

ASPECTOS GENERALES EN EL DESARROLLO DE LA RESPUESTA INMUNE

Laboratorio de Psiconeuroinmunología, Cátedra de Inmunología, Instituto de Biomedicina, Escuela J.M.Vargas, Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela, Apdo.4043, Caracas, Venezuela. E-mail: mpocino@hotmail.com

I.- Introducción

La Inmunología estudia las diferentes formas mediante las cuales el cuerpo se defiende de los agentes infecciosos y otras sustancias extrañas presentes en su medio ambiente (químicos, contaminantes ambientales), los cuales constituyen lo que se conoce como **antígenos**. Estas líneas de defensa son muy variadas e incluyen barreras físicas como la piel, sustancias químicas protectoras que se encuentran en la sangre y en los líquidos tisulares, así como las reacciones de los tejidos a la lesión o a la infección. Sin embargo, las líneas de defensa más eficaces y dinámicas son llevadas a cabo por células que han evolucionado para adquirir funciones especializadas en el reconocimiento y eliminación de sustancias extrañas potencialmente perjudiciales al organismo. El reconocimiento y la eliminación del antígeno se va a realizar mediante una exquisita red de interacciones celulares las cuales pueden ser de dos tipos, una por contacto célula-célula a través de proteínas constitutivas de la membrana de la célula, conocidas como **receptores**, y la otra a través de la liberación de factores solubles como son las **citocinas**. Algunas de estas células defensoras circulan de manera continua por todo el cuerpo en busca de invasores extraños en un mecanismo de vigilancia conocido como vigilancia inmunológica, mientras que otras son centinelas, estacionadas a la espera del antígeno, en tejidos sólidos o en superficies corporales.

La interacción de los procesos moleculares y celulares que se realizan durante la respuesta inmune, incluso la más simple es bastante compleja y algunos de los mecanismos involucrados todavía no se comprenden por completo. Por lo tanto, el objetivo de este capítulo es presentar una visión general de la organización de las poblaciones de linfocitos y los elementos esenciales de una respuesta inmune, y cómo interactúan. Para ello, en la presente conferencia, vamos a discutir los diferentes mecanismos que se deben activar cuando un antígeno ingresa al organismo para que se desarrolle una respuesta inmune adecuada, que nos dé protección y conduzca a la eliminación de ese agente extraño. Asimismo, vamos a discutir los diferentes mecanismos efectores necesarios para la eliminación del antígeno, con especial

énfasis en aquellos mecanismos que pueden protegernos contra células tumorales.

Los microorganismos responsables de enfermedades en humanos son muy diversos, y agrupan a virus, bacterias, hongos, protozoos y helmintos. La gran variedad de potenciales patógenos ha determinado el desarrollo de un notable sistema de defensa que puede reconocer esa gran diversidad de patógenos por medio de una gran **diversidad de receptores para el antígeno**, igual o mayor que la diversidad de estímulos antigénicos que cada individuo puede encontrarse a lo largo de su vida. Además, el hecho de que hayan patógenos que viven en distintos microambientes dentro del cuerpo del hospedador ha llevado a establecer estrategias apropiadas para su eliminación por medio de distintos tipos de **mecanismos efectores** que nos van a dotar de **inmunidad**, o sea la capacidad de un organismo para resistir la enfermedad por la identificación y destrucción de microorganismos o de moléculas extrañas. Los mamíferos estamos protegidos por una variedad de mecanismos protectores, algunos de ellos no específicos (ej: barreras como la piel), y otros altamente específicos (ej: la respuesta de anticuerpos).

Así, existen dos ramas de la inmunidad que son complementarias, una de ellas actúa tan pronto como el antígeno penetra al organismo, y es la **inmunidad innata o natural** que es inespecífica; mientras que la segunda necesita de algunos días para manifestarse, y constituye la **inmunidad adaptativa o adquirida** que está caracterizada por una fina especificidad por el antígeno.

II.- Inmunidad innata o natural

II.1.- Barreras naturales

La mayoría de los microorganismos que entran a un individuo sano pasan desapercibidos, ya que son eliminados eficazmente por alguno de los mecanismos de la inmunidad innata, la cual constituye nuestra primera línea de defensa y es especialmente importante en la primera exposición al patógeno. Las defensas inespecíficas incluyen barreras naturales físicas y químicas, proteínas sanguíneas, y la respuesta inflamatoria. **Las barreras físicas** incluyen la piel y las membranas mucosas intactas, y entre las **barreras químicas**, sustancias antimicrobianas como por ejemplo la lisozima. Las proteínas sanguíneas incluyen al **complemento** y a los **interferones (IFN)**. Asimismo, existen varios tipos de células leucocitarias que median la inmunidad innata entre las cuales están los **neutrófilos o granulocitos**, los **monocitos/macrófagos**, que constituyen las células

fagocíticas (que comen), y las células **citotóxicas naturales (NK;** del inglés Natural killer) que lisan de manera inespecífica, células transformadas o neoplásicas y células infectadas por virus. Es un mecanismo rápido, debido a que no requiere expansión clonal de células o proliferación. Al cabo de unas 4 horas del comienzo de la infección actúan una serie de respuestas carentes de memoria y de especificidad, que en muchos casos, por sí mismas pueden repeler al patógeno; y que influyen sobre las respuestas específicas adaptativas.

II.2.- Mecanismos innatos

Cuando un antígeno ataca nuestro organismo, durante las primeras horas intervienen las barreras naturales. Si el microorganismo logra superar las barreras de los epitelios se activan los primeros mecanismos innatos, uno de los cuales sería la activación del complemento por la ruta alternativa y de las lectinas, que es un mecanismo humoral natural, que tiene como consecuencia destrucción o la lisis directa del microorganismo; y el otro, la llegada de los granulocitos al sitio de entrada del antígeno. Si el microorganismo escapa a la acción del complemento, a continuación se activan los macrófagos, de manera de mantener controlada la infección, mientras se van activando los linfocitos específicos, efectores de la respuesta adaptativa. Los macrófagos son los principales efectores de la inmunidad natural celular en los tejidos y sirven como presentadores de antígeno para iniciar la respuesta adaptativa. Estas células fagocíticas juegan papeles importantes en todas las fases de la defensa del hospedador. El principal papel de los macrófagos tisulares en esta fase de la infección es reclutar más fagocitos y moléculas efectoras al foco de infección, por medio de una serie de citocinas que van a "orquestrar" esa migración. Después de cuatro a cinco días, entra en acción la inmunidad específica adaptativa, que depende de los **linfocitos T y B** específicos, siendo este tiempo necesario para que estos linfocitos se activen y proliferen clonalmente. Si el antígeno entra por 2ª vez, la respuesta adaptativa tarda menos debido a la memoria inmunológica específica la cual es una respuesta mucho más fuerte y más efectiva en la neutralización y eliminación del patógeno.

II.3.- Mecanismos efectores de los macrófagos.

Los fagocitos mononucleares constituyen el mejor ejemplo de células que, siendo en principio integrantes de la inmunidad natural, en el curso de la evolución se han adaptado a jugar papeles centrales en la inmunidad adaptativa. Los mecanismos efectores utilizados por los macrófagos son: 1.- Actividad fagocítica: Los fagocitos engullen (fagocitan) partículas extrañas (microorganismos y macromoléculas extrañas), células propias lesionadas o muertas y restos celulares. El

fagocito se adhiere por receptores al microorganismo o partícula extraña, y engloba e internaliza al antígeno en una estructura citoplasmática denominada fagosoma. El fagosoma se fusiona con gránulos, para formar el fagolisosoma. El contenido de los gránulos, además de enzimas hidrolíticas y otras actividades del macrófago, supone una batería de mecanismos microbicidas y bacteriostáticos, que digieren las macromoléculas. Las actividades antimicrobianas realizadas gracias a las sustancias presentes en los gránulos, incluyen entre otras: *Mecanismos dependientes de oxígeno que incluyen a los intermediarios reactivos de oxígeno (ROI) y a los intermediarios reactivos de nitrógeno (RNI). Juntas estas dos vías oxidativas proporcionan algunos de los efectos antimicrobianos más importantes de los fagocitos, que se manifiestan por un aumento pronunciado transitorio en el consumo general de oxígeno por el fagocito conocido como **estallido respiratorio**. *Mecanismos independientes de oxígeno que incluyen proteínas antimicrobianas preformadas como la lisozima.

La fagocitosis se ve potenciada por medio de otros componentes del sistema inmune (SI) como son las opsoninas, que recubren al microorganismo tales como la inmunoglobulina G (IgG) y el componente C3b del complemento, y que sirven de vínculo de unión entre la partícula invasora y el fagocito.2.- Producción de citocinas: Los macrófagos producen citocinas que atraen a otras células, sobre todo a neutrófilos (**quimiocinas**). Además producen las citocinas llamadas interleucinas (IL) como IL-1, IL-6, IL-12 y factores de necrosis tumoral (TNF) como el TNF- α . Dichas citocinas son las responsables de muchos de los efectos sistémicos de la inflamación (p. ej., la fiebre). También producen factores para fibroblastos y células endoteliales, que promueven la reparación de los tejidos dañados.

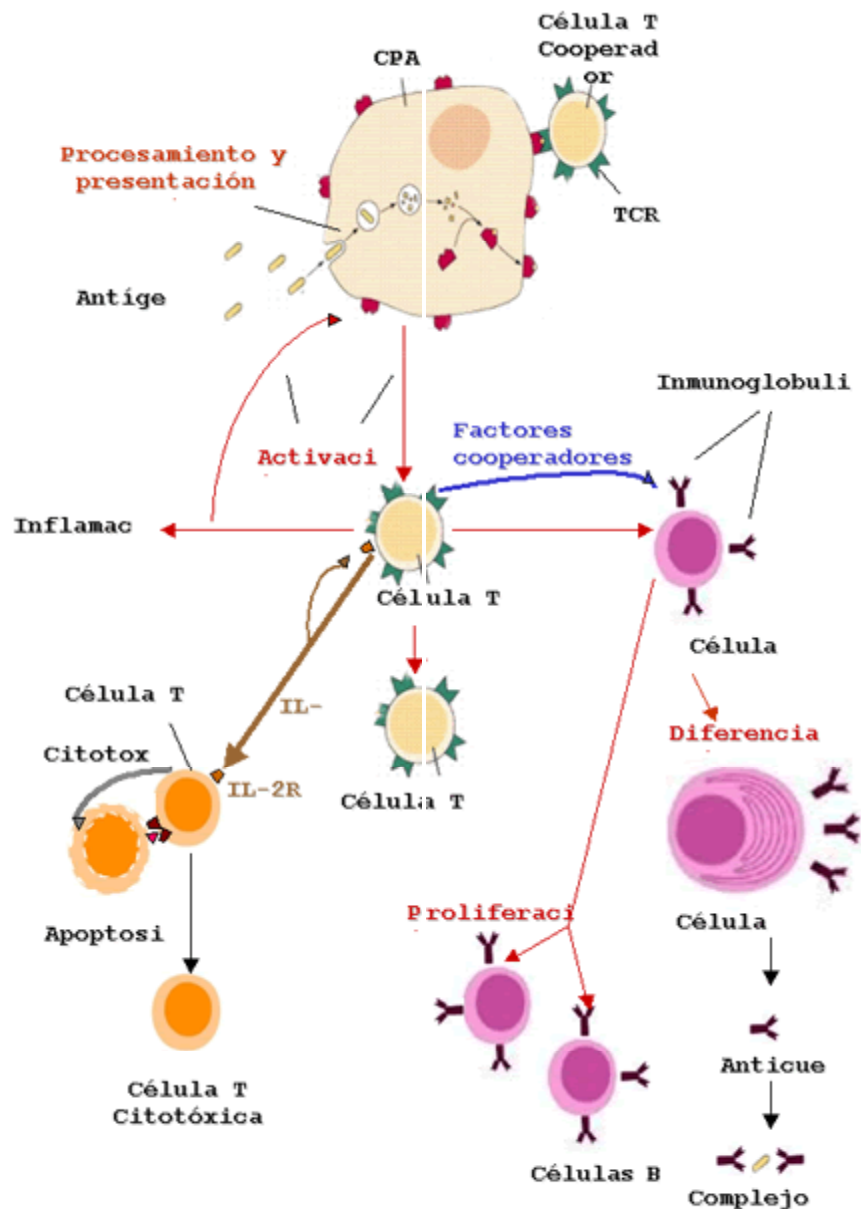
III.- Inmunidad adaptativa o adquirida

Esta inmunidad es capaz de reconocer y eliminar selectivamente al antígeno. Las características funcionales de esta respuesta son especificidad, diversidad, memoria y el reconocimiento de lo "propio" y lo "no propio" o extraño, que diferencian al sistema inmune (SI) de todas las otras defensas del cuerpo. Los mediadores de esta respuesta son los **linfocitos T** (derivados del timo) y sus productos solubles, y **los linfocitos B** (derivados de médula ósea, del inglés *bone marrow*) **y sus anticuerpos (inmunoglobulinas)**. La especificidad antigénica del SI le permite distinguir sutiles diferencias entre antígenos, tanto así que los anticuerpos pueden distinguir entre dos moléculas de proteínas que difieran en solo 1 aminoácido .

La inmunidad innata y la adaptativa no operan de manera independiente una de otra, sino que funcionan como sistemas altamente interactivos, produciendo una respuesta total más efectiva que actuando cada una por separado.

La respuesta inmune adaptativa es una secuencia de eventos compleja y finamente regulada, que afectan a varios tipos celulares y cuyo fin es la neutralización y eliminación del agente patógeno. Se desencadena cuando un antígeno ingresa al cuerpo y se encuentra con una clase especializada de células cuya función es la de actuar como CPA. Estas células van a captar, por diferentes vías una cantidad mínima de antígeno y lo van a exhibir en su superficie celular de manera que pueda ser reconocida por los **linfocitos T (LT)** de tipo cooperador (**células T cooperadoras; Th** ; del inglés T-helper), específicas para el antígeno. Las Th se activan y a su vez promueven la activación de otros tipos de linfocitos como las **células B (LB)** o las **células T citotóxicas (Tc)**. A continuación los linfocitos activados proliferan y realizan sus funciones efectoras específicas que en la mayoría de los casos determina inactivación o eliminación exitosa del antígeno (en el caso de los linfocitos B, la producción de anticuerpos que tendrán diferentes efectos y en caso de las Tc conducirán a la muerte celular). En cada una de las etapas de este proceso, los linfocitos y las CPA tienen que interactuar de la manera arriba mencionada, lo cual constituye la forma de comunicación de las células o su diálogo. También pueden interactuar de modo simultáneo con otros tipos celulares o con componentes del complemento o sistema fibrinolítico, lo cual activa a los fagocitos o el inicio de la cicatrización de las heridas respectivamente. Las respuestas inmunes pueden ser tanto localizadas como sistémicas, pero casi siempre son específicas y centran su fuerza sobre el antígeno, originando poco o ningún daño a los tejidos normales del hospedador. Asimismo, una vez que se elimina el antígeno, las respuestas también se controlan de manera precisa mediante finos procesos de regulación y terminan normalmente poco después. Cualquier alteración en estos mecanismos conduce a inmunopatologías.

III.1.- Secuencia de eventos en el desarrollo de la respuesta inmune. (Fig.1)



III.1.1.- Reconocimiento

Presentación y procesamiento de antígenos: Tal como se mencionó anteriormente, las respuestas a la mayor parte de antígenos pueden empezar solo después de que el antígeno es capturado, procesado y presentado por una CPA. La razón de esto es que los LT no pueden reconocer directamente al antígeno mediante su receptor para antígeno o TCR (del inglés T-cell receptor), sino que solo van a reconocer antígenos unidos a moléculas del Complejo Principal de

Histocompatibilidad (MHC; del inglés Major histocompatibility complex), presente en las superficies de las células y que son las moléculas que determinan la identidad del individuo o "lo propio" y son críticas en los trasplantes de órganos. Hay dos clases de moléculas MHC, cada una de las cuales es reconocida por uno de los dos subgrupos principales de LT (Th, que las caracteriza la molécula de superficie CD4; y Tc, que las caracteriza la molécula de superficie CD8): 1.-Las moléculas MHC clase I, se expresan en prácticamente todo tipo de célula somática y presentan determinantes antigénicos (Ag) a los LT CD8. Por lo tanto casi toda célula de nuestro organismo puede presentar antígenos a las Tc y actuar como células blanco de un ataque citotóxico. 2.-Las moléculas MHC clase II, que solo se expresan en las CPA (macrófagos, células dendríticas, LB, entre otras) y presentan Ag a los LT CD4. Esta presentación conducirá a la activación de las células cooperadoras, la cual es necesaria para casi todas las respuestas inmunes, por lo tanto las CPA desempeñan un papel fundamental en el control de estas respuestas. Los antígenos pueden capturarse de varias maneras y una vez capturados quedan encerrados en el citoplasma de la CPA dentro de vesículas donde van a sufrir una serie de transformaciones llamadas **procesamiento antigénico** que incluyen desnaturalización y degradación proteolítica parcial de manera que el antígeno se rompe en péptidos cortos o Ag, y un número limitado de estos se une con las moléculas MHC clase II en el interior de la célula y luego son llevados a la superficie celular donde van a ser detectados por el TCR de las células Th CD4 determinando su activación.

III.1.2.- Activación

Activación de los linfocitos T cooperadores: Las células Th son los directores de orquesta de la respuesta inmune, ya que son necesarias para la activación de los otros tipos de células efectoras: las Tc y las células plasmáticas secretoras de anticuerpo (que son LB en su estadio más maduro). La activación de Th se presenta en el inicio de la respuesta inmune, y requiere cuando menos de dos señales. Una señal se la proporciona la unión del TCR al complejo Ag-MHC expresado en la superficie de la CPA. La siguiente señal es una **co-estimuladora** y también requiere de contacto célula-célula con la CPA a través de moléculas de superficie, y se considera es el resultado del enlace de una proteína transmisora de la señal expresada en el LT (**CD28**) con un ligando específico expresado en la CPA (**B7**). La presencia de estas señales inducen a la célula cooperadora para que comiencen a secretar IL-2 y también para que empiece la expresión de receptores de IL-2 (IL-2r) en su superficie. La producción de estas dos proteínas es indispensable para que haya proliferación de los LT activados. Así aunque el LT haya recibido ambas señales de activación a partir del

contacto con la CPA, no comenzará a proliferar en ausencia de IL-2 o si se bloquean los IL-2r. Además de la IL-2 las células Th activadas secretan otras citocinas que inducen el crecimiento, diferenciación y la funcionalidad de LB, macrófagos y otros tipos celulares.

Características y funciones de las citocinas

Las citocinas son un grupo de proteínas secretadas de bajo peso molecular (por lo general menos de 30 kDa), producidas durante las respuestas inmunes natural y específica. que actúan mediando interacciones complejas entre células linfoides, células inflamatorias y células hematopoyéticas. Se unen a receptores específicos de la membrana de las células donde van a ejercer su función, iniciando una cascada de señales intracelulares que activan el núcleo y alteran el patrón de expresión génica, de modo que en las células blanco producen una determinada respuesta biológica.

Sus funciones son muy variadas e incluyen la diferenciación y maduración de células del SI y la comunicación entre células del SI. Las citocinas son producidas por múltiples tipos celulares, principalmente del sistema inmune. La producción de las citocinas suele ser transitoria, limitada al lapso de tiempo que dura el estímulo (es decir, el agente extraño). En muchos casos ello se debe a que los correspondientes ARNm tienen una corta vida media.

Las diversas citocinas, pueden tener una o varias de las siguientes propiedades: * pleiotropía (múltiples efectos al actuar sobre diferentes células). * redundancia (varias citocinas pueden ejercer el mismo efecto). * sinergismo (dos o más citocinas producen un efecto que se potencia mutuamente) Por ejemplo, la acción conjunta de IL-4 e IL-5 induce en células B el cambio de clase de Ig para que produzcan IgE. * antagonismo (inhibición o bloqueo mutuo de sus efectos). Por ejemplo, el IFN- γ bloquea el cambio de clase de Ig promovido por IL-4. Además, de forma análoga de lo que ocurre con las hormonas del sistema endocrino, la acción de las citocinas puede ser autocrina, paracrina y endocrina.

Por otro lado, las citocinas ejercen su efecto sobre el sistema inmune de varias maneras, que se puede agrupar de la siguiente forma: * regulando (activando o inhibiendo) la activación, proliferación y diferenciación de varios tipos de células; * regulando la secreción de anticuerpos y de otras citocinas. Sin embargo, esta no es la única forma de agruparlas y diferentes autores lo hacen de formas diversas. Una de éstas es: Interleucinas que van de la IL-1 a la IL-18, Factores de necrosis tumoral TNF- β y TNF- α , los interferones, IFN- β , IFN- α e IFN-gamma, factores estimulantes de colonias hematopoyéticas como el

factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), o el factor estimulador de colonias de macrófagos (M-CSF).

Una especial mención tiene la IL-2, la cual actúa como factor de crecimiento de los linfocitos y es indispensable para su proliferación, actúa a distancias muy cortas y ejerce sus mayores efectos en la célula que las secreta (efecto autocrino). Sin embargo, la IL-2 secretada por una célula Th activada también puede actuar sobre las células de la vecindad inmediata (efecto paracrino).

En la activación de una respuesta inmune, la interacción CPA-célula Th específica para el antígeno, también tiene efectos sobre la CPA. Uno de los más importantes es que la CPA va a comenzar a secretar la IL-1, la cual actúa de modo autocrino aumentando la expresión de MHC II sobre la CPA y de modo paracrino sobre el LT potenciando la proliferación del mismo. Además de la IL-1, las CPA van a producir IL-6 y TNF, que sinergizan con la actividad de la IL-1. La interacción CPA-célula Th origina procesos de señalización bi-direccionales que aumentan las funciones de las dos células.

Activación de células B y de células T citotóxicas: Al mismo tiempo que las células Th se activan de la manera descrita, algunas células B enlazan al antígeno mediante sus receptores para el antígeno que son anticuerpos unidos a la membrana, que van a ser secretados posteriormente. Las células B reconocen al antígeno en su forma libre, sin procesamiento ni presentación. La unión del antígeno específico a las inmunoglobulinas de superficie, proporciona un tipo de señal que en base a la naturaleza del antígeno, puede conducir a la activación de la célula B, . Un segundo tipo de señal lo proporcionan las células Th, que por medio de moléculas de superficie y/o factores solubles, ayudan a activar al LB al unirse a su correspondiente ligando. La cooperación más eficiente se da por el contacto célula-célula, principalmente cuando una proteína de superficie llamada ligando de **CD40 (CD40L)**, que solo se expresa cuando Th se activa, se une al **CD40** presente en B. Sin embargo, también intervienen citocinas secretadas por Th que incluyen la IL-2, IL-4 e IL-6. La suma de estas interacciones conducen a la adecuada activación de los LB que se diferenciarán o madurarán a células plasmáticas productoras de anticuerpos específicos para el antígeno y constituyen los mediadores de la inmunidad de tipo humoral.

III.1.3.- Mecanismos efectores

Mecanismos efectores de los anticuerpos: Los anticuerpos van a contribuir con la rama efectora de la respuesta inmune por la mediación de varios mecanismos: 1.-Neutralización de toxinas: Los anticuerpos

específico para toxinas bacterianas, y venenos de insectos o víboras las inactivan directamente por efectos estéricos. Además, la formación de un complejo antígeno-anticuerpo favorece la captura y fagocitosis de estas toxinas por células fagocíticas. 2.-Neutralización de virus: Los anticuerpos específicos contra proteínas de la superficie de los virus pueden bloquear la unión de los mismos con su célula blanco. 3.- Oponización y activación de fagocitos: Los anticuerpos que recubren bacterias u otras partículas antigénicas pueden actuar como opsoninas (hacen al antígeno más apetecible) para favorecer la fagocitosis. 4.- Activación del complemento: Ciertos tipos de anticuerpos pueden activar la vía del complemento cuando forman complejos con el antígeno. Si el anticuerpo está unido a la superficie de una célula como una bacteria, la cascada de reacciones enzimáticas del complemento puede conducir a la lisis de la célula. 4.- Citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC; *Antibody dependent cellular cytotoxicity*): Mecanismo que se explicará más adelante con detalle.

Los linfocitos Tc matan células que expresan antígenos extraños en su superficie, como células infectadas por virus o células transformadas malignamente. La mayoría de las células Tc son CD8 y reconocen antígenos unidos a MHC I. Cuando una célula es infectada por un virus, va a presentar en su superficie complejos Ag de las proteínas virales asociados con MHC I que serán reconocidos por el TCR del Tc, y darán la primera señal de activación, dando la segunda señal la IL-2 secretada por un linfocito Th activado que esté en las cercanías. Al recibir ambas señales la célula Tc pasa de un estadio pre-citotóxico a linfocito T citolítico (CTL) estadio este donde tiene actividad citotóxica, por la adquisición de gránulos que contienen sustancias que le permiten matar a la célula a la que está unida o a cualquier otra célula que exprese los mismos complejos Ag-MHC I. En algunos casos la muerte se origina porque Tc libera sustancias "tóxicas" sobre las células blanco, en otros induce a la célula blanco a que se "suicide", mediante apoptosis o muerte celular programada.

Mecanismos efectores de las células citotóxicas : Los mecanismos efectores que dependen de la acción de células del SI capaces de matar/lisar células enfermas (células blanco), a las que se unen de modo directo o indirecto son: A) **Citotoxicidad directa específica:** Llevada a cabo por los linfocitos TC, restringidos por MHC-I, y que poseen CD8+ como moléculas co-receptoras. B) **Citotoxicidad directa inespecífica:** Donde las células NK reconocen determinantes inespecíficos de células tumorales o infectadas con ciertos virus. C) **ADCC:** es un mecanismo indirecto por el que células que matan como NK, eosinófilos, etc., interaccionan con el antígeno por medio de

anticuerpos previamente unidos a receptores para Ig presentes en esas células.

A.-Citotoxicidad directa específica

Muerte por gránulos citotóxicos: Los CTL se originan a través de precursores vírgenes que tienen capacidad limitada para matar. La diferenciación a células citolíticas, resultado del reconocimiento del Ag y la acción de la IL-2 conduce a la expresión de gránulos citoplasmáticos implicados en la muerte de células blanco. Esos gránulos contienen **perforina** (llamada también citolisina) y **granzimas** (familia de proteasas). Durante el reconocimiento de la célula blanco, los gránulos salen por exocitosis de la CTL, liberando su contenido directamente sobre el blanco. La perforina actúa formando poros en la membrana celular del mismo, que no son suficientes para matar a las células blanco nucleadas, las cuales pueden reparar las membranas evitando la lisis osmótica. Los poros actúan como medio para permitir el ingreso de las granzimas y son estas las que inducen la muerte celular del blanco por inducción de apoptosis, siendo importante en este proceso, la granzima B que rompe proteolíticamente y activa a las **caspasas** en la célula blanco, que son componentes de la vía apoptótica.

Muerte por la vía Fas-ligandoFas: Además de matar por la liberación de gránulos citolíticos, las CTL pueden matar por otros mecanismos. La activación de las CTL determina la expresión del ligando de Fas en su superficie. La interacción de esta molécula con Fas, presente en el blanco induce la apoptosis de las células que expresan Fas. Las células T al activarse pueden expresar Fas y con eso volverse susceptibles a la lisis mediada por Fas-ligandoFas, siendo este mecanismo bien importante para la regulación inmunitaria.

B. Muerte directa inespecífica

Los receptores de superficie celular que usan las células NK para reconocer y responder a las células tumorales blanco todavía no están totalmente definidos, aunque se ha avanzado bastante al respecto. Lo que sí es claro es que su actividad no es específica y no tiene restricción por MHC. A diferencia con la muerte por CTL, cuya capacidad de reconocer a su célula blanco depende de la presentación de los Ag por MHC I, la muerte por NK se inhibe por las moléculas MHC I y aumenta por su ausencia. O sea, que la expresión aberrante de clase I puede ser útil para la detección de células infectadas por virus y de las células cancerosas. Estas observaciones han conducido a la hipótesis de que las células NK expresan dos tipos de receptores: un conjunto que desencadena actividad citolítica y un segundo que enlaza moléculas MHC

I e inhibe la muerte. Una vez que se ha dado la interacción adecuada de los receptores, los mecanismos empleados por NK van a ser: a.-Muerte por gránulos citotóxicos, donde la composición de los gránulos es similar a la de los CTL, con la diferencia que NK los tiene pre-formados y no necesita activarse para poder matar. b- ADCC, donde las células NK van a matar células blanco recubiertas por anticuerpo.

C.- Citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC)

Existen varios tipos de células potencialmente citotóxicas que poseen receptores para Ig (NK, macrófagos, neutrófilos y eosinófilos), y que pueden por lo tanto participar en la destrucción de células blanco (enfermas) o de helmintos recubiertos en ambos casos por anticuerpos. Las fases son las siguientes: 1.-formación de inmunocomplejos (es decir, la célula blanco o el helminto se recubre de anticuerpos); 2.- una célula agresora adecuada (p. ej., la NK) interacciona con la célula blanco o el parásito a través de los anticuerpos, que se unen al receptor para Ig de la célula agresora; 3.-finalmente, dicha célula agresora libera por exocitosis el contenido de sus gránulos, y/o secreta productos tóxicos, que tienden a matar a la célula blanco o parásito.

De este modo, células que son propiamente del sistema inmune natural y por lo tanto son inespecíficas, pueden llegar a destruir específicamente mediante el anticuerpo. De hecho, actúan como células efectoras finales del sistema humoral específico (es decir, pueden llegar a ser los "brazos armados" o "verdugos" en una respuesta que se inició con la secreción de anticuerpos).

Muerte celular programada o apoptosis. En cada linaje hematopoyético existe un equilibrio entre la producción de células nuevas y la destrucción de células adultas. Esta destrucción ocurre por la llamada muerte celular programada o apoptosis. Al menos en algunos casos, la apoptosis es una muerte celular **programada genéticamente**, que forma parte del repertorio de respuestas adaptativas de la célula ante ciertos estímulos o ante la ausencia de otros. Presenta una serie de características: *la célula disminuye de tamaño (se encoge); *se modifica su citoesqueleto, lo cual se refleja en que la membrana celular se arruga; la cromatina se condensa en varias zonas del núcleo (fenómeno de picnosis); el ADN se fragmenta en múltiples de unos 200 pares de bases pb, debido a la acción de nucleasas; *los núcleos se fragmentan; *Al final, la célula se descompone en trozos, los llamados **cuerpos apoptóticos** que rodeados de membrana, pueden contener gránulos citoplasmáticos intactos; *Los fagocitos profesionales (macrófagos y leucocitos polimorfonucleares) finalmente fagocitan y degradan los cuerpos apoptóticos, de esta forma

se logra que el contenido de las células viejas no se libere al exterior, con lo que se evita la respuesta inflamatoria.

Este mecanismo de muerte celular programada se opone al fenómeno de la necrosis (por ejemplo, la que se genera por algún daño tisular). En la necrosis las células se hinchan y terminan estallando, liberando sus contenidos al exterior, lo cual produce efectos citotóxicos en otras células, desarrollándose una inflamación junto con destrucción de tejido. La apoptosis posee un claro sentido evolutivo y adaptativo, evitando los daños inflamatorios de la necrosis; el suicidio de las células es beneficioso para el individuo. Esto es especialmente cierto para los linfocitos, que tienen por ser una gran capacidad proliferativa, y que están casi en el límite de su "potencial cancerígeno".

IV.- Respuesta inmune contra tumores

Una función importante del SI es proporcionar protección contra el crecimiento de células neoplásicas. Las células normales tienen la propiedad variable de proliferar y expresar funciones diferenciadas. Estas actividades celulares están estrechamente coordinadas dentro de un órgano o tejido, de manera que el índice pérdida celular debida a muerte natural de células diferenciadas maduras es igual al índice de aparición de nuevas células. En algunas situaciones patológicas, el estímulo para la proliferación celular excede la necesidad de reemplazo, resultando en la hipertrofia del órgano por aumento en el número de células, en respuesta a señales de crecimiento. Una vez que el exceso de estímulo para el crecimiento celular cesa, la velocidad de proliferación disminuye y se resuelve la hipertrofia del órgano. A diferencia con este crecimiento regulado no maligno, una célula individual puede presentar un proceso de transformación y adquirir el potencial de producir células hijas, que proliferen independientemente de las señales de crecimiento externo. Este crecimiento autónomo de células transformadas de origen monoclonal constituye las bases de la enfermedad maligna. La transformación de la célula normal a maligna puede resultar de varias causas diferentes (de manera espontánea, por mutaciones al azar, o pueden ser inducidas por carcinógenos químicos, físicos o virales), cuya naturaleza particular va a determinar si el SI puede controlar de manera eficaz el crecimiento de las células tumorales.

IV:1.- Antígenos tumorales

La Inmunología Tumoral se basa en la suposición que los tumores expresan antígenos que permitan el reconocimiento inmunitario de las células malignas y las células normales. Los adelantos en la Inmunología celular y molecular han demostrado de manera convincente que muchos

tumores humanos expresan antígenos que pueden inducir respuestas celulares y humorales en el hospedador. Los antígenos tumorales relevantes se han agrupado en : * antígenos únicos específicos de tumor, que se encuentran solo en las células tumorales, y por tanto representan los blancos ideales para un ataque inmune; * antígenos vinculados con tumor, que se hallan en células tumorales y también en algunas normales, pero las diferencias cualitativas y cuantitativas de su expresión permiten distinguir las células tumorales de las normales.

IV.2.- Mecanismos inmunes efectores potencialmente operativos contra células tumorales

Prácticamente todos los componentes efectores del SI tienen el potencial de contribuir en la erradicación de células tumorales. Es posible que cada uno de estos mecanismos efectores tenga una función en el control del crecimiento del tumor, pero un mecanismo en particular puede ser más o menos importante, dependiendo del tumor o de su localización.

Células T.- Son las más importantes en el control del crecimiento de las células tumorales antigénicas, originan la muerte directa de las células tumorales y la activación de otros componentes del SI. La inmunidad de las células T contra los tumores refleja la función de dos subgrupos de células T, las Th CD4 que median su efecto por la liberación de citocinas, para activar otras células efectoras e inducen respuestas inflamatorias, y las Tc CD8 que también pueden secretar citocinas pero median sus efectos principalmente por lisis directa de las células tumorales. La participación precisa de cada uno de estos subgrupos así como su función en la respuesta antitumoral es muy variable, pero las células T específicas de tumor, como un todo, son capaces de mediar la erradicación tumoral y se han detectado en la sangre periférica de pacientes individuales y en las células que infiltran los tumores humanos. Como la mayor parte de las células tumorales expresan moléculas MHC clase I pero no clase II, las células Th no pueden reconocer de modo directo a las células tumorales, sino que requieren del macrófago para que le presente Ag tumorales relevantes en el contexto de MHC II, para su activación y así secretar citocinas que activarán a las células Tc, macrófagos, células NK y LB, y pueden producir otras citocinas como linfotoxina o TNF, que pueden originar la lisis directa de la célula tumoral. Por otro lado, las células Tc pueden reconocer y matar a las células tumorales por los mecanismos descritos anteriormente.

Células B y muerte dependiente de anticuerpos.- La detección

ocasional de anticuerpos reactivos al tumor en el suero de pacientes, ha sugerido un papel potencial de la inmunidad humoral contra el tumor. Además de que los anticuerpos secretados pueden contribuir al control del crecimiento tumoral, las células B con Ig de superficie específicas al tumor, pueden ser importantes en la unión, procesamiento y presentación de antígenos tumorales en base a su función de CPA y de esa manera inducir respuestas de células T contra el tumor. También, los anticuerpos pueden mediar la lisis de células tumorales mediante dos mecanismos diferentes, uno por la activación del complemento, y otro por ADCC.

Células NK.- Pueden matar una amplia variedad de células tumorales in vitro. Estas células ejercen su función por los mecanismos descritos anteriormente. También se han descrito unas células efectoras adicionales que poseen muchas similitudes con las células NK, pero pueden distinguirse de ellas, las células citotóxicas activadas por citocinas (LAK, del inglés Lymphokine Activated Killer cells), que son inducidas por dosis muy altas de IL-2, son fenotípicamente heterogéneas, incluyen NK y LT CD8, y matan un espectro mucho más amplio de células tumorales que las NK.

Macrófagos.- Son importantes como CPA para iniciar la respuesta inmune y son células efectoras potenciales para mediar la lisis tumoral. Los macrófagos en reposo no son citolíticos, pero pueden volverse citolíticos si se activan con factores activadores de macrófagos (MAF; Macrophage-activating factors), que son producidos por células T activadas específicas para el antígeno. Los macrófagos aislados de tumores inmunogénicos en regresión, presentan actividad tumoricida, mientras que los macrófagos aislados de tumores no inmunogénicos en progresión, no muestran actividad citotóxica. Las citocinas de células T con actividad de MAF incluyen IFN-g, IL-4 y GM-CSF. Los macrófagos activados se fijan y lisan células transformadas con preferencia a las células normales, sin embargo los mecanismos por los cuales los macrófagos reconocen células tumorales y median la lisis no están bien definidos.

A pesar de que todos estos mecanismos, indican fuertemente el reconocimiento y ataque de las células tumorales por parte del SI, en muchos casos esta respuesta es inefectiva y está relacionada con el desarrollo de "mecanismos de evasión" de los tumores que le permiten escapar de una respuesta inmunes. Mecanismos estos que están más allá de los objetivos de esta conferencia. El resultado final en la evolución de un tumor dependerá del balance de fuerzas entre la repuesta inmune anti-tumoral, y los mecanismos de evasión del mismo.

Bibliografía

Iañez, EP (1999). Curso de Inmunología General. Universidad de Granada. <http://www.ugr.es/~eianez/inmuno>

Goldsby, RA, Kindt, TJ Osborne, BA (2000). Eds. Kuby Immunology. W.H. Freeman and Company, New York.

Janeway, CA, Travers, P, Walport, M y Shlomchik, M (2001). Eds. Immunobiology. Garland Publisher, USA.

Stites, DP, Abba, T y Parslow, TG. (1998). Eds. Inmunología Básica y Clínica. Editorial El Manual Moderno, México.