Capítulo 1•**2**•3•4•5•6•7•8•9•10•11•12•13•14•15•16•17•18•19•20•21•22

Inmunidad innata

Barreras naturales frente a la infección
Receptores expresados por células de la inmunidad innata
Sistema del complemento

Analía Trevani y Jorge Geffner

Objetivos de aprendizaje

- Comprender los diferentes mecanismos a través de los cuales la piel y las mucosas previenen el establecimiento de los procesos infecciosos.
- Analizar las diferentes familias de receptores expresadas por las células de la inmunidad innata.
- Comprender las funciones mediadas por el sistema del complemento y sus diferentes vías de activación.

1. INTRODUCCIÓN

La acción integrada de la inmunidad innata y adaptativa permite que, viviendo en un ambiente poblado de agentes microbianos potencialmente patógenos, sólo en ocasiones particulares se desarrollen procesos infecciosos evidenciables desde el punto de vista clínico.

La inmunidad innata comprende, en primer lugar, barreras físicas y anatómicas: la piel y los epitelios de los aparatos respiratorio, digestivo y genitourinario.

La integridad de estas barreras naturales impone un formidable impedimento a la penetración de los microorganismos. No obstante, cabe destacar que la actividad protectora mediada por los epitelios no se limita a una acción pasiva. Por el contrario, las propias células epiteliales expresan receptores capaces de reconocer los microorganismos y sus productos. Este reconocimiento induce la producción de un conjunto de productos antimicrobianos y mediadores inflamatorios, responsables de la respuesta inmunitaria en la piel y las mucosas, en su fase más temprana.

Si la acción protectora mediada por el epitelio es superada, se establece en el organismo un foco infeccioso primario. A fin de erradicarlo se pondrán en marcha inmediatamente un conjunto de mecanismos adicionales en los que participarán diferentes tipos celulares y mediadores humorales, propios de la inmunidad innata.

Introducción a la Inmunología Humana ©2011. Editorial Médica Panamericana

Células que median la inmunidad innata:

- Granulocitos neutrófilos, eosinófilos y basófilos.
- Mastocitos.
- Células *natural killer* (NK).
- Células NKT.
- Monocitos.
- Macrófagos.
- Células dendríticas convencionales.
- Células dendríticas plasmocitoides.
- Células epiteliales.
- Células endoteliales.
- Células parenquimatosas.

Factores humorales que median la inmunidad innata:

- Citocinas y quimiocinas
- Sistema del complemento
- Proteínas de fase aguda
- Receptores de reconocimiento de patrones (RRP) solubles

La fisiología de los diferentes tipos celulares que participan en la inmunidad innata se analiza en detalle en el capítulo 3.

¿Cómo se integran las acciones de los diferentes tipos celulares y mediadores humorales propios de la inmunidad innata en el control del proceso infeccioso?

No lo sabemos con exactitud. No obstante, conocemos ciertos aspectos esenciales referidos a la estrategia empleada por la inmunidad innata para erradicar el foco infeccioso.

En primer lugar, sabemos cómo percibe o capta la presencia de un foco infeccioso. La estrategia de la inmunidad innata se basa en utilizar los **receptores de reconocimiento de patrones (RRP)**, que se ocupan de reconocer estructuras presentes en los microorganismos, denominadas genéricamente **patrones moleculares asociados con patógenos (PAMP)** (véase más adelante en este mismo capítulo).

En segundo lugar, conocemos cómo enfrenta la inmunidad innata a diferentes tipos de patógenos. Dispone de una amplísima variedad de mecanismos que pone en juego selectivamente, según las propiedades del patógeno que va a combatir. Por ejemplo, a fin de combatir infecciones por bacterias capsuladas (bacterias que presentan una cápsula polisacárida en su superficie) recurrirá a la participación de neutrófilos y al sistema del complemento, mientras que frente a infecciones virales, recurrirá a los interferones de tipo I, células NK y células dendríticas plasmocitoides.

En tercer lugar, sabemos que la inmunidad innata tenderá a desarrollar un proceso inflamatorio en el ámbito local de la infección. El objetivo de esta respuesta inflamatoria no será otro que propender a reclutar, en el sitio de lesión, elementos humorales y celulares de la inmunidad, con el objeto de erradicar rápidamente al agente infeccioso. Es importante destacar, en relación con la génesis de este proceso inflamatorio, la contribución de múltiples tipos celulares presentes o reclutados en el foco infeccioso: neutrófilos, eosinófilos, macrófagos, células dendríticas, células NK, células NKT, linfocitos T γδ, mastocitos, células epiteliales y células endoteliales. Estos diferentes tipos celulares producirán citocinas y quimiocinas inflamatorias. Entre las primeras, se destacan IL-1, IL-6, TNF-α, IL-12, IL-18, IL-17 e IL-23. Las quimiocinas inflamatorias se estudian en el capítulo 3.

En cuarto lugar, comprendemos cómo interactúa la inmunidad innata con los mecanismos propios de la inmunidad adaptativa, a fin de asegurar la erradicación del proceso infeccioso, para el caso de infecciones en las que la sola participación de la inmunidad innata no sea suficiente. Las células dendríticas cumplen, en ese sentido, el papel central. Estas células reconocen al patógeno en el propio tejido infectado e inducen, en los órganos linfáticos secundarios, la activación de los linfocitos $TCD4^+$ vírgenes (*naive*) y su diferenciación en perfiles particulares (Th1, Th2, Th foliculares, Th17 y T reguladores), aptos para combatir eficazmente la infección en curso.

La inmunidad innata suele resolver el proceso infeccioso naciente o, al menos, controlarlo hasta el desarrollo de la respuesta inmunitaria adaptativa. Esta última se inicia con la migración de las células dendríticas, que han capturado antígenos microbianos en el foco infeccioso, hacia los órganos linfoides secundarios. Allí, los clones B y T capaces de reconocer los antígenos se activarán, expandirán y diferenciarán a células efectoras de la respuesta inmunitaria adaptativa.

2. BARRERAS NATURALES: LA PIEL

La piel y los epitelios que recubren los aparatos respiratorio, digestivo y genitourinario representan la primera línea de defensa frente a los microorganismos comensales y patógenos. La mayoría de los procesos infecciosos se establecen a través de las mucosas y no de la piel. Esto puede entenderse al considerar no sólo la eficacia de la piel como barrera antiinfecciosa, sino también la enorme superficie

Introducción a la Inmunología Humana ©2011. Editorial Médica Panamericana

expuesta de las mucosas, aproximadamente 200 veces mayor que la correspondiente a la piel.

2.1. Propiedades generales

La piel representa el órgano más extenso del cuerpo. En el adulto tiene una superficie de 1,5 a 2 m^2 y da cuenta, aproximadamente, del 16% del peso corporal. La continuidad de la piel representa una eficaz barrera protectora frente a los agentes infecciosos. El compromiso en la continuidad de la piel predispone en forma notable al establecimiento de procesos infecciosos de diferente etiología. De hecho, las infecciones son la principal causa de muerte en los pacientes con quemaduras extensas y graves.

La piel consta de tres capas:

- la más superficial: epidermis
- la media: dermis
- la profunda: hipodermis (tejido graso subcutáneo) (fig. 2-1).

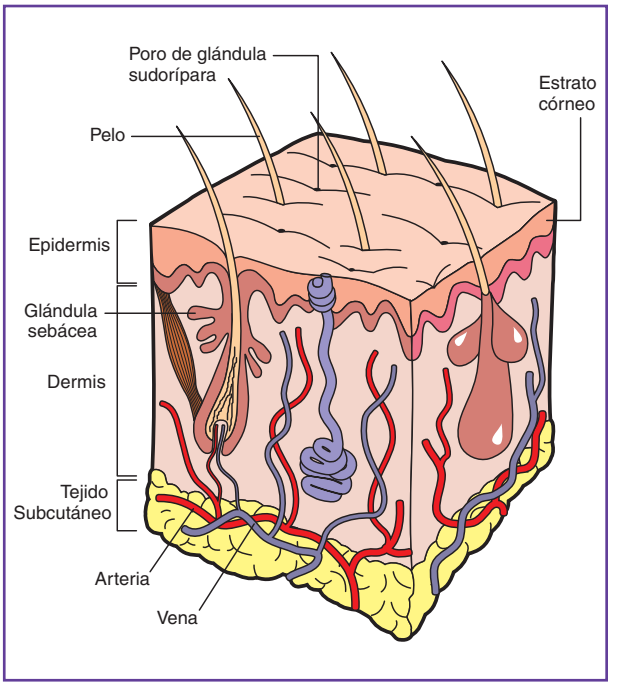


Fig. 2-1. Estructura de la piel humana.

La epidermis representa la porción superficial o externa de la piel y se presenta como un epitelio pavimentoso estratificado. Su espesor es de 0,1 mm, aunque en las palmas de las manos y en las plantas de los pies puede alcanzar 1 mm. Los queratinocitos son las células predominantes de la epidermis. Producen queratina, proteína que contribuye a la resistencia de la piel frente a la acción perjudicial mediada por diversos agentes físicos y químicos, además de dotarla de un alto grado de impermeabilidad. Los queratinocitos son producidos de manera constante en la piel y migran lentamente desde la capa basal hacia la capa superficial de la epidermis en un ciclo aproximado de 60 días.

En la epidermis pueden distinguirse cuatro estratos. El estrato germinativo o basal, el más profundo, asienta sobre la dermis y se compone de una única capa de queratinocitos de forma cilíndrica, que expresa una alta actividad mitótica, fuente de todos los queratinocitos presentes en la epidermis. En este estrato se encuentran los melanocitos, células productoras de melanina, el pigmento que confiere color a la piel. El estrato espinoso está formado por dos a seis capas de células, que se aplanan a medida que se acercan a la superficie. El estrato granuloso está integrado por una a tres capas de células, activas en la biosíntesis de queratina, producto que se almacena en gránulos ubicados en el citoplasma celular. El último es el estrato córneo, la capa más superficial de la piel. Está integrado por depósitos de queratina y lípidos y por hileras de queratinocitos muertos aplanados (corneocitos), que se desprenden en forma insensible.

La descamación de las capas superficiales queratinizadas es continua y contribuye a inhibir la colonización de la piel por microorganismos patógenos. Por otra parte, la sequedad relativa de la superficie de la piel, su acidez (manto ácido, pH 5 a 6) y la flora microbiana cutánea normal contribuyen también a evitar la colonización microbiana.

Las células especializadas de la epidermis incluyen un conjunto diferenciado de tipos celulares: células de Langerhans, que representan el tipo preponderante de célula dendrítica presente en la epidermis, melanocitos y células T, principalmente, células $TCD8^+$.

La dermis tiene un espesor cuatro a cinco veces superior al de la epidermis. A diferencia de esta, contiene vasos sanguíneos y linfáticos. La irrigación de la dermis permite el rápido ingreso de mediadores humorales de la respuesta inmunitaria, producidos en sitios distantes. En primer lugar, los componentes del sistema del complemento, producidos centralmente en el hígado y, en forma complementaria, por diversos tipos celulares presentes en la piel, entre ellos, los propios queratinocitos. En segundo lugar, las proteínas de fase aguda, producidas también a nivel hepático. En tercer lugar, los anticuerpos IgG, producidos por plasmocitos ubicados en la médula ósea.

Introducción a la Inmunología Humana ©2011. Editorial Médica Panamericana

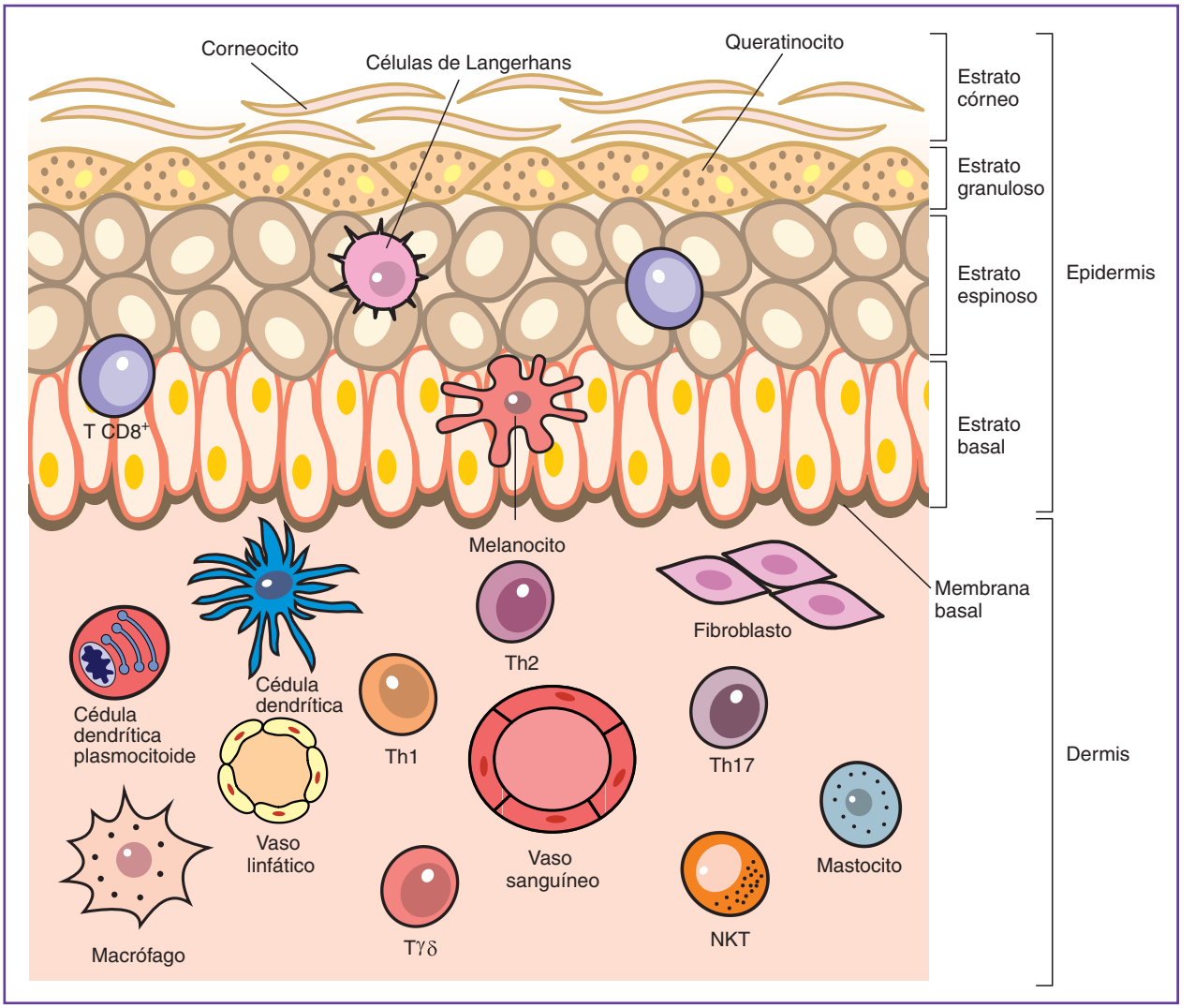


Fig. 2-2. Tipos celulares presentes en la epidermis y la dermis.

La dermis está constituida por tejido conjuntivo laxo y su matriz está compuesta por proteínas, como colágeno y elastina. **En la dermis se ubican una variedad de tipos celulares que contribuyen, a través de diferentes mecanismos, a la inmunidad antiinfecciosa local** (fig. 2-2). La fisiología de estos tipos celulares se describe en los próximos capítulos. Sus características centrales se mencionan en el cuadro 2-1.

2.2. Papel de los queratinocitos en la inmunidad de la piel

Los queratinocitos no cumplen un papel pasivo en la inmunidad antimicrobiana. Por el contrario, al activarse, liberan una amplia variedad de citocinas y quimiocinas inflamatorias capaces de mediar el reclutamiento y la activación de diferentes poblaciones leucocitarias que intentarán erradicar el proceso infeccioso naciente.

¿Cómo es inducida la activación de los queratinocitos?

Si bien puede ser inducida por citocinas inflamatorias (los queratinocitos expresan receptores para un amplio conjunto de citocinas), esta no parece ser la vía de mayor relevancia. El reconocimiento de los PAMP por los RRP expresados por el propio queratinocito es la principal vía de activación en las primeras etapas de la infección.

Los RRP comprenden cinco familias diferentes: los receptores de tipo Toll (TLR), la lectina de tipo C (CLR), los NLR (*nucleotide-binding domain, leucine-rich repeat-containing gene family*), los RLR (*RIG-like receptors*) y los receptores depuradores (*scavenger*), cuyo estudio detallado se aborda más adelante en este capítulo.

Introducción a la Inmunología Humana ©2011. Editorial Médica Panamericana

Cuadro 2-1. La inmunidad en la dermis involucra la participación de diferentes tipos celulares

TIPO CELULAR	FUNCIÓN
Fibroblastos	Células residentes que sintetizan los componentes de la matriz extracelular. Al activarse, producen citocinas (IL-1 e IL-6) y quimiocinas (IL-8 y la quimiocina atrayente de monocitos denominada MCP-1)
Mastocitos	Células residentes que promueven el desarrollo de reacciones inflamatorias a través de la liberación de un amplio conjunto de mediadores biológicos (histamina, leucotrienos, citocinas y quimiocinas)
Neutrófilos	Se reclutan rápidamente en el foco infeccioso y cumplen un papel crítico en la respuesta inmune innata frente a bacterias y hongos
Eosinófilos	Son reclutados en el transcurso de procesos alérgicos y en respuesta a ciertas infecciones parasitarias
Células dendríticas	Células residentes que capturan el antígeno en el foco infeccioso y median la activación de linfocitos T vírgenes en los órganos linfoides secundarios, poniendo en marcha la inmunidad adaptativa
Células dendríticas plasmocitoides	Muy poco frecuentes en la piel normal. Se acumulan en la piel de pacientes con enfermedades autoinmunes (psoriasis y lupus eritematoso sistémico). Presentan una notable capacidad para producir interferones de tipo I, mediando una potente acción antiviral y potenciando los mecanismos efectores de daño tisular asociados a manifestaciones de autoinmunidad
Células Th1	Se acumulan localmente en respuesta a procesos infecciosos o autoinmunes. Son células T $CD4^+$ que, a través de la producción de las citocinas IL-2, TNF-α e interferón-γ, desarrollan una acción proinflamatoria que tiene, como blanco o diana principal, el macrófago.
Células Th2	Se acumulan localmente en respuesta al desarrollo de fenómenos alérgicos y a ciertas infecciones parasitarias. Son células T $CD4^+$ que, a través de la producción de las citocinas IL-4, IL-5, IL-6, IL-9 e IL-13, median una respuesta que tiene como protagonistas centrales los anticuerpos IgE, los eosinófilos y los mastocitos
Células Th17	Se acumulan localmente en respuesta a procesos infecciosos o autoinmunes. Son células T $CD4^+$ que, a través de la producción de las citocinas IL-17A e IL-22, favorecen la infiltración local y la activación de neutrófilos. Desempeñan un papel central en la respuesta inmunitaria antibacteriana y antimicótica. Ambas citocinas favorecen, además, la producción de péptidos antimicrobianos por parte de los queratinocitos
Células NK	Se acumulan en respuesta a infecciones virales. Al activarse, median la destrucción de células infectadas por virus. Son importantes productores de interferón-γ
Macrófagos	Células residentes que median una notable actividad microbicida y que presentan, además, una alta capacidad para secretar numerosas citocinas y quimiocinas
Células T $\gamma\delta$	Células T no convencionales que expresan como receptor antigénico el heterodímero $\gamma\delta$, en lugar del heterodímero $\alpha\beta$
Células NKT	Células que comparten marcadores propios de células NK y células T. Su función en la respuesta inmunitaria en la piel no ha sido aún aclarada

Introducción a la Inmunología Humana ©2011. Editorial Médica Panamericana

El reconocimiento de los PAMP por parte de los queratinocitos parece depender, centralmente, de los TLR. Los queratinocitos expresan diferentes TLR: TLR1, TLR2, TLR3, TLR4, TLR5, TLR6, TLR7 y TLR9, los cuales median el reconocimiento de diferentes PAMP, como LPS, peptidoglucano, flagelina y ácidos nucleicos microbianos, entre otros.

Los queratinocitos expresan una segunda familia de RRP: los NLR. Esta familia de receptores no sólo reconoce los PAMP sino también los DAMP (*danger-associated molecular pattern*). Entre los DAMP mejor caracterizados se encuentran: ATP, cristales de ácido úrico, proteínas de shock térmico y fibrina. En relación con la piel, es interesante destacar que ciertos tóxicos y agentes irritantes, así como la radiación UV, pueden actuar también como DAMP o inducir la liberación de estos y activar, en consecuencia, las respuestas inflamatorias.

La activación de RRP, en primer lugar, y la activación de receptores para citocinas y quimiocinas, en segundo lugar, estimulan en el queratinocito la producción de un conjunto de citocinas y quimiocinas. Entre las citocinas, se destacan aquellas que median una acción proinflamatoria: IL-1, IL-6, TNF-α e IL-18. Entre las quimiocinas, CXCL1 y CXCL8 (IL-8) son las encargadas de reclutar neutrófilos al foco infeccioso y CXCL9, CXCL10 y CXCL11 inducen el reclutamiento local de las células T efectoras. Los queratinocitos producen además, en forma constitutiva, la quimiocina CCL27, encargada de reclutar localmente las células T de memoria que expresan el receptor de quimiocinas CCR10. Estas células T de memoria garantizarán, en el futuro, una rápida respuesta frente a reinfecciones causadas por el mismo patógeno.

Los queratinocitos activados producen no sólo quimiocinas y citocinas, sino también péptidos antimicrobianos, como las β-defensinas y las catelicidinas. Estos péptidos inducen alteraciones irreversibles en las membranas de bacterias, hongos y ciertos virus con envoltura. Presentan propiedades comunes; son fuertemente catiónicos y contienen secuencias de aminoácidos hidrófobos. Estas secuencias les permiten interactuar con las membranas de los microorganismos e inducir su destrucción.

Resumiendo, frente a procesos infecciosos o a la acción de agentes irritantes o radiación UV, los queratinocitos actúan como instigadores primarios de los procesos inflamatorios locales en la piel.

La notable capacidad inflamatoria de los queratinocitos ilustra un aspecto central de la respuesta inmunitaria. No sólo involucra los leucocitos, sino que integra además componentes celulares propios de los diferentes tejidos.

En diversas patologías inflamatorias crónicas de la piel, entre ellas la dermatitis alérgica de contacto, la dermatitis atópica y la psoriasis, los queratinocitos muestran una producción exagerada de citocinas proinflamatorias. Esto ilustra un segundo aspecto de la respuesta inmunitaria: cuando se manifiesta de modo inadecuado suele ocasionar diversas patologías inflamatorias o autoinmunes.

2.3. Células dendríticas en la inmunidad de la piel

Las células dendríticas son células de la inmunidad innata que cumplen un papel crítico en la inmunidad adaptativa, gracias a su capacidad de activar los linfocitos T vírgenes y orientar el curso de la inmunidad adaptativa.

Las células de Langerhans son las células dendríticas preponderantes en la epidermis, mientras que diferentes poblaciones de células dendríticas han sido caracterizadas en la dermis. El estudio pormenorizado de sus diferencias y particularidades excede los objetivos del presente capítulo.

Tanto las células de Langerhans como las células dendríticas presentes en la dermis son células dendríticas "inmaduras". Las células dendríticas inmaduras pueblan no sólo la piel, sino además las mucosas que recubren los aparatos respiratorio, digestivo y genitourinario, formando un denso entramado celular que facilita la detección de los microorganismos y sus productos. Pueblan también los diferentes tejidos del organismo. En la piel, las células dendríticas interactúan con los queratinocitos a través de uniones estables mediadas por la molécula E-cadherina, expresada por ambos tipos celulares.

Las células dendríticas inmaduras presentan tres propiedades fundamentales: a) alta capacidad endocítica, b) alta capacidad de procesamiento antigénico, c) baja capacidad de presentar antígenos a los linfocitos T vírgenes, ya que expresan bajos niveles de moléculas de clases I y II del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) y baja expresión de moléculas coestimuladoras (CD80 y CD86).

Introducción a la Inmunología Humana ©2011. Editorial Médica Panamericana

¿Cómo se induce la maduración de las células dendríticas y su acceso a los ganglios linfáticos drenantes del sitio de infección, donde activarán a los linfocitos T vírgenes?

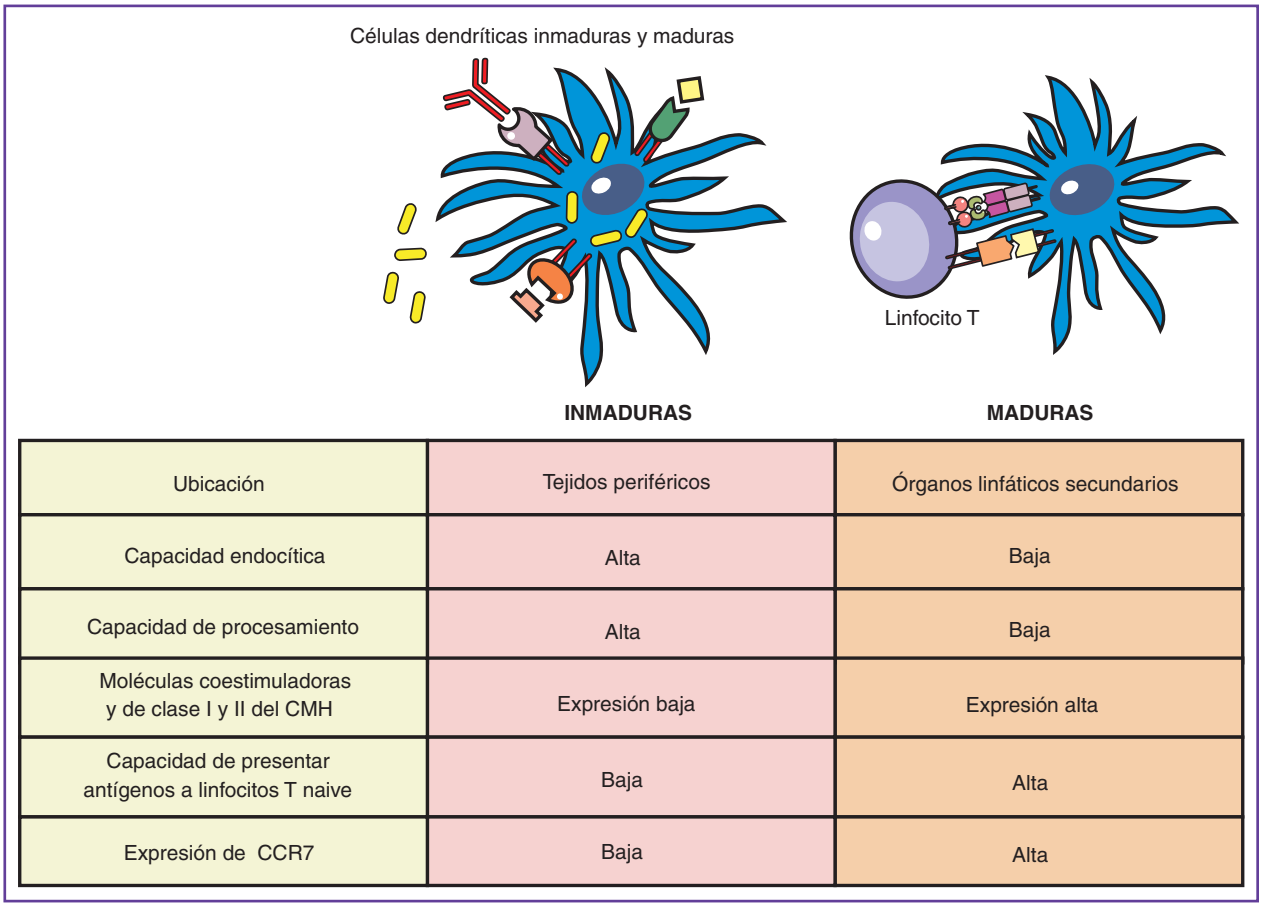
Las células dendríticas inmaduras expresan RRP pertenecientes a las cinco familias descritas y, además, numerosos receptores para quimiocinas y citocinas. Estos receptores median la activación de las células dendríticas e inducen un cambio espectacular en su fisiología. Estos cambios definen lo que denominamos "maduración" de las células dendríticas.

El proceso de maduración representa un evento crucial en la fisiología de las células dendríticas, ya que les permite transformarse en células efectivas para presentar el antígeno y activar los linfocitos T vírgenes, induciendo su expansión clonal y su diferenciación en perfiles efectores particulares.

La maduración de las células dendríticas se asocia con una serie de eventos que ocurren en forma coordinada: 1) disminución de la expresión de E-cadherina e incremento de la expresión del receptor de quimiocina CCR7, receptor que dirige la migración de las células dendríticas a los ganglios linfáticos, orientada por la producción local y constitutiva de sus ligandos, las quimiocinas CCL19 y CCL21; 2) inhibición de la capacidad endocítica, restringiendo el perfil de antígenos por ser presentados a los linfocitos T a aquellos encontrados en los tejidos periféricos; 3) incremento de la expresión de las moléculas de clases I y II del CMH; 4) incremento de la expresión de las moléculas CD40, CD80 y CD86 y 5) producción "de novo" de un conjunto particular de citocinas, que definirá el perfil en el cual se diferenciará el linfocito T $CD4^+$ recientemente activado.

Las principales propiedades de las células dendríticas inmaduras y maduras se ilustran en la figura 2-3 y el ciclo de vida de las células dendríticas, en la figura 2-4.

La transición de célula dendrítica inmadura a madura puede ser activada por diferentes estímulos. **El reconocimiento de PAMP por los RRP expresados por las células dendríticas inmaduras representa la vía de mayor impacto fisiológico.**



Ubicación	Tejidos periféricos	Órganos linfáticos secundarios
Capacidad endocítica	Alta	Baja
Capacidad de procesamiento	Alta	Baja
Moléculas coestimuladoras y de clase I y II del CMH	Expresión baja	Expresión alta
Capacidad de presentar antígenos a linfocitos T naive	Baja	Alta
Expresión de CCR7	Baja	Alta

Fig. 2-3. Propiedades de las células dendríticas inmaduras y maduras.

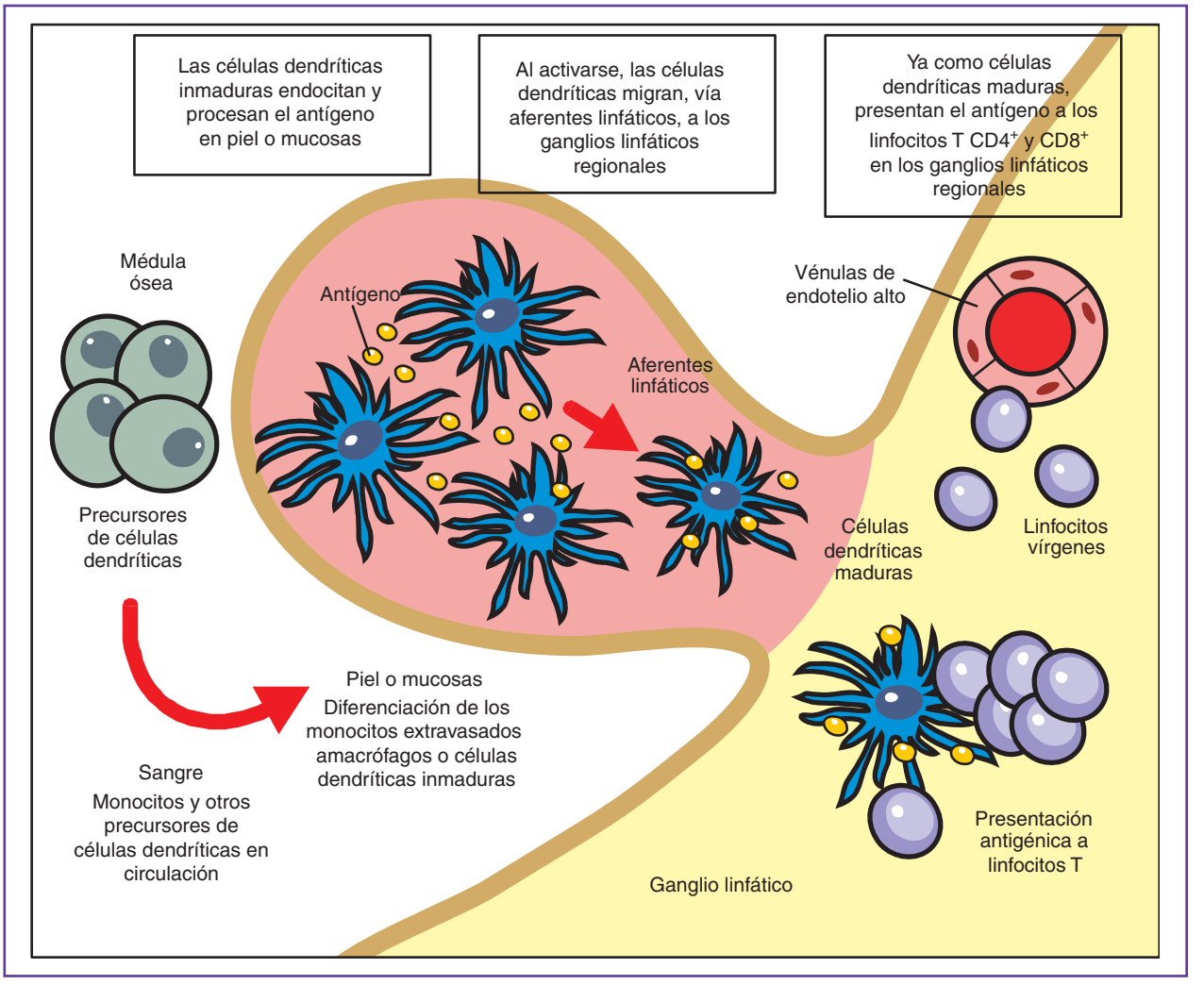


Fig. 2-4. Ciclo de vida de las células dendríticas. El ciclo de vida de las células dendríticas transcurre a través de diferentes etapas: a) las células dendríticas se originan a partir de precursores hematopoyéticos pluripotenciales presentes en la médula ósea que darán lugar, en última instancia, a precursores inmediatos de las células dendríticas que alcanzan la circulación. Entre estos precursores inmediatos se destacan los monocitos; b) precursores de células dendríticas y células dendríticas provenientes de la circulación se extravasan en la piel y las mucosas, donde conforman una extensa e intrincada red celular; c) al activarse, en respuesta a un proceso infeccioso, las células dendríticas migran a los ganglios linfáticos drenantes del sitio de infección y completan su proceso madurativo; d) ya en el ganglio linfático, las células dendríticas maduras activan los linfocitos T vírgenes e inducen su expansión clonal y su diferenciación en distintos perfiles efectores.

Considerando que: a) la activación de diferentes RRP conduce a la producción de distintos patrones de citocinas, y b) el patrón particular de citocinas producido por las células dendríticas determinará, en última instancia, el perfil efector en el que se diferenciarán las células T $CD4^+$ en el ganglio linfático, es lógico inferir que las células dendríticas "interpretan" las propiedades del proceso infeccioso en función del particular conjunto de RRP activados. Ello les permitirá orientar la activación de los linfocitos T vírgenes en uno o varios perfiles particulares, necesarios para enfrentar el proceso infeccioso o regular la respuesta inmunitaria ya desencadenada.

2.4. Células T en la piel

La dermis se caracteriza por una nutrida población de células T, tanto $CD4^+$ como $CD8^+$. La piel sana contiene más de 2×10^{10} células T residentes, más del doble del número de células T presentes en la sangre. Alrededor del 95% del total de linfocitos T presentes en la piel se ubican en la dermis. La mayoría de las células T que se localizan en la piel sana son células T de memoria, caracterizadas por la expresión de CLA (antígeno cutáneo linfocitario) y el receptor de quimiocinas CCR10, receptor que media la infiltración de linfocitos T de memoria a la piel, en respuesta a la producción local de la qui-

Introducción a la Inmunología Humana ©2011. Editorial Médica Panamericana

miocina CCL27. En respuesta a procesos infecciosos o inflamatorios, diferentes poblaciones de células T efectoras serán reclutadas en la piel, desde la sangre. Estas células T efectoras expresan también CLA y CCR10. La funcionalidad de las células T de memoria y las células T efectoras se analiza en los capítulos 13 y 9, en ese orden.

3. BARRERAS NATURALES: MUCOSAS

Se estima que una persona adulta posee 400 m^2 de superficie mucosa. Ello brinda a los microorganismos patógenos una amplia área, expuesta al medio externo, potencialmente colonizable.

Las mucosas lindan con ambientes densamente poblados con microorganismos, algunos de los cuales han desarrollado estrategias eficaces para colonizar las superficies epiteliales e invadir los tejidos subyacentes. Para hacer frente a este desafío, las mucosas ponen en juego diiversos mecanismos microbiostáticos y microbicidas propios tanto de la inmunidad innata como de la adaptativa.

En este capítulo centraremos la atención en los mecanismos asociados con la inmunidad innata. No obstante, es importante destacar que la presencia de linfocitos y la producción de anticuerpos sólo en el intestino superan al resto del organismo, observación que destaca el **papel crítico de la inmunidad adaptativa en la defensa de las superficies expuestas de los tractos.**

3.1. La continuidad del epitelio: una primera barrera frente a los agentes infecciosos

Los epitelios que recubren los tractos no presentan una organización única. En la cavidad bucal, la faringe, el esófago, la uretra y la vagina, los epitelios son estratificados. La mucosa intestinal está cubierta por un epitelio simple, mientras que en las vías aéreas el epitelio es simple o estratificado, de acuerdo con la región analizada. Entre los diferentes epitelios, el intestinal ha sido el más estudiado y será tomado aquí como ejemplo a fin de estudiar la funcionalidad de la barrera epitelial.

El epitelio intestinal se compone de una única capa de células epiteliales cilíndricas, que separan el medio interno del contenido de la luz, densamente poblado por microorganismos.

Estos microorganismos integran, mayormente, la flora comensal. Han establecido, a través de millones de años de coevolución, una estrecha relación colaborativa con el hombre. Su aporte a la fisiología del tubo digestivo es importante en varios aspectos; colaboran en la digestión de los hidratos de carbono, la maduración de las células epiteliales y el desarrollo de los órganos linfoides asociados con la mucosa intestinal; y protegen al huésped de infecciones por microorganismos patógenos. Esta última acción es mediada, centralmente, por dos mecanismos: la competencia por los nutrientes con los microorganismos patógenos y la activación de mecanismos inmunitarios que no sólo controlan el propio desarrollo de la flora comensal, sino que también operan contra microorganismos patógenos que puedan presentarse localmente.

La continuidad del epitelio constituye una barrera formidable frente a los microorganismos presentes en la luz intestinal.

Esta continuidad involucra diferentes tipos de uniones establecidas entre las células epiteliales adyacentes. Estas uniones se ilustran en la figura 2-5 y se analizan en el recuadro 2-1.

El complejo sistema de uniones establecido entre enterocitos adyacentes garantiza la continuidad del epitelio y su funcionalidad como barrera frente a los microorganismos y moléculas presentes en la luz intestinal. No obstante, la permeabilidad selectiva que imponen estas uniones suele modificarse en el transcurso de fenómenos inflamatorios merced a la acción de citocinas inflamatorias, como el TNF-α y el interferón-γ que, mediante diferentes mecanismos, incrementan su permeabilidad.

3.2. Secreciones mucosas producidas constitutivamente por el epitelio

El epitelio asociado con las mucosas produce un líquido viscoso, el moco, caracterizado por la presencia de glucoproteínas de alto peso molecular denominadas mucinas. El moco es un gel viscoelástico formado por mucinas secretadas por las células epiteliales. Las células de Goblet son las principales productoras de mucinas en el epitelio intestinal. Las propiedades adhesivas y elásticas del moco permiten que sea retenido en la superficie epitelial.

El moco cumple un papel crítico en la protección antimicrobiana de las mucosas.

Introducción a la Inmunología Humana ©2011. Editorial Médica Panamericana

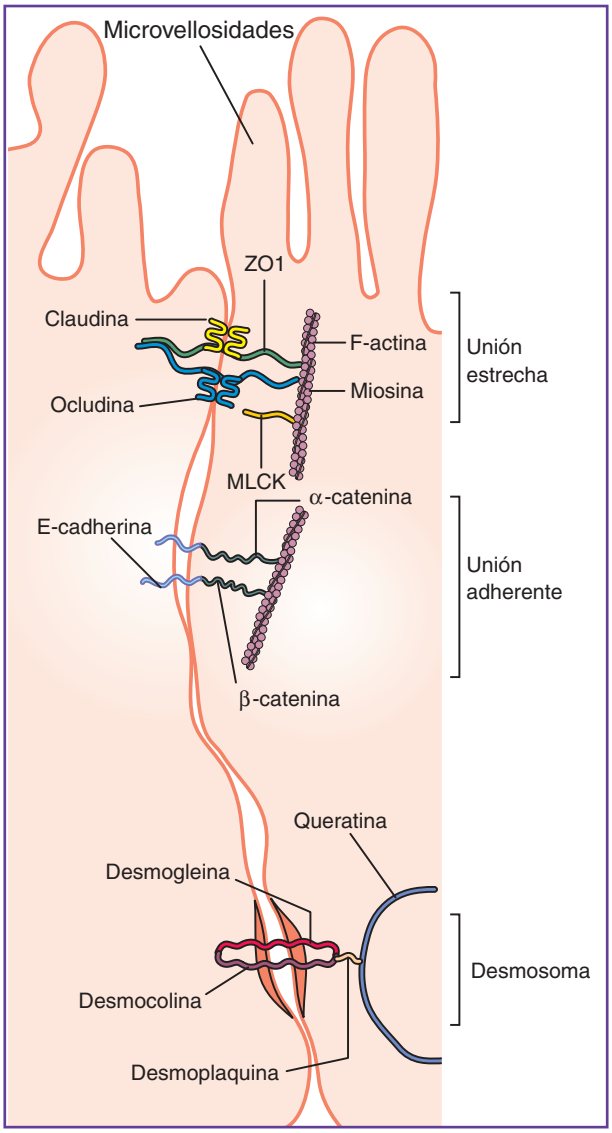


Fig. 2-5. Uniones establecidas entre los enterocitos. Componentes propios de los diferentes tipos de uniones establecidos entre los enterocitos: uniones estrechas, uniones adherentes y desmosomas.

Es importante destacar este concepto, ya que la literatura especializada no suele apreciar de manera correcta su contribución a los mecanismos de defensa propios de la inmunidad innata.

Las **mucinas** son proteínas cubiertas por una compleja variedad de oligosacáridos. El espesor de las secreciones mucosas varía en los diferentes epitelios. En el tubo digestivo suele mostrar una media de 100 µm, mientras que en las vías respiratorias es de aproximadamente 2 µm. En el tubo digestivo, puede distinguirse en las secreciones mucosas una capa interna, próxima al borde apical del epitelio, poco colonizada por bacterias y una capa más externa, profusamente poblada de bacterias. Las secreciones mucosas en los diferentes aparatos, o en diferentes segmentos de ellos, también difieren en su composición. Se identificaron **ocho distintos genes para mucinas (MUC1 a MUC8)** y centenares de oligosacáridos diferentes.

El moco expresa una **permeabilidad selectiva**; permite la entrada y salida de nutrientes, gases y numerosos productos metabólicos, mientras que suele excluir a patógenos y toxinas microbianas. Secretado en forma continua, tiene una vida media corta (minutos o pocas horas), antes de ser eliminado o digerido y reciclado.

Esta alta tasa de recambio le permite mediar una acción protectora eficaz, al barrer rápidamente los microorganismos depositados en él.

Los cilios del epitelio respiratorio barren continuamente el moco pulmonar hacia la faringe, a una velocidad promedio de 5 a 10 cm/minuto y dirigen el material atrapado hacia el estómago, donde los patógenos y las toxinas se inactivan con rapidez debido al contenido ácido de las secreciones. La acidez gástrica desempeña un papel crítico en la esterilización de los microorganismos atrapados en las secreciones mucosas de la nariz, los ojos, la boca y los pulmones.

La delgada película secretoria que cubre los ojos se elimina rápidamente, también por la faringe, y tiene una vida media menor de 1 minuto. Un proceso similar ocurre con la saliva que lubrica la cavidad bucal. En el tubo digestivo, el tránsito del moco hacia el exterior es facilitado por el movimiento peristáltico. No sólo las secreciones mucosas presentan una alta tasa de recambio, sino también el propio epitelio de los tractos.

El epitelio intestinal se renueva totalmente cada 5 días. Presenta una tasa de recambio de 10^{11} células/día, considerando sólo el recambio del intestino delgado. Estas células se eliminan, junto con los microorganismos que pudieran haberse adherido a ellas.

La protección conferida por las secreciones mucosas es casi siempre eficaz frente a la flora comensal. Los microorganismos potencialmente patógenos logran en ocasiones superar este mecanismo defensivo, gracias a la expresión de mucinasas o factores de adherencia, colonización e invasión, que actúan como determinantes de su capacidad patogénica. **En última instancia, la capacidad de acceder a la superficie apical del**

Introducción a la Inmunología Humana ©2011. Editorial Médica Panamericana

RECUADRO 2-1. Propiedades de las uniones establecidas entre los enterocitos

Las uniones estrechas o *zónula occludens* se ubican en las porciones cercanas a la cara apical del epitelio. Establecen uniones fuertes y estrechas entre células contiguas e imponen un severo límite a la difusión de las sustancias presentes en la luz. Las uniones estrechas están formadas por la proteína ocludina y por una familia de moléculas que agrupa a las claudinas. El dominio intracelular de estas moléculas interactúa con proteínas denominadas ZO, formando un entramado que involucra el propio citoesqueleto celular. Las uniones estrechas se extienden a lo largo de todo el perímetro lateral de la célula, a modo de cinturón, y son las responsables, además, de la polaridad del enterocito, al restringir el movimiento de proteínas entre la superficie apical y el área basolateral. Las uniones adherentes o *zónula adherens* se sitúan próximas y basales respecto de las uniones estrechas. Las moléculas de E-cadherina se ocupan, a través de sus dominios extracelulares, de mediar estas uniones. Sus dominios intracelulares interactúan con los filamentos de actina del citoesqueleto a través de proteínas denominadas cateninas. Los desmosomas o *mácula adherens* establecen conexiones puntuales entre células vecinas, a modo de "remaches". Estas uniones involucran moléculas pertenecientes a la familia de las cadherinas, como desmogleina y desmocolina, cuyos dominios intracelulares interactúan con los filamentos intermedios de queratina.

epitelio y transgredir la continuidad epitelial es una de las características salientes que diferencian los microorganismos patógenos de los comensales.

La propia superficie de los enterocitos presenta, como mecanismo adicional de protección, una cubierta superficial denominada glucocálix. Esta estructura, sumamente densa, está compuesta por mucinas ancladas a la superficie libre de los enterocitos. Alcanza un espesor de 10 a 500 nm y actúa como barrera complementaria, impidiendo la interacción de los microorganismos con las células del epitelio intestinal.

3.3. Péptidos antimicrobianos producidos constitutivamente por el epitelio

La actividad antimicrobiana que impone el epitelio no guarda sólo relación con su continuidad y la producción de secreciones mucosas, sino también con su capacidad de producir un conjunto de sustancias con capacidad microbicida. Entre ellas se destacan, en primer lugar, los péptidos antimicrobianos. Son producidos por los propios enterocitos, aun en ausencia de procesos infecciosos; por lo tanto, confieren una protección de naturaleza constitutiva. Las células de Paneth, ubicadas en la base de las criptas, son las principales productoras de péptidos antimicrobianos en la mucosa intestinal. Si bien la producción de estos péptidos es de naturaleza constitutiva, frente al desafío infeccioso suele incrementarse notablemente. Esta producción incrementada responde, en primer lugar, a la estimulación de los TLR expresados por el propio epitelio en respuesta a PAMP expresados o liberados por los microorganismos infectantes y, en segundo lugar, a la acción estimuladora mediada por citocinas inflamatorias.

Los **péptidos antimicrobianos** comprenden, centralmente, las defensinas y las catelicidinas. No se encuentran libres en la luz, sino embebidos en las propias secreciones mucosas. Sus propiedades ya se analizaron en el presente capítulo en el punto 2.2.

Más allá de las defensinas y las catelicidinas, cabe mencionar las acciones locales mediadas por la lisozina y la lactoferrina, producidas también por los enterocitos La **lisozima** ejerce su acción antibacteriana hidrolizando los peptidoglucanos de la pared celular bacteriana, rompiendo uniones β(1-4) glucosídicas establecidas entre el ácido N-acetilmurámico y N-acetil-glucosamina. La **lactoferrina** media una acción antimicrobiana a través de diferentes mecanismos. Une al hierro, privando a los microorganismos de este componente esencial para su desarrollo. Por otra parte, interactúa con la superficie de ciertas bacterias y parásitos, mediando un efecto lítico. Presenta, además, notables **propiedades inmunomoduladoras**; estimula la actividad antimicrobiana de neutrófilos y macrófagos y promueve la activación de las células NK.

Introducción a la Inmunología Humana ©2011. Editorial Médica Panamericana

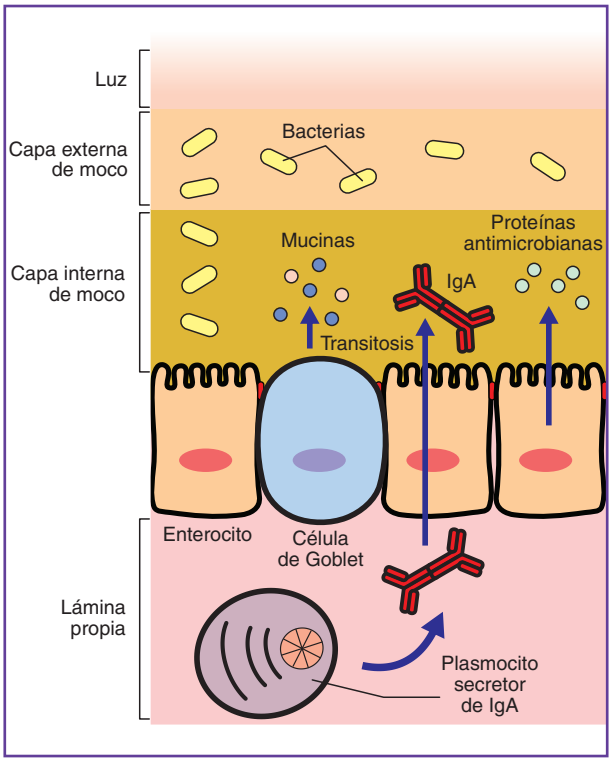


Fig. 2-6. Mecanismos que evitan el acceso de bacterias a la superficie apical del epitelio. Acción ejercida en forma conjunta por las mucinas, las proteínas antimicrobianas y la IgAs, con el objeto de impedir el acceso de las bacterias a la superficie luminal del enterocito.

3.4. IgA secretoria

Las secreciones mucosas asociadas con el epitelio contienen también altas concentraciones de anticuerpos, fundamentalmente, IgA secretoria (IgAs). Si bien la IgAs integra los mecanismos propios de la inmunidad adaptativa, atendiendo al papel central que desempeña en la inmunidad de las mucosas, mencionaremos a continuación algunas de sus propiedades.

La mayor parte de la IgAs es producida localmente por plasmocitos presentes en la lámina propia, especializados en la producción de anticuerpos IgA. Mediante un mecanismo de transporte altamente especializado (véase cap. 6), la IgAs alcanza la superficie libre de las células epiteliales. Se estima que, en el adulto, se transportan 3 g de IgAs por día a la luz intestinal.

La IgAs cumple un papel fundamental en los mecanismos de defensa antimicrobianos operativos en las mucosas, al actuar como anticuerpo neutralizante: neutraliza las toxinas microbianas y bloquea los receptores expresados en la superficie de los microorganismos, inhibiendo, en consecuencia, su capacidad de colonizar las mucosas.

En la figura 2-6 se ilustra la acción protectora mediada por las mucinas, los péptidos o proteínas antimicrobianas y la IgAs, el trípode sobre el cual se asientan los mecanismos de protección operativos en las mucosas, a fin de impedir el acceso de microorganismos y noxas al borde apical de los enterocitos.

3.5. Mecanismos inmunitarios innatos que actúan una vez que los patógenos presentes en la luz accedieron a las células epiteliales

Las células epiteliales contribuyen a la inmunidad de las mucosas, no sólo en función de su capacidad de producir mucinas y sustancias con actividad microbiostática y microbicida.

Frente a una agresión infecciosa las células epiteliales producirán citocinas y quimiocinas.

Entre ellas debe destacarse, en primera instancia, la quimiocina CXCL8 (IL-8). Esta quimiocina media la atracción masiva de los neutrófilos al sitio de infección. Los neutrófilos fagocitan y destruyen las bacterias que lograron atravesar la barrera epitelial, extravasándose además a la luz intestinal, donde combaten a los microorganismos que intentan colonizar el epitelio.

Una segunda línea de protección es mediada por los macrófagos que pueblan profusamente la lámina propia. Estos macrófagos presentan una alta capacidad fagocítica y microbicida, lo que facilita la destrucción de los microorganismos que hubieran logrado superar la barrera epitelial. Aun cuando estos macrófagos expresan una alta capacidad fagocítica y microbicida, su capacidad de producir citocinas y quimiocinas inflamatorias es limitada. Por el contrario, muestran una alta capacidad para producir factores de crecimiento, que parecen contribuir a la rápida restauración de la integridad en el epitelio lesionado.

Los enterocitos, al activarse, producen también un importante conjunto de citocinas, entre ellas, IL-1, IL-6, GM-CSF, IL-7 e IL-15.

Las IL-1 e IL-6 favorecen el desarrollo de la respuesta inflamatoria local. Estas citocinas activan a las células endoteliales y favorecen la extravasación de leucocitos al sitio de lesión. Estimulan a los neutrófilos y macrófagos, y promueven su

Introducción a la Inmunología Humana ©2011. Editorial Médica Panamericana

capacidad fagocítica y microbicida. Activan a los mastocitos, induciendo la secreción de histamina, leucotrienos, quimiocinas y citocinas inflamatorias. GM-CSF contribuye también a la respuesta inflamatoria local, merced a su capacidad de prolongar la supervivencia de los neutrófilos, eosinófilos, monocitos y macrófagos, presentes en el sitio de lesión. Las IL-7 e IL-15, por su parte, promueven la supervivencia y la funcionalidad de las diferentes subpoblaciones de células T que pueblan profusamente las mucosas. La organización y los mecanismos de acción mediados por las células T en la mucosa intestinal se analizan en detalle en el capítulo 14.

3.6. Activación de las células epiteliales: un fenómeno estrictamente regulado

Ya hemos aclarado que las células epiteliales no conforman una barrera pasiva frente a la infección. La activación de las células epiteliales conduce a la producción de péptidos antimicrobianos, citocinas y quimiocinas, encargados de orquestar la respuesta inmunitaria local.

Es interesante detenerse un instante en la naturaleza de los desafíos planteados al epitelio intestinal.

Debe ser, por una parte, suficientemente "permeable" a fin de garantizar la absorción de nutrientes, agua y el correcto intercambio de electrolitos. Por otra parte, debe constituir una barrera sumamente eficaz, ya que la luz intestinal contiene, en el adulto sano, más de 1.000 especies de bacterias diferentes y una concentración bacteriana local estimada en 10^1-10^3 bacterias/mL en el duodeno y 10^{11}-10^{12} bacterias/mL en el colon. Por último, debe diferenciar la flora comensal de los microorganismos patógenos. Debe contener a los primeros, evitando su ingreso a través de la barrera epitelial, sin activar respuestas inflamatorias. Si así no lo hiciera, la mucosa intestinal se asociaría inevitablemente con una condición inflamatoria crónica y con la aparición de patologías inflamatorias intestinales, como se observa en la colitis ulcerosa y en la enfermedad de Crohn. Por el contrario, frente al desafío planteado por los microorganismos patógenos, el propio epitelio debe poner en marcha una poderosa respuesta inflamatoria, a fin de erradicar de manera eficaz y rápida los microorganismos invasores.

En forma similar a lo descrito para los queratinocitos, las células epiteliales que recubren los tractos pueden activarse, básicamente, mediante el reconocimiento de PAMP por RRP o el reconocimiento de quimiocinas y citocinas, liberadas en forma autocrina o paracrina. Al menos en el inicio del proceso infeccioso, la activación de RRP expresados por el epitelio parece cumplir un papel preponderante en el control del proceso infeccioso naciente.

Las células epiteliales intestinales son células polarizadas, tanto en el aspecto estructural como funcional. Presentan un borde apical, enfrentado a la luz intestinal y una superficie basolateral, enfrentada a la membrana basal y a la lámina propia. La estructura polarizada de las células epiteliales se establece sobre la base de un conjunto particular de proteínas expresadas en forma restricta sobre la superficie apical o basolateral, asimetría que se mantiene en condiciones normales a través de las uniones estrechas. Veremos a continuación que la estructura polar del enterocito no sólo concierne a la distribución de estructuras especializadas relacionadas con la absorción de nutrientes, sino también con la distribución y funcionalidad de los RRP, receptores que constituyen la columna vertebral del sistema de reconocimiento de las células de la inmunidad innata, entre ellas, los propios enterocitos.

La cara apical del epitelio intestinal se encuentra expuesta a una alta densidad de PAMP, originados en la profusa flora comensal que puebla la luz intestinal.

¿Qué mecanismos evitan que esta alta densidad de PAMP no induzca una respuesta inflamatoria y el consecuente daño de la mucosa intestinal? Esta pregunta nos conduce a un segundo interrogante: ¿cuál es el patrón de expresión y funcionalidad de los RRP expresados en los enterocitos?

Restringiremos nuestra atención, en este sentido, a los TLR, familia de receptores que ha demostrado desempeñar un papel fundamental en la fisiología de la mucosa intestinal.

El epitelio intestinal humano expresa la mayoría de los TLR descritos: TLR1, TLR2, TLR3, TLR4, TLR5, TLR8 y TLR9. Sin embargo, el patrón de expresión y funcionalidad de los TLR en el enterocito muestra tres características particulares:

Introducción a la Inmunología Humana ©2011. Editorial Médica Panamericana

- La expresión de los TLR es baja en condiciones basales (ausencia de infección), pero se modula por la acción de las citocinas. Por ejemplo, las citocinas inflamatorias, como TNF-α e interferón-γ, incrementan la expresión de TLR4, mientras que otras citocinas, como IL-4 e IL-13, la disminuyen.
- Algunos, como los TLR3, 4 y 5, muestran un perfil de expresión polarizado. Se expresan preferentemente en la superficie basolateral del enterocito, pero no en la membrana apical. Por lo tanto, el acceso de PAMP a estos TLR se encontraría restringido a situaciones en las cuales la continuidad de la barrera epitelial esté comprometida.
- La propia funcionalidad de ciertos TLR muestra un perfil polarizado. Por ejemplo, la activación de TLR9 por estímulos ofertados desde la superficie basolateral (pero no desde la superficie apical) da lugar a la activación de respuestas proinflamatorias, como la producción de IL-8.

Resumiendo, la baja expresión de TLR en el epitelio intestinal, sumada a una expresión y funcionalidad claramente polarizadas garantizaría que, en ausencia de procesos infecciosos, los PAMP que lograran superar la barrera que imponen las secreciones mucosas no medien la activación de respuestas inflamatorias que podrían traducirse en efectos lesivos sobre la mucosa intestinal. Por el contrario, frente a un proceso infeccioso, el acceso de microorganismos o PAMP a la superficie basolateral del epitelio, sumado a la presencia de citocinas inflamatorias producidas localmente, permitirá a los TLR expresados por la célula epitelial captar adecuadamente el proceso infeccioso naciente y responder, en consecuencia, a la agresión microbiana.

4. RECEPTORES EXPRESADOS POR CÉLULAS DE LA INMUNIDAD INNATA

4.1. Introducción

Como ya hemos visto en el primer capítulo, la inmunidad adaptativa emplea como sistema de reconocimiento un repertorio amplio y diverso de receptores antigénicos expresado por millones de clones T y B diferentes. Ello impone una limitación al número de células circulantes capaces de reconocer un antígeno dado, por lo que luego del reconocimiento antigénico, los clones que han reconocido el antígeno deben expandirse. Esta expansión clonal y la diferenciación de las células T y B en células efectoras de la inmunidad adaptativa demandan aproximadamente una semana. Esta demora exige la inmediata puesta en marcha de mecanismos inmunitarios innatos que permitan erradicar el foco infeccioso o controlar su desarrollo, hasta que los mecanismos efectores de la inmunidad adaptativa sean plenamente operativos.

La estrategia empleada por las células de la inmunidad innata para reconocer a los microorganismos se basa en el empleo de un número limitado de receptores cuya especificidad está predeterminada en el genoma y es similar en diferentes individuos.

Estos receptores reconocen estructuras moleculares conservadas en los microorganismos, denominadas patrones moleculares asociados con patógenos.

Los PAMP presentan estructuras químicas muy diversas, pero comparten tres características: 1) están presentes en los microorganismos, pero no en sus huéspedes; 2) son esenciales para la superviencia o patogenicidad de los microorganismos y 3) muchos de ellos son compartidos por microorganismos diferentes. Estructuralmente, los PAMP pueden ser lípidos, hidratos de carbono, proteínas, lipoproteínas, glucoproteínas o ácidos nucleicos microbianos.

Los receptores encargados de reconocer a los PAMP se denominan colectivamente receptores de reconocimiento de patrones (RRP). Ya hemos mencionado que los RRP pueden ser clasificados en cinco familias: 1) los receptores de tipo Toll (*Toll-like receptors,* **TLR**), 2) los receptores de tipo NOD (*nucleotide-binding and oligomerization domain NOD-like receptors,* **NLR**), 3) los receptores de tipo RIG-I (*RIG-like receptors,* **RLR**), 4) los receptores de lectina de tipo C (**CLR**) y 5) los receptores depuradores. Los RRP representan la herramienta central de la que se valen las células de la inmunidad innata para reconocer a los microorganismos y sus productos.

En los últimos años se ha demostrado que ciertos RRP no sólo reconocen PAMP, sino también señales indicativas de daño o apremio tisular, denominadas colectivamente DAMP (*danger-associated molecular pattern*).

Como ya dijimos, entre los DAMP mejor caracterizados podemos mencionar las siguientes entidades: ATP, ciertas proteínas de shock térmico, cristales de urato monosódico y el péptido β-ami-

Introducción a la Inmunología Humana ©2011. Editorial Médica Panamericana

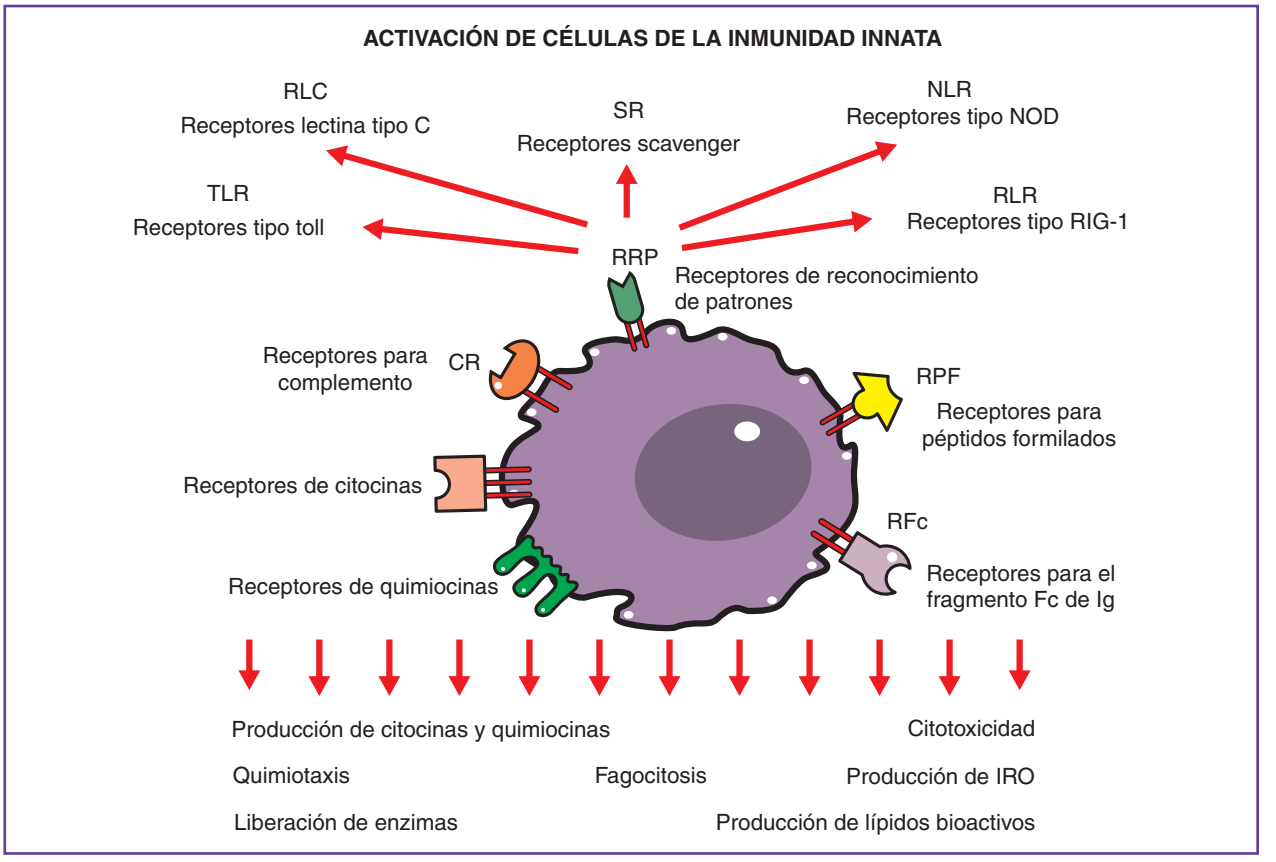


Fig. 2-7. Familias de receptores expresadas por las células de la inmunidad innata. Se ilustra la expresión de las cinco familias de RRP, los receptores para péptidos formilados bacterianos (RFP), los receptores para el fragmento Fc de las inmunoglobulinas (RFc), los receptores para citocinas y quimiocinas, y los receptores para componentes activados del sistema del complemento (CR). Las flechas rojas indican las diferentes respuestas celulares que pueden activarse mediante estos receptores.

loide. El reconocimiento de DAMP por parte de ciertos RRP les permite a estos reconocer la presencia de un proceso infeccioso atendiendo no sólo a la presencia de los microorganismos y sus productos, sino también a los efectos lesivos inducidos por el microorganismo infectante en los tejidos del huésped. Por otra parte, permite a las células de la inmunidad innata reconocer la presencia de daño tisular asociado con fenómenos inflamatorios de origen no microbiano.

Hay que destacar dos aspectos en relación con la expresión de los RRP. En primer lugar, que no se halla restringida a los leucocitos. Ya hemos referido que las células epiteliales que integran la piel y las mucosas expresan RRP, lo que les permite a los epitelios captar la presencia de microorganismos y sus productos, y activar, en consecuencia, una respuesta protectora en la fase más temprana del proceso infeccioso. Incluso, las células parenquimatosas presentes en los diferentes tejidos expresan RRP. En segundo lugar, los RRP no son estructuras privativas de las células de la inmunidad innata, ya que se expresan también en los linfocitos B y T. La función de los RRP en las células de la inmunidad adaptativa se analiza en los capítulos 9 y 10.

Además de los RRP, las células de la inmunidad innata expresan diferentes familias de receptores que les permiten reconocer los componentes activados del sistema del complemento, el fragmento Fc de las inmunoglobulinas, los péptidos formilados producidos por las bacterias y una amplia variedad de citocinas y quimiocinas. En la figura 2-7 se muestran las diferentes familias de receptores expresadas por células de la inmunidad innata y el conjunto de respuestas que estos receptores pueden inducir. Es importante destacar que la expresión de las diferentes familias de receptores no es uniforme en todas las células de la inmunidad innata. Aun considerando un único tipo celular, la expresión de receptores puede variar de acuerdo con el estado de activación celular. Por otra parte, tampoco existe un único patrón de respuestas. La naturaleza de las funciones efectoras mediadas por las células de la inmunidad innata dependerá, fundamentalmente, de dos cuestiones: a) el tipo celular involucrado y b) el conjunto particular de receptores activados.

Introducción a la Inmunología Humana ©2011. Editorial Médica Panamericana

La diversidad de receptores expresados por las células de la inmunidad innata y el universo de ligandos que ellos reconocen confieren una notable plasticidad a las células de la inmnunidad innata en el momento de enfrentarse con los agentes infecciosos a los que estamos usualmente expuestos. Estos agentes difieren de modo notable en sus propiedades y en su sensibilidad frente a los distintos mecanismos que pone en juego la inmunidad innata. A través de sus diferentes receptores, las células de la inmunidad innata deberán desentrañar los aspectos vulnerables del patógeno y activar un conjunto de respuestas capaces de destruirlo.

4.2. Receptores de reconocimiento de patrones

4.2.1. Receptores de tipo Toll

En 1996 se observó que durante el desarrollo embrionario de *Drosophila* (mosca de la fruta) el receptor Toll, originalmente identificado como una molécula necesaria para definir la polaridad dorsoventral de la mosca, era un componente esencial de la inmunidad antifúngica de ésta. Desde entonces, se identificaron receptores estructural y funcionalmente similares en plantas, insectos, vertebrados y, finalmente, en los mamíferos. A estas proteínas, homólogas al receptor Toll de *Drosophila*, se las denominó receptores de tipo Toll o TLR.

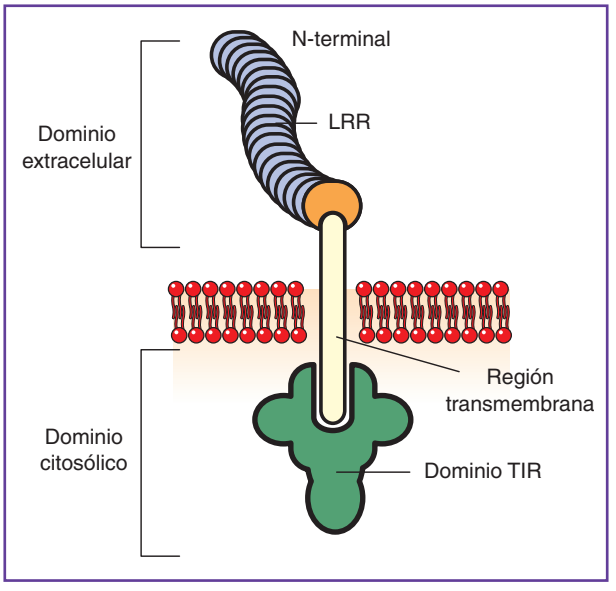


Fig. 2-8. Estructura básica de los receptores de tipo Toll (TLR). Se muestra el dominio extracelular (que contiene motivos repetitivos denominados LRR), la región transmembrana y el dominio citosólico, encargado de la señalización, denominado TIR.

Los TLR humanos constituyen una familia compuesta por 10 receptores que presentan un dominio extracelular encargado del reconocimiento de ligandos y un dominio intracelular que tiene a su cargo la transducción de señales en el interior celular. El dominio extracelular contiene bloques repetitivos de 24 aminoácidos denominados LRR (*leucine rich repeats*). Los LRR son motivos presentes en diversas familias de proteínas (receptores hormonales, inhibidores enzimáticos, proteínas encargadas de la adhesión celular, etc.). Su función principal es mediar interacciones proteína-proteína. El dominio citoplasmático de los TLR es similar al expresado por la familia de receptores para la IL-1. Este dominio, compartido por ambas familias, recibe el nombre de dominio TIR (Toll/IL-1 receptor). En la figura 2-8 se muestra la estructura básica de los TLR.

Los TLR reconocen una amplia gama de ligandos que incluyen componentes de la pared celular de bacterias y hongos, lipoproteínas bacterianas, proteínas conservadas en diferentes géneros y especies bacterianas, y ácidos nucleicos bacterianos y virales. En el cuadro 2-2 se mencionan algunos de los PAMP expresados por diferentes patógenos, reconocidos por los TLR.

Los TLR interactúan con sus ligandos a través de sus dominios de reconocimiento. Para ciertos TLR, el reconocimiento de sus ligandos requiere la participación de proteínas accesorias. El TLR4 reconoce el lipopolisacárido (LPS), un componente presente en la membrana externa de las bacterias gramnegativas y es activado por él. Sin embargo, este reconocimiento requiere la presencia de tres moléculas accesorias: la proteína de unión al LPS (*LPS-binding protein,* LBP) y las moléculas correceptoras MD-2 (*myeloid differentiation factor*) y CD14 (véase recuadro 2-2). La activación de TLR4 por LPS desempeña un papel relevante en la inmunidad frente a las bacterias gramnegativas y en la inducción del shock séptico (**Inmunidad y patología 1**).

El TLR2 reconoce componentes de bacterias, micoplasmas, hongos y virus, merced a su capacidad de formar heterodímeros con el TLR1 o con el TLR6. En particular, los heterodímeros TLR1/TLR2 y TLR2/TLR6 pueden discriminar triacil- y diacil-lipopéptidos, respectivamente. Entre sus ligandos se incluyen lipoproteínas y lipopéptidos de bacterias grampositivas, como MALP2 (*macrophage activating lipopeptide 2*), lipopéptidos de micoplasma y componentes de la pared celular de las levaduras.

El TLR5 reconoce a la flagelina, la proteína estructural del flagelo, orgánulo que les permite a

Introducción a la Inmunología Humana ©2011. Editorial Médica Panamericana

Cuadro 2-2. PAMP reconocidos por los diferentes TLR

COMPONENTE MICROBIANO	PATÓGENO	TLR
Bacterias		
LPS	Bacterias gramnegativas	TLR4
Diacil-lipopéptidos	Micoplasma	TLR2/6
Triacil-lipopéptidos	Micobacterias	TLR2/1
Ácido lipoteicoico	Estreptococo del grupo B	TLR2/6
Peptidoglucano	Bacterias grampositivas	TLR2
Porinas	*Neisseria*	TLR2
Lipoarabinomanano	Micobacterias	TLR2
Flagelina	Bacterias flageladas	TLR5
DNA CpG	Bacterias	TLR9
Hongos		
Zimosán	*S. cerevisiae*	TLR2/6
Fosfolipomanano	*Candida albicans*	TLR2
Manano	*Candida albicans*	TLR4
Glucuronoxilomanano	*C. neoformans*	TLR2 y TLR4
Parásitos		
Mucina anclada por GPI	*Tripanosoma*	TLR2
Glucoinositolfosfolípidos	*Tripanosoma*	TLR4
Virus		
CpG DNA	Virus	TLR9
RNA de doble cadena	Virus	TLR3
RNA de cadena simple	Virus de RNA	TLR7 y TLR8
Proteína F	Virus S. respiratorio	TLR4
Hemaglutinina	Virus de la rubéola	TLR2

ciertas bacterias propulsarse en medios líquidos y, además, favorecer la adhesión bacteriana a las células del huésped.

Los TLR3, TLR7, TLR8 y TLR9 reconocen los ácidos nucleicos microbianos. Estos receptores tienen la particularidad de expresarse en la membrana de los endosomas y, por lo tanto, captan la presencia de ácidos nucleicos a nivel intracelular, más particularmente, dentro del endosoma.

¿Cómo acceden los ácidos nucleicos microbianos al compartimento endosómico? Diferentes familias de receptores son las encargadas de internalizar los microorganismos o sus componentes en el compartimento endosómico. Los receptores para el fragmento Fc de la IgG (RFcγ) median la internalización de elementos opsonizados por anticuerpos IgG. Los RRP lectina de tipo C (CLR) reconocen las glucoproteínas ricas en fucosa o manosa, e internalizan los microorganismos que las expresan. La macropinocitosis, fenómeno sumamente eficaz en las células dendríticas, permite la internalización

Introducción a la Inmunología Humana ©2011. Editorial Médica Panamericana

RECUADRO 2-2. Reconocimiento del LPS por TLR4

El efectivo reconocimiento de LPS por TLR4 requiere un complejo mecanismo. En una primera etapa, la proteína sérica LBP captura el LPS presente en el medio extracelular o en el plasma y lo transfiere a la molécula CD14, expresada en la superficie celular. La molécula CD14 está anclada a la superficie celular a través de un enlace glucofosfatidilinositol; por lo tanto, no presenta dominios intracelulares que le permitan transducir señales hacia el interior celular. Luego de transferir el LPS a CD14, la LBP se disocia del LPS. La molécula CD14 transfiere entonces el LPS a la molécula MD-2, unida al dominio extracelular del TLR4, induciendo su activación, proceso que involucra la dimerización del receptor funcional para LPS: el complejo TLR4-MD2.

de microorganismos y productos microbianos, a través de un mecanismo que no involucra la participación de receptores celulares. Por último, numerosos virus penetran en sus células diana (blanco) empleando la ruta endocítica, localizándose en el compartimento endosómico. Vemos, por lo tanto, que son múltiples los mecanismos que mediarán, en última instancia, la localización de los ácidos nucleicos microbianos en el compartimento endosómico y que permiten, en consecuencia, su reconocimiento por los TLR 3, 7, 8 y 9.

El TLR3 reconoce, particularmente, el RNA viral bicatenario. Este RNA viral integra el genoma viral o es producido por diferentes virus durante su ciclo replicativo, ya sea como intermediario esencial en la síntesis de RNA o como un producto lateral generado por transcripción simétrica del DNA viral.

El TLR9 reconoce con alta afinidad dinucleótidos CpG no metilados en contextos de nucleótidos particulares, que reciben el nombre de motivos CpG. Estos motivos están ampliamente representados en el DNA bacteriano y viral, pero son más escasos en el DNA de los mamíferos. Se observó que el DNA del género *Plasmodium* (causante del paludismo) es, por sí solo, un débil agonista del TLR9. No obstante, cuando se acompleja a la hemozoina, un pigmento producido por el propio *Plasmodium*, accede con rapidez al compartimento endosómico y activa eficazmente el TLR9. Esta observación sugiere que el acceso al interior del endosoma representa un paso restrictivo y limitante en relación con la capacidad de los ácidos nucleicos microbianos de activar eficazmente el TLR9.

Tanto el TLR7 como el TLR8 reconocen el RNA viral monocatenario y los compuestos sintéticos como las imidazoquinolonas. El TLR7, reconoce también el RNA bacteriano proveniente de los estreptococos del grupo B.

Numerosas observaciones realizadas en diferentes modelos señalan no sólo que el acceso al interior del endosoma representa un paso limitante en relación con el reconocimiento de los ácidos nucleicos microbianos por los TLR endosómicos, sino también que el DNA propio podría activar el TLR9 si lograra acceder al interior del compartimento endosómico. Esto parece suceder en las enfermedades autoinmunes (**Inmunidad y patología 2**).



Inmunidad y patología 1. TLR4 e inducción del shock séptico

El LPS de las bacterias gramnegativas es un potente activador de los macrófagos y un agente causal del síndrome del shock endotóxico o shock séptico. En el transcurso de las infecciones mediadas por bacterias gramnegativas, el LPS liberado por ellas induce la producción sistémica de citocinas inflamatorias, en particular TNF-α, causa central de este síndrome. Durante un estado de sepsis, la secreción exagerada de TNF-α por los macrófagos hepáticos y esplénicos ocasiona vasodilatación e incremento de la permeabilidad vascular. Esto conduce a la disminución del volumen plasmático que culmina en shock. La identificación de TLR4 como receptor para LPS se originó en observaciones realizadas en ratones C3H/HeJ. Estos ratones mostraban resistencia frente a la inducción de shock endotóxico y se encontró que esta resistencia estaba asociada con una mutación en el gen que codifica TLR4. Estudios posteriores en ratones carentes de TLR4 por desactivación génica (*knock out*) confirmaron esta resistencia y demostraron, además, que estos ratones son altamente susceptibles a las infecciones por bacterias gramnegativas, como *Salmonella*.

Introducción a la Inmunología Humana ©2011. Editorial Médica Panamericana

Inmunidad y patología 2. TLR9, reconocimiento del DNA propio y autoinmunidad

Numerosas observaciones realizadas en modelos con animales y en seres humanos indican que, con independencia del origen, la secuencia y las propiedades del ácido nucleico, el evento crítico en la activación de los TLR endosómicos guarda relación con la capacidad de los ácidos nucleicos de acceder al interior del compartimento endosómico, donde se expresan los TLR 3, 7, 8 y 9. En ciertas patologías autoinmunes humanas, como el lupus eritematoso sistémico, se comprobó que fragmentos de DNA propio alcanzan el compartimento endosómico y activan el TLR9. Ello da lugar a la inducción de respuestas inflamatorias que parecen contribuir a la extensión de la lesión tisular.

En la figura 2-9 se ilustra la expresión de los diferentes TLR en distintos compartimentos y algunos de los PAMP reconocidos por ellos. Se observa que los TLR encargados del reconocimiento de los ácidos nucleicos microbianos se localizan en los endosomas, mientras que los otros miembros de la familia Toll (TLR1, TLR2, TLR4, TLR5 y TLR6) se expresan en la superficie celular.

La activación de los TLR conduce a un amplio abanico de respuestas celulares, cuyas propiedades dependen, en primera instancia, de la naturaleza de la célula involucrada.

La activación de los queratinocitos por LPS, agonista del TLR4, conduce a la producción de citocinas, quimiocinas y péptidos antimicrobianos. Cuando la activación por LPS involucra a los macrófagos, además de la producción de citocinas y quimiocinas inflamatorias, se induce la estimulación de su capacidad fagocítica, la estimulación del estallido respiratorio y el incremento en la expresión de moléculas coestimuladoras. La estimulación de células dendríticas inmaduras conduce a su maduración fenotípica, permitiéndoles activar eficazmente a los linfocitos T vírgenes.

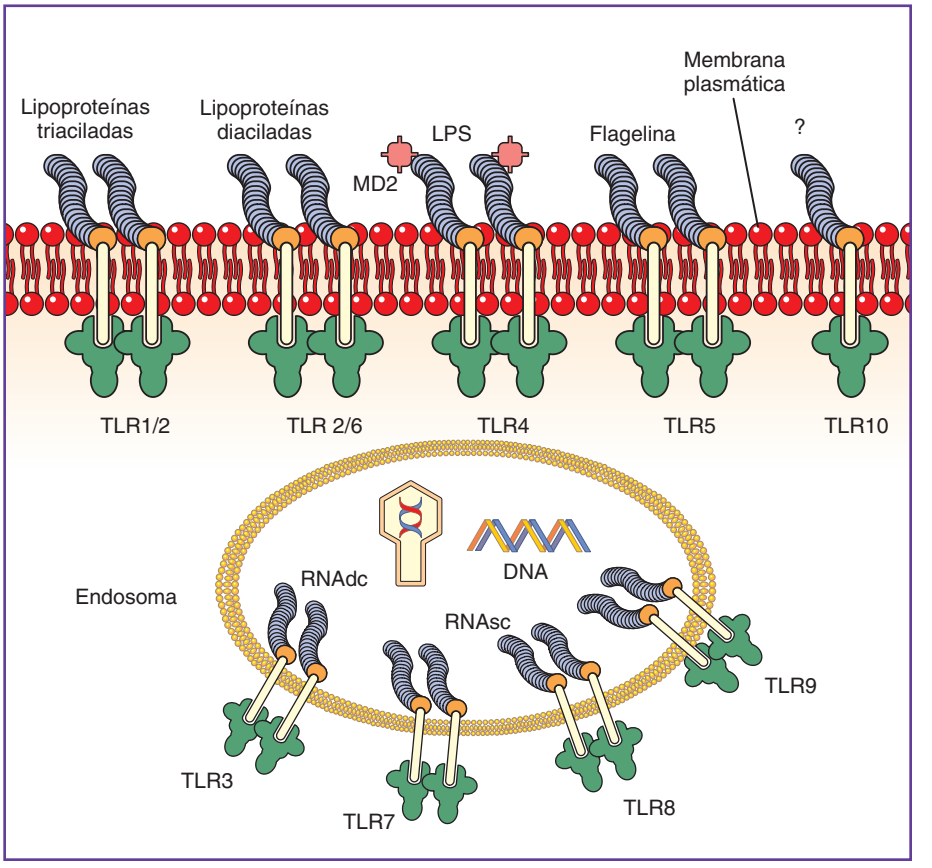


Fig. 2-9. Localización celular de los TLR. Expresión de diferentes TLR en la membrana celular y en el compartimento endosómico. Nótese que los TLR expresados en los endosomas presentan sus dominios de reconocimiento en el interior del endosoma y sus dominios de señalización en el citosol.

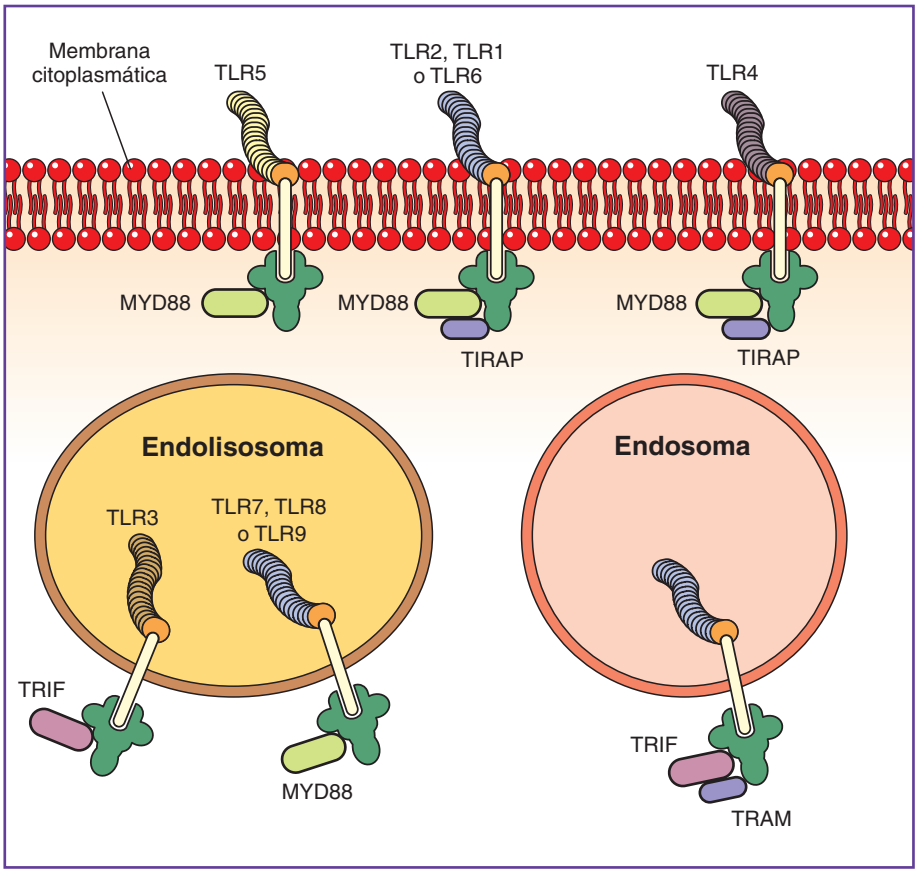


Fig. 2-10. Vías de señalización activadas por los TLR. Véase la explicación en el texto.

¿Qué vías de señalización median la activación de las diversas respuestas celulares inducidas a través de los TLR?

En todos los casos, la señalización es iniciada por el reclutamiento de una o más de las siguientes proteínas adaptadoras: MyD88 (*myeloid differentiation primary response protein 88*), TIRAP (*TIR domain-containing adaptor protein*), TRIF (*TIR domain-containing adaptor protein inducing IFNβ*) y TRAM (*TRIF-related adaptor molecule*). Estas proteínas adaptadoras se asocian con los dominios citosólicos de los TLR a través de interacciones homofílicas entre el dominio TIR, presente en los TLR y cada una de las moléculas adaptadoras. En la figura 2-10 se observa que todos los TLR se asocian con MyD88, excepto TLR3 que recluta TRIF. Por otra parte, TLR4 es el único TLR que recluta MyD88 y TRIF. El reclutamiento de estas proteínas adaptadoras conduce a la activación de vías de señalización que determina, en última instancia, la activación de factores de transcripción, como NF-κB e IRF (*interferon-regulatory factors*), los cuales promueven la expresión de genes que codifican citocinas, quimiocinas, receptores celulares y moléculas capaces de mediar una actividad antimicrobiana.

4.2.2. Receptores de tipo NOD (NLR)

Los NLR constituyen una familia de receptores exclusivamente citoplasmáticos que incluye, hasta el momento, 23 miembros. **Representan la contraparte citosólica de los TLR.** Tienen la capacidad de captar los componentes microbianos que ganan acceso al citoplasma, como también las señales de daño celular. Al reconocer a sus ligandos, los NLR promueven la activación de vías transduccionales o bien sirven, ellos mismos, como plataforma molecular para la formación de complejos proteicos denominados **inflamasomas**. Estos acontecimientos determinan, por último, la producción de citocinas, quimiocinas o productos con actividad antimicrobiana, que contribuyen a erradicar o contener el proceso infeccioso.

Se utilizaron diversos nombres para describir a cada uno de los miembros de la familia NLR. En este texto adoptaremos la nomenclatura establecida por el comité de nomenclatura génica HUGO.

Los NLR contienen tres motivos moleculares distintivos: una repetición rica en leucina C-terminal (LRR), encargada de detectar y unir PAMP; un sitio central de unión a nucleótidos (*nucleotide binding domain*, NDB), que regula la autooligomerización del receptor durante la activación; y un

Introducción a la Inmunología Humana ©2011. Editorial Médica Panamericana

dominio efector o de interacción proteína-proteína N-terminal que, de acuerdo con su naturaleza, permite clasificar los NLR en cinco subfamilias. Entre los dominios efectores encontrados con mayor frecuencia en los NLR podemos mencionar los dominios CARD (*caspase recruitment domain*) y pirina (PYD). Ambos dominios median interacciones homotípicas proteína-proteína que conducen a la activación de las vías de señalización asociadas con los NLR. No intentaremos aquí abarcar la totalidad de los NLR. Nos abocaremos a los que han demostrado, hasta ahora, cumplir un papel importante en la inmunidad antiinfecciosa o en la autoinmunidad.

4.2.2.1. Receptores NOD1 y NOD2

El NOD1 es un receptor ubicuo, mientras que el NOD2 exhibe una expresión restringida a monocitos, macrófagos, células dendríticas y células intestinales de Paneth. Ambos receptores presentan, en su extremo aminoterminal, dominios CARD requeridos para la activación del factor de transcripción NF-κB, evento crítico en la señalización inducida a través de estos receptores. NOD1 presenta un único dominio CARD, mientras que NOD2 presenta dos dominios CARD. La estructura de NOD1 y NOD2 se esquematiza en la figura 2-11.

Ambos receptores, NOD1 y NOD2, reconocen el peptidoglucano, un componente de la pared celular bacteriana. Sin embargo, mientras NOD1 reconoce el motivo ácido γ-D glutamil-meso-diaminopimélico (meso-DAP), presente en el peptidoglucano de todas las bacterias gramnegativas y sólo en algunas bacterias grampositivas, como *Listeria* y *Bacillus*, NOD2 reconoce el muramil dipéptido, un motivo del peptidoglucano presente en todas las bacterias grampositivas y gramnegativas. Tanto la estimulación de NOD1 como de NOD2 conduce a la activación del factor de transcripción NFκB, estimulando por esta vía la producción de quimiocinas y citocinas que contribuyen al desarrollo de una respuesta inflamatoria cuya función es eliminar el patógeno.

4.2.2.2. Receptores NLRP1, NLRP3 y NLRC4

Los receptores NLRP1 y NLRP3 tienen, en su extremo N-terminal, un dominio pirina (PYD), mientras que NLRC4 presenta, en forma similar a NOD1, un dominio N-terminal CARD. La conformación de NLRP1 es atípica entre los NLR, ya que no sólo tiene un dominio PYD en su extremo N-terminal, sino también un dominio CARD en su

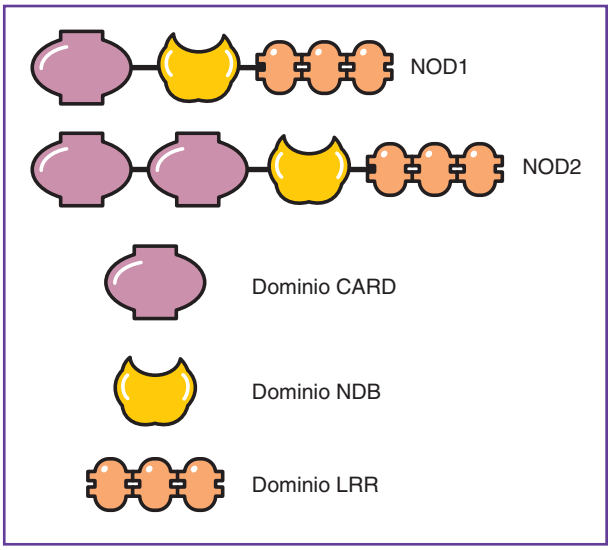


Fig. 2-11. Estructura de los NLR NOD1 y NOD2. Se ilustran los diferentes dominios que integran los receptores NOD1 y NOD2.

extremo C-terminal. La estructura de estos tres receptores se muestra en la figura 2-12.

Estos tres receptores se activan de un modo muy particular: **forman complejos multiproteicos de alto peso molecular denominados inflamasomas,** los cuales sirven como andamiaje para reclu-

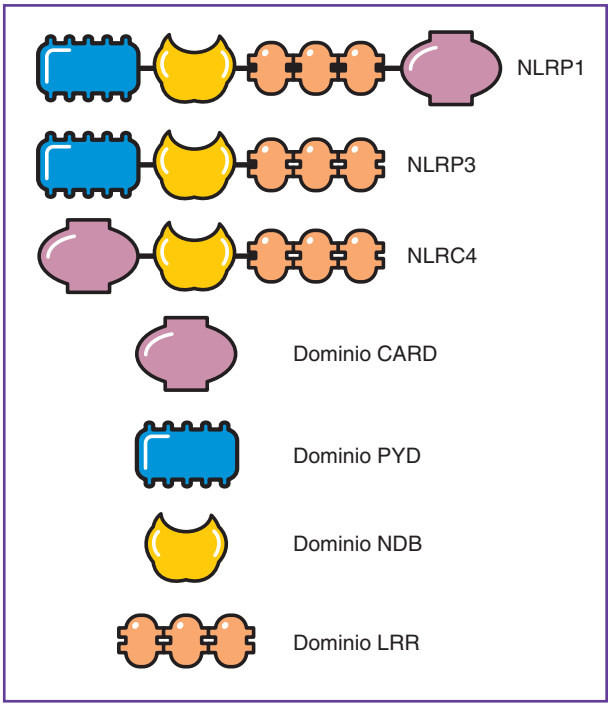


Fig. 2-12. Estructura de NLRP1, NLRP3 y NLRC4. Se muestran los diferentes dominios que integran los receptores NLRP1, NLRP3 y NLRC4.

Introducción a la Inmunología Humana ©2011. Editorial Médica Panamericana

tar y activar caspasas inflamatorias, fundamentalmente, caspasa 1.

Recordemos que las caspasas son cisteinproteasas capaces de ejecutar programas celulares que conducen a dos destinos diferentes: inflamación o muerte celular (apoptosis). Las caspasas, que son sintetizadas como proenzimas y activadas por proteólisis, pueden ser categorizadas como proinflamatorias o proapoptóticas, de acuerdo con su participación en uno u otro proceso. Las caspasas proinflamatorias comprenden las caspasas 1, 4 y 5 en el ser humano; entre ellas se destaca la caspasa 1 por su importancia en la inducción de fenómenos inflamatorios de diferente etiología.

La activación de NLRP1, NLRP3 o NLRC4 conduce al ensamblado del inflamasoma. En la estructura de los inflamasomas pueden distinguirse tres componentes esenciales: el NLR, una proteína adaptadora denominada ASC (*apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD*) y la caspasa 1, componente efector del inflamasoma. Una vez ensamblados, los inflamasomas que contienen NLRP1, NLRP3 o NLRC4 activan la caspasa-1. La caspasa 1 activada mediará la activación proteolítica de IL-1β e IL-18, dos citocinas críticas para el desarrollo de las respuestas inflamatorias. Ambas citocinas son sintetizadas como proformas inactivas y sólo cuando estos precursores son escindidos adquieren una estructura activa y se liberan de la célula (fig. 2-13).

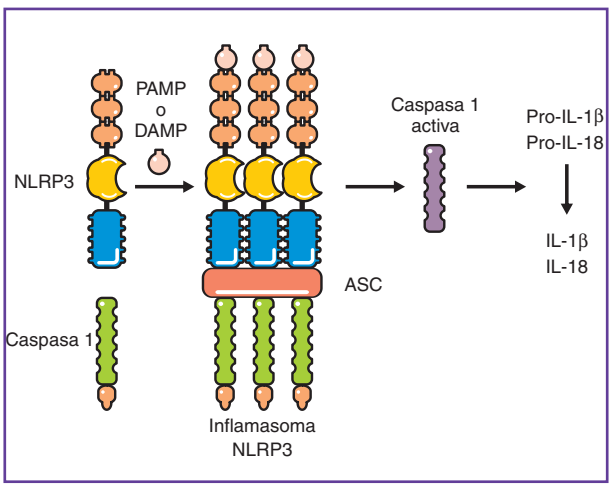


Fig. 2-13. Activación de IL-1 e IL-18 por el inflamasoma NLRP3. La activación de NLRP3 conduce a la integración del inflamasoma, la activación de la caspasa 1 y la producción de las formas activas de IL-1 e IL-18.

Entre los diferentes inflamasomas, el que contiene NLRP3 es el mejor caracterizado. Una amplia variedad de patógenos han demostrado activar NLRP3. Entre ellos, los hongos *Candida albicans* y *Saccharomyces cerevisiae;* las bacterias productoras de toxinas formadoras de poros, como *Listeria monocytogenes* y *Staphylococcus aureus;* y los virus, entre ellos adenovirus y virus de la gripe. Para la mayoría de estos microorganismos, los componentes (PAMP) encargados de inducir la activación de NLRP3 no han sido aún caracterizados.

No sólo PAMP, sino también una variedad de DAMP han mostrado inducir la activación de NLRP3. Entre ellos, el **ATP**, liberado usualmente por células dañadas, **el péptido β-amiloide,** componente mayoritario de las placas seniles en la enfermedad de Alzheimer y los **cristales de urato monosódico**, partícipes destacados en la etiopatogenia de la enfermedad gotosa. **Ciertos agentes ambientales irritativos conducen también a la activación de NLRP3, entre ellos, la sílica, el amianto y la radiación ultravioleta.** La activación del inflamasoma-NLRP3 en respuesta a estas agresiones se asoció con la aparición de patologías como la silicosis, la asbestosis y el daño de la piel inducido por radiaciones solares, respectivamente. Por otra parte, **agentes irritativos de la piel como trinitrofenilcloruro, trinitroclorobenceno y dinitrofluorbenceno, han demostrado conducir a la activación de NLRP3 induciendo, a través de esta vía, reacciones de hipersensibilidad por contacto.** Por último, se señaló que las sales de aluminio, que representan el adyuvante más empleado en la fabricación de vacunas para uso humano, también pueden activar NLRP3, lo que deja entrever que NLRP3 representaría un blanco potencial de interés a fin de incrementar la inmunogenicidad de proteínas empleadas en la preparación de vacunas.

La tremenda heterogeneidad de los compuestos capaces de activar NLRP3 plantea un interrogante: ¿todos ellos pueden interactuar con el dominio de reconocimiento de NLRP3? Es muy poco probable que sea así. En realidad, pensamos que esta amplísima variedad de estímulos podría actuar favoreciendo la producción o el acceso de un conjunto discreto de DAMP al citosol, que actuarían como ligandos de NLRP3. La identidad de estos ligandos no ha sido aún establecida.

Las alteraciones en la expresión o funcionalidad de los NLR, que determinan una actividad disminuida o incrementada de los NLR (polimorfismos, mutaciones o hipermetilación en promotores de NLR), subyacen a diferentes patologías humanas de naturaleza inflamatoria o autoinmunitaria (**Inmunidad y patología 3**).

Introducción a la Inmunología Humana ©2011. Editorial Médica Panamericana

Inmunidad y patología 3. Alteraciones de NLR y autoinmunidad

Las mutaciones en el gen que codifica NOD2 se asocian con una mayor predisposición a padecer la enfermedad de Crohn, una patología inflamatoria intestinal de naturaleza crónica. Por otra parte, la desregulación del inflamasona NLRP3, inducida como consecuencia de una mutación que incrementa su funcionalidad, suele asociarse con síndromes de fiebre periódica, de naturaleza hereditaria. El NLRP3 se ha asociado también con la aparición de diabetes mellitus tipo 2, mientras que las mutaciones en NLRP1 se asocian con el desarrollo de vitíligo, una enfermedad crónica de la piel, caracterizada por la destrucción de los melanocitos, las células productoras de melanina presentes en la dermis.

La historia de los NLR es muy reciente. Comienza hace apenas una década, con la caracterización del primer miembro de esta familia de RRP. Aún hoy no conocemos los ligandos para la mayoría de los NLR ni tampoco su papel en la inmunidad antimicrobiana o en la etiopatogenia de las numerosas enfermedades de naturaleza inflamatoria o autoinmunitaria que padece el hombre. En los próximos años se concretarán nuevos descubrimientos relativos a la fisiología de los NLR que obligarán, seguramente, a reformular su papel en un amplio abanico de patologías humanas.

4.2.3. Receptores lectina de tipo C (CLR)

Las lectinas de tipo C constituyen una superfamilia de proteínas caracterizada por presentar uno o más motivos estructurales denominados "lectina de tipo C". Los miembros de esta superfamilia suelen unir hidratos de carbono de un modo dependiente de calcio; sin embargo, esta superfamilia incluye también proteínas que, teniendo el motivo estructural lectina de tipo C, no reconocen los hidratos de carbono ni tampoco requieren calcio para reconocer sus ligandos. Centenares de proteínas diferentes expresan el motivo lectina de tipo C. **En esta sección, centramos la atención en las lectinas de tipo C que actúan como receptores (CLR) y que han demostrado capacidad de reconocer PAMP o DAMP.**

¿Qué es lo que reconocen los CLR en los microorganismos? Reconocen motivos presentes en los hidratos de carbono que suelen no estar presentes en los hidratos de carbono expresados por las células del huésped. Particularmente, motivos ricos en manosa, fucosa y β-glucano.

Los CLR reconocen arreglos espaciales de estos residuos y los distintos tipos de CLR pueden diferir no sólo en la naturaleza de los residuos que reconocen sino también en los tipos particulares de arreglos que son capaces de reconocer. La especificidad por manosa confiere una capacidad preferencial para el reconocimiento de virus, hongos y micobacterias; la especificidad por fucosa, para el reconocimiento de ciertas bacterias y helmintos; mientras que las estructuras con β-glucanos suelen ser reconocidas sobre la pared de micobacterias y hongos.

Los CLR pueden presentarse como proteínas transmembrana o ser secretados como proteínas solubles; estas últimas se agrupan en la familia de las colectinas.

Los principales integrantes de estas dos subfamilias se indican en el cuadro 2-3.

Como proteínas transmembrana, los CLR expresados por monocitos, macrófagos y células dendríticas cumplen un papel muy importante en el reconocimiento de microorganismos y productos microbianos. Los CLR median dos funciones: a) la internalización de microorganismos no opsonizados (propiedad funcional que no expresan los TLR) y b) algunos de ellos activan vías de señalización capaces de promover la expresión de genes proinflamatorios (citocinas y quimiocinas) o bien modular la expresión de estos genes inducida a través de otros RRP, como los TLR.

La capacidad de los CLR de mediar la endocitosis de sus ligandos tiene implicancias no sólo en la eliminación de patógenos por fagocitosis sino también en la generación de péptidos antigénicos para su presentación a los linfocitos T y, consecuentemente, en la activación de la respuesta inmunitaria adaptativa. En la figura 2-14 se muestra la estructura de algunos de los CLR que actúan como receptores transmembrana.

Analizaremos a continuación algunas características particulares de los CLR que actúan como receptores transmembrana.

Introducción a la Inmunología Humana ©2011. Editorial Médica Panamericana

Cuadro 2-3. Receptores transmembrana y colectinas en la familia de los CLR

SUBFAMILIA	NOMBRE
Proteínas transmembrana	MR (receptor de manosa)
	DC-SIGN
	Dectina 1
	Langerina
Colectinas	Lectina que se une a la manosa (MBL)
	Proteína surfactante A (SP-A)
	Proteína surfactante D (SP-D)

Receptor de manosa (MR). Es una molécula transmembrana expresada en ciertas poblaciones de macrófagos, células dendríticas y endotelios hepático y linfático. Una forma soluble de este receptor se libera al medio extracelular a partir de la escisión proteolítica del receptor de membrana. Tiene ocho dominios lectina de tipo C. Reconoce una amplia variedad de bacterias (estreptococos, *Klebsiella*, micobacterias), virus (HIV) y distintas especies de hongos (*Candida*, *Aspergillus*, *Criptococcus*), a través del reconocimiento de manosa, fucosa y N-acetil glucosamina, presentes en la superficie de estos microorganismos. Si bien durante muchos años se aceptó que se trata de un receptor fagocítico, las evidencias recientes parecen indicar lo contrario, lo que sugiere que es un receptor que media la unión de los microorganismos favoreciendo la fagocitosis mediada por otro/s receptor/es.

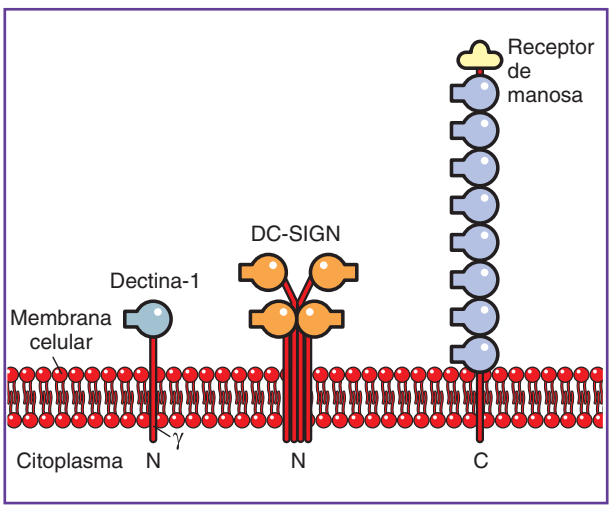


Fig. 2-14. Estructura de los CLR. Se observa, para distintos CLR, la presencia de un número diferente de dominios de reconocimiento de hidratos de carbono (dominios lectina de tipo C).

DC-SIGN. Es capaz de reconocer y mediar la endocitosis de una amplia variedad de patógenos a través del reconocimiento de estructuras ricas en manosa y fucosa, presentes en diversos virus (HIV, virus de la hepatitis C, virus Ébola, citomegalovirus, virus del sarampión), bacterias (*Mycobacterium tuberculosis* y *Mycobacterium leprae*), hongos (*Candida*) y parásitos (*Leishmania*).

Es interesante destacar dos aspectos relativos a DC-SIGN.

En primer lugar, no sólo media el reconocimiento de PAMP; también reconoce moléculas propias.

DC-SIGN desempeña un papel importante en la migración de las células dendríticas hacia los órganos linfáticos secundarios y en la propia activación de los linfocitos T. Estas dos funciones involucran el reconocimiento, por parte de DC-SIGN, de las moléculas de adhesión ICAM-2 e ICAM-3, expresadas en las células endoteliales y los linfocitos T vírgenes respectivamente. La capacidad de reconocer moléculas propias, diferentes de los DAMP, no es exclusiva de DC-SIGN. Como veremos más adelante, es compartida por otros RRP.

En segundo lugar, la propia funcionalidad de DC-SIGN puede ser subvertida por los patógenos, a fin de escapar a la respuesta inmunitaria.

En este sentido, se observó que la interacción de DC-SIGN (expresada en células dendríticas), con la gp120 del HIV media la internalización del virus. Sin embargo, el compartimento al cual es conducida una fracción importante del HIV endocitado presenta propiedades sumamente particulares; no disminuye su pH ni tampoco integrará en su contenido enzimas lisosómicas. En otras palabras, DC-SIGN media la internalización del HIV hacia un compartimento endosómico no degradativo, en el cual el virus puede permanecer inalterado durante varios días. Diferentes poblaciones de células dendríticas que pueblan la mucosa genital y la mucosa rectal (los sitios de

Introducción a la Inmunología Humana ©2011. Editorial Médica Panamericana

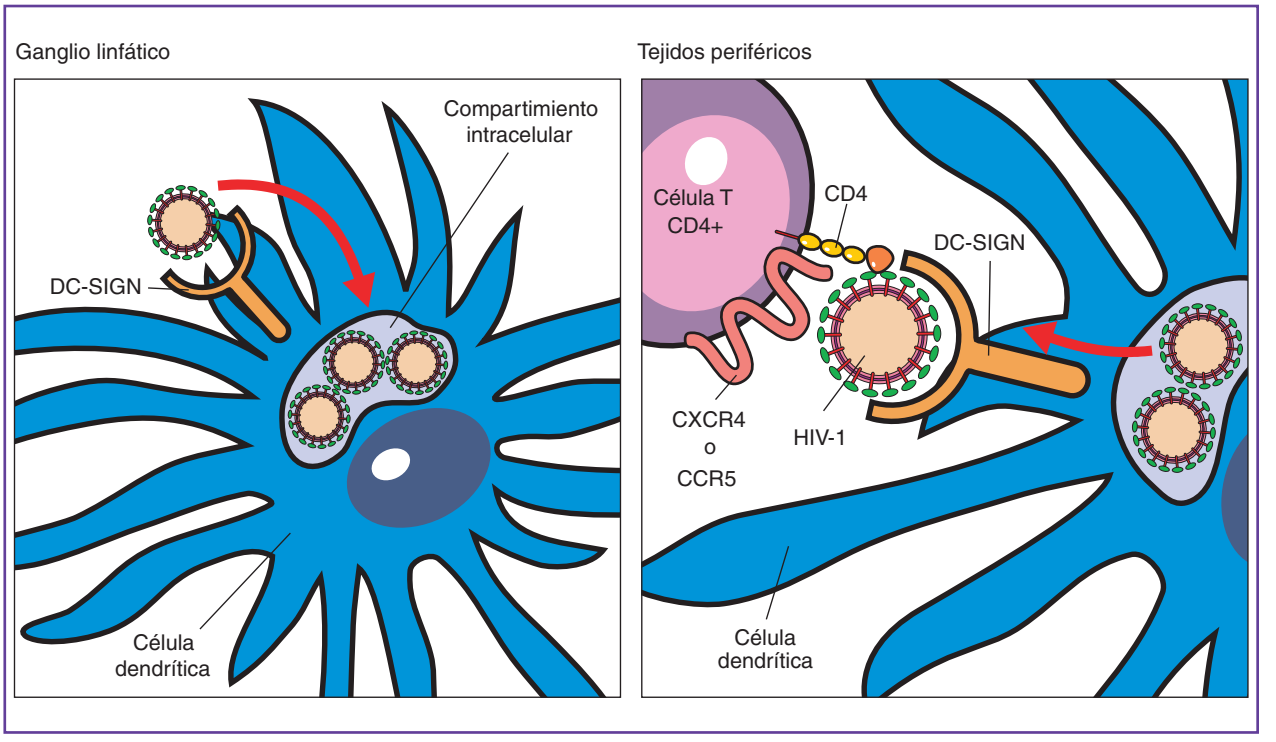


Fig. 2-15. DC-SIGN facilita la infección de linfocitos T por HIV. Izquierda: el virus es endocitado por la célula dendrítica luego de su unión a DC-SIGN y permanece en un compartimento intracelular no degradativo. Derecha: durante el contacto con un linfocito T CD4+ las vesículas que contienen el virus se fusionan con la membrana de la célula dendrítica en el sitio de contacto entre ambas células, transfiriendo la infección a los linfocitos T CD4+.

mayor importancia para la transmisión de la infección por HIV) expresan DC-SIGN. Estas células dendríticas capturarían el HIV en la puerta de entrada de la infección, a través de DC-SIGN, transfiriéndolo a un compartimento no degradativo, donde permanece inalterado mientras la célula dendrítica migra al ganglio linfático a fin de activar a los linfocitos T vírgenes. Una vez que el linfocito T es activado por la célula dendrítica, la molécula DC-SIGN transporta el HIV a la superficie de la célula dendrítica, transmitiendo la infección al linfocito T, principal célula diana en la infección por HIV. Este mecanismo de transmisión, ilustrado en la figura 2-15, parece tener una participación importante en la diseminación temprana de la infección por HIV.

Veremos más adelante que, con frecuencia, una amplia diversidad de mecanismos propios de la inmunidad innata y adaptativa son cooptados por los microorganismos patógenos en su propio beneficio, evadiendo así la respuesta inmunitaria antimicrobiana. En el propio terreno de los CLR, el receptor de manosa (MR) ha mostrado promover la infección de macrófagos por *Mycobacterium tuberculosis*.

Dectina-1. Es la encargada del reconocimiento del β-glucano, un polímero de hidratos de carbono presente en la pared celular de los hongos y también de algunas bacterias. En los hongos, el β-glucano puede llegar a constituir el 50% de su pared celular, por lo que se cree que la dectina-1 cumpliría un papel relevante en la inmunidad antifúngica. El reconocimiento de β-glucanos por la dectina-1 induce el estallido respiratorio, la endocitosis del ligando, y también la secreción de citocinas y quimiocinas. Cabe destacar que los β-glucanos se expresan mayoritariamente en las levaduras, pero no en las hifas, hecho que ayudaría a explicar por qué *C. albicans*, en su forma levaduriforme, suele inducir respuestas inmunitarias protectoras, propiedad que no es compartida por las hifas.

Langerina. Reconoce motivos ricos en manosa y fucosa. Se expresa selectivamente en las células dendríticas, denominadas células de Langerhans, presentes en la epidermis y las mucosas. Ha demostrado capacidad de unir un conjunto de microorganismos: HIV, *Candida albicans* y *Mycobacterium leprae*, promoviendo su internalización. A diferencia de DC-SIGN, la langerina ha demos-

Introducción a la Inmunología Humana ©2011. Editorial Médica Panamericana

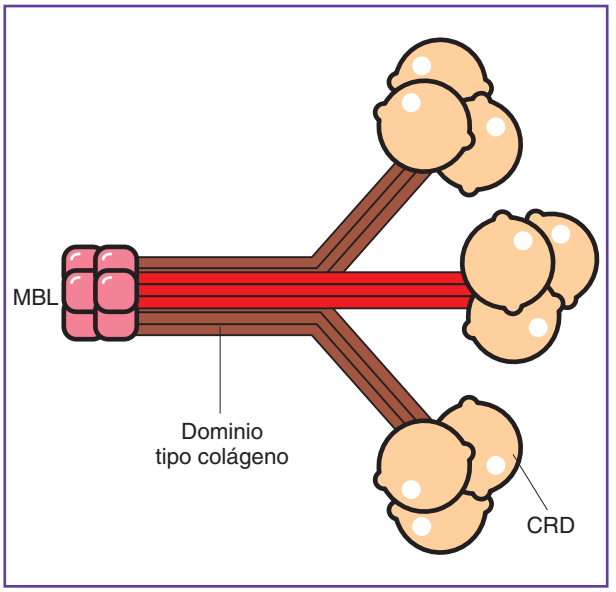


Fig. 2-16. Estructura de la MBL. Se muestra un oligómero integrado por tres trímeros. Se indica el dominio tipo colágeno y uno de los nueve dominios encargados del reconocimiento de los hidratos de carbono (CRD).

trado mediar la internalización del HIV a un compartimento degradativo, favoreciendo el procesamiento de sus proteínas, conducente a la activación de la respuesta T.

4.2.3.1. Colectinas

Las colectinas son proteínas multiméricas, formadas por oligomerización de unidades idénticas. Los monómeros suelen tener baja afinidad hacia sus ligandos, mientras que los trímeros y multímeros de mayor nivel de polimerización muestran valores de afinidad al menos 10^4 y 10^5 veces superiores. Las colectinas de mayor importancia, en el hombre, incluyen la lectina que une manosa (MBL) y las proteínas surfactantes A y D (SP-A y SP-D).

La MBL es una proteína de fase aguda, producida en el hígado y presente en la circulación. La unidad funcional básica de la MBL es un trímero. Su estructura se ilustra en la figura 2-16.

Las colectinas SP-A y SP-D son producidas en el pulmón por las células no ciliadas del epitelio bronquial y las células alveolares de tipo II y se localizan, fundamentalmente, sobre el propio epitelio respiratorio. La producción de SP-A y SP-D es estimulada en el transcurso de las infecciones pulmonares, lo que indica que localmente, es secretada también con un patrón propio de las proteínas de fase aguda.

Las colectinas interactúan, a través de sus CRD, con motivos ricos en manosa, N-acetil-glucosamina, también glucosa, L-fucosa, N-acetil-manosamina, pero no unen galactosa ni ácido siálico. Estos dos últimos son azúcares terminales en la mayoría de los hidratos de carbono presentes en las células de los mamíferos, lo que les permite a las colectinas el reconocimiento selectivo y diferencial de los hidratos de carbono microbianos. Los diferentes microorganismos reconocidos por la MBL se mencionan en la figura 2-17.

Las observaciones recientes han demostrado que la MBL une también células apoptóticas y favorece su depuración. La capacidad de la MBL de unir células apoptóticas guarda relación con el propio proceso de senescencia celular, conducente a la exposición de hidratos de carbono que portan motivos reconocidos por la MBL en la superficie celular. El reconocimiento de células apoptóticas opsonizadas por MBL por parte del macrófago involucra la participación de un receptor integrado por la calreticulina y la molécula CD91 (complejo calreticulina/CD91).

La interacción de la MBL con los microorganismos, o sus productos derivados, pone en marcha dos respuestas principales: a) la activación del sistema del complemento a través de una vía denominada "vía de las lectinas" y b) la fagocitosis del microorganismo.

La activación del sistema del complemento se analiza más adelante en este capítulo.

La unión de la MBL a los microorganismos puede inducir la fagocitosis de estos por dos mecanismos: a) induciendo la activación del complemento, proceso que deriva en la opsonización del microorganismo por C3b y en su posterior interacción con los receptores para complemento de tipos 1, 2 y 4 (CR1, CR2 y CR4), y b) a través del reconocimiento directo de la MBL que opsoniza al microorganismo por receptores celulares para colectinas. Si bien la identidad de estos receptores aún se discute, el receptor celular para C1q (C1qR) y un complejo expresado en la superficie celular, integrado por las moléculas CD91 y calreticulina, parecen representar los principales receptores implicados en la internalización de los microorganismos opsonizados por las colectinas. Estos mismos receptores median la internalización de los microorganismos opsonizados por SP-A y SP-D (fig. 2-18).

Introducción a la Inmunología Humana ©2011. Editorial Médica Panamericana

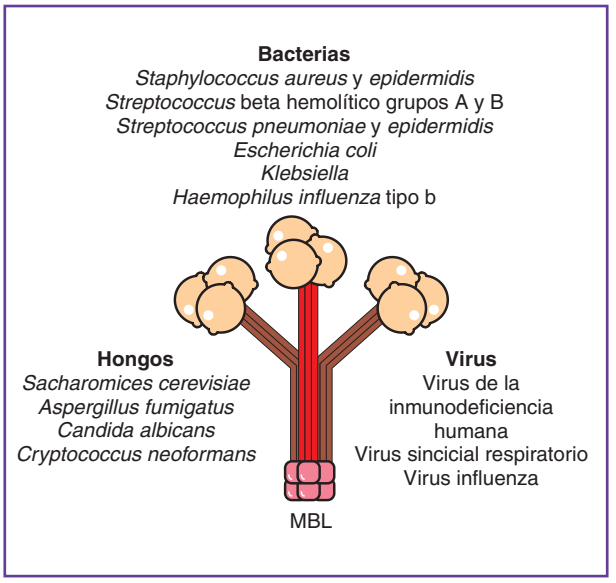


Fig. 2-17. Microorganismos reconocidos por MBL.

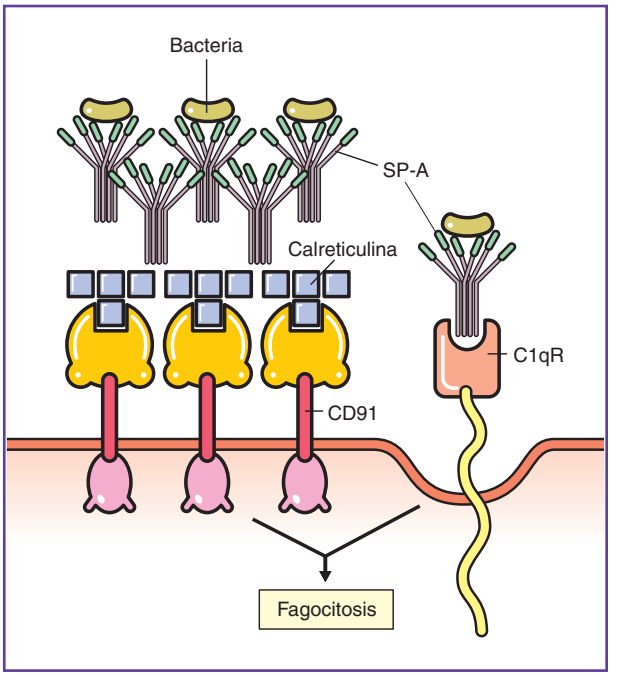


Fig. 2-18. Receptores que median la fagocitosis de microorganismos opsonizados por colectinas. Se ilustra la acción promotora de la endocitosis mediada por el receptor para C1q (C1qR) y el complejo calreticulina/CD91.

4.2.4. Receptores RIG-1 (RLR)

Los RLR son receptores citoplasmáticos que tienen dominios CARD y helicasa. Su historia es muy reciente. Las primeras descripciones datan del año 2003. Los receptores mejor caracterizados dentro de este grupo son RIG-I (*retinoic acid inducible gene 1*) y MDA5 (*melanoma differenciation-associated gene*).

Los RLR parecen representar la herramienta central de la que se valen la mayoría de los diferentes tipos celulares para responder a la infección viral mediante el reconocimiento del RNA viral.

¿Qué reconocen los RLR? Reconocen el RNA viral bicatenario presente, no sólo en los virus cuyos genomas son RNA bicatenario, sino también en virus cuyo genoma es RNA monocatenario, pero que generan RNA bicatenario como intermediario replicativo y también virus cuyo genoma es DNA bicatenario, que generan RNA bicatenario por transcripción convergente.

RIG-1 suele reconocer el RNA bicatenario corto (< 1 kb), especialmente cuando contiene extremos 5´-trifosfatos, mientras que MDA-5 reconoce el RNA bicatenario mayor de 2 kb. Estas propiedades de reconocimiento explican por qué los RLR no se activan por el RNA propio. El RNA mensajero propio es monocatenario. Por otra parte, los RNA celulares presentan modificaciones frecuentes de nucleótidos (presencia de bases no usuales, como seudouridina), que previenen su reconocimiento por RIG-1 y MDA-5, y ausencia de extremos trifosfato (sus extremos 5′ están protegidos por metilguanosina o son monofosfato), propiedades que contribuirían a explicar por qué RIG-1 no se activa por el RNA propio. Según observaciones recientes, RIG-1 puede reconocer segmentos de RNA monocatenario cortos, con extremos 5´-trifosfato.

El reconocimiento de sus ligandos por los RLR conduce, en primer lugar, a la producción de IFN de tipo I. Los interferones de tipo I interactuarán posteriormente con el receptor para IFN de tipo I, de expresión ubicua, lo que conduce a la estimulación de más de un centenar de genes (*interferon-stimulated genes*, ISG), respuesta que representa el tronco central de la inmunidad innata antiviral. La activación de los RLR no sólo conduce a la producción de IFN de tipo I, sino que también estimula la producción de citocinas inflamatorias.

Pese a la similitud estructural de RIG-1 y MDA-5, cada uno de estos dos receptores parece inducir la producción de IFN de tipo I frente a diferentes grupos de virus. La generación de ratones con des-

Introducción a la Inmunología Humana ©2011. Editorial Médica Panamericana

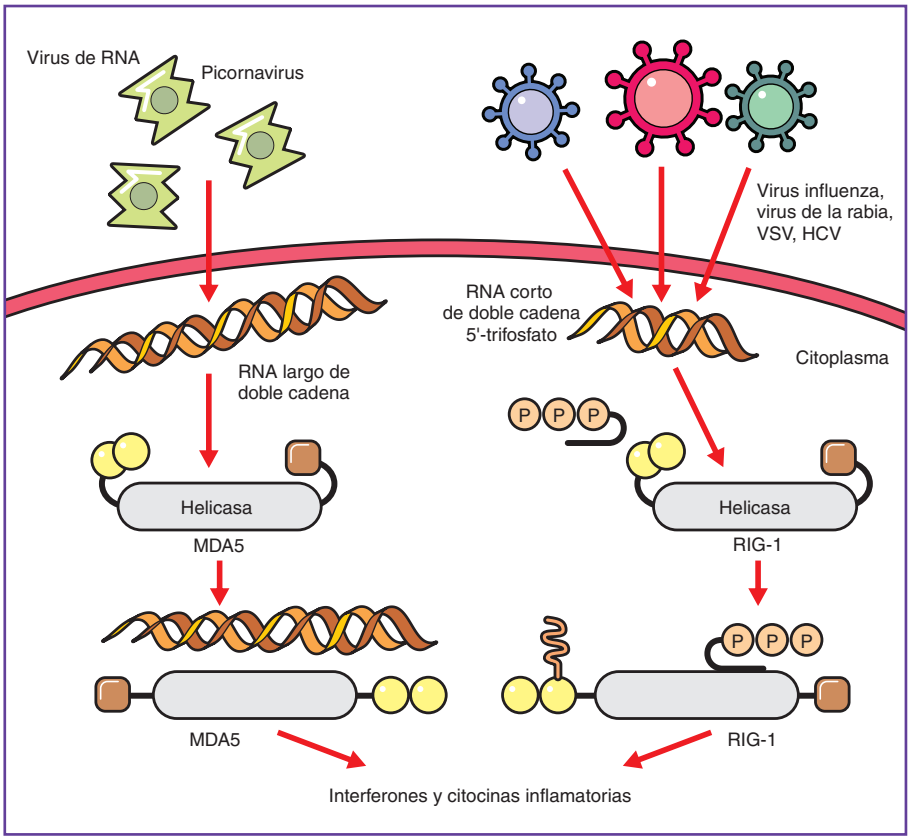


Fig. 2-19. Reconocimiento del RNA viral por RLR. Se muestra el reconocimiento del RNA viral por MDA-5 y RIG-1 y la estimulación de la producción de interferones de tipo I y citocinas inflamatorias.

activación génica (*knock out*) para estos receptores permitió determinar la importancia de RIG-1 y MDA-5 en el reconocimiento de ciertos virus. RIG-I media el reconocimiento del virus de la gripe A, el virus de la estomatitis vesicular, el virus de la rabia y el virus de la hepatitis C; mientras MDA-5 permite reconocer Picornavirus como el poliovirus y el virus de la hepatitis A. Ambos receptores reconocen el RNA del virus del dengue (fig. 2-19).

Considerando que los RLR reconocen sólo el RNA viral, numerosos laboratorios encararon la búsqueda de receptores citoplasmáticos para el DNA viral. Los estudios realizados en 2007 demostraron la existencia de receptores citosólicos para el DNA viral. Entre ellos, el mejor caracterizado es el DAI (*DNA-dependent activator of IRFs*). DAI no pertenece a la familia de los RLR. Reconoce el DNA bicatenario e induce la producción de IFN de tipo I. DAI parece desempeñar un papel importante en la inmunidad frente a las infecciones por citomegalovirus.

4.2.5. Receptores depuradores (*Scavenger*)

Los receptores depuradores fueron descubiertos en 1979 en el transcurso de estudios dirigidos a comprender los mecanismos a través de los cuales el colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) se acumula en las placas ateromatosas. Originalmente, los receptores depuradores fueron descritos como receptores capaces de unir e internalizar LDL modificado, tanto acetilado (AcLDL) como oxidado (OxLDL). Los estudios llevados a cabo en los últimos años han demostrado que los receptores depuradores comprenden una amplia y compleja familia de receptores.

Esta familia integra numerosos receptores, no relacionados estructuralmente, con demostrada capacidad de reconocer LDL modificada y diversos ligandos polianiónicos. Sobre la base de la naturaleza de los dominios que expresan, los receptores depuradores han sido clasificados en ocho clases diferentes (clases A-H).

La complejidad y diversidad estructural de esta familia de receptores se muestra en la figura 2-20.

¿Qué tipos celulares expresan receptores depuradores?

Fundamentalmente, células mieloides (monocitos, macrófagos y células dendríticas), pero también ciertos endotelios y epitelios.

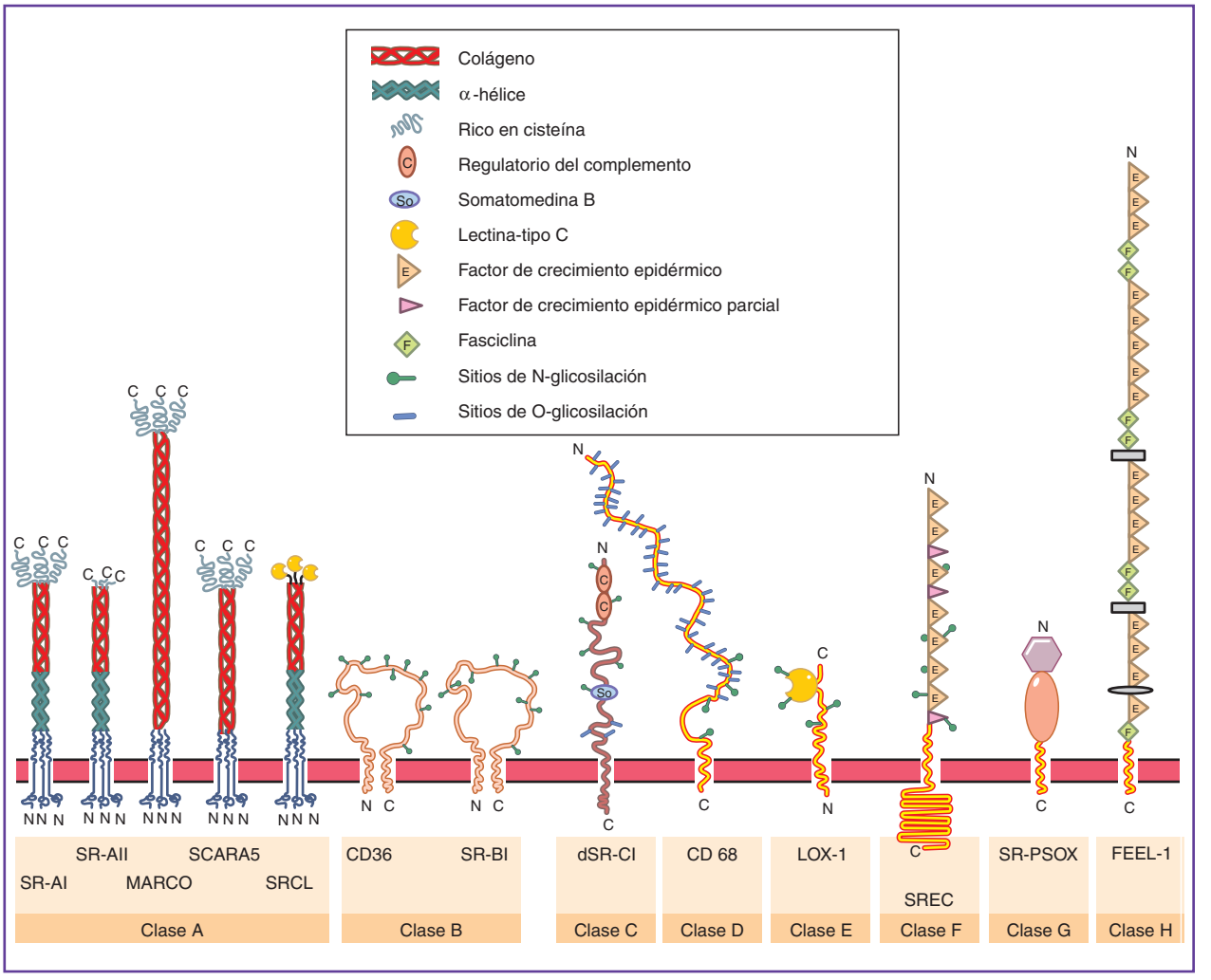


Fig. 2-20. Familia de receptores depuradores. Se indican las diferentes clases de receptores depuradores (clases A-H) y sus distintos dominios.

¿Qué reconocen?

En términos generales, podemos afirmar que los receptores depuradores se han especializado en el reconocimiento de LDL modificada (oxidada u acetilada), diferentes componentes microbianos y células apoptóticas. Este patrón de reconocimiento comprende una amplia variedad de ligandos, entre ellos, lípidos modificados, glucoproteínas, lipoproteínas y ácidos nucleicos. Particularmente, el reconocimiento de células apoptóticas involucra la detección de las formas oxidadas de fosfatidilserina y fosfatidilcolina. Los receptores depuradores suelen mediar la internalización de los ligandos que reconocen.

Los receptores depuradores más importantes en el reconocimiento microbiano parecen ser los pertenecientes a la clase A, particularmente, SR-A1, SR-AII y MARCO (cuadro 2-4). Estos receptores median la endocitosis de los microorganismos y, por otra parte, han demostrado modular la capacidad de los macrófagos y las células dendríticas de producir citocinas inflamatorias en respuesta a los agonistas de los TLR.

4.2.6. Proteína C-reactiva y ficolinas H y L

Junto con las colectinas, la proteína C reactiva y las ficolinas H y L representan los principales RRP que actúan, no como receptores transmembrana, sino como receptores solubles secretados en los líquidos corporales.

Proteína C reactiva (PCR). La PCR es una proteína perteneciente a la familia de las pentraxinas, familia caracterizada por la presencia de cinco subunidades idénticas asociadas de modo no covalente. Es sintetizada rápidamente por el hígado durante la respuesta de fase aguda. Fue la primera

Introducción a la Inmunología Humana ©2011. Editorial Médica Panamericana

Cuadro 2-4. Receptores depuradores y sus ligandos

RECEPTOR	LDL MODIFICADA	CÉLULAS APOPTÓTICAS	PATÓGENOS RECONOCIDOS
SR-A I/II	+	+	*L. monocytogenes, S. aureus, N. meningitidis, S. pyogenes, S. grupo B*
MARCO	+	+	*S. pneumoniae, N. meningitidis*
CD36	+	+	*M. pneumoniae, S. aureus*
SR-BI	+	+	*Virus de la hepatitis C*
CD68	+	?	?
LOX-1	+	+	?
SREC	+	?	?

proteína de fase aguda descrita. Su concentración se incrementa cerca de mil veces entre las 24 y las 48 horas posteriores al establecimiento del proceso infeccioso. La IL-6 y, en menor medida, la IL-1 y el TNF-α, producidos mayoritariamente por los macrófagos en el foco infeccioso, estimulan la síntesis de la PCR por los hepatocitos.

La PCR une con alta afinidad residuos fosfocolina, presentes en los hidratos de carbono expresados en virus, bacterias, hongos y parásitos. La fosfocolina se expresa también en las membranas celulares de los mamíferos, pero sólo es accesible para su reconocimiento por la PCR en células necróticas o apoptóticas; por lo tanto, la PCR es capaz de reconocer no sólo microorganismos, sino también células propias que deben ser eliminadas. La principal función de la PCR es reconocer patógenos y células dañadas y mediar su eliminación induciendo la activación del complemento y la fagocitosis.

Es importante destacar que la capacidad de la PCR para activar funciones efectoras depende del previo reconocimiento de sus ligandos. Una vez producido este reconocimiento, la PCR adquiere la capacidad de unir C1q e inducir la activación del complemento por la vía clásica, lo que lleva a la deposición de opsoninas (C3b) sobre el patógeno y favorece su fagocitosis. La activación de la vía clásica del complemento por la PCR no favorece la formación de la convertasa de C5; por lo tanto, la producción de C5a (principal anafilotoxina derivada del complemento) es muy baja y la formación del complejo lítico no se lleva a cabo. Las razones subyacentes a la incapacidad de la PCR para inducir el ensamblaje de la convertasa de C5 parecen guardar relación con su capacidad de unir el factor H, una proteína sérica que funciona como inhibidor de la activación del sistema del complemento.

La PCR no sólo promueve la fagocitosis al inducir la activación del sistema del complemento y la consecuente deposición de C3b sobre el microorganismo, sino también debido a su capacidad de ser reconocida luego de su interacción con el patógeno, por los receptores para el Fc de la IgG (RFcγ) expresados en los macrófagos y los granulocitos neutrófilos. Así, el reconocimiento de la PCR por los RFcγ representa un segundo mecanismo promotor de la fagocitosis.

Ficolinas H y L. Son proteínas séricas que presentan una estructura similar a las colectinas, excepto que los dominios de reconocimiento de los hidratos de carbono son dominios de tipo fibrinógeno (fig. 2-21).

En el hombre se expresan las ficolinas H y L. ¿Qué reconocen? Grupos acetilo presentes en los hidratos de carbono, principalmente, N-acetil glucosamina. En forma similar a lo descrito para la MBL, el reconocimiento de sus ligandos por parte de las ficolinas conduce a la activación del complemento a través de la vía de las lectinas. Por otra parte, al igual que la MBL y también de la PCR, las ficolinas reconocen las células apoptóticas. Este reconocimiento por parte de las ficolinas H y L involucra los grupos N-acetil glucosamina y N-acetil galactosa.

Introducción a la Inmunología Humana ©2011. Editorial Médica Panamericana

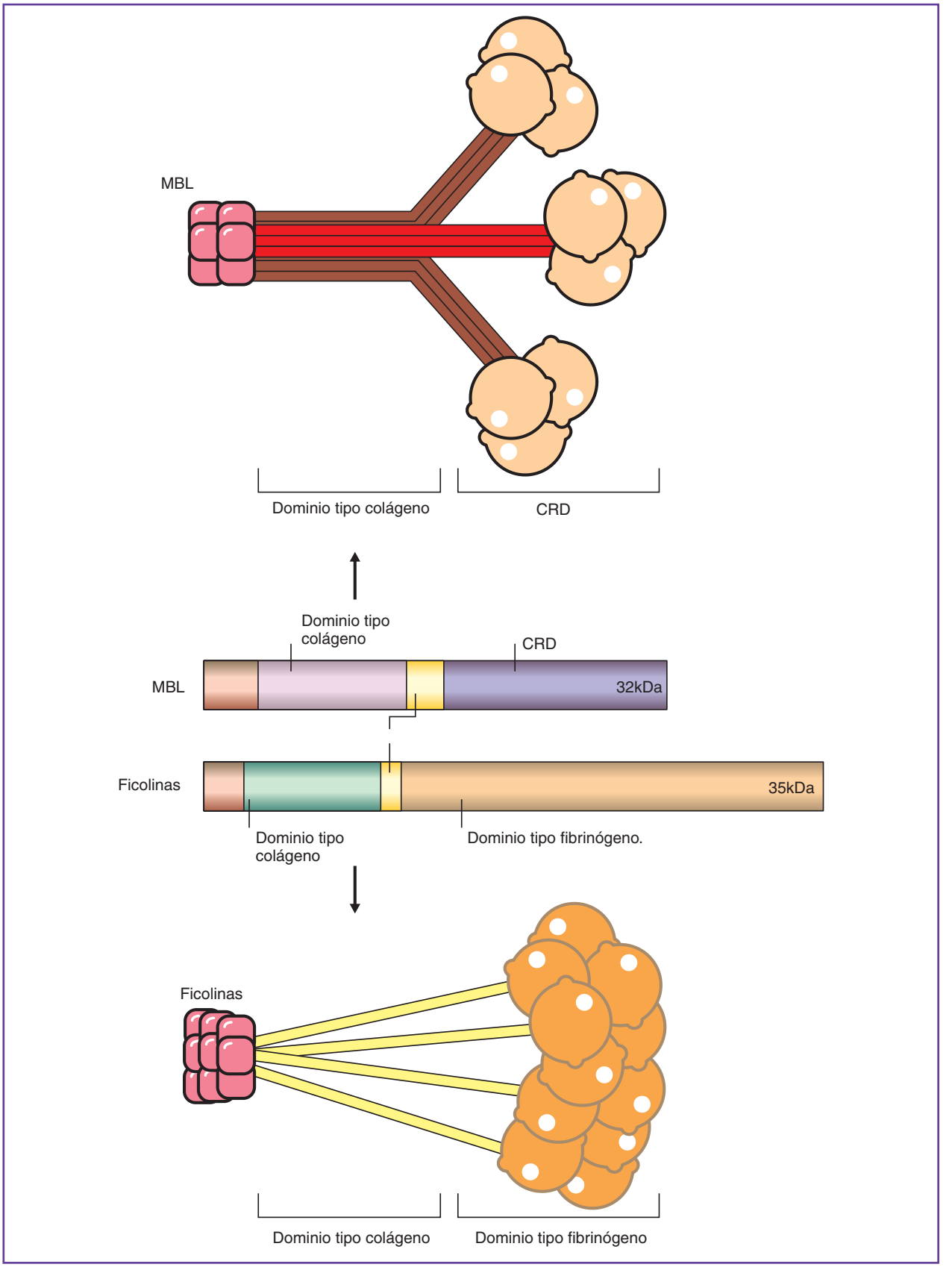


Fig. 2-21. Estructura de las ficolinas. Comparación entre la estructura de la MBL y la de las ficolinas. Ambas estructuras difieren en sus dominios de reconocimiento.

Introducción a la Inmunología Humana ©2011. Editorial Médica Panamericana

4.2.7. Receptores para péptidos formilados

Las bacterias producen, durante su metabolismo normal, péptidos N-formilados en el aminoácido metionina. Estos péptidos median una notable actividad quimiotáctica sobre las células fagocíticas, en particular, sobre los granulocitos neutrófilos. El receptor para estos péptidos, el RPF, pertenece a la familia de receptores que expresan siete dominios transmembrana y se hallan acoplados a proteínas G reguladoras. A esta misma familia pertenecen también otros receptores que median la quimiotaxis de diferentes tipos celulares: los receptores para C5a y C3a, así como los receptores de quimiocinas.

La función central de los RFP es promover la quimiotaxis de los granulocitos neutrófilos al foco de infección bateriana.

Las observaciones recientes indican que los RPF no sólo reconocen los péptidos bacterianos sino también péptidos derivados de diferentes virus, entre ellos, el virus de la inmunodeficiencia humana de tipos 1 y 2 (HIV-1 y HIV-1) y el virus de Ébola. Desconocemos la posible función y relevancia de este reconocimiento.

4.3. Receptores para el fragmento Fc de las inmunoglobulinas

4.3.1. Propiedades generales

Los RFc constituyen una familia de receptores que reconocen motivos presentes en la porción Fc de los anticuerpos. Se expresan en las células de la inmunidad innata y en los linfocitos B. Los RFc establecen un vínculo entre la especificidad de la inmunidad adaptativa, conferida por los anticuerpos, y las funciones efectoras mediadas por las células de la inmunidad innata.

Los RFc se expresan en la membrana celular y pertenecen a la superfamilia de las inmunoglobulinas, superfamilia que integra proteínas con dominios similares a los presentes en los anticuerpos. En este sentido, la única excepción la constituye el receptor de tipo II para IgE (RFcεII), que no pertenece a la superfamilia de las inmunoglobulinas, sino a la superfamilia de las lectinas de tipo C.

Los RFc pueden reconocer la porción Fc de los anticuerpos IgG, IgE o IgA. Seis tipos diferentes de RFc reconocen la porción Fc de la IgG (RFcγ). Dos tipos diferentes reconocen la porción Fc de la IgE (RFcε) y uno reconoce la porción Fc de la IgA (RFcα). Algunos de estos receptores presentan una cadena única, mientras que otros están formados por una cadena alfa, encargada del reconocimiento de la porción Fc del anticuerpo, y una o más cadenas adicionales que median la transducción de señales en el interior celular.

La heterogeneidad de los RFc, particularmente de los RFcγ, no guarda sólo relación con aspectos estructurales sino también funcionales.

La estimulación de algunos RFcγ conduce a la activación celular, mientras que otros median un efecto inhibitorio.

Los RFcγ estimuladores o activadores se caracterizan por la presencia de motivos ITAM (*immunoreceptor tyrosine-base activation motif*) intracitoplasmáticos, intrínsecos al receptor o presentes en subunidades asociadas con él, que reclutan cinasas y activan, en consecuencia, las cascadas de fosforilación. Los receptores inhibitorios, por el contrario, se caracterizan por contener motivos ITIM (*immunoreceptor tyrosine-base inhibitory motif*) intracitoplasmáticos, que reclutan fosfatasas e inhiben la activación celular.

Estos dos tipos de receptores se coexpresan en la superficie celular de leucocitos polimorfonucleares, monocitos, macrófagos, células dendríticas y mastocitos; por lo tanto, la magnitud de la respuesta biológica generada a través de los RFcγ guarda relación con la expresión relativa de ambos tipos de receptores en cada población celular. Diferente es el caso de los linfocitos B y las células NK. Los linfocitos B sólo expresan receptores inhibitorios, mientras que las células NK sólo expresan receptores estimuladores. Cabe mencionar, por último, la particular estructura del RFcγ IIIB, expresado en los neutrófilos. Se encuentra anclado a la membrana celular a través de un enlace glucofosfatidilinositol; por lo tanto, no es capaz de señalizar hacia el interior celular y funciona básicamente como un receptor de anclaje.

En la figura 2-22 se describe la estructura básica y el patrón de expresión celular de cada uno de los RFc descritos.

¿Cómo es inducida la activación de los RFc?

El evento crítico en la activación de los RFc es su microagregación, un fenómeno también conocido como entrecruzamiento de receptores. Este fenómeno no es inducido por las inmunoglobulinas libres, sino por las que interactuaron con el antí-

Introducción a la Inmunología Humana ©2011. Editorial Médica Panamericana

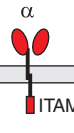
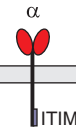
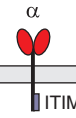
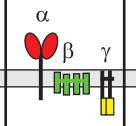
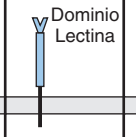
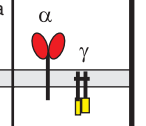
Receptor	RFcγI	RFcγIIA	RFcγIIB1	RFcγIIB2	RFcγIIIA	RFcγIIIB	RFcεI	RFcεII	RFcαI
Estructura									
Distribución celular	Monocitos Macrófagos Células dendríticas Neutrófilos Eosinófilos	Macrófagos Células dendríticas Neutrófilos Plaquetas Eosinófilos	Linfocitos B	Macrófagos Células dendríticas Eosinófilos Neutrófilos Basófilos Mastocitos	Macrófagos Células dendríticas Eosinófilos Mastocitos Células NK Ty δ	Neutrófilos Eosinófilos	Mastocitos Basófilos Eosinófilos Células dendríticas	Monocitos Macrófagos Células dendríticas Eosinófilos Plaquetas Linfocitos B	Macrófagos Neutrófilos Eosinófilos
Naturaleza	Activador	Activador	Inhibitorio	Inhibitorio	Activador	Anclaje	Activador	Activador	Activador
Afinidad por Ig	~10^9 M^{-1}	~10^7 M^{-1}	~10^7 M^{-1}	~10^7 M^{-1}	~10^7 M^{-1}	~10^7 M^{-1}	~10^{10} M^{-1}	~10^6 M^{-1}	~10^7 M^{-1}

Fig. 2-22. Estructura y perfil de expresión de los receptores para el fragmento Fc. Se ilustra la expresión de los diferentes RFc en los distintos tipos celulares y su funcionalidad estimuladora o inhibitoria, asociada con la expresión de motivos ITAM e ITIM, respectivamente.

geno y dieron lugar a la formación de asociaciones antígeno-anticuerpo, denominadas complejos inmunes. Podemos afirmar entonces que los anticuerpos IgG contenidos en los complejos inmunes son los ligandos fisiológicos de los RFc.

Las inmunoglobulinas presentes bajo la forma de complejos inmunes muestran dos características diferenciales respecto de las inmunoglobulinas libres:

a. Son capaces de microagregar y, en consecuencia, activar los RFc.
b. Son reconocidos por los RFc con una afinidad incrementada respecto de las inmunoglobulinas libres.

En otras palabras, el complejo inmune confiere a los anticuerpos que lo integran la capacidad de interactuar con alta avidez por los RFc, induciendo su activación al microagregarlos sobre la superficie celular.

Ya hemos visto que los RFc componen una familia de receptores cuyos integrantes difieren en aspectos críticos de su fisiología; el isotipo de anticuerpo que reconocen y su capacidad de mediar efectos opuestos a nivel celular: activación o inhibición. Un aspecto adicional que hace a la heterogeneidad de los RFc es la afinidad hacia sus ligandos. Todos los RFc, a excepción del RFcεI y el RFcγI, expresan baja afinidad hacia los anticuerpos que reconocen, por lo tanto, sólo pueden unir efectivamente anticuerpos que formen parte de complejos inmunes. Por el contrario, el RFcεI y el RFcγI expresan alta afinidad hacia los anticuerpos IgE e IgG, respectivamente. Ello les permite unir efectivamente anticuerpos IgE e IgG libres, es decir, anticuerpos que no integran complejos inmunes. Ello explica, por ejemplo, que la mayoría de los anticuerpos IgE producidos en el organismo no se encuentren en el plasma y en los líquidos corporales, sino unidos a los RFcεI expresados, principalmente, por los mastocitos.

Es importante destacar que el hecho de unir anticuerpos libres con alta afinidad no conduce a la microagregación de los receptores, ya que los anticuerpos se comportan como ligandos univalentes. Por lo tanto, la unión de anticuerpos libres a los RFcεI y RFcγI no conduce a la activación celular, la cual tendrá lugar recién cuando los antígenos tomen contacto con los anticuerpos unidos a la superficie celular a través de estos RFc.

Además de los RFc descritos en la figura 2-22, se han caracterizado receptores adicionales para la IgA y la IgG. Las células epiteliales expresan, en su cara basolateral, un receptor para la IgA (receptor

Introducción a la Inmunología Humana ©2011. Editorial Médica Panamericana

poly Ig). Este receptor tiene a su cargo transferir la IgA, producida por los plasmocitos presentes en la lámina propia, desde la cara basolateral de la célula epitelial hasta la cara apical, en contacto con la luz. Se expresa en el epitelio de las mucosas gastrointestinal, respiratoria y urogenital. Sus propiedades se analizan en el capítulo 10.

Las células del sinciciotrofoblasto placentario, las células epiteliales que recubren el tracto intestinal en el neonato y las células endoteliales expresan un receptor para IgG denominado receptor neonatal para IgG (FcRn). Este receptor es el encargado de la transferencia pasiva de anticuerpos IgG de la madre al feto, de la absorción intestinal de la IgG aportada por la leche materna al recién nacido y de incrementar la vida media de la IgG circulante. Sus propiedades se detallan en el capítulo 4.

4.3.2. Funciones inducidas a través de los receptores para el fragmento Fc de las inmunoglobulinas

Los RFc cumplen una función destacada en la inmunidad antimicrobiana y antitumoral, y también en los fenómenos de autoinmunidad, al mediar la activación de diferentes respuestas efectoras propias de la inmunidad innata sobre las dianas celulares reconocidas por los anticuerpos. Entre las principales funciones efectoras activadas a través de los RFc debemos mencionar:

- Endocitosis.
- Citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos.
- Desgranulación celular y estimulación de la producción de citocinas, quimiocinas y mediadores lipídicos proinflamatorios.

Endocitosis y fagocitosis. Los RFc pueden mediar la internalización de moléculas o microorganismos opsonizados por anticuerpos, dando lugar a la formación de una vacuola endocítica. La fagocitosis representa, en realidad, una forma particular de endocitosis en la cual lo que se internaliza es un elemento particulado, por ejemplo, un microorganismo.

Entre los RFc, los RFcγ, particularmente los RFcγ de tipos I, IIa y IIIa, son los encargados de mediar la endocitosis de moléculas y microorganismos. Si bien los RFcα pueden mediar la endocitosis, la importancia de este mecanismo aún no ha sido establecida.

La endocitosis mediada por los RFcγ cumple un papel relevante en diferentes facetas de la respuesta inmunitaria. La fagocitosis de microorganismos conduce a la formación de fagosomas y fagolisosomas donde los microorganismos son expuestos a poderosos mecanismos microbicidas. Estos mecanismos son mediados por una amplia diversidad de enzimas lisosómicas y agentes oxidantes generados a través del denominado "estallido respiratorio", como anión superóxido, peróxido de hidrógeno, anión hipoclorito, cloraminas, radical hidroxilo y oxígeno singlete. Los dos tipos celulares especialmente capacitados para fagocitar microorganismos y destruirlos son los granulocitos neutrófilos y los macrófagos. La fagocitosis de microorganismos opsonizados por anticuerpos IgG es particularmente relevante frente a bacterias que presentan una cápsula polisacárida. En ausencia de anticuerpos unidos a su superficie, estas bacterias son difícilmente reconocidas y fagocitadas por los neutrófilos y macrófagos.

La endocitosis mediada por los RFcγ cumple también un papel crítico en la depuración de los complejos inmunes circulantes. Frente a un proceso infeccioso (y también frente a la aparición de procesos neoplásicos y autoinmunes), los anticuerpos séricos reaccionarán con antígenos, dando lugar a la formación de complejos inmunes, que deben ser depurados de la circulación. Los RFcγ expresados por las células de Kuppfer y por los macrófagos esplénicos cumplen, en este sentido, un papel fundamental al promover, junto con el componente C3b del sistema del complemento, la internalización y posterior degradación de los complejos inmunes.

La endocitosis mediada por los RFcγ tiene una tercera función relevante. Promueve la endocitosis de antígenos (asociados con anticuerpos IgG) por las células presentadoras de antígenos profesionales, fundamentalmente células dendríticas y macrófagos. Ello redundará, en última instancia, en una mayor capacidad de la célula presentadora para activar los linfocitos T.

Citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos. La citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (CCDA) es un mecanismo a través del cual células "diana o blanco" recubiertas por anticuerpos son destruidas por células efectoras de la inmunidad innata que reconocen a estos anticuerpos a través de sus RFc. Este mecanismo no involucra la fagocitosis de la célula diana, sino su destrucción por acción de mediadores citotóxicos liberados por la célula efectora. La CCDA es, en realidad, un mecanismo mediado por diferentes RFc y diversas poblaciones celulares.

Introducción a la Inmunología Humana ©2011. Editorial Médica Panamericana

La CCDA puede ser inducida a través de anticuerpos IgG e IgE, reconocidos por RFcγ (RFcγI, RFcγIIa y RFcγIIIa) y RFcεII, respectivamente.

La CCDA inducida por anticuerpos IgG es mediada por granulocitos neutrófilos y eosinófilos, monocitos, macrófagos y células NK. No involucra, en todos los casos, un único mecanismo efector. Para el caso de los granulocitos neutrófilos y eosinófilos, monocitos y macrófagos, la acción citotóxica ejercida sobre la célula diana es mediada por los intermediarios reactivos del oxígeno (IRO) y enzimas lisosómicas. Para el caso de las células NK, es mediada por acción de gramzinas y perforinas.

¿Cuál es la relevancia de la CCDA?

Las células infectadas por virus suelen expresar antígenos virales en su superficie, que son reconocidos por anticuerpos IgG. Esta célula infectada puede ser blanco de la CCDA mediada por células NK, monocitos y macrófagos, respuesta que parece involucrar, fundamentalmente, la actividad del RFcγIIIA. Las propias células tumorales, al ser reconocidas por anticuerpos IgG, pueden ser también destruidas por la CCDA mediada por células NK, neutrófilos, monocitos y macrófagos. Esto explicaría, al menos en parte, la actividad terapéutica mediada por anticuerpos monoclonales en los pacientes con cáncer. La eficacia del rituximab –un anticuerpo anti-CD20 quimérico empleado en el tratamiento de los linfomas B– y de la herceptina –un anticuerpo humanizado dirigido contra el producto del protooncogén Her-2 empleado en el tratamiento del cáncer de mama– parece depender, en gran medida, de la capacidad de estos anticuerpos de inducir la CCDA.

Ya mencionamos que la CCDA puede también ser inducida por anticuerpos IgE. Esta respuesta es mediada por eosinófilos, monocitos y plaquetas. Como veremos más adelante, este mecanismo desempeña un papel relevante en la inmunidad frente a los helmintos. Es mediado por acción de intermediarios reactivos del oxígeno y enzimas lisosómicas.

Desgranulación celular y estimulación de la producción de citocinas, quimiocinas y mediadores lipídicos proinflamatorios. El entrecruzamiento de los RFc conduce a la desgranulación de diferentes tipos celulares: mastocitos, neutrófilos, eosinófilos y macrófagos.

La desgranulación de los mastocitos cumple un papel crítico en la aparición de los procesos alérgicos. **¿Cómo es inducida?** En un primer momento, los RFcεI unen con alta afinidad anticuerpos IgE libres, que el individuo atópico genera en respuesta al contacto con alergenos. El segundo contacto con el alergeno podrá inducir la desgranulación del mastocito, al promover la microagregación de los RFcεI sobre su superficie. La desgranulación conduce a la liberación de un conjunto de mediadores almacenados por el mastocito, como histamina, proteasas y cininas, causantes de las manifestaciones tempranas de los procesos alérgicos.

Por otra parte, la liberación de enzimas contenidas en los gránulos de los neutrófilos, eosinófilos y macrófagos, tiene una función relevante en la inmunidad antimicrobiana, como también en el desarrollo de diversas patologías inflamatorias. Puede ser inducida por anticuerpos IgG, bajo la forma de complejos inmunes y, para el caso de los eosinófilos, por anticuerpos IgE que recubren la superficie de los parásitos. La activación de los RFc para IgG e IgE conduce, también, a la producción de citocinas, quimiocinas y mediadores lipídicos de la inflamación. Esta respuesta se integrará con aquella inducida a través de los RRP y el concierto de receptores expresados por las células de la inmunidad innata.

4.3.3. Funciones inducidas a través de los RFcγIIbI, RFcα, RFcμ y RFcα/μ

El RFcγIIbI es expresado en los linfocitos B. Es un receptor inhibitorio, por lo tanto, el reconocimiento de los anticuerpos IgG contenidos en los complejos inmunes no ocasiona la activación de la célula B; por el contrario, inhibe su funcionalidad. Este mecanismo inhibitorio, que parece desempeñar un papel importante en la modulación de la producción de anticuerpos por los linfocitos B, se trata con mayor detalle en el capítulo 10.

En relación con el RFcα cabe mencionar, en primer término, que los anticuerpos IgA actúan, centralmente, como anticuerpos neutralizantes. Es decir, su contribución a la inmunidad antimicrobiana está dada por su capacidad de neutralizar adhesinas y toxinas microbianas actuando, fundamentalmente, como IgA secretoria en las mucosas. Si bien los estudios realizados in vitro demostraron que los complejos inmunes que integran los anticuerpos IgA pueden inducir respuestas secretorias en los neutrófilos, eosinófilos y macrófagos, no se ha logrado definir la importancia de esas respuestas en la inmunidad antimicrobiana o en la autoinmunidad.

En los últimos años se describieron nuevos receptores para el fragmento Fc de las inmunoglobulinas. Se caracterizó un receptor para el fragmento Fc de la IgM (RFcμ) expresado en los linfocitos B y T. Por otra parte, se ha caracterizado un receptor capaz de reconocer IgA e IgM (RFcα/μ)

Introducción a la Inmunología Humana ©2011. Editorial Médica Panamericana

expresado en las células dendríticas foliculares, los linfocitos B y los macrófagos. La expresión de este último receptor en las células foliculares dendríticas parecería cumplir un papel importante en la respuesta inmunitaria humoral, al promover la retención de antígenos opsonizados por anticuerpos IgM por parte de la célula folicular dendrítica.

4.4. Desentrañando las propiedades de los patógenos mediante un complejo sistema de receptores: la estrategia de la inmunidad innata

Vivimos en un ambiente hostil, poblado por una enorme variedad de patógenos que difieren de manera notable en sus propiedades estructurales, en sus mecanismos patogénicos y en su sensibilidad al arsenal de mecanismos inmunitarios que ponemos en juego para defendernos. La respuesta inmunitaria innata debe ser rápida y eficaz a fin de evitar que se instale en el organismo un foco infeccioso. Si la inmunidad innata fracasa en este primer objetivo, deberá intentar limitar la extensión del proceso infeccioso y orientar el curso de la inmunidad adaptativa, a fin de que ella pueda erradicar la infección.

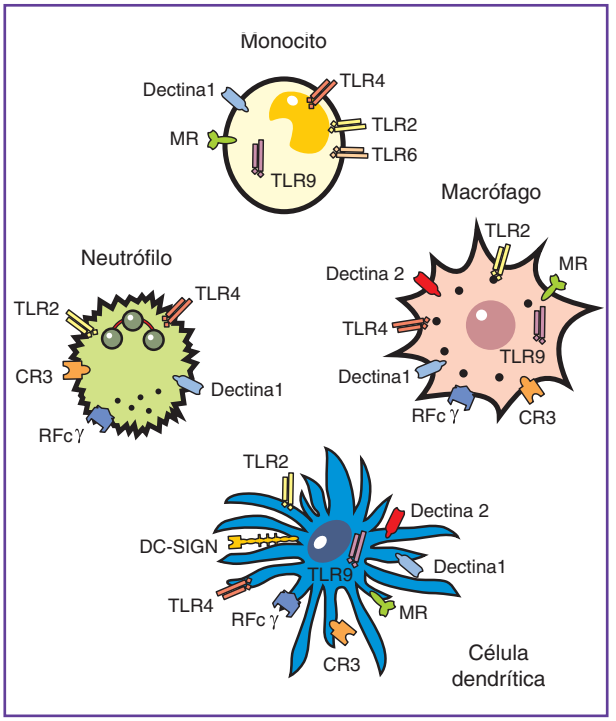


Fig. 2-23. Complejidad en los mecanismos de reconocimiento propios de la inmunidad innata. Se indica, para cada tipo celular, los receptores que participan en el reconocimiento del hongo *Candida albicans*.

La complejidad del mundo microbiano impone grandes desafíos a la inmunidad innata. Debe interpretar adecuadamente las propiedades del agente infeccioso intentando revelar "sus debilidades". ¿De qué herramientas se vale la inmunidad innata para concretar este objetivo? En primer lugar, de un complejo sistema de receptores, que fuimos revelando, paso a paso, en el presente capítulo. La complejidad de este sistema de receptores se ilustra en la figura 2-23. Se indican en la figura sólo los receptores que han mostrado participar en el reconocimiento de un único patógeno: *Candida albicans*. Se observa, para cada uno de los cuatro tipos celulares analizados, la diversidad de receptores que mediarán el reconocimiento de los distintos componentes de ese microorganismo (ácidos nucleicos, hidratos de carbono, glucolípidos, proteínas, etc.) y de las opsoninas que hayan interactuado con él. Diferentes patógenos serán reconocidos por distintos grupos de receptores y, en consecuencia, inducirán una respuesta inmunitaria innata dotada de propiedades particulares.

5. MECANISMOS EFECTORES DE LA INMUNIDAD INNATA: SISTEMA DEL COMPLEMENTO

La interacción huésped-patógeno es, realmente, un fenómeno muy complejo. A priori, es útil formalizar ciertas consideraciones generales. Un microorganismo particular suele activar diferentes componentes humorales y celulares de la respuesta inmunitaria. Por ejemplo, el LPS, un componente de la pared de las bacterias gramnegativas, activa la vía alterna del sistema del complemento, pero también un amplio abanico de respuestas celulares mediadas por células endoteliales, neutrófilos y macrófagos. En otras palabras, un único componente microbiano activa múltiples respuestas.

Por otra parte, debe considerarse que ciertos mecanismos inmunitarios que desempeñan un papel crítico en la erradicación de un agente infeccioso son irrelevantes en relación con los mecanismos de defensa operativos frente a un segundo agente infeccioso. Por ejemplo, los neutrófilos tienen una participación importante en la eliminación de bacterias piógenas, pero no suelen cumplir un papel significativo en el control de las infecciones virales.

La inmunidad innata contribuye a la erradicación de los microorganismos infecciosos a través de diferentes mecanismos antimicrobianos celulares y humorales.

Introducción a la Inmunología Humana ©2011. Editorial Médica Panamericana

Los mecanismos celulares se analizan en el capítulo 3. Los mecanismos humorales incluyen, en primer lugar, la acción de citocinas y quimiocinas, el sistema del complemento y las proteínas de fase aguda. La función de las diferentes citocinas y quimiocinas se detalla en los siguientes capítulos. La acción mediada por las proteínas de fase aguda se describe en el capítulo 3, al estudiar la fisiología de los macrófagos, encargados de estimular la producción de este grupo de proteínas por el hígado. Analizaremos a continuación el sistema del complemento.

5.1. Propiedades generales del sistema del complemento

Entre los componentes humorales de la inmunidad innata, el sistema del complemento es el de mayor impacto en la defensa frente a las infecciones bacterianas.

Cumple un papel de menor envergadura frente a las infecciones virales y parasitarias. Este sistema comprende un grupo de más de treinta proteínas que constituyen el 15% de las globulinas séricas. Están presentes en el plasma en concentraciones que varían entre 1 µg/mL, para el factor D de la vía alterna y 1 mg/mL, para el componente C3, común a todas las vías de activación. El sistema del complemento se encuentra en todos los vertebrados y presenta un alto nivel de conservación en los mamíferos.

Las proteínas que lo componen son sintetizadas, principalmente, por los hepatocitos. Los monocitos, los macrófagos tisulares, las células endoteliales y las células epiteliales de los aparatos respiratorio, digestivo y genitourinario representan fuentes alternativas, sobre todo, en lo referido a la producción de los primeros componentes de la cascada de activación. Los componentes del sistema del complemento se encuentran en la sangre y en los líquidos extravasculares, aun en ausencia de procesos infecciosos o inflamatorios. Por lo tanto, integran un mecanismo constitutivo de defensa tisular.

En relación con la fisiología del sistema de complemento podemos señalar algunos principios rectores:

- La mayoría de sus componentes se encuentran normalmente en forma inactiva. Suelen ser activados por proteólisis, actividad mediada por componentes que lo preceden en la cascada de la activación.
- Su modo de activación involucra un potente mecanismo de amplificación similar, en sus fundamentos, al operativo en la cascada de la coagulación. La activación de un componente "A" conduce a la generación de una actividad proteolítica que se ejerce sobre el siguiente componente de la cascada; el componente "B". El carácter amplificador de la cascada está dado por la capacidad del componente A activado de escindir un número elevado de moléculas B, estimado entre 6 y 2.000, según los componentes particulares y las condiciones en las cuales transcurre el proceso de activación.
- Debido a su fuerte potencial inflamatorio, los eventos centrales en el proceso de activación del complemento están bajo el control estricto de mecanismos reguladores, mediados tanto por moléculas presentes en el plasma y en los líquidos extravasculares como por receptores expresados en las membranas celulares.
- Durante el proceso de activación se forman complejos multimoleculares, a través de la incorporación secuencial de proteínas a complejos nacientes. Reciben el nombre de convertasas y son las encargadas de la escisión de los componentes C3 y C5. Un segundo tipo de complejo molecular es el complejo de ataque a la membrana (CAM). Por otra parte, se generan péptidos capaces de inducir importantes funciones biológicas, todas ellas mediadas por la interacción de estos péptidos con receptores específicos expresados por diferentes poblaciones celulares.

El sistema del complemento puede activarse mediante tres vías diferentes: vía clásica, vía alterna y vía de las lectinas.

La vía de las lectinas es activada, fundamentalmente, por los receptores de reconocimiento de los patrones solubles MBL y las ficolinas H y L. Adquieren la capacidad de activar el sistema del complemento luego de reconocer a sus ligandos (hidratos de carbono) sobre la superficie de los microorganismos.

La vía clásica es activada por anticuerpos IgM, IgG1, IgG2 e IgG3, una vez que estos interactuaron con el antígeno, dando lugar a la formación de complejos inmunes.

La vía alterna es activada, en forma directa, por ciertos microorganismos. En otras palabras, no requiere la presencia de opsoninas, como los anticuerpos o la MBL. Por lo tanto, le permite al sistema del complemento operar en etapas tem-

Introducción a la Inmunología Humana ©2011. Editorial Médica Panamericana

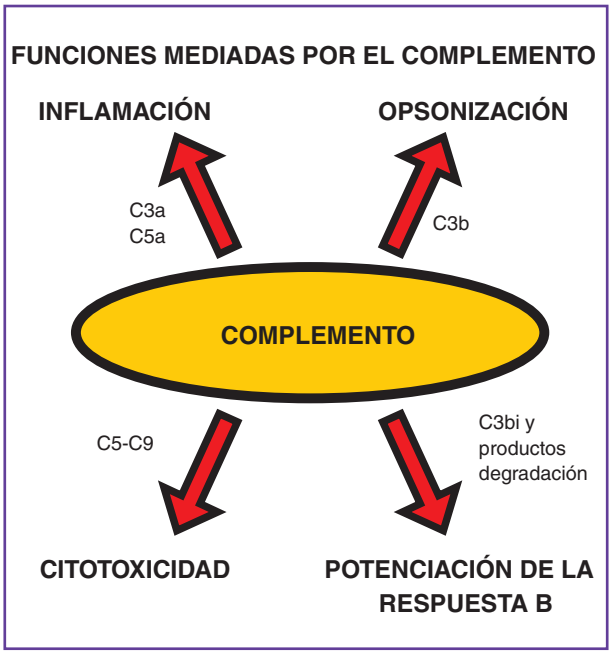


Fig. 2-24. Funciones básicas mediadas por el sistema del complemento.

pranas del proceso infeccioso, etapas en las cuales el huésped no ha logrado producir aún un tenor adecuado de anticuerpos específicos ni tampoco reactantes de fase aguda, entre ellos, la MBL y las ficolinas H y L.

En comparación con la vía alterna y la vía de las lectinas, la vía clásica suele actuar en las etapas más tardías del proceso infeccioso, ya que requiere la presencia de tenores relativamente altos de anticuerpos IgM o IgG específicos, los que suelen observarse luego de 4 a 7 días de instalada la infección. Cabe destacar que en los individuos expuestos a un microorganismo particular, la vía clásica puede activarse inmediatamente de ocurrida la reinfección, ya que la memoria inmunitaria permite la producción sostenida de anticuerpos durante años e, incluso, durante toda la vida luego de un primer encuentro con el agente infeccioso.

La activación del complemento por cualquiera de sus tres vías conduce a la generación de C3a y C5a, factores que median una notable actividad quimiotáctica y anafiláctica. Conduce también a la generación de C3b, que funciona como una poderosa opsonina. Media, además, la generación del CAM o complejo de ataque lítico ($C5b\text{-}C9_n$), capaz de destruir al microorganismo. Por último, merced a la actividad mediada por fragmentos provenientes de la degradación de C3b, potencia notablemente la respuesta humoral mediada por los linfocitos B.

Lo mencionado define las cuatro funciones básicas del sistema del complemento (fig. 2-24):

1. inducción de inflamación
2. opsonización de los microorganismos
3. mediación de un efecto citotóxico directo sobre el microorganismo
4. potenciación de la respuesta B

En el presente capítulo se examinan, en primera instancia, las funciones mediadas por el sistema del complemento para luego describir las secuencias propias de las tres vías de activación. Un esquema introductorio de estas vías puede observarse en la figura 2-25.

5.2. Funciones mediadas por el sistema del complemento

5.2.1. Generación de la reacción inflamatoria

La generación de una reacción inflamatoria local frente a la infección bacteriana representa uno de los principales modos de acción del sistema del complemento.

¿Por qué es necesario inducir una respuesta inflamatoria?

Los procesos infecciosos son contraídos, en primer lugar, a través de las mucosas que recubren los aparatos respiratorio, genitourinario y digestivo y, en segundo lugar, a través de la piel. Establecido el foco infeccioso, es necesario reclutar mecanismos inmunitarios celulares y humorales en el sitio de infección, que medien su erradicación. **Éste es el objetivo fundamental de las respuestas inflamatorias**.

Cabe destacar que, aun en ausencia de procesos inflamatorios, tanto los componentes del sistema del complemento como los anticuerpos IgG acceden al compartimento extravascular.

Esto le permite al organismo contar con una primera línea de defensa constitutiva, distribuida en forma relativamente homogénea a nivel tisular. La generación de una reacción inflamatoria es el medio que emplean los vertebrados para concentrar, en el foco infeccioso, los componentes hu-

Introducción a la Inmunología Humana ©2011. Editorial Médica Panamericana

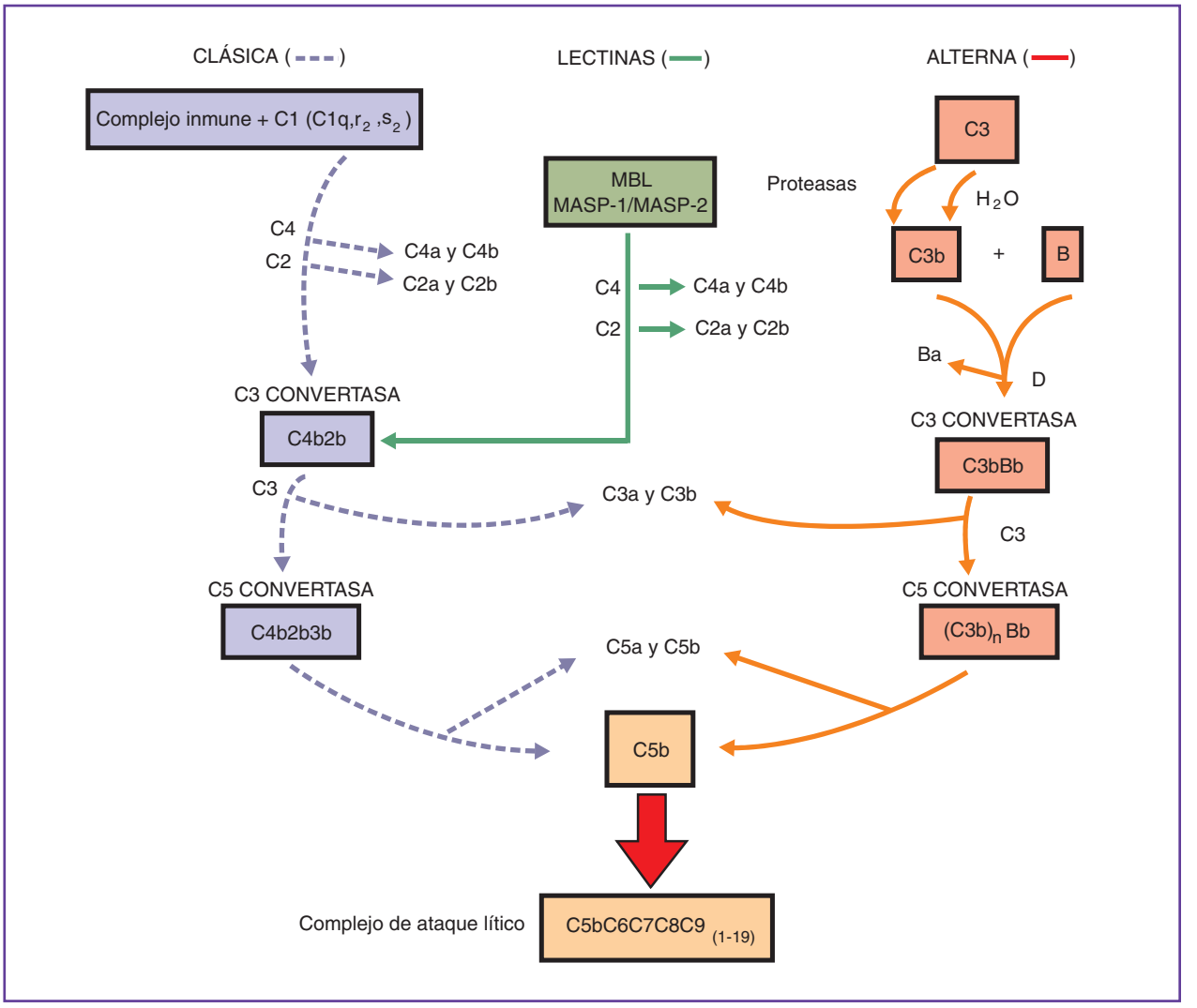


Fig. 2-25. Vías de activación del sistema del complemento. Se muestran las tres vías de activación del complemento, la estructura de las convertasas de C3 y C5 propias de cada una de las vías de activación y la estructura del complejo de ataque lítico o CAM.

morales con actividad antimicrobiana y para reclutar células inmunitarias pertenecientes tanto a la inmunidad innata como a la inmunidad adaptativa.

La actividad inflamatoria del sistema del complemento es mediada principalmente por los componentes C3a y C5a a través de su interacción con receptores específicos. Ambos median una actividad quimiotáctica y anafiláctica. Para ambas actividades, el C5a expresa una potencia de 50 a 200 veces mayor respecto del C3a.

Los receptores celulares para C3a (RC3a) y C5a (RC5a) pertenecen a una familia caracterizada por expresar siete dominios transmembrana y hallarse acoplados a proteínas G-reguladoras. Los RC3a y RC5a se expresan en granulocitos neutrófilos, eosinófilos y basófilos, en mastocitos, monocitos, macrófagos, células musculares lisas, células endoteliales, plaquetas y células dendríticas. La actividad quimiotáctica de C3a y C5a se ejerce en forma preferencial sobre granulocitos neutrófilos y monocitos, induciendo su reclutamiento en el sitio de lesión, es decir, en el lugar donde se ha establecido el proceso infeccioso. Además de mediar la quimiotaxis de los fagocitos al foco infeccioso, el C3a y el C5a inducen su activación. Así, median importantes mecanismos efectores antimicrobianos. Las concentraciones de C3a y C5a requeridas para poner en marcha las funciones antimicrobianas suelen ser superiores a las necesarias para mediar un efecto quimiotáctico. Por lo tanto, la activación de las funciones efectoras de los fagocitos por C3a y C5a suele restringirse al foco infeccioso, donde sus concentraciones alcanzan niveles máximos.

Introducción a la Inmunología Humana ©2011. Editorial Médica Panamericana

Las respuestas antimicrobianas mediadas por los fagocitos estimulados por C3a y C5a incluyen:

- la generación de intermediarios reactivos del oxígeno
- la liberación de enzimas lisosómicas
- la estimulación de la capacidad fagocítica
- la producción de citocinas (TNF-α, IL-1, IL-12, IL-10, etc.)
- la expresión incrementada (o actividad) de adhesinas y moléculas de clase I o II del CMH
- la producción de mediadores lipídicos de la inflamación, como leucotrienos, prostaglandinas y el factor de activación plaquetario

La actividad anafiláctica de C3a y C5a se refiere a su capacidad de inducir la activación y desgranulación de mastocitos, células ubicadas preferentemente en la vecindad de los vasos pequeños y las vénulas poscapilares.

Los compuestos liberados por los mastocitos incluyen:

- aminas vasoactivas (histamina, serotonina)
- mediadores lipídicos (prostaglandinas, leucotrienos, PAF)
- quimiocinas y citocinas

Estos compuestos median el incremento del flujo sanguíneo local y la permeabilidad de la barrera endotelial estimulando, además, la expresión de adhesinas por el endotelio. Los cambios inducidos en la fisiología de la vasculatura local facilitan la difusión de las proteínas séricas (inmunoglobulinas, componentes del complemento, proteínas de fase aguda, etc.) al sitio de lesión, así como la extravasación de los leucocitos polimorfonucleares en la fase temprana, y de los monocitos y linfocitos en los estadios más tardíos del proceso infeccioso. Por otra parte, la acumulación de líquido intersticial favorece la migración de las células dendríticas hacia los nódulos linfáticos locales, contribuyendo así al inicio de la respuesta inmunitaria adaptativa.

Las observaciones recientes han mostrado que el componente C5a favorece tanto la producción como la maduración de las células dendríticas, a partir de sus precursores circulantes. Ello sugiere que la activación del sistema del complemento, mediante la generación de C5a, favorece el inicio de la respuesta inmunitaria adaptativa.

La actividad anafiláctica de C3a y C5a no depende sólo de una acción ejercida sobre el mastocito. También actúa en forma directa sobre las células musculares lisas, induciendo su contracción y sobre las células endoteliales mediando un incremento de su permeabilidad y de la expresión de las moléculas de adhesión. Al actuar sobre los monocitos, macrófagos, leucocitos polimorfonucleares y plaquetas, las anafilotoxinas C3a y C5a estimulan la liberación de mediadores vasoactivos, quimiocinas y citocinas.

El patrón de expresión y las funciones inducidas por las anafilotoxinas C3a y C5a se resumen en el cuadro 2-5.

5.2.2. Opsonización de microorganismos y complejos inmunes

Una segunda función crítica del sistema del complemento es facilitar la endocitosis de los patógenos por las células fagocíticas. Esta actividad facilitadora de la fagocitosis está mediada por opsoninas, fundamentalmente, C3b.

La interacción de C3b con la superficie del patógeno involucra interacciones de naturaleza covalente y permite "marcar" el microorganismo como una célula extraña, lo que les da a los fagocitos un motivo adicional de reconocimiento al que brindan los PAMP. Este reconocimiento es mediado, en primer lugar, por el receptor específico para C3b, denominado CR1 (CD35).

El CR1 es incapaz, per se, de mediar la internalización del microorganismo. No obstante, adquiere esta capacidad cuando la célula fagocítica recibe señales adicionales impartidas por otros receptores, como RRP, RFc o receptores de citocinas inflamatorias (TNF-α, IFN-γ).

El CR1 no sólo reconoce C3b sino también C4b; este reconocimiento media actividades similares a las descritas para C3b. El depósito de C3b sobre la superficie del patógeno suele ser mayor que el depósito de C4b; por lo tanto, la interacción de C3b con CR1 parece representar la interacción más significativa en cuanto a la eficacia de la opsonización.

Durante el transcurso de la activación del sistema del complemento, el fragmento C3b suele ser escindido por una proteasa plasmática, denominada factor I, originando el fragmento C3bi, que permanece asociado con la superficie del patógeno y un fragmento soluble pequeño denominado C3f. El factor I puede actuar luego sobre el C3bi y liberar C3c soluble y un fragmento de mayor peso molecular denominado C3dg, que permanece unido a la membrana. Por último, ciertas proteasas séricas degradan el C3dg en fragmentos menores, entre ellos, el C3d (fig. 2-26).

Introducción a la Inmunología Humana ©2011. Editorial Médica Panamericana

Cuadro 2-5. Patrón de expresión y funciones mediadas por los receptores para C3a y C5a

CÉLULAS QUE EXPRESAN RECEPTORES PARA C3A Y C5A	ACCIÓN BIOLÓGICA
Neutrófilos	• Quimiotaxis: las células son atraídas hacia el foco infeccioso, siguiendo un gradiente creciente de concentración del quimioatrayente
Monocitos Neutrófilos Eosinófilos Monocitos Macrófagos	• Activación celular a) activación del estallido respiratorio b) secreción de enzimas lisosómicas c) incremento de la capacidad fagocítica d) incremento de la expresión de moléculas de clases I y II del CMH e) estimulación de la producción de citocinas y quimiocinas f) estimulación de la producción de mediadores lipídicos de la inflamación
Mastocitos	• Activación celular a) desgranulación y liberación de histamina y serotonina b) producción de leucotrienos c) estimulación de la producción de citocinas y quimiocinas
Endotelio	• Activación celular a) incremento de su permeabilidad b) incremento de la expresión o actividad de las moléculas de adhesión c) estimulación de la producción de citocinas y quimiocinas d) producción de mediadores lipídicos de la inflamación
Plaquetas	• Activación y desgranulación
Células dendríticas	• Estimula la producción de células dendríticas y su maduración

El reconocimiento de los microorganismos o los componentes microbianos opsonizados por C3b y sus productos de degradación es mediado por cinco clases de receptores: CR1, CR2, CR3, CR4 y CRIg, cuyas características, distribución y función se describen en el cuadro 2-6. Excepto para el CR2, la función principal de estos receptores consiste en facilitar la fagocitosis de los microorganismos. Se observa en el cuadro, por otra parte, que el CR1 no reconoce sólo C3b y C4b, sino también otras opsoninas, como C1q y MBL.

El CR2, al igual que el CR1, se expresa en la superficie de células foliculares dendríticas, un tipo celular presente en los folículos linfoides de los órganos linfáticos secundarios. Estos receptores le permiten a las células foliculares dendríticas capturar y retener en su superficie el antígeno opsonizado por C3b y sus productos de degradación. La debida retención del antígeno por la célula folicular dendrítica cumple un papel crítico en la maduración de la respuesta humoral, que se traduce en la producción de anticuerpos específicos de alta afinidad, como se detalla en el capítulo 10.

Los receptores del complemento CR3 y CR4 pueden mediar la fagocitosis de los microorganismos opsonizados con C3bi, siempre que la célula fagocítica reciba, además, una segunda señal, mediada por un agente inflamatorio, como la citocina TNF-α o el PAMP LPS. Estos receptores no sólo median la fagocitosis de las partículas opsonizadas, participan también en la adhesión de los leucocitos al endotelio y a la matriz extracelular y, en consecuencia, cumplen un papel en la migración leucocitaria, el cual se explica en el capítulo 11.

El CRIg es un receptor recién descrito que se expresa en el macrófago. Se observó en células de Kupffer, macrófagos intersticiales cardíacos, macrófagos sinoviales y macrófagos alveolares. Media la endocitosis de los microorganismos y

Introducción a la Inmunología Humana ©2011. Editorial Médica Panamericana

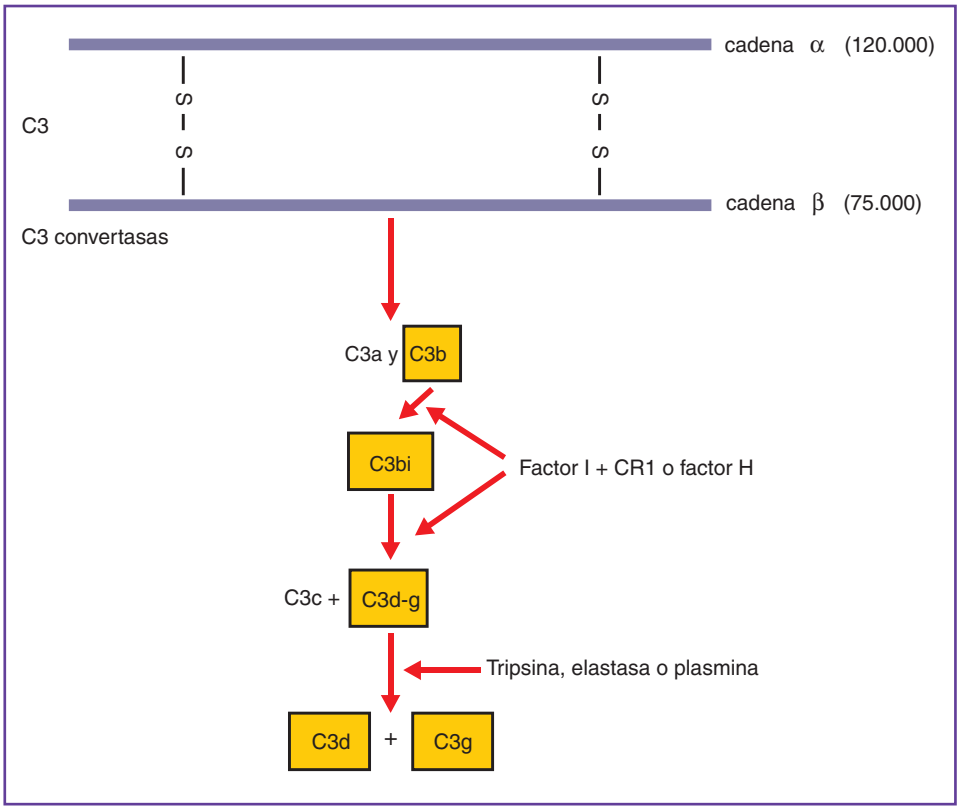


Fig. 2-26. Degradación del componente C3 del sistema del complemento y generación de péptidos bioactivos.

los componentes microbianos opsonizados por C3b y C3bi.

La opsonización por C3b no sólo media la endocitosis de los microorganismos. Cumple también un papel crítico en la depuración de los complejos inmunes circulantes.

Durante el desarrollo de un proceso infeccioso se liberan, como antígenos solubles, toxinas bacterianas, glucoproteínas estructurales y lípidos microbianos. Estos antígenos solubles se unen a anticuerpos IgG específicos y forman complejos inmunes solubles, que deben ser depurados del torrente circulatorio. Una depuración ineficaz de estos complejos inmunes determinará su deposición en la pared de los vasos pequeños, en la membrana basal glomerular o en la sinovia de las articulaciones, proceso que conducirá a lesiones tisulares de carácter inflamatorio.

El sistema del complemento desempeña un papel relevante en la depuración de los complejos inmunes solubles presentes en el plasma.

Esta depuración se lleva a cabo a través de las siguientes etapas:

- Activación de la vía clásica del sistema del complemento, generación de C3b e interacción covalente del C3b generado con grupos químicos expuestos sobre la superficie del complejo inmune.
- Unión del complejo [antígeno/anticuerpo/-C3b] al CR1 expresado en los eritrocitos.
- Transporte, mediado por los eritrocitos, de los complejos inmunes al hígado y al bazo.
- Eliminación, endocitosis y degradación de los complejos inmunes transportados por los eritrocitos por parte de las células de Kupffer y los macrófagos esplénicos, mediante un proceso que no afecta la integridad del eritrocito.

El papel de CR1 en la depuración de los complejos inmunes circulantes se ilustra en la figura 2-27.

Se observó que los pacientes con deficiencia en la expresión de los componentes tempranos del complemento (y, por lo tanto, comprometidos en su capacidad de generar C3b) tienen un serio defecto en la depuración de los complejos inmunes circulantes. En consecuencia, los complejos inmunes tienden a depositarse en la membrana basal glomerular, en las paredes de los pequeños vasos o en la sinovia de las articulaciones y dan lugar a lesiones tisulares similares a las observadas en las enfermedades autoinmunes, como el lupus eritematoso sistémico.

Introducción a la Inmunología Humana ©2011. Editorial Médica Panamericana

Cuadro 2-6. Receptores para C3b y sus productos de degradación

RECEPTOR DE COMPLEMENTO	LIGANDOS RECONOCIDOS	DISTRIBUCIÓN CELULAR	FUNCIÓN
CR1 (CD35)	Partículas opsonizadas con: C3b, C4b, MBL o C1q	Eritrocitos, linfocitos B, monocitos, neutrófilos, eosinófilos, células dendríticas convencionales, células foliculares dendríticas	Media la fagocitosis de partículas opsonizadas. Promueve la depuración de complejos inmunes circulantes
CR2 (CD21)	Partículas opsonizadas con: C3bi, C3d o C3dg	Células B y células foliculares dendríticas	Promueve la activación de linfocitos B y la retención de antígenos por las células foliculares dendríticas
CR3 (CD11b/CD18, Mac-1, $\alpha_M\beta_2$)	Partículas opsonizadas con C3bi Otras moléculas no relacionadas con el sistema del complemento: ICAM-1, β-glucano, etc.	Monocitos, macrófagos, neutrófilos, granulocitos, células dendríticas, células NK y células foliculares dendríticas	Media la fagocitosis de partículas opsonizadas. Participa en la extravasación y migración leucocitaria
CR4 (CD11c/CD18, gp150/95)	Partículas opsonizadas con C3bi	Monocitos, macrófagos, neutrófilos	Media la fagocitosis de partículas opsonizadas
CRIg	Partículas opsonizadas con C3b y C3bi	Células de Kupffer, macrófagos intersticiales cardíacos, macrófagos sinoviales y macrófagos alveolares	Media la fagocitosis de partículas opsonizadas

5.2.3. Las proteínas terminales del sistema del complemento (C5b-C9) forman poros en la superficie de la célula diana e inducen su lisis

El componente C5b, producido por acción de las convertasas de C5, inicia el ensamblado del complejo de ataque lítico, complejo que responde a la estructura $C5bC6C7C8C9_{(n=1-19)}$.

El complejo de ataque lítico se inserta sobre la célula diana como una proteína integral de membrana y presenta un canal hidrófilo interno de aproximadamente 100 Å de diámetro, que permite el pasaje libre de solutos y agua, y conduce a la destrucción de la célula.

Se comprobó, en diversos modelos in vitro, que el efecto del complejo de ataque a la membrana (CAM) es realmente notable. Sin embargo, su relevancia en la respuesta inmune antimicrobiana parece limitada. Las observaciones realizadas en pacientes deficientes en alguno de los componentes terminales del sistema del complemento (C6 a C9) y, por lo tanto, incapaces de ensamblar el CAM, mostraron sólo una mayor incidencia de procesos infecciosos por *Neisseria meningitidis*.

5.2.4. Productos de degradación de C3b potencian la respuesta B

El CR2 (CD21) se expresa en la membrana de las células B como parte de un complejo integrado también por CD19 y CD81, conformando el denominado "complejo correceptor de la célula B". Este complejo trimolecular suele actuar en forma concertada. El CR2 reconoce como ligandos a fragmentos derivados de la proteólisis del C3b (C3bi, C3d,g y C3d) y el CD19 es el encargado de transducir

Introducción a la Inmunología Humana ©2011. Editorial Médica Panamericana

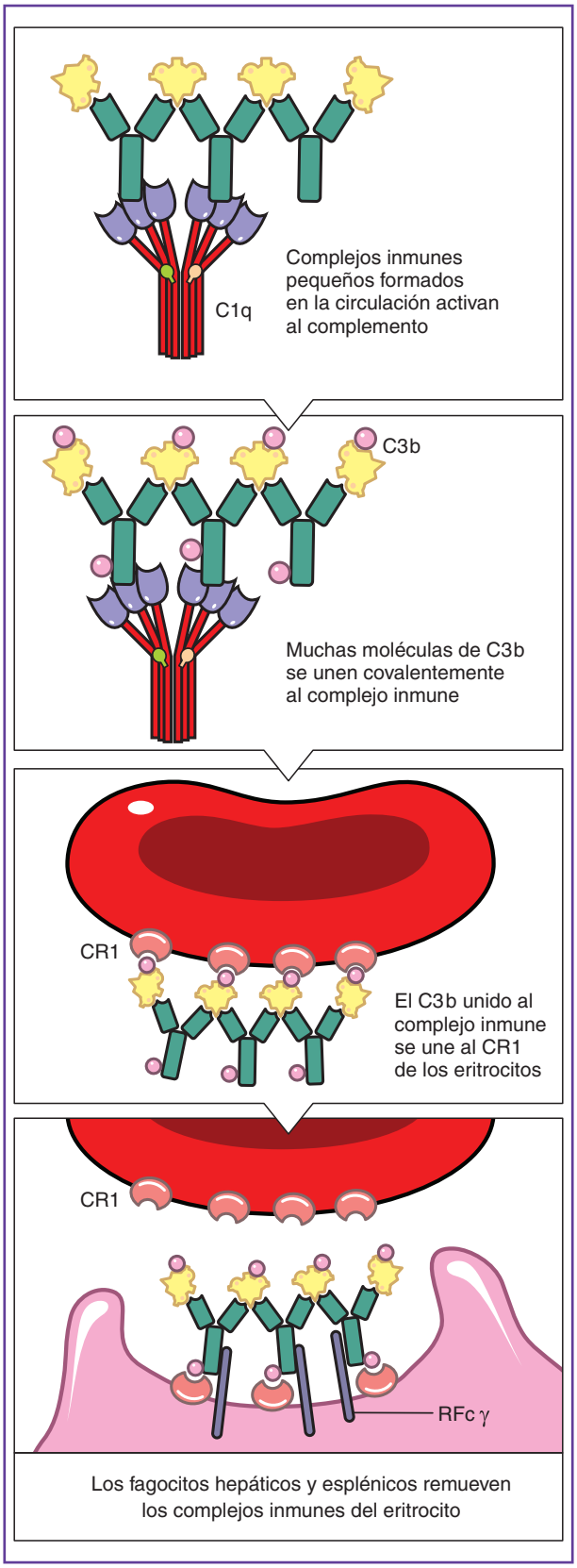


Fig. 2-27. Papel del CR1 en la depuración de los complejos inmunes circulantes. Véase la explicación en el texto.

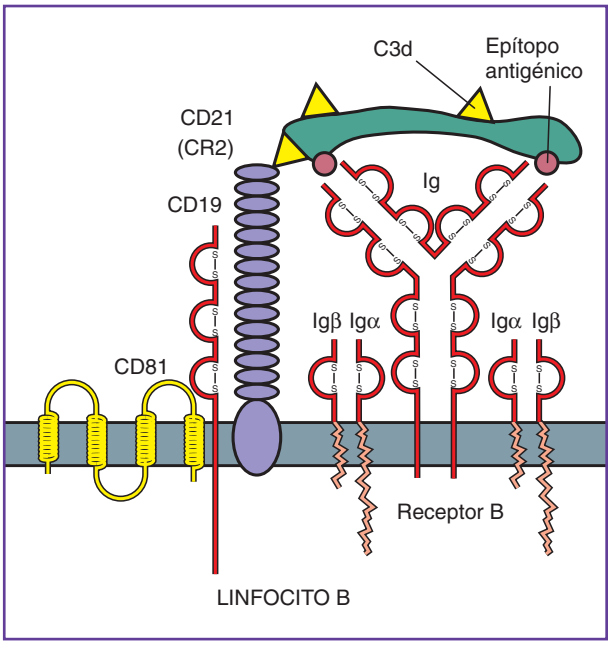


Fig. 2-28. Complejo trimolecular CD21/CD19/ CD81 (complejo correceptor de la célula B) y potenciación de la respuesta B. Véase la explicación en el texto.

señales conducentes a la activación celular. El reconocimiento de antígenos recubiertos por C3d, C3d,g o C3bi por CD21 induce el entrecruzamiento del complejo trimolecular CR2/CD19/CD81 con el receptor antigénico B (integrado por la inmunoglobulina de superficie asociada con las moléculas Igα e Igβ, subunidades transduccionalmente activas del receptor B) (fig. 2-28). Este fenómeno de entrecruzamiento disminuye notablemente (entre 100 y 1.000 veces) la concentración de antígeno requerida para inducir la activación de la célula B. En el recuadro 2-3 se explica este fenómeno.

5.3. Activación de la vía clásica del sistema del complemento

En el cuadro 2-7 se indican las concentraciones plasmáticas y las funciones de cada uno de los componentes que intervienen en las diferentes vías de activación del sistema del complemento.

En la figura 2-29 se muestra, en forma esquemática, la cascada de activación de la vía clásica inducida por anticuerpos (IgM, IgG1, IgG2 o IgG3).

Cabe enfatizar que los anticuerpos libres no activan la vía clásica del sistema del complemento; sólo los anticuerpos que hayan formado complejos inmunes con el antígeno podrán mediar la activación de esta vía.

Introducción a la Inmunología Humana ©2011. Editorial Médica Panamericana

RECUADRO 2-3. La opsonización del antígeno con fragmentos derivados de la proteólisis de C3b incrementa su inmunogenicidad

Los animales tratados in vivo con anticuerpos bloqueantes dirigidos contra CR2 (CD21) o CD19, como también los animales con desactivación génica (*knock-out*) para CR2 presentan una notoria ineficacia en el desarrollo de la respuesta inmunitaria humoral secundaria. Este efecto se asocia con un número y un tamaño reducidos de los centros germinales en los ganglios drenantes del sitio de inoculación antigénica.

El mecanismo responsable del incremento en la inmunogenicidad mediado por C3d se explica no sólo por la interacción del antígeno opsonizado con el CR2 expresado por el linfocito B, sino también por su interacción con el CR2 expresado por las células foliculares dendríticas presentes en los órganos linfáticos secundarios. La expresión de CR2 permite a las células foliculares dendríticas retener en su superficie el antígeno opsonizado. Esta retención o atrapamiento antigénico desempeña un papel crítico en el proceso de maduración de la respuesta inmunitaria humoral, como se explica en el capítulo 10.

5.3.1. El C1q se une al fragmento Fc de los anticuerpos IgG o IgM e inicia la activación de la vía clásica

El C1, primer componente en la cascada de activación de la vía clásica, es un complejo multimolecular formado por tres proteínas, C1q, C1r y C1s, integrado por una copia de C1q y dos copias de C1r y C1s, estabilizado por iones Ca^{2+}.

La vía clásica se pone en marcha cuando el C1q se une al fragmento Fc de anticuerpos IgG (isotipos 1, 2 o 3) o IgM que hayan interactuado previamente con un antígeno polivalente (este antígeno puede ser una molécula soluble o estar expresado sobre la superficie de un microorganismo).

C1q reconoce los dominios CH2 de la IgG y CH3 de la IgM. C1q es una proteína de 400 kDa compuesta por seis copias de tres cadenas polipeptídicas diferentes. Cada una de estas copias consiste en hélices peptídicas triples que se unen como tallos de un ramo de flores; cada copia expresa, a nivel terminal, un dominio globular (fig. 2-30). En el recuadro 2-4 se describe el mecanismo de activación de C1q.

La unión de C1q al fragmento Fc de la IgG o IgM provoca un cambio en su conformación. Este cambio determina la activación de C1r, que escinde

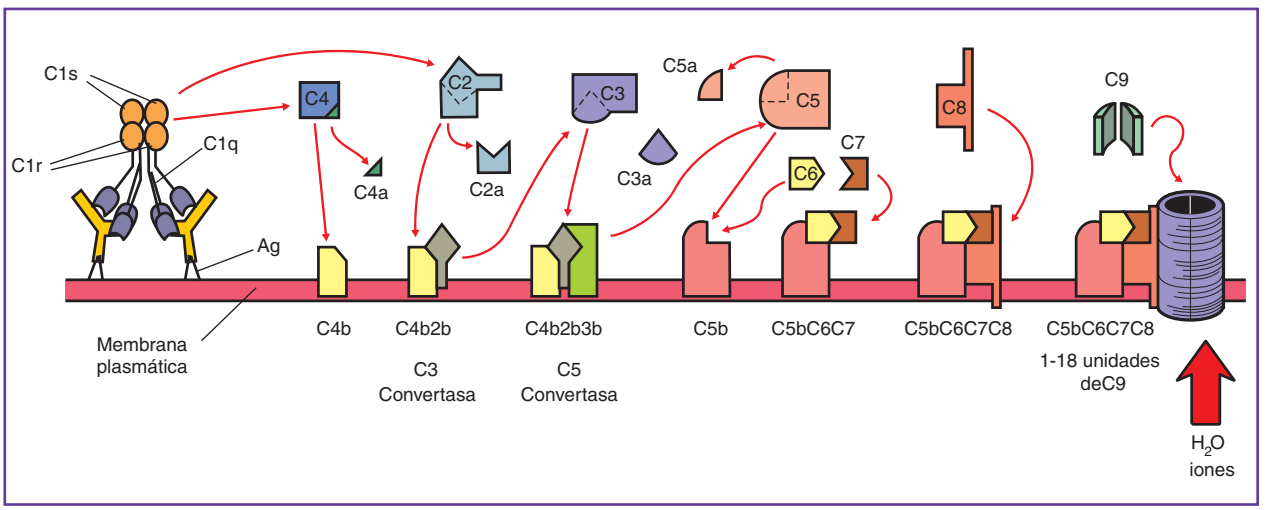


Fig. 2-29. Cascada de activación de la vía clásica del sistema del complemento. Secuencia de activación de los diferentes componentes que integran la vía clásica, conducente a la formación de las convertasas de C3, C5 y el complejo de ataque a la membrana.

Introducción a la Inmunología Humana ©2011. Editorial Médica Panamericana

Cuadro 2-7. Participación de los componentes del sistema del complemento en las diferentes vías de activación

PROTEÍNA	µg/mL	FUNCIÓN EN LA CASCADA DE ACTIVACIÓN
Vía clásica		
C1q	70	Se une al fragmento Fc de los anticuerpos IgG (isotipos 1, 2 y 3) e IgM que ya han interactuado con el antígeno
C1r	50	Serinoproteasa: activa al componente C1s
C1s	50	Serinoproteasa: activa a los componentes C4 y C2
C4	300	Es escindido por C1s en dos fragmentos, C4b y C4a. C4b se une a C2b y forma la convertasa de C3 de la vía clásica. C4a es una anafilotoxina de baja actividad
C2	25	Es escindido por C1s en dos fragmentos, C2a y C2b. C2b se une a C4b y forma la convertasa de C3 de la vía clásica, cuya estructura es C4b2b. En C2b reside la actividad proteolítica responsable de la escisión de C3
Vía alterna		
Factor B	200	Se une a C3b tornándose sensible a la proteólisis por el factor D; en consecuencia se genera Ba y Bb. Bb, asociado con C3b conforma la convertasa de C3 de la vía alterna (C3bBb). En Bb reside la actividad proteolítica responsable de la escisión de C3b
Factor D	1	Serinoproteasa. Activa, por proteólisis, al factor B, una vez que este se ha unido a C3b, dando lugar a la formación de Ba y Bb. Este último permanece asociado con C3b.
Properdina	25	Se une a las convertasas de C3 y C5 de las vías alterna y clásica y las estabiliza
Vía de las lectinas		
MBL	2000 *(RFA)	Luego de reconocer hidratos de carbono expuestos en la superficie del microorganismo, las serinoproteasas asociadas con MBL, fundamentalmente MASP 2, escinden a C4 y a C2 formando la convertasa de C3, que muestra la estructura C4b2b
Comunes a las diferentes vías		
C3	1200	Es escindido por las convertasas de C3, dando lugar a la formación de C3a (anafilotoxina) y C3b (opsonina). El C3b generado se une a la convertasa de C3 y da lugar a la formación de la convertasa de C5 de las vías clásica (C4b2b3b) y alterna $(C3b)_n$ Bb (n > 1)
C5	70	Es escindido por las convertasas de C5 y da lugar a la formación de C5a, que constituye la anafilotoxina más potente generada por el complemento y C5b. El C5b es el primer componente del complejo de ataque a la membrana (CAM). Se une al componente C6
C6-C9	55-60	Proteínas que integran el CAM. C6 une C7. C7 une C8 y C8 une C9. C9 se polimeriza y forma el poro del CAM

*(RFA): reactante de fase aguda.

Introducción a la Inmunología Humana ©2011. Editorial Médica Panamericana

RECUADRO 2-4. Mecanismo de activación de C1q

Cada dominio globular de C1q puede unirse a un único sitio en el dominio CH2 de la IgG o en el dominio CH3 de la IgM. A fin de que se produzca la activación del C1q se requiere, como mínimo, que dos de sus dominios globulares interactúen con dos fragmentos Fc diferentes, ubicados en un mismo complejo inmune. La interacción de la IgM pentamérica con un antígeno polivalente descubre normalmente tres sitios de unión para C1q, cada uno ubicado en diferentes fragmentos Fc del pentámero. Por otra parte, la molécula IgG expresa un solo sitio de reconocimiento para C1q. Por lo tanto, a diferencia de lo observado para la IgM, a fin de activar el C1q son necesarias dos moléculas contiguas de IgG. Más aún, para que dos dominios globulares de una misma molécula de C1q puedan interactuar con sendos fragmentos Fc (condición necesaria para que se produzca la activación de C1q), las moléculas contiguas de IgG deben estar próximas entre sí, separadas por una distancia no mayor de 50 nM. Las diferencias expuestas, para la activación de C1q por anticuerpos IgM e IgG, son sumamente importantes. Justifican que, para el caso de los anticuerpos IgG, pero no para el de los anticuerpos IgM, sea necesaria la presencia de una concentración crítica de anticuerpos sobre la superficie del microorganismo para que se produzca la activación de la vía clásica. Lo mencionado explica la mayor eficacia de la IgM como activador de la vía clásica, la cual se manifiesta en su capacidad para activar esta vía, aun cuando esté presente en la superficie de los microorganismos en muy bajas concentraciones.

y activa a C1s. La activación de C1r y C1s no disocia el complejo molecular C1; C1r y C1s permanecen asociados con C1q. Con la activación de C1s se completa la primera etapa en la activación de la vía clásica. El C1s activado será el encargado de continuarla.

5.3.2. Formación de las convertasas de C3 y C5 de la vía clásica: los complejos moleculares C4b2b y C4b2b3b

El C4 es un componente formado por tres cadenas peptídicas (α, β y γ) unidas por puentes disulfuro intercatenarios. El C1s activado corta múltiples moléculas de C4 y origina, a partir de cada una de ellas, dos fragmentos, uno de bajo peso molecular (9.000 daltons), denominado C4a, proveniente de la partición de la cadena α y otro denominado C4b, de alto peso molecular, que contiene el tripéptido α'βγ. Este fragmento C4b expresa un grupo tioéster que le permite unirse a la superficie de la célula diana a través de un enlace covalente de naturaleza éster o amida. Un 2 a 10% del C4b generado logra unirse a la superficie de la célula diana; el resto es inactivado de inmediato por hidrólisis en fase fluida. Este proceso de inactivación de C4b es muy importante, ya que contribuye a que C4b no se una a células propias.

La unión de C4b a la superficie de ciertos microorganismos puede mediar per se un efecto bioló-

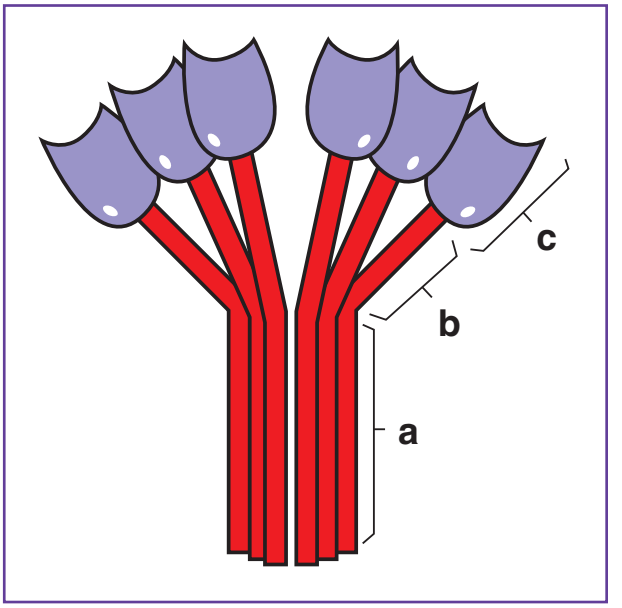


Fig. 2-30. Estructura de C1q. (a) Core de la proteína. (b) "Brazos" de la molécula. (c) Dominios globulares que interactúan con el fragmento Fc de la IgG o IgM.

Introducción a la Inmunología Humana ©2011. Editorial Médica Panamericana

gico. Ciertos virus pueden ser neutralizados por deposición de múltiples copias de C4b sobre su superficie, previniendo su adhesión a células susceptibles de ser infectadas. No obstante, la función fundamental del C4b es mediar la progresión de la cascada clásica de la activación.

Cuando C4b se une a la superficie de la célula diana deja en descubierto un sitio aceptor para el componente C2, lo que permite la formación del complejo C4bC2. El componente C2, formado por una única cadena, al estar acomplejado a C4, es escindido por el C1s adyacente y da lugar a la formación de un fragmento de bajo peso molecular, denominado C2a, y a otro de mayor peso molecular, denominado C2b. Sólo el C2 unido a C4b es sensible a la escisión por C1s, restricción que contribuye a localizar la formación de la convertasa de C3 sobre la superficie del patógeno.

El C2b generado permanece asociado con C4b y forma el complejo C4b2b, o convertasa de C3 de la vía clásica. La C3 convertasa, gracias a la actividad serinoproteasa expresada por C2b, escinde a C3 en dos fragmentos, uno de bajo peso molecular, C3a, que expresa actividad quimiotáctica y anafiláctica y otro fragmento mayor, el C3b que, en forma similar a lo descrito para el C4b, expresa un grupo tioéster de alta reactividad, que le permite unirse a la superficie de la célula diana mediante un enlace covalente.

Una única convertasa de C3 puede activar centenares de moléculas de C3, propiedad que le permite constituirse en el principal motivo de amplificación en la cascada de activación de la vía clásica del complemento.

La mayoría de los fragmentos C3b generados participan en la opsonización de la célula diana. La unión de alguno de ellos a la C3 convertasa origina un complejo trimolecular, el complejo C4b2b3b, convertasa de C5 de la vía clásica. Esta une C5 y lo torna vulnerable a la acción proteolítica del C2b, lo que genera dos fragmentos: el de menor peso molecular, C5a, se libera a la fase soluble mediando una notable actividad quimiotáctica y anafiláctica. El fragmento mayor, C5b, se une a la superficie de la célula diana e inicia la formación del complejo de ataque lítico.

5.4. Vía alterna de activación

La vía alterna del sistema del complemento funciona como un mecanismo de vigilancia inmunitaria a través del cual los microorganismos son opsonizados por C3b en ausencia de anticuerpos específicos. La activación de esta vía involucra cuatro proteínas:

- C3
- factor B
- factor D
- properdina (P)

En relación con la vía alterna deben considerarse dos escenarios diferentes en los cuales puede transcurrir su activación, según se haya producido en forma previa, o no, la activación de la vía clásica.

La activación de la vía clásica conduce a la activación de la vía alterna.

En efecto, la activación de la vía clásica conduce a la generación de numerosas moléculas de C3b, que se unen de modo covalente a la superficie de la célula diana. En presencia de C3b, el factor B (estructural y funcionalmente homólogo al C2) se une a C3b y es escindido por el factor D (que expresa una actividad serinoproteasa). La escisión de B origina dos fragmentos:

- uno de bajo peso molecular que es liberado a la fase soluble, llamado Ba
- un fragmento mayor Bb, que permanece unido a C3b sobre la superficie de la célula diana y forma el complejo bimolecular C3bBb, convertasa de C3 de la vía alterna (fig. 2-31)

La interacción del complejo C3bBb con properdina, conducente a la formación de C3bBbP, potencia la actividad de la convertasa alterna de C3, al incrementar su estabilidad. La convertasa de C3 de la vía alterna, en forma similar a lo descrito para la convertasa de C3 de la vía clásica, escinde numerosas moléculas de C3 y genera cantidades adicionales de C3b, que contribuyen a la opsonización de la célula diana. Algunas de las moléculas de C3b generadas se unirán a la convertasa de C3 de la vía alterna y darán lugar a la formación de los complejos $(C3b)_2Bb$ o $(C3b)_nBb$, convertasas de C5 de la vía alterna. Estas convertasas escindirán a C5 y generarán C5a y C5b, componente que inicia el ensamblado del CAM. La convertasa de C5 resulta también estabilizada merced a su interacción con la properdina.

¿De qué modo la activación de la vía alterna, secundaria a la activación de la vía clásica, contribuye a la inmunidad antimicrobiana?

Su contribución fundamental radica en su capacidad de potenciar los efectos inducidos por la acti-

Introducción a la Inmunología Humana ©2011. Editorial Médica Panamericana

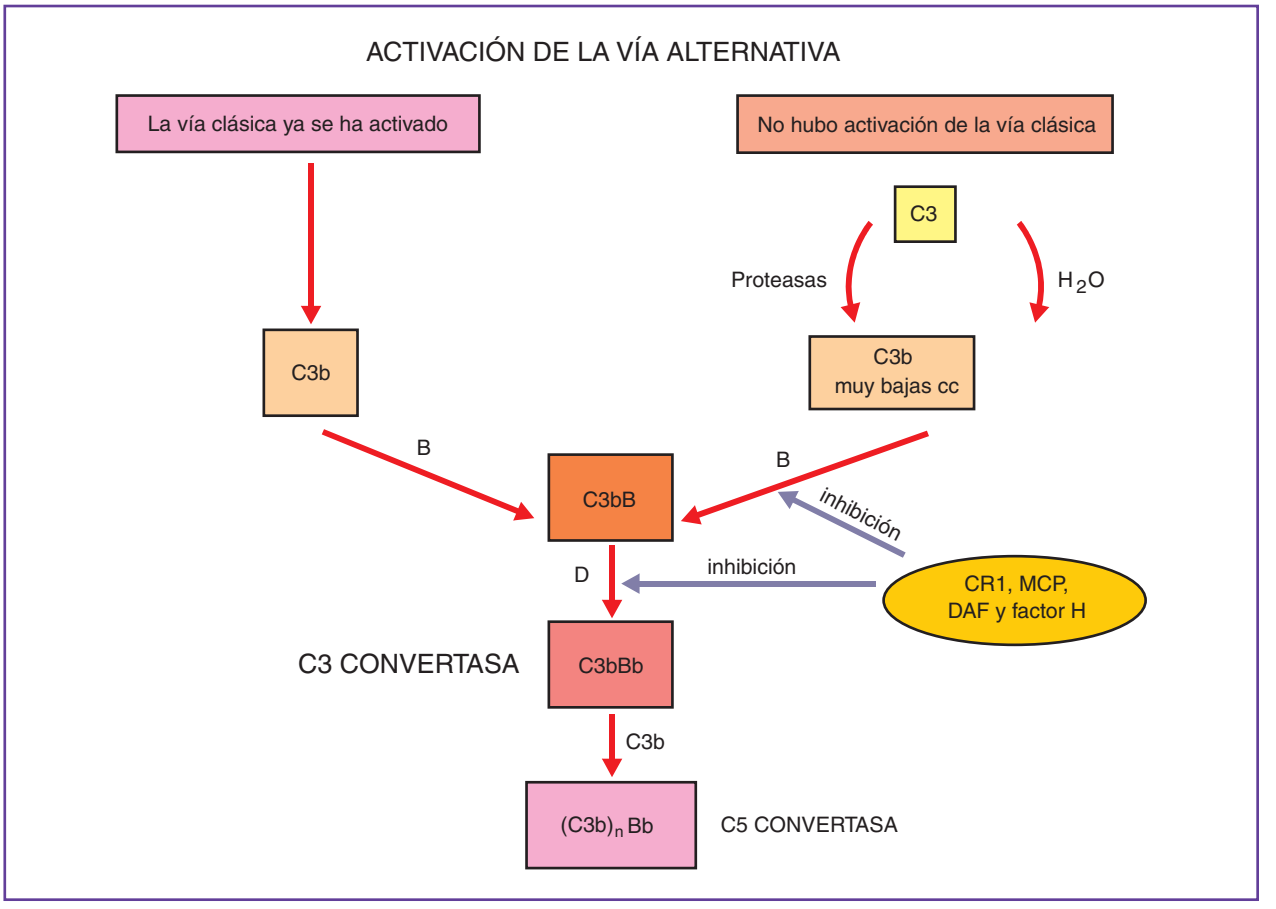


Fig. 2-31. Dos escenarios posibles para la activación de la vía alternativa del sistema del complemento. Esquema de la activación de la vía alternativa en dos circunstancias diferentes: a) secundaria a la activación de la vía clásica o b) en ausencia de activación de la vía clásica. La diferencia central entre ambas situaciones está dada por los mecanismos que determinan la generación de C3b. En el primer caso, C3b se genera por la acción de la convertasa de C3 de la vía clásica. En el segundo, por hidrólisis espontánea o por acción de proteasas séricas que escinden a C3. Se ilustra además la acción inhibitoria mediada por CR1, MCP, DAF y el factor H sobre la formación de la convertasa de C3 de la vía alterna.

vación de la vía clásica, es decir, funciona como un mecanismo amplificador.

El segundo marco posible en el cual transcurre la activación de la vía alterna es aquel en el cual no se ve precedida por la activación de la vía clásica.

¿Cómo ocurre este proceso?

En condiciones normales, es decir, en ausencia de procesos infecciosos, se generan en los líquidos corporales bajas concentraciones de C3b. Este proceso suele involucrar la acción de proteasas plasmáticas que, con muy baja eficacia, escinden el componente C3 o la hidrólisis espontánea del grupo tioéster interno localizado en la cadena alfa del componente C3. El C3b así generado puede permanecer en fase fluida, pero es rápidamente inactivado. Alternativamente, puede interactuar con la superficie de células propias o células extrañas (microorganismos) y conducir a la formación de la convertasa de C3 de la vía alterna (como ya se describió).

Cabe recordar que la interacción de C3b con membranas celulares depende sólo del establecimiento de un enlace covalente amida o éster. Por lo tanto, en ausencia de factores de restricción, podría establecerse con igual facilidad con grupos reactivos presentes en la superficie de células propias o extrañas.

La eficacia de la vía alterna depende, en gran medida, de su capacidad de distinguir lo propio de lo que no lo es. En otras palabras, de permitir el ensamblado de la convertasa de C3 sobre la superficie de los microorganismos pero no sobre la superficie de las células propias.

La vía clásica de activación no enfrenta este problema, ya que sus activadores (anticuerpos) no sue-

len reconocer las células propias y confinan, por lo tanto, el ensamblado de su convertasa de C3 a la superficie de aquellas células reconocidas como extrañas.

El mecanismo discriminatorio que permite el ensamblado de la convertasa de C3 de la vía alterna sobre la superficie de ciertos microorganismos, pero no sobre la superficie de las células propias, es mediado básicamente por un conjunto de proteínas reguladoras de la actividad de C3, que **incluyen una proteína sérica denominada factor H y tres proteínas integrales de membrana:**

- CR1 (CD35)
- MCP (proteína cofactor de membrana o CD46)
- DAF (factor acelerador de la degradación o CD55)

Estas tres proteínas pueden unirse a C3b y mediar dos actividades centrales:

a) inhibir su interacción con el factor B o desplazar los factores B y Bb del complejo formado con C3b
b) tornar susceptible a C3b a la acción proteolítica del factor I, una serinoproteasa que circula en forma activa, escinde al C3b y origina C3bi y productos posteriores de degradación

Por lo tanto, las proteínas reguladoras de C3 actúan inhibiendo la formación de la convertasa de C3 de la vía alterna.

¿Donde actúan estas proteínas reguladoras?

CR1, MCP y DAF se expresan en la superficie de las células propias y no en la superficie de los microorganismos. Por consiguiente, operan sólo sobre las primeras. El factor H, al ser una proteína plasmática, podría actuar en ambos casos. Sin embargo, no es así porque para actuar debe interactuar con la superficie celular. Tal interacción se encuentra mediada por el reconocimiento de residuos de ácido siálico por parte de diferentes dominios expresados en el factor H. Las células de los mamíferos suelen expresar un alto contenido en ácido siálico, mientras que en los microorganismos su expresión no es uniforme. Por lo tanto, los microorganismos que expresen un alto contenido en ácido siálico unirán el factor H y estarán protegidos de la acción de la vía alterna del complemento. Por el contrario, los microorganismos que expresen un bajo contenido en ácido siálico no lograrán unir el factor H y, en consecuencia, permitirán el ensamblado de la convertasa de C3 de la vía alterna. Es decir, serán susceptibles a la acción de la vía alterna.

Si bien existen otros factores capaces de condicionar la unión del factor H a la superficie celular, el contenido en ácido siálico representa el factor de mayor relevancia. La incapacidad del factor H de asociarse con la superficie de un microorganismo constituye la condición permisiva crítica que conduce a la activación de la vía alterna.

5.5. La vía de las lectinas: una tercera vía de activación del sistema del complemento

Desde el punto de vista funcional, la MBL es el miembro mejor caracterizado de la familia de las colectinas. Es capaz de unirse a una amplia variedad de hidratos de carbono presentes en la superficie de los microorganismos: manosa, N-acetil-glucosamina, L-fucosa y N-acetil-manosamina. La unión de la MBL a sus ligandos conduce a la activación de un complejo con actividad serinoproteasa integrado por dos proteasas asociadas con la MBL, denominadas MASP-1 y MASP-2 (serinoproteasas 1 y 2 asociadas a manosa). La activación de MASP-2 desempeña un papel crítico en la progresión de la vía de las lectinas.

Al activarse, MASP-2 escinde los componentes C4 y C2, y da lugar a la formación de la convertasa de C3 (el complejo C4b2b), en un proceso que no involucra la participación del componente C1.

La convertasa de C3 generará, como ya se describió, C3b y C3a, y dará lugar a la formación de la convertasa de C5, C4b2b3b. Cabe señalar que MASP-1 y MASP-2 –involucradas en la activación de la vía de las lectinas– y C1r y C1s –implicados en la activación de la vía clásica– pertenecen a una familia de serinoproteasas cuyos miembros comparten una importante analogía estructural.

La importancia de esta primitiva vía de activación del sistema del complemento en la respuesta inmunitaria antimicrobiana ha quedado de manifiesto en los pacientes que expresan una forma de MBL carente de funcionalidad, debido a mutaciones en el gen que codifica esta lectina. Entre el 1 y el 5% de los individuos sufren esta alteración, que se manifiesta en un incremento moderado de la

Introducción a la Inmunología Humana ©2011. Editorial Médica Panamericana

incidencia de procesos infecciosos de distinta etiología.

5.6. Activación de los componentes terminales del sistema del complemento

El componente C5 escindido por sus convertasas origina C5a y C5b. El C5b expone un sitio de unión para C6 y permanece asociado con la convertasa de C5 a través de una unión débil establecida con C3b. El C5b es un componente muy lábil y es rápidamente inactivado, salvo que interactúe con C6, incrementando así su estabilidad. El componente C7 se une luego al complejo C5bC6 y forma el complejo C5bC6C7. La integración al complejo de ataque lítico naciente expone en C7 un sitio hidrófobo que le permite al complejo insertarse en la membrana celular, en un sitio diferente del ocupado por la convertasa de C5 e, incluso, difundirse insertándose en la membrana de células vecinas. El paso siguiente consiste en la unión de una molécula de C8 al complejo C5bC6C7. C8 es un dímero integrado por dos proteínas denominadas C8β, encargado de la unión de C5b y C8α-γ, que se inserta en la membrana celular. La unión de C8β permite la inserción posterior de C8α-γ, subunidad que induce la polimerización de C9, componente perteneciente a la familia de las perforinas.

Cuadro 2-8. Mecanismos de acción de las proteínas reguladoras de la actividad del sistema del complemento

REGULADOR	MODO DE ACCIÓN
Proteínas séricas	
Inhibidor de C1 (C1 inh)	Se une a C1r y C1s activados, inhibiendo la actividad proteasa de C1s
Proteína de unión a C4 (C4BP)	Se une a C4b y bloquea la formación de la convertasa de C3 de la vía clásica. Promueve la escisión e inactivación de C3b por el factor I
Factor H (H)	Se une a C3b y bloquea la formación de la convertasa de C3 de la vía alterna. Promueve la escisión e inactivación de C3b por el factor I
Factor I (I)	Serinoproteasa que escinde e inactiva a C4b y C3b. A tal efecto, requiere como cofactor C4BP, el factor H, CR1 o MCP
Proteína S (vitronectina)	Se une al complejo C5bC6C7 y previene su inserción en la membrana de la célula diana y la progresión del complejo de ataque lítico
Clusterina	Similar a la ejercida por la proteína S
Inactivador de anafilotoxinas (carboxipeptidasas)	Escinde los residuos arginina terminales de C3a y C5a, reduciendo 100 a 1.000 veces su actividad biológica
Receptores celulares	
Factor acelerador de la degradación (DAF)	Se une a C4b y C3b depositados sobre la superficie de células propias inhibiendo la interacción de C4b con C2 y de C3b con B
Proteína cofactor de membrana (MCP)	Se une a C4b y C3b depositados sobre la superficie de células propias tornándolos susceptibles a la inactivación por el factor I
CR1	Se une a C3b y C4b e inhibe la formación de las convertasas de C3. Acelera la disociación de ambas convertasas de C3 ya constituidas. Permite al factor I inactivar C3b y C4b
CD59 y factor de restricción homólogo (HRF)	Ambas proteínas se unen a la cadena alfa del componente C8 y al componente C9, inhibiendo el ensamblado del complejo de ataque lítico

Introducción a la Inmunología Humana ©2011. Editorial Médica Panamericana

RECUADRO 2-5. Propiedades de las proteínas reguladoras del sistema del complemento

C1 inhibidor: controla la activación de C1. Pertenece a la familia de inhibidores de las serinoproteasas (serpinas) que integran, además, la α1-antitripsina y la antitrombina III. Interactúa con C1r y C1s activados y forma un complejo C1r-C1s-$(C1\ Inh)_2$, que induce la disociación de C1r y C1s desde C1q. Por lo tanto, inhibe la capacidad de C1s de escindir a C4 y C2. Inhibe, además, la actividad de otras proteasas, como la plasmina, la calicreína y el factor XIIa de la coagulación.

C4-*binding protein*: une a C4b e inhibe su asociación con C2, previniendo la formación de la convertasa de C3 de la vía clásica. Es capaz también de mediar la disociación de la convertasa ya ensamblada. Es cofactor del factor I, al que le permite escindir a C4b en fragmentos inactivos denominados C4c y C4d.

Factor H: se une a C3b e inhibe su asociación con el factor B, previniendo la formación de la convertasa de C3 de la vía alterna. También puede mediar la disociación de la convertasa ya ensamblada. Es cofactor del factor I, permitiéndole escindir a C3b y originar C3bi.

Factor I: es una serinoproteasa sérica que circula en forma activa. Escinde a los componentes C4b y C3b en fragmentos incapaces de formar convertasas funcionales. A fin de escindir a C4b requiere que este componente haya reaccionado previamente con C4BP, CR1 o MCP, los cuales actúan como cofactores de la reacción. Para escindir a C3b requiere su interacción previa con el factor H, CR1 o MCP.

Factor acelerador de la degradación (DAF, CD55): une moléculas de C4b y C3b que hayan interactuado con grupos presentes sobre células propias, inhibiendo la asociación del primero con C2 y la asociación del segundo con el factor B. No sólo inhibe el ensamblado de las convertasas de C3 de las vías clásica y alterna de activación, puede también disociar las convertasas ya ensambladas.

Proteína cofactor de membrana (MCP, CD46): une C4b y C3b depositados sobre la superficie de las células del huésped, permitiendo al factor I inducir su inactivación. De este modo, inhibe la progresión de las vías clásica y alterna de activación.

CD59 y factor de restricción homólogo (HRF): ambos factores inhiben la actividad lítica del complemento, interfiriendo en el ensamblado del CAM. Cada una de estas moléculas interactúa con un sitio presente en la cadena alfa del componente C8, expuesto como consecuencia de su interacción con el complejo C5bC6C7. Pueden interactuar, además, con un sitio adicional en el componente C9, expresado a partir de su unión al complejo C5bC6C7C8.

Este proceso genera un poro funcional que, al permitir el libre flujo de agua y solutos, conduce a un desequilibrio osmótico y a la lisis de la célula diana.

5.7. Mecanismos reguladores que operan sobre el sistema del complemento

La activación del sistema del complemento y la actividad de los componentes generados durante su transcurso están estrictamente reguladas por un conjunto de proteínas solubles y receptores celulares que actúan mediante diferentes estrategias. Los mecanismos de acción, para las principales proteínas reguladoras, se describen en el cuadro 2-8 y sus propiedades se analizan en el recuadro 2-5.

5.8. Deficiencias del sistema del complemento

Las deficiencias en los componentes del sistema del complemento suelen agruparse en dos categorías:

Introducción a la Inmunología Humana ©2011. Editorial Médica Panamericana

- Deficiencias genéticas.
- Deficiencias adquiridas.

Las deficiencias adquiridas se asocian con dos tipos de causas:

- Consumo de los componentes del complemento por presencia de altos niveles de activadores.
- Deficiencias en las proteínas reguladoras.

La primera situación puede observarse, por ejemplo, en los pacientes que cursan enfermedades con niveles altos de complejos inmunes, como se observa en el lupus eritematoso sistémico. La segunda de las situaciones mencionadas puede conducir también a un consumo exagerado, por activación continua.

A excepción del factor B, se describieron deficiencias genéticas para cada uno de los componentes del sistema del complemento. Pueden cursar con ausencia de proteína, niveles muy bajos de proteína funcional o niveles normales de una proteína no funcional.

La expresión clínica de las deficiencias genéticas del complemento guarda relación con el papel que desempeña el componente afectado. Las principales manifestaciones observadas son:

- Susceptibilidad incrementada a los procesos infecciosos.
- Trastornos reumáticos.
- Angioedema.

Los pacientes con defectos funcionales que afectan el sistema del complemento manifiestan, en primer lugar, una susceptibilidad incrementada a las infecciones bacterianas. Los pacientes deficientes en el componente C3 presentan un incremento acentuado de infecciones por bacterias como *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* que refleja, en gran medida, la relevancia de la opsonización (vía C3b) en los mecanismos de defensa operativos contra las bacterias capsuladas.

La deficiencia en los componentes reguladores puede conducir a una deficiencia adquirida de C3.

Cuadro 2-9. Deficiencias genéticas del sistema del complemento

COMPONENTE	HERENCIA	MANIFESTACIÓN CLÍNICA
C1q	*AR	Enfermedades reumáticas e infecciones por bacterias piógenas
C1r/s	AR	Enfermedades reumáticas
C4	AR	Enfermedades reumáticas e infecciones por bacterias piógenas
C2	AR	Enfermedades reumáticas e infecciones por bacterias piógenas
C3	AR	Infecciones por bacterias piógenas y enfermedades reumáticas
C5, C6, C7, C8, C9	AR	Sepsis meningocócica y meningitis
Factor D	?	Sepsis meningocócica y meningitis
Factor P	Recesiva, ligada al X	Sepsis meningocócica y meningitis
C1inh	*AD	Angioedema
C4BP	?	Angioedema
Factor I	AR	Infecciones por bacterias piógenas
Factor H	AR	Síndrome urémico hemolítico, sepsis meningocócica y meningitis
CD59	?	Hemoglobinuria paroxística nocturna

*AR: autosómica recesiva. AD: autosómica dominante.

Introducción a la Inmunología Humana ©2011. Editorial Médica Panamericana

Esto se observa en los pacientes con deficiencia de los factores H o I. La activación persistente de la convertasa de C3 de la vía alterna conduce al consumo de C3.

La deficiencia en los componentes C1, C4 o C2 suele manifestarse como un moderado incremento de la susceptibilidad a las infecciones por bacterias capsuladas. No obstante, la susceptibilidad es menor respecto de la observada en los pacientes deficientes de C3. Este comportamiento refleja la funcionalidad preservada de la vía alterna de activación.

Las deficiencias en los componentes terminales del complemento impiden la formación del CAM. Sólo las bacterias gramnegativas son sensibles a la acción bactericida del CAM. Entre ellas, la que expresa mayor sensibilidad es *Neisseria meningitidis*. Ello explica que los pacientes deficientes en componentes terminales del sistema del complemento presenten una susceptibilidad incrementada a las infecciones por *Neisseria*, que pueden manifestarse como sepsis o meningitis.

Las manifestaciones reumatológicas se asocian con el depósito tisular de complejos inmunes y la generación consecuente de lesiones inflamatorias. Estas manifestaciones se observan en los pacientes deficientes de los primeros componentes de la vía clásica de activación: C1, C4 y C2. Cerca del 30% de los pacientes con deficiencia de C2 y el 80% de los pacientes con deficiencia de C4 manifiestan, en algún punto de su evolución, trastornos de naturaleza reumática, cuya explicación reside en una capacidad defectuosa para depurar los complejos inmunes circulantes.

La deficiencia de C1 inhibidor ocasiona el cuadro de angioedema hereditario. Las manifestaciones clínicas son el resultado del edema subcutáneo y submucoso. Las lesiones se caracterizan por edema no inflamatorio, producido a expensas de un incremento de la permeabilidad endotelial y se localizan preferentemente en la piel, el tubo digestivo y las vías respiratorias. Estas últimas pueden causar cuadros de extrema gravedad.

El mecanismo subyacente al angiodema es complejo y no se ha definido aún con precisión. La ausencia de C1 inhibidor permite la activación espontánea y persistente de C1, conducente a la escisión de C4 y C2. El C2a generado luego se escinde y produce un péptido llamado cinina C2, capaz de producir una reacción edematosa. La ausencia de C1 inhibidor conduce, además, a la producción exagerada de bradicinina, generada a partir de cininógeno, por acción de la calicreína, enzima regulada normalmente por el C1 inhibidor. La bradicinina media una actividad similar a la cinina de C2 (cuadro 2-9).

6. RESUMEN

Las mucosas que recubren los aparatos gastrointestinal, respiratorio y genitourinario, en primer lugar, y la piel, en segundo lugar, representan las interfaces a través de las cuales se establecen los procesos infecciosos. Estas interfaces suelen lindar con ambientes caracterizados por la presencia de una alta densidad de microorganismos, muchos de ellos potencialmente patógenos. Esto plantea un constante desafío, que es enfrentado con notable eficacia por los mecanismos propios de la inmunidad innata y de la inmunidad adaptativa.

La continuidad de los epitelios que recubren las mucosas y la piel representa una primera barrera sumamente eficaz frente al desafío microbiano. Sin embargo, las barreras epiteliales no median un papel meramente pasivo, como elementos protectores. Las propias células epiteliales son capaces de reconocer los microorganismos y sus productos, produciendo, en consecuencia, péptidos antimicrobianos, citocinas y quimiocinas, respuesta que define la fase más temprana de la respuesta inmunitaria innata.

La inmunidad innata comprende la acción mediada por un amplio conjunto de poblaciones celulares que incluyen no sólo diferentes poblaciones de leucocitos, sino también las propias células epiteliales, las células endoteliales y las células parenquimatosas propias de los diferentes tejidos. Las células de la inmunidad innata comparten una estrategia a fin de reconocer a los microorganismos y sus productos. Los sujetos de esta estrategia son los receptores de reconocimiento de patrones (RRP).

Los RRP reconocen en los microorganismos motivos denominados patrones moleculares asociados con patógenos (PAMP). Los PAMP presentan estructuras químicas muy diversas, pero comparten tres características: 1) están presentes en los microorganismos, pero no en sus huéspedes; 2) son esenciales para la supervivencia o la patogenicidad de los microorganismos y 3) muchos de ellos son compartidos por numerosos microorganismos diferentes. Estructuralmente, los PAMP pueden ser lípidos, hidratos de carbono, proteínas, lipoproteínas, glucoproteínas o ácidos nucleicos microbianos.

Los RRP comprenden, básicamente, cinco familias de receptores: 1) los receptores de tipo Toll (*Toll-like receptors,* TLR), 2) los receptores de tipo NOD (*nucleotide-binding and oligomerization domain NOD-like receptors,* NLR), 3) los receptores de tipo RIG-I (*RIG-like receptors,* RLR), 4) los receptores de lectina de tipo C (CLR), y 5) los receptores depuradores. Las diferentes familias de RRP difieren en su

Introducción a la Inmunología Humana ©2011. Editorial Médica Panamericana

estructura y su patrón de expresión, en los PAMP que reconocen y en las funciones que inducen al activarse. Ciertos RRP son capaces de reconocer no sólo PAMP, sino también señales indicativas de daño o estrés tisular, denominadas colectivamente DAMP (*danger-associated molecular pattern*). El reconocimiento de DAMP permite a los RRP captar la existencia de un proceso infeccioso, atendiendo no sólo la presencia de los microorganismos y sus productos, sino también los efectos lesivos inducidos por el microorganismo infectante en los tejidos del huésped. Por otra parte, permite a las células de la inmunidad innata reconocer la presencia de daño tisular asociado con fenómenos inflamatorios de origen no microbiano.

Además de los RRP, las células de la inmunidad innata expresan diferentes familias de receptores: receptores para quimiocinas y citocinas, receptores para el fragmento Fc de las inmunoglobulinas (RFc), receptores para componentes activados del sistema del complemento y receptores para péptidos formilados bacterianos. Dotadas de este universo de receptores, las células de la inmunidad innata intentarán decodificar las propiedades y flancos vulnerables de los microorganismos patógenos con el objetivo de mediar sus dos funciones esenciales: a) erradicar rápidamente el foco infeccioso o contener su desarrollo hasta que los mecanismos propios de la inmunidad adaptativa sean operativos y b) orientar el curso y perfil de la inmunidad adaptativa. Esta segunda función es mediada, fundamentalmente, por las células dendríticas.

Los mecanismos propios de la inmunidad innata incluyen no sólo la acción de diferentes poblaciones celulares, sino también un conjunto de mediadores humorales. Entre ellos, se destaca el sistema del complemento. Este comprende un grupo de más de treinta proteínas, que constituyen el 15% de las globulinas séricas. Cumple un papel importante en la defensa frente a la infección bacteriana. El sistema del complemento puede activarse a través de tres vías diferentes: la vía clásica, la vía de las lectinas y la vía alterna. Estas tres vías de activación difieren en los estímulos que inducen su activación y en el momento del proceso infeccioso en el cual suelen activarse; sin embargo, en rasgos generales, conducen a similares respuestas biológicas. El sistema del complemento cumple cuatro funciones básicas: a) genera una respuesta inflamatoria local; b) opsoniza los microorganismos y sus productos; c) inserta un complejo proteico sobre la superficie de ciertas bacterias, induciendo su lisis (complejo de ataque a la membrana) y d) potencia la activación de los linfocitos B. A excepción de su actividad lítica, estas funciones son mediadas por un discreto conjunto de péptidos o proteínas que se generan durante la activación del sistema del complemento (C3a, C5a, C3b y C3d).

BIBLIOGRAFÍA

Abreu MT. Toll-like receptor signalling in the intestinal epithelium: how bacterial recognition shapes intestinal function. Nat Rev Immunol. 2010 Feb;10(2):131-44.

Artis D. Epithelial-cell recognition of commensal bacteria and maintenance of immune homeostasis in the gut. Nat Rev Immunol. 2008 Jun;8(6):411-20.

Barton GM, Kagan JC. A cell biological view of Toll-like receptor function: regulation through compartmentalization. Nat Rev Immunol. 2009 Aug;9(8):535-42.

Geijtenbeek TB, Gringhuis SI. Signalling through C-type lectin receptors: shaping immune responses. Nat Rev Immunol. 2009 Jul;9(7):465-79.

Hill DA, Artis D. Intestinal bacteria and the regulation of immune cell homeostasis. Annu Rev Immunol. 2010 Mar;28:623-67.

Nestle FO, Di Meglio P, Qin JZ, Nickoloff BJ. Skin immune sentinels in health and disease. Nat Rev Immunol. 2009 Oct;9(10):679-91.

Nimmerjahn F, Ravetch JV. Fcgamma receptors as regulators of immune responses. Nat Rev Immunol. 2008 Jan;8(1):34-47.

O'Neill LA, Bowie AG. The family of five: TIR-domain-containing adaptors in Toll-like receptor signalling. Nat Rev Immunol. 2007 May;7(5):353-64.

Robinson MJ, Sancho D, Slack EC, LeibundGut-Landmann S, Reis e Sousa C. Myeloid C-type lectins in innate immunity. Nat Immunol. 2006 Dec;7(12):1258-65.

Schröder JM. The role of keratinocytes in defense against infection. Curr Opin Infect Dis. 2010 Apr;23(2):106-10.

Siegel RM. Caspases at the crossroads of immune-cell life and death. Nat Rev Immunol. 2006 Apr;6(4):308-17.

Introducción a la Inmunología Humana ©2011. Editorial Médica Panamericana

Sjöberg AP, Trouw LA, Blom AM. Complement activation and inhibition: a delicate balance. Trends Immunol. 2009 Feb;30(2):83-90.

Takeuchi O, Akira S. MDA5/RIG-I and virus recognition. Curr Opin Immunol. 2008 Feb;20(1):17-22.

Takeuchi O, Akira S. Pattern recognition receptors and inflammation. Cell. 2010 Mar 19;140(6):805-20.

Ting JP, Willingham SB, Bergstralh DT. NLRs at the intersection of cell death and immunity. Nat Rev Immunol. 2008 May;8(5):372-9.

Tschopp J, Schroder K. NLRP3 inflammasome activation: The convergence of multiple signalling pathways on ROS production? Nat Rev Immunol. 2010 Mar;10(3):210-5.

Turner JR. Intestinal mucosal barrier function in health and disease. Nat Rev Immunol. 2009 Nov;9(11):799-809.



En el sitio web de Introducción a la Inmunología Humana usted podrá acceder a los materiales complementarios de este capítulo, contestar la autoevaluación y comprobar sus respuestas.

Introducción a la Inmunología Humana ©2011. Editorial Médica Panamericana