

## INTERACCIONES CELULARES EN LA RESPUESTA INMUNE

Luis Fernando García, M.D.  
Inmunólogo\*

Los organismos vivos habitan en lo que pudiéramos llamar un universo de antígenos, esto es, viven rodeados y en continuo contacto con moléculas orgánicas provenientes de otros organismos muchos de ellos con poder patogénico por lo cual la naturaleza ha desarrollado mecanismos evolutivos para que la individualidad biológica contenida en cada genoma particular se exprese a nivel fenotípico en un complejo sistema que le permite a cada ser vivo reconocerse a sí mismo y en contraposición identificar aquellas moléculas que no le pertenecen, para finalmente mediante acciones de ese mismo sistema rechazar aquello que sea identificado como ajeno.

El sistema responsable de este reconocimiento de lo propio y lo no propio en los vertebrados es el sistema inmune, compuesto de una serie de células y sustancias solubles que bajo estricto control genético crean mecanismos de tolerancia frente a lo propio y de defensa frente a lo no propio. En las últimas tres décadas el estudio intenso de estas reacciones inmunológicas ha permitido un conocimiento profundo, pero aun incompleto, de las diferentes células, moléculas y genes que conforman el sistema inmune.

En la presente charla trataremos de revisar someramente el origen de las células que participan en la respuesta inmune, las interacciones que ocurren entre ellas en el curso de una respuesta y el control genético que sobre ellas se ejerce.

Las células fundamentales en la respuesta inmune son los linfocitos, pero además participan otras células principalmente de las series fagocítica mono y polinucleares. Todas estas células se originan a partir de los tejidos hematopoyéticos y específicamente en la vida embrionaria a partir de los islotes del saco vitelino; posteriormente cuando el hígado asume la función hematopoyética es allí donde aparecen los primeros linfocitos, los cuales toman dos vías de diferenciación antes de madurar hacia células inmunocompetentes. Algunos de estos linfocitos migran al timo, e inicialmente se localizan en la corteza en donde se ponen en contacto con las células epiteliales derivadas de las bolsas faríngeas y que conforman el estroma tímico. Los timocitos, nombre con que se conocen los linfocitos intratímicos, migran de la corteza a la médula de este órgano y en este proceso sufren el efecto diferenciador del microambiente tímico dado fundamentalmente por dos señales, por una parte las células epiteliales producen factores hormonales como la timosina, la timopo-

\* Centro de Investigaciones Médicas.  
Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

yetina, etc., que conjuntamente con el contacto directo de los timocitos con las moléculas marcadoras de lo propio, presentes en la membrana de las células del estroma tímico y codificadas por el complejo mayor de histocompatibilidad (MHC), del cual hablaremos más adelante, hacen que los timocitos adquieran la capacidad de diferenciar entre lo propio y lo no propio y que al llegar a la médula tímica la mayor parte de ellos sean inmunocompetentes. Además de este desarrollo funcional la diferenciación intratímica se caracteriza por aparición secuencial de moléculas en la membrana celular, conocidas como marcadores de diferenciación; en el caso del ratón los más conocidos son los Lyt y en el humano los CD1 a CD8 (anteriormente conocidos como OKTo Leu) y que permiten identificar no sólo el estudio de maduración de una célula en particular sino también diferentes subpoblaciones de células que emigran del timo, y que en adelante se denominan linfocitos T. Una vez circulantes o localizados en los órganos linfoides como el bazo, los ganglios linfáticos o los nódulos linfáticos se pueden identificar al menos cuatro grandes subpoblaciones de linfocitos T conocidos como T ayudadores, T supresores, T citotóxicos y T de hipersensibilidad retardada, los dos primeros responsables de la regulación de la respuesta inmune y los otros dos de la respuesta celular efectora.

La otra vía de diferenciación de los linfocitos es de la Bursa de Fabricio. En las aves las células provenientes de los tejidos hematopoyéticos se localizan en el día 13 de la vida embrionaria en la Bursa de Fabricio y rápidamente, quizás bajo el influjo de factores hormonales producidos por las células del epitelio de la Bursa, se diferencian en células pre-B, que se caracterizan por tener inmunoglo-

bulina M (IgM) intracitoplásmica, estas células expresan posteriormente la IgM en su membrana, y a partir de este momento se consideran como linfocitos B, los cuales colonizan otros órganos linfoides como el bazo. Para el día 21, en el momento del empollamiento, ya es posible detectar células con IgG y su maduración posterior depende ya de la exposición a los antígenos ambientales. En los mamíferos se acepta que el equivalente de la Bursa de Fabricio son los órganos hematopoyéticos mismos, siendo el hígado el primer órgano en el cual se detectan linfocitos pre-B y posteriormente linfocitos B con IgM en su membrana. La maduración de los linfocitos B en los mamíferos incluye la expresión en la membrana de IgD sola, o simultáneamente con la IgM, lo cual parece ser decisivo en el desarrollo futuro a célula plasmática productora de IgG, IgA o IgE.

Los linfocitos T y representan las células con capacidad de reconocer los diferentes antígenos en forma específica; sin embargo en la respuesta inmune intervienen además otras células accesorias no específicas que pueden actuar presentando antígenos a los linfocitos (células fagocíticas mononucleares, células dendríticas, etc.) o bien como células efectoras de la respuesta inmune (fagocitos poli y mononucleares).

Antes de revisar los conceptos generales de las interacciones celulares en la respuesta inmune es necesario conocer someramente algo sobre el complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) y sobre las nuevas tecnologías que actualmente están produciendo la mayor información sobre el papel de las diferentes células del sistema inmune, y además las de mayores posibilidades de aplicación práctica en el futuro.

En el primer lugar, se ha encontrado que el rechazo o la tolerancia al injerto de tejidos entre individuos de la misma especie depende primordialmente de los productos de un pequeño grupo de genes conocido como Complejo Mayor de Histocompatibilidad (MHC) el cual está altamente conservado filogenéticamente en los vertebrados. En general se ha encontrado que el MHC contiene tres tipos de genes. Los genes tipo 1 que codifican glicoproteínas (PM: 45.000 daltones) presentes en la superficie de la gran mayoría de las células del organismo y asociadas en forma no covalente a un polipéptido de menor peso molecular conocido como la B-2 microglobulina el cual es codificado por genes diferentes a los del MHC. Los productos de los genes clase 1 se conocen como antígenos clase 1 y su estudio detallado ha demostrado un intenso polimorfismo genético en los loci correspondientes, esto es, que con excepciones notables como la del Hámster, existe un elevado número de alelos para cada uno de estos loci.

Los genes clase 2 codifican heterodímeros compuestos de una cadena alfa (PM: 33.000 daltones) poco polimórfica y una cadena Beta (PM: 28.000 daltones) con un polimorfismo mucho mayor. Estos antígenos clase 2 expresan en la membrana celular de los linfocitos B, los monocitos, algunas células dendríticas, células endoteliales y linfocitos T ayudadores y supresores activados.

Finalmente los genes de clase 3 del MHC codifican proteínas plasmáticas que participan en el sistema complemento y específicamente se ha encontrado en diferentes especies, que los genes para el C2 y el C4 de la vía clásica y el factor B (Bf) de la vía alterna están localizados

en el MHC. A pesar de que el MHC fué descubierto por su papel en la supervivencia de aloinjertos, actualmente se sabe que su función es mucho más importante y que sus genes controlan la capacidad de un organismo de desarrollar o no una respuesta inmune frente a un antígeno determinado, lo cual a nivel de las enfermedades se expresa en términos de resistencia o susceptibilidad ligadas o asociadas a determinados productos del MHC.

Una de las técnicas de mayor impacto en la inmunología actual es la de los anticuerpos monoclonales producidos por hibridomas. Si se inyecta un ratón con un antígeno y luego se extraen sus células esplénicas en las cuales hay linfocitos B sensibilizados al antígeno y estas células se hibridizan con la ayuda de agentes como el polietilenglicol con células de mieloma múltiple que como tales producen anticuerpos monoclonales y se reproducen indefinidamente *in vitro* e *in vivo*, es posible mediante la utilización de medios selectivos obtener células híbridas que se producen como las células del mieloma y que sintetizan anticuerpos monoclonales dirigidos contra el antígeno con el cual se sensibilizó inicialmente el ratón. Mediante esta técnica se han podido producir anticuerpos monoclonales que reconocen los antígenos de superficie característicos de las diferentes subpoblaciones de linfocitos, los diferentes antígenos del MHC y los mediadores solubles que transmiten señales entre las células al igual que los receptores de estas señales.

La segunda técnica que quiero mencionar es la de clonaje de linfocitos T y el mantenimiento *in vitro* de estas clonas mediante la interleukina 2 la cual ha permitido estudiar a nivel de una sola clona de linfocitos T ayudadores o citotóxicos las características de su receptor

para el antígeno, sus productos, sus receptores y el efecto de los mediadores que regulan su funcionamiento.

Finalmente, no podemos dejar de mencionar las técnicas de ingeniería genética que mediante la utilización de DNA recombinante han permitido aislar los genes de muchas de las moléculas comprometidas en la respuesta inmune, secuencias los nucleótidos que forman estos genes e inclusive aislarlos, tranfectarlos a organismos inferiores como bacterias o levaduras y luego hacer que estos microorganismos se conviertan en verdaderas fábricas de inmunoglobulinas, interferón, etc.

Veamos ahora si los principales eventos que ocurren cuando un antígeno cualquiera entra al organismo. La primera célula inmunológicamente importante que se pone en contacto con el antígeno es la célula presentadora de antígeno que bien puede ser una célula dendrítica o una célula de la serie fagocítica mononuclear como los monocitos. Cualquiera que ella sea es necesario que procese el antígeno mediante su interiorización y su exposición a las enzimas lisosomales para luego reexpresarlo a nivel de membrana celular para que sea reconocido por los linfocitos. Otra forma de presentación del antígeno que ha sido propuesta consiste en la reacción de algunos epítopes con la IgM correspondiente presente en la membrana del linfocito B permitiendo que el linfocito T reconozca otros epítopes de la misma molécula de antígeno. En ambos casos el reconocimiento del antígeno extraño o nominal por parte de los linfocitos T requiere además un correconocimiento de los antígenos clase 2 del MHC presentes en la membrana celular de la célula presentadora de antígeno. Este reconocimiento simultáneo de lo "propio" y lo "no pro-

pio" en la membrana de la célula presentadora de antígeno es el primer mecanismo de regulación genética que ejerce el MHC sobre la respuesta inmune. Hasta hace algún tiempo se discutió muchísimo si el reconocimiento por parte del linfocito T era realizado por receptores diferentes para el antígeno nominal y el antígeno del MHC; sin embargo en este momento con el conocimiento de la estructura del receptor para antígenos del linfocito T se acepta que el reconocimiento se hace a través de dos sitios diferentes de la misma molécula.

El reconocimiento del antígeno y su confrontación con los productos del MHC por parte de cualquiera de las subpoblaciones de linfocitos T no es suficiente para su activación y requiere una segunda señal no específica dada por factores solubles producidos por las mismas células que participan en la respuesta inmune. En el caso de la activación del linfocito T ayudador, el mediador es la Interleukina 1 (Il-1) producida por las células presentadoras de antígeno y la cual es una proteína de 15.000 daltones que tiene como efecto principal (además de otros efectos en la inflamación como ser el causante de la fiebre, antes conocido como pirógeno endógeno) inducir en el linfocito T ayudador la producción de la Interleukina 2 (Il-2), la cual es el principal mediador en la activación de las demás poblaciones celulares. Mientras el contacto con el antígeno supone la inducción del receptor para Il-2, la unión de ésta con su receptor induce la reproducción celular y la producción por parte de la célula de nuevos mediadores como el interferón gama o los factores de crecimiento y diferenciación de los linfocitos B; igualmente la Il-2 induce la diferenciación de los linfocitos T pre-citotóxicos que han reconocido

el antígeno conjuntamente con los antígenos clase 1 del MHC en linfocitos T citotóxicos activos; restringidos a su vez estos mismos antígeno en la lisis de células infectadas con virus o en el rechazo de aloinjertos.

El interferón gama (IFN- $\gamma$ ) por su parte es también una de las linfoquinas con mayor número de acciones sobre el sistema inmune pues actúa como factor activador de los macrófagos los cuales adquieren una mayor capacidad fagocítica, microbicida y citocida permitiéndoles actuar más eficientemente como células efectoras de la respuesta inmune celular en muchas infecciones intracelulares o en las reacciones antitumorales. En los fagocitos mononucleares el IFN- $\gamma$  también aumenta la expresión de los antígenos clase 2 que normalmente se pierden a medida que estas células maduran, pero gracias a la acción del IFN- $\gamma$  su expresión continúa permitiéndoles mantener su función presentadora de antígeno. Otra acción importante es la activación de las células asesinas naturales (NK) las cuales parecen desempeñar un papel primordial en la vigilancia inmunológica antitumoral.

Como ya se mencionó, el linfocito B, una vez que expresa IgM y/o IgD en su membrana se convierte en una célula inmunocompetente; sin embargo con la mayoría de los antígenos se requiere que el linfocito B reciba una señal por parte del linfocito T ayudador para continuar su diferenciación a célula productora de anticuerpos. Esta señal puede ser dada en un contacto directo célula a célula, el cual requiere que ambas expresen los mismos antígenos clase 2 del MHC o por factores solubles como el factor de crecimiento de los linfocitos B (BCGF) o el factor de diferenciación de los lin-

focitos B (BCDF). Hasta el momento no está claro si la IL-2 actúa directamente sobre los linfocitos B aunque evidencia reciente sugiere que éste es el caso.

Hasta ahora hemos visto las señales positivas que se presentan en la inducción de la respuesta inmune; sin embargo, ésta se encuentra bajo un estricto control supresivo que junto con los fenómenos de ayuda refleja la homeostasis del sistema inmune. La supresión de la respuesta inmune se encuentra también regulada genéticamente y al menos algunos de los genes identificados hacen parte del MHC.

El papel de los fagocitos mononucleares es nuevamente enfatizado por su papel regulador como célula productora de prostaglandinas (PGE<sub>2</sub>) que inhiben la función linfocitaria; pero parece que la función supresora es ejercida fundamentalmente por poblaciones de linfocitos T supresores, los cuales producen factores ligados o no al MHC, que inhiben la función de las células T ayudadoras. Aunque estos factores no están plenamente caracterizados al igual que los circuitos supresores, parece que hay un complejo sistema de células supresoras, contrasupresoras, amplificadoras de supresores, etc., cada una con restricciones genéticas variables y posiblemente factores solubles diversos.

Finalmente hay que mencionar que además de la regulación mediada por células ayudadoras y supresoras con sus respectivos mediadores solubles, el sistema inmune posee un complejo mecanismo de autorreconocimiento basado en la complementariedad de los sitios de unión con el antígeno (idiotipos) de los anticuerpos y de las moléculas receptoras en la superficie de los linfocitos. En esta forma cada idiotipo sería reconocido por

un anti-idiotipo el cual a su vez sería reconocido por otro llevando a todo un sistema de interconexión el cual es alterado por la entrada de un antígeno externo pero que tiene una reacción cruzada con alguno de los epítopes propios.

Como puede verse el sistema inmune cumple su función de vigilancia y preservación de lo propio mediante un gran número de complejos mecanismos genéticos, moleculares y celulares desarrolla-

dos a lo largo del proceso evolutivo y que garantizan en alguna forma la supervivencia de la especie en la interacción con los microorganismos patógenos y frente a los procesos neoplásicos, pero que a nivel individual pueden evidenciarse cuando por múltiples razones se alteran los mecanismos de inmunidad y tolerancia y aparecen los procesos de alergia, autoinmunidad o inmunodeficiencia para los cuales sólo apenas se empieza a comprender una base racional para su manipulación terapéutica.