



RECEPTORES DE LA INMUNIDAD INNATA Vs RECEPTORES DE LA INMUNIDAD ADQUIRIDA

1. INTRODUCCION

El sistema inmune ha evolucionado para hacer frente a la agresión por diferentes tipos de patógenos como bacterias, hongos, virus y parásitos. De igual forma, tiene la capacidad de eliminar células propias anómalas como las células tumorales, evitando la aparición del cáncer. El sistema inmune cuenta con una serie de mecanismos distintos que de acuerdo a su forma de actuar se clasifican en respuesta inmune innata y respuesta inmune adquirida. La respuesta inmune innata es mediada por una serie de células diferenciadas que están capacitadas para ejercer rápidamente una respuesta efectora (por ejemplo neutrófilos y macrófagos), y una serie de moléculas plasmáticas preformadas que ante la presencia de un patógeno rápidamente se activan ejerciendo una respuesta efectora (por ejemplo las proteínas del complemento). Esto hace que ante la presencia de un patógeno se genere una respuesta efectora inmediata que en el caso de ser contundente favorecerá la eliminación del patógeno. En algunas circunstancias esta respuesta será insuficiente y permitirá la progresión del patógeno, lo cual se hace evidente en muchas circunstancias con el desarrollo de la patología (Murphy, 2012).

Por otro lado, la respuesta inmune adquirida depende de una serie de linfocitos T y B indiferenciados (o “vírgenes”) que se encuentran en circulación que ante la exposición a un patógeno particular deben responder proliferando y diferenciándose hacia células efectoras. Por lo tanto, es necesario que exista un contacto con el patógeno para que esta respuesta se genere, de ahí el término adquirido (se “adquiere” con el contacto con el patógeno). Esta respuesta como depende de la proliferación y diferenciación de estas células, se da de una forma retardada; pero se espera que esta respuesta efectora que se desarrolla como una consecuencia de la inducción de la respuesta inmune adquirida, sea lo suficientemente contundente para favorecer la eliminación (clarificación) del patógeno y mediar la resolución de la enfermedad (Murphy, 2012).

Cuando un individuo se enfrenta a un posible patógeno cuenta con tres niveles de acción diferentes: el primer nivel de acción con el que se cuenta son las llamadas barreras físico-químicas, que conforman la piel y las mucosas. Estas barreras cumplen funciones mecánicas,



químicas y microbiológicas. Las funciones mecánicas están asociadas con las uniones estrechas (mediadas por proteínas como las ocludinas) que ayudan mantener la integridad de la barrera por medio de las uniones entre las células epiteliales. A estas funciones de barreras mecánicas ayudan los flujos de aire (por ejemplo sobre la piel), y los flujos de fluidos (por ejemplo sobre las mucosas), los cuales interfieren con las funciones de adherencia de los microorganismos a las células epiteliales. Dentro de las funciones químicas se encuentran factores como la reducción del pH a partir de la secreción de ácidos grasos a nivel de la piel, la producción de enzimas antibacterianas como la lisozima (rompe la pared de peptidoglicano de las bacterias gram positivas), la síntesis y liberación de péptidos antimicrobianos como las defensinas, las histatinas y las catelicidinas. Todos estos compuestos se producen de manera natural y ayudan a la función de barrera de la piel y las mucosas. Por otro lado, la función microbiológica está asociada con la presencia de microorganismos de la microbiota normal, que establecen un nicho ecológico, frente al cual los microorganismos patógenos tienen que competir en busca de la colonización de estos tejidos (Kindt et al, 2007).

El segundo nivel de acción se desencadena una vez los agentes patógenos han evadido de alguna manera estas barreras fisicoquímicas. Esta va a estar constituida por una serie de mecanismos internos de defensa no específicos que hacen parte de la inmunidad innata. Estos mecanismos se asocian con la movilización de células fagocíticas como neutrófilos y la salida de proteínas plasmáticas hacia el tejido agredido por medio de la inducción de la respuesta inflamatoria. Esta serie de mecanismos se disparan de una forma temprana después de la exposición al patógeno (Kindt et al, 2007).

El tercer nivel de acción está constituido por la inducción de una respuesta inmune adquirida en los llamados órganos linfoides secundarios. Este mecanismo depende de una adecuada movilización de antígenos derivados de los patógenos hacia estos órganos linfoides, la selección y activación de clonas de LB y LT específicas de antígeno, y la generación de células efectoras. Esta respuesta efectora se moviliza vía circulación sanguínea hacia los tejidos agredidos e inflamados donde van a ejercer su función efectora en busca de una eliminación clarificante (total) del patógeno. Esta es una respuesta que debido a sus fases de inducción y generación de la respuesta efectora se presenta de forma tardía en el primer contacto con el patógeno. Producto de esta primera inducción de una respuesta efectora frente a este patógeno, se genera una respuesta de memoria, representada en parte en células de larga vida, que ante un segundo contacto con el mismo patógeno generan una respuesta reactiva más rápida, más



abundante y de mejor calidad que la respuesta al primer contacto. En una situación ideal esta respuesta de memoria evitará el desarrollo de la patología (Kindt et al, 2012).

2. RECEPTORES DE LA INMUNIDAD ADQUIRIDA

El reconocimiento es una función determinante en el desarrollo de una respuesta inmunológica, y determinante en el eventual desarrollo de una respuesta efectora. La inmunidad adquirida se caracteriza por su respuesta altamente específica. Esta especificidad del sistema inmune adquirido depende de la presencia de un repertorio altamente diverso de linfocitos B y linfocitos T, donde cada célula puede ser específica por un antígeno distinto, y ante un reconocimiento apropiado poder generar una respuesta efectora antígeno específica. Este mecanismo de acción está enmarcado dentro de un modelo que se conoce como el modelo de selección clonal. En este modelo se establece que en los llamados órganos linfoides primarios (médula ósea para los linfocitos B y timo para los linfocitos T) se genera un proceso conocido como maduración linfocitaria a partir de células precursoras linfoides, en el cual las células definen su especificidad por medio una serie de modificaciones genéticas conocidas como reordenamientos génicos. De esta forma, se favorece finalmente la expresión de receptores específicos de antígeno en los LB (BCR o inmunoglobulinas de superficie) conformado por dos cadenas polipeptídicas pesadas (alrededor de 50 kDa cada una) y dos cadenas polipeptídicas livianas (alrededor de 25 kDa cada una). Las cadenas pesadas se anclan en la membranas plasmáticas a través de sus extremos carboxi terminales, se unen entre sí a través de puentes de azufre, y cada una está compuesta hacia el extremo carboxi terminal por 3 ó 4 dominios constantes (C_H1 , C_H2 , C_H3 , C_H4) dependiendo del isotipo de la inmunoglobulina y un dominio variable (V_H) hacia el extremo amino terminal. Cada cadena liviana se une a una de las cadenas pesadas a través de puentes de azufre, no se anclan a la membrana plasmática y está conformada hacia el extremo carboxi terminal por un dominio constante (C_L) y un dominio variable (V_L) hacia el extremo amino terminal. Un V_H junto con un V_L , conforman entre si el sitio o fragmento de unión de al antígeno (*Fab: antigen binding fragment*). De igual forma, la capacidad de reconocer antígeno por LT de una forma altamente específica depende de la presencia de receptores de linfocitos T (TCR) sobre la superficie celular. Cada TCR está conformado por una cadena alfa y una cadena beta. La dos cadenas se anclan a la membrana plasmática por medio de sus extremos carboxi terminal y cada una está conformado por un dominio constante (C_α y C_β hacia los extremos carboxi terminales de cada cadena) y un dominio variable (V_α y V_β hacia los extremos amino terminales de cadena cadena). Los dominios V_α y V_β son los responsables del reconocimiento de antígeno. La especificidad de



cada molécula (BCR o TCR) está determinada por la secuencia de aminoácidos que hacen parte tanto del V_H como el V_L para el BCR como $V\alpha$ y $V\beta$ para el TCR. Esta especificidad se determina durante la maduración de cada linfocito a través de la construcción de los genes que codifican para cada BCR y TCR por medio de la combinación aleatoria de distintos segmentos génicos a través de los reordenamientos génicos. Este es un mecanismo altamente sofisticado con el que cuentan los linfocitos T y B donde por medio de recombinación somática se seleccionan y se unen al azar una serie de segmentos génicos individuales (V, D, J para formar la porción codificante de los dominios variables de la cadena pesada de las inmunoglobulinas y la cadena beta del receptor de los linfocitos T; y V, J para la porción variable de los genes de las cadenas kappa y lambda livianas de las inmunoglobulinas y la cadena alfa del receptor de los linfocitos T) (Murphy, 2012).

Durante la maduración de los LB y los LT los receptores específicos que por el azar interactúen fuertemente con antígenos propios serán eliminados antes de terminar su proceso de maduración. Esto hace parte de los mecanismos de tolerancia central, donde el sistema inmune adquirido aprende a identificar los antígenos propios, y por defecto los antígenos no propios; aquellos que no se encuentran en los órganos linfoides primarios durante la maduración linfocitaria. De tal forma, que los LT y LB que sobreviven y terminan su proceso de maduración serán aquellos que podrían interactuar con antígenos foráneos como los presentes en los patógenos. Estas células salen a la circulación periférica como células indiferenciadas, las cuales requieren de un contacto con los antígenos por los cuales ellas son específicas para poderse activar y conducir inicialmente a respuestas proliferativas, y posteriormente diferenciarse a células efectoras. La circulación estas células la hacen entre los distintos órganos linfoides secundarios (ej bazo y ganglios linfáticos) los cuales son sitios de drenaje antigénico diseñados anatómicamente para permitir la interacción entre los linfocitos y los respectivos antígenos (Murphy, 2012).

Se sabe que la capacidad del sistema es enormemente grande, algunos la han calculado en algo así como por producir unos 10^{18} LT y unos 10^{14} LB con especificidades distintas. Eso hace que en circulación tengamos un enorme y muy diverso repertorio de LT y LB listos a ser estimulados por los antígenos frente a los cuales son específicos. Sin embargo, tenemos un número muy bajo de LT y LB específicos de antígenos frente a un patógeno particular. Inicialmente la frecuencia de estas células antes del encuentro por primera vez a un patógeno es en un rango variable entre de 1/10.000 a 1/1.000.000 (frecuencia de células vírgenes o indiferenciadas por un patógeno particular), mientras que después de un contacto específico por un patógeno esta



frecuencia puede incrementar de 100 a 1000 veces más (células de memoria). Esto hace que el encuentro entre un antígeno con un linfocito memoria sea mucho más probable que la que tiene un linfocito indiferenciado frente al mismo antígeno. Debido a la baja frecuencia de células por un antígeno particular, la cual es necesaria para poder tener un repertorio tan diverso de células específicas de antígeno, una de las consecuencias de la activación producida durante la estimulación antigénica es la proliferación exhaustiva de los clones específicos de ese antígeno particular (expansión clonal). Una de las consecuencias de contar de este mecanismo tan sofisticado de producir células individuales con especificidades única y determinadas, es la de poder generar eventualmente reacciones no deseadas frente a antígenos propios (enfermedades autoinmunes) o antígenos inocuos no asociados a patógenos (alergias). Para evitar el desarrollo de estas patologías el sistema inmune diseñó una estrategia suplementaria y necesaria que es la ejercida por el reconocimiento que hace el sistema inmune innato. Derivado de este reconocimiento se derivan una serie de señales complementarias y necesarias que ayudan a la activación linfocitaria, tal como se discutirá más adelante en el curso (Murphy, 2012).

3. RECEPTORES DE LA INMUNIDAD INNATA

El reconocimiento es una característica que se asociaba tradicionalmente con la inmunidad adquirida. Hoy día se sabe que la inmunidad innata también tiene la capacidad de reconocimiento. Y al igual que en la adquirida es necesario para el desarrollo de una respuesta efectora. Sin embargo, como se describió arriba, esta respuesta efectora se genera de una manera inmediata. El sistema inmune innato, no cuenta con la alta especificidad de la inmunidad adquirida, por lo tanto, tampoco cuenta con ese repertorio tan diverso como el de la inmunidad adquirida. En su lugar, la inmunidad innata a través de millones de años de evolución e interacción con los microorganismos ha desarrollado unos receptores con especificidades limitadas, pero dirigidas hacia la identificación de moléculas propias de los microorganismos, y las cuales no son compartidas por nuestros tejidos. Estas moléculas son altamente conservadas, y se han denominado patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs) (Medzhitov and Janeway, 2002). De esta forma, la inmunidad innata cuenta con el orden de unos cientos de distintos receptores de PAMPs que en términos generales son llamados receptores de reconocimiento de PAMPs (PRRs). Los mejores representantes de estos receptores son los receptores TLR (Toll like receptors), los cuales fueron inicialmente



identificados en la mosca de la fruta *Drosophila melanogaster*. En humanos, se han identificado unos 10 TLRs del TLR-1 al TLR 10. Estos PRRs pueden identificar estructuras derivadas de los microorganismos como lipopolisacáridos (LPS) de bacterias gram negativas, peptidoglicano de bacterias gram negativas, β -glucanos de hongos, RNAs de doble cadena de virus, flagelina de bacterias entre otros. El hecho que estas moléculas sean únicas de los microorganismos, evita de una forma muy eficiente que la inmunidad desencadene una respuesta efectora contra tejidos propios o moléculas inocuas, como si lo hace la inmunidad adquirida. Por otro lado, la inmunidad innata se dirige más hacia el reconocimiento de estructuras altamente conservadas que no cambian durante el tiempo. Este último hecho, hace que la inmunidad innata no tenga la capacidad de adaptación que si tiene la inmunidad adquirida, hacia los distintos cambios antigénicos que pueden tener los patógenos. Los PRRs se pueden encontrar sobre la superficie de células de la inmunidad innata como los macrófagos o las células dendríticas como TLR-4 que interactúa con los LPS bacterianos, o sobre las células epiteliales intestinales como el TLR-5 que interactúa con la flagelina bacteriana; pero también pueden tener una localización en endosomas al interior de las células como TLR-3 y TLR-7 sobre células dendríticas, que interactúan con ácidos nucleicos virales como las moléculas RNA; o las moléculas MDA-5 y RIG-I que interactúan con ácidos nucleicos virales pero en el citoplasma de las células infectadas por virus. Estos PRRs se asocian con mecanismos de señalización intracelular que llevan a que ante la interacción con el PAMP la molécula PRR pueda producir un efecto en la células como la producción de mediadores solubles de la respuesta inmune como las citocinas, o la expresión de moléculas co-estimuladoras sobre macrófagos y células dendríticas. Este tipos de señales producidas como una consecuencia de la interacción con PAMPs por un lado, permiten mediar distintos efectos como la inducción de la respuesta inflamatoria, o generar señales accesorias y necesarias para la activación de la inmunidad adquirida, tal como se describirá más adelante. De esta manera, se ha descrito que la inmunidad innata tiene la capacidad de “educar” a la inmunidad adquirida determinando en un principio si se debe o no debe producir la activación linfocitaria, y también determinando el tipo de respuesta efectora que se debe producir de acuerdo al patógeno causante de la infección (Medzhitov and Janeway, 2002; Murphy, 2012).

La respuesta inmune innata también se ha descrito recientemente, tiene la capacidad de identificar cierto tipos de señales endógenas producto del daño tisular. Estas distintas señales de peligro, hoy en día son denominados DAMPs (patrones moleculares asociadas al peligro – *Danger-*) (Pradeu and cooper, 2012). Algunos de estos DAMPs son moléculas como la calreticulina, una proteína del retículo endoplasmático, que ante ciertas situaciones de estrés,



se movilizan a la superficie de células que pudieran entrar en procesos de muerte celular. Esta molécula en compañía de otras moléculas como la fosfatidil serina pueden promover la fagocitosis por macrófagos de células que han muerto por mecanismos de apoptosis, o mediar la transferencia antigénica hacia células dendríticas. De igual forma, otras moléculas como el HMGB1, una proteína que normalmente se asocia a la cromatina, puede ser liberada durante la muerte por necrosis y ser reconocida por moléculas como el TLR-4 sobre la superficie de células como las dendríticas, para mediar de esta forma la producción de señales pro-inflamatorias. Otra molécula que también se ha encontrado que es liberada bajo circunstancias de estrés celular o necrosis es el ATP. Esta molécula puede interactuar con receptores purinérgicos sobre células dendríticas, y de esta forma promover una apropiada maduración de estas células. Al igual que la interacción con los PAMPs, la derivada del reconocimiento de los DAMPs, es importante generar una apropiada señalización que pueda promover tanto la inducción de una respuesta inflamatoria como la activación linfocitaria (Miyake & Yamasaki, 2012). Por otro lado, en algunas circunstancias estas señales van dirigidas a promover una apropiada clarificación de células apoptóticas durante una respuesta inflamatoria. Estos mecanismos son determinantes en evitar una exagerada respuesta inflamatoria, o la posibilidad de estimular linfocitos auto-reactivos de baja afinidad, que con el tiempo puedan conllevar al desarrollo de respuestas auto-inmunitarias.

BIBLIOGRAFIA

- Kindt TJ, Goldsby RA, Osborne BA. 2007. Inmunología de Kuby. McGraw Hill. Capítulo 3.
- Medzhitov R, Janeway CA. 2002. Decoding the patterns of self and non self by the innate immune system. 296: 298-300.
- Miyake Y, Yamasaki S. 2012. Sensing necrotic cells. Adv Exp Med Biol 736:144-52.
- Murphy K. 2012. Janeway's immunobiology 8 edition. Garland Science. Capítulo 1 y 2.
- Pradeu T, Cooper EL. 2012. The danger theory: 20 years later. Front Immunol 3: 267.