

Capítulo 45. Homeostasis III: la respuesta inmune

Los animales de diferente complejidad presentan una diversidad de respuestas que excluyen o destruyen a los microorganismos, a otros invasores extraños y a células que no son típicamente propias. Estas respuestas dependen de una variedad de tipos de leucocitos, todos los cuales son la prole de las células madre que se autogeneran en la médula ósea.

La llamada respuesta inflamatoria no específica implica la liberación de histaminas y otras sustancias químicas que provocan distensión de los capilares sanguíneos, un incremento local de la temperatura y la movilización de granulocitos fagocíticos y de macrófagos al sitio de la infección. Los interferones proveen otro tipo muy diferente de defensa no específica, dirigida contra los virus. Son proteínas de bajo peso molecular producidas por células infectadas por virus que estimulan a las células vecinas a defenderse contra la infección viral; también estimulan a las células que intervienen en la respuesta inmune.

La respuesta inmune es altamente específica e involucra dos tipos de células: los linfocitos B y los linfocitos T. Cuando los responsables de la respuesta inmune son los linfocitos B se dice que la respuesta inmune es humoral. En cambio, si los linfocitos responsables de la respuesta efectora son los linfocitos T, la respuesta inmune es celular.

Los linfocitos B son los protagonistas principales de la formación de anticuerpos. Los anticuerpos son grandes moléculas de proteína cuyos sitios de unión son complementarios de moléculas extrañas llamadas antígenos. La combinación del antígeno y el anticuerpo inmoviliza al invasor, destruyéndolo o volviéndolo susceptible a la fagocitosis. Se conocen cinco clases de anticuerpos -o inmunoglobulinas-, de los cuales las IgG circulantes son las más intensamente estudiadas.

El modelo aceptado de la formación de anticuerpos es la llamada teoría de la selección clonal.

Los linfocitos T, que se diferencian y maduran en el timo, son responsables de la inmunidad mediada por células. Existen varios tipos de linfocitos T que se distinguen por el tipo de glucoproteína que portan en su superficie: las células T colaboradoras, las T citotóxicas y las T supresoras.

Existen abundantes evidencias que sugiere que el cáncer puede inducir una respuesta inmune y que lo hace habitualmente. Las células cancerosas son muy similares a las células normales de un individuo. Sin embargo, dentro del cuerpo actúan como organismos extraños, con un crecimiento celular desregulado, invadiendo y "sofocando" a los tejidos normales o compitiendo con ellos. Es importante conocer los mecanismos por los que el sistema inmune responde a las células tumorales de manera de poder establecer estrategias que permitan un rechazo efectivo de estas células.

Los tejidos y órganos trasplantados entre individuos que no sean gemelos idénticos provocan una respuesta inmune por parte de las células T citotóxicas, lo que puede llevar al rechazo del órgano trasplantado. El éxito de estos trasplantes se ha incrementado dramáticamente con el desarrollo de pruebas de antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad. Esto asegura un ajuste más íntimo entre el dador del órgano y el receptor, y el uso de drogas inmunosupresoras selectivas como la ciclosporina. De modo semejante, las transfusiones sanguíneas pueden provocar una respuesta inmune, por los anticuerpos circulantes, a los antígenos A y B que se encuentran en la superficie de los glóbulos rojos. La tipificación de la sangre comprende, no sólo a los grupos sanguíneos ABO, sino a otros antígenos de superficie de los glóbulos rojos, tales como el factor Rh.

Las enfermedades asociadas con el sistema inmune incluyen alergias, enfermedades autoinmunes causadas por las respuestas inmunes del individuo a sus propios tejidos, y el SIDA, una enfermedad infecciosa fatal. El retrovirus responsable del SIDA (virus de la inmunodeficiencia humana o HIV), invade y destruye las células T colaboradoras, dejando al sistema inmune de la víctima incapaz para responder a otras infecciones o a células malignas.

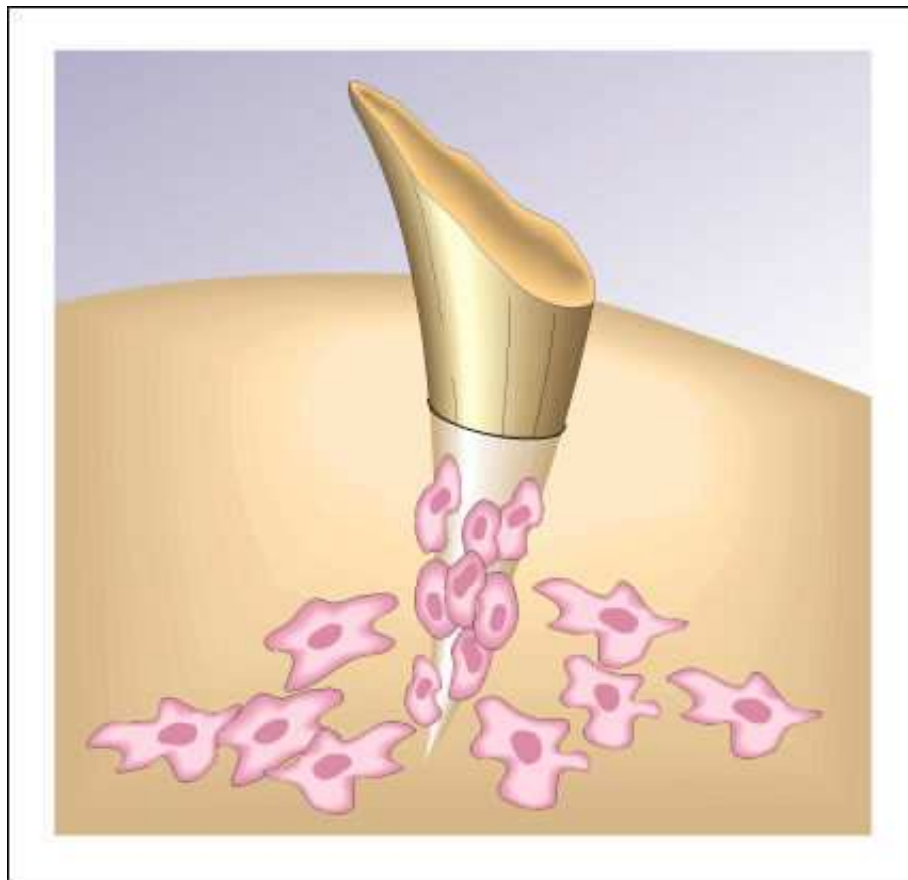
El conocimiento en profundidad de los mecanismos y acciones llevadas a cabo por el sistema inmune ha permitido lograr importantes avances terapéuticos. Entre ellos podemos mencionar un mejor desarrollo de vacunas e importantes logros mediante la aplicación de terapias génicas en individuos inmunodeficientes.

Diversidad de los sistemas inmunes

Los sistemas inmunitarios más simples corresponden a los poríferos, especies que pueden distinguir lo propio de lo no propio, a través de células con actividad fagocítica. Los invertebrados poseen sistemas inmunes que, pese a su relativa simplicidad, han permitido a muchas especies sobrevivir satisfactoriamente durante cientos de millones de años sobre la superficie terrestre.

En los animales con celoma se encuentran células fagocíticas que por medio de un sistema enzimático encapsulan partículas extrañas y secretan proteínas solubles, precursoras de los anticuerpos, con capacidad de reconocer ciertas estructuras.

La evolución no sólo ha conservado muchos de los mecanismos de defensa de los invertebrados, sino que ha resguardado muchas de las señales que controlan tales mecanismos. La inmunología comparada ha podido demostrar que, por ejemplo, los mensajes intercelulares, mediados por proteínas regulatorias -las citoquinas- están presentes en especies como la estrella de mar.



Representación esquemática de las primeras evidencias de la respuesta inmune celular establecidas por Elie Metchnikoff a fines del siglo XIX.

Nótese la presencia de fagocitos rodeando una espina de rosal con la que el científico ruso pinchó una larva de estrella de mar y, así, sentó las bases de la actual inmunología celular.

En los vertebrados, estas defensas han evolucionado produciendo una compleja red de interacciones que implica respuestas no específicas (como la inflamación), así como las respuestas altamente específicas del sistema inmune, elaboradas a la medida precisa de cada invasor diferente.

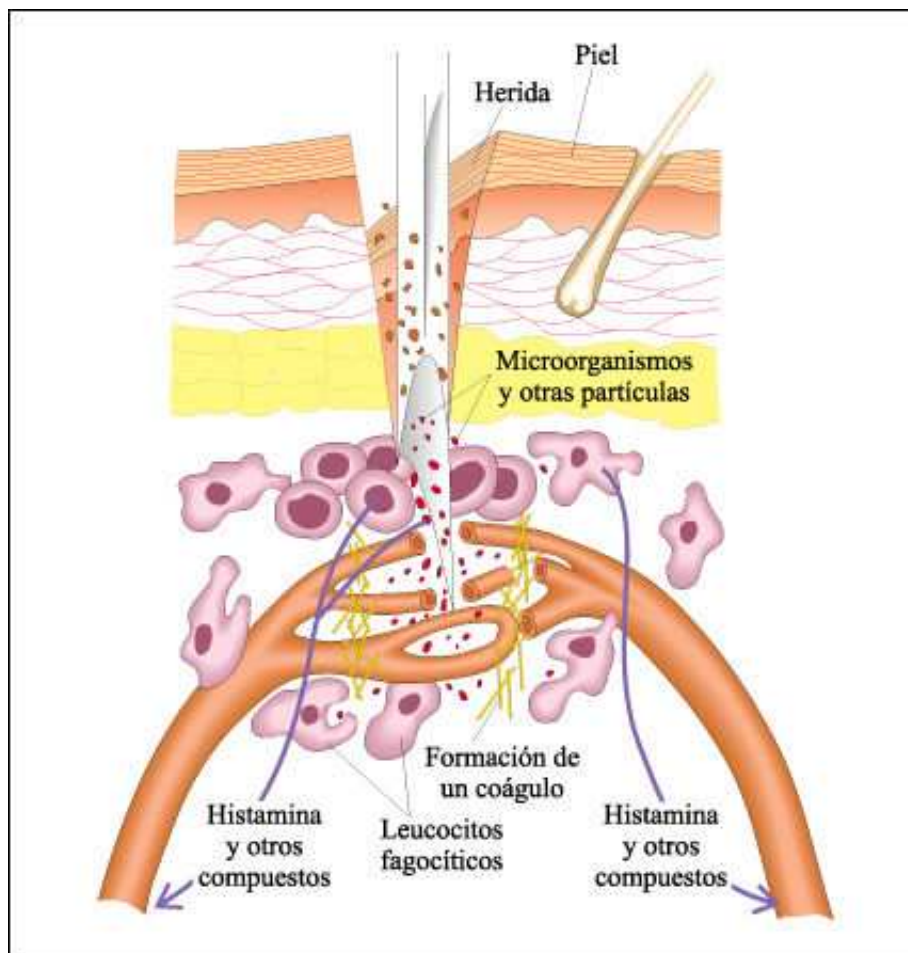
Un elemento esencial en la defensa de los vertebrados ha sido la adquisición de "memoria inmunológica", por lo que el rechazo de lo no propio se realiza con mayor rapidez ante un segundo contacto con el inductor de la respuesta.

Defensas no específicas

La primera línea de defensa de la mayoría de los organismos contra invasores extraños es anatómica, y está constituida por la piel y las membranas mucosas. La piel, con su capa dura de queratina, es una barrera inexpugnable. Cuando se daña, gran cantidad de microorganismos pueden entrar rápidamente al cuerpo. El epitelio que forma las membranas mucosas es más frágil que la piel, pero constantemente está bañado por fluidos que contienen sustancias antimicrobianas o por cilios, que barren los microorganismos que entran al sistema respiratorio. El pH extremadamente ácido de los contenidos del estómago crea un ambiente inhóspito, y el tubo intestinal inferior alberga poblaciones residentes de bacterias que defienden su territorio contra otros microorganismos. A pesar de estas defensas, las membranas mucosas son los sitios más comunes de entrada de los microorganismos o de sus toxinas.

Si un microorganismo penetra la barrera externa, encuentra una segunda línea de defensa que consiste en una variedad de agentes transportados por la sangre y la linfa circulantes. La respuesta inflamatoria que se produce, una respuesta local, hace que el área dañada se hinche y se torne caliente, rojiza y dolorosa.

Tanto la respuesta inflamatoria como la respuesta inmune -una respuesta más específica- dependen de la interacción de una variedad de tipos de glóbulos blancos. Estas células son continuamente sustituidas. Todos los tipos diferentes de glóbulos blancos, al igual que los eritrocitos, resultan de la diferenciación y división de células madre, localizadas en la médula de los huesos largos, que se autorregeneran.



La respuesta inflamatoria.

Barreras de defensa del cuerpo atravesadas por un fragmento de cristal. Las propias células del cuerpo y las células bacterianas secretan diversos compuestos químicos que se liberan en el lugar de la herida. Estas sustancias, entre ellas la histamina, hacen aumentar el flujo de sangre en la zona, aumentan la permeabilidad de los capilares y atraen a los leucocitos que migran desde los capilares hacia la herida. Se forma también un coágulo que da comienzo al proceso de cicatrización. Cuando los leucocitos entran en escena, fagocitan a los microorganismos y partículas extrañas. Algunos leucocitos producen una proteína que cambia el valor de referencia

del termostato que está en el hipotálamo produciendo fiebre.

Las principales células involucradas en la respuesta inflamatoria son los granulocitos o polimorfonucleares, glóbulos blancos circulantes que se clasifican por sus propiedades de coloración como neutrófilos, eosinófilos y basófilos.

Los neutrófilos son los más numerosos. Son capaces de fagocitar a los microorganismos y a otras partículas extrañas. Contiene lisosomas que participan en la digestión intracelular. Los basófilos y los eosinófilos también son fagocíticos. Los basófilos liberan compuestos químicos como la histamina, que incrementan la respuesta inflamatoria. Los basófilos participan en las reacciones alérgicas. Un papel clave en estas reacciones lo desempeñan los mastocitos, basófilos especializados, no circulantes, que se encuentran en el tejido conectivo.

Los eosinófilos localizan al agresor agresor y liberan el contenido de sus lisosomas lesionando la membrana por ejemplo de un parásito y destruyéndolo.

Los monocitos, al igual que los neutrófilos, son atraídos al sitio de la infección por compuestos químicos liberados por las células bacterianas y por las células hospedadoras. Se transforman en macrófagos, haciéndose más grandes, ameboides y fagocíticos. Los macrófagos también se alojan en los ganglios linfáticos, el bazo, el hígado, los pulmones y los tejidos conectivos, donde atrapan a cualquier microorganismo o partícula extraña que puedan haber superado las defensas iniciales. También son importantes en la activación de los linfocitos, otros glóbulos blancos que son los efectores de la respuesta inmune específica.

La respuesta inflamatoria local está acompañada por una respuesta sistémica -la respuesta de fase aguda- que se caracteriza por la inducción de fiebre, aumento de la síntesis de hormonas esteroides y la síntesis de proteínas hepáticas. Esta respuesta se inicia como consecuencia de la activación de los macrófagos, quienes secretan mediadores solubles conocidos como citoquinas proinflamatorias: son las interleuquinas, los interferones y el factor de la necrosis tumoral.

Estas citoquinas actúan localmente sobre los fibroblastos y células del endotelio vascular induciendo la coagulación, modificando la permeabilidad vascular y aumentando la expresión celular de las denominadas moléculas de adhesión.

Cuando una célula es invadida por un virus, libera interferón que se une a receptores de las membranas de las células circundantes. Existen al menos tres clases diferentes de interferones (a, b y g), todas ellas proteínas pequeñas que se unen a receptores específicos. Así estimuladas, estas células producen enzimas que bloquean la traducción del RNA mensajero viral a proteína y logran así un efecto antiviral. Las moléculas de interferón estimulan también las respuestas inflamatoria e inmune.

Los interferones 1) inhiben la replicación viral, induciendo enzimas que interfieren con el proceso de replicación viral, 2) activan la función de lisis de las células infectadas por virus llevada a cabo por los linfocitos denominados NK (natural killer), 3) favorecen la activación de la respuesta inmune celular específica (linfocitos T citotóxicos) y 4) al interferir la replicación del DNA, son capaces de inhibir la proliferación celular.

En la actualidad, los interferones se producen por medio de estrategias biotecnológicas. Los interferones recombinantes están siendo utilizados en el tratamiento de infecciones víricas y de ciertas formas de cáncer.

La respuesta inmune específica o adaptativa

La respuesta inmune específica o adaptativa difiere de los otros mecanismos de defensa del cuerpo en que identifica específicamente al invasor a través de estructuras de la superficie de un tipo particular de glóbulos blancos, los linfocitos. Cuando los linfocitos involucrados son los linfocitos B se dice que la respuesta inmune es humoral. En cambio, si los linfocitos responsables son los linfocitos T, la respuesta inmune es celular.

La respuesta inmune consta de una etapa inicial de reconocimiento, una etapa de diferenciación

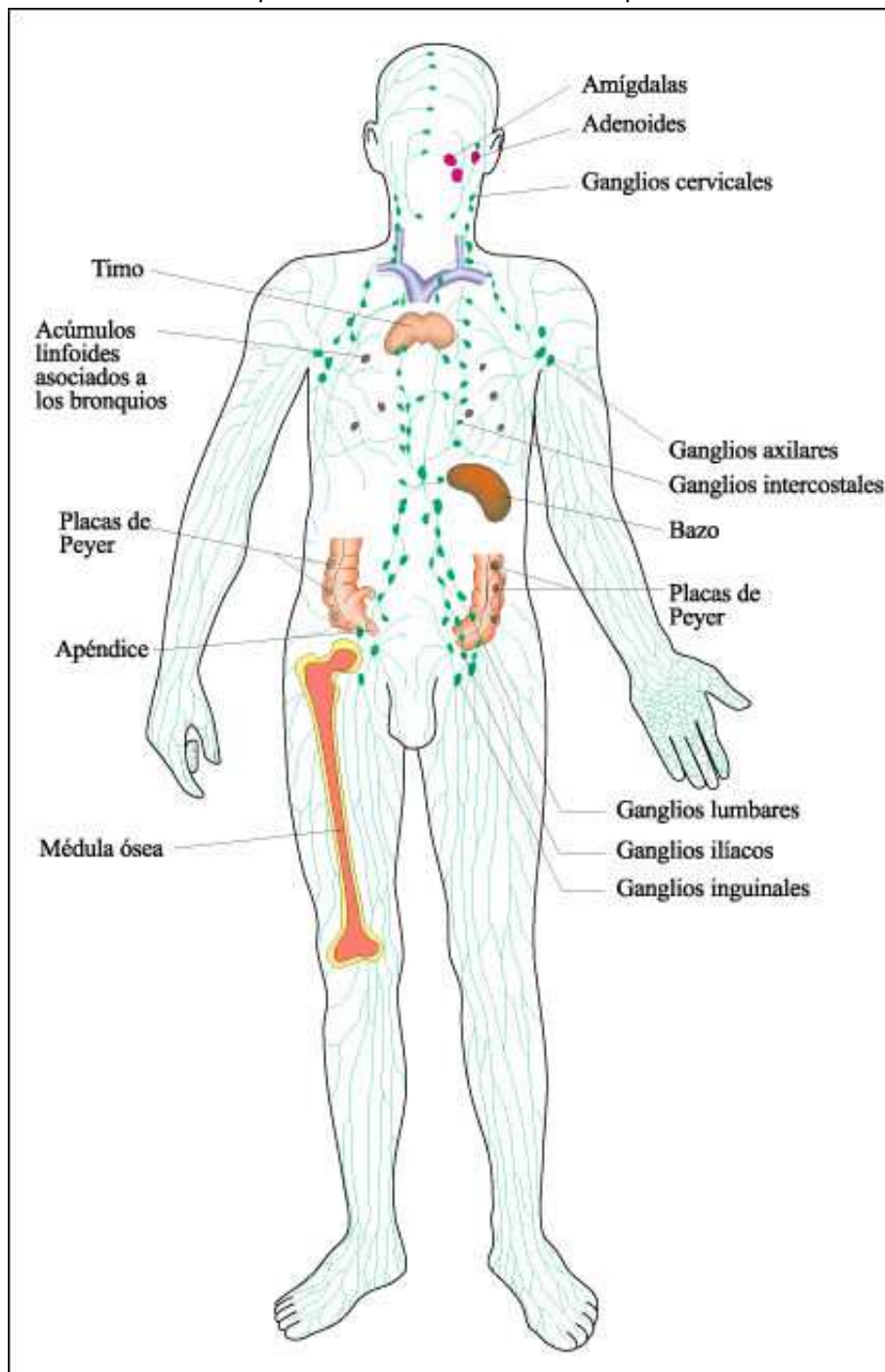
de los linfocitos específicos que conduce a una tercera etapa efectora en la cual se ponen en acción una serie de mecanismos de destrucción del agresor de acuerdo con las características del antígeno.

Cada antígeno estimula diferentes poblaciones de linfocitos, lo que hace que se desarrollen mecanismos apropiados que conducen a la eliminación del agresor.

El primer contacto del sistema inmune con un antígeno inicia la respuesta primaria la que lleva a la eliminación del invasor y, simultáneamente, provoca la diferenciación de células que quedan "preadaptadas" a un nuevo contacto con el antígeno -las células de memoria. En posteriores encuentros con el mismo antígeno, se produce una respuesta secundaria, más rápida y de mayor magnitud.

Las respuestas de defensa desarrolladas por el propio individuo constituyen la inmunidad activa. En ciertas condiciones fisiológicas (embarazos) o terapéuticas, se produce una transferencia de los productos de la respuesta inmune, lo que constituye un proceso de inmunidad pasiva.

La especificidad de la respuesta inmune deriva de las acciones e interacciones de los linfocitos B y los linfocitos T. En los mamíferos, los sitios primarios de diferenciación y proliferación de estas células son la médula ósea (para los B) y el timo (para los T), un órgano esponjoso y bilobulado que se encuentra en la zona superior del tórax. El escenario en que operan estas células se conoce como sistema inmune.



Principales integrantes del sistema inmune humano.

Los principales integrantes del sistema inmune humano son la médula ósea y el timo, órganos de diferenciación inicial de los linfocitos B y T, que son los ejecutores de la respuesta inmune. Otros órganos importantes del sistema son los vasos linfáticos, los numerosos ganglios linfáticos, el bazo y el sistema asociado a mucosas que incluye a las amígdalas, el apéndice, las placas de Peyer, las adenoides y los acúmulos linfoides asociados a los bronquios.

Los vasos del sistema linfático son la vía de retorno del fluido intersticial al sistema circulatorio. Dentro de este sistema de vasos están los ganglios linfáticos, que son masas de tejido esponjoso separadas en compartimientos por tejido conectivo. Los microorganismos o partículas extrañas y los desechos tisulares que entran a los espacios extracelulares de cualquier tejido son arrebatados en el fluido intersticial, barridos a los canales del sistema linfático y atrapados en los ganglios linfáticos que actúan como filtro. Los ganglios linfáticos también atrapan a las células bacterianas y a otros microorganismos. Están densamente poblados por linfocitos y macrófagos y dentro de estas estructuras ocurren las interacciones esenciales entre las células que intervienen en la respuesta inmune.

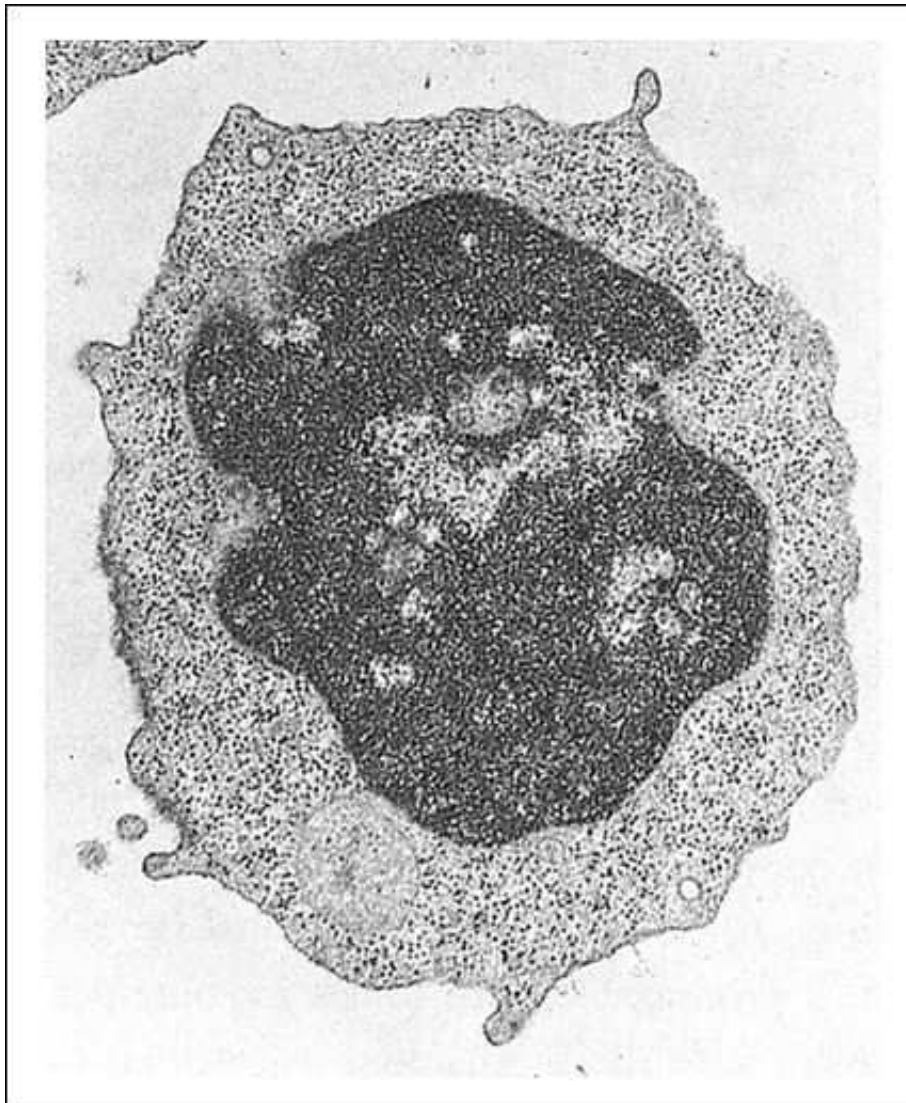
El bazo y el al tejido linfoideo asociado a mucosas también son ricos en linfocitos y en células fagocíticas que atrapan partículas. Las amígdalas atrapan partículas que ingresan por vía nasal o bucal. En la pared del intestino se encuentran acúmulos de tejido linfoide con folículos linfoides grandes -las placas de Peyer-, situadas entre el revestimiento interno de la membrana mucosa y la cubierta muscular externa, y que defienden al resto del cuerpo contra los miles de millones de microorganismos que habitan el tracto intestinal normal.

Los linfocitos B y la formación de anticuerpos

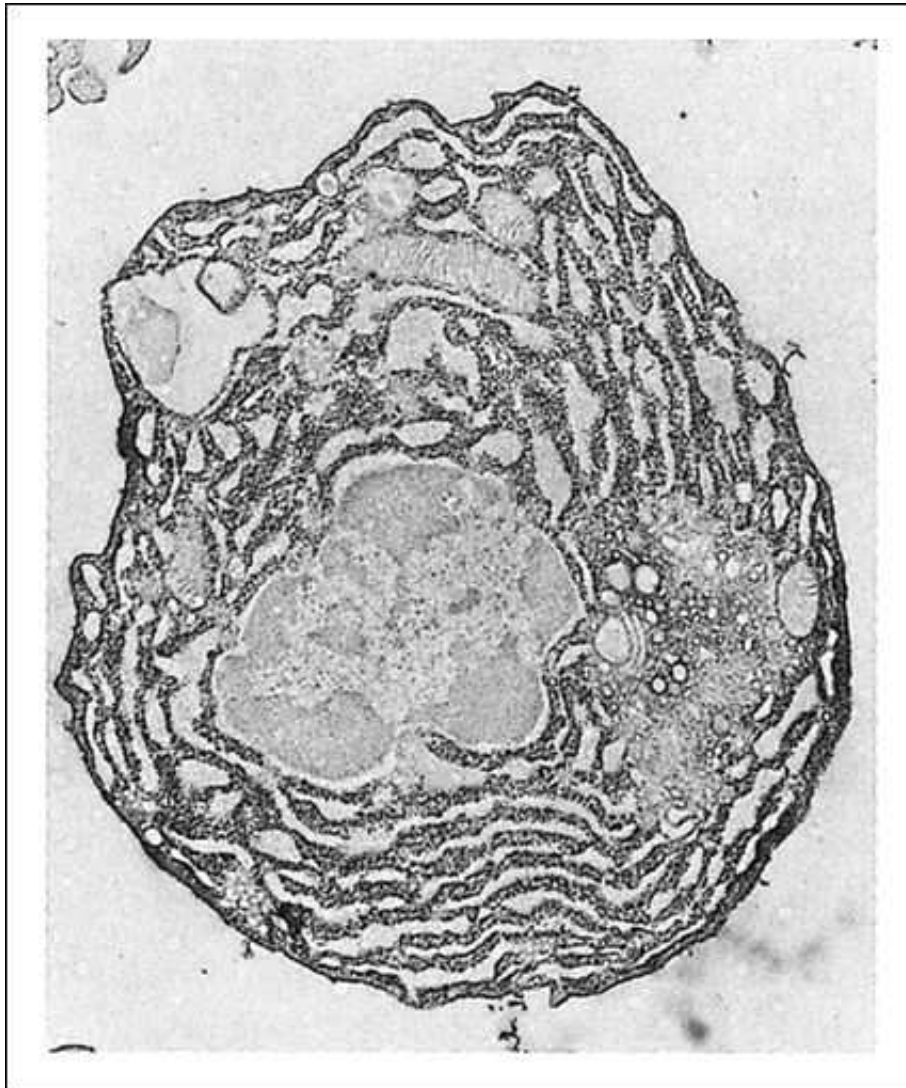
Los linfocitos B son los protagonistas principales de la respuesta inmune humoral e intervienen en la formación de anticuerpos, proteínas globulares complejas -conocidas también como inmunoglobulinas - que presentan en su estructura combinaciones tridimensionales precisas capaces de interactuar con moléculas que el cuerpo reconoce como extrañas o no propias.

Algunos linfocitos B "patrullan" el cuerpo humano y otros son sésiles; se aglomeran en los ganglios linfáticos, el bazo y otros tejidos linfoides, donde están expuestos a la sangre y la linfa circulantes. Los linfocitos B son células pequeñas, redondas, que no se dividen. Insertos en su membrana y, sobresaliendo de su superficie, se encuentran los anticuerpos con especificidad para reconocer a un determinado antígeno.

Cuando un linfocito B particular se encuentra en un órgano linfoide con el antígeno para el cual es específico, por complementariedad, los anticuerpos de su superficie interactúan con el antígeno. Esto activa al linfocito B, lo que provoca que la célula se agrande, se divida y que las células hijas -o plasmocitos- adquieran la capacidad de realizar una producción activa de anticuerpos. La proliferación de linfocitos B activados ocurre frecuentemente en los ganglios linfáticos, razón por la cual éstos se agrandan durante una infección. Las células hijas que resultan de la activación de linfocitos B se diferencian en dos tipos, uno de los cuales es la célula plasmática.



a) Un linfocito B activado que se diferencia a célula plasmática



b) Una célula plasmática especializada en la fabricación y secreción de anticuerpos.

El segundo tipo de célula producido a partir de un linfocito B estimulado por el antígeno son las células de memoria. Estas células conservan la información para producir anticuerpos y siguen circulando por largos períodos, incluso durante la vida completa de un individuo. Así, la segunda vez que un patógeno en particular entra al cuerpo, inmediatamente puede inducirse la producción de anticuerpos en gran escala contra el invasor. Esta respuesta rápida de las células de memoria es la fuente de la inmunidad a muchas enfermedades infecciosas que ocurre después de una primera infección. Es también la base para la vacunación contra varias enfermedades.

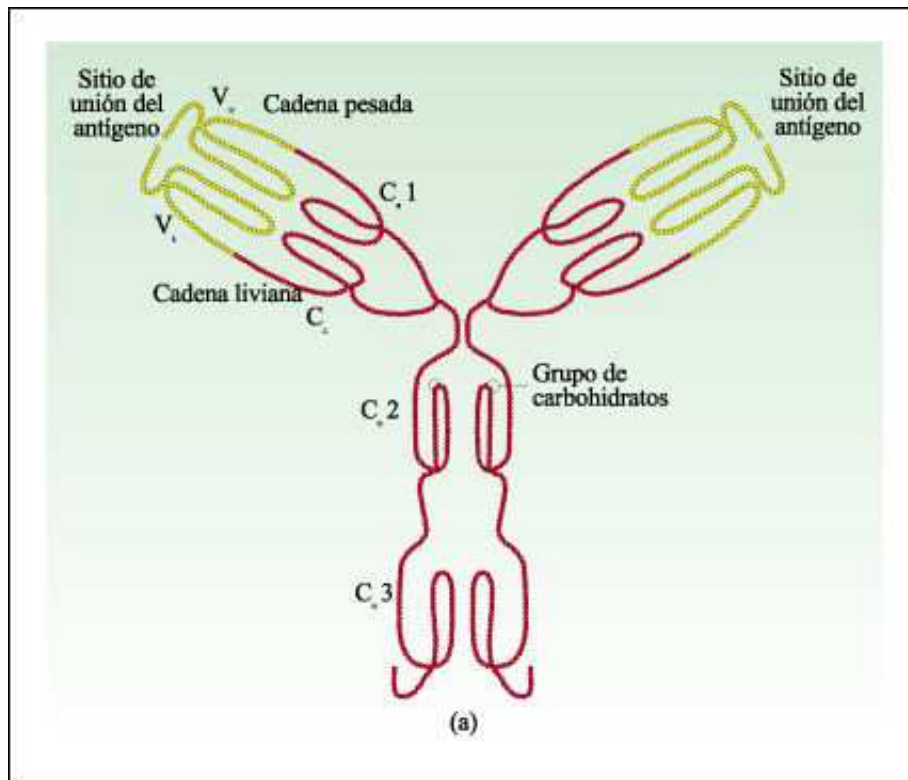
Los anticuerpos presentes en los fluidos biológicos tienen la misma estructura que los receptores para los antígenos presentes en la superficie de los linfocitos B. Estas glucoproteínas actúan como un adaptador biológico entre el antígeno y los elementos celulares o humorales responsables de la destrucción del agresor.

Existe una variedad de mecanismos efectores en los que participan los anticuerpos: pueden recubrir a las partículas extrañas y hacer que se aglomeren de modo tal que puedan ser capturadas por las células fagocíticas; también pueden combinarse con el agente nocivo e interferir con el mecanismo de penetración celular de un virus o bacteria. También pueden combinarse con otros componentes presentes en el plasma -el sistema complemento- y, así, lisar o identificar a las células extrañas. Finalmente, pueden actuar como nexo entre una célula infectada o tumoral y las células natural killer para producir la destrucción a través del mecanismo

de citotoxicidad dependiente de anticuerpos.

Cada anticuerpo es una proteína compleja que está formada por cuatro cadenas polipeptídicas: dos cadenas livianas idénticas y dos cadenas pesadas idénticas

Cada una de las cuatro cadenas tiene una región constante (C) -una región común a todos los anticuerpos de su clase- y una región variable (V), que difiere de un anticuerpo a otro. Cuando las cadenas se pliegan, las secuencias variables de aminoácidos se reúnen y forman dos regiones activas de la molécula que se unen a una región determinada del antígeno específico. Se han identificado cinco clases distintas de inmunoglobulinas (IgG, IgA, IgD, IgM e IgE) que se distinguen por las regiones constantes de sus cadenas pesadas.



Representación esquemática de una molécula de anticuerpo.

En la representación esquemática de una molécula de anticuerpo se sugiere de qué manera pueden estar plegadas las cuatro cadenas. Cada cuenta representa un aminoácido de los cuales hay más de 1.200. Las regiones variables se muestran en amarillo y las regiones constantes en rojo. Algunos segmentos de la molécula se pliegan de manera independiente, conformando los llamados dominios. Uno de los hechos más intrigantes acerca de la respuesta inmune fue, durante mucho tiempo, saber que existe una enorme variedad de antígenos contra los cuales un solo individuo puede producir anticuerpos. Se estima que un ratón, por ejemplo, puede formar anticuerpos contra 10 millones de antígenos diferentes. Además, pueden formarse anticuerpos, no sólo contra los invasores naturales comunes que un organismo individual podría encontrar razonablemente durante el curso de su propia vida, y contra aquellos que sus antecesores podrían haber encontrado, sino también contra antígenos sintéticos que son químicamente distintos de cualquier sustancia que se encuentre en la naturaleza.

La interpretación actual acerca de la formación de anticuerpos se conoce como la teoría de la selección clonal.

Un linfocito B no estimulado, con un tipo específico de anticuerpo expuesto en su superficie, encuentra moléculas de antígeno con una estructura complementaria al sitio de unión de sus anticuerpos. Los antígenos se unen a los anticuerpos, poniendo en movimiento una serie de cambios dentro de la célula (activación). El linfocito B comienza a dividirse y diferenciarse, formando células plasmáticas y células de memoria. Las células plasmáticas secretan grandes cantidades de anticuerpos circulantes todos con una especificidad idéntica a la de los anticuerpos

sobre la superficie del linfocito B original. Las células de memoria que llevan los mismos anticuerpos persisten en la circulación indefinidamente; ellas secretan anticuerpos sólo después de un encuentro posterior con el mismo antígeno y de diferenciarse en células plasmáticas.

De acuerdo con esta teoría, la diferenciación de los precursores de linfocitos B que ocurre en la médula ósea, produce una gran variedad de linfocitos B diferentes, cada uno de los cuales es capaz de sintetizar anticuerpos con una estructura tridimensional particular para el sitio de unión.

Después de encontrar un antígeno que se une a los anticuerpos que exhibe en su superficie, el linfocito B madura y se divide, dando como resultado un clon de células plasmáticas que sintetizan anticuerpos circulantes contra ese antígeno en particular. Se producen también células de memoria, que persisten en el torrente sanguíneo después de la infección y producen anticuerpos inmediatamente después de una exposición posterior al mismo antígeno. Esta respuesta de las células de memoria es la causa de la inmunidad rápida e intensificada que sigue a la vacunación o a muchas infecciones virales. La capacidad de producir una tremenda variedad de linfocitos B, cada uno capaz de sintetizar un anticuerpo específico, es explicada por el gran número de secuencias génicas que codifican las regiones variables de los anticuerpos, por la transposición de estas secuencias génicas en el curso de la diferenciación de los linfocitos, y por mutaciones somáticas subsiguientes.

Los linfocitos T y la inmunidad mediada por células

Los anticuerpos circulantes no son los únicos efectores de la inmunidad. Hay otra categoría de respuesta inmune altamente específica que se ejecuta por interacciones célula a célula; en esa respuesta intervienen los linfocitos T y se conoce como respuesta mediada por células.

Los linfocitos T ejercen su acción interactuando con otras células eucarióticas, específicamente las propias células del cuerpo. Funcionalmente se conocen diferentes poblaciones de linfocitos T. Los colaboradores, los supresores y los citotóxicos que se diferencian por tener diferentes glucoproteínas de superficie.

Cuando un linfocito T colaborador reconoce al antígeno, se activa y secreta proteínas como interleuquinas, interferón γ y factor de la necrosis tumoral que tienen acciones reguladoras de la respuesta inmune.

Los linfocitos T supresores, a través de la secreción de citoquinas, disminuyen la actividad de los linfocitos tanto B como T y de los macrófagos.

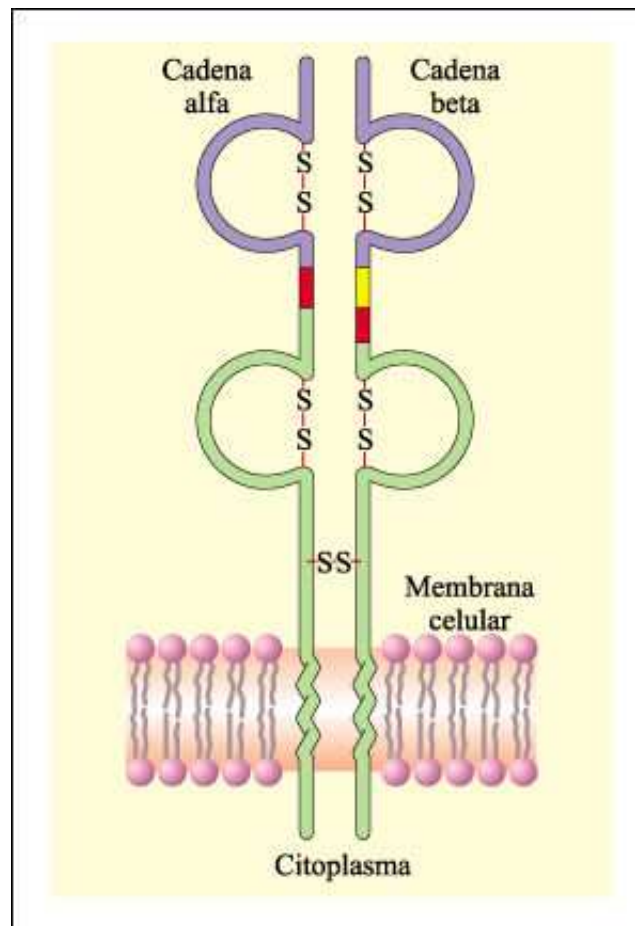
Los linfocitos T citotóxicos, luego de reconocer al antígeno, se diferencian en células efectoras las que posteriormente pueden inducir la muerte celular y/o sintetizar y secretar proteínas con acción citotóxica para la célula alterada. Estos linfocitos actúan contra células eucarióticas extrañas y contra células del cuerpo infectadas por virus u otros microorganismos de vida intracelular. Así, cuando un virus está multiplicándose dentro de una célula, está protegido de la acción de los anticuerpos, sin embargo, su presencia se refleja en la aparición de nuevos antígenos en la superficie de la célula infectada que hace posible que los linfocitos T citotóxicos la encuentren y la destruyan.

Los linfocitos T -al igual que los glóbulos rojos, granulocitos, monocitos y linfocitos B - derivan de una progenie de células totipotenciales presentes en la médula de los huesos largos. Dentro del timo se encuentran los precursores de los linfocitos T que pasan por un proceso complejo de diferenciación, selección y maduración. La diferenciación implica, entre otras cosas, adquirir la capacidad para sintetizar diferentes glucoproteínas de membrana, que determinan tanto su función como su especificidad antigénica.

El primer tipo de glucoproteína de membrana existe en una de dos formas, conocidas como CD4 y CD8. Las células T colaboradoras portan la molécula CD4 sobre su superficie, mientras que las células T citotóxicas y T supresoras portan la molécula CD8.

La capacidad de los linfocitos T para desempeñar sus funciones depende de otro tipo de molécula de superficie conocida como receptor del linfocito T que consiste en dos cadenas de polipéptidos,

cada una con regiones variables y constantes codificadas por genes que, al igual que los de los anticuerpos, se reordenan en el curso de la diferenciación.



Representación esquemática de la estructura del receptor del linfocito T.

Las cadenas polipeptídicas del receptor del linfocito T, al igual que las de la molécula de un anticuerpo, están codificadas por genes que se ensamblan a partir de diferentes componentes. Diferentes porciones de las cadenas son codificadas por genes variables (violeta), genes para diversidad (amarillo), genes para unión (rojo) y genes constantes (verde). Las porciones helicoidales de las regiones constantes que anclan el receptor en la membrana celular son ricas en aminoácidos hidrofóbicos. El sitio de unión para los antígenos es una estructura tridimensional compleja, formada por las regiones variables de las dos cadenas.

El resultado es una enorme diversidad de linfocitos T, cada uno de los cuales lleva receptores de células con una sola especificidad antigénica. Los receptores de células T reconocen y se unen a antígenos determinados genéticamente que se encuentran en la superficie de las propias células del cuerpo. Estos antígenos propios están codificados por un grupo de genes conocidos como el complejo mayor de histocompatibilidad (CMH).

Dos clases de antígenos CMH participan en la respuesta inmune. Las moléculas de clase I, que se encuentran en las células de todo el cuerpo, son esenciales para la identificación de las células enfermas por parte de los linfocitos T citotóxicos. Las moléculas de clase II se encuentran en la superficie de los macrófagos y de los linfocitos B. Son esenciales en la presentación de los antígenos extraños a las células T colaboradoras que, a su vez, son esenciales para la activación y proliferación de los linfocitos B y de las células T citotóxicas.

Cuando un agente agresor invade y sobrevive dentro de una célula eucariótica, o cuando se produce alguna transformación celular que modifica las características fenotípicas externas de las células de un individuo, un linfocito T citotóxico es capaz de reconocerlo. El linfocito T puede detectar la combinación de antígeno CMH clase I con los péptidos del antígeno extraño y su receptor se une a esta combinación. El linfocito, entonces, se activa, se diferencia a células citotóxicas maduras y en células de memoria que permanecen en la circulación por tiempo

indefinido. Además, las células T citotóxicas activadas liberan citoquinas, que atraen y activan a los macrófagos estimulando la fagocitosis. Las células T destructoras (killer), luego del contacto célula T-célula eucariótica secretan proteínas que destruyen directamente a las células blanco. Así, se moviliza una batería completa de defensas que, mediante la activación de células T citotóxicas, puede conducir a la muerte celular tanto por la inducción de apoptosis como por mecanismos de necrosis celular.

Cuando un virus infecta una célula eucariótica, se fragmenta dentro del citoplasma, éste es un paso esencial en la vida del virus, porque libera su ácido nucleico y le permite comenzar la replicación. Sin embargo, ciertos antígenos virales que actúan como marcadores aparecen en la superficie de la célula infectada y son expuestos junto con los antígenos CMH de clase I. Las células T citotóxicas, cuyos receptores son complementarios de la combinación antigénica específica que resulta, se unen a la célula marcada y se activan. Esta activación produce una proliferación de células T y la diferenciación de las células hijas en clones de células de memoria y de células T citotóxicas activas, que luego atacan y destruyen a otras células infectadas. Las células T activadas también secretan citoquinas que atraen al área a los macrófagos y a otros glóbulos blancos fagocíticos. Estas células ingieren los restos de las células lisadas incluyendo los virus que contenían. Las células de memoria rápidamente se activan por una segunda exposición a la infección o a un antígeno extraño.

Cuando una infección se ha eliminado exitosamente, debe suprimirse la actividad de los linfocitos B y T. El mecanismo de supresión no ha sido completamente dilucidado aún. Sin embargo, se sabe que las células T colaboradoras poseen la capacidad de producir citoquinas con efectos antiinflamatorios e inmunosupresores.

Los estudios sobre la función de los linfocitos T ha permitido establecer cuál es la red de comunicaciones celulares que regulan al sistema inmune. Los mediadores solubles producidos por las células del sistema inmune -las citoquinas- producen interacciones complejas no sólo con las células del propio sistema sino también con otros, particularmente, los sistemas endocrino y nervioso. Recíprocamente, el sistema inmune parece estar influido por las hormonas responsables de la comunicación intercelular dentro de los sistemas endocrino y nervioso.

El cáncer y la respuesta inmune

Las células cancerosas, dentro del cuerpo, actúan como organismos extraños. Presentan un crecimiento celular desregulado, invaden a los tejidos normales o compiten con ellos. Además, virtualmente todas las células cancerosas tienen en su superficie antígenos que pueden ser reconocidos como extraños. ¿Significa esto que el cuerpo puede montar una respuesta inmune contra sus propios cánceres?

Aparentemente, no sólo el cáncer puede inducir una respuesta inmune sino que habitualmente lo hace. De hecho, habitualmente lo hace exitosamente, dominando al cáncer antes de que éste se haya detectado.

Pero, si el sistema inmune falla o las células cancerosas evaden la respuesta instaurada, la enfermedad logra establecerse. Esta conclusión sugiere que el refuerzo de la respuesta inmune del paciente puede proporcionar una medida para la prevención o el control del cáncer.

Aunque en la actualidad se dispone de muchas evidencias sobre la respuesta contra las células cancerosas, el mecanismo de acción exacto aún no ha sido completamente esclarecido.

Se ha identificado una serie de antígenos contra los que se ha evidenciado respuestas inmunes y se sabe que se requiere de mecanismos de citotoxicidad producidos por células T citotóxicas o células killer además de procesos dependientes de anticuerpos. Las células tumorales evaden estos mecanismos.

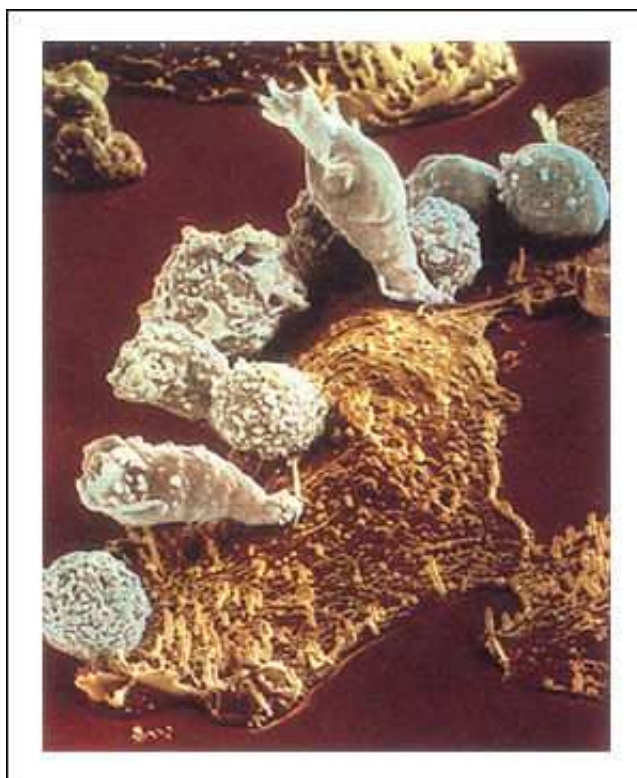
Por otra parte, las células tumorales son capaces de secretar factores solubles que ejercen efectos inmunosupresores, hecho que inhibe la actividad de ciertos linfocitos T y disminuye la actividad de los macrófagos y de los linfocitos T citotóxicos.

La implementación de la llamada inmunoterapia a través de la aplicación de citoquinas o interferón tiende a aumentar la actividad citotóxica directa. Asimismo, se está intentando aumentar la capacidad de las células tumorales a desarrollar una respuesta inmune efectiva mediante la transferencia de genes activadores de la respuesta. Los últimos avances tienden a desarrollar productos que, mediante la aplicación de técnicas de DNA recombinante permitan el desarrollo de vacunas potenciales contra el cáncer.



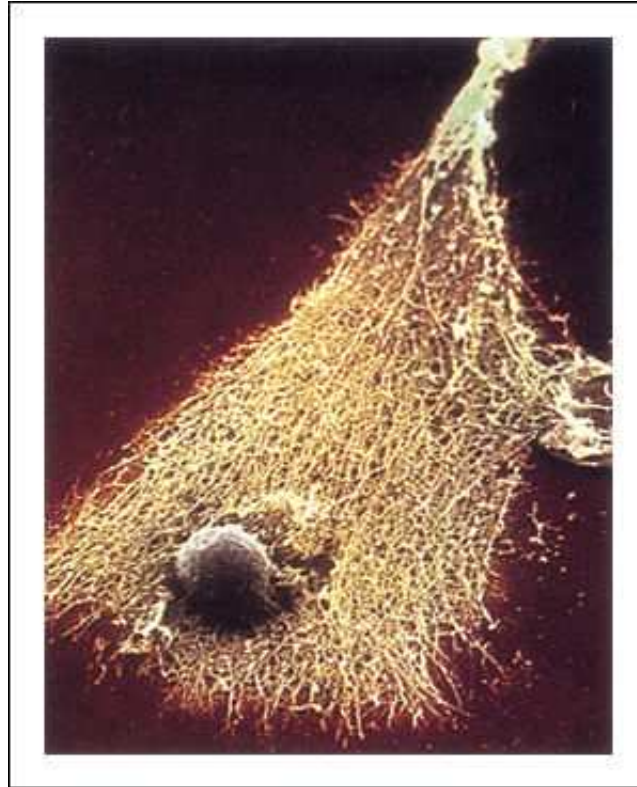
La destrucción exitosa de una célula cancerosa por linfocitos T citotóxicos (a).

a) El reconocimiento de la célula cancerosa como anormal depende de la presencia de neoantígenos expuestos en su superficie en conjunción con los antígenos CMH de clase I.



La destrucción exitosa de una célula cancerosa por linfocitos T citotóxicos (b).

b) y c) Cuando los linfocitos citotóxicos comienzan a dañar la membrana de la célula cancerosa su forma cambia.



La destrucción exitosa de una célula cancerosa por linfocitos T citotóxicos (c).

Trasplantes de tejido

Si se toma piel de una parte del cuerpo de un paciente quemado y se injerta en el área quemada, el nuevo tejido se suelda al área expuesta, es invadido por vasos sanguíneos- y el tejido crece y se extiende. Si un injerto de piel se toma de otro individuo, a menos de que se trate de un gemelo idéntico del paciente, las etapas iniciales de cura y vascularización ocurren pero luego, entre el quinto y el séptimo día, una gran cantidad de leucocitos se infiltran en el tejido trasplantado y el paciente muere. Las células que se infiltran son principalmente linfocitos T y macrófagos que han sido activados por el reconocimiento de antígenos presentes en las células que provienen de otro individuo de la misma especie. El descubrimiento y la identificación de los antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) actualmente está haciendo posible acentuar la semejanza entre el dador y el receptor en los trasplantes de órganos.

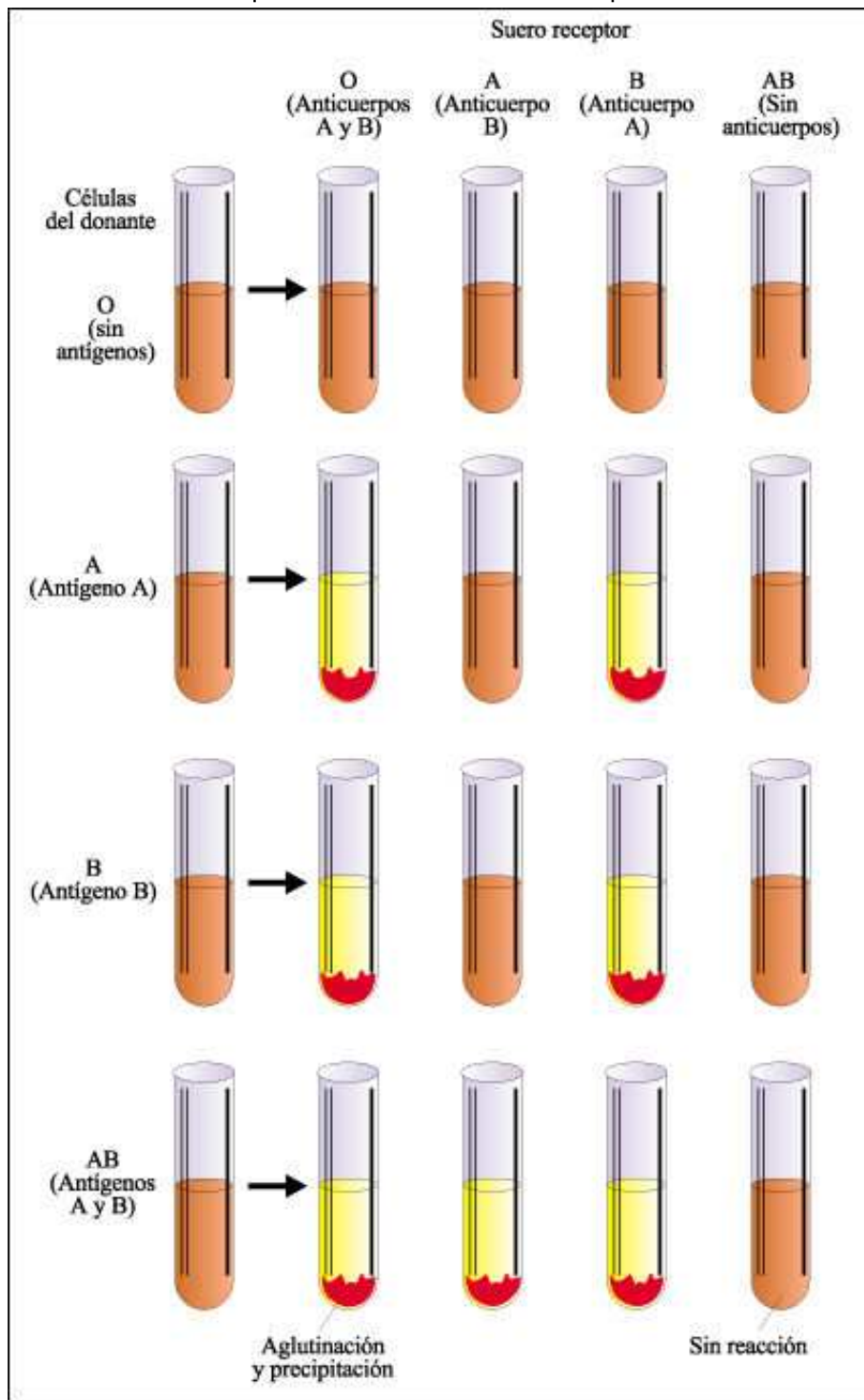
A los receptores de trasplantes generalmente se les suministran drogas que suprimen la respuesta inmune. Sin embargo, dado que la infección es una complicación importante entre los pacientes receptores, la supresión general de la respuesta inmune no es, obviamente, una solución ideal.

Los trasplantes de tejidos más frecuentes en la práctica médica son las transfusiones de sangre. Existen grupos sanguíneos principales: A, B, AB y O.

Los eritrocitos humanos, a diferencia de las células con núcleo, no tienen antígenos CMH en su superficie. En lugar de esto, exhiben antígenos únicos, codificados por un gen completamente diferente que, en la población humana, tiene tres alelos (A, B y O). Los principales grupos sanguíneos están definidos por estos antígenos y por la presencia de anticuerpos en el plasma

Los alelos A y B son codominantes, mientras que el alelo O es recesivo.

Si una persona recibe una transfusión que contenga glóbulos rojos que llevan un antígeno no propio, los anticuerpos en su plasma pueden reaccionar con estas células haciendo que se aglutinen y sean fagocitadas por el sistema del reticuloendotelial.



Reacciones graves, y a veces mortales, pueden ocurrir después de transfusiones de sangre de un tipo diferente de la del receptor.

Estas reacciones se producen por la aglutinación y destrucción de los glóbulos rojos del donante causadas por la reacción con los anticuerpos presentes en la sangre del receptor. Las reacciones del grupo sanguíneo en las transfusiones pueden demostrarse igualmente bien en tubos de ensayo, como se muestra en este esquema. El plasma sanguíneo en donde se produce la aglutinación, tiene anticuerpos naturales contra la sangre del dador.

Se han identificado antígenos adicionales en la superficie de los glóbulos rojos. Entre los más importantes de estos antígenos está el factor Rh, que recibe su nombre de los monos Rhesus, en los cuales se hizo la investigación que condujo a este descubrimiento.

Patologías del sistema inmune

Habitualmente, el sistema inmune puede distinguir entre lo propio y lo no propio. Sin embargo, este reconocimiento ocasionalmente falla y el sistema inmune ataca a las células del cuerpo dando

lugar a una patología de tipo autoinmune.

En algunas de las enfermedades hasta hoy reconocidas, el proceso es mediado por la producción de "autoanticuerpos" que reconocen proteínas de la superficie celular. Otras veces, la enfermedad autoinmune está mediada por linfocitos T autorreactivos. Algunas de las enfermedades autoinmunes son la Miastenia gravis, el Lupus eritematoso sistémico y la anemia hemolítica autoinmune.

El tratamiento médico de estas patologías tiende a controlar la respuesta inmune de manera general, por lo que se utilizan drogas antiinflamatorias e inmunosupresoras. Se cree que los tratamientos que puedan inhibir los clones autorreactivos serán la terapia del futuro.

En algunas oportunidades, el sistema inmune reacciona frente a sustancias aparentemente inofensivas. La fiebre del heno y otras alergias son el resultado de la respuesta inmune al polen, al polvo o a algunos alimentos, que son antígenos débiles a los cuales la mayoría de los individuos no reaccionan. En otros individuos, la respuesta es de tal magnitud que resulta nociva para el organismo; se la ha denominado reacción de hipersensibilidad o alergia.

En un primer contacto con el antígeno, no se manifiesta ningún tipo de reacción pero, tras una segunda exposición a ese antígeno, se pone de manifiesto una reacción inflamatoria rápida.

Los sistemas antigénicos responsables son denominados alérgenos y en condiciones normales no inducen ninguna respuesta. La exposición al alérgeno origina una respuesta con activación de ciertos linfocitos T colaboradores. Éstos activan a los linfocitos B, con la producción de anticuerpos IgE por células plasmáticas específicas y formación de las células de memoria. Al reexponerse al mismo antígeno, se forman más anticuerpos IgE. Estos anticuerpos permanecen poco tiempo en circulación. La unión posterior del antígeno a estos anticuerpos unidos provoca cambios en la membrana celular con la liberación de diversos mediadores que inducen una respuesta inflamatoria.

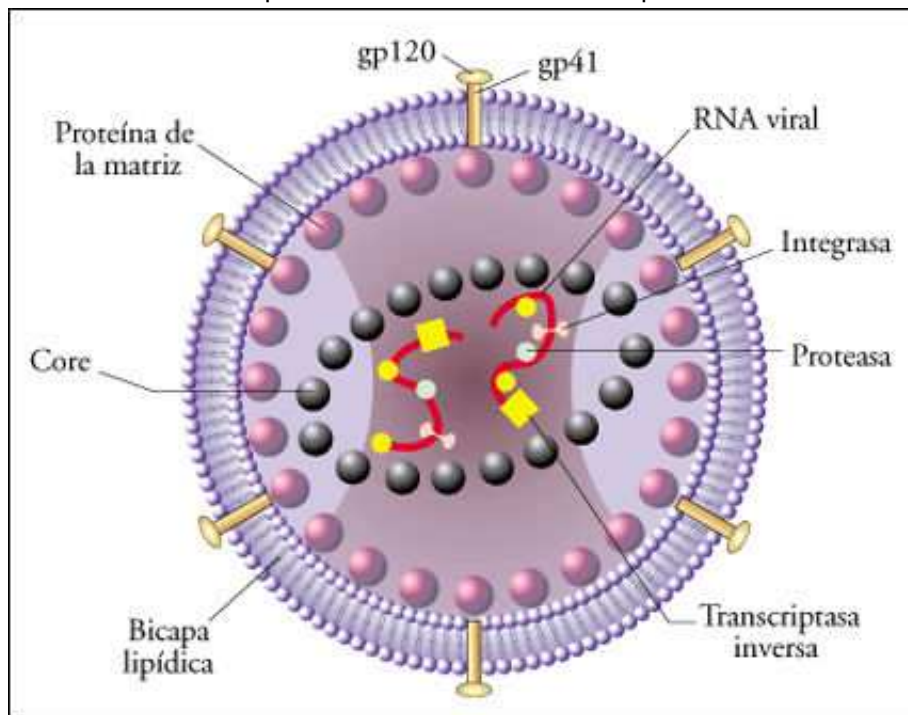
Pueden resultar reacciones sistémicas si los mastocitos y otros basófilos descargan sus productos químicos en la circulación, lo que provoca una dilatación de los vasos sanguíneos lo que, a su vez, lleva a una caída potencialmente peligrosa en la presión sanguínea y a la contracción de la musculatura lisa de los bronquios. Este síndrome se conoce como "shock" anafiláctico.

Los antihistamínicos contrarrestan el efecto de la histamina por bloqueo de los receptores específicos. Así, suprimen parte de los síntomas de una reacción alérgica.

Existe un grupo heterogéneo de enfermedades surgidas como consecuencia de defectos del sistema inmune denominadas inmunodeficiencias. Las inmunodeficiencias pueden ser originadas por defectos genéticos o pueden ser producidas por una causa adquirida, como por ejemplo, la infección por el virus HIV, agente causal del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) o como consecuencia de malnutrición e incluso de estrés o depresión.

Los individuos portadores de una inmunodeficiencia tienden a padecer infecciones en forma repetida.

El SIDA fue identificado por primera vez en 1981. En tres años se aisló y caracterizó al virus responsable. Desde entonces, sus efectos principales sobre el sistema inmune han sido determinados, se han identificado sus posibles orígenes y se han constatado sus modos de transmisión. El virus del SIDA es un retrovirus conocido formalmente como virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) y es un virus particularmente complejo.



Estructura del virus HIV.

El núcleo interno contiene dos moléculas de RNA, acompañadas por dos o más moléculas de la enzima transcriptasa inversa. Rodeando al core se encuentran envolturas formadas por dos proteínas distintas. Éstas, a su vez, están rodeadas por una bicapa lipídica que deriva de la membrana celular de la célula hospedadora en la que el virus previamente se replicó. Atravesando esta membrana se encuentran las glucoproteínas de superficie que se unen a receptores celulares y permiten el ingreso del virus a la célula hospedadora.

El retrovirus responsable del SIDA invade y destruye las células T colaboradoras, dejando al sistema inmune de la víctima incapaz para responder a otras infecciones o a células malignas. En las etapas finales de la enfermedad, invade a otras células y tejidos del cuerpo, incluidos los del sistema nervioso. El virus HIV está presente en altos niveles en la sangre y en el semen de los individuos infectados y se transmite por contacto sexual (heterosexual u homosexual, oral, vaginal o anal) y a través del intercambio de sangre o de productos de la sangre.

Las secuencias de nucleótidos del RNA del virus HIV ya han sido determinadas, y se identificaron también secuencias para las varias proteínas de su cubierta. Se está utilizando tecnología de DNA recombinante para crear vacunas sintéticas contra el virus. Sin embargo, los anticuerpos sintetizados por los linfocitos B son inefectivos para controlar la infección y esto sugiere que la obtención de una vacuna realmente protectora puede ser extraordinariamente difícil. La tarea también se complica por la alta tasa de mutación de los genes que codifican la parte clave de la cubierta proteica.

Las pruebas para detectar los anticuerpos contra HIV suministraron un modo de identificar la sangre de donantes portadores del virus y aseguran ahora un alto nivel de protección para el suministro de sangre. En consecuencia, el número de nuevos casos de SIDA en los receptores de transfusiones y en los hemofílicos ha disminuido. La dispersión del virus en las poblaciones de homosexuales también se ha reducido de manera significativa, en parte, porque los individuos más susceptibles ya habían contraído la enfermedad y, tal vez lo más importante, a raíz de campañas educativas y cambios en las prácticas sexuales. Actualmente, el incremento mayor de nuevos casos está ocurriendo entre los drogadictos que comparten agujas, sus parejas sexuales y sus hijos.

En los últimos años, se han obtenido importantes logros en relación con los tratamientos. En la actualidad, la terapia está dirigida fundamentalmente al uso combinado de inhibidores de proteasas junto con dideoxineucleósidos. Los dideoxiderivados inhiben la transcriptasa inversa impidiendo la producción del DNA necesario para la integración del material genético del virus al genoma de la

células del hospedador.

Se han combinado las terapias mencionadas con agentes antivirales, combinación que ha permitido una reducción de la carga viral del paciente en un 99% en un corto tiempo. Esto ha alentado a los investigadores a pensar que la enfermedad podría, en un futuro no muy lejano, convertirse de una enfermedad mortal en una infección crónica. Sin embargo, la enorme capacidad de mutación que presenta el virus hace difícil predecir el mañana. Otro hallazgo importante ha sido la identificación de diversos inhibidores de quimoquinas sobre la capacidad de infección del HIV, lo que permitiría el desarrollo de nuevas estrategias inmunoterapéuticas.

Aplicaciones inmunoterapéuticas

La vacunación explota la capacidad del sistema inmunológico de generar una respuesta inmune frente a alguna forma alterada de un patógeno determinado. Este procedimiento permite el desarrollo de células con memoria inmunológica que confieren protección a lo largo de toda la vida del organismo vacunado.

Diferentes tipos de vacunas han sido utilizadas a lo largo del tiempo. Las bacterias y virus muertos han sido y continúan siendo utilizadas en determinadas circunstancias. Las vacunas creadas con la utilización de microorganismos vivos atenuados resultan ser mejores inmunógenos que las anteriores, pero presentan el riesgo de la reversión del patógeno alterado a la forma virulenta y son, por lo tanto, peligrosos.

Cada vez es más frecuente el uso de la tecnología del DNA recombinante para obtener proteínas que generan una respuesta inmune.

Se están desarrollando las llamadas vacunas a DNA. Para ello, los genes que codifican proteínas de interés son insertados en plásmidos adecuados, los que luego son inyectados dentro de células musculares de manera que la proteína se puede expresar en forma prolongada. El procedimiento produce una buena respuesta humoral como también una especial estimulación de los linfocitos T γ citotóxicos.

La posibilidad de transferir genes con el fin de reemplazar, corregir o modificar la acción de otros genes permite pensar en la posibilidad de mejorar una gran variedad de enfermedades, entre ellas el cáncer



El cuarto Blanco - Biblioteca Web