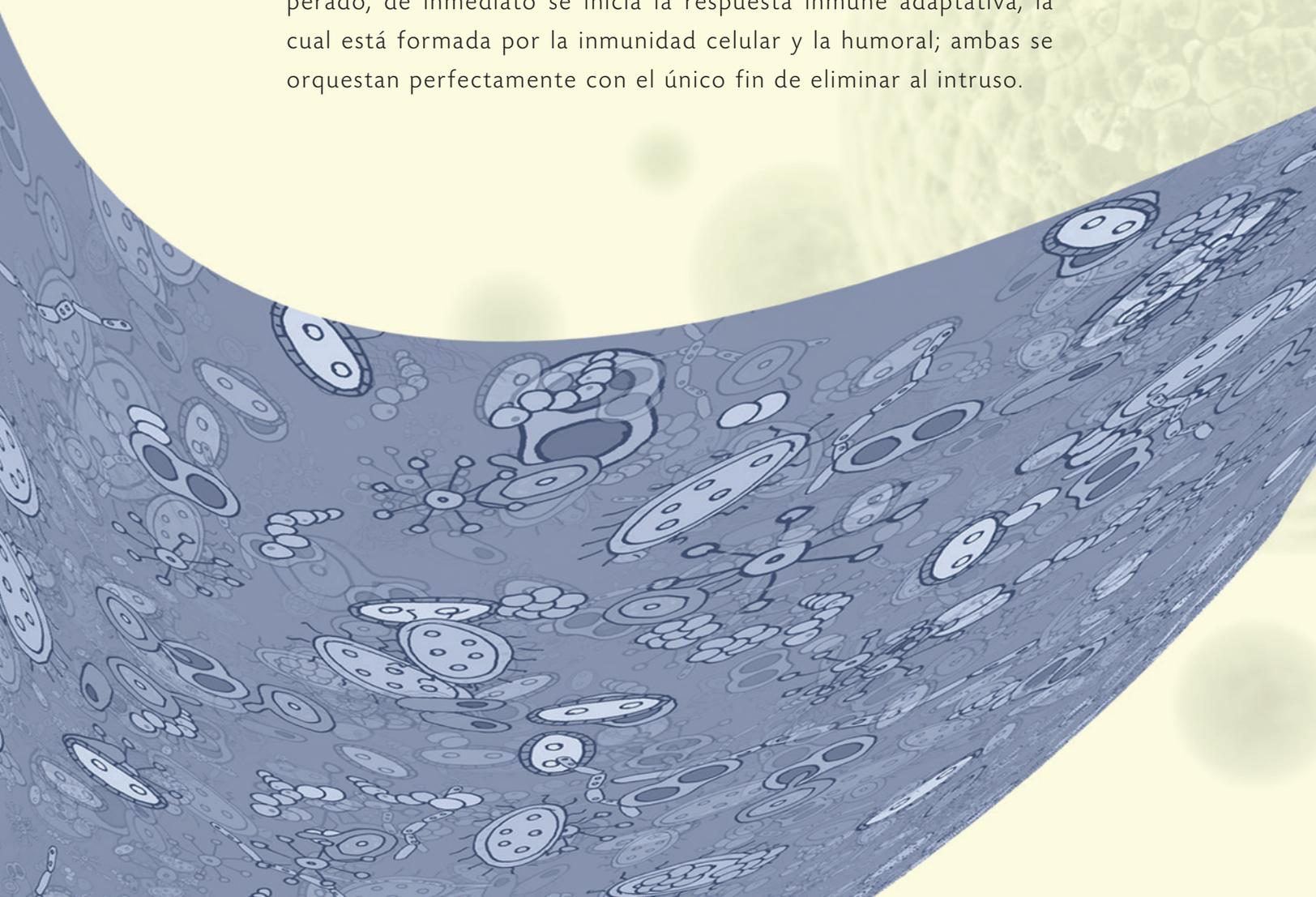


Leticia Cedillo Barrón, Moisés López González y Benito Gutiérrez Castañeda



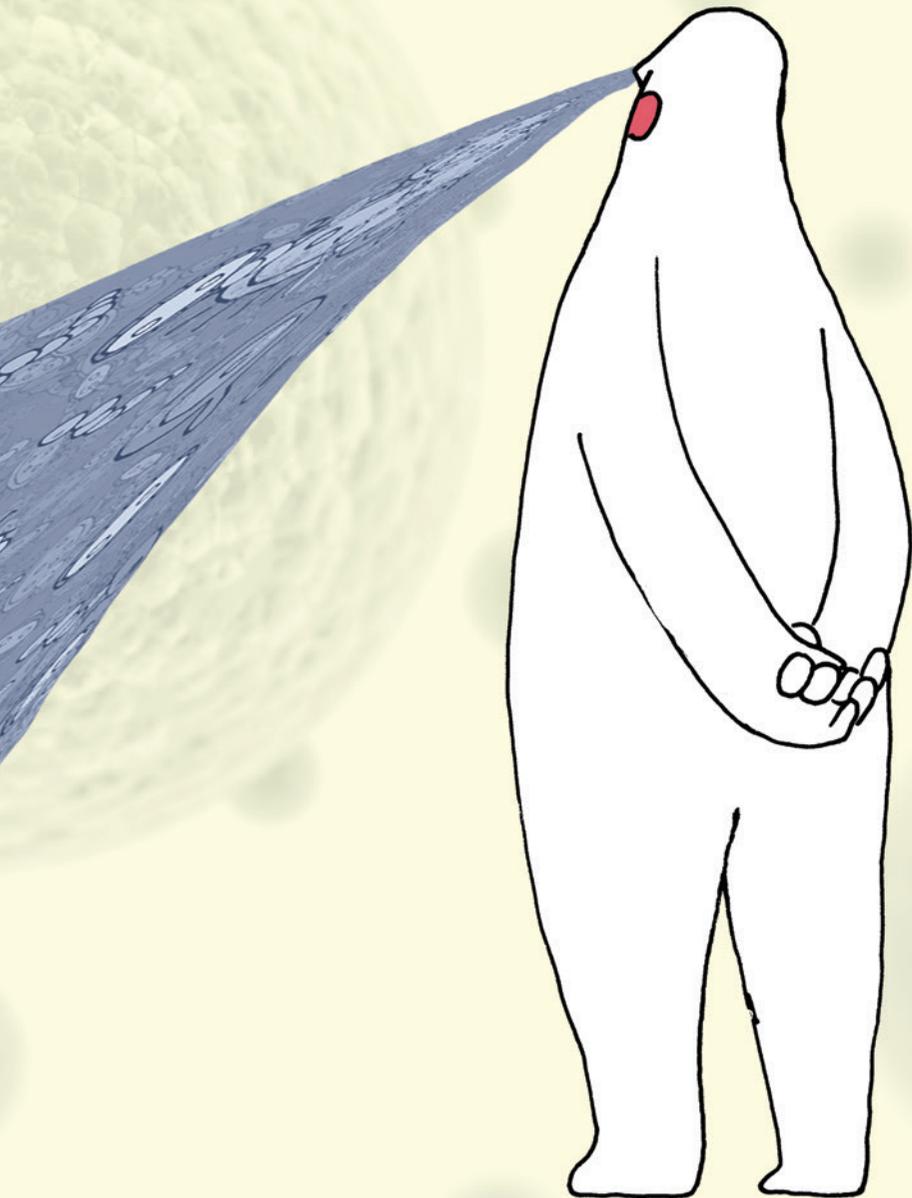
¿Qué es y cómo funciona el **sistema inmune?**

En un ambiente lleno de microbios el ser humano sobrevive gracias al sistema inmunitario. Éste se encarga de distinguir entre lo propio y cualquier intruso, ya sean bacterias, hongos, virus o sustancias extrañas llamadas antígenos. La protección contra cualquier patógeno está perfectamente coordinada aun antes del nacimiento a través de la inmunidad innata, que es la primera línea de defensa que nos mantiene saludables. Si el arsenal del sistema inmune innato es superado, de inmediato se inicia la respuesta inmune adaptativa, la cual está formada por la inmunidad celular y la humoral; ambas se orquestan perfectamente con el único fin de eliminar al intruso.



La existencia del ser humano está condicionada a una guerra sin tregua contra enemigos microscópicos como hongos, bacterias, virus y parásitos, que pueden causar enfermedades desde leves hasta muy graves. El responsable de mantenernos sanos y protegidos es el sistema inmunitario, ya que puede reconocer a millones de microbios diferentes y producir moléculas solubles y células específicas contra ellos. El sistema inmunitario tiene la enorme capacidad de distinguir entre las células del organismo y los componentes que no le son propios. Por lo tanto, si una molécula ajena al organismo es detectada por el sistema inmune, éste se lanzará al ataque de inmediato. No obstante que este sistema debe trabajar con la exactitud de la maquinaria de un reloj, la vigilancia inmunitaria puede fallar y entonces ataca a las células o tejidos del propio organismo, lo cual da lugar a diferentes desórdenes como autoinmunidades o cáncer. En otros casos puede haber respuestas exacerbadas y patológicas contra sustancias externas inocuas, que es lo que ocurre con la alergia.

El sistema inmunitario posee una exquisita organización; está compuesto de un conjunto de diferentes componentes que trabajan coordinadamente de manera tem-





poral a través de una red sofisticada y compleja de órganos, tejidos, células y moléculas solubles. Todos estos elementos funcionan armónicamente a través de la detección de moléculas que forman parte de un microorganismo, o bien están presentes en células o moléculas provenientes de otro individuo. Todas estas moléculas reciben el nombre genérico de *antígenos* y son una señal de lo que no es propio del organismo, la cual detona la respuesta inmune para atacar a los intrusos (Figura 1).

Origen de los componentes de la respuesta inmunitaria

Los órganos que forman el sistema inmune se encuentran localizados estratégicamente en todo el cuerpo humano. Los dos más importantes son el timo y la médula ósea; esta última forma el centro de todos los huesos y, además de producir a los glóbulos rojos, también produce las células del sistema inmunitario, parte de las cuales son los linfocitos y también las células fagocíticas; estas últimas se dedican a comer a cuanto intruso llegue al organismo. Ambos tipos de células son piezas clave del enorme rompecabezas que forma al sistema inmunitario. Para las células del sistema inmunitario son fundamentales las adenoides, la médula ósea, los ganglios linfáticos (que también están en intestino formando placas que se conocen como de Peyer), el bazo, el timo y las amígdalas, ya que éstos proveen el microambiente necesario para que ellas maduren (Figura 2). En términos generales, hay dos tipos de linfocitos: los T, que maduran en el timo y de ahí se

distribuyen a diferentes tejidos; y los B, tanto maduros como vírgenes (aquellos que nunca han estado en contacto con ningún antígeno). Los linfocitos B se activan y maduran a células plasmáticas, las cuales producen y liberan anticuerpos que son sus moléculas efectoras; mientras tanto, las células presentadoras de antígenos (APC) dejan la circulación sanguínea y se distribuyen en los tejidos, donde patrullan para detectar la llegada de agentes infecciosos.

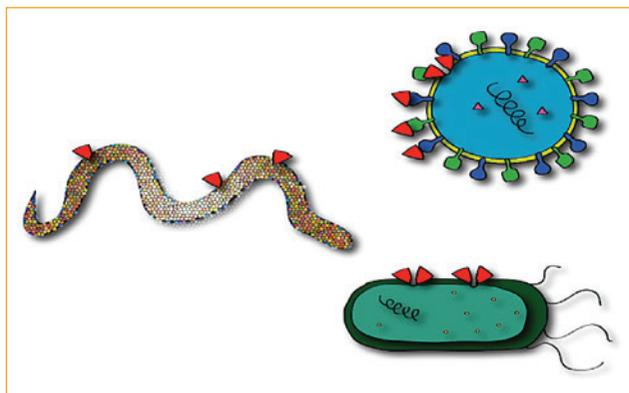


Figura 1. Microorganismos patógenos. Virus, bacterias y parásitos.

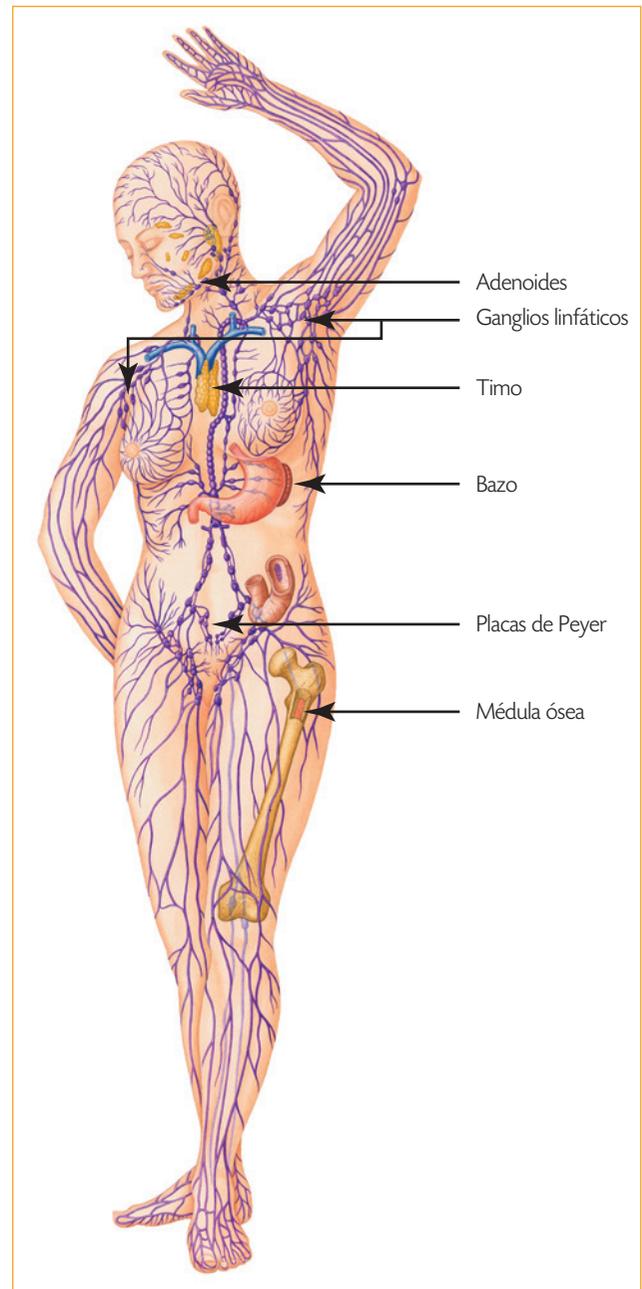


Figura 2. Sistema linfático.

La respuesta inmune y sus componentes

La respuesta inmune se puede dividir en dos grandes tipos: la inmunidad innata, que actúa inmediatamente y no depende del tipo de antígeno, y la inmunidad adaptativa, que depende del tipo de antígeno, es específica y casi siempre tiene memoria. Los componentes de ambas respuestas incluyen un arsenal de células como linfocitos T cooperadores y linfocitos B (ambas con la capacidad de producir diversas moléculas efectoras), así como otras células que están entrenadas para matar células infectadas o tumorales, como los linfocitos citotóxicos o las células asesinas naturales NK. Pero también hay células, llamadas fagocíticas, capaces de devorar a los intrusos y destrozarnos; entre ellas están los macrófagos y polimorfonucleares, como se aprecia en la Figura 3. Todas estas células se encuentran inmaduras en la médula ósea, pero potencialmente responden a sustancias que circulan por la sangre, que inducen proliferación, diferenciación o maduración. Pero no sólo de células está formado el sistema inmune, también hay moléculas solubles producidas por diferentes estirpes celulares que están en circulación, como las moléculas del sistema del complemento, la proteína C reactiva, las citocinas, las quimiocinas, los interferones, los péptidos antimicrobianos y los anticuerpos de la inmunidad innata y adaptativa.

Inmunidad innata

Desde antes de nacer el organismo ya está provisto de un sistema inmune innato o natural, el cual representa la primera línea de defensa contra microorganismos invasores. Los elementos más importantes de la inmunidad innata, que constituyen una barrera física, química y biológica, son la piel y las mucosas (genitales, orales, digestivas, etc.) con todos sus componentes celulares.

Por su naturaleza, la piel y las mucosas son portales de entrada de microbios. Sin embargo, existen moléculas protectoras como el moco, por ejemplo en el tracto digestivo o en el respiratorio, que impedirán el establecimiento de los agentes patógenos. Aún más, en este tejido existen varias estirpes celulares que detectan a los patógenos o agentes extraños y producen moléculas con actividad antimicrobiana. Por otra parte, en la mucosa intestinal hay ácidos que destruyen a los patógenos que lleguen a entrar con la comida. Además, en la mucosa se encuentran anticuerpos que son los primeros en enfrentar a los microbios invasores. Así, el sistema inmune innato es capaz de reaccionar de manera inmediata y eficiente para servir de contención de los agentes patógenos. En la mayoría de los casos este sistema elimina completamente a los patógenos; no obstante, algunos microbios como virus o bacterias

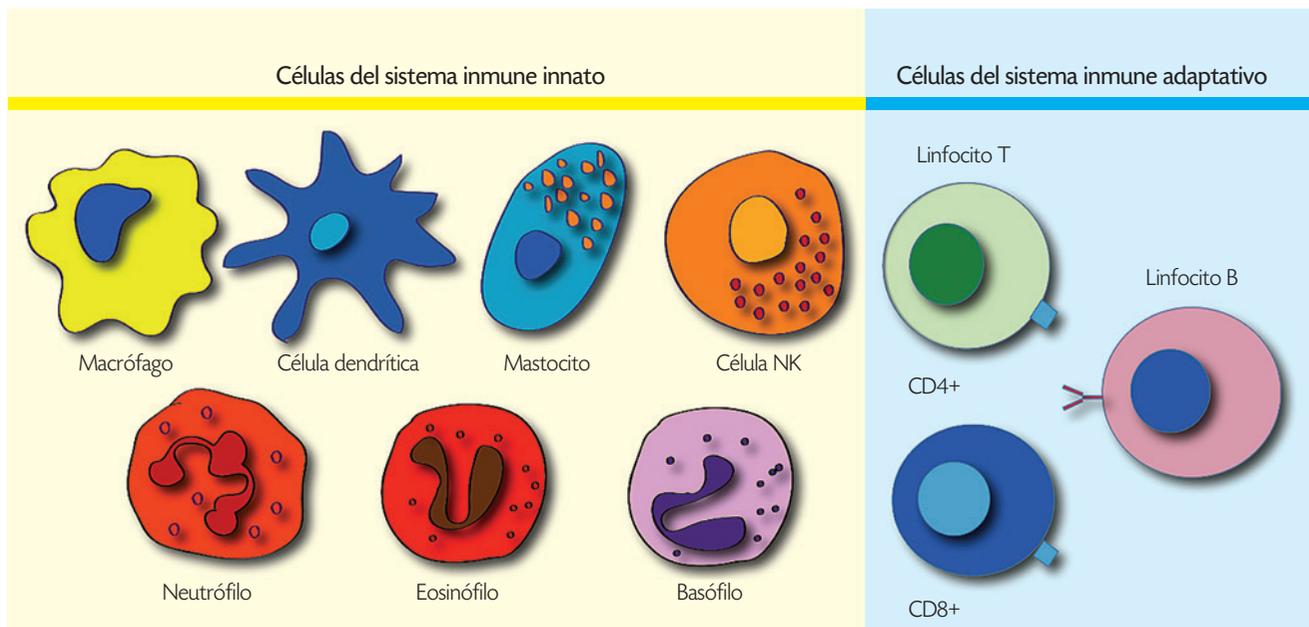


Figura 3. Células del sistema inmune.



se replican tan rápidamente que pueden sobrepasar la capacidad del sistema inmune innato. Si esto ocurre, se activa la respuesta inmune adaptativa.

● Reconocer al intruso

El sistema inmune detecta a los agentes patógenos y responde para eliminarlos. El éxito de mantener la salud de los mamíferos se puede atribuir a la habilidad del sistema inmunitario para reconocer y en consecuencia responder contra los microbios de manera específica. La detección apropiada de microbios es el resultado de la unión de patrones moleculares (PAMP) que están presentes en todos y cada uno de los diferentes patógenos y los receptores de las células encargadas de devorar todo, como las dendríticas, y los de cualquier célula que es infectada. A estos receptores se les conoce genéricamente como receptores de reconocimiento de patógenos (PRR). Entre ellos se encuentran las moléculas que más se han descrito hasta ahora, como los receptores tipo Toll (TLR), la familia de las helicinas (RLR) y las NOD, parecidos a receptor (NLR) (Figura 4). Estas moléculas están presentes en virtualmente todas las células humanas.

Los TLR son proteínas evolutivamente muy conservadas entre las diferentes especies; se han descrito 13 miembros de esta familia. Los TLR 3, 7/8 y 9 representan una subfamilia que reconoce ácidos nucleicos virales y bacterianos; en tanto que los TLR 1, 2, 4, 5, 6, 10, 11 y 12 reconocen principalmente componentes de bacterias, parásitos y hongos. En contraste, en el citoplasma de la célula se encuentran los RLR, que se encargan de detectar intrusos; a este grupo pertenecen las moléculas RIG-I, MDA5 y LGP-2 (esta última actúa como una molécula reguladora). Estas moléculas detectan principalmente ácidos nucleicos virales y bacterianos que llegan directamente al citoplasma de la célula. Una vez que la célula se ha infectado, estos PRR activados transmiten señales a través de moléculas conocidas como factores de transcripción, las cuales viajan al núcleo para inducir la síntesis de diferentes moléculas moduladoras de la respuesta inmune.

La familia de los NOD *like receptor* (NLR) es intracelular; éstos se activan en respuesta al reconocimiento de PAMP y por señales de estrés. Este complejo es

sumamente importante en la respuesta antibacteriana y recientemente se demostró que también en la antiviral.

Después del reconocimiento, se induce una respuesta aguda que consiste en el reclutamiento de leucocitos y la producción de sustancias antimicrobianas en los epitelios afectados; este tipo de respuesta no tiene memoria inmunológica, no se ve amplificada ante un segundo contacto. Una vez que el microorganismo es detectado a través de los diferentes receptores, el fenómeno más importante e inmediato es la inducción de la inflamación: cambia la permeabilidad del endotelio, que permite la migración de los leucocitos desde la circulación hacia el tejido dañado. El reclutamiento de las células de la sangre periférica se lleva a cabo por la presencia de algunas moléculas solubles, por ejemplo, el factor de necrosis tumoral producido por las células infectadas o dañadas.

● Péptidos antimicrobianos

Un elemento muy importante de la respuesta innata son los péptidos antimicrobianos (PAM), moléculas producidas por células epiteliales y queratinocitos. Se requieren para mantener intactas las barreras de la piel y las mucosas, ya que actúan contra microorganismos que intentan ingresar a través de éstas. Entre los péptidos antimicrobianos están las defensinas y la catelicidina (LL-37), que utilizan diferentes mecanismos para eliminar microorganismos (Figura 4). Algunos péptidos antimicrobianos se producen constitutivamente,

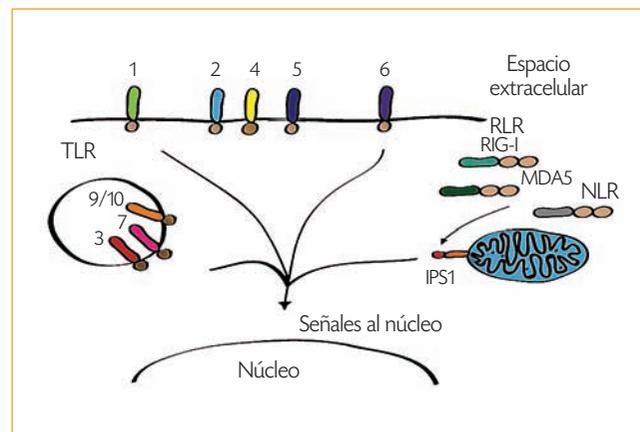


Figura 4. Receptores de reconocimiento de patógenos.

mientras que otros son inducidos en respuesta a la infección o la inflamación.

Las defensinas son moléculas antimicrobianas dentro de las cuales están las defensinas α , β y θ , que difieren en su estructura. Recientemente se reportó que las defensinas α y β humanas *in vitro* reclutan a linfocitos T, monocitos, células cebadas, células dendríticas inmaduras y neutrófilos activados. En contraste, el péptido LL-37 es el principal péptido presente en los gránulos de neutrófilos, linfocitos, monocitos, células cebadas, células epiteliales y de pulmón, y queratinocitos. Se ha mostrado que este péptido tiene efectos antibacterianos y posee la capacidad quimio-atrayente para neutrófilos, monocitos y linfocitos T. Además induce estimulación de las células cebadas, activación de las células dendríticas, modulación de supervivencia de neutrófilos y producción de péptidos antimicrobianos.

Complemento

El complemento es un sistema de aproximadamente 30 proteínas presentes en el suero, las cuales interactúan entre sí formando una cascada enzimática que participa en la amplificación de la respuesta inmune humoral. La activación y fijación del complemento es un importante mecanismo efector del sistema inmune, el cual elimina al patógeno a través de la lisis de éste “aderezando” al microbio para hacerlo más apetecible a las células fagocíticas.

Células dendríticas

Las células dendríticas son un elemento clave en el paso de la inmunidad innata a la adaptativa, ya que tienen un papel central en la eliminación de patógenos, el control de la inmunidad y la tolerancia. Estas células patrullan el organismo buscando microorganismos o toxinas peligrosas. Después de capturar a los microorganismos invasores, las células dendríticas los fagocitan y los destruyen en fragmentos pequeños, denominados antígenos, y viajan a los ganglios periféricos más cercanos donde presentan a los linfocitos T esos antígenos asociados a moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (CPH).

La inmunidad adaptativa

Como ya se mencionó, si el microbio llega a sobrevivir a todos los mecanismos del sistema inmune innato, la respuesta inmune adaptativa se pondrá en marcha a través del reconocimiento de los diferentes microorganismos, toxinas o antígenos. En términos generales, el tipo de inmunidad, su duración e intensidad estarán en función del tipo de antígeno y de la vía de entrada, sin olvidar que la información genética del hospedero también repercutirá en el tipo de respuesta inmune ante un antígeno dado. En consecuencia todos los antígenos serán registrados y recordados en encuentros subsecuentes para poder eliminarlos de manera más eficiente. De manera general, los antígenos proteicos son presentados junto con moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad de clase I o II. En contraste, otras moléculas, como carbohidratos, activan la inmunidad innata sin llegar a inducir una respuesta secundaria efectiva.

La inmunidad adquirida es un exquisito mecanismo de defensa específico (cada microorganismo induce una respuesta individual), que se desarrolla luego de la exposición a determinados agentes infecciosos. Su velocidad y eficiencia se incrementan dependiendo del número de exposiciones al mismo patógeno, fenómeno que se conoce como memoria inmunológica.

La inmunidad adaptativa puede dividirse en inmunidad humoral e inmunidad celular. Ambas tienen un papel fundamental en la protección contra cualquier intruso y en la memoria inmunológica.

Dependiendo de qué microorganismo sea el invasor, éste inducirá una respuesta humoral o una celular. El grado de sincronización del sistema inmune es verdaderamente sorprendente, ya que es capaz de distinguir entre 10^9 y 10^{11} antígenos diferentes. Cualquier respuesta inmune secundaria es encendida por el sistema inmune innato, el cual activa a los componentes de la respuesta inmune adaptativa para generar un sistema de memoria específico. Dichos componentes activan a los linfocitos B que se diferencian y producen moléculas efectoras que son los anticuerpos específicos. Por otra parte, la inmunidad celular estará dada a través de los linfocitos cooperadores, también conocidos como CD4, y los citotóxicos o CD8, los cuales secretarán diferentes citocinas. En particular, los CD8 utilizan un



verdadero arsenal sobre la célula infectada por el microorganismo para matarla.

En términos generales, la respuesta inmune se inicia cuando los antígenos no propios son reconocidos vía los PRR en la superficie de células como las NK, las dendríticas, los macrófagos o los linfocitos B CD5. Todas ellas capturan, internalizan, digieren y presentan apropiadamente a las células inmunes efectoras pedazos del microbio o antígeno junto con moléculas de clase I o II. En particular, los linfocitos B CD5 capturan al péptido a través de la inmunoglobulina (IgM), para después internalizarlo y presentarlo ya digerido en asociación con moléculas de clase II a las células CD4 específicas cooperadoras, las cuales secretarán citosinas para controlar la producción de anticuerpos.

El sistema inmune adaptativo posee elementos importantes como las células presentadoras de antígenos (APC), los linfocitos T y los linfocitos B. Todas estas células circulan a través de la sangre y la linfa, y se concentran en el bazo, los ganglios linfáticos y otros tejidos. Tanto los linfocitos T como los B son capaces de reconocer moléculas ajenas (antígenos) por medio de moléculas que se encuentran en la superficie de las células; para los linfocitos T esas moléculas son los receptores de célula T, y para el linfocito B son los anticuerpos. Se trata de moléculas altamente específicas, y en el caso de los anticuerpos son complementarias a la estructura antigénica que es presentada por las APC.

Cada célula B posee en su superficie hasta 500 000 receptores de antígeno, pero cuando se diferencia es capaz de secretar glicoproteínas llamadas anticuerpos que tienen una región transmembranal y en forma de Y, además de estar compuestos por cuatro cadenas de polipéptidos, dos son cadenas pesadas idénticas y dos son cadenas ligeras. Existen cinco tipos de anticuerpos: IgM, IgG, IgD, IgA e IgE. Éstos tienen una región constante Fc y una región variable Fab, la cual distingue a cada anticuerpo para reconocer a un antígeno dado.

Los anticuerpos son moléculas que distinguen estructuras tridimensionales. La unión es reversible, cada antígeno tiene diferentes estructuras conocidas como epítopes que pueden ser reconocidas en diferentes ángulos para iniciar una respuesta inmune específica. En contraste, dos moléculas muy diferentes podrían compartir la estructura tridimensional y unirse con el

mismo anticuerpo; este fenómeno se conoce como *reacción cruzada*. La función principal de los anticuerpos es neutralizar virus y toxinas, “aderezar” bacterias para que éstas sean más apetecibles para las células fagocíticas o para que las moléculas del complemento entren en acción (Figura 5).

Los linfocitos T expresan en su superficie el receptor de T (TCR), el cual es un heterodímero formado por dos cadenas polipeptídicas alfa y beta (o de manera alternativa, gamma y delta). El TCR posee una región transmembranal anclada a la membrana, una cola citoplásmica corta y una región extracelular (región alfa beta) con una gran variabilidad en la secuencia de aminoácidos. Esta región le da la diversidad para unirse específicamente con los diferentes antígenos.

El TCR se asocia con polipéptidos conocidos como CD3-gamma, delta y épsilon; estas moléculas no presentan variabilidad. En contraste con los anticuerpos, el receptor de la célula T (TCR) sólo reconocerá a los péptidos que se encuentran asociados a las moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (CPH), en tanto los receptores del linfocito B reconocen antígenos intactos. Dependiendo de su origen, los antígenos pueden ser presentados por diferentes vías.

Una vez que los linfocitos T CD8 positivos son activados, preparan su arsenal para matar a aquellas células infectadas o a células tumorales. Por su parte, las células T cooperadoras conocidas como linfocitos T CD4 se subdividen en células TH1, las cuales activan macró-

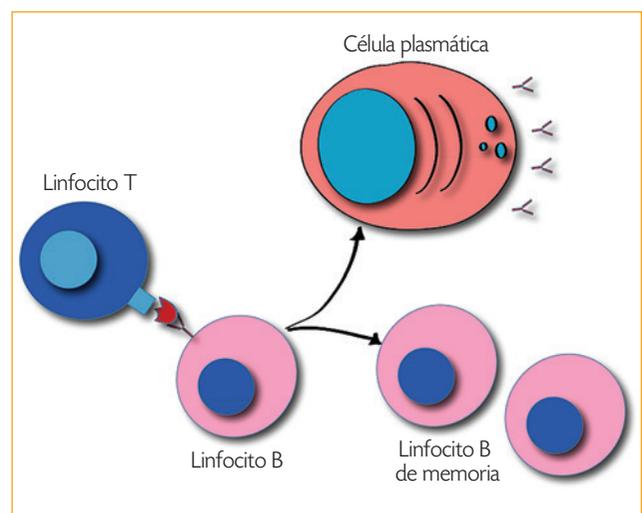


Figura 5. Activación de los linfocitos B y producción de anticuerpos.

fagos, células TH2, que colaboran con células B para producir sus anticuerpos, y TH17, que podrían actuar en la respuesta inmune adaptativa. Estas células funcionan indirectamente activando otras células. Existe también otro tipo de células T conocidas como células reguladoras, que en su mayoría son células CD4 positivas.

Cuando un antígeno ingresa al cuerpo por segunda vez, el sistema inmune recuerda exactamente cómo eliminarlo a través de una respuesta inmune específica más intensa y más rápida, como puede apreciarse en la Figura 6.

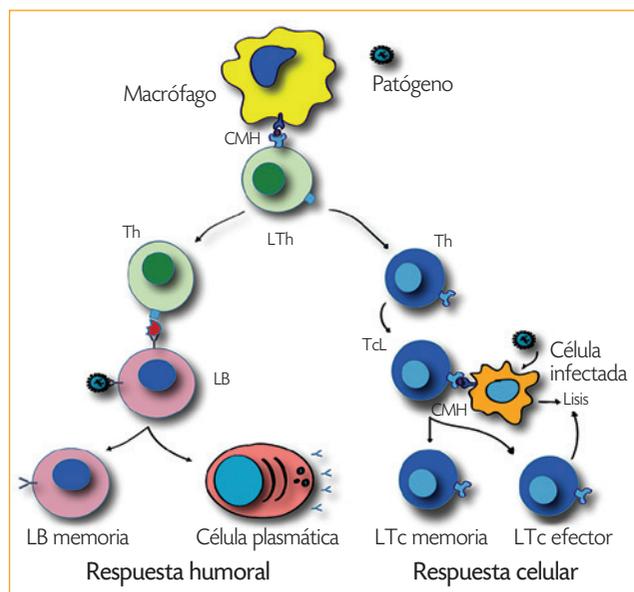


Figura 6. Respuesta inmune.

Conclusiones

El sistema inmunitario ha sido fundamental a lo largo de la existencia de los humanos; sin éste, cualquier infección nos mataría. Nuestro organismo cuenta con un sistema inmunitario innato y el adaptativo, cada uno con sus elementos clave; su actividad es temporal y está sincronizada para alcanzar su principal objetivo, que es eliminar a los intrusos.

Leticia Cedillo Barrón es profesora investigadora titular del Departamento de Biomedicina Molecular del Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional. Perteneció al Sistema Nacional de Investigadores. Obtuvo su doc-

torado en el Departamento de Inmunología en la Escuela Nacional de Ciencias Biológicas del Instituto Politécnico Nacional. Realizó su posdoctorado con una beca de la Wellcome Trust del Reino Unido en el Instituto de Salud Animal (IAH) en Pirbright. Su línea de investigación es la interacción de los virus en sus hospederos, en particular la modulación de la respuesta inmune del hospedero con el fin de desarrollar vacunas virales. En 2008 recibió el Premio Nacional Rosenkranz que otorga Roche México.

lcedillo@cinvestav.mx

Moisés López González es químico biólogo parasitólogo, egresado de la Universidad Autónoma de Guerrero (UAGRO). Obtuvo su maestría en la especialidad de biomedicina molecular en el Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional. Investiga sobre la respuesta inmune innata contra el virus del dengue y actualmente cursa el doctorado en esta misma especialidad en dicho centro de investigación.

mlopezg@cinvestav.mx

Benito Gutiérrez Castañeda es profesor investigador en el Departamento de Inmunología y Morfología en la Facultad de Estudios Superiores Iztacala de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM). Es especialista en inmunología y biología molecular y celular. Obtuvo su maestría en inmunología en la Escuela Nacional de Ciencias Biológicas del Instituto Politécnico Nacional y el doctorado en el Reino Unido, desarrollando su trabajo experimental en el Instituto de Salud Animal (IAH) de Pirbright y en la Universidad de Reading. Sus áreas de trabajo son inmunología y virología.

benitogc@yahoo.com.mx

Lecturas recomendadas

- Abbas, Abul K. (2008), *Inmunología celular y molecular*, 6ª ed., Elsevier.
- Bruce (2004), "Innate immunity: an overview", *Immunology*, 40:845-859.
- Dörner, Thomas y Andreas Radbruch (2007), "Antibodies and B Cell Memory in Viral Immunity", *Immunity*, 27 (3):384-382.
- Espinosa Rojas, Óscar (2006), *Inmunología (de memoria)*, 3ª ed., Editorial Panamericana.
- Helms, Arnold, "Immune System and Immunology", en: <<http://helmsberg.at/immunology.htm>> Consultado el 8 de febrero de 2015.
- Kagan, Jonathan C. (2012), "Organelles of the Innate Immune System", *Cell*, 151:1168-1178.