.
 - b) Compuesto que resulta de la unión antígeno anticuerpo.
 - c) Compuesto de células inmunitarias.
 - d) Conjunto de antígenos y anticuerpos.
- 9. ¿Qué articulares son las más afectadas por la artritis reumatoide?**

- a) Interfalángicas distales y metatarsofalángicas.
- b) Interfalángicas proximales y metacarpianas.
- c) Interfalángicas distales y metacarpianas.
- d) Interfalángicas proximales y metacarpofalángicas.

Huang, J., Lin, F., Wei, S. (2008). Induction of tolerance through mixed chimerism for composite tissue allotransplantation: insights, problems and solutions. *Tzu Chi Med J.* 20, pp. 101-108.

10. ¿Con qué otro nombre se lo conoce al epítipo?

- a) Fracción cristalizable.
- b) Determinante alergénico.
- c) Determinante antigénico.
- d) Inmunocomplejo.

BIBLIOGRAFÍA

Abul K. Abbas, Andrew H. Lichtman, S. P. (2015). *Inmunología celular y molecular (8va ed.)*. Elsevier Saunders.

Basten, R., Brink, H. (2017). *Tolerance and autoimmunity: B cells. The autoimmune diseases (4ta ed)*. pp. 167-177.

Bennett, A. Farley, N. (2008). Identification and characterization of thymic epithelial progenitor cells. *Immunity*, 16, pp. 803-814.

Derbinski, A., Schulte, B., Kyewski, L. (2001). Promiscuous gene expression in medullary thymic epithelial cells mirrors the peripheral self. *Nat Immunol*, 2, pp. 1032-1039.

Farr, A., Rudensk, H. (2000). Medullary thymic epithelium: a mosaic of epithelial "self". *J Exp Med*, 188, pp. 1-4.

Gray, J., Abramson, C., Benoist, D. (2007). Proliferative arrest and rapid turnover of thymic epithelial cells expressing Aire. *J Exp Med*, 204. Recuperado de <http://dx.doi.org/10.1084/jem.20070795>.

CAPÍTULO

9

Hipersensibilidad

9 HIPERSENSIBILIDAD	
	Introducción a la Hipersensibilidad
	<ul style="list-style-type: none"> • Definición • Conceptos básicos • Clasificación
	Tipos de Hipersensibilidad
	<ul style="list-style-type: none"> • Hipersensibilidad de tipo I • Hipersensibilidad de tipo II • Hipersensibilidad de tipo III • Hipersensibilidad de tipo IV

Introducción a la hipersensibilidad

En la literatura médica, la palabra “hipersensibilidad” hace alusión a un estado de reactividad anómala que se caracteriza por una respuesta inmunitaria exagerada por parte del organismo frente a una sustancia extraña.

Si bien es cierto, por definición la hipersensibilidad se contempla como respuestas inmunitarias que conducen al daño tisular, pero la ambigüedad del término en varias ocasiones donde, por ejemplo, se considera el efecto de la acción de una célula que causa daño como reacción de hipersensibilidad; sin embargo, hay casos en que esta misma situación o procedencia del daño tisular no es catalogada como una reacción hipersensible. Tampoco está claro por qué no todas las enfermedades autoinmunes están catalogadas como reacciones de hipersensibilidad, si se supone que implican un mecanismo inmune que lleva al daño tisular.

Es entonces donde quizás debamos dar un paso hacia atrás y catalogar a todos estos trastornos como inmunopatías, las cuales se van a diferenciar en tres grandes grupos basándose en la naturaleza del antígeno que dispara la reacción:

- Autoantígenos
- Antígenos Microbianos
- Antígenos Ambientales

Esto último como un dato adicional, ya que enseguida pasaremos a detallar sobre la clasificación original de este tipo de trastornos hipersensibles, siguiendo, claro está, el ejemplo de Gell y Coombs, creadores de esta clasificación.

Pero antes de eso, hay que empaparnos de información básica sobre este tipo de patologías (patías), es así que en primer lugar detallaremos definiciones y conceptos de ciertos términos frecuentemente utilizados en este campo de la Inmunología.

Conceptos básicos sobre hipersensibilidad

En esta sección nos centraremos en dar definiciones de variados términos que en el medio cotidiano suelen ser empleados de manera errónea.

Atopia. La palabra en sí viene del griego *atopos* que significa “fuera de lugar”. Los pacientes atópicos presentan una afinidad elevada para producir Inmunoglobulina E en respuesta a diferentes estímulos antigénicos ambientales, que se denominan alérgenos.

Enfermedades alérgicas. Una alergia es considerada una reacción fisiopatológica del organismo frente a sustancias de naturaleza

proteica que se comportan como antígenos extraños, contra los cuales el sistema inmunológico promueve la producción de anticuerpos, a partir de una exposición previa.

Alérgeno. El concepto de este término está relacionado con el anterior concepto de atopia, con la hipersensibilidad de tipo I y con la génesis de las enfermedades alérgicas. Estos alérgenos constan de propiedades, que, en resumen, serían las siguientes:

- Tienen la capacidad de encarrilar reacciones de hipersensibilidad de tipo I en pacientes atópicos, ignorando incluso si están en bajas concentraciones.
- Sus características moleculares le confieren altas capacidades aerodinámicas.
- Sus capacidades enzimáticas facilitan su ingreso al organismo superando fácilmente a las mucosas.
- Son altamente solubles, es entonces que se difunden más fácilmente por el organismo.
- Son químicamente estables, así que no pierden sus capacidades fácilmente.

Dato curioso

Por razones que aún no se comprenden, la frecuencia y la gravedad de las enfermedades alérgicas, en especial en países de primer mundo, ha aumentado en los últimos 30 años. Un buen ejemplo, el asma, se ha incrementado a razón de 0,5% al 1% anual desde los 80'.

Es preciso saber también que, en individuos no atópicos, los alérgenos suelen inducir la producción de bajas cantidades de IgG, las cuales en realidad no conducen a ninguna manifestación patológica.

Dato curioso

Algunas reacciones de hipersensibilidad inmediata pueden ser desencadenadas por estímulos como el frío; proceden de la misma manera a la degranulación de los mastocitos y generan una llamada reacción de hipersensibilidad no atópica.

Clasificación

Luego de haber revisado terminología general, nos atenderemos a revisar los diferentes tipos de reacciones de hipersensibilidad que pueden presentarse en un individuo. Esta clasificación fue elaborada por Gell y Coombs, los cuales dividieron a estos trastornos en cuatro categorías principales. Las primeras tres enmarcan a los mecanismos inmunitarios mediados por anticuerpos, conocidas como reacciones de hipersensibilidad inmediata. Esto es porque el individuo presenta la respuesta de hipersensibilidad en cuestión de minutos u horas después del contacto efectivo con la sustancia antigénica a la cual es susceptible.

Por otra parte, la cuarta categoría entra en el campo de las reacciones de hipersensibilidad retardada. Son reacciones mediadas por células T y se llaman así porque el individuo genera la reacción hacia el antígeno cuando han transcurrido de 18 a 72 horas de la reexposición.

Cabe destacar que muchos antígenos no están confinados a causar solo un tipo de reacción hipersensible. En el caso de la penicilina, el fármaco con mayor frecuencia de inducción de reacciones de hipersensibilidad en pacientes, puede generar reacciones catalogadas en todas las categorías de la clasificación anteriormente descrita, siendo más afín, eso sí, a las de tipo I.

Hipersensibilidad de tipo I

Las reacciones de hipersensibilidad de tipo I están denominadas comúnmente como enfermedades alérgicas (rinitis alérgica, asma,

etc.) y las manifestaciones sistémicas agudas y graves, como son el shock anafiláctico. Estadísticamente hablando, las enfermedades alérgicas afectan a un 25% del total de la población mundial, están mediadas por IgE, la cual es producida en respuesta a antígenos que, en situaciones normales, son tolerados por la mayoría de individuos.

La aparición de una enfermedad alérgica no es determinada solo por factores genéticos, sino también por factores ambientales, que actúan a manera de “gatillo” para desencadenar la patología en el individuo.

Todas las reacciones alérgicas comparten ciertas características comunes, aunque sus desencadenantes y manifestaciones varían mucho. Una de las principales características de las enfermedades alérgicas es la activación de los linfocitos Th2 y la producción de IgE; en el caso de un individuo sano, no va a

responder frente a antígenos ambientales frecuentes, mientras que un individuo con una enfermedad alérgica va a presentar fuertes respuestas Th2 y a aumentar la producción de IgE cuando es expuesto a estos antígenos.

Secuencia de acontecimientos en la sensibilidad inmediata. Consiste básicamente en la exposición de un antígeno, la activación de los linfocitos Th2 y B específicos frente a dicho antígeno; luego se genera una producción de anticuerpos IgE los cuales van a unirse a los mastocitos y en el momento que se presente una reexposición al antígeno que generó esta secuencia, se van a generar las respuestas hipersensibles.

Estas respuestas se generan ya que los mastocitos sensibilizados, al ser estimulados por la IgE que se generó frente al antígeno al que se es alérgico, van a liberar sus

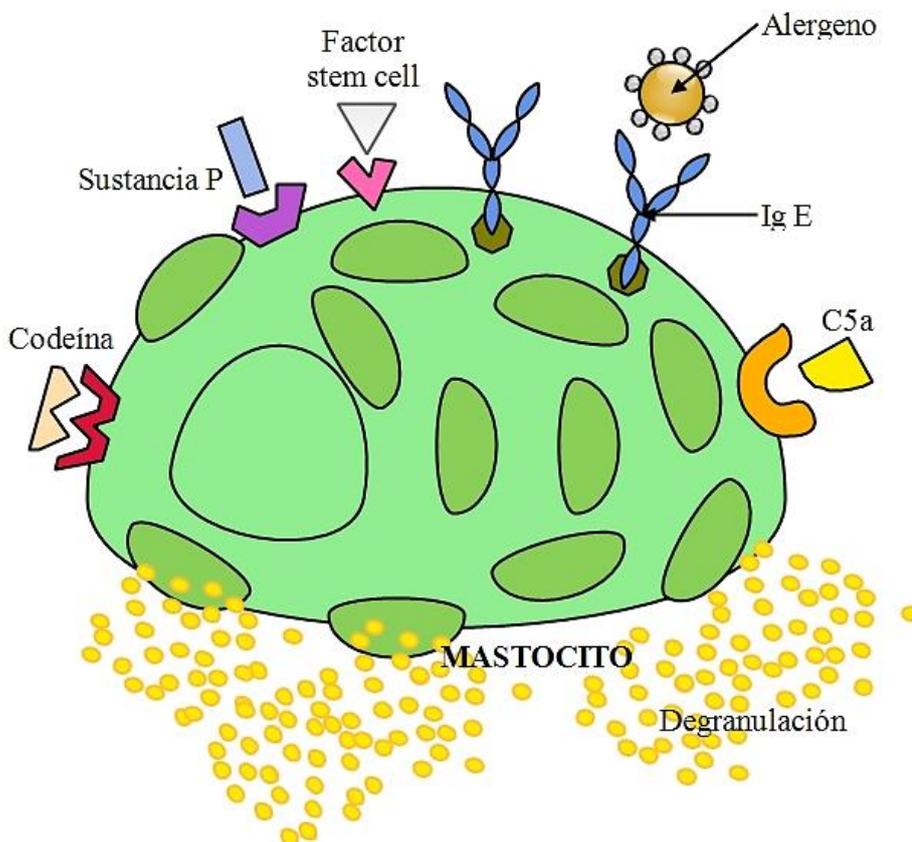


Figura 9-1. Degranulación de un Mastocito. Proceso por el cual la célula libera sus productos reactivos para generar una respuesta, en ocasiones normales, beneficiosa.

mediadores (Fig. 10-1), que bien sabemos son dañinos para nuestros tejidos.

Manifestaciones Clínicas y Anatomopatológicas. Consisten en varias reacciones vasculares y del músculo liso, las cuales aparecen de manera inmediata luego de la exposición repetida al alérgeno. También se presenta una reacción inflamatoria tardía. Los lugares más comunes de afectaciones tisulares son en los tejidos conjuntivos y debajo del epitelio, donde suelen alojarse los mastocitos.

A pesar de esta vía común, las manifestaciones de las reacciones alérgicas difieren, ya sea por el tipo de alérgeno o el tejido que vaya a estar afectado. Entre las más comunes encontramos exantemas, congestiones sinusales, contracciones bronquiales, dolor abdominal, diarrea y, por último, el shock sistémico. Este shock sistémico, conocido como anafilaxia, es un estado extremo en donde los mastocitos dan una respuesta tan fuerte que causan una contracción exagerada de los bronquios, lo que obviamente termina en asfixia y, por ende, un colapso cardiovascular letal.

La reacción inmediata: Los cambios que se dan inmediatamente después de la reexposición a un antígeno que sensibilizó al individuo con anterioridad. Presentan normalmente habón y eritema (Fig. 10-2).

La reacción de fase tardía: Se da de 2 a 4 horas después de la reacción inmediata. Se caracteriza por la acumulación de leucocitos inflamatorios, llámense neutrófilos, eosinófilos, basófilos y linfocitos Th2.

Papel de los Linfocitos Th2 en las reacciones de hipersensibilidad inmediata.

La síntesis de IgE, el producto primordial para una reacción de hipersensibilidad inmediata, depende mucho de los linfocitos Th2 puesto que estos se encargan de la

secreción de la citosina Th2, necesaria para la diferenciación del linfocito B para que produzca la IgE.

Dato curioso

El 70% de los casos de asma se asocian a una hipersensibilidad inmediata por IgE. El 30% restante presenta asma no asociada a la atopía, y es desencadenado por estímulos no inmunitarios como el frío o el ejercicio.

Además de estos, los Th2 participan en otros procesos de las reacciones de hipersensibilidad inmediata. La IL-5 secretada por estos, activa a los eosinófilos, célula que abunda en este tipo de reacciones. La IL-13 estimula a las células epiteliales productoras de moco, lo que conlleva a una sobreproducción del mismo, aspecto común en este tipo de reacciones.

En efecto, los linfocitos Th2 forman parte esencial para el inicio y expresión de una reacción de hipersensibilidad inmediata, ya que son aquellos que en primer lugar captan el antígeno ambiental gatillo de la alergia.

Papel de los mastocitos, basófilos y eosinófilos.

Por otra parte, el papel de los mastocitos, basófilos y eosinófilos puede reunirse en unas cuantas funciones, como son la de responder de manera inmediata una vez que han sido sensibilizados por la IgE unida a su membrana resultado de la exposición primaria al antígeno al que el individuo es alérgico. Luego de que se presente una reexposición, estos granulocitos liberarán sus diferentes productos químicos, dependiendo del estímulo y naturaleza de la sustancia antigénica, generaran daño tisular a gran escala en los lugares donde se encuentren.

Enfermedades de hipersensibilidad tipo I

Asma bronquial.

Aunque el asma es una entidad clínica reconocida desde hace muchos años, aún no se ha conseguido establecer una definición de ella totalmente satisfactoria. Es una

enfermedad inflamatoria crónica de la vía aérea consecuencia del desarrollo de hipersensibilidad inmediata en forma repetida en la mucosa respiratoria. En individuos susceptibles, la inflamación causa episodios agudos recurrentes de sibilancias, disnea y tos particularmente en la noche y en la mañana.

Estos síntomas se asocian con obstrucción de la vía aérea generalizada, que revierte ya sea espontáneamente o con tratamiento. La inflamación también causa hiperreactividad a una variedad de estímulos broncoconstrictores. En cuanto al mecanismo patogénico, cuando mastocitos previamente sensibilizados presentes en la mucosa respiratoria de los individuos asmáticos son expuestos a su antígeno específico, se produce el estímulo para la liberación de los mediadores químicos que en conjunto producen broncoespasmo, edema y secreción de moco. A su vez los mastocitos liberan citoquinas que reclutan otras células inflamatorias especialmente eosinófilos, que colaboran en la lesión epitelial.



Figura 9-2. Habón. Elevación circunscrita de la piel, edematosas, rosadas y halo eritematoso en su contorno geográfico.

Anafilaxia.

Es una reacción sistémica, debida a la presencia de un alérgeno que ha ingresado al organismo mediante inoculación o absorción a través de la superficie epitelial como la piel o la mucosa digestiva.

A menudo es de carácter explosivo, y se debe a la liberación masiva de mediadores inflamatorios, principalmente histamina y leucotrienos, por mastocitos y basófilos. Provoca en su forma clínica completa la aparición brusca de manifestaciones clínicas en el árbol respiratorio, el sistema cardiovascular, la piel y el tracto digestivo, con broncoespasmo, hipotensión arterial, urticaria-angioedema, vómitos y diarrea.

Los alérgenos desencadenantes son diversos, puede tratarse de fármacos, como la penicilina, alimentos, aditivos alimentarios, venenos de picaduras de insectos, hormonas, proteínas, etc. Los síntomas se presentan de forma inmediata tras la exposición al alérgeno. El paciente nota prurito, malestar general profundo, angustia, rinitis y conjuntivitis, opresión torácica, vómitos y diarrea. Los síntomas pueden progresar y aparecer edema laríngeo, broncoespasmo e hipotensión. Si no se da el tratamiento inmediato de forma apropiada, puede causar la muerte del paciente.

Hipersensibilidad de tipo II

Las reacciones de hipersensibilidad de tipo II son aquellas que están medidas por las Inmunoglobulinas G y M que reconocen antígenos tanto en la superficie celular como en la matriz extracelular.

Estos anticuerpos pueden mediar muchos mecanismos, los cuales en resumen son tres:

1. Oponizan células circulantes, lo que promueve a su vez la fagocitosis de las mismas por parte de las células de Kupffer y los macrófagos esplénicos. Esto resulta en diferentes citopenias.

2. Activan el sistema de complemento a través de la vía clásica, fomentando al reclutamiento de células fagocitarias. Esto resulta en una serie de trastornos inflamatorios. Entre los más destacados se encuentran la glomerulonefritis, la vasculitis y la sinovitis.
3. Activan o inhiben diversas funciones celulares, generando desequilibrios en el sistema en general. Un buen ejemplo es la enfermedad de Graves, donde existen anticuerpos dirigidos contra el receptor de TSH.

Ahora bien, pasaremos a analizar ejemplos de la hipersensibilidad de tipo II, específicamente la *Eritroblastosis fetal*, enfermedad grave que puede llevar a la muerte del feto.

Esta es una enfermedad causada en la mayoría de los casos por una incompatibilidad de Rh, puede también ser secundaria a otros grupos antigénicos.

Esta enfermedad está caracterizada por presentar anemia hemolítica en grado variable. Es común observar eritropoyesis aumentada, esto debido a la proliferación rápida de precursores eritroides en el hígado, bazo y médula ósea del feto como una respuesta a la anemia que se presenta, produciendo formas inmaduras de estas células a la sangre periférica conjuntamente hay presencia de hiperbilirrubinemia, la cual puede ocasionar daños a nivel neurológico al neonato.

Hablando del origen de la enfermedad en materia inmunológica, se da por el escape de sangre fetal hacia la madre durante el trabajo de parto, situación no muy infrecuente. Es entonces que si el feto es Rh+ y la madre es Rh-, esta última se va a sensibilizar al antígeno D de la sangre fetal y producirá anticuerpos para el misma. Luego, en un embarazo

posterior donde el feto sea Rh+, los anticuerpos IgG maternos que se encuentran sensibilizados pueden atravesar la placenta y opsonizar los eritrocitos Rh+ para su posterior destrucción en los principales lechos sanguíneos (hígado, bazo). Esto es lo que causa la anemia en sí.

Esta enfermedad es prevenible mediante la inmunización pasiva de la madre con un concentrado de anticuerpos IgG anti-D. Esto hará que los eritrocitos Rh+ del feto que se encuentren en la sangre Rh- de la madre sean eliminados evitando así la sensibilización del sistema de la mujer hacia el antígeno D antes descrito.

Fenómenos Inflamatorios inducidos por la formación de complejos inmunes.

Los anticuerpos IgM e IgG pueden conducir a la activación de la vía clásica del sistema del complemento, a la producción de la anafilotoxina C5a y al reclutamiento masivo de neutrófilos, monocitos y macrófagos. El desarrollo del foco inflamatorio conducirá a la generación de otros agentes quimioatrayentes, como el LB4, el factor de activación plaquetario y diferentes quimiocinas, que contribuirán al reclutamiento de oleadas masivas de neutrófilos y monocitos.

Por otra parte, las células que arriben al foco inflamatorio encontrarán un amplio repertorio de agonistas capaces de inducir su activación: los mismos agentes quimiotácticos, los anticuerpos que dieron lugar al inicio de la reacción inflamatoria y diferentes citocinas proinflamatorias producidas por las células presentes en el foco inflamatorio.

La activación de los neutrófilos y los fagocitos mononucleares causarán potentes reacciones citotóxicas las cuales contribuirán al daño tisular y al compromiso de la funcionalidad del tejido u órgano afectado.

Sabías que

Tanto la IgG como la IgM tienen la capacidad de formar inmunocomplejos que median reacciones de hipersensibilidad de tipo III.

El antígeno con el que se forme el complejo puede ser de naturaleza microbiana o un antígeno propio.

Hipersensibilidad de tipo III

Las reacciones por hipersensibilidad de tipo III se reducen a la producción de anticuerpos y su interacción con los antígenos, lo cual va a resultar en la formación de inmunocomplejos circulantes, lo cual, para la respuesta inmunitaria normal, representa un fenómeno habitual.



Figura 9-3. Enfermedad del Suero. *Trastorno de hipersensibilidad tipo III utilizado como modelo de la clínica del mismo.*

Los complejos inmunes de gran tamaño suelen ser eliminados fácilmente por los macrófagos hepáticos y esplénicos y no causan mayor problema. Por otra parte, los inmunocomplejos de menor tamaño, los cuales están formados en una proporción favorable para los antígenos, son los que presentan mayor capacidad patogénica.

Aunque no solo se cierra a aquello, ya que la patogenicidad de estos inmunocomplejos depende mucho de la subclase de IgG comprometida, su carga eléctrica, la densidad de fragmentos Fc que posee en su superficie; pero por, sobre todo, depende de su tendencia a depositarse a nivel tisular.

La patogénesis de las enfermedades por depósitos de inmunocomplejos puede describirse en tres etapas:

1. La formación de los complejos inmunes circulantes
2. El depósito tisular de los complejos inmunes
3. La inducción de una respuesta inflamatoria

En esta última etapa pueden participar tanto el sistema de complemento, los mastocitos, los neutrófilos, los monocitos, así como también los macrófagos.

Una de las principales diferencias entre el tipo II y III de hipersensibilidad, es que a diferencia del II, las reacciones de hipersensibilidad de tipo III actúan a nivel sistémico, lo que refleja los múltiples sitios donde estos inmunocomplejos pueden depositarse. El desarrollo de la respuesta inflamatoria transcurre de manera semejante al tipo II.

La enfermedad del suero. Es el modelo clásico para describir un trastorno de tipo III (Fig. 10-3). Data de la época de la difteria donde se trataban a los pacientes con suero extraído de caballos inmunizados a la toxina diftérica. A la semana se podían observar síntomas y signos típicos de glomerulonefritis, artritis y vasculitis ajenas a la infección diftérica.

Luego se pudo describir que la sintomatología se debía a la formación de inmunocomplejos en cantidades industriales y a su depósito en los diferentes tejidos del

cuerpo. Afección sistémica y de daño tisular por complejos inmunitarios.

Hipersensibilidad de tipo IV

A diferencia de las reacciones de hipersensibilidad revisadas anteriormente, que son mediadas por los anticuerpos, las reacciones de hipersensibilidad de tipo IV son mediadas por los linfocitos T. Estas reacciones pueden clasificarse en dos grupos, según el mecanismo efector involucrado:

1. El primero de ellos incluye a aquellas en las que el daño tisular es producido por una respuesta inflamatoria mediada por linfocitos Th1 y macrófagos activos.
2. El otro grupo está formado por las mediadas por linfocitos T CD8 citotóxicos.

Otra diferencia crucial es que las tres primeras categorías de la clasificación, como se dijo anteriormente, son de naturaleza inmediata. En cambio, las de tipo IV tardan de 18 a 72 horas para suscitarse, por lo que se ganan el nombre de hipersensibilidad retardada.

Las reacciones de hipersensibilidad de tipo IV subyacen a un amplio espectro de patologías de etiología infecciosa y autoinmune, en las que el daño tisular es mediado por las células T.

La principal función de las células Th I (Fig. 10-4) es mediar una reacción inflamatoria en los tejidos periféricos que tendrá, como protagonista central, el macrófago activado. Las respuestas Th I desempeñan un papel esencial en la defensa frente a los patógenos intracelulares. No obstante, merced a su potencial inflamatorio, participan en el desarrollo de las lesiones tisulares que se observan en los pacientes infectados por diferentes patógenos, entre ellos, M. tuberculosis y especies de Schistosomas.

Las células Th I producirán IFN- γ , citocina que induce la activación del macrófago. Por otra parte, tanto las células Th I como los macrófagos activados producirán citocinas y quimiocinas inflamatorias que incrementarán la permeabilidad vascular, provocando edema, y promoverán la infiltración del sitio por diferentes poblaciones leucocitarias.



Figura 9-4. Linfocito Th1. Población caracterizada por la liberación de IL-2 e IFN- γ .

Dermatitis Alérgica. Presenta una patología de naturaleza inflamatoria que afecta a la piel, mediada sobre todo por células T CD8 citotóxicas (Fig. 10-5). Afectan generalmente a la cara y las manos con diversos grados de severidad. Se presenta eritema, edema, formación de vesículas, secreción serosa, xerosis, descamación y fisuras.

La patogenia se basa en un mecanismo inmune habitual en las que se capta el antígeno mediante una APC, se presenta en un ganglio y se generan los linfocitos efectores y de memoria para el mismo. Estos linfocitos T CD8 infiltran la piel y reaccionarán ante una reexposición al antígeno que fue previamente identificado.

La dermatitis alérgica por contacto es muy frecuente en respuesta al níquel. Otro causante puede ser el cromato; cosméticos que tengan formaldehído, mercurio; elementos utilizados en la industria textil



Figura 9-5. Dermatitis Alérgica. Trastorno de hipersensibilidad tipo IV mediado por linfocitos T CD8 citotóxicos.

como azoderivados; incluso sustancias presentes en las plantas, como el pentadecacatecol de la hiedra venenosa, etc.

BANCO DE PREGUNTAS

1. Los pacientes atópicos presentan una amplia afinidad por una producción elevada de:
 - a) Inmunoglobulina G
 - b) Factor de Necrosis Tumoral
 - c) Inmunoglobulina E
 - d) Interferón- γ
2. Sobre la Hipersensibilidad de tipo I, señale los incorrecto
 - a) Está mediada por IgE
 - b) Se las conoce comúnmente como enfermedades alérgicas
 - c) Afectan a un 40% de la población mundial
 - d) Un ejemplo grave es el shock anafiláctico
3. La producción de IgE, en mayor medida, está mediada por:
 - a) Macrófagos
 - b) Linfocitos Th1
 - c) Linfocitos Th2
 - d) Linfocitos NK
4. La Hipersensibilidad de tipo II está mediada por:
 - a) IgG
 - b) IgD
 - c) IgG e IgM
 - d) IgG e IgD
5. La eritroblastosis fetal se origina por:
 - a) Reacción de Mastocitos
 - b) Complejos antígeno anticuerpo
 - c) Formas inmaduras de estas células a la sangre periférica
 - d) El feto es Rh+ y la madre es Rh-
6. En la Hipersensibilidad de tipo III, el mayor problema es:
 - a) Inmunocomplejos de gran tamaño
 - b) Sensibilización excesiva a un antígeno natural
 - c) Inmunocomplejos de menor tamaño
 - d) Problemas medulares en el desarrollo
7. ¿Cuál es la principal diferencia entre la Hipersensibilidad de tipo II y la de tipo III?
 - a) Las Inmunoglobulinas empleadas
 - b) La de tipo II es localizada y de tipo III es sistémica
 - c) Edad promedio de las manifestaciones
 - d) Clínica
8. ¿Qué agente actúa en la Hipersensibilidad de tipo IV?
 - a) Neutrófilos
 - b) Linfocitos T
 - c) Linfocitos B

d) Ninguna es correcta

9. La Hipersensibilidad de tipo IV es conocida también como

- a) Hipersensibilidad inmediata
- b) Hipersensibilidad retardada
- c) Hipersensibilidad del verano
- d) Hipersensibilidad del invierno

10. La dermatitis alérgica es mediada por:

- a) Linfocitos Th1
- b) Linfocitos Th2
- c) Linfocitos T CD8
- d) Linfocitos T CD4

BIBLIOGRAFÍA

Abul K. Abbas, Andrew H. Lichtman, S. P. (2015). *Inmunología celular y molecular* (8va ed.). Elsevier Saunders.

Cotran, R.S., Kumar, V., Collins, T. *Robbins*.

Patología Estructural y funcional. 6ª edición. Mc.Graw-Hill Interamericana. España, 2000.

Fainboim, L., & Geffner, J. (2011). *Introducción a la inmunología*. (7ma ed.). Editorial médica panamericana.

Janeway, J.A., Travers, P., Walport, M.,

Shlomchik, M.J. *Immunobiology. The immune system in health and disease*. 5th edition. Garland Publishing. USA, 2001.

CAPÍTULO

10

Inmunodeficiencias Primarias

10 INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS	
	Características clínicas generales
	Clasificación de las inmunodeficiencias primarias
	<ul style="list-style-type: none"> • Deficiencias en respuesta inmunitaria adaptativa • Deficiencias en respuesta inmunitaria innata • Inmunodeficiencias asociadas con otros síndromes congénitos o hereditarios.
	Principales inmunodeficiencias primarias
	<ul style="list-style-type: none"> • Inmunodeficiencias humorales. • Inmunodeficiencia común variables • Inmunodeficiencias combinadas. • Deficiencias de los fagocitos (mononucleares y polimorfonucleares) • Deficiencias del complemento

Se conoce como inmunodeficiencias primarias al grupo de enfermedades con etiología genética donde existe una alteración que puede ser cuantitativa y funcional en los mecanismos de respuesta del sistema inmunitario. Estas enfermedades se encuentran comúnmente determinadas por fallos genéticos como anomalías en el desarrollo o errores innatos del metabolismo que desencadenan en: fallos en la diferenciación, desarrollo o función de las células linfoides y las mieloides implicadas en la respuesta inmunitaria; anomalías o

deficiencias en el sistema del complemento; desarrollo incompleto de los sistemas de amplificación biológica; displasia del timo; errores metabólicos innatos de los procesos efectores fundamentales de la resistencia inmunológica.

Esta serie de defectos inmunológicos generan que la persona quede con una débil protección o defensa contra agresiones externas produciendo de esta manera una susceptibilidad exagerada a la aparición de infecciones de orígenes bacterianos, virales, parasitarios o micóticos. La gravedad de estos procesos dependerá del grado y tipo de defecto inmunológico presente.

Importante...

Es común que los pacientes con alguna inmunodeficiencia primaria tengan algún familiar con un síndrome similar menos grave o con enfermedades del tejido conectivo, neoplasias, alergias, autoinmidades o cualquier patología en la que se encuentre implicada cualquier tipo de alteración del sistema inmunitario.

Las distintas técnicas de laboratorio han permitido por medio de la clonación posicional o la estrategia de genes candidatos tener una idea clara de la gran mayoría de los genes implicados en las Inmunodeficiencias primarias. Normalmente el proceso consiste en pruebas iniciales a través del tamizaje molecular o de polimorfismo de conformación de cadenas simples los cuales pueden detectar cambios en el ADN, los mismos que luego son comprobados a través de

secuenciación del fragmento de ADN supuestamente alterado.

Los estudios a nivel molecular y terapéutico de las inmunodeficiencias primarias han sido de gran aporte para el avance de la inmunología misma, pues a través de estos se ha podido esclarecer el funcionamiento de muchas estructuras como la del timo en la ontogenia de las células T y la importancia de estas células en los casos de infecciones. Su estudio también ha sido importante en el delineamiento de las alteraciones inmunológicas en el caso de otras inmunodeficiencias más comunes como las secundarias a infecciones, desnutrición, medicación o tumores.

Es necesario recalcar que estos trastornos son poco frecuentes, por lo cual a la hora de la actividad médica hay que tener mucha certeza de que se está ante uno de estos síndromes a la hora de atribuirlo como causa de infecciones recidivantes o recurrentes, siempre es necesario valorar otras alternativas para estos cuadros, como enfermedades metabólicas, malformaciones estructurales, tratamientos con inmunosupresores, así como también infecciones por agentes microbianos. A la hora del tratamiento a pacientes con inmunodeficiencias primarias es necesario siempre tener presentes los tres pilares fundamentales que son el asesoramiento genético, el diagnóstico temprano y certero y la instauración rápida de tratamientos adecuados.

Características clínicas generales

Este tipo de trastornos presenta la característica de manifestarse por alteraciones cualitativas y cuantitativas que pueden afectar de forma individual o en conjunto a los distintos componentes del sistema inmunitario como son el sistema B o humoral, el sistema T o celular, el sistema fagocítico y el sistema del complemento.

Como ya se ha mencionado estas enfermedades son muy raras, por ende, con una incidencia muy baja, aproximadamente 1 cada 10.000 recién nacidos vivos. Algo característico en estas deficiencias es que habitualmente se presentan en niños recién nacidos o que cursan entre el tercer y cuarto mes de edad, sin embargo, también existen casos en los que transcurren varios años antes de que se manifiesten los primeros síntomas de inmunodeficiencia primaria. El 40% de los diagnósticos se realizan durante el primer año de vida, mientras que el 95% de los casos ya son establecidos para los 6 años, dejando así una pequeña cantidad (5%) que se diagnostican en la edad adulta, entre los que se incluye la inmunodeficiencia común variable del adulto.

Para tener en cuenta...

Las inmunodeficiencias primarias presentan una mayor afinidad por el género masculino, lo cual se pone de manifiesto en la transmisión ligada al cromosoma X en las siguientes patologías:

- Enfermedad granulomatosa crónica ligada al sexo (CYBB)
- Síndrome de Wiskott Aldrich (WASP)
- Inmunodeficiencia combinada severa ligada al sexo (IL2RG)
- Agammaglobulinemia ligada al sexo (BTK)
- Síndrome de Hiper-IgM ligado al sexo (CD40L)
- Síndrome linfoproliferativo ligado al sexo (SAP y XIAP)
- Deficiencia de Properdina (PFC)
- Displasia ectodérmica hipohidrótica con inmunodeficiencia. (NEMO)

Porcentualmente hablando, el 65% de las inmunodeficiencias primarias son humorales, 5% son deficiencias celulares, 15% son deficiencias combinadas entre las dos anteriores, 10% se tratan de deficiencias en el

TABLA 10-1. Intervención de las diferentes defensas inmunológicas frente a las infecciones por los diferentes tipos de agentes microbianos

Sistema	Bacterias	Virus	Hongos	Parásitos	Micobacterias
Linfocitos b	X	X			
Linfocitos t	X	X	X	X	X
Células NK		X			
Fagocitos mononucleares	X				X
Fagocitos polimorfonucleados	X		X		
Complemento	X				

Virus: Los linfocitos B tienen suma especialidad contra el enterovirus, mientras que las células NK contra los virus Herpes.

Bacterias: Los fagocitos mononucleares presentan suma especialidad contra la Salmonella no typhi, mientras que el sistema del complemento contra los cocos grampositivos y gramnegativos.

sistema fagocítico y un 5% corresponden a deficiencias en el sistema del complemento.

Las infecciones son la manifestación fundamental e la Inmunodeficiencias Primarias. Normalmente se presentan infecciones graves y complicadas que se presentan de forma recidivante y prolongada en el tiempo y algo característico es que se dé la aparición de infección por microorganismos que normalmente no son patógenos, es decir que no causan infecciones en personas inmunocompetentes. Otra característica de este tipo de infecciones es que raramente se limitan a una sola localización del organismo, se repiten a través del tiempo en diferentes órganos o sistemas.

El sistema inmunológico presenta la gran característica de ser sumamente especializado, siendo así, cada uno de los sistemas que lo componen presenta su debida especialización o afinidad de respuesta frente a determinados agentes microbianos, es por esto que por medio del tipo de germen que genera las infecciones recurrentes en el paciente se puede hacer una idea del tipo de inmunodeficiencia que presenta. En Tabla 11-1 podemos observar la intervención de las diferentes defensas inmunológicas frente a las

infecciones por los diferentes tipos de agentes microbianos.

El sistema respiratorio y sus anexos son los más comprometidos por los procesos infecciosos. Los cuadros clínicos que principalmente desarrollan los pacientes con inmunodeficiencias primarias son sinusitis, otitis supuradas, bronquitis y neumonías; por otra parte, las infecciones recidivantes de este sistema suelen conducir a bronquiectasias.

TABLA 10-2

Otras complicaciones en personas con inmunodeficiencias primarias

Si hay presencia de -Un 25% de los bajo conteo de pacientes padecerá de linfocitos T es alguna enfermedad común que una autoinmune. inmunodeficiencia -Entre un 4% y un 40% primaria se asocia de los pacientes con enfermedades padecerá enfermedad autoinmunes y neoplásica. neoplasias.

También son locaciones comunes de infecciones recidivantes el sistema nervioso central, la piel y el aparato digestivo.

Dentro de las complicaciones comunes en personas con inmunodeficiencias primarias

TABLA 10-3. Deficiencias de la respuesta inmunitaria adaptativa

Inmunodeficiencias predominantes de anticuerpos	Inmunodeficiencias combinadas	Otros síndromes de inmunodeficiencia bien combinados
<ul style="list-style-type: none"> -Agammaglobulinemia ligada al sexo -Síndrome de hiper-igM -Deleciones que afectan los genes que codifican las cadenas pesadas de las inmunoglobulinas -Mutaciones en la cadena κ -Deficiencia selectivas de subclases de IgG con deficiencia o no de IgA -Deficiencia de anticuerpos con niveles normales de inmunoglobulinas -Inmunodeficiencia común variable (IDCV) -Deficiencia de IgA -Hipogammaglobulinemia transitoria de la infancia -Agammaglobulinemia autosómica recesiva 	<ul style="list-style-type: none"> Inmunodeficiencia combinada severa T(-) B(+) <ul style="list-style-type: none"> a) Ligada al X (cadena γc) b) Autosómica recesiva (JAK 3) Inmunodeficiencia combinada severa T(-) B(-) <ul style="list-style-type: none"> a) Deficiencia de RAG1/RAG2 b) Deficiencia de artemis c) Adenosindesominasa (ADA) d) Disgenesia reticular. Inmunodeficiencia combinada severa T+B- <ul style="list-style-type: none"> a) Síndrome de Ommen b) Deficiencia en lo cadena α del receptor de IL-2(IL-2Rα) Deficiencia de purina nucleósido fosforilasa (PNP) <ul style="list-style-type: none"> -Deficiencia de clase II del CMH -Deficiencia de CD3γ o CD3ε -Deficiencia de ZAP-70 -Deficiencia de TAP1/TAP2. 	<ul style="list-style-type: none"> -Síndrome de Wiskott-Aldrich -Ataxia telangiectasia -Anomalía de DiGeorge. -Inmunodeficiencias con síndrome linfoproliferativo (p. ej., ALPS: deficiencias en la vía Fas)

están las diarreas crónicas y la malabsorción que son predisponentes para el retraso en el crecimiento; la dermatitis seborreica y el eccema también suelen aparecer. Es muy frecuente que las infecciones se diseminen.

Deficiencias de la Respuesta inmunitaria Adaptativa

La mayoría de las deficiencias asociadas a la respuesta inmunitaria adaptativa tienen como etiología defectos moleculares que alteran la diferenciación o proliferación de los

TABLA 10-4 Deficiencias de la respuesta inmunitaria innata

<p>Deficiencias del Sistema del Complemento</p> <p>-Se encuentran las deficiencias de C1q, C1r, C4, C2, C3, C5, C6, C7, C8, C9, C1 Inhibidor, Factor I, Factor H, Factor D, properdina.</p> <p>Deficiencias de los Fagocitos</p> <p>-Neutropenia congénita severa</p> <p>-Neutropenia cíclica</p> <p>-Deficiencia de moléculas de adhesión de tipo 1</p> <p>-Deficiencia de moléculas de adhesión de tipo 2</p> <p>-Síndrome de Chediak-Higashi</p> <p>-Deficiencia de gránulos específicos</p> <p>-Síndrome de Schwachman-Diamond</p> <p>-Enfermedad granulomatosa crónica:</p> <p>a) ligada al X (gp91^{phox})</p> <p>b) autosómica recesiva (p22^{phox}, p47^{phox} o p67^{phox})</p> <p>-Deficiencia de glucosa-ó-fosfato deshidrogenasa (G6PD)</p> <p>-Deficiencia de mieloperoxidasa</p> <p>-Deficiencias de la vía del interferón γ/interleucina-12 (FNγ/IL-12)</p>
--

linfocitos tanto B como T. En algunos casos también se encuentran afectados los linfocitos NK. De acuerdo con la fase efectora de la respuesta inmunitaria que se afecta preferentemente estas Inmunodeficiencias primarias se clasifican en:

- Inmunodeficiencias predominantes de anticuerpos. (Tabla 10-3)

TABLA 10-5: Inmunodeficiencias asociadas con otros síndromes congénitos o hereditarios

<p>-Inmunodeficiencias asociadas con inestabilidad cromosómica o defectos en la reparación del DNA, defectos cromosómicos, anomalías esqueléticas, defectos dermatológicos o defectos metabólicos.</p>
<p>-Otros defectos: el síndrome de hiper-IgE (SHIE), la candidiasis mucocutánea crónica con síndrome de poliendocrinopatía autoinmunitaria, candidiasis y distrofia ectodérmica (APECED, por sus siglas en inglés), y el síndrome de disregulación inmune con poliendocrinopatía y enteropatía ligado al X (conocido como síndrome IPEXI por sus siglas en inglés).</p>

- Inmunodeficiencias Combinadas. (Tabla 10-3)
- Otros síndromes de inmunodeficiencia bien definidos (Tabla 10-3).
 - Deficiencias de la respuesta inmunitaria innata (Tabla 10-4) e inmunodeficiencias asociadas con otros síndromes congénitos o hereditarios (Tabla 10-5).

Principales inmunodeficiencias primarias

Deficiencias Humorales: Agammaglobulemia ligada al X (ALX, Enfermedad de Bruton)

Conocida por ser la primera descripción de un trastorno de inmunodeficiencia primaria en 1952 por O. Bruton que describió a un niño con infecciones recidivantes y ausencia de la fracción gamma en el proteinograma electroforético cuyo cuadro clínico mejoró con el suministro de gammaglobulina intramuscular.

En 1993 se conoció que el defecto en esta inmunodeficiencia primaria se halla en el gen BTK ubicado en el brazo largo del cromosoma X. Este se presenta en todas las células

	CMPH	PLC	Pro-B	Pre-B	B inmaduro
GENES CADENA H	Configuración germinal	Configuración germinal	Rearreglo VDJ	VDJ	VDJ
GENES CADENA L	Configuración germinal	Configuración germinal	Configuración germinal	Reordenamiento VDJ	VJ
Expresión de Ig en la membrana	NO	NO	NO	Cadena H μ Cadena L s	Cadena H μ Cadena L

Figura 10-1 *Ontogenia de las células B.*

mieloides y en las de linaje B; también presenta regulación negativa en las células T y NK.

BTK es una enzima miembro de la familia de los receptores tirosincinasas los cuales se caracterizan por tener en el extremo carboxiloterminial, un dominio SH1, con actividad cinasa, seguido de otros dos dominios SH2 y SH3 los cuales son sitios de interacción con otras proteínas. Consta también del dominio TH que se une a otras proteínas o dominios BTK, y en el extremo aminoterminial se encuentre el dominio PH que regula la actividad cinasa de BTK.

La enzima BTK cumple una señalizadora que termina con la activación de factores de transcripción como NF κ B, que a su vez regulan un programa de transcripción genética necesario para la supervivencia de las células B y la progresión del ciclo celular. Además NKT cumple un papel regulador en la apoptosis de las células B y coopera con los genes supresores de tumores.

Citando la ontogenia de los linfocitos B (Figura 11-1) hay que recordad que cuando la célula se encuentra en el estadio pro-B debe experimentar reordenamientos genéticos a nive nuclear (Djh-VDjh) en los genes que codifican la cadena pesada de las inmunoglobulinas a fin de pasar al siguiente

estadio de su proceso de maduración que es el linfocito pre-B que se caracteriza por la expresión en su superficie del pre-BCR. En la ALX la más temprana y severa alteración que se observa es el bloqueo en la diferenciación de la célula pro-B en pre-B, lo cual refleja el papel importante que juega BTK en la expansión, supervivencia y activación de las células B.

Cuando las células B son deficientes de BTK sufren el proceso de muerte celular programada durante los primeros estadios de su maduración. En una persona que se encuentre inmunocompetente lo normal será que presente no más de un 20% de células pro-B en el conteo total de células de linaje B en la médula, pero las personas con ALX acumulan una excesiva cantidad, pudiendo llegar hasta el 80% las cuales no pueden expresar el pre-BCR y por lo tanto no pueden proliferar.

Existen casos peculiares de pacientes con ALX que en sangre llegan a presentar hasta un 2% (normalmente no pasan de 0,1%) los cuales tienen un fenotipo funcionalmente inmaduro (CD38⁺ e IgM⁺ en superficie), lo que implica que a pesar de haber sobrepasado el estadio pre-B no pueden alcanzar un estadio B maduro funcional.

Los pacientes con ALX presentan un dato característico que es la agammaglobulemia de todos los isotipos la cual se encuentra acompañada de ganglios linfáticos palpables y ausencia de amígdalas palatinas visibles por la depleción de folículos linfoides y centros germinativos, razón del freno producido en la médula ósea.

Debido al patrón de herencia de esta inmunodeficiencia el cual se encuentra ligado al cromosoma X, este trastorno solo se presenta en varones y las manifestaciones clínicas es normal que parezcan entre el noveno mes al año de vida, esto debido a que el pasaje transplacentario de IgG materno le otorga protección al bebé durante los primeros meses de vida y evita la expresión más temprana de la enfermedad.

Las infecciones que normalmente suelen presentar los pacientes con ALX son de carácter bacteriano donde se incluyen las sinusitis, otitis, bronquitis y neumonías, pero en ocasiones se presentan cuadros más graves como meningitis y sepsis. Las infecciones respiratorias recurrentes conducen con frecuencia a bronquiectasias e insuficiencias respiratorias. Las infecciones virales normalmente son bien toleradas a excepción de las por enterovirus.

Inmunodeficiencia Común Variable

La inmunodeficiencia Común Variable (IDCV) descrita por Janeway en 1953 es uno de los trastornos de inmunodeficiencia primaria con mayor prevalencia que existe, aproximadamente ente 1:10.000 a 1:50.000.

Este trastorno tiene una presentación clínica muy variable, donde la principal característica es la presencia de infecciones bacterianas recurrentes en los sistemas respiratorio y digestivo, hipogammaglobulinemia de al menos dos isotipos, donde siempre está presente IgG así como también una deficiencia a la hora de articular respuestas humorales contra antígenos específicos. En una buena parte de

los pacientes (20%) es común que se den ciertas complicaciones que implican trastornos autoinmunes y linfoproliferación con esplenomegalia.

Una gran diferencia de este trastorno con otras inmunodeficiencias es que no se suele presentar en los primeros meses de vida, sino que se da en edades no pediátricas. Generalmente es de aparición puberal, y el pico de incidencia se da entre los 20 y 30 años de edad. Por lo general se la describe como una enfermedad esporádica, pero se ha descrito agregación familiar en al menos un 10% de los pacientes, de los cuales la gran mayoría presentan un patrón de herencia autosómico dominante y una menor cantidad manifiesta el patrón autosómico recesivo.

Como es clásico en las inmunodeficiencias primarias el papel genético juega un papel importante, y esta no es la excepción. Hasta el momento se han identificado mutaciones en cinco genes que se asocian al fenotipo de IDCV, todos ellos codifican moléculas implicadas en la biología de los linfocitos B de forma directa o indirecta a través de la cooperación T-B:

- ICOS: Coestimulador inducible en linfocitos T
- TACI: Activador transmembrana moduladora de calcio e interactor de ligando de ciclofilina.
- CD19
- BAFF-R: Receptor del factor activador de células B.

ICOS

Pertenece a la familia de CD28 que integra moléculas coestimuladoras que se expresan en la superficie celular de los linfocitos T activados y median la producción de una serie de citocinas (IL-4, IL-5, IL-6, GM-CSF) y en particular la inducción de IL-10 la cual favorece la diferenciación B en células plasmáticas y de memoria. El ICOS se une a su

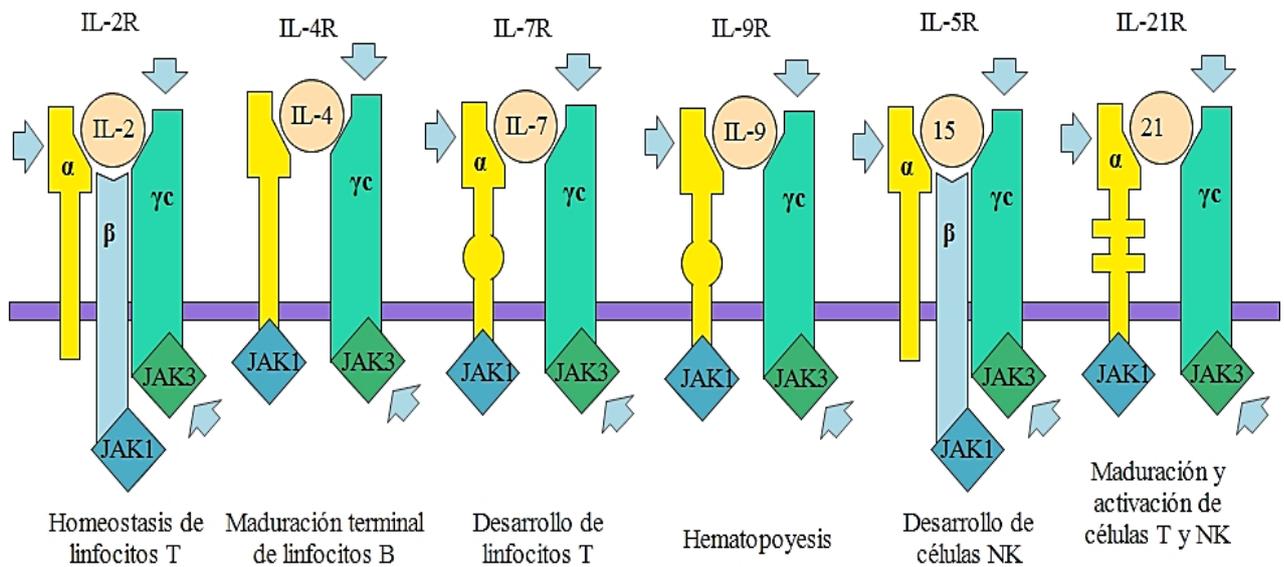


Figura 10-2 Receptores que comparten la cadena gamma común. Las flechas señalan los complejos Jack3- γ c. La cadena Jack3 es una tirosinasa asociada a γ c y de ella depende la transducción de señales en las que este receptor está presente.

ligando ICOS-L que se expresa constitutivamente en las células presentadoras de antígeno, incluidos los linfocitos B vírgenes.

TACI

Pertenece a la superfamilia del receptor TNF- α , un receptor que se expresa en la superficie de los linfocitos B y tiene un papel importante en la supervivencia, desarrollo y producción de anticuerpos por las células B. TACI se expresa tanto en las células B de la sangre periférica como en las células B transicionales tardías y de la zona marginal. Las mutaciones en TACI en los paciente con IDCV se presentan en aproximadamente entre el 8% y 10% y presentan tendencia a desarrollar enfermedades autoinmunes y linfoproliferativas.

CD19

Es una molécula de superficie de los linfocitos B maduros que forma un complejo receptor del BCR con las moléculas CD21 y CD81. La función de este complejo es

disminuir el umbral de respuesta del BCR ante la unión antigénica. La deficiencia de CD19 genera anomalías de desarrollo en los linfocitos B, pero impide una adecuada respuesta antigénica.

BAFF-R

El defecto en homocigosis en el receptor de factor activador de linfocitos B (BAFF-R) se registró en un único paciente. En el análisis de su perfil fenotípico en sangre periférica se observó un bloqueo en el estadio de linfocitos B transicionales, lo que refuerza la hipótesis del papel de la interacción BAFF/BAFF-R en la supervivencia de las células B periféricas.

Inmunodeficiencias Combinadas

Las inmunodeficiencias combinadas constituyen un conjunto de síndromes de transmisión autosómica recesiva o combinada al sexo las cuales se presentan durante los primeros meses de vida y si no reciben en tratamiento correspondiente terminan siendo mortales.

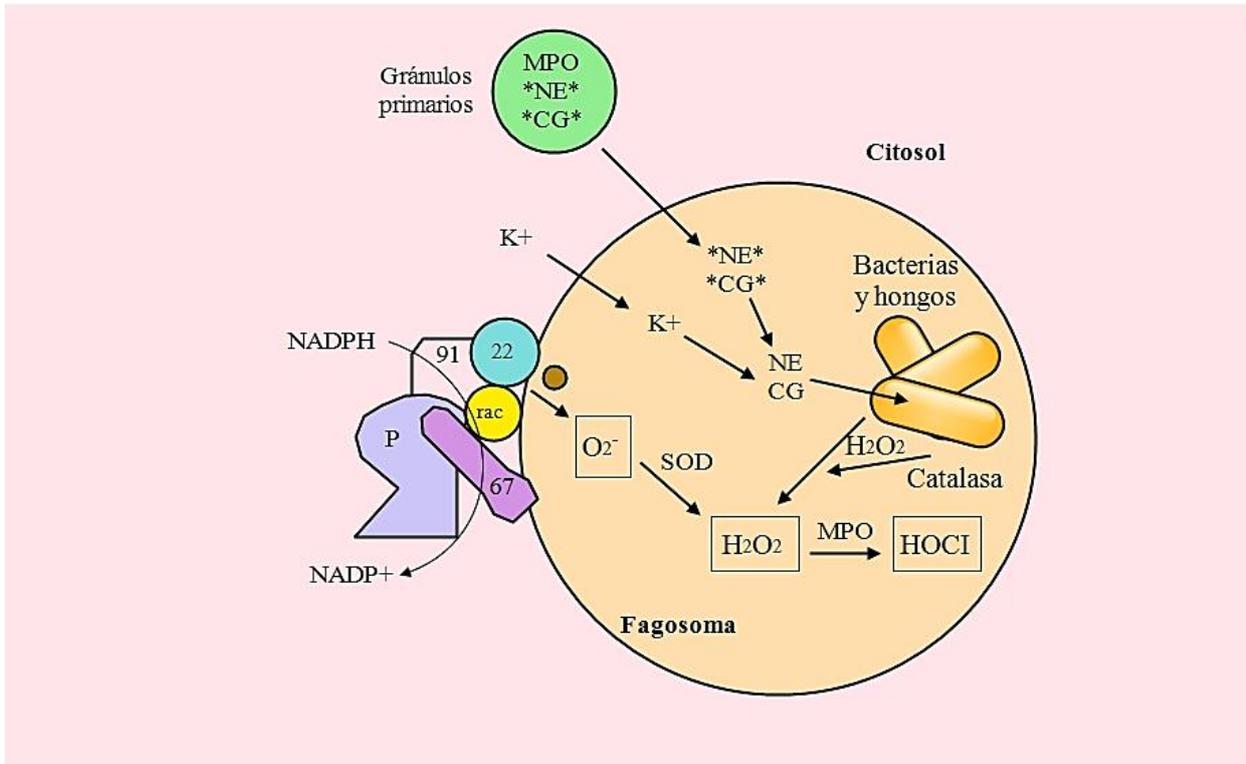


Figura 10-3 Activación del sistema NADPH oxidasa.

Las inmunodeficiencias combinadas severas IDCS se pueden dividir en dos tipos, las *clásicas o típicas* las cuales se presenta con linfopenia T marcada, agammaglobulinemia y ausencia de respuesta inmunitaria humoral y celular. Por otro lado, las *no clásicas o atípicas* comparten con las anteriores la característica de una respuesta inmunitaria celular y humoral ausente.

Las mutaciones en la cadena gamma común y representan el 50% de los casos totales de inmunodeficiencias combinadas severas. Esta cadena es un receptor de citocinas hematopoyéticas que junto con las cadenas α y β del receptor de IL-2 forman el heterodímero de alta afinidad para esta citosina. Recibe este nombre de cadena gamma común debido a que forma parte de los receptores de varias citocinas.

Es común que los pacientes con mutaciones en la cadena gamma común presenten deficiencias en la respuesta de la IL-

7, lo que compromete seriamente la proliferación temprana y la supervivencia de los linfocitos T inmaduros en el timo. Los niños con mutaciones en la cadena gamma común, todos con linfopenia T severa, tienen un timo escaso o nulumamente desarrollado, sin diferenciación corticomedular y con escasez de precursores linfoides y de corpúsculos de Hassal.

La deficiencia de linfocitos NL suele asociarse más a la afectación en la respuesta de la IL-15. Los linfocitos B a pesar de estar presentes en los pacientes con mutaciones en la cadena gamma común, son funcionalmente anormales al ser incapaces de realizar el cambio isotópico de las inmunoglobulinas.

Las inmunodeficiencias combinadas severas ligadas al cromosoma X T(-) NK(-) B(+) representan el 50% de las formas clásicas de estas inmunodeficiencias.

Es clásico que las manifestaciones clínicas en edades muy tempranas, inclusive los

primeros días de vida. Suelen presentar infecciones graves por gérmenes saprófitos como *Cándida*, o con diseminación hematógena de agentes vacunales, como el bacilo de Calmette-Guerín (BCG) y, en ocasiones, con un cuadro clínico conocido como el injerto contra el huésped (hospedero) materno fetal.

Las poblaciones linfocitarias juegan un papel importante a la hora de un diagnóstico de inmunodeficiencias combinadas severas ligadas al sexo donde es necesario que se cumplan dos factores: Ausencia de linfocitos T y NK y presencia de linfocitos B y una deficiencia en la respuesta proliferativa en el cultivo de linfocitos frente a mitógenos o antígenos.

Existen diferencias marcadas de las formas atípicas con respecto a las formas típicas como es el hecho de que pueden haber valores linfocitarios normales, valores variables de hipogammaglobulinemia, y en casos, solo alteraciones severas. Otra característica principal es la deficiencia en la expresión de moléculas de la clase II del complejo mayor de histocompatibilidad.

Los linfocitos de los pacientes con inmunodeficiencia combinada severa conservan la capacidad de librar respuesta proliferativa frente a mitógenos, más sin embargo no lo pueden hacer contra antígenos, debido a que estos requieren la presentación por moléculas de las moléculas de la clase II de complejo mayor de histocompatibilidad.

El defecto molecular en esta patología no se localiza en los genes que codifican estas moléculas, sino en moléculas que, al unirse a la región promotora del gen, regulan la transcripción de este.

Deficiencias de los Fagocitos (Mononucleares y Polimorfonucleares)

Las deficiencias de células fagocitas es otra de las inmunodeficiencias primarias de mayor

prevalencia. En estas al igual que en los demás trastornos se presentan deficiencias tanto cuantitativas como funcionales. Hablando de las cuantitativas, quizás las más clásicas o de mayor incidencia son las neutropenias, las cuales pueden ser primarias o secundarias, donde las primeras se deben a deficiencias medulares, disminuyendo así la producción de los neutrófilos. Por otro lado, las secundarias, que son más frecuentes, pueden encontrar su etiología en otros factores, como infecciones, enfermedades linfoproliferativas con invasión o no de la médula ósea, tratamientos citostáticos o anticuerpos antineutrófilos (neutropenias autoinmunes).

En cuanto a las deficiencias fagocíticas de carácter funcional se hallan también una determinada cantidad de síndromes con características propias. En cada síndrome se presentará una alteración en las actividades normales que cumplen todas las células fagocíticas. Se encuentran síndromes donde se encuentran alteradas la movilidad y la adherencia principalmente, generando así una respuesta ineficiente a los estímulos leucocitarios que reciben. Existen otros síndromes donde la falencia se halla en la ingestión de los microorganismos o en su debida eliminación, ya sea por defectos en la vía dependiente o independiente del oxígeno.

Enfermedad granulomatosa crónica

Corresponde a una de las principales deficiencias funcionales en fagocitos donde existe una incapacidad de generar intermediarios del oxígeno debido a las deficiencias en el sistema NADPH oxidasa, que es un complejo enzimático constituido por componentes de membrana (gp91^{phox} y p22^{phox}, que forman el citocromo b558) y citosólicos (p47^{phox}, p67^{phox}, p40 y Rae). Tras la activación del fagocito, los componentes citosólicos se translocan a la membrana donde se constituye na NADPH oxidasa que genera anión superóxido, el cual al ser muy inestable se transforma por si solo o por acción de óxido dismutasa en peróxido de

hidrógeno, el cual a su vez puede transformarse en un radical hidroxilo (OH⁺) o en ácido hipocloroso (HOCl) los cuales presentan una importante actividad oxidante.

En la figura 11-3, se puede observar el proceso de activación de la NADPH oxidasa. Las alteraciones moleculares en los componentes del citocromo b558 y los componentes citosólicos producen enfermedad granulomatosa crónica.

La manifestación clásica de esta enfermedad es la presencia de infecciones recidivantes en piel, tejido subcutáneo y pulmones, principalmente causadas por gérmenes catalasa positiva. Los agentes microbianos aislados con mayor Secuencia son *Staphylococcus aureus*, *Aspergillus*, *Burkholderia cepacia*, *Nocardia* y *Serratia marcescens*.

Otra manifestación común en estos casos es la formación de granulomas asociados a vísceras huecas como el sistema digestivo e urinario, así como a vísceras sólidas como el hígado, ganglios y bazo.

Por lo general las manifestaciones son de presentación temprana y pueden evolucionar de cuadros moderados a graves si no reciben el tratamiento adecuado. El diagnóstico se basa en estudios del estallido respiratorio.

Deficiencias del Complemento

Como ya se conoce el sistema del complemento es un conjunto de proteínas plasmáticas que tienen una función de protección innata frente a los agentes patógenos que ingresan a la circulación. Cualquier tipo de anomalía en las proteínas que lo conforman generaría un trastorno generalizado, puesto que todas estas actúan en codependencia de las demás.

Se han encontrado deficiencias genéticas en todos los componentes del complemento, las cuales han sido agrupadas según el compromiso clínico que su afección genera, así tenemos:

Deficiencia de los componentes de la vía clásica C1, C2 y C4

Cuando existen alteraciones de estos componentes se generan varias complicaciones, donde con mayor frecuencia se da el desarrollo de enfermedades autoinmunes como lupus eritematoso sistémico, glomerulonefritis o distintos tipos de vasculitis cutáneas. Dentro de los cuadros que se presentan con menor frecuencia encontramos la alta predisposición a desarrollar infecciones por cocos grampositivos como son los estreptococos y los estafilococos.

Deficiencia de C3

Las deficiencias de la proteína más importante del sistema del complemento generan con frecuencia infecciones por cocos grampositivos y en ocasiones menos comunes también se suelen asociar con la aparición de enfermedades autoinmunes.

Deficiencias de los componentes de la vía final común (Complejo de ataque a la membrana: C5 a C9) y de las proteínas plasmáticas de control del complemento (factor I, factor H y properdina)

Los pacientes que presentan deficiencias en las proteínas del complejo de ataque a la membrana y en las proteínas reguladoras suelen desarrollar con frecuencia infecciones causadas por las Neisserias, en especial por la *Neisseria Meningitidis*, por lo que es clásico encontrar pacientes que desarrollen meningitis meningocócica, la cual suele ser mortal en el 50% de los casos no tratados.

Cuando existen niveles de concentración norma de las proteínas CH50 y AP50 se puede excluir prácticamente todas las deficiencias primarias del sistema del complemento.

Deficiencia de C1 Inhibidor

Esta proteína plasmática cumple una función esencial, se encarga de regular la

activación del complemento, existiendo una deficiencia de esta tiene repercusiones marcadas. El déficit de C1 inhibidor produce el desarrollo de una enfermedad conocida como angioedema hereditario el cual genera una activación espontánea del complemento, es decir se activa sin necesidad, lo cual se manifiesta físicamente con edema sin eritema, calor ni prurito en diferentes partes del cuerpo, predominando en las extremidades, cara, intestinos y la de mayor compromiso vital que es la epiglotis.

BANCO DE PREGUNTAS

- 1. ¿Cuál es una inmunodeficiencia primaria de la respuesta inmunitaria adaptativa?**
 - a) Neutropenia congénita severa
 - b) Neutropenia cíclica
 - c) Síndrome de Chediak-Higashi
 - d) Agammaglobulinemia autosómica recesiva
- 2. ¿Cuál es una inmunodeficiencia primaria de la respuesta inmunitaria innata?**
 - a) Hipogammaglobulinemia transitoria de la infancia
 - b) Neutropenia cíclica
 - c) Síndrome de Hiper-IgE
 - d) Deficiencia de la clase II del CMH
- 3. ¿Cuál es una inmunodeficiencia primaria asociada a otros síndromes congénitos o hereditarios?**
 - a) Hipogammaglobulinemia transitoria de la infancia
 - b) Neutropenia cíclica
 - c) Síndrome de Hiper-IgE
 - d) Deficiencia de la clase II del CMH
- 4. ¿Cuál es la principal defensa inmunitaria contra en enterovirus?**
 - a) Linfocitos T
 - b) Sistema del complemento
 - c) Linfocitos NK
 - d) Linfocitos B
- 5. ¿Cuál es la principal defensa inmunitaria contra los cocos grampositivos y gramnegativos?**
 - a) Linfocitos B
 - b) Sistema de complemento
 - c) Linfocitos T
 - d) Fagocitos polimorfonucleares
- 6. Cuando en una inmunodeficiencia primaria se presenta un bajo conteo de linfocitos T es común que se presenten:**
 - a) Neoplasias
 - b) Trastornos autoinmunes
 - c) a y b son correctas
 - d) Ninguna de las anteriores
- 7. ¿Qué sucede cuando las células B son deficientes de BTK?**
 - a) Se vuelven autorreactivas
 - b) Se vuelven hiperreactivas
 - c) Sufre apoptosis en sus primeros estadios
 - d) No sufren alteración alguna
- 8. ¿Cuál es un trastorno de inmunodeficiencia primaria ligado al cromosoma X?**
 - a) Síndrome de Wiskott-Aldrich
 - b) Deficiencia de properdina
 - c) Displasia ectodérmica hipohidrótica con inmunodeficiencia
 - d) Todas las anteriores
- 9. ¿Qué porcentaje de las inmunodeficiencias combinadas severas representan las inmunodeficiencias combinadas severas ligadas al cromosoma X?**
 - a) 70%
 - b) 50%
 - c) 25%
 - d) 40%
- 10. ¿De cuál de los siguientes receptores no forma parte la cadena gamma común?**
 - a) Receptor de IL-2

- b) Receptor de IL-3
- c) Receptor de IL-4
- d) Receptor de IL-9

BIBLIOGRAFÍA

Fainboim, L., & Geffner, J. (2011). *Introducción a la inmunología humana*. Buenos Aires: Médica Panamericana.

Alexander, J., & Good, R. (1984). *Principios de inmunología clínica*. Barcelona: Reverté.

García Tamayo, F. (1997). *Fundamentos de inmunobiología*. México: UNAM.

CAPÍTULO

11

Autoinmunidad

11 AUTOINMUNIDAD	
	Características generales de las enfermedades autoinmunes
	<ul style="list-style-type: none"> • Tendencia familiar • Evolución crónica de la enfermedad • Factores genéticos • Otros genes implicados en la susceptibilidad de las enfermedades autoinmunes • Genes de causa directa • Factores ambientales
	Clasificación de las enfermedades autoinmunes
	<ul style="list-style-type: none"> • Primarias • Secundarias • Específicas de los órganos • Sistémicas
	Fisiopatología de las enfermedades autoinmunes
	<ul style="list-style-type: none"> • Anticuerpos dirigidos contra autoantígenos que se expresan en la membrana • Anticuerpos dirigidos contra receptores • Enfermedades autoinmunes causadas por la hipersensibilidad tipo III • Enfermedades autoinmunes causadas por las LT.

Antes de iniciar con los contenidos de este capítulo, es importante destacar algunas definiciones que son importantes para conseguir una mejor comprensión y dominio de tema.

Autorreconocimiento. También conocido como autorreactividad, es una capacidad de nuestro sistema inmune de identificar antígenos propios. Esta se aplica por ejemplo en el autorreconocimiento de baja afinidad que se requiere para la supervivencia de los linfocitos vírgenes en la periferia.

Respuesta autoinmunitaria. Es la respuesta que generan los LT o anticuerpos autorreactivos, no hay que confundir con enfermedad autoinmune ya que esta es una situación frecuente en toda la población. Por ejemplo, el 25% de las mujeres mayores de 50 años tienen anticuerpos antitiroideos, pero solo el 10% de estas desarrollarán enfermedades autoinmunes tiroideas.

Enfermedad autoinmune (EA). Se define como una entidad nosológica dada por la respuesta autoinmune. La clínica de estas enfermedades es consecuencia de los trastornos en diferentes órganos, en el que el antígeno reconocido por la autoinmunidad está involucrado. Las enfermedades autoinmune (EA) casi siempre tienen etiología compleja. La autoinmunidad es igual de compleja que la propia inmunidad.

Aquí algunos ejemplos de enfermedades autoinmunes (Tabla 11-1).

TABLA 11-1 Enfermedades autoinmunes por órganos

Tejido u órgano	Enfermedades autoinmunes
Piel	Pénfigo, vitíligo, lupus eritematoso sistémico (LES), esclerodermia.
Estómago	Gastritis atrófica, anemia perniciosa
Intestino	Enfermedad celíaca, enfermedad de Crohn.
Hígado	Hepatitis crónica autoinmune, cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante.
Glándulas endocrinas	Diabetes tipo 1, tiroideopatías autoinmunes, adrenalitis autoinmune o enfermedad de Addison primaria, hipoparatiroidismo primario.
Sangre	Anemia hemolítica autoinmune (AHA), púrpura trombocitopénica autoinmune.
Riñón	LES, diversas formas de glomerulonefritis.
Sistema nervioso central	Esclerosis múltiple, encefalitis de Rasmussen, encefalitis límbica autoinmune.
Músculo	Dermatomiositis, polimiositis, miastenia grave.
Sistema nervioso periférico	Polirradiculoneuritis de Guillain-Barré.
Articulaciones	Artritis reumatoide, LES, espondilitis anquilosante.
Globo ocular	Uveítis, retinopatías autoinmunes.

Características generales de las enfermedades autoinmunes

La incidencia de las EA aumenta a partir de la adolescencia, ya que son raras en la infancia. Además algunas de estas enfermedades sufren diferencias en su distribución geográfica y étnica.

Como ya mencionamos, la etiología de las enfermedades autoinmune es compleja ya que interviene múltiples factores, sin embargo, la mayoría de estas comparten características, enlistadas a continuación:

Tendencia familiar

La tendencia de padecer enfermedades autoinmunes aumenta si se

tiene algún familiar que ya padezca de alguna. En una misma familia los integrantes pueden sufrir de diferentes enfermedades autoinmunes, estas familias se denominan “familias multiplex”, esto es más frecuente en enfermedades autoinmunes de origen

Palabra clave

HLA.- siglas para nombrar a un antígeno leucocitario humano.

endocrino.

Incidencia mayor en el sexo femenino

Esto sucede en la mayoría de las enfermedades autoinmunes, pero no en

todas, ya que en otras la incidencia en el sexo no varía y en algunas la frecuencia es mayor en el hombre.

Evolución crónica de la enfermedad

La razón por la que la mayoría de las enfermedades autoinmunes tienen un curso crónico es la presencia continua del agente estimulante de la autoinmunidad (auto-antígenos), a diferencia de los antígenos microbianos, estos no se pueden eliminar. En esta categoría hay que exceptuar las EA originadas por fármacos o tóxicos, las cuales desaparecen al eliminar el agente causal.

Sistema inmune funcional

En la mayoría de enfermedades autoinmunes los pacientes conservan la capacidad, muchas veces intacta, de responder a infecciones. Cabe aclarar que algunas EA se relacionan con inmunodeficiencia primaria.

Factores del desarrollo de la autoinmunidad

Como se viene mencionando la mayoría de las enfermedades autoinmunes son de etiología compleja, formada por diferentes factores entre estos tenemos: factores genéticos, ambientales y otros con naturaleza aleatoria.

Palabra clave

LES.- siglas para referirse al lupus eritematoso sistémico.

Factores genéticos

La mayoría de las enfermedades autoinmunes son de origen multigenético, con mayor incidencia en las alteraciones de los genes del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) o en el sistema HLA.

La alteración de un solo alelo del complejo mayor de histocompatibilidad se asocia con varias EA. El HLA-DR3 está asociado con diabetes mellitus tipo 1, cirrosis biliar primaria, miastenia grave o lupus eritematoso sistémico. HLA-DR4 en cambio está asociado con TID, artritis reumatoide y pénfigo vulgar.

Y el HLA-DR15 se asocia con esclerosis múltiple y narcolepsia.

Los cambios genéticos en el complejo de histocompatibilidad mayor son causantes de las EA por la mayor o menor capacidad de los alelos alterados para presentar péptidos de antígenos propios a los diferentes linfocitos.

Existen otros mecanismos que pueden explicar la relación entre los cambios genéticos del CMH y las EA:

Reactividad cruzada

También llamada mimetismo molecular, es una reacción cruzada entre los antígenos de algún patógeno y los antígenos propios. Esto haría que el CMH presente antígenos propios a linfocitos específicos para el antígeno del patógeno por la similitud de su estructura.

Estructura en las moléculas del CMH modificadas

Un ejemplo claro es cuando la HLA-B27 se pliega inadecuadamente o forma homodímeros en la superficie celular, se considera un factor en la espondilitis anquilosante.

Deficiente presentación de antígenos

Falla de algunos alelos al presentar antígenos propios a los timocitos en el proceso de la selección negativa (Tolerancia central del timo).

Otros genes implicados en la susceptibilidad a las EA

Análisis genéticos en las familias multiplex han permitido identificar alelos cuyos cambios fomentan la susceptibilidad a padecer EA. Entre los genes diferentes a los de CMH se encuentran:

CTLA-4, como ya se mencionada en tolerancia, esta es una molécula inhibidora. La deficiencia de esta comprendería problemas en la tolerancia periférica.

PTPN22, (proteína tirosinfosfatasa N22) tiene una función de regulación en la vía señalizadora del receptor de LT.

CD40, expresada en macrófagos, CD y LB, es primordial para la regulación de la respuesta humoral.

Autoantígenos, como el receptor de la TSH o la insulina, la variación molecular de tales autoantígenos puede inducir una enfermedad autoinmune.

Genes de causa directa de enfermedades autoinmunes

Acá hablamos de genes que su única deficiencia causa directamente las EA, y se transmiten siguiendo las leyes Mendelianas.

AIRE, gen implicado en la tolerancia central del timo, tiene la función de presentar antígenos que solo se encuentran en la periferia, su deficiencia causa el síndrome poliendocrino autoinmunitario de tipo 1 (APS 1).

FOXP3, es un factor involucrado en el crecimiento y maduración de los LT

reguladores. Las mutaciones o la falta de expresión de este factor causan el síndrome de inmunodeficiencia, poliendocrinopatía y enteropatía, ligado al cromosoma X (IPEX).

Fas y FasL, los cuales están involucrados en la apoptosis por la vía extrínseca, una deficiencia de estos receptores causa problemas en la selección negativa, produciendo una enfermedad autorreactiva llamada síndrome linfoproliferativo autoinmune (ALPS, por las siglas en inglés).

Factores ambientales

Factores físicos: Los rayos UV pueden alterar selectivamente las APC o los LT reguladores. Tal suceso puede explicar las lesiones de la piel expuesta al sol en el LES.

Traumatismos: puede ocasionar que el sistema inmune llegue a lugares que no debe, y reconozca autoantígenos que antes no habían sido presentados, y reaccionando ante ellos, como lo que sucede en los ojos en la oftalmopatía simpática.

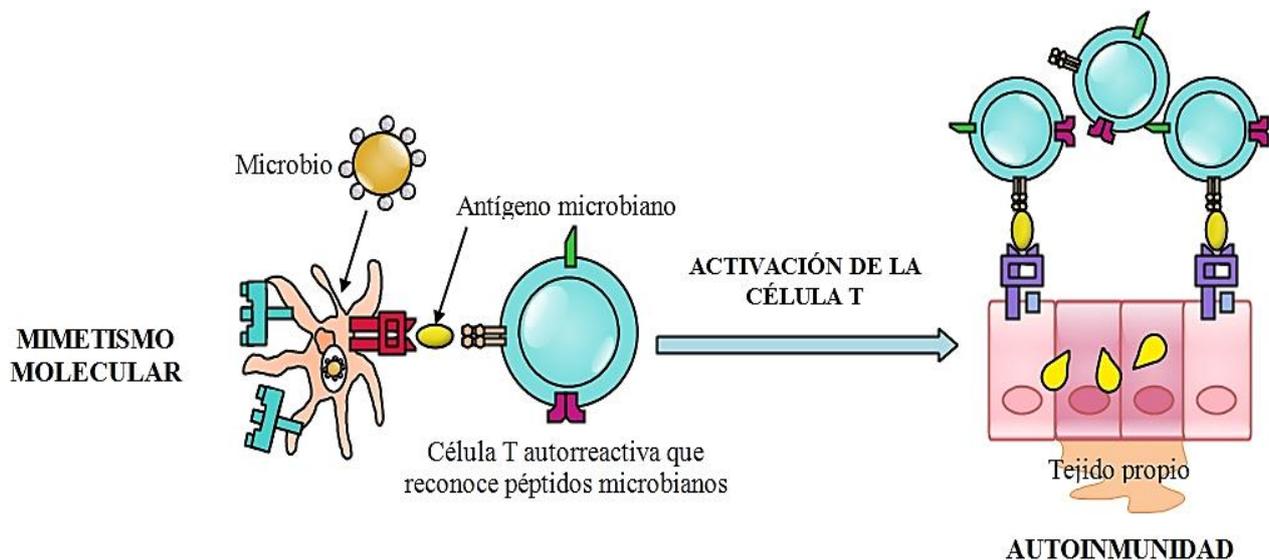


Figura 11-1 Mimetismo molecular. La APC (de color verde) reconoce un antígeno microbiano y se lo presenta al linfocito T activando la respuesta inmune, siendo el antígeno microbiano muy parecido a un autoantígeno, con lo que se dispara una respuesta autoinmune.

Factores químicos: Diversos fármacos comprometen la tolerancia, provocando problemas autoinmunes. Algunos cambian las moléculas propias, por ejemplo la alfametildopa estimula la modificación de autoantígenos eritrocitarios y produce anemia hemolítica.

Infecciones: Diversas EA han surgido en muchos pacientes después de infecciones por bacterias o virus, pero la razón de esto no se ha comprobado con eficacia. Actualmente se han propuesto diversas hipótesis del porqué:

La liberación de interferones y diversas citocinas proinflamatorias estimulan la presentación de autoantígenos, y el aumento de la autorreactividad.

Mimetismo molecular, el reconocimiento de un antígeno microbiano y la “confusión” del sistema inmune al atacar otro antígeno propio del cuerpo con una estructura molecular parecida (Fig. 9-1). Como ejemplos tenemos, la fiebre reumática, posterior a una infección por streptococcus; la miopatía y la neuropatía autoinmune posterior a la enfermedad de Lyme, causada por *B. burgdorferi*. Entre estas explicaciones la más aceptada por la comunidad científica es el mimetismo molecular.

Factores neoplásicos: los síndromes paraneoplásicos autoinmunes, es una situación en donde el sistema inmune se dirige contra autoantígenos producidos por el tumor, esta respuesta suele afectar a otros tejidos diferentes al tumor, como tejidos nerviosos y tejidos endocrinos. Esto provoca problemas autoinmunes que se revierten con la eliminación del tumor.

Factores hormonales: las hormonas sexuales femeninas estimulan el desarrollo de las EA, esto explicaría la incidencia de estas enfermedades en las mujeres.

Clasificación de las enfermedades autoinmunes

Existen diversas maneras de clasificar a las EA, sea por su etiología, según la distribución de los tejidos afectados, o su fisiopatología, entre otros criterios. Por su etiología se clasifican en:

Primarias

Son producidas por fallas intrínsecas del sistema inmune, es decir por mutaciones o deficiencias de algunos genes.

- **APS 1:** mutaciones en el gen AIRE.
- **IPEX:** mutaciones en el gen FoxP3.
- **APLS 1ª y 1B:** mutaciones en los genes Fas o FasL
- **Algunas formas de LES:** mutaciones en los genes C4, C2, Clq y RFcylb.

Secundarias

En este apartado tenemos las EA producidas secundariamente (de causa conocida), como lo son los síndromes autoinmunes paraneoplásicos, las inducidas por fármacos, y las provocadas por infecciones.

Idiopáticas

En esta clasificación están la gran mayoría de las EA, las cuales no se conoce en la actualidad su etiología, por lo que se desconoce si son primarias o secundarias. Su origen se cree que son por trastornos genéticos y ambientales.

Según la distribución de los tejidos afectados (Fig 11-2):

Enfermedades autoinmunes específicas de los órganos

Estas enfermedades atacan a un tejido, órgano o un tipo de célula, son muy específicas. Y normalmente tienen una causa en particular. Ejemplos de esta son, la tiroiditis de Hashimoto, Diabetes Mellitus tipo 1, Anemia perniciosa, etc.



Figura11-2. Enfermedades autoinmunes órgano específicas y no órgano específicas.

Enfermedades autoinmunes sistémicas

Los blancos de estas enfermedades son estructuras que se encuentren en la mayoría de las células del organismo, como lo son el

ADN, las histonas o el nucleosoma. Esto provoca que la afectación se disemine a diferentes órganos. Ejemplos de esta clasificación tenemos, LES, esclerodermia, síndrome antifosfolipídico, etc.

Fisiopatología de las enfermedades autoinmunes

La fisiopatología de las EA depende del autoantígeno, su distribución y acción. Su distribución puede ser, en la membrana, asociados con los grupos sanguíneos, en enzimas intracelulares, hormonas o en factores nucleares. Su acción puede ser estimuladora (Enf. de Graves), bloqueadora (Miastenia Gravis), o destructora (la gran mayoría de las EA).

Anticuerpos dirigidos contra autoantígenos que se expresan en la membrana.

Anemia hemolítica autoinmune (AHA): Esta es una enfermedad provocada por el acortamiento de la vida media de los

eritrocitos, que pasan de 120 días en personas sanas a pocos días en pacientes con AHA. En esta patología se forman anticuerpos antieritrocitos que se fijan a antígenos presentes en los eritrocitos, esto provoca que se fije el sistema de complemento y posteriormente sean destruidos por macrófagos del bazo e hígado.

Dependiendo las propiedades de los anticuerpos se distinguen dos clases, los tipos calientes, que se “activan” en temperaturas altas, y los de tipo frío, que alcanzan su máxima expresión en temperaturas más bajas.

Purpura trombocitopénica: En esta EA los anticuerpos autorreactivos se unen a las plaquetas, provocando su destrucción por la fijación de complemento o por la inducción de fagocitosis. Aunque se considera una enfermedad crónica, tiende a manifestarse cuando se consumen ciertos fármacos o tras alguna infección.

Anemia perniciosa: Se caracteriza por anticuerpos dirigidos al factor intrínseco (FI) y

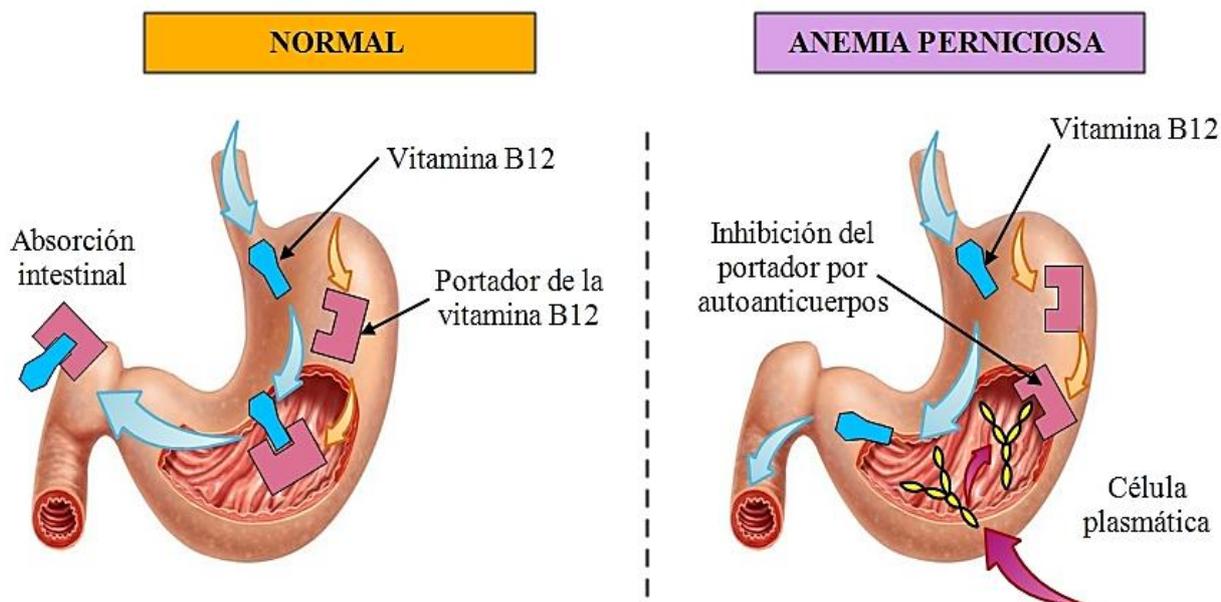


Figura 11-3 Anemia perniciosa. A. En situaciones normales el FI se une a la vitamina B12 y se produce la absorción intestinal. B. Los anticuerpos inhiben el FI, este no se une a la B12, y no se produce la absorción de la vitamina.

a las células parietales del estómago, las cuales producen el factor intrínseco (Fig. 11-3). Al ser este factor primordial para la absorción de la vitamina B12 se provoca un déficit de esta, y como sabemos esta vitamina es necesaria para la hematopoyesis, lo que provoca un tipo de anemia megaloblástica (diferente a la anemia megaloblástica por déficit de consumo de B12). La destrucción de las células parietales provoca una gastritis atrófica.

Esta enfermedad se asocia con otras EA como la Diabetes tipo 1, la enfermedad de Addison, la tiroiditis autoinmune y con el vitiligo. Además tiene predisposición familiar.

Síndrome de Goodpasture: Este síndrome es caracterizado por la destrucción y la inflamación crónica de glomérulos y alvéolos. En esta EA un autoantígeno de la membrana basal de los alveolos pulmonares y glomérulos renales, es reconocido por un anticuerpo, que mediante el sistema de complemento estimula la destrucción de su diana celular y estimula la inflamación local.

Palabras clave

Islotes de Langerhans.- Son cúmulos de células que se encuentran en el páncreas y son netamente endocrinas productoras de insulina (β), glucagón (α) y somatostatina (δ).

Bocio.- Aumento del tamaño de la tiroides, ya sea por sobreestimulación, por inflamación diseminada, etc.

Vainas de mielina.- Capa formada de mielina que envuelve los axones, dado su efecto de aislante eléctrico, aumenta la velocidad de conducción del impulso nervioso.

Anticuerpos dirigidos contra receptores

Miastenia grave: EA característica del tipo bloqueadora. Esta enfermedad se define como un problema en la placa motora, más específicamente en los receptores de acetilcolina (AChR), los cuales van a ser bloqueados por anticuerpos autorreactivos, impidiendo la unión con la acetilcolina y la posterior despolarización (Fig 11-4). Esta unión de anticuerpo-receptor también activa el

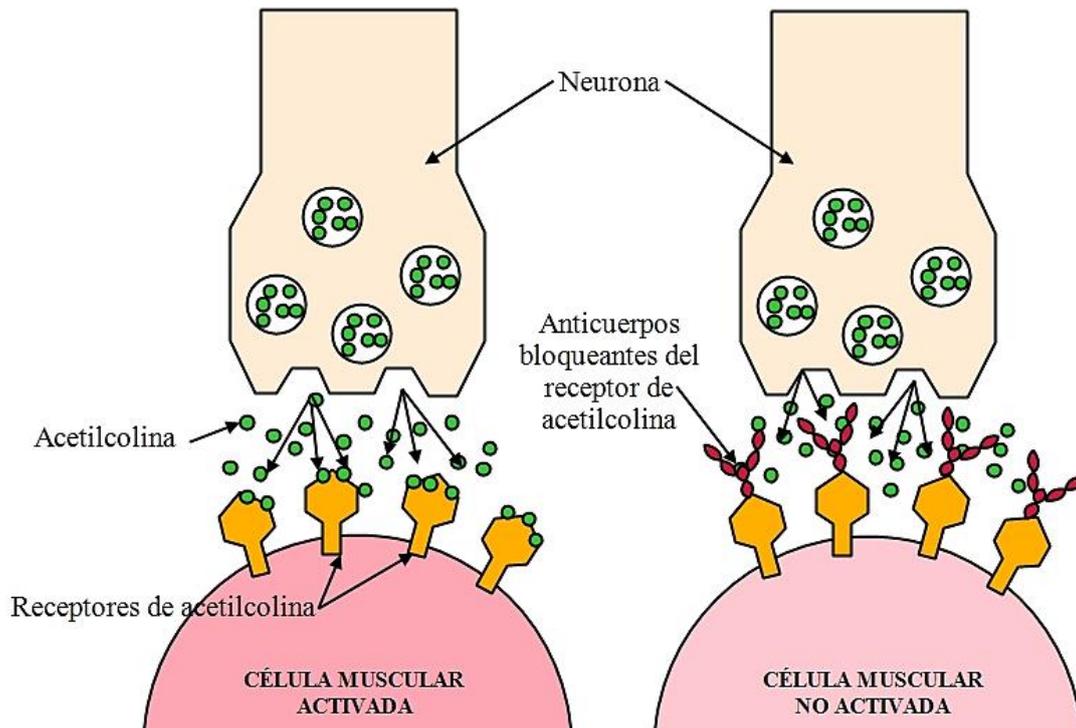


Figura 11-4. Miastenia Grave. Anticuerpos específicos al AChR bloquean su unión con la acetilcolina, provocando una deficiencia en la despolarización, lo que causa fatiga generalizada de músculos esqueléticos.

sistema de complemento provocando la destrucción de los receptores y la lesión de las hendiduras sinápticas. Esta es una enfermedad progresiva con diferentes niveles de gravedad.

Enfermedad de Graves: Enfermedad del tipo anticuerpos estimulante. En esta patología los anticuerpos se fijan a los receptores de la tirotrópina (TSHR) estimulándolos y produciendo un incremento en la actividad de la glándula, y la mayor liberación de sus hormonas (T3 y T4) (Fig. 9-5). Provocando un hipertiroidismo primario. Existen síntomas propios del aumento de la T3 y T4, como lo son el temblor, intolerancia de temperaturas altas, pérdida de peso, taquicardia e insomnio; pero existen otros síntomas propios de la presencia de anticuerpos anti-TSHR, como son el exoftalmos y el mixedema pretibial.

Enfermedades autoinmunes causadas por hipersensibilidad tipo III

Lupus eritematoso sistémico: Es una de las más diversas y complejas de las enfermedades autoinmunes. Se caracteriza por múltiples anticuerpos autorreactivos que se fijan a antígenos no órgano-específicos, como lo son antígenos del citoplasma, del núcleo o de la superficie. Lo que produce una amplia gama de manifestaciones clínicas.

Los anticuerpos antinucleares (ANA o FAN), se fijan a estructuras nucleares, como las ribonucleoproteínas, los centrómeros, las histonas y al ADN. Estos anticuerpos se encuentran altamente elevados en múltiples EA sistémicas, y sirven para el diagnóstico de estas pero no para evaluar su evolución. Cabe destacar que se pueden encontrar pequeñas cantidades de tales anticuerpos en infecciones,

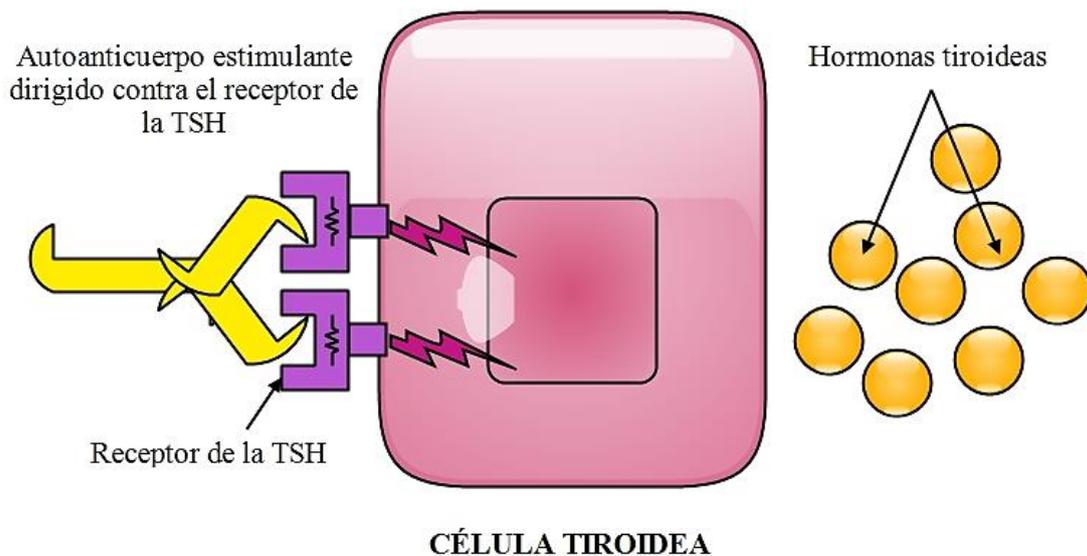


Figura 11-5 Enfermedad de Graves. Anticuerpos específicos se unen al TSHR, estimulan la célula folicular tiroidea y la liberación de las hormonas, imitando la función de la TSH.

en neoplasias y en mujeres sanas mayores a 65 años.

Existen otros anticuerpos que son más específicos y pueden ayudar al diagnóstico de esta enfermedad. Como lo son los anticuerpos que se fijan al ADN bicatenario (anti-ds ADN) y el anticuerpo que reconoce el antígeno Smith (anti-Sm). El anticuerpo contra el ADN bicatenario (anti-ds ADN) tiene una especificidad del casi 100% para el LES, ya que no está presente en las otras patologías o en pacientes sanos.

El incremento de anticuerpos contra antígenos propios, genera muchos inmunocomplejos, cuando tal cantidad supera la capacidad del organismo de eliminarlos estos se depositan en las serosas, en los glomérulos renales, en plexos coroideos, en vasos sanguíneos y en la piel, provocando lesiones inflamatorias (Fig. 11-6). La excesiva activación del complemento también genera una disminución de las concentraciones séricas de C3 y C4. El LES tiene un alto nivel de concordancia en gemelos homocigóticos, por lo que su factor genético no se puede dejar de

lado. Se han descubierto múltiples genes en la aparición del LES, entre estos los que codifican el CMH de clase II.

Existen otras enfermedades causadas por la hipersensibilidad de tipo III como lo son la dermatomiositis, la artritis reumatoide y las llamadas colagenosis.

Epítipo.- también llamado determinante antigénico, es la porción del antígeno que se une a los anticuerpos de la superficie de las células B o a los receptores de las células T.

Enfermedades autoinmunes causadas por los LT

Diabetes Mellitus tipo 1: también llamada insulino dependiente, es una enfermedad autoinmune causada por la destrucción de las células β del páncreas (las productoras de insulina), cuando en cierto momento de la vida

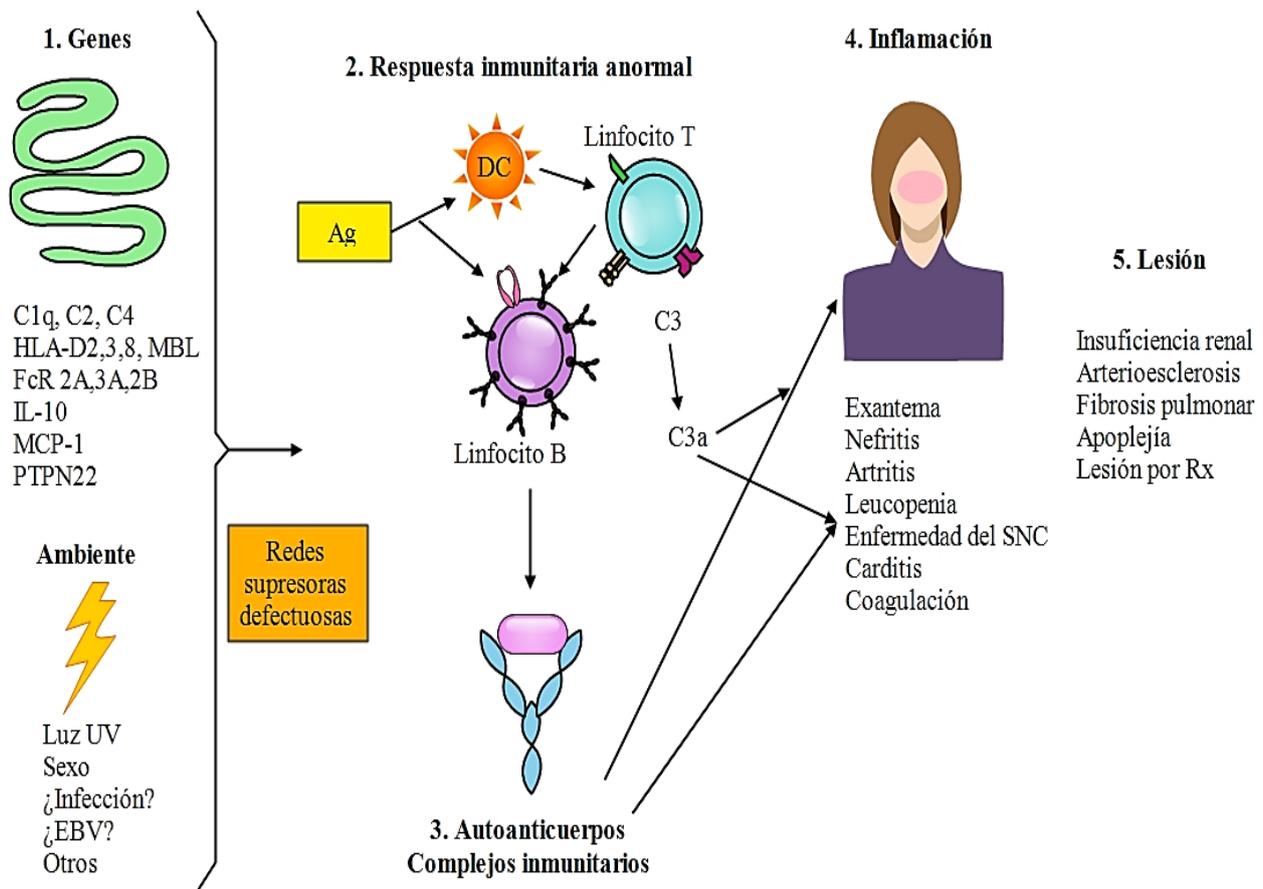


Figura 11-6. Lupus eritematoso sistémico. 1. Factores de predisposición de LES, como las mutaciones o deficiencias de diversos genes, o factores ambientales. 2. Tal predisposición puede causar errores en la respuesta inmunitaria creando anticuerpos que reconozcan autoantígenos. 3. Los autoanticuerpos al reconocer los autoantígenos provocan una excesiva producción de inmunocomplejos. 4. El exceso de inmunocomplejos provoca la inflamación de diversas estructuras a los cuales se adhieran. 5. Lesión provocada por la inflamación sostenida.

del paciente se han destruido tantas células que las restantes ya no alcanzan a producir las cantidades necesarias de insulina se produce las manifestaciones clínicas propias de la diabetes.

En la diabetes mellitus tipo 1 (DMT1) hay un infiltrado de linfocitos y macrófagos en los islotes de Langerhans, que destruyen específicamente las células β , dejando las α y δ intactas, productoras de glucagón y somatostatina respectivamente.

Tiroiditis de Hashimoto: EA de la tiroides que produce la destrucción de esta, y por

consiguiente un hipotiroidismo primario. El 50% de los pacientes con tiroiditis autoinmune (Hashimoto) progresan en hipotiroidismo, es una enfermedad con más incidencia en las mujeres, como la mayoría de las EA, y es la causa más común de Bocio.

La respuesta autoinmune hacia la tiroides, comienza con la activación de los LT contra antígenos específicos de la tiroides. Se han propuesto diversas teorías que expliquen el

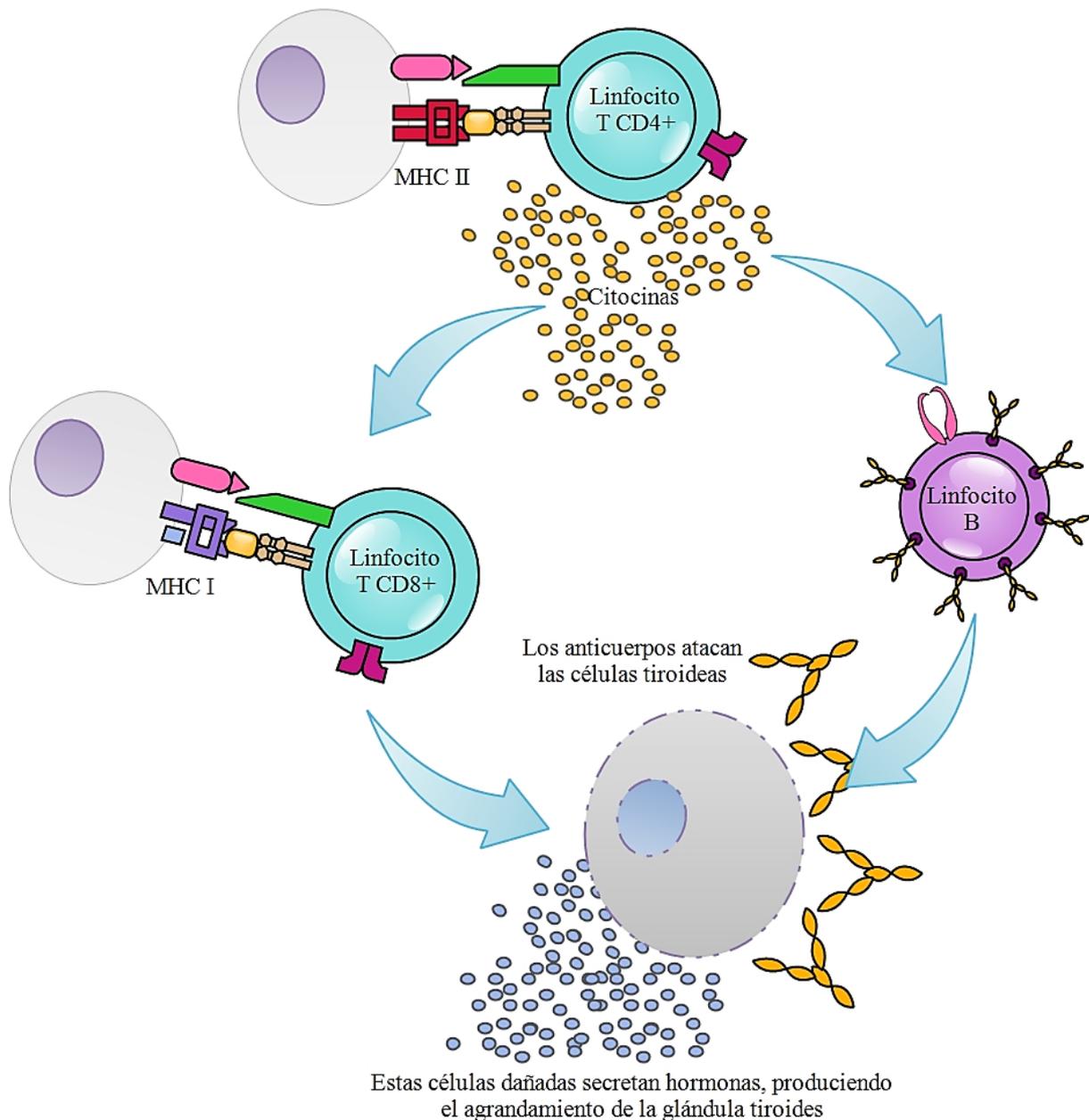


Figura11-7. Tiroiditis de Hashimoto. La activación de los linfocitos T CD4 contra antígenos propios de la tiroides, provoca la activación de los LT CD8 y de los LB, con la posterior producción de anticuerpos. Toso estos procesos producen la inflamación y lesión de la glándula tiroides.

suceso inicial, una de ellas lo atribuye a una reacción cruzada posterior a una infección (mimetismo molecular), otra alega que las propias células tiroideas presentan sus antígenos intracelulares a los LT. Sea cual sea la explicación, la activación de los LT causa la activación de los LB y con esto la producción de anticuerpos autorreactivos (Fig.11-7).

Se pueden encontrar diversos anticuerpos en pacientes con tiroiditis autoinmune, los cuales se unen a distintos antígenos tiroideos, como a la tiroglobulina (poco frecuente tales anticuerpos), a la peroxidasa tiroidea, al receptor de TSH (bloqueando y no estimulando), entre otros.

Durante la evolución de la enfermedad el infiltrado de LT y LB en la tiroides comienza a organizarse a modo de centro germinativo, muy parecido a los folículos linfoides secundarios de los ganglios. Estas nuevas estructuras linfoides son llamadas órganos linfoides terciarios.

La infiltración de linfocitos B y T en la glándula es una característica histopatológica de todas las tiroiditis.

Esclerosis múltiple: Enfermedad autoinmune del sistema nervioso central (SNC). Esta enfermedad es caracterizada por la reducción de la capacidad de conducción de impulsos, dada la destrucción de las vainas de mielina. Esta reducción de conducción afecta procesos motores y sensitivos principalmente, pero pueden también afectar a procesos mentales superiores. En una resonancia magnética se observa una lesión típica, las placas de desmielinización (Fig. 9- 8). Las manifestaciones de esta enfermedad dependerán del lugar principal del daño en el sistema nervioso.

Los principales causantes son los linfocitos Th1 y Th17 autoinmunes, estos reconocen antígenos en las vainas de mielina, atraviesan la barrera hematoencefálica e infiltran el tejido nervioso, dando comienzo a una cascada proinflamatoria que atrae a otras células del sistema inmune.

Neuropatías inmunomediadas: Constituyen un grupo heterogéneo de neuropatías, destacando el síndrome de Guillain-Barré (SGB) y sus variantes como paradigma. En la mayoría de pacientes con SGB se refieren los antecedentes de infecciones respiratorias o gastrointestinales los días previos, si bien también han sido reportados casos secundarios a vacunaciones, intervenciones quirúrgicas, administración de algunos fármacos y ahora se suman enfermedades por vectores.

En todos los casos se produce una activación del sistema inmune que por

mimetismo molecular produce una respuesta contra las estructuras neurales que desencadena el cuadro clínico. En los estudios anatomopatológicos se han observado la presencia de linfocitos T CD8+ y macrófagos, así como la fijación de complemento, por lo que se cree que depende de una respuesta tanto celular como humoral. En el caso de SGB no se ha definido ningún auto-anticuerpo específico, existiendo en el caso de formas axonales o el síndrome de Miller-Fisher, donde son altamente específicos y que se dirigen principalmente contra los gangliósidos de la membrana celular.

El tratamiento inmunomodulador con Ig intravenosa y plasmaferesis ha demostrado ampliamente su eficacia en el tratamiento del SGB. En el caso de las formas crónicas (CIDP) se aceptan además el uso de corticosteroides como tratamiento de primera línea, siendo el uso de otros inmunomoduladores (ciclosporina, rituximab, etc.) aceptado únicamente en casos refractarios al tratamiento habitual.

Miastenia gravis: La miastenia gravis (MG) es una enfermedad de la unión neuromuscular caracterizada por la presencia de autoanticuerpos contra el receptor de acetilcolina (AChR) en un porcentaje muy importante de pacientes que según las series pueden alcanzar hasta el 80-90% de los casos. La mayoría de los pacientes asocian alteraciones tímicas, principalmente hiperplasias y timomas, los cuales son más comunes en personas mayores. Además se ha observado una asociación de MG con otras enfermedades de base autoinmune (artritis reumatoidea, lupus eritematoso sistémico, enfermedades tiroideas).

Si bien la presencia de auto-Ac determina la implicación de células B, la marcada relación con la patología tímica, y la mejoría clínica tras la resección del timo orientan a una importante implicación de las células T en el origen fisiopatológico de la enfermedad. Se postula que a nivel del timo



Figura 11-8. Resonancia magnética de EM. Secuencia transversal (fast-FLAIR) en un paciente con esclerosis múltiple clínicamente definida. Se observan lesiones características en situación periventricular, algunas de morfología ovoidea. Obtenido de Rovira, A., Tintoré, M., Álvarez-Cermeño, J. (2010).

se produce una pérdida de tolerancia central que produce la activación de linfocitos T, y como consecuencia la producción auto-Ac contra el AChR por linfocitos B.

Siendo una enfermedad mediada por Ac, los tratamientos con Ig y plasmaferesis se han mostrado eficaces, utilizándose principalmente en la fase aguda de la enfermedad. Los corticoides también se pueden utilizar en algunas fases de la enfermedad, si bien pueden provocar un efecto paradójico. Otros inmunomoduladores como ciclofosfamida, azatioprina se utilizan sobre todo en casos de inadecuado control de la sintomatología.

Síndromes paraneoplásicos: Los síndromes paraneoplásicos neurológicos se

definen como los síndromes neurológicos atribuibles a un cáncer subyacente, que no se justifican por la presencia de una metástasis. Fisiopatológicamente se cree que su origen se debe a una reacción cruzada del sistema inmune contra el tumor, que produce de forma secundaria un daño al sistema nervioso.

Si bien algunos de estos síndromes presentan una correlación anatomopatológica y clínica con la presencia de algunos auto-Ac (Anti-Ho, Anti-Yo y Anti-Ri), no todos los pacientes con clínica compatible presentan positividad para dicho anticuerpo por lo que se postula una respuesta inmune celular asociada.

Además, en la actualidad el tratamiento de los mismos se basa en la erradicación tumoral, asociada a tratamientos inmunomoduladores con Ig y corticoides principalmente, que obtienen respuestas que varían según el tipo de síndrome clínico y la patología oncológica de base.

BANCO DE PREGUNTAS

- 1. ¿En qué edad son raras las enfermedades autoinmunes?**
 - a) Adolescencia.
 - b) Vejez.
 - c) Infancia.
 - d) Adulthood.
- 2. ¿La mutación o la falta de expresión del alelo HLA-DR15, con que EA está relacionado?**
 - a) Esclerosis múltiple.
 - b) Miastenia grave.
 - c) Diabetes Mellitus tipo 1.
 - d) Lupus eritematoso sistémico.
- 3. ¿Cuál de estos es un gen de causa directa de EA?**
 - a) CTLA-4.
 - b) AIRE.
 - c) CD-40.
 - d) PTPN22.

4. **¿El síndrome IPEX es causado por la deficiencia o mutación de que gen?**

- a) Fas o FasL.
- b) APLS- 1^a.
- c) AIRE.
- d) FoxP3.

5. **¿Qué enfermedad se caracteriza por anticuerpos dirigidos contra el FI y las células parietales gástricas?**

- a) Anemia hemolítica autoinmune.
- b) Anemia perniciosa.
- c) Purpura trombocitopénica.
- d) Síndrome de Goodpasture.

6. **En la enfermedad de Graves existen manifestaciones clínicas propias de la presencia de anticuerpos anti-TSHR ¿Cuáles son?**

- a) Taquicardia e insomnio.
- b) Pérdida de peso e intolerancia a temperaturas altas.
- c) Exoftalmos y mixedema pretibial.
- d) Fatiga y taquialia.

7. **¿A qué se fijan los ANA?**

- a) Estructuras nucleares.
- b) Receptores de citocinas.
- c) Membranas citoplasmáticas.
- d) Antígenos endocrinos como la insulina.

8. **¿En cuál de estas enfermedades los anticuerpos actúan bloqueando receptores?**

- a) Enfermedad de Graves.
- b) Diabetes Mellitus tipo 1.
- c) Miastenia Gravis.
- d) Lupus eritematoso sistémico.

9. **¿Qué porcentaje de los pacientes con tiroiditis autoinmune desarrolla hipotiroidismo?**

- a) 40%.
- b) 30%.
- c) 80%.

d) 50%.

10. **¿Qué estirpe de linfocitos causan originalmente la esclerosis múltiple?**

- a) Th1 y Th 18.
- b) Th1 y Th 17.
- c) Th2 y Th 18.
- d) Th2 y Th 17.

BIBLIOGRAFÍA

Abul K. Abbas, Andrew H. Lichtman, S. P. (2015). *Inmunología celular y molecular (8va ed.)*. Elsevier Saunders.

Fainboim, L., & Geffner, J. (2011). *Introducción a la inmunología. (7ma ed.)*. Editorial médica panamericana.

Guyton, A., y Hall, J. (2016). *Tratado de Fisiología Médica (12va ed.)*. Elsevier Saunders.

Owen, J., Punt, J., y Stranford, S. (2014). *Kuby. Inmunología (7ta ed.)*. McGraw-Hill.

Ganong, W., y McPhee, S. (2006). *Fisiopatología médica: una introducción a la medicina clínica (5ed.)*. Manual Moderno.

Mieles, R. (2018). *Neurociencias apuntes en clase*. Portoviejo, Ecuador.

Rovira, A., Tintoré, M., Álvarez-Cermeño, J. (2010). *Recomendaciones para la utilización e interpretación de los estudios de resonancia magnética en la esclerosis múltiple*. Elsevier Doyma. Neurología. 2010; 25(4):248—265.

CAPÍTULO 12

PRINCIPIOS DE NEUROINMUNOENDOCRINOLOGIA

13 PRINCIPIOS DE NEUROINMUNOENDOCRINOLOGIA	
	Componentes del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal
	<ul style="list-style-type: none"> • Hipotálamo • Hipófisis • Glándulas Adrenales • Hormonas
	Interacción neuro-inmuno-endocrina
	<ul style="list-style-type: none"> • Activación Neuroendocrina y su Regulación sobre el Sistema Inmune • Rol del Sistema Nervioso Autónomo en la regulación del Sistema Inmunológico • Retroalimentación del Sistema Inmunológico

El equilibrado medio que constituye el organismo humano es resultado de una intrincada serie de mecanismos e interrelaciones que suceden de forma autónoma, eventos de tan alta complejidad deben mantenerse bajo estricta supervisión, es así que transgrediendo el clásico concepto que ubica al Sistema Nervioso como supremo rector en el funcionamiento del organismo, surge la Neuroinmunoendocrinología, otorgando a los Sistemas Inmunológico y Endocrino la misma categoría que el Nervioso, juntos son una trinidad de regulación, control y coordinación.

La respuesta a agentes estresores por parte de los componentes celular y humoral del sistema inmunológico está regulada por diversos factores, algunos expuestos en el desarrollo de la presente obra, entre ellos se encuentran:

- Propiedades Físico-Químicas de Antígeno
- Propiedades Físico-Químicas de los Anticuerpos
- Propiedades Físico-Químicas de las Citocinas
- Morfofisiología de los Componentes Celulares del Sistema Inmunológico
- Características Genéticas del Individuo
- Eje Hipotalámico-Hipofisario-Adrenal o Neuroendocrino

Fallas en la regulación del inicio, naturaleza, intensidad y duración de la respuesta inmunitaria conduce a la patogénesis de enfermedades relacionadas a una respuesta desproporcionada, por insuficiencia (síndromes de inmunodeficiencia) o exceso de actividad inmunológica (enfermedades autoinmunes).

Sabías que:

El inmunólogo Nicholas Cohen y el psicólogo Robert Ader acuñaron el término psiconeuroinmunología en 1975.

En el presente capítulo se discute la regulación bidireccional ejercida entre el Eje Hipotalámico-Hipofisario-Adrenal y el Sistema Inmunitario antes y durante estrés

Tabla 1. Factores que Regulan la Respuesta Inmune ante Agentes Estresores

- Propiedades Físico-Químicas de Antígeno
- Propiedades Físico-Químicas de los Anticuerpos
- Propiedades Físico-Químicas de las Citocinas
- Morfofisiología de los Componentes Celulares del Sistema Inmunológico
- Características Genéticas del Individuo
- Eje Hipotalámico-Hipofisario-Adrenal o Neuroendocrino

inmunológico o inflamación y después, para volver a su estado basal; la homeostasis.

Componentes del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal

Hipotálamo.- Es un órgano neuroendocrino ubicado en la parte inferior del encéfalo, se encarga de dirigir los cambios en el equilibrio de la fisiología mediante mensajeros químicos; las hormonas, que son transmitidas a la adenohipofisis, y neurohormonas, que llegan a la neurohipofisis mediante terminaciones nerviosas hipotalámicas.

Hipófisis.- Derivado embriológicamente de la bolsa de Rathke, se ubica en la base del cráneo donde ocupa un espacio en el hueso esfenoides denominado silla turca, está formado por dos lóbulos, anterior y posterior, adenohipófisis y neurohipófisis respectivamente.

Existe una intrínseca relación funcional con el hipotálamo mediada por el tallo hipofisario y sistema vascular porta hipotálamo – hipofisario, que permiten la

regulación neuroendocrina de las hormonas que serán liberadas a la circulación por parte de la hipófisis.

Glándulas adrenales.- Son dos órganos neuroendocrinos ubicados sobre el polo superior del riñón respectivo, tienen forma triangular y sus dimensiones son escasas; 5cm a lo alto, 1cm de grosor y 2cm a lo ancho. Para los fines del presente capítulo resulta conveniente recordar que embriológicamente la médula, y no así la corteza, deriva de la cresta neural y forma parte del Sistema Nervioso Autónomo, por tanto, estas glándulas constituyen “células posganglionares” del sistema nervioso simpático y son inervadas por células pre ganglionares. Mediante el equilibrio fisiológico mediante dos neurohormonas; adrenalina y noradrenalina. En tanto la corteza adrenal produce glucocorticoides, mineralocorticoides y andrógenos.

Hormonas.- Las hormonas que participan en la regulación Neuroinmunoendocrina se pueden clasificar en tres grandes categorías: Hormonas Neuroendocrinas, Hormonas Endocrinas y Citocinas, las funciones neuroinmunoendocrinas de los principales mensajeros químicos (Tabla 12-1).

Sabías que:

En el año 1985 J.E. Blalock descubrió la relación bidireccional que existe entre los sistemas endocrino e inmune

Activación neuroendocrina y su regulación sobre el sistema inmune

Tras el inicio de un proceso inflamatorio debido a una injuria en el organismo y su respectivo declive biológico, existen diversas cantidades de grupos celulares del Sistema Inmunológico que se mantienen libres en el medio, aun cuando ya no es necesaria la respuesta inflamatoria, es entonces cuando, por estímulo inmunitario-

Tabla 12 - 1. Principales mensajeros químicos neuroinmunoendocrinos.		
Mensajero Químico	Categoría	Función Neuroinmunoendocrina
Hormona Liberadora de la Hormona Adrenocorticotropa (CRH)	Hormona Neuroendocrina	Principal secretagogo fisiológico de ACTH. Interviene en diversas funciones cerebrales y reacciones ante el estrés.
Hormona Adrenocorticotropa (ACTH)	Hormona Endocrina	Estimula la producción de hormonas corticoesteroides/glucocorticoides.
Hormona del Crecimiento	Hormona Endocrina	Se ha asociado con un papel inmunomodulador sobre la replicación de parásitos (<i>trypanosoma cruzi</i>) y potenciando la producción de citocinas y quimiocinas, y linfoproliferación.
Prolactina	Hormona Endocrina	Inmunoreguladora mediante la ruta de señalización JAK/STAT, promueve la proliferación de timocitos, factor de crecimiento para linfocitos T. Incrementa la producción de óxido nítrico por macrófagos.
Glucocorticoides	Hormona Endocrina	Supresor de la inmunidad celular, efecto dosis-dependiente en inmunidad humoral.
Adrenalina y Noradrenalina	Hormona Neuroendocrina	Supresor de la inmunidad celular, estimulante de la inmunidad humoral.
Hepcidina	Hormona Endocrina	Producida por los hepatocitos cuando hay exceso de hierro e inflamación, es un antimicrobiano.
Interleucina 1 (IL-1)	Citocina	Incrementa la concentración de ACTH y liberación adenohipofisaria de GH, LH, FSH. Activadora de la Vía Hipotálamo-Hipófisis-Adrenal. Incrementa la producción de prostaglandinas a nivel hipotalámico
Interleucina 2	Citocina	Activadora de la Vía Hipotálamo-Hipófisis-Adrenal
Interleucina 6	Citocina	Induce síntesis de hepcidina en el transcurso de un proceso inflamatorio. Activadora de la Vía Hipotálamo-Hipófisis-Adrenal. Incrementa la producción de prostaglandinas a nivel hipotalámico
Factor de Necrosis Tumoral Alfa	Citocina	Activadora de la Vía Hipotálamo-Hipófisis-Adrenal. Incrementa la producción de prostaglandinas a nivel hipotalámico

neuroendocrino se produce a nivel hipotalámico la Hormona Liberadora de la Hormona Corticotropa (CRH), misma que estimulando positivamente a la adenohipofisis, induce liberación de la Hormona Adrenocorticotropa (ACTH), que es transportada por vía endocrina hasta las glándulas adrenales para iniciar la liberación de glucocorticoides.

Sumada a esta vía que denominaremos “clásica”, existen dos más; estímulos inter-adrenales, es decir que una glándula adrenal contribuye a la estimulación de la otra, y el estímulo inmunitario directo, mediado por las Interleucinas 1 y 6 (IL-1, IL-6), y Factor de Necrosis Tumoral Alfa (TNF- α), estos pueden aumentar la sensibilidad a CRH, potenciando la producción ACTH, función también ejecutada por la argininasopresina (AVP).

Los glucocorticoides, cuyo principal exponente es el cortisol, cumplen diversas funciones para el mantenimiento de la homeostasis, bioquímicamente catabólica, ahora bien, su efecto sobre el sistema inmunológico, a rasgos generales es inmunosupresor del componente celular de la inmunología adquirida, a la par se asocia con incrementos en la producción de inmunoglobulinas.

Se sabe que afecta la adhesión, capacidad de presentación de antígenos y endocítica, quimiotaxis, producción de citocinas, citotoxicidad, diapédesis, proliferación, producción de intermediarios del oxígeno y nitrógeno, extensión de membranas, crecimiento y diferenciación de los monocitos y macrófagos, en tanto son capaces de inducir apoptosis y mejorar la capacidad fagocítica a bajas dosis, con efecto contrario a altas dosis. Sobre los neutrófilos disminuye la capacidad de adhesión, apoptosis, quimiotaxis, producción de citocinas, citotoxicidad, degranulación, diapédesis, endocitosis, proliferación, producción de intermediarios del oxígeno y

nitrógeno, crecimiento y diferenciación, tiene el mismo efecto sobre la fagocitosis que con los macrófagos.

Sobre los linfocitos T, los glucocorticoides deprimen la capacidad de adhesión, presentación de antígeno, quimiotáctica, productora de citocinas, citotóxica, diapédesis, proliferativa, crecimiento y diferenciación, con un único efecto positivo conocido; inductor de apoptosis. Respecto a los linfocitos B afecta la función de presentación de antígenos, producción de citocinas, y proliferativa, en tanto promueve apoptosis, a bajas dosis potencia la producción de anticuerpos, crecimiento y diferenciación, en tanto a altas dosis tal efecto se invierte. En este apartado resulta conveniente aportar que existe evidencia de la producción de Hormona

Activación neuroendocrina y su regulación sobre el sistema inmune

Tras el inicio de un proceso inflamatorio debido a una injuria en el organismo y su respectivo declive biológico, existen diversas cantidades de grupos celulares del Sistema Inmunológico que se mantienen libres en el medio, aun cuando ya no es necesaria la respuesta inflamatoria, es entonces que, por estímulo inmunitario-neuroendocrino se produce a nivel hipotalámico la Hormona Liberadora de la Hormona Corticotropa (CRH), misma que estimula positivamente a la adenohipofisis, induce liberación de la Hormona Adrenocorticotropa (ACTH), que es transportada por vía endocrina hasta las glándulas adrenales para iniciar la liberación de glucocorticoides.

Sumada a esta vía que denominaremos “clásica”, existen dos más; estímulos inter-adrenales, es decir que una glándula adrenal contribuye a la estimulación de la otra, y el estímulo inmunitario directo, mediado por las Interleucinas 1 y 6 (IL-1, IL-6), y Factor de Necrosis Tumoral Alfa (TNF- α),

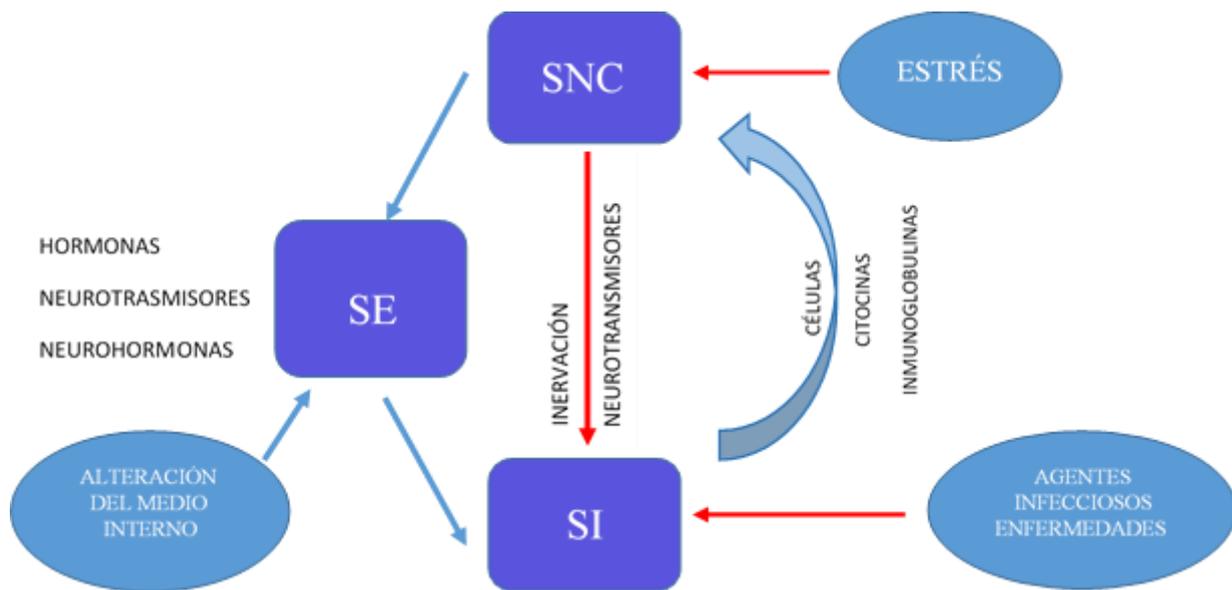


Figura 12 - 1. Relación entre los sistemas Nervioso, Endocrino e Inmune

estos pueden aumentar la sensibilidad a CRH, potenciando la producción ACTH, función también ejecutada por la arginina vasopresina (AVP).

Los glucocorticoides, cuyo principal exponente es el cortisol, cumplen diversas funciones para el mantenimiento de la homeostasis, bioquímicamente catabólica, ahora bien, su efecto sobre el sistema inmunológico, a rasgos generales es inmunosupresor del componente celular de la inmunología adquirida, a la par se asocia con incrementos en la producción de inmunoglobulinas.

Afecta la adhesión, capacidad de presentación de antígenos y endocítica, quimiotaxis, producción de citocinas, citotoxicidad, diapédesis, proliferación, producción de intermediarios del oxígeno y nitrógeno, extensión de membranas, crecimiento y diferenciación de los monocitos y macrófagos, en tanto son capaces de inducir apoptosis y mejorar la capacidad fagocítica a bajas dosis, con efecto contrario a altas dosis.

Sabías que:

Los linfocitos T producen GH, PRL, ACTH, TSI, IGF-1, Leptina y Gonadotropinas

Sobre los neutrófilos disminuye la capacidad de adhesión, apoptosis, quimiotaxis, producción de citocinas, citotoxicidad, degranulación, diapédesis, endocitosis, proliferación, producción de intermediarios del oxígeno y nitrógeno, crecimiento y diferenciación, tiene el mismo efecto sobre la fagocitosis que con los macrófagos.

Sobre los linfocitos T, los glucocorticoides deprimen la capacidad e adhesión, presentación de antígeno, quimiotáctica, productora de citocinas, citotóxica, diapédesis, proliferativa, crecimiento y diferenciación, con un único efecto positivo conocido; inductor de apoptosis. Respecto a los linfocitos B afecta la función de presentación de antígenos, producción de citocinas, y proliferativa, en tanto promueve apoptosis, a bajas dosis potencia la producción de anticuerpos, crecimiento y diferenciación, en tanto a altas dosis tal efecto se invierte. En este apartado resulta conveniente aportar que existe evidencia de la producción de Hormona del Crecimiento (GH), Prolactina (PRL), ACTH, Hormona Tiroestimulante (TSI), Factor de Crecimiento Insulínico (IGF-1), Leptina y Gonadotropinas por parte de los linfocitos, por cuanto participan en la modulación de la

respuesta inmunitaria de forma aún más activa de lo que antes se pensaba.(Fig 12-1)

Rol del sistema nervioso autónomo en la regulación del sistema inmunológico

Como se ha expresado ya, existen diversas vías de interacción neuro-inmuno-endocrina, es así que el Sistema Nervioso Autónomo (SNA) también participa en la regulación neuro-inmunológica por vía de la inervación simpática y parasimpática a nivel tisular general y de órganos linfoides.

El componente simpático del SNA, a nivel anatómico, ubica la mayor parte de sus ganglios paravertebrales, en la cadena simpática, atravesando la fibra preganglionar varios ganglios de la cadena simpática antes de llegar a la neurona postganglionar con que hará sinapsis, mientras que el componente parasimpático posee sus ganglios proximales a los órganos efectores.

Sabías que:

Los linfocitos T producen GH, PRL, ACTH, TSI, IGF-1, Leptina y Gonadotropinas

La regulación de la respuesta del SNA esta mediada por factores intrínsecos y extrínsecos entre los que se encuentran estímulos emocionales, físicos, ambientales, genotipo, estado de nutricional, de salud y comorbilidades; tanto aferencias como eferencias, deben pasar por el hipotálamo, constituyendo este el principal centro de control homeostático diferente a la regulación neuroendocrina central. El neurotransmisor de las fibras preganglionares simpáticas y de todas las parasimpáticas es la acetilcolina, mientras que las fibras postganglionares simpáticas poseen receptores para el neurotransmisor/neurohormona noradrenalina en la mayor parte de los casos, pues, algunas de estas emplean el neurotransmisor acetilcolina.

Como se comentó, las glándulas adrenales, en calidad de órganos

neuroendocrinos y componente funcional del sistema nervioso autónomo simpático, liberan adrenalina y noradrenalina, en una relación de 70:30, a la sangre. Los receptores sobre las células diana que permiten la función de estas neurohormonas son $\alpha 1$, $\alpha 2$ y $\beta 1$ en el caso de la noradrenalina, $\beta 1$ y $\beta 2$ son especialmente estimulados por la adrenalina; la inervación autonómica sobre órganos del sistema inmune parece mediar la respuesta de este.

Los linfocitos poseen receptores para catecolaminas, estos son $\alpha 1$, $\alpha 2$ y $\beta 2$, lo que los habilita para responder tanto a adrenalina como noradrenalina, también poseen receptores para sustancia P, somatostatina, péptido intestinal vasoactivo inmuno-reactivo y opioides.

Los efectos de los agonistas β -adrenérgicos a nivel inmunitario pueden ser celulares y humorales; los celulares son la inhibición de proliferación de macrófagos y linfocitos, actividad celular NK, producción de citocinas por los macrófagos y reducción de la expresión de receptores para IL-2 en linfocitos, también disminuye la adhesión linfocito al endotelial, en tanto en la inmunidad humoral existe un efecto potenciador; incrementando la secreción de IgM. Los agonistas α -adrenérgicos disminuyen la latencia de la respuesta máxima de anticuerpos. Como se ha expuesto, estos efectos son mediados principalmente por adreno-receptores beta, especialmente $\beta 2$, dando como resultado inmunosupresión celular y estimulación humoral.

Retroalimentación del sistema inmunológico

Como es de esperarse, ante los mensajes químicos recibidos por el sistema neuroendocrino, el sistema inmunológico genera una respuesta que juega un papel autorregulador mediante citocinas, las principales son IL-1, TNF- α , IL-2, IL-6, IFN- γ , IL-12 e IL-10. La IL-2, producida por los Linfocitos T Colaboradores (LTh), tiene un efecto estimulante de la producción

adenohipofisaria de ACTH, la IL-1 incrementa la concentración de ACTH y liberación adenohipofisaria de GH, LH, FSH, mientras que la IL-6 de los macrófagos induce síntesis de Hecidina en el transcurso de un proceso inflamatorio. Los leucocitos en forma general pueden producir, sumado a las citocinas ya mencionadas, IL-8, factor activador de plaquetas, eicosanoides, histamina, serotonina, sustancia P, bradicinina, angiotensina II, y fosfolipasa A₂. Estos productos, generados como resultado un proceso inflamatorio, envían mensajes al SNC y promoviendo una vía de control molecular que detecta el funcionamiento fisiológico, necesidades y anormalidades en la función inmunitaria, permitiendo generar una respuesta armónica.

PREGUNTAS DE AUTOEVALUACIÓN

1. **¿Cuál de las siguientes opciones no es un componente del eje Hipotálamo-Hipofisario-Adrenal?**
 - a) Hipotálamo
 - b) Hipófisis
 - c) Hormonas
 - d) Fármacos
2. **¿Cuál de las siguientes hormonas es producida por el hipotálamo?**
 - a) Hormona del Crecimiento
 - b) Hormona Liberadora de la ACTH
 - c) Hormona Liberadora de la CRH
 - d) Hecidina
3. **¿Cuál de las siguientes hormonas es producida por la hipófisis?**
 - a) Hormona Liberadora de la ACTH
 - b) Hormona Liberadora de GH
 - c) Hormona del Crecimiento
 - d) Hecidina
4. **¿Cuál de las siguientes hormonas es producida por el hígado?**
 - a) Leptina
 - b) Hepatinina
 - c) Adiponectina
 - d) Hecidina
5. **¿Cuál es la función de la Hecidina?**
 - a) Antihistamínico
 - b) Antimicrobiano
 - c) Antiagregante
 - d) Antipsicótico
6. **¿Cuáles son las principales categorías hormonales estudiadas en el capítulo?**
 - a) Hormonas endocrinas, parácrinas, autócrinas, ferócrinas
 - b) Hormonas endocrinas, neuroendocrinas y citocinas
 - c) Hormonas endocrinas, neuroendocrinas, citocinas y ferócrinas
 - d) Ninguna de las anteriores
7. **¿Qué componente del sistema inmune suprimen los glucocorticoides?**
 - a) Celular
 - b) Humoral
 - c) Celular y Humoral
 - d) Celular dosis dependiente
8. **¿Qué componente del sistema inmune suprime la noradrenalina?**
 - a) Celular
 - b) Humoral
 - c) Celular y Humoral
 - d) Celular dosis dependiente
9. **¿Qué componente del sistema inmune estimula la noradrenalina?**
 - a) Celular
 - b) Humoral
 - c) Celular y Humoral
 - d) Celular dosis dependiente

10. ¿Mediante qué mensajeros químicos el Sistema Inmune estimula a los Sistemas Nervioso y Endocrino?

- a) Citocinas e Inmunoglobulinas
- b) Células e Inmunoglobulinas
- c) Células y Citocinas
- d) Células, Citocinas e Inmunoglobulinas.

BIBLIOGRAFÍA

Abbas, A., Lichtman, A., & Pillai, S. (2018). *Inmunología Celular y Molecular* (9th ed.). Barcelona, España: Elsevier.

Cabrera Macias, Y., Alonso Remedios, A., López González, E. J., & López Cabrera, E. (2017). *¿Nos enferman las preocupaciones? Una respuesta desde la Psiconeuroinmunoendocrinología*. *Revista de Ciencias Médicas de Cienfuegos*, 15(6).

De Nicola, A. F. (2015). Mecanismos Neuroendocrinos de Respuesta Durante el Estrés y la Carga Alostática. *Ciencia e Investigación*, 65(1).

Dorantes, A., Martínez, C., & Ulloa, A. (2016). *Endocrinología Clínica de Dorantes y Martínez*. Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología, A.C. (5th ed.). México, D.F.: Manual Moderno.

Duval, F., González, F., & Rabia, H. (2010). *Neurobiología del estrés*. *Revista Chilena de Neuro-Psiquiatría*.
<https://doi.org/10.4067/S0717-92272010000500006>

Gómez Sáez, J. M. (2015). *Actualización en Neuroendocrinología* (1st ed.). Barcelona, España: Elsevier.

Hernández-Cervantes, R., Gabriela Sánchez-Acosta, A., Ramírez-Nieto, R., & Morales-Montor, J. (2010). *Regulación Neuroendocrinológica de la Función Inmunitaria: El papel de la hipófisis y los esteroides sexuales*. *Revista Especializada En Ciencias Químico-Biológicas*, 13(2).

Hernández, D. C., Guerra, R. S. T., Padilla, C. R., Tamez, P., Weber, R. J., & Flores, R. G. (2001). *Regulación neuroendocrina del sistema inmune*. *CIENCIA UANL*, IV, 205–214.

Jara Albarrán, A., Sánchez García-Cervigón, P., Arranz Martín, A., & Andía Melero, V. M. (2011). *Endocrinología*. Madrid: Editorial Médica Panamericana.

Melmed, S., Polonsky, K. S., Larsen, P. R., & Kronenberg, H. M. (2017). Williams. *Tratado de Endocrinología* (13th ed.). Barcelona, España: ELSEVIER.

Rodríguez, C., & Rebolledo, F. (2006). *Relación anatómica, clínica y neurofisiológica entre los sistemas nervioso, endocrino e inmune*. *Plasticidad y Restauración*, 75–84. Retrieved from <http://www.medigraphic.com/pdfs/plasticidad/prn-2006/prn061k.pdf>

Spangenberg-Morelli, A. (2015). *Neurobiología del estrés Trabajo Final de Grado*. Universidad de la República, Uruguay.

Vergara, U. (2011). *Sistema Nervioso Central y Regulación de la Respuesta Inmune*. *Avances En Ciencias Veterinarias*, 26(1).

CAPÍTULO 13

El sistema inmune y el cáncer

12 EL SISTEMA INMUNE Y EL CÁNCER	
	Antígenos tumorales
	<ul style="list-style-type: none"> • Antígenos Virales Asociados a Tumores (AVAT) • Los antígenos específicos para tumor (TSA) • Los antígenos asociados con tumor (TAA)
	Respuesta inmunitaria al cáncer
	<ul style="list-style-type: none"> • Vías inmunitarias que median la erradicación de tumor. • Mecanismos inmunológicos efectores contra tumores • Mecanismos de escape de la respuesta inmune por tumores • Respuestas inflamatorias pueden promover el cáncer

Conforme el número de muertes por enfermedad infecciosa ha declinado en el mundo occidental, el cáncer se ha convertido en la segunda causa principal de muerte, sólo superado por la enfermedad cardiaca. Se estima que la mitad de los varones y una de cada tres mujeres en Estados Unidos presentará cáncer en algún momento de su vida, y que uno de cada cinco morirá por cáncer. Desde una perspectiva

Oncogenes.- Versiones mutadas o sobreexpresadas de genes normales que fomentan la proliferación celular de tumores.

Oncovirus.- Virus que al infectar células tienen la capacidad de alterar el ciclo celular de estas, induciendo el desarrollo de

inmunológica, las células cancerosas pueden considerarse células propias alteradas que han escapado a los mecanismos reguladores del crecimiento normales.

A continuación se describen las respuestas inmunitarias que se desarrollan contra células cancerosas, así como los métodos mediante los cuales los cánceres evaden esas respuestas.

En casi todos los órganos y tejidos de un animal maduro se mantiene un equilibrio entre la renovación y la muerte de células. Los diversos tipos de células maduras en el organismo tienen un lapso de vida determinado; conforme estas células mueren, la proliferación y diferenciación de diversos tipos de células madre generan nuevas células. Este crecimiento y proliferación celulares son esenciales para la cicatrización de heridas y la homeostasis.

En circunstancias normales en el adulto, la producción de células nuevas está regulada de modo que el número de cualquier tipo de célula particular permanece bastante constante. Sin embargo, en ocasiones surgen células que ya no responden a los mecanismos de control del crecimiento normales; estas células proliferan de una manera no regulada, y dan lugar al cáncer.

Antígenos tumorales

Las células neoplásicas son células propias y, así, casi todos los antígenos asociados con ellas están sujetos a procesos inductores de tolerancia que mantienen la homeostasis e inhiben el desarrollo de autoinmunidad. Empero, en muchos tumores pueden encontrarse antígenos únicos o expresados de

Tabla 13-1 Ejemplos de virus asociados a tumores humanos	
TUMORES	VIRUS
Cáncer hepático	Hepatitis B.
Cáncer de cuello uterino	Papilomavirus.
Linfoma de B-cell y otros linfomas	Virus de Epstein Barr.
Cáncer nasofaríngeo	Virus de Epstein Barr.
Leucemia de células T del adulto	Virus de la leucemia T humana (HTLV I).

manera inapropiada, y suelen ser detectados por el sistema inmunitario.

Como es posible imaginar, muchos estudios de investigación clínica se dirigen a utilizar estos antígenos como indicadores diagnósticos o pronósticos, y como blancos terapéuticos para la eliminación de tumor.

Aunque estas transformaciones pueden ser identificadas tanto en el interior como en la superficie de las células malignas, el campo de la inmunología tumoral abarca fundamentalmente los antígenos en la superficie del tumor. Los cambios moleculares más frecuentes que pueden aparecer en la membrana celular y que determinan el comportamiento antigénico del tumor se aprecian a continuación:

Antígenos Virales Asociados a Tumores (AVAT)

Tanto los virus ADN como RNA están implicados en el desarrollo de tumores, lo cual ha sido demostrado tanto en modelos animales como en humanos (Tabla 13-1). Los tumores inducidos por oncovirus, usualmente contienen genomas provirales integrados en su genoma celular y con frecuencia expresan proteínas codificadas por el genoma viral.

Estas proteínas sintetizadas endógenamente pueden ser procesadas y acopladas al Complejo Mayor de Histocompatibilidad (CMH) de Clase I, expresándose en la superficie de la célula tumoral. Así, las células tumorales que expresan

antígenos virales pueden estimular respuestas inmunes mediadas por linfocitos T.

Los antígenos específicos para tumor (TSA)

Los TSA son proteínas singulares que pueden producirse por mutaciones en células tumorales que generan proteínas alteradas y, por ende, antígenos nuevos. El procesamiento citosólico de estas proteínas a continuación da lugar a péptidos nuevos que son presentados con moléculas del MHC clase I (Fig. 13-1 A), lo cual induce una respuesta mediada por células por CTL específicos para tumor.

Estos antígenos pueden ser bastante diversos, y sólo se identifican por su capacidad para inducir rechazo mediado por células T. La respuesta inmunitaria a ese tipo de tumores típicamente elimina todas las células tumorales que portan números suficientes de estos antígenos singulares y, así, selecciona para células que portan pocos o ninguno. Con todo, se han desarrollado métodos experimentales para facilitar la caracterización de TSA, que se ha mostrado que difieren de proteínas celulares normales por tan poco como un solo aminoácido.

Los antígenos asociados con tumor (TAA)

En contraste con los TSA, los TAA no son singulares para el cáncer. En lugar de eso, éstos representan proteínas celulares normales que típicamente sólo se expresan durante etapas del

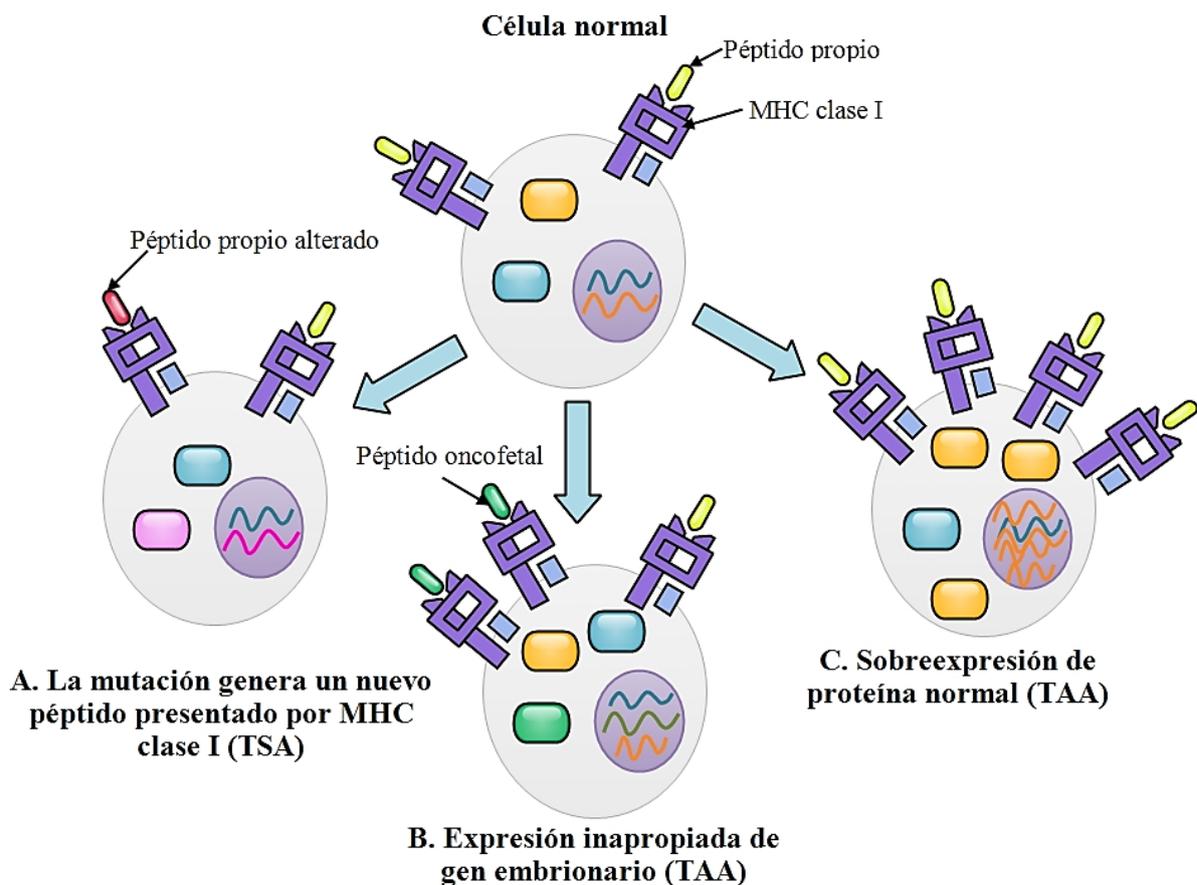


Figura 13–1 Generación de antígenos específicos para tumor. *Diferentes mecanismos generan antígenos específicos para tumor (TSA) y antígenos asociados a tumor (TAA).*

desarrollo específicas, como en el feto, o en cifras en extremo bajas en condiciones normales, pero que están reguladas en dirección ascendente en células tumorales (Fig. 13-1 B).

Los derivados de reactivación inducida por mutación de ciertos genes fetales o embrionarios, llamados **antígenos tumorales oncofetales**, normalmente sólo aparecen en etapas tempranas del desarrollo embrionario, antes de que el sistema inmunitario adquiriera inmunocompetencia. Cuando la transformación de células hace que aparezcan en etapas más tardías del desarrollo sobre células neoplásicas del adulto, son reconocidos como extraños, e inducen una respuesta inmunitaria.

Dato curioso

La prevención de cáncer cervical parece ser una cuestión de prevenir infección por HPV (virus del papiloma humano). El Gardasil (fabricado por Merck), la primera vacuna alguna vez aprobada para la prevención de cáncer, fue autorizado en 2006 para la prevención de infección por HPV y el desarrollo potencial de cáncer cervical o verrugas genitales.

Además de antígenos embrionarios, la categoría de TAA también incluye los productos de algunos oncogenes, como varios factores de crecimiento y receptores de factor de

crecimiento. Estas proteínas, aunque transcritas en el adulto, normalmente están estrechamente reguladas y sólo son expresadas a cifras bajas. Por ejemplo, la melanotransferrina, designado p97, tiene actividades tipo factor de crecimiento de fibroblastos. Mientras que las células normales expresan menos de 8 000 moléculas de p97 por célula, las células de melanoma expresan 50 000 a 500 000 moléculas por célula (Fig. 13-1 C).

Respuesta inmunitaria al cáncer

La profundización del conocimiento de cómo funcionan las distintas ramas del sistema inmunológico (SI) permitió discernir el complejo diálogo entre SI y cáncer. El SI puede actuar eliminando células tumorales, pero paradójicamente también puede contribuir a la iniciación, promoción y progresión del cáncer.

Las células tienen múltiples mecanismos integrados (o intrínsecos) para prevenir cáncer. Un ejemplo es la vía *NER* de reparación del DNA, que estimula la senescencia celular (paro permanente del ciclo celular) o incluso apoptosis ante los primeros signos de crecimiento no regulado. De cualquier modo, en caso de que este sistema falle, pueden entrar en acción mecanismos de control externos a la célula.

Durante más de un siglo ha habido una candente controversia respecto a si el sistema inmunitario participa en el reconocimiento de cáncer y la destrucción del mismo, y cómo lo hace. Sin embargo, datos reunidos durante las dos décadas pasadas, provenientes de modelos en animales y estudios clínicos, han definido con claridad un papel para la respuesta inmunitaria en la identificación de células tumorales y la erradicación de las mismas.

Hasta la fecha, hay tres mecanismos propuestos mediante los cuales se cree que el sistema inmunitario controla el cáncer:

- Al destruir virus que se sabe que transforman células

- Al eliminar agentes patógenos y reducir inflamación protumoral.
- Al identificar y eliminar de manera activa células cancerosas.

Este mecanismo final, que comprende la identificación de células tumorales y la erradicación de las mismas, se denomina inmunovigilancia. Plantea que el sistema inmunitario ejerce vigilancia continua respecto a la aparición de células neoplásicas y las destruye. Evidencia proveniente de modelos en animales, así como de trastornos de deficiencia inmunitaria y supresión inmunitaria inducida en seres humanos apoya esta hipótesis. Por ejemplo, los pacientes con SIDA y los receptores de trasplante que están recibiendo fármacos inmunosupresores tienen una incidencia mucho más alta de varios tipos de cáncer que los individuos con sistema inmunitario por completo competente.

Vías inmunitarias que median la erradicación de tumor.

En etapas tan tempranas como la década de 1860-1869, Rudolph Virchow observó que los leucocitos infiltran el sitio de un tumor sólido, y propuso un enlace entre inflamación e inducción de cáncer. Estudios en ratones y en seres humanos han llevado al conocimiento de que hay formas de inflamación tanto “buena” como “mala” en la respuesta al cáncer.

Se cree que el reconocimiento de células tumorales y el establecimiento de las mismas como objetivo por el sistema inmunitario, ocurre en tres fases:

- **Fase I, eliminación:** el sistema inmunitario reconoce células cancerosas por medio de sus antígenos tumorales y las establece como objetivo para destrucción. En el proceso, algunas células adquieren mutaciones que les permiten resistir a la destrucción inmunitaria.

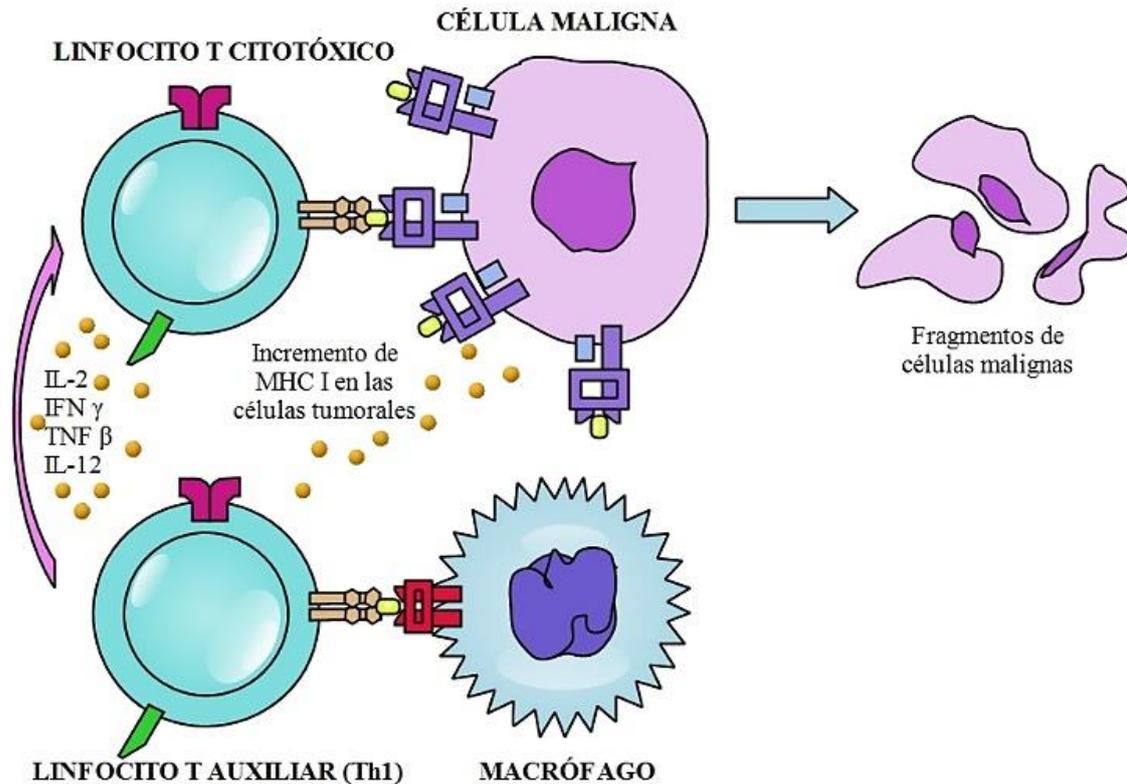


Figura 13-2. Mecanismo del linfocito T citotóxico contra tumores. El linfocito Th1 incrementa la efectividad de los linfocitos T citotóxicos mediante la secreción de citocinas, que finalmente provocarán la lisis de la célula maligna.

- **Fase II, equilibrio:** persisten cifras bajas de células anormales, pero la respuesta inmunitaria adaptativa mantiene a raya su proliferación y diseminación.
- **Fase III, escape:** la mutación adicional en las células tumorales sobrevivientes da pie a la capacidad para crecimiento inmortal y metástasis

Mecanismos inmunológicos efectores contra tumores

En la actualidad se conoce que estos mecanismos son diversos, donde están involucrados los mecanismos efectores celulares, humorales, y de la inmunidad innata, aunque los celulares parecen ser los más efectivos en la eliminación de células transformadas.

Linfocitos T citotóxicos

Los péptidos que se acoplan al MHC de Clase I y que son producidos por las células malignas como antígenos tumorales, constituyen el estímulo para la inducción de respuesta inmune mediada por linfocitos T CD8+. Estos linfocitos reconocen a las células tumorales a través del receptor de células T. Una vez efectuado el reconocimiento antigénico las células reciben señales de activación por citocinas procedentes de los linfocitos T CD4+ auxiliares que se encuentran en su vecindad. Estos últimos también reconocen antígenos tumorales a través de células presentadoras de antígenos que han internalizado y procesado elementos antigénicos procedentes de células tumorales previamente destruidas.

Las citocinas procedentes de los linfocitos T auxiliares y que participan en la activación de

las células T citotóxicas son del patrón Th1, es decir TNF β , IL-2, IL-12, IFN γ . Estas citocinas también favorecen o incrementan la expresión de MHC de clase I en la superficie tumoral, incrementando la efectividad de los linfocitos citotóxicos.

Al ser activados los linfocitos T citotóxicos, van a secretar perforinas, las cuales producen agujeros en la membrana celular tumoral. Otras enzimas liberadas son las granzimas, las cuales degradan el ADN de la célula maligna (Fig. 13-2).

Células Asesinas Naturales

Las células Asesinas Naturales (NK o AN) son eficientes en la destrucción de células tumorales. Ellas cuentan con los mismos mecanismos citolíticos de las células T citotóxicas pero, a diferencia de estas, no efectúan un reconocimiento antigénico mediado por receptor antígeno específico. Al menos dos receptores han sido descritos en estas células: el p58 y el NKB1 ambos pertenecientes a la superfamilia de las inmunoglobulinas. Aún se investiga la función de estos y otros receptores en la activación de las células NK para la defensa antitumoral.

Una vía alternativa de activación de estas células es a través del CD 16 o FC γ R III, el cual es el receptor de baja afinidad para la región Fc de la IgG. Este mecanismo denominado *citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (CCDA)* se desarrolla cuando la célula tumoral se recubre de anticuerpo IgG, lo cual permite la unión de las células NK a través del CD 16, en estas condiciones envía señales de activación para la liberación de perforinas y granzimas (Figura 13-3). La efectividad de las células NK se incrementa bajo la acción de la IL-2 procedentes de linfocitos Th 1.

Macrófagos

Los macrófagos son capaces de desarrollar al igual que las células NK, el mecanismo de CCDA, debido a que ellos también expresan el CD 16 en su membrana.

Por otro lado, estas células también son capaces de producir Factor de Necrosis Tumoral (TNF), Interleucina 1 (IL-1) y Factor Estimulante de Colonias de Granulocitos y Macrófagos (FEC-GM), los cuales están involucrados directamente o indirectamente en múltiples eventos antitumorales; estos mediadores han sido evaluados como candidatos a agentes inmunoterapéuticos.

Evidencias de la participación del sistema inmune en la defensa antitumoral

Muchos tumores contienen infiltrados linfoides y esto representa generalmente un factor de buen pronóstico.

- Los tumores aparecen más frecuentemente en el período neonatal y en edades avanzadas cuando el sistema inmune funciona con menos efectividad.
- Existe una mayor incidencia de tumores en individuos inmunodeprimidos.
- Ocurrencia de regresiones espontáneas en pacientes portadores de un tumor maligno comprobado histológicamente.
- La posibilidad de una recaída tardía (incluso luego de 20 años del primotratamiento), indicando en parte
- que hasta aquel momento las defensas del huésped han sido capaces de inhibir el crecimiento de la neoplasia.
- Regresiones observadas de metástasis tras la resección quirúrgica de la masa tumoral primaria.
- La larga duración y las curaciones espontáneas ocasionales en los carcinomas in situ de las que serían responsables los mecanismos de defensa inmunitaria.

Mecanismos de escape de la respuesta inmune por tumores

A pesar de existir un mecanismo de vigilancia inmunológica que evita el desarrollo de tumores malignos en el organismo, con cierta

frecuencia, las células tumorales logran evadir estas defensas, estableciéndose en verdaderas

- Liberación de factores inmunosupresores, como el factor de

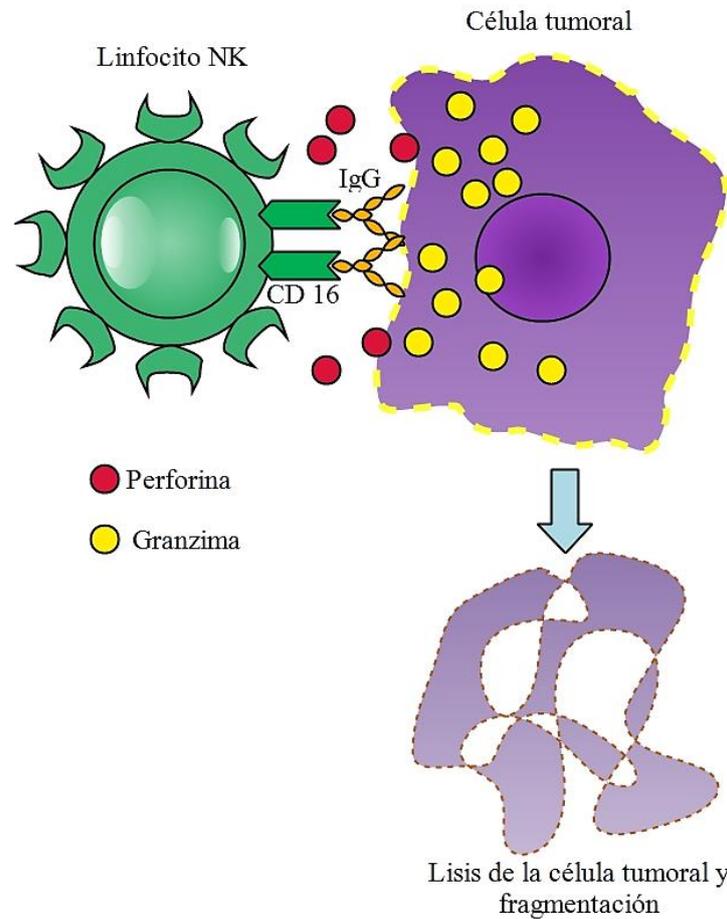


Figura 13-3. Citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (CCDA). Se desarrolla cuando la célula tumoral se recubre de IgG, permitiendo la unión de las células NK a través del receptor CD 16, donde envía señales de activación para la liberación de perforinas y granzimas

masas celulares que incluso pueden focalizar sitios distantes al tejido de origen y con ese crecimiento incontrolado y pernicioso dan al traste con la vida del paciente.

A continuación, se describe una serie de mecanismos de evasión que han sido descritos tanto en humanos como en animales.

- Pérdida o disminución en la expresión de moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad de clase I.
- Pérdida o disminución en la expresión de moléculas coestimuladoras.

crecimiento y transformación B (TGFB).

- Mutaciones de los genes del Complejo Mayor de Histocompatibilidad, lo cual produce alteraciones en la estructura del complejo MHC-péptido.
- Modulación antigénica: la unión de anticuerpos que no fijan complemento, a los antígenos tumorales, puede producir la endocitosis del complejo antígeno-anticuerpo perdiéndose su expresión en la superficie celular. Además, estos anticuerpos pueden proteger al tumor

de la acción de otros que sí fijan complemento.

- Enmascaramiento: las células tumorales pueden recubrirse con moléculas normales del hospedero contra la cual existe tolerancia. De esta forma los antígenos tumorales son enmascarados escapando a los efectivos inmunológicos.
- Deficiencia en el procesamiento antigénico por parte de la célula tumoral.
- Resistencia de la célula tumoral a los mecanismos efectores tumorocidas.
- Inducción de apoptosis en los linfocitos T por expresión en la célula tumoral de moléculas como Fas ligando, que al unirse con la molécula Fas presente en los linfocitos T, induce señales en estos que lo llevan a la muerte celular programada.
- Rápida proliferación celular que logra superar la capacidad de respuesta del sistema inmune, estableciéndose una masa tumoral, la cual a medida que crece se hace más difícil su eliminación por los efectores inmunológicos.
- Tumores en sitios privilegiados: los tumores que se originan en el sistema nervioso central o en el ojo, por citar dos ejemplos, no están expuestos a todos los mecanismos efectores inmunológicos por lo que les resulta fácil su desarrollo.

Respuestas inflamatorias pueden promover el cáncer.

La respuesta inmunitaria comprende un equilibrio de vías activadoras e inhibidoras (tanto un poco de combustible como un poco de freno). Sin los frenos, la actividad inmunitaria no controlada puede llevar a inflamación patológica e incluso autoinmunidad. En la respuesta inmunitaria al cáncer, las respuestas

inflamatorias pueden desempeñar un papel positivo, como se señaló, pero también tienen el potencial de promover cáncer y crear microambientes protumorales, como ocurre durante la fase de escape de inmunoección de cáncer.

Se cree que la inflamación crónica crea un microambiente protumoral por medio de varios mecanismos. En primer lugar, las respuestas inflamatorias aumentan señales de estrés celular y pueden llevar a estrés genotóxico, lo cual incrementa tasas de mutación en células y, así, fomenta la tumorigénesis. En segundo lugar, los factores de crecimiento y citocinas secretados por leucocitos a menudo inducen proliferación celular, y durante eventos de mutación, células tumorales no inmunitarias pueden adquirir la capacidad para responder a estos estimuladores del crecimiento. De esta manera, algunas células inmunitarias y los factores que producen pueden ayudar a sostener el crecimiento de cáncer y fomentarlo.

Por último, la inflamación es proangiogénica; aumenta el crecimiento de vasos sanguíneos y permite mayor invasión por células tumorales hacia tejidos circundantes, o transporte por medio de vasos linfáticos, uno de los datos característicos del cáncer.

Neoplasias que afectan al sistema inmune

Las células del componente específico del sistema inmune, los linfocitos T y B, así como aquellas que participan en calidad de células accesorias a nivel de presentación de antígeno o en los mecanismos de amplificación de la respuesta, los macrófagos, monocitos y polimorfonucleares, pueden ser víctimas de transformación maligna constituyendo las neoplasias que afectan al sistema inmune.

El estudio, diagnóstico y tratamiento de las neoplasias malignas originadas en células sanguíneas de la serie mieloide y linfoide corresponde en general a la especialidad de hematología. Las gamopatías monoclonales, derivadas de neoplasias originadas en células

plasmáticas suelen ser abordadas por los inmunólogos clínicos.

Existen tres grandes categorías de neoplasias malignas originadas en el tejido hematopoyético y linfoide.

1. Leucemias: neoplasias malignas que afectan a los leucocitos y que se originan en la médula ósea. Allí reemplazan paulatinamente al tejido hematopoyético normal, ingresan posteriormente a la circulación sanguínea e invaden otros tejidos. Según el grado de diferenciación de las células leucémicas, las leucemias se clasifican como agudas y crónicas. Las leucemias agudas se caracterizan por la presencia de células muy inmaduras (blastos) y su curso clínico suele ser rápido y fatal. En las leucemias crónicas, las células son leucocitos más maduros, al menos inicialmente, y la enfermedad es de curso clínico más lento.

Las leucemias agudas y crónicas pueden ser mielocíticas o linfocíticas según el tipo celular en el que surgieron.

2. Linfomas malignos: neoplasias malignas que se originan en células residentes en tejidos linfáticos especialmente ganglios. Forman masas tumorales sólidas. Pueden pertenecer a la categoría de linfomas no Hodgkin o corresponder a la Enfermedad de Hodgkin. Las neoplasias malignas que se originan en macrófagos o histiocitos del tejido linfático suelen denominarse histiocitosis, sin embargo, generalmente se clasifican en conjunto con los linfomas.

3. Discrasias plasmocelulares: incluyen a un grupo de alteraciones que involucra una proliferación anormal de células plasmáticas con la subsecuente secreción aumentada de inmunoglobulinas monoclonales o de sus cadenas pesadas o livianas (Gammapatías monoclonales). Las principales afecciones pertenecientes a este grupo son el mieloma múltiple, la macroglobulinemia, la

enfermedad de cadenas pesadas y la amiloidosis de cadenas livianas.

Desde un punto de vista inmunológico, se puede generalizar que los pacientes que padecen este u otro tipo de cáncer son inmunodeprimidos aumentando por lo tanto su susceptibilidad a infecciones. Sin embargo las repercusiones clínicas de mayor gravedad corresponden al carácter invasivo, destructor y metastásico característico de las neoplasias malignas.

En la etiología de estos tipos de cáncer está implícita una alteración estructural o funcional de proto-oncogenes. Estos genes son responsables de la regulación de la proliferación y diferenciación celular. En muchas leucemias y linfomas se ha descrito alteraciones cariotípicas, especialmente traslocaciones, que pueden dar cuenta de la expresión cualitativa o cuantitativamente alterada de estos genes. Esto se traduce en que las células afectadas tienden a permanecer en activa proliferación desobedeciendo a los mecanismos intrínsecos y extrínsecos que normalmente regulan su comportamiento, vale decir, adquieren autonomía proliferativa. Si bien las alteraciones cromosómicas que afectan a este tipo de neoplasias están bastante bien identificadas, la causa de estas translocaciones permanece siendo en muchos casos, una incógnita. Se ha descrito la participación de mutágenos químicos, de radiaciones y de virus en la iniciación del proceso maligno.

BANCO DE PREGUNTAS

- 1. ¿Cómo se denomina a la versión mutada de genes normales que fomentan la proliferación celular de tumores?**
 - a) Oncovirus
 - b) Oncogén
 - c) Oncoproteína

- d) Célula oncogénica.
- 2. ¿Qué son los antígenos específicos para tumor (TSA)?**
- a) Proteínas singulares producidas por mutaciones en células tumorales que generan proteínas alteradas.
 - b) Proteínas complejas con mutaciones en células tumorales que generan proteínas alteradas.
 - c) Proteínas singulares producidas por mutaciones en células sanas que generan antígenos alterados.
 - d) Proteínas complejas que generan proteínas alteradas.
- 3. ¿Qué da como resultado el procesamiento citosólico de proteínas TSA?**
- a) Péptidos nuevos presentados con moléculas del MHC clase II.
 - b) Proteínas plasmáticas proinflamatorias.
 - c) Proteínas plasmáticas apoptósicas.
 - d) Péptidos nuevos presentados con moléculas del MHC clase I.
- 4. ¿Cuáles son los derivados de reactivación inducida por mutación de ciertos genes fetales o embrionarios?**
- a) Antígenos tumorales oncofetales.
 - b) Antígenos leucocitarios humanos.
 - c) Antígenos peptídicos tumorales.
 - d) Antígenos activadores de la lectina.
- 5. ¿Cuál es la vía intrínseca que toman múltiples células para prevenir cáncer mediante la estimulación de senescencia celular?**
- a) Vía NED de reparación del RNA.
 - b) Vía NERD de reparación del DNA.
 - c) Vía NER de reparación del DNA.
 - d) Vías NEK de reparación del RNA.
- 6. ¿Cómo se denomina al proceso de identificación y erradicación de células neoplásicas?**
- a) Inmunocompetencia
 - b) Inmunocomplejos
 - c) Inmunovigilancia
 - d) Inmunoterapia.
- 7. ¿A qué fase de la vía de erradicación de un tumor pertenece “la capacidad de crecimiento inmortal y metástasis de las células cancerígenas”?**
- a) Fase I (eliminación)
 - b) Fase II (equilibrio)
 - c) Fase III (escape)
 - d) Ninguna de las anteriores.
- 8. ¿Qué tipo de linfocito T incrementa la efectividad de los linfocitos T citotóxicos para lisis de células malignas?**
- a) Linfocito Th1
 - b) Linfocito Th2
 - c) Linfocito Th17
 - d) Linfocito CD4+
- 9. ¿Cómo se puede inducir la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (CCDA)?**
- a) Por una célula tumoral recubierta de IgG, que permite la unión de la célula NK al CD26.
 - b) Por una célula tumoral recubierta de IgM, que permite la unión de la célula NK al CD26.
 - c) Por una célula tumoral recubierta de IgE, que permite la unión de la célula NK al CD16.
 - d) Por una célula tumoral recubierta de IgG, que permite la unión de la célula NK al CD16.

10. ¿Cuál de los siguientes no es un mecanismo de células neoplásicas para la evasión de la respuesta inmune?
- a) Resistencia a mecanismos tumorocidas.
 - b) Proliferación celular lenta.
 - c) Liberación de factores inmunosupresores.
 - d) Tumores en sitios privilegiados.

BIBLIOGRAFÍA

Batista, A. (2003). Función del sistema inmune en la defensa contra tumores malignos. *MEDISAN*; 7(2):75-88

Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. (2010) *Immunity, inflammation, and cancer. Cell. 140: 883-99*

Kim S, Takahashi H, Lin WW, Descargues P, Grivennikov SI. (2009) *Carcinoma produced factors activate myeloid cells through TLR2 to stimulate metastasis. Nature. 457: 102–106.*

Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F. (2008) *Cancer-related inflammation. Nature. 454: 436–444.*

Owen, J., Punt, J., y Stranford, S. (2014). *Kuby. Inmunología* (7ta ed.). McGraw-Hill.

Robbins y Cotran, (2015). *Patología estructural y funcional*. (9na ed.). Elsevier Saunders

Trinchieri G. (2012) *Cancer and inflammation: an old intuition with rapidly evolving new concepts* *Annu. Rev. Immunol.* 30:677–706.

CAPÍTULO

14

Nutrición y sistema inmunológico

14 NUTRICIÓN Y SISTEMA INMUNOLÓGICO	
	Estado nutricional y el sistema inmunitario.
	Papel que ejercen los nutrientes en el sistema inmune.
	Enfermedades asociadas a estados nutricionales
	Inmunonutrición
	Elementos de Inmunonutrición

Estado nutricional y el sistema inmunitario.

Todo tejido en el cuerpo humano necesita de determinadas sustancias para su funcionamiento, las mismas son sintetizadas por el organismo (previo aporte de precursores), o bien aportadas por la dieta alimenticia, al considerar estos dos puntos importantes, donde se aclara que el sistema inmune está compuesto por células y tejidos y que las células necesitan determinadas sustancias para su adecuado funcionamiento podemos decir que la ingesta o supresión de determinadas sustancias pueden modificar el funcionamiento de dichas células y por ende del sistema inmunitario.

Teniendo en cuenta lo antes mencionado, se debe de hablar primero de nutrición; nutrición se define como la incorporación de materia y energía para que los organismos puedan llevar procesos fundamentales, tales procesos son la base de la vida como tal, y se los agrupa en 3: mantenimiento de condiciones internas,

crecimiento y movimiento, y el de mantener el equilibrio homeostático del organismo a nivel celular y molecular.

La inmunonutrición, es una ciencia que estudia la relación existente entre la nutrición y el sistema inmune, tanto en procesos fisiológicos de maduración y mantenimiento como también en situaciones patológicas como los estados inflamatorios.

Sabías que...

Un estado nutricional óptimo se alcanza cuando los requerimientos fisiológicos, bioquímicos y metabólicos están adecuadamente cubiertos por la ingestión de nutrientes a través de los alimentos.

Papel que ejercen los nutrientes en el sistema inmune.

Entre algunos de estos nutrientes que tiene relación comprobada con el sistema inmune podemos detallar:

Las vitaminas.- Como vitamina A se conoce que los niveles inadecuados de β -caroteno (provitamina A) se han relacionado con una disminución del tamaño del timo y del bazo, disminución de la actividad de las células NK y de producción de interferones, respuesta disminuida a los mitógenos por parte de los linfocitos, entre otras. En estudios de suplementación con vitamina A se ha encontrado, en cambio, un aumento en la

actividad de linfocitos T helper y linfocitos NK. La deficiencia de vitamina E se ha podido asociar con una respuesta inmune celular y humoral deteriorada, asimismo, se ha indicado que la suplementación con vitamina E por encima de las cantidades recomendadas conlleva al aumento de la resistencia hacia ciertas enfermedades de origen infeccioso, acción que podría deberse al aumento en la capacidad fagocitaria y producción de anticuerpos.

Respecto a la vitamina C, su déficit se ha asociado con un aumento en la susceptibilidad de sufrir infecciones, sobre todo víricas y del tracto respiratorio superior (debido tal vez a su capacidad para producir interferones).

En cuanto a las vitaminas B6, B2 Y B1 el déficit de las mismas se ha vinculado a una reducción del tamaño del timo. Por el papel de las vitaminas B9 Y B12 en el proceso de división celular, su déficit conduce a una grave disminución de la capacidad del sistema inmune sobre todo por la disminución de la respuesta clonar a mitógenos.

Los minerales.- Como el hierro, zinc, cobre y selenio juegan también un papel crucial en el sistema inmunitario y el déficit de los mismos se ha relacionado con un aumento en la frecuencia de episodios de infecciones. En el caso específico del hierro, su déficit que es bastante común, se corresponde con una menor actividad de los linfocitos de tipo NK y con ellos una menor producción de interferones. En la deficiencia de zinc por su parte (tomando en consideración que el mismo está involucrado en la actividad de un sinnúmero de metaloenzimas), se observa una marcada afección del sistema inmune. El zinc se ha relacionado con la protección de barrera de la

piel y la maduración, con la actividad de células del sistema inmunitario (neutrófilos y linfocitos T Y B), producción de citosinas (IL2, Interferón y factor de necrosis tumoral). El déficit de este mineral provoca atrofia tímica y disminución del número de células formadoras de anticuerpos y en el bazo las subpoblaciones del sistema inmune también se ven comprometidas.

Los ácidos grasos Los ácidos grasos al ser precursores de distintos mediadores inmunitarios (como el ácido araquidónico a partir de ácido linoleico), adquieren relevancia en los procesos de inmunodepresión y desregulación ocasionados por la desnutrición, se ha encontrado relación con la cantidad de ácidos grasos omega 3 y la disminución de la proliferación de ciertos grupos celulares, como los linfocitos, además de la disminución de producción de citosinas.

Los aminoácidos.- Tienen un papel importante en el sistema inmune, entre los más estudiados se encuentra la glutamina; la glutamina es el aminoácido que se encuentra en mayor cantidad en el organismo humano, está involucrado en procesos metabólicos como intermediario en la síntesis de otros aminoácidos o de purinas. Su disminución conduce a alteraciones del sistema inmune, cambios en la estructura y función intestinal junto a alteraciones del tejido linfoide asociado a mucosa. La arginina es otro aminoácido que actúa como un regulador del sistema inmunitario con tendencia a aumentar las células de la línea linfocítica. En razón de que en situaciones de estrés inmunitario se produce una depleción de estos aminoácidos, la suplementación en personas que se encuentran en estado post operatorio ha tenido resultados beneficiosos.

Enfermedades asociadas a estados nutricionales

La clasificación de las enfermedades asociadas a estados nutricionales se puede hacer dos tipos, enfermedades causadas por una ingesta insuficiente de energía o nutrientes y las enfermedades causadas por una ingesta excesiva de energía, en el primer grupo podemos encontrar enfermedades como la desnutrición, el bocio, anemia nutricional y en el segundo grupo podemos agrupar enfermedad como la obesidad, la diabetes, enfermedades cardiovasculares entre otras. Para conocimiento del lector se hará énfasis en las más comunes de estas y se analizara su base inmunitaria.

Déficit nutricional: Es un estado patológico causado por la deficiencia de determinados nutrientes en el organismo, deficiencia que puede estar desencadenada por una ingesta insuficiente o un aumento de las necesidades; el déficit nutricional desencadena una serie de anomalías en el funcionamiento del cuerpo humano que a su vez repercute en la aparición de diversa patologías.

El déficit nutricional trae consigo la aparición de enfermedades recurrentes, que tienen relación con el inadecuado funcionamiento del sistema inmune en estados de privación de nutrientes, es decir, en principio la desnutrición trae consigo inmunosupresión. El sistema inmunitario para su funcionamiento requiere una adecuada disponibilidad de nutrientes, debido a:

- a) la necesidad de sintetizar moléculas para las respuestas inmunitarias.
- b) por su utilización en los fenómenos de división y diferenciación celular (muy útiles desde el punto de vista celular

inmunitario donde sus células sufren expansión clonal al ser expuestas a antígenos).

Cabe aclarar que esta mediación del déficit nutricional sobre el sistema inmunitario no solo imposibilitaría que se desencadene la respuesta hacia patógenos, sino que también repercutiría en la homeostasis del sistema inmunitario, lo que explicaría la aparición de enfermedades autoinmunes (déficit de autotolerancia), alergias (déficit de regulación), todas con bases en el sistema inmunitario.

Los órganos que ejercen funciones en el sistema inmunitario se alteran también por el déficit de nutrientes, como ejemplo de esto se puede hablar del timo, el timo es considerado el órgano linfóide central del sistema inmunitario donde los timocitos después de los procesos de maduración migran hacia los órganos linfoides periféricos. El timo en estado de desnutrición sufre atrofia, por lo cual disminuye la cantidad de timocitos; se ha demostrado que esta involución tímica puede ser reversible con una dieta adecuada.

Obesidad estado inflamación: Al existir un aporte de nutrientes positivo y no equilibrado surge la acumulación de tejido adiposo, el acumulo de tejido graso es la característica fundamental de la obesidad. Es ampliamente conocido que la obesidad representa un aumento en la morbimortalidad cardiovascular, sin embargo, aún no se ha podido evidenciar fisiopatológicamente la relación existente. La asociación que se ha encontrado hasta ahora apunta al sistema inmunitario, se habla que el tejido adiposo es rico en células inflamatorias pero se desconocen los mecanismos por los cuales se desencadena este tipo de proceso,

pero se ha encontrado semejanzas en las alteraciones de los procesos inflamatorios que de ser agudos pasan a ser crónicos, una de estas alteraciones es la modificación endotelial, que explicaría el acumulo de células inflamatorias como linfocitos, neutrófilos y macrófagos.

Mediante estudios en murinos se ha podido determinar que muchas de las alteraciones metabólicas e inflamatorias tienen relación con los macrófagos, en ratones con dietas hipercalóricas y en los que se permitió el acumulo de macrófagos se observó una tendencia inflamatoria y alteración metabólica sistémica, mientras que por el contrario los ratones a los que no se les permitió el acumulo de macrófagos (por ablación de genes pro-inflamatorios) se pudo observar una tendencia hacia las alteraciones metabólicas por ende del riesgo cardiovascular.

Obesidad e inflamación sistémica.- La obesidad condiciona un estado de inflamación sistémico, esto se corrobora midiendo los niveles séricos de mediadores inflamatorios, como la Interleucina 6, el factor de necrosis tumoral (TNF Alfa), la proteína C reactiva entre otros, el recuento de células inflamatorias se encuentran también alterado en estado de obesidad encontrándose leucocitos en estado pro-inflamatorio en sujetos obesos. Todo esto se ha asociado a la mayor predisposición de los obesos a la aparición de enfermedades como la diabetes, dislipidemia e hipertensión.

Placas de ateroma: La formación de la placa de ateroma constituye un proceso inflamatorio, todo comienza con la disfunción del endotelio vascular, ya que el mismo tiene propiedades antiadherentes cuando se encuentra funcionando de manera adecuada, cuando no es

así, se produce la acumulación de lipoproteínas de baja densidad (LDL) que al ser oxidadas constituyen el inicio de este evento inflamatorio, las mismas causan reclutación de monocitos circulantes que al ingresar en el endotelio se convierten en macrófagos, estos macrófagos gracias a receptores que se encuentran en su superficie ,denominados receptores basurero (scavenger), captan partículas lipídicas lo cual los convierte en células espumosas, que constituye el núcleo de la placa ateromatosa. La migración de células musculares lisas, así como también el aumento de la síntesis de colágeno tienden a formar una capa externa a la placa.

Diabetes mellitus.- La diabetes mellitus es una enfermedad caracterizada por la elevación de los niveles de glucosa en sangre, esta a su vez tiene dos formas de presentación, diabetes mellitus tipo 1 o insulino dependiente y diabetes mellitus tipo 2 o no insulino dependiente. La diabetes tipo 1 se caracteriza por la destrucción de los islotes β de Langerhans del páncreas y posterior disminución de la producción de insulina (de ahí el nombre de insulino dependiente), mientras que la diabetes tipo 2 consiste en un aumento en la resistencia de los receptores de los tejidos periféricos a la acción de la insulina. Las dos formas de aparición de esta patología tienen relación estrecha con el sistema inmune, de hecho la diabetes tipo 1 es considerada netamente autoinmunitaria siendo la prueba de anticuerpos antiislotes β el mejor marcador para riesgo de aparición de este tipo de diabetes, mientras que con la diabetes tipo 2 o no insulino dependiente hay estudios que sugieren que la resistencia a la insulina esta mediada por el sistema inmunitario ; un experimento realizado en ratones sometidos a

dietas hipercalóricas evidenció defectos inmunológicos, como disrupción del ICAM-1 y del gen que codifica IL-6, encontrándose con esto una clara relación entre la respuesta inmune y la aparición de la diabetes mellitus. (Fig 14-1)

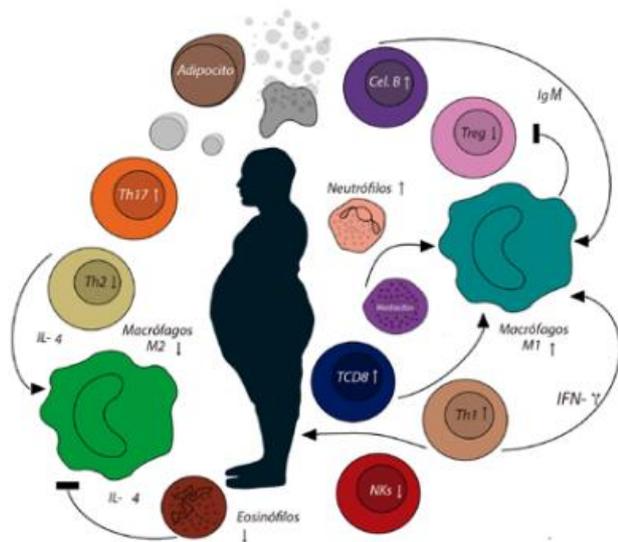


Figura 13-1.- Relación entre las distintas células del sistema inmunitario y su estado de activación en la obesidad. Células como Macrófagos, Linfocitos, neutrófilos.

La obesidad y la diabetes están íntimamente relacionadas, se ha asociado el estado de inflamación crónica de la obesidad con la propensión inflamatoria sistémica que repercute en los receptores de insulina; esta activación exagerada del sistema inmunitario parece estar mediada por macrófagos, neutrófilos, leucocitos y además disminución en los mecanismos de control del sistema inmunitario, como las células CD 25.

Inmunonutrición

La desnutrición deprime en la función del sistema inmune donde se altera la producción de anticuerpos, la función de las células

fagocíticas y de los niveles de complemento, también afecta la respuesta mediada por linfocitos T de manera adversa en especial la subpoblación de células T helper y disminución de linfocinas.

La disminución de la respuesta inmunológica mediada por células T está en general asociada con un aumento de la susceptibilidad a las infecciones por virus y por hongos más que por bacterias.

La inmunosupresión resultante de una alteración caracterizada por desnutrición proteico-calórica crónica puede ser corregida con un soporte nutricional adecuado que revierta la desnutrición. Los enfermos agudos con sepsis pueden presentar inmunosupresión sin ayuno o desnutrición previa.

Para tener en cuenta...

La inmunonutrición es la ciencia que se encarga de estudiar la relación entre los nutrientes y la inmunidad de nuestro cuerpo, con todo lo que ello significa.

Elementos de Inmunonutrición

Es importante destacar que el uso de dietas inmunomoduladoras en pacientes en estado de desnutrición debe traducirse en mejoras en los resultados clínicamente relevantes, como la morbilidad infecciosa, la mortalidad y la duración de la estancia. Si bien los inmunonutrientes como la glutamina, la arginina y los ácidos grasos omega-3 son establecidos en las dietas órgano-específicas que se usan con el fin de inmunomodulación. Los elementos básicos en la Inmunonutrición se detallan en la (Tabla 14-1)

Tabla 14-1. Principales compuestos con efecto inmunomodulador

Glutamina	Mejora la respuesta de los linfocitos T
	Mejora la respuesta de los linfocitos B
	Disminuye la tasa de infecciones
Arginina	Incrementa la respuesta de Linfocito T
	Incrementa los niveles de citoquinas en sangre
	Incrementa secreción de insulina, prolactina y glucagón
Ácidos grasos	Incrementa niveles de inmunoglobulina circulante e interferón gamma
	Mejora la función de neutrófilo
	Aumenta porcentaje de linfocitos y helper

La glutamina es un aminoácido condicionalmente esencial. Los requerimientos del organismo durante un periodo de estrés importante, sobrepasan la cantidad de síntesis endógena, y la suplementación con glutamina en el abordaje nutricional favorece una mejor evolución.

La glutamina es un aminoácido multifacético, usado por el hígado para la síntesis de urea, en el riñón es un sustrato esencial en la amoniogénesis, además participa de forma importante en la gluconeogénesis, tanto a nivel hepático como renal. Constituye una fuente importante como combustible para la mayoría de células de crecimiento rápido, incluidas las del epitelio intestinal y el sistema inmune.

La arginina es un aminoácido condicionalmente esencial (igual que la glutamina), la síntesis endógena de este aminoácido se ve superado por el incremento en los requerimientos. Constituye la mayor fuente de urea en el organismo.

Mejora la función de las células T observada durante el estado crítico. La arginina modifica la inducción y desarrollo de los tumores malignos a través de sus efectos sobre

el sistema inmunológico, tiene capacidad de estimular la celularidad y la respuesta del timo, además tiene efecto secretagogo endocrino, favoreciendo la liberación de diferentes hormonas como la hormona del crecimiento, prolactina, insulina, glucagón, somatostatina, catecolaminas, aldosterona y vasopresina, constituye el único sustrato para la síntesis de óxido nítrico

Los ácidos grasos presentes en la dieta tienen una función sobre la inmunocompetencia a través de 3 mecanismos básicos.

- Como sustrato y fuente energética a través de los ácidos grasos y las vitaminas liposolubles.
- Como constituyente básico de las membranas celulares, regulando funciones importantes como su fluidez, la actividad de diferentes receptores y la especificidad de los mismos.
- Moduladores de la síntesis de eicosanoides desde prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos; hasta el factor agregante plaquetario.

En síntesis regulan la función inmune, aumentando por un lado la fluidez de la membrana; regulan la producción de radicales

libres y proporcionan precursores para el metabolismo de eicosanoides. Mejoran la calidad de la respuesta inmune.

El concepto de Inmunonutrición ofrece una buena alternativa. El efecto inmunomodulador, es un concepto que ha introducido una nueva dimensión en la moderna nutrición clínica dando elevada probabilidad de mejorar la evolución clínica, y reducir los costos de hospitalización en pacientes críticos hospitalizados con trastornos nutricionales.

BANCO DE PREGUNTAS

- 1. Los niveles inadecuados de vitamina A se han relacionado con:**
 - a) Disminución del tamaño ocular
 - b) Disminución del tamaño de las células T
 - c) Disminución del tamaño de la cadena ligera
 - d) Disminución del tamaño del timo
- 2. La sobre nutrición con vitamina E se ha relacionado con:**
 - a) Disminución de la respuesta celular
 - b) Aumento de la producción de neurotransmisores
 - c) Aumento de la liberación de catecolaminas
 - d) Aumento de la resistencia de enfermedades de tipo infeccioso
- 3. El déficit de vitamina C puede conllevar a un aumento de las infecciones de tipo:**
 - a) Hepático
 - b) Meníngeo
 - c) Respiratorio
 - d) Oftálmico
- 4. El déficit de hierro se puede relacionar con una menor actividad de:**
 - a) Linfocitos B
 - b) Linfocitos T
 - c) Linfocitos NK
 - d) Microglías
- 5. Los ácidos grasos son precursores de diferentes mediadores inmunitarios como:**
 - a) Ácido araquidónico
 - b) Linfocitos B
 - c) Ácido clorhídrico
 - d) Ácido fosfórico
- 6. La obesidad condiciona a un estado de inflamación sistémico, esto se corrobora midiendo los niveles séricos de mediadores inflamatorios, como:**
 - a) la Interleucina 6
 - b) Interleucina 7
 - c) Interleucina 1
 - d) Interleucina 5 Y 4
- 7. El timo es estados de desnutrición sufre:**
 - a) Crecimiento
 - b) Hipertrofia
 - c) Atrofia
 - d) Apoptosis
- 8. Los receptores de los macrófagos que captan partículas lipídicas se denominan receptores:**
 - a) Alfa
 - b) Beta
 - c) Basurero
 - d) LDL
- 9. Resistir dietas hipercalóricos desencadenan defectos inmunológicos como:**
 - a) disrupción del ICAM-1 y del gen que codifica IL-6
 - b) disrupción de los leucocitos
 - c) defecto de los linfocitos CD 25
 - d) aumento de la producción de interferones

10. El aminoácido que se encuentra en mayor cantidad en el cuerpo humano es:

- a) glutamina
- b) arginina
- c) cisteína
- d) alanina

BIBLIOGRAFÍA.

Culebras-Fernández, J. M., de Paz-Arias, R., Jorquera-Plaza, F., & García de Lorenzo, A. (2001). *Nutrición en el paciente quirúrgico: inmunonutrición. Nutr Hosp*, 16(3), 67-77.

Mote, J. D., Meza, S. D., Gómez, R. B. V., Gutiérrez, J. R., Policarpio, L. Y. F., & Castro, V. E. L. E. (2005). *Inmunonutrición: logros y promesas. Medicina Crítica*, 19(5-6), 183-193.

Flores, G., De, S. R., Iván, S. E., Pulido, L., & Manuel, J. (s/f). *Obesidad y sistema inmune*. Recuperado a partir de <https://elementos.buap.mx/num106/pdf/27.pdf>

Nova, E., Montero, A., & Marcos, S. G. A. (2004). *La estrecha relación entre la nutrición y el sistema inmunitario. Soporte Nutricional en el Paciente Oncológico.*, 9–21.

Regueiro, J. R., & López Larrea, C. (1997). *Inmunología : biología y patología del sistema inmune*. Medica Panamericana. Recuperado a partir de <http://www.sidalc.net/cgi-bin/wxis.exe/?IsisScript=UCC.xis&method=post&formato=2&cantidad=1&expresion=mfn=099409>

Reyes J, M. (2010). *CARACTERÍSTICAS INFLAMATORIAS DE LA OBESIDAD*. Revista chilena de nutrición, 37(4), 498–504.

<https://doi.org/10.4067/S0717-75182010000400011>

Sociedad Española de Nutrición Parenteral y Enteral. (s/f). *Nutrición hospitalaria. Grupo Aula Médica Ediciones*. Recuperado a partir de <https://www.redalyc.org/html/3092/309228933002/>

USCÁTEGUI C, HENRY. (2010). *Inmunonutrición: Enfoque en el paciente quirúrgico*. Revista chilena de cirugía, 62(1), 87-92. <https://dx.doi.org/10.4067/S0718-40262010000100017>

RESPUESTAS DE BANCO DE PREGUNTAS

CAPÍTULO 1

HISTORIA E INTRODUCCIÓN A LA INMUNOLOGÍA

1: a

2: b

3: d

4: c

5: c

6: d

7: d

8: b

9: c

10: c

CAPÍTULO 2

GENERALIDADES DE LAS RESPUESTAS INMUNITARIAS

1: c

2: b

3: a

4: d

5: b

6: d

7: a

8: b

9: c

10: d

CAPÍTULO 3

TIPOS DE RESPUESTA INMUNITARIA

1: c

2: b

3: d

4: a

5: c

6: b

7: a

8: b

9: d

10: b

CAPÍTULO 4

ANTIGENO ANTICUERPO

1: b

2: c

3: c

4: d

5: a

6: c

7: c

8: c

9: d

10: a

CAPÍTULO 5

LA RESPUESTA INFLAMATORIA

1: c

2: d

3: c

4: d

5: b

6: b

7: d

8: d

9: a

10: d

CAPÍTULO 6

RECEPTORES INMUNITARIOS

1: a

2: b

3: d

4: c

5: b

6: c

7: d

8: a

9: b

10: b

CAPÍTULO 7

COMPLEJO MAYOR DE HISTOCOMPATIBILIDAD (MHC)

1: a

2: b

3: d

4: a

5: b

6: c

7: a

8: c

9: d

10: c

CAPÍTULO 8

TOLERANCIA

1: a

2: c

3: b

4: a

5: d

6: a

7: d

8: b

9: d

10: c

CAPÍTULO 9

AUTOINMUNIDAD

1: c

2: a

3: b

4: d

5: b

6: c

7: a

8: c

9: d

10: b

CAPÍTULO 10

HIPERSENSIBILIDAD

1: c

2: c

3: c

4: c

5: d

6: c

7: b

8: b

9: b

10: c

CAPÍTULO 11

INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS

1: d

2: b

3: c

4: d

5: b

6: c

7: c

8: d

9: b

10: b

CAPÍTULO 12

PRINCIPIOS DE

NEUROINMUNOENDOCRINOLOGIA

1: d

2: b

3: c

4: d

5: b

6: b

7: a

8: a

9: b

10: a

CAPÍTULO 13

EL SISTEMA INMUNE Y EL CÁNCER

1: b

2: a

3: d

4: a

5: c

6: c

7: c

8: a

9: d

10: b

CAPÍTULO 14

EL SISTEMA INMUNE Y EL CÁNCER

1: d

2: d

3: c

4: c

5: a

6: a

7: c

8: c

9: a

10: a