

¿Qué es la inmunología?

Daniel Price, Sociedad Británica de Inmunología, Reino Unido

Traducción: Jesús Gil, Würzburg, DE (SEI)



Introducción

La inmunología tiene su origen en el estudio de cómo el cuerpo nos protege frente a las enfermedades infecciosas causadas por microorganismos, como bacterias, virus, protozoos y hongos, y otros organismos parásitos como gusanos helmintos.

Las primeras barreras con las que contamos son físicas (ej. la **piel**), apoyadas por sustancias secretadas por el cuerpo, como la saliva y las lágrimas, que contienen moléculas que pueden neutralizar bacterias. Los **tejidos mucosos** internos (ej. **pulmones y vías aéreas** y el **intestino**) están recubiertos de un moco capaz de atrapar potenciales agentes infecciosos. En las vías aéreas, los cilios móviles trabajan conjuntamente para transportar los contaminantes al exterior, lejos de las zonas vulnerables. Los tejidos como la piel, las superficies mucosas o las vías aéreas también contienen poblaciones de células inmunitarias que pueden responder a agentes infecciosos una vez que superan las barreras físicas.

En las especies más complejas, el sistema inmunitario consta de dos ramas: el **sistema inmunitario innato** que utiliza ciertas estrategias poco evolucionadas para proveer una respuesta rápida y general desencadenada por determinadas señales de infección (lo que constituye la primera línea de defensa); y el **sistema inmunitario adaptativo**, capaz de desarrollar respuestas altamente específicas (y persistentes, a través de la “memoria inmunológica”) para atacar la infección con una extraordinaria precisión. Ambos sistemas trabajan estrechamente coordinados y, de hecho, la activación del sistema adaptativo recae en la primera activación del sistema innato.

Tejidos del sistema inmunitario

Todas las células del sistema inmunitario se originan en la **médula ósea** a partir de las **células troncales hematopoyéticas**, pero algunas (como los linfocitos T) deben migrar y madurar en otro órgano conocido como **timo**. En cualquier caso, tanto médula ósea como timo constituyen **los tejidos linfoides primarios**. Los **tejidos linfoides secundarios**, como los **nódulos linfáticos**, **el bazo** y **el tejido linfoide asociado a mucosas (MALT)** son zonas importantes en la generación de respuestas **adaptativas**, y contienen **linfocitos** (células clave en este tipo de respuesta). El **sistema linfático** es una red de vasos de drenaje (que contienen fluidos derivados del plasma sanguíneo) de los tejidos del organismo. Los nódulos linfáticos, que albergan linfocitos, se ubican a lo largo de los vasos linfáticos y monitorizan la linfa para detectar cualquier señal de infección. El MALT es importante en la respuesta inmunitaria en mucosas, y reflejan la particular importancia de la defensa en el intestino y las vías aéreas. El bazo funciona esencialmente como un “nódulo linfático” para la sangre.

Inmunidad innata

Los **mastocitos** y los **basófilos** son un tipo de células innatas que, cuando se activan, secretan histamina, que funciona como un importante mediador inflamatorio producido en respuesta al daño inicial en los tejidos como resultado de una infección. Los mastocitos residen en los tejidos (ej. en las mucosas), mientras que los basófilos se encuentran en la sangre. En particular, ambos juegan un importante papel en la **respuesta alérgica**.

La inmunidad innata comprende elementos celulares y humorales (*en solución*). Los primeros están representados por los **fagocitos** (específicamente **neutrófilos y macrófagos**) que pueden responder a señales de infección (ej. inflamación) en los tejidos, activarse y actuar sobre bacterias infecciosas, neutralizándolas y enguyéndolas (“**fagocitosis**”). El reconocimiento de microorganismos por el sistema innato ocurre a través de **patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs)** característicos, presentes en las superficies microbianas y reconocidos por una importante familia de receptores innatos llamados **receptores que reconocen patrones (PRRs)** (principalmente los **receptores tipo Toll** o **TLRs**). Las **células natural killers (NK)** constituyen otro importante grupo de células innatas capaces de detectar y actuar sobre células infectadas por virus. Otras células importantes son los **eosinófilos**, que juegan un papel crucial en la respuesta frente a organismos infecciosos grandes, como los gusanos parásitos.

Continúa en la siguiente página...

¿Qué es la inmunología?

Daniel Price, Sociedad Británica de Inmunología,
Reino Unido

Traducción: Jesús Gil, Würzburg, DE (SEI)



El **sistema del complemento** representa el componente humoral de la inmunidad innata, y consiste en un gran número de proteínas que se encuentran en solución en la sangre y que pueden interactuar directa- o indirectamente con bacterias infecciosas a través de distintas vías de activación. La inflamación, como resultado de una infección, permite al plasma que contiene proteínas del complemento, entrar en los tejidos infectados. Una vez activadas, las proteínas se unen entre sí para formar complejos, que generan agujeros en las membranas de la superficie de los microbios. Las rutas de activación del complemento son tres: la **clásica**, la **alternativa** y la **vía de las lectinas de unión a manosa**.

Inmunidad adaptativa

Los principales protagonistas de la respuesta inmunitaria adaptativa son los **linfocitos**. Existen varios subgrupos, pero la mayoría se engloban dentro de dos grandes poblaciones: los **linfocitos T** y los **linfocitos B** (también llamados **células T y B**). Aunque ambos se originan en la médula ósea, las células T maduran en el timo (Timo), mientras que las células B permanecen en la médula ósea para madurar (*Bone marrow*, por el término inglés). Durante el desarrollo temprano de un organismo son producidas un gran número de células T y B, cada una de las cuales con la habilidad de reconocer una diana molecular única y específica. Un aspecto importante en el proceso de maduración es que, para ambos tipos celulares, las células que reconocen dianas en el interior del organismo (“tejidos propios”) son detectadas y eliminadas. Un aspecto adicional en el proceso de maduración de las células T es que existen distintos subgrupos con características únicas – **las células T cooperadoras o helper** (también llamadas **células T CD4+**) y los **linfocitos T citotóxicos** (o **células T CD8+**). La especificidad individual de los linfocitos es clave para la generación de respuestas adaptativas.

La inmunidad adaptativa utiliza muchos tipos de receptores para coordinar sus actividades. Las células T portan el **receptor de célula T (TCR)** mientras que las B presentan el **receptor de células B (BCR)**. Las pequeñas variaciones en la estructura de estos receptores son las responsables de las especificidades individuales mencionadas anteriormente. Además, otro conjunto de receptores, el **complejo principal de histocompatibilidad o MHC**, juega un papel importante en la inmunidad adaptativa. El **receptor MHC de clase I** aparece en la mayoría de las células del organismo, mientras que el de **clase II** está restringido a las **células presentadoras de antígeno (APCs)**. Ambos tipos de receptores interactúan con el TCR.

La respuesta adaptativa también cuenta con dos ramas: la **respuesta celular** (en la que participan los linfocitos T citotóxicos) y la **respuesta humoral** (llevada a cabo por las células B). La primera está dirigida frente a patógenos que han invadido a las células o a células que se han vuelto malignas (como en el cáncer). La respuesta humoral actúa frente a patógenos o moléculas (antígenos) que se encuentran libres en el torrente sanguíneo o están presentes en las superficies mucosas. Como sugiere su nombre, las **células T helper** (los “guardianes”) juegan un papel central en ambos tipos de respuesta, puesto que una vez activadas, pueden modular la respuesta inmunitaria posterior a través de las moléculas que secretan, principalmente a través de la activación de distintos tipos celulares. Han sido identificadas dos subpoblaciones de células T *helper* (Th1 y Th2), como responsables de dirigir la respuesta adaptativa hacia un perfil celular (Th1) o humoral (Th2). Las células **Th17** se han identificado recientemente y se piensa que juegan un papel más especializado. La correcta regulación de la respuesta inmunitaria es también crucial para asegurar que no se genera daño innecesario a los tejidos, por ello son necesarias células capaces de “parar” estas respuestas, como las **células T reguladoras (Tregs)**.

¿Qué es la inmunología?

Daniel Price, Sociedad Británica de Inmunología,
Reino Unido

Traducción: Jesús Gil, Würzburg, DE (SEI)



Iniciación de la inmunidad adaptativa

Las células presentadoras de antígenos son células capaces de iniciar la respuesta adaptativa mediante la presentación del antígeno a las células T. Las principales APCs son las **células dendríticas (DCs)**, que se encuentran por todo el organismo, aunque los macrófagos y las células B pueden también funcionar como APCs. Sin embargo, las DCs son unas de las células clave para conectar ambos brazos de la inmunidad adaptativa. Estas células están continuamente monitorizando el ambiente para capturar fragmentos proteicos en los alrededores, presentándolos en su superficie celular en asociación con moléculas del MHC. Las DCs pueden activarse a través de señales locales (inducidas por infección), lo que provoca que migren a través de la linfa (o la sangre) hasta los nódulos linfáticos, donde presentarán los antígenos a las células T. Si un fragmento proteico es reconocido por un linfocito T citotóxico particular, esto sugiere un origen extraño (debido a la eliminación fisiológica de las células T que reconocen “lo propio”) y se inicia una respuesta celular adaptativa. De manera similar, las células B pueden capturar antígeno libre en la linfa y presentarlo en los nódulos linfáticos, lo que genera una respuesta humoral adaptativa. En ambos casos, se requiere la activación de las células T *helper* para asegurar una respuesta efectiva.

La respuesta celular adaptativa

Las células del cuerpo están procesando continuamente proteínas derivadas del medio intracelular y presentándolas en asociación con moléculas del MHC de clase I. Estas suelen ser típicamente “antígenos propios” (que serán ignorados por el sistema inmunitario), pero también pueden ser péptidos derivados de virus o bacterias infecciosas, o péptidos aberrantes expresados en células cancerígenas. Los linfocitos T citotóxicos activados con una especificidad determinada proliferan en la linfa y posteriormente migran a los sitios de infección donde monitorizan a las células en busca de señales de infecciones intracelulares, o proteínas propias aberrantes asociadas a cánceres, presentadas en moléculas MHC de clase I, utilizando su TCR. Si reconocen a un antígeno, esto es una señal de infección o malignidad, y por lo tanto pueden inducir **apoptosis** (autodestrucción) de las células diana. Esto constituye la respuesta celular adaptativa.

La respuesta humoral adaptativa

Como se ha mencionado previamente, las células B pueden reconocer el antígeno directamente a través de sus BCRs, sin necesidad de procesamiento o presentación a través de un receptor, lo que las convierte en las células clave para identificar patógenos extracelulares (por ejemplo bacterias en la linfa). Una vez activadas las células B se diferencian en **células plasmáticas**, capaces de secretar **anticuerpos** a la circulación. Estos son pequeñas moléculas que tienen una especificidad por un antígeno idéntica a la de la célula productora, y pueden encontrar a sus dianas en cualquier parte del organismo. Una vez que lo hacen, los anticuerpos pueden activar la **vía clásica** del **sistema del complemento**, permitiendo la neutralización de la diana con una gran especificidad. La unión de los anticuerpos también favorece la fagocitosis.

Memoria inmunológica

Es importante destacar que el desarrollo de la **respuesta adaptativa primaria** (para patógenos reconocidos por el sistema inmunitario “por primera vez”) toma algún tiempo, debido a que solo un pequeño número de células B y T específicas están disponibles inicialmente y, por tanto, una vez activadas, primero deben proliferar a través un proceso denominado **selección clonal**, para formar **células efectoras**. Una pequeña parte de éstas células efectoras se convertirá en **células de memoria**, lo que permitirá que, en caso de que el mismo patógeno vuelva a penetrar, se genere una **respuesta adaptativa secundaria** (o de memoria) mucho más rápida y efectiva.

Continued next page...

¿Qué es la inmunología?

Daniel Price, Sociedad Británica de Inmunología,
Reino Unido

Traducción: Jesús Gil, Würzburg, DE (SEI)



Citocinas y quimiocinas

Las **citocinas** forman una importante familia de proteínas que funcionan como mediadores y tienen un papel importante durante las respuestas inmunitarias. Pueden funcionar como estimuladoras o inhibitoras de la diferenciación, proliferación o actividad en las células del sistema inmunitario. Un grupo de citocinas, las **quimiocinas**, juegan un papel importante guiando a las células a los sitios de infección mediante la creación de “camino químicos”.

Disfunción inmunitaria

Las disfunciones inmunitarias pueden producir importantes patologías. Las inmunodeficiencias congénitas (de nacimiento), con una base genética, pueden impedir total o parcialmente, que se generen las respuestas inmunitarias (tanto innatas como adaptativas), lo que resulta en un incremento de infecciones o cánceres. Entre los ejemplos encontramos la **inmunodeficiencia combinada severa (SCID)** y la **inmunodeficiencia variable común (CVID)**. Además, los procesos de **autoinmunidad** tienen lugar cuando el sistema inmunitario reconoce por error tejidos propios, lo que genera inflamación crónica y destrucción tisular. Algunos ejemplos son la **diabetes de tipo 1**, la **artritis reumatoide** y la **esclerosis múltiple**.

Trasplantes

La identificación del importante papel de las moléculas del MHC para permitir al organismo la discriminación entre los tejidos **propios y ajenos** ha permitido grandes avances en los **trasplantes de tejidos y órganos**, mediante el análisis de **compatibilidad de tejidos** de diferentes individuos. También ha sido posible mediante el desarrollo de **inmunosupresores**, que en la actualidad son muy sofisticados y específicos.

Vacunas

Las **vacunas** pueden utilizar elementos no dañinos de un patógeno para generar una respuesta inmunitaria que permite, en caso de que dicho patógeno entrara en el organismo, inducir una respuesta secundaria (de memoria) mucho más fuerte. Alternativamente, las vacunas también pueden usar organismos vivos atenuados para inducir una respuesta protectora. El papel de las vacunas sigue siendo crítico en el campo de la inmunología como ciencia de la salud, y ha tenido una enorme contribución en enfermedades tales como la **viruela**, **polio**, **tuberculosis**, **papera**, **sarampión**, **rubeola** y la infección por **papilomavirus**, entre otras muchas. Sin embargo, el éxito depende del organismo específico, ya que por ejemplo vacunas frente al **VIH**, **hepatitis C** y **malaria** siguen resistiéndose en gran medida debido al alto grado de mutación que presentan estos organismos.