

# 1

## MOLECULAS, CÉLULAS Y ACCIONES DEL SISTEMA INMUNE: Una visión integral

María Eugenia Medina, Pablo J. Patiño  
Universidad de Antioquia

### Abreviaturas usadas en este capítulo

- AC:** Anticuerpo
- ADCC:** Citotoxicidad celular mediada por anticuerpos
- Ag:** Antígeno
- BCR:** Receptor de células B para el antígeno
- CD:** Células dendríticas
- CMH:** Complejo mayor de histocompatibilidad
- CPA:** Células presentadoras de antígeno
- CTL:** Células T citotóxicas
- Fab:** Fracción de unión a antígeno
- Fc:** Fracción cristalizante
- FcR:** Receptor para la fracción Fc de las inmunoglobulinas
- HLA:** Antígeno leucocitario humano
- ICAM:** Molécula de adhesión intercelular
- kDa:** Kilodalton
- LB:** Linfocito B
- LT:** Linfocito T
- MAC:** Complejo de ataque a la membrana
- MBL:** Lectina unidora de manosa
- MBP:** Proteína unidora de manosa
- NK:** Asesinas naturales
- PAMP:** Patrones moleculares asociados a patógenos
- PMN:** Polimorfonucleares neutrófilos
- PRR:** Receptores de reconocimiento de patrones
- TCR:** Receptor del linfocito T para el antígeno
- TNF:** Factor de necrosis tumoral
- TLR:** Receptores tipo Toll

### INTRODUCCIÓN

Aunque tradicionalmente al sistema inmune se le ha considerado como una organización de células y moléculas especializadas en la defensa contra la infección y en el control del desarrollo de células tumorales, en las últimas décadas y gracias al conocimiento de muchos de los procesos que gobiernan su funcionamiento, se ha postulado que este sistema, al igual que el sistema nervioso, se comporta como un "supersistema", caracterizado por la propiedad de generar sus propios elementos a partir de un progenitor único, autorregular sus funciones por procesos de adaptación, establecer un autorreconocimiento molecular, determinar el comportamiento establecido por él mismo y relacionarse de manera bidireccional con otros sistemas y tejidos del organismo.

El sistema inmune en el ser humano está conformado por una serie de moléculas, células y tejidos que constituyen el único sistema no compartimentalizado en el organismo. Las células del sistema inmune se derivan de una misma célula madre pluripotencial de origen hematopoyético, la cual por el influjo de factores solubles y por su interacción con el

microambiente que la rodea, da lugar a los precursores que se convertirán finalmente en células con capacidad de reaccionar a lo no propio. Este origen común hace que muchas de estas células tengan patrones de expresión de moléculas que son similares entre sí, lo cual es fundamental para una respuesta inmune adecuada.

Aunque existen varias formas de clasificar o dividir el sistema inmune de manera que facilite su estudio y comprensión, la que posiblemente permite una mejor aproximación es aquella que divide el sistema inmune en innato (inespecífico) y adaptativo (específico o adquirido). En general, la respuesta inmune innata ocurre de la misma forma cada vez que el organismo se enfrenta a un agente extraño, no deja memoria y es filogenéticamente más antigua. La respuesta inmune adaptativa, en cambio, mejora con la exposición repetida, es específica para un antígeno particular, se caracteriza por establecer memoria y su desarrollo evolutivo es más reciente. La inmunidad adaptativa depende de millones de receptores clonales que se generan por medio de rearrreglos genéticos durante la ontogenia de las células T y B. Por el contrario, la inmunidad innata reconoce los microorganismos por medio de un repertorio limitado de receptores no clonales que están codificados en la línea germinal. Sin embargo, aunque queramos mantener esta separación, cada vez aparecen mas evidencias que nos demuestran que el sistema inmune innato no siempre desarrolla la misma respuesta ante el mismo microorganismo y que la inmunidad adaptativa no siempre permite una respuesta más específica y eficiente. Por ejemplo, y a pesar del estrecho margen de diferencia en el reconocimiento, el sistema innato es eficiente al momento de realizar la discriminación entre lo propio y lo no propio. De otro lado, los receptores específicos de antígeno de la inmunidad adaptativa no aparecen en respuesta a la interacción con los agentes

extraños, sino que se generan previamente y por lo tanto podemos decir que también se encuentran de manera innata en el organismo. A pesar de estos aspectos particulares, existe una continua interacción entre las respuestas inmunes innata y adaptativa, lo cual constituye una de las características más fascinantes de los procesos inmunológicos.

Los mecanismos de defensa, tanto innatos como adquiridos, son muy diversos y están estratificados en niveles que comprenden barreras físicas como la piel y las mucosas; secreciones corporales como las lágrimas y la saliva; factores metabólicos y hormonales; órganos linfoides propiamente dichos (primarios, secundarios y terciarios); células de origen tanto mielóide como linfóide y factores solubles de diversa índole que van a constituir un sistema muy complejo. Por lo tanto, los agentes patógenos deben poseer características o mecanismos que les permitan sobrepasar estos obstáculos para llegar a producir una infección.

En este capítulo se hará una descripción de los componentes más importantes en estos dos compartimentos del sistema inmune con el fin de facilitar la identificación de las moléculas y células esenciales en la respuesta inmune. Se debe recalcar, sin embargo, que la separación en inmunidad innata y adquirida es ante todo una noción más que una división real, uno y otro sistema trabajan en forma conjunta, tanto para establecer un mejor reconocimiento de los antígenos (fase de inducción), como para lograr la completa erradicación de los mismos (fase efectora).

## INMUNIDAD INNATA

Aunque la respuesta inmune adaptativa es fascinante debido a su fuerza y especificidad, su aparición es tardía en la respuesta contra los

microorganismos. En realidad las células responsables de esta respuesta específica solo hacen evidente su participación en la respuesta inmune después de una semana del ingreso del agente invasor. Durante esta primera semana, por lo tanto, la respuesta inmune radica fundamentalmente en la capacidad innata del organismo para neutralizar los agentes infecciosos. Dependiendo de la eficacia de esta respuesta innata se pueden presentar varios resultados:

- La situación ideal ocurre cuando las barreras físicas y químicas y los mecanismos inmunes innatos controlan rápidamente la infección sin que haya un compromiso de la inmunidad adaptativa y sin que se produzcan manifestaciones de enfermedad. Por ejemplo, en el caso específico de las infecciones virales, este es el resultado más frecuente, y es por eso que más del 90% de estas infecciones son asintomáticas.
- La infección aguda puede producir un estado temporal de enfermedad, el cual finaliza cuando la inmunidad innata recibe la colaboración de la inmunidad adaptativa.
- La infección puede superar los mecanismos inmunes, tanto innatos como adaptativos, y permitir el establecimiento de una enfermedad crónica y debilitante e incluso a la muerte.

Los elementos que hacen parte de la defensa natural contra la infección son abundantes y variados. Nos centraremos en el análisis de los componentes más importantes de la respuesta inmune innata; sin embargo, debemos empezar por analizar las moléculas extrañas que permiten la activación de los mecanismos efectores innatos; luego se revisarán los factores solubles involucrados, los receptores que reconocen los patrones moleculares de los patógenos, las células que participan de esta respuesta y por último se presentará una visión general de la respuesta inflamatoria aguda.

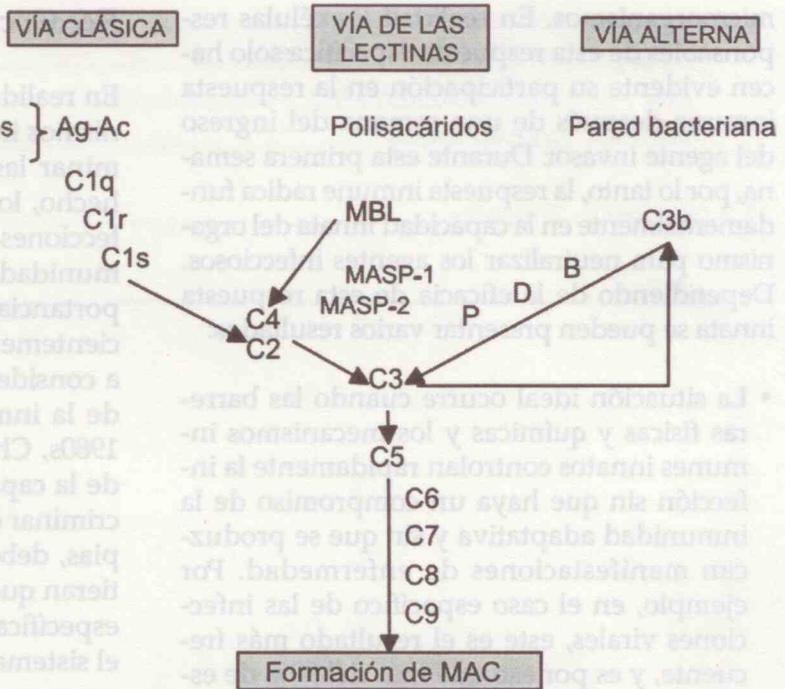
### Reconocimiento de moléculas extrañas

En realidad, la mayoría de las veces los mecanismos innatos de defensa son capaces de terminar las infecciones en los seres vivos; de hecho, los invertebrados sobreviven a las infecciones gracias a los mecanismos de su inmunidad innata. A pesar de esta evidente importancia del sistema inmune innato, solo recientemente los inmunólogos han empezado a considerarlo como un aspecto fundamental de la inmunidad. A finales de la década de 1980s, Charles Janeway propuso que además de la capacidad del sistema inmune para discriminar entre las moléculas propias y no propias, deberían existir mecanismos que permitieran que la respuesta inmune además de ser específica, fuera apropiada. Esto significa que el sistema inmune debe responder eficaz y vigorosamente ante antígenos asociados a microorganismos potencialmente patogénicos. Para explicar esto, Janeway postuló que los microorganismos deberían poseer antígenos propios que serían identificados por el sistema inmune, a los cuales denominó "patrones moleculares asociados a patógenos", los que a su vez serían reconocidos por los "receptores de reconocimiento de patrones" presentes en las células del sistema inmune. Posteriormente, Janeway demostró que las moléculas similares a las proteínas Toll de la mosca de las frutas (*Drosophila melanogaster*), constituían un grupo de PRR, los cuales existían en las células de los mamíferos. Estos TLR interactúan con una gran variedad de estructuras asociadas a muchos patógenos y el reconocimiento por medio de estos receptores permite que las células del sistema inmune innato desencadenen una serie de respuestas que van a llevar posteriormente a la activación y diferenciación de las células del sistema inmune adaptativo. Los PAMP son estructuras esenciales para la fisiología y supervivencia de los respectivos microorganismos; por esta razón la respuesta

es efectiva y poco susceptible de ser inactivada por fenómenos de evolución y selección.

### Factores solubles de acción y comunicación

Un elemento central para la respuesta contra los microorganismos lo constituye el sistema del complemento. Este sistema está constituido por más de 30 proteínas presentes en el plasma y en las superficies celulares. Inicialmente fue identificado como un compuesto sérico termolábil que "complementaba" a los anticuerpos para la destrucción de las bacterias. Su activación se realiza mediante la amplificación de una cascada enzimática semejante al sistema de la coagulación y las quininas y entre sus funciones están la participación en la defensa contra las infecciones, la conexión entre la inmunidad innata y la adquirida y la eliminación de complejos inmunes y cuerpos apoptóticos. Las proteínas del complemento están codificadas por genes dispuestos en conglomerados localizados en varios cromosomas; algunas actúan como proteasas, otras son moléculas altamente reactivas y otras intervienen en la regulación inhibiendo o aumentando la actividad del sistema. Hasta el momento se conocen tres vías de activación del complemento: la clásica, que es puesta en marcha por complejos antígeno-anticuerpo; la alterna, la



**Figura 1. Activación del sistema del Complemento.** El sistema del Complemento es activado por la vía clásica por medio de complejos Ag-Ac, la vía de las lectinas por medio de polisacáridos microbianos y la vía alterna por componentes de la pared bacteriana. Las tres vías confluyen en la fracción C3, donde se desencadena la activación secuencial de C5 hasta C9, formando el complejo ataque de membrana MAC, que tiene efecto lítico sobre la célula blanco.

cual es activada por distintas moléculas tales como la pared de bacterias y hongos, y la vía de lectinas, cuyo evento desencadenante es la interacción de carbohidratos microbianos con proteínas en el plasma que unen manosa. Una vez activada, cualquiera de las tres vías conduce el corte enzimático del C3; después ocurre la activación de C5 y finalmente se produce la activación secuencial de C6, C7, C8 y C9 en forma no enzimática para dar lugar al MAC que perfora la membrana celular y destruye a la célula blanco (Figura 1). Muchos de los subproductos generados en este proceso también tienen actividad biológica; por ejemplo, los fragmentos C3b se depositan sobre la superficie de los microorganismos (opsonización)

y facilitan la fagocitosis por células que poseen receptores para dicho fragmento; los fragmentos C3a y C5a causan la liberación de mediadores inflamatorios provenientes de basófilos y mastocitos, mientras que la fracción C5a es un potente agente quimiotáctico para células fagocíticas.

Las colectinas y ficolinas son una familia de proteínas de colágeno que unen carbohidratos, que cumplen un papel importante en la respuesta innata contra una gran variedad de microorganismos. Dentro de éstas, la MBL o MBP es la más conocida, pues tiene una participación importante en la inmunidad contra bacterias que tienen altas concentraciones de manosa en su superficie. Las colectinas y las ficolinas cumplen su función biológica por medio de la interacción de sus dominios de lectina con los carbohidratos de los microorganismos, de manera que permitan que éstos sean reconocidos por células inmunes o por el complemento. Tanto la MBL como las ficolinas tienen la capacidad de iniciar la activación del complemento por la vía dependiente de lectinas.

Otro aspecto fundamental de la inmunidad lo constituye la respuesta de fase aguda. La fase aguda de la respuesta inflamatoria se refiere a una serie de cambios fisiológicos que se originan después de que ocurre un trauma o una infección. En los mamíferos esta respuesta se caracteriza por fiebre, cambios en la permeabilidad vascular y cambios en el metabolismo en muchos órganos y tejidos. Una de las características más importantes de la respuesta de fase aguda lo constituye la alteración en el perfil biosintético del hígado, lo cual permite el aumento de una serie de proteínas conocidas como reactantes de fase aguda que tienen la misión de limitar la diseminación del agente infeccioso y promover la reparación de los tejidos. Aunque la mayoría de las proteínas de fase aguda son

sintetizadas por hepatocitos, algunas se producen por otras células que incluyen monocitos, células endoteliales, fibroblastos y adipocitos. Algunas proteínas disminuyen su concentración plasmática durante la respuesta de fase aguda por lo que se conocen como reactantes negativos de fase aguda.

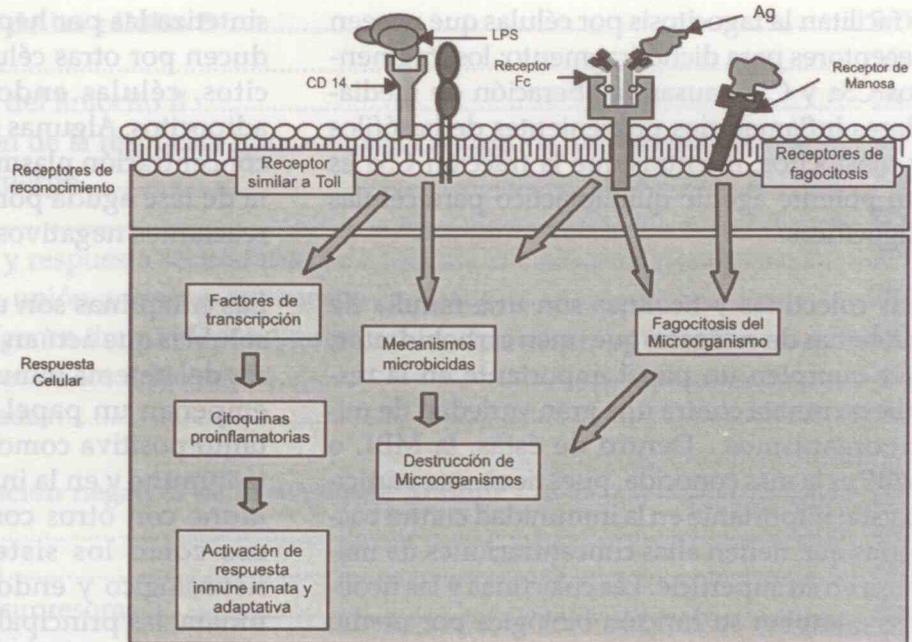
Las citoquinas son un grupo de mediadores solubles que actúan como mensajeros celulares del sistema inmune. Estas moléculas desempeñan un papel central en la regulación tanto positiva como negativa de la respuesta inmune y en la integración del sistema inmune con otros compartimientos fisiológicos como los sistemas hematopoyético, neurológico y endocrino. En la inmunidad innata, las principales fuentes de citoquinas son los macrófagos, los PMN y las células NK. Algunas de estas citoquinas como los interferones  $\alpha$  y  $\beta$  se encargan de controlar las infecciones virales, otras como la IL-1, el TNF y las quimoquinas median la inflamación local; por su parte la IL-15 estimula la proliferación y actividad de las células NK, mientras que IL-10 y el TGF- $\beta$  limitan la inflamación local.

### ***Receptores que reconocen patrones antigénicos***

Como se mencionó anteriormente, el sistema inmune innato dispone de diversas estrategias para identificar estructuras moleculares que pertenecen exclusivamente a los microorganismos invasores y que son compartidas por clases particulares de ellos. Los receptores que unen estos PAMP tienen características estructurales que permiten dividirlos en varias familias de proteínas y desde el punto de vista funcional pueden clasificarse en tres categorías: *secretados*, *endocíticos* y *de señalización*. Los receptores secretados opsonizan

partículas microbianas y facilitan la acción del sistema del complemento y de las células fagocíticas; la mejor caracterizada de estas moléculas es la MBP. Los receptores endocíticos se expresan en la superficie de los fagocitos mediando la ingestión de los microbios; ejemplos de ellos son el receptor de manosa y el receptor "scavenger" (de limpieza) localizados en los macrófagos. Por su parte, los receptores de señalización reconocen los PAMP y activan vías de señalización que inducen la expresión de genes de respuesta inmune (Figura 2); a estos últimos pertenecen los TLR.

Como ya se mencionó, los TLR presentes en el humano y en muchas otras especies reciben esta denominación por su semejanza estructural y funcional con los receptores Toll de la *D. melanogaster*. Hasta el momento se han identificado claramente 10 receptores homólogos a Toll en las células humanas. La mayoría de estos TLR son moléculas de vigilancia en la superficie de las células de la inmunidad innata, que una vez reconocen PAMP por medio de su dominio extracelular, desencadenan una señalización intracelular que finaliza con la producción de citoquinas proinflamatorias. A su vez, estas citoquinas son mediadores fundamentales de distintos mecanismos de defensa del organismo y de otras respuestas adaptativas frente a la infección.



**Figura 2. TLR.** Un aspecto fundamental de la respuesta inmune lo constituye su capacidad para identificar aquellos agentes con capacidad de producir infección o daño a los tejidos. Para lograr este propósito, la inmunidad innata ha desarrollado una serie de receptores ubicados en la membrana de diferentes células, lo que le permite interactuar con los microorganismos invasores y desencadenar la señalización que pone en marcha distintos mecanismos efectoros de esta respuesta inmune, así como activar al sistema inmune adaptativo.

## Células

Por el número y funciones que cumplen los fagocitos, son quizá las células más importantes de la inmunidad innata. Reciben esta denominación porque están especializados en la internalización de partículas (proceso conocido como fagocitosis) o en la ingestión de material soluble (pinocitosis). De acuerdo a la forma de su núcleo se les clasifica en polimorfonucleares y mononucleares. Al primer grupo pertenecen los neutrófilos que son los leucocitos más abundantes en sangre periférica, intervienen en las fases más tempranas de la respuesta antiinfecciosa y están dotados de una maquinaria biológica compleja que les permite

destruir los gérmenes ingeridos. Estas células poseen receptores para distintas moléculas opsonizantes, como por ejemplo el FcR de las inmunoglobulinas y receptores para fracciones del complemento. Entre los polimorfonucleares también están los eosinófilos y los basófilos. Los primeros, tienen una maquinaria bioquímica muy potente que les permite destruir las partículas fagocitadas y producir daño tisular; intervienen en la respuesta contra parásitos metazoarios y en la respuesta alérgica. El papel de los basófilos no es claro, pero también se encuentran participando en las respuestas alérgicas. Los fagocitos mononucleares se encuentran tanto en sangre como en los tejidos; los que están en el torrente circulatorio se conocen con el nombre de monocitos y cuando se localizan en los tejidos se diferencian en macrófagos, donde son denominados de acuerdo al lugar que ocupen. Los macrófagos no participan únicamente en la defensa innata contra las infecciones pues son células que exhiben una enorme plasticidad y generan señales que influyen sobre el crecimiento, la diferenciación y la muerte de otras células; regulan la activación de los linfocitos T y B, presentan antígenos, producen citoquinas y quimoquinas y fagocitan células necróticas y apoptóticas. Los mastocitos se encuentran en todos los tejidos del organismo y son esenciales para establecer una adecuada respuesta inflamatoria; su citoplasma está cargado de numerosos gránulos ricos en sustancias vasoactivas que liberan cuando se produce un estímulo inflamatorio; además, luego de su activación estas células producen otra serie de mediadores que les permite amplificar la respuesta inflamatoria. Otras células fundamentales para la inmunidad innata son las células asesinas naturales, las cuales tienen la capacidad de destruir células que han sufrido transformación maligna o que están infectadas por virus; estas células disponen de diferentes mecanismos para reconocer y destruir a sus blancos, por lo tanto su acción no es totalmente inespecífica.

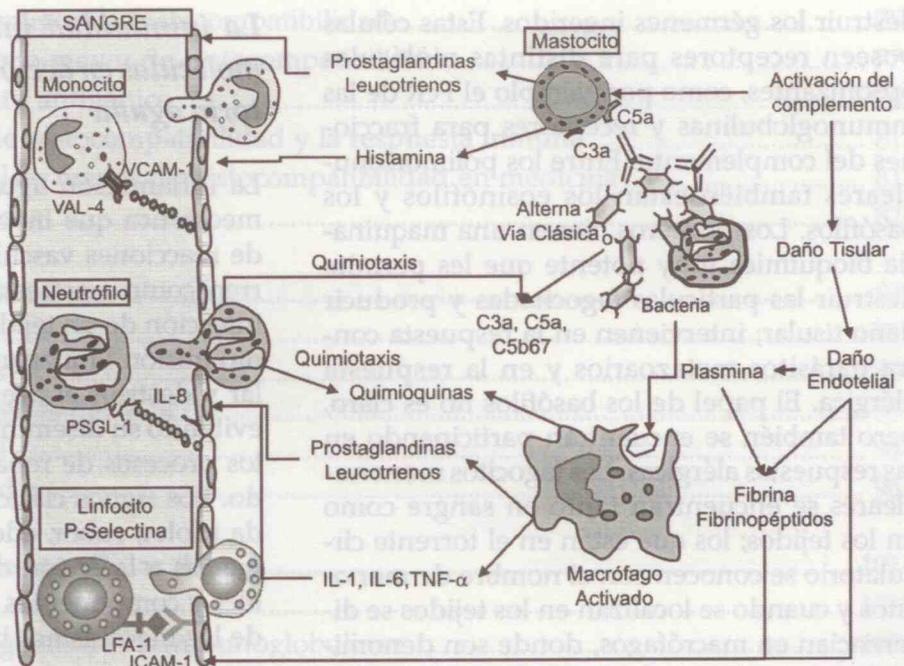
### ***La inmunidad innata con sus células y moléculas en acción: la respuesta inflamatoria aguda***

La inflamación aguda es una respuesta homeostática que involucra una serie compleja de reacciones vasculares y químicas que ocurren como respuesta a una injuria, trauma o infección de un tejido. Esta respuesta tiene como misión limitar un mayor daño tisular, aislar y destruir el agente responsable del daño evitando su diseminación, y finalmente iniciar los procesos de reparación del tejido lesionado. Los signos clásicos de la inflamación aguda (dolor, rubor, edema y calor) se producen gracias a la acción conjunta de factores solubles y componentes celulares que hacen parte de los mecanismos innatos de defensa. Diversas sustancias que comprenden citoquinas, quimoquinas, componentes de la pared de los microorganismos y fracciones del complemento tienen la propiedad de atraer células hacia los sitios inflamados e incrementar la permeabilidad de los vasos sanguíneos para que dichas células puedan infiltrar los tejidos. Citoquinas como IL-1, TNF- $\alpha$  e IL-8 inducen la expresión de moléculas de adhesión en la superficie de los leucocitos y de las células endoteliales. Inicialmente la L-selectina, una molécula de adhesión de expresión constitutiva en todos los leucocitos, se une a ligandos con residuos de ácido siálico presentes en las células endoteliales activadas; esta interacción permite que los leucocitos se adhieran laxamente a las células endoteliales y por lo tanto que rueden sobre el endotelio; posteriormente, la L-selectina se desprende de la membrana de los leucocitos y entran en juego otras moléculas de adhesión conocidas como integrinas leucocitarias, que al interactuar con moléculas de la superfamilia de las inmunoglobulinas como las ICAM, expresadas en el endotelio, promueven la adhesión firme de los leucocitos a este tejido. Después, interacciones entre otras moléculas de

adhesión son responsables del fenómeno de la diapédesis o de migración transendotelial. Finalmente, las células fagocíticas se desplazan por la matriz extracelular interactuando con proteínas de ésta y siguen un gradiente quimiotáctico hasta alcanzar al germen o al agente responsable del daño tisular (Figura 3).

## INMUNIDAD ADQUIRIDA O ADAPTATIVA

Al igual que el sistema inmune innato, el sistema adaptativo está compuesto por diferentes moléculas, tanto solubles como de membrana y por poblaciones celulares que cumplen funciones inductoras y efectoras de la respuesta inmune. Aunque ya se ha discutido acerca de las grandes similitudes entre estos sistemas, la principal característica de la inmunidad adaptativa es la posibilidad de realizar selección clonal, proceso que permite, durante el encuentro con el antígeno, elegir sólo a las clonas de linfocitos que portan un receptor con capacidad de unir un epítipo de dicho antígeno. Por tal razón, el número previo de linfocitos específicos para cada antígeno es relativamente bajo, llegando a sumar apenas unos pocos millares; sin embargo, después del reconocimiento, las clonas seleccionadas proliferan produciendo un incremento significativo en el número de células que



**Figura 3. Células y mediadores de la respuesta inflamatoria aguda.** El daño del tejido causado por las bacterias, induce formación de factores del complemento que actúan como opsoninas, anafilatoxinas y agentes quimiotácticos. Las células del endotelio alteradas, inducen la producción de bradicinina y quimio péptidos (prostaglandinas, leucotrienos) los cuales median cambios vasculares permitiendo la salida de las células. Los PMN son los primeros leucocitos que migran hacia el tejido, seguido de monocitos y linfocitos.

reconocen el antígeno. Además, la mayoría de las respuestas específicas son policlonales, es decir, involucran a diferentes clonas; esto se debe a que los antígenos, aún aquellos sin mucha complejidad estructural, poseen diferentes epítopes, cada uno de los cuales puede ser reconocido por una clona determinada (Figura 4). El resultado de la selección clonal es el establecimiento de una alta especificidad para el antígeno.

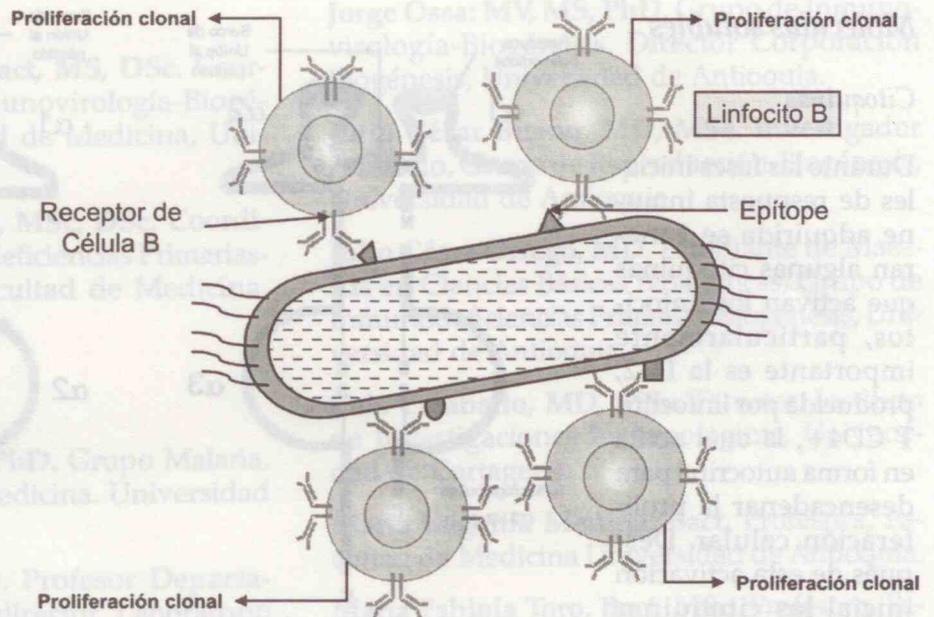
A continuación, se revisarán brevemente las moléculas que son reconocidas por la inmunidad específica, las moléculas solubles de las cuales las citoquinas son las más importantes, los distintos tipos de receptores que intervie-

nen en el reconocimiento de los antígenos y las células que poseen dichos receptores. Se mostrará como, la interacción de estos componentes permite establecer una respuesta inmune eficaz, y por último se hará una referencia a los tejidos más importantes involucrados en esta respuesta inmune adaptativa.

### Moléculas que inducen la inmunidad adaptativa

El sistema inmune adaptativo tiene la capacidad de responder a prácticamente todas las moléculas que puedan ser reconocidas por los receptores específicos de las células T y B. Las moléculas que propician dicha respuesta se conocen como antígenos. Desde el punto de vista funcional los antígenos se clasifican en inmunógenos y en haptenos. Los primeros pueden generar por si mismos una respuesta inmune y, por lo general, se trata de compuestos de alto peso molecular con estructura química compleja, la mayoría de las veces de tipo proteico. Los segundos, corresponden a productos de bajo peso molecular incapaces de estimular de manera directa una respuesta inmune específica, pero pueden adquirir propiedades inmunogénicas cuando se unen a otras moléculas llamadas transportadoras que permiten activar los distintos mecanismos inductores de la respuesta inmune.

Si bien las estructuras complejas, como bacterias, virus y macromoléculas pueden actuar co-



**Figura 4. Reconocimiento de epítopes por LB.** La célula B utiliza el anticuerpo como receptor del antígeno (epítipo). El LB prolifera si es estimulado por el contacto con el antígeno y las clonas resultantes pueden liberar anticuerpos específicos para el Ag. La respuesta generalmente produce clonas diversas de linfocitos, indica la presencia de epítopes diferentes sobre el mismo patógeno que actúan como estimulantes y producen por lo tanto una respuesta policlonal.

mo antígenos, la respuesta inmune específica no es contra toda la estructura sino contra grupos químicos individuales llamados determinantes antigénicos o epítopes. Cuando estos determinantes consisten en un segmento continuo en la estructura primaria corresponden a epítopes secuenciales; si estos epítopes secuenciales son péptidos, entonces pueden ser reconocidos tanto por los receptores de linfocitos T y B, los primeros por medio de un mecanismo de presentación con una molécula propia, mientras que los segundos los reconocen en forma libre. Por su parte, los epítopes conformacionales son estructuras o regiones que se encuentran separadas en la estructura primaria de la molécula antigénica pero el plegamiento tridimensional propio de esta molécula los acerca de tal manera que pueden interactuar con las moléculas de anticuerpos.

## Moléculas solubles

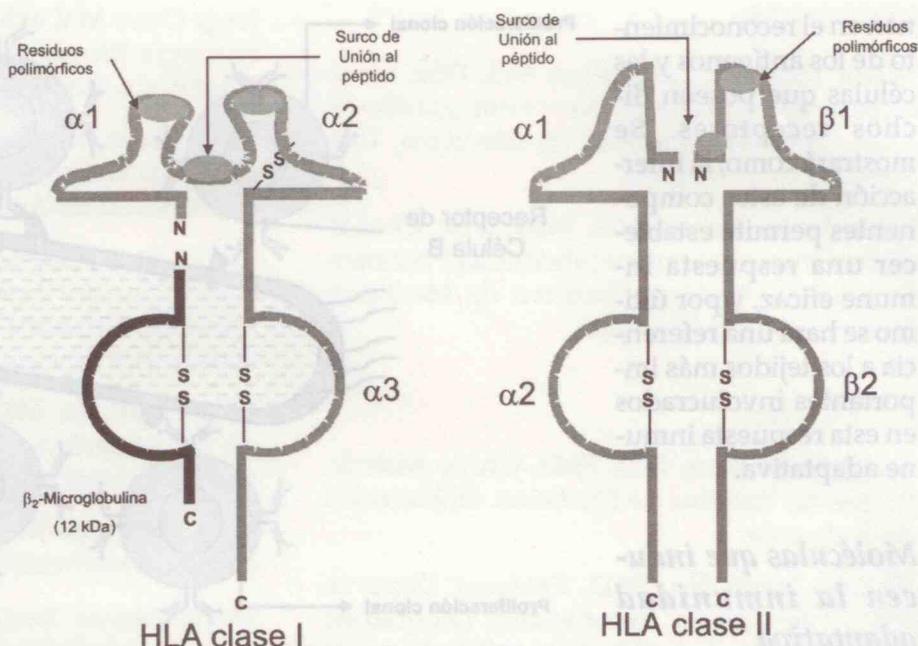
### Citoquinas

Durante las fases iniciales de respuesta inmune adquirida se generan algunas citoquinas que activan los linfocitos, particularmente importante es la IL-2, producida por linfocitos T CD4+, la cual actúa en forma autocrina para desencadenar la proliferación celular. Después de esta activación inicial las citoquinas pueden expresarse en grupos más o menos bien definidos siendo producidas por poblaciones específicas de células T. Esta diferenciación celular depende de factores tales como el tipo de antígeno y el microambiente donde esté ocurriendo la activación de las células T, entre otros. Estos linfocitos T pueden especializarse en células que producen preferentemente IFN- $\gamma$  y TNF conocidas como Th1 o en células que sintetizan principalmente IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 e IL-13 que se conocen como Th2 (Ver capítulo de Especialización de la respuesta inmune).

### Receptores que intervienen en la respuesta inmune adaptativa

#### Complejo mayor de histocompatibilidad

Las moléculas del CMH son glicoproteínas encargadas de establecer una de las principales



**Figura 5. CMH I y II.** El complejo mayor de histocompatibilidad corresponde a dos tipos de moléculas que se expresan en las células nucleadas del organismo (clase I) o solo en las CPA (clase II). El CMH-I está constituido por una cadena a transmembrana que se une de forma no covalente a la  $\beta_2$ -microglobulina; la región encargada de la presentación del péptido antigénico se forma entre los dominios 1 y 2 de la cadena  $\alpha$ . Por su parte, el CMH-II se conforma por dos cadenas transmembrana,  $\alpha$  y  $\beta$ , cuya interacción no covalente forma el sitio de unión del péptido antigénico entre los dominios  $\alpha 1$  y  $\beta 1$ .

interacciones entre el sistema inmune innato y adaptativo. Esto se debe a que dichas moléculas tienen capacidad de presentar péptidos antigénicos a los receptores que reconocen antígenos en la superficie de las células T, lo cual desencadena la activación de éstas y la puesta en marcha de los distintos mecanismos efectores de la respuesta inmune específica.

Existen dos tipos de moléculas del CMH, denominadas clase I y II, cada una de ellas constituida por cadenas peptídicas diferentes, lo que constituye el heterodímero  $\alpha$  y  $\beta$  (Figura 5). La cadena  $\alpha$  del CMH-I corresponde a una proteína integral de membrana con una masa molecular aproximada de 45 kDa, la cual

está constituida por tres dominios extracelulares similares a los dominios estructurales de los anticuerpos, razón por la cual hacen parte de la superfamilia de las inmunoglobulinas. Entre los dominios  $\alpha 1$  y  $\alpha 2$  se forma el sitio de unión al péptido antigénico que es presentado al TCR, por lo tanto esta es la región más polimórfica del CMH-I. La otra cadena que constituye el CMH-I es la  $\beta_2$ -microglobulina, una proteína de 11.8 kDa que no se integra en la membrana plasmática y que se une de forma no covalente a la cadena  $\alpha$ ; aunque ésta no participa en la unión con el péptido antigénico es importante para asegurar una expresión adecuada del CMH-I en la superficie celular. Por su parte el CMH-II está constituido por dos proteínas integrales de membrana  $\alpha$  y  $\beta$ , las cuales tienen una masa molecular de 35 y 30 kDa, respectivamente. Cada una de estas posee dos dominios extracelulares similares a las inmunoglobulinas, por lo cual también hacen parte de la superfamilia de las inmunoglobulinas. Entre los dominios amino terminales de cada una de estas moléculas ( $\alpha 1$  y  $\beta 1$ ) se forma el sitio de unión al péptido antigénico.

Estas proteínas están codificadas en una región genética compleja que constituye alrededor de 2.3 megabases del cromosoma 6 humano y que contiene unos 200 genes. Además de codificar las secuencias de las moléculas estructurales clase I y II, contiene la información de un amplio número de proteínas que funcionan como moléculas accesorias para los productos del CMH. Una de las características más importantes de estos genes es su gran polimorfismo, lo que convierte al CMH en el sistema genético más polimórfico que existe en los vertebrados. Este polimorfismo genético y estructural constituye una de las claves del éxito del sistema inmune adaptativo en su interrelación con los microorganismos: cada variante polimórfica de una proteína del CMH puede presentar un grupo particular de determinantes antigénicos a los TCR.

La aparición del CMH en la escala filogenética tiene una clara asociación con la aparición de la respuesta inmune adaptativa, y particularmente con la presencia de células que reconocen antígenos por medio de receptores de membrana, del tipo de linfocitos T. En el humano el CMH recibe el nombre de HLA. El HLA-clase I se expresa en prácticamente todas las células nucleadas del organismo, mientras que el HLA clase II se expresa constitutivamente en las denominadas células presentadoras de antígeno tales como monocitos, macrófagos, células dendríticas y linfocitos B.

### *Receptores específicos de antígeno*

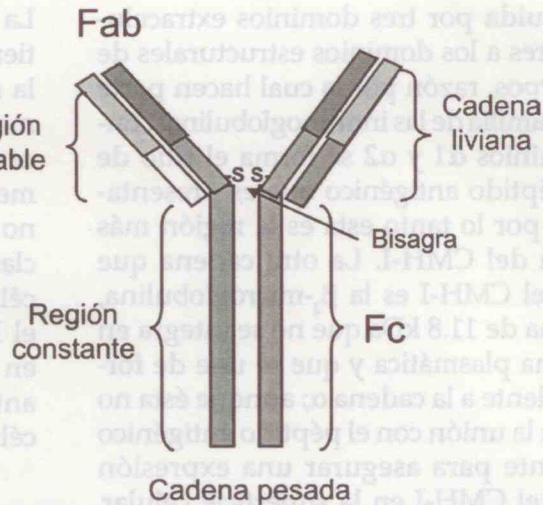
El reconocimiento de los epítopes antigénicos por los linfocitos T y B depende de la expresión de receptores con especificidades únicas, lo cual se debe a que cada una de estas moléculas tiene, en su extremo amino terminal, una secuencia de aminoácidos (región variable) particular, la cual es propia a cada linfocito (distribución clonal). Se ha estimado que los linfocitos son capaces de producir cerca de  $10^{15}$  regiones variables distintas en los anticuerpos y un número algo menor en el TCR. Este inmenso repertorio inmune se origina gracias a que durante la ontogenia de los linfocitos T y B ocurre un proceso único de recombinación que corta, empalma y modifica las secuencias genéticas que codifican para las regiones variables.

### *Receptor antigénico de la célula B y anticuerpos circulantes*

La molécula básica de un anticuerpo tiene dos cadenas pesadas y dos cadenas livianas idénticas (tetrámero) que se encuentran unidas por puentes disulfuro (Figura 6). La región amino terminal de cada cadena posee un dominio variable que se encarga de unir a los antígenos.

El dominio carboxilo terminal de las cadenas pesadas y livianas constituye las regiones constantes, las cuales definen las clases y subclases de las inmunoglobulinas. Las secuencias de aminoácidos de las regiones constantes de una cadena pesada determinan las 5 clases o isotipos de inmunoglobulinas: IgM, IgA, IgG, IgD e IgE. A su vez existen cuatro subclases para la IgG y dos para la IgA. Estas clases y subclases se diferencian fundamentalmente en la capacidad de desencadenar diferentes mecanismos efectoros de la respuesta inmune. Por su parte, existen dos familias de cadenas livianas: kappa y lambda, lo cual le confiere una mayor diversidad a las moléculas de anticuerpos. La masa molecular de las inmunoglobulinas varía dependiendo del isotipo, pues algunas cadenas pesadas tienen cuatro dominios de inmunoglobulinas mientras otras tienen cinco.

Cada isotipo de anticuerpo puede encontrarse en forma soluble o unido a la membrana de las células B. Cuando una inmunoglobulina se expresa como proteína integral de la membrana de los linfocitos B constituye la parte central del BCR. El BCR está compuesto por una molécula de inmunoglobulina que se asocia no covalentemente con dos pares de subunidades citoplasmáticas conocidas como  $Ig\alpha$  e  $Ig\beta$ , las cuales se encargan de transmitir la señal de activación al interior del linfocito B cuando la inmunoglobulina de membrana reconoce un antígeno (Figura 7).



**Figura 6. Monómero de Inmunoglobulina.** Cada monómero de las inmunoglobulinas está compuesto por dos cadenas pesadas y dos cadenas livianas. El Fab es el sitio de unión con el antígeno, y el Fc tiene funciones biológicas diversas. Las inmunoglobulinas poseen una porción variable que permite el reconocimiento específico del antígeno y la región constante que es propia de cada clase de inmunoglobulina.

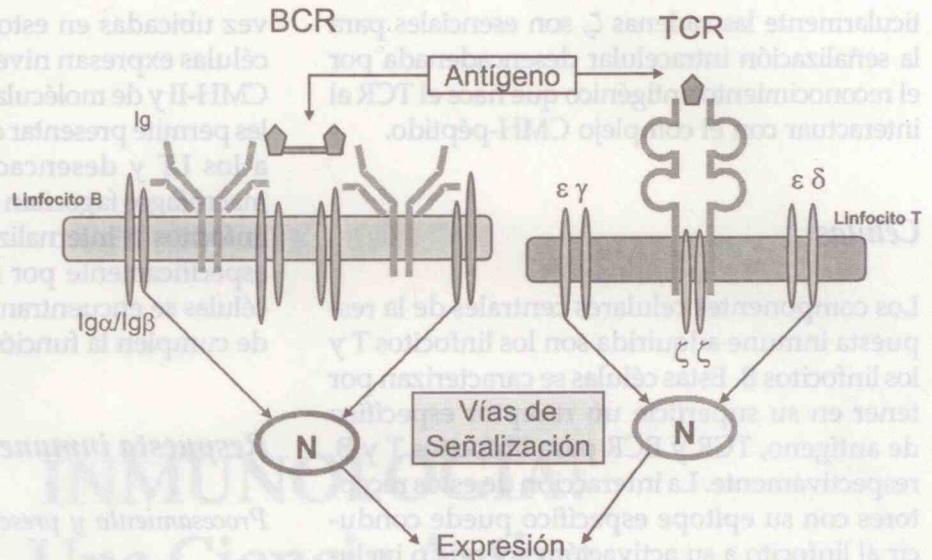
La unión de una cadena pesada y una liviana, da lugar a un sitio de unión al antígeno; por lo tanto, cada inmunoglobulina tiene dos sitios de unión al antígeno de especificidad idéntica. Estos brazos pueden ser separados por medio de tratamiento con enzimas, lo que genera fragmentos conocidos como la fracción de unión a antígeno y la fracción cristalizante. La porción Fc, conformada por las cadenas pesadas, tiene propiedades biológicas muy importantes como son la unión a células que expresan FcR, activación del complemento, activación de células inmunes y el paso a través de células y tejidos. Aunque la mayor parte de los anticuerpos se encuentran en esta forma monomérica, la IgA secretora en mucosas se presenta en forma de dímero y la IgM circulante como pentámero. Estas inmunoglobulinas poliméricas son estabilizadas por un polipéptido llamado cadena J. La IgA tiene además una molécula conocida como componente secretor, el cual protege a esta inmunoglobulina de la

degradación proteolítica que pueda sufrir en el tracto gastrointestinal. Todas las inmunoglobulinas son glicoproteínas, entre 3 a 13% de su masa corresponde a carbohidratos, lo cual depende del isotipo. Estos residuos de azúcares son importantes en el mantenimiento de su estructura molecular.

Después de que un linfocito B ha sido activado por la interacción con un antígeno, los genes que codifican el BCR experimentan un proceso de hipermutación somática. Dicho proceso ocurre en los centros germinales de los órganos linfoides secundarios donde está ocurriendo la proliferación de los LB. Los cambios resultantes de este proceso en la secuencia de aminoácidos de los anticuerpos, aumentan el grado de complementariedad del BCR por el antígeno, lo cual determina la afinidad del anticuerpo. El incremento de la afinidad le confiere a la célula B mayor probabilidad de sobrevivir y de multiplicarse.

### Receptor de antígeno del linfocito T

El TCR también pertenece a la superfamilia de las inmunoglobulinas, pero a diferencia de las inmunoglobulinas solo se encuentra en la membrana de los LT. Se expresa como un heterodímero polimórfico compuesto por las subunidades  $\alpha/\beta$  o  $\gamma/\delta$ , acoplado a polipéptidos no polimórficos que componen la molécula CD3 (Figura 7). Al igual que los



**Figura 7. BCR y TCR.** Los receptores de antígeno: BCR y TCR son activados una vez se unen al antígeno donde generan señales de transducción de muchas vías metabólicas que finalmente inducen en la célula, la expresión y producción de genes.

anticuerpos, las cadenas  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  y  $\delta$  del TCR contienen dominios variables y dominios constantes; sin embargo, son moléculas más pequeñas pues poseen solo dos dominios tipo inmunoglobulina. Los LT que expresan el receptor  $\alpha/\beta$  constituyen el 90 a 95% de los LT presentes en los tejidos linfoides y son las responsables del reconocimiento del complejo formado entre el péptido antigénico y la molécula del CMH. La mayoría de LT que expresan el heterodímero  $\gamma/\delta$  reconocen particularmente lípidos y glicolípidos presentados por una molécula semejante a las del CMH llamada CD1; adicionalmente, estos linfocitos  $\gamma/\delta$  también pueden reconocer antígenos en forma directa, tal como lo hacen el BCR y los anticuerpos.

Por su parte el CD3 está conformado por los polipéptidos  $\gamma$ ,  $\delta$ ,  $\epsilon$  y  $\zeta$ , aunque en algunas ocasiones se encuentra una variante de  $\zeta$  llamada  $\eta$  o también una cadena del FcR de la IgE (FcR $\epsilon$ ). Los polipéptidos que constituyen el CD3 y par-

ticularmente las cadenas  $\zeta$ , son esenciales para la señalización intracelular desencadenada por el reconocimiento antigénico que hace el TCR al interactuar con el complejo CMH-péptido.

## Células

Los componentes celulares centrales de la respuesta inmune adquirida son los linfocitos T y los linfocitos B. Estas células se caracterizan por tener en su superficie un receptor específico de antígeno, TCR y BCR para linfocitos T y B, respectivamente. La interacción de estos receptores con su epítipo específico puede conducir al linfocito a su activación, anergia o incluso apoptosis. Para poder entrar en contacto con el antígeno específico las células T necesitan del concurso de una población de células especializadas que se encargan de capturar, procesar y presentar el antígeno unido al CMH, éstas son conocidas como células presentadoras de antígenos. El receptor de los LB puede interactuar directamente con los antígenos en su conformación nativa. La mayor parte de los LT y los LB maduran, se diferencian, se activan y mueren en los órganos linfoides, sitios que proporcionan el entorno adecuado para el desarrollo de una respuesta inmune adecuada.

Puesto que el CMH-II solo se expresa constitutivamente en ciertas células, tales como CD, fagocitos mononucleares y LB, y debido a que dicho CMH es esencial para la activación inicial de la respuesta inmune adaptativa, este tipo de células son reconocidas como las CPA profesionales. Las CD se encuentran en piel, ganglios linfáticos, bazo y tracto gastrointestinal. En la capa epidérmica de la piel y en los tractos gastrointestinal y respiratorio se encuentran las células de Langerhans, las cuales son CD cuya función es la de capturar y transportar el antígeno hasta los ganglios linfáticos, donde se establece la respuesta inmune. Una

vez ubicadas en estos órganos linfoides, estas células expresan niveles altos de moléculas del CMH-II y de moléculas de coestimulación lo que les permite presentar eficientemente los epítopes a los LT y desencadenar su activación. Los macrófagos fagocitan partículas antigénicas y los linfocitos B internalizan antígenos reconocidos específicamente por medio de su BCR, ambas células se encuentran en órganos linfoides donde cumplen la función de presentar antígeno.

## Respuesta inmune adaptativa en acción

### Procesamiento y presentación del antígeno

Los microorganismos despliegan dos tipos de estrategias durante la invasión de un hospedero, unos pueden sobrevivir como huéspedes intracelulares mientras que otros permanecen en el ambiente extracelular. El sistema inmune tiene la capacidad de responder en forma diferente frente a estas dos estrategias. 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 de la activación de los fagocitos mononucleares. El sistema inmune utiliza dos vías diferentes (citósolica y endocítica) para el procesamiento y la presentación del antígeno, acorde con esta característica de los agentes infecciosos.

### Respuesta a antígenos intracelulares (Vía citosólica)

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

del CMH clase I recién sintetizadas. Estos complejos formados por CMH-I-péptido son trasladados a la membrana citoplasmática para ser presentados a un linfocito T CD8+ (Figura 8).

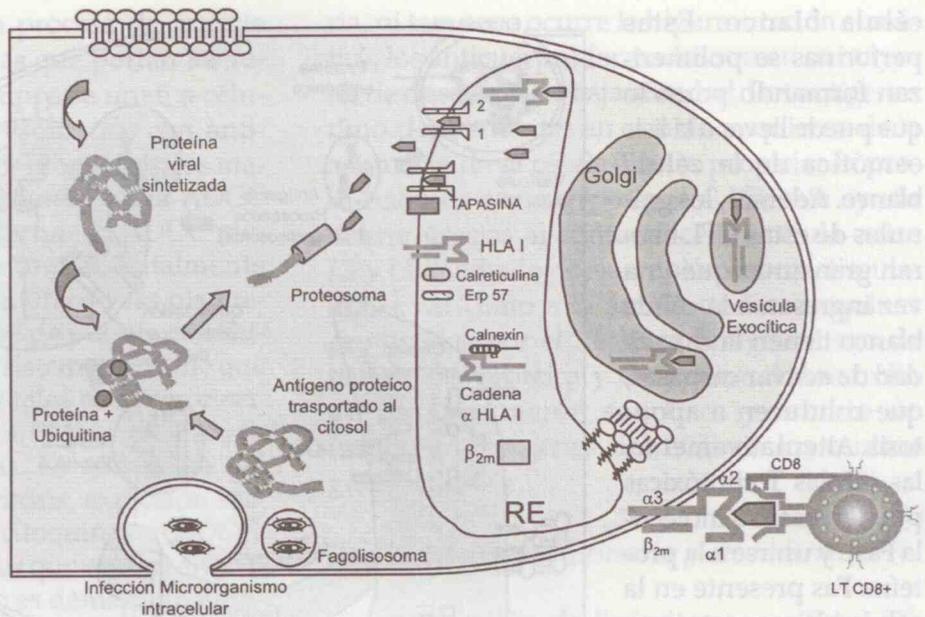
*Respuesta a antígenos extracelulares (Vía endocítica).*

Las proteínas capturadas por las CPA por medio de los mecanismos de fagocitosis, pinocitosis y endocitosis se degradan enzimáticamente en endosomas y lisosomas para generar péptidos, muchos de los cuales tienen propiedades estructurales que les permiten unirse a las moléculas del CMH-II.

Al igual que las proteínas del CMH-I, las moléculas del CMH-II se sintetizan en el retículo endoplásmico rugoso; sin embargo, antes de ser transportadas hacia los endosomas se les une la cadena invariable, la cual evita la unión de péptidos en el retículo endoplásmico. Una vez en el endosoma la cadena invariable es removida del CMH-II por la acción combinada de enzimas proteolíticas y de una molécula llamada HLA-DM, lo que permite la unión del péptido al CMH-II. El complejo CMH-II-péptido es puesto en la superficie de la célula presentadora para ser reconocido por los linfocitos T CD4+ (Figura 9).

### **Funciones efectoras de los linfocitos**

Los LT CD4+ son principalmente células ayudadoras secretoras de citoquinas, mientras



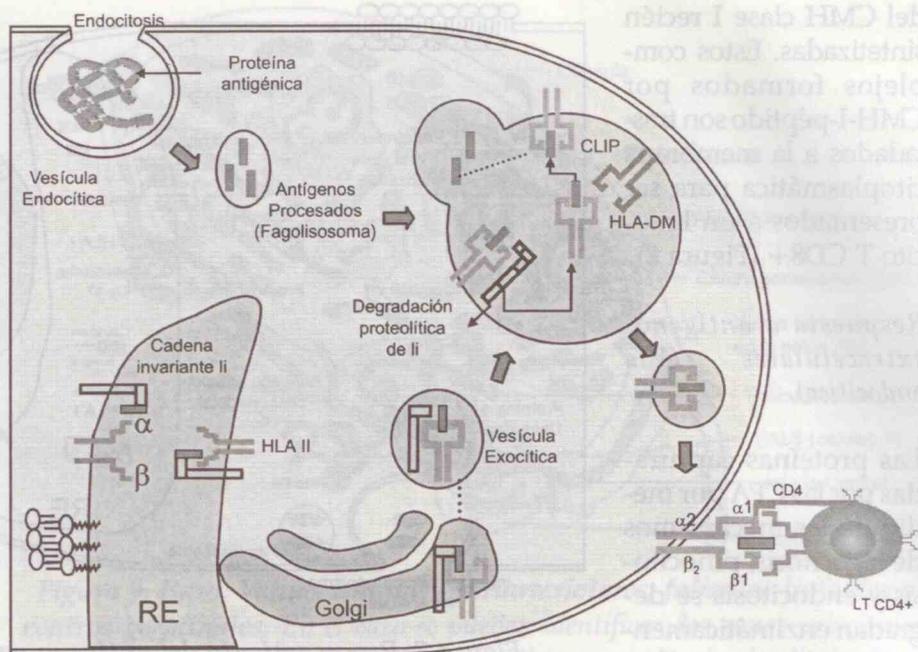
**Figura 8. Procesamiento del antígeno para microorganismos intracelulares.** Las proteínas virales y marcadas con la ubiquitina en el citosol pasan por el proteosoma donde se convierten en péptidos que son transportados al retículo endoplásmico para unirse a una molécula del complejo mayor de histocompatibilidad clase I, posteriormente el CMH clase I-péptido se expresa en la membrana celular para ser presentada a un linfocito citotóxico CD8+.

que los LT CD8+ a menudo actúan como células citotóxicas, es decir destruyen células blanco que han sido infectadas por un microorganismo. Como se mencionó antes, la población de LT CD4+ puede dividirse en dos grandes grupos dependiendo del perfil de citoquinas que produzcan: las células Th1 producen preferencialmente IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  y TNF- $\beta$  mientras que las células Th2 sintetizan en mayor proporción IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 e IL-13.

La eliminación de células infectadas por virus es mediada por las células T citotóxicas CD8+, las cuales reconocen en las células blanco el péptido derivado de la proteína viral unida a una molécula del CMH-I. Después del reconocimiento de este complejo, el linfocito T citotóxico deposita perforinas en la membrana de la

célula blanco. Estas perforinas se polimerizan formando poros lo que puede llevar a la lisis osmótica de la célula blanco. Además, los gránulos de estas CTL liberan granzimas que una vez ingresan a la célula blanco tienen la capacidad de activar caspasas, que conducen a apoptosis. Alternativamente, las células T citotóxicas pueden usar su molécula FasL y unirse a la proteína Fas presente en la célula blanco; este proceso induce la apoptosis, también por la activación de caspasas. Los LT CD8+ además de destruir directamente a células infectadas, también producen varias citoquinas que incluyen al TNF- $\alpha$ , la linfotoxina y el IFN- $\gamma$ . Esta última citoquina refuerza la defensa antiviral haciendo que las células vecinas a las infectadas se tornen resistentes a la infección.

Cuando los linfocitos B se diferencian en células plasmáticas adquieren la capacidad de producir y secretar grandes cantidades de anticuerpos. Estos anticuerpos pueden proteger directamente si ellos inhiben estéricamente la unión del microorganismo o la toxina al correspondiente receptor celular. Sin embargo, en la mayoría de los casos, los anticuerpos funcionan mejor cuando actúan acompañados de otros componentes del sistema inmune, tales como el complemento o las células fagocíticas.



**Figura 9. Procesamiento del antígeno para el microorganismo extracelular.** La célula internaliza el microorganismo y lo procesa en el endosoma. En el retículo endoplásmico se origina el CMH clase II más una cadena invariable que se transporta hacia el endosoma para unirse a un péptido. La molécula DM permite la unión del péptido a la molécula del CMH clase II. El complejo CMH clase II-péptido se expresa en la membrana celular para ser presentado a un linfocito T ayudador CD4+.

Los anticuerpos IgG o IgM, una vez que fijan el antígeno, pueden activar el sistema del complemento por la vía clásica (Figura 1). La fracción Fc de estos anticuerpos se une al componente C1q del complemento para dar inicio a la cascada de eventos que permiten que moléculas de C3b y C3bi recubran la superficie de los microorganismos para facilitar su fagocitosis o para que se forme el complejo de ataque a la membrana, el cual produce lisis de los microorganismos. En ausencia del complemento, los microorganismos cubiertos con IgG, IgA o IgE se unen a los correspondientes FcR (Fc $\gamma$ R, Fc $\alpha$ R o Fc $\epsilon$ R) presentes en diferentes células inmunes. La IgG no solo actúa como una opsonina para potenciar la fagocitosis, sino que al igual que la IgA y la IgE puede mediar la

ADCC. Esta ADCC es un proceso de muerte celular en el cual las células que portan los receptores Fc para estos isotipos se unen a células blanco o a parásitos recubiertos con anticuerpos. Las células NK, los monocitos, los macrófagos y los PMN intervienen en la ADCC mediada por IgG, mientras que la ADCC mediada por la IgE depende fundamentalmente de los macrófagos, los eosinófilos y las plaquetas. Por su parte, la IgA sirve de puente de células blanco con aquellas del sistema inmune que expresan el Fc $\alpha$ RI (CD89) tales como monocitos/macrófagos, eosinófilos, PMN y algunos tipos de células dendríticas. La activación del Fc $\alpha$ RI desencadena fagocitosis, explosión respiratoria, producción de citoquinas y ADCC. Los mecanismos citotóxicos que entran en juego cuando la célula blanco es demasiado grande para ser fagocitada incluyen perforinas, granzimas y en algunos casos intermediarios reactivos del oxígeno.

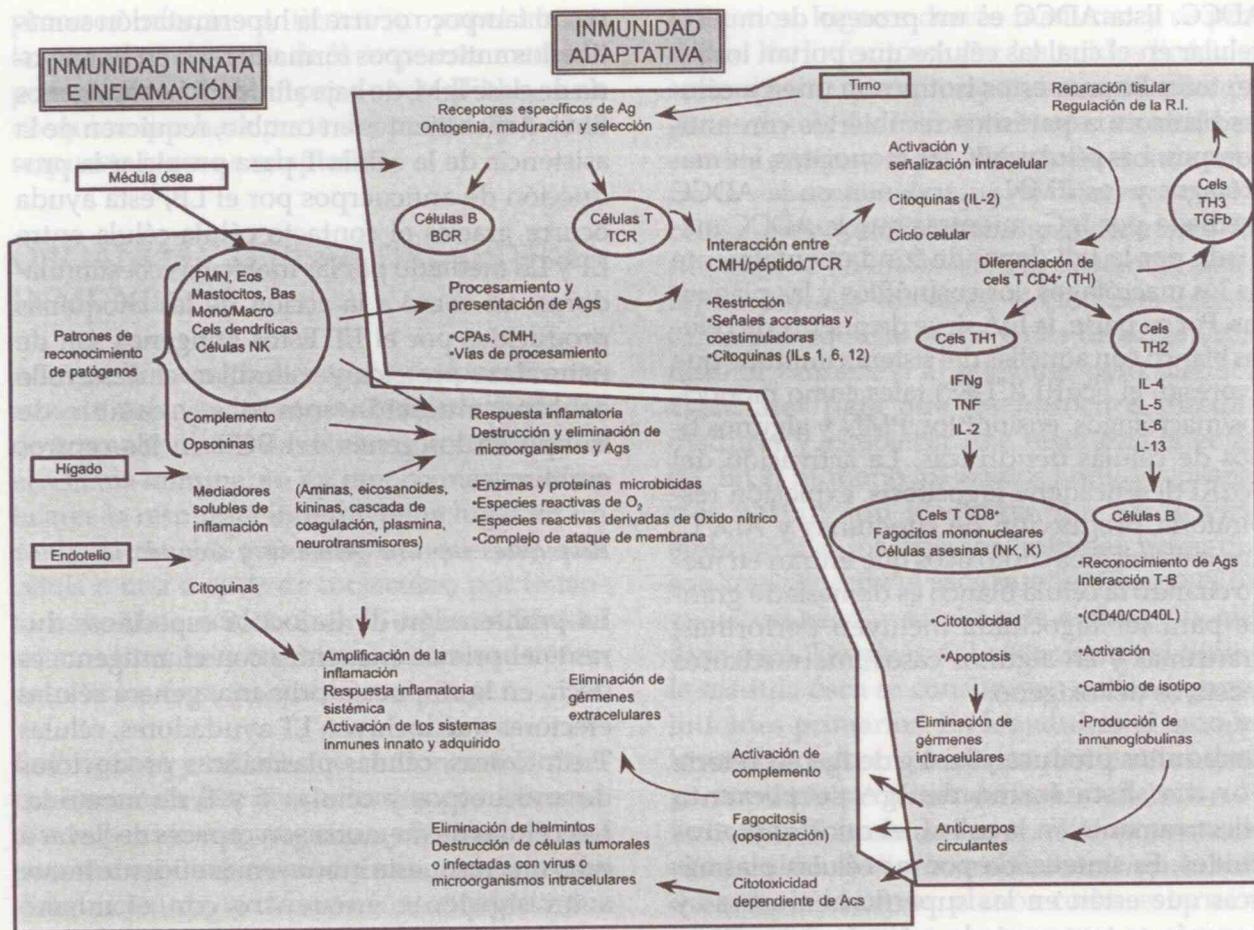
Los adultos producen 3 a 4 g de IgA secretoria por día. Esta forma de IgA se presenta selectivamente en la saliva, el calostro y otros fluidos. Es sintetizada por las células plasmáticas que están en las superficies mucosas y después es transportada a través del epitelio por el receptor Fc de la IgA divalente. En el lado luminal de los sistemas respiratorio, digestivo y genitourinario, los anticuerpos liberados previenen la adhesión de los microorganismos a la superficie de las células del hospedero.

La producción de anticuerpos por la célula B está influenciada en gran medida por la naturaleza del antígeno. Los antígenos timo-independientes pueden activar directamente al LB e inducir la secreción de anticuerpos, sin que éste necesite de la ayuda del LT. Generalmente los antígenos timo-independientes son lipopolisacáridos o polisacáridos con múltiples unidades repetitivas (epítopes repetitivos), no inducen la formación de centros germinales y por lo tanto no se generan células de memo-

ria, ni tampoco ocurre la hipermutación somática; los anticuerpos formados son en su mayoría de clase IgM, de baja afinidad. Los antígenos timo-dependientes en cambio, requieren de la asistencia de la célula T para propiciar la producción de anticuerpos por el LB; esta ayuda ocurre gracias al contacto célula-célula entre LT y LB mediado por las moléculas coestimuladoras, así como a la acción de las citoquinas producidas por el LT. Estos antígenos son de naturaleza proteica y estimulan el desarrollo de hipermutación somática y cambio de isotipo en los genes del BCR en los centros germinales.

#### *Respuestas inmune primaria y secundaria*

La proliferación de linfocitos específicos durante el primer encuentro con el antígeno, es decir, en la respuesta primaria, genera células efectoras que incluyen LT ayudadores, células T citotóxicas, células plasmáticas productoras de anticuerpos y células T y B de memoria. Las células de memoria son capaces de llevar a cabo una respuesta inmune más eficiente frente a un siguiente encuentro con el mismo antígeno. Las células vírgenes y las de memoria pueden distinguirse gracias a la presencia de variantes de la molécula de superficie CD45. El CD45 es una proteína transmembrana cuya porción citoplasmática posee actividad de tirosina fosfatasa. Por mecanismos de procesamiento alternativo se generan varias isoformas de CD45. El CD45RA se expresa en las células vírgenes, mientras que en las células de memoria es característica la presencia del CD45RO. Puesto que las células de memoria se activan más rápido, la respuesta secundaria es más eficiente que la primaria. Debido a estas propiedades, la respuesta secundaria genera un gran número de linfocitos y lleva a la producción de cantidades abundantes de anticuerpos de alta afinidad. Una de las aplicaciones más importantes que ha traído consi-



**Figura 10. Componentes celulares y moleculares del sistema inmune.** El sistema inmune depende de una interacción compleja entre moléculas, células y tejidos especializados, lo cual da como resultado la capacidad de un organismo para eliminar los agentes extraños y al mismo tiempo identificar sus propios componentes. Aunque este supersistema puede ser dividido, artificialmente, en un sistema innato y otro adquirido o adaptativo, su mayor eficiencia la logra cuando los mecanismos inductores y efectores de uno y otro sistema establecen una comunicación bidireccional.

go el conocimiento de esta respuesta de memoria es el diseño racional de vacunas. El desarrollo de vacunas se fundamenta en el concepto que la exposición deliberada a una versión inocua de un patógeno o a sus componentes, genera células de memoria que rápidamente puedan establecer una respuesta inmune capaz de contrarrestar al patógeno en caso de un encuentro con el agente.

Después de revisar los componentes más importantes del sistema inmune y enunciar algunas de sus funciones, podemos concluir que aunque por propósitos prácticos se hace una división artificial de la respuesta inmune en una inmunidad innata y en otra adaptativa, ella depende de un verdadero supersistema (Figura 10) que establece una serie de interrelaciones que aún no podemos comprender en su totalidad,

pero de las cuales emergen una serie de propiedades que nos permiten establecer un equilibrio

dinámico con el medio externo así como con nuestras propias células y moléculas.

## LECTURAS RECOMENDADAS

1. Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS. Cellular and Molecular Immunology. Fourth ed. 2000, Philadelphia: W.B. Saunders Company.
2. Biron C et al. Natural Killer cells in antiviral defense: function and regulation by innate cytokines. *Annu Rev Immunol* 1999;17:189-220.
3. Delves PJ, Roitt IM. The immune system. First of two parts. *N Engl J Med* 2000;343(1):37-49.
4. Delves PJ, Roitt IM. The immune system. Second of two parts. *N Engl J Med* 2000;343(2):108-17.
5. Dutton RW, Swain SL, Bradley LM. The generation and maintenance of memory T and B cells. *Immunol Today* 1999;20(7):291-3.
6. Tada T The immune system as a supersystem. *Annu Rev Immunol* 1997;15:1-13.
7. Freitas A, Rocha B. Population biology of lymphocytes: The flight for survival. *Annu Rev Immunology*, 2000;18:83-111.
8. Fu Y, Chaplin D. Development and Maturation of secondary lymphoid. *Annu Rev Immunol* 1999;17:399-433.
9. Gordon S. Macrophages and the Immune Response, in *Fundamental Immunology*, Paul WE. Editor. 1999, Lippincott- Raven Publisher: Philadelphia. p. 533-545.
10. Hayday A. Cells: A right time and a right place for a converged third way of protection. *Annu Rev Immunol* 2000;18:975-1026.
11. Janeway CA, Medzhitov R. Innate immune recognition. *Annu Rev Immunol* 2002;20:197-216.
12. Medzhitov R, Janeway C. Innate Immunity. *N Engl J Med* 2000;343:338-344.
13. Podack ER. Functional significance of two cytolytic pathways of cytotoxic T lymphocytes. *J Leukoc Biol* 1995;57(4):548-52.
14. Porcelli S, Modlin R. The CD1 system: Antigen-presenting molecules for T cells recognition of lipids and glycolipids. *Annu Rev Immunol* 1999;17:297-329.
15. Prodinge WM et al. Complement, in *Fundamental Immunology*. Paul W.E, Editor. 1999, Lippincott-Raven Publisher: Philadelphia. p. 967-995.
16. Rock K, Goldberg A. Degradation of cell proteins and the generation of MHC class I- presented peptides. *Annu Rev Immunol* 1999. 17:739-779.

IFN:	Interferón
Ig:	Inmunoglobulina
IgA:	Inmunoglobulina A secretoria
IL:	Interleucinas
ITIM:	Motivos inhibidores de inmunoreceptores con residuos de tirosina
KIR:	Receptores similares NK similares a inmunoglobulinas
LIR:	Receptores de linfocitos similares a inmunoglobulinas
LIR:	Receptores inhibidores de leucocitos
LPS:	Lipopolisacárido

tienen un papel importante para distintos aspectos del desarrollo, estructura y funcionamiento de este sistema. Por ejemplo, el epitelio tímico y el estroma de la médula ósea son necesarios para la diferenciación de los linfocitos T y B, respectivamente; el endotelio vascular es un órgano inmunológicamente activo debido a la gran cantidad de mediadores que produce y a la interacción que establece con las demás células del sistema inmune; por su parte, los hepatocitos también sintetizan muchas de las moléculas necesarias para que la respuesta inmune sea adecuada. Así que,