

Inmunología para el médico general

Fagocitosis

Gloria Bertha Vega Robledo¹

¹Departamento de Medicina Experimental, Facultad de Medicina, UNAM

La fagocitosis, mecanismo clave de la respuesta inmune natural, elimina elementos nocivos y representa un medio importante del organismo para monitorear su ambiente microbiológico. Actúa, además, como enlace entre la respuesta innata y la adquirida o adaptativa.

Los macrófagos y células dendríticas tisulares generalmente son los primeros en detectar a un agresor, sin embargo, al generarse una respuesta inflamatoria los neutrófilos son las primeras que participan en el proceso, seguidas, en un breve lapso, por los monocitos.

Neutrófilos. Células efectoras de la inmunidad innata, pertenecen al grupo de los granulocitos o polimorfonucleares, derivan de las células madre pluripotenciales de la médula ósea y su vía de diferenciación corresponde al linaje mieloide. El mielocito se transforma en neutrófilo maduro circulante en un lapso de 5-7 días, tiempo que se reduce a 48 horas ante la existencia de un proceso infeccioso. Son más pequeños que el monocito, por lo que antiguamente recibían el nombre de micrófagos y constituyen, en el adulto, el grupo más numeroso de los leucocitos.

Los neutrófilos liberados a la sangre pueden formar parte de las células circulantes o bien, de las células marginales que se adhieren al endotelio, lo que permite al organismo tener una cantidad disponible, cuando así lo requiere. Se movilizan rápidamente para ingresar a los tejidos afectados donde median actividades bactericidas, pueden funcionar en anaerobiosis y constituyen la primera línea de defensa en la respuesta inflamatoria.

Tienen una vida muy corta, la mayoría muere en la circulación y la fracción que participa en procesos tisulares es destruida en los sitios infectados; sus restos son fagocitados por los macrófagos, sin embargo, si el daño es muy severo y se acumulan elementos celulares y otros detritus del tejido lesionado, se forma pus.

Su función no se limita a fagocitar localmente, ya que se ha visto que un buen número de neutrófilos es capaz de transportar antígenos de los sitios afectados a los órganos linfoides, actividad que se atribuía principalmente a las células dendríticas. Participan además en la modulación de la respuesta inmune, a través de la secreción de citocinas y de péptidos antimicrobianos como las defensinas y las cateli-

cidinas. En los órganos linfoides, estas células pueden aumentar la eficiencia del linfocito T: cuando la dendrítica ingiere a un neutrófilo con un patógeno en su interior, como es el caso de *Listeria monocytogenes*, o bien, cuando neutrófilos vivos o apoptóticos transfieren antígenos de *Candida* a la célula dendrítica y promueven, a través de la inducción de la expresión de moléculas coestimuladoras, la presentación al T.

En ocasiones, refuerzan la capacidad bactericida del macrófago que incorpora y utiliza el material enzimático proveniente de los neutrófilos fagocitados, lo que apoya la hipótesis de colaboración entre las dos líneas fagocíticas. Sin embargo, algunos estudios han mostrado también el efecto contrario, así, Laskay y col. informaron que existe una proliferación extensa de parásitos de *L. major* cuando penetran al macrófago dentro de un neutrófilo apoptótico (efecto caballo de Troya), en este caso, el macrófago libera una mayor cantidad de la citocina TGFβ, lo que explicaría parcialmente la protección fallida.

Monocitos. Células precursoras del macrófago tisular. Son de mayor tamaño que el neutrófilo, emergen de la médula ósea como células no diferenciadas y, aproximadamente una semana después de su llegada al torrente sanguíneo, salen de la circulación. Una vez que el monocito se extravasa a los tejidos inicia su programa de diferenciación hacia célula dendrítica o macrófago, aunque de acuerdo a estudios recientes muchas poblaciones de células dendríticas no derivan de los monocitos sino de otras líneas celulares como la linfoide. Los macrófagos adquieren diferentes características y nombres de acuerdo a su localización tisular (Langerhans en piel, Kupffer en hígado, osteoclastos en hueso, etcétera).

El mayor grupo de monocitos circulantes, llamados inflamatorios, tiene niveles muy elevados del marcador CD14, receptores para IgG y proteínas atractantes que favorecen su reclutamiento en la inflamación. El otro grupo, tiene CD14 en menor grado, expresa principalmente CD16 y receptores que favorecen su ingreso a tejidos.

Funciones principales del macrófago: fagocitosis, eliminación bacteriana, procesamiento y presentación de antígenos, inflamación, activación y dirección de la respuesta linfocitaria, regulación de la respuesta inmune, cicatrización.

A continuación se señalan, en forma resumida, algunas de las sustancias que secretan los neutrófilos y los monocitos:

- Enzimas hidrolíticas: lisozima, colagenasa, catepsinas, hidrolasas ácidas
- Metabolitos del oxígeno y enzimas relacionadas: anión superóxido, oxhidrilo, peróxido de hidrógeno, mieloperoxidasa, NADPH-oxidasa, superoxidodismutasa, óxido nítrico
- Metabolitos del ácido araquidónico: leucotrienos, prostaglandinas
- Citocinas: IL-1, IL-3, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, FNT, IF, TGF

Células dendríticas. Son consideradas como las presentadoras profesionales más eficientes, superiores en esta función al macrófago. La célula dendrítica inmadura capta, procesa y transporta al antígeno; al desplazarse a un órgano linfoide secundario pierde esta propiedad, pero adquiere la capacidad de interactuar con el linfocito T virgen, esta célula dendrítica madura o activada, en el ganglio linfático recibe el nombre de célula reticular interdigitante. Su ubicación en la zona de mayor concentración de las células T favorece su función prioritaria que es la presentación. El macrófago, que se localiza tanto en corteza como en médula, además de fagocitar y presentar a los patógenos que llegan al ganglio por la linfa tiene, entre otras funciones, la de eliminar a las células apoptóticas locales.

Células presentadoras profesionales. Una de las características que distingue a las células presentadoras de antígeno, de otras células presentadoras, es la presencia de moléculas coestimuladoras B-7 en su superficie. En los tejidos linfoideos secundarios se reconocen fundamentalmente tres tipos de células profesionales: dendríticas, macrófagos y linfocitos B.

Poca referencia se hace a las funciones fagocíticas que ejercen células como las cebadas, los queratinocitos, el resto de los granulocitos, las endoteliales y aun las plaquetas. Así como a la actividad fagocítica que células de diferentes tejidos son capaces de ejercer para depurar su entorno de los restos de células vecinas que han sido eliminadas por apoptosis, actividad por la que han sido llamadas "células caníbales". Lo anterior, induce a pensar que la fagocitosis pudiera ser un mecanismo rudimentario que, potencialmente, podrían ejercer las células que se encuentren en circunstancias extremas y/o bajo los estímulos apropiados.

Quimiotaxis

Los fagocitos circulantes, a través de receptores de membrana, establecen contacto con factores quimioatractantes (LPS, endotoxinas bacterianas, quimiocinas, citocinas, C5a, LTB4,

histamina, fibrina, etcétera), provenientes de zonas lesionadas. Las células se activan y al hacerlo, se generan elementos favorecedores de la motilidad (glucólisis, aumento de calcio, polymerización de actina, formación de miofilamentos), lo que permite su desplazamiento hacia los tejidos dañados.

Reconocimiento

La fagocitosis se inicia con el reconocimiento del elemento nocivo. Esta función la realizan los macrófagos y neutrófilos a través de receptores endocíticos (tipo Toll, basureros o "scavenger", lectina tipo C, tipo Nod, etcétera) que reconocen patrones moleculares altamente conservados comunes a un grupo de patógenos (PAMPs), lo que les permite fagocitar rápidamente numerosos microorganismos con los que no han estado en contacto previamente. Sus receptores reconocen también a los patógenos unidos a IgG y a factores del complemento.

Ingestión

La ocupación de varios receptores inicia una cascada de señales de activación que induce, entre otras cosas, movimientos del citoesqueleto que permiten a la célula fagocítica emitir proyecciones de la membrana plasmática. Estos pseudópodos rodean a la partícula extraña y fusionan sus extremos para formar una vacuola llamada fagosoma, la cual se desprende de la membrana externa y penetra al citoplasma con el antígeno en su interior.

Opsonización

Algunos patógenos no pueden ser fagocitados directamente por el macrófago, lo que incluye grupos de gérmenes capsulados. La Ig G y ciertos factores del complemento (C3b, C5, C1q) pueden unirse a ellos y favorecer su fagocitosis. El fagocito posee receptores para estas moléculas, lo que permite que a su llegada con el germen adherido, que la célula se active y endocite rápidamente a este complejo .

Procesamiento del antígeno (digestión)

Antígenos exógenos (vesiculares). Una vez que el fagosoma es internalizado en el citoplasma, los lisosomas se dirigen hacia él para fusionarse y formar así el fagolisosoma, sitio de concentración de la mayoría de los mecanismos bactericidas. Una vez fusionados, su contenido enzimático activado (hidrolasas ácidas, proteínas catiónicas, lactoferrina, etcétera) actúa sobre la proteína antigénica para degradarla y convertirla en péptidos, lo suficientemente reducidos, para que sean presentados y puedan ocupar su lugar en el receptor del linfocito T.

Estallido respiratorio. Al unirse el antígeno a los receptores endocíticos, la célula se activa e incrementa la captación de oxígeno, que se utilizará para formar las especies reactivas del oxígeno (ROS). En el fagolisosoma, la NADPH oxidasa es la enzima responsable de la generación del anión superóxido, a través de la superoxidodismutasa se obtiene peróxido de hidrógeno y finalmente, por acción de la mieloperoxidasa se lleva a cabo la halogenación microbicida. A partir de la arginina y el oxígeno, con la intervención de la enzima oxidonítricosintetasa, producen óxido nítrico, que al reaccionar con radicales de oxígeno formará peroxinitritos sumamente tóxicos.

Antígenos endógenos (citoplasmáticos). Establecidos en el interior de la célula, como sucede en aquéllas infectadas con virus, o neotransformadas - tumorales-, estos antígenos, guiados por la ubiquitina, ingresan al proteosoma (constituido por cuatro anillos superpuestos, cada uno de ellos con siete proteasas), la potencia de este organelo permite la degradación de la molécula antigénica inicial en los pequeños péptidos requeridos para su presentación al linfocito T.

La fagocitosis puede afectarse por trastornos de origen: Extrínseco: Disminución del número de granulocitos o neutrófilos (producción disminuida o destrucción aumentada). Disminución del número de monolitos. Alteración de la quimiotaxis (disminución de quimiocinas, defectos de adhesión de leucocitos, deficiencia de tuftina, diabetes, quemaduras, desnutrición). Opsonización disminuida (alteraciones de IgG o factores del complemento)

Intrínseco. Enfermedad granulomatosa crónica (alteración de citocromos y NADPH oxidasa). Defectos enzimáticos. Almacenamiento de glucógeno. Chediak Higashi (pre-

sencia de gránulos gigantes en el citoplasma de leucocitos y plaquetas).

La susceptibilidad a la infección en los síndromes de disfunción fagocítica varía, desde infecciones cutáneas leves, recidivantes, hasta infección grave y letal. Son muy susceptibles a infecciones bacterianas y poco afectados por virus o protozoarios. Si el trastorno es muy grave, puede acompañarse con infecciones micóticas masivas.

Referencias

- Appelberg R. Neutrophils and intracellular pathogens: beyond phagocytosis and killing. *TRENDS Microbiol* 2007; 15(2): 87-92
- Megiovanni A. Polymorphonuclear neutrophils deliver activation signals and antigenic molecules to dendritic cells: a new link between leukocytes upstream of T lymphocytes. *J Leukoc Biol* 2006; 79: 977-988.
- Segal AW. How neutrophils kill microbes. *Annu Rev Immunol* 2005; 23:197-223.
- Hume DH. J. The mononuclear phagocyte system. *Curr Opin Immunol* 2006; 18:49-53.
- Randolph G, Jakubzick C, Qu Ch. Antigen presentation by monocytes and monocyte-derived cells. *Curr Opin Immunol* 2008; 20:52-60.
- Parham P. Inmunología. Médica Panamericana. 2a edición. Buenos Aires, Argentina. 2006
- Laskay T. Neutrophil granulocytes-Trojan horses for *Leishmania major* and other intracellular microbes? *Trends Microbiol* 2003; 11:210-214.
- Cosson P and Soldati T. Eat, kill or die: when amoeba meets bacteria. *Curr Opin Microbiol*. 2008; 11:271-276.
- Abbas AK, Lichtman A, Pillai S. Cellular and Molecular Immunology. 6th edition. Philadelphia, PA, USA. Saunders Elsevier, 2007.