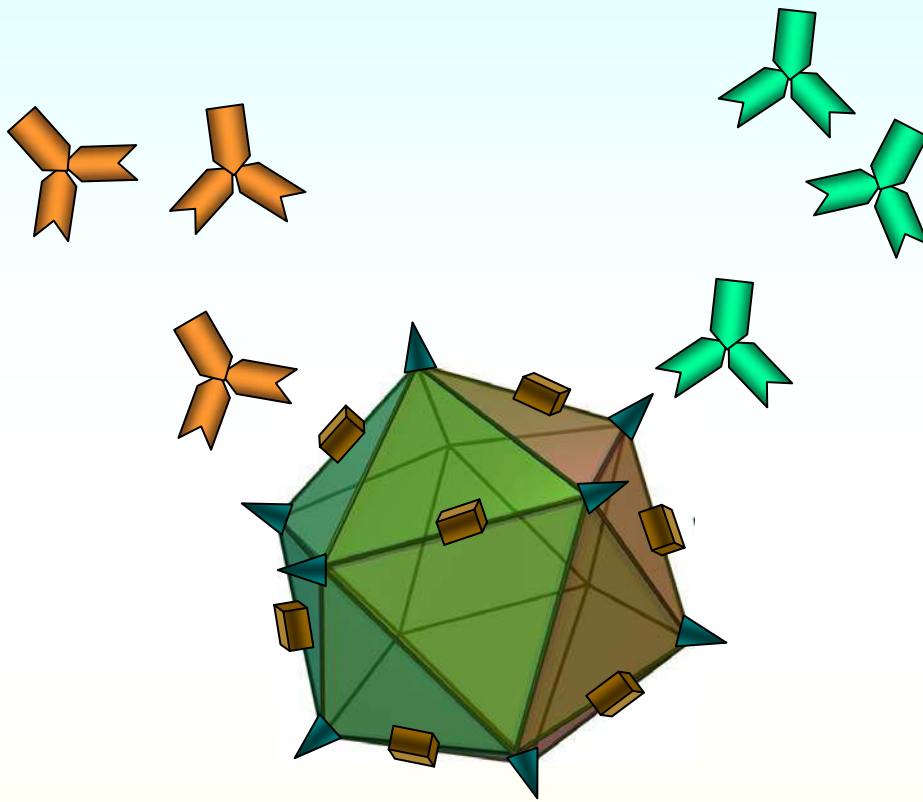


Nociones de Inmunología



Bruno Lomonte V., MQC, PhD

Instituto Clodomiro Picado
Facultad de Microbiología
UNIVERSIDAD DE COSTA RICA

Nociones de Inmunología

Cuarta Edición, 2009

Este folleto puede descargarse gratuitamente por internet, en la siguiente dirección:

http://brunolomonte.comli.com/#Material_didactico



para comentarios o sugerencias, dirigirse a:

bruno.lomonte@ucr.ac.cr

Prefacio

Este folleto se escribió inicialmente en 1990, con el objetivo de presentar al estudiante una visión rápida de los principios generales de la Inmunología, a un nivel introductorio. Está dirigido principalmente a estudiantes de carreras de las áreas de la Salud o de las Ciencias Biológicas que reciben sus primeras nociones en Inmunología, a menudo como parte de cursos de introducción a la Microbiología. De hecho, este resumen se basó originalmente en la experiencia de algunos años en el dictado del capítulo sobre Inmunología que se incluye en nuestros cursos de servicio "Fundamentos de Microbiología para Otras Carreras". La utilidad que ha tenido en las aulas universitarias ha sido una gran motivación para seguir mejorándolo, en las ediciones de 1998, 2003, y ahora, 2009.

Por su objetivo, este trabajo 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 científicos. 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 folleto, en comparación con las tres ediciones anteriores. Sin embargo, se ha tratado de mantener la brevedad, para no perder su objetivo original: presentar un panorama introductorio de esta disciplina. Aún así, la actualización de algunos conceptos se hacía necesaria, acorde con la rápida expansión científica que vivimos en este nuevo siglo. En esta cuarta edición se trató de explotar las ventajas de presentarlo en una versión electrónica disponible gratuitamente en internet, mejorando la claridad de algunas de las figuras mediante el uso del color.

Bruno Lomonte V.

Sobre el Autor

El Dr. Bruno Lomonte Vigliotti recibió la Licenciatura en Microbiología y Química Clínica (MQC) de la Universidad de Costa Rica, en 1981. Desde esa fecha ha trabajado como docente e investigador del Instituto Clodomiro Picado (Facultad de Microbiología) de dicha Universidad, en donde ocupa el cargo de Catedrático. Realizó estudios de posgrado en la Universidad de Costa Rica, en donde obtuvo el grado de *Magister Scientiae* (M.Sc.) en Microbiología con énfasis en Inmunología (1983-1986); posteriormente realizó una especialización en tecnología de hibridomas y anticuerpos monoclonales en la Universidad de Wisconsin-Madison, EUA (1986-1987) como becario Fulbright de investigación; finalmente recibió el doctorado académico (Ph.D.) del Departamento de Inmunología Clínica en la Universidad de Göteborg, Suecia (1992-1994), con el apoyo del CONICIT.



El trabajo investigativo del Dr. Lomonte en el campo de la inmunología de toxinas ofídicas (<http://www.icp.ucr.ac.cr/~blomonte/index.html>) ha sido distinguido por el otorgamiento del Premio Nacional de Ciencias "Clodomiro Picado Twilight" en 1986, así como por su incorporación a la Academia Nacional de Ciencias de Costa Rica, en 1996. Otras distinciones incluyen el Premio "King Baudouin" de la IFS (*International Foundation for Science*) en 1994, el Premio TWAS-CONICIT (*Third World Academy of Sciences*) de Ciencias Biológicas en 1997, y el Premio "Aportes" de Florida, Ice & Farm en 2003. En conjunto con su trabajo investigativo, ha contribuido en la guía de numerosos tesarios de pregrado y posgrado de la Universidad de Costa Rica. En el Sistema de Estudios de Posgrado ha dirigido el Programa de Maestría en Microbiología (1999-2001) y el Programa de Doctorado en Ciencias (2001-2009).

INDICE

Prefacio	3
Sobre el autor	4
 Capítulo 1: Introducción	
1.1 Introducción	6
1.2 Desarrollo histórico de la inmunología	8
1.3 Las funciones del sistema inmune	10
1.4 Las barreras del organismo	11
1.5 Los tipos de inmunidad: innata y adaptativa	14
 Capítulo 2: Constitución del Sistema Inmune	
2.1 Constitución del sistema inmune	16
2.2 Las células del sistema inmune	17
2.3 Organos del sistema inmune	21
2.4 Tráfico linfocítico	26
 Capítulo 3: Respuesta Inmune Innata	
3.1 Mecanismos innatos	27
 Capítulo 4: Respuesta Inmune Adaptativa	
4.1 Las bases moleculares de la especificidad	30
4.2 El modelo de selección clonal en la inmunidad adaptativa	34
4.3 Mecanismos adaptativos: la respuesta humoral	35
4.4 Mecanismos adaptativos: la respuesta celular	39
4.5 Memoria inmunológica y vacunación	43
 Capítulo 5: Inmunidad y Medicina	
5.1 Las hipersensibilidades o alergias	45
5.2 Las enfermedades autoinmunes	48
5.3 Las inmunodeficiencias	48
5.4 Transplantes	49
5.5 Métodos inmunológicos en el diagnóstico médico	50
Apéndice	51
Bibliografía	54

Capítulo 1

INTRODUCCIÓN

1.1 Introducción.

La inmunología es una disciplina científica que tiene como objetivo comprender el funcionamiento de los mecanismos de defensa del organismo contra agentes **extraños** a él. Como veremos, muchos elementos caen dentro de la categoría de extraños para el organismo, o más exactamente para el **sistema inmune**, el cual se encarga de reconocerlos como tales, y de tratar de eliminarlos. Se deduce de lo anterior que los componentes del organismo van a ser considerados por el sistema inmune como **propios**, y por tanto, no van a ser atacados, en circunstancias normales. Podría decirse, entonces, que el principio básico del funcionamiento del sistema inmune es distinguir entre lo propio y lo extraño, y atacar a este último con el fin de eliminarlo del organismo.

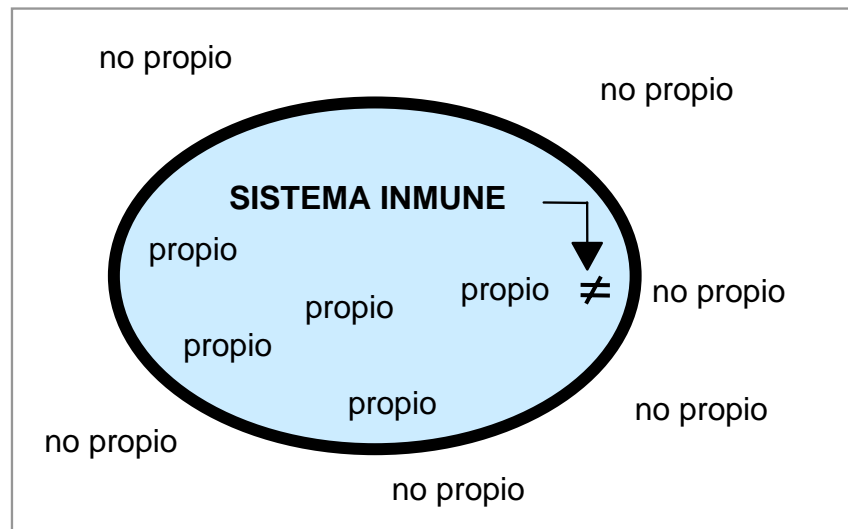


Figura 1.1: El principio fundamental que rige el funcionamiento del sistema inmune es el distinguir los elementos "propios" de los "no propios", o extraños, e intentar eliminar a estos últimos para proteger la integridad del organismo.

A pesar de ser una disciplina biomédica relativamente reciente, la inmunología ha aportado beneficios muy importantes a la humanidad. La erradicación de la viruela, así como el control exitoso de otras enfermedades infecciosas como la poliomielitis, la difteria, la rabia, o el tétanos -gracias al desarrollo de las **vacunas**-, son algunos ejemplos

ampliamente conocidos de ello (Fig.1.2).

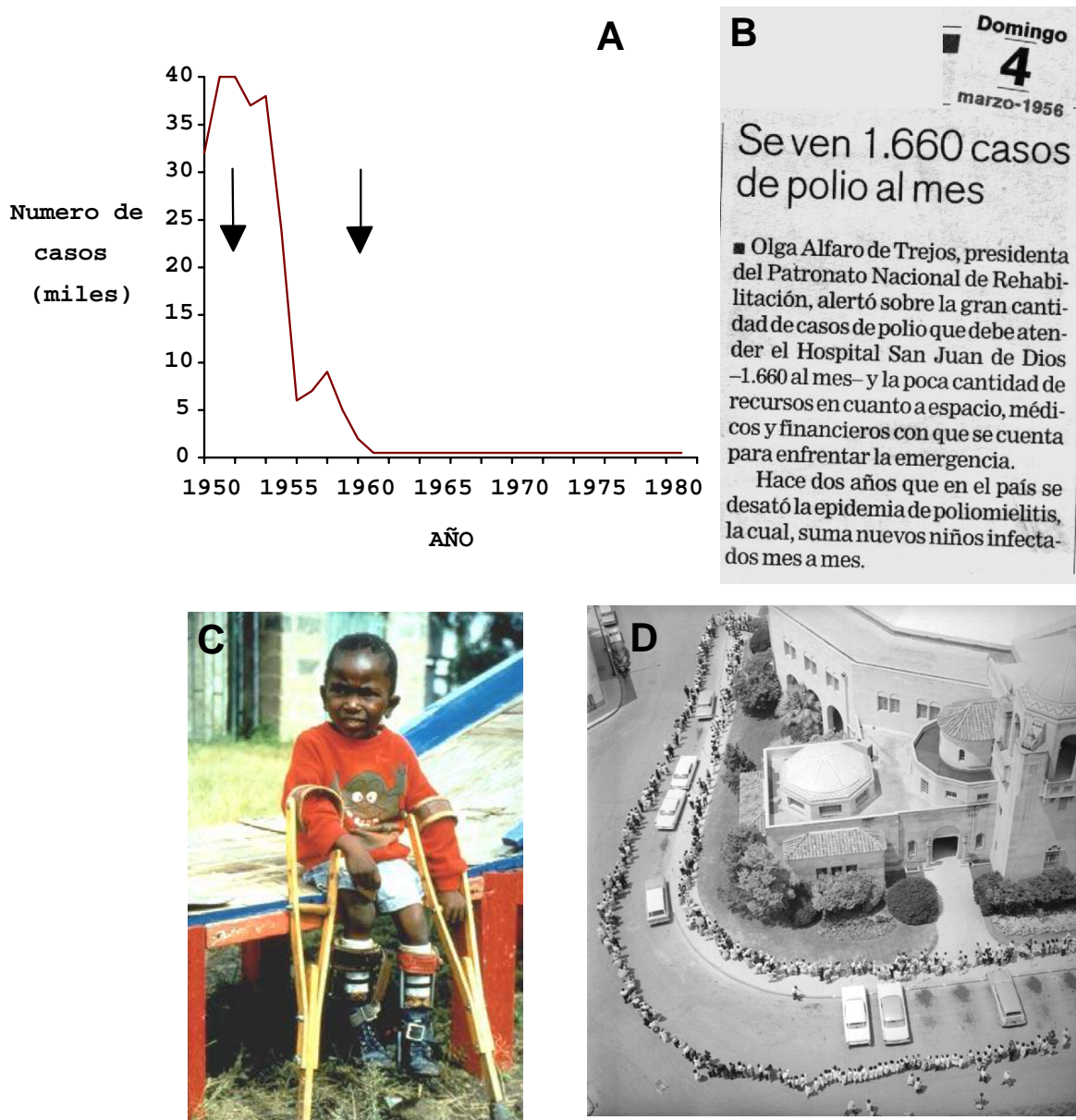


Figura 1.2: El número de casos anuales de poliomielitis, una temible enfermedad viral, declinó abruptamente en casi todos los países, como lo muestran los registros de los Estados Unidos de América (A), al introducirse la vacunación masiva de la población (flechas). En Costa Rica no se tiene notificación de casos de poliomielitis desde 1973. Sin embargo, las anteriores epidemias mantenían en vilo a la población, como puede apreciarse en este recorte del periódico La Nación del 4 de marzo de 1956 (B). Además de la posibilidad de causar la muerte, esta enfermedad deja un alto porcentaje de secuelas motoras, especialmente en niños (C). En (D) se muestra un ejemplo de las enormes filas para acceder a la vacunación, durante las campañas masivas implementadas en los EUA.

La inmunología continúa en su rápida expansión de conocimientos y promete aún muchos logros más, en áreas de la salud tan relevantes como la superación de las barreras del trasplante, el tratamiento de las enfermedades autoinmunes, las alergias, el cáncer, y otras.

1.2 Desarrollo histórico de la inmunología.

La disciplina que hoy llamamos **inmunología** surgió hacia finales del siglo XIX, originalmente como una rama de la entonces naciente **microbiología**. Al descubrirse los microorganismos, así como su capacidad para causar enfermedades contagiosas, surgió como una pregunta lógica el estudiar cómo se defiende el organismo de dichos agentes infecciosos. De hecho, la palabra **inmunidad** deriva del latín *immunis*, que significa literalmente "estar libre de, estar exento de", en referencia al estado de resistencia que mostraban los individuos que se recuperaban de una infección, durante las epidemias que azotaban el continente europeo (así como otras regiones) en dicha época.

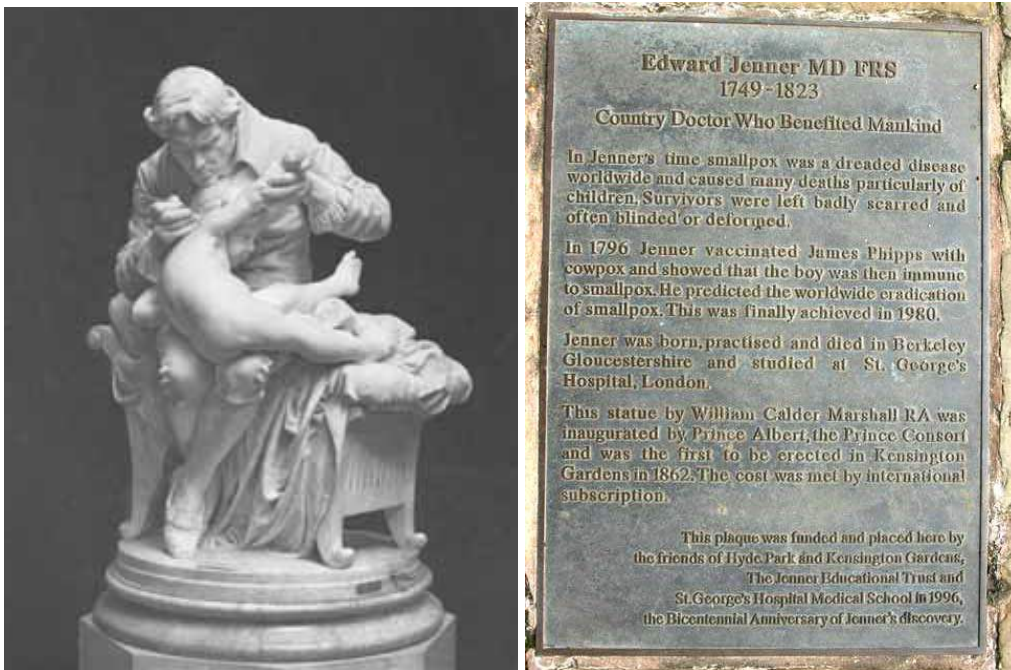


Figura 1.3: Uno de los varios monumentos conmemorativos de Edward Jenner, realizado por el escultor italiano Giulio Monteverde, lo representa vacunando a su propio hijo contra la viruela (izquierda). Una placa resalta el gran aporte del "doctor rural que benefició a la humanidad", en Londres, Inglaterra (derecha).

Edward Jenner, un médico rural inglés, ha sido emblemático tradicionalmente como el "padre" de la inmunología. En 1798 publicó sus observaciones empíricas sobre la inmunidad hacia la viruela. Jenner logró inducir artificialmente esta inmunidad, inoculando

en personas sanas el fluido de las pústulas (lesiones en la piel de las ubres) del ganado vacuno que se infectaba naturalmente con un virus muy relacionado con el de la viruela, pero que causa una infección leve y benigna en el humano. Aunque su proceder no sería aceptable según los principios éticos que prevalecen en la actualidad (experimentó directamente con humanos), afortunadamente pudo establecer de este modo las bases de la vacunación: la administración deliberada de un agente infeccioso, o un derivado de este, en una forma tal que no cause la enfermedad, pero que induzca una inmunidad protectora. Louis Pasteur, en Francia, acuñó cien años después la palabra **vacuna**, en honor a las observaciones de Jenner sobre la relación entre la enfermedad del ganado vacuno y la viruela humana. Coincidentemente, la viruela quedó registrada en la historia como la primera enfermedad infecciosa que la humanidad logra erradicar mundialmente, gracias a la vacunación. La declaratoria de erradicación de la viruela por parte de la Organización Mundial de la Salud (OMS) se efectuó en 1979. Ninguna otra enfermedad infecciosa ha sido aún erradicada, aunque hay excelentes posibilidades de alcanzar esta valiosa meta también con la poliomielitis.

En los albores de la inmunología, el hallazgo de que ciertas sustancias de los fluidos corporales, tales como los **anticuerpos**, podían proteger a los individuos de los agentes infecciosos o de sus toxinas, motivó a un grupo pionero de científicos a proponer que la base de todo el sistema de defensa era **humoral** (de los fluidos). Por otra parte, las primeras observaciones sobre la capacidad de las células blancas de la sangre (leucocitos) para ingerir y destruir microbios a través del proceso denominado **fagocitosis**, sugería a otros importantes investigadores de la época que la base de la resistencia a las infecciones era más bien de origen **celular**, y no humoral. Esta dicotomía conceptual fue motivo de importantes discusiones científicas, hasta que se esclareció que ambas formas de defensa, la humoral y la celular, no son excluyentes, sino que se combinan armónicamente para lograr un objetivo común, como se explicará a lo largo de este resumen.

El interés por el estudio de la defensa contra los microorganismos representó el nacimiento de la inmunología, y sigue siendo una de sus líneas centrales en la actualidad. Sin embargo, a lo largo de su desarrollo histórico, surgieron gradualmente otras líneas de estudio, no menos relevantes, que en conjunto conforman la inmunología moderna.

A partir de la década de 1940, diversas observaciones clínicas e investigaciones experimentales, comenzaron a revelar que el sistema inmune juega un papel fundamental no solamente en el combate de las infecciones, sino también en otros procesos tan importantes como las **alergias**, las **enfermedades autoinmunes**, el **transplante** de tejidos y órganos, y algunos tipos de **cáncer**. Podría decirse que, a partir de estos hallazgos, la inmunología pasó de su período clásico inicial -centrado exclusivamente en el estudio de la inmunidad a las infecciones- a un período moderno, mucho más diversificado, complejo y multidisciplinario. El otorgamiento de numerosos Premios Nobel de Medicina y Fisiología a estudiosos de la inmunología (ver Apéndice), es un reflejo del reconocimiento a su importancia, a lo largo de su evolución histórica.

La mayor parte del conocimiento sobre los principios esenciales del sistema inmune ha sido desarrollada posteriormente a la década de 1960, lo que muestra que la inmunología

es una disciplina relativamente reciente, en la cual aún falta muchísimo por conocer y comprender. En los años más recientes, los conocimientos básicos en esta disciplina han experimentado un incremento explosivo, en parte gracias al gran desarrollo de las técnicas bioquímicas y biofísicas, así como de genética molecular y biología celular. En particular, el actual florecimiento de la **genómica** (estudio de la composición genética total de un organismo) y la **proteómica** (estudio de la composición total de proteínas de un organismo), generan nueva información a un ritmo impresionante, solo manejable mediante sofisticados sistemas y herramientas de bioinformática. Uno de los retos importantes en las ciencias es el integrar el gran volumen de información que las técnicas modernas pueden proveer, en modelos coherentes y significativos para la comprensión de los fenómenos biológicos y médicos de mayor relevancia.

1.3 Las funciones del sistema inmune.

Como se mencionó, las funciones del sistema inmune se pueden resumir en un solo principio básico: distinguir entre lo "propio" y lo "no propio", para así intentar eliminar lo "no propio" (Fig.1.1). Las sustancias extrañas o foráneas al organismo se denominan comúnmente **antígenos**. También se utiliza en ocasiones el término **inmunógeno**, con el mismo fin. Dentro de este marco general, es posible clasificar las tareas que cumple el sistema inmune en tres grupos principales, resumidas en el Cuadro 1.1:

Cuadro 1.1: Funciones del sistema inmune y consecuencias de sus alteraciones.

Función	Origen de los antígenos	Exacerbación	Disminución
1. Defensa	exógenos	hipersensibilidad	inmunodeficiencia
2. Homeostasia	endógenos	enf. autoinmune	----
3. Vigilancia	endógenos	----	neoplasia (cáncer)

(a) La **defensa** inmunológica es la función encargada del reconocimiento y eliminación de los agentes infecciosos o sus productos. Se incluye también en esta función la respuesta contra otros tipos de materiales exógenos al organismo, no necesariamente infecciosos. Históricamente, esta fue la primera función del sistema inmune en conocerse, y es considerada como su función primordial.

(b) La función de **homeostasia** (mantenimiento del equilibrio interno) es el papel que cumple el sistema inmune en el reconocimiento y eliminación de células y moléculas propias que se han alterado, envejecido o deteriorado por diversas causas. Un ejemplo de esto es la eliminación normal de los glóbulos rojos (eritrocitos) circulantes, al cabo de una vida media de aproximadamente 120 días, por parte de las células fagocíticas que se encuentran en los pequeños vasos del bazo, hígado, y otros sitios. También puede incluirse dentro de esta función la acción reguladora que ejerce el sistema inmune en diversos

procesos fisiológicos normales, tales como la producción de nuevas células sanguíneas (hemopoyesis), la reparación y regeneración de tejidos lesionados, o el balance hormonal, entre otros ejemplos.

(c) Por último, se ha llamado **vigilancia** inmunológica a la función del sistema inmune que se encarga de reconocer y atacar aquellas células que han sufrido mutaciones (cambios en la secuencia de nucleótidos de su ácido desoxiribonucleico, ADN). Las células, al dividirse, deben replicar fielmente la información dada por la secuencia de nucleótidos de su ADN. Sin embargo, este proceso está sujeto a errores, que aunque son muy poco frecuentes, ocurren y pueden generar mutaciones. Muchas de estas mutaciones no tienen ninguna consecuencia perjudicial, pero algunas pueden dar origen a una proliferación descontrolada de las células, llegando a constituir un cáncer (neoplasia). La idea central de la vigilancia inmunológica postula que el sistema inmune es capaz de detectar y eliminar a las células que expresan mutaciones, protegiéndonos así de la aparición de los diversos tipos de cáncer. Cabe mencionar que esta función, por su gran complejidad, es probablemente la más debatida y menos comprendida aún.

1.4 Las barreras del organismo.

Nuestro organismo, al igual que el de todos los seres multicelulares, posee una serie de barreras que lo separan del medio exterior, y que previenen la entrada de agentes extraños. Por tanto, dichas barreras constituyen la primera línea de defensa contra la invasión por microorganismos y sustancias foráneas. Su papel es muy importante, dado que reducen la labor del sistema inmune. Las barreras pueden clasificarse como **físicas** (también llamadas mecánicas), **químicas**, o **biológicas**, y son fundamentales para la defensa, a pesar de su aparente trivialidad. Consideremos algunos ejemplos:

(a) La piel es una eficiente **barrera físico-mecánica** y, a la vez, química. Su integridad impide el paso de los microorganismos del ambiente exterior hacia los tejidos internos. La presencia de glándulas especializadas para la secreción de sudor y sebo, lleva al establecimiento de un ambiente ácido (pH 3-5) sobre la piel, que inhibe el crecimiento de muchos microorganismos. La relevancia de esta barrera se pone de manifiesto cuando accidentalmente se produce su ruptura (heridas, quemaduras, etc.), aumentándose notablemente las posibilidades de infección. Otras barreras mecánicas están ejemplificadas por la acción lavadora de las lágrimas, la saliva, las secreciones mucosas, y la orina (además de sus acciones químicas). Por otra parte, las viscosidad y adhesividad de las secreciones mucosas constituyen una forma muy eficaz de atrapar microorganismos y partículas. Además, las células epiteliales que recubren las superficies de la mucosa respiratoria poseen pequeñísimas protuberancias, los cilios, cuyo movimiento coordinado transporta hacia el exterior, a modo de un barrido, el material que queda atrapado en las secreciones. La tos y el estornudo son dos mecanismos evidentemente expulsivos en el tracto respiratorio, al igual que el movimiento peristáltico intestinal, que puede verse aumentado en respuesta a una serie de estímulos.

(b) Las secreciones ácidas del estómago (debidas fundamentalmente al ácido clorhídrico

producido por sus células parietales) constituyen una **barrera química** para los microorganismos que ingresan diariamente al tracto digestivo junto con los alimentos ingeridos. Durante su paso por el estómago, millones de microorganismos son destruidos gracias a esta eficaz barrera. En los neonatos, la secreción gástrica no es tan fuertemente ácida como en los adultos, por lo que esta barrera química les confiere una menor protección. Algunos ejemplos de otras armas químicas en nuestros fluidos son las enzimas degradativas como la lisozima, capaz de destruir componentes estructurales (ej. peptidoglicanos) de la pared de bacterias, así como una gran variedad de péptidos con acción microbicida, tales como la lactoferrina, las defensinas, y otros.

(c) La mayor parte de nuestras superficies mucosas (conjuntivas, tractos digestivo, respiratorio, y urogenital) se encuentran siempre colonizadas por una serie de microorganismos, que son considerados como nuestra microbiota (antes denominada "flora") normal en dichos sitios. Estos agentes se establecen gradualmente en sus nichos naturales, a partir del momento en que nacemos, y conforman una **barrera biológica** para los otros microorganismos. Para poder infectarnos a través de las mucosas, otros microorganismos invasores deben competir contra la microbiota normal en términos de espacio, sitios de adhesión y nutrientes limitados. Como una muestra de la importancia de este tipo de barrera, se puede señalar las consecuencias del uso de un antibiótico de amplio espectro que, al alterar la microbiota normal, puede llevar a desórdenes gastrointestinales, o al aumento de ciertas infecciones.

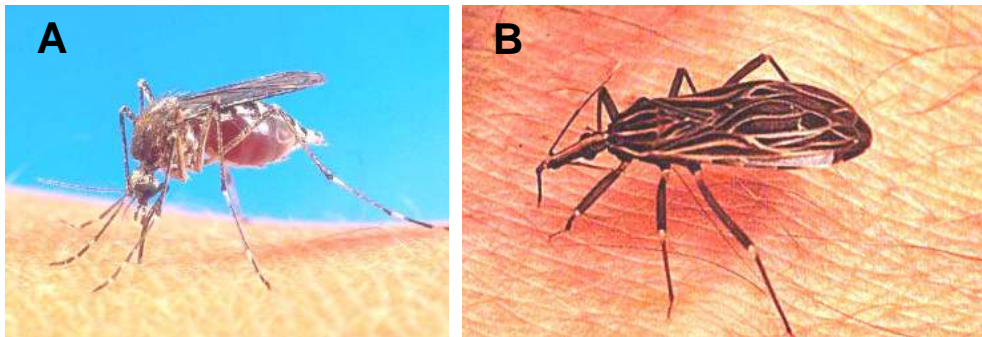


Figura 1.4: La piel es una barrera mecánica muy relevante para prevenir el ingreso de microorganismos a los tejidos, como lo demuestra la alta frecuencia de infecciones que se presentan por causa de heridas o quemaduras. Sin embargo, al igual que otras barreras, la piel puede ser fácilmente superada, por ejemplo por la simple picada de insectos hematófagos como mosquitos (A) o chinches (B), que pueden introducir virus o parásitos causantes de graves enfermedades.

Aunque todas estas barreras del organismo constituyen mecanismos eficaces para disminuir la entrada de agentes infecciosos, es evidente que no constituyen una garantía absoluta de protección, ya que pueden ser superadas por infinidad de causas. De este modo, los materiales extraños que superan las barreras se encontrarán con nuestro sistema inmune y su amplia variedad de mecanismos de defensa (Fig.1.5), los cuales serán descritos

brevemente en el presente trabajo. Sin embargo, es importante tener presente que, así como nuestros sistemas de defensa han evolucionado durante millones de años y se han perfeccionado para protegernos de los agentes infecciosos, estos últimos también han coevolucionado paralelamente, para adquirir numerosos mecanismos que buscan evadir las defensas. La guerra entre agentes infecciosos y mecanismos de defensa puede ser considerada como una "carrera armamentista" sin fin, a lo largo de la evolución de las especies.

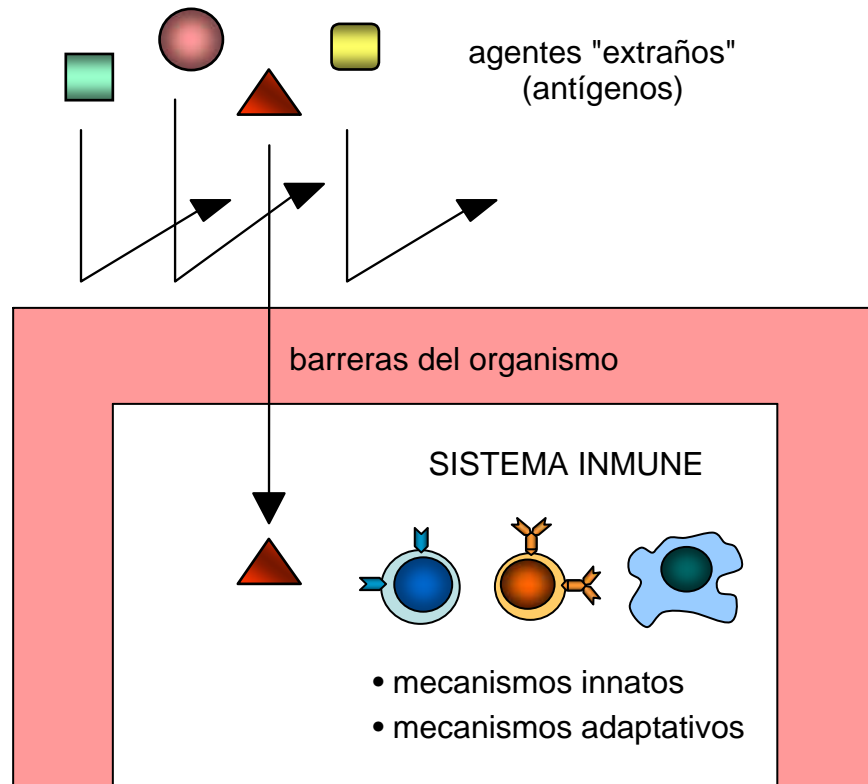


Figura 1.5: Las barreras del organismo son una parte importante de la estrategia general para la defensa, ya que reducen la entrada de sustancias y microorganismos del medio externo. Cuando las barreras son superadas por un agente que es reconocido como extraño por el sistema inmune, este activa sus distintos mecanismos de defensa (innatos y adquiridos), para tratar de eliminarlo.

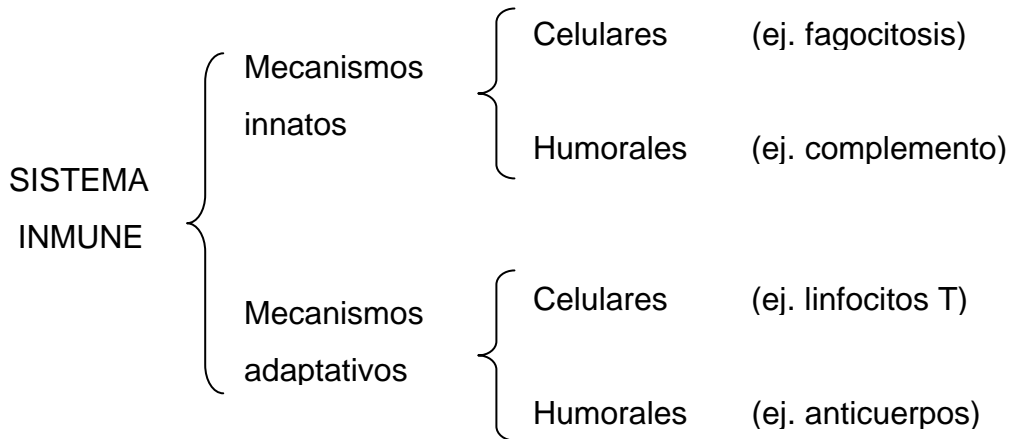


Figura 1.6: Clasificación de tipos de mecanismos inmunes y algunos ejemplos.

1.5 Los tipos de inmunidad: innata y adaptativa.

Cuando las barreras primarias del organismo son superadas, el sistema inmune debe iniciar su acción. Para esto, han surgido durante la evolución dos grupos generales de mecanismos:

(a) Los mecanismos **innatos**, también llamados mecanismos **inespecíficos**, son aquellos que actúan contra materiales foráneos sin hacer una distinción muy fina en cuanto al tipo de microbio o de sustancia invasora. Son mecanismos que se basan en reconocer propiedades muy generales de los distintos grupos de microorganismos para activarse, tales como la presencia de componentes químicos comunes de su superficie y otras cualidades que los distinguen de nuestras células. Como su nombre lo indica, estos mecanismos están presentes en nuestro organismo desde el nacimiento, y se encuentran aún en los grupos más simples de animales invertebrados en la escala filogenética, indicando que son muy antiguos en la evolución. Como ejemplos de estos mecanismos se puede citar la fagocitosis (un proceso de ingestión de partículas y microorganismos por parte de células especializadas), la respuesta inflamatoria, el sistema de proteínas del complemento, y otros. Dichos mecanismos se describen posteriormente, en el Capítulo 3.

(b) Los mecanismos **adaptativos**, también denominados **específicos** o **adquiridos**, como lo señala su nombre, son aquellos capaces de reconocer los materiales foráneos con un alto grado de especificidad molecular. Estos mecanismos pueden incluso distinguir entre dos antígenos invasores muy similares, para generar de esta manera una respuesta altamente selectiva por parte del sistema inmune. Los mecanismos adquiridos son mucho más elaborados que los innatos, y aparecieron durante la evolución junto con el surgimiento de los animales vertebrados (iniciándose con los peces cartilaginosos y óseos). La propiedad más llamativa que poseen los mecanismos específicos es la capacidad de proveer una

adaptación al medio, es decir, de mostrar respuestas inmunes cada vez mayores y más eficientes ante el estímulo repetido por parte de un mismo antígeno. Esta propiedad es conocida como la **memoria inmunológica**, y se describe en el Capítulo 4. Por esta razón, se dice que los mecanismos específicos conllevan a estados de inmunidad **adquirida** (en contraposición a la inmunidad **innata** de los mecanismos inespecíficos), ya que la respuesta inmune de cada individuo dependerá -entre otros factores- de los estímulos antigénicos a los que se vea enfrentado a lo largo de su vida.

Es importante anotar que ambos grupos de mecanismos inmunes, los innatos y los adaptativos, no son excluyentes. Más bien, los dos se activan cuando el sistema inmune es llamado a actuar, y trabajan en estrecha cooperación a través de una serie de interacciones. Una clasificación muy utilizada de los mecanismos inmunes es la de dividirlos en **humorales** (cuando dependen de la acción de sustancias solubles halladas en los distintos fluidos corporales, o humores) y **celulares** (cuando dependen de la acción directa de las células de defensa), como se ilustra en la Fig.1.6. Nuevamente, hay que recordar que el sistema inmune se activa integralmente, es decir, con la participación simultánea y cooperativa de mecanismos celulares y humorales, tanto innatos como adaptativos.

Capítulo 2

CONSTITUCION DEL SISTEMA INMUNE

2.1 Constitución del Sistema Inmune.

Al igual que otros sistemas de nuestro organismo, el sistema inmune está formado por células. Sin embargo, una propiedad que lo distingue es la capacidad de sus células para movilizarse y de circular en forma libre, además de poder agruparse en tejidos y órganos. El desplazamiento de las células inmunes es fundamental para la eficiencia de sus funciones defensivas, en analogía con un sistema de patrullaje. Además de actuar directamente contra una variedad de antígenos, dichas células pueden liberar una gran variedad de sustancias al medio circundante y a los fluidos corporales, para coordinar las respuestas frente a los antígenos, así como para combatirlos con sus diversos mecanismos efectores.

Los glóbulos blancos de la sangre, o **leucocitos**, constituyen las células principales del sistema inmune. Normalmente, se encuentran en concentraciones de 5.000-10.000 leucocitos por μl (microlitro, equivale a 1 mm^3) de sangre circulante, en el adulto. Sin embargo, esta cifra puede aumentar notablemente cuando se presentan infecciones u otros estímulos que promueven la producción de leucocitos en la médula ósea (Fig.2.1)

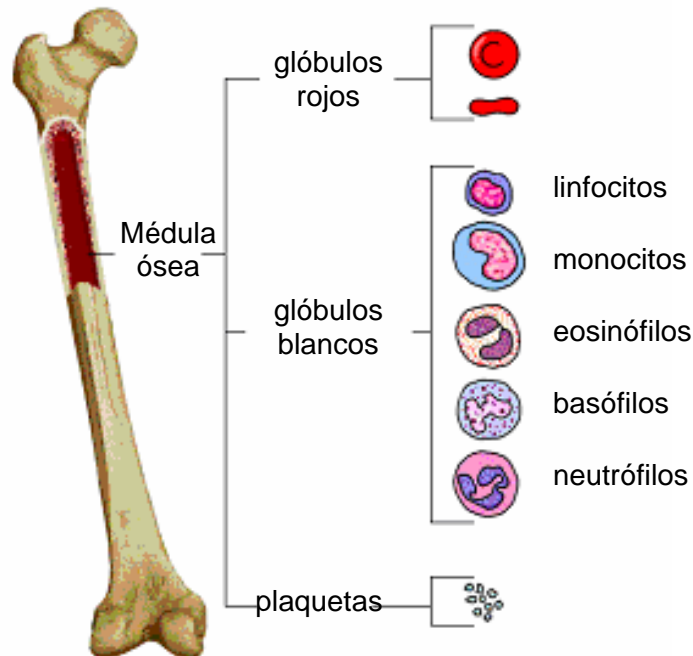


Figura 2.1: La médula ósea, en el adulto, produce todas las células sanguíneas.

Puede dividirse a los leucocitos sanguíneos en dos grupos, con base en su morfología microscópica. Los **mononucleares**, denominados así por su núcleo único, no segmentado, incluyen a los monocitos, las células NK, y los linfocitos. Por otra parte, los **granulocitos**, así llamados por su citoplasma de aspecto granular, incluyen a los basófilos, los eosinófilos, y los polimorfonucleares neutrófilos (Fig. 2.2).

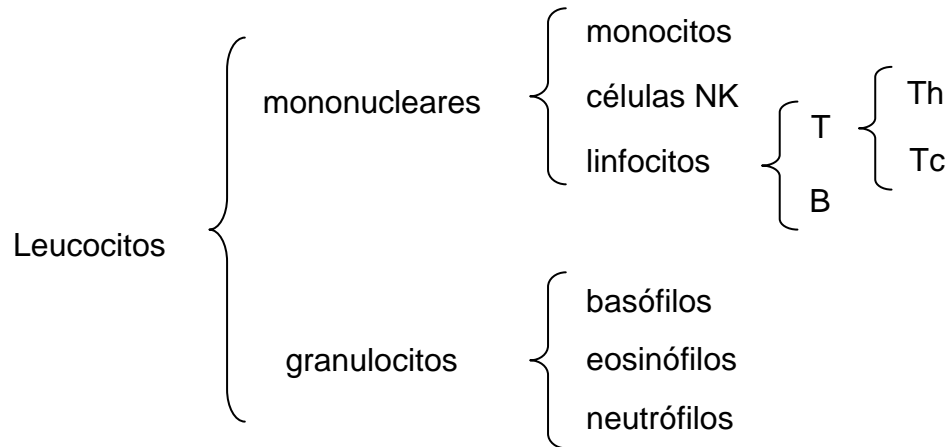


Figura 2.2: Clasificación de los leucocitos sanguíneos.

2.2 Las Células del Sistema Inmune.

Monocitos y macrófagos

Al igual que todas las células sanguíneas, los monocitos se forman a partir de células precursoras en la médula ósea. En la sangre se observan como células con un diámetro de 10-18 μm , un núcleo no segmentado con cromatina laxa, y un citoplasma de granularidad tenue (Fig.2.3). Normalmente constituyen un 2-8% de los leucocitos sanguíneos. Estas células migran rápidamente hacia los tejidos, en donde se denominan **macrófagos**. El sistema mononuclear fagocítico (antes también llamado sistema retículo-endotelial) está compuesto por macrófagos que tapizan gran parte de la microvasculatura en distintos órganos. Los macrófagos son una población celular heterogénea, que puede adquirir características particulares según los tejidos en donde se encuentre. Su denominación varía también según la localización anatómica: microglía en el cerebro, células de Kupffer en el hígado, macrófagos alveolares en los pulmones, macrófagos peritoneales en la cavidad peritoneal, macrófagos esplénicos en el bazo, células mesangiales en los riñones, histiocitos en los tejidos conectivos, osteoclastos en los huesos, etc. Los macrófagos tisulares tienen vidas medias prolongadas, que se estiman en meses o hasta años.

Las funciones principales de los macrófagos son dos: **(a)** la **fagocitosis** (capacidad

de ingerir o internalizar partículas y microorganismos; ver Capítulo 3) y subsiguiente acción microbicida; y **(b)** el **procesamiento y presentación de antígenos** a los linfocitos T (ver Capítulo 4).

Para realizar sus tareas defensivas, los macrófagos utilizan un conjunto de receptores especializados en reconocer ciertas estructuras generales de los microorganismos (también conocidas por el acrónimo de PAMPs, de *pathogen-associated molecular patterns*). Entre estos receptores se puede citar, por ejemplo, a los receptores de manosa, los receptores tipo-Toll, los receptores depuradores o *scavenger*, y otros. Además, estas células poseen receptores que interactúan con ciertas moléculas del sistema inmune que reconocen microorganismos, tales como los receptores para complemento (ver Capítulo 3) o los receptores para anticuerpos (ver Capítulo 4).

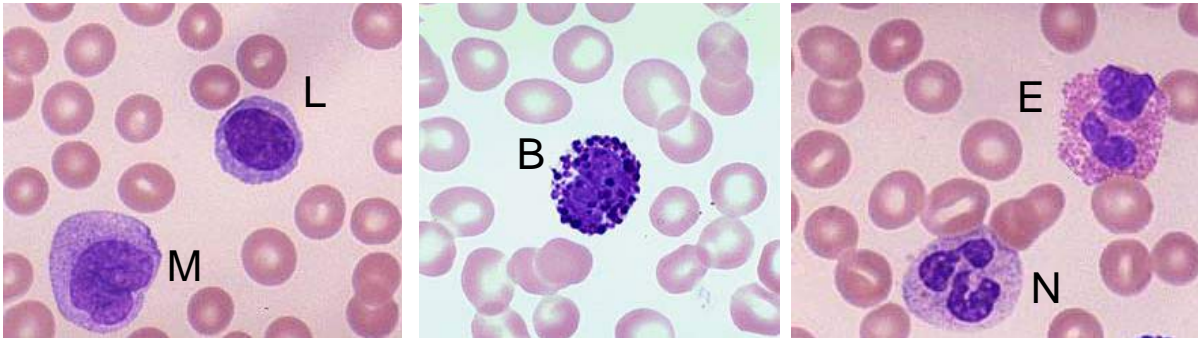


Figura 2.3: Morfología microscópica de los leucocitos sanguíneos. M: monocito; L: linfocito; B: basófilo; N: neutrófilo; E: eosinófilo. Nótese que en el caso de un linfocito, no es posible determinar morfológicamente a cuál población (B, T) o subpoblación (Th, Tc) pertenece.

Células dendríticas

Estas células reciben su nombre debido a su típica morfología con largas y delgadas extensiones que asemejan a las dendritas de las células nerviosas (Fig.2.4). Son muy heterogéneas y se reconocen subpoblaciones diversas entre ellas, tales como las células dendríticas intersticiales, las células de Langerhans en la piel, las células dendríticas de origen mieloide (derivadas de monocitos, al igual que los macrófagos) y las células dendríticas plasmacitoides (de origen linfoide). Todas ellas son capaces de capturar antígenos, así como de procesarlos y presentarlos a los linfocitos T con el fin de que estos se activen e inicien las respuestas inmunes adaptativas. Adicionalmente, existe otra subpoblación, las células dendríticas foliculares, que no se especializan en la captura y presentación de antígenos, sino que tienen un papel en la maduración de los linfocitos B en ciertos órganos como los ganglios linfáticos.

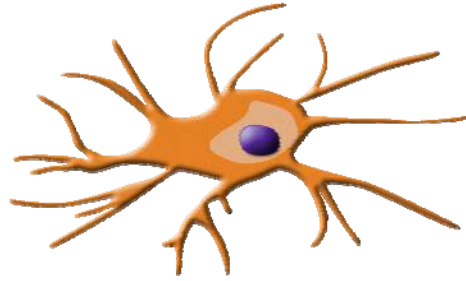


Figura 2.4: Representación esquemática de la morfología de una célula dendrítica, con sus largas y delgadas prolongaciones citoplasmáticas.

Polimorfonucleares neutrófilos

Los leucocitos polimorfonucleares neutrófilos (PMN, o simplemente neutrófilos) constituyen la mayoría de los glóbulos blancos circulantes en el humano (40-70%). Poseen un diámetro de 10-20 μm , con un núcleo dividido en segmentos de morfología irregular, y un citoplasma granular que se tiñe tenuemente con los colorantes comúnmente utilizados en análisis sanguíneos (tinción de Giemsa o de Wright; Fig.2.3). Al igual que los macrófagos, los PMN poseen una gran capacidad fagocítica y microbicida, pero no participan en el proceso de la presentación de antígenos a los linfocitos T, a diferencia de las células de la línea de los macrófagos. Su vida media es de apenas 2-3 días, liberándose desde la médula ósea a una tasa de aproximadamente 7 millones de células cada minuto. Durante los procesos inflamatorios agudos, por ejemplo una infección, los PMN sanguíneos son rápidamente marginados hacia el endotelio de las paredes de la microvasculatura, al cual se adhieren fuertemente, para finalmente atravesarlo (mediante un proceso denominado **diapédesis**) y llegar a los tejidos lesionados, atraídos por ciertos mediadores químicos que forman un gradiente de concentraciones (este proceso es denominado **quimiotaxis**).

Basófilos

Estas células son escasas en la sangre circulante (<1% de los leucocitos), pero abundantes en las mucosas y tejido conectivo, en donde se denominan **mastocitos**. Su citoplasma posee numerosos gránulos que se tiñen intensamente de azul con los colorantes de uso hematológico (Fig.2.3). Estos gránulos contienen grandes cantidades de glicosaminoglicanos sulfatados tales como la heparina, así como una serie de potentes mediadores de la inflamación, por ejemplo la histamina y otros. Al liberarse el contenido de estos gránulos durante procesos inflamatorios y alérgicos, la histamina y otros mediadores vasoactivos causan un aumento en la permeabilidad microvascular, y también estimulan la contracción de fibras de músculo liso. Estos mediadores producidos por los mastocitos son de gran importancia en las alergias y otros fenómenos inflamatorios. En la superficie de los basófilos y mastocitos existen receptores proteicos para las inmunoglobulinas E (IgE; ver Capítulo 4), los cuales juegan un papel central en los mecanismos de alergia o hipersensibilidad tipo I (ver Capítulo 5).

Eosinófilos

Estas células, de citoplasma granular (Fig.2.3), se encuentran normalmente en una proporción de 2-5% de los leucocitos sanguíneos, pero su número se eleva marcadamente ante ciertas infecciones parasitarias (especialmente por helmintos) o en condiciones de alergia (hipersensibilidad tipo I). Existe evidencia de su papel en la defensa contra parásitos, dado que contienen potentes sustancias capaces de dañarlos (ej. MBP, del inglés *major basic protein*, o proteína básica principal). Sin embargo, las mismas sustancias utilizadas para la defensa pueden también promover la inflamación y el daño a nuestros propios tejidos, y hay también evidencia de que los eosinófilos participan en enfermedades alérgicas e inflamatorias. Interesantemente, los eosinófilos producen algunas enzimas que degradan o inactivan ciertos mediadores de la inflamación producidos por los mastocitos: la histaminasa (inactiva la histamina) y la arilsulfatasa (inactiva ciertos leucotrienos, antes denominados "SRS-A", sustancia de reacción lenta de la anafilaxia). Esto hace pensar en un posible papel dual en la regulación de los fenómenos inflamatorios, aún poco comprendido.

Linfocitos T

Los linfocitos (tanto los T como los B) son los únicos leucocitos capaces de actuar de modo específico en respuesta a los antígenos, y por tanto son los encargados de la inmunidad adaptativa en todos los animales vertebrados, como se describió en el Capítulo 1. Un adulto promedio posee aproximadamente 2×10^{12} linfocitos en su organismo, lo cual representa cerca del 2% de su peso corporal. Normalmente, un 20-40% de los leucocitos sanguíneos son linfocitos, y de estos, alrededor del 70-80% corresponden a linfocitos T.

Los linfocitos T se pueden considerar células centrales de nuestro sistema inmune, ya que de ellas depende, en gran medida, el reconocimiento específico de antígenos, la activación de las distintas ramas de la respuesta inmune, y sobretodo, su regulación. Estas células poseen receptores proteicos en su superficie, que les permiten reconocer específicamente a los antígenos, como se describirá en el Capítulo 4.

Durante su desarrollo, los precursores de los linfocitos T formados en la médula ósea, viajan al timo para completar allí un complejo proceso de maduración y de selección (Fig. 2.5). De ello se deriva su nombre de linfocitos "T" (timo). Este proceso de selección y diferenciación celular dentro del timo, culmina con la producción de distintas subpoblaciones de linfocitos T que se especializan en funciones diferentes. Una fracción de los linfocitos T, la cual se distingue por la presencia de la proteína denominada CD4 en su membrana, corresponde a la subpoblación de los linfocitos **T cooperadores** (Th, del inglés *helper*). Esta subpoblación Th se encarga de la activación y la regulación de otras células, como se explicará posteriormente, a través de la secreción de una serie de moléculas de comunicación intercelular, denominadas colectivamente **citocinas**. Por otro lado, la subpoblación de los linfocitos **T citotóxicos** (Tc), reconocible por la presencia de otra proteína de superficie denominada CD8, tiene como función central la destrucción de células que han sido alteradas o infectadas por patógenos intracelulares, por ejemplo un virus.

Linfocitos B

Alrededor del 15-20% de los linfocitos sanguíneos corresponden a esta población celular. Los linfocitos B se forman en la médula ósea y maduran allí mismo (Fig.2.5). Durante este proceso adquieren la capacidad de expresar receptores en su superficie que les permiten el reconocimiento específico del antígeno. En el caso de los linfocitos B, estos receptores son los **anticuerpos** (inmunoglobulinas) anclados en su membrana celular. Cuando los linfocitos B se activan por diversos estímulos, se diferencian gradualmente en **células plasmáticas**, cuya función es secretar anticuerpos a los fluidos del organismo. A pesar de la reconocida longevidad de los linfocitos (de meses o incluso años), las células plasmáticas son terminales, con una vida media de apenas unos días.

Células NK

Las células NK constituyen un 2-15% de las células mononucleares sanguíneas. Aunque su morfología es similar a la de los linfocitos, las células NK no expresan los receptores para el reconocimiento específico de antígenos que poseen estos últimos. Por esta razón, se clasifican como células de la inmunidad innata. Las células NK son capaces de destruir otras células que han sufrido alguna alteración por causa de mutaciones, o que han sido infectadas. Aunque esta función citotóxica se asemeja mucho a la de los linfocitos Tc, el sistema de reconocimiento de las células NK es diferente y más complejo. Además, el número y la actividad de las células NK no incrementan al inmunizar con un antígeno, como sí sucede en el caso de los linfocitos. Al contrario, estas células se encuentran en el organismo como un elemento innato, independientemente de la presencia de antígenos exógenos. Casualmente, su nombre deriva de esta presencia natural o innata, ya que "NK" viene de las siglas en inglés *natural killer* (asesinas naturales). Su origen es probablemente linfoide, compartiendo un progenitor común al de los linfocitos, pero finalmente con una distinta vía de diferenciación celular.

2.3 Organos del Sistema Inmune

Los órganos que componen el sistema inmune se pueden agrupar en dos categorías, según sus características funcionales. Los órganos denominados **primarios o centrales**, son los responsables de la producción y la diferenciación de los linfocitos T y B. En ellos, los precursores de los linfocitos alcanzan su estado maduro e inmunológicamente competente para reconocer y responder ante los antígenos. Por otra parte, los órganos **secundarios o periféricos**, son aquellos sitios anatómicos que son colonizados por los linfocitos maduros (provenientes de los órganos primarios), en donde se inician y se llevan a cabo, en gran medida, las respuestas inmunes.

Los dos órganos primarios del sistema inmune son la médula ósea y el timo. Los órganos secundarios incluyen fundamentalmente el bazo, los ganglios linfáticos, los nódulos linfáticos y acúmulos linfoides de las mucosas, las placas de Peyer, y las amígdalas, entre otras estructuras.

Médula ósea

Este tejido esponjoso se encuentra en el interior de los huesos, y contiene las células precursoras de todos los tipos celulares sanguíneos. El proceso de formación de las células sanguíneas se denomina **hemopoyesis**. En la médula ocurre la proliferación y la diferenciación gradual de las células precursoras pluripotenciales en las distintas líneas especializadas: la serie mieloide, que incluye a todos los granulocitos (eosinófilos, basófilos y neutrófilos) y a los monocitos; la serie linfoide, que abarca todos los linfocitos; la serie eritroide, que genera los glóbulos rojos o eritrocitos; y la serie megacariocítica, que culmina con la formación de las plaquetas, importantes para la coagulación y en las respuestas inflamatorias.

Cuando los distintos tipos de leucocitos abandonan la médula ósea para salir a la circulación, ya han alcanzado su estado maduro, con una sola excepción: los linfocitos T. Estos tienen la particularidad de ser liberados como precursores inmaduros que migran hacia el timo, en donde completan su proceso de diferenciación celular. En las aves, se descubrió originalmente que los linfocitos B inmaduros salen de la médula ósea hacia un órgano linfoide localizado en su tracto digestivo, llamado bursa de Fabricio, para completar su maduración. De hecho, el nombre de linfocitos "B" se originó de este descubrimiento. Debido a este fenómeno, durante muchos años se sospechó que en los mamíferos ocurriera una situación análoga. Sin embargo, se determinó que los linfocitos B, en el humano y otros mamíferos, completan su maduración en la misma médula ósea, en microambientes especializados que se han denominado como "sitios equivalentes de la bursa" (Fig.2.5). De allí salen como linfocitos B maduros, para colonizar a los órganos periféricos del sistema inmune.

Timo

Este órgano primario es sin lugar a duda central para el sistema inmune, en especial durante las primeras etapas de la vida, dado que es el sitio anatómico en donde ocurre la maduración y diferenciación de los distintos tipos de linfocitos T. Los precursores de los linfocitos T, producidos por la médula ósea, ingresan a este órgano e inician su diferenciación en una estrecha interacción y comunicación con sus células, las cuales les proveen de un ambiente especial para dichos procesos. La estructura celular del timo es crucial para la selección y "educación" de dichos precursores, con el fin de establecer el principio de la distinción entre lo propio y lo extraño, mediante un complejo proceso que aún se investiga intensamente. Una evidencia de la selección celular que se desarrolla dentro del timo, es el hecho de que menos de un 10% de los precursores que ingresan a este órgano sobreviven y salen como linfocitos T maduros: el 90% restante o más de las células en desarrollo muere durante el proceso. Como se muestra en la Fig. 2.5, los linfocitos T se diferencian en dos grandes subpoblaciones principales, Th y Tc, como se describió previamente en la sección 2.2.

El timo es un órgano que juega un papel inmunológico primordial en las primeras etapas de la vida, y que gradualmente involuciona y degenera con la edad. Especialmente

después de alcanzarse la pubertad, el tejido tímico funcional es reemplazado aceleradamente por tejido graso y tejido conectivo. La ausencia de formación del timo durante el desarrollo embrionario, como sucede en la enfermedad llamada aplasia tímica congénita (síndrome de DiGeorge) tiene consecuencias mortales para el individuo, que queda a merced de los agentes infecciosos al no poder producir linfocitos T. Sin embargo, la eliminación quirúrgica de este órgano en la vida adulta no parece traer ninguna consecuencia grave. Por qué ocurre la involución del timo, y cómo se reemplazan sus funciones en las etapas más avanzadas de su involución, son preguntas para las que aún no se tienen respuestas completas.

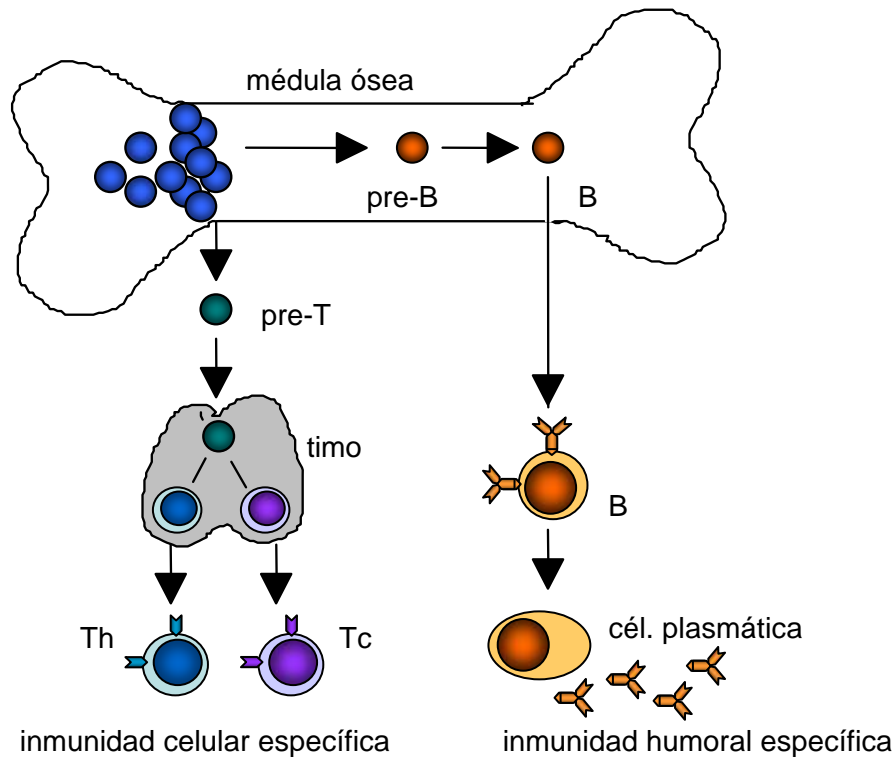


Figura 2.5: Diferenciación celular de los linfocitos T y B. Los precursores de ambas poblaciones linfocitarias se forman en la médula ósea, al igual que todas las células sanguíneas. Sin embargo, los precursores de T (inmaduros) emigran al timo, en donde se diferencian finalmente en dos subpoblaciones principales, linfocitos T cooperadores (Th) y T citotóxicos (Tc). Los linfocitos B maduran en regiones especializadas de la misma médula, y son liberados a la circulación como células maduras, que al ser estimuladas se diferencian finalmente a células plasmáticas. Los linfocitos T son los responsables de la inmunidad celular adaptativa, mientras los B se encargan de la inmunidad humoral adaptativa.

Organos secundarios

Como se describió, estos órganos incluyen el bazo, los ganglios linfáticos, los

nódulos y acúmulos submucosos, las amígdalas, las placas de Peyer, y el apéndice, entre otras estructuras anatómicas. Todos estos sitios son colonizados por linfocitos maduros y funcionales (inmunocompetentes), y se ubican estratégicamente en el organismo para defender los posibles sitios de entrada de agentes infecciosos, tales como las superficies mucosas (respiratoria, oral, intestinal, genitourinaria, conjuntival), así como las vías de circulación sanguínea y linfática. Estos órganos son sitios importantes de captación de antígenos, microorganismos, etc. En ellos, los linfocitos T y B, en asociación con otras células accesorias del sistema inmune, se activan, proliferan, y generan las distintas modalidades de la respuesta adaptativa, tales como la producción de los anticuerpos y la generación de linfocitos T citotóxicos activados.

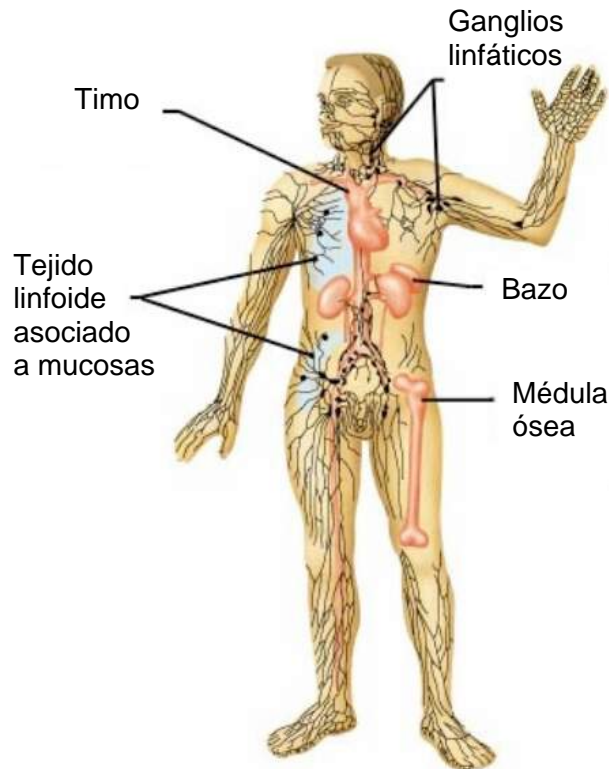


Figura 2.6: Ubicación de los principales órganos del sistema inmune. Las cadenas de ganglios señaladas corresponden a los cervicales y los axilares, aunque muchas otras están distribuidas a lo largo de toda la red linfática.

Bazo

El bazo es un órgano secundario del sistema inmune, en donde se capturan eficientemente los antígenos que han ingresado al torrente sanguíneo. La compleja red de pequeños vasos capilares del bazo (sinusoides esplénicos) actúa a modo de un filtro, en el cual las células fagocíticas atrapan a las sustancias extrañas, para iniciar la respuesta inmune adaptativa en las áreas ricas en linfocitos que rodean a las arteriolas, denominadas "pulpa blanca" del bazo. En estas zonas se encuentran aglomeraciones de linfocitos T y B en una intensa actividad proliferativa, junto con células del grupo de los macrófagos y

células dendríticas foliculares. Estos acúmulos linfocitarios, denominados centros germinales, poseen una organización característica, en la cual la porción central cercana a las arteriolas es rica en linfocitos T, mientras en la periferia abundan los linfocitos B, que se diferencian gradualmente en células plasmáticas, liberando grandes cantidades de anticuerpos a la circulación.

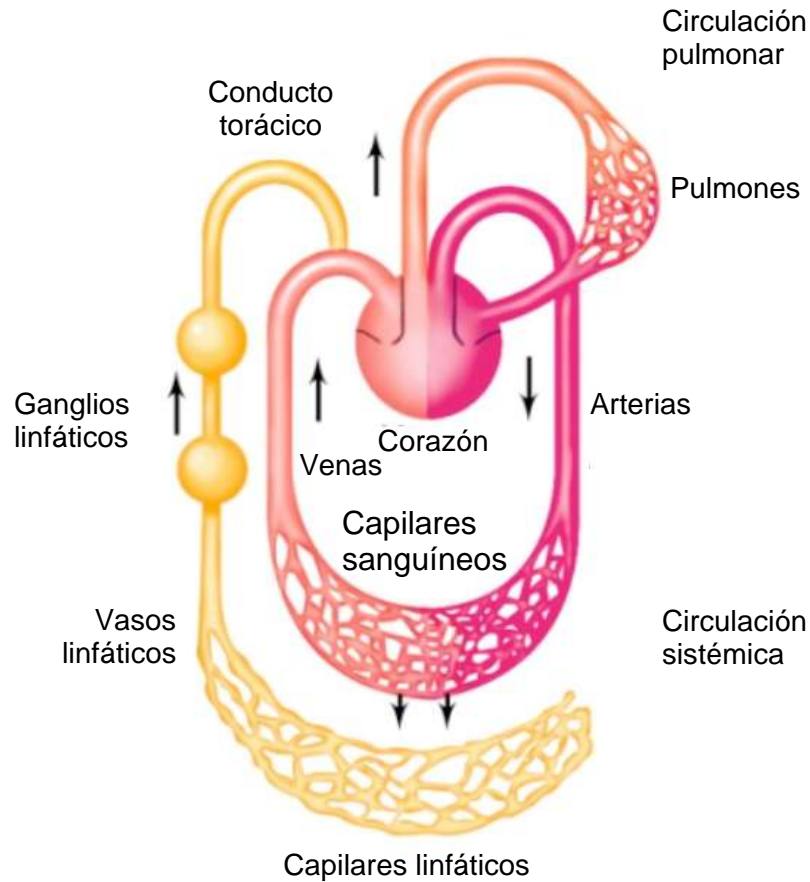


Figura 2.7: Representación esquemática de las rutas de recirculación de los linfocitos entre los sistemas sanguíneo y linfático.

Ganglios linfáticos

Los ganglios linfáticos constituyen un sistema de filtración distribuido a lo largo del conjunto de pequeños vasos que recogen la linfa desde los tejidos, llevándola de nuevo hasta la circulación sanguínea. Para realizar esto, la linfa debe desplazarse por los vasos linfáticos a través de un conjunto de ganglios, dispuestos en series o cadenas, colocados en diversas regiones del organismo. Los ganglios son estructuras encapsuladas pequeñas, de apenas unos cuantos milímetros de grosor, que poseen entradas para los vasos linfáticos

aferentes que drenan un determinado tejido, y una o más salidas para los vasos linfáticos eferentes, por los cuales la linfa sale y continúa su recorrido, hasta desembocar finalmente en la circulación sanguínea, a través del conducto torácico (Fig. 2.7).

Cuando ocurre una fuerte estimulación de linfocitos en los ganglios que drenan una determinada región tisular, por ejemplo en respuesta a una infección localizada u otro tipo de lesión, los ganglios se inflaman y aumentan de volumen, pudiendo palparse mediante un examen físico.

2.4 Tráfico linfocítico

Los linfocitos recirculan constantemente entre el sistema sanguíneo y el sistema linfático, lo cual aumenta su probabilidad de encontrar agentes extraños al organismo. En los ganglios linfáticos, los linfocitos pasan de la circulación sanguínea a la linfática, atravesando el endotelio especializado de las vénulas. Al ser vertidos en el sistema de vasos linfáticos, los linfocitos vuelven a la circulación sanguínea a través del conducto torácico, el cual desemboca en la vena subclavia izquierda (Fig. 2.7).

El sistema linfático se origina de pequeñísimos vasos ciegos que nacen en los tejidos, y que se agrupan gradualmente en vasos de mayor calibre, que llevan a la linfa y a los linfocitos a través de los ganglios, para desembocar finalmente en la circulación sanguínea. El mayor vaso linfático del organismo, el conducto torácico, posee un diámetro de apenas unos milímetros. Dado que no existe un órgano de bombeo (como el corazón) en el sistema linfático, el movimiento de la linfa ocurre gracias a conjuntos de válvulas distribuidas a lo largo de los vasos, que actúan unidireccionalmente cuando estos son presionados por el movimiento muscular, la respiración, etc. Por ejemplo, la linfa viaja más lentamente al dormir o descansar, y más rápidamente durante la actividad física, dadas las diferencias de movimiento muscular en dichas condiciones.

Capítulo 3

RESPUESTA INMUNE INNATA

3.1 Mecanismos Innatos.

Como se mencionó en el Capítulo 1, el sistema inmune cuenta con una serie de mecanismos generales de defensa, que no hacen distinción entre el tipo de agente extraño que invade al organismo, por lo que se denominan inespecíficos o innatos. Estos mecanismos constituyen una importante primera línea de defensa, al romperse las barreras del organismo, ya que actúan en forma muy rápida, a diferencia de los mecanismos adaptativos.

Fagocitosis

La fagocitosis es el proceso de ingestión o internalización de partículas, microorganismos, u otros materiales insolubles, por parte de los neutrófilos (PMN) o los macrófagos. Estos dos tipos celulares son los principales fagocitos del organismo. La membrana de la célula fagocítica adhiere inicialmente a la partícula, y la rodea gradualmente hasta englobarla dentro de una vacuola que queda atrapada dentro del citoplasma. Cuando la partícula se encuentra previamente recubierta de anticuerpos u otros factores (por ejemplo, algunos componentes del sistema de complemento), la fagocitosis se facilita significativamente, fenómeno que se denomina **opsonización**.

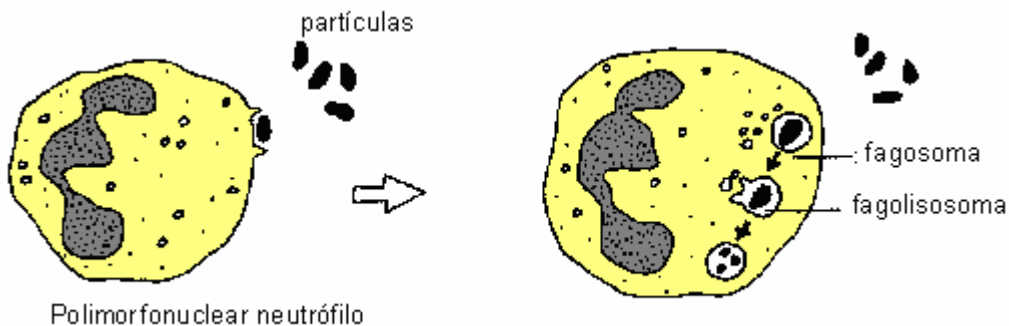


Figura 3.1: Fagocitosis de partículas (ej. bacterias) por un leucocito polimorfonuclear neutrófilo.

La vacuola fagocítica (**fagosoma**) se fusiona con algunos lisosomas, los cuales vierten en ella una serie de enzimas y sustancias que degradan la partícula o microorganismo endocitado (Fig. 3.1). Los fagocitos utilizan sistemas de reconocimiento

muy generales para la distinción de las partículas a ingerir, fundamentalmente basados en la interacción con ciertas estructuras comunes a muchos tipos de microorganismos. Un ejemplo de estos sistemas son los receptores tipo-Toll (TLR, de *Toll-like receptors*), capaces de interactuar con diversos componentes microbianos.

Los individuos que nacen con defectos genéticos en los mecanismos degradativos y microbicidas que participan en el proceso de fagocitosis, muestran una mayor susceptibilidad a infecciones, especialmente por bacterias, que pueden evolucionar a septicemias fatales. Un ejemplo de esto es la enfermedad granulomatosa crónica, una inmunodeficiencia primaria ligada al cromosoma X. Esto ilustra la relevancia de los mecanismos de la inmunidad innata para la salud de nuestro organismo.

Inflamación

La inflamación es una respuesta al daño tisular causado por un determinado agente, ya sea físico, químico o biológico. Sus signos cardinales fueron definidos desde la época de la cultura griega clásica como "calor, rubor, tumor, y dolor". Estos signos se explican con base en los cambios hemodinámicos que sufre la microvasculatura ante los estímulos inducidos por un conjunto de mediadores químicos del proceso inflamatorio.

Los grados moderados de inflamación tisular son beneficiosos, ya que se produce un aumento de la permeabilidad microvascular en el sitio lesionado, que permite la afluencia de anticuerpos y otros componentes defensivos del plasma, así como la llegada de leucocitos al tejido lesionado. Aún el dolor que se genera como parte de la respuesta inflamatoria, es beneficioso en cierta medida como mecanismo para obligar al reposo, inmovilización y protección de la zona afectada, favoreciendo la reparación o la regeneración del tejido. Sin embargo, las respuestas inflamatorias de magnitud desproporcionada, o de duración crónica, pueden convertirse en una espada de dos filos, pudiendo llegar a lesionar los tejidos propios y poner en grave riesgo la salud del individuo.

La inflamación se caracteriza por ser un mecanismo universal de respuesta inespecífica a una lesión tisular, y es un mecanismo innato que favorece el inicio de las respuestas inmunes.

La respuesta de fase aguda

Como parte de las respuestas inflamatorias, se liberan ciertos mediadores proteicos que causan una reacción particular en el hígado, denominada **respuesta de fase aguda**. En esta reacción, los hepatocitos secretan cantidades aumentadas de una serie de proteínas, conocidas colectivamente como componentes de fase aguda. Algunas de ellas poseen acción antimicrobiana y opsonizante, ayudando inespecíficamente a los mecanismos de defensa. Un ejemplo de ellas es la **proteína C-reactiva**, una proteína plasmática del grupo de las pentraxinas, cuya concentración se eleva hasta cientos de veces en respuesta a estímulos inflamatorios. Por esta razón, en los laboratorios clínicos se cuantifica la proteína C-reactiva como un indicador general del proceso inflamatorio.

El sistema de complemento

El complemento (C') es un sistema formado por más de 20 proteínas plasmáticas, que se activan a modo de cascada, como un mecanismo innato de defensa. El sistema puede ser activado de tres maneras: **(a)** la **vía clásica** de activación es iniciada por ciertos tipos de anticuerpos (IgM e IgG) cuando se unen con un antígeno; **(b)** la **vía alterna** de activación es iniciada directamente por la presencia de algunas estructuras poliméricas presentes en la superficie de ciertos microorganismos; y **(c)** la activación por la **vía de las lectinas** utiliza proteínas que reconocen algunos carbohidratos microbianos, como la lectina de unión a manosas o MBL (Fig. 3.2).

La activación del sistema, por cualquiera de las tres vías, promueve la inflamación, la opsonización, la atracción de leucocitos al tejido involucrado, y finalmente, el ataque lítico a membranas de microorganismos o células indeseables, causando su destrucción. Este último efecto es llevado a cabo por los componentes terminales de la cascada (C5-C9), que en conjunto ensamblan el "complejo de ataque a membranas".

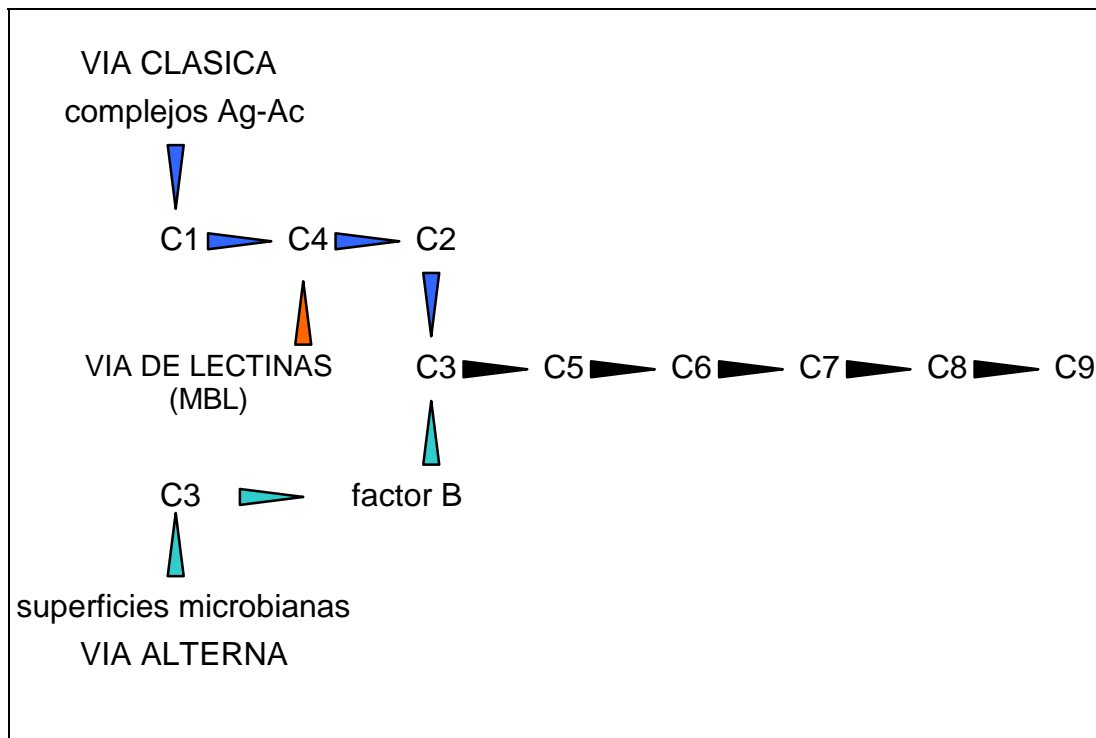


Figura 3.2: Componentes del sistema de Complemento y su secuencia de activación (simplificada), según la vía clásica, la vía alterna, o la vía de las lectinas. MBL: lectina de unión a manosa.

Capítulo 4

RESPUESTA INMUNE ADAPTATIVA

4.1 Las bases moleculares de la especificidad.

Antígenos o inmunógenos

Un antígeno o inmunógeno se define como cualquier sustancia que, al contactar al organismo, induce una respuesta inmune específica. Ambos términos pueden utilizarse como sinónimos (aunque en sentido estricto pueden emplearse con distinta connotación). La naturaleza química de los antígenos puede ser muy variada. Principalmente las proteínas, los carbohidratos, los lípidos, y sus combinaciones (glicoproteínas, proteoglicanos, lipoproteínas, glicolípidos) actúan como antígenos. Ocasionalmente los ácidos nucleicos pueden funcionar también como antígenos, aunque su inmunogenicidad tiende a ser menor.

La **inmunogenicidad**, o capacidad de un antígeno para inducir una respuesta inmune, está dada por una serie de factores, algunos de los cuales dependen de la sustancia *per se*, y otros del organismo al que es enfrentada. De tal modo, la inmunogenicidad no es una característica intrínseca de las moléculas, sino una propiedad relativa: una sustancia muy inmunogénica para un individuo, puede ser poco (o nada) inmunogénica para otro. Entre los factores relacionados directamente con el antígeno se destacan tres. El primero es el carácter de extraño para el organismo. El segundo es su masa molecular, la cual generalmente debe ser superior a los 3.000-5.000 daltons. Por último, la sustancia debe ser degradable por el organismo, generalmente.

Haptenos

Las sustancias de bajo peso molecular (menores de unos 2.000-3.000 daltons) no son capaces de inducir una respuesta inmune por sí solas. Sin embargo, si estas son acopladas a una molécula de mayor tamaño (que actúa como un **transportador**), adquieren inmunogenicidad, pudiendo inducir -por ejemplo- la formación de anticuerpos contra ellas. Tales sustancias se comportan como **haptenos**. Un hapteno por sí solo (no acoplado a un transportador) es capaz de unirse a los anticuerpos que lo reconocen específicamente, si estos se han producido previamente por el mecanismo hapteno-transportador señalado (Fig. 4.1). Sin embargo, un hapteno, por sí solo, no es capaz de inducir una respuesta inmune.

El concepto de hapteno es importante cuando se desea producir anticuerpos contra sustancias de bajo peso molecular, por ejemplo, para realizar una determinación de laboratorio. También nos permite comprender las reacciones inmunológicas que se

desencadenan en el organismo por el contacto con diversas sustancias de bajo peso molecular, tales como fármacos, cosméticos, colorantes, aditivos de los alimentos, etc. En determinadas condiciones estas sustancias pueden actuar como haptenos unidos a un transportador, al reaccionar covalentemente con algunos componentes del organismo, y adquirir inmunogenicidad. En las subsiguientes exposiciones a la misma sustancia, esta puede ser reconocida por los anticuerpos formados, y causar diversos tipos de reacciones, entre ellas algunas de tipo alérgico (ver Capítulo 5). La penicilina, por ejemplo, es un antibiótico de bajo peso molecular que puede comportarse como un hapteno, pudiendo ocasionar reacciones alérgicas muy graves en algunos individuos.

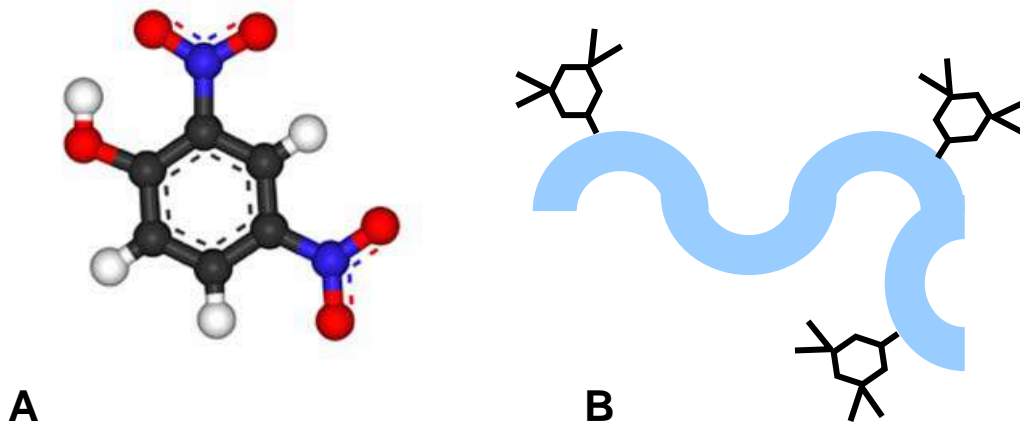


Figura 4.1: (A) estructura química del 2,4-dinitrofenol (DNP), un hapteno que reacciona fácilmente con las proteínas, uniéndose covalentemente. En (B), se representa el hapteno DNP unido a una proteína "transportadora", en tres sitios de la misma.

Epitopo o determinante antigénico

Un agente infeccioso, aún el más simple y pequeño virus, está formado por múltiples componentes moleculares, cada uno de los cuales puede actuar potencialmente como un antígeno individual. Cuando las células del sistema inmune reconocen a un antígeno para iniciar una respuesta específica hacia él, en realidad reconocen pequeñas regiones moleculares de este, cada una de las cuales se denomina un **epitopo** o determinante antigénico (Fig. 4.2). Se deduce de lo anterior que un antígeno posee múltiples epitopos que pueden ser reconocidos por las células del sistema inmune adaptativo, los linfocitos T y B. En una proteína, por ejemplo, un epitopo está típicamente formado por unos 6-10 residuos de aminoácidos. Por lo tanto, dependiendo del tamaño y la complejidad de un antígeno proteico (o de otra naturaleza química), van a existir una serie de epitopos, potencialmente.

En términos generales, en una molécula antigénica, los epitopos reconocidos por los linfocitos B (y los anticuerpos producidos por estos) tienden a localizarse en sus regiones más expuestas a los solventes acuosos, mientras que los epitopos que estimulan a los linfocitos T tienden a localizarse en sitios más internos de sus estructuras. Esto es, las regiones más hidrofílicas tienden a ser mayormente reconocidas por los anticuerpos, mientras las de carácter más hidrofóbico tienden a constituir epitopos potenciales para los linfocitos T.

El conocimiento de la estructura fina de los principales epitopos de los distintos agentes infecciosos es de gran importancia para la comprensión de la inmunidad hacia estos, y para el diseño de vacunas eficaces. Igualmente, en el campo de las enfermedades autoinmunes, se investiga intensamente cuáles son los antígenos propios, y los epitopos involucrados, que se convierten en el blanco del ataque inmune, con el fin de buscar posibles nuevas formas de terapia (ver Capítulo 5).

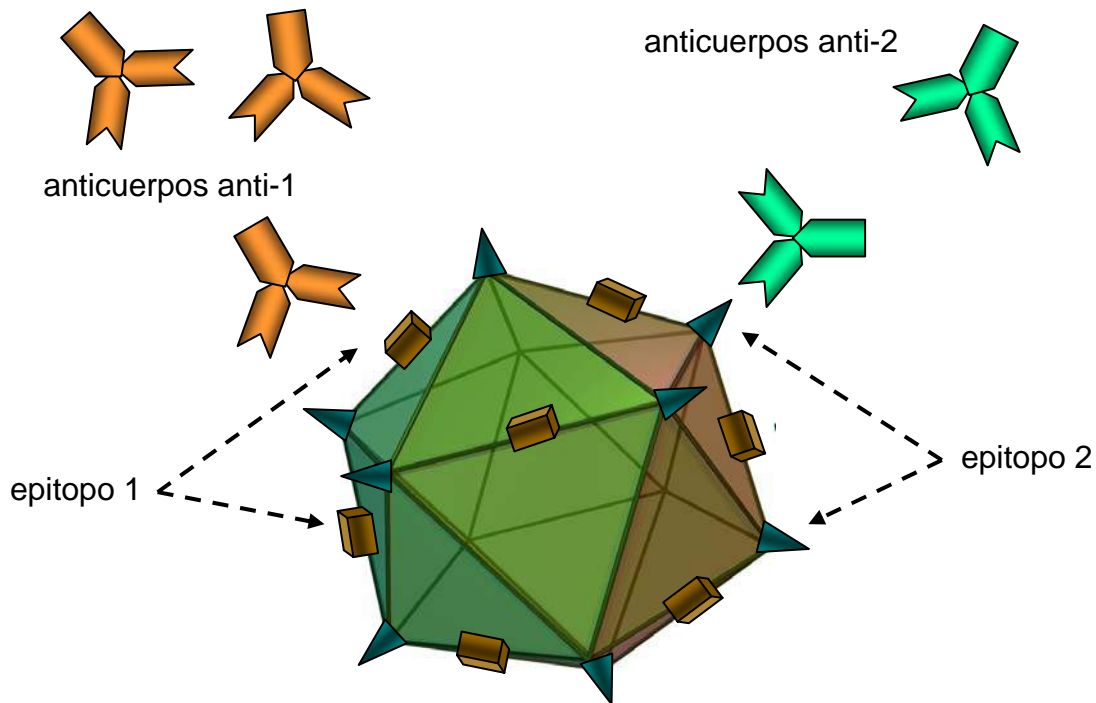


Figura 4.2: Los epitopos de un antígeno son pequeñas porciones que son reconocidas específicamente por los receptores de los linfocitos T y B, así como por los anticuerpos que estos últimos secretan. Aún los agentes infecciosos más simples y pequeños como los virus, poseen varios componentes que actúan como antígenos, cada uno de los cuales contiene generalmente múltiples epitopos.

Especificidad molecular

¿Qué le proporciona a los linfocitos su especificidad para un antígeno (o más

exactamente, para un epitopo de ese antígeno)? El reconocimiento del antígeno por parte de los linfocitos se realiza a través de proteínas especializadas de su superficie celular, que actúan como **receptores** específicos. Estas moléculas poseen una región que funciona como sitio de reconocimiento durante la interacción con el antígeno. En el caso de los linfocitos B, el receptor para antígeno es la molécula de anticuerpo o inmunoglobulina, anclada a su membrana. Los linfocitos T utilizan un receptor distinto para reconocer antígenos, denominado simplemente como "receptor de la célula T" (TCR). Cada célula linfocítica, sea B o T, posee algunos miles de receptores para antígeno idénticos en su superficie.

La especificidad de la unión entre un antígeno y su receptor en los linfocitos se debe a la **complementariedad tridimensional** entre ambos. Esta unión es por lo tanto selectiva, específica, reversible (no es una reacción química covalente), y está regida por los mismos principios que operan en otros sistemas comunes de reconocimiento entre moléculas en la naturaleza, tales como la unión de una hormona a su receptor, de una enzima a su sustrato, etc.

La complementariedad tridimensional entre un epitopo y su receptor lleva al establecimiento de una serie de fuerzas de atracción entre las dos partes, que serán mayores en cuanto mejor sea el ajuste de las formas (y por ende, menores las distancias entre los átomos que participan en la interacción). Esta fuerza de unión entre un antígeno y un receptor complementario que lo reconoce, se denomina **afinidad**. A mayor complementariedad, mayor afinidad, y viceversa. Cuando dos moléculas interactúan entre sí a través de múltiples puntos, este concepto de fuerza de unión se denomina **avidez**, y la estabilidad de la unión se incrementa notoriamente por un efecto probabilístico.

Reacciones cruzadas

Un anticuerpo, o un receptor de linfocito T, pueden distinguir fácilmente entre dos o más antígenos con estructuras diferentes, por lo que el reconocimiento se considera específico (en analogía con el concepto de llave y cerradura). Sin embargo, la especificidad no es un concepto absoluto, ya que es normal que un anticuerpo o un receptor puedan interactuar con antígenos estructuralmente similares al antígeno complementario, aunque no idénticos en sentido estricto. Por ejemplo, cuando un anticuerpo producido contra el antígeno X es capaz de reconocer a un antígeno X' (estructuralmente similar a X, pero no idéntico), denominamos al fenómeno como una **reacción cruzada**, o reconocimiento cruzado. El mismo concepto es aplicable al reconocimiento de antígenos por parte de los linfocitos T.

Las reacciones cruzadas introducen un principio de "flexibilidad" muy importante dentro del concepto de la especificidad inmunológica. Los agentes infecciosos tienen gran capacidad para mutar, cambiando rápidamente pequeños puntos en la estructura de sus componentes. Además, ellos presentan una enorme diversidad de cepas y variantes. Si un individuo se infecta con un determinado agente y desarrolla una respuesta inmune específica hacia él, la misma puede ser de utilidad para protegerle contra otras variantes estructurales del mismo agente, gracias al fenómeno de las reacciones cruzadas.

Sin embargo, en ciertas situaciones las reacciones cruzadas pueden ser indeseables. Por ejemplo, si tenemos una prueba inmunológica de laboratorio para la detección de un antígeno particular, posiblemente queremos evitar que otros antígenos diferentes sean capaces de ocasionar resultados falsamente positivos en la prueba. Igualmente, puede presentarse un problema a nivel clínico, cuando la respuesta inmune contra un antígeno exógeno puede dañar algún componente propio del organismo, por la existencia de una alta similitud estructural entre ambos. Se conocen algunas infecciones por microorganismos que inducen una respuesta inmune capaz de dañar, por ejemplo, el endocardio o los glomérulos renales, por la similitud estructural entre moléculas del invasor y ciertas moléculas de dichos tejidos.

4.2 El modelo de selección clonal en la inmunidad específica.

Los principios básicos de la inmunología moderna se fundamentan en el modelo de la **selección clonal**, el cual fue desarrollado principalmente por Frank. M. Burnet y por Niels K. Jerne (ver Apéndice 1) alrededor de 1959. Este modelo establece que el sistema inmune específico está formado por un numeroso conjunto de clones de linfocitos (T y B), cada uno de los cuales posee un tipo determinado de receptor para antígeno, único y exclusivo de ese clon.

Por tanto, según este modelo, cada linfocito posee solamente una especificidad. El conjunto de todos los clones se denomina **repertorio inmunológico**, y se estima en unos 10^5 - 10^7 clones distintos, con especificidades diferentes. La diversidad de este repertorio es suficientemente amplia para asegurarnos la capacidad de responder contra la enorme variedad de antígenos hallados en la naturaleza, e incluso contra algunas sustancias preparadas artificialmente, como se ha podido comprobar a nivel experimental.

Antes de la formulación del modelo de selección clonal, erróneamente se creía que los linfocitos poseían un receptor que carecía de forma fija, capaz de amoldarse a la forma de cada antígeno. Esta idea, completamente incorrecta, prevaleció durante muchos años y fue conocida como el modelo **instructivo** de la inmunidad específica (el antígeno "instruye" al linfocito sobre la especificidad que debe adquirir). Por el contrario, Burnet postuló que los receptores para antígeno en los linfocitos ya tenían una estructura predeterminada, con una forma molecular distinta en cada clon. De esta manera, el antígeno "selecciona" (de ahí el nombre de selección clonal) solamente aquellos linfocitos que mejor se complementan con la estructura de su receptor. En otras palabras, cuando un antígeno entra al organismo, activa aquellos clones que poseen mayor afinidad hacia él (Fig. 4.3). Hoy sabemos claramente que la estructura de los receptores para antígeno está predeterminada genéticamente, estabaleciéndose desde antes del encuentro con antígenos.

El modelo de selección clonal explica adecuadamente el funcionamiento de la respuesta inmune adaptativa, y su propiedad más importante: la capacidad de producir respuestas cada vez mayores y más eficientes ante los estímulos repetidos por parte de un mismo antígeno. Esta propiedad se denomina **memoria inmunológica**, y constituye la base de los procesos de vacunación (ver adelante).

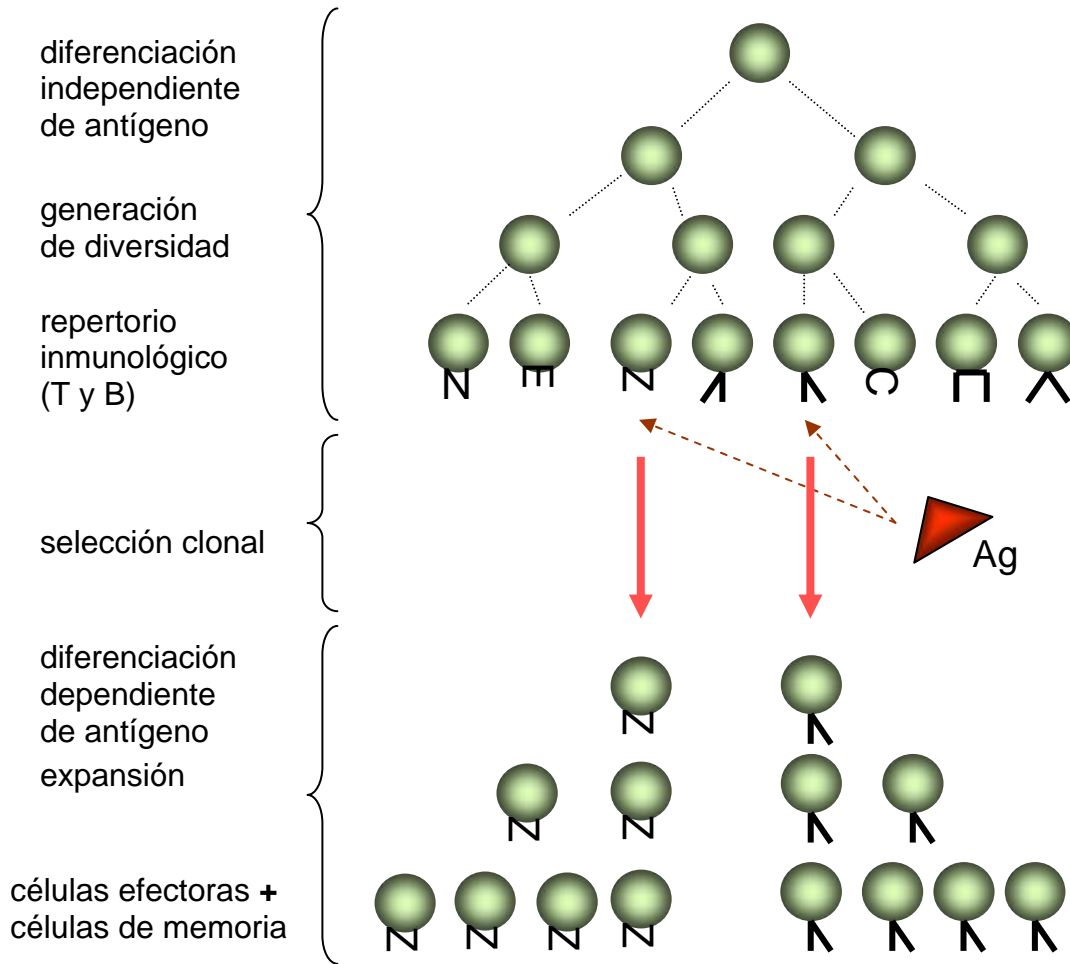


Figura 4.3: El modelo de selección clonal. Durante el desarrollo fetal se genera nuestro repertorio de linfocitos T y B, con receptores de diversas especificidades, uno en cada clon. Un antígeno invasor selecciona solamente aquellos clones de linfocitos T y B cuyos receptores se acoplan mejor a su forma tridimensional. Estos son estimulados a proliferar y diferenciarse en células efectoras, dejando además una proporción de su progenie como células de memoria.

4.3 Mecanismos adaptativos: la respuesta humoral.

Como se describió en el Capítulo 1, la respuesta humoral específica contra un antígeno está dada por la producción de anticuerpos por parte de las células plasmáticas, las que a su vez se derivan de los linfocitos B. Los anticuerpos son glicoproteínas capaces de unirse de modo específico a un epítopo del antígeno. La estructura de una molécula de anticuerpo (o inmunoglobulina) posee la forma de una letra "Y", como se muestra en la Fig. 4.4.

Cada unidad básica de inmunoglobulina está formada por 4 cadenas proteicas

unidas por enlaces disulfuro, las cuales son llamadas **cadena pesada** (H) y **cadena liviana** (L), en referencia a sus distintos pesos moleculares. Cada molécula completa de anticuerpo posee dos sitios de reconocimiento para antígeno, ubicados en los extremos de sus dos **regiones Fab** (del inglés "*antigen-binding fragments*", fragmentos de unión al antígeno). El sitio de reconocimiento o paratopo está formado por ambas cadenas- la H y la L- de un Fab.

La región cercana a los extremos carboxilo de las cadenas proteicas, denominada **región Fc** (fragmento cristizable), es capaz de realizar algunas funciones biológicas, tales como la activación del sistema de complemento (Capítulo 3), la opsonización, y otras. Una serie de leucocitos poseen receptores en su membrana que reconocen a la región Fc de las inmunoglobulinas. En este sentido, podemos considerar a las inmunoglobulinas como moléculas bifuncionales, que por un extremo pueden unir antígenos, y por otro pueden acoplarse a importantes sistemas biológicos.

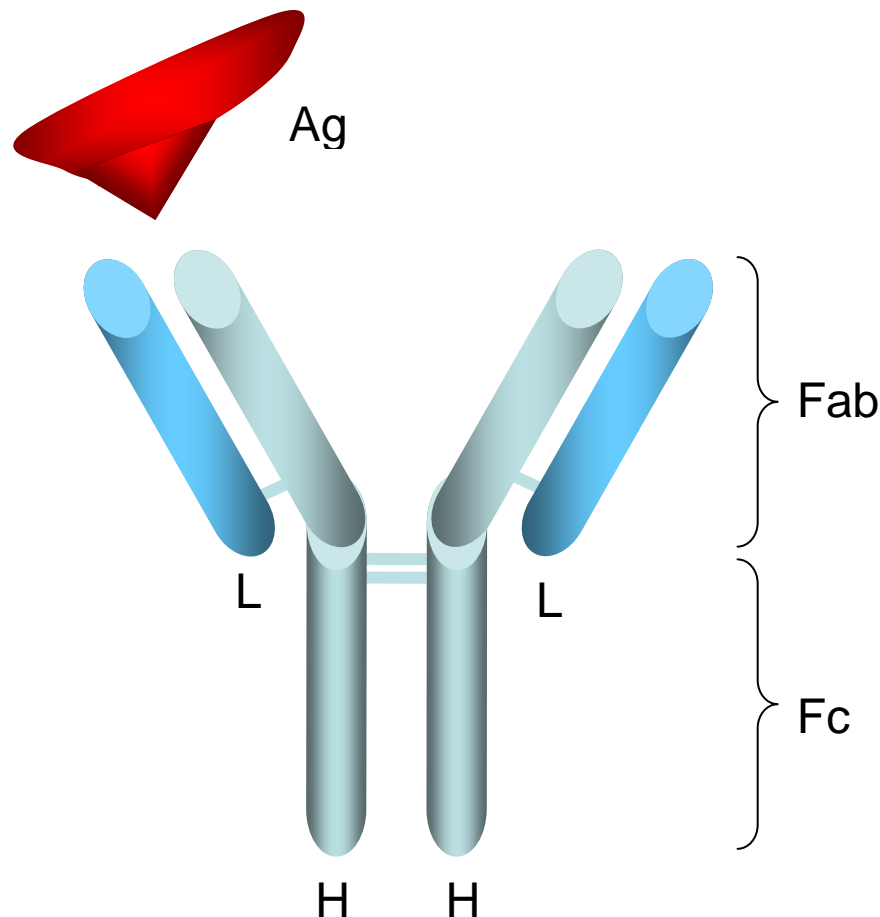


Figura 4.4: Representación de la estructura general de un anticuerpo, formado por dos cadenas pesadas (H) y dos cadenas livianas (L), idénticas entre sí. En ambos tipos de cadenas, las porciones que se encargan del reconocimiento del antígeno poseen secuencias de aminoácidos que varían entre distintas inmunoglobulinas, por lo que se llaman regiones variables.

Existen 5 clases de inmunoglobulinas en el humano, denominadas **IgG**, **IgA**, **IgM**, **IgD** e **IgE**, en orden decreciente de concentración plasmática. La clase está determinada por el tipo de cadena pesada, respectivamente: gamma (γ), alfa (α), mu (μ), delta (δ) o épsilon (ϵ). Por otra parte, las cadenas livianas pueden ser de dos tipos: lambda (λ) o kappa (κ), y son siempre iguales en una misma molécula. La IgG presenta las subclases IgG₁, IgG₂, IgG₃ e IgG₄, mientras la IgA posee las subclases IgA₁ e IgA₂. Además, algunas clases de inmunoglobulinas se presentan como multímeros, formados de varias unidades básicas. Tal es el caso de la IgM plasmática, la cual posee cinco unidades enlazadas entre sí, formando un pentámero, y de la IgA, que se encuentra frecuentemente en forma de dímero. Las demás inmunoglobulinas se presentan como monómeros. Dado que cada monómero posee dos sitios de unión al antígeno, la IgM pentamérica tiene el potencial de unir hasta 10 epitopos por cada molécula completa.

Todas las clases de inmunoglobulinas tienen la capacidad de unir antígenos. La diferencia está en las funciones biológicas que estas pueden llevar a cabo, las cuales varían, y son determinadas por la clase de cadena pesada. En cuanto a las cadenas livianas, no se conoce ninguna diferencia en las propiedades que pueda otorgar a la molécula la presencia de kappa o de lambda. A continuación se describen algunas de las propiedades más sobresalientes de cada clase de inmunoglobulina, cuando se encuentran libres en los diversos fluidos del organismo. Debe recordarse además que las inmunoglobulinas se encuentran como receptores de membrana en la superficie de los linfocitos B, en donde reconocen a los antígenos, para iniciar la activación de dichas células.

IgG

La IgG es nuestra principal inmunoglobulina en términos de abundancia en el plasma (alrededor de 1.500 mg/dl). Difunde fácilmente del compartimento intravascular hacia los fluidos intersticiales de los tejidos, en donde se le encuentra también en alta concentración. Su vida media en la circulación es de aproximadamente 23-30 días, la más duradera de todas. Durante las respuestas de memoria, la IgG es la clase de anticuerpos que se eleva mayormente, y cuyos niveles perduran más. Por otra parte, esta inmunoglobulina tiene propiedades opsonizantes, facilitando así la fagocitosis, y es capaz de activar al sistema de complemento (en especial las subclases IgG₁ e IgG₃). Durante la gestación, la IgG materna es la única clase de inmunoglobulinas que es transportada a través de la placenta hacia el feto, por lo cual cumple un papel importante en la protección del individuo en sus primeras etapas de la vida.

IgA

Esta es la inmunoglobulina predominante en las secreciones mucosas, aunque su concentración plasmática es bastante significativa también. La producción diaria de IgA por las células plasmáticas que se encuentran en las mucosas, en especial del tracto digestivo y respiratorio, sobrepasa la producción de todas las demás inmunoglobulinas juntas. Las células epiteliales de las mucosas transportan a la IgA desde estos tejidos hacia la luz, capturándola mediante el **receptor para inmunoglobulinas poliméricas** (poli-Ig-

R). Este receptor, liberado posteriormente en unión con la IgA, es llamado **componente secretor**, y su función es proteger a esta inmunoglobulina de las abundantes enzimas proteolíticas presentes en las secreciones, en especial en las intestinales. La IgA es abundante en otras secreciones como el calostro y la leche materna, brindando así protección contra patógenos intestinales en el neonato lactante. La IgA, al igual que otras inmunoglobulinas, es capaz de unirse a diversas estructuras de los agentes infecciosos que alcanzan las mucosas, para impedir su adhesión, neutralizar sus toxinas, o interferir con diversos procesos de su metabolismo.

IgM

La IgM es la inmunoglobulina de mayor masa molecular (unos 900.000 daltons) por su estructura pentamérica. Es la primera que apareció durante la evolución de los animales vertebrados, e igualmente es la primera en ser sintetizada por el feto, desde poco antes de nacer. Por esta razón, y por el hecho de que la IgM materna no es transferida al feto por la placenta, la determinación de anticuerpos IgM contra un determinado microorganismo es un útil marcador de infección intrauterina en el recién nacido. En la respuesta normal hacia un antígeno que contacta al sistema inmune por primera vez (respuesta primaria), los anticuerpos IgM predominan al inicio, para ser posteriormente reemplazados por otras clases como la IgG. Esta propiedad también es útil para fines del diagnóstico de una serie de enfermedades infecciosas, a través de pruebas de laboratorio en las cuales se determinan los anticuerpos IgM como un marcador de exposición reciente a un microorganismo.

IgD

Esta inmunoglobulina, que se encuentra en bajas concentraciones en el plasma, es frecuente en la membrana de los linfocitos B maduros que provienen de la médula ósea. Junto con la IgM de membrana, la IgD es probablemente importante para la activación de estos linfocitos. Por otra parte, no se conocen funciones biológicas particulares o especiales de esta clase de inmunoglobulinas en el plasma.

IgE

La IgE es la inmunoglobulina de menor concentración y menor vida media en el plasma (unos 4-5 días). En comparación con la IgG, la concentración de IgE puede ser hasta un millón de veces menor. Sus niveles se aumentan en condiciones alérgicas y en infecciones parasitarias, especialmente las causadas por helmintos. La IgE tiene la capacidad de unirse a la superficie de los mastocitos, en donde su vida media se prolonga significativamente. Para esto el mastocito utiliza un receptor de membrana que reconoce a la región Fc de la IgE (abreviado como FcεR). Cuando estos anticuerpos de superficie reconocen a un antígeno, inician una rápida reacción en el mastocito que culmina con su degranulación. Los gránulos de estas células contienen una variedad de mediadores farmacológicos (Capítulo 1) que son responsables de los signos y síntomas de las alergias, en el mecanismo de hipersensibilidad de tipo I (ver Capítulo 5).

4.4 Mecanismos adaptativos: la respuesta celular.

Los linfocitos T son los encargados de la respuesta celular específica o adaptativa, así como de gran parte de la regulación de las respuestas inmunes. Cuando un antígeno penetra las barreras inespecíficas del organismo, es capturado por fagocitos, entre ellos los macrófagos y otras células accesorias, dependiendo de la localización anatómica. Estas células, además de contribuir a la destrucción o degradación del antígeno, juegan un importante papel en la iniciación de la respuesta inmune adaptativa, al presentar fragmentos del antígeno a los linfocitos T. De ahí que ellas reciban el nombre de **células presentadoras de antígeno** o células accesorias.

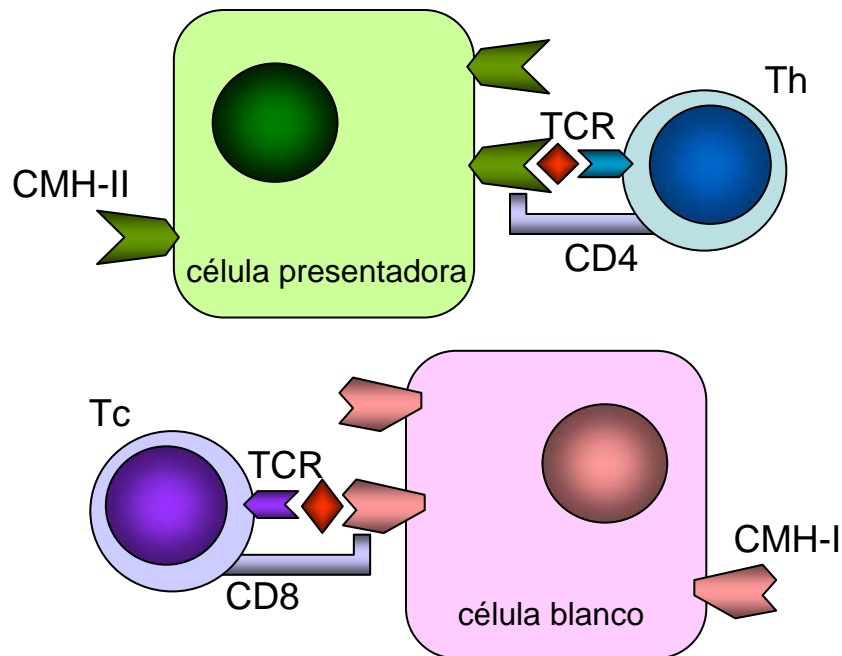


Figura 4.5: Los linfocitos Th ($CD4^+$) solamente son capaces de reconocer con su receptor (TCR) a un péptido antigénico complementario (rombo) cuando este se encuentran acoplado a una molécula del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) clase II sobre la célula "presentadora" (arriba). Por su parte, los linfocitos Tc ($CD8^+$) requieren reconocer con su TCR a un péptido antigénico que se encuentre acoplado a una molécula de clase I sobre la célula "blanco" (abajo). En el primer caso, el péptido proviene de un antígeno que ha sido endocitado o fagocitado por la célula presentadora. En el segundo, proviene de una proteína que ha alcanzado de alguna manera el citoplasma, por ejemplo, por infección viral.

Las células presentadoras de antígeno se encargan de degradar el material fagocitado, dentro de sus vacuolas (ver Capítulo 3), con la ayuda de una serie de enzimas proteolíticas que cortan a las proteínas en pequeños fragmentos peptídicos. Estos péptidos

se unen a un tipo especial de proteínas, denominadas **moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad de clase II**, las cuales los llevan hacia la superficie celular, en donde quedan expuestos al medio externo. Estas moléculas de clase II son indispensables para que una célula pueda funcionar como presentadora de antígeno, y se encuentran fundamentalmente en macrófagos, células dendríticas, y en los linfocitos B.

Cuando un linfocito T cooperador (Th) se acerca y contacta a la célula presentadora, si su receptor para antígeno es específico para el péptido antigénico expuesto, se formará una unión estable entre ambas células. El receptor del linfocito Th tiene la particularidad de que solamente reconoce a su correspondiente péptido antigénico cuando este se encuentra acoplado a moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad de clase II (Fig. 4.5). Esto quiere decir que si el linfocito encuentra el mismo péptido, pero en forma libre, no va a activarse.

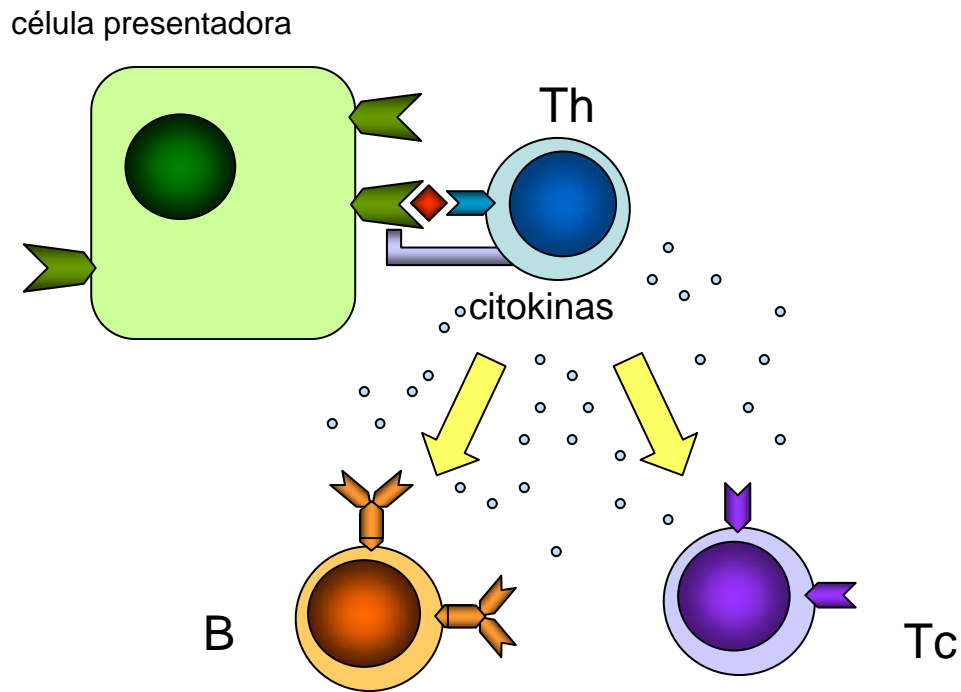


Figura 4.6: Papel central de los linfocitos T cooperadores (Th) al activar a los linfocitos B y a los linfocitos T citotóxicos (Tc). Un amplio conjunto de mediadores para la comunicación intercelular, las citocinas, juegan un papel crucial en estos procesos de activación y de regulación.

La interacción entre la célula presentadora de antígeno y el linfocito Th origina una serie de señales que culminan con la activación del linfocito Th. Entonces, estos linfocitos proliferan y liberan una variedad de mediadores proteicos, denominados colectivamente **citocinas**. Las citocinas son sustancias que funcionan para la comunicación entre las células del sistema inmune, así como entre estas y otras células del organismo, pudiendo

causar una gran diversidad de efectos biológicos (según cada tipo de citokina). Las citokinas también son producidas por otros tipos de células, tanto del sistema inmune como de otros tejidos.

La tarea principal de los linfocitos Th es la de estimular o activar a otros tipos celulares, y a la vez, la de regular el tipo y características de la respuesta inmunológica que se va a desarrollar frente a un antígeno dado. En este sentido, la influencia que poseen las células Th sobre las respuestas inmunes es crucial (Fig.4.6). Estas células, a las que reconocemos gracias a la presencia de una proteína de membrana denominada CD4 (ver Capítulo 2), estimulan a los linfocitos B para que se activen, se diferencien en células plasmáticas, y secreten anticuerpos. Aún más, dependiendo de las citokinas que libere el linfocito Th, se puede dirigir a los linfocitos B hacia la producción de una u otra clase de inmunoglobulina (ej. IgG, IgA, IgE, etc.). De hecho, los linfocitos B requieren de la cooperación de los linfocitos Th para poder responder hacia un antígeno (con la única excepción de ciertas moléculas poliméricas que se denominan **antígenos T-independientes**).

Por otra parte, los linfocitos Th también secretan citokinas que activan a los fagocitos, volviéndolos más eficientes en sus funciones (por ejemplo en la destrucción de microorganismos), y contribuyendo así con la rama de la inmunidad innata. Similarmente, los linfocitos Th pueden estimular a las células NK, y en especial a los linfocitos **T citotóxicos** (Tc, los cuales poseen el marcador CD8). Estas células, una vez estimuladas por los linfocitos Th y sus productos, activan su maquinaria metabólica para agredir a las células que han sido infectadas por agentes infecciosos, o a otras células indeseables del organismo. Para realizar esto, deben reconocer sobre la superficie de la célula "blanco", el péptido antigénico específico para su receptor. Dicho péptido (por ejemplo, un fragmento de una proteína viral) debe estar expuesto en la superficie y acoplado a las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad de **clase I**, las cuales están presentes en todas las células de nuestro organismo. Al igual que los linfocitos Th, los linfocitos Tc no se activan si encuentran al péptido antigénico en forma libre.

Cuando un linfocito Tc activado encuentra su antígeno correspondiente expuesto en la membrana de una célula indeseable, se une a ella durante unos pocos minutos (Fig.4.7), y libera un conjunto de sustancias contenidas en gránulos (por ejemplo **perforina**, **granzimas**) que permeabilizan su membrana, causándole la muerte por **necrosis**. Otra manera mediante la cual los linfocitos Tc pueden aniquilar una célula "blanco" es activando en ellas una cascada de reacciones de autodestrucción, proceso que se denomina **apoptosis**. En cualquier caso, el linfocito Tc se separa de la célula blanco poco antes de su destrucción, y puede buscar otra nueva célula para proseguir en esta tarea de manera cíclica, durante algunos días, contribuyendo de esta forma a resolver una infección, por ejemplo.

Los linfocitos T también poseen la valiosa capacidad de poder inhibir las respuestas inmunológicas hacia un antígeno, y tener así una función supresora. Aunque inicialmente se propuso que esta tarea la llevarían a cabo un grupo especial de linfocitos que se denominaron originalmente "T supresores" (Ts), no se tiene suficiente evidencia que

respalde la existencia de este tipo celular como un grupo predestinado a realizar esta función inhibitoria. Dado que la supresión mediada por linfocitos T está claramente demostrada, es más probable que distintos tipos de linfocitos, tanto $CD4^+$ (Th) como $CD8^+$ (Tc), puedan eventualmente ejercer acciones inhibitorias sobre las respuestas, dependiendo de una compleja serie de factores.

Una subpoblación especial de linfocitos T $CD4^+$ que parece tener un papel importante en este control ha sido denominada Treg (T reguladores). Por otra parte, distintos linfocitos Th, dependiendo del perfil de citocinas que produzcan, van a tener un comportamiento regulador distinto. A grandes rasgos, los linfocitos denominados Th1 generan un patrón de citocinas que tiende a balancear las respuestas hacia la inmunidad celular, mientras los Th2 impulsan mayormente la respuesta humoral.

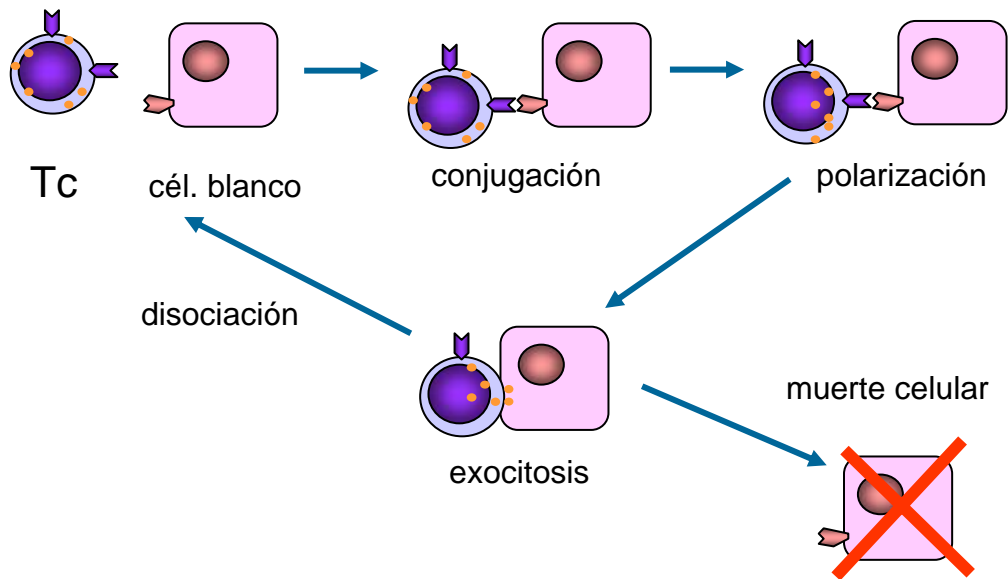


Figura 4.7: Ciclo lítico de los linfocitos T citotóxicos al atacar una célula "blanco".

Es importante notar que ambas formas de inmunidad adaptativa, la humoral (basada en los anticuerpos) y la celular (basada en los linfocitos T), constituyen armas evolutivamente diseñadas para combatir situaciones distintas. Por ejemplo, cuando un microorganismo patógeno se ubica extracelularmente, los anticuerpos constituyen excelentes herramientas para su ataque. Pero el combate de los microorganismos que se encuentran intracelularmente requiere de sistemas como la inmunidad celular, en donde a menudo se hace necesario sacrificar a las células propias que están albergando el patógeno, a cambio de acabar con su multiplicación en nuestro organismo.

4.5 Memoria inmunológica y vacunación.

Una característica fundamental de la respuesta inmune adaptativa es la memoria inmunológica. Esta consiste en la capacidad del sistema inmune de generar una respuesta **mayor, más rápida, y más duradera**, al enfrentar a un antígeno al cual ya había sido expuesto previamente (Fig. 4.8).

Esto ocurre debido a que en cada contacto con un antígeno, los linfocitos que se activan, proliferan, y se diferencian en células efectoras (por ejemplo células plasmáticas o linfocitos Tc), al dividirse dejan como descendencia a una población celular especial. Estos son los linfocitos de "memoria" (Fig. 4.9), los cuales, en vez de diferenciarse en células efectoras, se quedan en un estado de latencia durante períodos prolongados (hasta de años), a modo de una reserva celular aumentada. En exposiciones posteriores al mismo antígeno, estos linfocitos de memoria (tanto T como B) pueden activarse, causando así que la respuesta sea mayor, más rápida y más duradera.

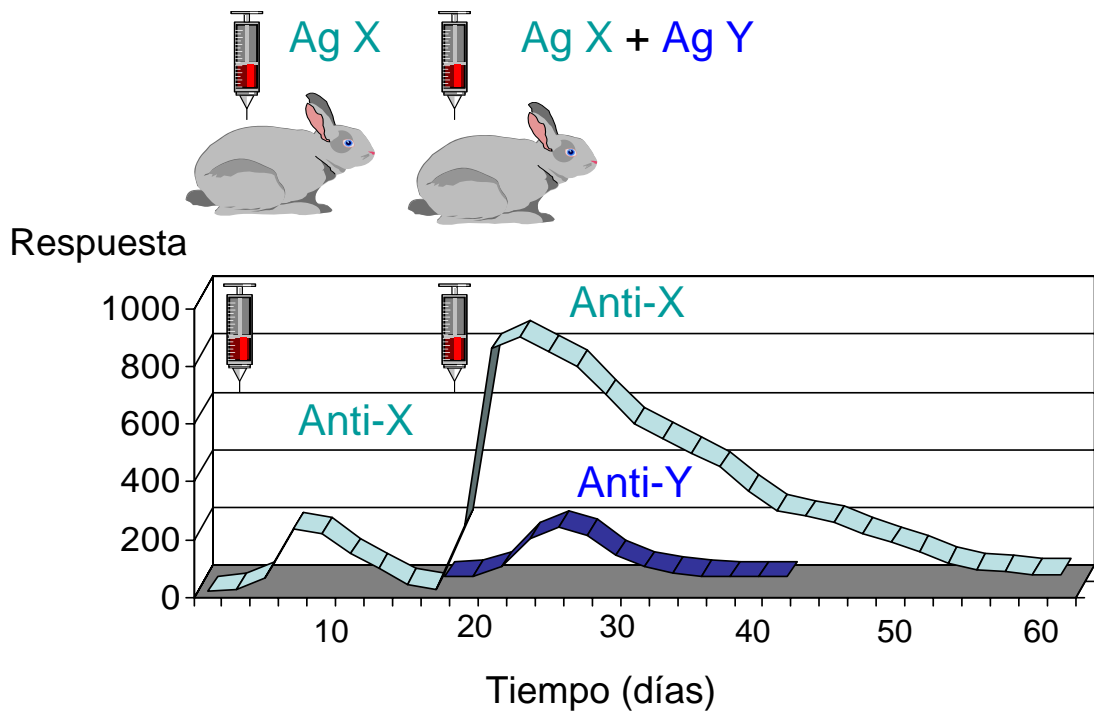


Figura 4.8: Comparación de una respuesta inmune primaria y una secundaria (o de "memoria"). Al contactar a un mismo antígeno por segunda vez, se produce una respuesta más rápida y mucho mayor. La memoria es específica para cada antígeno, ya que la administración de un antígeno distinto "Y", junto con el antígeno "X", en la segunda administración, induce una respuesta primaria hacia "Y".

El principio de la memoria inmunológica es la base del proceso de vacunación. Las vacunas son preparaciones inocuas de un agente infeccioso, o algún componente o producto tóxico de él, que no son capaces de causar enfermedad ni daños en el organismo. Al ser administradas, las vacunas inducen una respuesta inmune **primaria**, que deja además una población expandida de linfocitos de memoria. Por lo general, se utiliza un esquema de varias dosis de refuerzo de la vacuna, para expandir lo más posible la población de linfocitos de memoria. Entonces, cuando el agente infeccioso natural invade el organismo, se va a producir una respuesta **secundaria** (o de memoria) contra él, más rápida y fuerte, que puede prevenir la enfermedad, confiriendo así protección. También es posible, mediante la vacunación, mantener niveles adecuados de anticuerpos contra algunas toxinas bacterianas (ej. toxina tetánica, toxina diftérica), empleando **toxoides**, las formas inocuas de dichas toxinas, por períodos de hasta 10 años o más.

Se ha logrado producir vacunas eficaces para controlar varias enfermedades infecciosas importantes, y hasta erradicar una de ellas, la viruela (Cap.1). Sin embargo, existen aún muchas enfermedades para las cuales ha sido difícil desarrollar las correspondiente vacunas, lo cual plantea un difícil reto para los investigadores en este campo.

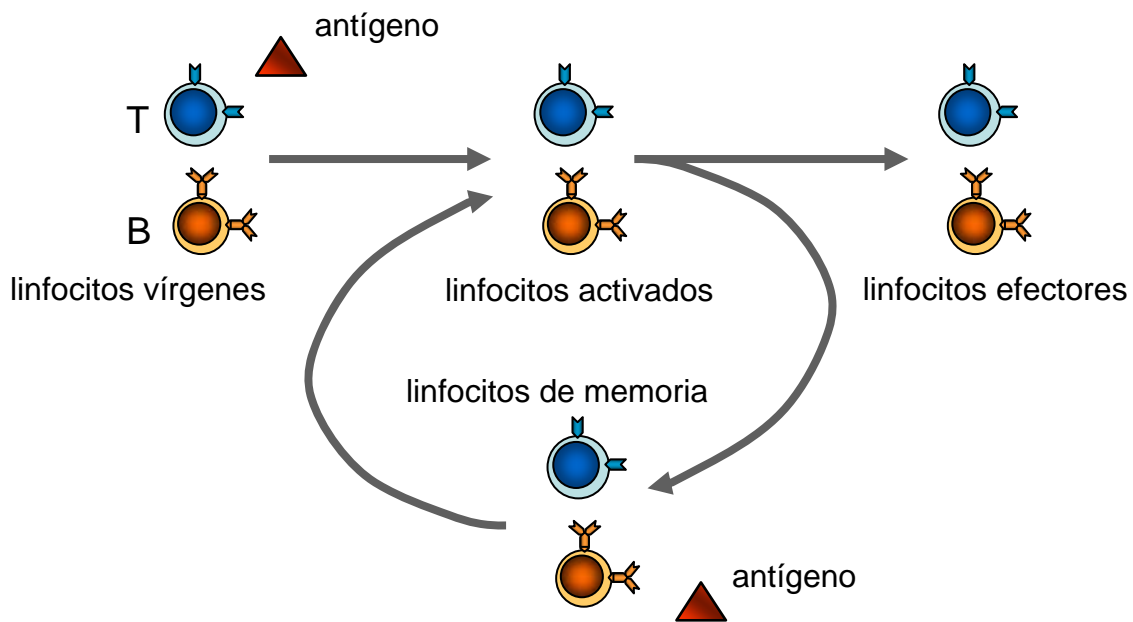


Figura 4.9: Cuando los linfocitos (T y B) se activan al encontrar su antígeno correspondiente, proliferan y se diferencian a células efectoras, pero también dejan una reserva de linfocitos de memoria, latentes. Estos pueden activarse ante un nuevo contacto posterior con el mismo antígeno, y generar rápidamente más linfocitos efectoros y más linfocitos de memoria.

Capítulo 5

INMUNIDAD Y MEDICINA

En los capítulos anteriores, se ha presentado un panorama del sistema inmune normal y su funcionamiento para la defensa de nuestro organismo. Sin embargo, el sistema inmune también está relacionado, directa o indirectamente, con una serie de enfermedades de diverso origen. A continuación se resumen algunos de los aspectos principales de estos estados patológicos en donde participa el sistema inmune.

5.1 Las hipersensibilidades o alergias.

Las respuestas inmunes contra antígenos exógenos pueden ser, en ocasiones, de magnitud desproporcionada en relación con el estímulo inductor, o desviarse hacia reacciones que pueden lesionar el propio organismo, en forma aguda o crónica. Esto es lo que ocurre en los estados de **hipersensibilidad**, conocidos comúnmente como alergias. Estas condiciones afectan a una alta proporción de la población, y pueden variar desde reacciones leves, hasta fatales. Las reacciones de hipersensibilidad se clasifican en cuatro grupos o tipos principales (I-IV), con base en el mecanismo patogénico involucrado en la lesión a los tejidos (Fig. 5.1). En un cuadro clínico particular, es posible que varios tipos puedan participar simultáneamente.

Tipo I: Hipersensibilidad inmediata o anafiláctica

Este mecanismo recibe su nombre por la rapidez con que se desencadena la reacción. El proceso que se desarrolla en este tipo de alergias ocurre en dos etapas: la sensibilización y el desencadenamiento. Durante la sensibilización, el individuo produce una respuesta exacerbada de anticuerpos **IgE** contra un antígeno dado (que en este caso denominamos **alergeno**). Los alérgenos pueden ser de naturaleza muy variada, por ejemplo proteínas que ingresan al organismo por inhalación, alimentos, fármacos orales o parenterales, etc. No se conoce la razón por la cual algunos individuos responden exacerbadamente con IgE hacia un antígeno, mientras otros no, pero la base evidentemente radica en el control genético de la respuesta inmune, que varía de un individuo a otro. Los anticuerpos IgE se unen a la superficie de los mastocitos (ver Capítulo 4) y al contactar al mismo alérgeno posteriormente, causan una rápida degranulación de dichas células. Esta es la fase de desencadenamiento, en la cual los potentes mediadores vasoactivos almacenados en los gránulos de los mastocitos, son vertidos al exterior, causando el conjunto de signos y síntomas característicos de este tipo de alergias. La histamina (y otros mediadores farmacológicos), por ejemplo, causa un aumento inmediato de la permeabilidad de los pequeños vasos sanguíneos, lo que se evidencia por el enrojecimiento (eritema) y la tumefacción (edema) del tejido. Otro de los efectos farmacológicos de estos mediadores es la contracción del músculo liso, que puede ocasionar constricción de las vías respiratorias,

como sucede en el asma bronquial. El asma y las rinitis alérgicas son algunos de los ejemplos más comunes de los mecanismos de hipersensibilidad de tipo I, así como algunas alergias a alimentos y medicamentos. En una de las reacciones más extremas de este mecanismo, denominada **choque anafiláctico** (por ejemplo, en la alergia a un medicamento inyectable como la penicilina), se puede producir una degranulación masiva de los mastocitos a nivel sistémico, que en pocos minutos puede llegar a ocasionar la muerte por asfixia (edema de glotis y broncoespasmo) e hipotensión severa.

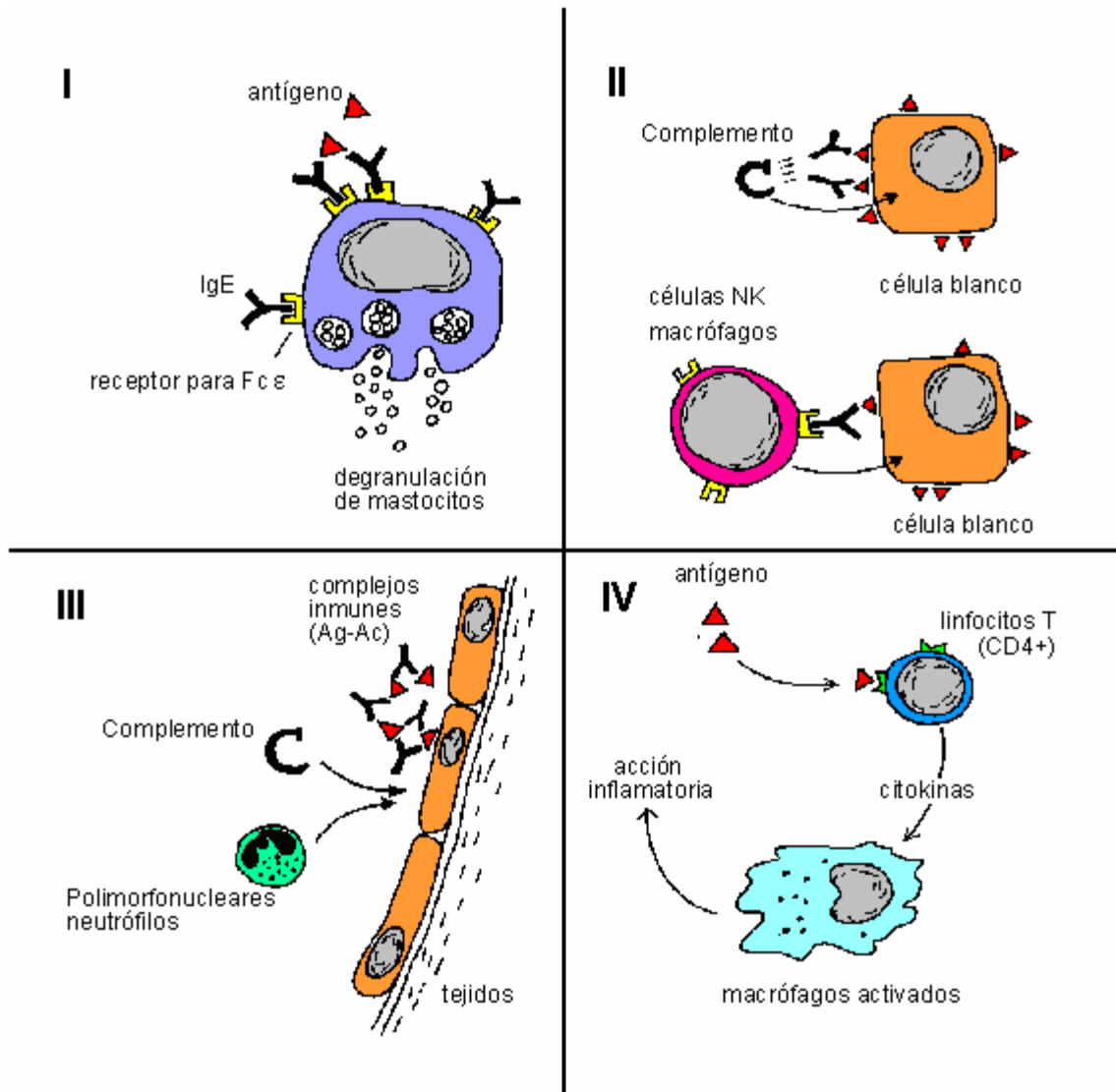


Figura 5.1: Mecanismos de las reacciones de hipersensibilidad I, II, III y IV.

Tipo II: Hipersensibilidad citotóxica dependiente de anticuerpos

En estas reacciones se producen anticuerpos, principalmente IgG, contra antígenos

exógenos que se han unido a células propias (ej. un medicamento que se une a los glóbulos rojos), o contra células extrañas (ej. células sanguíneas transfundidas, o células de un órgano transplantado, por ejemplo). Cuando los anticuerpos reconocen a los antígenos sobre la superficie de las células, pueden causar su destrucción, ya sea activando al sistema de complemento (que lisa las células), o estimulando la fagocitosis de las células (por el fenómeno de opsonización).

Algunos ejemplos de este tipo de mecanismos son las anemias hemolíticas inducidas por fármacos, las reacciones post-transfusionales, o ciertas reacciones de rechazo de trasplantes mediadas por anticuerpos. También se ubica en este mecanismo a la enfermedad hemolítica del recién nacido por incompatibilidad materno-fetal de grupo sanguíneo Rh. En este caso particular, los anticuerpos no son producidos por el propio individuo afectado (el feto o neonato), sino que son adquiridos pasivamente de su madre a través de la placenta.

Tipo III: Hipersensibilidad mediada por complejos inmunes

La respuesta normal de anticuerpos contra un determinado antígeno puede llevar a la formación de **complejos antígeno/anticuerpo** en la circulación, los cuales son transportados por los glóbulos rojos o viajan libremente, siendo finalmente eliminados por las células del sistema mononuclear fagocítico. Sin embargo, si la cantidad de complejos inmunes (antígeno/anticuerpo) que se forma es muy grande, y excede a la capacidad de transporte y eliminación, estos pueden depositarse en las paredes de los vasos sanguíneos e inducir lesiones inflamatorias importantes como vasculitis, nefritis, alveolitis, etc. Un ejemplo de estas reacciones es la enfermedad del suero, un trastorno relativamente benigno que se observa algunos días después de la administración de un suero heterólogo, por ejemplo de origen equino, con fines terapéuticos, como sucede en los envenenamientos por mordedura de serpientes. Otro ejemplo lo constituyen los fenómenos tipo Arthus, en algunas enfermedades ocupacionales, en donde se depositan complejos inmunes en el lugar de entrada del alérgeno, en personas hipersensibles que han desarrollado previamente altos niveles de anticuerpos contra él. Estos complejos pueden causar patología importante en el paciente.

Tipo IV: Hipersensibilidad retardada o celular

Este mecanismo, a diferencia de los anteriores, es mediado fundamentalmente por células (y no por anticuerpos). El antígeno induce una respuesta inmune celular, principalmente mediada por linfocitos T y macrófagos (los cuales están activados por las citocinas liberadas por los primeros), que infiltran gradualmente el tejido, causando una lesión inflamatoria crónica. Estas reacciones son más comunes en la respuesta hacia agentes infecciosos intracelulares (por ejemplo, las bacterias causantes de la tuberculosis, *Mycobacterium tuberculosis*, y de la lepra, *M. leprae*, respectivamente). Sin embargo, también existen estímulos distintos que pueden ocasionar este tipo de mecanismo de daño a los tejidos, como ocurre en las dermatitis por contacto causadas por detergentes, metales (ej. níquel), plásticos, productos vegetales, y muchas otras sustancias.

5.2 Las enfermedades autoinmunes.

Aunque el principio del funcionamiento del sistema inmune se basa en la distinción entre lo propio y lo extraño, se ha demostrado que existen normalmente niveles leves de respuesta hacia algunos de nuestros componentes, que no causan patología, sino que más bien se consideran como parte de nuestros mecanismos homeostáticos (respuestas autoinmunes fisiológicas). Sin embargo, por razones aún desconocidas, pueden alterarse los mecanismos que determinan y regulan la **tolerancia inmunológica** hacia los componentes propios, desencadenándose así respuestas autoinmunes que lesionan seriamente nuestros tejidos y órganos. En tales casos, nos hallamos frente a las **enfermedades autoinmunes**. En estas, las mismas armas inmunológicas que empleamos en la defensa contra los antígenos exógenos (linfocitos Th, Tc, anticuerpos, fagocitos, complemento, etc.), se vuelven hacia los constituyentes propios, o **autoantígenos**. Cuando el autoantígeno involucrado en una determinada enfermedad está presente solo en cierto tipo de tejido, la enfermedad autoinmune será específica para un órgano determinado. Por ejemplo, la tiroiditis autoinmune es causada por el ataque inmunológico hacia antígenos de la glándula tiroides. En cambio, cuando el autoantígeno es ubicuo en todo el organismo, la enfermedad será sistémica, es decir, afectará a muchos tejidos y órganos. Tal es el caso del lupus eritematoso sistémico, una enfermedad en donde se producen autoanticuerpos contra el ADN y otros componentes del núcleo de las células.

Las primeras hipótesis sobre la tolerancia inmunológica hacia los componentes propios postularon que, aquellos clones de linfocitos que adquieren (durante su desarrollo) receptores capaces de reconocer autoantígenos, serían eliminados del organismo. Este proceso ocurre sobretodo durante la vida embrionaria y fetal, y subsiguientemente en las etapas más inmaduras de la formación de los linfocitos. Aunque hoy se ha demostrado que esto es parcialmente correcto, también es claro que existen normalmente clones de linfocitos autoreactivos que escapan a esta eliminación (denominada **delección clonal**). Esto implica que existen mecanismos complejos de regulación que mantienen a los clones autoreactivos estrictamente controlados (**anergia clonal**) para evitar que se activen y proliferen. Son precisamente estos mecanismos los que probablemente fallan en los pacientes que desarrollan enfermedades autoinmunes. En muchas de ellas, se desconoce la naturaleza exacta de los autoantígenos involucrados, y se ignoran las causas de su inicio. Por lo anterior, no se conocen aún tratamientos que curen el problema de fondo, por lo que estas enfermedades son tratadas generalmente a base de fármacos que disminuyen las funciones inmunológicas y las respuestas inflamatorias, de un modo inespecífico.

5.3 Las inmunodeficiencias.

Como cualquier otro sistema del organismo, el sistema inmune puede fallar, ya sea por defectos genéticos o innatos (**inmunodeficiencias primarias**), o por circunstancias posteriores (**inmunodeficiencias secundarias** o adquiridas).

Entre los defectos innatos, se conocen deficiencias en prácticamente todos los componentes del sistema inmune: linfocitos T, B, fagocitos, complemento, etc. Algunas de las deficiencias involucran a varios de los mecanismos inmunes a la vez. En general, las consecuencias del defecto en cuestión se relacionan con el grado de deficiencia y el sistema particular afectado. La principal manifestación de las inmunodeficiencias es la aparición de infecciones frecuentes, recurrentes, prolongadas, o causadas por agentes infecciosos que se consideran poco virulentos para la población sana. Muchos de los defectos primarios graves son incompatibles con la vida, por dejar el organismo prácticamente a merced de los microorganismos. Otras inmunodeficiencias pueden tratarse exitosamente, por ejemplo, mediante la terapia de sustitución con inmunoglobulinas, en los pacientes que carecen de estas por defectos de sus linfocitos B. Entre las alternativas disponibles para ciertos defectos linfocitarios graves está el trasplante de médula ósea. En el futuro, es posible que el desarrollo de las técnicas de **terapia génica** (la corrección de un determinado defecto genético del individuo a través de la introducción del gen normal en su organismo, pero respetando sus células germinales) abra la posibilidad de resolver varias formas de inmunodeficiencia primaria, como ya se ha podido demostrar en algunos casos particulares.

Las inmunodeficiencias adquiridas pueden presentarse en cualquier momento de la vida, como consecuencia indirecta o secundaria de otras causas, tales como infecciones, cáncer, enfermedades metabólicas, desnutrición profunda, irradiación, tratamiento con fármacos citotóxicos, etc. Este tipo de inmunodeficiencias son mucha más comunes que las primarias. Un ejemplo muy conocido de inmunodeficiencia secundaria a una infección específica es el **síndrome de inmunodeficiencia adquirida** (SIDA), el cual es causado por la infección con los virus de la inmunodeficiencia humana (HIV), que gradualmente hacen declinar las funciones del sistema inmune mediante la destrucción de los linfocitos Th, dejando al individuo expuesto a las infecciones y neoplasias.

5.4 Transplantes.

Uno de los grandes aportes de la inmunología a la medicina moderna ha tenido lugar en el terreno del trasplante de órganos y tejidos, que cobra cada vez más importancia. Contrario a la creencia inicial que atribuía las causas del rechazo de un órgano transplantado a las dificultades de naturaleza quirúrgica, quedó claramente establecido en la década de los 1950's que el rechazo posee bases inmunológicas. El descubrimiento de las moléculas del **complejo mayor de histocompatibilidad** (CMH, denominado **HLA** en el humano), que son las principales determinantes de la aceptación o rechazo de un órgano, permitió avanzar velozmente en la utilización del trasplante como forma de terapia para una serie de enfermedades previamente intratables. El grado de aceptación de un órgano depende fundamentalmente de la similitud genética de las moléculas del CMH entre el donador y el receptor. Si ambos son idénticos, no se dará un rechazo. A mayor diferencia entre dichas moléculas de la superficie celular, mayor probabilidad de rechazo. El sistema inmune del receptor reconoce las diferencias en las células del órgano transplantado y genera una fuerte respuesta específica contra este. Sin embargo, el descubrimiento de fármacos capaces de suprimir en forma general las funciones inmunológicas (**drogas inmunosupresoras**) ha permitido realizar transplantes aún cuando no se tiene

compatibilidad completa en las moléculas del CMH. Aún así, uno de los mayores riesgos de la utilización de fármacos inmunosupresores es el delicado balance que debe lograrse para mantener una adecuada capacidad de defensa contra los microorganismos en el paciente.

5.5 Métodos inmunológicos en el diagnóstico médico.

Las técnicas de laboratorio con base inmunológica permiten detectar, con un alto grado de especificidad y sensibilidad, infinidad de antígenos o sus respectivos anticuerpos, en un individuo. La presencia de anticuerpos en los fluidos de un sujeto nos sugiere su exposición o contacto con el antígeno correspondiente. Esto adquiere gran utilidad diagnóstica, sobretodo cuando un agente infeccioso no es fácilmente detectable, o aislable mediante cultivo, en forma directa. La presencia de anticuerpos IgG contra un agente indica un contacto ocurrido en un momento no determinado. Sin embargo, cantidades de anticuerpos IgG que van en aumento en el tiempo (**seroconversión**), sugieren un proceso de infección activo o reciente. Por otro lado, la presencia de anticuerpos IgM contra un agente es sugestiva de un contacto reciente con él, dado que estos anticuerpos son de aparición temprana y transitoria (ver Capítulo 4). Estas determinaciones de tipo serológico poseen gran valor de apoyo diagnóstico. Para ilustrar la utilidad de ellas con un ejemplo, podemos considerar la infección con el virus HIV (agente etiológico del síndrome de inmunodeficiencia adquirida, SIDA). El aislamiento y cultivo de este virus a partir de muestras clínicas es difícil, especializado, costoso, y posee un bajo porcentaje de eficiencia. Sin embargo, una simple muestra de suero del individuo nos va a servir para establecer si ha existido o no la infección, a través de la determinación de los anticuerpos contra el HIV mediante técnicas de laboratorio relativamente simples, de alta sensibilidad y especificidad diagnósticas.

Por otra parte, la utilización de anticuerpos en una variedad de técnicas inmunológicas, permite la detección de los más diversos antígenos de interés: hormonas, fármacos, marcadores celulares, proteínas plasmáticas, metabolitos, agentes infecciosos, etc. Algunos antígenos que se utilizan como **marcadores tumorales**, por ejemplo, se detectan en el laboratorio para un diagnóstico precoz de ciertos tipos de cáncer. La lista de determinaciones de laboratorio que se basan en el uso de anticuerpos es muy amplia. Algunas de las técnicas inmunológicas de laboratorio más utilizadas, se basan en el marcaje de los anticuerpos o los antígenos (según sea el propósito) con moléculas que permiten detectar su presencia con cantidades ínfimas de material: por ejemplo, radioisótopos (técnicas radioinmunes), fluorocromos (técnicas de inmunofluorescencia), y enzimas (técnicas inmunoenzimáticas).

APÉNDICE 1

Premios Nobel de Fisiología y Medicina otorgados en relación con Inmunología

1901: **Emil von Behring** (1854-1917). Alemán, Universidad de Marburg, Alemania.

Estudios sobre la seroterapia antidiftérica. "Por su trabajo sobre seroterapia, especialmente sus aplicaciones contra la difteria, con el cual ha abierto un nuevo camino en el dominio de las ciencias médicas, poniendo con ello en manos del médico un arma victoriosa contra la enfermedad y la muerte".

1908: **Paul Ehrlich** (1854-1915). Alemán, Universidad de Göttingen, Alemania.
Ilya Metchnikoff (1845-1916). Ruso, Instituto Pasteur, Francia.

Propulsores de las dos principales corrientes en la comprensión de la inmunidad: Ehrlich con la inmunidad humoral, y Metchnikoff con la inmunidad celular. "En reconocimiento de su trabajo sobre la inmunidad".

1913: **Charles Richet** (1850-1935). Francés, Universidad Sorbonne, Francia.

Estudios sobre alergias y anafilaxia. "En reconocimiento de su trabajo sobre anafilaxia".

1919: **Jules Bordet** (1870-1961). Belga, Universidad de Bruselas, Bélgica.

Estudios sobre el sistema de complemento y su relación con la inmunidad. "Por sus descubrimientos relativos a la inmunidad".

1930: **Karl Landsteiner** (1868-1943). Austríaco, Rockefeller Institute, EUA.

Estudios sobre la especificidad de las reacciones antígeno-anticuerpo y descubrimiento de los grupos sanguíneos del sistema ABO. "Por su descubrimiento de los grupos sanguíneos humanos".

1960: **Frank MacFarlane Burnet** (1899-1985). Australiano, Walter and Eliza Hall Institute for Medical Research, Australia.

Peter Brian Medawar (1915-1987). Inglés, London University College, Gran Bretaña.

Burnet desarrolló las bases teóricas principales del modelo de selección clonal, expuestas en su obra magistral "*The clonal selection theory of acquired immunity* (1959)". Medawar realizó descubrimientos en el área de la tolerancia inmunológica y de los trasplantes experimentales. "Por sus descubrimientos sobre la tolerancia inmunológica adquirida".

1972: **Gerald Edelman** (1929-). Estadounidense, Universidad Rockefeller, EUA.

Rodney Porter (1917-1985). Inglés, Universidad de Oxford, Gran Bretaña.

Sus aportes dilucidaron la estructura molecular de los anticuerpos. "Por sus descubrimientos sobre la estructura química de los anticuerpos".

1977: **Rosalyn Yalow** (1921-). Estadounidense, Veterans Administration Hospital, EUA.

Roger Guillemin (1924-). Francés, naturalizado estadounidense, Salk Institute, EUA.

Andrew Schally (1926-), Polaco, naturalizado estadounidense, Veterans Administration Hospital, EUA.

Desarrollo de los métodos de radioinmunoensayo para la cuantificación de hormonas peptídicas. "Por sus descubrimientos relacionados con la producción de hormona peptídica del cerebro y por el desarrollo de los radioinmunoensayos para dichas hormonas".

1980: **Baruj Benacerraf** (1920-). Venezolano, naturalizado estadounidense, Harvard University, EUA.

Jean Dausset (1916-). Francés, Universidad de París, Francia.

George Snell (1903-1996). Estadounidense, Jackson Laboratory, EUA.

Contribuyeron al descubrimiento del complejo mayor de histocompatibilidad en el ratón (Snell) y en el humano (Dausset), así como de aspectos de inmunogenética relacionados con el control de las respuestas inmunes (Benacerraf). "Por sus descubrimientos sobre las estructuras genéticamente determinadas en la superficie de la célula que regulan las reacciones inmunológicas".

1984: **Georges Köhler** (1946-1995). Alemán, Basel Institute for Immunology, Suiza.

César Milstein (1927-2002). Argentino, naturalizado inglés, Universidad de Cambridge, Gran Bretaña.

Niels K. Jerne (1911-1994). Danés, Basel Institute for Immunology, Suiza.

Köhler y Milstein desarrollaron la tecnología de hibridomas para la preparación de anticuerpos monoclonales. Jerne realizó aportes teóricos

fundamentales a la inmunología en el campo de la selección clonal, y posteriormente, en el de la red idiotípica. "Por las teorías concernientes a la especificidad en el desarrollo y control del sistema inmune y el principio de la producción de anticuerpos monoclonales".

1987: **Susumu Tonegawa** (1939-). Japonés, Massachusetts Institute of Technology, EUA.

Estudio de la organización y expresión de los genes de las inmunoglobulinas. "Por su descubrimiento del principio genético para la generación de la diversidad de los anticuerpos".

1990: **Joseph E. Murray** (1919-). Estadounidense, Brigham and Women's Hospital, EUA.

Donnall Thomas (1920-) Estadounidense, Fred Hutchinson Cancer Research Center, EUA.

"Por sus descubrimientos relacionados con el trasplante de órganos y células en el tratamiento de enfermedades humanas".

1996: **Rolf Zinkernagel** (1944-). Suizo, Universidad de Zurich, Suiza.

Peter Doherty (1940-). Australiano, St. Jude Children's Research Hospital, EUA.

Descubrimiento del modo de reconocimiento de antígeno por parte de los linfocitos T. "Por sus descubrimientos relativos a la especificidad de las defensas inmunes mediadas por células"

BIBLIOGRAFIA

Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS (2002) *Inmunología Celular y Molecular*. McGraw-Hill Interamericana, Madrid, 577 pp.

Janeway CA, Travers P, Walport M, Capra JD (2000) *Inmunobiología: el sistema inmunitario en condiciones de salud y enfermedad*. Masson, Barcelona, 644 pp.

Kindt TJ, Goldsby RA, Osborne BA (2007) *Inmunología de Kuby*. México, McGraw-Hill Interamericana, 574 pp.

Nobel Foundation (2009) en Internet: www.nobel.se

Brostoff J, Roth D, Roitt IM (2006) *Immunology*. Mosby-Harcourt Publishers, Edinburgh, 480 pp.

Rosen, F.S. & Geha, R.S. (1996) *Case Studies in Immunology: a Clinical Companion*. Garland Publishing Inc., New York, 134 pp.

Stites, D.P., Terr, A.I. & Parslow, T.G. (1998) *Inmunología Básica y Clínica*. Editorial El Manual Moderno S.A., México, 1080 pp.