

## Inmunología para el médico general

## Inmunidad natural o innata

Gloria Bertha Vega Robledo<sup>1</sup><sup>1</sup>Departamento de Medicina Experimental, Facultad de Medicina, UNAM.

En el sistema inmune participan la inmunidad innata y la inmunidad adaptativa o adquirida, cuyas características generales fueron señaladas en el artículo precedente.

En la escala filogenética, la primera respuesta inmune que aparece corresponde al sistema innato y probablemente está presente en todos los organismos pluricelulares, posteriormente se manifiesta la inmunidad adaptativa, en los vertebrados.

Los mecanismos utilizados por ambas son diferentes, así como la especificidad que muestran frente a productos microbianos.

El sistema adaptativo es capaz de reconocer una amplia gama de sustancias extrañas (aproximadamente  $10^8$ ), relacionadas o no con agentes microbianos, a través de receptores que generan particularmente en los linfocitos y que son el producto de reordenamientos genéticos complejos. Así, mientras la inmunidad natural distingue sólo diferentes clases de microbios, la inmunidad adaptativa distingue diferentes microbios de una misma clase o incluso, diferentes antígenos de un mismo microbio.

El sistema innato actúa contra cualquier agente nocivo, pero su calificativo de inespecífico se ha modificado debido a que, también es capaz de reconocer específicamente un número limitado (aproximadamente  $10^3$ ) de estructuras moleculares que comparten los microorganismos; para ello, utiliza una cantidad igualmente limitada de receptores, codificados por las células germinales y que están presentes en la superficie, vesículas y citoplasma de varios tipos celulares entre los que se incluyen: macrófagos, neutrófilos, células cebadas, epiteliales, endoteliales, dendríticas, asesinas naturales (*natural killer -NK*). Los principales receptores (*PRR*) que estas células expresan para detectar e interactuar con estructuras o patrones moleculares de microorganismos (*PAMPs*) se resumen en el cuadro 1.

Además de los señalados, existen familias de proteínas que actúan como receptores para atrapar microbios en la circulación. A continuación se señalan las principales familias involucradas y algunos de sus integrantes:

- Colectinas. Proteína unidora de lipopolisacáridos (*LBP*) y proteína unidora de manosa (*MBP*), que actúa también como opsonina y activa complemento. Unen carbohidratos de microorganismos.

- Pentraxinas. Proteína amiloide sérica y proteína C reactiva, que además activa al complemento, actúa como opsonina y regula la inflamación. Unen fosforilcolina de bacterias y hongos.
- Ficolinas. Las lectinas P 35, M y H, activan al complemento. Unen ácidos lipoteicoicos y n-acetilglucosamina de bacterias Gram positivas.

El sistema inmune innato es capaz de reconocer, además de los productos bacterianos, a células del huésped lesionadas o estresadas que exhiben moléculas poco expresadas en células sanas p. ej. proteínas de choque térmico, moléculas similares a MHC 1 y fosfolípidos de membrana alterados.

La respuesta inmune natural o innata, está determinada genéticamente, es inmediata, espontánea, actúa contra cualquier agente pernicioso, no se incrementa con exposiciones repetidas al mismo agresor e influye en la dirección que seguirá la respuesta específica o facultativa. Participan en ella, como barreras, elementos anatómicos, bioquímicos, fisiológicos y biológicos.

Ejemplos de inmunidad innata expresada en diferentes sitios del organismo humano:

**Piel y epitelios.** Esta cubierta protege a todo el organismo y se torna vulnerable cuando muestra laceraciones o soluciones de continuidad. El pH ácido de la piel, aunado a la descamación, secreción mucosa y a las sustancias antibacterianas generadas durante el proceso de cornificación, (esteroides, aminoácidos, fosfolípidos, RNasa 7), así como las procedentes de las glándulas sebáceas (alcoholes círeos, ácidos grasos, triacilgliceroles).

Cuadro 1.

Receptor celular	Moléculas que reconoce
Tipo Toll (TLR)	Moléculas bacterianas, virales y de algunos parásitos
Carroñeros o scavenger	Lipoproteínas y residuos de manosa y mucosa
Lectinas tipo C	Carbohidratos con manosa y fructosa
<i>NLR</i>	Enlazan peptidoglicanos bacterianos
N-formil-metionina	Péptidos con N-formil-metionina
NLR (NOD like receptor)	

céridos, psoriasina) y sudoríparas (ácido láctico y úrico, amoniaco, dermicidina), favorecen la eliminación de gérmenes.

En la piel y los epitelios se secretan además: **cotelicidinas y defensinas**, que pertenecen a la **familia de péptidos catiónicos** que unen y neutralizan lipopolisacáridos (LPS) bacterianos, y tienen toxicidad directa hacia bacterias y hongos; liberan histamina de las células cebadas, inducen secreción de quimiocinas, son quimioatractantes y reclutan células de la inmunidad natural y adaptativa. Las catelicidinas además inhiben la transcripción de genes para citocinas inflamatorias y estimulan cicatrización y angiogénesis.

**Aparato respiratorio.** Está provisto de vibriras y secreción mucosa. Las células epiteliales producen defensinas y su epitelio ciliar ejerce un flujo direccional, así, partículas mayores de  $5\text{ }\mu\text{m}$  son barridas al exterior y las de menor tamaño pasan a los alvéolos donde son fagocitadas. Participan además, en su defensa, mecanismos reflejos como el estornudo y la tos.

**Aparato digestivo.** Participan en su protección algunos componentes de la saliva (mucinas, tiocianato, carbonato y diferentes enzimas: lisozima, lactoferrina, fosfolipasa, peroxidasa), el pH gástrico, el moco, las células M y las placas de Peyer, así como las defensinas o criptocidinas y las enzimas, pepsina y fosfolipasa. A lo anterior, se suman reflejos como el aumento de la peristalsis y el vómito, así como la integridad de la flora bacteriana intestinal, que inhibe la adherencia de otras bacterias patógenas y favorece su eliminación, con la secreción de bacteriocinas, como la colicina, que impiden además la sobre población de las saprófitas.

## Citocinas

En el proceso de inflamación, participan principalmente las interleucinas (IL) 1 y 6, el factor de necrosis tumoral (FNT) y la quimiocina IL-8, principal quimioatractante celular. La producción de interferones (IFN) tipo I  $\alpha$  y  $\beta$ , es inducida de manera inmediata como respuesta a la infección viral, y el tipo II o IFN  $\gamma$ , principal activador de macrófagos, es secretado en grandes cantidades por las células NK y en menor proporción por los linfocitos TH1.

Las interleucinas 12 y 18 inducen la respuesta de los linfocitos TH1 y la 15, activa y favorece el crecimiento de T, B, NK y macrófagos. La IL-10, que activa linfocitos B y favorece inicialmente la respuesta de las células TH2, regula la respuesta inmune al inactivar tanto a los linfocitos T, como a los macrófagos. El factor transformante de crecimiento beta (TGF $\beta$ ) inactiva también a los macrófagos y los linfocitos T, frena la inflamación e induce angiogénesis y cicatrización.

## Células

Una gran cantidad de células son capaces de participar en la defensa del organismo, ya sea porque formen parte de

una barrera física-anatómica, o bien, porque a través de sus secreciones o funciones bioquímicas o fisiológicas ejerzan esta acción defensiva. Al respecto, vemos que células como el queratinocito, la cebada o la plaqueta, son capaces de fagocitar y más aún, las dos primeras pueden presentar antígenos y, a través de citocinas, dirigir la respuesta inmune facultativa hacia TH1 o TH2. Las células endoteliales, epiteliales y fibroblastos responden inmediatamente a un agente extraño con la secreción de citocinas (IL-1, 6, FNT, TGF, entre otras). El adipocito, se perfila como una célula participante en el eje neuro-inmuno-endocrino, con la capacidad de secretar citocinas inflamatorias (IL-1, 6, FNT), adipocinas o adiponectinas, reguladoras del apetito y el metabolismo de la glucosa (leptina).

Participan, de manera relevante, en la inmunidad natural, las células NK, los linfocitos T  $\gamma\delta$  intraepiteliales y los fagocitos.

La células NK o linfocitos granulosos gigantes y las NKT (células NK que pasaron por el timo), secretan grandes cantidades de IFN y ejercen citotoxicidad directa sobre los patógenos; las células NKTCD4 secretan IL-4, pero continúan con su actividad citotóxica.

El linfocito T $\gamma\delta$  intraepitelial, se encuentra preferentemente en el tubo digestivo y la epidermis, es capaz de actuar directamente (sin ser presentado) y eliminar antígenos, a través de su acción citotóxica; si hay queratinocitos dañados, secreta factor de crecimiento de queratinocitos y favorece la reparación tisular.

Los fagocitos, que a través del mecanismo de presentación del antígeno y liberación de citocinas, establecen un vínculo entre la inmunidad natural y la específica o facultativa, serán analizados con detalle en el tema correspondiente a fagocitosis.

## Referencias

1. Lodoen M, Lanier L. Natural Killer cells as an initial defense against pathogens. *Current Opinion in Immunology* 2006; 18: 391-398.
2. Schrode J-M, Glaser R, Harder J. Antimicrobial peptides: Effector molecules of the cutaneous defense system. *International Congress Series* 2007; 1302: 26-35.
3. Abbas AK, Lichtman A, Pillai S. *Cellular and molecular immunology*. Philadelphia E. Saunders Elsevier 6th edition. 2007.
4. Brown K, Hancock R. Cationic host defense (antimicrobial) peptides. *Current Opinion in Immunology* 2006; 18: 24-30.
5. Cawthorn W, Jaswinder S. TNF- $\alpha$  and adipocyte biology. *FEBS Letters* 2008; 582: 117-131.
6. Beetz S, Wesch D, Welte S, Oberg H, Welte S. Innate immune functions of human  $\gamma\delta$  T cells. *Immunobiology* 2007, article in press.
7. Fernández J, Pickup J. Innate immunity, insulin resistance and type 2 diabetes. *TRENDS in endocrinology and metabolism* 2007; 19(1).
8. Vivier E, Malissen B. Innate and adaptive immunology: specificities and signaling hierarchies revisited. *Nature Immunology* 2005; 6: 17-21.