



Respuesta inmune a virus y parásitos

Dr. J Alonso Gutiérrez Hernández,* Dr. Víctor M Hernández Bautista,**
Dr. José G Huerta López***

RESUMEN

Desde el descubrimiento del microscopio y el reconocimiento de microorganismos como causa de enfermedades, se ha iniciado un nuevo reto para todos los científicos: en primer lugar, identificar a estos agentes y, posteriormente, encontrar las relaciones que facilitan el contagio y el desarrollo de la enfermedad y así establecer medidas epidemiológicas, farmacológicas y de difusión para el control de las mismas. El papel del inmunólogo en este proceso ha sido muy importante, ya que se ha logrado describir la respuesta del sistema inmune a la entrada de estos microorganismos y encontrar oportunidades para el desarrollo de estas estrategias que han culminado con las tan importantes campañas de vacunación, habiendo ya logrado erradicar completamente enfermedades como la viruela. A continuación revisaremos la respuesta inmune específica en respuesta a virus y helmintos.

Palabras clave: Microorganismos, contagio, enfermedades, sistema inmune, control.

ABSTRACT

Since the discovery of the microscope and the recognition of microorganisms as the cause of diseases, it has begun a new challenge for every scientist. Firstly, trying to identify these agents and then facing the challenge that consists of finding out the relationships that facilitate the spreading and the development of the disease in order to be able to set up diffusion measures to establish the control of these mentioned diseases. The role of the immunologist in this process has been very important, since it has been possible to describe the response of the immune system in front of the entrance of these microorganisms and find opportunities for the development of these strategies that have ended with the very important vaccination campaigns. There has been a great success with the complete eradication of very important diseases, such as smallpox. As follows, we will review the specific immune response when facing virus and helminthes.

Key words: Microorganisms, spreading, diseases, immune system, control.

Las enfermedades virales representan una de las causas de morbilidad más comunes tanto en edades pediátricas como en las adultas, representando en algunos casos un peligro para la humanidad, como es la epidemia por virus de la inmunodeficiencia humana, o las lesiones ocasionadas por virus hepato-

tropos crónicos y que han dado lugar a múltiples estudios.

La respuesta inmune a virus, al igual que la inmunidad en general, para su comprensión se divide en la inmunidad innata y adaptativa y aun dentro de éstas, las respuestas protectoras y de erradicación.

En cuanto a la respuesta inmune innata a virus se considera la secreción de interferones tipo I y la respuesta por intermedio de células NK.

Los interferones tipo I se dividen en alfa y beta; el interferón alfa es un grupo de veinte péptidos con estructura muy similar, mientras que el interferón beta está representado por un péptido único. Proba-

* Residente de 2° año de Alergia e Inmunología Pediátrica.

** Médico Alergólogo e Inmunólogo Pediatra adscrito al Servicio de Inmunología Pediátrica, Instituto Nacional de Pediatría, Cd. de México, México.

*** Jefe de Servicio de Alergias, Instituto Nacional de Pediatría, México.

blemente el estímulo que induce la secreción de interferones tipo I esté dado por la estimulación de receptores tipo Toll por secuencias específicas del patógeno y la subsiguiente señalización por medio de la vía JAK-Stat.

Las funciones de estos interferones son:

1. Inducen enzimas como la 2-5 adenilato sintetasa, que interfieren con la transcripción del RNA y/o del DNA viral.
2. Aumenta la expresión de moléculas MHC I, favoreciendo la presentación a linfocitos y el reconocimiento de las células infectadas.
3. Promueve el desarrollo y diferenciación de los linfocitos TH1.
4. Aumenta la actividad de las células NKT, promoviendo la depuración de células infectadas.
5. Inhibe la proliferación celular. Aún no se entienden bien los beneficios de este efecto en este tipo de infecciones.

Las células NK se consideran muy importantes como parte de la respuesta de erradicación de la infección mediante el reconocimiento de células infectadas y su eliminación mediante perforinas y granzimas.

La eficiencia de estas células radica en que no dependen solamente de activación específica por intermedio del MHC-I, ya que la ausencia de MHC-I también activa a las células NK, evitando que escapen algunos virus que inhiben la presentación.

En cuanto a la inmunidad adaptativa, se inicia con el contacto con células presentadoras, que procesan el antígeno y lo presentan vía MHC-I, siendo reconocido clásicamente por linfocitos CD8 (+) que son citotóxicos y por los linfocitos B, con la respuesta a base de inmunoglobulinas.

Contrario a lo que se piensa, la respuesta inmune humoral no es siempre eficaz, ya que se requieren de anticuerpos neutralizantes, para lo cual se requiere de:

- Alta afinidad y/o avidez de una estructura expuesta del virus.
- Que impida la unión al receptor y su reentrada a la célula.

Dado que la vía del MHC-I presenta antígenos circulantes en el citoplasma, una gran parte de los anticuerpos se dirigen a proteínas virales internas provenientes de células muertas, que *in vivo* los epítopes no siempre están expuestos al alcance de los anticuerpos.

Cuando se logran anticuerpos neutralizantes, éstos se unen a las partículas virales y forman comple-

jos inmunes capaces de activar complemento y producir lisis de las partículas virales en los tejidos. Si las partículas virales alcanzaron el torrente circulatorio, entonces nuevamente tendríamos la formación de complejos inmunes que son capaces de adherirse al endotelio y ser retirados de la circulación, también con la ayuda del complemento activado.

Una vez que la respuesta inmune ha controlado la infección, debe limitarse la misma para evitar daño al mismo organismo; es entonces que se cree que entran las células T reguladoras, las cuales secretan IL-10 y TGF-B. Se ha propuesto que la activación temprana de estas células impide un control total de la infección y conduce a infecciones virales crónicas; si por el contrario, la respuesta de linfocitos T reguladores se retarda o no se presenta, llevaría a inmunopatología por exceso en la respuesta inmune.

Finalmente, los mecanismos de evasión de los virus son múltiples y a diferentes niveles:

1. Variabilidad antigénica (virus de la inmunodeficiencia humana)
2. Inhibición de los receptores tipo Toll, con lo que llevarían a evasión del reconocimiento externo y evitando teóricamente la síntesis de IFN-I (virus vaccinia)
3. Inhibición de la actividad del proteasoma (VEB y CMV)
4. Bloqueo del transporte de moléculas TAP (virus de herpes simple)
5. Bloqueo de la síntesis del MHC o su retención en el retículo endoplásmico o ambos (adenovirus, CMV)
6. Retirada de moléculas del MHC I del retículo endoplásmico (CMV)
7. Interferencia del reconocimiento del TCR por moléculas virales similares a MHC-I (CMV murino)

Con este panorama tan amplio que implica tanto al agente, al huésped y al medio ambiente, tenemos que los virus continúan siendo un problema serio con pocas alternativas de solución y que en un futuro consideramos más importante el desarrollar mecanismos protectores eficientes contra estos agentes duraderos, como son las vacunas.

RESPUESTA INMUNE A HELMINTOS

En el caso de la respuesta inmune a parásitos, tenemos que distinguir dos grandes grupos: los helmintos y protozoarios.

En el caso de los helmintos, la respuesta inmune se ha estudiado bastante bien.

En el caso de la inmunidad innata, parece ser poco efectiva en el control de las infecciones por helmintos, ya que se ha demostrado resistencia a actividad lítica del complemento y son organismos demasiado grandes para ser fagocitados y tienen gruesos tegumentos que impiden el ser dañados por las enzimas de neutrófilos y macrófagos.

En el caso de la inmunidad adaptativa, se ha demostrado que tiene diferente comportamiento en la fase aguda que en la fase crónica.

Durante la fase aguda, la respuesta se inicia como en otros casos, con el reconocimiento y procesamiento de antígenos de los helmintos por células presentadoras de antígenos, los cuales son reconocidos por linfocitos y se da progresión hacia una respuesta del tipo TH2 con reclutamiento y activación de eosinófilos y producción de IgE.

Esta respuesta es capaz de eliminar larvas de helmintos.

En el caso de la infección crónica, se ha propuesto que participe el mismo helminto con la secreción de factor inhibidor de la migración de macrófagos, con su reclutamiento y que pudiera desviar esta respuesta de predominantemente TH2 a una respuesta con predominio de células T reguladoras, inmunosupresión y cambio de switch de los linfocitos B a producción de IgG4, aunque se ha discutido si este tipo de respuesta puede diferirse y tener una actividad alterna que no logre desviarla.

Nuevamente se discute el papel de las células T reguladoras en la susceptibilidad a enfermedad, sugiriendo un delicado equilibrio entre la respuesta TH1, TH2 y por CTreg.

Tenemos así que los pacientes con una respuesta predominante por CTreg con cantidades marcadas de IgG4, tienen mayor susceptibilidad para el desarrollo de gusanos adultos metabólicamente en tejidos periféricos.

Los pacientes con respuesta predominantemente TH1, son identificados con enfermedad clínica clásica, y finalmente, los individuos con equilibrio en las

respuestas por TH1, TH2 y CT reg son resistentes a la infección.

Los mecanismos de evasión inmunológica por los helmintos incluyen lectinas tipo C y glicanos ligados a O que son capaces de inhibir la extravasación de células inflamatorias (eosinófilos), producción de proteasas que degradan a quimioquinas, producción de serpinas que inhiben las proteasas de neutrófilo y producción de antioxidantes para inhibir peróxidos y óxido nítrico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Abbas A, Lichtman A. *Cellular and molecular immunology*. Saunders, 5th edition. 2003.
2. Platanias LC. Mechanisms of type I and type II interferon mediated signalling. *Nature Reviews Immunology* 2005; 5: 375-386.
3. Hangartner L, Zinkernagel RM, Hengartner H. Antiviral antibody responses: the two extremes of a wide spectrum. *Nature Reviews Immunology* 2006; 6: 231-243.
4. Bevan MJ. Helping the Cd8+ T-cell response. *Nature Reviews Immunology* 2004; 4: 595-602.
5. Minton K. New evasion tactic for vaccinia. *Nature Rev Imm* 2005; (5): 358.
6. Maizels RM, Yazdanbakhsh M. Immune regulation by helminth parasites: Cellular and molecular Mechanisms. *Nature Reviews Immunology* 2003; 3: 733-744.
7. Maldonado-Bernal C, Kirschning CJ, Rosenstein Y. The innate immune response to *Entamoeba histolytica* lipopeptidophosphoglycan is mediated by toll-like receptors 2 and 4. *Parasite Immunology* 2005; 27: 127-137.
8. Hackstadt T. Redirection of host vesicle trafficking pathways by intracellular parasites. *Traffic* 2000; 1: 93-99.
9. Fauci AS, Mavilio D, Kottlil NKS. Cells in HIV Infection: Paradigm for protection or targets for ambush. *Nature Reviews Immunology* 2005; (5) 835-844.

Dirección para correspondencia:
Dr. J Alonso Gutiérrez Hernández
Insurgentes Sur Núm. 3700-C,
Col. Insurgentes Cuicuilco,
Delegación Coyoacán, México, D.F.;
04540. México.