

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

# La respuesta inmunitaria

## *Immune response*

Castellanos-Bueno R<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Médico Internista-Endocrinólogo, Universidad Popular Autónoma del Estado de Puebla (UPAEP). Profesor, Departamento de Medicina Interna, Universidad Industrial de Santander. Fiscal Médico, Asociación Colombiana de Endocrinología.

**Autor de correspondencia:** Rafael Castellanos-Bueno

**Correo electrónico:** heavenlycouott@hotmail.com

### Resumen

EL sistema inmunitario es una compleja red de células y proteínas capaces de proteger contra la infección. La respuesta innata es llevada a cabo mayormente por los fagocitos y las proteínas del complemento, en tanto que la inmunidad adquirida se basa en una respuesta especializada celular y humoral que involucra a las células T y B. Los dos sistemas están íntimamente interconectados y trabajan de manera sinérgica en la lucha contra los invasores patógenos.

**Palabras clave:** inmunidad innata, inmunidad adquirida, macrófagos, linfocitos B y T, complemento.

### Abstract

The immune system is a complex network of cells and proteins protecting against infection. The innate response is carried out largely by phagocytes and complement proteins, whereas acquired immunity is based on a specialized cellular and humoral response involving T and B cells. The two systems are closely interconnected and operated on synergistically in the fight against pathogenic invaders.

**Keywords:** Innate immunity, Acquired immunity, Macrophages, B and T lymphocytes.

### La respuesta inmunitaria

Sin pretender hacer un capítulo de inmunología, se hará una breve introducción sobre cómo se comporta la inmunidad y que esto sirva de preámbulo para poder entender cuál es el papel inmunológico ante la agresión por el virus SARS-CoV-2 en cada una de las patologías que se describirán en este fascículo.

El significado del término *immune* se asocia históricamente a un mecanismo de *protección*. Deriva de la palabra latina *im-*

*munis*, que significa “libre, exento de ciertos oficios, obligaciones, impuestos y castigos”. El término se extendió para aplicarlo a personas que, después de haber padecido una enfermedad infecciosa, como la peste o la viruela, quedaban exentos de ataques posteriores <sup>(1)</sup>.

El sistema inmunitario no existe en un órgano definido; es un conjunto de tejidos, células y moléculas que interaccionan y forman un frente común para integrar una respuesta: la llamada *respuesta inmunitaria*.

La respuesta inmunitaria puede ser categorizada en dos sistemas: inmunidad innata e inmunidad adquirida.

El sistema de inmunidad innata representa la primera línea de defensa del organismo y comprende barreras físicas y algunas defensas celulares. Los patógenos que evaden el sistema innato se enfrentan, subsecuentemente, con la respuesta inmunitaria adquirida, la cual es un sistema específico de respuestas celulares y humorales que el individuo ha desarrollado a lo largo de su vida <sup>(2)</sup>.

### Inmunidad innata

#### Barreras anatómicas

Los mecanismos de barrera son responsables de la primera línea de defensa contra los agentes patógenos, siendo los más importantes la piel y las mucosas (genitales, orales, digestivas, entre otras) con todos sus componentes celulares <sup>(3)</sup>. La piel representa defensa y es una excelente barrera contra la infección. Por tal razón, se explica por qué existe un incremento en la incidencia de infecciones locales y sistémicas cuando esta barrera está comprometida, por ejemplo, en los casos de enfermedades propias de la piel o quemaduras.

Los tractos respiratorio, gastrointestinal y genitourinario son sitios en los cuales las membranas especializadas de las mucosas desempeñan un papel primordial como barrera para prevenir la infección. Además, existen factores inmunológicos esenciales que defienden contra la infección en estos tejidos. La inmunoglobulina A (IgA) es un anticuerpo secretado por las células de la mucosa y que se fija al patógeno y a sus toxinas para neutralizarlos y desactivarlos antes de que los mismos sean capaces de invadir <sup>(3)</sup>.

### Células y proteínas

Las células y proteínas del sistema innato representan una línea de defensa que está presente desde el nacimiento. Si una barrera anatómica se rompe, los patógenos pueden penetrar el tejido subyacente. A este nivel, el sistema innato provee defensas no específicas que previenen el crecimiento bacteriano y la consecuente infección. Este sistema se enfrenta a la invasión a través de respuestas celulares y proteínas del complemento. La respuesta celular se basa en los leucocitos, que pueden ser granulocitos (neutrófilos, eosinófilos y basófilos) o agranulocitos (monocitos y linfocitos) (Figura 1).

Este sistema innato activa este mecanismo de defensa mediante un mecanismo llamado *fagocitosis* (Figura 2), en el que se describe el proceso por el cual la célula engloba el material extraño y lo elimina. Los macrófagos y neutrófilos son la primera línea fagocítica del sistema innato, pero otras células también desempeñan algún papel. Los macrófagos son las primeras células fagocíticas y una de las dos líneas celulares que maduran desde los monocitos. Los monocitos también se diferencian en células dendríticas. Los monocitos tienen actividad fagocítica limitada, aunque son cruciales para conjugar el sistema inmunitario innato con el adquirido, ya que desempeña el papel de célula presentadora de los antígenos (3,4).

El primer paso de la fagocitosis consiste en reconocer el patógeno como extraño. Lo anterior se presenta por interacciones entre los receptores especializados de superficie de la célula del macrófago con patrones moleculares de los patógenos, expresados por los microbios.

Una segunda clase de fagocitos son los leucocitos polimorfonucleares, comúnmente denominados *neutrófilos*. Estas cé-

lulas son reclutadas en forma temprana durante la infección por los macrófagos, a través de la liberación de citocinas proinflamatorias, como la interleucina 1β (IL-1β), IL-6, IL-12 e IL-18 (Figura 3). Así se incrementa el número de células fagocitarias a nivel tisular para ayudar a destruir al enemigo patógeno. Por otra parte, a las citocinas previamente mencionadas, los macrófagos liberan factor de necrosis tumoral (FNT), factor activador plaquetario, prostaglandinas y leucotrienos, y todos ellos favorecen procesos vistos en la inflamación aguda, como es el incremento en la permeabilidad vascular, la coagulación y la intensidad del dolor. El fin de esta respuesta es prevenir la diseminación de la infección por vía hemática y, además, reclutar futuras células inmunitarias (5).

Los virus infectan a las células del huésped y pueden evadir la fagocitosis de los macrófagos. El sistema inmunitario innato es capaz de combatir las infecciones intracelulares mediante otra línea celular, las células *natural killer* o *NK*. Gracias a las citocinas proinflamatorias, las *NK* son reclutadas en el sitio de infección y logran la detección de las células infectadas por medio del reconocimiento de una alteración o ausencia del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) clase 1.

### Papel de la inmunidad innata en la defensa del organismo

El principal mecanismo de la inmunidad innata es la inflamación, que se caracteriza por un aumento de la permeabilidad capilar y la migración de los leucocitos desde la sangre hasta la zona afectada.

El reclutamiento celular se lleva a cabo por las citocinas, especialmente el FNT y las quimiocinas, encargadas de activar

Figura 1. Células del sistema inmunitario innato (granulocitos y agranulocitos).

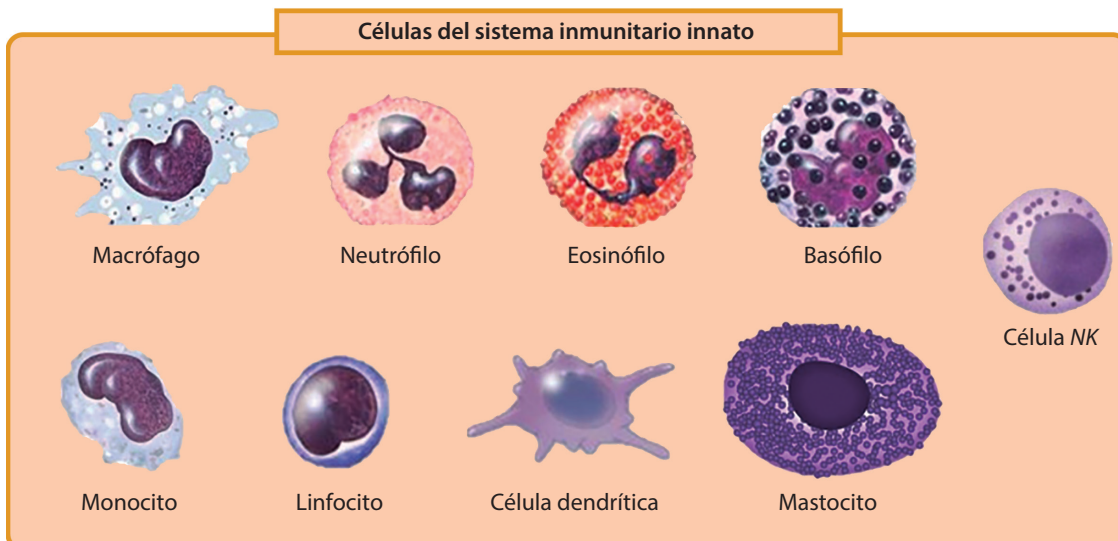


Figura 2. Fagocitosis.

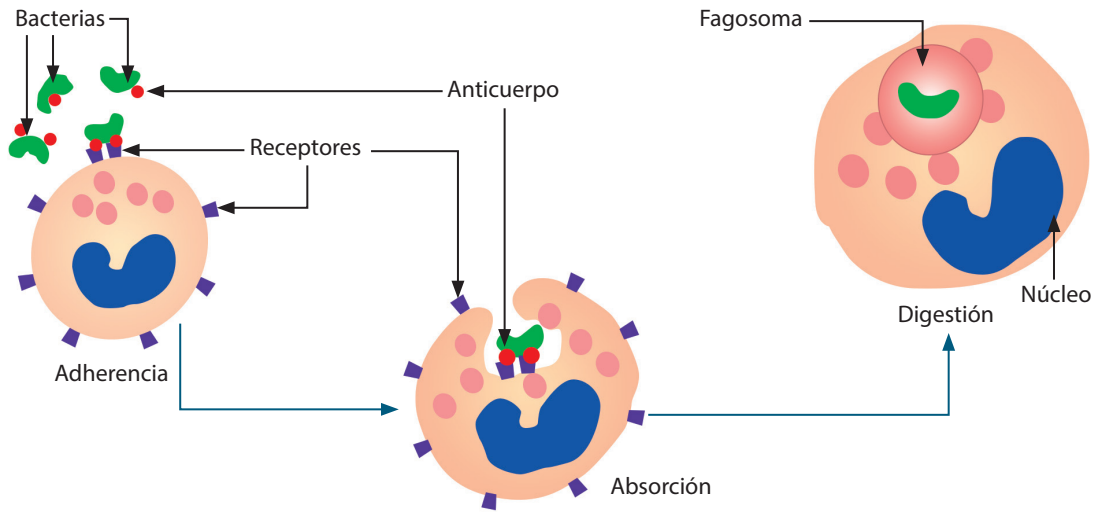
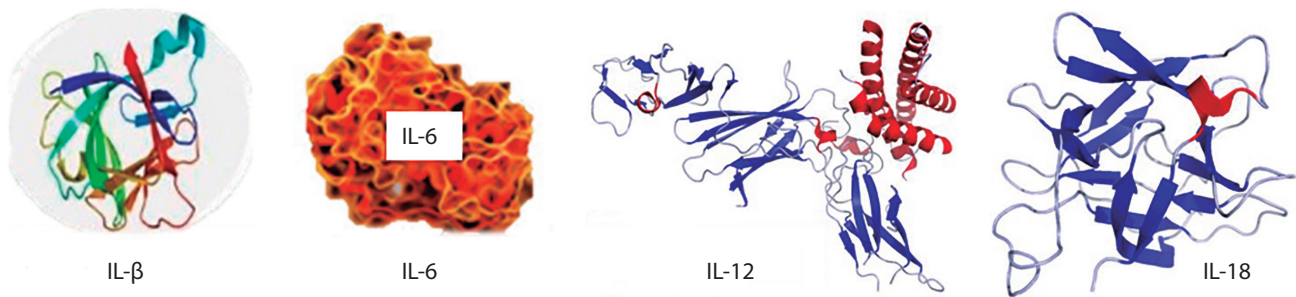


Figura 3. Interleucina 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), IL-6, IL-12 e IL-18.



y guiar a los fagocitos hasta la zona afectada. El orden de actuación es: neutrófilos, macrófagos y linfocitos.

El objetivo de la inflamación es localizar la infección a un solo sitio, impidiendo que esta se propague y afecte a otros tejidos. Para ello, son necesarias las proteínas de la coagulación, las cuales encierran el proceso infeccioso con el fin de evitar la diseminación sistémica. Además, exponen a los invasores con los leucocitos y que estos puedan ejercer su función.

Durante la inflamación se liberan otras citocinas que estimulan a la inmunidad adaptativa, para poder finalmente erradicar al patógeno, ya que, en ausencia de este mecanismo de defensa, la inmunidad innata no podría controlar completamente a la infección.

### Inmunidad adquirida

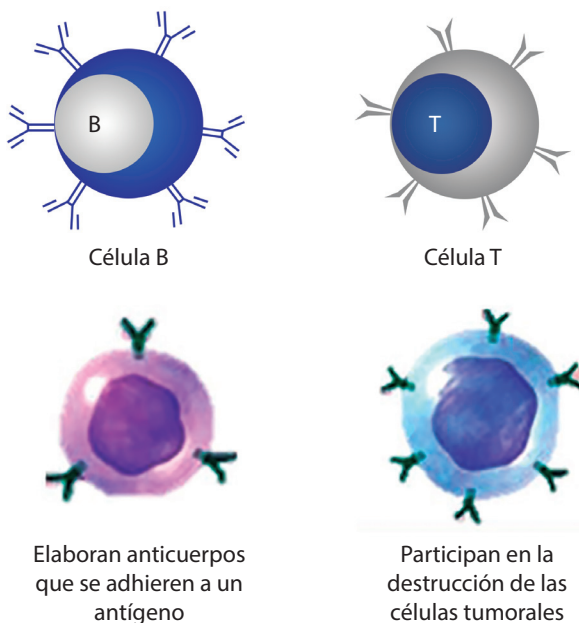
Como ya se mencionó, si el microbio llega a sobrevivir a todos los mecanismos del sistema inmunitario innato, la respuesta inmunitaria adaptativa se pondrá en marcha a través

del reconocimiento de los diferentes microorganismos, toxinas o antígenos. En términos generales, la inmunidad innata no siempre puede controlar la infección por sí sola y, entonces, trabaja juntamente con las células y las proteínas altamente especializadas del sistema inmunitario adquirido. En consecuencia, todos los antígenos serán registrados y recordados en encuentros subsecuentes para poder eliminarlos de manera más eficiente. De forma general, los antígenos proteicos son presentados junto con las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad de clase I o II. En contraste, otras moléculas, como los carbohidratos, activan la inmunidad innata sin llegar a inducir una respuesta secundaria efectiva. La inmunidad adquirida es un sofisticado mecanismo de defensa específico (cada microorganismo induce una respuesta individual), que se desarrolla posteriormente a la exposición a determinados agentes infecciosos. Su velocidad y eficiencia se incrementan dependiendo del número de exposiciones al mismo patógeno, fenómeno que se conoce como *memoria inmunoló-*

gica. La administración de vacunas individuales representa la mayor ventaja de este tipo de respuesta <sup>(6)</sup>.

La inmunidad adaptativa puede dividirse en inmunidad humoral e inmunidad celular. El componente humoral está representado por las células B y sus proteínas y el componente celular está representado por los linfocitos T (células T) (**Figura 4**). Ambas líneas celulares son generadas desde las células madre del sistema hematopoyético en la médula ósea, pero son subclasificadas de acuerdo con su sitio de diferenciación: Las células T se desarrollan en el timo y las B, en la médula ósea. Ambas desempeñan un papel fundamental en la protección contra cualquier intruso y en la memoria inmunológica.

**Figura 4. Células T y B.**



Dependiendo de qué microorganismo sea el invasor, este inducirá una respuesta humoral o una respuesta celular. El grado de sincronización del sistema inmunitario es verdaderamente sorprendente, ya que es capaz de distinguir entre  $10^9$  y  $10^{11}$  antígenos diferentes. Cualquier respuesta inmunitaria secundaria es “encendida” por el sistema inmunitario innato, el cual activa a los componentes de la respuesta inmunitaria adaptativa para generar un sistema de memoria específico. Dichos componentes activan a los linfocitos B, que se diferencian y producen moléculas efectoras que son los anticuerpos específicos. Por otra parte, la inmunidad celular estará dada a través de los linfocitos cooperadores, también conocidos como CD4, y los citotóxicos o CD8, los cuales secretarán diferentes citocinas. En particular, los CD8 utilizan un verdadero arsenal sobre la célula infectada por el microorganismo para matarla (**Figura 5**) <sup>(6)</sup>.

En términos generales, la respuesta inmunitaria se inicia cuando los antígenos no propios son reconocidos vía los receptores de reconocimiento de patrones (PRR) en la superficie de células como las células NK, las dendríticas, los macrófagos o los linfocitos B CD5. Todas ellas capturan, internalizan, digieren y presentan apropiadamente a las células inmunitarias efectoras pedazos del microbio o antígeno junto con moléculas de clase I o II. En particular, los linfocitos B CD5 capturan al péptido a través de la inmunoglobulina M (IgM), para después internalizarlo y presentarlo ya digerido en asociación con moléculas de clase II a las células CD4 específicas cooperadoras, las cuales secretarán citocinas para controlar la producción de anticuerpos. El sistema inmunitario adaptativo posee elementos importantes, como las células presentadoras de antígenos (APC), los linfocitos T y los linfocitos B. Todas estas células circulan a través de la sangre y la linfa, y se concentran en el bazo, los ganglios linfáticos y otros tejidos. Tanto los linfocitos T como los B son capaces de reconocer moléculas ajenas (antígenos) por medio de moléculas que se encuentran en la superficie de las células; para los linfocitos T, dichas moléculas son los receptores de célula T, y para el linfocito B son los anticuerpos (**Figura 6**).

Se trata de moléculas altamente específicas, y en el caso de los anticuerpos, son complementarias a la estructura antigénica que es presentada por las APC. Cada célula B posee en su superficie hasta 500.000 receptores de antígeno, pero cuando se diferencia, es capaz de secretar glicoproteínas llamadas *anticuerpos*, que tienen una región transmembranal y en forma de Y, además de estar compuestos por cuatro cadenas de polipéptidos: dos son cadenas pesadas idénticas y dos son cadenas ligeras.

Los linfocitos T expresan en su superficie el receptor de T (TCR), el cual es un heterodímero formado por dos cadenas polipeptídicas alfa y beta (o de manera alternativa, gamma y delta). El TCR posee una región transmembranal anclada a la membrana, una cola citoplásmica corta y una región extracelular (región alfa beta), con una gran variabilidad en la secuencia de aminoácidos. Esta región le da la diversidad para unirse específicamente con los diferentes antígenos. El TCR se asocia con polipéptidos conocidos como CD3-gamma, delta y épsilon; estas moléculas no presentan variabilidad. En contraste con los anticuerpos, el TCR solo reconocerá a los péptidos que se encuentren asociados a las moléculas del complejo principal de histocompatibilidad, en tanto que los receptores del linfocito B reconocerán antígenos intactos. Dependiendo de su origen, los antígenos pueden ser presentados por diferentes vías.

Una vez que los linfocitos T CD8 positivos son activados, preparan su arsenal para matar a aquellas células infectadas o a las células tumorales. Por su parte, las células T cooperadoras conocidas como *linfocitos T CD4* se subdividen en células Th1, las cuales activan macrófagos, células Th2, que colaboran con las células B para producir sus anticuerpos, y Th17, que podrían

Figura 5. Tipos de linfocitos.

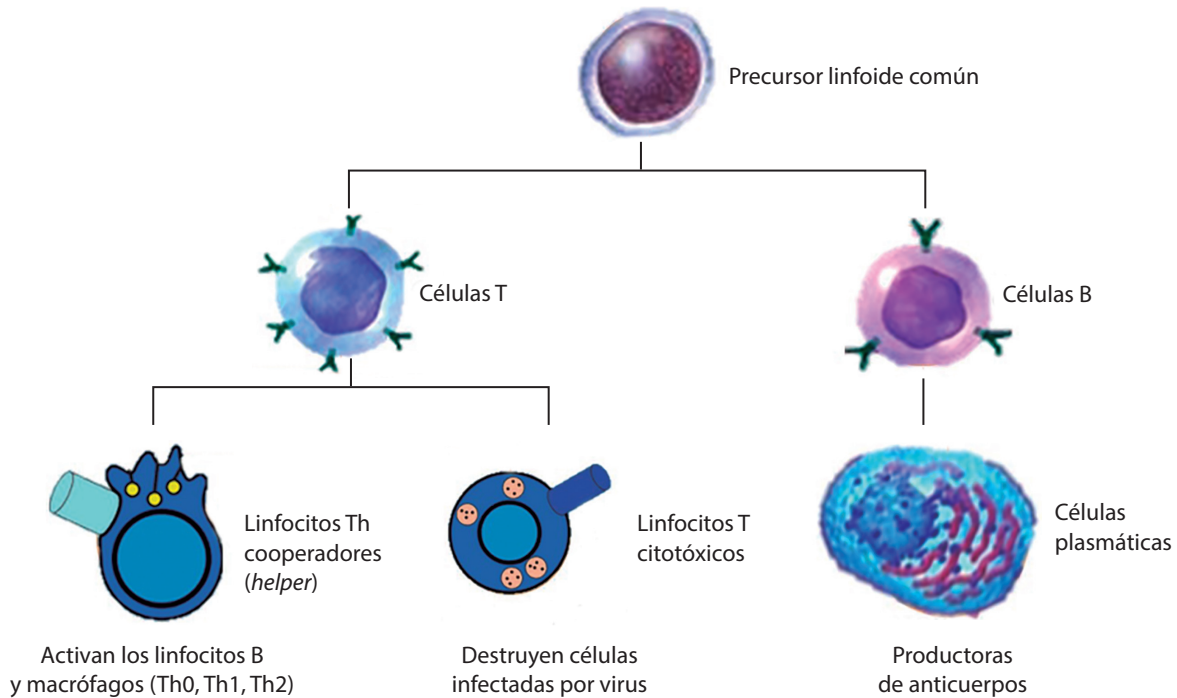
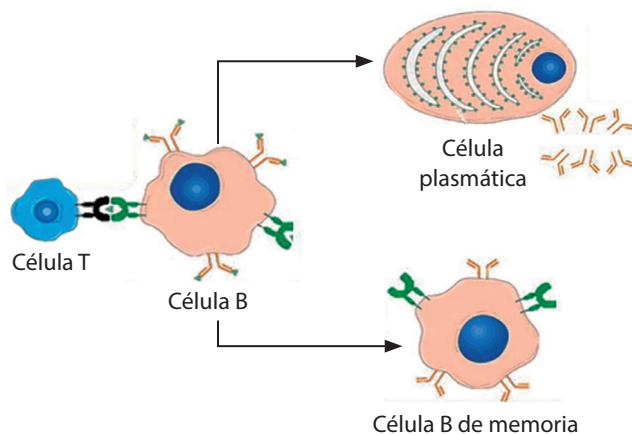


Figura 6. Activación de los linfocitos B y producción de anticuerpos.



actuar en la respuesta inmunitaria adaptativa. Estas células funcionan indirectamente activando otras células. Existe también otro tipo de células T conocidas como *células reguladoras*, que en su mayoría son células CD4 positivas. Cuando un antígeno ingresa al cuerpo por segunda vez, el sistema inmunitario recuerda exactamente cómo eliminarlo a través de una respuesta inmunitaria específica más intensa y rápida.

Después de la primera exposición a un patógeno, la respuesta adquirida toma tiempo en desarrollarse. No obstante, debido a la memoria de este sistema, las infecciones subse-

cuentes producidas por el mismo agente generan una respuesta rápida.

Es importante destacar que cualquier célula que responda fuertemente a las propias proteínas es eliminada para evitar un ataque inmunitario contra las propias células del organismo; este es un proceso que puede ser defectuoso en las enfermedades autoinmunitarias. Las células que responden fuertemente a los péptidos no propios, entonces, permanecen inertes en los tejidos linfoides secundarios del bazo, ganglios linfáticos o tejido linfocítico asociado a mucosas (MALT) hasta su activación producida por cualquier futura infección.

#### Inmunoglobulinas

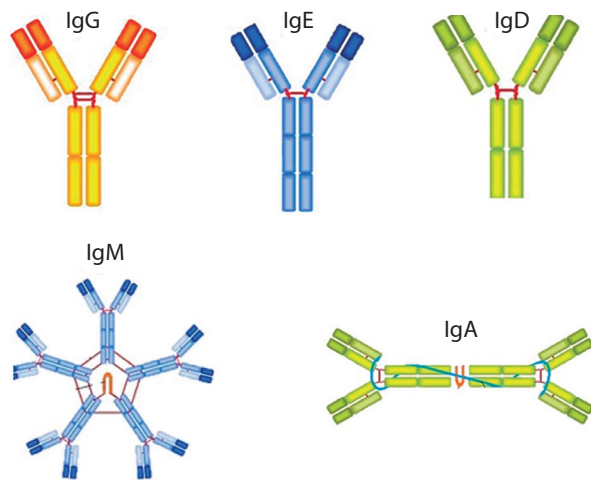
Existen cinco tipos de anticuerpos: IgM, IgG, IgD, IgA e IgE (Figura 7). Estos tienen una región constante (Fc) y es la responsable de la interacción con los receptores de anticuerpos en los neutrófilos, macrófagos y mastocitos, siendo capaz, además, de inducir la activación de la cascada del complemento, y una región variable (Fab), la cual distingue a cada anticuerpo para reconocer a un antígeno dado. Los anticuerpos son moléculas que distinguen estructuras tridimensionales. La unión es reversible y cada antígeno tiene diferentes estructuras conocidas como *epítopes*, que pueden ser reconocidas en diferentes ángulos para iniciar una respuesta inmunitaria específica.

En contraste, dos moléculas muy diferentes podrían compartir la estructura tridimensional y unirse con el mismo anticuerpo; este fenómeno es conocido como *reacción cruzada*. La función principal de los anticuerpos es neutralizar virus y

toxinas, “aderezar” bacterias para que estas sean más apetecibles para las células fagocíticas o para que las moléculas del complemento entren en acción.

La IgE es producida por células B activadas. Aunque es la inmunoglobulina menos abundante, es vital para combatir la infección parasitaria. Este proceso también está presente y contribuye a las reacciones alérgicas y de hipersensibilidad.

**Figura 7. Tipos de anticuerpos (IgM, IgG, IgD, IgA e IgE).**



**Sistema de complemento**

El complemento es un sistema de aproximadamente 30 proteínas presentes en el suero, las cuales interactúan entre sí formando una cascada enzimática, que participa en la ampliación de la respuesta inmunitaria humoral. La activación y fijación del complemento es un importante mecanismo efector del sistema inmunitario, el cual elimina al patógeno a través

de la lisis de este, “aderezando” al microbio para hacerlo más apetecible a las células fagocíticas.

Hay dos formas principales por las que el sistema del complemento destruye los microbios y son la opsonización y la cascada del complemento. La opsonización es el proceso a través del cual los patógenos son marcados por las proteínas del complemento, para luego inducir la fagocitosis por macrófagos que expresan receptores específicos para dichas opsoninas. La fijación de las proteínas del complemento también activa la cascada del complemento, que es un proceso más complejo de activación de proteínas e induce directamente la muerte microbiana a través de la destrucción de la membrana del patógeno.

La cascada del complemento puede ser activada por tres vías: clásica, lectina y alterna. Cada vía, inicialmente, implica diferentes proteínas del sistema, pero todas llevan a la hidrólisis de la proteína de complemento C3 a C3a y C3b. C3a actúa como una citocina inflamatoria, mientras que C3b actúa como una opsonina o como un iniciador del ataque de la membrana del patógeno (5).

Hay tres fragmentos proteicos dentro de esta cascada que son importantes considerar: C3a, C4a y C5a, los cuales funcionan como potentes citocinas inflamatorias, que causan contracción del músculo liso e incrementan la permeabilidad vascular y la degranulación de los mastocitos y de los basófilos. Estas proteínas son conocidas como *anafilotoxinas* debido a su capacidad para inducir reacciones anafiláticas independiente de la IgE (5).

En resumen, el sistema inmunitario es una compleja red de células y proteínas capaces de proteger contra la infección. La respuesta innata es llevada a cabo mayormente por los fagocitos y las proteínas del complemento, en tanto que la inmunidad adquirida se basa en una respuesta especializada celular y humoral que involucra a las células T y B. Los dos sistemas están íntimamente interconectados y trabajan de manera sinérgica en la lucha contra los invasores patógenos (Figuras 8 y 9).

**Figura 8. Integración del sistema innato y adaptativo.**

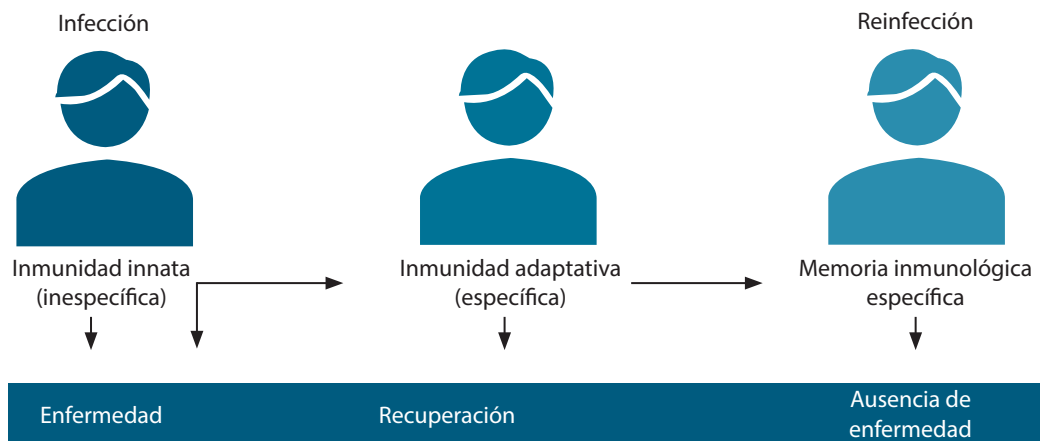
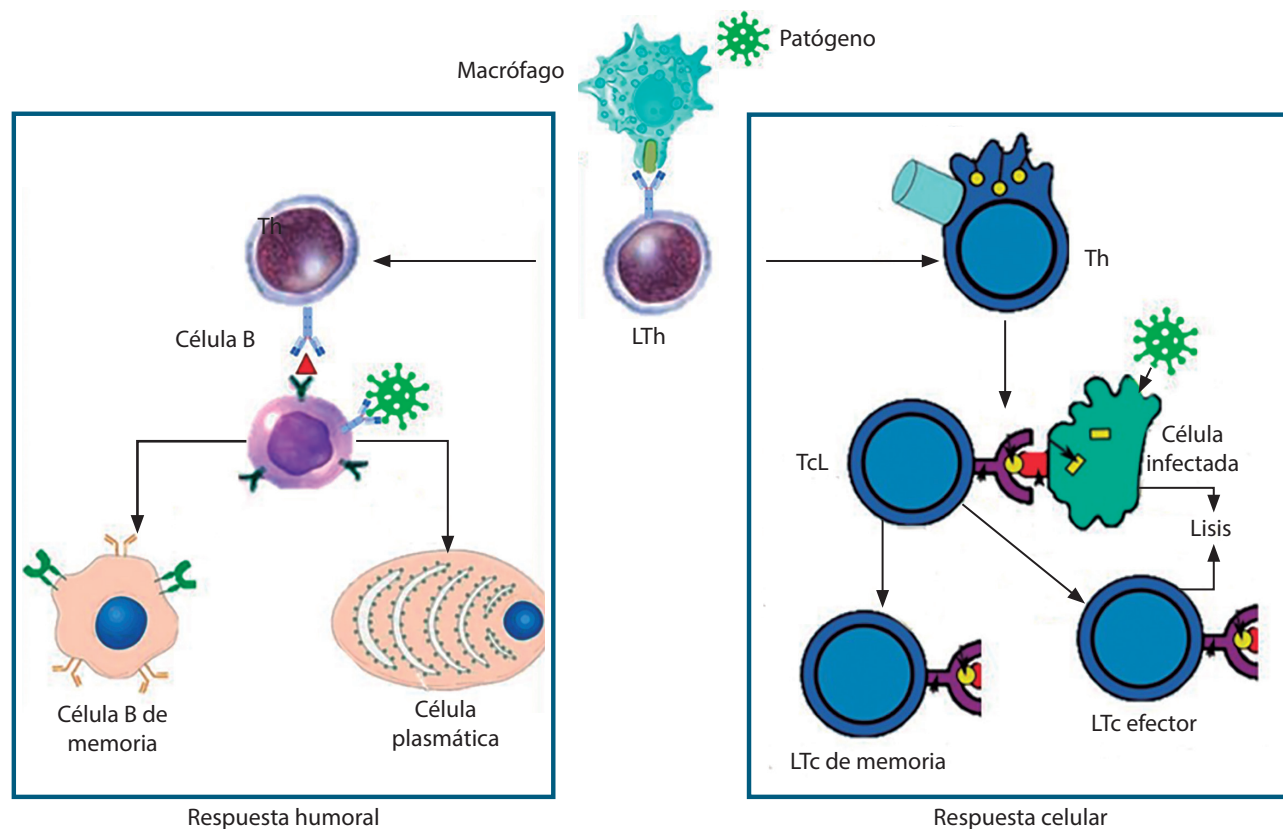


Figura 9. Respuesta inmunitaria.



**Conflicto de interés**

Ninguno.

**Financiación**

Ninguna.

**Agradecimientos**

Agradezco a mi esposa Heavenly y a mis hijos Andrés, Ralph y Heavenly, por hacerme la vida más fácil.

**Referencias**

- Vega Robledo GB. La respuesta inmune. Rev Fac Med UNAM. 2008;51(3):128-129.
- Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Cellular and molecular immunology. 6.ª edición. Filadelfia: Saunders Elsevier; 2007. p. 572.
- Todd I, Spickett G. Lecture Notes. Immunology, 6.ª edición. Oxford: Wiley-Blackwell; 2011. p. 480.
- Todar K. Immune Defense against Bacterial Pathogens: Innate Immunity [Internet]. Disponible en: <http://textbookofbacteriology.net/innate.html>.
- Owen J, Punt J, Stranford G. Kuby Inmunología. 7.ª edición. México: Editorial McGraw-Hill; 2014. p. 830.
- Barrón L, López González M, Gutiérrez Castañeda B. ¿Qué es y cómo funciona el sistema inmune? Ciencia. 2015; 18-25. Disponible en: [http://www.revistaciencia.amc.edu.mx/images/revista/66\\_2/PDF/Sistema\\_Immune.pdf](http://www.revistaciencia.amc.edu.mx/images/revista/66_2/PDF/Sistema_Immune.pdf).