

# EL SISTEMA INMUNE: LOS PROS Y LOS CONTRAS

Yvonne Rosenstein\*

Nuestro organismo está continuamente expuesto a agentes patógenos (virus, bacterias, hongos, parásitos, células tumorales) contra los cuales debe defenderse. Para detectar estas "moléculas extrañas", nuestro cuerpo dispone de células muy especializadas y de sus productos. A través de ellos, monitorea constantemente nuestro medio interno. Este conjunto de elementos se conoce como el sistema inmune. La vigilancia permanente del sistema inmune contribuye en mantener un estado de homeostasis (equilibrio) y de buen funcionamiento del organismo. Dicho de otra manera, el sistema inmune se encarga de mantener nuestra identidad y nuestra integridad biológicas intactas. Sin embargo, en algunas ocasiones, este sofisticado sistema de vigilancia trabaja más para el enemigo que para proteger a su amo.

## LO PRIMERO ES LO PRIMERO:

### LAS VENTAJAS DE DISPONER DE UN SISTEMA INMUNE EFICIENTE

Tal un ejército, disponemos de varios niveles de defensa. El sistema inmune *innato* constituye nuestra primera línea de resistencia; consta de varios cuerpos: la piel, células fagocíticas y asesinas, y factores solubles con actividad antimicrobiana o con capacidad de poner en estado de sitio al organismo entero para resistir al ataque y, finalmente, ganar la batalla. Nuestro primer escudo contra los ataques del invasor es una barrera física. La piel y las células epiteliales que recubren el tracto digestivo, el aparato respiratorio y los órganos reproductores constituyen una coraza prácticamente hermética que impide el paso de organismos patógenos. Además, las glándulas sebáceas de los folículos pilosos de la dermis secretan sebo, una sustancia aceitosa que mantiene el pH de la piel entre tres y cinco, inhibiendo así el crecimiento de la mayoría de los microorganismos. Cualquier orificio en la piel o en las mucosas constituye un puerto de entrada para múltiples organismos infecciosos. Agentes patógenos como *Plasmodium*, dengue o el virus de la influenza son tan sólo unos ejemplos de microorganismos que rompen la primera línea de defensa, propulsados por una simple picadura de insecto. Sin embargo, si esto sucede, dispo-

nemos aún de una serie de recursos que nos permiten eliminar a la mayoría de los patógenos que atraviesan esta primera línea. La saliva, las lágrimas y los diversos productos de secreción de las mucosas, además de contener sustancias con actividad antimicrobiana, proporcionan un torrente de líquidos que arrastra a los microorganismos.

Aun así, en no pocas ocasiones el enemigo logra burlar al organismo y, haciendo uso de sofisticadas estrategias de subversión, los microbios se adentran todavía más en nuestro cuerpo. Se encuentran entonces con el segundo cuerpo de defensa, constituido por un ejército de "soldados" en estado permanente de vigilia, distribuidos como centinelas, hasta en los sitios más recónditos del organismo. Los integrantes de este cuerpo de vigilancia (macrófagos, células NK neutrófilos y células cebadas), son células que tienen la capacidad de destruir rápidamente al enemigo y/o de proporcionar señales de alarma, indicando la presencia de un peligro inminente. Entre ellas, los macrófagos ocupan una posición central. Estas células tienen la posibilidad de fagocitar (comer) los microbios que se encuentran. La capacidad de reconocer que una partícula es un patógeno y que amerita generar una serie de señales de peligro está dada por una familia de moléculas de la superficie, conocidas como TLRs (*Toll-like receptors*). Cada uno de los miembros de esta familia identifica en los agentes patógenos alguna estructura molecular altamente conservada, por ejemplo el lipopolisacárido bacteriano, los glicolípidos micobacterianos o bien secuencias de ARN viral. Una vez que el microbio se adhiere a la superficie del macrófago a través de los TLRs, se activan una serie de procesos celulares que culminan en la internalización del microbio y su eventual muerte. Para ejecutar a su víctima, las células disponen de un arsenal variado de armas: conversión de  $O_2$  en precursores de oxígeno reactivo, síntesis de óxido nítrico y liberación de otros agentes con actividad antimicrobiana como lisozima o catepsina. Concomitantemente con la fagocitosis y muerte de los patógenos ingeridos, los macrófagos regurgitan algunos fragmentos de las proteínas del invasor y las exponen en su superficie, asociadas a las moléculas del complejo principal de histocompatibilidad. Mediante este proceso, la personalidad de los macrófagos adquiere una faceta más: se transforman en mensajeros y presentan al invasor a los linfocitos  $T$ , bajo la forma de péptidos antigénicos. Además de reconocer y

\* Investigadora titular C. Investigadora nacional nivel II. Cuenta con más de 40 publicaciones y es experta en mecanismos de señalización intracelular en células linfoides

anunciar la presencia de un agente patógeno, los macrófagos secretan sustancias llamadas citocinas, las cuales funcionan como hormonas, facilitando la comunicación entre los distintos ramales del sistema inmune.

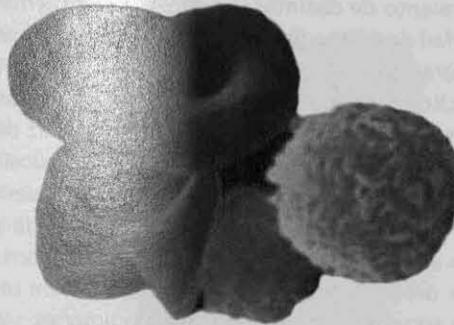
Además de los macrófagos, este cuerpo de vigilancia cuenta con matadores profesionales como los neutrófilos y las células asesinas naturales. Los neutrófilos son muy abundantes en la sangre, pero cuando pasan a los tejidos, llamados por las citocinas y los productos de desecho de los macrófagos, matan al enemigo. Las células asesinas naturales destruyen sin perdón a las células del organismo que detectan como fatalmente infectadas e incurables. Entre las armas disponibles para este ejército hay que mencionar también a las proteínas del sistema del complemento, una cascada de aproximadamente 20 enzimas, cuya función radica en la capacidad de amplificar dramáticamente una señal de peligro a través de la generación de sustancias quimiotácticas que atraen a distintas poblaciones celulares, las cuales participan tanto en la respuesta inmune innata como adaptativa, así como en la formación de un complejo multiproteico que induce lesiones irreversibles en la membrana del enemigo. Asimismo, algunas de las proteínas del complemento se pegan a la superficie de las células blancas y hacen que sean más apetecibles para aquellas que las fagocitarán.

Los microbios tienen una enorme capacidad de mutar y, frecuentemente, la respuesta inmune innata no es suficiente para combatir al enemigo, aunque, por lo menos, lo mantiene a raya, mientras se moviliza otra división del sistema inmune: el *sistema de vigilancia específica adquirida*. A diferencia de la respuesta casi monotemática del sistema inmune innato (que reconoce algo que no forma parte del organismo y, sin hacerse demasiadas preguntas, procede a eliminarlo), la inmunidad adquirida o adaptativa supone el desarrollo de estrategias de defensa exclusivas para cada patógeno. La inmunidad adaptativa tiene cuatro características únicas. Es específica para un antígeno (cualquier molécula reconocida como extraña), y por lo tanto puede discernir diferencias muy sutiles entre moléculas muy parecidas. Esta exquisita ca-

pacidad de identificar tantos posibles antígenos se debe a la generación de una enorme diversidad en la especificidad de los receptores que reconocen a estos antígenos. Una vez que el sistema inmune adaptativo ha reconocido un antígeno, no lo olvida, pues gracias a su memoria lo vuelve a reconocer, aun años después, y vuelve a atacar al agente patógeno con las mismas armas que la primera vez, pero de una manera mucho más eficiente y rápida. Finalmente, la respuesta inmune adaptativa se basa en la capacidad de discriminar lo propio de lo ajeno. Este concepto es ciertamente uno de los ejes rectores de la inmunidad adaptativa. La diversidad de la especificidad de los receptores para el antígeno trae consigo un gran inconveniente: algunos de ellos reconocen a las moléculas mismas que definen nuestra identidad biológica como individuos (moléculas del complejo principal de histocompatibilidad). Si las células que presentan estos receptores circularan por nuestro cuerpo, lo atacarían, pues sus receptores reconocen antígenos que en realidad no son ajenos. Esto es lo que sucede en el caso de las enfermedades autoinmunes, de las que hablaremos más adelante.

Pero, afortunadamente, por medio de una serie de elaborados procesos de selección, los soldados traicioneros (células autorreactivas) son eliminados.

Como la inmunidad innata, la inmunidad adaptativa no es la obra de un solo tipo de células. Es una obra conjunta entre diversos miembros de un mismo ejército. El desarrollo de una respuesta inmune implica dos grandes tipos de células: las encargadas de presentar los antígenos (células presentadoras de antígeno) y aquellas que se encargan de reconocerlos y de actuar en consecuencia (células efectoras). Las células presentadoras de antígeno pueden ser macrófagos, células dendríticas, o linfocitos B. Como su nombre lo indica, después de un elaborado procesamiento, que consiste en extraer fragmentos peptídicos de proteínas grandes y complejas, las células presentadoras de antígeno ofrecen a las células efectoras esos péptidos, asociados con las moléculas del complejo principal de histocompatibilidad que cada una de ellas lleva en su superficie. Las células efectoras pueden ser de dos grandes



tipos: linfocitos T o linfocitos B. Ambas reconocen al antígeno derivado del patógeno a través de receptores específicos para el antígeno. Los receptores de los linfocitos B están formados por moléculas de inmunoglobulinas que reconocen e interactúan directamente con el antígeno. En cambio, el receptor para el antígeno de los linfocitos T reconoce al antígeno únicamente cuando está asociado con las moléculas del complejo principal de histocompatibilidad de alguna célula presentadora de antígeno. En ambos casos, sin embargo, los receptores para el antígeno son tan diversos que sólo reconocen un antígeno, y no a otro, aunque sea muy parecido.

Los linfocitos T pueden ser "ayudadores", es decir, que por las sustancias que secretan en respuesta a un estímulo antigénico participan en el reclutamiento de distintas células, o bien, citotóxicos, con capacidad de matar directamente a una célula enferma. El otro gran grupo de células de la respuesta adquirida, los linfocitos B, puede colaborar con los linfocitos T "ayudadores", informándolos de la presencia de moléculas extrañas presentadas, en este caso, por el receptor para el antígeno de los linfocitos B, las inmunoglobulinas de superficie. Asimismo, los linfocitos B, después de reconocer a un antígeno a través del receptor para el mismo, pueden producir grandes cantidades de inmunoglobulinas que secretan al medio circundante (anticuerpos) y que reconocen específicamente a un antígeno. Las inmunoglobulinas pueden neutralizar toxinas y venenos (también considerados como antígenos en el sentido extenso de la palabra) y contrarrestar el efecto de éstos. Otra función de las inmunoglobulinas que reconocen bacterias o virus es la de marcar a estos microbios para que sean identificados y eliminados rápidamente por aquellas células encargadas de hacer la limpieza del organismo: esencialmente los macrófagos y las células NK. Las nociones de inmunidad y de vacunación se derivan de los efectos protectores de las inmunoglobulinas.

El concepto de inmunidad (de la palabra latina *immunis*, exento) fue introducido en Europa a fines del siglo XVIII por el médico británico Edward Jenner, quien notó que las ordeñadoras que se reponían de una enfermedad leve, llamada viruela bovina, parecían ser inmunes a la viruela. La reflexión y la intuición lo condujeron a desarrollar la primera vacuna. Inoculó a un pequeño de ocho años de edad con fluido y pus extraídos de las lesiones de viruela

bovina de las ordeñadoras, y posteriormente probó la eficiencia de su tratamiento exponiendo intencionalmente al pequeño a extractos obtenidos a partir de lesiones de viruela. Afortunadamente para Jenner y para el pequeño, el tratamiento fue exitoso y el niño no se enfermó de viruela. El desarrollo de este procedimiento fue un tiro al azar, pues Jenner no tenía idea alguna de cuál era la causa de la viruela o viruela bovina, ni por qué la vacunación – como se llamó posteriormente, del latín *vacca*, "vaca" – había funcionado y protegido al niño de la viruela, pero no de las paperas. La vacunación es ahora uno de los ejes centrales de la medicina occidental.

#### CUANDO EL SISTEMA INMUNE SE EQUIVOCA... O NO ENTIENDE

Desgraciadamente, como todos los ejércitos, el sistema inmune no siempre es victorioso, ya porque el ejército invasor es más poderoso o porque, irónicamente, la estrategia, en apariencia brillante e infalible, favoreció al enemigo en vez de eliminarlo.

La tuberculosis es un ejemplo de enfermedad por desgracia frecuente y que se debe a que la respuesta inmune inducida para combatirla es demasiado buena. Este padecimiento se contrae inhalando bacterias de *Mycobacterium tuberculosis*. Cuando las bacterias llegan a los pulmones, se enfrentan a los macrófagos que están de guardia para interceptar a los invasores que se introducen en el tracto respiratorio. Cuando un macrófago se encuentra con una bacteria, extiende su membrana tal como si fueran tentáculos para rodearla y se la come por un proceso conocido como fagocitosis. La mayor parte de las veces, la bacteria que son fagocitadas por un macrófago son digeridas en el interior celular en el fagolisosoma, un organelo celular que hace las veces de intestino de la célula. Pero el *Mycobacterium* es particularmente resistente al proceso de digestión y, una vez en el interior de la célula, se encuentra como pez en el agua: tiene los nutrientes para crecer y multiplicarse. Lo hace tan bien que finalmente el macrófago que se comió a la bacteria termina por morir, agotado, liberando al medio circundante una gran cantidad de bacterias y de sustancias conocidas como citocinas (hormonas del sistema inmune). Estas últimas funcionan en dos niveles. Por un lado activan a los macrófagos circundantes para que fagociten con mayor apetito a las micobacterias. En algunas ocasiones, éstos logran matar a las micobacterias que se comieron,

pero otras veces no, de tal modo que entre más macrófagos lleguen al sitio de infección, más numeroso será el enemigo. Por otro lado, las citocinas producidas por los macrófagos atraen a otras células del sistema inmune al campo de batalla, y se crea un estado de sitio, conocido como reacción inflamatoria. Así, a pesar de que los macrófagos realizan impecablemente sus funciones, no logran eliminar al enemigo, que se instala perniciosamente en los pulmones y genera una respuesta inflamatoria que daña el tejido pulmonar.

Otras veces, los patógenos sobreviven en el hospedero, sin ser molestados por las células del sistema inmune. Evaden la vigilancia molecular con estrategias que les permiten camuflarse. A semejanza de los guerrilleros, se ocultan cubriéndose de proteínas y células del hospedero y/o produciendo distintas proteínas que el organismo humano no puede reconocer como "extrañas". Mediante estas tácticas, los parásitos enmascaran sus propias proteínas, las cuales podrían ser reconocidas por los receptores que presentan en su superficie las células B, T o los macrófagos. Gracias a esta estrategia de camuflaje, el organismo humano no reconoce a los parásitos como cuerpos extraños sin agredirlos a través del sistema inmune.

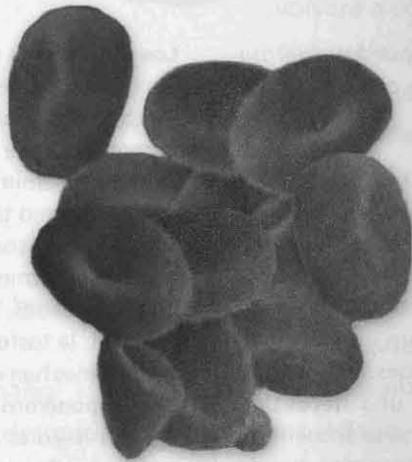
Las enfermedades autoinmunes son otro ejemplo del aspecto negativo de la respuesta inmune. ¿A que nos referimos por autoinmunidad? Literalmente, este término significa que, en vez de montar una respuesta inmune contra un agente patógeno, la montamos contra nosotros mismos, o más precisamente contra algunas moléculas que forman parte de la maquinaria celular normal. Ésta no es una buena perspectiva, pues los órganos afectados ya no funcionan bien. Pero ¿cómo puede suceder esto? La mayoría de los inmunólogos piensan que, además de una predisposición genética, es necesario un agente detonador, como por ejemplo una infección bacteriana. Como mencionamos anteriormente, los agentes patógenos desarrollan todo tipo de estrategias para evadir la respuesta inmune. El mimetismo molecular que describimos, es decir, la capacidad que el patógeno tiene de sintetizar moléculas muy parecidas a las del hos-

pedero, puede tener varios efectos. Por un lado no se identifica al patógeno en etapas tempranas de la infección y, por otra parte, si se genera una respuesta, ésta puede llegar a atacar al blanco equivocado, es decir, las células normales de un individuo, pues algunos de sus antígenos se parecen a los del patógeno. Como en el caso de la tuberculosis, el resultado de este reconocimiento erróneo es una abundante inflamación y el malfuncionamiento de uno o más órganos. Algunos ejemplos de enfermedades autoinmunes son la diabetes insulina-dependiente, la artritis reumatoide, el lupus eritematoso y la esclerosis múltiple. Esta última es una enfermedad autoinmune grave que se desarrolla cuando el potente arsenal de armas

celulares y moleculares del sistema inmune ataca a los órganos y tejidos del propio organismo. El sistema nervioso central es el blanco del ataque; el cerebro y la médula espinal sufren daños severos, provocando debilidad, ceguera y hasta parálisis. En el caso de la artritis reumatoide, el blanco de ataque son las articulaciones de los huesos. En la diabetes, el sistema inmune, mal dirigido, ataca a las células productoras de insulina del páncreas. En todas estas enfermedades, algunas células T reconocen y atacan a blancos que debieran de ignorar: a proteínas que debieran reconocer como propias y no reaccio-

nar contra ellas. Los investigadores que luchan para combatir la diabetes y otras enfermedades autoinmunes buscan alguna estrategia segura y confiable para desarmar al combatiente, o sea, al sistema inmune.

El asma y las alergias son también el resultado de una respuesta inmune demasiado potente. En el caso del cáncer, sucede lo contrario: el sistema inmune no logra identificar y/o eliminar a las células tumorales, de tal modo que el tumor se extiende sin control. En algunos casos, la trasplatación de células u órganos provenientes de otro individuo se vislumbra como el único tratamiento para curar una enfermedad (por ejemplo, trasplantes de riñón). En estos casos, el sistema de vigilancia se transforma en una barrera que impide llevar a cabo un procedimiento que mejoraría significativamente la calidad de vida de un individuo, pues cuando el sistema inmune se encuentra

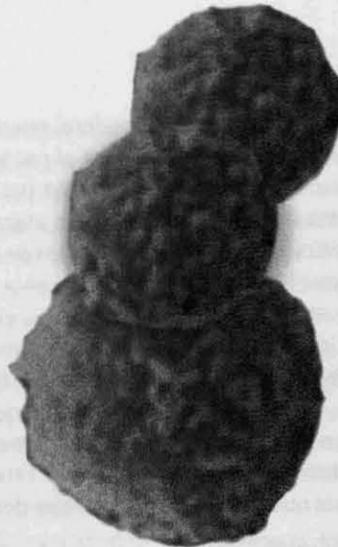


con células provenientes de otro organismo, tanto los mecanismos de inmunidad innata como de inmunidad adaptativa se activan para eliminar lo más rápidamente al intruso (el órgano trasplantado). Si en vez de un órgano se trasplantan células con funciones inmunológicas, se puede desencadenar una verdadera guerra inmunológica entre el sistema inmune del trasplantado y las células inmunes trasplantadas. Para evitar esto, los clínicos se han resuelto a desactivar, temporalmente, el sistema inmune del trasplantado. No obstante, en algunas ocasiones las células inmunes trasplantadas reconocen al hospedero como ajenas y montan una respuesta vigorosa contra ellas. Esta enfermedad se conoce como la enfermedad de injerto-contra-huésped.

#### ¡LA RESPUESTA INMUNE NO ES PRIVILEGIO DE SÓLO UNOS CUANTOS!

Hasta ahora hemos descrito la respuesta inmune tal como la conocemos en humanos y otros mamíferos. Sin embargo, sería extremadamente arrogante pretender que esta capacidad de defender la integridad de un organismo es tan sólo el privilegio de unas cuantas especies. El desarrollo de un sistema de defensa parece ser una necesidad evolutiva para la vida multicelular. Si bien no se encuentran linfocitos T, linfocitos B e inmunoglobulinas más que en vertebrados, ha surgido una gran variedad de mecanismos de defensa que controlan eficazmente las poblaciones microbianas no deseables para las distintas especies. Es notorio que a pesar de que los mecanismos de defensa sean en apariencia muy distintos entre vertebrados, artrópodos y plantas, no lo sean las señales intracelulares que se generan a través de estos variados sistemas de monitoreo del medio ambiente circundante.

Los insectos y las plantas se protegen de los distintos agentes patógenos, que los atacan a través de un sistema de inmunidad innata muy eficiente y que no depende de células linfoides. La *Drosophila melanogaster*, mejor conocida como la mosca de la fruta, combate las infecciones causadas por bacterias y hongos sintetizando péptidos pequeños con actividad antimicrobiana. Las plantas responden a la infección sintetizando proteínas con activi-



dad antimicrobiana; asimismo tienen la capacidad de producir los péptidos pequeños con actividad antibiótica. Más aún, en algunos casos las plantas responden a la presencia de un agente patógeno aislando físicamente la región infectada. Organismos pluricelulares tan primitivos como las esponjas disponen de células que realizan tareas de limpieza semejantes a los macrófagos de los vertebrados. De la misma manera, desde las esponjas, los fenómenos de rechazo de injertos son una realidad.

#### LOS LOGROS Y LOS RETOS

No cabe duda de que nuestro conocimiento acerca de los mecanismos biológicos y moleculares que participan en la regulación de la respuesta inmune se ha incrementado considerablemente en los últimos 20 años. La inmunología nació al mismo tiempo que Jenner aplicó la primera vacuna. Desde entonces se han desarrollado vacunas para muchas enfermedades que solían ser un lastre para nuestras sociedades. La incidencia de padecimientos como las paperas, la tosferina, la varicela, la poliomielitis, la rabia o el tétanos han disminuido de manera considerable desde que disponemos de vacunas que, gracias a la especificidad y a la memoria de la respuesta inmune adaptativa, nos protegen. En nuestro afán de entender mejor cómo funciona este sistema de protección, hemos comenzado a estudiarlo desde la biología. Sin embargo, queda claro también que, si bien comenzamos a entender por qué en algunos casos la respuesta inmune no funciona como lo esperaríamos, todavía no sabemos modificar esas respuestas no deseadas. No tenemos la menor idea de cómo sustituir al sistema inmune. Por lo tanto, nuestra mejor estrategia consiste en entender cómo funciona para manipularlo con mayor eficiencia cuando sea necesario.

Gracias a un arsenal de instrumentos moleculares, los investigadores pueden estudiar, y eventualmente intervenir, al nivel de los genes involucrados en las batallas que se llevan a cabo entre el huésped y el patógeno. Cada vez los investigadores desarrollan estrategias más efectivas para enseñarle al sistema inmune a protegerse de los virus y a vencer parásitos que anteriormente ganaban la batalla.