

## SISTEMAS DE INTEGRACIÓN Y CONTROL SISTEMA INMUNOLÓGICO

Autor: Marcela López & Liliana Bakker , 2008; revisado y corregido, 2020.

*“Las bacterias y los virus fueron los aliados más eficaces. Los europeos traían consigo, como plagas bíblicas, la viruela y el tétano, enfermedades pulmonares, intestinales y venéreas, el tifus, la fiebre amarilla, las caries que pudrían las bocas... Entonces se difundió la epidemia: tos, granos ardientes que queman, dice un testimonio indígena, y otro: a muchos le dio la muerte pegajosa apelmazada, dura enfermedad de granos. Los indios morían como moscas; sus organismos no ponían defensas ante las enfermedades nuevas. Y los que sobrevivían quedaban debilitados e inútiles...”*  
Eduardo Galeano, “Las venas abiertas de América Latina”

### Introducción

En la lucha por la existencia, los organismos están expuestos a una legión de invasores (agentes patógenos), microorganismos como virus, bacterias, protozoos, hongos o las moléculas producidas por ellos (toxinas).

Para impedir el efecto tóxico de estos, los animales incluido el hombre, han desarrollado a lo largo de la evolución una serie de **mecanismos de defensa que contribuyen al mantenimiento de la homeostasis.**

**Existen dos mecanismos de defensa:**

- **NO ESPECÍFICOS**
- **ESPECÍFICOS**

El primero comprende una serie de procesos que proporcionan una respuesta general contra la invasión, en cambio, las defensas específicas o inmunidad consisten en la puesta en acción de células y/o sustancias que dan una respuesta determinada para cada **invasor**. El concepto de que la inmunidad es la resistencia a un patógeno o a una enfermedad dominó el panorama de la inmunología durante muchos años. Sin embargo, hace tiempo modelos experimentales demostraron que la resistencia a la enfermedad no es la única función que cumple el sistema inmune. Los experimentos con transplantes pusieron en evidencia que el sistema inmune está involucrado en procesos que no tienen relación aparente con la infección o la enfermedad. Años después, se propuso que **la característica funcional que define al sistema inmune es la capacidad de distinguir lo propio de lo no propio.**

## MECANISMOS DE DEFENSA NO ESPECÍFICOS

### LA PRIMERA LÍNEA DE DEFENSA BARRERAS FÍSICAS Y QUÍMICAS

La primera línea de defensa de nuestro cuerpo la constituye la piel y las membranas mucosas (barreras físicas). La piel intacta proporciona una efectiva barrera que impide la entrada de patógenos. Además, su descamación periódica ayuda a eliminar los microorganismos de su superficie. Las membranas mucosas son las membranas que recubren las cavidades del cuerpo que se abren al exterior como, por ejemplo, las del sistema digestivo, respiratorio, urinario y reproductor. La capa epitelial de las mucosas secreta un líquido llamado moco que evita que las cavidades se resequen y, gracias a su consistencia viscosa, tiene la capacidad de atrapar microorganismos y sustancias extrañas (Figura 1).

No obstante, algunos patógenos se desarrollan bien en las húmedas mucosas, como así también, en las superficies cutáneas dañadas. Para combatirlos existen otros mecanismos que actúan en la defensa del individuo, por ejemplo, en la sangre y la linfa<sup>1</sup> existen productos químicos que dificultan el crecimiento bacteriano y ayudan a proteger las superficies de la piel y las mucosas. Asimismo, el sudor, las lágrimas, la saliva, los jugos digestivos, las bacterias de la flora intestinal y los ácidos grasos producidos por las glándulas sebáceas son barreras químicas muy eficaces (Figura 1).

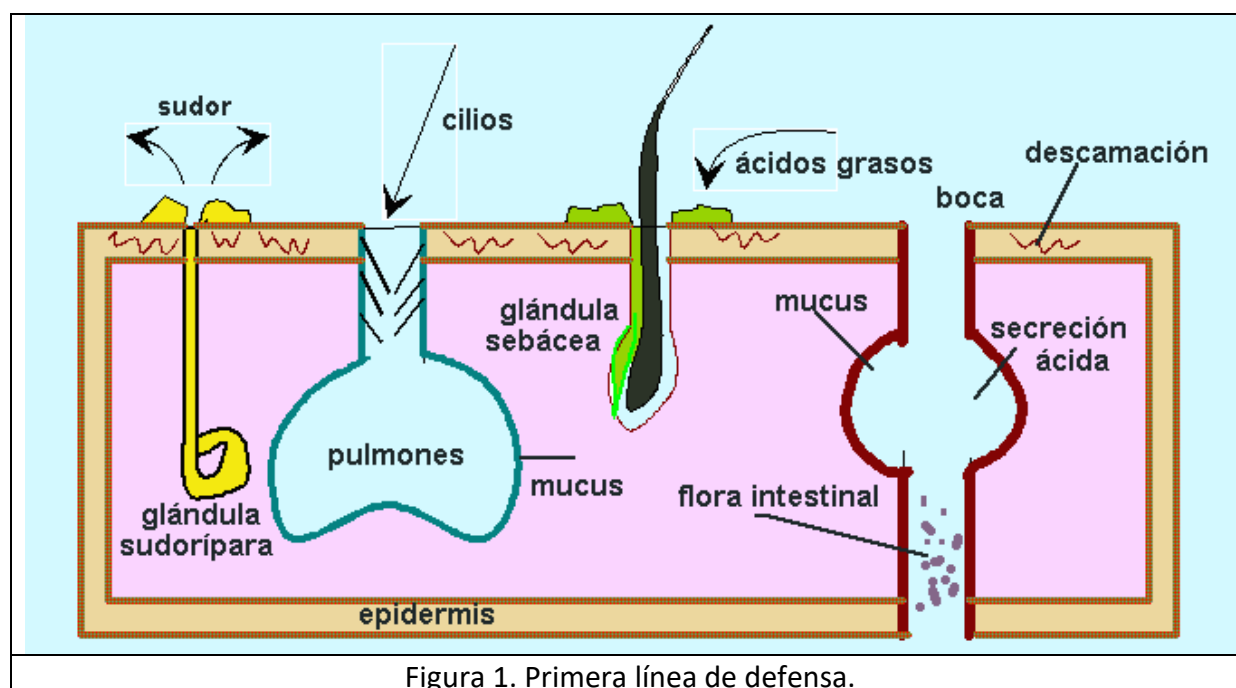


Figura 1. Primera línea de defensa.

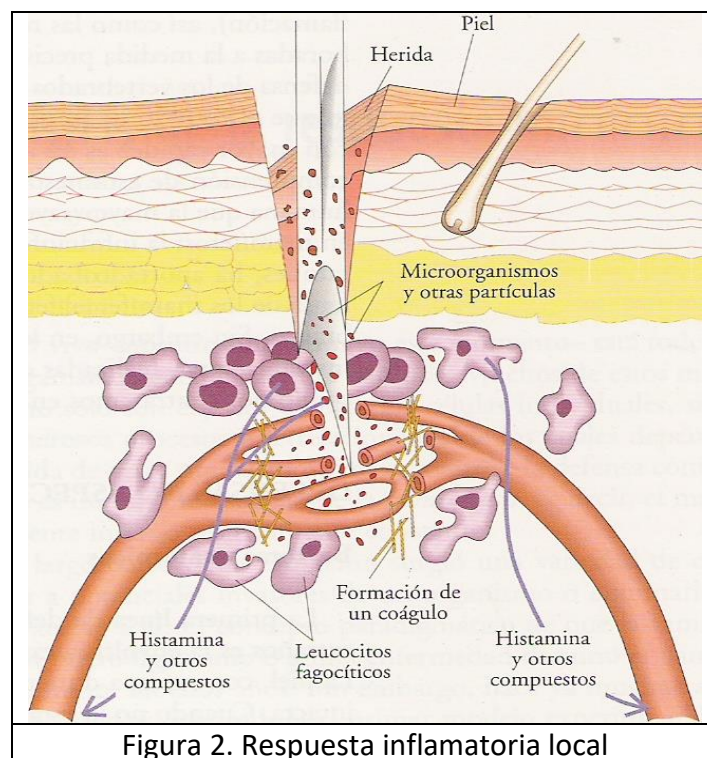
<sup>1</sup> El sistema linfático es una red de órganos, ganglios linfáticos, conductos y vasos linfáticos que producen y transportan linfa desde los tejidos hasta el torrente sanguíneo. Es uno de los componentes principales del sistema inmunológico. La linfa es un fluido compuesto por agua y proteínas disueltas, el cual es el principal transporte de las células inmunitarias (glóbulos blancos).

## LA SEGUNDA LÍNEA DE DEFENSA: LA RESPUESTA INFLAMATORIA Y LOS INTERFERONES.

Si un patógeno logra atravesar la primera línea de defensa, encuentra una segunda línea que consiste en una variedad de agentes transportados por la sangre y la linfa circundantes. A esta respuesta se la conoce con el nombre de respuesta inflamatoria.

La **respuesta inflamatoria local** es un complejo proceso que conlleva la acción de muchos componentes. Se caracteriza usualmente por **cuatro signos: enrojecimiento** (debido a la vasodilatación en la zona afectada), **dolor** (como consecuencia de la liberación de sustancias que estimulan a los nociceptores), **aumento de la temperatura** y **tumefacción** (aumento de líquido intersticial y edema); en algunos casos un quinto síntoma puede ser la pérdida de función del área lesionada.

Las células vecinas al área dañada liberan histamina y otras sustancias químicas que incrementan el flujo de sangre en el área, así como la permeabilidad de los capilares, lo que favorece que los glóbulos blancos puedan llegar y desarrollar su acción fagocítica (capacidad de englobar y digerir microorganismos o cualquier partícula extraña). El aumento de la temperatura local crea, asimismo, un ambiente poco propicio para la proliferación de los patógenos, que son eliminados junto con los glóbulos blancos muertos, formándose el pus. Además, los coágulos tienden a delimitar la zona de infección de manera que ésta no se propague (Figura 2).



Tanto la respuesta inflamatoria como la respuesta inmune dependen de la interacción de varios tipos de glóbulos blancos (ver glóbulos blancos en la figura 3).

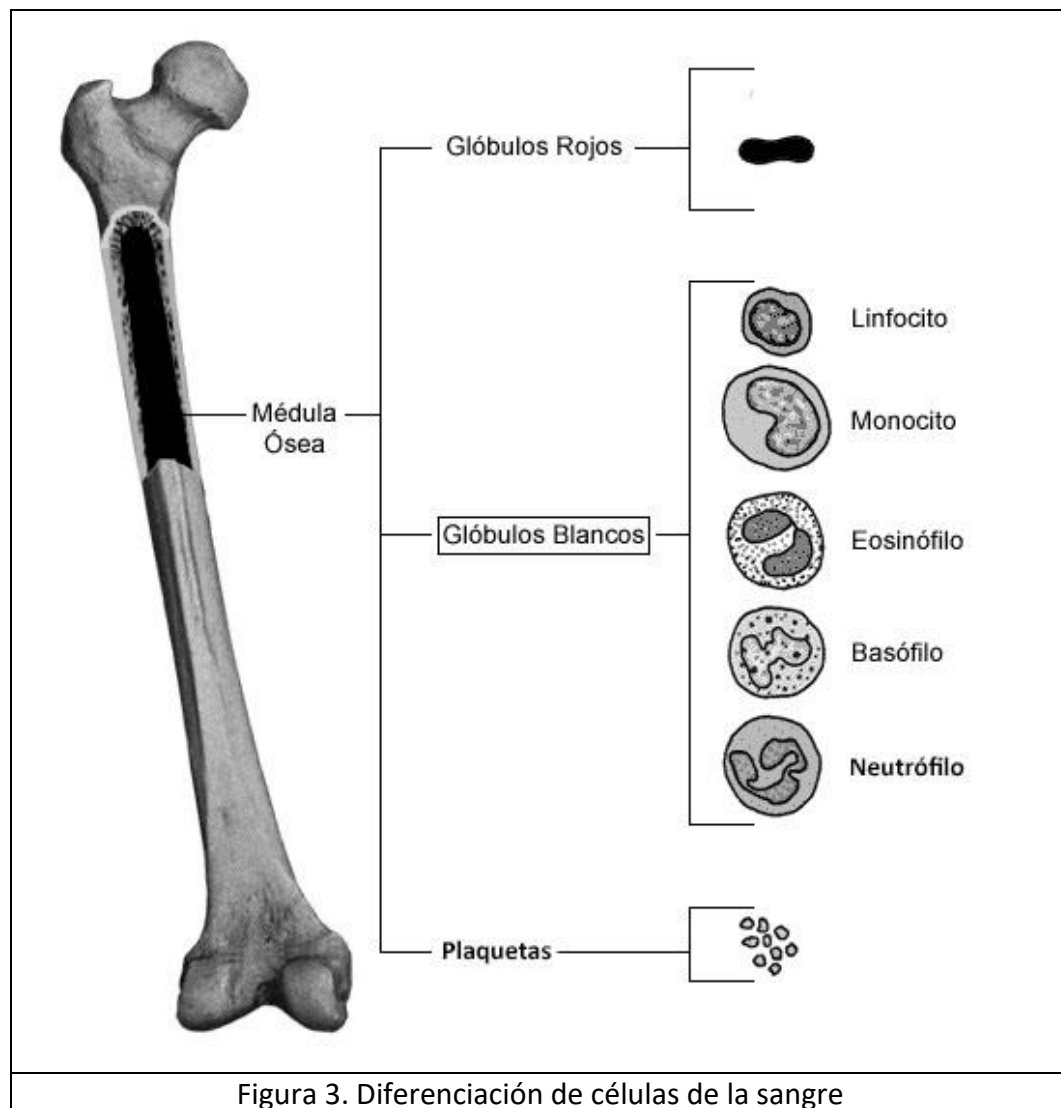


Figura 3. Diferenciación de células de la sangre

La producción de células sanguíneas (glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas) se producen principalmente en la médula ósea de los huesos (Figura 3).

Dentro de los glóbulos blancos o leucocitos que participan de la respuesta inflamatoria se encuentran dos grupos: granulocitos o polimorfonucleares (**neutrófilos, eosinófilos y basófilos**) y agranulocitos (**monocitos o macrófagos, natural killer y linfocitos**).

### Granulocitos

Son glóbulos blancos con núcleo de forma irregular y muestran en su citoplasma gránulos específicos. De acuerdo con la afinidad tintorial de sus gránulos, se distinguen tres tipos de granulocitos: neutrófilos, basófilos y eosinófilos.

**Neutrófilos:** son los más numerosos, constituyen entre el 50% y el 70% de los glóbulos blancos. Se los encuentra principalmente donde se ha producido una infección. Acuden al lugar de la infección atravesando la pared de los capilares sanguíneos (diapédesis), para llegar a los tejidos y fagocitar a los gérmenes patógenos (Figura 4).

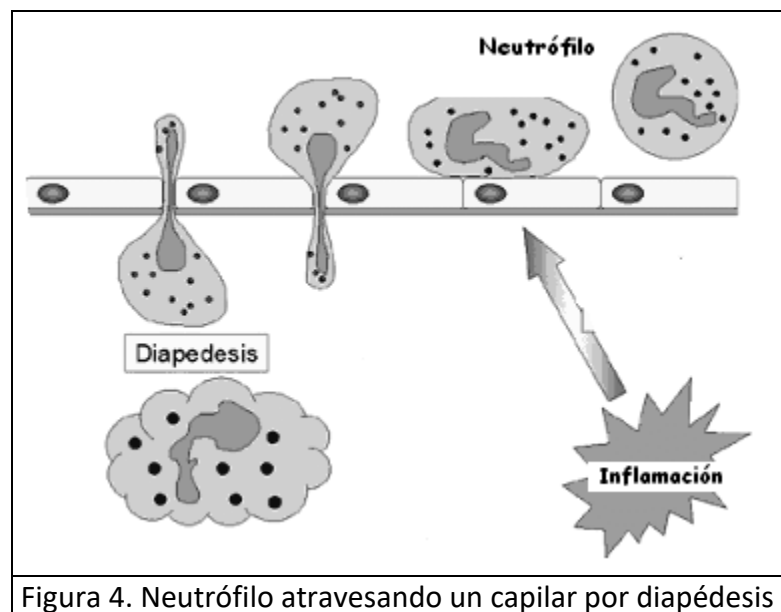


Figura 4. Neutrófilo atravesando un capilar por diapedesis

Los neutrófilos realizan un proceso de heterofagia que les causa la muerte, como expresa De Duve (La célula viva) "Estos leucocitos están creados de tal manera que sólo una vez en la vida les está permitido comer opíparamente. Se fabrican en la médula ósea, y de ella salen, cargados de enzimas lisosómicas y de otras armas mortíferas, en busca de enemigos. Cuando los encuentran, devoran tantos como pueden. Poco después mueren a consecuencia de esta jugarreta de la selección natural, que los lleva a cometer semejante acto de gula, fatal para ellos; pero destinado a un bien superior, el de todo el organismo." El resultado de esta batalla origina el pus, un montón de cadáveres de patógenos y fagocitos.

**Eosinófilos:** ejercen una acción fagocítica menos importantes que los neutrófilos. Sin embargo, su número se incrementa durante las infecciones parasitarias, cuando los agentes nocivos son demasiado grandes para ser fagocitados. En su citoplasma se hallan proteínas tóxicas y, en ciertas circunstancias, se desencadena un mecanismo por el cual son capaces de localizar al agresor y liberar el contenido de sus lisozimas, estas lesionan las membranas del parásito y, por lo tanto, lo destruye. Su número aumenta en casos de alergia.

**Basófilos:** contienen en su citoplasma gránulos que se rompen fácilmente, liberando compuestos químicos como la histamina, que incrementa la respuesta inflamatoria, debido a que produce vasodilatación local. Son componentes importantes en las reacciones alérgicas, un tipo especial de basófilo denominados mastocitos claves en este tipo de respuestas.

## Agranulocitos

Son glóbulos blancos que poseen un núcleo con forma más regular y no poseen granulaciones específicas en su citoplasma. Hay tres tipos de agranulocitos: los monocitos, los natural killer y los linfocitos (los dos últimos serán estudiados más adelante).

**Monocitos:** al igual que los neutrófilos son atraídos al sitio de la infección por compuestos químicos liberados por las células bacterianas y las células atacadas. Suelen acudir después que los neutrófilos y una vez en el lugar se transforman en *macrófagos* con capacidad

**fagocítica**. Los macrófagos que se dirigen a las zonas a defender se denominan macrófagos *errantes* y los que permanecen en guardia en determinados tejidos y órganos (nódulos linfáticos, bazo, hígado, pulmones, y tejidos conectivos) para atrapar cualquier partícula extraña que pudieran haber sorteado las barreras de defensas iniciales, se los denominan macrófagos *fijos*.

### Fagocitosis

La **fagocitosis** es la unión del patógeno a la superficie de una célula fagocítica especializada (como neutrófilos y macrófagos), por un mecanismo inespecífico de tipo ameboide, emisión de pseudópodos y englobamiento, para crear un fagosoma al que se unen lisosomas. La fusión de los gránulos de los fagocitos origina la destrucción del patógeno en unos pocos minutos (Figura 5).

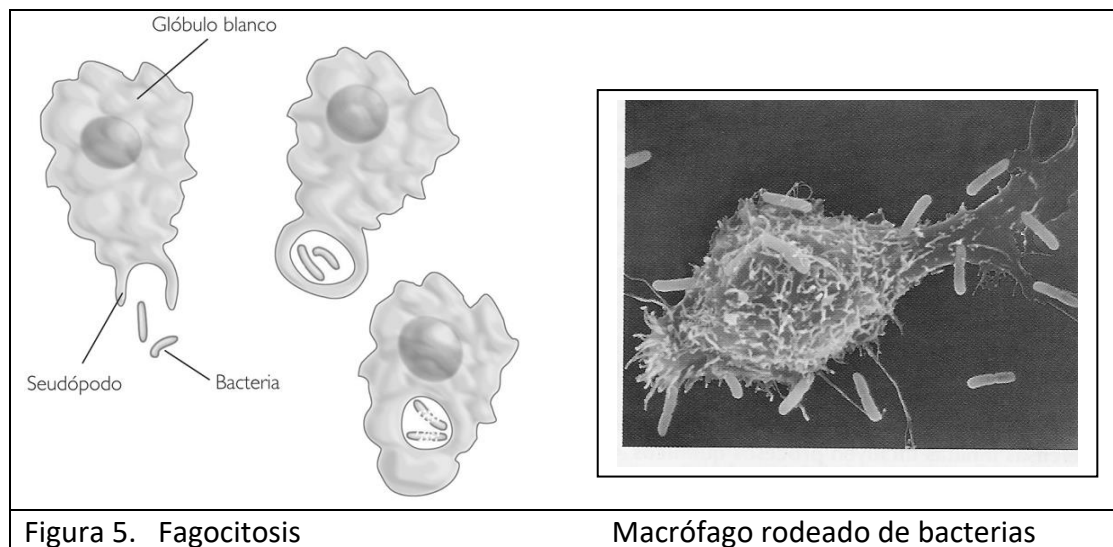


Figura 5. Fagocitosis

Macrófago rodeado de bacterias

La respuesta inflamatoria local esta acompañada por una **respuesta inflamatoria sistémica** que se conoce como respuesta de fase aguda y se caracteriza por la inducción de fiebre, aumento de la síntesis de hormonas esteroideas y proteínas hepáticas. Esta respuesta se inicia como consecuencia de la activación de los macrófagos, que secretan mensajeros químicos denominados **citoquinas proinflamatorias**: los interferones, algunas interleuquinas y el factor de necrosis tumoral. Estas citoquinas inducen la coagulación, modifican la permeabilidad vascular y facilitan la migración de neutrófilos y monocitos hasta el sitio de infección. Aunque esta reacción tiene efectos beneficiosos, si persiste, conduce a un estado de cronicidad, que puede llevar a un desequilibrio con consecuencias nocivas para el organismo, como ocurre en el caso del *shock séptico*, que puede provocar la muerte del individuo.

**Interferones** son proteínas pequeñas producidas por células infectadas por virus<sup>4</sup>. Los interferones difunden a las células vecinas y se unen a receptores de superficie (comunicación parácrina). Así estimuladas, estas células producen enzimas que bloquean la replicación del virus. Asimismo, los interferones establecen interacciones con receptores de la superficie de varios tipos de glóbulos blancos, estimulando la respuesta inflamatoria e inmune.

Acciones principales de los interferones:

<sup>4</sup> Agentes infecciosos submicroscópicos no celulares compuestos por una región central de ácido nucleico y una cubierta proteínica. Son parásitos obligados, ya que sólo se reproducen dentro de una célula hospedadora.



- Inhiben la replicación viral, su efecto es siempre parácrino, es decir, la célula infectada inicia la producción de interferón, que convierte a las células vecinas en resistentes a la replicación viral.
- Activan la función de lisis de las células infectadas, función que llevan a cabo un tipo particular de linfocitos denominados NK (natural killer) o asesinos naturales. Estos se encuentran ubicados en el bazo, los ganglios linfáticos, la médula ósea y la sangre. Liberan también interferón y estimulan la lisis de los patógenos. En algunos pacientes con cáncer y en los enfermos de SIDA los linfocitos NK son defectuosos o su número se encuentra reducido.

En la actualidad se producen biotecnológicamente interferones que son utilizados en el tratamiento de infecciones virales y de ciertas formas de cáncer. Se emplean en forma tópica sobre la piel y las mucosas externas y, en forma sistémica, en la hepatitis B y C inducida por virus, así como en el tratamiento de herpes zoster.

Sin embargo, se encuentran algunos patógenos que pueden ser fagocitados, pero no necesariamente destruidos por los glóbulos blancos. El fagolisosoma es una estructura constituida por el lisosoma y la vesícula fagocitaria (saco del fagocito o célula “comedora” que envuelve al microorganismo). El fagolisosoma contiene una enzima la *lisozima*, que degrada las paredes celulares microbianas, y *enzimas digestivas* que degradan los carbohidratos, las proteínas, los lípidos y los ácidos nucleicos. Es una estructura elemental en la etapa de destrucción en el proceso de fagocitosis (Figura 6). Recordar que los granulocitos y los macrófagos cumplen estas funciones fagocíticas. Otros, como el bacilo tuberculoso, pueden multiplicarse en el interior del fagolisosoma y acaba destruyendo al fagocito. Asimismo, algunos microorganismos, como los causantes de la brucelosis<sup>5</sup>, pueden permanecer inactivos dentro de los fagocitos durante meses o años.

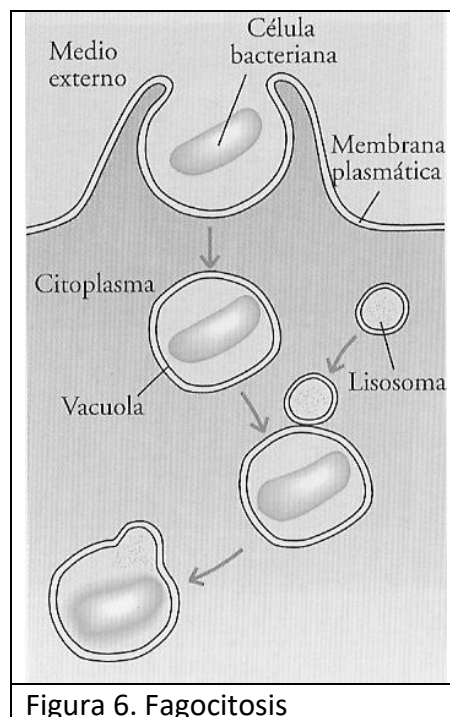


Figura 6. Fagocitosis

<sup>5</sup> Enfermedad infecciosa de los animales (ganado) trasmisible al hombre.

**Sistema del complemento:** son un conjunto de proteínas que son sintetizadas en el hígado y circulan en el plasma sanguíneo de forma inactiva en condiciones normales. En presencia de patógenos estas proteínas se activan y “complementan” o aceleran ciertas respuestas inmunes, como la lisis o destrucción de microbios, promueven la fagocitosis y potencian la respuesta inflamatoria.

## MECANISMOS DE DEFENSA ESPECÍFICOS

### LA TERCERA LÍNEA DE DEFENSA: RESPUESTA INMUNE

La respuesta inmune específica difiere de otros mecanismos de defensa en que realiza una identificación altamente específica del invasor a través de estructuras de la superficie de un tipo especial de glóbulos blancos, los linfocitos. Cuando los linfocitos responsables de la respuesta inmune son los linfocitos B, se dice que la *respuesta inmune es humoral*. En cambio, si los linfocitos responsables son los linfocitos T la *respuesta inmune es celular*.

Dos propiedades distinguen la inmunidad específica de las defensas no específicas:

- **Especificidad:** las sustancias extrañas que inducen inmunidad se denominan **antígenos** y las partes de estas moléculas, que generalmente son proteínas o polisacáridos, que activan a las células del sistema inmunitario se llaman **determinantes antigénicos**. Según sus características el antígeno estimula diferentes poblaciones de linfocitos, lo que hace que se desarrollen mecanismos apropiados que conducen a la eliminación del agresor.
- **Memoria:** el primer contacto del sistema inmune con un antígeno origina una *respuesta primaria*, la que no solo lleva a la eliminación del patógeno, sino que, simultáneamente, provoca la diferenciación de células “preadaptadas” a un nuevo contacto con el mismo antígeno. Estas células, que poseen una vida media mayor, se denominan células de memoria. En encuentros posteriores con el mismo antígeno se produce, entonces, una *respuesta secundaria*. Estas respuestas son más rápidas, mayores y cualitativamente distintas de la respuesta primaria.

Basándose en esta capacidad para “recordar” fue posible la prevención de numerosas enfermedades mediante la fabricación de vacunas. Estas pueden prepararse con un patógeno muerto, con una cepa debilitada del mismo o utilizando un patógeno muy similar. Aunque la memoria es sumamente exacta, hay una razón por la que siguen existiendo los resfríos y las gripes: algunos patógenos cambian (mutan) con el tiempo, es un fenómeno natural que se llama cambio antigénico. Esta modificación, aunque sea pequeña, basta para que el patógeno atraviese nuevamente las defensas inmunológicas. Como protección ante este cambio la evolución ha proporcionado sistemas inmunológicos adaptables y lo suficientemente diferentes genética e inmunológicamente como para ofrecer cierta protección natural contra las epidemias.

## Los protagonistas del sistema inmunológico

El sistema inmunológico es uno de los sistemas más complejos del organismo. Una causa de su complejidad es su naturaleza difusa desde el punto de vista anatómico, es decir, *contrariamente a los demás sistemas del cuerpo que poseen un centro y varias divisiones dependientes de él, este sistema no tiene un centro en particular, pero se asemeja a los demás en que es una unidad funcional integrada.*



El escenario donde operan los linfocitos B y T se conoce como *sistema inmunológico*. En el hombre estas células se originan a partir de células indiferenciadas que sufren un proceso de maduración en la médula ósea y en el timo (órganos linfoides primarios). El resto de los órganos del sistema inmunológico actúan como reservorio de glóbulos blancos y son considerados *órganos linfoides secundarios* (ganglios linfáticos, amígdalas, apéndice, adenoides, ciertas células del intestino delgado: placas de Peyer y el bazo).

El bazo, las amígdalas, adenoides y placas de Peyer junto con los vasos y ganglios linfáticos forman el sistema linfático, una red de órganos, conductos y vasos linfáticos (Figura 8). Los vasos linfáticos producen y transportan linfa desde los tejidos hasta el torrente sanguíneo, son la vía de retorno del flujo intersticial al sistema circulatorio. Localizados estratégicamente dentro de este sistema de vasos, están los **ganglios linfáticos**. Estos están densamente poblados por linfocitos y macrófagos que atrapan a los patógenos que han podido abrirse paso a través de la primera línea de defensa (Figura 7).

Dentro de los ganglios linfáticos ocurren las interacciones esenciales entre las células que intervienen en la respuesta inmune. La linfa entrante incorpora al ganglio linfático patógenos, y los expone a los linfocitos, obteniéndose células inmunológicamente competentes que luego circulan a través del cuerpo.

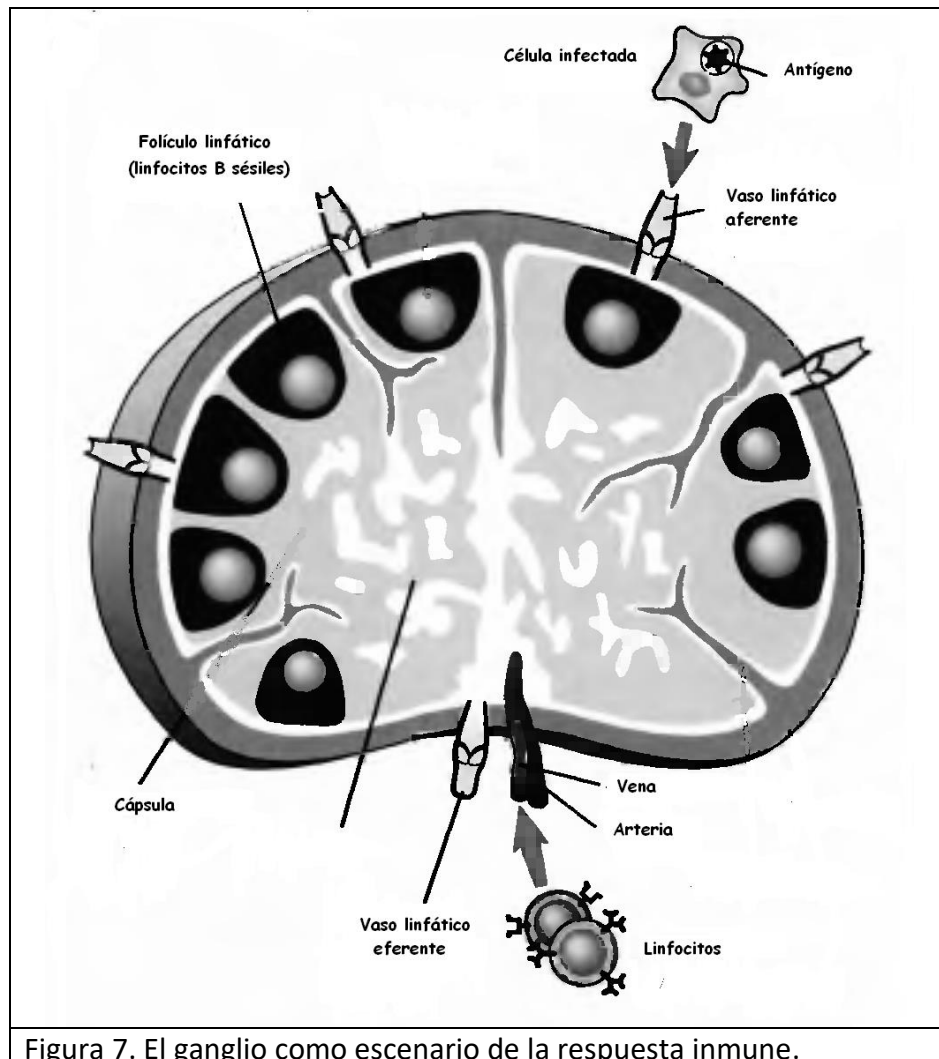


Figura 7. El ganglio como escenario de la respuesta inmune.

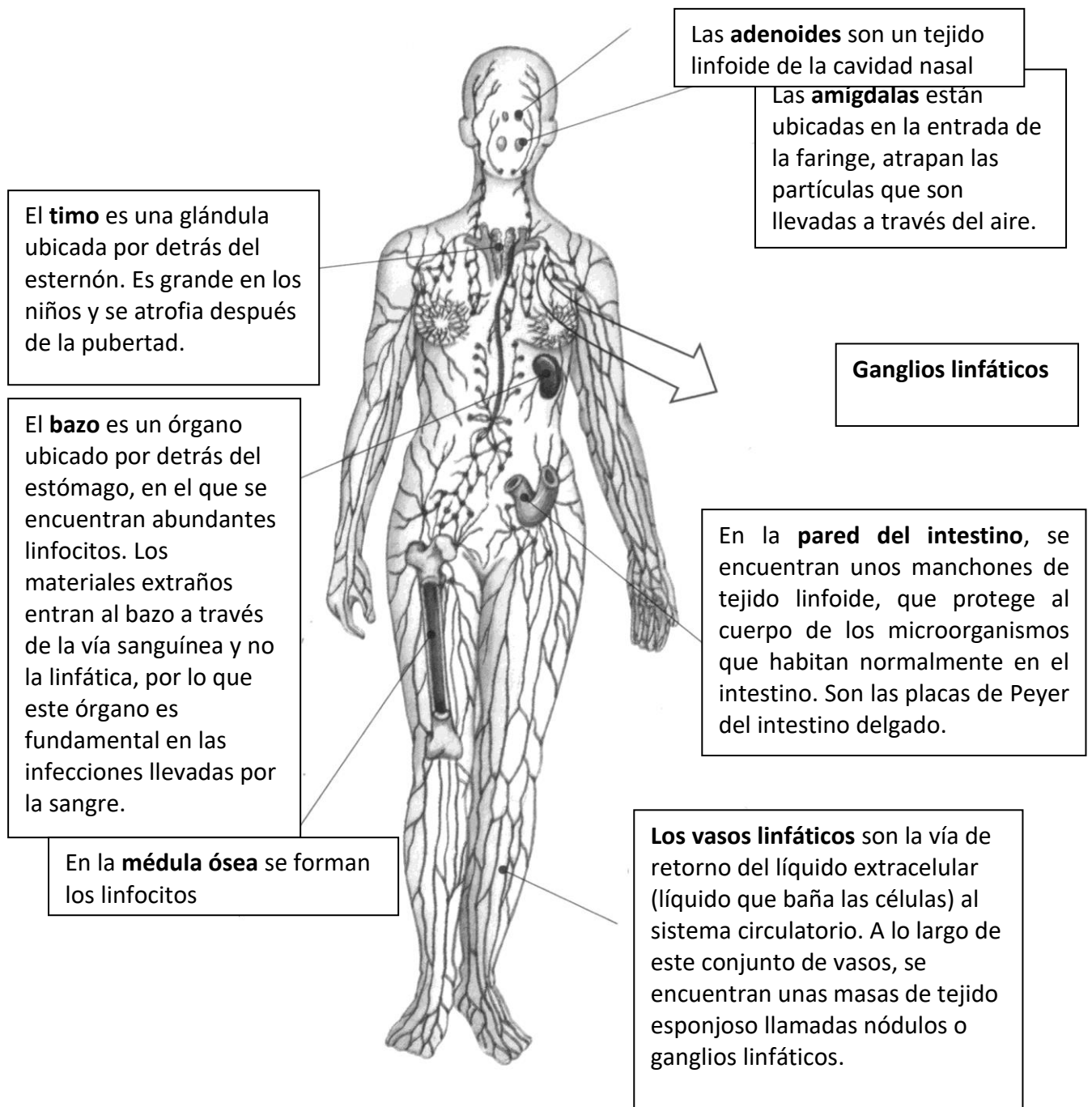


Figura 8. Componentes del Sistema Inmunológico

La especificidad de la respuesta inmune, como ya fuera expuesto, deriva de las acciones e interacciones de dos poblaciones celulares conocidas como linfocitos T y linfocitos B, pertenecientes al grupo de los agranulocitos.

### Linfocitos T

Se desarrollan a partir de células indiferenciadas de la médula ósea de los huesos largos, y luego emigran hasta el timo donde maduran y logran inmuno-competencia, es decir la capacidad para llevar a cabo respuestas inmunitarias. En el timo pasan por un proceso complejo de diferenciación, selección y maduración.

La **diferenciación** implica adquirir la capacidad para sintetizar diferentes tipos de proteínas de membrana, que determinan tanto su función (ayudantes o destructores) como su especificidad antigénica (capacidad para distinguir lo propio de lo no propio). La **selección** implica eliminar aquellos linfocitos T que son incapaces de reconocer células propias y aquellos que tienen, por el contrario, gran afinidad por las células del propio cuerpo, de esta manera se evita un ataque hacia células sanas (enfermedades autoinmunes). Finalmente, los linfocitos T que sobreviven al proceso de selección completan su **maduración** dentro del timo y pasan a la circulación en busca de microorganismos potencialmente dañinos. Los linfocitos T son los encargados de realizar una respuesta inmune altamente específica que se ejecuta por interacciones célula a célula. Esta respuesta se conoce como respuesta mediada por células o *respuesta inmune celular*.

Existen diferentes poblaciones de linfocitos T: linfocitos T ayudantes, linfocitos T destructores y linfocitos T de memoria.

### **Linfocitos B**

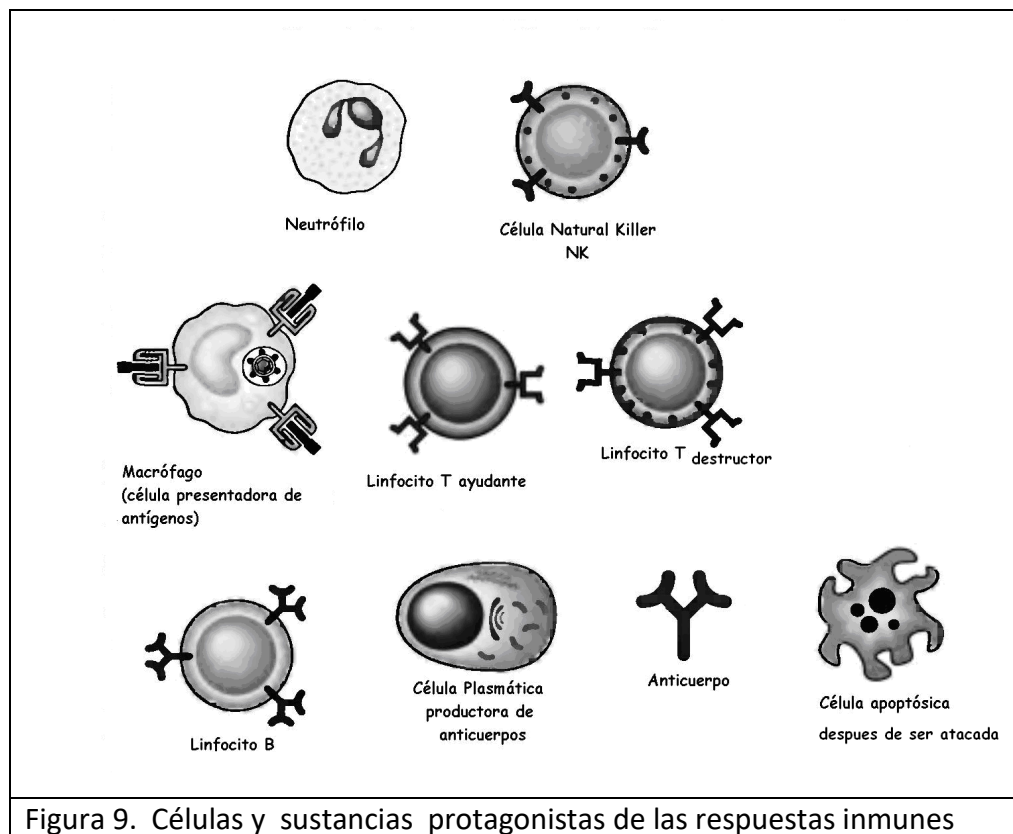
Se desarrollan, al igual que los linfocitos T, a partir de células precursoras de la médula ósea de los huesos largos, con la diferencia que completan su maduración en la misma médula en donde adquieren diversas proteínas en su membrana, que funcionarán como **receptores de antígenos**. Estos linfocitos son los protagonistas en las **respuestas inmunitarias** mediadas por anticuerpos, es decir la *respuesta inmune humoral*. Muchos linfocitos B están circulando en el torrente sanguíneo, escurriéndose a través de las paredes de los capilares hasta el sistema linfático; otras se aglomeran en los nódulos linfáticos, el bazo y otros tejidos linfoides. Las células B tienen la capacidad de fabricar proteínas denominadas anticuerpos<sup>8</sup> también llamadas inmunoglobulinas (Ig), existen diferentes tipos de Ig, las mismas se hallan insertas en la membrana celular de cada linfocito B, sobresaliendo de su superficie con una estructura tridimensional específica. Cuando un linfocito B encuentra un antígeno con una estructura tridimensional complementaria con la de su anticuerpo, comienza a dividirse. La proliferación de linfocitos B activados ocurre frecuentemente en los folículos de los nódulos linfáticos que, por esta razón, se agrandan durante una infección. El proceso por el que se alcanza la producción de células completamente maduras demora alrededor de cinco días. El patógeno también se encuentra multiplicándose durante este tiempo, la aparición de fiebre en un individuo indica que ha comenzado el proceso de "ataque" al invasor. Los antibióticos, al suprimir la tasa de multiplicación de las bacterias (si el patógeno es bacteriano), permiten que la producción de anticuerpos domine más rápidamente la infección.

Las células hijas que resultan de la activación de los linfocitos B se diferencian en dos tipos: linfocitos B plasmáticos y linfocitos B de memoria.

Los linfocitos B plasmáticos son fábricas especializadas de anticuerpos. Una célula plasmática madura puede elaborar 3.000 a 30.000 moléculas de anticuerpos por segundo que son volcadas al torrente sanguíneo. Estos linfocitos viven sólo unos pocos días.

---

<sup>8</sup> Proteína globular sintetizada por un linfocito B, que es complementaria de una sustancia extraña (antígeno) con la cual se combina específicamente.



En general la **respuesta inmune consta de tres etapas:**

- Etapa inicial de **reconocimiento** de antígenos.
- Etapa de **diferenciación y proliferación** de los linfocitos específicos.
- Etapa **efectora**, donde se ponen en juego una serie de mecanismos de destrucción del agresor de acuerdo con las características del antígeno.

### **Respuesta inmune celular y humoral**

La **respuesta celular** es importante para eliminar **virus** que se encuentran multiplicándose dentro de las células, protegidos de la acción de los anticuerpos. Sin embargo, su presencia se refleja en la aparición de antígenos en la superficie de la célula infectada. Asimismo, los linfocitos T (protagonistas de la respuesta inmune celular) reconocen células extrañas como células tumorales y de trasplante.

Al entrar al organismo un agente extraño es ingerido por un macrófago que despliega en su superficie los antígenos del invasor (de allí que a los macrófagos se los denomine células presentadoras de antígenos). Los receptores de la membrana plasmática de los **linfocitos T ayudantes** reconocen específicamente a ese antígeno y se activan (**etapa de reconocimiento**) (Figura 10). A partir del aviso de “posible invasión” proveniente de los macrófagos (defensa inespecífica), los linfocitos T ayudantes producen mensajeros químicos denominados **citoquinas** que cumplen con acciones reguladoras de la respuesta inmune.

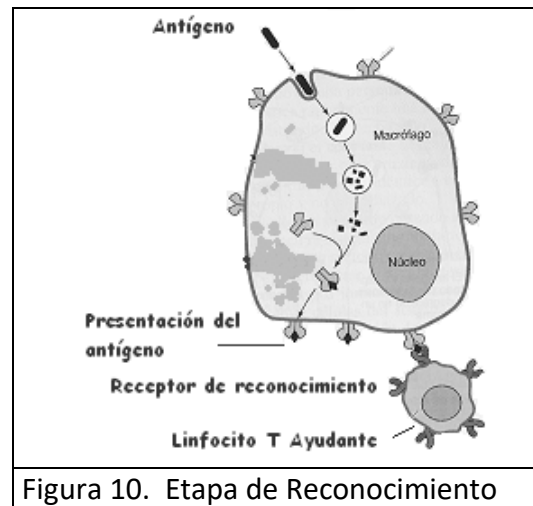


Figura 10. Etapa de Reconocimiento

De acuerdo al patrón de citoquinas que produzcan los linfocitos T ayudantes activan una **respuesta inmune celular** (desencadenando la división de los demás linfocitos T ayudantes, los linfocitos T destructores y los linfocitos T de memoria) o una **respuesta inmune humoral** (activando los linfocitos B en células plasmáticas y linfocitos B de memoria). Paralelamente, las citoquinas, también activan células fagocíticas (neutrófilos y macrófagos) aumentando la actividad fagocitaria.

Cuando un linfocito T ayudante es activado, comienza a dividirse y especializarse. El resultado es una población de células capaces de reconocer al antígeno que desencadenó su activación: los **linfocitos T destructores y los linfocitos T de memoria (etapa de diferenciación y proliferación)** (Figura 11).

Los linfocitos T destructores luego de ser activados se diferencian en células efectoras, que abandonando el tejido linfoide se dirigen al lugar de la invasión donde reconocen y atacan a las células que tienen el mismo antígeno que estimuló su activación y proliferación (células blanco). Los linfocitos T de memoria son células que pueden permanecer diferenciadas durante toda la vida del individuo y reconocen rápidamente al antígeno si vuelve a invadir el organismo, de manera que una nueva respuesta inmune se dará de forma más acelerada y eficiente que en el primer contacto (respuesta secundaria). Pudiendo ser el antígeno destruido antes que pueda aparecer algún signo de enfermedad.

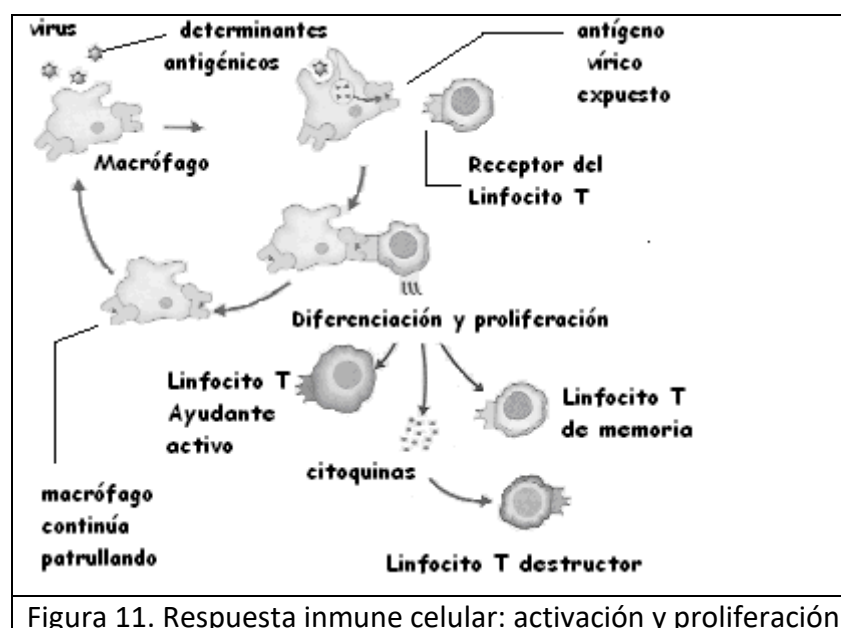


Figura 11. Respuesta inmune celular: activación y proliferación

En la **etapa efectora** los linfocitos T destructores luego de interaccionar con la célula blanco son capaces de inducir su muerte. Disponen de dos mecanismos de ataque: uno que consiste en gránulos que contienen perforina. La perforina produce agujeros en la membrana de la célula atacada, permitiendo que el líquido extracelular entre en su interior y ésta estalle. El otro modo de ataque es secretando una molécula tóxica que activa las enzimas lesivas del interior de la célula que se busca destruir. Estas enzimas lo que hacen es fragmentar el ADN de manera que la célula muera (Figura 12).

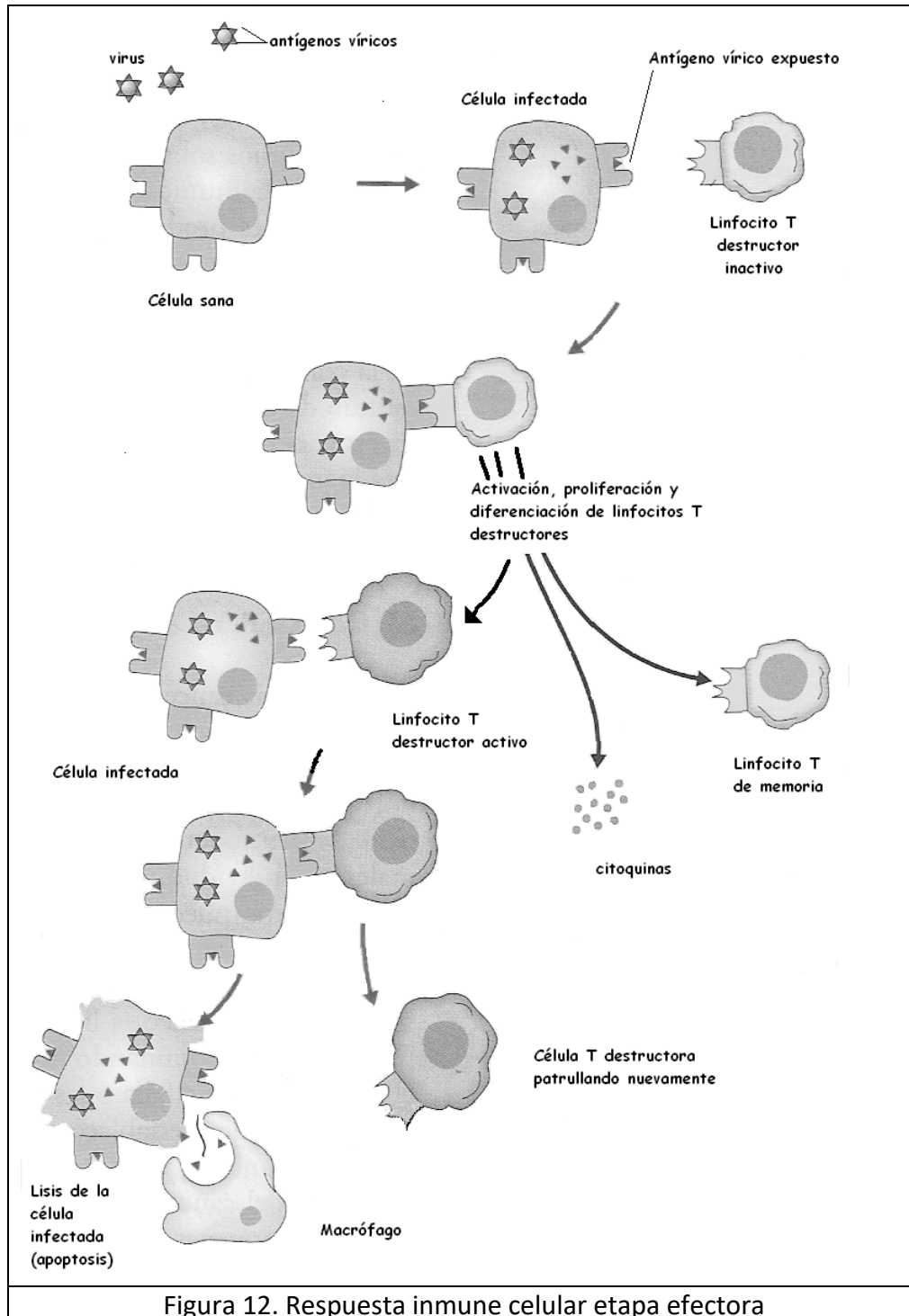


Figura 12. Respuesta inmune celular etapa efectora

En la **respuesta humoral** los tipos celulares más destacados son los **linfocitos T ayudantes y los linfocitos B**. El organismo posee diferentes linfocitos B, cada uno de ellos es capaz de responder a un antígeno específico.



Mientras los linfocitos T destructores emigran del tejido linfóide para enfrentarse a las células que portan antígenos extraños, los linfocitos B permanecen mayoritariamente en los ganglios, el bazo o el tejido linfóide del aparato digestivo. Ante un antígeno se activan, para ello necesitan ser coestimulados por los linfocitos T ayudantes a través de citoquinas (ver etapa de reconocimiento de los antígenos por los linfocitos T). Una vez activados se diferencian en células plasmáticas secretoras de anticuerpos y células de memoria (etapa de diferenciación y proliferación). Las células de memoria conservan, al igual que los linfocitos T de memoria, la información para producir el anticuerpo y adquieren la particularidad de sobrevivir por largos períodos de tiempo. Así, en la segunda oportunidad en que un patógeno en particular ingrese al cuerpo, inmediatamente puede inducirse la producción de anticuerpos en gran escala contra el invasor (respuesta secundaria) (Figura 13).

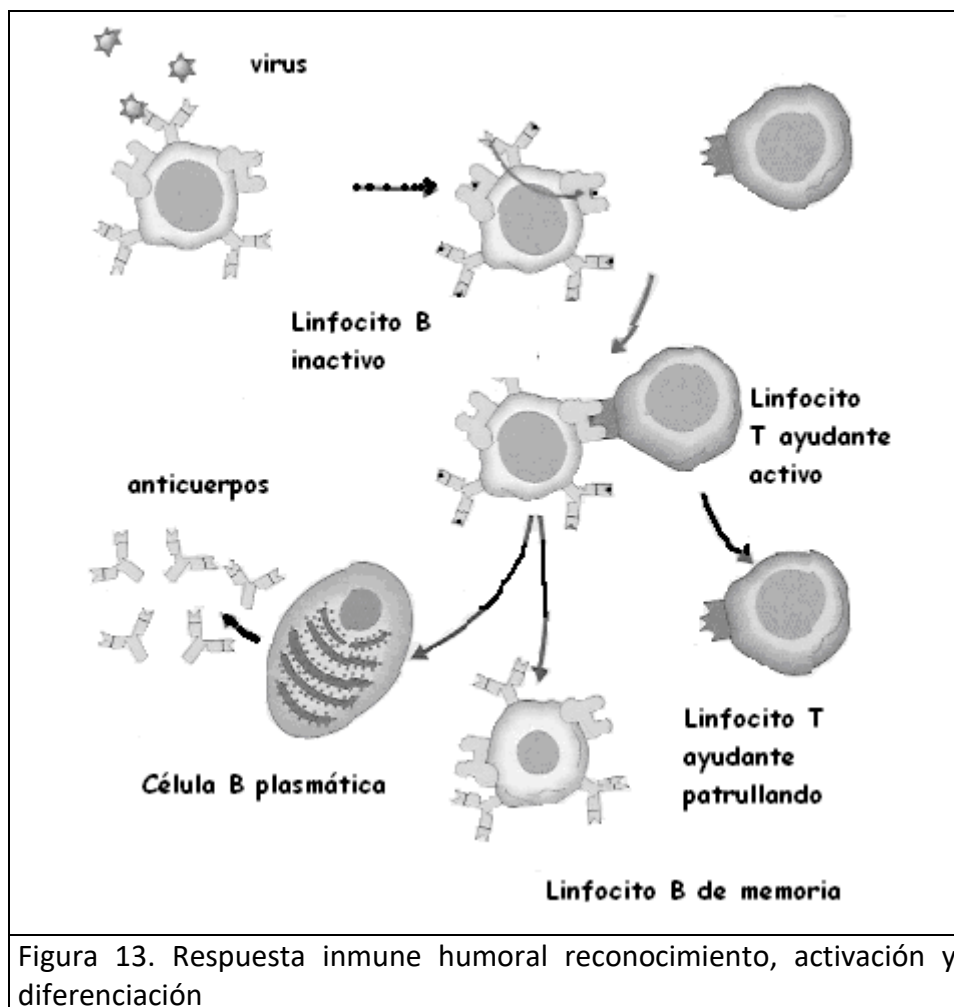
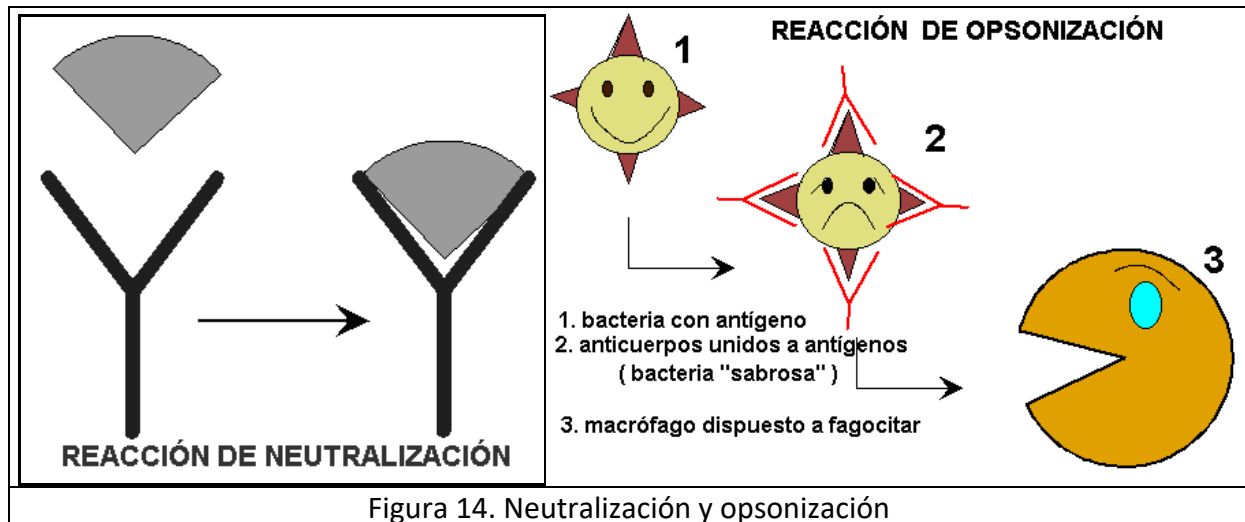


Figura 13. Respuesta inmune humoral reconocimiento, activación y diferenciación

En la **etapa efectora** coexisten una variedad de mecanismos en los que participan los anticuerpos. Estos circulan por la linfa y sangre hasta llegar al lugar afectado, pudiéndose unir al antígeno que desencadenó su producción formando complejos antígeno-anticuerpo (**opsonización**), este complejo inactiva al antígeno y aumenta las probabilidades de ser fagocitado. También pueden combinarse con el agente nocivo e interferir en el mecanismo de penetración celular de un virus o una bacteria (**neutralización**) (Figura 14).

En otros casos, estos complejos pueden activar a los componentes del sistema de complemento para que ataquen a los patógenos. Este sistema está formado por un grupo de 20 proteínas plasmáticas, que normalmente permanecen inactivas, pero cuando son activadas complementan o potencian determinadas reacciones inmunitarias. Un ejemplo sería el provocar la lisis (ruptura) de células patógenas y estimular su fagocitosis.



## Tipos de inmunidad

La inmunidad contra un organismo específico se puede conseguir en dos situaciones: la introducción de un antígeno que induce la respuesta por el sistema inmunitario específico, este proceso se denomina **inmunidad activa (inmunización)** y mediante la transferencia de componentes de un organismo inmunizado a otro que no lo está (**inmunidad pasiva**)

La **inmunidad activa** puede darse de forma **natural o artificial**.

- **Natural**: se desarrolla una enfermedad y, luego de restablecido el equilibrio (salud), el individuo adquiere una inmunidad producida por mecanismos del propio organismo. Por ejemplo, luego de enfermar del sarampión o paperas se adquiere este tipo de inmunidad.
- **Artificial**: la inmunización se adquiere por medio de vacunas. Se administra un agente infeccioso de modo que no cause la enfermedad, pero que sí active al sistema inmunitario. Por ejemplo: vacuna antipoliomelítica, antituberculosa.

La **inmunidad pasiva** también puede darse mediante el mecanismo **natural o el artificial**:

- **Natural**: los bebés adquieren cierto grado de inmunidad gracias a los anticuerpos ya elaborados que reciben de sus madres durante el embarazo y la lactancia. Estos anticuerpos los protegen hasta que su propio sistema inmunitario sea eficiente.
- **Artificial**: se adquiere con la aplicación de sueros, que poseen anticuerpos fabricados por otros organismos. Los sueros se utilizan para enfrentar con rapidez una infección grave. Por ejemplo: sueros antitetánicos, antirrábicos y antiofídicos. Esta inmunidad dura solo dos o tres semanas.

## Regulación de la respuesta inmune

La intensidad de la respuesta inmune debe estar controlada, ya que una respuesta demasiado intensa podría dañar al organismo, por tanto, se han desarrollado mecanismos homeostáticos para mantener regulada la respuesta inmune.

El sistema inmune recibe señales del sistema nervioso a través del Sistema Nervioso Autónomo Simpático y del sistema endócrino. El sistema inmune a su vez envía información al cerebro vía citoquinas. Este sistema de retroalimentación es vital para el funcionamiento adecuado del organismo en situaciones normales, y en aquellas en las que la homeostasis se ve perturbada, como en casos de estrés, consumo de drogas, enfermedades infecciosas y cáncer.

Los glucocorticoides son los principales moduladores del sistema inmune, en concentraciones normales son necesarios para una respuesta inmune adecuada regulando la respuesta a través de un mecanismo de retroalimentación negativa.

Las citoquinas producidas por los distintos tipos celulares involucrados en la respuesta inflamatoria e inmune poseen receptores en hipotálamo e hipófisis activando el eje adrenal con un aumento en la producción de corticoides que regulan la función inmune (Figura 15).

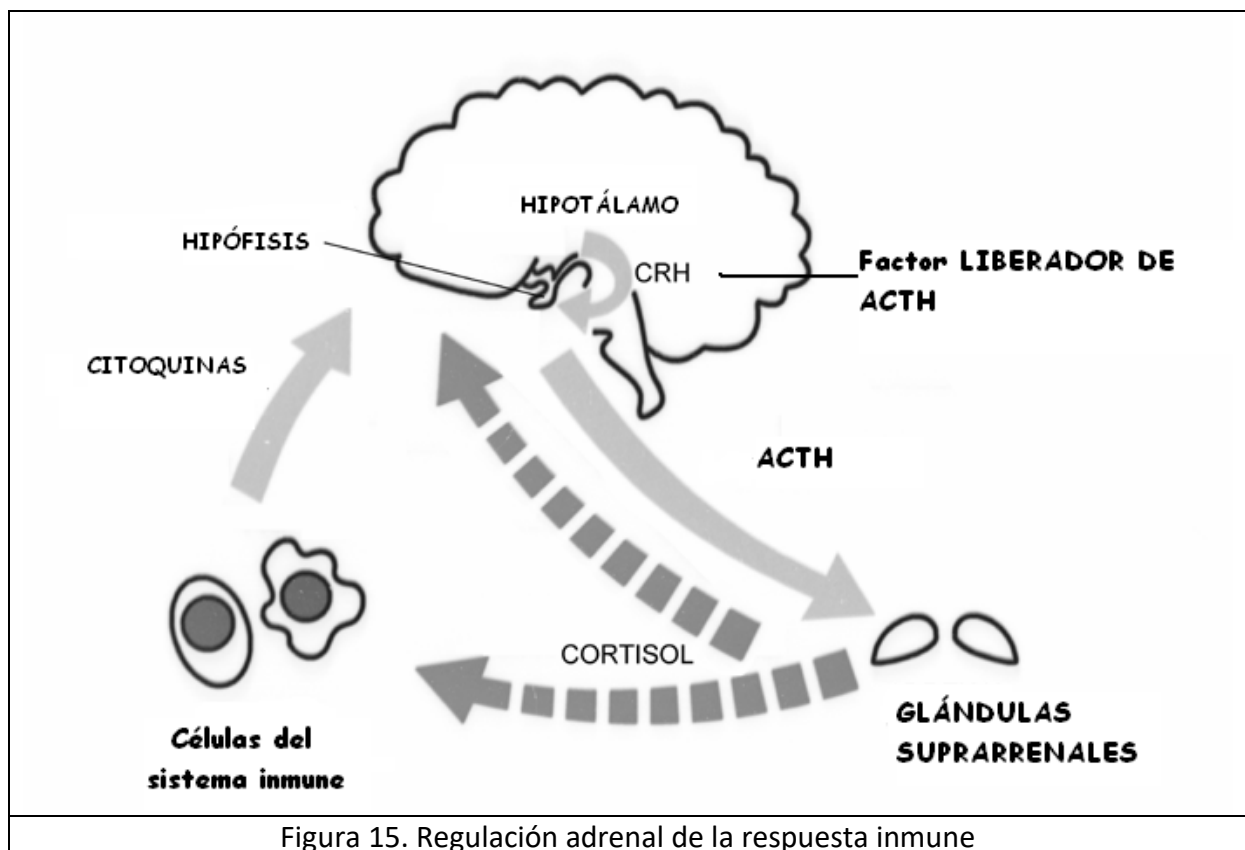


Figura 15. Regulación adrenal de la respuesta inmune

Los glucocorticoides por tanto son antiinflamatorios y suprimen la respuesta inmune inhibiendo en otras la proliferación de linfocitos T y B, de allí la importancia de su acción en situaciones de estrés donde su secreción se incrementa notablemente.

Otras hormonas poseen receptores en las células del sistema inmune con la capacidad de activar o inhibir sus funciones. En general los glucocorticoides, los andrógenos como la testosterona, la progesterona y la ACTH deprimen la respuesta inmune.

Mientras que la hormona del crecimiento, la prolactina, la tirosina y la insulina estimulan dicha respuesta.

## **PATOLOGÍAS DEL SISTEMA INMUNE**

### **Enfermedades autoinmunes**

Habitualmente el sistema inmune puede distinguir lo propio de lo no propio, sin embargo, este reconocimiento en ocasiones falla y el sistema inmune ataca a las células del cuerpo dando lugar a una patología de tipo autoinmune.

Así, el sistema inmunitario fracasa en el reconocimiento de los autoantígenos (antígenos internos) y lleva a cabo un ataque inmunitario contra ellos. En 1996, dos inmunólogos, Doherty y Zinkernagel, recibieron el premio Nobel de Medicina al demostrar que los linfocitos T distinguen las células propias de las extrañas. Estas células reconocen el complejo mayor de histocompatibilidad (CMH), un conjunto de proteínas de la membrana celular característico de cada persona. La variedad de CMH es tan grande que se considera que, a excepción de gemelos idénticos que tienen las mismas proteínas, no se encontrarían dos personas que tengan el mismo CMH. En virtud de ello se las considera una suerte de huella digital.

Este descubrimiento es muy importante para identificar individuos a partir de huellas de sangre y también para determinar parentescos (individuos con cercanía genética presentan CMH semejantes). Es precisamente la técnica de reconocimiento de CMH la que se ha utilizado para demostrar el origen biológico de muchos bebés en la actualidad adultos secuestrados durante la última dictadura militar en Argentina (1976-1983).

En la actualidad existen dos teorías sobre la forma en que se produce la autoinmunidad. La primera defiende que los linfocitos T que reaccionan peligrosamente contra las proteínas propias pueden haber escapado del timo sin haber pasado por el “control de calidad”, de manera que no reconocen el CMH del organismo. La segunda teoría defiende que los linfocitos T que habían sido inactivados porque habían respondido a los autoantígenos pueden volver a activarse de manera inadecuada.

Un ejemplo de enfermedad autoinmune es la diabetes del Tipo I (diabetes mellitus insulino dependiente). Las personas con diabetes Tipo I suelen desarrollar su enfermedad antes de los 30 años y es la forma más grave, debido a que puede tener como consecuencias la pérdida de visión, enfermedades renales, ataques cerebrales, gangrena y un deterioro gradual de su sistema circulatorio

El daño en la capacidad del páncreas en producir insulina se debe a que las células T atacan y destruyen a las células de este órgano que segregan insulina. Asimismo, es interesante destacar que esta es una enfermedad sensible al estrés, es decir que el estrés podría colaborar en la “activación” de la diabetes

El tratamiento de las enfermedades autoinmunes implica la administración de fármacos que inhiben las respuestas inmunitarias, lo que hace que el paciente sea más propenso a las infecciones oportunistas.

Con la edad también aumenta la producción de anticuerpos frente a proteínas propias. Esto es, el sistema inmune toma como extrañas a sustancias o células de su propio cuerpo (antígenos internos), por lo tanto, las ataca. Un ejemplo son las enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoidea.

### **Alergias**

En algunas oportunidades se desencadenan respuestas inmunes frente a sustancias aparentemente inofensivas. La fiebre del heno y otras alergias son el resultado de la respuesta inmune a determinados factores ambientales como el polen, el polvo y otras sustancias como, por ejemplo, algunos alimentos. Sus síntomas pueden ser: lagrimeo, picazón, dermatitis, irritación de nariz, garganta y asma. A veces la respuesta inmunológica provoca una reacción generalizada en el organismo, que se manifiesta por la dilatación de los vasos sanguíneos, lo que provoca una caída de la presión sanguínea y la contracción de

los bronquiólos. Este síndrome se conoce como shock anafiláctico y requiere de una pronta atención médica, ya que puede ser mortal.

En este tipo de reacción inmunológica participan, anticuerpos denominados inmunoglobulinas E (IgE), cuya producción se estimula frente a la presencia de antígenos ambientales. Estos anticuerpos circulan y se unen a ciertas células de la sangre, cuando el antígeno entra al cuerpo otra vez, se une a la IgE que está en la superficie de estas células (mastocitos), las que liberan histamina, una sustancia que estimula la respuesta inflamatoria, que desencadena los síntomas descriptos.

Las drogas antihistamínicas contrarrestan el efecto de la histamina y suprimen parte de los síntomas de la reacción alérgica. También se utilizan hormonas esteroides (cortisona) para paliar los casos mas graves.

## INMUNIDAD Y CÁNCER

El cáncer es la proliferación anormal de células en tejidos sanos debido a que han perdido su funcionamiento original. Virtualmente, cualquier tipo de célula del cuerpo puede volverse cancerosa; cuando lo hace, produce un clon de células malignas que se multiplican rápidamente. Sin embargo, cuando una célula normal se transforma en cancerosa, muestra en su superficie antígenos tumorales que pueden ser reconocidos como extraños. Es decir, que el cuerpo puede montar una respuesta inmune contra sus propios cánceres, de hecho suele suceder corrientemente que el cuerpo domine al cáncer antes de que este se manifieste. A esta respuesta inmunitaria se la denomina vigilancia inmunitaria y es llevada a cabo por la inmunidad celular (linfocitos T); los cánceres que se descubren representan fallas ocasionales del sistema inmune. Esto sugiere que el refuerzo de la respuesta inmune puede ser un medio de prevención o control del cáncer.

Si el sistema inmunológico es incapaz de controlar al cáncer, el conjunto de células degenerativas hace que el organismo, por medio de un proceso denominado angiogénesis, desarrolle alrededor de estas células vasos sanguíneos. Estos alimentan al tumor y aceleran su crecimiento. En las últimas etapas del cáncer tiene lugar un fenómeno de difusión, también denominado metástasis, que es la invasión a otra parte del cuerpo del tumor, por medio del transporte de estas células anormales a través del sistema circulatorio o linfático.

## INMUNODEFICIENCIAS

Se conoce con este nombre la insuficiencia total o parcial del sistema inmune para lograr una respuesta eficaz ante un antígeno, lo que da lugar a enfermedades graves, debido a la importancia de los mecanismos inmunitarios para defender al organismo.

Las inmunodeficiencias pueden ser de origen genético o adquiridas. Genético como la deficiencia en la producción de gammaglobulinas o de linfocitos T por alguna anomalía genética que repercute en el desarrollo y funcionamiento del sistema inmune. La inmunodeficiencia adquirida mas conocida es la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) agente causal del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA).

La característica principal de los individuos portadores de una inmunodeficiencia es la tendencia a padecer infecciones de forma repetida.

**HIV:** La respuesta inicial a la invasión por el virus HIV consiste en una discreta reducción del número de linfocitos T ayudantes (recordar la importancia de estas células en ambos tipos de respuestas del sistema inmune). Las personas infectadas sufren una breve enfermedad de tipo gripal, pero el sistema inmunitario fabrica anticuerpos contra el HIV y el

número de linfocitos ayudantes se recupera. A lo largo de varios años, el virus va destruyendo lentamente la población de linfocitos T ayudantes, e incluso los utiliza para reproducirse. Cuando las respuestas inmunitarias se debilitan, los pacientes desarrollan ciertas enfermedades a consecuencia de patógenos oportunistas (enfermedades poco comunes entre la población en general, pero frecuentes en los pacientes infectados por HIV: un tipo de neumonía poco común llamada NPC y el sarcoma de Kaposi), en ese momento es cuando se diagnostica el **SIDA**. El periodo de incubación (intervalo temporal entre la infección por el HIV y el desarrollo de un SIDA) suele ser de 7 a 10 años.

Como se dijo anteriormente, el HIV infecta en particular a los linfocitos T ayudantes. Como las citoquinas secretadas por linfocitos T ayudantes constituyen el estímulo para la actividad de los monocitos, neutrófilos y macrófagos, se produce también una depresión de los mecanismos de defensa inespecíficos. De manera tal que la persona se vuelve vulnerable a las infecciones oportunistas. El virus del SIDA también ataca directamente a los macrófagos, células inmunes del cerebro y a muchos tipos celulares. El virus también evade las defensas inmunitarias mediante rápidos cambios antigénicos en sus proteínas de superficie.

### INMUNIDAD Y TRASPLANTES DE ÓRGANOS

El trasplante de órganos es un tratamiento médico complejo, que consiste en sustituir un órgano vital, que ha dejado de funcionar, por otro sano. A través del trasplante de órganos y tejidos muchos pacientes sometidos a largos tratamientos han logrado mejorar su calidad de vida y recuperar las condiciones físicas óptimas para realizar una vida totalmente normal.

La principal dificultad que se enfrenta cuando se realiza un trasplante no radica en la técnica de implantación, sino en una reacción que se produce en un alto porcentaje de los casos: el rechazo. El organismo receptor del órgano transplantado considera que este órgano es una sustancia extraña para él, y, por lo tanto, fabrica anticuerpos para atacarlo. Las células que actúan en esta respuesta son principalmente linfocitos T y macrófagos; la evidencia actual indica que los linfocitos T destructores son los principales responsables. Para evitar los rechazos se realizan pruebas de histocompatibilidad, es decir, se analiza la compatibilidad entre los tejidos del dador y el receptor.

### INMUNIDAD Y ENVEJECIMIENTO

Con la edad se produce una disminución progresiva de las respuestas inmunitarias. También se reducen las respuestas a las vacunas y el número de linfocitos T ayudantes, mientras que aumenta la producción de anticuerpos frente a proteínas propias. Esto es, el sistema inmune toma como extrañas a sustancias o células de su propio cuerpo (antígenos internos), por lo tanto, las ataca. Un ejemplo de esto son las enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoidea y la diabetes de tipo I.

### BIBLIOGRAFÍA

- Curtis, H., Sue Barnes, N., Schnek, A. & Massarini A. (2011) *Biología*. Editorial Médica Panamericana. 7ma. Edición en español. 3ra. Reimpresión.
- Tortora G. R. & Derrickson, B. (2010). *Principios de Anatomía y Fisiología*. 11ra. Edición. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana.