

INMUNIDAD INNATA

Mónica L. Giraldo R.
Universidad de Antioquia

Abreviaturas usadas en este capítulo

CMH:	Complejo mayor de histocompatibilidad
CPA:	Células presentadoras de antígeno
CRD:	Dominio de reconocimiento de carbohidratos tipo lectina
DD:	Dominio de muerte
HSP:	Proteínas de choque térmico
IL:	Interleuquina
IL-1R:	Receptor de IL-1
IFN:	Interferón
kDa:	Kilodalton
LBP:	Proteína unidora del LPS
LPS:	Lipopolisacárido
LRR:	Secuencias ricas en leucina
MASP:	Serinas proteasas asociada a MBL
MBL:	Lectina unidora de manosa
NK:	Asesinas naturales
PAMP:	Patrones moleculares asociados a patógenos
PRR:	Receptores de reconocimiento de patrones
SP-A:	Proteína de surfactante A pulmonar
SP-D:	Proteína de surfactante D pulmonar
TIR:	Dominio de homología TLR/IL-1R
TLR:	Receptores tipo Toll
TNF:	Factor de necrosis tumoral
TRAF:	Factor asociado al receptor de TNF

INTRODUCCIÓN

Hasta hace algunos años el sistema inmune innato era considerado como un simple vestigio de sistemas antimicrobianos ancestrales, irrelevante para el establecimiento de la respuesta inmune protectora. Por este motivo, la investigación inmunológica se concentró en el estudio y la evaluación de la respuesta inmune específica, así como en los componentes microbianos involucrados en su inducción. Sin embargo, el panorama ha cambiado y en la actualidad hay una significativa valoración del papel del sistema inmune innato, no solo para el control inicial de las infecciones, mientras se establece la inmunidad específica, sino también en el direccionamiento y la regulación de esta respuesta.

La evolución ha seleccionado dos sistemas de defensa contra los agentes infecciosos: el innato o inespecífico y el adquirido o específico. El primero es filogenéticamente más antiguo, probablemente está presente en todos los organismos multicelulares incluyendo las plantas; mientras que el segundo sistema existe hace aproximadamente 400 millones de años y es característico de los vertebrados. La diferencia esencial entre ambos sistemas radica fun-

damentalmente en las estrategias utilizadas para el reconocimiento antigénico.

El sistema inmune específico o adaptativo se encuentra organizado en torno a los linfocitos T y B que reconocen un amplio universo de antígenos, para lo cual se generan, por mutaciones somáticas al azar, un repertorio de receptores antigénicos, con especificidades, que se distribuyen clonalmente en los linfocitos T y B (selección clonal). De esta manera, se garantiza que cuando un linfocito interactúa con su antígeno particular se desencadena la activación y proliferación de una clona específica (proliferación clonal). No obstante, para que tengan lugar la diferenciación celular y los mecanismos efectores de la inmunidad específica se requieren por lo menos cinco días, tiempo suficiente para que un microorganismo patógeno se disemine y eventualmente cause enfermedad o incluso la muerte. El repertorio de receptores de los linfocitos T y B seleccionado por un individuo no se transfieren a la descendencia, de tal forma que no confieren ventajas de supervivencia a la prole, por tanto, estos receptores tienen que ser reinventados por cada nueva generación de individuos.

En vista de que los receptores específicos de antígeno se generan por mecanismos genéticos aleatorios, dicho repertorio puede poseer sitios de unión no solo para los microorganismos sino también para antígenos ambientales inofensivos y para antígenos propios; es decir, que a pesar de la capacidad de reconocimiento específico, de la eficiencia y de la memoria inmunológica, el sistema inmune adaptativo carece de los mecanismos para distinguir entre los agentes patógenos, que requieren una respuesta efectora, y las sustancias inofensivas para las cuales tal respuesta es innecesaria o nociva. El sistema inmune específico no puede determinar el origen ni el contexto biológico de sus ligandos; de esta manera, la activa-

ción por autoantígenos o antígenos ambientales inocuos puede desencadenar alteraciones autoinmunes o reacciones de hipersensibilidad, respectivamente. Además, este sistema no tiene en consideración, la variedad de mecanismos efectores que pueden requerirse dependiendo de la naturaleza de los microorganismos.

Adicional a la señal entregada por el antígeno, las células del sistema inmune específico necesitan de señales coestimuladoras que determinan, parcialmente, el tipo de respuesta que debe establecerse. Evidencias recientes indican que el sistema inmune innato provee dichas señales. Al parecer las células y factores solubles del compartimiento natural del sistema inmune son los que seleccionan los antígenos que serán presentados, inducen la expresión de las señales coestimuladoras y establecen la dirección de las estrategias efectoras del sistema inmune específico.

RECONOCIMIENTO ANTIGÉNICO INNATO

El sistema inmune innato divide el universo antigénico entre sustancias inocuas y aquellas que son potencialmente nocivas, con base en la identificación de componentes exclusivos de los agentes infecciosos; sin embargo, la estrategia de reconocimiento de este sistema, contrario al sistema adaptativo, no se basa en la identificación de cada uno de los epítopes o determinantes antigénicos, sino de estructuras típicas que son esenciales para los microorganismos denominadas PAMP.

Los PAMP son estructuras evolutivamente conservadas en grupos amplios de microorganismos, que posiblemente han estado sometidas a una menor presión evolutiva ya que son esenciales para la supervivencia o la patogenicidad de dichos agentes; además, pueden represen-

tar un signo característico de una clase de microorganismos patógenos. Los PAMP no solo son indicio de la presencia de una infección, sino que además proporcionan información con respecto al tipo de agente invasor. De esta forma, le indican al sistema inmune cual es el mecanismo efector más efectivo, dependiendo de la clase particular de microorganismo. Ejemplos de esas moléculas son los peptidoglicanos presentes en bacterias; el LPS, característico de bacterias Gram-negativas; el ácido teicoico, encontrado en bacterias Gram-positivas; el RNA de doble cadena, típico de las infecciones virales; el zimósán y los residuos de manosa en la pared de hongos, entre otros. Adicionalmente, el sistema inmune innato tiene la capacidad de reconocer la ausencia de lo propio, así como lo propio alterado, posiblemente por la detección de cambios en los patrones de glicosilación en las glicoproteínas o modificaciones en la composición de los fosfolípidos de la membrana plasmática.

Los PAMP interactúan en el hospedero con los PRR. Estos receptores se codifican en la línea germinal y garantizan la identificación de patógenos a partir de un número limitado de estructuras cuya especificidad contra agentes infecciosos es genéticamente determinada. Esta ventaja evolutiva se transfiere de una generación a otra por medio de un grupo reducido de genes.

Los PRR están presentes en las células del sistema inmune innato así como en las células epiteliales; es decir, en los primeros sitios de contacto del hospedero con los microorganismos. No tienen expresión clonal de tal manera que varias células de una subclase expresan un receptor del mismo tipo. Funcionalmente, los PRR pueden ser de tres tipos: proteínas secretadas presentes en la circulación sanguínea, receptores endocíticos presentes en la membrana celular y receptores de señalización celular localizados extracelular o intracelularmente.

Los receptores secretados funcionan como opsoninas que se unen a la superficie del microorganismo y favorecen la activación de las células fagocíticas así como de proteínas del sistema del complemento. Un ejemplo de este tipo de receptor lo constituyen las colectinas, entre las que se encuentran la proteína unidora de manosa y las proteínas surfactantes, las cuales se discutirán más adelante. La lectina unidora de manosa se sintetiza en el hígado y se secreta en el suero como un componente de la respuesta de fase aguda.

Los receptores endocíticos están presentes en la superficie de células fagocíticas. Cuando interactúan con su ligando permiten la incorporación del patógeno mediante fagocitosis o endocitosis; luego, el endosoma se fusiona con el lisosoma donde ocurre la degradación de las distintas moléculas que hacían parte del microorganismo. Los péptidos derivados del procesamiento de estos antígenos pueden ser presentados en el contexto del CMH. Los receptores "scavenger" son un tipo de receptor endocítico que se une a la pared de las bacterias y permite su eliminación de la circulación.

Los receptores de señalización por su parte, reconocen PAMP y activan vías de señalización asociadas con la respuesta inmune. Un ejemplo de este grupo de receptores es la proteína Toll, identificada originalmente en la mosca de la fruta *Drosophila melanogaster* como una molécula necesaria para el control de la polarización dorsoventral durante el desarrollo embrionario. Posteriormente, se demostró que estaba involucrada en la respuesta de defensa contra infecciones por hongos en moscas adultas. En este caso, la unión del ligando *Spatzle* al receptor *Toll* conduce a la fosforilación de la proteína inhibidora *Cactus*, la cual es degradada en el proteosoma permitiendo así la traslocación al núcleo del factor de transcripción *Dorsal*, el que a su vez se une

a secuencias génicas que codifican para péptidos antifúngicos como la drosomicina. La proteína Toll tiene homología estructural y funcional con el dominio citoplasmático del IL-1R; además, los factores *Dorsal* y *Cactus* son homólogos a NFκB e IκB, respectivamente. La descripción de los receptores Toll y de su asociación con la respuesta inmune innata en *Drosophila* gracias a la activación de una vía de señalización relacionada con el factor de transcripción NFκB, motivó la búsqueda de receptores similares en mamíferos y en otras especies, así como la identificación de sus ligandos y la caracterización de las cascadas de señalización involucradas. De esta manera se identificaron los hoy conocidos TLR.

Los TLR son estructuras evolutivamente conservadas entre plantas, invertebrados y vertebrados, que se encargan de poner en marcha cascadas de señalización intracelular involucradas con la transcripción de genes relacionados con la síntesis de péptidos antimicrobianos, citoquinas y moléculas coestimuladoras indispensables para la activación de la respuesta inmune específica. Los TLR son proteínas transmembrana agrupadas en una misma familia con base en la homología de sus secuencias. En humanos se han caracterizado diez TLR (Tabla 1); sin embargo, es probable que existan muchos otros, aún sin caracterizar.

El primer TLR descrito en mamíferos fue el TLR4, el cual se identificó a partir de la observación de que las cepas de ratones C3H/HeJ y C57BL10/ScCr no responden naturalmente a la estimulación con LPS. Este defecto en la respuesta se debe a mutaciones en el gen *tlr4*; en la primera cepa se trata del cambio de una prolina por una histidina en la posición 712 del dominio citoplasmático de TLR4, mientras que en la segunda cepa hay una mutación nula en el gen *tlr4*. En ambos casos, los animales están predispuestos a sepsis por bacterias

Tabla 1. Receptores tipo Toll y sus ligandos

Receptor	Ligando
TLR 1	Lipopéptidos triacilados de bacterias y micobacterias Factores solubles de <i>Neisseria meningitidis</i>
TLR 2	Lipoproteínas y lipopéptidos de diferentes microorganismos Peptidoglicanos de bacterias Gram positivas. Ácido teicoico de bacterias Gram positivas. Lipoarabinomanan de micobacterias Glicoinositol fosfolípidos de <i>Trypanosoma cruzi</i> Zimosán LPS atípico de <i>Leptospira interrogans</i> y <i>Porphyromonas gingivalis</i> . HSP del hospedero
TLR 3	RNA de doble cadena presente en algunos virus.
TLR 4	LPS de bacterias Gram negativas. HSP del hospedero. HSP de algunos microorganismos. Fibrinógeno.
TLR 5	Flagelina de bacterias
TLR 6	Lipopéptidos diacilados de micoplasma
TLR 7	Algunos compuestos sintéticos
TLR 8	Algunos compuestos sintéticos.
TLR 9	Secuencias no metiladas de CpG presentes en el DNA bacteriano
TLR 10	Su ligando aún es materia de estudio.

Gram negativas, pero los demás aspectos de su respuesta inmune son aparentemente normales. La confirmación del papel de TLR4 en el reconocimiento del LPS se obtuvo a partir de estudios realizados con ratones "knock-out" para el gen *tlr4*, observándose en ellos una marcada reducción en la respuesta al LPS. Sin embargo, el TLR4 no es suficiente para que ocurra la respuesta al LPS, se requiere además la fijación del LPS por medio de la LBP, la cual está presente en el suero. El complejo LPS-LBP es reconocido por el CD14, una molécula de superficie que se expresa principalmente en la

membrana de monocitos/macrófagos y neutrófilos. A continuación, ocurre una aproximación entre CD14 y TLR4, para que a partir de allí se desencadene una cascada de eventos intracelulares que inducen la transcripción de genes involucrados con la respuesta inmune innata. Es importante señalar, que el TLR4 también reconoce algunos péptidos endógenos del tipo de las HSP.

El segundo receptor descrito en la familia de los TLR fue el TLR2, que reconoce lipoproteínas triaciladas de bacterias Gram negativas, lipoproteína diacilada de micoplasma, así como peptidoglicano y ácido teicoico de bacterias Gram positivas, lipoarabinomano de micobacterias, glicoinositol fosfolípidos de *Trypanosoma cruzi* y zimósán de hongos. Adicionalmente, el TLR2 reconoce el LPS atípico producido por algunas bacterias Gram positivas como *Leptospira interrogans* y *Porphyromonas gingivalis*, el cual difiere del LPS de enterobacterias en el número de cadenas aciladas presentes en el lípido A de la molécula. En este sentido, se postula que el TLR2 podría reconocer diferencias sutiles en el grado de acilación de los lipopéptidos mediante la interacción física y funcional con otros TLR. Por ejemplo, la asociación de TLR2 con TLR6 permite el reconocimiento de lipopéptidos diacilados de micoplasma, mientras que la asociación con TLR1 posibilita la identificación de lipopéptidos triacilados presentes en diversas bacterias y micobacterias.

La caracterización de los otros TLR identificados a la fecha es más incipiente. El TLR5 responde a flagelina, proteína constitutiva del flagelo de diversas bacterias. El TLR3 reconoce RNA de doble cadena, el cual es producido por muchos virus durante su ciclo replicativo. Por su parte, el TLR7 es importante para el reconocimiento de compuestos sintéticos como los imidazoquinolines. El TLR9 es esencial para el reconocimiento de secuencias CpG no metila-

das del DNA bacteriano, lo cual permite la diferenciación de los residuos de citosina que usualmente se encuentran metilados en el genoma de vertebrados y carecen de actividad inmunomoduladora. Este reconocimiento, posiblemente no ocurre en la membrana plasmática sino en el endosoma después de la endocitosis del ligando. El TLR7 y el TLR8 son homólogos a TLR9 cuyos ligandos naturales no han sido identificados aún; pero se sabe, que reconocen algunos compuestos sintéticos con propiedades antivirales, lo cual podría ser relevante en el futuro para el desarrollo de nuevas terapias basadas en la activación del sistema inmune innato mediante los TLR.

El número limitado de TLR y otros PRR plantea un interrogante importante: ¿Cómo a partir de un número restringido de receptores innatos se puede reconocer una gran diversidad de microorganismos como son los virus, las bacterias, los hongos, los protozoos y los parásitos multicelulares? Se demostró recientemente, que durante el reconocimiento de los agentes patógenos ocurre la heterodimerización de TLR diferentes, lo cual permite una discriminación muy fina para el reconocimiento de PAMP. Un ejemplo de lo anterior, lo refleja el reconocimiento de lipoproteínas microbianas. Este tipo de moléculas se encuentra en agentes tales como micobacterias, bacterias Gram negativas y micoplasma. La región amino terminal de la lipoproteína con grupos acilo es la responsable de la actividad inmunestimuladora de estas moléculas. En las bacterias, las lipoproteínas son triaciladas mientras que en el micoplasma son diaciladas; por lo tanto, el grado de acilación de las cisteínas aminotermiales se convierte en la característica que permite la identificación molecular del microorganismo. Los lipopéptidos diacilados son reconocidos por el TLR6 en unión con el TLR2, mientras que las lipoproteínas triaciladas interactúan con el TLR1 de nuevo en unión con el TLR2.

SEÑALIZACIÓN CELULAR ACTIVADA POR LOS TLR

Los genes *tlr* codifican para proteínas transmembranales tipo I constituidas por un dominio extracelular que posee 21 repeticiones en tandem de secuencias LRR seguidas por una región no LRR; el extremo C-terminal del dominio LRR posee una región rica en cisteínas. Los TLR atraviesan la membrana plasmática y su extremo citoplasmático, usualmente de 150 aminoácidos, es similar al del IL-1R; de ahí su nombre TIR.

Los TLR y el IL-1R poseen, además de la homología molecular de sus segmentos citoplasmáticos, vías de señalización comunes. Ambos requieren de la proteína adaptadora, MyD88, la cual posee un dominio TIR en su extremo C-terminal y un DD en su extremo N-terminal. Tanto los TLR como el IL-1R interactúan con MyD88 por medio de sus respectivos dominios TIR. El DD-MyD88 fosforila las serina/ treonina quinasas asociadas a IL-1R (IRAK1 e IRAK2) que a su vez activan a TRAF6. A partir de este punto de la cascada de señalización se puede activar la vía del NFκB. Mediante la participación de un elemento aún no identificado ocurre la fosforilación de IκB, proteína reguladora que en condiciones de reposo mantiene secuestrado al factor de transcripción NFκB en el citoplasma. Este evento conduce a la disociación del complejo de tal manera que IκB es degradado en el proteosoma mientras que NFκB se trasloca al núcleo donde se une a secuencias reguladoras de los genes que codifican

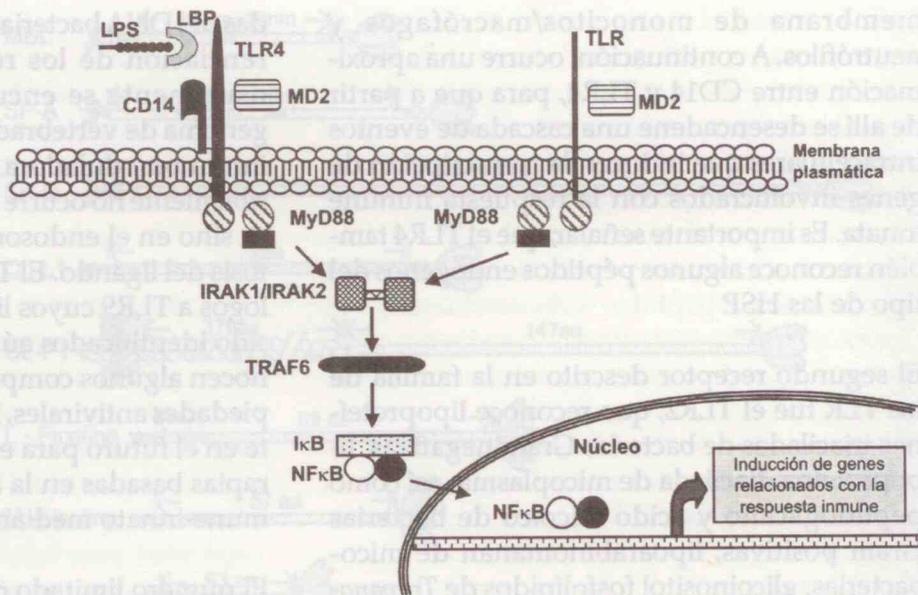


Figura 1. Activación de la vía de señalización de NFκB a través de TLR

para péptidos antimicrobianos, óxido nítrico sintasa y citoquinas pro-inflamatorias, como por ejemplo IL-1, IL-12, TNF-α, IFN-α/β. Estas son moléculas necesarias para el control inicial de microorganismos patógenos y para la inducción de la respuesta inmune específica (Figura 1).

La proteína adaptadora MyD88 es importante para la producción de citoquinas pro-inflamatorias en respuesta a diversos estímulos microbianos; sin embargo, en macrófagos que carecen de ella, se ha observado la activación de NFκB en respuesta al LPS, si bien la cinética es más lenta. Esto sugiere que aunque MyD88 es muy importante en la respuesta al LPS, también existe una vía de señalización inducida por LPS que es independiente de MyD88.

CONTRIBUCIONES DE LA INMUNIDAD INNATA AL CONTROL DE MICROORGANISMOS

Los TLR se expresan en diversos tipos celulares como monocitos/macrófagos, neutrófilos, mastocitos y células dendríticas, además en el

epitelio intestinal y respiratorio, es decir en sitios con mayor probabilidad de contacto inicial con agentes potencialmente patógenos. Esto refleja el papel preponderante de dichos receptores en la identificación temprana de estructuras típicas de microorganismos y en la inducción de los mecanismos efectores para el control inicial de las infecciones, tales como la producción de óxido nítrico y péptidos antimicrobianos, que tienen un efecto lítico directo o indirecto sobre diversos tipos de agentes infecciosos.

A continuación se describirán brevemente algunas moléculas efectoras en el sistema de la inmunidad innata.

Los péptidos antimicrobianos son sustancias evolutivamente conservadas en los reinos animal y vegetal, lo cual sugiere que constituyen una estrategia de defensa efectiva con un papel preponderante en la conservación de los organismos multicelulares. Existe una amplia diversidad de péptidos antimicrobianos como: defensinas, cecropinas, lactoferrina, histatinas, indolicidinas, entre otros. La clasificación resulta muy compleja y se ha hecho con base en su estructura química; sin embargo, una característica común a todos ellos es la habilidad de la molécula para adoptar una configuración espacial que agrupa de forma independiente los aminoácidos hidrofóbicos y los catiónicos, permitiendo el diseño de una estructura funcionalmente anfipática.

El mecanismo de acción de algunos péptidos antimicrobianos está relacionado con las diferencias estructurales en la membrana plasmática de organismos procariotes y eucariotes. Como se sabe, la membrana celular de los procariotes se caracteriza por la presencia de fosfolípidos negativos ubicados en la cara externa, mientras que la membrana plasmática eucariótica animal tiene predominio de fosfolípidos neutros dirigidos hacia el espacio extracelular,

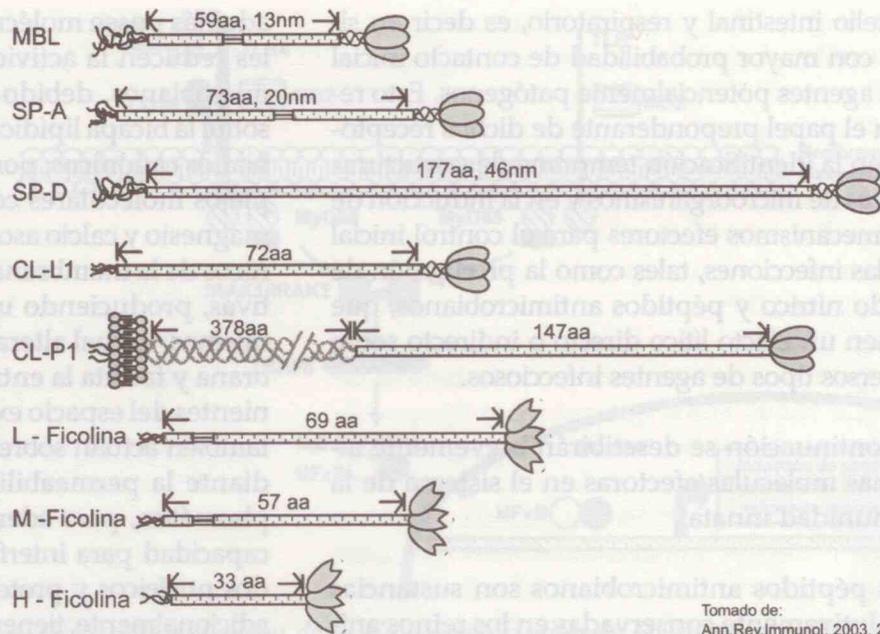
además posee moléculas de colesterol, las cuales reducen la actividad de los péptidos antimicrobianos, debido a su efecto estabilizador sobre la bicapa lipídica. Los péptidos antimicrobianos catiónicos, por ejemplo, se unen a complejos moleculares conformados por iones de magnesio y calcio asociados con azúcares aniónicos de la membrana de bacterias Gram negativas, produciendo un desplazamiento de los mismos, lo cual altera la integridad de la membrana y facilita la entrada de sustancias provenientes del espacio extracelular. Las defensinas también actúan sobre los microorganismos mediante la permeabilización de su membrana plasmática, pero además se sugiere que tienen capacidad para interferir con la síntesis de ácidos nucleicos y proteínas del microorganismo; adicionalmente, tienen una actividad quimiotáctica, con lo que se favorece el reclutamiento de células fagocíticas hacia el sitio de la infección.

A diferencia de lo que se observa con los antibióticos disponibles en la actualidad, los microorganismos usualmente no desarrollan resistencia a los péptidos antimicrobianos, lo cual amplía las perspectivas para el desarrollo de terapias anti-infecciosas basadas en la utilización de dichas sustancias, bien sea solas o combinadas con los antibióticos convencionales para aumentar su potencia y biodisponibilidad.

Las colectinas, son una familia de proteínas compuestas de estructura de colágeno con dominios que reconocen carbohidratos tipo C (lectinas de colágeno tipo C), las cuales hacen parte de la inmunidad innata de los vertebrados. En el humano, la primera colectina caracterizada fue la MBL, posteriormente se identificaron en el pulmón las colectinas SP-A y SP-D y recientemente, los análisis del genoma permitieron la identificación de otras dos colectinas humanas, la CL-L1 y la CL-P1. En los bovinos se han caracterizado las colectinas séricas conglutinina, CL-43 y CL-46. Las colec-

tinias plasmáticas son sintetizadas por los hepatocitos, mientras que las colectinas pulmonares son sintetizadas por las células alveolares tipo II. Existe otra familia de proteínas llamadas ficolinas, estrechamente relacionadas con las colectinas, tanto desde el punto de vista estructural como funcional, de estas se han descrito tres en el humano: L-ficolina, M-ficolina y H-ficolina. Estas proteínas también tienen dominios de lectina unidos a las regiones de colágeno; sin embargo, su dominio de reconocimiento de carbohidratos es un dominio similar a fibrinógeno.

Las colectinas se ensamblan como oligómeros de subunidades triméricas; cada subunidad está compuesta de tres polipéptidos idénticos, con excepción de SP-A, que contiene dos polipéptidos iguales y un tercero que se diferencia en seis aminoácidos (Figura 2). Los polipéptidos varían en tamaño desde aproximadamente 28 kDa para MBL, 28-36 kDa para SP-A, 42-44 kDa para SP-D, CL-43 y congulutina bovina, hasta 65 kDa para una posible congulutina humana. Las subunidades se unen ya sea covalentemente por medio de puentes disulfuro, o no covalentemente, en oligómeros de hasta seis subunidades. La masa molecular de las colectinas totalmente ensambladas varía entre 500 y 650 kDa. Cada subunidad consiste de un dominio amino terminal que posee dos residuos de cisteína para entrecruzamiento por puentes de disulfuro (dominio N), de un dominio de triple hélice de colágeno (dominio C), de un dominio cor-



Tomado de:
Ann.Rev.Immunol. 2003. 21:551

Figura 2. Esquema de colectinas y ficolinas

to de unión en espiral (dominio L) y de un dominio CRD. Estos dominios CRD son los responsables de la actividad lectina de las colectinas y por lo tanto son los que van a interactuar con la manosa de los microorganismos. Para una unión de alta afinidad, son necesarias y suficientes agrupaciones en trímeros de CRD.

Las interacciones entre las subunidades de MBL y SP-A se extienden durante una porción importante del extremo amino terminal de la región de colágeno, lo que genera una estructura en forma de ramillete similar a la de C1q. La estructura de la congulutina es cruciforme con cuatro brazos de igual longitud que terminan en cabezas globulares. Por su parte, la SP-D se encuentra principalmente en forma de monómeros, aunque también se pueden encontrar tetrámeros similares a los de congulutina, los cuales son un 20% más largos. Finalmente, la CL-43 se encuentra únicamente como monómeros, los cuales terminan en un extremo que tiene tres

cabezas globulares. Estas colectinas tienen capacidad de interactuar con moléculas de azúcares que presentan una ubicación ecuatorial de grupos 3- y 4-OH, tales como D-manosa, D-glucosa, D-manosamina N-acetilada y D-glucosamina; también pueden unirse a L-fucosa probablemente por medio de grupos 2- y 3-OH. A pesar de esta capacidad de unión con diferentes estructuras de carbohidratos, se evidencian preferencias por ciertos azúcares. Esta selectividad diferencial es consistente con la actividad antimicrobiana innata de las colectinas, pues ellas deben reaccionar con las distintas moléculas de carbohidratos que se encuentran en un gran número de microorganismos patógenos; y al mismo tiempo, no deben reaccionar con los carbohidratos endógenos que normalmente se expresan en las células del hospedero. De otro lado, las colectinas interactúan con las células del hospedero gracias al denominado receptor de colectinas, el cual es el mismo receptor para la proteína C1q del complemento. Este receptor se encuentra en leucocitos, plaquetas, células endoteliales, fibroblastos y epitelios especializados tales como las células alveolares tipo II.

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 del sistema inmune o por el complemento. La MBL y las ficolinas inician la cascada del complemento por la vía dependiente de lectinas mediante la activación de MASP y de esta manera median la lisis de bacterias o de células cubiertas con manosa. Además, la MBL se considera una de las principales moléculas opsonizantes del plasma, debido a que las células fagocíticas poseen receptores que permiten la ingestión de partículas recubiertas con esta proteína. Por su

parte, SP-A y SP-D tienen la capacidad de opsonizar, neutralizar y aglutinar microorganismos tales como bacterias y virus, lo cual indica que estas proteínas son importantes para la eliminación de microorganismos que ingresan al pulmón. La congutamina interactúa con ligandos endógenos; particularmente, se ha demostrado su unión al C3bi; gracias a esto, puede ser importante para la erradicación de microorganismos, al mediar la unión de bacterias recubiertas con C3bi al receptor de colectinas en las células fagocíticas.

PAPEL DE LA INMUNIDAD INNATA EN LA INDUCCIÓN DE LA RESPUESTA ADAPTATIVA

La inducción de la respuesta inmune adaptativa, además del reconocimiento del antígeno por parte de los linfocitos T, depende de la expresión de moléculas coestimuladoras así como de la secreción de citoquinas por parte de las CPA. Los estudios de los últimos años sugieren que la estimulación de los TLR tiene una función protagónica en dicho proceso, gracias a la activación de las CPA en general y de las células dendríticas en particular.

Para su activación, los linfocitos T requieren por lo menos de dos señales: la primera está dada por la interacción entre el TCR y el CMH-péptido y la segunda depende de la interacción entre moléculas accesorias que se expresan en la superficie de las CPA, particularmente CD80/CD86 y sus ligandos expresados en el linfocito T, la molécula CD28. Cuando se produce la interacción del TCR con el CMH-péptido en ausencia de coestimulación, la célula T se inactiva permanentemente (anergia) o sufre apoptosis.

Las células dendríticas inmaduras circulantes se caracterizan por su marcado potencial

fagocítico, combinado con una capacidad reducida para la presentación antigénica. El proceso de maduración de estas células puede desencadenarse por una amplia gama de estímulos microbianos que interactúan con los TLR. Una vez maduras, las células dendríticas se establecen en los nodulos linfáticos, modulan positivamente la expresión de TLR, pierden su actividad fagocítica pero se optimiza su función para la presentación antigénica en el contexto del CMH, con lo cual se da inicio a la respuesta inmune específica de antígeno. Además, las células dendríticas también son una fuente importante de citoquinas necesarias para la activación secuencial del sistema inmune innato que, en última instancia, culmina con la estimulación de la inmunidad adaptativa. Así, la IL-12 que secretan las células dendríticas estimula a las células NK para producir IFN- γ , que además del efecto autocrino, contribuye a la activación de los macrófagos; por su parte, los macrófagos secretan citoquinas indispensables para la activación así como para la regulación posterior de los linfocitos T (Figura 3).

La expresión de moléculas coestimuladoras como el CD80/CD86 está controlada por el sistema inmune innato. Los TLR inducen la expresión de dichas moléculas en las CPA, pero esto solo ocurre si se ha detectado la presencia de un patógeno. Ni los antígenos ambientales inocuos, ni los autoantígenos son reconocidos por el sistema inmune innato y por tanto no

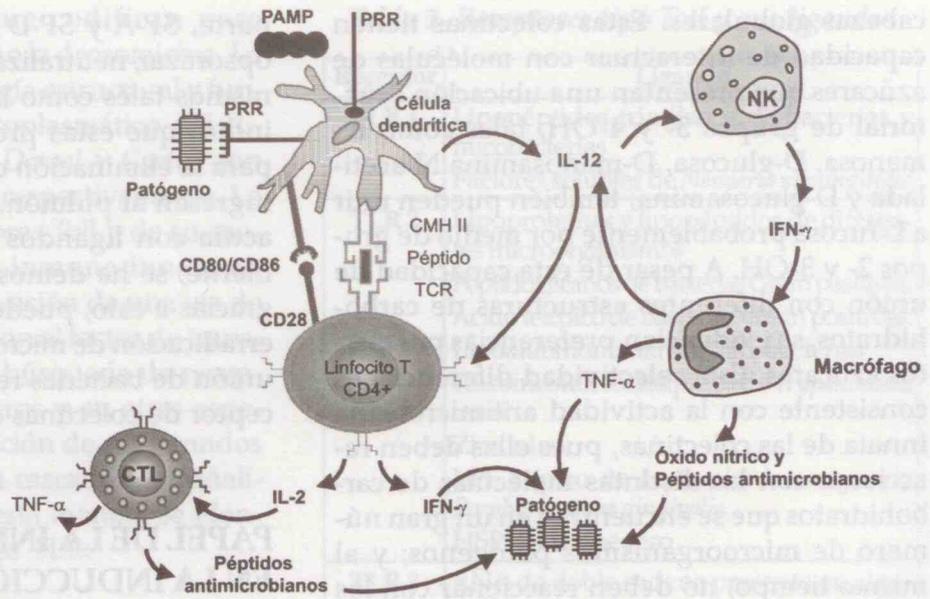


Figura 3. Regulación de la respuesta inmunológica mediante el sistema inmune innato

inducen la expresión de CD80/CD86; en consecuencia, se previene la activación de los linfocitos T y los subsecuentes mecanismos efectores. De esta forma, el sistema inmune, en su conjunto, asegura que solo antígenos potencialmente patogénicos desencadenen la respuesta inmune específica.

El paradigma de la inmunidad adaptativa lo constituye la selección clonal, según la cual la activación de un linfocito, por la unión de determinantes antigénicos a los receptores clonalmente distribuidos, conduce al desarrollo de una inmunidad específica, efectiva y duradera. Sin embargo, el precio de esta diversidad es la incapacidad para diferenciar entre cuáles antígenos son propios y cuáles extraños, así como la imposibilidad para determinar cuándo es necesario desplegar una respuesta inmune efectora y cuándo ésta puede resultar innecesaria o incluso deletérea para el hospedero. El dilema, parece resolverlo el sistema inmune innato con sus estrategias de reconocimiento de patrones moleculares por medio de los recep-

tores evolutivamente conservados. Tales receptores se expresan en los sitios anatómicos de contacto continuo entre el organismo y el medio ambiente, lo cual garantiza la captura oportuna o la inactivación temprana de agentes potencialmente patógenos. Así, el sistema inmu-

ne innato no solo es importante por la inmediatez de su respuesta sino, fundamentalmente, por su capacidad para proveer el contexto biológico apropiado e indispensable para la inducción de una respuesta inmune adaptativa apropiada y efectiva.

LECTURAS RECOMENDADAS

1. Bendelac A, Fearon DT. Innate pathways that control acquired immunity. *Curr Op Immunol* 1997;9:1-3.
2. Brightbill HD, Libraty DH, Krutzik SR, Yang RB, Belisle JT, Bleharski JR, Maitland M, Norgard MV, Plevy SE, Smale ST, Brennan PJ, Bloom BR, Godowski PJ, Modlin RL. Host defense mechanisms triggered by microbial lipoproteins through Toll-like receptors. *Science* 1999;285:732-736.
3. Chaplin DD. Overview of the immune response. *J. Allergy Clin Immunol* 2003;111:S442-S459.
4. Fearon DT, Locksley RM. The instructive role of innate immunity in the acquired immune response. *Science* 1996;272:50-54.
5. Ganz T. Defensins: Antimicrobial peptides of innate immunity. *Nature Rev* 2003;3:710-720.
6. Hancock RE, Scott MG. The role of antimicrobial peptides in animal defenses. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2000;97:885-8861.
7. Hoffmann JA, Kafatos FC, Janeway Jr CA, Ezekowitz RAB. Phylogenetic perspectives in innate immunity. *Science* 1999;284:1313-1318.
8. Holmoskov U, Thiel S, Jensenius JC. Collectins and ficolins: humoral lectines of the innate immune defense. *Ann Rev Immunol* 2003; 21: 547-578.
9. Janeway Jr CA, Medzhitov R. Innate immune recognition. *Annu Rev Immunol* 2002; 20: 197-216.
10. Medzhitov R, Janeway Jr CA. Innate immunity. *N Engl J Med* 2000;343:338-343.
11. Medzhitov R, Janeway Jr CA. Innate immunity: impact on the adaptive immune response. *Curr Op Immunol* 1999;9:4-9.
12. Medzhitov R, Preston P, Janeway Jr CA. A human homologue of the Drosophila Toll protein signals activation of adaptive immunity. *Nature* 1997;388:394-396.
13. Poltorak A, He X, Smirnova I, Liu MY, Van Huffel C, Du X, Birdwell D, Alejos E, Silva M, Galanos C, Freudenberg M, Ricciardi-Castagnoli P, Layton B, Beutler B. Defective LPS signaling in C3H/HeJ and C57BL/10ScCr mice: mutations in Tlr4 gene. *Science* 1998;282:2085-2088.
14. Takeda K, Kaisho T, Akira S. Toll-like receptors. *Ann Rev Immunol* 2003;21:335-376.
15. Zasloff M. Antimicrobial peptides of multicellular organisms. *Nature*. 2002;415:389-395.

PAMP: Patrones moleculares asociados a patógenos

PRR: Receptores de reconocimiento de patrones

SP-A: Proteína de surfactante A pulmonar

SP-D: Proteína de surfactante D pulmonar

TIR: Esquema de homología TLR/IL-1R

TLR: Receptores tipo Toll

TNF: Factor de necrosis tumoral

TRAF: Factor asociado al receptor de TNF

La evolución ha seleccionado los sistemas de defensa contra los agentes bio-químicos al innato e inespecífico y el adaptativo e específico. El primero es filogenéticamente más antiguo, probablemente está presente en todas las organismos multicelulares, incluyendo las plantas, mientras que el segundo sobrevivió hasta aproximadamente 600 millones de años y es característico de los vertebrados. La diferencia esencial entre ambos sistemas radica en