

# INMUNOLOGÍA: Una Ciencia Activa

**Tomo I**

**Maria Teresa Rugeles L.  
Pablo Javier Patiño G.**  
Editores

INMUNOLOGÍA: Una Ciencia Activa - Tomo I



ISBN: 988-33-6031-7

Editores:

Maria Teresa Rugeles L.  
Grupo de Inmunología  
Corporación Biogénesis  
Universidad de Antioquia

Pablo Javier Patiño G.

Grupo de Inmunodeficiencias  
Corporación Biogénesis  
Universidad de Antioquia

Ilustraciones:

Julian Ruiz S.

Dirección de textos:

Alejandro Román G.

Parada:

Maria Antonia Fosada.

Primer edición:

Marzo de 2004

Tiraje:

1000 ejemplares

Diagramación e impresión:

Editorial María Viecha Ltda.

ticularmente las cadenas C $\alpha$  son esenciales para la señalización intracelular desencadenada por el reconocimiento endógeno que hace el TCR al interactuar con el complejo CMH-peptido.

### Células

## INMUNOLOGÍA: Una Ciencia Activa - Tomo I



ISBN: 978-958-8790-05-3

### Editores:

Maria Teresa Rugeles L.  
Grupo de Inmunovirología  
Corporación Biogénesis  
Universidad de Antioquia

Pablo Javier Patiño G.  
Grupo de Inmunodeficiencias  
Corporación Biogénesis  
Universidad de Antioquia

### Ilustraciones:

Julián Ruiz S.

### Digitación de textos:

Alejandro Román G.

### Portada:

Maria Antonia Posada.

### Primera edición:

Marzo de 2004

### Tiraje:

1000 ejemplares

### Diagramación e impresión:

Editorial Marín Vieco Ltda.

vez ubicadas en estos órganos linfoides, estas células expresan niveles altos de moléculas del CMH-II y de moléculas de costimulación lo que les permite presentar eficazmente los epítopes a los LT y desencadenar su activación. Las macrófagos ingieren partículas antigénicas y los linfocitos B sintetizan anticuerpos necesarios específicamente por medio de su IgM, ambas células se encuentran en órganos linfoides donde se cumple la función de presentar antígenos.

### Resistencia a patógenos extracelulares

El sistema inmune tiene la capacidad de responder en forma diferente frente a estos dos estímulos. Generalmente, los anticuerpos son más efectivos contra antígenos derivados de microorganismos extracelulares, mientras que la respuesta a antígenos intracelulares depende fundamentalmente de los CTL y la acción de los linfocitos mononucleares. El sistema inmune utiliza dos vías diferentes (vía endocítica y endocítica) para el procesamiento y la presentación del antígeno, acorde con esta característica de los agentes infecciosos.

### Respuesta a antígenos intracelulares (Vía endocítica)

Las proteínas derivadas de microorganismos intracelulares o proteínas defectuosas provenientes de la misma célula, son marcadas con polímeros de ubiquitina, lo que permite que sean degradadas en proteasomas citoplasmáticos. Los péptidos generados por esta proteólisis son transportados al retículo endoplasmático, donde se unen a las moléculas

***Dedicatoria:***

A mis estudiantes, quienes son la razón de ser de este libro; a mi mamá, quien me enseñó a ser perseverante con mis sueños y a mis hijas y a Bernardo por su comprensión y solidaridad durante el desarrollo de este proyecto.

*Maria Teresa*

***Agradecimientos:***

A los autores, por su complicidad.

A la rectoría de la U. de A. y al fondo Editorial Biogénesis, por su apoyo económico.

A Alejandro Román, Julián Ruiz, Diego Tobón y Juan Andrés Salazar por su disposición total para el éxito del proyecto.



## EDITORES:

**Maria Teresa Rugeles, Bact, MS, DSc.** Coordinadora Grupo de Inmunovirología-Biogénesis. Profesora, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia.

**Pablo Javier Patiño, MD, MSc, DSc.** Coordinador Grupo de Inmunodeficiencias Primarias-Biogénesis. Profesor, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia.

## AUTORES:

**Amanda Maestre, MD, PhD.** Grupo Malaria. Profesora, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia.

**Andrés Jaramillo, PhD.** Profesor Departamento de Cirugía. Sub-director. Laboratorio HLA, Facultad de Medicina, Washington University, Sant Louis, Missouri, EEUU.

**Ángela P. Cadavid, MD, MSc, DSc.** Coordinadora Grupo de Reproducción-Biogénesis. Profesora, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia.

**Beatriz Martínez, MSc.** Directora, Laboratorio de Genética Molecular, Instituto de Investigaciones Inmunológicas, Universidad de Cartagena.

**Diana Castaño, Bact.** Estudiante de Maestría en Ciencias Básicas Biomédicas, Grupo de Inmunodeficiencias Primarias-Biogénesis, Universidad de Antioquia.

**Félix G. Fernández, MD.** Residente. Departamento de Cirugía. Facultad de Medicina, Washington University, Sant Louis, Missouri, EEUU.

**Helí Salgado, MD, Pediat.** Profesor Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia.

**Jorge H. Botero, MD, MSc.** Grupo Interdisciplinario para el Estudio de las Parasitosis Intestinales-GIEPI. Profesor, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia.

**Jorge Ossa, MV, MS, PhD.** Grupo de Inmunovirología-Biogénesis. Director Corporación Biogénesis, Universidad de Antioquia.

**Julio César Bueno, MD, MSc.** Investigador Asociado, Grupo de Reproducción-Biogénesis, Universidad de Antioquia.

**Julio César Orrego, MD.** Estudiante de Maestría en Ciencias Básicas Biomédicas, Grupo de Inmunodeficiencias Primarias-Biogénesis, Universidad de Antioquia.

**Luis Caraballo, MD, MSc.** Director, Instituto de Investigaciones Inmunológicas, Universidad de Cartagena.

**María Eugenia Medina, Bact.** Profesora, Facultad de Medicina Universidad de Antioquia.

**María Fabiola Toro, Bact, MSc.** Profesora, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia.

**Maria Teresa Rugeles, Bact, MS, DSc.** Coordinadora Grupo de Inmunovirología-Biogénesis. Profesora, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia.

**Mauricio Rojas, Biol, MSc, DSc.** Grupo Inmunología celular e Inmunogenética. Profesor, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia.

**Mónica Giraldo, Enf, MSc, PhD.** Grupo de Inmunodeficiencias Primarias-Biogénesis. Profesora, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia.

**Pablo Javier Patiño, MD, MSc, DSc.** Coordinador Grupo de Inmunodeficiencias Primarias-Biogénesis. Profesor, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia.

**Paula Velilla, Bact.** Estudiante de Maestría en Ciencias Básicas Biomédicas, Grupo de Inmunovirología-Biogénesis, Universidad de Antioquia.

**Sara María Robledo, Bact, MSc, DSc.** Grupo PECET. Profesora, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia.

## CONTENIDO

<b>1. Moléculas, células y acciones del sistema inmune: Una visión integral.....</b>	<b>17</b>
Introducción .....	17
Inmunidad innata.....	18
Inmunidad adquirida o adaptativa .....	24
Lecturas recomendadas .....	35
<b>2. Células y tejidos del sistema inmune .....</b>	<b>37</b>
Introducción .....	37
Polimorfonucleares neutrófilos .....	38
Eosinófilos.....	39
Basófilos y mastocitos .....	39
Monocitos y macrófagos .....	40
Células dendríticas .....	41
Linfocitos .....	44
Órganos y tejidos del sistema inmune .....	52
Tráfico de linfocitos .....	57
Lecturas recomendadas .....	59
<b>3. Inmunidad innata .....</b>	<b>61</b>
Introducción .....	61
Reconocimiento antigénico innato .....	62
Señalización celular activada por los TLR .....	66
Contribuciones de la inmunidad innata al control de microorganismos .....	66
Papel de la inmunidad innata en la inducción de la respuesta adaptativa .....	69
Lecturas recomendadas .....	71
<b>4. Complejo Mayor de Histocompatibilidad del humano. Procesamiento y presentación antigénica .....</b>	<b>73</b>
Introducción .....	73
Moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad .....	74



Genes del complejo mayor de histocompatibilidad .....	75
Funciones del complejo mayor de histocompatibilidad .....	77
Vías de procesamiento antigénico .....	78
El complejo mayor de histocompatibilidad y la respuesta inmune .....	81
El impacto del complejo mayor de histocompatibilidad en medicina .....	81
Lecturas recomendadas .....	82
<b>5. Genética y ontogenia de células T .....</b>	<b>83</b>
Introducción .....	83
Ontogenia de células T .....	85
Localización de los genes del TCR .....	93
Receptor de células T .....	94
Lecturas recomendadas .....	98
<b>6. Genética y ontogenia de las células B .....</b>	<b>101</b>
Introducción .....	101
Organización de los genes de las inmunoglobulinas .....	104
Recombinaciones génicas de la región variable .....	105
Bases genéticas del cambio de clase o isotipo .....	111
Fuentes responsables de la diversidad de anticuerpos .....	111
Expresión de los genes de las inmunoglobulinas .....	113
Desarrollo ontogénico de las células B .....	116
Una población distinta de linfocitos B: células B CD5+ .....	119
Lecturas recomendadas .....	119
<b>7. Reconocimiento y activación del linfocito T .....</b>	<b>121</b>
Introducción .....	122
Moléculas de superficie de las células T y sus ligandos .....	123
Reconocimiento de la célula T y el inicio de la activación .....	126
Quinasas y fosfatasa, para activar y/o desactivar las células T .....	128
Regulación de la familia de quinasas Src .....	132
Activación del segundo mensajero fosfatidilinositol .....	135
Activación del NF- $\kappa$ B .....	138
Señalización mediante la vía de proteína Ras y activación de las MAP quinasas .....	141
Otros eventos regulados por quinasas de tirosina. ....	144
Activación de genes dependientes de las vías de señalización .....	145
Funciones de la IL-2 .....	148
Regulación de la respuesta y anergia del linfocito T .....	151
Resumen .....	153
Lecturas recomendadas .....	153

<b>8. Reconocimiento antigénico por el BCR y activación del linfocito B .....</b>	<b>155</b>
Introducción .....	156
El complejo receptor de la célula B .....	156
Moléculas accesorias .....	158
Reconocimiento antigénico .....	162
Señalización del BCR .....	163
Respuestas del linfocito B a antígenos timo-dependientes .....	165
Respuestas del linfocito B a antígenos timo-independientes .....	174
La respuesta secundaria .....	175
Lecturas recomendadas .....	175
<b>9. La respuesta inflamatoria .....</b>	<b>177</b>
Introducción .....	178
Inflamación aguda .....	178
Respuesta de fase aguda sistémica .....	191
Daño tisular producido por la respuesta inflamatoria aguda .....	196
Inflamación crónica .....	198
Control farmacológico de la respuesta inflamatoria .....	199
Reparación del tejido lesionado .....	200
Lecturas recomendadas .....	201
<b>10. Especialización de la respuesta inmune adaptativa .....</b>	<b>203</b>
Introducción .....	203
Factores que influyen en la polarización de la respuesta del LT CD4+ .....	206
Conclusión .....	217
Lecturas recomendadas .....	218
<b>11. Células citotóxicas y mecanismos de citotoxicidad .....</b>	<b>219</b>
Introducción .....	220
Células citotóxicas .....	220
Mecanismos de citotoxicidad celular .....	228
Modelos de respuesta inmune mediados por células NK .....	234
Lecturas recomendadas .....	238
<b>12. Mecanismos efectores de las células fagocíticas mononucleares .....</b>	<b>239</b>
Introducción .....	240
El sistema mononuclear fagocítico .....	240
Conclusiones .....	264
Lecturas recomendadas .....	264



<b>13. Mecanismos efectores de las células B .....</b>	<b>265</b>
Introducción .....	265
Origen y desarrollo del linfocito B.....	266
Fases de la inducción de la respuesta humoral hacia antígenos timo-dependientes .....	267
Estructura del anticuerpo .....	270
Inmunoglobulinas .....	272
Respuesta primaria y respuesta secundaria .....	279
Características de la unión antígeno-anticuerpo .....	282
Respuesta a los antígenos timo-independientes .....	282
Mecanismos efectores de los anticuerpos.....	283
Lecturas recomendadas .....	285
<b>14. Mecanismos de regulación negativa de la respuesta inmune .....</b>	<b>287</b>
Introducción .....	288
Células reguladoras.....	289
Citoquinas inmunosupresoras .....	294
Los receptores inhibidores .....	300
Otros mecanismos reguladores negativos de la respuesta inmune.....	308
Conclusiones y perspectivas.....	310
Lecturas recomendadas .....	311
<b>15. Citoquinas.....</b>	<b>313</b>
Introducción .....	314
Definición .....	314
Historia .....	315
Propiedades de las citoquinas y sus receptores .....	316
Estructura general de las citoquinas y sus receptores .....	318
Transducción de señales mediadas por receptores de citoquinas .....	321
Citoquinas que median y regulan la inmunidad innata y la inflamación .....	322
Citoquinas que median y regulan la inmunidad adaptativa .....	331
Citoquinas que median y regulan la migración celular .....	335
Citoquinas que median y regulan la hematopoyesis y el crecimiento celular .....	336
Lecturas recomendadas .....	340
<b>16. El pecado antigénico original. Hacia una epistemología de la inmunología .....</b>	<b>341</b>
Introducción .....	341
De la vida terrenal, al purgatorio o al limbo .....	341
El paradigma militar .....	343
Autoorganización.....	344
El supersistema inmune y la autopoyesis .....	345



La información .....	346
La cognición y la conciencia molecular .....	347
Hacia la transdisciplinariedad y la complejidad .....	347
Lecturas recomendadas .....	348
<b>Prólogo</b>	
<b>17. Apéndice 1: Glosario .....</b>	<b>349</b>
<b>18. Apéndice 2 .....</b>	<b>355</b>

1973 y 1998, me nació muy silencioso y orgulloso de publicar este libro así es la obra más completa y profunda que, en su género, se haya interesado en Colombia y en muchos otros países latinoamericanos. Enhorabuena se por los resultados de pioneros visibles y andantes que han hecho de esta disciplina una de las mejores formadas con que cuenta el país en las ciencias biomédicas. Muy especialmente debo recordar y reconocer aquí las ediciones del texto ya clínico en nuestra ciudad, del Dr. Wilfredo Rojas Montoya, auspiciado por primera vez en 1973 y que llegó a su decimoquinto edición en 2003; en esta obra encontrando principios de inmunología en la práctica clínica, varias generaciones de profesionales, investigadores, pues, en primer lugar a los Editores por haberse dado cuenta que este libro es un libro internacional y en segundo lugar a cada uno de los Autores y finalistas que hicieron posible este sueño.

En las generaciones futuras se sentirá embalsamada por los que tuvieron la oportunidad de vivir la ciencia y en particular la inmunología durante esa, ya legada, segunda mitad del siglo XX. Pero yo me permito declarar que tengo cuidado de los que vivieron la ciencia, y la inmunología en particular, en la primera y en la segunda mitad del siglo XXI. Para esos momentos yo se tendrá una mejor idea del funcionamiento del sistema inmune, más allá de la defensa del organismo y entonces florecerán las aplicaciones, que hasta ahora han sido escasas, pero el beneficio de la humanidad. Ninguna otra técnica ha sido tan exitosa en la medicina humana y animal, como la vacunación, pero bien sabemos que esta - la vacuna- no fue el resultado de la inmunología social que aparece hasta de la última década del siglo XIX, sino de enfoques diversos, más relacionados, más asociados.

Hasta hoy, la ciencia clásica ha sido capaz de describir con finura creciente, los órganos, las células, los hormonas, los ligandos, los receptores, las cascadas de señalización, la expresión génica, en fin hasta la última molécula, pero todo esto no será más que el principio de la nueva etapa marcada por la postmoderna, ya que la ciencia ya será sólo el principio. Para se requiere, con urgencia, un nuevo enfoque para establecer unas descripciones parciales, en un panorama integrado que permita un uso adecuado y no solamente las paralizaciones del sistema inmune, que más que sistema es consecuencia de un sistema fisiológico donde tienen que haber todas las interacciones complejas que dependen por el ser vivo.

Del horror autotóxico (Ehrlich), de principios del siglo XX, que vino por 50 años, llegamos al self non self (Burnet, Fenner, Medawar) de mitad del mismo siglo, y esto fue el hito paradigmático definitivo para que la ciencia, ayudada por los desarrollos tecnológicos de otras disciplinas como la química, la física, la biología, la morfología, la microbiología, la clínica, y otras, pudiera penetrar en la "caja negra" en que hasta ese momento se encontraba el sistema

## Prólogo

*En mi calidad de Microbiólogo, que trasegó activamente por el mundo de la inmunología entre 1973 y 1998, me siento muy satisfecho y orgulloso de prologar este libro que es la obra más completa y profunda que, en su género, se haya intentado en Colombia y en muchos otros países latinoamericanos. Enhorabuena se ven los resultados de pioneros visibles y anónimos que han hecho de esta disciplina una de las mayores fortalezas con que cuenta el país en las ciencias biomédicas. Muy especialmente debemos recordar y reconocer aquí las ediciones del texto, ya clásico en nuestro medio, del Dr. William Rojas Montoya, aparecido por primera vez en 1973 y que llegó a su duodécima edición en 2001; en éste han encontrado principios de inmunología en Español criollo, varias generaciones de profesionales. Felicitaciones, pues, en primer lugar, a los Editores por marcar este hito que promueve al país a nivel internacional y, en segundo lugar, a cada uno de los Autores y Auxiliares que hicieron posible este sueño.*

*En las generaciones futuras se sentirá envidia por los que tuvimos la oportunidad de vivir la ciencia y en particular la inmunología durante esa, ya lejana, segunda mitad del siglo XX. Pero yo me permito declarar que tengo envidia de los que vivirán la ciencia, y la inmunología en particular, en la primera y en la segunda mitad del siglo XXI. Para esos momentos ya se tendrá una mejor idea del telos del sistema inmune, más allá de la defensa del organismo y entonces florecerán las aplicaciones, que hasta ahora han sido esquivas, para el beneficio de la humanidad. Ninguna otra técnica ha sido tan exitosa en la medicina humana y animal, como la vacunación; pero bien tenemos que aceptar que ésta – la vacuna – no fue el resultado de la inmunología formal que apenas data de la última década del siglo XIX, sino de enfoques distintos: más integradores, menos analíticos.*

*Hasta hoy, la ciencia clásica ha sido capaz de describir con fineza creciente, los órganos, las células, las hormonas, los ligandos, los receptores, las cascadas de señalización, la expresión génica, en fin hasta lo llamado molecular; pero todo esto no será más que el principio de la nueva etapa marcada por la posgenómica, de la cual la proteómica no será sino el principio. Pero se requiere, con urgencia, un nuevo enfoque para entretrejer esas descripciones parciales, en un panorama integrado que permita ver las interacciones y no solamente las parcelaciones del sistema inmune, que más que sistema es subsistema de un sistema fisiológico donde tienen que caber todas las interacciones complejas que responden por el ser vivo.*

*Del horror autotoxíco (Ehrlich), de principios del siglo XX, que reinó por 50 años, llegamos al self-non self, (Burnet, Fenner, Medawar) de mitad del mismo siglo, y éste fue el impulso paradigmático definitivo para que la ciencia, ayudada por los desarrollos tecnológicos de otras disciplinas como la química, la física, la biología, la morfología, la microbiología, la clínica, y otras, pudiera penetrar en la 'caja negra' en que hasta ese momento se encontraba al sistema*



inmune. Pero hemos de reconocer que en la ecuación *self-non self* dimos prioridad al segundo término y dejamos abandonado al primero, que parece ser más fundamental; de tal suerte que la 'caja negra' sigue siendo una analogía válida, y bien podríamos pensar que ésta guarda aún los mayores secretos.

De un paradigma de defensa (contra lo extraño), que ha animado el crecimiento de la Inmunología hasta hoy, es necesario volver al reconocimiento de lo propio como posible eje articulador del sistema inmune, pero no por negación sino por aserción. Y bien vale la pena repetir aquí el verso de Hilaire Belloc, citado por Gell y Coombs (*Clinical aspects of immunology*. Blackwell Scientific Pub, Oxford, p xxv, 1963):

*These things have never yet been seen  
But scientist, who ought to know  
Assure that they must be so  
Oh, let us never, never doubt  
What nobody is sure about.*

Uno de los textos más influyentes para los incipientes estudiosos de la Inmunología en 1971 fue la obra de Good y Fisher titulada IMMUNOBIOLOGY (Good RA, Fisher DW. *Immunobiology. Current knowledge of basic concepts in immunology and their clinical applications*. Sinauer Ass. Inc, Stamford, p xii, 1971) los autores remataban su introducción a la obra de la siguiente manera: "Tenemos la esperanza de que, de las raíces que se han extendido y de los frutos ya recogidos por la Inmunobiología moderna, seguiremos cosechando dividendos en forma de soluciones transitorias y definitivas para las enfermedades de los humanos. No hay duda de que el avance en el conocimiento de la Inmunobiología tiene la capacidad, y sí lo hará, de contribuir al mantenimiento de la salud y al alivio de la miseria y el sufrimiento." Creemos que esta invocación optimista sigue teniendo el mismo grado de validez y por eso podemos insistir hoy en que la INMUNOLOGÍA es una CIENCIA ACTIVA, que demandará la participación de muchas generaciones de nuevos inmunólogos, con nuevos enfoques y nuevos pensamientos - contraintuitivos como lo fueron en su momento la vacuna de los chinos y de Jenner y la solución a la erythroblastosis fetal - hasta lograr el cumplimiento de esa promesa que nos inspiró en la década del 70 y que aún no se ha cumplido.

Pero, así como las viejas promesas siguen vigentes, tenemos nuevos problemas que demandan nuevos compromisos. Las vacunas y ante todo la higiene pública, conjuntamente con muchos otros factores y procesos complejos, han logrado prolongar la vida media de los seres humanos. Sin embargo, este aparente éxito no será completo hasta cuando se incremente también el bienestar de la población envejecida; mientras tanto el triunfo es pírrico y de dudosa moralidad, pues definitivamente no contribuye a la pervivencia de la humanidad como especie, y la calidad de vida sigue en entredicho.

Jorge Ossa Londoño