

REVISIÓN DE LITERATURA

EL SISTEMA INMUNE EN LOS MAMÍFEROS: LAS DEFENSAS DEL CUERPO

Carlos M. Campos-Granados¹

RESUMEN

El sistema inmune es un complejo sistema de mecanismos superpuestos que el cuerpo de los mamíferos posee para defenderse de los agentes patógenos que le causan daño. En este sentido el cuerpo de los mamíferos, posee tres sistemas bien definidos: las barreras físico-químicas, el sistema inmune innato y el sistema inmune adquirido. La primer línea de defensa la constituyen las barreras físico-químicas, entre las que podemos mencionar a la piel, las mucosas, enzimas y proteínas, tos, estornudos, vómito, diarrea, entre otras. Si esta primer línea de defensa falla, entra en acción el sistema inmune innato, el cual desencadena una serie de reacciones químicas y biológicas para atacar al invasor, el cual es detectado al ser diferente en composición, con respecto al organismo del animal. La principal forma de defensa del sistema inmune innato es la inflamación, la cual involucra aumento de temperatura y aumento en la irrigación sanguínea hacia el área afectada, llevando consigo las diferentes células que el organismo produce con este fin (macrófagos, citoquinas, quimosinas, entre otras). La última línea de defensa la constituye el sistema inmune adquirido, el cual se desarrolla mediante dos mecanismos fundamentales: respuesta inmune humoral, donde los linfocitos B juegan un papel preponderante; y respuesta inmune celular, donde los linfocitos T son las células fundamentales.

Palabras clave: sistema inmune, barreras físicas, inflamación, linfocitos.

¹ Centro de Investigaciones en Nutrición Animal. Universidad de Costa Rica. San José, Costa Rica.
Autor para correspondencia: carloscamposgranados@gmail.com
Recibido: 27 de enero 2014 Aceptado: 30 de abril 2014

ABSTRACT

The immune system in mammals: The body's defenses. The immune system is a complex system of overlapping mechanisms that the body of the mammals has to defend of pathogens that cause damage. In this sense the body of the mammals, has three distinct systems: physicochemical barriers, the innate immune system and the adaptive immune system. The first line of defense are the physical and chemical barriers, among which we mention the skin, mucous membranes, enzymes and proteins, coughing, sneezing, vomiting, diarrhea, among others. If this first line of defense fails, kicks in the innate immune system, which triggers a series of chemical and biological weapons to attack the invader, which is detected to be different in composition, with respect to the body of the animal reactions. The main form of defense is the innate immune system inflammation, which involves increased temperature and increased blood supply to the affected area, carrying different cells the body makes to this end (macrophages, cytokines, chemokines, among other). The last line of defense is the adaptive immune system, which is developed through two main mechanisms: humoral immune response, where B cells play a major role, and cellular immune response, in which T cells are the basic cells.

Keywords: immune system, physical barriers, inflammation, lymphocyte.

INTRODUCCIÓN

La resistencia efectiva contra las infecciones es fundamental para el desarrollo y funcionamiento del organismo de los mamíferos, y para que ésta sea efectiva deben estar disponibles múltiples sistemas de defensa. Algunos de estos pueden ser efectivos contra diversos invasores, otros sólo pueden destruir ciertos organismos específicos; algunos actúan en la superficie del cuerpo para excluir a los invasores; otros actúan profundamente dentro del cuerpo para destruir los microorganismos que han violado las defensas exteriores. Algunos defienden contra las bacterias invasoras, algunos contra los virus que viven dentro de las células, y algunos incluso contra grandes invasores, tales como hongos, parásitos, gusanos e insectos (Tizard, 2009).

Con la intención de cumplir con estos objetivos, el cuerpo ha desarrollado un complejo sistema de superposición e interrelación de mecanismos de defensa, que juntos

pueden destruir o controlar casi todos los invasores. Como menciona Cooke (2010), un fallo en estas defensas, ya sea porque el sistema inmunológico es destruido (como ocurre en el síndrome de inmunodeficiencia adquirida; SIDA) o porque el microorganismo invasor puede superar o eludir las defensas, dará lugar a la enfermedad y posiblemente a la muerte. Un sistema inmune eficaz no es simplemente un sistema útil para el organismo, sino que es fundamental para la vida misma.

Debido a que la mayoría de situaciones de enfermedad o problemas sanitarios en los mamíferos son causadas por microorganismos, se debe tener en cuenta la capacidad de éstos para causar la enfermedad o para evadir las defensas del cuerpo. Esta capacidad se denomina patogenicidad. Así, un organismo altamente virulento tiene una capacidad mayor para vencer al sistema inmunológico y causar la enfermedad, en comparación con un microorganismo con baja virulencia. Si una bacteria puede causar enfermedad casi cada vez que invade un individuo sano, incluso en bajas cantidades, entonces se considera un patógeno primario. Ejemplos de patógenos primarios incluyen el virus del moquillo canino, el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), que causa el SIDA, y la *Brucella abortus*, que es la principal causa de abortos contagiosos en el ganado bovino. Otros patógenos pueden ser de tan baja virulencia que sólo causarán enfermedad si se encuentran dentro del organismo del mamífero en dosis muy altas o si las defensas inmunes del cuerpo se ven afectadas primero. Estos son patógenos oportunistas. Ejemplos de patógenos oportunistas incluyen bacterias tales como *Mannheimia haemolytica* y hongos tales como *Pneumocystis carinii*. Estos organismos rara vez, o nunca, causan enfermedades en los animales sanos (Penagos et al., 2003).

Las defensas del cuerpo

Los mamíferos cuentan con tres sistemas principales de defensa: las barreras físico-químicas, la inmunidad innata y la inmunidad adquirida.

a) Barreras físico-químicas: las defensas más eficaces del cuerpo implican la prohibición de entrada. Sin estas barreras defensivas, el éxito en la resistencia contra los agentes patógenos es casi imposible. El cuerpo emplea múltiples niveles de defensa, como resultado, un organismo que ha tenido éxito en superar la primera capa

de defensa se enfrenta a continuación, con la necesidad de superar una segunda barrera más alta, y así sucesivamente (Alberts et al., 2002).

La primera y más obvia de estas capas es la piel, ya que ésta proporciona una barrera eficaz a la invasión microbiana, debido a que posee una gruesa capa de queratina, sufre continuas descamaciones y está constituida superficialmente por células muertas, así como a través de la secreción de glándulas sudoríparas y sebáceas que contienen ácidos grasos que inhiben el crecimiento bacteriano; además la flora bacteriana cutánea compite con otros microorganismos. Si está dañada, pueden producirse infecciones, sin embargo, la cicatrización de heridas asegura que la barrera se restablezca rápidamente (Tizard, 2009).

En otras superficies del cuerpo, como en los orificios naturales (boca, ano, fosas nasales, vagina), el cuerpo posee un tapiz de mucosas que segregan mucus, con la finalidad de englobar partículas extrañas para su expulsión. El mucus posee además, sustancias que engañan a ciertos virus, haciéndoles creer que ya han penetrado dentro de la célula, por lo que el virus suelta su ácido nucleico, el cual se pierde en el exterior de las células a las que podría infectar. También, la presencia de fluidos en ciertas zonas, por ejemplo: las lágrimas, en los ojos o la saliva en la boca, que lavan y arrastran los microorganismos impidiendo que se instalen o que penetren (Hedrick, 2004).

En el caso del tracto gastrointestinal, existen algunos otros mecanismos de defensa como lo son la diarrea y el vómito, así como la secreción de ácido clorhídrico (HCl) del estómago que modifica el pH dificultando la supervivencia de los gérmenes. En el sistema respiratorio además de la presencia de mucus, existen otros mecanismos de defensa como los pelos en la nariz, la tos, los estornudos y los cilios presentes en el epitelio respiratorio (Figura 1). Otras formas de barreras físico-químicas son el flujo de la orina en el sistema urinario, el sudor, producción de proteínas como la β -lisina en las plaquetas, la espermina en el semen, la lactoperoxidasa en leche y saliva y la lactoferrina y la transferrina en la leche. La presencia de una flora normal bien establecida sobre la piel y en el intestino, así como la temperatura corporal, inhiben el crecimiento de microorganismos (Alberts et al., 2002).

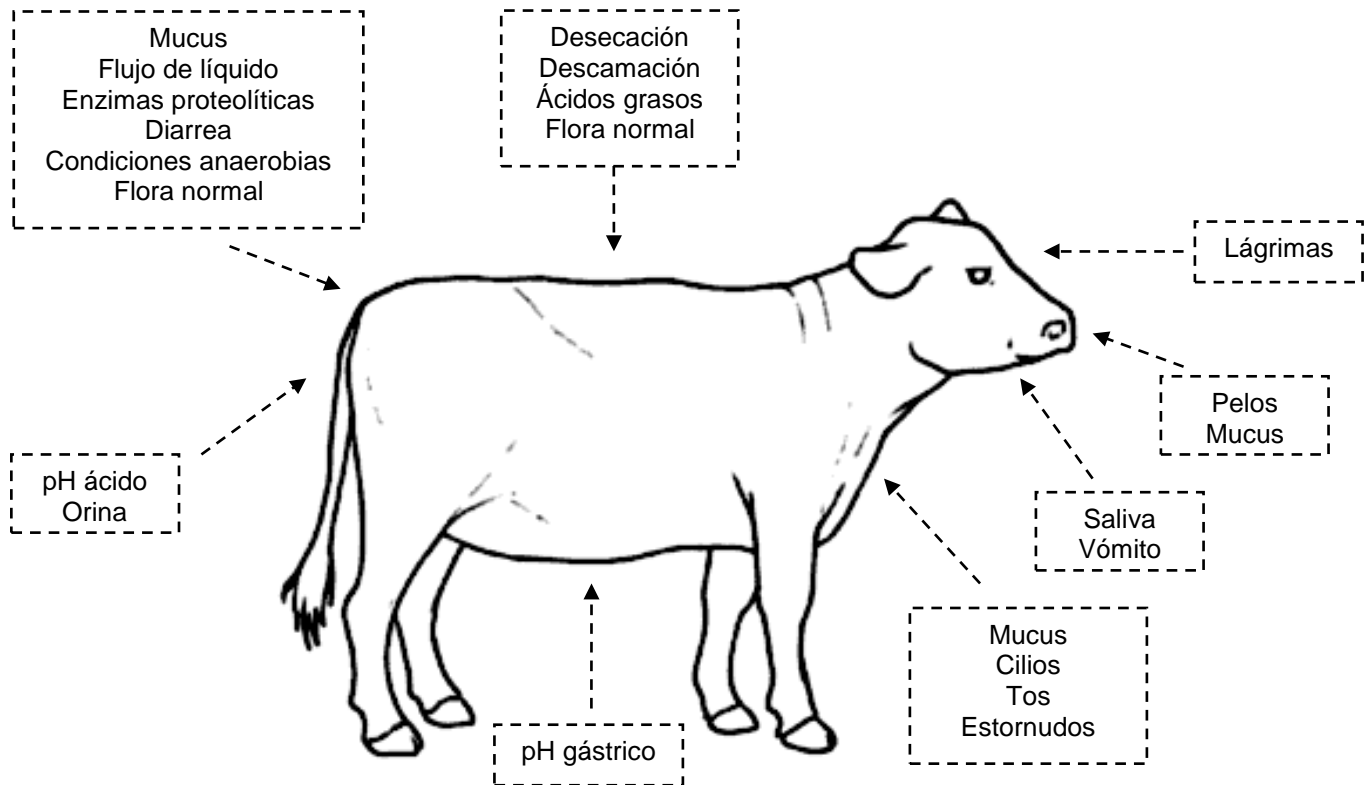


Figura 1. Principales barreras físico-químicas presentes en el cuerpo de los rumiantes jóvenes. Adaptado de Collado et al., 2008.

b) Inmunidad innata: si bien es cierto las barreras físico-químicas, son las primeras líneas de defensa del organismo, no son totalmente eficaces. Teniendo en cuenta el tiempo y la persistencia, un microorganismo invasor eventualmente puede superar simples obstáculos físicos. Sin embargo, los animales no están constantemente enfermos, porque los intentos de invasión son bloqueados antes de que puedan resultar en la enfermedad y esta es la principal tarea del sistema inmune innato. Esta segunda capa de defensa por lo tanto, consiste en responder rápidamente con mecanismos de defensa celulares y químicos (Tizard, 2009).

La inmunidad innata se basa en el hecho de que los microorganismos invasores difieren químicamente de los componentes normales del cuerpo. Recientemente se ha evidenciado que las células del sistema inmune innato poseen unos receptores denominados “receptores de reconocimiento de patrones” (PRRs). Éstos reconocen estructuras concretas en los agentes patógenos, los denominados “patrones moleculares asociados a patógenos” (PAMPs), que realmente son activadores

microbianos de la respuesta inmune innata (Janeway, 1989). Este paso es esencial para la activación de mecanismos innatos internos.

Entre los PRRs se encuentran los receptores tipo toll (TLRs, por sus siglas en inglés), los cuales tienen la capacidad de reconocer un número discreto de ligandos, presentes en bacterias, hongos, protozoos y virus (Campos et al., 2001). Otro tipo de PRR lo constituye el grupo de receptores de lectinas tipo C (CLR), presentes en macrófagos, células dendríticas, polimorfonucleares y otros. Estos CLR establecen interacciones con ligandos específicos de linfocitos T y células endoteliales y son capaces de reconocer y unirse a moléculas con estructura glucano presentes en patógenos, de forma independiente o cooperando con los TLR. Existen además varias otras moléculas que pueden reconocer microorganismos, tales como el receptor de f-metionil-leucil-fenil-alanil (fMLP) o el dominio de oligomerización de unión a nucleótidos (NOD1 y NOD2, por sus siglas en inglés), que son moléculas en el interior de células epiteliales que detectan peptidoglicano y muramil dipéptido (Girardin et al., 2003).

Cuando uno de estos receptores reacciona con su ligando en el agente patógeno, se inicia una cascada de señales intracelulares que culminan con el internamiento del patógeno, con la secreción de citoquinas que actuarán sobre el patógeno o sobre otras células, o con otras reacciones encaminadas a eliminar al patógeno. Esto se une a otros mecanismos efectores humorales, tales como la activación del complemento, la presencia de interferón, la lactoferrina o los péptidos antimicrobianos (Collado et al., 2008).

También los animales poseen enzimas que pueden digerir las paredes celulares de las bacterias y proteínas de unión a carbohidratos que se adhieren a las bacterias y aceleran su destrucción. Los animales también tienen células que pueden reconocer las moléculas comúnmente asociadas con microorganismos invasores y los matará. El cuerpo de un animal puede enfocar sus mecanismos de defensa innatos en los sitios de invasión microbiana en el complejo conjunto de reacciones que llamamos inflamación. Durante la inflamación, los cambios en los tejidos provocados por la invasión microbiana o por daños en los tejidos producen un aumento del flujo de sangre y la acumulación de células que pueden atacar y destruir los invasores, estas células, llamadas neutrófilos y macrófagos, pueden destruir la mayoría de los organismos invasores y así evitar su propagación a las zonas no infectadas del cuerpo (Tizard, 2009).

Así como existen células especializadas en atacar a los microorganismos invasores, también existen enzimas que se activan por la presencia de invasores y éstas forman lo que se conoce como el sistema del complemento (Figura 2). Su acción suele comenzar con la activación y fijación del complemento a los agentes exógenos. Inmediatamente se inicia el proceso de fagocitosis, por el que se destruyen y eliminan los agentes extraños. Simultáneamente, las células fagocíticas producen señales químicas (citoquinas, tales como el factor de necrosis tumoral) y otros mediadores, que también inducen inflamación. La inflamación a su vez, atrae y concentra nuevas células y moléculas en los lugares de invasión, intentando erradicar la infección y reparando los tejidos dañados (Collado et al., 2008). Ejemplos de estas enzimas son la lisozima que se encarga de digerir los carbohidratos y las proteínas de unión a carbohidratos de las bacterias. Algunas de estas moléculas pueden circular todo el tiempo, mientras que otras son inducidas por la presencia de bacterias o tejidos dañados. Estas proteínas se pueden unir a los organismos invasores y acelerar su destrucción. El sistema inmune innato carece de cualquier forma de memoria, y cada infección se trata de forma idéntica. Por lo tanto, la intensidad y la duración de los procesos tales como la inflamación, se mantienen sin cambios no importa cuántas veces se encuentra un invasor específico. Por otra parte, siempre está listo para responder inmediatamente una vez que se detecta un invasor (Tizard, 2009).

c) *Inmunidad adquirida*: la inflamación y los otros componentes del sistema inmune innato son críticos para la defensa del cuerpo. Aquellos animales que no tienen una respuesta innata efectiva morirán a causa de infecciones. Sin embargo, estos mecanismos innatos no pueden ofrecer la solución definitiva para la defensa del cuerpo. Lo que realmente se necesita es un sistema de defensa que reconozca y destruya los invasores y aprender del proceso, así en caso de que estos vuelvan a invadir serán destruidos con mayor eficacia. Este tipo de respuesta adaptativa es la función del sistema inmune adquirido, al cual le toma varios días para convertirse en efectivo, tiempo requerido para que los linfocitos T y B reconozcan a dichos antígenos, se diferencien y se conviertan en células efectoras (Castellanos et al., 2000).

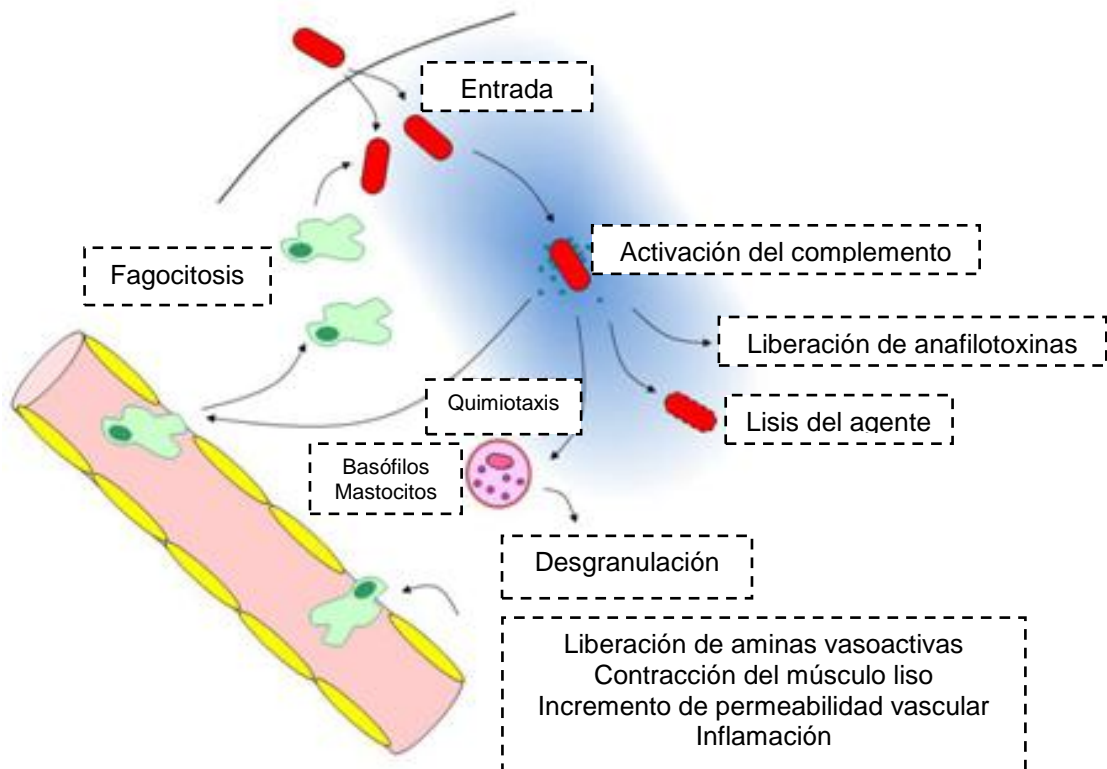


Figura 2. Cascada de eventos, desde la entrada del patógeno al organismo, que pone en marcha la inmunidad innata ante la llegada de un agente extraño. Adaptado de Collado et al., 2008.

El sistema inmune adquirido es un sistema complejo y sofisticado que ofrece la mejor defensa del cuerpo. Se desarrolla cuando los agentes infecciosos logran evadir los mecanismos innatos de defensa y está generada por la penetración de una dosis inicial de antígenos y se hace efectiva sólo después de varios días. Sus principales características son: especificidad: debido a que este tipo de respuesta va dirigida específicamente a determinada molécula antigénica. La porción del antígeno que es reconocida por los linfocitos se denomina determinante antigénica o epítipo. Esta fina especificidad existe porque los linfocitos contienen receptores de membranas capaces de identificar y distinguir sutiles diferencias entre diversos antígenos; memoria: se refiere al incremento en la intensidad de respuesta ante los subsiguientes contactos con el mismo antígeno; heterogeneidad o diversidad: el número total de linfocitos con diferentes especificidades en un individuo ha recibido el nombre de repertorio linfocítico, cuya extraordinaria diversidad es el resultado de la variabilidad en la estructura de los sitios donde se unen los antígenos en los receptores linfocíticos; y

multifactorialidad: la respuesta inmune depende de múltiples factores, tanto del agente biológico que la origina como del hospedero que responde. Así, por ejemplo, el tipo, la virulencia, la cantidad o la dosis del agente agresor y su vía de penetración pueden generar varios tipos de respuestas; pero también la edad y conformación genética del hospedero pueden ser elementos determinantes (Tomlinson, 1993).

La respuesta inmune adaptativa se desarrolla mediante dos mecanismos fundamentales: respuesta inmune humoral, donde los linfocitos B juegan un papel preponderante; y respuesta inmune celular, donde los linfocitos T son las células fundamentales. Ambas respuestas comienzan con la activación de los linfocitos en los órganos periféricos, causada por la célula presentadora del antígeno (CPA), que alcanza a estos órganos a través de la circulación linfática y desencadena las siguientes fases (Janeway y Travers, 1989):

1. Fase de reconocimiento: consiste en la unión del antígeno extraño a los receptores específicos existentes en la membrana de los linfocitos maduros. Los linfocitos B que median la inmunidad humoral, expresan moléculas de anticuerpos sobre su superficie, las cuales se unen a proteínas extrañas, polisacáridos o lípidos en su forma soluble; los linfocitos T, responsables de la inmunidad celular, expresan los llamados receptores de célula T (TCR), que reconocen pequeñas secuencias de péptidos antigénicos.

2. Fase de activación: secuencia de eventos que se producen en los linfocitos como resultado del reconocimiento antigénico específico. Todos los linfocitos experimentan dos cambios fundamentales: a) proliferación: expansión de los clones antígeno-específicos y amplificación de la respuesta protectora, en la que asume una función preponderante el linfocito T CD4, capaz de activar a los linfocitos B y T CD8; b) diferenciación: etapa en la cual se forman las células efectoras y las de memoria. Las primeras producen diversas sustancias que pueden interactuar con el antígeno, como los anticuerpos y linfocinas; las segundas son los linfocitos parcialmente diferenciados, es decir, que no llegan a convertirse en células efectoras.

3. Fase efectora: en esta fase, los linfocitos T diferenciados en células efectoras migran hacia los sitios de agresión, donde desarrollan sus funciones de eliminación de los patógenos, mientras los linfocitos B las ejecutan en los propios órganos periféricos. Muchas de estas acciones efectoras promueven la participación de células no linfoides y de mecanismos de inmunidad innata, a saber: anticuerpos opsonizantes que favorecen la fagocitosis por parte de macrófagos y neutrófilos PMN;

anticuerpos que activan el sistema de complemento; inmunoglobulinas E que estimulan la desgranulación de los mastocitos; citocinas segregadas por los linfocitos T, necesarios para estimular la inmunidad natural.

Una de las consecuencias más importantes de la respuesta inmune adaptativa es el establecimiento del estado de memoria inmunológica, que radica en la habilidad del sistema inmune para responder más rápida y eficazmente a microorganismos que han infectado previamente al hospedero y refleja la preexistencia de una población clonalmente expandida de linfocitos antígeno-específicos. Llamamos, pues, respuesta inmune a aquella que da el organismo al ponerse en contacto por primera vez con un agente extraño y de la cual se deriva una serie de eventos que incluyen los mecanismos de defensa innatos inespecíficos y los de respuesta adaptativa, si el patógeno logra sobrevivir a los primeros. La producción de inmunoglobulinas durante la respuesta primaria será pobre, de baja afinidad con los antígenos correspondientes, con predominio de IgM, siendo su duración corta en el tiempo y durante el primer contacto con el agente patógeno aparecerá una población de células B, que no llegarán a convertirse en células plasmáticas porque se diferenciarán parcialmente: son las llamadas células de memoria (Castellanos et al., 2000).

De igual manera, a través del mecanismo de defensa celular se producen células de memoria que completan su diferenciación ante un nuevo contacto con el mismo agente patógeno. Cuando esto sucede, se inicia la respuesta de memoria o secundaria, con la cual se obtiene más rápidamente una mayor población de células efectoras y, en correspondencia, una respuesta más intensa (Castellanos et al., 2000).

El sistema inmune adquirido puede reconocer a los invasores extranjeros, destruirlos, y conservar la memoria del encuentro. Si el animal se encuentra con el mismo organismo una segunda vez, el sistema inmune responde más rápidamente y más eficazmente. Esto se debe primordialmente a la diversidad de posibles invasores, los cuales se dividen en dos grandes categorías. La primera consiste en los organismos que se originan fuera del cuerpo y éstos incluyen la mayoría de las bacterias y hongos, así como muchos protozoos y helmintos invasores. La segunda categoría está formada por los organismos que tienen su origen o que viven en el interior de las células y éstos incluyen los virus y las bacterias intracelulares o protozoos. Por lo tanto, el sistema de inmunodeficiencia adquirida consiste en dos ramas principales que defienden contra cada una de estas dos categorías de los invasores. Así, una rama del sistema inmune se dirige contra los invasores extracelulares. Las proteínas llamadas

anticuerpos promueven la destrucción de los invasores. Este tipo de respuesta inmune se denomina a veces la respuesta inmune humoral (Figura 3), ya que los anticuerpos se encuentran en los fluidos corporales (o "humores"). La otra rama principal del sistema inmune se dirige contra los invasores intracelulares que invaden las células. Células especializadas se encargan de destruir a las células infectadas o anormales. Por lo tanto, este tipo de respuesta se llama la respuesta inmune mediada por células (Tizard, 2009).

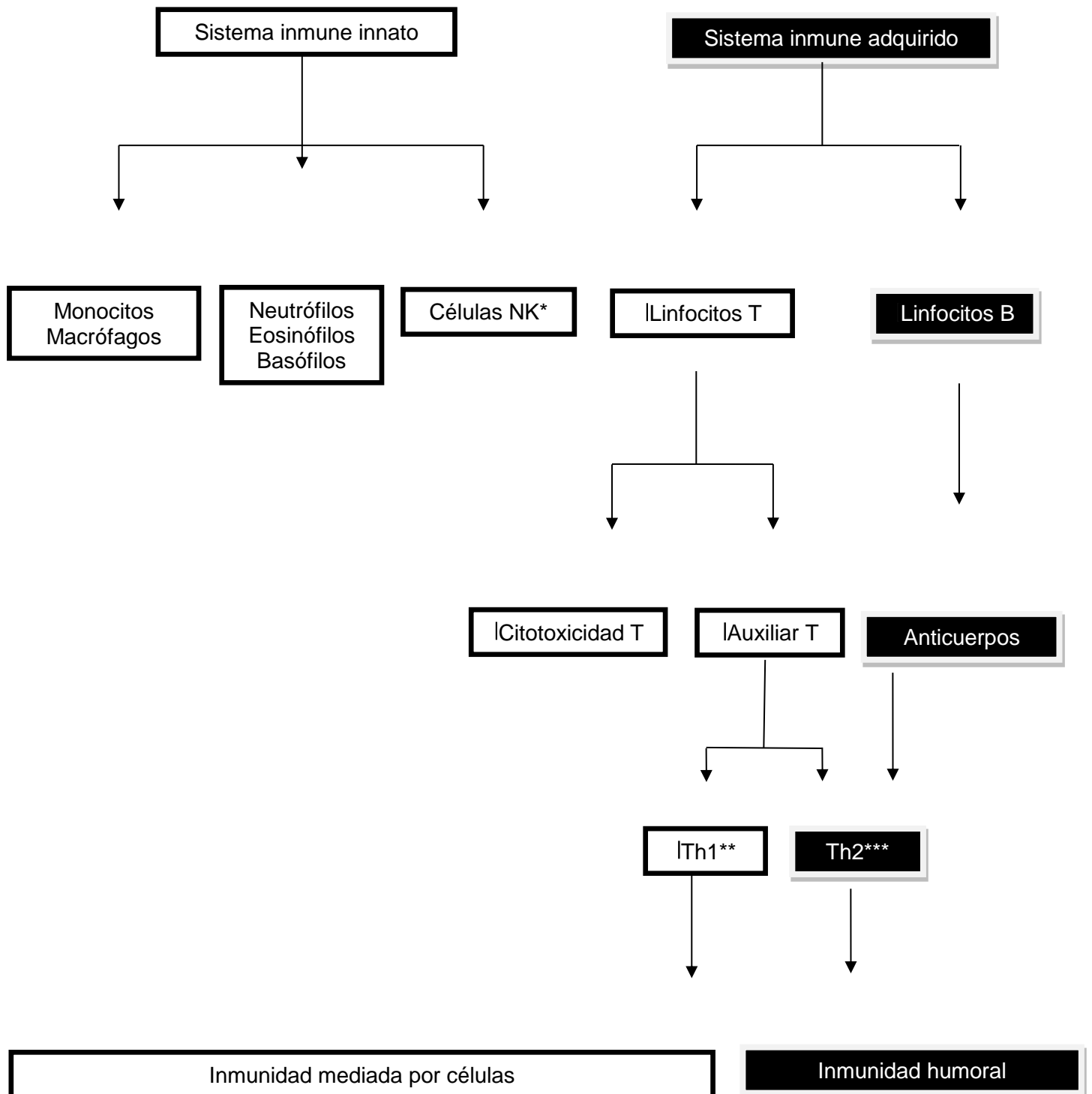


Figura 3. Divisiones del sistema inmune (Adaptado de Warren 2008).

*Células NK: Asesinas naturales (del inglés Natural killer).

**Th1: Células ayudantes T1 (del inglés T helper 1).

***Th2: Células ayudantes T2 (del inglés T helper 2).

Una diferencia clave entre los sistemas inmunes innatos y adquiridos reside en el uso de los receptores para reconocer a los invasores extraños. El sistema innato utiliza receptores preexistentes que pueden unirse a moléculas y patrones moleculares que se encuentran comúnmente en muchos microbios diferentes. En contraste, las células del sistema inmune adquirido generan aleatoriamente un enorme número de receptores estructuralmente únicos y estos se pueden unir a una enorme variedad de moléculas extrañas (Tizard, 2009).

CONSIDERACIONES FINALES

La inmunidad innata desempeña una importante función en la fase inicial de las infecciones y en el desarrollo posterior de la inmunidad adaptativa; actúa inmediatamente después de que los agentes patógenos se ponen en contacto con el organismo, sin variar su forma de proceder e intensidad; y no confiere protección a la reinfección.

La inmunidad adaptativa constituye una protección efectiva del hospedero contra los microorganismos patógenos, cuando éstos han evadido los mecanismos innatos de defensa, y además de eliminar al agente infeccioso, le confiere protección al hospedero contra la reinfección por el mismo agente, lo cual se garantiza por la existencia de una gran población de células de memoria.

LITERATURA CITADA

- Alberts, B., Johnson, A., Lewis, J., Raff, M., Roberts, K., Walter, P. 2002. Molecular biology of the cell. 4th Ed. Garland Science. New York, USA. 712 pp.
- Campos, M., Almeida, I., Takeuchi, O., Akira, S., Valente, E., Procopio, D., Travassos, L., Smith, J., Golenbock, D., Gazzinelli, R. 2001. Activation of Toll-like receptor-2 by glycosylphosphatidylinositol anchors from a protozoan parasite. *J. Immunol.* 167: 416-423.
- Castellanos, R., Guevara, M., Robinson, R., Vázquez, L. 2000. Respuestas inmunes innata y adaptativa. *Rev. Medisan.* 4(2): 64-74.

- Collado, V., Porrás, R., Teresa, M., Gómez-Lucía, E. 2008. El sistema inmune innato I: Sus mecanismos. *Revista Complutense de Ciencias Veterinarias*. 2(1): 1-16.
- Cooke, R. 2010. Overview of the cattle immune system. Beef Cattle Library. Department of Beef Cattle Science, Oregon State University. USA. 5 pp.
- Girardin, S., Travassos, L., Herve, M., Blanot, D., Boneta, L., Philpott, D., Sansonetti P., Mengin-Lecreux, D. 2003. Peptidoglycan molecular requirements allowing detection by Nod1 and Nod2. *J. Biol. Chem.* 278: 702-708.
- Hedrick, S. 2004. The acquired immune system: A vantage from beneath. *Immunity*. 21: 607-615.
- Janeway, Ch. 1989. Approaching the asymptote?: Evolution and revolution in immunology. *Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol.* 54: 1-13.
- Janeway, Ch., Travers, P. 1989. Host defense against infection. *Immunobiology*. 9:1-9.
- Penagos, M., Berrón, R., García, M., Zaragoza, J. 2003. El sistema inmune del recién nacido. *Alergia, Asma e Inmunología Pediátricas*. 12(2): 63-68.
- Tizard, I. 2009. *Veterinary Immunology: An Introduction*. 8th Ed. Saunders Elsevier. Missouri, United States. 529 pp.
- Tomlinson, S. 1993. Complement defense mechanisms. *Cirr. Opin. Inmunol.* 5(1): 83-87.
- Warren, L. 2008. Potential immuno-stimulatory nutrients for the equine athlete. *Proceedings of the 4th European Equine Nutrition & Health Congress*. Wageningen University, Netherlands: 28-45.