

## Inmunología para el médico general

# Anticuerpos

Gloria Bertha Vega Robledo<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Departamento de Medicina Experimental, Facultad de Medicina, UNAM.

En la respuesta inmune innata hay un enfrentamiento directo e inmediato con una gran cantidad de patógenos. Es muy efectiva, pero con restricciones en su especificidad, ya que los fagocitos y otras células participantes, poseen un número limitado de receptores que reconocen estructuras compartidas por muchos microorganismos diferentes.

La respuesta inmune adaptativa o específica, es diferente. En ella, participan los linfocitos B y T, que fabrican millones de inmunoglobulinas o de receptores celulares distintos, cada uno con la capacidad para reconocer específicamente a un patógeno o incluso, a sus diferentes estructuras.

Los *anticuerpos* (Ac) o *inmunoglobulinas* (Ig) son moléculas glico-proteicas (90% polipéptidos, 10% carbohidratos) que tienen la capacidad de combinarse específicamente con un antígeno o un inmunógeno. Reciben también el nombre de: anticuerpos, gammaglobulinas (debido a su migración electroforética), antitoxinas, aglutininas o precipitininas (términos alusivos a su actividad).

### Formas de anticuerpos

- **Unidos a la membrana** de las células, donde funcionan como *receptores* para antígenos. El linfocito B maduro, expresa en su superficie a los anticuerpos **M y D**.
- **Secretados**. Al ponerse en contacto, directa o indirectamente, con un agente extraño, el linfocito B se transforma en célula *plasmática* y produce anticuerpos (Ac). Éstos, al ser *secretados*, ejercen sus funciones dirigidas a unir y eliminar a los patógenos o elementos nocivos. Para tal fin, muchos de ellos son transportados al sitio de entrada del antígeno que activó su producción.

### Respuesta primaria

Durante el primer contacto del linfocito con la molécula extraña, la célula plasmática secreta principalmente **Ig M**. El número de anticuerpos aumenta lentamente y disminuye con rapidez, por lo que queda sólo una cantidad moderada en circulación.

### Respuesta secundaria

Al ingresar nuevamente el antígeno, se producen otras clases de anticuerpos (**G, A o E**), su incremento es más rápido y la cantidad que permanece en circulación es mayor.

### Actividad del anticuerpo

El anticuerpo une al antígeno en forma *específica*, al hacerlo, se activan en él otras funciones biológicas *heterogéneas* que le permiten, entre otras cosas: activar al complemento, actuar como opsonina, cruzar la barrera placentaria y unirse a células (fagocíticas, inflamatorias, plaquetas, etcétera).

### Estructura

La unidad básica (monómero) esquematizada como una **Y** (figura 1), está formada por los fragmentos:

- **Fab** (del inglés *Fragment antigen binding*) son dos y cada uno puede unir a un antígeno.
- **Fc** (fracción cristalizable), esta región es la que se une a las células o moléculas y es la efectora de las funciones biológicas ya señaladas.

Entre ambos fragmentos se encuentra la **bisagra**, que le da flexibilidad y le permite abrirse para unir a dos antígenos distantes.

El monómero está formado por cuatro cadenas de aminoácidos (aa):

- Dos ligeras **L** (light). Hay dos tipos de cadenas **L**: kappa ( $\kappa$ ) y lambda ( $\lambda$ )
- Dos pesadas **H** (heavy) con  $\pm 440$  aa. Hay cinco tipos de cadenas **H**:  $\alpha, \delta, \varepsilon, \gamma, \mu$  y cada uno de ellos corresponde a una **clase** de anticuerpo.

### Clases

Se han identificado cinco: Ig **A**, Ig **D**, Ig **E**, Ig **G** y Ig **M**, con funciones diferentes.

## Subclases

Se han identificado **cuatro** subclases para las IgG y **dos** para la IgA.

Variaciones en las regiones constantes (uniones S-S de las cadenas), originan diferencias funcionales entre los anticuerpos de una misma clase.

P. ej. la capacidad para unir al complemento es mayor para la IgG 3 y nula para la IgG 4 ; las IgG1, 2 y 3 cruzan la placenta, la IgG2 escasamente.

## Regiones o dominios

Se originan por los plegamientos de las cadenas y se dividen en:

- **Constantes (C).** Sus secuencias de aminoácidos se conservan entre las Ig. Se encuentran en las porciones Fab y Fc . Por su extremo terminal se unen a las células.
- **Variables (V).** Sus secuencias de aminoácidos difieren de una inmunoglobulina a otra. Únicamente se encuentran en la porción **Fab** y el sitio de unión para el antígeno se encuentra en esta región.

## Diversidad de anticuerpos

La diversidad de las regiones variables en los sitios de unión para el antígeno, es la responsable del amplio re-

pertorio que poseen los anticuerpos para poder unir, específicamente, a una cantidad tan grande de antígenos. La diversidad es producida por un mecanismo genético (*recombinación* de segmentos génicos) exclusivo de los genes de las inmunoglobulinas y los receptores del linfocito T. Así, un individuo puede producir hasta 10<sup>9</sup> anticuerpos diferentes.

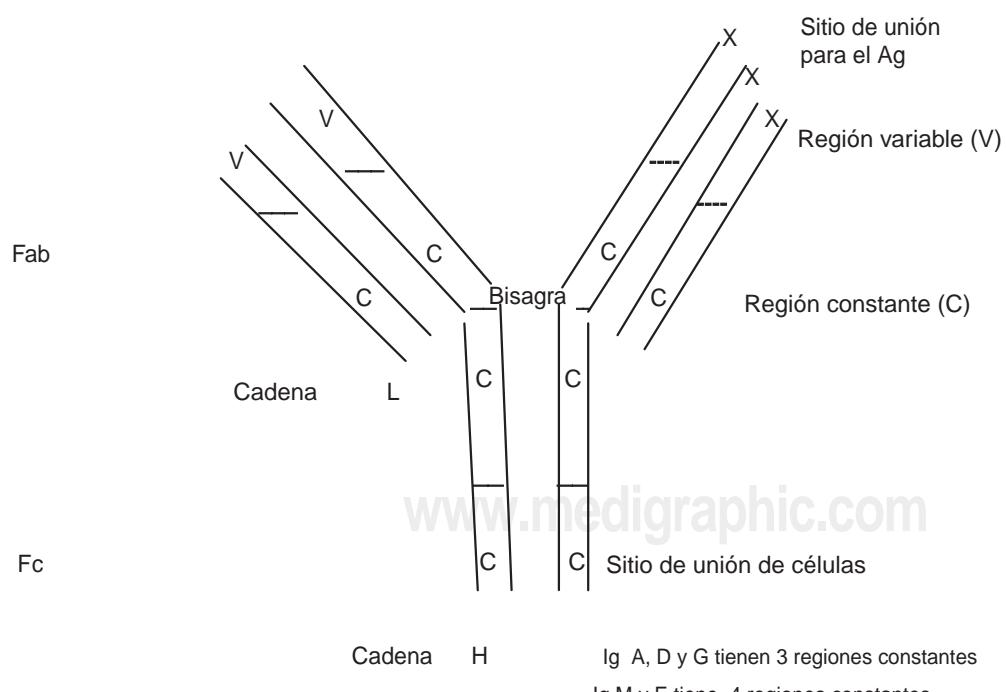
Las inmunoglobulinas pueden estar constituidas por uno (D, E y G), o más monómeros (A y M). La Ig A puede ser monómero, dímero o trímero. La IgM puede tener hasta cinco unidades (pentámero).

## Características particulares

### IgA

Protege en forma importante a los epitelios, es la inmunoglobulina que más producen los tejidos linfoides submucosos y por consiguiente la que se encuentra en mayor concentración en las secreciones. En ellas se encuentra como dímero o trímero.

El dímero de IgA secretado por la célula plasmática es captado por las células epiteliales, éstas, al unirlo, le proporcionan una molécula pIgR (receptor para Ig poliméricas) que le da estabilidad y le permite cruzar en forma íntegra hasta llegar a la parte externa del epitelio, donde finalmente emerge unida a la pieza secretoria.



**Figura 1.** Estructura de una molécula de anticuerpo.

**Cuadro 1.** Cifras normales de inmunoglobulinas.

Ig A	70-300	mg/dL
Ig M	50-350	
Ig G	600-1,300	
Ig E	100	UI

### Ig D

Esta molécula se encuentra en la superficie del linfocito B y es un marcador de su madurez. Actúa además como receptor de antígenos y transmisor de señales hacia el interior de la célula.

Circula en cantidades muy pequeñas.

### Ig E

Se encuentra en cantidades muy pequeñas en la circulación, pero tiene gran importancia por su participación en los trastornos alérgicos. Las células cebadas, basófilos y plaquetas tienen receptores para IgE, ésta se une a ellos y funciona como receptor del antígeno y/o del alérgeno. La unión Ag-IgE libera a los mediadores responsables de inflamación y alergia.

Aumenta también, durante las invasiones parasitarias.

### Ig G

Es la que circula en mayor cantidad (cuadro 1) y la que más aumenta en una respuesta secundaria.

Cruza la placenta ayudada por el receptor FcRn que expresan las células del trofoblasto, por lo que protege al infante al nacer y durante los primeros meses. Activa al complemento y favorece la fagocitosis (opsoniza). Neutraliza patógenos con gran efectividad.

Se une a un gran número de células (cebada, macrófago, plaqueta, etcétera) que expresan receptores para ella, con la posibilidad de activarlas.

### Ig M

Esta inmunoglobulina es la primera que aparece en la escala filogenética, la primera que se expresa en la superficie del linfocito B y la que predomina en la respuesta inmune primaria. Por ser la de mayor tamaño (pentámero) puede unir varios antígenos y es la principal activadora del complemento.

### Aplicaciones

La capacidad de combinación específica con el antígeno y la capacidad inductora de la respuesta inmune de los anticuerpos, ha sido empleada para el desarrollo de vacunas y antitoxinas contra una serie de patógenos y sus derivados. También se ha utilizado en el tratamiento de enfermedades alérgicas y más recientemente, en enfermedades autoinmunes y cáncer, lo que ha motivado una investigación profunda relacionada con la aplicación de los anticuerpos o sus componentes en estos padecimientos.

### Referencias

1. Teng G, Papavasiliou F. Immunoglobulin somatic hypermutation. *Annu Rev Genet* 2007; 41: 107-20.
2. Abbas AK, Lichtman, Pillai S. *Cellular and molecular immunology*. Philadelphia. Saunders Elsevier. 6<sup>th</sup> edition. 2007.
3. Harris L, Larse S, McPherson A. Comparison of intact antibody structures and the implications for effector functions. *Adv Immunol* 1999; 72: 191-208.
4. Bartemes K, Kate B, Cooper B. Secretory IgA induces eosinophil survival and cytokine production without inducing effector functions. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116: 827-35.
5. Schaedel O, Reiter Y. Antibodies and their fragments as anti-cancer agents. *Oncogene* 2007; 26(25): 3714-33.
6. Saerens D, Ghassabek G, Neuyldermands S. Single-domain antibodies as building blocks for novel therapeutics. *Curr Opin Pharmacol* 2008; 8(5): 600-8.
7. Kraft S, Novak N. Fc receptors as determinants of allergic reactions. *Trends Immunol* 2006; 27: 88-94.